

## 脳低温療法のための患者生体温熱モデル

正員 若松 秀俊\* 学生員 陸 高華\*\*

## Biothermal Model of Patient for Brain Hypothermia Treatment

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

A biothermal model of patient is proposed and verified for the brain hypothermia treatment, since the conventionally applied biothermal models are inappropriate for their unprecedented application. The model is constructed on the basis of the clinical practice of the pertinent therapy and characterized by the mathematical relation with variable ambient temperatures, in consideration of the clinical treatments such as the vital cardiopulmonary regulation. It has geometrically clear representation of multi-segmental core-shell structure, database of physiological and physical parameters with a systemic state equation setting the initial temperature of each compartment. Its step response gives the time constant about 3 hours in agreement with clinical knowledge. As for the essential property of the model, the dynamic temperature of its face-core compartment is realized, which corresponds to the tympanic membrane temperature measured under the practical anesthesia. From the various simulations consistent with the phenomena of clinical practice, it is concluded that the proposed model is appropriate for the theoretical analysis and clinical application to the brain hypothermia treatment.

キーワード：脳低温療法，温熱システム，脳温，モデル，制御

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

## 1. はじめに

生体温熱調節系は従来から生理学者や工学者の研究対象である。生体温熱系について，集中定数系から分布定数系まで，数多くの数理モデルがこれまでに提案されてきた(例えば，文献(1)～(8))。これらのモデルは生体内部の温熱反応や生体とその環境との間の温熱関係などの表現に有効性が認められ，医学や工学の分野で温熱生理学の有用な研究ツールとして広く用いられている。

しかしながら，これらの生体温熱モデルはほとんどの場合に，正常な生理環境と生理状態にある健常人を対象にしている。ところで，脳低温療法では患者が健常人とは異なる病的生理状態に置かれ，患者の全身冷却による低体温，麻酔状態，呼吸・循環・代謝などの生化学的な集中管理による強制的生理環境にある。それゆえ，これまでの生体温熱モデルは脳低温療法の理論解析には必ずしも適当ではなく，脳低温療法のための患者温熱モデルが必要である。

そこで，本研究では脳低温療法の臨床に基づいて患者温熱モデルを構築する。まず，解剖学的構造と生理学的機能に対応づけながら，脳低温療法の患者の生理特徴を忠実に反映した患者温熱モデルの構築方法を詳しく述べる。次に，構築した患者モデルを用いて脳低温療法のシミュレーションを行い，その結果を臨床経験と比較することによって，脳低温療法における本患者温熱モデルの正当性と妥当性を検証する。これらの結果より脳低温療法の理論解析と臨床応用上の適切な方法やその問題点を明らかにする。

## 2. 脳低温療法の患者生理特徴

脳低温療法は頭部外傷，脳内出血，心肺停止に伴う脳虚血などの重症脳障害患者を対象とするものである。この方法の臨床で認められている根拠は一定期間の32～33の軽度低脳温による脳神経細胞への保護作用である<sup>(9)–(12)</sup>。このために，頭部・頸部・体幹表面冷却による全身低体温維持が一般的に行われている。ところで，このような脳低温療法中の患者にはいくつかの特徴がある。

まず，脳低温中の患者は麻酔により中枢神経障害も含めて中枢神経系の体温調節機構が抑制されている病的生理状態にある。したがって，汎用の生体温熱モデルとは異なり，脳低温療法のための患者モデルでは，体温調節機構を組み

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

入れることなく、物理的熱の釣り合いを中心とした熱伝達機構のみを記述することが妥当である。

また、脳低温療法では患者の体温を体幹部冷却ブランケットの温度調整により管理するのが一般的であるが、頭部冷却帽子、頸部冷却マフラーも用いられる。これらの冷却装置は患者生体の外部環境となるので、患者温熱モデルにおいても温度変化が可能な環境で、それらの装置の冷却作用も併せてモデリングすることが必要である。

それと同時に、脳低温療法の患者における内部生理状態は治療処置により影響されており、特に患者の呼吸・循環・代謝などの生命維持機能は集中管理下にある。よって、脳低温療法の臨床実態をベースにした集中管理を考慮した種々の生理機能を検討可能な患者モデルを構築する必要がある。

### 3. 患者温熱モデルの構築

生体を多段同心円筒で近似し、各段を核心 - 表層 (core-shell) に分けるモデル構築手法<sup>(1),(2)</sup>は古典的かつ有効な方法としてこれまで多くの研究に用いられている。本研究では Stolwijk と Hardy<sup>(2),(3)</sup>, Werner と Buse<sup>(4)</sup>, Werner と Webb<sup>(5)</sup>, Lou と Yang<sup>(6)</sup>の集中定数モデルや Fiala ら<sup>(7)</sup>の分布定数モデルを参考にし、古典的な核心 - 表層モデル構築手法を援用して、脳低温療法のための患者モデルを構築する。以下、解剖学的構造と生理学的機能に対応づけながら、患者の生理特徴を考慮した患者モデルを、形状構造、データベース、状態空間表現と初期温度設定の四つの部分に分けて詳しく述べる。

3.1 形状構造 モデルの形状構造は、生体の解剖

学的構造に基づくものである。図1に示されるように、患者モデルを半球状の頭部 (head, 区分番号1), 円筒状の顔面 (face, 2), 頸部 (neck, 3), 上肢 (superior limbs, 4), 胸部 (thorax, 5), 腹部 (abdomen, 7), 下肢 (inferior limbs, 8) の7段に分割する。各段において、核心 (core, c) は骨格と筋肉、表層 (shell, s) は皮下脂肪と皮膚からなるとし、頭部は脳組織 (brain), 胸部は肺組織 (lungs), 腹部は内臓 (viscera) を内包しているとする。心臓 (heart, 6) は特に形状を持たず、血液循環により他の層と連絡するものとする。それによって、各層組織は互いに並列関係にあるコンパートメントとして表わせる。したがって、患者モデルは頭部3層(脳, 核心, 表層), 顔面部2層(核心, 表層), 頸部2層(核心, 表層), 上肢2層(核心, 表層), 胸部3層(肺, 核心, 表層), 腹部3層(内臓, 核心, 表層), 下肢2層(核心, 表層), 心臓全体の18のコンパートメントからなる。

一方、脳低温療法中の患者では多種の表面冷却装置により体温の管理が行われることを考慮し、ここでは、図1に示されるように、頭部表層に冷却帽子、顔面・頸部表層に冷却マフラー、その他の体幹部表層に冷却ブランケットに相当するブロック (ambient, a) を付加する。さらに、脳低温療法時の呼吸管理の臨床知見から、呼吸系全体からの熱散失が肺組織により生じると考えて、モデルでは肺コンパートメントに呼吸による直接的な熱損失を表すブロック (respirator, res) を採用する。

このように、本患者モデルは解剖学の生体構造に基づいてモデルの形状構造を定めており、また、臨床上の医療処置を考慮したモデリングなので、脳低温療法のための適切な患者温熱モデルとなることが期待できる。

