

令和元年6月17日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01420

研究課題名(和文) 脳蘇生治療の高度化のための高精度脳生理状態自動管理・管理支援システムの開発

研究課題名(英文) Development of an automatic control system of physiological brain conditions for advanced brain resuscitation

研究代表者

橋本 智彦 (Utsuki, Tomohiko)

東海大学・工学部・准教授

研究者番号：70431955

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、課題名にあるシステム開発のうち、システム設計・評価のシミュレーションにおける制御対象となる脳生理状態モデルの要素として、脳血液循環モデル、脳組織水分移動モデル、脳組織熱移動モデル、脳組織代謝モデルを構築し、さらにそれらの部分的な統合を行った。脳血液循環モデルについては、これまでの静的モデルを動的モデルに改良し、脳組織内の血液貯留量も計算ができるようにした。以上の成果については、日本生体医工学会大会並びに医用生体工学に関するいくつかの国際会議で発表済みである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発を目指している脳生理状態自動制御システムは、脳蘇生の臨床ガイドラインで欠かせないとされている脳圧、脳血流量、脳温の厳重な管理を、脳細胞の生死にかかわる代謝の動態まで考慮して自動化するものである。このシステムの実現により、脳蘇生治療の効果向上だけでなく、最近特に労働時間が問題視されている従事者の負担と年々増加しつつある医療費の削減が期待できる。今回の成果は、その設計と性能評価のために必要な脳生理状態モデルの部分的構築であると言え、今後の開発に弾みをつけるものである。

研究成果の概要(英文)：In this research, a model of cerebral blood circulation, a model of cerebral water migration, a model of cerebral heat migration, and a model of cerebral metabolism were constructed as the elements of the cerebral physiological condition model. this model is required as the controlled object in the simulation test of the automatic control system of cerebral physiological conditions such as intracranial pressure, cerebral blood flow, brain temperature, and cerebral tissue concentration of metabolic substances such as glucose, oxygen, and carbon dioxide. And, with regard to the model of cerebral blood circulation, the previous static model was improved to the dynamic model, by which the amount of blood storage in cerebral tissue can be also calculated up. The above results have been presented at the annual conference of Japan Society for Medical and Biological Engineering and at several international conferences concerned with biomedical engineering.

研究分野：生体生理状態自動制御

キーワード：脳蘇生 治療システム 生理状態モデリング 自動制御システム 脳温 脳圧 脳血流量 脳代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 救急医療分野では、近年、単なる生命維持だけでなく意識回復や後遺障害抑制の達成から人間らしい社会復帰を可能にする脳蘇生治療の重要性が、例えば“救命の連鎖”の中で語られるなど顕著に増している。特に、脳を 33~35°C 程度まで冷却して二次的脳細胞死を抑制する脳低温療法は、2010 年に改訂された American Heart Association (AHA) の心肺蘇生ガイドラインで心停止後脳症と新生児仮死に著効であると明確に認められ、施行推奨度が大幅に上昇した。我が国でも、心停止後の重症虚血性脳障害に対して 12 時間以上の連続施行を行った場合には医療保険が適用されるようになっている。また、心肺蘇生の可能性が十分高い心停止症例では全例施行する医療機関も現れ始めているなど、脳低温療法はすでに脳蘇生のための標準治療の 1 つとなっている。
- (2) 本研究者は脳低温療法の治療効果の向上、医療従事者の労力の軽減、および医療コストの削減のために脳温管理の自動化システム、すなわち脳温自動制御システムを開発し、臨床応用試験にて制御性能を検証してきた。そしてその結果、医療従事者は表面冷却ブランケットの水温を考慮することなく、望ましい目標温度を設定するだけで脳温を医学的に必要な温度に制御することができるようになった。特に、開発したシステムは患者の熱特性の著しい個人差と経時変化を乗り越えて平均 $\pm 0.16^{\circ}\text{C}$ という臨床においては極めて高精度の脳温制御を実現したことは驚異的である。
- (3) 脳蘇生治療では脳温以上に脳圧と脳血流量のきめ細かい管理が非常に重要かつ絶対不可欠とされている。これらの管理も極めて高度な専門知識と技術を必要とし、患者の病態変化も大きく影響してくるので脳温管理以上に困難さが伴う。例えば、現行の脳圧管理ではマンニトールやグリセロールなどの浸透圧利尿剤を数分から数十分の幅で一定量をパルス的に投与することが多いが、先行研究では脳圧値に応じて投与速度を刻々と変化させる持続投与の方が高い制御精度が実現できると結論づけている⁵⁾。しかし、持続投与を手法的な方法で実行すると医療従事者の多大な労力が必要になり、莫大な医療コストも発生する。したがって、人間らしい人生を担保する脳蘇生治療の成績向上、医療従事者の労力軽減、医療コストの削減の達成には、脳温だけでなく脳圧と脳血流量も含めた脳生理状態の自動管理システムや管理支援システムが絶対必要である。特に、年間の国民医療費が 40 兆円を超えた今、医療コストの削減は喫緊の問題と言わざるを得ない。

