

平成26年5月30日

厚生労働大臣 殿

住 所 〒180-0002武蔵野市吉祥寺東町1-20-2

フリカ`ナ ウメヅ ミツオ

研究者 氏 名 梅津 光生 印
生年月日 1951年3月8日生

平成25年度厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)の事業実績報告書について

平成25年5月16日厚生労働省発医政0516第7号をもって交付の決定を受けた標記の事業を完了したので、関係書類を添えて報告する。

1. 国庫補助金精算所要額 : 金 52,000,000 円也(うち間接経費 12,000,000 円)
2. 研究課題名(課題番号): 循環器系DRYラボセンターを駆使した治療リスクの低減システム構築と人材育成(H23 - 医療機器 - 一般 - 006)
3. 研究実施期間 : 平成 25年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31日まで
(3)年計画の(3)年目
4. 研究者及び経理事務担当者

研究者	属研究機関	早稲田大学		
	所属部局	理工学術院		
	職名	教授		
	所属研究機関	早稲田大学(Twins), 先端生命医科学センター		
	所在地	〒162-8480 東京都新宿区若松町2-2		
	連絡先	Tel: 03-5369-7331 Fax: 03-5269-9062 E-Mail: umezu@waseda.jp		
	最終卒業校	早稲田大学大学院	学位	工学博士・医学博士
	卒業年次	昭和54年修了	専攻科目	生命理工学専攻
経理事務担当者	(フリカ`ナ)氏名	イガラシ モトコ 五十嵐 基子		
	連絡先・所属部局・課名	〒169-8555 東京都新宿区大久保3-4-1 Tel: 03-5286-8063 Fax: 03-5286-9870 E-Mail: motoko24@waseda.jp 早稲田大学・理工学術院・統合事務技術センター事務部・研究総合支援課		

事務の委任の有無	有・無	COI（利益相反）委員会の有無	有・無
COI委員会への申出の有無	有・無	本研究に関連する経済的 利益関係の有無	有・無
COIの管理状況	毎年の報告義務と学内における審査を受けている。利益相反に関しての問題は生じていない。		

5. 分担した研究事業の概要

研究者名	分担した研究項目	研究実施場所 (機関)	研究実施期間	配分を受けた 研究費の額 (千円)
梅津光生	研究の統括 戦略マネージメント	早稲田大学TWIns先端生命医学センター（早稲田大学）	平成25年4月1日～平成26年3月31日	52,000 (一括計上)
岩崎清隆	治療機器の非臨床評価 耐久性、血液適合性	早稲田大学TWIns先端生命医学センター（早稲田大学）		
八木高伸	可視化による治療行為・機器の 定量評価	早稲田大学TWIns先端生命医学センター（早稲田大学）		
坂口勝久	細胞組織分析による治療の有 効性評価	早稲田大学TWIns先端生命医学センター（早稲田大学）		
朴栄光	手術トレーニング装置の開発 と普及	早稲田大学TWIns先端生命医学センター（早稲田大学）		
高西淳夫	手術訓練の領域拡大	早稲田大学TWIns先端生命医学センター（早稲田大学）		
加瀬川均	心臓弁形成術への訓練装置の 応用と若手外科医の育成	早稲田大学TWIns先端生命医学センター（早稲田大学）		
山崎健二	補助心臓埋め込み、術後管理の 訓練と心臓血管外科医の育成	東京女子医科大学TWIns 先端生命医学研究所		
村垣善浩	脳外科手術、ナビゲーション手 術と脳外科医の育成	東京女子医科大学TWIns 先端生命医学研究所		
笠貴宏	循環器内科からのステント治 療効果・有効性評価とレギュラ トリーサイエンス	早稲田大学TWIns先端生命医学センター（早稲田大学）・東京女子医科大学		

6. 研究結果の概要

1. 研究の目的

東京女子医大・早稲田大学連携施設(TWIns;ツインズ)の循環器系DRYラボセンターにおいて,Another EBM,すなわちEngineering Based Medicineを駆使して,1)技能研修の普及と技量の安定・高度化法の確立,および,2)実臨床に即した非臨床評価による治療機器の適正使用法の確立,を目的とした.

