

第2回数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会

日時 平成26年11月14日(金)

13:00～

場所 PMDA会議室21～24(14階)

<開会>

○松本部会長 定刻より少し前ですが、遅れて来られる方を除いては皆さんおそろいですので、第 2 回数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会を始めさせていただきます。

最初に、事務局から委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いします。

<出席状況確認及び配付資料確認>

○吉田事務局長 まず、委員の出席状況から御報告します。当専門部会ですが、親委員会から御参加の委員も含めて、合計 19 名の委員からなりますが、そのうち、現在 13 名の先生に御出席いただいています。

続いて、配布資料の確認です。座席図と資料取扱区分表の後に、議事次第があるかと思えます。続けて資料 1 は、姫野先生からのプレゼンの資料です。資料 2-1 と資料 2-2 は、東藤先生からのプレゼンの資料です。このうち資料 2-1 については一部に非公表情報、企業秘密に該当する部分がありますので、こちらは厳重管理という形になっています。その部分を除いたものが資料 2-2 ということです。資料 2-1 については、いつものように、右上に氏名を御記入いただく欄がありますので御記入いただきまして、会議終了後に回収させていただきます。資料 2-2 はお持ち帰りいただいて結構です。そのほか、参考資料として 1 枚ありますが、これは 8 月 7 日に親委員会を開催しましたが、そのときに、この部会の活動状況を報告しておりますので、その 1 枚紙を参考までに付けております。資料については以上です。不足等ありましたらお申し付けください。

<議題 1：整形外科分野における数値解析応用事例とその問題点について>

○松本部会長 早速、議事に入ります。最初は「整形外科分野における数値解析応用事例とその問題点について」ということです。前回は PMDA の方から審査事例について紹介がありましたが、今回は整形外科分野で数値解析技術が応用されている事例として、人工関節等の事例 2 件について、姫野先生と東藤先生から御紹介いただくことになっております。各プレゼンを先にやっていただいて、最後に通して議論ということにさせていただきます。

す。では、姫野委員、よろしくお願いします。

○姫野委員

今、御紹介いただきました理研の姫野です。資料にありますように、人工股関節と転倒時保護パッドの開発に、この力学的に解析を応用した例を御紹介させていただきます。

まず最初に、なぜこういうことを始めたかということを中心に御紹介いたします。理化学研究所で「生体力学シミュレーション」と銘打ったプロジェクトを 1990 年代に開始しました。これは、生きている人体をコンピュータ上に再現して、医療で実際に応用できるものを、ということで研究開発を行いました。短期的な目標は、生きている人体の部分的な再現で、支配方程式は分かっているところで始めようということで、こうなりました。1999 年からスタートして、大体 10 年間ぐらい継続したものです。そのうち、本日御紹介するのは、最初のうちのものなので、必ずしも今の最先端の解析からは少し遅れているかもしれません。

骨の方は、特に再構築というか、力に対するアダプテーションのところを主にモデリングをして、それを更にインプラントに対して適用してみるということを行いました。我々は非常に高解像度のマイクロ CT を持っていて、骨の中の骨梁構造まで含めたモデリングをしたり、あるいは、力が掛かったときのアダプテーションで、その骨梁がどう変わっていくかということも観察しました。

構造の方の計算は、通常有限要素法の要素を使わずに、立方体の要素を使うボクセルベースの解析を行いました。それは、CT から直接計算するというものを使って、途中、表面をいじるとか、要素分割することなしに計算することを念頭に置いたものです。これは、骨折時にボルトで固定するという想定で、その固定したボルト穴がアダプテーションでどういうふうに変化していくかというようなことを、実験と計算で行ったものです。

こういう要素技術があって、これを大腿骨頭の部分の人工股関節に置き換えるところで、更に検証を行っていきました。これもマイクロ CT で撮ったものです。25 μm /voxel と、25 μm のボクセル要素です。例えば、アダプテーションがどういうふうになっていくかというのは、全体で見ると非常にごく僅かな変化なので見にくいですが、例えば、このブルーの

ところは、だんだん骨梁が発達して、伸びていっています。この赤い部分は、逆に欠損していくと。力が働いた部分に対して骨梁が成長していきます。

今のように単純な方向の力が掛かった場合は、実験も解析も簡単ですが、実際に大腿骨にどんな負荷が掛かるかというのは、その人の暮らしと関係するわけです。例えばここでは、この方向にこのくらいの力を、1日に6,000回と。歩くだけではなくて色々ありますが。こういう一方向ではなくて、生活の中でどのくらいの力と方向で掛かるかということ、この3つを仮定して、こういう領域1と領域2で変化を見ていきました。

これがモデルです。これはCTベースのモデルで、計算はVOXELCONというソフトで行っています。内部的には、こういう骨梁を反映したものになっています。結果は特に出していません。これは、実際と計算とで比較するというのは結構難しい話で、一応、計算としてはここまでできるということを示したということです。

この結果を使って、骨のインプラントのシミュレーションを行いました。これが挿入したインプラント部分と、元の大腿骨の部分です。これも、うまく人工股関節を選ばないと、時間経過とともにだんだん緩んでくることなどが起こると聞いています。それで、例えばこういうブルーのところは力があまり働いていないのが分かります。ですから、ちょうどこの人工股関節を埋め込むすぐ横の部分は、当然のことながら、あまり力を直接的に受けませんので、ここの骨梁がだんだん吸収されて、緩みが起こる可能性があるのです。こういうブルーのところは、やはり同じように、そういうことが起こる可能性があります。

これは、今、ここに大きな力を掛ける。これは多分、この軸方向に力を掛けているのだと思いますが、どのようなケースで、先ほどの1日に何回、どの方向に、というようなことを入れてモデリングをして、計算をします。

本当は、理想的には、それぞれの大腿骨に対して、適切なインプラントを選んで、今のような計算をして、そのインプラントを直接作って差し上げるのが一番いいと思うのですが、現在、それはできませんので、認可されているステムの中から適切な物を選ぶということで行くわけです。

チョイスになります。本当は、その人に合った形を直接的に作ってあげられるようになるといいのだろうなと思っています。こういうものが理想です。

ここまでの話で言うと、骨強度そのものは CT の輝度値から推定可能なのですが、問題は、先ほどのアダプテーションの速度で、基本的には個人や年齢によって違ってきます。残念ながら、このようなデータベースは未整理です。それから、検証も結構難しいので、今後、何らかの形でこの辺りが整備されていけば、1 か月後あるいは 1 年後どうなるということをもっと定量的に評価できるだろうと思います。

次の事例は、転倒時の骨折防止用のパッドの効果のシミュレーションです。これは、実は製品の事例で、ちょうど大腿骨頭をカバーするように横向きにパッドを埋め込んだものです。このパッドの厚さや材質によって、どのくらいの効果があるのかということをもっと定量的に求めてみました。実は我々も人体モデルを独自に作っているのですが、このときはそれが間に合っていなかったため、NICT の数値人体モデルが公開されていて、これを使わせていただきました。TARO と HANAKO という男女 1 体ずつの、ちょうど日本人の平均身長・体重のモデルがあります。ただし、これは解像度が少し低いのが後々見えてきます。

ちょうど大腿骨頭の部分に横から力が掛かったときに、どのくらいこの保護用のパッドの効果があるのかということをもっと解析しました。これは単に骨だけではなくて、大腿部や、臀部の辺りの組織を全て入れた形で計算を行っています。具体的に含まれる組織として、ここに挙げていますが、膀胱や大腸、脂肪組織、筋肉、皮膚、皮質骨、骨髄、海綿骨、これらをモデル化しています。これが境界条件で、10 kg 重の荷重をこのパッド上のこの部分に課した場合の計算をしてみました。物性値は、これは我々が実験で求めたものと、文献から拾い出したものを物性値として使いました。現在、これは理研から公表してしまっていてアクセス可能です。

これが計算結果なのですが、ここに力を掛けたと。この計算値そのものはパッドがない状態で力を掛けたときの力の分布です。こちら側はパッドを置いた場合です。同じ負荷条件を掛けたときに、ちょうどこの部分が随分違うことが見えます。これは断面を示したもので、パッドがな

い場合では、大転子付近に大きな変形が起こっているのが分かります。これも断面の比較ですが、骨折部位に当たる大腿骨頭頸部に生じる応力が、パッド有のときの方が明らかに下がっているのが分かります。これも同じようにパッドによって効果があることが見えます。

この解析は静岡県の工業技術研究所と一緒に行った例です。本当ならば、転倒時は動的なシミュレーションをする方が、より正しいのだと思いますが、これは静的な解析です。実際に動的な解析をしようとする問題が幾つかあります。適切な物性値が存在しないので、粘弾性など、色々非線形の効果が出てきます。それから、ソフトの方も、ボクセルで動的に計算できるコードがないという問題がありました。保護パッド自体はゴワゴワするので装着感が悪いなどの問題があるとか、効果があるのは分かるが、おむつみたいだと言われて、売れ行きは悪いと言っていました。

