

特別講演 2

制御技術と医療分野への応用

京都大学大学院工学研究科電気工学専攻 古谷栄光

1 はじめに

制御は一言でいえば「ある物理量を望ましい値にすること」であるが、これは工場における生産システム、家庭における電気製品、医療機器や自動車などさまざまなシステムにおいて位置、速度、温度などの物理量を調整するために用いられている。また、生体においても制御機構は必要不可欠であり、多数の制御機構が体内環境を適切な状態に維持している。さらに、医療においては医師が薬剤投与などによって患者の状態を適切に維持するなどの制御を行っている。このようにあらゆるところで利用されている「制御」を数理的・工学的に扱ったものが制御工学であり、制御工学をもとにした技術が制御技術である。本講演では、制御技術について簡単に説明するとともに、制御技術を医療分野に応用した静脈麻酔鎮静度制御システムを紹介し、また今後期待するところを述べる。

2 制御の基本構造

制御の基本構造をみるために、例としてエアコンでの温度制御を考える。エアコンには「温度計」、「コンピュータ」、「温度調節器」が備わっていて、設定温度と測定した温度に基づいてどのように温度調節するかをコンピュータで決め、温度調節器（ヒータやコンプレッサ）を動かして実際に温度調節を行う。この制御の動作は

- 1) 検出: 制御を行う対象の物理量を検出器（温度計）で検出する
- 2) 判断・決定: どのように操作すべきかを制御器（コンピュータ）で判断・決定する
- 3) 操作: 決定した操作を操作器（温度調節器）で行う

の3つの機能から構成されている。制御システムの基本構造を図1に示す。このように検出、判断・決定、操作を、結果を確認しながら繰り返し行う制御を閉ループ制御と呼ぶ。この方法では、外乱や想定している状況との違い（たとえば対象の特性の違い）があってもそれに合わせて操作量を調整しなおすので、外乱等が非常に大きい場合を除いては望ましい値に制御できる。

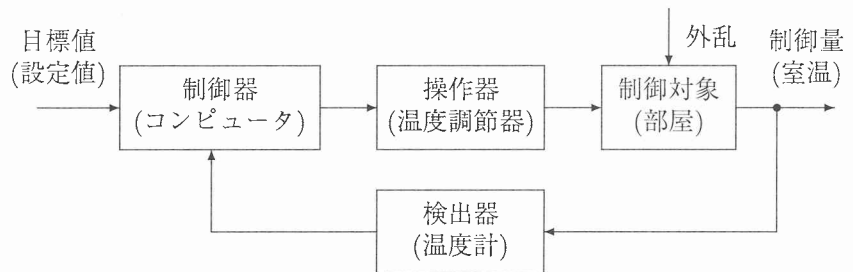


図1: 閉ループ制御システム

一方、制御には開ループ制御というものもある。開ループ制御とは、「このように操作すればこのようになるはずだ」という知識に基づいて操作を行うもので、制御結果の検出を行わない。この方法は、外乱や想定している状況との違いがなければ望ましい値に制御できるが、一般にはそのようなことは期待できないので、誤差が生じてしまい、とくに想定している状況との違いが大きい場合には、まったく期待と異なる結果となることがある。たとえば静脈麻酔薬の Target Controlled Infusion (TCI) がこれに当たる。

したがって、機械のように常に同じ動き方をするもの以外を対象とする場合、望ましい制御結果を得るためには、適切な制御器を備えた閉ループ制御システムを構成する必要がある。このこ

とから、単に「制御」という場合には閉ループ制御を指す場合が多い。

3 制御対象の数式による表現

次に制御工学における対象の扱い方を説明する。制御対象を扱う際には数理的な道具を利用できるように数式で表現するが、このとき以下の2つに分けて扱うことが多い。

- 応答の時間的变化: 操作の影響が時間とともにどのように変化するか。
- むだ時間 (遅れ): 操作の影響が現れるまでにどれだけ時間がかかるか。

これらが制御を行う上での基本的な情報である。

まず、応答の時間的变化であるが、たとえば薬剤に対する応答を考える場合、医療分野ではよく「 n 相性の応答 ($y = (ae^{-\alpha t} + be^{-\beta t} + \dots)u$; u : 入力, y : 出力)」という表現をしたり、薬剤の半減期 $t_{1/2}$ という特徴量を用いて扱ったりしている。それに対し、制御工学では通常微分方程式 ($dx/dt = Ax + Bu$, $y = Cx$) や伝達関数という形で表現し、時定数 T (指数関数で近似した場合, $T = 0.693t_{1/2}$ という関係が成り立つ) という特徴量で扱う。また、患者ごとの応答の違いはパラメータの違いとして表現される。

