

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：32717

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10743

研究課題名(和文) 生物的適応アルゴリズムによる自律的人工心臓制御の開発と臨床的課題への応用

研究課題名(英文) Development and application of the autonomous control for a ventricular assist device using a biologically inspired algorithm

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、想定外の状態変化に対応して自律的に血液ポンプ駆動状態を維持可能な制御アルゴリズムの最適化を図り、補助人工心臓制御への適用例として脱血時の吸い付き回避や心拍同期駆動への応用可能性を検討するため、血液ポンプ駆動試験と計算機シミュレーションを実施した。その結果、左心補助を模擬した試験において、遠心血液ポンプの駆動電流のみを指標として循環抵抗変化に伴う流量変化を補償するとともに、脱血側の吸い付き頻度を低減する動作が得られた。また、提案手法により実装した準心拍同期駆動は、シミュレーション上で拡張期補助による冠循環維持に類した効果を得られる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で構築した、装置側情報のみを入力指標とした連続流血液ポンプ制御システムは、循環抵抗の変化や脱血側の吸い付きなど機序の異なる流量低下に対して負荷側の情報や厳密な行動則によらずに自律的に駆動状態を維持できた。また、本手法による準心拍同期駆動は、正確性・高速性に課題を残す一方、冠循環維持への有効性が示唆された。これらから、本手法は人工心臓制御に臨床応用を阻む循環系の情報不足、想定外の状態変化による動作破綻といった課題解決に役立つ可能性がある。将来的に、ハードの進歩だけでなくソフトウェアの面から機械的補助循環を高機能化することで、治療戦略の拡大や患者の早期社会復帰につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：We have been developing an autonomous control system for an artificial heart using a biologically inspired algorithm. In this study, we sought to investigate whether the proposed method can be applied to driving control of a ventricular assist device (VAD) such as an avoidance of inflow sucking and heartbeat synchronous drive by using a pulsatile mock circulation loop and computer simulation. As a result, the centrifugal blood pump with controller based on the proposed algorithm showed self-adaptive behavior for recovering the flow rate in response to a low flow state with inflow sucking or high circulation resistance. The quasi-heartbeat synchronous with only index of the driving current by using our method had insufficient response speed to the heartbeat, however, it was suggested that the semi-diastolic assist mode tended to obtain a higher coronary flow than a constant rotational speed mode.

研究分野：生体医工学

キーワード：人工心臓 駆動制御

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

補助人工心臓（Ventricular Assist Device; VAD）は、ハードウェアの小型化や信頼性の向上により埋込み型連続流 VAD が臨床応用され、心臓移植を待機する重症心不全患者にとって必要不可欠な治療機器となっている。一方で、積極的に心機能回復を図る治療も見据えた治療効果の向上、VAD 装着に伴う循環異常や塞栓症をはじめとする種々の合併症の克服など解決すべき多くの課題を有している。これらに対し、ハードの改善だけでなく、駆動制御のようなソフトウェア面からの高機能化も重要となる。しかし、単純な流量制御や心電図同期駆動でさえ臨床でほとんど用いられない現状にある。その主な要因は、長期に安定した生体情報計測や、自律神経や液性因子にも制御される複雑な循環系の十分なモデル化が困難で、想定外の状態変化により容易に制御が破綻する危険を避けられない点にある。治療効果の向上や合併症予防効果を示す様々な駆動法も研究開発されてきたが、同様に臨床導入には至っていない。必要最小限の情報から自己調節的な駆動が可能となれば、VAD 制御の臨床導入を阻む課題を克服し、駆動法の観点から VAD の高機能化を実現できる可能性がある。先行研究では、確率的な探索手法による人工心臓制御を提案し、予期しない状態変化に対して目標流量を維持する駆動を可能とした。その一方で、埋込みデバイスで長期にわたる計測が困難な補助流量測定を要する点や、評価系の負荷が実使用条件と乖離がある点で臨床的タスクへの応用に課題が残された。これらを解決・発展して装置側の計測が容易な情報で自己調節的な駆動を実現できれば、提案手法を併用して駆動パラメータの生成に応用して制御破綻のリスクを低減することで、心拍同期駆動のような臨床的效果が期待される駆動法の臨床導入にも役立つ可能性がある。

