

# 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

正員 若松 秀俊\* 学生員 陸 高華\*\*

## Biothermal Model of Patient and Automatic Control System of Brain Temperature for Brain Hypothermia Treatment

Hidetoshi Wakamatsu\*, member, Lu Gaohua\*\*, Student member

Various surface-cooling apparatus such as the cooling cap, muffler and blankets have been commonly used for the cooling of the brain to provide hypothermic neuro-protection for patients of hypoxic-ischemic encephalopathy. The present paper is aimed at the brain temperature regulation from the viewpoint of automatic system control, in order to help clinicians decide an optimal temperature of the cooling fluid provided for these three types of apparatus. At first, a biothermal model characterized by dynamic ambient temperatures is constructed for adult patient, especially on account of the clinical practice of hypothermia and anesthesia in the brain hypothermia treatment. Secondly, the model is represented by the state equation as a lumped parameter linear dynamic system. The biothermal model is justified from their various responses corresponding to clinical phenomena and treatment. Finally, the optimal regulator is tentatively designed to give clinicians some suggestions on the optimal temperature regulation of the patient's brain. It suggests the patient's brain temperature could be optimally controlled to follow-up the temperature process prescribed by the clinicians. This study benefits us a great clinical possibility for the automatic hypothermia treatment.

キーワード：脳低温療法，温熱モデル，脳温管理，最適制御

**Keywords** : Brain hypothermia treatment, biothermal model, brain temperature regulation, optimal control

### 1. はじめに

頭部外傷，脳内出血，新生児仮死などの重症脳損傷患者に対して，一定期間の軽度脳低温療法により，脳神経細胞の進行的損傷を抑えることができる。この方法により，従来救命さえできなかった重症患者でも，後遺症を残さず回復を可能とする優れた治療成績が得られている<sup>(1)-(4)</sup>。脳低温療法では，患者の生理状態を医療従事者が観察しながら，自らの経験をもとに脳温を医学的に適切な目標温度に追従するように手動的に調節している<sup>(1),(2)</sup>。このような生体温度の管理は医療従事者に多大の負担と労力を課する。しかも，温度調整が精確に行い得ないだけでなく，必ずしも温度変化の異常の早期発見に有効でない。そのために，脳低温療法の脳温自動管理が強く望まれている。

ところで，患者の脳低温は様々な冷却装置または冷却方法により実現することができる<sup>(2),(3)</sup>。その中で表面冷却装置として，冷却帽子・冷却マフラー・冷却ブランケットによる全身冷却は特別な外科的処置なしに行えるので，臨床上好都合である<sup>(2)</sup>。その際，冷却帽子・マフラー・ブランケットの内部に循環する冷媒の温度（冷却装置の温度と呼ぶ）を如何に調整すれば，より有効かつ適切な脳温冷却効果を得られるかは臨床面から重要な課題である。このことは理論的側面からも，極めて興味深い課題である。

本研究では脳低温療法のための脳温自動制御システムを構築することを目的とし，そのために，これまで，古典的な生体温熱モデルによる脳温の適応制御を考えてきた<sup>(5)</sup>。

そのために，ここではまず脳低温療法の臨床例に基づいて患者温熱モデルを新たに構成する。次に臨床で得られた結果をもとにこのモデルの妥当性と有効性についてシミュレーション実験による検証を行う。さらに，それを用いて脳温の最適追従制御のためにレギュレータを設計し，シミュレーションにより脳温の自動的最適制御が可能であることを示す。併せて，冷却装置の温度設定について医療従事者に指針となる理論的根拠をシステム論的に提示する。

\* 東京医科歯科大学大学院 保健衛生学研究科 生体機能支援システム学

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45  
Biophysical System Engineering, Graduate School of Allied Health Sciences, Tokyo Medical and Dental University,  
1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan  
email: wakamats.mtec@tmd.ac.jp

\*\* email: lu.mtec@tmd.ac.jp

2. 脳低温療法患者のモデリング

2.1 脳温自動管理の重要性 脳低温療法の効果は生体温度の精密な管理に依存することが臨床的経験により知られている<sup>(1)-(3)</sup>。

ところで、これまでの脳温管理では医療従事者の経験により脳温冷却装置の温度が手動調節で行われているので、脳低温の維持期における目標温度からの±0.1 以内のような高精度の脳温維持は困難であり、必ずしも有効な脳温冷却が保証できなかった。またこのような温度管理は長期に及ぶので、医療従事者にとって精神的、肉体的負担が大きく、医療のコストの面からも脳低温療法が実施しやすい治療法とは必ずしも言い難い。それゆえ、脳低温療法を安全かつ確実に実行する脳温自動管理システムの実現が強く要求されている。換言すれば、医師の処方に従った患者の脳温管理が冷却装置の温度の自動制御により可能であれば、脳低温療法が臨床的に極めて容易に実施でき、その治療効果を高めることが期待できる。

2.2 患者温熱モデルの必要性 脳温自動管理の可能性をさぐるためには、数理モデルによる検討が有効な方法と考えられる。これまでに、生体温熱モデルとして、集中定数系から分布定数系まで、数多くのモデルが提案されてきた（例えば、文献(6) - (10)）。これらのモデルは生体内部の温熱現象や生体と環境との間の温熱関係などの課題について有効性が認められ、汎用モデルとして多くの分野で温熱生理学の有用な研究ツールとなってきた。

