

厚生労働科学研究費補助金 医療機器開発推進研究事業

**軟質精密心臓レプリカの作成による
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**

平成26年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 白石 公
国立循環器病研究センター小児循環器部
平成27年3月

はじめに

先天性心疾患の特徴は、対象となる小児の心臓が小さいというだけでなく、疾患のバリエーションが広く、個々の患者の心臓の立体構造はたいへん複雑で、その外科治療の成否は心臓の立体構造の正確な診断と、外科医への確かな情報伝達にかかっているといても過言ではない。これまでの血管造影や断層心エコー検査に加えて、近年 MR、MSCT による 3 次元画像診断が発達し、心臓だけでなく様々な医療分野で広く応用されるようになった。しかしモニター上に映し出される画像は、立体的に見えるように影をつけた見かけ上の 3 次元画像（volume rendering 像）に過ぎず、その情報から我々は実際の臓器の立体構造を 100%理解できるわけではない。そのためあらゆる医療現場において、複雑な臓器の内部構造を忠実に再現し、切開縫合による手術シミュレーションが可能な軟質レプリカの開発が望まれてきた。

我々は 10 年前より患者の MSCT から得られる 3 次元画像情報をもとに、術前シミュレーター「精密心臓レプリカ」の開発を継続してきた。5 年前より試作品製作会社との共同開発で、レーザ光線を利用した精密 3D プリンター「光造形法」と、新しく開発された鋳型注型法である「真空注型法」と組み合わせて、心臓の内部構造を詳細に再現した「超軟質精密心臓レプリカ」を世界に先駆けて作成した。現在この技術を発展させ、手術シミュレーション、患者の病態に応じた手術法の選択、新しい手術手技の開発など、幅広い応用に着手している。

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。本年度の研究では、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。本報告書では、これまでの心臓レプリカ開発の経緯、本年度の研究で完成した臨床研究の手順、今後の発展性についてまとめた。

国立循環器病研究センター小児循環器部

白石 公

目次

総括報告書

国立循環器病研究センター小児循環器部 白石 公 1

臨床研究における評価表 10

業績表

17

「軟質精密心臓レプリカの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」

研究代表者 白石 公

国立循環器病研究センター小児循環器部

要約：[背景]我々は、MSCT 3次元画像からレーザー光線を利用した精密3Dプリンターである光造形法とそれに続く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軟質の精密心臓レプリカを作成し、対象患者の年齢に合わせた様々な質感を再現することが可能になった。本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。今回は心臓レプリカの正確性および有用性を評価する研究デザインを決定した。[対象と方法]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疾患群を対象とする。症例は4疾患群で15例とする。[結果]心臓レプリカの医療機器妥当性の判断に必要な詳細な評価項目を設定した。1)小児循環器医による評価：a.心臓レプリカによる再現性の評価（26項目）、b.心臓レプリカの診断の有用性（4項目）、2)心臓外科医による評価：a.実心臓に対する心臓レプリカの再現性評価（40項目）、b.心臓レプリカのシミュレーターとしての評価（5項目）、c.心臓レプリカの手術後の評価（7項目）、以上の評価項目を各々5段階評価で行う。[結論]心臓レプリカは直接患者に用いられることはないが、対象となる患者は、外科処置を取らなければ生命に影響を及ぼす臨床状態にある重度の先天性心疾患である。本品は、診断の補助のみならず治療方針の決定および術前の術式決定を行う目的でも使用するため、本臨床研究によりその信頼性と妥当性を検証する。

研究者氏名

国立循環器病研究センター小児循環器部部长	白石 公（代表者）
国立循環器病研究センター・研究情報基盤管理室長	中沢 一雄（分担者）
国立循環器病研究センター・病院長	内藤博昭
国立循環器病研究センター・小児循環器集中治療室医長	黒崎 健一
国立循環器病研究センター・小児心臓外科部長	市川 肇
国立循環器病研究センター・小児心臓外科医長	鍵崎 康治
国立循環器病研究センター・小児心臓外科医員	帆足孝也
国立循環器病研究センター・放射線科医師	神崎 歩
北海道大学医学部・小児科助教	武田 充人
自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児先天性心臓血管外科教授	河田 政明
東京女子医科大学・循環器小児科学講師	杉山 央
国立成育医療研究センター・循環器科・病院長	賀藤 均
慶応義塾大学医学部・小児科准教授	山岸 敬幸
榊原記念病院・小児循環器科部長	朴 仁三
神奈川県立こども医療センター・循環器科部	上田秀明
長野県立こども病院・循環器科	安河内 聡
静岡県立こども病院・心臓外科・副院長	坂本喜三郎
京都府立医科大学・小児心臓血管外科病院教授	山岸 正明
岡山大学岡山大学院医歯薬学総合研究科・心臓外科教授	佐野 俊二
愛媛大学医学部病院小児総合医療センター・小児循環器部門病院教授	檜垣 高史
福岡市立こども病院・感染症センター・小児循環器科医長	佐川 浩一
株式会社クロスエフェクト・代表取締役	竹田 正俊
株式会社クロスエフェクト・専務取締役	畑中 克宣
株式会社スクリーンフォールディングス・シニアコーディネーター	山本昌宏

