

◆◆◆ 原 著 ◆◆◆

脳低温療法の臨床に則した脳温適応制御システム

若松 秀俊 陸 高華

Abstract : For the brain hypothermia treatment based on the cooling system of cold water blanket, nursing staffs manually regulate the temperature of circulating water and realize the brain temperature schedule prescribed by clinicians. However, some undesirable effects are caused by the manual temperature operation of water-cooling blanket. This study proposes the effective method for automatic regulation of brain temperature. First, a patient-blanket biothermal system is proposed as a first-order lag model, of which constants are determined from the clinic experience. Simulation experiment of its feedback control is carried out to verify its dynamical characteristics. Then, an adaptive control mechanism is introduced to regulate brain temperature corresponding to practical therapy, where the developed transfer function model is considered as a reference model. At the same time, an optimal tracking control is applied to the transfer function model in order to determine water-temperature as a controlling input. Finally, the possibility of automatic regulation of the brain hypothermia is given by the control of brain temperature of a multi-compartment biothermal model regarded as a practical patient-blanket system. Thus, the proposed control mechanism is confirmed to regulate the brain temperature automatically to follow up the reference temperature course given by clinicians beforehand, even if there occur possible environmental changes inclusive of individual difference of a patient in a practical clinic system. This suggests that the adaptive control mechanism is useful for its clinical application to the hypothermia treatment.

Key words : brain hypothermia treatment, biothermal model, optimal control, adaptive control, automatic control system

キーワード：脳低温療法、温熱モデル、最適制御、適応制御、自動制御システム

目 的

脳低温療法は脳温管理を中心とした脳指向型集中治療法と考えられており、厳密な脳温管理は臨床脳低温療法の要である¹⁻⁴⁾。それゆえ、脳低温療法の臨床では、医師が処方した脳温管理過程を実

現するために、医療従事者とくに看護師は常に患者の脳温を注意深く計測し、水冷ブランケットの冷水温度を手動できめ細かく調節しなければならない。このような人為的温度管理では、脳低温の維持期における目標温度からの $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 以内のような高精度の脳温維持は困難であり、患者にとって必ずしも好都合な温度調整を行えるとは限らない。また、脳低温療法の温度管理は長期に及ぶので、看護師など医療従事者の身体的・精神的ストレスが大きく、医療のコストにも重大な影響を与える。これらは脳低温療法の前提条件である脳温管理に伴う解決すべき重点課題である。

したがって、脳低温療法を安全に確実にを行うために、まず、臨床での物理的労力の極力軽減が不

Automatic adaptive control of brain temperature for brain hypothermia treatment

Hidetoshi Wakamatsu, Lu Gaohua

東京医科歯科大学大学院 生体機能支援システム

著者連絡先：〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

可欠ある。そのために最適な脳温自動管理が可能な脳温自動制御システムの構築が強く望まれる。ところで、脳低温療法は患者生命の危険時にあって行われるものであり、取り扱いによっては一層の生命の危険に曝すことになる精密な温度操作が要求される治療法である。したがって、明確な根拠なく臨床上の脳温管理の環境の変更などの直接的な試みは許されるものではなく、仮にこうした試みを遂行する場合には、事前に十分な理論上の検討を行う必要がある、その医学的意義も決して小さいものではない。

言い換えれば、本研究者らは、臨床試験、治療設備の設計、さらに臨床処置のための有益な指針を緻密に設計した理論的なシミュレーションによって提供できるものと考えている。それゆえ、脳温の有効かつ安全な管理のために、その自動化をシステム工学的見地から検討し、これまでに脳低温療法のための脳温自動制御システムを提案してきた^{5,11)}。

本研究ではこれまでの研究を基礎に、現在臨床で行われている脳温調節の方法と原理的に対応するモデル参照型脳温適応制御システムの工学的構築を試み、その特性を検討しながら、生体機能支援のための臨床応用を医用工学的立場から目指すものである。

方 法

脳低温療法では熱伝導の物理的観点から制御対象である患者と冷却用冷水ブランケットを一括して取り扱う必要がある。本論文では患者—ブランケット (P-Bと略称) を常に一体のものとして取り扱う。したがって、臨床での実際の温熱に関する制御対象である患者—ブランケットの温熱物理系をP-B生体温熱システム (P-B biothermal system) と定義する。そして、それを臨床上の知見に基づいてモデル化したものをP-B伝達関数温熱モデル (P-B transfer function biothermal model) とよび、またP-B生体温熱システムを熱物理学的法則に従って精密に構成した数学モデルをP-B物理温熱モデル (P-B biothermophysical model) とよぶことにする。

本論文ではP-B物理温熱モデルを実システムであるP-B生体温熱システムの代わりに用いて脳温度管理に関する理論的な議論を行うものである。

まず、臨床上有効な脳温冷却過程を実現できる脳温自動制御システムの概略を述べる。このために、マクロ的熱現象に基づいて伝達関数でモデリングしたP-B伝達関数温熱モデルを用いて、脳温のPIDフィードバック制御シミュレーションを行う。その結果を臨床上の脳低温管理の経験的知見と比較検討し、その一致性からP-B伝達関数温熱モデルの妥当性について述べる。

