

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390308

研究課題名(和文) 自律的適応性を有し生体の制御系へ能動的に働きかける新しい人工心臓制御の確立

研究課題名(英文) Development of an autonomous and flexible artificial heart control method to intervene in control of the cardiovascular system

研究代表者

大沼 健太郎 (Ohnuma, Kentaro)

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：50527992

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、自律的適応性を有し生体の制御系へ能動的に働きかける人工心臓制御法の開発を行った。まず、確率的探索アルゴリズムを応用した自己調節的補助人工心臓制御アルゴリズムを構築し、模擬循環試験で評価した結果、生体モデルや経験に基づいた行動則を設計することなく、循環状態の変化に対して自己調節的挙動が得られた。つぎに、拍動型VADを装着した慢性動物モデルの心拍変動解析により、VADの拍動数に生体の心拍数が引き込まれることを確認した。これらの結果に基づいて生体の制御系へ能動的に介入するアルゴリズムを構築し、自律的VAD制御に統合した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed an autonomous and flexible artificial heart control method to intervene in control of the cardiovascular system. First, the flow rate control algorithm was constructed on the basis of a stochastically searching algorithm. The validity of the constructed control algorithm was examined in a mock circuit simulated a left heart bypass support. As a result, in response to a low-flow state with the different causes, the flow rate of the VAD reached a target value with self-adaptive behavior without designing the detailed control rule based on the experience or the model of the cardiovascular system. Next, we analyzed RR interval of ECG obtained from an animal model with pulsatile LVAD. It was confirmed that the heart rate was attracted to the beating rate of the VAD in this analysis. The algorithm to intervene in control of the cardiovascular system was constructed on the basis of this result and it was integrated with the autonomous flow rate control algorithm.

研究分野：人工臓器，医用工学

キーワード：人工心臓 駆動制御 生体計測 確率過程 相互引き込み

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 補助人工心臓 (ventricular assist device; VAD) はこれまでに埋込み型の連続流 VAD が臨床応用されるなど、ハードウェアの進歩により長期補助の信頼性は向上しており、VAD による循環補助は心臓移植を待機する重症心不全患者にとって、すでに必要不可欠な治療手段となっている。その一方で、恒久的使用による治療や再生医療との併用による心機能の回復促進のような新しい治療も見据えて、耐久性や抗血栓性のさらなる改善、治療効果の向上や流量が維持されているにも関わらず起こる循環制御の異常、さまざまな合併症など解決すべき課題を有している。これらに対して、VAD の駆動制御などソフト面からの高機能化は重要なアプローチのひとつである。たとえば、循環器系の数理モデルを用いた補助流量制御や、連続流 VAD においても心拍に同期して回転数を変動させることで心機能回復や合併症予防といった臨床的効果を得ようとする多くの研究が試みられている。また、一部の装置で脱血時の吸い付き解消や補助流量維持のための制御機能をすでに備えている。しかし、臨床においては固定レートや一定回転数で駆動されることがほとんどである。実使用環境で VAD の自動制御が用いられない主な要因として、長期間に安定した生体情報計測や、複雑な循環系のモデル化が困難であるため、循環状態の予期せぬ挙動に起因してアルゴリズムが破綻し、危険な駆動に陥る可能性が挙げられる。これらから、生体の状態変化に適応し、さらに自身の動作から生体に働き掛けるような積極的な VAD 制御はいまだになされていない。

ソフト面からも VAD の高機能化がなされれば、単なる流量補助装置としてだけでなく重症心不全の治療手段として移植に代わり中心的な役割を果たす可能性がある。さらに、VAD の駆動から自律神経系をはじめとする生体側の調節機能に働き掛けることができれば、適切な補助流量が維持されているにも関わらず起こる循環制御の異常など、臨床における問題点を解消する手段となる可能性がある。

(2) 近年の生理学的研究において、ノイズ(ゆらぎ)を利用した探索的挙動が生物の柔軟な適応能力に重要な役割を果たしていることが明らかとなりつつある<sup>(1,2)</sup>。さらに、この仕組みをロボットや通信など人工物の制御に応用する試みがなされている。VAD 制御においても生体のような柔軟な適応性が獲得できればアルゴリズムの破綻を解決する一助となる可能性がある。

