

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12664

研究課題名(和文) 脳内温度分布を推定する選択式脳低温療法用温度管理システムの開発

研究課題名(英文) Development of temperature control system for selective brain hypothermia to estimate brain temperature distribution

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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳内の温度分布を推定するアルゴリズムを開発した。これは選択式脳低温療法で脳内に入力する血流および輸液と脳から出力する静脈血の温度を利用して、脳内の代謝性産生熱量を推定し、脳内の温度分布を計算する方法である。従来開発していた数理シミュレータを改良し、患者脳を代用する病態脳モデルで患者病態を再現した。代理脳の内部状態を別の数理脳モデルで推定し、およそ2時間で脳内温度分布を良好に推定可能であることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRIなどの大掛かりな機器を使用できないICUなどの医療施設の中で、患者脳をセンサなどで障害することなく、脳内の温度分布を測定できることが示唆された。これは脳低温療法のみならず、麻酔下で全身管理しなければならない疾患で、脳内温度のモニタリングを実現しうる新しい温度測定システムの構築につながる技術である。内部状態を推定する方法については、工学的にも確立しておらず、また医学応用まで可能にする本研究成果は、学術的にも社会的にもきわめて重要な意義がある。

研究成果の概要(英文)：We developed an algorithm to estimate the temperature distribution in the brain. Our algorithm uses the temperature of blood flow input to the brain and the infusion fluid and the venous blood output from the brain in a selective brain hypothermia. The amount of metabolic heat production in the brain is estimated by our algorithm and calculate the temperature distribution in the brain. Our previously developed mathematical simulator can simulate the temperature distribution in a disease brain as a substitute of patient's brain. The simulator is improved to calculate the dynamics of another mathematical slave brain at the same time. Our developed algorithm is introduced into the simulator and a slave brain estimate the properties of disease brain. It is confirmed that the slave brain can give the temperature distribution of the disease brain within about 2 hours exactly.

研究分野：医用工学

キーワード：選択式脳低温療法 数理モデル 内部状態推定

## 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た発熱による二次障害から脳組織を保護するためにおこな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精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用手的に温度調整がおこなわれているが、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。

本研究代表者は Wakamatsu H.らとの共同研究により、直接測定不可能な脳内の温度分布を可視化する数値シミュレータを開発した。このシミュレータによる演算結果は模型実験の結果とも良好に一致することが示されている。さらに本研究代表者は 2017 年度から 2019 年度にかけて科学研究費(課題番号 17K01405)により、脳温管理の新しいアルゴリズムを提案し、このシミュレータでその有効性を検討し論文を発表している。さらに、このシミュレーションの結果に基づいて臨床用の新しい選択式脳低温療法用脳温管理装置の試作機を完成し、学会で発表している。

この数値シミュレータは熱力学特性を適切に設定することにより、脳模型の温度動態を正確に演算できることが示されている。一方、人間の個体差や病態変動により特性が変化するので、あらかじめ設定した特性値では臨床での脳内温度分布を正確に表示するものとは言い切れない。しかしながら選択式脳低温療法中にモニタリングしている輸液や脳還流液、左右鼓膜温度などを用いて患者脳内の特性を逐次的に同定できれば、上記の問題点が解決され、直接脳温を測定することなく脳内の温度分布を医療従事者に提示することが可能であり、この温度データを用いて全自動の脳温管理を実現できる可能性がある。この研究で目指す、臨床での限られた時間内に患者の特性値を同定する論理の構築は、学術的に重要な意義を持つ。

## 2. 研究の目的

脳低温療法中は脳温の正確な測定が極めて重要である。しかし脳温の直接測定は、外科手術を施して開頭した頭部であっても、患者の安全性を確保するという観点から困難である。これまでに申請者が独自に開発した数値シミュレータをベースに、生体の病態推定アルゴリズムを開発し、臨床で使用する脳温管理システムと融合する。これにより脳内に温度計を設置することなく脳温を推定し自動制御する臨床用の脳温管理システムの構築を目指すものである。完成すれば従来存在しなかった新しい脳温管理システムを構築するので有用性が高い。本研究の目的は、特別に脳内の温度分布を直接測定することなく、脳温管理中の測定データを用いて患者の病態を表現するパラメータを推定し、脳内の温度分布を計算して任意の部位の温度管理を実現するシステムを構築することである。

## 3. 研究の方法

本研究では特に病態推定アルゴリズムを開発し、選択式脳低温療法のための温度管理装置の制御プログラムに組み込み、侵襲的な温度測定を追加することなく、脳内の温度分布を計算して適切な温度管理を全自動でおこなうシステムを構築する。

