

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500538

研究課題名(和文) 麻酔・集中治療を高度化する輸液管理完全自動化システム

研究課題名(英文) Automatic management system of transfusion for advanced anesthesia and intensive care

研究代表者

橋本 智彦 (Utsuki, Tomohiko)

東海大学・工学部・講師

研究者番号：70431955

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)： 脳低温療法をはじめとする各種の集中治療において最も基本的な管理項目である輸液管理の自動化を実現するために、本研究では生体内水分分布推定システムの開発を目指した。

具体的には、これまで研究を重ねてきた脳低温療法との関連からまず脳組織における水分分布を表現するモデルの構築を行い、次に輸液管理の自動化の基礎として組織における一般的な水分移動モデルを構築した。そして、状態判断用ファジィネットワークの基本設計を行い、オンライン測定システム、状態判断・警告サブシステム、および推定・判断検証・調整サブシステムの開発とシステム統合に関する具体的な課題点の洗い出しを行った。

研究成果の概要(英文)： In this research, the development of the inferring system of body fluid distribution was aimed at in order to realize automatic management of the infusion solution which is the most basic management in intensive care including therapeutic hypothermia.

At first, the model to represent fluid distribution in the brain tissue was constructed in connection with the development research of an automatic control system of brain temperature for therapeutic hypothermia. And, a general dynamic model of distribution of body fluid was constructed, which provide the fundamentals for automatic management of transfusion. At last, a fuzzy network for judgment of physiological state was basically designed and subsystems of online measurement, judgment-warning and inferring-inspection-adjustment of physiological state were considered. In the result, various problems caused by the development and the unification of those subsystems were concretely clarified.

研究分野：医用システム工学

キーワード：輸液 自動管理システム 水分分布モデル 状態推定システム 判断警告システム ファジィネットワーク
 ーク エキスパートシステム オンライン測定

1. 研究開始当初の背景

本研究者らは、これまで脳低温療法の精密化と充実化、医療従事者の労力軽減、医療費の削減、脳低温療法の普及のために、適応制御理論とファジィ制御理論を応用して脳温管理と脳圧管理の完全自動化システムを開発してきた。脳低温療法は、心停止後脳症、新生児仮死、脳梗塞、頭部外傷などにおいて33～35 程度の脳冷却から二次的脳細胞死を防止し、救命率の向上と後遺障害の抑制を図る集中治療法である。開発した脳温管理自動化システムのうち、特に水冷表面冷却システムでは臨床応用試験にて平均 ± 0.3 という臨床医学では前人未到の高精度制御を達成し、臨床的にも良好な経過を観察した[1]。また脳圧自動管理システムの開発では、まず脳内水力学モデルと血中薬物動態モデルを構築し、これらを用いた制御シミュレーション実験で良好な結果を得ている[2]。現在は、脳組織状態統合制御システムを開発するために、解剖学と生理学に忠実な脳組織状態モデルの構築を進めている[3]。

ところで、脳低温療法を始めとして集中治療や手術では、全身麻酔とこれに伴う呼吸系、循環系、代謝系などの精緻な管理が患者の生命維持に絶対不可欠である。特に、生体の水分分布、電解質濃度、浸透圧の調節に不可欠な輸液管理はホメオスタシスの人工的維持そのものであり、絶対に欠かせない項目である。実際、輸液管理の不調は単なる循環血漿量の増減や脱水にとどまらず、hypovolemic shock、肺水腫、心不全など生命に重大な危機をもたらす原因となる。全身麻酔下では、生命維持の義務と責任は集中治療医や麻酔医に完全委任されており、不適切な輸液管理が許容される余地はまったくない。

しかし、現実には患者体内の水分分布や浸透圧の把握は大変困難であり、輸液管理の判断ミスから容態の悪化や治療日数の延長もしばしば生じている。それゆえ、これまで体内の水分量や浸透圧などを推定して輸液剤を選択判断する輸液支援システムが提案されている[4]。だが、このシステムは直接手動入力と手動採血検査に依存しており、円滑な輸液管理支援の実現は疑問である。また、発表からすでに10年近くの年月が経過しているが、開発が進んで実用化された形跡もない。さらに、臨床では輸液剤や輸液速度の適切な判断とその実行まですべて自動で行う“完全自動輸液管理システム”を切願しているが、オンラインで生体データが得られないので、このシステムの発展からは実現できない。

したがって、農地慧遠療法を含めた今後の集中治療において、輸液管理を完全支援するために、必要な生体データをオンラインで自動測定し、生体の水分分布、電解質濃度、浸透圧を推定して輸液の適正性と状態の判断と警報を自動的に行うシステムの開発は重要である。

なお、このようなシステムは、得られた生

体データを集約して必要かつ重要な情報を抽出するモニタシステムの範疇にも属するが、このような情報集約型生体モニタシステムは集中治療医や麻酔専門医が長らく待ち望んできたものであり[5]、まさに臨床の多大な需要を満たすものでもある。

