

## 日本医療研究開発機構

# 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業 事後評価報告書



### I 基本情報

研究開発課題名: (日本語)

小児先天性心疾患患者の生涯にわたる QOL 改善を目指した、最適な治療方針決定のためのマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ “ped UT-Heart” の開発と事業化.

(英語)

Development and commercialization of “ped UT-Heart”, a multi-scale and multi-physics cardiac simulator for decision-making of surgical operations for pediatric patients with congenital heart disease aiming at the improvement of the quality of life.

研究開発実施期間: 令和2年7月17日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 白石 公

(英語) Isao Shiraishi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター・教育推進部・部長

(英語) National Cerebral and Cardiovascular Center,

Director, Department of Education and Research Promotion

### II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文: 2 ページ以上

英文: 1 ページ程度

## II 研究開発の概要

### 研究開発の背景

先天性心疾患は出生 100 人に 1 人の割合(年間約 10,000 人)で発症する。手術法の進歩により多くの患者が救命可能となり成長して成人期に到達する様になったが、患者の多くは救命後も遺残症や続発症を抱えて成長し、再検査や再手術を余儀なくされることが多い。

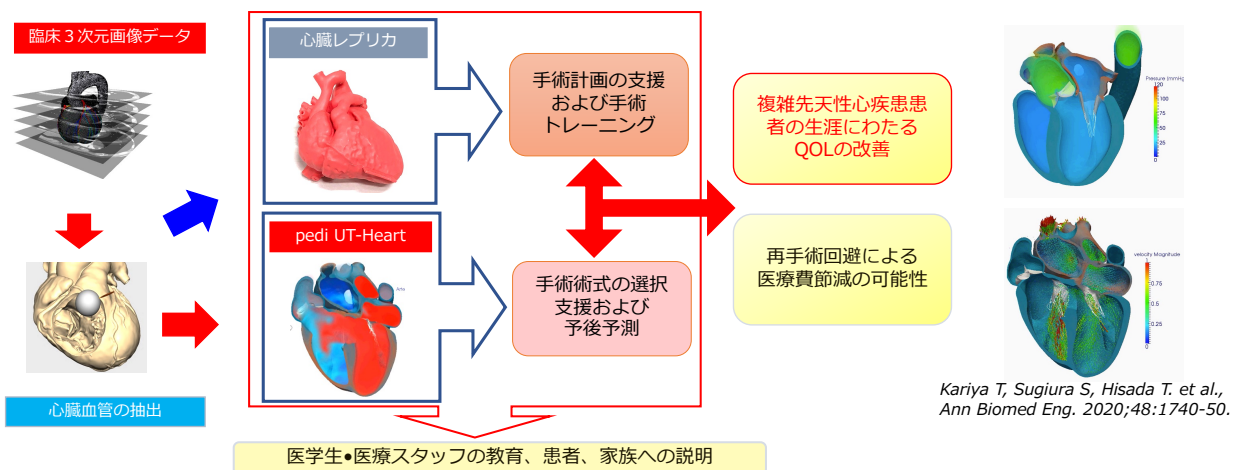
小児先天性心疾患の特徴として、心臓のサイズが小さく、立体構造が極めて複雑で、病名だけでなく個人のバリエーションが大きいことが挙げられる。このような患者への心臓外科手術の成功には、外科医が術前に心臓の立体構築を正確に把握し、術後の血行動態や心臓への負荷を適切に予測して臨むことが重要である。そのためには、客観的なデータに基づく術式決定の支援手段(形態および機能シミュレーション)の開発が必要である。