次に、構築したP-B伝達関数温熱モデルを参照モデルとし、生理的に不都合の生じない、高精度な最適脳温冷却過程を実現するためのモデル参照型脳温適応制御システムを構築する。

最後に、熱物理学的法則に従って精密に構成したP-B物理温熱モデルを臨床のP-B生体温熱システムとして援用し、適応制御システムを用いて、臨床応用に即したシミュレーション実験を種々行う。その結果から、水冷ブランケットの冷水温度を適応的に調整することにより、脳温の自動制御が理論上適確かつ精密に実現可能であることを示す。

1 脳温の自動制御システム

脳低温療法の臨床では、医師が患者の生理状態を観察し、看護師など医療従事者に望ましい脳温冷却過程の実現方法を指示する。これに従い、実際に彼らは自らの経験を基に水冷ブランケットの循環冷水の温度を手動で調節する。このような医療行為の過程は図1の点線により示されるような制御ループに相当する。

それに対し、本システムでは、医師が自らの臨床経験から得たP-B生体温熱システムの特性に近い参照モデルを自動制御機構に設定する。同時に、温度管理過程すなわち目標の冷却温度を折れ線で与える。自動制御機構は患者の脳温をこれに追従するように冷水温度を調整する制御を自動的に行うものである。これが図1の実線で表す過程に対応する制御システムである。

すなわち、本研究はこのように患者の脳温を常に望ましい過程で管理することを可能にするため

¹ 生体内部に存在する温熱過程を熱工学とシステム工学の視点から、患者と冷却装置を一体化したものとして扱うことができる。生体を8段18区分にモデル化し、冷却装置を生体の環境とする数学モデルである。その妥当性は種々の観点から検証されている^{7,10)}。

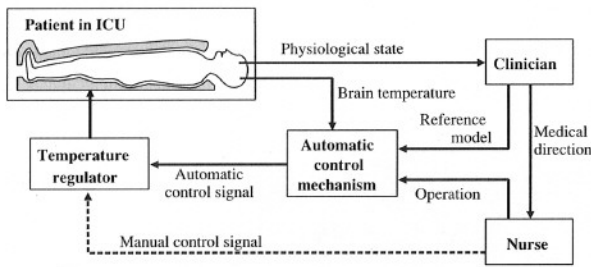


図1 脳温の自動制御システム

自動制御と手動制御による冷水温度調整の流れはそれぞれ実線と点線により示されている。自動制御メカニズムはソフトウェアで実現できる。

Fig.1 Automatic control system of brain temperature.

The broken line means the manual control signal flow, and the solid line indicate the signal flows in the automatic control system, of which mechanism is supported by software. The routine loop of manual control is essential for the safety in automatic regulation of brain temperature in hypothermia treatment.

に、水冷ブランケットの冷水温度を自動的に調整するシステムを構築するものである。

2 脳温の目標管理曲線

脳低温療法の臨床では、水冷ブランケットの冷水温度の段階的調整によって患者の脳温を望ましい温度に冷却していくことが一般的である。脳低温療法の温度管理過程は脳温のレベルと治療過程の進行によって、冷却期（林らの経験では、5-8hr¹⁻³⁾、維持期（2-6d）、復温期（4-6d）、管理期（3-6w）の4期に分けられる。各期において温度管理の重点が異なる。たとえば、冷却期には可能な限り迅速に目標温度に患者の脳温を下降させることが重要であり、なおかつ35℃前後における慣らし時間が必要である²⁾。脳低温の維持期については、目標脳低温の±0.1℃以内の長期にわたる安定維持が最も困難である¹⁾。また、復温期では脳温の上昇速度が制限され、徐々に復温することが望ましい¹⁻³⁾。

上述の脳温管理の要点を反映した脳温の段階的な管理曲線を図2に示す。臨床では各期の目標温度と持続時間が患者の重症度と病態進行に応じて医師により処方されるが、ここでは、32.5℃を目標脳温とし、8hr単位で4期に分けた冷却過程を示した。

このような段階的な脳温管理は脳低温療法の臨床ではよく用いられ、最も効果的と考えられている。本研究ではこれを脳温管理の最適な目標冷却過程とみなし、以下これに基づいて論じることとする。

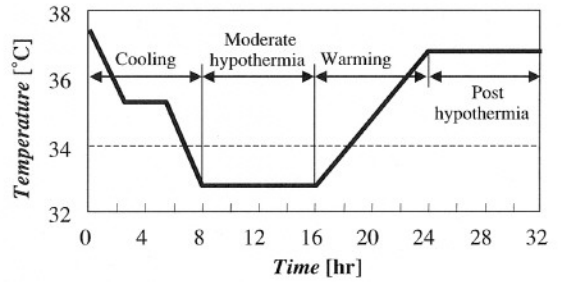


図2 脳温の段階的管理曲線

全過程32時間を8時間単位で4期に分けて示している。臨床では医師が患者の病態により各期の持続時間と目標温度を処方する。

Fig. 2 Reference temperature course of brain hypothermia.