A. 研究目的

先天性心疾患は、出生 100 人に 1 人の割合で発症し、国内では毎年 12,000 人の患者が発症している。約半数近くの患者で外科手術を必要とするため、1 年間に 2 回以上の手術を受ける患者を含めると、先天性心疾患の外科手術は、日本国内で年間延べ 9,000 件が執り行われている。近年の医療技術の進歩により、現在では 90% 以上の患者さんが成人に達するようになった。その特徴としては、対象となる小児の心臓が小さく複雑であるばかりでなく、病気のバリエーションが広いために、3 次元構造を正しく理解することが困難なことである。正確な手術治療と優れた予後を期待するには、心臓の立体構造の正しい理解が不可欠である。

先天性心疾患の特徴

- ✓ 出生 100 人に 1 人の割合で発症
- ✓ 国内で毎年 12,000 人、外科手術は年間 9,000 件
- ✓ 現在では 90% 以上の患者さんが成人に達するようになった
- ✓ 病気のバリエーションが広い
…VSD, ASD, TOF, TGA, HLHS, TAPVD…
- ✓ 小児では心臓が小さく構造異常が複雑
- ✓ 3 次元構造を正しく理解することが必須
- ✓ 術後も生涯にわたるケアが必要

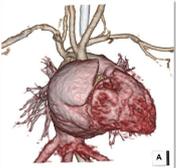



National Cerebral and Cardiovascular Center

図 1：先天性心疾患の臨床的特徴

先天性心疾患における 3 次元画像診断の有用性

- ✓ 先天性心疾患では、心臓の複雑な構造異常を手術をする外科医に正確に伝えるなければならない。
- ✓ 血管造影や断層心エコーなどの 2 次元診断装置に加え、MSCT や MRI による 3 次元画像処理技術の発達により、先天性心疾患の複雑な立体構造を様々な角度から立体表示できるようになった。


National Cerebral and Cardiovascular Center

図 2：先天性心疾患における 3 次元画像診断の有用性

近年 3 次元画像診断装置が発達し、心臓をはじめとする複雑な臓器の立体構築が理解しやすくなってきた。しかしながらモニター画面の立体画像は見かけ上の 3 次元画像でしかすぎず、実臓器の立体構築を完全に理解できるとは言えない。そこで我々は、実際に手で触れ、様々な角度から内部構造を観察し、切開縫合が可能な術前シミュレーターの確立が必要と考え、実物に近い感触の「超軟質精密臓器レプリカ」の開発を進めてきた。このような「超軟質臓器レプリカ」の実現は、患者の病態に応じたテーラーメイド医療の実現、若手医師の手術トレーニング、医療事故の予防、医療の均てん化、新しい治療手技の開発、再生医療への応用、再手術の予防による医療費の節減など、広範囲にわたり重要な医療ツールとなり得る。

実際の心臓の大きさと感触を持つ 心臓レプリカ作成の必要性

- ✓ しかしながら表示された 3 次元画像と実際の 3 次元構造の間にはまだまだ大きなギャップがある。平面ディスプレイ上に表示される VR 画像は、十分な 3 次元情報とはいえない！
- ↓
- ✓ 術前に患者の心臓レプリカを作ることができれば、複雑な先天性心疾患の立体構造が理解しやすく、手術のリハーサルをすることで、治療成績を大きく向上させることができるのではないかと？


→


National Cerebral and Cardiovascular Center

図 3：複雑な先天性心疾患の外科治療における心臓レプリカ作成の必要性

MSCT 3 次元 VR 画像



同一患者の軟質精密心臓レプリカ

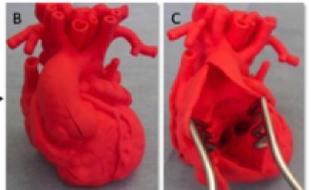


図 4：A 一般診療に用いられている MSCT 3 次元画像。

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)。



図 5 : 心臓レプリカがこれまで受けてきた社会的な評価

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

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

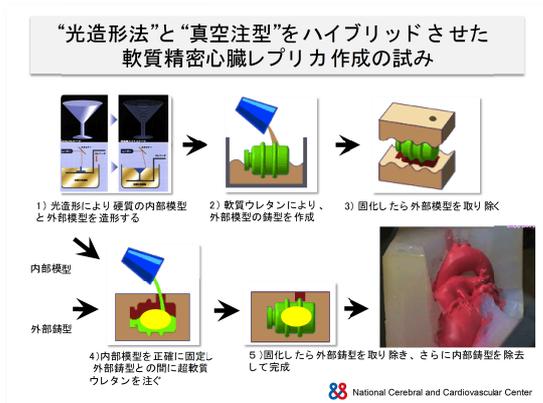


図6：光造形と真空注型による「超軟質精密心臓レプリカ」の作成過程

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

イス CT 検査データを用いるため、患者が不必要な被ばくを被ることはない。すなわち、対象患者に対する不利益は無い。また、個人情報漏洩の危険性については、まったくないとはいえないが、患者から収集する情報は画像関連情報がほとんどであるため、患者の診療情報が漏洩する危険性は極めて低い。研究者は、匿名化およびデータ管理等の手順を徹底し、被験者の不利益が生じないよう努める。すなわち、研究参加施設において MSCT 3 次元画像 DICOM データから個人情報である患者名、ID、生年月日を削除し、純粋な画像データを連結可能なランダム数値化による匿名化(識別番号による匿名化情報は、分担研究者施設において分担研究者が責任を持って管理)を行う。詳細は心臓レプリカ手順書(別紙 3)に記載する。問題が発生した際には、研究対象者もしくはその家族などからの問い合わせには、研究責任者が対応する。また不測の事態が生じた場合は、研究責任者が中心となって、国立循環器病研究センターの研究担当者とともに協議し、解決を図る。

