

# 選択式脳低温療法における 精密な脳温管理のための制御システム

正員 本間 達<sup>\*a)</sup> 非会員 若松 秀俊<sup>\*</sup>

## Control Methods for the Precise Brain Temperature Management in Selective Brain Hypothermia Therapy

Satoru Honma<sup>\*a)</sup>, Member, Hidetoshi Wakamatsu<sup>\*</sup>, Non-member

(2015年7月21日受付, 2015年12月10日再受付)

The mathematical simulations are provided for the development of devices and/or methods for medical brain hypothermal treatment. The mathematical model reflecting thermal property of human head was presented as a group of particles consisting of small nodes. By using our mathematical model of head, a new appropriate brain cooling pattern is proposed for the temperature control in selective brain hypothermia, when its temperature rises owing to the increasing productive and accumulating heat by brain injuries. The clinical effectiveness of the new cooling pattern with less consumption of energy is given for the control of brain temperature by using our model of particles of nodes.

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

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

### 1. はじめに

医学の分野で、治療方法の検討や医療機器の設計などに数理モデルを活用する数学シミュレーションには重要な意義がある。このシミュレーションは生体に負担をかけずに治療の効果を何度でも検討できるので、施術前に最適な手法を選択するのに有用である。また医療機器の動作や安全性確認のためにおこなわれる動物実験などは、シミュレーションを用いた事前の計画検討により、必要最低限の実施とすることが可能になる。一方、本方法は生体の動態を完全に再現するものではないので、より正確なシミュレーションをおこなうために人体組織の特性を反映した種々の数理モデルが提案されてきた。若松らは脳低温療法を前提として、人体を18のコンパートメントで構成し、脳温を計算する数理モデルを提案している<sup>(1)</sup>。さらに、この数理モデルを

用いて若松らは脳温を適応制御により自動制御する手法<sup>(1)</sup>を提案し、臨床応用<sup>(2)</sup>して良好な成果が得られたことを報告している。ところで、脳内における熱の産生や洗い出し、周辺への伝熱などの効果の違いから、脳内に温度分布を生じることがMRIを応用した測定により示されている<sup>(3)</sup>。

とくに、脳低温療法時の冷却効果は脳内の部位により異なるので、平均温度などの代表的な温度を基準とするのではなく、傷病部位の温度を基準とした温度管理が必要である。したがって、一臓器を1-コンパートメントとするモデルは、一定以上の容積を持つ臓器内部での分布状態を表現するには不適當である。

これらの問題を解決するために、本間らは人工現実感の技術を応用し、微小なノードを組み合わせたノードモデルで人体臓器を表現する手法を提案した<sup>(4)(5)</sup>。この手法はノード間のエネルギー伝達を線形特性とするので計算が簡略化され、同時に組織全体では非線形の現象を表現可能な特徴をもつ。また、本間らは熱伝導を表現するノードモデルで、人工現実感の技術を応用して人体頭部の熱分布を可視化する人体頭部数理モデルを構築した<sup>(4)</sup>。さらに、体幹を健常体温に維持したまま、脳組織のみを一定温度に冷却する選

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

Graduate School of Health Care Sciences, Tokyo Medical and Dental University

1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

択式脳低温療法を想定し、この数理モデルと同一形状の模型を用いた検証実験をおこなった<sup>(5)</sup>。数理モデルに模型を構成する材質の熱伝導特性を適用すると、脳内の熱分布は数理モデルと模型で良好に一致することが実験で確認され、数学シミュレーションの有効性が示されている<sup>(5)</sup>。

本研究では、生体の特性を反映した人体頭部数理モデルを用いて、選択式脳低温療法により脳組織を保護する際の精密な温度制御手法について検討する。具体的には、脳組織の傷病により脳代謝が亢進して脳内温度が上昇したときの、臨床における新しい脳冷却パターンを検討し、これに基づく制御シミュレーションと模型を用いた模擬実験によりその有効性を示す。

## 2. 脳低温療法の種類

脳低温療法は、脳組織の傷病部位の代謝亢進による脳温の上昇によって、その周辺組織が二次的に損傷するのを防ぐために、外部から冷却して脳温を一定範囲内の低温に維持する保存療法である。低温状態における患者の免疫機能の低下などを考慮して、病態に応じた温度を医師が設定し、2日から10日程度の期間で全身麻酔下で精密な温度管理をおこなう必要がある<sup>(6)</sup>。

