

2020年1月14日(火) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構14階西側会議室

第2回コンピューターシミュレーションを活用した医療機器ソフトウェアの
審査の考え方に関する専門部会の開催について

医学・医療のためのコンピューターシミュレーション技術の 開発現場の臨床現場の実情とあり方

京都府立医科大学大学院医学研究科

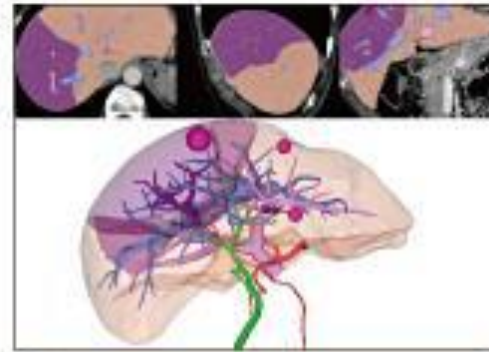
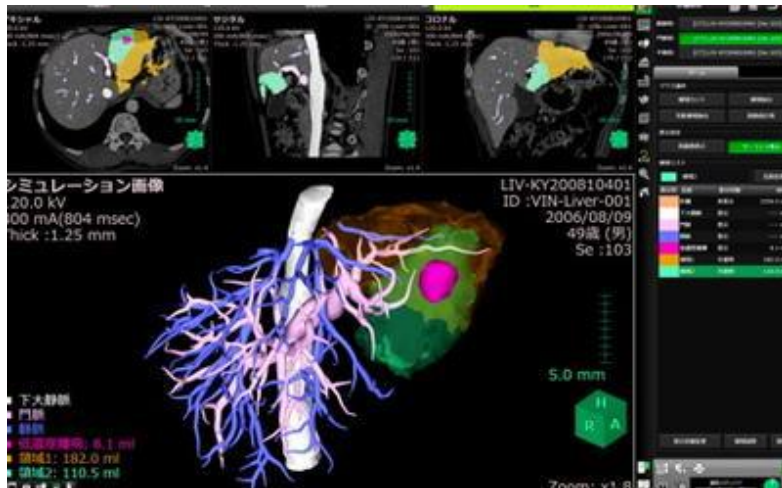
心臓血管外科・心臓血管血流解析学講座 成人先天性心疾患センター

Cardio Flow Design Inc. Founder & Technical Advisor

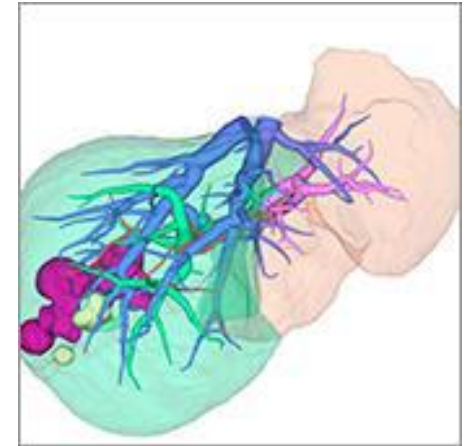
板谷慶一

『シミュレーション医学』保険医療の現状

肝臓がん領域



肝臓切除シミュレーション



**CTを用いて肝腫瘍と肝動脈・門脈・肝静脈との
3D位置関係から関切除範囲を最適化!**

➡ 形状のみのシミュレーション

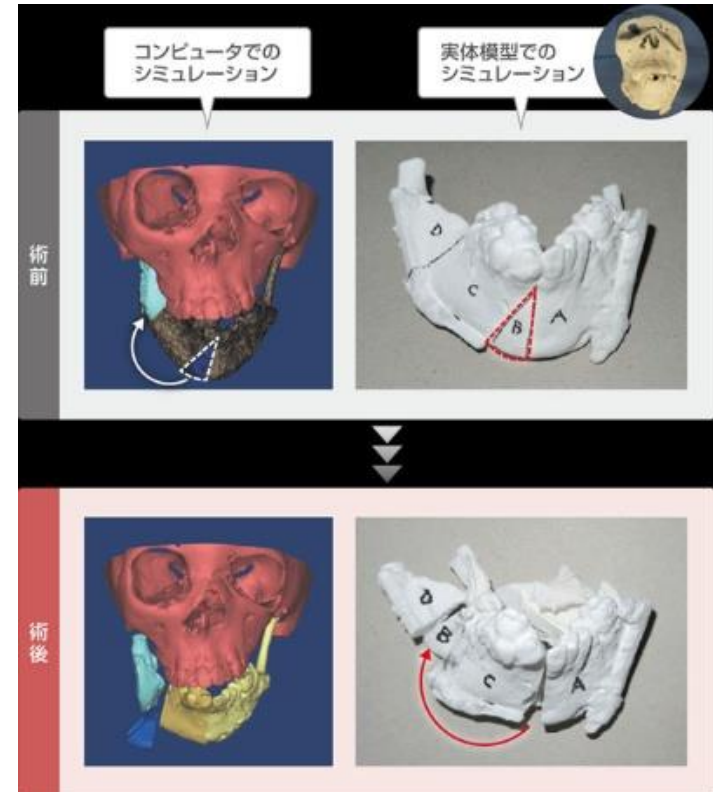
**2008年先進医療
2012年保険収載**

『シミュレーション医学』保険医療の現状

整形外科・形成外科領域

診療科	部位	対象手術
整形外科	四肢骨	大腿骨頭回転骨切り術、 大腿骨近位部（転子間を含む）骨切り術
	脊柱	脊椎、骨盤悪性腫瘍手術、椎弓形成など
形成外科	頭蓋	広範囲頭蓋底腫瘍切除・再建術、 頭蓋骨形成手術など
	眼窩	眼窩骨折整復術、眼窩悪性腫瘍手術など
	中耳	中耳、側頭骨腫瘍摘出術、 中耳悪性腫瘍手術（側頭骨摘出術）
	口腔	口蓋腫瘍摘出術（口蓋骨に及ぶもの）
	顔面	頬骨変形治療骨折矯正術、 顔面多発骨折靱血の手術
	顎骨	顎骨腫瘍摘出術、下顎骨部分切除術など

2016年度の
診療報酬改定で
新たに追加



CT及び3Dプリンタを用いて切除後の形態を最適化！
➡ 形状のみのシミュレーション 数値計算はまだ含まれず

循環器は『血流』である

Richter Y et al. *Circulation* 2006;113:2679-82

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Cardiology Is Flow

Yoram Richter and Elazer R. Edelman

Circulation. 2006;113:2679-82.
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.1267982
Circulation is published by the American Heart Association, Inc.
Copyright © 2006 American Heart Association
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539.

The online version of this article, along with updated information, is available at
World Wide Web
<http://circ.ahajournals.org/content/113/26/2679>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, and/or text from this article should be directed to the Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923. Online edition of this article is available at the <http://www.heart.org> website.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Circulation* is available at:
<http://circ.ahajournals.org/subscriptions/>

Downloaded from <http://circ.ahajournals.org/> at KITASATO UNIVERSITY on June 13, 2006

Editorial

Cardiology Is Flow

Yoram Richter, PhD; Elazer R. Edelman, MD, PhD

Panta rhei. (*Everything flows*).¹

Cardiology is about flow. The primary purpose of the cardiovascular system is to drive, control, and maintain blood flow to all parts of the body. Flow dictates the form and function of the heart and blood vessels through ontogenic and phylogenic development, the structural and functional consequence of repair, and in its end stages, remodeling and response to failure. Flow should therefore be

recognized as a fundamental feature of the vascular system. An entire field of study arose correlating disease with its underlying flow pattern.²⁻⁹ Several factors, including low shear stress, oscillatory (bidirectional) flow, and regions of eddies and/or boundary-layer separation, have repeatedly been shown by numerous researchers, using both numerical and observational techniques, to be the prime candidates for wreaking havoc on the vessel wall. Other authors have simulated these

2680 *Circulation* June 13, 2006

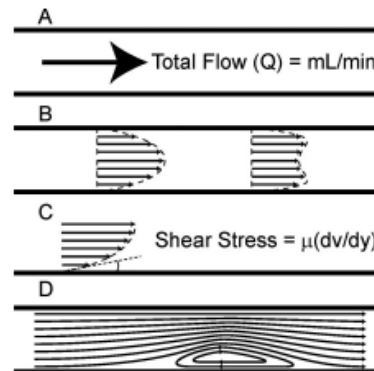


Figure 1. Basic concepts in fluid flow. A, Total flow is the volume of fluid that flows through the artery per unit time. B, The flow profile is the vectorial description of fluid velocity at each point in the cross section of the lumen. The profile can be parabolic (as seen on the left) but usually takes up much more complex forms (as seen on right). C, Shear stress is the force per unit area exerted on the vessel wall by the flowing blood and is proportional to the viscosity of blood and the derivative of the fluid velocity. D, Streamline descriptions of flow pattern show the paths of each particle within the flow and are especially convenient for highlighting flow disturbances such as this region of recirculation. Such flow disturbances commonly arise in arterial bends and bifurcations.

angiography. However, this region is by far the worst in terms of extent and vulnerability of disease.

Why Not Flow?

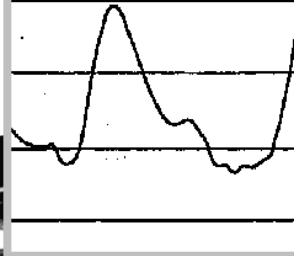
A central consideration in the incorporation of the concept of flow into clinical practice is our inability to reliably describe flow in most of the arteries of interest. Angiographic techniques such as TIMI frame count and myocardial blush are valuable but nonspecific. Doppler ultrasound can measure total flow but can only be applied in a handful of blood vessels that are relatively superficial. The Doppler flow wire provides an assessment of total intravascular flow. However, the manner of measurement forces assumptions about the flow profile. This profile is ordinarily assumed to be parabolic. In practice, however, most arteries of interest have profiles that are far from parabolic. This is particularly true in the most important regions, which typically include one type or another of flow disturbance. Consequently, the results of flow wire measurements can be misleading. A common characteristic of all of the technologies mentioned above is that they only describe total flow and give no information about the sometimes more important flow pattern.

Newer, more advanced imaging modalities such as magnetic resonance angiography offer the potential for

CFD (Computational Fluid Dynamics)シミュレーション

結果の確認

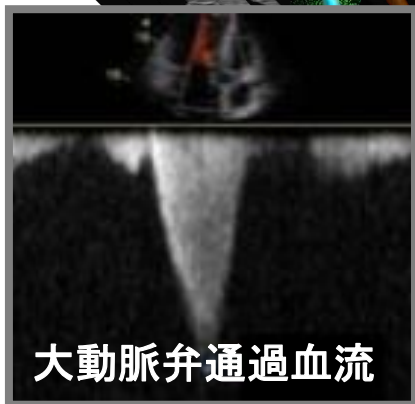
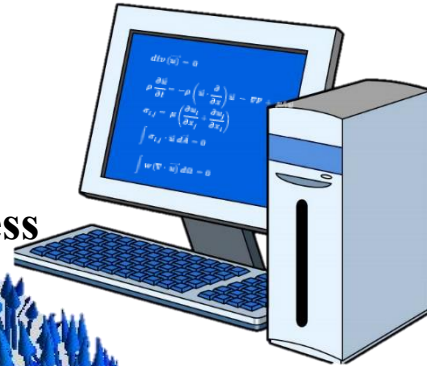
上行大動脈圧



Wall Shear Stress

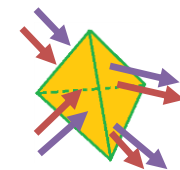
高

低



大動脈弁通過血流

各分枝還流域ごとにバイアビリティを定量化

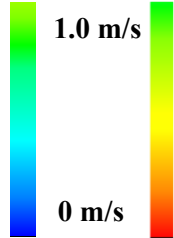


境界条件のコンセプト: 『生理学』による『データ同化』

Itatani K. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2017;65(11):611-621

血流速度

Native ITA bypass



計測圧

$$P_m(t) =$$

外力

$$P_f(t)$$

順行波

$$P_q(t)$$

慣性力

$$P_l(t)$$

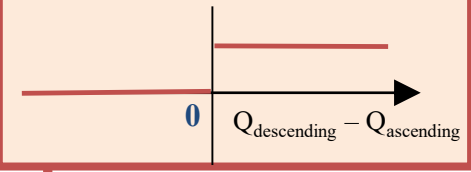
$$P_q(t) = Z_0 Q_{inlet}$$

Z_0 : 特性インピーダンス

$$P_l(t) = -L \frac{dQ}{dt}$$

L : 慣性係数

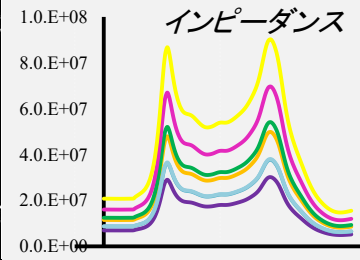
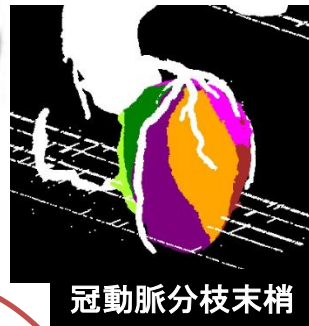
Heaviside関数 $H(x)$



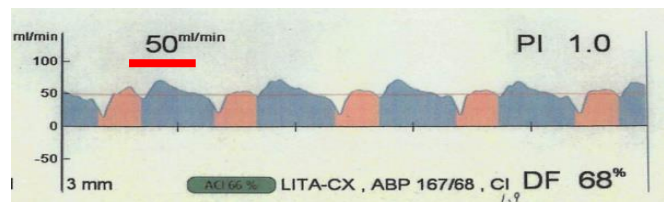
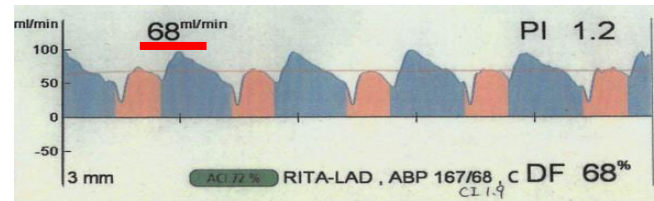
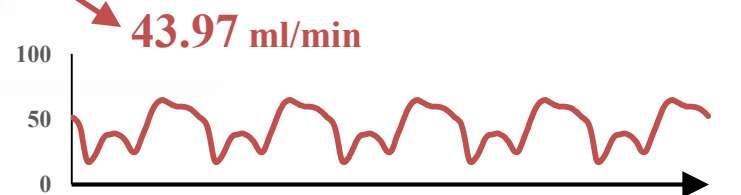
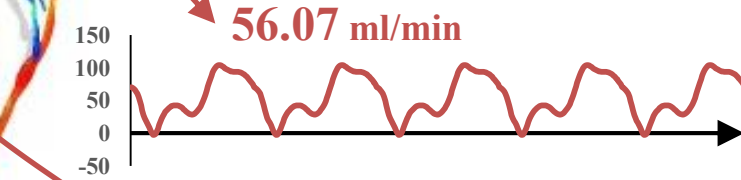
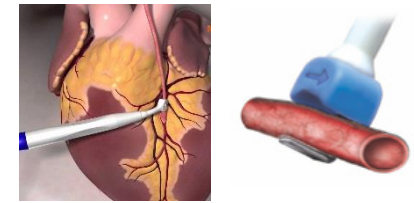
自律神経調節

頸部分枝・下行大動脈末梢

$$P(t) = P_m - Z_0 Q - L \frac{dQ}{dt} \pm R \times H(Q_{out} - Q)Q$$



計測: Transit time flowmeter

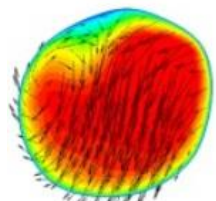
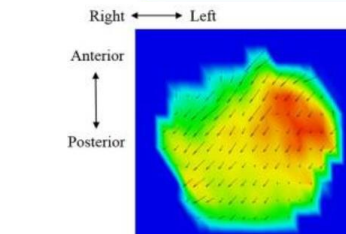
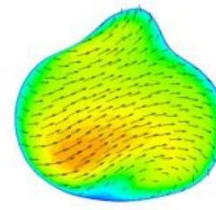
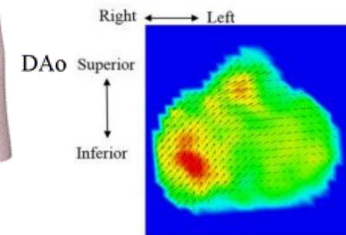
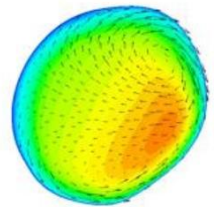
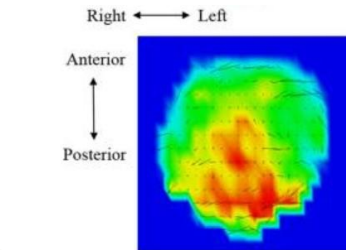
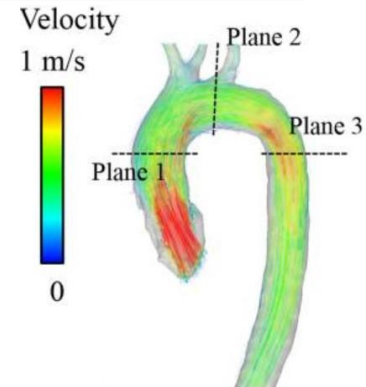
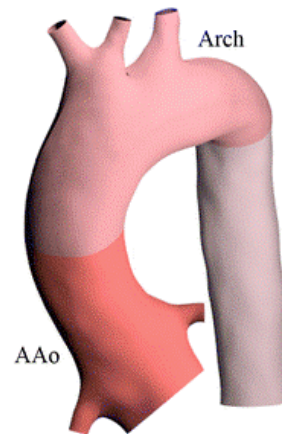
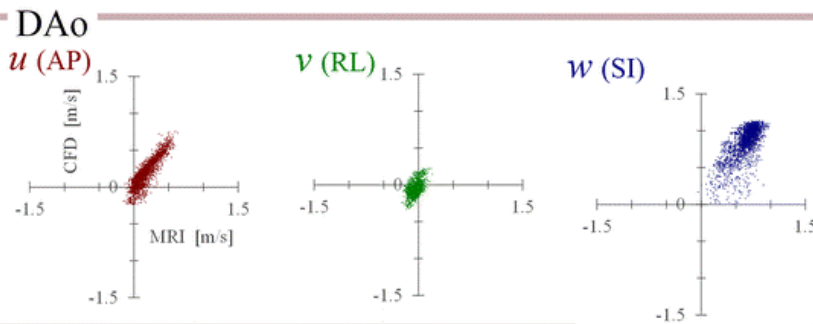
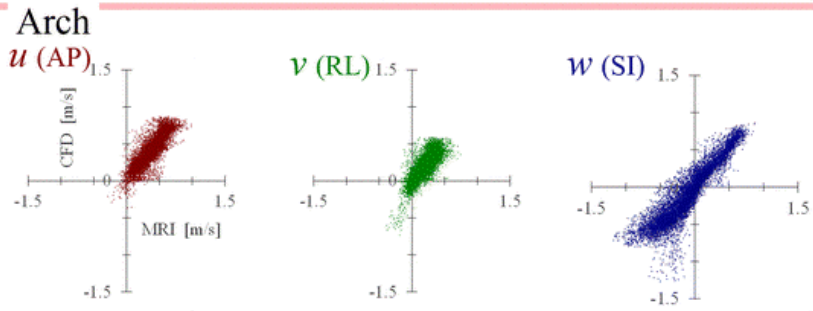
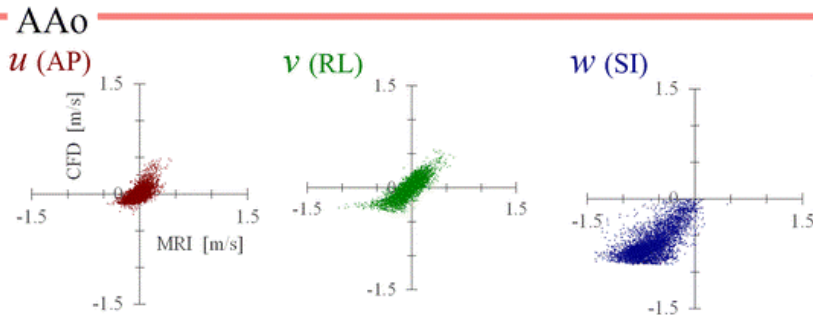


4D flow MRI計測との”Validation”

Miyazaki S et al. Heart Vessels 2017; 32(8): 1032–1044.

