

B, C 同一患者の MSCT 画像より作成された軟質精密心臓レプリカ。心臓の外観も再現され、切開して内腔を観察でき、外科手術のシミュレーションとして適する。

国立循環器病研究センター小児循環器部では、2009 年より (株) クロスエフェクトとともに、MSCT に基づく 3 次元画像から、レーザ光線を利用した精密 3D プリンターである光造形法と真空注型法を組み合わせることにより、心臓外部だけでなく内部構造も詳細に再現した心臓レプリカの開発を実施し、2012 年より世界初のポリウレタン製軟質精密心臓レプリカの受注生産を開始した。

本製品では、限られた材質しか使用できない通常の 3D プリンターとは大きく異なり、光造形で作製された精密な鋳型に、真空下で任意の軟性ウレタン樹脂を用いて注型を行うため、対象患者の年齢に合わせた様々な質感の心臓を再現することが可能であり、軟質かつ精密な「心臓レプリカ」としては世界で唯一の製品である。国内のみならず世界的にも注目されている (日本政府主催、第 5 回ものづくり日本大賞内閣総理大臣賞受賞 (2013 年 9 月)) (図 4)。

そこで、本製品が先天性心疾患の臨床現場で広く応用され、患者の正確な病態把握と手術成績の向上に寄与するためには、その品質および正確性を十分に確保し、「医療機器」として認可される必要がある。本年度の研究は、心臓レプリカが、先天性心疾患の正確な病態把握による診断情報を提供する「医療機器」に該当するかを判断する臨床試験、およびその実施手順および評価項目が適切かどうかを判定する前段階試験 (パイロットスタディー) を実施することにある。

B. 研究方法

研究デザインとしては、心臓レプリカの正確性および有用性を評価する前向き観察研究とする。患者の選択基準としては、診断および治療方針の決定にマルチスライス CT による心血管造影検査を行う必要のある先天性心疾患患者のうち、心臓大血管の構造が極めて複雑で、外科手術前に「心臓レプリカ作製を行う診断所見」(以下に定義を記載)のある満 3 歳未満の小児患者とする。満 3 歳未満とした根拠は、複雑先天性心疾患の心臓外科手術は、ほぼ全例で満 3 歳までに初期治療を終了するためである。また代諾者より本研究参加の文書同意が得られた患者に対して行う。

心臓レプリカ作成を行う診断としては、心臓レプリカの評価に適し、比較的発症頻度の高い、ファロー四徴 (心室中隔欠損兼肺動脈閉鎖を含む)、両大血管右室起始、完全および修正大血管転位、大動脈離断および縮窄 4 疾患群とする。エントリー後に、治療方針の転換や死亡により外科手術が行われなかった場合、対象患者から



図 5 : 心臓レプリカがこれまで受けてきた社会的な評価

の脱落とする。一方で、研究対象から除外する症例は、心臓レプリカが完成する期間（5日以内）に外科手術が必要となる緊急症例、その他、研究責任者または分担研究者が本研究を実施するのに不相当と判断した患者とする。

目標症例数は、上記の患者選択基準および除外基準に合致する症例で、4疾患群が各々概ね5症例で、合計15症例とする。研究期間は、倫理委員会にて承認後、平成27年12月末まで、もしくはそれ以前に目標症例数に達した際は、その時点までとする。

複雑先天性心疾患の入院数が国内最多の施設である国立循環器病研究センターにおいて、毎年約90例の先天性心疾患の新生児入院があり、上記の4疾患群は年間約20例を占めている。研究期間が約10ヶ月間であるので、約5例を国立循環器病研究センターで、約10例を分担研究者施設で登録する。対象疾患が希少疾患であることを考慮しても、研究班施設全体で、10ヶ月間に15症例の対象患者のエントリーを行い、心臓レプリカを作製することは、実現可能な症例数である。当該研究はパイロット的に実施する探索目的の研究であるので、症例数は実施可能性を主として考えた。なお、15症例の評価結果があれば、調査項目の妥当性を臨床的に推測することが可能と判断する。

評価項目としては、心臓レプリカの確実性と有用性を評価するため、分担研究者施設の小児循環器医および心臓外科医により、心臓レプリカによる対象患者の診断および再現性の評価、手術シミュレーターとして使用した際の評価を、以下の評価項目に従って実施することとする。詳細は、別紙2の評価表1-5に記載した。

小児循環器医による心臓レプリカ診断の評価として、心臓レプリカが対象患者の心臓大血管の構造を正確に再現しているかどうか、左右心室および心室中隔の形態、心房および心室中隔欠損孔、冠動脈の走行、弁の形態、過去の手術について評価を行う。また心臓レプリカの診断に関する有用性の評価として、心臓レプリカが診断の検討、治療方針の検討・決定、実際の診断に有用であったかについて評価を行うこととする。

