体外循環療法中の安全性向上に関する研究

目次

1 **序論** 3

2 **血液浄化療法** 4

2.1 血液浄化療法 4

2.2 血液浄化療法の歴史 5

2.3 血液浄化の原理 6

2.4 血液浄化療法の種類 8

2.5 ヘマトクリット (hematocrit : Ht) 値 9

3 **症例** 10

3.1 潰瘍性大腸炎と白血球除去療法 10

3.2 症例 11

4 **体外循環療法中に腎臓で行われる水分再吸収効率の推定** 12

4.1 体外循環療法時における循環血液量の変化 12

4.2 LCAP 施行中における Ht 値の変化 15

4.3 再吸収効率の初期値の検討 16

4.4 結果 17

4.5 再吸収効率のモデル化の考察 21

4.6 結論および今後の展望 21

5 **LCAP 施行時において変動する Ht 値のシステム同定** 22

5.1 AR モデル 22

5.2 Multi Layer Perceptron Neural Network : MLPNN 24

5.3 システム同定の方法 26

5.4 システム同定の結果 29

5.5 システム同定の考察 34

5.6 システム同定のまとめ 37

6 **結語** 38

7 **参考文献** 39

1　序論

現在、人工心肺や人工透析などの体外循環技術が進歩している。体外循環技術とは、患者の血液を体外へ循環させ血液中に含まれる人体に有害な物質 (尿素 · アンモニア · 免疫複合体 · 過剰リポ蛋白 · エンドトキシン等) を血液中から除去する技術である。この技術の進歩によって重篤な病態の改善を図ることができるようになった。体外循環技術を用いた治療法に人工心肺や人工透析があり、アメリカでは人工心肺の使用症例数は年間 35 万例、全世界では 65 万例と見積もられている。この数字は、人工肺の使用数が増加し続けていることと心肺バイパスを受ける患者の持つ病態の複雑性が増し続けていることを表している [1]。日本では慢性透析患者数が 2011 年 12 月で 304592 人であり、これは前年度より 6340 人の増加であった [2]。体外循環技術の進歩とともに血液浄化機器の開発も進み、様々な疾患に対する血液浄化療法も行われるようになった [3]。血漿交換療法や各種吸着療法は、劇症肝炎、膠原病、難治性ネフローゼ症候群、神経疾患などの難病かつ重症疾患に対する有効な治療法であり、高度先進医療の一翼を担っている。また、エンドトキシン吸着療法は重症感染症の救急治療には欠かせない治療として注目されている。

血液浄化療法を施行する際、生理食塩水などを充填した血液回路やカラム、輸液の投与により体内の水分バランスが崩れると血液希釈が生じる [4]。過剰な血液希釈は貧血を促進する可能性がある。したがって、血液浄化療法を施行する際に患者の水分バランスの状態を評価することは重要であると考えた。

本論文では体外循環療法中の安全性向上に関する研究目的として、体外循環療法施行中において腎臓で行われる水分の再吸収効率の変動のモデル化と体外循環療法施行時における Ht 値のシステム同定を行った。

論文の構成として第 1 章に序論、第 2 章に血液浄化療法、第 3 章に症例、第 4 章に体外循環療法中に腎臓で行われる水分の再吸収効率の推定、第 5 章に LCAP 施行時において変動する Ht 値のシステム同定、第 6 章に結語とした。

2　血液浄化療法

この章では、血液浄化療法の概要として血液浄化療法について簡単に触れた後、血液浄化療法の歴史、種類そして本論文のキーワードとなるヘマトクリット (hematocrit：Ht) 値について述べる。

2.1　血液浄化療法

現在、日本では各種の多彩な血液浄化療法が一般的な治療法となっているが、これは世界的にみるとむしろ特異的な現象である。慢性腎不全患者に対する維持血液透析の先進国であった欧米諸国においても、最近では技術的には狭い意味での血液透析にとどまている。日本は、世界最大の最先端血液浄化技術国になっている。それにはいくつかの要因を考えることができる。

- 医療の普及

  日常的にいわれるように日本ほど医療、特に高度先進医療が普及している国は多くない。血液浄化療法は、一般的に費用のかかる医療である。過去における経済的繁栄が医療の進歩と普及を促した最大の要因と考えられる。
- 日本人の国民性

  血液浄化に限らず日本人は基本的な概念では同一のしかしときには異なる名称の類似の技術を数多く派生させる傾向がある。体外循環回路の多様性は典型であるといえる。
- 血液浄化療法の原理

  血液浄化療法の基本的な原理は、血液がいろいろな意味で汚染されていると考えることにある。古くから日本には今日的とはやや異なった意味ではあるが、血液の汚れた状態に対する認識があったように考えられる。
- 移植医療の伸び悩み

  当初から腎移植と透析は車の両輪という呼び方で表現されてきた。また医療技術的というよりは社会的要因によって進展しにくい腎移植と相対的に腎不全治療としての血液浄化療法が発展するのは当然であると考えられる。

2.2　血液浄化療法の歴史

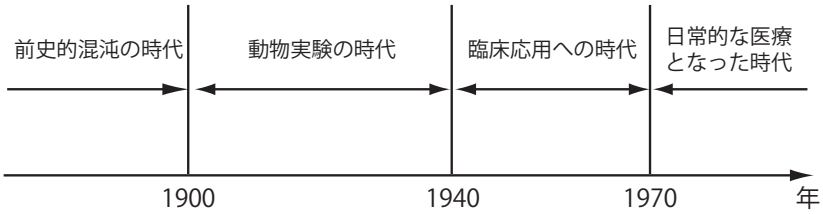

図 2.1　血液浄化技術の歴史

1. 前史的混沌の時代 (〜1900)

   透析の原理を発見したのはこの時代で Graham(1861 年) とされており、羊皮紙を用いて尿を透析し漿質を分離したといわれている。

2. 動物実験の時代 (1900〜1940)

   Landsteiner(1900 年) によって ABO 血液型を発見。Abel らは vividiffusion という呼び方で血液透析を plasmapheresis という呼び名で血漿交換を動物実験でおこなった (1913 年)。抗凝固薬としては蛭から分離された hirudin が使用された時代があったが不純物を含みので一般的には使用されず、Howell(1918 年) が抽出したヘパリンが使用されるようになった。Ganter(1923 年) は腹膜を利用した透析を述べており、後の腹膜透析の道を拓いたとされている。Nyiri(1926 年) は尿毒症に交換輸血が有効であったと報告している。Thalheimer(1937 年、1938 年) はセロファンチューブを用い、そのころまでに純化されたヘパリンを静脈内注射して血液透析を行った。と報告しているが、当時としては尿毒症に対しては交換輸血の方が効果的であったと述べている。

3. 臨床応用への時代 (1940〜1970)

   Kolff ら (1943 年) は第二次世界大戦中のオランダで回転ドラム型人工臓器を作製し、急性腎不全患者を救命したと報告し、臨床的成功の世界第 1 例目とされている。

4. 日常的な医療となった時代 (1970〜)

   Terman ら (1976 年) は体外回路中に抗原を高分子材料に固定化して充填し、血液中の対応する抗体を特異的に結合除去するシステムを開発し、免疫吸着法への道を拓いた。Graddock(1977 年) は血液が透析膜に接触すると一時的な補体の活性化，顆粒球の減少が生じることを報告することによって膜の生体適合性の面にも目が向けられるようになった。腎不全に対する血液透析を技術的基盤として類似の多様、多彩な技術が開発され、腎不全に対してばかりでなく、いろいろな病態の患者に対応されるようになった。

2.3　血液浄化の原理

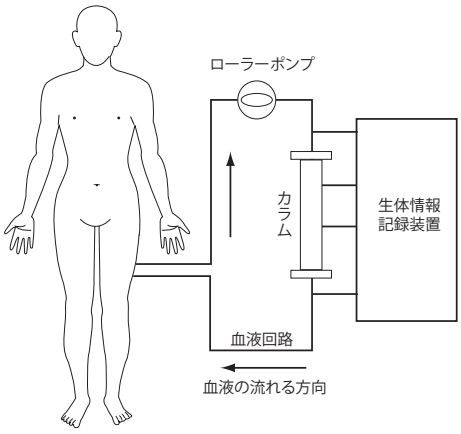

図 2.2　血液浄化装置の構成

血液浄化療法の構成を図 2.2 に示す。血液回路とカラムを使用して回路を作り、ローラーポンプによって血液を体外循環させる。血液浄化療法は、拡散 (diffusion)、ろ過 (filtration)、吸着 (adsorption) を応用して血液成分の量的、質的異常を改善する治療である。

- 拡散 (diffusion)

  図 2.3 に示すように拡散とは、溶液内で溶質分子が濃度の高い方から低い方へ移動することをいい、溶質の濃度差を推進力としてその差がなくなるまで移動しつづける。

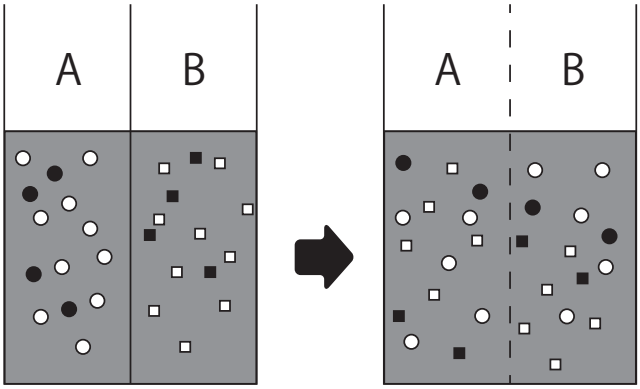

図 2.3　拡散現象 (diffusion)

- ろ過 (filtration)

図 2.4 に示すように A 側に陽圧し、B 側に陰圧させ圧力差が生じるとろ過が生じる。また浸透圧による圧力差によってもろ過が生じる。半透膜を介するろ過を限外濾過とよぶ。

