

脳低温療法のための自動制御システムとその性能

若松 秀俊, 檜木 智彦

要 約

近年脳低温療法は、重症脳損傷に対する集中治療法として普及しつつあるが、手動的な脳温管理のために医療従事者の経験による高度な判断と多大な労働力を必要としている。

そのため本研究では、まず患者に負担をかけず、しかも環境条件と温熱特性の変化に柔軟に対応するために最適・適応アルゴリズムを採用した。次に、これに基づいて水冷ブランケット水温を自動調節し、脳温を制御するシステムを構築した。また、このシステムを検証するために、生後約3カ月の小児と温熱特性が同じで、代謝産熱と血流循環が模擬可能な人形を本システムに導入し、その頭部温度を患者の脳温にみたてた制御実験を行った。

その結果、本システムは代謝率や循環血流量が変化しても良好な追従性と収束性を備えていることが確認された。従って、この方法による脳温自動制御は実現可能であり、臨床での応用が今後期待できる。

1. はじめに

頭部外傷、脳卒中、新生児仮死、脳炎などで生ずる重症脳損傷の集中治療法として、脳低温療法が注目されている¹⁻³⁾。その療法では、一定期間の脳冷却によって、脳内のエネルギー不足、虚血、神経内分泌過剰などによる二次的神経細胞死を防ぐことができる³⁻⁷⁾。そのため、従来救命さえ不可能とされた重症脳損傷患者が脳低温療法によってほとんど後遺症なく回復した報告が数多くあり²⁻⁷⁾、今後、広く普及することが予想される。

ところで、現在の脳低温療法では脳温管理の方法として手動的な脳温制御が行われている¹⁻⁷⁾。このことは、医療従事者の経験に基づく高度な技術と多大な労働力を要する。従って、脳温制御が自動化できれば、より精確な脳温制御が実現されるだけでなく、医療従事者の負担と医療コストが軽減され、その結果脳低温療法の普及促進が期待できる。

これまで著者らは、患者の代わりに温熱モデルを用いた理論的検討から脳温自動制御の可能性を論じてきた⁸⁻¹¹⁾。本研究では、皮膚接触温度に対する脳温の特性が生体と類似する樹脂人形を導入し、この人形の頭部温度を患者の脳温に見立てたシミュレータを構築する。そして、このシミュレータより脳温制御実験を行い、脳温自動制御の実現性と制御システムの性能を検討する。

2. 脳低温療法のための脳温自動制御

2.1 手動制御から自動制御へ

現在、通常の脳低温療法では、Fig. 1の破線で示すように、脳温測定、水冷ブランケット循環冷却水温度(以下、ブランケット水温と省略する)の決定、及び水温調整装置の操作を医療従事者が行って、脳温を望ましい温度、すなわち目標脳温に制御している¹⁻⁷⁾。このような手動的制御では、医療従事者の経験に基づく高度な判断が必要であるとともに、頻繁な脳温・体温測定とブランケット水温調整が求められる¹⁻⁷⁾。現在、その測定・調整は約20分間隔で行うのが一般的

である⁴⁶⁾。

それに対し、同図の実線で示した脳温自動制御ループでは、医療従事者が目標脳温を与えるとブランケット水温が自動調整されて脳温が目標脳温に制御される。そのため、医療従事者が頻繁な脳温測定とブランケット水温調整から解放されて他の医療処置への専念が可能となるだけでなく、この自動制御によって制御精度の向上と医療コストの軽減が期待できる。

2.2 脳温管理スケジュールの意義

脳低温療法では、一般に、Fig. 2 に示す目標脳温の推移、すなわち脳温管理スケジュールに脳温を追従させる脳温制御を行っている^{3,7)}。これにより、脳冷却によって脳神経細胞が保護されるのに加えて、シバリングや復温生体侵襲といった急激な体温変化による生体反応³⁻⁷⁾が回避され、心室細動、免疫低下、凝固能低下など、特に32℃以下の体温で急増する低体温生体反応³⁻⁷⁾も軽減される。それゆえ、脳低温療法を安全かつ有効に行うには、脳温管理スケジュールを精度よ

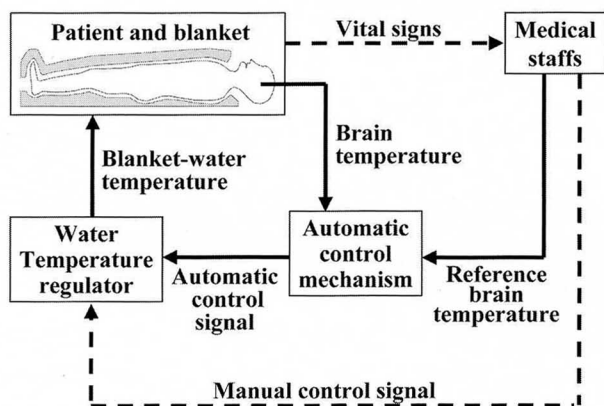


Fig. 1 Manual and automatic control of brain temperature.

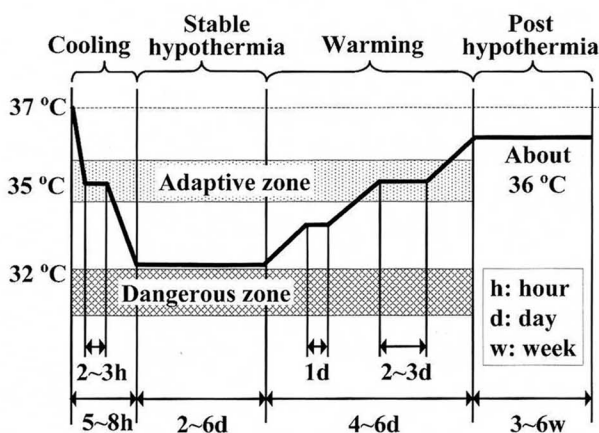


Fig. 2 Example of desired brain temperature schedule for brain hypothermia treatment.

