

# グルコース-インスリン動態切り換えモデルの構築 およびパラメータ推定に関する考察

○三輪 雄太 平田 研二 Tam W. Nguyen (富山大学)  
和佐 泰明 内田 健康 (早稲田大学)

## On a Switched Glucose-insulin Dynamics and its Parameter Estimation

\*Y. Miwa, K. Hirata, T. W. Nguyen (University of Toyama),  
Y. Wasa, K. Uchida (Waseda University)

**Abstract**— This paper investigates the mathematical model of the glucose-insulin dynamics for type 1 diabetes mellitus, which is obtained by extending the Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model (SOGMM) to a switching system in order to simulate nonlinearity of the glucose dynamics in the gastrointestinal tract. This model is capable of accurately simulating the actual response of blood glucose while maintaining a low level of complexity. The utility of this model is demonstrated through numerical experiments of parameter estimation for the time response of UVA/Padova model, which is accepted by the United States Food and Drug Administration as a substitute to animal trials for the pre-clinical testing. This experiments is conducted using data from ten subjects, and in each case, it is shown that parameter estimation can be performed with high accuracy.

**Key Words:** Type 1 diabetes, Parameter estimation, Switched System

## 1 はじめに

糖尿病は、体内の血糖値調節機構に不具合が生じ、恒常的に血漿中の糖濃度（血糖値）が高くなる病気である。血糖値が高い場合、体内でのインスリンホルモンの分泌が加速される。これにより肝臓や筋肉、脂肪組織への糖（グルコース）吸収が促進され、血糖値は基礎値へと回復する。1型糖尿病の場合、自己免疫疾患によりインスリン分泌を担うランゲルハンス島  $\beta$  細胞が破壊され、体内でのインスリン分泌が停止する。そのため、1型糖尿病患者には外部インスリン投与による治療が行われる<sup>1)</sup>。

血糖値は、常に一定の範囲内 (70~180 mg/dl) に保つことが望まれる。適切なインスリン投与量を決定するには、食事やインスリンの入力に対し、血糖値の時系列予測値を出力するグルコース-インスリン動態モデルが必要である。グルコース-インスリン動態は個人差、さらには時間差により大きく異なり、この変動に対応することが求められる<sup>2)</sup>。つまり、患者個人の血糖値データによりモデルに含まれる代謝パラメータを推定可能であることが望まれる。現在開発されているインスリン-グルコース動態モデルは、データ駆動モデルと生理学モデルの2つに大別される。データ駆動モデルでは、個人の血糖値データから機械学習手法を用いてモデル構築を行う。特徴である高い表現性により、動態の変動性を捉えることが可能であると考えられる<sup>3)</sup>。しかし、データ量が十分でない場合や、データが存在しない事故的な状況では誤った出力となる可能性がある。一方、生理学モデルは、生理学的知識をもとに、薬物動態学を用いて構築される。そのため、モデルの状態変数やパラメータは物理的な意味をもって解釈することが可能である。また、表現性はデータ駆動モデル

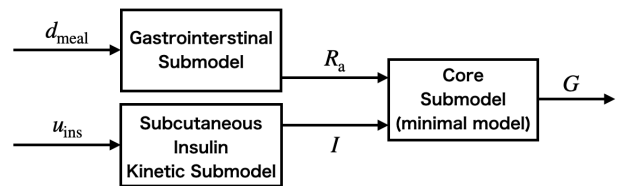


Fig. 1: Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model

に対して劣るものの、特異な状況を含む多様な状況に対してモデルの信頼性は高い。安全性を保証するためには、生理学モデルは不可欠である。

UVA / Padova Type-1 Diabetes Simulator<sup>4)</sup> は、臨床試験前段階での動物実験の代替として、2008年に米国食品医薬品局 (U. S. FDA, United States Food and Drug Administration) の承認を受けている。UVA / Padova モデルは、このシミュレータに含まれるグルコース-インスリン動態の生理学モデルである。2013年にはグルカゴンの効果を追加したモデル<sup>5)</sup> が FDA に承認されているほか、2018年には1日のインスリン感受性の変動を模擬する改良が加えられている<sup>6)</sup>。これらのモデルは、血糖値応答の精緻な模擬を目的に、高次で複雑な非線形システムとして記述されている。この複雑さと非線形性のため、入力の食事データと出力の血糖値データから代謝パラメータの推定を数値的に行うことは難しい。