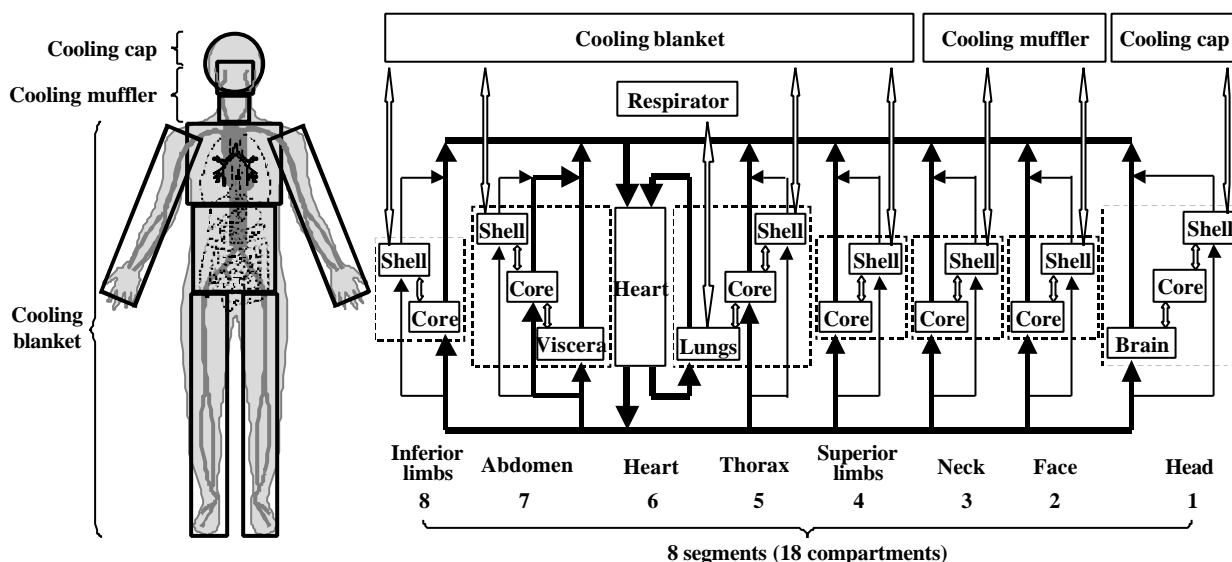


図1 温熱システムの概略図

Fig. 1. Block diagram of biothermal system. The blood flow into the lung compartment is equal to the total one into other compartments. Compartments in the same segment are brought together into the same dotted line square. Double-headed hollow arrow represents conductive heat exchange between the two adjacent compartments. Solid arrows represent convective heat exchange due to blood perfusion.

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	$L^{(7)}$ [mm]	$r^{(7)}$ [mm]	$I^{(5)}$ [W/m <sup>2</sup> ]	$\rho^{(7)}$ [kg/m <sup>3</sup> ]	$c^{(7)}$ [J/kg/°C]	$w^{(7)}$ [× 10 <sup>-3</sup> l/s]	$q^{(7)}$ [W/m <sup>2</sup> ]	$T(0)^*$ [°C]
Head <sup>‡</sup> (1)	Brain		86	0.49 <sup>(7)</sup>	1080	3850	10.13	13400	37.10
	Core		101	1.16 <sup>(7)</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 <sup>(7)</sup>	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> (4)	36.65
Abdomen (7)	Viscera	552	79	0.53 <sup>(7)</sup>	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

$T$ : Lumped temperature of compartment.  $T_c$ : Temperature of adjacent compartment.  $T_{br}$ : Blood temperature.  $T_{am}$ : Temperature of cooling apparatus.  $t$ : Time [s].  $L$ : Length of segment.  $r$ : Outer radius of compartment.  $S$ : Outer surface area of compartment [m<sup>2</sup>].  $V$ : Volume of compartment [m<sup>3</sup>].  $k$ : Conductive heat transfer rate between adjacent compartments [W/°C].  $K_{in}$ : Interface thermal contact conductance between body and cooling apparatus.  $k_{co}=20.0$  [W/m<sup>2</sup>].  $I$ : Thermal conductance.  $\rho$ : Density.  $\rho_c=1069$  [kg/m<sup>3</sup>].  $w$ : Blood perfusion rate [m<sup>3</sup>blood/s/m<sup>3</sup>tissue].  $c$ : Heat capacitance,  $c_b=3650$  [J/kg/°C].  $q$ : Metabolic heat production.  $m_{heart}$ : Mass of heart,  $m_{heart}=0.322$  [kg] (4).  
<sup>\*</sup>: Initial temperature calculating from eq. (9) with  $k_{co}=20.0$  [W/m<sup>2</sup>],  $a=1.5$ ,  $T_{am}|_{t=0}=[30\ 30\ 30]^T$ . <sup>‡</sup>: Head in a hemispherical form.  
<sup>S</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. <sup>#</sup>: Total metabolic heat production in heart,  $Q_{heart}$ .

3・2 パラメータの決定 各コンパートメントは代表温度で表せるとする。また、他の集中定数モデルと同様に、組織の密度、比熱、代謝性熱産生、血液灌流率などの物理・生理的性質も各コンパートメントにおいて均一かつ時間不変であると仮定する。

本患者モデルでは形状パラメータ、生理パラメータについては先行研究結果をもとにしたものである。特に Fiala らの分布定数モデル<sup>(7)</sup>と Werner らの集中定数モデル<sup>(4),(5)</sup>のデータを参考にした。

例えば、表 1 に示された形状データ（各コンパートメントの外径、長さ）は Fiala らの標準成人モデルと同じ表層外表面積となるように再計算して得たものである。各コンパートメントの密度、比熱などの物理データは組織の体積平均値を用いた。一方、生体コンパートメント間の熱伝達係数は Lou と Yang の方法を用いた<sup>(6)</sup>。そのために、各組織の熱伝導率は Werner と Webb のデータを援用した<sup>(5)</sup>。各コンパートメントへの血液灌流率は Fiala らによるデータの利用が可能である<sup>(7)</sup>。その理由は、脳低温療法の臨床では低体温にもかかわらず、患者の心拍出量は積極的輸液と末梢血管拡張などの循環管理の治療処置によりほとんど正常値に維持されていると考えられることにある<sup>(9),(10)</sup>。

表 1 に提示した患者温熱モデルの形状的・生理的パラメータはすべて文献に基づくものであり、同時に脳低温療法の理論解析に有用なデータベースとして活用可能である。

3・3 システム的表現 生体内では血液循環による対流性熱流と組織接触による伝導性熱流の二種類の熱の流れが存在する。ここでは、図 1 に示されるように、双方向中空矢印 ( ) で表した伝導性熱流と、単方向実矢印 ( ) で表した対流性熱流が主として検討する対象となる。

図 2 に示されるように、脳組織のコンパートメントにおいて、例えば基礎代謝により熱エネルギーが産生される。この代謝性熱エネルギーは主に循環血液により脳組織から流出する。また脳組織から隣接する頭蓋骨（頭部核心コンパートメント）に伝導する。残った熱エネルギーは脳組織内に蓄えられ、脳組織の温度変化として現れる。

