

脳冷却効果を検討可能な脳内温度分布の可視化モデル

正員 本間 達^{*a)} 学生員 高木 豊^{*} 非会員 若松 秀俊^{*}

3D-visualized Model of Temperature Distribution in the Brain for the Investigation of Brain Cooling Effect

Satoru Honma^{*a)}, Member, Yutaka Takagi^{*}, Student Member, Hidetoshi Wakamatsu^{*}, Non-member

(2012年8月29日受付, 2012年10月10日再受付)

Brain hypothermia requires controlling its temperature within an appropriate range, considering the change of body temperature in a long period. Various mathematical models have been used for the study of control and cooling capability of brain temperature in hypothermia. In the previous models, a hemisphere in a lumped parameter of a uniform temperature has been assumed as a simplified brain without considering the temperature distribution. In the present study, however, a new model is proposed to visualize the temperature distribution in the brain. The model has an approximate shape of each organ in a head based on MRI data, and may well reflect the properties such as heat transfer coefficients, metabolic heat production and heat capacity of human organs. The model has a pseudo-blood-flow model in which any temperature can be set as initial value at the starting place of blood flow. Some simulations using this model are performed with its controlled temperature by the introduction of Ringer's solution into any of the four arteries to the brain. The results of simulation suggests that the various cooling effects are made clear in every region of brain, and that the temperature distribution can be known for the application of controlling brain temperature in a concerning part.

キーワード: 脳低温療法, 温度分布, 人工現実感, 数学モデル

Keywords: Hypothermia, Temperature Distribution, Virtual Reality, Mathematical Model

1. はじめに

頭部もしくは脳の挫傷や血管の破裂, およびこれにともなう炎症により脳組織の代謝が向上し, 同時に組織の腫脹などを原因とする脳血流の停滞によって脳内の温度が上昇して, 生命維持の危険を生じる場合がある。このような病態からの回復を図る上で有効な手段の一つに, 厳密な温度制御により脳を冷却して組織を保護する脳低温療法がある。脳低温療法では, 生理状態の急速な変化を避け, 免疫力を維持できる温度範囲で, 脳の炎症を冷却するために, 時定数の大きい生体の温度変化を考慮しながら, 脳温を一定の範囲内で正確に制御する必要がある。

脳は記憶や感情の他, 基本的な生理機能を司る重要な組織であり, その操作には事前のシミュレーションや数学モデルを規範とした慎重な操作が必要である。脳低温療法下

では患者の筋肉の振動, すなわちシバリングによる体温調節機能は麻酔薬と筋弛緩剤により制限されることを念頭に, ホルモンなどによる代謝性調節機能のみを考慮した理論的解析により, 数学モデルが構築され, 脳低温装置の冷却能力や制御能力の検討が行われてきた。

Zhu ら⁽¹⁾は頭部を脳, 頭骨, 頭皮の3層からなる半球として定義し, 各層の温度は均一としながらも, これらの組織間における温度分布を考えるモデルを構築し, 脳低温のシミュレーションを行った。Xui ら⁽²⁾は半球として定義した脳の断面について, 幾何学的に分割した各セクタごとの放射冷却による温度分布を考えた。若松ら⁽³⁾は脳低温のシミュレーションのために全身を18のコンパートメントに分割したモデルを提案しているが, 各コンパートメントを集中定数モデルと考え, 頭部をZhu ら⁽¹⁾と同様に3つのコンパートメントで構築した。さらに陸ら⁽⁴⁾⁽⁵⁾は, 18のコンパートメントモデルを規範モデルとして, 適応制御による脳低温療法の自動制御シミュレーションを行った。若松ら⁽⁶⁾はこれらの成果をもとに臨床試験を行い, 実際の患者の脳温を適応制御およびFuzzy制御で自動制御した。

これらの研究で用いられた数学モデルは実用に足るもの

a) Correspondence to: Satoru Honma. E-mail: hommtec@tmd.ac.jp
^{*} 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
Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Health Care Sciences
1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

ではあるが、脳内の温度分布が考慮されていなかった。さらに、脳低温療法中の患者のモニタリングデータは一部を除いて数値表示のみであり、温度分布などを可視化して提示するシステムは実用化されていなかった⁽⁷⁾。このため、温度データは数値で提供されるのみであり、脳内の分布を直感的に理解するための必要十分な情報を提供していないので、脳内の傷害や炎症、およびそれらに伴う代謝の変化により生じる、脳内の温度分布を考慮した選択的脳低温療法の実現が困難であり、脳内の健全な部位に対しても同様の冷却が行われていた。

ところで、著者らはこれまでに MRI 画像データに基づいて仮想空間内に人体頭部を構成する組織ごとの形状と力学特性を反映する臓器モデルを構築してきた⁽⁸⁾⁽⁹⁾。このモデルでは、外力を与えた場合の変形・破壊を表現するために、各組織を一定の大きさを持つノードに細分して微小時間ごとの力学動態を差分的に計算しながら三次元画像を表示して、実時間での変化を直感的に認識することが可能である。

本研究では、この技術を応用して、人体頭部内の各組織を、熱移動モデルを表すノードで構築し、温度分布を演算可能とする新しい人体頭部モデルを構築する。さらに、その温度分布を色調の変化で表現し、2次元の矢状断面と3次元表示した各組織の画像を並列に表示するシミュレーションのシステムを構築する。