C. 研究結果

我々は過去10年にわたり、先天性心疾患の救命率を向上させることを目的として、心臓レプリカ作成のための技術開発を継続的に行ってきた。とりわけ4年前から開発している光造形と真空注型をハイブリッドさせた「超軟質精密心臓レプリカ」は、実際に心臓外科医に術前シミュレーターとして使用できるレベルにまで至った。本技術を広く臨床応用できるようさらに技術開発を継続するとともに、先進医療および保険収載のための客観的な評価を得るた

め、全国の代表的な小児循環器施設の心臓外科医に、複雑先天性心疾患の術前シミュレーターとしての臨床評価を依頼する予定である。

現在の問題点として、「超軟質精密心臓レプリカ」は技術的にもコスト的にも広く臨床応用できるだけの完成域には到達していないことが挙げられる。例えば、画像処理と造形過程を含めて製作期間に約1週間を要するし、製造費用には光造形用の液化プラスチックおよび注型用の特殊ウレタンと画像処理の件費を合計すると、心臓レプリカ1個あたり20~40万円の経費がかかる。軟質の臓器シミュレーターの確立は将来の個別化医療に必須と考えられるので、我々はレプリカ作成の迅速化とコストダウンを目的として、更なる研究開発を行っている。

研究成果としては、我々はこれまで段階的に「光造形による硬質心臓レプリカ」(Shiraishi et al., Circulation 2006)および「光造形による軟質心臓レプリカ」(Shiraishi et al., Eur J Cardiothrac Surg 2010)の開発を行ってきた(図7)。

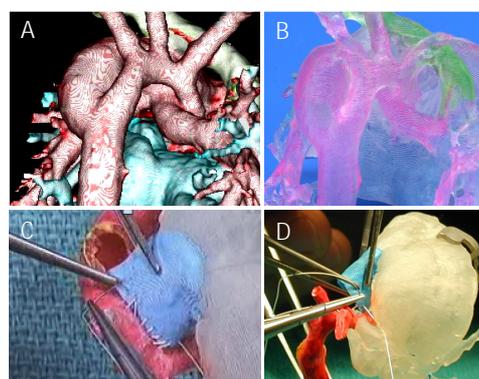


図7：左心低形成新生児の MSCT 3 次元画像 (A)、光造形による硬質プラスチック製の心臓レプリカ (B)、準軟質ポリウレタン製の心臓レプリカによる手術シミュレーション (C、D)。

ュレーション。

さらに 4 年前より (株)クロスエフェクトと共同研究を進め、「超軟質精密心臓レプリカ」を作成できる段階に至った。この技術は、超精密 3D printing である光造形法と、新しい真空注型法をハイブリッドさせた独自の方法であり、世界的に類がなく (図 8)、既に国際特許を取得している (PCT/JP2010/061249)。レプリカは循環器内科 (冠動脈ステント治療)、心臓血管外科 (冠動脈バイパス術、大動脈瘤ステント留置)、移植医療 (人工心臓植え込み術)、脳神経外科 (脳動脈瘤コイル塞栓術)、整形外科 (補填物のテーラーメイド作成)でのシミュレーターとして応用でき、海外の企業からも多くの試作依頼を受けている。

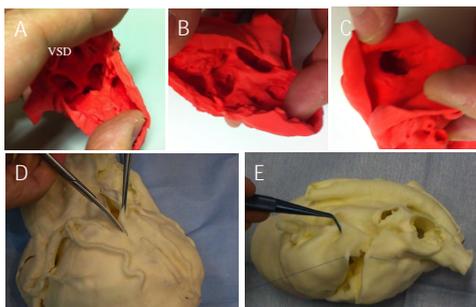


図 8 :超精密 3D printing である光造形法と新しい真空注型法をハイブリッドさせた「超軟質精密心臓レプリカ」。質感が実物の心臓に近く、柔らかく、切開縫合によるリアルなシミュレーションが可能である。

また、新しい 3D 画像処理装置を導入し、心臓の複雑な内部構造である弁尖や腱索などの細かい構造をこれまで以上に再現できる画像処理技術の開発をおこなっている。現在この技術を心臓レプリカの作成に試験的に応用して

いる。

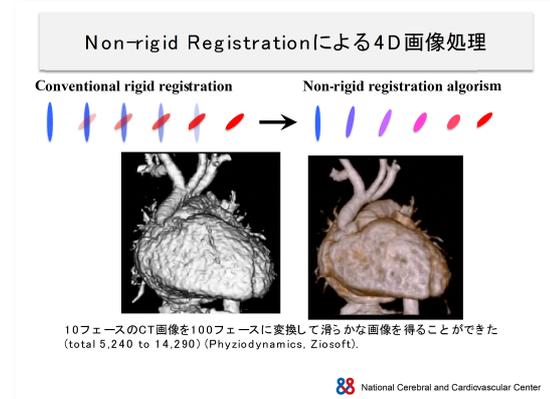


図 9 : Non-rigid registration 法を用いた新しい画像処理技術。同じ 3 次元画像データの演算処理により、さらに詳細な心臓内面が再現できる。

