

本研究の目的

外部から与えた生理的に望ましいとされ状態に，生体機能を制御する

生体機能特有の非線形性や個体差，経時変化などに対処可能な制御系の「可能性」について検討する。

本研究の立場

生体機能の自動制御

- 呼吸調節系の場合 -
- 系の中に制御器を備えた閉じた制御対象
- 生体に特有の特性
非線形性, 経時変化, 個体差
- 無侵襲かつオンラインで計測・制御

研究項目

- ・ 制御対象（呼吸調節系の特性の理解）
- ・ 適応システムの導入
- ・ 肺胞気炭酸ガス濃度の自動制御
- 人工呼吸装置の開発
- 調節呼吸時の自動制御
- 補助呼吸時を想定した制御
- ・ 動脈血酸素飽和度の自動制御
- ・ 呼吸不全患者のための人工呼吸自動制御

呼吸調節系

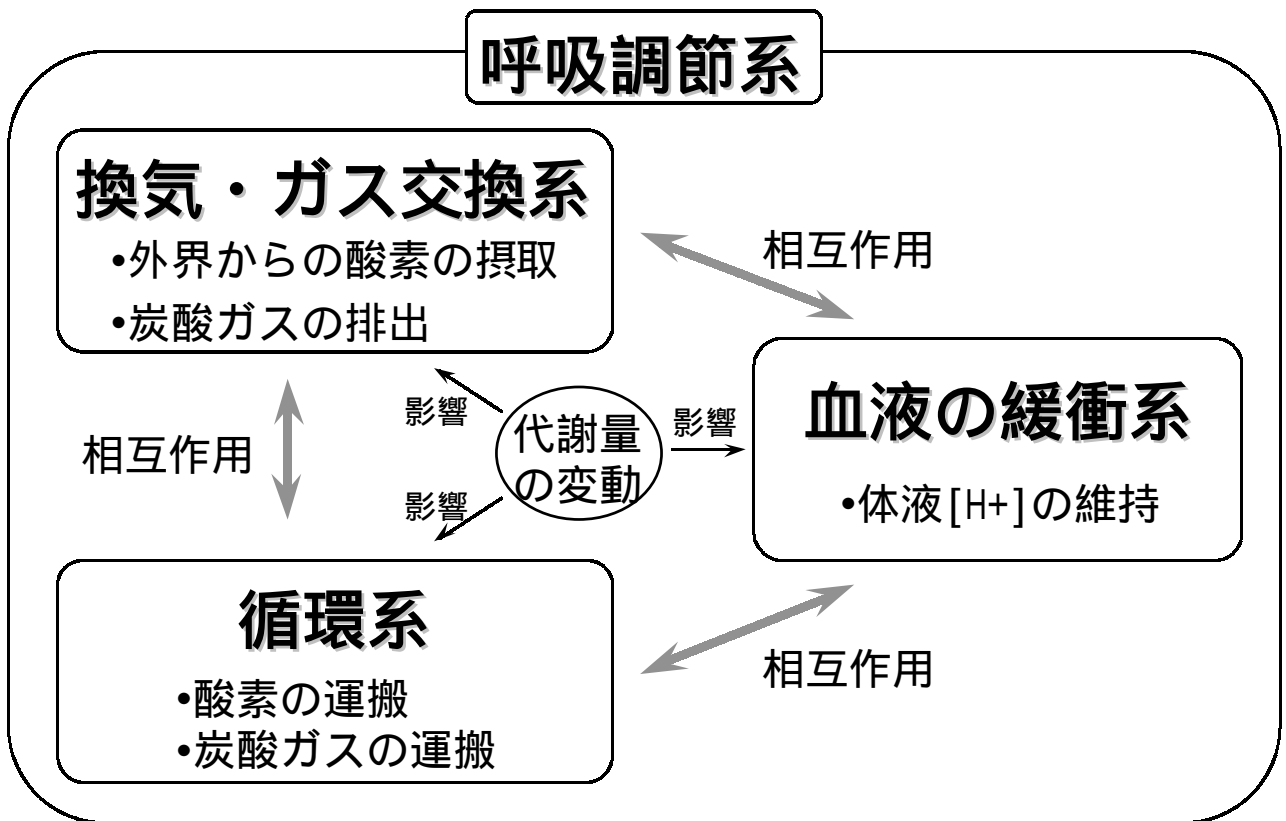
目的

- 体内の代謝に必要な酸素の摂取
- 産生された炭酸ガスの排出

特徴

- 3つのサブシステム
換気・ガス交換系，循環系，
体液の緩衝系
- 生体特有の特性
非線形性，特性の経時変化，
個体差

呼吸調節系の概略



換気・ガス交換系

コントローラ 呼吸中枢（延髄）

センサ 中枢性化学受容器

末梢性化学受容器

系の特性 非線形性：ガス解離曲線
解離曲線の変動
(体温, pHなどに依存)

循環系

心臓

コントローラ 心臓中枢（延髄）

センサ 圧受容器

血管運動

液性調節

神経性調節

系の特性 非線形性：代謝量の変動
に依存

換気・ガス交換モデル

- 基本構造 -

$$\frac{dP_{a\text{CO}_2}}{dt} = \frac{863\dot{V}_{\text{CO}_2}}{V_{\text{CO}_2}} + \sigma_1 \frac{P_{I\text{CO}_2} - P_{a\text{CO}_2}}{V_{\text{CO}_2}} \dot{V}_A$$

$$\frac{dP_{a\text{O}_2}}{dt} = -\frac{863\dot{V}_{\text{O}_2}}{V_{\text{O}_2}} + \sigma_2 \frac{P_{I\text{O}_2} - P_{a\text{O}_2}}{V_{\text{O}_2}} \dot{V}_A$$

人工呼吸制御に関する研究

- 人工呼吸装置の制御

調節呼吸，補助呼吸
換気パターン

- ◎ 呼吸調節系の制御

生体情報を指標とした機能の制御

- 制御系のパラメータ一定
PID，最適制御
- 適応制御
- ファジィ制御 など

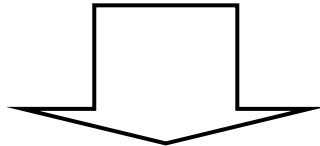
人工呼吸を自動化するうえで確認すべき事柄

- 操作可能なのは、換気量、吸入酸素分圧（濃度）のみ
- 生体情報を反映する指標の選定
- 代謝量や血流の制御は不可能

制御対象のとらえ方

< 炭酸ガスの交換 >

- 換気量は操作可能な制御入力，肺泡気炭酸ガス分圧（動脈血炭酸ガス分圧）は測定可能な制御量
- 代謝量は入力端子不明の入力量



代謝量変動による出力への影響を換気量の出力への寄与分の変化と等価としてとらえる。

制御対象のとらえ方

- 続き -

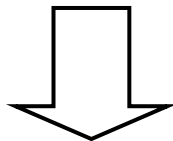
- 代謝量の変動を内部に含めた一入力一出力系としてとらえる
- 代謝量の影響をシステムパラメータの変動とみなす

システムパラメータの変動する
時間変化システムとみなす

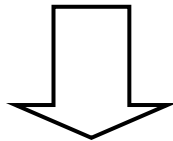
制御系設計のポイント

呼吸調節系の特性

非線形性，経時変化，
個体差，外部環境の変動

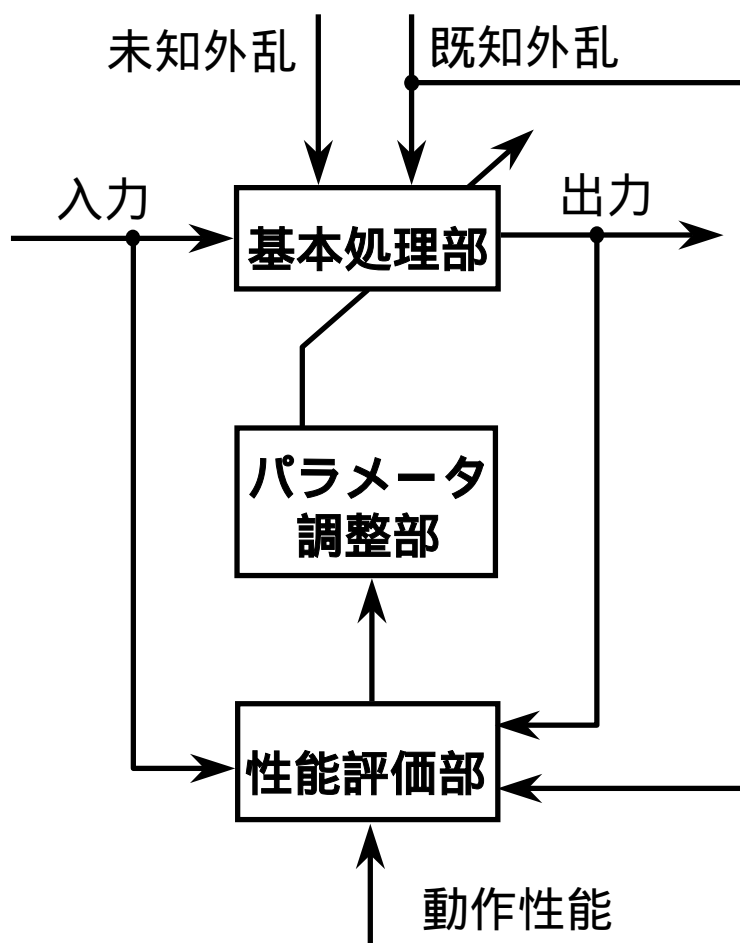


- 特性の検出と把握
- 検出された特性に基づく
制御系の設計



適応システムの導入

適応システムの基本構成



適応システムの2つの機能

- 検出機能

制御対象あるいは環境の特性変化を検出する機能

- 調整機能

システムパラメータを自動調整する機能

適応システムを用いる意義

適応システムを用いることにより，制御対象である呼吸調節系の特性の非線形性，経時変化や個体差，環境の変化を数学モデルのパラメータの変化として捉える。

適応則

$$\begin{aligned}\hat{\theta}(k) &= \hat{\theta}(k-1) - \gamma(k)\Gamma(k-1) \frac{\partial}{\partial \hat{\theta}(k-1)} \left(\frac{e^2(k)}{2} \right) \\ &= \hat{\theta}(k-1) - \gamma(k)\Gamma(k-1)\zeta(k)e(k)\end{aligned}$$

