

令和4年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

「先天性心疾患を主体とする小児期発症の心血管難治性疾患の生涯にわたるQOL改善のための診療体制の構築と医療水準の向上に向けた総合的研究 (21FC1014)」

分担研究報告書

「若手心臓外科医の教育活動の一環としての剖検心臓標本のデジタルアーカイブ化」

「成人患者への情報提供のためのホームページ・スマートフォンアプリの開発」

分担研究者：国立循環器病研究センター・小児循環器内科客員研究員 白石 公

研究代表者：国立循環器病研究センター・先天性心疾患センター長 大内秀雄

分担研究者：国立循環器病研究センター・小児循環器・周産期部門長 黒寄健一

分担研究者：国立循環器病研究センター・小児心臓外科部部長 盤井成光

分担研究者：東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科准教授 稲井 慶

分担研究者：慶應義塾大学医学部・小児科教授 山岸敬幸

分担研究者：岡山大学医学部循環器内科 赤木禎治

分担研究者：横浜市立大学 医学部看護学科 落合 亮太

研究協力者：静岡県立こども病院・心臓血管外科科長 猪飼秋夫

研究協力者：名古屋市立大学医学部・心臓血管外科講師 板谷慶一

研究協力者：筑波大学医学医療系・循環器内科 准教授 石津智子

研究協力者：聖霊浜松病院・心臓血管外科主任医長 立石 実

研究要旨：

1：先天性心疾患の診断と外科治療には、心臓の立体的な形態把握が不可欠であるが、若手医師や学生の教育目的に、これまで主に過剖検心臓が用いられてきた。しかし、剖検心臓は永年のホルマリン液保存で老朽化し、また閲覧による部分的な破損が生じている。このような希少かつ貴重な剖検標本の劣化に歯止めをかける意味で、またより簡単にかつ広く医師の教育や研究活動に役立てるために、剖検標本を断層CTで撮像し、デジタルアーカイブ化を行うことに至った。東京女子医科大学に保存されたティーチングコレクションの中から、50症例を選び出し、現在デジタルアーカイブ化を実施中である。

2：成人先天性心疾患患者の自立・自律支援、情報提供、病状の相互把握と、健康維持と促進を目指して、パーソナルヘルスレコードと医療データを融合し、先天性心疾患患者の新たな診療エビデンスを創出するスマートフォンアプリの開発を継続して実施している。令和4年度は基本アプリが実際に使用可能かどうかの検証を行い、システムの改良を進めている。実現に向けた倫理審査も実施している。

剖検心臓標本のデジタルアーカイブ化

背景：

先天性心疾患の診断と外科治療には、心臓の立体的な形態把握が不可欠である。形態の理解があつてはじめて血行動態など病態の理解が可能となる。しかしながら、先天性心疾患の心臓は立体的に極めて複雑な形態をしており、その構造を正確に把握することは容易ではない。そこで、先天性心疾患の診療にあたる医師の教育並びに研究において、先天性心疾患の形態的特徴を3次元的に理解できる立体モデルの存在が望まれてきた。しかしながら、多彩な先天性心疾患の3次元モデルを構築することは容易ではなく、いまだ十分に存在しないのが現状である。

先天性心疾患の診療に携わる若手医師や学生の教育目的に、これまで主に過去の剖検心臓が用いられてきた。しかし、この方法はホルマリン固定など保存に大きな労力がかかるうえ、閲覧に際して長時間にわたるホルマリンからの洗い出しが必要なうえ、セミナー会場への持ち運びも容易ではない。また標本自体が永年のホルマリン液保存で老朽化しているとともに、セミナーなどでの閲覧の度に部分的な破損が生じ、教育目的の使用に耐えられなくなる標本も出て来ている。このような希少な剖検心臓標本の劣化をいかに防ぐかは世界共通の問題であり、これまでは心臓組織をワックスで置き換えて永久標本にする試みが行われてきた。しかしワックス標本でも破損は免れず、一度に多くの医師に供覧することも叶わない。

目的：

このような教育的価値の高い過去の希少かつ貴重な剖検心臓の劣化に対応するために、剖検心臓を非破壊検査に使用する工業精密 CT

にかけてデジタルデータ化する。そして剖検心臓のデータベースを構築することで、日本初の先天性心疾患の剖検心臓のできたるアーカイブを作成する。学会員や関係者にパスワードを使用する形で公開し、先天性心疾患診療の教育、診療、研究に役立てることを目的とする。

