

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10924

研究課題名(和文) 神経芽腫に対する革新的手術シミュレーション・ナビゲーションシステムの開発

研究課題名(英文) Development of an innovative surgical simulation /navigation system for neuroblastoma

研究代表者

宗崎 良太 (Souzaki, Ryota)

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号：10403990

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：副腎原発神経芽腫において、術前撮影CT画像より、3Dプリンターを用いて立体臓器モデルを作成した。トロッカー挿入可能な樹脂素材を用いて、体躯を作成し、実際の腹腔鏡下右副腎腫瘍摘出術と同様の視野での腫瘍位置のシミュレーションや、トロッカー位置の検討などに使用した。また、神経芽腫の肝転移症例についても、副腎と肝臓の両方のモデルを作成し、手術シミュレーションを行った。また、神経芽腫と同じ小児悪性腫瘍である肝芽腫において、同様に術前CT画像から立体臓器モデルを作成。門脈や肝静脈の走行と腫瘍の位置関係を確認するとともに、術前に切離線をシミュレーションし、より解剖が容易に理解できることなど、有用性を認めた。

研究成果の概要(英文)：For the adrenal gland neuroblastoma, a three-dimensional organ model was created from a preoperative photographed CT image using a 3D printer. Using a resin that can be inserted into a trocar, a body was created, and it was used for simulation of tumor position in laparoscopic view, and examination of the best position of the trocar. We also modeled adrenal gland and liver model for liver metastasis cases of neuroblastoma and conducted surgical simulation. For hepatoblastoma, the same pediatric malignant tumor as neuroblastoma, a three-dimensional organ model was created from preoperative CT images. We confirmed the positional relationship between the portal vein and the hepatic vein and the position of the tumor, and simulated the resection line before surgery. We found the utility such as being able to more easily understand the anatomical information.

研究分野：小児腫瘍

キーワード：神経芽腫 手術シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

神経芽腫は、小児の副腎や後腹膜の交感神経組織から発生する腫瘍で、小児固形悪性腫瘍においては最も頻度の高い腫瘍である。化学療法・放射線治療・外科療法が行われるが、その悪性は自然に退縮・分化していくものから、治療に反応せず aggressive に進行する症例まで様々である。同一腫瘍内においても同様に多様性(heterogeneity)を示す症例があり、進行神経芽腫においては、通常、術前化学療法を先行し行われるが、化学療法に反応し「壊死または良性腫瘍へ分化する部分」と「化学療法に抵抗性を示す部分」が混在するものもある。そのような神経芽腫の生物学的特性がある一方で、原発部位は副腎や後腹膜が多く、重要血管を腫瘍が取り巻いている症例も多い。そのため、術後合併症の率は報告によれば 20%を越えるという報告もあり (Günther P et al. Eur J Pediatr Surg. 2009 Oct;19(5):297-303) 合併症のために術後化学療法が遅れたり、施行不能のとなる症例がある。そのため、術前化学療法・放射線治療後に、生き残った腫瘍細胞をより選択的に切除できれば外科的治療の成績が向上すると考えられると考えるに至った。そこで、我々は、「術前 MIBG シンチ画像に基づく術中ナビゲーションシステムの開発」と「術前 CT・MIBG シンチ画像に基づいた 3D プリンターを用いた立体モデルによる術前手術シミュレーション」を行うこととした。

2. 研究の目的

本邦の神経芽腫の症例数は、現在 100~150 例/年と少なく、さらに進行神経芽腫に限って考えるとさらに症例数は限られている。しかし、前述のように手術合併症の発生が予後に影響を与えることがあり、より安全性の高い手術が求められている。さらに、近年、神経芽腫においても内視鏡外科手術が導入されつつあるが、疾患の希少性もあり未だに行われている施設は限られているのが現状である。そこで我々は、我々は、神経芽腫において「術前 MIBG シンチ画像に基づく術中ナビゲーションシステムの開発」と「術前 CT・MIBG シンチ画像に基づいた 3D プリンターを用いた立体モデルによる術前手術シミュレーション」を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

