

# グルコース-インスリン動態切り換えモデルに対する モード推定器の構築に関する考察

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

## On Construction of a Mode Estimator for a Switched Glucose-insulin Dynamics Model

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

**Abstract:** This manuscript presents a mode estimator for the Switched Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model (SSOGMM), a mathematical model that describes the glucose-insulin dynamics in individuals with type 1 diabetes mellitus. The proposed mode estimator enables the estimation of switching modes in the SSOGMM before parameter estimation. This facilitates the estimation of metabolic parameters in the SSOGMM. The effectiveness of this estimator is demonstrated through numerical experiments on parameter estimation, using time-response data from the UVA/Padova model, which has been approved by the United States Food and Drug Administration as a substitute for animal trials in pre-clinical testing. These experiments were conducted using data from ten subjects, and in each case, the results indicate that the parameter estimation can be performed with high accuracy.

**Keywords:** Type 1 diabetes mellitus, Glucose-insulin dynamics, Switched system.

## 1 はじめに

1型糖尿病はインスリンホルモンの体内分泌が停止することで発症する慢性疾患である。インスリンは血糖値を下げるはたらきをもつ唯一のホルモンであり、インスリンの分泌停止は慢性的な高血糖を引き起こす [1]。一般的な治療法は、インスリン製剤の皮下注射を行うインスリン療法である。インスリン療法ではインスリン過剰投与による低血糖が大きなリスクであり、さらに患者への日常的な負担も大きい。現在では、血糖値のセンサデータから適量のインスリン投与を自動的かつ持続的に行う人工膵臓の開発が進められている [2]。

血糖値制御における中心的な問題の一つは、適切な糖代謝動態モデルの獲得である。糖代謝という不確実性の大きな生理現象を扱うためには、個人差や時間差による特性変動への対処が必要である。観測可能な血糖値データから逐次パラメータ推定を行うアプローチにおいては、精度が十分に高く、そして推定時の計算負荷を小さくするという目的から複雑性の低い糖代謝動態モデルが所望される [3]。

UVA/Padova Type-1 Diabetes Simulator [4] 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。こ

のモデルは非常に精緻である反面、高次で複雑な非線形システムとして記述されている。このため、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。

著者らは、文献 [5] において、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 (Switched Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model, SSOGMM) を新たに提案している。このモデルは、制御指向モデルである Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model (SOGMM) [6] をもとに構築されたモデルであり、UVA/Padova モデルに比べて複雑性は低い。しかし、切り換えシステムのモードを決める条件には代謝パラメータが含まれているため、依然としてパラメータ推定には莫大な計算コストを要する。文献 [5] では、血糖値データから切り換えシステムのモードをあらかじめ推定可能であると仮定した上で、パラメータ推定実験を行っている。SSOGMM のさらなる有用性を示すためには、このモード推定に関する具体的な手法の構築が必須である。

本稿では、ニューラルネットを用いたモード推定器の構築を行い、患者の血糖値、食事、インスリン投与量のデータのみから SSOGMM のパラメータ推定を行う枠組みを提案する。本稿の構成は以下の通りである。2 節では SSOGMM について説明し、3 節では SSOGMM を用いたパラメータ推定の定式化を行う。ここで生じる問題点を踏まえ、4 節でモード推定器の構築を行い、5

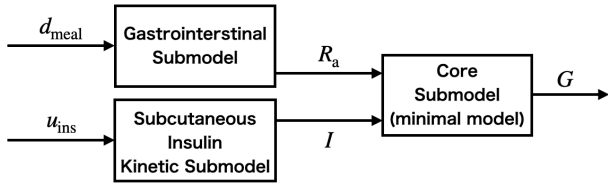


Fig. 1: The block diagram of the SSOGMM.

節でモード推定器を用いたパラメータ推定実験を行う。

## 2 グルコース–インスリン動態モデル

本稿でグルコース–インスリンシステムの同定モデルとして用いる SSOGMM [5] は, Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model (SOGMM) [6] をベースに, 消化管サブモデルの一部を切り換えシステムに拡張したモデルである. Fig. 1 に SSOGMM の模式図を示す. SSOGMM は, 以下の (1)~(12) 式により構成される.