2. 研究の目的

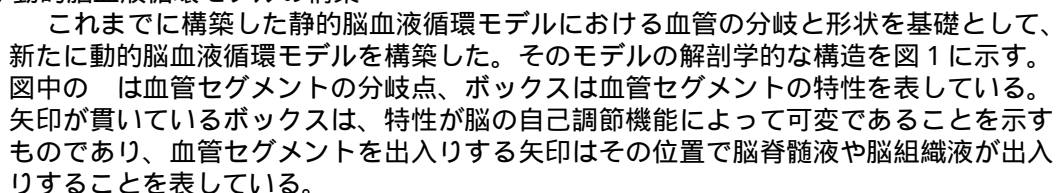
- (1) 本研究では、臨床からの絶対的な需要に応えるために、非線形性、時間変化性、個別性に対応可能なモデル規範型 2 自由度制御システムを骨格として脳温・脳圧・脳血流量を同時に自動制御したり適切な操作をガイドしたりする脳生理状態自動管理システムや脳生理状態管理支援システムを開発し、臨床に供することを最終目標とする。
- (2) 今回の申請期間では、システム開発の基礎として、まずこれまでに構築した脳血液循環モデルを土台として脳温・脳圧・脳血流量の相互の影響を十分に表現する脳生理状態統合モデルを構築し、その特性解析と従来の知見の比較からモデルの検証を行う。そして、脳生理状態の自動管理システム開発や管理支援システム開発の基礎として、個人ごとの特性をモデルに反映させるシステム同定方法の確立と、脳温・脳圧・脳血流量を同時に制御する脳生理状態自動制御システムの設計を行う。設計した自動制御システムは、今回構築したモデルを制御対象とする制御シミュレーション実験で性能を評価し、必要に応じて再設計に戻る。

3. 研究の方法

- (1) これまでに脳血管系の解剖学的な構造と灌流圧や脳圧に対する血管抵抗の自己調節機能を考慮した静的脳血液循環モデルを構築している。平成 28 年度は、このモデルに脳脊髄液循環機能と温度に対する血管抵抗調節機能などを加えて脳温、脳圧、脳血流量の相互関係を考慮した脳生理状態統合モデルを構築する。平成 29 年度は、解析結果と従来の知見の比較から構築したモデルの検証を行い、その後に脳生理状態の自動管理や管理支援を実現するための基礎技術開発として、個人ごとの特性を脳生理状態統合モデルに反映させるシステム同定方法の確立と脳生理状態自動制御システムの設計を行う。自動制御システムの性能は、制御シミュレーション実験にて評価する。

