

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療機器開発推進研究事業

(英語) Research project on development and promotion of medical devises

研究開発課題名：(日本語) 超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

(英語) Establishment of training system and tailor made medicine of cardiac surgery by manufacturing super flexible heart replicas of congenital heart disease.

研究開発担当者 (日本語) 白石 公

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・小児循環器部・部長

所属 役職 氏名：(英語) Isao Shiraishi

Director, Department of Education and Research Promotion, Research and Development Initiative Center, National Cerebral and Cardiovascular Center

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究1 (日本語) 研究総括・3次元画像処理・造形の技術改良

開発課題名：(英語) Principal investigation・3D image reconstruction・Improvement of 3D modeling technique

研究開発分担者 (日本語) 白石 公・国立研究開発法人・国立循環器病研究センター・小児循環器部・部長

所属 役職 氏名：(英語) Director, Department of Education and Research Promotion, Research and Development Initiative Center, National Cerebral and Cardiovascular Center

分担研究2 (日本語) レプリカおよび外科手術シミュレーションの評価

開発課題名：(英語) Evaluation of replicas and surgery simulation

研究開発分担者 (日本語) 市川 肇・国立研究開発法人・国立循環器病研究センター・小児心臓外科・部長

所属 役職 氏名：(英語) Hajime Ichikawa

Director, Department of Pediatric Cardiac Surgery, National Cerebral and Cardiovascular Center

分担研究3 (日本語) MSCT撮影および3次元画像処理  
開発課題名: (英語) Acquisition of MSCT images and 3D image reconstruction  
研究開発分担者 (日本語) 黒寄健一・国立研究開発法人・国立循環器病研究センター・小児循環器部  
・特任部長  
所属 役職 氏名: Ken-ichi Kurosaki  
Acting Director, Department of Pediatric Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center

分担研究4 (日本語) 新しい医療用3次元画像処理法の開発とその応用  
開発課題名: (英語) Development of new medical 3D image reconstruction systems  
研究開発分担者: (日本語) 神崎 歩・国立研究開発法人・国立循環器病研究センター・放射線部・医長  
所属 役職 氏名: (英語) Suzu Kanzaki  
Medical Doctor, Department of Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center

分担研究5 (日本語) MSCT撮影および3次元画像処理  
開発課題名: (英語) Acquisition of MSCT images and 3D image reconstruction  
研究開発分担者 (日本語) 坂口平馬・国立研究開発法人・国立循環器病研究センター・小児循環器部  
・医師  
所属 役職 氏名: Heima Sakaguchi  
Medical Doctor, Department of Pediatric Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center

分担研究6 (日本語) 精密心臓レプリカの製造と技術改良  
開発課題名: (英語) Improvement of manufacturing technique of accurate 3D heart replicas  
研究開発分担者: (日本語) 畑中克宣・(株) クロスエフェクト・専務取締役  
所属 役職 氏名: (英語) Katsunori Hatanaka  
Managing director, crossEffect Inc., Kyoto, Japan

分担研究7 (日本語) MSCT3次元画像診断とレプリカ評価  
開発課題名: (英語) MSCT 3D image diagnosis and evaluation of replicas  
研究開発分担者 (日本語) 武田充人・国立大学法人・北海道大学医学部・小児科・助教  
所属 役職 氏名: (英語) Atsuhito Takeda  
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine

分担研究8 (日本語) レプリカおよび外科手術シミュレーションの評価

開発課題名： (英 語) Evaluation of replicas and surgery simulation  
研究開発分担者 (日本語) 河田政明・国立大学法人・自治医科大学とちぎ子ども医療センター先天性  
心臓血管外科・教授  
所属 役職 氏名： (英 語) Masaaki Kawada  
Professor, Department of Pediatric Cardiac Surgery, Jichi Children' s Medical Center Tochigi

分担研究 9 (日本語) MSCT3次元画像診断とレプリカ評価  
開発課題名： (英 語) MSCT 3D image diagnosis and evaluation of replicas  
研究開発分担者 (日本語) 朴 仁三・学校法人・東京女子医科大学・循環器小児科・准教授  
所属 役職 氏名： (英 語) Hitomi Boku  
Associate Professor, Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women' s Medical University

