

(35) 生体システムのコンパートメントモデル化における最適制御理論の応用

AN APPLICATION OF THE OPTIMAL CONTROL THEORY TO COMPARTMENT MODEL OF BIOLOGICAL SYSTEM.

平山博史、佐川美穂、和田恵子、福山裕三

H, Hirayama., M, Sagawa., K, Wada., Y, Fukuyama.

[ABSTRACT]

To investigate the physiological regulation of biological system, an optimal control strategy for compartment model of biological system was proposed. The performance function minimized included the first and second order differential of concentration. The time dependent nature of coefficient influenced considerably on the transient change of concentration. The optimal input attained the peak value at the initiation of reaction. Present theory is useful to practical clinical aspect.

key word : Compartment model. Optimal control. Biological system, Anesthetic agent, Insulin

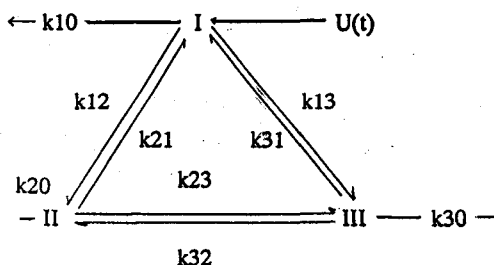
[はじめに]

生体内におけるある特定の物質の拡散状況を予測することは麻酔、薬剤、放射性同位元素などの投与におけるそれらの動態を推定するのに有益であるばかりか、内分泌、インスリン、など治療目的で使用する物質の体内分布予測にも多くの情報を与える。この目的から生体のコンパートメントモデル化の研究がなされてきた。これらにより生体は3あるいは4個のコンパートメントで表はされることが可能である。しかしコンパートメントの同定が可能であってもそれらがどのように統合されて有機的に目的的生命活動を営んでいるのかは単なるコンパートメント同定だけでは解析できない。生体は常に一定の安定した状態を自動的に維持していることを考慮するとそこにはなんらかの制御機構が内在していると解釈できる。すなわち血圧でも体温でも常に一定値、または一定の範囲内にのみ制御されていることは偏位、変化率を極力最小にする制御が存在すると考えられる。このような最適支配則の存在の可能性は最近、循環器(1)、呼吸器系(2)で示されてきた。そこで本研究ではこのような支配則をコンパートメント化した生体に適用した場合どのような物質濃度変化が生じるのか、またどのような入力制御方策が適切なのかを理論的に解析することを目的とした。

[数学的方法]

本研究では図1に示すように生体を3つのコンパートメントで表わされるとする。第一コンパートメントは制御入力を受ける分画で血漿、あるいは肺など直接外界と接触する臓器、器官である。第二、三コンパートメントは第一コンパートメントから物質の拡散を受ける分画であり逆にまた第一コンパートメントにも逆方向拡散が存在すると仮定する。第三と第二コンパート

Fig 1



メント間には機能的拡散が存在するとする。図1に示した物質の相互間の拡散はそれぞれ係数 knm で表わされる。 $kn0$ は各分画において物質が自己分解する係数である。 $U(t)$ は最適制御入力である。拡散係数の大きい分画は血液灌流が良好であり血漿との交換比率が大きい、肝臓、脳、腎臓、腸に相応する。拡散係数が小さい分画は血液灌流が低い皮膚、筋肉、に相当する。すなはち本研究における拡散係数は生体のコンパートメント化に関与しているため単に物理的拡散のみを意味するのではなく各臓器への血流灌流状況をも含めている。これらにおいて各分画内の瞬時の物質濃度を $Xn(t)$ とすると、すべて一次拡散で近似できるとすると系の状態方程式は

$$\begin{aligned} X1' &= -(k12 + k13 + k10) X1 + k21 X2 + k31 X3 \\ X2' &= -(k21 + k23 + k20) X2 + k12 X1 + k32 X3 \\ X3' &= -(k31 + k32 + k30) X3 + k13 X1 + k23 X2 \end{aligned}$$

と表わすことができる。制御則を表わす評価関数は次の形式とする。

$$J = \int_0^{te} [\alpha (X1')^2 + \beta (X2')^2 + \gamma (X3')^2 + \delta U(t)^2 + \alpha 2 (X1'')^2 + \beta 2 (X2'')^2 + \gamma 2 (X3'')^2 + \varepsilon 1 (X1-A)^2 + \varepsilon 2 (X2-B)^2 + \varepsilon 3 (X3-C)^2] dt$$

