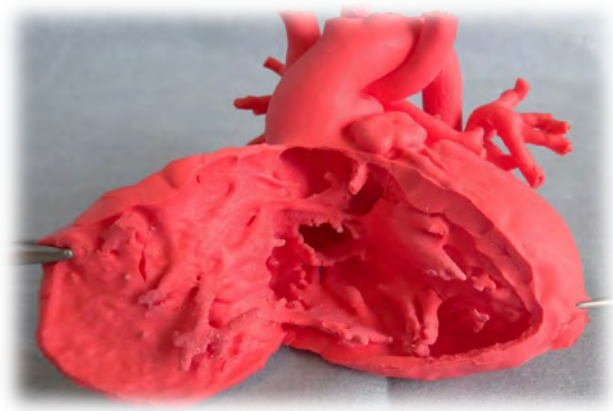


3D プリンティング技術を活用した 超軟質精密心臓レプリカの開発と応用

-先天性心疾患の外科手術シミュレーションによる個別化医療の確立を目指して

国立循環器病研究センター教育推進部・小児循環器部

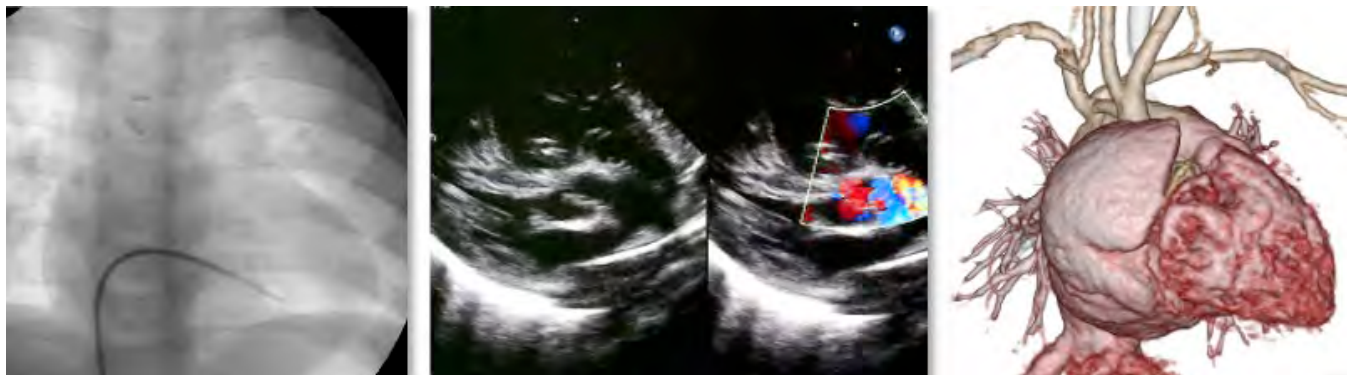
白石 公



COI：共同研究開発費 (株)クロスエフェクト、(株)エアウォーター バイオデザイン

先天性心疾患の画像診断の変遷

- ✓ 先天性心疾患の画像診断は、胸部Xpに始まり、心血管造影、断層心エコーへなど、2次元画像診断が中心に行われてきた。
- ✓ 画像処理技術のめざましい発展により、3次元エコー、MSCT、MRなどにより、複雑な心臓大血管の3次元構造を表示できるようになり、複雑な症例の外科治療に大きく役立つようになってきた。



- ✓ 平面モニター画面上のVolume Rendering像は見かけ上の3次元画像であり、心臓の立体構造を反映していない！
- ✓ 実際に手に触れて、内腔を詳細に観察できるトレーニングツールが不可欠である。

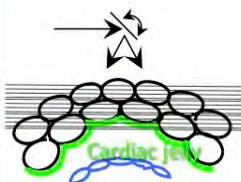
心臓レプリカ開発を手がけたきっかけ

- ✓ 同級生である心臓外科医との会話で、外科医のつぶやき「**小児心臓外科医の良し悪しは何で決まる**と思う？」
- ✓ 私の答え「手先の器用さ、切開や縫合の精巧さ、手術の手早さ、だろう」
- ✓ 外科医の答え「技術も大事だが、最も大重要なのは**先天性心疾患の立体的な解剖のバリエーション**がどれだけ頭に入っているかだ」
- ✓ 「自分は若い頃に**剖検標本を数多く手にとって観察**し、様々なバリエーションを頭の中に叩き込んできた。なので、手術前も手術中も予想外の所見に出くわしても、あの標本のあのパターンだからこう治療すれば良いと、すぐに判断できる」

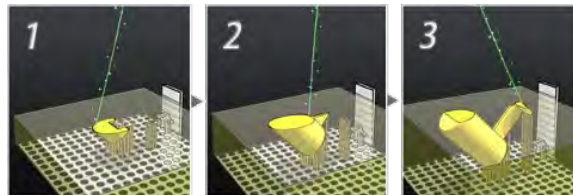


- ✓ 自分も病理学教室に在籍した時代に剖検心臓の重要性を強く感じていたため、臨床画像情報から**剖検標本の代用品が作れないか**模索
- ✓ 病理学教室在籍中は、共焦点レーザー顕微鏡試作機を使った研究を行っていた。
- ✓ 教授から、同じくレーザー技術を応用した光造形法の存在を聞き、心臓模型が実現できるのではないかと考え、飛びついた（2001年頃）