$$\Gamma(k) = \frac{1}{\lambda_1(k)} \left[\Gamma(k-1) - \frac{\lambda_2(k)\Gamma(k-1)\zeta(k)\zeta^T(k)\Gamma(k-1)}{\lambda_1(k) + \lambda_2(k)\zeta^T(k)\Gamma(k-1)\zeta(k)} \right]$$

$$\Gamma(0) > 0, \quad \Gamma^{-1}(0) > 0$$

$$0 < \lambda_1(k) \leq 1, \quad 0 \leq \lambda_2(k) < \infty$$

肺胞気炭酸ガス濃度の制御

- 肺胞気炭酸ガス濃度を指標とする意義
- 適応極配置系
- プログラマブル人工呼吸装置
- 調節呼吸時の制御
 安静時, 代謝量変動時
- 補助呼吸を想定した制御

肺胞気炭酸ガス濃度を 指標とする意義

- 生理状態を反映する患者情報
- オンラインで計測可能
- 無侵襲計測可能

適応極配置

- システム同定
適応アルゴリズムにより，
制御対象を逐次同定
- 極配置
制御系全体の極を配置する
ことで，安定な制御が可能

制御対象

制御対象（仮定）

$$A(z^{-1})y(k) = B(z^{-1})u(k)$$

$$A(z^{-1}) = 1 + \sum_{i=1}^{n_a} a_i z^{-i}, B(z^{-1}) = \sum_{i=d}^{n_b} b_i z^{-i}$$

$y(k)$:肺胞気炭酸ガス濃度 , $u(k)$:分時換気量

数学モデル

$$y_M(k) = \hat{\theta}^T(k) \zeta(k)$$

$$\zeta^T(k) = [y(k-1), y(k-2), \dots, y(k-n_a), \\ u(k-d), u(k-d-1), \dots, u(k-n_b)]$$

$$\hat{\theta}^T(k) = [-\hat{a}_1(k), -\hat{a}_2(k), \dots, -\hat{a}_{n_a}(k), \\ \hat{b}_d(k), \hat{b}_{d+1}(k), \dots, \hat{b}_{n_b}(k),]$$

適応極配置の式

制御系全体

$$C(z^{-1})y(k) = KB(z^{-1})u_r(k)$$

制御則

$$R(z^{-1})u(k) = Ku_r(k) - S(z^{-1})y(k)$$

多項式の関係

$$C(z^{-1}) = A(z^{-1})R(z^{-1}) + B(z^{-1})S(z^{-1})$$

固定トレースアルゴリズム

$$\hat{\theta}(k) = \hat{\theta}(k-1) - \Gamma(k-1)\zeta(k)\varepsilon(k)$$

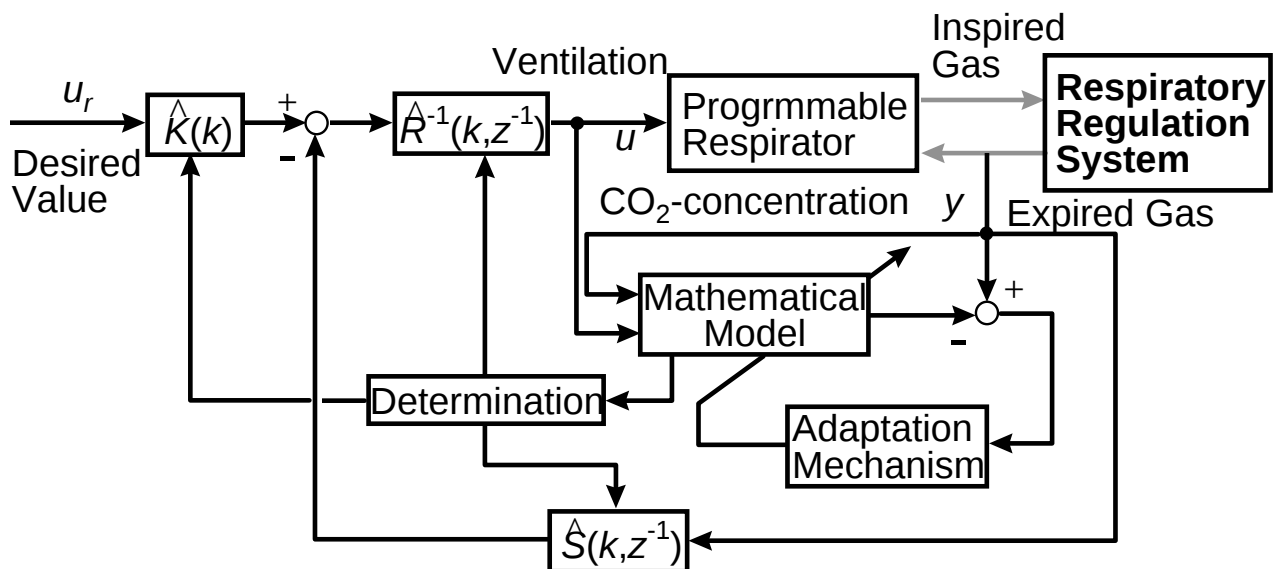
$$\varepsilon(k) = \frac{\zeta^T(k)\hat{\theta}(k) - y(k)}{1 + \zeta^T(k)\Gamma(k-1)\zeta(k)}$$

$$\Gamma(k) = \frac{1}{\lambda(k)}\Gamma'(k), \quad \Gamma(0) > 0$$

$$\Gamma'(k) = \Gamma(k-1) - \frac{\Gamma(k-1)\zeta(k)\zeta^T(k)\Gamma(k-1)}{1 + \zeta^T(k)\Gamma(k-1)\zeta(k)}$$

$$\lambda(k) = \frac{\text{tr}\Gamma'(k)}{\text{tr}\Gamma(0)}$$

制御系のブロック線図



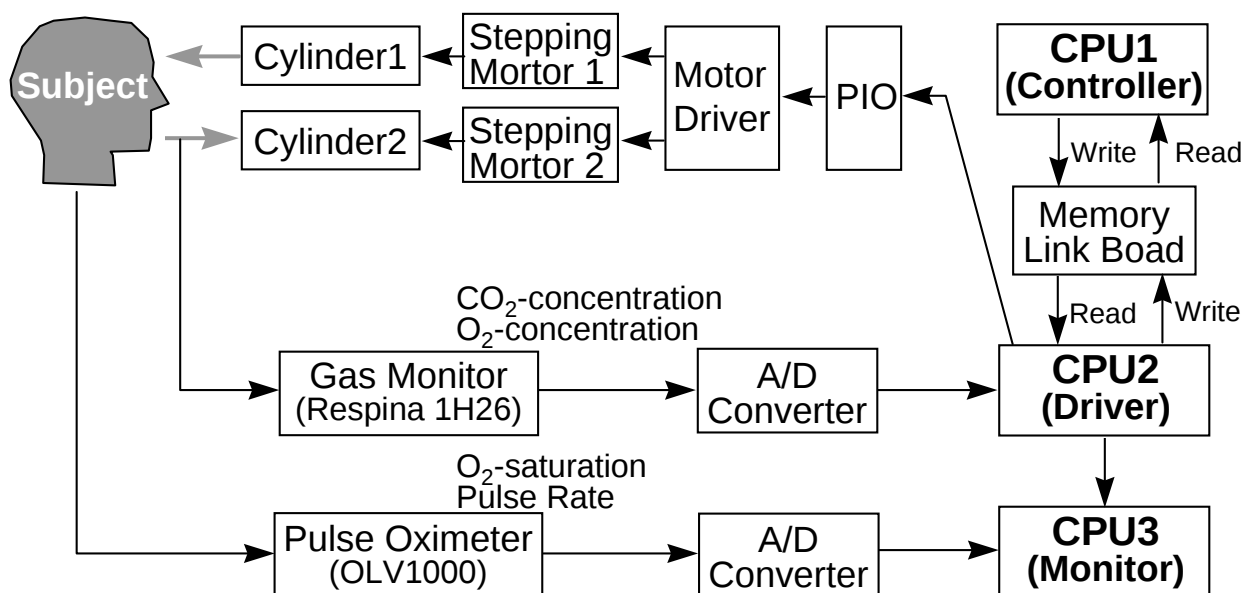
プログラマブル人工呼吸装置

- 外部信号により操作可能
- 換気動作を細かく設定可能
- 吸気および呼気用のそれぞれ独立したシリンダを装備
- 吸気・呼気切り換え弁

人工呼吸裝置外觀

呼吸装置内部

呼吸計測制御システム構成



調節呼吸時の制御実験

被験者： 健常者

(男性:7, 女性:2, 年齢:27-38)

