時変インスリン感度を考慮した重症患者に対する 非線形モデル予測制御を用いた血糖値制御*

呉 沙[†]・古谷 栄光[†]

Blood Glucose Control of Critically Ill Patients with Time-varying Insulin Sensitivity Using Nonlinear Model Predictive Control*

Sha Wu[†] and Eiko FURUTANI[†]

In critically ill patients suffering from hyperglycemia it has been recently shown that mortality and morbidity can be reduced by keeping glycemia within 80–110 mg/dL (4.4–6.1 mmol/L). However, maintaining blood glucose (BG) levels within such range is difficult because of the time variability in insulin sensitivity through the patient recovery. In this study, we introduce a nonlinear model predictive control algorithm using a time-invariant model of glucose-insulin metabolism for the eventual development of a control system that regulates BG levels of critically ill patients. Simulation results using virtual patients with time-varying insulin sensitivity show that BG levels can be kept 58.3% within the 80–110 mg/dL range with only 1.4% of BG levels decreasing below 80 mg/dL (4.4 mmol/L), which demonstrates the safety of the present control algorithm.

1. はじめに

集中治療室 (Intensive Care Unit; ICU) に滞在する患者は、病気や外傷・手術などの侵襲によるストレスホルモン分泌の促進およびインスリン抵抗性の上昇 (インスリン感度の低下) により血糖値が高くなりやすい [1]. さらに栄養補給のためのグルコース投与を行う必要があるため、約 70% の患者が高血糖になることが知られている [2]. しかし、高血糖は敗血症などの合併症の原因となるため ICU において深刻な問題であり、高血糖が原因の死亡率は 20% 以上に及ぶともいわれている [3]. このような高血糖を回避するために、現在は医師が血糖値管理プロトコルに従って重症患者にインスリンを投与して血糖値を調節している. その際、患者の血糖値が 80–110 mg/dL (4.4–6.1 mmol/L) の範囲に維持できれば、罹病率と死亡率を低下させられるという研究結果 [4] が発表され、従来型血糖値管理 (目標血糖値 180–200 mg/dL (10.0–11.1 mmol/L)) に代わって厳格

な血糖値管理 (目標血糖値 80–110 mg/dL) が行われるようになった. しかし、厳格な血糖値管理を行うと生命に危険を及ぼす低血糖状態になるリスクが増大し、低血糖が原因の死亡率もあわせると死亡率が改善されないという報告もある [5] ため、より低血糖になりにくい高い範囲 (140–180 mg/dL (7.8–10.0 mmol/L)) に血糖値を維持することがアメリカ臨床内分泌学会 (American Association of Clinical Endocrinologists; AACE) とアメリカ糖尿病協会 (American Diabetes Association; ADA) によって勧められている [6]. しかし、このような高い血糖値範囲に維持するのでは死亡率や罹病率の十分な低下は期待できないので、低血糖状態にならずに厳密な血糖値管理を行える血糖値制御システムの開発が期待されている.

厳格な血糖値管理が難しい原因としては、(i) 患者間に個人差があり、また速効型のインスリンであっても効果のピークが現れるのが静脈投与後 20 分程度以降であるため、適切な投与速度の調整が容易ではない、(ii) 患者のインスリン感度は体調などの影響を受けるため把握が困難で、とくに回復段階でインスリン感度が正常に戻り増大する [1] ため過剰投与になりやすく低血糖を引き起こす危険性が高くなる、(iii) 血糖値を狭い範囲に維持する必要があるため、常に患者の血糖値を監視しなければならず、医師にとって負担が大きい、などがある. これ

* 原稿受付 2015 年 8 月 3 日
第 59 回システム制御情報学会研究発表講演会にて発表 (2015 年 5 月)

[†] 京都大学 大学院 工学研究科 Graduate School of Engineering, Kyoto University; Kyotodaigakukatsura, Nishikyo ward, Kyoto city, Kyoto 615-8510, JAPAN
Key Words: glycemic control, critically ill, nonlinear model predictive control.

らの問題を解決するため、常に重症患者の血糖値を把握しながらインスリン投与速度を調整する血糖値制御システムの研究が行われてきた [7–15].