このように、代謝性熱産生  $Q$ 、循環血液による熱収支  $W$ 、隣接コンパートメントへの熱伝導  $C$ 、蓄熱  $E$  により熱エネルギーのバランスが保たれる。よって、熱の収支関係からコンパートメントの代表温度を定める方程式が記述できる。すなわち、

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

ここでは、

$$E = \rho c V \dot{T} \dots\dots\dots (2)$$

$$Q = qV \dots\dots\dots (3)$$

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

$$C = k(T_c - T) \dots\dots\dots (5)$$

ただし、各記号の意味とその値を表 1 にまとめて示した。

生体モデルの各コンパートメントについて、同様の熱的平衡関係式が得られる。ただし、表層コンパートメントおよび頭部、胸部、腹部の核心コンパートメントの場合では隣接のコンパートメントが内外二つあるので、図 1 における双方向中空矢印 ( ) で表したように、熱伝導  $C$  は二つ

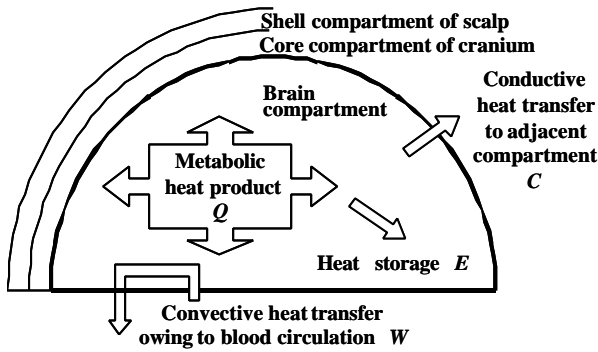


図2 脳組織内の熱的バランス

Fig. 2. Energy balance in brain compartment. The heat is generated by metabolism and mainly washed out by the circulatory blood, partially stored in the brain compartment or transferred to the surrounding core compartment of cranium.

の項からなる。また  $Q$  は肺コンパートメントにおいて、代謝性熱産生と呼吸による熱損失との差として表せる。なお、心臓については、次の式(6)が成立する。すなわち、

$$c_{heart} m_{heart} \dot{T}_{heart} = Q_{heart} + W \dots\dots\dots (6)$$

ただし、 $\sum W$  が循環血液による心臓と他のコンパートメントとの熱収支の和を意味する。

モデル表現のために、併せて計18個の微分方程式を得る。その詳細は付録に示した。さらに、これらの方程式をまとめると下記の状態方程式を得る。

$$\dot{T} = AT + BT_{am} + M \dots\dots\dots (7)$$

$$T_{brain} = CT \dots\dots\dots (8)$$

ただし、 $T(18 \times 1)$  は脳温  $T_{brain}$  をはじめとする各コンパートメントの代表温度からなるベクトルであり、 $T_{am}(3 \times 1)$  は頭部冷却帽子、顔面・頸部冷却マフラー、体幹部冷却ブランケットの三種の冷却装置の温度からなるベクトルである。 $M(18 \times 1)$  は組織の代謝性熱産生を表すベクトルである。また  $C=[1, 0, \dots, 0](1 \times 18)$  である。係数行列  $A(18 \times 18)$  と  $B(18 \times 3)$  については、その非零要素がすべてモデルの形状・生理パラメータから計算できるものである。係数行列  $A, B$ 、定数ベクトル  $M$  を算出するための詳細は付録に示した。

3.4 初期温度の設定 式(5)から分かるように、生体表面から冷却装置への熱伝達は、生体表面と冷却装置との間の温度差および両者間の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、正常の大気環境と比べて、その熱伝達量が大きい。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、ブランケットなどの冷却装置と生体表面との間の熱伝達係数を定量的に与えた研究

が見られない。またこのような熱伝達係数に関する精確なデータが現実存在し得ない。その理由としては、生体表面から冷却装置への熱伝達が装置の材質や冷媒の種類と循環速度などの不確定因子により強く影響され、特に冷却装置と生体表面との接触状況によってかなり変化すると考えられるからである。そこで、本患者モデルでは静止水槽中の裸体マネキンに関する実験データを参考にし、見掛け上の熱伝達係数を  $k_{sa}=20.0[W/m^2/ ]$  とし、冷却装置の冷却作用を一括して表現する<sup>(13)</sup>。このような設定の妥当性については、後節のシミュレーション結果から検討する。

一方、患者の各組織の平衡温度は冷却装置の温度と組織の代謝熱産生に依存する<sup>(14)</sup>。脳低温療法の患者における重症外傷や低温冷却は生体にとって重篤な侵襲であり、この時に、著しい代謝亢進を引き起こしている。50~60%程度の代謝上昇が頭部外傷患者に一般にみられる<sup>(15)</sup>。また、寒冷環境における健常生体でも正常体温を維持するために自ずから代謝を20~30%程度で増進することが Iberall と Schindler により指摘されている<sup>(16)</sup>。それを考慮しなければ、生体から低温環境への熱伝達を高めた結果、平衡状態にある生体の温度が正常体温に比べて低くなる。

そこで、患者温熱モデルの初期温度として、平衡状態における各コンパートメントの温度を正常体温に設定するために、既定の冷却装置の温度および熱伝達係数に対し、表1に与えた基礎代謝率を相応に調整する。

平衡状態では、式(7)において  $\dot{T} = 0$  である。なお、本研究では患者温熱モデルの各コンパートメントにおける代謝性熱産生率を同じ比例関係で高い値に設定し、患者温熱モデルの初期温度を次のように定めることにした。すなわち、

$$T(0) = -A^{-1}(BT_{am} + aM) \dots\dots\dots (9)$$

ただし、 $T(0)(18 \times 1)$  は各コンパートメントの代表温度の初期値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、 $k_{sa}=20.0[W/m^2/ ]$ 、 $a=1.5$ 、 $T_{am}$  の各要素を30とした時、モデルの代表温度の初期値を表1に示した。

因みに、患者温熱モデルの動特性は係数行列  $A, B$  と  $C$  のみにより定まる。式(7)と(9)に示したように、生体組織の基礎代謝  $M$  は生体の平衡温度を左右するが、患者温熱システムの動特性に影響を及ぼさない。

3.5 患者温熱モデルの特徴 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本患者モデルは脳低温療法のために構築したものであり、脳低温療法中の患者における温熱過程の本質的特性をどの程度正確に表現しているのかが問題である。それゆえ、本患者モデルは他の生体モデルとは単純には比較できない。それにもかかわらず、本患者モデルは他のモデルにない以下の特徴をもつ。

- (1) 患者モデルは物理的な熱伝達機構のみからなる。脳低温療法時の麻酔状態と重症脳障害患者においては体温

調節中枢の機能停止と神経障害を踏まえ、体温調節機構の調節作用を考慮しないことが妥当である。

- (2) モデル表層の環境温度を個別に設定できる。それによって、脳低温療法の臨床の種々の冷却装置の脳温冷却作用が検討可能となる。
- (3) 呼吸熱損失が直接肺から生じると仮定した。その理由は脳低温療法中の患者の呼吸が人工呼吸装置により管理されていることを念頭に置いていることにある。
- (4) 心臓拍出量や組織血液循環率は健常人のものを用いた。その理由は脳低温療法中の患者では輸液や血管拡張剤投入などの循環管理下にあるからである。
- (5) モデルの初期温度は組織の代謝性熱産生の調整により設定した。組織の基礎代謝率の調整は生理学の事実に基づいており、このような設定は妥当と考えられる。

