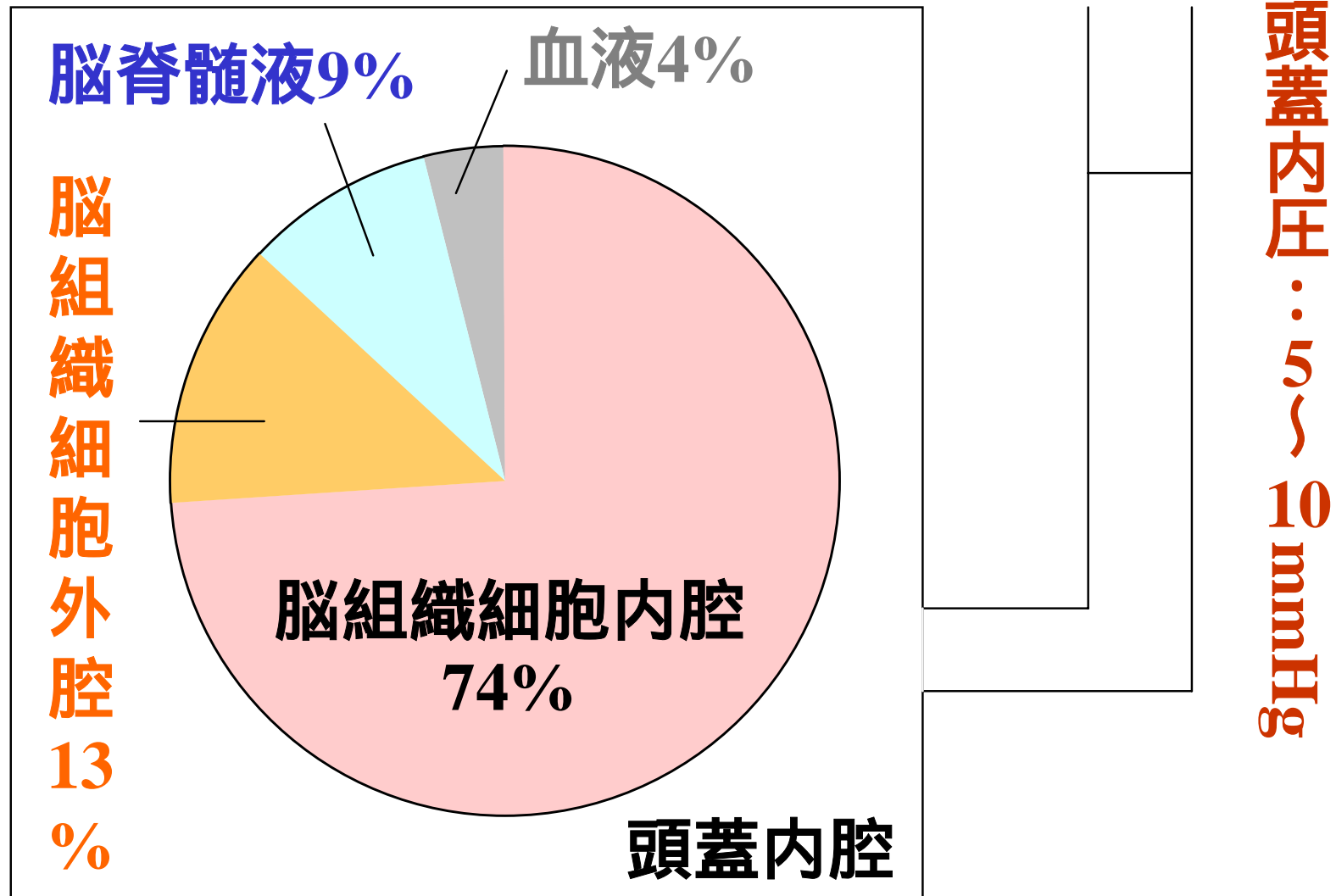


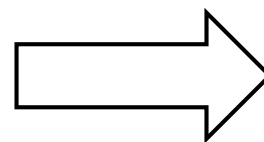
マンニトールの投与による 頭蓋内圧制御の数学モデル

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

頭蓋内圧亢進の原因



- ✧ 占拠物の発生(血腫)
- ✧ 脳実質の容積増大(浮腫)
- ✧ 血液量の増大(脳腫脹)
- ✧ 脳脊髄液量の増大(水頭症)