く達成することが重要である。

3. 制御システムの構成と設計

3.1 適応制御の必要性

患者は、皮膚接触温度を入力、脳温を出力としたときの入出力特性（以下、温熱特性と称する）が各々異なっている（個別性）。しかもそれは、代謝率や循環流量などの変動で刻々変化し（時間変化性）、実際の把握が困難である一方、比例関係にもない（非線形性）。

これらの温熱特性の特徴は、室温変化や患者とブランケットの接触条件変化といった環境条件の変化（外乱）とともに脳温制御を不安定にする影響因子となる。従って、これらに対する柔軟な対応を考慮すると、PID制御¹²⁾のような固定した制御則による脳温制御は考えにくい。

適応制御^{13,14)}は、Fig. 3 に示すように、環境条件や温熱特性の変化を感知して脳温測定ごとに制御システムを自動的に構築し直す制御方法である。このとき、温熱特性の同定も行うので、個別性や非線形性の影響も乗り越えられる。すなわち、影響因子に適応して制御することができる。これを臨床現場で例えると、同じ病気の治療でも、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ることに対応する。

3.2 最適・適応アルゴリズムの意義

本研究では、最適制御¹⁵⁾と適応制御を組み合わせたアルゴリズム（以下、最適・適応アルゴリズムと称する）を構築する。これにより、脳温制御で要求されるブランケット水温（以下、理論解と称する）が算出される。

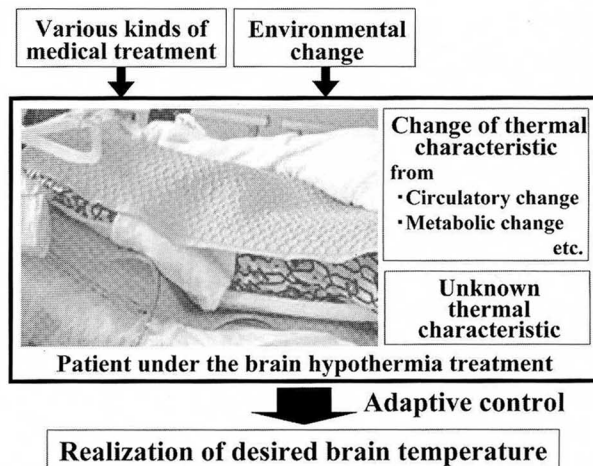


Fig. 3 Availability of adaptive control of brain temperature.

最適制御は、ブランケット水温の粗雑な調整を最小限に抑えつつ脳温をなめらかに制御するためにあり、これは患者に負担をかけないことに通じる。また適応制御は、前述のように、環境条件や温熱特性の変化などに適応するためのものである。

3.3 脳温自動制御システムの全容

脳温自動制御システムの全容を Fig. 4 に示す。まず医療従事者が目標脳温 R として Fig. 2 のような脳温管理スケジュールをシステムに与えると、最適・適応制御アルゴリズムはそれに応じたブランケット水温の理論解 $T_{water}^{theoretical}$ を算出する。そして、水温調節装置によって実際のブランケット水温 T_{water} を理論解に自動調整することにより、患者の脳温を制御する。

3.4 最適・適応アルゴリズム

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を導入し、これを特徴モデルとよぶことにする。Fig. 5 のグラフは、ブランケット水温に対する脳温のステップ応答²¹⁾であり、臨床経験や実験から得られたものである^{11,16-20)}。この応答から特徴モデルを一次遅れ²¹⁾とし、式 (1) のように離散時間系²²⁾で表す。

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

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

ただし、 i はサンプル番号 (0, 1, 2, ...) であり、これとサンプリング周期 ν の積は制御開始時を 0 とする時刻を表す。また、 K と τ はそれぞれゲインと時定数であり、上記のステップ応答から同定される。さらに、 T は摂氏温度、上付き添字 $model$ は特徴モデル上の

脳温やブランケット水温であることを示し、 Δ は初期値との差であることを表す。すなわち、 $T_{water}^{model}(0)$ と $T_{brain}^{model}(0)$ を制御開始時の特徴モデル上のブランケット水温と脳温とすると、

$$\Delta T_{brain}^{model}(i) = T_{brain}^{model}(i) - T_{brain}^{model}(0) \quad (3)$$

$$\Delta T_{water}^{model}(i) = T_{water}^{model}(i) - T_{water}^{model}(0) \quad (4)$$

次に、この特徴モデルの脳温 T_{brain}^{model} を最適制御で目標脳温 R に追従させるためのブランケット水温 T_{water}^{model} (以下、最適解と称する) を式 (5) より求める¹⁵⁾。

$$T_{water}^{model}(i) = T_{water}^{model}(0) + h_1 \sum_{j=1}^i (R(j) - T_{brain}^{model}(j)) + h_2 (T_{brain}^{model}(i) - T_{brain}^{model}(0)) \quad (5)$$

ここで、制御開始時において平衡状態が保たれているとする。さらに、 h_1 と h_2 は最適制御のための状態フィードバック係数¹⁵⁾であり、次式で与えられる。

$$H = [h_1 \ h_2] = -[r + b^T P b]^{-1} b^T P a \quad (6)$$

$$P = \text{diag}[q_1 \ q_2] + a^T P a - a^T P b [r + b^T P b]^{-1} b^T P a \quad (7)$$

$$a = \begin{bmatrix} 1 & a^{model} \\ 0 & -a^{model} \end{bmatrix}, \quad b = \begin{bmatrix} b^{model} \\ -b^{model} \end{bmatrix} \quad (8)$$

