

第2回コンピューターシミュレーション専門部会

日時 令和2年1月14日(火)

13:00～

場所 PMDA会議室21～24(14階)

<開会>

- 鎮西部会長 定刻となりましたので、「第2回コンピューターシミュレーション専門部会」を開催させていただきます。本年もよろしくお願いいたします。皆様、本日はお忙しい中お集まりいただきましてありがとうございます。事務局からまず資料の確認等お願いします。

<出席状況確認及び配付資料確認>

- 事務局(下川) まず委員の出席状況ですが、12名の委員全員にご出席いただいております。親委員会からは許委員にご出席いただいております。また、本日は有識者としてご講演いただくため、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の板谷慶一先生にお越しいただいております。次に配布資料の確認をさせていただきます。座席表、議事次第、資料取扱区分表のほかに、資料1～資料3まであります。また委員の先生方には机上配布資料として、参考資料としてFDAのTina Morrison氏の講演資料を机上に置いております。不足している資料がありましたら事務局までお願いいたします。

次に、資料取扱区分表をご覧ください。本日の配布資料のうち資料2については、「取扱注意」として厳重に保管し、コピー等の複製、第三者への開示はご遠慮くださるようお願いいたします。それ以外は「その他」となっております。事務局からは以上です。

<コンピューターシミュレーションに関するご講演と意見交換：医薬・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と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 板谷 慶一講師）>

- 鎮西部会長 ありがとうございます。早速ですが、今日は板谷先生と菅野先生のご講演、それからフリーディスカッションといきます。大体時間の配分としては、先生方のご講演を30分程度、質疑応答があつて、それからもし時間があったら資料3について皆様と一緒にディスカッションしたいと思っております。また全体の進め方として、今日までは広くフリーディスカッション、なるべくいろいろなトピックを挙げていき、その次からはそろそろその中で絞り込んでいくというプロセスに入りたいと考えています。板谷先生、是非、よろしくお願いいたします。

板谷先生は京都府立医科大学の心臓外科ということで、冠動脈バイパス症例あるいは先天性奇形症例などに対する血流シミュレーションを行っていらっしゃいます。この分野の第一人者ということで、皆様からご講演を聞きたいと非常にご要望がありましたので、是非にということをお願いいたしました。それでは、よろしくお願いいたします。

- 板谷氏 よろしく申し上げます。本日はお招きいただき、ありがとうございます。

た。私からは現場の実情ということで、私は開発の現場及び臨床の現場と両方の現場にいますので、その実情をお伝えできればと思います。

まず私よりも皆様のほうが詳しくご存じであるシミュレーション医療の保険医療についてですが、心臓以外の分野では例えば肝臓がんの手術では、昔は我々が学生の頃は肝臓を6分の1取るとか、3分の2取るとかいう具合に習ったのですが、それでは取りすぎることもありますので、癌からマージンを取って血行支配の兼合いをCTで見て切除するというようなシミュレーションが2012年に保険収載されるに至っています。ただ、これはCTの画像情報のみのシミュレーションです。また、整形外科や形成外科の領域などで下顎の骨切りなどの際に3Dプリンタを作って、仮想的に3Dプリンタ上で骨を切ってみるということ、2016年に診療報酬が改定された際に組み込まれたと聞いております。これらの領域のシミュレーションでは一部は有限要素法で強度解析などをやっていたりするという話もあるのですが、ここに示す情報では3Dプリンタの形のみのシミュレーションだということになるのだと思います。

一方、我々循環器診療でのシミュレーションの難しさというのは、循環器は血管や心臓の形だけではなく、その中を流れる血液の流れ、血流があるということで、有名な雑誌CirculationのEditorialで2006年のRichterが"Cardiology Is Flow"と述べているのですが、この時に述べられたことには、"Why Not Flow"とけっこう挑発的なタイトルが付けられています。書かれている内容はこのようなシェーマだけで、ポアズイユ流れのような血流があつて、シェアストレスがかかったり、渦ができたから循環器は血流なのだという説明に終始しており、まだ何のエビデンスもなかったような時代でした。

それでは実際にどうやって血流"flow"を見ていくのかというのは、大きく分けて血流の計測と血流のシミュレーションと2つの方法があります。本日はシミュレーションについてということですので、計測は計測でいろいろな技術や学問があるのですが、血流シミュレーションについて簡単に概要を述べさせていただきます。

