

平成21年6月22日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18760331
 研究課題名（和文） 生体と人工心臓のインタラクティブ治療制御法を核とした左心補助人工心臓の開発
 研究課題名（英文） Development of interactive therapeutic control for left ventricular assist device
 研究代表者
 小阪 亮（KOSAKA RYO）
 独立行政法人産業技術総合研究所・人間福祉医工学研究部門・研究員
 研究者番号：10415680

研究成果の概要：長期、永久埋め込みを目的とした人工心臓では、血栓や溶血などの血液ポンプ由来の問題は解決されつつあるが、人工心臓の制御法については、未だ研究段階にある。本研究では、人工心臓による生体の治療制御の実現を目的に、心臓血管系を数式で記述した数理モデルと生体用センサで計測された生理情報から、人工心臓と生体がインタラクティブに作用する制御法を開発し、心臓血管系を模擬した循環回路により、その有効性を確認した。

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	700,000	0	700,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	150,000	3,050,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・制御工学

キーワード：制御システム

1. 研究開始当初の背景

長期、永久埋め込みを目的とした人工心臓は、ハードウェア面からの開発が急速に進み、人工心臓内に付着する血栓や溶血などの血液ポンプとしての問題は解決されつつある。しかし、人工心臓の制御法に関して、臨床応用されている人工心臓は、院内で医師が決定した回転数を一定に保つ制御法のみしか用いられていない。そこで、人工心臓を単に血液ポンプとして回転させるだけでなく、人工心臓装着患者と人工心臓が相互に協調して、生命の維持、回復を積極的に目指していくインタラクティブな治療制御法を備えた人工

心臓の開発が望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、人工心臓による生体の治療制御法の開発を最終目標に、心臓血管系を数式で記述した非線形の生理モデルに基づいて、生体と人工心臓がインタラクティブに生理機能に適応する制御機構を明らかにする。そして、提案制御機構を組み込んだ人工心臓システムを開発し、模擬循環回路による評価試験により、その有効性を確認する。

3. 研究の方法

人工心臓の治療制御法として、図1に示すように、体内埋め込み型センサで計測可能な血圧と血流量を、それぞれ入出力信号として利用した心臓血管系モデルを構築し、体循環系のインピーダンスを最小にする共振周波数を逐次同定しながら、人工心臓の制御信号としてフィードバックする制御法を提案する。この共振周波数は、体循環系のインピーダンスを最小に、入出力信号の振幅比である利得を最大にするのできる周波数である。そのため、人工心臓の拍動数を共振周波数に合わせることで、生理機能の変化に追従しながら、生体に適応して、効率よく血液を送血することが可能となる。

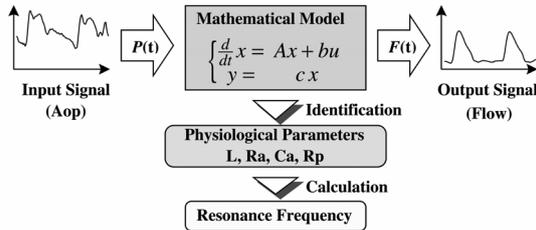


図1 人工心臓の治療制御法の概要

(1) 心臓血管系モデルの構築と逐次同定

生体の心臓血管系の生理状態を推定するために、心臓血管系を数式で表した数理モデルを構築する。血液は非圧縮性流体であるため、ナビエーストックスの方程式を利用し、粘性に関して、血液の流れが Poiseuille の法則に従うと仮定する。そして、埋め込み型センサで計測可能な血圧と血流量を入出力信号として利用した、二次の非線形系心臓血管系モデルを構築する。

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{L+CaRaRp}{L Ca Rp} & 1 \\ -\frac{Ra+Rp}{L Ca Rp} & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{1}{L} \\ \frac{1}{L Ca Rp} \end{pmatrix} P(t) \\ F(t) = (1 \ 0) \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix} \end{cases} \quad (1)$$

ここで、 L は動脈慣性、 Ra は動脈抵抗、 Rp は末梢血管抵抗、そして、 Ca は動脈コンプライアンスを示し、これらは生理状態に応じて変動する血管パラメータである。そして、システムへの入出力信号である $P(t)$ と $F(t)$ はそれぞれ大動脈圧と血流量を、 $x_1(t)$ と $x_2(t)$ は状態変数を示す。