ここで $\alpha \beta \gamma \delta \varepsilon$ は重値係数である。この評価関数の意味するところは各分画における物質濃度の標的値、A、B、Cからの偏位を最小にし、時間的変化率すなはち一次微分、および加速的変化率すなはち2次微分を最小化することである。生体の調節機構がこれらの物理量を確実に制御しているかあるいはこれら微分量に対する制御は確率的な任意に決定されたことであり本来制御とは無関係である可能性もある。しかしそのようなことが実験的にもまったく判明していない状況では可能性のすべてを任意に羅列してそれらの相対的重要性を重値係数で表わすより現在解析の有力な方法はない。反応拡散は有限な時間で終熄するとしてその時刻を te とした。

Fig 2

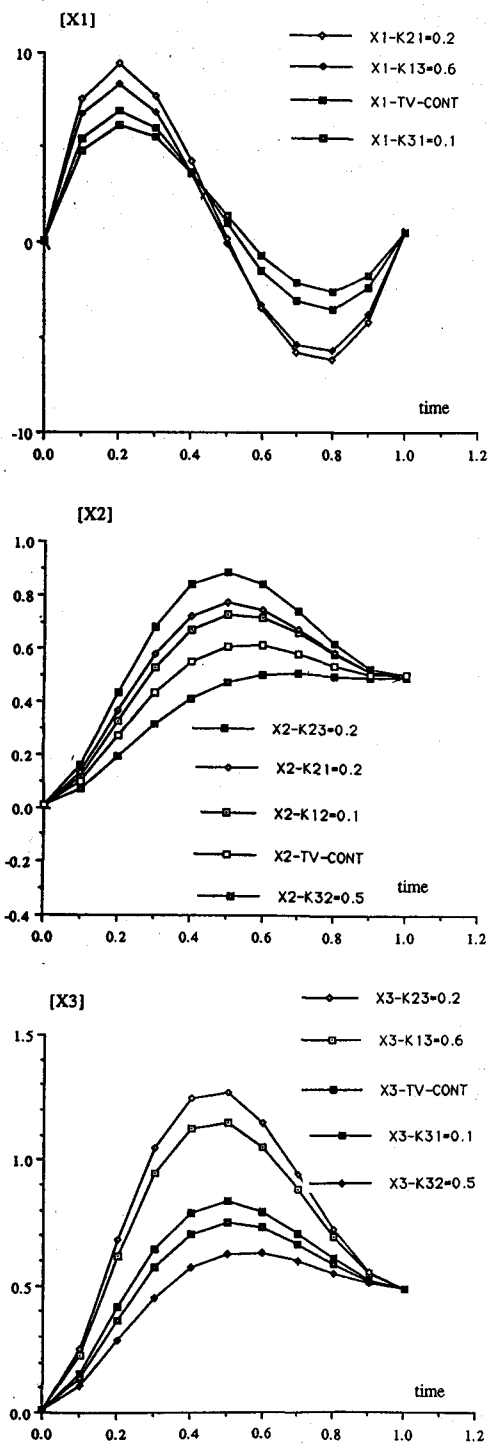


table1.

Knm	標準値	変化値
k12	0.3	0.5
k13	0.5	0.6
k32	0.4	0.5
k31	0.01	0.1
k21	0.03	0.2
k23	0.04	0.2
	初期値	最終値
X1	0.1	0.5
X2	0.01	0.5
X3	0.01	0.5

[結果]

1. 係数の大きさ Knm の変化

図2に各係数が変化した場合の物質濃度変化を示した。濃度の標準値からの変化は表1に示した。この場合逆方向拡散係数も増加させた場合も解析した。いずれの分画も濃度変化は係数の変化と殆ど平行であり第一分画の相対的变化が最も大きく第二三分画における変化はそれに比べて小さかった。第二三分画では係数が変化すると単調増加から最大値が出現する反応形式となった。

2. 反応拡散係数の時間的特性の変化

図3に係数が指数関数的に減少する場合 $k_{nm} = K_{nm} \exp(-w_{nm} t)$; (X1-TV-CONT), 指数関数的に増加する場合 $k_{nm} = K_{nm} \exp(+w_{nm} t)$; (X1-P-CONT), および一定の場合 $k_{nm} = K_{nm}$ (X1-cont) の3とを解析した。Knmの値は標準値とした。係数が指数関数的に減少する場合いずれの分画においても濃度変化が急激であった。すなわちX1では最大値が著しく増加すると同時に負の値も大きくなり濃度が激しく変化した。X2、X3では濃度の増加率が大きくなり明らかな最大値が出現している。逆に係数が指数関数的に減少する場合前者と対照的な経過を示した。X1では濃度は漸増し最大値は低下し反応の後半にその最大値が出現した。すなわち時間的变化は全経過を通じて減少した。X2、X3でも経過中の前半では徐々にしか増加せず後半に緩やかな増加を認めた。