このような感じですが、これを見ていただくと、やはり分解能が低いのがお分かりいただけると思います。その反省から、今、理化学研究所では、1 mmの分解能の人体の組成を含めたデータを持っていて、必要ならば、共同研究ベースで御利用いただけるようになっています。こういうデータを公開することから始めないと、なかなか多くのところでは使えないのではないかというのが1つのネックになっているのだろうと思います。以上です。

○吉田事務局長 今、松本部長が一時的に離席されていますが、ただ今の姫野委員のプレゼンに対しての御質問、コメント等があればお願いいたします。

○堤委員 非常に重要な解析をしていただいていると思います。たくさん質問したいことがあります。本日のこの時間だけではなくて、今後とも色々教えていただきたいと思っています。

最後の方からいきます。転倒をしたときの頸部骨折などを防止するためのパッドの開発に非常に有用なシミュレーションだと思うのですが、もう一つ、我々が次の専門部会で御紹介したいと思うのは、今、国際標準で提案している転倒の場合の問題は、天然骨ではなく人工股関節です。人工股関節の大腿骨のヘッドは、最近は大体、セラミックスボールになっています。日本がお得意のファインセラミックスですので、これを産

業としても、もちろん治療としても有効な手段として使ってもらっているのですが、時々外国で、割れるのです。それは転倒したときということなのですが、これは日本製だけではなくて多くの外国製もそうなので、日本だけが悪いのではありません。実際には日本の方が割れにくいのです。イギリスでそういう割れたケースがあって、リコール問題が発生したことがあります。それはフランスの会社のものでした。

それで、静的に押さえてセラミックスボールが割れるというバースト実験の ISO 規格があるのですが、それでも防げないことがある。日本としては、衝撃荷重の下で、そういう破切例が起こるのではないかと。静的と動的とで違う部分があるというのが実験では分かってきましたので、衝撃のシミュレーションをやりたいのですが、色々な問題があって、実験でやろうということになりました。

転倒の場合の、日本人や一般的な人たちが床にそのまま倒れた場合の衝撃力を入れたような値を入れてやっているのですが、ようやく最終段階で認められるようになってきたのですが、色々反対がありました。先生がおっしゃるように、やはり動的な色々な挙動が、人体ではまだまだ分からないことが多いのではないかなどというのです。そういう人体的な要素は除いて、ステムの上部だけ付けたようなところで実験しているのです。そういう物性値などのデータ取得をどうするか、先生としては、どういうアプローチをされていけますか。

○姫野委員

一番厳しいところです。まず、理化学研究所は医療分野を持っていないので、多くの場合、人体のパーツは直接的には触れないのです。私たちは、ほとんど、ブタとウシで実験をしました。やはり、人の骨でやらないといけない部分と、先生は当然お分かりのように、骨に直接力が掛かるわけではないので、そのほかの部分の粘弾性をどう取るかというのが、ものすごく大きな問題です。多分そちらの方が厳しいです。骨の方はそんなに大きな。

○堤委員

ありませんね。

○姫野委員

はい。とは言え、少なくとも私たちは、静的な部分に対してだけは、とりあえずデータベースを作って公開するようにしました。動的な部分については、もしリクエストがあれば、その先へ進めるかなと。でも、ど

こかで整理していただきたいですね。

○堤委員 もっと欲しいところです。

○松本部長 こういうのは多分、両側からリクエストが出てきて、それで、もっと大きく全体が動いていくという構造を作っていないと、計算している人が勝手な思いで色々やっても難しいと思います。

それから、もう少し先の話をする、交通事故のときに、人体を守るのに、例えばどういう構造にしておけばいいのか。シートベルトでどれだけ守れるのかとか、自動車にしても、後ろにこういうのがあるだけでどうなるのかというのは、実験はやっていますが、それだけではなかなかうまくいかないし、キャダバーを乗せて何かやって分かるわけでもない。そうすると、数値計算のようなものがどこまでやれるのかという、そういうもっと大きい流れの中で考えていく必要があるのではないかという気がします。

○姫野委員 そうでしょうね。かつて、自動車の衝突に関して、死体を使った実験で、随分、ダミーを作ったりしていましたが、今はあれは世界的にも使えなくなりつつある。

○松本部長 ちょっと難しいでしょうね。色々倫理的に。

○堤委員 アメリカでは少しは、できるのでしょうか。

○姫野委員 そのアメリカでも難しいという話になってきているようです。

○堤委員 私も15年から20年ぐらい前から、むち打ちの症候群はどうして起こるかということで、その次は、むち打ちを防止するシート作りという研究をしてきたのですが、おっしゃっているように、シミュレーションしてもバリデーションが難しい。むち打ちなどは、特に無意識のときにぶつかったときに起こる現象ですから、死体のように硬直していると、全然違う結果が出ていますので、さあ、バリデーションをどうするかということで、デトロイトの自動車学会に発表したら、向こうは保険の問題もあって、むち打ち症候群というのはないのだと、ものすごい反対の質問があったというか、逆襲を浴びてきたのです。最近はどうやく、アメリカもむち打ち症候群があるのだということで、保険も認められるようになってきたようです。そういう、人体のシミュレーションは、どうしてバリデーションするか、ベリフィケーションするか、ジャスティフィケー

ションするかというのが、非常に困る点なのです。

そういう意味で、もう1つ質問させていただきますが、先ほどのリモデリングのアダプテーションの話で、先生の仮定は、応力が掛かっているところは骨があまり要らないだろうから、そこは消えていくだろうと、吸収されていくだろうということで、力の掛かっているところをサポートしてこうというメカニズムがあるのだという理論ですよ。

○姫野委員

はい。

○堤委員

そうすると、このストレスは何のストレスか少しよく分からないのですが、多分、相当応力か何かだろうと思うのですが、符号付きというか、特に山本先生が隣にいらっしゃるので、歯科の矯正の御専門ですが、圧力を掛けた側に、同じ応力でも、圧縮応力の場合は骨が痩せていくという現象が起こって、引張り応力が掛かるときは骨が出来てくるというような、方向性というようなものも作用するのではないかということです。例えば、今のステムの7ページの14の図ですが、こういうステムで、上から体重が掛かると、確かに、つばで受けているような、肩の部分はあまり応力が掛かっていない。ここは吸収されやすいことが多いのですが、ステムの先端の方は、曲げ応力が、曲がって利きます。

私はドイツのケルンの解剖学研究所にしばらく留学していたのですが、そこで見た死体は、こういう股関節が入っていたものが、先が外側に飛び出しているケースが2、3例出てきました。さぞかし痛かったというか、もちろん歩けなかったでしょうけれども。そういうところは、こう跳ね返ってくるので、応力が少ないというわけではないと思うのです。そういうところで色々な現象が起こるということも含めて、先生に、また、アダプテーションの結果を増強していただいたら有り難いと思いますし、先ほど、その患者さんに最適な形状あるいは構造の人工関節を提供するのがいいだろうと。正にいい点を突いていただいたのですが、今、ISOに日本からの発信で、西欧人に最適な人工股関節ではなくて、サイズが違うだけではなくて形態も違う東洋人、例えば日本人の人工関節を、パーソナライズドインプラントという形で提唱しています。これも少し難所に乗り上げていますが、色々御支援いただきたいと思っています。

○岩崎委員

ありがとうございました。姫野先生のお話を伺って、色々な解析ができ

る中で、何を目的にするかで、本日、先生のお悩みになられていた物性値などをどこまで入れるかというのは、きっと、何を明らかにしたいかで決まってくるのではないかと思いますので、その辺りがもう少し、実際の臨床の先生方と詰められるといいのではないかと思います。

あとは、今日は、どこの部分で応力が集中するかというのがありました。そのときに、堤先生も少しおっしゃられましたが、何を評価指標にするのかという点と、あとは、その閾値をどうするか、そういうところが詰められると、何か目的があって、評価指標があって、閾値があると、どこまですればいいのかも分かりますし、その閾値を出すためにはどういう手法でやればいいのか。今日の姫野先生のもは、ダイレクトにマイクロ CT でボクセルでやられていましたが、今あるマイクロ CT でやるのが、一番手を掛けずにそのまま見られるのですが、スケールのあのぐらいの大きさだったら全く問題ないと思いますし、逆にすごく小さい、例えば数十ミクロンの医療機器だとすると、あのボクセルサイズだと、更にスムージングを掛けないといけなくなったりすることもあります。その辺りの目的に対して色々な手法が決まってくるといいのではないかと思います。

○和田委員 どうもありがとうございました。全体の網羅的なお話をいただいたと理解しておりますし、姫野先生は今まで、こういう啓蒙的なこともやられていたので、まだまだこれから進んでいく分野の紹介をいただいたのだと思います。やはり少し、シミュレーションをどう活用するかという意味では、問題をもう少し整理しなければいけないのではないかと思います。1 つは、予測的なりモデリングを含めた、生体がどう応答していくかということを含めた予測的なことも含めるのか。あるいは、デバイスレベルで、強度的にどうかという評価、あるいは人体の中でどういうふうな力が作用するかという、単純なモデルから複雑なモデルを、レベルごとにカテゴライズして評価していくということをしていかないと、全部引くくめて、力が掛かったらどう応答するかということまで含めると、では境界条件がどうかということまで、まだあやふやなところがある問題で、結局何も分からないということになるのではないかと思います。