現在、画像は非常に進歩していて、例えば冠動脈の1mm、2mmの細かい枝まで造影CTできれいに撮れるようになってきました。これだけでは形だけですので、この中の血球の動きや血圧の詳細な分布を調べるために領域を数百万個の細かいセル、メッシュで区切って、その各点各点での血流の速度と圧を求めるのですが、いかんせん、CTでは形だけの情報しかありませんので、例えば大動脈弁の通過の血流速度を超音波のデータを取ってきたりとか、大動脈の血圧をカテーテルのデータを入れてみたり、あるいは冠動脈の各枝はどれだけ血液を吸収するのかというようなことをCTの心筋の重量や、シンチグラフィやほかの検査モダリティで推定し

てみたりして、出入口の条件が整ったら、大型の計算機で小さな各セルの重量と運動量の保存方程式、これを Navier-Stokes 方程式と言いますが、この方程式を計算します。そうしますと、メッシュの各点各点の血流速度のベクトルであったり、それをつないだ3次元的な流線を速い遅いをカラーマップで示したり、血圧を、詰まっている血管の後ろ側では低いとか、シェアストレスが高いとか低いとかいうようなことを示したりします。

これらはコンピューターの計算解がはじき出した値なので、いかようにでも計算できるようになるところが規制する側からすると難しいところだと思います。実はシミュレーションというのは、元来計算ツールのはずですが、こと医療用の循環器のシミュレーションに関して言いますと、現在はどちらかと言いますとデータ同化の側面が強くて、例えばどういうことかと言いますと、境界条件という、血管の出入口、あるいは血管壁に与える条件をどう決めるのかというのがシミュレーション技術のさじ加減になります。このさじ技術の詳細を話すときりがないぐらい長くなりますので、今日はかいつまんで要点だけお話しします。

基本的には、私はこの境界条件の設定こそがデータ同化のプロセスだと思っています。例えば、これは冠動脈バイパス手術後の大動脈、冠動脈、これはバイパスのグラフトですが、こういうものをシミュレーションする際には、私の場合は頸部分枝や下行大動脈に与える圧波形は、反射波とか慣性力とか自律神経反射を入れるのですが、そのコンセプトになるのは、例えば生理学の上では計測波は外力と順行性の波動と慣性力からなりますが、これらを順行性の波動と慣性力を生理学的に簡単な数式に落とし込みますと、外力の部分を取ってこれることになります。あるいは大動脈弓の所では、自律神経の調整が効いているというのをスイッチのオン・オフを数学では Heaviside 関数と言いますが、こういうものを入れてモデリングするというようなことをやっています。あるいは冠動脈の perfusion (灌流) の capacity (容量) に関して言いますと、収縮・拡張期でインピーダンスが異なるので、それを心筋の冠流ボリュームに応じて与えるということをしてしますと、計算上のバイパスのグラフトの流量がこういうふうに出てきて、我々は手術で実際にバイパスの流量を、これは計測にも誤差があるのですが測ることができますので、何となくこの程度には流量や流量波形が合ってくるというところまでは得られるということです。

そのような中で、精度よく validation しようと思しますと、どうしても既存の計測機器と照合することが必要で、一度、健常者での大動脈弓で CFD シミュレーションと MRI での計測等を voxel by voxel で、速度の XYZ 方向の3成分をプロットしたのですが、もちろん相関係数の P 値を取りま

すと、10のマイナス12乗とかの値になるのですが、本当にそれでいいのかということを見細かく見ていくと、非常に流量分布がよく合っている計測断面もあれば、少しずれている場所もあったりしますが、大体 acceptable だろうと現状では思っています。ただこれは健常例の場合です。

その後、得られた計算解をどうやって使うか、Why Not Flow、血流はシェアストレスを生むなどという話があったのですが、そのことに関しては基礎実験データがかなり蓄積されてきています。ですが臨床ではまだまだという印象です。例えば、血管壁にかかるシェアストレスがブタの実験などで冠動脈に非常に低いシェアストレスをかけますと、その場所にプラークがぼこぼここと出現し、血管内皮細胞がおかしくなってプラークが増えるという実験結果が得られていたり、これは臨床論文ですが、不安定プラークのラプチャーですが、プラークが破綻して、血栓ができて詰まって、冠動脈が心筋梗塞になるということを、血管内超音波で作った形状に対してCFDモデルをかけますと、局所的にシェアストレスが高い所でザーッとプラークがこすれて破れるというデータがあったりします。

