

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01405

研究課題名(和文) 臨床使用のための選択式脳低温療法専用温度管理システムの開発

研究課題名(英文) Development of Prototype for Clinical Temperature Management System of Selective Brain Hypothermia

研究代表者

本間 達 (Honma, Satoru)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：60361721

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)：1. 選択式脳低温療法専用の温度管理アルゴリズムを検討するために使用する数値シミュレーションプログラムのための基礎理論を一般化した。この成果について論文をまとめ、学術誌(和文・英文)に掲載された。2. 人体頭部の病態型数値モデルを提案し、これを対象として温度管理をおこなう2つの制御アルゴリズムを設計して、その有効性を確認した。この成果は国内の学会で発表し、論文(英文)を作成して現在投稿中である。3. 病態型頭部モデルを設計・開発し、国内の学会で発表した。4. 数値シミュレーションにより見出された設定値に基づいて、選択式脳低温専用の臨床用温度管理装置を設計・開発し、その成果を国内の学会で発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

選択式脳低温療法専用の脳温管理アルゴリズムを供えた治療装置は実用化されていない。本装置が完成すれば、選択式脳低温療法専用の治療装置として、世界に先がけて実用化への道筋を切り開くことになる。本研究で開発する装置は電力消費を抑えつつ効率的な温度管理を実現するために、数値モデルによるシミュレーションを活用して患者の病態を予測し、患者自身の代謝性産生熱も考慮する温度管理アルゴリズムを組み合わせて、従来より温度管理の精度を高めるのが独創的である。選択式脳低温療法が実現すれば迅速な脳温管理が可能になり、治療中の体幹部の免疫機能を維持することが可能になるので、良好な予後が期待される。

研究成果の概要(英文)：1. The basic theory for a mathematical simulation program used to study temperature management algorithms dedicated to selective cerebral hypothermia is generalized. The results of this study were published in the Japanese and English journals. 2. A clinical temperature control system for selective brain hypothermia was designed and developed based on the parameters calculated by mathematical simulations, and the results were presented at a national conference. 3. Three kind of human head disease models for mathematical simulation were proposed and two control algorithms for temperature control were designed. And their effectiveness was confirmed. The results of this study were presented at a national conference.