先ほど堤先生がバリデーションと言われましたが、バリデーションできるレベルの話もあるし、バリデーションができない、生体の応答などというのは、何かの現象を見て、結果としてどうなったかということ、シミュレーションと比べて初めて理解できるところもあるので、そこはバリデーションが一遍にできる問題と、できない問題もあるということです。そういう意味で、実際にこういう医療機器を開発していく上で、シミュレーションをどう評価するかというのは、ここまではしっかりできますよ、ここから先は生体側の評価としてちゃんとできますよ、これより先は生体とリンクするとどうなるかちょっと分からない予測の意味がありますよというような、そういう問題の難しさというか、まだ未解明な問題から、確実に応力解析はできているというレベルから、何か問題を整理していかないと、なかなか難しいのではないかと思います。

○太田委員 1つだけお伺いしたかったところがあります。先ほど、物性データを理研の方で公開されているというのは、生きている日本人のデータから取られたのか、若しくは海外も含めて、論文検索をされて出してきたのか。

○姫野委員 基本的には論文です。論文に載っているデータをサーベイして、その中でばらつきがある部分もありますから、複数の論文がある場合は、その中でもっともらしいと思えるもので取っています。

○太田委員 そうなると、骨としても、日本人と海外とで物性が違うのかどうかというのは、全然分からない話ですか。

○姫野委員 基本的に、日本人のデータがあった場合は、全部、日本人のデータにしてあります。

○太田委員 それらは、英語でもホームページで公開されているのですか。これは、今後のことを考えたときに、データベースというのは、そういうふうになっているとうれしいなということなのですが。

○姫野委員 公開の仕方をよく覚えていないのですが、日本語と英語とあって、参考にした論文は、全部、リファレンスを上げていたと思います。

○太田委員 ありがとうございます。

○医療機器第二部審査専門員 少しお聞きしたいのですが、姫野先生の発表の中で出された、応力などの具体的な数値なのですが、その数値自体が、審査において正しいと言って審査していったいいものなのかどうかをお聞きしたい

のです。先ほど出されたのは、パッド有・無で比較して検討されているので、その部分で言えば、比較できるものではあるのですが、具体的な数値となると、かなり、正しいと言っていいものなのか、少し疑問が生じるのです。その点についてお聞きしたいのです。

○姫野委員 それは難しいですね。ここで挙げたのは、例えば荷重条件などは適当に入ただけで、かつ、検証もしていませんので、2つの状態を比較するとこのくらいの効果があるというふうに見ていただかないと、値そのもので絶対値がどうのという議論をしていただくと、それはちょっとまずいと思います。

○医療機器審査第二部審査専門員 ありがとうございます。

○和田委員 今回の御質問も、結局、パッドだけ取り出して、ちゃんと力を加えた条件が分かると、パッドの中の応力解析は、材料の複雑さの問題はあると思うのですが、今の計算技術だったらできると思うのです。ただ、人に付けて、人の皮膚と接触するとか、骨との間の介在物の影響などということになると、やはりちょっと難しくなる。それでも外れるほどではないと思うのです。それから骨に掛かる力となってくると、これはアンノウンなところが、また増えてくるということで、信頼度の問題はどんどん下がるということだと思うのですが、パッド自体の応力解析をしたら、多分、それは、中に鉄などを押し当てるとどういうふうに力が分散するかということは、ちゃんとできるのではないのでしょうか。

○姫野委員 それはもちろんできるのです。保護パッドの厚さや形など、それで、この場合だと、スパッツのような格好で装着したときに、本当に効果が出ているのかということを経験してみたという意味です。それで、ほかの組織がある中で、ちゃんと効果があるということを見ていただけたらよかったですと思います。

それにしても、先ほどから話をしているように、衝撃力ではないので、本当に転倒時に真横から力を受けるのかという話です。転倒したときに、こけ方の条件ではそういう力を受けないかもしれないわけです。むしろ、そのレギュレーションをきちんと決めた方がいいのかもしれない。何かそういうのを1個1個やっていると大変ですよ。

○松本部長 大変ですね。いっぱい仕事があっただけです。

○堤委員 やはり最悪の事態というか、そういうものを想定することも大事だろうと思います。

○松本部長 数値計算のいいところは、色々な計算ができますから、何が最悪そうかというのを出していくのはあると思います。

 まだ議論はあると思うのですが、時間の都合で、後でまた総合討論をやらせていただきます。姫野先生の件はここまでにして、東藤先生、お願いいたします。

○東藤委員 姫野先生と重なる部分もありますが、私のところでやっている医療用のCT画像を利用した有限要素法を利用した、特に人工関節関係の研究の御紹介と、その現状を少し報告させていただきます。一部、後から付け加えたものもあり、資料の中にはないものもありますが、御了承ください。大分前から色々なところと一緒に研究させていただいていまして、先ほど議論の対象になったようなことというのはずっと問題になっているのですが、なかなか医工連携で進めていくのが難しいというのが現状かと思えます。その辺の答えになるか分かりませんが、そういう話も後でさせていただきます。

 股関節、膝関節、脊椎、骨再生などに、計算力学を応用しようということで、色々なところと一緒に研究をさせていただいております。今日は、まずCT画像を利用した骨モデル解析の話と、それを人工関節置換に応用し、さらに損傷モデル、非常に単純なモデルです。これを入れることで、損傷や骨折解析ができるようになっている。最後に、まとめと問題点の話をしていただければと思います。

 まず、CT画像の利用です。これは非常に有名なKeyakさんという女性の方で、カリフォルニア大学の先生です。Keyakさんだけではなくて色々な方のデータがあるのですが、1994年頃に弾性率や骨のstrengthの圧縮強度が、骨密度と相関関係がある。色々なデータが発表されていて、かなりバラつきがあるのですが、一般的には骨密度が上がると、力学的な特性も上がっていくというのは、普通に納得できることだと思います。

 Keyakさんの業績は、これに対して式を導き出したところですが、例えばこれが1998年の『Journal of Biomechanics』に発表された数式なのですが、実験式ですが、ローという骨密度が測定されると、それからヤン

グ率を左側の式で計算できる。あるいは下の方になると、骨密度から圧縮の降伏強度が計算できるという式を、あらゆる人にこれがピッタリ当てはまるということはないのですが、大体のところは予想できるということで、今でも非常に広く利用されているわけです。

その一方で、CT 画像を使って 3 次元的なモデルを作るというのは、先ほどの姫野先生のお話でもありましたが、以前から色々な分野で行われていることで、整形外科領域でも例外ではなくて、このように CT 画像から骨形状を抽出すれば、3 次元的なモデルができます。後でもう少し詳しくお話をしますが、現在日本では、計算力学研究センターが開発販売している Mechanical Finder というものが、国産ソフトウェアとしては唯一のソフトウェアだと思います。

下に「従来法」とありますが、以前は骨の輪郭形状だけを抽出し、内部のことは分からないので、皮質骨と海綿骨の 2 層構造と仮定してモデルを作っていたわけなのですが、こういう Keyak さんが提案したような数式を使うことで、ローという骨密度は更に CT 値からある程度推定することができますので、CT 値から最終的にはヤング率とか圧縮強度のようなものが推定できるというところまでできております。

例えば、これが CT 値から骨密度を推定し、非常に単純な線形式なのですが、CT 値の濃淡が、そのまま骨密度が低いか高いかに反映されていて、そこからヤング率を推定すると、このように例えば股関節で、以前は海綿骨と皮質骨の二層構造で、ヤング率は 2 つだけというモデルでやっていたところが、このようにヤング率分布を持つようなモデルができるようになっていくと。こういうのが、全て Mechanical Finder に組み込まれているわけです。

例えばそういうモデルでこういう大腿骨の計算をしてやると、これは有名な Meyer とか Wolff が提案していた、骨梁構造が主応力状態に対応しているということも、このように見えてくると。これは少し例題的な形で計算した結果なのですが。



重要なのは、CT 画像を用いた FEM 解析のソフトウェアが、日本全国でこれだけの医療機関に入っている。年々増え続けているというところが、非常に重要なところですよ。

一方で、買ったのはいいけれども使っていないというところもたくさんあり、整形外科のお医者さんですので、よさそうだから買って見て、若い先生にやらせるのですが、臨床もやってこういう研究もできない。行き詰まって放ったらかしになっている。そういうところがたくさんあります。

ということですが、これだけ FEM のソフトウェアが広まっている、しかも整形外科領域に広がっているというのは非常に重要なことで、これを利用すれば医工連携が当然進めやすいということもありますし、実際に医学部に入っているわけですから、臨床応用を目指した研究もやってみやすい。非常に重要なのは、共通なツールあるいは共通言語として、こういうソフトウェアを介することで、お互いに意思の疎通ができる。

そういうことで、2010 年から私が発起人になって始めたのですが、年 1 回のユーザー会議をやっていまして、今年で第 5 回を迎えております。毎年大体全国から 60 名ぐらいの方に参加していただいています。