次にむだ時間であるが、薬剤投与時に静脈内に薬剤が到達するまでに要する時間や測定時のモニタにおける解析時間 (たとえば BIS モニタであれば、15~60 秒程度の遅れがあるとされている) などが考えられ、 $y(t) = u(t-L)$ (L : むだ時間) のように表される。むだ時間があると、操作の影響が現れるまでに時間がかかり、操作の影響をすぐに知ることができない。したがって、効果を確認するためには十分待たなければならず、慎重な操作が必要で速い制御は困難である。生体の応答は多かれ少なかれこのような遅れが存在するので、注意が必要である。

4 望ましい応答を得るための制御技術

制御技術は、数式で表された対象に対する解析手法や適切な制御方法を与えるものである。ここでは、望ましい制御を行うことに絞って、簡単に説明する。

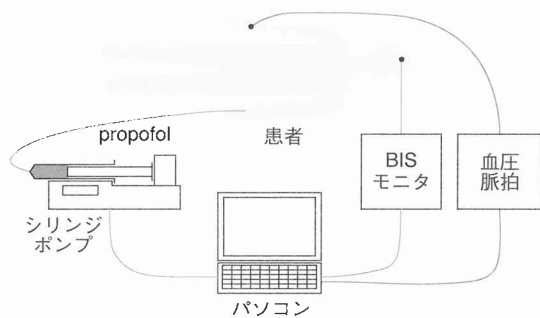
生体のようなシステムを制御する場合によく用いられるのは、以下のような制御技術である。

- モデルに基づく制御、予測を利用する制御
現時点までに加えた操作量の影響をモデルに基づいて求め、それを考慮した上で現時点以降に加える操作量を決定する制御法である。むだ時間 (遅れ) がある場合には、さらに未来を予測する機構を付加して操作量を決定する。
- 同定
応答を測定することにより、モデルの形やモデルパラメータを求める手法で、個人ごとのパラメータを求めることも可能である。
- ロバスト設計
モデル (パラメータ) が精確でなくても、ある範囲内の誤差であれば一定の制御性能を保証する設計方法である。

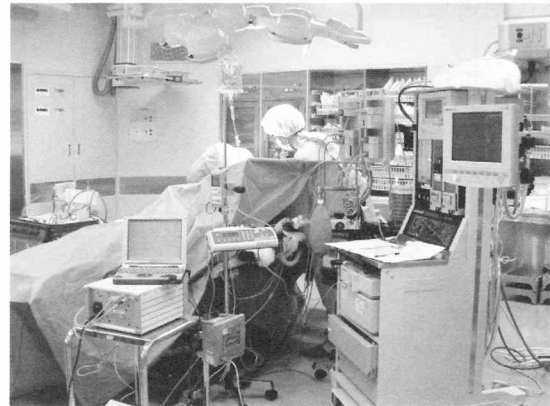
これらの制御技術を用いることで、実用的な制御性能を持つ制御システムが構成できる。

5 制御技術の応用例 — 静脈麻酔鎮静度制御システム

本節では、われわれが開発した静脈麻酔鎮静度制御システム [1] を紹介する。本システムの目的は、静脈麻酔薬 propofol の投与速度を患者の鎮静度にあわせて調整し、常に適切な鎮静度を維持することと、そのことにより麻酔薬の総投与量を低減し、患者の負担を軽減することである。



(a) システムの構成



(b) 手術中の様子

図 2: 静脈麻酔鎮静度制御システム

システムの構成と手術中の様子を図 2 に示す. 鎮静度指標としては propofol 麻酔である程度信頼性があるとされている BIS (Bispectral Index) [2] を用いている. また, 血圧や脈拍は過剰投与等を回避するために測定している.

5.1 モデル

propofol に対する BIS の変化は図 3 のように薬物動態 (PK) モデル, 薬力学 (PD) モデル, およびむだ時間の連続接続として表される. ここに, 薬物動態モデルとしては Schüttler のモデル [3] に作用部位コンパートメントを付加した 4 次のモデル (4 次の微分方程式) を, 薬力学モデルとしては Hill のシグモイド E_{max} モデル:

$$BIS = BIS_0 - BIS_{max} \frac{c_e^\gamma}{c_e^\gamma + c_{50}^\gamma}$$

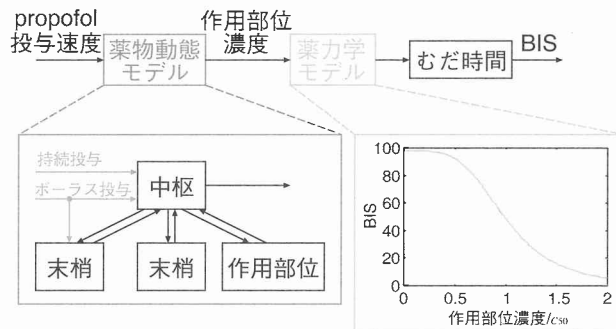


図 3: propofol に対する BIS の変化を表すモデル

を用いている. ただし, c_e は作用部位濃度, BIS_0 は麻酔薬投与前の BIS 値, BIS_{max} は最大作用 (BIS の最大変化量), c_{50} は $BIS_{max}/2$ の作用が起こる作用部位濃度, γ は作用部位濃度と作用の関係の勾配を表す Hill の係数である.

