

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月15日現在

機関番号：84404  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2010～2011  
 課題番号：22791329  
 研究課題名（和文） 安全性の向上を実現する人工心臓用超小型モニタリングシステムの開発  
 研究課題名（英文） Development of the ultra compact monitoring system for a ventricular assist device to realize enhanced safety  
 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・人工臓器部・流動研究員  
 研究者番号：50527992

## 研究成果の概要（和文）：

国内で多く使用されている空気駆動式補助人工心臓システムが十分なモニタリング機能を有していない問題点を解決するべく、既存の血液ポンプに手を加えることなく駆動状態を把握するとともに異常検知機能を有する小型モニタリング装置の開発を行った。血流量のモニタ機能に関し、半導体式センサにより計測したドライライン空気流量を用いた推定手法により、模擬循環試験および慢性動物実験の条件下にて、誤差率0.25%-14.1%で血流量の推定が可能であった。また、空気流量と駆動圧を用いたアルゴリズムを構築し、ドライラインや流入出障害に起因する流量低下を検知可能なアラーム機構を構築した。

## 研究成果の概要（英文）：

A pneumatic ventricular assist device (VAD) is widely used in Japan. However, the current system doesn't have enough capability of the driving status monitoring. In this study, we developed the compact monitoring system that can monitor the driving status and detect abnormal conditions such as low flow without remodeling the existing pneumatic VAD blood pump. The mean pump output was estimated from the air mass flow measured by using MEMS mass flow sensor at the driveline. As result, favorable estimated flow was acquired in the situation of mock circulation tests and animal tests (Relative error: 0.25%-14.1%). Additionally, the alarm system for detection of the low flow caused by interruption of the driveline and the inflow-outflow by using the airflow and the driving pressure was constructed.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：人工心臓・血液ポンプ・モニタリング・空気質量流量・MEMS

### 1. 研究開始当初の背景

本邦での極端なドナー不足により心臓移植のための待機期間は長期化しており、補助人工心臓 (Ventricular Assist Device; VAD) は重症心不全患者の治療において重要な治療機器となっている。連続流植込型 VAD の国内臨床治験が行われており、適用数の増加が予想されるが、従来から使用されている体外式空気駆動型 VAD は植込型 VAD の適応範囲や急性心不全の救命、臓器不全回復の観点から適切な Device Selection のもと今後も使用されると考えられる。

現在国内の臨床で最も多く用いられている体外式空気駆動型 VAD の問題点の一つとして、ポータブル型駆動装置 Mobart-NCVC での推定流量表示を除いて、ポンプ血流量の表示機能を持たずモニタリング機能が不十分であることが挙げられる。そのため、医師による経験的な駆動装置設定と目視によるポンプの駆動状態の確認にて運用することがほとんどである。またダイアフラムの過剰な伸展などポンプの耐久性にかかわる問題を有しており、長期循環補助において患者管理や安全性の観点からもポンプ血流量や駆動状態を定量的に把握することは重要であるが、患者ごとに高価な超音波流量計等を設置することは困難である。既存の補助人工心臓システムに手を加えることなく簡易に血流量や駆動状態に関わる情報をモニタするシステムを実現できれば臨床の現状における問題点の解決に非常に有用である。一方、海外において空気駆動式の全置換型人工心臓 CardioWest TAH は 300 例以上の埋め込みが行われ、1993~2002 年の臨床治験において心臓移植までの生存率は 79% と良好な成績を示している。当施設においても同等以上の性能と QOL の向上を目指した空気圧駆動式ウェアラブル全置換型人工心臓が開発中である。このように血液ポンプを体内に設置するシステムでは、流量計やセンサ類の埋め込みは長期にわたる安全性・信頼性を確立することが困難であり、体外からポンプ駆動状態を把握するモニタシステムが実現できれば安全性の確立に役立つと考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では、既存の人工心臓システムに手を加えることなく空気駆動用エアホース (ドライブライン) に挿入するだけでポンプ血流量や駆動状態を把握するとともに異常検知機能を有する小型モニタリングシステムの開発を目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究において重要な要素であるが直接的計測が困難であるポンプ血流量の把握に

