

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18769001

研究課題名（和文） 適応型制御アルゴリズムによる投薬システムの全自動化

研究課題名（英文） Automated Adaptive Algorithm for Drug Administration

研究代表者

早川 朋久 (HAYAKAWA TOMOHISA)

東京工業大学・大学院情報理工学研究科・准教授

研究者番号：30432008

研究成果の概要：

近年、麻酔薬による意識レベルの定量的指標として大脳皮質内の脳波活動を表す EEG が有効であることがわかってきた。特に、最近の研究では EEG を処理した信号である BIS が、意識レベルの変化と密接な関連があることが報告されている。本研究では、手術における麻酔薬投与にだいひょうされる、投薬の自動制御アルゴリズムを開発し、オンラインで観測される BIS 値をフィルタリングして、ノイズを除去したより精度の高いパフォーマンス変数を提案した。また、適応制御器を含めた閉ループ系全体の安定性を不確かさの下で数理的に保証した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,300,000	0	1,300,000
2007年度	1,000,000	0	1,000,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	300,000	3,300,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・制御工学

キーワード：適応制御，コンパートメンタルモデリング，臨床応用，BIS モニタ

1. 研究開始当初の背景

手術において全身麻酔を誘発させる麻酔薬の投与量は、これまで臨床でのヒューリスティックな評価によって指針付けされてきた。しかしながら、投薬の効果として最も信頼度が高いとされる外部刺激に対する身体反応は、外科医が手術中の患者の状態を好ましくするために投与する薬物によって隠されてしまうため、麻酔の度合いの臨床的指標は不完全であることが知られていた。近年、麻酔薬による意識レベルの定量的指標

として大脳皮質内の脳波活動を表す electroencephalogram (EEG) が有効であることがわかってきた。特に、最近の研究では EEG を処理した信号である Bispectral Index (BIS) が、意識レベルの変化と密接な関連があることが報告されている。BIS は 0～100 の範囲に値をとるスカラー指標であり、最大値 100 は完全に覚醒している状態に、および最低値 0 は大脳皮質内の電氣的活動のない状態に対応する。右図に見られるような非侵襲型計測値である BIS による麻酔状態の

モニタリングの容易さ、および既に妥当性が検証されている BIS 値の実効性を鑑みれば、パフォーマンスおよび測定変数として BIS を使用し、麻酔薬の投与の閉ループコントロールによる自動投薬制御の可能性が期待される。ただし、手術室で BIS を計測することにおいてはセンサが脳内の電気活動とともに、電気メスなどによる電磁的変動をも拾ってしまい、観測信号がノイズに侵されるという問題を含むことになる。

2. 研究の目的

言うまでもなく、人の投薬に対する生体反応は極度に不確かである。これは、性別・体重・年齢・既往歴等の個人差による投薬物に対する生体反応の違い (interpatient variability) に加え、同一の個人に対しても体調や進行中の薬物治療等の要因による生体反応の違い (intrapatient variability) が非常に大きいことに起因する。このような不確かさのバリエーションが大きいプラントに対する制御手法としては、conservativity が強くなるロバスト制御よりも、時变的にコントローラのゲインを調節できる適応制御の枠組みを適用することが合理的であり、手術中の様々な治療行為に起因する生体反応の変化に対しても制御入力(麻酔薬投与レート)を自律的にオンラインで調節することが可能となることを期待できる。

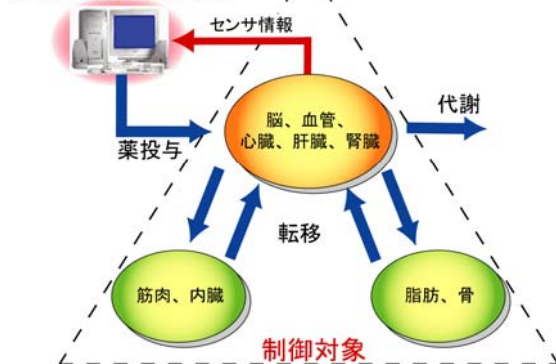
以上より、本研究の目的は (1)手術における麻酔薬投与の自動制御アルゴリズムを開発する (2)オンラインで観測される BIS Index をフィルタリングして、ノイズを除去したより精度の高いパフォーマンス変数を提案する (3)適応制御器を含めた閉ループ系全体の安定性を不確かさの下で数理的に保証することである。