ただし、上付き添え字 T は転置行列を表し、 $\text{diag}[\dots]$ は対角行列を意味する。また、 q_1 、 q_2 と r は正のパラメータであり、式 (9) に示す最適度の評価関数¹⁵⁾における係数である。

$$J = \sum_{i=1}^{\infty} \left[x^T(i) \text{diag}[q_1 \ q_2] x(i) + r \cdot (\Delta T_{water}^{model}(i))^2 \right] \quad (9)$$

$$x(i) = \begin{bmatrix} R(i) - T_{brain}^{model}(i) \\ T_{brain}^{model}(i) - T_{brain}^{model}(i-1) \end{bmatrix} \quad (10)$$

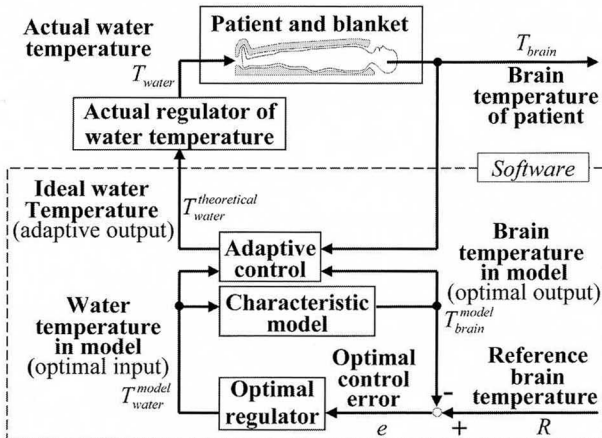


Fig. 4 Blockdiagram for automatic control of brain temperature by optimal-adaptive mechanism.

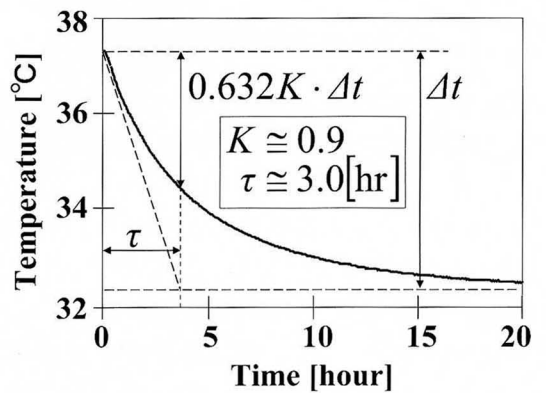


Fig. 5 Typical step response of the brain temperature of adult patients to the water temperature of blanket.

続いて、ブランケット水温の最適解をもとにして、患者の脳温 T_{brain} を特徴モデル上の脳温 T_{brain}^{model} に追従させる適応制御を行う。そのために、ブランケット水温の理論解 $T_{water}^{theoretical}$ を次式から求める^{13,14)}。

$$T_{water}^{theoretical}(i) = \frac{1}{\hat{b}(i)} \left[(g - \alpha^{model}) T_{brain}^{model}(i) + b^{model} T_{water}^{model}(i) - (g - \hat{a}(i)) T_{brain}(i) \right] \quad (11)$$

ここで、上付き添字 *theoretical* は理論解を意味する。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係数である。このモデルを特徴モデルに合わせて一次遅れとすると、 \hat{a} と \hat{b} は各々式(1)の α^{model} と b^{model} に対応し、次の適応則^{13,14)} から算出される。

$$D(i) = D(i-1) + F(i-1)Y(i-1)e^*(i) \quad (12)$$

ただし、

$$D(i) = \begin{bmatrix} \hat{b}(i) \\ g - \hat{a}(i) \end{bmatrix}, \quad Y(i) = \begin{bmatrix} T_{water}(i) \\ T_{brain}(i) \end{bmatrix} \quad (13)$$

$$F(0) = \text{diag}[f_1, f_2]$$

$$e^*(i) = \frac{T_{brain}(i) + gT_{brain}(i-1) - D^T(i-1)Y(i-1)}{1 + Y^T(i-1)F(i-1)Y(i-1)} \quad (14)$$

またさらに、

$$F(i) = \frac{1}{\lambda(i)} \left[F(i-1) - \frac{F(i-1)Y(i-1)Y^T(i-1)F(i-1)}{1 + Y^T(i-1)F(i-1)Y(i-1)} \right] \quad (15)$$

$$\lambda(i) = 1 - \frac{\|F(i-1)Y(i-1)\|^2}{1 + Y^T(i-1)F(i-1)Y(i-1)} \cdot \frac{1}{\text{tr}F(0)} \quad (16)$$

ここで、 f_1, f_2 は適応同定則の係数の初期値であり、パラメータ g とともに正とする。

最後に、実際のブランケット水温 T_{water} を求めたブランケット水温の理論解に調整すれば、理論的に脳温は目標脳温に追従する。

4. 脳温自動制御装置の構造

本研究では、脳温自動制御システムを実際の装置として構成した。Fig. 6 は、その装置の構造を示すものである。

ブランケット水温の調整は、ヒーター（八光電機、AWA-1503）の産熱量調節と、冷凍機（日特工業、BSE-N30F、容量 12l）の冷水流量調節より行う。

ヒーターはリザーブタンク（容量 3l）に設置されており、その産熱はコンピュータ（NEC、PC9821Nw150）からサイリスタ（チノ、JA-2030N）を経由する電圧制御信号 V_{heater} によって調節される。

