



血糖値制御における食後の制御性能向上の研究

飯村, 由信

(Degree)

博士 (工学)

(Date of Degree)

2024-09-25

(Date of Publication)

2025-09-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9028号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492537>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



博士論文

血糖値制御における食後の制御性能向上の研究

令和6年7月

神戸大学大学院 システム情報学研究科

飯村 由信

概要

1型糖尿病は、血糖値を降下させるインスリンが体内から産出されなくなることで、放置すると慢性的に高血糖となり、失明、腎不全、脳卒中、心不全などの重篤な合併症を引き起こす病気である。糖尿病患者の血糖値の自動調節を目指して、血糖値制御システムが開発されている。血糖値制御システムでは、各時刻で観測した血糖値を基に将来の血糖値推移を予測し、予測血糖値が許容範囲内を推移するようなインスリン量を求め、各時刻で皮下投与する。糖尿病患者の血糖値制御では、食事により血糖値が大きく上昇するため、食後に血糖値を許容範囲内に制御する難度が高い。

そのため、摂取する食品の種類や摂取時刻、量から構成される食事シナリオを入力することで食後の血糖値推移を予測するモデルが提案されている。このモデルを用いることで、摂取する食品の種類によって異なる食後の血糖値推移を予測することができる。しかし、各患者に対するモデル同定をし易くするためにグルコース代謝の機構を最小限の数式で表現していることから、このモデルでは完全な精度の予測を行うことができない。本論文では、このような部分的な予測精度を持つモデルを用いる場合でも高い制御性能を達成するモデルパラメータを学習する手法を構築する。提案するモデルパラメータの最適化問題は、従来のように血糖値の予測精度を向上させることを目的とするのではなく、予測血糖値から推定される制御性能の精度を向上させることを目的とする。また、予測血糖値の各時刻の重み付き平均対数尤度を最大化するという条件を制約として、各重みを決定変数とすることで、予測血糖値とデータとの関係を考慮し、学習時に使用する特定の制御性能値にのみモデルパラメータが過剰適合することを避ける。さらに、このように定式化したモデルパラメータの最適化問題に対して勾配法による解法を構築する。提案法によって学習したモデルパラメータを用いることで、達成される制御性能が向上することが期待できる。

一方で、仮に食後の血糖値推移の予測が正確であったとしても、血糖値の上昇効果が特に高い食品に対しては、食後にインスリンを投与するとインスリンの効果が現れるまでの遅れにより食後高血糖を十分に抑えることができない。この問題に対処するためには、事前告知された食事シナリオを基に予め食後血糖値推移を予測し、これに基づいて事前にインスリンを投与する必要がある。しかし、血糖値制御システムの運用においては、事前告知された食事シナリオに対して、実際に摂取する食事の摂取時間が前後することや量が異なることが考えられる。そこで本論文では、複数の食事シナリオを事前告知しておき、そのうちのシナリオが実現したとしても血糖値を許容範囲内に収めることができるインスリ

ン投与計画を求める手法を構築する。このようなインスリン投与計画を求める数理最適化問題を定式化すると、モデルの非線形性と食事シナリオ毎に決定変数を設定しなければならないことから、多くの決定変数を持つ非線形最適化問題となる。このため、各時刻でサンプリング周期以内の時間でインスリン投与計画を求めるには、計算負荷が高い。計算負荷を軽減するために本論文では、モデルを線形近似し、線形化誤差を外乱とみなして tube 法を適用する。これにより、インスリン投与計画を求める数理最適化問題を凸 2 次計画問題として定式化することができる。さらに、外生入力を持つシステムに対する離散時間 LQ 制御を用いて食事による血糖値上昇効果を抑制することで、考慮する食事シナリオ毎に決定変数を設定する必要性を無くし、数理最適化問題の決定変数の数を減らす。

食後の制御性能を改善するためには、ここまでで述べた制御性能の観点でモデルパラメータを学習することや複数シナリオに対応可能なインスリン投与計画を求めることの他に、入力ペナルティ関数を改善することが考えられる。入力ペナルティ関数は、インスリン投与計画を求めるための目的関数に含まれるインスリン項の係数値を状況によって変化させる関数を指す。不正確な血糖値の予測に起因するインスリン投与量の誤りを補正することを狙いとして、入力ペナルティ関数は範囲モデル予測制御を血糖値制御に適用する先行研究で用いられてきた。しかし、先行研究における入力ペナルティ関数のパラメータは、ある 1 つの食事シナリオに対する特定の患者集団の制御性能を向上させるように最適化されているため、各々の患者や最適化されたときと異なる食事シナリオに対しては良い制御性能を達成できない可能性がある。各患者や様々な食事シナリオに対して有効な入力ペナルティ関数を得るために、本論文では、患者毎に制御をしながら入力ペナルティ関数を学習する手法を構築する。

目次

略語一覧	1
記号一覧	1
数学記法一覧	5
第 1 章 序論	7
1.1 1 型糖尿病と血糖値制御	7
1.2 血糖値制御システムで用いられる制御アルゴリズム	9
1.2.1 血糖値制御における PID 制御	9
1.2.2 血糖値の予測モデル	10
1.2.3 血糖値制御で用いられる MPC	11
1.3 食後の制御性能向上のための課題	12
1.4 本論文の構成	14
第 2 章 血糖値の予測モデル	16
2.1 健常者の血糖値調整機構	16
2.2 1 型糖尿病患者の血糖値調整機構	16
2.3 食品の GI 値を考慮した血糖値の予測モデル	18
2.3.1 炭水化物代謝部	19
2.3.2 皮下インスリン代謝部	21
2.3.3 グルコース代謝部	22
2.3.4 3, 4 章でのモデルの表現	22
2.4 UVa/Padova T1DM シミュレータ	23
2.4.1 代謝モデル	24
2.4.2 制御シミュレーション環境	26
2.4.3 制御モデルと状態推定	27

第 3 章	制御性能の推定精度を向上させる	
	モデルパラメータの学習	30
3.1	背景	30
3.2	最尤推定による制御モデルのパラメータの学習	31
3.3	制御性能関数の観点からのモデルパラメータの学習	33
3.3.1	制御性能関数値の推定精度向上の試み	33
3.3.2	共変量シフト適応	35
3.3.3	提案法によるモデルパラメータの最適化問題	35
3.4	最適化問題 (3.4) の解法	36
3.4.1	勾配法による解法	36
3.4.2	勾配ベクトルの要素 β_k の計算	39
3.5	数値例	41
3.5.1	血糖値のデータ	41
3.5.2	最尤推定による予測	42
3.5.3	提案法による予測	43
第 4 章	複数の食事シナリオを考慮する Tube-based MPC	46
4.1	背景	46
4.2	非線形モデルを用いる数理最適化問題	48
4.3	非線形モデルの線形近似	50
4.3.1	線形近似モデル	50
4.3.2	線形化誤差の値が取りうる集合	51
4.4	Tube 法による定式化	52
4.4.1	偏差モデルによる線形化誤差の影響抑制	52
4.4.2	Tube 法による数理最適化問題	55
4.4.3	終端状態集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$	56
4.5	予見型離散 LQ 制御則を用いる定式化	59
4.5.1	食事由来のグルコース濃度 G_k^{meal} を考慮した偏差モデル	59
4.5.2	予見型離散 LQ 制御則を用いる場合の数理最適化問題	60
4.5.3	終端状態集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{\text{p}}$	62
4.6	第 4.4 節と 4.5 節の数理最適化問題の違い	64
4.7	数値シミュレーション	65

4.7.1	シミュレーション方法	65
4.7.2	食事シナリオの設定	66
4.7.3	先読み期間と次回の食事の設定	67
4.7.4	線形化誤差の値が取りうる集合 \mathcal{E}_k の設定	68
4.7.5	数理最適化の設定と各目的関数の重み	70
4.7.6	シミュレーション結果	71
第 5 章	血糖値制御の zone MPC で用いられる入力ペナルティ関数の学習	76
5.1	背景	76
5.2	インスリン投与計画決定問題	77
5.3	制御下での入力ペナルティ関数の学習	80
5.3.1	入力ペナルティ関数 $\hat{R}(\tau(\tilde{x}_k))$ の離散化	80
5.3.2	行列 M の更新法	82
5.3.3	制御下での入力ペナルティ関数の学習法	85
5.4	数値シミュレーション	87
5.4.1	学習の設定	87
5.4.2	対象患者の設定とそのインスリン応答特性	88
5.4.3	1 回の食事に対する検証	89
5.4.4	食事シナリオに対する検証	90
第 6 章	結言	98
	謝辞	112
	付録 A	114
A.1	命題 4.4.1 の証明	114
A.2	定理 4.5.1 の証明	116
A.3	第 5.3 節の補足	119
A.3.1	範囲 $[L_n, U_n]$	119
A.3.2	予測血糖値に関する項の係数	120
A.3.3	インスリン投与量に関する項の係数	121
A.3.4	インスリン投与量に対する制約	123

表 目 次

1	The abbreviations used in this article.	1
2	The main notations used in this article.	2
2.1	Values of GI, RAG, SAG, t_1 , t_2 and t_3	20
2.2	Parameter of subcutaneous insulin metabolism.	22
4.1	Elements considered in each model.	64
4.2	Evaluation settings.	65
4.3	Meal Scenarios.	67
4.4	Insulin amount and interval length α_k for random numbers.	69
4.5	Computing environment.	71
4.6	Control performance and computation time.	73
5.1	Parameters for $\hat{R}(\tau(\tilde{x}))$	88
5.2	Maximum and minimum BG for one meal.	95
5.3	Maximum and minimum BG for meal scenarios.	97
A.1	Parameters for $\hat{R}_{\text{conv}}(\tau(x_n))$	123

目次

2.1	Mechanism of blood glucose regulation.	17
2.2	Main componets of model [51].	18
2.3	Control simulation environment.	27
3.1	Data for learning.	32
3.2	A Concept of the Covariate Shift Adaptation.	36
3.3	Blood Glucose data.	42
3.4	BG prediction by maximum likelihood estimation.	43
3.5	BG prediction by proposed method.	44
3.6	Distribution of covariates.	45
4.1	G^{meal} of 4 meal scenarios.	67
4.2	An optimal insulin dose plan.	68
4.3	Error of the linear model.	70
4.4	BG simulated by the formulation of section 4.4.	74
4.5	Insulin simulated by the formulation of section 4.4.	74
4.6	BG simulated by the formulation of section 4.5.	75
4.7	Insulin simulated by the formulation of section 4.5.	75
5.1	Desired BG.	84
5.2	ζ vs α	88
5.3	Insulin sensitivity of each subject.	89
5.4	One-meal simulation for patient 1.	94
5.5	Meal scenario simulation for patient 1.	96
A.1	Range to define the degree of deviation.	120
A.2	Weighting function $Q(v_n)$	121
A.3	Upper limit \bar{u}_n	125

略語一覽

Table 1: The abbreviations used in this article.

Abbreviation	Definition
CIR	Carbohydrate Insulin Ratio
HbA1c	Hemoglobin A1c
CGM	Continuous Glucose Measurement
QOL	Quality of Life
PID	Proportion Integral Derivative
MPC	Model Predictive Control
e-PID	external Physiological Insulin Delivery
FDA	Food and Drug Administration
UVa	University of Virginia
T1DM	Type 1 Diabetes Mellitus
GLUT-4	Glucose Transporter Type 4
RAG	Rapidly Available Glucose
SAG	Slowly Available Glucose
GI	Glycemic Index
CHO	Carbohydrate
TDI	Total Daily Insulin
BG	Blood Glucose
IOB	Insulin on Board

記号一覧

Table 2: The main notations used in this article.

Notation	Definition
Section 2.3	
GI	Value of GI
C^{meal}	Amount of intake food
G^{Total}	Total amount of glucose calculated in the stomach
G^{RAG}	Amount of rapidly available glucose
G^{SAG}	Amount of slowly available glucose
G^{S}	Amount of glucose calculated from stomach at each time
\bar{G}^{S}	Corrected G^{S}
M^{meal}	Amount of dietary glucose
u	Rate of subcutaneous insulin administration
x^1	Amount of insulin in subcutaneous depot
x^2	Amount of insulin in plasma-adjacent site
I	Insulin concentration in plasma
X	Insulin in interstitial fluid
G	Blood Glucose
C^{meal}	Amount of intake carbohydrate
x^{meal}	State of carbohydrate metabolic part
G^{meal}	Glucose concentration from meal
x^{Insulin}	State of insulin metabolic part
G_b	Steady-state blood glucose level with no administrated insulin
Section 2.4	
C^{meal}	Amount of intake Carbohydrate
Q^{sto1}	Amount of solid food in stomach

$Q^{\text{sto}2}$	Amount of liquid food in stomach
Q^{gut}	Amount of carbohydrates in intestine
M^{meal}	Amount of dietary glucose
u	Rate of subcutaneous insulin administration
S^1	Amount of insulin in subcutaneous depot
S^2	Amount of insulin in plasma-adjacent site
I	Insulin in plasma
I^1	Insulin in liver
X	Insulin in interstitial fluid
G^{pl}	Glucose in plasma
G^{s}	Glucose in interstitial fluid
G^{true}	Blood glucose
EGP	Glucose produced in liver
E	Glucose discharged to kidneys
U^{id}	Glucose absorbed by cells
G_{b}	Steady-state blood glucose level
G^{CGM}	BG level obtained by CGM
G	BG level predicted by control model
G_{s}	Steady-state value of BG level
x	State of control model
\tilde{x}	Estimated state of control model
u_{BASAL}	Basal insulin level
u_{TDI}	Total daily insulin administration
w^x	Noise of x
w^y	Noise of y
Chapter 3	
θ	Model parameter
u^{D}	Insulin data
G^{D}	BG Data
ν	Covariate value
\hat{x}	Initial state

G^{pre}	BG following control model
G^{q}	BG following true rule of generation
w	Relative frequency of test distribution
β_k	k-th element of the gradient vector
η	Learning rate
THD	Threshold to stop learning
θ^{MLE}	Model parameter obtained by maximum likelihood estimation
θ^{Prop}	Model parameter obtained by proposed method

Chapter 4

O	Objective function for nonlinear model
H	Length of prediction period
J	Number of meal scenarios
x_{target}	State target
\hat{x}	Deviation of state from target
\hat{u}	Difference of inputs
(Q, R)	Weights for \hat{x} and u
\mathcal{U}	Allowable set of u
(L_u, U_u)	Lower and upper limits of u
\mathcal{G}	Allowable set of G
L_{al}	Lower limit of G
k_f	Time when meal scenario is determined
e	Error of linear model
$(\bar{x}, \bar{u}, \bar{G})$	State, input and output of linear model
\mathcal{E}	Set of e
$(\tilde{x}, \tilde{u}, \tilde{G})$	State, input and output of deviation model
O_D	Objective function for deviation model
(\tilde{Q}, \tilde{R})	Weights for state and input of deviation model
K	Discrete LQ gain
$(\tilde{x}^*, \tilde{u}^*, \tilde{G}^*)$	Controlled $(\tilde{x}, \tilde{u}, \tilde{G})$
$(\tilde{\mathcal{X}}^*, \tilde{\mathcal{U}}^*, \tilde{\mathcal{G}}^*)$	Sets of possible values for $(\tilde{x}^*, \tilde{u}^*, \tilde{G}^*)$
$(\tilde{L}_G^*, \tilde{U}_G^*)$	Lower and upper limits of \tilde{G}^*

J_L	Objective function for nominal model of Chap. 4.4
J_p	Objective function for nominal model of Chap. 4.5
\check{x}	Deviation of \bar{x} from target
\check{u}	Difference of \bar{u}
Ξ	Robust invariant set
\mathcal{F}	Terminal state set
(L_G, U_G)	Lower and upper limits of G
J_{error}	Deviation from blood glucose target
J_{out}	Deviation from blood glucose target zone
Chapter 5	
$[L_n, U_n]$	Range defining the degree of BG deviation
(\hat{z}, \check{z})	BG level deviation from $[L_n, U_n]$
J_{zone}	Objective function for zone MPC
(\hat{u}, \check{u})	Insulin level deviation from u_{BASAL}
N_G	Prediction horizon
N_u	Control horizon
v	Adjusted velocity of G
\hat{v}	Positive adjusted velocity of G
$\mathcal{U}_{\text{zone}}$	Constraint set of insulin
G^m	BG result
M	Matrix representation of input penalty function
J_r	Achieved control performance
G^e	Desired BG
$(L_{\text{al}}, U_{\text{al}})$	Allowable lower and upper limits of BG

数学記法一覧

記法	意味
A^T	実行列 A の転置行列
\dot{x}	変数 x の時間微分
$\mathbf{E}[x]$	確率変数 x の期待値
$x \sim p(x)$	確率変数 x が確率変数関数 $p(x)$ に従う
$\arg \max_x f(x)$	関数 $f(x)$ の値が最大になる x の値
$\arg \min_x f(x)$	関数 $f(x)$ の値が最小になる x の値
$x \in A$	x は集合 A の要素

第1章 序論

1.1 1型糖尿病と血糖値制御

糖尿病は、グルコースを細胞に吸収する働きをするインスリンの分泌不足や効果に異常が生じることで、血糖値が高くなる病気である。高血糖状態が長く続くことで血管や臓器が障害されると、慢性合併症が引き起こされる。主な慢性合併症として、神経障害、網膜症、腎症、大血管症及び糖尿病足病変が挙げられる [1]。これらの合併症は重篤な場合、失明、腎不全、脳卒中、心不全及び足切断に繋がる。このため、飲み薬やインスリンの外部投与により正常範囲内に収まるように血糖値を管理する必要がある。しかし、血糖値管理を大きく誤ると、極端な低血糖もしくは高血糖により急性で死に至る可能性がある。

発症の原因によって、糖尿病は主に1型と2型に分類される [2]。1型糖尿病は、遺伝的要因により、膵β細胞を破壊する自己免疫異常が起こることでインスリンの絶対的欠乏を引き起こす病気である [3,4]。主に若年層に発症し、2014年時点で20歳未満の1型糖尿病罹患者は100万人を超えているとされる [5]。2型糖尿病は、遺伝的な要因や運動不足、肥満などの生活習慣が原因となって発症する。膵β細胞の機能はある程度保たれるものの、インスリンの働きが弱くなることで血糖値が高くなる。

International Diabetes Federationによると、2017年時点で世界の4億5,100万の成人が糖尿病を罹患しており、効果的な予防法が適用されない場合、2045年には6億9,300万人にまで患者が増加すると予測されている [6]。また、2019年度の糖尿病に対する世界の直接医療支出は7,600億ドルと推定され、2030年までに8,250億ドル、2045年までに8,450億ドルに増加すると予想されている [7]。推定支出額が最も高いのは米国で2,946億ドル、次いで中国とブラジルがそれぞれ1,090億ドルと523億ドルである。日本では、糖尿病関連の合併症に対する医療支出を含めると、その総額は2009年度時点で総医療予算の6%に当たる410億ドルに上る [8]。

本論文では、1型糖尿病患者の血糖値制御について焦点を当てる。1型糖尿病ではインスリンを分泌する膵β細胞が破壊されているため、インスリンの分泌が殆ど行われず、失われたインスリンの分泌能力を回復させる方法はないことから、注射によってインスリンを外部から補って血糖値を適正範囲に制御することが1型糖尿病の治療法となる [9]。生体

本来のインスリン分泌は、24時間ほぼ一定量が分泌される基礎分泌と食事などによって血糖値が急上昇したときに分泌される追加分泌に分けられる。1型糖尿病の治療で投与されるインスリンは、基礎分泌を補うための基礎インスリンと追加分泌を補うためのボラスインスリンに分けられる。ボラスインスリンの量はインスリン1単位で処理できる炭水化物の量 Carbohydrate Insulin Ratio; CIR を用いて、摂取する炭水化物量に対してインスリン投与量を決定するカーボカウント法 [10] で決めるのが一般的である。1型糖尿病患者の1日の総インスリン投与量は年齢、性別、運動、体格などのさまざまな要因によって変化するが、平均的な投与量は体重1 [kg] あたり1単位の量である [11]。

血糖値管理の長期的な指標として Hemoglobin A1c; HbA1c が多く用いられる。HbA1c は赤血球中のヘモグロビンと糖との結合度を示す指標であり、過去1-2ヶ月の平均血糖値が HbA1c の値に反映される。目標の HbA1c 値を達成するためには、食後血糖値の管理が不可欠とされる [12]。そのため、American Diabetes Association のガイドライン [13] では、食後2時間の間で 80-180 [mg/dL]、それ以降の時刻で 80-130 [mg/dL] という制御目標範囲を設定している。各時刻の血糖値は Continuous Glucose Monitoring; CGM によって測ることができる [14]。参考文献 [15-17] では CGM を用いたきめ細かい血糖値の管理により、血糖値管理の質が向上することが示された。しかし、ボラスインスリンの投与量を誤ると、震え、頭痛、目のかすみ、吐き気、疲労感、さらには一時的な運動機能や認知機能の低下などの急性症状を引き起こす [18]。そのため、血糖値管理に常に注意を払う負担とともに心理的負担も大きい [19]。仮に、10歳で1型糖尿病と診断された場合、寿命が20年短縮し、Quality of Life; QOL が30年以上低下すると推定されている [20]。

1型糖尿病患者の QOL を改善するために血糖値制御システムが開発されている [21-25]。血糖値制御システムは、持続的に皮下からインスリン投与を行うインスリンポンプ [26,27] と CGM で構成されるウェアラブルデバイスである。CGM で血糖値を測定し、血糖値データを基に適切なインスリン投与量を求め、投与することで血糖値の制御を行う。サンプリング間隔は通常1-5分間隔である。血糖値制御システムに制御アルゴリズムを組み込んで運用することで自動的に血糖値の制御を行うことができる。これにより、血糖値の測定や食事時のボラスインスリン投与といった血糖値管理に関する1型糖尿病患者の継続的な負担を軽減することができる。血糖値制御システムでは、搭載されている制御アルゴリズムによって血糖値管理の質が大きく変化する。次節では血糖値制御システムで用いられている制御アルゴリズムについて述べる。

1.2 血糖値制御システムで用いられる制御アルゴリズム

血糖値制御システムで用いられる制御アルゴリズムは、主にモデルフリーの Proportion Integral Derivative; PID 制御とモデルベースのモデル予測制御 (Model Predictive Control; MPC) [28] に分けられる [29]。制御アルゴリズムの目的は血糖値を許容範囲内に収めることである。血糖値制御では、特に夜間の低血糖回避と食事を原因とする高血糖の回避が課題となる [30]。夜間の睡眠中は低血糖を患者が自覚できなため、これを自動制御で回避することの意義が大きい。また、食事に対しては、食事の内容によって血糖値の上昇効果が異なるため制御の難度が高い。さらに、血糖値制御では患者毎にインスリン感受性が異なるため、各患者に適した制御器を構築することも課題となる。以下ではまず、血糖値制御で用いられる PID 制御について述べる。つぎに血糖値の予測モデルについて述べ、それらの予測モデルを活用して血糖値の制御を行う MPC について述べる。

1.2.1 血糖値制御における PID 制御

PID 制御 [31] は比例制御に積分制御と微分制御を加えた手法であり、産業界で最も広く使用されている。比例制御では、制御出力と目標値の差に比例する制御入力を算出し、制御出力を設定値に近づける。積分制御ではオフセットを解消するために、オフセットの時間積分値に比例する制御入力を算出する。微分制御では、制御出力の速度に比例した制御入力を算出することで、外乱などによる急激な制御出力の変化に対応する。1 型糖尿病患者に対しては膵 β 細胞によるインスリン分泌をエミュレートするために PID 制御が用いられ、external Physiological Insulin Delivery; e-PID とも呼ばれる [32,33]。e-PID では、生体本来の食事に対する急速なインスリン分泌機構を比例制御によって模倣し、食事間の緩徐なインスリン分泌機構を積分制御により模倣している [34]。参考文献 [35] では、インスリンの投与量をフィードバックする機構を組み込むことで夜間の低血糖に対してロバスト性を高めている。一方で、e-PID では摂取する食品の種類や量に対して投与するインスリン量を変更することができない。このため、参考文献 [36] は食前で e-PID をオフにするスイッチングコントローラーを提案している。また、参考文献 [37-39] では血糖値の予測モデルをシミュレータとして用い、メタヒューリスティックアルゴリズムにより e-PID のパラメータを最適化している。

1.2.2 血糖値の予測モデル

血糖値制御システムでは、皮下からインスリンを取り込こむため、投与してから血液中にインスリンが現れるまでに遅れが生じ、血糖値の上昇に対して即座にインスリンを作用させることができない。このため、インスリン作用の遅れを見越して血糖値推移を予測し、インスリン投与量を求めることが有効となる。ここでは血糖値の予測モデルについて述べる。

黎明期に提案された血糖値の予測モデルとして、参考文献 [40] で提案されたモデルが挙げられる。このモデルは非線形モデルであり、血中のインスリンが間質液中に取り込まれる動態と、間質液中のインスリンが作用して血中のグルコースが細胞中に取り込まれる動態が記述されている。参考文献 [41] では、血中のインスリンの動態をより詳細に記述している。これと参考文献 [40] のモデルを組み合わせたモデル [42] は最小モデルと呼ばれる。血糖値の予測モデルは、最小モデルを拡張してより詳細な動態を記述するもの、制御則の導出を容易にするために線形近似などにより最小モデルを変化させたもの、及びシステム同定やニューラルネットワーク等によるデータ駆動のモデルに分けることができる。

最小モデルの拡張について述べる。参考文献 [43] ではグルカゴンにより血糖値が上昇する機構を最小モデルに追加している。参考文献 [44] では、脳、心臓、肺といった人体の主要臓器におけるグルコース、インスリン、グルカゴンの動態を記述することでより詳細なモデルを構築している。また、参考文献 [45–48] では食事の消化・吸収の動態を加えることで、さらに詳細なモデルが提案されている。参考文献 [47] で提案されたモデルは米国の Food and Drug Administration; FDA によってヒトのグルコース代謝のシミュレータとして承認された。このモデルは University of Virginia (UVa)/Padova Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) シミュレータとして Matlab で利用可能であり、有償で購入することができる。本論文では 2 章の 2 節で UVa/Padova T1DM シミュレータの詳細について述べ、5 章で提案する入力ペナルティ関数の学習法の検証に用いる。食後の血糖値推移は摂取する炭水化物の量と食事の組成などからなる炭水化物源によって変化するが、UVa/Padova T1DM シミュレータでは摂取する炭水化物の量のみで食事を表現している。これは American Diabetes Association が炭水化物源よりも炭水化物量を優先して血糖値推移を予測すべきという姿勢をとっている [49] ことが原因であると推察される。摂取する炭水化物源も考慮することで、より精度良く食後血糖値を予測することができる。参考文献 [50–52] では、摂取する食品によって異なる食後血糖値を予測するモデルを構築している。本論文では 2 章の 1 節で参考文献 [51] で提案されたモデルの詳細について述べ、3 章と 4 章での提案手法の検証に用いる。

詳細なモデルは精度良く血糖値推移を予測することができるが、その詳細さゆえ各患者に対してモデルを同定することが困難である場合や、インスリン投与量を求めるのに計算

負荷が大きくなってしまう場合がある。このため、制御アルゴリズム中でインスリン投与量を求めるために使用する制御モデルは詳細なモデルを簡略化したものが多い。参考文献 [53] では、UVa/Padova T1DM シミュレータを平衡点周りで線形近似することで、モデルを 3 次系の伝達関数として簡略化している。参考文献 [54] では、UVa/Padova T1DM シミュレータを線形近似したモデルの一部のパラメータを時変とすることで時間経過によるグルコース動態の変化を捉えるモデルを構築している。参考文献 [55] では、1 型糖尿病患者の平均的な動態を表す平均線形モデルが提案されている。

データ駆動の血糖値予測モデルとしては、システム同定によるもの [56] とニューラルネットワーク [57,58] によるものが挙げられる。参考文献 [56] では積分ベースのパラメータ同定法を構築し、集中治療室で収集されたデータから迅速にモデルを同定している。参考文献 [57] では臨床データを用いてニューラルネットワークによりモデル化を行っている。参考文献 [58] ではリカレントニューラルネットワークを用いて血糖値の時系列モデルを構築している。

1.2.3 血糖値制御で用いられる MPC

血糖値制御で用いられる MPC について述べる。MPC は対象システムの挙動の予測を自然に制御則に取り込むことができるため、血糖値制御システムで用いる制御アルゴリズムに適している。血糖値制御システムの MPC では、つぎの a, b を各サンプリング時刻で実行することで制御を行う。

- a. 血糖値予測に基づく数理最適化問題を解いて、一定期間先までのインスリン投与計画を算出する。
- b. 算出したインスリン投与計画の中から、現在のインスリン投与量のみを実際に投与する。

参考文献 [59] では、参考文献 [44] で提案された詳細モデルを線形近似したモデルを制御モデルとして用いて MPC を行っている。参考文献 [60] では、カルマンフィルタを用いて状態を逐次推定し、MPC を行っている。参考文献 [61] では、絶食中の患者の血糖値を非線形 MPC により許容範囲内に制御している。参考文献 [61] では皮下インスリン代謝を詳細に記述するモデルも提案されている。このモデルは、制御則の設計や検証に用いられることが多い。非線形 MPC の血糖値制御システムへの適用として [62] も挙げることができる。

参考文献 [63] では、健康な 204 人の患者から得られた血糖値予測モデルのパラメータから 1 型糖尿病患者集団のモデルパラメータを構築し、平均的な患者モデルを用いて線形

MPC を設計している。参考文献 [64] では、UVa/Padova T1DM シミュレータを用いて 100 人の仮想患者に対して MPC の性能評価を行っている。その結果、食事の事前告知によって駆動されるフィードフォワード動作が食後の制御性能に大きく影響を及ぼす事が示された。UVa/Padova T1DM シミュレータを MPC の検証に用いる研究として、さらに [65–68] を挙げることができる。参考文献 [69] では、参考文献 [51] のモデルを用いて摂取する食品の種類によって異なる血糖値推移の予測を用いた MPC を行っている。これにより、血糖値の上昇効果が特に高い食品に対しては、食前からインスリンを投与し始めなければ食後の高血糖を十分に抑える事ができないことが示された。

また、血糖値制御では zone MPC [70–80] という MPC の手法が用いられることが多い。Zone MPC を血糖値制御へ適用することで、予測血糖値が許容範囲内にある場合に不必要なインスリン投与を回避することができる。血糖値制御に対する zone MPC の参考文献 [76–80] では、参考文献 [53] で提案された線形時不変モデルによる血糖値予測を基にインスリン投与量を算出し、UVa/Padova T1DM シミュレータを用いて制御性能の検証を行っている。本論文の 5 章では、各患者に適した zone MPC の構築を行う。そのため、zone MPC の先行研究 [76–80] の詳細については 5 章で述べることにする。

1.3 食後の制御性能向上のための課題

以下の理由から血糖値制御の MPC では、食後の血糖値を許容範囲に収めることの難度が特に高い。

1. 血糖値の上昇効果が特に高い食品を摂取すると、血糖値上昇に合わせてインスリンを投与しても、血糖値の上昇抑制効果が発現するまでの遅れにより、高血糖状態を十分に抑えることができない場合がある。
2. 食品の血糖値上昇効果を高く見誤ると、インスリンの過剰投与により低血糖状態が引き起こされる恐れがある。

このため、血糖値の上昇効果が特に高い食品に対しては、食品の種類や量、食事時刻からなる食事シナリオの事前告知を行い、食事が血糖値に影響を及ぼす長期期間の血糖値推移を予測する必要がある。

食後の血糖値推移の予測には、参考文献 [51] で提案されたモデルを用いることが有効である。前述のように参考文献 [51] では、摂取する食品の種類によって異なる食後血糖値を予測するモデルが構築されている。各モデルパラメータは生理学的見地からその値が定め

られているが、グルコースの胃排出遅延を表現するパラメータのみ生理学的見地から値を定められないため、血糖値のデータを用いてパラメータの値が学習されている。しかし、標準的な最尤法でパラメータの値を学習すると、予測血糖値から推定される制御性能の誤差が大きくなってしまふ。これは、参考文献 [51] のモデルが部分的な予測能力しか持つことができないことが原因である。部分的な予測能力しか持てないのは、参考文献 [51] のモデルが最小モデルに基づいていることが1つの要因となっている。MPC の数理最適化では、予測血糖値から推定される制御性能関数の値を最適化することでインスリン投与計画を求めため、高い制御性能を達成するためには、制御性能の推定精度が高くなるようにモデルパラメータを学習する必要がある。そこで、本論文では制御性能の推定精度が高くなるようにモデルパラメータを学習することを食後の制御性能を向上させるための1つ目の課題として設定する。

参考文献 [69] では、参考文献 [51] のモデルを用いて MPC を行っている。ここでは、食事シナリオの事前告知がなされているという前提のもと、サンプリング周期1分、先読み期間500分の非線形 MPC を行っている。しかし、一回の食事で考慮されている食事シナリオの数は1つであり、実際の食事が事前告知された食事シナリオと異なる場合は制御性能が保証されない。実生活においては、食事時刻が前後に変動することや、食事量が想定と異なることなどが十分に考えられる。このことに対応するために、以下の特徴を持つインスリン投与計画を求めることとする。

- 食事シナリオの確定時刻前までのインスリン投与計画は、全てのシナリオに対して共通である。
- 確定時刻以降のインスリン投与計画は、各食事シナリオに対応して各々異なる。

しかし、このような複数シナリオに対応可能なインスリン投与計画を求めためための数理最適化問題は以下の性質を持つ。

- 非線形モデルを用いるため非線形最適化問題となる。
- 確定時刻以降は、各シナリオに対応して各々異なるインスリン投与計画を算出するため決定変数の数が多い。

これらの性質から、数理最適化問題を解いてインスリン投与計画を求めのに要する計算負荷が高く、インスリンポンプに搭載されているデバイスの性能次第ではサンプリング周期内の時間でインスリン投与計画を求めることができなくなる可能性がある。複数の食事

シナリオに対応可能なインスリン投与計画をなるべく少ない計算量で求めることを、食後の制御性能を向上させるための本論文での2つ目の課題として設定する。

ここまでは、食事シナリオを告知して食後の血糖値推移を精度良く予測できることを前提としたときに生じる課題について述べてきた。一方で、食事シナリオを告知するのは手間がかかるため、食事シナリオを告知して食後の血糖値を完全に許容範囲内に収めるのではなく、告知を行わない場合でもなるべく許容範囲内に血糖値を収めようとするアプローチもある。食事シナリオを告知しない場合は、食後の血糖値推移を精度良く予測することができない。血糖値制御に対する zone MPC の先行研究 [76–80] では、血糖値の予測精度を向上させるのではなく、数理最適化問題を修正して、算出されるインスリン投与量を状況に応じて補正することで食後の制御性能を高めている。特に、参考文献 [79] では目的関数のインスリン投与量に関する項の係数の値を、血糖値とその速度を変数に持つ関数により決定することで算出インスリン投与量の補正をしている。このように、入力項の係数の値を状況に応じて変化させる関数を入力ペナルティ関数と呼ぶことにする。入力ペナルティ関数は参考文献 [81,82] の血糖値制御でも用いられている。入力ペナルティ関数の役割は、不正確な血糖値予測に起因する算出インスリン投与量の過りを補正することである。参考文献 [79] で提案された入力ペナルティ関数のパラメータは、10人の患者集団に対してある1つの食事シナリオ下でのシミュレーションを繰り返して最適化されている。この入力ペナルティ関数を用いることで、最適化時と同じ食事シナリオ下での制御性能が100人の患者集団に対して総合的に向上することが確認されている。しかし、一人一人の患者や最適化時と異なる食事シナリオに対しては、この入力ペナルティ関数は必ずしも適切ではなく、十分な制御性能を得られない場合がある。一人一人の患者や最適化時と異なる食事シナリオに対しても十分な制御性能を得るために、制御中に安全に入力ペナルティ関数を学習する手法を構築することを、食後の制御性能を向上させるための本論文での3つ目の課題として設定する。

1.4 本論文の構成

本論文の構成は以下のとおりである。まず2章にて健常者の血糖値調整機構について述べ、本稿で用いる血糖値の予測モデルについて述べる。ここで述べるモデルは、参考文献 [51] で提案されてる血糖値の予測モデルと UVa/Padova T1DM シミュレータ [47] である。

第3章では、参考文献 [51] のモデルの生理的見地から値を定められないパラメータを、制御性能の推定精度が向上するようにデータから学習する手法を構築する。提案手法は、共

変量シフト適応という統計的手法に基づいており、モデルによる予測血糖値と血糖値データとの関係を考慮しつつ、制御性能の推定精度を向上させることに特徴がある。提案法により学習したパラメータを用いることで MPC を行ったときに達成される制御性能が向上することが期待できる。

第4章では、複数の食事シナリオに対応可能なインスリン投与計画を、なるべく少ない計算量で算出する数理最適化問題を定式化する。ここでは、まず、数理最適化問題を凸2次計画問題として定式化するために、参考文献 [51] で提案された非線形モデルを線形近似する。つぎに、線形化誤差を外乱とみなして tube 法を適用することで、もとの非線形モデルの血糖値推移が許容範囲内に収まり、かつ各時刻での数理最適化問題が実行可能になるように数理最適化問題を定式化する。さらに、食事による血糖値の上昇効果を外生入力を持つシステムに対する離散時間 LQ 制御を用いて抑制することで、決定変数の数を考慮する食事シナリオの数に依存しないようにする。

第5章では、入力ペナルティ関数を各患者に対して制御中に安全に学習する手法を構築する。提案法の特徴は、学習の過程で血糖値を過度に下降させないことである。これにより、学習中に範囲外低血糖を悪化させる危険性を減らし、各患者に対して制御を行いながら入力ペナルティ関数を学習することを可能とする。最後に、6章において本論文のまとめを述べる。

第2章 血糖値の予測モデル

本章ではまず，血糖値の調整機構の概要を述べ，つぎに1型糖尿病患者の血糖値の予測モデルについて述べる．ここでは，摂取する食品によって異なる血糖値推移を予測するモデル [51] と UVa/Padova T1DM シミュレータ [47] の説明を行う．本論文ではモデル [51] を 3, 4 章で，シミュレータ [47] を 5 章で用いる．

2.1 健常者の血糖値調整機構

健常者の血糖値調整の仕組みを Fig. 2.1 に示す．食事によって炭水化物を摂取すると，炭水化物に含まれる糖類は胃と小腸で分解され，グルコースとなる．食事由来のグルコースは血管を通過して体中に運ばれ，末端組織で毛細血管から間質液へと移動する．ここで，血液中のグルコース濃度を血糖値といい，食事由来のグルコースが血液中に増加することで血糖値が上昇する．血糖値が上昇すると，膵臓からインスリンが血液中に分泌され，インスリンによって4型グルコーストランスポーター (GLUcose Transporter type 4; GLUT-4) と呼ばれる酵素が活性化される．間質液中のグルコースは GLUT-4 が作用することで各細胞に取り込まれ，エネルギーとして利用される．このような機構によって，上昇した血糖値が降下する．また，細胞に取り込まれなかったグルコースは，インスリンが作用することでグリコーゲンとして肝臓に蓄えられる．

一方で，空腹などにより血糖値が低下すると膵臓からグルカゴンと呼ばれるホルモンが分泌され，肝臓に蓄えられているグリコーゲンを分解して血糖値が上昇する．このグリコーゲンの分解は，高い値の血糖値と血中のインスリン濃度によって抑制される．以上述べたグルコースの細胞への取り込みとグリコーゲンの分解のバランスによって，80 [mg/dL] から 120 [mg/dL] の狭い範囲に健常者の血糖値は常に維持される．

2.2 1型糖尿病患者の血糖値調整機構

糖尿病は，膵細胞の破壊によりインスリン分泌能が低下することや，肥満などが原因でインスリンの GLUT-4 への作用効果が弱くなることで高血糖状態が引き起こされる病気で

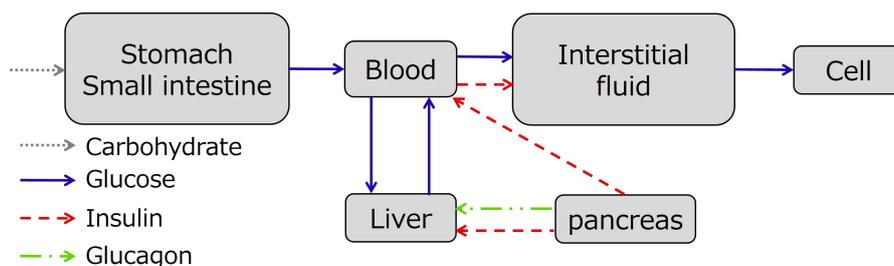


Fig. 2.1: Mechanism of blood glucose regulation.