分担研究 1 0 (日本語) MSCT3次元画像診断とレプリカ評価  
開発課題名： (英 語) MSCT 3D image diagnosis and evaluation of replicas  
研究開発分担者 (日本語) 賀藤 均・国立研究開発法人・国立成育医療研究センター・病院長  
所属 役職 氏名： (英 語) Hitoshi Kato  
Director of Hospital, National Center for Child Health and Development

分担研究 1 1 (日本語) MSCT3次元画像診断とレプリカ評価  
開発課題名： (英 語) MSCT 3D image diagnosis and evaluation of replicas  
研究開発分担者： (日本語) 山岸敬幸・学校法人・慶応義塾大学医学部・小児科・教授  
所属 役職 氏名： (英 語) Hiroyuki Yamagishi  
Professor, Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine

分担研究 1 2 (日本語) MSCT3次元画像診断とレプリカ評価  
開発課題名： (英 語) MSCT 3D image diagnosis and evaluation of replicas  
研究開発分担者 (日本語) 上田秀明・地方独立行政法人・神奈川県立病院機構・神奈川県立こども医  
療センター・循環器科・部長  
所属 役職 氏名： (英 語) Hideaki Ueda  
Director, Department of Pediatric Cardiology, Kanagawa Children' s Medical Center

分担研究 1 3 (日本語) MSCT3次元画像診断とレプリカ評価  
開発課題名： (英 語) MSCT 3D image diagnosis and evaluation of replicas  
研究開発分担者 (日本語) 安河内 聡・地方独立行政法人・長野県立病院機構・長野県立こども病院・  
循環器センター長・エコーセンター長

所属 役職 氏名： (英 語) Satoshi Yasukochi

Director, Department of Cardiology Center, Nagano Children' s Hospital

分担研究 1 4 (日本語) レプリカおよび外科手術シミュレーションの評価

開発課題名： (英 語) Evaluation of replicas and surgery simulation

研究開発分担者 (日本語) 坂本喜三郎・地方独立行政法人・静岡県立病院機構・静岡県立こども病院・心臓外科・副病院長

所属 役職 氏名： (英 語) Kisaburo Sakamoto

Director, Department of Cardiovascular Surgery, Shizuoka Children' s Hospital

分担研究 1 5 (日本語) レプリカおよび外科手術シミュレーションの評価

分担研究： (英 語) Evaluation of replicas and surgery simulation

研究開発分担者 (日本語) 山岸正明・京都府公立大学法人・京都府立医科大学・小児心臓血管外科・病院教授

所属 役職 氏名： (英 語) Masaaki Yamagishi

Professor, Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

分担研究 1 6 (日本語) レプリカおよび外科手術シミュレーションの評価

分担研究： (英 語) Evaluation of replicas and surgery simulation

研究開発分担者 (日本語) 佐野俊二・国立大学法人・岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・心臓外科

所属 役職 氏名： (英 語) Shunji Sano

Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Okayama University School of Medicine

分担研究 1 7 (日本語) MSCT3次元画像診断とレプリカ評価

分担研究： (英 語) MSCT 3D image diagnosis and evaluation of replicas

研究開発分担者 (日本語) 檜垣高史・国立大学法人・愛媛大学医学部附属病院小児総合医療センター・小児循環器部門・病院教授

所属 役職 氏名： (英 語) Takashi Higaki

Professor, Department of Regional Pediatrics and Perinatal Medicine, Ehime University School of Medicine

分担研究 1 8 (日本語) MSCT3次元画像診断とレプリカ評価

分担研究： (英 語) MSCT 3D image diagnosis and evaluation of replicas

研究開発分担者 (日本語) 佐川浩一・地方独立行政法人・福岡市立病院機構・福岡市立こども病院・小児循環器科

所属 役職 氏名: (英語) Koichi Sagawa

Head Physician, Department of Cardiology, Fukuoka Children's Hospital


## II. 成果の概要 (総括研究報告)

日本語

[目的] 先天性心疾患はバリエーションが広く立体構造は複雑であり、外科治療の成否は心臓の立体構造の正確な診断と3次元情報の外科医への確かな伝達にかかっている。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。しかし平面モニター上に映し出される3次元画像は、2次元画像に陰をつけた見かけの3次元画像(volume rendering像)に過ぎず、実際の臓器の立体構造や立体的感触との間には大きな隔たりがある。我々は患者のMSCTから得られる3次元画像情報をもとに、超軟質精密心臓レプリカの開発を継続してきた。試作品製作会社との共同開発で、レーザー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「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。心臓レプリカ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。