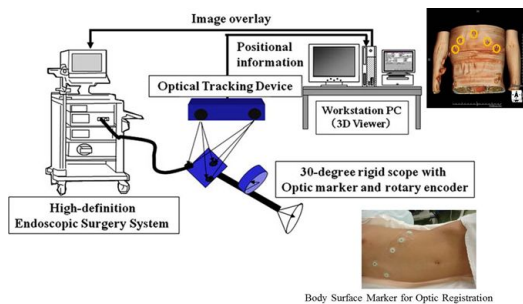
術前 MIBG シンチ画像に基づく術中ナビゲーションシステムの開発
Heterogeneity を調べる方法として、我々は MIBG シンチに着目した。MIBG シンチは、核種が神経芽腫細胞に特異的に取り込まれるため、神経芽腫の診断、転移部位の判定、治療効果の判定に広く用いられている。神経芽腫細胞が壊死または良性方向へ分化した際は、核種の取り込みが低下、最終的には消失する。この画像検査を、我々がすでに開発し、報告している手術ナビゲーションシステムへ応用することを考えている。我々が開発している手術ナビゲーションシステムは、術前に撮影した CT 画像を 3 次元へ再構築するとともに、CT 撮影時および術中に患児の体表にマーカーを装着し、術中に赤外線センサーで 3 次元に患者位置情報や内視鏡カメラ・ビデオカメラの位置や角度を認識することで再構築した 3 次元画像と患児の実空間との registration を行い、術中内視鏡画像、または撮影ビデオ画像に、再構築した 3 次元画像を重畳表示しナビゲーションを行う。我々は、腹腔鏡下脾臓摘出術の際の脾動静脈や開腹術の肝切除の際の腫瘍の可視化に成功しており、このシステムを MIBG シンチ画像に応用し、さらに発展させる。

術前 CT・MIBG シンチ画像に基づいた 3D プリンターを用いた立体モデルによる術前手術シミュレーション

当科においては、人工的な疑似腸管を作成し縫合手術のシミュレータを開発した経験や (Uemura M, Souzaki R, et al. Surg Endosc. 2014, impress)、肝芽腫に対して CT 画像データから 3D プリンターを用いて 3D モデルを作成し術前肝切除シミュレーションを行った経験 (図 3; JPLT 研究会 2014 で発表) やゴム状軟性樹脂により切除可能な肝臓モデルを作成した経験があり、それらの技術を発展させ、術前 CT や MIBG シンチ画像から 3D プリンターを用いてテーラーメイド型の切除可能な神経芽腫モデルを作成し手術シミュレーションを行う。

4. 研究成果

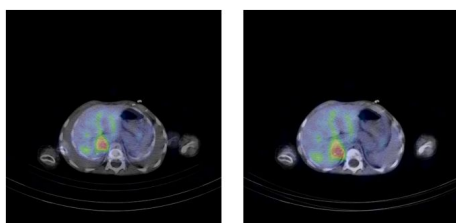
術前 MIBG シンチ画像に基づく術中ナビゲーションシステムの開発



yo, Japan))を装着した状態で撮影し、その画像からAZE VirtualPlace 300(AZE Co Ltd., Tokyo, Japan)を用いて3次元画像を作成する。術中もMIBGシンチ撮影時と同様の体表位置にマーカーを装着し、術中に赤外線センサー(Polaris Northern Digital Inc., Ontario, Canada)で3次元に患者位置情報や内視鏡カメラの位置や角度を認識することで再構築した3次元画像と患児の実空間とのregistrationを行い、術中内視鏡画像に再構築した3次元画像を内視鏡またはビデオカメラの画像と重畳表示しナビゲーションを行うシステムを再構築した。(Ieiri S, Souzaki R, et al. *Pediatr Surg Int.* 2012; 28:341-6, Souzaki R, Ieiri S, et al. *JPS*, 2013; 48: 2479-83)

今回MIBG画像を用いた3次元画像構築を行ったが、MIBGシンチ画像は、造影剤等を用いずに撮影するため、周囲臓器の描出が不正確であり画像の精度や情報をあげるため、通常のCT画像とMIBG画像の統合システムの開発を行った。

