

## 日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業 事後評価報告書



### I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 1 台で治療・診断・予防を行う人工知能を備えた人工心臓の研究開発  
(プログラム名) (英語) Development of a ventricular assist device with artificial intelligence with functions of treatment, diagnosis, and prevention

実施期間: 令和 3 年 6 月 22 日 ~ 令和 5 年 3 月 31 日

補助事業担当者 氏名: (日本語) 土方 亘  
(英語) Wataru HIJIKATA

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 東京工業大学・工学部機械系・准教授  
(英語) Tokyo Institute of Technology, School of Engineering, Associate Professor

### II 補助事業の概要

補助事業の成果およびその意義等

和文: 2 ページ以上

従来, 人工心臓は主に心臓移植までの待機期間中に橋渡しとして使われていたが (Bridge To Transplantation, BTT), 2010 年代より欧米を中心として, 最終的な治療法 (Destination Therapy, DT) としての症例が急増しており, 長期使用を前提とした使い方が求められている。本邦でも DT が保険適用として開始され, 心疾患治療があらたな局面を迎えている。DT を前提として長期使用する場合, ベッドサイドでの一時的使用ではなく, 患者の社会復帰を促し, 医師の監視下でなくとも安全に使用できることが望ましい。

このような背景から, 患者の QOL 向上のために, 運動状態に応じて人工心臓が適切な拍動流を吐出でき, 心疾患の症状および心機能の回復状況に応じて, 適切な心拍同期制御を行うことで心機能の回復を促進する動作が望まれている。また, 生存率低下の原因となっているポンプ内血栓は, 医師の厳密な管理のもと適切な凝固管理が要求されているが, DT による在宅での長期使用が前提となる場合, できるだけ医師の介入頻度が少ない状態でも血栓の予防・検知を行う必要がある。これらニーズに対して心電図を使った心拍同期制御や, 光センサ等を使った血栓検出が研究されているが, センサの追加は信頼性等の点から体内埋込型機器にはハードルが高く, 臨床応用の段階で断念せざるを得ず, 実用化に至っていない。そこで本提案では, 磁

気浮上システムに元から備わっているセンサのみを用い、人工知能で情報処理することで上記のニーズを満たす新技術を実現した。具体的には、磁気浮上型人工心臓を対象とし、1台で【治療】【診断】【予防】を可能とする“人工知能を備えた人工心臓”を創出した。以下に、本事業で推進した研究開発項目とその成果を記す。

#### (1) 心拍同期制御

磁気浮上型人工心臓のインペラは、疾患心臓の拍動による流体力によってわずかに揺動する。そこで、非ニュートン特性を有する血液中で磁気浮上するインペラのダイナミクスを数理モデル化することで、この力の作用機序を解明し、磁気浮上制御系に外乱オブザーバを構成することで、疾患心臓の拍動を外乱流体力として推定した。また、疾患心臓の拍動を模擬可能なシミュレータを開発し、様々な拍動を推定可能であることを実験的に実証した。この推定流体力をもとに拍動性を持つ目標流量波形を生成するアルゴリズムを実現するとともに、この目標値に追従させるモータコントローラとして、繰返し学習制御器を用いたシステムを構築した。繰返し学習制御器は周期的な目標入力に対して高精度に追従することができ、その追従性は内部モデル原理によって保証されている。拍動シミュレータを用いた実験では、心拍同期制御を開始するにつれて、人工心臓が拍動のタイミングを徐々に学習し、目標流量に近づいていることを確認した。以上の結果から、設計した心拍同期制御システムによって、回転数を変動させ、推定ポンプ流量を目標流量に追従できることを実証した。