### 先天性心疾患の特徴

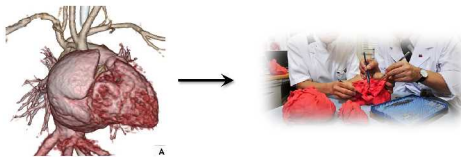
- ✓ 出生100人に1人の割合で発症
- ✓ 国内で毎年12,000人、外科手術は年間9,000件
- ✓ 現在では90%以上の患者さんが成人に達するようになった
- ✓ 病気のバリエーションが広い  
…VSD, ASD, TOF, TGA, HLHS, TAPVD…
- ✓ 小児では心臓が小さく構造異常が複雑
- ✓ 3次元構造を正しく理解することが必須
- ✓ 術後も生涯にわたるケアが必要



88 National Cerebral and Cardiovascular Center

### 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?



88 National Cerebral and Cardiovascular Center

[方法] 平成27-28年度は、心臓レプリカが、「医療機器」に該当するかを判断するためにおこなう臨床試験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)を実施し、評価をまとめた。全国専門施設で3歳未満の複雑先天性心疾患の手術シミュレーションを実施し、レプリカ評価の適正化を実施した。研究期間中に16症例のパイロットスタディーを実施した。患者の診断は、ファロー四徴+肺動脈閉鎖(1例)、両大血管右室起始(5例)、完全および修正大血管転位(4例)、左心低形成症候群を含む大動脈離断および大動脈縮窄(6例)であった。評価方法は、小児循環器医と小児心臓外科医による半定量評価(5段階評価、合計88項目)を採用した。

### 先天性心疾患における超軟質精密心臓レプリカの作成

-医学教育、医療機器への応用から外科手術シミュレーションまで-

光造形と真空注型を併用した心臓レプリカ作成 (株)クロスエフェクトとの共同開発

- 光造形により内外の鑄型を作成し、その隙間に様々な硬度のウレタン樹脂を真空で注型する。
- 心臓の感触に近い樹脂を注型することができ、切開や縫合など心臓手術シミュレーションが可能となった。

両大血管右室起胎 (乳児)    両大血管右室起胎、肺動脈狭窄 (新生児)    産学連携商品として発売開始

心房中隔欠損 (小児)    ファロー四徴 (成人)

✓ 医学教育、患者への説明、若手外科医師の手術練習、新しい手術法の開発、手術シミュレーションによる患者の病態に適した治療法の選択、医療安全 (事故防止)、医学技術の進歩に役立つツールとして世界的に期待されている。  
 ✓ 2013年に(株)クロスエフェクトは第5回日本ものづくり大賞内閣総理大臣賞受賞

88 National Cerebral and Cardiovascular Center

### 先天性心疾患診断用「超軟質精密心臓レプリカ」の有用性を判定する臨床前段階試験

目的:  
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に先立ち、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) として実施する。