MRI: 計測

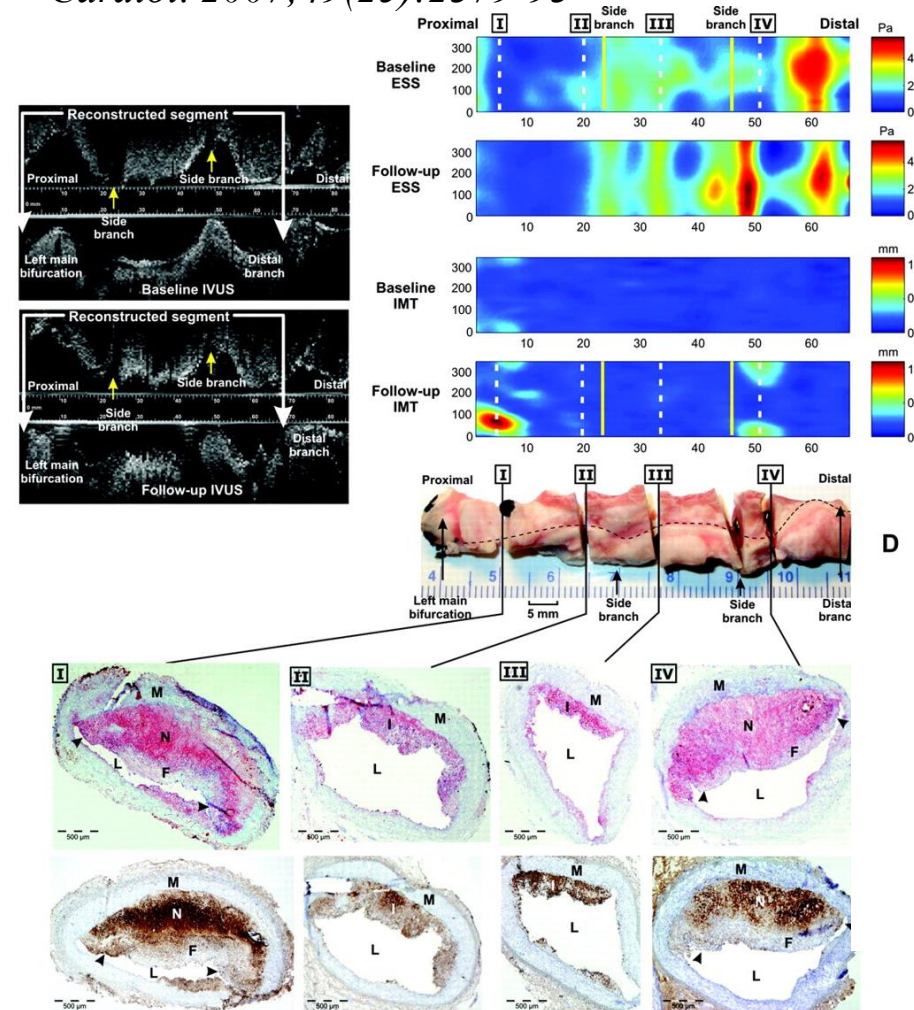
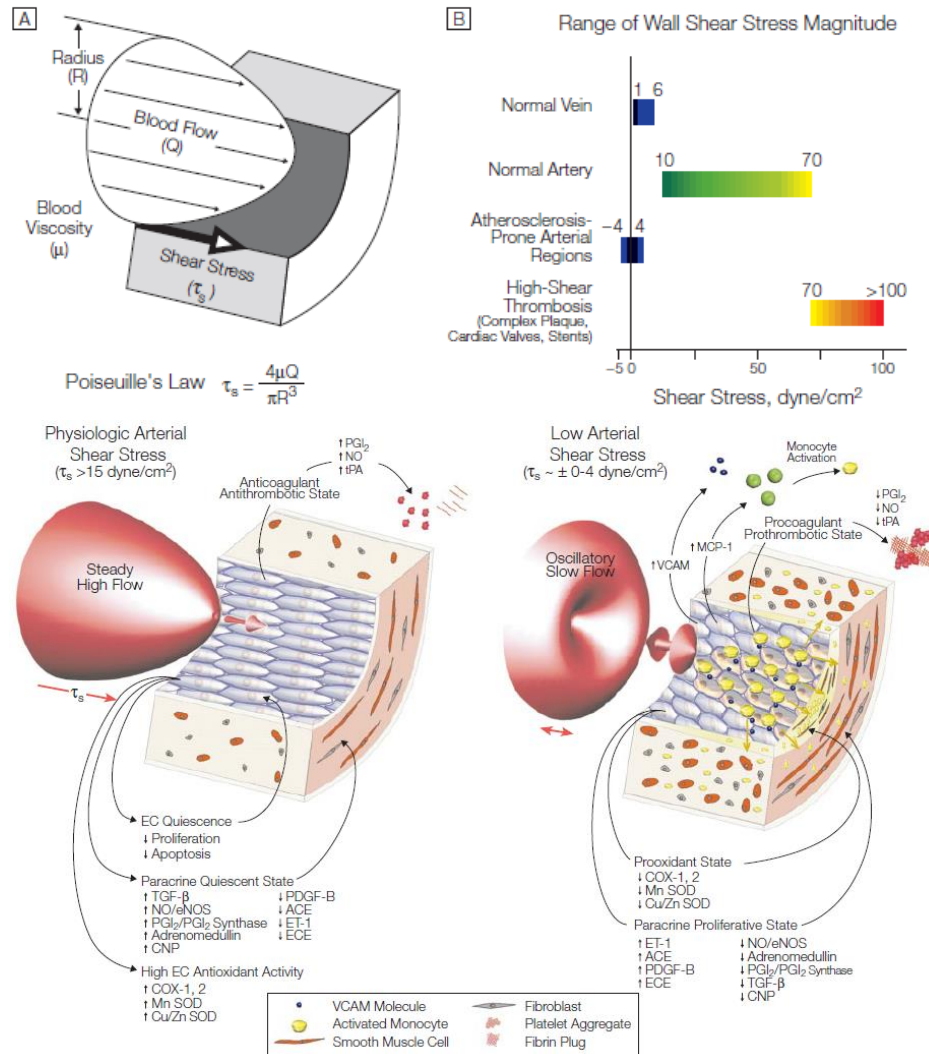
CFD: 計算



血管内皮をこする力 Wall Shear Stress (WSS)

Malek AM et al. JAMA 1999;282:2035-42

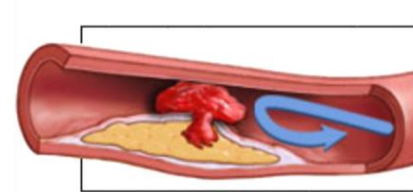
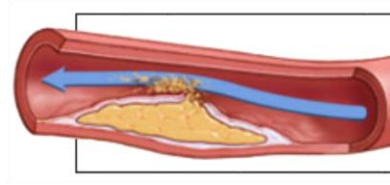
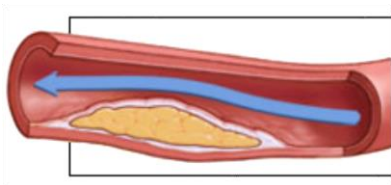
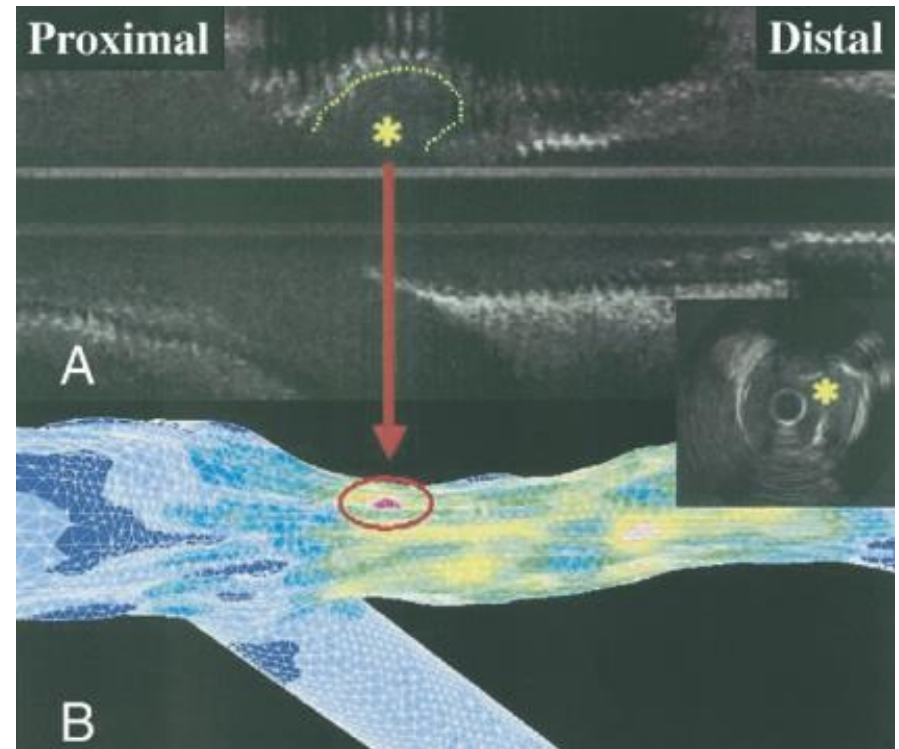
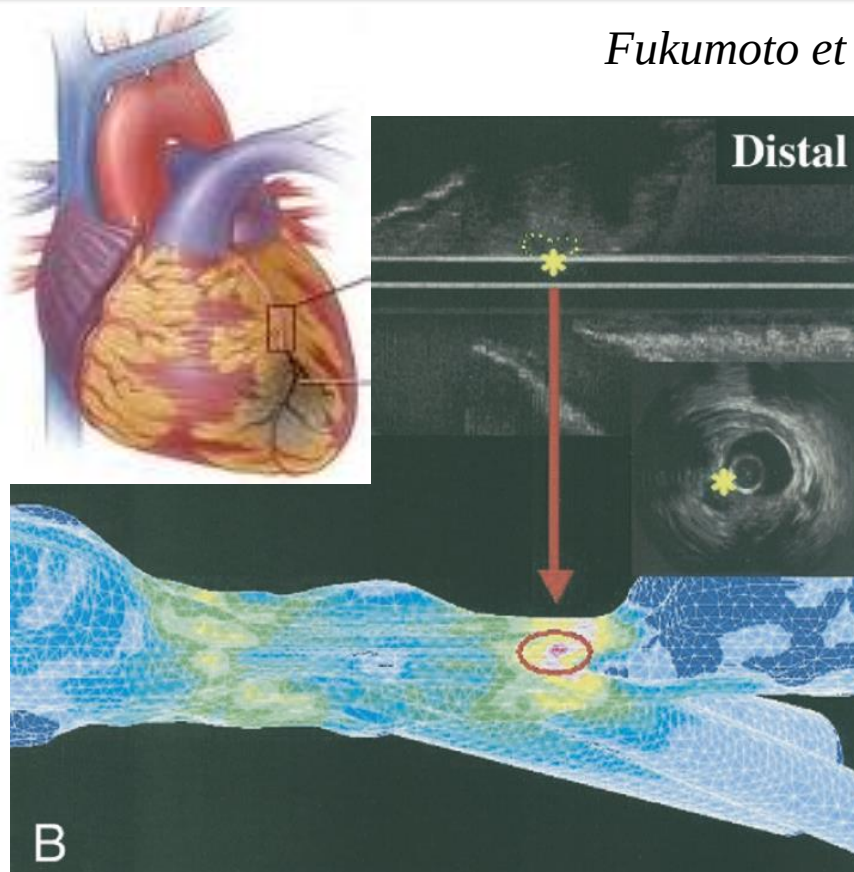
*Chatzizisis YS et al. J Am Coll
Cardiol. 2007;49(25):2379-93*



低すぎるWSSはプラークを促進

WSSとプラーク破綻

Fukumoto et al. JACC 2008;51:645-50

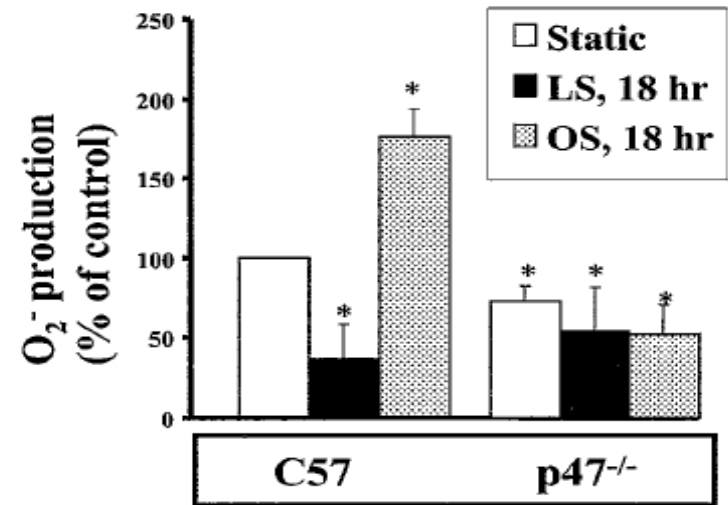
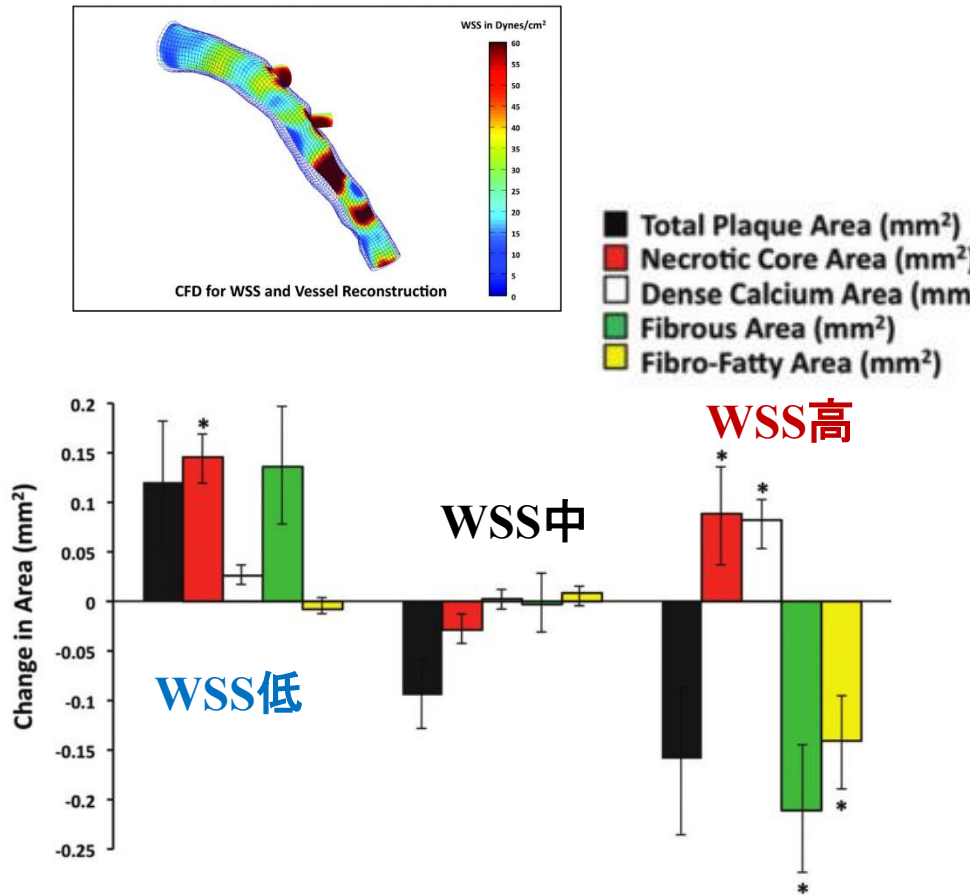


高すぎる Wall Shear Stress にさらされるとプラークは破たんする

WSSと血管内皮障害

Samady et al. *Circulation* 2011;124(7): 779-88

Hwang J et al. *Biochemistry*.
2003;42(46):13698-707



LS: laminar shear 拍動で向きが固定
OS: oscillatory shear 拍動で向きが変わる
C57: マウス大動脈内皮細胞
P47^{-/-} : NAD(P)H oxidase 欠損マウス

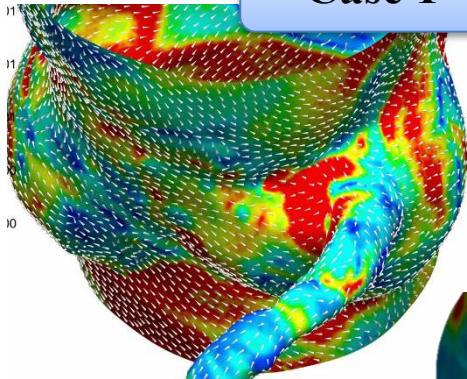
低すぎるWSSはプラークを促進!

揺らぐWSSは活性酸素を誘発!

WSSの”ゆらぎ” Oscillation Shear Index (OSI)

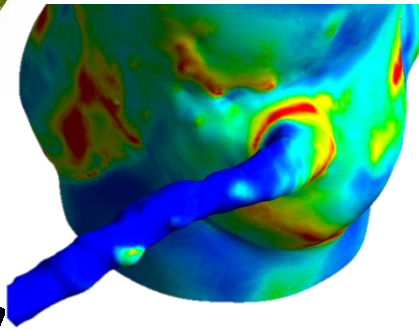
板谷慶一 循環器内科; 2019;86(6):739-45

Case 1



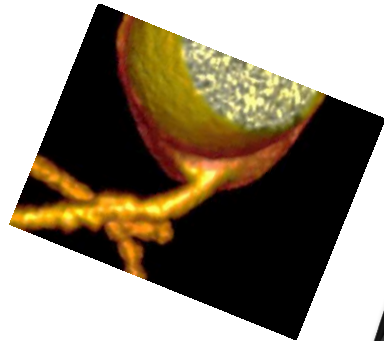
WSSと

その揺らぎ
OSI



0.5

0.0

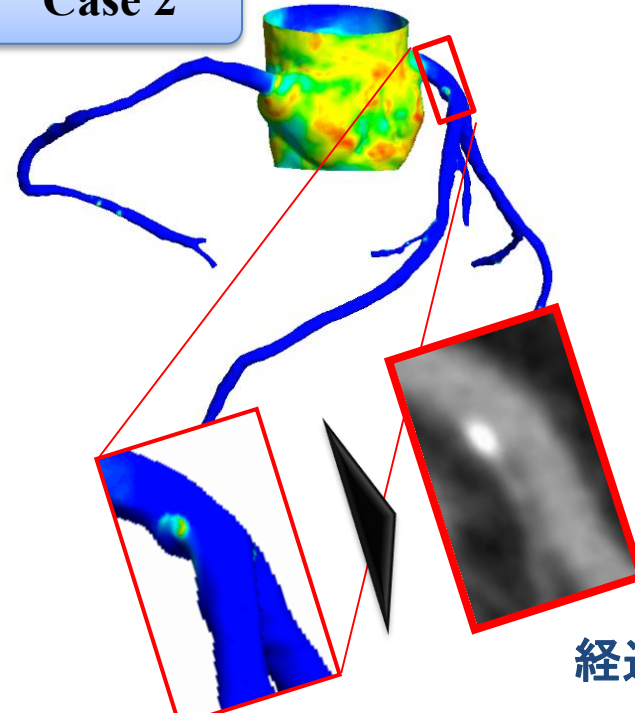


経過観察後



高OSI部位でプラーク進展!

Case 2



経過観察後

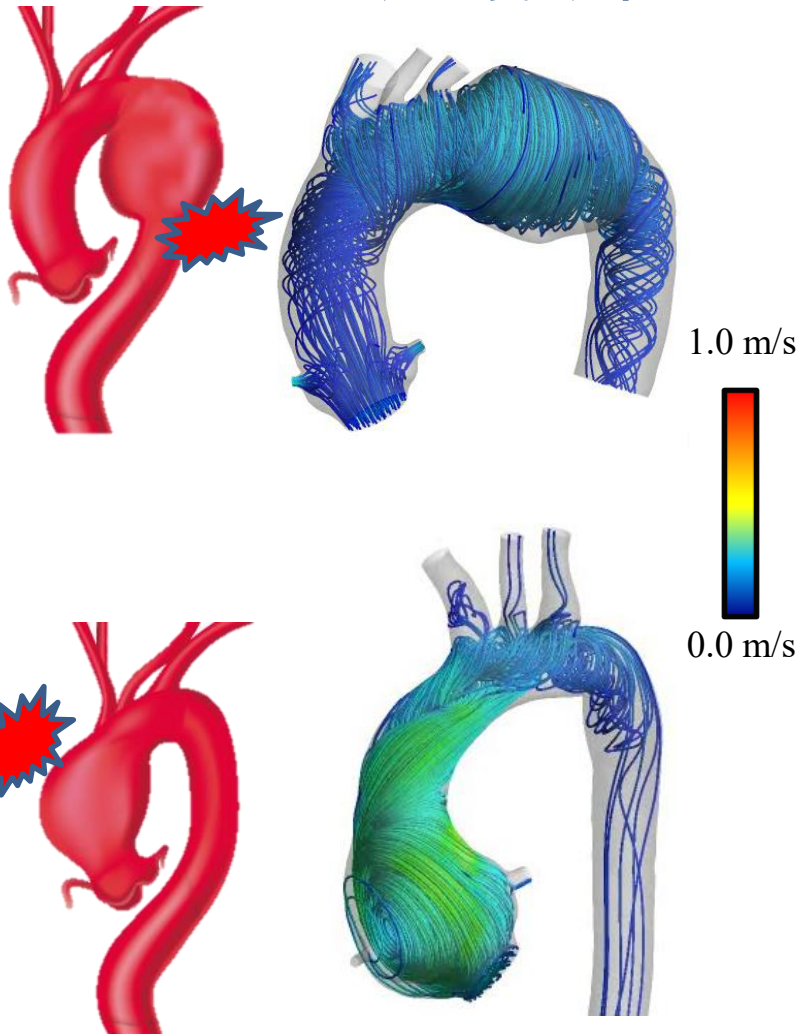


高OSI部位に内膜石灰化!

