

人体頭部模型および数学モデルを用いた 脳内温度分布の測定と比較

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

Comparison of Brain Temperature Distribution in Mathematical and Solid Models of Head Thermal Characteristics

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

(2013年1月15日受付, 2013年4月12日再受付)

Accurate temperature control of brain tissue during hypothermia treatment is necessary in order to prevent secondary brain damage and to avoid various side effects. Thus, visualization of intracerebral temperature distribution in hypothermia treatment was basically studied. For this purpose a technology of virtual reality was applied to synthesize a mathematical model that reflects the metabolic heat production and Fourier's heat conduction in a brain with necessary parameters from the various clinical models. In the present study, the experimental system was developed to examine the mathematical simulation concerning with blood flow of a human head by the introduction of brain solid model constructed using silicon rubber of a brain shape based on MRI data, taking into account metabolic heat given by three sheets of film heaters including six sensors for measurement of regional brain temperature. The mathematical simulation describes an internal temperature distribution of brain with similar structure of brain solid model. Results of mathematical simulation and experiment using brain solid model were well consistent in the steady state including control of regional temperature. It enables us to perform experiment of heat conduction in a similar condition of human case, in which inner temperature is clinically difficult to observe. Thus, this mathematical simulation was confirmed useful together with experiment using solid model for the study of future brain hypothermia.

キーワード: 熱伝導シミュレーション, 人体頭部模型, 脳低温療法, 人工現実感, 数学モデル

Keywords: Heat transfer simulation, Human head model, Brain hypothermia, Artificial Reality, Mathematical Model

1. はじめに

脳は感情・思考・生命維持など神経活動の中心的な役割を担う重要な組織である。重症脳障害では脳浮腫や脳腫脹によって脳温や脳圧が上昇し、生命維持に危険を生じる場合がある。このような症状を最小限に抑え、脳機能の回復を図るための有効な手段の一つが脳低温療法である⁽¹⁾。この手法では組織を保護するために適切な温度管理下で脳を冷却することが重要である。障害部位に対して適切な冷却が行われなければ、二次的脳損傷へと発展し、患者の症状が

悪化する場合もある。また、脳低温療法などで外部から全身に与えた温度変化に対する人体温度の応答を表わす時定数は2~3時間程度と大きく、刻々と変化する脳温の用手法での精密な温度管理は困難である。

現在、臨床で行われている脳低温療法では、非侵襲で短時間に測定が可能である膀胱、直腸など一部分の温度からの推測、もしくは脳温にほぼ等しいとされる鼓膜や内頸静脈球の温度を脳温とみなして管理することが多いが⁽²⁾⁽³⁾、体幹と脳温には約2°Cの温度差を生じることがあると報告されている⁽²⁾。多くの病院で導入されている脳低温療法装置は、主に膀胱温を参照しながら医療従事者の経験に基づいてブランケット温度を決定し、手動入力により温度設定して使用する⁽⁴⁾。このため精密な脳温制御が行われているとは言い難く、さらに、傷害の発生部位や代謝量の違いなどが

a) Correspondence to: Yutaka Takagi. E-mail: tkg.bse@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

ら生じる脳内の温度分布も考慮されていなかった。

ところで、脳低温療法は麻酔薬と筋弛緩剤の投与下で行われるので、筋肉の振動で発熱するシバリングによる生体の体温調節機能は考慮する必要がない。このためホルモンなどによる代謝性調節機能のみを考慮した温度分布の理論的解析が可能であり、様々な数学モデルが提案されて、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⁽⁵⁾らは頭部を灰白質と白質からなる脳組織、頭骨、頭皮の組織で構成する3層の半球で表し、均一な熱特性とする組織間の温度分布を考える数学モデルを構築し、低体温のシミュレーションを行った。Xuiら⁽⁶⁾は骨層と脂肪、筋肉、皮膚を含む軟組織層および脳層を半球状の幾何学的に表し、半径方向に細分化した領域ごとに熱交換する放射冷却による温度分布を検討した。Gerard⁽⁷⁾らは新生児のMRI画像から脳のモデルを構築し、冷水キャップで脳を覆う脳低温療法の効果を、脳表層から中心に向かって輪郭状の温度分布にて表現した。若松ら⁽⁸⁾は頭部をZhuらと同様に3つのコンパートメントで構築し、さらに全身を18の多段同心円筒で近似したコンパートメントを組み合わせて脳低温療法の温熱モデルを提案した。さらに陸ら⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾は18のコンパートメントモデルを規範モデルとして脳低温療法下での脳温の適応制御シミュレーションを行った。若松ら⁽¹¹⁾はこれらの検討結果をもとに、脳梗塞患者の脳温を適応制御およびFuzzy制御にて自動制御する脳低温療法の臨床試験を行った。これらの研究で用いられた数学モデルはそれぞれ実用に足るものではあるが、集中定数系として検討されてきたので、脳内の温度分布については十分に考慮されておらず、特定部位の温度を考慮した脳低温療法は行われていなかった⁽¹²⁾。