あるいはもう少し系統的に調べたもので、血管内超音波で撮った冠動脈の1本1本でシェアストレスを見て、いろいろなタイプのプラークが循環器病学的にはあるのですが、それらがシェアストレスの低い場合、中等度の場合、高い場合、計測された場所と半年、1年経った後でプラークのボリュームが減ったり増えたりすることに関してはどうかと言いますと、概してどんなプラークであってもシェアストレスが低いと増えていくというエビデンスが、臨床データでもあります。

あるいはシェアストレスは高い低いだけではなくて、向きも重要で、心臓は拍動していますので収縮・拡張期であまりにも向きが行ったり来たりすると、これはネズミの大動脈の内皮細胞の実験ですが、シェアストレスにオシレーション（揺らぎ・変動）をかけて見ますと、層流として一定方向のみにかける場合と違って非常に内皮細胞から高い活性酸素が産生されるという動物実験データもあります。

こういうものの中で、まだ十分な数のデータがあるわけではないのですが、論文報告レベルで申しますと、例えば冠動脈の患者さんの何かを取ってきてシェアストレスを、小さな白いものを出しているのですが、この揺らぎを見ますと、揺らぎの大きい所、右冠動脈の付け根の所では、この後1年、2年経過観察してきますとプラークのボリュームが増えているということが見つかったり、この図の症例ですが、小さなプラークでここの所だけスポッティなシェアストレスの揺らぎ、Oscillation Shear Index(OSI)と言いますが、こういったオシレーションの高い所に関して

は、その後1年後にどうもここの部分だけ内皮膜石灰化が見つかったりすることがあり、何となくシェアストレスと動脈硬化疾患との進行具合というのは無視できない関係にあるという印象のあるデータがこれまでに得られています。

こちらは我々のチームがヨーロッパの学会で報告したものです。大動脈瘤、こういう瘤ですが、見るからに怖い大きさの瘤をしているのですが、シェアストレス、その揺らぎのOSIを見てやると、このOSIが活性酸素の出る所ですが、何がどうだということが何となくぼんやりとしか分からない印象があるのですが、この症例では大動脈弓の遠位の所に小さな瘤があって、通常これの程度の大きさの瘤なら、経過観察と経過を観察していたら、実はここの所に変なOSIがあって、同じ場所に毎心拍毎心拍、ドンドンとシェアストレスが高くかかるのです。この症例はその後大動脈のこの場所で急性大動脈解離を起こしました。こういう結果を再現性をもって得られるかどうかはマルチセンターでデータを集める努力をしてみても、実際には案外と解離が起こってからデータを取ったりとか、起こる前のデータというのはデータのクオリティが低かったりして、なかなか解析に耐えられるデータが十分得られなくて、まだ確固たる証拠をつかむまでは至っていないという現状です。

もう少しこういったシェアストレスの疾患に対して証拠をつかみやすいのは、先天性の領域で、これも我々のチームからの論文ですが、小児先天性ではもともと肺動脈が、大動脈のいろいろな所から別個に起始していて、右心室からつながっていないという奇妙な病気があります。これらを何段階にも分けて肺動脈を統合していくのです。芸術作品を作るような作業ですが、その後、統合して1本にまとめて右心室につながるのですが、この時点では右心室にまだ穴があいていて、一気に閉じると右心室が耐えられないので段階を経て閉じていくということで、生後から何回もの段階的な手術を経て2歳、3歳ぐらいで普通の心臓の状態に持っていくという患者さんたちです。こういう症例は何回も手術をしますので、実際に胸を開けてプロスペクティブに血管の内膜を見て観察することができるようになります。

このような疾患の子供たちの1回目血管を統合しました、その後もう1回追加で吻合しました、最後の根治の手術ではやりましたみたいなどころをずっとCTを撮って行って、途中の段階でCFD解析をいろいろな症例でかけて見ると、例えば、この肺動脈の分岐の所に非常に高いシェアストレスがかかった症例は、その後に狭窄が進行してきて、開けて見ますと内膜が局所的に非常に肥厚していて、ここをまた形成することを余儀なくされました。

あるいはシェアストレスは高くないが、OSIがここで渦流になっていて、

OSI が高くなっている症例では、その後 9 か月経つとここの所に瘤ができて、内膜がだらんと弛緩して、そこを再形成せざるを得なくなったということを経験したりしています。これも論文に報告しました。

