

1型糖尿患者を対象としたグルコース-インスリン 動態モデルの簡略化に関する考察

○三輪 雄太[†] Tam W. Nguyen[†] 平田 研二[†] 和佐 泰明[‡] 内田 健康[‡]

On Simplified Model of Glucose-insulin Dynamics for Type 1 Diabetes Mellitus

*Yuta Miwa[†], Tam W. Nguyen[†], Kenji Hirata[†], Yasuaki Wasa[‡] and Kenko Uchida[‡]

Abstract: A well-designed closed-loop glucose control system needs to consider different layers of dynamics due to the inter- and inner-subject time variabilities. Model-predictive and adaptive control schemes require a concise mathematical model, which, ideally, should be composed of simple and manageable state equations. In this paper, we propose two simplified mathematical models of the type 1 diabetes: the bilinear and the bilinear switched models. These models are derived from the *de facto* standard UVA/Padova model, which is accepted by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) as a substitute to animal trials for the preclinical testing. When downsizing the complexity of the UVA/Padova model, we attempt to preserve as much as possible its physical meaning to obtain two simplified models without a loss of accuracy. The simplified models are simulated using two different adult metabolic parameters and compared with the UVA/Padova model.

Keywords: Type 1 diabetes, Glucose-insulin system, Switched system

1. はじめに

糖尿病は恒常的に血漿中の糖濃度（血糖値）が高くなる病気である。血糖値は複数のホルモンにより調節されるが、その中でも重要なホルモンがインスリンである。1型糖尿病の場合、なんらかの原因によりインスリンを生産する β 細胞が破壊され、体内でのインスリン分泌が停止する。適切な処置を行わなければ死に至る可能性もあり、外部からのインスリン投与が不可欠である [1]。

従来から存在する血糖コントロール手法は、糖尿病患者自身が1日に数回インスリンを皮下注射する方法である。この方法は患者に対する負担が大きく、現在は自動でインスリンを投与し血糖値制御を行う人工膵臓の開発が進められている。2018年には世界で初めてPID制御による人工膵臓が実用化された [2]。

一方で、モデルベースの制御を行う人工膵臓はまだ研究段階であり、ロバスト制御やモデル予測制御を適用した血糖値制御の研究が幅広く行われている [3], [4]。血糖値応答の数理モデルは複数提案されているが、2007年、UVA/Padova Type-1 Diabetes Simulator [5] は臨床試験前段階での動物実験の代替として米国のFDA (Food and Drug Administration) に承認されており、その内部に含まれるUVA/Padovaモデルは血糖値応答の数理モデルとして信頼できるモデルとされている。また、インスリン以外のホルモンも併用するマルチホルモン制御も考えられており、2013年にはグルカゴンの効果を追加したモデル [6] がFDAに承認されているほか、文献 [7] ではレプチンの効果を組み込んだモデルも示されている。

これらのモデルは細かな条件下での血糖値応答を模擬できる一方で、高次の非線形システムとして記述され、複雑なモデルとなっている。血糖値制御は個人間、時間差による大きなパラメータ変動に対応する必要がある。その対策としてテイラーメイドモデルの構築や適応制御を考えるためには、ある程度の精度を保ちつつ、方程式系がシンプルなモデルを検討しておくことが有用であると考えられる。

本稿では、テイラーメイドモデルや適応制御を用いた制御器の構築を念頭に置き、UVA/Padovaモデルの簡略化に基づく近似モデルの検討を行う。まず2節でFDA/Padovaモデルを示す。3節ではこれを線形化したモデルを示し、線形化する際に問題になる非線形項について説明する。4節から5節では3節で挙げた問題に着目して構築した近似モデルを示した後、6節ではこれらのモデルの精度の比較を行い、7節で結論と今後の展望について述べる。

2. UVA/Padova モデル

UVA/Padova Type 1 Diabetes Simulator [5] は、臨床試験前の動物実験の代わりとして米国のFood and Drug Administration (FDA) に承認されており、UVA/Padovaモデルはそのシミュレータに含まれるグルコース-インスリン動態モデルである。

2.1 UVA/Padova モデルの状態方程式

(1)-(20) 式にモデルの方程式を示す。状態空間の次元は12であり、入力はインスリン $u(t)$ [pmol/kg/min], 外乱が食事 $d(t)$ [mg/min], 出力が血糖値 $G(t) = G_p/V_G$ [mg/dl]

[†]富山大学, University of Toyama

[‡]早稲田大学, Wasuda University

である (各変数, パラメータの説明は Tables 1-3 を参照).