この治療では、脳内を循環する低温の血液による脳温の降下手法が広く用いられている。現在主流となっている表面冷却式脳低温療法では、患者の体幹および四肢を冷却ブランケットで覆って体循環する血流を温度調節し、脳に循環する血流で脳組織を冷却する。この手法は身体に針を刺すなどの新たな傷を作ることなく実施可能であるが、全身を冷却するので応答が遅くなり、かつ体組織の免疫機能が低下するので治療中に肺炎などの感染症を引き起こしやすくなったり、内臓の機能不全などを生じる問題点がある。一方、脳への動脈と静脈にカテーテルを挿入するなどの侵襲的な手法で、体循環と脳循環の間に温度調節のシステムを挿入し、体幹の温度を一定範囲に維持したまま脳温のみを低下させる選択式脳低温療法が提案されている<sup>(7)</sup>。具体的には脳に流入する4本の動脈、すなわち左右の内頸動脈と左右の椎骨動脈の一部を選択する。選択した血管についてバルーン付きのカテーテルなどで体循環からの血流を停止

し、カテーテルを経由して温度調節したリンゲル液を注入する。脳内の脳底動脈輪で他の血管からの血流と混合して、脳内を通過する血流温度の変化により脳内の温度を調節する。流入したリンゲル液の量が余剰液体となるので、脳から流出する総頸静脈から血流を誘導して余剰分のリンゲル液相当の血清成分を抽出し、その残りを体温と同程度に加熱して体循環に還流する。この手法は頭部と比較して大きな熱容量を持つ体幹と四肢を冷却しないので応答速度が早くなる。さらに免疫機能や内臓の機能などが維持されるので感染症などに罹患する危険率が低下する利点があり、研究が進められている<sup>(7)</sup>。

## 3. 方法と結果

**〈3・1〉 生体制御の基本概念** 健康状態で人体は、小脳により制御されている基本的な生命維持活動と大脳による思考・判断に基づく生活行動および感覚器からの情報により延髄が起こす反射行動など、複数の制御器によって種々の身体機能が一定の範囲内で平衡している。この平衡状態が疾病や傷害により乱れた場合に、健康状態に回復するように操作することが医療措置であり、生体自身が持つ制御機能とのバランスを考慮しながら、投薬や施術などを適切に選択する<sup>(8)</sup>。

一方、生体自身の制御機能や感覚機能を必要に応じて一定期間停止し、システム自体の再構築や外部からの制御を実施する場合がある。例えば外科手術は前者の事例であり、上述の脳低温療法は後者の事例である。

脳低温療法は継続的な投薬による麻酔と筋弛緩によって、基本的な生命維持に必要な代謝機能を除き、積極的な体温調節や温度変化に対する反射行動を停止して実施する。これは生体自身も大部分の制御器を停止して、外部から生体操作を可能にする一方で、制御の過程で細胞の生存条件を逸脱した環境により、患者の生命維持が困難となる可能性がある。したがって一般的な機器操作と異なり、安全性に配慮して行き過ぎ量を最低限となるように操作量を制限するなど、生命維持を最優先とした制御系の設計が必要である。すなわち、脳低温療法においては、細胞が異常な熱環境に陥らないように、血流温度の調整範囲を制限する。しかしながら、基本的な代謝熱産生の効果も加わり、全身の温度管理において体温調節の時定数は数時間<sup>(1)(2)</sup>に及ぶような大きさになることと、その一方で環境温度の変化などの外乱により制御量が大きく変化する可能性がある必要がある。

### 〈3・2〉 選択式脳低温療法のための新しい冷却パターン

人体は上述のように麻酔下にあっても炎症や基礎代謝などにより一定の熱産生をおこなっており、さらに体容積に応じて熱容量が大きいので、外部からの冷却操作に対して応答が遅い特性がある。市販されている表面冷却式脳低温療法のための装置でも、脳温を一定に維持するために水温管理を丁寧におこなっているが、脳温を設定温度から $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 以内に維持したり、緩やかな温度変化には設定温度を看護

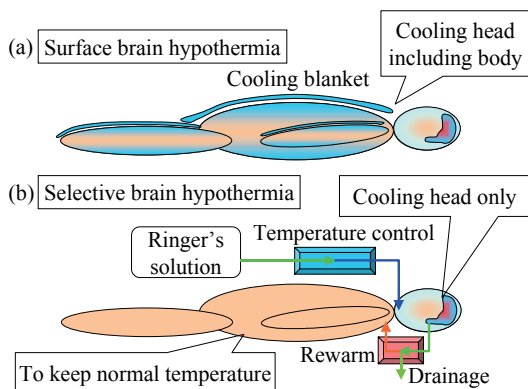


Fig. 1. Hypothermia by surface and selective cooling brain.