構築した心臓血管系モデル内の血管パラメータを計測情報から逐次同定するために、新しいデータが追加される度に前の推定値を更新する最小二乗法を用いた逐次システム同定法を適用する。式(1)をデルタオペレータにより離散化し、出力誤差モデルへ変形する。

$$\delta^2 F(t) = -\frac{(L+CaRaRp)}{CaLRp} \delta F(t) - \frac{(Ra+Rp)}{CaLRp} F(t) + \frac{(2CaLRp-CaRaRpTs)}{2CaL^2Rp} \delta P(t) + \frac{(2L-RaTs-RpTs)}{2CaL^2Rp} P(t) \quad (2)$$

ここで、 δ はデルタオペレータを Ts はサンプリング周期を示す。そして、過去の計測情

報から推定される流量と、実際に計測された流量の誤差を最小となるモデルを逐次同定することで、血管パラメータを求める。

(2) 生理情報計測センサの構築

人工心臓埋め込み患者の心臓血管系モデルにおいて、血管パラメータを逐次同定するために、生体に埋め込み可能な生理情報計測センサである血圧、血流量センサを開発する。本研究で開発する血圧、血流量計は、ポンプ出口の曲がり形状のカニューラ自体をセンサプローブとして利用する。血流量は、曲がり管の曲がり部で質量流量に対応した遠心力で生じる静圧の上昇を、管路の歪から計測する。具体的には、血液が流れていないとき、曲がり管には静圧に対応した歪が管路全体に加わっている。しかし、曲がり管に血液を流したとき、直管部には静圧のみの影響が表れるが、曲がり部には静圧だけでなく流量に対応した遠心力の影響が加わる。この曲がり部での遠心力による静圧の上昇は、 ρ を流体密度、 r を半径、 ω を流体の角速度とすると

$$\frac{dp}{dr} = \rho r \omega^2 \quad (3)$$

と表すことができる。つまり、血液が流れたとき、静圧と遠心力の影響を含んだ曲がり部の歪から、静圧のみの影響を含んだ直管部の歪を差分して、静圧の影響を補償することで、質量流量のみに対応した歪を得ることができる。さらに、このときの直管部の静圧から動脈圧の計測が可能となる。

(3) インタラクティブ治療制御法の構築

心臓血管系と人工心臓が相互に協調して生体に適応した治療制御を実現するために、心臓血管系のインピーダンスが最も小さく、最も効率良く血流を得る周波数である、共振周波数を利用した治療制御法を構築する。式(2)の心臓血管系モデルに対して、血圧、血流量計により計測された生理情報から逐次同定可能な心臓血管系の血管パラメータを利用することで、共振周波数 Rf は式(4)のように求めることができる。

$$Rf = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{-b_{r2}^2 + \sqrt{a_{r2}^2 b_{r1}^4 - a_{r1}^2 b_{r1}^2 b_{r2}^2 + 2a_{r2} b_{r1}^2 b_{r2}^2 + b_{r2}^4}}{b_{r1}^2}} \quad (4)$$

ここで

$$a_{r1} = \frac{L+RaRpCa}{LRpCa}, a_{r2} = \frac{Ra+Rp}{LRpCa}, b_{r1} = \frac{1}{L}, b_{r2} = \frac{1}{LRpCa}$$

である。また、 j は虚数単位、 ω は角速度である。この共振周波数を、人工心臓の制御信号としてフィードバックすることで治療制御が実現できる。このとき、生体も人工心臓の挙動に適応するため、生体と人工心臓が相互に作用を及ぼし合いながら協調した制御が実現できる。

4. 研究成果

本研究成果として、(1)心臓血管系のパラメータ同定、(2)埋め込み型センサ、そして、(3)インタラクティブ治療制御法を構築することが出来た。それぞれの詳細を以下に示す。

(1) 心臓血管系のパラメータ同定

生理状態が変動しているときの、血管パラメータの同定性能を確認するため、式(2)を用いて、心臓血管系の挙動を模擬した生理シミュレータを構築し、血管パラメータと共振周波数の同定精度をシミュレーションにより検討した。また、生体における共振周波数の持つ意味を、動物実験のデータに対して、心拍数と共振周波数の関係から考察した。