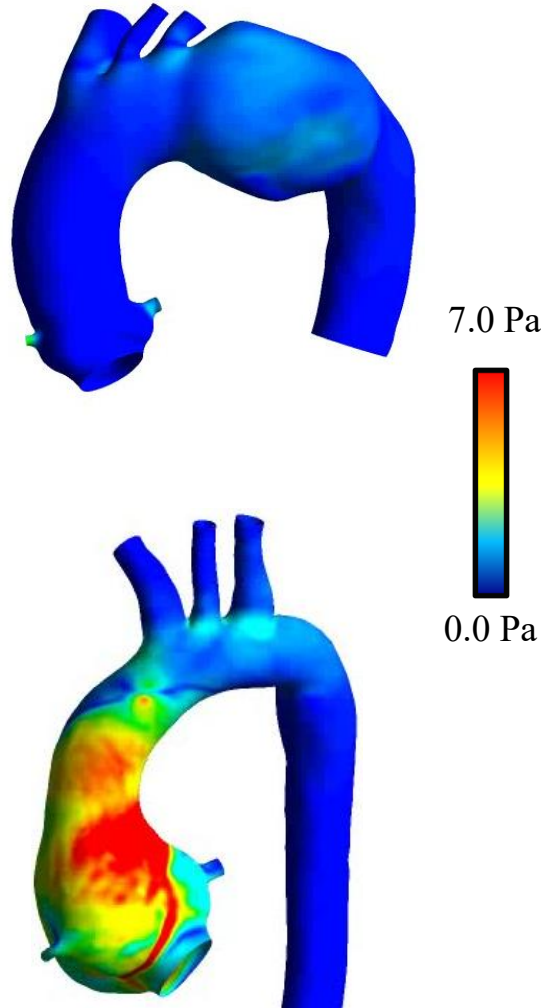
大動脈瘤と血管内皮をこする力WSS

Numata S et al. Euro Journal of Cardiothorac Surg. 2016;49(6):1578-85

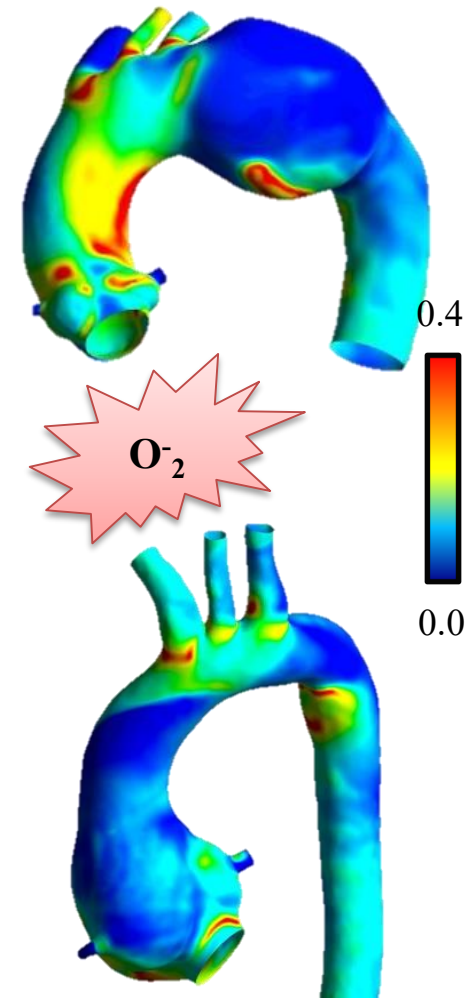
血流速度・流線



WSS



WSSのゆらぎOSI



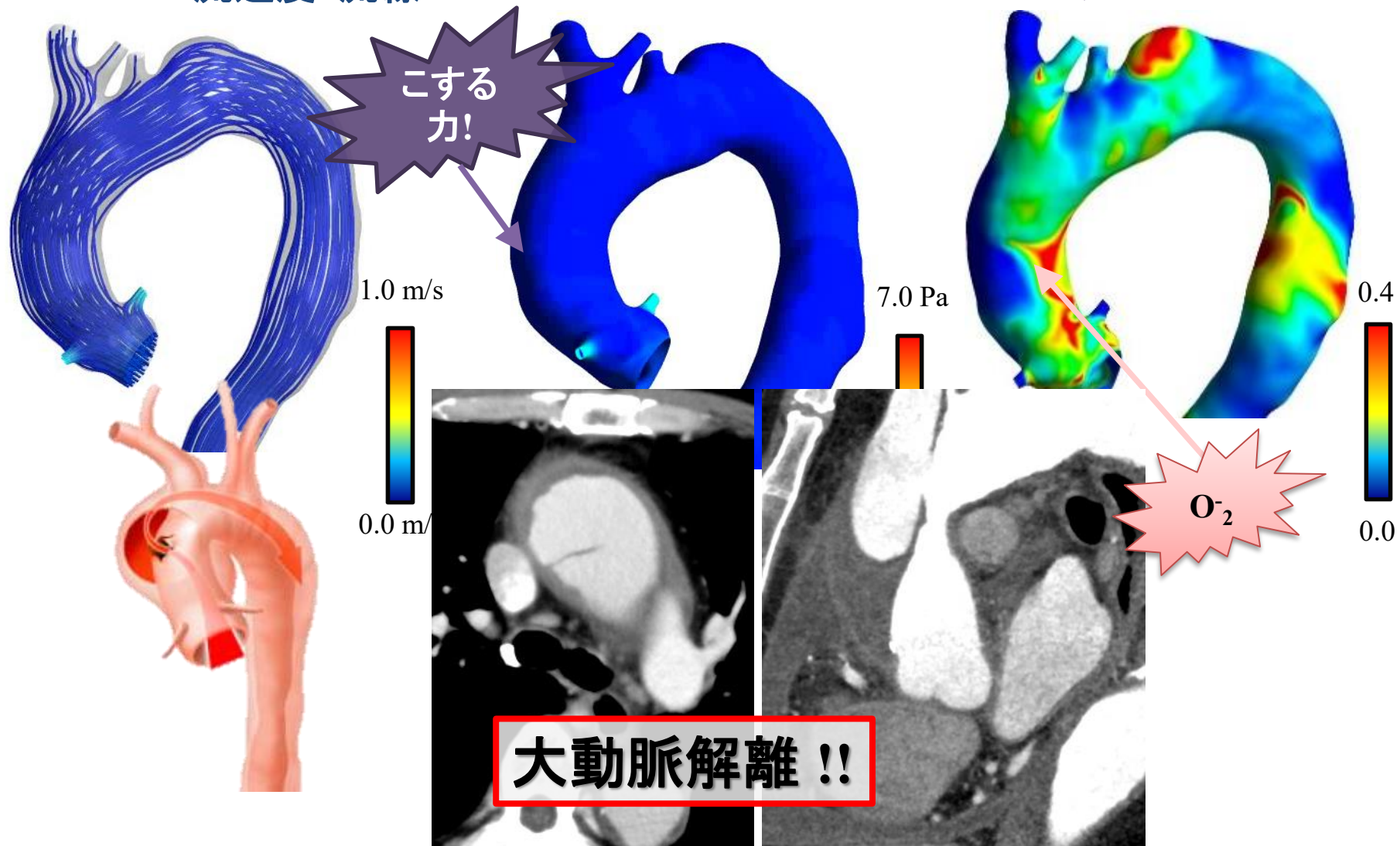
血管内皮をこする力WSSと血管イベント

Numata S et al. Euro Journal of Cardiothorac Surg. 2016;49(6):1578-85

血流速度・流線

WSS

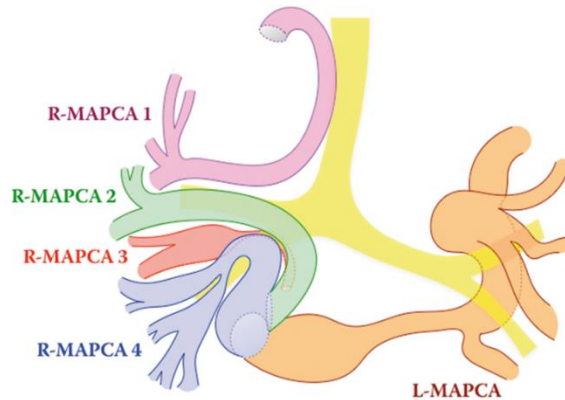
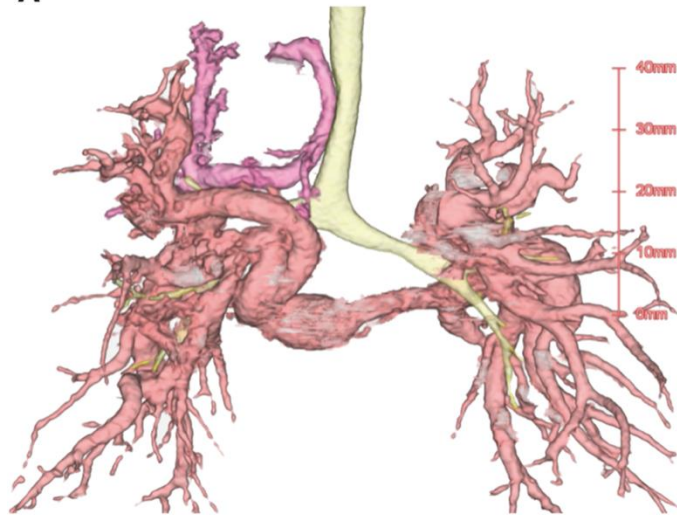
WSSのゆらぎOSI



小児肺動脈再建手術(Uniforcization)でも

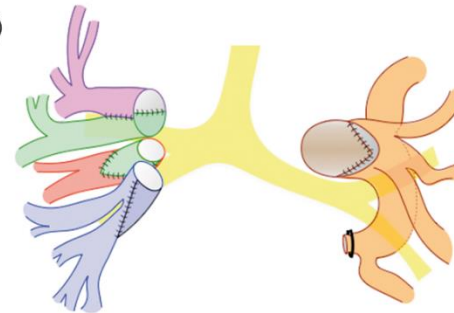
Kato N et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;26(2):293-300.

A

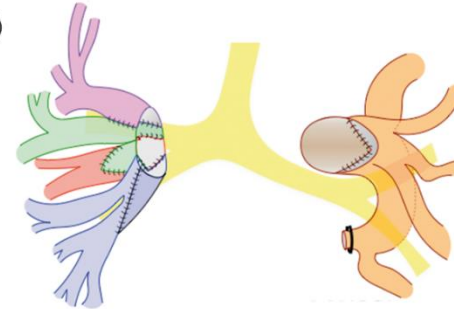


B

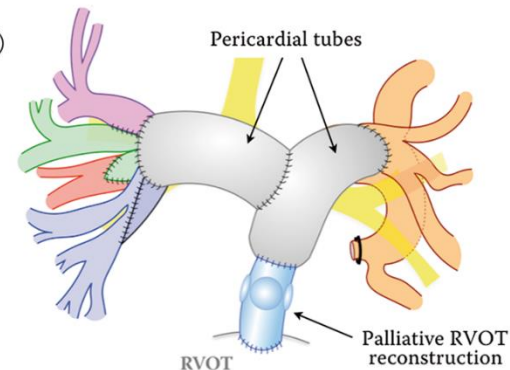
①



②

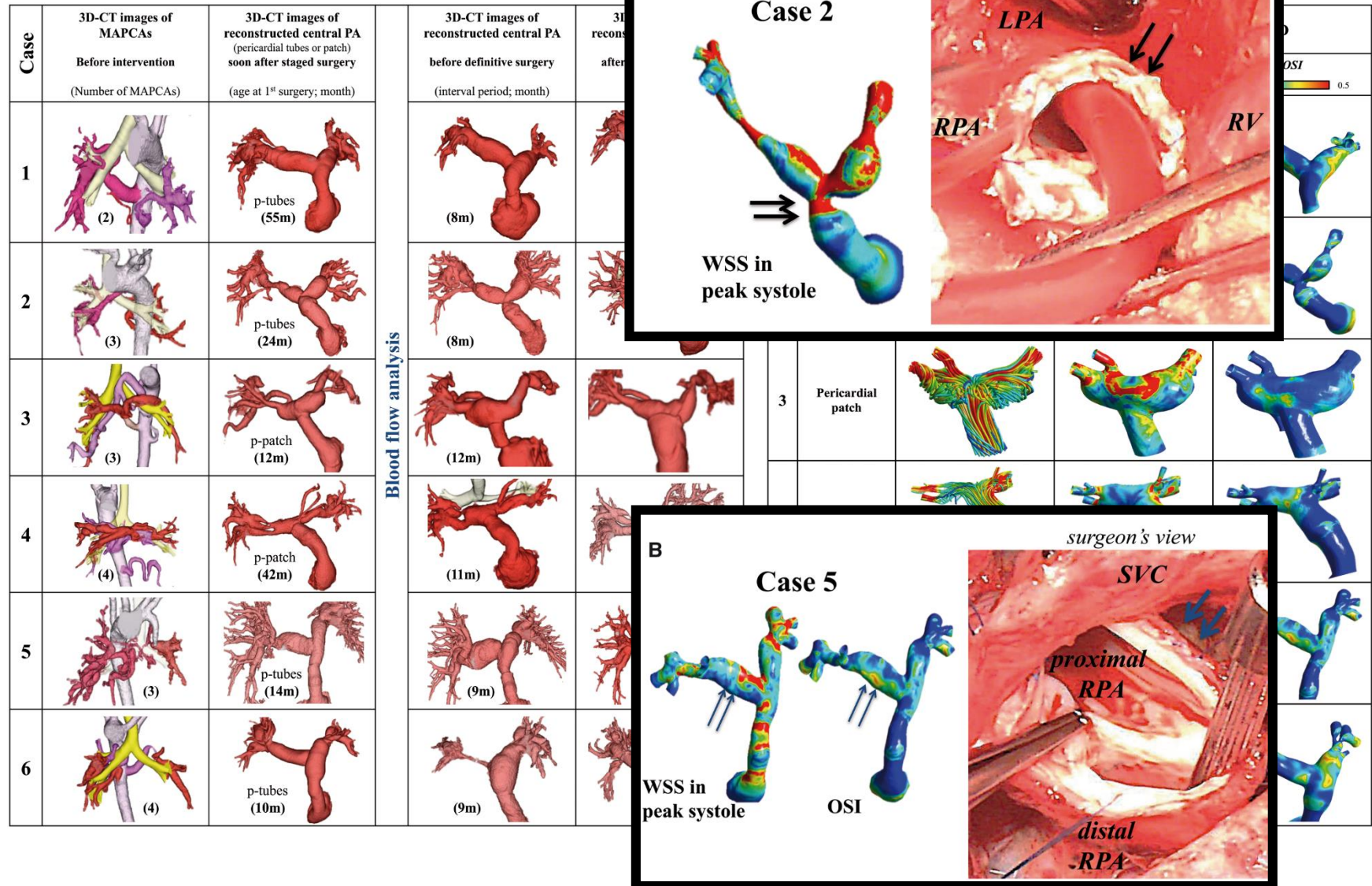


③



小児肺動脈再建手術(Uniforcization)でも

Kato N et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;26(2):293-300.

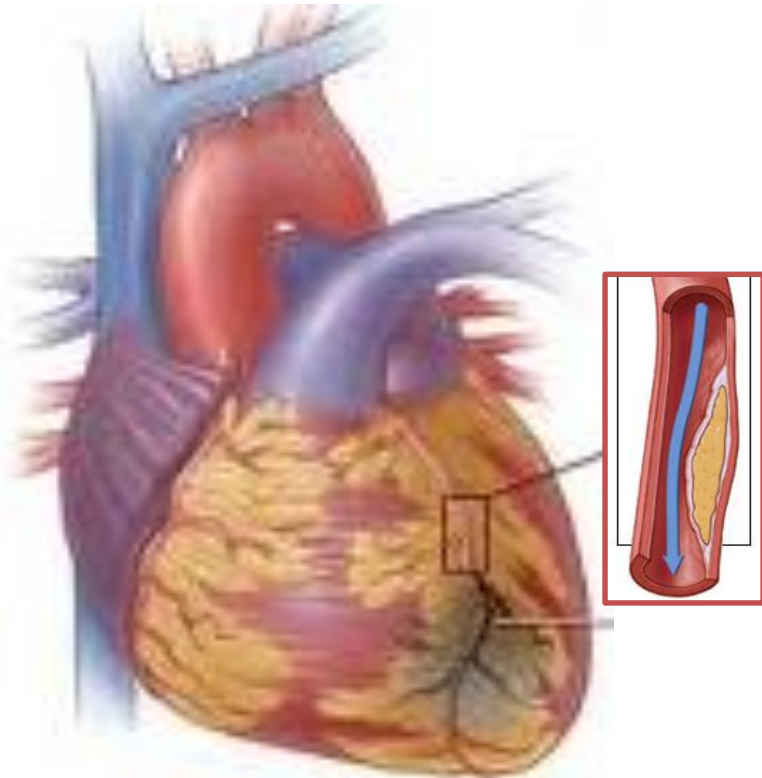


虚血性心疾患の重症度の診断

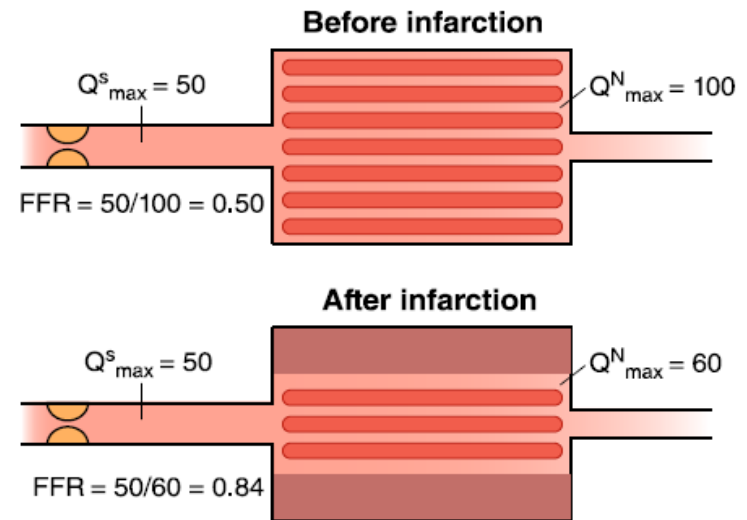
虚血性心疾患

心臓(心筋)を栄養する冠状動脈

プラークが沈着し狭窄 狭心症・心筋梗塞



酸素需要と血流供給



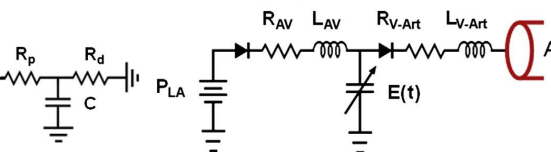
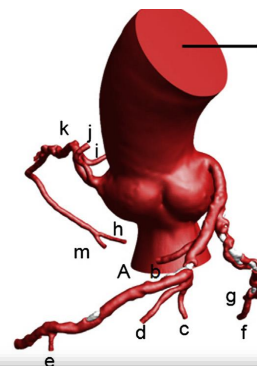
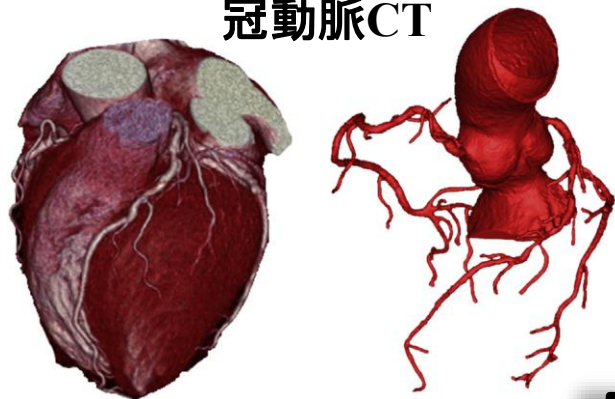
FFR: Fractional Flow Reserve

冠血流予備比

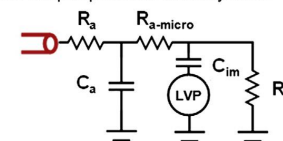
$$= \frac{P_{\text{末梢}}}{P_{\text{中枢}}} = \frac{Q_{\text{現状}}}{Q_{\text{狭窄解除}}}$$

CFDで非侵襲にFFRを推定

冠動脈CT

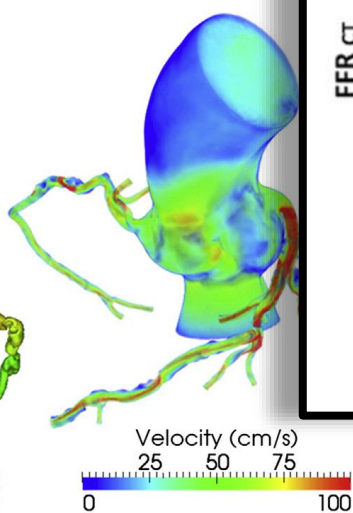
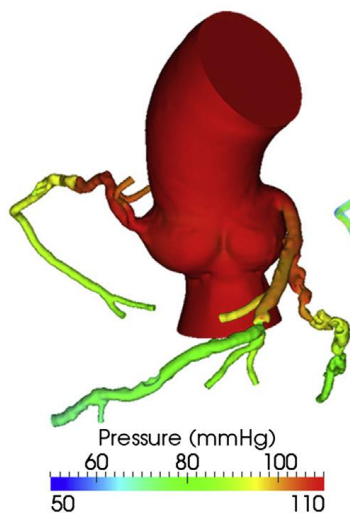


a-m: Lumped-parameter coronary model

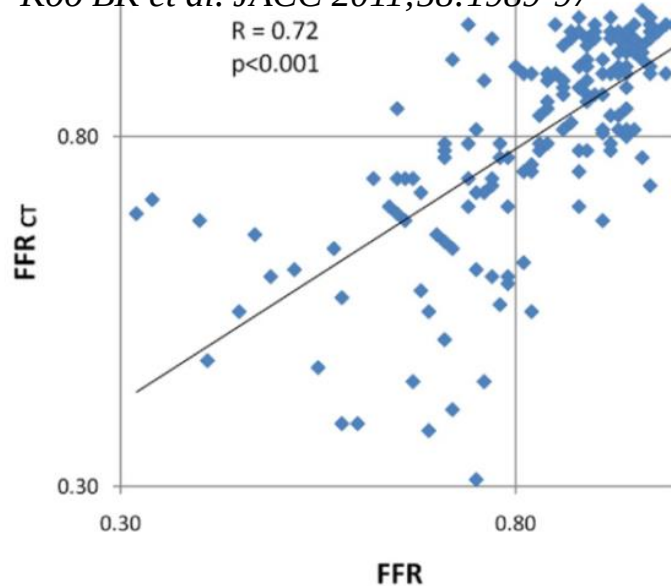


血压分布

速度分布

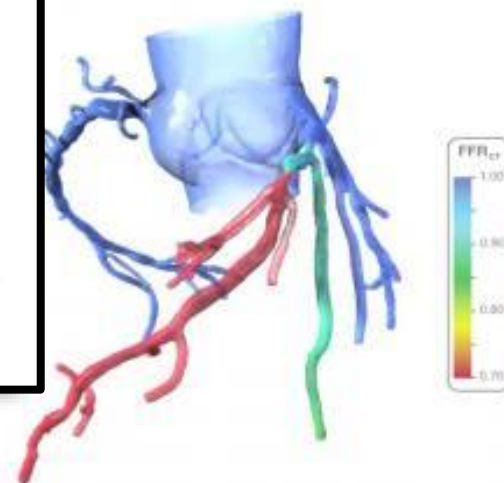


Koo BK et al. JACC 2011;58:1989-97



HeartFlow™

Virtual FFR



多施設の膨大なNでのエビデンス

HeartFlow NXT study

Nørgaard *BL et al. JACC* 2014;63(12):1145-55

Subjects screened for inclusion in NXT:
365

Coronary CTA sent
FFR_{CT} Core Laboratory
357 subjects

Coronary CTA accepted
by FFR_{CT} Core Laboratory
310 subjects

Subjects analyzed
254

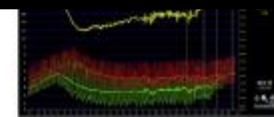
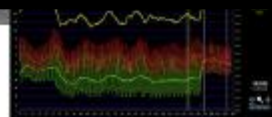
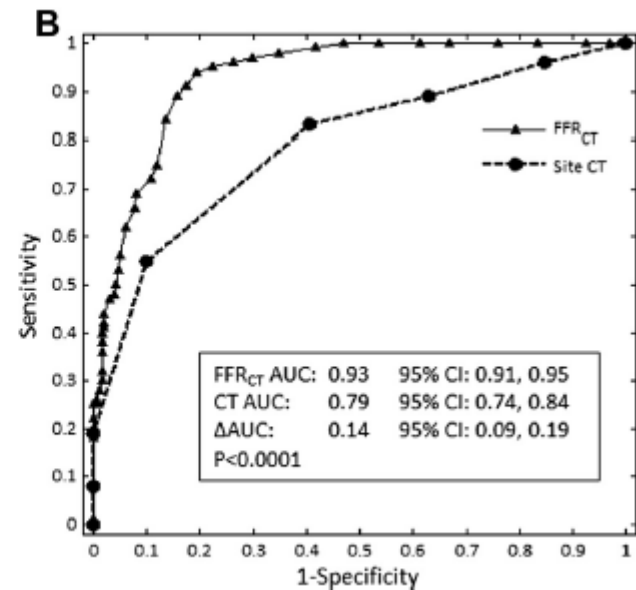
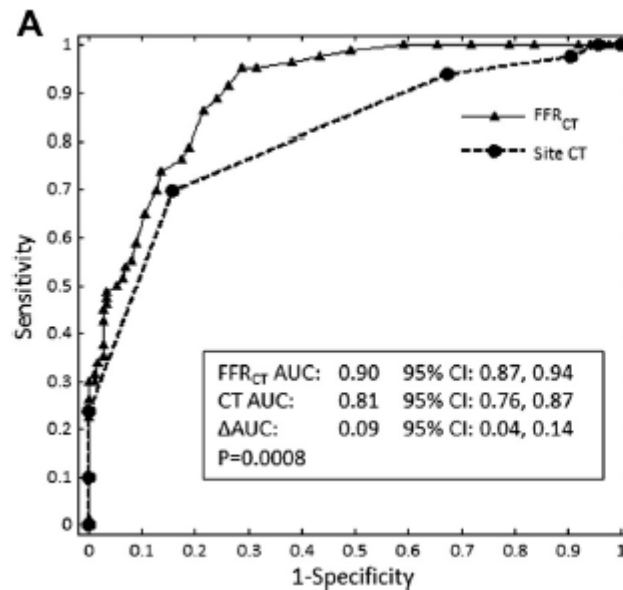
Subjects with a coronary artery
stenosis 30%-90% accepted
coronary CTA
251