重症患者に対して望ましい血糖値の自動制御を行うためには、インスリンの効果が現れるまでに比較的長時間を要することから、血糖値変化の予測が必要となる。この予測にはモデルが必要となるので、患者のグルコースとインスリンの体内動態を表す糖代謝モデルとして、現在までにさまざまな患者の状態に対応したモデルが提案されており、重症患者についても Bergman の最小モデル [16] に基づいて構成されたモデル [7,8] やグルコースとインスリンに関する多くの非線形特性を考慮に入れた複雑なモデル [9,10] などの多くのモデルが提案されている。また、これらのモデルを利用した重症患者に対する血糖値制御の研究も行われている [11–15]。これらの研究の多くはモデル予測制御 (Model Predictive Control; MPC) を含むモデルベースの方法により血糖値制御を行っているが、望ましいとされる 80–110 mg/dL の範囲に十分長時間維持できるものは開発されておらず、多くのものは 80 mg/dL を下回る時間率が 10% 以上、短いものでも 4% 程度あり、安全性の点でも不十分である。また、インスリン感度の変動を考慮に入れた検討 [13–15] も行われているが、小さな変動に対しても十分に対応できているとはいえないうえに、重症患者の回復時に特有のインスリン感度の上昇を考慮に入れた研究はない。

本研究では、インスリン感度の変動がある重症患者の血糖値を 80 mg/dL 未満の低血糖状態にならずに 80–110 mg/dL の範囲に維持できる血糖値制御システム開発の前段階として、患者ごとのインスリンに対する応答特性がある程度わかっているとして、時不変モデルに基づく非線形モデル予測制御を用いた血糖値制御システムのインスリン感度の変動がある患者に対する制御性能をシミュレーションにより確認するとともに、課題を明らかにする。

以下、**2.**では、重症患者の血糖値変化の推定に用いる数値モデルである ICU Minimal Model [8] について説明する。続いて、**3.**では非線形モデル予測制御を用いた重症患者の血糖値制御システムを構成する。**4.**では、重症患者と同様のインスリン感度の変動をもつ仮想患者を構築し、**3.**で構成した血糖値制御システムのシミュレーション結果を示すとともに、得られた結果について検討する。最後に、**5.**では得られた結果をまとめるとともに今後の課題を述べる。

2. 重症患者の糖代謝モデル

まず、本研究で血糖値の推定に用いる重症患者の糖代謝モデルである ICU Minimal Model (ICUMM) [8] について述べる。このモデルは Bergman [16] の最小モデルに基づいて構築された重症患者の糖代謝モデルであり、次式で表される。

Table 1 Parameters in the ICU Minimal Model [12]

Parameters	Values
G_b	95 mg/dL
I_b	10.7 μ U/mL
V_G	116.8 dL
V_I	8760 mL
p_1	$1.71 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$
p_2	$2.24 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$
p_3	$2.5 \times 10^{-6} \text{ mL}/(\text{min}^2 \mu\text{U})$
h	107.4 mg/dL
n	0.2623 min^{-1}
α	0.35 min^{-1}
β	1 min
γ	$1.4001 \times 10^{-4} \frac{\mu\text{U} \cdot \text{dL}}{\text{mL} \cdot \text{mg} \cdot \text{min}^2}$

$$\frac{dG}{dt} = (-p_1 - X(t))G(t) + p_1 G_b + \frac{F_G}{V_G} \quad (1)$$

$$\frac{dX}{dt} = -p_2 X(t) + p_3 (I_1(t) - I_b) \quad (2)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \alpha \max(0, I_2) - n(I_1(t) - I_b) + \frac{F_I}{V_I} \quad (3)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \beta \gamma (G(t) - h) - n I_2(t) \quad (4)$$

ここに、 $G(t)$ は血糖値、 $X(t)$ はリモートインスリン、すなわちグルコースの細胞内への取り込み作用を持つインスリン濃度に対応する変数、 $I_1(t)$ は血漿インスリン濃度、 $I_2(t)$ は膵臓でのインスリン分泌に関係する変数であり、 G_b と I_b はそれぞれ基礎グルコース濃度と基礎インスリン濃度である。また、 F_G と F_I はそれぞれ静脈へのグルコース投与速度とインスリン投与速度であり、 V_G と V_I はそれぞれグルコースとインスリンの分布容量である。さらに、 p_1 , p_2 , p_3 および n は速度定数、 α , β , γ はパラメータ、 h は内因性インスリンが分泌される血糖値の閾値である。各パラメータの値は文献 [12] で与えられているもの (Table 1) を利用することとした。ただし、パラメータ p_1 , p_2 および p_3 については個人差を考慮することとし、制御の際には各患者に対して同定することとする。