国立循環器病研究センターとクロスエフェクト社は、患者の MSCT 画像から独自の画像処理技術と 3D プリンティング-真空注型技術を駆使した実物大の“超軟質精密心臓レプリカ”を開発し、術前に切開縫合による手術シミュレーションを実施することを可能とした。現在では複雑先天性心疾患の心臓外科手術において、解剖学的理解の支援と安全性の向上に役立っている。一方、東京大学と(株)UT-Heart 研究所では、数理モデルで患者個人の心臓をコンピュータ上で忠実に再現できる、世界最高峰と言われるマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ“UT-Heart”を開発した(Prog Biophys Mol Biol 2012;110:380-9)。コンピュータ上に再現される心臓モデルを用いると、病態を解明できるだけでなく、様々な治療オプションを *in silico* で試した上で、患者に最適な治療方針を提案できる。このシステムを発展させ先天性心疾患に応用すれば、術前に様々な仮想的な外科治療を行い、個々の患者に最良の術式を提示できる可能性がある。既に両大血管右室起始において既存の UT-Heart を用いて血行動態を解析し、術式を正しく導くことを報告した(Kariya et al. Ann Biomed Eng. 2020)。

本研究開発では、これら形態と機能の最先端のシミュレーション技術を融合させ、先天性心疾患の治療方針の決定のために特化した新しい心臓シミュレータ“ped UT-Heart”を開発し、臨床研究を行なって、将来の事業化に向けて基盤技術を発展させる。最終的には、ped UT-Heart が医療機器として承認されることにより広く世界中で利用され、手術が極めて難しい複雑先天性心疾患患者が、どこに地域においても、術前の心臓形態と血行動態から数理計算に基づいて予測される最善の外科手術を受けることが可能となることを目的とする。

### 小児先天性心疾患に特化したシミュレータ“ped UT-Heart”の開発

- UT-Heart”の技術を基盤に「心臓レプリカ」の画像処理技術を融合させ、先天性心疾患に特化した新しい“ped UT-Heart”を開発し、医療機器承認を目指した臨床試験と医師主導治験を実施する。
- “ped UT-Heart”では、コンピュータ上で再現された心臓モデルを用いることで、病態を解明とともに、様々な治療オプションを *in silico* で試した上で、患者に最適な治療方針を提案することができる。