おいて、対象の空気駆動式人工心臓 (国産型 NiproVAD 血液ポンプ) は容積型ポンプであることからドライブラインの空気流量 (流速) と血液ポンプの拍出流量 (流速) に相関性があると考えられた。そこで、低圧力損失で比較的高精度に脈動性の空気流量を計測可能、応答性が高く小型・低消費電力であるといった点を考慮して半導体型の熱式空気質量流量センサを用いてドライブラインの空気流量を計測した。空気駆動装置は現在臨床にて使用されているコンソール型の VCT (施設エア配管または内蔵コンプレッサにより空気圧を発生)、Mobart-NCVC (電気油圧アクチュエータにより駆動圧を発生)、当施設にて開発中の小型装着式駆動装置 WPD (シリンダピストンにより空気圧を発生) の機構の異なる 3 種類の装置を使用し、「センサの挿入によるポンプ拍出特性への影響」、「ドライブライン空気流量とポンプ拍出流量の相関性」、「生体の拍動性負荷とコンプライアンス等の影響」に着目して特性評価試験を行った。

#### (1) エアフローセンサユニット挿入に伴う VAD 拍出性能への影響の検討

まず、センサの挿入がどの程度負荷 (抵抗) となるか基礎的な検討を行った。具体的には、施設圧縮空気配管から流量調整バルブ付面積流量計、被検センサユニットを通り大気に開放される流路において 0-20 L/min (ANR) まで 2 L/min (ANR) 毎に空気流量を変化させた際のセンサユニット前後の差圧を計測した。なお、本研究では空気の体積流量を正確に測定することが目的ではないため、VAD の実使用環境を考慮してルームエアの環境下にて試験を行った。被検センサユニットは相関性検討用に①Type A: 片方向用空気質量流量センサを駆出方向、充満方向用に 2 つ組込んだもの、アラームシステムへの組込みを考慮した②Type B: 液晶モニタ、電池駆動、Analog / Digital IO を備えた一体型エアフローメータ (逆方向流量のセンサ出力は順方向側に反転出力される) とした (図 1)。センサユニットはそれぞれ臨床で使用される VAD 用ドライブラインのコネクタで接続可能に構成した。また、各ユニットと同じ流路長のドライブラインとの間で損失を比較した。

つぎに、VAD の拍出流量への影響の程度を明らかにするためオーバーフロー型模擬循環回路においてポンプの駆動試験を行い、駆動装置をドライブラインで直接接続した場合と、センサユニットを挿入した場合とで



図 1 センサユニット

ンプ拍出流量特性を比較した。駆動条件は、血液ポンプ流入側の圧力負荷（前負荷）を 10 mmHg 一定とし、流出側の圧力負荷（後負荷）を 80、100、120 mmHg にそれぞれ設定した。循環流体は水道水とし、SD 比（駆出期・充満期比）は各負荷条件においてそれぞれ 35、40、45%、拍動数は 60、70、80、90、100 bpm とそれぞれ変化させ、血液ポンプの駆動状態は完全充満・完全駆出駆動となるように駆動装置の陽陰圧を調整した。ポンプ拍出流量は流出側のチューブに取り付けた超音波流量計（T106, Transonic Systems Inc.）により計測した。計測データは、サンプリング周波数 100Hz にて同期的に記録した。

(2) 模擬循環回路ポンプ駆動試験におけるポンプ拍出流量推定の検討

ドライブライン空気流量とポンプ血流量の間の相関性について基礎的な検討を行うため、血液ポンプと空気駆動装置間のドライブライン中に空気質量流量センサを接続し、模擬循環回路において(1)と同様な実験条件にてデータを計測した。空気流量は Type A の各センサ出力を合成して求めた。また、圧力センサにより測定した駆動圧（血液ポンプ空気室内圧）をあわせて計測した。これに基づいてポンプ拍出流量推定を試みた。

(3) 慢性動物実験の環境下における血液ポンプバイパス流量推定の検討

生体側の拍動やコンプライアンスがドライブライン空気流量とポンプ拍出流量の相関性に影響を及ぼす可能性が考えられたため、予備的検討として左心系を模した拍動を有する模擬循環回路でポンプを駆動し、実験プロトコルを検討したうえで、2例の慢性動物実験（仔牛 91, 98 Kg、左室心尖脱血-下行大動脈送血）の環境下にて、ポンプ拍動数と駆動圧を調整することで 2.5~5 L/min の範囲でバイパス流量を変化させたとき同様に空気流量とポンプ血流量を計測した。