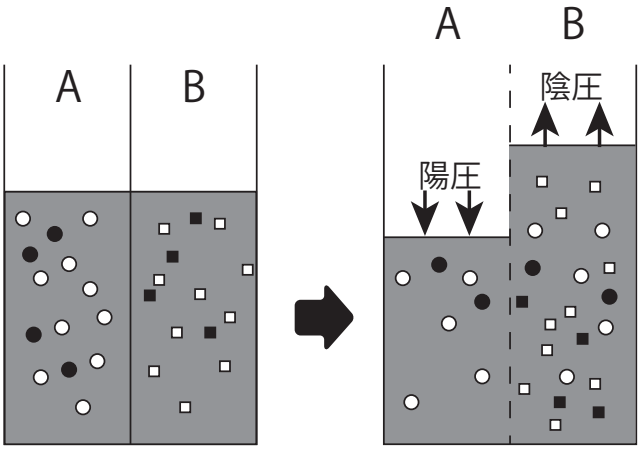

図 2.4　ろ過 (filtration)

- 吸着 (adsorption)

図 2.5 に示すように血液を吸着剤に直接接触させることにより病院物質を除去する方法。

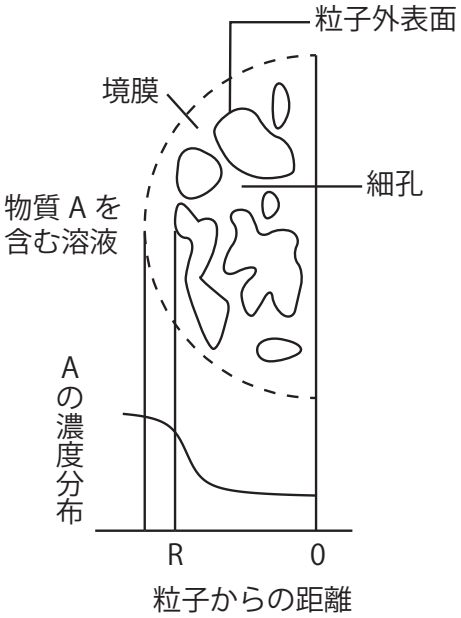

図 2.5　吸着 (adsorption)

2.4 血液浄化療法の種類

- 透析 (Dialysis)
  血液透析　Hemo Dialysis
- ろ過 (Filtration)
  限外ろ過　Extra Corporeal Ultrafiltration Method(ECUM)
  血液ろ過　Hemo Filtration(HF)
- ろ過透析 (Dialysis Filtration)
  血液ろ過透析　Hemodialysis filtration(HDF)
- 血漿交換 (Plasmapheresis)
  単純血漿交換　Plasma Exchange(PE)
  二重膜ろ過血漿交換　Double Filtration Plasma apheresis(DFPP)

- 血液吸着 (Hemo adsorption)
  直接血液吸着　Direct Hemoperfusion(DHP)
  血漿吸着　Plasma adsorption(PA)

- 腹膜透析 (Peritoneal dialysis)
  持続性可動性腹膜透析　Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis(CAPD)

- 持続的血液浄化療法
  持続的血液透析　Continuous Hemodialysis(CHD)
  持続的血液ろ過　Continuous Hemo Filtration(CHF)
  持続的血液ろ過透析　Continuous Hemodialysis filtration(CHDF)
  持続的血漿交換　Continuous plasma exchange(CPE)

2.5　ヘマトクリット (hematocrit : Ht) 値

血液は体重のおよそ 8[%] を占める。総血液量は平均的成人男性で 5 - 6[L]、平均的成人女性で 4 - 5[L] である。全血は、55[%] の血漿成分 (blood plasma) と 45[%] 血球成分 (formed elements) から構成されている。血液の全容積の中で赤血球が占める割合をヘマトクリット (hematocrit : Ht) とよばれる [5]。Ht 値は貧血を表すひとつの指標である。日本人における貧血の診断基準は成人男性では 40[%] 以下、成人女性では 35[%] とされている [6]。

体外循環療法中における Ht 値の変動は、血液回路中に図 2.6 に示すクリットラインチャンバーを接続し、図 2.7 に示すクリットラインモニタ (Crit - Line Monitor : CLM) を使用して測定される。またクリットラインモニタの指標を表 2.1 に示す。

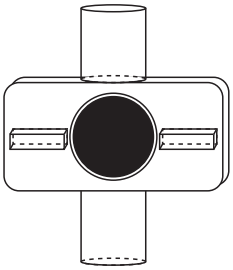

図 2.6　クリットラインチャンバー

図 2.7　クリットラインモニタ

表 2.1　クリットラインモニタの指標

型式	CRIT-LINE IIR(IN-DIAGNOSTICS)
サンプリングレート	5[Hz]
波長	660, 805, 950, 1310[nm]
計測範囲	Ht : 5 - 60[%] $vSpO_2$: 10 - 100[%]
計測精度	Ht : ±1[%] $vSpO_2$: ±2[%] ΔBV% : ±2[%](Ht 値に依存)
作動条件	血液量 : 50 - 500[ml / min] 温度 : 13 - 38[℃]
バッテリー容量	連続 5 時間
メモリ容量	10 時間
データ出力	0.05[Hz]

3　症例

3.1　潰瘍性大腸炎と白血球除去療法

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis : UC) は炎症性疾患であり、厚生労働省の難治性特定疾患に認定されている。UC は、活性化した白血球が大腸にびらんや潰瘍を形成し、出血を伴う疾患である [7] - [9]。UC に対して有用な治療法のひとつとして LCAP が報告されている [10] - [13]。LCAP は外来で治療する事もでき、日本では 2001 年以降、患者数の増加とともに施行数は 10000 例を超えている [14]。UC は出血を伴う疾患であるため、LCAP のような体外循環療法を施行する際、輸液や血液回路等に充填されている生理食塩水によって血液希釈が起こり貧血を促進させる可能性がある。徳島大学病院集中治療部では、LCAP 施行中にクリットラインモニタ (Crit-Line Monitor(CLM), Hema Metrics Inc., Salt Lake City, UT and Boston, MA USA) を使用し、LCAP 施行中の Ht 値を測定している。患者の血液を体外循環するために HF 用血液回路 247(カーミライン、川澄化学工業、日本) を使用し、白血球を除去するフィルターとしてポリエステル製の不織布を用いたセルソーバ EX(旭化成クラレメディカル株式会社) を使用した。LCAP 施行時の血液回路のモデル図を図 3.1 に示す。

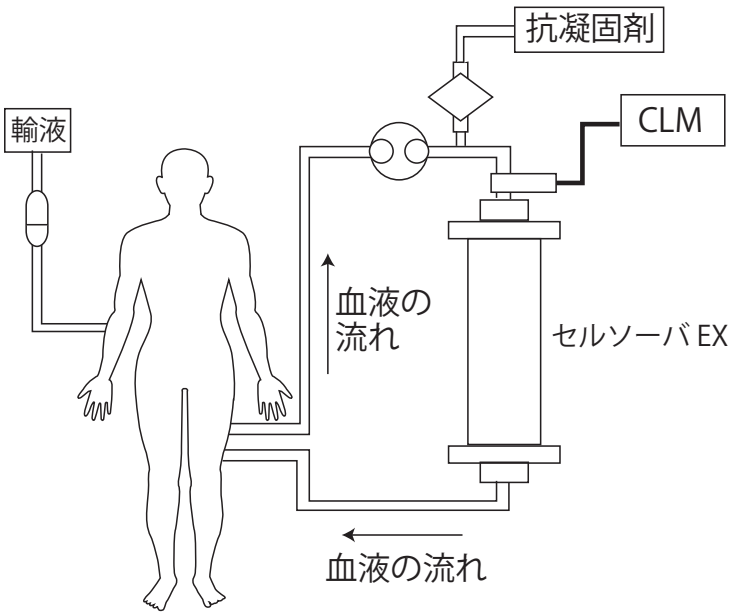

図 3.1　LCAP 施行時の血液回路のモデル図

3.2 症例

本論文では検討する症例を表 3.1 に示す。これらは徳島大学病院で倫理委員会と患者に承諾を得たうえで得られた症例である。患者 C の治療前の Ht 値と治療時間は施行された 5 回の平均値である。

表 3.1 症例

患者	性別	年齢	重症度	治療前の Ht 値 (%)	施行回数	輸液速度 (ml/h)	治療時間 (min)
A	F	19	中等症	30.4	1	250	60
B	F	45	中等症	22.1	1	250	50
C	M	38	重症	21.6	5	250	54
D	M	50	中等症	21.9	1	250	50

4　体外循環療法中に腎臓で行われる水分再吸収効率の推定

人工心肺や人工透析、血液浄化療法など血液を体外循環させる場合、生理食塩水などを充填した血液回路の使用や輸液の投与がある。この生理食塩水や輸液によって血液希釈がおこり、 血液粘稠度が低下しそれによって血圧が低下する。また血中のヘモグロビン濃度も低下し、血液酸素含量の減少を血液量増大で代償できなくなると重要臓器に虚血が発生し、嫌気性代謝の兆候が現れる [4]。このような血液希釈に対して、腎臓では老廃物や余分な水分を尿として作り出し、 体外へ排出することで体内の水分バランスの恒常性を保っている [5]。体内の水分バランスの恒常性を保てなくなると血圧に起因し生命に強い影響を与えたり、貧血を促進させる原因となる。体外循環療法の種類や施行数が増加している現在、水分バランスの変動に着目することは非常に重要である。水分バランスの状態を体内に入る水分量と尿として体外に排出される量だけでなく、腎臓で行われている浸透圧による水分の再吸収効率の変動を考慮することによって判断できれば、より安全な体外循環を用いた治療に貢献できると考えた。

4.1　体外循環療法時における循環血液量の変化

腎臓での水分の移動は、図 4.1 で示している 1、2 の部分で血圧や浸透圧によって行われている。1 の部分では、血圧によって血液内にある水分が糸球体嚢にろ過され、2 の部分で尿細管と尿細管周囲毛細血管間でおこる浸透圧によって水分が血液内に再吸収される [5]。

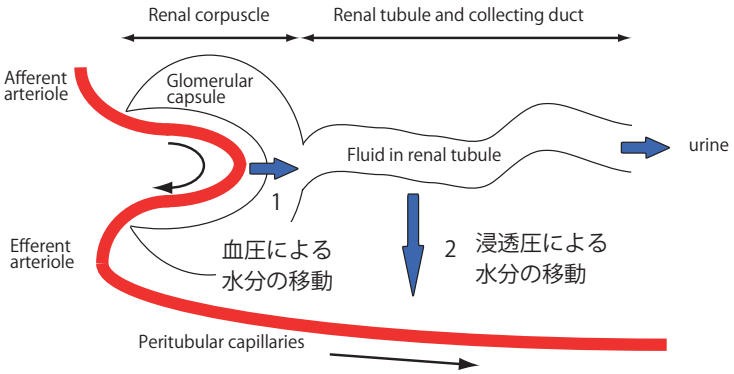

図 4.1　ネフロン機能の全体像

表 4.1 は、1 日当たりにろ過される物質の量と尿中に排出される物質量を表している [5]。糸球体嚢でろ過された水分の約 99[%] が、浸透圧によって尿細管周囲毛細血管へ再吸収され血液に戻る。本論文では、この浸透圧による水分の再吸収に着目し、Van't Hoff の式より時間的に変動する再吸収効率の推定を行った。