一方、本間らは人体頭部に与える外力の影響を検討するために、MRI画像データに基づいて臓器形状を再現し、変形・破壊を表現する物理モデルを適用して、その動態を可視化するモデルを提案した⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾。さらに、この物理モデルで用いた形状データと熱伝導モデルを組み合わせることで人体頭部熱伝導モデルを構築し、温度分布を色調変化で表して、矢状断面もしくは横断面とともに3次元表示する手法を提案した⁽¹⁵⁾。このモデルを用いて選択式脳低温療法⁽¹⁶⁾を想定した数学シミュレーションを行い、脳内の任意の部分の温度制御が可能であることを示唆した。しかしながら実際の制御においては、時間遅れや予期せぬ外乱などにより、必ずしも理論通りの制御結果が得られるわけではなく、実際のシステムに即した実験装置による検証が必要である。また、形状の違いによって生じる計算誤差も配慮しなければならない。一方、生体での実験は安全性および倫理的な観点から最小限とすべきであり、模擬的な装置を活用することが望ましい。そこで本研究では形状の違いによる誤差を出来るだけ少なくするために、人体頭部数学モデルと同一の形状をもち、さらに生体の代謝性産熱および血流による熱交換を模擬する人体頭部模型を作製する。この模型を用いて、選択式脳低温療法を念頭に置いた数学シミュレーションと同様の計測実験を行い、それらの結果を比較検討

して人体頭部熱伝導数学モデルの有用性について論ずる。

2. 選択式脳低温療法の概要

現在、臨床で行われている全身冷却式脳低温療法⁽¹⁾では、患者の胴および四肢に密着する冷水ブランケット内に温度を設定した水を流して体温を調節し、これに伴って温度が変化した血液が脳を循環してその温度を制御する。この手法では温度管理の必要がある脳以外の部分も低体温となるので、免疫機能が低下して肺炎などの合併症を併発しやすくなり、また制御においては時定数が大きくなる欠点が指摘されている。

これを改善する手法の一つとして提案されている選択式脳低温療法⁽¹⁶⁾では、脳に向かう4本の動脈のうち任意の1本に外科的処置を施して、温度調節したリンゲル液を直接流入可能とし、迅速に脳の温度管理を行う。左右の内頸動脈と椎骨動脈が脳の基底部に合流する脳底動脈輪で、残りの3本の血管から流れ込む血液とリンゲル液が混合し、温度の低下した血流が脳組織の熱を洗い出す。頸静脈から体循環に戻る前に、流入したリンゲル液に相当する水分を抽出し、残りの血液を加温してから体循環に戻して頭部以外の体温を一定範囲に維持する。このため免疫機能が維持されやすく、合併症のリスクを低減することが可能とされる。

本研究では、選択式脳低温療法を想定して、Fig.1に示すような実験システムを構築する。ここでは、以下のような人体頭部模型を用いる。頭部模型には胴体の代用である恒温槽から、体温に相当する温度の水(以下、代用血液)を循環する。脳模型に入力する一部の血管に、温度調整槽で温度を調節した水(以下、代用リンゲル)を流入して、脳模型内の温度を一定値まで冷却し、これを維持する制御実験をおこなう。制御理論により、温度調整槽の温度を決定し、あらかじめ用意した冷水と温水を混合して調整槽内の水温を制御する。

3. 数学モデルの構築

〈3.1〉 熱伝導モデルの概要 脳の内部で発生する代謝熱の大部分は、体幹から流入する血液により洗い出され

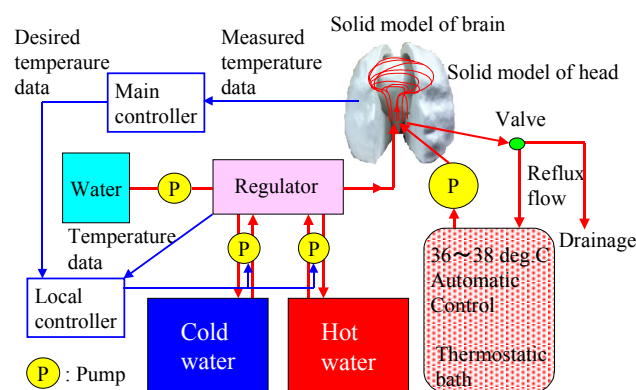


Fig. 1. Outline of automatic temperature control system of brain solid model.

て一定の温度範囲に維持されている。流入する血液と脳組織間の熱移動を Fig.2 に示すような熱伝導数学モデルにて表現し、温度分布を再現する手法が提案されている⁽¹⁵⁾。このモデルでは、各ノードを連続的に接続した正四面体の頂点に配置し、隣り合うノード間で熱伝導が生じると考える。このとき、各ノードは周囲の 12 のノードと接続する。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⁽⁸⁾⁽¹⁷⁾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、本間ら⁽¹⁵⁾もこれを考慮してモデルを構築している。ノード間の熱伝導はフーリエの法則に従い、対流などの影響は考慮しない。一方、生体を模擬することを念頭に置いているので、一部のノードは代謝性熱産生を生じる。このとき、以下の(1)~(3)式が成立する。

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

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

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

ここで $Q_0(t)$ 、 $C_0(t)$ 、 $T_0(t)$ 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、(2)式で表わした $\Delta T_{i0}(t)$ 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。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 $M_0(t)$ より(3)式で表わした式を用いて計算できる⁽¹⁵⁾。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。なお、ノード 0 は立体の格子点に配置した任意のノードを表わすので、ノードごとに対応するノード i が一意に決定する。

〈3・2〉 頭部組織数学モデルの概要 人体頭部の温度分布を推定するために、上述の熱伝導モデルを頭部組織の形状に配置して、組織ごとのパラメータを設定する。以下では、脳、頭骨、血管、眼球、皮膚などの各組織ごとに作

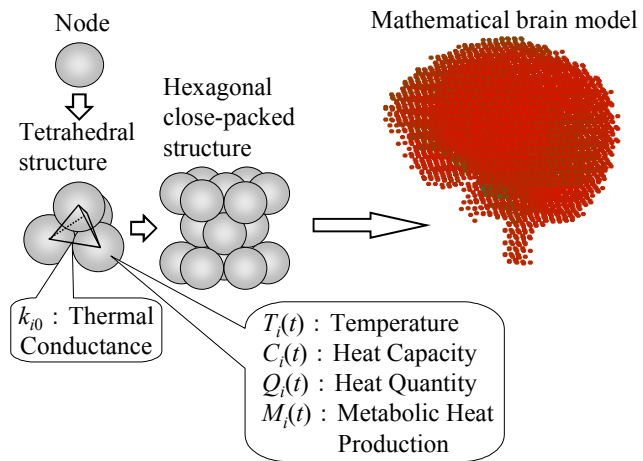


Fig. 2. Outline of heat transfer model.

