

小型軽量なアクチュエータが特に望まれる。そこで、簡単なシステムで小型軽量化が容易である形状記憶合金による人工心臓駆動原理が注目されることになる。

人工心臓への形状記憶合金の応用は比較的古くからアイデアはあり、1976年には Sawyer らが、形状記憶合金駆動型人工心臓のアイデアを発表している。

しかしながら構造や制御が複雑で、応力も駆動スピードも十分ではなく、最終的には残念ながらやがて省みられなくなった。

特に問題であったのは、形状記憶合金の冷却の問題であり、加熱は通電によって比較的容易に得られるが、冷却は水冷方式をとるにせよ、比較的困難な問題であることには代わりはない。

1983年には東北大学でもコイル型の形状記憶合金を応用したシステムが発表されている。

この新しいシステムの応用によって比較的パワーが出るようになったが、応答速度の問題は依然として解決できなかった。

そこで簡単なシステムで小型軽量化が容易であるペルチェ運動素子の開発が補助人工心臓溶アクチュエータとして注目されることになる。

本研究ではペルチェ運動素子によるアクチュエータ開発、ボールスクリュウモーターによるアクチュエータ開発などを試みた。

C. 研究結果

形状記憶合金利用型の人工心臓の問題

点の一つは、冷却のスピードであり、この点はペルチェ素子を応用することによりエポックメイキング的な反応速度の向上が期待できる。

すなわち、ペルチェ運動素子の人工心臓への応用の可能性についてである。

小型軽量化が容易であるペルチェ運動素子の開発は、小型軽量である補助人工心臓用のアクチュエータとして注目される。

このシステムは特に完全埋込型人工心臓用としての応用が期待される。

完全埋込型の人工心臓システムは、長期間循環補助に於ける Quality of life(QOL)を改善するために、また、身体を貫通する駆動ラインを持たないことから感染症の期間がないことから次世代型の人工心臓として大いに期待されている。

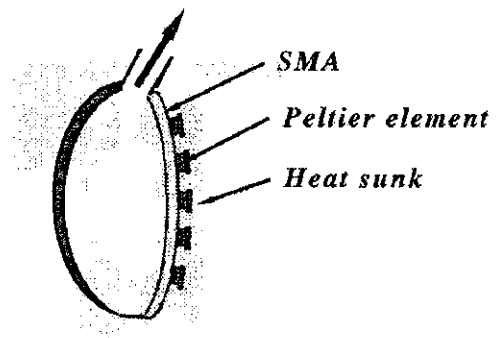


図1 ペルチェ運動素子を応用した完全埋込型補助人工心臓概念図

ペルチェ運動素子を応用した完全埋込型補助人工心臓システムの概念図を呈示する。

概念図においては基本的にダイアフラムタイプの容積型補助人工心臓への応用

を考慮しているが、二面の駆動部分を用いることによりサック型への展開も可能であることは勿論であり、最適な血流分布に於ける補助人工心臓の設計が期待される。

駆動メカニズムは基本的に形状記憶合金のアクチュエータに依存しており、これをペルチェ素子の応用により高速駆動を具現化している。

従って、人工心臓のパワーとしては基本的には形状記憶合金の分量等に依存することになる。

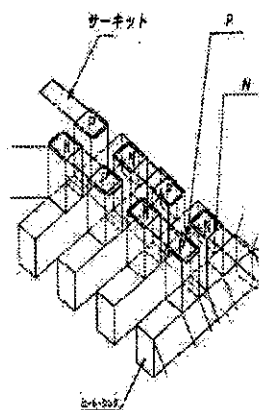


図2 ペルチェ運動素子の概念図

また、温度上昇下行のエネルギーがそのまま駆動エネルギーに変換されるので、従来型のモーターの回転運動を往復運動に変換するシステムなどを鑑みても、効率が圧倒的に上昇することは間違いないものと考えられる。

効率の向上は、すなわち無駄なエネルギーによる発熱などを防止することができるのと同時に、システムの飛躍的小型軽量化を具現化するために有効であり、かつ耐久性の向上も期待できる。

人工心臓の分野では貫通する駆動ラインからの感染症が、人工心臓内の血栓形成にダイレクトに結びつくことは半ば常識であり、かかる点からも小型軽量のペルチェ運動素子による人工心臓は開発が期待される。



図3 ペルチェ運動素子を応用した人工補助心筋

このようなアクチュエータの応用によって人工心筋への応用が視野に入ってくる。循環補助のために、心臓全体を置換する必要はないという考え方である。東北大学ではこれまでに空気圧駆動型の補助人工心筋の開発を継続してきた。

心臓には右心房左心房、左心室右心室と四つの部屋がある。心房は心室の上に位置し、房室弁を介して心室に血液を送り込むブースターポンプである。しかしながらこの心房の収縮は心臓全体の拍出量に換算すると約 20%前後しか拍出には役立っていないと言われている。現に心房細動の患者さんは、心房が完全に停止した状態でありながら、殆ど普通の日常生活を送っている。

すなわち、人工心臓を考える上では、

心房の機能は考えなくても良いという考え方も古くから存在した。

そこで開発されたのが、補助人工心臓であり、心臓を切り取らなくても良いという気楽さもあって、その臨床応用は完全置換型の人工心臓よりも古くなる。最近でも、一時アメリカに於ける研究開発費が、補助人工心臓のみを対象とし、完全置換型人工心臓の開発には国家予算を使わないと言う方向性を示されたこともあった。アメリカらしいプラクティカルな発想とも言えるが、現在は完全置換型人工心臓の開発研究も再開されている。

そのアメリカの人工心臓へも応用されているのがボールネジを応用したモータ駆動型で、駆動効率が高い。人工心臓と補助心臓の両方への応用が行われている。

補助人工心臓の概念を更に簡略にしたのが、補助人工心筋の考え方である。体外に設置した空気圧駆動装置によって右心室や左心室を押す方式によって心臓の拍動を補助するシステムである。これまで動物実験でも十分の循環補助効果があること等が確認されており、更に成山羊を用いた慢性動物実験にも成功し、数カ月を超える長期生存を得ている。原理的には救急の医療現場で行われている心臓マッサージと同じ原理で心臓の拍動を補助するわけである。

人工心臓の研究で得てして問題になるのが耐久性の問題である。

このシステムでは心筋の収縮を補助するのみで、弁としては本来の弁を用いているので、人工弁による耐久性抗血栓性問題は発生し得ない点でも注目される。現在までの動物実験による検討により心

室補助の有効性は確認されている。

しかしながら原理的に空気圧を応用した人工心筋であるが故に、体外においた比較的大型な駆動装置を用いて駆動しなくてはならない点などが問題であり、必然的に補助人工心筋の駆動中は駆動装置から離れることが出来ない。いわばひも付きの状態となってしまうため、実質的には ICU 等にて管理を行うことになってしまう。従って、駆動エネルギー源やアクチュエータをも含めた補助人工心筋の完全埋込化が特に望まれることになる。

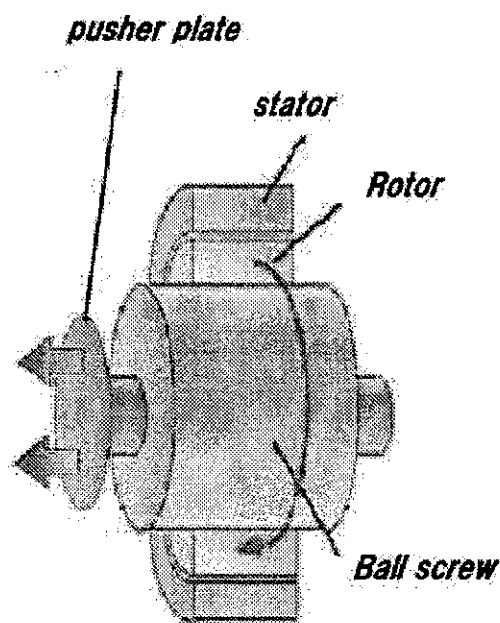


図4 ボールスクリュー人工心筋アクチュエータ

図4は開発中のボールスクリューアクチュエータであり、心室をダイレクトドライブする方式である。

現在までに動物実験で十二分に心補助効果が確認されている。

このような補助人工心筋の開発は、世

界中の循環器科専門医や心臓血管外科医が渴望するところであるものといえる。

特に小型軽量なデバイスが必要な体格の小さな東洋人において、より必要とされるものであり、今後最大の医療市場を形成することが自明であるアジア地域に於ける医療を考えると、その開発は愁眉の急であり不可欠であるものと考えられる。