表 4.1　1 日当たりにろ過される物質の量、再吸収される物質の量、尿中に排出される物質の量

物質	ろ過量	再吸収量	尿中排出量
水	180L	178-179L	1-2L
Cl^-	640g	633.7g	6.3g
Na^+	579g	575g	4g
$HCO_3{}^-$	275g	275g	0.03g
グルコース	162g	162g	0
尿素	54g	27g	30g
K^+	29.6g	29.6g	2g
尿酸	8.5g	7.7g	0.8g
クレアチニン	1.6g	0g	1.6g

[出典] トートラ人体解剖生理学　原書 6 版

図 4.1 に示されている尿細管と尿細管周囲毛細血管の間で生じる水分の再吸収は、浸透圧によって行われる。浸透圧を π、溶液の体積を V、溶質の物質量を n、気体定数を R、温度を T とすると Van't Hoff の式より式 (4.1.1) と表される。

$$\pi V = nRT \tag{4.1.1}$$

体外循環療法を施行する前の循環血液量を V_b、浸透圧を π_1 とすると式 (4.1.1) より式 (4.1.2) と表される。

$$\pi_1 V_b = nRT \tag{4.1.2}$$

体外循環療法施行開始から経過した時間を t としたとき、増加した循環血液量を $\Delta V_c(t)$、浸透圧を π_2 とすると式 (4.1.1) より式 (4.1.3) と表される。

$$\pi_2\{V_b + \Delta V_c(t)\} = nRT \tag{4.1.3}$$

時刻 t における再吸収効率を $e(t)$ とする。圧力と移動する水分量の関係は比例関係が成り立つので、式 (4.1.2)、(4.1.3) より式 (4.1.4) が成り立つ。

$$\frac{nRT}{V_b} : e(0) = \frac{nRT}{V_b + \Delta V_c(t)} : e(t) \tag{4.1.4}$$

体外循環療法施行前の循環血液量を V_b、水分の再吸収効率の初期値を $e(0)$ とし、時刻 t における循環血液量の増加量を $\Delta V_c(t)$ とすると再吸収効率を $e(t)$ は式 (4.1.5) のように定義することができる。

$$e(t) = \frac{V_b}{V_b + \Delta V_c(t)} \times e(0) \tag{4.1.5}$$

体外循環療法中における循環血液量の変動は、体内に入る輸液や生理食塩水と体外に排出される尿によって表すことができる。

時刻 t における循環血液量の変動を $\Delta V_c(t)$、輸液速度を $U_i(t)$、血液回路やカラムに充填されている生理食塩水の量を V_s、血圧によるろ過速度を $U_f(t)$ とすると体外循環療法施行開始からの循環血液量の変動量は式 (4.1.6) で表すことができる。

$$\begin{aligned} \Delta V_c(t) = V_s &+ \int_0^t U_i(\tau) d\tau \\ &- \int_0^t U_f(\tau)\{1 - e(\tau)\} d\tau \end{aligned} \tag{4.1.6}$$

よって時刻 t における循環血液量 $V(t)$ は、体外循環療法施行前の循環血液量 V_b と式 (4.1.6) を用いると式 (4.1.7) と表すことができる。

$$\begin{aligned} V(t) &= V_b + \Delta V_c(t) \\ &= V_b + V_s + \int_0^t U_i(\tau) d\tau \\ &- \int_0^t U_f(\tau)\{1 - e(\tau)\} d\tau \end{aligned} \tag{4.1.7}$$

本研究では、式 (4.1.5)、(4.1.7) の検討を体外循環療法中に得られたヘマトクリット (hematocrit：Ht) 値を用いて行った。

4.2 LCAP 施行中における Ht 値の変化

本論文では、LCAP 施行中に体内に入る水分量と提案した水分の再吸収効率の推移を表した式 (4.1.5)、(4.1.7) を用いて Ht 値を求め、提案した式の検討を行った。提案した式の妥当性を検討するにあたり、すべての症例で LCAP 施行中に活動性の出血がないことを前提とした。また体内の水分移動は、膠質浸透圧による血管内外の水分移動と腎臓によるものが考えられるが、LCAP は治療時間が 60 分程度と短いため膠質浸透圧による水分移動の影響は少ないと考えた。また血管内外の水分移動は血液浄化療法開始から 60 分間では、血液中の過剰な水分が除去されると報告されている [15]。したがってモデル式を構築するにあたり、膠質浸透圧による水分の移動は考えないものとした。

循環血液量が体重に占める割合を γ、 血液の比重を ρ、体重を W とすると LCAP 施行前の循環血液量 V_b は式 (4.2.1) で表される。

$$V_b = W \times \gamma \times \frac{1}{\rho} \tag{4.2.1}$$

セルソーバ EX と血液回路には生理食塩水が充填されており、時刻 t_1 までは生理食塩水が十分体内に循環していないため、再吸収効率に影響を与えないと考えられる。よって、時刻 t_1 までの再吸収効率は, $e(t_1) = e(0)$ と一定とした。時刻 t_1 までの輸液量と尿量の差 $\Delta V_c(t_1)$ は、輸液速度を $U_i(t)$、血圧による水分のろ過速度を $U_f(t)$ とすると式 (4.2.2) で表される。

$$\Delta V_c(t_1) = \int_0^{t_1} U_i(t)dt - \int_0^{t_1} U_f(t)\{1 - e(0)\}dt \tag{4.2.2}$$

また時刻 $t > t_1$ における循環血液量の変化量 $\Delta V_e(t)$ は式 (4.2.3) のように表される。

$$\Delta V_e(t) = \int_{t_1}^{t} U_i(\tau)d\tau - \int_{t_1}^{t} U_f(\tau)\{1 - e(\tau)\}d\tau \tag{4.2.3}$$

よって時刻 $t > t_1$ における循環血液量 $V_c(t)$ は、式 (4.1.7)、(4.2.2)、(4.2.3) より次式で表される。

$$V_c(t) = V_b + \Delta V_c(t_1) + \Delta V_e(t) \tag{4.2.4}$$

式 (4.1.5)、(4.2.4) より LCAP 施行中における腎臓の再吸収効率は式 (4.2.5) で表される。

$$e(t) = \frac{V_b}{V_c(t)} \times e(0) \tag{4.2.5}$$

LCAP 施行中における循環血液量を表した式 (4.2.4) を用いると時刻 t の Ht 値 $Ht(t)$ は式 (4.2.6) で表される。

$$Ht(t) = \frac{V_c(t_1) \times Ht(t_1)}{V_c(t)} \tag{4.2.6}$$

以上より、体内に入る水分量と腎臓で行われる水分の再吸収効率の変動から LCAP 施行中における Ht 値の変動を推定することができる。本研究では、血液回路やカラムに充填されている生理食塩水が再吸収効率に影響を及ぼすまでの時間 t_1 を 15 分とした。

4.3 再吸収効率の初期値の検討

再吸収効率の初期値 $e(0)$ は、患者や体外循環療法を施行する日によって異なることが考えられる。したがって適切な再吸収効率の初期値を選ぶために、各症例に対して再吸収効率の初期値を 90[%] から 99[%] まで変化させ、式 (4.2.6) で求められるモデル値と実測値の誤差を求めた。誤差の評価は rms 誤差を使用した。rms 誤差は、rms 誤差を e_{rms}、実測値を $M(t)$、提案法による値を $Ht(t)$、評価期間を T とすると式 (4.3.1) と表される。

$$e_{rms} = \sqrt{\frac{1}{T}\int_0^T \{Ht(t) - M(t)\}^2 dt} \tag{4.3.1}$$

4.4　結果

4.4.1　再吸収効率の初期値

図 4.2 は、式 (4.2.3) を用いて再吸収効率の初期値を 90[%] から 99[%] まで変化させたときの $\Delta V_e(t)$ の変化を表したグラフである。図 4.2 おり LCAP 療法では腎臓で行われる再吸収効率の初期値が 96.6[%] より低い場合、体内の水分量が減少する結果を得た。表 4.2 は各症例における最も誤差の小さかった再吸収効率の初期値を表している。

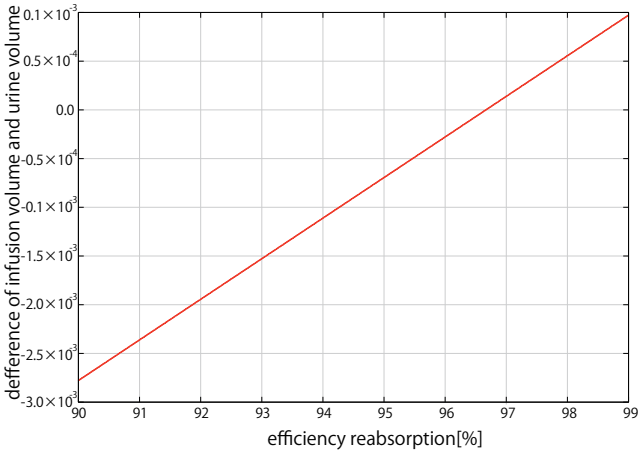

図 4.2　再吸収効率毎による体内に入る水分量と生成される尿量の差

表 4.2　各患者における最も誤差の小さかった再吸収効率の初期値

患者	A	B	C-1	C-2
$e(0)$[%]	99.0	99.0	98.2	99.0
患者	C-3	C-4	C-5	D
$e(0)$[%]	96.7	98.5	98.6	90.5

患者 C は LCAP を 5 回施行したが、表 4.2 から再吸収効率の初期値が 96.7[%] から 99.0[%] となり、施行する日によって異なる結果を得た。