さらに、このモデルを用いて現在研究が進められている脳低温療法の新しい手法⁽¹⁰⁾を前提とした実験モデルを構築し、これを想定したシミュレーションにより脳内の任意の部位の温度の可制御性およびこのときの各部の冷却効果について検討する。

2. シミュレーションモデルの構築

〈2.1〉 代謝性熱産生を考慮した熱伝導方程式 脳内の温度分布を詳細に検討するために、人体頭部を微小なノードの集合として考える。全てのノードの大きさは同一とし、組織ごとに定めた形状の内部に、ノードを均一に最密充填する。このとき、各ノードは Fig.1 に示すように連続に接続した正四面体の頂点に配置され、隣り合うノード間で熱伝導が生じると考える。すなわち正四面体の各辺によって接続しているノード間の熱伝導を考える。したがって、各ノードはそれぞれの周囲にある 12 のノードと熱交換を行う。

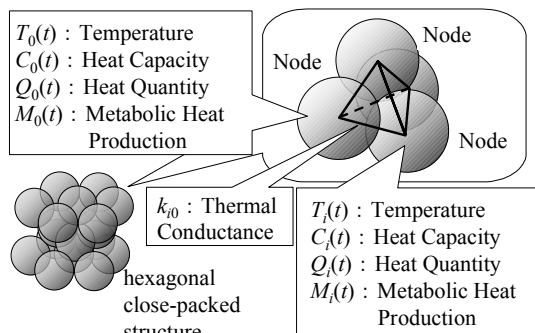


Fig. 1. Outline of heat transfer model

熱伝導はフーリエの法則に従うと考え、対流などの影響は考慮しない。すなわち、生体内の熱移動は熱伝導、対流、血液による移流などによって生じるが、従来の研究⁽³⁾⁽¹¹⁾ではこれらを熱伝導で代表して計測したデータが示されており、本研究でもこれに倣う。また、一部のノードは代謝性熱産生を行うことを考慮する。このとき、以下の(1)~(3)式が成立する。ただし、 $Q_0(t)$ 、 $C_0(t)$ 、 $T_0(t)$ はそれぞれ時刻 t におけるノード 0 のもつ熱量、熱容量、温度を表わしている。(2)式で表わされる $\Delta T_{i0}(t)$ はノード 0 と隣接するノード i ($i=1\sim 12$) との温度差である。また、時刻 $t+1$ におけるノード 0 の温度 $T_0(t+1)$ は、ノード 0 とノード i の間の熱移動係数 k_{i0} とノード 0 の代謝性熱産生 $M_0(t)$ を用いて(3)式で表わされる⁽¹²⁾⁽¹³⁾。ここで、熱移動係数 k は熱伝導率 λ より導出されるノードごとの熱移動の割合を表す。

$$Q_0(t) = C_0(t)T_0(t) \dots\dots\dots(1)$$

$$\Delta T_{i0}(t) = T_i(t) - T_0(t) \dots\dots\dots(2)$$

$$T_0(t+1) = T_0(t) + \left\{ \sum_{i=1}^{12} k_{i0} \Delta T_{i0}(t) + M_0(t) \right\} / C_0(t) \dots\dots\dots(3)$$

〈2.2〉 頭部組織モデルの構築 連続的に撮影した MRI 画像データに基づいて、頭部組織モデルを構成する。具体的には等間隔で 40 枚の画像を選択し、それぞれの画像について縦横各 40 個ずつの格子点を設定してノードを配置する。すなわち、全体で 64,000 (=40³) ノードのそれぞれについて特性を考慮をした熱移動により生じる温度分布を 2次元と 3次元の画像として描画する。

各ノードは MRI データに基づいて人体頭部を構成する組織に分類する。代表的な組織として脳 (Brain)、頭骨 (Skull)、眼球 (Eye ball) を考え、その間隙に脳脊髄液 (CSF) が満たされていると考える。解像度の観点から、顔面の筋肉や耳下腺などの組織は頭骨に含むとする。また、頭部の熱移動に重要な役割を果たす血流を表現するために主要な血管 (Blood vessel) を模擬する擬似血管モデルを考える。さらに、頭部の周辺空間は空気 (Air) が存在するとし、これも演算では考慮する。

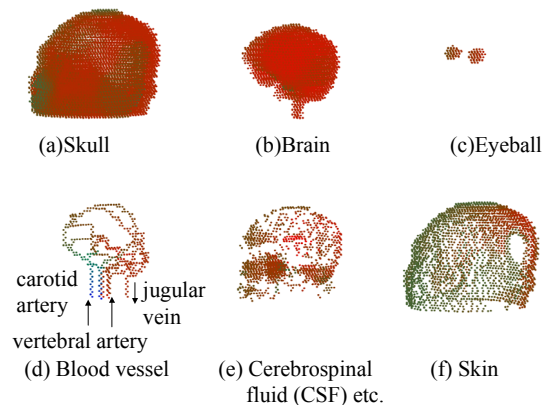


Fig. 2. Classification of brain tissue model

ところで、上述のように設定した格子点では、顔面筋などと同様に解像度の観点から、頭部表面に存在する皮膚を分類することが困難であるが、皮膚を含む組織には、胴から体温とほぼ等しい温度の血液が外頸動脈を經由して流入しており、熱交換の観点からこれを無視することはできない。そこで、概念的に頭骨モデルを覆うように皮膚モデルを考え、一定の代謝熱産生および体温と同程度の血流による熱量の維持がなされているとみなす。

