

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：32717

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670563

研究課題名(和文) 補助人工心臓治療を高度化する能動的計測法による新しいモニタリングシステムの構築

研究課題名(英文) Development of a monitoring system for ventricular assist devices using an active sensing method

研究代表者

大沼 健太郎 (Ohnuma, Kentaro)

桐蔭横浜大学・医用工学部・講師

研究者番号：50527992

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、補助人工心臓(VAD)の装置側から得られる情報を用いて、補助流量や生体側情報をモニタするシステムを開発するための基礎検討を行った。その結果、空気駆動型の拍動流システムでは補助流量推定精度を向上した。このモニタシステムは、開発中の小型駆動装置の機能を向上する成果を得た。連続流システムは、駆動条件変動時の装置側指標から負荷側の状態推定につながる可能性が示唆された。また、駆動電流を指標として適応的に駆動状態を維持可能であった。これは駆動変動によるモニタ法とVADの流量補助機能の両立に有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we sought to investigate whether a monitoring method using parameters to be provided from a ventricular assist device (VAD) driver can be used to acquire bypass flow and biological information. As a result, we improved estimate accuracy of bypass flow by using airflow in filling phase for pneumatic VAD. This monitoring system was implemented on compact pneumatic VAD driving under development. In continuous flow system, it was suggested that the parameters of the driver-side (the input current and time constant for rotational speed) was useful to estimate the state on the load-side when the driving condition was changed. The rotational speed control for a monitoring system was compatible with the adaptive VAD control in the situation of pulsatile circulation.

研究分野：人工臓器 医用工学

キーワード：人工心臓 モニタリング 流量推定 小型駆動装置

### 1. 研究開始当初の背景

補助人工心臓(Ventricular assist device; VAD)は、心臓移植への橋渡しだけでなく心機能を回復して VAD からの離脱を目指す治療(Bridge to recover; BTR)が行われるなど、臨床において一定の成果が得られおり、重症心不全患者にとって重要な治療機器となっている。VAD を用いた治療において、的確な病態把握や BTR による VAD からの離脱可否を含む治療効果の判定、患者管理や安全性の観点からも血行動態や VAD 駆動状態などの情報収集やその解析が不可欠である。しかし、従来の各種臨床検査や心カテーテル検査、画像診断はいずれも間欠的な評価であることにくわえ、侵襲を伴う長期間の観血的センシングは安全性や耐久性の問題を有しており、臨床において連続的かつ安定した情報計測法は十分に確立されていない。VAD 装着下の駆動状態や生理機能のモニタに関する先行研究はなされてきたが、補助流量推定は既に多くの装置で実装されており目安として有用であるが、負荷変動や血液粘性、送脱血抵抗により影響を受け、正確性に欠ける。また、心機能を含む生理機能の連続的測定に関してはいずれも臨床使用に至っていない。これに対し、能動的な計測手法(デバイス側から対象に影響を及ぼした際の応答に基づくセンシング方法)と自律適応的な VAD 制御手法を用いることで、非侵襲かつ連続的に VAD 装着下の補助流量や生体側の情報を獲得するモニタシステムを構築可能であると考えられた。これにより、VAD 駆動条件が変化した際の装置側情報や生理的パラメタの応答性を加味することで限られた指標からより多くの情報をより正確に得られる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、補助人工心臓治療を高度化する能動的計測法による新しいモニタリングシステムの構築を目的とする。具体的には、VAD 駆動条件を変化させた際に、非侵襲的に計測可能である装置側、生体側の情報とその応答性や、確率過程に基づく数理的解析法を応用することで、従来の受動的計測で困難だった補助流量の推定精度向上や心機能回復の程度の把握を可能とするシステムの構築を目指す。