3. 重症患者の血糖値制御システム

本研究では、高血糖状態になった重症患者の血糖値を望ましい範囲である 80–110 mg/dL (4.4–6.1 mmol/L) に低下させて維持する血糖値制御システムを考える。**2.**で示したように糖代謝モデルは非線形であり、血糖値の変化によって動特性が大きく変化し、またインスリンの効果のピークが静脈投与後 20 分程度以降で現れるため、できるだけインスリン投与後の血糖値の変化を正確に予測しながら制御を行う必要があると考えられる。そこで、非線形モデル予測制御を用いることにした。

本論文では、医師が設定する栄養補給のためのグル

Fig. 1 A closed-loop blood glucose (BG) control system

コース投与速度が既知であるとして、血糖値を測定しインスリン投与速度を操作入力として重症患者に対する血糖値制御を行う場合を考える。ただし、重症患者の血糖値管理時の血糖値測定が最短で15分ごと、通常は60分ごとに行われる[17]ことを考慮して血糖値測定値は30分ごとに得られるとし、操作量であるインスリン投与速度も30分ごとに変更するとする。

予測に用いるモデルとしては患者ごとにパラメータ p_1 , p_2 , および p_3 を設定した時不変の ICUMM((1)~(4)式)とする。Fig. 1 に血糖値制御システムの構成を示す。

モデル予測制御における制御性能に関する評価関数は予測区間終端のペナルティと予測区間内の応答、操作量および操作量変化量に関するペナルティからなる次式とする。

$$J = S_f(G(k+P) - G^*)^2 + \sum_{i=1}^P Q(G(k+i) - G^*)^2 + \sum_{j=0}^{M-1} \{R_1(u(k+j) - u(k+j-1))^2 + R_2u(k+j)^2\} \quad (5)$$

ここに、 P は予測ホライズン、 M は制御ホライズン、 G^* は血糖値の目標値、 $G(k)$ は時刻 $k\Delta t$ における血糖値の予測値、 Δt はサンプリング時間、 $u(k)$ は $[k\Delta t, (k+1)\Delta t)$ におけるインスリン投与速度を表す。また、 S_f , Q , R_1 および R_2 は重み係数である。さらに、血糖値が 80 mmHg 未満とならないとする制約条件と高インスリン血症を回避するためにインスリン投与速度の上限 $u_{\max}$ と下限 0 の制約条件を設ける。以上のもとで J が最小となる操作量を求めることとする。操作量を求める計算には制約条件のある非線形計画問題の解法である逐次二次計画法を用いている MATLAB の `fmincon` 関数を利用し、求められた操作量のうち $u(k)$ を操作量として制御対象に与える。

以上の設定のもと、生命に危険を及ぼす低血糖を十分回避しながらできるだけ血糖値を目標範囲に維持できるように、試行錯誤により、予測ホライズン P を 2、制御ホライズン M を 2、評価関数の重みを

$$S_f = 6000, \quad Q = 60, \\ R_1 = R_2 = S_I^2 \times 10^{-6} \text{ mg}^2 \cdot \text{min}^4 / (\text{dL}^2 \cdot \text{mL}^2)$$

とした。なお、 S_I は Bergman 最小モデルにおけるインスリン感度[16]に対応する値

$$S_I = p_3/p_2 \times 10^4 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \mu\text{U}) \quad (6)$$

であり、患者間の個人差に対応できるようにするため、 R_1 と R_2 を S_I に依存する形で決定するようにしている。

4. シミュレーション

本節では、上で構成した血糖値制御システムの重症患者に対する制御性能を確認するため、インスリン感度の変動する仮想患者を構成するとともに、仮想患者に対する血糖値制御システムのシミュレーションを行う。