さらに以上により得られたデータからポンプ駆動中の異常を検知するアルゴリズムの構築し、モニタリングシステムを試作した。

4. 研究成果

(1) エアフローセンサユニット挿入に伴う VAD 拍出性能への影響の検討

静的な空気流の環境で計測した空気流量センサユニットの損失特性を図 2 に示した。ルームエアの環境ではあるが、圧力損失の程度が比較可能であった。Type A, Type B ともに流路長の等しいドライブラインに対して損失の増加が認められた。ともに低圧力損失であるベンチュリ形のハウジングであるにもかかわらず Type A において特に高い損失

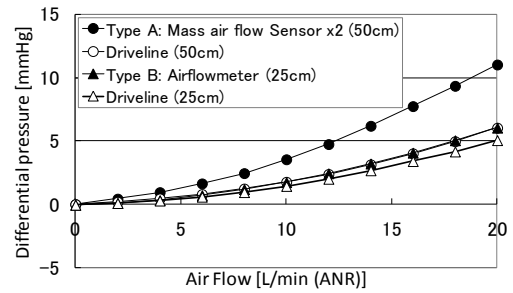


図 2 センサユニット圧力損失特性

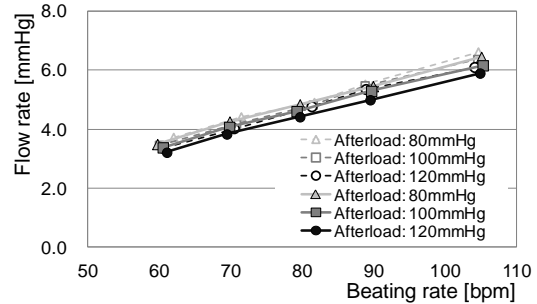


図 3 センサ挿入前後の拍出流量特性

が生じた原因としては、各センサ接続部のコネクタの段差による乱流の影響が考えられた。同様に、ドライブラインに挿入するために組み付けたコネクタ部は Type A, B ともに損失の原因となっていると考えられた。

センサ部における圧力損失が VAD の拍出性能へおよぼす影響に関し、損失の大きい Type A のセンサユニットと各駆動装置の中で最も空気圧供給能力に制限がある WPD の組み合わせにおける空気質量流量計の組込み前後の拍出流量特性を 1 例として図 3 示した。その結果、最も不利な組み合わせであるが流量低下は最大 0.3 L/min であり、VAD としての拍出性能は維持可能であった。また、空気圧供給能力に余裕のあるコンソール型の VCT では陽陰圧設定で十分補償可能であった。Mobart においても同様であった。

(2) 模擬循環回路ポンプ駆動試験におけるポンプ拍出流量推定の検討

模擬循環試験における計測結果の一例として最も一般的な駆動装置である VCT-50 を用いた際の波形を図 4 に示した。ポンプ拍出量の瞬時波形とドライブラインの空気流量

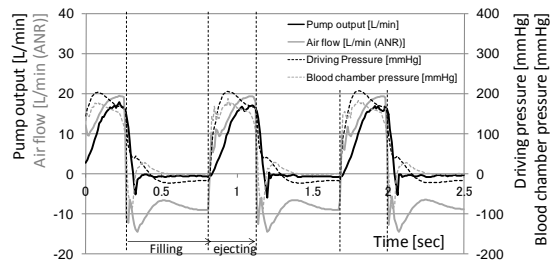


図 4 瞬時波形計測 (VCT-50, SD: 35%, HR: 70bpm, 後負荷: 100mmHg, 前負荷: 10 mmHg)