### 3. 研究の方法

本研究では、中核となる VAD 駆動の変動による能動的センシング機構の実装にむけて、拍動流型、連続流型 VAD の各システムを想定して計測系、制御部の構築を行う。これを用いて、装置側と負荷側の情報について駆動条件の変更に伴う変化に留意して調査する。あわせて、過去の VAD 装着下の動物実験データから駆動条件の変化に伴う心拍変動の変化を解析する。これらから総合的に、補助流量や生体側の状態推定につな

がるシステム構築を試みる。

#### (1) 計測・制御系の構築

拍動流 VAD 用システムは、NIPRO-LVAS を対象に開発中の小型駆動装置の駆動源を DC サーボモータで制御可能とした。先行研究にて開発してきた、駆動装置と VAD 空気室を結ぶ駆動チューブ(ドライプライン)の空気流量から補助流量を推定するシステムについて、センサ部とアルゴリズムを改良し、駆動圧の変動の少ない血液ポンプ充満方向の空気流量から補助流量推定を試みた。連続流用システムは、一般的な連続流 VAD の構成を考慮して汎用の DC モータドライバと制御用 IO で構成し、PC による駆動制御と駆動電力(電圧・電流)を計測可能とした。

#### (2) 装置側と負荷側の情報の関係の基礎検討

構築した連続流システムを用い、簡易な閉ループ模擬循環試験において、ポンプ駆動条件(回転数)を変更した際の入力電流、モータ電流(一相の波高値)と流量、回転数変動の関係について応答性に留意して調査した。その際、流入側の吸い付きや流出側の流路抵抗を変更した条件で同様に計測した。このとき、他の電流変動要素を除外するためモータの回転数を補償する制御は行わなかった。循環流体は水道水、グリセリン水溶液を用いた。過去の VAD 装着下の動物実験データから駆動条件の変化に伴う心拍変動の変化について検討した。拍動流 VAD においては拍動数、連続流 VAD においては回転数を変更した際の生体側の心拍数、心拍変動(LF, HF)について検討した。

#### (3) アルゴリズム拡張に向けた左心補助模擬循環回路による検討

VAD に必要とされる補助流量を維持する機能と駆動変動を伴う計測アルゴリズムを、先行研究で構築してきた確率的探索モデルにより並列的に両立にむけて、左心補助模擬循環回路での駆動試験を行った。具体的には、連続流ポンプを対象とした補助流量を維持する制御アルゴリズム、

$$x(t+1) = x(t) - A(t) \frac{dU(x(t))}{dx(t)} + \eta(t) / \beta A(t)$$

$x(t)$ : 回転数制御信号、 $U(x)$ : 仮の目的関数(目標流量を達成する  $x$  に谷を持つ関数)、 $A: U(x)$  の谷への引き込み効果を生じる評価関数、 $\eta$ : ノイズ

において、補助流量をフィードバックし、現在の流量が目標に近いほど高く、さらに過去より現在において目標との差が小さくなるほど高値となる評価関数  $A$  を、駆動電流をフィードバックし、初期状態(揚程 100 mmHg、5 L/min)の電流値に近いほど、近づくほど高値となる関数とした。その際、負荷側回路抵抗を変化させた場合、不意な環境変化を想定して流入に吸い付きを生じさせた際の動作を確認した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 計測・制御系の構築

拍動流システムに関して、DC サーボモータによる制御機構は、実用化に向けて開発中のクランクピストン型空気圧発生機構による小型駆動装置に実装し1周期中の収縮期比（SD 比）を任意に変可可能となった。模擬循環試験において、開発中の空気流量による補助流量モニタシステムは、比較的駆動圧の変動の少ない充満方向の空気流量を用いることで平均拍出流量の推定精度（相関性）が向上した（ $R^2=0.86$  から  $R^2=0.97$ 、後負荷 80 – 100 mmHg、拍動数 60 – 100 bpm の条件）。モニタシステムを小型駆動装置に実装したプロトタイプを開発し、従来用いられてきた可搬型駆動装置と比較して、推定流量表示を含む同等の機能で小型化を実現した（ $16 \times 36.5 \times 21.5$  cm、8.5 kg）。連続流システムは、臨床で使用される遠心血液ポンプを用いており、比較的容易に動物実験にも移行可能であり、本システムの検討だけでなく補助循環の駆動制御などの基礎検討に有用であると考えられた。各装置外観を図 1 に示した。