図4は係数が時間的に変化しさらに係数 k12 が0.5まで増加した場合の各分画

Fig 3

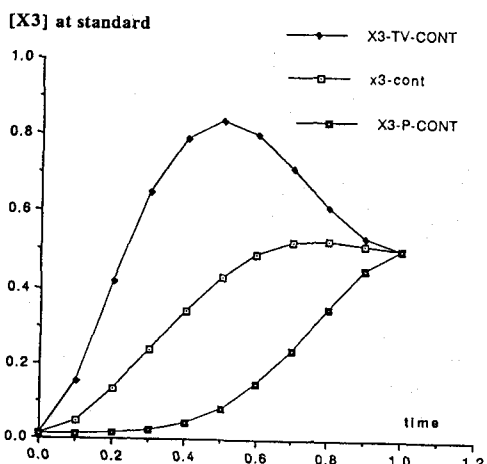
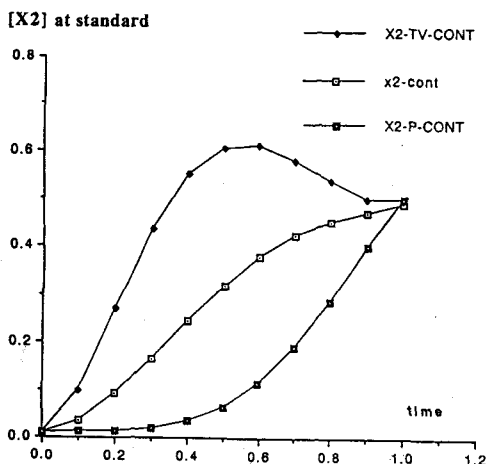
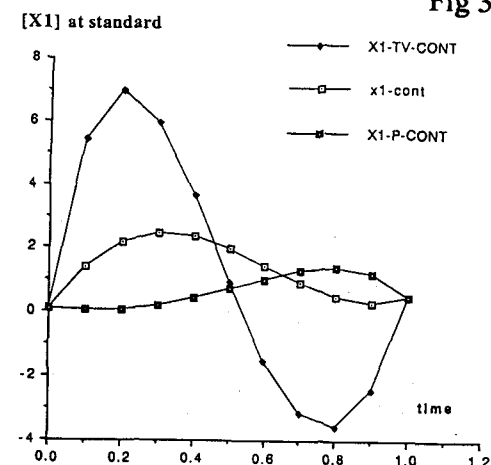


