

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年8月30日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09432

研究課題名(和文)3次元プリンターを用いた心血管カテーテル治療シミュレーター開発

研究課題名(英文)Development of cardiac catheter simulator using a 3D printer

研究代表者

齋藤 成達 (Saito, Naritatsu)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：20467484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目標は3Dプリンターを用いて作成した患者個別3次元臓器を用いたカテーテルシミュレーターの開発及び有効性の評価であった。課題としては必要とされるシミュレーターの仕様確定及び低コスト化を設定した。コスト低減の試みとしては血管部分のみをレディーメイドとし心臓部分をオーダーメイドとしたシミュレーター(プロトタイプ1号機)を作成、運用を行っていたが静脈部分も拡張したプロトタイプ2号機を作成、心房中隔欠損症などの治療シミュレーションも施行可能とした。有効性の評価としては圧センサーを動脈壁に埋め込むことにより客観的な評価指標の導入に成功した。これら研究結果を基に多施設研究レジストリーを開始している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心血管カテーテル治療の発展は目覚ましくかつては心臓血管外科による開胸手術が必要な症例も次々にカテーテルによる血管内治療が可能になっている。しかしながらカテーテル治療はその低侵襲性と引き換えに一旦合併症が生じると対処が困難であるという欠点がある。また心奇形や長期にわたる圧負荷、容量負荷により大きく変形した症例では適用が困難であるという欠点もある。それらのハイリスク症例において患者個別に3次元モデルを用いて術前シミュレーションを行うことにより最適な治療方法が事前に予測できれば治療成績の大きな向上につながる事が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The goal of this study was to develop and evaluate the effectiveness of a catheter simulator using patient-specific 3D organ models created using a 3D printer. To settle the specification of the model and cost reduction were considered the problems to be solved in this research. To reduce the 3D model cost, the blood vessel part was created as ready-made and a simulator with the heart part was made-to-order (prototype 1). We developed another prototype version 2 which has right atrium and right ventricle, which can simulate a catheter intervention such as atrial septal defect. As evaluation of effectiveness, we succeeded in introducing an objective evaluation index by embedding a pressure sensor in the artery wall. Based on these research results, a multi-institutional research registry has been launched.

研究分野：循環器内科

キーワード：3次元プリンター 手術シミュレーション カテーテルインターベンション 血管内治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心血管領域の低侵襲治療の進歩は著しく、かつて外科手術が必要であった心血管疾患の多くがカテーテル治療による治療が可能となっている。カテーテル治療は X 線透視下に施行されるが直視下での手術と異なり対象となる臓器の 3 次元的な構造の把握が難しく、またカテーテル治療であるが故に直接臓器を触ることができる外科手術と比べ自由度が低く合併症が予測しづらく対処も難しい。心血管疾患では心臓、血管へ長期間の圧、容量負荷の結果として著しい変形を来している場合も多く、患者個々の臓器形態のバリエーションが大きい。3 次元プリンターを用いた外科的手術シミュレーションの有用性の報告は散見されるようになってきているが、カテーテル治療のシミュレーションを 3 次元プリンターにて作成した 3 次元モデルを用いて施行した報告は散見されるのみであり、現在まさに現在萌芽的な段階にある。我々は 3 次元プリンターを用いて患者個別の心臓モデルを作成、術前シミュレーションを施行し学会等でも高く評価を受けている。

我々の研究グループはこれらの症例を経験しカテーテル治療における 3 次元心臓モデルを用いた術前シミュレーションの有用性を確信したが提示症例を見て明らかなように 3 次元モデルの形状も確立しておらずシミュレーションも市販のポリビニルチューブを心臓に接続することによって自作しており一般的に広く使用され有効性を評価できるものとなっていない。

2. 研究の目的

本研究の最終的目標は一般化可能なシミュレーションシステムの開発、確立であった。具体的には下記 3 点を目的とした。

1. シミュレータの仕様確定、低コストモデルの確立

冠動脈疾患、大動脈疾患へ使用可能な汎用性と再現性を両立したシミュレータープロトタイプを新しく作成した。特色としては心臓部分のみをオーダーメイドとし他の血管部分をレディーメイドとしたことである。初年度は本プロトタイプを用いて実際に治療困難が予想される症例の術前シミュレーションを施行し実際の手技と比較することにより改良を加え臨床研究に使用可能なシミュレーターを確立する。初年度においては疾患を限定し大動脈弁狭窄症に対する経皮的動脈弁置換術(TAVI)のシミュレーションを作成する予定である。また現時点で 3 次元モデル作成は 40-50 万/個と高コストであり、原材料、作成方法についての検証を行いより低コストでのモデル作成ができる方法を確立する。