**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.

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

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

$Q_1(t)$  [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,  $d_{\text{meal}}$  [mg/min] は時刻  $t$  におけるグルコース摂取速度である. 2 番目のコンパートメント  $Q_2(t)$  から血漿中への吸収速度をあらわす  $k_\gamma(t)$  [1/min] は, 状態  $Q_1(t), Q_2(t)$  に依存して 2 つの定数  $k_{\gamma 0}, k_{\gamma 1}$  が切り換わる時変パラメータとして (3), (4) 式により定義される.

$$k_\gamma(t) = \begin{cases} k_{\gamma 0} & \text{if } q_1 \cdot D(t) \leq Q(t) < q_2 \cdot D(t) \\ & \wedge \dot{Q}(t) < 0 \\ k_{\gamma 1} & \text{otherwise} \end{cases} \quad (3)$$

$$Q(t) = Q_1(t) + Q_2(t) \quad (4)$$

ここで,  $q_1, q_2$  はモードが切り換わる点を決めるパラメータであり,  $D(t)$  は食事発生毎に

$$D(t) = Q(\bar{t}_i) + D_i^{\text{meal}} \quad (\bar{t}_i \leq t < \bar{t}_{i+1}) \quad (5)$$

として更新される変数である. ただし  $\bar{t}_i$  ( $i \in \mathbb{Z}$ ) は  $i$  番目の食事発生時刻,  $D_i^{\text{meal}}$  は  $i$  番目の食事で摂取したグルコースの総量である. 便宜上, 以降では  $k_\gamma(t) = k_{\gamma 0}$  となる状態をモード 0,  $k_\gamma(t) = k_{\gamma 1}$  となる状態をモード 1 と呼称する.

SSOGMM のベースとなっている SOGMM では,  $k_\gamma$  を定数として定義している. SSOGMM では, 実応答に見られるグルコース吸収速度の変化 [7] を模擬するために  $k_\gamma(t)$  の時変性が導入される. また, 食事摂取時の短時間における  $Q(t)$  増加に伴うモード変化は起こらないとし, 文献 [5] に対してモード 0 となる条件に  $\dot{Q}(t) < 0$  を追加している.

実際の血漿中へのグルコース吸収速度  $R_a(t)$  [mg/kg/min] は, (6) 式で定義される.

$$R_a(t) = \frac{Q_2(t) \cdot k_\gamma(t) \cdot f}{BW} \quad (6)$$

ここで,  $f$  [dimensionless] はグルコースの吸収効率を,  $BW$  [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.

$$\dot{I}_{\text{sc}1}(t) = -k_d \cdot I_{\text{sc}1}(t) + u_{\text{ins}}(t) \quad (7)$$

$$\dot{I}_{\text{sc}2}(t) = -k_d \cdot I_{\text{sc}2}(t) + k_d \cdot I_{\text{sc}1}(t) \quad (8)$$

$$\dot{I}_p(t) = -k_{\text{cl}} \cdot I_p(t) + k_d \cdot I_{\text{sc}2}(t) \quad (9)$$

ここで,  $I_{\text{sc}1}(t)$  [mU] と  $I_{\text{sc}2}(t)$  [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  $k_{\text{cl}}(t)$  [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, (10) 式で定義される.

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_1 \cdot BW} \quad (10)$$

ここで,  $V_1$  [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.

$$\dot{G}(t) = -(S_G + X(t)) \cdot G(t) + S_G \cdot G_b + \left( \frac{R_a(t)}{V_G} \right) \quad (11)$$

$$\dot{X}(t) = -p_2 \cdot X(t) + p_2 \cdot S_1 \cdot (I(t) - I_b) \quad (12)$$

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,  $S_1$  [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.

Table 1: Parameters of SSOGMM

Symbol	Explanation	Nominal value	Unit
$k_\tau$	Meal transport rate	0.08930	1/min
$k_{\gamma_1}, k_{\gamma_2}$	Meal absorption rate	0.01193	1/min
$q_1, q_2$	Switching parameter		dimensionless
$f$	Fraction of intestinal absorption	0.90000	dimensionless
$BW$	Body weight		kg
$k_d$	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
$\bar{u}_{ins}$	Basal insulin infusion rate		mU/min

SSOGMMの代謝パラメータをTable 1にまとめて示す。SOGMMと同じパラメータに関しては、ノミナル値としてSOGMMのノミナル値[6]を付記する。ただし、 $BW, G_b$ は患者毎に測定される値であり、 $k_{\gamma_1}, k_{\gamma_2}$ については、SOGMMの $k_\gamma$ のノミナル値を参照した。 $S_I$ については1日総インスリン量を用いて以下の式から求まる。

$$S_I = \exp(-6.4417 - 0.063546 \cdot TDI_{\text{whole}} + 0.057944 \cdot TDI_{\text{basal}}) \quad (13)$$

