

脳低温療法のための脳温制御可能性に関する検討

学生員 陸 高華* 正員 若松 秀俊**

Study on Control of Brain Temperature for Brain Hypothermia Treatment

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

The brain hypothermia treatment is an attractive therapy for the neurologist because of its neuroprotection in hypoxic-ischemic encephalopathy patients. The present paper deals with the possibility of controlling the brain and other viscera in different temperatures from the viewpoint of system control. It is theoretically attempted to realize the special brain hypothermia treatment to cool only the head but to warm the body by using the simple apparatus such as the cooling cap, muffler and warming blanket. For this purpose, a biothermal system concerning the temperature difference between the brain and the other thoracico-abdominal viscus is synthesized from the biothermal model of hypothermic patient. The output controllability and the asymptotic stability of the system are examined on the basis of its structure. Then, the maximum temperature difference to be realized is shown dependent on the temperature range of the apparatus and also on the maximum gain determined from the coefficient matrices **A**, **B** and **C** of the biothermal system. Its theoretical analysis shows the realization of difference of about 2.5, if there is absolutely no constraint of the temperatures of the cooling cap, muffler and blanket. It is, however, physically unavailable. Those are shown by simulation example of the optimal brain temperature regulation using a standard adult database. It is thus concluded that the surface cooling and warming apparatus do not make it possible to realize the special brain hypothermia treatment, because the brain temperature cannot be cooled lower than those of other viscera in an appropriate temperature environment. This study shows that the ever-proposed good method of clinical treatment is in principle impossible in the actual brain hypothermia treatment.

キーワード：脳低温療法，温熱システム，脳温，モデル

Keywords : Brain hypothermia treatment, biothermal system, brain temperature, model

1. あらまし

頭部外傷，脳内出血，新生児仮死などの重症脳損傷患者を対象に行われている脳低温療法が注目されている。この方法では，軽度低脳温による脳神経細胞への保護作用がある一方，全身低体温による生体機能への副作用も避けられず，臨床応用を困難なものにしている^(1,2)。

そこで，脳組織のみを低温に保つ脳低温療法が考えられる。すなわち，治療効果を得るまでに脳組織の温度を低下させると同時に，侵襲作用を生じない程度に肺，心臓，肝臓，腎臓などの胸腹部内臓組織の温度を維持する方法である。特に，冷水帽子・マフラーと温水ブランケットのよう

な温度管理装置のみを用いて，頭頸部表面冷却・体幹部表面加温により実現できれば，“真の脳低温療法”として臨床に極めて有用である。

体表面の冷却・加温による脳のみ低温療法は，著者らの知る限り，小型モデルのみにおいて報告されている。例えば，Gelmanらは頭部表面冷却により，子豚の脳温を内臓温より4.0℃を超えて冷却できた⁽³⁾。一方，頭部を冷却しながら身体を暖める脳低温療法が新生児仮死を対象にGunnらにより臨床で試され，有益な成果が得られている⁽⁴⁾。

しかしながら，現状では成人において非侵襲的冷却・加温による“真の脳低温療法”の臨床成功例が見当たらず，頭頸部冷却・体幹部加温による成人患者の脳のみ低温療法の実現可能性について検討さえ行われておらず，その理由を著者らはこれまで納得できずにいた。そこで，本研究では頭頸部冷却・体幹部加温により成人患者の脳温を胸腹部内臓温より低く冷却する脳低温療法の実現可能性について理論的に検討する。

* 東京医科歯科大学大学院 保健衛生学研究科
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
Graduate School of Allied Health Sciences,
Tokyo Medical and Dental University.
1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan.
email: lu.mtec@tmd.ac.jp

** email: wakamats.mtec@tmd.ac.jp

そのために、まず脳低温療法のために先に構築した成人患者温熱モデルを用いて、脳組織と胸腹部内臓組織との温度差を出力とするシステムを構築する。ついで、任意の組織温度差の実現可能性と表面冷却・加温入力 of 制約条件を温度差システムの構造により理論的に解析する。さらに、成人患者の生理データに基づいたシステム工学的試算結果と脳温の最適制御シミュレーション結果を用いて、これを例証する。なお、“真の脳低温療法”の実現性についても医用工学の観点から考察する。

その結果から、成人患者において、頭頸部表面冷却・体幹部表面加温による方法では“真の脳低温療法”がシステム理論上実現可能であるが、生体に加える温度条件を考慮するとき、現状の生体組織と温度管理装置の生理的、物理的性質に何らかの手を施さずには、実現不可能であることを明らかにする。

2. “真の脳低温療法”について

2.1 脳温と内臓温の異なる冷却目標 林によれば、脳低温療法では、生体組織の 32 の低温が人間にとって危険温度の下限とされている⁽²⁾。一方、脳低温療法における脳保護効果は脳温が低下するほど有効性が高いことから、一般に 32~33 が脳温管理目標とされている⁽²⁾。また、35 以下の低体温における生体防御反応が激しく観察されるので、臨床では生体の慣らし時間を設ける必要がある。

そのため、本研究はこれまでの脳低温療法の臨床経験に基づき、図 1 に示すように、脳組織と胸腹部内臓組織の温度を異なる過程で管理することを提案する。ここでは、成人患者における頭頸部への冷却と体幹部への加温の共同作用によって、脳組織と胸腹部内臓組織との間に約 2.5 の温度差を生じる“真の脳低温療法”の実現可能性を考察する。

具体的には、冷却帽子・マフラーの頭頸部冷却装置により、脳神経保護作用を有する 32.5 前後に脳組織の温度を冷却し、それと同時に、ブランケットに温水を循環させ体

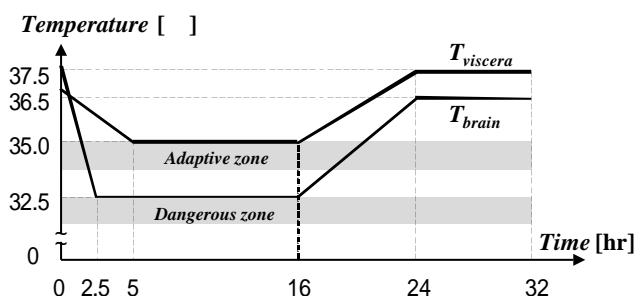


図 1 “真の脳低温療法”のための脳温と内臓温の異なる冷却過程 図の中の時間と温度は臨床の経験に基づいてイメージ的に示したものである。

Fig.1. Different temperature processes of the brain and the viscera in the special brain hypothermia treatment. Schematic temperature dynamic is illustrated according to the clinical practice.

