

学位論文

患者特異的中空 3D モデルを用いた経皮的動脈管閉鎖術シミュレーション

論文博士

松原 大輔

自治医科大学医学部

小児科学講座

2018 年 8 月 15 日 申請の学位論文

担当指導教員

地域医療学系 専攻 成育医学 教授 山形 崇倫

研究指導協力委員

## 目次

### 1. 要旨

### 2. 研究の背景

### 3. 方法

#### (1) 対象

#### (2) 3D モデルの作成

#### (3) 3D モデルの生体再現性(3D モデル静止画像と血管造影画像との比較)

#### (4) 閉鎖術前のカテーテルシミュレーション

#### (5) カテーテル手技とデバイス選択(ADO™ もしくは AVP™ とそのサイズ選択)

#### (6) 手技時間、透視時間、および造影剤使用量の変化

#### (7) カテーテル手技中のデバイス交換頻度

#### (8) 合併症

#### (9) 質問紙を用いた医師への調査

#### (10) インフォームドコンセント

### 4. 結果

#### (1) 対象

#### (2) 3D モデルの生体再現性(3D モデル静止画像と血管造影画像との比較)

#### (3) 閉鎖術前のカテーテルシミュレーションとデバイス選択

#### (4) 手技時間、透視時間、および造影剤使用量の変化

#### (5) カテーテル手技中のデバイス交換頻度

#### (6) 合併症

#### (7) 質問紙を用いた医師への調査

### 5. 考察

### 6. 結論

### 7. 参考文献

### 8. 謝辞

## 1. 要旨

### 【目的】

動脈管が新生児期に自然閉鎖せずに残存した場合(動脈管開存症:PDA)、原則的に治療対象となる。治療法は外科手術と経皮的 PDA 閉鎖術(経皮的閉鎖術)の2種類があるが、近年は侵襲の低さとその効果から経皮的閉鎖術が広く行われている。成人 PDA 症例では、長期の左心系容量負荷に起因する心房細動と弁膜症などによる心不全症状や肺高血圧の合併が多く、また血管壁に変性や石灰化を伴う症例が多い。また動脈管形態も太く長く、複雑な形態をしていることが多く、更に加齢に伴って不整脈や高血圧などの併存症を認める場合も多い。このような成人 PDA 症例では単純な結紮術が困難で体外循環下の外科手術が必要な例もあり、その際には手術侵襲やリスクが高まることなどから、低侵襲である経皮的閉鎖術が有用である。しかし、動脈管が太く、長く、その形態が複雑な場合や、動脈管やその周囲に石灰化を伴う症例では、遺残短絡や大動脈・肺動脈内腔へのデバイス突出リスクが高く、経皮的閉鎖術は困難である。小児 PDA 症例では、動脈管は弾性に富み伸展性があり、閉鎖術前の画像だけからでは適切なデバイス選択が困難な症例も多い。手技自体は困難でなくても、デバイス交換などに伴う手技時間の延長は心不全・不整脈の増加などを招きやすく患者負担は増加する。したがって手技時間の短縮は極めて重要である。また、重症心不全併存例などでは、迅速・確実な手技が求められ、経皮的閉鎖術の安全確実な実施が重要である。申請者らは患者データをもとに動脈管中空 3D モデルを作製し、3D モデルを用いたシミュレーションが多様性の著しい経皮的閉鎖術困難例に対して有用かどうか検討した。

## 【方法】

患者毎の CT データを基にして、3D モデルは自施設で作製した。1 症例あたりの 3D モデル作製日数は約 3 日、作製費用は約 10,000 円であった。研究対象は 2012 年 2 月から 2017 年 6 月までに経皮的閉鎖術が施行された 42 症例のうち、重症もしくは手技困難が予想された合計 11 例である。これを研究対象群(研究群)7 例とコントロール群 4 例の 2 群に分け、閉鎖術手技の難易度に関する指標を 2 群間で比較した。研究群は、3D モデル導入(2016 年 10 月 1 日)以降の 7 症例で、3D モデルを用いたシミュレーションによりデバイスを選択し治療ストラテジーを決定してから経皮的閉鎖術を行った。コントロール群は 3D モデル導入以前の 4 症例で、デバイス挿入時の血管造影所見などからデバイスや治療ストラテジーをその場で決定した。重症もしくは手技困難が予想される PDA 症例は、経皮的閉鎖術前に CT 撮影を要した PDA 症例と定義した。この 3D モデルを使用した経皮的閉鎖術前シミュレーションにより、1) その手技・デバイス選択が容易になったか、2) 手技時間、透視時間、および造影剤使用量が減少したか、3) 医師の理解度を高めたか、を 3D モデルの導入前と後とで比較検討した。

## 【結果】

研究群ではコントロール群と比較して、Krichenko A タイプ(デバイス留置が比較的容易なタイプ)が少なく、B もしくは D タイプ(デバイス留置がより困難なタイプ)が多かった。研究群では、PDA 形態はより太く長く、また動脈管周

囲に石灰化を伴う症例が多かったが、両群ともにデバイスは最終的に適切に留置され、全例で遺残短絡なく閉鎖術は成功し、合併症を認めなかった。

研究群では、全例において、術前シミュレーションで最適と判断されたサイズのデバイスが実際の閉鎖術で使用され、全例でそのデバイス・サイズは適切であった。一方、コントロール群では4例のうち2例が閉鎖術中にデバイス交換を要した。研究群では、コントロール群に比して、透視時間(中央値 31 vs. 39分)と全手技時間(中央値 107 vs. 124分)は短かった。医師に対する質問紙を用いた調査では、医師としての経験年数に関わらず、本シミュレーションが血管形態の把握と経皮的閉鎖術の手技に対する医師の理解度を高めることが示された。

### 【考察】

コントロール群では半数(2/4人)がデバイス交換を要した。デバイスとサイズを選択は、術者の経験に大きく依存している。3Dモデルを使用しない従来の手技では、血管造影画像かCT画像から使用するデバイスを判断せざるを得なかった。経験豊富な術者でもこのような画像のみに基づいた従来型判断の場合、適切なデバイス選択が困難な可能性があることが分かった。一方、研究群では、術前シミュレーションによって最適なデバイスとサイズを選択が可能であった。中空3Dモデルは実際に手にとることができ可搬性を有し、また透明で内部を透見できるため、動脈管と留置したデバイスを任意の角度(方向)から観察できる。本3Dモデルを使用した術前シミュレーションにより、複数のサイズのデバイスを用いた試験留置を何度も繰り返すことができ、「実際の場面

の代用」となりうる。研究群では、術前に選択したデバイスとサイズは、実際に留置したものと全例で完全に一致しており、閉鎖術前のシミュレーションは最適なデバイス選択に役立った。これは、術者の心理的ストレス軽減やコストの削減につながる可能性がある。さらに、事前のシミュレーションにより、周辺血管内腔への突出リスクなど、実際の閉鎖術に当たっての注意点を明確にすることができるため、安全性の向上にも寄与する可能性がある。また、3Dモデルを使用したシミュレーションは経験の少ない医師にとって更に有用性が高い可能性がある。本3D中空モデルのシリコーンは石灰化の再現も可能であり、また成人の硬い血管壁の再現性に優れていた。