D. 考察

駆動装置を含めたシステム全体としての耐久性を追及するためには、できる限りシンプルで構成部品の少ないシステムが望まれる。構成部品が少なければ、故障の可能性も減少していくことは機械工学的に考察しても自明であるものと考えられる。

そのために、形状記憶合金は最も望ましい人工内臓のためのアクチュエータの一つであるものと考えられる。

東北大学では、これまでに形状記憶合金コイルを応用した人工心臓アクチュエータを開発してきた。このシステムでは投入したエネルギーによる熱がすべて駆動エネルギーに変換されるので、望みうる限りの最もシンプルなドライブメカニズムを具現化するだけでなく、効率の面でも最高レベルに達するであろう事は原理的にも明らかである。形状記憶合金コイルではある程度の長さを確保すれば応答速度は向上する。しかしながら形状記憶合金単体では残念ながら、下図に示すように十二分な反応速度は得られない。

そこで、ペルチェ運動素子の設計思想が注目されることになる。

飛躍的小型化と反応速度の向上を認めるが、耐久性の点ではまだ人工内臓として用いるには問題点も残している。現在耐久性の向上を目指した設計変更が試みられている。

この他にも、人工心臓は現在でも世界中の多くの施設で開発が進められつつある。現在アメリカではこのような完全置換型の人工心臓を電磁駆動型にして開発する方向性で研究が進められており、アピオコアの臨床応用は注目された。しかしながら、FDA の認可が下りる基準が 85 kg 以上の大人が目標とされており、殆どの日本人には大きすぎる開発目標となっている。

そのため日本でも現在東洋人向けの人工心臓を目指して開発が継続しており、東京大学では電磁駆動型の完全埋め込み型のシステムを用いて山羊の生存に成功している。国立循環器病センターでも腹腔にモーターを埋め込む独自のシステムを開発している。東京大学のシステムは現在、有線で電力輸送を行っているが、駆動源も含めて胸腔内への埋込を具現化している。国立循環器病センターのシステムは、経皮エネルギー伝送システムを保持しているが、モーターが腹腔内に入るので、開胸開腹が必要な大手術となる。また左右バランスを取るために、心房中隔に穴を開けなくてはならない。

これらのシステムと比較しても、ペルチェ素子を応用した人工心臓駆動システムは、簡便で耐久性の高い安価なシステム構築が可能となるので、新世代の人工心臓として注目される。

この他にも、完全人工心臓に関しては、

他のアプローチも試みられており、ロータリーポンプを用いたシステムの試作も試みられているし、また、例えば、全心臓ポンプ機能を代行するためには、何もシステム全体を埋め込む必要はないと言われており、体外に設置されたいわゆる両心バイパス型の人工心臓も在る。欧米で開発された人工心臓も元はと言えばベンチャー企業の開発と政府からの援助が基本になっており、東北大学のシステムも地元で立脚したベンチャー育成の立場からの開発研究を行っていく必要があるかもしれない。

E. 結論

開発された人工心筋駆動用アクチュエータは有効であるものと期待される。現在更に胸腔スペースを有効活用するべくエレクトロハイドロリック方式への展開も実験段階に進みつつあり、本研究で開発されたアクチュエータとの組み合わせで更なる飛躍的發展が期待される。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. *T.Yambe, M.Yoshizawa, A.Tanaka, KAbe S.Kawano, H.Matsuki, S.Maruyama, S.Amae, N.Wada, T.Kamiyama, T.Takagi, Y.Luo, J.Hayashi, Y.A.Kovalev, DXA Sha, S.Nanka, Y.Saijo, Y.Mibiki, M.Shibata, S.Nitta: Recent progress in artificial organ research at Tohoku University. Artif Organs 27; 2-7, 2003*

2. *T.Yambe, S.Shiraishi, M.Yoshizawa, A.Tanaka, KAbe, F.Sato, H.atsuki, Y.Haga, S.Maruyama, T.Takagi, Y.Luo, E.Okamoto, Y.Kubo, M.Osaka, S.Nanka, Y.Saijo, Y.Mibiki, T.Yamaguchi, M.Shibata, S.Nitta: Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology. Biomed & Pharmacother 2003 (in press)*

H. 知的財産権の出願・登録状況
準備中

ナノ・マイクロ制御チップ開発

分担研究者 吉澤 誠 東北大学情報シナジーセンター教授

研究要旨：心室補助装置制御のためのナノテクを応用したマイクロ制御チップ開発には、まず、制御アルゴリズムの確立ばかりでなく、制御に必要なとされる圧力や流量をセンサを直接用いず、駆動モータに関する情報に基づいて推定するアルゴリズムを確立しなければならない。本研究では、これまで開発を行ってきた差圧（揚程）と流量を推定するためのアルゴリズムを動物実験によって評価するとともに、人工心臓において、心房吸着現象を最小限に抑えつつ、体循環量を調節可能にするための自動制御アルゴリズムの開発を行い、その基本制御特性について検討した。本研究の成果は人工心臓制御に大きく貢献するものと期待される。

A. 研究目的

人工心臓は人工心臓や補助人工心臓とは次元を異にした大きな飛躍を期待させるアプローチであるが、循環制御システムとしてトータルシステムを鑑みれば、循環動態の目標値としては人工心臓の駆動目標値がベースとなる可能性が高い。そこで従来の人工心臓や定常流人工心臓の駆動アルゴリズム制御開発を基礎に研究を進めた。例えば定常流型人工心臓は収縮と拡張を交互に行う拍動型の人工心臓と異なり、ポンプへの流入と流出が同時に行われる。換言するとポンプへの流入速度とポンプからの流出速度が等しい。したがって、定常流型人工心臓ではしばしばポンプ流量の変化により脱血カニューラへの心房壁の吸着が誘発され、定常流型人工心臓での循環制御を困難なものにしている。

一方、人工心臓の制御や監視には圧力や流量の計測が必要である。しかし、体内においてこれらを直接計測するセンサには血栓形成や長期使用における精度低下の問題がある。このため、定常流人工心臓の体内埋め込み化を図る場合、このようなセンサの使用はできるだけ避ける必要がある。

著者らはこれまでにモータ供給電力とモータ回転数から差圧および流量を推定するアルゴリズムを開発してきた^[1]。提案方法の特徴は血液粘性の変化などのような動特性の経時的に変化を補償できる点である。これまでに行ったモック循環系を使用した評価試験の結果、カニュー

レの長さや血管系コンプライアンスの違いがある場合や水とグリセリン溶液といった粘性の異なる場合であっても同等の精度で推定できることが示された。そこで本研究では、これまで開発を行ってきた、差圧（揚程）と流量を推定アルゴリズムの動物実験による評価を行うとともに、全人工心臓において、心房吸着現象を最小限に抑えつつ、体循環量を調節可能にするための自動制御アルゴリズムの開発を行い、その基本制御特性について検討し、人工心臓制御の基本にすることを目的とした。

B. 研究方法

一般に、定常流ポンプのモータへの供給電力とモータ回転数はポンプの拍出流量および差圧と密接な関係にあることが知られている。いま、定常流ポンプの拍出流量 Q [L/min] または差圧 P