対象となる患者: 16症例 (初期設定15例)  
 患者選択基準: レプリカの作成が必要とされ、評価に適している以下の4疾患群

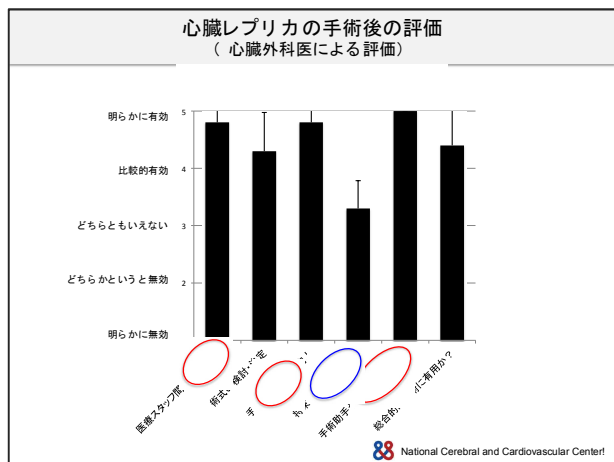
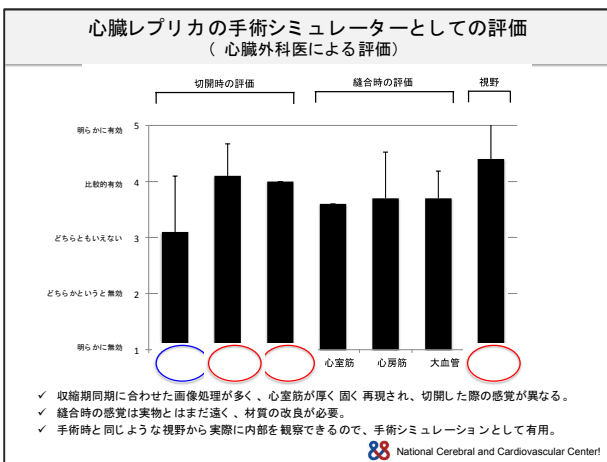
1. ファロー四徴および類縁疾患: 1例
2. 両大血管右室起胎: 5例
3. 完全および修正大血管転位: 4例
4. 大動脈離断および大動脈瘤 (左心低形成症候群を含む): 6例

除外基準: 緊急手術の症例

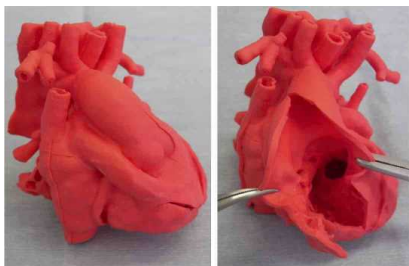
評価方法: 小児循環器医と小児心臓外科医による半定量評価 (1-3, 1-5段階評価)  
 小児循環器医による評価  
 診断の評価 (26項目)  
 診断に関する有用性 (4項目)  
 心臓外科医による評価  
 再現性評価 (38項目)  
 シミュレーターとしての評価 (6項目)  
 手術後の評価 (6項目)

88 National Cerebral and Cardiovascular Center

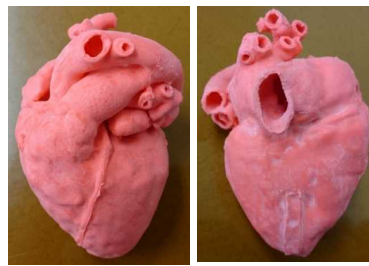
[結果] 評価結果では、小児心臓外科医による心臓レプリカの評価が高く、特に術前シミュレーションの実施による手術の安全性の向上、術前シミュレーションによる医療スタッフ間での情報共有、若手医師への教育などの項目で高い評価を得た。さらに、2症例において、手術シミュレーションにより手術術式が変更され、患者にとって有益となる事実を確認できた。平成28年より医薬品医療機器総合機構および厚労省に製品開発状況と相談を行っている。厚労省より医療機器への該当性を得た後、平成28年8月に医薬品医療機器総合機構で薬事相談が実施されたが、医療機器のクラス分類が決まっておらず、本臨床試験を開始出来ていない。今後、医薬品医療機器総合機構の助言に基づき開始する予定である。平成28年度にはパイロットスタディ継続12症例を行い、同様に心臓レプリカの有用性が確認された。