研究群の動脈管は、コントロール群のそれに比較して太く、長く、Krichenko B/Dタイプに分類される複雑な形態のものを含んでいた。さらに、動脈管周囲石灰化を伴う症例が多かった。研究群はコントロール群に比してデバイス選択困難例や手技煩雑例をより多く含んでいたにもかかわらず、透視時間と手技時間がコントロール群より短かった。これは3Dモデルを使用することでデバイス選択時間が短縮したためと考えられる。3Dモデルの使用により、迅速・確実な手技につながり安全性の向上が期待でき、さらに被曝量の軽減や使用する麻酔薬の減量などにもつながり、患者への大きなメリットが期待される。

3Dモデルを使用することで、経験年数によらず経皮的閉鎖術に対する医師の理解度を高めることができた。

## 【結論】

今回作製した中空 3D モデルを用いた術前シミュレーションを用いることにより、経皮的閉鎖術における最適なデバイスとそのサイズを選択できた。多様性が著しい対象に対する個別治療が可能であった。さらに実際の手技において透視時間と手技時間を短縮できた。この 3D モデルにより、医師の血管形態把握が容易になり、手技への理解度を高めることができた。安全性の向上や医学教育にも有用であった。本 3D モデルは重症もしくは手技困難 PDA 症例に対する経皮的閉鎖術に有用である可能性が高い。

## 2. 研究の背景

近年、種々のデジタル画像データに基づき、3D プリンターを用いた 3D モデル作製が可能になった。3D モデルは医療を含む様々な分野で応用されてきており、心臓病学の臨床現場においても、術前シミュレーションや患者・医療者教育などへの有効性を示す研究報告が散見される【1】。しかし、高額であることなどが理由で、日常診療への普及はまだ十分ではない。現在、CT や MRI などの 3 次元画像診断が発達し日常診療に広く利用されているが、これらは 2 次元画面上に映し出された仮想 3 次元画像である。これに対して、3D モデルでは、実際にそれを手にして立体構造を自由な角度から把握でき、必要に応じて 3D モデルを切開し内部構造をさらに詳細に把握できる。これは 3D モデルの大きな利点である【2】。3D モデルを使用することでこれまでの仮想 3 次元画像以上の情報を得ることができ、動脈管開存などに対するカテーテルを用いた治療において、最適な治療を選択できる可能性が高い。

動脈管は胎児期の血行動態維持に必須だが、生理的に生後間もなく自然閉鎖する。動脈管が閉鎖せずに開存する疾患が動脈管開存症(patent ductus arteriosus; PDA)である。PDA は、肺血管閉塞性病変が進行している場合を除き、小児期から成人期までを通して、原則的には全例が治療対象となる【3】。左右短絡による心不全症状がある場合、左室容量負荷の軽減が治療目標となる。無症状であっても心雑音が聴取される場合には、感染性心内膜炎のリスクが生涯続くため治療適応となる。治療法は外科手術と経皮的 PDA 閉鎖術(経皮的閉鎖術)の 2 種類があるが、近年では侵襲の低さとその効果から経皮的閉鎖術が広く行われている【4】。成人 PDA 症例においては、長期の左心系容量負荷に起因する



心房細動と弁膜症などによる心不全症状や肺高血圧の合併が多いことや、血管壁に変性や石灰化を伴う症例が多い。また動脈管形態も太く長く、複雑な形態をしていることが多く、更に加齢に伴って不整脈や高血圧などの併存症を認める場合も多い。このような成人 PDA 症例では単純な結紮術が困難で体外循環下の外科手術となり侵襲が高まる。外科手術より低侵襲である経皮的閉鎖術が有用である【5】。多くの PDA は小児期に発見・治療されるが、近年、高齢者心不全の原因検索で PDA が新規に診断・発見される例もまれではない【6】。

日本では 1994 年に経皮的閉鎖術デバイスとして Flipper coil™ が承認され、経皮的閉鎖術は広く普及した。しかし Flipper coil™ は、主に動脈管最小径 2mm 以下の細い動脈管を対象としており適応範囲が狭い。2009 年に AMPLATZER Duct Occluder™ (ADO: St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) が保険収載され、より太い動脈管へと経皮的閉鎖術の適応が広がった。計算上は最大直径が 10-12mm までの動脈管が閉鎖術対象となるが、それ以上の太さの動脈管への治療は困難で、AMPLATZER Vascular Plug II™ (AVP: St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) を使用しているケースがある【7】。AVP™ は 3 部分から構成されており、動脈管形態により適合しやすいと報告されているが【7】、AVP™ を用いた PDA の閉鎖術は、現時点では本邦では保険適応外使用である。ADO™ の有用性に関する米国の多施設共同研究では、99% に留置可能で、完全閉鎖率も高い(当日 89%、1 年後 99.7%)【8】。

しかし、経皮的閉鎖術は経験を積んだ循環器科医であっても困難な場合がある。困難例としては、成人では、PDA 形態が複雑で周囲に石灰化を伴う場合が典型例である【6】。一方、小児では、動脈管は弾性に富み伸展性があり、閉

鎖術前の画像だけでは適切なデバイス選択が困難な症例も多い【9】。さらに、手技自体は困難でなくても、デバイス交換などに伴う手技時間の延長は心不全・不整脈の増加などを招きやすく患者負担の増加につながり、手技時間の短縮は極めて重要であり、ことに重症心不全が併存する症例などでは、迅速・確実な手技が求められる。経皮的閉鎖術をいかに安全確実に実施できるかが極めて重要である。これらの経皮的閉鎖術困難例に対する治療効果を高めるために、我々は個々の患者データに基づく、安価な動脈管中空 3D モデルを自施設で作製し、多様性の著しい動脈管開存症の経皮的治療におけるシミュレーションの有効性を検討した【10】。

今回の研究目的は以下の 3 点を明らかにすることである。この 3D モデルを使用した経皮的閉鎖術前シミュレーションにより、1) その手技・デバイス選択が容易になったか、2) 手技時間、透視時間、および造影剤使用量が減少したか、3) 医師の理解度を高めたか。以上 3 点を 3D モデルの導入前と後とで比較検討した。

### 3. 方法

#### (1) 対象

本施設では 2016 年 10 月に 3D モデルを導入した。研究群は 2016 年 10 月から 2017 年 6 月までの間に 3D モデルを使用して経皮的閉鎖術を行った連続 7 例である。経皮的閉鎖術の治療基準は、本邦のガイドラインに従った【11】。使用したデバイスは、Flipper coil™、ADO™、AVP™ のいずれかであり、上記ガイドラインに準拠して患者毎に最適なものを選択した(図 1)。

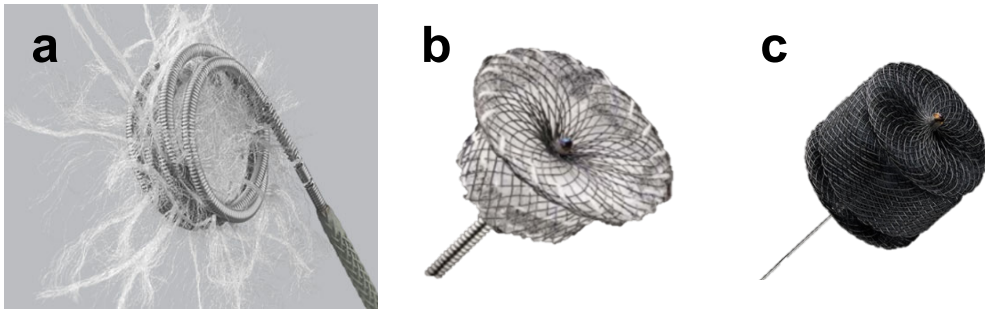


図 1. 使用したデバイス

a. Flipper coil™

b. ADO: AMPLATZER Duct Occluder™

c. AVP: AMPLATZER™ Vascular Plug II™

2012年2月から2017年6月までに、本施設では42例(成人:8例、小児:34例)に経皮的PDA閉鎖術が行われた。現時点では、PDAの形態・内腔の評価にはCTが最も好適であるとされている【1】。本施設の診療基準では、心臓超音波検査によりデバイス選択や手技に困難が予想される症例に対しては、閉鎖術前にCT検査を行い、そうでない症例にはCT検査は行わない。表1にCT要否の基準を示す。すなわち、全ての成人症例(心臓超音波検査では動脈管形態の描出が困難)、動脈管が太く長い症例、動脈管形態が典型的ではない症例、および共存する心・胸郭合併症を有する症例(心臓超音波検査のみでは動脈管形態の把握や大動脈縮窄等の確認が困難な症例)、が要CTの基準である。小児循環器科医・小児心臓血管外科医・循環器内科医からなるチームが、この基準に基づいて症例毎にCT検査の必要性を検討し、必要例にだけCT検査を施行した。この術前CTデータをもとに3Dモデルを作製した。

