

TED Plaza

生体の局所冷却を目的とした熱流体制御に関する研究



麓 耕二

青山学院大学 教授
 理工学部 機械創造工学科
 fumoto@me.aoyama.ac.jp

1. はじめに

厚生労働省の調査（厚労省，2018）によると，脳血管障害（くも膜下出血，脳出血，脳梗塞など）を含む脳疾患は，日本人の三大死因の一つとなっており，その発症予測や機序の解明が期待されている．同様に社会復帰を含む神経学的回帰の良好な治療方法の確立が強く望まれている．このような現状の中，林ら（Hayashi, et al., 2000）は重傷頭部外傷者や重症脳血管障害者，あるいは心肺停止により脳虚血状態になった患者に対する脳低温療法が，神経学的予後に良好な治療法の一つであることを示している．現在，脳低温療法は各種条件を満たした重症脳損傷患者を対象として脳温や脳圧を管理し，2 次的脳損傷の発生を予防するとともに 1 次的脳損傷によって壊れかけた神経細胞の修復を図る目的で導入されている．一般的に脳温が 32℃以下になると，神経伝達物質の放出や free radical の反応が大幅に抑制されるため脳保護の効果は高くなると言われている（Bernard, et al., 2002）．従来，医療現場において脳の低温維持，およびその管理方法としては，水冷式のブランケットを用いて全身の体温を低下させることによって体温および脳温をコントロールする方法が主流となっている．これは水冷式ブランケットで患者を前面と背面から挟むようにし，内部へ 20℃前後の冷水を流すと同時に内頸静脈温（脳温の代用），鼓膜温，および膀胱温等をモニターしながら，脳温を目標温度まで冷却および維持する方法である．これに対し構木ら（Utsuki, et al., 2007）は，ブランケットへ供給する冷却水温度を自動制御することを目的として，制御理論に基づいた脳温管理方法に関する報告を行っている．しかしながら，従来の体温制御による脳温管理方法は，病状の急変や急性な状態変化に対し，脳温のコントロールに時間を要するのが現状である．一方，脳低温療法に関して武田らのグループ（Takata, et al., 2005）は，咽頭部の解剖学的見地に基づいた形状分析をもとに咽頭冷却用カフを開発している．これはカフを経口挿入し，咽頭部の約 10mm 外側に位置する総頸動脈，すなわち脳内へ流入する主流血管を部分選択的に冷却することにより脳の冷却および脳温制御を目的とするものである（図 1）．この方法は従来の全身冷却に比べ飛躍的に脳温を急速に低下させることが期待できる．さらに急性な脳温管理の対処や脳疾患に対する救命救急時の早期脳温冷却が可能性となる．これまで各種実験において良好な脳温冷



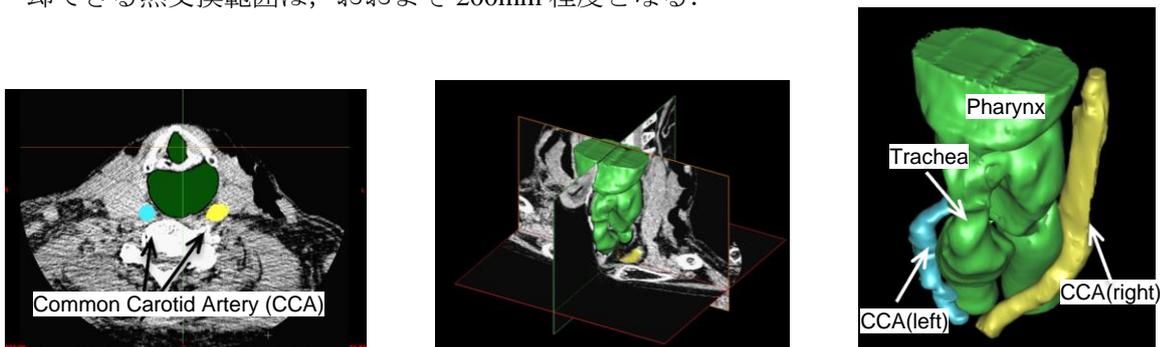
Fig. 1 Image of pharyngeal cooling cuff for brain hypothermia treatment

却効果が得られている (Takeda, et al., 2008, 2012) . しかしながら開発した咽頭冷却用カフは咽頭部形状のみを参考に開発されているため, 必ずしも最適な冷却効果が得られているとは言えない.

