

2010/2001A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究（医工連携研究推進基盤研究）事業

循環器系DRYラボセンターの創設と

ENGINEERING BASED MEDICINE (EBM) の推進

(H20-医工一般-001) XXXXXXXXXX

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 梅津 光生

平成23（2011）年 5月

目 次

I. 総括研究報告書	
循環器系 DRY ラボセンターの創設と ENGINEERING BASED MEDICINE (EBM) の推進	
梅津光生 1
II. 分担研究報告	
1. 技能研修室 2
大血管ステントグラフト手術のための支援システム	
村垣善浩 青見茂之	
2. GLP 対応実験室	
人工弁を変更した拍動型補助人工心臓の性能評価と使用法に関する検討	
 3
岩崎清隆 山崎健二	
3. 医療情報解析室	
脳腫瘍摘出率の精度検証に関する研究 4
村垣善浩, 八木高伸 錢逸	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 5

循環器系 DRY ラボセンターの創設と ENGINEERING BASED MEDICINE (EBM) の推進

研究代表者 梅津 光生 早稲田大学理工学術院 教授

要旨：大動物や死体を用いたシステム化された外科訓練センター、すなわちWETラボが米国を中心に多く存在するが、動物実験や臓器の使用がだんだん難しくなる中で我国においては、現在のWETラボ機能は十分とはいえない。そこに参加する以前に十分に訓練をして手技を磨き、その後全国のWETラボを有効に利用するという位置づけが現実的かつ有効であると考え、ここではWETに対してDRYを提案し、早大・女子医大連携施設（ツインズ）内に循環器系シミュレータ技術を用いたDRYラボセンター（技能研修室、GLP対応実験室、医療情報解析室）を創設した。本年度、技能研修室では、冠動脈バイパス手術トレーニングが恒常化し、年間のべ120名の若手臨床医が参加している。トレーニング装置も国内約80施設に普及し、外科技術の定量化評価に大きな注目が集まっている。GLP実験室では、ステントや補助人工心臓等の性能および市販後デバイスの使用方法を科学的評価をベースに定量化することが、臨床導入の際に治療機器をより安全に有効に使うための科学的データとして医師や医師に浸透してきた。ラボ全体で現在、国内企業を中心に受託研究の依頼や未承認デバイスに関する開発・技術相談があり、依頼や相談のあった医療機器企業はおよそ30社に達する。医療情報解析室では、計算科医学の結果を鵜呑みにすることなく、実験結果をベースに精度検証し、効果と限界を議論していく段階に到達した。心臓外科医や循環器内科医のなかには血流シミュレーションを診断・治療へと使用する場面が出始めた。当該年度には定期ラボと全国での教育講演を精力的に展開し、総計でのべ1000人規模の参加を達成し、申請時の目標を十分に達成することができた。

（研究分担者）

岩崎清隆	早大高等研究所	准教授
銭逸	早大理工学研究所	教授
八木高伸	早大理工学術院	助手
加瀬川均	早大生命医療工学研究所	准教授
山崎健二	東京女子医大	教授
青見茂之	東京女子医大	准教授
村垣善浩	東京女子医大	准教授

評価し、臨床導入の際の安全性・有効性を提示していくスキームが企業内に浸透してきている。医療機器の血液適合性評価に関しては、ISO TC194 ワーキンググループのメンバーに選ばれるなど、非臨床技術の標準化に向けた流れが活発化している。冠動脈ステントの至適使用法（3回拡張）に関しては、DRYラボで手法の有効性が判明したのち、2009年度で九州地区を中心に100施設、本年度はおおよそ200施設を超える病院が3回拡張法を採用しており、DRYから臨床へ、が着実な成果として結びついてきている。

A. 研究目的

体験型教育環境 1) 技能研修室、2) GLP 対応実験室、3) 医療情報解析室に教育プログラムを準備することで、理工学部の総合的知識・技術を実践学習する教育基盤を構築し、大規模な人材育成を達成すべく恒常化を達成することを目的とした。

B. 研究方法

学術的課題に関しては分担研究報告書で詳述し、ここでは主に教育成果についてまとめる。ツインズでは、冠動脈バイパス手術の定期ラボが運営され、若手医師でのトレーニングが恒常化している。全国展開で行った教育セミナーは、中小企業から大企業に至る医療機器メーカー、心臓外科、循環器内科の医師が主な対象であった。