具体的には、選択式脳低温療法の最中に患者負担を増加することなく測定可能なリンゲル液・脳還流液・左右の鼓膜温度を用いて、カルマンフィルタを応用してパラメータの同定を試みる。

第 1 段階として、数値シミュレータ内に実際の人体と同様の熱分布を再現する数値モデル (Master モデル) を用意し、同時にこの特性を数学的に複製するもう一つの数値モデル (Slave モデル) を用意する。脳内に輸送される血流と輸液の温度をそれぞれのモデルに与え、出力される血流の温度差から、カルマンフィルタにより Master モデルの代謝量を推定し、Slave モデルで温度分布を再現する解析アルゴリズムを構築する。計算能力の高いワークステーションを使用して、このアルゴリズム開発と検証をおこなう。

第 2 段階として、構築した解析アルゴリズムにより、脳内熱産生を模擬する脳模型の実験データから、内部状態推定を試みて、有効性を評価する。脳模型及びこれを用いる温度制御実験はこれまでに開発してきた脳温管理装置を使用する。

## 4. 研究成果

研究開始当初は、脳内の熱分布が人体頭部の表面に熱伝導で伝播し、これを赤外線カメラなどにより複数の測定点を外部から同時計測して解析することで内部状態を計算するアルゴリズムの構築を目指していた。しかし、人体頭部の解剖学的構造について検討したところ、頭部表面は左右の外頸動脈から体温と等しい血流が流れ込んでおり、脳内からの伝熱の影響を抽出することが容易ではないとの判断に至った。

一方、内頸動脈もしくは椎骨動脈から流入し、脳内の熱を洗い出す脳血流は、病態に依存する脳内の代謝性熱産生を直接反映するので、入出力する血流温度の差分、および数理脳モデルによる計算値との差分を考慮するフィルタを構築して、熱産生量を逐次計算する手法を検討した。

具体的には、以下の手順による脳温推定の方法を提案した。頭部モデル 1(Master モデル)、モデル 2(Slave モデル)の時刻  $t$  における加温前の、頸静脈の終端血流温度を  $T_{EB1}(t)$ 、 $T_{EB2}(t)$  とし、脳に流入するリンゲル液の温度を  $u(t)$  とする。脳に流入してから出力されるまでの時間差を  $d$  とすると、頸静脈からの血流に入力されるリンゲル液の温度は、 $u(t-d)$  である。頭部モデル 1 の基礎代謝に対する脳内代謝性熱産生率  $A(t)$  を、式(1)によりモデル 2 の熱産生率  $\hat{A}(t)$  として推定する。ただし、 $\hat{A}(0)$  はシミュレーション開始時刻に与えた初期値であり、 $e(t)$  は、頭部モデル 1、モデル 2 の頸静脈の血流温度の差として式(2)で求める。ここでは、試行錯誤法により決定したパラメータ調整ゲイン  $\gamma_p(t) = 4.70 \times 10^{-4}$  を用いる。

$$\hat{A}(t) = \hat{A}(0) + \int \gamma_p(t) u(t-d) e(t) dt \quad (1)$$

$$e(t) = T_{EB1}(t) - T_{EB2}(t) \quad (2)$$

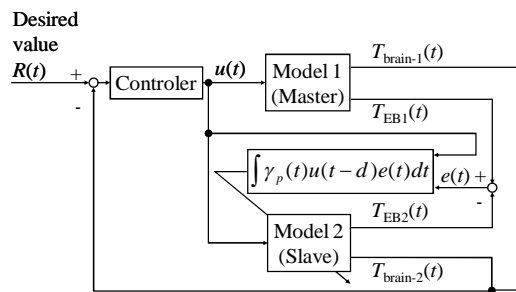


図 1 脳温推定による温度管理シミュレーションのブロック線図  
Fig.1. Block diagram of temperature control simulation by brain temperature estimation

上述の手順で得られたモデル 2 の推定値  $\hat{A}(t)$  を用いて、脳内温度分布を求め、モデル 2 の脳中心部の温度  $T_{\text{brain-2}}(t)$  を、モデル 1 の推定脳温とみなして温度管理するシミュレーションをおこなう。すなわち、モデル 1 の脳中心部の温度  $T_{\text{brain-1}}(t)$  が、脳温管理の目標値  $R(t)$  となるように制御する。Fig.1 に示したのは、この概念のブロック線図である。