幹部を加温し、胸腹部内臓の温度を低体温侵襲作用がほとんど起こらない程度の 35.0 以上に保つ方法を考える。

2.2 “真の脳低温療法”の臨床意義 このような脳組織と胸腹部内臓組織を異なる温度過程で管理する“真の脳低温療法”は、現在臨床で行われている脳低温療法よりも優れていることが期待できる。

“真の脳低温療法”は、これまでの脳低温療法と同様に、32~33 に脳組織を冷却するので、ダメージを受けた脳組織全体の内部熱貯留を防ぐことができる。また、低脳温により神経細胞内カルシウム蓄積、興奮性神経伝達物質の放出、アシドーシス、フリーラジカル産生、蛋白代謝異常などを抑える生化学的な働きも確実に得られると考えられる。

一方、これまでの脳低温療法は体温を脳温と同程度に低下させるので、低体温による生体機能への侵襲を伴う。それに対し、“真の脳低温療法”は低温侵襲作用を生じない程度に胸腹部内臓温度をなるべく維持する。35 以上の低体温は生体反応が軽く、特に心拍出量や全身の酸素代謝への負荷が少ないことが期待できる⁽¹⁾。また、35 前後の生体慣らし時間も必要としないので、速やかな低脳温導入と復温が可能となり、脳低温療法の施行に有利である。

3. 温度差システムの構築

臨床で実際の患者生体の脳組織と胸腹部内臓組織をこのような異なる温度過程で管理する“真の脳低温療法”を試みる前に、このような 2.5 の温度差は生体で得られるかどうかについて、数理モデルを用いて理論的に検討することが不可欠である。そのために、脳低温療法の臨床に適合した患者温熱モデルが必要であり、それを基に生体組織の温度差を理論的に解析することが有効である。

脳低温療法のための患者温熱モデルは本研究らにより先だって構築され、その正当性、妥当性および有効性がすでに検証されている⁽⁵⁾。形状構造、データベース、状態方程式と初期温度設定の四つの部分からなるこの患者モデルの主な特徴の一つには、種々の環境温度で臨床の冷水帽子・マフラー・ブランケットの温度管理装置に対応していることが挙げられる。

ここでは、この患者温熱モデルを基に、冷水帽子・マフラーの温度 T_{am1} 、温水ブランケットの温度 T_{am2} をシステムの二つの入力とし、胸腹部内臓組織と脳組織との温度差を出力とする生体組織温度差システムを構築する。この際内臓温 T_{heart} と脳温 T_{brain} の差に注目し議論しても一般性を失うことはないので、以下温度差システムの出力を心臓と脳の温度差 ($T_{heart} - T_{brain}$) とする。

3.1 形状構造

図 2 に示したように、患者生体が半球状の頭部 (head, 段番号 1), 円筒状の顔面部 (face, 2), 頸部 (neck, 3), 上肢 (superior limbs, 4), 胸部 (thorax, 5), 腹部 (abdomen, 7) と下肢 (inferior limbs, 8) の 7 段からなり、各段が核 (core, 区分番号 1) と表層 (shell, 2) の二層となる。

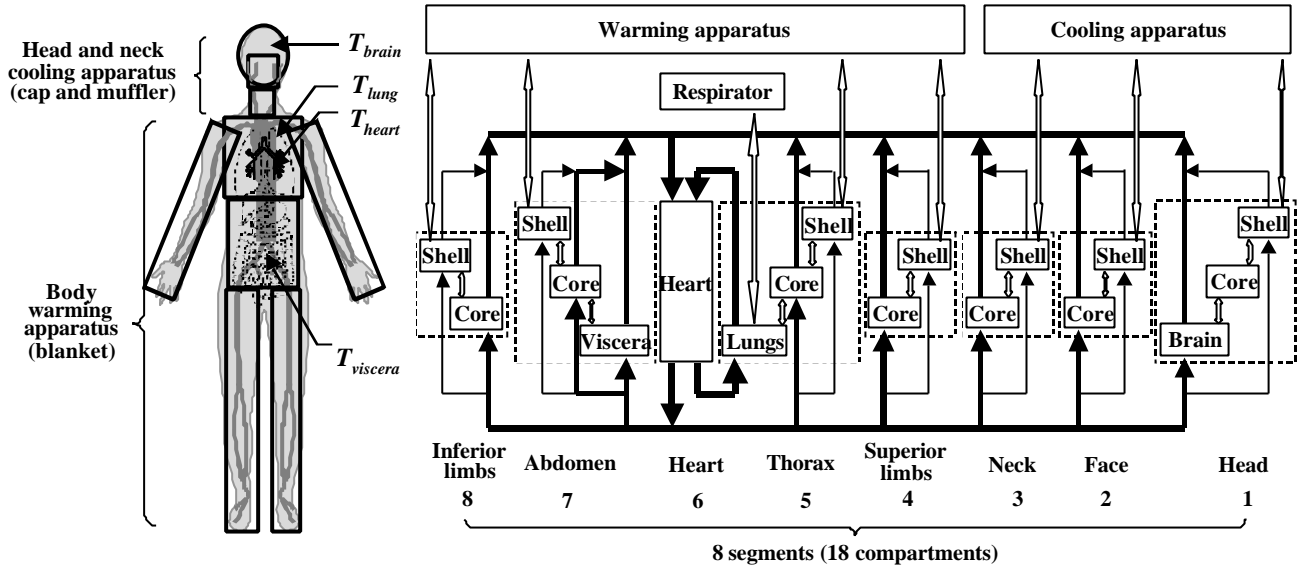


図 2 患者温熱システムの概略図 と はそれぞれ対流性と伝導性熱伝達を表す。Respirator は呼吸管理による肺からの熱損失を表す。“真の脳低温療法”では、ブランケットに温水が循環する。肺循環の血液流量は体循環のそれと同じとする。虚線ブロック内の各層は同一の段に属するものである。

Fig.2. Diagram of biothermal system, where and represent convective and conductive heat flow, respectively. Respirator represents heat loss from the lung owing to the mechanical respiration. The warm fluid is circulated in the blanket to regulate the body temperature in the special brain hypothermia treatment. Blood flow into the lung compartment is equal to the total blood flow into the other compartments. Compartments in the same segment are brought together into the same dotted line square.