共焦点レーザー操作顕微鏡の原理



光造形の原理



3D printer の発明と発展の歴史

1980年：児玉秀男博士（名古屋市工業研究所）が光造形法を発明。

「立体図形作成装置」として特許を出願するも弁理士に転向。

1983年：米国でCharles HullがStandard Triangulate Language (STL, 3Dデータの保存方式) を発明。

1986年：3D Sysetems を設立、翌年「SLA1」として商品化。

1990年：Stratasys社によりFused Deposition Modeling (熱溶解積層)が商品化。

1995年：Z Corporation社がMITと協力し” 3D Printing (3DP)”という商標を登録、一般化した。



<http://www.meidaiwatch.iech.provost.nagoya-u.ac.jp/2019/06/3d.html>



<https://3dprintingindustry.com/news/usas-chuck-hull-nominated-european-inventor-award-3d-printing-27074/>

3D printerの全般的な特徴

長所：自由度が高く、繊細な造形が可能

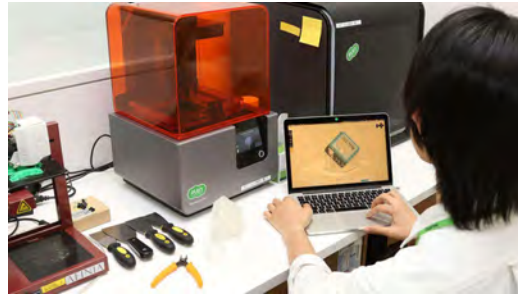
中空形状・複雑な内部形状を造形可能。

異なる材料を使用しての一体造形が可能。

複数のモデルを一度に作ることが出来る。

操作者の技術力に依存しない。

造形に人手をあまり要さない。



<https://www.3d-printer.jp/massivit/product/massivit-1800.html>

欠点：造形に時間がかかり、一般に高価

大量生産への適用が難しい。

鋳型注型などと比べて高価で低速。

強度を求められる部品への適用が難しい。

上方が広い漏斗型の形状では支持材を必要。

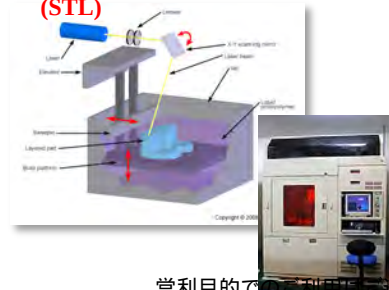


3D printerで作った家（オランダ）

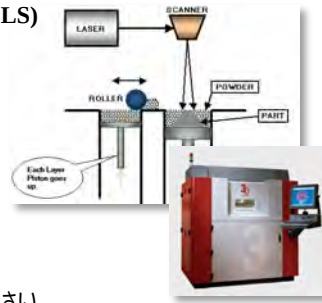
3Dプリンターの種類と特徴

種類	原理	長所	短所
光造形法 (stereolithography)	<u>液化プラスチック樹脂にコンピュータで制御されたレーザ光線を照射して硬化させ積層する方法。</u>	複雑な形状を容易に一体成形可能。	光造形樹脂（エポキシ）はABS材などと比較し樹脂単価が高価。
粉末焼結積層造形（Selective laser sintering, SLS法）	金属・樹脂粉末を <u>レーザ熱源により溶融焼結し積層する。</u>	光造形と比較して <u>高精度で高耐久性</u> が実現。	表面がざらざらした仕上がりになる。
石膏3Dプリンター	石膏粉末の薄い層に <u>微小水滴を噴射して固形化</u> する方法。	<u>造形時間が短かく安い。</u> 歯科石膏モデルに利用さ。	石膏はきめが粗くもろい。成形後に含浸処理が必要になり手間がかかる。
熱溶解積層法 (Fused deposition modeling, FDM法)	熱で溶けた樹脂を押し出しながら積層する。材料は糸や繊維状。	ABSなどの材料を使うので強度がある。	層間の断層が目立ち、階段状になる。表面が平滑な造形には向きかない。
紫外線硬化インクジェット (UV-based Inkjet)	樹脂を高解像度で <u>噴射し、紫外線で固化</u> して積層する。	複数の素材を選択出来たり、混ぜたりすることが可能。	紫外線硬化性の素材を使うため、太陽光での劣化が起こりやすい。

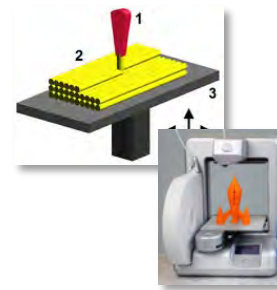
Stereolithography (STL)



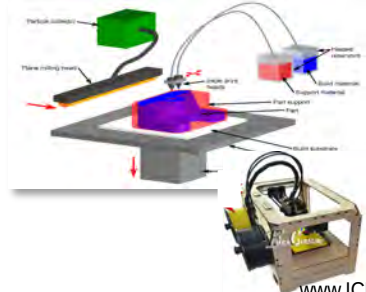
Selective Laser Sintering (SLS)