#### 4. 患者モデルの検証

患者温熱モデルの状態方程式(7)と(8)において、各コンパートメントの代表温度をシステムの状態変数とし、冷却装置の温度をシステムの入力、脳組織温度をシステムの出力とする。

ここでは、体幹部冷却ブランケットによる冷却作用の予測、冷却帽子、冷却マフラー、冷却ブランケットの脳温冷却効果の比較、冷却装置の温度変化に対するシステム全体の時定数特性、冷却装置の温度調整による脳温の制御特性、の四つの観点から構築した患者モデルの性能をシミュレーションにより解析し、その結果を臨床知見と比較する。これによって、本患者モデルを構築するにあたって、前提条件となる完全麻酔状態の仮定と冷却装置の熱伝達係数を含むパラメータの設定、異なる環境温度で対応した各部位の冷却装置の作用、システム全体としての表現、臨床治療システムへのモデルの適用、の正当性や妥当性を確認する。また、脳低温療法の理論解析と臨床応用におけるこの患者温熱モデルの有効性を検証する。

なお、それぞれの目的に適合するように、 $T_{amb}$  では、三種の表面冷却装置の温度が異なるとし、 $T_{core}$  では同一とした。システムの入力温度条件を自由に設定できることは本患者温熱モデルの特徴の一つと考えられる。

4.1 モデルによる温度予測 Plattner らは麻酔状態の生体鼓膜温度変化を実測し、冷却ブランケットによる冷却効果を評価した<sup>(17)</sup>。また、Baker らは臨床実験で麻酔下の患者において同様の冷却ブランケットによる鼓膜温度の約  $1.0 \pm 0.4$  /hr の冷却速度を報告している<sup>(18)</sup>。

ところで、鼓膜温度は本患者温熱モデルでは顔面核心 (face-core) コンパートメントの温度に相当すると考えられる。そこで、構築したモデルにおいて、体幹部の環境温度を  $30$  から  $17$  に設定し、Plattner らの実験と同様の冷却条件を与えた。この条件のもとで、モデルにおける顔面核心の温度降下の計算結果と Plattner らの実測値との比較を行い、得られた結果を図 3 に示した。

モデル予測値と臨床実測値との両者の基準温度は異なる

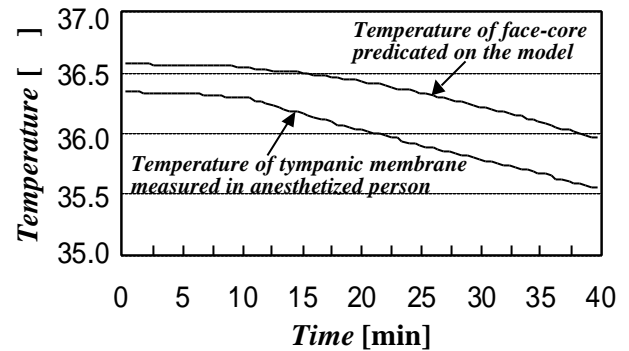


図 3 モデルによる顔面核心温度の予測値と生体鼓膜温度の実測値との比較 実測値は Plattner らによる結果である<sup>(17)</sup>。

Fig. 3. Comparison of the tympanic membrane temperature measured under the anesthesia with the face-core temperature predicted by using the proposed model. The measured temperature decrease is revised referring to the result of Plattner et al.<sup>(17)</sup>.

が、同じ冷却に対して、測定終了までの 40min の間、両者ともほぼ平行なような相似の温度降下が示されている。モデルでは 40min 経過後の冷却効果は、実測値と約 0.18 の差がある。また、40min 間で鼓膜温度の降下速度は、生体実測値では約 1.6 /hr であるのに対し、モデルでは約 1.2 /hr と予測している。これより本患者モデルの結果は臨床知見とほぼ合致する。

Plattner らの生理実験では、健常成人に対して適度な麻酔を施すとともに直腸温の  $34$  を下限温度として実験を中止している。これらの条件設定は体温調節機構を機能させない生理状態の実現に有効であったと考えられる。すなわち、生理実験の実測値とモデルによる予測値は中枢神経系による体温調節を考慮しない点で基本的に一致し、両者を比較検討できる。両者にみられた冷却効果の一致性は、脳低温療法の臨床の実際を念頭に置いた本患者温熱モデルにおける麻酔作用、代謝性熱産生、冷却装置の熱伝達係数などの形状・生理パラメータの決定にあたって、その妥当性の有力な支持になり得る。

4.2 冷却装置の効果比較<sup>(19)</sup> 冷却装置の温度ベクトル  $T_{am}$  の要素を実験開始時刻 0 において、 $30$  から瞬間的に  $0$  に変化するように設定する。例えば、冷却帽子による頭部冷却の効果を検討する時に、 $T_{am}|_{t=0}=[0 \ 30 \ 30]^T$  のようなステップ状入力をモデルに与える。図 4 では冷却帽子・マフラー・ブランケットの三種の冷却装置を単独または組み合わせで使用することを想定し、それに相応しい温度入力を与えた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。

このシミュレーション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することが明らかである。例えば、体幹部冷却ブランケットの冷却作用が頭部冷却帽子や頸部

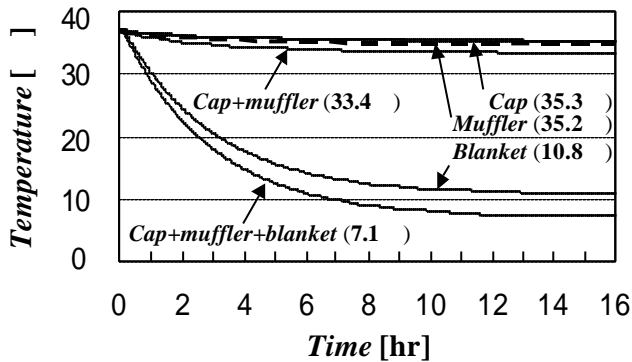


図4 種々の冷却装置の脳温冷却効果 ( )の中の温度は脳組織温の整定値である。

Fig. 4. Efficiency of the various cooling apparatus. The settling brain temperatures by means of various apparatus are given in the parenthesis. The cooling blanket is most effective for the introduction of a hypothermic brain.