The 32-hour brain hypothermia is scheduled as 4 stages of every 8 hours. The duration and the level of brain temperature are prescribed by clinicians according to the patient's states.

3 患者—ブランケット伝達関数温熱モデル

水冷ブランケットの温度調整に対して、患者の脳温には特徴的な変化が現れる。たとえば、冷却期では、水冷ブランケットの冷水温度を低下させても、最初は脳温がほとんど変化せず、しばらくして急に変化する。その後はゆっくりとした変化となり、最後に一定値となる。このような脳温変化の時間遅れは脳低温療法の復温期にも存在する¹⁾。

冷水温度低下に対する脳温の変化過程は図3で表すことができる^{7,11,12)}。

よって、システム論的視点から、水冷ブランケットの冷水温度 T_{water} と患者の脳温 T_{brain} をそれぞれシステムの温度入力と温度出力とし、P-B生体温熱シ

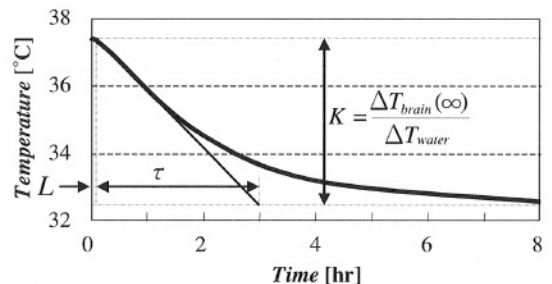


図3 伝達関数モデルの脳温のステップ応答特性

斜線は脳温の変化速度が最大の処で求めた接線である。この接線と、脳温最初値および最終値に対応する横線との交点を求め、これより K , L と τ の値を得る。

Fig.3 Dynamical brain temperature response of the transfer function to the step input.

Parameters K , L and τ are determined from the tangential line of the largest gradient of the brain temperature curve.

表1 システムの時定数とむだ時間

報告者	データ	性質	文献
林	4 hr	臨床経験	1,2
Hayashi	3-6 hr	臨床経験	3 (p121-151)
大橋	1-4 hr	臨床経験	4 (p124-146)
若松	3 hr	数理モデル	11
Clifton	4 hr	臨床経験	3 (p153-160),13
Iberall	3 hr	実測	14
MacDonald	2 hr	電気回路モデル	15
Naritomi	2 hr	臨床経験	3 (p169-178)
Maekawa	2 hr	臨床経験	3 (p179-192)
Szmuk	1.4-3.2 hr	実測	16
Stone	1-2 min	(むだ時間) 実測	17
若松	4 min	(むだ時間) 数理モデル	11

システムの動特性を一次遅れとむだ時間要素²からなる次のP-B伝達関数温熱モデル $G(s)$ で近似表現³する。

$$G(s) = \frac{T_{brain}(s)}{T_{water}(s)} = \frac{K}{1+\tau s} e^{-Ls} \quad (1)$$

ここでは、 $T_{brain}(s)$ と $T_{water}(s)$ はそれぞれ脳温と冷水温度の変化量に対するラプラス変換値である。 s はラプラス演算子であり、 K 、 L と τ はそれぞれシステムのゲイン、むだ時間と時定数である。

表1に時定数 τ やむだ時間 L に関する臨床経験と理論的な知見をまとめて示している。明らかに、臨床上の患者温熱システムの時定数⁴は2-4hrの一定範囲内に存在する。それに対し、むだ時間は数分である。本研究ではP-B生体温熱システムの時定数を3hr、むだ時間を4minとする¹¹⁾。

また、システムのゲイン⁵については、著者らの知る限り、臨床データがまだ報告されていないが、ここでは、本研究者のシステム工学的経験から0.9とする^{7,11)}。

² 入力による状態変化が一定時間遅れて出力に現れるような要素をいう。ホースを用いて給水する場合がこれに相当する。冷却作用を印加(入力)してから、実質的に何らかの脳温測定値(状態変数)に変化を生ずるまでの時間と考えてよい。

³ 冷水温度変化(入力変化)に対する脳温変化(出力変化)の時間的状态変化(動特性)を表す複素有理関数である。

⁴ ステップ冷却作用印加時より、脳温の応答が最終値の63.2%に達するのに必要な時間で、システムの過渡特性表記に重要なパラメータである。

⁵ 冷却作用に対する感受性で、生体組織の熱伝導に比例し、熱容量に反比例する定数である。

4 患者—ブランケット伝達関数温熱モデルの検証

P-B伝達関数温熱モデルの妥当性を検討するために、このモデルを用いて脳温のPID制御のシミュレーション実験を行う。PIDレギュレータの各定数の最適調整値はZiegler-Nicholsの方法に従い、

$$K_p = \frac{100t}{83KL}, \quad T_i = 2L, \quad T_D = 0.5L$$

のように与える。目標脳温 R とモデルの脳温出力 T_{brain} との差($e=R-T_{brain}$)に基づいて、モデルの冷水温度入力 T_{water} を次のような制御則により定める。

$$T_{water} = K_p \left[e + \frac{1}{T_i} \int e dt + T_D \frac{de}{dt} \right] \quad (2)$$