CT画像とMIBG画像を画像全体を変換する、アフィン変換という方法を用いて以下の図のように位置合わせを行った。

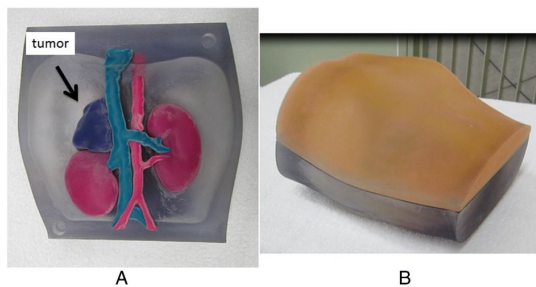


今後、これら位置合わせのシステムを用いて、造影CT画像とMIBG画像を用いてより情報の多い3次元画像を再構築しナビゲーションシステムの開発を進めていく予定である。

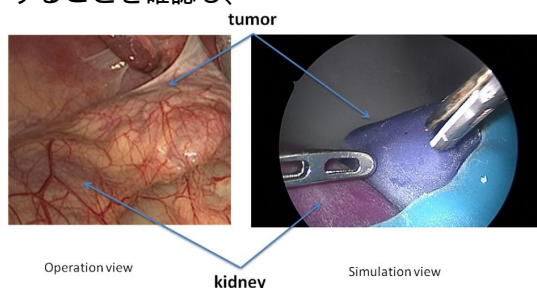
術前CT・MIBGシンチ画像に基づいた3Dプリンターを用いた立体モデルによる術前手術シミュレーション

3Dプリンターを用いた立体作成臓器を用

いた手術シミュレーションを、副腎原発神経芽腫において、術前撮影CT画像より、3Dプリンターを用いて立体臓器モデルを作成し行った。神経芽腫に加えて腹部大血管や両側腎臓など後腹膜臓器を造形し、トロッカー挿入可能な樹脂素材を用いて、腹壁前面側の体躯を作成し、腹腔内臓器を除いた実寸大の患者体躯を造形した。実際の腹腔鏡下右副腎腫瘍摘出術と同様の視野での腫瘍位置のシミュレーションや、トロッカー位置の検討などに使用した。



また、神経芽腫の肝転移症例についても、副腎と肝臓の両方の臓器モデルを作成し、実際に手術シミュレーションの検討を行った。3例の症例で実際に行い、実際の手術視野とモデル内での視野が以下の図のように一致することを確認し、



本結果について、報告した(Souzaki R, et al. *J Pediatr Surg.* 2015;50:2112-5)

また、肝芽腫の5症例において、同様に術前CT画像から立体臓器モデルを作成。手術シミュレーションを行い、門脈や肝静脈の走行と腫瘍の位置関係を確認するとともに、術前に切離線をシミュレーションし、より解剖が容易に理解できることなど、有用性を認めた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計14件)

