

◆◆◆ 原 著 ◆◆◆

成人患者を対象とした脳温自動制御システムの条件

若松 秀俊 陸 高華 橋本 智彦

抄 録：脳低温療法では、現在、水冷ブランケットを用いた表面冷却による脳温手動制御が一般的に行われているが、冷却水温を決定するために医療従事者の豊富な経験と高度な技術を要し、加えて水温調節装置の頻繁な操作も必要である。したがって、脳温の自動制御によって、精確な脳温管理とともに、医療従事者の負担の軽減、医療コストの抑制、脳低温療法の普及促進などが期待できる。

脳温制御では、生体を対象にするので、患者の負担を最小限にし、生体制御に特有な環境変化と温熱特性変化に柔軟に対応する必要がある。そのため、本研究では最適制御と適応制御を組み合わせた最適・適応制御を考案・導入して脳温自動制御システムを構築した。そして、温熱特性が生後3～4ヶ月の小児と類似し代謝産熱と血流循環が模擬可能な樹脂人形を患者の代用とし、その頭内部温度の制御実験よりシステムの検証を行い、成人患者を対象にした脳温自動制御システムの必要条件を考察した。

実験では、環境条件と温熱特性の変化にかかわらず平均誤差0.13℃で人形頭内部温度を制御できた。また、このとき要した冷却水温変化は最大で0.12℃/secで、これに必要な加熱・冷却能力は約770Wであった。したがって、生後3～4ヶ月の小児と成人では温熱特性の時定数に約3倍の差があるので、成人患者を対象とする脳温自動制御システムでは少なくとも2300W以上の加熱・冷却能力が必要と考えられる。

キーワード：脳低温療法、脳温、自動制御システム、最適・適応制御、環境変化

Key words : Brain hypothermia treatment, Brain temperature, Automatic control system, Optimal-adaptive control, Change in environment

1. はじめに

重症脳損傷の集中治療法として、近年、脳の冷却によって二次的神経細胞死を抑制する脳低温療法が普及しつつある。このときシバリング、心室細動、感染など冷却による生体反応が起こる可能性がある¹⁻³⁾。しかし、現行では医療従事者の豊富な経験と高度な技術を要し、多大な労力が必要である^{1, 4, 5)}。その

ため、脳温を自動制御するシステムがあれば、より精確な脳温管理、医療従事者の負担軽減、医療コストの抑制、脳低温療法の普及促進などが期待できる。

ところで、脳温制御では患者外部の環境変化、患者自身の温熱特性変化は制御精度の劣化の要因となる。そのため、本研究からは最適制御⁶⁾と適応制御⁷⁾を組み合わせた制御システム（以下、最適・適応制御システムと称する）を考案し、温熱モデルを用いた脳温制御の理論研究と樹脂人形を用いた模擬実験を行ってきた⁸⁻¹²⁾。