研究分野：医療工学・医療情報学

キーワード：選択式脳低温療法 数値モデル 制御アルゴリズム 病態型脳モデル

1. 研究開始当初の背景

種々の傷害や炎症などにより生じる二次障害から脳組織を保護するために行われている脳低温療法は、脳組織を一定温度範囲の低温状態に維持して機能の回復を図る手法である。臨床で行われる大部分は、冷水ブランケットなどの外科的処置を伴わない手法で外部から体幹を冷却し、脳に循環する血液を間接的に冷却する表面式である。この手法は体幹の免疫力が低下して感染症を併発する場合があるので正確な温度調節が必要である。臨床例の多くは医療従事者の経験に基づいて手動的に温度調整が行われているが、一部の研究では、脳内の平均温度を規範とする適応制御や Fuzzy 制御を組み込んだ表面式の温度管理システムで、脳温を精密に制御する臨床試験が実施され、自動制御の有効性が示されている。一方、生体の温度制御は時定数が大きいので、急速な体調の変化に対応するのが困難である。このため、脳組織のみを選択的に冷却する選択式脳低温療法が提案され、動物実験の段階にある。これらの研究あるいは臨床での治療は脳内の温度分布を均一と考えているが、脳内の温度分布が均一でないことは生理学的に周知であり、同様に冷却しても脳内の健常部位と障害部位で冷却効果が異なることが示唆されている。それにもかかわらず、脳低温療法中の脳内温度分布を測定する方法はないので、膀胱温や直腸温などの深部体温からの推測や鼓膜温度などを平均脳温の近似値で代用し、部位ごとの冷却効果の違いを検討した研究は、本研究代表者の知るかぎり、行われていない。本研究代表者は、人工現実感の技術を応用した医用機器の開発に取り組んできた経験から、既知のパラメータを用いて推算した脳内の温度分布を可視化して医療従事者に提示すれば、冷却効果の視認が可能であるという着想を得た。そこでまず、脳内の温度分布を可視化するために、MRI データから抽出した人体頭部の形状データに熱伝導の数値モデルを配置し、各器官ごとの基礎代謝による熱発生や血流による熱の洗い出しと空気中への熱の放出などを考慮した人体頭部熱伝導数値モデルを開発した。さらに一般的なパラメータを設定した数値モデルを用いて、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い、精密な温度制御の可制御性について検討して論文を発表した。ついで、この数値モデルの演算性能を検討するために、同一の形状を持つ人体頭部模型を構築し、数学シミュレーションと同一の条件で実験をおこなったときの結果を比較検討した。室内の実測温度データを取り込んだ数学シミュレーションの結果は模型を用いた実験の結果と良好に一致することを確認し、論文を発表した。さらに本研究代表者は、選択式脳低温療法において精密な温度管理を実現するための新しい冷却モデルを提案し、数値モデルと頭部模型を効果的に用いて、その有効性を確認し、論文を発表している。これらの結果から、適切なパラメータが与えられれば精度の高い脳内温度分布が示されることが示唆されている。その一方で、臨床において患者ごとに異なる数値パラメータを決定する手法は確立していないので、患者の脳内の温度分布を正確に測定する手法がないまま、臨床で脳低温療法が実施されており、早急な改善が必要である。患者の個体差をパラメータの変化ととらえ、脳低温療法を導入しながらモニタリングデータを用いてこれを決定できれば、より精密な温度管理を実現し、患者予後の改善が期待される。これにもかかわらず人体頭部のみを冷却するための温度管理アルゴリズムを備えた、臨床で使用可能な選択式脳低温療法のためのシステムは実用化されていないので、選択式脳低温療法の臨床への導入が未だ実現していなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、臨床に導入可能な選択式脳低温療法のための温度管理装置を開発することである。この装置は、外部から観測可能な人体頭部表面数ヶ所の体表面温度と気温、動脈血・静脈血および各輸液の温度などの情報から脳内の温度分布を算出し、適切な脳温管理を自動的に実現する必要がある。このために、従来の実験装置を基礎として試作機を開発し、安全性と運用性の観点から性能評価をおこなう。臨床で使用するためには◎All-in-1 設計のコンパクトな形状でありながら、◎数週間に及ぶ脳低温療法での連続使用が可能であり、◎使用後のメンテナンスが容易である必要がある。医療機器として患者の個体差・病態変動などにも対応して目標脳温に $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 以内で追従する温度管理能力を持つ必要がある。さらに病院内での電力供給能力を考慮して、エネルギーの消費は最小限でなければならない。本研究では、従来の研究から見いだされた部品レベルで満たすべき条件を考慮しつつ、全体の構造設計をおこない、臨床で使用可能な試作機を完成する。

3. 研究の方法

(1) 選択式脳低温専用の臨床用温度管理装置の設計と製作

研究代表者らがこれまでに開発してきた実験装置を基礎として、臨床で使用可能な選択式脳低温療法専用で All-in-1 タイプの試作機を開発する。患者の脳に向かう血流に注入するリンゲル液を迅速に温度調整するために、予め用意した冷水と温水を混合するシステムとする。臨床での使用を想定して最大消費電力が 1500W 以下となるように機器構成を設計する。このためにエネルギー損失を低減しつつ、1 回使用ごとにおこなわれる点検や清掃作業を容易にする内部機器の配置と、冷水・温水の循環と使用後の排水を円滑にする配管を工夫する。混合時の攪拌

がポンプによる送水の効果によって自動的におこなわれる水槽の形状を数値シミュレーションにより考案し、専門の技術者に製作を依頼する。このために開発補助費を計上している。またセンサの精度および応答速度の向上を図るためにインターフェースは高精度対応のものを使用する。

(2) 臨床の選択式脳低温療法を想定した温度管理プログラムの最適化

従来の実験装置で利用した制御プログラムを基礎に、試作機の特性を反映して、温度管理プログラムの最適化を図る。具体的には、CPU ボードの演算処理速度と開発言語の性能、冷水および温水の生成能力と混合時の攪拌機能およびポンプ送水時の最短駆動時間を考慮した動作制御プログラムを自主開発する。

