

◆◆◆ 原 著 ◆◆◆

脳低温療法のための脳温自動制御シミュレータ

陸 高華 若松 秀俊

Abstract : Automatic control of brain temperature is proposed to replace the conventional manual regulation for brain hypothermia treatment. In order to verify the optimal-adaptive control mechanism previously proposed by the authors, a mechanical system of automatic temperature regulation is constructed for the clinical brain hypothermia treatment, by introducing a mannequin model instead of a patient. Electric heater and heat exchanger are used to regulate the water temperature circulating in the cooling blanket according to the optimal-adaptive control mechanism. The representative temperature of the mannequin's head (here called, brain temperature) is automatically controlled to follow up the desired temperature course. The proposed simulating system using mannequin is expected for its clinical application to brain hypothermia treatment.

Key words : automation, brain temperature, simulator, optimal-adaptive control, mannequin
キーワード：自動化、脳温、シミュレータ、最適・適応制御、人形

はじめに

頭部外傷、脳内出血などの重症脳損傷患者の新しい集中治療法として、脳低温療法が最近注目されている。一定期間の脳低温管理によって、二次的脳損傷を防ぐこの脳低温療法については、従来救命さえ不可能とされた重症患者をほとんど後遺症を残さず回復させる治療成績が数多く報告されている¹⁻³⁾。このような脳保護作用の期待から、今後、脳低温療法は救急医学の臨床現場に広く用いられることが予想される。

しかしながら、脳低温療法は高精度の脳温管理にその脳保護効果が依存し、臨床では医療従事者の高度な脳温管理技術が不可欠である。例えば、

患者脳温における0.1℃の変化にも対応できるようにするために、医療従事者が20minおきに患者の脳温を計測し、水冷ブランケットの温度を調整することが要求されている^{2) 4)}。

このような温度管理では、長時間にわたる用手的温度計測と調整に医療従事者が拘束され、他の臨床処置に専念できない。また、望ましい脳温管理過程が必ずしも保証できず、特に0.1℃単位の高精度な脳温維持が用手調整により実現するのは至難の技である。それゆえ、脳低温療法の脳保護作用を十分に引き出せず、臨床で実施しにくい治療法とされている。

そこで確実な脳低温管理を容易に行うために、これまで、著者らは脳低温療法のための脳温自動制御システムを提案した⁵⁾。前報では、臨床に必要とされる高精度の脳温管理が脳温の適応自動制御システムにより自動化可能であることを、脳低温療法の患者温熱モデルを用いた理論解析によって明らかにした⁶⁾。

本報では、理論解析の結果を踏まえ、樹脂人形を用い、脳低温療法における実際の脳温管理過程を妥当に模擬する脳温自動制御シミュレータを構

Simulator of automatic control of brain temperature for brain hypothermia treatment

Lu Gaohua, Hidetoshi Wakamatsu

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

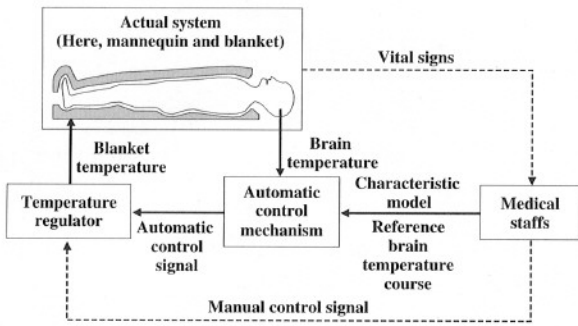


図1 脳温自動制御の概念図

Fig. 1 Automatic control of brain temperature

築する。これを用いて、人形の頭部中心温度（以下では、人形の脳温と呼ぶ）を望ましい目標温度管理曲線に追従させる制御模擬実験を行い、脳温自動制御システムの有効性とその臨床への応用可能性を検討する。