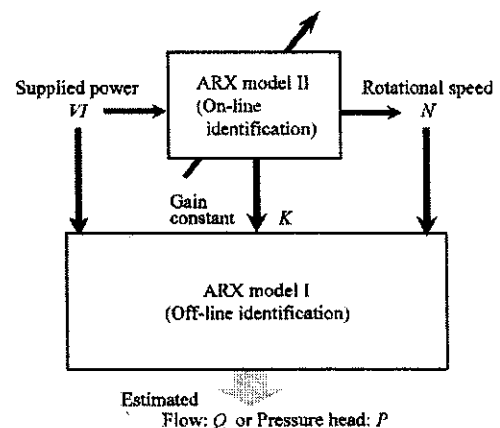


Fig.1 推定システムの構成

[mmHg]を y で表すとき、静特性試験の結果から定常状態の y は、駆動モータへの供給電力 VI [W]、回転数 N [k rpm] を用いて、

$$y = aN^2VI + bNVI + cVI + dN^2 + eN + f \quad (1)$$

で近似できていることがわかっている。ここで、 $a \sim f$ は定数である。

著者らは(1)を基に、Fig.1に示すような差圧・流量の過渡的な変化や血液粘性等の変化に対応できる推定システムを提案した。推定システムは時不変パラメータをもつARXモデルIと同定時と推定時の状況の変化を補償するために導入された(2)で表されるARXモデルIIの2つのARXモデルで構成される。

ARXモデルIIは(2)で表され、このARXモデルの定常ゲイン K [k rpm/W]を(3)のように算出する。

$$N(k) + a_1N(k-1) + a_2N(k-2) = b_{11}VI(k) + b_{21}VI(k-1) + b_{12} + w(k) \quad (2)$$

$$K = \frac{b_{11} + b_{21}}{1 + a_1 + a_2} \quad (3)$$

ARXモデルIIは推定中においても同定可能であり血液の粘性、駆動系の効率、血行力学的特性等の変化が定常ゲイン K に反映されると考えられる。

ARXモデルIは7つの入力パラメータを持ち、次のように表される。

$$y(k) + \sum_{i=1}^K a_i y(k-i) = \sum_{j=1}^7 \sum_{i=1}^M b_{ij} u_j(k-i) + w(k) \quad (4)$$

ここで、モデルの出力 y は定常流ポンプの拍出流量 Q [L/min] または差圧 P [mmHg] であり、 k は離散時間、 $w(k)$ は残差、 $u_j(k)$ は静特性試験の結果得られた(1)の右辺の各項の変数および(3)で得られる定常ゲイン K である。

補助人工心臓における吸着の解消法として、Yuhkiら^[2]およびFuら^[3]はモータ電流波形を用いて補助人工心臓の吸着現象を検出した後、ポンプの流量を減少させることで吸着を解消するアルゴリズムを提案している。ところが、全人工心臓では全血流を人工心臓が支配しているため、体循環制御を一時的に中止することや、左心流量を必要以上に減少させることは、生体に

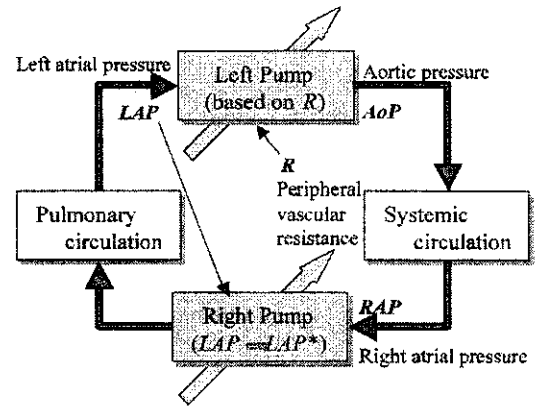


Fig.2 提案する制御方法の構成

にとって好ましくないと考えられる。

吸着を未然に防止する方法の一つとして、左右のポンプ流量のバランスを保ち、それによって特に左心房内の血液の欠乏を回避するような方法が考えられる。拍動型人工心臓でこれまで行われてきた左右心のバランス制御の主な方法は、右心流量を左心房圧 (LAP [mmHg]) と右心房圧 (RAP [mmHg]) の差をなくすように制御する方法である^[4]。阿部らは、このようなバランス制御と、左心における末梢血管抵抗に依存した流量制御の組み合わせで動物実験における自動制御での長期生存を達成している。しかし、右心流量を操作量とするこの方法では LAP よりむしろ RAP が直接的に変化するため、拍動型人工心臓に比べ LAP の時間的な変化が大きい連続流型の人工心臓では LAP を常に生理的範囲に保つことは困難である。

本研究では、より直接的に LAP を維持するために、 LAP を一定値に保つように右心ポンプのモータ回転数をPI制御によって操作するアルゴリズムを採用し、左心の循環制御と組み合わせることによって吸着を最小限に抑えつつ、体循環量を調節可能にするFig.2のような自動制御アルゴリズムを提案する。

差圧・流量推定システムおよび流量制御アルゴリズムの実システムでの評価を行うため、成山羊を用いた急性動物実験を行った。定常流型人工心臓用ポンプとして、テルモ社製のキャピオクスを2つ使用し、左心房脱血大動脈送血、右心房脱血肺動脈送血で装着した。ポンプ回転数の制御はPCで行い、モータ回転数に対応する制御電圧値がシリアル通信によって600msec毎にポンプドライバに送られる。

計測は大動脈圧 AOP [mmHg], 左心房圧 LAP , 右心房圧 RAP , 左心流量 Q_L [L/min], 右心流量 Q_R [L/min], 左心モータの供給電力 VI , 左心回転数 N_L [k rpm], 右心回転数 N_R [k rpm]であり, サンプリング周期 200msec 毎に PC に格納された。

自然心臓は拍動している状態で, 左心流量の制御は手動で行い, 右心流量の制御は体循環系と肺循環系の循環量のバランスを保つために両心房圧の差を一定に保つような自動制御を行った。また, 血液粘性を変化させるために計測中に生理食塩水を数回静脈に滴下した。

ARX モデルのパラメータの同定およびゲイン定数 K の算出は実験終了後オフラインで行い, 血液粘性の変化を補償するために導入したゲイン定数 K の効果を評価するために, 本方法による推定値と(4)において $u_i (=K)$ を含まないモデルによる推定値の両方を算出した。

吸着防止のための右心ポンプ制御の特性を評価するために, 自然心臓を停止させ全ての血液量を人工心臓で供給するようにした後, 左心のポンプ流量制御を手動で行い, 吸着発生時の制御特性を観察した。

次に, 左心ポンプに対して阿部らが提案した

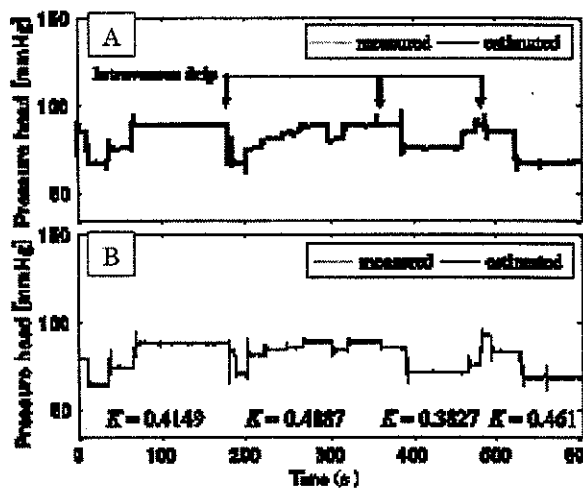


Fig. 3 K を含まないモデル(A)と含むモデル(B)での差圧推定結果

Table 1 差圧・流量推定の結果

		Estimation error e	Correlation coefficient
P_L	Without K	7.39 mmHg	0.724
	With K	6.77 mmHg	0.775
Q_L	Without K	0.27 L/min	0.875
	With K	0.27 L/min	0.875