しかし、脳低温療法では患者が極端に異常な生理状態に置かれるので、これまでの生体温熱モデルでは十分に対応できないことが少なくない。したがって、本研究では脳低温療法の臨床的にも物理的にも適合する患者温熱モデルを新たに構築する。特に、生体内の温熱過程の本質を損なうことなく、かつ脳低温療法の特徴を反映するようなモデリングが必要である。

脳低温療法中の患者の全身冷却時における低体温、麻酔状態、呼吸・循環などに見られる生理的特徴に対処した集中管理が肝要である。ここでは、このような患者の特殊な状況を考慮して脳低温療法のための患者温熱モデルを以下の前提をもとに構築する。

- (1) 麻酔の深度を考慮して、中枢の体温調節作用を考慮しない。
- (2) 冷却装置は患者温熱モデルの一部とみなす。冷却装置の温度変化を可能にする。
- (3) 生体表面から冷却装置への熱伝達係数の設定値を特別に考慮する。
- (4) 組織の初期温度を正常温度に設定する。そのために組織の熱産生率を正常値よりも大きく設定する。
- (5) 呼吸管理による呼吸熱損失をモデルに組み込む。
- (6) 循環管理のため、組織の血液灌流率、組織間の熱伝導率、組織の相対比例配分などを低体温中でも一定とする。
- (7) 脳温を制御量、冷却装置の温度を操作量とみなし、自動制御システムの構築に好都合なモデルとする。

2.3 患者温熱モデルの構造 患者温熱モデルを図1に示すように、半球状の頭部、円筒状の顔面部、頸部、上肢、胸部、腹部、下肢と心臓の八区分で表す。頭部、胸部と腹部の各組織についてはそれぞれ三層に分ける。すなわち、脳、肺、内臓のような核心層と、骨格と筋肉からなる内層と、皮膚と皮下脂肪からなる外層に区分する。また、顔面部、頸部、上下肢については内層と外層の二層からなるものとする。

生体の外部環境である冷却装置は患者温熱モデルの一部とみなす。頭部の環境温度は  $T_{am1}$ 、顔面部と頸部の環境温度は  $T_{am2}$ 、その他の部位（上肢・胸部・腹部・下肢）の環境温度は  $T_{am3}$  で表し、それぞれ、臨床用の冷却帽子・冷却マフラー・冷却ブランケットの三種の冷却装置の温度に対応

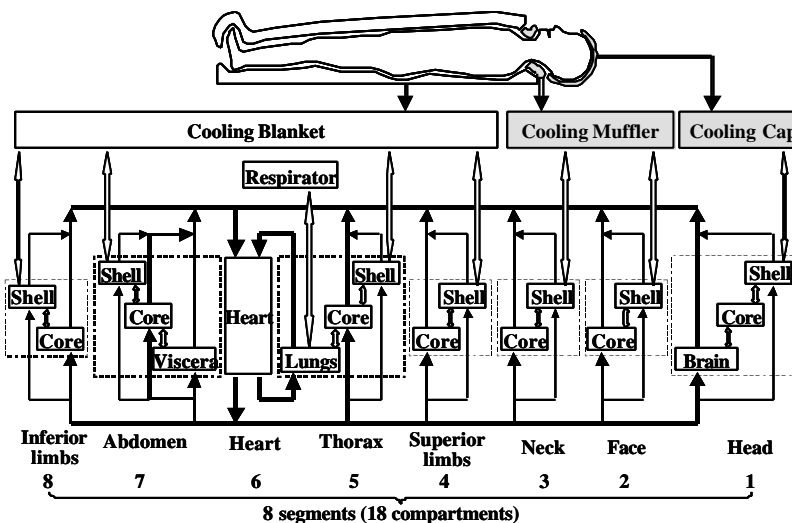


図1 患者温熱モデルのブロック線図

Fig. 1. Diagram of biothermal system of patient.

表1 患者温熱モデルのパラメータ

Table 1. Parameters for the biothermal model of patient.

Segments (No.)	Compartments	$L^{(10)}$ [mm]	$r^{(10)}$ [mm]	$I^{(10)}$ [W/m/ ]	$\rho^{(10)}$ [kg/m <sup>3</sup> ]	$c^{(10)}$ [J/kg/ ]	$w^{(10)}$ [ $\times 10^{-3}$ 1/s]	$q^{(10)}$ [W/m <sup>3</sup> ]	$T(0)^*$ [ ]
Head <sup>¥</sup> (1)	Brain		86	0.49 <sup>(10)</sup>	1080	3850	10.13	13400	37.10
	Core		101	1.16 <sup>(10)</sup>	1500	1591	0	0	35.47
	Shell		104	0.34	986	3180	3.18	237	35.21
Face (2)	Core	98	68	0.42	1258	2351	0.20	250	36.57
	Shell	98	78	0.34	900	2652	2.36	123	35.53
Neck (3)	Core	84	55	0.42	1118	3464	0.47	601	36.41
	Shell	84	57	0.34	974	3112	3.60	221	34.66
Superior limbs (4)	Core	1609	34	0.42	1139	3278	0.43	549	35.36
	Shell	1609	42	0.34	907	2703	0.27	134	33.36
Thorax (5)	Lungs	306	77	0.28	550	3718	14.32 <sup>§</sup>	600(5.23W <sup>§</sup> )	36.65
	Core	306	123	0.42	1143	3247	0.42	539	36.48
	Shell	306	129	0.34	944	2932	0.63	181	33.91
Heart (6)						3550		7.19W <sup>#</sup>	36.65
Abdomen (7)	Viscera	552	79	0.53	1000	3697	4.31	4100	37.00
	Core	552	109	0.42	1123	3421	0.46	589	36.29
	Shell	552	126	0.34	874	2472	0.15	89	33.51
Inferior limbs (8)	Core	169	48	0.42	1142	3252	0.42	540	35.92
	Shell	169	55	0.34	918	2770	0.30	147	33.47