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(14)式により得られる。

$$I_b = \frac{\bar{u}_{ins}}{k_{cl} \cdot V_I \cdot BW} \quad (14)$$

ここで、 $\bar{u}_{ins}$  [mU/min] は患者毎に設定される基礎インスリン量である。

### 3 SSOGMMによるパラメータ推定

本節では、切り換えモードの推定値を用いたSSOGMMによるパラメータ推定の定式化を行う。

#### 3.1 パラメータ推定の定式化

SSOGMM ((1)~(12)式)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。ただし、サンプリング周期は文献[6]と同様に5分とする。

$$x(k+1) = \begin{cases} \psi(x(k), u(k), \theta_f, \theta_{vs}, k_{\gamma_0}) \\ \quad \text{if } q_1 \cdot D(k) \leq Sx(k) < q_2 \cdot D(k) \\ \quad \quad \quad \wedge S\Delta x(k) < 0 \\ \psi(x(k), u(k), \theta_f, \theta_{vs}, k_{\gamma_1}) \\ \quad \text{if otherwise} \end{cases} \quad (15a)$$

$$x(0) = x_0 \quad (15b)$$

$$\hat{y}(k) = Cx(k) \quad (15c)$$

$$x(k) = [G(k) X(k) Q_1(k) Q_2(k) \\ I_{sc1}(k) I_{sc2}(k) I_p(k)]^\top \quad (15d)$$

$$u(k) = [u_{ins}(k) d_{meal}(k)]^\top \quad (15e)$$

$$\theta_f = [BW G_b f I_b]^\top \quad (15f)$$

$$\theta_{vs} = [V_I S_I k_\tau k_d k_{cl} S_G V_G p_2]^\top \quad (15g)$$

$$C = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0] \quad (15h)$$

$$S = [0 \ 0 \ 1 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0] \quad (15i)$$

(15a)式は、離散化した(1)~(12)式をまとめたものである。ただし、 $k_\gamma(k)$ は関数 $\psi$ の引数として与えることにし、 $k_\gamma(k)$ の条件分岐は $\psi$ の外側で陽に表記する。 $k \in \mathbb{Z}_{\geq 0}$ 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、 $\hat{y}(k) \in \mathbb{R}$ は血糖予測値である。また、 $\Delta x(k)$ は $x(k)$ の1階中心差分を表す。 $\theta_f \in \mathbb{R}^4, \theta_{vs} \in \mathbb{R}^8$ はそれぞれパラメータベクトルであり、 $\theta_f$ は推定しない固定パラメータ、 $\theta_{vs}$ は推定パラメータから $k_{\gamma_1}, k_{\gamma_2}, q_1, q_2$ を除いたベクトルである。

推定パラメータ全体のベクトルは,

$$\theta_v = [V_I S_I k_\tau k_d k_{cl} S_G V_G k_{\gamma_0} k_{\gamma_1} q_1 q_2]^\top \in \mathbb{R}^{12} \quad (15j)$$

として定義する.

SSOGMM のパラメータのうち,  $BW, G_b$  は既知とし,  $f$  はノミナル値に固定する. また,  $I_b$  は他パラメータと高い相関持つため, ノミナル値を用いて (14) 式により計算される値に固定する.

$N$  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.  $k = 0 \sim N$  における予測血糖値と  $k = 0 \sim N - 1$  における入力値をそれぞれ

$$\hat{\mathbf{y}} = [\hat{y}(0) \hat{y}(1) \cdots \hat{y}(N)] \in \mathbb{R}^{N+1} \quad (16)$$

$$\mathbf{u} = [u(0) u(1) \cdots u(N-1)] \in \mathbb{R}^{2 \times N} \quad (17)$$

としてまとめて書くことにすれば, (15a) 式に基づく予測血糖値は

$$\hat{\mathbf{y}} = \mathcal{F}(\mathbf{u}, x_0, \theta_v, \theta_f) \quad (18)$$

としてまとめて書くことができる. ここで,  $k = 0 \sim N$  における血糖値データを

$$\mathbf{y} = [y(0) y(1) \cdots y(N)] \in \mathbb{R}^{N+1} \quad (19)$$

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.

$$\{\theta_v^*, x_0^*\} = \underset{\theta_v, x_0}{\operatorname{argmin}} \|\mathbf{y} - \mathcal{F}(\mathbf{u}, x_0, \theta_v, \theta_f)\|_2 \quad (20)$$

ただし,  $\|\cdot\|_2$  はユークリッドノルムを表す. この非線形計画問題には, (15a) 式の条件分岐が含まれ, この条件分岐は決定変数に依存する. そのため, (20) 式の非線形計画問題は混合整数非線形計画問題 [9] に分類され, 数値計算により解くことは容易ではない. そこで本稿では, 各時刻における切り換えモードを血糖値データから事前に推定するモード推定器を構築し, 最適化計算の内部から条件分岐を取り除くことを考える. モード推定器の詳細については, 次節で取り扱う.