ある。高血糖状態が続くと脳梗塞や心筋梗塞、壊疽などの、より重篤な病気を引き起こす。糖尿病は、1型糖尿病と2型糖尿病の2つに分けられる。2型糖尿病では、分泌能は低下しているものの体内でインスリンが産出される。対して、1型糖尿病では体内でインスリンが殆ど産出されない。このため、1型糖尿病患者は体外からインスリンを補うことで血糖値を調整する必要がある。

皮下に投与されたインスリンはまず、インスリンデポを形成し、インスリンデポで徐々に分解されて血液の中に入り込む。つぎに、血管を通過して間質液へと到達し、GLUT-4に作用することで間質液中のグルコースを細胞に取り込む働きをする。インスリンデポを介して血液中に吸収されるため、インスリンが外部投与されてから血糖値を低下させるのには遅れを伴う。このため、体外からインスリンを補う方法では、健常者と同じ精度の血糖調整を実現することができない。しかし、インスリンを外部投与することが現在利用可能な唯一の1型糖尿病患者の血糖値調整法である。

インスリンの外部投与法の1つとしてBasal-Bolus療法が挙げられる。Basal-Bolus療法では、1日1回の持効型基礎インスリンにより生体本来の基礎分泌を補い、毎食前にボーラスインスリンを注射することで失われたインスリンの追加分泌を補う。ボーラスインスリンの量はカーボカウント法[10,83]により摂取する炭水化物の量に基づいて決定するのが基本である。インスリン投与量を決定するのに炭水化物量のみを用いるのは、食後高血糖を抑えるために必要なインスリン量が摂取した炭水化物の量に比例するという初期の研究[84-86]の結果に由来する。Basal-Bolus療法により血糖値管理の質が向上する[87,88]が、その開ループ的性質により血糖値のレベルが変動してしまう[59]。このため、血糖値制御システムではフィードバック制御によりインスリン投与量を決定している[89]。

2.3 食品のGI値を考慮した血糖値の予測モデル

適切な量のインスリンを外部投与するためには、投与するインスリンの量や食事によって変化する将来の血糖値推移を予測する必要がある。参考文献 [90] では、同量のインスリンを投与する場合でも、摂取する食品の種類によって血糖値の上昇量が最大6倍異なることが示されている。特に血糖値の上昇効果が高い食品に対しては、食事を摂取してからインスリンを投与しても、血糖値の降下作用が発現するまでの遅延により高血糖状態を十分に抑えることができない。このため、血糖値の上昇効果が高い食品に対しては、摂取する食品に対する食後血糖値予測をもとに事前にインスリンを投与する必要がある。しかし、食品の血糖値上昇効果を高く見誤ると、インスリンの過剰投与により低血糖状態が引き起こされる恐れがある。これらのことから、摂取する食品によって異なる血糖値の上昇効果を精度良く予測することが血糖値を許容範囲内に収めるために重要となる。

参考文献 [51] では食品のグリセミック・インデックス (Glycemic Index; GI) 値を考慮した血糖値の予測モデルが提案されている。GI 値は様々な食品が生体の血糖値に及ぼす影響を定量的に推定した値であり、GI 値を用いることで摂取する食品によって異なる様々な食後血糖値推移を予測することができる。本論文の3章では、参考文献 [51] のモデルのパラメータを制御性能の推定精度が向上するように学習する手法を構築し、4章では、参考文献 [51] のモデルに基づいて、事前告知された複数の食事シナリオに対してロバストなインスリン投与計画を求める。本小節では、3, 4章で用いる参考文献 [51] のモデルについて詳しく述べる。

Fig. 2.2 にモデルの構成を示す。本モデルは炭水化物代謝部と、皮下インスリン代謝部、そしてグルコース代謝部の3つの部分モデルから構成される。炭水化物代謝部では、腸での炭水化物の消化・吸収により血中にグルコースが出現する過程が、皮下インスリン代謝部では皮下でのインスリン吸収動態が、グルコース代謝部では血糖値の動態がそれぞれ記述されている。以下で各部分モデルについて述べる。

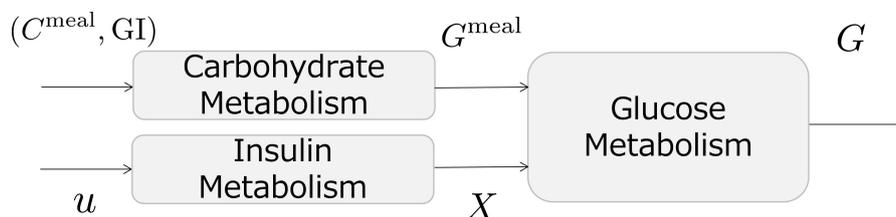


Fig. 2.2: Main components of model [51].

2.3.1 炭水化物代謝部

炭水化物代謝部は、GI 値によって分類される各食品の胃と小腸での分解，吸収過程を記述する．GI 値は 50 [g] の基準食品を摂取した後の 2 時間に渡る血糖値推移の曲線下面積増分 $iAUC_{REF}$ と試験食品の曲線下面積増分 $iAUC_{testfood}$ を用いて

$$GI = \frac{iAUC_{testfood}}{iAUC_{REF}}$$

と計算される．ここで，基準食品はグルコースを用いることが標準的である．

食事は，時刻 $t = t_{food}$ で C^{meal} [g] の食品を摂取するとする．参考文献 [91] の血糖値上昇効果実験から，各食品を摂取したときに胃で産出されるグルコースの総量 G^{Total} [g] は GI 値と C^{meal} ごとに

$$G^{Total} = 75 \frac{GI}{100} \{1 - \exp(-k_{GR} \cdot C^{meal})\} + 0.13k_{w3g} \quad (2.1)$$

と求められる．ここで， $k_{GR} = 0.018$ [1/g] は各食品に対する血糖値上昇に対するカーブフィッティングから得られたパラメータを， $k_{w3g} = 71/100$ は参考文献 [91] でホワイトブレッド基準で算出された GI 値をグルコース基準の GI 値に変換するための係数をそれぞれ表す．

胃から算出されるグルコースの総量 G^{Total} は食事の摂取後 0-20 分間に産出されるグルコース量 (Rapidly Available Glucose; RAG) と摂取後 20-120 分間に産出されるグルコース量 (Slowly Available Glucose; SAG) に分けられる．参考文献 [51] では， G^{Total} を入力として食事の摂取後 0-20 分と 20-120 分で産出される各時刻のグルコースの速度を

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \begin{bmatrix} G_t^{RAG} \\ \dot{G}_t^{RAG} \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -\frac{1}{(T^{RAG})^2} & -\frac{2}{T^{RAG}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} G_t^{RAG} \\ \dot{G}_t^{RAG} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{K^{RAG}}{(T^{RAG})^2} \end{bmatrix} \delta_t^{G^{total}}, \\ \frac{d}{dt} \begin{bmatrix} G_t^{SAG} \\ \dot{G}_t^{SAG} \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -\frac{1}{(T^{SAG})^2} & -\frac{2}{T^{SAG}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} G_t^{SAG} \\ \dot{G}_t^{SAG} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{K^{SAG}}{(T^{SAG})^2} \end{bmatrix} \delta_{t-T^{SAG}}^{G^{total}}, \\ \delta_t^{G^{total}} &= \begin{cases} G^{total} & \text{if } t = t_{food}, \\ 0 & \text{if } t \neq t_{food} \end{cases} \end{aligned} \quad (2.2)$$

とモデル化している．ここで， G_t^{RAG} [g] と G_t^{SAG} [g] は摂取後 0-20 分と摂取後 20-120 分で各時刻に産出されるグルコース量をそれぞれ表す．定数 $T^{RAG} = 4.22$ [min] と $T^{SAG} = 21.1$ [min] は時定数を表す．また， K^{RAG} と K^{SAG} は食品ごとの RAG と SAG の割合を表し，Table 2.1 に示す各食品の RAG と SAG を用いて $K^{RAG} = RAG/(RAG+SAG)$ ， $K^{SAG} = SAG/(RAG+SAG)$

と求められる。SAGはRAGに比べて20分遅れて出現するため、定数 τ^{SAG} は20分の遅れを表す。上で算出された G_t^{RAG} , G_t^{SAG} を用いて胃から産出される各時刻のグルコース量 G_t^{S} [g]は

$$G_t^{\text{S}} = G_t^{\text{RAG}} + G_t^{\text{SAG}}$$

となる。

一定期間に胃から産出されるグルコース量には上限があり、この上限がなければ産出されていたグルコースは後の時刻に遅れて産出され、長時間に渡る高血糖を引き起こすことが参考文献 [92,93], で示唆されている。このことから、参考文献 [51] では胃から産出される各時刻のグルコース量を

$$\bar{G}_t^{\text{S}} = \begin{cases} G_t^{\text{RAG}}, & \text{if } t < t_{\text{food}} + t_1, \\ \text{Ramax}, & \text{if } t_{\text{food}} + t_1 \leq t \leq t_{\text{food}} + t_2, \\ G_{t-t_2+t_3}^{\text{RAG}} + G_t^{\text{SAG}}, & \text{if } t > t_{\text{food}} + t_2 \end{cases} \quad (2.3)$$

と修正している。ここで、Ramax [g] は産出上限を表し、参考文献 [94] で示された運動中のグルコース産出の上限から1分当たりの産出上限は0.9となる。各 t_1 [min], t_2 [min], t_3 [min] は Table 2.1 に示す食品固有の時定数パラメータを表す。

Table 2.1: Values of GI, RAG, SAG, t_1 , t_2 and t_3 .

Food	GI	RAG	SAG	t_1	t_2	t_3
Instant potato	83	12.0	1.1	0.99	38.0	15.4
White bread	71	42.0	3.7	1.07	32.3	14.6
Pineapple juice	46	10.0	0.0	1.30	22.5	12.6
Spaghetti	41	15.0	9.0	2.28	12.2	9.8

胃から排出されたグルコースは小腸へと移動し、小腸上皮細胞から血中へと吸収される。グルコースが胃から小腸に移動する動態は参考文献 [51] で以下のようにモデル化されている。

$$\frac{dM_t^{\text{meal}}}{dt} = \frac{1}{\tau_{\text{dg}}} (\bar{G}_t^{\text{S}} - M_t^{\text{meal}}). \quad (2.4)$$

ここで、 M_t^{meal} [g] は食事由来のグルコース量を表す。時定数 τ_{dg} は胃排出遅延を特徴づけるパラメータである。胃排出遅延の値は臨床試験の度にその値が変化することが知られているが、その原因は食事の各栄養素の含有率やサイズ、GI値など諸説あるものの特定されていない。そのため、参考文献 [51] では Table 2.1 で示した各食品に対する血糖値の臨床試

験データをもとに τ_{dg} を定めている。データに対してモデルパラメータを学習する標準的な手法として最尤推定が挙げられる。しかし、3.5 節で示す数値例では、最尤推定により定めた τ_{dg} を用いて参考文献 [51] のモデルにより制御性能を推定すると、実際の制御性能との誤差が大きくなってしまった。参考文献 [51] のモデルは後述する皮下インスリン代謝部やグルコース代謝部が最小モデルによって構成されていることが 1 つの要因となっており、完全な精度の血糖値の予測を行えない。このようなモデルを用いて、高い制御性能を達成するインスリン投与計画を求めるためには、インスリン投与計画を変数とする制御性能関数の推定精度が高くなることが重要となる。そこで、3 章では制御性能の推定精度を高める τ_{dg} の学習法を構築する。

2.3.2 皮下インスリン代謝部

皮下インスリン代謝部は、皮下投与されたインスリンが血液中に浸潤していく過程をモデル化したものであり、

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_t^1}{dt} &= -k_{21}x_t^1 + u_t, \\
 \frac{dx_t^2}{dt} &= k_{21}x_t^1 - (k_d + k_a)x_t^2, \\
 \frac{dI_t}{dt} &= \frac{k_a}{V_d}x_t^2 - k_e I_t, \\
 \frac{dX_t}{dt} &= -p_2 X_t + p_3 I_t
 \end{aligned} \tag{2.5}$$

と記述される。入力 u_t [IU/min] は皮下に投与されるインスリン速度を表し、 x_t^1 [IU], x_t^2 [IU] は皮下デポと血漿隣接部位におけるインスリン量をそれぞれ表す。皮下デポにおいて投与されたインスリンは k_{21} で定まる速度で拡散し、拡散したインスリンは血漿隣接部位に移動する。血漿隣接部位におけるインスリンは k_d で定まる速度で消失し、 k_a で定まる速度で血漿中へと移動する。状態 I_t [IU/L] は血漿中のインスリン濃度を表す。定数 V_d は血漿中のインスリンの分布体積を表し、血漿中のインスリンは k_e で定まる速度で消失し、そのうちの一部が p_3 で定まる速度で間質液中へと移動する。状態 X_t [IU/L] は間質液中のインスリン濃度を表す。間質液中のインスリンは p_2 で定まる速度で消失する。

皮下インスリン代謝部 (2.5) の上 3 式は参考文献 [95] で提案されたモデルと同じ構造をしている。しかし、ボーラスインスリンの投与に関する臨床データ [96, 97] を用いて薬物動態学と薬力学の観点から各パラメータが再同定されている。Table 2.2 に参考文献 [50] で再同定された各パラメータの値を示す。

Table 2.2: Parameter of subcutaneous insulin metabolism.

$p_2 = 8 \times 10^{-2}$	$p_3 = 10 \times 10^{-6}$	$k_{21} = 4.5 \times 10^{-2}$	$k_a = 2.0 \times 10^{-2}$
$k_e = 2.0 \times 10^{-2}$	$k_d = 2.1 \times 10^{-3}$	$V_d = 4.5 \times 10^{-2}$	

2.3.3 グルコース代謝部

グルコース代謝部にて食事由来のグルコース量 M_t^{meal} と間質液中のインスリン濃度 X_t が

$$\frac{dG_t}{dt} = -X_t G_t + p_1(G_b - G_t) + 1000 \frac{M_t^{\text{meal}}}{V_1} \quad (2.6)$$

により代謝を行い，血糖値 $G_t \geq 0$ [mg/dL] が推移する．ここで $p_1 = 0.001$ [1/min]， $G_b = 300$ [mg/dL]， $V_1 = 194.4$ [dL] はグルコース作用率，定常血糖値，血中グルコースの分布体積をそれぞれ表す．グルコース代謝部は，健常者に対するグルコース代謝の最小モデル [42] を 1 型糖尿病患者のグルコース代謝を表すようにモデルパラメータの値を変更したものである．特に G_b の値は，インスリンを外部投与しないときの 1 型糖尿病患者の定常血糖値を表す．これにより，肝臓からのグルコース産出を原因とする血糖値上昇が簡易的に表現されている．

2.3.4 3, 4 章でのモデルの表現

ここでは，3, 4 章で用いるモデルの表現について述べる．本論文では，参考文献 [51] で提案されたモデルに対して，3 章で制御性能の推定精度を高めるモデルパラメータの学習法を構築し，4 章で複数の食事シナリオに対してロバストなインスリン投与計画を求める数理最適化問題を tube 法に基づいて定式化する．3 章，4 章では参考文献 [51] のモデルを離散化したモデルを用いる．離散時間間隔を 1 分とし，前進差分法により離散化を行う．以下，下付き添字 k は離散時刻を表す．

炭水化物代謝部 (2.2)，(2.3)，(2.4)，皮下インスリン代謝部 (2.5)，グルコース代謝部 (2.6) を離散化してまとめ，ガウスノイズを付加したモデルを

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= f_L(x_k, u_k; \tau_{dg}), \\ G_k &= g_L(x_k) + \epsilon, \quad \epsilon \sim N(0, \sigma^2) \end{aligned} \quad (2.7)$$

とする．ここで， $\epsilon \sim N(0, \sigma^2)$ は変数 ϵ が平均 0，分散 σ^2 の正規分布に従うことを表して

いる。モデル (2.7) における状態 x_k は

$$x_k := \left[G_k^{\text{RAG}} \quad \dot{G}_k^{\text{RAG}} \quad G_k^{\text{SAG}} \quad \dot{G}_k^{\text{SAG}} \quad \bar{G}_k^{\text{S}} \quad G_k^{\text{meal}} \quad x_k^1 \quad x_k^2 \quad I_k \quad X_k \quad G_k \right]^\top$$

である。第3章では (2.7) の表現を用いて、モデルパラメータ τ_{dg} , σ^2 の学習法を構築する。ここで、(2.7) で表される血糖値 G_k は確率変数になっていることに注意されたい。

第4章で用いるモデル表現について述べる。まず、炭水化物代謝部 (2.2), (2.3), (2.4) を

$$\begin{aligned} x_{k+1}^{\text{meal}} &= f_{\text{meal}}(x_k^{\text{meal}}, \text{food Scenario}), \\ M_k^{\text{meal}} &= g_{\text{meal}}(x_k^{\text{meal}}), \quad G_k^{\text{meal}} = 1000 \frac{M_k^{\text{meal}}}{V_1} \end{aligned} \quad (2.8)$$

とまとめる。変数 `food Scenario` は食事量 C_k , 食事時刻 t_{food} 及び摂取する食品の組を表す。食品に関する GI 値などのパラメータの値は摂取する食品に対して Table 2.1 を参照して定めることとする。状態 x_k^{meal} は

$$x_k^{\text{meal}} := \left[G_k^{\text{RAG}} \quad \dot{G}_k^{\text{RAG}} \quad G_k^{\text{SAG}} \quad \dot{G}_k^{\text{SAG}} \quad \bar{G}_k^{\text{S}} \quad M_k^{\text{meal}} \right]^\top$$

である。つぎに、皮下インスリン代謝部を

$$\begin{aligned} x_{k+1}^{\text{Insulin}} &= A_d x_k^{\text{Insulin}} + B_d u_k, \\ X_k &= C_d x_k^{\text{Insulin}} \end{aligned} \quad (2.9)$$

とまとめる。状態は

$$x_k^{\text{Insulin}} := \left[x_k^1 \quad x_k^2 \quad I_k \quad X_k \right]^\top$$

である。最後に、離散化したグルコース代謝部は

$$G_{k+1} = -G_k X_k + p_1 G_b + (1 - p_1) G_k + G_k^{\text{meal}} \quad (2.10)$$

となる。

2.4 UVa/Padova T1DM シミュレータ

血糖値制御に対する zone MPC の参考文献 [76–80] では、モデルによる血糖値推移の予測精度が十分でない場合に、数理最適化問題を解いて算出されるインスリン投与量の補正を入力ペナルティ関数により行っている。第5章では、入力ペナルティ関数を個別の患者に

対して学習する手法を構築し、参考文献 [80] と同様のシミュレーション環境を用いてその有効性を検証する。本小節では参考文献 [80] で用いられている UVa/Padova T1DM シミュレータ [46–48] について述べる。

2.4.1 代謝モデル

参考文献 [51] と同様に、UVa/Padova T1DM シミュレータの代謝モデルは炭水化物代謝部、インスリン代謝部及びグルコース代謝部の3つの部分モデルから構成される。参考文献 [51] が最小モデルをベースにしてモデルを構築していたのに対し、UVa/Padova T1DM シミュレータはグルコースホメオスタシスに関する詳細な調節機構を表現するモデルとなっている。特にグルカゴンによってグリコーゲンが分解されて血糖値が上昇する機構が詳細に表現されており、空腹時の血糖値上昇を精度良くシミュレートすることができる。さらに、UVa/Padova T1DM シミュレータには様々な患者に対するパラメータセットが用意されており、個別の患者に対するシミュレーションを行うことができる。ただし、食事に関しては摂取する炭水化物量のみを考慮しており、参考文献 [51] のように摂取する食品によって異なる血糖値推移をシミュレートすることができない。これは、米国糖尿病協会が GI 値に対して懐疑的な立場をとっている [98] ことが理由であると推察される。

炭水化物代謝部は

$$\begin{aligned}\frac{dQ_t^{\text{sto1}}}{dt} &= -k_{\text{gri}}Q_t^{\text{sto1}} + C_t^{\text{meal}}, \\ \frac{dQ_t^{\text{sto2}}}{dt} &= k_{\text{gri}}Q_t^{\text{sto1}} - k_{\text{empt}}(Q_t^{\text{sto}})Q_t^{\text{sto2}}, \\ \frac{dQ_t^{\text{gut}}}{dt} &= k_{\text{abs}}Q_t^{\text{gut}} + k_{\text{empt}}(Q_t^{\text{sto}})Q_t^{\text{sto2}}, \\ M_t^{\text{meal}} &= \frac{k_{\text{abs}}}{\text{BW}}Q_t^{\text{gut}}\end{aligned}$$

と表される。ただし、

$$\begin{aligned}Q_t^{\text{sto}} &= Q_t^{\text{sto1}} + Q_t^{\text{sto2}}, \\ k_{\text{empt}}(Q_t^{\text{sto}}) &= k_{\text{min}} + \frac{k_{\text{max}} - k_{\text{min}}}{2} \{ \tanh[\alpha_1(Q_t^{\text{sto}} - \alpha_2 C_t^{\text{meal}})] - \tanh[\alpha_3(Q_t^{\text{sto}} - \alpha_4 C_t^{\text{meal}})] + 2 \}\end{aligned}$$

である。 C_t^{meal} は本モデルでは摂取する炭水化物の量 [mg Carbohydrate(CHO)] を表し、胃の中の固形物 Q_t^{sto1} [mg] に加わる。固形物は、 k_{gri} で定まる速度で胃液 Q_t^{sto2} [mg] に溶け込む。胃液は非線形関数 $k_{\text{empt}}(Q_t^{\text{sto}})$ で定まる速度で腸へと移動する。腸へと移動した炭水化物 Q_t^{gut} [mg] のうち、 k_{abs}/BW で定まる割合が血中に出現し、食事由来のグルコース量 M_t^{meal}

[mg] となる．ここで，BW は患者の体重 [kg] を表す．

皮下インスリン代謝部は

$$\begin{aligned}\frac{dS_t^1}{dt} &= -(k_{a_1} + k_d)S_t^1 + u_t, \\ \frac{dS_t^2}{dt} &= k_d S_t^1 - k_{a_2} S_t^2, \\ \frac{dI_t}{dt} &= -(m_2 + m_4)I_t + m_1 I_t^1 + (S_t^1 + S_t^2), \\ \frac{dI_t^1}{dt} &= -(m_1 + m_3)I_t^1 + m_2 I_t, \\ \frac{dX_t}{dt} &= -p_{2U} X_t + p_{2U}(I_t - I_b)\end{aligned}$$

である．皮下に投与されたインスリン u_t [U/min] は皮下において S_t^1 [U] と S_t^2 [U] の2形態に分離される．ここで， k_{a_1} と k_{a_2} は消失定数を， k_d は吸収定数を表す．分離されたインスリンは血漿中へと移動する．変数 I_t は血漿中のインスリン量 [U] を表す．血漿中に移動したインスリンは一部が肝臓へ移動し，また，肝臓からも血漿中にインスリンが供給される．変数 I_t^1 は肝臓中のインスリン量 [U] を表し， m_4 ， m_3 は消失定数を， m_1 ， m_2 は吸収定数を表す．血漿中に移動したインスリンの定数值 I_b に対する差分は p_{2U} で定まる速度で間質液中に移動する．変数 X_t は間質液中のインスリン量 [U] を表す．間質液中のインスリン量 X_t は p_{2U} で定まる速度で消失する．

グルコース代謝部は以下のように記述される．

$$\begin{aligned}\frac{dG_t^{\text{pl}}}{dt} &= \text{EGP}_t + M_t^{\text{meal}} - F_{\text{cns}} - E_t - k_1 G_t^{\text{pl}} + k_2 G_t^{\text{s}}, \\ \frac{dG_t^{\text{s}}}{dt} &= -U_t^{\text{id}} + k_1 G_t^{\text{pl}} - k_2 G_t^{\text{s}}, \\ G_t^{\text{true}} &= G_t^{\text{pl}}/V_1\end{aligned}$$

UVa/Padova T1DM シミュレータのグルコース代謝部でのグルコースは，血漿中のグルコース G_t^{pl} [mg] と間質液中のグルコース G_t^{s} [mg] に分けられる．血糖値 G_t^{true} [mg/dL] は G_t^{pl} を血中のグルコースの分布体積 V_1 で除すことで得られる．ここで， k_1 ， k_2 は吸収定数を表す．血漿グルコース量 G_t^{pl} には，肝臓でグリコーゲンを分解して血中に現れるグルコース EGP_t [mg] と食事由来のグルコース M_t^{meal} [mg] が取り込まれ，インスリンに依存せずに F_{cns} [mg] が脳と赤血球で利用される．さらに腎臓へ E_t [mg] が排出される．また， G_t^{s} ではインスリ

ンに依存して U_t^{id} [mg] が細胞に内に取り込まれる。ここで、 EGP_t の動態は

$$\begin{aligned}\text{EGP}_t &= k_{p1} - k_{p2} G_t^{\text{pl}} - k_{p3} X_t^{\text{L}} + X_t^{\text{H}}, \\ \frac{dI_t'}{dt} &= k_i(I_t' - I_t), \\ \frac{dX_t^{\text{L}}}{dt} &= -k_i(X_t^{\text{L}} - I_t'), \\ \frac{dX_t^{\text{H}}}{dt} &= -k_{\text{H}} X_t^{\text{H}} + k_{\text{H}} \max(H_t - H_{\text{b}}, 0)\end{aligned}$$

と表される。本論文では EGP_t の動態について詳しく述べないが、血漿インスリン量 I_t に EGP_t が依存することに注意されたい。また、腎排出されるグルコース量 E_t は

$$E_t = \begin{cases} k_{e1}(G_t^{\text{pl}} - k_{e2}), & \text{if } G_t^{\text{pl}} > k_{e2}, \\ 0, & \text{if } G_t^{\text{pl}} \leq k_{e2} \end{cases}$$

である。インスリンに依存して細胞に取り込まれるグルコース量 U_t^{id} は

$$U_t^{\text{id}} = \frac{V_{\text{m0}} + V_{\text{mx}} X_t (1 + r_1 \cdot \text{risk}) G_t^{\text{s}}}{K_{\text{m0}} + G_t^{\text{s}}},$$

$$\text{risk} = \begin{cases} 0, & \text{if } G_t^{\text{s}} \geq G_{\text{b}}, \\ 10 \log(G_t^{\text{s}}/G_{\text{b}})^{r_2}, & \text{if } G_{\text{th}} \leq G_t^{\text{s}} < G_{\text{b}}, \\ 10 \log(G_{\text{th}}/G_{\text{b}})^{r_2}, & \text{if } G_t^{\text{s}} < G_{\text{th}} \end{cases}$$

となる。ここで、 G_{b} は定常血糖値を表す。参考文献 [51] では、肝グルコース産出を Berman の最小モデル [42] 内で簡潔に表すために 1 型糖尿病患者に対してインスリンを外部投与しないときの定常血糖値を G_{b} で表していたのに対して、ここではインスリンを外部投与するときの定常血糖値を G_{b} が表していることに注意されたい。

2.4.2 制御シミュレーション環境

前小々節で述べた代謝モデルを用いた制御シミュレーション環境について述べる。ここで述べる内容は、参考文献 [99] の 2 章と 3.1 節に基づいている。制御シミュレーション環境は、インスリンポンプ、代謝モデル、CGM から成る UVa/Padova T1DM シミュレータに制御器を接続することで構成される。制御器はカルマンフィルタ、制御モデル、インスリン投与量の算出部を含む。制御シミュレーション環境を Fig. 2.3 に示す。

UVa/Padova T1DM シミュレータでは、制御器で算出された量のインスリンがインスリン

ポンプを通じて代謝モデルへ入力される。前小々節の代謝モデルは離散化されており、離散時刻を k とする。代謝モデルを通じて時刻 k の真の血糖値 G_k^{true} が出力される。ここで、 G_k^{true} は直接観測することができないため CGM で血糖値を測定する。CGM で測定した血糖値 G_k^{CGM} にはランダムな測定誤差が含まれるので、 G_k^{CGM} は G_k^{true} にランダムノイズを付加したものと表現される。

制御器では、CGM で測定した血糖値 G_k^{CGM} をもとに制御モデルの状態 x_k をカルマンフィルタを用いて推定し、推定した状態 \tilde{x}_k を初期値として未来の血糖値推移 $G_{k+1}, \dots, G_{k+N_G}$ を制御モデルにより予測する。数理最適化問題を解いて $G_{k+1}, \dots, G_{k+N_G}$ が所望の推移を示すインスリン投与計画を算出する。代謝モデルには常に基礎インスリン u_{BASAL} が入力されているので、ここで算出するインスリン投与量は u_{BASAL} に対する差分量となる。また、食事の事前告知はされないものとする。

実際の血糖値制御では、代謝モデルが患者に置き換わる。第5章では、各患者の正確な代謝モデルを求めるアプローチをとらない。このため、 G_k^{CGM} の値はシミュレーションを行うことでのみ得ることができる。

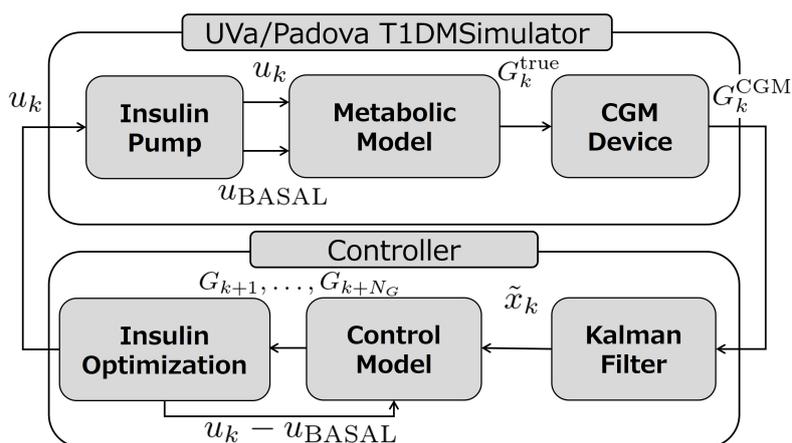


Fig. 2.3: Control simulation environment.

2.4.3 制御モデルと状態推定

第5章では参考文献 [53] で提案された自己回帰モデル

$$\begin{aligned}
 G_{k+3} - G_s &= (p_1 + p_2)(G_{k+2} - G_s) - (2p_1p_2 + p_2^2)(G_{k+1} - G_s) \\
 &\quad + p_1p_2(G_k - G_s) + \frac{1800K}{u_{\text{TDI}}}(u_k - u_{\text{BASAL}})
 \end{aligned}
 \tag{2.11}$$

を用いて血糖値の予測を行う。サンプリング周期は5分であり、各パラメータは $p_1 = 0.98$, $p_2 = 0.965$, $K = 90(p_1 - 1)(p_2 - 1)^2$ をそれぞれ満たす。また、 G_k [mg/dL] と u_k [U/5 min] は時刻 k の予測血糖値とインスリン投与量をそれぞれ表し、 $G_s = 110$ [mg/dL] である。パラメータ u_{TDI} [U] は一日の総インスリン投与量 (Total Daily Insulin; TDI) を表す。TDI は患者によって異なるので、 u_{TDI} の値によってモデル (2.11) は各患者に対して特徴づけられる。

状態 x_k を

$$x_k := \begin{bmatrix} G_{k+2} - G_s & G_{k+1} - G_s & G_k - G_s \end{bmatrix}^T \quad (2.12)$$

で定義し、各係数行列を

$$A := \begin{bmatrix} p_1 + 2p_2 & -2p_1p_2 - p_2^2 & p_1p_2 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}, B := \frac{1800K}{u_{\text{TDI}}} \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, C := \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

とする。この状態と各係数行列を用いて、モデル (2.11) の状態空間表現は

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= Ax_k + B(u_k - u_{\text{BASAL}}), \\ G_k &= Cx_k + G_s \end{aligned} \quad (2.13)$$

となる。この状態空間モデルをインスリン投与量を求めるために使用する制御モデルとする。

真の血糖値 G^{true} を用いて、Fig. 2.3 の代謝モデルで算出される真の状態 x_k^{true} を

$$x_k^{\text{true}} := \begin{bmatrix} G_{k+2}^{\text{true}} - G_s & G_{k+1}^{\text{true}} - G_s & G_k^{\text{true}} - G_s \end{bmatrix}^T$$

とする。制御モデルの状態 x は CGM ノイズとモデル化誤差、さらに制御モデル (2.13) で考慮していない食事により、 x^{true} と異なる推移をする。このため、時刻が経つにつれて (2.13) で算出される予測血糖値 G の誤差が大きくなる。これを避けるために、カルマンフィルタを用いて x^{true} を各サンプリング時刻で推定し、推定した状態値 \hat{x} を基に G を逐次修正する。

真の状態値の推定は参考文献 [77] で述べられている定常カルマンフィルタを用いて行う。参考文献 [77] では状態と出力にノイズが含まれるモデル

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= Ax_k + B(u_k - u_{\text{BASAL}}) + w_k^x, \\ G_k &= Cx_k + G_s + w_k^y, \quad w_k^x \sim N(0, I), \quad w_k^y \sim N(0, 1000) \end{aligned} \quad (2.14)$$

が想定されている。いま、 w_k^x , w_k^y は互いに無相関な白色雑音であり、これらの白色雑音によってモデル化誤差と測定ノイズが表されている。

出力の観測値 $G_1 = G_1^{\text{CGM}}, \dots, G_k = G_k^{\text{CGM}}$ が与えられたときの制御モデル (2.14) の状態 x_k の条件付き期待値を、定常カルマンフィルタにより

$$\mathbf{E}[x_k \mid G_1 = G_1^{\text{CGM}}, \dots, G_k = G_k^{\text{CGM}}] = x_k + L(G_k^{\text{CGM}} - G_k)$$

として計算することができる。ここで、行列 L は

$$L^T := -(1000 + CPC^T)^{-1}CPA^T,$$

$$P := I + APA^T - APC^T(1000 + CPC^T)^{-1}CPA^T$$

で定義される。このようにして求めた条件付き期待値を真の状態 x_k^{true} の推定値 \tilde{x}_k として用いる。すなわち

$$\tilde{x}_k = \mathbf{E}[x_k \mid G_1 = G_1^{\text{CGM}}, \dots, G_k = G_k^{\text{CGM}}] \quad (2.15)$$

とする。予測開始時刻 k の状態を $x_k = \tilde{x}_k$ とし、制御モデル (2.13) により以降の時刻の状態を推移させることで未来の血糖値 G_{k+1}, G_{k+2}, \dots を予測する。また、真の血糖値 G_k^{true} の推定値 \tilde{G}_k は $\tilde{G}_k = C\tilde{x}_k + G_s$ である。

第3章 制御性能の推定精度を向上させる モデルパラメータの学習

3.1 背景

血糖値制御に対する MPC では、制御モデルによる血糖値推移の予測に基づいてインスリン投与計画を変数とする制御性能の関数を推定し、推定された制御性能の値を最適化するインスリン投与計画を求める。制御性能には、予測血糖値の目標値からの偏差や、目標範囲からの偏差などが設定される。本章では予測すると推定するという言葉を以下のように使い分けることとする。

予測する: 制御モデルを用いて血糖値を予測する

推定する: 予測血糖値に基づいて制御性能関数を推定する

一般に制御モデルのパラメータは、血糖値のデータを精度良く再現するように学習される。制御モデルが血糖値の真の生成規則と一致するとき、予測血糖値を用いて推定された制御性能関数は真の制御性能関数となる。この場合に限り、真の制御性能関数値を最適化するインスリン投与計画を求めることで、最良の制御性能値を達成することができる。しかし、学習やインスリン投与計画算出のしやすさのために詳細な血糖値モデルを簡略化したものが制御モデルとして用いられることが多い。簡略化した制御モデルを用いる場合は、完全な精度の血糖値予測を行うことができない。このような状況で、高い制御性能値を達成するためには、制御性能関数の推定精度が高いことが重要である。そこで本章では、全体的に高い血糖値の予測能力をもつ制御モデルのパラメータを求めるのではなく、制御性能関数の推定精度を高めるのに特化したパラメータを求める手法を構築する。

制御性能関数の推定精度を高めるために、あるインスリン投与計画に対する制御性能の推定値を真値に近づけることを考える。制御性能の真値は不明であるが、血糖値データを用いることで真値の近似値を得ることができる。制御性能の推定値を近似値に近づけるようにパラメータを求めることで、制御性能を測るのに用いたインスリン投与計画に対する制御性能の推定精度を向上させることができる。しかし、この方法は制御性能関数の生成過程である予測血糖値とデータとの関係性を考慮していないため、別のインスリン投与計

画に対する制御性能の推定精度が悪化する恐れがある。そこで、各共変量値に対する血糖値の予測精度を変化させることで、予測血糖値とデータの関係を考慮しながら制御性能の推定値を近似値に近づけることとする。ここで共変量とは、予測対象に対する量的なラベルを指す。本章では、制御モデルを用いて予測を行うときに、食事を摂取してからの経過時間を共変量として設定する。

共変量の値に応じて統計モデルの予測能力を変化させる教師付き学習の手法として、共変量シフト適応 [100–103] を用いる。共変量シフト適応では、共変量の相対度数分布が学習時とテスト時で変化する場合を想定し、テスト時の共変量の相対度数分布を損失関数に対する重みとすることで、テスト時に予測能力が高くなるパラメータを求める。ここで、予測精度を向上させたい共変量値に対して、大きな値を持つようにテスト時の共変量の相対度数分布を設定すれば、その共変量値に対して予測の精度を向上させることができる。本章の 3.2 節, 3.3 節, 3.4.2 節は参考文献 [104] の 2.2 節, 3 章, 4.2 節にそれぞれ基づいている。

3.2 最尤推定による制御モデルのパラメータの学習

ここでは、標準的なモデルパラメータの学習法である最尤推定 [105] について述べる。本章では、制御モデル (2.7) のインスリン代謝部とグルコース代謝部は正しいと仮定し、炭水化物代謝部のパラメータ τ_{dg} と予測誤差分散 σ^2 の学習を行う。モデルパラメータをまとめて

$$\theta := \left[\tau_{\text{dg}} \quad \sigma^2 \right]^T$$

と定義する。

学習に使用するデータを Fig. 3.1 に示す。同一の状態の初期値と食事、及びインスリン投与計画に対する血糖値推移を複数回測り、血糖値推移のデータ $\{G_{k=-N_k+1}^D, G_{k=-N_k}^D, \dots, G_{k=0}^D\}$ は N_m 個得られているものとする。すなわち、状態の初期値 \hat{x} と時刻 $k = -N_k + 1$ で摂取した食事に対し、インスリン u_k^D , $k = -N_k + 1, \dots, -1$ を投与したときの血糖値のデータは $G_{k,i}^D$, $k = -N_k + 1, \dots, 0$, $i = 1, \dots, N_m$ である。後述のインスリン投与計画最適化では、時刻 $k = -N_k + 1$ で摂取した食事と同様の食事を時刻 $k = 1$ に摂取するとし、時刻 $k = 1$ から $k = H$ までの血糖値を学習済みの制御モデルにより予測する。各時刻の $G_{k,i}^D$ は血糖値の真

の生成規則によって i について独立に生成されるとし、真の生成規則を

$$q(G_k | \nu_k, u_{-N_k+1}, \dots, u_{k-1}, \hat{x}), \quad \text{if } k \leq 0,$$

$$q(G_k | \nu_k, u_1, \dots, u_{k-1}, x_1), \quad \text{if } k \geq 1$$

とする。ここで、共変量 ν は直近の食事を摂取してからの経過時間を表す。

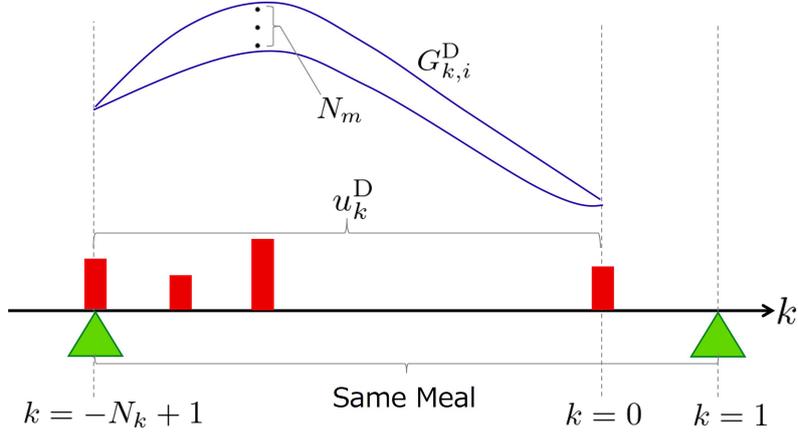


Fig. 3.1: Data for learning.