4. 研究成果

(1) 動的脳血液循環モデルの構築

これまでに構築した静的脳血液循環モデルにおける血管の分岐と形状を基礎として、新たに動的脳血液循環モデルを構築した。そのモデルの解剖学的な構造を図 1 に示す。図中の  は血管セグメントの分岐点、ボックスは血管セグメントの特性を表している。矢印が貫いているボックスは、特性が脳の自己調節機能によって可変であることを示すものであり、血管セグメントを出入りする矢印はその位置で脳脊髄液や脳組織液が出入りすることを表している。

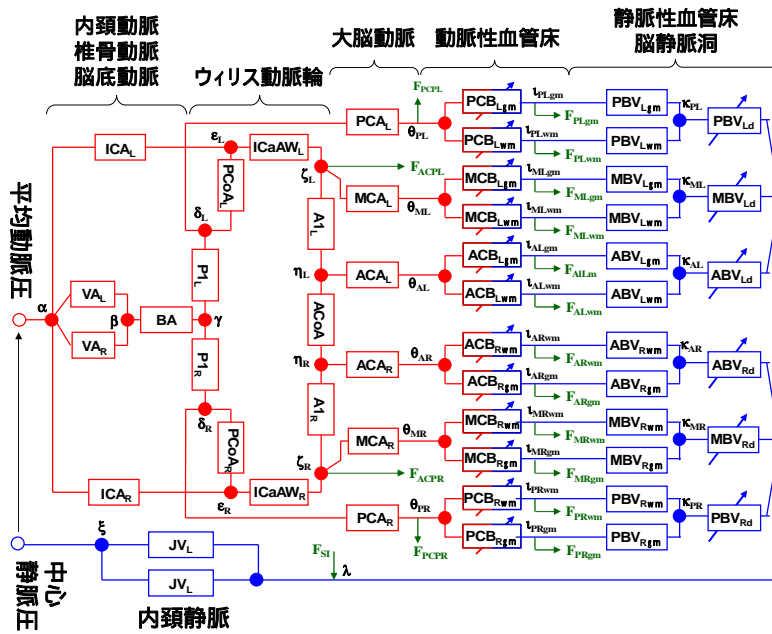


図1 動的脳血液循環モデルの解剖学的構造

血管セグメントの特性は、図2のように、抵抗、コンデンサ、及び直流電源で表現できる。ただし、 P_1 、 P_2 、及び P_s は血管セグメントの左端、右端、及び中心の血圧、 G_1 、 G_2 はコンダクタンス、 C は静電容量、 E は電源電圧である。これにより、コンデンサの蓄電量が血液貯留量、電源電圧が脳組織圧に対応する。

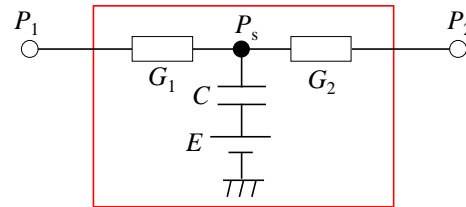


図2 血管セグメントの電気回路的構造

このモデルでは、 P_s に関する52次元の連立1階非線形微分方程式が成り立ち、これを数値解析すれば各所の血圧、血流量、及び貯留血液量が計算できる。図3、図4、及び表1に、左右差がない健常成人を想定したモデルの解析結果の一例を示す。図3は、毛細血管の血圧が適当な初期値から平衡値に収束する過程を示したものである。整定値は、概ね0.2 [min]であった。また、その毛細血管血圧、血流量、及び貯留血液量は、これまでの知見と照合して定量的に無理がなく、脳の流入血流量、毛細血管流量、及び流出流量が一致したので、本モデルは少なくとも健常人の脳血液循環動態を妥当に構築されていると考えられる。

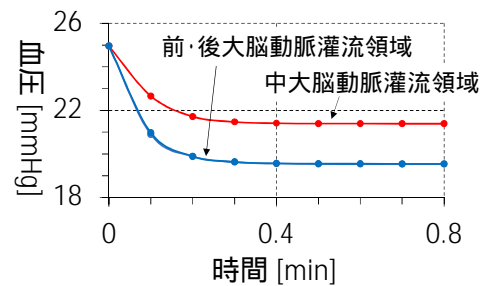


図3 毛細血管（灰白質）血圧の収束過程

このように、本研究での動的脳血液循環モデルの構築から、脳血流の時間変化と血液貯留量の計算が可能になった。これにより、本研究の最終目標である脳生理状態制御システムの開発において、脳血流量の過不足や、血液貯留による脳圧への影響などを、時間経過として模擬することができるようになった。