表 1 患者温熱モデルのパラメータ⁽⁵⁾

Table 1. Parameters for the biothermal model of patient⁽⁵⁾.

Segments (No.)	Compartments (No.)	$L^{(7)}$ [mm]	$r^{(7)}$ [mm]	$I^{(6)}$ [W/m ²]	$I^{(7)}$ [kg/m ³]	$c^{(7)}$ [J/kg/°C]	$w^{(7)}$ [$\times 10^{-3}$ l/s]	$q^{(7)}$ [W/m ³]	$T(0)^*$ [°C]
Head ^v (1)	Brain (10)		86	0.49 ⁽⁷⁾	1080	3850	10.13	13400	37.10
	Core (11)		101	1.16 ⁽⁷⁾	1500	1591	0	0	35.47
	Shell (12)		104	0.34	986	3180	3.18	237	35.21
Face (2)	Core (21)	98	68	0.42	1258	2351	0.20	250	36.57
	Shell (22)	98	78	0.34	900	2652	2.36	123	35.53
Neck (3)	Core (31)	84	55	0.42	1118	3464	0.47	601	36.41
	Shell (32)	84	57	0.34	974	3112	3.60	221	34.66
Superior limbs (4)	Core (41)	1609	34	0.42	1139	3278	0.43	549	35.36
	Shell (42)	1609	42	0.34	907	2703	0.27	134	33.36
Thorax (5)	Lungs (50)	306	77	0.28 ⁽⁷⁾	550	3718	14.32 ³	600(5.23W ⁸ (⁶))	36.65
	Core (51)	306	123	0.42	1143	3247	0.42	539	36.48
	Shell (52)	306	129	0.34	944	2932	0.63	181	33.91
Heart (6)	Heart (60)					3550		7.19W ⁸ (⁶)	36.65
Abdomen (7)	Viscera (70)	552	79	0.53 ⁽⁷⁾	1000	3697	4.31	4100	37.00
	Core (71)	552	109	0.42	1123	3421	0.46	589	36.29
	Shell (72)	552	126	0.34	874	2472	0.15	89	33.51
Inferior limbs (8)	Core (81)	169	48	0.42	1142	3252	0.42	540	35.92
	Shell (82)	169	55	0.34	918	2770	0.30	147	33.47

t : Time [s]. T : Lumped temperature of compartment [°C]. T_{heart} : Heart and blood temperature [°C]. T_c : Temperature of adjacent compartment [°C]. T_{cool} : Temperature of cooling apparatus [°C]. S : Outer surface area [m²]. V : Volume of compartment [m³]. k : Conductive heat transfer rate between adjacent compartments [W/°C]. k_{sa} : Interface thermal contact conductance between body and cooling apparatus, $k_{sa}=20.0$ [W/m²]. L : Length of segment [m]. r : Outer radius of compartment [m]. I : Thermal conductance [W/m²]. ρ : Density [kg/m³], $\rho_b=1069$ [kg/m³]. c : Heat capacitance [J/kg/°C], $c_b=3650$ [J/kg/°C]. w : Blood perfusion rate [m³blood/s/m³tissue]. q : Metabolic heat production [W/m³]. m_{heart} : Mass of heart, $m_{heart}=0.322$ [kg]. *: Initial temperature⁽⁵⁾ [°C]. \forall : Head in a hemispherical form. $\$$: Blood perfusion rate of lungs, on the assumption that the pulmonary circulation is equivalent to systemic circulation in value. $\&$: Heat loss from the lungs owing to the respiratory regulation. #: Total metabolic heat production in heart.

頭部、胸部と腹部の核心にはさらに脳組織 (brain), 肺 (lungs) と内臓 (viscera) が内包されている。心臓 (heart, 6) は特に形状を持たず、血液循環により他の層とつながる。併せて、生体を 8 段 18 区分の並列的な構造で近似する。

頭頸部の表層と他の体幹部の表層にそれぞれ温度変化可能な環境を設ける。それによって、冷水帽子・マフラーと温水ブランケットの温度管理装置による頭頸部と体幹部への冷却と加温作用を表現する。

ただし、状態変数 T (18×1) は各層組織の代表温度からなるベクトルで、その詳細は式(6)に示されるものである。入力 T_{am} (2×1) は頭頸部冷却装置の温度 T_{am1} と体幹部加温装置の温度 T_{am2} からなるベクトルである。出力は $y = T_{heart} - T_{brain}$ である。 M (18×1) は組織の代謝性熱産生からなるベクトルであり、その詳細は付録に示される。係数マトリクス A (18×18), B (18×2), C (1×18) については、その構造を式(6)に示した。なお付録に示したように、それらの非零要素がすべて表1のパラメータにより計算される。

4. 温度差システムの特性

状態方程式(4), (5)で示された温度差システムの特性を検討することによって、脳組織を選択的に冷却する“真の脳低温療法”の実現可能性を理論的に解析することができる。本研究では温度差システムの特性を表す状態方程式の係数マトリクス A, B, C を用いて、システムの漸近安定性、有界入力有界出力安定性、システムの可制御性、出力可制御性の観点から、温度差の制御可能性について検討する。