2. 研究の目的

想定されない状態変化に対応して自己調節的に適当な血液ポンプ駆動状態を維持可能な制御システムの構築と臨床的課題の解決につながる駆動法への応用を目的とした。具体的には、負荷側の情報計測を要した提案手法の課題を装置側で測定可能な指標に置き換えることでシステムの汎用性と応用性を向上するとともに、評価系として用いてきた模擬循環装置においてより生体に類似した負荷条件を発生可能とすることで実使用環境に近い負荷条件でシステムの基本動作の有効性を示すことを目指した。また、計算機循環シミュレーションを併用して、心拍同期駆動のような様々な VAD 駆動法への応用可能性を明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

先行研究で提案したノイズを利用した確率的探索手法による自律的駆動法を発展し、不意の外乱に対して装置側指標（駆動電流）のみを入力指標としてポンプ駆動状態を維持可能なアルゴリズムを策定し、遠心血液ポンプコントローラに実装した。これを用い、一巡閉鎖型循環回路で挙動を確認した。評価系を実使用の負荷条件に近づけるべく左心補助模擬循環回路の人工弁と吸い付き機構を改良して、実機によるポンプ駆動試験を行った。また、回転数変動による拍動モードをもとに準心拍同期駆動を試みた。実機による模擬循環試験とあわせて、アルゴリズム構築段階から駆動制御が生体の血行動態に与える影響について検討するための計算機循環シミュレータを構築し、およその心拍同期と R 波トリガを想定した同期駆動との差異について検討した。

(1) ポンプ駆動電流を指標とした自律的連続流ポンプ制御システム

確率的探索モデルによるアルゴリズムに、駆動電流を入力指標とする評価関数を組み込んだ。

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

$x(t)$: 回転数制御信号、 $U(x)$: 仮の目的関数（目標を達成する x に谷を持つポテンシャル関数）、 A : $U(x)$ の谷への引き込み効果を生じる評価関数（システム状態の目標への適合度）、 η : ノイズとし、状態が不適当になると A の値が低下することで η が支配的となり、ランダムウォークによって適切な状態を探索する。 A は、駆動電流のみを用いたアルゴリズムによる VAD の挙動を検証するため、望ましいポンプ負荷状態を維持する動作を想定して試験的に設定した。

$$A(t) = \frac{\exp\left(|I_{pp-r}(\tau-1) - I_{pp}(\tau-1)| - |I_{pp}(\tau) - I_{pp}(\tau)|\right)}{\exp|I_{pp-r}(\tau) - I_{pp}(\tau)|} \quad \text{---- (2)}$$

I_{pp} : モータ電流（波高値）、 I_{pp-r} : 目標電流、 t : 観測時刻、 τ : 制御間隔

対象として用いた遠心ポンプはブラシレス DC モータで駆動される。 I_{pp} は便宜的に 1 相のコイル電流の波高値とした。 I_{pp-r} は想定される使用条件（後負荷 100 mmHg, 全流量 5 L/min）における I_{pp} 値とした。(2) 式から、 A は現在の I_{pp} 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と高値となる。 $U(x)$ はガウス型関数とし、谷の中心を規定するパ