師の手動に頼ることが多いので絶えざる監視が不可欠である<sup>(9)</sup>。

時定数が数時間に及ぶような生体の温度制御には、最初から制御器による温度管理をおこなうと、制御出力との差分が積分され、管理装置で設定できる最大の操作を加えても行き過ぎ量が一定のまま持続し、収束までの時間が長くなる。そこで導入時は脳温と目標値の差が小さくなるまで制御器を用いず単純に患者を冷却し、脳温が一定の範囲で目標値に近づいてから制御器を使用する。これにより、行き過ぎ量が小さくなり、目標値を正確に追従するような精密な温度管理をおこなうことが可能になる。この冷却パターンの概要を Fig.2 に示す。さらに、患者の特性を組み込んだ数学シミュレーション<sup>(4)(5)</sup>を活用して、あらかじめ制御器に学習効果を与えると、単純冷却から制御器による温度管理への切り替え時に生じる脳温の振動を少なくすることが可能である。具体的には、制御器を稼働する際のリングル液の設定温度を、それ以前の設定値を参考にして決定する。導入時は冷却を開始するまでに脳温が上昇しており、また脳内の代謝が亢進しているため、単純冷却しても脳温は緩やかに低下する。このため患者身体への負担は少ない。

**〈3・3〉 シミュレーションの方法** 人体頭部数理モデルを用いて選択式脳低温療法を想定した脳内温度管理の数学シミュレーションを以下のように設定する。この数理モデルは脳内の任意の部位の温度を参照できるので、制御量として選択した部位以外の温度が、組織の機能を維持できる範囲を逸脱しないことを監視しながら制御シミュレーションを実現する。本シミュレーションでは、無制御状態で最も温度が高くなる脳中心部の温度を代表的な脳温として定義する。この脳温が本制御系における制御量であり、リングル液の設定温度が操作量である。すなわちリングル液を注入する血管付近の温度は、リングル液の設定温度の影響が最も大きいので、この周辺の組織の温度が機能維持できる範囲を逸脱しないようにリングル液の温度範囲を設定する。シミュレーションでは脳の傷病により代謝が亢進した状態を想定してパラメータを設定する。また、発症時を時刻 0 とし、脳温が 39℃の時点から上述の冷却パターンによる脳温管理を開始する。発症から 2 時間経過するまでは初期目標温度一定で維持し、その後、復温期を想定して 180 分かけて 24 時間当たり 1℃の割合で脳温の目標値を上昇す

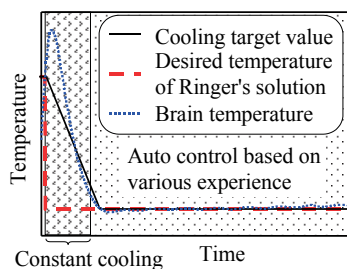


Fig. 2. Improved cooling pattern for selective brain hypothermia therapy.

る。実験開始 300 分後から、再度その時点の温度を一定に維持するとした。なお、一般的な脳低温療法では、上述のように 2 日から 10 日間温度を維持する。この間に組織が回復し代謝量も低下するが、シミュレーションで想定した時間内では、代謝量がほとんど変化しないので、脳内の代謝を治療開始時の脳内の平均代謝量を基礎代謝量の 1.5 倍から 3.0 倍の間で任意の一定値に設定する。本稿では、平均代謝量を 2.4 倍とした場合のシミュレーションを特に示す。これは、初期目標温度を 35.0℃としたときに、PI 制御、Fuzzy 制御のいずれの手法でも定温維持可能な代謝量の上限值である<sup>(4)</sup>。なお、模型を用いた模擬実験装置<sup>(5)</sup>を念頭に置いたので、冷却器と加温器の能力をそれぞれ 500[W] に設定し、各水槽から水を移動するポンプの能力を 17[L/min] とした。

また、一般的な空調装置による環境温度は周期的に変動するので、実験室内で実測した空調温度の推移に基づいて中心値が 25℃で振幅 1℃、1 周期あたり 2000 秒 (33.3 分) の正弦波に ±0.2℃以内の白色雑音を加えた環境温度変化を擬似的に設定する。ここで、白色雑音は患者周囲における医療従事者の出入りや医療機器の動作熱などを想定している。さらに、温度センサや A/D 変換器で観測される雑音の影響を考慮して算出した脳温に、±1.0℃以内の白色雑音を加えたのち、FIR フィルタにて 100 件の移動平均を計算し、観測値とみなす。これらの概念を Fig.3 に示す。

