

氏名	まつばら だいすけ 松原 大輔
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 758号
学位授与年月日	平成 31年 2月 21日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 河田 政明 (委員) 教授 市橋 光 教授 荻尾 七臣

論文内容の要旨

1 研究目的

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。

2 研究方法

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。

3 研究成果

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。

4 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。

5 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。

論文審査の結果の要旨

本論文は先天性心疾患（心臓血管疾患）の中でも近年急速に増加している成人先天性心疾患患者に対する、可及的に低侵襲な治療を提供するという最近の医療状況を背景とし、多様性に富み、複雑な臨床像を示す対象群に対する治療に際して、多方面への応用が期待される立体模型を作製する手技（3D printing）を用いた方法の有用性を検討した論文である。この方法が上記の必要性を適切に満たすことができることを明らかにしている。

本論文の学問的意義としては、本方法が、今回の検討ではまだ対象症例数は少ないものの、対象群の各種併存症などによる背景の多様性から従来の方法がしばしば困難であった症例に適切な治療の選択を提供できる方法であるという新規性や、それを自施設で迅速、安価に作成し、処置に先行してのシミュレーションだけでなく、臨床の現場に持参し直接、現場での治療時に役立てたりする臨床目的に加え、関連多職種関係者や患者家族、あるいは教育目的の若手医師や学生などの教育にも広く応用できる方法としての独創性にある。特に低侵襲性だけでなく、昨今の安全な医療の提供、患者や家族の疾患に対する適切な理解や治療に対する合意、納得の醸成など直接的な医療行為だけでなく、その他の教育や医療手技の伝達などへの配慮も含むことは重要である。

問題点としてはいまだ対象症例数が少なく、統計学的手法を用いた解析が含まれていないことが挙げられるが、対象となる症例は先天性心大血管疾患で、なおかつ成人期まで到達した例であるため、症例数の蓄積には多くの時間を要することが推測される。本方法の新規性や独創性はそれを十分に上回っている。多数例を通しての新たな解析は今後の研究の継続や進展を待っても充分であると考えられる。

推敲、語句の選択や審査を通じて生じた問題点の解決などは充分なされており、これ以上の改定などは不要と考える。

上記のことから本論文は本学学位論文として適切であり、「合格」と判断する。判定の理由につ

いては上記のとおりである。

試問の結果の要旨

本論文の審査にあたっての申請者の発表は具体的であり、背景、目的、本研究の特徴や臨床での位置付け、方法など要領を得ており、理解も容易であった。特にしばしば治療困難であったり、過大な侵襲を伴う治療が行われてきた成人期の動脈管開存に対する治療としての役割、その効果を明確に述べていた。

審査員からは研究の対象症例数が少ないことが挙げられた。また立体模型作製に先行する造影 CT 検査に際しての被曝についても指摘があった。具体的な中空模型の作製についても質問があった。立体模型が透明なシリコン樹脂で作製されているため論文に掲載された写真がわかりにくいことも指摘があった。

申請者からは対象疾患（成人先天性心血管疾患であるためにその発生数に限りがあること、また多くが小児期に診断され、成人期に至る例は比較的少ないことなど）の特徴が説明され、同時に、稀でありながら、成人期に至った例での治療の困難さなどの説明がなされた。具体的な中空模型の作製手順や方法、作製時の問題点についても適宜説明がなされた。論文中の写真についてはさらに条件を変更し見やすくすることが述べられた。

症例数の少ない点については本論文で扱う研究内容の特殊性から考え、本方法の新規性や、対象背景の多様性との関連からの説明で了解が得られた。放射線被曝に関しては現時点では病変の形態を精細に決定する方法として最も適切な方法が造影 CT 検査であることが説明され、特に成人例では病変の特徴から小児例で行われるような心エコー検査では精細な描出が不可能であることなども説明された。

以上のことから試問について「合格」と判断した。理由は上記のとおりである。