また、周期や応答性の異なる二つの動作リズムが両者の関係によって決定されるループに収束する、すなわちリズムが同調する「引き込み現象」が生体の心拍や呼吸リズムにみられることが知られている。相互引き込みによる同調を用いて VAD の拍動数や回転

数の変動により生体側の制御系に働き掛ける従来にはない人工心臓制御を行える可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、生物の柔軟な環境適応能力と関係の深い確率過程による非決定論的アプローチと心拍にも見られる同期現象(引き込み現象)を応用することで「自律的適応性を有し生体の制御系へ能動的に働きかける新しい人工心臓制御の確立を目的とする。

## 3. 研究の方法

本研究ではまず、基盤となる自律的人工心臓制御アルゴリズムの策定と検証用の駆動制御装置の構築を行う。あわせて、VAD による補助循環下の心拍変動解析(時間周波数解析、確率微分方程式による数理解析)により、VAD の駆動に自己心拍が同期(引き込み)され得るかを検証する。つぎに、構築した基礎アルゴリズムの基礎特性を模擬循環試験において評価し、補助流量の維持と自己心拍引き込み機能をそれぞれ組み込み、随時最適化する。左心補助を模した拍動下の試験で機能検証を行い、可能であれば動物実験による評価を行う。

## (1) 基盤的アルゴリズム

生物のノイズを利用した探索的挙動を説明する数理モデルとして Kashiwagi らはアトラクタ選択モデルと呼ばれる(1)式を提案した<sup>(1)</sup>。

$$\dot{x} = -\nabla U(x) \cdot A + \eta \quad (1)$$

ここで  $x$  はシステムの状態、 $U(x)$  はポテンシャル関数(システムのダイナミクス)、 $A$  はバイアス(システムの状態の適合度をあらわす評価関数)、 $\eta$  はノイズ(ランダムな変動)である。このモデルはシステムの状態が不適当になると  $A$  の値が低下することで  $\eta$  が支配的となり、ランダムウォークによって適切なアトラクタを探索する。本研究では VAD の自律的制御法構築の第一段階として、補助流量を維持する制御にアトラクタ選択モデルを応用した。

## (2) 模擬循環試験による基礎特性評価

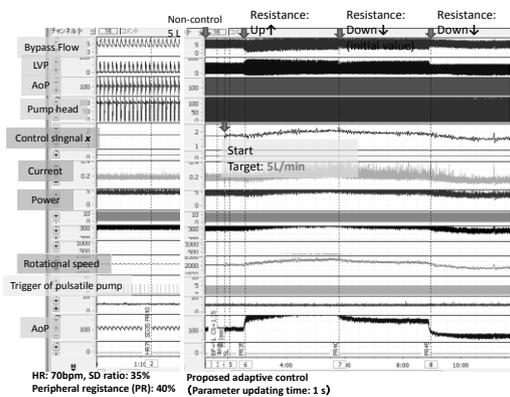
アルゴリズムの特性評価のため、軸流ポンプを制御対象として閉ループ模擬循環回路にて駆動試験を行った。超音波流量計で計測した流量信号をフィードバックし、提案アルゴリズムで演算した駆動信号をモータドライバに出力する構成とした。ポンプ流入・流出側圧力、ポンプ流量、回転数制御信号を計測し、制御パラメータ  $\nabla U(x)$ ,  $A$ ,  $c$ ,  $\eta$  を同時に記録した。サンプリングは 100 Hz、パラメータ更新周期は 1 sec とした。制御信号に対する回転数のみを既知の特性とした。循環抵抗を変化させた。また、不意な環境変化を想定して流入に吸い付きを生じさせた際の動作を確認した。