制御モデル (2.7) による予測血糖値 G が従う確率密度関数を

$$p(G_k | \nu_k, u_{-N_k+1}, \dots, u_{k-1}, \hat{x}; \theta), \quad \text{if } k \leq 0,$$

$$p(G_k | \nu_k, u_1, \dots, u_{k-1}, x_1; \theta), \quad \text{if } k \geq 1$$

と表す。高い予測能力を持つ制御モデルを構築するためには、制御モデルが真の生成規則を精度良く近似するパラメータを学習する必要がある。ある状態の初期値とインスリン投与履歴に対して制御モデルが真の生成規則を精度良く近似できれば、他の状態の初期値とインスリン投与履歴に対しても精度の良い近似が得られると考え、 \hat{x} と $u_{-N_k+1}^D, \dots, u_0^D$ に対してのみパラメータの学習を行う。簡単のために、真の生成規則と制御モデルをそれぞれ $q(G | \nu_k)$ と $p(G | \nu_k; \theta)$ と表すこととする。

近似の精度を測る尺度の一つにカルバック・ライブラー情報量 $I_{\text{KL}}(\theta)$ がある:

$$I_{\text{KL}}(\theta) := \int q(G | \nu_k) \log \frac{q(G | \nu_k)}{p(G | \nu_k; \theta)} dG.$$

カルバック・ライブラー情報量は各共変量の値 ν_k について個別に求まる。カルバック・ライブラー情報量は必ず正の値を取り、値が 0 に近くなるほど各 ν_k について制御モデル $p(G | \nu; \theta)$ が真の生成規則 $q(G | \nu)$ を精度良く近似しているとみなすことができる。全ての ν に対して

$I_{\text{KL}}(\theta)$ の値を小さくするため

$$I(\theta) := \sum_{k=-N_k+1}^0 \int p_{\text{tr}}(v_k) q(G|v_k) \log \frac{q(G|v_k)}{p(G|v_k; \theta)} dG \quad (3.1)$$

を近さの尺度として考える．ここで， $p_{\text{tr}}(v)$ は学習データの共変量の相対度数分布を表す．

いま， $I(\theta)$ には真の生成規則 $q(G|v)$ が含まれているため直接計算することができない．しかし， $I(\theta)$ は

$$I(\theta) = \sum_{k=-N_k+1}^0 \int p_{\text{tr}}(v_k) q(G|v_k) \log q(G|v_k) dG - \sum_{k=-N_k+1}^0 \int p_{\text{tr}}(v_k) q(G|v_k) \log p(G|v_k; \theta) dG$$

として2つの項に分解することができる．右辺の第2項にのみ制御モデル $p(G|v_k; \theta)$ が含まれている．データ数 N_m が十分大きければ，大数の法則により

$$\sum_{k=-N_k+1}^0 \frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^{N_m} \log p(G_{k,i}^{\text{D}} | v_k; \theta) \approx \sum_{k=-N_k+1}^0 \int p_{\text{tr}}(v_k) q(G|v_k) \log p(G|v_k; \theta) dG$$

という近似が良い精度で成り立つ．ここで，学習データ $\{(v_k, G_{k,i}^{\text{D}}) : i = 1, \dots, N_m\}$ が結合確率分布 $p_{\text{tr}}(v)q(G|v)$ から生成されることを用いている．データ数 N_m が十分大きい場合は，左辺の平均対数尤度を最大化するパラメータ θ を求めることで，近似的に $I(\theta)$ を最小化することができる．平均対数尤度を最大化するパラメータを求めることは最尤推定に他ならない．

3.3 制御性能関数の観点からのモデルパラメータの学習

3.3.1 制御性能関数値の推定精度向上の試み

制御性能関数を

$$\mathbf{E} \left[\sum_{k=1}^H \phi(u_k, G_k) \right]$$

とする．ここで，期間 H は $H \leq N_k$ を満たす自然数を表し，制御性能関数の変数はインスリン u_k , $k = 1, \dots, H$ である．制御モデルによる予測血糖値を $G^{\text{pre}} \sim p(G|v; \theta)$ と明示的に書くこととする．同様に，真の生成規則から生成される血糖値を $G^{\text{q}} \sim q(G|v)$ と書く．これらの表記を用いて，予測血糖値により推定される制御性能関数は

$$\mathbf{E} \left[\sum_{k=1}^H \phi(u_k, G_k^{\text{pre}}) \right]$$

となる。同様に真の制御性能関数は

$$\mathbf{E} \left[\sum_{k=1}^H \phi(u_k, G_k^q) \right]$$

となる。

制御性能関数の推定精度を向上させるために、以下の最適化問題を解いてモデルパラメータ θ を求めることが考えられる。

$$\min_{\theta} \left| \mathbf{E} \left[\sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^D, G_k^{\text{pre}}) \right] - \mathbf{E} \left[\sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^D, G_k^q) \right] \right|,$$

subject to $G_k^{\text{pre}} \sim p(G|v_k; \theta), G_k^q \sim q(G|v_k).$

ここで、制御性能関数の真の値

$$\mathbf{E} \left[\sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^D, G_k^q) \right]$$

は不明であるので、

$$\frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^{N_m} \sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^D, G_{k,i}^D)$$

を代わりに用いることとする。これにより、制御性能関数値の推定精度を向上させるための最適化問題は

$$\min_{\theta} \left| \mathbf{E} \left[\sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^D, G_k^{\text{pre}}) \right] - \frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^{N_m} \sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^D, G_{k,i}^D) \right|, \quad (3.2)$$

subject to $G_k^{\text{pre}} \sim p(G|v_k; \theta)$

となる。しかし、最適化問題 (3.2) では予測血糖値 G^{pre} とデータ G^D の関係性を考慮していないことから、これを解いて求まるモデルパラメータを用いると制御性能の値のみが過剰適合する可能性が高い。過剰適合を起こすと G^{pre} の予測精度が悪化し、 u_k^D と異なるインスリンに対する制御性能の推定精度が悪化する。このため、(3.2) を解いて得られるモデルパラメータは現在の最適なインスリン投与計画を求めるために使用するのに適さない。そこで、各共変量値に対する予測精度を調整することで、制御性能の推定値を真の値に近づけることとする。各共変量値に対する予測精度を調整する手法として共変量シフト適応 [100] を使用する。

3.3.2 共変量シフト適応

共変量シフト適応は、共変量の相対度数分布が学習（訓練）時とテスト時で異なる場合の教師付き学習の一手法である。テスト時の共変量の相対度数分布を $p_{\text{te}}(\nu)$ とし、テスト分布と呼ぶ。テスト時の予測能力を向上させるために、 $p_{\text{te}}(\nu)$ で重みを付加して

$$I_w(\theta) := \sum_{k=-N_k+1}^0 \int p_{\text{te}}(\nu_k) q(G|\nu_k) \log \frac{q(G|\nu_k)}{p(G|\nu_k; \theta)} dG \quad (3.3)$$

を最小化するパラメータ θ を求める。第 3.2 節と同様の手順で $I_w(\theta)$ を分解すると、制御モデル $p(G|\nu; \theta)$ を含む項は以下のようなになる。

$$I_0(\theta) := \sum_{k=-N_k+1}^0 \int p_{\text{te}}(\nu_k) q(G|\nu_k) \log p(G|\nu_k; \theta) dG d\nu.$$

大数の法則により N_m が十分に大きいとき、以下の近似が精度良く成り立つ。

$$\sum_{k=-N_k+1}^0 \frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^{N_m} \frac{p_{\text{te}}(\nu_k)}{p_{\text{tr}}(\nu_k)} \log p(G_{k,i}^D | \nu_k; \theta) \approx \sum_{k=-N_k+1}^0 \int \frac{p_{\text{te}}(\nu_k)}{p_{\text{tr}}(\nu_k)} p_{\text{tr}}(\nu_k) q(G|\nu_k) \log p(G|\nu_k; \theta) dG = I_0.$$

左辺の重み付き平均対数尤度を最大化することで近似的に $I_w(\theta)$ の値を最小化し、テスト分布 $p_{\text{te}}(\nu)$ において高い予測能力を持つパラメータ θ を得ることができる。

制御モデルが真の生成規則と一致しない場合は、完全な予測能力を得ることができない。前節の最尤推定では、データの共変量分布に対して平均的に予測能力を向上させていたのに対し、共変量シフト適応では、テスト分布に特化して予測能力を向上させている。

例 1 共変量シフト適応の概念を Fig. 3.2 に示す。ここでは気温に対する電力需要の線形回帰を考える。学習データの分布は 20℃ 付近で密度が高く、30℃ 付近で密度が低くなっている。すなわち、気温に対する電力需要のデータは 20℃ 付近でデータが多く 30℃ 付近でデータが少ない。通常のアプローチで平均対数尤度を最大化する線形回帰モデルのパラメータを求めると、20℃ 付近のデータに対してモデルがフィッティングされるのに対し、重み付き平均対数尤度の最大化によりパラメータを決めると 30℃ 付近のデータを重視してフィッティングが行われ、30℃ 付近で予測能力が高くなるモデルパラメータを得ることができる。

3.3.3 提案法によるモデルパラメータの最適化問題

テスト分布の設定により各共変量値に対する予測血糖値の予測精度を変化させることができる。この自由度を活用して、インスリンのデータ u_k^D , $k = -N_k + 1, \dots, 0$ に対する制御

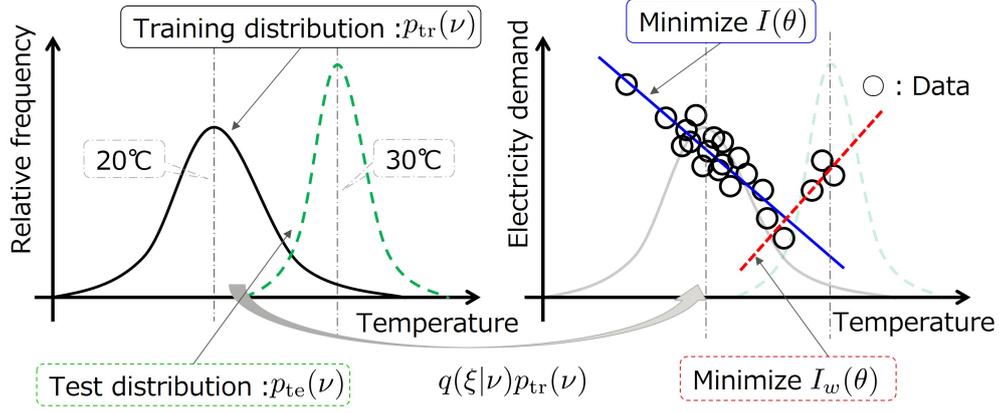


Fig. 3.2: A Concept of the Covariate Shift Adaptation.

性能関数の推定値を真値の近似値に近づける最適化問題を

$$\begin{aligned}
 & \min_{w_{-N_k+1}, \dots, w_0} \left| \mathbf{E} \left[\sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^D, G_k^{\text{pre}}) \right] - \frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^{N_m} \sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^D, G_{k,i}^D) \right| \\
 & \text{subject to } G_k^{\text{pre}} \sim p(G|v_k; \theta^*), \\
 & \theta^* = \arg \max_{\theta} \sum_{k=-N_k+1}^0 \frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^{N_m} \frac{w_k}{p_{\text{tr}}(v_k)} \log p(G_{k,i}^D | v_k; \theta), \\
 & w_k \geq 0, \quad \sum_{k=-N_k+1}^0 w_k = 1
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

と定式化する。ここで、 w_k はテスト分布の相対度数であり、本最適化問題の決定変数である。最適化問題 (3.4) を解くことにより、予測血糖値とデータとの関係を考慮しながら、制御性能関数の推定値が真値に近くなる制御モデルのパラメータを得ることができる。

3.4 最適化問題 (3.4) の解法

3.4.1 勾配法による解法

最適化問題 (3.4) の解を勾配法によって求める手法を構築する。本小節では、括弧付きの上付き添字は勾配法の反復回数を表すとす。まず、各反復におけるモデルパラメータ θ の求め方について述べる。第 1 回目の反復では相対度数の各要素を $w_k^{(1)} = p_{\text{tr}}(v_k)$, $k = -N_k+1, \dots, 0$ と設定し、制御モデルのパラメータ $\theta^{(1)}$ を

$$\theta^{(1)} = \arg \max_{\theta} \sum_{k=-N_k+1}^0 \frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^{N_m} \log p(G_{k,i}^D | v_k; \theta) \tag{3.5}$$

として求めることとする。これは、通常の最尤推定に他ならない。次回以降の $j \geq 2$ 回目の反復では、 $w_k^{(j)}$ を用いて

$$\theta^{(j)} = \arg \max_{\theta} \sum_{k=-N_k+1}^0 \frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^{N_m} \frac{w_k^{(j)}}{p_{\text{tr}}(v_k)} \log p(G_{k,i}^{\text{D}} | v_k; \theta) \quad (3.6)$$

として制御モデルのパラメータ $\theta^{(j)}$ を求める。

つぎに、各反復における相対度数 w_{-N_k+1}, \dots, w_0 の更新法について述べる。簡単のために第 j 回目の反復における相対度数を $\mathbf{w}^{(j)} = [w_{-N_k+1}^{(j)}, \dots, w_0^{(j)}]^{\top}$ とまとめる。第 j 回目の反復において、制御性能関数の推定値が真値の近似値よりも小さいとき、すなわち

$$\mathbf{E} \left[\sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^{\text{D}}, G_k^{\text{pre}}) \right] \leq \frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^{N_m} \sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^{\text{D}}, G_{k,i}^{\text{D}}) \quad (3.7)$$

のときは、制御性能関数の推定値が大きくなるように $\mathbf{w}^{(j)}$ を更新することとする。逆に、

$$\mathbf{E} \left[\sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^{\text{D}}, G_k^{\text{pre}}) \right] > \frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^{N_m} \sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^{\text{D}}, G_{k,i}^{\text{D}}) \quad (3.8)$$

であれば、制御性能関数の推定値が小さくなるように $\mathbf{w}^{(j)}$ を更新する。ここで、同一の状態の初期値と食事およびインスリンに対して血糖値推移のデータを得る実験を何度も行い、データ数 N_m の値を十分に大きくとることは困難であるため、近似値

$$\frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^{N_m} \sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^{\text{D}}, G_{k,i}^{\text{D}})$$

の真値に対する誤差が大きくなるケースが多いことに注意されたい。このことから本論文では、勾配法の終了条件に用いる閾値 THD を N_m の大きさを考慮して設定するものとする。

相対度数 $\mathbf{w}^{(j)}$ の更新方向を勾配

$$\left. \frac{\partial \mathbf{E} \left[\sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^{\text{D}}, G_k^{\text{pre}}) \right]}{\partial \mathbf{w}} \right|_{\mathbf{w}=\mathbf{w}^{(j)}} \quad (3.9)$$

によって決める。制御性能関数の推定値は、勾配の方向に $\mathbf{w}^{(j)}$ を更新すると上昇し、逆方

向に更新すると減少する．そこで，勾配ベクトルの k 番目の要素を β_k として

$$w_k^{(j+1)} = \begin{cases} \frac{w_k^{(j)} + \eta\beta_k}{\sum_{k=-N_k+1}^0 (w_k^{(j)} + \eta\beta_k)} & \text{if (3.7) holds,} \\ \frac{w_k^{(j)} - \eta\beta_k}{\sum_{k=-N_k+1}^0 (w_k^{(j)} - \eta\beta_k)} & \text{if (3.8) holds} \end{cases} \quad (3.10)$$

により各相対度数を $w_k^{(j)}$ から $w_k^{(j+1)}$ へと更新することとする．値を正規化しているのは， $w_k^{(j+1)}$ は相対度数であるため

$$\sum_{k=-N_k+1}^0 w_k^{(j+1)} = 1$$

を満たす必要があるためである．具体的な β_k の計算法については次小節で述べる．また，学習率 $\eta > 0$ は参考文献 [106] の 3.1.1 節で述べられているステップ法により決定する．ステップ法では小さな正の実数 $\Delta > 0$ を用いて $\eta_{i'} = \Delta i'$ ， $i' = 1, 2, \dots$ に対する目的関数値を求め，(3.7) の場合は目的関数値が減少に転じる直前の $\eta_{i'}$ を採用し，(3.8) の場合は目的関数値が増加に転じる直前の $\eta_{i'}$ を採用する．ただし，各相対度数は $w_k^{(j+1)} \geq 0$ を満たさなければならぬことから，(3.7) のときは $\min_k \{w_k^{(j)} + \eta\beta_k\} \geq 0$ となる範囲で，一方で(3.8) のときは $\min_k \{w_k^{(j)} - \eta\beta_k\} \geq 0$ となる範囲で η の値を決めることとする．

以上の手順をまとめる．

STEP 1(初期値)

反復回数 $j = 1$ のときは相対度数ベクトルの初期値を $w_k^{(1)} = p_{\text{tr}}(v_k)$ ， $k = -N_k + 1, \dots, 0$ とし，制御モデルのパラメータの初期値 $\theta^{(1)}$ を (3.5) より得る．

STEP 2(更新)

相対度数 $w^{(j)}$ を (3.10) により $w^{(j+1)}$ に更新する．学習率 η の大きさは相対度数の定義を満たす範囲でステップ法により決定する．更新した相対度数 $w^{(j+1)}$ を用いて，パラメータ $\theta^{(j+1)}$ を (3.6) で j を $j+1$ として求める．

STEP 3(終了条件)

制御性能関数の推定値と真値の近似値との差が閾値以下になれば反復を終了する．すなわち，

$$\left| \mathbf{E} \left[\sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^{\text{D}}, G_k^{\text{pre}}(\theta^{(j)})) \right] - \frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^{N_m} \sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^{\text{D}}, G_{k,i}^{\text{D}}) \right| \leq \text{THD}$$

となれば，反復を終了する．これが成り立たなければ上付き添字を $j+1$ から $j+2$ に

更新して STEP 2 に戻る.

3.4.2 勾配ベクトルの要素 β_k の計算

本小々節では, 以下の表記を用いて勾配ベクトルの各要素 β_k の計算を行う.

- $\mathbf{G} := \left[G_{-N_k+1}^{\text{pre}} \quad \cdots \quad G_0^{\text{pre}} \right]^\top$
- $\mathbf{v} := \left[v_{-N_k+1} \quad \cdots \quad v_0 \right]^\top$
- $\Phi(\mathbf{G}) := \sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^D, G_k^{\text{pre}})$
- $p^s(\mathbf{G}|\mathbf{v}; \theta) := \prod_{k=-N_k+1}^0 p(G|v_k; \theta)$

勾配の計算過程において, 実数値ベクトルを含む微分に関して以下の定義を用いることとする. まず, ベクトル値関数 $\mathbf{y} = \left[y_1 \quad \cdots \quad y_n \right]^\top \in \mathbb{R}^n$ のベクトル変数 $\mathbf{x} = \left[x_1 \quad \cdots \quad x_m \right]^\top \in \mathbb{R}^m$ に関する偏微分の定義を

$$\frac{\partial \mathbf{y}}{\partial \mathbf{x}} := \begin{bmatrix} \frac{\partial y_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial y_1}{\partial x_m} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial y_n}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial y_n}{\partial x_m} \end{bmatrix} \quad (3.11)$$

とする. つぎに, スカラー値関数 $z \in \mathbb{R}^1$ のベクトル変数 $\mathbf{x} = \left[x_1 \quad \cdots \quad x_m \right]^\top \in \mathbb{R}^m$ に関する 2 階偏微分の定義を

$$\frac{\partial^2 z}{\partial \mathbf{x}^2} := \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 z}{\partial x_1 \partial x_1} & \cdots & \frac{\partial^2 z}{\partial x_1 \partial x_m} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 z}{\partial x_m \partial x_1} & \cdots & \frac{\partial^2 z}{\partial x_m \partial x_m} \end{bmatrix} \quad (3.12)$$

とする. また, $\mathbf{y} = g(\mathbf{x})$, $z = f(\mathbf{y})$ とするとき, (3.11) と (3.12) の定義から

$$\frac{\partial z}{\partial \mathbf{x}} = \frac{\partial z}{\partial \mathbf{y}} \frac{\partial \mathbf{y}}{\partial \mathbf{x}} \quad (3.13)$$

が成り立つ.

勾配ベクトルの k 番目の要素 β_k は

$$\beta_k = \frac{\partial}{\partial w_k} \mathbf{E}[\Phi(\mathbf{G})]$$

で与えられる. 積分と偏微分の順序交換が可能であるとする

$$\frac{\partial}{\partial w_k} \mathbf{E}[\Phi(\mathbf{G})] = \frac{\partial}{\partial w_k} \int p^s(\mathbf{G}|\mathbf{v}; \theta^*) \Phi(\mathbf{G}) d\mathbf{G} = \int \frac{\partial}{\partial w_k} p^s(\mathbf{G}|\mathbf{v}; \theta^*) \Phi(\mathbf{G}) d\mathbf{G}$$

を得る。いま、制御モデルのパラメータ θ^* は

$$\theta^* = \arg \max_{\theta} \sum_{k=-N_k+1}^0 \frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^{N_m} \frac{w_k}{p_{\text{tr}}(\nu_k)} \log p(G_{k,i}^{\text{D}} | \nu_k; \theta) \quad (3.14)$$

を満たすため、 θ^* は w_k を変数とする関数である。合成関数の連鎖律 (3.13) より

$$\frac{\partial}{\partial w_k} p^s(\mathbf{G} | \boldsymbol{\nu}; \theta^*) = \left\{ \frac{\partial p^s(\mathbf{G} | \boldsymbol{\nu}; \theta)}{\partial \theta} \right\} \left\{ \frac{\partial \theta}{\partial w_k} \right\} \Big|_{\theta=\theta^*}$$

となるので、制御性能の w_k に関する偏微分は

$$\frac{\partial}{\partial w_k} \mathbf{E}[\Phi(\mathbf{G})] = \left\{ \int \frac{\partial p^s(\mathbf{G} | \boldsymbol{\nu}; \theta)}{\partial \theta} \Phi(\mathbf{G}) d\mathbf{G} \right\} \left\{ \frac{\partial \theta}{\partial w_k} \right\} \Big|_{\theta=\theta^*}$$

を満たす。後述の数値例では

$$\left\{ \int \frac{\partial p^s(\mathbf{G} | \boldsymbol{\nu}; \theta)}{\partial \theta} \Phi(\mathbf{G}) d\mathbf{G} \right\} \Big|_{\theta=\theta^*}$$

の値は数値的に求めることとする。

つぎに、 $\{\partial \theta / \partial w_k\}_{\theta=\theta^*}$ を明示的に求めることを考える。最大化問題 (3.14) の解 θ^* が実行可能領域の境界上に存在しないことを仮定すると、

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \sum_{k=-N_k+1}^0 \sum_{i=1}^{N_m} \frac{w_k}{p_{\text{tr}}(\nu_k)} \log p(G_{k,i}^{\text{D}} | \nu_k; \theta) \Big|_{\theta=\theta^*} = 0 \quad (3.15)$$

が満たされる。このとき (3.15) の左辺を w_k で偏微分すると

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial w_k} \left\{ \frac{\partial}{\partial \theta} \sum_{l=-N_k+1}^0 \sum_{i=1}^{N_m} \frac{w_l}{p_{\text{tr}}(\nu_l)} \log p(G_{l,i}^{\text{D}} | \nu_l; \theta) \right\} \\ &= \sum_{l=-N_k+1}^0 \sum_{i=1}^{N_m} \frac{1}{p_{\text{tr}}(\nu_l)} \frac{\partial w_l}{\partial w_k} \frac{\partial}{\partial \theta} \log p(G_{l,i}^{\text{D}} | \nu_l; \theta) + \sum_{l=-N_k+1}^0 \sum_{i=1}^{N_m} \frac{w_l}{p_{\text{tr}}(\nu_l)} \frac{\partial}{\partial w_k} \left\{ \frac{\partial}{\partial \theta} \log p(G_{l,i}^{\text{D}} | \nu_l; \theta) \right\} \\ &= \frac{1}{p_{\text{tr}}(\nu_l)} \sum_{i=1}^{N_m} \frac{\partial}{\partial \theta} \log p(G_{k,i}^{\text{D}} | \nu_k; \theta) + \sum_{l=-N_k+1}^0 \sum_{i=1}^{N_m} \frac{w_l}{p_{\text{tr}}(\nu_l)} \frac{\partial}{\partial w_k} \left\{ \frac{\partial}{\partial \theta} \log p(G_{l,i}^{\text{D}} | \nu_l; \theta) \right\} \end{aligned}$$

となる。右辺の第2項について、(3.12)と(3.13)より

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial w_k} \left\{ \frac{\partial}{\partial \theta} \log p(G_{l,i}^D | \nu_l; \theta) \right\} &= \sum_{j=1}^2 \frac{\partial \theta_j}{\partial w_k} \frac{\partial}{\partial \theta_j} \frac{\partial}{\partial \theta} \log p(G_{l,i}^D | \nu_l; \theta) \\ &= \sum_{j=1}^2 \frac{\partial \theta_j}{\partial w_k} \left[\frac{\partial^2 \log p(G_{l,i}^D | \nu_l; \theta)}{\partial \theta_j \partial \theta_1} \quad \frac{\partial^2 \log p(G_{l,i}^D | \nu_l; \theta)}{\partial \theta_j \partial \theta_2} \right] \\ &= \left\{ \frac{\partial \theta}{\partial w_k} \right\}^\top \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \log p(G_{l,i}^D | \nu_l; \theta) \end{aligned}$$

が成り立つ。したがって、

$$\sum_{l=-N_k+1}^0 \sum_{i=1}^{N_m} \frac{w_l}{p_{\text{tr}}(\nu_l)} \frac{\partial}{\partial w_k} \left\{ \frac{\partial}{\partial \theta} \log p(G_{l,i}^D | \nu_l; \theta) \right\} = \sum_{l=-N_k+1}^0 \sum_{i=1}^{N_m} \frac{w_l}{p_{\text{tr}}(\nu_l)} \left\{ \frac{\partial \theta}{\partial w_k} \right\}^\top \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \log p(G_{l,i}^D | \nu_l; \theta)$$

となる。ここで(3.15)の右辺が0であることから

$$\det \sum_{l=-N_k+1}^0 \sum_{i=1}^{N_m} \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \log p(G_{l,i}^D | \nu_l; \theta) \neq 0$$

ならば

$$\left\{ \frac{\partial \theta}{\partial w_k} \right\} \Big|_{\theta=\theta^*} = - \left\{ \sum_{l=-N_k+1}^0 \sum_{i=1}^{N_m} \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \log p(G_{l,i}^D | \nu_l; \theta) \right\}^{-\top} \left\{ \frac{1}{p_{\text{tr}}(\nu_k)} \sum_{i=1}^{N_m} \frac{\partial}{\partial \theta} \log p(G_{k,i}^D | \nu_k; \theta) \right\}^\top \Big|_{\theta=\theta^*}$$

となる。この $\partial \theta / \partial w_k$ の計算は、(3.14)の局所解における重み付き平均対数尤度関数の陰関数定理に他ならない。

3.5 数値例

3.5.1 血糖値のデータ

参考文献 [107] の血糖値データを用いて提案法の有効性を検証する。使用するデータを Fig. 3.3 に示す。図中の各丸は、時刻 $k = -240$ に Instant potato を 50 [g] 摂取したときの 30 [min] 毎の血糖値 (Blood Glucose; BG) を表す。この血糖値データは、参考文献 [51] で τ_{dg} の値を学習するのに使用されている。インスリンは血糖値を 90 [mg/dL] に制御することを目的として時刻 $k = -240$ に 7 [IU]、それ以外の時刻で 0.0186 [IU] が投与されている。この目的から、制御性能を

$$\mathbf{E} \left[\sum_{k=-240}^0 (G_k - 90)^2 \right]$$

と設定する.

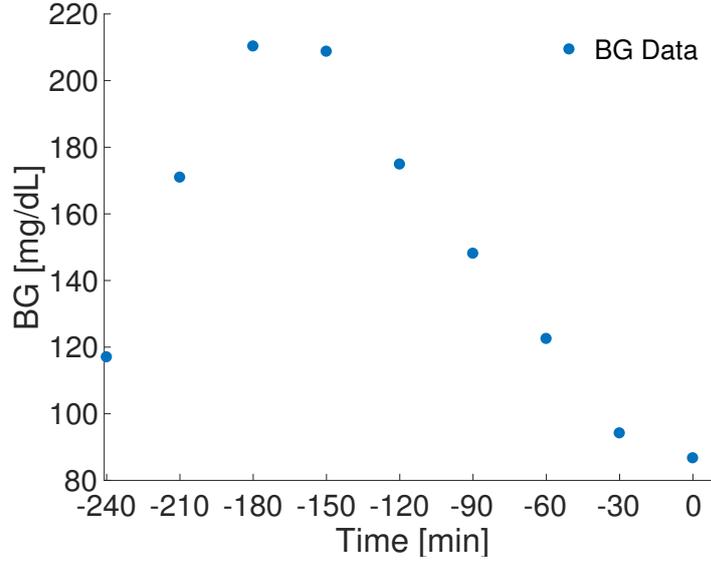


Fig. 3.3: Blood Glucose data.

3.5.2 最尤推定による予測

まず, 最尤推定によりモデルパラメータを求める. 最尤推定では最適化問題

$$\max_{\theta} \sum_{k \in K^D} \log p(G_k^D | v_k; \theta)$$

を解くことでモデルパラメータ θ を求める. ここで, 集合 K^D は 30 分毎の離散時刻の集合 $K^D = \{-240, -210, \dots, -30, 0\}$ を表す. 上記最適化問題を解いて求めたパラメータは

$$\theta^{\text{MLE}} = \begin{bmatrix} \tau_{\text{dg}} & \sigma^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 23.0 & 321.6 \end{bmatrix}$$

であった. 最尤推定による予測血糖値を Fig. 3.4 に示す. 各丸は血糖値データを表し, 実線は θ^{MLE} をもつ制御モデル (2.7) によって予測した 1 分毎の $\mathbf{E}[G_k^{\text{pre}}(\theta^{\text{MLE}})]$ を表す. 予測血糖値の平均 2 乗誤差は

$$\frac{1}{9} \sum_{k \in K^D} (\mathbf{E}[G_k^{\text{pre}}(\theta^{\text{MLE}})] - G_k^D)^2 = 930.4$$

であった。データによる制御性能関数の値は

$$\mathbf{E} \left[\sum_{k \in K^D} (G_k^D - 90)^2 \right] = 5279.5$$

であり、予測血糖値に基づく制御性能の推定値は

$$\mathbf{E} \left[\sum_{k=-240}^0 (G_k^{\text{pre}}(\theta^{\text{MLE}}) - 90)^2 \right] = 6805.9$$

であった。続く提案法では、制御性能の推定誤差 $6805.9 - 5279.5 = 1526.4$ が小さくなるようにモデルパラメータを求める。

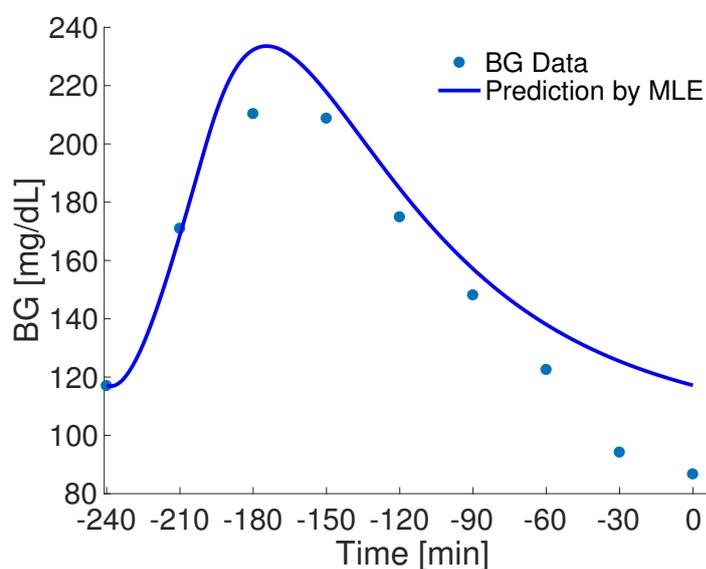


Fig. 3.4: BG prediction by maximum likelihood estimation.

3.5.3 提案法による予測

制御性能関数の推定値の精度を向上させるために提案法を適用する。各時刻の血糖値推移のデータの個数が $N_m = 1$ と非常に少ないため、アルゴリズムの終了を定める閾値を

$$\text{THD} = \left| \mathbf{E} \left[\sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^D, G_k^{\text{pre}}(\theta^{(1)})) \right] - \sum_{k=-N_k+1}^0 \phi(u_k^D, G_{k,i}^D) \right|$$

と設定して、更新により制御性能の推定誤差が標準的な最尤推定による値よりも改善した段階で反復を終了するものとする。第3.4節で構築した勾配法を実行して求めたパラメー

タは

$$\theta^{\text{Prop}} = \begin{bmatrix} 30.9 & 136.7 \end{bmatrix}$$

であった。Fig. 3.5 に提案法による予測を示す。図中の丸は血糖値データを表し、実線は $\mathbf{E}[G_k^{\text{pre}}(\theta^{\text{MLE}})]$ を表す。破線が $\mathbf{E}[G_k^{\text{pre}}(\theta^{\text{Prop}})]$ を表す。予測血糖値の平均 2 乗誤差は

$$\frac{1}{9} \sum_{k \in K^{\text{D}}} (\mathbf{E}[G_k^{\text{pre}}(\theta^{\text{Prop}})] - G_k^{\text{D}})^2 = 1196.2$$

であったので、最尤推定の予測誤差 930.4 よりも悪化しているが、制御性能の推定値は

$$\mathbf{E} \left[\sum_{k=-240}^0 (G_k^{\text{pre}}(\theta^{\text{Prop}}) - 90)^2 \right] = 6177.2$$

であった。このときの推定誤差は 897.7 であり、最尤法に比べ約 41% 誤差が減少している。このため、 θ^{Prop} に基づくインスリン投与計画を用いると達成される制御性能の値が改善することが期待できる。最後に、各時刻の共変量の相対度数 $p_{\text{tr}}(v_k)$ と提案法で求めた $w_k^{(2)}$ を Fig. 3.6 に示す。いま、共変量は食事を摂取してからの経過時刻としており、各時刻の血糖値のデータの個数は 1 つなので、 $p_{\text{tr}}(v_k) = 1/9$, $k \in K^{\text{D}}$ である。これに対して、 $w_k^{(2)}$ は時刻 $k = -180$ で大きな値となっており、制御性能の推定精度を向上させるためには $k = -180$, すなわち食事を摂取してから 60 分後の予測精度が特に重要であることが分かる。

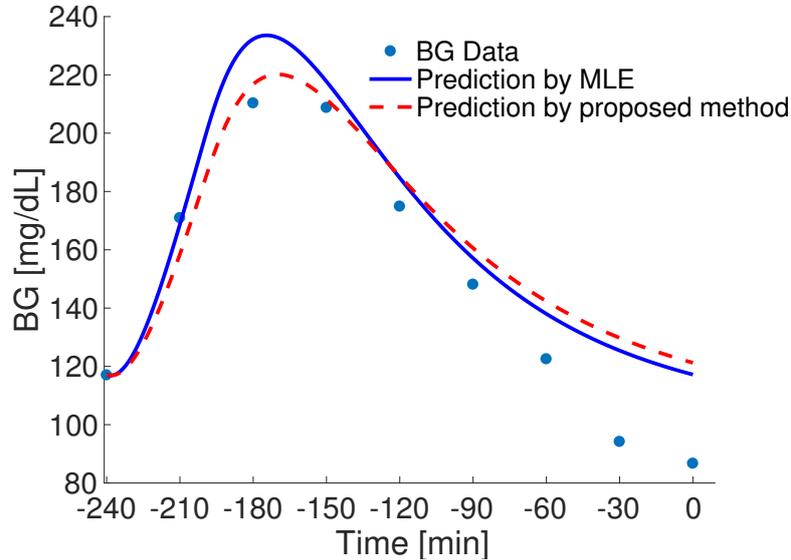


Fig. 3.5: BG prediction by proposed method.

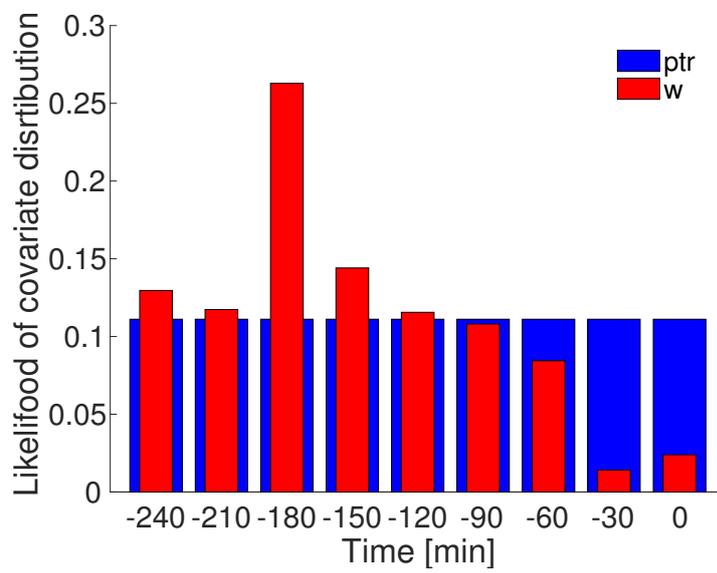


Fig. 3.6: Distribution of covariates.

第4章 複数の食事シナリオを考慮する

Tube-based MPC

4.1 背景

本章では tube 法 [108–118] を用いて、複数の食事シナリオに対応可能なインスリン投与計画を低い計算負荷で求める数理最適化問題を定式化する。Tube 法は外乱が加わるモデルに対して、入出力を常に制約内で推移させるロバスト MPC の手法の一つである。Tube 法では、システムのモデルを外乱が含まれる偏差モデルと外乱の影響を受けないノミナルモデルとに分け、以下を実行することで、外乱の影響下でも先読み期間中の入出力が制約を満たす入力計画を求める。

- 偏差モデルに状態フィードバックを施して外乱の影響をなるべく抑える。
- 偏差モデルの入出力の値が取りうる範囲の分だけ厳しくした入出力制約を課して、ノミナルモデルに対する数理最適化問題を解く。

また、各サンプリング時刻における数理最適化問題の実行可能性を保証する終端制約条件を設けることで、制御中の入出力を制約内で推移させる。

本論文では、参考文献 [51] で提案された非線形モデルを線形近似し、得られた線形近似モデルをノミナルモデル、線形化誤差を外乱とみなして、tube 法を適用することを提案する。非線形モデルとノミナルモデルの差を偏差モデルとすることで、非線形モデルは線形近似モデルと偏差モデルの和で表される。また、線形近似モデルをノミナルモデルとして用いることから、各サンプリング時刻でインスリン投与計画を求めるために解く数理最適化問題は非線形最適化問題ではなく、効率的に解を求めることができる凸2次計画問題として定式化することができる。

ノミナルモデルで食事シナリオを考慮すると数理最適化問題は凸2次計画問題となるが、考慮する食事シナリオの数に対応する個数のインスリン投与計画を求める必要がある。いま、凸2次計画問題のよく知られた時間計算量は、決定変数の数に対して3次の多項式時間である [119]。よって、考慮する食事シナリオの数を増やすと時間計算量が3次の多項式オーダーで増え、インスリンポンプに搭載されているデバイス次第ではサンプリング周期

以内の時間でインスリン投与計画を求められなくなる恐れがある。そこで本論文では、食事シナリオをノミナルモデルではなく偏差モデルで考慮することも考える。これにより、単一の食事シナリオを考慮する場合と同じ数の決定変数の凸2次計画問題を解いて各食事シナリオに対応するインスリン投与計画を求めることができる。

食事シナリオを偏差モデルで考慮する場合は、偏差モデルに施す状態フィードバック則により、食事による血糖値上昇を抑える必要がある。このため、各食事シナリオを偏差モデルへの外生入力とみなし、外生入力をもつシステムに対する離散LQ制御則を用いて、食事による血糖値上昇を抑える。食事に対する予見情報を考慮するという意味で、本論文では外生入力をもつシステムに対する離散LQ制御則を予見型離散LQ制御則と呼ぶ。予見型離散LQ制御則は各食事シナリオに対して別々に求める必要があるが、解析的に求めることができるため、予見型離散LQ制御則を求めるのに要する計算負荷は小さい。

さらに、制御中に入出力制約が破られないようにするために、終端制約条件によって各時刻の実行可能性を保証する必要がある。参考文献 [108] では、偏差モデルに時不変の状態フィードバック則を用いる場合の、参考文献 [112] では、時変の状態フィードバック則を用いる場合の終端制約条件がそれぞれ求められている。これらの参考文献での終端制約条件の導出法を参考にして、外生入力を持つ偏差モデルに予見型離散LQ制御則を施す場合の終端制約条件を求める。

本章では、様々なモデルを用いて1つの非線形モデルに対する入力を求める。そのため、各入出力と状態及びそれらの値が取りうる集合がどのモデルのものであるかの区別を容易にするために、以下のアクセント記号を用いて区別を行う。

η 非線形モデル

$\bar{\eta}$ ノミナルモデル

$\tilde{\eta}$ 偏差モデル

また、記法に関して、まず行列 A_k に関する総乗を $\prod_{k=1}^n A_k = A_n A_{n-1} \cdots A_1$ で表す。つぎに、ベクトル空間 \mathbb{R}^n の部分集合 \mathcal{X}, \mathcal{Y} に対して $\mathcal{X} \ominus \mathcal{Y}$ を

$$\mathcal{X} \ominus \mathcal{Y} := \{x \in \mathcal{X} : x + y \in \mathcal{X} \text{ for all } y \in \mathcal{Y}\}$$

と定義する。

本章の構成は以下の通りである。まず4.2節において、参考文献 [51] の非線形モデルを直接用いる数理最適化問題について述べ、4.3節で線形近似モデルを導出する。第4.4節で

4.3 節で導出した線形近似モデルに Tube 法を適用することで、凸 2 次計画問題としてインスリン投与計画を求めるための数理最適化問題を定式化する。第 4.5 節では予見型離散 LQ 制御を用いて決定変数の数が少ない数理最適化問題を定式化する。第 4.6 節では、4.4 節で定式化した数理最適化問題と 4.5 節で定式化した数理最適化問題の違いについて述べる。最後に 4.7 節で数値シミュレーションを行い、予見型離散 LQ 制御を用いた tube 法により比較的小さい計算量で良い制御性能を達成できることを確認する。本章の 4.2 節, 4.3 節, 4.5 節, 4.7 節は参考文献 [120] の 2.2 節, 3 章, 4 章と 5 章, 6 章にそれぞれ基づいている。

4.2 非線形モデルを用いる数理最適化問題

本小節では、非線形な血糖値予測モデル (2.8), (2.9), (2.10) を直接用いる場合の数理最適化問題を定式化する。食事シナリオが確定する時刻を $k = k_f$ とし、時刻 $k = m < k_f$ でインスリン投与計画を求めるために解く数理最適化問題を定式化する。まず、状態

$$x_k := \begin{bmatrix} x_k^{\text{Insulin}} \\ G_k \end{bmatrix}$$

を用いて目的関数を

$$O := \sum_{j=1}^J \left\{ \sum_{n=1}^{H-1} \hat{x}_{m+n}^{(j)\top} Q \hat{x}_{m+n}^{(j)} + R \left(\hat{u}_{m+n}^{(j)} \right)^2 \right\} + \sum_{j=1}^J \hat{x}_{m+H}^{(j)\top} Q \hat{x}_{m+H}^{(j)} \quad (4.1)$$

と設定する。ここで $\hat{x}_{m+n}^{(j)} := x_{m+n}^{(j)} - x_{\text{target}}$, $\hat{u}_{m+n}^{(j)} := u_{m+n}^{(j)} - u_{m+n-1}^{(j)}$ であり、 x_{target} は状態の目標値を表す。上付き添字 j は食事シナリオのインデックスを表す。状態の初期値 x_m は、 x^{Insulin} の履歴を保持しておくことと、血糖値 G を観測することから得られているとする。また、 Q は正定値行列、 R は正の実数、 H は先読み期間を表す。目的関数 O の値を最小化することで、各時刻でインスリン投与量が変動することをなるべく避けながら x を x_{target} へ近づける。

目的関数 (4.1) と皮下インスリン代謝部 (2.9), グルコース代謝部 (2.10) を用いて数理最

適化問題を以下のように定式化する.

$$\begin{aligned}
& \min_{u_m^{(1)}, \dots, u_{m+H-1}^{(J)}} O \\
& \text{subject to } x_{m+n}^{\text{Insulin}(j)} = A_d x_{m+n-1}^{\text{Insulin}(j)} + B_d u_{m+n-1}^{(j)}, \\
& X_{m+n-1}^{(j)} = C_d x_{m+n-1}^{\text{Insulin}(j)}, \\
& G_{m+n}^{(j)} = -G_{m+n-1}^{(j)} X_{m+n-1}^{(j)} + p_1 G_b + (1 - p_1) G_{m+n-1}^{(j)} + G_{m+n-1}^{\text{meal}(j)}, \\
& u_{m+n-1}^{(j)} \in \mathcal{U}, \\
& G_{m+n}^{(j)} \in \mathcal{G}, \\
& n = 1, \dots, H, \quad j = 1, \dots, J, \\
& u_{m+n'-1}^{(1)} = u_{m+n'-1}^{(2)} = \dots = u_{m+n'-1}^{(J)}, \\
& n' = 1, \dots, k_f - m.
\end{aligned} \tag{4.2}$$

集合 \mathcal{U} , \mathcal{G} はインスリンと血糖値に関する制約をそれぞれ表し,

$$\begin{aligned}
\mathcal{U} & := \{u: L_u \leq u \leq U_u\}, \\
\mathcal{G} & := \{G: G \geq L_{al}\}
\end{aligned}$$

で定義される.