2. 研究の特色

2.1 技能研修の普及と技量の安定・高度化法の確立

手術手技を工学的に数値で評価することで,訓練による技能向上をスコア化し,熟練者との隔たりを定量的に把握することができる.大学発ベンチャーおよび関連学会とともに技能研修の普及に努め,多人数教育・訓練の環境を構築する.

2.2 実臨床に即した非臨床評価による治療機器の適正使用方法の確立

医療機器・医療行為の有効性・安全性に関する科学的懇書の構築法に関して,実臨床の病変,部位,使用法に即した工学ベースの非臨床試験により,生物統計に置き換わる方法論を提案する.臨床医学に基づく実験環境を医工学的にシミュレーション上で再現し,新規医療デバイスの臨床導入の際の効果と限界,あるいは,既承認品の適応外使用に対するリスクとベネフィットのバランスの明確化などに力を発揮することになる.

3. 研究結果の概要

3.1 技能研修の普及と技量の安定・高度化法の確立

脳動脈瘤の診断・治療において,いつ,どの瘤に,どの機器,どの手技で治療を行うと,治療効果を最大化させ,治療リスクを最小化できるのかを判断できる診断・治療支援機器が必要である.2012年度までの研究成果により,破裂危険度を増加させると考えられる血豆様の菲薄部と血流の衝突が相関している新しい知見を得た.流れの衝突の有無を診断指標として瘤菲薄化の程度を診断できる可能性を示している.CTやMRでは形だけで壁性状や壁厚を考慮できない.血流を診断にいれていくことで瘤壁の機能を高度に分析し,治療の最適化を行うことができるシステムの基盤技術の確立が現実的になってきた.

3.2 実臨床に即した非臨床評価による治療機器の適正使用法の確立

冠動脈ステントは我が国で年間約20万例(30万個)の患者に使用されており,分岐血管病変に対する治療は20-30%程度ある.分岐病変に対するステント治療は2011年7月に禁忌・禁止から警告へ改訂され,安全な普及が求められている.昨年度までの研究成果として,分岐部治療の中でも治療法が確立されていない,左主幹部分岐病変に対するステントの適正使用法を確立することを目指し,血栓や再狭窄の要因と考え得る血管壁へのステントの不完全圧着量の定量化手法を開発してきた.本年度の研究として,(a)ステントの径と(b)ステントの拡張法の違いが不完全圧着量に与える影響を検討した.同一拡張方法でもステントの選択により不完全圧着領域が異なることを明らかにした(図3).また,Culotte Stenting法を用いる際には側枝3.0mmの血管径に対して同じデザインのステントを留置しても20秒間で3回の拡張を行った方が有意に不完全圧着部を低減でき,リスク低減に繋がることを明らかにした.

7. 研究により得られた成果の今後の活用・提供

1. 厚生労働省厚生労働省のライフイノベーションの推進における基本的な考え方のなかに、医療技術の開発や承認審査には、有効性・安全性の評価手法の確立が重要であると示されている。一般に、いくら高性能の自動車が開発されても、その性能を最大限に引き出すには、運転者の技量が重要な要因となる。本研究課題は高性能の自動車は開発することよりも、医療行為の安全性を高め、我が国の医療の質を高めることに貢献するものである。従って、本課題では個々の医療技術の安全性に関して評価するのではなく、循環器分野を中心とした、革新的医療機器の実臨床の最適使用法を決定するためのガイドラインの施策に使われるものである。そのことで、新しい医療の効果を最大に引き出せるための治療指針やリスク予測が可能となる。
2. シミュレータを駆使した外科手技の訓練・評価体制を構築していくことで専門医の認定制度への利用が可能となる。あるいは治療のガイドラインの策定において、ある一定の技量レベルの医療行為者を選定することで質の高い臨床データの取得が可能となり、説得力のある治験データを取得することが可能となり、このことが迅速な臨床応用に繋がると考えられる。