なお、本研究では冷水と温水を混合して、ほぼ瞬時に温度設定が可能な混合水槽中に設置した熱交換器によりリングル液の温度調節をおこなうとした。患者の凍傷と熱傷を防止するために、市販されている脳低温装置では冷水と温水の温度設定値に制限があるので、本シミュレーションでも冷水の下限を 5℃、温水の上限を 40℃として、冷却装置と加温装置の動作を切り替えるように設定した。また、本シミュレーションのサンプリング間隔は 1 秒に設定した。

**〈3・4〉 PI 制御則と Fuzzy 制御則** 最初に上述の手法に従って、PI 制御で脳温を目標値に追従する追値制御シミュレーションの伝達関数を(1)式で定めた。このとき、初期の強制冷却時を除いて、目標値の変化が 24 時間で 1℃程度の小さい値であるので、定値制御実験<sup>(5)</sup>をおこなったときの制御則を参考に、 $K_p=20.0$ 、 $T_i=100.0$  を設定した。

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

次に、Fuzzy 制御の制御則を設計する<sup>(10)</sup>。(2)、(3)式で得

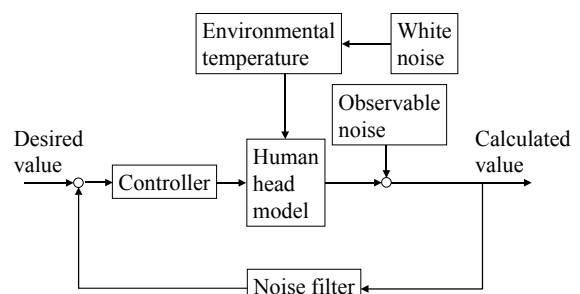


Fig. 3. Block diagram of the mathematical simulations.

られる脳温の目標値  $r(k)$  と脳温  $T(k)$  の誤差  $e(k)$  および誤差の変化量  $\Delta e(k)$  を用いて、Fuzzy 制御器のメンバーシップ関数とファジィルールを Fig.4 で与える。図中のファジィラベルの混乱を避けるために、下添え字の有無および種類にて区別する。

$$e(k) = r(k) - T(k) \quad \dots\dots\dots (2)$$

$$\Delta e(k) = e(k) - e(k-1) \quad \dots\dots\dots (3)$$

ただし、誤差  $e(k)$  に関するファジィラベルの範囲を決定するためのパラメータ  $w_1$  と誤差の変化量  $\Delta e(k)$  に関するファジィラベルの範囲を決定するためのパラメータ  $w_2$  は PI 制御によるシミュレーションと実験値<sup>(4)(5)</sup>から経験的に、それぞれ  $w_1 = 1.3$ ,  $w_2 = 0.01$  を与えた。人間の脳組織の時定数が約 3 時間と大きく<sup>(4)(5)</sup>、また組織自体が発熱することを考慮してファジィルールを設計した。すなわち、目標温度より低い温度の場合には、組織自体の発熱により温度が上昇するので、急速な操作を必要としないが、目標温度より高い場合には冷却に時間がかかるので、温度上昇の傾向に対して急速に対応することを考慮している。さらに過剰な操

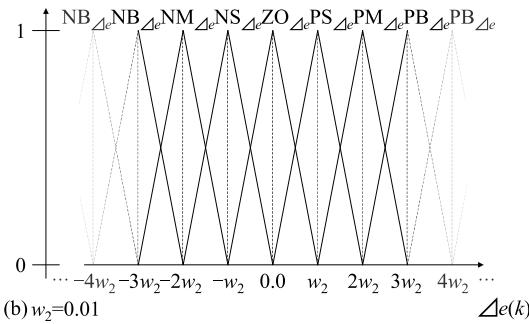
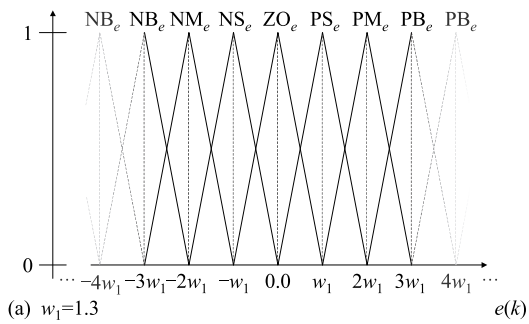
作を加えて行き過ぎ量が大きくなると戻るのに時間がかかるので、誤差  $e(k)$  および誤差の変化量  $\Delta e(k)$  がいずれも大きい (PB) か、いずれも小さい (NB) とときには、さらなる変化を定義するのではなく、それまでの経過で決定した操作を維持するように設計した。

