

免疫システムを用いた肺エラストンス多項式モデルの構造最適化*

福谷 貴大^{*1}, 中道 正紀^{*2}

Optimization of Pulmonary Elastance Polynomial Model Using Immune System

Takahiro FUKUTANI^{*1} and Masanori NAKAMICHI^{*2}^{*1} Department of Applied Science and Engineering

When patient give artificial respiration to the body, the suitable setting of ventilation condition is needed for every patient. However, the parameter setting of the respirator is decided by experience and the perception of the doctor now. Therefore, we proposed a setting method using a static P-V curve. In order to realize a proposed method, it is necessary to improve the estimation accuracy of the static P-V curve. This study proposes optimisation technique of pulmonary elastance polynomial model construction using Immune System from real patient data. First, we explain the embedding method of Immune System to this study. Then, we show the effectiveness of the algorithm by using a optimisation result.

Key Words : Immune System, Pulmonary Elastance, Artificial Respiration

1. 本研究の目的

人工呼吸を行うに当たり、個々に異なる肺特性を持つ患者に対し、気道気圧、吸気時間、換気回数、換気量などの換気条件を適切に設定・管理することが望まれる。しかし、現在人工呼吸器の設定は体重や身長により大まかに決定する等、医師の経験に基づいて行われており、患者の呼吸システムの特性に合った設定が行われているとは言い難い。加えて、経験と勘が通じない未熟児患者等に対する換気条件設定を客観的に判断する手法がないといった課題がある⁽¹⁾。

本研究では、患者の肺特性を表わすとされる静的 P-V 曲線をシステム同定の手法で推定し、それを用いた人工呼吸器設定の自動化を目指している。静的 P-V 曲線推定の為には、肺弾性特性「肺エラストンス」を推定する必要があり、非線形性であることから本研究では多項式モデルで表現している。今回の研究では、過去の研究において次数を決定するのみにとどまっていた肺エラストンス多項式モデル構造について、大域的最適化手法である「免疫システム」アルゴリズムを用いて構造最適化を行ない、静的 P-V 曲線の推定精度向上を目指した。

2. 肺エラストンス多項式モデルおよび呼吸システムモデル

本研究では、肺の弾力特性を示す肺エラストンスを式(1)のような多項式モデルで表現している。

$$\hat{f}_E(V) = k_1 + k_2 V + \dots + k_n V^{n-1} \quad (1)$$

ここで、患者の肺体積 $V(t)$ 、肺体積 V で構成される非線形関数肺エラストンスを $\hat{f}_E(V)$ とする。構造は単純であり、過去の研究では次数 n を決定するのみであった。しかしながら、人の生命を維持する人工呼吸器設定に利用することから、患者毎に推定精度が良いモデル構造をもとめる必要がある。

次に、呼吸システムモデルについて述べる。肺エラストンス多項式モデルには、未知パラメータ k_1, k_2, \dots, k_n が存在する。これを推定するために式(2)のような 2 次微分方程式で表現される呼吸システムモデルを使用する。

$$P_{ao}(t) + a_1 \dot{P}_{ao}(t) = \hat{f}_E(V)V(t) + g_R(\dot{V})\dot{V}(t) + b_2 \ddot{V}(t) + P_{eea} + \epsilon(t) \quad (2)$$

これは気道と肺内の間で生じる圧力差の関係を表した式であり⁽¹⁾、人工呼吸器で測定可能なデータ気道圧力、

* 原稿受付 2018 年 2 月 16 日

^{*1} 大学院博士前期課程 応用理工学専攻 大学院生^{*2} 工学部 電気電子工学科

E-mail : dddfydfdkhjk@gmail.com

肺内空気体積, 空気流量 $P_{ao}(k), F(k), V(k)$ で式が構成されている. また, P_{eea} は肺胞の呼気終了気圧, $\epsilon(t)$ は観測雑音, gR は圧力損失係数を示す. 呼吸システムモデルを用いた詳細な未知パラメータ推定手順については, 参考文献(1)を参照されたい.

最後に, 設定された肺エラストンスモデル構造と推定した未知パラメータを用いて, 患者の肺特性を表わすとされる静的 P-V 曲線を推定する. 静的 P-V 曲線とは, 静的状態における肺内圧力 $P_\ell(t)$ と肺の体積 $V(t)$ データによって描かれる曲線であり, 式(3)で表現出来る.

$$\hat{P}_\ell(t) = \hat{f}_E(V)V(t) \quad (3)$$

この静的 P-V 曲線 (Static P-V curve) は, 人工呼吸器の気圧上限値等の設定値を決定する上で重要な役割を果たす.