成したモデルを組織モデルと定義する。例えば、脳数学モデルと表記した場合、脳組織の形状およびパラメータを与えたノードの集合を意味する。連続的に撮影した人体頭部の MRI 画像データにもとづいて、脳 (Brain)、頭骨 (Skull)、眼球 (Eyeball) の各組織モデルを構築した⁽¹⁵⁾。ただし脳は脳、小脳、延髄を連続した一つの組織とし、顔面の筋肉や耳下腺などの組織は頭骨に含め、脳数学モデルと頭骨数学モデルの間を脳脊髄液 (CSF) が満たすと考えた。これらの組織に上述の微小ノードを均一に配置し、人体頭部の熱分布を計算する頭部組織数学モデルを構築した。

ところで、細胞外液は血管壁を通過した血漿成分と混合し、それらを構成する水分子はイオンチャネルやアキアポリンを経由して細胞膜を通過して、細胞内液と熱交換する。したがって脳細胞間では、毛細血管に類似する対流もしくは血液の移流が存在するとみなすことができる。そこで、主要な血管 (blood vessel) のみを平均的なパターンでモデル化し、組織を構成するノード間で熱交換する血管モデルとした。

また、頭部周辺の空間に存在するノードを空気 (Air) とする。さらに、皮膚は薄いので MRI 画像から形状の再現が困難であるが、頭部の熱放射に関与するので、頭骨モデルの表面を覆うモデルとして概念的に構築する。脳、頭骨、血管、眼球、皮膚と脳脊髄液 (CSF)、空気の各モデルを組み合わせた脳内温度分布が演算可能なモデルを人体頭部モデルと定義する。

4. 人体頭部模型の概要

〈4・1〉 人体頭部模型の概要 数学モデルによるシミュレーションの結果と比較するために、上述の頭部組織に関する数学モデルの形状データを用いて人体頭部模型を製作する⁽¹⁸⁾。脳の数学モデルに対応する脳模型はシリコンゴムで形成し、Fig.3(a)に示す血管模型を内蔵する。実際の血管の太さは部位ごとに異なるが、ノードで構成したこのモデルは太さを均一としたので、それぞれを内径 4φ のナイ

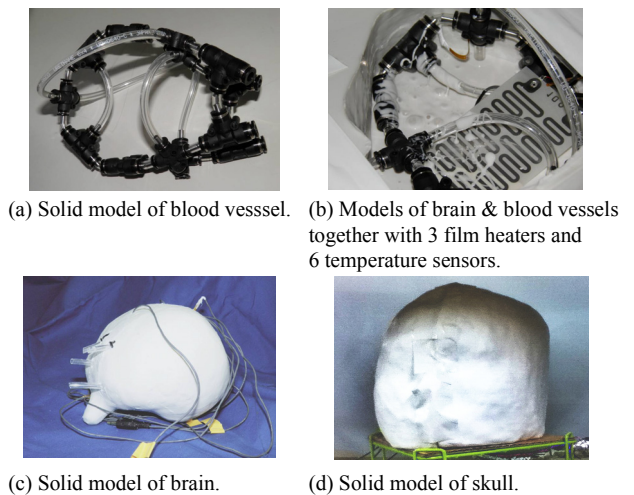


Fig. 3. Main parts of models for human head.

ロンチューブと分岐継手を組み合わせて製作した。また、Fig.3(b)に示すように代謝熱産生を模擬するためのフィルムヒータ (シンワ測定, FH-10) を 3 枚, および温度分布を測定するための温度センサ (石塚電子, 103JT-050) を 6 個内蔵し, 発熱制御と外部からの温度測定を可能とした。

脳温度センサは脳幹部分に相当する中心部, 鼓膜部位に相当する左右側頭部, および頭頂部, 前頭部, 後頭部の 6 カ所に配置した。具体的には, フィルムヒータは正中矢状面およびこれに平行な平面で脳を 4 分割した各平面上で, 各フィルムヒータの中心が中央冠状面上となる位置に配置した。前頭部, 頭頂部, 後頭部のセンサは正中矢状面上で, 脳の最前部, 最上部, 最後部からそれぞれおよそ 5mm の深さになるように配置し, 左右側頭部のセンサは中央冠状面上で, 両端よりそれぞれおよそ 5mm の深さになるように配置した。中心部のセンサは正中矢状面より右脳側に 5mm ずらしてヒータと接触しないようにした。血管模型, フィルムヒータおよび温度センサは脳模型の形成時に流し込まれたシリコンゴムと密着しており, 直接熱伝達する。