対象：

今回の研究の対象として、世界的にも高名な東京女子医科大学心臓標本室の先天性心疾患剖検標本の中から、保存状態がよく教育的価値の高い標本を50例(表1)選び出し、デジタルアーカイブ化の対象とする。

倫理的問題：

本研究内容は、東京女子医科大学倫理委員会、及び国立循環器病研究センターの研究倫理委員会にて審議され承認されている。

アウトカム：

主要アウトカムは、先天性心疾患の形態的特徴を正確にとらえた3次元モデルであること、副次アウトカムは、先天性心疾患の教育に寄与可能なものであること、手術テクニックの検討にも役立つようにリアルな質感や硬さを実現すること、とする。

このような剖検心臓のデジタルアーカイブ化の試みは、海外の先進病院である米国 Boston 小児病院、英国 Great Ormond Street 小児病院においても行われ、外科医や小児科医の教育だけでなく、新しい手術法の開発に役立っている。日本小児循環器学会とともにこのプロジェクトを完遂することは、先天性心疾患診療の教育及び貴重な剖検心臓の維持のためにも急務である。

疾患名	年齢
Asp, A(S)LL, SLV	40 d
Asp, A(S)LL,SRV, CAVV	5 y
AVSD, d-TGA	11m
d-TGA	49 d
d-TGA	2m
d-TGA	15y
d-TGA with CoA	1m
d-TGA with CoA	6m
d-TGA, CoA with malposition, SLV	1m
d-TGA, CoA with malposition, SV(type C)	9 d
d-TGA, IAA with malposition	3m
d-TGA, IAA with malposition,	1 y
d-TGA, IAA with malposition, SLV	1m
d-TGA, PA	3m
MA, DORV, CoA	
membranousTA with Ebstein	3m
membranousTA with Uhl, PA	5y
membranousTA with Uhl, Pv absent	10m
membranousTA with Uhl, Pv absent	3m
membranousTA with Uhl, Pv absent	6m
p-TGA	2 y
p-TGA	6m
Poly, TA, L-TGA TAPVD	15y
SDD, SLV	1 y
SDD, SLV	1m
SDD, SLV	3 y
SDD, SLV	9m
SDD, SLV,TS	3 y
SLL, SLV	7y
SLL,SLV, closing VSD	9 y
SLV,DILV, straddling AV valves, d-TGA	49 d
SRV without LV	16 y
SRV without LV	5m
SRV without LV	13 y
SRV, d-TGA	3 y
SRV, IAA	15 d
SRV,DIRV	3 y
SV(type C)	5m
SV(type C) , CoA	
SV(type C) with d-TGA	3m
TA Ia	9m
TA Ib	3m
TA IIb	6m
TA IIb	3m
TA IIb	6m
TA L-TGA	5 y
TA with CoA	3m
TA with Interruption of Ao	3m
TA, DOLV	7y
TA, isolated ventricular inversion	5m

表 1 : 今回アーカイブ化する 50 症例

実施手順 :

1. 東京女子医科大学（東京都新宿区）の心臓病標本室で保管されている先天性心疾患の剖検標本から、保存状態が良好で、心臓病理形態学的に教育的価値の高い標本を選定する。
2. 一晩水洗いによる脱ホルマリン処理を施したのち、(株)クロスメディカル（京都市伏見区）に運搬する。
3. 各標本の水分を拭き、袋詰めされた発泡ビースクッションの上にセットし、同社保有のカールツァイス社製工業用 X 線 CT（METROTOM 800 : 図 1）で CT 撮像を行う。撮影後に専用画像処理ソフトで 3 次元画像処理を行い、不要な画像情報を除去する（図 2）。
4. 3 次元画像は STL 方式で出力し、保存メディア（DVD もしくはハードディスク）を国立循環器病研究センターの分担研究者に送付し、画像の確認と承認を得る。修正がある場合は適宜画像の修正を行う。
5. 撮影後の心標本は（株）クロスメディカルから東京女子医科大学に輸送し、再度ホルマリン処理をして心臓病標本室にて保存する。
6. 監修及び修正を終えた画像データ（STL 方式）は、保存メディア（DVD もしくはハードディスク）を用いて、国立循環器病研究センターから日本小児循環器学会及び東京女子医科大学に供与する。
7. 必要に応じて 3D データはウレタンや樹脂などの材質を使って 3D モデル化する。この場合は 2 次利用として倫理委員会に再申請する。