各時刻でのモードの推定値  $\hat{m}(k) \in \{0, 1\}$  が得られていれば, (15a) 式は

$$x(k+1) = \begin{cases} \psi(x(k), u(k), \theta_f, \theta_{sv}, k_{\gamma_0}) & \text{if } \hat{m}(k) = 0 \\ \psi(x(k), u(k), \theta_f, \theta_{sv}, k_{\gamma_1}) & \text{if } \hat{m}(k) = 1 \end{cases} \quad (21)$$

となり, 条件文から決定変数を消去できる.  $k = 0 \sim N$  におけるモード推定値を

$$\hat{\mathbf{m}} = [\hat{m}(0) \hat{m}(1) \cdots \hat{m}(N)] \in \mathbb{R}^{N+1} \quad (22)$$

と定義する. また, (21) 式の推定パラメータとして

$$\theta_{vm} = [V_I S_I k_\tau k_d k_{cl} S_g V_G p_2 k_{\gamma_0} k_{\gamma_1}]^\top \quad (23)$$

を定義する. このとき, (21) 式に基づく予測血糖値は,

$$\hat{\mathbf{y}} = \mathcal{G}(\mathbf{u}, x_0, \theta_{vm}, \theta_f, \hat{\mathbf{m}}) \quad (24)$$

としてまとめて書くことができる. 先ほどと同様の議論により, 最適なパラメータ推定値  $\theta_{vm}^*$  は以下の非線形計画問題の解として得られる.

$$\{\theta_{vm}^*, x_0^*\} = \underset{\theta_{vm}, x_0}{\operatorname{argmin}} \|\mathbf{y} - \mathcal{G}(\mathbf{u}, x_0, \theta_{vm}, \theta_f, \hat{\mathbf{m}})\|_2 \quad (25)$$

事前に  $\hat{\mathbf{m}}$  が与えられれば (25) 式は条件分岐に決定変数を含まないため, 勾配計算に基づく一般的な非線形計画アルゴリズムを適用できる.

### 3.2 $q_1, q_2$ の推定

(25) 式の非線形計画問題は, SSOGMM のパラメータ  $q_1, q_2$  を決定変数として含まないため, 別途計算する必要がある. まず, 得られたパラメータ推定値  $\theta_{vm}^*$  と状態の初期値  $x_0^*$ , ならびに入力データ  $\mathbf{u}, \hat{\mathbf{m}}$  を用いて  $Q(k), D(k)$ , ( $k = 0, \dots, N$ ) を計算する.  $Q(k)$  は食事摂取後, 時間とともに単調に減少していくためモード 1 からモード 0 へと切り換わる時刻を  $k_{10}$ , モード 0 からモード 1 へと切り換わる時刻を  $k_{01}$  とすれば,  $q_1, q_2$  の推定値  $\hat{q}_1, \hat{q}_2$  は

$$\hat{q}_1(k_{01}) = \frac{Q(k_{01})}{D(k_{01})}, \quad \hat{q}_2(k_{10}) = \frac{Q(k_{10})}{D(k_{10})} \quad (26)$$

として計算できる. ただし,  $N$  が十分大きい場合,  $k = 0 \sim N$  の範囲で  $k_{01}, k_{10}$  は複数存在する. 実際の計算では推定モードの誤差や離散化による影響を受けるため, 異なる  $k_{01}, k_{10}$  によって推定値  $\hat{q}_1, \hat{q}_2$  にばらつきが生じると考えられる. ここでは,  $k_{01}, k_{10}$  となるすべての時刻

$$k_{01}^i, i = 1, \dots, n_{01}, \quad k_{10}^j, j = 1, \dots, n_{10}$$

における推定値  $\hat{q}_1, \hat{q}_2$  を平均した

$$q_1^* = \frac{1}{n_{01}} \sum_{i=1}^{n_{01}} \hat{q}_1(k_{01}^i), \quad (27)$$

$$q_2^* = \frac{1}{n_{10}} \sum_{j=1}^{n_{10}} \hat{q}_2(k_{10}^j) \quad (28)$$

を  $q_1, q_2$  の最終的な推定値とする. ただし,  $n_{01}, n_{10}$  はそれぞれ  $k_{01}, k_{10}$  となる時刻の数である.

## 4 モード推定器

本節では, ニューラルネットワークを用いたモード推定器を構築する.

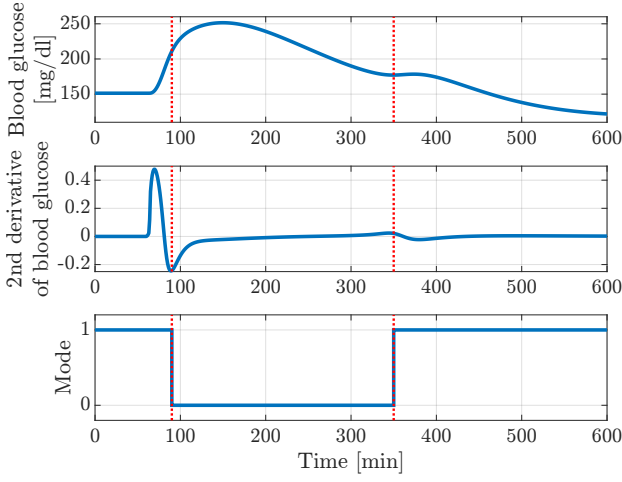


Fig. 2: Blood glucose response from UVA/Padova model and second derivative of blood glucose are compared with the mode transition timing. The mode transition follows the bilinear switching model described in [10].