表 1. CT撮影を必要とした基準

1)	成人症例*
2)	小児症例
	a) 心臓超音波検査による動脈管形態 i), ii), もしくは iii)
	i) 太い動脈管 (最小径 >5 mm or 最大径 >10 mm)
	ii) 長い動脈管 (> 10 mm)
	iii) Krichenko分類 type B, C, or D
	b) その他の要因 i), ii), もしくは iii)
	i) 胸郭の変形*
	ii) 共存する心疾患の有無が不確実な場合 (特に大動脈縮窄)†
	iii) その他

\*心臓超音波検査のみでは動脈管形態の把握が困難であり、CT撮影が必要である。

†大動脈縮窄を合併している場合は原則的に経皮的動脈管閉鎖術の適応外となり、また閉鎖術を施行する症例ではデバイスの選択に特に注意が必要である。

CT撮影を要した症例を経皮的動脈管閉鎖術の困難例とし、CT撮影が不要であった症例を経皮的動脈管閉鎖術困難例ではないと判断した。Krichenko type B, C, or D は、それぞれ "窓型", "管型", もしくは "動脈瘤型" である。

図 2 に患者内訳を示す。42 例のうち、26 例(全て小児例)は術前 CT を撮影せずに、心臓超音波検査のみで治療計画を立てた。これらは、治療困難ケースではないと判断し、今回の検討から除外した。これら除外例 26 例(コイル塞栓術 15 例、ADO™ 11 例)のうち、実際の PDA 塞栓時に治療困難だった症例は存在しなかった。残り 16 例のうち、以下の 5 例も今回の検討から除外した。5 例とは、3D モデル作製開始する以前(2016 年 9 月 30 日以前)にコイル塞栓術が施行された 4 症例(コイル塞栓術と ADO™/AVP™ 塞栓術は塞栓手技が異なるため除外)、および経皮的閉鎖術の 3 年前に CT を撮影し、術直前には再度の CT 検査は不要と判断された 1 症例(CT 撮影から長期間経過したため除外)の計 5 例である。残る 11 例を 3D モデル作製群(3D モデル(+))と 3D モデル非作製群(3D モデ

ル(-))の2群に分けた。前述のように、2016年10月以降本施設では経皮的閉鎖術困難予想症例に対し3Dモデルを使用した。3Dモデル(+群(成人:5例、小児:2例)と3Dモデル(-群(成人:3例、小児:1例)は、それぞれ3Dモデルを導入した「後」と「前」とで経皮的閉鎖術を行った症例である。要約すると、2016年10月以降の全ての困難症例は3Dモデルを使用して閉鎖術を行い(研究群: n=7)、それ以前(2016年9月30日以前)の症例は3Dモデルを使用せずに閉鎖術を行った(コントロール群: n=4)。3Dモデル導入前後で、3Dモデル使用・不使用以外の条件は変化していない。そのため、経皮的閉鎖術困難予想PDA症例に対し、3Dモデルを導入した前後での比較が可能で、比較検討が単純化できた。

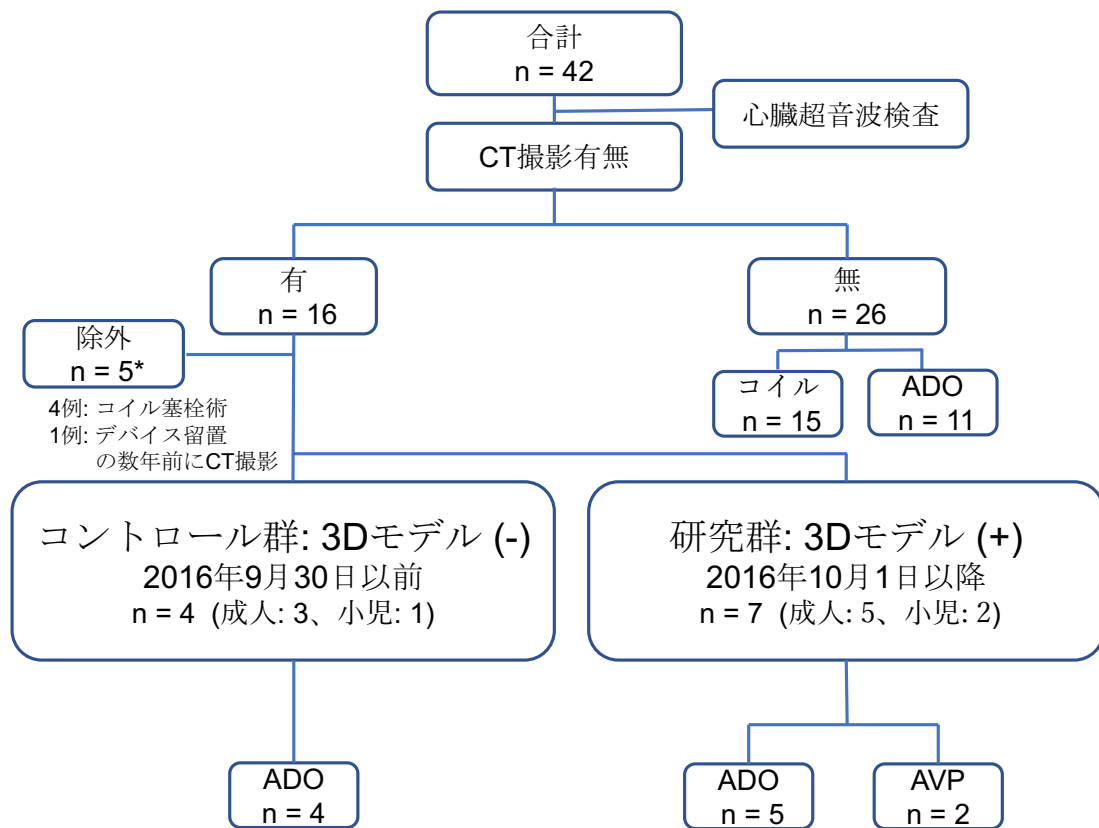


図2 患者の内訳

除外例\* 4例: コイル塞栓術、1例: デバイス留置の数年前にCT撮影。

コイル例は Flipper coil™ を使用した。

ADO: AMPLATZER Duct Occluder™ AVP: AMPLATZER Vascular Plug II™

## (2) 3D モデルの作製

3D モデルは、益子らの方法【12】に準じて作製した。益子らの方法は脳動脈瘤クリッピング用のもので、脳血管の 3D モデルである。3D モデルの作製は 2 つのステップからなる。まず acrylonitrile-butadiene-styrene(ABS)樹脂製実体モデルを作製し、次にそれを鋳型にしてシリコン製中空モデルを作製した(図 3)。