シミュレーションでは、交感神経が優位に働く生理挙動を模擬した。生理学的知見より、交感神経が優位に働く生理挙動は、末梢血管抵抗を増加させ、動脈コンプライアンスを低下させることで模擬する。まず、表1のように、交感神経が働く前の生理状態 Model A(L=0.025, Ra=0.05, Ca=0.7, Rp=0.5)と、血流量の低下により交感神経が優位に働いた生理状態 Model B(L=0.025, Ra=0.05, Ca=0.35, Rp=0.75)の、二種類の血管パラメータを持つ心臓血管系の生理モデルを構築する。交感神経が優位に働いたときの生理状態の変動を模擬するため、シミュレーション開始10秒から20秒間で、血管パラメータをModel AからModel Bへと変動させる。このとき、入力信号として、動脈圧 Aop を模擬した1Hzの方形波を、出力信号として流量 Flow を模擬した波形を計算により生成する。そして、この入出力信号を用いて、血管パラメータと共振周波数の同定精度を検証する。

図2にシミュレーション結果を示す。図2(A)は入出力波形を、図2(B)は同定結果を示す。シミュレーション開始10秒から20秒間で、生理状態をModel AからModel Bへと変動させたとき、提案手法により同定された血管パラメータと共振周波数も、目標値に追従して変動することが確認された。特に共振周波数の同定結果は、Model Aでは1.28Hz(真値:1.22Hz)、Model Bでは1.77Hz(真値:1.74Hz)となり、真値との誤差は約5%であった。シミュレーション結果から、提案手法は、生理挙動が変動する体循環系の共振周波数に対しても、十分な同定精度を有することが確かめられた。

次に、同定された共振周波数が、体循環系の循環動態に与える影響について検討した。シミュレーションでは、表1のModel Aを利用した。入力信号として、大動脈圧を模擬したsin波(80-120mmHg)を生成し、0Hz(連続流)から2.0Hzまで、0.1Hz刻みで増加させた。そして、出力信号として、流量を模擬した波形を計算して生成した。このとき、入力

信号の各周波数における出力信号の振幅を比較することで、共振周波数での拍動時の循環動態を検討した。

図3にシミュレーション結果を示す。横軸は入力信号の拍動周波数を示す。そして、縦軸は入出力信号の値を示す。図より、出力信号である流量の平均値は11.2 l/min とほぼ一定であった。しかし、流量振幅は、入力信号である血圧の拍動周波数と共に増加し、同定された共振周波数である1.22 Hz付近で最大となった。そして、血圧の拍動周波数が共振周波数を越えると、流量振幅は増加から減少へ転じた。つまり、本手法で同定された共振周波数は、最もインピーダンスを下げた効率的に血流を送ることが可能であることを確認できた。

生体における共振周波数の持つ意味を検討するため、ヒツジを用いた動物実験で計測された生理情報から逐次同定された共振周波数と生体の心拍数を図4に示す。横軸は術後の経過日数、縦軸が周波数である。特に変動の大きい術後65日目から実験終了の74日目までの結果を示す。図より、共振周波数と心拍数は共にほぼ同じ日時に連動して変化していることがわかった。つまり、生体の心臓も効率的に血流を生体に送るために、共振周波数を利用した制御機構を備えているのではないかと考察された。