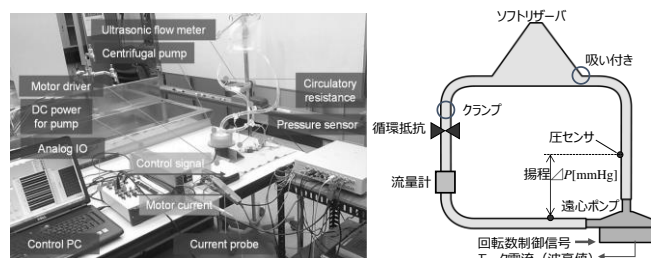


図1 遠心ポンプコントローラと閉鎖型回路

ラメータを c とした。真の $U(x)$ の谷では A が高値となると考えて A より高値（または低値）となる頻度に応じて c を更新した。これにより不正確な $U(x)$ を用いても適応的挙動が得られることを期待した。汎用モータドライバとアナログ IO で構成した遠心血液ポンプコントローラにアルゴリズムを実装し、測定したモータ電流値をフィードバックして PC で演算した駆動信号 x をモータドライバに出力して回転数を変動した。一巡閉鎖の簡易な循環回路で駆動して各パラメータを試行錯誤的に決定した（図 1）。また、あらかじめ定常回転駆動で揚程 100 mmHg、ポンプ流量 5 L/min に設定し、遠心ポンプ流入側チューブとリザーバ接続部に吸い付きを生じさせた際および、流出側を半クランプした際の挙動を観測した。

(2) 左心補助模擬循環回路の改良と実機による駆動試験

制御システムの検証試験で用いてきた左心補助模擬循環装置は、拍動ポンプの流入出弁の可動性と開口面積不足により圧格差が大きく、遠心ポンプに流体が流れやすい課題を有した。また、不意の状態変化を模擬するために拍動ポンプ-VAD 間に挿入する吸い付き機構は、予期しない圧力変動を発生可能であったが、ポンプ前後の圧力変動のタイミングは臨床にみられる典型的態と異なっていた。そこで、軟質の弁葉の過度の変形を抑制する硬質樹脂の内筒との二重の構造とした三葉弁を設計して圧力損失の低減と弁葉の可動性の向上を図った。また、収縮期の断続的な吸い付きの模擬を意図して、弾性の内筒と硬質樹脂外筒で構成され、収縮期圧力を側副路から内・外筒間の流体に加える機構を設計して実装した。左心補助を模擬した拍動下で構築したシステムの挙動を検証するため、VAD に相当する遠心血液ポンプを接続して駆動試験を行った（図 2）。

ポンプ流入側（LVP）、流出側（AOP）の圧力、補助流量を測定した。また、駆動信号と実回転数、制御パラメータを同期的に記録した。サンプリングは 100 Hz（電流値および回転数測定用パルス原波形のみ 20 kHz）とした。

駆動条件は、全流量補助（5 L/min）で後負荷 100 mmHg 程度となるように模擬循環回路のコンプライアンスチャンバ空気量や循環抵抗を設定し、拍動ポンプ拍動数は 70 bpm とした。まず、循環抵抗を増減した際の挙動を観測し、つぎに、予期しない環境変化（外乱）を想定して構築した吸い付き機構を挿入した際の挙動を確認した。目標 I_{dp} は定常駆動で吸い付きを生じる値から段階的に上昇させた。