脳温自動制御の概念

図1の破線で示すように、脳低温療法の臨床では、医療従事者が患者の脳温を測定しながら、水冷ブランケットに循環する冷水の温度（以下、水冷ブランケットの温度）を手動的に調整し、目標の低温に患者の脳温を維持する。このような手動的な温度管理では、医療従事者の密接な関与なくしては温度調整ループが成り立たない。それゆえ、臨床では、医療従事者の脳温管理経験と技術、とりわけ20minごとの温度計測と調整が求められている^{2) 4)}。

それに対し、同図の実線で示したように、脳温の自動制御ループでは、自動制御メカニズムによって、患者の脳温を常に医療従事者が与えた望ましい目標脳温に追従するように、水冷ブランケットの温度が医療従事者の手に頼らず自動的に調整される。したがって、医療従事者は頻繁な温度計測と調整から解放され、他の医療処置に専念することが可能となる。また、自動制御は脳低温療法の医療コストの低減につながり、脳温管理の精度の向上にも有効である。

従来、医療従事者は患者のおかれた状況に合わせて、水冷ブランケットの温度調整の方針を経験的に決めてきた⁴⁾。それに対し、本システムは図1に示したように、医療従事者が自らの経験から制御対象の特徴モデルを自動制御メカニズムに明確に

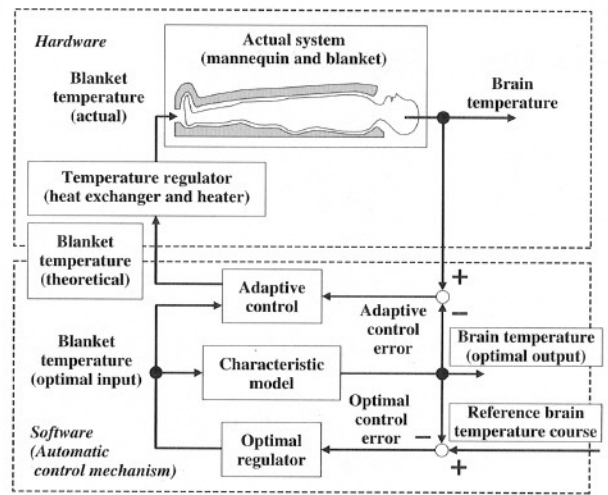


図2 最適・適応自動制御メカニズム

Fig. 2 Optimal-adaptive automatic control mechanism

与えることができる。それによって、医療従事者の臨床経験を安全かつ確実な脳温の自動制御の実現に十分に生かすことが可能である。このことが本研究で構築した脳温自動制御システムの大きな特徴である。それを念頭において、制御実験シミュレータでは、水冷ブランケットの温度変化に対する人形の脳温におけるおおよその応答特性を基に、特徴モデルを与える。

本研究では、有効な脳温管理の実現を図るため、最適制御と適応制御との両者の性能を生かした最適・適応自動制御メカニズムを導入した⁶⁾。その理由は、最適制御では、水冷ブランケットの温度における急激な調整を最小限に抑えることが可能であり、また適応制御では、患者の個人差、環境変動、医療処置などの影響に積極的に対応するからである。

図2に示すように、特徴モデルに対する最適制御と人形に対する適応制御からなる自動制御メカニズムをソフトウェアとして制御コンピュータ内で構成する。それによって、人形の脳温を目標脳温に追従させるための水冷ブランケットの最適な温度設定が理論解として適応的に提示される。

模擬実験システムでは、ヒーターと熱交換器を用いて、実際の水冷ブランケットの温度を提示された最適・適応理論温度に調整し、人形の脳温を制御する。このような温度計測と調整機構をハードウェア的に構築し自動化する。

以下、脳温自動制御実験シミュレータをソフトウェアとハードウェアに分けて詳述する。

制御実験シミュレータの構築

1. ソフトウェア

まず、人形と水冷ブランケットからなる制御実験シミュレータの特徴モデルを次の一次遅れ要素とする。

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

ただし、 i はサンプル番号 (0, 1, 2, ...) であり、サンプリング周期を τ とする時、サンプリング時刻 $i\tau$ に対応する。上付き添字 *model* は特徴モデルを表す記号である。