- 1) H. Wakamatsu, T. Utsuki, et al: Clinical system engineering of long-term automatic thermal control during brain hypothermia under changing conditions. *Technology and Health Care*, 18(3):181-201, 2010.
- 2) 季 楠, 若松秀俊: 最適制御によるマンニトールの効果的投与と頭蓋内圧動特性. *日本臨床生理学会雑誌*, 34(5/6):255-261, 2004.
- 3) T. Utsuki, H. Wakamatsu: Cerebral circulation model for automatic control of physiological state of brain. *Proc 4rd Int Brain Hypothermia Symp*, 80, 2011.
- 4) 【特許出願】輸液支援システム及び制御方法. 特開 2003-290344, 発明者: 北村隆始, 濱 澄男, 出願人: テルモ株式会社.
- 5) 小林健一: 麻酔事故とその対策. *臨床麻酔*, 15(9): 1125-1132, 1991.

2. 研究の目的

本研究では、開発課題を「オンライン測定」、「生理量の推定」、「状態の判断・警報」、及び「推定・判断の検証」の4要素に分割する。

当初の達成目標は、それぞれの要素に対応するサブシステムを開発し、それらの統合から応用試験を行うというものであった。しかし、研究代表者が研究期間内に2度にわたって研究機関を移動することになり、大幅に計画を見直さざるを得なくなったので、実際には特に「生理量の推定サブシステム」に焦点をあて、その開発に不可欠な生体内水分分布モデルの構築を目指した。また、状態推定用ファジィネットワークの基礎開発を行い、「オンライン測定サブシステム」、「状態の判断・警報サブシステム」、及び「推定・判断の検証・調整サブシステム」の開発と統合における課題の考察を行うことにした。

3. 研究の方法

まず、輸液管理の自動化の基礎となる体内水分分布モデルを構築するにあたり、これまで研究を重ねてきた脳低温療法との関連から、脳組織における水分分布を解析するための脳血液循環モデルを構築した。このモデルは、前、中、後の大脳動脈の支配領域について灰白質と白質をそれぞれ考慮することから脳組織を6つのパートに分割し、各パートの水分流入量、水分流出量、貯留水分量、および圧力を算出するものである。そのために、まず頸動脈、椎骨動脈、脳底動脈輪、各脳動脈、静脈洞、および頸静脈の長さ、直径、血管抵抗をパラメータとし、平均動脈圧を入力、各パートの血圧と循環血流量を出力とする脳循環モデルを構築し、これに毛細血管が

ら組織への水分移動、脈絡叢における脳脊髄液の産生、脳組織内の水分移動、脳脊髄液循環、およびクモ膜顆粒における脳脊髄液の吸収という要素を加えた。

次に、輸液管理の自動化の基礎として組織における一般的な水分移動モデルを構築した。このモデルは、動脈、毛細血管、静脈、およびリンパ管の脈管と組織の細胞と間質からなるコンパートメントモデルであり、スターリングの仮説と Fick の拡散法則を原理の基礎としている。各部位の透過係数や反射係数、および細胞コンプライアンスをパラメータとし、毛細血管動脈側と間質間の水分移動、毛細血管静脈側と間質間の水分移動、間質と細胞間の水分移動、および間質とリンパ管間の水分移動を表現する連立微分方程式を内包している。本モデルをルンゲクッタ法などの数値解析により解析すれば、毛細血管から間質への水分移動速度、間質から細胞への水分移動速度、間質からリンパ管への水分移動速度、細胞内圧の変化、細胞内電解質濃度の変化、細胞内膠質濃度の変化、間質膠質濃度の変化、細胞内液量変化、および間質液量変化を計算することができる。

オンライン測定サブシステムの設計と状態判断用ファジィネットワークの基本設計を行い、状態判断・警告サブシステムと推定・判断検証・調整サブシステムの開発、およびその統合に関する具体的な課題点の洗い出しを行った。

4. 研究成果

Figure 1 に構築した脳血液循環モデル、Table 1 に解析に用いた解剖学的データ、Fig.2、Fig.3 にこのモデルの解析結果を示す。

このように、平均動脈圧の変化と各血管の形状と抵抗の変化によって生じる各部分の血圧、灌流圧、循環血流量、組織圧、水分流入量、水分流出量、および水分貯留量が解析可能となった。このことは、血圧低下や脳血管抵抗に起因する脳虚血時の脳循環動態と脳組織水分分布をシステム工学の観点から扱えるようになったことを意味する。したがって、例えば心停止後脳症時や脳梗塞時の病態生理の理解と脳組織水分分布の推定だけでなく、輸液による脳循環動態と脳組織水