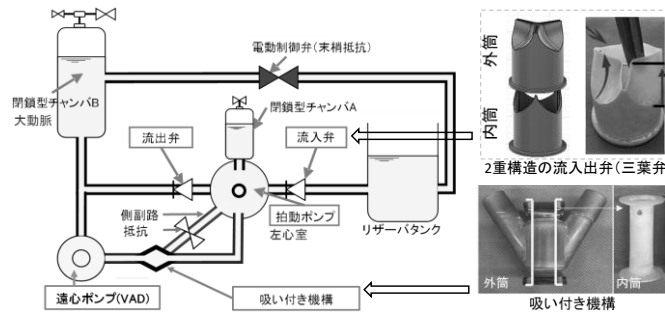


図 2 左心補助模擬循環試験の回路構成

(3) 準心拍同期駆動への応用

提案手法の他のさまざまな VAD 駆動法への応用可能性を検証するため、心拍同期駆動を例にモータ電流のみを指標とした準心拍同期駆動アルゴリズムの構築を図った。当初、心室に相当するポンプの拍動による負荷変動で生じるモータ入力電流の平坦性の差異を評価関数とすることで拍動数の変化にも追従することを想定していたが、予備実験において追従速度に限界を認めため、モータ電流の波高値を指標とした評価関数で回転数の変動による非同期拍動モードの拍動数を更新するアルゴリズムを検討した。拡張期補助を想定して構築したアルゴリズムを遠心ポンプコントローラに実装し、左心補助模擬循環回路に接続して駆動試験を行った。第一段階として拍動モードの収縮期比と流量制御により更新される中心回転数は固定とした。駆動条件は心室に相当する拍動ポンプの拍動数（HR）を一定、拍動モードの拍動数（BR）の初期値を HR ± 10 bpm とし、拍動モードを開始してから BR が HR に同調するまでの挙動を確認した。

(4) 計算機による循環シミュレータの構築

補助人工心臓制御アルゴリズムや駆動法開発の効率化を図るため、コンピュータによる両心循環系に対する左心補助の血行動態シミュレータを構築した。循環系を電気的等価回路で模擬し、左室収縮に連動した抵抗値を有する冠循環経路および、左室-大動脈間に電流源による簡易な連続流 VAD モデルを設けたシミュレータを構築した（図 3）。

循環モデルより得られる回路方程式（微分方程式）を差分法で逐次演算し、A: 健康状態、B: 心不全状態、LVAD 下で C: 定常流補助、D: 拡張期補助、E: 収縮期補助の各条件で血行動態の挙動を確認した。さらに、心拍同期駆動における拡張期補助は、R 波トリガに十分同

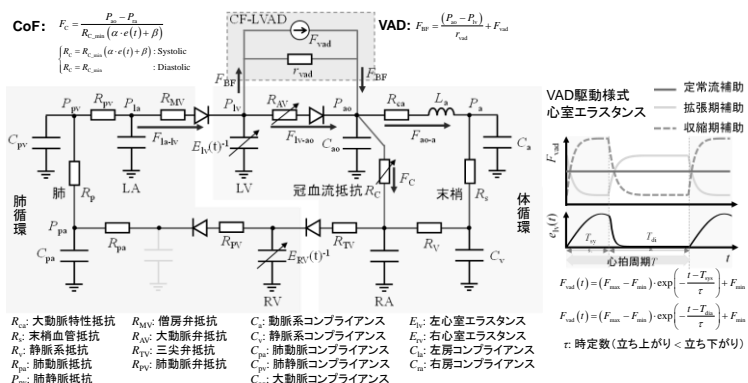


図 3 左心補助循環系の電気的等価回路モデル

期した条件で定常流や収縮期補助と比較して冠血流量を維持、増加することで心機能回復につながり得るとの報告があることから、本シミュレータの動作を心拍に同期して VAD 回転数を変動した動物実験モデルの報告と比較するとともに、構築したおよその拡張期補助を想定して完全同期、うなり状の非同期で冠血流量の変化を検討した。