> 15mmHg

頭蓋内圧亢進の治療

- ・外科的減圧術

 - 外減圧術

 - 内減圧術

 - 腫瘍除去術

 - CSF ドレナージ

- ・保存的減圧法

 - 脱水剤(浸透圧治療)

 - 副腎皮質ホルモン

 - 酸素マスクまたは酸素テント

 - 低体温法

 - 低血圧療法

 - バルビツレート療法

研究の背景と目的

(頭部外傷, 脳腫瘍など)

脳浮腫による頭蓋内圧亢進

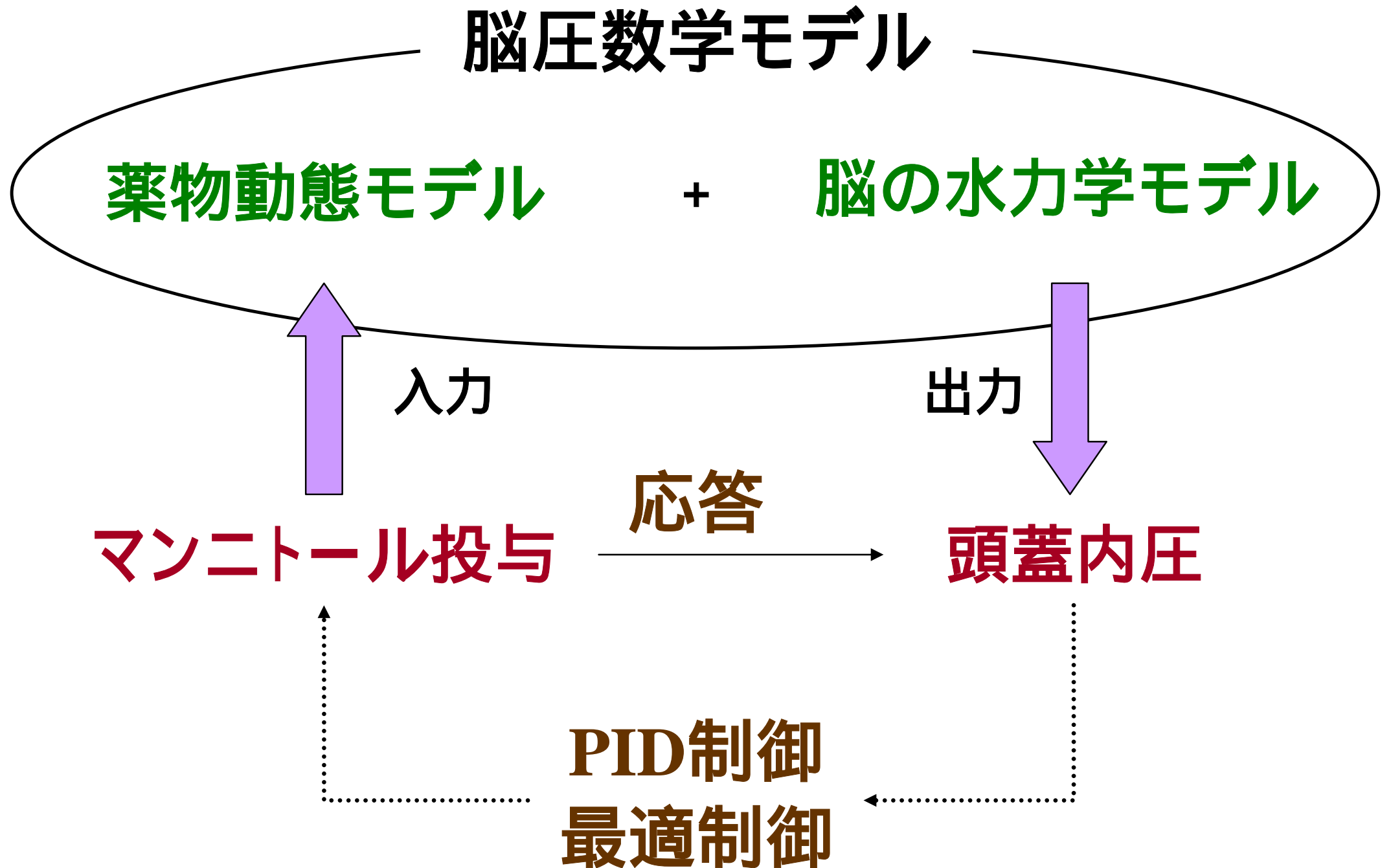
医師の経験に基づく反復投与