5.2 患者のパラメータの同定法

患者にあわせて鎮静度を適切に制御するためには, 患者ごとにモデルパラメータを求めるのが望ましい. 上記のモデルのパラメータは, 薬物動態モデルで 7 つ, 薬力学モデルで 4 つ, むだ時間の計 12 あるが, 短時間で同定するために, 薬力学モデルパラメータおよびむだ時間のみ患者ごとに求めることにした. 麻酔導入は通常の方法と同様に行い, 導入時の 4 分間程度のデータから同定を行って, 同定完了後はすぐに自動制御を開始する.

同定法の詳細は省略するが, むだ時間を精確に求めることにより, 図 4(a) のように 4 分間のデータから求められた薬力学モデルでほぼ適切に近似できることがわかる. しかし, むだ時間を適切に考慮しなければ, 図 4(b) のように導入時以外で同定モデルから大きなずれが生じて制御性能に影響が出てしまう.

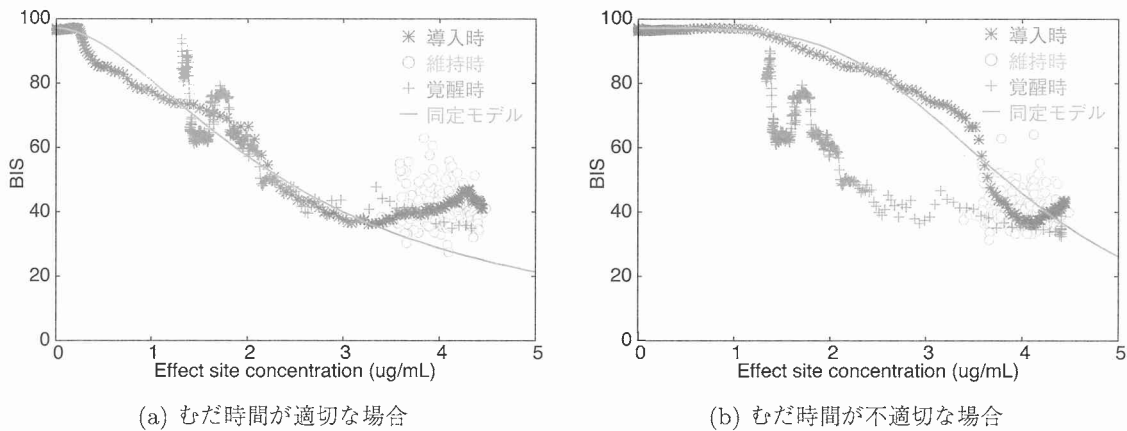


図 4: 薬力学モデルの同定

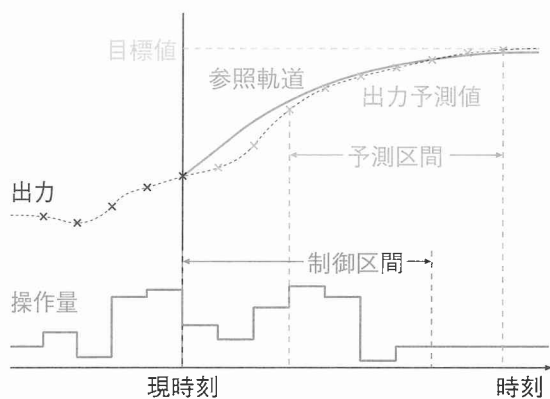


図 5: モデル予測制御

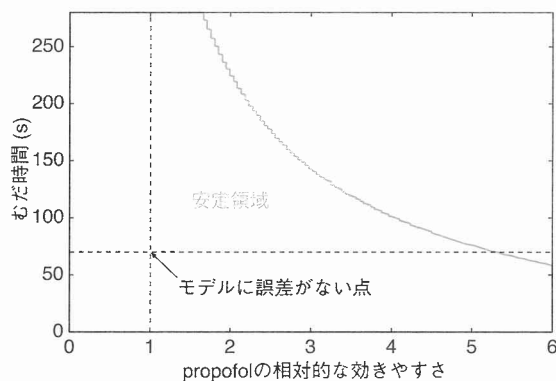


図 6: 制御システムの安定領域

5.3 制御法

次に、制御法について説明する。制御法としてはモデル予測制御法 [4] を用いることとした。モデル予測制御法の概念図を図 5 に示す。この方法は、モデルに基づいて求めた応答が、予測区間において参照軌道（現時刻以降の望ましい応答）にできるだけ近い応答となるような制御区間の操作量を求め、そのうち現時刻の操作量を実際に与えるという方法である。制御パラメータは、BIS が手術に適しているとされている 40~60 の範囲に約 10 分で到達し、維持されるように設定した。このとき、患者のパラメータの同定誤差がどの程度の範囲内であれば問題なく制御できるかを propofol の効きやすさとむだ時間を軸とした平面上に示したのが図 6 である。このように効きやすさ、むだ時間も数倍程度の誤差があっても問題なく制御できるロバストなシステムとなっている。

5.4 臨床応用結果

本システムは京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得て 2001 年 12 月より京都大学医学部附属病院デイ・サージャリー診療部において臨床応用を行った。対象は全身麻酔を要する手術を行う重篤な合併症のない成人患者で、130 例以上適用した。目標値は BIS が 40~60 の範囲に維持できるように BIS = 50 とした。臨床応用結果の一例を図 7 に示す。患者は 42 歳体重 70 kg の男性で左そけいヘルニアの手術を行った。図よりわかるように、手術中 BIS 値が目標範囲にはほぼ維持されており、また麻酔終了後速やかに覚醒している。