このシミュレーション実験では、前述に従って、伝達関数のパラメータを $K=0.9$ 、 $\tau=3hr$ 、 $L=4min$ と設定した。その結果を図4に示した。これより、得られた冷水温度 T_{water} の調整過程は以下の点で臨床の経験と合致している。

- (1) 冷却期では、冷水温度を最初は低く設定し、低脳温の速やかな導入を図る。しばらくしてから冷水温度を少し上げて維持し、35℃前後の生体慣らし時間を確保する。その後冷水温度を下げ目標低脳温まで冷却を進行させる。

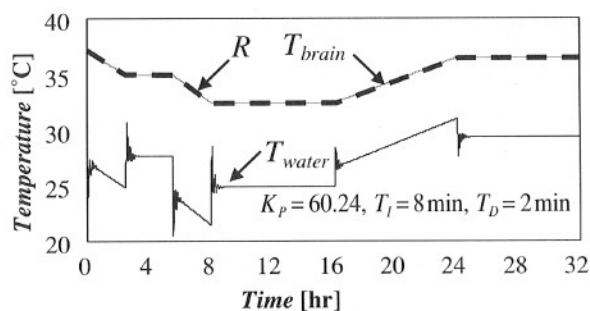


図4 PID脳温制御シミュレーション結果

伝達関数モデルの脳温出力が目標脳温曲線と重なっている。冷水温度に見られる急激な温度調整はPIDレギュレータの微分効果による理論上の結果である。医療従事者はPIDレギュレータと同様に自らの経験則にしたがって脳温を調節している。

Fig.4 Simulation result of brain temperature by PID-regulation.

The brain temperature course obtained from the simulation experiment completely agrees with the reference one. Some violent changes in the input T_{water} are theoretically due to the differential mechanism of PID-regulator. The medical staffs similarly work according to their experience, which corresponds to the way given by PID control law.

- (2) 脳低温療法の低脳温維持期では、32.5℃の低脳温を維持するために冷水温度が24-26℃に保たれている。
- (3) また36.5℃の低脳温管理期では冷水温度を30℃以下に維持する。

よって、構築したP-B伝達関数温熱モデルは実際の治療システムとその脳温管理過程を忠実に反映していると考えられる。したがって、以下の議論についても式(1)に示した伝達関数の各パラメータを上述のように($K=0.9$, $\tau=3hr$, $L=4min$)設定して、参照モデルとする。

脳温のモデル参照型適応制御システム

図1に示した脳温自動制御システムをモデル参照型適応制御⁶により実現する。その際、制御入力である冷水温度を如何に定めるかを図5に示すように、信号合成適応制御系と最適レギュレータ⁷を用いて行う。すなわち、参照モデルの脳温出力と目標脳温とを比較して、その差をもとに参照モデルの冷水温度入力を定め、参照モデルの脳温出力を目標脳温冷却曲線に追従させる最適追従制御方式を採用する。同時に、信号合成適応制御系は臨床のP-B生体温熱システムの脳温出力と参照モデルの

脳温出力との差および参照モデルの冷水温度入力を基に、リアルタイムで、P-B生体温熱システムの冷水温度入力を調整する。それにより、P-B生体温熱システムの脳温出力を参照モデルの脳温出力に追従する制御を行う。よって、P-B生体温熱システムの脳温出力が目標とする脳温冷却曲線に追従できる。

以下では、参照モデルに対する最適制御とP-B生体温熱システム(本論文では実際にはP-B物理温熱モデルを用いる)に対する適応制御のアルゴリズムを示す。

1 参照モデルの離散時間表現

デジタル制御およびコンピュータプログラムの利便性から、以下ではすべて離散時間システムに変換した形で議論する⁸。

P-B伝達関数温熱モデルでは時定数に比べて、そのむだ時間が極めて小さいので、実質的には無視できる。よって、式(1)から次の差分方程式(3)を得ることができる。

$$T_{brain}^{model}(i+1) = -a^{model}T_{brain}^{model}(i) + b^{model}T_{water}^{model}(i) \quad (3)$$

ここでは、上付き添字modelは参照モデルを意味する。 i はサンプル数であり、時系列の番号 i はサンプリング周期 ν とする時サンプル時刻 $i\nu$ に対応する。なお、

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

となる。

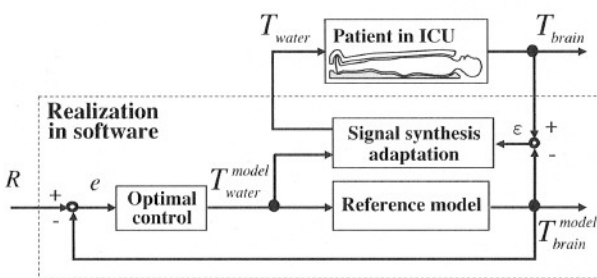


図5 脳温のモデル参照型適応制御

信号合成適応は生体温熱システムの脳温出力を参照モデルの脳温出力に追従させる。点線内の制御アルゴリズムは図1の自動制御メカニズムに相当し、ソフトウェアにより実現可能である。

Fig.5 Block diagram of model reference adaptive control for brain hypothermia treatment.