一方で、シェアストレス以外のことで、循環器で今、この CFD 解析で一番ホットな話題なのは、虚血性心疾患における虚血の程度を非侵襲診断することだろうと思います。ご存じの方も多いと思いますが、CT で FFR を求めるという診断です。狭心症というのは、冠動脈にプラークができて血が足りなくなって痛い痛いとなる病気ですが、FFR というのは、このプラークの狭い所をもし解除してあげたら、流量がどれだけ取れるようになりますか、あるいはプラークがあることによって本来あるべき流量の何パーセントぐらい、何割ぐらいになっていますかという指標で、血圧を狭窄病変の手前側と後ろ側の比で見ますと、大体値が合うという指標です。本来であれば、カテーテルを突っ込んで非常に冠拡張作用のけっこう強い薬を使って計測するのですが、それは合併症を起こす危険がありますので、CT から冠拡張条件をいろいろな血管抵抗やら血管のコンプライアンス(硬さ)やら毛細血管の特性を意味するパラメーターを代入して、シミュレーションで CFD で血圧と流速を得て、圧較差から FFR を推定してあげるというのが 2007 年ぐらいにスタンフォード大学初のベンチャー、HeartFlow がシステムを作り、その後、このプロジェクトにもものすごいお金が回って行って、アメリカ国内で大々的なスタディを経て世界に進出しています。

彼らはプライマリなデータとしては、実測のカテーテルの FFR 値と FFR の CT 値でプロットして有意相関だったと言うのですが、先ほどの我々の MRI の validation と同じで、要は、病変が良いものは良い、悪いものは悪いと言うのはどのモダリティでもできるのですが、診断に悩む微妙な値のところを精度よく診断してくれないと困りますので、このままでは臨床には使えないと、この段階では私は思っていました。しかしながら、アメリカの大学や企業はお金と資源をたくさん投資しますので、365 症例のマルチセンタースタディで非常に洗練されたスタディプロトコールで、画像解析もセンター化してコアラボを作ってデータを出してみますと、結果的には従来の CT の形状だけの虚血診断に比べて明らかに感度特異度が FFRCT を使うと上がりましたというエビデンスが出ています。

更にアメリカの企業や大学は、すぐにこういうものをお金につなげてしまうところがすごいところで、経済効果までもが立証されていて、虚血の症例のうちカテーテルをやらなければいけない、侵襲的な治療をする方とそうでない方をランダムに振り分けて、従来の経過観察の方法、従来のカテーテルの方法と CT でのシミュレーションの方法と比べてみますと、彼らが言うには、FFRCT を導入することによって、結果的には大丈夫

だったよという患者さんに無駄にカテーテルを突っ込まなくて済みますので、ドル単位で有意差をもって医療費が削減できたというエビデンスまで出しています。

HeartFlow 社の FFRCT はこういう力技のエビデンスで日本にも入ってくるのですが、約 2 年前の 2016 年の年末に日本循環器学会はこの FFRCT の保険診療に対するガイドラインを出しました。これが非常に狭い適応しか認めないガイドラインで、理由があって CT 検査が行われて狭心症が疑われる症例にのみ限定されるわけです。なおかつ症状が安定したと。です。今すぐ何かしなければいけないような緊急性の高い患者さんは、FFRCT はやっちは駄目だよというガイドラインで、50%以上の狭窄病変を認めているから明らかに治療が必要ですが、やはり不安定な症状は駄目で、なおかつ冠動脈径が 2mm 切っているような細いものは駄目ですよということになってきますと、実際のところ適応のある症例はものすごく限られてきます。これはどういう思惑があったのかは分からないのですが、日本の医療費や医療財源を今以上にアメリカに持っていかれるのはちょっとと思ったのかもしれませんが、日本は CT 撮像に対してはデータ大国で、こういう日本の財産を守るということもあったのかもしれませんが、私自身は詳細は分かりません。

それでは日本にもこういう FFR を画像から推定するデバイスはなかったかと言いますと、実は旧東芝がワークステーション Vitrea でやはり FFR を見るといって CTFFR というソフトウェアを発売していて、その後、キャノンに買収されましたが、そういうものを作っています。彼らはいわゆる境界条件の推定に CT のデータが 1 心拍の変動が取れるというメリットを利用して、境界条件に当たる血管の固さであったり、末梢の血压であったりという値をマルコフチェーンモンテカルロシミュレーションをして、その値をさらに数値計算解に入れるということで、計算の段階が何段階にもなっていて、各プロセスを正確に検証することは現実的には容易ではない形のものになっています。