表1 血管パラメータ

	L	Ra	Ca	Rp	RF
Model A	0.025	0.05	0.7	0.5	1.22
Model B	0.025	0.05	0.35	0.75	1.74

RF: Resonant Frequency

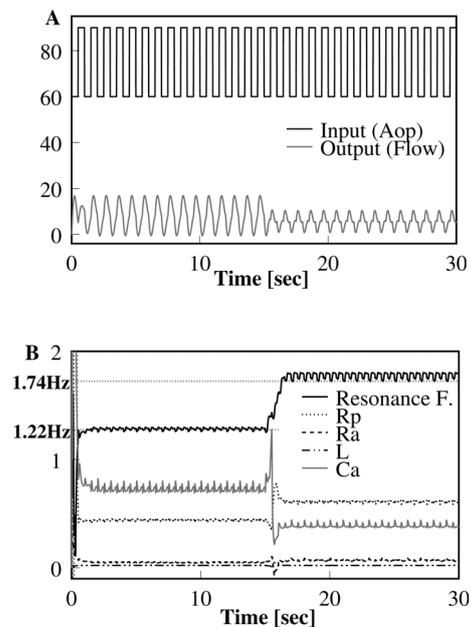


図2 シミュレーションの入力信号と同定結果

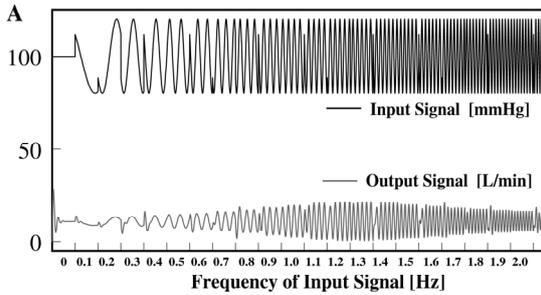


図3 シミュレーションの入力信号

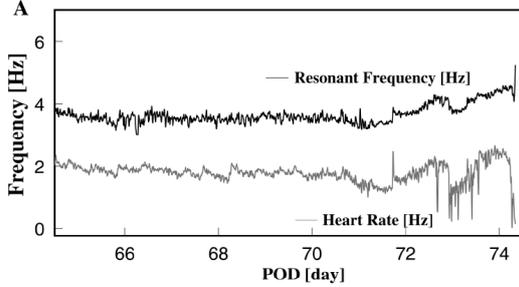


図4 動物実験での心拍数と共振周波数

(2) 埋め込み型センサ

血管パラメータや共振周波数を逐次同定するための生理情報計測センサとして、長期間埋め込み可能な図5の血圧、血流量計を試作した。本計測センサは、生体と人工心臓を繋ぐ、実際に動物実験で使用されている曲がり管と同じ内径12mm、外形14mm、途中にR30、120°の曲がり部を有するチタン管自体をセンサプローブとして使用した。曲がり部の曲がり部外周と直管部外周には、センサ取り付け部を設けた。センサ取り付け部は、直径6mmで、150μmまで薄肉加工し、管路全体の剛性を維持したまま、内圧による局所的な歪が生じやすい構造にした。そして、センサ取り付け部に生じた歪みを計測するため、センサには歪ゲージ(KFG-2N、共和電業株式会社、東京)を使用した。遠心力の影響を検出するための曲がり部に貼り付けた歪ゲージAと、静圧を補償するための直管部に貼り付けた歪ゲージBを用いて計測された歪量は、ブリッジ回路とアンプを通じて増幅され、計測器に取り込まれる。同時に血圧は、直管部に取り付けられた歪ゲージBにより計測される。

開発した血圧、血流量計の計測性能を評価するため、心臓血管系を模擬した模擬循環回路を構築した。構築した循環回路は、人工心臓と、血管を模擬したタイゴンチューブ、末梢血管抵抗を模擬したクランプ、そして、血管のコンプライアンスを模擬したリザーバから構成されている。血圧、血流量計の初期補正と性能評価には、市販の圧力トランスデューサ(AP641G、日本光電工業株式会社、東京)を使用して計測された圧力と、トランジットタイム式超音波流量計(T106、Transonic Systems Inc. Ithaca, NY, USA)を使用して計測された流量を用いた。

事前の校正試験から得られた校正式を利用し、血圧、血流量計の計測精度を評価した。評価試験では、循環回路の流量が20秒毎におよそ0.5 l/minずつ増加するように人工心臓の回転数を制御した。そして、市販の計測計と開発した血圧、血流量計の計測誤差を評価した。なお、計測値は、高周波ノイズの影響を取り除くため、現在の計測値から過去20点の計測値を利用した移動平均によるフィルタリング処理が施されている。