ところで脳低温療法では、制御器設計時に想定した以上の変動によってメンバーシップ関数の範囲から外れて無制御状態になると、患者の生命維持にかかわる場合もある。そこで、 $e(k)$  および  $\Delta e(k)$  のいずれについても、上述の  $w_1$ ,  $w_2$  の範囲ごとに連続的に区切り、メンバーシップ関数であらかじめ定めた範囲を超えた場合でも、それらの領域を PB もしくは NB としてファジィラベルを決定するように設計した。すなわち、ファジィラベルは NB, NM, NS, ZO, PS, PM, PB の 7 段階で設定し、このラベルに整数値 -3, -2, -1, 0, 1, 2, 3 を対応する。誤差  $e(k)$  を  $w_1$ 、誤差の変化量  $\Delta e(k)$  を  $w_2$  で除した値の整数部でラベルを決定する。このとき、整数部の絶対値が 3 より大きい場合は 3 とする。また小数部を用いてそれぞれのラベルに対応するファジィ推論値を計算する。これを概念的に示したのが Fig.4(a), (b) である。これらを用いて、min-max-重心法により  $\Delta u(k)$  を決定する。

〈3・5〉 従来手法と新しい冷却パターンの比較

上述の 2 つの制御則のそれぞれで、選択式脳低温療法を想定した数学シミュレーションをおこなった。本シミュレーションでは脳温が受傷後 39.0℃に到達した時点で制御則にしたがって制御を開始した場合と、本稿で提案した新しい冷却パターンで制御をおこなった場合の比較を目的としており、環境温度と観測温度の白色雑音およびフィルタは考慮していない。この結果を Fig.5 に示す。

本冷却パターンによらず、はじめから PI 制御をおこなった場合は、Fig.5(a)に示すように初期の冷却時に目標値から約 1℃低下した状態が 180 分以上継続している。一方、本冷却パターンでは目標値に到達してから ±0.2℃以内で収束しており、比較的良好な制御結果が得られている。通常、制御では冷却開始時の目標値との温度差が大きいときの誤差が積分器で積分され、この影響がなくなるまで過冷却の状



(c)	$\Delta u(k)$	$e(k)$						
		NB <sub>e</sub>	NM <sub>e</sub>	NS <sub>e</sub>	ZO <sub>e</sub>	PS <sub>e</sub>	PM <sub>e</sub>	PB <sub>e</sub>
$\Delta e(k)$	NB <sub>Δe</sub>	ZO	ZO	ZO	PB	PM	PS	ZO
	NM <sub>Δe</sub>	ZO	ZO	PB	PM	PS	ZO	ZO
	NS <sub>Δe</sub>	ZO	PB	PM	PS	ZO	NS	NM
	ZO <sub>Δe</sub>	PB	PM	PS	ZO	NS	NM	NB
	PS <sub>Δe</sub>	PM	PS	ZO	NS	NM	NB	ZO
	PM <sub>Δe</sub>	ZO	ZO	NS	NM	NB	ZO	ZO
	PB <sub>Δe</sub>	ZO	NS	NM	NB	ZO	ZO	ZO

Fig. 4. Membership function and fuzzy rule.

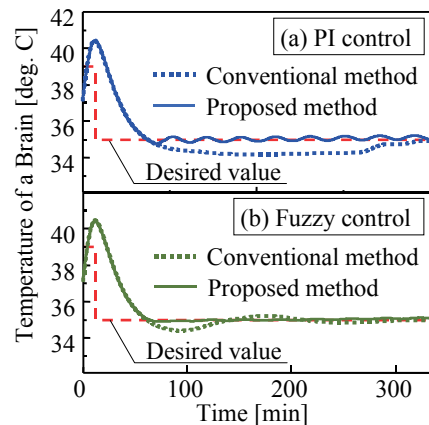


Fig. 5. Comparison of improved methods with their corresponding conventional methods on the basis of the same control laws.