センサの信号は Fig.3(c)のように脳模型に接続した信号線を経由して測定する。また, 外部からフィルムヒータに 5[V] の電圧を印加して, 1 枚につき 25[W], 全体で 75[W] の代謝性産熱を可能にした。これは, 安静時の基礎代謝のみならず, 脳実質の活動や炎症などにより代謝が亢進した状態を模擬するためである。眼球および顔面の筋肉や耳下腺などの組織を含めた頭骨模型は 2 分割して石膏で形成した。これは上述の脳模型を左右からはさみ, Fig.3(d)に示すように一体化して人体頭部模型を構築し, 数学モデルによるシミュレーションと同等の実験を行うためである。

なお個体差を考慮した実験のために, 形成時のゴムの流動によるフィルムのたわみなどを許容して脳模型を 3 種類, 頭骨模型を 2 種類それぞれ同一の型から作製した。各脳模型は発熱量がほぼ同一であるが, センサに対する発熱部位および血管との距離がそれぞれ異なり, また各頭骨模型は脳模型との接触部位および面積が異なるので熱伝導により外部に熱を放出する経路が変化し, これらの組み合わせで 6 通りの個体差を検討することが可能である。なお, 作製した脳模型の重量はいずれも約 2.9[kg] であり, 頭骨はいずれも約 4.8[kg] であった。

〈4・2〉 脳冷却実験装置の概要 構築した頭部模型を用いて, 上述の選択式脳低温法を念頭に, Fig.1 に示した手順で実験を行う。代用リングルの温度調節を温度調整槽で行うために, 冷水と温水を任意の割合で混合する。温度を調整した槽内の熱交換器を通過すると, 代用リングルは設定した温度になり, これを血流に混合する。このために, Fig.4 に示すように, 脳への血流循環を模擬する装置と代用リングルの温度調節を行う制御装置を組み合わせ, PC で同期しながら, それぞれを駆動する。

実験装置では, ヒトの全血液に相当する容量を満たす恒温水槽とポンプ (IWAKI, RD-05H) をそれぞれ胴体と心臓に見たて, 代用血液を脳模型経由にて循環する。代用血液

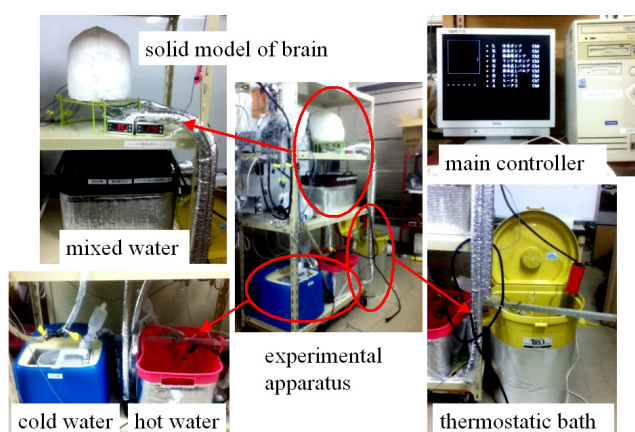


Fig. 4. View of experimental apparatus for solid model of brain.

と混合した代用リングルの容量は余剰分としてバルブから排出し, 循環水量が常に一定となるシステムを構築した。恒温水槽内の温度調整は IC コントロールヒータ (サンアート, SCH-900SC) を用いて行った。代用リングルの温度調整は冷水と温水を混合する温度調整槽内に配置した熱交換器で行う。調整槽内の混合水は, その温度と冷水槽もしくは温水槽内の水量を考慮して冷水槽もしくは温水槽へ還流し, 稼動する冷却器もしくは加熱器によって一定の温度範囲内で設定温度に維持する。冷却器は小型冷凍庫 (ロッテ, ミニ冷凍庫) を用い, 加熱器は投げ込みヒータ (フジマック, H-500S) を用いた。

5. 実験方法

〈5・1〉 人体頭部模型の熱伝達応答特性の測定 開発した実験装置を用いて人体頭部模型の熱伝達応答特性を測定する。心臓とみなしたポンプより人体頭部模型内の血管模型に $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ の代用血液を循環させた時の, 脳中心部および鼓膜相当部位それぞれの温度のステップ応答を測定する。流速は人体の脳内血液量と血管模型容積, および熱移動に必要な脳内血液滞留時間を考慮して総量を $50[\text{ml}/\text{min}]$ とした。なお, 鼓膜は解剖学的に脳側頭部に位置することから脳側頭部温度を鼓膜温とみなした。

〈5・2〉 人体頭部模型による PI 制御実験 現在臨床で行われている全身脳低温療法は医療従事者の手動的な温度調整で実施されているが, 適応制御もしくは Fuzzy 制御による自動温度制御を行い, 一定の成果を上げた臨床例⁽¹¹⁾が報告されており, 完全自動化により, 精確な温度管理を実現し, かつ医療従事者の負担を低減できることが示唆されている。

本研究ではこれらを念頭に, 脳内の損傷部位を温度制御する可能性を検討する。そのためにまず PI 制御により, 任意のセンサの部位の温度を一定に維持する実験を行う。このとき, 制御則の伝達関数を (4) 式で表す。ただし, K_p は比例定数であり, T_I は積分時間である。

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

なお、臨床で行われている脳低温療法で、脳中心部の温度を連続的に測定することは、細菌感染を防御するなどの理由から不可能である。それゆえ、従来行われてきたような鼓膜温や膀胱温からの脳温推定^{(8)~(12)}では、集中定数系で考えているので、推定した温度を脳中心部の温度とみなしてきた。このため、本研究ではこの脳中心部の温度を制御量とし、調整槽の温度を操作量とする。