なお、特徴モデルは水冷ブランケットの温度変化に対する人形の脳温の大まかな応答特性を表すものなので、式 (2) に示すように与えることができる。

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

ただし、 K と τ はそれぞれ特徴モデルのゲインと時定数である。本研究では、後述のように、ステップ応答によりそれらを同定し、制御実験シミュレータの特性パラメータとする。

次に、式 (1) の特徴モデルに対する最適制御を行う。それによって、特徴モデルの脳温出力 T_{brain}^{model} を目標脳温に追従させるための水冷ブランケットの温度 $T_{blanket}^{model}$ を最適に定めることができる⁶⁾。すなわち、

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

ここでは、 R は人形の脳温 T_{brain} を追従させる目標値であり、臨床では医療従事者により与えられる。 $T_{blanket}^{model}(0)$ と $T_{brain}^{model}(0)$ はそれぞれ平衡状態にある特徴モデルにおける水冷ブランケットの温度と脳温出力である。なお、 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、次のように与えられる。

$$H = [h_1 \ h_2] = -[r + b'Pb]^{-1} b'Pa \quad (4)$$

ただし、

$$P = \text{diag}[q_1 \ q_2] + a'Pa - a'Pb[r + b'Pb]^{-1} b'Pa \quad (5)$$

$$a = \begin{bmatrix} 1 & a^{model} \\ 0 & -a^{model} \end{bmatrix}, \quad b = \begin{bmatrix} b^{model} \\ -b^{model} \end{bmatrix} \quad (6)$$

である。ここでは、上付き ' は転置マトリクスを表す記号であり、 $\text{diag}[\dots]$ は対角マトリクスを意味する。なお、 q_1 、 q_2 と r は正のパラメータである。

次に、式 (3) で与えられた水冷ブランケットの最適理論解を $T_{blanket}^{model}$ をもとに、人形の脳温 T_{brain} を特徴モデルの脳温出力 T_{brain}^{model} と目標脳温 R にも追従させるために、模擬実験装置における水冷ブランケットの温度を次のように適応的に調整する⁶⁾。

$$T_{blanket}^{theoretical}(i) = \frac{1}{\hat{b}(i)} \left[(g - a^{model}) T_{brain}^{model}(i) + b^{model} T_{blanket}^{model}(i) - (g - \hat{a}(i)) T_{brain}(i) \right] \quad (7)$$

ただし、上付き添字 *theoretical* は理論解を意味する。また、 \hat{a} と \hat{b} とは模擬実験システムを式 (1) の一次遅れ要素と同様な構造で表す場合の未知のパラメータであり、次のように適応同定することができる。

$$D(i) = \begin{bmatrix} \hat{b}(i) \\ -\hat{a}(i) \end{bmatrix}, \quad Y(i) = \begin{bmatrix} T_{blanket}(i) \\ T_{brain}(i) \end{bmatrix} \quad (8)$$

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

$$D(i+1) = D(i) + F(i)Y(i)e^*(i+1) \quad (9)$$

$$F(i+1) = \frac{1}{\lambda(i+1)} \left[F(i) - \frac{F(i)Y(i)Y'(i)F(i)}{1 + Y'(i)F(i)Y(i)} \right] \quad (10)$$

$$e^*(i+1) = \frac{T_{brain}(i+1) + gT_{brain}(i) - D'(i)Y(i)}{1 + Y'(i)F(i)Y(i)} \quad (11)$$

$$\lambda(i+1) = 1 - \frac{\|F(i)Y(i+1)\|^2}{1 + Y'(i+1)F(i)Y(i+1)} \cdot \frac{1}{\text{tr}F(0)} \quad (12)$$

ここでは、 f_1 、 f_2 と g は正のパラメータである。

2. ハードウェア

制御実験シミュレータでは、実際的水冷ブランケットの温度 $T_{blanket}$ を式 (7) で提示された水冷ブランケットの温度の最適・適応理論解 $T_{blanket}^{theoretical}$ に調整し、人形の脳温を目標脳温に追従させる。そのため、図3 (a) に示す冷水温度調整機構からなる実験装置を構築する。