Right Coronary
Artery
CT stenosis >90%

Left Anterior Descending
Artery
CT stenosis 50-70%



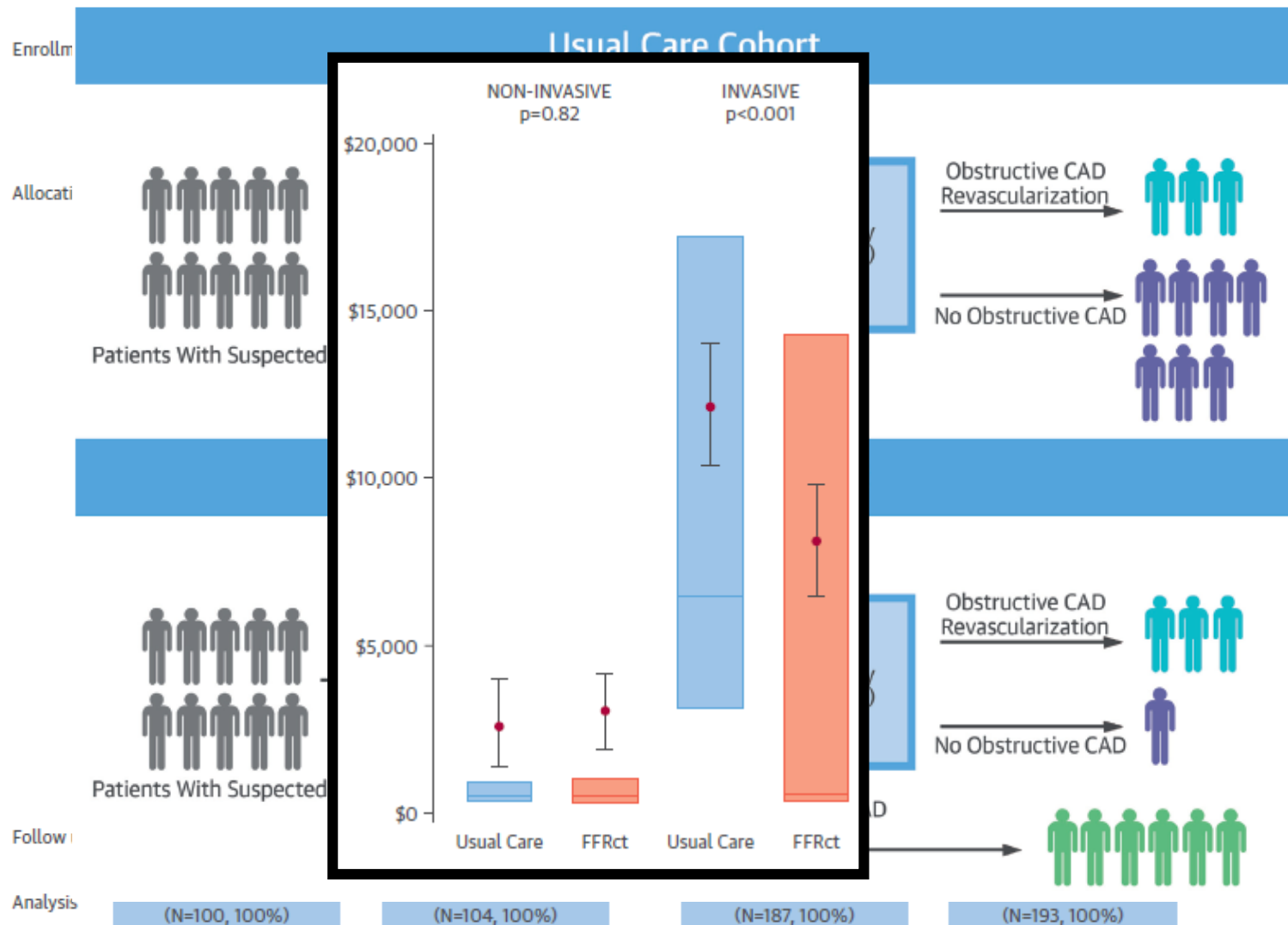
FFR_{CT} Model



医療経済的な効果も立証

PLATFORM study

Douglas PS et al. J Am Coll Cardiol 2016;68:435–45



FFR_{CT} 保険診療としての本邦での位置づけ

FFR_{CT}の適正使用指針 日本循環器学会 2016/11/29

以下の全てを満たす患者に、本品の特性を十分に理解した上で、使用すること。

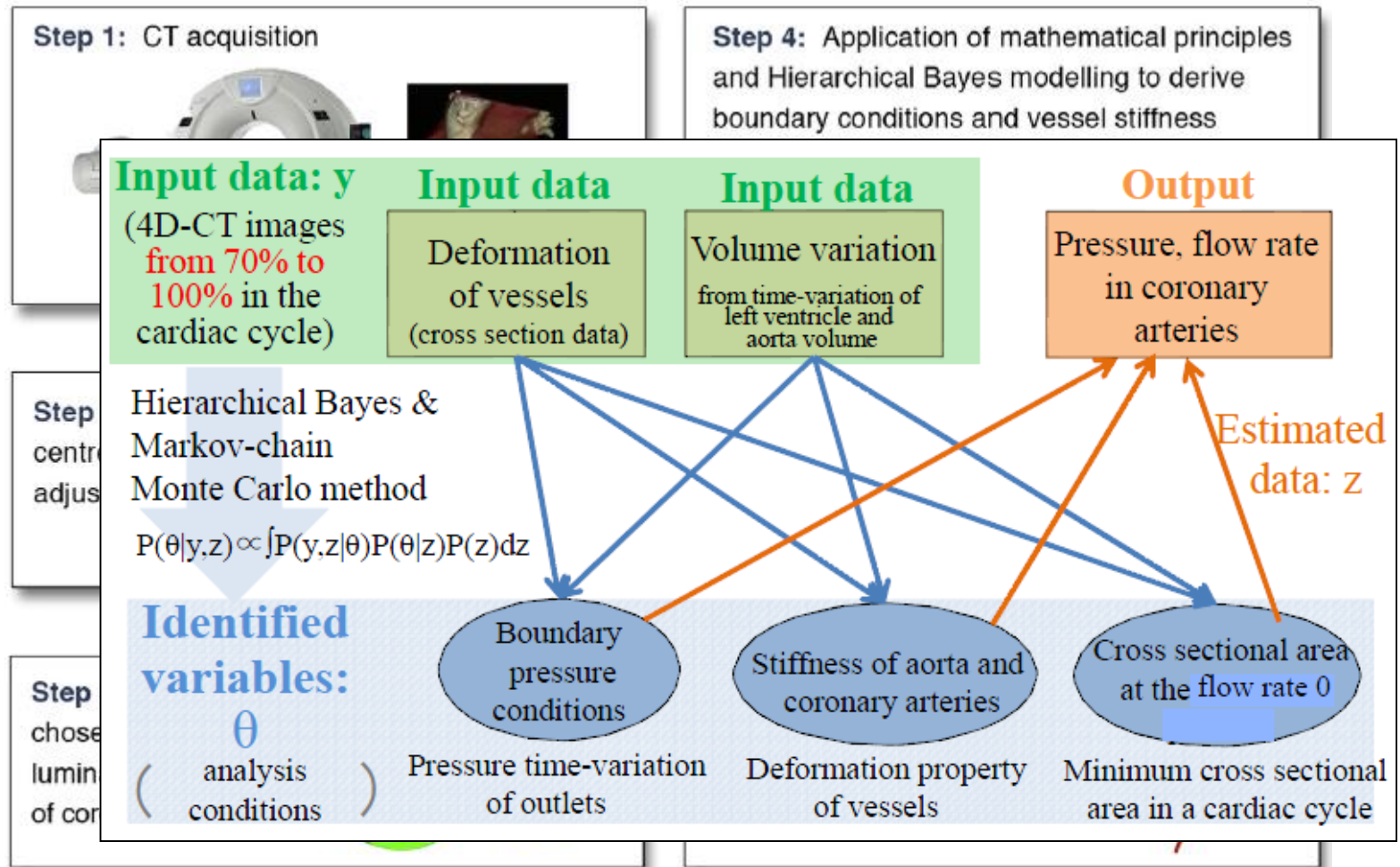
- (1) 医学的理由により心臓 CT 検査が行われた患者 (* 1)
- (2) 症状が安定した患者 (* 2)
- (3) 心臓 CT 上目視で 50%以上の狭窄病変を認めており、心臓 CT や症状だけでは心筋虚血の有無の判断が困難な患者 (* 3)
- (4) 虚血が検出された場合には血行再建 (PCI あるいは CABG) の適応となる患者や病変 (* 4)

以下の (* 1) ~ (* 4) の場合には本品を使用しないこと。

- (* 1) ・スクリーニング目的の患者
- (* 2) ・症状が不安定な患者 (急性胸痛、心原性ショック、収縮期血圧が 90 mmHg 未満の不安定な血圧、重度のうっ血性心不全 (NYHA 心機能分類で III 又は IV) もしくは急性肺水腫など)
- (* 3) ・心臓 CT 所見により狭窄率が目視で 50%未満の病変
 - ・心臓 CT 所見により狭窄率が目視で 50%以上の病変であっても、明らかな虚血症状を有し、心臓 CT 上、標的病変が明らかな場合
 - ・FFR_{CT}の結果にかかわらず、冠動脈造影検査や他の虚血診断を行う検査 (FFR 検査等) を考慮しなければいけない患者
- (* 4) ・FFR_{CT}の結果にかかわらず、血行再建の対象とならない患者
 - ・FFR_{CT}の結果にかかわらず、対象となる冠動脈径が 2.0mm 以下等の解剖学的な条件により、血行再建の適応とならない病変

Virtual FFR 本邦から開発された技術も

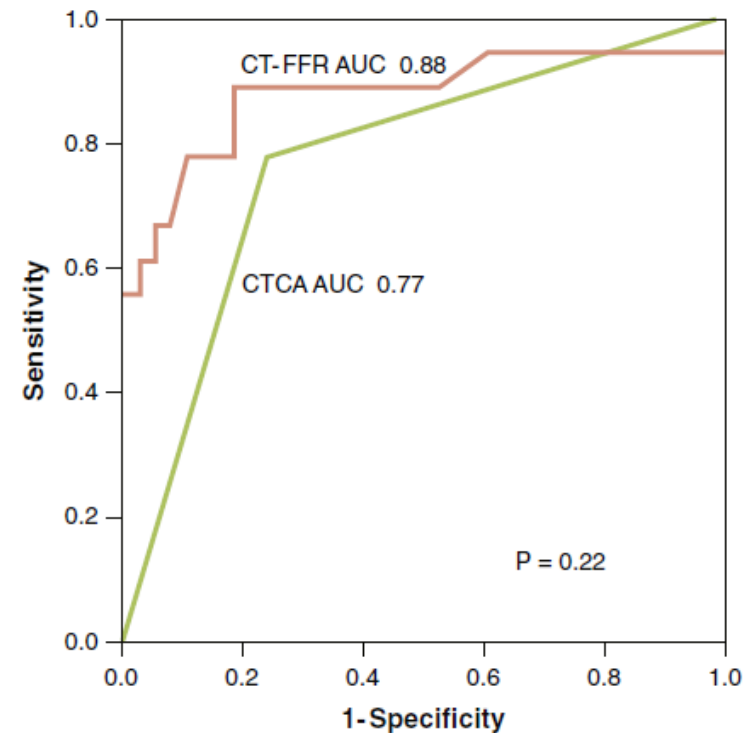
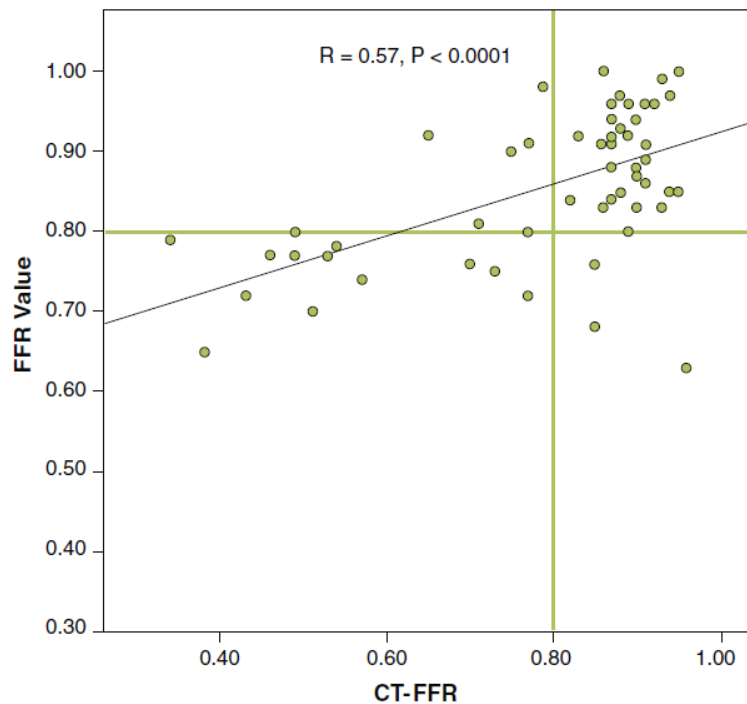
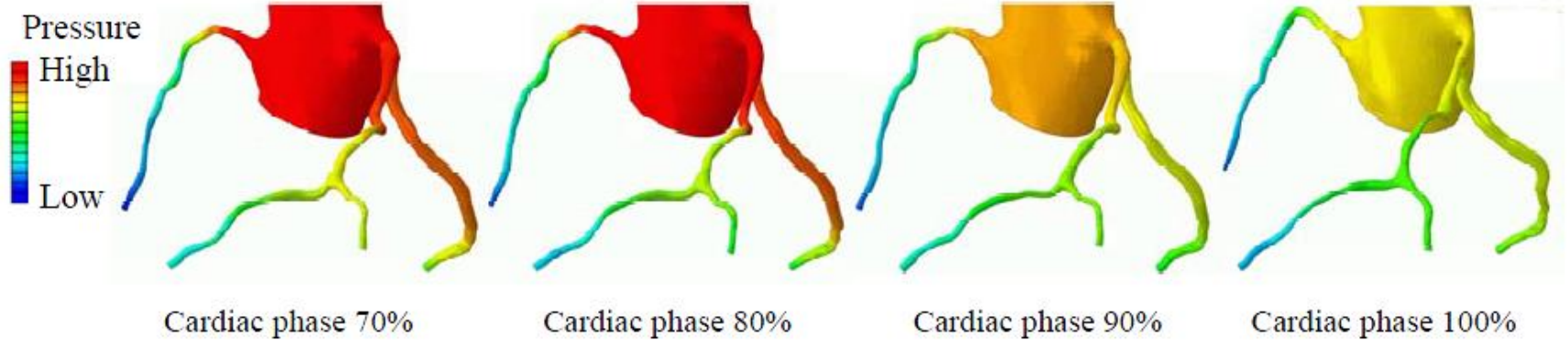
CT- FFR (ワークステーションVitrea キヤノンメディカルシステムズ)



Ko BS et al. JACC Imaging 2016; in-press.

Hirohata K et al. SPIE Medical Imaging 2015;9412-94:26.

CT-FFR とその精度



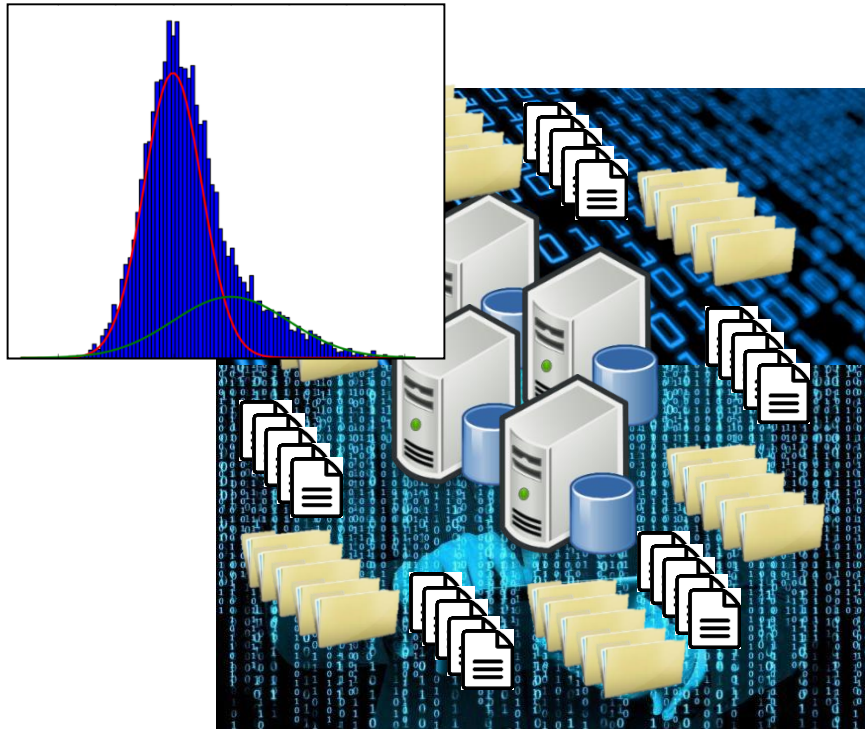
Ko BS et al. JACC Imaging 2016; in-press.

Hirohata K et al. SPIE Medical Imaging 2015;9412-94:26.