4.4.2　再吸収効率の変動と提案法による値

式 (4.2.5) と表 4.2 の結果を用いて LCAP 施行中における再吸収効率の変動と Ht 値の変動を示す。図 4.3、図 4.5 は LCAP 施行中に Ht 値が減少した患者 A、図 4.4 と図 4.6 は LCAP 施行中に Ht 値が上昇した患者 D の結果である。

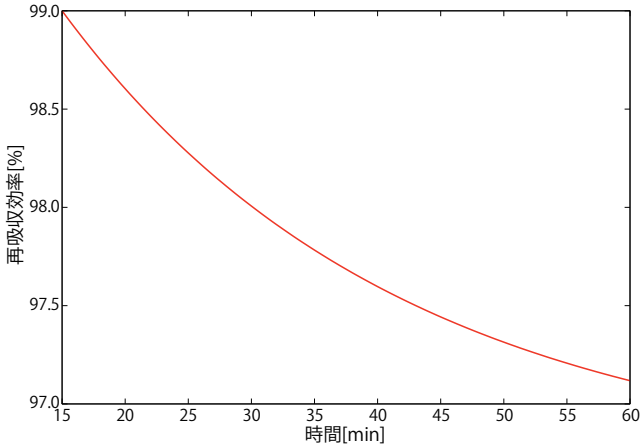

図 4.3　LCAP 施行時における水分の再吸収効率の変動 (患者 A)

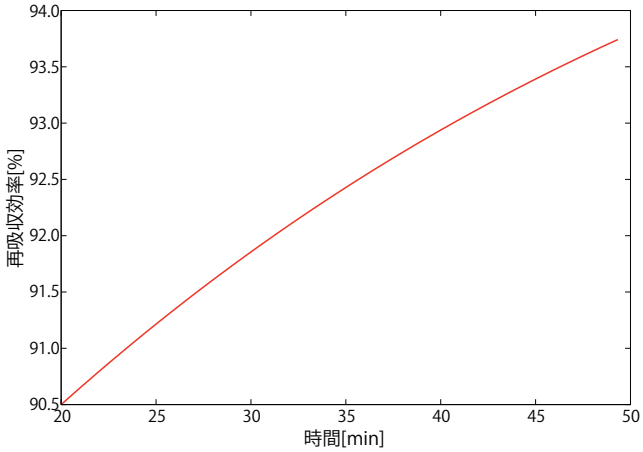

図 4.4　LCAP 施行時における水分の再吸収効率の変動 (患者 D)

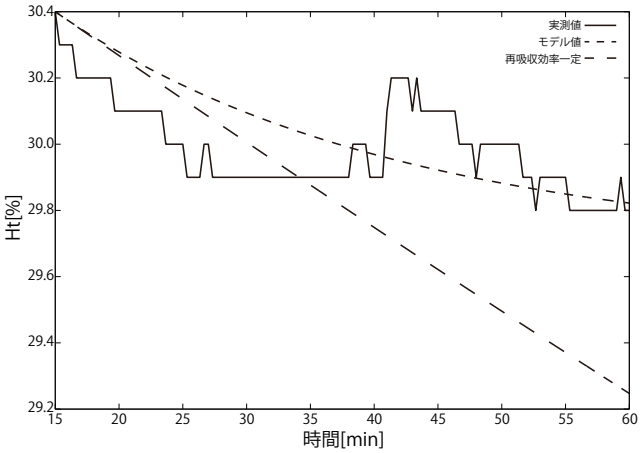

図 4.5　変動する再吸収効率を考慮した Ht 値の変化 (患者 A)

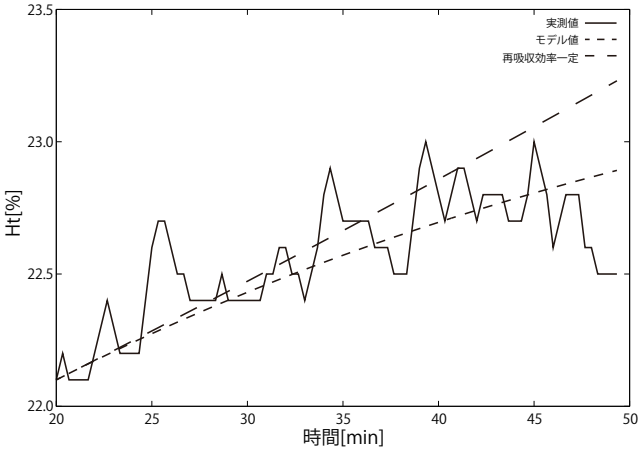

図 4.6　変動する再吸収効率を考慮した Ht 値の変化 (患者 D)

図 4.3、図 4.4 は横軸が時間、縦軸は再吸収効率を示している。治療時間から時間の経過とともに再吸収効率が変動している結果を得た。図 4.5、図 4.6 は横軸が時間、縦軸は Ht 値を示している。実線は実測値、破線 1 は提案した腎臓での水分再吸収効率を考慮した式 (4.2.6) を使用して求めたモデル値である。破線 2 は再吸収効率が一定と仮定したときの Ht 値の変動を表している。実測値と提案法によるモデル値との誤差の評価は、rms 誤差を使用した。それぞれ求められた値と実測値との rms 誤差を計算した結果を表 4.3 に示す。

表 4.3　実測値と提案法による値, 再吸収効率の変動がない場合の rms 誤差

患者	提案法による値	再吸収効率変化なし
A	0.14	0.33
B	0.09	0.10
C-1	0.09	0.13
C-2	0.11	0.11
C-3	0.10	0.10
C-4	0.08	0.10
C-5	0.13	0.17
D	0.16	0.24

rms 誤差の平均は、提案法による値で 0.11(最小値が 0.08, 最大値 0.16)、再吸収効率の変化がない場合で 0.16(最小値が 0.10, 最大値 0.33) であった。患者 C の 2 回目、3 回目に関しては提案法と再吸収効率の変動がない場合との誤差はほとんどなかったが、その他の症例では、提案法の誤差が再吸収効率の変動がない場合の誤差より小さい結果を得た。

4.5　再吸収効率のモデル化の考察

血液回路やカラムに充填された生理食塩水や輸液の影響により、LCAP 施行中の Ht 値は低下すると考えられる。これは体内に入る水分量が排出する水分量より多いことで起こると考えられる。したがって図 4.2 に示されている結果より、再収集効率が 99.6[%] より低い場合、体内に入る水分量より体外に排出される水分量が多いため図 4.6 に示すように Ht 値が上昇すると考えられた。

潰瘍性大腸炎の症状のひとつに出血を伴う潰瘍や粘血便があり、表 3.1 で示されている治療前の Ht 値から患者は貧血傾向にある。今回用いた症例では、Ht 値の変動幅は最大で 0.9[%]、最小で 0.5[%] と小さいが、貧血傾向にある患者にとって Ht 値の低下は貧血を促進させるおそれがあるため、非常に重要な値であると考えられる。表 4.3 の結果より、提案法によるモデル値の rms 誤差は平均で 0.11[%] であり、再吸収効率の変動がない場合の平均値は 0.16[%] であった。CLM の分解能が 0.1[%] であることから提案した再吸収効率のモデルを使用した推定は妥当であったと考えられた。また表 4.3 の結果から患者 C の 2 回目と 3 回目の LCAP 療法において、提案法によるモデル値と再吸収効率の変動がない場合との rms 誤差に差がなかったが、これは実測した Ht 値の変動幅が 0.5[%] と小さかったことと治療時間が 46 分であり、通常に比べて短かったことが原因と考えられた。

4.6　結論および今後の展望

本研究では、体外循環療法中において腎臓でおこなわれる水分の再吸収効率の変動をモデル式で表し、LCAP 療法中の Ht 値を用いてモデル式の妥当性を検討した。その結果、体外循環療法を施行する日によって腎臓の再吸収効率の初期値が異なることと体外循環療法中の水分の再吸収効率は変化することが示され、提案したモデル式が妥当であることが示された。このモデル式によって体外循環療法中における再吸収効率の変動を推定することができ、血液希釈過剰のリクスを回避する可能性が示唆された。

本研究では、対象として体外循環療法は治療時間が短く、膠質浸透圧による水分移動の影響を考慮しなかったが、本研究で提案したモデル式をもとに治療時間が長く、膠質浸透圧の影響を受けると考えられる体外循環療法に対するモデル式の検討のもとになると期待される。

5　LCAP 施行時において変動する Ht 値のシステム同定

体外循環療法は、血液回路やカラムによって大量の生理食塩水が体内に入る治療法である。UC のような出血を伴う疾患に対して体外循環療法を施行する場合、貧血の進行を防ぐため医療従事者は測定された Ht 値の変動から輸液速度などを調節している。したがって測定された Ht 値の変動を解析することは重要である。Ht 値の変動を一つのシステムで行われていると考えたとき、そのシステムを同定することは非常に重要であると考えられる。変動する Ht 値のシステム同定を行い、システムの安定性を検討することはより安全な LCAP の施行に貢献できると考えた。本研究ではシステム同定の手法として、AR モデル (Auto regressive model : AR) とマルチレイアーパーセプロトンニューラルネットワーク (Multi Layer Perceptron Neural Network : MLPNN) を使用した。

5.1　AR モデル

5.1.1　Levinson-Durbin のアルゴリズム

Yule-Walker の方程式を AR モデルの次数の方向に漸化的に解く方法である。m 次の AR モデルの j 番目の係数を $a_j^{(m)}$ と表す。このとき m 次 AR モデルは離散データを x_j, 誤差を e_t とすると

$$e_t = x_t + \sum_{j=1}^{m} a_j^{(m)} x_{t-j} \tag{5.1.1}$$

と表される。また Yule-Walker 方程式は相関係数を R_{k-j} とすると

$$\sum_{j=0}^{m} a_j^{(m)} R_{k-j} = 0 \tag{5.1.2}$$

と表される。ただし $a_0^{(m)} = 1$ とする。このとき m 次のパラメータ $a_j^{(m)}$ を既知として、$m+1$ のパラメータ $a_j^{(m+1)}$ を求める漸化式は $k_m = a_m^{(m)}$ とおくと次のように表される。

$$\begin{cases} a_j^{(m+1)} = a_j^{(m)} + k_{m+1} a_{m+1-j}^{(m)} \\ k_{m+1} = -\dfrac{1}{\sigma_m^2}\left(R_{m+1} + \displaystyle\sum_{i=1}^{m} a_i^{(m)} R_{m+1-i}\right) \\ {\sigma_{m+1}}^2 = (1 - {k_{m+1}}^2){\sigma_m}^2 \end{cases} \tag{5.1.3}$$

$$\begin{aligned} k_1 &= -R_1/R_0 \\ {\sigma_1}^2 &= (1 - {k_1}^2)R_0 \end{aligned}$$