#### 4.1 モード推定器の構造

文献 [5] では、モードの切り換わるタイミングと血糖値応答の 2 階微分の極値が、よく一致することを示している (Fig. 2 参照). そこでここでは、血糖値データの 2 階差分までの値を推定器の入力に用いる.

離散時刻  $k = 0, 1, \dots, N \in \mathbb{Z}$  の各ステップにおいて血糖値の観測データ  $G(k)$  とモード  $m(k)$  が取得されているとする. 時刻  $k$  ( $K_b < k < N - K_f$ ) における入力  $X(k)$  は、後方  $K_b$  ステップ、前方  $K_f$  ステップの有限時間幅  $K = K_b + K_f + 1$  をもった血糖値データ

$$X(k) = [X_1(k) \ X_2(k) \ X_3(k)] \in \mathbb{R}^{3 \times K} \quad (29)$$

$$X_1(k) = [G(k - K_b) \ \dots \ G(k + K_f)] \in \mathbb{R}^K \quad (30)$$

$$X_2(k) = [\Delta G(k - K_b) \ \dots \ \Delta G(k + K_f)] \in \mathbb{R}^K \quad (31)$$

$$X_3(k) = [\Delta^2 G(k - K_b) \ \dots \ \Delta^2 G_p(k + K_f)] \in \mathbb{R}^K \quad (32)$$

として定義する. ただし、 $\Delta G(k)$ ,  $\Delta^2 G(k)$  はそれぞれ  $G(k)$  の 1 階中心差分, 2 階中心差分を表す. ニューラルネットワークは入力  $X(k)$  から、時刻  $k$  におけるモード推定値  $\hat{m}_{\text{net}}(k)$  を出力する. 今回は、 $K_b = 20, K_f = 19$  とした.

ニューラルネットワークの構造には、基本的な多層パーセプトロンを用いる. 以下の (33) 式により定義する.

$$h_1(k) = \text{ReLU}(W_1 X(k) + b_1) \quad (33a)$$

$$h_2(k) = \text{ReLU}(W_2 h_1(k) + b_2) \quad (33b)$$

$$\hat{m}_{\text{net}}(k) = \text{ReLU}(W_3 h_2(k) + b_3) \quad (33c)$$

Table 2: Training conditions of the neural network

The number of learning data	68816
The number of test data	17204
Batch size	500
Optimization algorithm	Adam
Loss function	MSE
Overfitting prevention	Early stopping

Table 3: Simulation Scenario

	Breakfast	Lunch	Dinner
Time	6:00 ~ 8:00	11:00 ~ 14:00	18:00 ~ 21:00
Amount[g]	30~45	60~75	60~75

$$\hat{m}_{\text{net}}(k) = \sigma(W_3 h_2 + b_3) \quad (33d)$$

$$\text{ReLU}(x) = \max\{0, x\} \quad (33e)$$

$$\sigma(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (33f)$$

$$W_1 \in \mathbb{R}^{3K \times 3K}, \quad W_2 \in \mathbb{R}^{3K \times 3K}, \quad W_3 \in \mathbb{R}^{1 \times 3K}$$

$$b_1 \in \mathbb{R}^{3K}, \quad b_2 \in \mathbb{R}^{3K}, \quad b_3 \in \mathbb{R}$$

ここで、 $W_1, W_2, W_3$  はそれぞれニューロン間の重みであり、 $b_1, b_2, b_3$  はバイアスである.

ニューラルネットの出力値  $\hat{m}_{\text{net}}$  は  $[0, 1]$  の実数値として得られるため、(34) 式により  $\{0, 1\}$  の離散値に変換し、モード推定値  $\hat{m}(k)$  を得る.

$$\hat{m}(k) = \begin{cases} 1 & \text{if } \hat{m}_{\text{net}}(k) > 0.5 \\ 0 & \text{if } \hat{m}_{\text{net}}(k) \leq 0.5 \end{cases} \quad (34)$$

#### 4.2 学習方法

本稿では、精緻なモデルである UVA/Padova モデルの血糖値時間応答を患者の実応答と仮定する. 文献 [10] では、UVA/Padova モデルの近似にもとづく消化管サブブロックの切り換えシステム (切り換え近似モデル) を提案している. 切り換え近似モデルのパラメータは、UVA/Padova モデルの代謝パラメータから導出することが可能である. そこでここでは、UVA/Padova モデルと切り換え近似モデルを用い、UVA/Padova モデルの血糖値応答に対するモード推移をシミュレーションで計算する. そして、得られた血糖値応答とモード推移データをモード推定器の教師データとして用いる (Fig. 3, 注意 1 参照).