本実験では代用血液を 3 本の血管に流入し、代用リングルを残りの 1 本の血管から流入する。

最初に $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ の代用血液を循環させながら、脳中心部の温度が 40°C に到達するまで、すべてのフィルムヒータに通電する。到達後は、フィルムヒータを交互に切り替え、制御されていない状態で 40°C を維持するように設定する。このとき、平均して約 35W の熱量を脳模型に与えている。このように模擬的に設定した発熱状態において、脳中心部温度が 38°C となるように目標温度を設定して PI 制御を行い、その動態を測定する。ただし、目標温度近辺でのばたつきを低減するために、 $\pm 0.3^\circ\text{C}$ の不感帯を設定した。また、臨床において患者への過度の侵襲を避けることを想定し、脳模型による実験および数学モデルによるシミュレーションともに、冷水槽と温水槽の温度設定にリミッタを設定し、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°C から 42°C の間に制限した。

〈5・3〉 数学モデルによるシミュレーション 上述のステップ応答および PI 制御の実験結果と比較するために、数学モデルを用いてシミュレーションを行った。頭部モデルを構成する 6 つの組織と周辺空気ノード数は各組織の容積より Table 1 のように設定する⁽¹⁵⁾。また、各組織を構成するゴムや石膏などの熱伝達係数および熱容量は、文献値⁽¹⁷⁾を用いた。ただし文献に記載されている値は単位重量もしくは単位長あたりの数値であるので、実際の計算では上述した脳模型および頭骨模型の実測重量と、対応する熱伝達モデルを構成するノード数から 1 ノードあたりの熱容量を導出した。また、熱伝達モデルのノード間距離の設定値⁽¹⁵⁾が $6[\text{mm}]$ であることを考慮して、1 ノードあたりの熱伝達係

Table 1. Parameters of each organ-type solid model in a head.

Organ	Brain	Skull	Eye ball	Blood vessel	CSF	Skin	Air
Property							
Number of Nodes	13093	24206	172	497	1805	3310	20917
Temp. [deg C]	Room Temp.	Room Temp.	Room Temp.	Room Temp.	Room Temp.	Room Temp.	Room Temp.
Metabolic Heat Production [W/m ³]	0	0	0	0	0	0	0
Thermal Conductivity [W/(m·K)]	9.34×10^{-1}	4.30×10^{-1}	4.30×10^{-1}	3.99×10^{-1}	9.34×10^{-1}	4.30×10^{-1}	9.25×10^{-3}
Specific Heat [J/(kg·K)]	2.01×10^3	8.35×10^2	8.35×10^2	1.01×10^3	2.01×10^3	8.35×10^2	1.01×10^3

数を導出した。また、計算時間の 1 周期を 1 [秒] とした⁽¹⁵⁾。演算開始時の各組織の初期温度およびシミュレーション中の大気温は人体頭部模型による実験時の実測値を使用した。なお、眼球および頭皮は頭骨に含めて頭部模型を作製しているため、眼球および頭皮のノード数以外のパラメータは頭骨と同一とし、各組織の代謝産生熱を 0 に設定した。

6. 実験結果

〈6・1〉 人体頭部模型と数学モデルによる脳内温度のステップ応答 室温が約 26.5°C の環境において、作製した脳と頭骨の模型を組み合わせた人体頭部模型の 1 組を使用して、 $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ の代用血液を脳内に循環させた時のステップ応答、および同様の条件で行った数学シミュレーションの結果について、脳中心部と鼓膜の温度を比較した結果を Fig.5 に示す。なお、数学シミュレーションでは実験時の室温データを使用し、実験時の環境を再現した。

脳中心部の温度は、同図に示すように人体頭部模型と数学シミュレーションで、ほぼ同様に上昇した。鼓膜温度は同図に示すように、前者は後者より若干遅れて上昇した。この場合に、人体頭部模型および数学シミュレーションの時定数は脳中心部で約 1,300 秒と約 1,250 秒、鼓膜では約 2,600 秒と約 1,450 秒であった。なお、頭骨模型と脳模型の組み合わせを変更して実験をおこなった場合も同様の結果を得た。

〈6・2〉 PI 制御による人体頭部模型と数学モデルでの脳内温度の推移 上述した手法による人体頭部模型を使用した PI 制御の実験および数学シミュレーションの結果を Fig.6

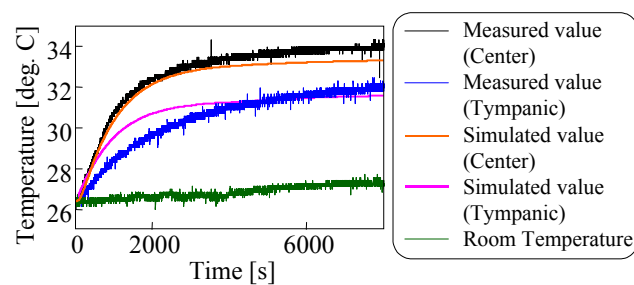


Fig. 5. Various measured temperatures in solid models for step inputs of water temperature.

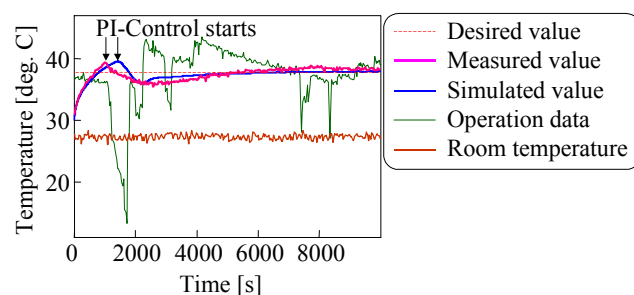


Fig. 6. Measured values with solid models and result of the simulation by PI-control.