冷却マフラーによる脳温冷却作用より優れていることが図4に示されている。すなわち、冷却装置の脳温冷却効果は装置と生体表面との接触面積の大きさに密接な関連があることが一般的経験から理解できる。臨床ではブランケットの脳温冷却がこれらの三種の表面冷却装置の中で最も効果的であることを示している<sup>(10),(11)</sup>。

このシミュレーション結果から、本患者モデルのように、生体を多段構造で表現し、また各々の段の表層コンパートメントに温度変化可能な環境を設けることによって、脳低温療法の脳温管理装置と対応させることの妥当性が示された。

4.3 システム全体の時定数 頭部冷却帽子、頸部冷却マフラーと体幹部冷却ブランケットの三種の冷却装置

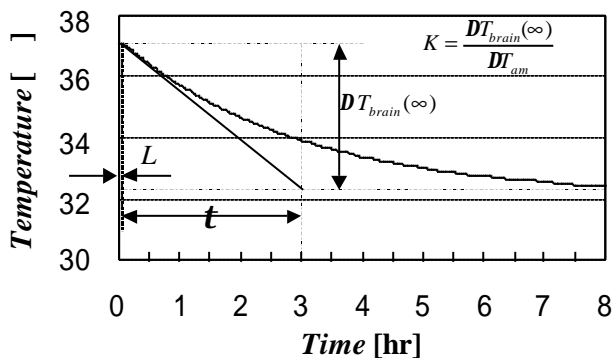


図5 脳組織温のステップ応答曲線とシステムの時定数 (約3hr)

Fig. 5. Step response of the brain temperature. The time constant of the biothermal model is estimated about 3 hours in agreement with clinical knowledge.

の温度を同一の  $T_{am}$  と仮定する。これは三種の冷却装置に温度  $T_{am}$  の冷媒が同時に循環することに相当する。

温度  $T_{am}$  の変化に対する脳温  $T_{brain}$  の変化の特性から、脳温を中心とした患者温熱モデルの全体の時定数を定めることができる。例えば、開始時刻 0 に冷却装置の温度  $T_{am}$  を 30 から 25 にステップ状に変化させた場合の脳温の応答曲線は図5となる。

同図から、冷却装置温度  $T_{am}$  と脳組織温度  $T_{brain}$  との間には一次遅れの特性がみられる。したがって、患者温熱モデルの特性は、 $s$  をラプラス演算子とすると、下記の伝達関数で近似的に表すことができる。

$$G(s) = \frac{T_{brain}(s)}{T_{am}(s)} = e^{-sL} \frac{K}{1+ts} \dots\dots\dots(10)$$

システムの時定数  $t$  は約 3hr である。むだ時間  $L$  は約 4min であり、時定数に比べて無視できるほど小さい。またシステムのゲインである冷却装置温度の 5 の変化に対する脳組織温度の変化量の比  $K$  は約 1.0 である。時定数が 3hr であることから、最終変化の約 86.5%を達するにはほぼ 6hr を要することがわかる。

患者温熱システムについては一次遅れの特徴をもつことが臨床で経験されている。例えば、脳低温療法の低温導入期において、冷却ブランケットの温度低下に対し、最初は脳温がほとんど変化せず、しばらくして急に变化する。その後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みられる<sup>(9),(10),(12)</sup>。

表2では、環境温度変化に対し、生体温熱システムの時定数に関する知見をまとめて示している。臨床知見および諸々の検討から得られる生体温熱システムの時定数は 2~4hr であることがわかる。本患者モデルは 3hr の時定数を

表2 文献に見られる生体温熱システムの時定数

Table 2. Overview of data relating to time constant of the clinical system.

Reporter	Time constant <sup>¥</sup> [hr]	Reference
Hayashi	4*	10
Hayashi	3-6*	9 (p121-151)
Obayashi	1-4*	12 (p124-146)
Clifton	4*	9 (p153-160),20
Naritomi	2*	9 (p169-178)
Maekawa	2*	9 (p179-192)
Iberall	3 <sup>&amp;</sup>	16
Szmuk	1.4-3.2 <sup>#</sup>	21
MacDonald	2 <sup>#</sup>	22

¥: No data is used for the strict time constant of system engineering in the clinic practice.

\*: Clinical data estimated from the corresponding references by the present authors.

&: Data obtained from the physical examination.

#: Theoretical data resulting from the electric model of biothermal system

もつので、これまでの経験データと矛盾しない。よって、これらの臨床的な知見は本患者温熱モデルによる理論的結果を十分に支持し、併せて、温熱モデル全体の正当性を裏付けるものである。

4.4 臨床の温度調整<sup>(19)</sup> 脳温の段階的管理は脳低温療法の種々の臨床経験から最も効果的である<sup>(9)-(12)</sup>。それを正確に実現するために冷却装置への手動の温度調整が医療従事者により注意深く行われている。ここでは本患者モデルを基に脳温のPID調整についてシミュレーションの結果と臨床知見とを比較検討する。

冷却装置の温度ベクトル  $T_{am}$  の各要素は同一とした。シミュレーションの結果は図6に示した。同図から分かるように、患者温熱モデルの脳温を臨床上有効とされる脳温参照曲線に追従させるためにPID制御器で生成した冷却装置の温度設定は臨床経験と下記の点でよく一致している。すなわち、

- (1) 脳低温療法の低温導入期では、冷却装置を最初は低い温度に設定し、低脳温の速やかな導入を図る。しばらくしてから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。その後冷却装置の温度を下げて目標低脳温まで冷却を進行させる。
- (2) 脳低温療法の低脳温維持期では、32.5 の脳温を維持するために冷却装置の温度が24~26 に保たれる。
- (3) また36.5 の低脳温管理期では冷却装置の温度を30以下に維持する。

よって、構築した患者温熱モデルによるシミュレーションは実際の脳低温療法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。このことから、本患者温熱モデルが種々の条件のもとに行われる脳低温療法の理論解析や臨床応用に有効と考えられる。

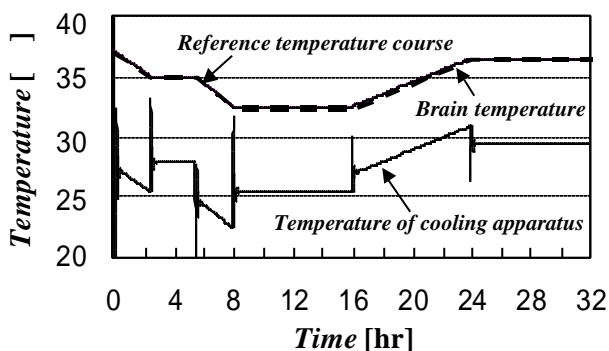


図6 脳組織温の追従制御の例 目標温度曲線は脳低温療法の臨床に基づいて与えた。

Fig. 6. Result of the following-up control using PID regulator. The reference temperature course is given on the basis of the clinical practice. The hard change in the temperature of cooling apparatus is due to the differential action of the PID regulator.