Fig 4

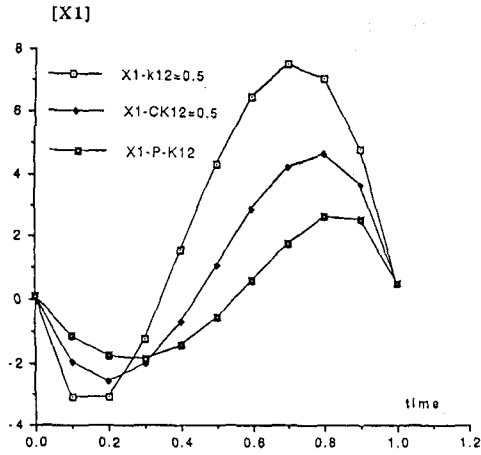
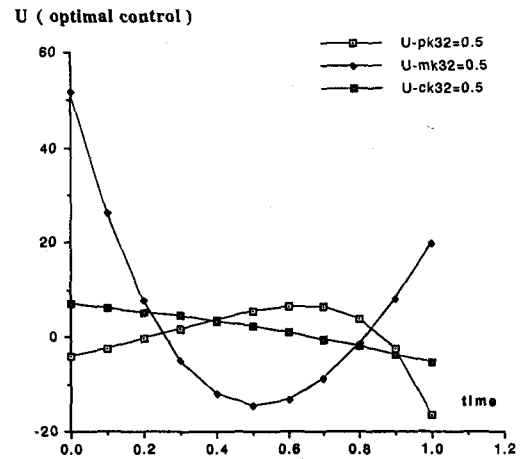
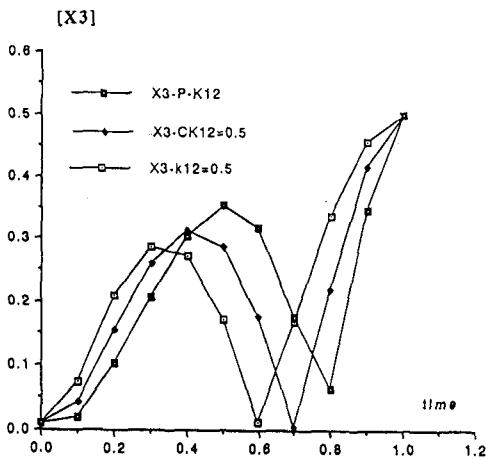
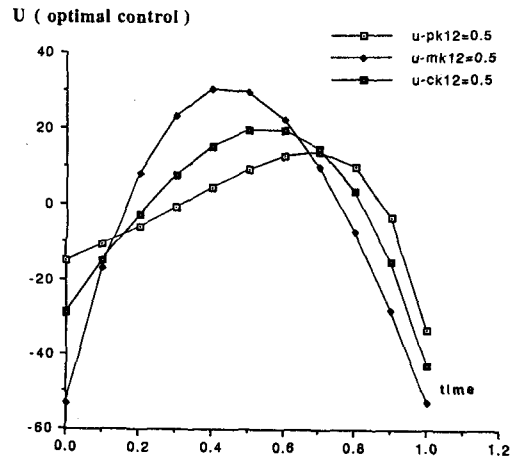
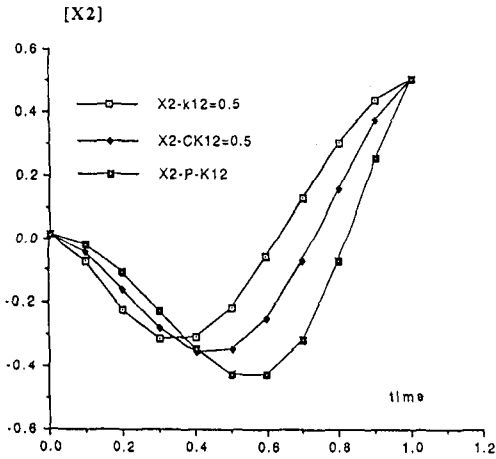
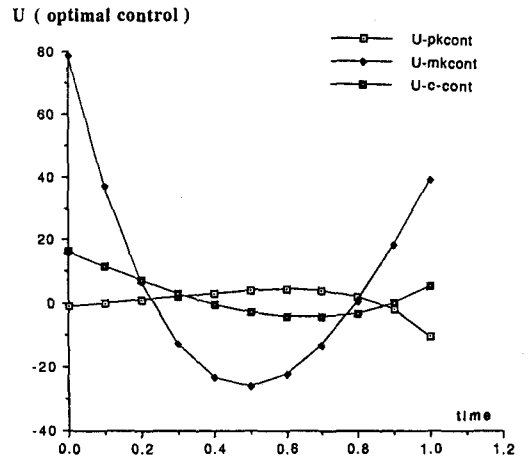


Fig 5



における濃度の変化を示した。 X_n-k_{12} は指数関数的減少、 X_n-ck_{12} は一定、 X_n-P-k_{12} は指数関数的増加を示す。この場合も係数が指数的に減少する場合いずれの分画で濃度の変化率は著しく大きく、係数が指数関数的に増加する場合には濃度の変化率は小さくなった。

3. 制御入力の変化

図5に評価関数を最小にする最適制御入力の変動を示した。 $U-pk_{cont}$ は係数が指数関数的に増加、 $U-mk_{cont}$ は係数が指数関数的減少、 $U-c-cont$ は係数が一定の場合である。図4bでは係数 k_{12} が 0.5まで増加した場合 図4cでは係数 k_{32} が 0.5まで増加した場合の最適制御の時間経過を示す。係数が指数関数的減少する場合、反応の最初ですでに最大値を示しておりそれから漸減し最大値が著しく増加し反応の途中で最小値を示しその後および増加した。係数が指数関数的に増加する場合、むしろ反応の開始から徐々に増加し最大値は低下し後半に出現した。係数 k_{12} が0.5まで増加した場合、逆に制御入力指数関数的増加減少に関係なく放物線状を示した。

[考案]