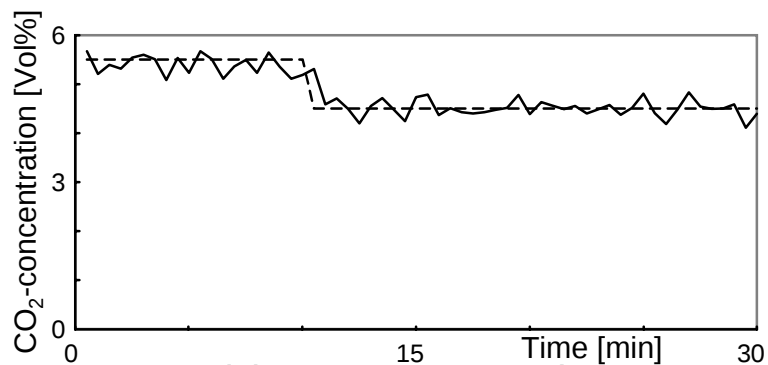
安静時

- ・ サンプルング間隔：30秒一定
- ・ 換気頻度：14回
- ・ 実験時間：30分

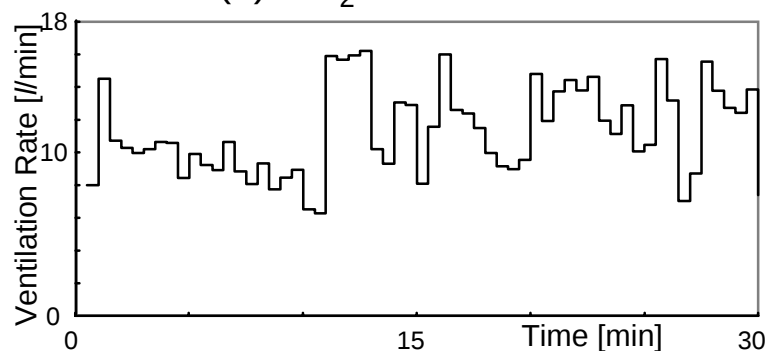
代謝量変動時

- ・ エルゴメータによる軽い負荷
- ・ 換気頻度：22回
- ・ 実験時間：10分

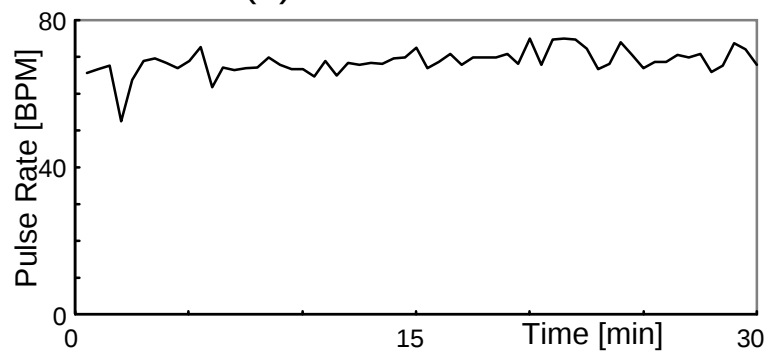
調節呼吸時の制御結果例 1



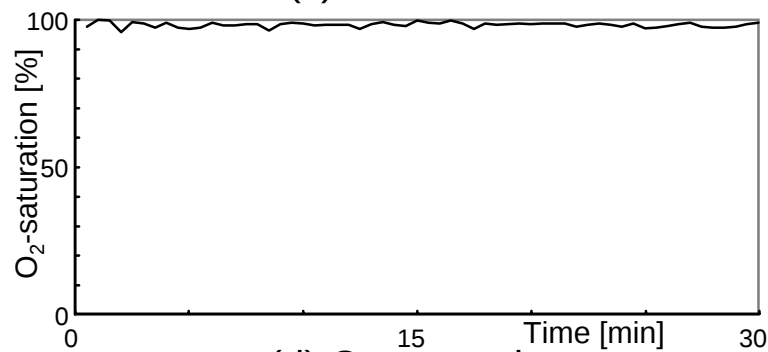
(a) CO₂-concentration



(b) Ventilation Rate

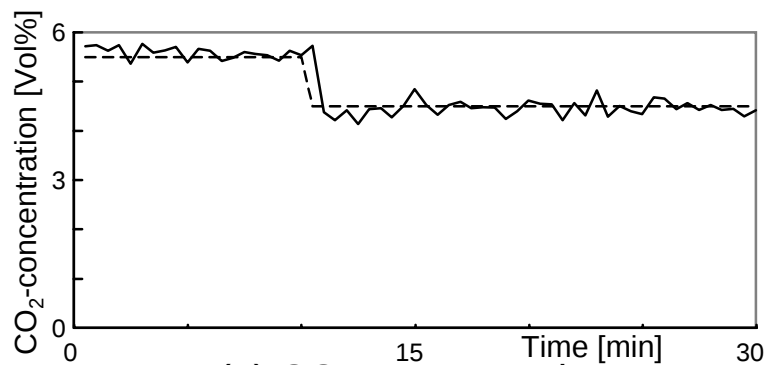


(c) Pulse Rate

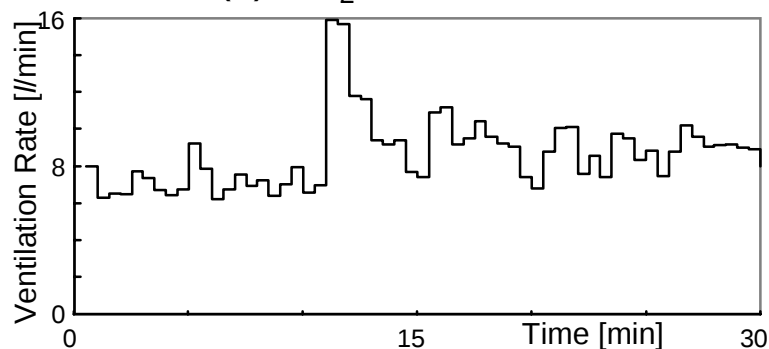


(d) O₂-saturation

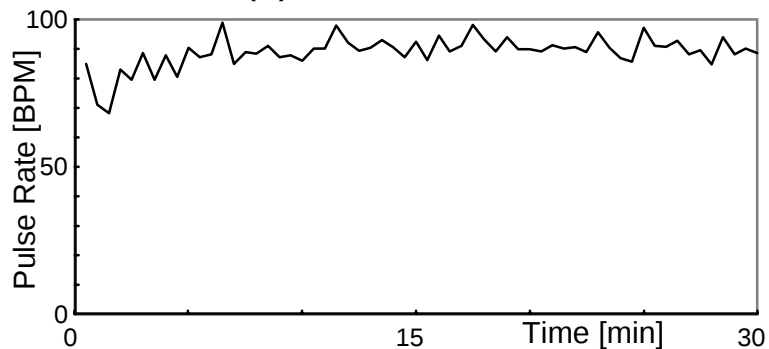
調節呼吸時の制御結果例 2



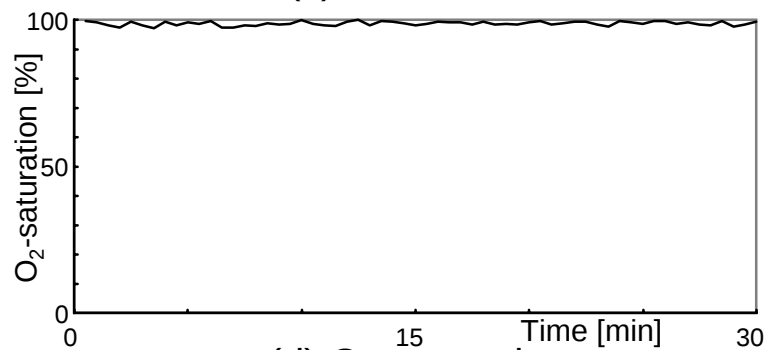
(a) CO₂-concentration



(b) Ventilation Rate

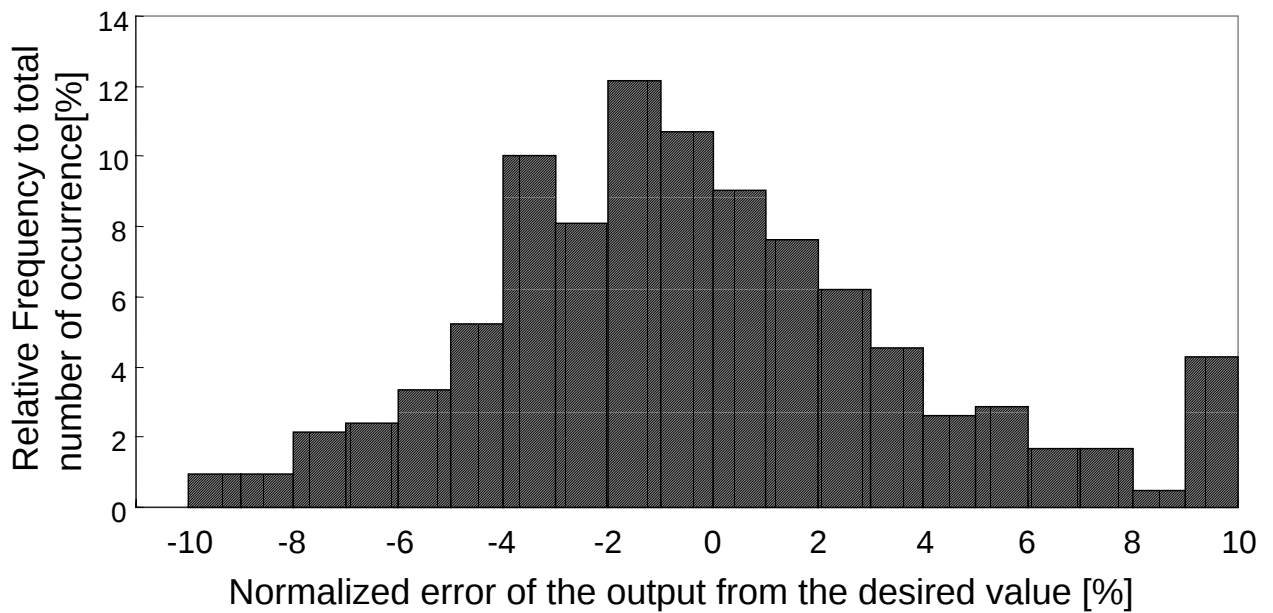


(c) Pulse Rate

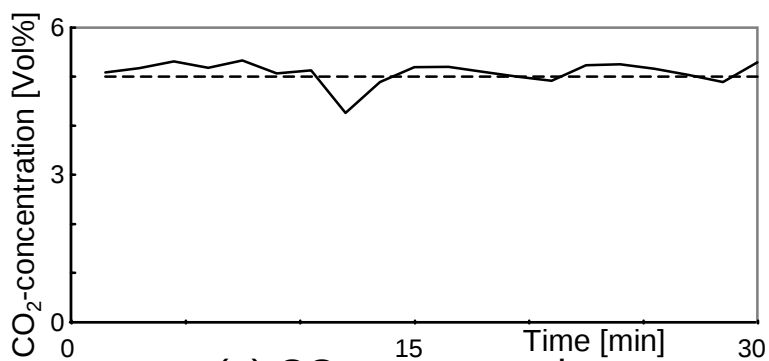