に示す。同図中に示した Operation data は模型実験における温度調整槽内の温度測定値である。したがって温度調整槽内の熱交換器を経由した代用リングルの温度は、これに一致する。また室温の実測値も合わせて示した。PI 制御のパラメータは $K_p=20.0$, $T_I=100.0$ とした。頭部模型の測定では、 $37\pm 0.1^\circ\text{C}$ の代用血液を循環させた脳をフィルムヒータで加温して約 1,000 秒後に脳中心部の温度が 40°C に達し、PI 制御を開始した。

制御開始とともに、脳を冷却するように操作量が設定され、これに伴って脳中心部の温度は低下した。その後、脳中心部の温度が目標値より低くなると、これを加温するように操作量が設定され、脳中心部の温度が上昇した。脳中心部の温度は約 10,000 秒後に目標値にほぼ整定した。

数学モデルでは約 1,500 秒後に脳中心部の温度が 40°C に達して PI 制御が開始され、約 2,000 秒まで温度が低下した。この後の応答曲線は、実測値とほぼ一致しており、脳模型の実験と同様に約 10,000 秒後に目標値に整定した。

7. 考 察

〈7・1〉 ステップ応答における人体頭部模型のステップ応答による実測値と数学シミュレーションの結果に対する考察 頭部模型によるステップ応答の実験と数学モデルによるシミュレーションの結果の比較より、脳中心部において、温度上昇時は頭部模型による実測値と数学シミュレーションの算出値がほぼ一致したが、整定値に若干の温度差を生じた。一方、鼓膜部位については温度上昇時に、実測値が数学シミュレーションより遅れて温度上昇するが整定値はほぼ一致した。

数学モデルでは脳脊髄液に相当するノードが存在するので、これを介して一定範囲の熱量が脳から頭骨に伝達する。一方、脳模型と頭骨模型と組み合わせた頭部模型は、完全に密着していないので、その間隙に存在する大気温の空気と直接熱交換を生じると考えられる。このため、脳の周辺部に位置する鼓膜相当部位では、実験開始時には数学モデルより空気による冷却効果が大きく、温度上昇に誤差を生じたと考えられる。一方、脳中心部ではこの影響が少ないので上昇時の温度はほぼ一致した。

間隙にある空気は大気と直接循環していないので、脳模型より放出された熱により温度が上昇して、実験中に脳周辺部とほぼ同一の温度になり、冷却効果が少なくなると考えられる。このため、実験開始より約 4,000 秒後には熱移動が少なくなり、その後、中心部では数学シミュレーションより若干の温度上昇があったと考えられる。

すなわち、ここでは間隙にある空気の温度が脳温と比較して低い場合は冷却効果をもたらしたと考えられ、脳温に近い温度では逆に保温効果をもたらしたと考えられる。そのしきい値については本実験結果だけで決定するのは困難である。脳模型と頭骨模型の間にグリースなどを塗布するなどの手法により、空気の影響を排除した実験が必要と考えられる。

実験の結果では、整定時の鼓膜部位は脳中心部と比較して、約 2°C 低い温度となっている。鼓膜は外頸動脈系の血流支配を受けるとともに、外気や顔面皮膚温の影響も受けるので、硬膜外温より $0.3\sim 0.5^\circ\text{C}$ 低いとされる⁽²⁾。一方、脳中心部は外気による影響はほとんど受けないので、より高い温度であることが考えられる。なお MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy)⁽¹⁹⁾ では、覚醒状態での脳内の温度差が $2\sim 3^\circ\text{C}$ あることが示されており、脳内の温度分布としては本研究結果と矛盾しない。

〈7・2〉 PI 制御における人体頭部模型と数学モデルシミュレーションの応答に関する考察 本研究では、脳損傷後の代謝亢進により脳中心温度が 40°C に上昇した患者を想定し、これを設定した目標温度の 38°C まで冷却して一定温度に維持する PI 制御を行った。これは脳低温療法を想定したシステム制御であり、得られる 2 つの結果の比較から脳内熱伝導により温度分布を推定する数学シミュレーションの有効性について検討することを目的としている。

まず、フィルムヒータ全てを作動し、制御を行わずに脳中心温度が 40°C まで上昇する過程では、脳中心部の温度が約 38°C まで頭部模型での実測値と数学モデルによるシミュレーション結果がほぼ一致している。その後、ステップ応答と同様に、制御が開始される 40°C には、実測値が数学シミュレーションより若干早く到達している。これは上述したように、数学シミュレーションでは脳内に蓄積した熱が頭骨に移動しやすく、温度の上昇が若干遅いことによると考えられる。

40°C 到達後は、PI 制御が行われたが、数学シミュレーションの方が実測値と比較して迅速に温度低下している。一方、実測値は数学シミュレーションと比較して $\pm 1^\circ\text{C}$ 程度の誤差を生じつつ、ほぼ同じ時間で目標値に整定した。その後、数学シミュレーションでは、一定値を維持したが、実測値は若干の振動を生じた。これは、操作量が変化するとき、数学シミュレーションでは温水と冷水の混合に必要な水の移動と攪拌がほぼ瞬間に行われ、均一な温度となるのに対して、実験装置では温度変化量に応じた時間遅れを生じることが考えられる。また、臨床データの利用を想定して、数学シミュレーションは小数点以下第 2 位まで測定する前提でおこなっているが、模型による実験では、センサやサーミスタの性能を考慮して小数点以下第 1 位までしか測定していない。また、代用血液の温度はサーミスタの温度計で確認したのみで、シミュレーションには反映していない。このため、温度測定時の計測誤差などもわずかに影響したと考えられる。