生体が最適状態で常に制御されていることは直感的には理解されやすいがそれを理論的にまた実験的に立証することはきわめて困難である。このような場合、逆問題、あるいは同定問題としてその特性を予め最適化問題とみなして仮説的を解析して行くことは生体の機能分析にとっては有効な手段である。評価関数は本来、物理的意義の明確な変数を含めるべきであるが、生体においてはどのような変数が最適化されるように制御されているかは最初から不明であるから、可能な限り、任意の変数をそれに含めて、実験結果とのsimulation でどの変数が最も大きく影響しているかを逆問題的解析して行く意外方法が存在しないと考えられる。本研究では麻酔、放射性同位元素、ホルモン、薬剤などが生体内に分布する場合の最適制御方策およびその濃度の最適時間的変化をより一般的見地から解析できるように汎用最適化システムとして解析した。

旧来、これらの物質は最初徐々に増量してゆくことが基本的投与方法であり、本研究で得られた結果とまったく異なっていた。しかしこのような投与法は生体における副作用を警戒したための投与方法であり、制御の観点からの論理的投与方法ではなかった。最近、刺激性の極めて少ない、麻酔剤が開発されてからは、導入段階からいきなり最大値を投与し漸減して行く方法がより優れている報告がされており(3)、本研究の $U(i)$ の挙動と極めて一致している。本研究は拡散係数が判明すればただちに各分画の最適濃度計算および最適投与方式が計算できるため、実践臨床に有用であり、また重係数をsimulationにより決定することでその分画の機能特性をも評価できる。

[結語]

生体に対してコンパートメントモデルを適用しさらにそれに対して最適制御理論を応用することで麻酔剤、放射性同位元素、ホルモン、薬剤などの生体ない最適分布が予測できる。またこれらの物質の最適投与方策も知ることができ、臨床的に極めて有用な方法と考えられる。

[補遺]

本論文における数学的方法は一般的なより多くのコンパートメントの最適制御にも適用することができる。また2種類以上の制御入力が入力分画に加わるばあい生体にとっては存在しうる。以下にのべる数学的理論展開は多コンパートメント、多制御入力の場合の最適制御に関するものである。

数学的理論展開

各コンパートメントにおける物質の濃度を X_1, X_2, X_3, X_4 それらに対する最適化されるべき制御入力を u_1, u_2, u_3, u_4 、それらの関数形を $F_1 F_2 F_3 F_4$ とすると各 コンパートメントにおける状態方程式は

$$x_1'(t) = a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_3 + a_4 x_4 + F_1 (= b_1 u_1 + b_2 u_2 + b_3 u_3 + b_4 u_4) \quad (1)$$

$$x_2'(t) = a_5 x_1 + a_6 x_2 + a_7 x_3 + a_8 x_4 + F_2 (= b_5 u_1 + b_6 u_2 + b_7 u_3 + b_8 u_4) \quad (2)$$

$$x_3'(t) = a_9 x_1 + a_{10} x_2 + a_{11} x_3 + a_{12} x_4 + F_3 (= b_9 u_1 + b_{10} u_2 + b_{11} u_3 + b_{12} u_4) \quad (3)$$

$$x_4'(t) = a_{13} x_1 + a_{14} x_2 + a_{15} x_3 + a_{16} x_4 + F_4 (= b_{13} u_1 + b_{14} u_2 + b_{15} u_3 + b_{16} u_4) \quad (4)$$

となる。 a_1 - a_{16} は拡散係数の関数、 b_1 - b_{16} は制御入力の相対的比率を表わす。ここで評価関数を次の形式と定める。

$$J = \int_0^{t_c} [\alpha (dx_1(t)/dt)^2 + \beta (dx_2(t)/dt)^2 + \gamma (dx_3(t)/dt)^2 + \delta (dx_4(t)/dt)^2 + \alpha_1 (u_1(t))^2 + \beta_1 u_2(t)^2 + \gamma_1 u_3(t)^2 + \delta_1 u_4(t)^2] dt \quad (5)$$

ここで $\alpha \beta \gamma \delta$ は重値係数でありそれらが乗ぜられている物理量の最小化制御の評価関数中のほかの物理量との相対的比率を示す。制御は無限時間ではなく $[0, t_c]$ で行うとする。 $(1), (2), (3), (4)$ を (5) に代入する。たとえば X_1 では

$$(dx_1(t)/dt)^2 = (a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_3 + a_4 x_4 + b_1 u_1 + b_2 u_2 + b_3 u_3 + b_4 u_4)^2 = G_1 + 2(G_2 + \dots + G_{10})$$