(3) 病態型脳模型の設計と製作

開発した試作機の性能評価の第一段階として、人体頭部模型を用いた温度管理実験をおこなう。従来の脳模型は発熱が均一であり、血流も一定であるので必ずしも臨床で脳低温療法の対象とする疾患の病態を再現するものではなかった。そこで、脳溢血や脳手術後の傷病部位に偏りのある病態脳を想定して、発熱部位と血流が遍在する病態型脳模型を新たに開発する。まず、臨床の症例を参照してパターン別に分類した傷病部位と発熱状態を数値モデル脳に反映し、数値シミュレーションにて病態の再現性および温度制御の可能性を検証後、このデータに基づいて病態模型脳を設計・製作する。具体的には模擬血管の血流を遮断し、ここに発熱部位を模擬するフィルムヒータ、および温度センサを組み込み、これらを内包するようにシリコンゴムで模型脳を形成する。同一形状で病態の異なる模型脳を作成するために、これまでに開発した脳模型から金型を形成する。この金型は専門の技術者に製作を依頼する。本研究では3種類の病態について作製することを目標とする。

(4) 試作機の性能評価実験

臨床と同様の条件で、上述の病態型脳模型をもちいて試作機の性能評価をおこなう。温度管理の性能評価のみならず、実験時間を臨床で想定される24時間として耐久性を評価すると同時に、実験1回ごとに機体整備と清掃における手順評価もおこなう。臨床で使用できる電力には上限があるので、消費電力の実測値と比較しながら温度管理の効率性を検証する。これらの評価実験から試作機の問題点を洗い出して改良する。同時に温度管理プログラムも検証し、臨床試験におけるマニュアルを作成する。

4. 研究成果

(1) 正四面体格子座標系の構築

脳温の数値シミュレーションに用いている計算の手法を一般化した基礎理論をまとめて、学術誌(和文・英文)に論文を発表した。これは人体頭部などの臓器モデルを構築するとき形成される、正四面体の連続配置による格子座標系を、ユークリッド幾何科学に代表される数学で一般的に用いている直交座標系と相互変換する。この座標系の使用は、精密な計算を高速に実現してシミュレーションの信頼性を高め、模型実験と同等の結果をもたらすものである。この座標系を用いて本研究で使用する臓器モデルなどの任意形状の立体モデルを構築できることを示し、また実際の実験結果との一致から演算の正確性が示されており、多くの予備実験に必要な時間を1/30程度にまで短縮することが可能となった。

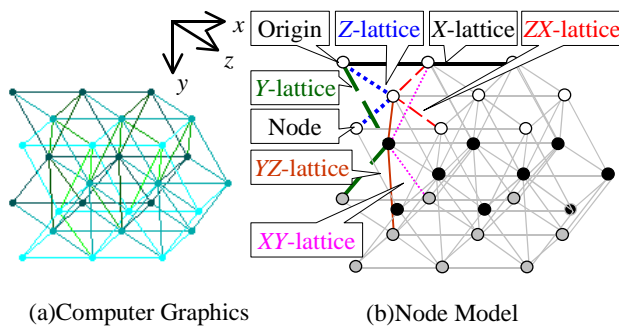


図1 正四面体の連続配置による格子座標系を構成する6軸の概念

この手法自体は本研究着手前より開発していたものであるが、本研究経費を受けておこなった実測データと演算結果の比較により、有効性が証明され、理論の確立に至ったものである。ここで構築した座標系は実体を伴う数値シミュレーション全般に応用することが可能な汎用性があり、予備実験を含めた研究期間を大幅に短縮し、また研究計画の立案時点で、その成否を

予測するなど応用範囲が広い．様々な種類の研究に寄与する可能性が示されたものである．

(2) 人体頭部病態数理モデルの提案と、これを用いた制御アルゴリズムの開発

脳低温療法の対象となる疾患では傷病に伴う腫瘍やその治療のためにおこなわれる結紮で、一部の血流が停滞し、同時にその周辺で代謝が亢進して脳温の上昇につながると考えた．この概念を図2に示す．このため、脳内の血管モデルのうち、右中大脳動脈、左中大脳動脈、右後大脳動脈、左後大脳動脈のそれぞれが遮断した病態型脳モデルを構築した．各病態モデルは、血流停滞のない従来モデルと比較して、温度分布の偏りと、脳内温度の向上が確認され、より現実的な病態を再現していることを確認した．