The output of the P-B biothermal system is adaptively controlled to follow up the reference brain temperature course given by clinicians using the signal synthesis mechanism. The control algorithm given in the area surrounded by the dotted line corresponds to the control mechanism illustrated in Fig.1.

⁶ 生体のような未知特性が存在するシステムを制御する方法の1つにモデル参照型適応制御法がある。生体システムとそれを制御するコントローラを合わせた制御系の特性が参照モデルと呼ばれるある理想モデルの特性と一致するように、コントローラを適応的に構成する。他に、制御系のパラメータを同定しながら適応制御入力を生成する方法がある。それぞれ、パラメータ適応制御系と信号合成適応制御系とよばれる¹⁸⁾。

⁷ 最適レギュレータとは、制御系の入力決定にあたって、最小エネルギーや最短時間などを念頭に、制御目的に叶う評価関数を最小にするように、システムの状態量をフィードバックする制御則を定めるものである¹⁹⁾。

⁸ 連続時間システムを離散時間システムに変換する手続きを必要とする。

2 最適追従制御アルゴリズム

参照モデルであるP-B伝達関数温熱モデルに対して最適追従制御を施すことを考える。ここでは、

$$\begin{aligned} e(i) &= R(i) - T_{brain}^{model}(i), \\ \Delta e(i+1) &= e(i+1) - e(i), \\ \Delta T_{brain}^{model}(i) &= T_{brain}^{model}(i) - T_{brain}^{model}(i-1) \end{aligned}$$

と定義すれば、次の誤差システムを得ることができる。

$$X(i+1) = AX(i) + G\Delta T_{water}^{model}(i) + G_R\Delta R(i+1) \quad (4)$$

ただし、状態変数と係数行列⁹⁾は

$$\begin{aligned} X(i) &= \begin{bmatrix} e(i) \\ \Delta T_{brain}^{model}(i) \end{bmatrix}, \quad A = \begin{bmatrix} 1 & a^{model} \\ 0 & -a^{model} \end{bmatrix}, \\ G &= \begin{bmatrix} -b^{model} \\ b^{model} \end{bmatrix}, \quad G_R = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

である。

よって、最適追従制御を行うために参照モデルへの冷水温度入力は次のように算出できる²⁰⁾。

$$\begin{aligned} T_{water}^{model}(i) &= h_1 \sum_{k=1}^i e(k) + h_2 (T_{brain}^{model}(i) - T_{brain}^{model}(0)) \\ &\quad + T_{water}^{model}(0) \end{aligned} \quad (5)$$

ここでは、 $T_{brain}^{model}(0)$ と $T_{water}^{model}(0)$ はそれぞれ平衡状態にある参照モデルの脳温出力と冷水温度入力である。

また、 h_1 と h_2 は最適追従制御のための状態フィードバック係数であり、次のように予め与えることができる。

$$\begin{aligned} H &= [h_1 \quad h_2] = -[r + G^T P G]^{-1} G^T P A, \\ P &= Q + A^T P A - A^T P G [r + G^T P G]^{-1} G^T P A, \\ Q &= \text{diag}[q_1 \quad q_2], \quad r > 0 \end{aligned} \quad (6)$$

である。なお、パラメータ q_1 、 q_2 と r は最適追従効果を得られるように定める。Riccati方程式(6)については美多の方法により P を求める²¹⁾。

3 モデル参照型適応制御アルゴリズム

生体システムを扱う場合には、個体差のみならず、経時的なその特性の変動および環境の変化も考慮する必要がある。したがって、臨床上患者のすべての特性を把握し、完全に記述することは不可能である。このような生体システムに対して、どのサンプル時刻にあっても、絶えずシステムの

特性を把握する同定機能を有するモデル参照型適応制御が有効と考えられる¹⁸⁾。

ここでは、目標脳温冷却過程を実現するために、Landauと富塚のアルゴリズムによって次のようにP-B生体温熱システム(実際はP-B物理温熱モデル)の冷水温度入力を調節する²²⁾。すなわち、P-B生体温熱システムの同定モデルを

$$T_{brain}(i+1) = -\hat{a}(i)T_{brain}(i) + \hat{b}(i)T_{water}(i)$$

と仮定する。このとき、適応パラメータベクトル、適応状態ベクトルおよび適応ゲインの初期値を

$$\begin{aligned} \hat{P}(i) &= \begin{bmatrix} \hat{b}(i) \\ h - \hat{a}(i) \end{bmatrix}, \quad \phi(i) = \begin{bmatrix} T_{water}(i) \\ T_{brain}(i) \end{bmatrix}, \\ F(0) &= \text{diag}[f_1 \quad f_2] \end{aligned}$$

