

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2006 ～ 2008 年度

課題番号：18700448

研究課題名(和文) 生理機能の総合モデルに基づく病態の定量化とその制御

研究課題名(英文) Quantification of patient status and its control based on integrative model of physiological functions

研究代表者 陸 高華 (Lu Gaohua)

独立行政法人理化学研究所 生体防御連携ユニット ユニットリーダー

研究者番号：00392176

研究成果の概要：

脳低温療法の患者を対象に、複数生理機能(温熱、呼吸、循環、代謝、薬理)の統合モデルを構築し、生理機能と臨床処置との間の定量関係を解析した。それを基に、種々の制御則を用い、複数生理機能のシステム制御を試み、集中治療のための医療装置の統合を可能にした。また、脳糖ホメオスタシスに着目し、グルコース・インスリン・グルカゴン相互作用モデルを構築し、重症患者における高血糖症の病態メカニズムや糖尿病における高次脳機能の役割の解明に有益な知見を得ることができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,700,000	0	1,700,000
2007 年度	1,000,000	0	1,000,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,500,000	240,000	3,740,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：検査・診断システム、生体システム、医療情報システム、低侵襲治療システム、生体制御

## 1. 研究開始当初の背景

医学の病気診断は健常から歪んだ生理機能のシステム同定であり、また医療処置はその病態生理機能のシステム制御であると定性的に考えられている。しかしながら、健常か、病気か、病気ならどの程度なのかなどについて、システム工学者にはもちろん、医療従事者にもまだはっきりした定量的な判断基準が示されていない。

その一方、医学の治療行為は患者における生理状態のゆがみを健常範囲内に取り戻し、いわゆる医療従事者の経験によるフィードバック制御の過程であると極めて概念的な議論しかできない。すなわち、病気の定量化(診断)とその制御(治療)の理論と方法に関して、医学的にも工学的にもまだ体系的な研究が行われていない。

本研究課題は、病気と健常との間の距離を表す決定的な数値指標を見出し、複数の病的生

理状態からなる病気の臨床診断とその治療を定量的に取り扱う手段を獲得すること理論的にも臨床的にも重要な意義があると考えている。

ところが、患者を制御対象としたとき、生体に対する実験などが倫理的に厳しく制限されるので、病態生理機能の総合モデルを用い、病気の臨床診断を定量化し、さらにそのシステム制御を理論的に検証する必要がある。本研究課題は、病態時の生理機能に対する治療の効果について、患者生理モデルを用いた理論解析は治療行為の評価、患者の予後予測、治療方策の設定、ひいては診断法や治療法そのものの発展に重要であり、その臨床的、理論的意義が極めて大きいと考えている。

## 2. 研究の目的

複数生理機能（特に、温熱、呼吸、循環、代謝、薬理）の統合モデルを構築し、各生理機能のシステム制御を試みることにより、健常から歪んだ生理機能のダイナミクスを解析し、病気の定量化を図り、またシステム制御理論により病気の治療方針を制御則として確立することが当初の研究目的である。

## 3. 研究の方法

まず、脳低温療法患者における呼吸・循環・代謝・薬理などの基本生理機能を総合的にモデリングする。脳温、頭蓋内圧、呼吸終末ガス（酸素、炭酸ガス）分圧、血中薬物（利尿剤、麻酔剤）濃度、血糖値などの基本生理状態量の相互関連を総合モデルにおける内部入力と外部入力の種々変化により明らかにする。同時に、神経・内分泌系の調節機能を制御理論の方法を用いて種々検討し、生体内の各生理過程の基本制御則を与える。それにより、脳低温療法患者を対象にした複数病的生理機能の新しい集中管理法の発見を試みる。

次に、病態生理機能に決定的な影響をもつかつ臨床処置により調整可能な生理パラメータを見出し、それらを用いて病気の程度を定量的に表す重症度の指標を定める。臨床測定可能な基本生理状態から重症度を同定するメカニズムをシステム工学の手法を用いて構築する。

さらに、最適制御とロバスト適応制御に基づく病気の治療システムを構築する。脳低温療法の臨床治療に合致する患者生理機能の集中管理を理論的に実現し、さらに動物実験装置を用いて治療システムの有効性を検証する。併せて、全身総合管理に適した有効な病気治療則を確立する。

## 4. 研究成果

集中治療室における重症患者の呼吸系、循環系、代謝系、酸塩基系、神経系の生理機能の同時集中管理を念頭に、各基本生理状態と臨床管理処置との定量関係を中心に、患者の病態生理機能の統合モデルを構築した。同時に、臨床応用のための生理機能制御システムの確立を目的に理論検討を行ってきた。