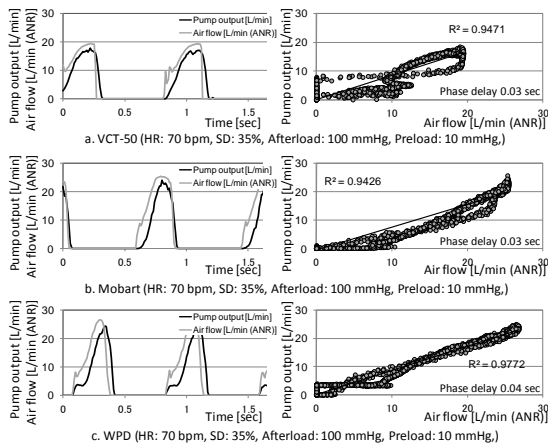


図5 各駆動装置での瞬時波形相関性の例

波形は、駆出方向（正方向）に着目すると類似性が確認された。そこで、各駆動条件において1分間計測した駆出方向のポンプ拍出量の瞬時波形と駆出方向のドライライン空気流量波形の関係について最小二乗法による位相補正を施して単回帰分析にて評価した。一例として後負荷 100 mmHg、前負荷 10mmHg、拍動数 70 bpm、SD 比 35%における相関関係を各駆動装置ごとに図5に示した。駆出初期には空気圧縮性による若干のかい離が認められたが、同様にして、後負荷 80、100、120 mmHg、拍動数 60-100 bpm (10 bpm 間隔)、SD 比 35、40、45%の各駆動条件において決定係数  $R^2=0.87\sim 0.98$  の範囲で良好な相関関係が確認された。

駆出方向のドライライン空気流量とポンプ拍出流量について、駆出方向分時流量(1分間の平均値)での相関性の検討を行った。一例として最も一般的な駆動装置であるVCT-50を用いた際の結果を図6に示した。このとき各条件を一括して線形回帰で比較しても決定係数 0.86 と良好な相関性がみられた。さらに、同後負荷のグループ毎に比較した場合、後負荷 80 mmHg のとき  $R^2=0.86$ 、後負荷 100 mmHg のとき  $R^2=0.85$ 、後負荷 120 mmHg のとき  $R^2=0.84$  であった。同様にSD比が同じグループ毎に比較した場合、SD 35%のとき  $R^2=0.90$ 、SD 40%のとき  $R^2=0.91$ 、SD 45%のとき  $R^2=0.92$  となった。これらから、平均流量の相関性は後負荷以上にSD比の影響を受けることが確認された。これは他の2つの駆動装置においても同様であった。VADの臨床において常時計測することが困難な後負荷への依存性が比較的低かったことは、流量推定に好ましい傾向であった。また、同条件(後負荷 100 mmHg、SD 40%)における各駆動装置の比較を図7に示した。各駆動装置で回帰直線の傾きと切片は差異が認められたものの、いずれも良好な直線性が確認された。これは、駆動装置が異なる場合でも事前に装置毎のパラメータを実験的に得られればそれらを

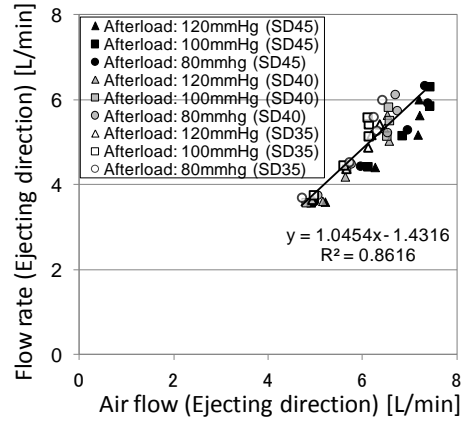


図6 分時流量(平均値)の比較(VCT)