すなわち、本研究で構築するモデルはMRIデータにもとづいた解剖学的に一致する形状と既知の生理学的パラメータを持つ4つの組織モデルと、MRIデータからは再現困難であるが熱移動の観点から無視できない組織を概念的に再構成した血管モデルと皮膚モデル、および周辺の空気モデルを含めた7つのモデルの組み合わせにより、精度の高い温度分布のシミュレーションを実現する。

〈2・3〉 血管モデルの概要 脳内の主要な血管を血流に沿って順に追うと、体幹部から上がってくる左右の頸動脈(carotid artery)と椎骨動脈(vertebral artery)が脳底部で交差し、大脳動脈輪(circulus arteriosus cerebri)を形成後、前大脳動脈(anterior cerebral artery)に接続する。この手前の頸動脈の合流部付近より中大脳動脈(middle cerebral artery)が分岐して脳の左右から中位を通過する。これらの動脈から脳内の各部にまで血液が循環するように微細な毛細血管に分枝し、結果的に大小の血管が網目状に入り組んでいる。毛細血管を經由して、血流は静脈系の血管に集合する。すなわち、上矢状静脈洞(superior sagittal sinus)と直静脈洞(straight sinus)に接続し、上矢状静脈洞から上吻合静脈(superior anastomotic vein)に分岐する。上吻合静脈と中大脳動脈は脳後部で合流し、左右に分岐して頸静脈(jugular vein)となる。また、この頸静脈に分岐した近辺に、大脳動脈輪より分岐した後大脳動脈(posterior cerebral artery)が接続する。この全てをモデル化することは、ノードの数を考慮すると事実上不可能であるので、主要な血管のみを平均的なパターンでモデル化する。このため、本モデルは毛細管に分枝せず、動脈系血管から静脈系血管に直接合流する。Fig.3にその概念図を示す。

この血管モデルを構成するノード間では一定方向の血流を再現するようにデータの移動を行う。すなわち、血管を構成するノードのもつ温度データをあらかじめ定めた方向のノードへ順次受け渡すことで、温度についてのみ疑似的な血流を表現する。なお、一定の時間内での移動プロセスの繰り返しにより、血流速度を段階的に設定することが可能である。

また、脳梗塞や外傷などにもなう血管攣縮による特定領域の血流低下などを表現するために、血管の分岐もしくは合流する部分の間ごとに血流の状態を表現するパラメータを設定し、必要に応じてこれを変化させる。例えば多くの分岐の上流で血流を遮断した場合、これに連なる血管の血流は連動して遮断する。

〈2・4〉 頭部モデルの組織ごとのパラメータの設定

頭部モデルを構成する6つの組織と周辺の空気を構成す

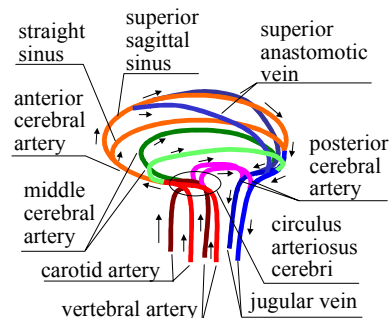


Fig. 3. Outline of blood vessel model in a brain

Table 1. Number of nodes and parameters of each organ in a head

Property \ Organ	Brain	Skull	Eye ball	Blood vessel	CSF	Skin	Air
Number of Nodes	13093	24206	172	497	1805	3310	20917
Temp. [deg C]	37.10	35.47	36.57	36.41	35.21	36.57	25.00
Metabolic Heat Production [W/m ³]	1.34 × 10 ⁴	0	2.50 × 10 ²	0	0	250 × 10 ²	0
Thermal Conductivity [W/(m·K)]	5.28 × 10 ⁻¹	1.16	8.05 × 10 ⁻¹	5.49 × 10 ⁻¹	5.99 × 10 ⁻¹	9.60 × 10 ⁻¹	9.25 × 10 ⁻³
Specific Heat [J/(kg·K)]	3.68 × 10 ³	1.59 × 10 ³	3.75 × 10 ³	3.47 × 10 ³	3.95 × 10 ³	3.77 × 10 ³	1.01 × 10 ³

るノードの数および過去の実測データ⁽³⁾⁽¹¹⁾より与えられる各組織ごとの初期温度と、代謝性熱産生量、熱伝導率、比熱、および各組織を構成するノード数はそれぞれ Table 1 に示すようになる。脳組織の平均的な容積および重量⁽¹¹⁾を 0.0015[m³], 1.5[kg]として、ここから1ノードあたりの容積と重量を導出し、脳、筋肉、骨の密度⁽¹¹⁾がそれぞれ 1050[kg/m³], 1050[kg/m³], 1500[kg/m³]であることを考慮してそれぞれのパラメータを変換する。さらにノード間の距離を 6[mm]とし、計算の1サイクル時間を 1[秒]とした。