上下二枚の水冷ブランケット (Cincinnati Sub-Zero, Maxi-therm B274) は樹脂人形 (平和マネキン, BPC-52) をサンドイッチ状に包み, 水冷ブランケットの冷却作用により, 人形の脳温を目標脳温冷却曲線に追従させる。そのため, 電熱ヒーター (泉電熱, SNH-2120) と渦巻対向流型熱交換器 HE (クロセ, KMSA-06) を用いてブランケットに循環する冷水の温度を調節する。

水冷ブランケットの温度 $T_{blanket}$ と人形の脳温 T_{brain} は白金抵抗温度センサー (ニッカトー, R040-32) により測定し, ADA変換ボード (コンテック, ADA12-8/2 (98)) のAD変換機能を通じて, 制御コンピュータ (NEC, PC9801FA) に温度信号を送る。また, 同ボードのDA変換機能を通じて, コンピュータからサイリスタ (チノー, JA-2030N) に電圧制御信号 V_{heater} を送り, 電熱ヒーターの産熱量を増減させ, または比例制御電磁流量弁 (日本アスコ, SCG203B2) に電圧制御信号 $V_{ice-water}$ を送り, 熱交換器の氷冷水側の流量 $F_{ice-water}$ を増減させる。それらの調節によって, 水冷ブランケットの温度 $T_{blanket}$ を最適・適応理論解 $T_{blanket}^{theoretical}$ となるように自動制御する。

模擬実験シミュレータでは, ブランケットに冷水を循環させるループ (Loop 1), 熱交換器に氷冷水を循環させるループ (Loop 2), 人形内部に温水を循環させ生体の血液循環を模擬するループ (Loop 3) の三つの水循環回路が含まれる。各循環回路では, 循環水をポンプP (グルンドフォス, CHI2-40) により駆動し, その流量を流量センサー (グラーツ, 465-164-F16.5) により測定し, また比例制御電磁流量弁により望ましい範囲内にコントロールする。なお, 循環ポンプの作動と停止はPIOボード (コンテック, PIO-24/24T (98)) を通じてコンピュータにより制御する。

制御コンピュータのモニター画面上に, 測定した温度と流量, および装置全体の動作状況をリアルタイムで表示する。異常な温度変化を生じる場合などを想定し, 異常部位と可能な原因を危険情報として画面に提示するとともに警報アラームを発することを可能にする。

図3 (b) は, 本研究で構築した脳温自動制御シミュレータの全体像を示している。

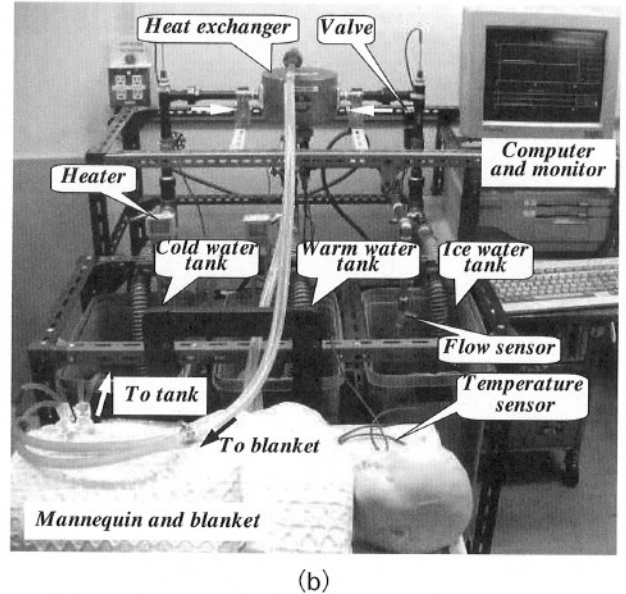
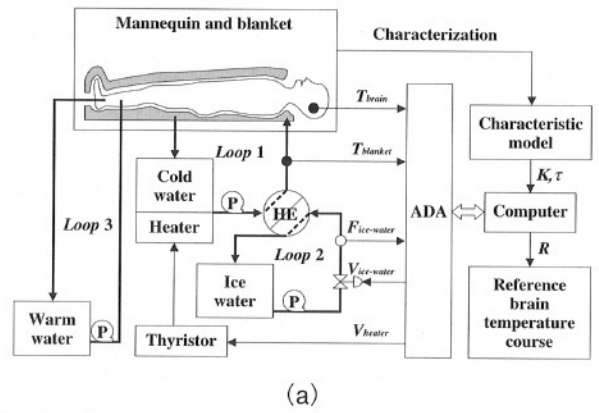