一方、冷凍機の流量調節は、冷凍機からマグネットポンプ（三相電機、PMD-0311B6B）で冷水をリザーブタンクに送る際（Loop2）、コンピュータの信号で電磁バルブ（CKD、1D19242X）を開閉して行われる。

温度調整された循環冷却水は、マグネットポンプ（三相電機、PMD-521A6D）より流量 6l/min で水冷ブランケット（Cincinnati Sub-Zero, Maxi-therm B274）に送られ（Loop 1）、これにより脳温が制御される。

後述するように、本研究では人形の頭部温度を制御するシミュレータを開発する。そのため、ブランケット水温と室温、人形の頭部温度と直腸部温度を、それぞれ白金抵抗温度センサー（ニッカトー、R040-32）で測定した。

コンピュータでは、最適・適応アルゴリズムの計算を行い、システムの始動・停止を命令する。なお測定信号入力と命令信号出力は、すべて Analog I/O PC Card（コンテック、AD12-8PM）を経由して行われる。

5. 人形を用いたシミュレータ

5.1 代用人形の必要性と構造

脳低温療法は、周知のとおり、患者の生命が危機にあるときの治療法である。そのため、患者を対象とする臨床実験は技術的にも倫理的にも安易に行えない。そこで、温熱特性が生体に類似する樹脂人形（平和マネキン、BPC-52）を患者の代用とし、これの頭部温度と直腸部温度を脳温と体温に見立てる。

この人形は身長が 66 cm で、Fig. 7 に示すように、頭部、左右の上肢・下肢、胸部、腹部の 7 箇所にて代謝産熱を模擬するヒーター（坂口電熱、SAM0320）が

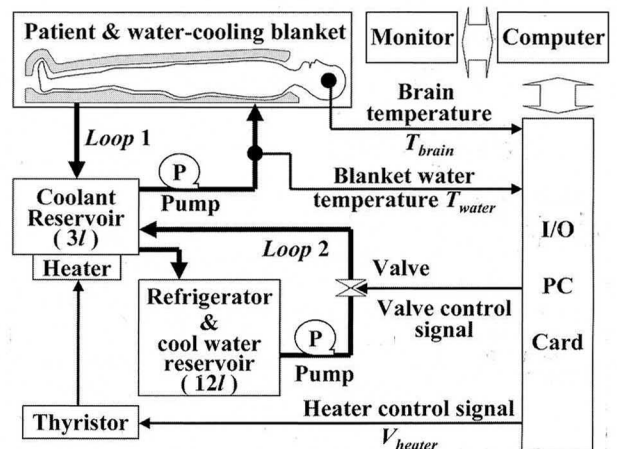


Fig. 6 Automatic control mechanism of the brain temperature.

内蔵されている。また、体内各部にホースが配置されており、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される。そして、ポンプ、及びポンプとヒーターの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されており、スイッチの操作で代謝産熱量と循環血流量の変動が模擬できる。

なお人形の温熱特性は、ヒーターやホースの配置、充填材の変更からも調節可能である。

5.2 人形の温熱特性

Fig. 8 は、測定により得られたブランケット水温に対する人形頭部温度のステップ応答である。これより、ブランケット水温に対する人形頭部温度の特性（以下、人形の温熱特性と称する）は、ゲイン $K \cong 0.9$ 、時定数 $\tau \cong 0.8 \text{ hr}$ の一次遅れで表現できる。

5.3 シミュレータの構成

Fig. 9 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、水冷ブランケット及びモニタを組み合わせてシミュレータを構築した。

6. シミュレータによる脳温自動制御実験

2004年3月9日午前11時から、本シミュレータに

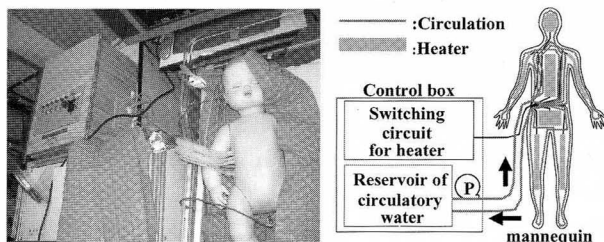


Fig. 7 Mannequin with the function of variable metabolic rate and dynamic circulation.

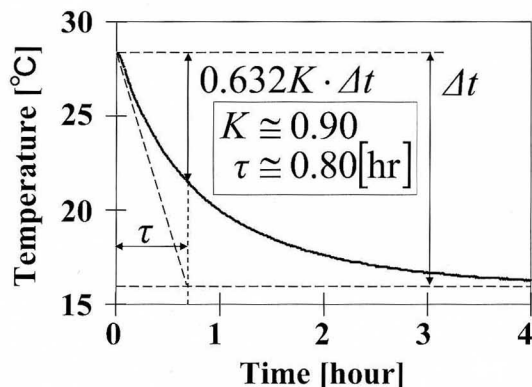


Fig. 8 Step response of the temperature in mannequin's head to the water temperature of blanket.