METROTOM 800 130kv の主な仕様

最大管電圧	130kv	最大ワーク重量	5kg
最大出力	39W	ロータリテーブル可動域 (X 軸 x Y 軸 x Z 軸)	700mm x 270mm x 270mm
測定範囲	φ150mm x h170mm	デテクタ	195mm x 243mm(1536 x 1920px)
測定範囲 (Z 軸方向画像結合・ハーフスキャン時)	φ275mm x h360mm	測定可能な素材	プラスチック・ゴム、シリコン類、アルミなど金属、スチールなど
測定精度 (VDI/VDE 準拠)	E:6.9 μm + L/100 SD: 2.9 μm + L/100 PS: 3 μm PF: 4 μm		

図 1 : 撮影に使用する工業用 CT 検査機器とその仕様 (METROTOM 800)

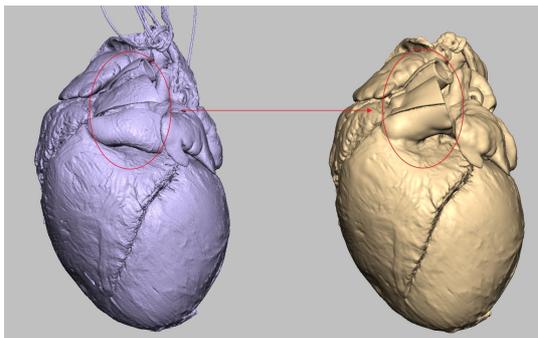


図 2 : 画像処理を行って、台座やその他の心臓以外の画像情報をトリミングしたのちの剖検心臓の volume rendering 画像。

データの公開 :

今回の研究では 50 標本のデジタルアーカイブ化とそのデータの限定公開を行う予定である。当初は日本小児循環器学会会員及び東京女子医科大学の医師に限り公開する。画像データベースは日本小児循環器学会が所有するセキュリティの保たれたサーバに保管し、学会員は自身のコンピュータからパスワードを用いてアクセスすることで、各々の剖検心臓の外観を示す volume rendering 画像を任意の角度から観察できるとともに、任意の断面

を決めることにより、各心臓の内部構造を詳細に観察できるようにする (図 3)。

前述のように、必要に応じて 3D データはウレタンやアクリル樹脂などの材質を使って 3Dprinting によりモデル化する (図 4)。

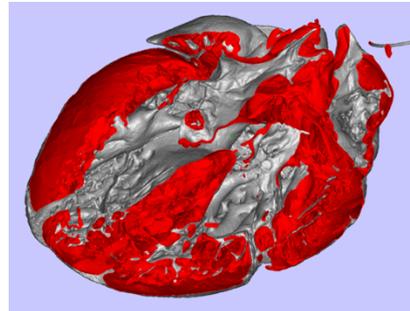


図 3 : 3D ビューワを用いて断面表示した心臓内部構造。

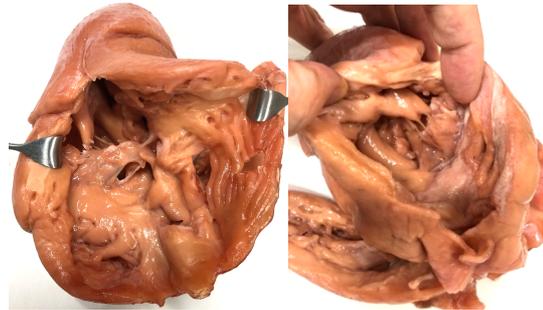


図 4 : クロスメディカル社で作成した非常にリアルなウェットタイプ (光硬化式インクジェット) 3D プリンティングモデル (剖検心臓を工業用 CT で撮影、そのデータより作成)

参考文献

1. Kiraly L, Kiraly B, Szigeti K, Tamas CZ, Daranyi S. Virtual museum of congenital heart defects: digitization and establishment of a database for cardiac specimens. J Ultrasound Med. 2021 Jan;40(1):15-28.