本論文では、特に表面冷却法による脳温制御に必要な冷却水温変化と加熱・冷却能力に注目し、成人患者を対象とした脳温自動制御システムの条件を考察する。

Requirements for the automatic control system of adult brain temperature

Hidetoshi Wakamatsu, Lu Gaohua, Tomohiko Utsuki

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科

著者連絡先：〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

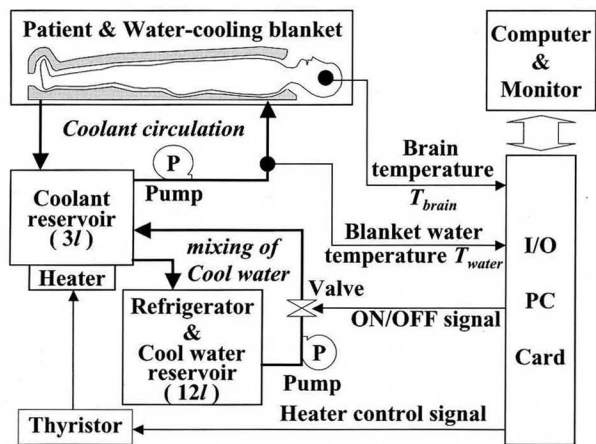


Fig.1 Automatic control mechanism of brain temperature

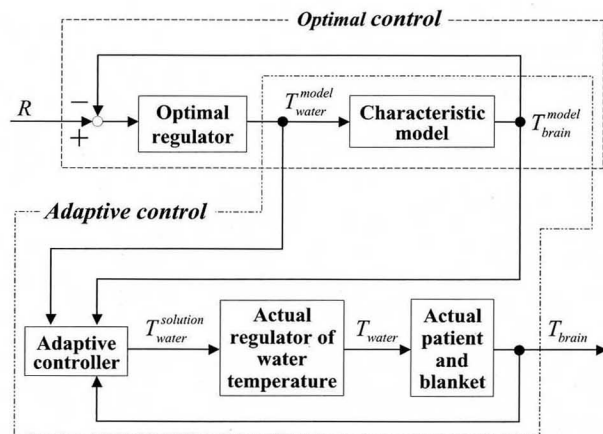


Fig.2 Blockdiagram for the automatic control system of brain temperature by optimal-adaptive mechanism

2. 実験方法

2.1 代用人形の導入

脳低温療法では重症患者を対象とするため、脳温自動制御システムの開発と臨床応用には十分な基礎研究が必要である。そこで、本実験では患者の代用として人形（平和マネキン，BPC-52）を導入し、これを制御対象とする。

この人形は身長が66cmで、頭部、左右の上肢・下肢、胸部、腹部の7箇所に代謝産熱を模擬するヒーター（坂口電熱，SAM0320）を内蔵する。また、体内各部にチューブを配置し、手動弁で流量を微調節しながらマグネットポンプ（三相電機，PMD-121B6B）でこれに水を通すと血液循環が模擬できる。ヒーターとポンプをON/OFFするスイッチは、人形外部にあるコントロールボックスに収納している。

少なくとも代謝産熱や血液循環量の変化は、一般に、表面冷却に用いる水冷ブランケットの水温（以下、冷却水温と省略する）に対する脳温の特性（以下、温熱特性と称する）を変化させる。それに対応して、この人形ではヒーターとポンプのスイッチ操作より温熱特性の変化も模擬できる。

2.2 脳温自動制御装置の構造

脳温自動制御装置の構造をFig.1に示す。

この装置では、まず脳温、直腸温、冷却水温、室温などのデータをAnalog I/O PC Card（コンテック，AD12-8PM）を通じてコンピュータ（NEC，

PC9821Nw150）に取り込む。そして、コンピュータで脳温制御に必要な冷却水温の解を求め、その解に実際の冷却水温を調節する。

冷却水の加熱は、リザーブタンク（容量3 l）に設置したヒーター（八光電機，AWA-1503）で、その産熱量をコンピュータからの命令信号で加減しながら行う。また冷却水の冷却は、冷凍機（日特工業，BSE-N30F，容量12 l）で予め調整した冷水をポンプ（三相電機，PMD-0311B6B）で混合して行う。このとき、コンピュータからの命令信号で電磁バルブ（CKD，1D19242X）を開閉し、混合量を調節する。

このように温度調節した冷却水をポンプ（三相電機，PMD-521A6D）より流量6l/minにて水冷ブランケット（Cincinnati Sub-Zero，Maxi-therm B274）に送り、脳温を自動制御する。

2.3 脳温自動制御システム

構築する脳温自動制御システム¹²⁾の全容をFig.2に示す。

本研究では、患者の温熱特性のうち基本的な特性を表す数理モデル（以下、特徴モデルと称する）を導入する。このモデルは臨床経験や実験で得られた冷却水温に対する脳温のステップ応答¹¹⁻¹⁷⁾から一次遅れ¹⁸⁾で記述できる。 T_{water}^{model} と T_{brain}^{model} をそれぞれ特徴モデル上の脳温と冷却水温とすると特徴モデルは次式で表せる。

$$\Delta T_{brain}^{model}(i+1) = -a^{model} \Delta T_{brain}^{model}(i) + b^{model} \Delta T_{water}^{model}(i) \dots \dots (1)$$

$$a^{model} = -e^{-\frac{v}{\tau}}, \quad b^{model} = K(1 - e^{-\frac{v}{\tau}}) \dots \dots \dots (2)$$