$t$ : time [s].  $T$ : lumped temperature of compartment [ ].  $T_b$ : blood temperature.  $T_c$ : temperature of adjacent compartment.  $T_{am}$ : temperature of cooling apparatus.  $S$ : outer surface area [m<sup>2</sup>].  $V$ : volume of compartment [m<sup>3</sup>].  $k$ : conductive heat transfer rate between adjacent compartments [W/m<sup>2</sup>/ ].  $k_{sa}$ : convective heat transfer rate from body to cooling apparatus.  $L$ : length of segment.  $r$ : outer radius of compartment.  $I$ : thermal conductance [W/m/ ].  $\rho$ : density [kg/m<sup>3</sup>].  $\rho_b=1069$  [kg/m<sup>3</sup>]<sup>(10)</sup>.  $c$ : heat capacitance [J/kg/ ].  $c_b=3650$  [J/kg/ ]<sup>(10)</sup>.  $w$ : blood perfusion rate [m<sup>3</sup>blood/s/m<sup>3</sup>tissue].  $q$ : metabolic heat production [W/m<sup>3</sup>].  $r_{heart} V_{heart}=0.322$  [kg]<sup>(9)</sup>.  
<sup>\*</sup>: initial temperature calculating from eq. (10) with  $k_{sa}=20.0$  [W/m<sup>2</sup>/ ].  $a=1.5$ ,  $T_{am}|_{t=0}=[30 \ 30 \ 30]^T$ . <sup>¥</sup>: head in a hemispherical form.  
<sup>§</sup>: blood perfusion rate of lungs, on the assumption that the pulmonary circulation is equivalent to systemic circulation in value.  
<sup>#</sup>: heat loss from the lungs owing to the respiratory regulation.

させる。

血流からみて、モデルのすべての層は並列の接続関係にあるとした。その理由は熱交換が主に内径 0.2 - 0.5mm の細い血管床で発生することにある<sup>(11)</sup>。心臓は肺を含む各層に血液を送り、また各層から血液を收容するとした。心臓自身の冠循環を無視すれば、肺に循環する血液の量が他の層への循環血液の総量に等しいとみなせる。

熱交換的にみて、代謝性熱エネルギーは各区分の外層から冷却装置へと伝達する。肺では肺実質の代謝性熱産生が行われるとともに呼吸による一定の熱損失が生ずる。また、層間熱交換は同じ区分の層同士の間だけに存在するとし、区分同士の間には熱伝導がないものとする。なお心臓と各々の層にはそれぞれ均一の生理パラメータと代表温度を仮定する。すなわち、ここで構築する患者温熱モデルは集中定数モデルである。

2.4 患者温熱モデルの状態空間表現 前述のすべ

ての層において、層内蓄熱  $E$ 、層内代謝性熱産生  $Q$ 、循環血液による熱収支  $W$ 、隣の層との熱交換  $C$ 、冷却装置への熱伝達  $D$  などの熱エネルギー収支関係から各々の代表温度を定める方程式を記述できる。すなわち、

$$E = Q + W + C + D \dots\dots\dots (1)$$

ここでは、

$$E = \mathbf{r}cV \frac{dT}{dt} \dots\dots\dots (2)$$

$$Q = \mathbf{q}V \dots\dots\dots (3)$$

$$W = \mathbf{r}_{bl}c_{bl}wV(T_{bl} - T) \dots\dots\dots (4)$$

$$C = \mathbf{k}S(T_c - T) \dots\dots\dots (5)$$

$$D = \mathbf{k}_{sa}S(T_{am} - T) \dots\dots\dots (6)$$

各記号の内容を表1にまとめて示した。ただし、式(1)において、 $D$ は外層についてのみ現れ、 $C$ は頭部と胸部と腹部の内層の場合は二つの項となる。また  $Q$ は肺において、代謝性熱産生と呼吸による熱損失との差となる。

心臓においては、式(1)は次のようになる。

$$E = Q + \Sigma W \dots\dots\dots (7)$$

ここでは、 $\Sigma W$ が循環血液による心臓と各層との熱収支の和を意味する。

よって、頭部3層(脳、内層、外層)、顔面部2層(内層、外層)、頸部2層(内層、外層)、上肢2層(内層、外層)、胸部3層(肺、内層、外層)、腹部3層(内臓、内層、外層)、下肢2層(内層、外層)、心臓全体について、併せて計18個の微分方程式を得る。さらに、これらの方程式をまとめて下記の状態方程式を得る。

$$\frac{dT}{dt} = \mathbf{A}T + \mathbf{B}T_{am} + \mathbf{Q} \dots\dots\dots (8)$$

$$T_{brain} = \mathbf{C}T \dots\dots\dots (9)$$

ただし、 $T(18 \times 1)$ は脳温  $T_{brain}$ をはじめとする各層の代表温度からなるベクトルであり、 $T_{am}(3 \times 1)$ は冷却装置の温度からなるベクトルである。 $\mathbf{A}(18 \times 18)$ と $\mathbf{B}(18 \times 3)$ はその要素が生理パラメータより計算できる係数行列であり、それぞれシステムの内部の動特性と外部からの影響を表す。 $\mathbf{Q}(18 \times 1)$ は組織の代謝性熱産生および呼吸による熱損失からなるベクトルである。また  $\mathbf{C}=[1, 0, \dots, 0](1 \times 18)$ である。