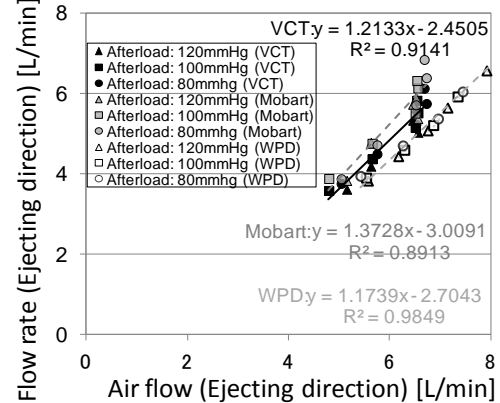


図7 駆動装置間による相関の差異の例

切り替えることで十分実用的な範囲で推定流量が得られると考えられた。

図6に示した回帰直線 ( $y=1.045-1.432$ ) を用いて簡易なポンプ拍出流量推定式を策定した。その際、相関性に含まれないポンプ拍出量の逆流成分は、図8に示した後負荷 100 mmHg、SD 比 35、40、45%におけるポンプ拍動数と逆流量の関係を用いて補正した。後負荷によっても逆流量は影響を受けるが、先に述べたように常時計測が困難であるため臨床応用を考慮し、流量推定のためのパラメータとして用いなかった。策定した以下の推定式(1)でポンプの分時拍出流量推定を行い図9に示した結果を得た。

推定拍出流量 =  $1.045 \times$  平均駆出方向空気流量 -  $(1.432 +$  逆流量), (逆流量はHRの関数) ... (1)

このとき、最小誤差率 0.25% (拍動数 70 bpm、後負荷 100mmHg、SD 40%)、最大誤差 12.1% (拍動数 60 bpm、後負荷 120mmHg、SD 45%)を示

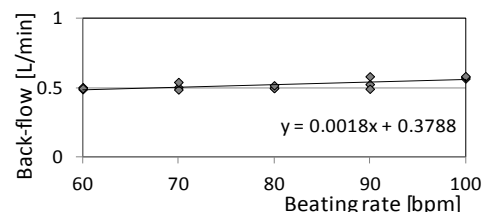


図8 拍出流量逆流成分-拍動数の特性



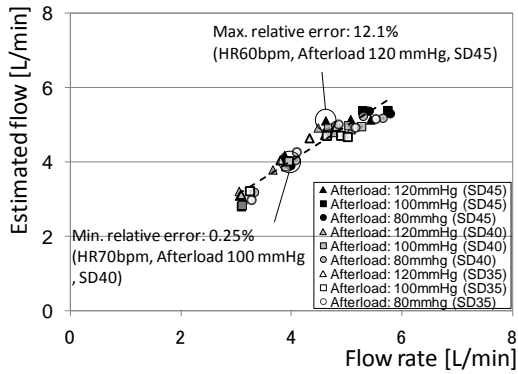


図9 分時流量推定結果一例 (VCT)

した。同様に、他の駆動装置においても推定式を策定して分時拍出流量推定を行ったところ、Mobart を用いた際は、最小誤差率 0.23% (拍動数 90 bpm、後負荷 100mmHg、SD 45%)、最大誤差 25.7% (拍動数 60 bpm、後負荷 120mmHg、SD 35%) を示した。開発中の WPD を用いた際は、最小誤差率 0.05% (拍動数 80 bpm、後負荷 100mmHg、SD 44%)、最大誤差 9.8% (拍動数 60 bpm、後負荷 80mmHg、SD 40%) を示した。簡易な推定式を用いて機構の違いから駆動圧波形や拍出流量特性の異なる各駆動装置において拍出流量推定が可能であったことから、ドライブライン空気流量を用いた本手法の妥当性が示された。

### (3) 慢性動物実験の環境下における血液ポンプバイパス流量推定の検討

2例の慢性動物実験 (仔牛 91, 98 Kg、左室心尖脱血-下行大動脈送血) の環境下にて、ドライブライン空気流量と VAD のバイパス流量を比較検討した。VCT-50 を用いた際の計測波形の一例を図 10 に示した。模擬循環試験同様に駆出初期の空気圧縮過程でかい離が認められるものの駆出方向空気流量とバイパス流量は類似性が認められた。各駆動条件において 1 分間計測した駆出方向のバイパス流量と駆出方向ドライブライン空気流量の瞬時波形の関係について位相補正を施して単回帰分析にて評価した一例を図 11 に示した。同様に VAD の拍動数と駆動圧を調整すること

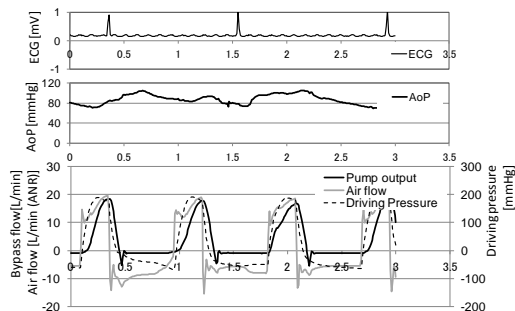


図10 計測波形の一例 (VCT-50, SD: 30%, Beating rate: 70bpm)