しかしながら、この技術もやはり感度特異度を公表しており、HeartFlow に勝るとも劣らない感度特異度をしめしています。それはそれで素晴らしいのですが、ただ、シミュレーション技術の使い方としては、はたしてこれでいいのかというようなことを根本的に申しますと、モンテカルロシミュレーションまでやって、データサイエンスの手法をふんだんに使っていくのであれば、極論すれば CT の voxel by voxel の値を一気にディープラーニングの中に入れて、FFR の値だけを瞬時に出力してくるような AI を組めば、Navier-Stokes を解く必要は全くなくなるわけです。

要は、FFR という離散的なパラメーターを推定するだけであれば、今日のデータサイエンスは非常にいろいろなツールを持っていて、統計学だ

けではなくて、ディープラーニングが、マシンラーニングが、台頭してきた今や、ふんだんにデータがある中で、何かパラメーターを1個推定しましょうということであれば、わざわざシミュレーションする必要はないでしょう。

CFDというのは、もともと流体力学ですので、流体力学という物理学は「場の理論」になるのです。つまり連続場の理論であり、量子力学とか相対理論と同じで、場の理論ですので、物理量の分布を理論で推定していくということに本来なら向いているはずなのです。その物理量の分布に対して、もう少し豊かな世界が広がっていきますので目を向けてみませんかとは私は思っています。

例えば、先ほどの小児の肺動脈の形成はいろいろなやり方がありますが、これは我々の論文ですが、狭くなった所を広げます。あるいは意図的に狭くして後から広げるといった段階を踏んだ手術をするのですが、その際に、何をどれぐらい広げたら広げすぎず、狭すぎずになるかというようなことをコンピューターグラフィックスで描いて、現状の血管形状とサブトラクションして、パッチの設計図を描いてみましたというものです。この設計のとおりやれば、血流はこうなって、シェアストレスはこうなります。やってみますと、術後、このシェアストレスが得られましたかみたいなのをやっていくと、あまり手術に迷いなくなるわけです。こういう手術の設計に関しては、本来、先ほどの下顎骨の3Dプリンタではないですが、このような手術設計などに使うにはCFDは非常に優れているのではないかと思います。

そんな中で、私が今、外科医としてやっていることは成人先天性心疾患の手術、つまり心臓病の子供が治療を受けて成人した後の再手術などを主体とする治療です。特に先天性心疾患はだんだんデータが積み上がってきて、新生児の場合は乳児早期の心臓手術はやり方がだんだん固まりつつあるのですが、昔の手術の後の大人になってからのやり直しみたいなものが近年非常に社会問題になっていて、実際にこういう患者さんを診療し始めてみますと、かなりの頻度でシミュレーションしないと手術術式が決められないことが分かります。実際、新聞紙上も騒がれているのですが、こういうものを成人の先天性の心疾患と言っていて、私はこれを専門としている外科医ですが、小児先天性でも同じ事情ですが、まず解剖がややこしいと。さらに治療後年月が経つと心臓手術術式の歴史的な変遷があったりして、心臓手術の歴史というのはせいぜい60年ぐらいしかありませんので、心臓病で手術を受けた患者が寿命を全うするかどうかのエビデンスを構築するにはあと歴史が40~50年は必要という具合です。なおかつ解剖そのものにバリエーションが多すぎますので、簡単に経験も蓄積できないことに関して言いますと、宇宙物理学や素粒

子物理学にいつまでもディープラーニングや統計学が入ってこないのと同じで、データや経験の蓄積がすぐに得られないこういった疾患の治療に際してはしばしば何らかの理論的な推定をしてあげるしかなくて、こういうことに場の理論は非常に強いという側面があります。

実際の我々の手術例ですが、この患者さんは医療従事者の方で生まれつき三尖弁が閉じていて、ということは右心室がなくて、左心室1個で頑張っている方ですが、昔は、右心房までありますので、右心房を肺動脈につなぐという何とも大胆な手術ですが、これは Fontan の手術と言って 1970 年前後に発表された手術ですが、これで生きていくことはできるのです。しかし、こういう形の Fontan 手術 (APC Fontan 手術) をやりますと、右心房が拡大して不整脈が出たりとか、この中で血栓ができたったりとか、肝機能障害が起こったりとか、心機能が悪くなったりするということがその後分かってきましたので、歴史的には 1990 年代半ばぐらいから右心房も全部外へ出して、上大静脈を肺動脈、下大静脈に人工血管を立てて肺動脈ということで、心臓を介さないで人工血管を使って静脈をそのまま肺動脈につなぐという TCPC (total cavopulmonary connection) と呼ばれるやり方のほうが優れているというデータが出てきました。