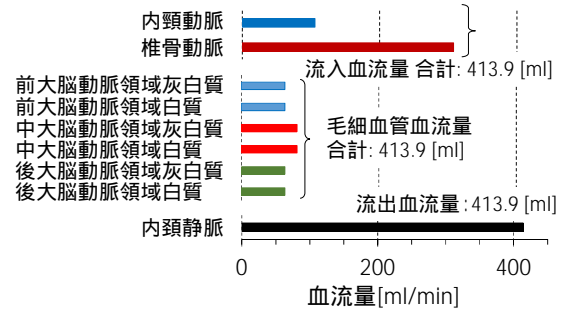


図4 左脳の流入・毛細血管・流出血流量の比較

(2) 脳組織水分移動モデルの構築

これまでに構築した静的脳血液循環モデルにおける血管の分岐と形状を基礎として、新たに動的脳血液循環モデルを構築した。

脳の水分には、脳脊髄液と脳組織液の2種類がある。脳脊髄液は、脳室壁にある脈絡叢で産生され、マジャンディー孔あるいはルシュカ孔からくも膜下腔に移動してくも膜顆粒から脳静脈洞に吸収される。脳組織液は脳毛細血管から脳組織に漏出した水分とグルコース代謝で産生される水分からなり、脳室あるいはくも膜下腔に流出して脳脊髄液と合流して脳静脈洞に吸収される。脳組織液は、条件により脳毛細血管に吸収されることもある。この水分移動をモデル化したのが脳組織水分移動モデルである。図5にそのコンパートメント構造を示す。

図中の矢印は水分の移動を正で定義した方向であり、脳脊髄液の産生と吸収は向きが一定であるが、それ以外は方向が反対になることもある。本モデルでは、大脳をまず左右の半球に分け、次に大脳動脈の灌流領域で分け、さらに灰白質と白質の違いで分けた。そして、これに脳室とくも膜下腔を合わせたコンパートメントモデルとしたので、コンパートメントの数は合計14個となる。

グルコース代謝における水産生を加えて立式すると、各コンパートメントの体積、静水圧、及び膠質濃度に関する40次元の連立1階非線形微分方程式が導ける。そして、その数値解析から各所の静水圧、浸透圧、体積、及び水分流量が計算できる。

本モデルの解析例として、図6～図8を示す。これらは、健康成人の毛細血管内膠質濃度が1/12倍になるステップ変化を想定した場合のものである。毛細血管内膠質濃度が減少すると毛細血管内浸透圧が減少するので、毛細血管から組織への水分流量が増加して組織の体積と圧力は増加する。図6～図8に示した結果は、その予想に矛盾していない。

本モデルの構築により、脳組織液と脳脊髄液の移動や生成・吸収に伴う、脳圧と脳組織体積の時間変化が計算できるようになった。これより本モデルは、脳生理状態自動制御システムの開発過程で不可欠なシミュレーション試験で制御対象となる脳生理状態モデルの要素とすることができる。

表1 血管床の貯留血液量 (単位: ml)

		動脈性血管床	静脈性血管床
灰白質	前大脳動脈領域	1.56	1.35
	中大脳動脈領域	2.00	1.57
	後大脳動脈領域	1.56	1.35
白質	前大脳動脈領域	1.56	1.35
	中大脳動脈領域	2.00	1.57
	後大脳動脈領域	1.56	1.35
左半球合計		10.24	8.54
大脳合計		20.49	17.08