(d) O₂-saturation

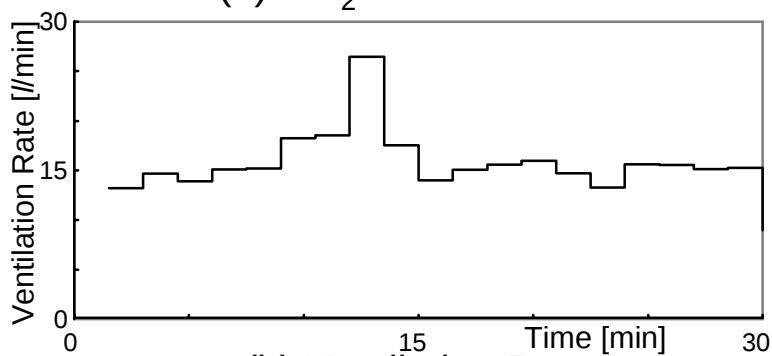
誤差の分布



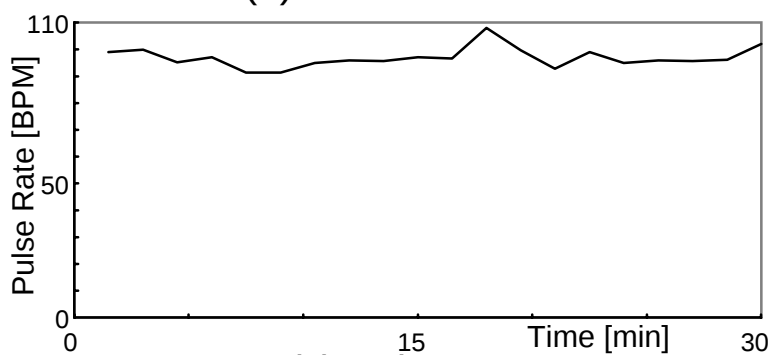
代謝量変動時の制御結果例 1



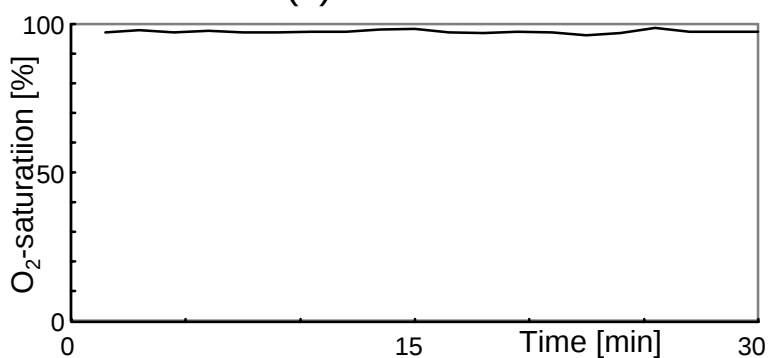
(a) CO₂-concentration



(b) Ventilation Rate

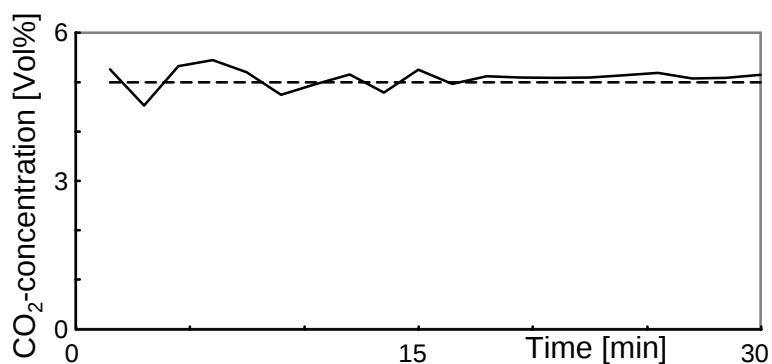


(c) Pulse Rate

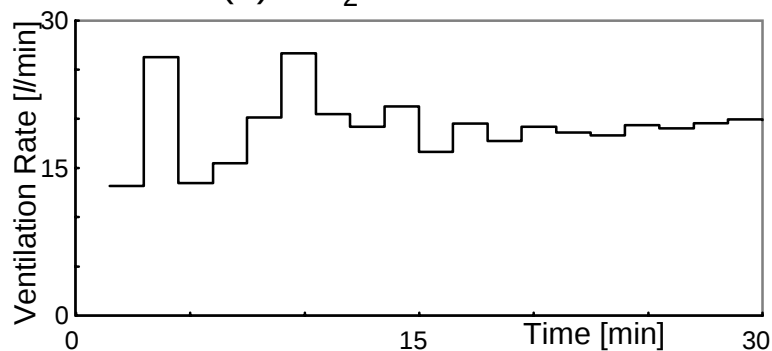


(d) O₂-saturation

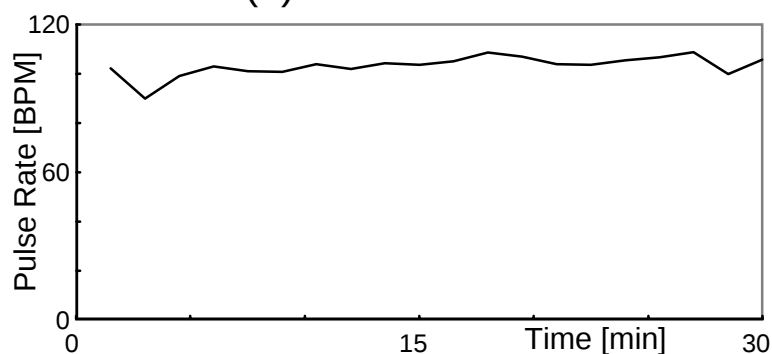
代謝量変動時の制御結果例 2



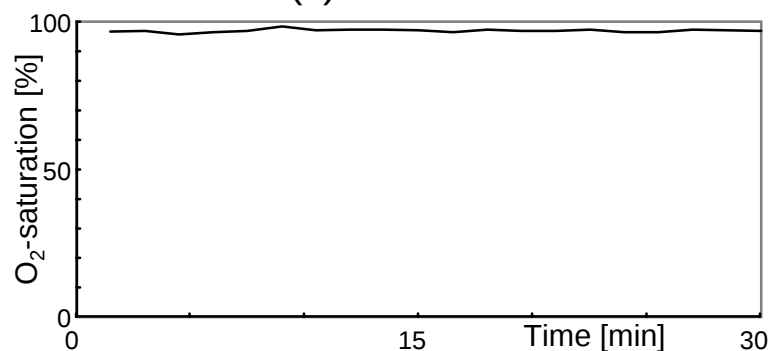
(a) CO₂-concentration



(b) Ventilation Rate



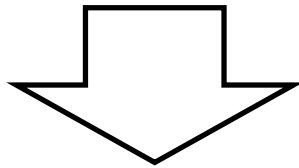
(c) Pulse Rate



(d) O₂-saturation

補助呼吸と自動制御

- サンプルング間隔:一定
肺胞気炭酸ガス濃度(呼気終末炭酸ガス濃度)を正確に測定できない.
- サンプルング間隔:呼吸リズムに同期
サンプルング間隔の変化に伴う見かけ上の特性変化が生じる.