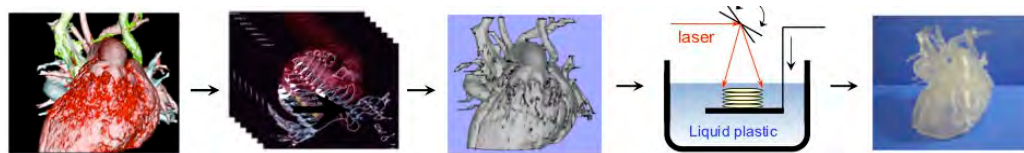
Fused Deposition Modeling (FDM)



UV-based Inkjet 3D printing

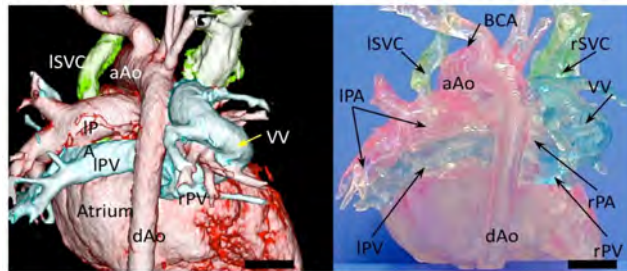


“光造形法”による精密心臓レプリカの作成

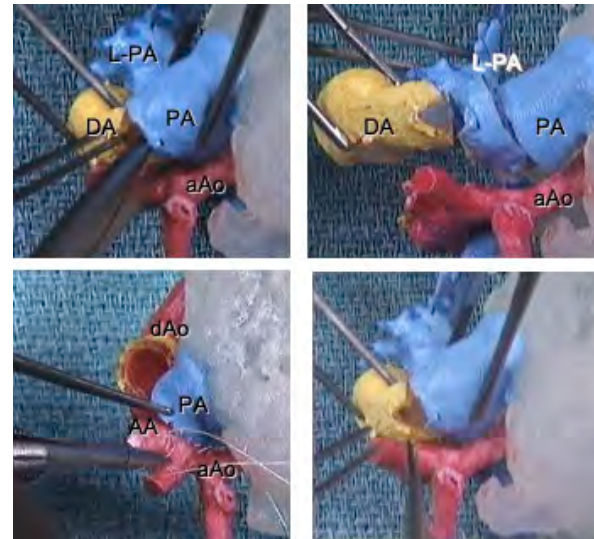
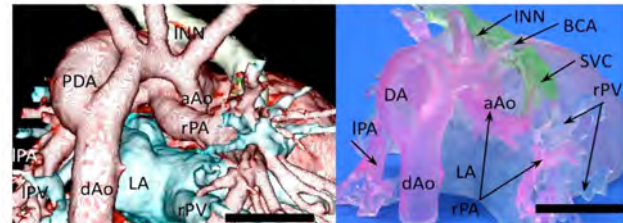


光造形による硬質プラスチックレプリカ

Right Isomerism, SA, SV, CAVC, TAPVD (Ib) (6 m)



HLHS (4 days)