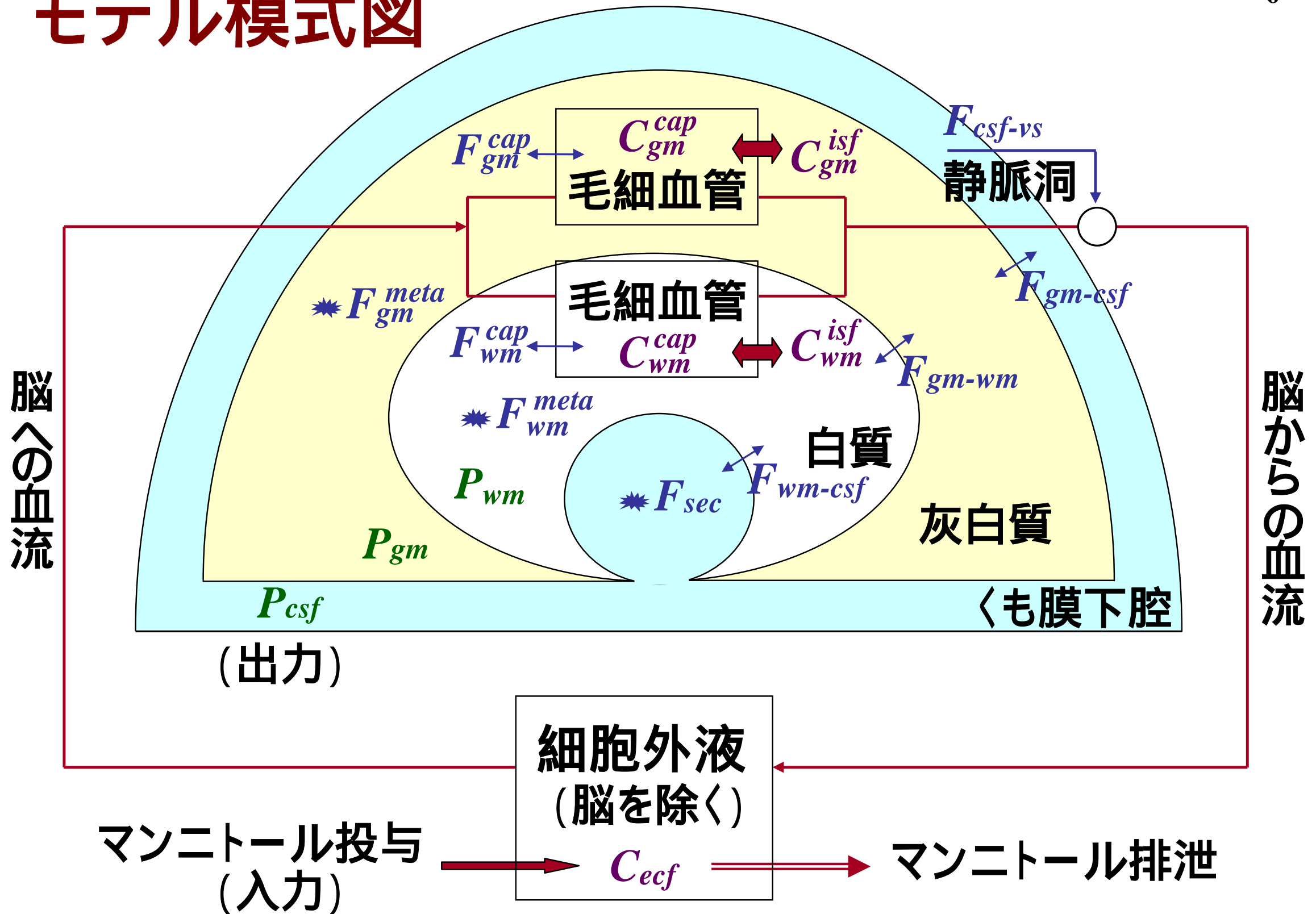
理論解析

- 頭蓋内圧動特性の予測
- 有効な投与過程の決定 など

モデルの構築と制御の関係



モデル模式図



薬物動態モデル

脳灰白質
毛細血管

$$\frac{dC_{gm}^{cap}}{dt} = \frac{1}{V_{gm}^{cap}} [PS_{gm} (C_{gm}^{isf} - C_{gm}^{cap}) + Q_{gm} (C_{ecf} - C_{gm}^{cap})]$$