また我々は心臓レプリカの作成の迅速化とコストダウンを目指して医療用精密 3D プリンターの技術開発にも着手している。本研究班では、開発過程に必要な医学的情報や試作品の評価において、医学的側面から開発会社を支援している。3D プリンターの試作機が近い将来に完成する予定である。

D. 考察

われわれのこれまでの研究成果から、今後期待される効果として、「精密心臓レプリカ」研究開発プロジェクトは、術前シミュレーション、医療のテーラーメイド化、医学教育、医療安全、医療技術の発展に役立つ。術前シミュレーションや医療のテーラーメイド化が普遍化すれば、手術の効率が良くなり、再手術症例が減少することが十分に期待される。その結果、直接的に再手術の減少による医療コストと保険医療費の軽減につながる。またテーラーメイド医療技術

の先駆けとして、日本の優れたものづくり技術を用いた革新的な医療技術の開発につながることも期待され、このような日本発の工業技術が世界の医療分野に導入されれば、高価な輸入医療機器を購入する機会が減少し、間接的に医療コストの低減と保険医療費の軽減につながる。

医療技術レベルが高レベルに到達した昨今では、難治疾患の治療成績を競うことよりも、高度医療を誰でもどこでも安心して受けられる状況（医療の質の均てん化）を目指した医療従事者の教育、医療技術の伝承、医療安全の確保が最重要課題となり、厚生労働省も医療政策として押し進めている。今回の研究は、1)で述べた新しい高度な医療技術の開発だけでなく、医学教育および医療の均てん化においても、厚生労働省の医療政策と合致している。

今後の予定としては、

- 1) 全国の代表的小児循環器施設より複雑先天性心疾患の3D画像データを収集し、「超軟質精密心臓レプリカ」を約20例製作し、術前シミュレーターとしての臨床評価（パイロットスタディー）を実施し、その結果をMSCT撮影技術、3D画像処理技術、および造形技術の改良に反映させる。
- 2) パイロットスタディーで得られた評価を元に、クラスIIIの医療機器への申請に必要な「超軟質精密心臓レプリカ」の再現性、安全性、有効性を証明するための臨床研究（約20例）を計画立案し、平成27年度中頃には実施開始する。
- 3) 医療用精密3Dプリンターの試作機を用いて複雑先天性心疾患の心臓レプリカを複数作成する。全国の心臓外科医に臨床的評価を依頼し

技術改良を実施する。

- 4) 心臓レプリカが高度先進医療および保険償還の対象となり患者の便宜が図れるよう、日本小児循環器学会、日本循環器学会、日本心臓血管外科学会と協調して各種の申請を進める。

E．結論

超軟質精密心臓レプリカは、心臓手術のシミュレーターとして、個々の患者の病態に応じた個別化医療の発展に大きく役立つ可能性があるとともに、若手医師の教育ツールとして、患者への説明ツールとして、また新しい手術手技の開発ツールとして役立つ可能性がある。今回の臨床研究パイロットスタディーと、それに続く本臨床研究により、心臓レプリカの再現性、信頼性、有効性を客観的に評価し、将来医療機器として認定され、保険償還されて多くの複雑先天性心疾患患者の高度な手術の補助手段として役立つよう、評価と結果を積み重ねる予定である。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) 白石 公, 黒寄健一, 神崎 歩, 鍵崎康治, 市川 肇.心臓レプリカの医療への応用. 人工臓器, 2015 掲載予定.
- 2) 白石 公. 3D プリンティング技術を活用した「心臓レプリカ」作成の試み-医学教育、研究ツール、外科手術シミュレーションをめざして. 細胞工学,

2014;33:1155-6.

2. 学会発表

- 1) Shiraiishi I et al., CardioSimulator Project -a novel method of manufacturing precise replicas of the heart for education and rehearsal of operation. 78th Japanese Circulation Society, Tokyo, March, 2014.
- 2) 白石 公ほか. 手で触れることのできるシミュレーターの開発：複雑先天性心疾患の3次元診断, 外科手術シミュレーション, 医学教育の向上をめざした精密心臓レプリカとその応用. 第50回日本小児循環器学会. 岡山, July, 2014.
- 3) 超軟質精密心臓レプリカとその応用-先天性心疾患の外科手術シミュレーション, 医学教育の向上をめざして. 第18回日本心不全学会. 大阪, September, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) PTC-国際特許出願中：PTC/JP2010/061249
「中空構造体の樹脂成形体の製造方法及び中子」
- 2) 特許第 5135492 号「中空構造体の樹脂成形体の製造方法及び中子並びに中空構造体の樹脂成形体」

別紙 2

評価表 1

別紙1

1. 心臓レプリカによる診断の評価(小児循環器医 評価用)