グルコースシステム

$$\dot{G}_p(t) = EGP(t) + R_a(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 \cdot G_p(t) + k_2 \cdot G_t(t) \quad (1)$$

$$\dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 \cdot G_p(t) - k_2 \cdot G_t(t) \quad (2)$$

内因性グルコース産生

$$EGP(t) = \max[0, k_{p1} - k_{p2} \cdot G_p(t) - k_{p3} \cdot I_d(t)] \quad (3)$$

$$\dot{I}_1(t) = -k_i \cdot [I_1(t) - I_p(t)/V_I] \quad (4)$$

$$\dot{I}_d(t) = -k_i \cdot [I_d(t) - I_1(t)] \quad (5)$$

インスリン非依存のグルコース利用

$$U_{ii}(t) = F_{cns} \quad (6)$$

グルコース腎排出

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1} \cdot [G_p(t) - k_{e2}] & \text{if } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{if } G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \quad (7)$$

インスリン依存のグルコース利用

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(t) \cdot G_t(t)}{K_m + G_t(t)} \quad (8)$$

$$V_m(t) = V_{m0} + V_{mx} \cdot X(t) \quad (9)$$

$$\dot{X}(t) = -p_{2U} \cdot X(t) + p_{2U} \cdot [I_p(t)/V_I - I_b] \quad (10)$$

消化吸収式

$$Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) \quad (11)$$

$$\dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) + d(t) \quad (12)$$

$$\dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{gut}(t) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) \quad (13)$$

$$\dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs} \cdot Q_{gut}(t) + k_{gut}(t) \cdot Q_{sto2}(t) \quad (14)$$

$$k_{gut}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \cdot \left\{ \tanh[\alpha \cdot (Q_{sto} - b \cdot D)] - \tanh[\beta \cdot (Q_{sto} - a \cdot D)] + 2 \right\} \quad (15)$$

$$\alpha = \frac{5}{2 \cdot D \cdot (1 - b)}, \quad \beta = \frac{5}{2 \cdot D \cdot a},$$

$$D = Q_{sto}(\bar{t}) + \int_{\bar{t}}^{\bar{t}_f} d(\tau) d\tau$$

$$R_a(t) = \frac{f \cdot k_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW} \quad (16)$$

インスリンシステム

$$\dot{I}_1(t) = -(m_1 + m_3) \cdot I_1(t) + m_2 \cdot I_p(t) \quad (17)$$

$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_1(t) + k_{a1} \cdot S_1(t) + k_{a2} \cdot S_2(t) \quad (18)$$

皮下インスリン動態

$$\dot{S}_1(t) = -(k_{a1} + k_d) \cdot S_1(t) + u(t) \quad (19)$$

$$\dot{S}_2(t) = k_d \cdot S_1(t) - k_{a2} \cdot S_2(t) \quad (20)$$

食事はインパルス的に入力されると仮定し, D は食事ごとに切り替わる定数である. 代謝パラメータ (Table 3) は米国の特許広報 [8] に掲載の, 大人の患者 10 人分のパ

ラメータ (Subject : 51 ~ Subject : 60) が利用可能であるが, 本稿では Subject : 51 と Subject : 54 のパラメータを用いて検証を行う.

Table 1: State variables

変数	説明	単位
G_p	血漿中グルコース濃度	[mg/kg]
G_t	組織中グルコース濃度	[mg/kg]
Q_{sto1}	胃内部の個体グルコース量	[mg]
Q_{sto2}	胃内部の液体グルコース量	[mg]
Q_{gut}	腸内部のグルコース量	[mg]
X	遠隔インスリン信号	[pmol/l]
I_1	肝臓へのインスリン遅れ信号	[pmol/l]
I_d	肝臓へのインスリン遅れ信号	[pmol/l]
I_l	肝臓中インスリン濃度	[pmol/kg]
I_p	血漿中インスリン濃度	[pmol/kg]
S_1	皮下の複合体インスリン量	[pmol/kg]
S_2	皮下の単量体インスリン量	[pmol/kg]