拡散による 血流による

脳白質
毛細血管

$$\frac{dC_{wm}^{cap}}{dt} = \frac{1}{V_{wm}^{cap}} [PS_{wm} (C_{wm}^{isf} - C_{wm}^{cap}) + Q_{wm} (C_{ecf} - C_{wm}^{cap})]$$

脳灰白質
間質

$$\frac{dC_{gm}^{isf}}{dt} = \frac{1}{V_{gm}^{isf}} [PS_{gm} (C_{gm}^{cap} - C_{gm}^{isf})]$$

脳白質
間質

$$\frac{dC_{wm}^{isf}}{dt} = \frac{1}{V_{wm}^{isf}} [PS_{wm} (C_{wm}^{cap} - C_{wm}^{isf})]$$

細胞外液
(脳を除く)

$$\frac{dC_{ecf}}{dt} = \frac{1}{V_{ecf}} (Q_{wm} C_{wm}^{cap} + Q_{gm} C_{gm}^{cap} - Q_{br} C_{ecf} - K_{cle} C_{ecf} + I)$$

排泄 投与

パラメータ(1)

	名称	記号	値	単位
体積	extracellular fluid except brain	V_{ecf}	14000.0	
	white matter capillary	V_{capwm}	20.0	
	gray matter capillary	V_{capgm}	80.0	ml
	white matter interstitial fluid	V_{wm}^{isf}	67.0	
	gray matter interstitial fluid	V_{gm}^{isf}	133.0	
血流量	white matter	Q_{gm}	2.5	
	gray matter	Q_{wm}	10.0	ml s ⁻¹
	brain	Q_{br}	12.5	
マンニトールのPS積	white matter	PS_{wm}	0.005	ml s ⁻¹
	gray matter	PS_{gm}	0.02	
マンニトールの総クリアランス		K_{cle}	10.6	ml s ⁻¹

Reference: バーンレウイ生理学 . 西村書店 1996 .

Cloyd JC et al. J. Pharmacol Exp Ther.236(2):301-306,1986.

P.O.Grande et al. Acta anaesthesiol Scand.46:929-41,2002.

脳の水力学モデル

脳灰白質 $\frac{dP_{gm}}{dt} = K_{gm} (F_{gm}^{cap} + F_{gm}^{meta} - F_{gm-wm} - F_{gm-csf})$

↑ Starlingの仮説に基づく

$$F_{gm}^{cap} = L_{cap} [(P_{cap} - P_{gm}) - \sum \sigma_i (\Pi_{cap}^i - \Pi_{gm}^i) - \sigma_{ma} RT (C_{gm}^{cap} - C_{gm}^{isf})]$$

脳脊髄液 $\frac{dP_{csf}}{dt} = K_{csf} (F_{sec} + F_{wm-csf} + F_{gm-csf} - F_{csf-vs})$

脳白質 $\frac{dP_{wm}}{dt} = K_{wm} (F_{wm}^{cap} + F_{wm}^{meta} + F_{gm-wm} - F_{wm-csf})$

静水圧差に従う↑

$$F_{gm-wm} = L_{gm-wm} (P_{gm} - P_{wm})$$

パラメータ(2)