文献 7) では、Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model (SOGMM)<sup>8)</sup> を用いたパラメータ推定を行っている。このモデルは、Minimal Model<sup>9)</sup> に経口による食事吸収、ならびにインスリンの皮下投与を表すブロックを追加したモデルである。SOGMM は UVA / Padova モデルに比べて、低い複雑性を有する反面低精度であ

Table 1: Parameters of SOGMM

Symbol	Explanation	Nominal value	Unit
$k_\tau$	Meal transport rate	0.08930	1/min
$k_\gamma$	Meal absorption rate	0.01193	1/min
$f$	Fraction of intestinal absorption	0.90000	dimensionless
$BW$	Body weight		
$k_d$	Subcutaneous insulin transport rate	0.02000	1/min
$k_{cl}$	Plasma insulin transport rate	0.9088	1/min
$V_I$	Distribution volume of insulin	0.06005	L/kg
$S_G$	Fractional glucose effectiveness	0.01000	1/min
$G_b$	Basal glucose concentration		mg/dl
$V_G$	Distribution volume of glucose	1.6000	kg/dl
$p_2$	Remote insulin transport rate	0.02000	1/min
$S_I$	Insulin sensitivity		1/min per mU/L
$I_b$	Basal insulin concentration		mU/L

る。一方、文献 10) では、UVA / Padova モデルの非線形性を、線形の切り換えシステムとして近似したグルコース-インスリン動態モデルを提案している。

本稿では、これらのモデルを組み合わせ、低い複雑性と高い精度を併せ持つ切り換え SOGMM (SSOGMM) を提案する。さらに、UVA / Padova モデルの入出力データを利用し、代謝パラメータ推定を行うことで、このモデルの有用性について検討する。

## 2 グルコース-インスリン動態モデル

本節では、まず SOGMM について説明したのち、SOGMM の消化管サブモデルを線形の切り換えシステムとして書き換えた、切り換え SOGMM (SSOGMM) を提案する。

### 2.1 SOGMM

SOGMM<sup>8)</sup> は、グルコース代謝のモデルである Minimal model<sup>11)</sup> に、経口による食事吸収、ならびにインスリンの皮下投与を表すブロックを追加した生理学モデルであり、以下の (1)~(9) 式により構成される。Fig. 1 に、SOGMM の模式図を示す。

**消化管サブモデル**—経口摂取されたグルコースの消化管内の動態は次の 2-コンパートメントモデルで記述される。

$$\dot{Q}_1(t) = -k_\tau \cdot Q_1(t) + d_{\text{meal}}(t) \quad (1)$$

$$\dot{Q}_2(t) = -k_\gamma \cdot Q_2(t) + k_\tau \cdot Q_1(t) \quad (2)$$

$Q_1(t)$  [mg] と  $Q_2(t)$  [mg] が消化管内の 2-コンパートメントを表し、 $k_\tau$  [1/min] はコンパートメント間の速度定数、 $k_\gamma$  [1/min] はグルコースの吸収速度定数、 $d_{\text{meal}}$  [mg/min] は時刻  $t$  におけるグルコース摂取速度である。血漿中へのグルコース吸収速度  $R_a(t)$  [mg/kg/min] は消化管サブモデルから (3) 式で定義される。

$$R_a(t) = \frac{Q_2(t) \cdot k_\gamma \cdot f}{BW} \quad (3)$$

ここで、 $f$  [dimensionless] は実際に血漿中に吸収されるグルコースの割合を、 $BW$  [kg] は体重を表す。

**皮下インスリン動態サブモデル**—皮下から血漿中へのインスリン動態は以下の 3-コンパートメントモデルで記述される。

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -k_d \cdot I_{sc1}(t) + u_{\text{ins}}(t) \quad (4)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = -k_d \cdot I_{sc2}(t) + k_d \cdot I_{sc1}(t) \quad (5)$$

$$\dot{I}_p(t) = -k_{cl} \cdot I_p(t) + k_d \cdot I_{sc2}(t) \quad (6)$$

ここで、 $I_{sc1}(t)$  [mU] と  $I_{sc2}(t)$  [mU] は皮下インスリンの 2-コンパートメントであり、 $I_p(t)$  [mU] は血漿インスリン量である。 $k_d(t)$  [1/min] と  $k_{cl}(t)$  [1/min] は皮下インスリン動態の速度定数であり、 $u_{\text{ins}}(t)$  [mU/min] は時刻  $t$  におけるインスリン入力速度である。血漿インスリン濃度  $I(t)$  [mU/L] は血漿インスリン量  $I_p(t)$  によって表され、(7) 式で定義される。