まず熱溶解積層法により実体モデルを作製した(図 3-a、b)。造影剤(1.8mL/kg、350 or 370 mg iohexol/mL)を使用した 64 列 MDCT (SOMATOM Definition FLASH (Siemens、ミュンヘン、ドイツ))からデータを得た。CT 撮像は beam pitch を 3.0 とし、Bolus Tracking 法を使用し下行大動脈で Auto Trigger 100 HU、Voxels 512~512~512 の条件下で行った。DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine)データを Ziostation2 3D ワークステーション(アミン、東京、日本) および OsiriX 画像処理ソフトウェア (Pixmeo、ジュネーブ、スイス)を用いて処理した。STL(Standard Triangulated Language)形式に変換し、市販のパーソナル 3D プリンターUP Plus2(Tier Time Technology、北京、中国)を用いて ABS 樹脂製 3D 実体モデルを作製した。

次にこの実体モデルを鋳型にしてシリコン製 3D 中空モデルを作製した(図 3-c)。実体モデルの表面に市販の透明シリコン(造形村、京都、日本)を塗布し乾燥させた後に、ABS 樹脂を破碎して透明シリコン製 3D 中空モデルを作製した。モデル作製時間を短縮し、またシミュレーション時のアプ



ローチを容易にするため、モデルの作製範囲を限定した。また、動脈管周囲に石灰化を伴った症例では、石灰化による血管内腔の狭小化も再現した。

すべての工程を自施設で行った。3Dモデルの開発者・益子敏弘医師が動脈管3Dモデル初回作製を指導し、その後は申請者らが作製したが、いずれの場合も容易に作製できた。1症例あたりの3Dモデル作製日数は約3日、作製費用は約10,000円であった。

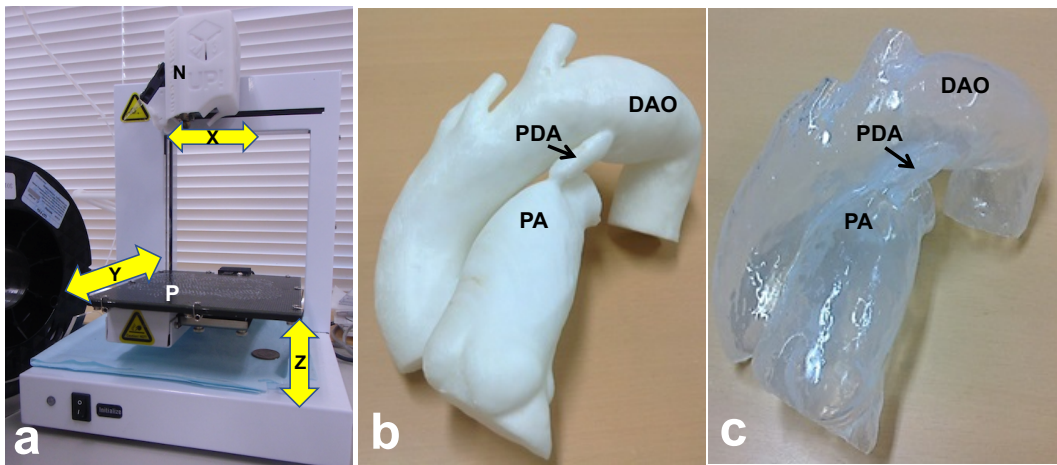


図3 3Dプリンター、実体モデルと中空モデル

a. ノズル(N)がX軸方向に動きながら acrylonitrile-butadiene-styrene(ABS)樹脂を噴出し、プラットフォーム(P)はY軸方向に動く。これにより3Dモデルの1層目ができる。プラットフォームがZ軸方向に動き、先ほどの第1層の上に更にもう1層が積み重なる。この過程が繰り返され最終的に3D実体モデルが作製される。

b. ABS樹脂製実体モデル

c. シリコーン製中空モデル

PA: 肺動脈、PDA: 動脈管、DAO: 下行大動脈

### (3) 3Dモデルの生体再現性(3Dモデル静止画像と血管造影画像の比較)

3Dモデルの正確性を確認するために以下を行った。まず50代女性患者のCT画像から作製した3Dモデルの静止画像を撮影し、その動脈管の最大径、最小径、および最大長の3項目を計測した(図4a)。次に同症例について、実際の閉鎖術中に撮像した血管造影画像上でもこれら3項目を計測し(図4b)、3Dモデルの静止画像と患者の血管造影画像における3項目の計測値を比較した(図4)。

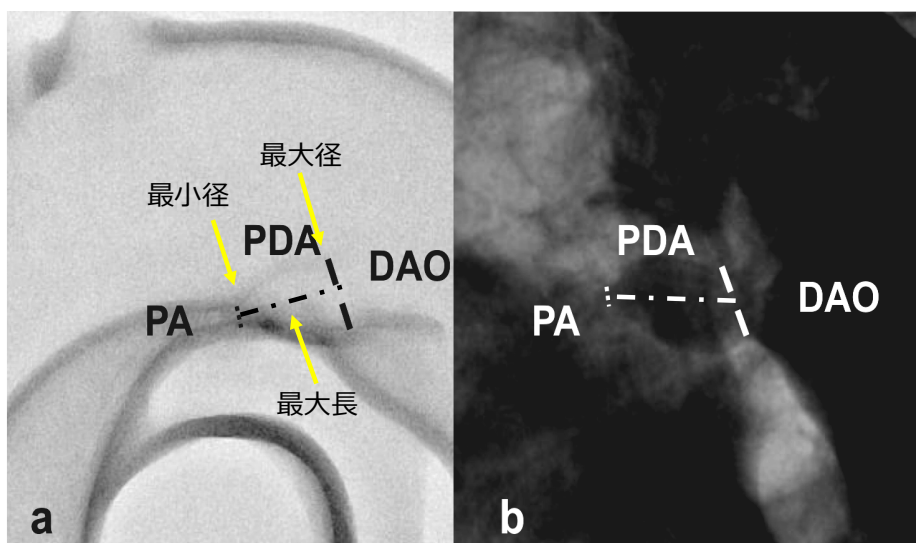


図4 動脈管形態と大きさ：3Dモデル静止画像(a)と血管造影画像(b)との比較

細い破線(両画像ともに左側)が動脈管の最小径を示し、太い破線(両画像ともに右側)が動脈管の最大径を示す。PA: 肺動脈、PDA: 動脈管、DAO: 下行大動脈

#### (4) 閉鎖術前のカテーテルシミュレーション

3D モデルを使用して、閉鎖術前に手技をシミュレーションした。3D モデルにデバイス(ADO™ もしくは AVP™)を留置し、動脈管へのデバイスの適合の様子、および肺動脈内・大動脈内へのデバイスの突出程度と血管狭窄をきたす可能性とを確認した。このシミュレーションにより、最適なデバイスとそのサイズを選択し、実際の閉鎖術に臨んだ。