2.5 必要なパラメータの算出 システムの係数行列  $A$  と  $B$  を求めるには各層の形状パラメータおよび生理パラメータが必要である。

形状パラメータについては、本研究では Fiala らの分布定数モデル<sup>(10)</sup>を基に各区分の各層の比例配分を決め、それぞれの長さや半径を得る。それをもとに、各層の密度、体積、質量、比熱、体積あたり血液灌流率および正常状態の代謝性熱産生率などの生理パラメータを定める。

また、同一区分内の層同士における層間熱交換係数については、Lou と Yang による方法<sup>(12)</sup>に従って算出する。その際、各層の熱伝導率は主に Werner と Webb のデータ<sup>(9)</sup>を利用する。これらのデータを用いて解析に必要なすべての形状・生理パラメータを算出した。その結果を表 1 にまとめて示した。

2.6 初期温度の設定 生体表面から冷却装置への熱伝達は、式(6)に示したように、両者の温度差および表面熱伝達係数の大きさにより決まる。脳低温療法の場合では、正常の静止状態の大気中の環境と比べて、その熱伝達が大きい。その理由は、生体表面と冷却装置との間の大きな温度差および熱伝達係数にある。

ところで、著者らの知る限り、生体表面と冷却装置との間の熱伝達係数に関する精確なデータが存在しないので、静止水槽中の裸体マネキンに関する実験データ<sup>(13)</sup>を参考にし、適当な値を与えることにする。

一方、冷却装置への熱伝達を高めた結果、平衡状態にある各層の代表温度が大気環境下の正常体温に比べて低くなるのが式(1)から分かる。したがって、初期温度として、患者温熱モデルの各層に正常の体温の設定が困難である。そのため、本研究では患者温熱モデルの各層における代謝性熱産生率を正常より高く設定し、式(10)により患者温熱モデルの初期温度を定める。

$$T(0) = -A^{-1}(BT_{am} + aQ) \dots\dots\dots (10)$$

ただし、 $T(0)$  ( $18 \times 1$ ) は各層の初期代表温度からなるベクトルである。 $a$ は代謝性熱産生率の補正係数である。ここでは  $k_{sa} = 20.0$  [ $W/m^2/$  ],  $a = 1.5$ , また  $T_{am}$  の各要素を  $30$  とした時の初期代表温度値を表 1 に示した。

3. モデルの妥当性の検証

前節では患者温熱モデルを最終的に式(8) - (10)により表わした。モデルの妥当性を検証するために、ここでは次の二つの生理的現象を考える。すなわち、

- (1) 冷却装置の入力として  $T_{am}$  のそれぞれの要素にステップ状の温度降下が施された場合に、脳温  $T_{brain}$  がどのように変化するか？
- (2) 脳温  $T_{brain}$  を目標値の温度曲線に追従させたい場合に、冷却装置の温度  $T_{am}$  を医師がどのように設定すべきか？

第一項は各々の冷却装置または冷却方法による脳温冷却

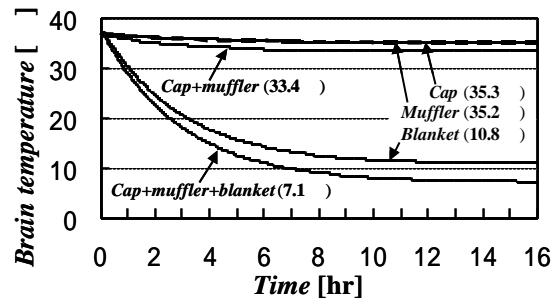


図2 各種冷却方法に対するモデルの動特性  
Fig. 2. Cooling dynamics of the model by various cooling methods.

効果に関連し、また第二項は臨床上の医療における実際の問題である。それゆえ、式(8) - (10)を用いて、ステップ入力によるモデル応答およびPID調節器によるフィードバック制御のシミュレーションを行い、その結果を臨床の知見や経験と比較し、患者温熱モデルの妥当性を検証する。

3.1 多種類冷却方法の効果比較 三種の脳温冷却法の臨床結果と比較するために、冷却装置の温度ベクトル  $T_{am}$  のそれぞれの要素が実験開始時刻 0 において、 $30$  から瞬間的に  $0$  に変化すると仮定する。例えば、冷却帽子による頭部冷却法（いわゆる選択的脳冷却 SBC: selective brain cooling）の効果を検討する時に、 $T_{am}|_{t>0} = [0 \ 30 \ 30]^T$  とする。図 2 には冷却帽子・マフラー・ブランケットの各種の冷却装置を単独または組み合わせて使用する場合の脳温の応答曲線をまとめて示した。また、脳温の整定値を括弧内に併せて示した。