Table 2: Input, output, disturbance and state-dependent variables

変数	説明	単位
EGP	内因性グルコース産生	[mg/kg/min]
R_a	血漿中へのグルコース出現速度	[mg/kg/min]
U_{ii}	インスリン非依存のグルコース利用	[mg/kg/min]
E	グルコース腎排出速度	[mg/kg/min]
U_{id}	インスリン依存のグルコース利用	[mg/kg/min]
V_m	U_{id} の飽和速度	[mg/kg/min]
Q_{sto}	胃内のグルコース量	[mg]
k_{gut}	胃内グルコース排出係数	[1/min]
D	累積食事量	[mg]
G	出力: 血漿中グルコース濃度	[mg/dl]
u	入力: インスリン投与速度	[pmol/kg/min]
d	外乱: 食事摂取速度	[mg/min]

Table 3: Metabolic parameters

パラメータ	説明	単位
k_1, k_2, k_{p2}		
k_{gri}, k_{abs}		
k_{min}, k_{max}		
k_{e1}, k_i, p_{2U}	速度定数	[1/min]
$m_1, m_2,$		
m_3, m_4		
k_{a1}, k_{a2}, k_d		
V_G	グルコースの分布容積	[dl/kg]
V_I	インスリンの分布容積	[l/kg]
k_{p1}	グルコース産生パラメータ	[mg/kg/min]
k_{p3}	グルコース産生パラメータ	[mg/kg/min per pmol/l]
a, b	消化パラメータ	[-]
\bar{t}	食事開始時刻	[min]
\bar{t}_f	食事終了時刻	[min]
F_{cns}	グルコース消費パラメータ	[mg/kg/min]
BW	体重	[kg]
k_{e2}	グルコース腎排出パラメータ	[mg/kg]
K_m	グルコース消費パラメータ	[mg/kg]
V_{m0}	グルコース消費パラメータ	[mg/kg/min]
V_{mx}	グルコース消費パラメータ	[mg/kg/min per pmol/l]
I_b	インスリン定常値	[pmol/l]
i_b	定常インスリン	[pmol/kg/min]

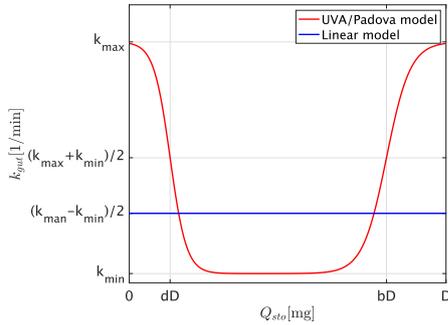
3. 線形モデル

まず, UVA/Padova モデルを平衡点周りで線形近似したモデルについて示す. 以降, 線形モデルと呼ぶ. インスリンを定常値 i_b だけ投与し, 食事による外乱は 0 とした時の平衡点周りで線形化する. ただ, 非線形項の k_{gut} は k_{max} から k_{min} の間で変動するが, この線形化では $k_{gut} = k_{max}$ として線形化される. これにより k_{min} の情報は欠落し, 誤差が非常に大きくなってしまふ. ここで

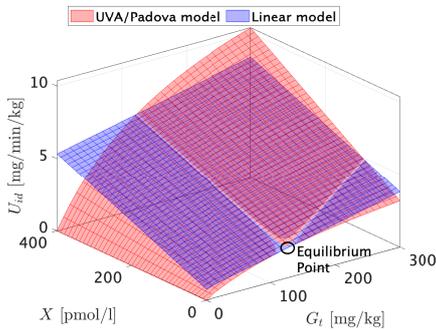
は文献 [9] と同様に $k_{gut} = (k_{max} - k_{min})/2$ と仮定する。

3.1 線形モデルの問題点

あとの Fig. 5 の緑線に示すように、線形モデルは食事時の大幅な変動を精度良く近似することができない。線形モデルは、食事後の誤差が大きく、高血糖時の上振れや低血糖時の下振れが見られる。また、UVA/Padova モデルには時刻 300 min 程度でみられる血糖値の揺れが取り除かれている。これらの誤差を引き起こす主な原因は、UVA/Padova モデルに含まれる胃内グルコース排出係数 k_{gut} ((15) 式) とミカエリスメンテン式 U_{id} ((8) 式) の 2 つの非線形項である。この 2 つの非線形項がどのように線形化されているかを Fig. 1 に示す。