8. 研究の実施経過

1. 訓練による技能研究の普及と技量の安定・高度化法の確立

【課題】未破裂脳動脈瘤の破裂危険度のリスク分析

【目的】 診断機器の高度化と脳ドックの普及に伴い、未破裂かつ無症候で偶発的に発見される脳動脈瘤の数が年々増えている。2010年度には、国内で約16000件の未破裂瘤の破裂予防手術が報告されている。治療機器は日進月歩で開発されていくなかで、いつ、どの瘤に、どの機器、どの手技で治療を行うべきか、治療効果を最大化させると同時に治療リスクを最小化させることを可能とする治療支援機器の開発が必要である。脳動脈瘤の発症・増大・破裂には血流が関与していることがわかっている。しかしながら、現在の診断・治療システムのなかに瘤内の血流を考慮したものは存在しない。瘤の病変・病態と血流の関連性が指摘されながらも、血流を臨床医学的に解釈できないため因果関係レベルでの説明はこれからの課題となっている。そこで、瘤壁の病理と血流を比較する研究を開始している。これまでの研究成果として菲薄部と流れの衝突に相関があるという知見を得た。本年度は血流の壁への衝突形態に注目し、菲薄部を術前に予測可能な血流の指標化の実現可能性を検討した。

【方法】 北原国際病院協力のもと、未破裂脳動脈瘤のうち、開頭術で瘤壁の一部に菲薄化を認めた23症例を対象として（図1）術中観察の結果と数値流体解析による血流解析結果を比較した。計算科学による衝突流れの有無や程度を定量的に定義するため、解析手法の効果と限界を考慮した評価法として壁面せん断応力ベクトルの発散の形態に注目した。

【結果および考察】 菲薄部にて衝突が介在する割合の定量化により、対象とした菲薄部の約82%において当該箇所に血流の衝突を認めた。次に、発散の形態による分類の結果、壁面せん断応力ベクトルの方向が左右上下の四方に発散しているものでは90%の精度で菲薄を検知できた。また、四方までとはいかず、限方向的に発散しているものでは67%の割合で検知した。他研究では、流れが衝突する箇所では、内皮細胞が移動・欠落する結果を報告している。瘤壁の再生に関しては瘤外環境も重要であると考えられ、流れの解析による瘤内環境の分析に加えて、瘤外環境を手術ビデオにより分析した結果、癒着の有無を考慮することにより菲薄部の予測精度を向上できるという知見を得た。

【結語】 血流の衝突の形態を壁面せん断応力の発散から定量化し瘤壁の菲薄部との比較検討から、脳動脈瘤の菲薄部の検知が実現可能であることが判明した。これまではCTやMRIの画像により脳動脈瘤の形状から診断を行ってきた。血流を診断にいれていくことで瘤壁の機能を高度に分析し、治療の最適化を行うことができるシステムを構築する予定である。