UVA/Padova モデルのパラメータには米国特許公報 [11] に記載の成人 10 人分 (Subject: 51~60) のパラメー

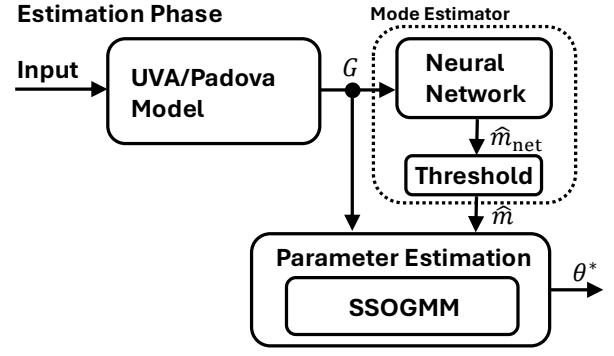
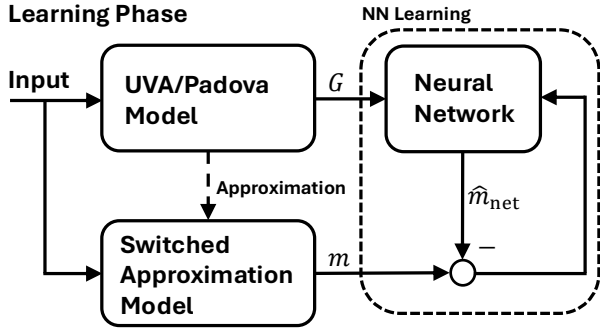


Fig. 3: Structures of constructing the mode estimator and the parameter estimation.

タを用い、10人×30日間分のシミュレーションを行う。シミュレーションでは、基礎インスリンを持続投与した上で、毎日3食（朝食、昼食、夕食）の食事摂取とインスリン追加投与を行う。摂取時刻と食事はTable 3に記載されている範囲から毎食ランダムに選択し、インスリン量は食事量に応じて患者パラメータのグルコース-インスリン比により決定する。データのサンプリング周期は5分とし、シミュレーションにより得られた血糖値、モード推移の時系列データのうち、80%を学習データとして、20%をテストデータとして使用する。また、データの前処理として、入力データは中心が0、標準偏差が1となるように正規化を行う。その他の学習条件はTable 2にまとめて示す。

**注意 1** 文献 [10] で提案されている切り換え近似モデルでは、以下で示される3-コンパートメントの消化吸収式を用いている<sup>1</sup>。

$$\dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) + d_{meal}(t) \quad (35)$$

$$\dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{gut}(t) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) \quad (36)$$

$$\dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs} \cdot Q_{gut}(t) + k_{gut}(t) \cdot Q_{sto2}(t) \quad (37)$$

$$R_a(t) = \frac{f \cdot k_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW} \quad (38)$$

$$k_{gut}(t) = \begin{cases} k_{min} & \text{if } q_d \cdot D(t) \leq Q_{sto}(t) < q_b \cdot D(t) \\ & \wedge \dot{Q}_{sto}(t) < 0 \\ k_{max} & \text{otherwise} \end{cases} \quad (39)$$

$$Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) \quad (40)$$

$$q_d = (R_d + 1) \cdot d, \quad q_b = b \cdot (1 - R_b) - R_b \quad (41)$$

ここで、 $Q_{sto1}$ 、 $Q_{sto2}$ 、 $Q_{gut}$  は消化管内の3-コンパートメントであり、 $k_{gri}$ 、 $k_{abs}$ 、 $R_d$ 、 $R_b$ 、 $b$ 、 $d$  は代謝パラメータである。SSOGMM はの消化管サブモデルは、切り

<sup>1</sup>(39) 式の条件  $\dot{Q}_{sto}(t) < 0$  は文献 [10] では含まれていない。本稿では2節(3)式の条件  $\dot{Q}(t) < 0$  の追加と同様の理由で切り換え近似モデルにも条件  $\dot{Q}_{sto}(t) < 0$  を追加する。

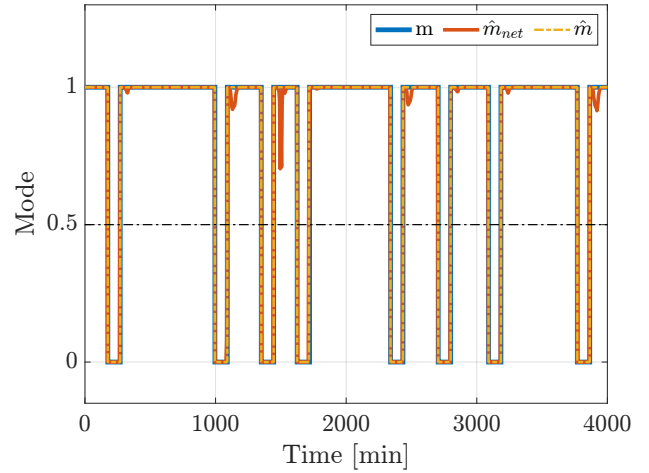


Fig. 4: Mode estimation results by the mode estimator.