#### (5)カテーテル手技とデバイス選択(ADO™ もしくは AVP™ とそのサイズ選択)

閉鎖術の術者は一人の熟練した小児循環器科医(KK)で、標準的な方法で行った【13】。本邦での ADO™ 閉鎖術は、JPIC(日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会)および CVIT(日本心血管インターベンション治療学会)により 2009 年に制定された施設基準を満たした施設で、術者基準を満たし教育プログラムを修了した医師だけが施行できる。PDA の形態分類には Krichenko 分類を使用した【14】。デバイスの位置確認、およびデバイスの大動脈・肺動脈側への突出の程度を確認するため、デバイスの離脱直前にデリバリーシースや造影用カテーテルから、肺動脈および大動脈造影を行った。デバイス(ADO™ もしくは AVP™)とそのサイズは次のように決定した。コントロール群(3D モデル非作製群)では、デバイス留置直前の大動脈造影で PDA 形態を確認し、デバイスとそのサイズは PDA の最小径と最大長から決定し、PDA の最小径よりも 2-3mm 大きなデバイスを選択した【11, 13】。研

究群(3Dモデル作製群)では、シミュレーションに基づき予めデバイスとサイズを決定し、手技に臨んだ。Krichenko 分類のシェーマを図5に示す。

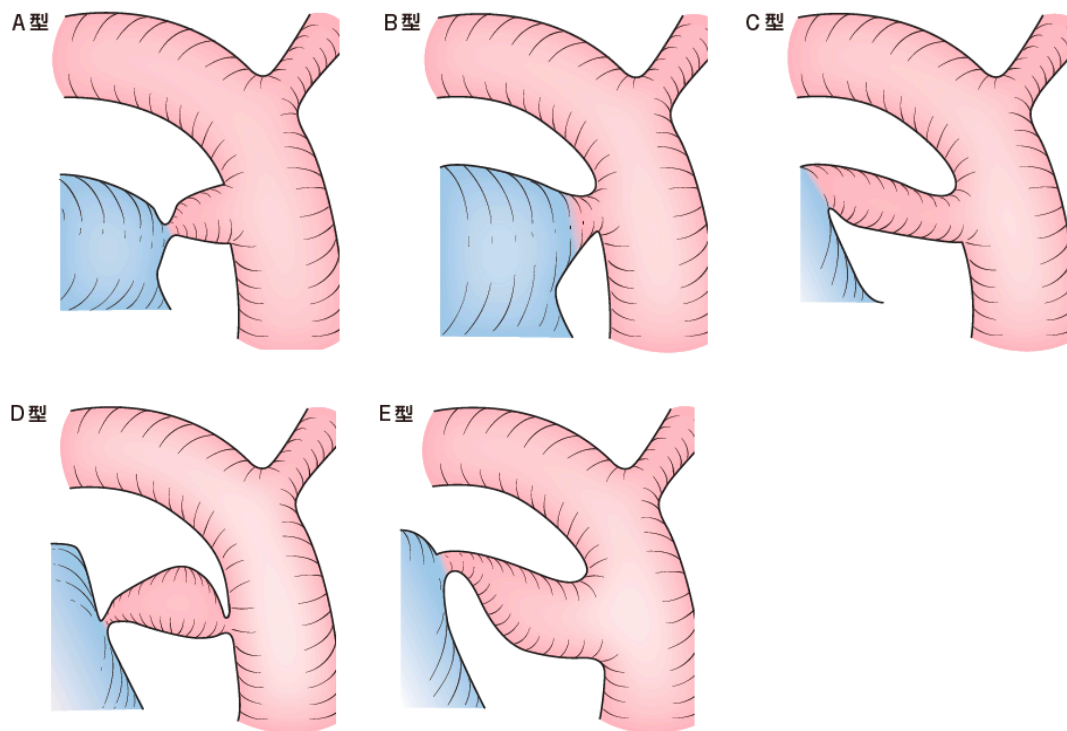


図5. Krichenko 分類(文献11より引用)

A型(円錐型): 最小部が肺動脈側かつ膨大部が大動脈側

B型(窓型): 最小部が大動脈側かつ動脈管径が短小

C型(管型): 最小部のない管型

D型(動脈瘤型): 最小部が複数箇所存在

E型(伸展円錐型): 細長い管型で最小部が気管より前方に存在

(6) 手技時間、透視時間、および造影剤使用量の変化: 2 群間の比較

手技時間は、大腿静脈にシースイントロデューサーを挿入してから抜去するまでの時間と定義した。透視時間は X 線透視装置に自動記録される値を使用した。手技時間、透視時間、および造影剤使用量を 2 群間で比較した。

(7) カテーテル手技中のデバイス交換頻度: 2 群間の比較

デバイスは一度留置しても、デリバリーケーブルからの離脱(切り離す)前であれば回収可能である。実際の留置術においては、デバイス留置は試行錯誤で行われる。すなわち、一度留置したデバイスが適合しない場合には回収し、新しいデバイスに変更する。これにより最適なデバイス・サイズを選択し、最終的に離脱する。このデバイス交換頻度について、2 群間で比較した。

(8) 手技の成功、失敗と合併症: 2 群間の比較

デバイスが適切に留置され、その後に動脈管の短絡血流が消失した場合を”成功”と定義した。退院時にも動脈管短絡が残存する、もしくはデバイスが脱落した場合に”失敗”と定義した。また、治療に伴う合併症(周辺血管内腔への突出による肺動脈狭窄・大動脈狭窄、デバイス周辺を通過する遺残血流による赤血球破碎症候群等)についても比較した。

#### (9) 質問紙を用いた医師への調査

閉鎖術前のスタッフミーティングにおいて、本 3D モデルを用いて PDA 患者毎に治療方針を決定した。3D モデルを使用することで医師の理解度を高めることができるかどうか、質問紙を用いて調査した。調査は 2017 年 12 月に一度行われ、研究群 7 例全例に携わった 8 人の医師(小児循環器科医 5 名: 経験年数 3-26 年、小児心臓血管外科医 3 名: 経験年数 18-38 年)に質問紙を配り 8 人全員から回答を得た。質問は以下の通り。3D モデルは、1) 動脈管形態への理解度を高めるか、2) デバイス留置手技の理解度を高めるか、3) 適切なデバイスとそのサイズの選択を容易にするか、4) 手にとって扱いやすいか、5) 実際の臨床に役立つと感じるか。以上の 5 つの質問について、それぞれ 5 段階で回答を得た。すなわち、① 全然そう思わない、② あまりそう思わない、③ どちらとも言えない、④ 少しそう思う、⑤ かなりそう思う。

#### (10) インフォームドコンセント

本研究は本学の附属病院臨床研究等倫理審査委員会から承認を得た。インフォームドコンセントは、3D モデルを使用して経皮的閉鎖術が行われた全ての患者または保護者から得た。3D モデルを使用せずに閉鎖術が行われた患者からは、診療録からデータを得ており、インフォームドコンセントは不要であるが、自治医科大学小児科学講座のホームページ上で情報公開し、オプトアウト(研究からの除外要望)の機会を与えた。本邦では現時点では経皮的閉鎖術に対する AVP™ の保険適応はない。動脈管形態が太く長い場合

で、AVP™が最適であると判断された場合には、事前に患者からインフォームドコンセントを得て、また本学の附属病院臨床研究等倫理審査委員会の承認を得て、AVP™を使用した。

#### 4. 結果

##### (1) 対象

表2に研究群(n=7)とコントロール群(n=4)の患者背景を示す。研究群ではコントロール群と比較して、Krichenko Aタイプ(デバイス留置が比較的容易なタイプ)が少なく、BもしくはDタイプ(デバイス留置がより困難なタイプ)。B: 膨大部が浅くデバイスが固定されにくく、また血管内腔に突出しやすい。D: 瘤状形態の動脈管にデバイスが適合しにくいが多かった。研究群では、PDA形態はより太く長く、また動脈管周囲に石灰化を伴う症例が多かった。表3に研究群7例とコントロール群4例、計11例の臨床像の詳細を示す。