1/R 制御を行い, 投薬によって末梢血管抵抗を変化させた際の制御特性を調べた。

C. 研究結果

Fig. 3 はゲイン定数 K を含まないモデル(A)と含むモデル(B)での左心の差圧の推定結果である。グラフ中の縦線は生理食塩水を滴下した時刻を表している。両推定モデルともに比較的よい推定が行われているが, Fig. 3A において, 200s 付近では推定値が実際よりも低く, 反対に 400s 付近では推定値のほうが高い結果となっており, 推定誤差が血液粘性の変化の影響を受けていることがわかる。

一方, Fig. 3B ではこのような推定誤差の変化は生じておらず, 推定器が血液粘性が変化した場合でも推定精度を維持できることを示している。

Table 1 に差圧および流量の推定結果を示す。

差圧推定の結果において, ゲイン定数の導入によって血液粘性が変化するような場合の推定精度が向上することが示された。一方, 流量推定の結果においてはゲイン定数の導入による推定精度の向上は確認できなかった。

この原因として血液粘性の変化がそれほど大きくなかったこと, 流量が全体的に少ないために粘性によるモータへの負荷がそれほど大きくなかったことなどが考えられる。

各推定結果における相関係数はモック循環系を用いて行った評価試験に比べて低い値になった。これは, P_L と Q_L の値に自然心臓の拍動の影響が含まれているためであると考えられる。

本推定方法の最も重要な問題点の一つは, 推定器の ARX モデル I の各係数パラメータの同定をいつどのように行うかである。理想的にはモック循環系を用いて ARX モデル I の各パラメータを同定し, その結果を運用時に使うのが望ましい。しかしながら, モデルのパラメータがモック循環系と生体とで異なる場合, あるいは各パラメータに個人差がある場合には, パラメータの同定は人工心臓の装着手術中に一時的に圧センサおよび流量計を装着して同定ようなデータを取得する必要がある。さらにこの場合, 同定のために血液粘性を変化させることは困難である。

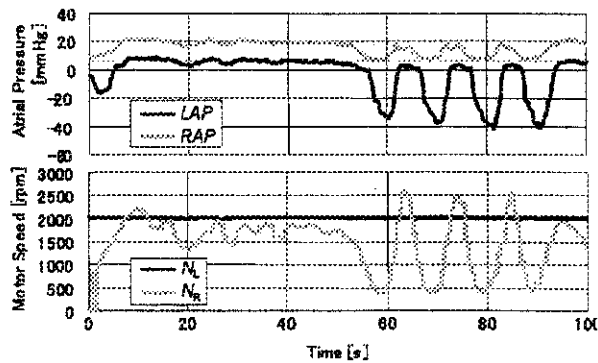


Fig. 4 左心ポンプの回転数 N_L を故意に高め(2000rpm)に設定して吸着を生じやすくしたときの制御結果

Fig. 4 は動物実験において左心ポンプ回転数を高めに設定することによって心房吸着を生じさせた際の制御結果である。時刻 0 秒において生じた吸着は、右心ポンプ回転数を増加させることによって吸着を解消することができている。しかし、時刻 55 秒付近以降で生じた吸着に関しては右心ポンプの回転数が振動的になってしまい、吸着と解消を繰り返した。このことは、右心流量の調節で吸着を防止する方法には限界があることを示している。したがって、左心制御においてある種の流量制限が必要であると思われる。

左心に I/R 制御を適用した際の結果を Fig. 5 に示す。時刻 3 秒での塩酸メトキシアミン投与によって末梢抵抗が増加し、それに対応して左心流量が減少し血圧が維持されるような制御が実現されており、それと同時に LAP を維持するようなバランス制御が実現されている。

本制御法の利点は心房吸着防止と左心側の循環制御をほぼ独立して行うことができる点である。すなわち、生体の要求量に合わせた体循環制御を一時的に中断することなく、吸着現象を抑えるか、あるいはこれを回避することができる可能性がある。

阿部らは定常流型ポンプである波動型人工心臓のモータ回転数を振動的に変化させることで拍動を生み出している^[6]。このように左心を拍動させるような制御を行った場合、流量の立ち上がり時において流量の急激な増加が生じるため、本研究で提案したバランス制御では、拍動に伴う急激な心房圧の減少を補償することは困難である。したがって、左心房内の血液量を推

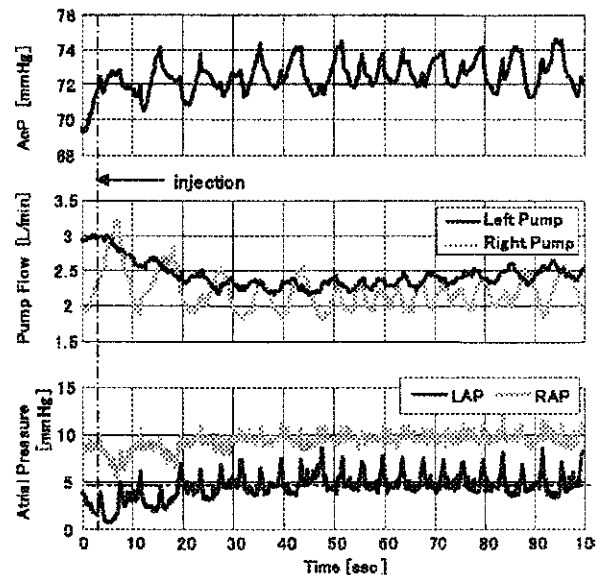


Fig. 5 左心において I/R 制御を行っている状態で、血管抵抗を上昇させる薬剤を注入したときの制御結果

定する方法やあらかじめ左心流量変化に先立って右心流量を変化させる方法などを導入する必要があると考えられる。

D. 考察

本研究ではこれまで開発してきた差圧・流量推定アルゴリズムの有効性について山羊を用いた動物実験による検討を行った。また、定常流型全人工心臓において生じやすい吸着現象を最小限に抑えつつ、体循環量を調節可能にするための自動制御アルゴリズムとして、右心の流量制御によって LAP を一定に保つようなバランス制御を提案し、その基本的制御特性を山羊を用いた急性動物実験において検討した。

その結果、本方法により血液粘性の変化があっても、これを補償して差圧と流量の推定が可能であることが示唆された。また、吸着防止循環制御の結果では、本制御法によって循環制御と並行して、吸着の予防あるいは解消を独立して実現できる可能性が示された。

今後は、推定モデルの個人差や同定方法の検討および推定値を使用した制御法への拡張を行うとともに、循環制御における個人差を考慮した適応制御の導入^[9]を検討する必要がある。

E. 結論

人工心筋制御アルゴリズムのベースとして様々な人工心臓に応用可能な汎用性の高い自動

制御アルゴリズム開発を行い、動物実験にも成功した。

今後更にソフィスティケートされた人工心筋制御システムへ発展させ、ナノテクを応用した制御チップ開発へ結び付けていく予定であり、汎用性の高いアルゴリズムとして商品化・産業化も視野において研究を進めている。