〈2・5〉 実験モデルの概要 本研究では、内頸動脈に温度を調節したリンゲル液を直接注入して脳に流入する血液の温度を決定し、脳組織の温度を制御する手法⁽¹⁰⁾を念頭におく。この手法では、脳に血液を流入する血管が頸部の左右に存在する内頸動脈と椎骨動脈の合計4本であることを考慮する。すなわち、脳に酸素および栄養成分を送るための動脈を考慮して、4本中の1本ないし2本の内頸動脈に温度調節したリンゲル液を注入する。他の動脈より流入する体温と等しい温度の血液が、このリンゲル液と脳底動脈輪で混合して血液の温度は変化する。この血液が脳組織と熱交換しながら脳内を循環し、左右の頸静脈から胴に還流する。追加したリンゲル液に相当する量の血清を、分離器を用いて分離し、適切な血液濃度になった血液を加温器で加温して体循環に還流する。この手法により脳組織のみの温度制御が可能になる。この様子を Fig.4 に示す。

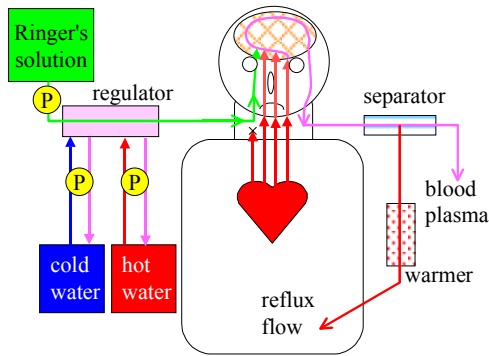


Fig. 4. Scheme of a control system of brain temperature by direct infusion of cooling liquid

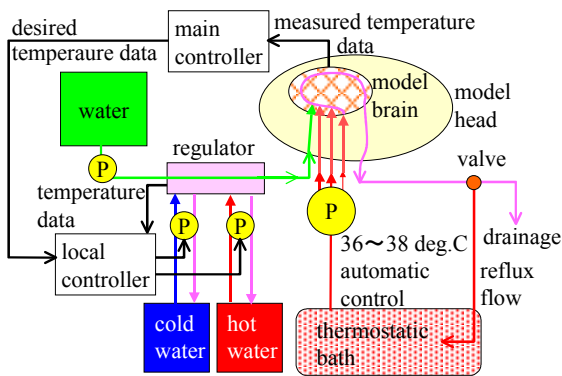


Fig. 5. Outline of the experimental system using a brain model for its temperature control by direct infusion of cooling liquid

本研究では、この手技に即したモデル実験⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾を前提として、上述の数学モデルを用いたシミュレーションを行う。モデル実験の概念を Fig.5 に示す。人体頭部以外は一定の範囲内で体温が生理的に変動する状態を想定するので、実験モデルでは恒温水槽をヒトの胴体に見立て、血液の代用として水を循環するとした。リンゲル液も水で代用し、脳から流出する代用血液の余剰のみをパルプから排出する。またリンゲル液は熱交換器を通して目標温度に設定するので、冷水と温水を混合する調整槽を考える。調整槽から戻る混合水によって冷水槽と温水槽の温度は変化するが、断続的に稼動する冷却器もしくは加熱器によってあらかじめ設定した温度に維持されるとした。

以上の実験モデルを想定し、目標とする脳の温度となるように調整槽の混合水温設定値を変更する制御モデルを考える。このために、各水槽の容量や冷却器、加温器の温度調節能力、およびポンプの輸送能力や稼働状況も考慮してパラメータを設定し、シミュレーションを行う⁽¹⁶⁾。

(2・6) 測温部位の設定 臨床での脳温測定では、手術のために開頭した部位よりセンサーを挿入することもあがるが、主に感染防御と脳への外力の影響を避けるために、多くは閉頭し、鼓膜温を脳温とみなして測定する⁽⁶⁾。このため、臨床では脳内の部位による温度差について考慮しないが、本モデルでは脳を構成する全ノードの温度データを利

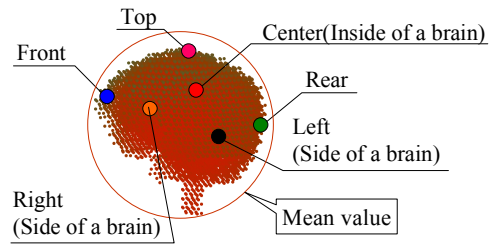


Fig. 6. The places of measuring temperature in the brain model

用することが可能なので、Fig.6 に示すように脳の中心部 (Center)、頭頂部 (Top)、前頭部 (Front)、後頭部 (Rear)、右側頭部 (Right)、左側頭部 (Left) の 6 ヶ所と、全ノードの平均 (Mean) をそれぞれ考える。ここで、左右の側頭部は臨床で測定可能な鼓膜温度の測定を想定して、解剖学的に最も近い位置のノードを選択している。

(2・7) PI 制御モデルの構築 脳低温療法において、精確な脳温管理が必要とされているが、依然として臨床の現場では手動的な温度調整が行われている。これを完全自動化して医療従事者の手間を削減し、より精確な温度調整を実現するための研究が進められている⁽⁷⁾。これらの研究では、脳内の温度分布については考慮されていないが、鼓膜温度を脳内の平均温度と見なして適応制御もしくは Fuzzy 制御を行い、一定の成果を上げた臨床例⁽⁶⁾が報告されている。