4.1 漸近安定性 式(6)に示した係数マトリクス A を用いて温度差システム(4), (5)の漸近安定性を検討する。

マトリクス A の固有値 h_i ($i = 1, 2, \dots, 18$) は

$$|sI - A| = 0 \dots\dots\dots (7)$$

より求められる。ここでは、 s はラプラス演算子であり、 I は単位マトリクス (18×18) である。式(6)と(7)から、

$$h_i = a_{i,i} < 0 \dots\dots\dots (8)$$

であることがわかる。よって、 A は漸近安定行列であり、温度差システム(4), (5)は漸近安定である。

温度差システム(4), (5)の漸近安定性により、

- (1) 有界な冷却・加温作用に対し、温度差出力が必ず有界的であること
- (2) 組織温度の初期状態 $T(0)$ が最終温度差に影響を与えないこと

がわかる。なお前者は温度差システムの有界入力有界出力安定性の十分条件である。また後者はシステムの漸近安定性の定義によるものである。

4.2 システムの可制御性 温度差システム(4), (5)の可制御性を論じるために式(6)に示した係数マトリクス A, B を用いることが有効である。

$s = \forall h_i = a_{i,i}$ ($i = 1, 2, \dots, 18$) とした場合は、

$$\text{rank}[A - sI \quad B] < 18 \dots\dots\dots (9)$$

であることがわかる。すなわち、温度差システム(4), (5)は対 (A, B) 不可制御である。

換言すると、マトリクス A と B により特性を定めた温度差システム(4), (5)では、臨床に有意義な有限な時間内 t_1 で、すべての生体組織の温度状態を任意の初期状態 $T(0)$ から任

意に与えられた望ましい目標温度状態 $T(t_1)$ に制御する表面冷却・加温作用の入力設定が存在する理論的保証がないことがわかる。

すなわち、例えば「脳組織温度のみを正常温度から 32.5 に冷却するが、他の組織の温度を正常温度に維持する」を目標温度としたとき、明らかに頭頸部表面冷却・体幹部表面加温により、表1に示した各層組織の初期温度状態からこのような目標温度状態に制御できないことをいう。

よって、他の組織温度に影響せず、脳組織のみを低温にする表面冷却法が有り得ないことがシステム理論から明らかである。またこのことは臨床の生理所見からも容易に理解できる。

4.3 出力可制御性 しかし、例えば、最初脳温が心臓温より約 0.5 高いような温度差があっても、低体温侵襲反応を生じないように 35.0 以上に内臓温を維持しながら、ある時間内 t_1 で脳保護作用を有する 32.5 まで脳温を冷却できる頭頸部冷却・体幹部加温装置の温度設定が可能かどうかについて、理論的保証を明確にすることが医療上極めて有意義である。

そこで、式(6)に示した係数マトリクス A, B, C を用いて温度差システムの構造から温度差出力の可制御性について検討を行う。

温度差システム(4), (5)の出力可制御行列 について、

$$= [CB \quad CAB \quad CA^2B \quad \dots \quad CA^{17}B] \dots (10)$$

$$\text{rank} = 1 \dots\dots\dots (11)$$

であることがわかる。よって、温度差システム(5), (6)が出力可制御である。

したがって、臨床的に有効な時間内で、心臓組織と脳組織の任意の目標温度差を達成させる温度管理装置の温度設定は必ず存在する。換言すれば、このような冷却・加温の温度設定によって、システム理論上、心臓温を 35.0 以上に維持し、脳温を 32.5 に冷却する“真の脳低温療法”が可能である。

4.4 温度差出力の有界性 つぎに温度管理装置のこのための温度設定が物理的に実現可能かどうかについて検討する必要がある。ここでは、有界な温度入力による温度差出力の最大値を考察する。なお温度差システム(4), (5)は有界入力有界出力安定であり、組織温度の初期状態による最終温度差への影響を無視できる。

状態方程式(4), (5)から、温度差出力の零状態応答は次のように与えられる。

$$y(t) = \int_0^t Ce^{A(t-t')} BT_{am} dt' \quad (t \geq 0) \dots\dots\dots (12)$$

また、頭頸部冷却装置の温度 T_{am1} と体幹部加温装置の温度 T_{am2} はそれぞれ、

$$b_1 \leq T_{am1} \leq a_1 \dots\dots\dots (13)$$

$$b_2 \leq T_{am2} \leq a_2 \dots\dots\dots (14)$$

の範囲内にあるとする。そこで、冷却装置の下限温度 b_1 と加温装置の上限温度 a_2 をもとに、

$$\|T_{am}\| = |a_2 - b_1| \dots\dots\dots (15)$$

を冷却・加温作用の最大可調節温度範囲として与えることができる。よって、システム(4), (5)の漸近安定性に基づき、有界入力に対する有界出力は

$$|y(t)| \leq \|CA^{-1}B\| \|T_{am}\| \dots\dots\dots (16)$$

となる。そこで、

$$K = \|CA^{-1}B\| \dots\dots\dots (17)$$

を有界入力に対する有界出力の最大ゲインと定義し、温度差システム(4), (5)における最大温度差出力は以下のように与えることができる。

$$|y(t)| = K \|T_{am}\| \dots\dots\dots (18)$$

5. 解析結果

温度差システムの出力可制御性から、治療効果を有する温度差を形成する頭頸部冷却装置と体幹部加温装置の温度設定が可能であることが理論的に保証される。一方、システムの入力有界出力有界性から、冷却・加温作用の最大可調節温度範囲と温度差出力の最大値との関係が式(18)により与えられる。そこで、成人での試算結果とモデルによるシミュレーション結果との比較によって、温度差制御のシステム理論的可能性と物理的不適切性を明らかにする。また、“真の脳低温療法”の実現可能性について医用理工学の観点から考察する。