次に、麻酔医が BIS 値をみながら投与速度を調整した場合（以下、医師調整と呼ぶ）と開発した

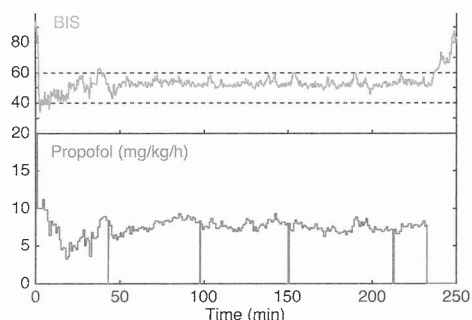


図 7: 制御システムの臨床応用結果

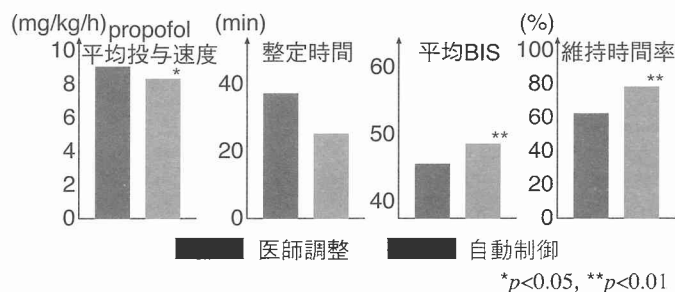


図 8: 開発システムと医師による調整との比較

自動制御システムを適用した場合 (以下、自動制御と呼ぶ) について、平均麻酔薬投与速度、目標範囲への整定時間、平均 BIS 値、および維持時間率を比較した結果を図 8 に示す。図より、自動制御の方が医師調整より麻酔薬投与速度が小さく、平均 BIS 値が目標値に近く、維持時間率が大きいことがわかる。このように適切な制御システムを構成することにより、医師と同程度以上の調整が可能である。

6 まとめ

本稿では、対象の物理量を制御する問題を数理的・工学的観点から扱う制御技術の概要について説明するとともに、制御技術を医療に応用した静脈麻酔鎮静度制御システムを紹介した。上でも示したように、生理状態であったとしても、適当な検出器と操作器 (すなわち、状態を測定するためのセンサや操作を行うための薬剤等) があれば、たいていの場合制御可能であると考えられる。ただし、制御するのは特定の測定量のみであるのでその他の状態がどうなるかの保証はなく、また、自動制御はある値に調整することは得意であっても曖昧な判断はあまり得意ではないことに注意が必要である。このような特徴を知った上で利用すれば、医療の分野であっても大いに役立つ可能性があると考えられる。今後、制御技術の応用可能性が広く認識され、適切に利用されていくことを期待したい。

参考文献

- [1] Y. Sawaguchi, E. Furutani, G. Shirakami, et al.: A model predictive hypnosis control system under total intravenous anesthesia; IEEE Trans. Biomed. Eng., 55(3), 874/887, 2008.
- [2] J. C. Sigl and N. G. Chamoun: An introduction to bispectral analysis for the EEG; Journal of Clinical Monitoring, 10, 392/404, 1994.
- [3] J. Schüttler and H. Ihmsen: Population pharmacokinetics of propofol; Anesthesiology, 92(3), 727/738, 2000.
- [4] E. F. Camacho and C. Bordons: Model Predictive Control, Springer-Verlag, 1999.