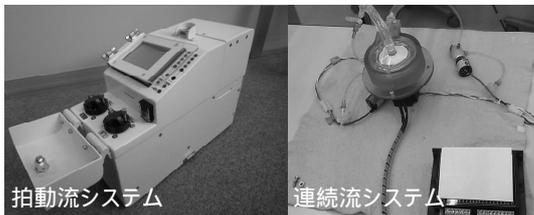


図 1 構築した VAD 計測制御装置

##### (2) 装置側と負荷側の情報の関係の基礎検討

閉ループ模擬循環回路による基礎検討試験の計測例を図 2 に示した。初期状態を揚程 100 mmHg、5 L/min とし、循環抵抗を増加、減少した際にそれぞれ回転数制御信号をステップ上に増減した。その結果定性的には、循環抵抗の増減に対して回転数変動の時定数が比例する傾向が見られた。また、流入側吸い付きの状況で制御信号を変化させた際の回転数変動の時定数は同様の傾向を示し、流出側抵抗の増加に比較して増加の程度は大きかった。駆動電流は、モータ電流において特に流量と回転数の増減および、循環抵抗にそれぞれ比例する傾向が見られた。直線性は認められた一方で、傾きは各条件により異なった。

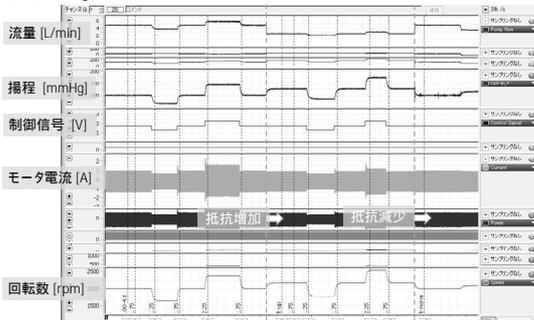


図 2 模擬循環試験における計測結果の一例

同様に、各条件において循環流体の粘性が異なるとき、一部の先行研究による報告と同様に変動の時定数は増した。

VAD 装着下の動物実験データから駆動条件の変化に伴う心拍数、心拍変動の変化について、拍動流 VAD において、生体側心拍数は VAD の拍動数またはその高調波付近に収束する傾向が認められた。収束傾向が顕著なとき LF、HF はとく低値を示した。連続流 VAD においては補助流量の増加により自己の心拍数が低下、一部では LF が増す傾向が見られた。自律神経活動と心機能（BNP）の相関に関する報告もあり、VAD 側駆動条件の変更に対する応答性は生体側循環制御の一部を反映している可能性が考えられた。

##### (3) アルゴリズム拡張に向けた左心補助模擬循環回路による検討

駆動状態の維持を企図したアルゴリズムによる左心補助を模した模擬循環回路による駆動の一例を示した。その際、回転数変動の時定数から目標を補正するアルゴリズムを並列化した。

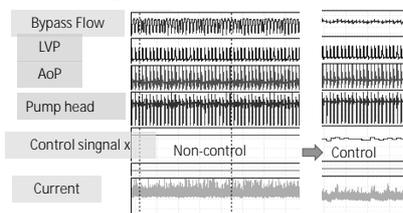


図 3 吸い付き時の挙動

このとき、電流値を指標としても断続的な吸い付き状態からその頻度を低減可能であった。循環抵抗の変化に対しては、厳密に補助流量を維持することは困難であったが、概ねバイパス率を維持する方向に回転数を変動する挙動が認められた。

以上から、拍動流システムでは補助流量推定精度を向上し、開発中の小型駆動装置の機能向上につながる成果を得た。連続流システムでは、駆動条件変動時の装置側指標から負荷側の状態推定につながる可能性が示唆された。一方で定量的な推定手法の構築や、生体情報との相関性のさらなる検討が課題である。