(a) Gastric emptying coefficient k_{gut} , (15) 式



(b) Michaelis-Menten formula U_{id} , (8) 式

Fig. 1: Linearization of the nonlinear terms in UVA/Padova model.

k_{gut} は、 \tanh 関数によって記述される非線形項 ((15) 式) である。これにより食事後の血糖値の揺れのような複雑な軌道が表現されているが、線形モデルではこの非線形性は欠落してしまう (Fig. 1 (a) 参照)。また、線形モデルでは $k_{gut} = (k_{max} - k_{min})/2$ と仮定して線形化しているが、患者ごとにパラメータが大きく異なるため、最適な線形化パラメータも患者ごとに異なる。

U_{id} は、体内でのグルコース利用を表す非線形項である。そのまま線形化した場合、平衡点以外では誤差が大きい。血糖値 G_t が高い場合、 U_{id} は小さく見積もられ、逆に血糖値 G_t が低い場合、 U_{id} は大きく見積もられる

(Fig. 1 (b) 参照)。 U_{id} は血糖値を減少させる項である。そのためこの線形近似では、高血糖時にはより高血糖方向へ、低血糖時には低血糖方向への誤差を広げることになり、Fig. 5 にみられる上振れ、下振れ誤差が生じる。

4. 双線形モデル

本節では、ミカエリスメンテン式 U_{id} の精度の良い簡略化を行い、加えて UVA/Padova モデルをコンパートメントごとに低次元化したモデルを考える。以降、双線形モデルと呼ぶ。

4.1 ミカエリス・メンテン式的双線形近似

UVA/Padova モデルには、ミカエリスメンテン式によって記述される非線形項、 U_{id} ((8) 式) が存在する。 U_{id} は、状態量 $G_t(t)$, $X(t)$ によって決まる変数であり、Fig. 1 (b) の赤曲面のような概形をしている。この曲面を平面によって近似することは難しい。ここでは、このミカエリスメンテン式を双線形近似することで、簡単な非線形項に置き換えることを考える。

状態量 G_t が平衡値 G_{tb} のとき、 G_t 方向の傾き W は、

$$\begin{aligned} W &= \left. \frac{\partial}{\partial G_t} \left[\frac{(V_{m0} + V_{mx} \cdot X(t)) \cdot G_t}{K_m + G_t} \right] \right|_{G_t=G_{tb}} \\ &= \frac{V_{m0} \cdot K_m + V_{mx} \cdot K_m \cdot X(t)}{(K_m + G_{tb})^2} \\ &= W_x X(t) + W_0 \end{aligned} \quad (21)$$

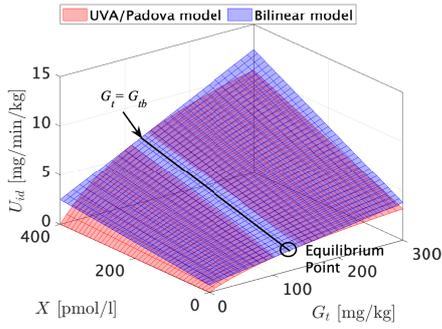
となり、状態量 X の 1 次式として表される。ただし、 W_x, W_0 は 2 行目の $X(t)$ の係数、定数項を置き換えたものとする。これより、各 X において $G_t = G_{tb}$ で線形近似した場合、全体では双線形近似となり、その近似式は

$$\hat{U}_{id}(t) = W(X(t)) \cdot (G_t(t) - G_{tb}) + U_{idb}(X(t)) \quad (22)$$

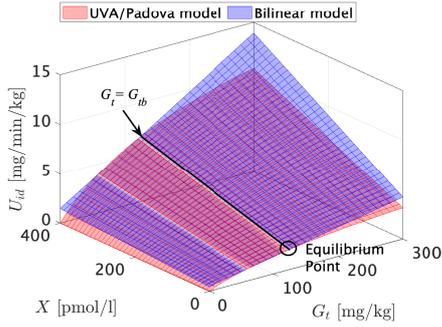
$$W(X) = W_x X(t) + W_0 \quad (23)$$

$$U_{idb}(X(t)) = \frac{V_{m0} \cdot G_{tb} + V_{mx} \cdot G_{tb} \cdot X(t)}{K_m + G_{tb}} \quad (24)$$