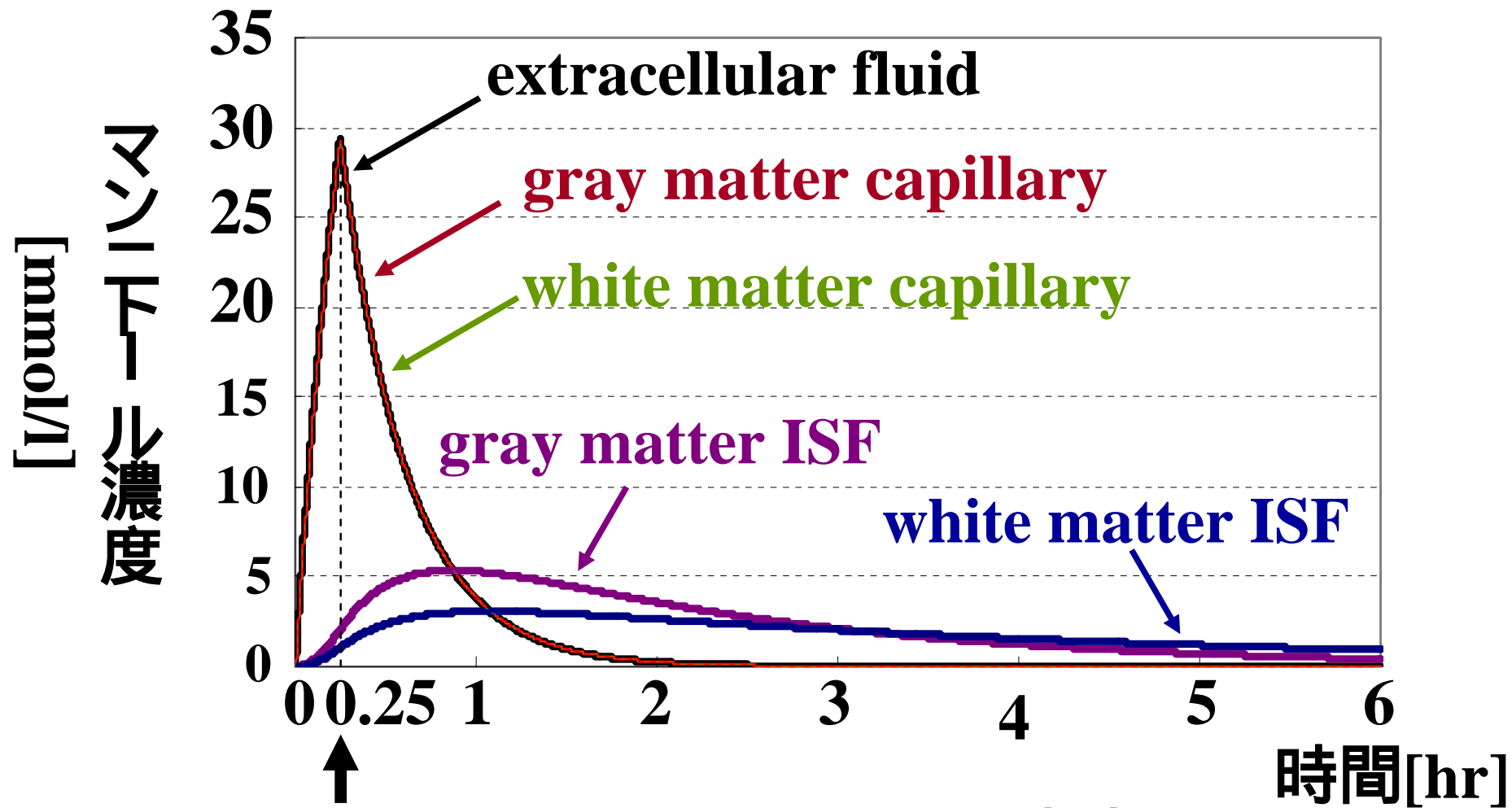
	名称	記号	値	単位
弾力性	gray matter	K_{gm}	0.05	mmHg ml ⁻¹
	white matter	K_{wm}	0.05	
	CSF	K_{csf}	0.4	
透過性	of capillary	L_{cap}	3.0×10^{-4}	ml mmHg ⁻¹ s ⁻¹
	between gray and white matter	L_{gm-wm}	5.6×10^{-4}	
	between gray matter and CSF	L_{gm-csf}	1.9×10^{-4}	
	between white matter and CSF	L_{wm-csf}	1.9×10^{-4}	
	between CSF and venous sinus	L_{csf-vs}	1.0×10^{-4}	
浸透圧 の合計	capillary	Π_{cap}^i	5125.0	mmHg
	gray matter	Π_{gm}^i	5100.0	
	white matter	Π_{wm}^i	5100.0	

Reference: Rapoport SI. Brain edema. Springer-Verlag. 59-71, 1984.