一方、もっと基礎的なところから勉強してもらいたいということでこれは今年始めたばかりなのですが、日本機械学会の主催で、骨関係の biomechanics 解析の講習会を始めています。これも第 1 回を今年の 1 月にやったのですが、かなり多くの医療機器メーカーや整形外科の先生方に参加していただいているということです。あくまでも私は営業ではないのですが、まずは Mechanical Finder というものを通してやることで、非常に早くこういう領域での医工連携が確立できるのではないかとということで進めております。

THA に関連する話として、THA を行うと非常に機能が回復するのですが、

先ほどから問題になっていますように、骨吸収の問題、骨折、人工関節自体が破切するという問題があります。こういう問題は力学的要素が強いものですから、biomechanics 的な解析が重要ではないかと考えています。

先ほど御紹介しましたように、骨モデルができると、そこに人工関節を置換することで、人工関節を置換したモデルができます。ある境界条件、常にここの境界条件の設定というのが非常に問題になるわけですが、とにかく境界条件を設定して、材料定数を与えれば、何らかの結果が出てくる。これは非常に単純な歪みエネルギー密度分布を表したもののなのですが、右側の THA、人工関節を置換したものと、カラーが青色が支配的になって、明らかに力学的な刺激が低下していることが分かります。

もう少し分かりやすく、小転子側のラインに沿って分布をとってみますと、正常大腿骨が青なのですが、変形性関節症が生じると、非常に過度の力学的なエネルギーが生じるのですが、THA をすると逆に低くなってしまふところが問題となって、こういうのが、いわゆる stress shielding というものの原因になっていることが考えられます。

これは非常に FEA で応力分布、あるいはエネルギー分布を求めたというだけなのですが、更に損傷モデルというものを持ち込んでやると、骨折解析までできるのです。これは先ほど御紹介した骨密度から降伏応力を導き出す式です。例えば 2003 年の東大の Kaneto 先生の論文で、骨の引張り強度を最大主応力が σ_{yield} の 0.8 倍に取る。あとは 2003 年の Taylor 先生の話だと、具体的に $3000 \mu \epsilon$ という歪み値を最小主歪みと取って、それに達すると圧縮破壊をするというような、非常に大雑把ではありますが、こういうモデルを持ち込むと骨折解析が可能なのです。有限予想的には、こういう基準に達したら、その要素は剛性がゼロになって、破壊したと判定すればいいということになります。

これも東大のグループの 2007 年のデータですが、実際にキャダバーを使った試験と、大腿骨の試験と、これは Mechanical Finder の最初の頃の Mechanical Finder を使った解析結果なのですが、横軸が解析結果で、縦軸が実際に測定した結果で、非常にきちんと対応が取れていると。こ

これは工学系の先生方はよく御存じでしょうけれども、FEA は大体パラメータを操作すればピッタリ合うので、この辺が何とも言いづらいのですが、とにかく合っているということです。

そういうことで、これがどんどん話が進みまして、実は先進医療として認定されているということも、是非先生方に知っていただきたいということで、平成 19 年に定量的 CT を用いた有限予想に骨強度予測評価ということで、実はもう臨床の場で使われています。工学系の人間としては、本当に大丈夫かなという不安的な要素もあるのですが、実際に平成 21 年には 18 件であったのが、平成 25 年には 110 件まで増えています。実際に認定を受けて実施している医療機関が幾つかあるということで、実は臨床的にはそういうことがスタートしているわけです。

ただし、これはインプラントが入っていない、ほとんどが骨粗鬆症の患者さんに対してこれを適応して、強度が低下しているということをシミュレーションを通して示されるのだと思うのですが、インプラントを置換した後はどうなるかというところの話は全然含まれておりません。

ということで、私の狙いは、ここまできているのだから、是非人工関節に絡めて、これを進めていきたいというところが私の目的で、人工関節に絡んだ骨折ということでは、実際にこういう分類も分かれています、A タイプ、B1、B2、B3、C タイプと分類されています。それぞれ異なる破壊形態を CT-FEA で再現して、そのメカニズムを調べたいというのが 1 つの目的です。

例えば THA、表面置換型をここでは RHA と言っていますが、それを導入して、境界条件も別所先生のをそのまま拝借して、捻った場合と、先ほども少し話題になっていましたが、転倒した場合で解析を行いますと、これが捻った場合で、左側が THA、右側が表面置換で、このようにかなり遠位部で非常に多くの損傷が発生してきて、遠位部での骨折までいくかどうか分かりませんが、そういう可能性が考えられる。捻りの場合です。

これは逆方向に捻った場合で、大体同じようで、先ほどと比べると反対側に損傷が出てきますが、やはり膝近くの遠位部の方に蓄積しているということになるわけです。

これが転倒で、左側が THA、右側が RHA (表面置換) です。これは大転子のところから転倒しておりますので、どうしてもそのところに損傷が蓄積されるということです。特に表面置換の場合は、大腿骨頭の頸部のところに損傷が蓄積されているということが分かるわけです。

こういうのを損傷形態と色々比較すると、例えば THA の捻りだとタイプ C に対応していますし、転倒だとタイプ A に対応しているというようなことが再現できるようになってきているというのが現状です。

あと、こういう CT-FEA の強みとしては、異なる骨構造を持つ患者さんに対応できるということで、これは 79 歳のかなり骨粗鬆もあったと思いますし、OA (変形性関節症) を患われている患者さんの骨モデルと、右側はまだ若い 54 歳の方のモデルを比較したものです。これはヤング率分布を比較したもので、やはり右側の患者さんが非常にヤング率も高く、左側の患者さんの方が低いということが、きれいに数値モデルとして再現できるわけです。

同じような捻りでの解析を行ってみると、左側が 79 歳、右側が 54 歳で、体重の 3 倍、4 倍、5 倍という条件でずっと解析していくと、非常に骨密度が低い 79 歳の方に損傷が非常に多く出てくる。

これが最後の結果だったと思いますが、これは横軸に体重の何倍かということプロットして、縦軸に損傷して合成がゼロになった要素数をプロットしたものです。やはり明らかに 79 歳の方の方が 54 歳の方よりも損傷が激しいということが、定量的に分かるわけです。

以上を最後にまとめています。有効性としては、実際の患者さんの CT 画像を利用することでかなり実構造に近付けた。何度も言いますが、以前は単純な二層構造をやっていたときに比べれば、実際の構造に近いモデルが作れるようになってきている。そして、更に CT 値を利用することで、骨密度分布、更には弾性率や降伏強度の推定が可能になってきている。あとは、作成した骨モデルに人工関節の CAD データを組み込むと、更に特定の患者さんが人工関節に置換した後にどうなるかということも予測可能になっています。最後に、損傷モデルを導入してやれば、更に骨折予測というところまで、これは実際に臨床でやられているというのが現状です。こういうものを使えば、デザインの最適化や加齢・性別・骨粗

鬆症等の影響を調べていくのにも有用だと考えています。

ところが問題点ですが、やはり医療用 CT ですので、先ほど姫野先生がおっしゃっていましたが、例えばマイクロ CT などに比べると、どうしても解像度が落ちるので、モデルの精度はどうだろうか。あと、全体を作ると当然非常に大きなモデルになってしまいますので、どうしても部分的に抽出したモデルを使わざるを得ない。そういう部分的に抽出したモデルの妥当性、更にはその部分的に抽出した部分に、どのような境界条件を加えればいいのか。あるいは先ほどから話題になっていますが、解析結果の妥当性の検証です。

実は、このところは実験と比較していくしかないのですが、そういう意味では、先ほど最後に質問されていましたが松浦先生が所属される千葉大の整形外科が、今一番数値解析とキャダバー、特に冷凍保存したキャダバーを使った実験との比較で、非常にいいデータをどんどん出されています。私のところでも、横浜市立大と共同で、大体月 1 回横浜市大の先生が、実際に患者さんから摘出した大腿骨頭壊死症を持っている骨頭のサンプルを福岡まで持って来ていただきまして、一緒に実験をやって、数値的なデータを取って、横浜市大の方は Mechanical Finder ののユーザーですので、そちらでまたシミュレーションをやるというような共同研究も進めております。そういうことをどんどん広めていくのが重要ではないかと考えています。

最後に、どうしても骨のミクロ構造です。有機成分と無機成分の非常に複雑な複合構造を形成している骨に対して、こういう非常にマクロなシミュレーションがどこまで適用できるのかということも、別に考えていけないといけないことではないかなと考えております。以上です。

○松本部長 ありがとうございます。データベースをどう作っていくかというのは大きいですね。

○東藤委員 先ほどデータベースの話が出ましたが、こういう非常に広く広まっているもの、既にあるものを利用して、一斉にやっていけば、それでデータベースもしやすいのではないかなと考えていますので。