4.1 仮想患者

重症患者のインスリン感度は、ホルモン分泌の異常などの原因で低下しており、また病気の重症度や体調により変動する。そして、病気の回復に伴ってホルモン分泌が正常化され、インスリン感度も正常に戻る。そこで本研究では、このようなインスリン感度の変動がある仮想患者を構成し、血糖値制御システムの有効性を検討することにする。仮想患者のシミュレーションモデルとしては重症患者の血糖値変化を精度よく計算できると考えられる Glucosafe モデル[10]を利用する。Glucosafe モデルは糖代謝に関する数多くの非線形特性をもつ機構を考慮に入れた4次46パラメータ（状態変数は血漿インスリン濃度、末梢インスリン濃度、腸内グルコース濃度および血漿グルコース濃度）の非常に複雑なモデルであり、単独でインスリン感度を表すパラメータ s をもつので、パラメータ s を時変にすることでインスリン感度の変動がある場合の患者の血糖値変化をシミュレーションできる。ただし、 s は $0 < s \leq 1$ の範囲の値をとり、値が小さい場合はインスリンに対する抵抗性が高い（すなわちインスリン感度が小さい）ことを表し、 $s = 1$ が正常なインスリン感度に対応する。

なお、 s と (6) 式で与えられる Bergman 最小モデルのインスリン感度 S_I はともにインスリン濃度に対する血糖値変化の大きさに関係する量であるが、 S_I は (2) 式のインスリンの移行に関するパラメータ p_2 と p_3 の比によって与えられるものであり、インスリン移行のパラメータとは独立にインスリン感度を表す s とは直接的な関係はないことに注意されたい。

仮想患者を構成するにあたって、まず、インスリン感度の変動の様子を臨床データに基づいて求める。文献[9]の重症患者における血糖値測定値、グルコース投与速度およびインスリン投与速度の臨床データ例から、Glucosafe モデルにおいてインスリン感度 s のみが時間的に変動するとして MATLAB の `fminsearch` 関数を用いて1時間ごとにインスリン感度 s を同定した。ただし、患者は48歳女性、身長170 cm、体重70 kgで糖尿病患者でないとしている。このときのインスリン感度の変動

Fig. 2 Insulin sensitivity profiles in three different patients according to Table 2

の同定結果を Fig. 2(a) に示す. この図に示すようにインスリン感度は時々刻々変化していると考えられる. また, Fig. 2(a) の結果より 1 時間ごとに変動を考慮することでインスリン感度の変動を十分に表せると考えられる.

以下では, 同定結果に基づいてさまざまなインスリン感度の変動がある仮想患者を構築する. ただし, 患者としては年齢 48 歳, 体重 50, 60, 70 kg, 身長 160, 170, 180 cm で糖尿病患者ではない男性および女性患者を想定し, インスリン感度のみが変動する患者を考えることとする (年齢の影響はほかの要素と比較して小さいと考えられるため, 48 歳のみ考えている). インスリン感度の変動としては, Fig. 2(a) で与えられる変動と, これにある範囲の一樣乱数による変動を 1 時間ごとに加えたもの, および回復時のインスリン感度の上昇を想定した変動を加えたものの 10 種類を考え, 180 名の仮想患者を構成した. インスリン感度の変動の詳細を Table 2 に示す. また, 一樣乱数による変動を加えた場合とインスリン感度を上昇させた場合のインスリン感度変動の例をそれぞれ Fig. 2(b) と (c) に示す.

4.2 シミュレーション設定

血糖値の推定に利用する ICUMM のパラメータ p_1 , p_2 および p_3 は 68 時間のうち前半 34 時間のインスリン感度の変動に対するデータに基づいて同定し, 同定結果を利用して前半 34 時間および後半 34 時間のインスリン感度の変動をもつ患者の血糖値を制御することにした. 同定には MATLAB の `fminsearch` 関数を用いた. 求めたパラメータ値の平均と標準偏差を Table 3 に示す.

血糖値制御シミュレーションにおいて, 血糖値の初期値は 200 mg/dL (11.1 mmol/L), 目標血糖値は 100 mg/dL

Table 2 Description of the ten insulin sensitivity profiles

Profile No.	Description
1	Clinical data from [9] obtained at 1-hour intervals
2, 3	No. 1 profile + random value between -0.1 and 0.1 with uniform distribution
4, 5	No. 1 profile + random value between -0.05 and 0.15 with uniform distribution
6, 7	No. 1 profile + random value between 0 and 0.2 with uniform distribution
8	No. 1 profile + 0.05 increase at a 10-hour interval after 30 h
9	No. 4 profile + 0.05 increase at a 10-hour interval after 30 h
10	No. 6 profile + 0.05 increase at a 10-hour interval after 30 h