3. 肺エラストンス多項式の次数変化による推定値

本章では, 式(1)の次数 n を 4 次から 8 次まで変化させ, 評価値(検証 P-V データと推定肺内圧力値の二乗和誤差)を検証し, モデル構造最適化の必要性を述べる.

評価値については, その値が小さければ小さいほど精度の良い構造を持つ肺エラストンスの多項式モデルであると言える. 推定した事例の中で, $n=8$ のときに評価値の値が最小値(1.257)を示した. そのときに得られた肺エラストンスの多項式を式(4)に, 静的 $P-V$ 曲線を Fig.1 に示す.

$$\hat{f}_E(V) = k_1 + k_2V + k_3V^2 + k_4V^3 + k_5V^4 + k_6V^5 + k_7V^6 + k_8V^7 \quad (4)$$

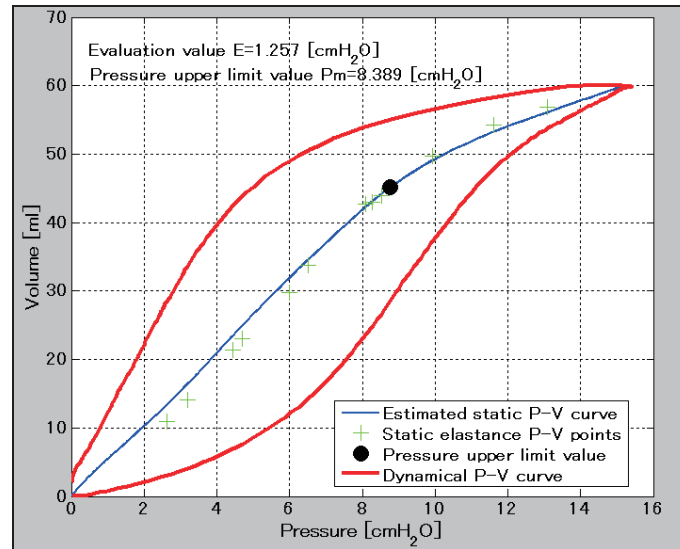


Fig. 1 Static $P-V$ curve (polynomial model)

式(1)の多項式の次数を上げることで評価値が低くなりやすくなるが, 逆に多項式の次数の上げ過ぎには十分に注意が必要である. なぜなら, 体積のデータにも微量の観測雑音が含まれており, 次数を増やすことにより真値だけでなく観測雑音も乗算されてしまうからである. 本研究では未熟児患者の観測データを用いているが, 実際の医療現場での患者の呼吸特性は千差万別であり, 別のデータに高次数のシステムを適用することで観測雑音が大きく出てしまい, 数値的に不安定となる危険性がある. そのため, 低すぎず高すぎない次数の多項式の中で呼吸システムを選定する必要があるため, 最適化により精度の高い評価値を出力する多項式のモデル構造を選定することが望ましい. 次章では, 本研究で用いた大域的最適化手法「免疫システム」について述べる.

4. 免疫システムについて

免疫には、生体内に侵入する未知の抗原から身を守るために免疫細胞が自己と非自己（抗原）を識別する機能と、非自己である病原菌やウイルス、あるいは病気などのために変化した自己成分を排除し、抗体の再構築により抗原に対応する抗体を産生し、産生された抗体を増殖することにより抗原を排除する生体監視防衛機構が備わっている。生体の免疫システムの中でも、脊椎動物における免疫機構は、過去に排除したことのある抗原に対して有効であった抗体を記憶細胞として格納し、再び出現した抗原に対して直接有効な抗体を作ることによって素早い抗原排除を行う機能を持つ。また、免疫システムは自己に対しても免疫性を示すことが知られている。同一種類の抗体が大量に産生された生体内の抗体集団の多様性が損なわれてしまう時、抗体産生を抑制する機能を持つサプレッサー細胞に抗体を格納することによりその抗体と同種類の抗体の産生を抑制し、バランスの崩れた状態から定常状態に戻そうとする機構を有している。免疫システムは似たテンプレートを持つ抗体を格納しない特徴があるので、大域的最適化の効率性に優れている特徴があり、患者に適したモデル構造を瞬時に決定しなければならない人工呼吸システムの最適解探索に有効な手法だと考え、本研究において有効性を検証した。抗原に対する一連の処理（免疫応答）を、肺エラスタンス多項式表現型モデルの構造最適化へ適用した免疫システムアルゴリズムを以下に示す⁽²⁾。