“光造形法”単独での問題点

“光造形法”は超精密な3D printing 技術ではあるが、
化学的に光重合する材料は数種類に限られてしまう。

剛性や粘性に選択肢がない。



様々な軟度を表現できる臓器レプリカを作成するためには、様々な材質の
ポリウレタンやシリコンを“注型”（鋳型に入れる）操作が必要



“光造形法”と“真空注型法”をハイブリッドさせる技術開発を進めた。

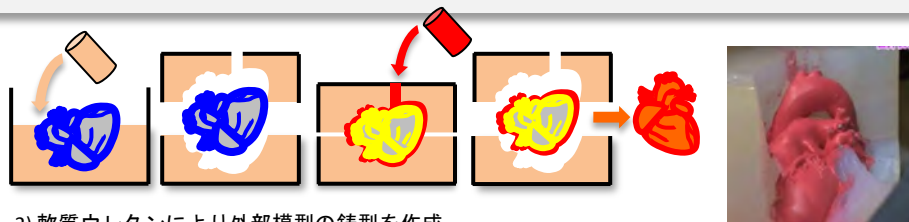


任意の軟度を表現できる精密心臓レプリカを作成が可能になった。

超軟質精密心臓レプリカの作成



1) 光造形により硬質の内部模型と外部模型を造形する

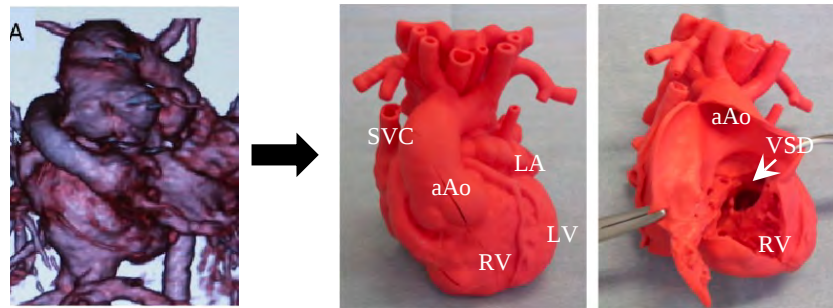


2) 軟質ウレタンにより外部模型の鋳型を作成。

3) 内部模型を正確に固定し外部鋳型との間に超軟質ウレタンを注ぐ

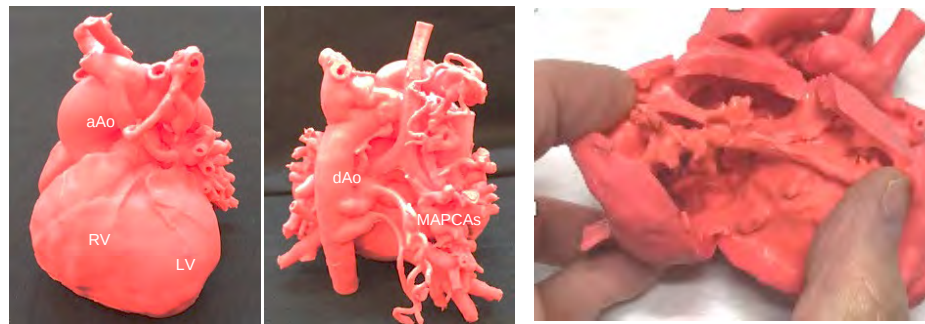
4) 固化したら外部鋳型を取り除き、内部鋳型を除去して完成

両大血管右室起始 (乳児)



同一患者のMSCT画像(左)とそのデータから作成された心臓レプリカ(右)
心臓レプリカは圧倒的に実物の心臓に近い情報を与えてくれる。

超軟質精密心臓レプリカの実例

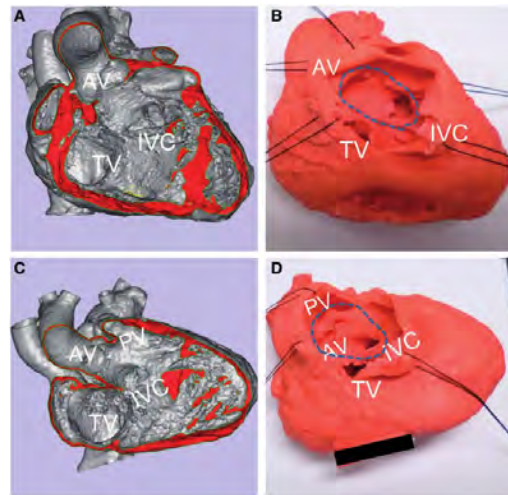


超軟質精密心臓レプリカの有用性評価

Takaya Hoashi^{a,*}, Hajime Ichikawa^a, Tomohiro Nakata^a, Masatoshi Shimada^a, Hideto Ozawa^a,
Akihiko Higashida^a, Kenichi Kurosaki^b, Suzu Kanzaki^c and Isao Shiraishi^b