C. 結果・考察

技能研修室（冠動脈バイパス手術トレーニング）のべ120名の週一回、通年で約50回の定期ラボを行い、のべ120名の参加者を得た。トレーニング装置が全国80施設に普及し、全国各地で行われた吻合手技をツインズで解析するという試みが開始された。導入したマイクロCT技術を駆使して、縫合部の内腔形状をデジタル化し、流れの可視化や計算科学をベースに外科技術の定量化評価を行っている。技量向上を効率的に達成するためのフィードバックに関して研究が進展してきている。2009年度から始まった、国内学会との連携が拡大され、冠動脈外科学会（60名）、日本心臓血管外科学会（80名）、日本冠疾患学会（60名）の参加者を得た。米国胸部外科学会等の国外展開を踏まえると、総計380名の参加となった。

GLP 対応実験室（ステント耐久性・使用方法の評価）

循環器内科医や医療機器企業を主な参加者とした教育講演を継続した（年間10回）。参加者のはべ500人規模である。医療機器企業からの受託研究の依頼や技術相談がこれまでの通り頻繁にあるが、未承認デバイスの試験依頼が来始めた。GLP 対応実験室での、治療機器の性能を科学的に

医療情報解析室（血流モデリング・シミュレーション）医療機器企業を中心とし年5回の教育講演を実施し、参加者は全体で380名であった。近年、計算科学の医療分野への展開が期待されているなかで、実験結果をベースに計算結果の精度を検証し、効果と限界を議論していく段階に到達した。国内企業の中には、新規医療機器のプロトタイプを定めるうえで、デザイン最適化に医療情報解析室の流体解析技術を採用し、特許化に成功した事例も出始めた。医療情報解析室で講習を受けた心臓外科医や循環器内科医のなかには解析結果をベースに診断・治療の最適化を図るケースが出始めて今後の展開が大きく期待できる。

D. 結論

総計すると平成22年度に教育プログラムの参加者は1000人規模となり、申請時当時の目標を十分に達成している。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の医療機器審査官を対象としてツインズでセミナーを実施したところ約25名の参加を得た。医学のみならず、人工心臓のモノづくりの現場体験と評価実験、シリコン血管モデルを用いた頭動脈ステント術（OAS）の体験など、実践的・体験的教育内容に好評を得ることができ、今後の展開が大きく期待された。

E. 研究発表

- 1) 梅津光生、東京女子医科大学・早稲田大学連携 先端生命医科学研究教育施設（TWIns:ツインズ）の紹介、バイオエンジニアリング部門報、No.39, pp.9-12, 2010
- 2) 岩崎清隆、梅津光生、シミュレータを用いた医療機器・治療法の安全性と有効性評価の現状と展望、人工臓器 39巻3号, pp.213-231, 2010.

F. 知的財産

八木高伸, 村栄光, 梅津光生, ミキシングデバイス, ミキシングチューブ, 薬液注入システム及び薬液の混合方法, 特願 2010-087017

技能研修室（大血管ステントグラフト手術のための支援システム）

研究分担者 村垣 善浩 東京女子医科大学先端生命医学研究所・脳神経外科 准教授
青見 茂之 東京女子医科大学心臓血管外科 准教授

要旨：技能研修室では、安全・安心な外科手術の普及を目指した工学支援技術の開発が進められてきた。これまでに大動脈瘤に対する人工血管置換術用のナビゲーションシステムを開発しており、すでに臨床使用されている。この手術ナビゲーション技術を用いてステントグラフト術への応用が進められてきた。人工血管置換術と大きく異なるのは、手術中にCアーム画像を撮影し、血管位置を特定できることである。これまでの血管部の描出は医師が手描きで輪郭をトレースすることで把握している。本研究では、画像情報をデジタル化し半自動的に大動脈の血管形状を特定することができるアルゴリズムを開発した。

A. 研究目的

患者の血管の位置・形状を把握するためには造影剤の注入が必要である。現在の手術では、大動脈の形状を撮影中のX線画像と同時に確認するため、モニタ上にフィルムを貼り、医師が手描きで輪郭を抽出した結果を用いている。本研究はこの作業をデジタル化し、半自動的に処理するナビゲーションシステムの構築を目的とする。