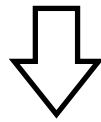
サンプルング間隔が変化しても,
制御対象の特性を把握できなければならぬ

適応システムを用いる意義 2

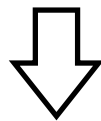
適応システムを用いることにより，呼吸調節系本来の特性に加え，サンプリング間隔の変動に伴う見かけ上の特性変動をも数学モデルのパラメータの変化として捉える。

制御系としての補助呼吸

補助呼吸時には、患者の呼吸リズムに合わせて換気を行う



肺胞気炭酸ガス濃度を測定するタイミングが変化する



自動制御実験のためには、サンプリング間隔が変化するような条件にすればよい

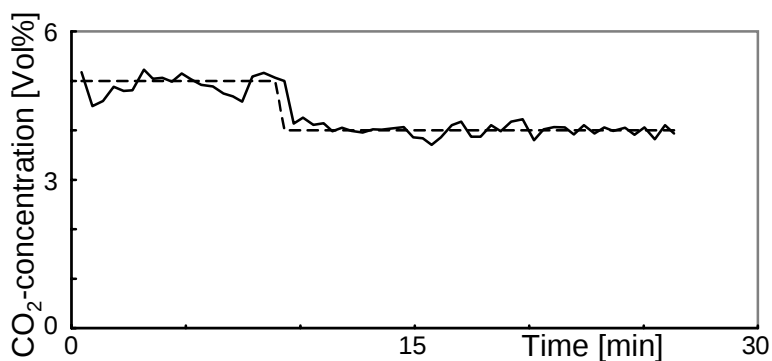
補助呼吸時の制御実験

被験者： 健常者

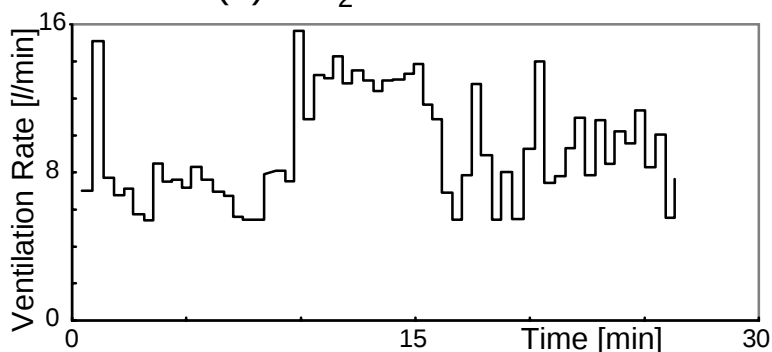
(男性:7, 女性:2, 年齢:27-38)

- 換気頻度は14 ~ 18回の間で乱数を用いて変化
- データを7回呼吸毎に測定することで, サンプリング間隔を変化
- 人工呼吸中, 被験者は自発呼吸ではなく, 人工呼吸装置の換気リズムに合わせて呼吸を行う

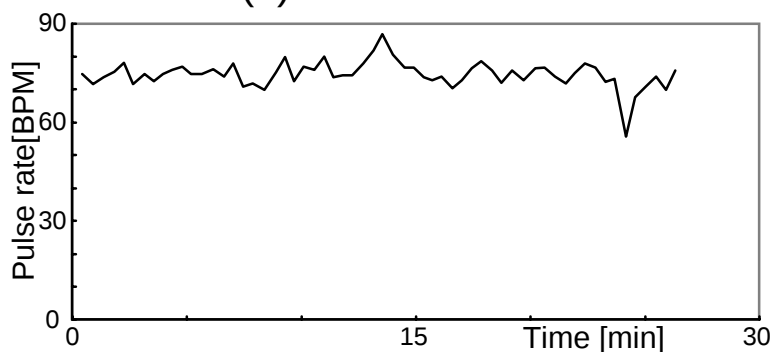
補助呼吸時を想定した 制御結果例 1



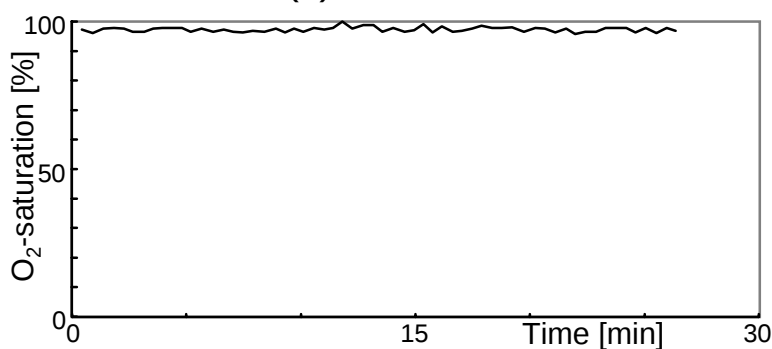
(a) CO₂-concentration



(b) Ventilation Rate

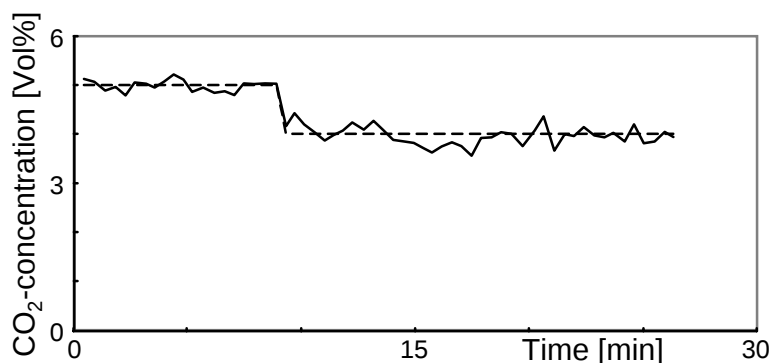


(c) Pulse Rate

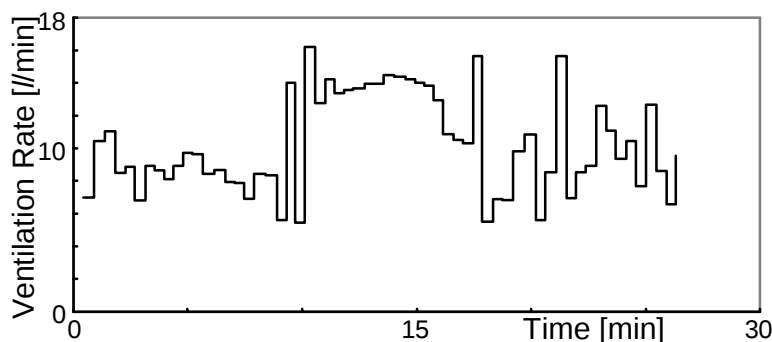


(d) O₂-saturation

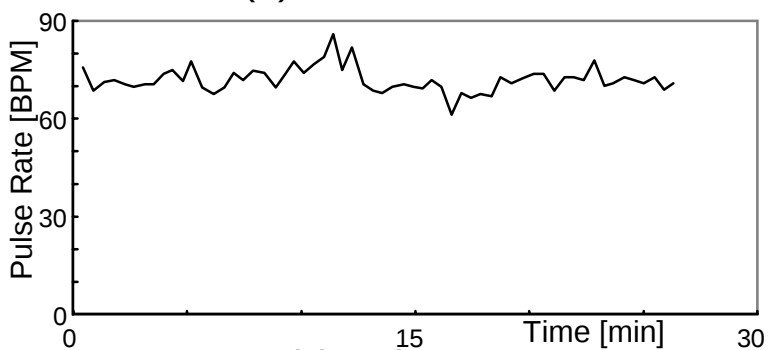
補助呼吸時を想定した 制御結果例 2



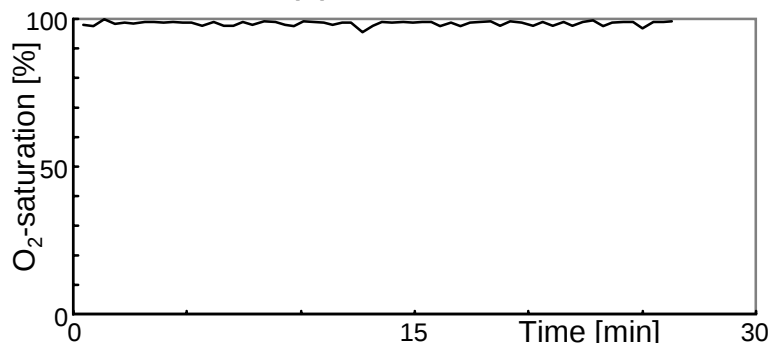
(a) CO₂-concentration



(b) Ventilation Rate



(c) Pulse Rate



(d) O₂-saturation

動脈血酸素飽和度を 指標とする意義

- 呼吸不全は低酸素血症を伴う
- 生理状態を反映する患者情報
- オンラインで計測可能
- 無侵襲計測可能

制御対象の記述

$$T_2 \frac{dP_{AO_2}}{dt} = -P_{AO_2} + a \cdot P_{iO_2} - b$$

$$a = \frac{\dot{V} - V_D R_f}{\dot{V} - V_D R_f + \dot{V}_{O_2} (R - 1)}$$

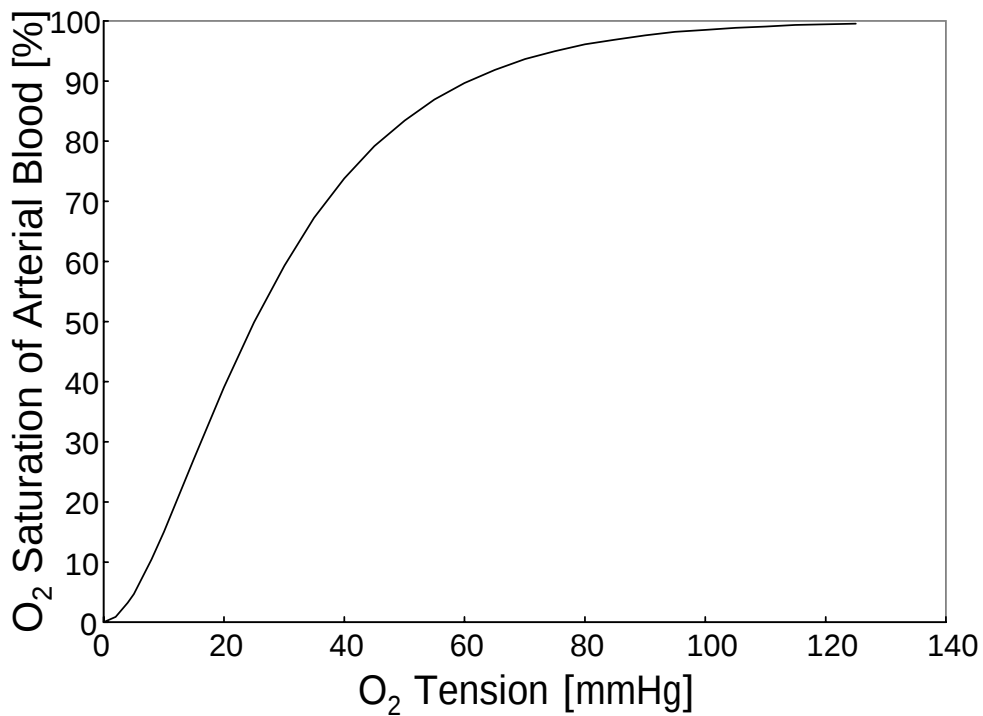
$$b = \frac{\dot{V}_{CO_2} (P_b - 47)}{\dot{V} - V_D R_f + \dot{V}_{O_2} (R - 1)}$$