(小児科医評価用)			対象診断法			備考欄		
項目	評価対象部位	評価指標	臨床上の重要性 高:3点 中:2点 低:1点 該当しない:0点	断層心エコー、 心血管造影など 従来の画像診断 により得られた 所見の点数	心臓レプリカ作 成により得られ た所見の点数	手術後の最終診 断結果	追加選択項目 (実心臓に比べて、 レプリカのほうが)	コメント(自申記載)
右室形態	右室腔	大きさ				5	小さい 大きい	
	右室壁	壁厚				5	薄い 厚い	
	右室乳頭筋	再現性				5		
	右室内の異常筋束	再現性				5		
	右室流出路狭窄	再現性				5		
左室形態	左室腔	大きさ				5	小さい 大きい	
	左室壁	壁厚				5	薄い 厚い	
	右室乳頭筋	再現性				5		
	右室内の異常筋束	再現性				5		
	左室流出路狭窄	再現性				5		
心室中隔	心室中隔形態	再現性				5		
	心室中隔壁	壁厚				5	薄い 厚い	
VSD	VSDの位置	位置				5		
	VSDの大きさ	大きさ				5	小さい 大きい	
	VSD前上縁	再現性				5		
	VSD後下縁	再現性				5		
	漏斗部中隔	再現性				5		
	VSDと大血管の空間的 位置関係	再現性				5		
ASD	ASDの位置	再現性				5		
	ASDの大きさ	大きさ				5	小さい 大きい	
冠動脈	右冠動脈	再現性				5		
	左冠動脈	再現性				5		
弁	僧帽弁	再現性				5		
	三尖弁	再現性				5		
	大動脈弁	再現性				5		
	肺動脈弁	再現性				5		
過去の手術	手術1					5		
	手術2					5		
	手術3					5		

匿名化番号 ()

施設名 ()

記載者名 () 評価日 ()

評価表 2

2. 心臓レプリカの診断に関する有用性(小児循環器医 評価用)

	1	2	3	4	5	
	明らかに無効	どちらかというが無効	どちらとも言えない	比較的有効	明らかに有効	判定不能
心臓レプリカが診断の検討・決定に役立ったか？						
心臓レプリカによる診断が治療方針の検討・決定に役立ったか？						
心臓レプリカが主治医および若手医師の教育に役立ったか？						
総合的に、心臓レプリカが実際の診断に有用であったか？						

評価表記載のための説明

	1	2	3	4	5	(判定不能)
心臓レプリカが、診断の検討・決定に役立ったか？	従来の方法(断層心エコー、血管造影)による診断を支持する構造が、レプリカではまったく見られなかった。	従来の方法による診断を支持する構造が、レプリカでは不明瞭であった。	従来の方法と差はない	従来の方法より良いが、3DCTのVR画像と同等程度。	3DCTのVR画像で不明なところまで理解でき、診断の精度が向上した。	

	1	2	3	4	5	(判定不能)
心臓レプリカによる診断が、術式方針の検討・決定に役立ったか？	レプリカでは、治療方針を検討できなかった。	事前の治療方針の確認はできたが、容易ではなかった。	どちらとも言えない	治療方針が明確になったが、変更はなかった。	治療方針が明確になり、方針を変更した。	

	1	2	3	4	5	(判定不能)
心臓レプリカが若手医師の教育に役立ったか？	レプリカを使用することで、逆に若手医師が大きく混乱した。	レプリカを使用することで、若手医師が混乱した。	従来の画像情報とほぼ同等の教育価値にとどまる	従来の方法よりレプリカを用いたほうが病態を理解しやすかった。	レプリカによって病態が良好に理解され、若手医師の教育に大きく役立った。	

	1	2	3	4	5	(判定不能)
総合的に、心臓レプリカが実際の診断および外科治療に有用であったか？	レプリカは診断に不要。	どちらかという、なくともよい。	あってもなくてもよい。	どちらかという、あったほうがよい。	レプリカによる診断は不可欠。	

匿名化番号 ()

施設名 ()

記載者名 ()、 評価日 ()

評価表 3

3. 実心臓に対する心臓レプリカの再現性評価(心臓外科医 評価用)

(心臓外科医評価用)			評価結果 (該当するものにをつけてください)					備考欄	
項目	評価対象部位	評価指標	臨床上の重要性					追加選択項目 (実心臓に比べて、レプリカのほうが)	コメント(自由記載)
			高:3点 中:2点 低:1点 該当なし:0点	違いが多 数あり 臨床上の 留意がある	違いが多 数ある	どちらとも 言えない	違いは多 少あるが 良好に再 現されて いる		
外観	右心室	外部形態							
	左心室	外部形態							
	右心房	外部形態							
	左心房	外部形態							
	肺動脈	位置							
	大動脈	位置							
	上下大静脈	位置							
	肺静脈	位置							
	右心耳	周囲との分離状況							
	左心耳	周囲との分離状況							
右室	右室腔の大きさ	大きさ					小さい	大きい	
	右室壁	厚み					薄い	厚い	
	右室壁	硬さ					柔らかい	硬い	
	右室乳頭筋	再現性							
	右室内の異常筋束	再現性							
	左室	左室腔の大きさ	大きさ					小さい	大きい
左室壁		厚み					薄い	厚い	
左室壁		硬さ					柔らかい	硬い	
右室乳頭筋		再現性							
右室内の異常筋束		再現性							
心室中隔		心室中隔	形態						
	心室中隔	厚み					薄い	厚い	
VSD	VSDの位置	位置							
	VSDの大きさ	大きさ					小さい	大きい	
	VSD上縁	再現性							
	VSD下縁	再現性							
	漏斗部中隔	再現性							
	VSDと大血管	空間的位置関係							
ASD	ASDの位置	位置							
	ASDの大きさ	大きさ							
弁	僧帽弁	再現性							
	三尖弁	再現性							
	大動脈弁	再現性							
	肺動脈弁	再現性							
血管	大動脈	太さ							
	肺動脈	太さ							
	左冠動脈	走行の再現性					細い	太い	
	右冠動脈	走行の再現性					細い	太い	
過去の手術痕	シャント血管	太さ					細い	太い	
	肺動脈絞扼術	太さ					細い	太い	
	その他の手術痕	再現性							形式名: 形式名:

匿名化番号 ()

施設名 ()

記載者名() 評価日()

評価表 4

4. 心臓レプリカのシミュレーターとしての評価結果(心臓外科医 評価用)

(外科医 評価用)			シミュレーターとしての評価結果					備考欄				
項目	評価対象部位	評価指標	1	2	3	4	5	該当なし/ 観察不可 能	選択項目 (実心臓に比べて、レプリカのほうが)			コメント(自由記載)
			不適	やや不適 (参考程 度)	どちらとも 言えない	有用	最適		柔らかい	硬い	もろい	
切開時の 評価	心室筋	硬さ/もろさ							柔らかい	硬い	もろい	
	心房筋	硬さ/もろさ							柔らかい	硬い	もろい	
	大血管	硬さ/もろさ							柔らかい	硬い	もろい	
縫合時の 評価	心室筋	硬さ/もろさ							柔らかい	硬い	もろい	
	心房筋	硬さ/もろさ							柔らかい	硬い	もろい	
	大血管	硬さ/もろさ							柔らかい	硬い	もろい	
視野の 確保	手術時切開部 位から心内操 作部位の視野 展開	内部まで見え たかどうか										

匿名化番号 ()

施設名 ()

記載者名() 評価日()

評価表 5

5. 心臓レプリカの手術後の評価 (心臓外科医 評価用)

	1	2	3	4	5	
	明らかに無効	どちらかという と無効	どちらとも言 えない	比較的有効	明らかに有効	判定不能
①術前に医療スタッフ間(若手医師、看護師)で心臓の立体構築を共有することに役立ったか?						
②手術シミュレーションが術式の検討・決定に役立ったか?						
③手術シミュレーションが手術の安全性の向上に有効であったか?						
④手術シミュレーションが将来の再手術の回避に役立ったと考えられるか?						
⑤手術シミュレーションが手術助手や若手医師の教育に役立ったか?						
⑥総合的に、手術シミュレーションが実際の手術に有用であったか?						

評価表記載のための説明

①術前に医療スタッフ間(若手医師、看護師)で心臓の立体構築を共有することに役立ったか?	1 スタッフがそれぞれ異なるイメージを持っていた。	2 異なるイメージを一部持っていた。	3 従来の方法とほぼ同等	4 手術に係わる医師間でイメージ共有できた。	5 医師以外のスタッフとも容易にイメージを共有できた。	(判定不能) (共有する必要性がなかった)
②手術シミュレーションが術式の検討・決定に役立ったか?	1 レプリカによる手技決定はミスリードであった。術中に再検討を行った。	2 一部、ミスリードあり。術式に影響があった。従来の方法のほうが優れている。	3 従来の方法(エコー動脈を除外)と差はない	4 従来の方法より、優れている。シミュレートした手術方針通り、確実に手術が進められた。	5 レプリカがなければ検討・決定できなかった。シミュレートした手術方針でなければ、これほど確実に手術が進められた。	(判定不能) レプリカとは関係ない患者事由により術式の変更を行ったため、評価不可
③手術シミュレーションが手術の安全性向上に有効であったか?	1 手術中に予期せぬ対処が必要だったが、レプリカでは予測不可能であった。	2 手術中に予期せぬ対処が必要となったが、レプリカでは予測できなかった。	3 どちらとも言えない	4 レプリカによって予期された対処があったが、手術では起きなかった。	5 レプリカによって予期された対処により、手術でも対処できた。	(判定不能) 術中に予期せぬ対処が必要だが、レプリカと関連のない要因であった。
④手術シミュレーションが手術助手や若手医師の教育に役立ったか?	1 レプリカを使用することで、逆に若手医師が大きく混乱した。	2 レプリカを使用することで、若手医師が混乱した。	3 従来の画像情報とほぼ同等の教育価値にとどまる	4 従来の方法よりレプリカを用いたほうが術式を理解しやすかった。	5 レプリカによって術式が良好に再現され、若手医師の教育に大きく役立った。	(判定不能)
⑤手術シミュレーションが将来の再手術の回避に役立ったと考えられるか?	1 レプリカによるミスリードのため、不要な再手術を行うことになった。	2 レプリカによるミスリードのため、再手術を行う可能性が出た。	3 将来の手術回数に影響は無い程度の情報であった。	4 レプリカにより手術の確実性が向上し、再手術回数の低減の可能性が高くなった。	5 レプリカにより手術の確実性が向上し、明らかに再手術が低減されると考えられる。	(判定不能)
⑥総合的に、手術シミュレーションが実際の手術に有用であったか?	1 手術シミュレーションにレプリカは不要。	2 どちらかというもよい。	3 あってもなくてもよい。	4 どちらかというもよい。	5 レプリカによる手術シミュレーションは不可欠。	(判定不能)