よる実験を行い、本制御システムの目標脳温に対する追従性と収束性、及び環境条件と温熱特性の変化に対する適応性について検討した。

実験開始の際、まず人形への循環ポンプを ON（流量約 1.0 l/min ）、ヒーターを OFF にした。そして、目標脳温として Fig. 10 に示す脳温管理スケジュールを設定し、サンプリング周期 4 秒でシミュレータを駆動させ、測定した人形の頭部温度と直腸部温度、及び室温とブランケット水温を 12 秒間隔で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 $23 \sim 26^\circ\text{C}$ 程度に維持した。

6.1 冷却期の追従性と収束性

制御開始から 8 時間まで、目標脳温と人形頭部温度の誤差を観察したところ、制御開始 30 分で約 -1.3°C の誤差があった。しかし、実験を続けながらヒーターと冷凍機のバランス調整を行うと、それ以降は概ね $\pm 0.15^\circ\text{C}$ に収まった。また、制御開始 8 時間から 12

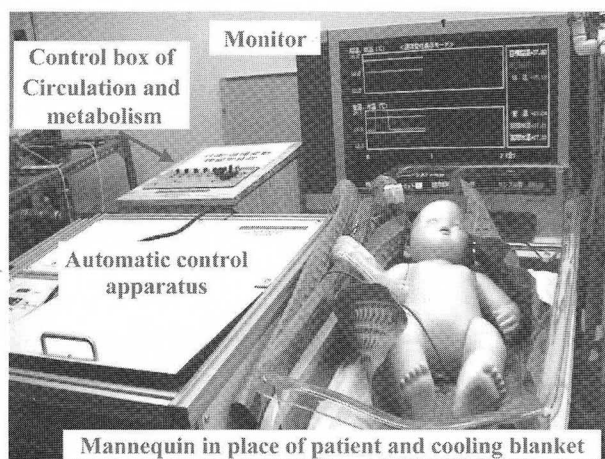


Fig. 9 Simulator of brain temperature automatic control in brain hypothermia treatment.

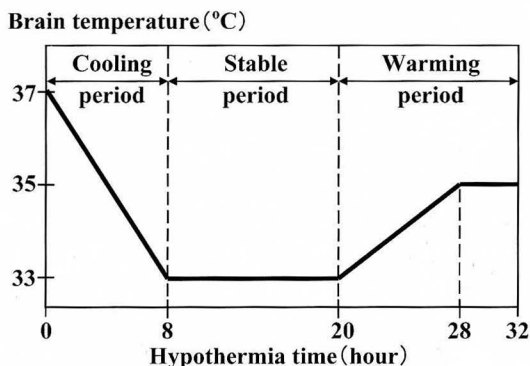


Fig. 10 Desired brain temperature schedule for the experiment of brain hypothermia treatment.

時間の中で、頭部温度の維持期温度 33℃への収束性を観察したところ、30 分以内で± 0.15℃以内に収束した。これらの経過を Fig. 11 に示す。

6.2 維持期における適応性の観察

制御開始 12 時間から 18 時間の間に、以下に示す①から⑤の実験を行った。なお下記の各実験は、人形の頭部温度と直腸部温度、及びブランケット水温と室温がそれぞれ一定値に落ち着いているのを確認してから行った。

① 循環流量変化を想定した実験

人形の循環ポンプを 2 分間停止しても、人形頭部温度は 33±0.15℃に維持された。それに対し、人形直腸部温度とブランケット水温はスイッチポンプ停止 30 分後から上昇傾向を示した。

本シミュレータには、体外に出た循環水が室温で暖められるので、循環が停止すると逆に冷却過剰になる特徴がある。よって上記の結果から、ブランケット水温の上昇によって直腸部温度は上昇したものの、頭部の冷却過剰が抑制されて一定温度に制御されたと解釈できる。

② 頭部代謝率変化を想定した実験

人形頭部のヒーターのみ 2 分間 ON にする操作をすると、Fig. 12 に示すように、人形頭部温度はスイッチ ON 直後から上昇し、10 分後には最初の温度より約 1.0℃高いピークを迎えた。その後、頭部温度は低下して、40 分後で最初の温度に戻った。これに対し、ブランケット水温は最初低下し、25 分後には最初の温度より約 1.5℃下がった。その後上昇に転じて 50 分後には逆に 0.5℃高いピークを迎えた後、65 分後に最初の温度に戻るまで低下した。

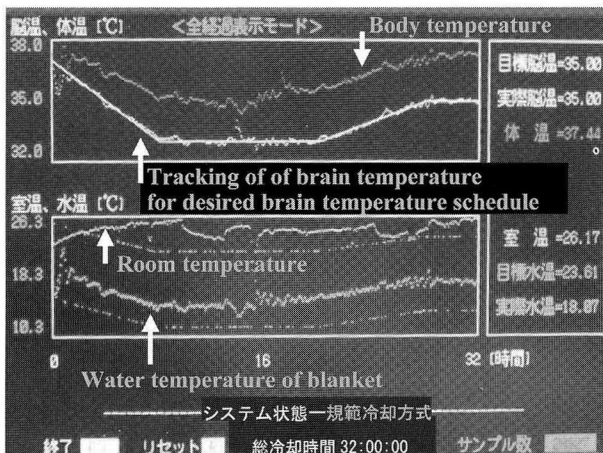


Fig. 11 Whole experimental procedure of brain, body, blanket water and room temperatures.

これらの推移は、ヒーターによって頭部温度が上昇するのをブランケット水温が低下することによって抑制したと解釈できる。そして、その後のブランケット水温の上昇は、頭部温度の上昇を早く抑制するためにブランケット水温をより低く調整した反動と考えられる。

③ 室温変化に対する適応実験

エアコンを停止しながら外界へのドアを 20 分間開放したときの経過を、Fig. 13 に示す。室温は、冷外気の流入により約 20 分間で 8.1℃低下した。ここでドアを閉じたところ、ドア開放 75 分後に最初の温度まで回復した。これに対しブランケット水温は、20 分後から上昇し、35 分後には 2.0℃高いピークに達した。一方、人形頭部温度は 15 分後から低下して 30 分後で

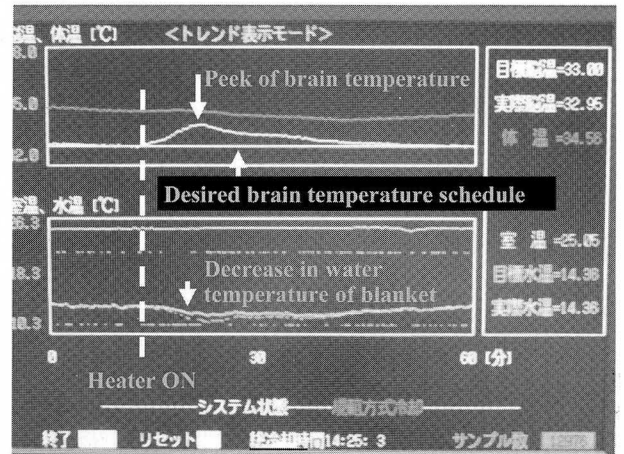


Fig. 12 Dynamics of brain, body, blanket water and room temperatures (60 min) due to heating of the head.