として与えられる。この近似の様子を Fig. 2 (a) に示す。図からも分かるように、この近似では U_{id} を実際よりも多く見積もることになる。 U_{id} は血糖値を減少させる項である。そのため、グルコース濃度が平衡値よりも高い範囲では、近似により U_{id} を多く見積もったとしても平衡点に向かうにつれて誤差は収束していく。一方で、グルコース濃度が平衡値よりも低い範囲では、近似により U_{id} を多く見積もると誤差が広がっていくことになる。そのため、低血糖時の誤差を少なくするように近似することで、全体としての誤差を小さくすることができる。ここでは、低血糖時の応答を重視するために $W(t)$ を 5/4 倍した値を G_t 方向の傾きとして、双線形近似す



(a) Bilinear approximation of U_{id} linearized around $G_t = G_{tb}$ given $X \in [0, 400]$, (22) 式



(b) Improvement of the bilinear approximation of U_{id} , (25) 式

Fig. 2: Bilinear approximation of the Michaelis-Menten formula. The UVA/Padova model is represented by the red surface and its bilinear approximation by the blue surface.

る (Fig. 2 (b) 参照).

$$\hat{U}_{id}(t) = \frac{5}{4} \cdot W(X(t)) \cdot (G_t(t) - G_{tb}) + U_{idb}(X(t)) \quad (25)$$

4.2 消化吸収式の簡略化

UVA/Padova モデルの胃内グルコース排出係数 k_{gut} は \tanh 関数によって記述される非線形項 ((15) 式) である. 線形システムに置き換える場合, k_{gut} が表現する食事後の血糖値の揺れが除去されることはやむを得ない. ここでは食事吸収式全体で低次元化をしつつ, 患者ごとに線形化パラメータを選ぶことで精度を保った簡略化を行う.

胃 (個体状態), 胃 (液体状態), 腸の3つのコンパートメントから構成される UVA/Padova モデルの消化吸収式 ((11)-(16) 式) を, 消化管全体を1つのコンパートメントとして以下の1次遅れ系で近似する (Fig. 3 参照).

$$\dot{\hat{Q}}(t) = -k \cdot \hat{Q}(t) + d(t) \quad (26)$$

$$\hat{R}_a(t) = \frac{f \cdot k \cdot \hat{Q}(t)}{BW} \quad (27)$$

\hat{Q} は消化管内全体のグルコース量であり, $k[1/\text{min}]$ はグルコースの血漿吸収速度定数である. また, f, BW は

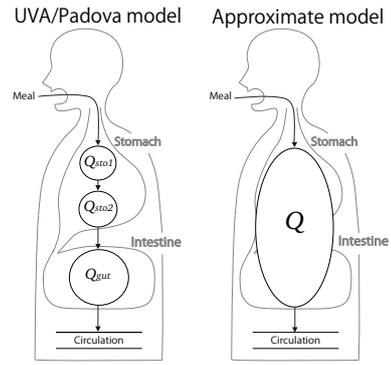


Fig. 3: Schematic of the approximation of the glucose absorption equation

UVA/Padova モデルと同義である. k は, 患者ごとに UVA/Padova モデルとの血糖値応答の誤差が最も小さくなる値を最小二乗法により求め, 採用する.

4.3 インスリンコンパートメントの簡略化

UVA/Padova モデルのインスリン動態は, 肝臓コンパートメントと血漿コンパートメントで記述されている ((17), (18) 式). コンパートメント間の移動速度は, システム全体の時定数にくらべて速い. そこでここでは, 血漿コンパートメントのみに簡略化することを考える ((28) 式).

$$\dot{I}_p(t) = -m \cdot I_p(t) + k_{a1} \cdot S_1(t) + k_{a2} \cdot S_2(t) \quad (28)$$

速度定数である m は, 定常インスリンを持続注入したとき, 平衡状態でのインスリン濃度が平衡値 I_b と等しくなるように次式によって定める.

$$m = \frac{i_b}{I_b \cdot V_I \cdot BW} \quad (29)$$

ただし, 各定数は UVA/Padova モデルと同義である.