本研究では、これらを念頭に、脳内の温度分布を考慮して、例えば炎症を起こした特定部位における脳温制御の可能性を検討する前段階として任意の部位の温度を、(4)式の伝達関数で表わされる PI 制御で目標温度に制御可能であることを示す。ただし、 K_p は比例定数であり、 T_i は積分時間である。ここでは、脳中心部の温度を制御量とし、リンゲル液の温度を熱交換器で決定する調整槽の設定温度を操作量とし、上述の実験モデルでの可制御性を検討する。

$$G(s) = K_p + \frac{1}{T_i} \cdot \frac{1}{s} \dots\dots\dots(4)$$

3. シミュレーションの結果

(3・1) シミュレーションによる脳内温度分布の表示

本モデルを用いてシミュレーションを行い、描画を行っている様子を Fig.7 に示す。同図左上の長方形 (section) は任意の座標における頭部断面図である。PC のキーボード操作で任意の部位の断面に切替え可能であり、また図で示すような矢状面その他、横断面あるいは冠状面などの表示にも切替え可能である。また、同図右上の 3 次元画像 (organ) は 6 つの頭部組織を任意に切替えて表示することができる。ここでは脳を表示した例を示す。3 次元画像については、シミュレーション中に任意の方向に回転して、任意の部位の温度を観測可能とした。

各ノードの表示色は温度の関数として独自に設定し、温度と色の関係を示す温度ゲージを断面図の下に表示する。なお、本研究では温度ゲージを 0~42℃ の範囲としている。

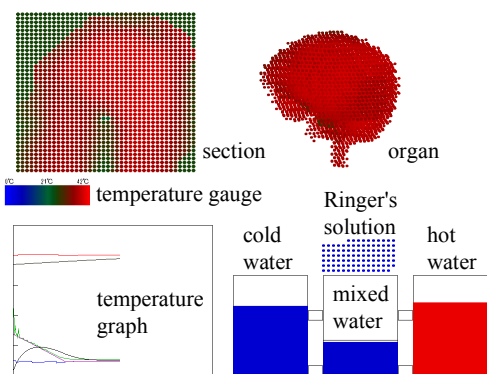


Fig. 7. Visual recognition of status during the brain temperature control experiment using image indication on the screen

これは、温度制御中に加温するための温水が、患者の低温熱傷を防止するために 40℃前後に設定され、また凍傷を防止するために冷水が 5℃前後に設定されることを念頭においた数値である。

同図左下はシミュレーション中の各部の温度を時間の経過にしたがって 300 秒ごとにグラフ表示している。さらに同図右下は実験モデルの冷水槽 (cold water)、混合水槽 (mixed water)、温水槽 (hot water) に対応しており、各水槽内の水温は頭部組織のノードと同じ色調で表現する。各水槽中の高さは水量を視覚化したものであり、混合水槽の水温調節の際に生じる水の移動を考慮している。また、リンゲル液は初期状態では室温に維持されており、混合水槽中の熱交換器を通過して周囲の水温と等しくなる。混合水槽上部に表示したノードは熱交換器を表しており、室温から設定温度に変化する様子が色調の変化で示している。

これらの結果から、本システムは人体頭部組織のみならず、実験装置内を移動する水温も含めて統一的に温度分布を可視化できることが示されている。

〈3・2〉 人体頭部モデルを用いた PI 制御シミュレーション

臨床における脳低温療法の制御手法について、本研究で構築した人体頭部モデルを用いた検討が可能であることを示すために、上述した手法で PI 制御のシミュレーションを行った。このとき脳内に生じた炎症による代謝量の上昇を想定して、脳組織全体の代謝量を健常時の 2.8 倍に設定した。これによって通常より脳温が過度に上昇する状態を模擬する。具体的には、本モデルでのシミュレーションで制御を行わないとき、この代謝量で脳中心部温度がおおよそ 45℃で平衡状態になる。タンパク質の変成温度を考慮すると、生理学的に生体がこの温度に到達することは有りえないが、一般的にシミュレーションは臨床と比較して外乱がなく、制御が容易であることを念頭に、難度の高い制御条件を設定した。これを冷却して、脳中心部の温度を脳温として目標温度になるように制御を行う。ここではまず目標温度 35.5℃に設定し、比例定数 K_p と積分時間 T_i を変化した時の制御応答をシミュレートした。 $T_i=100.0$ とし、 K_p を変化した場合の応答の様子を Fig.8 に示す。なお、本シミュレーションは臨床で患者の安全のために冷水槽と温水槽の温度

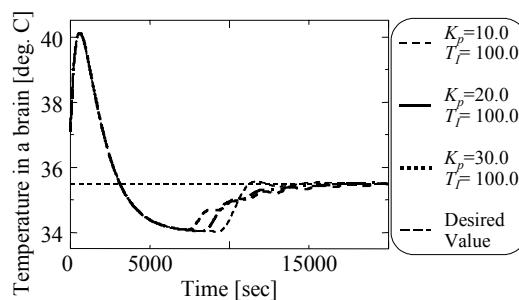


Fig. 8. Temperature dynamics of the center of brain model by the control with various parameters