○松本部長 そうですね。そういうものを合理的に蓄積していけるような構造を作らないと。

○東藤委員 はい。ただ、買ったのはいいけれども使っていないというところが、非常に多くあるところが、これは別の問題としてあるのです。

○松本部長 今のお医者さんはすごく忙しいから、そんなことはやってもらえないという状況ですから。

○竹下委員 自治医科大学の整形外科にいる竹下と申します。春まで東京大学にずっとおりました、大西チームの Mechanical Finder の研究もずっと横で、脊椎は私もやっておりますので、彼らの研究をずっと拝見しておりました。私自身も、実際のキャダバーの biomechanics とかシミュレーションぐらいまでは自分でやっておりました。

私がここにいる意味は、現場のリクエストをなるべく先生方に分かっていただければと思ひまして、そういう立場で述べさせていただきます。股関節はこのシミュレーションをするのに大きさが大きいとか、色々ないい条件があるので、現時点ではヒップを中心に進めていただけるのが、一番いいかなとは思っております。

逆に、現場のニーズから申しますと、実は人工関節で一番骨折が多いのは、恐らく人工膝関節ではないかと思ひます。特に骨粗鬆症の患者さんの人工膝関節部の骨折はかなり治療も難しいことが知られておりますし、ヒップのモデリングが確立した後は、人工膝関節のモデルを考えていただければいいかと思ひます。

私は脊椎をやっているのですが、脊椎は骨モデルだけでは、脊椎というのは幾つも骨があるので、間の軟部条件の設定が非常に難しく、東大の大西チームも、そこの問題があったので、1つの脊椎の骨だけを使ったモデリングしか行わなかったと思ひます。軟部の条件の設定をうまく見付けないと、脊椎の問題はなかなかブレイクスルーができないというのが、最大の問題になっているかと思ひます。

[REDACTED]

[Redacted text]

更に多くのユーザーが使うためには、もう少しアカデミックプライスで、全ての大学が使えるぐらいにさせていただいても、恐らく多くの整形外科のセクションは使えるものが、いわゆる整形外科でいえばお宅になるわけですが、そういう先生がおりますので、先生方と御協力できるかと思っておりますので、そういう方向もお考えいただければと思っております。

○松本部会長 何かコメントはございますか。

○東藤委員 [Redacted text]

○山根副部長 先生のお話で、数値、シミュレーションが診断機器ないしは診断ツールとして使えると初めて伺いまして、目から鱗が落ちた感じがしたのですが、先入観として、デバイスの力学評価という考えしか持っていなかったもので、先生のお話というのは、診断機器・診断ソフトを審査する話になるのか、単純に診断ツールとして、先進医療に入って、次は保険診療というだけの、言わば個々の PMDA の審査を通らない話なのか、どうなのでしょうか。

○東藤委員 今日骨と連携させたインプラントの解析ということで紹介させていた

だいて、ついつい臨床応用的な話が入ってきていましたが、PMDA の方の考え方というか、いわゆる医療機器審査への応用というのは、またちょっと違ってくる話にはなると思うのです。ですから、こういう骨モデルまで考えて、デザインの最適化みたいな話だと、医療機器の審査にも使えるのではないかという気がします。

ですから、例えば単純に工業的に行われているように、製品に対して、ある条件で解析をやって、強度的に大丈夫かとか、そういう問題であれば、技術的には確立しておりますので、それはまた別の話になってくると思います。

○山根副部長 実際にこのデバイスを使ったときに、患者に入れたら、患者側がどのようにレスポンスするかというシミュレーションが先生のところで与えられる。

姫野先生のところでリモデリングというお話もあったのですが、患者側が、時間が経ったときにどのように変化するかという問題。いずれにしても、デバイスがあったとして、そこから先に患者側が将来どうレスポンスするかという、先の見通しまで計算ができるということを示していただいと理解させていただいていいかと思います。非常に役に立つお話で、ありがとうございます。

○和田委員 先ほど発言させてもらったのは正にその点で、生体のことが分からないとデバイスの評価ができないのか、あるいはデバイスだけでできる問題を分けて考えるのか、どうしても最後は絡んでくると思うのです。どういうデザインが有効かということになってくると、どういう形がいいかということになると、生体に入れたときのそういう評価が必要になってくるということになると思います。

その問題も気になるところなのですが、今回専門的な見方をすると、CTというのは画素値でスカラー量しか出てこないです。これはよく言われるヤング率 1 個でいいのですか、1 か所、1 点で、違法性もあるではないかということになると、どこまで正確性を追及するかによって、要求度も変わってきます。

今の話は、作られているモデルと使われる物性と評価が、大体いいバランスで回っているから、ああいう評価ができる、シミュレーションがで

きると考えたらいいのでしょうか。

○東藤委員

そうですね。

○和田委員

最後に言われたもっと細かい話になってくると、またそれは全然違うデータの集め方をしなければいけないし、モデルの作り方もしなければいけない。今のほどほどにいいスケールなり、レベルなりのモデルと評価と取得できる評価量が一致したときに、こういうことができるというようにお伺いしたのですが、そういう事例を見つけてくると、色々な活用法、シミュレーションというのはもっと医療に入り込んでくるし、そのレベルでデバイスを開発する、評価するという意味では、色々使えるツールになると思うのです。

○東藤委員

とにかく FEA というのは、基本的には連続体力学の精度的には線形弾性体だとかなりの精度が得られるだろうということなので、そういう仮定です。連続体で、線形弾性体だという仮定が、まずどこまで適用できるのかと、そこが一番の問題なのです。少なくとも、例えば非常に固い金属材料とか、セラミックスで作られているような工業製品に対しては、それなりの確立したものがあって、評価としては十分に使われているでしょうけれども、それがまた骨などになるとどうなるのか。生体の非常に固い整形外科インプラントだと適応は十分に可能なのですが、ところがインプラントは生体内という特殊な環境にあるので、それをどう再現するのかという問題もありますし、インプラントだけに負荷を掛けて解析するよりは、周りの骨からモデル化した方がより近いだろうということを考えて、こういう研究も進めているわけですが、その辺が非常に難しいところです。

○岩崎委員

本日は本当にいい話を聞かせていただきまして、ありがとうございます。

この中で、生体組織が均一ではない中で、実験データを基に、あと CT という計測技術を基に、密度から弾性率、降伏強度力を出して、均一でないものを計測データと実験データを基に、分布の形で弾性率を表せるというのは、今後、診断であろうと医療機器を評価するのにも、進んでいく領域の1つなのかなと感じました。

Mechanical Finder というソフトは、あれだけ使っている施設があった

ら、今後非常に大事になってくるのは、施設によって CT の分解能も違えば、撮り方によっても変わってきますので、そうすると結局 CT 値が変わってきます。そういうところがうまく統一されるような方向で進むと、得られるデータの活用の仕方がもっと広がってくるのかなという気がいたしました。

○堤委員

東藤先生とは長い付き合いで、先ほども御紹介があったように有限要素法の全般的な広がりを進めていただいているので、感謝しているのです。

その中で、シミュレーションの適応としては竹下先生がおっしゃったように、椎体のところのモデルというのはなかなか普通の実物あるいは模型実験ではやりにくい、境界条件が非常に不安定なところですので、有限要素法を医療機器として適応するのに、最初に ASTM とか FDA が認可し始めたのが、脊椎のところの力学解析ですので、そういうのはバリデーションという問題も難しいのですが、そういうのが模型実験でも人体実験でもしにくいというところに、シミュレーションの適応の効果が高いのではないかと思います。

それから、先ほど岩崎先生がおっしゃった、物性値を例えば CT 値から推定してくるというのも、全国的に統一しなければいけないのではないかとということで、規格化、先ほど personalize と言いましたが、なぜそういうカスタムメイドのインプラントを入れる患者さんが普通の人とは違うかというようなことをやる时候にも、CT か MRI か、どちらからデータを取るか。MRI というのは軟組織が中心ですから、あまりよくないし、普及率が諸外国ではそんなに高くないとすると、CT でと。その CT の撮り方を統一しようではないかというようなところを進めていまして、3 年ぐらいやっています。

そういう意味で、それこそ目的に応じて、どれぐらいまで細分化してやっていくかという問題があると思うのですが、東藤先生に質問です。色々非常に有用な応力関係の絵を出していただいたのですが、応力だけではなしに、主応力であるか、相等力なのか、あるいは主歪みもおっしゃいましたし、歪みエネルギー分布もおっしゃった。どれが今一番有効に評価するパラメータなのか。

もう 1 つは、損傷パラメータというのを最後の方に出されたのですが、

ちょっと聞き逃して、あのパラメータで何を採用されているのですか。

○東藤委員

損傷モデルは、もともとは東大のグループが中心になって進めてきた骨折解析で使われていた、骨が引張り破壊が起こるときは主応力で、圧縮破壊を起こすときは最小の主歪みです。これも論文に出ているものを使っているだけです。

いきなり歪みエネルギー密度が出てきたのは、骨のリモデリングでは、一方、古典的な理論で、歪みエネルギー密度分布がリモデリングパラメータとして使われているというのもありまして、それを出したのです。

実は、これは市販はされていないのですが、歪みエネルギー密度分布でリモデリング解析が可能な機能も、実は Mechanical Finder に組み込んだものをラウンドロビンの形で進めてはいるのです。これも容易に想像できるのですが、境界条件にもものすごく左右されまして、エネルギー密度が低いと骨がどんどん痩せてくるわけですから、明らかに何が正しいのかどうか、わけが分からないというのが現状です。エネルギー密度に作用されて、簡単に骨が薄くなったり太くなったりしてしまいますので。