図6に血圧と静圧計測用の歪ゲージBの相関関係を示す。横軸が血圧、縦軸が歪量である。図より相関係数が0.992と十分に高いことから、歪ゲージBを使用して血圧の計測が可能であることがわかった。次に、図7に、血流量の計測評価試験の結果を示す。血流量に関して、市販流量計との計測誤差は0.5 l/min以下に収まることがわかった。時間遅れに関して、図7の流量計の計測結果より、フィルタリング処理によりやや遅れは見られるが、血管パラメータの同定には問題ない範囲に収まっていると考える。

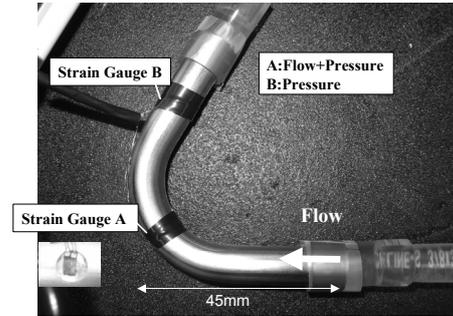


図5 試作した血圧・血流量センサ

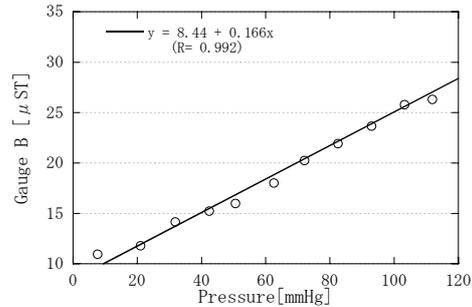


図6 模擬循環回路による圧力計測結果

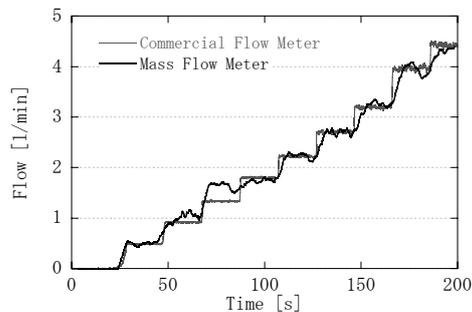


図7 模擬循環回路による流量計測結果

(3) インタラクティブ治療制御法

心臓血管系をモデル化した心臓血管系モデルと生理情報計測センサを利用し、生体と人工心臓が相互に協調した治療制御を実現する人工心臓システムを構築し、その有効性を確認した。

構築した人工心臓システムは、生理情報計測センサと人工心臓、生理モデルを組み込んだ計測制御用パソコンから構成されている。心臓血管系モデルの生体側の入出力信号である血圧と血流量は、生理情報計測センサで計測され、AD変換後にパソコンに取り込まれる。パソコン内では、取り込まれた生理情報から、生理モデルにより逐次、共振周波数が算出され、同定された共振周波数は、DA変換後にモータドライバを介して人工心臓の制御信号として出力される。このとき、人工心臓を取り付けられた生体側も人工心臓の挙動に適応するため、生体と人工心臓が相互に作用を及ぼし合いながら協調した制御が実現できる。

本提案システムの有効性を確認するために、体循環系を模擬した模擬循環回路を使用して、交感神経が優位に働く状態を模擬した条件で評価試験を実施した。模擬循環回路は、図8に示すように、人工心臓と血管を模擬したタイゴンチューブ、末梢血管抵抗を模擬した抵抗器、血管弾性を模擬したリザーバから構成される一巡閉鎖回路である。評価試験では、模擬循環回路の状態を一定に保ったまま、計測開始後25秒で抵抗器を操作することで末梢血管抵抗を増加させ、回路の状態を交感神経が働く前の生理状態 State A から、交感神経が働いた後の生理状態 State B に変化させる。このとき、拍動周波数を固定した従来の固定周波数制御と提案した共振周波数を利用した治療制御を、インピーダンスの逆数であるシステムの利得から比較し、有効性を評価する。