流体力学は『場の理論』

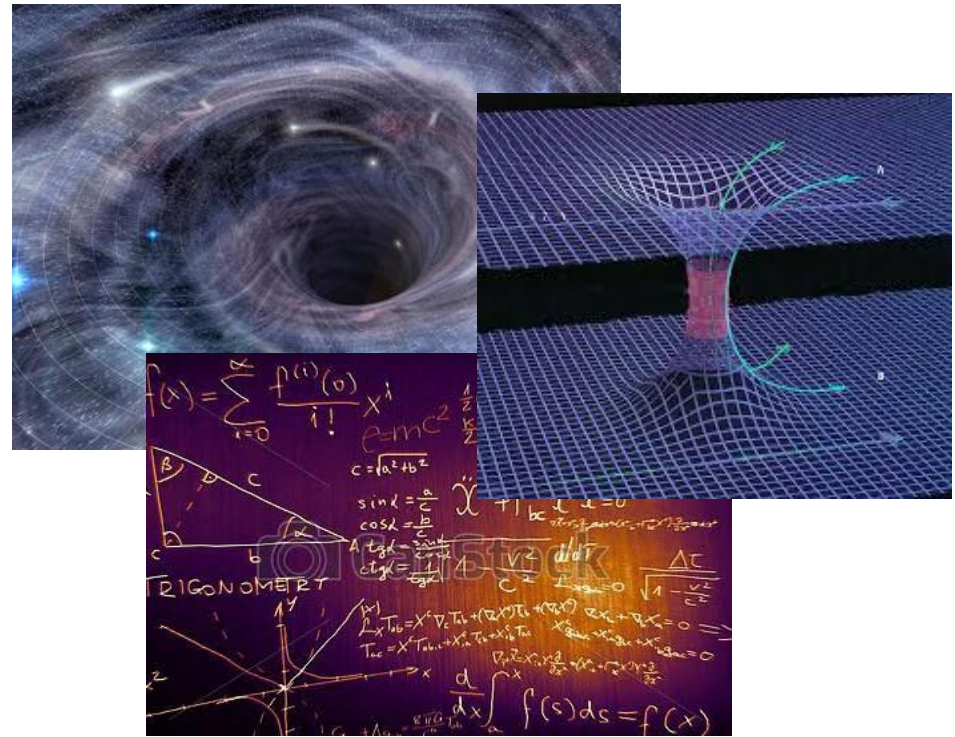
『データサイエンス』

- データに基づき
離散パラメータを推定



『場の理論』

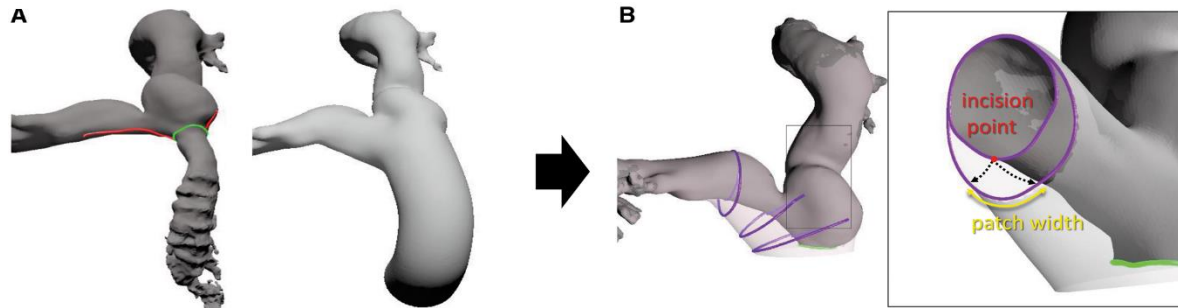
- 理論に基づき
物理量の分布を推定



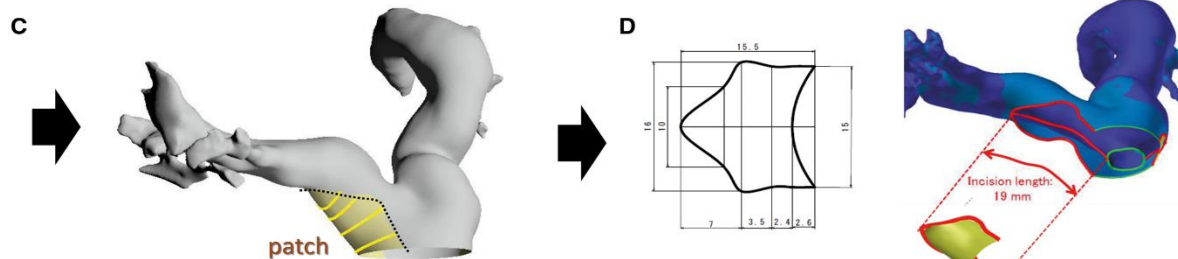
単なるパラメータ推定 → 物理量の『場』が持つ豊かな世界

場の理論とシミュレーションの相性は意外と良い

Miyaji K et al. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 May 1;28(5):775-82

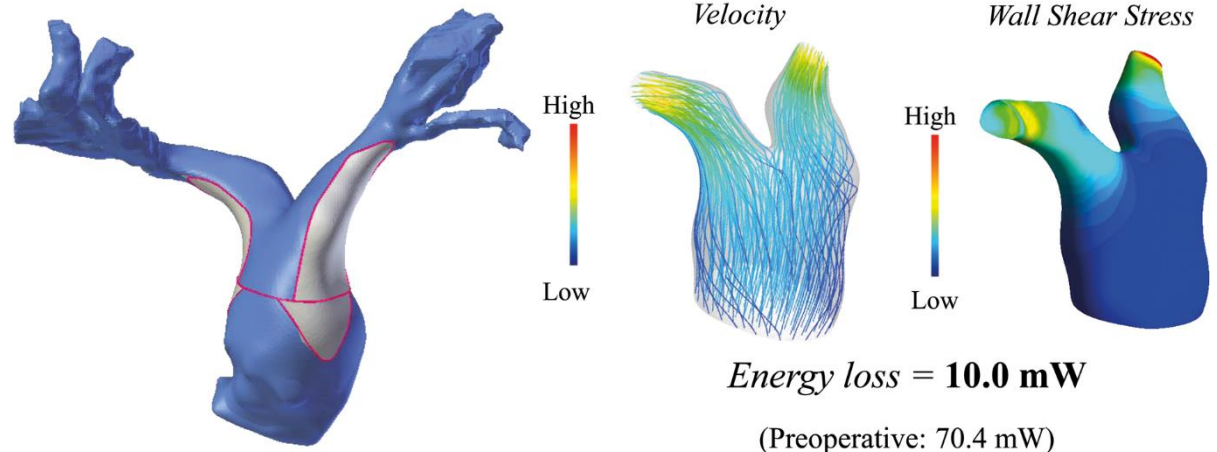
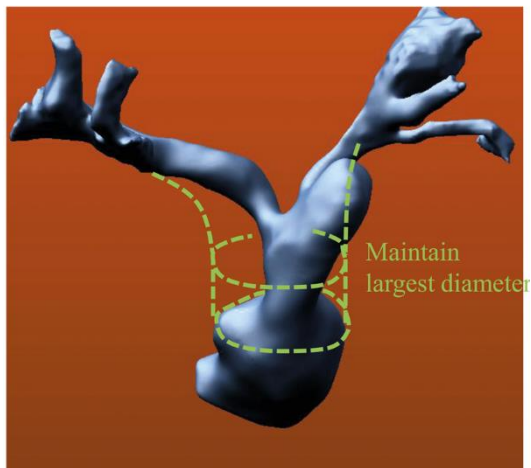


小児肺動脈
形成手術
パッチの設計図



Virtual Surgery

Evaluation with CFD



例えば・・・特殊な先天性心疾患への応用

朝日新聞2012年3月22日朝刊

朝日新聞2017年12月13日朝刊

先天性心臓病「成人後」に死角

生まれつき心臓病を持つ子とみられる病院がない！そんな問題が浮かび人を超えるが、受け入れ態勢が整ったわけではない。医療体制をどのように整えるか。

診療体制万全

奈良県の会社員藤岡良幸さん(分)は、2002年秋、仕事中に呼吸困難になり、職場のトイレで倒れた。心臓の中にできた血栓が肺の動脈に飛んで詰まっていた。すぐに救急車で近くの病院に運ばれたが、「うちではよくわからない」と言われ、県内外の病院を3カ所転々とした。

藤岡さんは生まれつき、心臓の右心房と右心室の間の弁が閉じていて、9歳の時に手術を受けていた。血管をつなぎかえ、右心房から直接肺に血液を流しており、血液の流れ方が普通の人と違った。

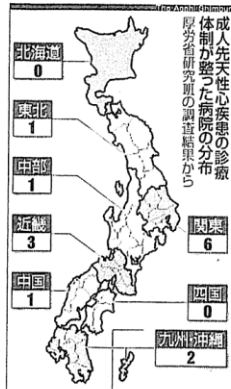
この日は結局、苦手術を受けた大阪府の国立循環器病研究センターへ、県費をまいたで救急搬送された。

「困ったら、近くの大きな病院に行けばいいと思っていました」と、藤岡さんは当時を振り返る。

心臓そのものの形が複雑な先天性の心臓病と、脈の乱れ

対象者40万人／一般病院は治療経験少なく

対象者40万人／一般病院は治療経験少なく



成人先天性心疾患の問題点

(小児先天性遠隔期、頻度の少ない先天心でも同様)

- 解剖が複雑. 心機能や血行動態も複雑.
- 先天性心疾患手術の歴史がまだ浅い.
- 解剖にvariationが多すぎる.
- 経験や治療データの蓄積が少ない.

先天性心疾患 成人後も支援
複数の診療科が連携・対応

[illegible][illegible]

主任研究者の白石公・国立循環器病研究センター小児循環器部長は「患者さんが安心して医療を受けられるよう、複数の診療科が連携する体制作りを目指す」と話す。

(鈴木彩子)

(鈴木彩子)

单心室症 Fontan 成人期再手術例

20代男性

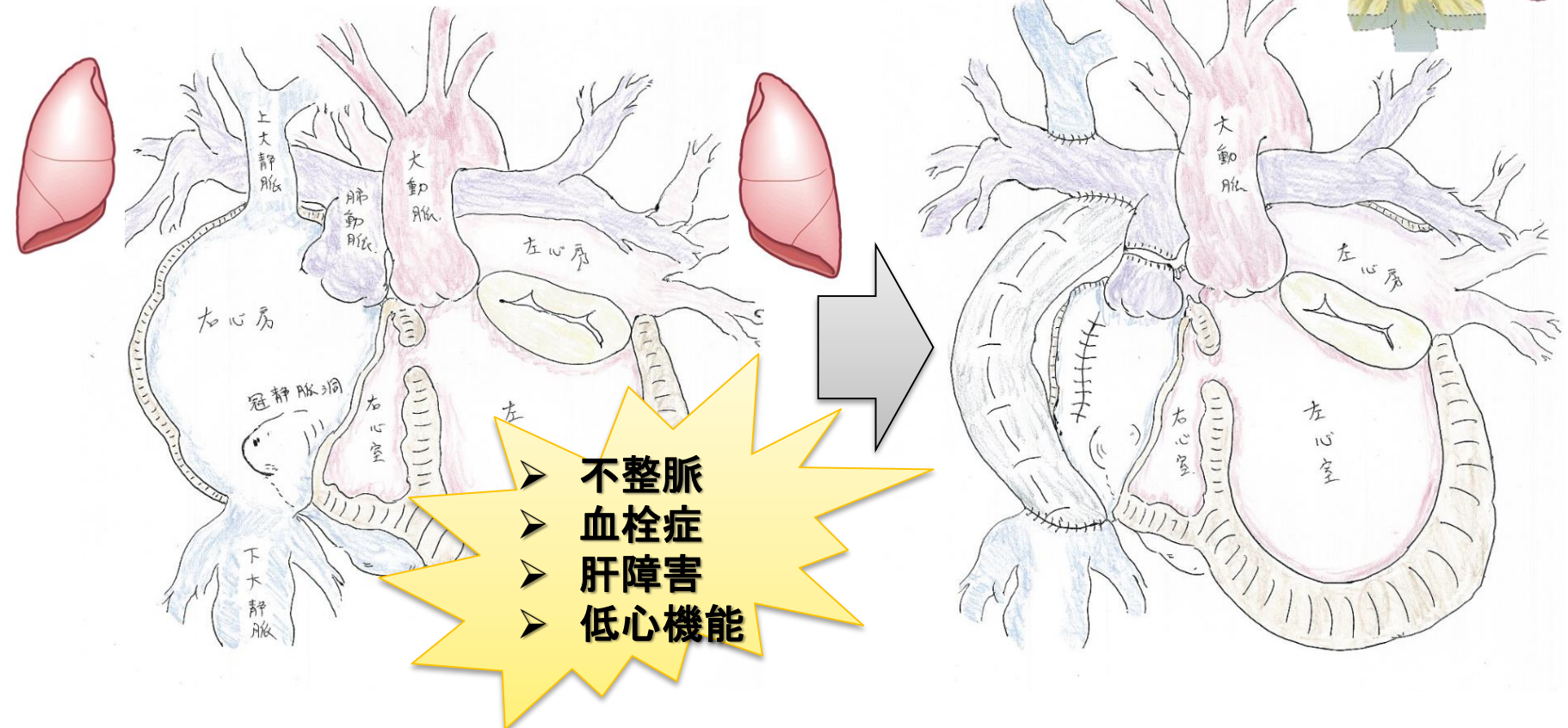
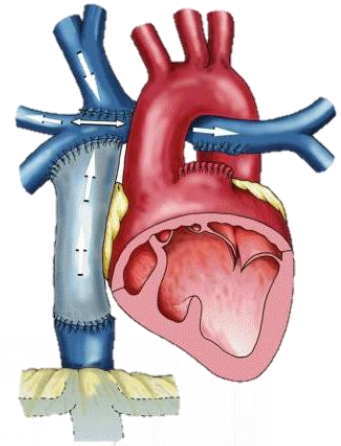
三尖弁閉鎖症