これを Levinson - Durbin のアルゴリズムとよぶ [16]。

5.1.2 ラティス法

m 次の AR 予測誤差は

$$
\begin{aligned}
e_t^{(m)} &= x_t + \sum_{i=1}^{m} a_i^{(m)} x_{t-i} \\
&= x_t + \sum_{i=1}^{m-1} {a_i}^{(m)} x_{t-i} + {a_m}^{(m)} x_{t-m}
\end{aligned}
\tag{5.1.4}
$$

と表せる。右辺の $a_i^{(m)}$ に式 (5.1.3) を代入すると

$$
\begin{aligned}
{e_t}^{(m)} &= x_t + \sum_{i=1}^{m-1} ({a_i}^{(m-1)} + k_m {a_{m-i}}^{(m-1)}) x_{t-i} + k_m x_{t-m} \\
&= \left(x_t + \sum_{i=1}^{m-1} {a_i}^{(m-1)} x_{t-i} \right) + k_m \left(x_{t-m} + \sum_{i=1}^{m-1} {a_{m-i}}^{(m-1)} x_{t-i} \right)
\end{aligned}
\tag{5.1.5}
$$

と表される。ここで右辺の第 1 項は ${e_t}^{(m-1)}$ であり、まだ第 2 項は

$$
x_{t-m} + \sum_{i=1}^{m-1} {a_{m-i}}^{(m-1)} x_{t-i} = x_{t-m} + \sum_{t=1}^{m-1} {a_i}^{(m-1)} x_{t-m+i} \tag{5.1.6}
$$

と書き換えることができる。

$$
{r_t}^{(m)} = x_{t-m} + \sum_{i=1}^{m} {a_i}^{(m)} x_{t-m+i} \tag{5.1.7}
$$

と定義すると式 (5.1.5) は

$$
{e_t}^{(m)} = {e_t}^{(m-1)} + k_m {r_{t-1}}^{(m-1)} \tag{5.1.8}
$$

と表される。つぎに式 (5.1.7) の ${r_t}^{(m)}$ も同様の手順により

$$
\begin{aligned}
{r_t}^{(m)} &= x_{t-m} + \sum_{i=1}^{m-1} {a_i}^{(m)} x_{t-m+i} + k_m x_t \\
&= x_{t-m} + \sum_{i=1}^{m-1} ({a_i}^{(m-1)} + k_m {a_{m-i}}^{(m-1)}) x_{t-m+i} + k_m x_t \\
&= \left(x_{t-m} + \sum_{i=1}^{m-1} {a_i}^{(m-1)} x_{t-m+i} \right) + k_m \left(x_t + \sum_{i=1}^{m-1} {a_{m-i}}^{(m-1)} x_{t-m+i} \right) \\
&= {r_{t-1}}^{(m-1)} + k_m {e_t}^{(m-1)}
\end{aligned}
\tag{5.1.9}
$$

と表すことができる。

したがって ${e_t}^{(m)}$ と ${r_i}^{(m)}$ には式 (5.1.10) の関係式が成り立つ。

$$\begin{aligned} {e_t}^{(m)} &= {e_t}^{(m-1)} + k_m {r_{t-1}}^{(m-1)} \\ {r_t}^{(m)} &= {r_{t-1}}^{(m-1)} + k_m {e_t}^{(m-1)} \end{aligned} \tag{5.1.10}$$

ここで ${e_t}^{(m)}$ は前向き予測したときの予測誤差であり、${r_t}^{(m)}$ は後向き予測したときの予測誤差を表す [16]。

5.1.3 Burg 法

N 個のデータ $\{x_0, x_1, \cdots, x_{N-1}\}$ が与えられたとき、AR モデルのパラメータ推定法として Burg 法が用いられる。これは式 (5.1.3) で表される条件の下に

$$\begin{aligned} J_m &= \sum_{t=m}^{N-1} \{[{e_t}^{(m)}]^2 + [{r_t}^{(m)}]^2\} \\ &= E_m + D_m \end{aligned} \tag{5.1.11}$$

を最小にする k_m を求める方法である。ここで ${e_t}^{(m)}$、${r_t}^{(m)}$ は、ラティス法で導かれた式 (5.1.10) を表す。式 (5.1.10) を代入し、k_m で微分して零とおくと式 (5.1.12) が導かれる [16]。

$$k_m = \frac{-2 \sum_{t=m}^{N-1} {e_t}^{(m-1)} r_{t-1}^{(m-1)}}{\sum_{t=m}^{N-1} \{[{e_t}^{(m-1)}]^2 + [{r_{t-1}}^{(m-1)}]^2\}} \tag{5.1.12}$$

5.2 Multi Layer Perceptron Neural Network : MLPNN

5.2.1 誤差逆伝搬法

m 層のネットワークを考え、k 層の i 番目のユニットへの総入力を ${x_i}^k$、このユニットの出力を ${y_i}^k$、$k-1$ 層の i 番目のユニットから k 層の j 番目のユニットへの結合荷重を ${w_{ij}}^{k-1,k}$ と表記する。各ユニットの出力は

$${y_i}^k = f({x_i}^k) \tag{5.2.1}$$

$${x_j}^k = \sum_i {w_{i,j}}^{k-1,k} {y_i}^{k-1} \tag{5.2.2}$$

で定義される。教師信号 t_j が与えられたとき教師信号と出力 ${y_j}^m$ との 2 乗誤差 E は式 (5.2.3) と表される。

$$E = \frac{1}{2} \sum_j ({y_j}^m - t_j)^2 = \frac{1}{2} \sum_j ({\delta_j}^m)^2 \tag{5.2.3}$$

結合荷重の更新式を式 (5.2.4) と定義する。

$$\Delta {w_{ij}}^{k-1,k} = -\epsilon \frac{\partial E}{\partial {w_{ij}}^{k-1,k}} \tag{5.2.4}$$

式 (5.2.4) の右辺を合成関数の微分公式で表すと

$$\frac{\partial E}{\partial {w_{iij}}^{k-1,k}} = \frac{\partial E}{\partial {y_j}^m} \frac{\partial {y_j}^m}{\partial {w_{ij}}^{m-1,m}} = \sum_j \delta_j^m \frac{\partial {y_j}^m}{\partial {w_{ij}}^{m-1,m}} \tag{5.2.5}$$

と表すことができる。また $\partial {y_j}^m / \partial {w_{ij}}^{m-1,m}$ も合成関数の微分公式で書き換えると

$$\frac{\partial {y_j}^m}{\partial {w_{ij}}^{m-1,m}} = \frac{\partial {y_j}^m}{\partial {x_j}^m} \frac{\partial {x_j}^m}{\partial w_{ij}^{m-1,m}} \tag{5.2.6}$$

と表すことができる。$\partial y / \partial x$ はシグモイド関数より

$$\frac{\partial y}{\partial x} = y(1-y) \tag{5.2.7}$$

であり、$\partial {x_j}^m / \partial {w_{ij}}^{m-1,m} = {y_i}^{m-1}$ である。したがって式 (5.2.4) は

$$\begin{aligned}
\Delta {w_{ij}}^{m-1,m} &= -\epsilon \frac{\partial E}{\partial {w_{ij}}^{m-1,m}} \\
&= -\epsilon \frac{\partial E}{\partial {y_j}^m} \frac{\partial {y_j}^m}{\partial {x_j}^m} \frac{\partial {x_j}^m}{\partial {w_{ij}}^{m-1,m}} \\
&= -\epsilon \sum_j ({y_j}^m - t_j){y_j}^m(1-{y_j}^m){y_i}^{m-1} \\
&= -\epsilon \sum_j {\delta_j}^m {y_j}^m (1-{y_j}^m){y_i}^{m-1}
\end{aligned} \tag{5.2.8}$$

と表すことができる。

次に中間層以下第 n 層 $(n \neq m)$ のユニット ${y_j}^n$ の結合荷重の更新を考えるために、誤差 E をそのユニット ${y_j}^n$ で微分する。

$$\begin{aligned}
\frac{\partial E}{\partial {y_j}^m} &= \sum_k \frac{\partial E}{\partial {y_k}^{n+1}} \frac{\partial {y_k}^{n+1}}{\partial {x_k}^{n+1}} \frac{\partial {x_k}^{n+1}}{\partial {y_j}^n} \\
&= \sum_k \frac{\partial E}{\partial {y_k}^{n+1}} \frac{\partial {y_k}^{n+1}}{\partial {x_k}^{n+1}} \frac{\partial}{\partial {y_j}^n} \sum_i {w_{ki}}^{n,n+1} {y_i}^n \\
&= \sum_k {\delta_k}^{n+1} {y_k}^{n+1} (1-{y_k}^{n+1}) {w_{kj}}^{n,n+1}
\end{aligned} \tag{5.2.9}$$

以上まとめると結合荷重の修正量 ${w_{ij}}^{k-1,k}$ は

$$\Delta {w_{ij}}^{k-1,k} = -\epsilon {\delta_j}^k {y_j}^k (1-{y_j}^k){y_i}^{k-1} \tag{5.2.10}$$

と表される。

5.3 システム同定の方法

LCAP 施行時に得られる Ht 値は、CLM によって光学的に計測される。したがって、計測される部分に気泡や血栓が混じると測定値に影響を与えることがある。LCAP 施行するには生理食塩水が充填された血液回路と白血球除去フィルターを使用するため、その生理食塩水が体内に入るまで正確な Ht 値を測定することができない。本研究では、その生理食塩水の影響がなくなるまでの時間を LCAP 開始から 15 分とし、それ以降の変動する Ht 値のシステムを同定した。CLM で得られた Ht 値の離散データを式 (5.3.1) で表した。

$$x_1, x_2, \cdots, x_t, \cdots, x_l \tag{5.3.1}$$

x_t は時刻 t の Ht 値を示し、x_l は LCAP 終了時の Ht 値を表す。時系列データのシステムを同定するにあたって、そのシステムが線形では AR モデルを使用し、非線形の場合では MLPNN などを使用する [16]-[18]。本研究では変動する Ht 値のシステムを同定する方法として、線形同定法である AR モデルと非線形同定法の MLPNN を式 (5.3.1) に対して使用した。