1. Souzaki R, Kawakubo N, Miyoshi K, Obata S, Kinoshita Y, Takemoto J, Kohashi K,

- Oda Y, Taguchi T, The utility of muscle-sparing axillar skin crease incision with thoracoscopic surgery in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 accepted
2. Uemura M, Tomikawa M, Miao T, **Souzaki R**, Ieiri S, Akahoshi T, Lefor AK, Hashizume M. Feasibility of an AI-Based Measure of the Hand Motions of Expert and Novice Surgeons. *Comput Math Methods Med*. 2018 Mar 4;2018:9873273.
 3. Tanaka M, Kohashi K, Kushitani K, Yoshida M, Kurihara S, Kawashima M, Ueda Y, **Souzaki R**, Kinoshita Y, Oda Y, Takeshima Y, Hiyama E, Taguchi T, Tanaka Y. Inflammatory myofibroblastic tumors of the lung carrying a chimeric A2M-ALK gene: report of 2 infantile cases and review of the differential diagnosis of infantile pulmonary lesions. *Hum Pathol*. 2017 Aug;66:177-182.
 4. Satoh S, Takatori A, Ogura A, Kohashi K, **Souzaki R**, Kinoshita Y, Taguchi T, Hossain MS, Ohira M, Nakamura Y, Nakagawara A. Neuronal leucine-rich repeat 1 negatively regulates anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. *Sci Rep*. 2016 Sep 8;6:32682. doi: 10.1038/srep32682.
 5. Jimbo T, Ieiri S, Obata S, Uemura M, **Souzaki R**, Matsuoka N, Katayama T, Masumoto K, Hashizume M, Taguchi T. A new innovative laparoscopic fundoplication training simulator with a surgical skill validation system. *Surg Endosc*. 2016 Sep;32(9):901-7.
 6. Jimbo T, Ieiri S, Obata S, Uemura M, **Souzaki R**, Matsuoka N, Katayama T, Masumoto K, Hashizume M, Taguchi T. Preoperative simulation regarding the appropriate port location for laparoscopic hepaticojejunostomy: a randomized study using a disease-specific training simulator. *Pediatr Surg Int*. 2016 Sep;32(9):901-7. doi: 10.1007/s00383-016-3937-7. Epub 2016 Aug 11.
 7. Matsuoka W, Kaku N, Hirata Y, Lee S, Akahoshi T, Sugimori H, Hayashida M, **Souzaki R**, Fujita N, Asayama Y, Taguchi T, Takada H, Maehara Y. Emergent transcatheter arterial embolization for norovirus-associated life-threatening ulcer bleeding to achieve successful hemostasis in 2-year-old boy. *Acute Med Surg*. 2016 May 13;3(4):415-418.
 8. Koreeda Y, Kobayashi Y, Ieiri S, Nishio Y, Kawamura K, Obata S, **Souzaki R**, Hashizume M, Fujie MG. Virtually transparent surgical instruments in endoscopic surgery with augmentation of obscured regions. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2016 Oct;11(10):1927-36.
 9. Obata S, Ieiri S, Jimbo T, **Souzaki R**, Hashizume M, Taguchi T. Feasibility of Single-Incision Laparoscopic Percutaneous Extraperitoneal Closure for Inguinal Hernia by Inexperienced Pediatric Surgeons: Single-Incision Versus Multi-Incision Randomized Trial for 2 Years. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016 Mar;26(3):218-21.
 10. **Souzaki R**, Kinoshita Y, Ieiri S, Kawakubo N, Obata S, Jimbo T, Koga Y, Hashizume M, Taguchi T. Preoperative surgical simulation of laparoscopic adrenalectomy for neuroblastoma using a three-dimensional printed model based on preoperative CT images. *J Pediatr Surg*. 2015 Dec;50(12):2112-5.
 11. Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, **Souzaki R**, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T. Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. *J Pediatr Surg*. 2015 Dec;50(12):2102-6.
 12. Obata S, Ieiri S, Uemura M, Jimbo T, **Souzaki R**, Matsuoka N, Katayama T, Hashizume M, Taguchi T. An Endoscopic Surgical Skill Validation System for

Pediatric Surgeons Using a Model of Congenital Diaphragmatic Hernia Repair. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015 Sep;25(9):775-81.

13. leiri S, Jimbo T, Koreeda Y, Obata S, Uemura M, Souzaki R, Kobayashi Y, Fujie MG, Hashizume M, Taguchi T. The effect of forceps manipulation for expert pediatric surgeons using an endoscopic pseudo-viewpoint alternating system: the phenomenon of economical slow and fast performance in endoscopic surgery. *Pediatr Surg Int*. 2015 Oct;31(10):971-6.
14. Jimbo T, leiri S, Obata S, Uemura M, Souzaki R, Matsuoka N, Katayama T, Masumoto K, Hashizume M, Taguchi T. Effectiveness of short-term endoscopic surgical skill training for young pediatric surgeons: a validation study using the laparoscopic fundoplication simulator. *Pediatr Surg Int*. 2015 ;31(10):963-9

[学会発表](計 9 件)