態になる。一方、本冷却パターンは温度差が小さくなってから制御器により制御を開始したので、誤差の積分量が小さくなり収束するまでの時間が短くなった。

同様の条件で Fuzzy 制御をおこなった場合の結果を Fig.5(b)に示す。制御の Gain を小さくしたので、通常の制御の場合でも PI 制御と比較して緩やかに収束しているが、本冷却パターンを適用した場合、目標値から $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 以内で収束しており、良好な温度管理を実現できることが示されている。

### 〈3・6〉 制御アルゴリズムによるエネルギー消費量

上述のように、本冷却パターンにしたがって温度制御をおこなった場合、PI 制御と Fuzzy 制御のいずれにおいても、従来手法より精密な制御をおこなえることを示した。ところで脳低温療法を臨床で実施する場合、他の医療機器との配分から多くの電力を要する機器の使用が困難である場合がある。そこで、本冷却パターンにしたがった場合の、それぞれの制御則による脳温管理の様子と、このときのリンゲル液の温度設定値、および環境温度の変化を Fig.6 に示す。またリンゲル液の温度を調節するために混合する温水と冷水の温度を維持するために必要なエネルギー消費量も図中にあわせて示した。なお、ここでは環境温度と観測温度の白色雑音およびフィルタを上述のように設定した。

PI 制御は Fuzzy 制御と比較して、脳温の目標値と出力の差異が認められるが、いずれの制御則でも臨床的には十分な温度管理ができることを示している。しかしながら、PI 制御では環境温度の影響によって脳温に若干の振動を生じ

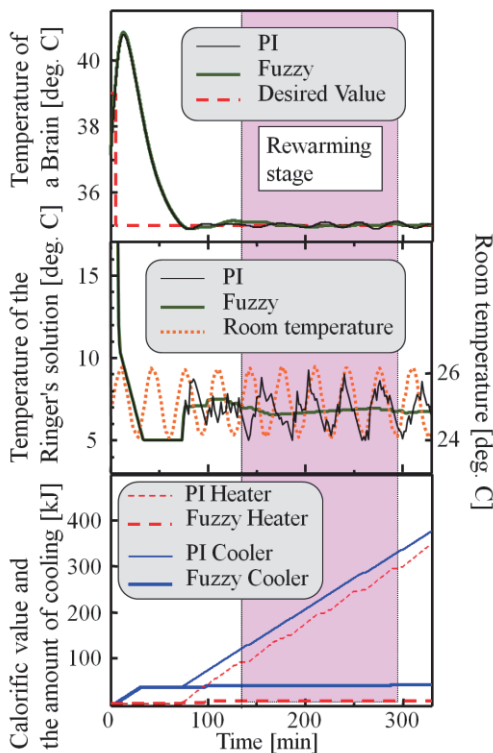


Fig. 6. Relation between control method and energy consumption in the selective brain hypothermia.

ており、これに対応するためにリンゲル液の温度設定値は $5^{\circ}\text{C}$ 前後の振動が生じている。これに伴ってリンゲル液の温度調節をおこなう温度調整装置で冷却装置と加温装置のそれぞれでエネルギーを消費していることが示された。一方、Fuzzy 制御では環境温度などの影響は少なく、脳温はほとんど振動していない。このため、リンゲル液もほとんど温度調節する必要がないので、整定してからはほとんど冷却装置と加温装置のいずれもエネルギーを消費しないことが示された。

### 〈3・7〉 制御アルゴリズムによるエネルギー消費量の違いの検討

人体頭部数理モデルに基づいて開発した脳模型および、これを用いた選択式脳低温療法の模擬実験装置<sup>(5)</sup>を用いて、上述の新しい冷却パターンによる脳温管理実験を行なった結果の一例を Fig.7 に示す。この実験では脳の代謝量を基礎代謝の 2.0 倍とし、 $35.0^{\circ}\text{C}$ に制御する場合を想定した。グラフは上から順に脳中心温度の制御結果、温度調整層の温度（リンゲル温度）、温水および冷水の温度である。PI 制御を細線、Fuzzy 制御を太線でそれぞれ示した。また、本実験では実験装置の性能を考慮して、サンプリング間隔を 63 ミリ秒に設定した。

Fuzzy 制御の場合、実験開始から 200 分までは目標値から $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 以内で整定しており、その後は振動しているが $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 以内に収まっている。一方、PI 制御では開始後から $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 以内で目標値を中心として振動が継続しており整定はしていない。数理シミュレーションの結果と比較して振幅の幅が大きい、傾向は一致していることが示されている。

実験装置では温度調節のために各水槽の水量が常に変化しているため、消費エネルギーを純粋に示すことは困難である。しかしながら、温水と冷水の温度変化から、Fuzzy 制

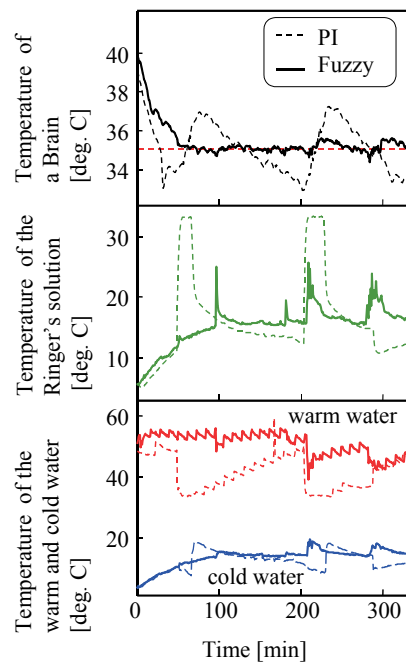


Fig. 7. Results of the model experiments by the improved control methods.