具体的には、まず、脳低温療法患者における温熱系、循環系と薬理系の複数生理機能の統合モデルを構築した（図1）。それを用いて、脳低温療法による頭蓋内圧亢進症への抑制効果を初めて定量化することができた。それを基に、頭蓋内圧制御のための冷却方法をPID制御で示し、臨床経験との一致性が確認できた。

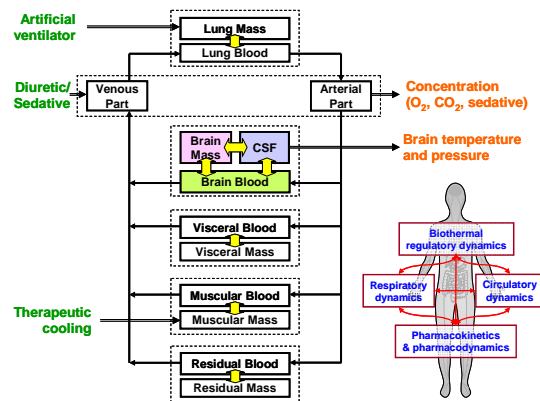


図1 統合モデルの構造

また、脳低温療法における患者の脳温と脳圧の同時管理に有効な非干渉制御を理論的に検討した（図2）。

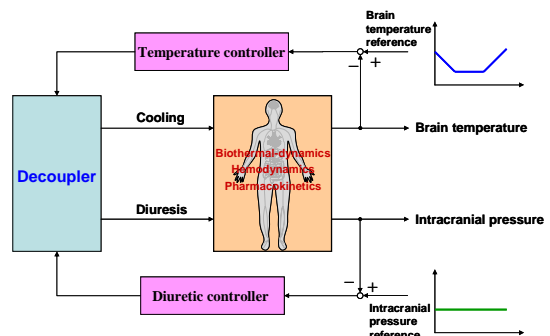


図2 脳温と脳圧の非干渉制御

さらに、脳低温療法のための呼吸管理、脳低温療法による頭蓋内圧亢進症管理のための麻酔薬投与法を制御シミュレーションにより検討した（図3、図4）。

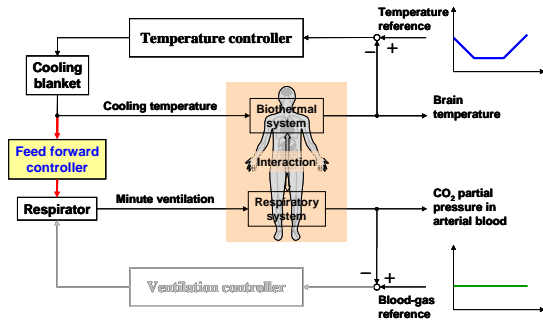


図3 呼吸の feed forward 制御

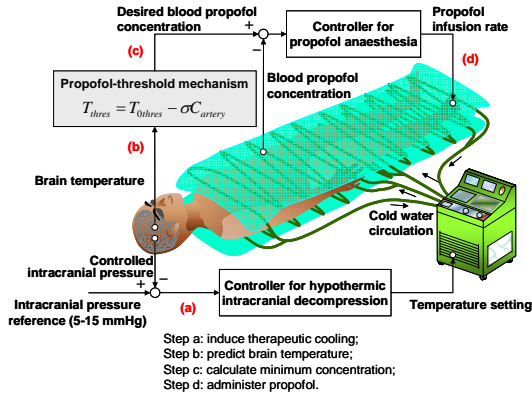
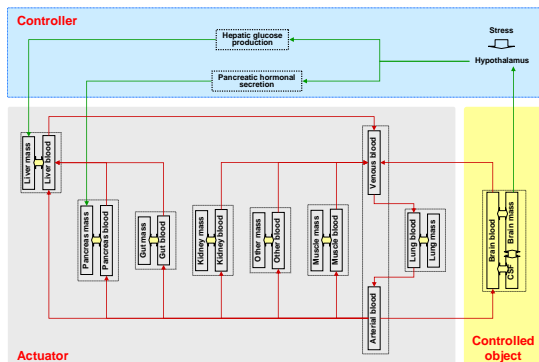


図4 脳低温療法の麻酔制御

また、これまでに構築してきた統合モデルにおける内臓セグメントを肝臓、膵臓、腎臓と胃腸に分けて、血中グルコース、インスリンとグルカゴンのダイナミクスを同時に表現できるように、統合モデルを拡張した(図5)。それにより、集中管理下の重症患者の臨床に見られる高血糖症の病態メカニズムや糖尿病における高次脳機能の役割を数値シミュレーションで検討した。特に、拡張した統合モデルを用いたシミュレーションでは種々の生理事実と臨床知見によく一致した結果が得られた。