このような背景を踏まえて本研究は, 咽頭冷却用カフに対し, 熱流体工学的な知見に基づく流動様相の把握および伝熱特性におよぼす各種パラメータの影響について実験的および数値解析的に検討することにより, 冷却用カフの冷却効率の向上ならびに最適形状の検討を目的としている.

2. 咽頭形状と総頸動脈 (冷却ターゲット)

咽頭冷却用カフの形状は, 図 2-(a), (b)に示す人体の咽頭部 CT 画像より得られる咽頭部形状を参考に設計されている. また図 2-(c)の咽頭部 3次元モデルより, 脳へ流入する主流血管である総頸動脈 (Common Carotid Artery : CCA, 黄色と水色) が咽頭部および気管部の側面を沿うように配置されているのが分かる. なお同モデルの解析より, 咽頭部の冷却によって総頸動脈内の血流を冷却できる熱交換範囲は, おおよそ 200mm 程度となる.



(a) CT image(Pharynx)

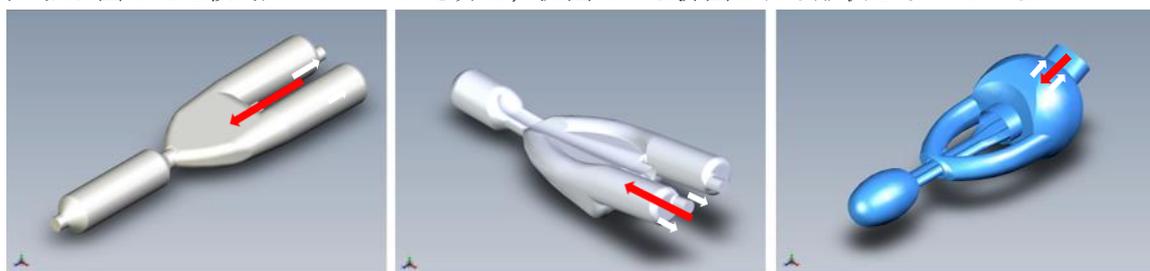
(b) CT image and 3D model

(c) 3D model of Pharyngeal

Fig. 2 Image of pharyngeal cooling cuff for brain hypothermia treatment

3. 咽頭冷却用カフ形状

図 3(a)~(c)に代表的な 3 種類のカフの外観を示す. 左より初期型カフ, 改良型カフ, およびエアウェイ型カフ (以下, それぞれ I 型, II 型, および III 型) を示している. I 型は, 本研究の初期において咽頭の解剖学的知見に基づきデザインされたカフである. II 型は, I 型で確認されたカフ内を流動する流体 (以下, 灌流液) の特性をもとに咽頭部の両側面を効果的に冷却することを目的としてデザインされている. さらに III 型は, II 型で得られた咽頭部両側面の冷却効果に加え, 咽頭部留置時に気道が確保できるよう新たにエアウェイがデザインされたカフである. なお I 型, II 型は, エアウェイを有していないため気管挿管用チューブと併用する必要がある. カフは厚さ 0.5mm の塩化ビニルとチューブによって形成された全長約 250mm の袋形状となっており, 上部に流入口 1 箇所 (赤色矢印), 流出口 2 箇所 (白色矢印) を有している. I 型と II 型は, 流入口より灌流液をカフ内の先端部まで導き, カフ先端部付近に設置した小孔よりカフ内側に灌流液を放出し, その後, 2 箇所に設けた出口チューブに向けて流動する間にカフ表面との熱交換を行う形状となっている. 一方, III 型は灌流用冷却水が流入口より流入し, カフ先端部に達した後, 中央部において両側に張り出した比較的太いチューブを介し, 流出口から排出される形状となっている.