本実測結果は若干の誤差を含むが、数学シミュレーションの結果と概ね一致していることから、数学モデルを用いた脳内温度分布の演算手法は、概ね有効であると判断できる。なお、誤差の主たる原因と考えられる実験装置内部の水の移動や攪拌などの速度などを反映した数学シミュレーションモデルの構築は、実験装置の設計および改良とあわせて必要であると考えられる。

(7・3) 一般的な脳低温療法からみた脳模型および数学シミュレーションの性能に関する検討

人の脳は損傷時に 38℃から 44℃に上昇して脳細胞が壊死に至る場合がある⁽¹⁾。したがって、脳を適切に冷却し保護する脳低温療法を模擬する実験には、病態や治療による脳温の変化を再現できる性能が求められる。本研究で作成した脳模型内部に設置したフィルムヒータの 1 枚あたりの発熱量は、安静時の脳の基礎代謝量にほぼ相当する 25[W]の発熱量である。内蔵した 3 枚のヒータを同時に使用すると代謝が 3 倍になった場合を模擬し、脳模型の中心温度は約 50℃まで上昇可能なことを確認している⁽²⁰⁾。これは数値シミュレーションより若干高い温度であり、通電によるヒータ以外の発熱や、体循環する代用血液の温度などによっても変化するが、重度の脳障害にともなう発熱状態も模擬することが可能である。

ところで、本研究では脳の発熱を模擬するためにフィルムヒータを使用した。実際の脳では、フィルムヒータに相当する部位以外でも炎症などの理由により代謝が亢進して発熱する。このため脳模型は脳の障害による発熱状態を十分には再現していない。一方、フィルムヒータの挿入位置に合わせて発熱部位を設定した数学モデルによるシミュレーションは、模型の実験をほぼ再現したと言えるので、発熱部位を任意に変更しても対応可能であると考えられる。なお、臨床においては、外部から観測可能な部位の温度や X線 CT などの情報に基づいた内部状態推定とパラメータの同定が可能であると考えられるので、数学シミュレーションによる温度推定が可能である。また、内部状態推定の精度が向上すれば、脳の温度分布を直接測定することなく、モデル規範型の制御をおこなうことが可能になると考えられる。この手法を確立するためには模型を用いた実験を繰り返すことが必要である。

なお、全身冷却式脳低温療法で、管理期へ移行させるための脳冷却は 5~8 時間をかけ、約 35℃の慣らし期間を経て約 32℃に脳を冷却する⁽¹⁾⁽⁹⁾。PI 制御の実験では、脳模型に対して制御開始後の約 1,000 秒間で 4℃の冷却を実現しており、臨床における脳低温療法の変化速度が小さい温度制御を模擬することは可能であると考えられる。

一方、全身冷却式脳低温療法では、胴体などに対する負担を低減するために、ゆるやかな温度変化が設定されてきた。選択式脳低温療法では、頭部のみを冷却するので、より高速な冷却が可能であると考えられる。臨床における冷却方法は、様々な条件を考慮して医師が決定するが、選択式脳低温療法を基礎に、冷却キャップや冷却マフラーなどの外部からの冷却や、カテーテルを挿入して特定部位に冷却剤を直接注入するような手法を組み合わせ、脳内の特定部位の冷却法も適用可能であり、臨床に新たな知見を提供し得ると考えられる。

また、MRI データを反映した形状の設計に加え、解剖学的な観点から、血管模型は脳内の主要な血管を模擬しており、脳模型の大きさとの比率は、人体内の生理的な値とほぼ一致する。従って、血管模型は実際の脳の主要血管と近

似する配置となったと考えられる。このため脳中心部における複数の血管内血液との効率的な熱交換などを実現した人体頭部模型は、特に外部との熱移動について一定範囲内で近似していると考えられる。さらに人体頭部模型での実験結果と数学モデルによる演算結果が近似しているので、数学モデルは実際の人体頭部組織の熱分布を再現し得ると考えられる。

本研究では、頭部模型に用いた石膏やゴムなどのパラメータを用いて数学シミュレーションを行ったので、本結果は臨床の知見と一致するわけではない。しかし、上述の観点より、生体で測定したパラメータを用いた数学シミュレーション⁽¹⁵⁾が、臨床での人体頭部内の熱分布を推定しうる根拠の一つであると考えられる。しかしながら、頭部模型は現実の脳内の生化学的活動の全てを再現するものではないので、臨床で連続的に測定した脳内温度⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾との比較により、数学モデルの有効性を確認する必要がある。

8. おわりに

本研究では、既知の生体パラメータを用いて脳内の温度分布を推定可能な数学モデルの有効性を検討するために、MRI データに基づく人体頭部組織模型を製作し、これを用いた実験の結果と数学シミュレーションの結果を比較検討した。選択式脳低温療法を念頭に置いた実験において、人体頭部模型は、臨床データと近似する熱分布の傾向を示すことを確認した。また、ステップ応答および PI 制御実験において数学シミュレーションと良好に一致した。これらの結果から人体頭部数学モデルは、選択式脳低温療法施行時の、脳内の温度分布を示しうることを示された。

医療従事者が直感的に理解できるように可視化した脳内温度分布の提示は、選択的脳低温療法による脳内の傷害部位の効果的な冷却を可能にし、治療成績の一層の向上に有用であり、期待できる。