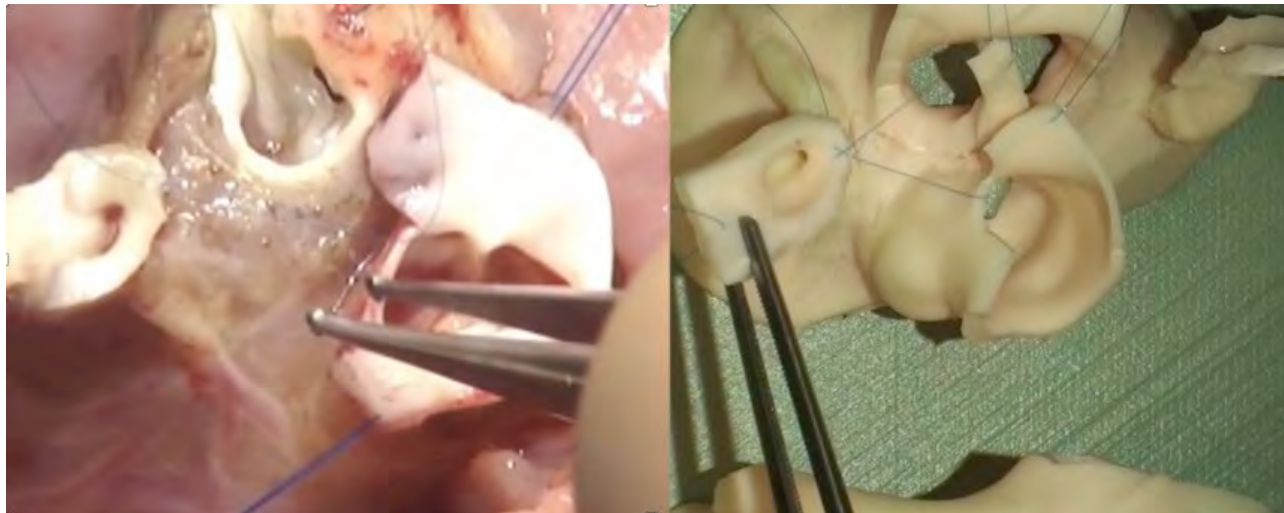
Table 1: Patient characteristics

Patient	Sex	Age at operation (months)	Weight at operation (kg)	Main diagnosis	Additional diagnoses	Chromosome anomaly	Past intervention
1	Male	0.8	2.9	DORV	Sub-pulmonary IVC		
2	Male	11.3	6.5	DORV	Sub-pulmonary IVC, SAS and CoA		HS1P
3	Female	16.1	8.1	DORV	Restrictive subaortic IVC and sub-pulmonary IVC		PAB
4	Female	16.6	8.6	DORV	Subaortic IVC and situs inversus		BTS
5	Female	20.1	9.2	DORV	Remote IVC and non-confluent PA		RV-PA conduit and PA plasty
6	Male	22.7	7.6	DORV	Restrictive sub-pulmonary IVC, PS, RAA and PLSVC		BAS*2
7	Male	27.7	13.0	DORV	Remote IVC		BTS and BAS
8	Male	13.1	10.0	ccTGA (DORV)	Sub-pulmonary IVC, CoA and severe TR		CoA repair, PAB and BAS
9	Female	16.7	9.0	ccTGA	Subaortic IVC and Ebstein anomaly		PAB
10	Male	42.5	11.7	ccTGA (DORV)	Subaortic IVC, PS and mirror-imaged atrial arrangement		PAB and BTS*2
11	Female	59.2	13.9	ccTGA (DORV)	Subaortic IVC, PS and mirror-imaged atrial arrangement		BTS*2 and CS
12	Male	72.2	17.1	ccTGA (DORV)	Subaortic IVC, PS and Ebstein anomaly		BTS*2
13	Male	7.6	6.4	TGA	Intramural coronary artery (Shaher 5a)		PAB and DS
14	Female	15.6	8.1	TOF/PA and MAPCAs			CS
15	Male	16.8	7.6	IAA	LVOTO	22q11.2 Deletion syndrome	HS1P
16	Male	13.2	6.9	MS, hypo LV, CoA and bAV (HLHC)	VSD and PLSVC		HS1P
17	Male	1.1	2.9	HLHS		Kabuki syndrome	HS1P
18	Female	15.6	8.1	HLHS		Turner syndrome	HS1P
19	Female	1.3	3.3	TA and TGA	CoA and RAA		HS1P
20	Male	17.9	7.1	uAVSD and hypo LV	CoA	Down syndrome	CoA repair and PAB



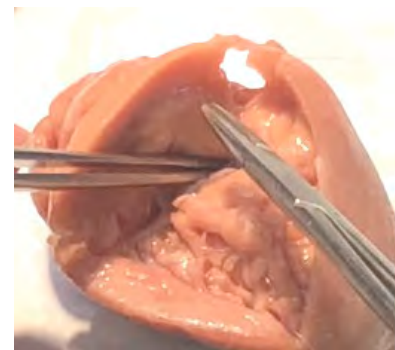
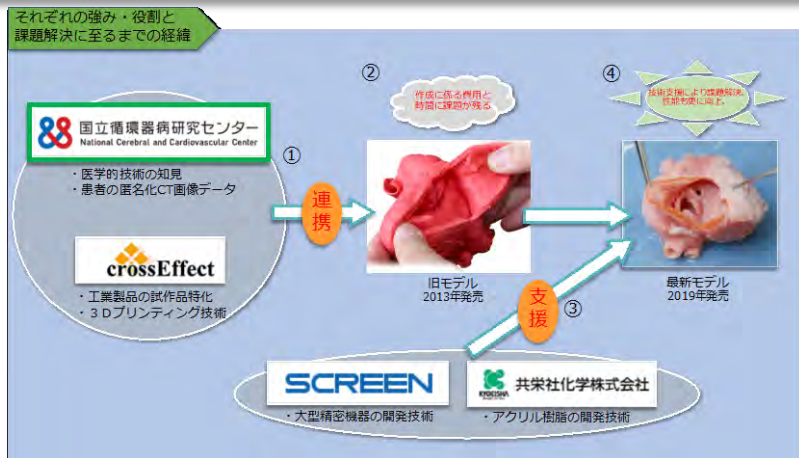
✓ DORVでの心臓内reroutingの設計に有用