(a) Type I

(b) Type II

(c) Type III

Fig. 3 Shade image of the cuff

3. 実験装置および方法

3・1 実験装置

図4に実験装置系統図を示す。装置は周囲に人体等価ファントム（以下、ファントム）を配置した咽頭冷却用カフ本体（以下、カフ）、ヒータ、流量調節装置を含む冷却水循環系、および各種測定機器より構成されている。実験に用いたI型カフは厚さ0.5mm、全長250mm、内容量100mlの袋形状となっており、上部にシリコンチューブ（内径5mm）を介した流入口1箇所、流出口2箇所を有している。また流入用チューブは、カフ中心分を通り先端部まで達しており、先端より20mm上方に開けられた2つの側面孔（直径3mm）よりカフ内側へ噴出する形状となっている。図5にカフの外観写真およびカフ先端部の拡大図を示す。カフへ流入する冷却水は、温度制御可能な冷却水循環装置、流量計、および流量調節用バルブにより、流入水温および流入量を調節できるようになっている。なお作動流体には、物性値が既知な蒸留水を使用している。流入出する水温は、各チューブ内に挿入したK型熱電対（ $D=0.3\text{mm}$ ）により測定している。カフ全体（流入出チューブ以外）は、ファントム（直径：250mm、長さ：350mm）、加熱用ヒータ、および断熱材により包まれている。ファントムは加熱用ヒータの出力調整により、常温から45°Cまでの制御を行っている。なおファントム内に2箇所、さらにカフ表面に6箇所（ $T_1\sim T_6$ ：位置は図6参照）、K型熱電対（ $D=0.3\text{mm}$ ）が配置されており、ファントム温度およびカフの局所的な表面温度を採取している。

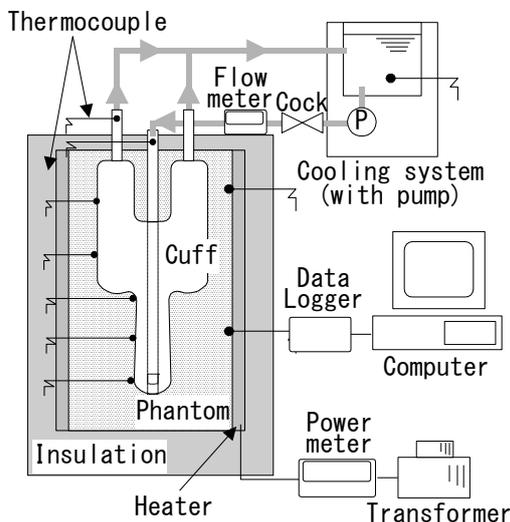


Fig. 4 Experimental apparatus

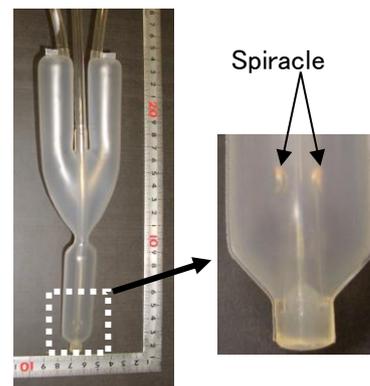


Fig. 5 Appearance of pharyngeal cooling cuff

3・2 実験方法

実験は、カフへ温度制御された所定量の冷水を送水した後、ファントム周囲に巻き付けたヒータの出力を調整しながら、ファントムを設定温度に維持する。各種条件が定常状態になったのを確認した後、データを収集する。実験条件の範囲は、流入水温度が3~10°C、流入量が100~1500ml/min、ファントム保持温度が35~38°Cである。なお本実験の測定精度は、以下の通りである。

- ・ 使用した熱電対の温度使用範囲内における相対温度差は0.4K以内。測定機器の精度を考慮すると温度の測定誤差は±2.5%以内。
- ・ 灌流液の流入量誤差は、フローメータの精度より±0.02%以内。

3・3 人体等価ファントム

本実験で用いたファントムには、生体の高含水組織を模擬できる寒天、ホウ酸、および水を成分とする湿型ファントムを採用している。生成時に円筒容器内で固化させた後、型枠を外し自立（正立）状態で実験に用いている。ファントムの成分割合を表1、また予め非定常プローブ法によって得られたファントムの熱伝導率および代表的な生体の熱伝導率（日本熱物性学会、1990）を表2に示す。

Table 1 Principal component of phantom

Component	Agar	Boric acid	Water
Ratio (wt%)	3.0	1.2	95.8

Table 2 Thermal conductivity

Thermal conductivity (W/(m·K))	Phantom	Reference
	0.532	0.34~0.68

4. 数値シミュレーション

数値解析に用いた計算格子は、実際のカフ形状に基づく3次元CADデータより計算格子生成ソフト(GAMBIT)を用いて作成している。計算格子数は180万程度である。なお本計算においてカフ表面材料は、厚さ0.5mmの塩化ビニル製としているが、実際のカフ使用時において周囲は生体組織(咽頭内側)と接するため、弾性変形は考慮せず剛体壁としている。解析条件は3次元、定常、非圧縮性としている。計算方法は全体の計算アルゴリズムにSIMPLE法を採用している。基礎方程式は連続の式、運動量保存式、およびエネルギー式であり、計算精度に影響を与える対流項の評価には2次精度風上差分法を用いている。数値解析には、熱流体解析ソフトFLUENTを用いている。なお流体を水、流入水温度を $T_{in}=5^{\circ}\text{C}$ とし、さらに流入量を $V=500\text{ml/min}$ (流入口径より入口流速 $U=0.42\text{m/s}$)とした場合、流入チューブ内における流れの状態は層流となるが、カフの複雑な形状を考慮し、シミュレーション計算では $k-\epsilon$ 乱流モデルを採用している。