3. 研究の方法

まず適応型自律的投薬システムを開発するにあたっての前提となる、人の麻酔薬に対する意識レベルの反応モデルの構築に取り組んだ。特に、数年来の共同研究者である麻酔科医との連絡を緊密に取り、彼の臨床での経験と意見を参考にしながらモデル化を行った。想定する麻酔薬は現在臨床で一般的に用いられている propofol と midazolam とした。一般に薬物の体内での器官間の移動はコンパートメントシステム (右図参照) で表されることが知られており、propofol と midazolam に対してそれぞれ 2-コンパートメント、3-コンパートメントシステムとしてモデル化を行い、その際まだ考慮に入られていない麻酔薬による心拍機能の鎮静作用のモデル化の検討を行った。

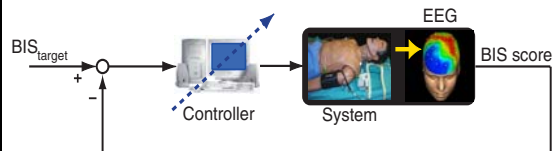
次に、propofol と midazolam の麻酔薬に対する、心拍鎮静作用を考慮した非線形コン

適応アルゴリズム



パートメントモデルを用いて、全体の閉ループ系が安定となるような適応アルゴリズムを考案し、その安定性の証明を行った。特に、リアプノフ関数を導入しその時間微分が負となるように時変(適応)ゲインの更新則を構築した(下図参照)。また、ノイズに侵された BIS 信号をフィルタリングするために、コンパートメントの数と同数のオブザーバを導入し、オブザーバ状態量を制御入力の計算に用いることにより、単位時間当たりの麻酔薬の投薬量が従来より変動が少ない制御系構築の検討を行った。

最後に、上で得られた適応制御則に対し、Matlab によるシミュレーションにより更新則に最適な更新レートを決定する作業を Matlab を用いて行い、適応アルゴリズムの妥当性を検証した。そして、この適応アルゴリズムを、次期課題研究で行う予定であるクリニカルトライアルに用いるための Java のプログラミングに取り組んだ。



4. 研究成果

上記「3. 研究の方法」で構築した人の麻酔薬に対する、適応制御則を拡張し、外乱を含むシステムへの適応制御則の安定性を考察した。特に、スタンダードな適応制御器の開発に加え、ニューラルネットワークやファジロジックなどを用いた適応・学習則を構築し、外乱に対するロバスト性を検討した。既に先行研究において、脳波計測から導かれる BIS 信号はノイズを含むことがわかっているため、このノイズの影響をアクチュエータの出力において軽減させるための方策としてローパスフィルタを用い、平滑化することによって麻酔薬の投与レートが滑らかになることを確認した。さらに、麻酔薬のコンパートメント間移動時に、その移動係数に外乱が生じる場合を想定し、確率的コンパートメントシステムの数理的な概念を新たに提

唱した。この定義に基づき、目標点（セットポイント）が有界収束安定であるための条件を導出した。最後に、コンパートメントシステムモデルの新たな適用先として、がん細胞数を抑制する治療にも応用し、本アルゴリズムの拡張性の可能性を見いだすことができた。当初計画で予定していた、麻酔薬のコンパートメント間の移動において時間遅れを想定した場合のモデルは定式化することができたが、非負入力を用いた際の安定条件の定式化は現在検討中である。3年間の一連の研究としては概ね予定通り研究が進展し、期待された成果をえることができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

- ① A. Leonessa, W. M. Haddad, T. Hayakawa, and Y. Morel, "Adaptive Control for Nonlinear Uncertain Systems with Actuator Amplitude and Rate Saturation Constraints," *Int. J. Adapt. Control Signal Process.*, vol. 23, no. 1, pp. 73-96, 2009. (査読有り)
- ② T. Hayakawa, H. Ishii, and K. Tsumura, "Adaptive quantized control for linear uncertain discrete-time systems," *Automatica*, vol. 45, no. 3, pp. 692-700, 2009. (査読有り)
- ③ W. M. Haddad, V. Chellaboina, Q. Hui, and T. Hayakawa, "Neural network adaptive control for discrete-time nonlinear nonnegative dynamical systems," *Adv. Diff. Eqs.*, vol. 2008, Article ID 868425, 29 pages, 2008. (査読有り)
- ④ T. Hayakawa, W. M. Haddad, and K. Volyansky, "Neural network hybrid adaptive control for nonlinear uncertain impulsive dynamical systems," *Nonlinear Analysis: Hybrid Systems*, vol. 2, no. 3, pp. 862-874, 2008. (査読有り)
- ⑤ T. Hayakawa, W. M. Haddad, and N. Hovakimyan, "Neural network adaptive control for a class of nonlinear uncertain dynamical systems with asymptotic stability guarantees," *IEEE Trans. Neural Networks*, vol. 19, no. 1, pp. 80-89, 2008. (査読有り)
- ⑥ W. M. Haddad, J. M. Bailey, T. Hayakawa, and N. Hovakimyan, "Neural network adaptive output feedback control for intensive care unit sedation and intraoperative anesthesia," *IEEE Trans. Neural Networks*, vol. 18, no. 4, pp. 1049-1066, 2007. (査読有り)
- ⑦ W. M. Haddad, T. Hayakawa, and M. C. Stasko, "Direct adaptive control for nonlinear matrix second-order systems with time-varying and sign-indefinite damping and stiffness operators," *Asian J. Contr.*, vol. 9, no. 1, pp. 11-19, 2007. (査読有り)
- ⑧ W. M. Haddad, T. Hayakawa, and J. M. Bailey, "Adaptive control for nonlinear nonnegative dynamical systems with applications to clinical pharmacology," *Syst. Contr. Lett.*, vol. 55, no. 1, pp. 62-70, 2006. (査読有り)
- ⑨ 早川朋久, "Bispectral Index を用いた麻酔薬の適応投与制御," 計測と制御, 計測自動制御学会, no. 11, vol. 45, pp. 966-971, 2006. (解説記事, 査読有り)