心臓レプリカの心臓外科医による評価として、心臓レプリカが実心臓と比較して、外観、左右心室、心室中隔、心房および心室中隔欠損孔、冠動脈の走行、過去の手術を再現しているかについて、外科医による評価を行う。具体的には、心臓レプリカのシミュレーターとしての評価として、心臓レプリカを用いた手術シミュレーションを行った際に、切開および縫合、視野の確保について、心臓外科医による評価を行う。また、心臓レプリカの手術後の評価として、心臓レプリカを用いることが、医療スタッフ間で心臓の立体構築の共有、術式の検討・決定、手術の安全性の向上、将来の再手術の回避、医師の教育に役立ったかどうかの評価、および総合的な有用性について外科医により評価する。

研究方法としては、対象の登録から心臓レプリカの評価までを、別添の手順書に記載した。具体的には、以下の過程で行う。

- 1.対象患者の登録
- 2.マルチスライスCT撮影
- 3.個人情報削除および連結可能匿名化
- 4.レプリカ作製会社での画像処理と造形（図6）
- 5.心臓レプリカの評価（評価表参照）

6. 症例報告書の提出

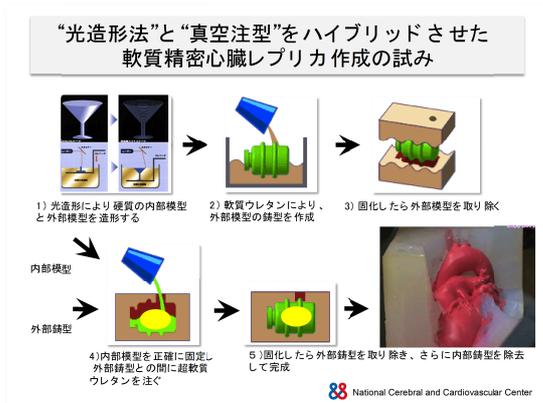


図6：光造形と真空注型による「超軟質精密心臓レプリカ」の作成過程

なお分担研究者およびその施設において、心臓レプリカ評価の基準が同一になるようにするため、平成26年度厚生労働科学研究費医療機器開発推進研究事業「超軟質精密心臓レプリカ作成による心臓外科手術トレーニングと個別化医療の確立に向けた研究」班会議の際に事前教育（説明会）を実施する。

各施設で得られた評価項目データは、国立循環器病研究センター研究所 研究基盤情報管理室に送付され集積する。データ解析は、臨床評価者から独立したデータ管理者）により実施する。登録症例について問題が生じた場合には、研究責任者、データ解析担当者が協議上、取り扱いを決定し、その項目、内容、決定した日時を記録する。また、評価項目は、点数化して集計解析（JMP; SAS Institute Japan）を行う。解析結果は、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 、 $\text{median} \pm \text{IQR}$ 、 range により表記する。得られた画像情報および作製された「心臓レプリカ」は、分担研究者施設において厳重に保管する。保存期間は公表後5年間とする。画像データは電子記録媒体に

集積し、分担研究者施設内の施錠した保管室において厳重に保管する。データの保管責任は、研究責任者および各施設の分担研究者が担うものとする。

倫理面での配慮

本研究計画は、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日）」に従って作成されている。事前に本研究の主旨を十分に説明した上で実施する。また、得られた情報は匿名化し、個人情報厳守されることを保証する。本研究では患者に直接の危険性や不利益はない。心臓レプリカが作製された後の画像情報は、レプリカ作製会社においてコンピューター上より速やかに消去する。研究責任者および分担研究者は、患者が研究に参加する前に、説明文書（別紙1）を用いて研究内容を十分に説明して理解を得た上で研究参加についての自由意志による同意を文書により得る。同意文書は研究分担者施設で保存し、説明文書および同意文書の写しは患者に渡す。インフォームド・コンセントのための手続きと代諾者の選定として、本研究は、本人の同意が得られた症例を対象とする。本研究の対象患者は満3歳未満であるので、患者の家族（両親、成人の兄妹、祖父母、同居の親族など）を代諾者として同意を得る。インフォームド・コンセントを受けるための説明事項は、「患者説明文書」に記載した。

患者の利益として、「心臓レプリカ」を使って、医師が患者本人もしくは両親に説明できる場合、患者に直接的な利益が生じることがある。研究対象者へ不利益としては、本研究では患者の診療上必要とされて撮影されたマルチスラ