ここで係数は

$$G_1 = a_1^2 x_1^2 + a_2^2 x_2^2 + a_3^2 x_3^2 + a_4^2 x_4^2 + b_1^2 u_1^2 + b_2^2 u_2^2 + b_3^2 u_3^2 + b_4^2 u_4^2$$

$$G_2 = a_1 a_2 x_1 x_2 + a_1 a_3 x_1 x_3 + a_1 a_4 x_1 x_4, \quad G_3 = a_2 a_3 x_2 x_3 + a_2 a_4 x_2 x_4$$

$$G_4 = a_3 a_4 x_3 x_4 \quad G_5 = x_1 (a_1 b_1 u_1 + a_1 b_2 u_2 + a_1 b_3 u_3 + a_1 b_4 u_4)$$

$$G_6 = x_2 (a_2 b_1 u_1 + a_2 b_2 u_2 + a_2 b_3 u_3 + a_2 b_4 u_4)$$

$$G_7 = x_3 (a_3 b_1 u_1 + a_3 b_2 u_2 + a_3 b_3 u_3 + a_3 b_4 u_4)$$

$$G_8 = x_4 (a_4 b_1 u_1 + a_4 b_2 u_2 + a_4 b_3 u_3 + a_4 b_4 u_4)$$

$$G_9 = b_1 b_2 u_1 u_2 + b_1 b_3 u_1 u_3 + b_1 b_4 u_1 u_4, \quad G_{10} = b_2 b_3 u_2 u_3 + b_2 b_4 u_2 u_4 + b_3 b_4 u_3 u_4$$

同類項を整理してHamiltonian関数を作ると

$$H[x_1, x_2, x_3, x_4, p_1, p_2, p_3, p_4, u_1, u_2, u_3, u_4] = h_1 + h_2 + h_3 + h_4 + h_5(x_1, u_1) + h_6(x_2, u_2) + h_7(x_3, u_3) + h_8(x_4, u_4) + J_1(p_1, x_1, u_1) + J_2(p_2, x_2, u_2) + J_3(p_3, x_3, u_3) + J_4(p_4, x_4, u_4) \quad (6)$$

ここで係数は

$$h_1 = C_1 x_1^2 + C_2 x_2^2 + C_3 x_3^2 + C_4 x_4^2, \quad h_2 = C_5 u_1^2 + C_6 u_2^2 + C_7 u_3^2 + C_8 u_4^2$$

$$h_3 = C_9 x_1 x_2 + C_{10} x_1 x_3 + C_{11} x_1 x_4 + C_{12} x_2 x_3 + C_{13} x_2 x_4 + C_{14} x_3 x_4$$

$$h_4 = C_{15} u_1 u_2 + C_{16} u_1 u_3 + C_{17} u_1 u_4 + C_{18} u_2 u_3 + C_{19} u_2 u_4 + C_{20} u_3 u_4$$

$$h_5 = C_{21} x_1 u_1 + C_{22} x_1 u_2 + C_{23} x_1 u_3 + C_{24} x_1 u_4$$

$$h_6 = C_{25} x_2 u_1 + C_{26} x_2 u_2 + C_{27} x_2 u_3 + C_{28} x_2 u_4$$

$$h_7 = C_{29} x_3 u_1 + C_{30} x_3 u_2 + C_{31} x_3 u_3 + C_{32} x_3 u_4$$

$$h_8 = C_{33} x_4 u_1 + C_{34} x_4 u_2 + C_{35} x_4 u_3 + C_{36} x_4 u_4$$

補助状態変数 p_1 to p_4 に関する係数は

$$\begin{aligned}
J1 &= p1 (a1 x1 + a2 x2 + a3 x3 + a4 x4 + b1 u1 + b2 u2 + b3 u3 + b4 u4) \\
J2 &= p2 (a5 x1 + a6 x2 + a7 x3 + a8 x4 + b5 u1 + b6 u2 + b7 u3 + b8 u4) \\
J3 &= p3 (a9 x1 + a10 x2 + a11 x3 + a12 x4 + b9 u1 + b10 u2 + b11 u3 + b12 u4) \\
J4 &= p4 (a13 x1 + a14 x2 + a15 x3 + a16 x4 + b13 u1 + b14 u2 + b15 u3 + b16 u4)
\end{aligned}$$

と表わされる。最適制御はHを未知の最適制御量
 $u_n(t)$ で微分して得られる。たとえば $u1(t)$ に関しては

$$\begin{aligned}
dH/d u1 &= 2 C5 u1 + C15 u2 + C16 u3 + C17 u4 + C21 x1 + C25 x2 + C29 x3 + C33 x4 \\
&+ p1 b1 + p2 b5 + p3 b9 + p4 b13 = 0 \text{ ---- (7)}
\end{aligned}$$