4. 研究成果

(1) ポンプ駆動電流を指標とした自律的連続流ポンプ制御システム

遠心ポンプの流入・流出側の各流路障害に対する挙動の例を図4に示した。流入側の吸い付きに対し、① I_{pp} が低下して② A が低下して η が支配的となり x が変動、これに伴う A の変動により③ c が低下、 c に x が引き込まれることにより④流入側の陰圧が徐々に解除された。その後、⑤探索的に x を変動しながら I_{pp} が上昇に転じることで A が高値となるのに伴い c も上昇し、⑥再び初期状態を回復した。吸い付きの程度は異なるものの、同様の試行において、いずれも初期状態を回復した。ただし、変動による自然な解除が含まれると考えられた。流出側循環抵抗の増加に対しても同様な探索的挙動を示した。このとき、若干回転数を増加して低下した流量を補償する傾向を認めた(1.6 L/min→1.9 L/min)。その後クランプ解除により流量は一時的に6.0 L/minに上昇したが、探索的に揺動しながら、揚程100 mmHg、流量5 L/minの初期状態を回復した。以上から、提案手法は単に装置側の指標を入力とするだけでも予期しない外乱に際して自己調節的に状態を回復する駆動に有用と考えられた。循環抵抗の増加に対しても、流量低下を補償する方向に駆動信号を上昇させ、クランプを解除した後に初期状態を回復したことから、原因がポンプ駆動と独立した場合でも適当な駆動状態を維持する傾向が認められた。本手法は、単に装置側指標だけでも適応的挙動により VAD 制御の安全性向上に役立つ可能性が示唆された。

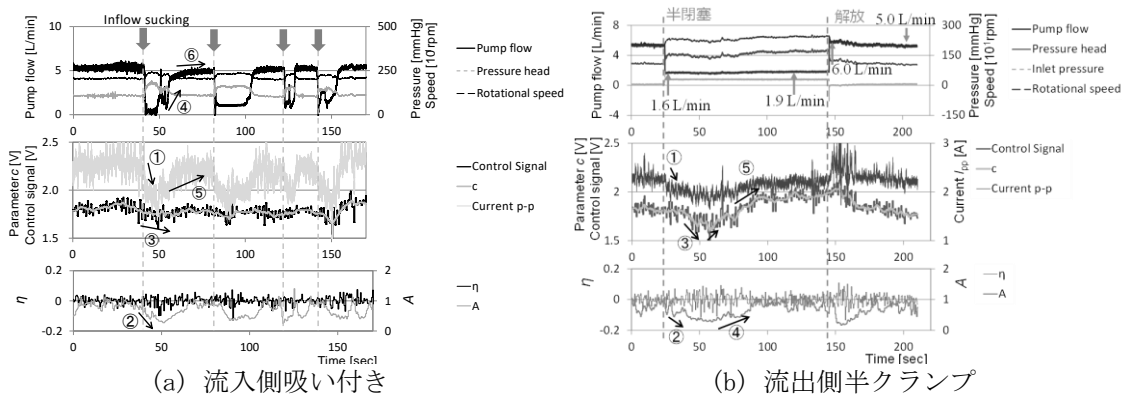


図4 閉鎖型一巡回路における挙動

(2) 左心補助模擬循環回路の改良と実機による駆動試験

構築した人工弁は、右循環装置に組み込んだ駆動試験において硬質の内筒が過度の変形を抑制して弁として機能した。また、軟質のゴムライク樹脂で3次元造形した外筒(弁葉)と三葉弁構造により従来用いていたゴム製ダックビル弁と比較して圧力損失を低減可能であった(図5)。試作した吸い付き機構は、左心補助を模した循環回路の拍動ポンプと遠心ポンプ(VAD)間に挿入した駆動試験において、意図した吸い付き(負荷変動)を確認できた(図6(a))。また、側副路に設けた循環抵抗と内筒の小孔により、およその吸い付き感度の調整を可能とし、回転数の低減や前負荷の上昇により吸い付きが解除される動作が得られた(図6(b))。つぎに、構築したシステムで駆動した遠心ポンプを VAD として左心補助模擬した循環装置で駆動したところ、循環抵抗(PR)の変化に対して、流量変化による目標 I_{pp} からの乖離に伴う A の低下により、 η が支配的になることによる A の変化により c を更新、これに x が引き込まれることで流量変化を補償する傾向が見られた。その後、循環抵抗を初期値に戻すとはじめの駆動状態を回復した。図7に遠心ポンプ流入側に断続的な吸い付きを生じた際の挙動の一例を示した。このとき、流入側の吸い付きによる①流量低下で I_{pp} が変化することで② A が低下、③ η が支配的となり x の A が変動した。これに伴う④ A の変動により一時的に c が低下し、 c に x が引き込まれることにより吸い付きが解除された。その後、探索的に x を変動しながら流量を増して A が高値となる。再度の吸い付きに対して断続的にこの挙動を繰り返した。定常