図 2 から分かるように、三種の冷却装置を想定した脳温冷却法に対して、

- (1) 冷却帽子による頭部冷却と冷却マフラーによる頸部冷却は軽度の脳冷却効果が得られる。両者を併用するとより良い脳温冷却効果が見られる。例えば、冷却帽子・マフラーを  $0$  と設定した場合には、約 3.5 の脳温冷却効果をもたらす。
- (2) 頭部と頸部冷却による脳温冷却効果は、上肢・胸部・腹部・下肢冷却の効果と比べて小さい。すなわち、冷却ブランケットは冷却効果が大きい冷却帽子と冷却マフラーの脳温冷却効果は限定されている。これは各冷却装置と生体との冷却面積によるものと考えられる。
- (3) 冷却帽子・マフラー・ブランケットによる全身冷却の場合は、脳温がかなり低い一定の温度に整定させることができる。整定温度はモデルの外層と冷却装置との熱伝達係数、組織の代謝性熱産生率および冷却装置の温度により定まる。

これらのシミュレーション実験の結果は経験的知識や脳低温療法の臨床知見とよく一致している。例えば、頭部からの脳温冷却作用が体幹からの冷却作用より小さいことは一般的に経験される。臨床では、ブランケットの脳温冷却

効果が実証されている<sup>(1)-(3)</sup>。また頸部冷却の特性は Zhu による頸部モデルの理論解析の結果<sup>(14)</sup>とほぼ一致する。

3.2 脳温の PID 調節 脳低温療法の種々の経験から、脳温の段階的管理が臨床上最も効果的であることが確認されている<sup>(2)</sup>。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<sup>(2)</sup>の経験では、5 - 8 時間）、維持期（2 - 6 日）、復温期（4 - 6 日）、管理期（3 - 6 週）の 4 期に分けられる。

その例として、脳低温療法の臨床でよく用いられている目標温度の過程は図 3 のように設定される<sup>(5)</sup>。なお、臨床では各期の目標温度と加療時間を患者の重症度と病態進行に応じて医師が処方するが、ここでは、32.5 を目標脳温とし、8 時間単位で 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過程を目標値として実現するために、冷却装置の温度の精密な調整が必要となる。臨床ではそれが医療従事者の手動調整により行われる。ここでは、図 3 により与えた温度曲線をモデルの脳温の目標値  $R(t)$  として、その追従制御を行うシステムを考える。

議論の複雑化を避けるために、冷却装置の温度ベクトル  $T_{am}$  の各要素は同一とし、 $T_{am}$  で表す。すなわち、冷却帽子・マフラー・ブランケットに同じ温度  $T_{am}$  の冷媒が循環していると仮定する。

式(8)と(9)を基に PID レギュレータを構成する。PID レギュレータの伝達関数は次式となる。

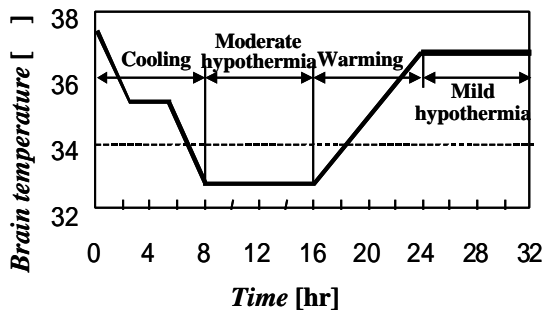


図 3 脳温の段階的管理曲線

Fig. 3. Reference temperature course of brain hypothermia.

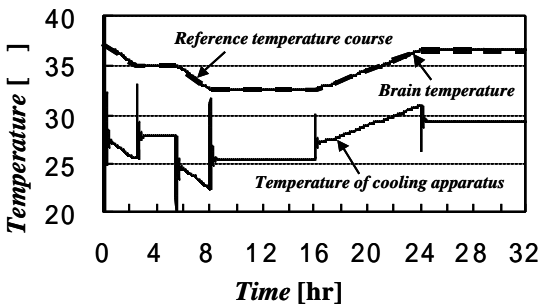


図 4 PID 調節器による追従制御

Fig. 4. Result of the follow-up control by PID regulator.

$$G_{PID}(s) = \frac{T_{am}(s)}{e(s)} = K_p \left( 1 + \frac{1}{T_I s} + T_D s \right) \dots (11)$$

ただし、 $s$  はラプラス演算子、 $e$  は追従誤差であり、 $e(t) = R(t) - T_{brain}(t)$  である。各パラメータについては限界感度法により、 $K_p = 275.0$ 、 $T_I = 195.0s$ 、 $T_D = 49.0s$  を得た。

シミュレーションの結果は図 4 に示されている。同図から分かるように、PID 制御器で患者温熱モデルの脳温は脳温参照曲線に極めてよい追従性能が得られている。また制御器により生成した冷却装置の温度は脳低温療法の実際とよく一致することが確認できる。例えば、脳低温療法では、32 の低脳温を維持するために、水冷ブランケットの温度が 24 - 26 に設定されている。また、36 の軽度低脳温管理期においては、ブランケットの冷媒温度が 30 を越えないように制御されている<sup>(1)</sup>。

これらの臨床上の事柄がシミュレーションにより確認されている一方、臨床の脳低温療法の実際の方法は医師の経験的な PID 調整によるものと考えられる。それゆえ、経験による段階的脳温管理法は有効な温度管理法となる。