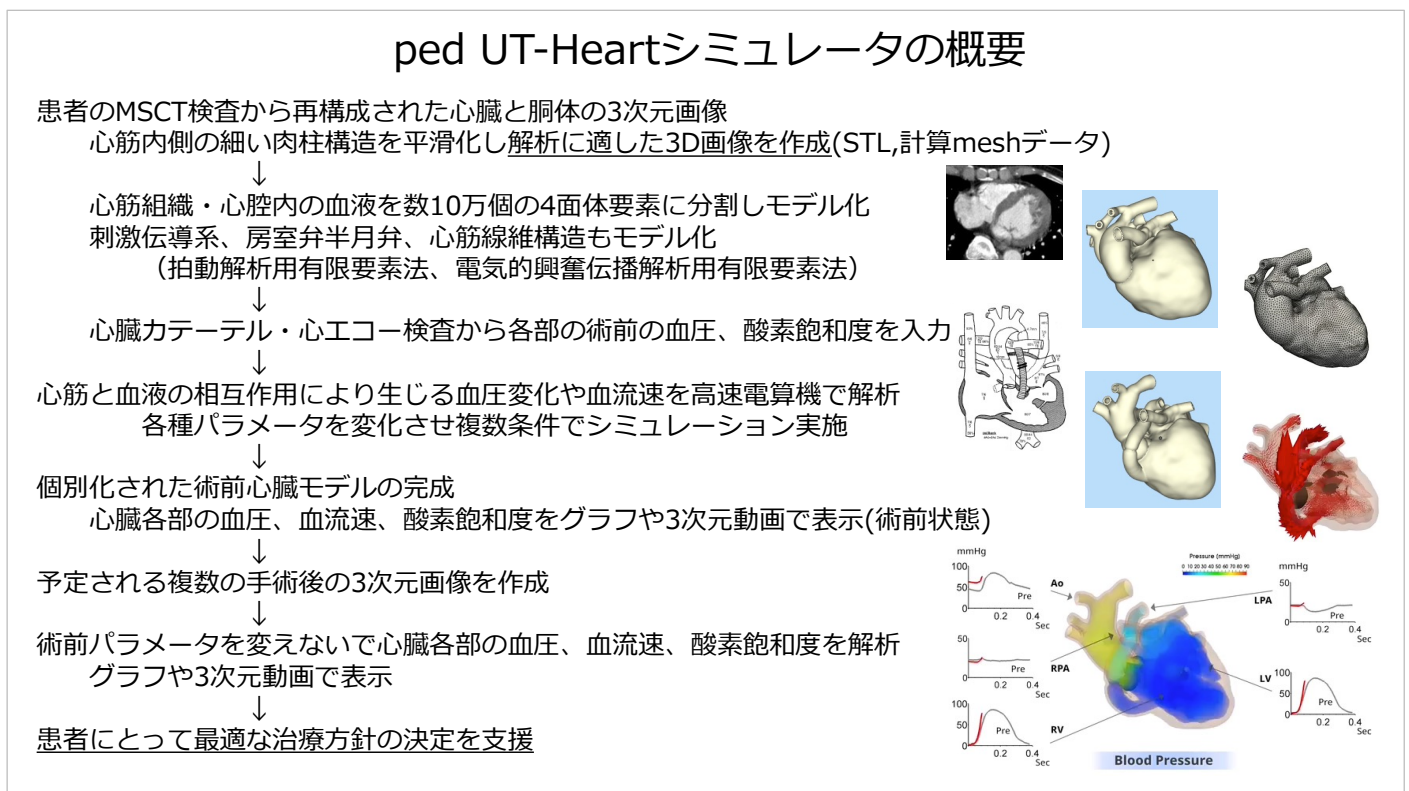


## 研究開発の成果

### 令和2年度

#### ① ped UT-Heart の開発 (東大、UT-Heart 研究所)

正常心臓とは大きく異なり、極めて複雑な構造・形態・血行動態を有する小児先天性疾患心の合理的・効率的な再現とその解析法を開発する目的で、東京大学と UT-Heart 研究所が協力し、ped UT-Heart のプログラム開発を行った。基本的には現状の UT-Heart を基盤とするが、小児先天性心疾患のシミュレーションでは、通常は行わない解析機能が必要となる。例えば心房、心室、大動脈などの各所における酸素飽和度を評価する必要がある。これは流体・構造連成解析を行った後に、改めて血流データを基に移流拡散方程式を解くことで得られる。このような特殊な機能を開発し確定した。また計算時間短縮の観点から、心臓弁を簡易モデルで近似し、かつ粗いメッシュのモデルを用いて並列的にシミュレーションを行い、体循環・肺循環・心筋収縮力等の個別患者パラメータを短時間で設定した後、心臓弁付きの細かいメッシュモデルに切り替えて高精度シミュレーションを実行する等の効率化を図る工夫を行った。さらに流体構造連成解析を含む強い非線形問題の有限要素解析では、例えば疑似的な弾性体の変形解析に基づき制御される ALE 流体有限要素メッシュの歪が過剰になるなどのトラブルが生じることがあり、この種のトラブルを皆無にすることはできないが、経験的則に基づき迅速に対応できるよう対策法を確立した。これらの開発及び修正を実施した結果、拍動解析に先立って行われる個別患者の心電図再現、電気的興奮伝播解析を含めて、1 週間以内で全ての解析を完了可能になった。



#### ② 高精度心臓形状抽出技術の開発 (国循、クロスエフェクト)

これまでの超軟質精密心臓レプリカの研究開発過程において、クロスエフェクト社で培ってきた心臓形状抽出 (segmentation) 技術をさらに発展させて、高精度化・高速化を実現した。具体的には、画像修正回数を最小にすべく 3D 画像データ作成条件及び仕様を確定し、また、新たな DICOM 処理ソフトの導入により処理時間の約 10~20%の削減をおこなった。その結果、独自のセグメンテーションプロトコールが完成し、これまで 16 時間以上要していた心臓形状抽出作業を短縮させることができ、目標である「先天性心疾患症例の MSCT 画像の

DICOM データを医療機関より受領してから 12 時間以内に ped UT-Heart による心臓シミュレーションのための心臓大血管の 3D 画像データ (STL データ) を作成することが可能となった。