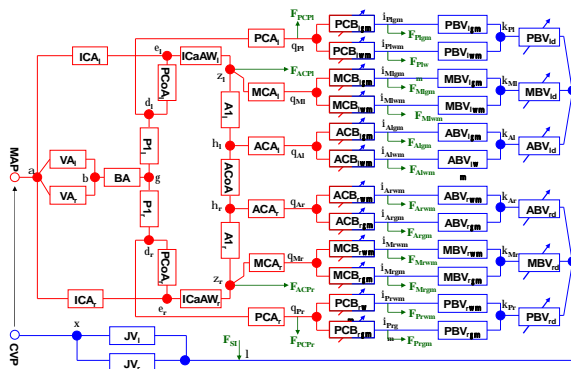


Fig.1 A model of cerebral circulation

Table 1 Anatomical data of arteries

	Length (mm)	Diameter (mm)		Length (mm)	Diameter (mm)
ICA	250	4.00	PCoA	20	1.00
VA	200	2.00	ACoA	5	4.00
BA	30	4.24	ACA	80	1.80
P1	20	3.00	MCA	80	2.50
A1	20	2.50	PCA	80	2.20
ICaAW	5	4.00			

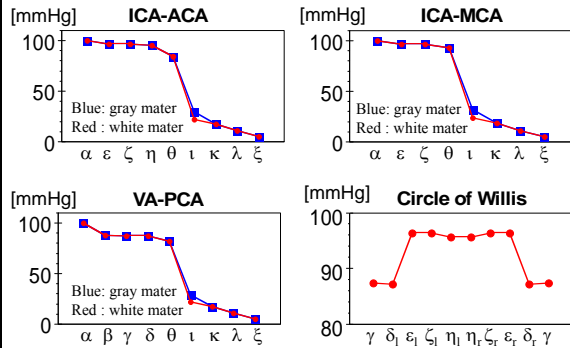


Fig.2 Change of blood pressure along each artery

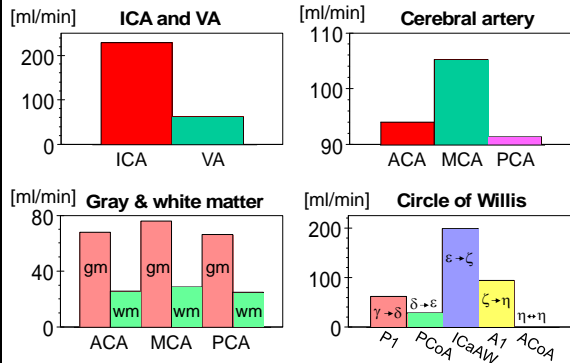


Fig.3 Difference of blood flow between/among segments/parts of arteries and cerebral tissue

分分布の変化も解析することができるようになった。

次に、Starling の仮説と Fick の拡散法則に基づいて、動脈、毛細血管、静脈、間質、細胞内、及びリンパ管の間に生じる水分、電解質、膠質の移動を表現する一般的なダイナミックモデルを構築した。そのモデルの構造を Fig.4 に、数式を Fig.5 に示す。式中、 P は静水圧、 Π は浸透圧、 F は水分の流量、 V は堆積、 k は透過係数、 σ は反射係数、 PS は膠質の PS 積を表す。血中膠質浸透圧とリンパ管膠質浸透圧を一定とし、膠質と電解質は細胞膜を通過できないと仮定した。

このモデルは一般的な構造をしたものであるため、パラメータを様々に設定することにより種々の組織における水分分布を表現することが可能である。また、パラメータ設定の異なるモデルを組み合わせることにより、複数の組織からなる臓器や生体の水分分布の表現も可能になる。現在、実際の組織に適合するパラメータの設定とそれによる解析を行っているところである。

最後に、状態判断用ファジィネットワーク

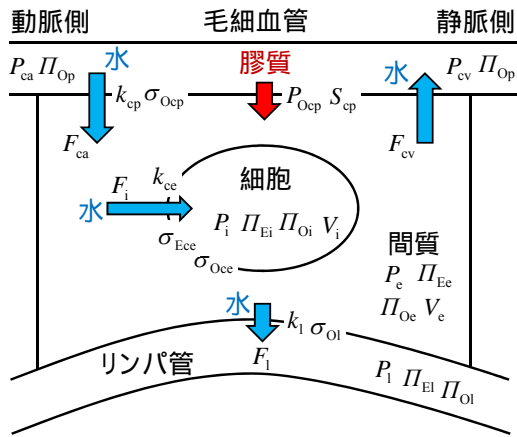


Fig.4 A general model of body fluid distribution in tissue

$$F_{ca} = k_{cp} \{ (P_{ca} - P_e) - \sigma_{Ocp} (\Pi_{Op} - \Pi_{Oe}) \}$$

$$F_{cv} = k_{cv} \{ (P_e - P_{cv}) - \sigma_{Ocp} (\Pi_{Oe} - \Pi_{Op}) \}$$

$$F_i = k_{ice} \{ (P_e - P_i) - \sigma_{Ece} (\Pi_{Ee} - \Pi_{Ei}) - \sigma_{Oce} (\Pi_{Oe} - \Pi_{Oi}) \}$$