(A)画像診断 (B)術中観察
図1 脳動脈瘤の画像による診断と外科的治療
瘤壁性状は開頭しないとわからない

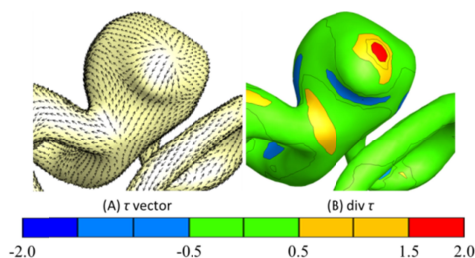


図2 数値流体解析による菲薄部位予測指標
左；流速ベクトル 右；壁面せん断応力

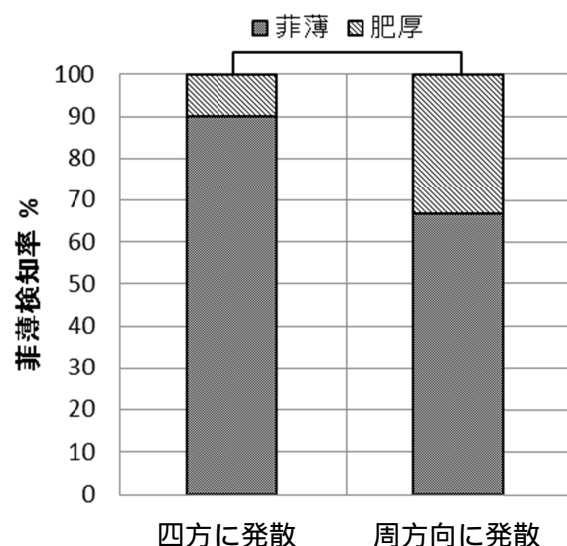


図3 異なる壁面せん断応力の発散の形態に注目した瘤壁の菲薄検知率

2. 治療機器の実臨床に即した非臨床評価による適正使用法の確立

【課題】冠動脈分岐部ステント術の適正使用法の確立

【目的】冠動脈ステントは我が国で年間約20万例(30万個)の患者に使用されており,分岐血管病変に対する治療は20-30%程度ある.分岐病変に対するステント治療は2011年7月に禁忌・禁止から警告へ改訂され,安全な普及が求められている.昨年度までの研究成果として,分岐部治療の中でも治療法が確立されていない,左主幹部分岐病変に対するステントの適正使用法を確立することを目指し,血栓や再狭窄の要因と考え得る血管壁へのステントの不完全圧着量の定量化手法を開発してきた.本年度の研究として,(a)ステントの径と(b)ステントの拡張法の違いが不完全圧着量に与える影響を検討した.

【方法】佐賀大学循環器内科の挽地裕准教授の協力のもと,64列CTを用いて撮影した209例の左主幹部分岐部の画像から左主幹動脈と左回旋枝の分岐角度を解析した.分岐角度の大きさから3つに分類し,図1に示す主幹部と左回旋枝の角度が異なる3種類の3次元分岐狭窄モデルを製作した.主幹部,左前下行枝,左回旋枝の径は,4.5mm,3.5mm,3.0mmと決めた.ステントは臨床での分岐部ステント留置法の1つであるCulotte Stenting法を用い,指導的医師がモデル内に留置した.まず,ステントの径が3.0mmと3.5mmでデザインの異なるNoboriステントとXienceステントを対象とし,Moderate angleの3次元分岐狭窄モデルを用いてステント径が不完全圧着量に与える影響を検討した.分岐部の左主幹部から左前下行枝にかけて,3.5mm×24mm,左主幹部から回旋枝に関しては3.5mm×18mmまたは3.0mm×18mmのステントを使用した.次に拡張法が不完全圧着量に与える影響を検討するため,左主幹部から左前下行枝にかけて,3.5mm×24mm,左主幹部から回旋枝に関してステント径が3.5mm×18mmのステントを主幹部と左回旋枝の角度が異なる3種類のモデルにそれぞれ異なる拡張方法で留置した.拡張はステントの拡張圧力を4atmとして20秒間1回拡張と20秒間3回拡張の2種類を実施した.マイクロCTでステント断面像を撮影し,不完全圧着部を同定し,15μm幅で全ての画像について不完全圧着部を計測して体積を算出して比較した(図2).

【結果および考察】同一拡張方法でもステントの選択により不完全圧着領域が異なることを明らかにした(図3).また,Culotte Stenting法を用いる際には側枝3.0mmの血管径に対して同じデザインのステントを留置しても20秒間で3回の拡張を行った方が有意に不完全圧着部を低減でき,リスク低減に繋がることを明らかにした.

【結語】3次元分岐狭窄血管モデルとマイクロCTを駆使し,ステントの径と拡張方法の違いによって,ステントの不完全圧着量が異なることを明らかにした.本成果をもとにデバイスの選択と適正使用に関する情報を提案可能であると考え.