#### 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)

大沼健太郎, 住倉博仁, 築谷朋典, 巽英介, 妙中義之, 武輪能明, 水野敏秀, 片野一夫, 小嶋孝一, 向林宏, 本間章彦. ウェアラブル全置換型人工心臓システム用小型空気圧駆動装置の開発 駆動装置の小型高効率化に関する基礎的検討. 電気学会論文誌 C (IEEJ Trans. EIS), 135(11), 1376-1385, 2015, 査読

有

DOI: 10.1541/ieejieiss.135.1376

Ohnuma K, Homma A, Sumikura H, Tsukiya T, Takewa Y, Mizuno T, Mukaibayashi H, Kojima K, Katano K, Taenaka Y, Tatsumi E. Development of a flow rate monitoring method for the wearable ventricular assist device driver. J Artif Organs, 2015, 18(2), 106-113, 査読有

DOI: 10.1007/s10047-014-0811-z

Ohnuma K, Sumikura H, Homma A, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E. Application of a search algorithm using stochastic behaviors to autonomous control of a ventricular assist device. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2014, 290-293, 査読有

DOI: 10.1109/EMBC.2014.6943586

住倉博仁, 大沼健太郎, 本間章彦, 妙中義之, 武輪能明, 築谷朋典, 水野敏秀, 向林 宏, 小嶋孝一, 巽 英介, 耐久性試験装置(ラボハート NCVC)の開発とその応用例. 循環器病研究の進歩, 35(1), 2014, 52-59, 査読無

[学会発表](計 19 件)

大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽 英介. 確率的手法を用いた自律的補助人工心臓制御の左心系模擬循環回路での評価. 日本人工臓器学会大会 (53), 2015, 11.20, 東京都

大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽 英介. 確率的探索手法による自律的補助人工心臓駆動の基礎特性に関する検討. 日本機械学会 2015 年度年次大会, 2015, 9.16, 札幌市

Ohnuma K, Sumikura H, Homma A, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E. Proposal and evaluation of an autonomous control algorithm using stochastic method for a ventricular assist device. Annual European Society for Artificial Organs Congress (42), 2015, 9.4, Leuven, BEL

Ohnuma K, Sumikura H, Homma A, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E. In-vitro evaluation of an autonomous control algorithm using stochastic method for a ventricular assist device, ASAIO 61st Annual Conference, 2015, 6.26, Chicago, USA

大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 築谷朋典, 武輪能明, 水野敏秀, 向林 宏, 片野一夫, 小嶋孝一, 妙中義之, 巽 英介. 体外設置式補助人工心臓用小型ポータブル駆動装置の開発. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市

大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 築谷朋典, 武輪能明, 水野敏秀, 妙中義之, 片野一夫, 小嶋孝一, 向林 宏, 巽 英介. 体外設置式補助人工心臓用モニタリングシステムの開発. 日本人工臓器学会大会 (52), 2014, 10.17-19, 札幌市

Ohnuma K, Sumikura H, Homma A, Tsukiya T, Takewa Y, Mizuno T, Katano K, Kojima K, Mukaibayashi H, Taenaka Y, Tatsumi E. Development of a compact drive unit with high controllability for a pneumatic total artificial heart system. Annual European Society for Artificial Organs Congress (41), 2014, 9.17-20, Rome, Italy

Ohnuma K, Sumikura H, Homma A, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E. Application of a search algorithm using stochastic behaviors to autonomous control of a ventricular assist device. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (36), 2014, 8.26-30, Chicago

Sumikura H, Ohnuma K, Homma A, Taenaka Y, Takewa Y, Mukaibayashi H, Katano K, Kojima K, Tatsumi E. in vivo evaluation of a compact wearable pneumatic drive unit with non-circular gears for a ventricular assist device. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (36), 2014, 8.26-30, Chicago

Sumikura H, Ohnuma K, Homma A, Taenaka Y, Takewa Y, Tsukiya T, Mizuno T, Mukaibayashi H, Katano K, Kojima K, Fukui Y, Tatsumi E. Development of a compact pneumatic drive unit with a DC servo motor for a ventricular assist device. American Society for Artificial Internal Organs (60), 2014, 6.18-21, Washington D.C.