5. 結果および考察

5.1 実験によるカフの表面温度測定

図6にカフ各所の表面温度と流入量の関係を示す。ファントムの温度と流入水温度は、それぞれ 37°C 、 5°C と一定である。図中にはカフの温度測定箇所(横軸の数字に対応)を合わせて示す。図より、流入量が小さい場合(●: $V=100\text{ml/min}$)、他の流入量に比べて全体的に高い温度で推移するが、その他の流入量では各位置における温度に大きな差は見られないことが分かる。一方、カフの各位置における温度を比較するとNo.3, No.5, およびNo.6の表面温度が、他の位置に比べて低く示されることが分かる。これはカフ中央の絞り部において流路断面積の急激な減少に伴う流速の増加が局所的な熱伝達率を増加させ、その結果として冷却効果が高くなったためである。一方、No.5では絞り部を通過した比較的大きな流速の流体が分岐部中央に衝突するとともにカフ両側へ分流し、No.5近傍において再付着することにより、局所的な熱伝達が促進される。またNo.6近傍では、流路の大きく異なるカフと出口側チューブが接続しているため、カフ出口近傍において旋回流を含む複雑な流れが生じ、その結果として伝熱が促進される。以上のことは、事前に実施した可視化実験の結果からも明らかである(Fumoto, et al., 2010)。

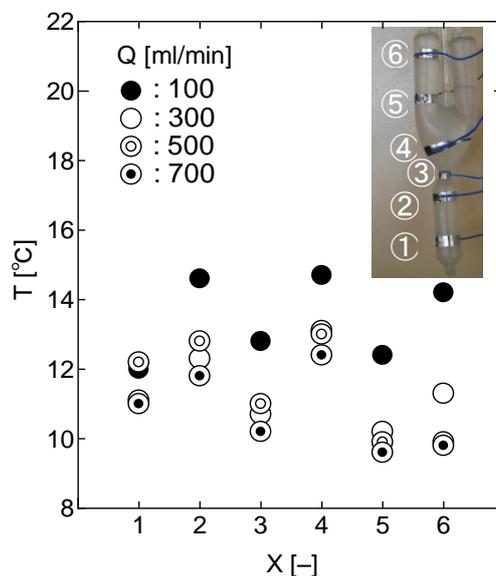


Fig. 6 Temperature distribution on cuff within phantom

5.2 カフ内の流動特性およびカフ表面における熱流速密度分布

図7(a)~(c)にI型~III型カフ内の流動シミュレーションの結果を示す。流線の配色は温度($T=278\sim 310\text{K}$)を表している。図より、全てのカフにおいて、カフ先端部(白色点線)に高速で複雑な旋回流が形成されるのを確認した。またI型, II型に関しては、カフ中央部において比較的大きな一対の旋回流が形成されているのが分かった。一方、III型カフでは、中央部にエアウ