5.3.1 AR モデル

AR モデルについて、モデルの複雑さと変動する Ht 値との適合度のバランスをとるために AIC(Akaike Information Criterion) を用いて AR モデルの次数を決め、Burg 法を用いて各項の係数を求めた。式 (5.3.2) は p 次 AR モデルの式を示し、a_i は各項の係数、ϵ_{i+1} は予測誤差を示す。

$$x_{t+p+1} = \sum_{i=1}^{p} a_i x_t + \epsilon_{i+1} \tag{5.3.2}$$

5.3.2 MLPNN モデル

MLPNN を使用した同定法は、MLPNN の構造に依存すると考えられる。MLPNN の構造は 3 層構造にし、その入力ユニット数を n、中間ユニット数を m とし、式 (5.3.3) のように変化させた。

$$\begin{aligned} 1 \leq n \leq 10 \\ 1 \leq m \leq n \end{aligned} \tag{5.3.3}$$

入力ユニット数と中間ユニット数を式 (5.3.3) に示すように変化させることによって、55 種類の構造によって Ht 値に対し非線形同定を行うことができる。図 5.1 に示すように MLPNN の入力ユニットには線形関数、中間ユニット数には非線形関数 (tanh) を用いた。またそれぞれの層にはバイアスを用い、値として 1.0 を入力した。

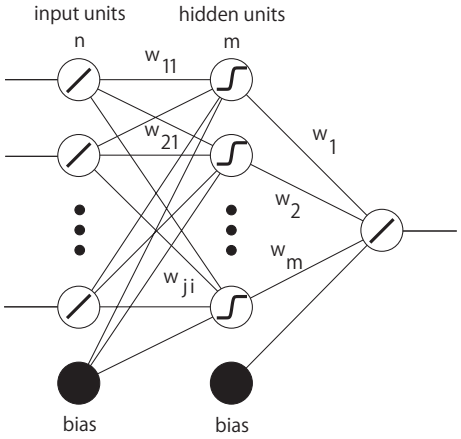

図 5.1　MLPNN の構造

i 番目の入力ユニットと j 番目の中間ユニットを結ぶ結合荷重を w_{ij}、j 番目の中間ユニットと出力ユニットを結ぶ結合荷重を w_j とし、バイアスを θ、中間層の入出力関数 (tanh) を f_j とすると MLPNN の入出力の式は式 (5.3.4) で表される。

$$x_{t+n+1} = \sum_{j=1}^{m} \Big\{ f_j \Big(\sum_{i=1}^{n} x_{t-n+1} w_{ji} + \theta \cdot w_{j(n+1)} \Big) \cdot w_j \Big\} + \theta \cdot w_{j+1} \tag{5.3.4}$$

MLPNN を用いたシステム同定を行うとき、式 (5.3.4) 内にある w_{ji}、w_j を更新する。MLPNN の結合荷重 w_{ji}、w_j は、誤差逆伝搬法を用い逐次的に更新した。表 5.1 は、入力ユニット数が n 個のときの入力値 $x_i, \cdots, x_{i+n-1}$ と出力値 y_{n+1} とそのときの教師信号 x_{n+i} を表している。

表 5.1　MLPNN の入出力と教師信号

入力		出力	教師信号
$x_1,\ x_2,\ \cdots,\ x_n$	$\rightarrow$	y_{n+1}	x_{n+1}
$x_2,\ x_3,\ \cdots,\ x_{n+1}$	$\rightarrow$	y_{n+2}	x_{n+2}
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$x_i,\ x_{i+1},\ \cdots,\ x_{i+n-1}$	$\rightarrow$	y_{n+i}	x_{n+i}
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$x_{l-n},\ x_{l-n+1},\ \cdots,\ x_{l-1}$	$\rightarrow$	y_l	x_l

誤差逆伝搬法を使用するときの誤差 e_i を教師信号 x_{n+i}、MLPNN の出力 y_{n+i} を用いて式 (5.3.5) と定義した。

$$e_i = \frac{1}{2}(x_{n+i} - y_{n+i})^2 \tag{5.3.5}$$

MLPNN の結合荷重 w_{ji}、w_j の初期値は-1.0 から 1.0 の乱数を用いた。また非線形同定法の一つである MLPNN のシステム同定は、結合荷重の初期値に依存するので、異なる結合荷重の初期値を 10 回用いてシステム同定を行い、それらの誤差の平均を求めた。ここで示す誤差は rms 誤差を用いた。AR モデルや MLPNN における入力の次数を p、Ht 値のデータ数を l、その出力を y_i、rms 誤差を e とすると rms 誤差は式 (5.3.6) と表される。

$$e = \sqrt{\frac{1}{l-p} \sum_{i=p+1}^{l} (y_i - x_i)^2} \tag{5.3.6}$$

5.4 システム同定の結果

5.4.1 AR モデル

AIC を用いて AR モデルの次数を推定し、求めた出力値と実測値の rms 誤差を表 5.2 に示す。

表 5.2 AR モデルの次数、係数と rms 誤差

患者	次数	係数							rms 誤差
		1 次	2 次	3 次	4 次	5 次	6 次	7 次	
A	2	0.88	0.12	-	-	-	-	-	0.04
B	2	0.97	0.03	-	-	-	-	-	0.06
C-1	2	0.79	0.21	-	-	-	-	-	0.06
C-2	2	0.89	0.11	-	-	-	-	-	0.06
C-3	2	1	-0.04	-	-	-	-	-	0.05
C-4	2	1	0	-	-	-	-	-	0.06
C-5	2	0.92	0.08	-	-	-	-	-	0.06
D	7	1.25	-0.29	-0.34	0.17	0.42	-0.39	0.18	0.076

患者 4 名 8 症例すべてに対し AIC を用いて次数を推定した結果、患者 D を除くすべての症例で 2 次の AR モデルが適合し患者 D の症例は、7 次の AR モデルが適合している結果を得た。またそれぞれの項の係数を比較すると、1 次の項の係数が 2 次以降の係数に比べ大きな値であることがわかった。患者 A、D に対して行った AR モデルの出力値と実測値を図 5.2、図 5.3 に示す。

図 5.2、図 5.3 の結果より、システムを同定した AR モデルの出力値 (y_{i+n}) は、一つ前の入力値 (x_{i+n-1}) に近い値を出力していることがわかった。すべての症例に対しても同様の結果が得られた。これは表 5.2 が示すようにシステム同定した AR モデルの 1 次の項の係数が他の項に比べ大きな値であることからも考えられる結果であった。

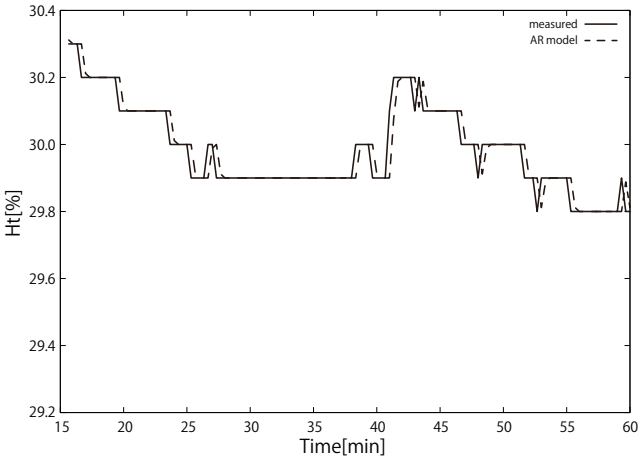

図 5.2　AR モデルによる Ht 値の出力値と実測値 (患者 A)

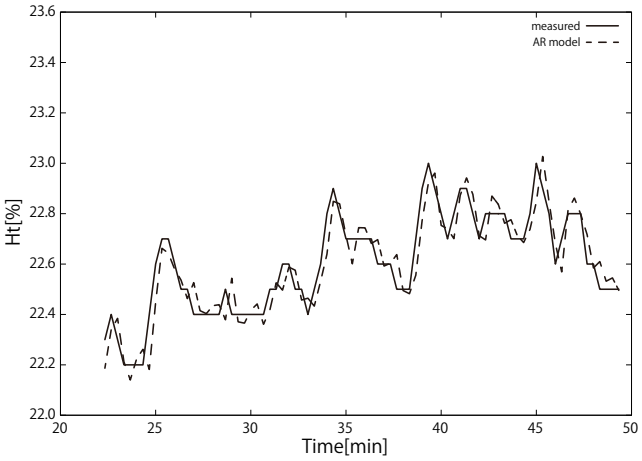

図 5.3　AR モデルによる Ht 値の出力値と実測値 (患者 D)

5.4.2　MLPNN

非線形同定法の一つである MLPNN の結果を示す。MLPNN は入力ユニット数と中間ユニット数を式 (5.3.3) のように変化させた 55 種類の構造でシステムに structure number をつけた。その関係を表 5.3 に示す。

表 5.3　MLPNN structure number と MLP の構造の関係

structure number	構造	structure number	構造	structure number	構造	structure number	構造	structure number	構造
1	1-1-1	12	5-2-1	23	7-2-1	34	8-6-1	45	9-9-1
2	2-1-1	13	5-3-1	24	7-3-1	35	8-7-1	46	10-1-1
3	2-2-1	14	5-4-1	25	7-4-1	36	8-8-1	47	10-2-1
4	3-1-1	15	5-5-1	26	7-5-1	37	9-1-1	48	10-3-1
5	3-2-1	16	6-1-1	27	7-6-1	38	9-2-1	49	10-4-1
6	3-3-1	17	6-2-1	28	7-7-1	39	9-3-1	50	10-5-1
7	4-1-1	18	6-3-1	29	8-1-1	40	9-4-1	51	10-6-1
8	4-2-1	19	6-4-1	30	8-2-1	41	9-5-1	52	10-7-1
9	4-3-1	20	6-5-1	31	8-3-1	42	9-6-1	53	10-8-1
10	4-4-1	21	6-6-1	32	8-4-1	43	9-7-1	54	10-9-1
11	5-1-1	22	7-1-1	33	8-5-1	44	9-8-1	55	10-10-1