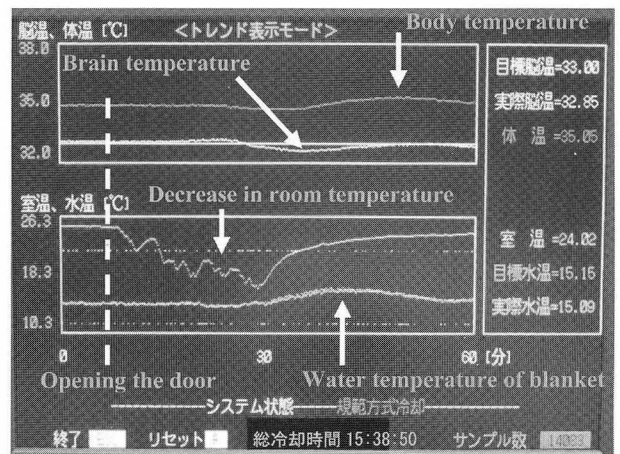


Fig. 13 Dynamics of brain, body, and blanket water temperatures (60 min) due to the change of room temperature.

0.35℃下がった状態になった。しかし、その後上昇にて転じ、65分後に最初の温度まで戻った。また、人形の直腸部温度は40分後から上昇し、70分後で0.2℃高いピークに達した。

これらの経過は、室温低下による頭部温度の低下傾向を抑制するためにブランケット水温が上昇、頭部温度を制御したと解釈できる。なお、直腸部温度の上昇は、ブランケット水温の上昇に伴ったものと考えられる。

④ ブランケットの接触条件変化に対する実験

2枚の水冷ブランケットのうち上掛け部分を10分間だけはずしたところ、はずした5分後からブランケット水温が低下傾向を示し、15分後には約1.3℃下がった。それに対して頭部温度と直腸部温度は、各々 $\pm 0.15^\circ\text{C}$ 、 $\pm 0.30^\circ\text{C}$ の変動範囲に収まった。

これらの推移は、ブランケットの接触面積が半減したので、頭部温度を一定に維持するためにブランケット水温が下がったと解釈できる。

⑤ 体部代謝率変化を想定した実験

頭部以外のヒーターを90秒間だけONにしたところ、スイッチON直後から直腸部温度が上昇し、5分間で約1.0℃上昇した。それに対し、ブランケット水温はスイッチON直後から低下し、15分間で約0.5℃低下した。また、頭部温度は $33 \pm 0.15^\circ\text{C}$ で推移した。

本シミュレータでは、人形体部の熱が内部循環によって頭部に運ばれるので、直腸部温度が上昇すると、それに遅れて頭部温度も上昇する。従ってこの結果は、ブランケット水温の低下により頭部温度が一定に維持されたと解釈できる。

6.3 復温期の追従性と収束性の観察

循環ポンプをON、ヒーターをOFFとし、各測定温度がほぼ一定に推移しているのを確認した後、制御開始20時間から28時間にかけて、目標脳温と人形頭部温度の誤差を観察したところ、概ね $\pm 0.15^\circ\text{C}$ であった。また、制御開始28時間から32時間にかけて、慣らし温度 35°C への収束性を観察したところ、29時間後以降で $\pm 0.05^\circ\text{C}$ 以内に収束した。

7. 考 察

本研究では、脳温自動制御の実現性と制御システムの性能を検討するために、人形を患者に見立てるシミュレータを構築した。このとき、このシミュレータが生理学的に妥当な意味をもつには、少なくとも以下の条件が欠かせない。

① 装置が十分な加熱・冷却能力をもつこと

② 制御法が適切であること

③ 生体と人形で温熱特性が一致すること

従って、まずこれらについて検討した後、脳温自動制御の実現性と制御システムの性能について考察する。

7.1 自動制御装置の加熱・冷却性能について

自動制御装置に必要な加熱・冷却能力は、①患者の代謝熱を排出する能力、②目標脳温の推移に見合う加熱・冷却能力、③脳温を目標脳温に追従させる能力の合計となる。

ここで①と②の合計は、例えば体重 70 kg ²³⁾、比熱 $3300\text{ J/kg}\cdot\text{K}$ ⁸⁾、代謝率 2000 kcal/day ²⁴⁾の成人患者において、1時間あたり 2°C の割合で脳温・体温を変化させる場合で $200\sim 250\text{ W}$ と概算できる。実際の脳温管理では、体温変化に伴う生体反応を抑えるために、これほど早い加熱・冷却は行わない^{2~6)}ので、この値は一般的な成人患者での最大値と解釈でき、患者が小児の場合はこれより少ない能力で十分と考えられる。従って本自動制御装置は、産熱能力 300 W のヒーターと定格電力 250 W のコンプレッサー型冷凍機を内蔵しているので、①と②を満足している。