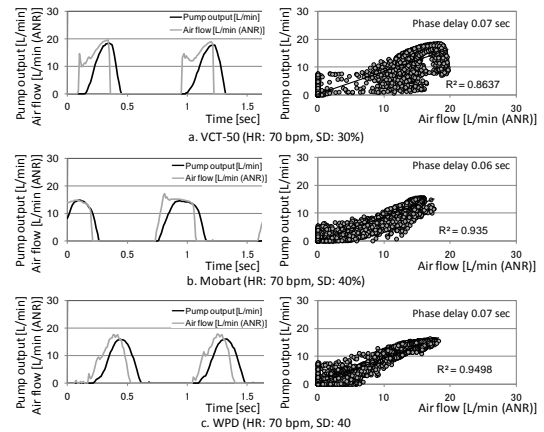


図11 各駆動装置における瞬時波形の相関性の一例 (慢性動物実験下)

で 2.5~5 L/min の範囲でバイパス流量を変化させたときの各条件における相関性は  $R^2=0.75\sim0.97$  の範囲で得られた。模擬循環試験における結果と比較して、図 11 に見られるように負荷変動に伴うばらつきはあるが、本実験条件において概ね良好な相関性が確認された。

つぎに、模擬循環試験における検討と同様に駆出方向分時流量 (1 分間の計測データの平均値) での相関性を図 12 に示した。これにより、臨床における VAD の使用状況に近い、慢性動物実験の環境においても平均の駆出方向空気流量とバイパス流量は強い正の相関が確認された。模擬循環試験での結果と比較して回帰直線の傾きが異なっており、生体の拍動性負荷、血液、コンプライアンスの影響によるものと考えられたが、いずれの条件

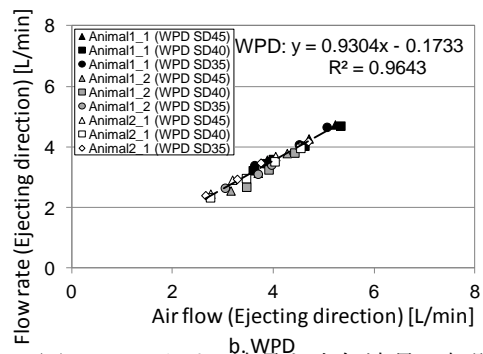
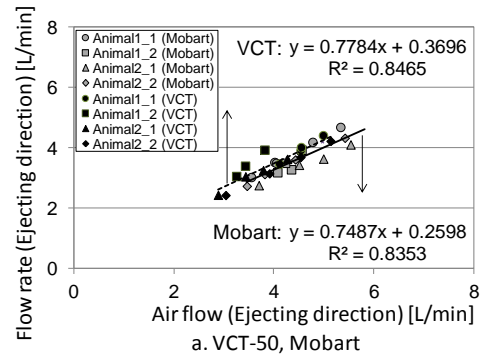


図12 バイパス流量と空気流量の相関

においても十分な直線性が見られた。以上か

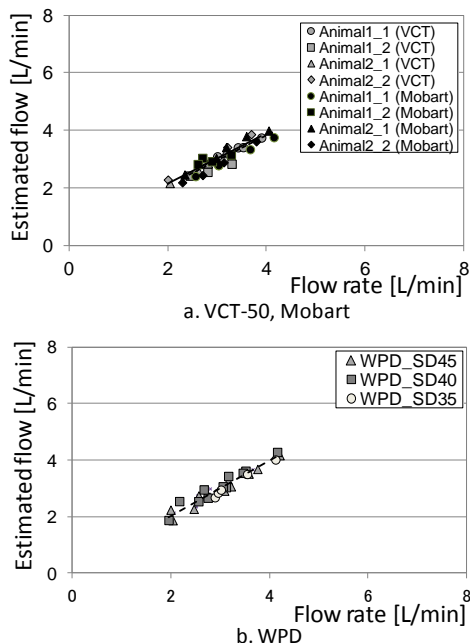


図 13 拍出流量推定 (慢性動物実験下)