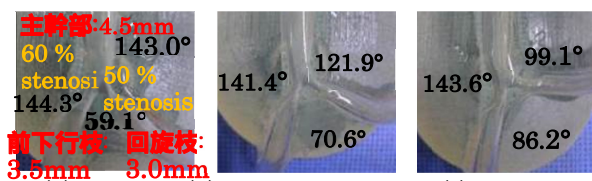


図1 3次元分岐狭窄モデル

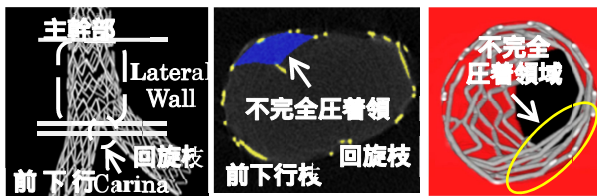


図2 マイクロCTを用いたステントの血管壁への不完全圧着評価

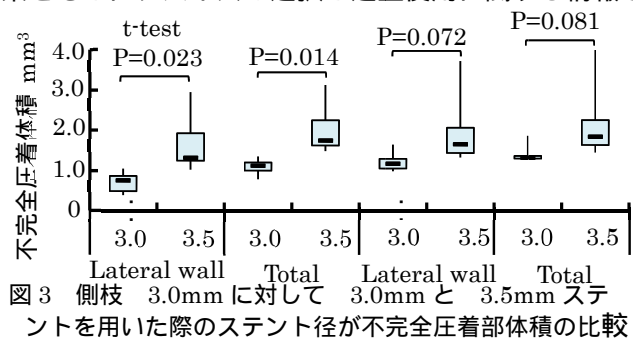


図3 側枝 3.0mm に対して 3.0mm と 3.5mm ステントを用いた際のステント径が不完全圧着部体積の比較

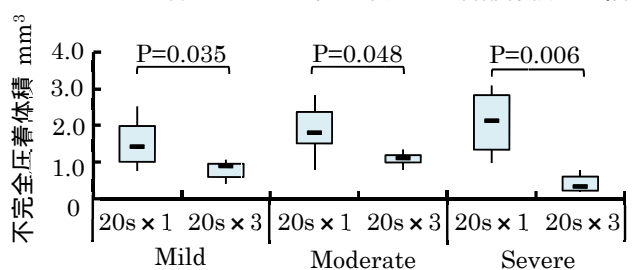


図4 1回拡張と3回拡張法の2つのステント拡張法を用いた際の不完全圧着部体積の比較

9.経費所要額精算調書

(1)総事業費	52,000,000 円	(2) 寄付金その他の収入額	0 円	(3) 差引額 ((1)-(2))	52,000,000 円
(4) 補助金対象経費 実支出額	(5) 補助金の交付額	(6) 選定額 [(4)と(5)を 比較して少ない方の額]	(7) 補助金所要額 [(3)と(6)を 比較して少ない方の額] (千円未満の端数が ある場合はその端 数は切り捨てる.)	(8) 差引過不足額 () (5)-(7)	(9) (7)を超える (4)との差額 の出所
52,000,000 円	52,000,000 円	52,000,000 円	52,000,000 円	0 円	

(10)補助対象経費実支出額内訳

経費区分	金額	経費区分	金額
1.直接経費 ((1)+(2)+(3)+(4))	(円) (40,000,000) 40,000,000	2.間接経費	(円) 12,000,000
(1)物品費	20,290,778		
設備備品費	7,994,490		
消耗品費	12,296,288		
(2)人件費・謝金	10,080,521		
人件費	9,890,521		
謝金	190,000		
(3)旅費	4,109,329		
うち外国旅費	2,600,419		
(4)その他	5,519,372		
うち委託費	604,800		
合 計			52,000,000

機械器具の内訳(30万円以上の機械器具を購入した場合に各欄に記入すること.なお、該当がない場合には「機械器具名」欄に「該当なし」と記入すること.)