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_I \cdot BW} \quad (7)$$

ここで、 $V_I$  [L/kg] はインスリンの分布容積である。

**Minimal model**—グルコース代謝は次の 2-コンパートメントモデルで記述される。

$$\dot{G}(t) = -(S_G + X(t)) \cdot G(t) + S_G \cdot G_b + \left( \frac{R_a(t)}{V_G} \right) \quad (8)$$

$$\dot{X}(t) = -p_2 \cdot X(t) + p_2 \cdot S_I \cdot (I(t) - I_b) \quad (9)$$

ここで、 $G(t)$  [mg/dl] は血漿グルコース濃度（血糖値）、 $G_b$  [mg/dl] は血漿グルコースの基礎濃度を表す。 $S_G$  [1/min] はグルコース排出やグルコース産生抑制効果の割合を、 $V_G$  [kg/dl] はグルコースの分布容積を表す。 $X(t)$  [1/min] は遠隔インスリンの割合であり、 $p_2$  [1/min] は遠隔インスリンコンパートメントの速度定数、 $S_I$  [1/min per mU/L] はインスリン感受性を表すパラメータ、 $I_b$  [mU/L] は血漿インスリンの基礎濃度である。

各パラメータのノミナル値については、Table 1 にまとめて記載する。ただし、 $BW$ ,  $G_b$  は患者毎に測定される値であり、 $S_I$  については 1 日総インスリン量を用

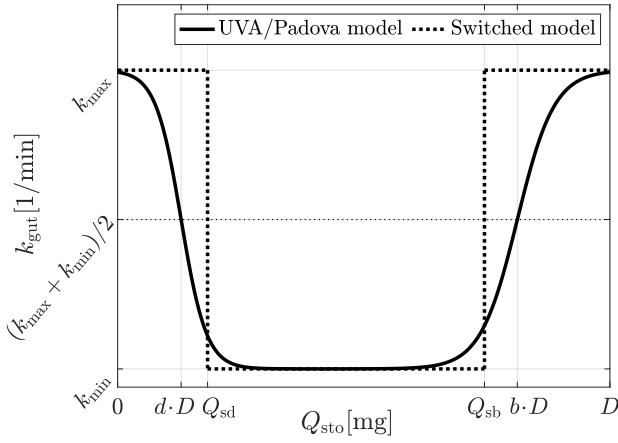


Fig. 2: Gastric emptying coefficient  $k_{\text{gut}}$  of UVA/Padova (solid line) versus switched model (dot line).

いて以下の式から求まる.

$$S_I = \exp(-6.4417 - 0.063546 \cdot TDI_{\text{whole}} + 0.057944 \cdot TDI_{\text{basal}}) \quad (10)$$

ここで,  $TDI_{\text{whole}}$  [U] は1日に投与した総インスリン量であり,  $TDI_{\text{basal}}$  [U] は基礎インスリンの1日総量である.  $I_b$  については, その他のパラメータから, 空腹状態かつ基礎インスリン持続投与時の  $I$  の平衡値として得られる.

## 2.2 SSOGMM

実応答では, 消化管からのグルコースの吸収率は時間経過により非線形に変化する<sup>12)</sup>. 精緻なモデルである UVA / Padova モデルでは, この動態を模擬するために, 消化管内のグルコース動態を以下の非線形3-コンパートメントモデル ((11)~(16) 式) によりモデル化している.

$$\dot{Q}_{\text{sto1}}(t) = -k_{\text{gri}} \cdot Q_{\text{sto1}}(t) + d_{\text{meal}}(t) \quad (11)$$

$$\dot{Q}_{\text{sto2}}(t) = -k_{\text{gut}}(t) \cdot Q_{\text{sto2}}(t) + k_{\text{gri}} \cdot Q_{\text{sto1}}(t) \quad (12)$$

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

$$R_a(t) = \frac{f \cdot k_{\text{abs}} \cdot Q_{\text{gut}}(t)}{BW} \quad (14)$$

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

$$Q_{\text{sto}}(t) = Q_{\text{sto1}}(t) + Q_{\text{sto2}}(t),$$

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

$$D = Q_{\text{sto}}(\bar{t}) + \int_{\bar{t}}^{\bar{t}_f} d_{\text{meal}}(\tau) d\tau \quad (16)$$