ら VAD の実使用環境においても本手法で推定のバイパス流量が得られることが示された。直線の傾きは、駆動装置間においても差異を認めたため、現段階ではあらかじめ実験的に各装置に適したパラメータを定める必要があるとおもわれた。

慢性動物実験から得られた回帰直線を用いて簡易な推定式を構築し、VAD の分時バイパス流量推定を行い、図 13 に示した結果を得た。今回推定式の係数は各駆動装置毎に変更し、逆流流量に関しては模擬循環回路でのポンプ駆動から実験的に得られたポンプ拍動数と逆流流量の関係を用いて補正した。その結果、VCT-50 と Mobart において誤差率 0.25% - 14.1%、WPD において誤差率 0.30% - 17.3% であった。慢性動物実験の環境下で、機構の違いから特性の異なる各駆動装置において良好な推定値が得られたことから、本手法の汎用性、妥当性が示された。

#### (4) アラーム機能を有するモニタリング装置の試作

(1)-(3)にて得られた知見に基づいて駆動状態の異常を認識するアルゴリズムを構築した。流量異常に対する警告にくわえて、その原因の特定を試みた。その結果、センサユニットは駆動装置側に配置する構成を想定し、空気流量低下かつ駆動陽陰圧増加→ドライブラインのキック、空気流量増加かつ駆動陽陰圧低下→ドライブライン離断、空気流量低下かつ駆動陰圧増加→血液ポンプ流入障害、空気流量低下かつ駆動陽圧増加→血液ポンプ流出障害として、既存の血液ポンプに手を加えることなく模擬循環試験の環境下に

において異常検知が可能であった。

#### 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 2 件)

① 大沼健太郎, 本間章彦, 住倉博仁, 妙中義之, 巽英介, 赤川英毅, 武輪能明, 水野敏秀, 築谷朋典, 片桐伸将, 角田幸秀, 下崎勇生, 向林宏, 片野一夫: 空気駆動式人工心臓の流量推定に関する検討, 電気学会研究会資料 LD-10-045・047~048・050~057, 査読無, pp. 51-55, 2010

[学会発表] (計 7 件)

① 大沼健太郎, 本間章彦, 住倉博仁, 妙中義之, 巽英介, 7 他: 空気駆動式補助人工心臓用流量モニタリングシステムの開発, 人工臓器 Vol. 40 (2), 大会予稿集 S-135, 2011 年 11 月, 東京都

② K. Ohnuma, A. Homma, H. Sumikura, Y. Taenaka, H. Mukabayashi, K. Katano, E. Tatsumi: Development of a mock circulation system for endurance test of ventricular assist devices, Int J Artif Organs., Vol. 38 (8), p. 660, October 2011, Portugal

③ K. Ohnuma, H. Sumikura, A. Homma, Y. Taenaka, E. Tatsumi, Y. Takewa, T. Mizuno, T. Tsukiya, et al.: Flow rate monitoring for a pneumatic VAD using the derivline air mass flow, ASAI0 Journal, Vol. 57 (2), p. 81, June 2011, Washington, DC, USA

④ 大沼健太郎, 本間章彦, 住倉博仁, 妙中義之, 巽英介, 他 9 名: 空気駆動式人工心臓の流量推定に関する検討, 電気学会リニアドライブ研究会, 2010 年 11 月, 仙台

⑤ K. Ohnuma, A. Homma, Y. Taenaka, E. Tatsumi, H. Sumikura, et al.: Flow rate estimation for a pneumatic artificial heart using the driveline air mass flow, ASAI0 Journal., Vol.56 (2), p. 100, May 2010, Baltimore, USA

[その他]

① 日本経済新聞朝刊, 2012 年 2 月 20 日 (月) 11 面掲載

② 日本経済新聞 Web 刊 2012 年 2 月 19 日 <http://www.nikkei.com/news/category/article/g=96958A9C93819595E2E4E2E2818DE3EBE2E0E0E2E3E086989FE2E2E2:at=ALL>

#### 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・人工臓器部・流動研究員

研究者番号: 50527992