③は、さらに(a)目標脳温と脳温の誤差を詰めるための能力、(b)環境条件や温熱特性の変化に適応する能力、に分けられる。

例えば(a)は、上記の成人患者の脳温と目標脳温の誤差 1°C を30分間で詰める場合、約 130 W と推定できる。従って、実際の脳温制御では先の①②の最大値が常に必要とは限らないので、本制御装置は余力として(a)も備えていると考えられる。なお、整定時間30分は、生体の温熱特性における時定数3時間^{11,16~20)}と比較するとかなり短く、収束性能の良さを示す数字である。

一方、適応制御の特徴として、環境条件や温熱特性の変化があったときブランケット水温の理論解が乱高下するが、(b)はこのとき実際のブランケット水温を理論解に一致させる能力に相当する。これは、本制御装置で 12 kW 以上と試算され、装置のサイズと電力消費の点で本システムでは実装困難である。そのため本研究では、少なくとも理論解の大まかな変化、すなわちトレンドに追従する水温調整を目指した。

本制御システムが環境条件や温熱特性の変化に適応した先の実験結果を合わせて考えると、ブランケット水温が必ずしも理論解と一致しなくても、トレンドに

さえ適合していれば制御可能と思われる。しかし、十分な加熱・冷却能力に基づいてより精密な水温調整ができれば、より正確な脳温制御が期待できる。従って、加熱・冷却能力の向上は今後の課題の1つである。

7.2 最適・適応アルゴリズムについて

脳温制御では、生体の持つ個性、時間変化性、非線形性が制御を劣化させる可能性がある。一方、生体を対象とするゆえ、制御操作の低侵襲性は常に考慮されなければならない。そのため、本研究では最適・適応アルゴリズムを採用した。これにより、患者に負担をかけず、しかも環境条件と温熱特性の変化に柔軟に対応する制御が実現される。特に適応制御は、今までにも生体制御に応用され実績をあげている²⁵⁻²⁷。

また、最適制御と適応制御を組み合わせた制御は、他の分野における制御も含めて、今までみられなかった新しい制御である。今後、種々の生体制御に応用可能と思われる。

7.3 人形の温熱特性について

Fig. 5 と Fig. 8 の比較から、生体と人形は温熱特性が一次遅れという点で、まず定性的に一致する。また、人形の身長 66 cm と循環流量約 1 l/min は、生後 3～4 カ月の小児に対応する^{28,29)} ので、以下に小児の温熱特性について検討する。

生後 3～4 カ月では、標準体重が 6 kg である²⁸⁾ ので、脳温と体温を 1 つのコンパートメントで表した物理モデルから導いた近似式 (17) より、温熱特性の時定数 τ が約 1 時間と見積もれる。

$$\tau = D \frac{C \cdot W}{S} \quad (17)$$

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の単位面積・単位温度差あたりの熱流量である。

概算であることを考慮すると、この時定数は Fig. 8 に示した人形のものと同様と解釈できる。すなわち、人形は生後 3～4 カ月の小児の温熱特性を定量的にも模擬している。

ところで、今のところ体温と脳温、代謝率と脳温、あるいは循環流量と脳温などの定量関係については、十分に模擬されているとは限らない。特に、生後 3～4 カ月の小児における全身の代謝産熱がたかだか 30 W 程度であるのに対し^{23,28)}、7 個の内蔵ヒーターの産熱能力はそれぞれ 60 W と大きい。

しかし、逆にいえば、この産熱能力の大きい人形で制御が可能であれば生体での制御も可能といえる。ま

た本制御システムは、ブランケット水温変化を入力、脳温を出力とする入出力関係を基にしているため、脳温を制御するにあたって体温は直接的な意味をもっていない。よって、この人形の使用は妥当と判断した。

7.4 シミュレータによる検証の妥当性と意味

脳温自動制御装置の能力、最適・適応制御法、及び人形の温熱特性の考察から、本シミュレータは、生後 3～4 カ月の小児の脳温制御において、少なくともブランケット水温変化と脳温変化の関係を定量的に模擬している。

一方、例えば体温、循環流量、代謝率の変化に関しては定性的な模擬にとどまるが、これらは今までの臨床経験や実験結果、及び物理学的な考察を加味して推論や推定が可能である。

ところで小児で制御可能なら、成人の場合でも十分な加熱・冷却能力があれば基本的に制御可能と考えられる。このとき、ブランケット水温や脳温などの経過は小児の場合と定性的に同様と推測できる。故に、本シミュレータによる脳温自動制御の検証は、小児・成人を問わず、妥当といえる。

7.5 模擬実験とシステムの性能・発展性

水冷ブランケット方式の脳温制御では、温熱特性の時定数が成人で約 3 時間、生後 3～4 カ月の小児でも約 1 時間と温熱慣性が大きいので、それに合わせて経過を観察するために 32 時間にわたる模擬実験を行った。また、実際の臨床データと比較可能とするために、実際の脳温管理スケジュールを模倣して目標脳温とした。

実験結果より、まず冷却期と復温期において、装置の加熱・冷却バランスが良ければ、本制御システムは良好な追従性と収束性を示し、その結果制御精度も高いといえる。また、環境条件と温熱特性を変化させても、その変化に適応しながら高い制御精度を保つことが確認できた。

以上から、本制御システムによる実際の脳温自動制御は可能と確信できる。特に水冷ブランケットによる脳温制御は、現行の脳低温療法でも手動的ながら行われているものであり、また現在研究されている他の脳温制御³⁰⁻³²⁾ と比較しても低侵襲性という点で無理がない。従って、本制御システムに、例えばより能力が高い加熱・冷却装置の採用、小型・静音化などの改良を加え、より正確でベッドサイドでの使用にも耐えるシステムを構築することにより、今後、脳温制御は自動化が可能と考えられる。