4.4 その他の非線形項

UVA/Padova モデルには体内グルコース産生 EGP ((3) 式) と腎臓によるグルコース排出 E ((7) 式) にも非線形項が存在するが, 応答に対する影響は小さい. そこで EGP の最大値演算子は取り除き, $E = 0$ として扱う.

4.5 双線形モデルの状態方程式

状態が12次元の UVA/Padova モデルと比べ, 双線形近似モデルの状態は9次元であり, 非線形項はグルコース利用式の双線形項 ((25) 式) の1つのみである.

グルコースシステム

$$\dot{G}_p(t) = EGP(t) + \hat{R}_a(t) - U_{ii}(t) - k_1 \cdot G_p(t) + k_2 \cdot G_t(t) \quad (30)$$

$$\dot{G}_t(t) = -\hat{U}_{id}(t) + k_1 \cdot G_p(t) - k_2 \cdot G_t(t) \quad (31)$$

内因性グルコース産生

$$EGP(t) = k_{p1} - k_{p2} \cdot G_p(t) - k_{p3} \cdot I_d(t) \quad (32)$$

(4), (5) 式

インスリン非依存のグルコース利用

(6) 式

インスリン依存のグルコース利用

(25), (23), (24), (10) 式

消化吸収式

(26), (27) 式

インスリンシステム

(28) 式

皮下インスリン動態

(19), (20) 式

5. 双線形切り換えモデル

双線形モデルでは、消化吸収式は線形に近似するため、食事後の複雑な動態は取り除かれる。本節では、胃内グルコース排出係数 k_{gut} の非線形性を2つの線形切り換えシステムとして捉え、非線形特有の動態を保って近似したモデルを考える。以降、双線形切り換えモデルと呼ぶ。

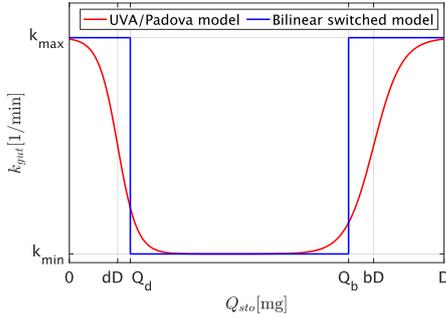


Fig. 4: Gastric emptying coefficient k_{gut} as function of the amount of glucose in the stomach Q_{sto} in UVA/Padova model (red line) and the proposed bilinear switched model (blue line).

UVA/Padova モデルの胃内グルコース排出係数 k_{gut} ((15) 式) は、Fig. 4 の赤線のような形をしている。胃内グルコース量 Q_{sto} の値によって k_{gut} は連続的に変化するが、ここでは Fig. 4 の青線のように、大きく分けて $k_{gut} = k_{max}$ 、 $k_{gut} = k_{min}$ となる2つのモードに分けることを考える。

5.1 双線形切り換えモデルの状態方程式

消化吸収式以外は、双線形モデルの状態方程式 (4.5 節) と同様とする。

消化吸収式

$$\hat{Q}_{sto}(t) = \hat{Q}_{sto1}(t) + \hat{Q}_{sto2}(t) \quad (33)$$

$$\dot{\hat{Q}}_{sto1}(t) = -k_{gri} \cdot \hat{Q}_{sto1}(t) + d(t) \quad (34)$$

$$\dot{\hat{Q}}_{sto2}(t) = -\hat{k}_{gut}(t) \cdot \hat{Q}_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot \hat{Q}_{sto1}(t) \quad (35)$$

$$\dot{\hat{Q}}_{gut}(t) = -k_{abs} \cdot \hat{Q}_{gut}(t) + \hat{k}_{gut}(t) \cdot \hat{Q}_{sto2}(t) \quad (36)$$

$$\hat{k}_{gut} = \begin{cases} k_{max} & \text{if } \hat{Q}_{sto} < Q_d \text{ or } Q_b \leq \hat{Q}_{sto} \\ k_{min} & \text{if } Q_d \leq \hat{Q}_{sto} < Q_b \end{cases} \quad (37)$$