B. システム構成

システムの構成をFig. 1に示す。血管造影CT像の撮影のためのワークステーションにPCを接続し、リアルタイムにCアームCT画像及び造影剤インジェクターに送る電気信号を取り込む。これによりCアームCTの撮影モード及び画像処理を可能とする。また、術中の操作性を考慮し、タッチパネル式のモニタを使用する。

C. 大動脈輪郭抽出システム

血管位置を大まかに同定した後、血管造影を行い、最終確認をする。造影時の差分画像を加算して血管に造影剤が流入した部位を特定し、フィルタリングにより、細い血管を除去する。さらに、大動脈の輪郭抽出に領域拡張法(Region Growing)を利用し、自動的に輪郭を抽出する。被験者11名に臨床の血管映像を手動で描出し、所要時間と下式により相似度を求めた。

$$\text{相似度} = (1 - \frac{\text{画像の違い (白の領域)}}{\text{関心領域の血管面積}}) \times 100\%$$

D.

E. 実験結果および考察

Fig. 2a は差分画像により作製した血管領域を強調した画像である。Fig. 2b は血管輪郭を抽出した結果をCアームCTのリアルタイムの画像上に重畳表示したものである。これより、造影時にしか見えない血管走行をCアームCT上で確認できる。所要時間については、システムの処理時間が平均39秒であったのに対し、手描きによる血管領域描画時間は平均57秒であった。また、描いた輪郭の相似度は全ての場合において90%以上であった。現在の臨床ではモニタを滅菌ラップで囲み、ラップ上にマジックペンで血管輪郭を描く。ラップはモニタに密着しておらず、隙間は輪郭を描く時にズレが生じている。従って、画像処理による抽出した輪郭は手描きより正確であると考えられる。

F. 結論

CアームCTの画像から大動脈の部位を自動セグメンテーションするアルゴリズムを構築し、臨床例に適用したところ、従来法と同等以上の結果を、より短時間で取得できるナビゲーション技術を開発した。手術の安全・安心はもちろん、本システムは外科医のワークロードを軽減させ手術時間の短縮が期待される。経験に依存せず、血管輪郭の半自動抽出が可能となることから、当該システムの普及が促進されていくものと期待できる。

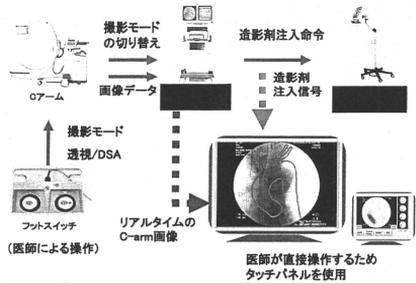


Fig. 1. システム構成

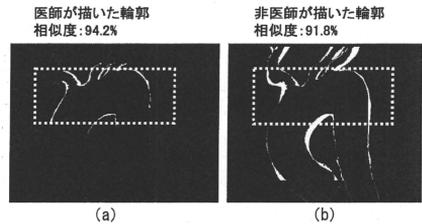


Fig. 2 自動輪郭抽出結果と手描きしたときの結果比較

G. 研究発表

- 1) 許家群, 植松美幸, 坂本怜, 市橋琢弥, 梅津光生, 東隆, 青見茂之, 中村亮一, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋: 大動脈ステントグラフト留置を支援する画像表示システムの開発, 日本生体医工学学会関東支部若手研究者発表会 2010 (2010.11)
- 2) 許家群, 植松美幸, 坂本怜, 市橋琢弥, 梅津光生, 東隆, 青見茂之, 中村亮一, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋: 大動脈ステントグラフト挿入術を支援する血管輪郭表示システム, 日本コンピュータ外科学会誌, 12(3), pp. 248-249, (2010.11)
- 3) 許家群, 植松美幸, 中野喜隆, 坂本怜, 梅津光生, 東隆, 青見茂之, 中村亮一, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋: 大動脈ステントグラフト術のための自動画像セグメンテーション, 日本生体医工学学会誌, CD収録, (2010.6)