#### (2) 磁気浮上インペラの揺動を用いた血栓の予防

本項目では自転するインペラに、磁気浮上システムによって公転軌道も加えることでせん断加速度（せん断速度の時間的な変化）を与えることで、インペラ表面への血液成分の粘着を予防することで、血栓の低減を目指した。まず、加振の有無によるインペラへの血液粘着量を評価するために、羽根のないインペラをポンプ内に組み込み、回転数やギャップを変化させることでインペラ上面のせん断速度を変化させ、表面を観察する系を構築した。この際、インペラの表面には黒色のポリカーボネート板を貼付した。これはポリカーボネートが、血小板を始めとした血液内のタンパク質が粘着しやすい素材であるためであるとともに、表面の観察が容易なためである。このインペラ表面を観察するために顕微鏡カメラを用いた観察システムも構築した。同一箇所を同じ輝度で撮影するため、以下の撮影プロトコルを開発した。実験開始前にポリカーボネート板上に5 mm四方の格子線を引いた。撮影時は、まず低倍率（50倍）でポリカーボネート版にピントを合わせた上、画角の角と、ポリカーボネート板上の格子の角を合わせた。次に、その状態で倍率を上げ、高倍率（500倍）とし、実験前後で同一箇所を撮影した。撮影の輝度を等しくするため、十分に遮光可能な環境で、シャッタースピードを1/2000 sに設定し、撮影した。

撮影したインペラ表面画像の輝度分布を求め、中央値から99.7%の範囲を閾値として設定した。この値は、輝度の分布が正規分布に則っていると考え、中央値から $\pm 3$ にあたる範囲として決定した。次に、実験終了時に撮影した画像についても輝度分布を求め、設定した閾値外の画素数を求めた。そして、閾値外の画素数の変化量を血液粘着量と定義し、全体の画素数に対する粘着量の割合を算出した。粘着した血液は、多くの場合輝度の低い黒色で撮影されるが、粘着した血液が凝集などの反応が起こったとき、その大きさにより、撮影時の光を反射し、高い輝度（白色）で撮影される可能性があるため、閾値の両側を粘着量と定義した。本手法を用いることでインペラ表面に粘着した血液成分を定量する手法を実現した。

この観察系を用い、インペラ加振による血栓予防効果を実証する。血液ポンプ内の血栓は、血液が異物表面に接触し、血液内のタンパク質が粘着することから開始し、その直後に赤血球や血小板を始めとした血液成分が粘着し変性や凝固などの過程を経て、血栓へと成長する。血液ポンプ運転時、内部で回転するインペラごく近傍では、インペラと血液の相対速度が零であるため、血液が粘着しやすい状態にある。そこで本研

究では、インペラを意図的に加振することで表面のせん断速度を常に変化させ、血液の流れを剥離させれば、血液が接触してから粘着までの過程を妨げることができるとの仮説を立てた。すなわち、インペラ表面のせん断加速度（せん断加速度の時間的な変化の割合）が血栓予防効果の指標であると考えた。

せん断加速度が血栓予防効果に与える影響を確認するため、回路にブタ血液を充填し、様々な回転数・振幅の加振条件下で運転した。せん断加速度を変化させたときの粘着防止率、および振動数と振幅の関係をまとめた結果、高振幅、高振動数の条件下で、血液の粘着が減少する傾向を確認した。特に本構想で立案した仮設通り、インペラ加振の振幅や周波数ではなく、それをもとに算出されるせん断加速度によって、血栓予防率が決まることを実証した。本成果は長らく血栓を課題としてきた当該分野でも知られていない事実であり、今後、医療機器の新たな血栓予防の指針となりうる成果である。なお、せん断加速度が小さいとき、せん断加速度と粘着防止率には線形関係がある一方で、せん断加速度が十分大きいとき、粘着防止率は大きく変化しなかった。この結果より、血液粘着防止に効果のあるせん断加速度には閾値が存在することを明らかにした。

さらに、血栓検出の新技术も開発した。これまでに、磁気浮上インペラを振動型粘度計の原理で往復加振することで、ポンプ内血栓を早期に検出する技術を開発してきたが、体調変化や、体内水分量に起因する血液粘度変化と血栓検出を区別することが困難である。そこで本項では血栓予防と同じように、インペラを円軌道に加振することで、血液粘度変化と区別可能な血栓検知技術を提案・開発・評価した。具体的には X 方向、Y 方向の電磁石にそれぞれ正弦波、余弦波の電流を供給することで、インペラの軌道が円軌道となる。このとき、インペラの変位は一つのベクトルとして表すことが可能である。これを変位ベクトルと呼ぶ。また、X、Y の 2 方向に設置してある電磁石に供給する電流も、原点を中心とし、時間とともに回転する一つのベクトルとして表すことができ、このベクトルを電流ベクトルと呼ぶ。変位ベクトルに対する電流ベクトルの角度、すなわち位相差  $\phi$  を計測すると、血液粘度が上昇した際は、位相差が一意に上昇するが、血栓が形成された場合は、形成箇所近傍で特異的に位相差が上昇することを見出した。この性質を利用して、血液粘度変化と血栓形成を区別可能な診断手法を開発した。