モデル 1 の脳内代謝性熱産生の割合を  $A(t)=2.4$  で一定とし、病態による血流の停滞と部分的な代謝亢進を考慮しない場合の温度管理シミュレーションの結果を Fig.2 に示す。制御則に適応ゲイン+I 制御を選択し、脳温を 35.0 一定に維持する。臨床で患者脳のパラメータが未知の状態から治療を開始することを想定して、モデル 2 の脳内代謝性熱産生率の初期値を  $\hat{A}(0) = 3.0$  と設定した。またモデル 2 を構成する頭部内各組織の初期温度を、モデル 1 より 1.0 高い値に設定した。

図中、実線(Temp. of model 1)で示したのがモデル 1 の脳中心部温度  $T_{\text{brain-1}}(t)$  であり、破線(Desired Temp.)で示したのは、脳温制御の目標値(35.0 )である。点線(Temp. of model 2)で示したのがモデル 2 の脳中心部の温度  $T_{\text{brain-2}}(t)$  である。また長破線(Ratio of model 1)で示したのがモデル 1 の脳内代謝性熱産生率  $A(t)=2.4$ 、一点鎖線(Ratio of model 2)で示したのがモデル 2 に推定した脳内代謝性熱産生率  $\hat{A}(t)$  である。

このシミュレーションでは、脳内の炎症により代謝が亢進し、発生した熱で脳温が上昇して 39.0 を越えた時に脳低温療法を開始し、脳が冷却されることを想定している。計算上、脳内代謝性熱産生率の推定を開始して、約 2 時間経過すると、推定値  $\hat{A}(t)$  はモデル 1 の脳内代謝性熱産生率  $A(t)$  とほぼ一致していることが確認できる。モデル 1 とモデル 2 の脳温も、これに伴って一致しており、脳内温度分布の推定が良好におこなわれていると判断できる。

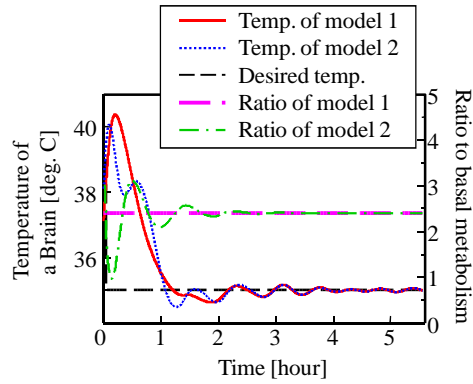


図2 代謝率推定値と脳温のモデル間比較

Fig.2. Comparison of estimated metabolic rates and brain temperatures between two brain models

脳内代謝性熱産生率の初期値，および2つのモデル間の初期温度の差により推定値の収束にかかる時間は異なる．この値が大きく異なっても推定値は収束することを確認しているが，収束までの段階における推定脳温が大きくずれていると，温度管理の初期段階で適切と言えない温度に設定したリングル液を流入し，脳温が目標値に近づくまでの時間が延長する可能性がある．この管理が良好におこなわれない場合，脳組織の損傷が拡大し，治療後の経過に影響を残す可能性があるため，それぞれの初期値は適切に設定する必要がある．脳温の初期値は，深部体温の実測値と文献値の違いに基づいて調整可能と考えられる．また，脳内代謝性熱産生率の初期値は，脳温の初期値の違いよりも影響は少ないが，実際より大きい値を与えた場合に，収束までの脳温のずれが小さくなることから，シミュレーションにより示唆されている．これらの適切な設定方法については今後の検討課題である．

本法で提示した脳内温度の推定では，選択式脳低温療法で明確に測定可能なリングル温度と頸静脈の血流温度を使用して，脳内の代謝状態推定を試みた．広くおこなわれている表面式冷却式脳低温療法では，体幹と四肢を冷却するので，脳に向かう血流温度を体幹温度とみなすことができ，また冷却したリングル液温にも相当する．頸静脈の血流温度は脳内平均温度や鼓膜温度で近似できるので，本研究で脳内代謝性熱産生率の推定に用いたリングル液温と頸静脈の終端血流温度の代わりに，深部体温温度と鼓膜温度を用いて脳内温度分布を推定できる可能性も検討課題である．

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Honma Satoru, Wakamatsu Hidetoshi, She Jinhua	4. 巻 16
2. 論文標題 Temperature Management Methods for Selective Brain Hypothermia in Variable Metabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering	6. 最初と最後の頁 996 ~ 1004
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/tee.23384	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2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
2. 発表標題 脳内温度分布の推定による脳の低温管理
3. 学会等名 令和4年電気学会全国大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺山昌志, 本間達, 若松秀俊, 伊藤南
2. 発表標題 脳温管理装置試作機における脳代謝推定アルゴリズム適用の検討
3. 学会等名 第16回日本臨床検査学教育学会
4. 発表年 2022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)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------