○堤委員

歪みエネルギー密度分布が bone のリモデリングに非常に適応するというのは、私も同感のところが多いのですが、例えば資料 2-2 の 7 ページで、THA (人工股関節) を入れたステムの先端部分が、下の図の右ではレントゲンのところで、私がケルン大学で見たような、骨の外へ飛び出しそうになっています。それは骨が溶けてきているわけです。

その上の図 13 のところには、あまり歪みエネルギー密度分布は下がっていない。これは下がっているのでしょうか。その上は確かに少ないですが。

○東藤委員

これはモデルの影響も非常に大きいです。カットしたところを拘束すると、そこに非常に強い。だから、THA の下の切断部のところは赤く出ていますよね。

○堤委員

はい。支持部なのですか。

○東藤委員

はい。

○堤委員

境界条件が利きすぎている。

○東藤委員

そうなのです。ですから、これ以降は後に出てくるように、大腿骨全部

をモデル化するとか変えていっているのです。

○堤委員 その辺の影響が大きいので、誤解が出たらいけないかなと思ったのです。

○村瀬委員 名古屋大の村瀬です。ソフトウェアでメッシュを切ってという話をされていましたが、例えば人工関節だけの力学挙動よりも、骨などを考慮した方がいいということは、何となく途中からでも分かったのですが、ソフトウェアの環境はありますが、実際、CT 画像をどれくらい細かく、今回の場合でしたら、どれくらい細かい骨データが必要なのでしょうか。いわゆる人工関節のモデルだけだったら、弾性体と考えれば、ピッタリと当ててくるという話でしたが、骨などを入れた場合、骨の CT のデータとか、大体どれくらいの細かさなり、どういう単位か分かりませんが、あればもっと合うということが言えるのでしょうか。

○太田委員 間が。

○東藤委員 今の医療用の CT の解像度というのはどれくらいでしたか。

○村瀬委員 2 mmピッチくらいではないかと思います。拡大すればもっといけるのですかね。

○東藤委員 一般に広がっているものですか。

○村瀬委員 ヘリカルで撮って、ピッチで 2 mm くらいではないですか。

○太田委員 カイの CT なら 0.5 mm です、500 μ m。

○村瀬委員 それくらいあると。

○東藤委員 その辺も検証していかないと分からないです。何を見るのかにもよりますし。

○姫野委員 実は私は全身 0.3 mm で撮りました、足の先から頭の先まで。0.3 mm で全部撮れるというのは、市販の CT です。

○村瀬委員 粗さを取って、解析の精度のようなものを縦軸にとって、どれくらいでゼンクにしていくのでしょうか。

○姫野委員 それが微妙だと思うのです。大腿骨頭の形をちゃんと見ようとすると、1 mm だとちょっとねという感じがします。

○村瀬委員 例えば研究ではなくて診断、あるいは PMDA の方が評価されるときに、これくらい要るからこことか。

○東藤委員 すみません。私が臨床応用の話を持ち込んだばかりに話が変な方向へ行って、PMDA と関係ないところになってしまいました。臨床での話は、実

際に患者さんを個別にモデル化するということになる、そんなに細かく撮って、負担をかけるわけにもいかないでしょうし、通常は数ミリ単位で、特に必要な部分だけ CT を撮るのが普通ですから、それはまた医療機器の審査と違った話になってきます。

○和田委員

全く関係ないと思いますね。医療応用という、またちょっと色々な問題を含んできますけれども。今これをそういうデバイスの評価に使おうというような見方をすれば、結局確からしいところと不確かなところをやはりある程度分離して、想定した値を入れられるような評価をしないといけないのではないか。生物の現象って、絶対確率的に起こるのですね。患者さんもそういうデバイスを入れて皆が壊れるわけではなくて、何人かに 1 人壊れる。それをどう評価するかということになるのですが、今のように何か 1 つの値を入れて何か 1 つの答が出てくると、その人に合わせたらそうなりますよという、都合つけて言われますけども。

実はそうではなくて、不確定な要素がたくさん組み合わさって、最悪の条件のときに何か起こる。ということになれば、今御紹介いただいたようなソフトも、こういうデバイスの評価をするのであれば、例えばヤング率にしても、あれぐらいばらつきがあるのだからそれぐらいを想定して入れなさいよとか、あるいは境界条件もこれぐらいばらつく可能性ありますよと、走ったり飛んだりしたらこれぐらいの荷重変動がありますよとか、あるいは CT の撮り方によっても解像度のずれはこれぐらいの結果の影響は出ますよというような、何かそういうものをきちんと評価して、デバイスの評価に使うというのだったらそういう使い方もあるのかなという感じがしたのです。何か全部決定論的に、私らどうしてもメカ屋は物性を決めて、形を決めたら応力を決めるという、そういう単純な決定論的な発想しかないのです。不確定な要素が、何がどこまで不確定な要素を含んでいるかということをはっきりと明らかにしていく努力が必要ではないかと思うのですけれどね。その辺は、ああいうソフトに何か SD みたいなもの付いてないですか、ヤング率を入れるところでもそういう SD を付けて入れるとか、そういう機能みたいなもの付けようというのはないですかね。

○東藤委員

すみません。私自身きちんと使ってない、細かい機能を把握してないの

ですけれども。色々モデルが限定されているわけではなくて、自分で別にモデル作って入れることもできますし、オプションで色々なモデルも用意されてはいるみたいです。

○和田委員　　だから、ここで評価するとすれば、そういうソフトを使うときはこれぐらいの条件を想定して入れなさいよというような基準を作るとか、マックス・ミニマムを付けるようなことをしていくのがこの仕事になって。それをどう使うかは医療の方の話、診断の、私らとまた違うところの話だと思うのです。

○東藤委員　　そういう骨モデルまで入れたモデルで、医療機器のその評価をしたことをより、例えば有用なデータとして認めるとか、多分そういう問題になってくるのかなと思います。

○太田委員　　そのお話の続きかと思うのですが、有限要素解析をその骨モデルを使わなければ、使っているところの多分 FEA の使い方というのは、実験でやるところを計算で置き換えましょうということになってきて。一番最初に先生がおっしゃられたように、皮質骨と海綿骨しかないようなモデルではなくて、骨が入るようなモデルができるようになった。では、皮質骨と海綿骨だけで解いてきた、その計算をしてきて、その結果から、例えば人工関節がこれは有効ですと言ってきたものは切っていくというような話になるのか。どこで FEA を、今技術的には入れられるようになってきているのは分かるのですが、どこまでを PMDA 側から見た場合に、入れる、使うべきかというところの試験みたいなものが、あるものなのでしょうか。

骨まで入れられることは分かったのですが、では骨を入れなくて、単なる形を自分たちで作ってきた骨みたいなもので入れてきました、それで応力解析しました、それでオーケーにするかどうかとか。もしくは骨を持ってきた、これは患者さんの骨ですと言っても、持ってきたのは、実は全員健康人の骨ばかりを持ってきて、すごく硬い人工関節を作ってきたかもしれないというような。そこら辺の何と言うのですか、技術的にできることと、PMDA 的にガイドライン的なところになると思うのですが、その辺について何か御助言ありましたら。

○東藤委員　　結局、どういう医療機器を審査するのにも非常に依存するので。今回

のお話は、特定の医療機器とか、例えば人工関節なら人工関節への応用ということではなくて、数値解析技術ということが対象になっているのです。整形外科関係もあれば、今日もいらっしゃいますが、循環器系でも色々やられているわけです。そこは、実はしばらくしないと、なかなか話が発散してしまっていて、まとまらないのではないかという気がするのですが。

○佐久間副本部長代理 骨まで入れて解析することによって、骨を入れないで解析することと比べて、例えば性能上こういう点がよく見ることができる、あるいは有害な事象を推定する上で、こういう点はやはり骨を入れなければ見られないといったような、精度はどうでもいいと思う、まだ置いておいていいと思うのですが、定性的に考えたとして、そこが入ることによって、その予測精度といたしますか、それが上がるようなことはあり得るのか。あるいは、先ほどのお話のように、これはもう入れるパラメータで変わるのだから、それはやっても無理なのだという事なのか。その辺りは、先生方、恐らく分からないとおっしゃるのは、モデル事例としては分かるのですが、正確ではないからということだと思っております。

一方で、先ほど和田先生おっしゃったように、非常にばらつきがあって、統計的に見ると、かなりこれ確率として起きる可能性があることなのか、いや、これは起きることがないのか。そういう点で見たときに、この数値解析は使えるものなのかどうなのか。そういう観点でどうなのかという目で見ると、数値解析の専門家として見たときに、そういう観点で見たら、この数値解析技術というのは、例えばこの骨と人工股関節とかそういうものを考えたときに、使えるレベルなのかどうかについての御意見をいただくとありがたいなと思っております。