図3 脳温自動制御実験シミュレータ
 (a) 水冷ブランケット温度調整の仕組み
 (b) シミュレータの全体像
 Fig. 3 Simulator of automatic control of mannequin's brain temperature
 (a) Temperature regulation mechanism of blanket temperature
 (b) Overview of the simulator

脳温自動制御模擬実験

1. 特徴モデルの設定

水冷ブランケットにおけるステップ状の温度変化に対する人形の脳温の応答から, 水冷ブランケットと人形からなる制御実験シミュレータの温熱特性を同定する。それに基づいて, 人形の脳温自動制御模擬実験に適する特徴モデルを与えることができる。そのため, 構築した実験装置を用いて, 水冷ブランケットの温度をステップ状に変化させ, 人形の脳温応答を測定する。その結果は図4に示すとおりである。

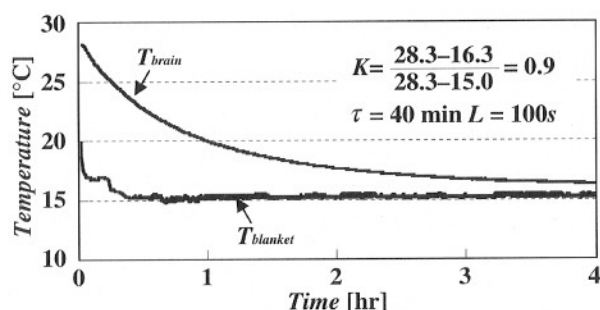


図4 人形の脳温のステップ応答特性
Fig. 4 Step response of mannequin's brain temperature

実験をはじめる前、水冷ブランケットの温度と人形の脳温はともに28.3℃であり、この状態では水冷ブランケットと人形が温熱的に平衡状態にあるとした。この時点から、水冷ブランケットに15℃の低温冷水を循環させ、人形にステップ状の冷却入力を導入した。実験開始から4hrを経過した後、人形の脳温に顕著な降下が見られないので実験を終了した。その時、人形の脳温が16.3℃であった。

図4では、水冷ブランケットのステップ状の冷却入力に対する人形の脳温応答において、一次遅れ要素的特性が示されている。実験開始から約6minの時刻で、人形の脳温は約18.0℃/hrの最大温度下降速度をもつことがわかる。よって、本制御実験シミュレータにおける水冷ブランケットと人形の温熱特性を表す一次遅れ要素を約40minの時定数と0.9のゲインで与えた。なお、図4の中、 L はむだ時間であり、時定数に比べて無視することができる。

これらを制御実験シミュレータの特徴モデルの特性パラメータとする。

2. 実験方法

水冷ブランケットの温度を前述の最適・適応制御メカニズムにより自動調節し、段階的に変化する目標冷却曲線に追従させる人形の脳温の制御実験を行う。その結果から、構築した脳温自動制御システムの有効性を下記の四つの項目について検討する。