Table 3 Identified parameter values of the 180 patients

Parameter	Mean value (mean $\pm$ std)
p_1 [min^{-1}]	$(0.51 \pm 0.20) \times 10^{-2}$
p_2 [min^{-1}]	$(0.40 \pm 0.07) \times 10^{-2}$
p_3 [$\text{mL}/\text{min}^2 \mu\text{U}$]	$(2.6 \pm 0.9) \times 10^{-6}$

(5.5 mmol/L) とした. ただし, 高インスリン血症を回避するためにインスリン投与速度の上限を 200 mU/min とした. また, 栄養補給のためのグルコース投与については, 体重 1 kg あたり 2.86 mg/min としシミュレーションを行った.

つぎに, 血糖値の測定雑音の影響を調べるため, 血糖値測定器の許容誤差が 100 mg/dL において 15 mg/dL であることに基づいて, 平均 0, 標準偏差 7.5 mg/dL のガウス雑音を測定値に加えた場合のシミュレーションを行った.

さらに, 栄養補給のためのグルコース投与速度を変更した場合の制御性能を確認するため, グルコース投与速度の初期値を体重 1 kg あたり 2.86 mg/min とし, 制御開始後 800 分に 1.43 mg/min に低下させ, その後 1600 分に 2.86 mg/min に上昇させた場合のシミュレーションを行った.

4.3 シミュレーション結果

4.1 で構成した仮想患者 180 名に対して行った血糖値制御シミュレーション結果の例を Fig. 3 に示す. Fig. 3(a) は Profile 1 の前半, (b) は Profile 1 の後半, (c) は Profile 8 の後半のインスリン感度の変動に対する制御結果であり, 上段は血糖値変化とグルコース投与速度, 中段はイ

Table 4 Results of the glycemia control in virtual patients with 10 insulin sensitivity profiles

Profile No.	Mean BG [mg/dL]	In band [%]	Under band [%]
1a	116.7	61.5	0
2a	110.3	52.2	2.95
3a	117.7	45.0	0
4a	108.3	55.8	4.51
5a	108.3	54.0	0
6a	104.6	68.3	0
7a	103.3	62.0	2.95
8a	115.7	67.1	0
9a	106.6	59.6	4.95
10a	103.7	72.9	0
mean (a)	109.5	59.8	1.54
1b	122.1	26.3	0
2b	124.8	29.9	0
3b	118.7	21.9	0
4b	108.9	58.3	0.52
5b	109.0	52.0	1.56
6b	106.3	66.7	0.43
7b	102.3	70.1	5.38
8b	103.7	77.0	0
9b	99.6	79.5	1.65
10b	99.1	85.5	3.04
mean(b)	109.4	56.7	1.26
mean (all)	109.5	58.3	1.40

ンスリン投与速度, 下段はインスリン感度の変動を示している。また, すべての仮想患者に対する制御結果の制御開始後 2 時間以降の平均血糖値, 望ましい血糖値範囲 (80–110 mg/dL) に維持できた時間率, および 80 mg/dL 未満になった時間率を, 患者のインスリン感度の変動ごとに Table 4 に示す (Profile 番号についている a は前半, b は後半を表す)。ただし, 患者の性別, 身長, 体重の影響はインスリン感度の変動の影響と比較すると十分小さかったため, インスリン感度の変動ごとの結果のみ示している。同定に利用した区間 (前半) と利用しなかった区間 (後半) で平均的にはほぼ同等の結果が得られており, 望ましい血糖値範囲での維持時間率が 58.3%, 範囲を下回った時間率が 1.4% となっている。

これらの結果より, 各個人にあわせてパラメータを設定した時不変モデルに基づく非線形モデル予測制御により, インスリン感度の変動がある場合でも, ある程度血糖値を適切な範囲に維持できること, およびほとんど 80 mmHg 未満の低血糖状態にはならないことが確認できる。しかし, インスリン感度が同定時の平均よりもかなり小さい時間帯 (たとえば Fig. 3(a) の 1600–1800 分, (b) の 400–900 分および 1800 分以降) や, インスリン投与速度を上限にしても十分に血糖値を低下させられない場合には, 血糖値を 110 mg/dL 以下に維持できなかった。

(a) The first half of profile 1 (Profile 1a)

(b) The second half of profile 1 (Profile 1b)

(c) Profile 8b

Fig. 3 Glycemic control results in virtual patients with time-varying insulin sensitivity. Top panel: BG levels (solid line), desired BG levels (dotted line), target BG level (dot-dashed line) and glucose infusion rate (dashed line). Middle panel: insulin infusion rate. Bottom panel: insulin sensitivity profile.