○東藤委員 何を評価するかによるのですが、例えば人工股関節だとすると、少なくとも私の理解では、もうデザイン的にも大体固まってきて、ロングステムだとか、ショートステムだとか色々ありますが、だから、そこをどう使うかですよね。例えば、本当に斬新なデザインみたいなものが出てきたときに、従来のものと比べて力学的な強度は大丈夫ですよということであれば、ISOの規格のようなもの、疲労試験をやれば済むことなのかもしれないです。疲労試験は非常に大変だから、そこをシミュレーシ

ョンでというのが、ずっと堤先生と一緒にやらせていただいていたところなのです。だから、そのレベルで済むことなのか、あるいはこれを使えば骨折しにくいですよとか、あるいはもっと更に、骨吸収が抑えられますみたいな謳い文句を出してきたような人工関節だと、正にやはりこういう姫野先生が御紹介いただいたようなシミュレーションとか、損傷を入れたようなシミュレーションをやらないと、多分なかなか実験では再現できないところになってくるのです。だから、正にその対象とする医療機器というか、人工関節でも何を目的として開発されたものなのかというところにもかなり依存してくると思うのです。

○佐久間副本部長代理 そうだと思います。私の質問は、では幾つか想定される人工関節というものがあつたときに、数値解析というのは、今おっしゃったように、例えば骨の吸収が抑えられるとか、もしそういう機能だと見たところでは有効だと言えるのか。あるいは、どういう機能に対しての解析であれば、これは有効に使えるかなという、その応用分野としては。

○東藤委員 一番確かなのは、いわゆるインプラント自体が破壊する可能性が低いとか、いわゆる、いかに応力集中が抑えられているとか、そういうことだと思うのですけれどもね。

○佐久間副本部長代理 そのこのところでの少しの議論としては、骨を入れた方がいいのか。例えば、それに対してその構造体だけに色々な力を加えて、そんなことは起きないのだということ言えばいいのか。それで、骨を入れるという意味はどこにあるのかということになるのだと思いますが。

○東藤委員 骨を入れるというのは、結局より生体に近い条件で計算しているということになりますよね。

○堤委員 ．例えば、分かりやすい例はボーンプレートというような、骨折したところをまたいで、蝶番みたいにするわけですね、蝶番ではないですが。そうすると、その骨折線をどのぐらいの幅に見て、固定する相手の土台は金属でいいのか、実験する場合があります。そうすると、もっと、いわゆる可撓性があるとか、色々なたわみがありますよね。そうしたものにする場合、やはり骨のモデルを入れた方がよろしいということになるわけです。そしたら、人工関節の場合の先ほどの例で私が言いたかったのは、疲労解析をする。疲労強度はどうなのかといった場合、普通にきちんと入っ

ていた場合はネックの部分にしか応力集中しませんから、そのところの応力は別に骨を見なくても、ガッチリと加えた、万力で加えておいたらいいわけですね。

ところが、今 ISO や FDA でやっているのは、固定軸、固定部がずっと下がってきています。全体のステムの長さの 3 分の 1 とか、4 分の 1、色々な規定があるのですが、そこまでフリーにして、下をセメントで止めます。骨はちょっと色々な材料があって難しいので、本当は模擬骨みたいなのが欲しいのですが。そういうところで止める理由は何なのかというと、骨がやせてくる。吸収されてくる、リモデリングしてくる現象が非常に多いから、そういう現象を入れましょうということになって、生体側の変化条件を入れなくてはならないという意味では、アダプテーションをずっと続けていてそうやってきた場合に、このモデルの設計で折れないのですかというようなことを、シミュレーションとしては予知すればよろしいということになります。

そういうことも含めた、生体側の条件も含めた色々な科学技術、東藤先生おっしゃったように、ここの場ではそういう技術手法としての開発の委員会なのか、現実の PMDA で審査されるときデバイスのレベルだけを見たシミュレーションの適応なのかというところで、かなり乖離があると思うのです。ですから、どちらからか歩み寄りをしていって、だんだんと良い方向に持っていかないといけないのですが、現実にはやはり模擬骨か何かを使った骨を相手にした実験、あるいはシミュレーションが必要だという例も、結構あることはあるのです。ネイルとか、骨髄底とか、色々なところでの支持部が合体で、ガッチリと止めて良いのかというようなことの場合に、やはり骨を想定したような環境が要るということになります。

○佐久間副本部長代理 その点辺りが多分審査の側から見れば、今色々解析というのがあって、こういうのが出るということは言えているのだけれども、お話を伺うと、分からないというレベルにも幾つかある。その分からないというのがどういうことなのかということ、少し整理をしていただけると、多分データの解釈という意味で、とても整理ができるのだろうと思うのですが。一方で、科学的な研究としてはこういう方向があるのだけれど

もということと、そこもつないでいただけると、とてもありがたいのではないかなという感じがいたします。

○堤委員

和田先生がおっしゃっていたように、幅を持たして、どうして評価できないのだというようなことですよね。そういう有限要素ストカスティック FEM というのも、一時期よくはやったのですが、最近あまりないのですが。メーカーとかのデザインをしてきて、評価しましたよと言うときには、本当に 1 つのチャンピオンデータみたいなものを出してきますから、その幅を持たした傾向ですよ、こう変えていった場合にはどうかという中で、やはり最悪の条件をもクリアしているかどうかという、そういう幅を持たした報告をさせるようにというようなことが必要なのではないかと思います。

○和田委員

佐久間先生のおっしゃるのはあれで、要するに、今までそういうトライアルがないのです。きちんとシミュレーションして、評価して、使われて、その後どうなったかという、フォローアップしているものが、やはり医療にシミュレーションというのは取り入れられていないのが現実です。

今日、東藤先生が発表されたのは本当希なケースで、なかなか医療というのはエビデンスベース、お医者さんの言うエビデンスではメジャーメントベースなのです。測ったもの以外はやはり信用おけないというところに、シミュレーションの計算をして解析した結果、応力はこうですよと言っても、まずは受け入れてもらえない。だから、私らにとってはそれはエビデンスなのです、解析した結果なので。

そこをどうつなぐかということが解決されないと、なかなか医療にシミュレーションの評価というのは入ってこないのです。結局それで評価した値が何か現象、病気のそういう現象に関係しているかどうかというのが、まだ十分なデータが取れてない。やってる、やってると言っても 100 例とか、1000 例ぐらいで。発症確率が 0.1%とか、そういうものに対して 100 例やっても、チャンピオンデータを、先ほど言われたように出してくるだけなので、結局よく分からない。

だから東藤先生やられているような、ああいうものがどんどん広がって、たくさんデータが出てきて、どういう応力分布のときにどういうことが

起こったかというのが積み重なってくると初めて、こういうふうに設計した方がいいですよということが言えるのではないか。そのまず取っ掛かりをやっておられるという部分だと思うのです。

だから、先ほどから言っているように、問題とか評価のカテゴリーをきちんと分類して、ここはきっちりクリアしてくださいよ。生体に入れたときはちょっとまだアンノウンだけでも、でも一応この評価はしてくださいよというような、シビアな審査基準から緩い審査基準まで生体含めて、デバイスレベルから生体を含めてそういうルール作りというか、基準作りというか、そういうことを分けて考えないと。今、訳の分からないものから、はっきりと分かるところまで全部含んで議論すると、佐久間先生のそういう御指摘になるかと思うのです。

○東藤委員

私、月曜日にまたデンタルインプラントの会議で、PMDAにお邪魔するのですが、そちらの方ではもっと具体的で、例えばバリエーション豊富なインプラントが出てきたときに、これまでだとISO規格にのっとって、1個1個全部疲労試験をやらないといけないと。それは大変な作業だし、時間も掛かるし、お金も掛かると。ですから、そのFEAを使って、最も力学的に最悪というか、壊れやすいものをピックアップして、それだけを実際に試験すればいいようにしようというのが、月曜日の会議の動きだと思うのです。多分、現状はそういうレベルかなというふうには認識しているのです、いかにFEAを応用するかということでは。

今日、姫野先生と私が話したのはもっと研究レベルの話で、また審査とは少し分けて考える必要があると思います。

○医療機器審査第二部審査役代理 PMDAで、整形分野の医療機器を審査しております。

先ほどからPMDAの審査はどうなのかという話は結構ありましたので、発言をさせていただきます。今日先生方の発表を聞きますと、研究段階では結構かなり進んでいるなと感心しました。先生たちの御発表の中の画像データを使って、人工股関節とかのモデルを実際に実用化したようなデバイスを審査した経験は実はまだありません。ですので、ガイドライン等の話はまだ遠いかもしれないのですが、現状でPMDAでよく審査をしている、御発表に近いようなデバイスを申し上げますと、人工関節を実際に設置したときの設置位置を決めるためのカッティングガイドが、最

近よく申請されております。そこで、先ほどの CT の解像度の話も出たのですが、我々としてもやはり CT の解像度は最後のモデルの精度に直接影響しますので、何かしらの確認の記載等を求めているのです。先ほどお話を伺いますと、やはり 1 mm 以上ですとちょっと厳しいというお話でしたので、今後の参考とさせていただければと思います。