右房-肺動脈 Fontan

右房・冠静脈拡大

心外導管型Fontan

心房中隔欠損作成

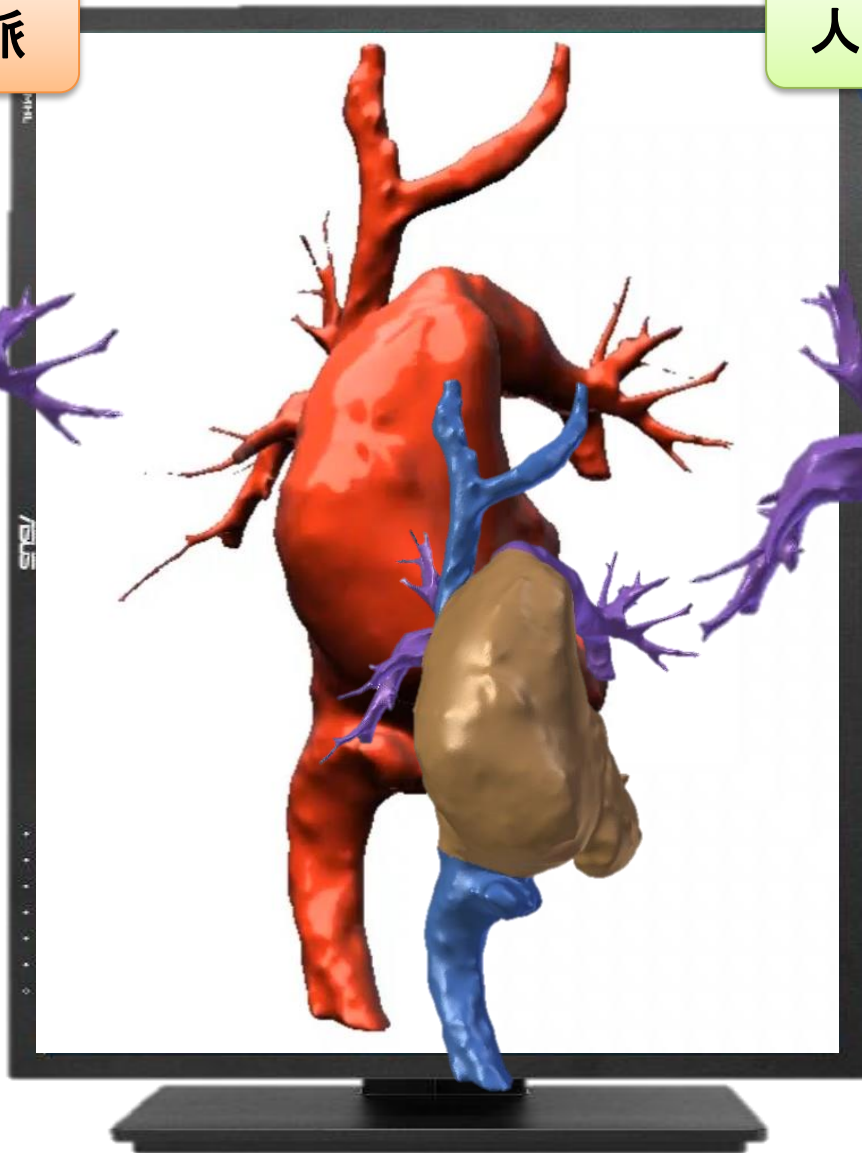


手術設計としてのCFDシミュレーション

人工血管-右肺動脈

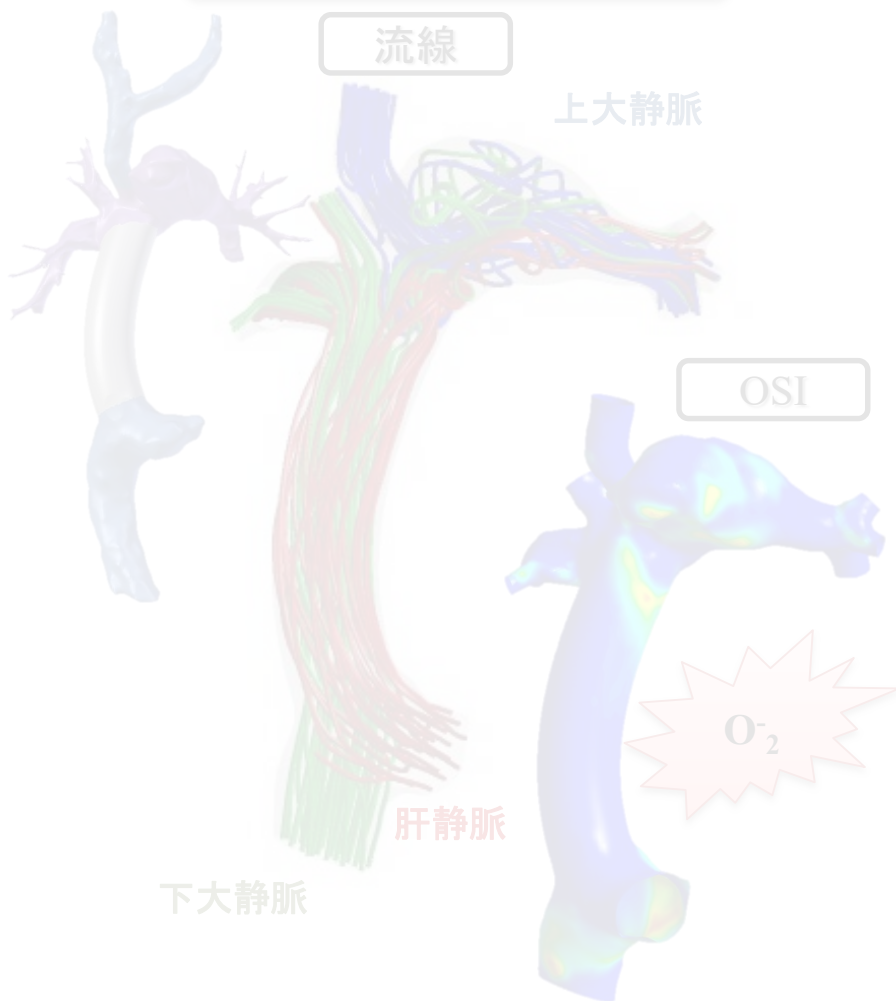


人工血管 – 主肺動脈

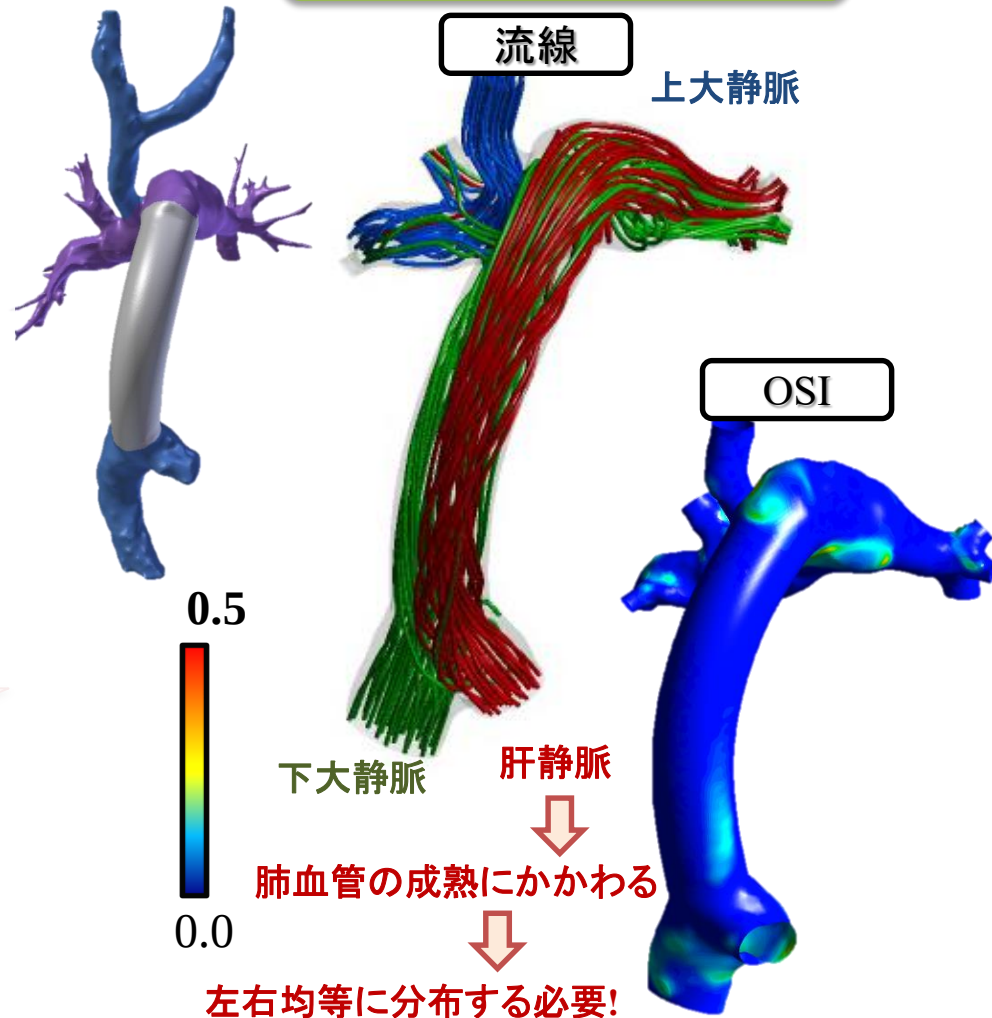


『仮想手術』で血行動態を事前に予測

人工血管-右肺動脈

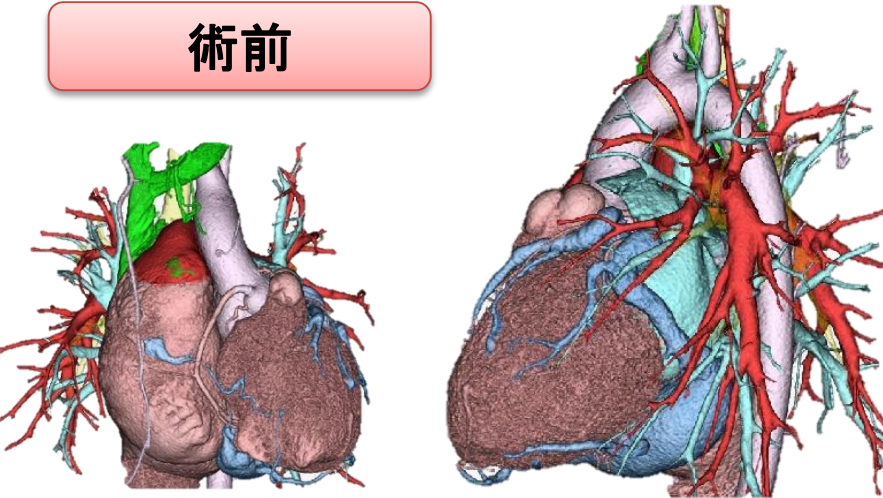


人工血管 - 主肺動脈

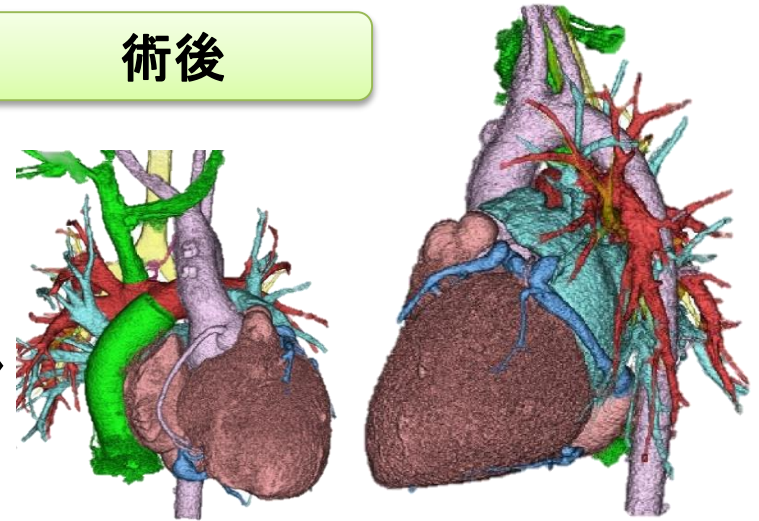


心機能の改善と血行動態の改善

術前



術後



心拍出量 3.64 L/min



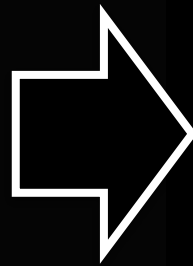
7.05 L/min

上大静脈

左室駆出率 49 %

肺動脈

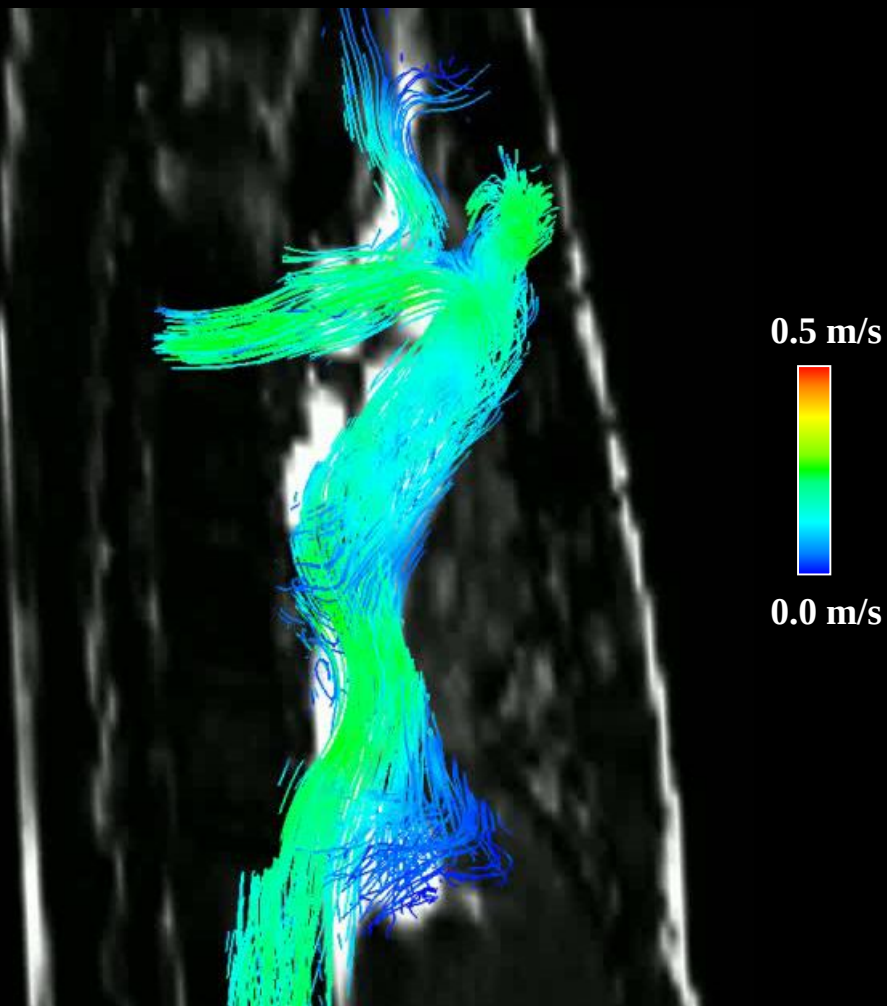
下大静脈



左室駆出率 57 %

術前シミュレーションの難しさ

術後 4D flow MRI



仮想手術シミュレーション



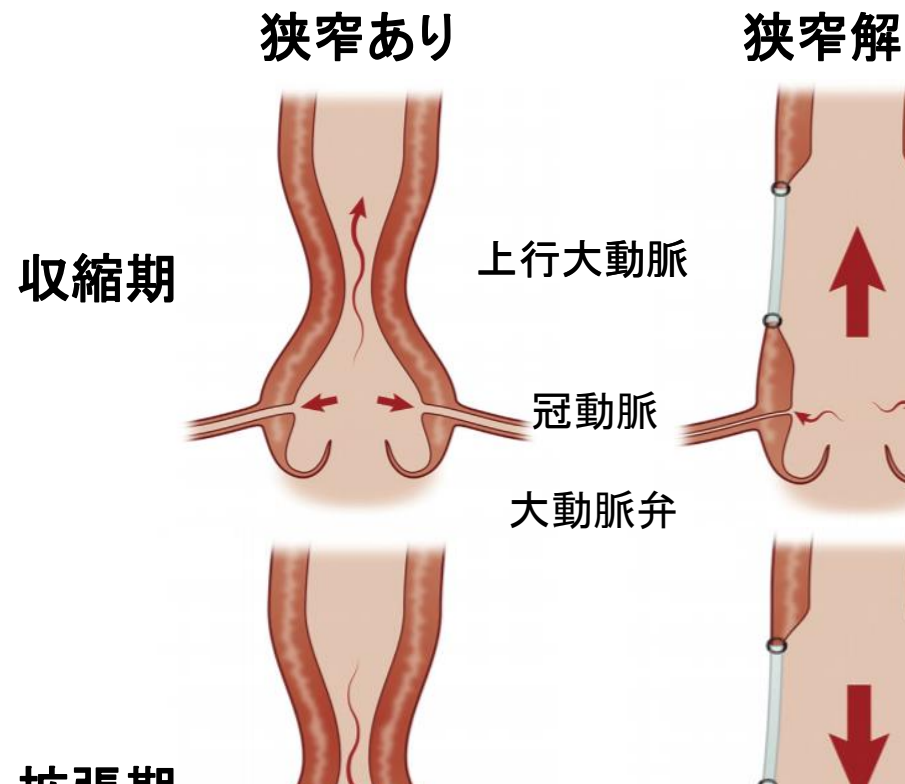
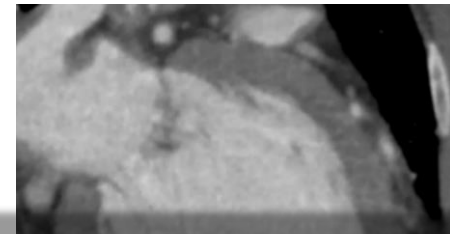
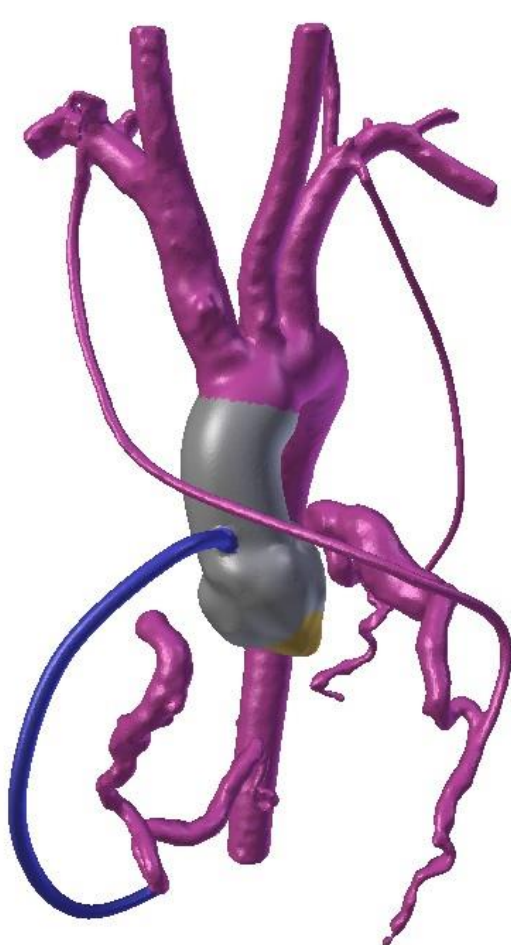
心拍出量は術後2倍程度に上昇している!

CFDシミュレーションでの心臓手術プランニング

30代女性

大動脈弁上狭窄症術後 (小児期)

上行大動脈高度狭窄、冠動脈瘤、左室肥大

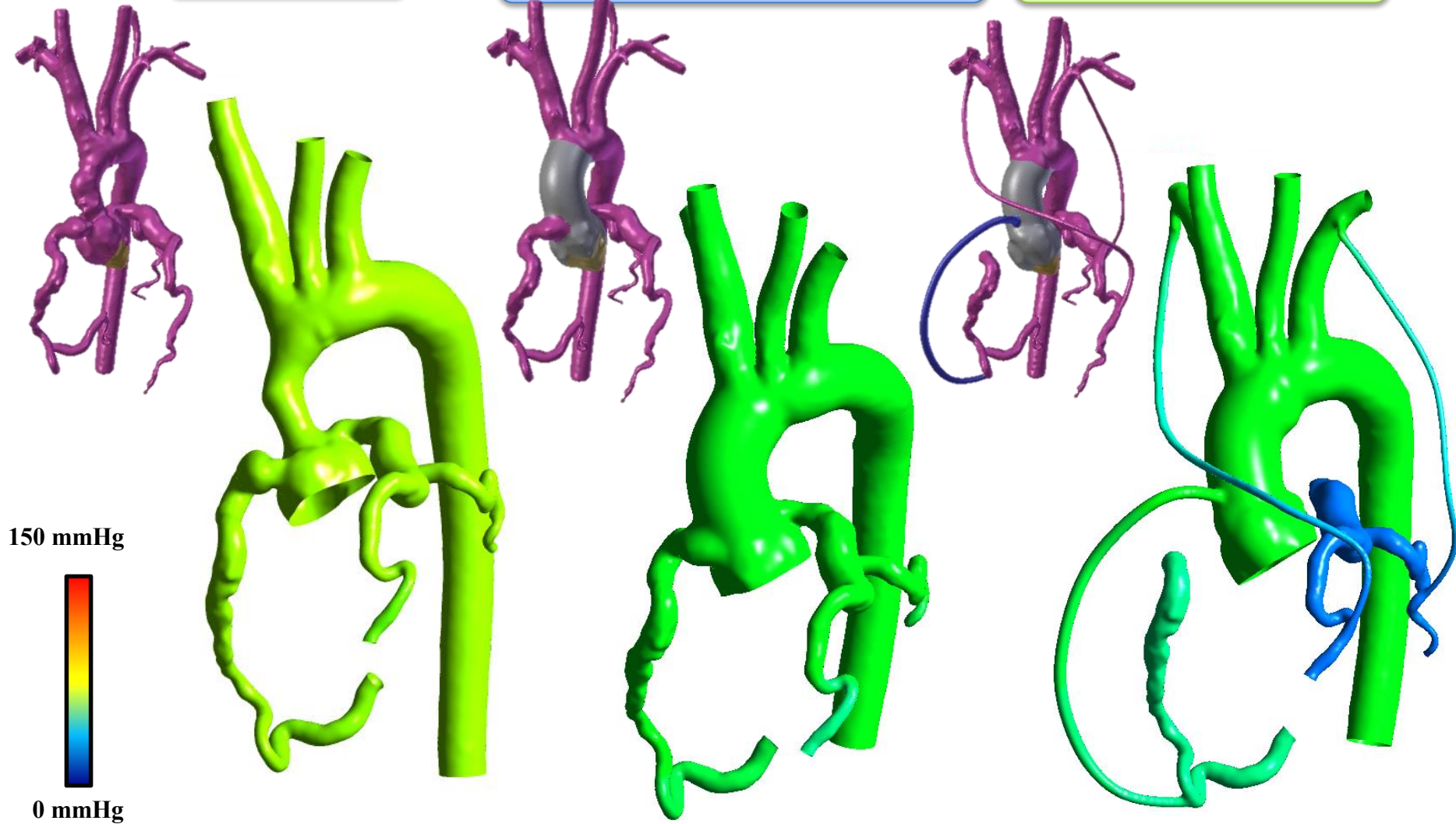


現状(術前)と『仮想手術』後の大動脈内血圧分布

術前

基部置換+冠動脈直接再建

基部置換 + CABG



術前(現状)と『仮想手術』での流線(Streamline)

術前

基部置換+冠動脈直接再建

基部置換 + CABG

1.5 m/s



0 m/s



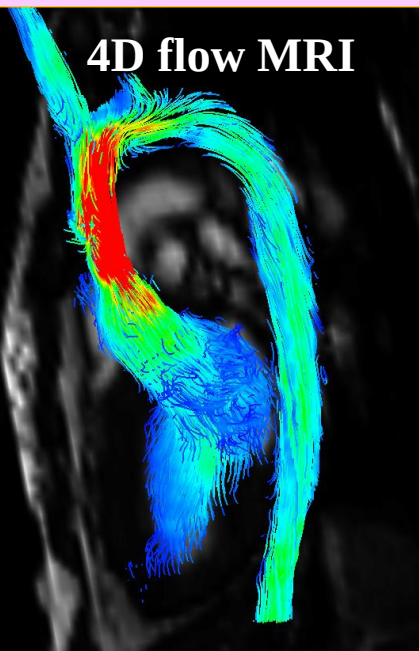
4D flow MRI と CFD

収縮期

1.5m/s

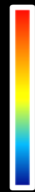


0m/s

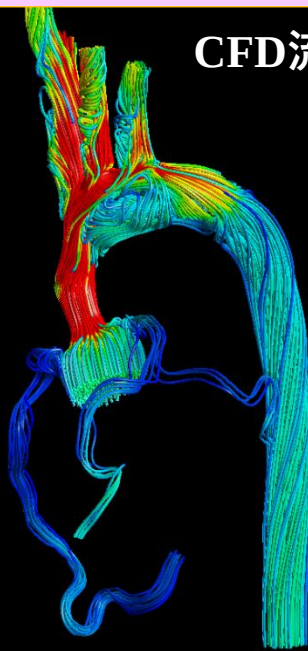


CFD 流線

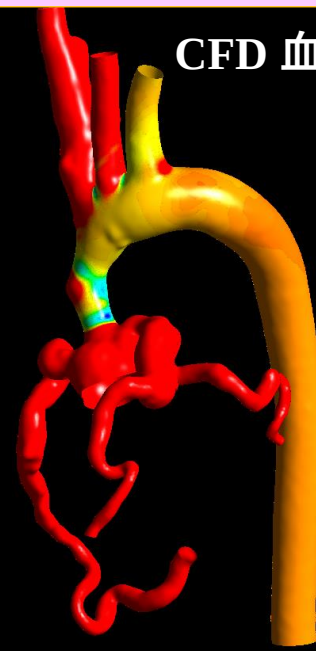
1.5m/s



0m/s



CFD 血圧

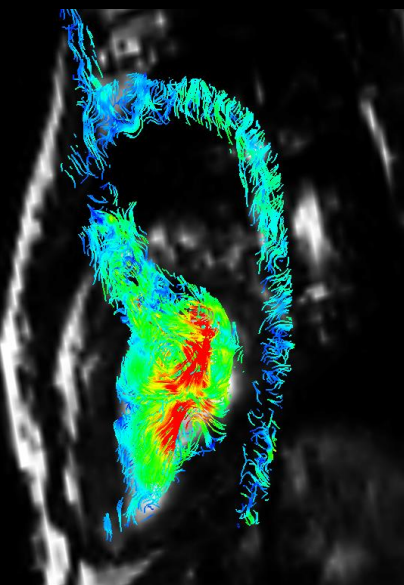


拡張期

0.3m/s



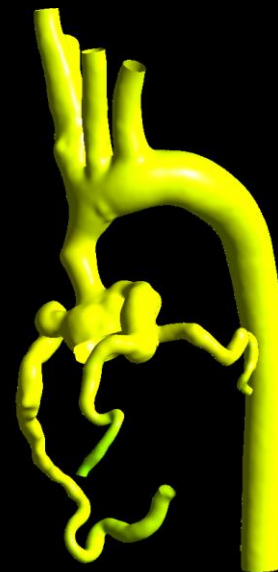
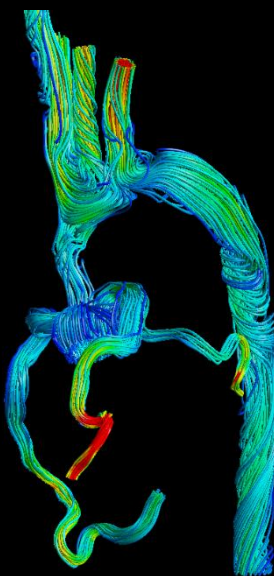
0m/s



0.3m/s



0m/s



もし左心室と下行大動脈を併付き人工血管でつなぐと...

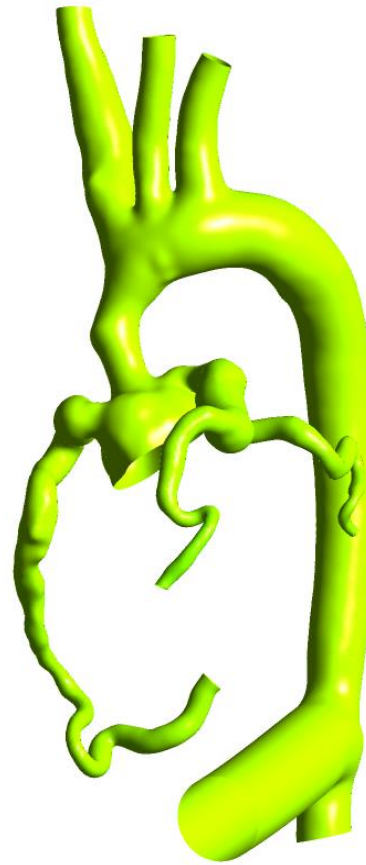
血圧分布



150 mmHg



0 mmHg

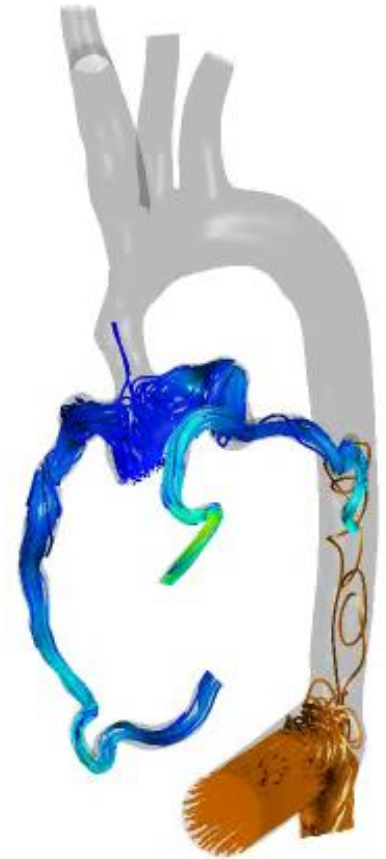


流線(streamline)