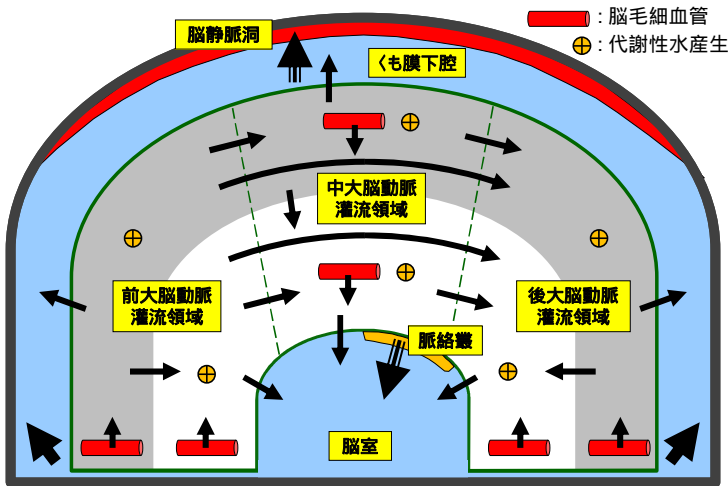


図5 脳組織水分移動モデルの構造 (左半球のみ表示)

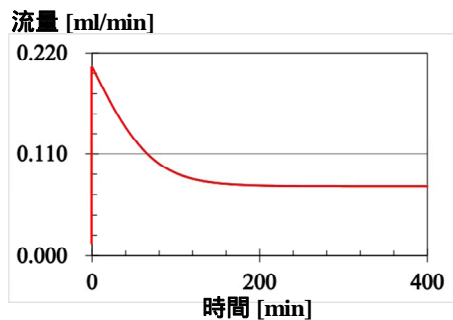


図6 毛細血管から脳組織への水分移動流量の推移

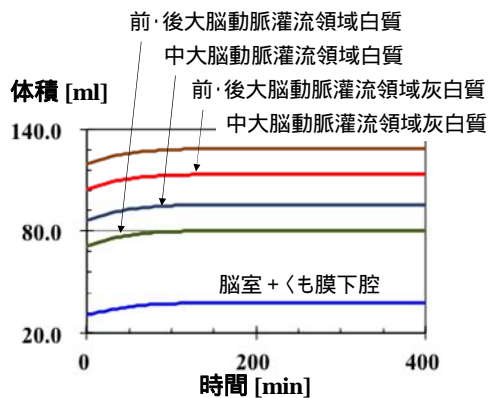


図7 各コンパートメントの体積推移

(3) 脳組織熱移動モデルの構築

脳は、肝臓に次いで単位体積・時間当たりの代謝産熱量が多い臓器である。それゆえ、健康成人では脳血流による熱の洗い出しにより組織蓄熱量の増加を抑制し、脳温を一定

に維持している。一方、健常小児では、脳組織の体積に対する表面積の割合が大きいため、上述の熱の洗い出しに加えて頭蓋骨と頭皮を経た体外への熱移動が無視できない。そこで、脳血液循環モデルと脳組織水分移動モデルとの整合のために、脳組織水分移動モデルと同様のコンパートメント化をし、さらに各動脈支配領域の脳毛細血管と、脳静脈洞、頭蓋骨、及び頭皮のコンパートメントを加えた脳組織熱移動コンパートメントモデルを構築した。図9にそのモデルのコンパートメント構造を示す。

各コンパートメントの熱収支について立式すると、コンパートメント温度に関する29次元の連立1階線形微分方程式が得られる。その解析例を図10に示す。どちらも、健常成人を想定した条件下で灰白質温度が初期値から一定値に収束する過程を示している。なお、ACAは前大脳動脈、MCAは中大脳動脈、PCAは後大脳動脈の灌流領域を表しており、灌流領域によって0.1°C程度の差はあるものの、どれも同様の推移を示した。収束値は概ね37.85°Cであったが、これは健常人の脳組織温として矛盾がない。