図9-11に模擬循環回路を使用した評価試験の結果を示す。図9(a)は、従来の固定周波数制御を適用した際の圧力と流量の計測波形を示す。試験開始後25秒で模擬循環回路の末梢血管抵抗を増加させたとき、圧力と流量も追従して変動していることがわかる。図9(b)は、固定周波数制御を適用した際の、ポンプの拍動周波数 HR と同定された共振周波数 Identified RF を示す。従来の制御法では、人工心臓の拍動周波数は、模擬循環回路の抵抗が変化したときも一定で変化がない。一方、共振周波数を利用した治療制御を適用した際の、圧力と流量の計測波形を図10(a)に示す。固定周波数制御と同様に、試験開始後25秒で模擬循環回路の末梢血管抵抗を増加させたとき、圧力と流量は追従して変動していることがわかる。図10(b)に、治療制御を適用した際のポンプの拍動周波数 HR と同定さ

れた共振周波数 Identified RF を示す。同定された共振周波数は、回路の状態が変化する前の State A では 0.51 Hz、状態が変化した後の State B では 0.68 Hz であった。このとき、図10(b)に示すように、人工心臓の拍動周波数は、同定された共振周波数に追従して増加していることが確認できた。

従来の固定周波数制御と共振周波数を用いた治療制御を比較評価するため、図11に模擬循環回路の状態が State A から State B に変わったときの、回路の利得の変化を示す。固定周波数制御を適用した人工心臓では、模擬回路の状態が変化すると、流量の振幅が減少したため、インピーダンスは増加し、得られる回路の利得は、2.4 ml/s/mmHg から 2.3 ml/s/mmHg へ減少した。しかし、本制御法を適用した人工心臓では、模擬回路の状態に適応して、流量の振幅が大きく増加したため、利得は 2.4 ml/s/mmHg から 2.7 ml/s/mmHg に増加した。そのため、本制御手法を用いた人工心臓システムでは、人工心臓は生理挙動に追従して、生体に効率的に血流を供給することが出来ることが示された。