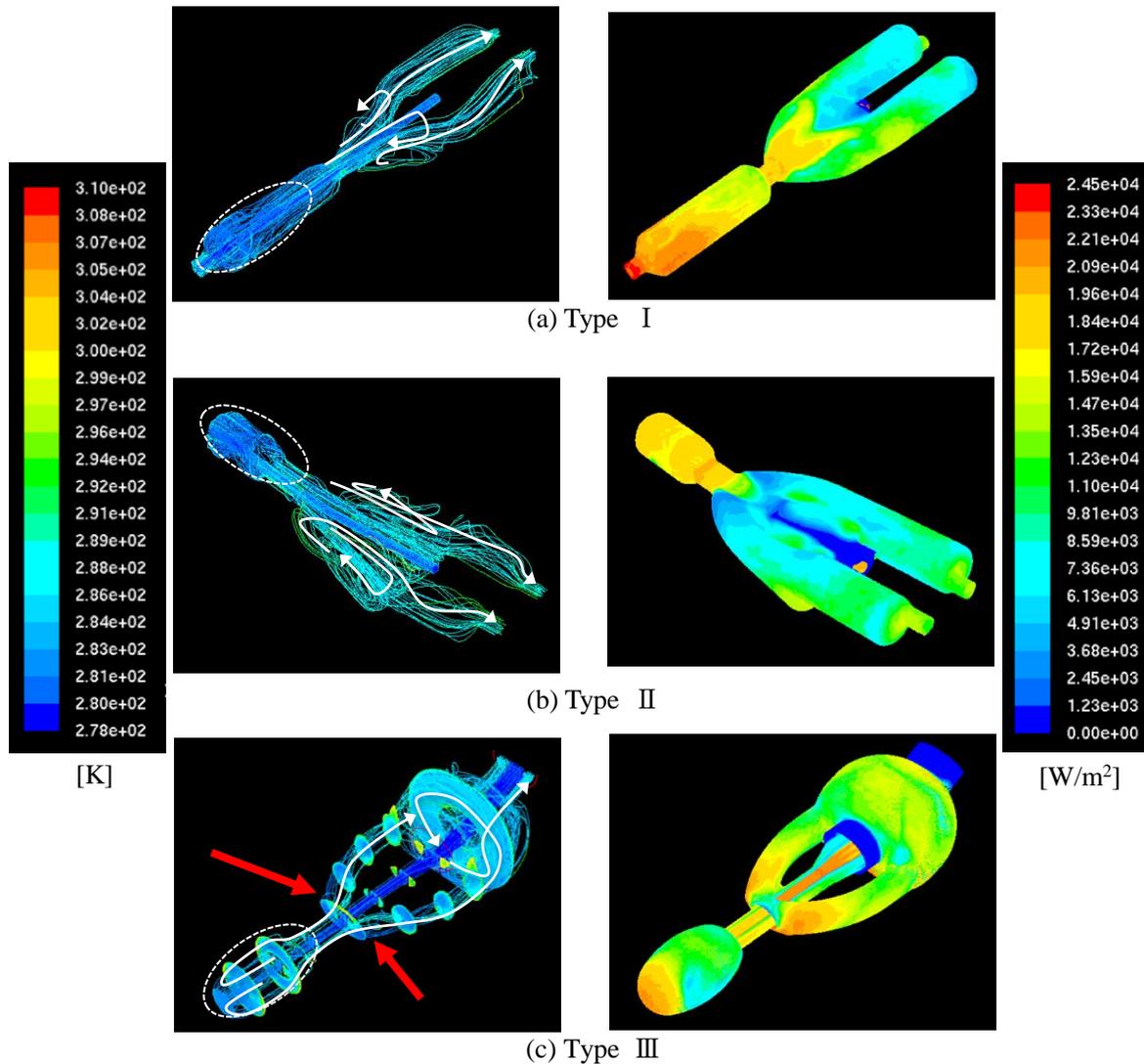


Fig. 7 Streamline analysis in the cuff Fig. 8 Heat flux distribution on the cuff

エイ用の空間が形成されており、その周囲に配置された比較的太いチューブによって冷却液を出口近傍へ導く形状となっているため、I型、II型に見られる中央部の旋回流は存在しない。また流入した灌流液は、流入チューブ（中心部に位置）の中央部両側面に設けた一対の小孔より（Fig. 7(c) 赤色矢印）、灌流液の一部が出口近傍へ向かうチューブ内に噴射されるようになっている。その結果、カフ中央部において低温の灌流液が供給されるため、カフ上方（出口近傍）においても高い冷却効果を得られることが分かった。一方、本シミュレーションでは、カフ表面に等熱流束条件を与えている。そのため流動する灌流液とカフ内側表面との対流熱伝達による移動熱量が計算できる。ここで熱移動量は、灌流液の流速および両者（カフ内表面と灌流液）の温度差によって決定される。さらに計算セル毎に熱移動量をその面積で除した値を熱流束とし、灌流液表面における分布を熱流束分布と定義している。図 8(a)~(c)に各カフのカフ内側表面における熱流束分布を示す。ここで分布の配色は熱流束 ($q=0\sim 24500\text{ W/m}^2$) を表している。なお熱流束は、値が高いほどカフに接する咽頭部を良く冷却することを意味している。図より、全てのカフにおいて、カフ先端部での熱流束が高いことが分かる。これは図 7 の流動特性で確認した通り、低い温度を保ったまま先端部に到達する灌流液の影響、ならびにカフ先端部に形成される速度の大きい旋回流によって、カフ内側表面における局所的な熱伝達率が大きくなるためである。また I 型、II 型ともにカフ先端部に比べて灌流液出口付近では、熱流束は小さく、冷却効果が低いことが分かる。これは 5°C で