GLP 対応実験室（人工弁を変更した拍動型補助人工心臓の性能評価と使用法に関する検討）

研究分担者 岩崎 清隆 早大高等研究所 准教授、山崎 健二 東京女子医大 心臓血管外科 教授

要旨：拍動型補助人工心臓（東洋紡社製）の弁にはSORIN-Carbocast弁（以下、SC弁）が使用されていたがSC弁の生産中止に伴いMedtronic-Hall弁（以下、MH弁）への移行が行われた。ここでは、弁変更に伴う人工心臓の水力学・溶血特性を評価し、有効かつ安全な使用法をまとめた。シミュレータにより、収縮期時間比20～60%をパラメータとし、流量・水撃特性を評価した。水力学試験の結果に基づき、溶血試験により弁変更に伴う血液破壊量を定量化し、従来値と同等な溶血特製を与える駆動条件を明らかにした。MH弁はSC弁と比較して流体抵抗が低いことから、同一の収縮時間比でもSC弁より良好な拍出量が得られる。水撃値が増加するが、収縮時間比を低下させることで、同一な水力学的性能を保証することができることが明らかとなった。水撃値の低減を通じて溶血量を低下させることができることが確認され、MH弁ではSC弁よりも低い収縮時間比での駆動が適切であることが分かった。

A. 研究目的

東洋紡社製補助人工心臓は国産型人工心臓として多くの臨床実績が報告されている。これまで使用していた人工弁の生産中止に伴い、新たな機械式単葉弁への移行が行われた。本研究では、新大型シミュレータを駆使して水力学・溶血試験を行い、人工弁の変更による性能評価を実施し、従来値と遜色ない有効かつ安全な駆動条件を検討した。

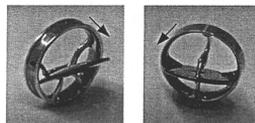


Fig. 1 SC弁（左、閉閉角 60° ）とMH弁（右、閉閉角 70° ）矢印は流れの向き

B. 研究方法

(1) 水力学試験

臨床使用時のカニューレ長さ(400mm)及び内径(12mm)を模擬したWindkessel回路を用いて、SC弁及びMH弁の性能比較を行った。収縮期時間比Fsを20～60%とし、平均拍出流量と弁近傍の水撃値を計測した。この時、駆動陽圧を250mmHg、陰圧を-50mmHg、拍動数を70BPM、前負荷を10mmHg、後負荷を平均100mmHg(120/80)に設定した。

(2) 溶血試験

水力学特性試験の結果に基づき、a) 2種の弁において最大拍出流量が得られる駆動条件、b) 収縮時間比を下げた2種の弁の流量が同一になる駆動条件で溶血量の比較を行った。血液には豚新鮮血を使用し、測定方法にはシアンメトヘモグロビン法を採用した。拍動開始5分後および1時間ごとの血漿遊離ヘモグロビン濃度を計測し、溶血量を示す指標として6時間後のN.I.H(Normalized Index Hemolysis)を用いた。

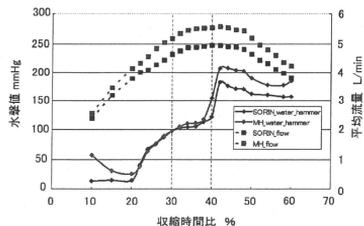


Fig. 2 収縮時間比による拍出量・水撃値の変化

C. 研究結果および考察

(1) 水力学試験

Fig. 2よりMHの流体抵抗がより低く、最大拍出時(両弁ともにFs=40%)でMH弁の方が流量で12%、水撃値で14%高値を示した。しかし、2種の弁において同一流量が得られる収縮時間比(SC弁のFs=40%、MH弁のFs=30%)での水撃値はMH弁がSC弁よりも約20%低減した。

(2) 溶血試験

Fig. 3より条件a)では、MH弁がSC弁の72%高値を示し、b)ではMH弁をFs=30%で駆動し、N.I.Hの値が0.03g/100L程度で、従来値との比較において16%程度の増加があるが、条件a)と比べ約33%という溶血量の大幅な低減を実現することができることが分かった

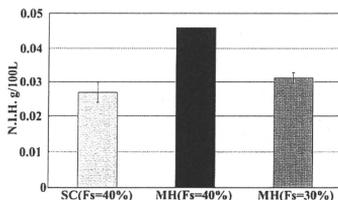


Fig. 3 溶血試験による駆動条件の検討

D. 結論

MH弁はSC弁と比較して流体抵抗が低く、収縮時間比を下げた駆動でもSC弁使用時と同等の拍出性能を維持でき、駆動条件を工夫することで溶血量を大幅に低減することができることがわかった。本研究では、すでに臨床使用されている治療機器の一部の要素変更が機器の全体性能に与える影響を科学的・合理的に評価できるという点で非臨床実験の有用性を示した。本研究により、治療機器の性能は使用法により異なると点が改めて浮き彫りとなり、国産医療機器の開発支援を行っていくには、有効かつ安全な使用法を体系化し、使用法の標準化を促していくことが重要であると考えられた。