ここで, L_u , U_u , L_{al} はインスリンの許容下限と上限, 許容できる血糖値の下限 L_{al} をそれぞれ表す. 血糖値の高血糖側に制約を課さないのは, 高GI値の食品に対してはそもそも許容範囲内に血糖値を取めるインスリン投与計画が存在しない場合があるためである. また, 未来の $G_{m+n}^{(j)}$ を求めるために必要な食事由来のグルコース濃度 $G_m^{\text{meal}(j)}, \dots, G_{m+H-1}^{\text{meal}(j)}$ の値は, 事前告知された食事シナリオを炭水化物代謝部 (2.8) へ入力することから求められているものとする. このことから数理最適化の中に現れるモデルは皮下インスリン代謝部 (2.9) とグルコース代謝部 (2.10) の2つのみであることを注意する. 制約 $u_{m+n'-1}^{(1)} = u_{m+n'-1}^{(2)} = \dots = u_{m+n'-1}^{(J)}$ によって, 食事シナリオが確定する時刻までのインスリン投与計画は各シナリオに対して共通となる. 最後に, 食事シナリオが確定した後の時刻 $k = m \geq k_f$ では, 確定した食事シナリオのインデックスを j_{true} として, $j = j_{\text{true}}$ の食事シナリオのみを考慮してインスリン投与計画決定問題 (4.2) を解く.

4.3 非線形モデルの線形近似

数理最適化問題 (4.2) を解くことで所望のインスリン投与計画を求めることができる。しかし、決定変数の数が $H \times J$ の非線形最適化問題であるため計算負荷が大きい。本小節では、インスリン投与計画決定問題を凸 2 次計画問題として定式化するために非線形モデルを線形近似する。

4.3.1 線形近似モデル

非線形項 $G_k X_k$ を含むグルコース代謝部 (2.10) の右辺を平衡点 $(G_k, X_k) = (\bar{G}, \bar{X})$ でテイラー展開し、2 次以上の項を無視することで

$$-\bar{G}X_k - G_k\bar{X} + p_1G_b + (1 - p_1)G_k + G_k^{\text{meal}} + \bar{G}\bar{X} \quad (4.3)$$

と線形近似する。グルコース代謝部 (2.10) の右辺との差である線形化誤差は $e_k := -(G_k - \bar{G})(X_k - \bar{X}) \in \mathbb{R}^1$ である。グルコース代謝部 (2.10) を、(4.3) を用いて

$$G_{k+1} = -\bar{G}X_k - G_k\bar{X} + p_1G_b + (1 - p_1)G_k + G_k^{\text{meal}} + \bar{G}\bar{X}$$

と近似する。さらに、非線形な (2.10) から得られる血糖値 G_k と区別するために、上式から得られる血糖値を \bar{G}_k と再定義することで、線形近似したグルコース代謝部を

$$\bar{G}_{k+1} = -\bar{G}X_k - \bar{G}_k\bar{X} + p_1G_b + (1 - p_1)\bar{G}_k + G_k^{\text{meal}} + \bar{G}\bar{X} \quad (4.4)$$

とする。

インスリン代謝部 (2.9) と線形近似したグルコース代謝部 (4.4) を合わせることで、以下の線形近似モデルを得る。

$$\begin{aligned} \bar{x}_{k+1} &= A\bar{x}_k + B_u\bar{u}_k + B_e G_k^{\text{meal}} + d, \\ \bar{G}_k &= C\bar{x}_k. \end{aligned} \quad (4.5)$$

状態 \bar{x}_k と各係数行列は

$$\bar{x}_k := \begin{bmatrix} x_k^{\text{Insulin}} \\ \bar{G}_k \end{bmatrix}, A := \begin{bmatrix} A_d & 0_{4 \times 1} \\ -\bar{G}C_d & -\bar{X} + (1 - p_1) \end{bmatrix}, B_u := \begin{bmatrix} B_d \\ 0_{1 \times 1} \end{bmatrix},$$

$$B_e := \begin{bmatrix} 0_{4 \times 1} \\ 1 \end{bmatrix}, d := \begin{bmatrix} 0_{4 \times 1} \\ \bar{G}\bar{X} + p_1 G_b \end{bmatrix}, C := \begin{bmatrix} 0_{1 \times 4} & 1 \end{bmatrix}$$

である。非線形モデル (2.9), (2.10) への入力 u_k と区別するために入力を \bar{u}_k としている。第 4.4 節の tube 法による定式化では、線形近似モデル (4.5) をノミナルモデルとして用いる。また、これらの係数行列と線形化誤差 e_k , G_k^{meal} を用いると、インスリン代謝部 (2.9) と非線形なグルコース代謝部 (2.10) を合わせたモデルは

$$x_{k+1} = Ax_k + B_u u_k + B_e G_k^{\text{meal}} + B_e e_k + d, \quad (4.6)$$

$$G_k = Cx_k$$

のように表すことができる。

4.3.2 線形化誤差の値が取りうる集合

第 4.4, 4.5 節で述べる tube 法では、線形化誤差 e_k の値が取りうる集合

$$\mathcal{E}_k := \{e_k : e_k^{\min} \leq e_k \leq e_k^{\max}\} \quad (4.7)$$

を用いて数理最適化問題の定式化を行う。ここでは、時刻 $k = 1$ を起点とするときの集合 \mathcal{E}_k の求め方について述べる。誤差 e_k は、 $e_k = -(G_k - \bar{G})(X_k - \bar{X})$ で計算されるので、間質液中のインスリン濃度 X_k と血糖値 G_k を変数にもつ。状態の初期値 x_1 が既知であるということから、 X_1 と G_1 の値は既知である。このとき、 X_k はインスリンの系列 (u_1, \dots, u_{k-1}) によって、 G_k は (u_1, \dots, u_{k-1}) と食事由来のグルコース濃度の系列 $(G_1^{\text{meal}}, \dots, G_{k-1}^{\text{meal}})$ によって、それぞれ値が定まる。いま、 $(G_1^{\text{meal}}, \dots, G_{k-1}^{\text{meal}})$ は事前告知された食事シナリオを炭水化物代謝部 (2.8) へ入力することで得られているので、インスリン系列の各要素の値を決めれば e_k の値が定まる。よって、インスリン列の各要素の値が取りうる範囲を設定し、その範囲内に値を取る全てのインスリン列に対して e_k を計算することで数値的に \mathcal{E}_k を得ることができる。

4.4 Tube 法による定式化

本小節では線形近似モデル (4.5) をノミナルモデルとみなして tube 法による数理最適化問題を定式化する。ここで定式化される数理最適化問題は、効率よく最適解を求めることができる凸 2 次計画問題となる。

4.4.1 偏差モデルによる線形化誤差の影響抑制

偏差モデルと離散時間 LQ 制御則

非線形モデル (4.6) と線形近似モデル (4.5) の差をとり、偏差モデルを

$$\begin{aligned}\tilde{x}_{k+1} &= A\tilde{x}_k + B_u\tilde{u}_k + B_e e_k, \\ \tilde{G}_k &= C\tilde{x}_k\end{aligned}\tag{4.8}$$

によって定める。ここで、状態と入出力はそれぞれ $\tilde{x}_k := x_k - \bar{x}_k$, $\tilde{u}_k := u_k - \bar{u}_k$, $\tilde{G}_k := G_k - \bar{G}_k$ である。偏差モデル (4.8) に対して状態フィードバックを施すことで線形化誤差 e_k の影響を抑える。本節では、施す状態フィードバックを離散 LQ 制御則 $\tilde{u}_k^* = K_k \tilde{x}_k$ とする。

予見型離散 LQ 制御則を求める以下の命題 4.4.1 において $G_k^{\text{meal}} = 0$ とすると、時変定数項 μ_k は常に 0 となり、離散 LQ 制御則を求めることができる。

命題 4.4.1 モデル

$$\tilde{x}_{k+1} = A\tilde{x}_k + B_u\tilde{u}_k + B_e G_k^{\text{meal}}\tag{4.9}$$

に対して、目的関数

$$O_D := \left\{ \sum_{k=1}^{H-1} \tilde{x}_k^\top \tilde{Q}_k \tilde{x}_k + \tilde{R}_k (\tilde{u}_k)^2 \right\} + \tilde{x}_H^\top \tilde{Q}_H \tilde{x}_H$$

を最小化する時刻 k の制御入力

$$\tilde{u}_k^* = K_k \tilde{x}_k + \mu_k$$

で与えられる。ただし、時変ゲインと定数項はそれぞれ

$$\begin{aligned}K_k &= -(\tilde{R}_k + B_u^\top S_{k+1} B_u)^{-1} B_u^\top S_{k+1} A, \\ \mu_k &= -(\tilde{R}_k + B_u^\top S_{k+1} B_u)^{-1} B_u^\top (S_{k+1} B_e G_k^{\text{meal}} + T_{k+1})\end{aligned}$$

であり、目的関数に含まれる \tilde{Q}_k は正定値行列、 \tilde{R}_k は正の実数とする。また、行列 S_k , T_k は $k = H$ のとき

$$S_H = \tilde{Q}_H, T_H = 0$$

を満たし、 $k = 1, \dots, H-1$ のときは

$$\begin{aligned} S_k &= \tilde{Q}_k + K_k^\top \tilde{R}_k K_k + (A + B_u K_k)^\top S_{k+1} (A + B_u K_k), \\ T_k &= \mu_k K_k^\top \tilde{R}_k + (A + B_u K_k)^\top T_{k+1} + (A + B_u K_k)^\top S_{k+1} (B_u \mu_k + B_e G_k^{\text{meal}}) \end{aligned}$$

を満たす。

証明 4.4.1 ベルマン方程式の解が

$$\theta(\tilde{x}, k) = \tilde{x}^\top S_k \tilde{x} + 2\tilde{x}^\top T_k + U_k$$

という形で書けると仮定して、モデル (4.9) に対して、参考文献 [121] の 3.3.1 節と同様の手順で動的計画法を適用することで最適制御入力を求めることができる。詳細は付録の A.1 節に示す。

時変ゲイン K_k と定数項 μ_k は、終端時刻 H から前の時刻に遡って値が決定されることに注意する。

偏差モデル (4.8) に離散 LQ 制御則を施した偏差系を

$$\begin{aligned} \tilde{x}_{k+1}^* &= \Phi_k \tilde{x}_k^* + B_e e_k, \\ \tilde{u}_k^* &= K_k \tilde{x}_k^*, \\ \tilde{G}_k^* &= C \tilde{x}_k^* \end{aligned} \tag{4.10}$$

とする。ただし、 $\Phi_k := A + B_u K_k$ である。また、(4.8) と区別するために、各変数の上付き添字に * を用いている。

偏差系の入出力の値が取りうる集合の計算

つぎの 4.4.2 節では、時刻 $k = m$ を起点とするときの偏差系 (4.10) の入出力 $(\tilde{u}_k^*, \tilde{G}_k^*)$ の値が取りうる集合を用いて数理最適化問題の定式化を行う。そのため、ここでは $(\tilde{u}_k^*, \tilde{G}_k^*)$ の値が取りうる集合の求め方について述べる。起点時刻における線形近似モデル (4.5) の状態を $\tilde{x}_m = x_m$ とする。このとき、起点時刻が更新されるたびに (4.10) の状態の初期値は $\tilde{x}_m^* = 0$

と設定されるため、起点時刻が更新されると偏差系の入出力の値も変化することに注意する。以降、各変数について起点時刻を強調するときは、時刻 $k = m$ を起点としたときの時刻 $k = m + n$ での値であることを下付き添字 $m + n/m$ で表す。

偏差系 (4.10) の状態と入出力 $\tilde{x}_{m+n/m}^*$, $\tilde{u}_{m+n-1/m}^*$, $\tilde{G}_{m+n/m}^*$ の値は各時刻の線形化誤差によって駆動される。各時刻の線形化誤差をその値が取りうる集合内で任意に変動させたときに $\tilde{x}_{m+n/m}^*$, $\tilde{u}_{m+n-1/m}^*$, $\tilde{G}_{m+n/m}^*$ の値が取りうる集合をそれぞれ $\tilde{X}_{m:m+n-1}^*$, $\tilde{U}_{m:m+n-2}^*$, $\tilde{G}_{m:m+n-1}^*$ とする。ここで下付き添字 $m_1 : m_2$ は、集合の要素が誤差 e_{m_1}, \dots, e_{m_2} によって影響を受けて変動することを表している。また、初期値は $\tilde{U}_{m:m-1}^* = \{0\}$ とする。

時刻 $k = m$ を起点とするときの偏差系 (4.10) の入出力 (\tilde{u}_k^* , \tilde{G}_k^*) の値が取りうる集合の求め方について述べる。出力の値が取りうる集合を

$$\tilde{G}_{m:m+n-1}^* = \{\tilde{G}_{m+n/m}^* : \tilde{L}_G^* \leq \tilde{G}_{m+n/m}^* \leq \tilde{U}_G^*\}$$

とする。いま、(4.10) の状態は

$$\tilde{x}_{m+n/m}^* = \Psi(B_e) \begin{bmatrix} e_m & \cdots & e_{m+n-1} \end{bmatrix}^\top$$

と書くことができる。ただし、 $n = 1$ のとき $\Psi(B)$ は

$$\Psi(B) = B$$

であり、 $n \geq 2$ のときは

$$\Psi(B) = \begin{bmatrix} \prod_{i=1}^{n-1} \Phi_{m+i} B & \cdots & \prod_{i=n-1}^{n-1} \Phi_{m+i} B & B \end{bmatrix}$$

である。よって、出力 $\tilde{G}_{m+n/m}^* = C\tilde{x}_{m+n/m}^*$ は誤差 e_m, \dots, e_{m+n-1} に対して線形であるため、最適化問題

$$\begin{aligned} \min_{e_m, \dots, e_{m+n-1}} \quad & C\Psi(B_e) \begin{bmatrix} e_m & \cdots & e_{m+n-1} \end{bmatrix}^\top \\ \text{subject to} \quad & e_{m+i}^{\min} \leq e_{m+i} \leq e_{m+i}^{\max}, \\ & i = 0, \dots, n-1 \end{aligned} \tag{4.11}$$

は線形計画問題となり、これを解くことで \tilde{L}_G^* の値を計算できる。また、目的関数を $-C\tilde{x}_{m+n/m}^*$ に変更することで \tilde{U}_G^* の値も計算することができ、 \tilde{L}_G^* と \tilde{U}_G^* の値を用いて $\tilde{G}_{m:m+n-1}^*$ を数値的に得ることができる。入力の値が取りうる集合 $\tilde{U}_{m:m+n-2}^*$ も同様の手順で得ることができる。

4.4.2 Tube 法による数理最適化問題

第 4.4.1 節で求めた集合 $\tilde{\mathcal{U}}_{m:m+n-2}^*$, $\tilde{\mathcal{G}}_{m:m+n-1}^*$ を用いて tube 法による数理最適化問題を定式化する．目的関数を

$$J_L := \sum_{j=1}^J \left\{ \sum_{n=1}^{H-1} \tilde{x}_{m+n}^{(j)\top} Q \tilde{x}_{m+n}^{(j)} + R \left(\tilde{u}_{m+n}^{(j)} \right)^2 \right\} + \sum_{j=1}^J \tilde{x}_{m+H}^{(j)\top} Q \tilde{x}_{m+H}^{(j)}$$

とする．ただし, $\tilde{x}_{m+n}^{(j)} := \bar{x}_{m+n}^{(j)} - x_{\text{target}}$, $\tilde{u}_{m+n}^{(j)} := \bar{u}_{m+n}^{(j)} - \bar{u}_{m+n-1}^{(j)}$ である．いま, 線形近似モデル (4.5) により $G_k^{\text{meal}(j)}$ が $\bar{x}_{m+n}^{(j)}$ へ反映されているため, 目的関数 J_L の値を小さくすることで食事による血糖値上昇が抑えられる．

集合 $\tilde{\mathcal{U}}_{m:m+n-2}^*$, $\tilde{\mathcal{G}}_{m:m+n-1}^*$ と状態の終端制約集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$ を用いて, 時刻 $k = m < k_f$ で解く数理最適化問題を

$$\begin{aligned} & \min_{\bar{u}_m^{(1)}, \dots, \bar{u}_{m+H-1}^{(J)}} J_L \\ \text{subject to } & \bar{x}_{m+n}^{(j)} = A \bar{x}_{m+n-1}^{(j)} + B u \bar{u}_{m+n-1}^{(j)} + d + B_e G_{m+n-1}^{\text{meal}(j)}, \quad \bar{x}_m^{(j)} = x_m, \\ & \bar{G}_{m+n-1}^{(j)} = C \bar{x}_{m+n-1}^{(j)}, \\ & \bar{u}_{m+n-1}^{(j)} \in \mathcal{U} \ominus \tilde{\mathcal{U}}_{m:m+n-2}^*, \\ & \bar{G}_{m+n}^{(j)} \in \mathcal{G} \ominus \tilde{\mathcal{G}}_{m:m+n-1}^*, \\ & \bar{x}_{m+H}^{(j)} \in \mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}, \\ & n = 1, \dots, H, \quad j = 1, \dots, J, \\ & \bar{u}_{m+n'-1}^{(1)} = \bar{u}_{m+n'-1}^{(2)} = \dots = \bar{u}_{m+n'-1}^{(J)}, \\ & n' = 1, \dots, k_f - m \end{aligned} \tag{4.12}$$

とする．また, 食事が確定した後の時刻 $k = m \geq k_f$ では確定した 1 本の食事シナリオに対して (4.12) を解く．数理最適化問題 (4.12) はノミナルモデルが線形であるため, 効率よく最適解を求めることのできる凸 2 次計画問題である．

数理最適化問題 (4.12) を解いて得られる最適解を $\bar{u}_{m+n-1}^{*(j)}$ とする．非線形モデル (4.6) に対するインスリン投与計画は

$$u_{m+n-1}^{*(j)} = \bar{u}_{m+n-1}^{*(j)} + \tilde{u}_{m+n-1}^*$$

である．制約

$$\bar{u}_{m+n-1}^{(j)} \in \mathcal{U} \ominus \tilde{\mathcal{U}}_{m:m+n-2}^*, \quad \bar{G}_{m+n}^{(j)} \in \mathcal{G} \ominus \tilde{\mathcal{G}}_{m:m+n-1}^*$$

により，各時刻の線形化誤差がその値が取りうる集合内で任意に変動してもインスリンと血糖値に関する制約

$$u_{m+n-1}^{*(j)} \in \mathcal{U}, G_{m+n}^{*(j)} \in \mathcal{G}$$

が満たされる．ただし， $G_{m+n}^{*(j)}$ は $u_{m+n-1}^{*(j)}$ を非線形モデル (4.6) へ入力したとき j 番目の食事シナリオに対する血糖値である．

数理最適化問題 (4.12) を解くことで，食事による血糖値上昇が抑えられ，線形化誤差がある場合でも，先読み期間内の血糖値推移が許容範囲を下回らないように整形される．しかし，適切な終端制約集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$ を用いない場合，次時刻 $k = m + 1$ で (4.12) は実行不可になり，制御中に非線形モデルの入出力が制約を破る可能性がある．次時刻で実行不可になる例として，時刻 $k = m$ で (4.12) を解いて得られたインスリン投与計画により大量のインスリンを投与する場合を考える．このとき，次時刻 $k = m + 1$ の (4.12) でインスリン投与量を 0 にしても時刻 $k = m + H + 1$ で予測血糖値が許容下限を下回ってしまうということが起こり得る．このように次時刻で実行不可となるインスリンを現在時刻で算出しないように， $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$ を設定する．具体的な $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$ については次小節で詳しく述べる．

4.4.3 終端状態集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$

ここでは，数理最適化問題 (4.12) の終端制約条件 $\bar{x}_{m+H}^{(j)} \in \mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$ について述べる．まず，次時刻 $k = m + 1$ において実行可能性を保証する終端状態集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$ の設定法について述べる．つぎに，制約 $\bar{x}_{m+H} \in \mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$ の計算機へ実装可能な表現について述べる．

次時刻の実行可能性を保証する終端状態集合の設定

終端状態集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$ を次時刻 $k = m + 1$ で数理最適化問題 (4.12) が実行可能となるように設定する．参考文献 [112] では，偏差系の状態が外乱によってのみ変動する場合の次時刻での実行可能性を保証する $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$ が求められている．ここでは，参考文献 [112] と同様の手順で次時刻での実行可能性を保証する $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$ を求める．

偏差系 (4.10) に

$$e_{m+n-1}^{\dagger} := \begin{cases} e_m & \text{if } n = 1, \\ 0 & \text{if } n > 1 \end{cases}$$

を施したものを

$$\begin{aligned}\tilde{x}_{m+n/m}^{*\dagger} &= \Phi_{m+n-1} \tilde{x}_{m+n-1/m}^{*\dagger} + B_e e_{m+n-1}^\dagger, \\ \tilde{u}_{m+n-1/m}^{*\dagger} &= K_{m+n-1} \tilde{x}_{m+n-1/m}^{*\dagger}, \\ \tilde{G}_{m+n/m}^{*\dagger} &= C \tilde{x}_{m+n/m}^{*\dagger}\end{aligned}\tag{4.13}$$

とする。ここで、 $\tilde{x}_{m+n/m}^{*\dagger}$ の値が取りうる集合を $\tilde{\mathcal{X}}_{m:m+n-1}^{*\dagger}$ とする。

つぎに、 $\Xi = \{x \in \mathbb{R}^5 : Yx \geq y\}$ という集合を定義し、それが偏差系 (4.10) の状態と入出力を用いて

$$(A + B_u F)x + B_e G^{\text{meal}(j)} + d + \tilde{x}_{m+H+1/m+1}^* \in \Xi^{(j)},\tag{4.14}$$

$$Fx + \tilde{u}_{m+H/m+1}^* \in \mathcal{U},\tag{4.15}$$

$$C(A + B_u F)x + C B_e G^{\text{meal}(j)} + Cd + \tilde{G}_{m+H+1/m+1}^* \in \mathcal{G}\tag{4.16}$$

を満たすように実数値行列 Y , F と実数値ベクトル y が選ばれているとする。ただし、 $\tilde{x}_{m+H+1/m+1}^*$, $\tilde{G}_{m+H+1/m+1}^*$, $\tilde{u}_{m+H/m+1}^*$ は集合 $\tilde{\mathcal{X}}_{m+1:m+H}^*$, $\tilde{\mathcal{G}}_{m+1:m+H}^*$, $\tilde{\mathcal{U}}_{m+1:m+H-1}^*$ 内でそれぞれ任意に動くものとする。

集合 $\tilde{\mathcal{X}}_{m:m+H-1}^{*\dagger}$, $\Xi^{(j)}$ を用いて、以下の定理 4.4.1 によって $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$ を構成することで、次時刻での実行可能性を保証することができる。ただし、参考文献 [112] と同様に集合 $\Xi^{(j)} \ominus \tilde{\mathcal{X}}_{m:m+H-1}^{*\dagger}$ は空集合でないと仮定する。第 4.7 節の数値例では、シミュレーション中に $\Xi^{(j)} \ominus \tilde{\mathcal{X}}_{m:m+H-1}^{*\dagger}$ が空集合となることはなかった。

定理 4.4.1 終端状態集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$ を

$$\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)} = \Xi^{(j)} \ominus \tilde{\mathcal{X}}_{m:m+H-1}^{*\dagger}\tag{4.17}$$

とおく。もし、時刻 $k = m$ における数理最適化問題 (4.12) が実行可能であるならば、次時刻 $k = m + 1$ においても実行可能解が存在する。

証明 4.4.2 参考文献 [112] の定理 1 と同様の手順で次時刻での実行可能解を構成することができる。

時刻 $k = m$ での数理最適化問題 (4.12) が実行可能であれば、次時刻 $k = m + 1$ の血糖値 $G_{m+1}^{(j)}$ は

$$G_{m+1}^{(j)} = \bar{G}_{m+1}^{(j)} + \tilde{G}_{m+1}^*$$

へと推移し,

$$\bar{G}_{m+1}^{(j)} \in \mathcal{G} \ominus \tilde{\mathcal{G}}_{m:m}^*, \tilde{G}_{m+1}^* \in \tilde{\mathcal{G}}_{m:m}^*$$

であるため

$$G_{m+1}^{(j)} \in \mathcal{G}$$

となり, 血糖値 G は制約を満たす. 終端制約条件により数理最適化問題 (4.12) が実行可能であれば, 次時刻でも実行可能であることが保証される. よって, 初期時刻で数理最適化が実行可能であれば次時刻以降も帰納的に実行可能となるため, 血糖値 G は常に制約を満たし L_{al} 未満の低血糖状態にならない. ただし, 制御開始時刻で実行可能となるように, 離散 LQ 制御則の重み \tilde{Q}_k, \tilde{R}_k を設定する必要があることに注意する.

計算機に実装可能な終端制約条件 (4.17) の表現

終端制約条件 $\bar{x}_{m+H/m}^{(j)} \in \mathcal{F}_{m:n+H-1}^{(j)}$ の計算機に実装可能な表現について述べる. まず, 実装を容易にするために集合 Ξ の構造を $Y = C, y = L_{al}$ として定める. このとき, 条件 (4.14) と (4.16) は同値になる. また, 4.7 節の数値例の設定において, $F = 0$ とすると条件 (4.15) は常に満たされた. 以上から, 4.7 節の数値例の設定で $Y = C, y = L_{al}, F = 0$ と定めるとき, 終端状態制約 $\bar{x}_{m+H/m}^{(j)} \in \mathcal{F}_{m:n+H-1}^{(j)}$ は

$$CA\bar{x}_{m+H}^{(j)} + \min_{e_m} CA\tilde{x}_{m+H/m}^{*\dagger} + CB_e G_{m+H}^{\text{meal}(j)} + Cd + \min_{e_{m+1}, \dots, e_{m+H}} C\tilde{x}_{m+H+1/m+1}^* \geq L_{al} \quad (4.18)$$

と書くことができる. ここで, (4.18) の左辺第 2 項に含まれる状態 $\tilde{x}_{m+H/m}^{*\dagger}$ は

$$\tilde{x}_{m+H/m}^{*\dagger} = \Psi(B_e) \begin{bmatrix} e_m & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix}^\top$$

となるため, 線形計画問題

$$\begin{aligned} & \min_{e_m} C\Psi(B_e) \begin{bmatrix} e_m & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix}^\top \\ & \text{subject to } e_m^{\min} \leq e_m \leq e_m^{\max} \end{aligned}$$

を解くことで $\min_{e_m} CA\tilde{x}_{m+H/m}^{*\dagger}$ の値を計算できる. 同様の手順で (4.18) の左辺第 5 項の値も計算することができる.

4.5 予見型離散 LQ 制御則を用いる定式化

数理最適化問題 (4.12) は凸 2 次計画問題であるが、決定変数の数が $H \times J$ であり、非線形モデルを用いる数理最適化問題 (4.2) と同様に多い。本小節では、食事シナリオを線形モデルではなく偏差モデルで考慮することで、決定変数の数が少ない数理最適化問題を定式化する。

4.5.1 食事由来のグルコース濃度 G_k^{meal} を考慮した偏差モデル

本節で使用する線形モデルと偏差モデルは 4.4 節で述べたものと異なるため、区別のために各変数に上付き添字 p をつける。食事由来のグルコース濃度 G_k^{meal} を含まない線形近似モデルを

$$\begin{aligned}\bar{x}_{k+1}^p &= A\bar{x}_k^p + B_u\bar{u}_k^p + d, \\ \bar{G}_k^p &= C\bar{x}_k^p\end{aligned}\tag{4.19}$$

とし、これに対応する偏差モデルを

$$\begin{aligned}\tilde{x}_{k+1}^{p(j)} &= A\tilde{x}_k^{p(j)} + B_u\tilde{u}_k^{p(j)} + B_e G_k^{\text{meal}(j)} + B_e e_k, \\ \tilde{G}_k^{p(j)} &= C\tilde{x}_k^{p(j)}\end{aligned}\tag{4.20}$$

とする。これらを足し合わせると非線形モデル (4.6) となる。第 4.4 節の tube 法では線形近似モデルで $G_k^{\text{meal}(j)}$ を考慮していたのに対して、本小節では偏差モデルで $G_k^{\text{meal}(j)}$ を考慮している。

偏差モデル (4.20) に対して命題 4.4.1 で得られる予見型離散 LQ 制御則を施すことで食事と線形化誤差の影響を抑える。予見型離散 LQ 制御則を施した偏差系を

$$\begin{aligned}\tilde{x}_{k+1}^{p*(j)} &= \Phi_k \tilde{x}_k^{p*(j)} + B_u \mu_k^{(j)} + B_e G_k^{\text{meal}(j)} + B_e e_k, \\ \tilde{u}_k^{p*(j)} &= K_k \tilde{x}_k^{p*(j)} + \mu_k^{(j)}, \\ \tilde{G}_k^{p*(j)} &= C \tilde{x}_k^{p*(j)}, \quad j = 1, \dots, J\end{aligned}\tag{4.21}$$

とする。また、時刻 $k = m$ を起点として誤差ベクトル $e_{m:m+n-1}$ を集合 $\mathcal{E}_{m:m+n-1}$ 内で任意に変動させたときに $\tilde{x}_{m+n/m}^{p*(j)}$, $\tilde{u}_{m+n-1/m}^{p*(j)}$, $\tilde{G}_{m+n/m}^{p*(j)}$ の値が取りうる集合をそれぞれ、 $\tilde{X}_{m:m+n-1}^{p*(j)}$, $\tilde{U}_{m:m+n-2}^{p*(j)}$, $\tilde{G}_{m:m+n-1}^{p*(j)}$ とする。

つぎに、偏差系 (4.21) の入出力 $(\tilde{u}_k^{p*(j)}, \tilde{G}_k^{p*(j)})$ の値が取りうる集合の求め方について述べ

る。偏差系 (4.21) の状態は

$$\begin{aligned} \tilde{x}_{m+n/m}^{p*(j)} &= \Psi(B_e) \left[e_m \quad \cdots \quad e_{m+n-1} \right]^\top \\ &\quad + \Psi(B_u) \left[\mu_m^{(j)} \quad \cdots \quad \mu_{m+n-1}^{(j)} \right]^\top + \Psi(B_e) \left[G_m^{\text{meal}(j)} \quad \cdots \quad G_{m+n-1}^{\text{meal}(j)} \right]^\top \end{aligned}$$

と書くことができる。よって $\tilde{x}_{m+n/m}^{p*(j)}$ は, e_m, \dots, e_{m+n-1} に対して線形であるため, 4.4.1 節で述べた線形計画問題 (4.11) を解いて求めた最適値に

$$C\Psi(B_u) \left[\mu_m^{(j)} \quad \cdots \quad \mu_{m+n-1}^{(j)} \right]^\top + C\Psi(B_e) \left[G_m^{\text{meal}(j)} \quad \cdots \quad G_{m+n-1}^{\text{meal}(j)} \right]^\top$$

を足すことで $\tilde{L}_G^{*(j)}$ の値を計算できる。

続く 4.5.2 節では食事シナリオに対する和集合 $\tilde{\mathcal{U}}_{m:m+n-2}^{p*} := \bigcup_j \tilde{\mathcal{U}}_{m:m+n-2}^{p*(j)}$, $\tilde{\mathcal{G}}_{m:m+n-1}^{p*} := \bigcup_j \tilde{\mathcal{G}}_{m:m+n-1}^{p*(j)}$ を用いて数理最適化問題を定式化する。また, 4.5.3 節では $\tilde{\mathcal{X}}_{m:m+n-1}^{p*} := \bigcup_j \tilde{\mathcal{X}}_{m:m+n-1}^{p*(j)}$ を用いて終端状態集合を求める。

4.5.2 予見型離散 LQ 制御則を用いる場合の数理最適化問題

第 4.5.1 節で求めた集合 $\tilde{\mathcal{U}}_{m:m+n-2}^{p*}$, $\tilde{\mathcal{G}}_{m:m+n-1}^{p*}$ を用いてノミナルモデル (4.19) に対する数理最適化問題を定式化する。予見型離散 LQ 制御則を命題 4.1.1 によって求める際に, 食事シナリオが確定する前の時刻までの入力重み \tilde{R}_k を大きい値に設定することで

$$\tilde{u}_k^{p*(j)} = 0, \quad k < k_f \quad (4.22)$$

が満たされると仮定する。第 4.7 節では, 設定した重みに対して $\tilde{u}_k^{p*(j)}$ が 0 に十分に近い値になったので, (4.22) が成り立つとみなしてシミュレーションを行った。

仮定 (4.22) のもと, 時刻 $k = m < k_f$ における数理最適化問題を定式化する。目的関数を $\check{x}_{m+n}^p := \bar{x}_{m+n}^p - x_{\text{target}}$, $\check{u}_{m+H}^p := \bar{u}_{m+n}^p - \bar{u}_{m+n-1}^p$ を用いて

$$J_p := \left\{ \sum_{n=1}^{H-1} \check{x}_{m+n}^{p\top} Q \check{x}_{m+n}^p + R (\check{u}_{m+n}^p)^2 \right\} + \check{x}_{m+H}^{p\top} Q \check{x}_{m+H}^p$$

とする。集合 $\tilde{\mathcal{U}}_{m:m+n-2}^{p*}$, $\tilde{\mathcal{G}}_{m:m+n-1}^{p*}$ と状態の終端集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^p$ を用いて, 偏差モデルに予

見型離散 LQ 制御則を施す場合の数理最適化問題を以下のように定式化する。

$$\begin{aligned}
& \min_{\bar{u}_m^p, \dots, \bar{u}_{m+H-1}^p} J_p \\
& \text{subject to } \bar{x}_{m+n}^p = A\bar{x}_{m+n-1}^p + B_u\bar{u}_{m+n-1}^p + d, \\
& \bar{x}_m^p = x_m, \\
& \bar{G}_{m+n-1}^p = C\bar{x}_{m+n-1}^p, \\
& \bar{u}_{m+n-1}^p \in \mathcal{U} \ominus \tilde{\mathcal{U}}_{m:m+n-2}^{p*}, \\
& \bar{G}_{m+n}^p \in \mathcal{G} \ominus \tilde{\mathcal{G}}_{m:m+n-1}^{p*}, \\
& \bar{x}_{m+H}^p \in \mathcal{F}_{m:m+H-1}^p, \quad n = 1, \dots, H.
\end{aligned} \tag{4.23}$$

条件 $\bar{x}_{m+H}^p \in \mathcal{F}_{m:m+H-1}^p$ を用いて終端制約を設定すると、次時刻 $k = m + 1$ での実行可能性が保証されるとする。つぎの 4.5.3 節で終端状態集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^p$ について詳しく述べる。また、食事が確定した後の時刻 $m \geq k_f$ では確定した 1 本の食事シナリオに対して (4.23) を解く。

数理最適化問題 (4.23) は、数理最適化問題 (4.12) と同様にノミナルモデルが線形であるため、効率よく最適解を求めることのできる凸 2 次計画問題である。さらに、数理最適化問題 (4.12) とは異なり、各食事シナリオに対応した決定変数が存在しないため、決定変数の数が少ない。しかし、(4.23) は食事シナリオに対する和集合を用いて入出力制約を課しているため、各食事シナリオに対して個別に入出力制約を課す (4.12) に比べて保守的になる恐れがあることに注意する。

数理最適化問題 (4.23) を解いて得られる最適解を \bar{u}_{m+n-1}^{p*} とすると、非線形モデル (4.6) に対するインスリン投与計画は $u_{m+n-1}^{p*(j)} = \bar{u}_{m+n-1}^{p*} + \tilde{u}_{m+n-1}^{p*(j)}$ となる。仮定 (4.22) より

$$u_{m+n-1}^{p*(j)} = \bar{u}_{m+n-1}^{p*}, \quad n = 1, \dots, k_f - m$$

であるので、食事が確定する前の時刻までインスリン投与計画は各食事シナリオに対して共通である。さらに、制約

$$\bar{u}_{m+n-1}^p \in \mathcal{U} \ominus \tilde{\mathcal{U}}_{m:m+n-2}^{p*}, \quad \bar{G}_{m+n}^p \in \mathcal{G} \ominus \tilde{\mathcal{G}}_{m:m+n-1}^{p*}$$

により、各時刻の線形化誤差がその値が取りうる集合内で任意に変動しても、インスリン

と血糖値に関する制約

$$u_{m+n-1}^{\text{p}*(j)} \in \mathcal{U}, G_{m+n}^{\text{p}*(j)} \in \mathcal{G}$$

が先読み期間内で満たされる。ただし、 $G_{m+n}^{\text{p}*(j)}$ は $u_{m+n-1}^{\text{p}*(j)}$ を非線形モデル (4.6) へ入力したときの j 番目の食事シナリオに対する血糖値を表す。

4.5.3 終端状態集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{\text{P}}$

第 4.4 節では偏差系が外乱によってのみ変動したのに対して、予見型離散時間 LQ 制御を用いた定式化では、偏差系が食事シナリオによっても変動する。そこで、外乱と食事シナリオによって変動する項をまとめて偏差系を以下のように再定義する。

$$\begin{aligned}\tilde{x}_{k+1}^{\text{P}*} &= \Phi_k \tilde{x}_k^{\text{P}*} + \omega_k, \text{ for some } \omega_k \in \Omega_k, \\ \tilde{u}_k^{\text{P}*} &= K_k \tilde{x}_k^{\text{P}*}, \\ \tilde{G}_k^{\text{P}*} &= C \tilde{x}_k^{\text{P}*}.\end{aligned}\tag{4.24}$$

ただし、集合 Ω_k は外乱 e_k と食事シナリオ j を任意に動かしたときに $B_u \mu_k^{(j)} + B_e G_k^{\text{meal}(j)} + B_e e_k$ の値が取りうる集合を表す。

また、偏差系 (4.24) に

$$\omega_{m+n-1}^{\dagger} := \begin{cases} \omega_m & \text{if } n = 1, \\ 0 & \text{if } n > 1 \end{cases}$$

を施したものを

$$\begin{aligned}\tilde{x}_{m+n/m}^{\text{P}* \dagger} &= \Phi_{m+n-1} \tilde{x}_{m+n-1/m}^{\text{P}* \dagger} + \omega_{m+n-1}^{\dagger}, \\ \tilde{u}_{m+n-1/m}^{\text{P}* \dagger} &= K_{m+n-1} \tilde{x}_{m+n-1/m}^{\text{P}* \dagger}, \\ \tilde{G}_{m+n/m}^{\text{P}* \dagger} &= C \tilde{x}_{m+n/m}^{\text{P}* \dagger}\end{aligned}\tag{4.25}$$