Fig. 4 Simulation result of the glycemic control in a patient (Profile 4b) considering a glucose measurement error. Top panel: BG levels (solid line), desired BG range of 80–110 mg/dL (dotted line), target BG level (dot-dashed line) and glucose infusion rate (dashed line). Bottom panel: insulin infusion rate.

Fig. 5 Simulation result of the glycemic control in a patient (Profile 4b) for variable nutrition administration. Top panel: BG levels (solid line), desired BG range of 80–110 mg/dL (dotted line), target BG level (dot-dashed line) and glucose infusion rate (dashed line). Bottom panel: insulin infusion rate.

つぎに、測定雑音がある場合のシミュレーション結果の1例をFig.4に示す。さまざまなインスリン感度の変動をもつ患者に対するシミュレーション結果から、血糖値測定器の許容誤差から考えられる程度の雑音があっても多少変動が大きくなるもののあまり影響がないことが確認できた。

さらに、グルコース投与速度に変更があった場合のシミュレーション結果の1例をFig.5に示す。これについてもさまざまなインスリン感度の変動をもつ患者に対するシミュレーション結果より、グルコース投与速度が変更されても変更がない場合と同程度の血糖値制御が行えることがわかった。

4.4 考察

重症患者の血糖値制御の研究は従来から行われてきており [11–15]、とくに重症患者の血糖値制御を困難にしている最大の原因であるインスリン感度の変動を考慮に入れた血糖値制御法の研究には文献 [13–15] がある。文献 [13] では、モデルによる予測に基づいてインスリン投与に加えてグルコース投与も調節するシステムを構成し、平均血糖値を 126 mg/dL に維持できることを確認しているが、維持範囲が 90–144 mmol/L と望ましい範囲より高く、その範囲の維持時間率は 76% である。また、文献 [14] では、それを改良した制御法により平均血糖値を 109 mg/dL に維持できたが、80–110 mg/dL に維持できた時間率は 52% にとどまっており、80 mg/dL 未満の時間率は 4% 程度である。それに加えて、文献 [13,14] で想定しているインスリン感度の変動は $0.17 \leq s \leq 0.23$ 程度の非常に狭い範囲である。さらに、文献 [15] では、部分空間同定法を利用して同定した線形化糖代謝モデルを用いた MPC による血糖値制御法が提案されているが、24 時間以内で 3 回程度の感度の変動しか想定しておらず、維持範囲も 70–180 mg/dL としており、その範囲では 100% 維持できているが、望ましい範囲である 80–110 mg/dL の範囲からは外れている場合も多く、十分な制御性能を持つとはいえない。また、いずれの研究でも回復時に起こるインスリン感度の上昇は考慮に入っていない。したがって、現在までに十分な制御性能をもつ血糖値制御システムの開発は行われていないと考えられる。

本研究では、重症患者において臨床時に起こりうるインスリン感度の変動を想定し、重症患者に対する望ましい血糖値制御システムを構築するための基礎として、糖代謝の特性がある程度わかっているもとで、時不変モデルに基づく非線形モデル予測制御により患者の血糖値を望ましい範囲に維持できるかどうかを確認した。そのために、制御対象として重症患者のデータに基づいてインスリン感度の変動をもつ仮想患者を構成し、栄養補給のグルコース投与速度は一定に維持した状態で、さまざまなインスリン感度の変動に対する血糖値制御システムのシミュレーションを行った。本研究で考えているようなインスリン感度の大きな変動および感度の上昇を考えた研究は今までに行われていない。

まず、回復によるインスリン感度の上昇を考慮しない場合 (Profiles 1–7) については、血糖値を望ましい範囲に維持できた時間率が同定に利用した区間では 57.0%、利用しなかった区間では 46.5% で、80 mg/dL を下回った時間率がそれぞれ 1.5% と 1.1% であり、維持時間率は同定に利用しなかった区間では悪化しているものの、従来のインスリンとグルコースの両方を操作量として用いている研究を少し下回る程度で、範囲をほとんど下回らない安全な制御が行えている。Fig.3(b) では長時間にわたって血糖値を目標範囲まで低下させられておらず、シ