## 5. 考察

脳低温療法の患者については異常な生理状態と異常な環境に置かれるので、健常人による生理実験ではこのような生理状態を強制的に実現することが人道上許されない。すなわち、生体の体温調節中枢を麻酔薬などにより完全に機能しないような、まさに生命の危機にある治療中の患者に対するこうした処置は不可能である。

このような場合に、患者温熱モデルによる理論的解析は有効な方法である。しかし、これまでの汎用生体温熱モデルは健常人を対象に正常な生理状態と生理環境について構築されたものなので、病的生理状態にある脳低温療法の患者の表現に必ずしも適するものではなかった。

それに対し、本患者温熱モデルは脳低温療法の臨床的知見に基づいて構築されており、異常な生理環境と生理状態もパラメータの設定によって模擬的に実現可能である。したがって、患者に危害を加えず脳低温療法を理論的に検討できる。本研究では脳低温療法のために、患者温熱モデルの構築とその正当性と妥当性の検討を含めて、モデルの構築過程を詳細に述べた。

具体的には、脳低温療法の臨床における麻酔処置、全身冷却などを考慮して、形状構造、データベース、状態方程式、初期温度設定からなる患者温熱モデルを提案した。このモデルはいくつかの仮定と近似のもとに構築されたものであるにもかかわらず、これを用いた種々のシミュレーション結果は臨床の経験や一般的知識とよく一致している。よって、これらの仮定と近似は脳低温患者の温熱システムの本質的特性に影響を及ぼさないと考えられ、構築したモデルは脳低温療法のための患者モデルとして脳低温療法の理論解析や臨床応用に有効であることが期待できる。

特に、本患者モデルは、種々の環境温度設定によって、臨床の表面冷却装置の作用に対応させることが特徴であり、他の生体温熱モデルと比べて、より目的にあった優れた性能を呈している。すなわち、患者温熱モデルの環境温度の自由な設定によって、特定部位に対する種々の冷却装置の脳温冷却効果を理論的に検討することが可能である。加えて、本患者モデルでは、システム状態方程式を用いて、生体組織の代表温度と生体を取り巻く環境の温度との間の関係を簡潔明瞭に表すことができる。したがって、システム制御のシミュレーション実験を容易に行えるようになった。例えば、脳温をある目標冷却温度過程に追従させるために、冷却入力への制御を可能にするフィードバック制御システムを患者モデルの状態方程式を用いて数学的に構築することにより、臨床の脳低温導入法に良い知見を与えることができた。すなわち、状態方程式による患者の温熱システム表現により生体機能の制御を容易にすることができた。このことは他の生体温熱モデルに見られない一つの特徴である。

これまで臨床では頭部冷却帽子、顔面・頸部冷却マフラーと体幹部冷却ブランケットの三種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課題であり、これについては医療従事者の高度な経験に頼るのみであった。本研究では構築した患者温熱モデルを用いて脳温の最適追従制御システムの構築を試みた<sup>(19)</sup>。それにより、冷却装置の温度調整を行い、脳温の最適制御が可能であることが示され、臨床に指針となる有益な知見を得ることができた。また、本研究ではこの患者温熱モデルを用いて、頭頸部冷却・体幹部加温により脳温を胸腹部内臓温に比べより低く冷却する脳低温療法の実現可能性についても理論的な検討を行っている<sup>(23)</sup>。このような新しい治療法に関する理論的な検討を可能にしたのも、ここで構築した脳低温療法のための患者温熱モデルに負うところが大きい。

## 6. おわりに

本研究は脳低温療法のための患者温熱モデルの構築とその正当性と妥当性を検証するものであった。そのために、まず、モデルの構築過程を詳細に述べるとともに、他の温熱モデルと比較し、構造的特徴と性能の点からその優位性と特性を主張した。また、構築した患者温熱モデルを用いて、特定部位に対する冷却作用、種々の冷却装置による脳温冷却効果および患者温熱システム全体の時定数について検討した。その結果が生理実験の実測値や臨床の一般的知見と一致すること、また患者温熱モデルによる脳温の追従制御シミュレーション結果が脳低温療法の臨床経験と一致することを示した。これらの一致性は構築した患者温熱モデルが脳低温療法の臨床応用に有効であり、かつ妥当であることを明確に示すものである。

(平成 14 年 7 月 1 日受付, 平成 15 年 2 月 3 日再受付)

## 文 献

- (1) A.P. Gagge, J.A.J. Stolwijk, and Y. Nishi: "An effective temperature scale based on a simple model of physiological regulatory response", *ASHRAE Trans.*, Vol.77, pp.247-262 (1971)
- (2) J.A.J. Stolwijk, and J.D. Hardy: "Temperature regulation in man - a theoretical study", *Pflugers Arch.*, Vol.291, pp.129-162 (1966)
- (3) J.A.J. Stolwijk, and J.D. Hardy: "Control of body temperature", in: D.H.K. Lee (ed.) *Handbook of Physiology - Reactions to Environmental Agents*, Am. Physiol. Soc., Bethesda, Maryland pp.45-68 (1977)
- (4) 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)
- (5) 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)
- (6) 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)
- (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) D. Fiala, K.J. Lomas, and M. Stohrer: "Computer prediction of human thermoregulatory and temperature responses to a wide range of environmental conditions", *Int. J. Biometeorol.*, Vol.45, pp.143-159 (2001)
- (9) N. Hayashi: *Brain hypothermia*, Springer, Tokyo(2000)
- (10) 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)
- (11) 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)
- (12) 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)
- (13) A.P. Gagge, and Y. Nishi: "Heat exchange between human skin surface and thermal environment", in: D.H.K. Lee (ed.) *Handbook of Physiology - Reactions to Environmental Agents*, Am. Physiol. Soc., Bethesda, Maryland pp.69-92 (1977)
- (14) P. Tikuisis, R.R. Gonzalez, and K.B. Pandolf: "Thermoregulatory model for immersion of humans in cold water", *J. Appl. Physiol.*, Vol.64, No.2, pp.719-727 (1988)
- (15) 中山昭雄・入来正躬:「エネルギー代謝・体温調節の生理学」, 医学書院, 東京, pp.75-83 (1987)
- (16) A.S. Iberall, and A.M. Schindler: "On the physical basis of a theory of human thermoregulation", *Trans. ASME J. Dynamic Syst., Measurement Control*, Vol.95, pp.68-75 (1973)
- (17) O. Plattner, A. Kurz, D.I. Sessler, T. Ikeda, R. Christensen, D. Marder, and D. Clough: "Efficacy of intraoperative cooling methods", *Anesthesiology*, Vol.87, No.5, pp.1089-1095 (1997)
- (18) K.Z. Baker, W.L. Young, J.G. Stone, A. Kader, C.J. Baker, and R.A. Solomon: "Deliberate mild intraoperative hypothermia for craniotomy", *Anesthesiology*, Vol.81, No.2, pp.361-367 (1994)
- (19) 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)
- (20) G.L. Clifton, E.R. Miller, S.C. Choi, H.S. Levin, S. McCauley, K.R. Smith, J.P. Muizelaar, F.C. Wagner, D.W. Marion, T.G. Luerssen, R.M. Chesnut, and M. Schwartz: "Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury", *N. Engl. J. Med.* Vol.344, No.8, pp.556-563 (2001)
- (21) P. Szmuk, M.F. Rabb, J.E. Baumgartner, J.M. Berry, A.M. Sessler, and D.I. Sessler: "Body morphology and speed of cutaneous rewarming", *Anesthesiology*, Vol.95, No.1, pp.18-21 (2001)
- (22) D.K.C. MacDonald, and C.H. Wyndham: "Heat transfer in man", *J. Appl. Physiol.*, Vol.3, pp.342-364 (1950)
- (23) Lu Gaohua, and H. Wakamatsu: "Study on control of brain temperature for cerebral hypothermia treatment", *Proceedings of the Electronics, Information and Systems Conference, Electronics, Information and Systems Society, IEE Japan*, pp.208-214 (2002) (in Japanese)
- 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」, 平成 14 年電気学会電子情報システム部門大会, pp.208-214 (2002)