従来モデルを加えて5つのモデルを対象として、2つの適応的温度管理アルゴリズムを検討した．病態による脳内の温度変化、目標設定値の変更、水温変化などの観測データにより、温度制御アルゴリズムのパラメータを随時更新する適応アルゴリズムにより、自己調整する制御系を設計した．この結果、PI制御を基礎とする適応+積分制御(図3)と、Fuzzy制御を基礎とするFuzzy適応制御(図4)を提案した．それぞれの制御アルゴリズムを用いて、上記の人体頭部病態数理モデルを対象とする温度管理について数理シミュレーションをおこない、それぞれの有効性を確認して、国内の学会で発表したほか、成果について論文(英文)をまとめている．

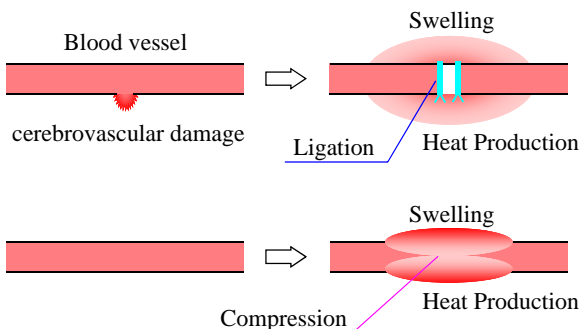


図2 血流遮断と代謝亢進の概念

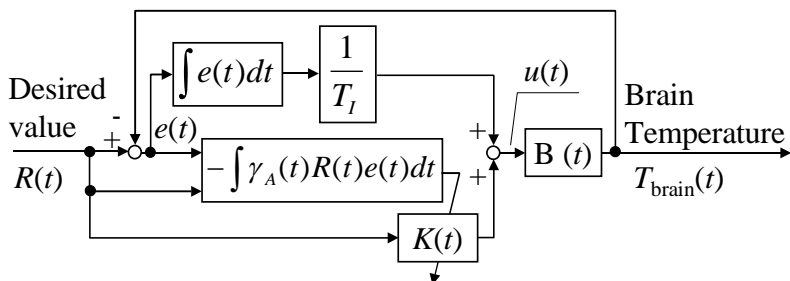


図3 適応ゲイン調節による積分制御系のブロック線図

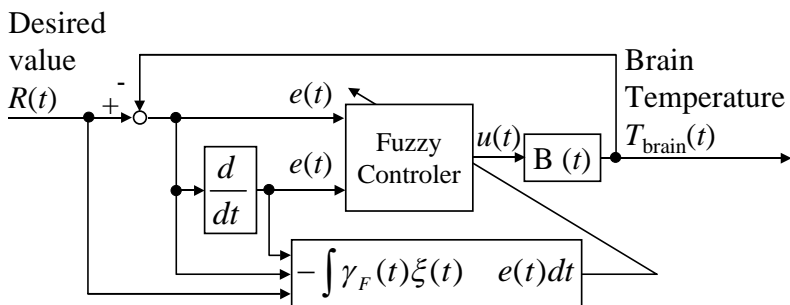


図4 Fuzzy 適応制御のブロック線図

(3) 病態型脳模型の開発と温度特性の検証

成果(2)で構築した人体頭部病態数理モデルと同等の病態型脳模型を開発した．脳模型内に作成した血管モデルの右中大脳動脈、左中大脳動脈、右後大脳動脈、左後大脳動脈に相当する模擬血管を停止し、その周辺における熱代謝亢進を再現するために模型脳内に設置したヒーターを偏在し、各数理モデルに相当する脳模型を製作した．図5にその概要を示す．模型