5.1 成人データによる試算 表1に示した成人患者に関するデータベースと式(17)を用いて最大ゲイン K を試算した結果、 $K = 0.006$ である。式(18)から、成人患者の心臓組織と脳組織との最大可能な温度差は次のように与えることができる。

$$|y(t)| = 0.006 \|T_{am}\| \dots\dots\dots (19)$$

よって、例えば、温度管理装置の最大可調節温度範囲は仮に $\|T_{am}\| = 50$ とした時、心臓と脳組織との温度差は最大約 0.3 であることがわかる。逆に、心臓温と脳温とは約 3.0 の差を生成するために、体幹部加温装置の温度上限と頭頸部冷却装置の温度下限との差は理論上 500 以上必要となる。

このような温度設定は理論的なものに過ぎないことがいまでもない。なお、生体組織にとって、このような冷却・加温は不適切である。というのは脳低温療法の臨床では、冷却帽子・マフラーの頭頸部冷却装置の温度を氷点下にするのはまれであり、温水ブランケットの体幹部加温装置の温度が 45.0 以上となるのも非現実的である。

5.2 最適制御のシミュレーションの一例 以上に示した温度差出力の可制御性と最大温度入力制約の結果を検証するために、ここでは、脳温の最適追従制御システムを用いて、脳温と心臓温をそれぞれ異なる冷却過程に追従させるシミュレーションを行う。すなわち、図1に示され

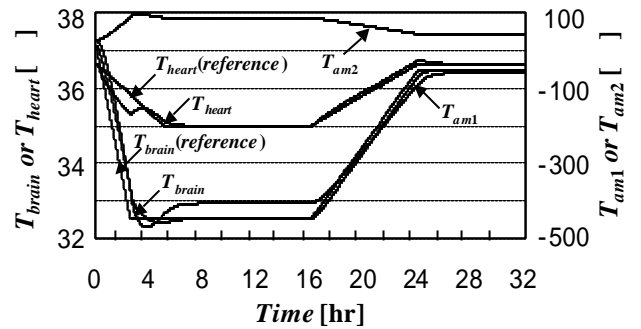


図3 最適制御のシミュレーション結果 脳温と心臓温との間には 2.5 の温度差がシステム理論上得られるが、臨床では実現不可能である。

Fig.3. Simulation result of the optimal regulation. 2.5 difference is theoretically realized between the brain and heart temperature, but practically not available to any clinical application.

た異なる温度管理過程で、脳温を心臓温より約 3.0 低く冷却する“真の脳低温療法”をコンピュータ上で実現し、その時の頭頸部冷却・体幹部加温装置の温度範囲から、この“真の脳低温療法”には非現実的な温度設定を要することを確認する。

頭頸部冷却装置の温度 T_{am1} と体幹部加温装置の温度 T_{am2} を二入力とし、脳温 T_{brain} と心臓温 T_{heart} を二出力として考え、患者温熱モデルを用いてシミュレーションを行う。この際、文献(5)に示された脳温制御の最適レギュレータを援用する。最適追従制御の評価関数における重み行列は $H = \text{diag}[10, 1](2 \times 2)$, $M = \text{diag}[1, 1, 0, \dots, 0](20 \times 20)$ とした。

その結果が図3に示されている。同図からわかるように、冷却が始まる時に脳温が心臓温より約 0.5 高く、その後、頭頸部への冷却作用と体幹部への加温作用によって、脳温が心臓温より低くなる。最も低いところでは約 3.0 の差があり、その他の部分では 0~2.5 の温度差がある。

シミュレーションの結果から、理論的には、冷却帽子・マフラーと加温ブランケットの温度管理装置の温度を図3に示されたように調整すれば、脳温が心臓温より約 3.0 低く冷却できることがわかる。

すなわち、脳組織が心臓組織より約 0.5 と高く設定していた患者モデルの初期温度状態から、頭頸部への冷却と体幹部への加温によって、臨床に有効な時間内で、脳温が心臓温よりさらに 2.5 低く温度状態への制御が実現できた。このことは“真の脳低温療法”のシステム理論上の実現可能性を支持する。しかし、このシミュレーション結果に示されたように、このような温度差を得るために、頭頸部冷却装置の温度下限と体幹部加温装置の温度上限との差は非現実的な値になる。この結果は式(19)の試算結果と一致している。このシミュレーション結果により、現状の体温管理装置と患者生体温熱システムに対し、このままでは“真の脳低温療法”を実現不可能であることは例証できた。

5.3 “真の脳低温療法”への指針 これまでのシステム理論的解析とシミュレーション結果は図2に示した8段18区分の患者モデルおよび表1に示した成人患者のデータに基づいたものである。生体をこのような並列的な構造で近似した上で、生体組織温度差システムの特性を表す状態方程式の係数マトリクス A, B, C の構造が定まる。これより、本論文で検討した“真の脳低温療法”は理論的に実現可能であった。なお、成人患者のデータをベースに試算した最大ゲイン K は極く小さいので、脳温と心臓温に治療効果を有する温度差を実現するために必要な冷却・加温入力の温度差が大きくなり、物理的に実現不可能なものであった。

ところで、如何に大きな K を得るのかは医用理工学の課題であり、臨床での“真の脳低温療法”の進展に連なるものと考えられる。

例えば、冷却帽子・マフラーや加温ブランケットの温度管理装置と生体表面との接触が改善できれば、生体表面と装置との間の熱伝達効果が高められる。それによって、より効率的な冷却作用と加温作用を得ることができる。また、生体における組織間の血液灌流配分を物理的に変えることができれば、それによって、生体核心組織と表層組織との間の熱伝導も調整可能である。特に前者は入力マトリクス B の大きさ $\|B\|$ の増大に有効であり、また後者は小さい $\det A$ を得るために有効であると考えられる。これより、式(17)からわかるように、より大きな K を得ることが可能であり、“真の脳低温療法”も実現可能となる。

6. 考察

脳低温療法における低体温侵襲を防ぐために、頭頸部表面冷却・体幹部表面加温による脳温を胸腹部内臓温より低く冷却する“真の脳低温療法”は、有効性からいって、これまで期待されてきたにもかかわらず、成人患者における臨床成功例の報告が見当たらない。