同様の演算によって $u2$ $u3$ and $u4$. に関してもそれぞれ $u1(t)$ - $u4(t)$, $p1(t)$ - $p4(t)$, $x1(t)$ - $x4(t)$ の線形関数として

$$\begin{aligned}
K1 u1 + K2 u2 + K3 u3 + K4 u4 &= L1(x1, x2, x3, x4, p1, p2, p3, p4) \\
K5 u1 + K6 u2 + K7 u3 + K8 u4 &= L2(x1, x2, x3, x4, p1, p2, p3, p4) \\
K9 u1 + K10 u2 + K11 u3 + K12 u4 &= L3(x1, x2, x3, x4, p1, p2, p3, p4) \\
K13 u1 + K14 u2 + K15 u3 + K16 u4 &= L4(x1, x2, x3, x4, p1, p2, p3, p4)
\end{aligned}$$

と表わされる。 $L1$ to $L4$ は $x1$ - $x4$, $p1$ - $p4$. の関数である。これらでは $u1(t)$ - $u4(t)$ が未知数であるからこれらの代数方程式として解析的に解いて、

$$\begin{aligned}
u1(t) &= d1 x1 + d2 x2 + d3 x3 + d4 x4 + d5 p1 + d6 p2 + d7 p3 + d8 p4 \\
u2(t) &= d9 x1 + d10 x2 + d11 x3 + d12 x4 + d13 p1 + d14 p2 + d15 p3 + d16 p4 \\
u3(t) &= d17 x1 + d18 x2 + d19 x3 + d20 x4 + d21 p1 + d22 p2 + d23 p3 + d24 p4 \\
u4(t) &= d25 x1 + d26 x2 + d27 x3 + d28 x4 + d29 p1 + d30 p2 + d31 p3 + d32 p4
\end{aligned}$$

したがってこれらの最適制御関数をもとめたため状態方程式を最適化するため
 $u1, u2, u3, u4$ を(1)(2)(3)(4)に代入すると

$$\begin{aligned}
x1'(t) &= a1 x1 + a2 x2 + a3 x3 + a4 x4 \\
&+ b1 (d1 x1 + d2 x2 + d3 x3 + d4 x4 + d5 p1 + d6 p2 + d7 p3 + d8 p4) \\
&+ b2 (d9 x1 + d10 x2 + d11 x3 + d12 x4 + d13 p1 + d14 p2 + d15 p3 + d16 p4) \\
&+ b3 (d17 x1 + d18 x2 + d19 x3 + d20 x4 + d21 p1 + d22 p2 + d23 p3 + d24 p4) \\
&+ b4 (d25 x1 + d26 x2 + d27 x3 + d28 x4 + d29 p1 + d30 p2 + d31 p3 + d32 p4)
\end{aligned}$$

$x1$ から $p4$ に関して整理すると

$$x1(t)' = m1 x1 + m2 x2 + m3 x3 + m4 x4 + L1 p1 + L2 p2 + L3 p3 + L4 p4$$

同様にして

$$\begin{aligned}
x2'(t) &= a5 x1 + a6 x2 + a7 x3 + a8 x4 \\
&+ b5 (d1 x1 + d2 x2 + d3 x3 + d4 x4 + d5 p1 + d6 p2 + d7 p3 + d8 p4) \\
&+ b6 (d9 x1 + d10 x2 + d11 x3 + d12 x4 + d13 p1 + d14 p2 + d15 p3 + d16 p4) \\
&+ b7 (d17 x1 + d18 x2 + d19 x3 + d20 x4 + d21 p1 + d22 p2 + d23 p3 + d24 p4) \\
&+ b8 (d25 x1 + d26 x2 + d27 x3 + d28 x4 + d29 p1 + d30 p2 + d31 p3 + d32 p4)
\end{aligned}$$

整理して

$$x2(t)' = m5 x1 + m6 x2 + m7 x3 + m8 x4 + L5 p1 + L6 p2 + L7 p3 + L8 p4$$

$x_3(t)$ に関しても

$$\begin{aligned} x_3'(t) = & a_9 x_1 + a_{10} x_2 + a_{11} x_3 + a_{12} x_4 \\ & + b_9 (d_1 x_1 + d_2 x_2 + d_3 x_3 + d_4 x_4 + d_5 p_1 + d_6 p_2 + d_7 p_3 + d_8 p_4) \\ & + b_{10} (d_9 x_1 + d_{10} x_2 + d_{11} x_3 + d_{12} x_4 + d_{13} p_1 + d_{14} p_2 + d_{15} p_3 + d_{16} p_4) \\ & + b_{11} (d_{17} x_1 + d_{18} x_2 + d_{19} x_3 + d_{20} x_4 + d_{21} p_1 + d_{22} p_2 + d_{23} p_3 + d_{24} p_4) \\ & + b_{12} (d_{25} x_1 + d_{26} x_2 + d_{27} x_3 + d_{28} x_4 + d_{29} p_1 + d_{30} p_2 + d_{31} p_3 + d_{32} p_4) \end{aligned}$$