$$T_2 \frac{dP_{aO_2}}{dt} = -P_{aO_2} + K_1 P_{iO_2} - K_2$$

$$K_1 = ka, K_2 = kb$$

酸素解離曲線

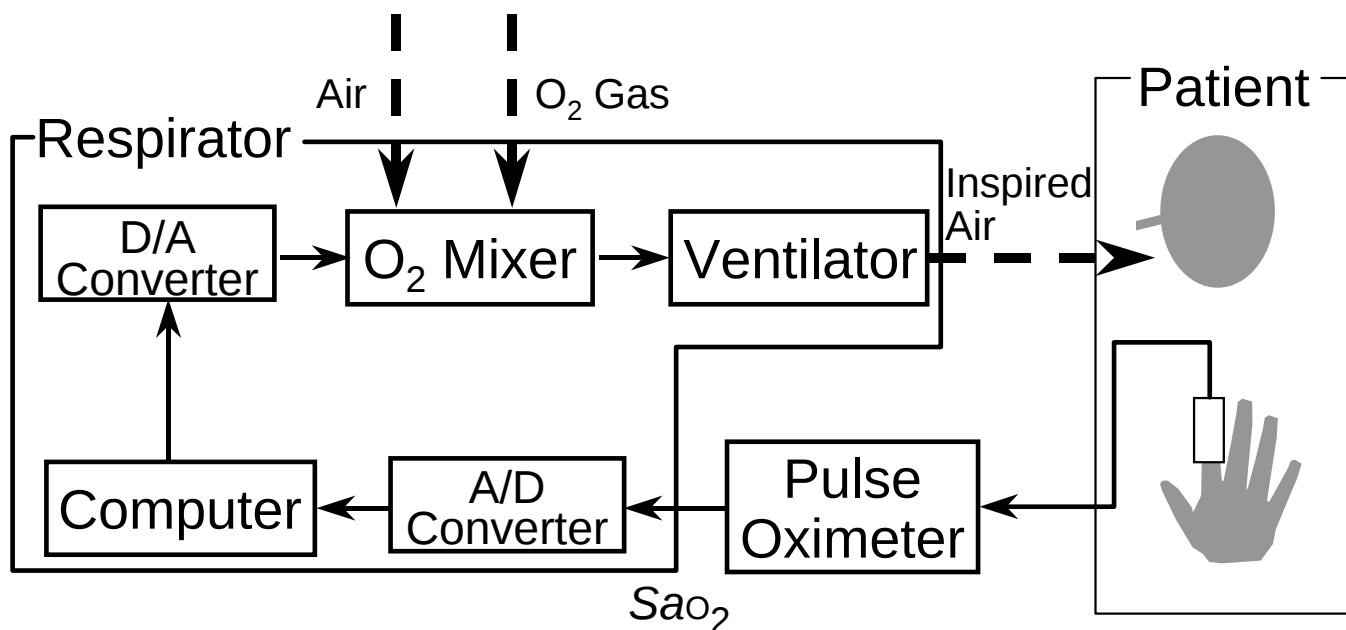
$$S_{aO_2}(t) = (1 - e^{-0.049 P_{aO_2}(t)})^2 \times 100$$



パラメータの正常値

記号	名称	値
P_{aO_2}	動脈血酸素分圧	100 [mm Hg]
$\dot{V}$	分時換気量	6.0 [l/min]
$\dot{V}_{O_2}$	酸素消費量	0.25 [l/min]
$\dot{V}_{CO_2}$	炭酸ガス産生量	0.2 [l/min]
R	呼吸商	0.8
T_2	時定数	54 [s]
V_D	死腔量	0.15 [l]
S_{aO_2}	酸素飽和度	96.6 [%]
P_{iO_2}	吸入気酸素分圧	150 [mm Hg]

呼吸計測制御システム構成



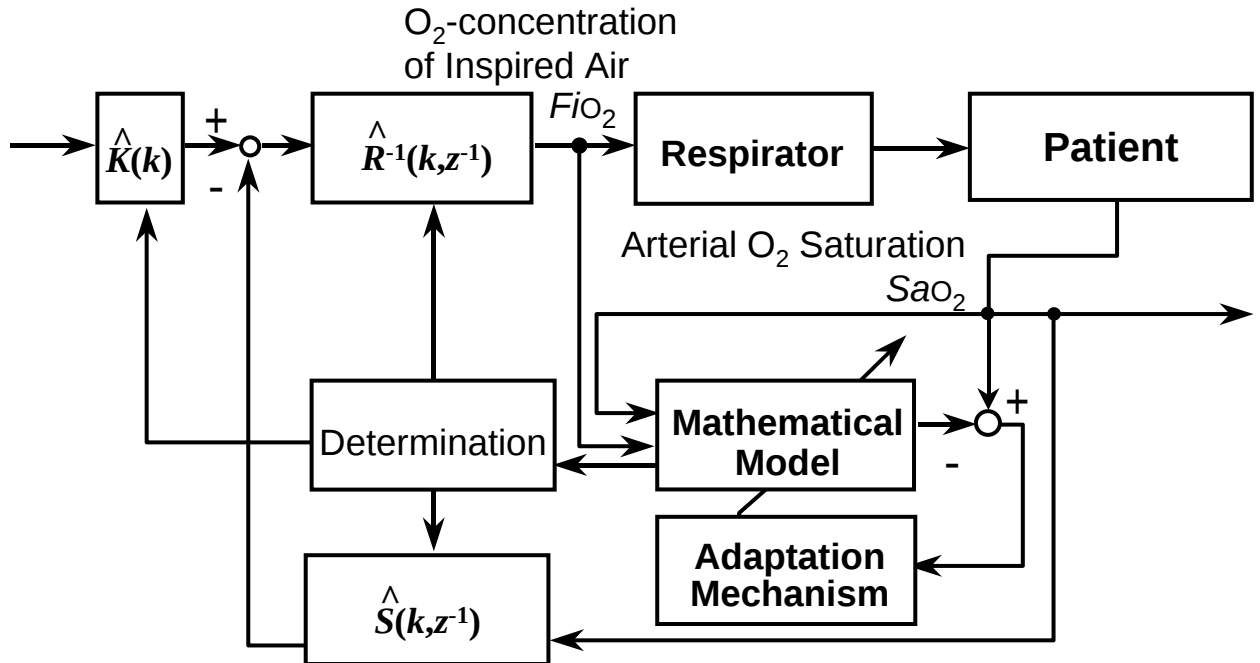
制御系

制御対象（仮定）

$$A(z^{-1})y(k) = B(z^{-1})u(k)$$

$$A(z^{-1}) = 1 + \sum_{i=1}^{n_a} a_i z^{-i}, B(z^{-1}) = \sum_{i=d}^{n_b} b_i z^{-i}$$

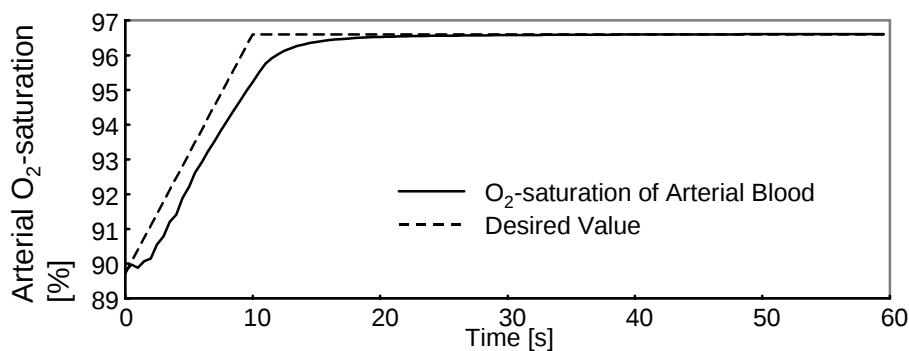
$y(k)$:動脈血酸素飽和度 , $u(k)$:吸入気酸素濃度



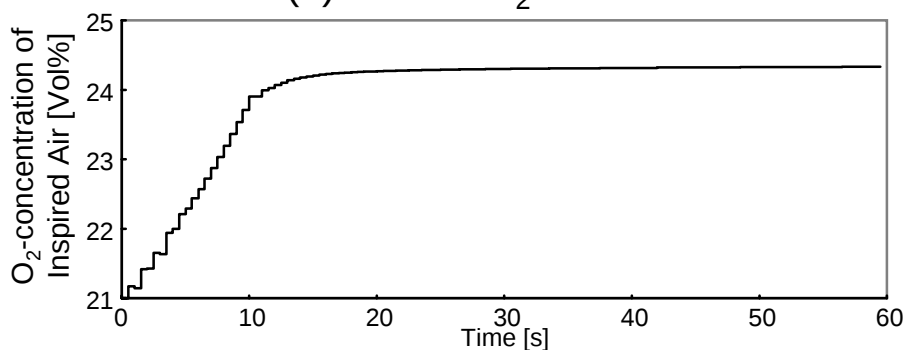
制御シミュレーション

- **型の呼吸不全患者を想定**
(動脈血酸素分圧が60[mmHg]以下で
炭酸ガスの蓄積を伴わない)
- **代謝量の変動を酸素消費量および炭酸ガス産生量の変動により表現**