### ③ プリ・ポスト処理ソフトウェアの開発 (UT-Heart 研、PIA)

クロスエフェクトが生成する形状 STL データから心臓シミュレーションに至るまでには、1) 形状データ、医療データのシミュレーション側への送信、2) 形状データのシミュレーションモデル化のための編集、3) 線維分布の設定、4) 有限要素生成、5) 境界条件設定を経て数値計算のための入力ファイル生成、がなされなければならない。これらの工程を経てようやく ped UT-Heart による心臓シミュレーションが可能になる。更にシミュレーションが終了すると、6) 解析結果の可視化とレポート作成、7) 病院システムへの送信も必要となる。これら ped UT-Heart の前後に位置する「プリ・ポスト処理ソフトウェア」1)~7)の開発においては、病院側システムとのセキュアな送受信に関する知識、ならびに QMS 省令を遵守した体制のもとに品質管理された開発が必要となる。このため PIA が UT-Heart 研究所から ped UT-Heart のプログラム構造ならびに入出力データ構造に関する情報を得て詳細な仕様書を作成し、富士通へ発注・管理することで、令和 2 年度に 1)~7)の各ソフトウェアを完成させた。その結果、令和 2 年度にプリ・ポスト処理ソフトウェア 1)~7)の開発を完了した。後ろ向き臨床試験を通じて、7 つの工程の処理時間はネットで 2 日以内に終了することが可能となった。

### ④ 後ろ向き臨床研究の実施と評価 (国循、東京大学、UT-Heart 研、クロスエフェクト)

本機器の開発と応用に適した複雑先天性心疾患症例 (両大血管右室起始、修正大血管転位、肺動脈閉鎖を伴うファロー四徴症など) を国立循環器病センターと UT-Heart 研究所が協議して決定し、技術開発のための観察研究を 7 症例で実行した。具体的には、国立循環器病研究センター倫理委員会に後ろ向き観察研究を申請し、承諾が得られたら、患者(代諾者)の同意を得た上で、心臓手術を終えた患者の匿名化画像情報および血行動態等の医療情報を UT-Heart 研究所に送り、術前、術後の再現シミュレーションを ped UT-Heart により実施した。また、そこから抽出される ped UT-Heart の問題点を、シミュレーション実行を担当する UT-Heart 研究所とプログラム開発を担当する東京大学が協力して検討した。問題点を解決するため、臨床データに基づくパラメータの設定方法の改良、さらには ped UT-Heart プログラム自体の改良等を行うことにより開発を進めた。令和 2 年度には 7 症例について観察研究を実施し、術前と術後の心電図、血行動態等の再現性の評価を実施した。臨床データの変動や測定誤差を考慮し、実測値 $\pm$ 20%以内の近似度を再現性の目標値とした。ただし、心房圧など絶対値が小さい低圧系での計測値への本判定の適用には無理があり、また何らかの都合で異常値が計測される可能性は否定できないので、適用できないケースについては、その原因分析と共に比較結果を示すこととした。必要に応じてプリ・ポスト処理ソフトウェアの各開発項目についても改良を加えた。

令和 2 年度-3 年度

### ⑤ 仮想手術法の開発 (国循、クロスエフェクト)

複雑先天性心疾患の解剖学的修復術は、多くの場合複数の候補となる術式が存在する。特に、治療方針の決定で問題となる両大血管右室起始や修正大血管転位では、大血管を入れ替える大血管転換術を選択すべきか、あるいは、心室の中で左心室から大動脈へのルートを作成すると同時に、右室から肺動脈へは人工血管を用いてルートを確保する Rastelli 手術を選択すべきかの選択に迫られる。このような場合、術前の MSCT から得られた心臓大血管の 3 次元画像に画像処理を行うことにより、それぞれの術式の手術後の形態を *in silico* で再現することが可能である。これらの画像情報をもとに、すでに構築した ped UT-Heart システムを用いて、術後の血行動態をあらかじめ予想することが可能となった。このような仮想手術を実現するために、クロスエフェクト社と国立循環器病研究センターで培ってきた Rapid 3D Segmentation Method を基に、令和 2 年度、令和 3 年度には、さらに高速作成可能な画像作成の技術を開発した。その結果、画像処理技術により、患者の術前形状