本事業で実現した上記の新技术は、補助人工心臓装着患者の予後、生存率、再入院率改善を目的とし、デバイスに起因する血栓塞栓症の低減、および人工心臓の定常流に起因していた心臓内の血栓塞栓症や右心不全を改善するとともに、虚血性心疾患患者においてはリカバリ効果の獲得を行えるものであり、今後 DT の適用に伴い増加が予想される人工心臓治療において、大きく貢献するものと考えられる。

英文：1 ページ程度

In this project, I have created a "ventricular assist device with artificial intelligence" that enables "treatment," "diagnosis," and "prevention" with a single device by using only the sensors originally equipped in the magnetic levitation system and processing information with artificial intelligence. The following is a list of the R&D items and results of this project.

#### (1) Heartbeat-synchronized control

The impeller of a magnetically levitated ventricular assist device oscillates slightly due to hydrodynamic forces caused by the beating of a diseased heart. I clarified the mechanism of this force by mathematically modeling the dynamics of an impeller magnetically levitating in non-Newtonian blood, and estimated the beating force of a diseased heart as a disturbance fluid force by constructing a disturbance observer in the magnetic levitation control system. Based on this estimated fluid force, I developed an algorithm to generate a reference flow waveform with pulsatile characteristics, and constructed a system using an repetitive learning controller as a motor controller to follow this reference value. Experiments using a

beating simulator confirmed that the ventricular assist device gradually learns the timing of the beat and approaches the reference flow rate as the heartbeat synchronization control is started. These results demonstrate that the designed heartbeat-synchronized control system can vary the rotation speed and track the estimated pump flow rate to the reference flow rate.

## (2) Prevention of thrombus using oscillation of a magnetically levitated impeller

In this study, a rotating impeller was subjected to shear acceleration (temporal change in shear rate) by adding a revolving orbit to the magnetic levitation system to prevent adhesion of blood components to the impeller surface, thereby reducing thrombus. The rate of blood adhesion was measured by varying the frequency and amplitude of vibration. As a result, it was confirmed that blood adhesion tended to decrease under conditions of high amplitude and high vibration frequency. In particular, it was demonstrated that the thrombus prevention rate was determined not by the amplitude or frequency of impeller excitation, but by the shear acceleration calculated from the amplitude and frequency. When the shear acceleration was small, there was a linear relationship between the shear acceleration and the anti-adhesion rate, while the anti-adhesion rate did not change significantly when the shear acceleration was sufficiently large. These results indicate that there is a threshold value of shear acceleration that is effective in preventing blood from sticking.

A new method for thrombus detection has also been developed. I have previously developed a technique for early detection of thrombus in a pump by reciprocating vibration of a magnetically levitated impeller based on the principle of an oscillating viscometer. However, it is difficult to distinguish thrombus detection from changes in blood viscosity caused by changes in physical condition or the amount of water in the body. In this project, a thrombus detection technique was proposed, developed, and evaluated that can distinguish between changes in blood viscosity and thrombus detection by vibrating the impeller in a circular orbit, as in thrombus prevention. Specifically, by supplying sine and cosine currents to the electromagnets in the X and Y directions, respectively, the impeller's orbit becomes a circular orbit. In this case, the displacement of the impeller can be expressed as a vector. The current supplied to the electromagnets in the two directions of X and Y can also be expressed as a vector centered at the origin and rotating with time, and this vector is called the current vector. By measuring the angle of the current vector relative to the displacement vector, or phase difference  $\phi$ , it has been found that the phase difference increases uniquely when the blood viscosity increases, but when a thrombus forms, the phase difference increases specifically near the point of thrombus formation. Using this property, a diagnostic method that can distinguish between changes in blood viscosity and thrombus formation was developed.

The above new technology realized in this project aims to improve the prognosis, survival rate, and re-hospitalization rate of patients with a ventricular assist device. It reduces thromboembolism caused by the device, improves thromboembolism in the heart and right heart failure caused by the steady flow of the artificial heart, and achieves recovery effects for patients with ischemic heart disease.