ここで,  $Q_{\text{sto1}}(t)$  [mg],  $Q_{\text{sto2}}(t)$  [mg],  $Q_{\text{sto3}}(t)$  [mg] はそれぞれ消化管内の3-コンパートメントを表し,  $k_{\text{gri}}$  [1/min],  $k_{\text{gut}}(t)$  [1/min] はコンパートメント間の

速度係数,  $k_{\text{abs}}$  [1/min] はグルコースの吸収速度定数である. また,  $\bar{t}$  [min] は食事開始時刻,  $\bar{t}_f$  [min] は食事終了時刻である.  $k_{\text{gut}}(t)$  は  $Q_{\text{sto1}}(t), Q_{\text{sto2}}(t)$  の和である  $Q_{\text{sto}}(t)$  によって決まる時変パラメータであり, これにより実応答の非線形性が模擬される.  $b$ [dimensionless],  $d$ [dimensionless],  $k_{\text{max}}$ [min],  $k_{\text{min}}$ [min] はそれぞれ  $k_{\text{gut}}(t)$  の推移を決定するパラメータである (Fig. 2 の実線参照).

一方, SOGMM では, 消化管内の動態は線形2-コンパートメントモデル ((1)~(3) 式) としてモデル化される. そのため, この非線形性を捉えることができない.

文献 10) では,  $k_{\text{gut}}(t)$  を, (17) 式に示す線形の切り換えシステムに置き換えることで, 精度よく近似可能であることを示している (Fig. 2 の点線参照).

$$k_{\text{gut}}(t) = \begin{cases} k_{\text{max}} & \text{if } Q_{\text{sto}}(t) < Q_{\text{sd}} \\ & \text{or } Q_{\text{sb}} \leq Q_{\text{sto}}(t) \\ k_{\text{min}} & \text{if } Q_{\text{sd}} \leq Q_{\text{sto}}(t) < Q_{\text{sb}} \end{cases} \quad (17)$$

$Q_{\text{sb}}, Q_{\text{sd}}$  はそれぞれ患者パラメータから求まる  $k_{\text{gut}}(t)$  の切り換え点である<sup>1)</sup>.

そこでここでは, SOGMM の消化管サブモデルを (11)~(14), (17) 式による線形の切り換えシステムに拡張することを考える. ただし, コンパートメント数は2のままとするため,  $Q_{\text{gut}}$  によるコンパートメント ((13) 式) は省略する. このとき, (1)~(3) 式は  $k_{\gamma}$  が定数であることを除けば (11), (12), (14) 式と同様である. つまり, この拡張は, SOGMM の  $k_{\gamma}$  を以下の (18), (19) 式によって時変数として再定義することで得られる.

$$k_{\gamma}(t) = \begin{cases} k_{\gamma 1} & \text{if } Q(t) < Q_{s1} \text{ or } Q_{s2} \leq Q(t) \\ k_{\gamma 2} & \text{if } Q_{s1} \leq Q(t) < Q_{s2} \end{cases} \quad (18)$$

$$Q(t) = Q_1(t) + Q_2(t) \quad (19)$$

$k_{\gamma}(t)$  がとりうる2値  $k_{\gamma 1}, k_{\gamma 2}$  と, モードの切り換え点  $Q_{s1}, Q_{s2}$  は, 新たなモデルパラメータである. こうして得られた (1)~(9), (18), (19) 式で構成されるモデルを, 切り換え SOGMM モデル (SSOGMM) と呼ぶ. また便宜上,  $k_{\gamma} = k_{\gamma 1}$  となることをモード 1,  $k_{\gamma} = k_{\gamma 2}$  となることをモード 2 と呼ぶことにする.

## 3 パラメータ推定

本節では, 2 節で説明した SOGMM, SSOGMM を用いて, モデルの代謝パラメータの推定について検討する.

### 3.1 SOGMM によるパラメータ推定

SOGMM を前進オイラー法によって離散化し, 以下の非線形差分方程式の形式にまとめる. サンプルング

<sup>1)</sup>  $Q_{\text{sb}}, Q_{\text{sd}}$  の決定方法は, 文献 10) を参照のこと.