パラメータ(3)

	名称	記号	値	単位
反射係数	mannitol	σ_{ma}	0.9	—————
	solute i ($i=1,2,3,\dots$)	σ_i	1.0	
代謝水 産生率	gray matter	F_{gm}^{meta}	5.6×10^{-4}	ml s ⁻¹
	white matter	F_{wm}^{meta}	1.4×10^{-4}	
気体定数と絶対温度の積 脳脊髄液産生率		RT	1.83×10^4	ml mmHg mmol ⁻¹
		F_{sec}	4.0×10^{-3}	ml s ⁻¹

一回投与の濃度変化



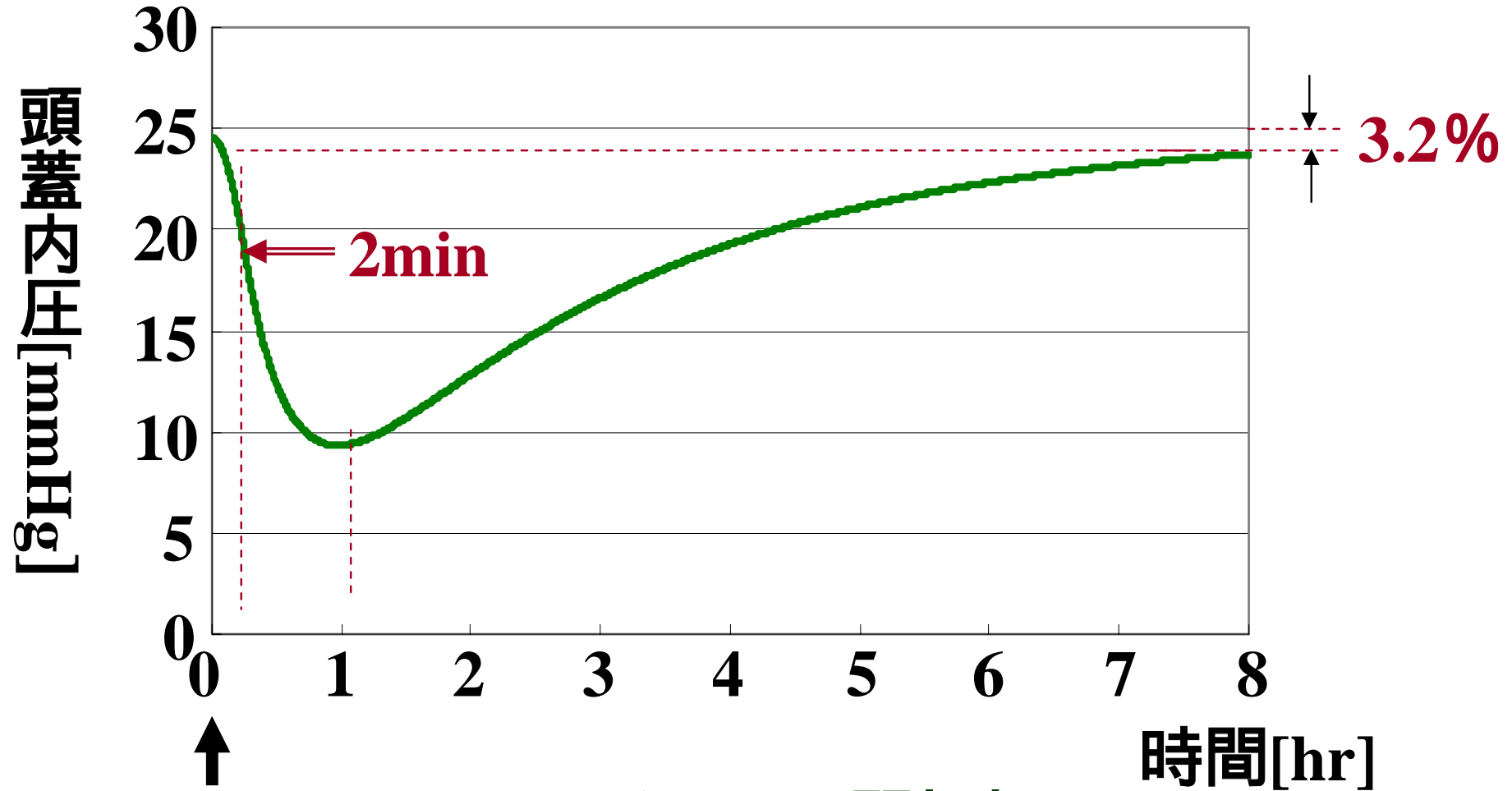
マンニトール0.1g/kg/minを15min間投与

細胞外液, 灰白質および白質毛細血管のマンニトール濃度は投与終了時点でピークに達した後, 指数関数的に減少した

一致

Acta neurochir(suppl). 60: 538-540,1994.