心臓外科医のトレーニングモデルの開発



京都府立医大 山岸正明先生のご厚意により掲載

紫外線硬化インクジェット方式による心臓レプリカの開発



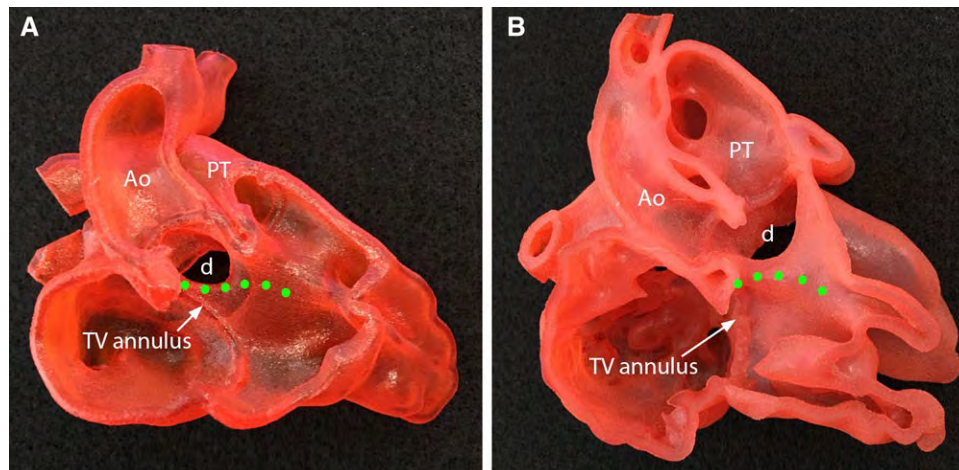
海外の心臓レプリカ

Advances in Cardiovascular Imaging

Essential Modifiers of Double Outlet Right Ventricle Revisit With Endocardial Surface Images and 3-Dimensional Print Models

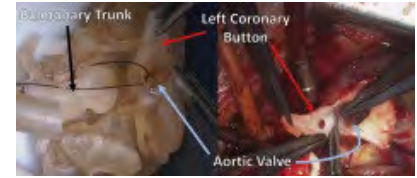
Deane Yim, MBChB; Andreea Dragulescu, MD; Haruki Ide, MD; Mike Seed, MD;
Lars Grosse-Wortmann, MD; Glen van Arsdell, MD; Shi-Joon Yoo, MD

Abstract—Hearts with double outlet right ventricle are a heterogeneous group of malformations in which a comprehensive diagnostic approach is required for tailored surgical management. This pictorial essay revisits essential modifiers of clinical and surgical importance in management of the patients with double outlet right ventricle using 3-dimensional volume-rendered endocardial surface images and 3-dimensional print models. Special emphasis is paid to the infundibular morphology, including the size and orientation of the outlet septum, relative to the margin of the ventricular septal defect, and the extent of the muscular infundibulum as an additional modifier of the distance between the ventricular septal defect margin and the arterial valve or valves. (*Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e006891. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006891.)

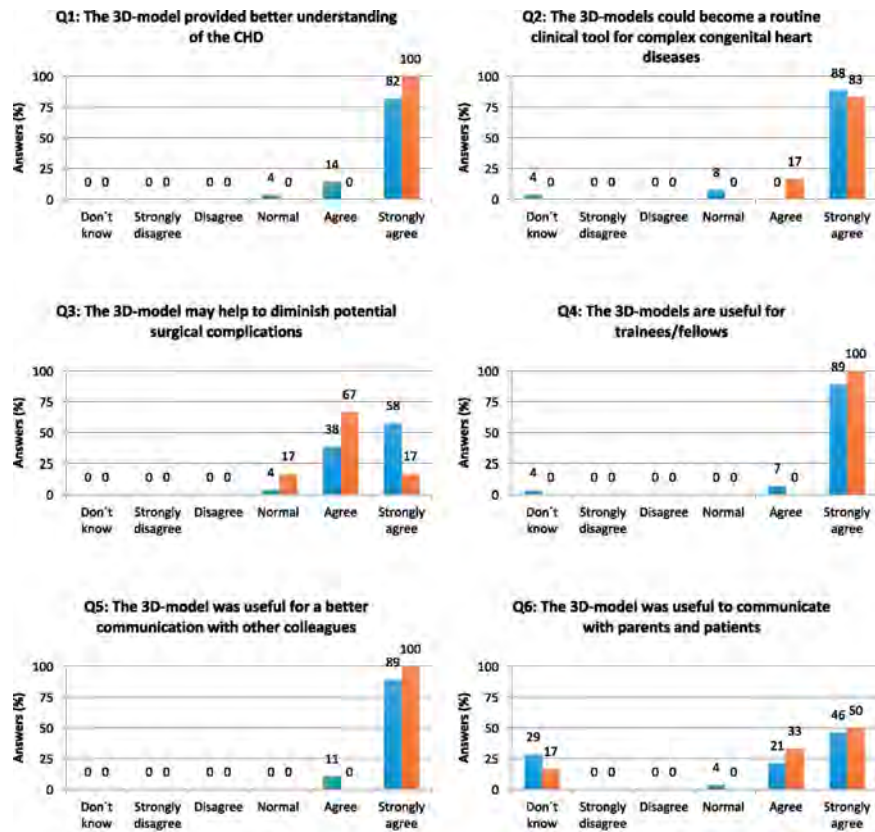


Quantitative assessment of technical performance during hands-on surgical training of the arterial switch operation using 3-dimensional printed heart models

Nabil Hussein, MBChB (Hons),^{a,b} Osami Honjo, MD,^{a,b} Christoph Haller, MD,^{a,b} John G. Coles, MD,^{a,b} Zhongdong Hua, MD,^c Glen Van Arsdell, MD,^{d,e} and Shi-Joon Yoo, MD^{a,f}