- ①追従制御性能 人形の脳温が与えられた目標脳温に追従すること
- ②最適制御性能 水冷ブランケットの温度が特徴モデルの水冷ブランケット温度の最適理論

解に一致すること

- ③脳温制御精度 人形の脳温と目標脳温との間の制御誤差が一定範囲内に限られていること
 - ④適応制御性能 内外環境のシミュレータへの影響に関係なく人形の脳温を制御できること
- これらの性能が人形の脳温自動制御シミュレータにおいて確認できれば、構築した脳温自動制御システムの臨床への応用可能性が十分であると考えられる。

ここでは、目標脳温冷却曲線として、まず人形の脳温を常温から2hrで5℃下げ、そのまま2hr維持し、その後2hrかけて2.5℃上げて、さらに2hr保持するように設定する。それによって、脳低温療法の臨床における冷却・維持・復温・管理の4期からなる段階的脳温管理過程を模擬する。

脳温自動制御模擬実験ではサンプリング周期を5sとした。特徴モデルについては、ステップ応答により同定した40minの時定数と0.9のゲインから、式(2)より、 $a^{model} = -0.9979$ 、 $b^{model} = 0.0019$ が算出できる。

水冷ブランケットの温度入力について、特徴モデルの最適理論解 $T_{blanket}^{model}$ および人形の最適・適応制御理論解 $T_{blanket}^{theoretical}$ をそれぞれ、式(3)と式(7)により算出する。模擬実験では、ヒーターと熱交換器による循環冷水の温度調節により、実際的水冷ブランケットの温度 $T_{blanket}$ を上記の理論解 $T_{blanket}^{theoretical}$ になるように調節する。

なお、人形の脳温、水冷ブランケットの温度は測定データの30min間の平均値を用いて記録する。また、目標脳温冷却曲線への追従制御性能を制御偏差とその二乗積分誤差 (ISE, Integral of Squared Error) を用いて評価する。

3. 模擬実験結果

実験結果を図5にまとめて示す。

同図(a)では脳温について、目標冷却曲線 R 、特徴モデルの脳温出力 T_{brain}^{model} と実験装置における人形の脳温実測値 T_{brain} が示されている。これより、人形の脳温は特徴モデルの脳温出力を追従し、目標冷却曲線をも追従していることが明らかである。

同図(b)では水冷ブランケットの温度入力について、特徴モデルの最適理論解 $T_{blanket}^{model}$ 、人形の最適・適応理論解 $T_{blanket}^{theoretical}$ と実験装置における水冷ブランケットの温度実測値 $T_{blanket}$ を示している。これ