匿名化番号 ()

施設名 ()

記載者名() 評価日()

別紙 3

心臓レプリカ作製および評価の手順

1. 対象患者の登録

分担研究者各施設において、選択基準および除外基準に合致し、代諾者による研究への同意の得られた症例に対して、マルチスライス (MS) CT 撮影前に対象患者の登録を行う。

2. MSCT 撮影：

- a. MSCT 装置：乳幼児の心臓大血管の 3 次元画像を低被ばく下に良好に描出することが可能な、detector (検出器) が 64 列以上の MSCT 撮影装置を使用する。
- b. 鎮静条件：撮影時間に安静の保てない小児では、睡眠導入薬の経口もしくは静脈投与による鎮静下に撮影を実施する。心臓レプリカ作製を目的として、診療上不必要な深鎮静や気管内挿管による呼吸停止は行わない。
- c. 造影剤：本研究では、各々の分担研究者施設において、先天性心疾患の形態診断を目的に日常業務で行われている造影剤の量、注入速度、注入方法に従うこととし、対象患者に不利益となる恐れのあるような造影剤の投与量と投与方法を避ける目的で、心臓レプリカ作製のために特別な条件は設定しない。造影剤投与の目安としては、心臓および大血管を均一に描出するために、血管造影用の非イオン性ヨード造影剤 (300-370mg/ml) を 1.5-2.0ml/kg を、自動インジェクターを用いて 0.1ml/kg/秒で注入する。
- d. 撮影条件：注入終了直後に MSCT スキャンを開始する。撮影条件は常に小児への X 線被ばく量が最小限になるように設定し、倫理上の配慮から、心臓レプリカ作成のために被ばくが増加する特別な条件は設定しない。同様に理由から、心電図同期撮影の有無は問わない。撮影条件の目安としては、MSCT スライス幅 0.6-1.0mm、ヘリカルピッチ 0.6-0.75 とする。なお、Fontan 手術後の症例では、患者の血行動態に応じて上下肢から同時注入する、もしくは後期相 (静脈相) も撮影することを考慮する。

- e. 画像再構成：放射線科医師により 3 次元 volume rendering (VR) 画像を作成し、診断および術前の画像情報提供に供与する。
- f. 造影剤、撮影条件、再構成条件の記録：使用した造影剤の薬品名、投与量、注入速度、および、MSCT の撮影条件（スライス幅、ヘリカルピッチ、心電図同期の有無）、画像再構成の条件は、分担研究者の施設において記録し保管する。

3. 個人情報の削除および連結可能匿名化

撮影したマルチスライス CT の医療用 DICOM データから、対象患者の個人情報（氏名、ID、生年月日）を削除した後、データを大容量デジタル記憶媒体（DVD）に記録する。撮影条件のデータは消去しない。この際に、分担研究者が乱数表を用いたランダム数値化により連結可能な匿名化を行う。具体的には、最初に 2 文字を施設名アルファベット、その後に 3 桁の乱数字を掲載して匿名化番号とする（例：NC-742）。なお患者名と匿名化番号を記載した対応表は、分担研究者施設内の鍵をかけた保管庫内で、分担研究者が責任を持って管理する。匿名化された患者の 3 次元画像情報が記された DVD は、レプリカ作製を行う（株）クロスエフェクト（以下「レプリカ作製会社」）に郵便書留にて発送する。

施設記号：国立循環器病研究センター（NC）

北海道大学附属病院（HO）

自治医科大学病院（JI）

東京女子医科大学病院（TW）

国立成育医療研究センター（GD）

慶応義塾大学病院（KO）

榊原記念病院（SM）

神奈川県立こども医療センター（KC）

長野県立こども病院（NP）

静岡県立こども病院（SC）

京都府立医科大学病院（KP）

岡山大学病院（OU）

愛媛大学病院（EH）

4. レプリカ作製会社での画像処理と造形

- a. 画像再構成：分担研究者の施設より郵送されてきた DVD に記録された対象患者の DICOM 画像データを、3 次元画像処理装置（Mimics, Magics：マテリアライズジャパン、Geomagic Freeform：データデザイン）を用いて、心臓レプリカ作製に必要とされる部分（大動脈、上下大静脈、肺動脈、肺静脈）以外の画像情報をトリミングして、VR 画像を作成する。
- b. 境界の設定：造影剤の満たされた心臓血管の内腔と心血管組織との境界、および心血管組織とその周囲組織との境界は、CT 値の相違に基づき決定する。すなわち境界となる CT 閾値の設定は、その部分の CT profile 曲線から得られる変曲点の CT 値を採用することとする。
- c. STL 変換：抽出した心臓および大血管の DICOM データは、3D プリンティングに汎用される STL（stereolithography）フォーマットに変換する。
- d. 画像の確認：出来上がった STL 画像は DVD に記録した後、依頼した分担研究者に書留郵送する。分担研究者は、患者の血行動態、断層心エコー、心血管造影所見と比較して、診断や手術術式に影響を与える恐れのあるアーティファクト（心臓内の欠損孔および血管の癒合）が存在していないかを検証する。問題となり得るアーティファクトが発見された際には、分担研究者の指示に従って、レプリカ作製会社が STL 画像データを修正する。上記以外の画像データの修正は行わない。
- e. 光造形および真空注型：光造形法により心臓内腔、心臓外形の鋳型を造形し、2つの鋳型の間隙に患者の年齢に応じた軟質ウレタンを真空条件下に注入し、心臓レプリカを作製する（具体的方法は企業より別紙提出）。
- f. 心臓レプリカの検証：完成した心臓レプリカは、レプリカ作製会社により、診断用 X 線 CT 装置を用いて、外形、心臓内腔、心筋壁厚、欠損口の大きさが対象患者の画像データと比較して、正確に再現されているか検証する。
- g. 心臓レプリカの個別化：心臓レプリカには匿名化番号とともにレプリ