換え近似モデルから3つ目のコンパートメントである  $Q_{gut}(t)$  ((37) 式) を省略した形と一致する。ここでは、この類似性から、SSOGMM と切り換え近似モデルのモードはおおむね一致すると仮定する。

### 4.3 学習結果

Fig. 4 に、構築したモード推定器によるモード推定の結果を示す。青線が教師データ  $m(k)$ 、橙線がニューラルネットの出力値  $\hat{m}_{net}(k)$ 、黄点線がモード推定器の出力値  $\hat{m}(k)$  である。血糖値データのみから正確にモードの推定が行われていることが確認できる。今回、テストデータに対するモード推定値の正解率は、99.8%であった。

## 5 パラメータ推定実験

本節では、前節で構築したモード推定器を用い、UVA/Padova モデルの血糖値応答に対する SSOGMM のパラメータ推定を行う。

Table 4: Root Mean Squared Error (mg/dl)

Subject number	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Case 1	1.69	0.94	1.11	1.85	2.99	1.98	1.20	1.13	1.09	1.05
Case 2	2.06	0.94	1.11	2.30	2.99	1.98	1.20	1.13	1.09	1.06

## 5.1 問題設定

4.2節のシミュレーションと同様のシナリオに基づき、4日分 ( $N = 1152$ ) のシミュレーションを UVA/Padova モデルを用いて行い、10人分の血糖値データと入力(食事, インスリン投与量) データを生成した. このデータに対して, (25) 式 of 非線形計画問題によるパラメータ推定を実行する. ここでは, 4節で構築したモード推定器を用いたパラメータ推定 (Case 1) に対する比較として, 切り換え近似モデルを用いて計算したモードを用いたパラメータ推定 (Case 2) も行う. 非線形計画ソルバーには, Casadi/IPOPT [12] を用いる. パラメータの初期推定解には, SSOGMM のノミナル値 (Table 1) を設定する. ただし,  $S_1$  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,  $x_0$  の初期推定解には, ノミナルパラメータを用いた SSOGMM 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.

## 5.2 結果

UVA/Padova モデルの血糖値応答と, 推定されたパラメータによる予測血糖値の比較を Fig. 5 に, パラメータの推定値を Table 5 に示す. ただし, 紙面の節約のため, ここでは Subject: 51, 59 の結果を示す. また, UVA/Padova モデルの血糖値応答と予測値の平均二乗平方根誤差 (RMSE) を Table 4 に示す. モード推定器を用いた場合 (Case 1) でも, 切り換え近似モデルによりモードが計算されている場合 (Case 2) とほぼ同等の精度でパラメータ推定が可能であることがわかる. なお, Subject: 51 の時刻 500 分の付近に見られるモードの誤推定により, Subject: 51 の RMSE は他の患者に比べて悪化していると考えられる. Subject: 59 の場合, Case 1 と Case 2 のモード推定値は全ステップで一致しており, 予測血糖値においても Case 1 と Case 2 で一致した結果が得られた.

## 6 おわりに

本稿では, SSOGMM のモード推定器の構築を行い, 患者の血糖値, 食事, インスリン投与量のデータから SSOGMM のパラメータ推定実験を行なった. 数値実験では, モード推定器を用いたパラメータ推定がモードをあらかじめ与えられた場合と比べてほぼ同等の推

Table 5: Estimated parameters

Parameters	Subject: 51	Subject: 59
$k_\tau$	0.037	0.145
$k_{\gamma 0}$	$7.4 \times 10^{-3}$	$17.7 \times 10^{-3}$
$k_{\gamma 1}$	0.028	0.021
$q_1$	0.132	0.112
$q_2$	0.870	0.668
$f^\dagger$	0.9	0.9
$BW^\dagger$	76.3	66.6
$k_d$	0.032	0.014
$k_{cl}$	0.059	0.021
$V_1$	0.159	0.429
$S_G$	$4.8 \times 10^{-3}$	$4.9 \times 10^{-3}$
$G_b^\dagger$	151.3	140.8
$V_G$	2.38	4.63
$p_2$	0.003	0.023
$S_1$	$2.32 \times 10^{-4}$	$1.12 \times 10^{-4}$
$I_b^\dagger$	18.1	19.3

The dagger symbols indicate fixed parameters.

定精度を有することが確認された. 今後は, 複雑なシナリオへの対応や, 得られた代謝パラメータの解釈性に対する議論が必要である.