図5 グルコース・インスリン・グルカゴン



相互作用モデル

特に、脳糖ホメオスタシスに立脚し、長期にわたる高血糖に対する血液脳関門の適応機構と脳・内分泌系のクロストークを理論モデルに取り入れ、糖尿病患者における高血糖・高インスリン・高グルカゴンなどの幾つかの生理現象を統一的に解釈することができた。

本研究の成果を基に、現在、外部医療機関との協力を進め、実際の脳低温療法の臨床データを用いて生理機能の統合モデルの正当性を検証すると同時に、構築した生理機能統合モデルを内部モデルとし、複数の生理機能を同時に管理できる新しい制御則を確立することを試みている。

その中で、集中治療室における脳低温療法に使用されている種々の医療装置の統合を可能にする制御システムの開発を計画している。それと同時に、エアポンプ、シリンジポンプと体温管理装置を統合させ、呼吸、循環、代謝、薬理(麻酔)の集中管理を実現する実験システムを構築している。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

1. Lu Gaohua, and H. Kimura: A mathematical model of respiratory and biothermal dynamics in brain hypothermia treatment. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 55: 1266-1278, 2008. 査読あり
2. Lu Gaohua, and H. Kimura: Simulation of propofol anaesthesia for intracranial decompression using brain hypothermia treatment. Theoretical Biology and Medical Modelling 2007, 4:46 (doi: 10.1186/1742-4682-4-46). 査読あり
3. 陸 高華, 木村 英紀: 生理機能統合モデリングと医療制御、計測と制御、46、668-674、2007. 査読あり
4. Lu Gaohua, T. Maekawa, and H. Kimura: An integrated model of thermodynamic-hemodynamic-pharmacokinetic system and its application on decoupling control of intracranial temperature and pressure in brain hypothermia treatment. Journal of Theoretical Biology 242: 16-31, 2006. 査読あり

[学会発表] (計 8 件)

1. Lu Gaohua, and H. Kimura: A brain-oriented compartmental model of glucose-insulin-glucagon regulatory system. The 13th International Conference on BioMedical Engineering (ICBME2008), 1655-1658, December 2008 (Singapore).
2. Lu Gaohua, and H. Kimura: Integrative model of physiological functions and its application to systems medicine in intensive care unit. The 13th International Conference on BioMedical Engineering (ICBME2008), 1651-1654, December 2008 (Singapore).
3. Lu Gaohua, and H. Kimura: Integrative model of physiological systems and its application to brain hypothermia treatment. Preprints of the 51th Japan Joint Automatic Control Conference, 816-817, November 2008 (Yamagata).
4. Lu Gaohua, and H. Kimura: A control-theoretical approach to model-based medicine. Proceedings of the 17th IFAC (International Federation of Automatic Control) Congress, 10810-10821, July 2008 (Seoul).
5. Lu Gaohua, and H. Kimura: System medicine and application of control theory in intensive care unit. Symposium on Systems and Information, the Society of Instrument and Control Engineer, 227-230, November 2007 (Tokyo).
6. Lu Gaohua, and H. Kimura: Application of integrative thermodynamic-hemodynamic-pharmacokinetic model to propofol anesthesia for hypothermic decompression. The 7th International Conference on Modelling in Medicine and Biology (BioMed/07), 201-210, September 2007 (New Forest).
7. Lu Gaohua, and H. Kimura: Mathematical model of glucose-insulin-glucagon. The 44th Conference of Japanese Society of Clinical Physiology, November 2007 (Osaka).
8. Lu Gaohua, and H. Kimura: Decoupling control of intracranial temperature and pressure for brain hypothermia treatment. 2006 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC2006), 524-529, October 2006 (Taipei).

[図書] (計 1 件)

1. Lu Gaohua, and H. Kimura: Application of integrative thermodynamic-hemodynamic-pharmacokinetic model to propofol anesthesia for hypothermic decompression. In: Modelling in Medicine and Biology VII, edited by C. A. Brebbia, WIT Press, Southampton, pp. 201-210, 2007 (ISBN 978-1-84564-089-7).

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 体液採取装置  
発明者: 陸高華、木村英紀、西尾尚美、清水司、岸浩司  
権利者: 独立行政法人理化学研究所、株式会社豊田中央研究所  
種類: 発明特許出願  
番号: 特願 2009-48009  
出願年月日: 2009.3.2  
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者 陸 高華 (Lu Gaohua)  
独立行政法人理化学研究所  
生体防御連携ユニット  
ユニットリーダー

研究者番号: 00392176