ごとの熱特性を測定し、数値シミュレーションと同等の特性を表現することを確認した。

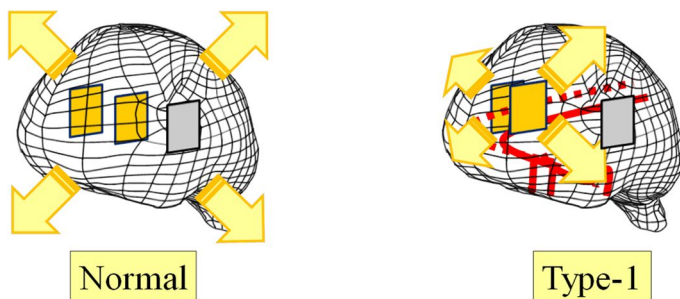


図5 従来型モデルと病態型モデルの対比

(4) 選択式脳低温療法専用の臨床用温度管理装置の設計と試作機の開発

数値シミュレーションのデータに基づいて、装置を構成するヒーターおよびクーラーの能力や使用する温水・冷水の再製造能力を考慮したタンク容量などを決定し、かつ臨床で使用できる電力内で、精密な温度管理を実現するための試作機を設計・開発した。開発した試作機の外観を図6に示す。

臨床に設置可能なサイズで、キャスターにより移動可能なワゴン内部に各装置およびこれを接続するインターフェースを内蔵して任意の場所での使用を可能にした。通常使用時の使用電力は約900[W]であり、臨床で使用可能な商用交流電源のコンセント1個口で供給可能な電力内で温度管理可能なことを確認した。

また、温度管理の制御アルゴリズムは本研究成果(2)で設計した適応制御と Fuzzy 適応制御の他、従来の温度制御で使用されてきたPI制御、Fuzzy制御の4つの方式を採用し、いずれの制御モードでも一定範囲内の温度管理が可能であることを確認した。

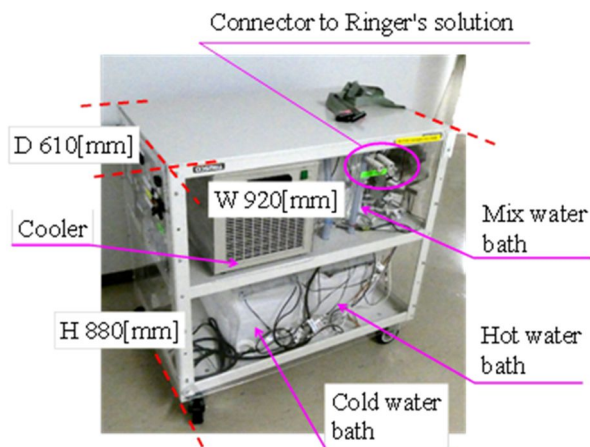


図6 試作機の外観

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Satoru HONMA, Hidetoshi WAKAMATSU	4. 巻 101
2. 論文標題 Regular tetrahedral lattice coordinate system for an equivalent arrangement of Bio-mathematical models reflecting objects' shape	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Electronics and Communications in Japan	6. 最初と最後の頁 42-54
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ecj.12048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 本間達, 若松秀俊	4. 巻 137
2. 論文標題 生体数理シミュレーションのためのモデル等価配置を実現する正四面体格子座標系の提案と検討	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 電気学会論文誌C	6. 最初と最後の頁 1329-1339
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1541/ieejeiss.137.1329	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 本間達, 若松秀俊, 余錦華
2. 発表標題 実用性を考慮した選択式脳低温療法のための度管理手法
3. 学会等名 平成30年電気学会電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 舟木大登, 本間達, 若松秀俊, 伊藤南
2. 発表標題 脳温管理システムを評価するための病態型脳模型の開発
3. 学会等名 平成30年電気学会電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本間達, 若松秀俊, 余錦華
2. 発表標題 選択式脳低温療法におけるFuzzy適応制御を用いた脳温管理の検討
3. 学会等名 第20回日本脳低温療法・体温管理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 本間達, 若松秀俊
2. 発表標題 臨床使用を念頭に置いた選択式脳低温療法のための温度管理装置
3. 学会等名 令和元年電気学会電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本間達, 若松秀俊
2. 発表標題 臨床使用を念頭に置いた選択式脳低温療法のための温度管理装置の特性
3. 学会等名 令和2年電気学会全国大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	伊藤 南 (Ito Minami) (20311194)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	