患者情報提供のためのホームページおよびスマートフォンアプリの開発

患者向けホームページの作成

令和3年度に引き続き、代表的な先天性心疾患各疾患の病態、検査、手術、予後について、正しい知識を患者に教育するとともに、さまざまな社会支援制度について解説することを目的とした患者向けホームページ「心臓を学ぶ」(<https://www.heart-manabu.jp/>、日本小児循環器学会と合同開発)の内容を追加充実させた。日本小児循環器学会のメンバー(立石、落合ら)とともにコンテンツを完成させた。患者及び家族に対して重要な情報発信事業であることから、令和4年度は、解説する疾患数を増やす形での追記を行った。

スマートフォンアプリの開発

成人先天性心疾患は、患者の多くが若年成人であるにもかかわらず、疾患と病態が多岐にわたり、個々の患者の治療経過も長く、画一的な診療エビデンスを得ることが非常に難しい診療領域である。これまで広く行われてきたようにカルテ情報を後ろ向きに収集するだけでは、患者の生命予後を解明したり、治療指針を決定したりするに十分なデータを得ることは困難である。そこで、患者の大多数を占める若い年齢層の人たちが自由に使いこなし、今や体の一部ともなっているような“スマートフォン”を使い、患者自身の生活に密着したデータを前向きに抽出することにより、カルテだけではわからない情報を収集するシステムの開発を継続して行なっている(図5,6)。

このシステムが確立すると、個々の患者の病態に応じたテーラーメイドな医療を提供することができるだけでなく、新たな診療エビデンスを構築できる可能性もある。また患者

の生活に即した教育的な情報がフィードバックされる発展性もある。また、PHR(Personal Health Record)として患者が治療歴含むルテ情報を持ち歩くことで、移行医療等で診療機関間の診療情報の共有をスムーズにする側面も有する。これまで成人先天性心疾患患者のためのスマートフォンアプリの基盤を試作開発した(図5,6,7)。令和4年度は、実際に使いこなせるかどうか繰り返し検証を行った。同時に本倫理委員会への申請書類を準備しており(筑波大学医学部での一括審査予定)、患者の個人情報保護を確立して、令和5年度には実臨床で使用できるものにグレードアップをする予定である。



図5：開始画面：iPhone ホームページ画面からACHD APPをタップすると起動する。



図6：同意画面、登録画面

本画面では任意の同意書の表示、登録が必要としている（同意文書は仮のもの）。

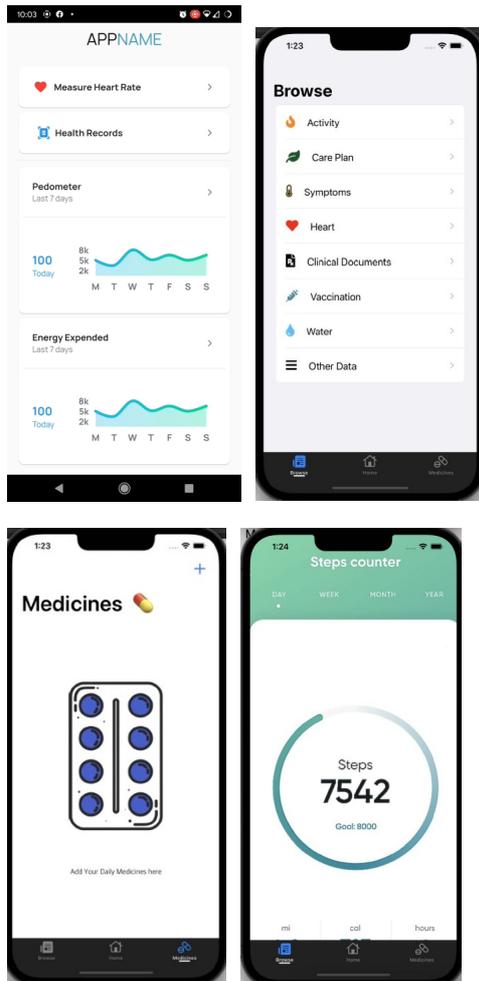


図7：アプリに使用する画面案（日本語に変換予定）

A. 参考文献

1. Koole MAC, Kauw D, Winter MM, Dohmen DAJ, Tulevski II, de Haan R, Somsen GA, Schijven MP, Robbers-Visser D, Mulder BJM, Bouma BJ, Schuurin MJ. First real-world experience with mobile health telemonitoring in adult patients with congenital heart disease. *Neth Heart J*. 2019 Jan;27(1):30-37.
2. Kauw D, Koole MAC, Winter MM, Dohmen DAJ, Tulevski II, Blok S, Somsen GA, Schijven MP, Vriend JWJ, Robbers-Visser D, Mulder BJM, Bouma BJ, Schuurin MJ. Advantages of mobile health in the management of adult patients with congenital heart disease. *Int J Med Inform*. 2019 Dec;132:104011. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.104011.