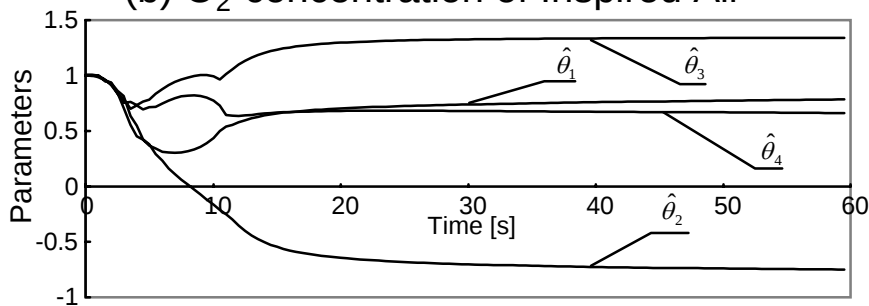
動脈血酸素飽和度の制御結果 (安静時)



(a) Arterial O₂-saturation

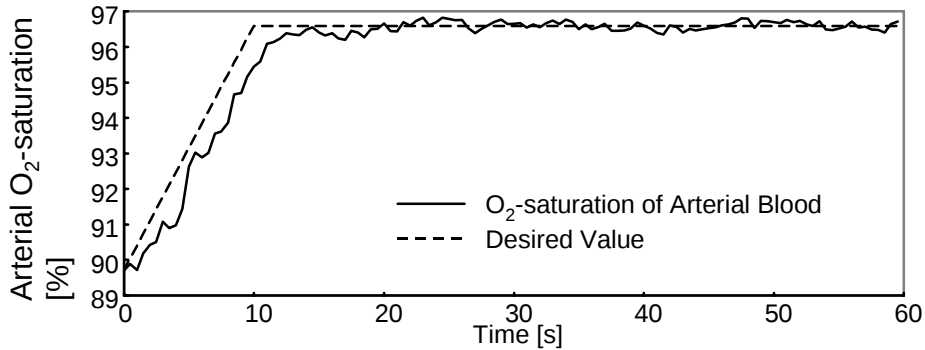


(b) O₂-concentration of Inspired Air

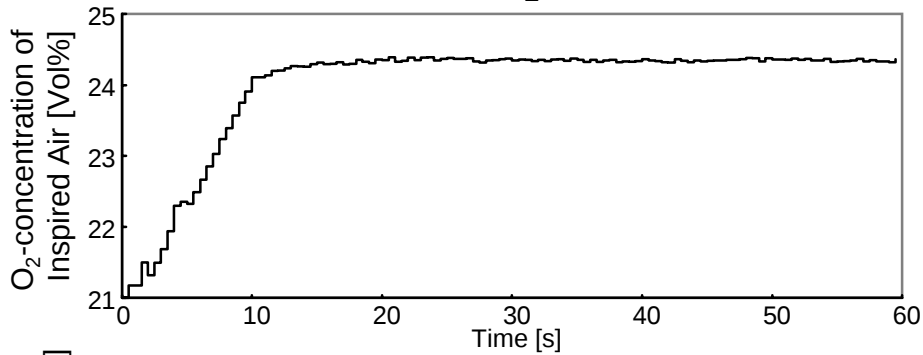


(c) Parameters

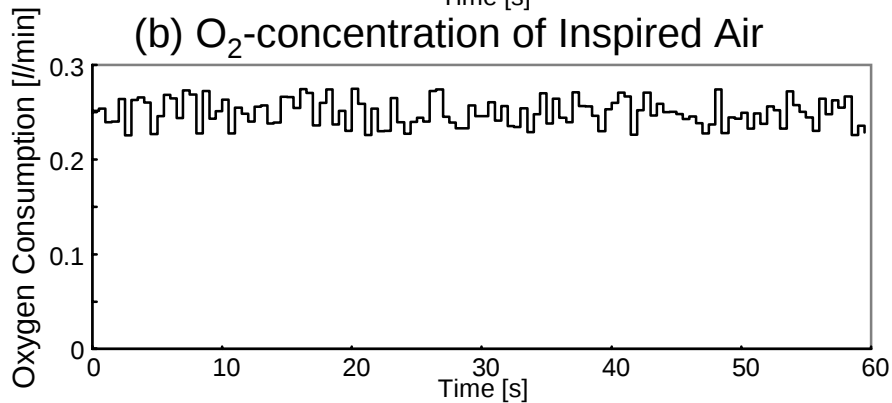
動脈血酸素飽和度の制御結果 (代謝量変動時)



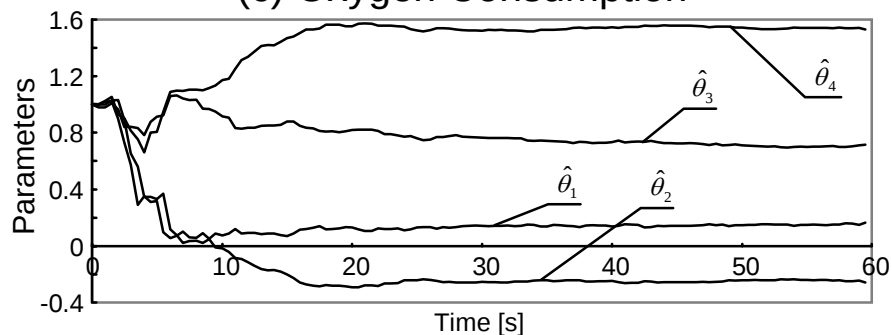
(a) Arterial O₂-saturation



(b) O₂-concentration of Inspired Air



(c) Oxygen Consumption



(d) Parameters

呼吸不全患者のための 人工呼吸制御

- 制御量

肺泡気炭酸ガス分圧，
動脈血酸素飽和度

- 制御入力

分時換気量，吸入気酸素分圧

制御対象の記述

$$\frac{dP_{a\text{CO}_2}}{dt} = \frac{863\dot{V}_{\text{CO}_2}}{V_{\text{CO}_2}} + \sigma_1 \frac{P_{I\text{CO}_2} - P_{a\text{CO}_2}}{V_{\text{CO}_2}} \dot{V}_A$$

$$\frac{dP_{a\text{O}_2}}{dt} = -\frac{863\dot{V}_{\text{O}_2}}{V_{\text{O}_2}} + \sigma_2 \frac{P_{I\text{O}_2} - P_{a\text{O}_2}}{V_{\text{O}_2}} \dot{V}_A$$

$$S_{a\text{O}_2}(t) = (1 - e^{-0.049 P_{a\text{O}_2}(t)})^2 \times 100$$

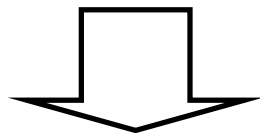
制御対象について

- 本質的な非線形性は双線形項
- 動脈血酸素分圧の変化は入力
の積の項を含む
- 代謝量の変動項を含む

制御対象のとらえ方

< 酸素ガスの交換 >

- 吸入気酸素分圧および分時換気量は入力，動脈血酸素飽和度は出力
- 代謝量は入力端子不明の入力量であり，時変項
- 換気量の動脈血酸素飽和度への影響を吸入気酸素分圧の出力への寄与分の変化と等価としてとらえる