[学会発表] (計14件)

- ① S. Nishiyama and T. Hayakawa, "Stability analysis for 2-dimensional switched linear systems," in *Proc. Amer. Contr. Conf.*, (St. Louis, MO), pp. 1771-1777, June 10, 2009.
- ② 関根亮二, 早川朋久, "状態制約最適インパルス制御と投薬スケジューリングへの応用," 自動制御連合講演会資料, 米沢, pp. 806-809, 2008年11月23日.
- ③ S. Nishiyama and T. Hayakawa, "Optimal stable state-space partitioning for piecewise linear planer systems," in *Proc. Amer. Contr. Conf.*, (Seattle, WA), pp. 3959-3965, June 13, 2008.

- ④ 早川朋久, ``投薬に対するヒトのコンパートメンタルモデリングと適応的投薬制御," システム制御情報学会研究発表会資料, 京都, 1F1-5, 2008年5月16日.
- ⑤ 西山聡史, 早川朋久, ``2次元区分的線形システムの切り替え面設計," 計測自動制御学会制御部門大会資料, 京都, 062-1-3, 2008年3月6日.
- ⑥ 末永昌也, 早川朋久, ``2次元区分的アファインシステムにおける周期軌道の存在条件," 計測自動制御学会制御部門大会資料, 京都, 062-1-1, 2008年3月6日.
- ⑦ A. Leonessa, W. M. Haddad, T. Hayakawa, and Y. Morel, ``Adaptive dynamic control of nonlinear systems with actuator amplitude and rate saturation constraints," in Proc. ASME Int. Mech. Eng. Congr. Expo., (Seattle, WA), IMECE2007-43487, November 12, 2007.
- ⑧ T. Hayakawa, ``Compartmental modeling and neural network control of stochastic nonnegative systems," in Proc. Amer. Contr. Conf., (New York, NY), pp. 1762-1767, July 11, 2007.
- ⑨ T. Hayakawa, H. Ishii, and K. Tsumura, ``Adaptive control for linear uncertain discrete-time systems with quantization and deadzone," in *Proc. Amer. Contr. Conf.*, (New York, NY), pp. 293-298, July 11, 2007.
- ⑩ T. Hayakawa, ``Compartmental modeling and adaptive control of stochastic nonnegative systems," in Proc. Int. Symposium on Positive Systems, (Grenoble, France), pp. 351-358, August 31, 2006.
- ⑪ T. Hayakawa, ``Adaptive feedback passification control for nonlinear uncertain systems via neural networks," in Proc. Int. Symposium on Mathematical Theory of

Networks and Systems, (Kyoto, Japan), pp. 1149-1154, July 25, 2006.

- ⑫ J. M. Bailey, W. M. Haddad, J. Im, T. Hayakawa, and P. A. Nagel, ``Adaptive and neural network adaptive control of depth of anesthesia during surgery," in Proc. Amer. Contr. Conf., (Minneapolis, MN), pp. 3409-3414, June 15, 2006.
- ⑬ T. Hayakawa, H. Ishii, and K. Tsumura, ``Adaptive quantized control for nonlinear uncertain systems," in Proc. Amer. Contr. Conf., (Minneapolis, MN), pp. 2706-2711, June 15, 2006.
- ⑭ V. Chellaboina, W. M. Haddad, J. Ramakrishnan, and T. Hayakawa, ``Adaptive control for nonnegative dynamical systems with arbitrary time delay," in Proc. Amer. Contr. Conf., (Minneapolis, MN), pp. 2676-2681, June 15, 2006.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

早川 朋久 (HAYAKAWA TOMOHISA)
東京工業大学・大学院情報理工学研究所・准教授

研究者番号： 30432008

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし