

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

ナノセンサ開発

(分担) 研究者 江刺 正喜 東北大学 未来科学技術共同研究センター

研究要旨

半導体微細加工を発展させたマイクロ・ナノマシニングを用いると、複雑で小さな構造を作ることができる。これを活かして小形で高付加価値の医療システムデバイスを実現する。具体的には、高い感度や位置分解能を有するセンサを実現し、新しい医療技術を開発する。これらのセンサは、安価に大量生産も可能なため、使い捨てでも利用できる。すなわち、安価かつ高品質な医療に貢献できる。

研究目的

低侵襲の診断・治療技術として、小形の医療器具に搭載させるセンサを開発する。これらのセンサにより、局所での計測が可能となるので、本研究事業の課題である心室補助装置等の精密なモニタリングに役立つ。また、ナノメートルオーダーの厚さを有する極薄カンチレバーによる高感度センサを開発し、細胞レベル MRI の実現に向けた基礎的な研究を行う。

A. 研究方法

カテーテルやガイドワイヤ、および体内埋め込み型装置に搭載可能な、外径 $125\mu\text{m}$ の極細径光ファイバセンサを開発する。白色光を用いた検出システムを構築し、ファイバの曲げや光源出力の変動の影響を受けにくくする。これまでのシステムのサンプリング周波数は 70Hz と遅く、圧力の変動を正しく計測することができなかった。そこで、マイコンおよび分光器を中心とした高速信号処理システムを開発し、圧波形の正確なモニタリングを実現する。さらに小動物を用いた実験を行い、動物の生体内狭所において圧波形が計測できることを確認する。

超音波の反射を利用した、血管内前方視超音波プローブを開発し、カテーテル先端の前方の

様子を観察できるようにする。8 個の 1-3 コンポジット型 PZT 圧電トランスデューサをリング状に並べて、超音波の送受信を行う。各トランスデューサの表面を凸形状にし、さらに内側に約 10 度傾けた配置とすることで、指向性の低い素子となり、必要とされる計測範囲を確保できる。この超音波プローブにより、術者はまるで自らが血管内に入ったような感覚を持って、カテーテルを操作することができる。

細胞レベルの MRI を実現するため、極端に高感度なセンサを開発する。極薄の水晶カンチレバーを作製し、この先端に付けた直径 $1\mu\text{m}$ 程度の鉄微粒子の磁気力を、カンチレバーの共振周波数変化から高感度に検出する。AT カット水晶を用いることにより、高感度でかつ常温大気中で動作可能なセンサとする。

倫理面も配慮しているが、この研究では、臨床適用段階で改めて注意することが望まれる。

B. 研究成果

極細径光ファイバ圧力センサの製作を行った。また、圧力センサの検出器として、マイコン、分光器、A/D 変換器、D/A 変換器を高速パラレル配線で接続したシステムを構築した。これにより、サンプリング周波数 800Hz で圧力

を測定することに成功した。この周波数は、実用上十分である。開発したセンサをラットの頸動脈に挿入して動物実験を行った。頸動脈内の血圧の圧波形をリアルタイムで計測することができた。

血管内前方視超音波プローブの試作を行った。低指向性でかつ、送受信感度に優れるプローブを製作した。これまでに試作したプローブと比較して、2.5 倍の送信強度を得た。

厚さ $10\mu\text{m}$ 程度の水晶カンチレバーを作製した。水晶基板をシリコン基板と接合した後、研磨によって水晶カンチレバーを薄くした。作製したカンチレバーの評価を行い、屈曲振動モードおよびねじれ振動モードにおいて、およそ 50nm の振幅が得られた。

C. 考察

センサの信号検出方法に光を用いたり、周波数変調を用いたりすることで、ノイズの影響を低減することが可能であった。検出方法を工夫することにより、微小構造体の小さな変位でも精密に測定可能であることがわかった。高感度、高分解能のセンサを実現しようとする場合、微小構造体の高性能化だけではなく、システム全体の最適化を考慮する必要があることが示唆された。マイクロ・ナノマシニング技術により、センサ構造体を大量生産することが可能である。従って、使い捨て使用に適しているので、安価で高品質の医療に役立つ。

D. 結論

マイクロ・ナノマシニングを用いることにより、微小の構造体を作製して、生体情報をリアルタイムで取得することに成功した。従来不可能であった領域での高感度測定が可能となり、新たな医療技術に貢献できることを実証した。

E. 健康危険情報

特に問題はない。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) K. Totsu, Y. Haga and M. Esashi, "Ultra-Miniature Fiber-Optic Pressure Sensor Using White Light Interferometry", *J. Micromech. Microeng.* (2005) 15, 71-75.

2) K. Totsu, Y. Haga and M. Esashi, "Three-axis Magneto-impedance Effect Sensor System for Detecting Position and Orientation of Catheter Tip", *Sensors and Actuators, A* 111, (2004), 304-309.

2. 学会発表

1) K. Totsu, Y. Haga, M. M. Lwin and M. Esashi, "Ultra-Miniature Fiber-Optic Medical Pressure Sensor System Using White Light Interferometry", *Proc. of the Asia-Pacific Conference of Transducers and Micro-Nano Technology (APCOT)*, (2004) 357-361.

2) Y. C. Lin, T. Ono and M. Esashi, "Microfabrication of Cantilevered Quartz-Crystal Resonator for Force Sensing", *Proc. of the Asia-Pacific Conference of Transducers and Micro-Nano Technology (APCOT)*, (2004) 141-145.

3) 戸津、芳賀、江刺、"3軸MIセンサを用いた血管・体腔内検査治療ツール用3次元ナビゲーションシステム" 第43回日本ME学会大会 (2004) 262.

4) 戸津、ミン、芳賀、江刺、"白色光のスペクトル変調を用いた極細径光ファイバ圧力センサ(第2報)" 第43回日本ME学会大会 (2004) 366.

5) 陳、芳賀、江刺、"血管内前方視イメージングのための低指向性リングアレイ超音波プローブの開発" 第43回日本ME学会大会 (2004) 582.

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 江刺、芳賀「前方視超音波探触子及びその製造方法」、特許 3553923 (2004)
- 2) 江刺、芳賀、戸津「センサ装置」特願 2004-107975 (2004)
- 3) 江刺、芳賀、戸津「光ファイバセンサ」特願 2004-107976 (2004)

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進事業）
分担研究報告書

ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置
（ナノアクチュエータ・センサ実験に関する研究）

分担研究者 芳賀 洋一（東北大学先進医工学研究機構・助教授）

研究要旨

マイクロ・ナノマシン技術を用いてナノ人工心筋制御のためのマイクロ・ナノセンサの開発を行った。具体的には外径125 μm の極細径の光ファイバ圧力センサ、また体内で光学イメージの焦点調節を行うデバイスを試作した。開発した光ファイバ圧力センサを用いてヤギの心内、ラットの頸動脈に挿入し、体内局所の血圧測定を行い、補助装置のフィードバック制御の可能性を示した。また、光学焦点調節デバイスと光ファイバイメージャや小型CCDイメージャを組み合わせることで体内の血流状態のモニタ、例えば心筋の細血管観察などに役立つと考えられた。

A. 研究目的

マイクロ・ナノマシン技術を用いた生体内計測用マイクロセンサの開発。

B. 研究方法

マイクロマシニング技術により作製された極小の薄いダイヤフラム構造を光ファイバ端面に取り付けることで、外径125 μm という極細径圧力センサを開発した。圧力によるナノメートルレベルのダイヤフラムの変位を光の干渉現象による反射光の変化として検出する。白色を光源として用い、圧力センサとしての動作を確認した。狭い空間に挿入できるので、体内局所の血行動態直接モニターするのに役立つ。また光ファイバイメージャなどの先端に搭載可能な光学焦点調節機構の試作を行った。

（倫理面への配慮）

現在は動物に対し非常に細いセンサを挿入した実験であり、動物愛護上および倫理面の問題は無い。

C. 研究結果

開発したマイクロ圧力センサを用い、ヤギおよびラットの頸動脈に挿入し、微小範囲における血行動態の計測ができ、センサの有効性を確認することができた。

D. 考察

センサとしての有効性を確認したものの、長期留置に伴う血栓形成や、長期的温度影響が懸念されたため、抗血栓性ポリマーのコーティング、低真空封止などの改良を進めた。

E. 結論

マイクロセンサを用いた人工心筋の制御の可能性を確認することができた。また、今回の問題点を明らかにした。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

K. Totsu, Y. Haga and M. Esashi, "Ultra-miniature fiber-optic pressure sensor using white light interferometry," Journal of Micromechanics and Microengineering, Vol. 15 (2005), pp. 71-75.

2. 学会発表

K. Totsu, Y. Haga, L. M. Min and M. Esashi, "Ultra-miniature Fiber-optic Medical Pressure Sensor System Using White Light Interferometry," Proceedings of the Asia-Pacific Conference of Transducers and Micro-Nano Technology (APCOT MNT 2004), 2004, pp. 357-361.

櫻井正博, 松永忠雄, M.M.I. Bhuiyan, 芳賀洋一, "形状記憶合金と磁気ラッチを用いた多段階リニアアクチュエータ," 第38回 日本エム・イー学会 東北支部大会講演論文集, pp. 12 (2004).

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

1. 特許取得
特になし。

2. 実用新案登録
特になし。

3. その他
特になし。

ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置
マイクロ制御チップの開発

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：

本プロジェクトのナノテク集積型埋め込み式心室補助装置の心拍出量制御アルゴリズムでは、血圧情報と血流量情報を必要とする。しかし、これらを専用のセンサを用いて計測することは、容積・生体適合性・耐久性・精度に関する問題があり、センサ数はできるだけ少ないほうがよい。また、推定・制御用装置は、その容積が小さく、かつ、高性能の制御アルゴリズムが実行できなければならない。そこで本研究では、圧または流量を直接計測せず、間接的に推定する方法の開発、および、シングルチップ・マイクロコンピュータによる推定・制御装置の実装化を目的としている。本年度では、1)推定システムの入力数の低減が実現でき、ロバスト性や計算量の低減が期待できること、2)対外循環用より体内埋め込み用小型ポンプの方が推定能力が高いこと、および、3)長期間体内埋め込みを行っても推定能力の維持が可能なことを明らかにした。

A. 研究目的

本プロジェクトで開発するナノテク集積型埋め込み式心室補助装置は、ナノセンサを使った生体情報に基づいて心室補助による人工循環を行うシステムである。

本システムでは、制御装置の循環制御アルゴリズムとして、末梢血管抵抗依存型制御法[1]の使用を想定している。この制御法は、圧と流量の計測を必要とする。しかし、これらを直接、生体内に留置した専用のセンサを用いて計測することは、容積、生体適合性、耐久性、精度劣化の問題があり、専用センサの数をできるだけ削減する必要がある。

また、制御装置に望まれる条件は、容積が小さく、かつ、高性能の制御アルゴリズム

が実行できることである。

そこで本研究では、昨年度[2]に引き続き、

- a) 圧または流量を直接計測せず、間接的に推定する方法の開発
- b) 制御や推定アルゴリズムで使われる実数演算が実現可能なシングルチップ・マイクロコンピュータによる制御装置の実装化

を目的とした。

本年度では、特に次の事項について検討を行った。

- 1) 圧・流量推定システムの入力数の低減
- 2) 圧・流量推定システムのポンプの形状や特性に対する依存性
- 3) 長期慢性動物実験による圧・流量推定システムの評価

1) は、これまで7種類の変数を用いてき

た圧・流量推定システムへの入力数を低減することをめざすものであり、これが実現できれば、システムのロバスト性（頑健性）の向上と、計算量の低減が期待される。

2) は、モーターポンプ系の種類が変わっても圧・流量推定システムが有効に機能するかどうかを検討するものである。昨年までは1種類のポンプを使って推定能力を検証してきたのに対し、本研究では3つのタイプのポンプで圧・流量推定システムの特徴がどのように変わるかを検討した。

3) は、これまで模擬循環系で検討してきた圧・流量推定システム[3]の有効性を、長期慢性動物実験において検証しようとするものである。非定常性が強い生体内に本システムを長期間埋め込んでも所望の推定能力が維持できるかどうかを、子牛を用いた長期慢性実験データに対して検討した。

B. 研究方法

B-1. 圧・流量の推定方法の改良

本研究では、現在のところ未完成である人工心筋の代わりに、定常流型人工心臓を制御対象とする。本研究では3種類の遠心ポンプ（Kyocera製 Gyro C1E3, Miwatec製 PI-710, および Terumo製 Capiox）を用いた。遠心ポンプは電磁モータによりインペラを一方方向に回転させることによって拍動のない連続的な血液の流れを作り出す血液循環ポンプである。

B-1-1. 従来の流量・差圧推定法

流量あるいは差圧をモータの電力と回転数から推定しようとする試みはいくつかなされてきた[4]～[6]。しかし、これらの方法は過渡的な応答を推定できるかどうか検討されていないなかったり、血液粘性の変化などを考慮していないものがある。

これらの問題に対処するために、本研究

では、以下に述べるような ARX モデルを使った方法を試みた。

定常流ポンプの拍出流量を Q [L/min] とし、流入路圧と流出路圧の間の差圧を P [mmHg] とする。Miwatec 製 PI-710 における、駆動モータの回転数 N [rpm] をパラメータとする Q および P の電流 I [A] に対する静特性は、それぞれ Fig.1 および Fig.2 のようになる。

回転数 N が一定のときの流量に関する Fig.1 の特性は直線で近似できる。この直線の傾き α と切片 β を N に対してプロットすると Fig.3 の◆および Fig.4 の■のようになる。差圧に関する Fig.2 に対しても同様な近似ができる。

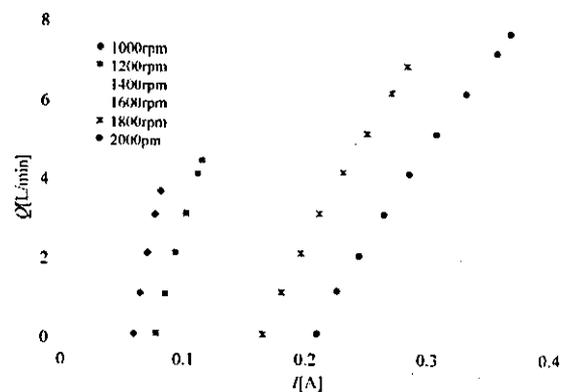


Fig.1 電流 I に対する拍出流量 Q の静特性

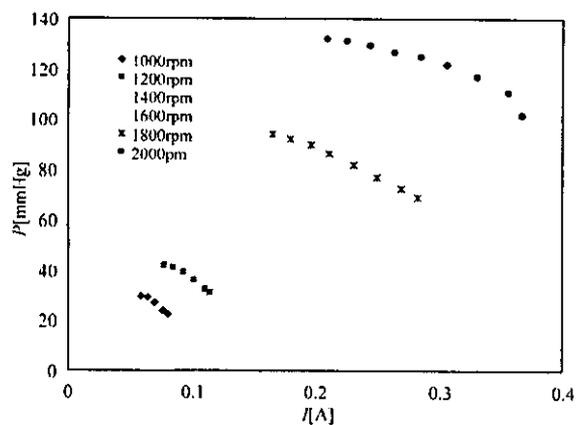


Fig.2 電流 I に対する差圧 P の静特性

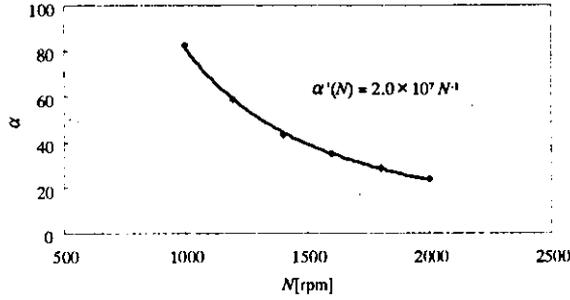


Fig. 3 Fig.1 のデータにおける回転数 N に対する傾き α の変化

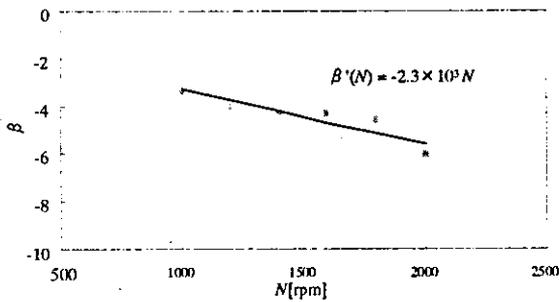


Fig. 4 Fig.1 のデータにおける回転数 N に対する切片 β の変化

いま、 Q または P のどちらかを y で表す。Fig.1 から Fig.4 の静特性試験から、 y を電流 I の 1 次関数とみなし、その傾き $\alpha(N)$ と切片 $\beta(N)$ を回転数 N の関数として、 y を

$$y = \alpha(N)I + \beta(N) \quad (1)$$

のように近似することができる。

昨年度までは、 $\alpha(N)$ 、 $\beta(N)$ を

$$\alpha(N) = b_1 N^2 + b_2 N + b \quad (2)$$

$$\beta(N) = b_4 N^2 + b_5 N + b_6 \quad (3)$$

のような N の 2 次関数で近似していた。この結果、(1)~(3)より y は

$$y = b_1 N^2 I + b_2 N I + b_3 I + b_4 N^2 + b_5 N + b_6 \quad (4)$$

のように近似することができる。

モータへの供給電圧 V [V] を定数とみなし、供給電力 VI [W] と回転数 N から y までのシステムを、次のような ARX モデルで表

す。

$$y(k) + \sum_{i=1}^L a_i y(k-i) = \sum_{j=1}^7 \sum_{i=1}^{M_j} b_{ij} u_j(k-i) + w(k) \quad (5)$$

ここで、 k は離散時間、 $w(k)$ は残差、 M_j は入力の項数、 L は出力の項数である。入力 $u_1(k) \sim u_6(k)$ は、(4)の右辺の各係数に対応するものものであり、

$$u_1(k) = N^2 \cdot VI \quad (6)$$

$$u_2(k) = N \cdot VI \quad (7)$$

$$u_3(k) = VI \quad (8)$$

$$u_4(k) = N^2 \quad (9)$$

$$u_5(k) = N \quad (10)$$

$$u_6(k) = 1 \quad (11)$$

である。7 番目の入力 $u_7(k)$ は

$$u_7(k) = K \quad (12)$$

であり、右辺の K [k (rpm) W⁻¹] は血液粘性の変化等の同定時と推定時の状況変化を補償するために導入されたもので、

$$K = \frac{N_1 + N_2 + N_3 + \dots + N_n}{VI_1 + VI_2 + VI_3 + \dots + VI_n} \quad (13)$$

で算出する。

VI 、 N 、 y (Q または P) の実測値を用いて、(5)の係数パラメータ a_i 、 b_{ij} を最小 2 乗法で同定した後、(5)式で $w(k) = 0$ とおいたときの $y(k)$ をその推定値 $\hat{y}(k)$ とする。

B-1-2. 入力数を低減したモデル

本年度では、 $\alpha(N)$ 、 $\beta(N)$ の近似式 (2)、(3) をそれぞれ

$$\alpha(N) = b'_1 \frac{1}{N} \quad (14)$$

$$\beta(N) = b'_2 N \quad (15)$$

のように変更した。Fig. 3 と Fig. 4 の実線は (14) と (15) を使って近似したものである。

(14) と (15) を使って、 y の近似を

$$y = b'_1 \frac{1}{N} I + b'_2 N \quad (16)$$

のように変更する。

動特性を表現するために、従来法の場合と同様に(16)式の右辺の変数と K を入力に含む ARX モデル

$$y(k) + \sum_{i=1}^L a'_i y(k-i) = \sum_{j=1}^3 \sum_{i=1}^{M_j} b'_{ij} u'_j(k-i) + w(k) \quad (17)$$

を考える。ARX モデルの入力 $u'_j(k)$ は、

$$u'_1(k) = \frac{I(k)}{N(k)} \quad (18)$$

$$u'_2(k) = N(k) \quad (19)$$

$$u'_3(k) = K(k) \quad (20)$$

のような 3 種類とする。同定実験で得られた入出力の系列 $y(k)$, $u'_j(k)$ に基づき、未知のパラメータ a'_i, b'_{ij} を最小 2 乗法で決定する。

B-1-3. 推定結果の評価法

推定結果の評価法として、推定誤差の 2 乗平均値の平方根 ε と実測値と推定値の相関係数 R を

$$\varepsilon = \sqrt{\sum_{k=1}^D \{y(k) - \hat{y}(k)\}^2} \quad (21)$$

$$R = \frac{\sum_{k=1}^D \{y(k) - \bar{y}\} \{\hat{y}(k) - \bar{\hat{y}}\}}{\sqrt{\sum_{k=1}^D \{y(k) - \bar{y}\}^2 \sum_{k=1}^D \{\hat{y}(k) - \bar{\hat{y}}\}^2}} \quad (22)$$

のように求めた。ここで、 \bar{y} と $\bar{\hat{y}}$ はそれぞれ $y(k)$ と $\hat{y}(k)$ の平均値であり、 D はデータ数である。

B-2. 完全置換型人工心臓を想定した模擬循環

環系における実験

完全置換型人工心臓 (TAH) を想定した実験装置の構成を Fig. 5 に示す。動脈系コンプライアンスを模擬する密閉容器と、静脈系リザーバを模擬する開放容器、遠心ポンプを、チューブでつないで循環回路を構成した。模擬循環系内の流体は水を用いた。

遠心ポンプには Capiox, Miwatec, Gyro の 3 種類の遠心ポンプを使用した。ポンプの流入部, 流出部から側道を通し, 圧トランスデューサを介してポンプ流入圧 P_{in} , ポンプ流出圧 P_{out} を計測した。また, ポンプ流出部において, 超音波流量計を用い, ポンプ流量 Q を計測した。

計測データとして, 人工心臓ポンプの差圧 $P = P_{out} - P_{in}$, 流量 Q , モータ回転数 N , 電流 I をサンプリング周期 50ms で PC にテキストデータとして格納した。

次に, 動特性の同定・推定用データを取得するために, モータ回転数を方形波状に変えたときの各データを取得した。

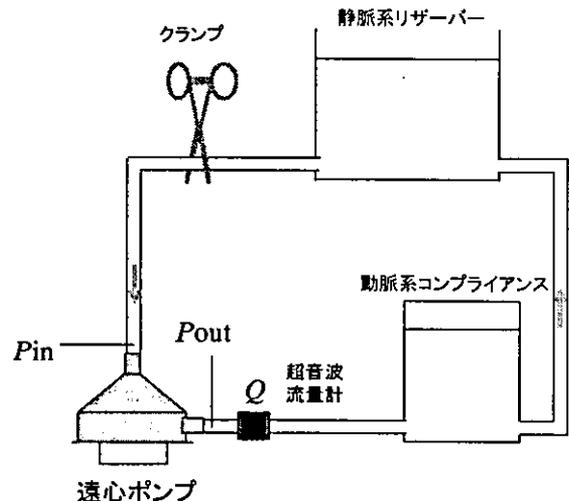


Fig. 5 TAH を想定した模擬循環系

B-3. 補助人工心臓を想定した模擬循環系における実験

補助人工心臓 (VAD) を想定した実験装置

の構成を Fig. 6 に示す. 動脈系コンプライアンスを模擬した密閉容器と, 静脈系リザーバを模擬した開放容器, ならびに遠心ポンプを, それぞれチューブでつないで循環回路を構成した. 循環回路内の流体は水を用いた.

本研究の実験では, 臨床上症例の多い, 心尖脱血方式の LVAD を想定している. 補助心臓ポンプの拍出流量には, 自然心臓の拍出流量の成分も含まれる. すなわち, ポンプの流量を決定する要因がポンプ自身のほかにも存在するような状態にある. このような状況を模擬循環系で再現するために,

補助人工心臓ポンプ (Fig. 6 のポンプ A) に対して直列に, 遠心ポンプをもう一台接続した (Fig. 6 ポンプ B). これにより, ポンプ B の拍出流量が補助人工心臓ポンプ A の流量にも影響するような状態を作った. さらに, 拍動流を模擬するため, ポンプ A, ポンプ B の間に周期的にクランプをかけ, ポンプ A の前負荷を変化させ, 拍動流を模擬した.

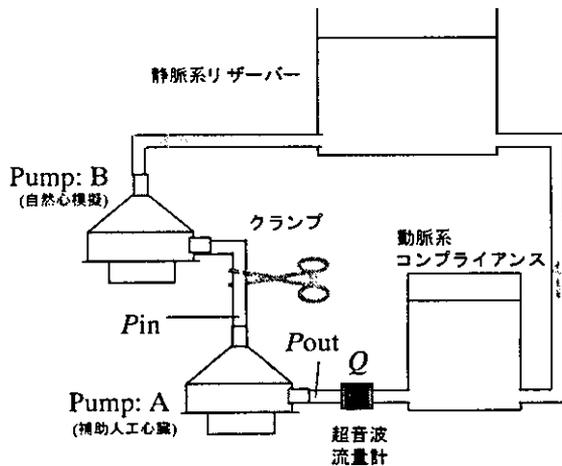


Fig. 6 VAD を想定した模擬循環系

ポンプ A の流入部, 流出部から側道を通し, 圧トランスデューサを介してポンプ A の流入圧 P_{in} , ポンプ A の流出圧 P_{out} を計測した. ポンプ A の流出部では, 超音波流量

計を用いてポンプ流量 Q を計測した.

計測値は, 補助人工心臓ポンプ差圧 $P = P_{out} - P_{in}$, ポンプ流量 Q , モータ回転数 N , 電流 I をサンプリング周期 50ms で PC にテキストデータとして格納した.

まず, TAH の実験で得られた静特性と比較するために, ポンプ A の回転数を一定として, クランプの強さを変えて, 静特性データを計測した.

ポンプ A の回転数は, 動物実験で得られるポンプ流量の値を参考にして, ポンプ A の拍出流量が 3~6L/min となるように設定した. ポンプ B には Capiiox を使用し, 回転数は 500rpm とした. 1 セットのデータは 60s 間である.

B-4. 急性動物実験

実験装置の構成を Fig. 7 に示す. 実験動物には成山羊 (51.4kg, 雌) を用いた. 左右の流量のバランスをとるために両心補助 (BiVAD) とし, 左心ポンプには Gyro を用い, 右心ポンプには Capiiox を用いた. 左心ポンプは心尖部より脱血し, 下降大動脈に送血するよう装着した. 右心ポンプは右心房から脱血し, 肺動脈に送血するよう装着した.

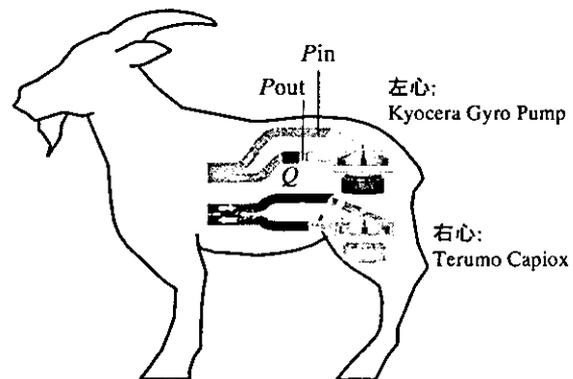


Fig. 6 山羊に VAD を装着した急性動物実験

左心ポンプの流入部, 流出部から側道を通し, 圧トランスデューサを介して左心ポンプ流入圧 P_{in} , 左心ポンプ流出圧 P_{out} を計測した. また, 左心ポンプ流出部において,

超音波流量計を用いて左心ポンプ流量 Q を計測した。推定法を評価するための同定および推定用データとして、回転数を変化させた動特性を計測した。

B-5. 長期慢性動物実験

推定手法の長期間にわたっての精度を評価するために、長期動物実験を行った。使用したのはベラー医科大学で行われた慢性実験のデータである。実験動物には牛を用い、遠心ポンプにMiwatec製PI-710を用いた両心補助である。

左心ポンプは、心尖部より脱血しており、下降大動脈へ送血するように装着した。また、右心ポンプは、右心室より脱血し、肺動脈へ送血するように装着した。ポンプは腹腔内に埋め込んだ。手術後11日目に右ポンプ不良のため再手術を行った。

計測値は、左心系について、ポンプ流量 Q 、モータ回転数 N 、電流 I であり、差圧については実験プロトコルの関係上、計測を行わなかった。各計測値は、サンプリング周期50msでPCに格納した。計測データは、埋め込み手術後3日目から22日目にかけて取得した。

術後3日目の(b)のデータ(POD3)を同定用に用いた。

C. 研究結果

C-1. TAH状態における結果

TAHを想定した模擬循環系において人工心臓ポンプにMiwatecポンプを用いた場合の諸量の時間波形と推定結果の一例をFig. 7に示す。過渡的応答まで推定されていることが分かる。

3種のポンプについて、入力数7のモデルと入力数3のモデルで推定した結果をFig. 8およびFig. 9に示す。3入力ARXモデルを使用した場合での推定精度は、7入力

ARXモデルの場合と比較して、大きな差は見られなかった。

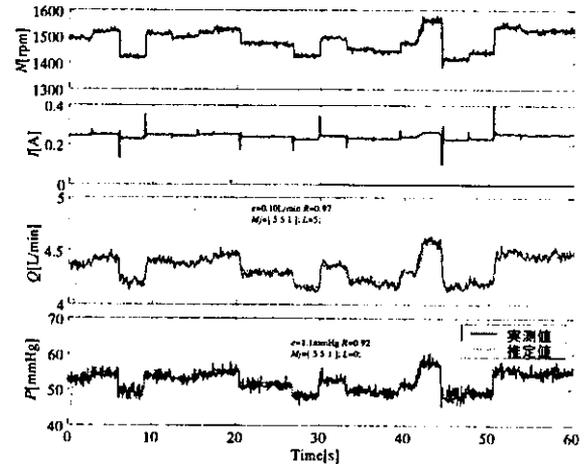


Fig. 7 TAH 模擬循環系における諸量の時間波形と推定結果の例 (Miwatec)

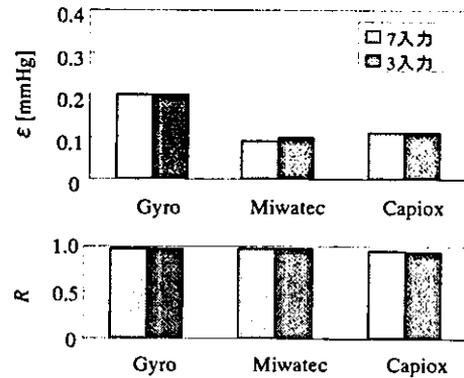


Fig. 8 TAH 模擬循環系実験における差圧の推定結果

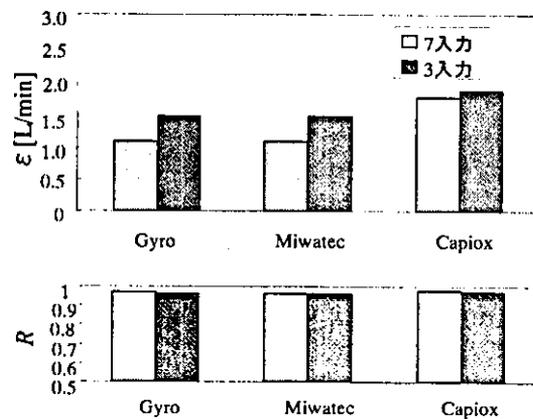


Fig. 9 TAH 模擬循環系実験における流量の推定結果

ポンプの機種による推定精度の違いは、

相対誤差で3%程度であり、いずれのポンプでも実用的な精度で推定が可能であると考えられる。

Gyro ポンプを用いた、動物実験での推定結果を Fig. 10 に示す。動物実験においても、3 入力 ARX モデルと、7 入力 ARX モデルの間に、推定精度の差は見られなかった。

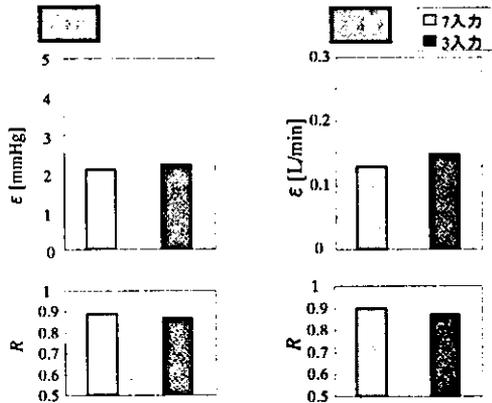


Fig. 10 TAH を装着した山羊の急性実験における推定結果

C-2. VAD 状態における結果

3 種のポンプについて、2 種の ARX モデルを用い、差圧・流量の推定を行った結果を Fig. 11 および Fig. 12 に示す。

7 入力 ARX モデルで推定した場合と、3 入力 ARX モデルで推定した場合での推定誤差の差は 1% に満たない程度である。したがって、TAH の場合と同様、モデル間に大きな性能の差はないと考えられる。

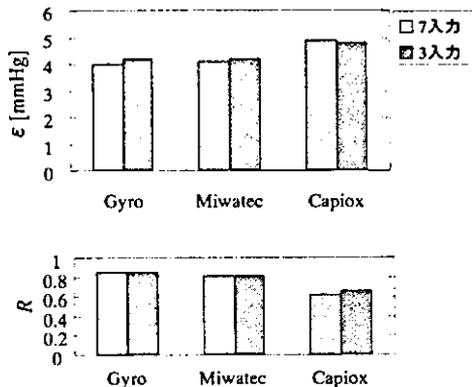


Fig. 11 VAD 模擬循環系実験における差圧の推定結果

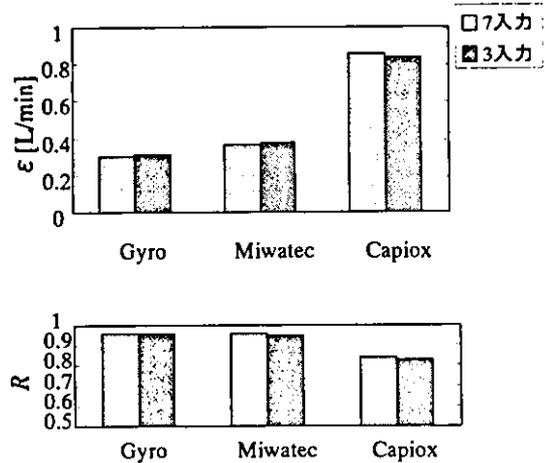


Fig. 12 VAD 模擬循環系実験における流量の推定結果

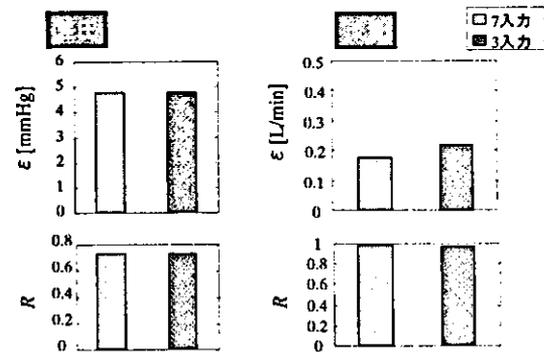


Fig. 13 VAD を装着した山羊の急性実験における推定結果

一方、ポンプの種類で比較した場合、Capiox において、推定精度が他のポンプより低くなるという結果が得られた。これは、Capiox は大型のモータのため、負荷の変動の電流への影響が少ないことが影響していると考えられる。

次に、急性動物実験での推定結果(7 入力の ARX モデルで推定したものを)を Fig. 13 に示す。自然心の拍動があるこの場合においても、高い精度で、かつ負荷の変動に追従した推定が可能であることがわかる。

C-3. 長期動物実験における流量推定結果

VAD の装着手術後 22 日目までの ϵ と R の推移を Fig. 14 に示す。術後 11 目の VAD 交

換手術後 3 日まで一時的に誤差が大きくなったことが分かる。

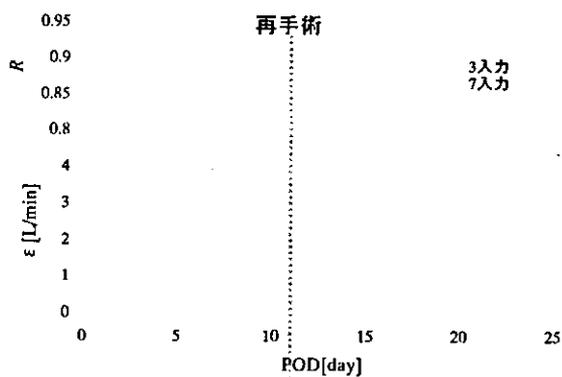


Fig. 14 VAD を装着した子牛の慢性実験における推定結果

C-4. 雑音混入時の推定精度

これまでの検討から、通常時、7 入力 ARX モデルと 3 入力 ARX モデルのどちらを用いても推定精度には大きな差はみられなかった。ここでは、推定時の雑音混入に対しての ARX モデルのロバスト性を検討するために、ARX モデルの入力信号、すなわち N と I に、人為的に平均が 0 で分散が平均値の 1% の白色雑音を混入した場合の流量推定精度を調べた。使用したデータは Fig. 13 の VAD の急性動物実験データである。