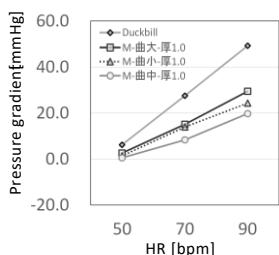
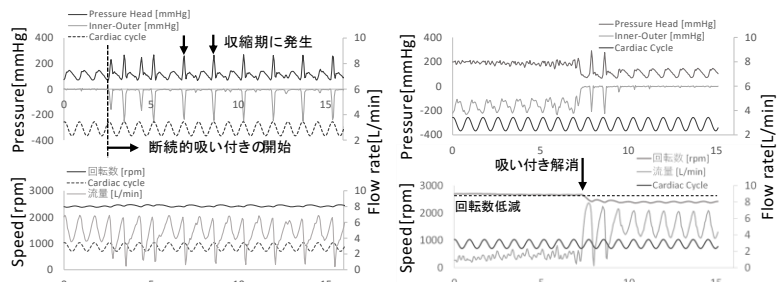


図5 試作弁の圧較差



(a) 断続的吸い付き

(b) 吸い付き解消時

図6 遠心ポンプ流入側吸い付き時の挙動 (HR=70 bpm)

駆動で確実に吸い付きが生じる条件でその頻度を低減できた。拍動下でもセンサの追加やモデルや行動則を設計することなくこれらの効果が得られたことから、状態変化に対して探索的変動により駆動の破