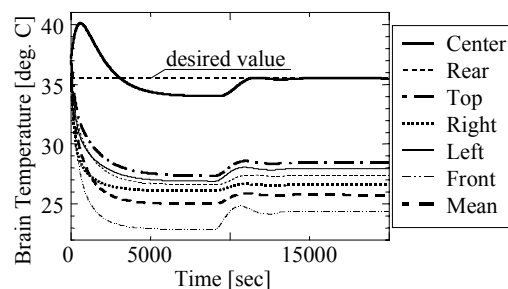


Fig. 9. Dynamics of temperature distribution of the center of brain model

設定が上述のようにになっていることを念頭に、リミッタを設定して、設定値を越える冷却もしくは加温は起こらないとした。このため、操作量である混合水槽の水温も 5℃から 40℃の間に制限される。なお、リンゲル液は左右の頸頸動脈より注入するとした。また、設定温度付近のばたつきを低減するために、脳温の目標設定値に±0.5℃の不感帯を設けた。

次に、脳中心部の温度を制御している時の、脳内各部の温度推移の一例として $K_p=10.0$, $T_i=100.0$ の場合の結果を Fig.9 に示す。このグラフでは、〈2・6〉節で設定した 6 つの観測点と脳を構成する全ノードの温度平均値を同時に示している。シミュレーション開始直後、脳中心部の温度は高い代謝量で発生した熱量により温度が上昇している。これを冷却するために、PI 制御で低い温度に設定されたリンゲル液が注入され、冷却された血液の流れる血管からの距離に応じて中心部以外の温度が低下している。さらに、冷却の効果で脳中心部の温度が目標値より低くなると、逆にこれを加温するために高い温度に設定されたリンゲル液が注入される。この結果、脳中心部の温度より早く他の部分の温度が上昇する。

このように、血管モデルからの距離に近い脳内の各部位は中心部より応答が早く、また中心部の温度が目標値にほぼ整定する 12000 秒後は他の部位も安定しており、部位による温度分布を生じることが示されている。

4. 考 察

〈4・1〉 脳内温度分布の可視化に関する考察 臨床における脳低温療法は短期でも 3 日程度、長期では 2 週間程

度の期間で行われる。この間に起こりうる脳腫脹を原因とする脳圧の亢進や細菌感染を考慮しするので、脳内にセンサを設置して脳内温度を逐次測定することは、多くの場合行われていない。このため、鼓膜温度を測定して脳温とみなしたり、あるいは脳温と連動しているとされる膀胱温度から医師の経験に基づいて脳温が推定されている⁽⁷⁾。さらに、臨床では膀胱温度も含めた全身のモニタリングデータを集中管理しているが、多くの情報が数値で示されるので、提示される情報の意味をただちに認識できるようになるために、医療従事者であっても相応の経験を必要とする。このため、脳低温療法にかかわる大部分の医療従事者は、脳内の温度分布に配慮する余裕がなく、傷病部位の違いによる影響は、ほとんど検討されていなかった。

脳内の温度分布を医療従事者が直感的に把握することが容易な色調の変化で示すことは、臨床の医療従事者の負担を軽減し、かつ情報の認識を共有し、医療行為に集中しやすい環境を提供するために有意義である。本システムは、脳内の温度分布を可視化して表現できるので、従来のモデルと比較して臨床的により有用な情報を提供できることを示したと考えられる。

〈4・2〉 熱伝導の数学モデルの有用性に関する考察

本研究で開発した人体頭部モデルは、力学モデルを用いた仮想物体の形状構築手法⁽⁸⁾⁽⁹⁾を応用した。この手法は正四面体を連続配置した座標系を考え、すべてのノードを正四面体の頂点、すなわちこの座標系の格子点にあると考える。この手法では、演算に関してすべてのノードが等価であり、アルゴリズムを統一できるので、各ノードおよび要素に設定したパラメータのみシミュレーションの結果に反映される。本研究ではこの数学モデルを用いて、MRI データを基礎に6つの組織モデルを構築した。このとき、 x, y, z 軸方向に各40のノードを設定した。これは主としてコンピュータの演算能力を考慮したことによる。すなわち、微細な格子を設定しノードの数を増加すれば、より精密な演算が可能である。

また、本シミュレーションはおよそ10800秒、すなわち3時間程度でほぼ整定していることが示されている。若松らが構築した1-コンパートメントモデル⁽³⁾にステップ入力した場合の特定数が3時間であることから、現実の脳と同程度の整定時間であると考えられ、本シミュレーションの正当性を示すと考えられる。

ところで、本研究で開発したモデルを用いて、気温や鼓膜温など、脳低温療法中でも実際に測定可能なデータを逐次反映し、内部状態を推定して行うシミュレーションの結果を医療現場で提示すれば、医師が脳低温療法などの治療方針を決定する判断材料の一つとすることが可能である。このためには実時間の動作が望ましいので、ノードの数は演算に用いるコンピュータの速度と必要な演算精度を考慮して決定する必要がある、今後の検討課題である。

一方、脳の形状は人によって異なるので、モデルの解像度をより高く設定し、脳低温療法開始前に撮影するMRIデー

タから形状データを抽出する手法を開発すれば、患者ごとの頭部組織形状および病態にあわせた脳内温度分布の表現が可能になると考えられる。しかしながら血管モデルの完全な再現はほぼ不可能であることや、本研究で構築したモデル脳のパラメータ設定による個体差の表現が一定範囲で可能であることなどから、患者ごとの脳形状に一致する必要がないと考えられ、今後の検討課題である。

ところで、MRIを用いて非侵襲的に脳の温度を測定可能なMRスペクトロスコピーという技術が提案されている⁽¹⁷⁾。脳低温療法では1日1回程度のMRI画像診断が行われるので、このデータを利用した脳内の温度測定が可能になると考えられる。本研究で提案した手法と組み合わせてデータの修正を行い、あるいは内部状態推定によるパラメータ同定に利用することが期待できる。