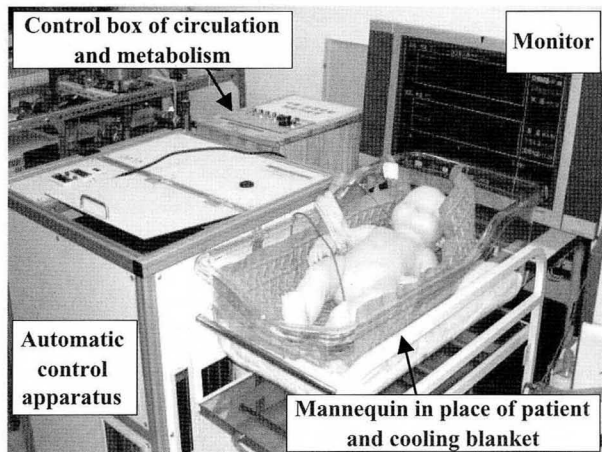


Fig.3 The experimental system of automatic control of brain temperature

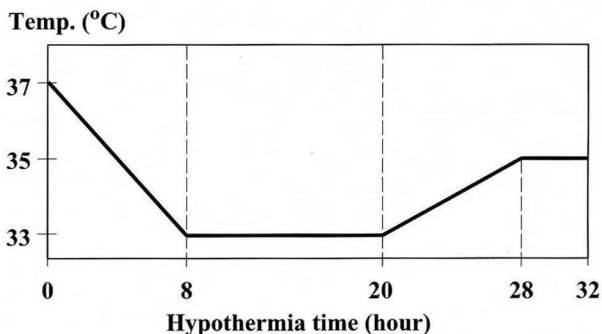


Fig.4 Desired brain temperature schedule for the experiment of brain hypothermia treatment

ただし、 i はサンプル番号 (0, 1, 2, ...)、 ν はサンプリング周期、 K と τ はゲインと時定数を表す。ゲインと時定数は上記のステップ応答から同定でき、一般的な成人の場合、約0.9と約3時間である。また Δ は、その変数が初期値との差であることを表す。以下、他の変数についても同様である。

まず、特徴モデルの脳温を望ましい温度 (以下、目標脳温と称する) に追従させる最適制御を行うためのモデルの冷却水温を式 (3) より求める。

$$\Delta T_{water}^{model}(i) = \Delta T_{water}^{model}(0) + h_1 \sum_{j=1}^i (\Delta R(j) - \Delta T_{brain}^{model}(j)) + h_2 (\Delta T_{brain}^{model}(i) - \Delta T_{brain}^{model}(0)) \dots\dots\dots (3)$$

ここで、 R は目標脳温である。また h_1 と h_2 は、式 (4) に示す評価関数を最小にするように求めた状態フィードバック係数⁶⁾である。

$$J = \sum_{i=1}^{\infty} [x^T(i) \text{diag}[q_1, q_2] x(i) + r \cdot (\Delta T_{water}^{model}(i))^2] \dots\dots\dots (4)$$

ただし、係数 q_1 、 q_2 、及び r は正数であり、

$$x(i) = \begin{bmatrix} \Delta R(i) - \Delta T_{brain}^{model}(i) \\ \Delta T_{brain}^{model}(i) - \Delta T_{brain}^{model}(i-1) \end{bmatrix} \dots\dots\dots (5)$$

続いて、患者の脳温を特徴モデルの脳温に追従させる適応制御を行うために必要な冷却水温の解 $T_{water}^{solution}$ を式 (6) から求める。

$$\Delta T_{water}^{solution}(i) = \frac{1}{\hat{b}(i)} [(g - a^{model}) \Delta T_{brain}^{model}(i) + b^{model} \Delta T_{water}^{model}(i) - (g - \hat{a}(i)) \Delta T_{brain}(i)] \dots\dots\dots (6)$$

ただし、 g は適応制御系のレギュレーション特性を決めるパラメータであり、 $|g| < 1$ である⁷⁾。また、 \hat{a} と \hat{b} は患者の温熱特性を同定するために導入したモデルの推定係数であり、それぞれ式 (1) の a^{model}