それでは、昔はこうやって手術されてしまった APC Fontan の患者さんをわざわざ今の形の TCPC の Fontan 手術にやり直す必要がありますかというのが、今、正に議論が出て分かれ道の所で、そのほうが良いと言っている報告とそんなことをする必要がないと言っている報告と、喧々諤々といまだに学術段階では議論がある中で、この患者さんはやり直しをすることにしました。

本人はこの時点では手術の前は症状はありませんでした。手術をどうやって行うかを定めるために、拡大した右心房を実際の手術と同じようにコンピューターグラフィックスで心房と肺動脈に離断し、心房と下大静脈を離断し、上大静脈を肺動脈につないで、人工血管を本来、教科書的には右肺動脈につなぐのですが、先ほど心房と切り離れた主肺動脈の断端があるから、ここにつないだら良いのかなと思いながら、どちらでもいいのかもしれないけれども、どちらのほうがいいかと少し気になりましたので、手術の前に CFD をかけてみました。

こういう循環器系に対して、ゴールとして何を得たいかというのは、循環器医が決めるべき問題なのです。例えば、先天性の特有の事情で、肝臓の静脈が左右の肺に均等に分布しなければ肺の成熟が悪くなったりするのは医学的な事情であって、シミュレーション技術の事情ではありません。あるいは血管吻合部でのエネルギーの損失が高いと駄目とか、血流がよどむと駄目だとかというのは治療する側の医学的な事情です。

対して、先ほどのシェアストレスの変動、OSI を見ますと、こちらの手

術でやると少し吻合部のつなぎ目が OSI が高くて活性酸素が出てくるかもしれないと思って、この患者さんにはあと 50 年以上元気で生きていただきたいと思いましたので、主肺動脈と人工血管をつなぐこちらの手術をやりました。手術後にもう様々な検査で血行動態を評価するのですが、1 つは、冠動脈から返ってくる、冠静脈が拡大した右心房に今まで返ってきたものを、人工血管を通してそのまま心臓のほうに返します。この冠静脈のうっ滞が改善して、その結果、心室の機能が劇的に改善したと。結果、心拍出量が手術後もう一回 MRI を撮ってみますと、術前の 2 倍ぐらいに増えているのです。それに伴って術前にもものすごくよどんでいた心房の中での血流は、術後は心房を介さず人工血管からシューッと流れて行って、血行動態は大幅にきれいな血液の流れになっていることが分かるのです。

さて、シミュレーション技術の問題としては、術後の計測と手術前のシミュレーションと合っていますでしょうかというところが技術屋としては気になるのですが、実は、手術前のシミュレーションでは手術の前の心機能で計算をします。手術をやりますと心機能が劇的に良くなってアウトプットが 2 倍に増えますので、流速は当然高くなります。こういうところがやってみるまで分からないところです。手術の直後はこうだっただろうと思います。このデータは手術の数か月後に撮られたものです。ですので、こういうところがシミュレーションの難しいところで、これをやったら心機能が、もし今の 2 倍良くなったらこうなりますよというところまでやり込めば、おそらく実測と合うであろうということになります。

あとは、この患者さんは百貨店勤務の 30 代の女性で、この方も子供の頃に大動脈が狭くなってパッチで拡大するという手術を受けて、その後、もう一回狭くなってきて、20 歳くらいになった時にはすでにだいぶ狭かったのですが、手術は危険だからと言って 10 年ぐらい経過観察されていたのです。10 年ぐらい経過するうちに、心臓と大動脈に圧較差が出てきて、冠動脈が瘤様に拡張してきて、心筋がものすごく分厚くなって、血液の供給が追い付かなく狭心症の症状が止まらないということで、何とかしなければならぬということになったのですが、もし、これをそのままこの圧を解除したらどうなるかということの内科医ともディスカッションしたのですが、今、狭いことによって冠動脈が瘤様に膨らんでいると。でも、広げたらここの圧が下がりますので、冠動脈の血流が減るかもしれない。心筋は心室内の血圧が高くてでもものすごく分厚くなっていると。広げたらもしかしたら狭心症が悪くなるかもしれない。ただこれは収縮期の話で、拡張期には大動脈を逆走する血流で冠動脈の血流が流れますので、案外と冠動脈の血流は維持されるかもしれない、ト一