なお、本研究で行ったシミュレーションは直接注入法を規範とした実験装置を念頭においたので、装置の構成に用いる部品の基本的な特性をパラメータとした。このため、脳温制御のシミュレーションだけでなく、実験装置の設計段階で、使用する部品に必要な能力の算出もできるので有用である。実際の装置の開発では、選択した部品のパラメータを採用したシミュレーションの結果と実験の結果が良好に一致することが示されており⁽¹⁵⁾、本モデルの有効性が示されている。

〈4・3〉 シミュレーションの結果に関する考察

シミュレーションの結果より、本研究で提案した人体頭部モデルについて、特定のノードの温度を指標として制御を行うことが可能であることが示された。本研究では目標値をステップ入力した場合について検討したが、臨床においては急速な温度変化による身体への負担を避けるために、例えば24時間で1.0°Cの範囲で変化するように目標値を低速で常に変化させながら、追値制御を行う⁽⁶⁾。すなわち、本研究で行ったシミュレーションと比較して変化量が少ないので、より迅速に目標値を追従すると考えられる。また、本研究では、PI制御を行ったが、臨床の現場において実際の患者を対象とする場合、適応制御やFuzzy制御による脳温制御が有効であることが示されている⁽⁶⁾。したがって、これらの制御手法を導入したシミュレーションによる検討は今後の研究課題である。

また、コンパートメントモデルを規範としてこれらの制御手法で行った臨床データとの比較は有用であると考えられる。これらの手法は本研究で採用した直接注入法と異なり、全身冷却法で行ったので直接比較することは困難である。本法と同様の手法により全身の熱伝導モデルを構築し、冷水ブランケットで冷却する手法を模擬して臨床で行ったときと同様の制御手法を導入すれば、臨床の測定データとの比較検討が可能であり、今後の研究課題である。

一方、中心部以外の測定点、すなわち脳の表面温度が開始直後より低下している理由として、上述の冷却効果以外に、代謝性の熱産生を行わないとした頭骨や脊髄液との熱交換により、健常の生理状態以上に高い冷却効果があらわ

れたことが考えられる。また生理状態では自然に温度勾配があるが、組織ごとに均一な温度状態からシミュレーションを開始したことにより、温度の平衡状態に推移したことも影響していると考えられる。一方、頭骨モデルに分類した領域は、現実には頭骨以外の表情筋や耳下腺などの組織が存在し、さらに体温とほぼ等しい温度の血流が流れる、外頰動脈から分枝した血管が存在しており、これらがもつ熱量を無視することはできない。このため、概念上追加した皮膚モデルを、血流を考慮して改良する必要があると考えられ、今後の研究課題である。

なお、実際の脳血流は本研究で開発した血管モデルと異なり、毛細管に分岐して脳全体を流れているので熱の洗い出しの効果も大きい。脳組織の熱移動係数を調整することで、一定程度の表現は可能であるが、血管モデルは周囲のノードとの熱交換を行いながら、あらかじめ定めた方向への迅速な熱の移動を与える特性を持つので、より正確なシミュレーションのために毛細管まで考慮した精密な血管モデルの構築は有用であると考えられ、今後の検討課題である。

5. おわりに

人体組織の代謝性熱産生と熱容量、および熱移動係数などの特性を反映した脳内の温度分布を可視化する数学モデルを開発した。本モデルは血管内の血流を模擬しており、流入する血液の温度を自由に設定可能である。本モデルを用いて、任意の温度に調節したリンゲル液を脳に流入する4本の動脈のいずれかに導入する脳冷却の手法にしたがってシミュレーションを行った。脳内の部位によって冷却効果が異なることが示され、臨床で脳低温療法を行う場合も、脳内の温度分布を考慮した脳温管理が必要であることが示唆された。

本研究の要旨は平成23年電気学会全国大会⁽¹¹⁾、第50回日本生体医工学学会大会⁽¹²⁾および日本バーチャルリアリティ学会第16回大会⁽¹⁶⁾で発表した。

文 献

- (1) L. Zhu and C. Diao : "Theoretical simulation of temperature distribution in the brain during mild hypothermia treatment for brain injury", *Medical & Biological Engineering & Computing*, Vol.39, pp.681-687 (2001)
- (2) X. Xui, P. Tikuisis, and G. Giesbrecht : "A mathematical model for human brain cooling during cold-water near-drowning", *J. Appl. Physiol.*, Vol.86, pp.265-272 (1999)
- (3) H. Wakamatsu and L. Gaoha : "Biothermal Model of Patient for Brain Hypothermia Treatment", *IEEJ Trans. EIS*, Vol.123-C, No.9, pp.1537-1546 (2003) (in Japanese)
若松秀俊・陸 高華 : 「脳低温療法のための患者生体温熱モデル」, 電学論, Vol.123-C, No.9, pp.1537-1546 (2003)
- (4) L. Gaoha and H. Wakamatsu : "Simulator of automatic control of brain temperature for brain hypothermia treatment", *Brain Death & Resuscitation*, Vol.16, No.1, pp.62-68 (2004) (in Japanese)
陸 高華・若松秀俊 : 「脳低温療法のための脳温自動制御シミュレータ」, 脳死・脳蘇生, Vol.16, No.1, pp.62-68 (2004)
- (5) H. Wakamatsu and L. Gaoha : "Adaptive control of brain temperature for brain hypothermia treatment using Stolwijk-Hardy model", *Artif Life Robotics*, 8, pp.214-221 (2004)