と b^{model} に対応する。これらは、固定トレース法によって適応ゲインを調整しながら、1サンプリング周期ごとに適応同定する⁷⁾。

次に、式 (6) で求めた冷却水温解に実際の冷却水温を調整する。以上の過程をサンプル時刻ごとに繰り返せば、理論的に脳温は目標脳温を追従する。

2.4 実験システム

Fig.3のように、脳温自動制御装置、人形とコントロールボックス、水冷ブランケット (Cincinnati Sub-Zero, Maxi-therm B274)、およびモニタを組み合わせて実験システムを構築した。上下2枚の水冷ブランケットで人形を包み、これに脳温自動制御装置で温度を調整した冷却水を循環させる。

2.5 実験操作

まず人形の温熱特性を同定するために冷却水温に対する頭内部温度のステップ応答を測定した後、代用人形の頭内部温度を制御する実験を行った。

実験開始の際、人形体内の循環流量を約1.0 l/minに調節し、ヒーターをすべてOFFにした。目標脳温にはFig.4の脳温管理スケジュールを設定し、サンプリング周期を12秒とした。脳温と体温に見たてる人形の頭内部温度と直腸部温度、および室温と冷却水温は白金抵抗温度センサー (ニッカトー, R040-32) で測定してコンピュータに入力し、ハードディスクに自動記録した。また実験中、外界へのドアを除いてドアの開閉と人の出入りを自由とし、通常はエアコンで室温を23°C~26°C程度に維

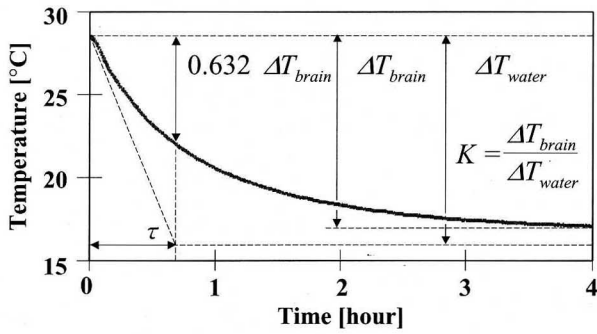


Fig.5 Step response of the temperature in mannequin's head to the water temperature of blanket

持した。

特に、実験開始後12時間から18時間の間に、各測定温度が一定であることを確認してから以下の①～⑤の操作を順に行った。

- ①人形の循環を2分間だけ停止
- ②頭部ヒーターのみ2分間ON
- ③外界へのドアを20分間開放
- ④ブランケット（上掛け）を10分間外す
- ⑤頭部以外のヒーターを90秒間だけON

3. 実験結果

冷却水温に対する頭内部温度のステップ応答をFig.5に示す。これより、人形の温熱特性はゲイン $K \approx 0.9$ 、時定数 $\tau \approx 0.8\text{hr}$ の一次遅れで表現できる。

各測定温度の全経過をFig.6に示す。上段の白線は目標脳温、黒線は人形の頭部温度、中段の黒線は室温、下段の白線は冷却水温解、下段の黒線は冷却水温を表す。上段では、頭部温度が目標脳温を追従したため白線と黒線が所々重なっている。また下段の黒線の上下にある白線は、適応過程⁷⁾で算出した冷却水温解である。これらが折れ線状であるのは、制御装置のヒーターと冷凍機の能力に合わせてプログラム上の上下限を設けたからである。本実験では、適応過程で算出した冷却水温解に制限を加え、収束後の解のみ実現するように冷却水温を調節した。そのため、下段の黒線は収束後の冷却水温解を表す白線に重なっている。

制御開始最初の1時間、ヒーターと冷凍機のバラ

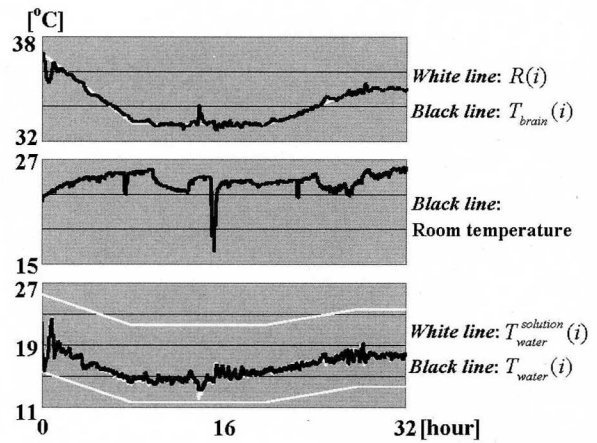


Fig.6 Whole experimental procedure of brain, body, blanket water and room temperatures by optimal-adaptive control