参考文献

- [1] M. Yoshizawa, T. Sato, A. Tanaka, K. Abe, H. Takeda, T. Yambe, S. Nitta, Y. Nose: Sensor-less estimation of pressure head and flow of a continuous-flow artificial heart, *Journal of Congestive Heart Failure and Circulatory Support*, 1-4, 259/262 (2001)
- [2] A. Yuhki, E. Hatoh, M. Nogawa, M. Miura, Y. Shimazaki, S. Takatani: Detection of suction and regurgitation of the implantable centrifugal pump based on the motor current waveform analysis and its application to optimization of pump flow, *Artif. Organs*, 23-6, 532/537 (1999)
- [3] M. Fu, L. Xu: Computer simulation of sensorless fuzzy control of rotary blood pump to assure normal physiology, *ASAIO J*, 46-3, 273/278 (2000)
- [4] Y. Abe, T. Chinzei, K. Mabuchi, A. J. Snyder, T. Isoyama, K. Imanisi, T. Yonezawa, H. Matuura, A. Kouno, T. Ono, K. Atsumi, I. Fujimasa, and K. Imati: Physiological control of a total artificial heart: conductance- and arterial pressure- based control, *J. Appl. Physiol.*, 84, 868/876 (1998)
- [5] Y. Abe, T. Chinzei, S. Mochizuki, I. Saitou, P. Guba, T. Karita, Y. Sun, A. Kouno, T. Isoyama, K. Baba, K. Imachi: Implantation of the undulation pump total artificial heart in the goat, *Artif. Organs*, 23-10, 932/938 (1999)
- [6] 田中 明, 吉澤 誠, 阿部健一, 竹田 宏, 山家智之, 仁田新一, 阿部裕輔, 井街 宏: 人工心臓用適応制御系の同定能力と安定性の評価, *人工臓器*, 26-1, 114/118 (1997)

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. Yambe T, Yoshizawa M, Taira R, Tanaka A, Tabayashi K, Sasada H, Nitta S. Chaos attractors of ventricular elastance to evaluate cardiac performance. *Artif Organs*. 2003 Jan;27(1):104-7.
2. Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S. In vivo test of pressure head and flow rate estimation in a continuous-flow artificial heart. *Artif Organs*. 2003 Jan;27(1):99-103.
3. Olegario PS, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S. Outflow control for avoiding atrial suction in a continuous flow total artificial heart. *Artif Organs*. 2003 Jan;27(1):92-8.
4. Yambe T, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Kawano S, Matsuki H, Maruyama S, Amae S, Wada N, Kamiyama T, Takagi T, Luo R, Hayashi J, Kovalev YA, X D Sha D, Nanka S, Saijo Y, Mibiki Y, Shibata M, Nitta S. Recent progress in artificial organ research at Tohoku University. *Artif Organs*. 2003 Jan;27(1):2-7.

H. 知的財産の出願 準備中

心室補助装置制御アルゴリズム開発

分担研究者 田中 明 東北大学大学院工学研究科助手

研究要旨:心室補助装置制御アルゴリズムを開発するためには患者の心室のポンプ機能を推定する必要がある。著者らは先に、心室のポンプ機能を表す指標である最大エラストランス(E_{max})を推定するための方法としてパラメータ最適化法(POM)を提案した。しかし、この方法では、計測量として駆出期における左心室圧と大動脈流量が必要である。本研究では、 E_{max} を完全に非侵襲的に推定することをめざし、一般的に普及している超音波診断装置のビデオ信号に基づいて大動脈流量を自動的に推定するシステムを作り、大動脈流量の推定値に基づいて求めた E_{max} の推定精度について検討した。

A. 研究目的

心室補助装置制御アルゴリズム開発には、患者の心室のポンプ機能を推定する必要がある。著者らは先に、心室のポンプ機能を表す指標である最大エラストランス(E_{max})を推定するための方法としてパラメータ最適化法(POM)を提案した。しかし、この方法では、計測量として駆出期における左心室圧(LVP)と大動脈流量(AoF)が必要である[1]。従来 LVP と AoF の計測には非常に強い侵襲性が伴っていたが、LVP についてはその後の研究により橈骨動脈圧から非侵襲的に推定する手法が提案された[2]。一方、AoF は直接的に計測する場合には侵襲的であるが、超音波ドプラ画像を処理することによって非侵襲的に得られる可能性がある。そこで本研究では、 E_{max} を完全に非侵襲的に推定することをめざし、一般的に普及している超音波診断装置のビデオ信号に基づいて AoF を自動的に推定するシステムを作り、AoF の推定値に基づいて求めた E_{max} の推定精度について検討した。

B. 研究方法

本研究では、超音波診断装置のビデオ信号の縦方向 1 列の輝度を処理することにより、任意の時刻の大動脈流量を決定している。

基本的なアルゴリズムは、次の 1)~7)のとおりである。

- 1) 超音波診断装置のビデオ信号をビデオ・キャプチャ・システム(I・O DATA 製 USB-MPG)を用いて MPEG1 形式でパソコンに取り込む。
- 2) 無圧縮 AVI 形式に変換した後、毎秒 10 フレームで Fig.1 のような静止画像を得る。
- 3) 2)の静止画像に基づき、横軸を時間、縦軸を大動脈流速とする静止画像を作成する。
- 4) Fig.2 のような加算演算処理、および Fig.3 のような大動脈流速方向のローパス・フィルタリングにより雑音を除去する画像処理を行う。
- 5) Fig.4 のように、大動脈流速方向において輝度の変化が最も大きい点を、その時刻における大動脈流速とみなし、これに

対し、カットオフ周波数が 5Hz のローパス・フィルタをかけて高周波成分を取り除く。

- 6) 5)で求めた大動脈流速 $f(t)$ [m/s]と超音波診断装置から得られる大動脈管径 (R [cm])を用い、式(1)に従って Fig.5 のように大動脈流量($AoF(t)$ [L/min])を推定する。

$$AoF(t) = 6(R/2)^2 \pi f(t) \quad (1)$$

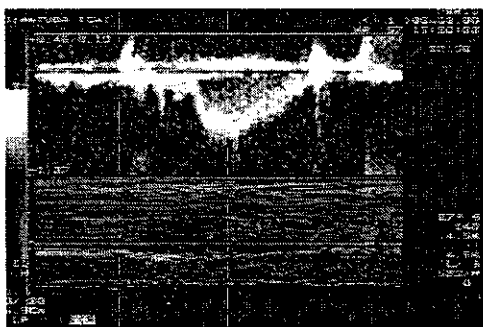


Fig.1: A still picture clipped out from movie images of Doppler echocardiography.

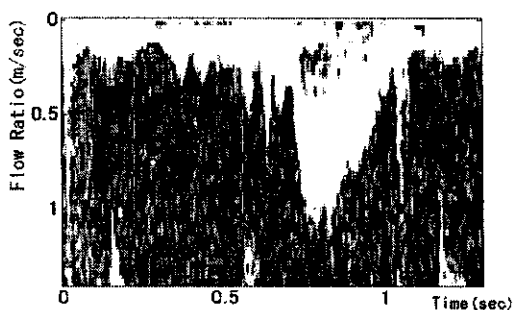


Fig.2: Image after averaging of frames.

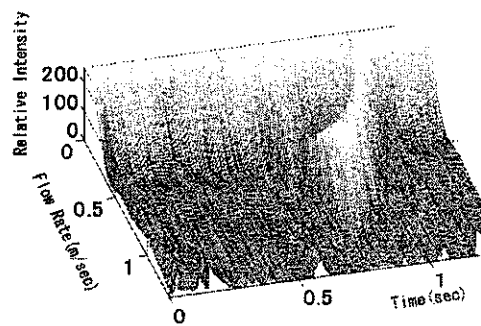


Fig.3: Image after low-pass filtering along flow rate axis.

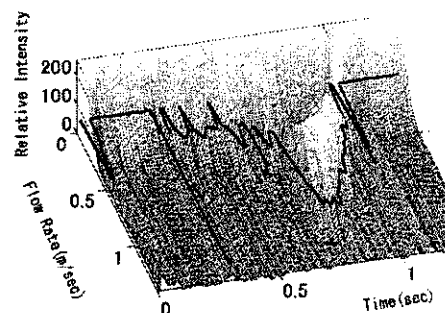


Fig.4: Extraction of flow rate. Bold curve represents estimated flow rate.