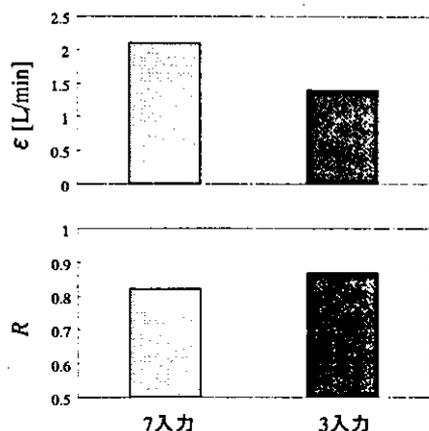


Fig. 15 Fig. 13 の VAD 急性動物実験のデータの N と I に人為的な白色雑音を混入させた時の流量推定結果。

推定結果を Fig. 15 に示す。3 入力 ARX モデルで推定した方が、7 入力 ARX モデルで推定した場合よりも推定誤差 ϵ が約 25% 程度小さくなっている。これは、3 入力 ARX モデルの方が誤差の影響を受ける項数が少ないため、雑音の影響を受けにくく、推定精度がよくなったことを示す。

D. 考察

本研究より、本推定手法が 3 種の遠心ポンプに対しても適用可能であることがわかった。他のさまざまな遠心ポンプに対しても有用となる可能性もある。

また、ARX モデルを用いた本推定手法は、TAH においても VAD においても有効であることが示された。この理由は、自然心の拍動の影響が入力信号に現れることで VAD の出力の推定が却って正確になるからであると思われる。その結果、TAH で用いたアルゴリズムに手を加えることなく VAD においても推定が可能となったと考えられる。

VAD の運用時においては、制御のためばかりでなく心房壁吸着などの異常を監視するために、差圧や流量の過渡的応答を知ることが重要である。この点、模擬循環系での実験において回転数を変化させた場合、Capiiox ポンプの推定精度が他と比較して悪くなった。

Capiiox のような体外用の大型のポンプは、高効率かつ大出力で、負荷の電流波形への依存性は小さい。一方で、Miwatec や Gyro のような小型のポンプは、電流波形の負荷依存性が高い。すなわち、負荷依存性が高いほどポンプの性能は悪くなるが、VAD の圧・流量の推定精度は良くなるという矛盾がある。

また、長期慢性動物実験においても、本

推定手法によって非侵襲的な流量計測を長期的に実行できることがわかった。

今回は手術後早期のデータから未知パラメータを決定し推定を行った。ところが故障した VAD の交換のための再手術後 3 日間は、装着状態の不安定性などの環境変化によるものと思われる誤差が一過的に増大した。

過去の TAH に関する研究では、同定時に環境変化を盛り込んだ入力信号を使わなければ精度の高い推定ができないことが報告されている。ポンプ埋め込み後にこのような状況を模擬することは困難であるから、埋め込み前に模擬循環系で同定をする手法を確立することが望まれる。

TAH, VAD を通じて、3 入力 ARX モデルによる推定は、7 入力の場合と同程度の精度で推定ができた。これは、3 入力のモデルは $\alpha(N)$, $\beta(N)$ を簡単な形に縮約したものであり、本質的には、7 入力の場合と同一であるからと考えられる。

3 入力のモデルでは、Fig. 15 のように入力にノイズが加わった場合でも推定値に及ぼす影響が低減できるという意味で、7 入力よりもロバスト性が向上したと判断できる。

E. 結論

本研究では、ARX モデルに基づく圧・流量推定システムにおいて、入力数が 7 つのものとは 3 つのものとは比較した結果、両者の推定能力に差はほとんど見られなかったのに対し、入力信号に人為的な雑音を加えたときには前者より後者の推定精度が約 25% 少なく、ロバスト性が確かめられた。

次に、3 種類では、体外循環用大型より、埋め込み用小型遠のポンプの推定精度が優れていることが確かめられた。

長期動物実験では、埋め込み 24 日後にも

推定精度がほとんど変わらないことが確かめられた。

推定システムで使われる ARX モデルの同定は、埋め込み手術前に模擬循環系において行えることが理想である。しかし、埋め込み手術後の ARX モデルは真値から大きくずれてしまう。本方法の実用化のためには、今後、この問題を解決する手法の開発が必要である。また、推定値に基づいた流量制御が実際に可能かどうかを検討することも今後の課題である。

参考文献

- [1] 吉澤 誠, 田中 明, 阿部健一, 竹田 宏, 山家智之, 仁田新一, 阿部裕輔, 井街宏: 人工心臓の制御, 計測と制御, 38(5); 328-333, 1999
- [2] A. Tanaka, M. Yoshizawa, K. Abe, H. Takeda, T. Yambe, S. Nitta: In Vivo Test of Pressure Head and Flow Rate Estimation in a Continuous-Flow Artificial Heart, Artificial Organs, 27(1); 99-103, 2003
- [3] M. Yoshizawa, T. Sato, A. Tanaka, K. Abe, H. Takeda, T. Yambe, S. Nitta, Y. Nose: Sensorless estimation of pressure head and flow of a continuous flow artificial heart based on input power and rotational speed, ASAIO Journal, 48; 443-448, 2002
- [4] T. Kitamura, Y. Matsushima, T. Tokuyama, S. Kono, K. Nishimura, M. Komeda, M. Yanai, T. Kijima, C. Nojiri: Physical Model-Based Indirect measurements of blood pressure and flow using a centrifugal pump, Artificial Organs, 24; 589-593, 2000
- [5] A. Funakubo, S. Ahmed, I. Sakuma,

Y. Furuki: Flow rate and pressure head estimation in a centrifugal blood pump, *Artificial Organs*, 26; 985-990, 2002

- [6] P. J. Ayre, N.H. Lovell, J.C. Woodard: Non-invasive flow estimation in an implantable rotary blood pump: a study considering non-pulsatile and pulsatile flows, *Physiol. Meas.*, 24; 179-189, 2003

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

- 1) Akira Tanaka, Makoto Yoshizawa, Ken-ichi Abe, Hiroshi Takeda, Tomoyuki Ymbe, Shin-ichi Nitta, Yusuke Abe, Tsuneo Chinzei, Kou Imachi: Open-loop analysis of transfer characteristic from blood pressure to heart rate using an effectively total artificial heart, *Artificial Organs*, 28(1), 109-114, 2004.
- 2) 吉澤 誠, 田中 明, ポール・オレガリオ, 小川大祐, 阿部健一, 山家智之, 仁田新一: 生体情報を利用した人工心臓の循環制御, 循環制御, 25(4), 342-347, 2004

G-2. 学会発表

G-2-1. 国際会議

- 1) Daisuke Ogawa, Makoto Yoshizawa, Akira Tanaka, Paul Olegario, Yasuyuki Shiraishi, Tomoyuki Yambe and Shin-ichi Nitta: Control of

continuous flow artificial heart using estimated flow rate and pressure head, *SICE Annual Conference 2004*, Sapporo, Japan, 2099-2102, 2004

- 2) P. S. Olegario, M. Yoshizawa, A. Tanaka, Y. Shiraishi, D. Ogawa, T. Hanaoka, K. Abe, T. Yambe, S. Nitta: Dynamic response of the pulmonary circulation in continuous flow artificial heart systems, *Proc. of 26th Annu. Int. Conf. IEEE/EBMS, (CD-ROM)*, 2004

G-2-2. 口頭発表

- 1) 花岡 哲文, 吉澤 誠, 田中 明, 阿部 健一, Paul Olegario, 小川 大祐, 山家 智之, 仁田 新一: 定常流型人工心臓の差圧・流量推定モデルの検討, 第32回人工心臓と補助循環懇話会, 59, 2004
- 2) 花岡 哲文, 田中 明, 吉澤 誠, 阿部 健一, Paul Olegario, 小川 大祐, 白石 泰之, 山家 智之, 仁田 新一: 補助人工心臓における差圧・流量推定, 計測自動制御学会東北支部40周年記念学術講演会, 2004

G-3. 新聞報道

該当なし.