整理して

$$x_3(t)' = m_9 x_1 + m_{10} x_2 + m_{11} x_3 + m_{12} x_4 + L_9 p_1 + L_{10} p_2 + L_{11} p_3 + L_{12} p_4$$

補助状態変数に関する微分方程式はHamiltonianを対応する状態変数で微分して

$$d p_n(t) / dt = - d H / d x_n(t)$$

たとえば $p_1(t)$ と $x_1(t)$ に関しては

$$\begin{aligned} p_1(t)' = & - (2 C_1 x_1 + C_9 x_2 + C_{10} x_3 + C_{11} x_4 + C_{21} u_1 + C_{22} u_2 + C_{23} u_3 + C_{24} u_4 \\ & + a_1 p_1 + a_5 p_2 + a_9 p_3 + a_{13} p_4) \end{aligned}$$

同様に

$$\begin{aligned} p_2(t)' = & - (2 C_2 x_2 + C_9 x_1 + C_{12} x_3 + C_{13} x_4 + C_{25} u_1 + C_{26} u_2 + C_{27} u_3 + C_{28} u_4 \\ & + a_2 p_1 + a_6 p_2 + a_{10} p_3 + a_{14} p_4) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} p_3(t)' = & - (2 C_3 x_3 + C_{10} x_1 + C_{12} x_2 + C_{14} x_4 + C_{29} u_1 + C_{30} u_2 + C_{31} u_3 + C_{32} u_4 \\ & + a_3 p_1 + a_7 p_2 + a_{11} p_3 + a_{15} p_4) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} p_4(t)' = & - (2 C_4 x_4 + C_{11} x_1 + C_{13} x_2 + C_{14} x_3 + C_{33} u_1 + C_{34} u_2 + C_{35} u_3 + C_{36} u_4 \\ & + a_4 p_1 + a_8 p_2 + a_{12} p_3 + a_{16} p_4) \end{aligned}$$

これらにおいて最適制御入力はずでに得られているから $u_1 - u_4$ を代入して

$$\begin{aligned} p_1(t)' = & - (2 C_1 x_1 + C_9 x_2 + C_{10} x_3 + C_{11} x_4 + C_{21} u_1 + C_{22} u_2 + C_{23} u_3 + C_{24} u_4 \\ & + a_1 p_1 + a_5 p_2 + a_9 p_3 + a_{13} p_4) \\ = & - (2 C_1 x_1 + C_9 x_2 + C_{10} x_3 + C_{11} x_4 \\ & + C_{21} (d_1 x_1 + d_2 x_2 + d_3 x_3 + d_4 x_4 + d_5 p_1 + d_6 p_2 + d_7 p_3 + d_8 p_4) \\ & + C_{22} (d_9 x_1 + d_{10} x_2 + d_{11} x_3 + d_{12} x_4 + d_{13} p_1 + d_{14} p_2 + d_{15} p_3 + d_{16} p_4) \\ & + C_{23} (d_{17} x_1 + d_{18} x_2 + d_{19} x_3 + d_{20} x_4 + d_{21} p_1 + d_{22} p_2 + d_{23} p_3 + d_{24} p_4) \\ & + C_{24} (d_{25} x_1 + d_{26} x_2 + d_{27} x_3 + d_{28} x_4 + d_{29} p_1 + d_{30} p_2 + d_{31} p_3 + d_{32} p_4)) \end{aligned}$$

同様に $p_2(t)'$, $p_3(t)'$ および $p_4(t)'$ が得られる。

[参考文献]

1. 平山博史、福山裕三；心臓血管系の最適制御機構に関する理論的研究。計測自動制御学会論文集。vol29。No8。p 896－955、1993。
2. H, Hirayama., T, Nishimura., k, Ono. An application of the optimal control theory to analysis of inspiratory phase of respiratory system. IECON, '91. p 2337-2342. 1991.
3. Yurino, K., Ogawa, S. : A new administration method for IsoFluen new anesthetic drug. Anestholgy (during submission)