とする。ここで、 $\tilde{x}_{m+n/m}^{\text{P}* \dagger}$ の値が取りうる集合を $\tilde{\mathcal{X}}_{m:m+n-1}^{\text{P}* \dagger}$ とする。

つぎに、集合 $\Xi = \{x \in \mathbb{R}^5 : Yx \geq y\}$ に対して、

$$(A + B_u F)x + d + \tilde{x}_{m+H+1/m+1}^{\text{P}*} \in \Xi,\tag{4.26}$$

$$Fx + \tilde{u}_{m+H/m+1}^{\text{P}*} \in \mathcal{U},\tag{4.27}$$

$$C(A + B_u F)x + Cd + \tilde{G}_{m+H+1/m+1}^{\text{P}*} \in \mathcal{G}\tag{4.28}$$

を満たすように実数値行列 Y , F と実数値ベクトル y が選ばれているとする。ただし, $\tilde{x}_{m+H+1/m+1}^{p*}$, $\tilde{G}_{m+H+1/m+1}^{p*}$, $\tilde{u}_{m+H/m+1}^{p*}$ は集合 $\tilde{\mathcal{X}}_{m+1:m+H}^{p*}$, $\tilde{\mathcal{G}}_{m+1:m+H}^{p*}$, $\tilde{\mathcal{U}}_{m+1:m+H-1}^{p*}$ 内でそれぞれ任意に動くものとする。

集合 $\tilde{\mathcal{X}}_{m:m+H-1}^{p*\dagger}$, Ξ を用いて, 以下の定理 4.5.1 によって $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^p$ を構成することで, 次時刻での実行可能性を保証することができる。ただし, 集合 $\Xi \ominus \tilde{\mathcal{X}}_{m:m+H-1}^{p*\dagger}$ は空集合でないとして仮定する。第 4.7 節の数値例では, シミュレーション中に $\Xi \ominus \tilde{\mathcal{X}}_{m:m+H-1}^{p*\dagger}$ が空集合となることはなかった。

以上の準備のもと, 次時刻の実行可能性を保証する終端状態集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^p$ をつぎの定理 4.5.1 で得ることができる。

定理 4.5.1 終端状態集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^p$ を

$$\mathcal{F}_{m:m+H-1}^p = \Xi \ominus \tilde{\mathcal{X}}_{m:m+H-1}^{p*\dagger} \quad (4.29)$$

とおく。もし, 時刻 $k = m$ における数理最適化問題 (4.23) が実行可能であるならば, 次時刻 $k = m + 1$ においても実行可能解が存在する。

証明 4.5.1 参考文献 [112] では, 偏差系を変動させる要素は外乱のみであったのに対して, 本論文では, 外乱と食事シナリオによって偏差系が変動する。外乱と食事シナリオによって変動する項を ω_k としてまとめたことで, 参考文献 [112] の定理 1 と同様の手順で次時刻での実行可能解を構成することができる。詳しい証明を付録の A.2 節に載せる。

計算機に実装可能な終端制約条件 (4.29) の表現

第 4.4 節と同様に, $Y = C$, $y = L_{al}$, $F = 0$ として終端状態制約 $\tilde{x}_{m+H/m}^p \in \mathcal{F}_{m:n+H-1}^p$ を

$$C\tilde{x}_{m+H}^p + \min_{\omega_m} C\tilde{x}_{m+H/m}^{p*\dagger} + Cd + \min_{\omega_{m+1}, \dots, \omega_{m+H}} C\tilde{x}_{m+H+1/m+1}^{p*} \geq L_{al} \quad (4.30)$$

とする。このとき (4.30) の左辺第 2 項に含まれる状態 $\tilde{x}_{m+H/m}^{p*\dagger}$ は

$$\tilde{x}_{m+H/m}^{p*\dagger} = \Psi(B_e) \begin{bmatrix} e_m & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix}^\top + \Psi(B_u) \begin{bmatrix} \mu_m^{(j)} & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix}^\top + \Psi(B_e) \begin{bmatrix} G_m^{\text{meal}(j)} & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix}^\top$$

となるため, 線形計画問題

$$\begin{aligned} & \min_{e_m} C\Psi(B_e) \begin{bmatrix} e_m & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix}^\top \\ & \text{subject to } e_m^{\min} \leq e_m \leq e_m^{\max} \end{aligned}$$

を解いて得られる目的関数の最適値に

$$\min \left\{ \Gamma^{(1)}, \dots, \Gamma^{(J)} \right\}$$

を足すことで $\min_{\omega_m} CA\tilde{x}_{m+H/m}^{p*†}$ の値を計算できる。ただし、

$$\Gamma^{(j)} := C\Psi(B_u) \begin{bmatrix} \mu_m^{(j)} & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix}^\top + C\Psi(B_e) \begin{bmatrix} G_m^{\text{meal}(j)} & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix}^\top$$

である。同様の手順で (4.30) の左辺第 4 項の値も計算することができる。

4.6 第 4.4 節と 4.5 節の数理最適化問題の違い

第 4.4 節と 4.5 節で定式化した数理最適化問題の違いについて述べる。第 4.5 節では偏差モデルで食事シナリオを考慮し、予見型離散 LQ 制御則によって食事による血糖値上昇効果を抑制したことで、数理最適化問題 (4.23) の決定変数を食事シナリオに対して独立に設定することができた。これにより (4.23) の決定変数の数は 4.4 節の数理最適化問題 (4.12) に比べて少なくなる。第 4.4 節の tube 法では決定変数の数が $H \times J$ なのに対して 4.5 節の tube 法では $H \times 1$ である。さらに、予見型離散 LQ 制御則は解析解を求めることができるため、4.5 節の定式化は 4.4 節の定式化に比べて、計算負荷が小さいという利点がある。第 4.4 節と 4.5 節の定式化で、各モデルが考慮している要素を Table 4.1 にまとめる。いま、偏差モデルに対する目的関数の重みは制御開始時刻において数理最適化が実行可能になるように調整する必要があることに注意する。第 4.4 節では、偏差モデルで線形化誤差のみを考慮していたのに対し、4.5 節では偏差モデルで線形化誤差に加えて食事の影響を考慮していることから、4.5 節の定式化では偏差モデルの入出力の値が取りうる範囲が広がる。そのため、制御開始時刻において数理最適化が実行可能になるように、算出されるインスリン量が少なくなるように重みを設定しなければならない。このため、4.5 節の定式化では、食事に対する血糖値上昇を抑制する効果が弱くなる。以上から、4.5 節では計算負荷が小さくなることが期待できるが、高血糖側の制御性能が悪化する可能性がある。

Table 4.1: Elements considered in each model.

	4.4 節	4.5 節
ノミナルモデル	食事の影響 血糖値推移	血糖値推移
偏差モデル	線形化誤差	食事の影響 線形化誤差の影響

4.7 数値シミュレーション

本節では昼食時の MPC のシミュレーションを行い、提案法の有効性を確認する。サンプリング周期を 1 分とし、非線形モデルの各パラメータの値は参考文献 [51] で使用されている値と同じ値を用いる。また、本節で用いる MPC の設定に関するパラメータを Table 4.2 にまとめる。

Table 4.2: Evaluation settings.

Parameter	Value
Parameters of control system	Same values as in Ref. [51]
k_f	45
$(\tilde{Q}_k, \tilde{R}_k)$ of Sec. 4.4	$\tilde{Q}_k = I, \tilde{R}_k = 1 \times 10^4$
$(\tilde{Q}_k, \tilde{R}_k)$ of Sec. 4.5	$\tilde{Q}_k = I, \tilde{R}_k = 1 \times 10^4, 1 \leq k < k_f$ $\tilde{Q}_k = I, \tilde{R}_k = 1 \times 10^7, k \geq k_f$
H	500
x_1, x_{target}	$[0.353 \ 0.719 \ 15.988 \ 0.002 \ 100]^\top$
$(X_1, \bar{X}, G_1, \bar{G})$	(0.002, 0.002, 100, 100)
(Q, R) for J_p	$Q = I, R = 5 \times 10^3$
(L_u, U_u)	Same values as in Ref. [69]
L_{al}	75
(L_G, U_G)	Same values as in Ref. [69]
F	0

4.7.1 シミュレーション方法

時刻 $k = 1$ から $k = N$ の間に食事を 1 回摂るとし、この期間におけるシミュレーション法を以下の STEP 1 から 4 にまとめる。時刻 $N + 1$ 以降もシミュレーションを行うときは、シミュレーションの終了時刻 N を次回の食事シナリオを設定する時刻の 1 時刻前に設定し、次の期間のシミュレーションを再び STEP 1 から実行する。

STEP 1 食事シナリオの設定

食事シナリオを設定し、炭水化物代謝部 (2.8) を用いて時刻 $k = 1$ から $k = N + H$ までの $G^{\text{meal}(j)}$ を計算する。ただし、設定する食事シナリオは 1 回分の食事に対するものとし、先読み期間中に次回の食事が現れても、これに対する食事シナリオは設定しない。

STEP 2 線形化誤差の値が取りうる集合 \mathcal{E} の計算

時刻 $k = 1$ から $k = N + H$ までの線形化誤差の値が取りうる集合 $\mathcal{E}_{1:N+H}$ を計算する。

STEP 3-a 数理最適化 (4.12) を行う場合

現在時刻 $k = m$ において、線形モデルの状態の初期値を非線形モデルの状態 x_m を用いて $\bar{x}_m = x_m$ とし、偏差モデルの状態を $\bar{x}_m = 0$ とする。集合 $\mathcal{E}_{1:N+H+1}$ を用いて偏差モデルの入出力 $(\bar{u}_{m+H-1/m}^*, \bar{G}_{m+H/m}^*)$ の値が取りうる集合 $\tilde{\mathcal{U}}_{m:m+H-2}^*$, $\tilde{\mathcal{G}}_{m:m+H-1}^*$ と終端状態集合 $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^{(j)}$ を計算する。これらの集合を用いて数理最適化問題 (4.12) を解き、最適インスリン $u_m^{*(j)}$ を求める。

STEP 3-b 数理最適化 (4.23) を行う場合

現在時刻 $k = m$ において、 $\bar{x}_m^p = x_m$, $\bar{x}_m^p = 0$ とし、 $\tilde{\mathcal{U}}_{m:m+H-2}^{p*}$, $\tilde{\mathcal{G}}_{m:m+H-1}^{p*}$, $\mathcal{F}_{m:m+H-1}^p$ を計算する。これらを用いて数理最適化問題 (4.23) を解き、 $u_m^{p*(j)}$ を求める。

STEP 4 非線形モデルの状態遷移

STEP 3 で得た時刻 $k = m$ の最適インスリンを (4.6) へ入力し非線形モデルの状態を x_{m+1} へ推移させる。現在時刻を $k = m + 1$ に更新して再び STEP 3 を実行する。時刻が $k = N$ となればシミュレーションを終了する。

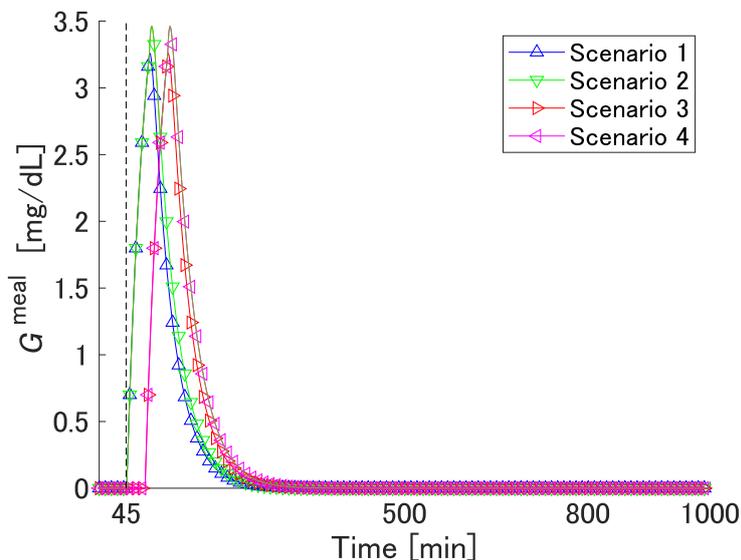
4.7.2 食事シナリオの設定

昼食に対する食事シナリオを設定する。昼食は 12:00 頃に摂取することとする。シミュレーションの開始時刻を 11:00, 終了時刻を 17:54 とする。サンプリング周期は 1 分であるのでシミュレーション期間 N は $N = 414$ である。本論文では Table 4.3 に示す食事シナリオに対して制御の検証を行う。食事シナリオは計 4 本あるとし、各シナリオで共通して参考文献 [51] の Instant Potato を摂取するものとする。Instant Potato は参考文献 [51] で挙げられている食品の中で最も GI 値が高く、血糖値の上昇効果が高いため、制御の難度が高い食品である。各食事シナリオの食事時刻と食事量をそれぞれ $k = 60 \pm 15$, 50 ± 10 [g] と設定する。また、食事シナリオは時刻 $k = 45$ にどのシナリオが実現するかが確定するものとする。

これらの食事シナリオに対して、炭水化物代謝部 (2.8) によって計算した食事由来のグルコース濃度 G_k^{meal} を Fig. 4.1 に示す。縦軸は G_k^{meal} [mg/dL] を表し、横軸は時刻を表す。上向き三角形マーカー線が食事シナリオ 1 を、下向き三角形マーカー線が食事シナリオ 2 を、右向き三角形マーカー線が食事シナリオ 3 を、左向き三角形マーカー線が食事シナリオ 4 を表す。また、食事シナリオの確定時刻 $k = 45$ に破線を引いている。図から $G_k^{\text{meal}(j)}$ は高さが異なる 2 つのピークを有しており、性質の異なる複数のシナリオに対して同時に対応可能なインスリン投与計画を立案しなければいけないことが分かる。

Table 4.3: Meal Scenarios.

	GI	Mealtime	Quantity
Scenario 1	83	$k = 45$	40 [g]
Scenario 2	83	$k = 45$	60 [g]
Scenario 3	83	$k = 75$	40 [g]
Scenario 4	83	$k = 75$	60 [g]

Fig. 4.1: G^{meal} of 4 meal scenarios.

4.7.3 先読み期間と次回の食事の設定

血糖値が食事の影響で上昇し、制御により食事前の値に戻るまでのおおよその長さを反映して、本章では血糖値の先読み期間を $H = 500$ とする。ここで仮に夕食を 19:00 とすると、時刻 $k = 480$ に摂取することになるため、先読み期間に夕食が表れることになる。しかし、以下に述べる計算例から $k = 414$ までの数理最適化では夕食を考慮する必要がないと考え、食事シナリオは昼食についてのみ設定する。

次回の食事シナリオを考慮しない根拠について述べる。Fig. 4.2 に時刻 $k = 480$ に Instant Potato を 60 [g] 摂取するときの血糖値と最適インスリン投与計画を示す。下図は最適インスリン投与計画を、上図は下図の最適インスリン投与計画を非線形モデル (4.6) へ入力したときの血糖値推移をそれぞれ表す。上図の破線は血糖値の下限制約 $L_{\text{al}} = 75$ を表し、下図の実線は時刻 $k = 1$ で数理最適化問題 (4.12) を解いて得た最適インスリン投与計画を表す。また、破線を食事の 65 分前の時刻 $k = 415$ と食事時刻の $k = 480$ に引いている。ここで、数理最適化のパラメータは、先読み期間を $H = 800$ としていることと、線形化誤差の値が取りうる集合を $\mathcal{E}_k = \{0\}$ としていること以外は Table 4.2 の値を用いている。

時刻 $k = 480$ で摂取する夕食の影響を抑えるためのインスリン投与は $k = 415$ 以降に行われていると見て取れる。血糖値が L_{al} を下回ってしまっているため、4.7.6 節で $\{0\}$ でない \mathcal{E}_k を用いて低血糖にならないように算出されるインスリンは Fig. 4.2 のインスリン量よりも少なくなると予想される。このように本来よりも多いインスリンが求まると考えられる設定においても、 $k = 480$ の食事の 65 分前の $k = 415$ までは食事に対するインスリンの投与が行われていないので、次回の食事の 65 分前までの数理最適化では次回の食事を考慮しないこととする。

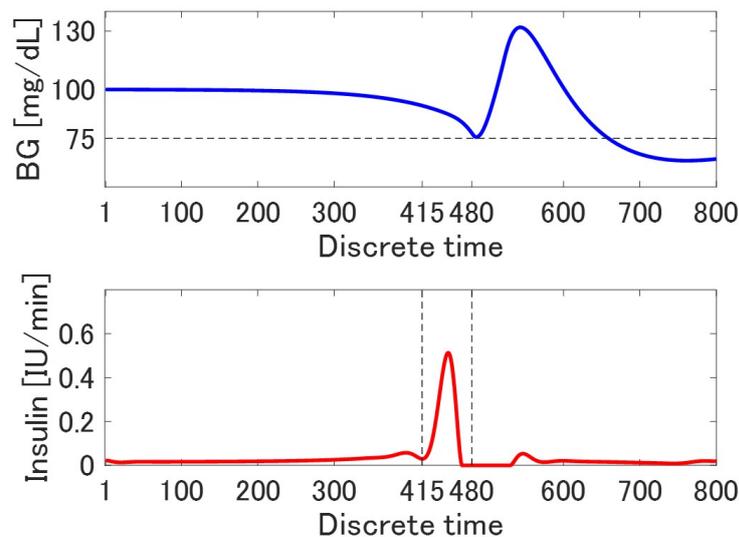


Fig. 4.2: An optimal insulin dose plan.

4.7.4 線形化誤差の値が取りうる集合 \mathcal{E}_k の設定

線形化誤差の値が取りうる集合 \mathcal{E}_k は、4.3.2 節で述べたようにインスリンの値が取りうる範囲を定めると数値的に求めることができる。インスリンの値が取りうる範囲として、許容範囲

$$\mathcal{U} = \{u: L_u \leq u \leq U_u\}$$

を用いて \mathcal{E}_k を求めることが考えられる。しかし、参考文献 [69] で用いられている許容範囲の上下限

$$(L_u, U_u) = \begin{cases} (0, 2) & \text{if } 1 \leq k \leq 60, \\ (0, 0.05) & \text{if } k > 60 \end{cases}$$

と Table 4.2 の X_k , G_k の初期値, \bar{G} , Table 4.3 の食事シナリオに対して \mathcal{E}_k を計算すると, 偏差モデルの入出力の値が取りうる範囲が広くなり, 制御開始時刻で入力制約を満たすインスリン投与計画が存在しなくなってしまう. 開始時刻で実行可能とするため本論文では, 許容範囲よりも狭い範囲のインスリン列を想定して \mathcal{E}_k を求める.

各時刻の想定インスリンの候補を Table 4.4 のように定めた. Table 4.3 の食事シナリオでは, 最も早い食事が現在時刻から 45 分後であり, 食事に対してインスリンが投与され始めると考えられる 65 分前よりも 20 分遅れている. このため, 多くのインスリンを早急に投与できるように制御の開始時刻で大きな値の候補インスリンを想定した. また, 食事の確定時刻では, 血糖値の上昇効果の高いシナリオに対しては, 追加でインスリンが投与されることが考えられるため, 時刻 $k = 45$ でも大きな値のインスリンを候補とした.

まず, Table 4.4 の各候補インスリンを各時刻区間で繋げてインスリン列を生成する. 時刻 $k \leq 60$ までの 4 つの時刻区間では各候補インスリンが異なるので, 候補インスリンの繋げ方は全 $3^4 = 81$ 通りであり, 81 本のインスリン列を生成する. つぎに, 区間 $(-\alpha_k/2, \alpha_k/2)$ の一様分布から取り出した乱数を各候補インスリンに足し, 取り出す乱数を変更することで合計 810 本のインスリン列を生成する. ただし, 乱数を足したことでインスリンが許容範囲を超えた場合は, インスリンを許容範囲の上限値 U_u に制限し, 逆に許容範囲を下回った場合は L_u に制限する. このように生成したインスリン列を用いて各食事シナリオに対する血糖値のシミュレーションを行い, 各時刻の線形化誤差 e_k^s を求めた. ただし, s は各インスリン列に対応するインデックスを表す. 誤差 e_k^s を求めるのにかけた計算時間は 2.7 [s] であった.

このようにして求めた線形化誤差 e_k^s を用いて (4.7) で定義される集合 \mathcal{E}_k を, $e_k^{\min} = \min_s e_k^s$ と $e_k^{\max} = \max_s e_k^s$ を用いて求めた. Fig. 4.3 に上記の手順で求めた \mathcal{E}_k を示す. 実線が e_k^{\max} を, 点線が e_k^{\min} を表す. 本論文で設定した \mathcal{E}_k は食事の影響が大きく表れる時刻で大きくなり, 食事の影響が消えていくにつれ小さくなっている.

Table 4.4: Insulin amount and interval length α_k for random numbers.

Time	Insulin 1	Insulin 2	Insulin 3	α_k
$1 \leq k \leq 10$	$-0.07k+1.2$	$-0.07k+1.0$	$-0.07k+0.8$	0.2
$11 \leq k \leq 20$	0.5	0.3	0.1	0.2
$21 \leq k \leq 44$	$-0.020k+0.92$	$-0.013k+0.55$	$-0.004k+0.18$	0.2
$45 \leq k \leq 60$	$-0.100k+6.0$	$-0.087k+5.2$	$-0.073k+4.4$	0.2
$61 \leq k \leq 150$	0.0159	0.0159	0.0159	0.1
$151 \leq k$	0.0159	0.0159	0.0159	0

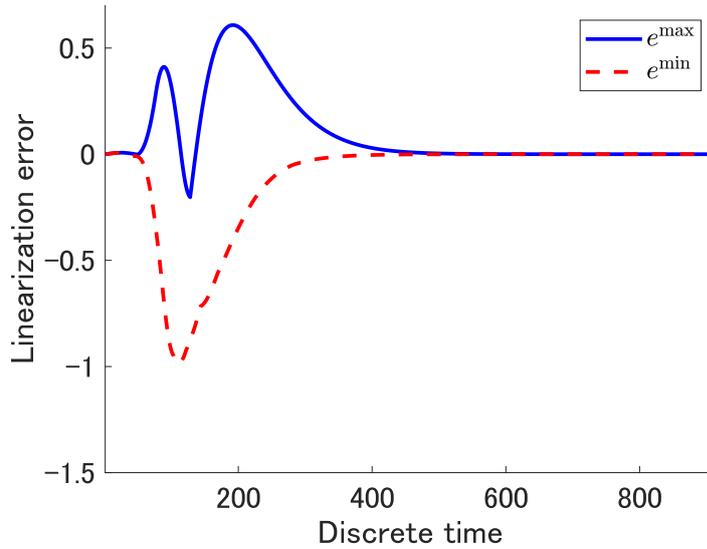


Fig. 4.3: Error of the linear model.

4.7.5 数理最適化の設定と各目的関数の重み

線形モデルに対する数理最適化の設定について述べる．血糖値の目標値を 100 [mg/dL] とする．非線形モデル (4.6) は 0.0159 [IU/min] のインスリンを投与し続けるとき，血糖値が 100 [mg/dL] に保たれた．このとき，血糖値が 100 [mg/dL] に維持される状態の平衡点 \bar{x} は

$$\bar{x} = \begin{bmatrix} 0.353 & 0.719 & 15.988 & 0.002 & 100 \end{bmatrix}^T$$

であった．このことから，制御の目的を食事の影響を抑えて血糖値を 100 [mg/dL] に保たれる平衡状態に戻すことと設定する．そのため，線形近似を $(\bar{G}, \bar{X}) = (100, 0.002)$ に対して行い，状態の初期値と目標値を

$$x_1 = x_{\text{target}} = \bar{x} \quad (4.31)$$

と設定する．また，許容する血糖値の最小値を $L_{\text{al}} = 75$ と設定した．

第 4.4 節の定式化で離散 LQ 制御則を求めるときの各重みを

$$\tilde{Q}_k = I, \tilde{R}_k = 1 \times 10^4$$

とし，4.5 節の定式化で予見型離散 LQ 制御則を求めるときの各重みを

$$\tilde{Q}_k = I, \tilde{R}_k = \begin{cases} 1 \times 10^7 & \text{if } 1 \leq k \leq k_f, \\ 1 \times 10^4 & \text{if } k > k_f \end{cases}$$

とした。このとき数理最適化問題 (4.12) と (4.23) は時刻 $k = 1$ で実行可能であった。また、数理最適化問題 (4.12) と (4.23) では共通の重み

$$Q = I, R = 5 \times 10^3$$

を用いる。ここで、4.4 節の定式化では (Q, R) を重みにもつ目的関数によって、4.5 節の定式化では $(\tilde{Q}_k, \tilde{R}_k)$ を重みにもつ目的関数によって食事の影響抑制を行うことに注意する。制御の開始時刻で実行可能とするために 4.5 節の定式化では、インスリンに対する重み \tilde{R}_k の値を R よりも大きくしているため、食事による血糖値の上昇の抑制効果が弱くなることが予想される。

4.7.6 シミュレーション結果

各最適化を MATLAB の関数を用いて解くことで MPC シミュレーションを行う。各制約条件を `linprog` 関数を用いて求め、数理最適化問題 (4.12) と (4.23) を `quadprog` 関数を用いて解いた。使用した計算機環境を Table 4.5 にまとめる。

OS	Windows 10 Pro
CPU	Intel(R) Core(TM) i5-6300U
Memory	12.0 GB
Software	MATLAB R2022 b

第 4.4 節と 4.5 節の定式化による MPC シミュレーションを行ったときの非線形モデル (4.6) の血糖値推移を Fig. 4.4 と Fig. 4.6 にそれぞれ示す。縦軸は血糖値 [mg/dL] を、横軸は時刻を表す。各破線は血糖値の許容範囲の上限 U_G 、血糖値の制御目標値である 100 [mg/dL]、数理最適化で設定した $L_{al} = 75$ を表す。血糖値の許容上下限は

$$(L_G, U_G) = \begin{cases} (70, 130) & \text{if } 1 \leq k \leq 60, \\ (70, 180) & \text{if } 60 < k \leq 180, \\ (70, 130) & \text{if } k > 180 \end{cases}$$

であり、参考文献 [69] と同様の値である。上向き三角形マーカー線が食事シナリオ 1、下向き三角形マーカー線が食事シナリオ 2、右向き三角形マーカー線が食事シナリオ 3、左向き三角形マーカー線が食事シナリオ 4 が実現した場合の非線形モデル (4.6) の血糖値推移を表す。また、Fig. 4.5 と Fig. 4.7 は非線形モデルに投与したインスリンを表す。具体的には、

Fig. 4.5 では $u_k^{*(j)} = \bar{u}_k^{*(j)} + \tilde{u}_k^*$ を, Fig. 4.7 では $u_k^{p*(j)} = \bar{u}_k^{p*} + \tilde{u}_k^{p*(j)}$ を表す. 縦軸はインスリン投与量 [IU] を横軸は時刻を表す. 各破線はインスリン投与量の許容上下限 (L_u, U_u) を表す. 上向き三角形マーカー線が食事シナリオ 1, 下向き三角形マーカー線が食事シナリオ 2, 右向き三角形マーカー線が食事シナリオ 3, 左向き三角形マーカー線が食事シナリオ 4 に対して投与されたインスリンである.

血糖値推移を見ると, 両図とも下限制約 $G \geq L_{al}$ を満たしており, 数理最適化で設定した血糖値制約を満たしている. 一方で, 時刻 $k = 180$ 付近で両図とも食事シナリオ 3, 4 の場合に許容範囲を僅かに超えてしまっている. ここで, Fig. 4.6 では Fig. 4.4 よりも大きく許容範囲を超えて高血糖になっている. これは, 制御開始時に実行可能とするために, 食事の影響抑制を担う予見型離散時間 LQ 制御の入力重みの値を大きくしたため, 食事による血糖値上昇の抑制効果が弱くなったことが原因である. また, インスリンは両図とも, 食事シナリオの確定時刻の前の時刻 $k = 44$ まで共通となっている一方で, 確定時刻以降のインスリンは共通でなくなっており, 食事シナリオが確定したあとは各食事シナリオに対応したインスリン投与が行われていることが分かる.

Table 4.6 に各数理最適化による制御性能と計算時間をまとめる. 目標値に対する制御性能を, 制御の結果が反映されると考えられる期間 $H = 414$ を用いて

$$J_{\text{error}} := \frac{1}{J} \sum_{j=1}^J \sqrt{\frac{1}{H} \sum_{k=1}^H (G_k^{(j)} - 100)^2}$$

で評価する. また, 許容範囲外になった血糖値の評価を

$$(G_k^L, G_k^U) = \begin{cases} (L_G - G_k, 0) & \text{if } G_k < L_G, \\ (0, G_k - U_G) & \text{if } G_k > U_G, \\ (0, 0) & \text{if } L_G \leq G_k \leq U_G \end{cases}$$

を用いて

$$J_{\text{out}} := \frac{1}{HJ} \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^H \{G_k^{L(j)} + G_k^{U(j)}\}$$

によって行う. 計算時間は数理最適化の決定変数の数が多い時刻 $k = 1, \dots, k_f - 1$ での平均値を表しており, 制約の列は, 各入出力制約条件と終端制約条件を線形計画を解いて求めるのに要した合計の計算時間を, 最適化の列は, 数理最適化問題 (4.12), もしくは (4.23) を解くのに要した計算時間を表す.

第 4.4 節の定式化では $J_{\text{out}} = 0.05$ であるのに対して, 4.5 節の予見型離散時間 LQ 制御則

を用いる定式化では $J_{\text{out}} = 0.32$ と許容範囲に対する性能が悪化してしまっている。また、制御性能 J_{error} の値も 4.4 節の tube 法を用いたときの方が良い値となっている。第 4.5 節の定式化では制御開始時に実行可能とするために、食事の影響抑制を担う目的関数の入力重みの値を大きくしたため、食事による血糖値上昇の抑制効果が弱くなったことがこれらの悪化の原因である。一方、計算時間は 4.4 節の tube 法では 154.3 [s] と本論文で用いた計算機環境ではサンプリング周期を超えてしまっているが、4.5 節の tube 法では 17.7 [s] に減少しておりサンプリング周期未満の時間で計算を終了させることができている。

Table 4.6: Control performance and computation time.

Method	J_{error} [mg/dL]	J_{out} [mg/dL]	Computation time [s]		
			Constraints	Optimization	Total
Sec. 4.4	23.9	0.05	11.0	143.3	154.3
Sec. 4.5	25.2	0.32	16.2	1.5	17.7

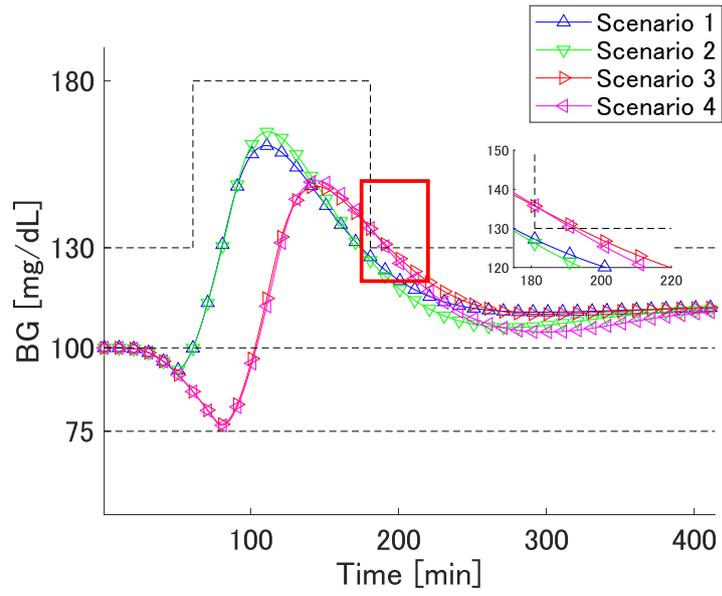


Fig. 4.4: BG simulated by the formulation of section 4.4.

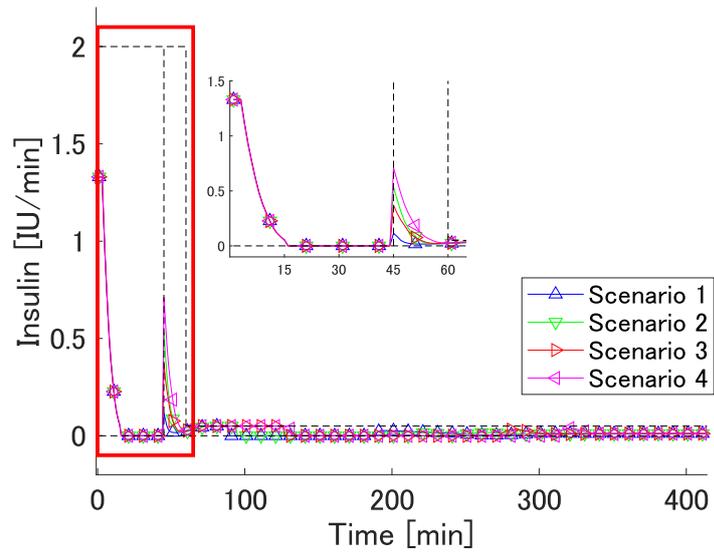


Fig. 4.5: Insulin simulated by the formulation of section 4.4.

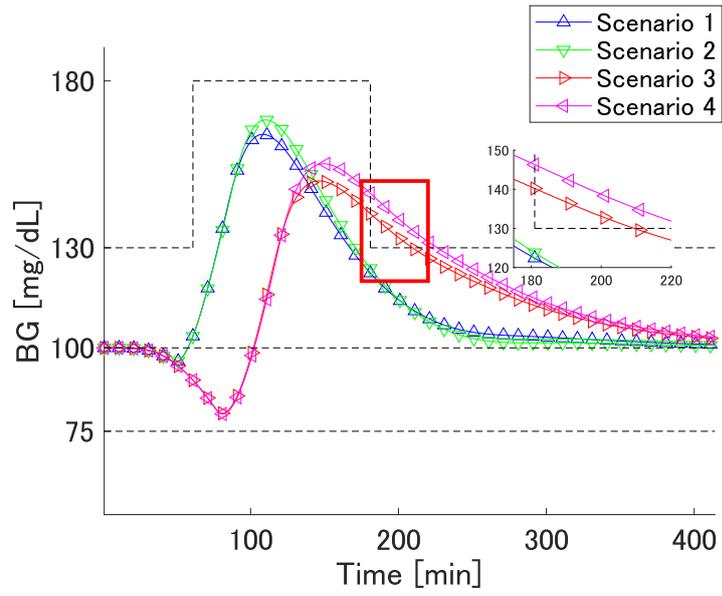


Fig. 4.6: BG simulated by the formulation of section 4.5.

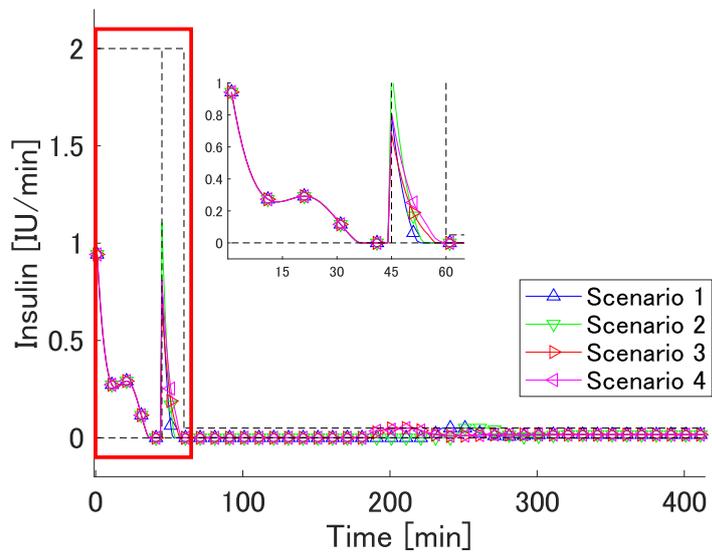


Fig. 4.7: Insulin simulated by the formulation of section 4.5.

第5章 血糖値制御の zone MPC で用いられる 入力ペナルティ関数の学習

5.1 背景

本章では、制御をしながら入力ペナルティ学習する手法を構築する。入力ペナルティ関数とは、MPC で各サンプリング時刻で解く数理最適化問題の目的関数に含まれる入力項の係数値を状況に応じて変化させる関数を指し、MPC で用いる予測血糖値が不正確な場合に、数理最適化問題を解いて得られるインスリン投与量を補正する役割を持つ。参考文献 [79] では、ある1つの食事シナリオ下で10人の仮想患者集団に対して制御シミュレーションを繰り返すことで zone MPC で用いる入力ペナルティ関数のパラメータを学習している。このようにして学習した入力ペナルティを用いることで、食事シナリオを事前告知しない場合でも様々な患者に対してある程度の制御性能を達成できることが確認されている。しかし、1人1人の患者や学習時と異なる食事シナリオについては十分な制御性能を得られず、範囲外低血糖を引き起こす場合がある。範囲外低血糖は、深刻な場合に生命の危機に繋がするため、これを解消する必要がある。1人1人の患者や学習時と異なる食事シナリオについて範囲外低血糖を起こさない入力ペナルティ関数を得るために、本章では参考文献 [79] と同様の制御モデルや数理最適化問題の設定下で、制御を行いながら入力ペナルティ関数を学習する手法を構築する。ここで、制御中に学習を実行するためには、安全のために学習の過程で範囲外低血糖が悪化することを避ける必要がある。

本論文では、zone MPC を行って得られた血糖値履歴を参照して、より望ましい血糖値の軌道を生成し、その望ましい軌道に近い血糖値軌道が実現されるように入力ペナルティ関数の学習を行う。入力ペナルティ関数の出力値を大きくすると、算出されるインスリン投与量が減り、逆に小さくすると算出されるインスリン投与量が増える。入力ペナルティ関数の変数は血糖値とその速度の2つである。学習を行いやすくするために実行列を用いて、入力ペナルティ関数の出力値を離散化された変数の値に対応する行と列の成分の値となるように入力ペナルティ関数を設定することとする。これにより、各成分の値を変更することで容易に入力ペナルティ関数の出力値を変更することができる。各成分の初期値に

は、その変数値に対する参考文献 [79] の入力ペナルティ関数の出力値を用いる。いま、ある変数値に対する成分の値を大きい値に更新すると、つぎに同じ変数値が出現したときに数理最適化問題を解いて算出されるインスリンの量が減り、その後の一定期間の血糖値は更新前の血糖値よりも上昇する。逆に、成分の値を小さい値に更新すると算出インスリン量が増え、血糖値は下降する。このことを活用して、成分の値を更新したときに実現される血糖値履歴を望ましい血糖値軌道に近づける。ただし、高血糖を改善するために血糖値を降下させる際には、過剰に血糖値を降下させて範囲外低血糖となってしまう、もしくは範囲外低血糖を悪化させてしまうことがないように成分の更新量を小さくする。

制御下で上記のように各成分の値を更新していくことで、各患者の制御性能を向上させることができる。しかし、成分の値を更新したことで血糖値が更新前と異なる推移をすることや、実際の血糖値制御では同じ食事を同じ状況で摂取する機会が少ないことから、制御性能を改善するように更新した成分の値が制御中に再び使用される機会が少ない。このため、学習によって制御性能を改善するのに時間を要してしまう。そこで、過去に更新したことのある成分の値の中から、現在の変数値に最も近い変数値に対する成分の値を現在のインスリン量を求めるために使用する入力ペナルティ関数の出力値に用いることとする。これにより、制御性能を改善するように更新した成分の値が積極的に使用され、早期に制御性能を改善することができる。

本章の構成は以下のとおりである。第 5.2 節でインスリン投与量の決定法について述べる。第 5.3 節で入力ペナルティ関数の学習アルゴリズムを構築する。第 5.4 節で数値シミュレーションにより、提案法の有効性を示す。第 5.2 節と 5.3 節の内容は、参考文献 [99] の 3 章と 4 章にそれぞれ基づいている。

5.2 インスリン投与計画決定問題

本小節では、zone MPC でインスリン投与計画を求めるための数理最適化問題について述べる。ここで述べる数理最適化問題は、入力ペナルティ関数を 5.3 節で述べる提案手法で各患者の制御下で学習すること以外は参考文献 [79] と同様である。制御モデルには 2.4.3 節で述べた (2.13) を用いる。また、目的関数の各項の係数や制約については本文中ではその役割を述べるに留め、付録の A.3 節で詳細を述べることとする。

範囲 $[L_n, U_n]$ に対する $\psi \geq 0$ の逸脱度を

$$(\check{z}_n, \hat{z}_n) = \begin{cases} (L_n - \psi, 0) & \text{if } \psi < L_n, \\ (0, \psi - U_n) & \text{if } \psi > U_n, \\ (0, 0) & \text{if } L_n \leq \psi \leq U_n \end{cases} \quad (5.1)$$

とし, (5.1) で表される対応関係を $(\check{z}_n, \hat{z}_n) = T(\psi; L_n, U_n)$ と書くことにする. 変数 ψ に制御モデル (2.13) による予測血糖値 G_n を代入するとき, \check{z}_n と \hat{z}_n は L_n と U_n に対する G_n の逸脱度をそれぞれ表す. 範囲 $[L_n, U_n]$ は血糖値の許容範囲 $[L_{al}, U_{al}]$ に対して, $L_{al} \leq L_n$ と $U_n \leq U_{al}$ を満たすように設定され, G_n が許容範囲内にあるうちから逸脱度が定義する. 具体的な L_n と U_n の値については A.3.1 節を参照されたい.