周期は文献 7) と同様に 5 min とする。

$$x(k+1) = f(x(k), u(k), \theta_v, \theta_f) \quad (20)$$

$$\hat{y}(k) = Cx(k) \quad (21)$$

$$x(k) = [G(k) X(k) Q_1(k) Q_2(k) I_{sc1}(k) I_{sc2}(k) I_p(k)]^\top \quad (22)$$

$$u(k) = [u_{ins}(k) d_{meal}(k)]^\top \quad (23)$$

$$\theta_v = [G_b I_b S_1 k_\tau k_\gamma k_d k_{cl} S_g V_G p_2]^\top \quad (24)$$

$$\theta_f = [BW f V_1] \quad (25)$$

$$C = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0] \quad (26)$$

ここで、 $k \in \mathbb{Z}$  は離散時刻であり、 $x(k) \in \mathbb{R}^7$  は状態ベクトル、 $u(k) \in \mathbb{R}^2$  は入力ベクトル、 $\theta_v \in \mathbb{R}^{10}$ 、 $\theta_f \in \mathbb{R}^3$  はパラメータベクトルである。SOGMM のパラメータのうち、 $BW$  は既知であり、また、 $f, V_1$  は患者によらないノミナル値をとることとする。推定時に固定であるパラメータを  $\theta_f$ 、それ以外のパラメータを  $\theta_v$  とした。また、このモデルにより予測される出力を  $\hat{y}(k) \in \mathbb{R}$  とする。

今、 $N$  ステップ分の血糖値、入力値データが利用可能であるとする。 $k = 0 \sim N$  における血糖値予測値と  $k = 0 \sim N - 1$  における入力値をそれぞれ

$$\hat{\mathbf{y}} = [\hat{y}(0) \hat{y}(1) \cdots \hat{y}(N)] \in \mathbb{R}^{N+1} \quad (27)$$

$$\mathbf{u} = [u(0) u(1) \cdots u(N-1)] \in \mathbb{R}^{2 \times N} \quad (28)$$

としてまとめて書くことにすれば、血糖値予測値は

$$\hat{\mathbf{y}} = \mathcal{F}(\mathbf{u}, x_0, \theta_v, \theta_f) \quad (29)$$

としてまとめて書くことができる。ただし、 $x_0 = x(0)$  である。ここで、 $k = 0 \sim N$  における血糖値データを

$$\mathbf{y} = [y(0) y(1) \cdots y(N)] \in \mathbb{R}^{N+1} \quad (30)$$

とすれば、最適なパラメータ推定値  $\theta_v^*$  は、以下の非線形計画問題の解として得られる。

$$\{\theta_v^*, x_0^*\} = \underset{\theta_v, x_0}{\operatorname{argmin}} \|\mathbf{y} - \mathcal{F}(\mathbf{u}, x_0, \theta_v, \theta_f)\|_2 \quad (31)$$

ただし、 $\|\cdot\|_2$  はユークリッドノルムを表す。

### 3.2 SSOGMM によるパラメータ推定

SSOGMM の内部には条件式が含まれており、このままパラメータ推定を行うことは難しい。しかし、モードが切り換わるタイミングが既知であれば、SOGMM と同様の非線形計画問題として扱うことができる。時刻 60 min に 75 g のグルコースと適量インスリンを投与したときの血糖値応答、血糖値応答の加速度、モード遷移を Fig. 3 に示す。血糖値応答は、UVA / Padova モデルの応答であり、モード遷移は UVA / Padova モデルの  $k_{gut}(t)$  ((15) 式) を (17) 式で置き換えたモデルによって得られたものである。ただし、 $k_{gut}(t) = k_{\min}$  となることをモード 1、 $k_{gut}(t) = k_{\max}$  となることをモー

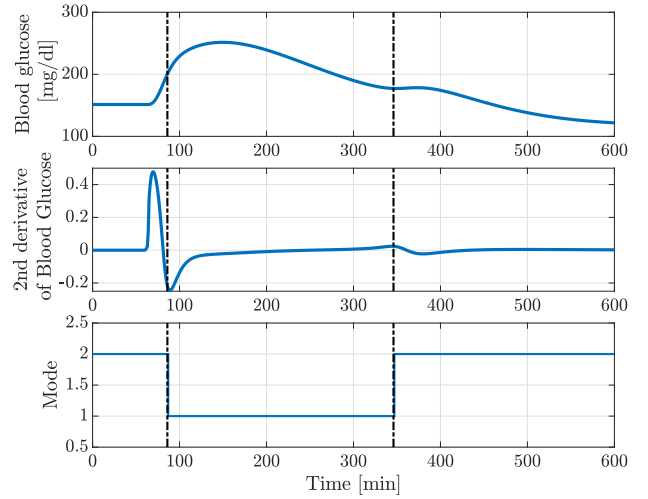


Fig. 3: Blood glucose response from UVA/Padova model and second derivative of Blood Glucose are compared with the mode transition timing. 75g of glucose and an appropriate amount of insulin were administered at 60 minutes. The mode transition follows the linear switching model described in 10).