$$F_l = k_l \{ (P_e - P_l) - \sigma_{Ol} (\Pi_{Oe} - \Pi_{Ol}) \}$$

$$\frac{d\Pi_{Ei}}{dt} = -\frac{1}{V_i} F_i \Pi_{Ei}$$

$$\frac{d\Pi_{Oi}}{dt} = -\frac{1}{V_i} F_i \Pi_{Oi}$$

$$\frac{d\Pi_{Oe}}{dt} = -\frac{1}{V_e} \left[(F_{ca} - F_i - F_l) \Pi_{Oe} + (1 - \sigma_{Op}) F_{ca} \Pi_{Op} - (1 - \sigma_{Ol}) F_l \Pi_{Ol} + PS (\Pi_{Op} - \Pi_{Oe}) \right]$$

Fig.5 Simultaneous differential equations of developed model

の基本設計を行い、オンライン測定システム、状態判断・警告サブシステム、及び推定・判断検証・調整サブシステムの開発とそれらの統合に関して具体的な課題点の洗い出しを行った。Fig.6 に状態判断用ファジィネットワークの構造、Fig.7 にシステムのコンセプトを示す。現在、示したコンセプトに従ってシステムの開発を進めているところである。

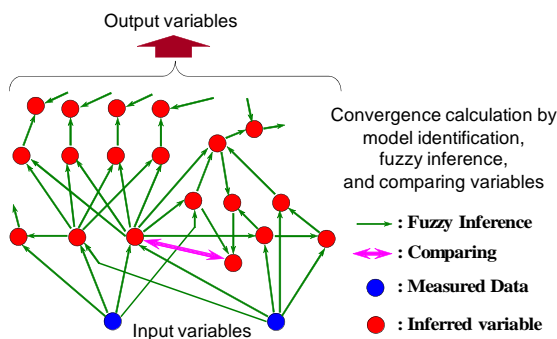


Fig.6 Structure of fuzzy network for inferring of physiological state in developing system

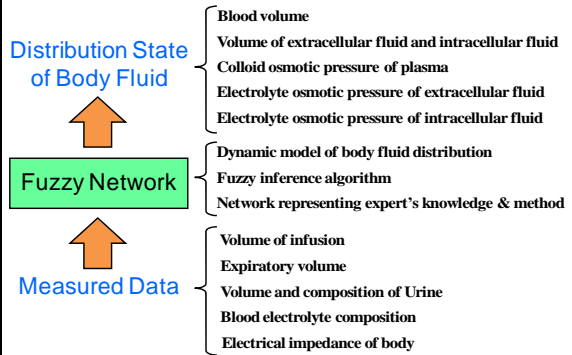


Fig.7 Concept of inferring system of body fluid status

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) T. Utsuki: Development of cerebral circulation model for automatic control of brain's physiological state. Proc 37th Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 査読有, 2015. (in print)
- 2) T. Utsuki: Development of Inferring System of Body Fluid Distribution using Fuzzy Network. Proc 1st Glob Conf Biomed Eng, 査読有, E2-0514-1, 2014.
- 3) T. Utsuki, H. Wakamatsu: Development of Automatic Brain Temperature Controller Based on Conditions of Clinical Use. Electron Commun Jpn, 査読有, 97(4): 19-29, 2014.
- 4) T. Utsuki: Automatic Control System of Brain Temperature by Air-Surface Cooling for Therapeutic Hypothermia. Proc 35th Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 査読有, 3741-3744, 2013.

[学会発表](計3件)

- 1) T. Utsuki: Development of cerebral circulation model for automatic control of brain's physiological state. 37th Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2015.8, Milano. (in accepted)

- 2) T. Utsuki: Development of Inferring System of Body Fluid Distribution using Fuzzy Network.
1st Glob Conf Biomed Eng & 9th Asia Pacif Conf Med Biol Eng, E2-0514-1, 2014.10.10, Tainan.
- 3) T. Utsuki: Automatic Control System of Brain Temperature by Air-Surface Cooling for Therapeutic Hypothermia. 35th Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2013.7.5, Osaka.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

梶木 智彦 (Tomohiko Utsuki)
東海大学・工学部・講師
研究者番号 : 70431955

(2)研究分担者

(3)連携研究者

若松 秀俊 (Hidetoshi Wakamatsu)
東京医科歯科大学・保健衛生学研究科・
名誉教授
研究者番号 : 40014237

余 錦華 (Jin-Hua She)
東京工科大学・コンピュータサイエンス学
部・教授
研究者番号 : 10257264