2. 臨床研究による有効性評価

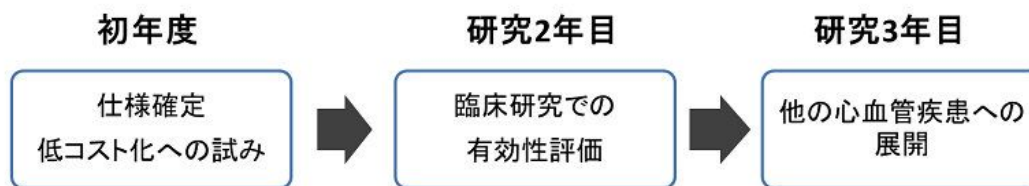
有効性の評価は臨床研究により行う。開発したシミュレーターを術前シミュレーション用いることで実際の治療成績の向上、手技時間の短縮、合併症の軽減をもたらすかを検証する。

3. 他の心血管疾患への展開

大動脈弁狭窄症のみではなくカテーテル治療が行われるすべての心血管疾患への展開を行う。

3. 研究の方法

上記目的達成のため下記のスケジュールを当初設定した。



平成 28 年度-シミュレーター仕様確定

本シミュレーターはオーダーメイド部分とレディーメイド部分よりなる(図1)。初年度で 8 症例の検討を行い、シミュレーターの仕様を確定する。初年度は疾患は大動脈弁狭窄症、カテーテル治療法は経皮的動脈弁置換術に限定したシミュレーター開発とする。

主に評価を必要とする項目は

- 内腔の滑り抵抗
- デバイス挿入時のシミュレーターの変形
- X 線透視下での視認性
- オーダーメイドである心臓部分あるいは血管部分とレディーメイド部分である血管部分の連結のスムーズさ

を想定している。実際の治療症例の術前シミュレーションを各治療前に施行することにより上記項目の改良を加え初年度中にシミュレーター仕様を確定する。

平成 28 年度-より低コストでの 3 次元臓器モデル作成方法の探求

現時点で、3 次元臓器モデルの製作費用は、40-50 万/と高コストであり、原材料、作成方法、作成範囲について検証を行い、先ずは 50%削減（20-25 万/個）でモデル作成が出来る方法を探求する。

主に評価検討を必要とする項目は

- より安価な原材料の検討及び、当該材料仕様によるシミュレーター機能及び性能の評価
- 作成方法の変更及び作成範囲の縮小によるシミュレーター機能及び性能の評価
- 作成範囲の縮小による、レディメード部分との接続部構造の再設計及び評価

を想定している。上記同様、実際の治療症例の術前シミュレーションを各治療前に施行することにより上記項目の改良を加え初年度中にシミュレーターのコストダウン作成方法を確定する。

平成 29 年目-臨床研究による有効性評価

初年度の研究によりシミュレーターの概要が決定、それを基に臨床研究を施行する。シミュレーション群では事前に 3 次元プリンターを用いて作成した 3 次元モデルを用いてシミュレーションを行い、治療時間を主要評価項目とし解析を行う。目標症例数はシミュレーション群 10 例、治療群 10 例とし合計 20 例で解析を行う。必要症例数は以下のように推定した。コントロール群での治療時間が 120 ± 20 分であり、シミュレーションを行うことにより手技時間が 30%短縮されるものとし $\alpha=0.05$ 、power 0.80 とすると必要症例数はシミュレーション群 9 例、コントロール群 9 例となる。脱落症例も予想されるため各群 10 例とし合計 20 例を設定した。副次評価項目として治療成功率、合併症発現頻度、入院期間の比較を両群で施行する。臨床研究は京都大学医学部附属病院のみでなく複数施設にて施行し該当症例の登録の促進を行う。

平成 30 年目-他心血管疾患への展開

カテーテル治療困難が予測される症例を臨床研究に登録し無作為化を行う。臨床研究の対象は下記疾患とする。臨床研究の症例数は 30 例を予定する。

構造心疾患：

- 1) 重度大動脈弁狭窄症患者に対する経皮的動脈弁置換術、大動脈弁拡張術
- 2) 重度僧帽弁狭窄症患者に対する僧帽弁交連切開術
- 3) 心房中隔欠損症に対するカテーテル心房中隔閉鎖術

虚血性心疾患：

- 1) 冠動脈奇形症例-至適ガイディングカテーテルの決定
- 2) 完全閉塞性病変、分岐部病変などの複雑病変

大動脈疾患：

- 1) 胸部、腹部大動脈瘤
- 2) 解離性大動脈瘤

4 . 研究成果

3 次元モデルコスト低減の試みとしては血管部分のみをレディメードとし心臓部分をオーダーメードとしたシミュレーター(プロトタイプ 1 号機)を作成、運用を行っていたが静脈部分も拡張したプロトタイプ 2 号機を作成、心房中隔欠損症などの治療シミュレーションも施行可能とした。これによりシミュレーションの適用範囲が広がった。より低コストの 3D モデル開発方法も素材や制作過程を検討することにより研究開始当初と比べ約 30%のコスト削減が最終的に可能となった。