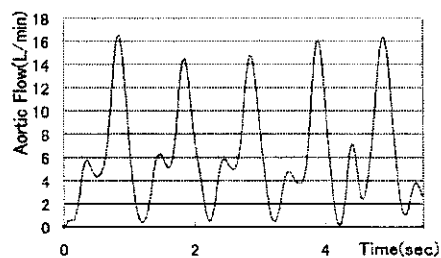


Fig.5: An example of estimated aortic flow over five beats after low-pass filtering along time axis.

- 7) Fig.6 のように拍を検出し、一回拍出量を推定する。拍の検出は、次の a)~g) の手順により行う。

- a) 一定の閾値（ここでは 10L/min）を越える $AoF(t)$ が極大値をとる時刻 $t_{\max}(n)$

を格納する。ここで n は検出した拍の番号である。

- b) $t_{\max}(n)$ から逆時間方向に AoF の差分 $AoF(t)-AoF(t-1)$ を計算し、初めて差分が負となった時刻 $t(n)$ をその拍における駆出開始時刻 $t_s(n)$ とする。
- c) $t_{\max}(n)$ から順時間方向に AoF の差分が初めて正となった時刻 t を駆出開始時刻 $t_c(n)$ とする。
- d) $t_c(n)-t_s(n) < 300\text{msec}$ であれば雑音もしくは拍の検出失敗として情報を破棄し、再度 a)~d)の処理を行う。
- e) $900\text{msec} < t_c(n)-t_s(n)$ であれば検出失敗としてマークをする。
- f) $t_s(n)-t_c(n-1) > 1000\text{msec}$ の時、検出した n 番目の拍と $n+1$ 番目の拍の間に検出に失敗した拍があるとしてマークをする。
- g) a)~f)の処理をデータの最後まで繰り返す。

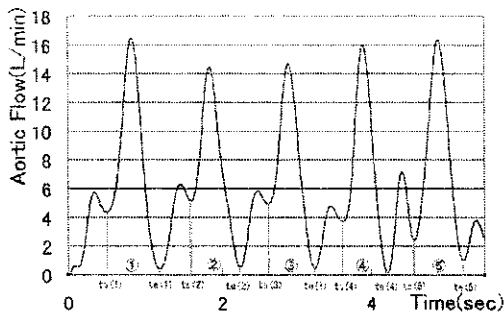


Fig.6: Estimated beats. Vertical lines represent beginning time and end time of ejection.

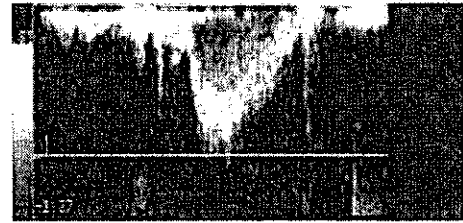
以上の手順で検出した各拍から、大動脈流量の推定値の妥当性を判断する目安として、(2)のように一回拍出量 ($SV(n)[\text{mL}]$) を求める。

$$SV(n) = \int_{t_s(n)}^{t_c(n)} AoF(t)dt \quad (2)$$

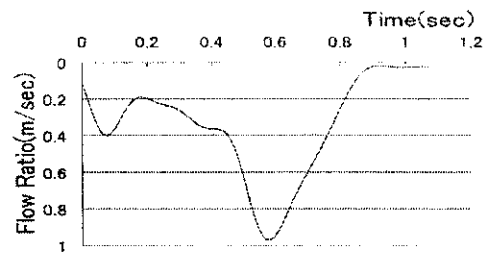
C. 研究結果

1名の心筋梗塞患者に対する心臓カテーテル検査において、手首から挿入されたカテーテル先端型圧センサによって左心室圧 LVP を計測し、同時に、胸部体外から超音波診断装置により大動脈基部の流速ドプラ画像および大動脈管径(R)を計測した。

Fig.7に、記録した一拍分の流速ドプラ画像(a)と、その画像から上述の提案した方法によって推定した大動脈流速波形(b)を示す。



(a)



(b)

Fig.7: (a) Original image of Doppler echocardiography at the first beat shown in Fig.6. (b) Extracted flow rate.

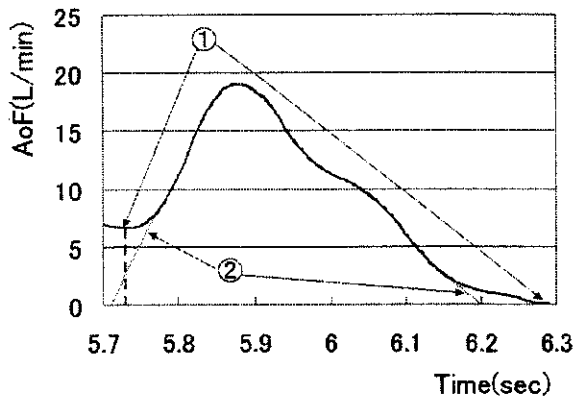


Fig.8: Two methods for segmentation of AoF into the ejection period.

超音波ドプラ画像の大動脈流量波形は、多くの場合駆出開始時刻および駆出終了時刻近傍においてあいまいな波形となる。しかし、 E_{max} の推定には大動脈流量波形のうちの駆出期部分だけを、真の流量波形にできるだけ近くなるように切り出す必要がある。

本研究では、そのための方法として、Fig.8に示される①と②に対応する2つのものを考えた。方法①は、「2. 方法」の 7)a)で AoF が極大となる時刻 $t_{max}(n)$ が明確に得られるので、この時刻の直前および直後に AoF が極小となる時刻を、それぞれ駆出開始時刻および駆出終了時刻とみなす方法である。方法②は、 $t_{max}(n)$ の前方向および後方向に AoF 波形を補外し、その補外した直線が時間軸と交わった時刻を、それぞれ駆出開始および駆出終了時刻とみなす方法である。

Table 1: Estimated E_{max} based on measured left ventricular pressure and estimated aortic flow extracted from Doppler Echocardiography.

左心室圧	大動脈流量	E_{max} (mmHg/ml)
実測値	方法①による推定値	2.31
実測値	方法②による推定値	2.17

Table 1 は、LVP として実測値を用い、AoF としてここで提案した方法によって得られた超音波ドプラ画像からの推定値を用いて、 E_{max} を POM によって推定した結果である。駆出期の決め方としては上述の①と②の方法を使った。

POM プログラムとしてインターネット上 (<http://www.abe.ecei.tohoku.ac.jp/~yoshi/EstEmax/>) に公開されている EstEmax を用いた。

Fig.9 に方法①を用いて駆出期を自動推定して得られた各拍の一回拍出量を示す。

D. 考 察

Fig.7 の結果から、大動脈流量 AoF が超音波ドプラ画像から、非侵襲的かつ自動的に推定できる可能性が示された。しかし、本データは臨床においてのみ取得できるものであり、AoF の真値の計測を流量計により同時に行うことは、侵襲性が強いため実行できなかった。

Table 1 の E_{max} の推定結果から判断すると、AoF の駆出期の切り出し方による E_{max} の変化はそれほど大きくないことがわかる。したがって、駆出期の切り出しとして、方法②より簡単で安定的に求められる方法①を採用してもよいと考えられる。

超音波ドプラ画像には多くの雑音が含まれ

ており、本データの場合、拍が自動的に認識できた割合は Fig.9 のように 75%程度であった。しかし、拍が自動的に認識できなかった拍の波形も人間の視察では認識できたので、認識率をさらに向上させる余地がなお存在する。

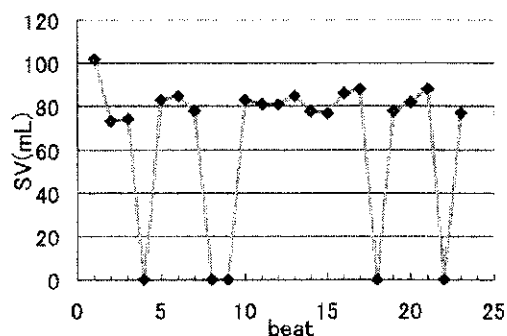


Fig.9: Change in stroke volume with beat. Zero means the beat whose position was failed to recognize.