MLPNN は結合荷重の初期値によって異なる結果を得る。したがって、本研究では各構造に対して 10 種類の異なる結合荷重の初期値を用いて Ht 値の rms 誤差を求めた。各構造に対して行った rms 誤差の平均値を図 5.4 に示す。また表 5.4 は各患者において rms 誤差の最小値と最大値、そのときの MLPNN の構造を表している。

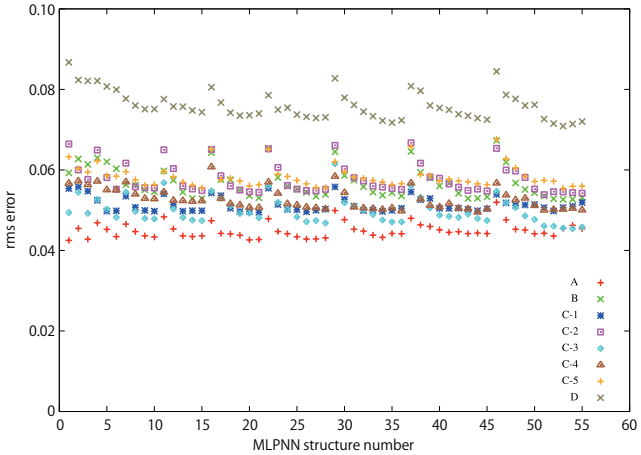

図 5.4　各構造における rms 誤差の平均値

表 5.4　各患者における rms 誤差の最小値, 最大値と MLPNN の構造

患者	最小値		最大値		平均値
	構造	rms 誤差	構造	rms 誤差	
A	1-1-1	0.043	10-1-1	0.052	0.045
B	10-8-1	0.053	10-1-1	0.067	0.057
C-1	6-6-1	0.049	8-1-1	0.056	0.051
C-2	10-6-1	0.054	9-1-1	0.067	0.058
C-3	10-9-1	0.045	8-1-1	0.062	0.050
C-4	9-8-1	0.050	6-1-1	0.061	0.053
C-5	10-8-1	0.055	10-1-1	0.068	0.058
D	10-8-1	0.071	1-1-1	0.087	0.076

表 5.4 は、55 種類の構造で各患者の rms 誤差の平均と最小値、最大値を示している。すべての症例において rms 誤差は小さかったので、どの構造でもシステムを同定することができたと考えることができる。しかし、それぞれの構造に対して rms 誤差の最小値と最大値に有意な差を見い出すことができなかった。図 5.5 は患者 A、図 5.6 は患者 D に対して rms 誤差が最小値と最大値であった構造と MLPNN の構造が 2-1-1 の出力結果を示している。また表 5.5 に入力ユニット数が 2、中間ユニット数が 1、出力ユニット数が 1 の MLPNN を使用したときの結合荷重とそのときの誤差を示す。AR モデルの結果と同じように 1 次の項の係数が 2 次の項の係数より大きな値であった。

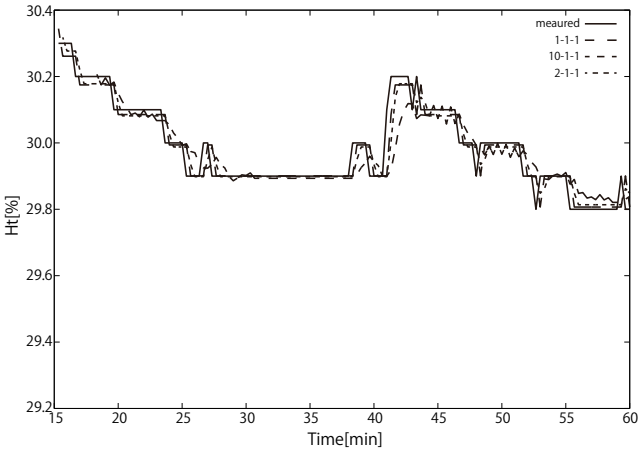

図 5.5　3 種類の MLPNN による Ht 値の出力値 (患者 A)

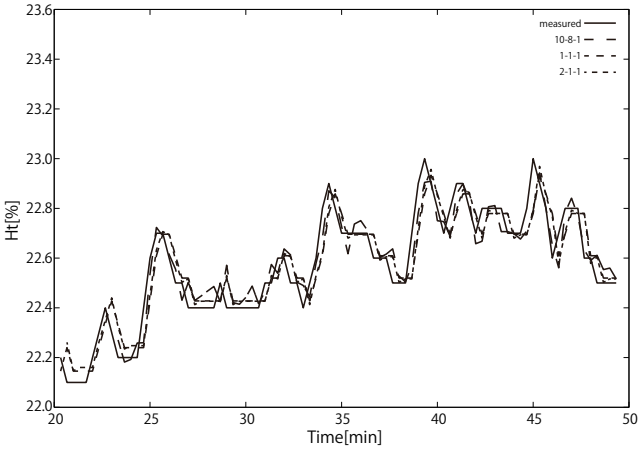

図 5.6　3 種類の MLPNN による Ht 値の出力値 (患者 D)

表 5.5　MLPNN(2-1-1) の係数と rms 誤差

患者	1 次	2 次	rms 誤差
A	-0.99	-0.71	0.044
B	-0.78	-0.6	0.064
C-1	-1.1	-0.49	0.054
C-2	-1.0	-0.53	0.058
C-3	1.24	-0.088	0.048
C-4	1.2	-0.085	0.055
C-5	-0.92	-0.33	0.060
D	-1.4	0.18	0.084

5.5　システム同定の考察

図 5.2、図 5.3、図 5.5、図 5.6 に示された AR モデル、MLPNN モデルの出力値は、入力値に近い値を出力している結果であった。これはすべての症例においても同様の結果であった。線形同定法である AR モデルにおいては、表 5.2 に示されているように 1 次の項の係数が 2 次の項の係数より大きな値であることから出力値は、1 次の項の入力値の影響を強く受けていることが考えられる。

MLPNN も AR モデルと同様に入力値に近い値を出力している結果を得た。表 5.4 の結果から MLPNN では, 構造に関わらず rms 誤差が小さかった。すべての症例に対して、入力ユニット数が 2、中間ユニット数が 1、出力ユニット数が 1 の MLPNN における中間ユニットの入出力関係を調べた。

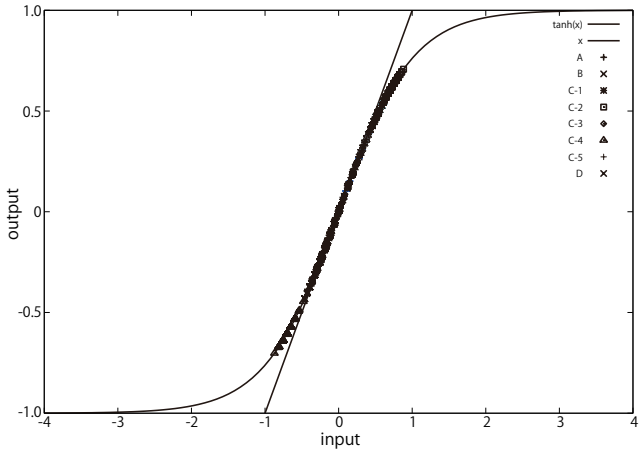

図 5.7　中間ユニットにおける入出力関係

図 5.7 は、中間ユニットで使用している非線形関数 (tanh) の入出力関係を表している。この結果から、入力値の最小値が -0.87、最大値が 0.46 であった。図 5.7 に示されるようにこの範囲において tanh の出力値は $y = x$ の出力値に近い値であり、相互相関係数は 0.89 であった。このことから図 5.5、図 5.6 で示されてる MLPNN が入力値に近い値を出力しているのは、中間ユニットに非線形関数 (tanh) を使用しているが、線形関数である $y = x$ との相互相関係数が 0.89 と高い部分で入力値を計算していたためと考えられた。

次に MLPNN を使用して同定したシステムの安定性について検討を行った。システムの安定性を調べる方法として、図 5.8 のように MLPNN をリカレント型ニューラルネットワーク (Recurrent Neural Network : RNN) に変更した。

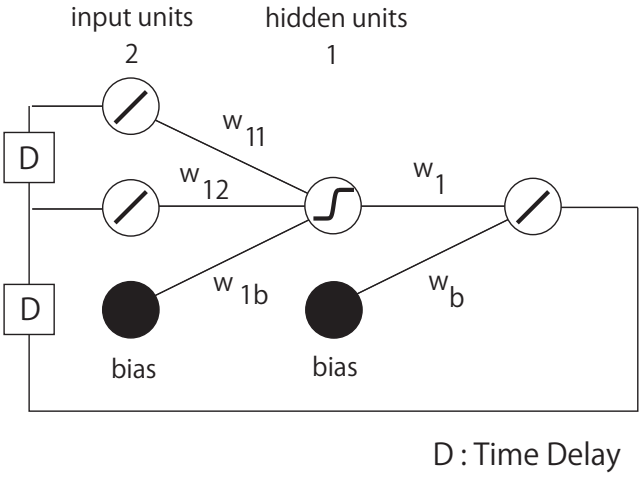

図 5.8　リカレント型ニューラルネットワーク

結合荷重の $w_{11}, w_{12}, w_{1b}, w_1, w_b$ は、MLPNN を使用してシステム同定したときの値を用いた。入力値は、各症例において得られた Ht 値のすべての組み合わせを用いた。またそれぞれの入力に対して 1000 回出力し、出力値の状態を検討した。図 5.9 は患者 A に対して行った RNN の出力結果を示し、図 5.10 は患者 D に対して行った RNN の出力結果を示す。

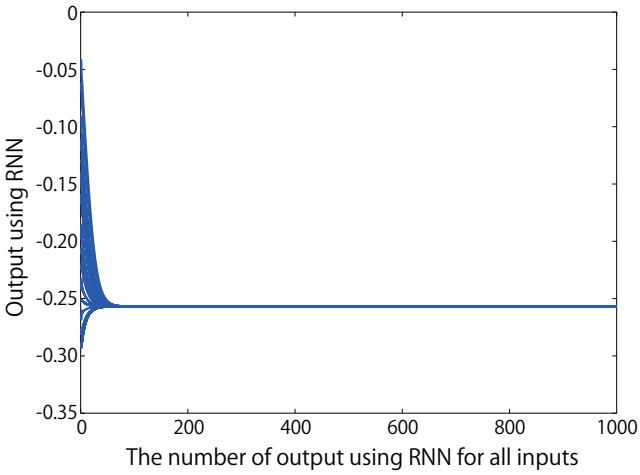

図 5.9　RNN の出力結果 (患者 A)