ド 2 としている。血糖値応答の加速度の極値に対して、モードの切り換わるタイミングはおおよそ一致する。つまり、モードの切り換わるタイミングは、血糖値データから識別することが可能であると考えられる。そこでここでは、 $N$  ステップ分の時刻  $K = \{0, 1, \dots, N\}$  からモード集合  $M = \{1, 2\}$  への対応

$$L : K \mapsto M \quad (32)$$

が与えられているとする。

この仮定のもと、SSOGMM を 3.1 節と同様の条件で離散化し、以下の非線形差分方程式の形式にまとめる。

$$x(k+1) = \begin{cases} f(x(k), u(k), \theta_{vS}, k_{\gamma 1}, \theta_f) & \text{if } L(k) = 1 \\ f(x(k), u(k), \theta_{vS}, k_{\gamma 2}, \theta_f) & \text{if } L(k) = 2 \end{cases} \quad (33)$$

$$\theta_{vS} = [G_b I_b S_1 k_\tau k_d k_{cl} S_g V_G p_2]^\top \quad (34)$$

(21) ~ (23), (25), (26) 式

ここで、 $\theta_{vS} \in \mathbb{R}^9$  はモード 1, 2 で共通なパラメータをまとめたベクトルであり、ここにモード 1, 2 で切り替わる  $k_{\gamma 1}, k_{\gamma 2}$  を含めたベクトルを  $\theta_{vU} \in \mathbb{R}^{11}$  とする。このとき、 $k = 0 \sim N$  における血糖値予測値  $\hat{\mathbf{y}} \in \mathbb{R}^N$  は、

$$\hat{\mathbf{y}} = \mathcal{G}(\mathbf{u}, x_0, \theta_{vU}, \theta_f, L) \quad (35)$$

としてまとめて書くことができる。このとき、3.1 節と同様の議論により、最適なパラメータ推定値  $\theta_{vU}^*$  は、以下の非線形計画問題の解として得られる。

$$\{\theta_{vU}^*, x_0^*\} = \underset{\theta_{vU}, x_0}{\operatorname{argmin}} \|\mathbf{y} - \mathcal{G}(\mathbf{u}, x_0, \theta_{vU}, \theta_f, L)\|_2 \quad (36)$$