なお本研究成果から、傷害の発生部位や代謝量の違いを考慮して、本モデルの数学シミュレーションにより、治療効果を検討する可能性が示された。

本研究の要旨は平成 24 年電気学会電子・情報・システム部門大会⁽¹⁹⁾で発表した。

文 献

- (1) N. Hayashi : "The human brain propose the development of new concept of brain hypothermia treatment", ICU&CCU, Vol.27, No.8, pp.725-731 (2003) (in Japanese)
林 成之 : 「脳低温療法の現状と今後の展開」, 脳低温療法の歴史と現状, ICU&CCU, Vol.27, No.8, pp.725-731 (2003)
- (2) 武信洋平・成富博章 : 「脳温測定法」, 脳と循環, Vol.11, No.1, pp.69-72 (2006)
- (3) Y. Takayama, K. Kuwamoto, H. Sato, H. Yokota, and Y. Naoe : "Internal pressure monitoring of cerebral resuscitation", Nippon Rinsho, Vol.69, No.4, pp.708-715 (2011)
高山泰広・桑本健太郎・佐藤秀貴・横田裕之・直江康孝 : 「脳蘇生と頭蓋内圧モニタリングの現状について」, 日本臨牀, Vol.69, No.4, pp.708-715 (2011)

(4) Y. Tahara, N. Suzuki, S. Takagi, Y. Matsuzawa, A. Shimoyama, J. Okuda, and K. Kimura : "Clinical experience of a New Non-invasive, Surface-cooling device for post-resuscitation intensive care", *ICU&CCU*, Vol.34, No.6, pp.475-480 (2010) (in Japanese)
田原良雄・鈴木範行・高木俊介・松澤泰志・下山 哲・岩下眞之・奥田 純・木村一雄:「蘇生後集中治療における新しい非侵襲的体表冷却装置の使用経験」, *ICU&CCU*, Vol.34, No.6, pp.475-480 (2010)

(5) 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)

(6) X. Xui, P. Tikuisis, and G. Giesbrecht : "A mathematical model for human brain cooling during cold-water near-drowning", *Journal of Applied Physiology*, Vol.86, pp.265-272 (1999)

(7) G. M. J. van Leeuwen, J. W. Hand, J. J. W. Lagendijk, D. V. Azzopardi, and A. D. Edwards : "Numerical Modeling of Temperature Distributions within the Neonatal Head", *Pediatric Research*, Vol.48, No.3, pp.351-356 (2000)

(8) H. Wakamatsu and L. Gaoha : "Biothermal Model of Patient for Brain Hypothermia Treatment", *IEEJ Trans. EIS*, Vol.123, 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 C*, Vol.123, No.9, pp.1537-1546 (2003)

(9) 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)

(10) H. Wakamatsu and L. Gaoha : "Adaptive control of brain temperature for brain hypothermia treatment using Stolwijk-Hardy model", *Artificial Life and Robotics*, 8, pp.214-221 (2004)

(11) 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)

(12) T. Utsuki and H. Wakamatsu : "Development of automatic controller of brain temperature based on the conditions of clinical use", *IEEJ Trans. EIS*, Vol.132, 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 C*, Vol.132, No.4, pp.615-622 (2012)

(13) S. Honma and H. Wakamatsu : "Distortion and Destruction of Virtual Objects Using Various Kinds of Haptic Systems", *J. Soc. Instrum. Control Eng.*, Vol.51, No.10, pp.968-982 (2012) (in Japanese)
本間 達・若松秀俊:「仮想物体を変形・破壊する力覚表示システムの研究」, *計測自動制御学会, 計測と制御*, Vol.51, No.10, pp.968-982 (2012)

(14) 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 (2011)

(15) S. Honma, Y. Takagi, and H. Wakamatsu : "3D-visualized model of temperature distribution in the brain for the investigation of brain cooling effect", *IEEJ Trans. EIS*, Vol.133, No.2 (2013) (in Japanese)
本間 達・高木 豊・若松秀俊:「脳冷却効果を検討可能な脳内温度分布の可視化モデル」, *電学論 C*, Vol.133, No.2 (2013)

(16) 科学新聞:「脳低温療法の新技术」, 2008年11月28日

(17) I. P. Herman : "Physics of the Human Body: Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering", Springer-Verlag GmbH & CO. KG (2007)

(18) 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)

(19) B. Karaszewski, J. M. Wardlaw, I. Marshall, V. Cvor, K. Wartolowska, K. Haga, P. A. Armitage, M. E. Bastin, and M. S. Dennis : "Measurement of Brain Temperature with Magnetic Resonance Spectroscopy in Acute Ischemic Stroke", *Annals of Neurology*, Vol.60, No.4, pp.438-446 (2006)

(20) Y. Takagi, S. Honma, H. Wakamatsu, and M. Ito : "Heat transfer simulation with a human head model representing the brain temperature distribution", *Proc. of the Electronics, Information and Systems Conference*, pp.1407-1410 (GS4-4) (2012) (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*, pp.1407-1410 (GS4-4) (2012)

(21) 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)

高木 豊 (学生員)



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)。

本間 達 (正員)



1993年日本大学理工学部卒業, 1997年東京医科歯科大学医学部卒業, 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)。

若松秀俊 (非会員)



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, 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。

伊藤 南 (非会員)



1983年大阪大学基礎工学部生物工学科卒業, 1989年大阪大学大学院基礎工学研究科単位取得中退, 1989~1994年理化学研究所フロンティア研究システムフロンティア研究員, 1994~1997年米国ロックフェラー大学博士研究員, 1998~2012年自然科学研究機構生理学研究所准教授, 2004~2012年総合研究大学院大学准教授(兼任), 2012年東京医科歯科大学保健衛生学研究科教授, 現在に至る。博士(工学)。