

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 18 日現在

機関番号：32619

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350574

研究課題名(和文) 脊髄局所冷却における数値解析モデルを用いた脊髄温度制御

研究課題名(英文) Automatic control of spinal cord temperature using the data estimated by the numerical analysis model of heat-transfer

研究代表者

壁井 信之 (Kabei, Nobuyuki)

芝浦工業大学・システム理工学部・教授

研究者番号：50096583

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：大動脈手術時に脊髄の虚血による片麻痺の発生を防ぐために脊髄硬膜外腔局所冷却システムが用いられる。このシステムによる冷却中の脊髄温度を推定するために、脊髄から脊髄硬膜外腔に挿入された冷却用のカテーテルへ移動する熱量に関する数値解析モデルを構築し、過去の動物実験データを用いてその有用性を検証した。この数値解析モデルを用い種々の条件下で、カテーテルを流れる冷却液のカテーテル出入口での温度と熱源である脊髄の温度との関係を求め、関数化した。さらに、この関数を用い脊髄温度を推定しながら、脊髄温度を自動制御する装置を開発した。

研究成果の概要(英文)：Epidural cooling, by using a U-shaped lumen catheter, protects spinal cord against ischemic injury during aortic surgery.

It is the major weak point of the method that we could not measure spinal cord temperature in clinical use. Because it is dangerous to attach a thermal sensor to spinal cord. Due to the difficulty of measuring of spinal cord temperature, we try to estimate it using the numerical analysis model of heat-transfer from spinal cord to the cooling catheter. After we confirm usefulness of the model by referring to the results of former animal experiments, we apply this model to calculate spinal cord temperature in many cases and derive mathematical equations that express the relationship between spinal cord temperature and coolant temperature at inlet and outlet of the cooling catheter. Applying these equations to estimate spinal cord temperature, we developed an automatic control system to stabilize the spinal cord temperature during aortic surgery.

研究分野：医工学

キーワード：脊髄 熱伝導率 数値解析 温度推定 局所冷却 生体組織 カテーテル

1. 研究開始当初の背景

年間1万例以上実施されている大動脈瘤や大動脈解離の手術の際には、瘤や解離の部分を切除して人工血管に置き換えるために、大動脈の流れを一時的に遮断する必要がある。遮断する部位によっては大動脈から枝分かれして脊髄を栄養する血管の血流が激減し、酸素不足から脊髄が壊死し、下半身が麻痺する恐れがある。これを回避するために全身を低体温にして酸素消費量を減らし、需給のバランスをとる方法が採られているが、その合併症として免疫力の低下による感染症、血液凝固系の異常による出血や血液凝固などが起こり、退院できずに死に至るケースがあり、難しい施術とされている。この問題を解決すべく開発したのが図1に示す脊髄硬膜外腔局所冷却システムである⁽¹⁾⁽²⁾。これにより全身でなく、脊髄だけを局所的に冷やすことで合併症のリスクを抑えることに成功した。動物実験で良好な結果が得られ、現在倫理委員会の承諾を得て臨床試験を実施中である。しかしこのシステムの臨床応用の際に、動物実験のように脊髄の温度を直接計測することは、脊髄損傷などの高いリスクを伴うため実施できず、安全性に問題が残っている。

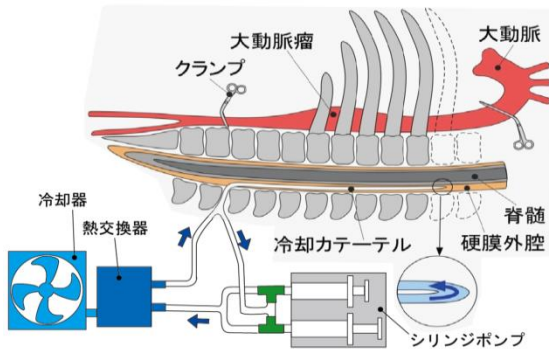


図1 脊髄硬膜外腔局所冷却システム

2. 研究目的

本研究では、脊髄硬膜外腔に挿入された冷却用のカテーテルから脊髄までの熱の移動に関する数値解析モデルを構築し、このモデルにカテーテルに流れる冷却液の流量とカテーテル入口と出口での温度を測定した結果を入力することで、硬膜外腔温度ばかりでなく脊髄温度までも推定する方法を確立する。さらに推定した脊髄温度を基に、脊髄温度を制御するシステムを開発し、その有効性を検証することを目的とする。