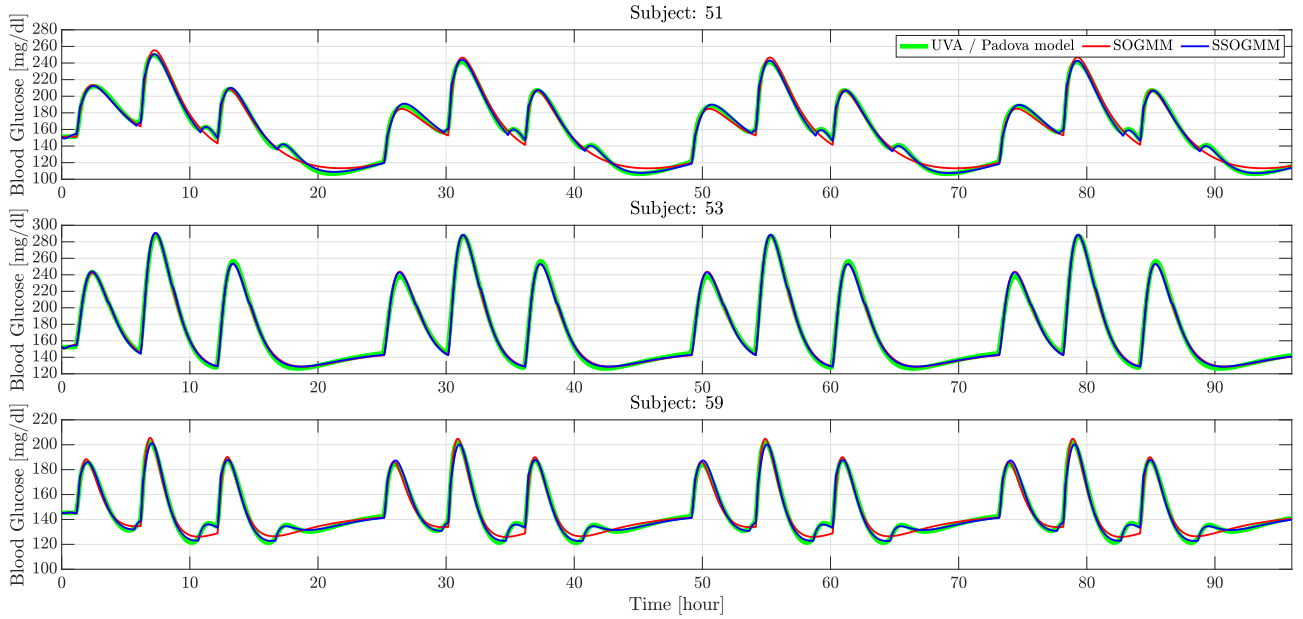


Fig. 4: Blood glucose predictions from identified dynamics using SOGMM (red line) versus SSOGMM (blue line) are compared with the output from the UVA/Padova model (green line).

$L$  は、ここでは UVA / Padova モデルのシミュレーションデータから設定する。(11)~(16)式を用いて消化管内部のシミュレーションを行い、

$$L(k) = \begin{cases} 1 & \text{if } d \cdot D < Q_{sto}(k) \leq b \cdot D \\ 2 & \text{if } Q_{sto}(k) \leq d \cdot D \\ & \text{or } b \cdot D < Q_{sto}(k) \end{cases} \quad (37)$$

を満たすように設定する。血糖値応答のデータからモードの推定を行う問題は、今後の課題とする。

## 4 数値実験

UVA/Padova モデルのシミュレーションから得られた血糖値応答データを用いて、SOGMM, SSOGMM のパラメータ推定を行う。UVA / Padova モデルのパラメータは、米国の特許公報<sup>13)</sup>に記載の、成人 10 人分 (Subject: 51~60) のパラメータを用いる。

### 4.1 問題設定

7時に 45g, 13時に 75g, 19時に 65g のグルコースを摂取し、同時に適量インスリンを投与する。4日分 ( $N = 1152$ ) のシミュレーションを行い、血糖値データと入力データを生成した。適量インスリンは、患者ごとのパラメータであるグルコース-インスリン比を用いて、食事量から求まる。ただし、Subject: 52, 54, 56, 58 においては過度な低血糖となる場合があるため、手でインスリン量を調整した。

以上のテストデータを用いて、(31), (36)式によるパラメータ推定問題を実行する。非線形計画ソルバーには、Casadi / IPOPT<sup>14)</sup>を用いる。パラメータの初期推定解には、SOGMM のノミナルパラメータ (Table 1) を設定する。SSOGMM の  $k_{\gamma_1}, k_{\gamma_2}$  には、SOGMM の  $k_{\gamma}$  のノミナル値をそのまま用いる。ただし、 $BW, G_b$  には UVA / Padova モデルの患者パラメータを用い、

$S_I$  はシミュレーションシナリオの 1日総インスリン量を用いて計算を行った。また、 $I_b$  は UVA / Padova モデルの患者パラメータから得られる基礎インスリン量を用いて計算した。 $x_0$  の初期推定解には、ノミナルパラメータを用いた SOGMM に基礎インスリンを持続投与し、空腹状態のときの平衡点の値を用いる。

### 4.2 結果

血糖値応答の観測データと、推定されたパラメータによる血糖値応答の予測値の比較を Fig. 4 に示す。ただし、紙面の節約のために、ここでは Subject: 51, 54, 59 の結果を示す。また、観測データと予測値の平均二乗平方根誤差 (RMSE) を Table. 2 に示す。SOGMM では、血糖値応答の概形は捉えることが可能である。しかし、UVA / Padova モデルの応答に見られる、食事後の血糖値の振れは捉えることができない。SSOGMM では、SOGMM の消化管ブロックを切り換えシステムへと拡張したことで、UVA / Padova モデルの非線形性を捉えることが可能であり、食事後の血糖値の振れも精度よく予測している。Subject: 53 のような非線形性の影響が小さいパラメータに関しては、SOGMM と SSOGMM の性能にほとんど差は生じない。一方、Subject: 51, 59 に示すような、非線形性の影響が大きいパラメータに関しては、SOGMM に比べて SSOGMM の性能向上が顕著である。RMSE の平均値は、SOGMM では 3.88 mg/dl に対して SSOGMM では 1.79 mg/dl まで改善される。