ンスを調整したため、目標脳温に対する脳温の誤差が最大で約 -1.3°C あった。これを除くと、制御終了までのこの誤差の範囲は -0.40°C から 1.07°C 、平均は 0.13°C であった。ただしこれは、誤差の2乗積分を制御時間で割って平方根をとったものである。

実験全過程の冷却水温変化率は、範囲 $-0.12^{\circ}\text{C}/\text{sec}$ から $0.052^{\circ}\text{C}/\text{sec}$ 、平均 $0.020^{\circ}\text{C}/\text{sec}$ であり、必要な加熱・冷却能力は最大 770W 、平均 270W であった。ちなみに適応過程におけるすべての冷却水温解を実現するには、範囲 $-0.83^{\circ}\text{C}/\text{sec}$ から $0.42^{\circ}\text{C}/\text{sec}$ 、平均 $0.20^{\circ}\text{C}/\text{sec}$ の水温変化と、最大 $10,500\text{W}$ 、平均 $2,590\text{W}$ の加熱・冷却能力を要する。

制御開始後12時間目から18時間の間に行った操作に対する結果は以下のとおりであった。

- ① 頭内部温度は $33 \pm 0.15^{\circ}\text{C}$ に維持されたのに対し、直腸部温度と冷却水温はポンプ停止30分後から上昇傾向を示した。
- ② 頭内部温度がスイッチON直後から上昇し、10分で約 1.0°C 上昇した。その後低下に転じ、40分で最初の温度に戻った。冷却水温は最初の25分で約 1.5°C 低下した後に上昇に転じ、逆に50分後で 0.5°C 高いピークを迎え、65分で最初の温度に戻った。
- ③ 室温が、最初の20分間で 8.1°C 低下した後に75分で最初の温度に戻ったのに対し、頭内部温度はドア開放15分後から15分間で 0.35°C 低下した後に上昇に転じ、65分で最初の温度に戻った。冷却水温は20分後から15分間で 2.0°C

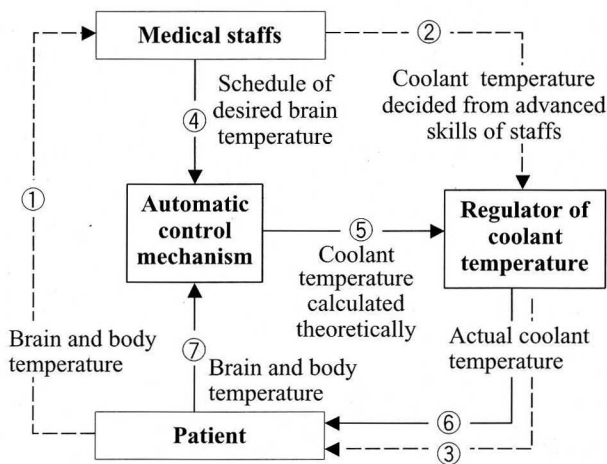


Fig.7 Blockdiagram of manual control (broken arrow, ①, ②, ③) and automatic control (solid arrow, ④, ⑤, ⑥, ⑦) of brain temperature

上昇した。

- ④ ブランケットの上掛けを外して5分後から10分間で冷却水温が約1.3℃低下したが、頭内部温度と直腸部温度は各々 $\pm 0.15^\circ\text{C}$ 、 $\pm 0.30^\circ\text{C}$ の変動範囲におさまった。
- ⑤ 直腸部温度が最初の5分間で約1.0℃上昇し、冷却水温が最初の15分間で約0.5℃低下したが、頭内部温度は $33 \pm 0.15^\circ\text{C}$ で推移した。