STL データを元に術後の形状データを PC 上で生成する仮想手術の過程を、複数の手術術式を含めて 8 時間以内で実施できるようになった。この方法により、術後画像の生成に要する時間の短縮だけでなく、コスト削減につながる事が考えられた。最終的に「術後心臓 data 作製手順書」を作成し、令和 3-4 年度の臨床研究に向けた準備を整えた。

令和 3 年度-4 年度

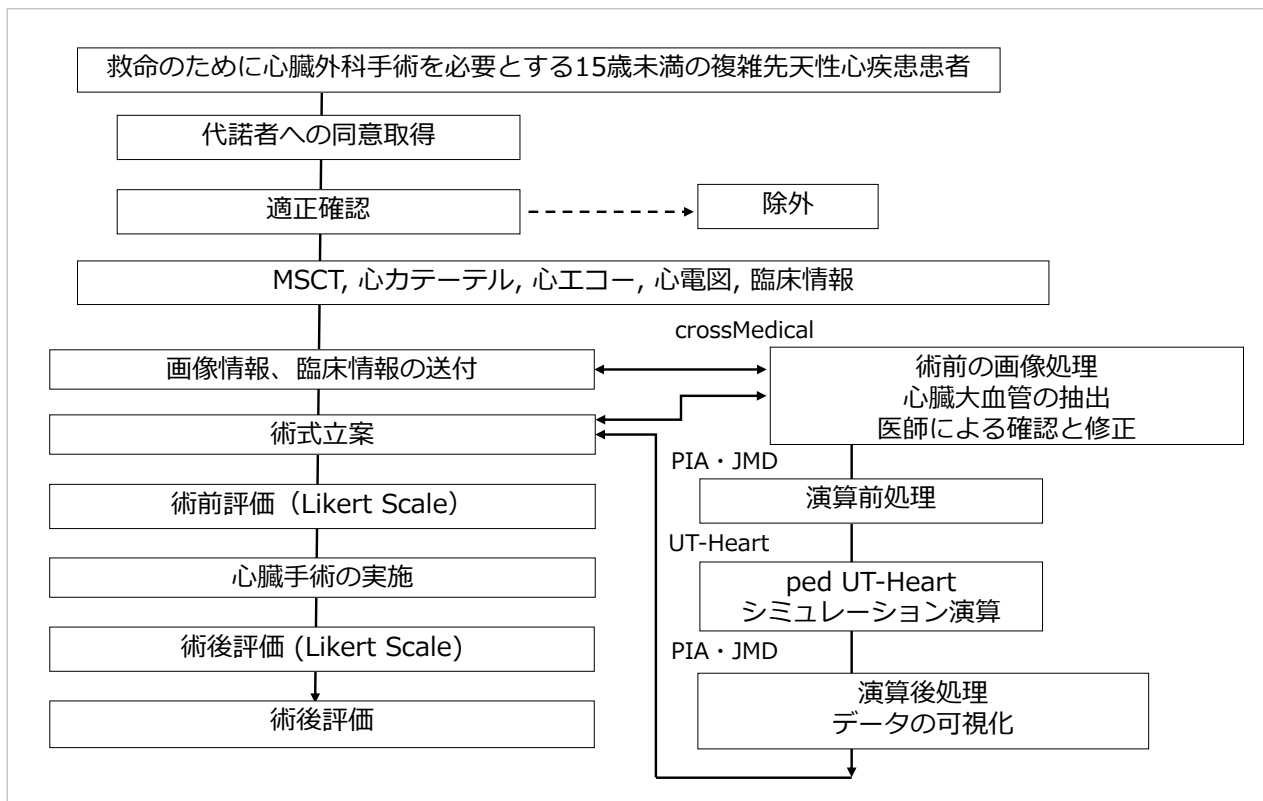
#### ⑥ 統合化システムの完成と前向き臨床研究による動作検証 (東大、UT-Heart 研、PIA)