## 5 おわりに

本稿では、SOGMM の消化管ブロックを切り換えシステムに拡張し、精度を向上させた SSOGMM を提案した。また、SOGMM, SSOGMM を用いた非線形パラメータ推定について検討した。数値実験では、SOGMM に比べて SSOGMM の予測性能が大きく向上すること

Table 2: Root Mean Squared Error (mg/dl)

Model	Subject number										Median	IQR	Mean
	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60			
SOGMM	4.47	2.44	2.69	4.78	4.22	9.14	3.06	3.07	3.53	1.43	3.3	1.77	3.88
SSOGMM	1.81	1.04	2.47	1.89	3.14	1.64	1.40	1.20	1.57	1.75	1.69	0.49	1.79

が示された。ただ、今回の結果は各時刻におけるモード遷移が既知であるという仮定に基づいている。適切なモードの切り換え点を血糖値応答から推定する手法を確立することが必要である。

## 参考文献

- 1) 医療情報科学研究所, 病気が見える 糖尿病・代謝・内分泌, 第 5 版, Medic Media, 2019.
- 2) 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.
- 3) M. Narasimhamurthy, T. Kushner, S. Dutta, and S. Sankaranarayanan, “Verifying conformance of neural network models: Invited paper,” in *2019 IEEE/ACM International Conference on Computer-Aided Design (ICCAD)*, pp. 1–8, 2019.
- 4) L. Magni, D. M. Raimondo, C. D. Man, M. Breton, S. Patek, G. D. Nicolao, C. Cobelli, and B. P. Kovatchev, “Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation via control-variability grid analysis,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 2, no. 4, pp. 630–635, 2008.
- 5) C. D. Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev, and C. Cobelli, “The uva/padova type 1 diabetes simulator: New features,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 8, no. 1, pp. 26–34, 2014.
- 6) R. Visentin, E. Campos-Nanez, M. Schiavon, D. Lv, M. Vettoretti, M. Breton, B. Kovatchev, C. Dalla Man, and C. Cobelli, “The uva/padova type 1 diabetes simulator goes from single meal to single day,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 12, no. 2, pp. 273–281, 2018.
- 7) B. Ozaslan, E. M. Aiello, F. J. D. III, and E. Dassau, “Model identification with incomplete input data in type 1 diabetes\*,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 56, no. 2, pp. 6518–6524, 2023.
- 8) S. D. Patek, D. Lv, E. A. Ortiz, C. Hughes-Karvetski, S. Kulkarni, Q. Zhang, and M. D. Breton, *Empirical Representation of Blood Glucose Variability in a Compartmental Model*. Cham: Springer International Publishing, pp. 133–157, 2016.
- 9) R. N. Bergman, “Toward physiological understanding of glucose tolerance: Minimal model approach,” *Diabetes*, vol. 38, no. 12, pp. 1512–1527, 1989.
- 10) 三輪 他, 切り換えシステムを用いた 1 型糖尿病患者のグルコース-インスリン動態モデル, 計測自動制御学会論文集 (投稿中)
- 11) R. Bergman, C. Cobellit, and G. Toffolo, “Minimal models of glucose/insulin dynamics in the intact organism: A novel approach for evaluation of factors controlling glucose tolerance,” *Transactions of the Institute of Measurement and Control*, vol. 3, no. 4, pp. 207–216, 1981.
- 12) C. Dalla Man, M. Camilleri, and C. Cobelli, “A system model of oral glucose absorption: Validation on gold standard data,” *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 53, pp. 2472–2478, 2007.
- 13) B. P. Kovatchev, M. D. Breton, C. Cobeli, and C. D. Man, “Method,systemandcomputer simulation environment for testing of monitoring and control strategiesindabetes,” *UnitedStates Patent Application Publication*, vol. US2010/0179768A1, 2010.
- 14) J. A. E. Andersson, J. Gillis, G. Horn, J. B. Rawlings, and M. Diehl, “CasADi – A software framework for nonlinear optimization and optimal control,” *Mathematical Programming Computation*, vol. 11, no. 1, pp. 1–36, 2019.