ちなみに、図 4 に示された冷却装置の温度曲線には、現実の冷却装置にやや不適当な棘状温度変化が見られる。その理由には、追従の速さを得るための PID 制御器の微分動作による影響が考えられる。

#### 4. 脳低温療法患者のモデリング

4.1 最適レギュレータの設計 冷却帽子、冷却マフラー、冷却ブランケットの三種の脳温冷却装置に循環する冷媒を異なる温度に調整すれば、迅速、有効かつ容易な脳温管理が期待できる。ここでは、構築した患者温熱モデルを用いて、評価関数による明確な基準に則して、脳温を医師の処方による段階的脳温管理曲線（図 3 参照）に最適追従する制御の方法を述べる。そのために、まず冷却装置の温度の最適調整則を与えるレギュレータを構築する。

そこで、まず、状態方程式(8)と(9)を離散時間化し、下記の式を得る。

$$T'(i+1) = A_D T'(i) + B_D T_{am}(i) \dots (12)$$

$$T'_{brain}(i) = C_D T(i) \dots (13)$$

ただし、

$$T' = T + A^{-1} Q,$$

$$C_D = C,$$

$$A_D = e^{A d},$$

$$B_D = \int_0^d e^{A(d-t)} B dt,$$

$d$  はサンプリング周期であり、例えば、 $T_{am}$  について、その離散値を  $T_{am}(i) = T_{am}[id]$  として表示する。

次に、離散時間化したシステム、式(12)と(13)に対して、最適追従制御のための誤差システムを生成する。すなわち、

$$X(i+1) = X(i) + G T_{am}(i) + G_R R'(i+1) \quad (14)$$

$$e(i) = C_0 X(i) \quad (15)$$

ただし、 $e$  は追従誤差であり、

$$e(i) = R'(i) - T'_{brain}(i),$$

$$R'(i) = R(i) + CA^{-1}Q,$$

$$T'_{brain}(i) = T_{brain}(i) + CA^{-1}Q$$

である。また  $\Delta$  は 1 階後退差分オペレータであり、

例えば、

$$R'(i+1) = R'(i+1) - R'(i)$$

である。また、

$$X(i) = \begin{bmatrix} e(i) \\ T'(i) \end{bmatrix} \quad (19 \times 1),$$

$$= \begin{bmatrix} 1 & -C_D A_D \\ 0 & A_D \end{bmatrix} \quad (19 \times 19),$$

$$G = \begin{bmatrix} -C_D B_D \\ B_D \end{bmatrix} \quad (19 \times 3),$$

$$G_R = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (19 \times 1),$$

$$C_0 = [1, 0, \dots, 0] \quad (1 \times 19)$$

である。

最後に、最適評価関数を次のように定義する。

$$J = \sum_{i=1}^{\infty} [X^T(i) M X(i) + T_{am}^T(i) H T_{am}(i)] \quad (16)$$

結果として、

$$T_{am}(i) = F_e \sum_{j=1}^i e(j) + F_t T(i) - F_t T(0) + T_{am}(0) \quad (17)$$

を得る。ただし、 $T'(0)$  と  $T_{am}(0)$  はそれぞれ、平衡状態の組織温度と環境温度を意味し、係数行列  $F_e$  ( $3 \times 1$ ) と  $F_t$  ( $3 \times 18$ ) は次のように算出する。

$$[F_e \quad F_t] = F_0 = -[H + G^T P G]^{-1} G^T P \quad (18)$$

式(18)における行列  $P$  は下記の定常リカッチ方程式により決まる。

$$P = M + F^T P F - F^T P G [H + G^T P F]^{-1} G^T P F \quad (19)$$

最適レギュレータのブロック線図は図5となる。

4.2 シミュレーション実験結果 最適制御の評価関数(16)における重み行列は次のように設定した。

$$H = \text{diag}[1, 1, 10] \quad (3 \times 3),$$

$$M = \text{diag}[1, 0, \dots, 0] \quad (19 \times 19)$$

また、式(19)は非定常リカッチ方程式の反復計算方法を用

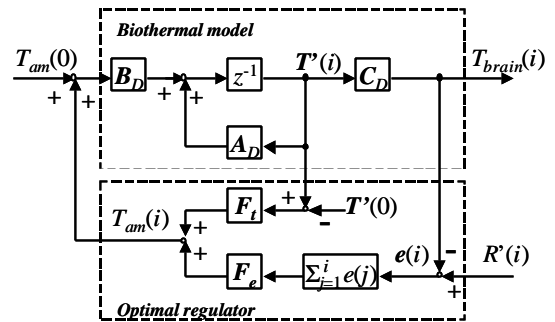


図5 離散時間患者温熱モデルに対する最適レギュレータ

Fig. 5. Optimal regulator for the discretized biothermal model of patient.

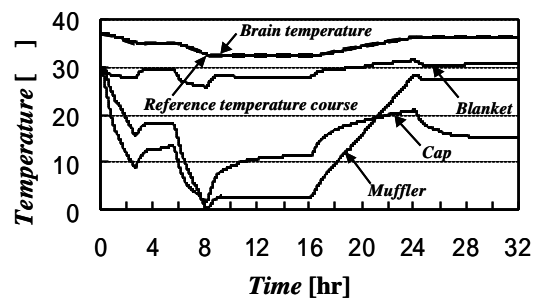


図6 患者温熱モデルによる最適制御の結果

Fig. 6. Simulation result of the optimal control using the biothermal model of patient.