1. Ryota Souzaki, Yoshiaki Kinoshita, Satoshi leiri, Naonori Kawakubo, Yuhki Koga, Toshiro Hara, Makoto Hashizume, Tomoaki Taguchi「Preoperative surgical simulation for laparoscopic adrenalectomy in neuroblastoma using a three-dimensional model based on CT images.」the 48th Annual meeting Pacific Association of Pediatric Surgeons(PAPS), 2015, 18-21, May, Jeju, Korea.
2. Ryota Souzaki, Yoshiaki Kinoshita, Satoshi leiri, Naonori Kawakubo, Takahiro Jimbo, Satoshi Obata, Yuhki Koga, Kina Miyoshi, Kenichi Kohashi, Yoshinao Oda, Toshiro Hara, Makoto Hashizume, Tomoaki Taguchi「Efficacy of three-Dimensional printing Model based on preoperative CT images for the surgery of pediatric malignancies」 The 47th Congress of the International Society of Paediatric oncology (SIOP 2015), 2015, 8-11, October, Cape town ,

South Africa

3. Yoshiaki Kinoshita, Makoto Hashizume, Tomoaki Taguchi「Laparoscopic surgery for neuroblastoma in children treated at a single institution」第 57 回日本小児血液・がん学会、平成 27 年 11 月 27 日~29 日、山梨
4. Ryota Souzaki, Satoshi Obata, Takahiro Jimbo, Yoshiaki Kinoshita, Makoto Hashizume, Tomoaki Taguchi「Clinical outcome of laparoscopic surgery for neuroblastoma in children: A single-institution experience.」International Pediatric Endosurgery Group 2016 (IPEG2016), 2016, 26-28, May, Fukuoka, Japan
5. Ryota Souzaki, Yoshiaki Kinoshita, Naonori Kawakubo, Takahiro Jimbo, Satoshi Obata, Yuhki Koga, Makoto Hashizume, Tomoaki Taguchi「Creating Three-Dimensional full size models based on preoperative CT images for laparoscopic adrenalectomy and liver biopsy in a case demonstrating adrenal neuroblastoma with liver metastasis」ANR2016, 2016, 19-23, June, Cairns, Australia
6. Ryota Souzaki, Naonori Kawakubo, Satoshi Obata, Yoshiaki Kinoshita, Junkichi Takemoto, Kenichi Kohashi, Yoshinao Oda, Tomoaki Taguchi「The utility of muscle-sparing axillar skin crease incision with thoracoscopic surgery for thoracic tumors in children.」
7. Ryota Souzaki, Yoshiaki Kinoshita, Naonori Kawakubo, Yuhki Koga, Junkichi Takemoto, Kenichi Kohashi, Yoshinao Oda, Shoichi Ohga, Tomoaki Taguchi「The effectiveness of navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for metastasectomy of lung and hepatectomy in a hepatoblastoma patient」SIOP asia 2017, 2017, 25-28 May, Bangkok, Thailand
8. Ryota Souzaki, Yoshiaki Kinoshita, Naonori Kawakubo, Yuhki Koga, Junkichi Takemoto, Kenichi Kohashi, Yoshinao

Oda, Shoichi Ohga, Tomoaki Taguchi.
The navigation surgery using
indocyanine green fluorescent imaging
for a hepatoblastoma patient. SIOP
2017, 2017, 12~15 October, Washington,
US

9. Ryota Souzaki, Yoshiaki Kinoshita,
Naonori Kawakubo, Satoshi Obata, Yuhki
Koga, Kenichi Kohashi, Junkichi
Takemoto, Yoshinao Oda, Shoichi Ohga,
Makoto Hashizume, Tomoaki Taguchi. The
effectiveness of surgical support
systems for pediatric malignancy 第
59回 日本小児血液・がん学会学術集会、
平成 29 年 11 月 9 日 ~ 11 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宗崎 良太 (Ryota Souzaki)
九州大学・医学研究院・講師
研究者番号：10403990

(2) 研究分担者

家入 里志 (Satoshi Ieiri)
鹿児島大学・医歯学域医学系・教授
研究者番号：00363359

植村 宗則 (Munenori Uemura)
九州大学病院・医学研究院・共同研究員
研究者番号：50636157

木下 義晶 (Yoshiaki Kinoshita)
九州大学・大学病院・准教授
研究者番号：80345529

小幡 聡 (Satoshi Obata)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：30710975

神保 教広 (Takahiro Jimbo)
九州大学・医学研究院・共同研究員
研究者番号：10650559

田口 智章 (Tomoaki Taguchi)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号：20197247

橋爪 誠 (Makoto Hashizume)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号：90198664

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

()