E. 研究発表

1. 五十嵐利博, 楠瀬俊祐, 立田良太, 安田大樹, 土居徹哉, 岩崎清隆, 梅津光生, 山崎健二 人工弁の変更に伴う東洋紡社製補助人工心臓の有効かつ安全な駆動条件の検討, 第39回人工心臓と補助循環懇話会プログラム・抄録集, pp100, 第39回人工心臓と補助循環懇話会, 2011. 2. (鳥取) 優秀賞受賞

医療情報解析室（脳腫瘍摘出率の精度検証に関する研究）

研究分担者 村垣 善浩 東京女子医科大学 准教授, 八木 高伸 早稲田大学理工学術院 助手,
 銭 逸 早稲田大学理工学研究所 教授

要旨: 医療情報解析室では, リスクとベネフィットのバランスを損なうことなく, 外科手術の効率を最大化していくロボット手術について研究している。脳腫瘍摘出術では腫瘍の取り残しが患者の予後に大きく影響を与える。脳の正常機能を損傷することなく, 腫瘍を取り除くために, これまで手術中にナビゲーションを利用することで高い効果が得られることを臨床結果より実証してきた。現在, ヒトの手による腫瘍除去には根本的に限界があり, ロボットシステムによる組織の蒸散により, 摘出術を精密化することで腫瘍の完全除去を目指している。本稿では, 現在開発中のロボットシステムと目指すべき精度について研究した結果について報告する。

A. 研究目的

脳腫瘍摘出術において, 脳腫瘍の残存率が術後5年生存率に大きな影響を与えることが統計上明らかとなっている。一方, 重要な損傷部に病変部が存在した場合, 正常部位の損傷の回避が求められる。治療後の再発, 後遺症の発生を防ぐための腫瘍を正常組織の境界部から正確に除去する外科的治療法として, レーザーロボットシステムの開発を行った。ここでは従来の手術ナビゲーションで手術を進められた場合に, 手作業で行う領域とロボットを利用して進めるのが有効な領域について調査について報告する。

B. レーザーロボットシステム

ロボットシステムを用いた作業の目的はメス等による切除では超えることのできない精密な処置が要求される微細領域での病変部切除である。Fig.1に示すレーザー手術ロボットはマイクローレザをマイクロプロセッサ・オートワーク機構によるコンピュータ制御ロボットシステムに組み込み, 脳腫瘍の自動蒸散システムを持つ。これにより, 100~数百 μm 単位の脳腫瘍除去を目標として波長 $4\mu\text{m}$ の半導体レーザーによる脳腫瘍蒸散を行う。これまで行なってきた手術ナビゲーションシステムと連動させることで, 画像誘導下レーザー精密手術ロボットとしている。

C. 医師の手とロボットによる作業領域の区別

ロボットシステムで一度に蒸散できる厚さは1mm以下であり, 作業時間を考えると腫瘍除去作業の全てをロボットシステムに任せることは効率的でない。どの程度手作業で除去し, 残存部をロボットで蒸散させるかの判断が求められる。これを実験により調査する。

D. ファントムを対象にした調査

【仮定】Fig.2に示すように脳腫瘍が脳表から半球状(Φ30mm)に存在する。開頭後の状態で, 腫瘍は脳表から近い領域に位置するものとし, 脳の変形は考慮していない。大まかに手作業で腫瘍を除去するために2次マーカを使用したときのナビゲーションの示す誤差について調査した。

【方法】Fig.2の位置合わせ用マーカでファントムの実空間と画像空間のレジストレーションを行い, ファントムに対して一体化した2次マーカでファントムの位置を補正する。このとき, Fig.3に示すようにシステムの全体誤差は位置合わせ, 2次マーカ, 腫瘍モデルのポインティングによる計測それぞれの誤差の影響を受ける。ここで, 画像の解像度はピクセルサイズ0.43x0.43mm, スライス厚0.5mmである。(高精細な画像とするため, MDCTを用いた。)