E. 結論

本研究では、大動脈流量を非侵襲的に推定する方法として、超音波ドプラ画像から大動脈流速波形の輪郭抽出を行うことで大動脈流速を推定する方法を示した。すでに提案した橈骨動脈圧から左心室圧を推定する方法[2]と、本方法とを組み合わせることによって、完全に非侵襲的な E_{max} の推定が自動的にできる可能性が示された。今後は、さらに標本数を増やすとともに、推定された大動脈流量の妥当性を確認するため、実測値との比較が必要である。

本研究が具現化すれば、人工心筋制御アルゴリズム開発に益することはきわめて大きいものと期待される。

参考文献

- [1] M. Ysoshizawa, A. Tanaka, K. Abe, H. Takeda, Y. Kakinuma, T. Yambe, S. Nitta: An approach to single-beat estimation of E_{max} as an inverse problem, Proc. of 20th Annual International Conference of IEEE/EMBS, pp. 379-382, 1998.
- [2] 川岸武文, 吉澤 誠, 田中 明, 阿部健一, 西條芳文, 山家智之, 仁田新一: 左心室圧波形の非侵襲的推定法, 第15回生体・生理工学シンポジウム論文集, pp.185-188, 2000.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. Yambe T, Yoshizawa M, Taira R, Tanaka A, Tabayashi K, Sasada H, Nitta S. Chaos attractors of ventricular elastance to evaluate cardiac performance. *Artif Organs*. 2003 Jan;27(1):104-7.
2. Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S. In vivo test of pressure head and flow rate estimation in a continuous-flow artificial heart. *Artif Organs*. 2003 Jan;27(1):99-103.
3. Olegario PS, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S. Outflow control for avoiding atrial suction in a continuous flow total artificial heart. *Artif Organs*. 2003 Jan;27(1):92-8.
4. Yambe T, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Kawano S, Matsuki H, Maruyama S, Amae S, Wada N, Kamiyama T, Takagi T, Luo R, Hayashi J, Kovalev YA, X D Sha D, Nanka S, Saijo Y, Mibiki Y, Shibata M, Nitta

S. *Recent progress in artificial organ research at Tohoku University. Artif Organs. 2003 Jan;27(1):2-7.*

H. 知的財産の出願 準備中

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）
分担研究報告書

動物実験による埋込式心室補助装置の基礎特性と血行動態評価

分担研究者 南家 俊介 東北大学加齢医学研究所病態計測制御研究分野助手
仁田 新一 東北大学加齢医学研究所病態計測制御研究分野教授

研究要旨：重篤な心不全患者の外科的治療方法の一つとして、人工心臓などの補助循環装置を用いて生体の血液循環機能を代行することが広く行われている。しかしながら、本来の血液循環系外から補助を行う場合、人工物と血液との接触に起因する血液成分の破壊や血栓の形成が臨床現場において問題点として指摘されている。本研究では、心筋の収縮機能を外部から機械的に補助する装置を開発し、その力学的な補助効果を検討することを目的とした。心電図と同期して心室壁を圧迫収縮させる機構を有するシステムを試作し、動物実験によりその効果を調べ、右左心室収縮補助効果があることを確認した。

A. 研究目的

本研究の目的は、心不全患者の血行動態に対応した心室補助装置の開発と、動物実験における評価を行うことである。重症心不全患者の治療指針としては、現在、内科的治療方法のほか、Fig.1 に示すような外科的治療方法を挙げることができる。現時点での重症心不全の外科的治療の最終選

択は心臓移植であるが、組織学的病変の著しくないものについては一部心筋の切除による心室容積/心収縮力の効率化をはかる左室縮小形成術も選択される。また、本邦でも1970年代から臨床応用が始まった補助人工心臓は、移植待機患者の心臓ポンプ機能の補助だけでなく急性期の一時的な循環補助をも可能にしている。

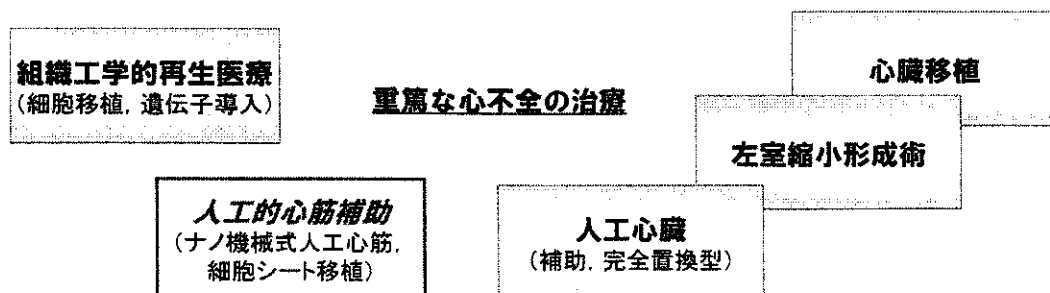


Fig.1 重症心不全の外科的治療選択と心室補助装置（人工心筋）による治療の位置づけ

しかしながら、心臓移植には国内外でも移植心臓のドナーが患者数に対して十分でなく、今後その傾向が強まりつつあることが問題として指摘されており、また、左室縮小形成術はその治療プロセスにおける科学的根拠が未だ明確でないことから、いずれの患者に対しても適用可能であるとは言い難い。さらに、人工心臓による治療では、長期にわたる人工物と生体との適合性、構造の耐久性に数多くの問題があることが知られ、現在でもシステムのハードウェアでは血液接触面での溶血現象や血栓形成、またソフトウェアでは生体の神経制御系との整合性について研究が行われている段階であり、その適用については患者の Quality of life のみならず経済的にもリスクを多くともなう。

近年の遺伝子工学と組織工学技術の進歩によって、これらの問題を解決しうる治療方法が提案されつつあるが、遺伝子導入による治療や細胞移植には生命倫理といった新たな問題が生じており、また疾患を形成する差別的遺伝情報が明らかとなっても、治療の可否については研究段階にあり、細胞や培養自家組織の移植についても治療後には生体本来の複雑なシステム制御の下に置かれることから長期的効果は予想の域を出ていないのが現状である。

本プロジェクトで開発を進めている心室補助装置は人工的心筋収縮装置として、心臓外部から「必要なときに必要なだけ」血液拍出機能を力学的に補助するシステムであり、概念設計の初期段階からその要求性能として、a)コンパクトで体内に埋込可能であり、b)直接血液に接触することなく溶血・血栓といった問題を生じず、c)生

体情報の高精度なモニタと解析に基づく駆動制御を行う、という点を明確にして研究開発をすすめている。人工的心筋補助装置には、細胞シートを用いた組織工学的人工臓器もあり、本邦でも小動物による効果が報告されてもいるが、これらの移植組織の制御や収縮機能の力学的効果は生体本来の機能と整合した結果生成されるものであり、外部からその機能の必要性を考慮し駆動の可否を検討することは不可能である。この点において、ナノテクノロジー集積型心室補助装置の有用性がある。

本研究では、この心室補助装置の開発と動物実験による心臓血管系に対する血行力学的補助効果の医工学的検討を行い、システムの性能評価を進めた。さらにこれらの検討から、医工学的見地からの心室補助装置の最適形状の提示と設計パラメータの選択と定量化、およびシステム性能と治療効果の予測を行っていくことが研究の目標である。

B. 研究方法

(1) 心室補助装置プロトタイプの開発

心室補助装置は、Fig.2 に示したダイアフラム型心室壁ポンプ（内容積 40mL）と新たに構築したアクチュエータ（Fig.3）により駆動を行った。本プロジェクト内分担研究においては、動物実験による心室補助装置の血行力学的効果を明らかにすることが第一段階の目標として必要であり、はじめに医工学的見地から本システムの有用性を確かめることを目的として、埋込可能な臨床応用型アクチュエータで再現しうる機能をシミュレートできる汎用アクチュエータにより心室壁接続ダイアフラム