付 録

式(1)-(6)により，下記の諸方程式が得られる。使用する記号およびシミュレーションのための値は表1により与える。ただし，下付きの二つ数字はそれぞれ，コンパートメントが所在する段（区分番号1～8）と，核心（1）と表層（2）を区別するものである。コンパートメントの間の熱伝達係数については，下付きの三つの数字はそれぞれ，区分と二つのコンパートメントの番号を示す。

1 頭部 (区分番号 1)

$$r_{10}c_{10}V_{10}\dot{T}_{10} = k_{101}(T_{11}-T_{10}) + r_{b1}c_{b1}w_{10}V_{10}(T_{60}-T_{10}) + q_{10}V_{10} \dots\dots\dots (A1)$$

$$r_{11}c_{11}V_{11}\dot{T}_{11} = k_{101}(T_{10}-T_{11}) + k_{112}(T_{12}-T_{11}) \dots\dots\dots (A2)$$

$$r_{12}c_{12}V_{12}\dot{T}_{12} = k_{112}(T_{11}-T_{12}) + k_{sa}S_{12}(T_{am3}-T_{12}) + r_{b1}c_{b1}w_{12}V_{12}(T_{60}-T_{12}) + q_{12}V_{12} \dots\dots\dots (A3)$$

2 顔面部 (区分番号 2)

$$r_{21}c_{21}V_{21}\dot{T}_{21} = k_{212}(T_{22}-T_{21}) + r_{b1}c_{b1}w_{21}V_{21}(T_{60}-T_{21}) + q_{21}V_{21} \dots\dots\dots (A4)$$

$$r_{22}c_{22}V_{22}\dot{T}_{22} = k_{212}(T_{21}-T_{22}) + k_{sa}S_{22}(T_{am2}-T_{22}) + r_{b1}c_{b1}w_{22}V_{22}(T_{60}-T_{22}) + q_{22}V_{22} \dots\dots\dots (A5)$$

3 頸部 (区分番号 3)

$$r_{31}c_{31}V_{31}\dot{T}_{31} = k_{312}(T_{32}-T_{31}) + r_{b1}c_{b1}w_{31}V_{31}(T_{60}-T_{31}) + q_{31}V_{31} \dots\dots\dots (A6)$$

$$r_{32}c_{32}V_{32}\dot{T}_{32} = k_{312}(T_{31}-T_{32}) + k_{sa}S_{32}(T_{am2}-T_{32}) + r_{b1}c_{b1}w_{32}V_{32}(T_{60}-T_{32}) + q_{32}V_{32} \dots\dots\dots (A7)$$

4 上肢部 (区分番号 4)

$$r_{41}c_{41}V_{41}\dot{T}_{41} = k_{412}(T_{42}-T_{41}) + r_{b1}c_{b1}w_{41}V_{41}(T_{60}-T_{41}) + q_{41}V_{41} \dots\dots\dots (A8)$$

$$r_{42}c_{42}V_{42}\dot{T}_{42} = k_{412}(T_{41}-T_{42}) + k_{sa}S_{42}(T_{am3}-T_{42}) + r_{b1}c_{b1}w_{42}V_{42}(T_{60}-T_{42}) + q_{42}V_{42} \dots\dots\dots (A9)$$

5 胸部 (区分番号 5)

$$r_{50}c_{50}V_{50}\dot{T}_{50} = k_{501}(T_{51}-T_{50}) + r_{b1}c_{b1}w_{50}V_{50}(T_{60}-T_{50}) + (q_{50}V_{50} - Q_{res}) \dots\dots\dots (A10)$$

$$r_{51}c_{51}V_{51}\dot{T}_{51} = k_{501}(T_{50}-T_{51}) + k_{512}(T_{52}-T_{51}) + r_{b1}c_{b1}w_{51}V_{51}(T_{60}-T_{51}) + q_{51}V_{51} \dots\dots\dots (A11)$$

$$r_{52}c_{52}V_{52}\dot{T}_{52} = k_{512}(T_{51}-T_{52}) + k_{sa}S_{52}(T_{am3}-T_{52}) + r_{b1}c_{b1}w_{52}V_{52}(T_{60}-T_{52}) + q_{52}V_{52} \dots\dots\dots (A12)$$

6 心臓 (区分番号 6)

$$c_{60}m_{60}\dot{T}_{60} = Q_{heart} + r_{b1}c_{b1}[w_{10}V_{10}(T_{10}-T_{60}) + w_{12}V_{12}(T_{12}-T_{60}) + w_{21}V_{21}(T_{21}-T_{60}) + w_{22}V_{22}(T_{22}-T_{60}) + w_{31}V_{31}(T_{31}-T_{60}) + w_{32}V_{32}(T_{32}-T_{60}) + w_{41}V_{41}(T_{41}-T_{60}) + w_{42}V_{42}(T_{42}-T_{60}) + w_{50}V_{50}(T_{50}-T_{60}) + w_{51}V_{51}(T_{51}-T_{60}) + w_{52}V_{52}(T_{52}-T_{60}) + w_{70}V_{70}(T_{70}-T_{60}) + w_{71}V_{71}(T_{71}-T_{60}) + w_{72}V_{72}(T_{72}-T_{60}) + w_{81}V_{81}(T_{81}-T_{60}) + w_{82}V_{82}(T_{82}-T_{60})] \dots\dots\dots (A13)$$

7 腹部 (区分番号 7)

$$r_{70}c_{70}V_{70}\dot{T}_{70} = k_{701}(T_{71}-T_{70}) + r_{b1}c_{b1}w_{70}V_{70}(T_{60}-T_{70}) + q_{70}V_{70} \dots\dots\dots (A14)$$

$$r_{71}c_{71}V_{71}\dot{T}_{71} = k_{701}(T_{70}-T_{71}) + k_{712}(T_{72}-T_{71}) + r_{b1}c_{b1}w_{71}V_{71}(T_{60}-T_{71}) + q_{71}V_{71} \dots\dots\dots (A15)$$

$$r_{72}c_{72}V_{72}\dot{T}_{72} = k_{712}(T_{71}-T_{72}) + k_{sa}S_{72}(T_{am3}-T_{72}) + r_{b1}c_{b1}w_{72}V_{72}(T_{60}-T_{72}) + q_{72}V_{72} \dots\dots\dots (A16)$$

8 下肢部 (区分番号 8)

$$r_{81}c_{81}V_{81}\dot{T}_{81} = k_{812}(T_{82}-T_{81}) + r_{b1}c_{b1}w_{81}V_{81}(T_{60}-T_{81}) + q_{81}V_{81} \dots\dots\dots (A17)$$

$$r_{82}c_{82}V_{82}\dot{T}_{82} = k_{812}(T_{81}-T_{82}) + k_{sa}S_{82}(T_{am3}-T_{82}) + r_{b1}c_{b1}w_{82}V_{82}(T_{60}-T_{82}) + q_{82}V_{82} \dots\dots\dots (A18)$$