カフへ流入した灌流液が、出口近傍へ至るまでに、十分な熱交換を行い、灌流液温度が上昇することによって、カフ表面との温度差が小さくなること、さらに流出口付近での流速が小さくなることに起因している。一方、Ⅲ型カフの熱流束分布は、カフ中央部の両側面において熱移動が顕著に行われていることが分かる。これは流入管に設けた小孔の影響により、流入直後の低温な灌流液がカフ中央部に噴出されることが要因である。

6. おわりに

解剖学的観点より、咽頭部に留置するカフの先端部および両側面部の冷却能力を高めることにより、総頸動脈を選択的かつ効果的に冷却できる。以上を踏まえると、現時点においてカフの先端部および側面部における熱流束が顕著なⅢ型カフが最適形状と言える。なお現在、更なるカフ形状の改良を進めており、今後、生体の血流指向性を考慮した冷却システム技術の構築およびその最適化に寄与していきたい。なお本稿で紹介した咽頭冷却用カフおよび関連する各種システムは、様々な試験をクリアし、既に医療機器として利用されている。これらの開発に際し、基礎研究の段階から携われたことは、著者にとって極めて貴重な体験となった。今後も日々進歩する医療工学分野の生体熱制御に関する各種テーマに取り組む予定である。

謝辞

これまで熱科学の観点より医工連携研究に取り組んできた中で多くの方々にご指導とご助言をいただいた。まず学位取得直後、東北大学 山口隆美 教授が代表を務める REDEEM プロジェクト（医療工学技術者創成のための再教育システム）において、解剖学をはじめとする様々な実習および医工学を学ばせていただいた。その後、蜘蛛の糸を手繰り寄せるように岡山大学医学部 武田吉正 准教授との出会いがあり、本研究課題「脳低温療法のための咽頭冷却カフの開発」に取り組み始めた。さらに社会情勢として医工連携研究の機運が盛り上がる中、弘前大学 稲村隆夫 教授および東北大学 圓山重直 教授（現 八戸高専校長）には、生体熱工学分野に関する各種課題に対して多くの助言をいただいた。ここに改めて感謝の意を表したい。

文献

- Bernard, S. A., Gray, T. W. and Buist, M. D., Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia, *New England Journal of Medicine*, (2002), **346**, pp. 557-563.
- Fumoto, K., Takeda, T., Hashimoto, H., Kokubu, M. and Kawanami, T., Heat Transfer Characteristics of a Pharyngeal Cooling Cuff for the Treatment of Brain Hypothermia. *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, (2010), **5(1)**, pp. 85-93.
- Hayashi, N., and Dalton, W., Dietrich, Brain Hypothermia Treatment, Springer-Verlag, (2000).
- National Institute of Population and Social Security Research, Population Statistics of Japan, (2018). (in Japanese)
- Takata, K., Takeda, Y. and Sato, T., Effects of hypothermia for a short period on histologic outcome and extracellular glutamate concentration during and after cardiac arrest in rats, *Critical Care Medicine*, (2005), **33**, pp. 1340-1345.
- Takeda, Y., Proc. of 11th Japanese Association of Brain Hypothermia, (2008), Gifu, p. 8. (in Japanese)
- Takeda, Y., Hashimoto, H., Fumoto, K., Danura, T., Naito, H., Morimoto, N., Katayama, H., Fushimi, S., Matsukawa, A., Ohtsuka, A., and Morita, K., Effects of pharyngeal cooling on brain temperature in primates and humans: A study for proof of principle, *Anesthesiology*, (2012), **117(1)**, pp. 117-125.
- Thermophysical Properties Handbook, Japan Society of Thermophysical Properties, Yokendo LTD., (1990). (in Japanese)
- Utsuki, T., Wakatsuki, T. and Wakamatsu, H., Development of Automatic Water Temperature Controller by Water-surface Cooling for Brain Hypothermia Treatment, *Biomedical Engineering*, (2007), **45(1)**, pp. 1-10. (in Japanese)