の試作設計を行った。

設計した心室補助装置のアクチュエータの制御機構は、Fig.4 のブロック線図に示すごとくであり、生体心臓の収縮に同期して心室壁収縮を補助するメカニズムを有する。具体的には、心電図R波を検出し、それをトリガとしてアクチュエータ駆動を行う制御系の構築を行った。試作したアクチュエータの構成概要はFig.5に示すとおりである。なお、ダイヤフラムの心臓への固定方法によって収縮補助効果に影響が及ぼされることが考えられたため、これらの検討は、動物実験によって行うこととした。

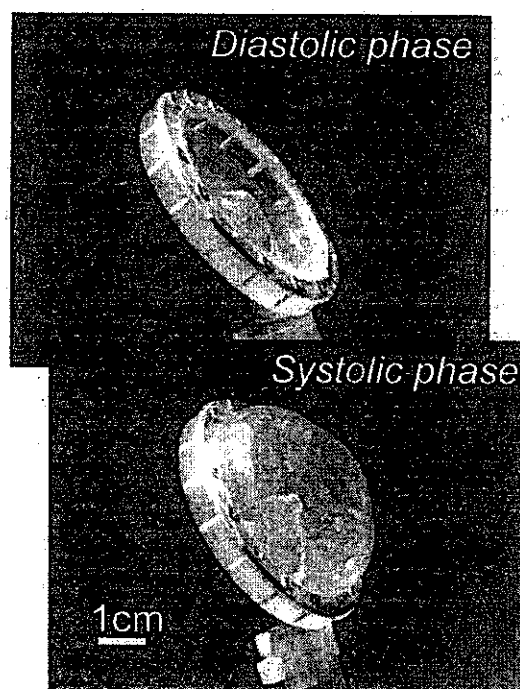


Fig.2 (右) 開発した心室補助装置(エレクトロハイドロリック型)のダイヤフラム(φ61mm, 厚14mm):アクチュエータにより駆動される流体により、生体心臓の拡張期には収縮し(右上図)、心電図R波により瞬時に拡張し生体心臓の収縮を心室壁外部から力学的に補助する(右下図)。

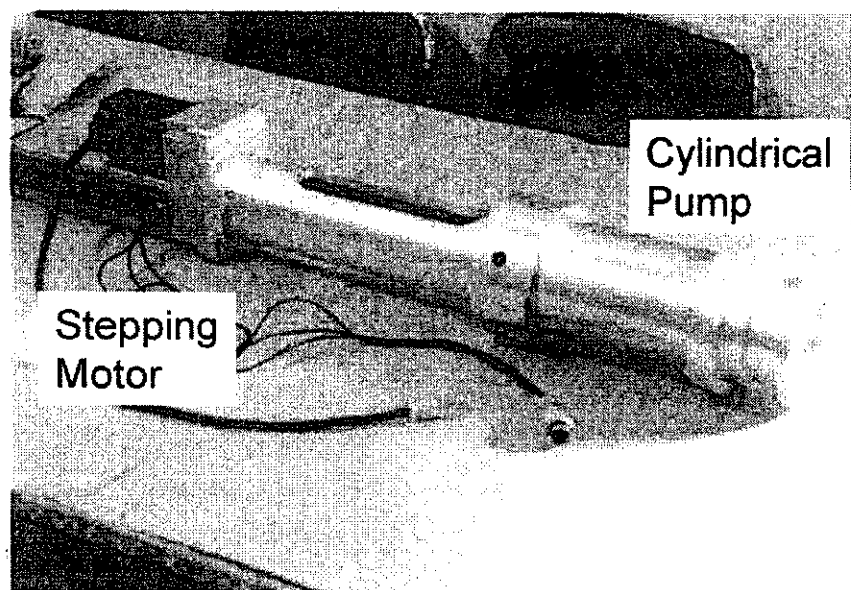


Fig.3 心室補助装置駆動用汎用型エレクトロハイドロリック(機械流体駆動)型アクチュエータ:ステッピングモータによるシリンダ駆動で、生体心臓から得られた心電図に同期してダイヤフラムの拍動を行う。

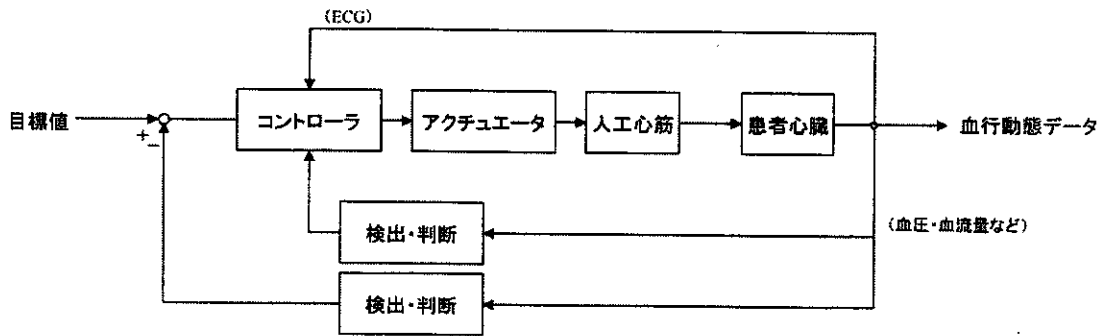


Fig.4 心室補助装置の制御ブロック線図. 血圧・血流量など血行動態データをコントローラで駆動系にフィードバックし（駆動の必要性を判断），また心電図から駆動タイミングを決定し，心室補助装置（人工心筋）を拍動させ患者心機能を補助する.

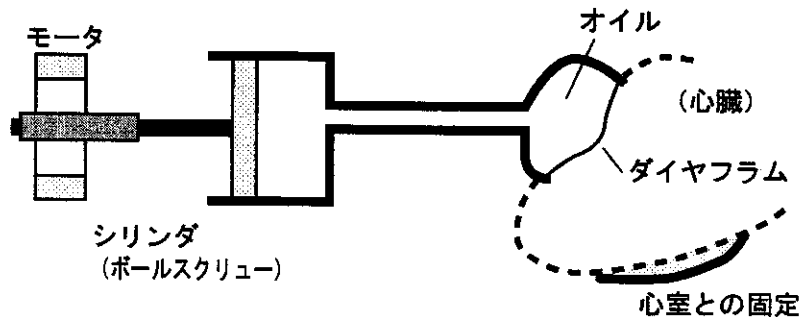


Fig.5 エレクトロハイドロリック型心室補助装置アクチュエータの概要：ボールスクリューを有する直動シリンダを有し，制御されたモータの回転により流体を駆動し，ダイヤフラムによって心室壁を直接圧迫する構造となっている.

(2) 動物実験による血行力学的有効性の評価

試作した心室補助装置の循環補助効果を調べるため，動物実験（ $n \geq 6$ ，現在進行中）を行った．麻酔下の左第4，5肋間開胸の健常成山羊（体重 $60 \pm 5\text{kg}$ ）においてダイヤフラムを心臓壁に装着し，心電図と同期駆動させて心補助効果を調べた．血行動態データは，主として大動脈圧，左心室内圧，肺動脈圧，肺動脈流量，心筋組織血流量についてポリグラフ（Fukuda Denshi，

RS-5000）および電磁血流計（Nihon Koden，MFV-3100）によって計測した．また，左心室内圧はカテーテル先端型圧カトランスデューサ（Millar，SPC-464D）を用いて計測し，それぞれのデータはデータレコーダ（TEAC，LX-10）でデジタル記録した．また心筋組織血流量はレーザドップラー組織血流計によって行い（フィルタ時定数：0.01sec），同様にデジタル記録した．サンプリング時間は100Hzとした．動物実験の概要図をFig.6にしめす．