3. 研究方法

(1) 脊髄の熱伝導率の測定

生体組織であるため42℃以下の熱源を用いる必要がある。温度制御がしやすいペルチェ素子を熱源とし、周囲の影響を低減するためデュアール瓶内に脊髄を入れ、サーミスタを用いて温度測定し、定常法により熱伝導率を求めた。その際、脊髄の単純な数値解析モデルを用いて温度変化を推定し、加熱開始後の温度変化の実測値と比較して、もっとも値が近くなる解析時の熱伝導率を脊髄の熱伝導率とした。ただ熱伝導率の他に接触熱抵抗も未知数となるため、熱伝導距離の違う二か所で温度変化を測定し、両方の実測値ともっとも近い変化を示す熱伝導率と熱接触抵抗の値を採用する。

(2) 熱移動の数値解析モデルの作成

数値解析にはANSYS fluentを用いる。脊柱管、硬膜外腔、脊髄の数値解析モデルはできるだけ解剖学的形状と正確に一致させることが望ましいが、解析に使用した計算機的能力を超えてしまい解析不能となったため、形状は単純な円筒状とした。また脊髄を取り巻く軟膜、クモ膜、硬膜も同様の理由から合体させ1層の合成膜として取り扱うことにした。さらに脊髄部分は複雑な毛細血管網があるため、多孔質体として取り扱うことにした。冷却用のカテーテルは、ダブルルーメン型で入口から流入した冷却水がヘアピン状の流路を持つ先端部でUターンして対向流となって出口から流出する構造となっている。この部分の熱の移動状態が最も重要となるので、メッシュの切り方を細かくし解析精度を高めた。

脊髄は白質と灰白質の二層からなり、それぞれの血流量が異なっている。しかしモデルではこの二層を別けていないため、今回は白質と灰白質の重量比を用いて合成した血流量を用いて解析することにした。脊髄以外の部分の物性値は、既存の文献から引用した⁽³⁾。

(3) 脊髄シミュレータによる検証

解析結果を検証するために動物実験を行うのが望ましいが、設備の都合上実施が不可能である。この代替えとして、市販されている豚の脊柱管や脊髄を持ちいて脊髄シミュレータを製作し検証することにした。脊柱管周りの筋肉をシリコンゴムで代替えし、間に埋め込んだ細管の中に36 [°C]に保たれた温水を流し体温を維持する構造にする。また脊髄内部血流による熱移動を再現するため、脊髄中央部に銅の細管を挿入し、36 [°C]に保たれた温水を流す。また温水の流量を通常の20±5 [%]に低減させることで虚血時の状態を再現する。

このモデルの脊柱管と脊髄の間にできた空間にカテーテルを挿入し、冷却開始時から定常に達するまでの状態を実測し、解析結果と照合する。

(4) 過去の動物実験データとの照合

数値解析の際に、過去の動物実験⁽¹⁾での数値を入力し、その結果が動物実験での脊髄温度変化とどの程度一致するか比較検討し、最終的な解析条件を定める。

(5) 数値解析データの集積

数値解析結果とシミュレータや過去の動物実験⁽²⁾の結果が許容範囲内で一致したら、次に数値解析モデルを用い、実際に想定される種々の条件下での脊髄温度を求める。それらの結果を、Matlabを用いて、冷却液入口温度をX軸に、冷却液出入口温度差をY軸に、脊髄温度をZ軸にプロットした3次元のグラフを作成する。

(6) 脊髄温度推定用関数の導出

前述の3次元グラフを基に、冷却液入口温度および冷却液出入口温度差から脊髄温度を求めるための関数を、脊髄の正常血流量と虚血時の血流量のそれぞれの場合について導出する。

(7) 脊髄温度制御ようプログラムの開発

導出した脊髄の正常血流時の脊髄温度推定用関数、および虚血時の脊髄温度推定用関数を用いて、それぞれ正常血流時および虚血時の二つの脊髄温度制御プログラムを作成する。さらにこれらのプログラムを合体して脊髄温度制御プログラムを作成する。

(8) 脊髄温度制御装置の開発

臨床に使用している装置は、ポンプ、熱交換器、冷却機で構成されているが、すべて市販品を用いている。このため PC を用いて簡単に制御システムを構築するのが困難である。そこで電子制御がしやすく、病棟でも使用できるように、小型軽量の装置を開発する。さらにこの装置に開発した脊髄温度制御プログラムを組み込み、動物実験の代替えとした脊髄シミュレータを用いて温度制御を試み、その実用性を評価する。