欧州における多施設研究

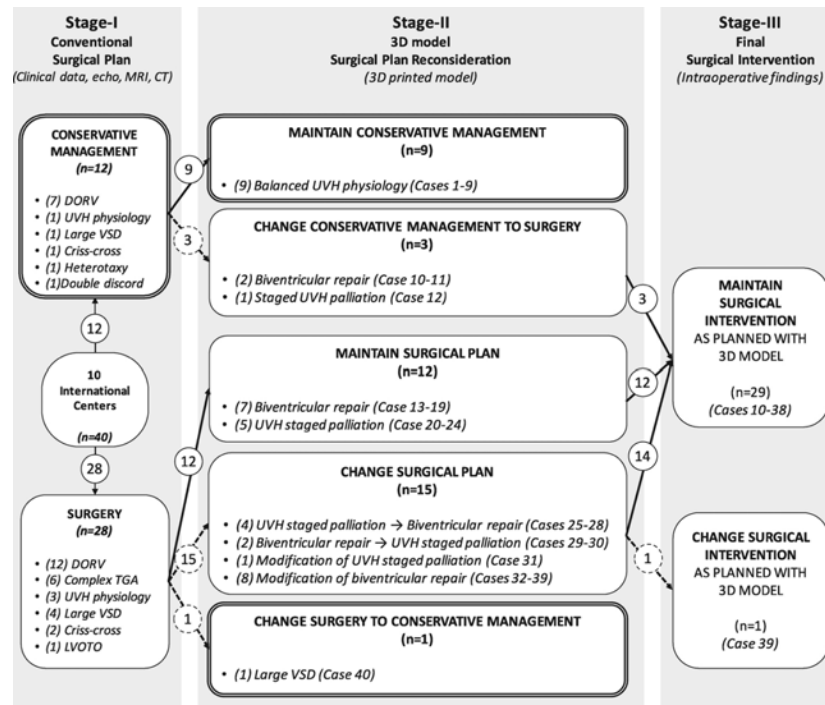


Cardiovascular Surgeons Paediatric Cardiologists

営利目的でのご利用はご遠慮ください

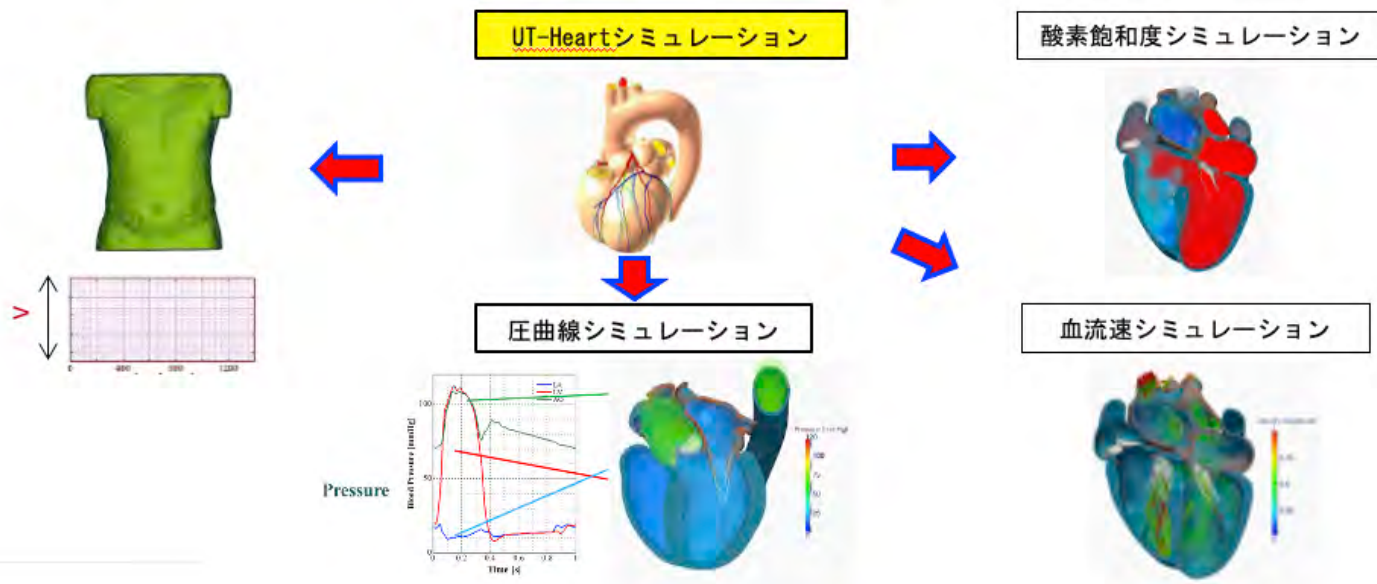
Three-dimensional printed models for surgical planning of complex congenital heart defects: an international multicentre study

Israel Valverde^{a,b,c,d,*}, Gorka Gomez-Ciriza^a, Tarique Hussain^{c,e}, Cristina Suarez-Mejias^a, Maria N. Velasco-Forte^{c,d}, Nicholas Byrne^c, Antonio Ordoñez^b, Antonio Gonzalez-Calle^a, David Anderson^{c,d}, Mark G. Hazekamp^f, Arno A.W. Roest^f, Jose Rivas-Gonzalez^a, Sergio Uribe^g, Issam El-Rassi^h, John Simpson^{c,d}, Owen Miller^{c,d}, Enrique Ruizⁱ, Ignacio Zabalaⁱ, Ana Mendez^j, Begoña Manso^a, Pastora Gallego^a, Freddy Prada^k, Massimiliano Cantinotti^l, Lamia Ait-Alli^l, Carlos Merino^m, Andrew Parryⁿ, Nancy Poirier^o, Gerald Greil^{c,e}, Reza Razavi^{c,d}, Tomas Gomez-Cia^a and Amir-Reza Hosseinpour^a