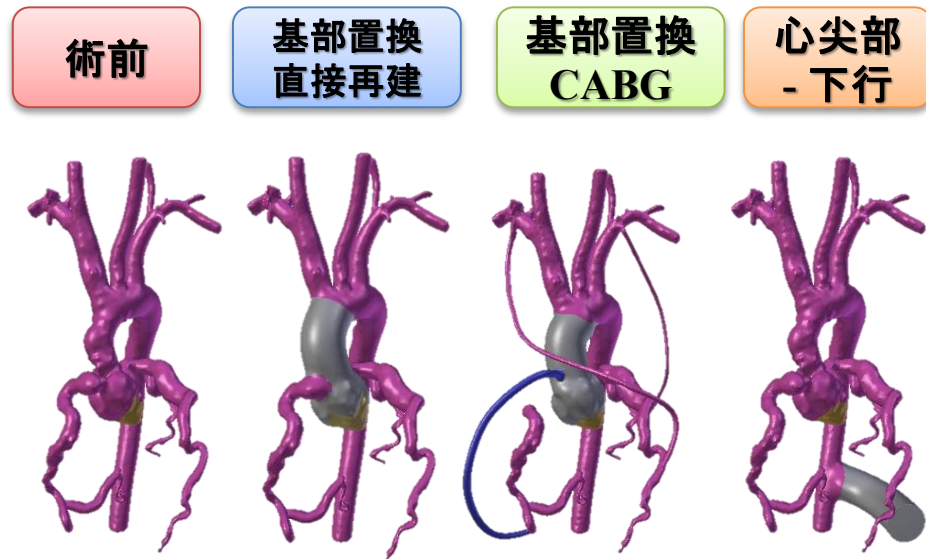
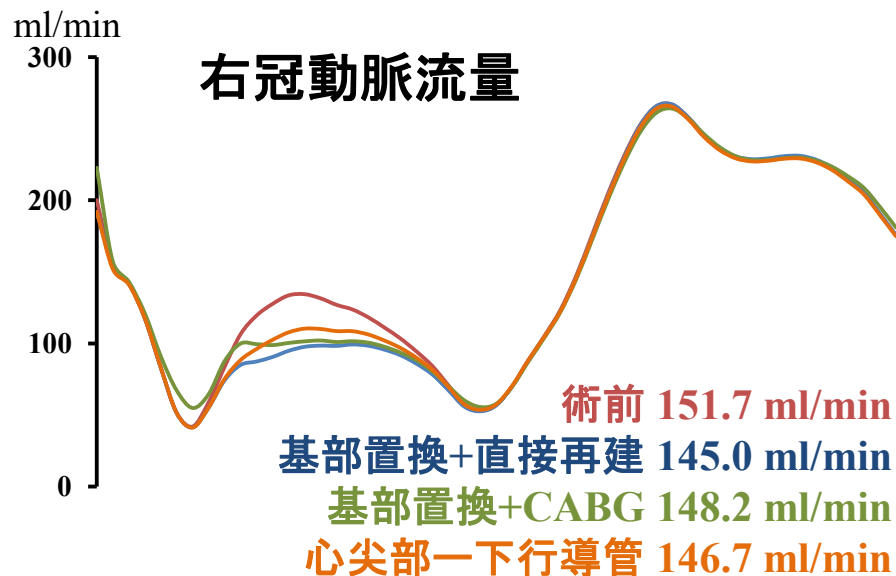
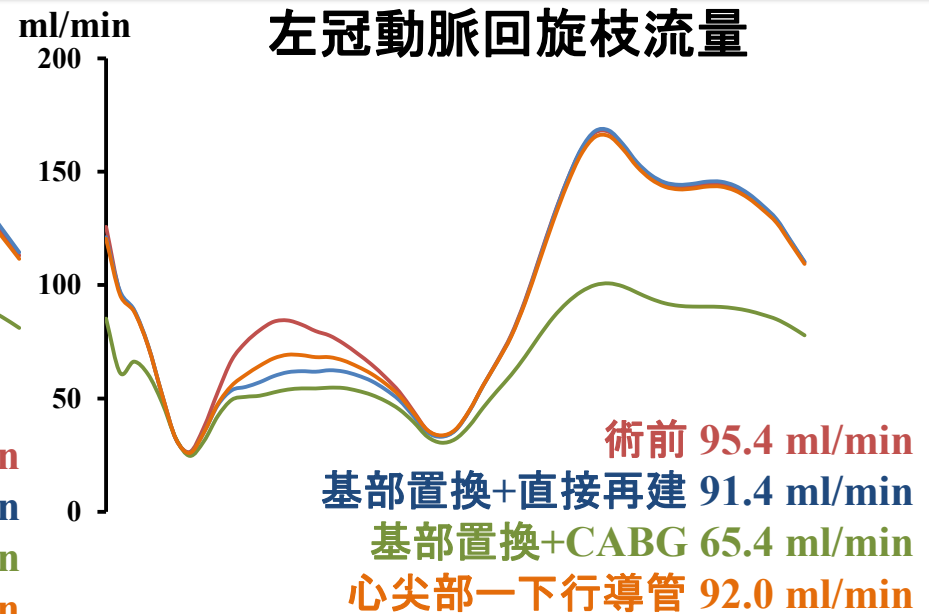
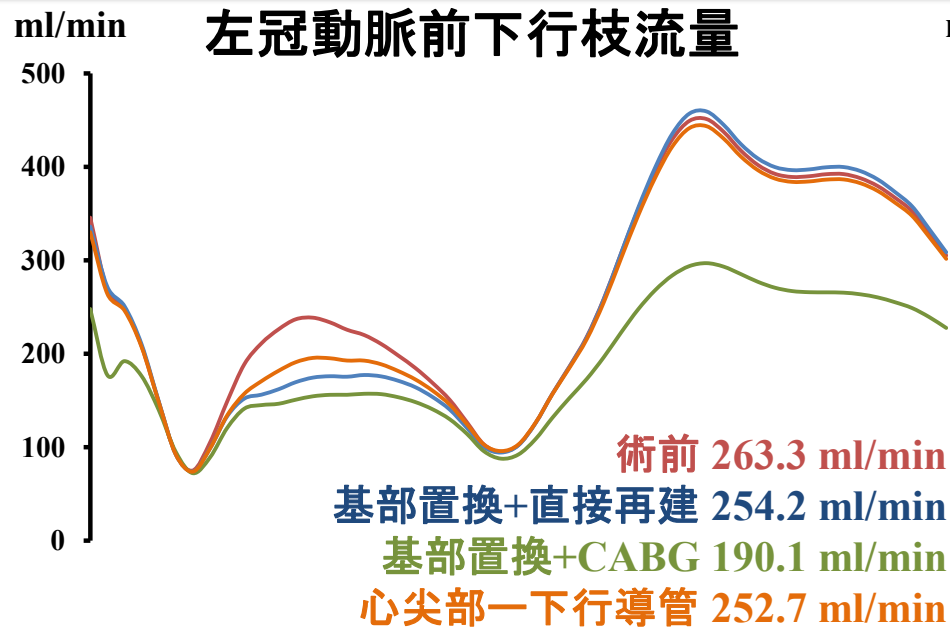
1.5 m/s



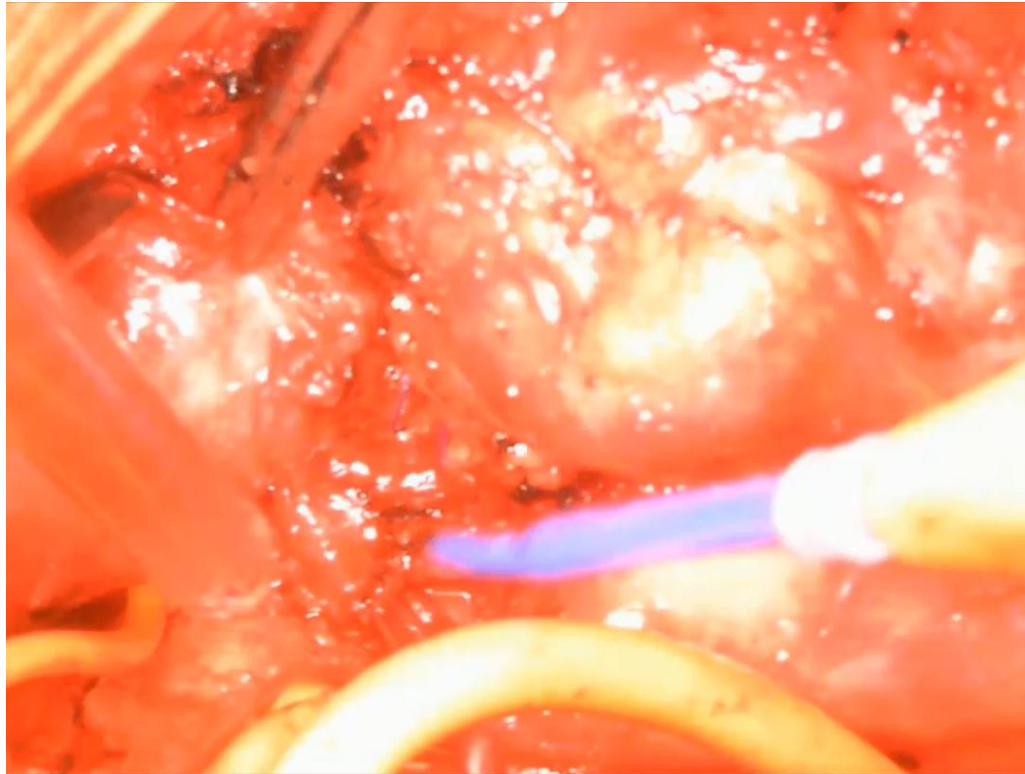
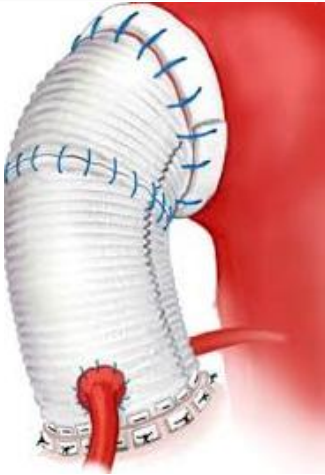
0 m/s



冠動脈流量と心拍變動

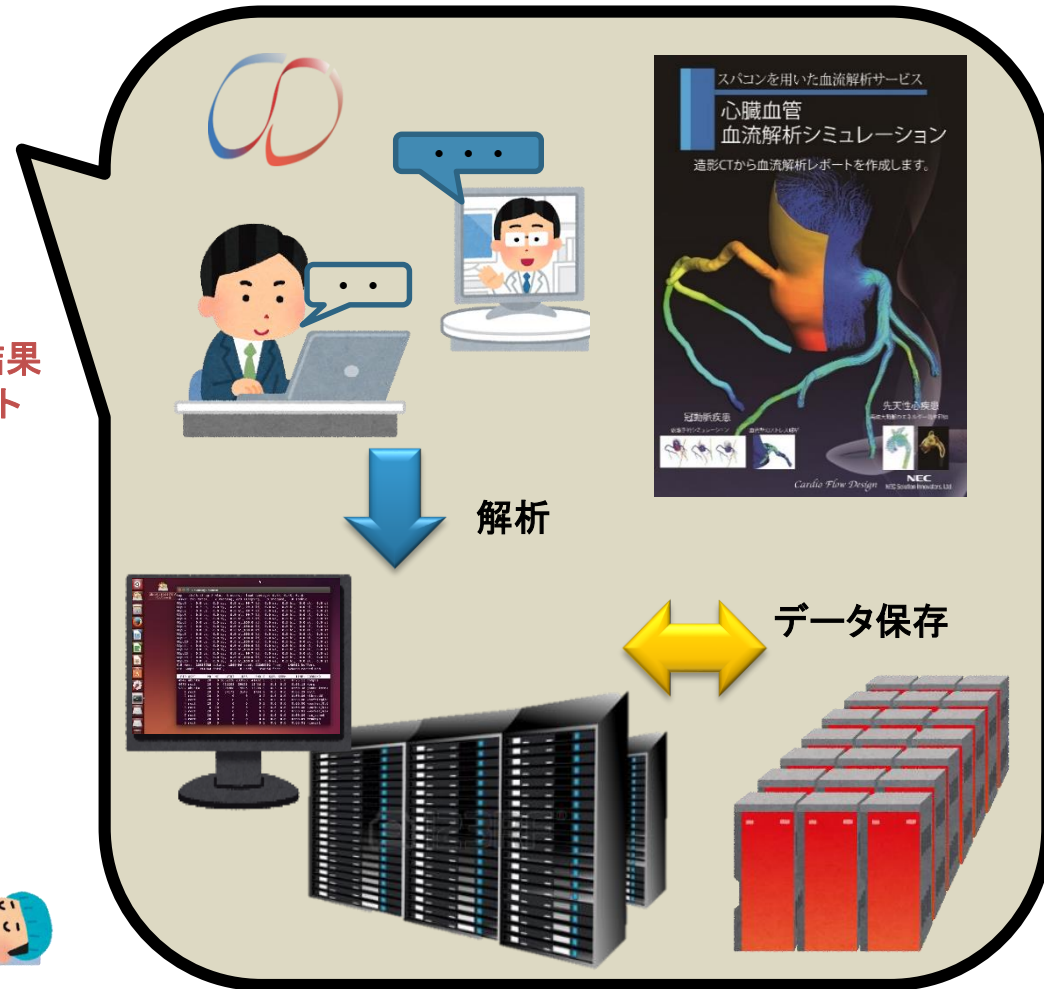
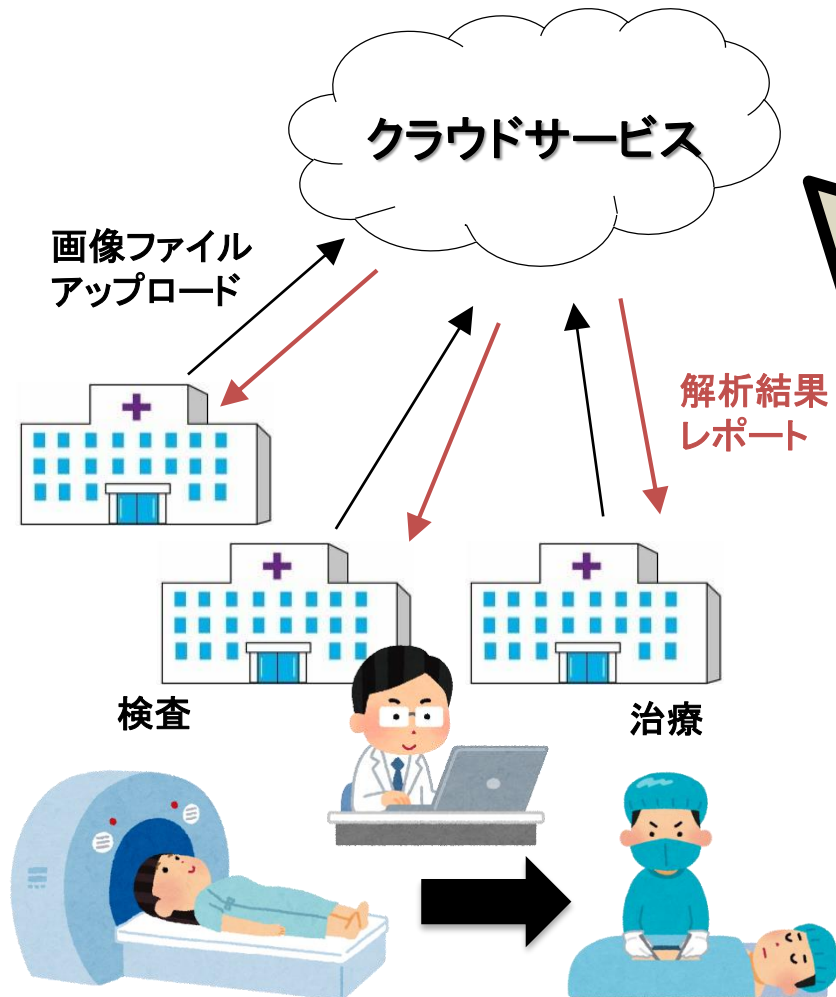


冠動脈直接再建での大動脈基部置換



- 上行大動脈は高度に狭窄。
- 弁付き人工血管を大動脈基部に逢着。
- 左右の冠動脈を人工血管に吻合し再建。
- 基部側と遠位側の人工血管を吻合。

ビジネスモデル:『クラウド』か『ソフトウェア』か？



- 高度な解析技術, 高度なPCのパワー
 - クライアントとエンジニアのコミュニケーション
- ➡ 現状ではクラウド向き!

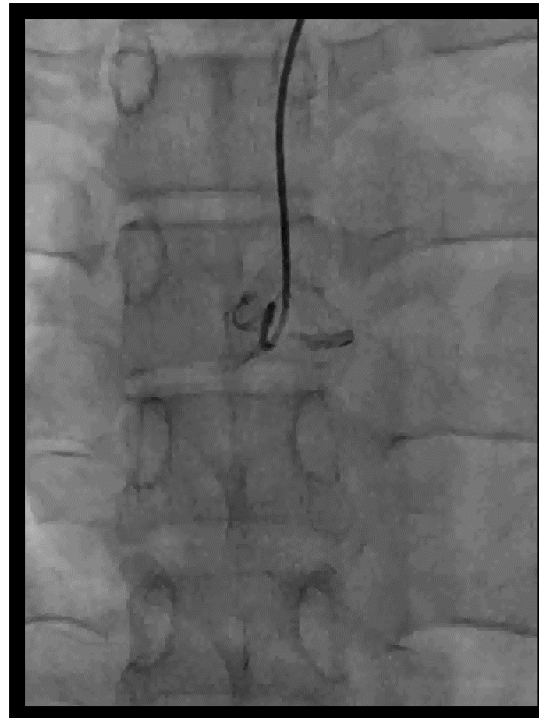
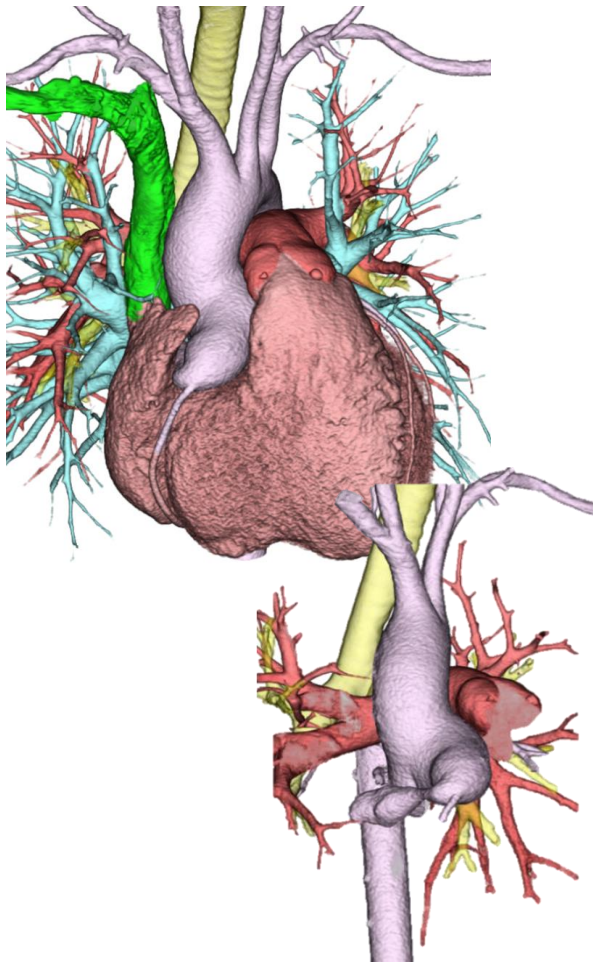
成人先天性心臓手術設計としてのCFDシミュレーション