範囲 $[L_n, U_n]$ に対する予測血糖値 G_n の逸脱度を $(\check{z}_n, \hat{z}_n) = T(G_n; L_n, U_n)$ とし,

$$J_{\text{zone}} := \sum_{n=k+1}^{k+N_G} \check{z}_n^2 + Q(v_n)\hat{z}_n^2 + \hat{D}\hat{v}_n^2 + \sum_{n=k}^{k+N_u-1} \check{R}(G_n)\check{u}_n^2 + \hat{R}(\tau(x_n))\hat{u}_n^2 \quad (5.2)$$

の値を最小化することで, $[L_n, U_n]$ に対する G_n の逸脱度を最小化するインスリン投与計画を求める. ここで, N_G と N_u は予測ホライズンと制御ホライズンをそれぞれ表す. また, \check{u}_n と \hat{u}_n は

$$(\check{u}_n, \hat{u}_n) = \begin{cases} (u_{\text{BASAL}} - u_n, 0) & \text{if } u_n < u_{\text{BASAL}}, \\ (0, u_n - u_{\text{BASAL}}) & \text{if } u_n \geq u_{\text{BASAL}} \end{cases}$$

を満たし, 基礎インスリン投与量に対する制御モデル (2.13) のインスリン投与量の逸脱度を表す. 各変数は

$$v_n = 0.1(G_{n+1} - G_n),$$

$$\hat{v}_n = \max\{0, v_n\},$$

$$\tau(x_n) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & -1 \end{bmatrix} x_n + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} G_s, \quad x_k = \tilde{x}_k$$

である. 変数 $\tau(x_n)$ の各成分は制御モデルの状態の定義 (2.12) から時刻 n の予測血糖値とその速度となる. 予測ホライズンと制御ホライズンの値は参考文献 [79] と同様にそれぞれ $N_G = 9$ と $N_u = 5$ である. サンプル周期が 5 分であるので, このときの血糖値の予測期間は 45 分間である. インスリンは 45 分を超える長時間に渡って血糖値を降下させるため, 45 分という予測期間の長さは不十分である. しかし, 45 分以上の長さの予測をして

もモデルのミスマッチや CGM の測定誤差によって長期予測の精度が悪くなり、適切なインスリン投与量を求めることができない [78]. これにより、モデルの予測精度が保たれる 45 分間の予測血糖値のみを考慮してインスリン投与量を求める設定となっている. 予測期間の長さが不十分でも適切な量のインスリンを求めるために、各項の係数 $Q(v)$, \hat{D} , $\check{R}(G)$, $\hat{R}(\tau(x))$ により算出されるインスリン投与量の補正がされる. 特に、入力ペナルティ関数 $\hat{R}(\tau(x))$ は基礎インスリンよりも大きいインスリン投与量 \hat{u} に課され、範囲外低血糖の主要因であるインスリンの過剰投与を防ぐのに大きな役割を果たす. 参考文献 [79] で提案された入力ペナルティ関数を明示的に $\hat{R}_{\text{conv}}(\tau(x_n))$ と書くことにする. 係数 $Q(v)$, \hat{D} の詳細については A.3.2 節を、 $\check{R}(G)$ と $\hat{R}_{\text{conv}}(\tau(x_n))$ の詳細については A.3.3 節を参照されたい. 第 5.3 節で $\hat{R}(\tau(x_n))$ を学習する手法について述べる.

各サンプリング時刻 k で解く最適化問題を

$$\begin{aligned}
& \min_{u_k, \dots, u_{k+N_u-1}} J_{\text{zone}} \\
& \text{sub.to } x_k = \tilde{x}_k, \\
& x_{n+1} = Ax_n + B(u_n - u_{\text{BASAL}}), \\
& G_n = Cx_n + G_s, \\
& (\check{z}_n, \hat{z}_n) = T(G_n; L_n, U_n), \\
& u_n \in \mathcal{U}_{\text{zone}}, n = k, \dots, k + N_G, \\
& u_{k+N_u} = \dots = u_{k+N_G} = 0
\end{aligned} \tag{5.3}$$

とする. ここで、 $u_n \in \mathcal{U}_{\text{zone}}$ は参考文献 [77] で設定されたインスリン投与量 u_n に関する制約条件を表す. 制約条件 $u_n \in \mathcal{U}_{\text{zone}}$ は制御モデル (2.13) で考慮していない過去に投与したインスリンの体内残存量に関する知見などから設定される. しかし、 $u_n \in \mathcal{U}_{\text{zone}}$ を満たすようにインスリン投与量を決定しても範囲外低血糖が起こる場合があることに注意されたい. 制約 $u_n \in \mathcal{U}_{\text{zone}}$ の詳細については A.3.4 節に示す. 目的関数の変数 v の値を固定したとき最適化問題 (5.3) は、参考文献 [76] で述べられている手法で凸 2 次計画問題に帰着することができる. 本論文では参考文献 [78] のように凸 2 次計画問題を繰り返し解くことで (5.3) の解を求める.

各サンプリング時刻 k で最適化問題 (5.3) を解き、得られた最適計画のうち現在時刻のインスリン投与量のみを UVa/Padova T1DM シミュレータに入力することで zone MPC のシ

ミュレーションを行う。このようにして得られる時刻 k までの G^{true} の推定値の履歴を

$$G_1^m, \dots, G_k^m$$

とする。ここで、初期時刻は便宜的に 1 とした。

従来の入力ペナルティ関数の課題

参考文献 [79] で提案された入力ペナルティ関数 $\hat{R}_{\text{conv}}(\tau(x_n))$ は 28 個のパラメータを持つ連続関数であり、10 人の患者集団に対して、ある食事シナリオ下でのシミュレーションを繰り返すことでパラメータが最適化されている。このようにチューニングされた関数 $\hat{R}_{\text{conv}}(\tau(x_n))$ により、同様の食事シナリオ下で 100 人の患者に対する制御性能が総合的に向上することが参考文献 [79] で確認されている。しかし、他の食事シナリオや 1 人 1 人の患者に対しては $\hat{R}_{\text{conv}}(\tau(x_n))$ は必ずしも適切でなく、制御性能の悪化や深刻な場合は直接生命の危機に繋がる範囲外低血糖を起こす場合がある。そこで本論文では、1 人 1 人の患者や様々な食事シナリオ下でも良い制御性能を発揮する入力ペナルティ関数を得るために、各患者の制御下で入力関数 $\hat{R}(\tau(x_n))$ を学習することとする。ただし、簡単のために目的関数を

$$J_{\text{zone}} = \sum_{n=k+1}^{k+N_G} \hat{z}_n^2 + Q(v_n) \hat{z}_n^2 + \hat{D} \hat{v}_n^2 + \sum_{n=k}^{k+N_u-1} \check{R}(G_n) \hat{u}_n^2 + \hat{R}(\tau(\tilde{x}_k)) \hat{u}_n^2$$

と修正して、入力ペナルティ関数 $\hat{R}(\tau(\tilde{x}_k))$ を学習する。ここで、各患者の制御下で学習を行うためには、学習の過程で範囲外低血糖となることを避けて安全性を担保する必要がある。

5.3 制御下での入力ペナルティ関数の学習

本小節ではまず、学習を行いやすくするために実行列を用いて入力ペナルティ関数を設定する。この実行列の行と列が入力ペナルティ関数の変数に対応し、各成分の値が出力値となる。つぎに、各成分の最適化問題を定式化し、望ましい血糖値軌道に基づく各成分の更新則を構築する。最後に、zone MPC の制御下で効率よく制御性能を改善する入力ペナルティ関数の学習アルゴリズムを構築する。

5.3.1 入力ペナルティ関数 $\hat{R}(\tau(\tilde{x}_k))$ の離散化

入力ペナルティ関数 $\hat{R}(\tau(\tilde{x}_k))$ は連続関数であるため、無限個の変数値に対して出力値が存在する。このような出力値を全て学習するのは現実的でないため、変数値を離散化して

$\hat{R}(\tau(\tilde{x}_k))$ を設定する．具体的には，変数 $\tau(\tilde{x})$ の各要素である血糖値とその速度の値が取りうる集合を離散化し，関数の代わりに実行列を用いて $\hat{R}(\tau(\tilde{x}_k))$ を設定する．

まず，変数 $\tau(\tilde{x})$ の各成分の値が取りうる範囲を等分割する．前述のように変数 $\tau(\tilde{x})$ の各成分は，推定血糖値とその速度である．このことを強調し，

$$\tau(\tilde{x}) =: \begin{bmatrix} \tilde{G} & d\tilde{G} \end{bmatrix}^\top$$

と書くことにする．ここで， \tilde{G} の値が取りうる範囲を $[0, U_{\tilde{G}})$ とし，幅 $\Delta_{\tilde{G}}$ の区間で $K_{\tilde{G}}$ 個の区間に等分割する．ただし， $U_{\tilde{G}}$ は $\Delta_{\tilde{G}}$ で割り切れるものとする．さらに分割された各区間に対して以下のように番号を振る．

$$\underbrace{[0, \Delta_{\tilde{G}})}_1, \dots, \underbrace{[(i-1)\Delta_{\tilde{G}}, i\Delta_{\tilde{G}})}_i, \dots, \underbrace{[U_{\tilde{G}} - \Delta_{\tilde{G}}, U_{\tilde{G}})}_{K_{\tilde{G}}}$$

同様に， $d\tilde{G}$ の値が取りうる範囲 $[L_{d\tilde{G}}, U_{d\tilde{G}})$ に対しても

$$\underbrace{[L_{d\tilde{G}}, L_{d\tilde{G}} + \Delta_{d\tilde{G}})}_1, \dots, \underbrace{[L_{d\tilde{G}} + (j-1)\Delta_{d\tilde{G}}, L_{d\tilde{G}} + j\Delta_{d\tilde{G}})}_j, \dots, \underbrace{[U_{d\tilde{G}} - \Delta_{d\tilde{G}}, U_{d\tilde{G}})}_{K_{d\tilde{G}}}$$

と幅 $\Delta_{d\tilde{G}}$ の区間で $K_{d\tilde{G}}$ 個の区間に等分割し，昇順に番号を振る．

つぎに，変数 $\tau(\tilde{x})$ の値が属する区間の番号に対してある実数を対応させることで，入力ペナルティ関数 $\hat{R}(\tau(\tilde{x}_k))$ を設定する．対応させる実数値は全ての成分が正の実数である行列 M の成分の中から選ぶこととし， $\hat{R}(\tau(\tilde{x}_k))$ を

$$\hat{R}(\tau(\tilde{x}_k)) = M_{i,j}, \quad i, j \text{ は } \tau(\tilde{x}_k) \text{ の成分 } \tilde{G}_k, d\tilde{G}_k \text{ が含まれる区間のそれぞれの番号}$$

とする．ここで， $M_{i,j}$ は M の (i, j) 成分を表す．また，以降の記述を簡略化するために $M_{\tau(\tilde{x}_k)}$ を

$$M_{\tau(\tilde{x}_k)} := M_{i,j}, \quad i, j \text{ は } \tau(\tilde{x}_k) \text{ の成分 } \tilde{G}_k, d\tilde{G}_k \text{ が含まれる区間のそれぞれの番号}$$

と定義する．このとき上の入力ペナルティ関数は

$$\hat{R}(\tau(\tilde{x}_k)) = M_{\tau(\tilde{x}_k)} \tag{5.4}$$

となる．

第 5.3.2 節では，範囲外低血糖の悪化を避けながら制御性能を改善するように $M_{\tau(\tilde{x}_k)}$ の値を更新する方法を構築する．ただし，各 $M_{\tau(\tilde{x}_k)}$ の初期値には，参考文献 [79] の入力ペナルティ関数の出力値を用いる．しかし，(5.4) の入力ペナルティ関数を用いて zone MPC を行うと，制御性能を改善するのに時間を要する．このため 5.3.3 節では， $\hat{R}(\tau(\tilde{x}))$ の出力に対応させる M の成分の選び方を工夫することで，効率良く制御性能を改善する手法を構築する．

5.3.2 行列 M の更新法

本小々節では，ある初期値と食事に対する制御性能が改善するように行列 M の更新則を構築する．簡単のために，ここでは同一の初期値と食事に対して M のみを変化させて繰り返し zone MPC が実行可能であるとする．本小々節で構築する M の更新則によって，同一の初期値と食事に対して制御性能が改善する．

1 つの食事に対する成分の最適化問題

入力ペナルティ関数 $\hat{R}(\tau(\tilde{x}_k))$ を (5.4) のように設定し，期間 $[k_s, k_e]$ で一度食事を摂取するとする．行列 M の各成分を適切な値にすることでこの期間での制御性能を改善することを考える．血糖値は期間 $[k_s, k_e]$ 中に摂取する食事により時刻 k_s の定常状態から上昇し，制御により下降して定常状態に戻るとする．Zone MPC を行って得られた血糖値履歴 $G_{k_m}^m$ の許容範囲 $[L_{al}, U_{al}]$ に対する逸脱度を $(\check{z}_{k_m}, \hat{z}_{k_m}) = T(G_{k_m}^m; L_{al}, U_{al})$ とする．ただし， $k_m \in [k_s, k_e]$ である．これを用いて zone MPC を行って達成された制御性能を

$$J_r := \sum_{k_m=k_s}^{k_e} \check{z}_{k_m}^2 + \hat{z}_{k_m}^2$$

と定義する．

入力ペナルティ関数の役割は，モデルによる予測が正確でないときに血糖値を許容範囲内に収めることであるので，最適化問題

$$\min_{M_{\tau(\tilde{x}_{k_s}), \dots, M_{\tau(\tilde{x}_{k_e})}} J_r \quad (5.5)$$

を解くことができれば，最適な $M_{\tau(\tilde{x}_{k_s}), \dots, M_{\tau(\tilde{x}_{k_e})}$ を得ることができる．摂取する食事の違いによって各時刻の血糖値の上昇速度が異なるため，食事の違いによって出現する $\tau(\tilde{x})$ の値が異なり，最適化される M の成分も変化することに注意されたい．

いま、各患者の正確な代謝モデルは不明であるため、最適化問題 (5.5) はブラックボックス最適化問題である。最適化問題 (5.5) の解法として、参考文献 [123] のようにベイズ最適化を適用することが考えられる。ベイズ最適化を適用する場合、ガウス過程により $M_{\tau(\bar{x}_{k_s})}, \dots, M_{\tau(\bar{x}_{k_e})}$ を変数、制御性能 J_r を出力とする関数をモデル化し、シミュレーションを繰り返しながらガウス過程の同定と J_r の値を改善する $M_{\tau(\bar{x}_{k_s})}, \dots, M_{\tau(\bar{x}_{k_e})}$ の探索を行う。しかし、ベイズ最適化では探索によって血糖値がどのように変化するかを考慮せずに目的関数の値を最小化するため、学習の過程で範囲外低血糖を悪化させる恐れがある。このため、各患者に対して制御を行いながらその患者に適した入力ペナルティ関数をベイズ最適化により学習するには安全性の観点から懸念がある。そこで、学習中になるべく範囲外低血糖を起こさないように学習法を構築する。

本論文では zone MPC を行って得られた血糖値履歴に基づいて、より望ましい血糖値軌道を生じ、その軌道に成分の値を更新したとき得られる血糖値軌道が近づくように $M_{\tau(\bar{x}_{k_m})}$ を学習する。入力ペナルティ関数を (5.4) のように設定したことで、 $M_{\tau(\bar{x}_{k_m})}$ の値を大きい値に更新すると $\tau(\bar{x}_{k_m})$ が出現した後の一定期間の血糖値が更新前よりも上昇し、逆に小さい値に更新すると血糖値が下降する。このことを活用して、 $M_{\tau(\bar{x}_{k_m})}$ を更新したときに得られる血糖値軌道を望ましい血糖値軌道に近づける。ただし血糖値を下降させる際には、 $M_{\tau(\bar{x}_{k_m})}$ の更新量を小さくして過剰に血糖値が下降しないようにすることで、学習中の範囲外低血糖の悪化をなるべく避ける。

望ましい血糖値軌道の生成

望ましい血糖値軌道を区間 $[m, m + h - 1]$ の zone MPC による血糖値履歴 G^m をもとに生成する。ただし、区間長 h は予測ホライズン N_G よりも十分に長く、この区間の血糖値履歴は食事の影響を受けて血糖値が上昇している区間と、その後 zone MPC により下降している区間をもつとする。第 5.4 節の数値例では、 h を適切な長さに設定することでこの仮定が満たされた。

本論文で採用する望ましい血糖値軌道 G^e は、 $[m, m + h - 1]$ の始点時刻 n で $G_m^e = G_m^m$ となり、 $m' = m, \dots, m + h - 2$ で以下の差分方程式を満たすものとする。

$$G_{m'+1}^e = \begin{cases} G_{m'}^e + \alpha(G_{m'+1}^m - G_{m'}^m), & \text{if } G_{m'+1}^m - G_{m'}^m \geq 0, \\ G_{m'}^e + \frac{1}{\alpha}(G_{m'+1}^m - G_{m'}^m), & \text{if } G_{m'+1}^m - G_{m'}^m < 0. \end{cases} \quad (5.6)$$

ここで、 α は $G_{m'}^e$ の上昇速度を調整するパラメータであり、 $\alpha = 1$ のとき $G_{m'}^e$ は zone MPC

を行って得られた血糖値履歴 $G_{m'}^m$ と一致する。パラメータ α の値を, $G_{m'}^m$ が低血糖になっていた場合は $G_{m'}^m$ の上昇速度よりも $G_{m'}^e$ の上昇速度が上がるように, 逆に $G_{m'}^m$ が高血糖になっていた場合は $G_{m'}^e$ の上昇速度が下がるように定める。血糖値履歴 $G_{m'}^m$ が高血糖であったか, もしくは低血糖であったかについては定数 L_{\min} に対する $G_{m'}^m$ の最小値 $\min G_{m'}^m$ で判定する。ただし, 定数 L_{\min} は許容下限 L_{al} に対し, $L_{\min} \geq L_{al}$ を満たすとする。以上を実現する α が算出されるように, α の値を $\zeta := \min G_{m'}^m - L_{\min}$ を変数とする関数によって決めることとする。この関数は $(\zeta, \alpha) = (0, 1)$ を通る単調減少関数とし, $\zeta < 0$ となり $G_{m'}^m$ が低血糖であったと判定されたときは 1 より大きい α を出力するように, 逆に $\zeta \geq 0$ のときは 1 以下の値の α を出力するように設定する。ただし, ζ の値が正の方向から 0 に近づくときは, 出力される α の値が急激に 1 に近くなるように設定し, 過剰に血糖値が下降し範囲外低血糖が悪化することを避ける。パラメータ α の値を決める具体的な関数については 5.4.1 節で示す。

Fig. 5.1 に zone MPC を行って得られた血糖値履歴と様々な時刻を始点として生成した望ましい血糖値軌道を示す。血糖値の許容範囲は $[L_{al}, U_{al}] = [70, 180]$ であり, これらの値と 250 [mg/dL] の破線を引いている。実線が zone MPC の血糖値履歴を表し, 一点鎖線が $L_{\min} = L_{al}$ として生成した望ましい血糖値軌道を表わす。丸マーカーは各区間の始点を, ダイヤマーカーは終点を表す。各区間の最小血糖値 $\min G_{m'}^m$ が L_{al} よりも低いときはその区間で血糖値が上昇した軌道が生成されている。逆に, 最小血糖値が L_{al} よりも高いときは血糖値が下降した軌道が生成されている。ただし, 血糖値の下降量は上昇量に比べて小さくなっている。

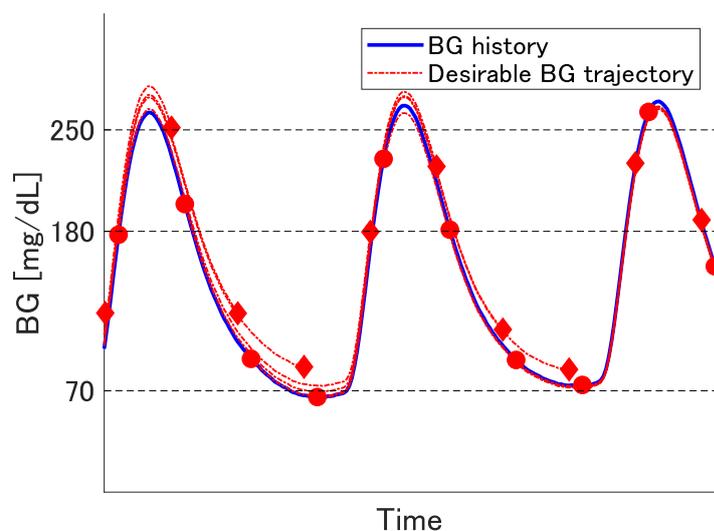


Fig. 5.1: Desired BG.

成分 $M_{\tau(\tilde{x}_m)}$ の更新則

時刻 m の変数値 $\tau(\tilde{x}_m)$ に対応する成分 $M_{\tau(\tilde{x}_m)}$ の更新則を構築する．成分の値を変更したときの血糖値軌道が (5.6) で生成した望ましい血糖値軌道に近づくように， $M_{\tau(\tilde{x}_m)}$ を

$$M_{\tau(\tilde{x}_m)}^{(I)} = M_{\tau(\tilde{x}_m)}^{(I-1)} + \eta \Delta_m, \quad (5.7)$$

$$\Delta_m := \sum_{m'=m+1}^{m+N_G} (G_{m'}^e - G_{m'}^m)$$

と更新する．ここで η は学習率を表し，更新量を特徴づける Δ_m を予測ホライズン N_G の長さの区間 $[m+1, m+N_G]$ での zone MPC による血糖値履歴と望ましい血糖値軌道の差で定める．この期間の予測をもとに \hat{u}_m が決定されるため， $M_{\tau(\tilde{x}_m)}$ の値を更新したときの血糖値への影響がこの期間の血糖値に強く反映される．

括弧付きの上付き添字 I は $M_{\tau(\tilde{x}_m)}$ の更新回数を表す．更新により $M_{\tau(\tilde{x}_m)}^{(I)} < 0$ となった場合は非常に小さな正の数 s を用いて $M_{\tau(\tilde{x}_m)}^{(I)} = s$ とする．また，初期値 $M_{\tau(\tilde{x}_m)}^{(0)}$ は $\tau(\tilde{x}_m)$ の値に対する参考文献 [79] の入力ペナルティ関数の出力値とする．

更新則 (5.7) により $M_{\tau(\tilde{x}_m)}$ の更新を行うと，成分を更新したときの区間 $[m+1, m+N_G]$ における血糖値軌道が望ましい血糖値軌道に近づく．Zone MPC による血糖値履歴の最小値が上から L_{\min} に近づくと，望ましい血糖値軌道の下降量が α により急激に小さくなり，(5.7) による成分の更新量が小さくなる．さらに L_{\min} を許容下限の L_{al} より大きい値に設定することで，学習中に範囲外低血糖が悪化することを避けている．

各時刻の $M_{\tau(\tilde{x}_m)}$ を更新し，zone MPC を行って区間 $[k_s, k_e]$ の血糖値履歴を得ることを考える．このとき，各時刻間 $[m, m+1]$ ， $m = k_s, \dots, k_e - 1$ の血糖値履歴は，時刻 m を始点として生成した望ましい血糖値軌道に近づく曲線となる．各時刻間で制御性能を改善する軌道に zone MPC の血糖値履歴が近づくので，この操作により $[k_s, k_e]$ での制御性能 J_T の値が改善すると考えられる．このようにして各時刻の $M_{\tau(\tilde{x}_m)}$ の更新することを同一の状態の初期値 \tilde{x}_{k_s} と食事について繰り返すことで，この初期値と食事に対して制御性能 J_T の値が改善される．

5.3.3 制御下での入力ペナルティ関数の学習法

Zone MPC の各サンプリング時刻 k で，入力ペナルティ関数を $\hat{R}(\tau(\tilde{x}_k)) = M_{\tau(\tilde{x}_k)}$ と設定してインスリン投与量を求め，同時に更新則 (5.7) により h 時刻前の成分 $M_{\tau(\tilde{x}_{k-h})}$ を更新することを考える．これを様々な食事を摂取する実際の制御中に実行することで，各食事

に対する成分 $M_{\tau(\bar{x})}$ が患者ごとに学習される。しかし、更新により血糖値の推移が変化することや様々な量の食事を様々なタイミングで摂取することから、制御中に同じ値の変数 $\tau(\bar{x})$ が出現することは稀である。このため、制御性能を改善するように更新した $M_{\tau(\bar{x})}$ が現在のインスリン投与量を求めるのに使用される機会が少なく、制御性能を改善するのに時間を要する。

そこで、過去に更新が行われた $M_{\tau(\bar{x})}$ のうち、現在の変数値と最も近い変数値に対する $M_{\tau(\bar{x})}$ を使用して、現在時刻のインスリン投与量を算出することとする。ただし、変数値の近さはその各成分の値を正規化して測るものとする。そのために、変数値の近さを

$$\left\| \begin{bmatrix} \tau_1 & \tau_2 \end{bmatrix}^\top \right\|_N := \sqrt{\left(\frac{\tau_1}{U_{\bar{G}}} \right)^2 + \left(\frac{\tau_2}{U_{d\bar{G}} - L_{d\bar{G}}} \right)^2}$$

によって測る。ここで、 $U_{\bar{G}}$ と $U_{d\bar{G}} - L_{d\bar{G}}$ はそれぞれ τ_1 と τ_2 の値が取りうる区間の長さである。

このノルム $\|\cdot\|_N$ を用いて入力ペナルティ関数を

$$\hat{R}(\tau(\bar{x}_k)) = M_{\tau(\bar{x}_c)}^{(I)}, \quad I \neq 0, \quad \text{with } c = \arg \min_{I < k} \|\tau(\bar{x}_k) - \tau(\bar{x}_I)\|_N \quad (5.8)$$

と設定する。ここで、更新回数 I は $M_{\tau(\bar{x}_c)}$ を更新した回数を表し、 I の値は各 $M_{\tau(\bar{x})}$ で同じ値を取るとは限らないことに注意する。また、 $M_{\tau(\bar{x}_k)}$ の現在の更新回数を I' としたとき、 $I' + 1$ 回目の更新を以下のように行う。

$$M_{\tau(\bar{x}_k)}^{(I'+1)} = \hat{R}(\tau(\bar{x}_k)) \quad (5.9)$$

これらの操作 (5.8), (5.9) が制御中にどのように作用するかについて述べる。過去に $M_{\tau(\bar{x}_k)}$ が更新されたことがある場合は、現在のインスリン投与量を求めるのに $M_{\tau(\bar{x}_k)}$ が用いられる。このとき、(5.9) によって $M_{\tau(\bar{x}_k)}$ の値は変化しない。一方で、 $M_{\tau(\bar{x}_k)}$ が更新されることがない場合は、過去に更新されたことのある成分の中から、現在の変数値と最も近い変数値に対応する成分をインスリン投与量を決定するために選ぶ。この操作により、制御性能を改善するように更新された成分が積極的に使用され、制御性能の改善が早くなることが期待できる。選ばれた成分を $M_{i,j}$ とすると、このときに得られる血糖値履歴は、変数値 $\tau(\bar{x}_k)$ に対して $M_{i,j}$ を用いて得られる血糖値履歴であるので、(5.9) により $M_{\tau(\bar{x}_k)}$ の値を $M_{\tau(\bar{x}_k)} = M_{i,j}$ と更新する。

Zone MPC の制御下での入力ペナルティ関数の学習アルゴリズムを以下にまとめる。

時刻 k での学習アルゴリズム

STEP 1

区間 $[k-h, k]$ の制御性能が改善されたときの血糖値の軌道を (5.6) により生成する.

STEP 2

時刻 $k-h$ の変数値 $\tau(\tilde{x}_{k-h})$ に対する成分 $M_{\tau(\tilde{x}_{k-h})}$ を (5.7) により更新する.

STEP 3

現在時刻 k で使用する入力項の係数の値を入力ペナルティ関数 (5.8) によって定める.

STEP 4

現在時刻 k での変数値 $\tau(\tilde{x}_k)$ に対する成分 $M_{\tau(\tilde{x}_k)}$ を (5.9) により更新する.

5.4 数値シミュレーション

本節では, Fig. 2.3 のシミュレーション環境を用いて入力ペナルティ関数の学習と制御性能の検証を行う. 制御モデル (2.13) のサンプリング周期は 5 分であるが, UVa/Padova T1DM シミュレータではより細かい時間分解能でシミュレーションを行うことができる. 検証は時間分解能を 1 分に設定して行うこととする.

5.4.1 学習の設定

まず, 入力ペナルティ関数 $\hat{R}(\tau(\tilde{x}))$ を定義するための各固定パラメータを Table 5.1 にまとめる. これらのパラメータにより \tilde{G} と $d\tilde{G}$ の値が取りうる区間はそれぞれ $[0, 500)$ と $[-30.0, 30.0)$ となる. 本小節で行った全てのシミュレーションに対して \tilde{G} と $d\tilde{G}$ の値はこれらの区間内に収まった.

つぎに, 望ましい血糖値軌道の特徴づける α の値を定める関数を設定する. 第 5.3.2 節で述べたように, この関数は $\zeta = \min G_H^m - L_{\min} < 0$ のときは 1 より大きい値を出力し, 逆に, $\zeta \geq 0$ のときは 1 より小さい値を出力するように設定しなければならない. さらに, ζ の値を正の方向から 1 に近づけるときは, α の値を急激に 1 に近づける必要がある. 以上を実現するために α の値を定める関数を

$$\alpha(\zeta) = \begin{cases} \sqrt{1 - (\zeta/95)^2}, & \text{if } 0 \leq \zeta \leq 50, \\ -0.003\zeta + 1, & \text{else} \end{cases} \quad (5.10)$$

と設定する。Fig. 5.2に ζ と α の関係を表すグラフを示す。Zone MPCによる血糖値履歴の最小値 $\min G_m^m$ が L_{\min} よりも小さい場合、すなわち $\zeta < 0$ のとき $\alpha > 1$ となり、(5.6)により zone MPCによる血糖値履歴よりも血糖値が上昇する軌道が生成される。逆に最小値が L_{\min} よりも大きい場合、すなわち $\zeta \geq 0$ のときは $\alpha \leq 1$ となり、血糖値が下降する軌道が生成される。また、 ζ の値が0に近づくと α の値が1に近づき、zone MPCによる血糖値履歴と望ましい血糖値軌道は近くなる。ただし、正の方向から ζ の値が0に近づくときは α の値が急激に1へ近づき、血糖値の下降量は小さくなる。

そして、提案法を適用する前に得られている h 以上の長さの血糖値履歴を用いて学習率 η を決める。第5.3.2節で述べたように、 h は入力ペナルティ関数を更新するのに参照する血糖値履歴の期間長を表す。本論文では、得られている長さ h の血糖値履歴において、(5.7)による成分 $M_{\tau(\bar{x}_m)}$ の最大更新量が参考文献[79]の入力ペナルティ関数の出力値の50%ほどの大きさになるように、学習率を $\eta = 50$ と設定した。

Table 5.1: Parameters for $\hat{R}(\tau(\bar{x}))$.

$U_{\bar{G}}$	$\Delta_{\bar{G}}$	$L_{d\bar{G}}$	$U_{d\bar{G}}$	$\Delta_{d\bar{G}}$	$K_{\bar{G}}$	$K_{d\bar{G}}$
500	1	-30.0	30.0	0.01	500	600

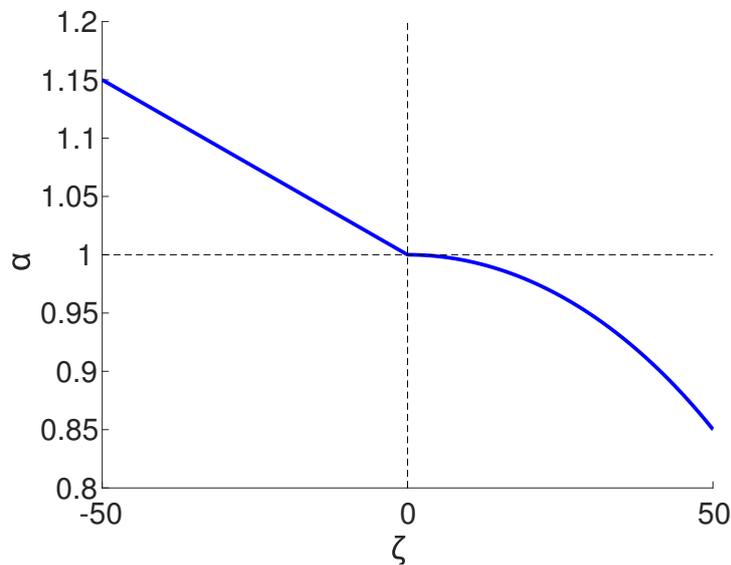


Fig. 5.2: ζ vs α .

5.4.2 対象患者の設定とそのインスリン応答特性

参考文献[47]で述べられている UVa/Padova T1DM シミュレータ v3.2に含まれている 10人の大人の患者を対象患者とする。ここでは、各患者のインスリン応答特性をシミュレー

シミュレーションにより確認する。Fig. 5.3に時刻1で1[U]のインスリンを投与したときのシミュレーション結果を示す。各患者によって定常血糖値が異なるため、インスリン応答特性を比較しやすいように定常血糖値からの偏差を縦軸にとっている。横軸は時刻 [min] を表している。

Fig. 5.3から同量のインスリンを投与しても各患者でその影響は大きく異なることが分かる。患者1, 2, 7, 9はインスリンの投与により血糖値が大きく下降している。その中でも黒の実線で表される患者7は血糖値の下降量が特に大きく、範囲外低血糖を引き起こす危険性が高い。

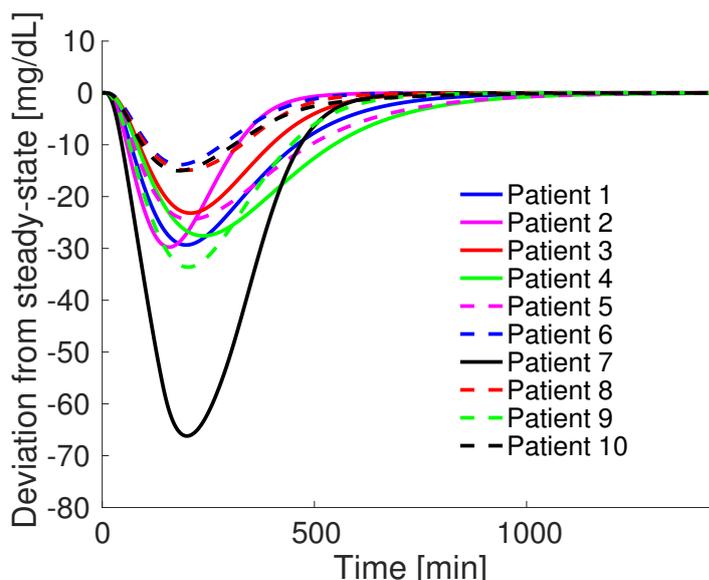


Fig. 5.3: Insulin sensitivity of each subject.

5.4.3 1回の食事に対する検証

まず、8時間毎に事前告知されない同じ量の食事を摂取することを繰り返す単純な設定での検証を行う。食事量は90 [g CHO]を設定する。参考文献 [79]の検証では一度に摂取する食事の最大量は75 [g CHO]であったので、食事量が増えたことでインスリンの過剰投与が起きやすい設定となっている。

検証において3サイクル目までは、参考文献 [79]の入力ペナルティ関数を用いて制御を行う。3サイクル目で初期条件から開始した制御結果が安定すると考え、4サイクル目から制御の検証を行う。4サイクル目からは、参考文献 [79]の入力ペナルティ関数を用いて制御を行うシミュレーションと5.3.3節の最後にまとめたアルゴリズムにより入力ペナルティ関数を学習するシミュレーションの2通りのシミュレーションを行う。ここでは、8時間に対応するステップ数を用いて h を $h = 60 \times 8/5 = 96$ と設定し、 $L_{\min} = 85, s = 10^{-3}$ と各パ

ラメータを設定した。

Fig. 5.4 に患者 1 に対する制御結果を示す。上段の図は血糖値履歴を表し、点線と実線が参考文献 [79] の入力ペナルティ関数と提案法による入力ペナルティ関数による血糖値をそれぞれ表す。血糖値の許容範囲 $[L_{al}, U_{al}] = [70, 180]$ と 250 [mg/dL] の破線を引いている。食事の事前告知がされていないため、 180 [mg/dL] 以内に血糖値を取めることが難しい。このため、高血糖の尺度として 250 [mg/dL] に破線を引いている。また、三角マーカーは食事を表す。中段の図は投与されたインスリンを表す。下段の図は各時刻での変数値に対する入力ペナルティ関数の出力値を表す。実線は提案法の入力ペナルティ関数の出力値を表す。破線は参考文献 [79] の入力ペナルティ関数の各時刻における出力値を表す。

参考文献 [79] の入力ペナルティ関数を用いた制御では、4 サイクル目以降で 70 [mg/dL] 未満の範囲外低血糖が生じている。これに対して、参考文献 [79] の入力ペナルティ関数の出力値を初期値として、提案法により入力ペナルティ関数の学習を行うと、入力ペナルティ関数の出力値が大きくなるように学習されることで、範囲外低血糖が改善されていることが分かる。また、範囲外低血糖が解消されたあとは、必要以上に血糖値を上昇させていない。

各サイクルの患者ごとの最高血糖値と最低血糖値を Table 5.2 にまとめる。表中の括弧付きの数字は参考文献 [79] の入力ペナルティ関数を用いて制御を行って得られた値を、括弧がつかない数字は提案法により制御を行って得られた値をそれぞれ表す。括弧付きの太字で示した患者 1, 2, 4, 7, 9 の 4 サイクル目での最低血糖値は 70 [mg/dL] 未満となっており、参考文献 [79] の入力ペナルティ関数ではこれらの患者に対して範囲外低血糖となっていることが分かる。特に、患者 7 は 3 サイクル目の最低血糖値が 70 [mg/dL] を大きく下回ってしまっている。範囲外低血糖を早急に改善するために、患者 7 のみ学習率 η を $\eta = 200$ に変更して 4 サイクル目から入力ペナルティ関数の学習を行った。患者 1, 2, 4, 7, 9 の 4 サイクル目以降の太字の最低血糖値を見ると、提案法により範囲外低血糖が解消されていることが分かる。また、学習によって血糖値が過剰に下降し、範囲外低血糖となることは全ての患者に対して一度も起こっていない。

5.4.4 食事シナリオに対する検証

ここでは、1 日に 3 度の食事を摂る食事シナリオに対する検証を行う。検証は、10 人の患者に対する 6 日間のシミュレーションにより行う。夕食後の血糖値を日毎に区切って評価するために、各日の評価期間は 07:00 から翌 06:59 までとする。また、 h を 24 時間に対応するステップ数を用いて $h = 60 \times 24 / 5 = 288$ と変更し、 L_{\min} を $L_{\min} = 75$ へ変更する。学習率 η の値は 5.4.3 節の検証で用いた値と同じ値を用いる。

食事の事前告知を行わず，08：00，12：00，19：00に50 [g CHO]，75 [g CHO]，75 [g CHO]の食事をそれぞれ摂取する食事シナリオを食事シナリオ A と呼ぶことにする．参考文献 [79] では，食事シナリオ A に対して入力ペナルティ関数のパラメータを最適化している．つぎに，07：00，12：30，21：30に90 [g CHO]，90 [g CHO]，90 [g CHO]の食事をそれぞれ摂取する食事シナリオ B を設定する．食事シナリオ B は食事量が多く制御の難度が非常に高い設定であり，参考文献 [78] で制御の堅牢性を検証するために使用された．最後に食事シナリオ A を参考にして，07：00，12：00，21：00に30 [g CHO]，95 [g CHO]，70 [g CHO]の食事をそれぞれ摂取する食事シナリオ C を設定する．

全6日間のシミュレーションのうち，2日目までは食事シナリオ A を実行し，3，4日目で食事シナリオ B を実行する．5日目は食事シナリオ A を再び実行し，6日目では食事シナリオ C を実行する．初期条件から開始した制御は2日目の開始時には安定していると考え，2日目以降の血糖値履歴で制御性能を検証する．初日は食事シナリオ A に対して参考文献 [79] の入力ペナルティ関数を用いて制御を行う．2日目からは参考文献 [79] の入力ペナルティ関数を用いるときと提案法による入力ペナルティ関数を用いるときの2通りのシミュレーションを行う．

まず，2日目のシミュレーションで参考文献 [79] で学習済みのシナリオに対する性能を評価する．対して，3日目のシミュレーションでは，参考文献 [79] で未学習であり，かつ制御の難度が高いシナリオに対する性能を評価する．4日目では，提案法による学習の効果を見る．最後に，5，6日目の食事シナリオの設定の意図について述べる．インスリン投与計画決定問題 (5.3) の入力制約では，過去に投与したインスリンの体内残量を制御モデルとは異なる機構で推定し，体内残量に応じて過剰投与を起ささないように算出されるインスリン投与量を制限している．5日目の食事シナリオ A の夕食と6日目の食事シナリオ C の朝食の食事量が少ないことから，6日目の昼食の前までに投与されたインスリンの量が少なく，この時点でのインスリンの体内残量は少ないと考えられる．よって6日目の昼食に対しては，入力制約によってインスリンの過剰投与が防がれることが期待できない．このことと，食事シナリオ C の昼食の量が多いことから6日目の昼食は，インスリンを過剰投与する恐れがある設定になっている．6日目のシミュレーションでは未学習でかつインスリンの過剰投与の危険性が高いシナリオに対する性能を評価する．