4. 考察

4.1 表面冷却による脳温自動制御の意義

脳温管理は、脳神経細胞の保護と、急激な体温変化による生体反応や低体温時の生体反応とのバランスを保つために重要である¹⁻³⁾。そのため、より高精度に脳温を制御するシステムは有効と考えられる。

全身表面冷却では、皮膚血流減少による冷却効果の減弱や脳温と体温の解離など実際上の問題¹⁻³⁾もあるが、血液冷却や体腔冷却に比べて処置の簡単さと低侵襲性という点で無理がない。そこで本研究では、血液冷却による制御¹⁹⁻²¹⁾ではなく、水冷ブランケットによる全身表面冷却での自動制御を目指した。

現行の一般的な脳低温療法では、Fig.7の破線①から③のループのように、医療従事者が脳温の測定(①)、冷却水温の決定(②)、および水温調整装置の操作(③)を行い、脳温を制御している^{1, 4, 5)}。このような手動制御では、脳温制御に関する医療従事

者の豊富な経験と高度な知識、および多大な労力が必要である^{1, 4, 5)}。

それに対し、同図の実線④から⑦で示した自動制御ループでは、目標脳温をシステムに与える(④)と自動的に脳温測定(⑦)と冷却水温の計算(⑤)・調整(⑥)を行い、脳温を制御する。そのため、医療従事者が頻繁な脳温測定と冷却水温調整から解放され、他の医療処置への専念が可能となるだけでなく、制御精度の向上と医療コストの軽減が期待できる。

4.2 最適・適応制御の意義と必要性

温熱特性には、代謝率や循環流量などの変化で刻々変化し(時間変化性)、個々の患者で異なり(個別性)、単純な比例関係が成り立たず(非線形性)、把握が困難という性質がある。これらは、室温変化などの外部環境の変化(外乱)とともに制御精度の劣化の一因となる。したがって、脳温制御にはこれらの性質に柔軟に対応できるシステムが必要である。

適応制御は、制御精度が劣化する傾向を感知すると、そのときの条件に適応するように制御系を自動的に構築し直し、柔軟に制御精度を確保する制御法である⁷⁾。これは、臨床において、同じ病気でも性別、年齢、その日の体調、既往歴などによって治療法を変えたりすることに例えられ、これまでも生体を対象とする制御に応用されている²²⁻²⁴⁾。

一方最適制御には、冷却水温の粗雑な調整を最小限に抑えながら脳温をなめらかに制御し、その結果患者の物理的な負担を軽減する効果が期待できる。

4.3 実験の妥当性

本実験は、患者の代用として人形を用いたので、生理学的に妥当であるためには少なくとも患者と人形で温熱特性が一致する必要がある。

人形の身長66cm、循環流量約1 l/minは生後3~4ヶ月の小児に相当するが^{25, 26)}、温熱特性も一致することが以下の検討からいえる。

まず、脳と体を一つのコンパートメントにまとめて単純化した物理モデルを考える。このとき、現時刻と初期時刻の体温差と冷却水温差をそれぞれ ΔT_{body} 、 ΔT_{water} とすると、次式が成り立つ。

$$\Delta T_{body} = -\frac{d \cdot S}{c \cdot w} \Delta T_{body} + \frac{d \cdot S}{c \cdot w} \Delta T_{water} \dots\dots\dots (7)$$

ただし、*c*は生体の比熱、*w*は体重、*S*は体表面積、*d*は水冷ブランケットと体表間での単位面積・単位温度差あたりの熱流量を表す。

式(7)はゲインが1.0の一次遅れを表し、その時定数 τ は式(8)で求められる。

$$\tau = \frac{c \cdot w}{d \cdot S} \dots\dots\dots (8)$$

これより、生後3~4ヶ月の小児では標準体重6Kg²⁵⁾、体表面積0.36m²⁷⁾より時定数が約1時間と推定できる。この値は、時定数の個人差が大きいこととこの計算が概算であることを考慮すると、先に示した人形のものと同様といえる。