$$\hat{R}_a(t) = \frac{f \cdot k_{abs} \cdot \hat{Q}_{gut}(t)}{BW} \quad (38)$$

ただし、 Q_b, Q_d は状態の切り換え点である。

5.2 状態の切り換え点の決定

状態の切り換え点をどう設定するかで、近似の精度は大きく変わってくる。ここでは、以下の式を満たす切り換え点 Q_b, Q_d を採用する。

$$Q_b = D - \int_{t_0}^{t_{sw1}} k_{max} \hat{Q}_{sto2}(t) dt \quad (39)$$

$$Q_d = Q_b - \int_{t_{m1}}^{t_{sw2}} k_{min} \hat{Q}_{sto2}(t) dt \quad (40)$$

$$\int_{t_0}^{t_{m1}} k_{gut} Q_{sto2}(t) dt = \int_{t_0}^{t_{sw1}} k_{max} \hat{Q}_{sto2}(t) dt + \int_{t_{sw1}}^{t_{m1}} k_{min} \hat{Q}_{sto2}(t) dt \quad (41)$$

$$\int_{t_{m1}}^{t_{m2}} k_{gut} Q_{sto2}(t) dt = \int_{t_{m1}}^{t_{sw2}} k_{max} \hat{Q}_{sto2}(t) dt + \int_{t_{sw2}}^{t_{m2}} k_{min} \hat{Q}_{sto2}(t) dt \quad (42)$$

(41), (42) 式は、UVA/Padova モデルの k_{gut} が $k_{gut} \simeq k_{min}$ または $k_{gut} \simeq k_{max}$ となる時刻 t_{m1}, t_{m2} において、UVA/Padova モデルの Q_{sto} と双線形切り換えモデルの \hat{Q}_{sto} の値が一致する条件を示している。(41), (42) 式を満たす t_{sw1}, t_{sw2} を (39), (40) 式に代入することで、切り換え点 Q_b, Q_d が求まる。ただしここで、 t_0 は食事時刻、 t_{sw1}, t_{sw2} は状態が切り替わる時刻、 Q_b, Q_d はそのときの \hat{Q}_{sto} の値である。また、食事はインパルス的に入力され、食事開始時 $Q_{sto} = 0$ であると仮定する。

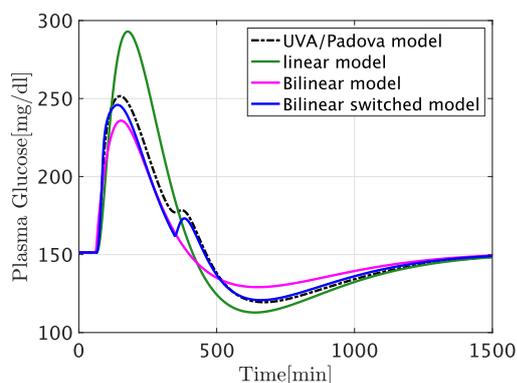
t_{sw1}, t_{sw2} ならびに Q_b, Q_d を解析的に求めることはできないため、数値的に計算した切り換え点 Q_b, Q_d のデータから、関連するパラメータ $k_{max}, k_{min}, b, d, D$ による非線形回帰を行い、各パラメータから陽に Q_b, Q_d を求める式を導入した。

$$Q_b = bD - R_b(1 - b)D \quad (43)$$

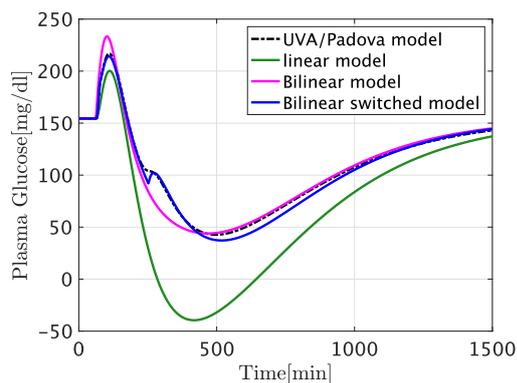
$$Q_d = dD + R_d dD \quad (44)$$

$$R_b = -0.588 \exp(-27.4k_{max}) + 0.587 \exp(-138k_{min}) - 0.147b + 0.469 \quad (45)$$

$$R_d = -0.622 \exp(-30.0k_{max}) + 0.657 \exp(-125k_{min}) - 0.0656b + 0.205 \quad (46)$$



(a) Subject:51



(b) Subject:54

Fig. 5: Comparisons of UVA/Padova model and the approximate models. The glucose traces are simulated for two different subjects: subject 51 and subject 54. Each subject received the same amounts of glucose (75 g) but a different amount of insulin, which is computed by the CHO ratio.