Fig. 5.5 に患者 1 に対して上で設定した食事シナリオに対する制御を行った結果を示す．各図とそこで現れる各線が表すことは Fig. 5.4 と同様である．2日目の血糖値履歴を見ると参考文献 [79] の入力ペナルティ関数を用いると学習済みの食事シナリオであるにもかかわらず，範囲外低血糖を起こしていることが分かる．対して，提案法による入力ペナルティ

関数では初日に範囲外低血糖を起こしたことから学習を行い、2日目の範囲外低血糖を防いでいることが分かる。3, 4日目では参考文献 [79], 提案法ともに未学習の食事シナリオに対する制御性能を見る。提案法では、3日目で範囲外低血糖が起こったことを学習したことで4日目の範囲外低血糖が解消されていることが分かる。6日目は、食事シナリオが未学習でかつインスリンの過剰投与により範囲外低血糖が引き起こされやすい設定である。参考文献 [79] の入力ペナルティ関数では範囲外低血糖となっているが、提案法では範囲外低血糖が起こっていない。これは、提案法により患者 1 に適した入力ペナルティ関数が学習されたことが要因であると推察できる。

全患者に対するシミュレーション結果を Table 5.3 にまとめる。表中の括弧付きの数字は参考文献 [79] の入力ペナルティ関数を用いて制御を行って得られた値を、括弧がつかない数字は提案法により制御を行って得られた値をそれぞれ表す。括弧付き太字で示した患者 1, 7 の2日目の最低血糖値から、これらの患者に対しては学習済みの食事シナリオであるにもかかわらず参考文献 [79] の入力ペナルティ関数を用いると、範囲外低血糖が起こっていることが分かる。提案法によって患者 1 に対しては2日目で範囲外低血糖が解消されているが、患者 7 は2日目では未だ範囲外低血糖が解消されていない。しかし、同じ食事シナリオ A を実行する5日目では患者 7 に対しても範囲外低血糖が解消されている。つぎに、括弧付き太字で示した患者 1, 2, 7, 9 の3日目の最低血糖値を見ると、これらの患者は参考文献 [79] の入力ペナルティ関数を用いると未学習の食事シナリオ B に対して範囲外低血糖を起こしていることが分かる。3日目では提案法を用いても患者 1, 2 で範囲外低血糖が起こっているが、4日目ではそれらの患者の範囲外低血糖が解消されている。ここで、提案法では3日目に患者 7, 9 で範囲外低血糖が起こっていないのはそれらの患者に適した入力ペナルティ関数が学習されたためと推察できる。また、6日目の提案法による最低血糖値を見ると、未学習でかつ入力制約が有効に働かずインスリンの過剰投与が起こしやすい6日目でも、患者 7 以外は範囲外低血糖を起こしていない。これは、食事シナリオ C と A, B では範囲外低血糖を抑えるために必要な入力ペナルティ関数が大きく乖離していなかったことと、各患者に適した入力ペナルティが学習された効果が大きかったためであると推察できる。

6日目の制御結果では、提案法により範囲外低血糖が大きく悪化することはなかった。しかし、体内の残存インスリンが少なくその患者に適した入力ペナルティが提案法によって十分に学習されていない状態で学習時とさらに大きく異なる食事を摂取すると、zone MPC の入力制約が有効に働かず、誤った入力ペナルティ関数を用いることで範囲外低血糖が大きく悪化する可能性がある。このため、学習初期の段階で体内の残存インスリンが少なく

なる未学習の食事シナリオを摂取する場合は，提案法の入力ペナルティ関数を用いて制御を行うことは避け，参考文献 [79] の入力ペナルティ関数を用いて制御を行い，得られた血糖値履歴を用いて行列 M の成分を更新しておく必要がある．

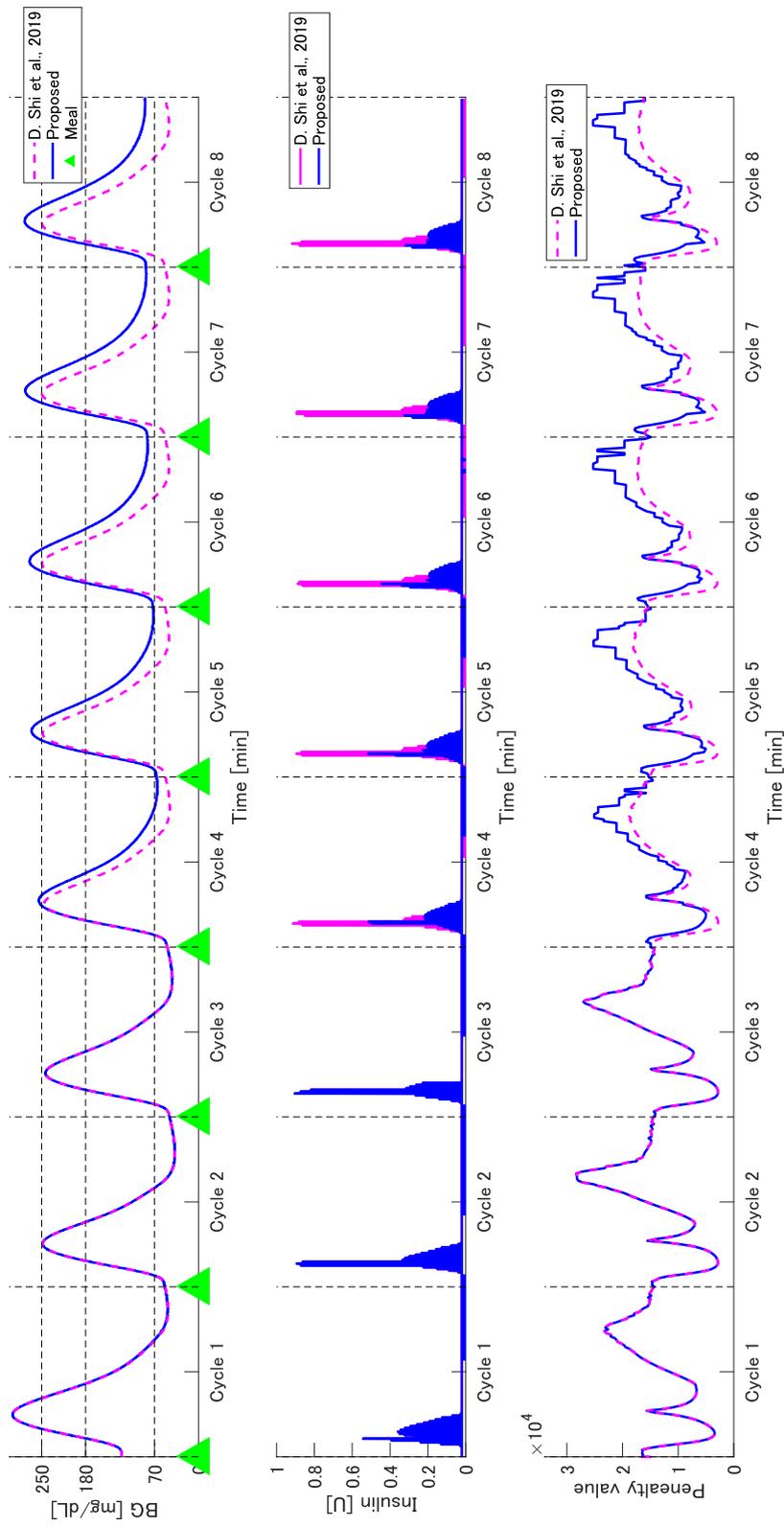


Fig. 5.4: One-meal simulation for patient 1.

Table 5.2: Maximum and minimum BG for one meal.

		Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8
Patient 1	max G^{true}	(246.3) 254.8	(249.1) 266.5	(250.0) 269.6	(249.6) 276.5	(249.8) 277.4
	min G^{true}	(45.2) 50.1	(46.5) 66.7	(46.7) 72.4	(46.5) 81.4	(46.6) 83.4
Patient 2	max G^{true}	(248.5) 251.1	(249.9) 256.7	(254.5) 257.8	(252.5) 257.8	(251.3) 258.2
	min G^{true}	(59.0) 48.2	(75.8) 79.7	(73.2) 76.0	(66.2) 79.0	(58.9) 79.2
Patient 3	max G^{true}	(255.2) 255.6	(254.4) 255.2	(254.8) 255.7	(254.5) 255.7	(253.7) 255.5
	min G^{true}	(83.2) 83.3	(83.3) 83.4	(84.4) 84.1	(82.2) 84.3	(82.2) 84.2
Patient 4	max G^{true}	(214.5) 211.8	(217.9) 227.6	(216.1) 242.5	(215.1) 246.1	(214.8) 239.6
	min G^{true}	(60.0) 53.8	(64.6) 78.0	(62.9) 96.1	(62.4) 95.0	(62.1) 94.3
Patient 5	max G^{true}	(284.4) 286.4	(286.9) 284.6	(286.3) 284.6	(284.6) 284.3	(285.3) 284.0
	min G^{true}	(96.3) 97.7	(98.3) 96.6	(96.8) 96.5	(96.6) 96.2	(97.5) 96.2
Patient 6	max G^{true}	(299.7) 298.6	(298.0) 299.7	(297.1) 303.3	(297.0) 301.0	(297.0) 301.8
	min G^{true}	(77.0) 75.2	(74.8) 79.4	(75.4) 81.6	(74.8) 82.6	(74.6) 84.0
Patient 7	max G^{true}	(285.2) 324.8	(288.4) 343.4	(288.9) 361.8	(289.0) 360.9	(289.0) 360.9
	min G^{true}	(32.0) 32.0	(32.0) 65.7	(32.0) 87.6	(32.0) 86.6	(32.0) 86.3
Patient 8	max G^{true}	(327.5) 315.9	(327.6) 295.5	(327.6) 296.9	(327.7) 296.3	(327.9) 296.9
	min G^{true}	(142.3) 109.6	(142.4) 109.0	(142.5) 110.9	(142.6) 110.4	(142.4) 112.8
Patient 9	max G^{true}	(231.2) 236.2	(232.7) 246.2	(233.0) 254.6	(233.6) 260.1	(233.6) 252.4
	min G^{true}	(49.3) 53.0	(49.7) 71.3	(51.3) 81.8	(51.4) 81.5	(50.0) 78.2
Patient 10	max G^{true}	(239.8) 240.5	(240.3) 240.0	(239.8) 240.4	(240.4) 240.5	(240.1) 240.3
	min G^{true}	(84.8) 84.3	(84.2) 84.7	(84.6) 84.9	(85.0) 84.9	(84.3) 84.9

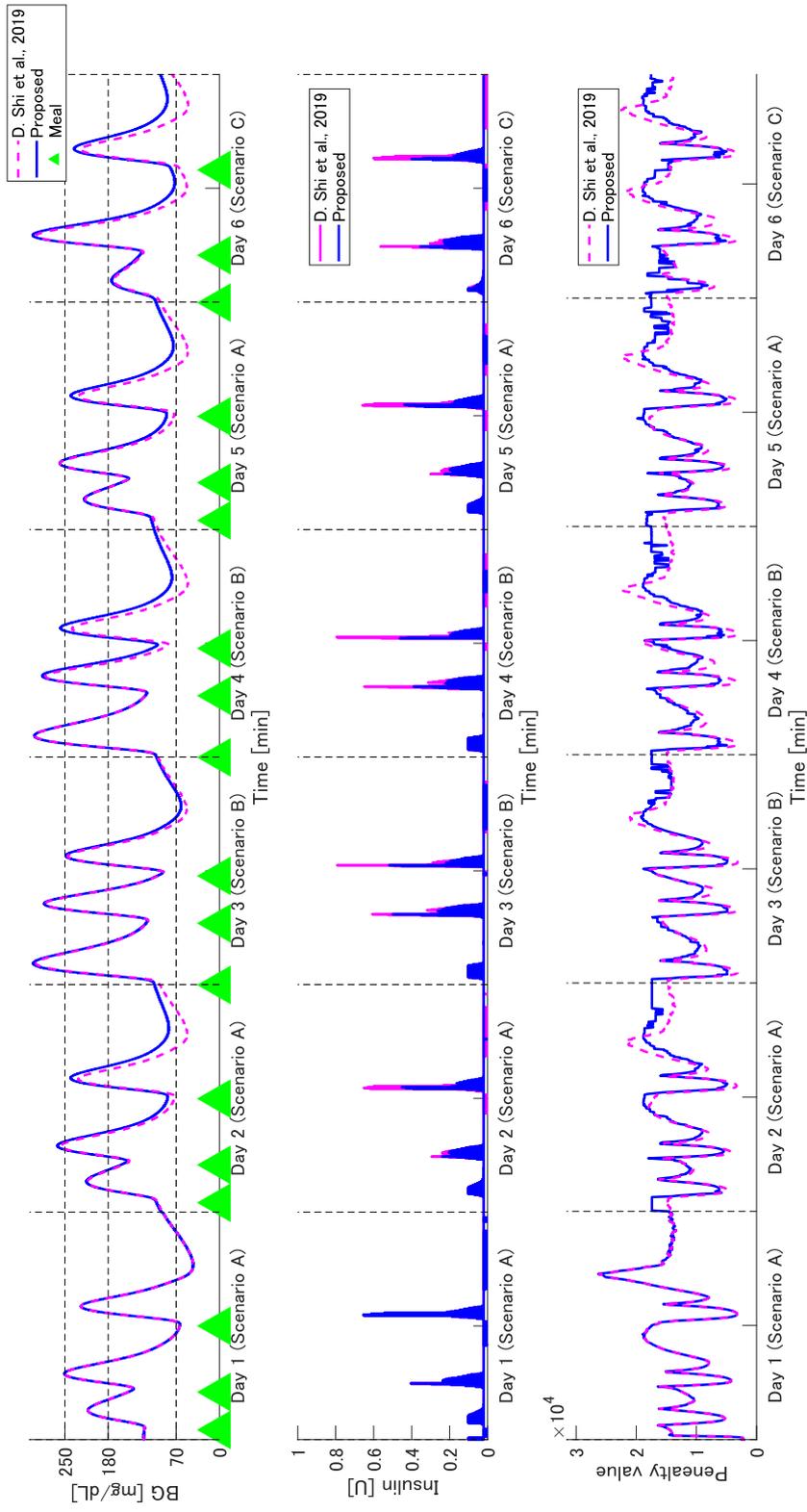


Fig. 5.5: Meal scenario simulation for patient I.

Table 5.3: Maximum and minimum BG for meal scenarios.

		Day 2 Scenario A	Day 3 Scenario B	Day 4 Scenario B	Day 5 Scenario A	Day 6 Scenario C
Patient 1	max G^{true}	(257.0) 262.3	(296.5) 301.7	(298.8) 299.8	(258.4) 258.5	(296.8) 302.3
	min G^{true}	(51.6) 81.4	(52.5) 61.5	(51.0) 76.4	(50.5) 73.9	(50.3) 71.7
Patient 2	max G^{true}	(228.0) 229.6	(272.1) 272.1	(271.6) 272.1	(226.9) 227.6	(260.7) 265.8
	min G^{true}	(81.3) 81.4	(37.3) 47.8	(48.2) 84.7	(59.0) 77.9	(53.3) 82.6
Patient 3	max G^{true}	(269.3) 268.3	(289.2) 289.1	(290.0) 290.0	(268.1) 266.9	(293.7) 289.5
	min G^{true}	(96.5) 96.3	(98.0) 97.6	(99.4) 101.1	(97.5) 96.5	(91.7) 94.2
Patient 4	max G^{true}	(258.6) 257.4	(288.5) 290.6	(286.1) 287.6	(260.2) 260.9	(282.1) 279.8
	min G^{true}	(88.7) 89.3	(74.8) 85.0	(85.3) 90.4	(97.6) 98.2	(81.9) 79.6
Patient 5	max G^{true}	(319.6) 319.6	(345.6) 350.7	(347.9) 344.4	(321.4) 319.4	(332.7) 331.6
	min G^{true}	(98.9) 98.6	(98.7) 88.2	(100.3) 88.4	(103.1) 99.8	(103.1) 86.9
Patient 6	max G^{true}	(280.1) 279.3	(325.6) 325.6	(326.4) 326.4	(279.9) 279.8	(324.7) 322.0
	min G^{true}	(82.7) 80.9	(85.2) 83.4	(85.3) 84.0	(82.5) 83.7	(83.6) 72.7
Patient 7	max G^{true}	(307.8) 334.5	(379.6) 421.0	(382.2) 428.2	(308.1) 342.9	(351.3) 410.6
	min G^{true}	(32.0) 32.0	(32.0) 94.8	(32.0) 91.6	(32.0) 103.0	(32.0) 65.7
Patient 8	max G^{true}	(335.5) 332.7	(378.1) 365.3	(381.2) 358.9	(339.3) 327.0	(353.9) 339.6
	min G^{true}	(132.6) 119.0	(134.4) 114.0	(142.5) 110.5	(134.8) 118.5	(134.6) 108.8
Patient 9	max G^{true}	(264.5) 266.6	(292.4) 295.1	(291.2) 295.0	(264.4) 266.2	(284.9) 288.1
	min G^{true}	(82.1) 92.7	(61.2) 85.6	(84.7) 84.2	(79.4) 88.2	(50.3) 71.4
Patient 10	max G^{true}	(241.2) 242.0	(264.0) 264.4	(262.7) 263.5	(242.6) 241.8	(274.9) 274.6
	min G^{true}	(91.2) 93.0	(80.6) 85.7	(81.3) 86.5	(91.3) 92.4	(88.9) 89.5

第6章 結言

本論文では血糖値制御を行う MPC において、食後の制御性能を向上させるために以下の提案法を構築した。

1. 制御性能関数の推定精度を向上させるモデルパラメータの学習法
2. 事前告知された複数の食事シナリオに対して対応可能なインスリン投与計画を効率的に求める手法
3. 制御をしながら入力ペナルティ関数を安全に学習する手法

1. では、データと制御モデルによる予測血糖値との関係性を考慮しつつ、制御性能の観点からモデルパラメータを最適化する問題の定式化を行った。データと予測血糖値との関係性を考慮するのは、学習時の制御性能の値にモデルパラメータが過剰適合することを避けるためである。ここで定式化した最適化問題は、重み付き平均対数尤度を最大化することを制約とし、重みを決定変数とする最適化問題となっている。本論文では陰関数定理に基づいて目的関数の重みに対する勾配の計算を行い、勾配法による求解法を構築した。血糖値の臨床データを用いて提案法によりモデルパラメータの学習を行い、標準的な最尤推定によって学習したモデルパラメータとの比較をすることで提案法の有効性を検証した。その結果、制御性能値の推定誤差を最尤法に比べて約 41%改善することができた。提案法によるモデルパラメータを用いて MPC を実行することで、達成される制御性能を改善することが期待できる。今後は、臨床試験によって提案法の有効性を確認することが課題である。

2. では、非線形モデルを線形近似し、線形化誤差を外乱とみなして tube 法を適用するアプローチにより、複数の食事シナリオに対応可能なロバスト MPC を構築した。提案法の特徴は、予見型離散 LQ 制御を用いて決定変数が考慮する食事シナリオの数に依存しない数理最適化問題を定式化したことである。これにより、決定変数の数を減らし、サンプリング周期未満の時間で最適インスリン投与計画を求めることができた。また、MPC の数値シミュレーションによる検証では、満足の行く血糖値推移を実現することができた。ここで、線形化誤差の値は投与するインスリン列に依存するため、線形化誤差の値が取りうる集合を定めるのにインスリンの許容範囲を用いることが素直な方法である。しかし、インスリ

ンの許容範囲を用いると、線形化誤差の値が取りうる範囲が大きくなり、制御の開始時刻で定式化した数理最適化問題が実行不可となってしまった。このため、ヒューリスティックな方法で想定されるインスリン列を限定することで線形化誤差の値が取りうる範囲を狭めて、実行可能性を確保せざるを得なかった。ここで、実行可能解が存在するか否かは偏差モデルに施す状態フィードバック則の設計法にも依存する。実行可能性を保証する系統的な想定インスリン列の定め方と状態フィードバック則の設計法を構築することが今後の課題である。

3. では、血糖値制御の **zone MPC** で用いられる入力ペナルティ関数の学習法を構築した。提案法の特徴は、学習の過程で血糖値を過度に下降させないことである。これにより、学習中に範囲外低血糖が悪化する危険性を減らし、各患者に対して制御を行いながら入力ペナルティ関数を学習することを可能とした。提案法の検証を参考文献 [79] と同様のシミュレーション環境を用いて行った。その結果、本論文の検証条件において、参考文献 [79] の入力ペナルティ関数で範囲外低血糖を引き起こした患者に対して、提案法により範囲外低血糖が解消されることが確認された。また、学習によって範囲外低血糖が生じることは一度もなかった。本論文では、先行研究の入力ペナルティ関数と比較をするために、食事の量と時間のみを考慮するという先行研究と同様の食事シナリオの設定での検証を行ったが、摂取する炭水化物の種類の違いにより血糖値の上昇効果は大きく異なる。摂取する炭水化物の種類の違いも考慮して、より現実的な食事シナリオやより多くの患者に対して提案法の検証を行うことが今後の課題である。

参考文献

- [1] E. Loghmani: Diabetes mellitus: type 1 and type 2, *Guidelines for adolescent nutrition services*, 167/182 (2005).
- [2] 葛谷健, 中川昌一, 佐藤譲, 金澤康德, 岩本安彦, 小林正, 門脇孝: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告, *糖尿病*, **42**, 385/404 (1999).
- [3] D. M. Nyaga, M. H. Vickers, C. Jefferies, J. K. Perry and J. M. O' Sullivan: Type 1 diabetes mellitus-associated genetic variants contribute to overlapping immune regulatory networks, *Frontiers in genetics*, **9**, Article number 419069; (11 pages) (2018).
- [4] F. Pociot: Type 1 diabetes genome wide association studies: not to be lost in translation, *Clinical & translational immunology*, **6–12**, Article number e162; (7 pages) (2017).
- [5] D. Dabelea, E. J. M. Davis, S. Saydah, G. Imperatore, B. Linder, J. Divers and R. F. Hamman: Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*, **311–17**, 1778/1786 (2014).
- [6] Cho, N. H. Shaw, J. E. Karuranga, S. Huang, Y. da Rocha Fernandes, W. Ohlrogge and Malanda: IDF Diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045, *Diabetes research and clinical practice*, **138**, 271/281 (2018).
- [7] R. Williams, S. Karuranga, B. Malanda, P. Saedi, A. Basit, S. Besançon and S. Colaguri: Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, *Diabetes research and clinical practice*, **162**, Article number 108072; (2020).
- [8] S. E. Neville, K. S. Boye, W. S. Montgomery, K. Iwamoto, M. Okamura and R. P. Hayes: Diabetes in Japan: a review of disease burden and approaches to treatment, *Diabetes/metabolism research and reviews*, **25–8**, 705/716 (2009).

- [9] A. Janež, C. Guja, A. Mitrakou, N. Lalic, T. Tankova, L. Czupryniak and L. Smircic-Duvnjak: Insulin therapy in adults with type 1 diabetes mellitus: a narrative review, *Diabetes Therapy*, **11**, 387/409 (2020).
- [10] 広瀬正和: 日本人小児 1 型糖尿病患者におけるカーボカウント法の有用性の検討, *糖尿病*, **50**, 731/738 (2007).
- [11] P. Aschner, E. Horton, L. A. Leiter, N. Munro, J. S. Skyler and Global Partnership for Effective Diabetes Management: Practical steps to improving the management of type 1 diabetes: recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management, *International journal of clinical practice*, **64–3**, 305/315 (2010).
- [12] H. J. Woerle, C. Neumann, S. Zschau, S. Tenner, A. Irsigler, J. Schirra and B. Göke: Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes: importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels, *Diabetes research and clinical practice*, **77–2**, 280/285 (2007).
- [13] CARE, Diabetes: 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2019, *Diabetes Care*, 2019, **42–1**, 61/70 (2019).
- [14] Y. J. Heo, H. Shibata, T. Okitsu, T. Kawanishi and S. Takeuchi: Long-term in vivo glucose monitoring using fluorescent hydrogel fibers, *in Proc. National Academy of Sciences of the United States of America*, **108–33**, 13399/13403 (2011).
- [15] Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes, *New England Journal of Medicine*, **359–14**, 1464/1476 (2008).
- [16] J. Bolinder, R. Antuna, P. Geelhoed-Duijvestijn, J. Kröger and R. Weitgasser: Novel glucose-sensing technology and hypoglycemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomized controlled trial, *The Lancet*, **388–10057**, 2254/2263 (2016).
- [17] R. W. Beck, T. Riddlesworth, K. Ruedy, A. Ahmann, R. Bergenstal, S. Haller, C. Kollman, D. Kruger, J. B. McGill, W. Polonsky, E. Toschi, H. Wolpert and D. Price: Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial, *Jama*, **317–4**, 371/378 (2017).

- [18] L. A. G. Frederick, J. F. Zrebiec, A. U. Bauchowitz, L. Ritterband, J. C. Magee, D. J. Cox and W. L. Clarke: Cognitive function is disrupted by both hypo-and hyperglycemia in school-aged children with type 1 diabetes: A field study, *Diabetes care*, **32**-2, 1001/1006 (2009).
- [19] T. Kubiak, L. Priesterroth and K. D. B. Kelly: Psychosocial aspects of diabetes technology, *Diabetic Medicine*, **37**-3, 448/454 (2020).
- [20] K. V. Narayan, J. P. Boyle, T. J. Thompson, S. W. Sorensen and D. F. Williamson: Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States, *Jama*, **290**-14, 1884/1890 (2003).
- [21] A. M. Albisser, B. S. Leibel, T. G. Ewart, Z. Davidovac, C. K. Botz, W. Zingg and R. Gander: Clinical control of diabetes by the artificial pancreas, *Diabetes*, **23**-5, 397/404 (1974).
- [22] E. Furutani: Systems, control and information technology in blood glucose management, *Systems, Control and Information*, **57**-1, 25/30 (2013).
- [23] C. Cobelli, E. Renard and B. Kovatchev: Artificial pancreas: Past, present, future, *Diabetes*, **60**-11, 2672/2682 (2011).
- [24] F. J. Doyle, L. M. Huyett, J. B. Lee, H. C. Zisser and E. Dassau: Closed-loop artificial pancreas systems: Engineering the algorithms, *Diabetes Care*, **37**-5, 1191/1197 (2014).
- [25] M. Messori, C. Cobelli and L. Magni: Artificial pancreas: from in-silico to in-vivo, *IFAC-Papers OnLine*, **48**-8, 1300/1308 (2015).
- [26] J. C. Pickup, H. Keen, J. A. Parsons and K. G. Alberti: Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia, *Br Med J*, **1**, 204/207 (1978).
- [27] P. Pozzilli, T. Battelino, T. Danne, R. Hovorka, P. J. Chobot and E. Renard: Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics, *Diabetes/metabolism research and reviews*, **32**-1, 21/39 (2016).
- [28] J. M. Maciejowski, 足立修一, 菅野政明訳: モデル予測制御-制約のもとでの最適制御-, 東京電機大学出版局, (2005).

- [29] S. Mehmood, I. Ahmad, H. Arif, U. E. Ammara and A. Majeed: Artificial pancreas control strategies used for type 1 diabetes control and treatment: a comprehensive analysis, *Applied System Innovation*, **3**–3, (2020).
- [30] 古谷栄光: 1型糖尿病患者の血糖値の自動制御の現状と展望, *電気学会論文誌 C*, **4**, 260/263 (2019).
- [31] R. P. Borase, D. K. Maghade, S. Y. Sondkar and S. N. Pawar: A review of PID control, tuning methods and applications, *International Journal of Dynamics and Control*, **9**, 818/827 (2021).
- [32] C. C. Palerm: Physiologic insulin delivery with insulin feedback: A control systems perspective, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **102**–2, 130/137 (2011)
- [33] J. E. Youssef, J. Castle and W. K. Ward: A review of closed-loop algorithms for glycemic control in the treatment of type 1 diabetes, *Algorithms*, **2**–1, 518/532 (2009).
- [34] G. M. Steil, K. Rebrin, C. Darwin, F. Hariri and M. F. Saad: Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes, *Diabetes*, **55**, 3344/3350 (2006).
- [35] G. M. Steil, C. C. Palerm, N. Kurtz, G. Voskanyan, A. Roy, S. Paz and F. R. Kandeel: The effect of insulin feedback on closed loop glucose control, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**–5, 1402/1408 (2011).
- [36] J. Fuchs and R. Hovorka: Closed-loop control in insulin pumps for type-1 diabetes mellitus: safety and efficacy, *Expert review of medical devices*, **17**–7, 707/720 (2020).
- [37] Y. Ramprasad, G. P. Rangaiah and S. Lakshminarayanan: Robust PID controller for blood glucose regulation in type I diabetics, *Industrial & engineering chemistry research*, **43**–26, 8257/8268 (2004).
- [38] J. Yadav, A. Rani and V. Singh: Performance analysis of fuzzy-PID controller for blood glucose regulation in type-1 diabetic patients, *Journal of medical systems*, Article number 254; (2016).
- [39] J. K. Shijo, T. K. Palani and S. S. Kumar: Design of controllers for T1DM blood glucose insulin dynamics based on constrained firefly algorithm, in *Proc. In 2018 4th International Conference on Electrical Energy Systems*, 116/120 (2018).

- [40] R. N. Bergman, Y. Z. Ider, C. R. Bowden and C. Cobelli: Quantitative estimation of insulin sensitivity, *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, **236**–6, 667/677, (1997).
- [41] G. Toffolo, R. N. Bergman, D. T. Finegood, C. R. Bowden and C. Cobelli: Quantitative estimation of beta cell sensitivity to glucose in the intact organism: a minimal model of insulin kinetics in the dog, *Diabetes*, **29**–12, 979/990 (1980).
- [42] R. N. Bergman, L. S. Phillips and C. Cobelli: Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose, *The Journal of clinical investigation*, **68**–6, 1456/1467 (1981).
- [43] C. Cobelli, G. Federspil, G. Pacini, A. Salvan and C. Scandellari: An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control, *Mathematical Biosciences*, **58**–1, 27/60 (1982).
- [44] J. T. Sorensen: A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes, *PhD thesis Massachusetts Institute of Technology*, (1985).
- [45] C. Dalla Man, M. Camilleri and C. Cobelli: A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data, *Biomedical Engineering*, **53**–12, 2472/2478 (2006).
- [46] B. P. Kovatchev, M. Breton, C. Dalla 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*, **3**–1, 44/55 (2009).
- [47] C. Dalla 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*, **8**–1, 26/34 (2014).
- [48] R. Visentin, E. Campos, M. Schiavon, D. Lv, M. Vettoretti, M. Breton, Kovatchev, P. Boris, 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*, **12**-2, 273/281 (2018).
- [49] American Diabetes Association: Nutrition principles and recommendations in diabetes, *Diabetes care*, **27**, (2004).

- [50] C. C. Y. Noguchi, E. Furutani and S. Sumi: Mathematical model of glucose-insulin metabolism in type 1 diabetes including digestion and absorption of carbohydrates, *SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration*, **7–6**, 314/320 (2014).
- [51] C. C. Y. Noguchi, E. Furutani and S. Sumi: Model of gut absorption from carbohydrates with maximum rate of exogenous glucose appearance in type 1 diabetes, *SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration*, **9–5**, 201/206 (2016).
- [52] C. C. Y. Noguchi and E. Furutani: Mixed Meal Model in Type 1 Diabetes—Minimal Compartments of Triglycerides and Non-esterified Fatty Acids, *Transactions of the Institute of Systems, Control and Information Engineers*, **30–7**, 286/292 (2017).
- [53] V. Heusden, K. Dassau, E. Zisser, H. C. Seborg and F. J. Doyle: Control relevant models for glucose control using a priori patient characteristics, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **59–7**, 1839/1849 (2012).
- [54] P. Colmegna, R. S. Sanchez-Pena and R. Gondhalekar: Control-oriented linear parameter-varying model for glucose control in type 1 diabetes, in *Proc. IEEE Conference on Control Applications*, 410/415 (2016).
- [55] M. Messori, G. Paolo 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*, **38–1**, 86/104 (2018).
- [56] C. E. Hann, J. G. Chase, J. Lin, T. Lotz, C. V. Doran and G. M. Shaw: Integral-based parameter identification for long-term dynamic verification of a glucose–insulin system model, *Computer methods and programs in biomedicine*, **77–3**, 259/270 (2005).
- [57] J. F. de Canete, S. Gonzalez-Perez and J. C. Ramos-Diaz: Artificial neural networks for closed loop control of in silico and ad hoc type 1 diabetes, *Computer methods and programs in biomedicine*, **106–1**, 55/66 (2012).
- [58] B. S. Leon, A. Y. Alanis, E. N. Sanchez, F. Ornelas-Tellez and E. Ruiz-Velazquez: Inverse optimal neural control of blood glucose level for type 1 diabetes mellitus patients, *Journal of the Franklin Institute*, **349–5**, 1851/1870 (2012).
- [59] R. S. Parker, F. J. Doyle and N. A. Peppas: A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients, *Biomedical Engineering*, **46–2**, 148/157 (1999).

- [60] S. M. Lynch and B. W. Bequette: Model predictive control of blood glucose in type I diabetics using subcutaneous glucose measurements, *in Proc. American control conference 2002*, **5**, 4039/4043 (2002).
- [61] R. Hovorka, V. Canonico, L. J. Chassin, U. Haueter, M. M. Benedetti, M. O. Federici and M. E. Wilinska: Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes, *Physiological measurement*, **25**, Article number 905; (2004).
- [62] D. Boiroux and J. B. Jørgensen: Nonlinear model predictive control and artificial pancreas technologies, *in Proc. IEEE Conference on Decision and Control*, 284/290 (2018).
- [63] L. Magni, D. M. Raimondo, L. Bossi, C. Dalla Man, G. D. Nicolao, B. Kovatchev and C. Cobelli: Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial, *Diabetes Scientific Technology*, **1**, 804/812, (2007).
- [64] L. Magni, D. M. Raimondo, C. Dalla Man, G. De Nicolao, B. Kovatchev and C. Cobelli: Model predictive control of glucose concentration in type I diabetic patients: An in silico trial, *Biomedical Signal Processing and Control*, **4–4**, 338/346 (2009).
- [65] D. Bruttomesso, A. Farret, S. Costa, M. C. Marescotti, M. Vettore, A. Avogaro, A. Tiengo, C. Dalla Man, J. Place, A. Facchinetti, S. Guerra, L. Magni, G. Nicolao, C. Cobelli, E. Renard and A. Maran: Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: preliminary studies in padova and montpellier, *Journal of Diabetes Science and Technology*, **3**, 1374/1381 (2009).
- [66] B. Kovatchev, C. Cobelli, E. Renard, S. Anderson, M. Breton, S. Patek, W. Clarke, D. Bruttomesso, A. Maran, C. Silvana, A. Avogaro, C. Dalla Man, A. Facchinetti, L. Magni, G. Nicolao, J. Place and A. Farret.: Multinational study of subcutaneous model predictive closed loop control in type 1 diabetes mellitus: summary of the results, *Journal of Diabetes Science and Technology*, **4–6**, 1374/1381 (2010).
- [67] C. Tolfanin, 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*, **7**, 1470/1483 (2013).

- [68] E. Dassau, S. A. Brown, A. Basu, J. E. Pinsky, Y. C. Kudva, R. Gondhalekar, S. Petak, D. Lv, M. Schiavon, J. B. Lee, C. Dalla Man, L. Hinshaw, K. Castorino, A. Mallad, V. Dadlani, S. K. M. Spitzer, M. M. Malloy, C. A. Wakeman, W. C. Bevier, P. K. Bradley, B. Kovatchev, C. Cobelli, H. C. Zisser and F. J. Doyle: Adjustment of open-loop setting to improve closed-loop results in type 1 diabetes: A multicenter randomized trial, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **33-5**, 3878/3886 (2015).
- [69] C. C. Y. Noguchi, S. Hashimoto and E. Furutani: In silico blood glucose control for type 1 diabetes with meal announcement using carbohydrate intake and glycemic index, *Advanced Biomedical Engineering*, **5**, 124/131 (2016).
- [70] A. H. González, H. Alejandro and O. Darci: A stable MPC with zone control, *Journal of Process Control*, **19-1**, 110/122 (2009).
- [71] B. Grosman, E. Dassau, H. C. Zisser, L. Jovanovic and F. J. Doyle: Zone model predictive control: strategy to minimize hyper- and hypoglycemic events, *Journal of Diabetes Science and Technology*, **4-4**, 961/975 (2010).
- [72] B. Grosman, E. Dassau, H. C. Zisser, L. Jovanovic and F. J. Doyle: Multi-zone-MPC: clinical inspired control algorithm for the artificial pancreas, in *Proc. 18th World Congress IFAC*, **4**, 7120/7125 (2011).
- [73] A. Ferramosca, D. Limon, A. H. González, I. Alvarado and E. F. Camacho: Robust MPC for tracking zone regions based on nominal predictions, *Journal of Process Control*, **22-10**, 1966/1974 (2012).
- [74] A. H. González, P. S. Rivadeneira, A. Ferramosca, N. Magdelaine and C. H. Moog: Impulsive zone MPC for type I diabetic patients based on a long-term model, *IFAC-Papers OnLine*, **50-1**, 14729/14734 (2017).
- [75] Y. Mao, S. Liu, J. Nahar, J. Liu and F. Ding: Soil moisture regulation of agro-hydrological systems using zone model predictive control, *Computers and Electronics in Agriculture*, **154**, 239/247 (2018).
- [76] R. Gondhalekar, E. Dassau and F. J. Doyle: MPC design for rapid pump attenuation and expedited hyperglycemia response to treat T1DM with artificial pancreas, in *Proc. American Control Conference 2014*, 4224/4230 (2014).

- [77] R. Gondhalekar, E. Dassau and F. J. Doyle: Periodic zone-MPC with asymmetric costs for outpatient-ready safety of an artificial pancreas to treat type 1 diabetes, *Automatica*, **71**, 237/246 (2016).
- [78] R. Gondhalekar, E. Dassau and F. J. Doyle: Velocity-weighting & velocity-penalty MPC of an artificial pancreas: Improved safety & performance, *Automatica*, **91**, 105/117 (2018).
- [79] D. Shi, E. Dassau and F. J. Doyle: Adaptive zone model predictive control of artificial pancreas based on glucose- and velocity-dependent control penalties, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **66–4**, 1045/1054 (2019).
- [80] B. Ozasian, S. Deshpande, F. J. Doyle and E. Dassau: Zone-MPC automated insulin delivery algorithm tuned for pregnancy complicated by type 1 diabetes, *Frontiers in endocrinology*, **12** (2021).
- [81] I. Hajizadeh, M. Rashid and A. Cinar: Plasma-insulin-cognizant adaptive model predictive control for artificial pancreas systems, *Journal of Process Control*, **77**, 97/113 (2019).
- [82] M. R. Askari, I. Hajizadeh, M. Rashid, N. Hobbs, V. M. Zavala and A. Cinar: Adaptive-learning model predictive control for complex physiological systems: automated insulin delivery in diabetes, *Annual Reviews in Control*, **50**, 1/12 (2020).
- [83] T. Kawamura: The importance of carbohydrate counting in the treatment of children with diabetes, *Pediatric diabetes*, **8**, 57/62 (2007).
- [84] G. Slama, J. C. Klein, A. Delage, E. Ardila, H. Lemaigen, L. Papoz and G. Tchobroutsky: Correlation between the nature and amount of carbohydrate in meal intake and 130 insulin delivery by the artificial pancreas in 24 insulin-dependent diabetics, *Diabetes*, **30–2**, 101/105 (1981).
- [85] P. Halfon, J. Belkhadir and G. Slama: Correlation between amount of carbohydrate in mixed meals and insulin delivery by artificial pancreas in seven IDDM subjects, *Diabetes Care*, **12–6**, 427/429 (1989).
- [86] A. L. Peters and M. B. Davidson: Protein and fat effects on glucose responses and insulin requirements in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus, *The American Journal of Clinical Nutrition*, **58–4**, 555/560 (1993).

- [87] D. A. Cavan, R. Ziegler, I. Cranston, K. Barnard, J. Ryder, C. Vogel and R. S. Wagner: Automated bolus advisor control and usability study (ABACUS): does use of an insulin bolus advisor improve glycemic control in patients failing multiple daily insulin injection (MDI) therapy?, *BMC Family Practice*, **13**, 1/10 (2012).
- [88] C. G. Parkin, K. Barnard and D. A. Hinnen: Safe and efficacious use of automated bolus advisors in individuals treated with multiple daily insulin injection (MDI) therapy: lessons learned from the automated bolus advisor control and usability study (ABACUS), *Journal of Diabetes Science and Technology*, **9–5**, 1138/1142 (2015).
- [89] B. Candas and J. Radziuk: An adaptive plasma glucose controller based on a nonlinear insulin/glucose model, *Biomedical Engineering*, **41–2**, 116/124 (1994).
- [90] D. J. Jenkins, T. M. Wolever, R. H. Taylor, H. Barker, H. Fielden, J. M. Baldwin, A. C. Bowling, H. C. Newman, A. L. Jenkins and D. V. Goff: Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange, *The American Journal of Clinical Nutrition*, **34–3**, 362/366 (1981).
- [91] T. M. Wolever and C. Bolognesi: Source and amount of carbohydrate affect postprandial glucose and insulin in normal subjects, *Journal of Nutrition*, **126–11**, 2798/2806 (1996).
- [92] M. Korach-André, H. Roth, D. Barnoud, M. Pean, F. Péronnet and X. Leverve: Glucose appearance in the peripheral circulation and liver glucose output in men after a large 13C starch meal, *The American Journal of Clinical Nutrition*, **80–4**, 881/886 (2004).
- [93] J. Galgani, C. Aguirre and E. Díaz: Acute effect of meal glycemic index and glycemic load on blood glucose and insulin responses in humans, *Journal of Nutrition*, **5**, 1/7 (2006).
- [94] A. E. Jeukendrup, A. J. Wagenmakers, J. H. Stegen, A. P. Gijzen, F. Brouns and W. H. Saris: Carbohydrate ingestion can completely suppress endogenous glucose production during exercise, *American Journal of Physiology*, **276–4**, 672/683 (1999).
- [95] S. Shimoda, K. Nishida, M. Sakakida, Y. Konno, K. Ichinose, M. Uehara, T. Nowak and M. Shichiri: Closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm with a short-acting insulin analog for long-term clinical application of a wearable artificial endocrine pancreas, *Frontiers of Medical & Biological Engineering*, **8–3**, 197/211 (1997).