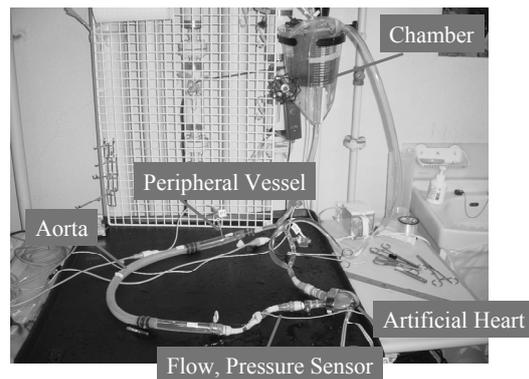


図8 模擬循環回路

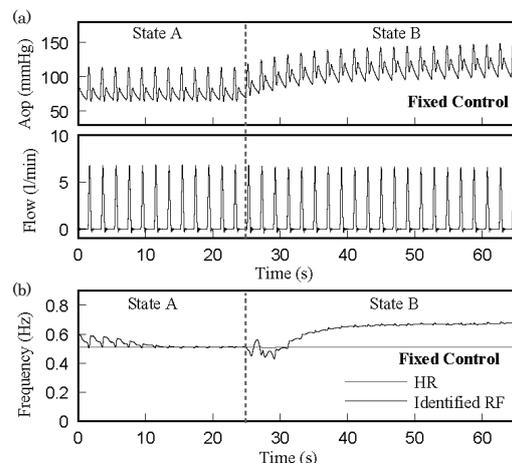


図9 模擬循環回路による計測試験結果

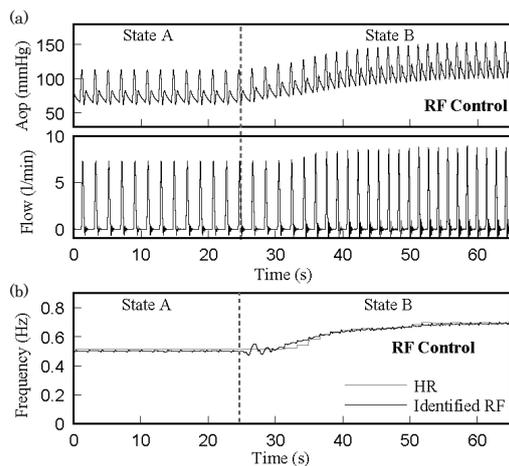


図 10 模擬循環回路による計測試験結果

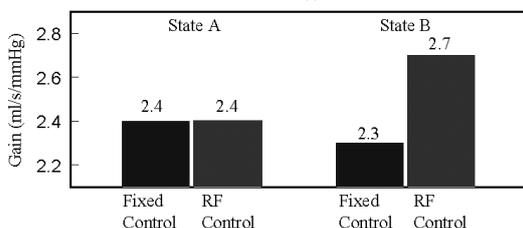


図 11 模擬循環回路による計測試験結果

以上、人工心臓埋め込み患者に対して、早期回復を目指した人工心臓の治療制御法を開発し、これまで医師の経験のみで定量的目標の存在しなかった人工心臓の制御に対して、理論に基づいた定量的指標の一つを提供することが出来た。

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 3 件)

- ① 小阪 亮、西田正浩、丸山修、日高達哉、大久保剛、山根隆志、軸流型人工心臓のための超小型質量流量計の開発、*ライフサポート学会誌*、20、115-120、2008、査読有
- ② Kosaka R、Sankai Y、Yamane T、Tsutsui T. Resonant frequency control method for total artificial heart in-vitro study, *Artif Organs*, 32, 157-160, 2008, 査読有
- ③ Kosaka R、Maruyama O、Nishida M、Yamane T. Development of miniaturized mass flow meter for an axial flow blood pump, *Artif Organs*, 31, 412-419, 2007, 査読有

[学会発表] (計 7 件)

- ① 小阪 亮、西田 正浩、丸山 修、日高達哉、大久保 剛、山根 隆志、曲がり管を利用した超小型血流量計の開発、第 8 回 産総研・産技連 LS-BT 合同研究発表会、つくば、2009. 01. 29

- ② 小阪 亮、西田 正浩、丸山 修、日高達哉、大久保 剛、山根 隆志、曲がり管を利用した超小型血流量計の開発と評価、第 8 回 TX テクノロジー・ショーケース、つくば、2009. 01. 23
- ③ Kosaka R、Maruyama O、Nishida M、Hidaka T、Okubo T、Yamane T. Improvement of measurement performance of miniaturized mass-flow Meter for an axial flow Blood pump, 16th Congress of ISRBP, Houston, TX, USA, 2008. 10. 02
- ④ 小阪 亮、西田 正浩、丸山 修、日高達哉、大久保 剛、山根 隆志、軸流型人工心臓のための超小型質量流量計の開発と性能改善、第 6 回生活支援工学系学会連合大会、山口県宇部市、2008. 9. 17
- ⑤ Kosaka R、Maruyama O、Nishida M、Hidaka T、Okubo T、Yamane T. Evaluation of titanium miniaturized mass-flow meter for an axial flow blood pump in-vitro study, 2007 Joint Congress of JSAO and IFAO, Osaka, Japan, 2007. 10. 28
- ⑥ 小阪 亮、西田 正浩、丸山 修、日高達哉、大久保 剛、山根 隆志、軸流型人工心臓のための質量流量計の開発、第 5 回生活支援工学系学会連合大会、つくば、2007. 10. 02
- ⑦ Kosaka R、Maruyama O、Nishida M、Yamane T. Development of miniaturized mass flow meter for an axial flow blood pump, 14th Congress of ISRBP, Leuven, Belgium, 2006. 09. 01

[図書] (計 1 件)

- ① 井上猛雄、キカイはどこまで人の代わりができるのか？職人ロボットから医療ロボットまで人の暮らしを変えたキカイたち、ソフトバンククリエイティブ株式会社、161-164 (4 頁担当)、2008

[その他]

学会賞 (計 2 件)

- ① 小阪 亮、優秀賞、第 8 回産総研・産技連 LS-BT 合同研究発表会、2009. 01. 29
 - ② 小阪 亮、平成 19 年度バリアフリーシステム開発財団奨励賞、2007. 10. 02
- ホームページ掲載 (計 1 件)
- ① ロボット工学セミナー～ロボットのつくりかた 2007 レポート(前編)
<http://robot.watch.impress.co.jp/cda/news/2007/06/07/508.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

- 小阪 亮 (KOSAKA RYO)
産業技術総合研究所・人間福祉医工学研究部門・研究員
研究者番号：10415680