一回投与の圧力変化



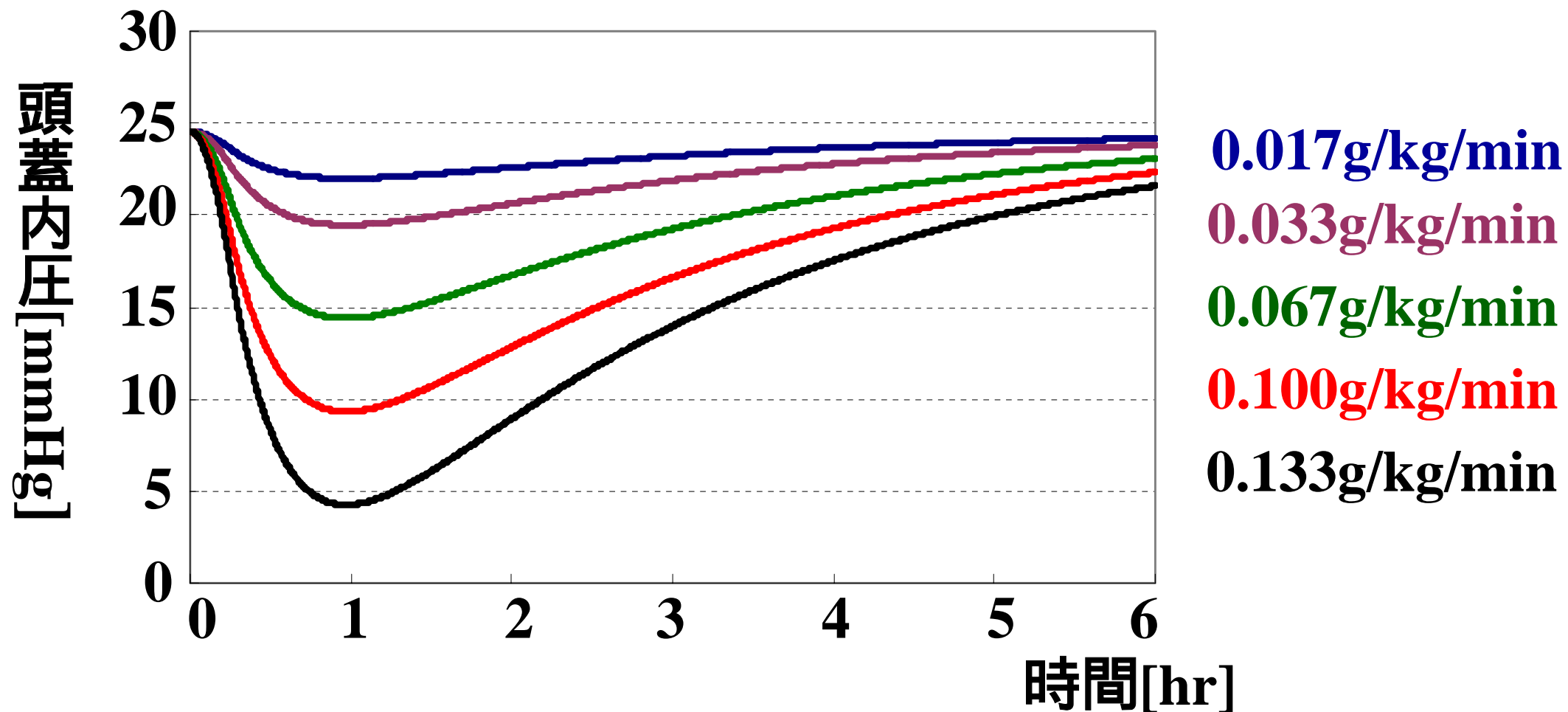
マンニトール0.1g/kg/minを15min間投与

頭蓋内圧は投与開始後2minから速やかに降下し、約1hrで最小値に達した後、ゆっくりと上昇し、8hrで最初の値の96.8%まで戻った

矛盾しない

救急医学25:1561-1564,2001.