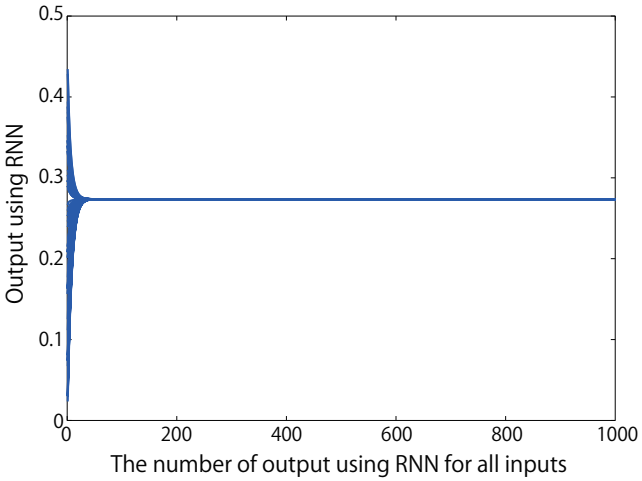

図 5.10　RNN の出力結果 (患者 D)

図 5.9、5.10 の結果から患者 A, 患者 D ともに一定値に収束した。他の症例でも同様に RNN を用いて検討したが、すべての症例で一定値に収束する結果を得た。RNN の出力結果が一定値に収束していることから、MLPNN で同定したシステムが安定したシステムであることが考えられた。

5.6 システム同定のまとめ

UC の患者数の増加とともに LCAP の施行数も増加している。UC は出血を伴う疾患であり、患者は貧血傾向にある。したがって生理食塩水が体内に入る体外循環療法において貧血を表す指標のひとつである Ht 値の変動は非常に重要である。LCAP 施行中における Ht 値の変動をひとつのシステムで表し、解析することはより安全に LCAP を施行することに貢献できると考えた。徳島大学病院集中治療部で UC に対して行われた LCAP 施行時に得られた Ht 値に対してシステム同定を行った。患者 4 名、施行回数 8 回に対してシステム同定を行った。システムを同定する方法として、線形同定法の AR モデルと非線形同定法の MLPNN を用いた。AR モデルでは AIC を用いて次数推定を行った後、Burg 法によって係数を推定した。AR モデルでシステムを同定した結果、1 症例を除き 2 次の AR モデルが最適であった。MLPNN を用いてシステム同定を行った結果、Ht 値の変動は MLPNN の構造に依存しないことがわかった。またシステム同定を行った MLPNN の結合荷重を RNN の結合荷重に使用して、システムの安定性を検討した。その結果すべての症例で出力値が一定になり、MLPNN のシステムが安定したものであることが考えられた。

AR モデルと MLPNN の出力結果から、入力値に近い値を出力していることが考えられた。AR モデルの場合、1 次の項と 2 次の項の係数を比較すると 1 次の項の係数が 2 次の項の係数より絶対値で大きな値であった。このことより入力値に近い値を出力していたと考えられた。MLPNN の場合、非線形関数である tanh を使用した中間ユニットの入出力関係を調べた。すべての症例で中間ユニットへの入力値が最小値で-0.89、最大値で 0.46 であった。この範囲における $y = \tanh(x)$ の関数と $y = x$ の関数との相互相関係数は 0.89 と高い相関があった。よって同定された MLPNN の出力値が入力値と近い値であるのは、線形関数である $y = x$ との高い相関のある範囲で計算されていたためと考えられた。

6　結語

人工心肺や人工透析などの体外循環技術が進歩するとともに体外循環療法を施行する患者数も増加し続けている。体外循環療法を施行する際には、大量の生理食塩水などを使用するため体内の水分バランスが崩れるおそれがある。現在、体外循環療法の施行中には貧血の程度を表す Ht 値を測定している。本研究では体外循環療法中の安全性向上に関する研究目的として、体外循環療法中において腎臓で行われる水分の再吸収効率の変動のモデル化と体外循環療法施行時において変動する Ht 値のシステム同定を行った。対象とした体外循環療法は、徳島大学病院集中治療部で UC に対して施行された LCAP であった。患者は 4 名、施行回数は 8 回すべての症例に対し、腎臓で行われる水分の再吸収効率の変動のモデル化と施行中に変動する Ht 値のシステム同定を行った。

体外循環療法施行中において腎臓で行われる水分の再吸収効率の変動のモデル化については、浸透圧に着目し Van't Hoff の式からモデル化を行った。提案したモデルによって計算された Ht 値と実測値との rms 誤差は小さかった。通常大量の水分が体内に入る体外循環療法では、施行中に Ht 値が減少すると考えられるが、水分の再吸収効率が 96.9[%] より低い場合、Ht 値は上昇することがわかった。また同じ患者であっても再吸収効率が日によって異なることもわかった。

システム同定については、線形同定法の AR モデルと非線形同定法の MLPNN の 2 つの方法を用いた。どちらの結果も rms 誤差は小さく、出力値は現在の入力値に近い値であった。AR モデルに関しては、各項の比較を行い、1 次の項の係数が大きく出力値に強い影響を与えている事がわかった。MLPNN に関しては、中間ユニットで使用した非線形関数 (tanh) の入出力関係を調べたところ線形関数 $y = x$ と相互相関係数が 0.89 と高い範囲で入力していたことがわかった。また MLPNN のシステムの安定性の検討方法としてリカレント型ニューラルネットワーク (RNN) を用いた。その結果、MLPNN を用いて同定したシステムが安定していることがわかった。

LCAP 施行時における Ht 値の変化は、水分バランスの恒常性を保つため現在の値に近い値を出力しているシステムであることがわかり、腎臓で行われる水分の再吸収効率のモデル化では、再吸収効率によって大量の水分が体内に入っても Ht 値が上昇する場合があることがわかった。

腎臓で行われる水分の再吸収効率のモデル化とシステム同定した結果から LCAP 施行中における Ht 値の変化を知ることができ、より安全な LCAP を施行することが示唆された。

7　参考文献

参考文献

[1] GLENN P. GRAVLEE, RICHARD F. DAVIS, ALFRED H. STAMMERS, ROSS M. UNGERLEIDER, 新見能成：人工心肺その原理と実際, メディカル・サイエンス・インターナショナル

[2] 日本透析医学会：図説　わが国の慢性透析療法の現況　2012 年 12 月 31 日現在, (社)日本透析医学会

[3] 飯田喜俊, 二瓶宏, 秋澤忠男：血液浄化療法辞典, メディカル・サイエンス・インターナショナル

[4] 新見能成：心臓手術の麻酔　第 3 版, メディカル・サイエンス・インターナショナル

[5] Gerard J. Tortora, Sandra Reynolds Grabowski : Introduction to the Human Body 6th Ed The Essentials of Anatomy and Physiology, トートラ　人体解剖生理学　原書 6 版, p350, pp530-540, 丸善株式会社, 東京, 2004

[6] 佐中孜, 峰島三千男, 山下明泰ら: 血液浄化療法ハンドブック　改訂第 6 版, p286, 共同医書出版社, 東京, 2013

[7] Kato S., Yakabi K.：消化器疾患における PTX3 の意義：生物試料分析　Volume 33, Issue 4, 2010, pp.321-328

[8] Latinne D, Fiasse R : New insights into the cellular immunology of the intestine in relation to the pathophysiology of the inflammatory bowel disease. : Acta Gastroenterol Belg, 69: 393-405, 2006

[9] Hanauer SB : Inflammatory bowel disease : eqidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. : Inflamm Bowel Dis,12(Suppl 1) : S3-9, 2006

[10] Sawada K., Muto T., Shimoyama T., Satomi M., Sawada T., Nagawa H., Hiwatashi N., Asakura H., Hibi T., : Multicenter Randomized Controlled Trial for the Treatment of Ulcerative Colitis with a Leukocytapheresis Column. Current Pharmaceutical Design. Volume 9, Number 4, February 2003, pp.307-321(15)

[11] Shimoyama T., Sawada K., Hiwatashi N., Sawada T., Matsueda K., Munakata A., Asakura H., Tanaka T., Kasukawa R., Kimura K., Suzuki Y., Nagamachi Y., Muto T., Nagawa H., Iizuka B., Baba S., Nasu M., Kataoka T., Kashiwagi N., Abby R., Sanlabadi : Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative Cokitisis : A multicenter study. Journal of Clinical Apheresis. Vokume 16, Issue 1 Page 1-9, 12 Apr 2001

[12] Sawada K., Egashira A., Ohnishi K., Fukunaga L., Kusaka T., Shimoyama T : Leukocytapheresis(LCAP) for Management of Fulminant Ulcerative Colisis with Toxic Megacolon. : Digestive Diseases and Science, Volume 50, Number 4, 2005, Apr : 767-773

[13] Sataka H., Kawamura N., Horie T., Ohizumi H., Tamaki T., Kukita K., meguro J., Yonekawa M., Saitoh M., Kawamura A. : Successful Treatment of Ulcerative Colitis with Leukocytapheresis Using non-woven Polyester Filter. : Therapeutic Apheresis and Dialysis. Volume 7 Issue 6, Page 536-539, 25 Nov 2003

[14] 光山慶一, 山崎博, 桑木光太郎, 竹田津英稔, 増田淳也, 杉山元, 長谷川申, 有田桂子, 鶴田修, 佐田通夫： 炎症性腸疾患に対する白血球除去療法 - 臨床成績と今度の展望 - アフェレシス学会誌 28(1)： 16-20, 2009

[15] 片山俊郎, 佐藤哲大, 湊小太郎： 生体インピーダンスと血漿膠質浸透圧の同時計測による生体内水分量の推定; 生体医工, 2005, 43(4)： pp717-723

[16] 中溝高好： 現代制御シリーズ 信号解析とシステム同定： コロナ社 pp49-53, pp71-72, pp77-78, p82,1988

[17] Akaile H : Fitting autoregressive models for prediction. Annuals of the Institute of Statistical Mathematics. 21(1)： 243-247, 1969

[18] Aussem A, Murtagh F, Sarazin M : Dynamical Recurrent Neural Networks Towards Environmental Time Series Prediction. International Journal of Neural Systems. 2 : 145-170, 1995