カ制作会社内で決定される製品 ID 番号を記した札(タグ)を作製し、心臓レプリカから離れないように紐によって固定する。

- h. 心臓レプリカの発送：完成した心臓レプリカは、破損を防止する箱に入れて、郵政公社の書留便により分担研究者の元へ届ける。
- i. 分担研究者は、心臓レプリカを受け取ったら、匿名化対応表にレプリカ作製会社の製品 ID 番号を記録し保管する。

5. 心臓レプリカの評価（研究実施計画書（7）および別紙 2：表 1-5 参照）

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。心臓レプリカの評価のすべてが終了した時点で、評価表 1-5 を研究代表者に書留郵送する。

a. 小児循環器医による評価

1) 心臓レプリカによる診断の評価

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、小児循環器医による評価を行う。

2) 心臓レプリカの診断に関する有用性

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、小児循環器医による評価を行う。

b. 心臓外科医による評価

1) 実心臓に対する心臓レプリカの再現性評価

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、心臓外科医による評価を行う。

2) 心臓レプリカのシミュレーターとしての評価

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。

3) 心臓レプリカの手術後の評価

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、心臓外科医による評価を行う。

6. 症例報告書の提出

分担研究者は、対象患者の心臓レプリカ作製、心臓外科手術、評価がすべて終了し時点で、すみやかに対象患者の医療情報（月例および年齢、臨床診断、外科手術術式）、MSCT 撮影情報（造影剤の注入、MSCT 撮影条件）を記載した研究症例報告書（別紙 4）を研究代表者に提出する。

別紙 4

「先天性心疾患診断用精密心臓レプリカ」研究症例報告書

1. 匿名化番号 ()
2. 施設名 ()
3. 記載者氏名 ()
4. 対象患者の性別 (男、 女)
5. 対象患者の年齢 (満 才 ヶ月)
6. 対象患者の臨床診断 (解剖学的診断)

Segmental diagnosis:

situs solitus, situs inversus, right isomerism, left isomerism
d-loop, l-loop, a-loop
d-position, d-transposition, l-position, l-transposition, malposition

Major diagnosis:

TOF (subtype)
DORV (subtype)
TGA (complete or congenitally corrected)

Associated anomalies:

7. MSCT 撮影条件

MSCT 撮影日時 (年 月 日)
造影剤名、ヨード濃度 (薬品名 、 %)
造影剤の使用量 (ml)
造影剤の注入速度 (ml/sec)
造影剤の注入部位 (血管名 、 左 or 右)
撮影開始時間 (注入後より 秒 前 or 後)
静脈相撮影の有無 (有り、無し)
MSCT スライス幅 (mm)
ヘリカルピッチ ()
心電図同期 (有り、方式 無し)
画像再構成間隔 ()
MSCT 画像データ郵送日 (年 月 日)

画像修正#1 受付日 (年 月 日)

#1 修正理由 ()
#1 修正内容 ()
#1 発送日 (年 月 日)
画像修正#2 受付日 (年 月 日)
#2 修正理由 ()
#2 修正内容 ()
#2 発送日 (年 月 日)

8. 中止・脱落症例

中止・脱落日 (年 月 日)
理由 ()

9. レプリカ納品日 (年 月 日)

10. レプリカ作製企業の製品 ID ()

11. 外科手術日 (年 月 日)
手術術式 ()

研究発表

1. 論文発表

- 1) 白石 公, 黒寄健一, 神崎 歩, 鍵崎康治, 市川 肇. 心臓レプリカの医療への応用. 人工臓器, 2015 掲載予定.
- 2) 白石 公. 3D プリンティング技術を活用した「心臓レプリカ」作成の試み-医学教育、研究ツール、外科手術シミュレーションをめざして. 細胞工学, 2014;33:1155-6.

学会発表

- 1) Shiraiishi I et al., CardioSimulator Project -a novel method of manufacturing precise replicas of the heart for education and rehearsal of operation. 78th Japanese Circulation Society, Tokyo, March, 2014.
- 2) 白石 公ほか. 手で触れることのできるシミュレーターの開発：複雑先天性心疾患の3次元診断, 外科手術シミュレーション, 医学教育の向上をめざした精密心臓レプリカとその応用. 第50回日本小児循環器学会. 岡山, July, 2014.
- 3) 超軟質精密心臓レプリカとその応用-先天性心疾患の外科手術シミュレーション, 医学教育の向上をめざして. 第18回日本心不全学会. 大阪, September, 2014.

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) PTC-国際特許出願中：PTC/JP2010/061249「中空構造体の樹脂成形体の製造方法及び中子」
- 2) 特許第 5135492 号「中空構造体の樹脂成形体の製造方法及び中子並びに中空構造体の樹脂成形体」