4. 研究成果

(1) 脊髄の熱伝導率の測定

市販の脊髄の採取状態により、脊髄の周囲を覆う膜の状態が異なり、熱伝導率 λ はばらつきが生じ、

$$\lambda = 0.50 \sim 0.53 \text{ [W/mK]}$$

の値が得られた。

しかし研究期間の最終年度で 米国の IT IS から脊髄の熱伝導率として

$$\lambda = 0.51 \text{ [W/mK]}$$

の値が発表され⁽³⁾、我々のデータとも矛盾がないので、以後数値解析に用いる値は、こちらを用いることにした。

(2) 熱移動の数値解析モデルの作成

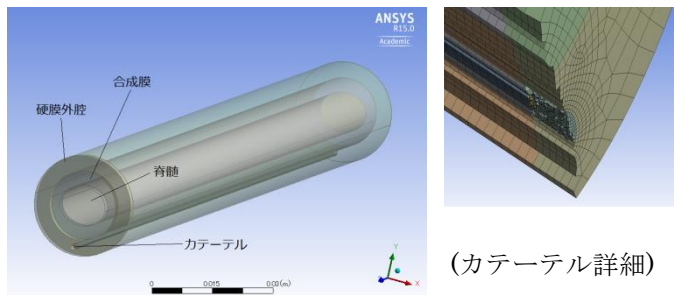


図2 脊髄およびカテーテルの解析用モデル

解析用の脊髄と冷却カテーテルモデルを図2に示す。また ANSYS Fluent により数値解析した結果の一例を図3に示す。

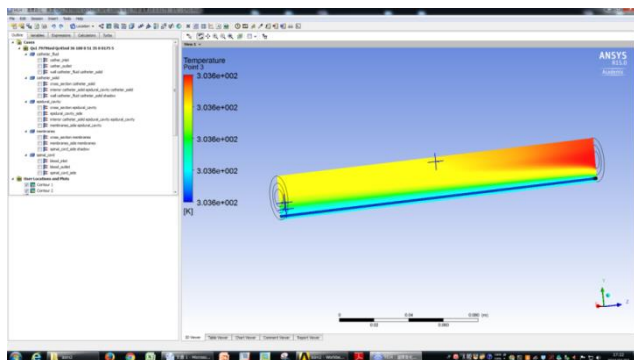


図3 ANSYS Fluent により解析した結果の一例

下部の青色の直線が冷却カテーテル、赤い部分が脊髄の血液流入部分であり、左方向に流れが進むうちに冷却されていく様子が示されている。

(3) 脊髄シミュレータによる検証

動物実験の代替え用に開発した脊髄シミュレータを図4に示す。中央にあるピンク色の棒状の物体が市販の脊髄である。これを脊柱管の中央に配置しやすくするため、脊柱管は中央で軸方向に半分に切断された状態になっており、図下部に示す脊髄がなく溝のみが存在する脊柱管の残り半分を重ね合わせることで脊髄を脊柱管で包む形となる。



図4 脊髄シミュレータ

このシミュレータを用い、冷却水流量を 60[mL/min]にして行った脊髄冷却実験の結果は以下のとおりである。正常血流時

$$\text{硬膜外腔温度 } T_e = 25.4 \pm 2.2 \text{ [}^\circ\text{C]}$$

$$\text{脊髄温度 } T_s = 26.5 \pm 2.4 \text{ [}^\circ\text{C]}$$

虚血時

$$\text{硬膜外腔温度 } T_e = 20.8 \pm 2.2 \text{ [}^\circ\text{C]}$$

$$\text{脊髄温度 } T_s = 22.1 \pm 2.5 \text{ [}^\circ\text{C]}$$

となった。動物実験は

$$\text{正常血流時：硬膜外腔温度 } T_e = 22.6 \text{ [}^\circ\text{C]}$$

$$\text{脊髄温度 } T_s = 27.4 \text{ [}^\circ\text{C]}$$

$$\text{虚血時：硬膜外腔温度 } T_e = 20.8 \text{ [}^\circ\text{C]}$$

$$\text{脊髄温度 } T_s = 25.6 \text{ [}^\circ\text{C]}$$

となっており、1 [°C] 以内の誤差に収まっているが、数値解析結果を検証するための道具として用いるには不十分な結果である。

これは脊柱管は腐食しないため、一頭のブタから得たものを使いまわしているが、測定するたびに新たに購入している脊髄は毎回直径が変化するため、硬膜外腔に相当する部分の大きさが変化し、冷却カテーテルの接触状況が変化しやすいために生じた誤差と考えられ、改良の余地がある。

(4) 動物実験データとの照合

石川らが発表した動物実験結果⁽²⁾と照合し、すべての数値解析の値が実験値の標準偏差内に入るよう、解析条件を以下のように決定した。なお大動脈を遮断して減少した脊髄の血流量の正常時に対する割合をクランプ率と呼ぶ。

$$\text{骨格筋からの平均距離：17.5 [mm]}$$

$$\text{クランプ率：25 [%]}$$

$$\text{脊髄血流量：2.226} \pm 0.043 \text{ [mL/min]}$$

$$\text{冷却水流量：45 [mL/min]}$$

(5) 数値解析データの集積

前述の解析条件を基に、種々の脊髄血流量下での冷却水入口温度および冷却水出入口温度差と脊髄温度との関係を求めた。その結果をまとめた3次元グラフを図4に示す。X軸が冷却水入り口温度、Y軸が出入口温度差、Z軸が脊髄温度である。