【結果】この実験系において, 位置合わせ用のマーカによるレジストレーション誤差は平均0.37mm, 最大0.67mmであった。このとき, 算出されたシステム全体の誤差は最大1.74mmであった。脳表に近く, 変形を考慮しない場合であっても, 腫瘍の縁から2mm程度の部位では慎重な除去作業が求められることが分かった。

E. 結論

脳腫瘍の完全摘出に向けて, 画像誘導下レーザー精密手術ロボットを開発した。医師の手とロボットの作業領域を区別化するため, システムの全体誤差を算出した。今後は, ファントムの洗練化を進め, より現実に近い状況で検討していく。

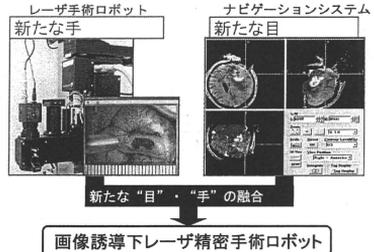


Fig.1 脳腫瘍蒸散のための手術ロボットシステム

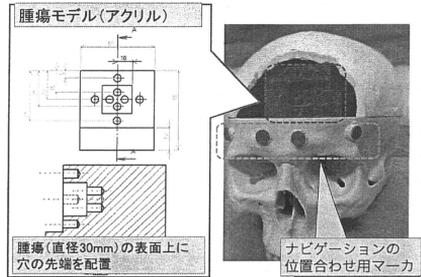


Fig.2 脳腫瘍領域を模擬するファントム

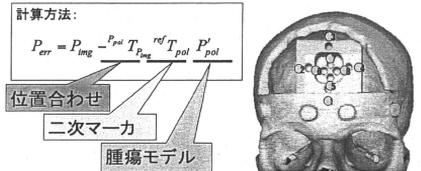


Fig.3 システム全体のもつ誤差の算出

F. 研究発表

中村亮一, 原美紀子, 大森繁, 植松美幸, 梅津光生, 村垣善浩, 伊岡洋: 診断情報誘導下脳腫瘍精密レーザー手術ロボットシステムにおける座標系統合法の開発と評価, 電気学会論文誌C, Vol. 130, No. 3 pp.414-419, (2010)

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T.Yagi,A.Sato,M.Shinke, S.Takahashi,M.Umezu,H. Takao,Y.Murayama	Near-wall flow mapping by fluorescent stereo-PIV in an elastic replica of human cerebral aneurysm	4 th International Symposium on Flow Visualization Program and Abstract book		65	2010
八木下雄一,岩崎清隆,野 口裕介,岸上翔,山本匡,挽 地裕,梅津光生	右冠動脈の屈曲変形を 模擬した加速耐久試験 装置を用いた異なる駆 動周波数による冠動脈 ステントの耐久性評価	第23回バイオエン 지니어リング講演 会講演論文集		21	2011
秋元祐紀,八木高伸,関裕 子,木田大輔,梅津光生	超高速イメージングに よる衝突速度に応じた 人赤血球のリアルタイム 破壊動態解析	第23回バイオエン 지니어リング講演 会講演論文集		383	2011
新家学,佐藤絢香,高橋彩 来,八木高伸,梅津光生,村 山雄一,高尾洋之	弾性脳動脈瘤モデルを 用いたステレオPIV法 による壁面せん断応力3 次元計測と時間・空間特 性	第23回バイオエン 지니어リング講演 会講演論文集		403	2011
牧野穂高,朴栄光,穂芳郎, 浅野竜太,梅津光生	吻合内腔形状の精密計 測による血管吻合手技 における訓練効果の定 量的評価方法の検討	第23回バイオエン 지니어リング講演 会講演論文集		411	2011
古澤豊樹,錢逸,高尾洋之, 村山雄一,梅津光生	CFDを用いたヒト頸動 脈狭窄・非狭窄モデルの 解析における境界条件 の検討	第23回バイオエン 지니어リング講演 会講演論文集		531	2011
津久井宏行,朴栄光	冠動脈バイパスレー ニングシステムを使用 して	人工心臓	vol.39 no.3	227-231	2010
八木高伸,錢逸,高尾洋之, 村山雄一,梅津光生	脳動脈瘤の破裂を予想 する医工学技術の確立 に向けて	人工心臓	vol.39 no.3	214-217	2010
岩崎清隆	人工心臓 (基礎)	人工臓器	vol.39 no.3	154-156	2010