(4) 脳組織代謝モデルの構築

グルコース、O₂、及びCO₂の動脈血濃度を入力変数として与えると、毛細血管、脳組織、脳室・くも膜下腔、及び静脈血のグルコース濃度、O₂濃度、CO₂濃度の推移が計算可能なコンパートメントモデルの構築を行い、現在のところグルコースに関するモデルが部分的に完成している。

脳には脳血液関門があり、エネルギー代謝の基質としてグルコース以外は通過することができない。したがって、健常な脳組織ではグルコースの好気性代謝が生じている。グルコースが脳血液関門と通過する際には輸送タンパク質を介する促進拡散が行われるが、脳組織間の移動と軟膜を介する脳脊髄液中へのグルコースの移動は単純拡散で生じると考えられる。また、O₂とCO₂は脳血液関門、脳組織中、及び脳組織と脳脊髄液間を拡散と水分移動に伴う対流によって移動する。さらに脳組織では、好気性代謝によってグルコースとO₂が消費され、CO₂とH₂Oが産生される。その化学変化の速度は、グルコースの好気性代謝カスケードにおける律速反応に依存する。そして、その律速反応速度は関与する基質と酵素の濃度、及び温度によって異なる反応係数から計算できる。

以上の関係を整理して方程式を立て、モデルとした。この結果については、2019年6月に開催された第58回日本生体医工学学会大会で発表した。また、The IEEE Engineering in Medicine and Biology Societyが2019年7月に主催するThe 41st International Conference on Engineering in Medicine and Biologyでも発表する予定である。

(5) 脳生理状態モデルへの統合

これまでに、静的脳血液循環モデル、動的脳血液循環モデル、脳組織水分移動モデル、脳組織熱移動モデルの構築がほぼ終了し、脳組織代謝モデルはグルコースに引き続いてO₂とCO₂の組織中濃度が計算できるモデルへの改良を進めている。そして、静的脳血液