いて解いた<sup>(15)</sup>。サンプリング周期  $d$  は 30 s とした。得られたシミュレーション結果を図6に示す。

同図から分かるように、最適レギュレータによって、患者温熱モデルの脳温が参照脳温管理曲線に極めてよく追従する特性が得られた。また図4のPIDレギュレータによるフィードバック制御結果と比べて、最適制御では、冷却装置の温度調整が目標値通り実現可能で、不適切な棘状温度調整がシミュレーション上で現れない。また主に胸部・腹部を冷却するブランケットの温度が小幅の調整で済むなどの優れた点が見られる。

しかし、何よりも重要なことは、冷却帽子・マフラー・ブランケットの三種の冷却装置の温度を図6に示されたようにそれぞれ調節すれば、医学的に望ましい脳温を手動調節でも実現可能なことを指針として与え得るし、本研究の目的である脳温の自動制御が最適に行い得る理論的な保証が与えられることである。このことは脳低温療法の臨床に有益な理論的指針を与えるものである。

なお、この二つのレギュレータは共に、すべての温度状態が計測できると仮定して設計したものであるが、実際には状態観測器の援用が必要である。

## 5. 考察

本研究で構築した患者温熱モデルの妥当性・有効性と脳低温療法をシミュレーション実験で検証した。

まず、モデルのステップ応答を調べた。冷却装置の温度変化に対するモデルの脳温変化は、結果として一般的知識や臨床経験とよく一致することが確認できた。次に、患者温熱モデルを用いて、PID 調節器による状態フィードバック制御システムを構築した。これを用いた脳温追従制御のシミュレーション結果は脳低温療法の臨床実際とよく合致することが分かった。これらのことから本患者温熱モデルの妥当性と有効性を確認できた。

ところで、Nelson と Nunneley は半球状頭部モデルを用いて、頭部表面冷却は脳低温に効果がないと主張している<sup>(16)</sup>。また、Mellergard や Corbett と Laptook も生体脳温の計測により冷却帽子の効果に疑問を投げかけている<sup>(17),(18)</sup>。しかしながら、本患者温熱モデルを用いたシミュレーションによる冷却帽子の脳温冷却効果は上記の定説に反論するものである。その相違の理由は、Nelson と Nunneley の頭部モデルでは、頭部に灌流する動脈血液温度が 37 の一定値と仮定したからである。この仮定は、心臓に巨大なエネルギー源が存在しなければ成立し得ないからである。それゆえ、頭部表面からの冷却効果を動脈血液の加熱効果に比べ過小評価したこととなる。

一方、Mellergard や Corbett と Laptook の臨床上的実際の患者生体モデルにおいては、十分な麻酔深度がない限り体温調節中枢の完全な抑制ができず、冷却帽子の脳温冷却作用が生体内部の神経的体温調節機構により修正される可能性があるからである。ところが、本研究で構築した患者温熱モデルでは中枢神経の体温調節を考慮しなくともよいので、脳への動脈血液温度は能動的に調節されることなく、受動的に降下させることができる。このことがシミュレーションに示された冷却帽子の軽度脳冷却効果が現れる理由である。

これまで様々な脳温冷却装置が開発され、応用されてきた。その中で、冷却帽子・冷却マフラー・冷却ブランケットによる全身的表面冷却法は、実行の容易さと低脳温導入迅速さからいって、臨床上的方法としての妥当性が本研究からも支持できる。

本方法では脳低温療法中の患者温熱モデルのステップ応答や PID 制御の結果の解析により、脳温を中心とする生体内部温熱状態の過渡的变化や整定の様子を予測することができる。しかし、臨床ではこれらの冷却装置内に循環する冷媒温度を如何に設定するかが問題であり、実際のところ不明であり、医療従事者の高度な経験に頼るのみである。そこで、さらに一歩進めて、脳温の最適追従制御を可能にする最適レギュレータを構築し、いかに複数の制御入力を与えるかを検討してきた。その結果から、冷却装置の温度の最適調整によって、脳温の制御が可能であることを示した。すなわち、制御入力をどのように変化させればよいかを理論的に示すことができた。これが、本研究で示した最適温度制御の臨床的にみた重要な意義であり、それを支えるのが本生体温熱モデルである。

しかし留意点は、生理的安全範囲内に体温・脳温を制御

することの重要性である。その観点から最適制御と適応制御の同時応用は、このような多入力による自動制御を応用した治療の最も有力な選択肢の一つとなり得るものである。

## 6. おわりに

本研究では、脳低温療法に対応した患者温熱モデルをまず構築し、その妥当性と有効性を検証した。また、患者温熱モデルを用いて、PID 調節器による状態フィードバック制御系を構成し、シミュレーションで得られた脳温管理の特性が臨床的結果と一致していることを確認した。

併せて、この患者温熱モデルを用いて臨床上演不可能な実験的試みをシミュレーションにより検討できた。例えば、実際の患者で想定される、低体温と組織の代謝性熱エネルギー産生の抑制、麻酔深度と体温調節中枢の抑制との間の非線形的関連特性や数多くの因子による患者モデルの脳温変化について、直感的には理解困難な関係を客観的に算出することができた。