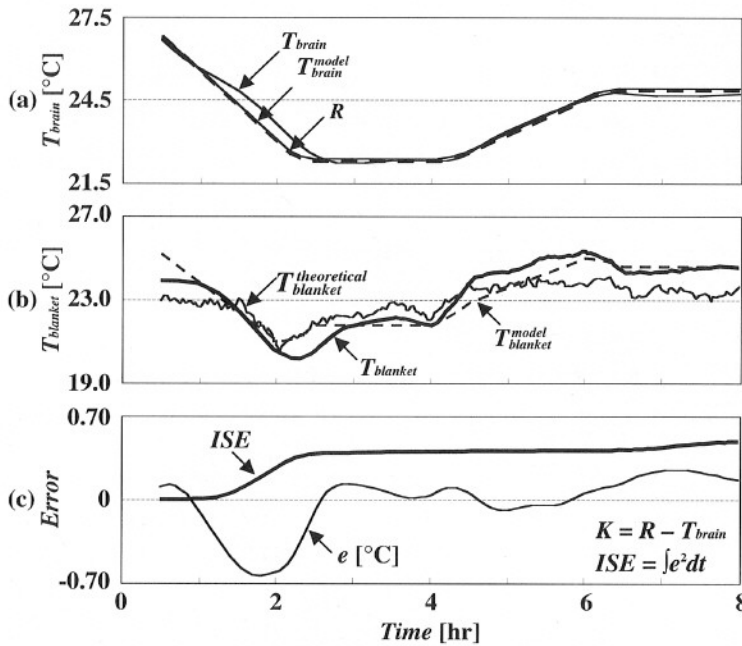


図5 人形の脳温自動制御模擬実験結果

(a) 脳温 (b) 水冷ブランケット温 (c) 制御偏差

Fig. 5 Simulation result of automatic control of mannequin's brain temperature

(a) brain temperature (b) blanket temperature (c) control error

より、水冷ブランケットの温度実測値が適応制御理論解および最適制御理論解と概ね合致していることがわかる。

同図 (c) では、目標脳温冷却曲線 R に対する人形の脳温 T_{brain} の追従制御の誤差 e および誤差の二乗積分を示している。同図からわかるように、冷却期において、脳温 T_{brain} が目標値 R と比べて、最大約 0.7°C の追従誤差が見られたが、それ以外ではほとんど誤差が $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 程度である。また制御誤差の二乗積分曲線の後半において、大きな増加がなく、ほぼ水平の様相を呈しており、良好な制御特性を示している。

考 察

図5の (a) から目標冷却曲線に対する人形の脳温の良好な追従が確認できる。

次に、水冷ブランケットの温度実測値が適応制御および最適制御による理論的温度入力と概ね合致していることから、実際に水冷ブランケットの温度が最適に調整され、人形の脳温の最適制御が実現できることが確認できた。

さらに、図5の (a) と (b) からわかるように、人形の脳温と目標脳温との間の追従誤差を一定範

囲内に抑制するために適応制御が有効に動作し、本シミュレータは常に望ましい冷却入力を最適・適応理論解として提示している。

しかし、本シミュレータには物理的な制約があるため、実際のブランケット温度はこの最適・適応理論解に完全に調節されていない。それにもかかわらず、図5 (c) の制御誤差で示したように、人形の脳温は目標脳温に追従している。特に、脳低温冷却期を除いて、制御誤差の二乗積分曲線が大きく増加せず平坦であることが、人形の脳温の維持・復温・管理の三期において、良好な制御結果を示している。

また、本実験では、人形の温熱特性や水冷ブランケットによる人形への冷却作用などに未知の変動があり、環境温度も最大約 2°C の幅で変動した。しかし本シミュレータでは、これらの未知の特性や内外環境変動に関係なく、脳温追従制御を適応的に行うことも確認できた。

以上から、本シミュレータは、実際の臨床現場で脳低温療法を施行する際の脳温管理過程を妥当に再現すると考えられる。従って、本稿の実験結果は臨床で行われている用手的温度計測と調整の自動化の可能性を示唆する。

また、このシミュレータでは、人形の充填物を

変えることにより、人形の温熱特性を変えた脳温管理シミュレーションが可能である。それゆえ、温熱特性的に多様な患者、あるいは実験動物を念頭にした脳温自動制御の基本的安全性や有効性の検討も可能と思われる。さらに、医療従事者が自ら臨床経験を基に、患者の特徴モデルにおける時定数やゲイン、脳温冷却過程の目標温度スケジュールなどを設定してシミュレーションを行うことにより、脳温管理過程の予測や、より効果的な管理過程などに関する新たな知見を得ることもできると考えられる。

おわりに

本研究では人形を患者の代用とし、臨床の脳低温療法を忠実に再現する脳温自動制御実験シミュレータを構築した。それを用いて、水冷ブランケットの温度を最適・適応制御からなる自動制御メカニズムにより調節し、人形の脳温を望ましい目標脳温冷却曲線に追従させる制御実験を行うこと

ができた。この結果から、構築したシミュレータの妥当性ととも脳温自動制御システムの有効性が確認でき、脳温自動制御が脳低温療法の臨床に応用可能であることが示唆された。

また本シミュレータは、患者家族などへの脳低温療法の解説やインフォームド・コンセント、あるいは医学生教育手段として期待できる。

文献

- 1) Hayashi N: Brain hypothermia, Springer, Tokyo, 2000, pp.1-231.
- 2) 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.
- 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，pp.1-124.
- 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，pp.1-176.
- 5) 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 123：734-741，2003.
- 6) 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 15：25-33，2003.