本研究では、成人患者について脳のみの低温療法がこれまで臨床で実現できなかった理由をシステム理論により検討した。その結果、成人患者において、脳組織と胸腹部内臓組織との間には理論的に任意の温度差を生成し得るが、生体組織に許される温度範囲内にある頭頸部表面冷却・体幹部表面加温作用では脳組織と内臓組織との間に臨床上有用な温度差を実現不可能なことが明らかになった。具体的には、本研究者らにより提案された脳低温療法のための患者温熱モデルを基に生体組織の温度差システムを構築し、これを用いて検討した。すなわち、システムの特性を表す係数マトリクス A, B, C から、その漸近安定性と出力可制御性を検討し、さらに、標準成人モデルの生理・物理データを基にした脳温と心臓温の最適追従制御のシミュレーション結果を用いて、脳のみの低温療法が不可能であることを示した。

ところで、新生児を含む小型生体モデルにおける選択的

脳冷却による脳低温療法は可能とされている。その理由は、新生児の温度差システムの動特性を表す係数マトリクス A と B は成人のものと異なるからである。例えば、身体の構造から考えると、新生児の体表面積と体重の比は成人より大きい(新生児:体表面積 0.21m^2 , 体重 3.0kg , 成人: 1.7m^2 , 70kg ⁽¹¹⁾)からである。その中で、新生児の身体各部位の中では、頭部が大きいのが特徴である(頭部の大きさ/身長, 新生児: $1/4$, 成人: $1/8$ ⁽¹¹⁾)。したがって、これらの特徴は新生児の温度差システムの係数マトリクス A と B に反映され、入出力の伝達関数のゲインが成人の場合より大きくなる。その結果、同様の頭頸部冷却・体幹部加温に対して、新生児の脳温と胸腹部内臓温との差は成人のものより大きくなるので、頭頸部冷却は新生児の低脳温導入に有効であると考えられる。

ちなみに、新生児の場合でも、脳組織と内臓組織との温度差は非常に小さい。頭部冷却・身体加温によって、鼻腔温が直腸温より 1.2 低く冷却した Gunn らの研究からみて、この場合に鼻腔温と直腸温が共に低下すること、鼻腔温度が最初は直腸温度より低いこと、また脳温が直腸温より 0.7 高いことなどが指摘できる。ところで、鼻腔温度は本患者モデルの顔面核心温度に相当し、この部分は環境温度の変化に対し脳組織より冷却されやすいことが示されている。したがって、頭頸部冷却・体幹部加温による真の脳温降下効果は、Gunn らにより示した 1.2 に及ばない。この理由から、Gunn らによる新生児における真の脳のみ低温療法が実際には十分に達成されていなかったものと推測される。

実際の患者は多数の複雑な組織からなり、それぞれの組織が異なる生理・物理的性質をもつ。本研究は脳低温療法の患者生体を8段18区分の集中定数システムで表現し、各層組織の熱伝導率、比熱、血液灌流率などのパラメータを標準成人モデルにおける正常値に設定し、低体温中でもそれらのものが変化しないとして、患者生体をモデリングした。このようなモデル構造は生体の解剖生理学の構造に対応しており、その集中定数としてのパラメータ設定は脳低温療法の臨床における呼吸・循環・代謝などの総合的考察に基づいており、脳低温療法の患者生体のモデル化に有効と考えられる⁽⁵⁾。それゆえ、本研究で得られた脳温制御に関する試算結果およびシミュレーション結果は、患者モデル化に際して生じた不確実性があるものの、本質的特性からは逸脱するものではない。

そのなかで、温度差システムの漸近安定性、有界入力有界出力安定性、システムの不可制御性、出力可制御性は、モデルの構造上、成人・新生児を問わず成立する性質であり、双方とも脳温を内臓温より低く冷却し得る理論的可能性を否定するものではない。

本研究は非侵襲的な表面冷却・加温方法による脳のみ低温療法の実現可能性を検討したものであるが、臨床上すでに実証できた人工心肺による脳内低温液体や血液の灌流などの侵襲的な方法による脳低温療法の有効性とは矛盾し

ない。また本患者温熱モデルを用いて種々のシステム制御特性を検討することによって、脳低温の効果的導入について方法の改善も期待できる。特に、患者温熱システムの特徴を表す状態方程式の係数マトリクス A, B を物理工学的手法によって変えることにより大きな K が得られれば、現在不可能と考えられている“真の脳低温療法”の可能性も期待できる。

7. まとめ

本研究は、脳温を胸腹部内臓温より低く冷却する“真の脳低温療法”の理論的可能性を探るためのものであった。そのために、先に構築した脳低温療法のための患者温熱モデルを基に脳組織と他の胸腹部内臓組織との温度差に関するシステムを新たに構築した。次にこのシステムの漸近安定性と出力可制御性から、脳組織と他の内臓組織との任意温度差出力の可制御性、および冷却・加温装置の設定温度への制約をシステムの構造から検討した。さらに、成人患者モデルによる脳温の最適制御シミュレーションを行った。これより、成人患者において、頭頸部表面冷却・体幹部表面加温による“真の脳低温療法”が理論上可能であるにもかかわらず、生体に加える温度条件を考慮するとき、現状の生体組織と温度管理装置の生理・物理的性質に何らかの手を施さずには、実現不可能であることを示した。したがって、本稿の患者温熱モデルによるシステム理論的検討は新しい治療法の開発の方向性を少なからずもたらしてくれた。また同時に、“真の脳低温療法”の実現には、この方法論に基づいて、理工学、医薬学からの多角的技術の集約の重要性を認識させてくれる。

(平成14年7月1日受付、平成15年2月24日再受付)