研究を通じて検討した結果では 3 次元プリンターを用いたシミュレーションの評価体系が確立しておらず無作為化試験の開始は困難であった。そのため多施設共同レジストリーの構築を開始した。これにより本シミュレーターの必要性(=全カテーテル治療のうち何%がシミュレーションを必要とするか)を明らかにし、また必要な評価項目を明らかにすることが可能となることが見込まれる。この多施設共同レジストリーは 2019 年から登録を開始しており現在も進行中である。

その他の試みとしてシミュレーションに客観性を持たせるため臓器モデル壁面に圧センサーを植え込み実際のシミュレーションでの大動脈壁面にかかる圧力を測定しシミュレーション結果に客観性を持たせることに成功した(図 2)(Yaku et al. 2018)。本症例においてはシミュレーション結果をもとに治療戦略を立案、実行した。

その他の成果としては本カテーテルシミュレーターを用いてバングラデッシュ及びエチオピアでの経皮的僧帽弁交連切開術(Percutaneous Transluminal Mitral Commissurotomy PTMC)のトレーニングが行われた(論文投稿中)。

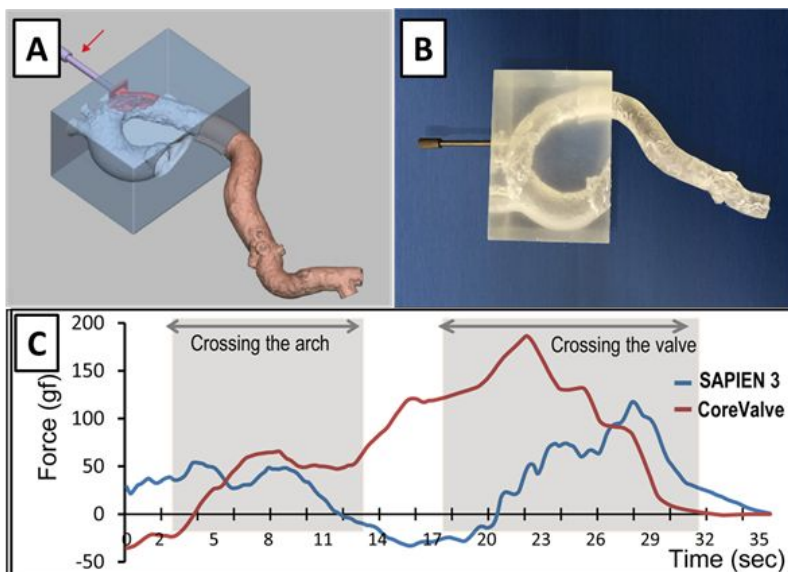


図 2 3次元プリンターに圧力センサーを組み込み大動脈壁へかかる力を2種類のTAVIデバイスで比較した。A、モデル設計図、圧力センサーへの接続

またリッカート尺度に基づいた術者アンケートによる評価もすでに試みており、アンケート項目を調整中である。これら課題の解決によりシミュレーションの客観的評価が可能となり治験プロトコルが立案可能になることを見込んでいる。多施設研究レジストリは現在も進行中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. Imai M., Yoshida M., Toyota T., et al. Successful Catheter Treatment Using Pre-Operative 3次元 Organ Model Simulation for Atrial Septal Defect With Dextrocardia and Interrupted Inferior Vena Cava to the Superior Vena Cava. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;2017–8. Doi: 10.1016/j.jcin.2018.01.243.
2. Yaku H., Saito N., Imai M., et al. Utility of a 3次元 imensional Printed Model to Simulate Transcatheter Aortic Valve Implantation in a Patient With an Intramural Hematoma and a Penetrating Atherosclerotic Ulcer in the Distal Aortic Arch. *Circ CardiovascInterv* 2018;11(12):e006925. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006925.
3. Fujita T., Saito N., Minakata K., Imai M., Yamazaki K., Kimura T. Transfemoral transcatheter aortic valve implantation in the presence of a mechanical mitral valve prosthesis using a dedicated TAVI guidewire: utility of a patient-specific three-dimensional heart model. *Cardiovasc Interv Ther* 2017;32(3):308–11. Doi: 10.1007/s12928-016-0426-9.

〔学会発表〕(計 1 件)

Hidegori Yaku, Naritatsu Saito, et al, TAVI Simulation using a three-dimensional organ model in a case with penetrating atherosclerotic ulcer at the distal aortic arch
2018 EuroPCR Tokyo

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：齋藤 成達

ローマ字氏名：**SAITO NARITATSU**

所属研究機関名：京都大学

部局名：医学研究科循環器内科

職名：特定講師

研究者番号（**8**桁）：**20467484**

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。