とすれば、パラメータ調整則および適応ゲインは以下のように与えることができる。

$$\begin{aligned} \hat{P}(i) &= \hat{P}(i-1) + F(i-1)\phi(i-1)e^*(i), \\ F(i) &= \frac{1}{\lambda(i)} \left[F(i-1) - \frac{F(i-1)\phi(i-1)\phi^T(i-1)F(i-1)}{1 + \phi^T(i-1)F(i-1)\phi(i-1)} \right] \end{aligned}$$

ただし、

$$e^*(i) = \frac{T_{brain}(i) + hT_{brain}(i-1) - \hat{P}(i-1)\phi(i-1)}{1 + \phi^T(i-1)F(i-1)\phi(i-1)},$$

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

よって、P-B生体温熱システムの冷水温度入力は

$$T_{water}(i) = \frac{T_{brain}^{model}(i+1) + hT_{brain}^{model}(i) - (h - \hat{a}(i))T_{brain}(i)}{\hat{b}(i)} \quad (7)$$

で与えられる。

なお、パラメータ f_1 、 f_2 と h は望ましい適応制御効果を得られるように任意に定めることができる。

シミュレーション実験と結果

参照モデルに対する最適追従制御および、P-B生体温熱システムに対するモデル参照型適応制御の有効性を検証するために、シミュレーション実験を行う。それによって、構築した脳温自動制御システム全体の有効性を検討する。

なお、シミュレーション実験では、前述のように臨床上のP-B生体温熱システムの代わりとして、本研究者らが脳低温療法のために熱物理法則に従って精密に構築したP-B物理温熱モデルを用いる。このP-B物理温熱モデルは8段18区分により構成され、患者と冷却装置との温熱関係を数式で表したものである^{7,11)}。このモデルでは、体幹部冷却用の

⁹⁾ ここで、ボールド体のアルファベットはベクトルまたは行列を意味する。なお、以下に記す上添字の T は転置を表し、 diag は対角行列を意味する。

水冷ブランケット、頭部冷却用の冷却帽子と頸部冷却用の冷却マフラーの温度がそれぞれ調節可能である。ここでは、臨床での脳低温療法の現状を考慮して、冷却帽子とマフラーの温度を一定とし、水冷ブランケットの冷水温度のみを制御入力とする。

1 シミュレーション実験の条件設定

(1) 通常の制御システムとしての性能

ここでは、サンプリング周期を $\rho=30s$ とし、図2に示した目標脳温冷却曲線を用いる。また、参照モデルについて、 $K=0.9$, $\tau=3hr$ を、最適制御について、 $q_1=q_2=0.01$, $r=0.001$ を、適応制御については $f_1=f_2=100$, $h=a^{model}$ を設定する。ただし、最適制御と適応制御のこれらのパラメータはそれぞれの追従制御の誤差をなるべく小さくなるように定めたものである。

シミュレーション実験では、脳低温療法の冷却・維持・復温・管理の4期にわたって、P-B生体温熱システムの代わりとするP-B物理温熱モデルの脳温出力の目標脳温冷却曲線に対する追従性能を示す。また、シミュレーションにより、最適制御則により定めた参照モデルへの冷水温度入力と適応制御則によるP-B物理温熱モデルへの冷水温度入力との一致性も検討し、参照モデルであるP-B伝達関数温熱モデルがP-B物理温熱モデルをよく表していることを示す。

(2) 条件変化に対する自動的対応

臨床上の医療過程でブランケットと患者の接触状況が変化すれば、ブランケットによる冷却作用に影響を及ぼす。また、医療処置のために水冷ブランケットを患者体表面から部分的に一時外すこともある。他に、患者の生理状態も脳低温療法の進行に伴い温度特性も時間とともに変化する。これらの不確定な変動を念頭に、すなわち患者の予測し得ない内的または外的変動があっても、モデル参照型適応制御により冷水温度入力が適応的に調整され、P-B生体温熱システムの脳温出力を目標脳温冷却曲線に良好に追従させることが可能なことを示す。

P-B生体温熱システムの冷却装置の冷却効果

に相当するP-B物理温熱モデルにおける冷却係数を低体温維持期の10-13hrについて1%減少させ、脳温の適応制御シミュレーション実験を行う。このような1%の減少は臨床では看護師のブランケットの掛け方により比較的生じやすい変動と考えられるので、例としてここで採り上げる。

2 実験結果

脳温のモデル参照型適応制御システムでは、図6に示すシミュレーション結果より、参照モデルの温度入力が最適追従制御則により与えられ、参照モデルの脳温出力は目標脳温冷却曲線によく追従する。同時に、P-B物理温熱モデルの温度入力が自身の出力と参照モデルの脳温出力との誤差および