御はPI制御と比較してエネルギーの消費が少ないことが示唆されており、Fig.6のシミュレーションと類似する。すなわちFuzzy制御はPI制御と比較して短時間で制定すると同時にエネルギーの消費が少ないことが確認できた。

#### 4. 考 察

本研究で提案した、選択式脳低温療法のための新しい冷却システムは、設定可能な至適温度で単純冷却する手法と制御器による温度制御を組み合わせた制御システムである。脳低温療法を必要とする患者は目標脳温が治療開始時の脳温より低く設定されているが、人体の頭部のみの冷却でも、外部からの温度調節に対して時定数が大きいので、治療開始時から制御器で温度制御する場合でも、最初の数時間は単純冷却と同様の温度に操作量を設定する必要がある。この間、制御用の積分器で目標脳温との温度差を積算するので、冷却効果があらわれて目標温度より脳温が低下しても、直ちにこれを回復せず、過冷却の状態が維持されている。一方、目標温度との温度差や温度低下の速度などを考慮しながら、適切に制御器に切り替えると、その差分が積分されていないので温度低下状態を長時間維持することなく、短時間で目標温度から $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 以内に整定し、維持できる可能性が本研究成果より示唆される。臨床で患者を対象とする場合には、その応答特性を完全に予想することは難しく、さらに装置の故障があっても安全な制御を実現する必要がある。本研究では単純冷却とPI制御、もしくはFuzzy制御のみを組み合わせたが、適応制御や最適制御など様々な制御手法について検討して、これらの制御則を組み合わせ、患者の病態を考慮して適切に選択することで、患者の個体差や病態に合わせた、安全性の高い制御システムを提示できる可能性がある。

ところで本研究で用いたFuzzy制御のアルゴリズムでは誤差 $e(k)$ と誤差の変化量 $\Delta e(k)$ を、それぞれ一定の間隔 $w_1$ ,  $w_2$ で区切り、ファジィラベルを決定した。この方法ではNBからPBまでの7段階でラベルを定義するとしたので、上述の間隔 $w_1$ ,  $w_2$ の値を考慮して規定される範囲を逸脱した場合にファジィラベルが定義されず、想定外の操作が行われて無制御状態となる可能性がある。しかしながら本研究では医療の現場を想定しているので、無制御状態となるのは望ましくない。このため、PBもしくはNBのファジィラベルの範囲を逸脱した場合には、それぞれを間隔 $w_1$ ,  $w_2$ ごとにファジィラベルを連続的に区切って、それぞれの区分ごとに暫定的にPBもしくはNBのラベルを与えるように設計した。この手法は、制御器設計時に想定していなかった値が測定された場合の制御を補償して制御器に頑健性を与えるだけでなく、ファジィルールのテーブルを無限に拡大しつつ、 $w_1$ ,  $w_2$ を小さく設定して、PSやNSなどZO近傍でのラベルについてより精密な制御を実現できる可能性がある。

本研究では脳温として脳中心部を選択したが、臨床の患者では傷病部位が最も温度が高い可能性がある。脳内の任意の部位を傷病部位とし、これにともなう血流の部分的な

停止などをパラメータとして与える人体頭部の病態数理モデルの構築と、その利用による部分的な脳温上昇のシミュレーションを行ない、より臨床に即した検討が必要である。

ところで、現在市販されている、全身式脳低温療法用の装置はPI制御による水温自動管理をおこなう機能をもつが、制御の本質を表していない。生体の温度制御では、生体の保護のために温度設定のリミッタを備え、かつ商用交流の限定された電力量でこの温度調整をおこなうので、PI制御では一定温度を維持することは一般に容易ではない。しかし、本研究で比較したFuzzy制御は、一定の幅で操作量の変化を決めるので、環境温度の変化による脳温の変化への対応はゆるやかになり、混合水槽の温度を急速に変化するエネルギーを必要としない。このため、臨床のベッドサイドにある商用交流の電力量で充足する可能性が示唆された。