表 2. 患者背景

	研究群 (n = 7)	コントロール群 (n = 4)
<b>【一般背景】</b>		
年齢 (歳)*	54 (13-69)	29 (5-69)
体表面積 (m <sup>2</sup> )*	1.4 (1.3-1.4)	1.5 (0.6-1.7)
<b>【臨床的背景】</b>		
NYHA 分類、n (%)		
I	1 (14)	1 (25)
II	6 (86)	3 (75)
心胸郭比 (%)*	54 (54-57)	52 (51-53)
肺体血流比*	1.7 (1.5-1.9)	2.0 (1.6-2.3)
肺血管抵抗 (u · m <sup>2</sup> )*	2.5 (2.0-3.1)	1.4 (0.7-2.4)
平均肺動脈圧 (mmHg)*	18 (14-23)	18 (14-26)
糸球体濾過率 (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )*	60 (56-104)	94 (23-113)
<b>【動脈管形態】</b>		
PDA type <sup>†</sup> , n(%)		
A	1 (14.3)	4 (100)
B	1 (14.3)	0 (0)
C	0 (0)	0 (0)
D	1 (14.3)	0 (0)
E	4 (57.1)	0 (0)
最小径 (mm)**	4.3 (3.4-5.8)	4.7 (3.0-5.7)
最大径 (mm)**	16.4 (7.5-19.8)	9.0 (6.6-18.4)
最大長 (mm)**	18.6 (10.1-21)	7.9 (5.7-16.2)
動脈管周囲の石灰化、 n (%)	3 (43)	0 (0)

PDA: 動脈管開存症、†PDA Krichenko 分類 A: 円錐型、B: 窓型、C: 管型、D: 動脈瘤型、E: 伸展円錐型

\*NYHA 分類以外は、中央値(四分位範囲)を示す。

\*\*CT での測定値



表 3. 研究群 (症例 1-7) とコントロール群 (症例 8-11) の臨床像

症例	年齢 (歳)	Krichenko 分類	動脈管最小径 (mm)	動脈管長さ (mm)	石灰化	肺体血流比	肺動脈圧大動脈圧比	留置デバイス	カテーテル治療前併存症
1	54	D	4.1	18.6	(-)	1.7	0.15	AVP 12	(-)
2	54	E	4.3	26	(-)	1.4	0.14	AVP 12	心房粗動、高血圧
3	69	E	8	20	(+)	2.4	0.3	ADO 16/14	感染性心内膜炎既往、肝硬変
4	75	E	3.4	18.2	(+)	1.5	0.3	ADO 16/14	バルサルバ洞動脈瘤
5	69	E	5.8	21	(+)	1.9	0.32	ADO 16/14	(-)
6	13	B	5.5	NE	(-)	1.8	0.26	ADO 12/10	(-)
7	1	A	2.9	8.1	(-)	1.6	0.3	ADO 10/8	(-)
8	78	A	5	8.8	(-)	2.2	0.18	ADO 8/6 → 12/10	高血圧
9	40	A	4.4	18.7	(-)	1.6	0.15	ADO 12/10	慢性腎障害(腹膜透析使用中)
10	7	A	5.9	5.2	(-)	2.3	0.39	ADO 14/12	(-)
11	8	A	2.5	7	(-)	1.7	0.34	ADO 10/8 → 8/6	(-)

ADO: AMPLATZER Duct Occluder™、AVP: AMPLATZER Vascular Plug II™、Krichenko 分類: A 円錐型 B 窓型 D 動脈瘤型 E 伸展円錐型、NE: 測定なし

## (2) 3D モデルの生体再現性(3D モデル静止画像と血管造影画像との比較)

3D モデルと血管造影との動脈管形態計測で以下のデータを得た。3D モデル静止画像 vs. デバイス留置直前の血管造影画像の動脈管の各計測値(最大径、最小径、長さ)は、それぞれ 9.7 vs. 9.9, 3.7 vs. 3.6, 17.7 vs. 17.2 mm であった。2つの計測値はほぼ同等であり、3D モデルは動脈管形態をほぼ正確に再現していると判断した(図 4)。

## (3) 閉鎖術前のカテーテルシミュレーションとデバイス選択

研究群に属する 1 症例の概略を提示する。症例は 54 歳女性で、動脈管形態が複雑(タイプ D ; 動脈管瘤形成)であり、さらに事前 CT で計測した動脈管長も 18.6mm と長かった。前述したように、現時点では本邦では経皮的閉鎖術に対しては ADO<sup>TM</sup> とコイルのみが保険適応であり、AVP<sup>TM</sup> は保険適応外使用である。本症例では、最大径を有する ADO<sup>TM</sup> 16/14(長さ 8mm)でも長さ不足の可能性が示唆され、術前に 3D モデルを用いたシミュレーションを行った。その結果、ADO<sup>TM</sup> 16/14 は予想通り長さが足りず、さらに瘤状の動脈管には適さずにデバイスの脱落と肺動脈側への突出が懸念された。そのため複数サイズの AVP<sup>TM</sup> をシミュレーションし、最終的に AVP<sup>TM</sup> 12mm を最適デバイスと判断し(図 6)、事前に本学の研究倫理審査会の承認を得て閉鎖術に臨んだ。本 3D モデルは可搬性を有し、閉鎖術の現場に 3D モデルを持ち込み、留置されたデバイス形態を確認しながら閉鎖術を行った。選択した AVP<sup>TM</sup> 12mm は最適なデバイスであることが、閉鎖術中に確認できた。