システムの制御性能は十分とはいえないが、低血糖状態にならないことが最も重要であり、低血糖を回避しながらできるだけ目標範囲に近い血糖値で維持するという制御は行えていると考えられる。低血糖を回避できている理由は、モデル予測制御において 80 mg/dL 未満とならないという制約条件を入れたうえで、さらに安全性を考えた設計を行ったためであると考えられる。一方で維持時間率が従来の研究に及ばなかった原因は、栄養補給のためのグルコース投与速度を一定に維持して、インスリンのみを操作量として用いていること、および時不変モデルではインスリン感度が非常に小さくなった場合に十分な制御が行えないことであると考えられる。インスリン感度が非常に小さいときには、インスリン投与速度がほぼ上限値になっているにもかかわらず、十分に血糖値が低下していない場合があるので、グルコース投与速度を一定としてインスリン投与速度のみで血糖値を制御する設定では、望ましい範囲に制御することが不可能である。よって、血糖値を望ましい範囲に維持する制御の実現のためにはインスリン感度を十分正確に把握すること、グルコース投与速度の調整も同時に行うことが必要であると考えられる。それに加えて、インスリン血中濃度を予測して、高インスリン血症とならない範囲で上限を越えるインスリン投与を行うことについても検討していきたい。

一方で、インスリン感度が上昇することを考えた場合 (Profiles 8–10) には、望ましい範囲での維持時間率が 80.7%、80 mg/dL を下回った時間も 1.6% にとどまっており、おおむね問題なく安全に制御できている。ただし、Fig. 3(c) をみると、インスリン感度パラメータ s が正常値である 1 に近づくとインスリン投与はほとんど必要なくなっており、血糖値が多少振動的になっている。インスリン感度がさらに正常値に近い場合には過剰投与の危険があると考えられるので、この点からもインスリン感度の把握が必要であると考えられる。インスリン感度の変動は Fig. 2(a) からわかるように 1 時間ごとに把握すれば十分であると考えられるので、サンプリング周期を 30 分とした制御でも対応できると考えられる。

測定雑音やグルコース投与速度の変化に対する制御結果をみると、多少の影響があるものの問題のない応答が得られており、設定した程度の測定誤差やグルコース投与速度の変更に対しては問題なく制御が行えると考えられる。

以上より、患者のインスリンに対する応答特性がある程度わかっている場合には、本研究で構成した時不変モデルに基づく非線形モデル予測制御システムで血糖値を安全に望ましい範囲に近い状態に維持できるが、インスリン感度が小さい場合には血糖値を十分低下させることができず、またモデルと大きく異なるインスリン感度となった場合には十分な制御ができないことがわかった。したがって、重症患者の血糖値を望ましい範囲に制御す

るためには、インスリン感度のオンライン同定機能を持ち、インスリンに加えてグルコースの調整も行うシステムの開発が必要であると考えられる。また、今回回復時のインスリン感度の変動は、一定の傾きで上昇することを想定したが、臨床データに基づく解析を行い、より現実に近い検討を行う必要がある。

5. おわりに

本研究では、インスリン感度の変動がある重症患者に対する時不変モデルに基づく非線形モデル予測制御を用いた血糖値制御システムを構成し、重症患者を模擬した仮想患者を制御対象としてシミュレーションにより制御性能の検討を行った。構成したシステムは、維持時間率は従来の研究と同等であったが、低血糖状態となる時間率を低下させることができ、より安全な血糖値制御システムを構成できる可能性を示した。

今後は、回復時のインスリン感度の変動の臨床データに基づく解析とともに、インスリン感度のオンライン同定とグルコース投与速度調節により望ましい血糖値制御を行うシステムの開発を進めていく。