また、模擬実験装置を用いた結果から、振幅がやや大きいものの、概ね数理シミュレーションと同様の結果が得られている。実験装置自体の保温機能が不足していることや、各水槽内の攪拌能力の不足を考慮しても、200分以上にわたってFuzzy制御で整定していたことは制御アルゴリズムの有効性を示している。一方、210分経過後にリングル温度を上昇して脳温の振動が始まったが、このときの冷水温度は開始時と比較して $10^{\circ}\text{C}$ 以上の上昇を示しており、冷却能力が不足したことが示唆される。本シミュレーションでは室温の変化およびA/D変換器の変換誤差などに由来する観測雑音を考慮し、さらに温度調節システムのポンプ、加温器、冷却器の能力を現実の装置の公称値に準じたものとした。しかしながら、ポンプ動作時の遅延や温度調整槽の攪拌能力に由来する温度の不均一さにより、理論上必要ではない冷水と温水の過剰供給を生じるなど、必ずしもシミュレーションの結果と実験結果が一致するわけではないことが示されている。このため実験時間の経過とともに生じる冷却能力の不足は、各水槽の保温機能の不足の影響も考慮すべきで、実験装置の改良と温度調整層への冷水・温水供給アルゴリズムの改良が必要であり、上述の不足点を反映したシミュレーションシステムの検討も必要である。これらは今後の検討課題である。

#### 5. ま と め

本研究では、選択式脳低温療法を想定して、精密な脳温制御をおこなうための新しい脳冷却システムを提案し、その有用性を示した。このシステムでは冷却導入時に複雑な制御則を必要としないので、臨床での導入を容易にできる可能性が示唆された。一方、選択式脳低温療法は侵襲的手法であるので、実用化のためにはその導入の手法なども含めて解決しなければならない問題も多い。このため、動物実験の報告例はあるものの、臨床での実施例は報告されていない。今後、数学シミュレーションや模型実験、および専用機器の開発なども含めて課題が残されており、医療従事者と連携した研究開発が必要である。

本論文の要旨は平成 26 年電気学会電子・情報・システム部門大会<sup>(11)</sup>で発表した。

## 文 献

- (1) H. Wakamatsu and L. 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*, Vol.123, No.4, pp.734-741 (2003)
- (2) 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)
- (3) 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)
- (4) S. Honma, Y. Takagi, and H. Wakamatsu : “3D-visualized model of temperature distribution in the brain for the investigation of brain cooling effect”, *Electronics and Communications in Japan*, Vol.97, No.11, pp.56-64 (2014)
- (5) Y. Takagi, S. Honma, H. Wakamatsu, and M. Ito : “Comparison of brain temperature distribution between mathematical and solid models of head thermal characteristics”, *Electrical Engineering in Japan*, Vol.193, No.2, pp.58-68 (2015)
- (6) N. Hayashi : “The human brain propose the development of new concept of brain hypothermia treatment”, *ICU&CCU*, Vol.27, No.8, pp725-731 (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, pp725-731 (2003)
- (7) T. Ohta, I. Sakaguchi, L. W. Dong, et al. : “Selective Cooling of Brain Using Profound Hemodilution in Dogs”, *Neurosurgery*, Vol.31, No.6, pp.1049-1055 (1992)
- (8) 谷口慶治・若松秀俊 : 「医用電子・生体情報」, 共立出版, 東京 (1996)
- (9) 玉井亜美 : 「当施設における体温管理の現状と工夫」, *臨床体温*, Vol.29, No.1, pp.54-59 (2011)

- (10) T. Wakatsuki, T. Utsuki, and H. Wakamatsu : “Fuzzy control of brain temperature for brain hypothermia treatment –study on child’s model–”, *Japanese journal of applied physiology*, Vol.35, No.5, pp.269-275 (2005) (in Japanese)  
若槻琢也・構木智彦・若松秀俊 : 「脳低温療法のためのファジィ制御による脳温管理—小児モデルにおける検討」, *臨床生理学会雑誌*, Vol.35, No.5, pp.269-275 (2005)
- (11) S. Honma and H. Wakamatsu : “A New Control Method for the Precise Brain Temperature Management in Selective Brain Hypothermia Therapy”, *Proceedings of the Electronics, Information and Systems Conference*, pp.714-719 (TC16-1) (2014) (in Japanese)  
本間 達・若松秀俊 : 「選択式脳低温療法における精密な脳温管理のための新しい制御システム」, 平成 26 年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集, pp.714-719 (TC16-1) (2014)

### 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) 1946年11月15日生。1972年横浜国立大学修士課程修了。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。