- [96] T. Sekigami, S. Shimoda, K. Nishida, Y. Matsuo, S. Ichimori, K. Ichinose, M. Shichiri, M. Sakakida and E. Araki: Comparison between closed-loop portal and peripheral venous insulin delivery systems for an artificial endocrine pancreas, *Journal of Artificial Organs*, **7**-2, 91/100 (2004).
- [97] L. Heinemann, T. Heise, L. C. Wahl, M. E. Trautmann, J. Ampudia, A. A. Starke and M. Berger: Prandial glycemia after a carbohydrate-rich meal in type I diabetic patients: using the rapid acting insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] human insulin, *Diabetic Medicine*, **13**-7, 625/629 (1996).
- [98] 佐々木敏: glyceimic index の低い食品は血糖のコントロールに有効か, EBM ジャーナル, **1**, 32/39 (2000).
- [99] 飯村由信, 若生将史: 範囲モデル予測型血糖値制御で用いられる入力ペナルティ関数の学習, 計測自動制御学会論文集, **60**-8, 掲載予定 (2024).
- [100] H. Shimodaira: Improving predictive inference under covariate shift by weighting the log-likelihood function, *Journal of Statistical Planning and Inference*, **90**-2, 227/244 (2000).
- [101] M. Sugiyama, M. Krauledat and K. R. Müller: Covariate shift adaptation by importance weighted cross validation, *Journal of Machine Learning Research*, **8**-5, 985/1005 (2007).
- [102] 新納 浩幸, 佐々木 稔: 共変量シフト下の学習による語義曖昧性解消の教師なし領域適応, 自然言語処理, **21**-5, 1011/1035 (2014).
- [103] S. Ioffe and C. Szegedy: Batch normalization: Accelerating deep network training by reducing internal covariate shift, in *Proc. International Conference on Machine Learning*, 448/456 (2015).
- [104] 飯村由信, 若生将史, 本間克己, 梅田裕平, 樋口博之, 久保田和己: 利益関数の推定精度が高い統計モデルの構築, 計測自動制御学会論文集, **59**-7, 330/341 (2023).
- [105] 北川 源四郎: 時系列解析入門, 岩波書店, (2005).
- [106] 茨木 俊秀: 最適化の数学, 共立出版株式会社, (2011).
- [107] N. H. Mohammed and T. N. Wolever: Effect of carbohydrate source on post-prandial blood glucose in subjects with type 1 diabetes treated with insulin lispro, *Diabetes research and clinical practice*, **65**-1, 29/35 (2004).

- [108] L. Chisci, J. A. Rossiter and G. Zappa: Systems with persistent disturbances: predictive control with restricted constraints, *Automatica*, **37**–7, 1019/1028 (2001).
- [109] 端倉弘太郎, 小浦弘之, 梅田勝矢, 児島晃: 太陽光発電大量導入時の蓄電レベル制御-周期的ロバストモデル予測制御の提案-, 計測自動制御学会論文集, **51**–9, 614/626 (2015).
- [110] 端倉弘太郎, 児島晃: Constraint tightening 法によるロバスト MPC, システム/制御/情報, **60**–6, 231/237 (2016).
- [111] 市原裕之, 藤田雅貴: Tube-based モデル予測制御による移動ロボットの動的障害物回避, 計測自動制御学会論文集, **54**–2, 269/280 (2018).
- [112] A. Richards and J. How: Robust stable model predictive control with constraint tightening, in *Proc. American Control Conference*, 1557/1562 (2006).
- [113] D. Limon, I. Alvarado, T. Alamo and E. F. Camacho: On the design of robust tube-based MPC for tracking, *IFAC Proceedings Volumes*, **41**–2, 15333/15338 (2008).
- [114] D. Limon, I. Alvarado, T. Alamo and E. F. Camacho: Robust tube-based MPC for tracking of constrained linear systems with additive disturbances, *Journal of Process Control*, 248/260 (2010).
- [115] S. Yu, C. Maier, H. Chen and F. Allgöwer: Tube MPC scheme based on robust control invariant set with application to Lipschitz nonlinear systems, *Systems & Control Letters*, **62**–2, 194/200 (2013).
- [116] Y. Gao, A. Gray, H. E. Tseng and F. Borrelli: A tube-based robust nonlinear predictive control approach to semiautonomous ground vehicles, *Vehicle System Dynamics*, **52**–6, 802/823 (2014).
- [117] H. Kirchsteiger and R. D. Luigi: Robust tube-based predictive control of blood glucose concentration in type 1 diabetes, *In Proc. 52nd IEEE Conference on Decision and Control*, 2084/2089 (2013).
- [118] Y. Wang and C. Manzie: Robust distributed model predictive control of linear systems: Analysis and synthesis, *Automatica*, **137**, Article number 110141; (12 pages) (2022).
- [119] Y. Ye and E. Tse: An extension of Karmarkar’s projective algorithm for convex quadratic programming, *Mathematical programming*, **44**, 157/179 (1989).

- [120] 飯村由信, 若生将史: 複数の食事シナリオに対応可能な血糖値の tube-based モデル予測制御, 計測自動制御学会論文集, **59**-12, 529/541 (2023).
- [121] 大塚 敏之: 非線形最適制御入門, コロナ社, (2016).
- [122] L. Magni, M. Forgione, C. Toffnin, C. Dalla Man, B. Kovatchev, G. D. Nicolao and C. Cobelli: Run-to-run tuning of model predictive control for type 1 diabetes subjects: in silico trial, *Journal of Diabetes Science and Technology*, **3**, 1091/1098 (2009).
- [123] F. Sorourifar, G. Makrygirgos, A. Mesbah and J. A. Paulson: A data-driven automatic tuning method for MPC under uncertainty using constrained Bayesian optimization, *IFAC-Papers OnLine*, **54**, (3), pp. 243–250 (2021).

謝辞

本研究に取り組み、博士論文をまとめるまでに多くの方々のご支援とご指導を賜りました。博士論文を上梓するにあたり、お世話になった皆様方に深く感謝いたします。はじめに、研究開始から終始、慎始敬終なご指導を賜りました指導教官である神戸大学大学院システム情報学研究科若生将史准教授に心より感謝申し上げます。先生からはコロナ禍という指導が難しい状況にもかかわらず、多岐に渡るご指導を賜り研究の進め方から研究に対する姿勢など数え切れないほど多くのことを学ばせていただきました。特に論文執筆に対して、根気強く、また妥協のないご指導を賜りました。このようなご指導がなければ本論文をまとめることは難しかったと承知しています。深く感謝の意を表します。また、本論文を完成させるにあたり、大変お忙しい中にもかかわらず、主査を引き受けてくださった佐野教授，副査を引き受けてくださった増淵教授，横川教授に心より感謝いたします。研究成果発表会では、熱心なご指導および多くの助言を賜りました。研究成果発表会でのご助言により、論文の質を高めることができ、妥当な数値シミュレーションを行うことができました。

富士通株式会社の池田和人氏には、久保田和己氏，浅見直也氏には本研究の基となる事前検討を行う機会を設けていただきました。事前検討では、課題設定やシミュレータ，使用データなどの研究成果の検証法について大変お世話になりました。また，富士通研究所の金兎純兎氏，本間克己氏，梅田佑平氏，樋口博之氏には，具体的な問題設定について議論をさせていただきました。特に，本間克己氏には，3章の勾配計算法などの技術的なアドバイスをいただきました。これらのおかげで研究を形にすることができました。心より感謝いたします。

付録A

A.1 命題4.4.1の証明

モデル

$$\tilde{x}_{k+1} = A\tilde{x}_k + B_u\tilde{u}_k + B_e G_k^{\text{meal}}$$

に対して、目的関数

$$O_D = \left\{ \sum_{k=1}^{H-1} \tilde{x}_k^\top \tilde{Q}_k \tilde{x}_k + \tilde{R}_k (\tilde{u}_k)^2 \right\} + \tilde{x}_H^\top \tilde{Q}_H \tilde{x}_H$$

の値を最小化する最適制御入力を動的計画法により求める。ベルマン方程式は

$$\begin{aligned} \theta(\tilde{x}, k) &= \min_{\tilde{u}} \{ \tilde{x}^\top \tilde{Q}_k \tilde{x} + \tilde{u}^\top \tilde{R}_k \tilde{u} + \theta(\tilde{x}, k+1) \}, \\ k &= 1, \dots, H-1 \end{aligned} \tag{A.1}$$

であり、終端条件は

$$\theta(\tilde{x}, H) = \tilde{x}_H^\top \tilde{Q}_H \tilde{x}_H$$

である。参考文献 [121] の定理 3.2, 3.3 により、ベルマン方程式 (A.1) の解 $\theta(\tilde{x}, k)$ と (A.1) 右辺の

$$\tilde{x}^\top \tilde{Q}_k \tilde{x} + \tilde{u}^\top \tilde{R}_k \tilde{u} + \theta(\tilde{x}, k+1) \tag{A.2}$$

を最小化する入力が見つかれば、その入力が目的関数 O_D の値を大域的に最小化する。

ベルマン方程式 (A.1) の解が

$$\theta(\tilde{x}, k) = \tilde{x}^\top S_k \tilde{x} + 2\tilde{x}^\top T_k + U_k \tag{A.3}$$

という形で書けると仮定する。終端条件を満たす S_{k+1} , T_{k+1} , U_{k+1} は

$$S_H = \tilde{Q}_H, T_H = 0, U_{k+1} = 0$$

である。時刻 $k \leq H-1$ で、(A.2) は

$$\begin{aligned}
& \tilde{x}_k^\top \tilde{Q}_k \tilde{x}_k + \tilde{u}_k^\top \tilde{R}_k \tilde{u}_k + \theta(\tilde{x}, k+1) \\
&= \tilde{x}_k^\top \tilde{Q}_k \tilde{x}_k + \tilde{u}_k^\top \tilde{R}_k \tilde{u}_k \\
&\quad + (A\tilde{x}_k + B_u \tilde{u}_k + B_e G_k^{\text{meal}})^\top S_{k+1} (A\tilde{x}_k + B_u \tilde{u}_k + B_e G_k^{\text{meal}}) \\
&\quad + 2(A\tilde{x}_k + B_u \tilde{u}_k + B_e G_k^{\text{meal}})^\top T_{k+1} \\
&\quad + U_{k+1} \\
&= \tilde{u}_k^\top (\tilde{R}_k + B_u^\top S_{k+1} B_u) \tilde{u}_k \\
&\quad + 2\tilde{u}_k^\top B_u^\top \{S_{k+1} (A\tilde{x}_k + B_e G_k^{\text{meal}}) + T_{k+1}\} \\
&\quad + (A\tilde{x}_k + B_e G_k^{\text{meal}})^\top S_{k+1} (A\tilde{x}_k + B_e G_k^{\text{meal}}) \\
&\quad + (A\tilde{x}_k + B_e G_k^{\text{meal}})^\top T_{k+1} + U_{k+1}
\end{aligned} \tag{A.4}$$

となる。いま、 $S_{k+1} > 0$ であることを仮定すると、 $\tilde{R}_k + B_u^\top S_{k+1} B_u > 0$ であるので、(A.2) の値を最小化する入力 \tilde{u}_k^* は

$$\tilde{u}_k^* = K_k \tilde{x}_k + \mu_k \tag{A.5}$$

となる。ただし

$$\begin{aligned}
K_k &= -(\tilde{R}_k + B_u^\top S_{k+1} B_u)^{-1} B_u^\top S_{k+1} A, \\
\mu_k &= -(\tilde{R}_k + B_u^\top S_{k+1} B_u)^{-1} B_u^\top (S_{k+1} B_e G_k^{\text{meal}} + T_{k+1})
\end{aligned}$$

である。

入力 (A.5) をベルマン方程式 (A.1) の右辺に代入すると

$$\begin{aligned}
& \tilde{x}_k^\top \{ \tilde{Q}_k + K_k^\top \tilde{R}_k K_k + (A + B_u K_k)^\top S_{k+1} (A + B_u K_k) \} \tilde{x}_k \\
&\quad + 2\tilde{x}_k^\top \{ \mu_k K_k^\top \tilde{R}_k + (A + B_u K_k)^\top T_{k+1} + (A + B_u K_k)^\top S_{k+1} (B_u \mu_k + B_e G_k^{\text{meal}}) \} \\
&\quad + \mu_k^\top \tilde{R}_k + 2(B_u \mu_k + B_e G_k^{\text{meal}})^\top T_{k+1} + (B_u \mu_k + B_e G_k^{\text{meal}})^\top S_{k+1} (B_u \mu_k + B_e G_k^{\text{meal}}) + U_{k+1}
\end{aligned} \tag{A.6}$$

となるので、 S_k , T_k , U_k を

$$\begin{aligned}
S_k &= \tilde{Q}_k + K_k^\top \tilde{R}_k K_k + (A + B_u K_k)^\top S_{k+1} (A + B_u K_k), \\
T_k &= \mu_k K_k^\top \tilde{R}_k + (A + B_u K_k)^\top T_{k+1} + (A + B_u K_k)^\top S_{k+1} (B_u \mu_k + B_e G_k^{\text{meal}}), \\
U_k &= \mu_k^\top \tilde{R}_k + 2(B_u \mu_k + B_e G_k^{\text{meal}})^\top T_{k+1} + (B_u \mu_k + B_e G_k^{\text{meal}})^\top S_{k+1} (B_u \mu_k + B_e G_k^{\text{meal}}) + U_{k+1}
\end{aligned}$$

とするとき, (A.3) が (A.1) の解となり, 入力 (A.5) は目的関数 O_D の値を大域的に最小化する. また, このとき帰納的に $S_k > 0$ となるため, 入力 (A.5) を求めるときに仮定した $S_{k+1} > 0$ が成り立つ.

A.2 定理 4.5.1 の証明

時刻 $k = m$ での数理最適化問題 (4.23) の入出力制約を満たす入力 $\bar{v}_{m+n-1/m}$ を用いて, 次時刻 $k = m + 1$ における (4.23) の実行可能解の 1 つを構成し, 次時刻での実行可能性を保証する. 入力 $\bar{v}_{m+n-1/m}$ は $n = 1, \dots, H$ で

$$\bar{v}_{m+n-1/m} \in \mathcal{U} \ominus \tilde{\mathcal{U}}_{m:m+n-2}^{\text{P}*} \quad (\text{A.7})$$

$$\bar{\gamma}_{m+n/m} \in \mathcal{G} \ominus \tilde{\mathcal{G}}_{m:m+n-1}^{\text{P}*} \quad (\text{A.8})$$

を満たす. ここで, $\bar{\gamma}$ は \bar{v} をノミナルモデル (4.19) へ入力したときの出力を表わす. 同様に \bar{v} による (4.19) の状態を $\bar{\xi}$ で表す.

次時刻 $k = m + 1$ での実行可能解の候補を

$$\bar{v}_{m+n/m+1} = \begin{cases} \bar{v}_{m+n/m} + \tilde{u}_{m+n/m}^\dagger & \text{if } n = 1, \dots, H-1, \\ F\bar{\xi}_{m+H/m+1} & \text{if } n = H \end{cases} \quad (\text{A.9})$$

とする. ここで, $\tilde{u}_{m+n/m}^\dagger$ を候補解 (A.9) が実行可能解となるように構成する必要がある. 候補解 (A.9) が実行可能解であるためには, 入出力に関する制約

$$\bar{v}_{m+n/m+1} \in \mathcal{U} \ominus \tilde{\mathcal{U}}_{m+1:m+n-1}^{\text{P}*} \quad (\text{A.10})$$

$$\bar{\gamma}_{m+n+1/m+1} \in \mathcal{G} \ominus \tilde{\mathcal{G}}_{m+1:m+n}^{\text{P}*} \quad (\text{A.11})$$

が $n = 1, \dots, H$ で満たされる必要がある. 候補解 (A.9) が $n = 1, \dots, H-1$ で入力制約 (A.10) を満たすとき

$$\bar{v}_{m+n/m} + \tilde{u}_{m+n/m}^\dagger + \tilde{u}_{m+n/m+1}^{\text{P}*} \in \mathcal{U}$$

が成り立つ. よって,

$$\tilde{u}_{m+n/m}^\dagger + \tilde{u}_{m+n/m+1}^{\text{P}*} = \tilde{u}_{m+n/m}^{\text{P}*} \quad (\text{A.12})$$

を満たすように $\tilde{u}_{m+n/m+1}^\dagger$ を構成すれば, (A.7) により時刻 $k = m + 1$ での入力制約 (A.10) が $n = H-1$ まで満たされる. いま, $\tilde{u}_{m+n/m}^\dagger$ を $\tilde{u}_{m+n/m}^\dagger = K_{m+n/m} \tilde{x}_{m+n/m}^\dagger$ とすると, (A.12)

から

$$\tilde{x}_{m+n/m}^\dagger + \tilde{x}_{m+n/m+1}^{P*} = \tilde{x}_{m+n/m}^{P*} \quad (\text{A.13})$$

が成り立つ。このとき状態 $\tilde{x}_{m+n/m}^\dagger$ は

$$\begin{aligned} \tilde{x}_{m+n/m}^\dagger &= \tilde{x}_{m+n/m}^{P*} - \tilde{x}_{m+n/m+1}^{P*} \\ &= \Phi_{m+n-1}(\tilde{x}_{m+n-1/m}^{P*} - \tilde{x}_{m+n-1/m+1}^{P*}) \\ &= \Phi_{m+n-1} \cdots \Phi_{m+1}(\tilde{x}_{m+1/m}^{P*} - \tilde{x}_{m+1/m+1}^{P*}) \\ &= \Phi_{m+n-1} \cdots \Phi_{m+1} \omega_m \end{aligned} \quad (\text{A.14})$$

となるので、状態が (A.14) の関係式を満たす以下の偏差系を定める。

$$\begin{aligned} \tilde{x}_{m+n/m}^{P*\dagger} &= \Phi_{m+n-1} \tilde{x}_{m+n-1/m}^{P*\dagger} + \omega_{m+n-1}^\dagger, \\ \tilde{u}_{m+n-1/m}^{P*\dagger} &= K_{m+n-1} \tilde{x}_{m+n-1/m}^{P*\dagger}, \\ \tilde{G}_{m+n/m}^{P*\dagger} &= C \tilde{x}_{m+n/m}^{P*\dagger}. \end{aligned}$$

ただし、

$$\omega_{m+n-1}^\dagger := \begin{cases} \omega_m & \text{if } n = 1, \\ 0 & \text{if } n > 1 \end{cases}$$

である。この偏差系を入力 $\tilde{u}_{m+n-1/m}^{P*\dagger}$ を用いて $\tilde{u}_{m+n-1/m}^\dagger = \tilde{u}_{m+n-1/m}^{P*\dagger}$ とすると、候補解 (A.9) は入力制約 (A.10) を先読み時刻 $n = 1, \dots, H-1$ において満たす。

候補解 (A.9) によって先読み時刻 $n = H-1$ までの出力の制約が満たされることを確認する。まず、 $\tilde{x}_{m+1/m}^{P*} = \tilde{x}_{m+1/m}^{P*\dagger}$ であるので

$$x_{m+1} = \bar{\xi}_{m+1/m} + \tilde{x}_{m+1/m}^{P*\dagger}$$

となる。さらに、 $\bar{\xi}_m = x_m$ であるので、時刻 $k = m+1$ で

$$\bar{\xi}_{m+1/m+1} = x_{m+1} = \bar{\xi}_{m+1/m} + \tilde{x}_{m+1/m}^{P*\dagger} \quad (\text{A.15})$$

となる。各状態を (A.15) から先読み時刻 n を進めて遷移させると、先読み時刻 $n = 1$ から $n = H-1$ まで

$$\bar{\xi}_{m+n+1/m+1} = \bar{\xi}_{m+n+1/m} + \tilde{x}_{m+n+1/m}^{P*\dagger} \quad (\text{A.16})$$

が成り立つ。よって

$$\bar{\gamma}_{m+n+1/m+1} = \bar{\gamma}_{m+n+1/m} + \tilde{G}_{m+n+1/m}^{\text{P*}\dagger}$$

となるので、これと (A.13) の関係式を用いることで

$$\begin{aligned} & \bar{\gamma}_{m+n+1/m+1} + \tilde{G}_{m+n+1/m+1}^{\text{P*}} \\ &= \bar{\gamma}_{m+n+1/m} + \tilde{G}_{m+n+1/m}^{\text{P*}\dagger} + \tilde{G}_{m+n+1/m+1}^{\text{P*}} \\ &= \bar{\gamma}_{m+n+1/m} + \tilde{G}_{m+n+1/m}^{\text{P*}} \in \mathcal{G}, \quad n = 1, \dots, H-1 \end{aligned}$$

となり、 $n = 1, \dots, H-1$ における出力制約 (A.11) も (A.9) によって満たされる。

先読みの終端時刻 $n = H$ で入力制約 (A.10) が満たされるためには

$$\bar{u}_{m+H/m+1} + \tilde{u}_{m+H/m+1}^{\text{P*}} \in \mathcal{U} \quad (\text{A.17})$$

となる必要がある。ただし、 $\tilde{u}_{m+H/m+1}^{\text{P*}}$ は集合 $\tilde{\mathcal{U}}_{m+1:m+H-1}^{\text{P*}}$ 内で任意に動くものとする。いま、

$$\bar{\xi}_{m+H/m+1} = \bar{\xi}_{m+H/m} + \tilde{x}_{m+H/m}^{\text{P*}\dagger}$$

であるので、(A.17) は F を適当な状態フィードバックゲインとして

$$F(\bar{\xi}_{m+H/m} + \tilde{x}_{m+H/m}^{\text{P*}\dagger}) + \tilde{u}_{m+H/m+1}^{\text{P*}} \in \mathcal{U} \quad (\text{A.18})$$

と書くことができる。同様に、終端時刻 $n = H$ で出力制約 (A.11) が満たされるためには、

$$\begin{aligned} & \bar{\gamma}_{m+H+1/m+1} + \tilde{G}_{m+H+1/m+1}^{\text{P*}} \\ &= C(A + B_u F)(\bar{\xi}_{m+H/m} + \tilde{x}_{m+H/m}^{\text{P*}\dagger}) + Cd + \tilde{G}_{m+H+1/m+1}^{\text{P*}} \in \mathcal{G} \end{aligned} \quad (\text{A.19})$$

が満たされる必要がある。よって、条件 (A.18), (A.19) が成り立つように $\bar{\xi}_{m+H/m}$ を定めると、候補解 (A.9) によって次時刻 $k = m+1$ での入出力制約 (A.7), (A.8) が満たされる。そこで、(A.18), (A.19) が成り立つように時刻 $k = m$ の数理最適化問題 (4.23) において $\bar{x}_{m+H/m}$ に制約を課すことが考えられる。しかし、このとき次時刻 $k = m+1$ での (4.23) において、終端状態 $\bar{\xi}_{m+H+1/m+1}$ が同一の制約を満たさなければならない。

そこで, $\Xi = \{x \in \mathbb{R}^5 : Yx \geq y\}$ という集合を定義する. 実数値行列 Y , y , F が

$$(A + B_u F)x + d + \tilde{x}_{m+H+1/m+1}^{p*} \in \Xi, \quad (\text{A.20})$$

$$Fx + \tilde{u}_{m+H/m+1}^{p*} \in \mathcal{U}, \quad (\text{A.21})$$

$$C(A + B_u F)x + Cd + \tilde{G}_{m+H+1/m+1}^{p*} \in \mathcal{G} \quad (\text{A.22})$$

を満たすように \tilde{x} が選ばれているとする. このとき, 時刻 $k = m$ での数理最適化問題 (4.23) において $\tilde{x}_{m+H/m}^p \in \Xi \ominus \tilde{\mathcal{X}}_{m:m+H-1}^{p*\dagger}$ という制約を課すと, 入出力制約

$$\tilde{u}_{m+n-1/m}^p \in \mathcal{U} \ominus \tilde{\mathcal{U}}_{m:m+n-2}^{p*},$$

$$\tilde{G}_{m+n/m}^p \in \mathcal{G} \ominus \tilde{\mathcal{G}}_{m:m+n-1}^{p*}$$

と (A.21), (A.22) から, 候補解 (A.9) により (A.18), (A.19) が満たされ, 候補解 (A.9) によって先読みの終端での入出力制約が満たされる. さらに,

$$\tilde{\xi}_{m+H+1/m+1} = (A + B_u F)(\tilde{\xi}_{m+H/m} + \tilde{x}_{m+H/m}^{p*\dagger}) + d$$

であるので, (A.20) により $\tilde{\xi}_{m+H+1/m+1} \in \Xi \ominus \tilde{\mathcal{X}}_{m:m+H-1}^{p*\dagger}$ が満たされる. 以上から, 時刻 $k = m$ の数理最適化問題 (4.23) において

$$\mathcal{F}_{m:m+H-1}^p = \Xi \ominus \tilde{\mathcal{X}}_{m:m+H-1}^{p*\dagger}$$

と設定すると, 次時刻 $k = m + 1$ の (4.23) も実行可能となる.

A.3 第 5.3 節の補足

A.3.1 範囲 $[L_n, U_n]$

Zone MPC では, ある範囲 $[L_n, U_n]$ に対する予測血糖値の逸脱度を (5.1) で定義し, 逸脱度が小さくなるようにインスリン投与計画を求める. 範囲 $[L_n, U_n]$ は時刻によって異なり, Fig. A.1 のように与えられる [77]. 図の実線と点線は U_n と L_n をそれぞれ表す. 夜間の 22:00-04:00 に L_n が大きくなっており, 夜間低血糖を防ぐように逸脱度が定められている.

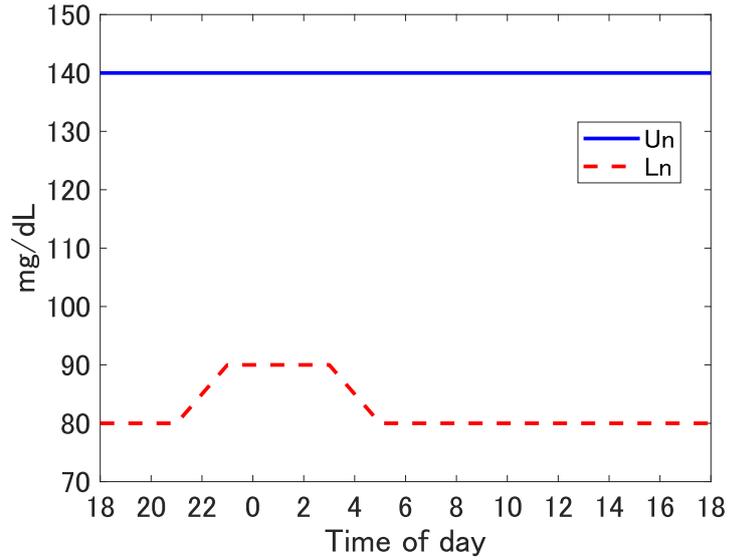


Fig. A.1: Range to define the degree of deviation.

A.3.2 予測血糖値に関する項の係数

目的関数 (5.2) において, $Q(v_n)$ は U_n よりも高い予測血糖値の項 \hat{z}_n^2 の係数であり,

$$Q(v_n) = \begin{cases} 1 & \text{If } v_n \geq 0, \\ 10^{-6} & \text{If } v_n \leq -1, \\ \frac{1}{2}[\cos(\pi v_n)(1 - 10^{-6}) + (1 + 10^{-6})] & \text{otherwise} \end{cases}$$

と与えられる [78]. 図示すると Fig. A.2 のようになる. 変数は $v_n = 0.1(G_{n+1} - G_n)$ であるので, 予測血糖値が上昇傾向になると $Q(v_n)$ の値が大きくなり, 血糖値の上昇を抑制するように $Q(v_n)$ は作用する. また, \hat{v}_n^2 の係数 \hat{D} は

$$\hat{D} = \begin{cases} 1000 & \text{If } G_n \in [80, 140], \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

で与えられる [78].

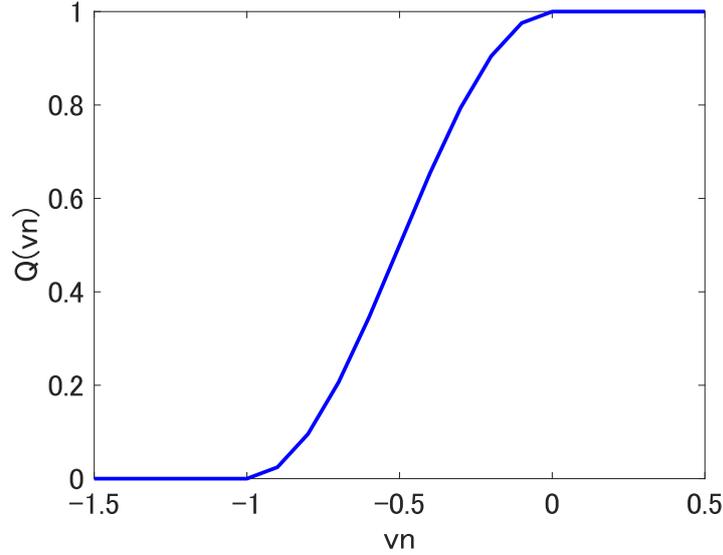


Fig. A.2: Weighting function $Q(v_n)$.

A.3.3 インスリン投与量に関する項の係数

目的関数 (5.2) において, 項 \check{u}_n^2 の係数 $\check{R}(G_n)$ は

$$\check{R}(G_n) = \begin{cases} 100 & \text{If } G_n > 140, \\ 10 & \text{If } G_n \in [120, 140], \\ 1 & \text{If } G_n < 120 \end{cases}$$

と与えられる [81]. いま, インスリン投与量 $u_n + u_{\text{BASAL}}$ が基礎インスリン u_{BASAL} と等しいときであっても, 過剰投与であると予測されるときに $\check{u}_n > 0$ となり, $u_n + u_{\text{BASAL}}$ は u_{BASAL} 未満になる. 係数 $\check{R}(G_n)$ は, インスリンが過剰投与されており, さらに予測血糖値 G_n が高いときに $u_n + u_{\text{BASAL}}$ を大きく 0 に近づけ, 予測血糖値の下降速度を小さく役割をする.

参考文献 [79] で提案された入力ペナルティ関数 $\hat{R}_{\text{conv}}(\tau(x_n))$ は

$$\hat{R}_{\text{conv}}(G_n, dG_n) = \begin{cases} \hat{R}^+(G_n, dG_n) & \text{If } dG_n \geq 0 \\ \hat{R}^-(G_n, dG_n) & \text{If } dG_n < 0 \end{cases} \quad (\text{A.23})$$

である. 変数に表記に

$$\tau(x_n) := \begin{bmatrix} G_n & dG_n \end{bmatrix}^T$$

を用いている。入力ペナルティ関数 (A.23) の詳細について述べる。まず、 $\Upsilon(G, \vartheta)$ を

$$\Upsilon(G, \vartheta) := \begin{cases} \min\{\vartheta_1, \exp[\vartheta_3(\vartheta_6 - G + \vartheta_7)] + [\vartheta_4 - \exp(\vartheta_3\vartheta_7)]\} & \text{If } G \leq \vartheta_6 \\ \min\{\vartheta_1, \exp[\vartheta_2(G - \vartheta_6)^{\vartheta_5}] + \vartheta_4\} & \text{otherwise} \end{cases}$$

と定義する。ここで、

$$\vartheta := [\vartheta_1 \quad \vartheta_2 \quad \vartheta_3 \quad \vartheta_4 \quad \vartheta_5 \quad \vartheta_6 \quad \vartheta_7]^\top$$

である。いま、

$$\begin{aligned} \vartheta^{H+} &:= [\vartheta_1^{H+} \quad \vartheta_2^{H+} \quad \vartheta_3^{H+} \quad \vartheta_4^{H+} \quad \vartheta_5^{H+} \quad \vartheta_6^{H+} \quad \vartheta_7^{H+}]^\top, \\ \vartheta^{L+} &:= [\vartheta_1^{L+} \quad \vartheta_2^{L+} \quad \vartheta_3^{L+} \quad \vartheta_4^{L+} \quad \vartheta_5^{L+} \quad \vartheta_6^{L+} \quad \vartheta_7^{L+}]^\top \end{aligned}$$

を用いて、(A.23) の $\hat{R}^+(G_n, dG_n)$ は

$$\hat{R}^+(G_n, dG_n) = \Upsilon(G_n, \vartheta^{L+}) + \exp(-0.2dG_n)[\Upsilon(G_n, \vartheta^{H+}) - \Upsilon(G_n, \vartheta^{L+})]$$

である。この $\hat{R}^+(G_n, dG_n)$ は、インスリンの過剰投与を避けるために、数理最適化問題 (5.3) を解いたときに以下を満たす \hat{u}_n が算出されるように設計されている。

- 同じ予測血糖値の速度 dG_n に対して、 G_n が正常範囲を超えるときは G_n の増加とともに \hat{u}_n は徐々に減少し、一方で G_n が正常範囲より低いときにも G_n の減少とともに \hat{u}_n は減少する。
- 同じ予測値血糖値 G_n に対しては、 $|dG_n|$ の減少に伴って \hat{u}_n は減少する。

一方で、

$$\begin{aligned} \vartheta^{H-} &:= [\vartheta_1^{H-} \quad \vartheta_2^{H-} \quad \vartheta_3^{H-} \quad \vartheta_4^{H-} \quad \vartheta_5^{H-} \quad \vartheta_6^{H-} \quad \vartheta_7^{H-}]^\top, \\ \vartheta^{L-} &:= [\vartheta_1^{L-} \quad \vartheta_2^{L-} \quad \vartheta_3^{L-} \quad \vartheta_4^{L-} \quad \vartheta_5^{L-} \quad \vartheta_6^{L-} \quad \vartheta_7^{L-}]^\top \end{aligned}$$

を用いて $\hat{R}^-(G_n, dG_n)$ は

$$\hat{R}^-(G_n, dG_n) = \Upsilon(G_n, \vartheta^{H-}) - \exp(-0.2dG_n)[\Upsilon(G_n, \vartheta^{H-}) - \Upsilon(G_n, \vartheta^{L-})]$$

である。先程と同様に $\hat{R}^-(G_n, dG_n)$ もインスリンの過剰投与を避けるために、以下を満たす \hat{u}_n が算出されるように設計されている。

- 予測血糖値の速度が $dG_n < 0$ のとき、範囲外低血糖を避けるために \hat{u}_n は減少し、対応する G_n が低いか極端に高い場合にはさらに \hat{u}_n は減少する。
- 同じ予測値血糖値 G_n に対しては、 $|dG_n|$ の増加に伴って \hat{u}_n は減少する。

入力ペナルティ関数 $\hat{R}_{\text{conv}}(\tau(x_n))$ のパラメータの値を Table A.1 にまとめる。これらの値は、08:00, 12:00, 19:00 にそれぞれ 50 [g CHO], 75 [g CHO], 75[g CHO] の食事を摂取するという食事シナリオの下 10 人の患者に対して、UVa/Padova T1DM シミュレータによる血糖値の平均が範囲外低血糖を起こさない中で低くなるように最適化されている。

Table A.1: Parameters for $\hat{R}_{\text{conv}}(\tau(x_n))$.

ϑ_1^{H+}	ϑ_2^{H+}	ϑ_3^{H+}	ϑ_4^{H+}	ϑ_5^{H+}	ϑ_6^{H+}	ϑ_7^{H+}
16.5	0.14	0.32	5.5	0.75	130	0
ϑ_1^{L+}	ϑ_2^{L+}	ϑ_3^{L+}	ϑ_4^{L+}	ϑ_5^{L+}	ϑ_6^{L+}	ϑ_7^{L+}
15.5	0.11	0.2	2.0	0.75	0.2	0
ϑ_1^{H-}	ϑ_2^{H-}	ϑ_3^{H-}	ϑ_4^{H-}	ϑ_5^{H-}	ϑ_6^{H-}	ϑ_7^{H-}
1,000,000	0.03	0.02	5.0	1.0	180	400
ϑ_1^{L-}	ϑ_2^{L-}	ϑ_3^{L-}	ϑ_4^{L-}	ϑ_5^{L-}	ϑ_6^{L-}	ϑ_7^{L-}
1,000,000	0.03	0.02	4,910	1.0	180	400

A.3.4 インスリン投与量に対する制約

数理最適化問題 (5.3) のインスリン投与量 u_n に対する制約

$$u_n \in \mathcal{U}_{\text{zone}}, \quad n = k, \dots, k + N_G \quad (\text{A.24})$$

について詳しく述べる。まず、 u_n は各時刻で

$$0 \leq u_n + u_{\text{BASAL}} \leq \bar{u}_n \quad (\text{A.25})$$

を満たすように制約される [78]。Fig. A.3 に \bar{u}_n を示す。夜間の 22:00-04:00 の \bar{u}_n は基礎インスリン u_{BASAL} の 1.8 倍までの量に規制されている。基礎インスリン u_{BASAL} は患者によって異なるが、UVa/Padova T1DM シミュレータに含まれる全ての患者の u_{BASAL} に対して $1.8u_{\text{BASAL}} < 1$ が満たされる。これにより、夜間の間は算出されるインスリンの投与量は昼間よりも小さく規制される。

インスリン投与履歴に基づく以下の制約が u_n にさらに課される [77].

$$u_n \leq \bar{u}_k^{\text{IOB}} \quad (\text{A.26})$$

ここで, IOB は Insulin on Board の略であり (A.26) は IOB 制約と呼ばれる. いま, 時刻 k は数理最適化問題 (5.3) を解く現在時刻を表していることに注意されたい. インスリン投与量の上限 \bar{u}_k^{IOB} は

$$\bar{u}_k^{\text{IOB}} = \max \left\{ \frac{\tilde{G}_k - G_s}{C^F} - \Lambda_k^\top u_k^{\text{history}}, 0 \right\}$$

で与えられる. まず, C^F は患者に対する補正係数であり, UVa/Padova T1DM シミュレータでは患者固有のパラメータとして各患者に対して設定されている. つぎに, u_k^{history} は 8 時間前から現在時刻 k までに実際に投与したインスリン投与量の履歴を表す. いま, サンプリング周期は 5 分なので $u_k^{\text{history}} \in \mathbb{R}^{96}$ である. 最後に, $\Lambda_k \in \mathbb{R}^{96}$ の j 番目の要素 $\Lambda_{k[j]}$ は

$$T = \max_k [\min\{-\tilde{G}_k/30 + 12, 8\}]$$

を用いて

$$\Lambda_{k[j]} = \begin{cases} 0.4812 \cos \left(\left(\frac{0.9622j}{12T} \right)^{0.84} \pi \right) + 0.5188 & \text{If } \frac{5j}{60} \in [0, T] \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

で与えられる. IOB 制約は, 制御モデル (2.13) とは異なる見地から現在体内に残存しているインスリン量を見積もることで過剰投与を起こさないように u_n の上限を制限しており, 範囲外低血糖を避けるのに重要な役割を果たす. インスリン量に関する制約 (A.24) は (A.25) と (A.26) を用いて

$$-u_{\text{BASAL}} \leq u_n \leq \min\{\bar{u}_n - u_{\text{BASAL}}, \bar{u}_k^{\text{IOB}}\}$$

となる.

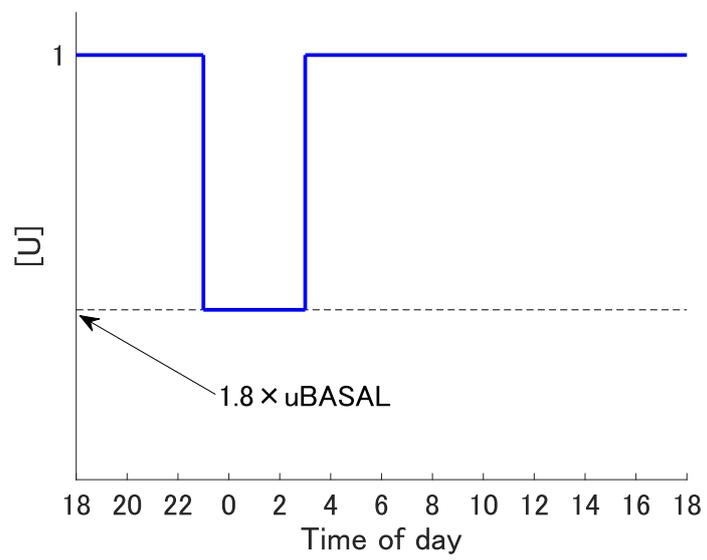


Fig. A.3: Upper limit \bar{u}_n .