初年度に開発した、ped UT-Heart シミュレータとその前後に位置するプリ・ポスト処理ソフトウェア 1) ~7) を総て接続した「統合化システム」の動作検証を PIA 社において実施した。この動作検証は、国立循環器病センターと UT-Heart 研究所の協議により登録した前向き臨床研究を通じて行った。プリ・ポスト処理ソフトウェアについて不具合が出た場合は、PIA からの富士通への外注仕様書が UT-Heart 研究所の開示情報に基づいて作成されているため、UT-Heart 研究所も PIA と同様に責任を負い両社で協力して解決するように設定した。ped UT-Heart 側の不具合については、UT-Heart 研究所と東京大学が対応することとした。以上のように実際の前向き臨床研究での検証を通じて、統合化システムを安定かつ堅牢なものとする事が可能となった。なお、前向き臨床研究を通じて、プリ・ポスト処理ソフトウェア 1) ~7) と ped UT-Heart シミュレータを総て接続した「統合化システム」を完成させ、1) ~7) の工程が 2 日、ped UT-Heart シミュレーションが 7 日、全工程(作業時間+計算時間)をネットで 9 日以内に完了させることを目標値としていた。これにより統合化システムに至るまでのクロスエフェクトによる心臓形状抽出(12 時間)と仮想術後モデル生成(8 時間)の 1 日弱を加えると、オーバーオールで 10 日以内が所要時間のゴールとなり、実質的な作業を行わない夜間などのタイムロスも考慮しても、通常、臨床医が複雑先天性心疾患患者の術前検討に必要とする約 2 週間に確実にシミュレーション結果が担当医に届けられることになった。最終結果としては、全行程をネットで 9 日以内に完了させる目標に対しては、前向き臨床試験 16 症例中 14 症例で達成した。未達成の 2 件に関しては、問題を特定し、その対策も設定済みである。

#### ⑦ 前向き臨床研究の実施と評価 (国循、UT-Heart 研、クロスエフェクト、PIA)

令和 2 年度に実施した観察研究で新たに構築した ped UT-Heart システムを用いて、多施設による前向き研究、すなわち手術前の小児患者の画像情報をもとに複数の仮想手術を立案して術前及び術後のシミュレーションを行い、個々の患者に最適となる手術術式を医療機関に提案する研究を立案し、多施設参加による前向き特定臨床研究として実行した。各医療機関において、ped UT-Heart システムで得られた結果を参考に、患者に心臓外科手術を行い、実臨床で得られた術後の血行動態から、ped UT-Heart に対する評価を実施した。ped UT-Heart による術式判断の有用性評価は、Likert Scale を用いて定量的に評価した。主要評価項目として、essential および very useful と評価された症例の割合(有用割合)が 60%以上で、その 95%信頼区間の下限が閾値有用割合(30%)以上とした。その評価結果を UT-Heart 研究所にフィードバックし、前向き臨床研究から見えてくる ped UT-Heart の問題点を洗い出し、システムの更なる改編を図った。

2021.4 までに前向き特定臨床研究の立案を行い、令和 4 年 12 月に jRCT に登録され (CRB5210001)、全国 5 施設 16 症例で術前術後のシミュレーションを実施した (目標は 15 症例)。シミュレーション結果 (3 例、体重及び術後シミュレーション結果での心室容積の不足) および合併した血液疾患 (1 例) により、16 例中 4 例で研究期間内に心臓外科手術が実施されなかった。令和 5 年 4 月末に症例登録期間及び症例観察期間を終え、現在 12 症例の結果を解析中である。



⑧ 治験に向けた準備とプロトコールの確定 (国循、クロスエフェクト、東大、UT-Heart 研、PIA)

臨床研究の結果を元に、ped UT-Heart システムが、最終的にプログラム医療機器承認されることを目指して PMDA に助言を求め、今回の研究で実施した前向き臨床研究をさらに発展させ、具体的な治験プロトコールの暫定案を作成した。令和6年度より治験を開始する予定である。