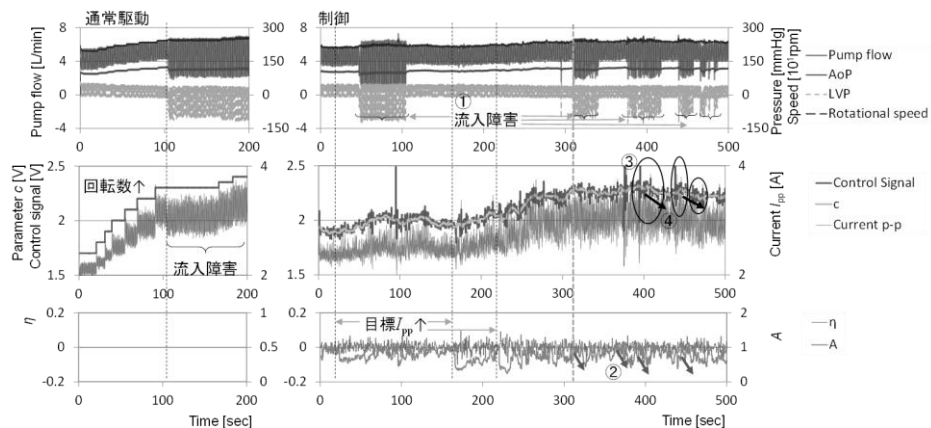


図7 左心補助におけるVAD流入側の吸い付きに対する挙動の一例

たんを避け、適当な駆動状態を回復する挙動はVAD制御の安全性向上に有用と考えられた。

(3) 準心拍同期駆動への応用

左心補助模擬循環装置を用いて遠心ポンプ(VAD)の回転数変動による拍動モードで駆動し、心室にする拍動ポンプの心拍数(HR)にVADの拍動数(BR)が同期可能性と追従性を検討した。HR=70 bpm一定のとき、初期BR=60 bpmで拍動モードに移行した際の一例を図8に示した。このとき、BRは約60s弱でHRに同期したことから本手法による駆動装置側指標のみを用いた準心拍同期の可能性が示唆された。一方で、今回BRのみを更新し、収縮期比(拍動モードの周期に対する高回転数の期間)40%固定、位相も固定であったことなどからレート同期後も比較的脈圧が維持されていた。収縮期比と位相を同様に探索的に変動することで追従性と併せて工場可能と考えられた。ただし、負荷側のHRが固定であったため、生体のように常に変動をとともなうHRに対する挙動はさらに検討を重ねる必要がある。また、VADの拡張期の遠心ポンプ回転数低下に遅れがある点も課題となる。VAD用途を考慮すると電力の観点からも電磁的減速は好ましくないと考え、自作モータドライバのロータ部の軽量化で一定の改善はえられたものの現時点で不十分と思われた。

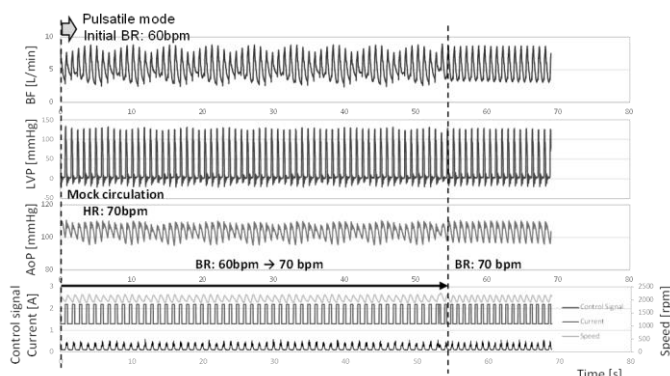
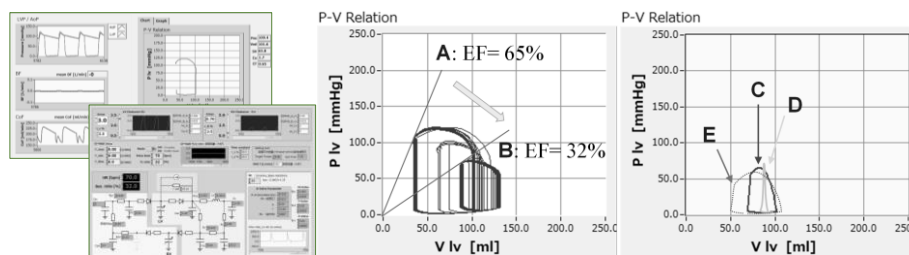


図8 HRへの同期を意図した拍動モード駆動例

(4) 計算機による循環シミュレータの構築

冠循環を加えた両心の電氣的等価回路モデルに基づいて、連続流ポンプによる左心補助の計算機シミュレータを構築した。本シミュレータはPC上でパラメータを変更しながら動作可能であった。血行動態の挙動は、条件A(HR 70 bpm, 平均AoP 100 mmHg)において典型的なPVループを描いた。条件CはBと比較して、AoPの上昇と脈圧の低下、脱血に伴うLVPの低下がみられた。条件DでPVループの面積は最小を示し、条件Eで拡大がみられた。冠血流量の増減は、条件Aを100%としたときB: 85%, C: 115%, D: 129%, E: 97%であった(循環条件はHR=70 bpm, 収縮期比35%、VADの収縮期比は50%)。変化傾向は動物実験モデルでの報告と同様であった。同期・非同期を周期的に繰り返すような状態では118%であった。本シミュレータは、おおむね生体に類似した定性的特徴を備えた動作を示した。一方で、冠血流量変化傾向は循環条件に大きく依存した。たとえば、循環条件はHR=70 bpm, 収縮期比35%、VADの平均補助流量を5L/minとして収縮期・拡張期比は心室に完全同期とした場合、B: 68%, C: 100%, D: 105%, E: 97%となることから、現実的条件でさらに検討する必要がある。また、同期が不完全なケースから拍動モード自体が一定程度冠血流量を維持する効果を期待できると示唆されたものの、生体で起こり得る不連続な非同期状態(R波トリガの欠落、HRや収縮期比の急変)を再現したものではない点を考慮する櫃がある。