6. 各モデルの応答比較

以上で示した, UVA/Padova モデルを含む 4 つのモデルの応答を Fig. 5 に示す. Subject : 51 と Subject : 54 のパラメータを用いて, 同時にグルコース 75g と適量インスリンを投与するシミュレーションを行った. インスリン量は, 患者ごとに設定されているグルコース-インスリン比 (CHO ratio) を用いて食事量から計算している.

双線形モデルは線形モデルに比べて誤差は小さく, 線形モデルに見られた低血糖時の下振れや高血糖時の上振れがミカエリスメンテン式的双線形近似によって改善されている. 一方で, 消化吸収式の非線形性は再現できていないため, 食事後の血糖値の揺れが見られる時刻では誤差が大きくなっている. 双線形切り換えモデルでは, 食事吸収項の非線形性を 2 つの切り換えシステムとして近似したことで, 双線形モデルでは再現できなかった食事後の血糖値の揺れが再現されており, 精度よく近似することができている.

7. おわりに

UVA/Padova モデルを簡略化した 3 つのモデルを示し, 血糖値応答の比較を行った. 双線形モデルはハイブリッド双線形モデルに比べると精度は落ちる. しかし, UVA/Padova モデルに比べて 3 次元だけ低次元なモデルであり, 非線形性も小さい. 他のモデルと比べて制御やモデル推定の計算に対して優位であると考えられる. 一方, ハイブリッド双線形モデルは精度はよいものの, 切り換えシステムを内部に含んでおり, 実装の難易度は双線形モデルよりも高い. しかし, UVA/Padova モデルに比べて非線形性は緩和されており, これまでとは異なる制御則を用いたアプローチが可能になると期待される.

参考文献

- [1] 医療情報科学研究所, 糖尿病・代謝・内分泌, 第 5 版, Medic Media, 2019.
- [2] L. H. Messer, G. P. Forlenza, J. L. Sherr, R. P. Wadwa, B. A. Buckingham, S. A. Weinzimer, D. M. Maahs, and R. H. Slover, "Optimizing hybrid closed-loop therapy in adolescents and emerging adults using the minimized 670g system," *Diabetes Care*, vol. 41, no. 4, pp. 789–796, 2018.
- [3] L. Kovacs, P. Szalay, Z. Almassy, and L. Barkai, "Applicability results of a nonlinear model-based robust blood glucose control algorithm," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 7, no. 3, pp. 708–716, 2013.
- [4] M. Messori, G. P. IncreMona, C. Cobelli, and L. Magni, "Individualized model predictive control for the artificial pancreas: In silico evaluation of closed-loop glucose control," *IEEE Control Systems Magazine*, vol. 38, no. 1, pp. 86–104, 2018.
- [5] B. P. Kovatchev, M. Breton, C. D. Man, and C. Cobelli, "In silico preclinical trials: A proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 3, no. 1, pp. 44–55, 2009.
- [6] C. Toffanin, M. Messori, F. D. Palma, G. D. Nicolao, C. Cobelli, and L. Magni, "Artificial pancreas: Model predictive control design from clinical experience," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 7, no. 6, pp. 1470–1483, 2013.
- [7] R. Kadota, K. Sugita, K. Uchida, H. Yamada, M. Yamashita, and H. Kimura, "A mathematical model of type 1 diabetes involving leptin effects on glucose metabolism," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 456, pp. 213–223, 2018.
- [8] B. P. Kovatchev, M. D. Breton, C. Cobelli, and C. D. Man, "Method, system and computer simulation environment for testing of monitoring and control strategies in diabetes," *United States Patent Application Publication*, vol. US2010/0179768A1, 2010.
- [9] L. Magni, D. M. Raimondo, L. Bossi, C. D. Man, G. D. Nicolao, B. Kovatchev, and C. Cobelli, "Model predictive control of type 1 diabetes: An in silico trial," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 1, no. 6, pp. 804–812, 2007.