H. 知的所有権の取得状況

該当なし.

ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置用アクチュエータの開発
分担研究者 岡本 英治（北海道東海大学工学部・助教授）

研究要旨

ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置用機械一流体式アクチュエータを開発した。アクチュエータは、ブラシレスDCモータの正転・反転運動をボールねじにより直線往復運動に変換し、作動流体ポンプを稼働し心室装着ユニットを作動流体により拡張し心室を外部より圧迫することで心室からの血液駆出を補助する。アクチュエータハウジングはエポキシ樹脂製で形状は縦70mm×横110mm×厚み60mmで、アクチュエータを肋間に装着できる形状となっている。埋め込み式心室補助装置コントローラは、32ビット高性能ワンチップマイクロコンピュータから構成し、自律分散オブジェクト型プログラム構成となっており、直接の制御に関わるオブジェクト群は、患者個別に医師の経験を反映できるようにファジーコントローラとなっている。開発した埋め込み式心室補助装置を山羊を用いた長期埋め込み動物実験で評価したところ良好な補助効果を確認することができた。

A. 研究目的

拍動型及び無拍動型の埋込型補助人工心臓はすでに臨床応用されているが、いずれの補助人工心臓も人工物が血液に触れるため血栓形成や溶血などの課題がある。そこで補助人工心臓による補助が常に必要でない患者には、埋め込み式で補助が必要な時心室壁を外側から圧迫し循環補助を行う埋め込み式心室補助装置の開発が期待されている。本研究では、ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置を稼働する心室補助装置用埋込み型アクチュエータを開発したので報告する。

B. 研究方法

埋め込み式心室補助装置アクチュエータは、ブラシレスDCモータとボールねじより構成し、ブラシレスDCモータの正転・反転運動をボールねじにより直線往復運動に変換し、プッシャープレートで稼働する。開発当初はプッシャープレートにより直接心室を稼働する方式であったが十分な補助効果が得られないため、作動流体を介し心室補助する方式に変更した。この機械一流体式アクチュエータは、直線往復運動するプッシャープレートにより作動流体ポンプを稼働し心室装着ユニットを作動流体により拡張することで心室を圧迫し血液駆出を補助する。

駆動制御システムは、32bitsRisc型ワンチップマイクロコンピュータと電力増幅部より構成した。駆動用ソフトウェアは、人工心筋補助装

置駆動のための測定系および制御系の各オブジェクトが単純な入出力の形式をとる自律分散オブジェクト型システムとして構成した。制御方式は、駆動開始からの各時間に対応するモータ回転角度を目標とする追値制御とし、制御系を構成する位置制御オブジェクト及び速度制御オブジェクトは、患者個別に医師の経験を反映できるようにファジーコントローラで構成した。

また埋め込み式心室補助装置アクチュエータの駆動状態のモニター及び外部からの駆動パラメータの変更を可能とするため、体外に設置するモニタ用コンピュータと体内に埋め込む駆動制御システム間の双方向通信機能を内蔵させ、光や電磁誘導などによる経皮的情報伝送システムを用いた経皮的モニタリングを可能とした。

（倫理面への配慮）

本研究は動物実験による評価の段階であり、動物実験は東北大学加齢医学研究所で行い、東北大学加齢医学研究所動物実験倫理規定にもとづき行う。

C. 研究結果

第一バージョンの埋め込み式心室補助装置アクチュエータは、直径110mm×厚み52mmの円盤形のエポキシ製で製作した。心筋装着部の大きさは、直径61mm、厚みが15mmから33mmまで拡張するようにした結果、心室圧縮ストローク18mmを実現した。本心室補助装置を右心補助に適用し

た結果、かしこのアクチュエータを肋間に装着するには、肋骨を3本しなくてはならず、装着性に課題があることがわかった。

そこで第二バージョンでは、早稲田大学に依頼し縦70mm×横110mm×厚み60mmの心室補助装置アクチュエータを作成した。この結果、肋骨の削除数を2本とすることができ良好な装着性を得ることができた。

自律分散オブジェクト型駆動制御システムは、良好に心室補助装置用アクチュエータを駆動できた。制御オブジェクトにファジー制御を用いたことにより、メンバーシップ関数やファジールールの変更により、容易にアクチュエータに任意の動きをさせることが可能となった。また双方向通信機能を内蔵させたことにより、心室補助装置アクチュエータの駆動モニタ及び駆動パラメータの変更ができ、高度な心筋補助装置制御が可能となった。

D. 考察

本研究では、体内埋め込み式心室補助装置用アクチュエータの開発を行った。本研究では、ブラシレス DC モータとボールねじからアクチュエータを構成した。モータ回転角度を制御しボールねじのストロークを変更することで任意の作動流体ポンプ拍出量を得ることができ、患者の体格や循環動態にあわせた補助量を得ることが可能である。また、駆動制御システムにファジー制御を用いることで医師の経験に基づく心機能補助のノウハウを駆動制御プログラムに組み込むことができることを併せ持つことで、より患者に最適な循環補助を達成できるものと思われる。

心室補助装置用アクチュエータは肋間には込むことで体格の小さい女性などにも適用が可能となる。第一バージョンのアクチュエータでは製作の容易さより円盤形としたが肋間への装着に難があった。第二バージョンでは直方体型に変更したことにより肋間への埋め込みは容易にはなったが、厚みが60mmあることが課題である。今後より装着性をあげるために、ボールねじストロークを小さくし薄型を進めると同時に肋骨の湾曲にあわせた曲線を加えた形状へと発展させることが今後の検討課題である。

E. 結論

本研究では、体内埋め込み式人工心室補助装置用アクチュエータの開発を行った。その結果、良好な装着性と循環補助効果、および患者この容態にあわせた制御が可能で体内埋め込み式人工心筋補助装置用アクチュエータを開発することができた。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岡本英治、松木英敏、"埋め込み型人工臓器のエネルギー問題"、人工臓器33(1)、37-38, 2004
- 2) 山家智之、堀義生、白石泰之、井口篤志、田林暁一、芳賀洋一、江刺正喜、吉澤誠、田中明、松木英敏、佐藤文博、川野恭之、羅雲、高木敏行、早瀬敏幸、圓山重直、王慶田、段旭東、仁田新一、佐々田比呂志、佐藤英明、岡本英治、久保豊、大坂元久、梅津光生、本間大、前田剛、"ナノテクノロジーを応用した人工臓器開発—ナノテク人工食道とナノテク人工心筋—"、ナノ学会会報2(2):103-112, 2004
- 3) 山家智之、堀義生、白石泰之、井口篤志、田林暁一、芳賀洋一、江刺正喜、吉澤誠、田中明、松木英敏、佐藤文博、川野恭之、羅雲、高木敏行、早瀬敏幸、圓山重直、王慶田、段旭東、仁田新一、佐々田比呂志、佐藤英明、岡本英治、久保豊、大坂元久、梅津光生、本間大、前田剛、"ナノテクを応用した人工臓器開発の新しい地平"、未来材料4(8)、30~37, 2004
- 4) E. Okamoto, T. Inoue, T. Hashimoto, I. Saito, Y. Abe, T. Chinzei, T. Isoyama, K. Imachi, Y. Mitamura, "Development of an electro-stethoscope system and design of an optimum filter based on tissue sound transmission for noninvasive early diagnosis of malfunction of an implanted mechanical total artificial heart", Artificial Organs28(2):226-229, 2004