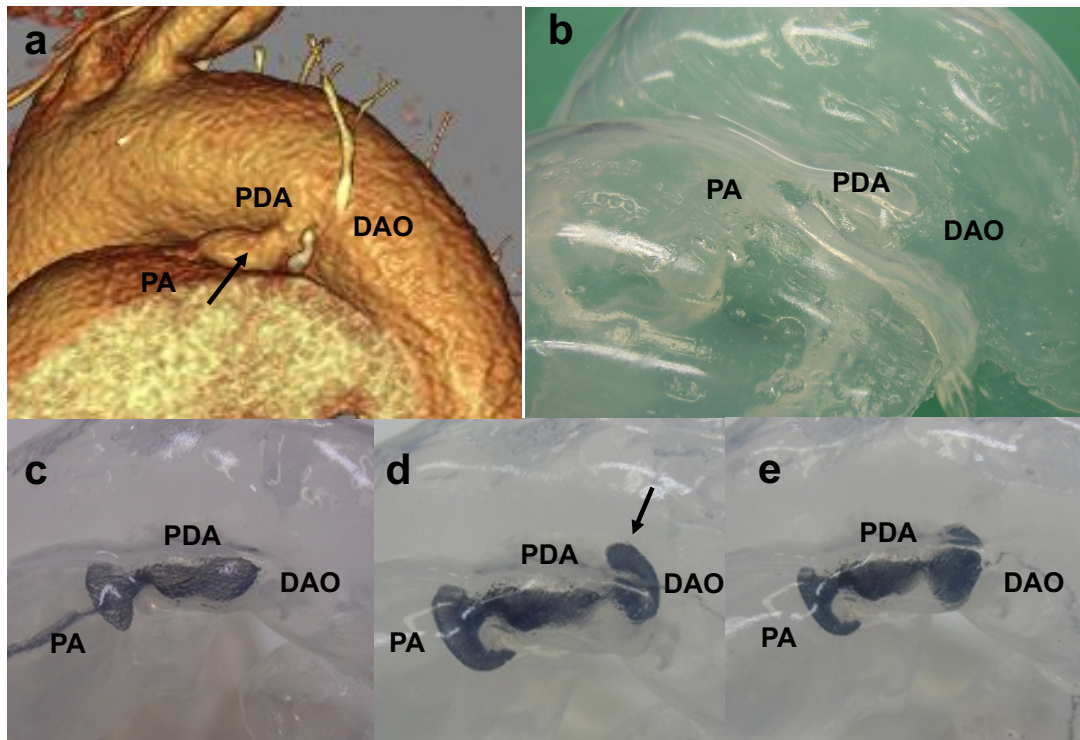


図 6 Krichenko タイプ D 動脈管患者に対するデバイス留置のシミュレーション

a. 3DCT 画像。矢印は瘤状形態の動脈管を示す。

b. CT 画像から作製した同じ患者の動脈管中空 3D モデル。

c-e. 中空 3D モデルを使用した、デバイス留置シミュレーション。

c. ADO™ 16/14(長さ 8mm)を留置。長さが足りず、さらに瘤状動脈管にデバイスが適合せず、デバイスの脱落と肺動脈側への突出が懸念された。

d. AVP™ 14 mm(長さ 10mm)を留置。デバイスを構成する 3 部分がそれぞれ肺動脈、動脈管、下行大動脈に留置されているが、このサイズでは長過ぎて下行大動脈内への突出が大きい(矢印)ため大動脈狭窄を生じる可能性がある。

e. AVP™ 12mm(長さ 9mm)を留置。このデバイスの中央部分の形状が瘤状動脈管に最も適合する。AVP™ 14mm で認められたデバイスの下行大動脈内への突出は認められない。このサイズ(12 mm)の AVP™ が最適なデバイスであると判断され、実際の閉鎖術にもこれを使用し留置に成功した。

DAO: 下行大動脈、PA: 肺動脈、PDA: 動脈管、ADO: AMPLATZER Duct Occluder™、AVP: AMPLATZER Vascular Plug II™

#### (4) 手技時間、透視時間、および造影剤使用量の変化

表 4 に手技の結果を示す。透視時間と手技時間は、研究群がコントロール群に比して短かった。造影剤使用量も研究群がコントロール群に比してわずかに少なかった。

表 4. 手技結果

	研究群 (n = 7)	コントロール群 (n = 4)
透視時間 (分)*	31 (16-42)	39 (19-71)
手技時間 (分)*	107 (67-114)	124 (78-184)
造影剤使用量 (cm <sup>3</sup> /kg)*	2.7 (2.4-4.5)	2.8 (0.6-5.3)
成功、n(%)	7 (100)	4 (100)
失敗、n(%)	0 (0)	0 (0)
合併症、n(%)	0 (0)	0 (0)
手技中のデバイス交換頻度、n (%)	0 (0)	2 (50)

\*中央値(四分位範囲)を示す。

#### (5) カテーテル手技中のデバイス交換頻度(表 4)

研究群では、手技中のデバイス交換は 1 例も無く、3D モデルにおけるシミュレーションで決定したデバイスとサイズは、全ての患者において適切であった。一方、コントロール群では、4 人中 2 人(50%)は、異なったサイズへのデバイス交換がいずれも 1 回必要であった。

#### (6) 手技の成功、失敗と合併症(表 4)

両群ともにデバイスは最終的に適切に留置され、動脈管の短絡血流が消失し、研究群・コントロール群 11 例全てで閉鎖術は”成功”した。また、研究群・コントロール群のいずれにおいても合併症を認めなかった。

#### (7) 質問紙を用いた医師への調査

5 つの質問に対し、経験年数の長短に関わらず医師 8 人のほとんど全てが最高得点(5 点)をつけた。Q1(解剖理解)と Q5(臨床における有用性)は、全員が 5 点。Q2(手技の理解)と Q3(デバイスの選択)は、平均 4.9 点。Q4(扱いやすさ)は、平均 4.8 点。5 項目のいずれかで、3 点以下の得点をつけた医師はいなかった。

### 5. 考察

今回作成した中空 3D モデルは動脈管形態をほぼ正確に再現していた。以下の 3 点から、この中空 3D モデルは経皮的閉鎖術に有用であると判断した。第一に、閉鎖術前のシミュレーションによりデバイスとサイズの最適な選択が可能であった。第二に、透視時間と手技時間が短縮できた。第三に、血管形態と手技に対する医師の理解度を高めた。

第一に、3D モデルを使用した閉鎖術前のシミュレーションにより、使用するべきデバイスとサイズの最適な選択が可能であった。研究群では手技中にデバイス交換を要した症例は存在しなかったが、コントロール群では半数

(2/4人)がデバイス交換を要した。デバイスとサイズの見分けは、術者の経験に大きく依存している。3Dモデルを使用しない従来の手技では、血管造影画像またはCT画像から使用するデバイスを見分けざるを得なかった。このような画像のみに基づいた従来型判断の場合、経験豊富な術者であっても適切なデバイス見分けが困難な可能性があることが分かった。研究群では、術前シミュレーションによって最適なデバイスとサイズの見分けが可能である。中空3Dモデルは透明で内部を見分けできるため、動脈管と留置したデバイスを任意の角度(方向)から観察できる。また実際に手にとることができ可搬性を有しカテーテル室に持ち込み、3Dモデルに留置されたデバイスの形態を確認しながら実際に留置することができる。本3Dモデルを使用した術前シミュレーションにより、複数のサイズのデバイスを用いた試験留置を何度も繰り返すことができ、「実際の場面の代用」となりうる。研究群では、術前に見分けしたデバイスとサイズは、実際に留置したものと全例で完全に一致しており、閉鎖術前のシミュレーションは最適なデバイス見分けに役立った。これは、術者の心理的ストレス軽減やコスト削減につながる可能性がある。さらに3Dモデルによる術前シミュレーションにより、周辺血管内腔への突出リスクなど、実際の閉鎖術に当たっての注意点を明確にすることができるため、安全性の向上にも寄与する可能性がある。また、3Dモデルを使用したシミュレーションは経験の少ない医師にとって更に有用性が高い可能性がある。本3D中空モデルのシリコーンは石灰化の再現も可能であり、また成人の硬い血管壁の再現性に優れていた。

第二に、研究群ではコントロール群と比較して、透視時間と手技時間が短かった。造影剤使用量も研究群でわずかに少なかった。研究群の動脈管は、コントロール群のそれに比較して太く、長く、Krichenko B/D タイプに分類される複雑な形態のものを含んでいた。さらに、動脈管周囲石灰化を伴う症例が多かった。太く長い動脈管形態や Krichenko B/D タイプの動脈管は、経皮的閉鎖手技に長時間を要し、透視時間も長くなる【9, 11】。複雑な形態の動脈管では、順行性アプローチ(右室から肺動脈を経由して下行大動脈に向かう)が困難であることも多い。そのため逆行性アプローチがしばしば必要になる。逆行性アプローチでは、下行大動脈から肺動脈に向かうことになり、スネアカテーテルを用いてガイドワイヤループを作る必要があり、手技が煩雑になる。逆行性アプローチでは手技時間も透視時間も長くなりやすい【15】。また、成人例では下肢の閉塞性動脈硬化や大動脈内粥種合併例があり、逆行性アプローチによるカテーテル操作は特に慎重さが求められる。研究群では、1例がこの逆行性アプローチを要した。このように、研究群ではコントロール群に比してデバイス選択困難例や手技煩雑例をより多く含んでいたにもかかわらず、透視時間と手技時間がコントロール群より短かった。これは 3D モデルを使用することでデバイス選択時間が短縮したためと考えられる。3D モデルの使用により、迅速・確実な手技につながり安全性の向上が期待でき、さらに被曝量の軽減や使用する麻酔薬の減量などにもつながり、患者への大きなメリットが期待される。