(a) 実行画面(GUI) (b) 条件A, B(心不全) (c) 条件C, D, E(VAD)
図9 構築した左心補助循環シミュレータのUIと実行結果の一例

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石神えみ子, 大沼健太郎, 住倉博仁, 築谷朋典, 巽英介, 小嶋孝一, 本間章彦
2. 発表標題 補助人工心臓評価用模擬循環装置における人工弁の形状および弾性率と圧力波形の検討
3. 学会等名 日本人工臓器学会大会(57)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大沼健太郎, 住倉博仁, 築谷朋典, 巽英介, 片野一夫, 小嶋孝一, 本間章彦
2. 発表標題 左心系模擬循環装置における人工弁の設計指標と圧力波形の関係
3. 学会等名 日本生体医工学会大会(58)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 住倉 博仁, 大沼 健太郎, 花田 繁, 築谷 朋典, 水野 敏秀, 本間 章彦, 武輪 能明, 巽 英介
2. 発表標題 腎血流補助用カテーテル式血液ポンプの流量制御法に関する実験的基礎検討
3. 学会等名 日本生体医工学学会大会 (58)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大沼健太郎, 住倉博仁, 築谷朋典, 巽英介, 片野一夫, 小嶋孝一, 向林宏, 本間章彦
2. 発表標題 補助人工心臓評価用模擬循環装置のための人工弁に関する実験的検討
3. 学会等名 日本生体医工学学会大会 (57)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大沼健太郎、住倉博仁、本間章彦
2. 発表標題 周期性音刺激に対する自己心拍引き込み現象に関する基礎的検討
3. 学会等名 LIFE2018 (ライフサポート学会大会(34))
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高塚一哉, 大沼健太郎, 住倉博仁, 築谷朋典, 巽英介, 片野一夫, 小嶋孝一, 向林宏, 本間章彦
2. 発表標題 補助人工心臓評価用模擬循環装置における人工弁形状と圧力波形の関係に関する検討
3. 学会等名 日本人工臓器学会大会(56)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 萩野渚海, 大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 築谷朋典, 巽英介, 加藤綾子
2. 発表標題 計算法による循環系シミュレーションの補助循環装置制御法開発への応用に関する検討
3. 学会等名 日本人工臓器学会大会(56)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関拓哉、住倉博仁、大沼健太郎、築谷朋典、巽英介、片野一夫、小嶋孝一、向林宏、本間章彦
2. 発表標題 補助人工心臓用性能評価試験装置の開発
3. 学会等名 LIFE2017 (ライフサポート学会大会(33))
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大沼健太郎、住倉博仁、本間章彦、築谷朋典、巽英介
2. 発表標題 探索手法を用いた自律的な補助人工心臓制御 駆動電流を入力指標としたアルゴリズムの検討
3. 学会等名 LIFE2017 (ライフサポート学会大会(33))
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 築谷朋典、住倉博仁、大沼健太郎、本間章彦、小嶋孝一
2. 発表標題 空気圧駆動型補助人工心臓用ポータブル駆動装置の開発
3. 学会等名 日本人工臓器学会大会(55)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中雪里、大沼健太郎
2. 発表標題 周期性音刺激に対する自己心拍引き込み現象に関する探索的検討
3. 学会等名 ライフサポート学会フロンティア講演会(27)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 亀井汐音、大沼健太郎、住倉博仁、築谷朋典、巽英介、加藤仁美、片野一夫、小嶋孝一、向林宏、本間章彦
2. 発表標題 補助人工心臓評価用模擬循環装置のための人工弁の試作
3. 学会等名 ライフサポート学会 フロンティア講演会(27)
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	住倉 博仁 (Sumikura Hirohito) (20433998)	東京電機大学・理工学部・助教 (32657)	