[Step 1] 初期抗体群の生成

ランダムに抗体群(解候補)を生成する。

[Step 2] 抗原の認識

抗原を入力情報として認識する。

[Step 3] 抗体間の親和度の計算

Step 1により生成された8桁の0と1の行列を用いて多項式の構造を決める。本研究では、多項式モデル構造の最適化で次数の上限を8次までとしており、8次までの各項で多項式モデル構造に含まれるものを「1」、含まれないものを「0」として設定している。肺エラスタンス(Pulmonary elastance)と解候補(Candidate solution)の構造例をFig. 2 に示す。

$$\begin{array}{lcl}
 \text{Pulmonary elastance} & \hat{f}_E(V) = & k_1 + k_4 V^3 + k_6 V^5 + k_7 V^6 \\
 \text{Candidate solution} & & \begin{array}{cccccccc} \uparrow & \uparrow & \uparrow & \uparrow & & \uparrow & \uparrow & \uparrow \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 \end{array}
 \end{array}$$

Fig.2 Pulmonary elastance polynomial model construction and candidate solution

本研究では、抗体が解候補と定義する。4つの抗体(antibody)例をFig. 3に示す。ビットの異なる位置を算出することは抗体 i と抗体 j の距離を知る上で必要な処理になる。その解候補間の距離の算出には一般的にハミング距離が用いられる。ハミング距離とは、等しい文字数を持つ二つの文字列の中で、対応する位置にある異なった文字の個数のことを示す。

antibody1	1	0	1	1	0	0	1	0
antibody2	1	1	1	0	0	1	1	0
antibody3	1	0	1	1	1	0	0	1
antibody4	0	1	0	1	1	1	0	1

Fig. 3 Hamming distance calculating of antibody

次に、全抗体について他のすべての抗体との親和度（類似性）を測定する。抗体 i と抗体 j との親和度 $ay_{i,j}$ は式(5)により得られる、ただし、抗体間のハミング距離を $H_{i,j}$ とする⁽³⁾⁽⁴⁾。

$$ay_{i,j} = \frac{1}{1 + H_{i,j}} \quad (5)$$

ここで, $H_{i,j} = 0$ のとき, 抗体 i と抗体 j は完全に一致することになる.

[step 4] 記憶細胞への格納

探索過程で得られた有効な抗体を記憶細胞として産生する. ここで産生される記憶細胞が最適解の候補となる. まず, 全ての抗体の濃度を計算し, 抗体の濃度 c_i が閾値 (T_{ac1}) を超えた抗体 i を記憶細胞に格納させる. 本研究では, Fig. 3 の抗体群の中で閾値条件を満たした抗体を記憶細胞に格納することになっている.

c_i は 式(6), (7) により求まる⁽³⁾⁽⁴⁾.

$$\begin{aligned} c_i &= \frac{1}{N} \times (ac_{i,1} + ac_{i,2} + ac_{i,3} + \cdots + ac_{i,N}) \\ &= \frac{\sum_{j=1}^N ac_{i,j}}{N} \end{aligned} \quad (6)$$

ただし, c_i の範囲は ($0 \leq c_i \leq 1$) とする.

$$ac_{i,j} = \begin{cases} 1 & ay_{i,j} \geq T_{ac1} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (7)$$

- N :抗体の総数
- $ay_{i,j}$:抗体 i と抗体 j の親和度
- T_{ac1} :閾値

つまり, 抗体 i と抗体 j がある程度の類似性 (T_{ac1}) を持っているとき, 同一種類の抗体と見なすことを示している.

[Step 5] 抗体産生の抑制

記憶細胞に入れることができる抗体数には限界があり, 記憶細胞総数を $record_n$, その許容記憶抗体数を $record_l$ とすると, 以下のような条件に分けることが出来る.

(Case1) $record_n < record_l$ のとき

1. 濃度最大の抗体を選択する. そして, 記憶細胞内に同じテンプレートを持つ抗体が存在しない場合, 以下のステップに進む.
2. 選択された抗体の濃度が閾値 T_{ac2} を超える場合, 記憶細胞に格納する.

(Case2) $record_n = record_l$ のとき

1. 最大濃度を持つ抗体の濃度が閾値 T_{ac2} を超える場合, その抗体の評価値 (検証P-Vデータ値と推定により得た肺内圧力値の二乗和誤差) を計算する.
2. 記憶細胞内のすべての抗体の評価値を計算し, 評価値最大の抗体より新しい抗体の評価値の方が小さければ, 抗体を入れ替える.
3. 記憶細胞から漏れた抗体を消滅させ, 繰り返し回数のカウントを 1 だけ加算する.