大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 築谷朋典, 武輪能明, 水野敏秀, 妙中義之, 片野一夫, 館林千尋, 小嶋孝一, 向林宏, 巽 英介. 空気駆動式補助人工心臓(Nipro LVAS)用モニタ装置の開発, 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (42), 2014, 3.7-8

大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 築谷朋典, 武輪能明, 水野敏秀, 赤川英毅, 福井康裕, 巽英介, 自律的補助人工心臓駆動のための探索的制御法の応用に関する検討, 生活生命支援医療福祉工学学会連合大会, 2013, 9.2-4, 甲府市

住倉博仁, 大沼健太郎, 本間章彦, 妙中義之, 武輪能明, 築谷朋典, 水野敏秀, 片桐伸将, 角田幸秀, 向林 宏, 片野一夫, 小嶋孝一, 館林千尋, 福井康弘, 巽英介, DC サーボモータを応用した収縮期

比可変小型空気圧駆動装置の開発, 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (42), 2014, 3.7-8

Kishimoto S, Kishimoto Y, Ohnuma K, Arakawa M, Date K, Takewa Y, Nishimura M, Tatsumi E, HRV analysis for estimating cardiac function during continuous-flow LVAD assistance, American Heart Association, Scientific Sessions, 2013, 11.15-19, Dallas, USA

Kishimoto S, Kishimoto Y, Ohnuma K, Arakawa M, Date K, Takewa Y, Nishimura M, Tatsumi E, A non-invasive assessment of cardiac function during continuous-flow LVAD support by HRV analysis, 日本人工臓器学会大会 (51), IFAO (5), 2013, 9.27-29, Yokohama, Japan

大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 築谷朋典, 武輪能明, 水野敏秀, 向林 宏, 小嶋孝一, 片野一夫, 妙中義之, 巽英介. 空気圧駆動式ウェアラブル全事項心臓システムのための小型駆動装置の開発. 日本人工臓器学会大会 (51), 2013, 9.27-29, 横浜市

大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 築谷朋典, 武輪能明, 水野敏秀, 赤川英毅, 福井康裕, 巽英介, 自律的補助人工心臓駆動のための探索的制御法の応用に関する検討, 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会, 2013, 9.2-4, 甲府市

Ohnuma K, Sumikura H, Homma A, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Akagawa E, Fukui Y, Tatsumi E, A proposal of flexible control algorithm for artificial heart based on stochastic method, ASAIO 59th Annual Conference, 2013, 6.12-15, Chicago, USA

大沼健太郎, 本間章彦, 住倉博仁, 築谷朋典, 武輪能明, 水野敏秀, 向林 宏, 小嶋孝一, 片野一夫, 妙中義之, 巽英介. 空気圧駆動式人工心臓用小型駆動装置のための空気流量を利用した拍出流量モニタに関する実験的検討. 日本バイオレオロジー学会年会 (36), 2013, 6.6-8, 福岡市

住倉 博仁 (SUMIKURA, Hirohito)  
独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・特任研究員  
研究者番号: 20433998

武輪 能明 (TAKEWA, Yoshiaki)  
独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長  
研究者番号: 20332405

本間 章彦 (HOMMA, Akihiko)  
東京電機大学・理工学部・教授  
研究者番号: 20287428

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大沼 健太郎 (OHNUMA, Kentaro)  
桐蔭横浜大学・医用工学部・講師  
研究者番号: 50527922

### (2) 連携研究者

巽 英介 (TATSUMI, Eisuke)  
独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・部長  
研究者番号: 00216996