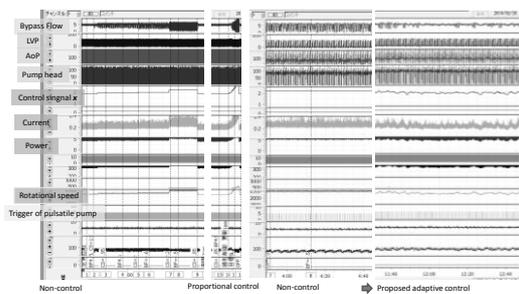
$d + h(X(t), d)I(t)$ においてある時点の心拍間隔と心拍変動の不規則性を除いた  $\tau$  拍後の心拍間隔の変動幅との特性において変動幅が 0 近傍となる際の心拍数 (収束点) を求めた。その結果、VAD 装着前で変動幅は広く分布し、HR=75 bpm に集中した。VAD 装着後、拍動数 70 bpm の駆動において生体側は HR=72 に収束した。同様に 80 bpm の駆動において HR=80 bpm に強く収束した。60 bpm の駆動においては HR=67, 120 bpm の 2 点に集中が見られた。各条件での HRV 解析において 80 bpm 時に自律神経系指標 LF, HF は最も低値を示した。一方、60 bpm 時には最も高値を示した。これは、2 つの収束点を行き来することで、心拍変動及び自律神経活動が増加したものと推察された。以上から、拍動流 VAD の拍動数に自己心が同期する引き込み現象を確認できた。VAD の駆動により、生体の心拍変動および自律神経活動に影響を及ぼし得ることが示された。ただし、どのような条件で効果的に生体側へ作用するか検討を進める必要があると考えられた。

(4) アルゴリズム拡張および左心補助模擬循環回路による検証

図 3 に左心補助模擬循環回路における提案アルゴリズムによる VAD 駆動の一例を示した。その結果、適応的な流量維持に関して循環抵抗の変化に対して設定流量を維持可能であった。また、模擬循環回路にチャンバーを設けることで脱血時に吸い付きが生じる



(a) 循環抵抗を変更した際の挙動



(b) 吸い付き (不意の外乱) が生じた際の挙動  
図 3 左心補助模擬準回路による評価試験

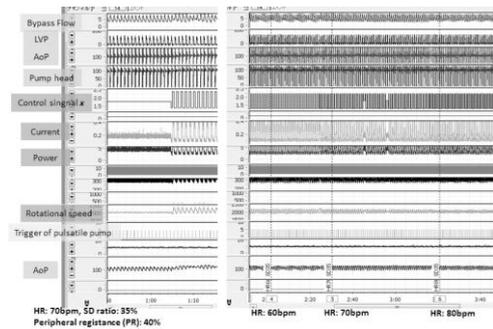


図 4 拍動モードによる駆動試験の例

状況を再現したところ、定常回転数による駆動で頻回な吸い付きが生じたのに対して、本制御による駆動では、吸い付きの頻度を 12% 程度に低減可能であった。図 4 に拍動モードにおける挙動の一例を示した。この時、中心回転数は、前述の流量維持制御と同様にけってされる。これに並列して、 $X(t)$  を VAD 拍動数とし、 $A$  を過剰な交感神経更新の抑制を想定して HR が低い (60 bpm) ときに高値としたアルゴリズムを組み込んだところ、HR の変化に対して意図した  $A$  の変化を確認した。同様に自律神経系への介入を想定して LF を  $A$  の指標とするアルゴリズムは模擬信号によるシミュレーション上意図した動作が可能であった。

以上の成果から総合的に自律的適応性を有し生体の制御系へ能動的に働きかける制御手法の基盤アルゴリズムを構築できた。一方、慢性実験による評価が完了しておらず、実用化に向けては生理的反応がある環境での安全性や機能性・信頼性や、効果的かつ積極的に生体に作用するためのパラメタ最適化などの課題が残されている。

<引用文献>

- ① A. Kashiwagi, *et al.*, Adaptive response of a gene network to environmental changes by fitness-induced attractor selection, PLoS ONE, 1-1, e49 (2006)
- ② Kuusela, *et al.*: Stochastic model for heart rate fluctuations, Physical Review E67, 061904-1 (2003)

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 5 件)

- ① 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

- ② 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
- ③ 住倉博仁, 本間章彦, 大沼健太郎, 妙中義之, 武輪能明, 梅木昭秀, 水野敏秀, 築谷朋典, 片桐伸将, 藤井 豊, 角田幸秀, 向林 宏, 片野一夫, 福井康裕, 巽英介, ウェアラブル式空気圧駆動装置の全置換型人工心臓システムへの応用の基礎的検討. 電気学会論文誌 C (IEEJ Trans. EIS) 134, 2014, 839-847, 査読有  
DOI: 10.1541/ieejieiss.134.839
- ④ 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 37 件)

- ① 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
- ② 岸本諭, 武輪能明, 築谷朋典, 水野敏秀, 住倉博仁, 藤井豊, 大沼健太郎, 東郷好美, 伊達一馬, 片桐伸将, 角田幸秀, 巽英介, 動圧浮上式超小型遠心ポンプを用いた体外設置型左新補助システムの慢性動物実験評価, 人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 2015, 2.20-21, 熱海市
- ③ 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
- ④ 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
- ⑤ 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