一回投与量を変化させた圧力変化の比較

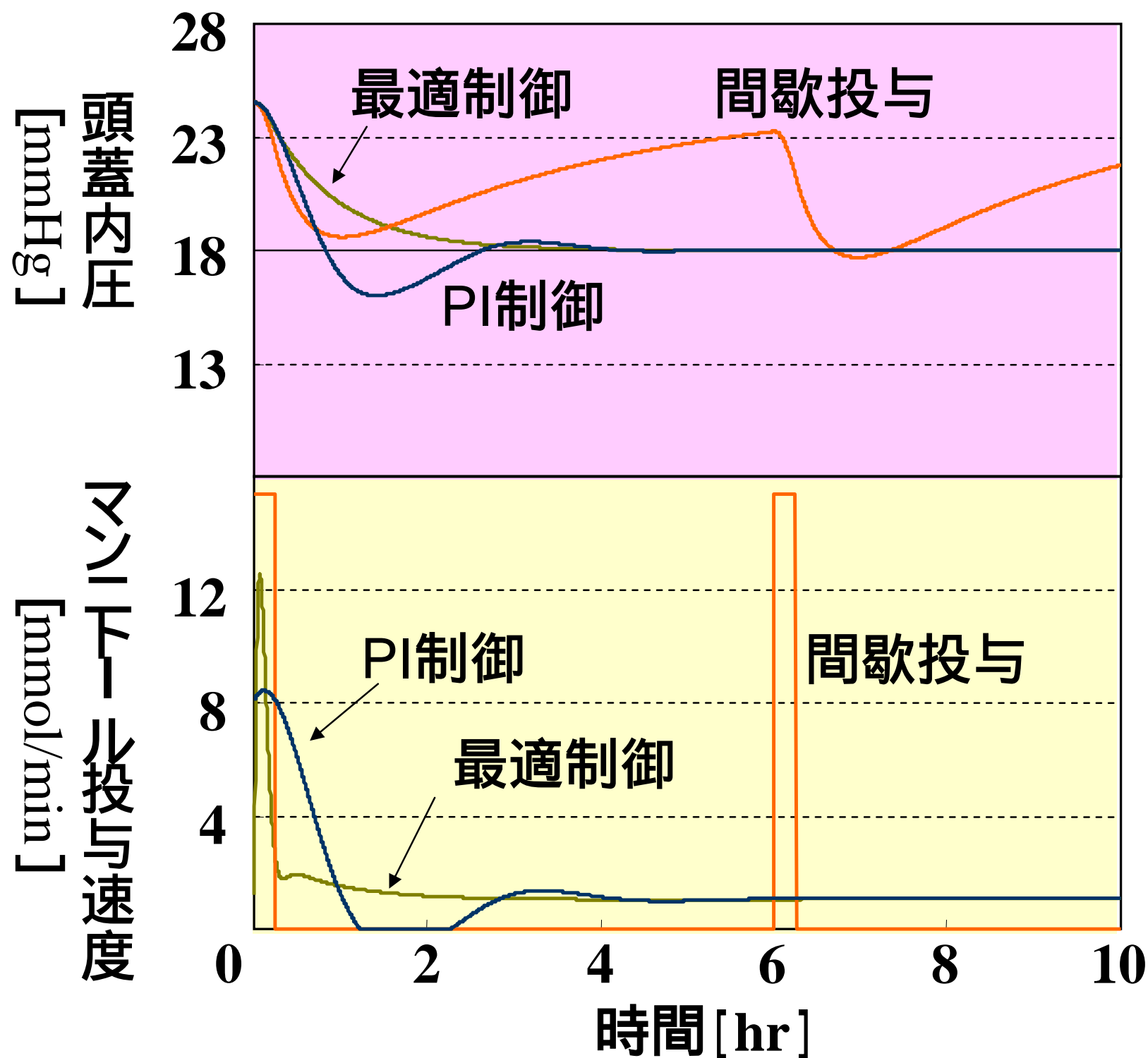


1. 投与量が多いほど頭蓋内圧の最小値は低い
2. 投与量によらず最小値に達するまでの時間は等しく約1hr

一致

救急医学25:1561-1564,2001.

制御法による脳圧制御の違い



- ✧ 数学モデルを構築し、モデルの正当性と妥当性を検証
- ✧ 最適制御はより少ない投与量でよりよい頭蓋内圧の降下過程を実現
- ✧ 動物実験での検証が今後の課題