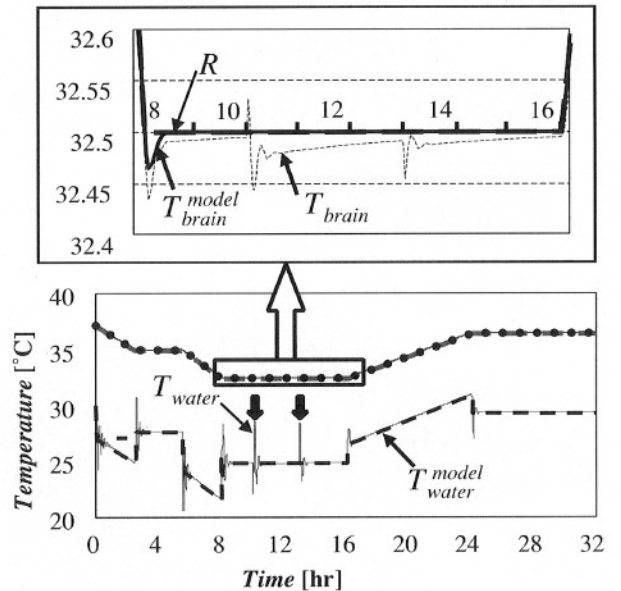


図6 脳温のモデル参照型適応制御の結果

P-B物理温熱モデルと参照モデルの脳温出力は目標脳温曲線とほぼ一致している。P-B物理温熱モデルの冷水温度入力に見られる急激な温度調整は適応同定により生ずるものである。また、冷却係数の変化による適応出力への影響を黒太の矢印の間で示した。なお、上図は下図の白抜き矢印内の応答を拡大したものである。

Fig.6 Simulation result of brain temperature by model reference adaptive control.

The temperature courses of the reference and P-B biothermophysical models agree with the given brain temperature course. Some dynamic changes due to the deviation of physical property of the biothermophysical system are absorbed by the proposed adaptive control mechanism. The transient response of the brain temperature between the black bold arrows is caused by the change in cooling effect of blanket. The upper figure is the enlarged illustration of the part indicated by the white block arrow.

参照モデルの温度入力をもとに信号合成適応制御則により自動的に調整され、P-B物理温熱モデルの脳温出力は参照モデルのそれによく追従している。その結果として、P-B生体温熱モデルと参照モデルの二つの脳温出力はともに目標脳温冷却曲線によく追従し、三つの温度曲線がほぼ重なっている。

一方、最適制御則により定めた参照モデルへの冷水温度入力と適応制御則によるP-B物理温熱モデルへの冷水温度入力とがほぼ一致していることも図6からわかる。このことから、臨床経験から得られた時定数 $\tau=3hr$ 、ゲイン $K=0.9$ とした参照モデルはP-B物理温熱モデルの特性をよく反映している。

さらに、図6で矢印で示したように、P-B物理温熱モデルにおける冷却係数の変化に対して、その脳温出力には目標脳温冷却曲線に比べてわずかに変動している。その最大偏差は $0.05^{\circ}C$ であった。これは臨床脳低温療法の低温維持期に要求される目標温度からの $\pm 0.1^{\circ}C$ 以内にある高精度な脳温管理が適応制御によって可能であることを意味する。

すなわち、P-B生体温熱システムにこのような内的または外的変動があっても、冷水温度入力がモデル参照型適応制御により速やかに調整される。その結果、P-B生体温熱システム脳温出力にはほとんど影響が現れず、目標脳温冷却曲線に追従することがこのP-B物理温熱モデルを用いたシミュレーション実験により示された。

なお、適応制御アルゴリズムにはこのような状況や環境の変化に関する事前情報がまったく必要なく、制御の過程でこれらの変動を自動的に検出し、それに対応可能であるという重要な特徴がこのシミュレーション実験でも示されている。

考 察

脳低温療法を容易に行いかつ精密な脳温管理を可能にする脳温自動制御システムを構築するために、本研究は水冷ブランケットを含む臨床上の患者-ブランケット (P-B) 生体温熱システムを一次遅れ要素とむだ時間要素からなる伝達関数で表記した。著者らの知る限りでは、このような表現法は報告されていない。それゆえ、モデルの時定数とむだ時間を臨床的经验から、ゲインについては工学的見地により定めた。なお、その妥当性は、脳温のフィードバック制御のシミュレーション結

果と臨床知見との比較によって確認した。

ところで、臨床のP-B生体温熱システムでは、温度調節に限定しても、患者の個人差、ブランケットの掛け方、病態の進行、医療処置などにより患者生体の内外環境の絶えざる変動が存在する。それゆえ、脳温自動制御では、臨床のP-B生体温熱システムの完全な数理モデル化が不可能であること、また不完全なモデルをベースにした制御システムの性能が最適制御では保証されないこと、などの困難に直面する。

これに十分対応できるのは制御システムに適応能力を与えた制御則である。その理由は、制御系の適応メカニズムによって、臨床のP-B生体温熱システムの特性が不明な場合でもまたは変動した場合でも、それらの不確定因子に応じて冷水温度入力をリアルタイムで自動調整することができ、それによって、望ましい目標脳温冷却過程を得ることができるからである。

なお、脳温自動制御システムを構築するために、本研究ではモデル参照型適応制御を導入し、その有効性をシミュレーション実験により確認した。そこでは、脳低温療法のための8段18区分のP-B物理温熱モデルを臨床のP-B生体温熱システムとして用い、臨床的经验に基づいたP-B伝達関数温熱モデルを参照モデルとして用いた。このとき、参照モデルの脳温出力を臨床上有効な目標脳温冷却過程に追従させるために、参照モデルの制御入力である冷水温度を最適追従制御則により定めた。さらに、P-B物理温熱モデルへの冷水温度入力はモデル自身の脳温出力、参照モデルの冷水温度入力とその脳温出力の三者をもとに信号合成適応機構により与えた。