- (6) H. Wakamatsu, T. Utsuki, C. Mitaka, and K. Ohno : "Clinical system engineering of long-term automatic thermal control during brain hypothermia under changing conditions", *Technology and Health Care*, 18, pp.181-201 (2010)
- (7) T. Utsuki and H. Wakamatsu : "Development of automatic controller of brain temperature based on the conditions of clinical use", *IEEJ Trans. EIS*, Vol.132-C, No.4, pp.615-622 (2012) (in Japanese)
樺木智彦・若松秀俊 : 「省電力化等による脳温自動制御装置の臨床使用性の向上」, 電学論, Vol.132-C, No.4, pp.615-622 (2012)
- (8) S. Honma and H. Wakamatsu : "Force Display System for Medical Training Using Mathematical Models of Internal Organs and Medical Instruments", *Proc. of Haptic Display and Computation*, Vol.001, No.HDC04, pp.11-14 (2010) (in Japanese)
本間 達・若松秀俊 : 「臓器および操作器具の数学モデルによる医学教育用力覚表示システムの開発」, 日本 VR 学会力覚の提示と計算研究会報告書, Vol.001, No.HDC04, pp.11-14 (2010)
- (9) 若松秀俊・本間 達 : 「バーチャルリアリティにおける力覚表示とその応用」, 共立出版, 東京 (2011)
- (10) 科学新聞 : 「脳低温療法の新技術」 (2008年11月28日)
- (11) I. P. Herman : *Physics of the Human Body: Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering*, Springer-Verlag GmbH & CO. KG (2007)
- (12) S. Honma and H. Wakamatsu : "3D visualization model of temperature distribution in a brain based on its structure", *The 2011 Annual Meeting Record I.E.E. Japan*, Vol.3, pp.88-89 (3-066) (2011) (in Japanese)
本間 達・若松秀俊 : 「人体頭部構造に基づく脳内温度分布の3次元表示モデル」, 平成23年電気学会全国大会講演論文集第3分冊, Vol.3, pp.88-89 (3-066) (2011)
- (13) S. Honma, H. Wakamatsu, and Y. Takagi : "Simulation of temperature distribution in a brain using 3D graphic model", *Transactions of Japanese Society for Medical and Biological Engineering*, Vol.49 (supple), p.172 (ES-2-1-1) (2011)
- (14) Y. Takagi, S. Honma, and H. Wakamatsu : "Development of a human head model based on a 3D-visualized model of temperature distribution in the brain", *The official Journal of Japanese Society of Laboratory Medicine*, Vol.59 (supple), 237 (O-308) (2011) (in Japanese)
高木 豊・本間 達・若松秀俊 : 「脳内温度分布の可視化モデルに基づく実験用人体頭部モデルの作製」, 臨床病理, Vol.59 補冊, 237 (O-308) (2011)
- (15) Y. Takagi, S. Honma, H. Wakamatsu, and M. Ito : "Heat transfer simulation with a human head model representing the brain temperature distribution", *Proceedings of the Electronics, Information and Systems Conference*, (in print) (2011) (in Japanese)
高木 豊・本間 達・若松秀俊・伊藤 南 : 「脳内温度分布を再現する人体頭部モデルを用いた熱伝導シミュレーション」, 平成24年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集, (in print) (2012) 発表予定
- (16) S. Honma, H. Wakamatsu, and Y. Takagi : "Simulation of brain cooling effect using 3D-visualized model of temperature distribution in the brain", *Proceedings of the 16th Virtual Reality Society of Japan, Annual Conference*, pp.340-343 (70 (14E-1)) (2011) (in Japanese)
本間 達・高木 豊・若松秀俊 : 「脳内温度分布の可視化モデルを用いた脳冷却効果の検討」, 日本バーチャルリアリティ学会第16回大会論文抄録集, pp.340-343 (70 (14E-1)) (2011)
- (17) K. Kuroda, E. Kumamoto, Y. Matsuoka et. al. : "Non-invasive MR temperature imaging - Work-in-Progress -", *Medical Imaging Technology*, Vol.21, No.3, pp.201-207 (2003)

本 間 達



(正員) 1969年3月26日生。1993年日本大学理工学部卒業, 1997年東京医科歯科大医学部卒業, 2002年同大学大学院保健衛生学研究科博士後期課程修了。2003年東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科助手。2004年同大学大学院同研究科助教。現在に至る。博士(保健学)。

高 木 豊



（学生員）1960年8月18日生。1985年埼玉県立衛生短期大学卒業。1997年放送大学卒業。2005年放送大学大学院修士課程修了。1985年日本医科大学付属病院中央検査部，同高度救命救急センターを経て，日本医科大学武蔵小杉病院中央検査室勤務。現在，東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科博士後期課程社会人コース在学中。修士（学術）。

若 松 秀 俊



（非会員）1946年11月15日生。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，東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科教授を経て，現在東京医科歯科大学名誉教授。1973～1975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。オレゴン州立大学，南京航空航天大学など客員教授。工学博士。