10代後半男性

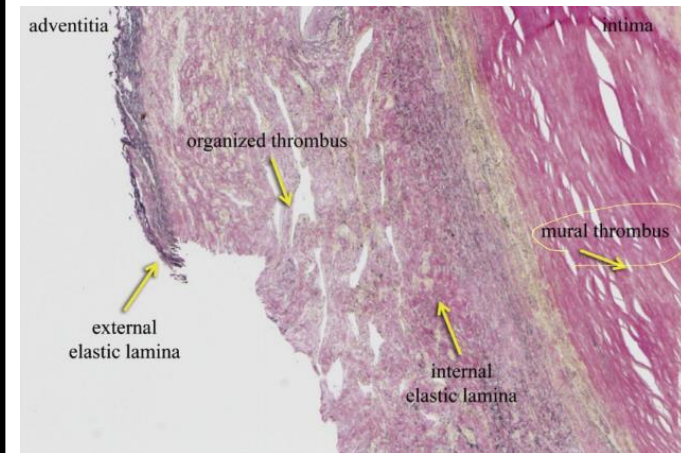
【病歴】 3歳時：右冠動脈-右房瘻閉鎖手術。

18歳時：脳梗塞発症。後遺症なし。

Valsalva瘤・瘻孔遺残短絡を指摘。



瘤切除を行った文献上の同様症例
40歳心筋梗塞後

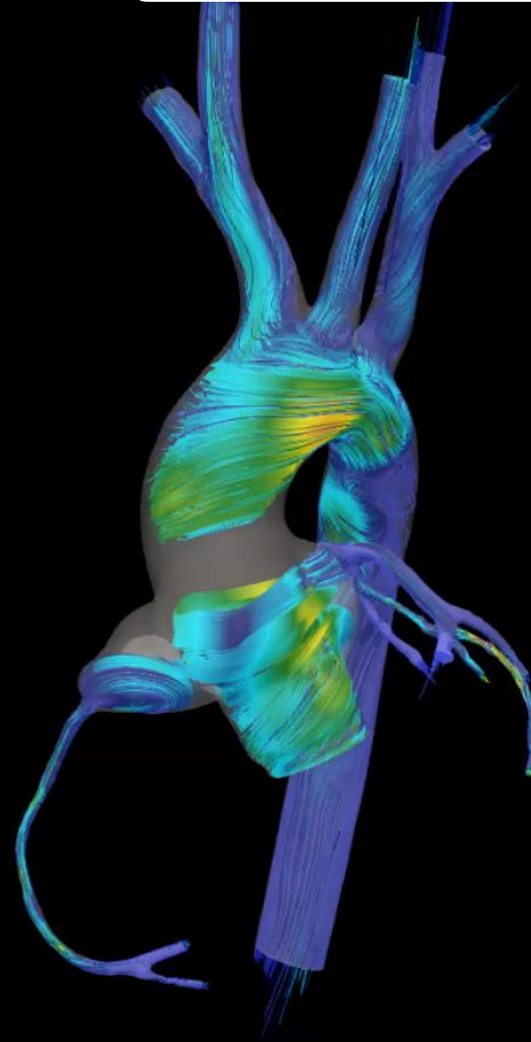


Sumiyoshi A. et al. Circ. J. 2015;79(12):2720-2

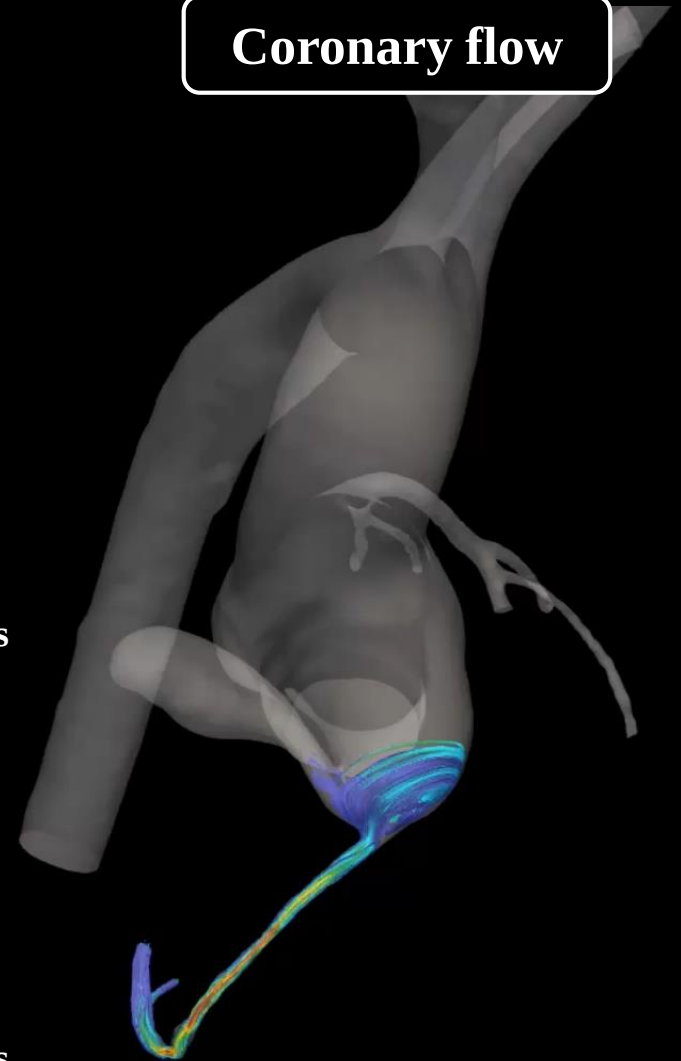
瘤内血流：CFD解析結果



Streamline



Coronary flow



1.0 m/s

0.0 m/s

瘤壁のWSSとOSI

WSS

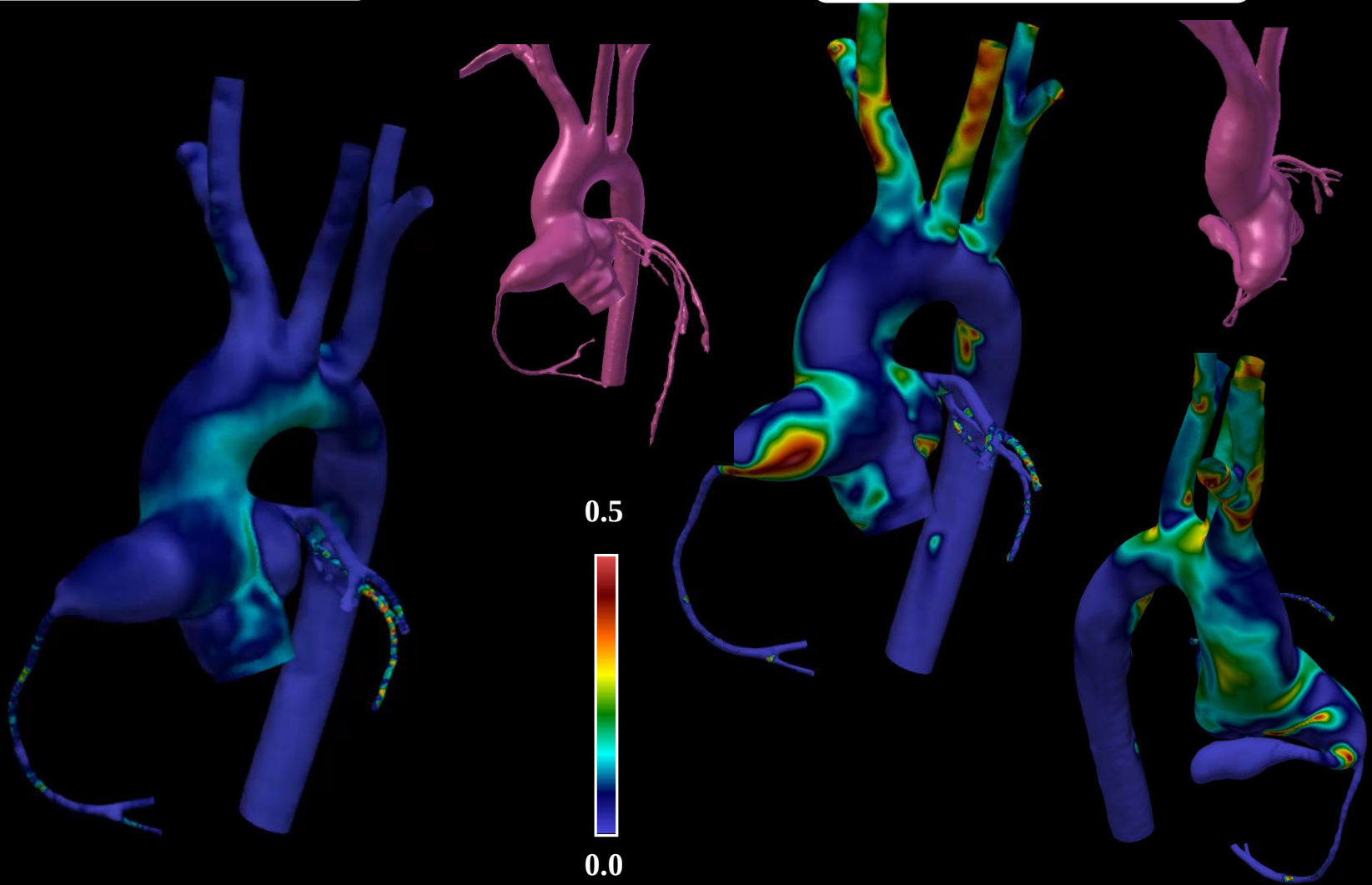
OSI

20 Pa

0.5

0 Pa

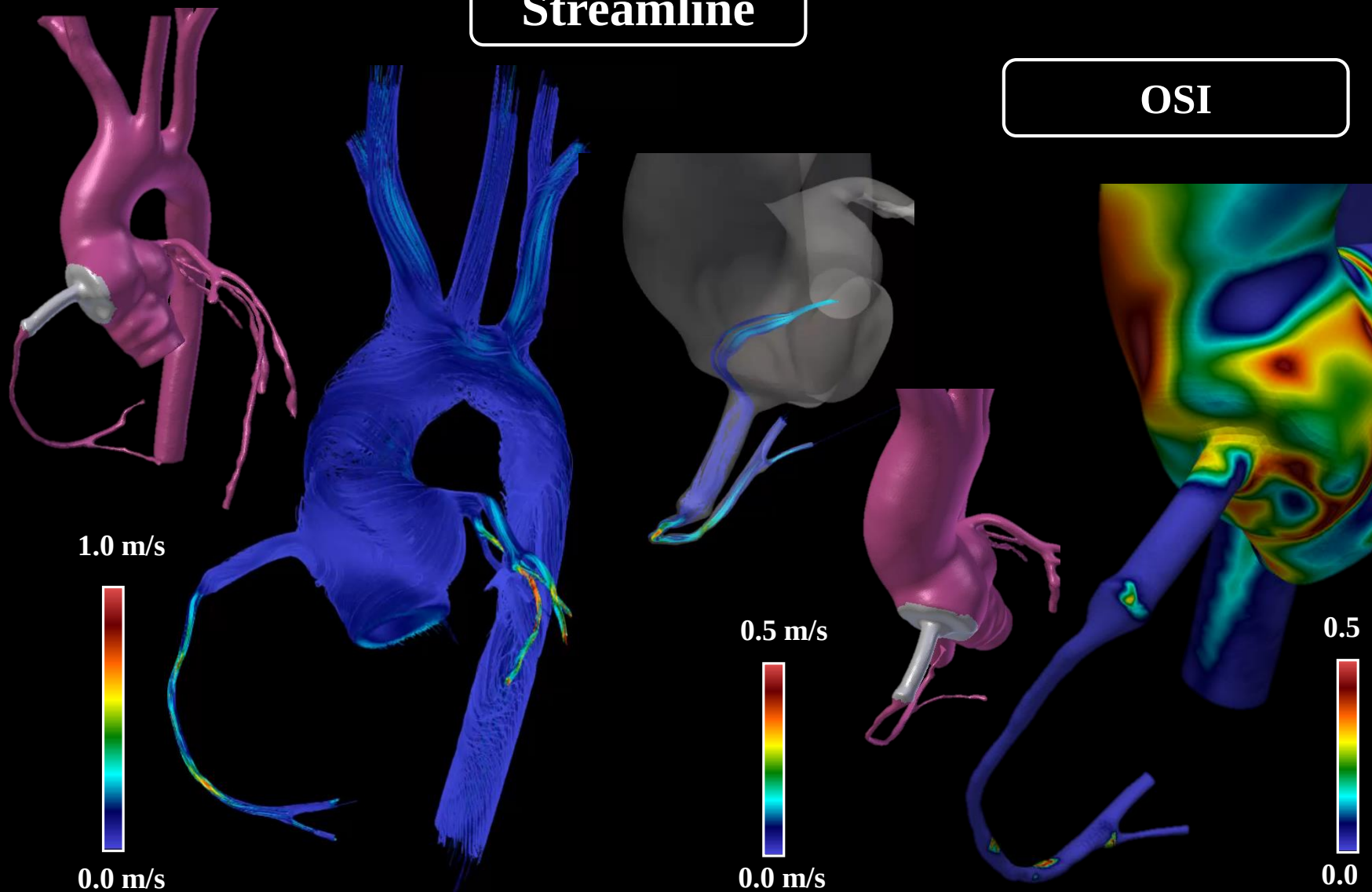
0.0



大動脈基部部分置換 + 6mm人工血管右冠動脈再建

Streamline

OSI



大動脈基部部分置換 + 9mm人工血管右冠動脈再建

Streamline

OSI

市販の分枝
9mmが多い

1.0 m/s



0.0 m/s

0.5 m/s



0.0 m/s

0.5



0.0

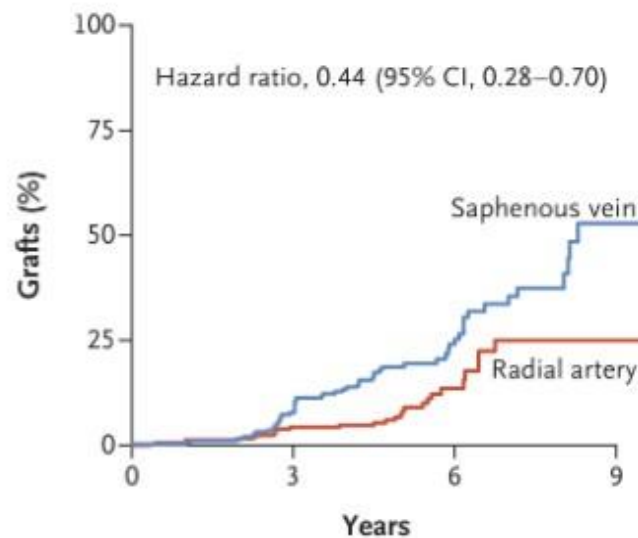
大動脈基部部分置換 + 右冠動脈バイパス

Streamline

OSI

Gaudino M. et al. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2069-77

B Graft Failure



No. at Risk

Saphenous vein	307	210	62	9
Radial artery	345	233	48	20

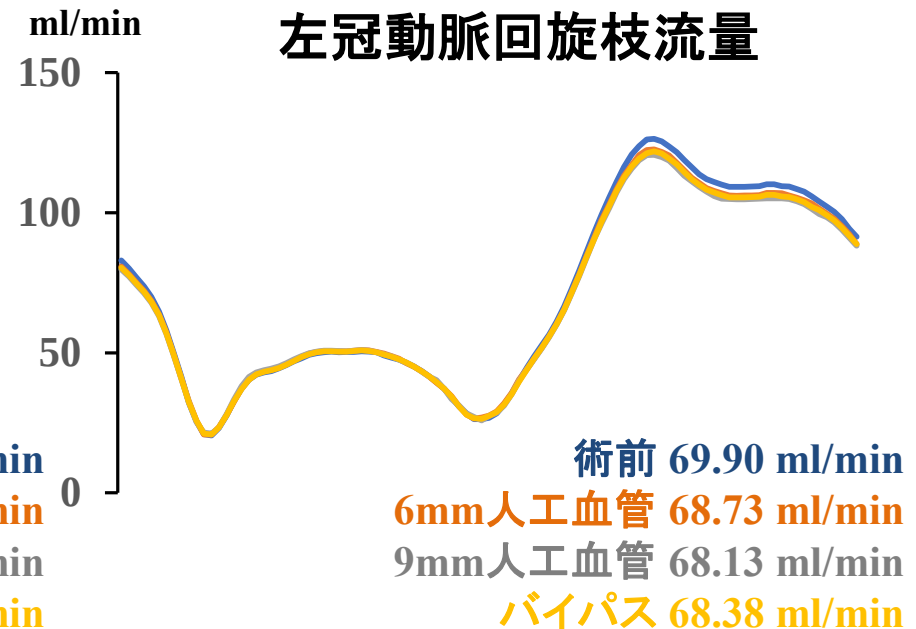
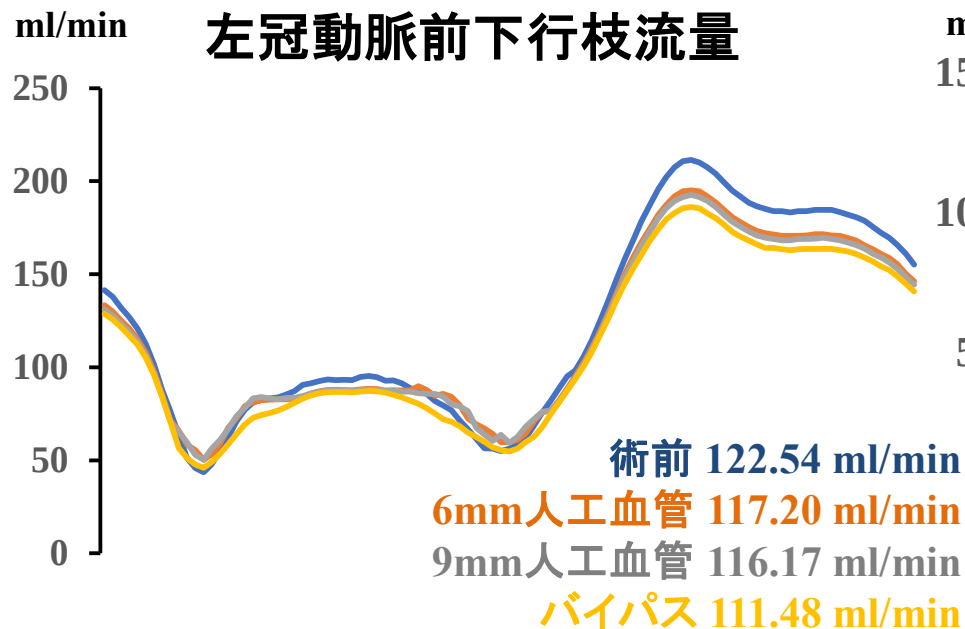
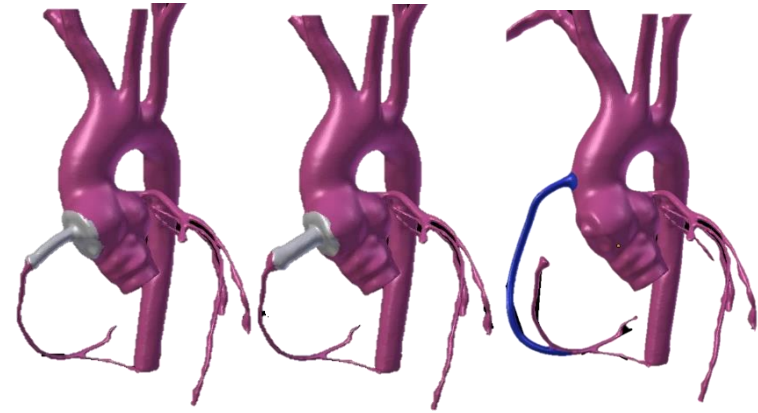
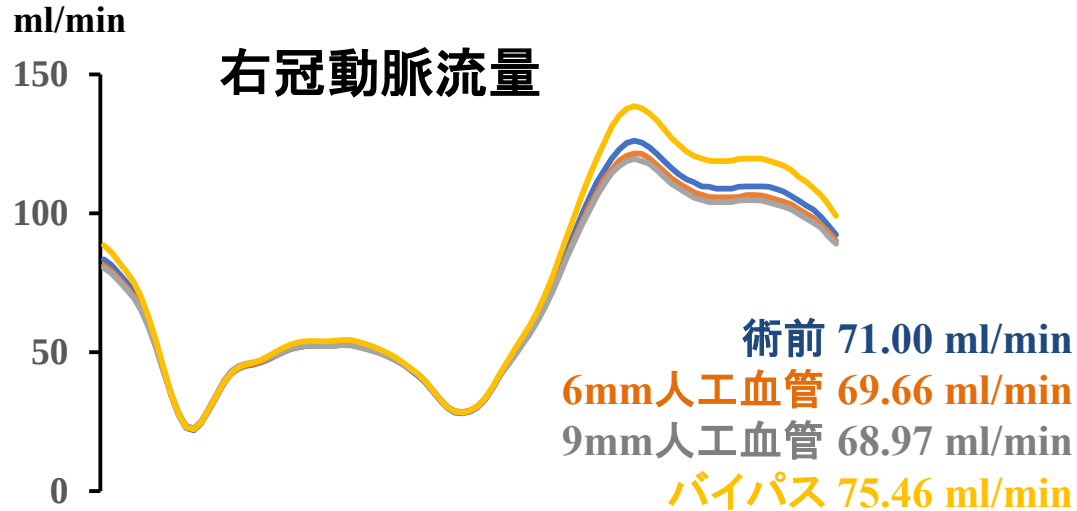
1.0 m/s

0.0 m/s

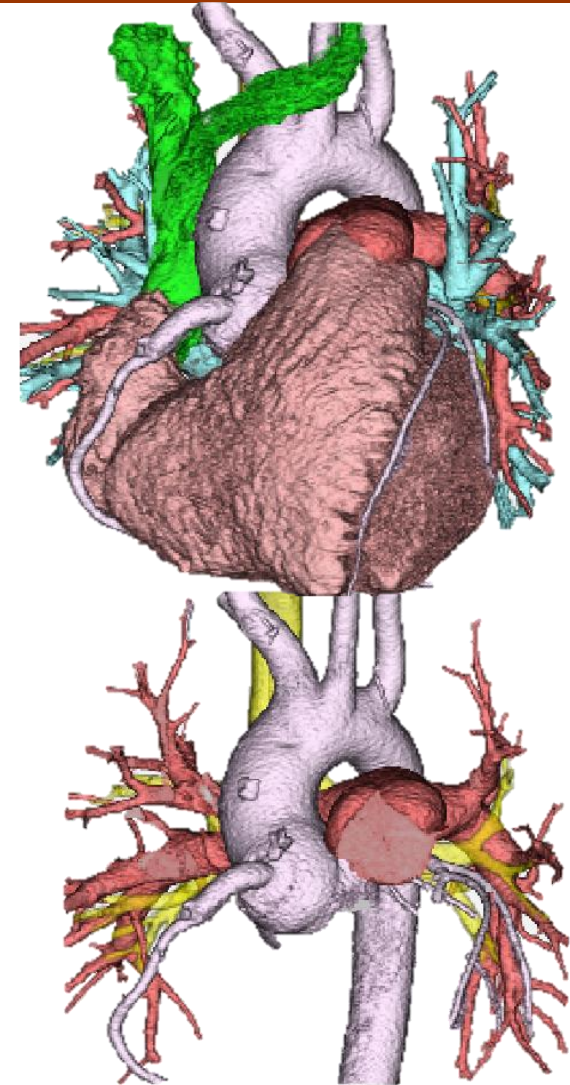
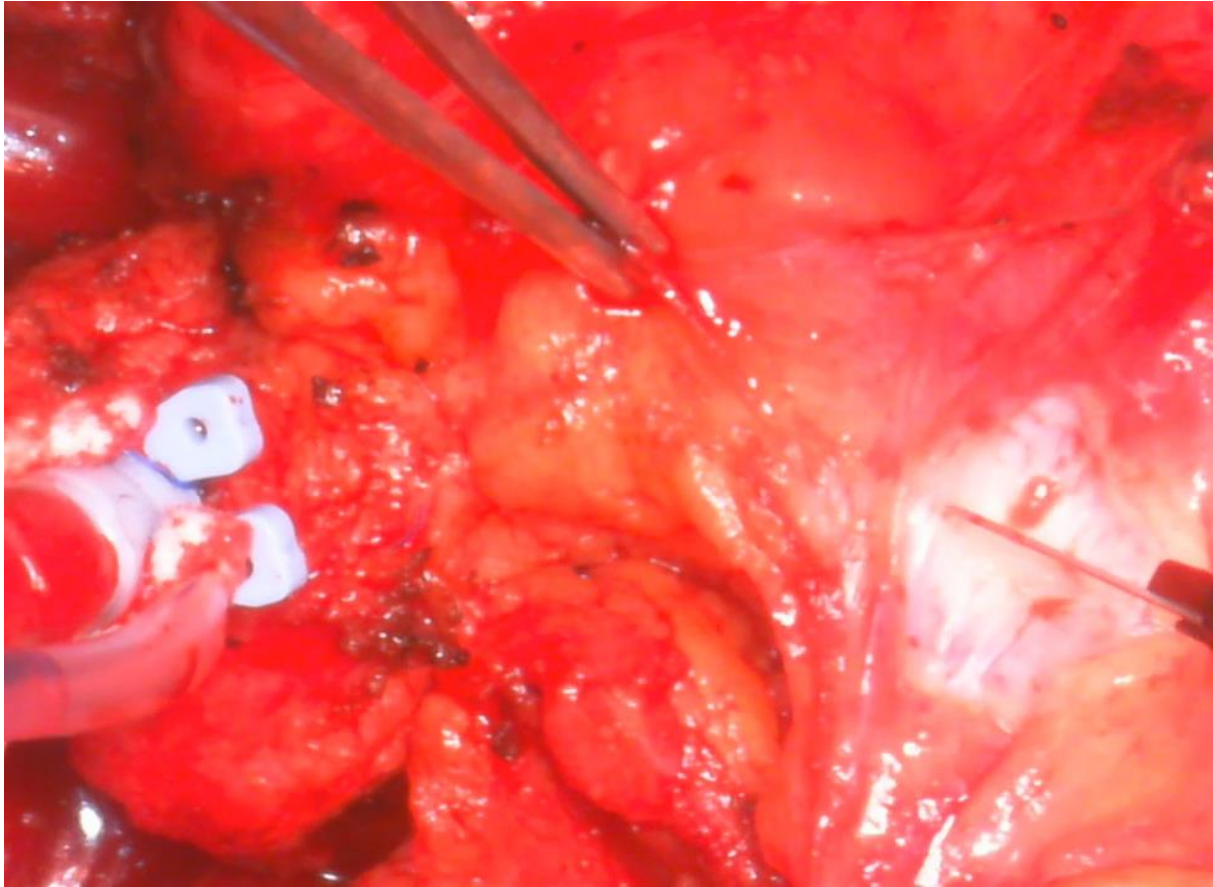
0.5

0.0

冠動脈血流量の定量評価



大動脈基部部分置換 + 6mm人工血管右冠動脈再建



- Valsalva瘤は右室流出路と癒着 ➡ 瘤内で閉鎖。
- 瘻孔の入口部を閉鎖。
- 右冠動脈を6mm人工血管で再建。

CFDシミュレーションの適応の考え方

- 非解剖学的血行再建を要する症例
- 複数の術式が考えられる手術例
- 長期生命/生活の予後が必要な症例
- 統計データがまだ少ない疾患および術式



具体例

- Fontan再手術
- 小児肺動脈再建
- 大動脈弓再建
- 冠動脈血行再建



Validationの在り方

既存の医療機器

- ✓ 超音波
- ✓ カテーテル
- ✓ Flow meter

局所情報(2D計測 1点計測)

未承認計測機器

- ✓ 4D flow MRI
- 3D 血流分布
血流指標も