研究開発の意義と今後の展開

今回の研究開発の意義は、「形態」シミュレーション技術に最先端の「機能」シミュレーション技術を融合させ、既存の UT-Heart を基盤に小児先天性心疾患患者の術式を含む最適治療方針決定を可能とする新しいシステムである ped UT-Heart を開発し、将来のプログラム医療機器として薬機法承認を目指した臨床試験を実施できたことである。血流動態をシミュレーションするプログラム機器は世界に散見されるが、これらは剛体流路内の流れ解析であり、UT-Heart のように血流と、その駆動源である柔軟な心臓の拍動や心臓弁の開閉をありのままに連成 (相互作用) させ、生理学的に正しい血流動態や心筋の負荷を再現できる心臓シミュレータは世界に類を見ない。今回の研究開発の結果、小児先天性心疾患に特化した ped UT-Heart のプログラムを開発できたのみならず、前向き臨床研究 (実現性可能性試験) により外科医からのフィードバックを得ることで、先天性心疾患に特有の血行動態に、より適切なプログラムの完成に向けた改良を加えることも可能となった。解析に要する時間も、複雑先天性心疾患患者の画像情報や臨床情報が臨床医から送られてきてから、高精度画像形状抽出、プリ処理、仮想手術画像の作成、シミュレーション解析、可視化レポート作成の全てを含めて2週間以内に実施できるようになり、これまでより大幅に短縮することができた。

今後は、次の3年間で本機器の治験を実施して有用性と安全性を確認して医療機器承認申請に向かい、最終的には日本のみならず世界中の先天性心疾患の小児患者に役立ててもらえるよう、国内及び海外での販売戦略にも力を入れる予定である。

**Development and commercialization of "ped UT-Heart", a multi-scale and multi-physics cardiac simulator for decision-making of surgical operations for pediatric patients with congenital heart disease aiming at the improvement of the quality of life.**

**Isao Shiraishi, MD. National Cerebral and Cardiovascular Center**

Congenital heart disease (CHD) occurs in 1 in 100 live births (approximately 10,000 per year in Japan). Although advances in surgical techniques have made it possible to save those patients, many of them grow up to adulthood with residual lesions, often requiring medication and reoperation. The difficulties of cardiac surgery in pediatric CHD are the small size of the heart, the extremely complex 3D structure, and the wide variety of diseases. For successful surgery on such patients, pediatric cardiologists and cardiac surgeons must accurately understand the 3D structure of the heart before the operation. They should also appropriately predict the postoperative hemodynamics and the load on the heart. To this end, it is necessary to develop a novel medical device that supports surgical decision-making based on patients' objective clinical data (functional simulation based on an accurate morphological model).

The University of Tokyo and UT-Heart Inc. have developed the world's most advanced multi-scale and multi-physics cardiac simulator "UT-Heart", which is able to faithfully reproduce an individual patient's heart on a computer based on mathematical models (Prog Biophys Mol Biol 2012;110:380-9). Using this computerized cardiac model, it is possible not only to elucidate the pathophysiology of the disease but also to test various surgical options *in silico* and recommend the optimal surgical plans for the patient.

In this research and development project, we developed a new cardiac simulator "ped UT-Heart" exclusively designed for decision-making of surgical procedures of CHD by integrating the state-of-the-art "UT-Heart" simulation technologies. By improving the image extraction procedures, the computer programs, and the pre/post-processing of the data, the time necessary for analysis has been shortened to 2 weeks. Next, we conducted a multicenter-based prospective clinical study to clarify the feasibility of the newly developed "ped UT-Heart" system with 16 pediatric patients. Lastly, we designed a protocol for the clinical trial of this system to be approved as a medical device in the future.

The "ped UT-Heart" simulation system will be widely used worldwide to support the cardiac surgery of patients with complex CHD by supporting the decision-making of the appropriate surgical procedure based on highly sophisticated mathematical models.