ただしこの計算では、小児の比熱を3,300J/Kg・K⁸⁾とし、一般的な成人のデータである身長170cm²⁸⁾、体重70Kg²⁸⁾、体表面積1.80m²⁷⁾、比熱3,300J/Kg・K⁸⁾、時定数3時間^{11, 13-17)}を式(8)に代入して得た*d*を用いた。*d*は、水冷ブランケットの物性、皮膚組織の構造、および単位面積あたりの皮膚血流量に依存する。小児と成人でこれらに大きな差はないと考えられるので、この計算は許容できる。

なお本論文で扱う温熱特性は、全身麻酔によって自律的な体温調節機能が抑制されたときのものである。したがって、温度調節機能に差がある小児と成人で制御性能や条件を比較・検討することができる。

以上から、本実験は生理学的に妥当といえる。

4.4 成人患者での脳温自動制御の条件

脳温自動制御システムに導入した最適・適応制御系は、本実験で外部環境や温熱特性を変化させたにもかかわらず、制御誤差の平均が0.13℃という高い精度で脳温を制御できた。また、この制御系では理論的に制御に必要な冷却水温変化と加熱・冷却能力を最小にすることが期待できるが、実験でも最大で約0.12℃の水温変化と769Wの加熱・冷却能力に抑えることができた。これは、水温変化の患者への影響をできるかぎり抑制するとともに、ヒーターと冷凍機を実際に装備する点でも有利に働く。

このように、生体制御に特有の個性性、時間変化性、非線形性に対して柔軟に対応しながら制御に必要な能力と制御対象の変動を最小限に抑制で

きる最適・適応制御系は、脳温自動制御に適する制御法の一つといえる。また、脳温制御以外にも、種々の生体制御への応用が期待できる。

適応制御では、理論的に適応過程で算出した解の制限を通常行わない。しかし、本実験では加熱・冷却能力を考慮して収束後の冷却水温解のみを実現しようとする制限を加えたにもかかわらず高精度で脳温を制御できた。しかも、制御に必要な加熱・冷却能力を適応過程におけるすべての冷却水温解を実現するのに要する能力の約10分の1に抑えることができた。このことは、実際にシステムを運用する点で重要である。

生後3~4ヶ月の小児と一般的な成人では、時定数には約3倍程度の違いがある。このことは、室温や冷却水温などの外界温度がステップ変化をした瞬間の脳温変化率が成人では小児の約1/3であり、直ちに脳温変化が起きにくいことを意味する。しかし、どちらもゲインが0.9から1程度であるので、脳温は最終的にはそのステップ変化分だけ変化し、外界温度の影響は免れない。

上述の脳温変化率の違いから、成人患者の脳温制御において本実験と同じ条件で同等の精度を保つためには、少なくとも3倍に相当する2,300Wの加熱・冷却能力が計算上必要である。しかしながら、加熱・冷却能力がこの値を超える脳温・体温管理装置は、少なくとも本研究者が知るかぎり存在しない。

現在、臨床で体温自動制御機能を備えた体温管理装置が普及しているが、実際の制御は困難といわれている。その原因として、PID制御²⁹⁾のような外部環境や温熱特性の変化に柔軟に対応できない制御システムに加えて加熱・冷却能力の不足が予想できる。したがって、成人患者を対象とした脳温自動制御システムには、少なくとも2,300Wの加熱・冷却能力と最適・適応制御のような外部環境や温熱特性の変化に柔軟に対応できるシステムが必要である。

5. おわりに

本研究では、患者の代わりに人形を用いて実験を行い、特に成人患者を対象とした脳温自動制御システムに必要な条件を検討した。現在、その条件を満たす脳温自動制御装置を開発中であり、今