この結果により、臨床上のP-B生体温熱システムの水冷ブランケットと患者生体との間の冷却の状態や能率が変化しても、適応制御によって、P-B生体温熱システムの冷水温度が適応的に調整され、患者の脳温が目標脳温冷却過程にはほぼ誤差なく追従可能であることが理論上確認できた。

本研究で述べたモデル参照型適応制御システムは解決すべきハードウェアの問題を残してはいるが、生体機能自動制御システムとして臨床応用が可能である。本システムに必要なものは自らの臨床経験から得られる参照モデルの時定数とゲインおよび目標脳温冷却過程の温度スケジュールの設

定のみである。なお、現在臨床で汎用されている水冷ブランケット方式脳温の管理システムに必要な制御系のアルゴリズムはプログラム化されており、臨床応用を目指した準備状況にある。

結 論

本研究の目的は脳低温療法のための脳温自動制御ハードウェアシステムを構築するために種々の臨床的知見を総合し、システム制御理論に則して治療システムの構築可能性を検討することであった。したがって、これまでの脳低温療法の臨床での処方の妥当性を数理的に確認するとともに、患者生体温熱システムと最適目標脳温管理曲線に基づいた適応自動制御システムの工学的実現の可能性を示すことができた。すなわち、構築した制御システムはシステム理論的に妥当なものであり、これまでの臨床上の知見に矛盾のないものであった。なお、実際に医師の経験を反映しているP-B伝達関数温熱モデルを用いて、臨床では倫理上不可能な試みもシミュレーション実験として行い、安全性の検討や治療の違いによる効果の違いの検討にも有益であることを確認した。

これらのことは本研究で述べた技術開発の方針のもとに新しい精密治療システムが工学的に実現でき、今後の臨床治療に大きな技術的可能性を期待できることを示唆するものである。

文 献

- 1) 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.
- 2) 林成之：脳温変化の意義，病態生理，管理法のポイント，脳蘇生と低体温療法，新井達潤編，真興交易医書出版部，東京，1997，p7-14.
- 3) Hayashi N, Brain hypothermia, Springer, Tokyo, 2000.
- 4) 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.
- 5) 若松秀俊，陸高華：等価電気回路を用いた頭部熱伝導の特性解析，第15回生理生体工学シンポジウム論文集，333-336，2000.
- 6) 若松秀俊，陸高華：脳低温療法のための脳温適応制御，第44回自動制御連合講演会前刷，502-503，2001.
- 7) 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，電学論C，123：734-741，2003.

- 8) 若松秀俊，陸高華：脳低温療法の脳温自動制御システム，第15回日本脳死脳蘇生学会プログラム抄録集，24，2002.
- 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．電学論C，123，2003．(2003年8月号掲載予定)
- 10) Wakamatsu H and Lu Gaohua: Model reference adaptive control of brain temperature for cerebral hypothermia treatment. Proc 5th Asia-Pacific Conf Control Meas, 1-6, 2002.
- 11) 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．電気学会電子情報システム部門大会講演論文集，200-207，2002.
- 12) Fiala D, Lomas KJ, and Stohrer M: A computer model of human thermoregulation for a wide range of environmental conditions: the passive system. J Appl Physiol 87:1957-1972, 1999.
- 13) Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al.: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. N Engl J Med 344:556-563, 2001.
- 14) Iberall AS and Schindler AM: On the physical basis of a theory of human thermoregulation. Trans. ASME J Dynamic Syst, Meas Control 95:68-75, 1973.
- 15) MacDonald DKC and Wyndham CH: Heat transfer in man. J Appl physiol 3:342-364, 1950.
- 16) Szmuk P, Rabb MF, Baumgartner JE, et al.: Body morphology and speed of cutaneous rewarming. Anesthesiology 95:18-21, 2001.
- 17) Stone JG, Young WL, Smith CR, et al.: Do standard monitoring sites reflect true brain temperature when profound hypothermia is rapidly induced and reversed? Anesthesiology 82:344-351, 1995.
- 18) 市川邦彦，大松繁，金井喜美雄他：適応制御．自動制御ハンドブッカー基礎編，計測自動制御学会編．東京，1983，p701-733.
- 19) 市川惇信，市川邦彦，嘉納秀明他：最適制御論．自動制御ハンドブッカー基礎編，計測自動制御学会編．東京，1983，p497-526.
- 20) 土谷武士，江上正：最適デジタルサーボ系．現代制御工学，土谷武士，江上正著．産業図書，東京，1991，p159-184.
- 21) 美多勉：デジタル最適制御．デジタル制御理論，美多勉著．昭晃堂，東京，1984，p149-172.
- 22) Landau ID，富塚誠義：モデル規範適応制御．適応制御システムの理論と実際，Landau ID，富塚誠義著．オーム社，東京，1981，p133-164.