参考文献

- [1] P. Marik and M. Raghavan: Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis; *Intensive Care Medicine*, Vol. 30, No. 5, pp. 748–756 (2004)
- [2] M. Falciglia, R. W. Freyberg, P. L. Almenoff, D. A. D'Alessio and M. L. Render: Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis; *Critical Care Medicine*, Vol. 37, No. 12, pp. 3001–3009 (2009)
- [3] J. Krinsley: Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients; *Mayo Clinic Proceedings*, Vol. 79, No. 8, pp. 992–1000 (2004)
- [4] G. Van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers, C. Verwaest, F. Bruyninckx, M. Schetz, D. Vlasselaers, P. Ferdinande, P. Lauwers and R. Bouillon: Intensive insulin therapy in critically ill patients; *The New England Journal of Medicine*, Vol. 345, No. 19, pp. 1359–1367 (2001)
- [5] The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients; *The New England Journal of Medicine*, Vol. 380, No. 13, pp. 1283–1297 (2009)
- [6] E. Moghissi, M. Korytkowski, M. DiNardo, D. Einhorn and R. Hellman: American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on inpatient glycemic control; *Diabetes Care*, Vol. 32, No. 6, pp. 1119–1131 (2009)
- [7] 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*, Vol. 77, No. 3, pp. 259–270 (2005)
- [8] T. Van Herpe, M. Espinoza, N. Haverbeke, B. De Moor and G. Van den Berghe: Glycemia prediction in critically ill patients using an adaptive modeling approach; *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 1, No. 3, pp. 348–356 (2007)
- [9] R. Hovorka, L. J. Chassin, M. Ellmerer, J. Plank and M. E. Wilinska: A simulation model of glucose regulation in the critically ill; *Physiological Measurement*, Vol. 29, No. 8, pp. 959–978 (2008)
- [10] U. Pielmeier, S. Andreassen, B. S. Nielsen, J. G. Chase and P. Haure: A simulation model of insulin saturation and glucose balance for glycemic control in ICU patients; *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Vol. 97, No. 3, pp. 211–222 (2010)
- [11] T. Van Herpe, N. Haverbeke, B. Pluymers, G. Van den Berghe and B. De Moor: The application of model predictive control to normalize glycemic of critically ill patients; *Proc. of the European Control Conference*, pp. 3116–3123 (2007)
- [12] N. Haverbeke, T. Van Herpe, M. Diehl, G. Van den Berghe and B. De Moor: Nonlinear model predictive control with moving horizon state and disturbance estimation — Application to the normalization of blood glucose in the critically ill; *Proc. of the 17th World Congress The International Federation of Automatic Control*, pp. 9069–9074 (2008)
- [13] U. Pielmeier, M. L. Rousing, S. Andreassen, B. S. Nielsen and P. Haure: Decision support for optimized blood glucose control and nutrition in a neurotrauma intensive care unit: preliminary results of clinical advice and prediction accuracy of the Glucosafe system; *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, Vol. 26, No. 4, pp. 319–328 (2012)
- [14] M. L. Rousing, U. Pielmeier and S. Andreassen: Evaluating modifications to the glucose decision support system for tight glycemic control in the ICU using virtual patients; *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol. 12, pp. 54–61 (2014)
- [15] Y. Wang, M. Fang, X. Jiang, B. W. Bequette and H. Xie: Intensive insulin therapy for critically ill subjects based on direct data-driven model predictive control; *Journal of Process Control*, Vol. 24, No. 5, pp. 493–503 (2014)
- [16] R. N. Bergman, L. S. Phillips and C. Cobelli: Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and β -cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose; *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 68, No. 6, pp. 1456–1467 (1981)
- [17] P. A. Goldberg, M. D. Siegel, R. S. Sherwin, J. I. Halickman, M. Lee, V. A. Bailey, S. L. Lee, J. D. Dziura and S. E. Inzucchi: Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit; *Diabetes Care*, Vol. 27, No. 2, pp. 461–467 (2004)

著者略歴

ウ
呉シャ
沙

2014年3月早稲田大学大学院先進理工学研究科電気・情報生命専攻修了。同年10月京都大学大学院工学研究科電気工学専攻博士課程に入学し、現在に至る。血糖値制御に関する研究に興味をもつ。IEEE学生会員。

古
谷栄
光

(正会員)

1989年3月京都大学大学院工学研究科電気工学第二専攻修士課程修了。同年4月読売電波工業高等専門学校助手、1991年4月京都大学工学部助手、講師を経て、2002年京都大学大学院工学研究科助教授、2007年准教授となり、現在に至る。医療制御システム、むだ時間制御系などの研究に従事。博士(工学)。IEEE、電気学会、計測自動制御学会、日本生体医工学会などの会員。