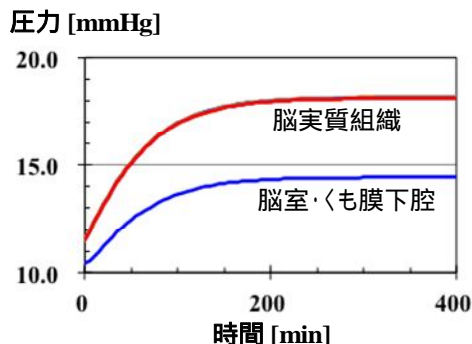


図8 各コンパートメントの圧力の推移

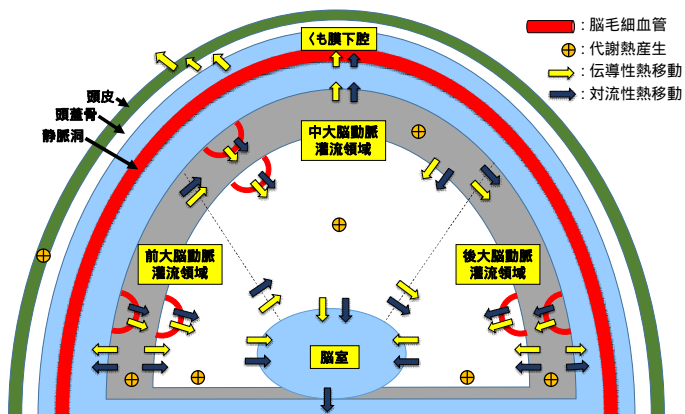


図9 脳組織熱移動モデルの構造

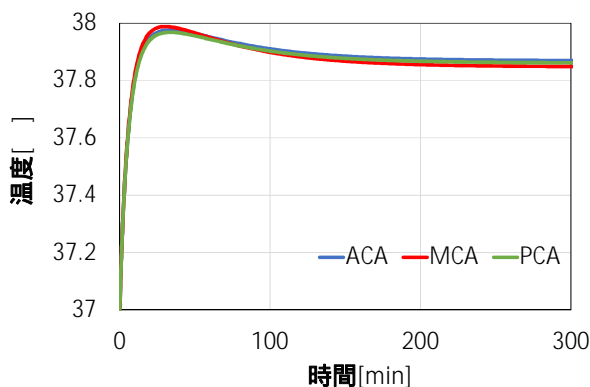


図10 灰白質における脳組織の温度推移

循環モデルと脳組織水分移動モデルの統合と、脳組織水分移動モデルと脳組織熱移動モデルの統合を行い、生理学的に妥当な結果を得ている。

しかしながら、脳血液循環モデルは動的モデルを新たに構築したので、現在は動的脳血液循環モデルと脳組織水分移動モデルの統合と、脳組織水分移動モデルと脳組織熱移動モデルの統合を図っている。また、脳組織水分移動モデル、脳組織熱移動モデル、及びグルコースに関する脳組織代謝モデルの統合も行っており、これについては The IEEE Engineering in Medicine and Biology Society が 2019 年 7 月に主催する The 41st International Engineering in Medicine and Biology Conference で発表する予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

J. Sasaki, T. Utsuki: Construction of metabolic agent migration model in brain tissue. Proc 41th Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2019 (in printing).

T. Utsuki: A model of cerebral blood circulation for future automatic control of brain state. Proc the 36th IASTED Int Conf Modelling Identification Control, 840-058 (paper code), 158-165, 2017.

T. Utsuki: Model Analysis of Cerebral Circulation under the Occlusion of Right Middle Cerebral Artery. Proc 38th Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, FrCT1.30 (paper code), 2016.

〔学会発表〕(計 12 件)

J. Sasaki, T. Utsuki: Construction of metabolic agent migration model in brain tissue. The 41th Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, July 23-27, 2019 in Belrin (in accepted).

T. Utsuki: Construction of a Dynamic Cerebral Blood Circulation Model. The 1st International conference on Research in Science, Engineering and Technology, March 7-9, 2019, in London.

T. Utsuki, K.Sato: Construction of a Dynamic Migration Model of Extracellular Fluid in Brain for Future Integrated Control of Brain State. The 20th International Conference on Bioinformatics, Computational Biology and Biomedical Engineering, August 20-21, 2018, in Barcelona.

T. Utsuki: Automatic control of physiological state for future clinical treatment - Necessity of mathematical models -. World Congress on Cell and Structural Biology May 14-15, 2018, in Osaka.

T. Utsuki: Construction of a Dynamic Model of Cerebral Blood Circulation for Future Integrated Control of Brain State. The 20th International Conference on Biomedical and Systems, March 15-16, 2017, in Paris.

T. Utsuki, S. Hirano: Migration model of extracellular fluid in cerebral tissue for future automatic control of brain physiological state. The 6th International Conference on Biotechnology and Bioengineering, September 26-28, 2017, in Offenburg.

T. Utsuki: A model of cerebral blood circulation for future automatic control of brain state. The 36th IASTED Int Conf Modelling Identification and Control, February 20-21, 2017, in Innsbruck.

T. Utsuki: Model Analysis of Cerebral Circulation under the Occlusion of Right Middle Cerebral Artery. The 38th Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, August 16-20, 2016, in Orlando.

佐々木潤, 檜木智彦: 脳代謝性物質移動モデルの構築 . 第 58 回日本生体医工学会大会, 6 月 6 日, 2019, 宜野湾 .

西本涼香, 檜木智彦: 静的脳血流モデルと脳組織熱移動モデルの統合 . 第 58 回日本生体医工学会大会, 6 月 7 日, 2019, 宜野湾 .

佐藤 京香, 檜木智彦: 脳組織水分移動モデル . 第 57 回日本生体医工学会大会, 6 月 19-21 日, 2018, 札幌 .

廣瀬楓介, 檜木智彦: 脳組織熱移動モデルの構築 . 第 57 回日本生体医工学会大会, 6 月 19-21 日, 2018, 札幌 .

6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。