機械器具名	数量	単 価	規 格	納 入 時 期	保 管 場 所
-------	----	-----	-----	---------	---------

数値流体解析用高性能計算機一式	1	1,338,540	GW2460HM-UN	25年11月	早稲田大学先端生命医科学センター 以下同じ
粘度計	1	2,520,000	TPE-100L	25年11月	
電動パーテーション	1	987,000	SF-44SP	25年12月	
ソフトウェア	1	3,148,950	T3ANav	26年2月	

作成上の留意事項

- 1.各欄の記入については、交付申請書の相当欄のそれに準ずることとし、「(10)補助対象経費実支出額内訳」の「経費区分」における直接経費については、交付決定を受けたときの額(経費変更が承認された場合は、承認後の額)を上段()書きで記入すること。
- 2.外国旅費を使用した場合には、外国旅費記録書(別紙)を添付すること。
- 3.「(2)寄付金その他の収入額」の欄の額は、研究事業に対する指定寄付金のほか、研究事業で取得した物品のうち不用となった物品の当該年度における売払代金も含まれること。
- 4.「(9).(7)を超える(4)との差額の出所」の欄は、差額の負担先(「利息」、「自己資金」等)を記入すること。
- 5.その他
 - (1)手書きの場合は、楷書体で記入すること。
 - (2)金額等は、アラビア数字で記入すること。
 - (3)日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。

外国旅費記録書 (実績報告書添付用)

研究代表者名：梅津 光生

研究課題名：循環器系DRYラボセンターを駆使した治療リスクの低減システム構築と人材育成

日程	旅行者名等		訪問機関名	目的及び成果
	氏名	所属機関名		
平成25年6月25日 ～ 平成25年7月1日 (7日間)	八木 高伸 戸部 泰貴	早稲田大学 (新宿区)	ASME Summer bioengineering (オレゴン・アメリカ)	当該学会に参加し、脳動脈瘤の血流・組織評価法に関して発表を行った。また、今後の血流解析研究の方針を世界の研究者と意見交換し、我々の血流・病理研究の重要性が評価されるという成果を得た。
平成25年12月3日 ～ 平成25年12月8日 (6日間)	戸部 泰貴	早稲田大学 (新宿区)	ICBME2013, International conference on biomedical engineering, town plaza, University of Singapore (シンガポール)	当該学会に参加し、脳動脈瘤の血流・組織評価法に関して発表を行った。また、組織学的特徴を考慮した血流の指標化に関して情報交換を行い多くの支持を得るだけでなく、学会で最優秀賞であるYoung Investigator's Awardを受賞した。
平成25年5月17日 ～ 平成25年5月25日 (9日間)	朴 栄光	早稲田大学 (新宿区)	メソジスト病院 (ヒューストン・アメリカ) ピッツバーグ大学 (ピッツバーグ・アメリカ)	当該機関のDr. Tadashi Motomuraと吻合手技評価システムを活用したトレーニングカリキュラムについて研究打合せを行った。ピッツバーグにおいては、Dr. Robert Kormosとレジデントトレーニングカリキュラムの研究打合せを行った。吻合手技の定量的評価法を組み込んだプログラムを試行する成果を得た。
平成25年6月11日 ～ 平成25年6月18日 (8日間)	朴 栄光	早稲田大学 (新宿区)	ISMICS2013 低侵襲心臓血管外科 国際会議 (プラハ・チェコ共和国)	当該学会に参加し、血管吻合手技評価システムを活用した自動吻合器と熟練医吻合の比較評価結果に関して発表を行った。
平成25年7月22日 ～ 平成25年8月3日 (13日間)	朴 栄光	早稲田大学 (新宿区)	DeBakey Heart & Vascular Center (ヒューストン・アメリカ)	定量的評価を組み込んだOPCABトレーニングカリキュラムの試行、恒常運営と手技評価の日米連携に関して調整を行い、少人数年度内に少人数グループでカリキュラムを試行する成果を得た。