8. おわりに

本研究では、患者の代わりに人形を用いたシミュレータで実験を行い、脳温自動制御システムの実現性を具体化した。ここで得られた知見は、今後、動物実験や臨床実験を計画する際の重要な手がかりとなる。脳温自動制御によって、医療従事者が脳温制御以外の患者管理に一層専念できるようになれば、医療の質も向上し患者のメリットにもなるであろう。

なお本シミュレータには、脳温自動制御システムの検証という目的以外に、将来、インフォームド・コンセントや教育を目的とした脳低温療法シミュレータとしての発展も期待できる。

ABSTRACT

Feasibility of Automatic Control System for Brain Hypothermia Treatment

Hidetoshi WAKAMATSU and Tomohiko UTSUKI

*Graduate School of Health Sciences,
Tokyo Medical and Dental University*

The brain hypothermia treatment has recently been widespread as a method of intensive care of critical patients with severe brain damage. It requires nevertheless advanced skills and laborious works by clinicians based on their manual control of patients' brain temperature.

In the present study, the automatic control system of brain temperature is synthesized as a practical system based on the regulation of water temperature of cooling blanket according to optimal-adaptive algorithm. It yields thus the possible minimum influence of the environmental and thermal characteristic change of patients by the less manipulation of water temperature during the experimental procedure. A mannequin is hereby adopted as the controlled object, whose thermal characteristics is analogous to about 3-month old child imitating its metabolic heat generation, blood circulation and brain temperature.

Then, the proposed control system is confirmed to

follow up its reference brain temperature regardless of the change in its metabolism and blood circulation. Consequently, the proposed automatic control of the brain temperature is ensured for the clinical application to the brain hypothermia treatment in near future.

文 献

- 1) 野澤政代, 大野 勉: 新生児仮死の蘇生. 小児診療 2003, **3**(19): 387-395
- 2) 酒井 勲, 岩本弘子他: 片側優位の画像所見を呈した急性脳症 2 例に対する軽度低体温療法の経験. 子供医療センター医学誌 2001, **30**(3): 16-22
- 3) 浅井康文編: 特集—脳低温療法の現状と今後の展開—, ICU と CCU 2003, **27**(8): 723-770
- 4) Hayashi N: Brain Hypothermia, Springer, Tokyo, 2000, pp 1-231
- 5) 山本保博, 寺本 明: 低体温療法—病態から患者管理まで—, へるす出版, 東京, 1998, pp 1-176
- 6) 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, pp 1-124
- 7) 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, pp 1-105
- 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 2003, **123**(4): 734-741
- 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 2003, **123**(8): 1393-1401
- 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 2003, **123**(9): 1537-1546
- 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 2003, **15**(1): 25-33
- 12) システム制御情報学会編: PID 制御, 朝倉書店, 東京, 1997, pp 1-196
- 13) 市川邦彦他: 適応制御, 昭晃堂, 東京, 1984, pp 1-262
- 14) 金井喜美雄: ロバスト適応制御入門, オーム社, 東京, 1996, pp 1-187
- 15) 土谷武士, 江上 正: 新版現代制御工学, 産業図書, 東京, 2003, pp 163-227
- 16) Clifton GL, Miller ER et al: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001, **344**: 556-563
- 17) Szmuk, Rabb MF et al: Body morphology and the speed of cutaneous rewarming. *Anesthesiology* 2001, **95**: 18-21
- 18) Fiala D, Lomas KJ, Stohrer M: A computer model of human thermoregulation for a wide range of environmental conditions. *J Appl Physiol* 1999, **87**: 1975-1972
- 19) Iberall AS, Schindler AM: On the physical basis of a theory of human thermoregulation. *Trans ASME J Dynamic Syst, Meas Control* 1973, **95**: 68-75

- 20) MacDonald DKC, Wyndham CH: Heat transfer in man. *J Appl Physiol* 1950, **3**: 342-364
- 21) 中野道雄, 美多 勉: 制御基礎理論, 昭晃堂, 東京, 1996, pp 44-66
- 22) 美多 勉: デジタル制御理論, 昭晃堂, 東京, 1989, pp 1-26
- 23) Werner J, Buse M: Temperature profiles with respect to inhomogeneity and geometry of the human body. *J Appl Physiol* 1988, **65**(3): 1110-1118
- 24) 佐々木隆: 新生理科学体系 22, エネルギー代謝・体温調節の生理学, 医学書院, 東京, 1987, pp 56-75
- 25) 大須賀理人, 鈴木泰彦, 佐野 昭, 菊池 真: 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 1983, **66-C**(11): 851-858
- 26) 佐野 昭, 近藤邦夫, 菊池 真: 血糖値の適応制御システム. 計測自動制御学会論文誌 1983, **19**(5): 407-413
- 27) 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 1999, **119**(10): 1188-1193
- 28) 小林 登, 多田啓也, 森内百治編: 新小児医学体系 第2巻, 小児発達科学, 中山書店, 東京, 1986, pp137-163
- 29) 小林 登, 鴨下重彦編: 小児科学, 第2版, 医学書院, 東京, 1987, pp 22-75
- 30) Platner O, Kurz A, Sessler DL, Ikeda T, Christensen R, Mander D, Clogh D: Efficacy of intraoperative cooling methods. *Anesthesiol* 1997, **87**: 1089-1095
- 31) Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR: Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: A safety study. *Pediatrics* 1998, **102**: 885-892
- 32) Furuse M, Ohta T, Liang YM, Isono T, Preul MC: Effects of intravascular perfusion of cooled crystalloid solution on cold-induced brain injury using an extracorporeal cooling-filtration system. *Acta Neurochir* 2003, **145**(11): 983-992