第三に、3D モデルを使用することで医師の理解度を高めることができた。このことは、心臓以外の臓器における研究においてもこれまでに報告さ

れている【12】。経皮的閉鎖術に 3D モデルを使用した報告は、我々が検索した範囲では唯一、イヌの治療に関する研究がある。この研究では、3D モデルの使用が、獣医学循環器科医の理解度を高めたと報告している【16】。ヒトにおける経皮的閉鎖術において 3D モデルが医師の理解度を高めることができるかについては、これまで報告がなかった。本研究により、ヒトの動脈管経皮的閉鎖術に 3D モデルを使用することで、医師としての経験年数によらず、血管形態と手技に対する医師の理解度を高めることが示された。

本研究のリミテーションは患者数が少ないことである。コントロール群は 4 人である。この理由は、手技困難症例にのみ 3D モデルを使用しており、適応基準を厳格にしているためである。

造影 CT は本邦では普及率が高く、検査が容易である。また、信号強度のコントラストが明瞭であり、心・血管内腔の境界が目立つため、現時点では造影 CT のデータが 3D モデル作製に最も適する、と報告されている【1】。本研究でも造影 CT を用いて 3D モデルを作製したが、被曝の問題を考慮する必要がある。3D モデルの解剖学的精度は元の CT 画像データに規定される。今回、被曝軽減のため CT 撮影は非同期で行ったが、そのデータから作製した 3D モデルであっても動脈管の生体再現性に優れていた。動脈管形態が心時相によって大きく変化しないためと考えられた。また、CT 検査の放射線被曝を避けるため、MRI や 3D エコーから 3D モデルを作製した報告もあり【17】、CT 以外のモダリティーの使用は今後の課題であると考えられる。



今回使用した 3D モデルは市販の 3D プリンターを用いて作製するため、プリント可能なサイズに限界があるが、作製範囲を限定することで対応した。これにより、モデル作製時間を短縮することができ、またシミュレーション時のアプローチを容易にすることができた。

## 6. 結論

今回作製した中空 3D モデルを使用することで、経皮的閉鎖術において、術前シミュレーションによって最適なデバイスとサイズを選択できた。多様性が著しい対象に対する個別治療が可能であった。実際の手技において透視時間と手技時間を短縮できた。この 3D モデルにより、医師の血管形態把握が容易になり、手技への理解度を高めることができた。安全性の向上や医学教育にも有用であった。本研究の 3D モデルは比較的短期間に自施設内で簡便安価に作製することができる。本 3D モデルは重症もしくは手技困難 PDA 症例に対する経皮的閉鎖術に有用である可能性が高い。今後は、この 3D モデルをどのような患者に使用するのが最も有用であるかの検討、すなわち本 3D モデル適応基準の検討が必要である。

## 7. 参考文献

1. Vukicevic M, Mosadegh B, Min JK, Little SH. Cardiac 3D printing and its future directions. *JACC Cardiovasc Imaging* 10: 171-84, 2017
2. Farooqi KM, Sengupta PP. Echocardiography and three-dimensional printing: sound ideas to touch a heart. *J Am Soc Echocardiogr* 28: 398–403, 2015
3. Moore P, Brook MM. Patent Ductus Arteriosus and Aortopulmonary Window. In: Hugh DA, David JD, Robert ES, Timothy FF, eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia. pp 722-45, 2013
4. Chen ZY, Wu LM, Luo YK, Lin CG, Peng YF, Zhen XC, Chen LL. Comparison of long-term clinical outcome between transcatheter Amplatzer occlusion and surgical closure of isolated patent ductus arteriosus. *Chin Med J (Engl)* 122: 1123-7, 2009
5. 成人先天性心疾患診療ガイドライン(2017年度改訂版) 合同研究班参加学会(日本循環器学会、日本胸部外科学会、日本産科婦人科学会、日本小児循環器学会、日本心エコー図学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本成人先天性心疾患学会、日本不整脈心電学会)
6. Akagi T. Catheter intervention for adult patients with congenital heart disease. *J Cardiol* 60: 151-9, 2012

7. Garay FJ, Aguirre D, Cárdenas L, Springmuller D, Heusser F. Use of the Amplatzer Vascular Plug II device to occlude different types of patent ductus arteriosus in pediatric patients. *J Interv Cardiol* 28: 198-204, 2015
8. Pass RH, Hijazi Z, Hsu DT, Lewis V, Hellenbrand WE. Multicenter USA Amplatzer patent ductus arteriosus occlusion device trial: initial and one-year results. *J Am Coll Cardiol* 44: 513-9, 2004
9. Ewert P. Challenges encountered during closure of patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol* 26: 224-9, 2005
10. 片岡 功一, 河田 政明, 松原 大輔, 岡 健介, 鈴木 峻, 南 孝臣, 今井 靖。患者データから自施設で作製した中空立体模型を用いた、成人動脈管開存の経皮的閉鎖術シミュレーション。 *Journal of JPIC* 2: 14-20, 2017
11. 先天性心疾患、心臓大血管の構造的疾患 (structural heart disease) に対するカテーテル治療のガイドライン (JCS 2014) 合同研究班参加学会(日本循環器学会、日本医学放射線学会、日本インターベンショナルラジオロジー学会、日本胸部外科学会、日本小児循環器学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会)
12. Mashiko T, Otani K, Kawano R, Konno T, Kaneko N, Ito Y, Watanabe E. Development of three-dimensional hollow elastic model for cerebral aneurysm clipping simulation enabling rapid and low cost prototyping. *World Neurosurg* 83: 351-61, 2015

13. Zaheer A, Mazeni A. Patent ductus arteriosus (PDA): PDA occlusion with the Amplatzer-type devices. In: Horst S, Shakeel AQ, Neil Wilson, Ziyad MH, eds. *Interventions in Structural, Valvular, and Congenital Heart Disease*. 2<sup>nd</sup> ed. Taylor & Francis. New York. pp 617-25, 2015
14. Krichenko A, Benson LN, Burrows P, Möes CA, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol* 63: 877-80, 1989
15. Gu X, Zhang Q, Sun H, Fei J, Zhang X, Kutryk MJ. Transcatheter closure of calcified patent ductus arteriosus in older adult patients: Immediate and 12-month follow-up results. *Congenit Heart Dis* 12: 289-93, 2017
16. Saunders AB, Keefe L, Birch SA, Wierzbicki MA, Maitland DJ. Perceptions of transcatheter device closure of patent ductus arteriosus in veterinary cardiology and evaluation of a canine model to simulate device placement: a preliminary study. *J Vet Cardiol* 19: 268-75, 2017
17. Olivieri LJ, Krieger A, Loke YH, Nath DS, Kim PC, Sable CA. Three-dimensional printing of intracardiac defects from three-dimensional echocardiographic images: feasibility and relative accuracy. *J Am Soc Echocardiogr* 28: 392-7, 2015

## 8. 謝辞

本研究にあたり、3Dモデルの作製についてご指導頂いた自治医科大学脳神経外科・益子敏弘医師、3Dモデル作製にご尽力頂いた自治医科大学小児科・片岡功一医師、自治医科大学附属病院中央放射線部・神村智城技師に感謝いたします。