さらに、本研究では患者温熱モデルを用いて最適レギュレータを構築し、それにより脳温の最適追従制御が制御入力を選択を含めて可能であることを示した。すなわち、冷却装置の温度の最適調整により、医師による処方に従った目標脳温変化過程が最適に確保できることを明らかにした。

なお脳温に対する最適レギュレータは種々の臨床的問題にも適用可能である。例えば、保育器において、新生児の体温・脳温の定値管理が必要である場合に、保育器内に循環する空気温度を同様に制御することによって、新生児の体温・脳温を制御することが可能である。

本研究の目的は脳低温療法のための精密な脳温自動管理システムを構築することにある。そのために数理モデルによる検討、シミュレーションによるシステム全体の検討、動物実験による検証、さらに臨床試用までの開発過程が不可欠である。この点からいって本研究はこの分野の総合的な医工学的試みの重要な第一歩となる。

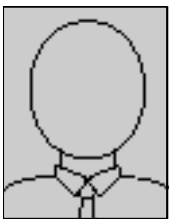
(平成 14 年 4 月 17 日受付)

## 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) 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)
- (3) N. Hayashi: "The clinical issue and effectiveness of brain hypothermia treatment for severely brain-injured patients", In: N. Hayashi (ed) *Brain hypothermia*. Springer, Tokyo, pp121-151 (2000)
- (4) M.R. Battin, J.A. Dezoete, and T.R. Gunn: "Neurodevelopment outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia", *Pediatrics*, 107, pp.480-484 (2001)
- (5) H. Wakamatsu, and Lu Gaohua: "Model reference adaptive control of brain temperature for cerebral hypothermia treatment", *Proceedings of the 8<sup>th</sup> Asia-Pacific Conference on*

- Control & Measurement* (APCCM2002). pp.1-6 (2002)
- (6) J.A.J. Stolwijk, and J.D. Hardy: "Temperature regulation in man – a theoretical study", *Pflugers Arch* 291, pp.129-162 (1966)
  - (7) J.A.J. Stolwijk, and J.D. Hardy: "Control of body temperature", in *Reactions to Environmental Agents*, sect. 9 of *Handbook of Physiology*, pp.45-68, *Am. Physiol. Soc.*, Bethesda, Maryland (1977)
  - (8) J. Werner, and M. Buse: "Temperature profiles with respect to inhomogeneity and geometry of the human body", *J. Appl. Physiol.*, 65, pp.1110-1118 (1988)
  - (9) J. Werner, and P. Webb: "A six-cylinder model of human thermoregulation for general use on personal computers", *Ann. Physiol. Anthropol.*, 12, pp.123-134 (1993)
  - (10) D. Fiala, K.J. Lomas, and M. Stohrer: "A computer model of human thermoregulation for a wide range of environmental conditions: the passive system", *J. Appl. Physiol.*, 87, pp.1957-1972 (1999)
  - (11) M.M. Chen, and K.R. Holmes: "Microvascular contributions in tissue heat transfer in thermal characteristics of tumors", *Proc. Conf. N.Y. Academy of Science and National Cancer Institute*, pp.137 (1979)
  - (12) Z. Lou, and W.J. Yang: "Whole body heat balance during the human thoracic hyperthermia", *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, 28, pp.171-181 (1990)
  - (13) A.P. Gagge, and Y. Nishi: "Heat exchange between human skin surface and thermal environment", in *Reactions to Environmental Agents*, sect. 9 of *Handbook of Physiology*, pp.69-92, *Am Physiol Soc.*, Bethesda, Maryland (1977)
  - (14) L. Zhu: "Theoretical evaluation of contributions of heat conduction and countercurrent heat exchange in selective brain cooling in humans", *Ann. Biomed. Eng.*, 28, pp.269-277 (2000)
  - (15) 美多勉:「デジタル制御理論」, 昭晃堂, 東京, pp.149-172 (1984)
  - (16) D.A. Nelson, and S.A. Nunneley: "Brain temperature and limits on transcranial cooling in human: quantitative modeling results", *Eur. J. Appl. Physiol.*, 78, pp.353-359 (1998)
  - (17) P. Møllergerd: "Changes in human intracerebral temperature in response to different methods of brain cooling", *Neurosurgery*, 31, pp.671-677 (1992)
  - (18) R.J.T. Corbett, and A.R. Laptook: "Failure of localized head cooling to reduce brain temperature in adult humans", *NeuroReport*; 9, pp.2721-2725 (1998)

若松秀俊 (正員) 1972年, 横浜国大修士課程修了。同年, 東京医科歯科大学助手。足利工業大学助教授, 福井大学工学部教授を経て, 現在東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科教授。1973~75年, ドイツ連邦共和国学術交流会(DAAD)給費により留学。Erlangen-Nürnberg大学医学部客員研究員。1993年オレゴン州立大学, 1994年釜山国立大学, 1995年華中理工大学, 天津大学など客員教授(工学博士)。



陸高華 (学生員) 1993年7月中国東北大学熱工学卒業。同年中国上海泰山耐火材料有限公司入社。1999年3月東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科検査技術学専攻博士(前期)課程入学。2001年3月同修了。同年4月後期課程入学。現在脳低温療法に関する研究に従事。日本脳死・脳蘇生学会会員。