## 医学的特筆すべき有効性が認められた2症例

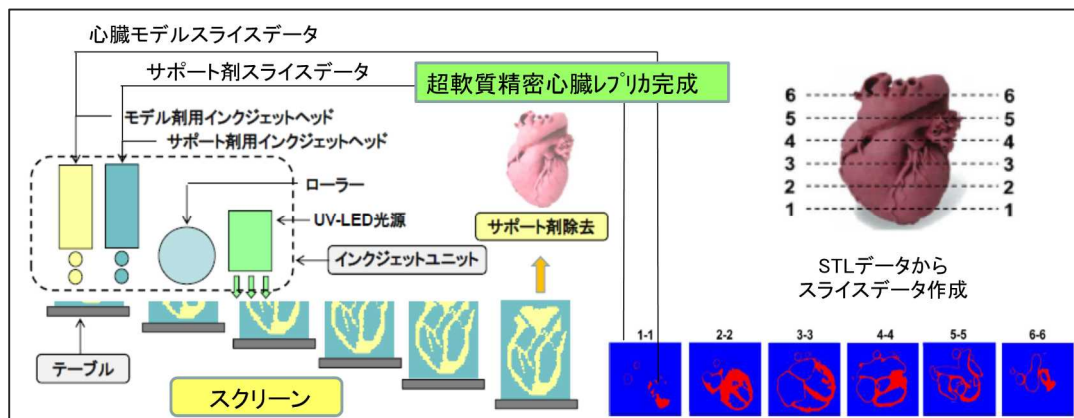


両大血管右室起始(遠隔型VSD)+肺動脈高度狭窄の1歳



両大血管右室起始の新生児

一方、心臓レプリカ作成にかかる時間短縮とコスト削減を目指して、平成26年度より、医療造型用に特化した新しいインクジェット式3Dプリンターの開発を行い、平成28年12月に試作機器が完成しプレス発表を行った。今後はこの新しいレプリカに関する臨床研究も行い、有用性を明らかにする予定である。



[考察]平成27年度および平成28年度に行われたパイロットスタディーの実施により、心臓レプリカの有用性が定性的ではあるが明らかになった。今後はこれらの結果をもとに、MSCTの撮影条件及び画像処理条件を改善して統一化を図り、造形技術をさらに改善して心臓レプリカの再現性の検証を正確に行うこと、対象疾患をより明確にする。心臓レプリカの作成をより確実なものとして、医療機器として認められるように正確な評価を進める。

英語

[Backgrounds] Taking advantage of recent development of medical 3D image diagnosis and industrial 3D printing and casting techniques, we tried to manufacture super flexible heart replicas of individual patient with congenital heart disease by using 3D images of MSCT angiography. These replicas will be beneficial for medical fields as an innovative tool for simulation surgery, educational tool for young doctors, and archives for rare heart specimens. The final goal of this study is that the heart replica will be approved as an official medical equipment.

[Methods] Sixteen super flexible heart replicas were manufactured from MSCT data of complicated congenital heart disease patients under the age of two. They were collected from nationwide acknowledged institutes of congenital heart disease. Evaluation of the replicas was based on

questionnaires consisting of 88 items. The pilot study was approved by ethical committee of National Cerebral and Cardiovascular Center and started on April 2015. The research team held meetings several times to discuss how to evaluate replicas and how to improve manufacturing process. [Results] Usefulness and efficacy of the replicas were in general approved with cardiac surgeons; they approved the replicas particularly as a tool for simulation surgery, a tool for sharing information with medical staff, and a tool for education for young surgeons. In two cases with complicated congenital heart disease, information with simulation surgery totally changed the scheduled operation protocols, which was very beneficial to the patients. Since the Japanese Ministry of Health and Welfare and Pharmaceutical and Medical Device Agency have not decided the medical device classification of the replicas yet, we have not started the final clinical study. [Discussion] The results of the pilot study qualitatively proved usefulness and efficacy of the heart replicas. We will continue clinical study of the heart replicas in order to make them more reliable tool for cardiac surgeons and to be approved as medical equipment.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 5 件、国際誌 2 件）

1. 白石 公. 3D プリント臓器モデル -先天性心疾患への応用. バイオ・医療への 3D プリンティング技術の開発最前線. 2016.12 発行, 監修: 中村真人. シーエムシー・リサーチ, p48-56.
2. 白石 公、黒寄健一、神崎 歩、市川 肇. 心臓レプリカの医療への応用. 循環器病研究の進歩 2015;36(1):57-64. 国内
3. 白石 公. 軟質精密心臓レプリカの医療への応用. 人工臓器 2015;44(1):49-52. 国内.
4. 白石 公、黒寄健一、神崎 歩、市川 肇. 3D プリンターの医療応用最前線、循環器領域：小児心臓. Inner Vision 2015;30(7)5759. 国内.
5. 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. 国内.
6. Fujita T, Fukushima S, Fukushima N, Shiraishi I, Kobayashi J. Three-dimensional replica of corrected transposition of the great arteries for successful heart transplantation. J Artif Organs. doi:10.1007/s10047-017-0955-8.
7. Hamatani Y, Amaki M, Kanzaki H, Yamashita K, Nakashima Y, Shibata A, Okada A, Takahama H, Hasegawa T, Shimahara Y, Sugano Y, Fujita T, Shiraishi I, Yasuda S, Kobayashi J, Anzai T. Contrast-enhanced Computed Tomography with Myocardial 3D-Printing Can Guide Treatment Strategy for Drug-Refractory Symptomatic Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. ESC Heart Failure. in press 2017.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表（国内 8 件、海外 4 件）