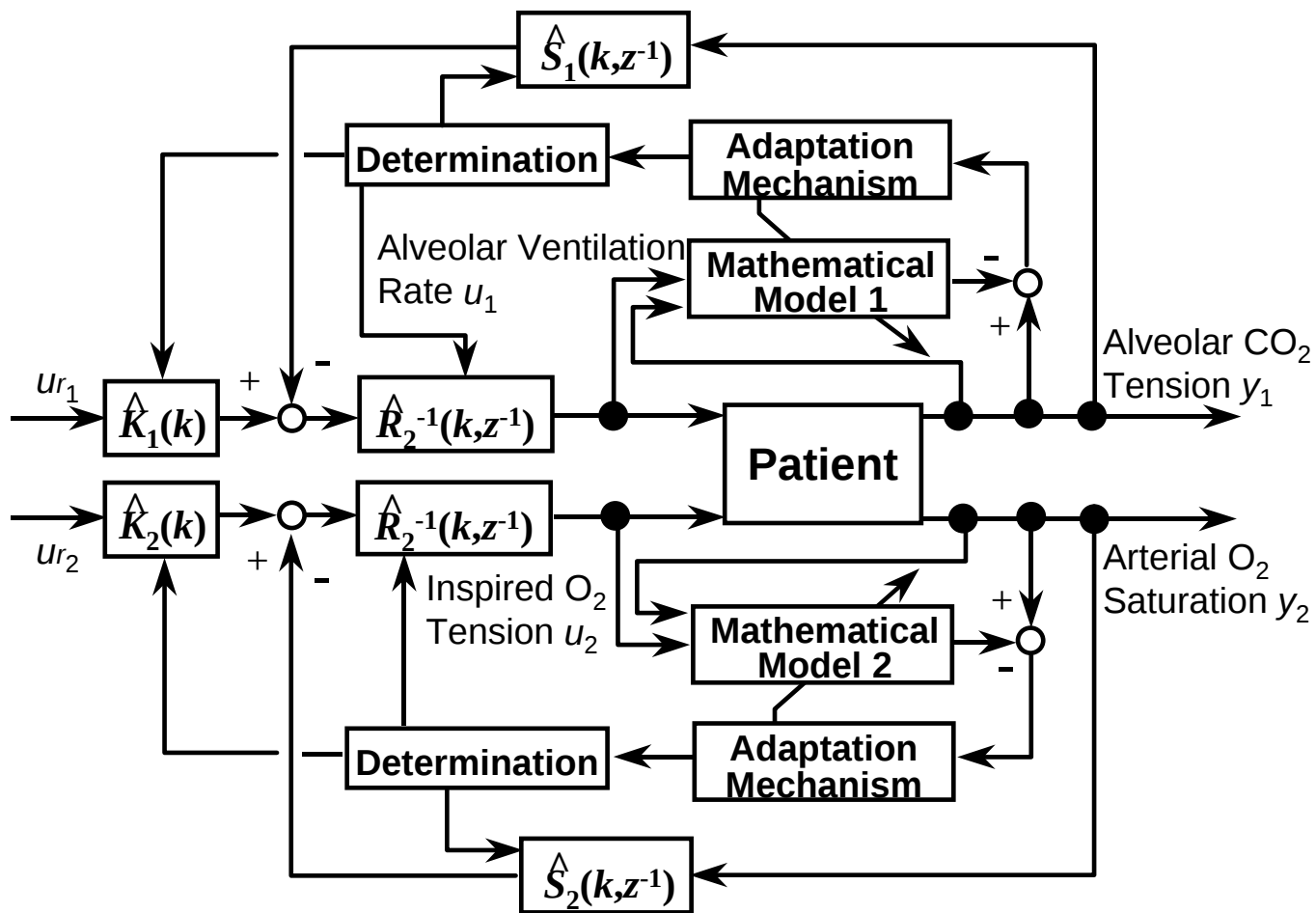


二入力ー出力系を
一入力ー出力系と
して扱う

適応システムを用いる意義

- 見かけ上の特性変動をパラメータ変動としてとらえる
- 二つの制御系をそれぞれ独立した系として扱う

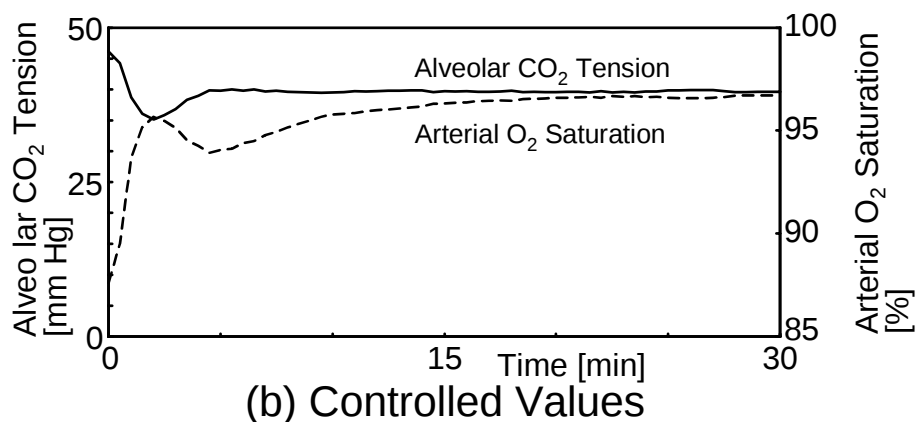
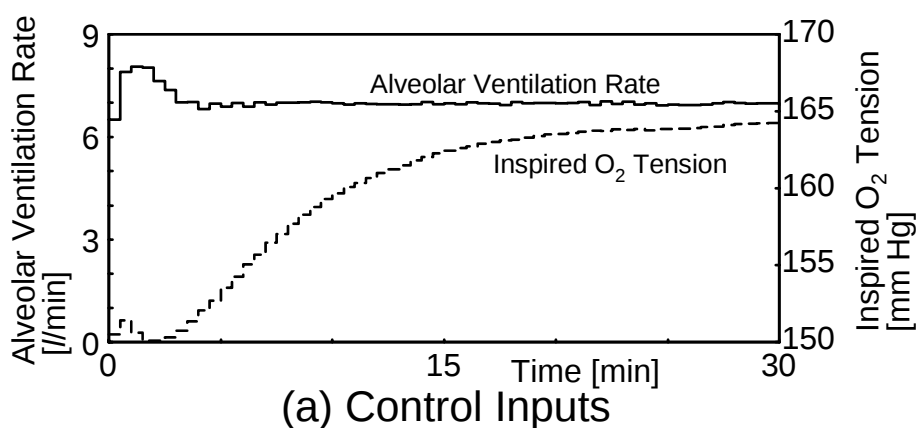
制御系



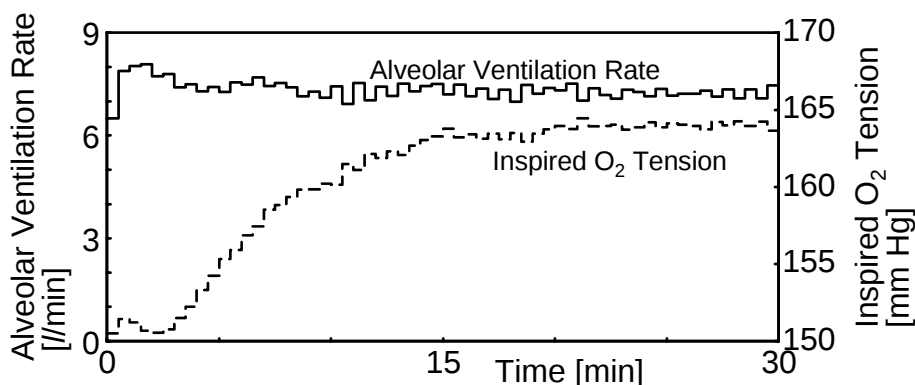
パラメータの値 （ 型呼吸不全患者 ）

記号	値	記号	値
P_{aCO_2}	46.1	P_{aO_2}	56.7
S_{aO_2}	87.96	$\dot{V}_A$	6.0
$\dot{V}_{CO_2}$	0.24	$\dot{V}_{O_2}$	0.30
P_{ICO_2}	0.21	P_{IO_2}	150
σ_1	0.75	σ_2	0.46

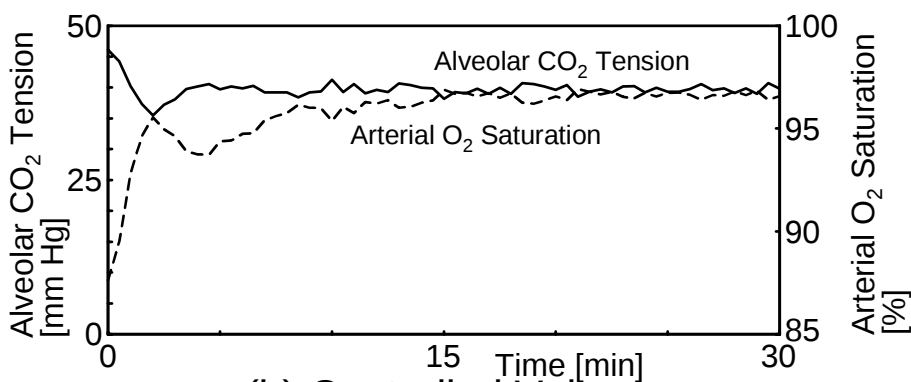
肺胞気炭酸ガス分圧および 動脈血酸素飽和度の制御結果 (安静時)



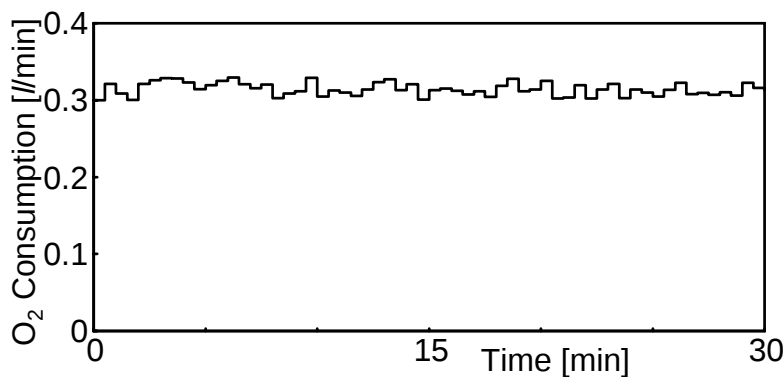
肺胞気炭酸ガス分圧および 動脈血酸素飽和度の制御結果 (代謝量変動時)



(a) Control Inputs



(b) Controlled Values



(c) O_2 Consumption

まとめ 1

呼吸調節系を制御対象として、
適応システムを用いて、生体
特有の非線形性や経時変化、
個体差などに適応しながら、
外部から与えた望ましい状態
に制御することができた。

まとめ 2

- 生体機能の特性の一般性と個別性の取り扱い方法
- 外部から生体機能を制御することの可能性

今後の課題と展望

課題

- 最適なモデルの選定
- 動物など生体での実験準備と実験による確認

展望

- 生体機能を取り扱う方法としての一般化
- 麻酔深度，脳温など他の医療技術の自動化への適用の可能性