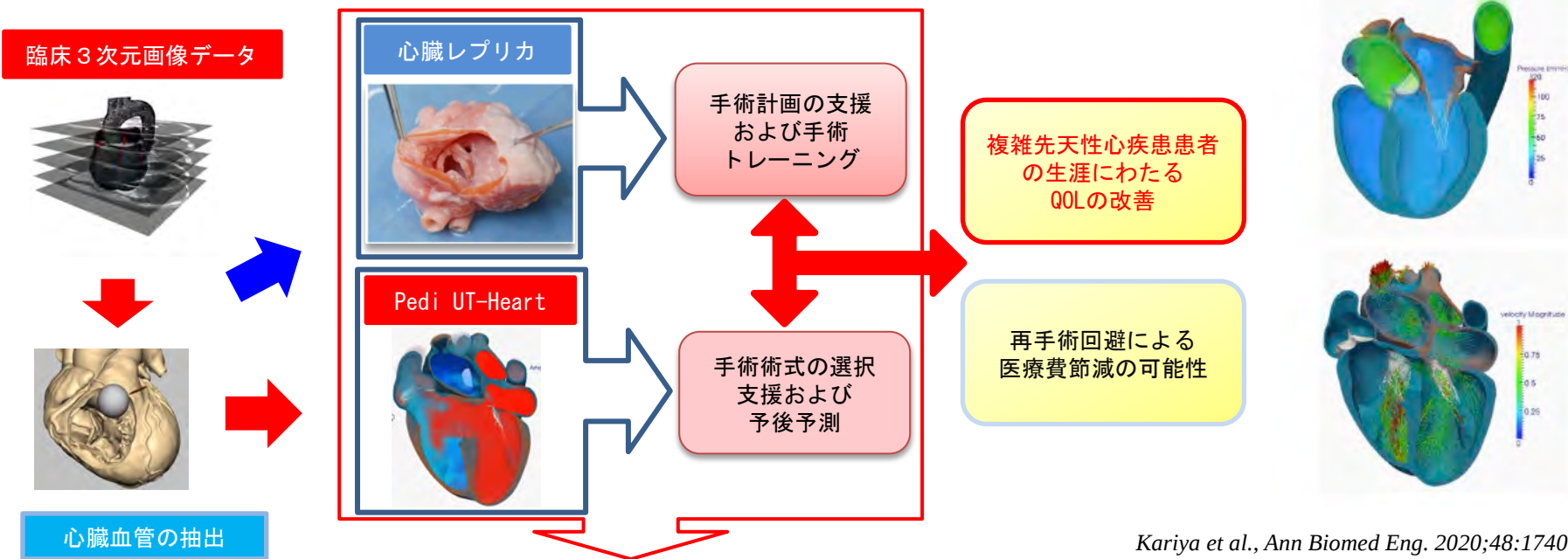
UT-Heart心臓シミュレータの概要とその原理

- 心臓レプリカだけでは、手術後の機能変化および長期予後を予想することは困難である。
- 東京大学およびUT-Heart研究所では、数理モデルにより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“UT-Heart”**を開発した。
- 3D画像から作られた3次元モデルが微小な有限要素に分割され、各要素に細胞の電氣的興奮と収縮を再現する数理モデル(バーチャル心筋細胞 $>20 \times 10^6$)が埋め込まれ、実際の心筋組織と同様に興奮伝播し、心臓全体の収縮弛緩が再現される。



リアルとバーチャルシミュレーションとの融合：ped UT-Heart

- UT-Heartを基盤に、「心臓レプリカ」の画像処理技術を融合させ、小児先天性心疾患に特化した新しい“Pedi UT-Heart”を開発し、医療機器承認を目指した臨床試験および医師主導治験を実施する。
- 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。



Kariya et al., Ann Biomed Eng. 2020;48:1740-50.

まとめ

1. 3D printing技術を応用した超軟質精密心臓レプリカは、切開・縫合による手術シミュレーションを可能とし、複雑な先天性心疾患の心臓外科手術を支援する有用な医療機器である。既に医師主導治験を終え、現在は保険償還に向けた準備を進めている。
2. より確かな心臓外科手術支援を行うことを目的に、心臓レプリカによるリアルなシミュレーションとともに、コンピュータ上で手術後の血行動態を予測するバーチャルシミュレーションを融合させることにより、新しいped UT-Heartシステムを現在開発中である。システム開発はほぼ終わり、まもなく前向き臨床試験を開始する予定である。
3. このようなシミュレーションシステムの開発は、複雑な先天性心疾患の外科治療やカテーテル治療をより安全で確実なものにするために、今後も私たち自身で発展させてゆく必要がある。

ご静聴ありがとうございました