2016 年

1. Shiraishi, I., Kurosaki, K., Kanzaki, S., Hatanaka, K., Ichikawa, H. Manufacturing Super Flexible Heart Replicas of Congenital Heart Disease by Means of Stereolithography 3D Printing Technique Followed by Vacuum Casting -An Instructive Tool for Simulation Surgery



- in Complicated Congenital Heart Disease. Oral Presentation. Weinstein Cardiovascular Development and Regeneration Conference, Durham, USA, 2016.5.21. 海外.
2. Shiraishi, I., Kurosaki, K., Kanzaki, S., Hatanaka, K., Ichikawa, H. Evaluation of Super Flexible Heart Replica of Congenital Heart Disease Based on Stereolithography Followed by Vacuum Casting. The 6<sup>th</sup> Congress of Asian Pacific Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Oral Presentation, Shanghai, 2016.10.22. 海外.
  3. 白石 公, 黒寄 健一, 神崎 歩, 帆足 孝也, 鍵崎 康治, 畑中克宣, 市川 肇. 超軟質精密心臓レプリカの医療機器申請のための評価-臨床試験パイロットスタディの結果から. 第52回日本小児循環器学会学術集会, 口演. 東京, 2016.7.6. 国内.

#### 2015年

4. 白石 公, 黒寄健一, 神崎 歩, 帆足孝也, 鍵崎康治, 市川 肇, 畑中克宣, 竹田正俊, 中沢一雄. マルチスライス CT 3次元画像情報から 3D プリンティング技術を応用して作成する「先天性心疾患診断用精密心臓レプリカ」の有用性に関する臨床研究の評価項目について. 第51回日本小児循環器学会学術集会, 口演, 東京, 2015.7.15. 国内.
5. Shiraishi I., Kurosaki K, Kanzaki S, Hatanaka K, Ichikawa H. Super Flexible Heart Replica With Vacuum Casting Technique Reproduces Real Structure and Texture of the Heart Fascinating Simulation Surgery in Complicated Congenital Heart Disease. American Heart Association, Scientific Sessions 2015, Poster presentation, Orlando, USA, 2015.11.10. 海外.
6. Shiraishi I., Kurosaki K, Kanzaki S, Hatanaka K, Ichikawa H. Super flexible replicas of complicated congenital heart disease employing with stereolithography and vacuum casting -a reliable simulator for surgical operation. Oral Presentation, London, UK, 2015.8.31. 海外.
7. Shiraishi I., Kurosaki K, Kanzaki S, Hatanaka K, Ichikawa H. Super flexible replicas of congenital heart disease faithfully reproduced ventricular structures and were instructive for intraventricular rerouting surgery. 第79回日本循環器学会学術集会, ポスター発表, 2015.4.24. 大阪. 国内.

#### 2014年

8. Shiraishi I., Kurosaki K, Kanzaki S, Hatanaka K, Ichikawa H. CardioSimulator Project -a novel method of manufacturing precise replicas of the heart for education and rehearsal of operation. 第79回日本循環器学会学術集会, 口演, 2014.3.22. 東京, 国内.
9. 白石 公, 黒寄 健一, 神崎 歩, 帆足 孝也, 鍵崎 康治, 畑中克宣, 市川 肇. 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. 口演, 岡山, 2014.7.4. 岡山, 国内.
10. 白石 公. 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27回日本内視鏡外科学会, シンポジウム口演, 2014.10.3, 盛岡, 国内.

11. 白石 公. 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. 口演, 大阪, 2014.10.10, 大阪, 国内.
12. 白石 公. 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52回日本人工臓器外科学会, シンポジウム口演, 2014.10.18, 札幌, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 該当なし

(4) 特許出願

1. 該当年度における出願特許はなし