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, pp.1-105 (1995)
- (2). 林成之:「脳温変化の意義, 病態生理, 管理法のポイント」, 新井達潤編:「脳蘇生と低体温療法」, 真興交易医書出版部, 東京, pp.7-14 (1997)
- (3). B. Gelman, C.L. Schleien, A. Lohe, and J.W. Kuluz: “Selective brain cooling in infant piglets after cardiac arrest and resuscitation”, *Crit Care Med*; Vol.24, No.6, pp.1009-1017 (1996)
- (4). A.J. Gunn, P.D. Gluckman, and T.R. Gunn: “Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study”, *Pediatrics*, Vol.102, No.4, pp.885-892 (1998)
- (5). H. Wakamatsu, and Lu Gaohua: “Biothermal model of patient and automatic control system of brain temperature for brain hypothermia treatment”, *IEEJ Trans. EIS*, Vol.123, No.4, pp.734-741 (2003) (in Japanese)
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, 4, pp.734-741 (2003)
- (6). J. Werner, and P. Webb: “A six-cylinder model of human thermoregulation for general use on personal computers”, *Ann. Physiol. Anthropol.*, Vol.12, No.3, pp.123-134 (1993)
- (7). 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.*, Vol.87, No.5, pp.1957-1972 (1999)
- (8). J.A.J. Stolwijk, and J.D. Hardy: “Temperature regulation in man

- a theoretical study”, *Pflugers Arch.*, Vol.291, pp.129-162 (1966)

- (9). J. Werner, and M. Buse: “Temperature profiles with respect to inhomogeneity and geometry of the human body”, *J. Appl. Physiol.*, Vol.65, No.3, pp.1110-1118 (1988)
- (10). Z. Lou, and W.J. Yang: “Whole body heat balance during the human thoracic hyperthermia”, *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, Vol.28, pp.171-181 (1990)
- (11). 矢田純一・中山健太郎編:「小児科学(第8版)」, 文光堂, 東京, pp.15-33, pp.121-165 (2000)

付 録

式(6)で示した係数マトリクス $A = [a_{ij}]$ ($i, j=1,2,\dots,18$) の各非零要素を以下のように計算できる。

行 1:

$$a_{1,1} = -\frac{k_{101} + r_{bl}c_{bl}w_{10}V_{10}}{r_{10}c_{10}V_{10}}, \quad a_{1,2} = \frac{k_{101}}{r_{10}c_{10}V_{10}}, \quad a_{1,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{10}}{r_{10}c_{10}},$$

行 2:

$$a_{2,1} = \frac{k_{101}}{r_{11}c_{11}V_{11}}, \quad a_{2,2} = -\frac{k_{101} + k_{112}}{r_{11}c_{11}V_{11}}, \quad a_{2,3} = \frac{k_{112}}{r_{11}c_{11}V_{11}},$$

行 3:

$$a_{3,2} = \frac{k_{112}}{r_{12}c_{12}V_{12}}, \quad a_{3,3} = -\frac{k_{112} + r_{bl}c_{bl}w_{12}V_{12} + k_{sa}S_{12}}{r_{12}c_{12}V_{12}}, \quad a_{3,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{12}}{r_{12}c_{12}},$$

行 4:

$$a_{4,4} = -\frac{k_{212} + r_{bl}c_{bl}w_{21}V_{21}}{r_{21}c_{21}V_{21}}, \quad a_{4,5} = \frac{k_{212}}{r_{21}c_{21}V_{21}}, \quad a_{4,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{21}}{r_{21}c_{21}},$$

行 5:

$$a_{5,4} = \frac{k_{212}}{r_{22}c_{22}V_{22}}, \quad a_{5,5} = -\frac{k_{212} + r_{bl}c_{bl}w_{22}V_{22} + k_{sa}S_{22}}{r_{22}c_{22}V_{22}}, \quad a_{5,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{22}}{r_{22}c_{22}},$$

行 6:

$$a_{6,6} = -\frac{k_{312} + r_{bl}c_{bl}w_{31}V_{31}}{r_{31}c_{31}V_{31}}, \quad a_{6,7} = \frac{k_{312}}{r_{31}c_{31}V_{31}}, \quad a_{6,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{31}}{r_{31}c_{31}},$$

行 7:

$$a_{7,6} = \frac{k_{312}}{r_{32}c_{32}V_{32}}, \quad a_{7,7} = -\frac{k_{312} + r_{bl}c_{bl}w_{32}V_{32} + k_{sa}S_{32}}{r_{32}c_{32}V_{32}}, \quad a_{7,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{32}}{r_{32}c_{32}},$$

行 8:

$$a_{8,8} = -\frac{k_{412} + r_{bl}c_{bl}w_{41}V_{41}}{r_{41}c_{41}V_{41}}, \quad a_{8,9} = \frac{k_{412}}{r_{41}c_{41}V_{41}}, \quad a_{8,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{41}}{r_{41}c_{41}},$$

行 9:

$$a_{9,8} = \frac{k_{412}}{r_{42}c_{42}V_{42}}, \quad a_{9,9} = -\frac{k_{412} + r_{bl}c_{bl}w_{42}V_{42} + k_{sa}S_{42}}{r_{42}c_{42}V_{42}}, \quad a_{9,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{42}}{r_{42}c_{42}},$$

行 10:

$$a_{10,10} = -\frac{k_{501} + r_{bl}c_{bl}w_{50}V_{50}}{r_{50}c_{50}V_{50}}, \quad a_{10,11} = \frac{k_{501}}{r_{50}c_{50}V_{50}}, \quad a_{10,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{50}}{r_{50}c_{50}},$$

行 11:

$$a_{11,10} = \frac{k_{501}}{r_{51}c_{51}V_{51}}, \quad a_{11,11} = -\frac{k_{501} + r_{bl}c_{bl}w_{51}V_{51} + k_{512}}{r_{51}c_{51}V_{51}},$$

$$a_{11,12} = \frac{k_{512}}{r_{51}c_{51}V_{51}}, \quad a_{11,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{51}}{r_{51}c_{51}},$$

行 12:

$$a_{12,11} = \frac{k_{512}}{r_{52}c_{52}V_{52}}, \quad a_{12,12} = -\frac{k_{512} + r_{bl}c_{bl}w_{52}V_{52} + k_{sa}S_{52}}{r_{52}c_{52}V_{52}}, \quad a_{12,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{52}}{r_{52}c_{52}},$$