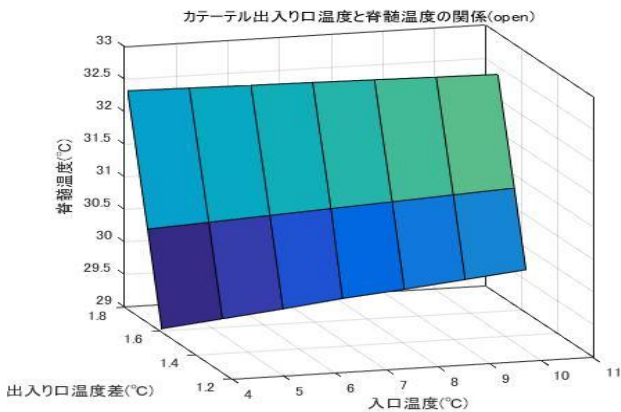


図4 カテーテル入口温度，出入口温度差，脊髄温度の関係。(正常血流量の場合)

(6) 脊髄温度推定用関数の導出

推定した脊髄温度を用いて温度制御するには、より簡単に推定値を求める必要がある。そこで集積したデータを関数で表すことにした。大動脈正常血流時は(1)式、虚血時は(2)式を用いることで脊髄温度が算出できる。

$$z[^\circ\text{C}] = 1.00x + 14.11y + 2.34 \quad \dots(1)$$

$$z[^\circ\text{C}] = 0.88x + 10.27y + 8.19 \quad \dots(2)$$

(7) 脊髄温度制御用プログラムの開発

(6) で求めた脊髄温度推定用関数を組み込んだ、温度制御用プログラム作成した。図5にそのフローチャートを示す。大動脈を遮断(クランプ)する前後と、開放する前後で温度推定する(1), (2)式を切り替える必要がある。

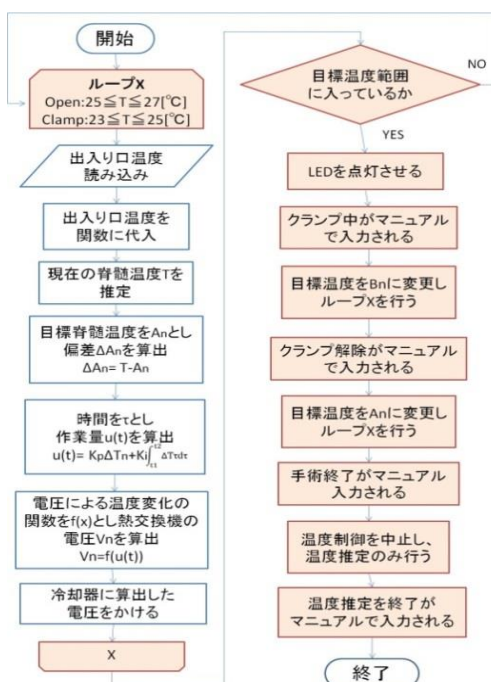


図5 脊髄温度制御プログラムのフローチャート

これは機械では判断できないのでマニュアルで切り替えることにした。操作量は冷却用ペルチェ素子の印加電圧である。また温度制御はPI動作とした。

(8) 脊髄温度制御装置の開発

図6に示すように病棟でも使用できるように、小型軽量の装置を開発した。さらに制御用PCに脊髄温度制御プログラムを組み込み、温度制御を試みようとしたが、シリンジポンプ機構の伝達効率を高めに見積もってしまったため、高い圧力の領域では駆動できない状態となった。したがって温度制御試験を実施することはできなかった。



図6 病棟用脊髄局所冷却システム

<引用文献>

- ① Akihiro Yositate. et al. Use of an epidural cooling catheter with a closed countercurrent lumen to protect against ischemic spinal cord injury in pigs., The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery- Vol. 134, No.5, pp1220-1226, 2007
- ② Akiko Ishikawa.et.al. Epidural cooling minimizes spinal cord injury after aortic Cross-clamping through induction of nitric oxide synthase., Anesthesiology, Vol.111, No.4, pp818-825 2009
- ③ IT'IS FOUNDATION
<http://www.itis.ethz.ch/virtual-population/tissue-properties/database/density/>

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0件)

[学会発表] (計2件)

- ① 平田啓太郎、花房昭彦、壁井信之、病棟用硬膜外腔脊髄冷却システムの開発、日本生体医工学学会関東支部若手研究者発表会、2,014年11月22日、

東京電機大学（東京都足立区）

- ② 本田将広、壁井信之、柴田政廣、脊髄冷却システムにおける脊髄温度の推定、日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会、2013年11月23日、東京工科大学（東京都大田区）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願件数（計0件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

壁井 信之 (Kabei Nobuyuki)

芝浦工業大学・システム理工学部・教授

研究者番：50096583