## 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] B. Kovatchev: A century of diabetes technology: Signals, models, and artificial pancreas control; *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 30, no. 7, pp. 432–444 (2019)
- [3] M. De Bois, M. A. E. Yacoubi, and M. Ammi: GLYFE: review and benchmark of personalized glucose predictive models in type 1 diabetes; *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 60, no. 1, pp. 1–17 (2022)
- [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

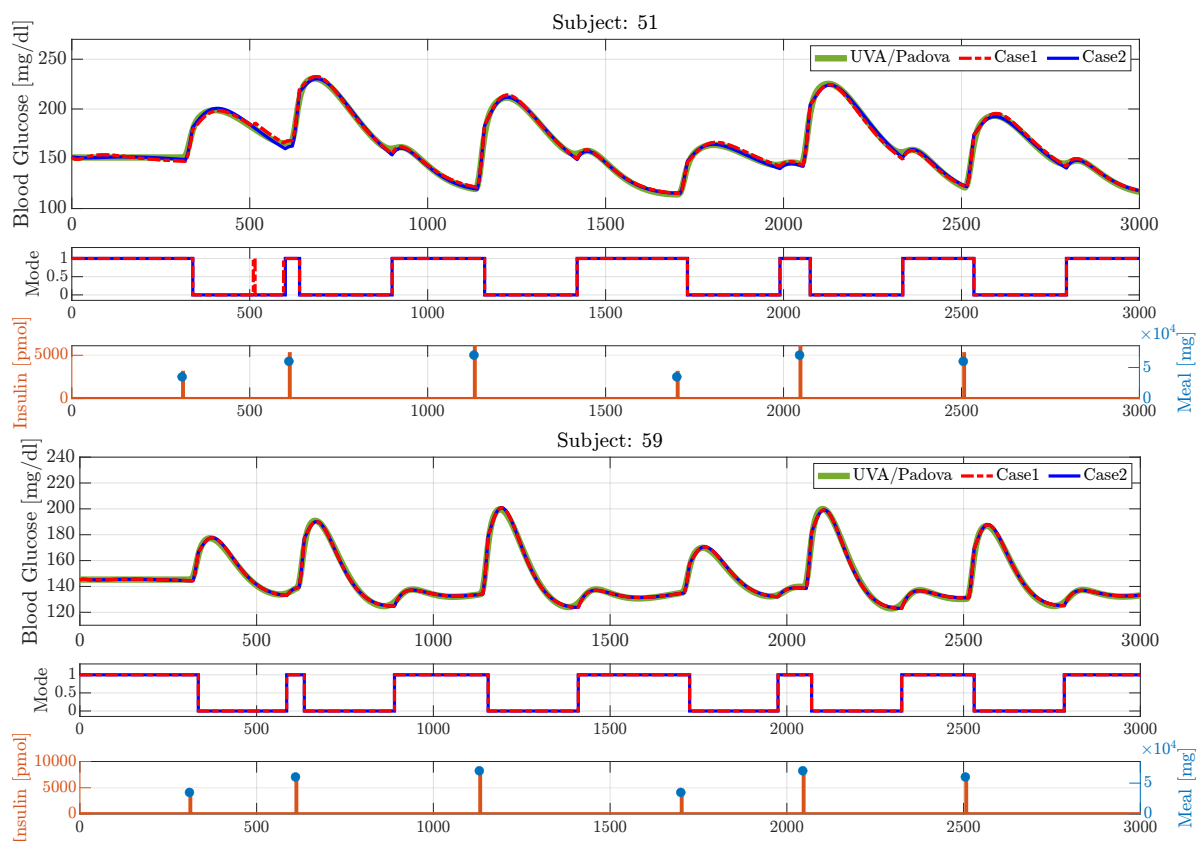


Fig. 5: Blood glucose predictions from identified SSOGMM dynamics using calculated mode (blue line) versus Mode estimator (red dashed line) are compared with the output from the UVA/Padova model (green line).

grid analysis; *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 2, no. 4, pp. 630–635 (2008)

- [5] 三輪 雄太, T. W. Nguyen, 平田 研二, 和佐 泰明, 内田 健康: 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; 第 11 回計測自動制御学会制御部門マルチシンポジウム (2024)
- [6] S. Patek, D. Lv, E. Ortiz, C. Hughes-Karvetski, S. Kulkarni, Q. Zhang, and M. Breton: Empirical Representation of Blood Glucose Variability in a Compartmental Model; In *Prediction Methods for Blood Glucose Concentration: Design, Use and Evaluation*, pp. 133–157 (2016)
- [7] 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)
- [8] J. Garcia-Tirado, C. Zuluaga-Bedoya, and M. D. Breton: Identifiability analysis of three control-oriented models for use in artificial pancreas sys-

tems; *Journal of diabetes science and technology*, vol. 12, no. 5, pp. 937–952 (2018)

- [9] J. Lee and S. Leyffer: *Mixed integer nonlinear programming*, Springer Science & Business Media (2011)
- [10] 三輪 雄太, T. W. Nguyen, 平田 研二, 和佐 泰明, 内田 健康: 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, (2024 掲載予定)
- [11] 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*, US2010/0179768A1 (2010)
- [12] 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)