行 13:

$$a_{13,1} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{10}V_{10}}{c_{60}m_{60}}, \quad a_{13,3} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{12}V_{12}}{c_{60}m_{60}}, \quad a_{13,4} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{21}V_{21}}{c_{60}m_{60}},$$

$$a_{13,5} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{22}V_{22}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,6} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{31}V_{31}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,7} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{32}V_{32}}{c_{60}m_{60}},$$

$$a_{13,8} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{41}V_{41}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,9} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{42}V_{42}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,10} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{50}V_{50}}{c_{60}m_{60}},$$

$$a_{13,11} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{51}V_{51}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,12} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{52}V_{52}}{c_{60}m_{60}},$$

$$a_{13,13} = -\frac{r_{bl}c_{bl}}{c_{60}m_{60}}(w_{10}V_{10} + w_{12}V_{12} + w_{21}V_{21} + w_{22}V_{22} + w_{31}V_{31} + w_{32}V_{32}$$

$$+ w_{41}V_{41} + w_{42}V_{42} + w_{50}V_{50} + w_{51}V_{51} + w_{52}V_{52}$$

$$+ w_{70}V_{70} + w_{71}V_{71} + w_{72}V_{72} + w_{81}V_{81} + w_{82}V_{82})$$

$$a_{13,14} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{70}V_{70}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,15} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{71}V_{71}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,16} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{72}V_{72}}{c_{60}m_{60}},$$

$$a_{13,17} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{81}V_{81}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,18} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{82}V_{82}}{c_{60}m_{60}},$$

行 14 :

$$a_{14,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{70}}{r_{70}c_{70}}, a_{14,14} = -\frac{k_{701} + r_{bl}c_{bl}w_{70}V_{70}}{r_{70}c_{70}V_{70}}, a_{14,15} = \frac{k_{701}}{r_{70}c_{70}V_{70}},$$

行 15 :

$$a_{15,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{71}}{r_{71}c_{71}}, a_{15,14} = \frac{k_{701}}{r_{71}c_{71}V_{71}},$$

$$a_{15,15} = -\frac{k_{701} + r_{bl}c_{bl}w_{71}V_{71} + k_{712}}{r_{71}c_{71}V_{71}}, a_{15,16} = \frac{k_{712}}{r_{71}c_{71}V_{71}},$$

行 16 :

$$a_{16,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{72}}{r_{72}c_{72}}, a_{16,15} = \frac{k_{712}}{r_{72}c_{72}V_{72}}, a_{16,16} = -\frac{k_{712} + r_{bl}c_{bl}w_{72}V_{72} + k_{sd}S_{72}}{r_{72}c_{72}V_{72}},$$

行 17 :

$$a_{17,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{81}}{r_{81}c_{81}}, a_{17,17} = -\frac{k_{812} + r_{bl}c_{bl}w_{81}V_{81}}{r_{81}c_{81}V_{81}}, a_{17,18} = \frac{k_{812}}{r_{81}c_{81}V_{81}},$$

行 18 :

$$a_{18,13} = \frac{r_{bl}c_{bl}w_{82}}{r_{82}c_{82}}, a_{18,17} = \frac{k_{812}}{r_{82}c_{82}V_{82}}, a_{18,18} = -\frac{k_{812} + r_{bl}c_{bl}w_{82}V_{82} + k_{sd}S_{82}}{r_{82}c_{82}V_{82}}.$$

係数マトリクス $B = [b_{ij}] (i=1,2,\dots,18, j=1,2)$ の非零要素は次のように計算できる。

$$b_{3,1} = \frac{k_{sa}S_{12}}{r_{12}c_{12}V_{12}}, b_{5,1} = \frac{k_{sa}S_{22}}{r_{22}c_{22}V_{22}}, b_{7,1} = \frac{k_{sa}S_{32}}{r_{32}c_{32}V_{32}}, b_{9,2} = \frac{k_{sa}S_{42}}{r_{42}c_{42}V_{42}},$$

$$b_{12,2} = \frac{k_{sa}S_{72}}{r_{72}c_{72}V_{72}}, b_{16,2} = \frac{k_{sa}S_{72}}{r_{72}c_{72}V_{72}}, b_{18,2} = \frac{k_{sa}S_{82}}{r_{82}c_{82}V_{82}}.$$

定数ベクトル $M = [m_i] (i=1,2,\dots,18)$ の各要素は次のように与える。

$$m_1 = \frac{q_{10}}{r_{10}c_{10}}, m_2 = 0, m_3 = \frac{q_{12}}{r_{12}c_{12}}, m_4 = \frac{q_{21}}{r_{21}c_{21}}, m_5 = \frac{q_{22}}{r_{22}c_{22}},$$

$$m_6 = \frac{q_{31}}{r_{31}c_{31}}, m_7 = \frac{q_{32}}{r_{32}c_{32}}, m_8 = \frac{q_{41}}{r_{41}c_{41}}, m_9 = \frac{q_{42}}{r_{42}c_{42}},$$

$$m_{10} = \frac{q_{50}V_{50} - Q_{res}}{r_{50}c_{50}V_{50}}, m_{11} = \frac{q_{51}}{r_{51}c_{51}}, m_{12} = \frac{q_{52}}{r_{52}c_{52}}, m_{13} = \frac{Q_{heart}}{c_{60}m_{60}},$$

$$m_{14} = \frac{q_{70}}{r_{70}c_{70}}, m_{15} = \frac{q_{71}}{r_{71}c_{71}}, m_{16} = \frac{q_{72}}{r_{72}c_{72}}, m_{17} = \frac{q_{81}}{r_{81}c_{81}},$$

$$m_{18} = \frac{q_{82}}{r_{82}c_{82}}.$$

陸 高 華



(学生員)1993年7月中国東北大学熱工学卒業。同年8月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。

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(東京大学)。