よって，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。

$$a_{1,1} = -\frac{k_{101} + r_{b1}c_{b1}w_{10}V_{10}}{r_{10}c_{10}V_{10}}, a_{1,2} = \frac{k_{101}}{r_{10}c_{10}V_{10}}, a_{1,13} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{10}}{r_{10}c_{10}},$$

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

$$a_{3,2} = \frac{k_{112}}{r_{12}c_{12}V_{12}}, a_{3,3} = -\frac{k_{112} + r_{b1}c_{b1}w_{12}V_{12} + k_{sa}S_{12}}{r_{12}c_{12}V_{12}}, a_{3,13} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{12}}{r_{12}c_{12}},$$

$$a_{4,4} = -\frac{k_{212} + r_{b1}c_{b1}w_{21}V_{21}}{r_{21}c_{21}V_{21}}, a_{4,5} = \frac{k_{212}}{r_{21}c_{21}V_{21}}, a_{4,13} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{21}}{r_{21}c_{21}},$$

$$a_{5,4} = \frac{k_{212}}{r_{22}c_{22}V_{22}}, a_{5,5} = -\frac{k_{212} + r_{b1}c_{b1}w_{22}V_{22} + k_{sa}S_{22}}{r_{22}c_{22}V_{22}}, a_{5,13} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{22}}{r_{22}c_{22}},$$

$$a_{6,6} = -\frac{k_{312} + r_{b1}c_{b1}w_{31}V_{31}}{r_{31}c_{31}V_{31}}, a_{6,7} = \frac{k_{312}}{r_{31}c_{31}V_{31}}, a_{6,13} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{31}}{r_{31}c_{31}},$$

$$a_{7,6} = \frac{k_{312}}{r_{32}c_{32}V_{32}}, a_{7,7} = -\frac{k_{312} + r_{b1}c_{b1}w_{32}V_{32} + k_{sa}S_{32}}{r_{32}c_{32}V_{32}}, a_{7,13} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{32}}{r_{32}c_{32}},$$

$$a_{8,8} = -\frac{k_{412} + r_{b1}c_{b1}w_{41}V_{41}}{r_{41}c_{41}V_{41}}, a_{8,9} = \frac{k_{412}}{r_{41}c_{41}V_{41}}, a_{8,13} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{41}}{r_{41}c_{41}},$$

$$a_{9,8} = \frac{k_{412}}{r_{42}c_{42}V_{42}}, a_{9,9} = -\frac{k_{412} + r_{b1}c_{b1}w_{42}V_{42} + k_{sa}S_{42}}{r_{42}c_{42}V_{42}}, a_{9,13} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{42}}{r_{42}c_{42}},$$

$$a_{10,10} = -\frac{k_{501} + r_{b1}c_{b1}w_{50}V_{50}}{r_{50}c_{50}V_{50}}, a_{10,11} = \frac{k_{501}}{r_{50}c_{50}V_{50}}, a_{10,13} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{50}}{r_{50}c_{50}},$$

$$a_{11,10} = \frac{k_{501}}{r_{51}c_{51}V_{51}}, a_{11,11} = -\frac{k_{501} + r_{b1}c_{b1}w_{51}V_{51} + k_{512}}{r_{51}c_{51}V_{51}},$$

$$a_{11,12} = \frac{k_{512}}{r_{51}c_{51}V_{51}}, a_{11,13} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{51}}{r_{51}c_{51}},$$

$$a_{12,11} = \frac{k_{512}}{r_{52}c_{52}V_{52}}, a_{12,12} = -\frac{k_{512} + r_{b1}c_{b1}w_{52}V_{52} + k_{sa}S_{52}}{r_{52}c_{52}V_{52}}, a_{12,13} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{52}}{r_{52}c_{52}},$$

$$a_{13,1} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{10}V_{10}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,3} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{12}V_{12}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,4} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{21}V_{21}}{c_{60}m_{60}},$$

$$a_{13,5} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{22}V_{22}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,6} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{31}V_{31}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,7} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{32}V_{32}}{c_{60}m_{60}},$$

$$a_{13,8} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{41}V_{41}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,9} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{42}V_{42}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,10} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{50}V_{50}}{c_{60}m_{60}},$$

$$a_{13,11} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{51}V_{51}}{c_{60}m_{60}}, a_{13,12} = \frac{r_{b1}c_{b1}w_{52}V_{52}}{c_{60}m_{60}},$$

$$a_{13,13} = -\frac{\mathbf{r}_{bl}c_{bl}}{c_{60}m_{60}}(w_{10}V_{10} + w_{12}V_{12} + w_{21}V_{21} + w_{22}V_{22} + w_{31}V_{31} + w_{32}V_{32} + w_{41}V_{41} + w_{42}V_{42} + w_{50}V_{50} + w_{51}V_{51} + w_{52}V_{52} + w_{70}V_{70} + w_{71}V_{71} + w_{72}V_{72} + w_{81}V_{81} + w_{82}V_{82})$$

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

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

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

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

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

$$a_{16,13} = \frac{\mathbf{r}_{bl}c_{bl}w_{72}}{\mathbf{r}_{72}c_{72}}, a_{16,15} = \frac{k_{712}}{\mathbf{r}_{72}c_{72}V_{72}}, a_{16,16} = -\frac{k_{712} + \mathbf{r}_{bl}c_{bl}w_{72}V_{72} + k_{sa}S_{72}}{\mathbf{r}_{72}c_{72}V_{72}},$$

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

$$a_{18,13} = \frac{\mathbf{r}_{bl}c_{bl}w_{82}}{\mathbf{r}_{82}c_{82}}, a_{18,17} = \frac{k_{812}}{\mathbf{r}_{82}c_{82}V_{82}}, a_{18,18} = \frac{k_{812} + \mathbf{r}_{bl}c_{bl}w_{82}V_{82} + k_{sa}S_{82}}{\mathbf{r}_{82}c_{82}V_{82}}.$$

係数マトリクス  $B = [b_{ij}]$  ( $i=1,2,\dots,18, j=1,2,3$ ) の非零要素は次のように計算できる。

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

$$b_{12,3} = \frac{k_{sa}S_{52}}{\mathbf{r}_{52}c_{52}V_{52}}, b_{16,3} = \frac{k_{sa}S_{72}}{\mathbf{r}_{72}c_{72}V_{72}}, b_{18,3} = \frac{k_{sa}S_{82}}{\mathbf{r}_{82}c_{82}V_{82}}.$$

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。

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

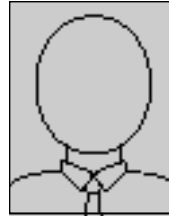
$$m_6 = \frac{q_{31}}{\mathbf{r}_{31}c_{31}}, m_7 = \frac{q_{32}}{\mathbf{r}_{32}c_{32}}, m_8 = \frac{q_{41}}{\mathbf{r}_{41}c_{41}}, m_9 = \frac{q_{42}}{\mathbf{r}_{42}c_{42}},$$

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

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

$$m_{18} = \frac{q_{82}}{\mathbf{r}_{82}c_{82}}.$$

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)。



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。