2. 学会発表

- 1) 牧野勤、岡本英治、渡辺亘洋、浅尾弘、井上雄介、田中秀治、三田村好矩、"埋込み型人工心臓の早期異常診断用聴音システムに関する研究、第32回人工心臓と補助循環懇話会(1/9, 10, 熱海)
- 2) 白石泰之、山家智之、柴田宗一、山口済、王慶田、段旭東、洪蘭、劉紅箭、沙偉、永利潤、青木秀宜、吉田敬、梅津光生、小川大祐、ポールオレガリオ、田中明、吉澤誠、田中秀治、岡本英治、仁田新一、"機械式心筋補助装置による局所的な心筋収縮補助方法の検討、第32回人工心臓と補助循環懇話会(1/9, 10, 熱海)
- 3) 矢野哲也、見藤歩、関根一光、三田村好矩、岡本英治、金東郁、西村生哉、村林俊、四津良平、"数値流体力学解析による定常流型血液ポンプの溶血量予測手法、第43回日本エム・イ

一学会大会 (5/19 - 21, 金沢)

4) 白石泰之, 山家智之, 青木秀宜, 永利潤, 伊藤慎二, 吉田敬, 梅津光生, 田中秀治, 岡本英治, 西條芳文, 王慶田, 段旭東, 劉江箭, 仁田新一, 小川大祐, ポール・オレガリオ, 田中明, 吉澤誠, 佐藤文博, 松木英敏, 圓山重直, 早瀬敏幸, 佐々田比呂志, "人工心筋を用いた心機能補助時の左心室壁に対する影響の工学的基礎検討", 第43回日本エム・イー学会大会 (5/19 - 21, 金沢)

5) T. Makino, E. Okamoto, N. Watanabe, H. Asao, Y. Inoue, S. Tanaka, I. Saito, T. Isoyama, T. Chinzei, Y. Abe, K. Imachi, Y. Mitamura, "Optimum experiment method for estimation of temperature rise of implantable battery system and other electric devices before implantation", 50th anniversary meeting of ASAIO (6/17-19, Washington D. C.)

6) T. Makino, E. Okamoto, N. Watanabe, H. Asao, Y. Inoue, S. Tanaka, I. Saito, T. Isoyama, T. Chinzei, Y. Abe, K. Imachi, Y. Mitamura, "Adaptive noise cancelling in sound measurement for early diagnosis of mechanical malfunction in implantable artificial heart", 50th anniversary meeting of ASAIO (6/17-19, Washington D. C.)

7) E. Okamoto, T. Makino, H. Asao, N. Watanabe, Y. Mitamura, "Study of autonomous distributed control system having natural organs' feature for higher intelligent control of ultra lightweight VAD", 50th anniversary meeting of ASAIO (6/17-19, Washington D. C.)

8) Y. Shiraishi, T. Yambe, K. Sekine, T. Yamaguchi, . Shibata, Y. Saijo, M. Watanabe, J. Nagatoshi, H. Aoki, S. Ito, M. Umezu, S. Tanaka, E. Okamoto, D. Ogawa, P. Olegario, M. Yoshizawa, Q. Wang, X. Duan, H. Liu, F. Sato, T. Tanaka, S. Nitta, K. Tabayashi, H. Sasada, "Hemodynamic effect of the left or right ventricular assistance by a mechanical myocardial assist system, 31th congress of ESAO (9/8-11, Warsaw)

9) T. Yambe, Y. Shiraishi, T. Abe, K. Imachi, I. Saito, S. Mochizuki, Y. Mitamura, M. Umezu, T. Matsuda, E. Okamoto, S. Niita, "Supporting effect of the implantable undulation pump ventricular assist device on ischemic heart failure", 31th congress of ESAO (9/8-11, Warsaw)

10) E. Okamoto, T. Makino, H. Asao, S. Tanaka, Y. Inoue, N. Watanabe, T. Nakamura, I. Saito, Y. Abe, T. Chinzei, T. Isoyama, S. Mochizuki, K. Imachi, Y. Mitamura, "Design of transcutaneous information transmission

system for improvement of productivity", 31th congress of ESAO (9/8-11, Warsaw)

11) E. Okamoto, T. Makino, Y. Yamamoto, H. Asao, N. Watanabe, M. Nakamura, S. Tanaka, Y. Inoue, T. Yasuda, Y. Mitamura, "Development of implantable assist pump and its peripheral devices", 7th Polish-Japanese seminar on new technologies for future artificial organs (9/11-12, Warsaw)

12) Y. Shiraishi, T. Yambe, E. Okamoto, Y. Saijo, K. Sekine, Y. Hori, T. Kawayama, S. Nitta, F. Sato, D. Ogawa, P. Olegario, A. Tanaka, M. Yoshizawa, Q. Wang, X. Duan, H. Liu, H. Aoki, J. Nagatoshi, S. Ito, M. Umezu, K. Tabayashi, H. Sasada, "Development of an artificial myocardial assist system", 7th Polish-Japanese seminar on new technologies for future artificial organs (9/11-12, Warsaw)

13) 白石泰之, 山家智之, 岡本英治, 関根一光, 小川大祐, オレガリオポール, 吉澤誠, 青木秀宜, 永利潤, 伊藤慎二, 田中明, 佐藤文博, 西條芳文, 王慶田, 圓山重直, 早瀬敏幸, 松木英敏, 本間大, 梅津光生, 仁田新一, "完全埋込を目指した人工心室補助装置の血行力学的影響", 第42回日本人工臓器学会大会 (10/5~7, 東京)

14) 渡辺宣洋, 牧野勤, 岡本英治, 浅尾弘, 中村正寿, 井上雄介, 田中秀治, 斎藤逸郎, 磯山隆, 鎮西恒雄, 望月修一, 阿部裕輔, 井街宏, 三田村好矩, "埋め込み型人工心臓早期異常診断システム用アダプティブノイズキャンセラの開発と評価", 第42回日本人工臓器学会大会 (10/5~7, 東京)

15) 岡本英治, 牧野勤, 井上雄介, 中村正寿, 田中秀治, 浅尾弘, 渡辺宣洋, 阿部裕輔, 鎮西恒雄, 斎藤逸郎, 磯山隆, 望月修一, 井街宏, 三田村好矩, "波動型補助人工心臓駆動用体内埋込み二次電池システム開発とその発熱温度分布の推定", 第42回日本人工臓器学会大会 (10/5~7, 東京)

16) 中村正寿, 岡本英治, 牧野勤, 浅尾弘, 渡辺宣洋, 田中秀治, 井上雄介, 磯山隆, 斎藤逸郎, 鎮西恒雄, 望月修一, 阿部裕輔, 井街宏, 三田村好矩, "人工心臓用体内埋込み型二次電池システムの温度分布解析の試み", 第43回日本ME学会北海道支部大会 (9/30, 札幌)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況