後は新しい装置による動物実験や臨床実験を目指す。

文献

- 1) 浅井康文編：特集－脳低温療法の現状と今後の展開－。ICUとCCU 27(8)：723-770, 2003.
- 2) Hayashi N : Brain injury mechanism. Brain hypothermia. Eds, Hayashi N. Springer, Tokyo, 2000, p3-25.
- 3) 新井達潤：脳蘇生と低体温療法。真興交易医書出版部，東京，1997，p1-124.
- 4) Hayashi N : A new concept of brain hypothermia treatment and pitfalls in intensive care unit hypothermia management. Hypothermia for acute brain damage. Eds, Hayashi N, Bullock R, Dietrich DW, et al. Springer, Tokyo, 2004, p49-75.
- 5) 林成之：脳低温療法—重症脳障害患者の新しい集中治療法。医学書院，東京，1995，p29-65.
- 6) 土谷武士，江上正：新版現代制御工学。産業図書，東京，2003，p163-227.
- 7) I. D. Landau, 富塚誠義：適応制御システムの理論と実際。オーム社，東京，1981，p1-210.
- 8) 若松秀俊，陸高華：脳低温療法のための患者モデルと脳温自動制御システムの構築。電気学会論文誌C 123(4)：734-741, 2003.
- 9) 陸高華，若松秀俊：脳低温療法のための脳温制御可能性に関する検討。電気学会論文誌C 123(8)：1393-1401, 2003.
- 10) 若松秀俊，陸高華：脳低温療法のための患者生体温熱モデル。電気学会論文誌C 123(9)：1537-1546, 2003.
- 11) 若松秀俊，陸高華：脳低温療法の臨床に則した脳温適応制御システム。脳死・脳蘇生 15(1)：25-33, 2003.
- 12) 若松秀俊，禰木智彦：脳低温療法のための自動制御システムとその性能。日本臨床生理学会雑誌 34(4)：229-238, 2004.
- 13) Clifton GL, Miller ER et al : Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. N Engl J Med 344 : 556-563, 2001.
- 14) Szmuk, Rabb MF et al : Body morphology and the speed of cutaneous rewarming. Anesthesiol 95 : 18-21, 2001.
- 15) Fiala D, Lomas KJ, Stohrer M : A computer model of human thermoregulation for a wide range of environmental conditions. J Appl Physiol 87 : 1975-1972, 1999.
- 16) Iberall AS, Schindler AM : On the physical basis of a theory of human thermoregulation. Trans ASME J Dynamic Syst Meas Control 95 : 68-75, 1973.
- 17) MacDonald DKC, Wyndham CH : Heat transfer in man. J Appl Physiol 3 : 342-364, 1950.
- 18) 中野道雄，美多勉：制御基礎理論。昭晃堂，東京，1996，p44-66.
- 19) Platner O, Kurz A, Sessler DL, et al : Efficacy of intraoperative cooling methods. Anesthesiol 87 : 1089-1095, 1997.
- 20) Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR : Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia : A safety study. Pediatrics 102 : 885-892, 1998.
- 21) Furuse M, Ohta T, Liang YM, et al : Effects of intravascular perfusion of cooled crystalloid solution on cold-induced brain injury using an extracorporeal cooling-filtration system. Acta Neurochir 145(11) : 983-992, 2003.
- 22) 大須賀理人，鈴木泰彦，佐野昭，他：保育器内酸素療法の適応制御システム。電子情報通信学会論文誌 66-C(11)：851-858, 1983.
- 23) 佐野昭，近藤邦夫，菊地真：血糖値の適応制御システム。計測自動制御学会論文誌 19(5)：407-413, 1983.
- 24) 高原健爾，若松秀俊，宮里逸郎：呼吸不全患者の肺胞気炭酸ガス分圧と動脈血酸素飽和度の適応制御。電気学会論文誌C 119(10)：1188-1193, 1999.
- 25) 高石昌弘：身体計測からみた小児の成長・発達。小児発達科学。新小児医学体系第2巻。小林登，多田啓也，藪内百治編。中山書店，東京，1986，p137-163.
- 26) 五十嵐良雄，小林登：身体の成長，臓器の成長と発達。小児科学。第2版。小林登，鴨下重彦編。医学書院，東京，1987，p22-75.
- 27) 佐々木隆：人体のエネルギー代謝。エネルギー代謝・体温調節の生理学。新生理科学体系第22巻。中山昭雄，入来正躬編。医学書院，東京，1987，p56-75.
- 28) Werner J, Buse M : Temperature profiles with respect to inhomogeneity and geometry of the human body. J Appl Physiol 65(3) : 1110-1118, 1988.
- 29) 須田信英，他：PID制御。システム制御情報学会編。朝倉書店，東京，1997，p1-196.