- ⑥ 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
- ⑦ 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.
- ⑧ 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
- ⑨ 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
- ⑩ 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
- ⑪ 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
- ⑫ 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
- ⑬ Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Sumikura H, Ohnuma K, Hoshi H, Okubo T, Tatsumi E, Taenaka Y, In vitro evaluation of

- the hydrodynamically levitated centrifugal blood pump as an extracorporeal ventricular assist device, 日本人工臓器学会大会 (51), IFAO (5), 2013, 9.27-29, Yokohama, Japan
- ⑭ Sumikura H, Ohnuma K, Fukunaga K, Ohgoe Y, Homma A, Funakubo A, Fukui Y, Improvement and in vivo evaluation of an axial flow blood pump with a hydrodynamic bearing and enclosed impeller, ISRBP (21), 2013, 9.27-29, Yokohama, Japan
- ⑮ 住倉博仁, 大沼健太郎, 福長一義, 大越康晴, 本間章彦, 舟久保昭夫, 福井康裕, 流体動圧軸受を採用した軸流血液ポンプの改良と評価, 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
- ⑯ 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
- ⑰ 大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 武輪能明, 水野敏秀, 築谷朋典, 赤川英毅, 福井康裕, 巽英介, 確率的手法を用いた自律的人工心臓駆動のための基礎的検討, 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (41), 2013, 2.1-2, 下高井戸郡山ノ内町
- ⑱ 岸本祐一郎, 大沼健太郎, 荒川 衛, 岸本 諭, 水野敏秀, 赤川英毅, 武輪能明, 西村元延, 巽英介, 拍動流型 LVAS の拍動数が心拍変動及び自律神経活動へ与える影響, 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (41), 2013, 2.1-2, 下高井戸郡山ノ内町
- ⑲ 大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 赤川英毅, 武輪能明, 水野敏秀, 築谷朋典, 巽英介, 確率的手法による自己調節的人工心臓制御の試み, 日本人工臓器学会大会 (50), 2012, 11.22-24, 福岡市
- ⑳ 岸本祐一郎, 大沼健太郎, 荒川 衛, 梅木昭秀, 水野敏秀, 武輪能明, 西村元延, 巽英介, 大動物慢性心不全モデル作成過程から定常流 LVAD 装着後における心拍変動指標の変化, 日本人工臓器学会大会 (50), 2012, 11.22-24, 福岡市
- ㉑ Kishimoto Y, Ohnuma K, Arakawa M, Umeki A, Takewa Y, Nishimura M, Tatsumi E, Change of Heart rate variability and correlation with cardiac function during development process of chronic heart failure in large animal model, American Heart Association, Scientific Sessions, 2012, 11.9-7, Los Angeles, USA
- ㉒ 岸本祐一郎, 大沼健太郎, 荒川 衛, 梅木昭秀, 武輪能明, 西村元延, 巽英介, 大動物慢性心不全モデル作成過程における心拍変動指標の変化, 日本循環器学会中国・四国合同地方会 (100), 2012, 6.22-23, 広島市
- ㉓ Ohnuma K, Homma A, Sumikura H, Tatsumi E, Takewa Y, Taenaka Y, Mizuno T, Tsukiya T, Katagiri N, Kakuta Y, Mukaibayashi H, Katano K, Development and evaluation of a compact wearable pneumatic drive unit for a ventricular assist device, ASAI0 58th Annual Conference, 2012, 6.13-16, San Francisco, USA

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大沼 健太郎 (OHNUMA, Kentaro)  
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: 50527922

### (2) 研究分担者

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  
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

### (4) 連携研究者

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  
築谷 朋典 (TSUKIYA, Tomonori)  
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: 00311449  
水野 敏秀 (MIZUNO, Toshihide)  
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: 40426515  
本間 章彦 (HOMMA, Akihiko)  
東京電機大学・理工学部・教授  
研究者番号: 20287428  
岸本 祐一郎 (KISHIMOTO, Yuichiro)  
独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・流動研究員  
研究者番号: 20332405  
岸本 諭 (KISHIMOTO, Satoru)  
独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・流動研究員  
研究者番号: 60714532