タルで見てどちらが得なのか分からないということで、仮想的に手術の前にここを人工血管に置き換えて広げて、冠動脈を再建した場合、あるいは内科の先生からは、ただただ普通に冠動脈を再建するのではなくて、拡張して悪い冠動脈だし、ここはバイパスにしたらという意見があったりもしたのですが、こんなことも考えてみて、どれがいいでしょうかみたいなことを、この方は手術をやる前に数値計算をやって、もう一回カンファンレスをしました。

数値計算上は収縮期にはこの圧較差が手術をやれば下がると。ところが、拡張期に関しては予測と違って、バイパスの手術にしてしまうと、どうやら左の冠動脈の冠流圧が少し低くなりあまりよろしくないかもしれない。この時点でまず実際に計測した 4Dflow MRI と手術前の CFD シミュレーションでの計算解がきちんと合っているかみたいなことを、まず validation するのです。実際にはこんな程度に合います。この程度というのは、例えば上行大動脈の加速の血流の分布であるとか流れの剥離部位だとか、大体合うのですが、MRI は MRI で計測誤差があって、頸動脈の細い分枝の流量が過小評価されているかもしれないし、数値計算解はもしかしたら過大評価しているかもしれない。血圧差は大体カテーテルで測った値と同じぐらいの値が CFD 計算解でも得られました。拡張期の血流に関して言いますと、大動脈内の旋回流は再現できますが、MRI はデータノイズがありますが、それにしても CFD がきれいに真っすぐなりすぎているというところで、こんな程度に合ってこんな程度に合わないというようなことが分かります。

例えば、大動脈基部や上行大動脈の昔パッチを当てた部位の近傍は癒着がガチガチで血管の損傷が怖いから、心臓から下行大動脈に人工血管でバイパスしてその中に人工弁を入れるということを高齢者ではやったりするのですが、30代でこういうことをやると、高齢者でも同じですが、ここの所で心臓から来る順行性の血流と人工血管を吻合した下行大動脈からの逆行性血流とが大動脈弓あたりでぶつかり合って頭に供給される血流が非常に不安定になりますので、こういう手術をやることは諦めました。これは外科医としての医学的な視点です。計算上は、要は当初懸念されていた冠動脈の血流が収縮期・拡張期でいろいろな術式で手術をしたときに、術前と比べてどれがどの程度減って、どの程度保たれるかというようなことですが、収縮期は術前は高いのですが、特に左冠動脈領域はバイパスの手術にすると少し減ってしまうことが分かりましたので、心筋が分厚いこともあって危険であるということで、拡張した冠動脈ですが、直接吻合するというのを決断して手術にいきました。

実際の手術の所見を簡単にお話します。この画像のようにかなり癒着の強い血管で、1回手術をやりますとやり直しがききませんので、確実なブ

ランニングで手術を決めなければなりません。またまだ若くて勤務しながら社会生活を送っている患者さんですから、絶対にトラブルを起こせないのです。弁付きの人工血管を入れて、冠動脈を人工血管に穴をあけて縫っているところですが、このようにして再建しました。この方は2週間ぐらいで退院して現在は勤務を再開しています。

こういう CFD 解析がクラウドで扱ってやるべきなのか、ソフトウェアにするべきなのかということに関して私の考えを言いますと、現状では1つにはコンピューターのパワーがかなり要ります。私は自分の研究室に CT を 40 個積んだ Linux のタワー PC を置いて、院内 LAN で Linux の仮想端末からで病院のどこにいてもタワー PC 上にコマンドを書き加え、PC を走らせて計算しているのですが、スパコンとかを使うとさらに早いです。こういう計算は計算量が膨大なため、オンサイトのソフトウェアを開発しても、ユーザーの PC の環境によってはしょっちゅう動かなくなるということも起こると思います。

もう1つは、エンジニアと治療者とのわりと連携やコミュニケーションが密接に必要で、ここの所をあと何ミリこうしたらどうなりますかみたいなことを忠実にグラフィックスで再現しなければいけないということがありますので、現状では CFD シミュレーションはおそらくソフトウェアにするよりもクラウドのほうがいいだろうと思います。