繰り返し回数があらかじめ設定した繰り返し回数を満たした場合、処理を終了する。

[step 6] 抗体の産生

新たに抗体をランダムに産生する。

5. 結論

免疫アルゴリズムを患者の人工呼吸データに適用し、肺エラストンス多項式モデルの最適化について検証を行った。 $N = 4$, $record_l = 10$, $0 \leq record_n < 11$, $T_{ac1} = 0.5$, $T_{ac2} = 0.75$ という条件をもとに、患者の人工呼吸データに免疫システムのアルゴリズムを適用したとき、(10110000) のテンプレートを持つ抗体が最適解候補として選ばれた。

$$\hat{f}_E(V) = k_1 + k_3V^2 + k_4V^3 \quad (8)$$

免疫システムによって決定された肺エラストンスの構造を式(8)に示す。また、その式を用いて描いた静的 P-V 曲線を Fig.4 に、最も高い適応度(Fitness)をとる解候補の推移を Fig.5 に示した。今回は、評価値の最小値が $0.475 [\text{cmH}_2\text{O}]$ となる多項式が最適解となった。そして、適応度はその評価値の逆数を示し、最大値が 2.104 となった。式(8)で推定される肺内圧力値は良い適応度を示す。また、3章の結果により得られた多項式モデルの評価値(1.257)よりも評価値が小さくなることがわかった。よって、構造最適化を行った多項式の方が低い評価値を示し、免疫システムの最適化の有用性を証明することができた。

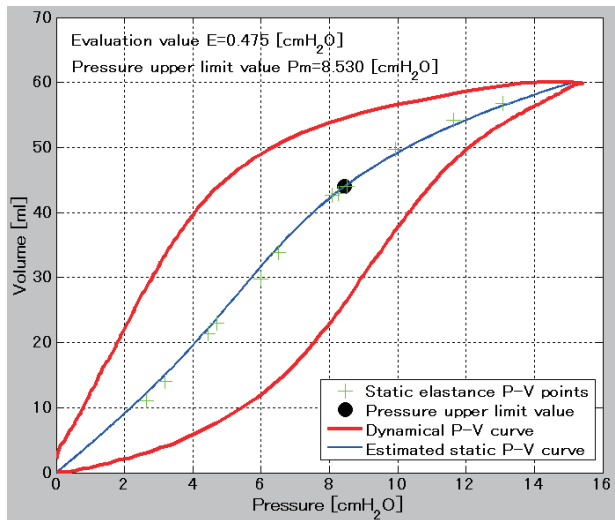


Fig. 4 Pulmonary elastance polynomial model in optimisation

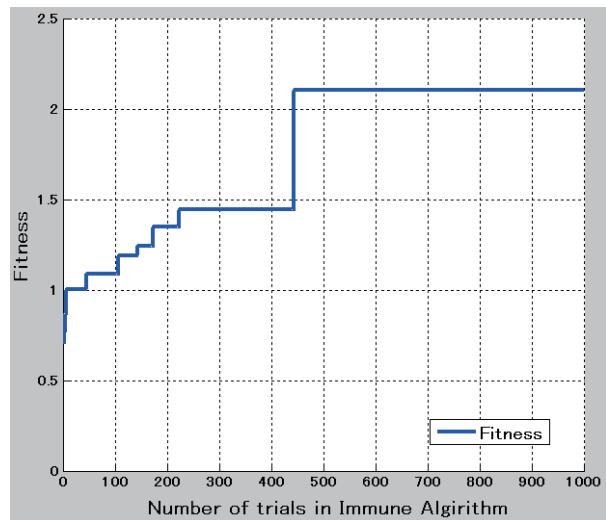


Fig. 5 Changes in fitness

文 献

- (1) 金江春植, “呼吸システムのモデリングと人工呼吸の換気条件の設定について”, 計測と制御, Vol. 49, No7(2010), pp. 485-488.
- (2) 大内 東, 山本雅人, 川村秀憲, 紫肇一, 高柳俊明, 當間愛晃, 遠藤聡志, 生命複雑系からの計算パラダイム, 第 1 版 (2003), pp. 133-162, 森北出版.
- (3) 中村秀明, 松本剛, 宮本文穂, “改良型免疫アルゴリズムによる多峰性関数の大域的最大の探索”, 山口大学工学部研究報告, Vol. 49, No. 1(1998), pp. 129-131.
- (4) 森一之, 築山誠, 福田豊生, “免疫アルゴリズムによる多峰性関数最適化”, T. IEE Japan, Vol. 117-C, No. 5(1997), pp. 593-595.

(平成 30 年 3 月 31 日受理)