あともう一つ、これは悩み相談ですが、カッティングガイドの審査の中身です。実際と現状の薬事法ではプログラム単体は審査の対象外ということもあり、カッティングガイドの実際の審査については画像データを使って、骨モデルを作って、カッティングガイドを作って、それを実際の骨に設置して、骨切りをして、最後にインプラントを設置して。最後のインプラントの設置精度まで検証を求めている状況です。

その精度の検証ですが、やはり実際のソーボーンだけですと一番きれいな状況ですので、理想の状況ということもありますので、実際の生体に近い状況ですと、軟組織もついたりとか、筋肉もついたりとかという状況も考えると、キャダバー試験を現状求めている状況です。先生方も御存じだと思うのですが、海外のメーカーです、結構キャダバー試験をやってくださるのですが、日本の国内メーカーですと、やはり国内のキャダバーの入手も難しいという状況もありまして、キャダバー試験で言うと、結構皆さん困っていらっしゃることもありまして。我々としても、軟部組織とか筋肉とかを考慮したのがどれくらいの意味があるのか。キャダバー試験を、例えば回避するとすると、何らか代替するような方法があるかないか。例えば、最初の CT の画像から骨モデルまでの正確性がある程度検証できていれば、あとの設置とかは従来のもので変わらなくて。医師の器量とか、実際の患者さんの解剖学的な個体的なばらつきとかは従来のもので変わらないとすると、最終段階ではなくて、一番入口のところ、その骨モデルの正確性を検証できれば、それはキャダバー試験までしなくてもいいのかということ、もし先生方、御意見があれば教えていただければ助かります。

○竹下委員

整形外科で、股関節を以前たくさんしていました。実際体内に入れるデバイス以外のお話を、今なされたということです。正確に設置できるかという。そういったものは股関節に限らず、膝関節、それから脊椎にお

いても多くのデバイスが国内でもたくさん学会レベルでは発表されています。私の印象としては、PMDAの方々が審査なさっていることが、実は驚きでした。実は我々は、外科医が責任を持ってやることだというふうに思っていました、正確にデバイスを入れることこそ、外科医の最も重要な技量の1つですので、責任自覚のある外科医であれば、機械の説明、デバイスの説明を受けたときに、自分が使える自信がないときはもうそれは使わないわけなのです。自分が正しく、より確実に、精度が高く入れるデバイスを選んで、各外科医は選択するわけですので、このカッティングデバイスが正確に入るかどうかというのを外科医以外が判断するのは極めて私は困難なことではないかと思えます。ですから、むしろ結果的には外科医が必ずどのデバイスを使うかを決めますので、外科医に委ねていただいてもいい事項ではないかと思ったのが、私の感想になります。

そういうことですね。やはりそれは経験の豊富なドクターを選ぶなり、そのPMDAの、いわゆる相談のできる何らかのコンサルタント的なMDの専門家に意見をしてもらおう。あるいは、そのドクターに海外でキャドバードで1年やっていただいて、そのレポートを出していただいてという、責任の問題が多分入るので、なかなかそれは難しいとお考えなのかもしれません。PMDAが全て保障するのは、私は基本的には困難なのではないかと思えます。最後にはやはり外科医がやってみないと分からない問題もありますので、正確に入れるときにはそのデバイスの設置自体はかなり外科医の技量、もしくは経験、もしくは実際にやってみないと分からない部分がたくさんありますので、それを工学的なシミュレーションで確認するのは、かなり私は難しいのではないかと思えます。

○医療機器審査第二部審査役代理 先生のおっしゃるとおりだと思います。多分正規のインプラントですと、人工関節に限らず、全部実際その医者の技量に依存するものが結構大きいと考えています。このカッティングガイド、ジグについて審査の考え方は従来手術ナビゲーション等も似ているのですが、もちろん実際その最後の臨床成績の部分は、臨床医の技量に依存するというのは承知しております。そうしますと、その機器自体についてどこまで担保しなくてはいけないのか、そこはやはり審査の対象でして、

なかなか難しいところかというところでは。

手術のナビゲーションについても、実際の機器自体の精度を検証して、従来のナビを使うのと、使わないのと、精度をどのくらい上がるのかという評価をしていただいています。なのでカッティングガイドについても、実際このガイドを使ったときと、例えば従来何も使わないで、色々な複雑な道具を使って骨切りの位置を決めるのと、手術ナビと比べてどうなのか。一緒なのか、それとも多少良くなるのかという評価を一応いただいているのです。なので、今、キャダバーを求めるとすると、先生がおっしゃるように、医師の技量の評価まで全部入ってしまうようなこともあるのかと思いつつ、だったらソーボーンだけでもいいのか。それとも、形状の検証だけでもいいのか。

○竹下委員 最低限ということであれば、やはりソーボーンを使ったチェックだけで、私は十分ではないかと思えます。

○医療機器審査第二部審査役代理 ありがとうございます。

○堤委員 臨床的評価は確かにとても難しく、外科医の先生の判断によるのでしようけれど、ある程度までは最低限このくらいまでは精度は確保できるよという意味では、やはりモデル実験が必要だろうと思うのですね。先ほどからソーボーンの名前がたくさん出てきましたが、ソーボーンが世界を席卷しているのですが、どうも使いにくいとか色々な問題があつて。今、模擬骨の国際標準を作ろうということで、太田先生がプロジェクトリーダーで頑張ってくれています。

発言をされるのかなと思ったのですが、そのときに骨モデルの3次元模擬骨を作ったときに、計測点をきちんとしたものが、患者さんなら患者さんを目標にした場合に、再現できているかどうかとかの確認点をまず作って、精度を見ましょうというのが、今年度のプロジェクトです。

先ほど申しましたカスタムメイド、パーソナライズド・インプラントも、今は膝関節ですが、膝関節の解剖学的な軸方向とか、先ほどおっしゃった切断面をどう決めるかとかいうのも、X線で撮ったところの計測部位を皆で一緒に決めましょうという方向に進んでいますので、また情報をお伝えしますので、よろしく願います。

○松本部会長 では、最後にどうぞ。

○医療機器審査第二部審査専門員 ソーボーンの話が出ましたが、私は有限要素解析をするのですが、有限要素解析にも 2 種類あって、患者特異的な有限要素解析というか、有限要素モデルを作るのか。一般的な汎用型というか、代表的なもの、モデルを作るのかということがあると思うのです。ものの事象とか、生体の事象をするには汎用型というか、その代表するようなモデルを 1 個作る必要があると思います。

審査にとって、例えばワーストケースになるような骨粗鬆症の骨のモデルとか、健常男性の強い骨のモデルとか、そういうモデルがあればもしかしたら審査に使えるという可能性もあるのですが、そのようなモデルを最終的に規定して、審査に応用することというのは可能なのでしょうか。そういう規格みたいなモデルが、逆に言うと、そういうモデルがないと審査には耐えられないというか、審査で何を対象とした骨であればいいのか。申請で出てきた骨のモデルの妥当性まで、毎回毎回チェックしなければならなくなると思うのですね。そこら辺が最終的に審査で FEM を使えるかどうかというところの基点になると思うのですが、皆さんの御意見を聞かせてください。

○堤委員

私ばかり喋って申し訳ないのですが、そういう方向で模擬骨のモデルを作りたいというのが、今の国際標準に出している狙いです。それとシミュレーションと、どうつなぐかというのは骨粗鬆症モデル、それから色々なモデル、年齢のモデル、そんなものを常にバリデーションが難しいと言いましたけれど、そういう骨モデルで使った実際のモデル実験と、シミュレーションと合わせていって、だんだんとシミュレーションを増やしていこう。今は弾性線形解析ですら認めてもらってないのですから、それを入口にして、徐々に高度なシミュレーションに持っていければと思っています。

<議題 4：その他>

○松本部長

まだたくさん議論があるのはよく分かっているのですが、その辺り、次回是非、堤先生にお話ししていただいて、そういうところまで議論を深めていきたいと思っています。姫野先生、全体で何かありますか。計算して、全部が分かるわけではもちろんないし、やはり色々な計算をしたものが、

どういうふうに臨床の現場にいかされていっているかという中から、最終的にここの審査に反映してくる。そういう循環型の構造だと思うのですね。それはやはり色々な経験を積んでいかないといけないし、大きなデータをたくさん、というか、データをたくさん積み上げていって、その上でそれをエビデンスとして進展していくというのが医療だと思います。ここですぐ審査に役立つ何かを出して議論しているわけではないので、大きな方向性をここで議論しているということで、御了解いただければと思います。少し長くなりましたが、本日は非常に良い御議論がいただけたと思います。

では、次回ですが、堤先生に先ほど色々御発言もありました。その関連でお話しいただくということでお願いします。あと事務局からはどうでしょうか。

○吉田事務局長　それでは事務局から連絡事項です。まずは、冒頭申し上げましたとおり、これから資料 2-1 を回収させていただきますので、今一度、右上のところに御記名されているかどうか、御確認いただければと思います。これから職員が回収にまいります。

あと、次回の開催日についてはまた追って御連絡させていただきたいと思います。以上です。

<閉会>

○松本部長　では、今日はどうもありがとうございました。