これは年末に手術をやった症例ですが、3歳のときに先天的に冠動脈と右心房に瘻孔があって、そこを閉じています。この瘻孔がちょろちょろと残ったことがあって、右のバルサルバ洞に非常に太い動脈瘤ができて、この動脈瘤に血栓ができて頭に飛んで脳梗塞になったという若い男性です。こういうことがあるということは論文上で知られていて、この患者さんは、ある症例を検討する医師の学会で、こんな珍しい症例があって、ちょっと困っていますみたいな発表を聞きましたので、我々が患者さんを引き受けました。しかしこういう病態はまだあまり論文もたくさんありませんので、まず現状を CFD で見てみますと、非常に乱れた血流が動脈瘤内であって、ここで血栓ができて飛んで行っても不思議ではないなという所見でした。この患者さんは脳梗塞後、幸いリハビリをやって脳梗塞の後遺症は我々が紹介を受けた時点ではほとんどなかったのですが、もう1回、脳梗塞を再発したら生命の危険もあるわけです。一方、解析結果からはシェアストレスの分布も良くないので血栓形成や血管の変性の危険も高く、それでどう治療するかですが、簡単に考えると、ここをパッチで当てて、人工血管で右の冠動脈を再建してあげることがまず初めに考え付きます。人工血管で比較的細いのが 6mm というのが医療用のものとして入手できますので、6mm を仮定して仮想手術をコンピュータ上でしますと何か良いストレートなきれいな血流が見られるように見え

ます。吻合部の OSI も悪くないです。

一方で、枝付きの人工血管で医療用品は大体 9mm が多いのですが、9mm で冠動脈はちょっと冠動脈と口径差があるなとも思いましたが、それでも案外とうまくいくかもしれないとも思い計算をしてみました。結果はだいぶ血流が乱れています。OSI も少し高いです。これでは術後に少し心配が残ります。冠動脈と言えばバイパス手術だという意見もあるかもしれませんが。しかし 10 代後半の患者さんにバイパスをするかという問題はさて置いて、バイパス手術にしたら術後どうなるかという、上行大動脈の冠動脈との吻合部のあたりで血流が少し乱れます。冠動脈の血流を見ますと、右の冠動脈はバイパスをするとガンと流れます。しかしながら、ここに乱流が発生しますので、何もいじってないはずの左の冠動脈の流量が下ると予測される結果が計算から得られました。6mm と 9mm では、太いほうが流れるかと言いますと、流体はそんな単純ではなくて、乱流が発生する分だけ 9mm のほうは冠動脈の流量が下がります。ということで、手術はあえて 6mm の人工血管を準備して行いました。このビデオでは瘤を縦に開けて中を覗いているのですが、瘻孔をそのまま閉じています。この中に大動脈の基部が瘤の中から見えるのですが、こういう 6mm の人工血管をあらかじめ縫い付けて、そこをパッチ状にくり抜いて、それで蓋をするというような形でやっています。

このような手術はよく見る手術かと言われたら、そうではありません。過去に同じような治療をした論文があるかというところとごくわずかに情報がある程度です。しかしこういうシミュレーション技術の良いところは、グラフィックスで 3D で何回も回転しながら考えているうちに、手術はこうやればいいなというのが大体分かるようになってくるのです。でも、こうするしかないという計算解もあるということで自信を持ってできるということで、実際、こういうシミュレーションが循環器の領域でどうしても必要になる症例は何かと言いますと、1 つは今のような非解剖学的な血行再建を必要とする症例です。なおかつ、術式がいくつもあって、どれを選ぶべきか判然としないことと、その場だけではなくて、長期の生活や予後が非常に必要な症例です。より相対的な適応としては、経験値や統計データが少なく、オーソリティをもってしても何をどうしたらいいかあまりよく分かっていないという疾患が良い適応です。

具体的に私が扱っているのは Fontan の再手術、これは先天性心疾患の手術です。あとは小児の肺動脈、それから大動脈や冠動脈の特殊な血行再建の症例で、validation としては考え方は私は 2 つあると思っています。1 つは、医療機器としての承認を目指すのであれば、既存の承認された医療機器と大きくずれないということが、超音波やカテーテルと値が合っているかということが 1 つだと思います。

もう1つは、まだ医療機器ではないが、例えば、4D flow MRIはそろそろ私自身が作ったものも含めて、今後、医療機器になることを目指しているものとの照合、あるいは *in vitro* の実験等々も含めて、詳細にデータが、実験計測データが得られるものと合うかということと、2つのやり方があると思います。

もう1つは、そのクリニカルな有用性であるとか有効性をレトロスペクティブに追跡して追っていくということは、また別の形の validation でやろうと思います。以上です。

○鎮西部会長 ありがとうございました。少し時間が押していますが、5分間質問タイムにしたいと思います。

○岩崎委員 よろしいですか。早稲田大学の岩崎です。正に臨床で困っていることを先生がやられて非常に良い試みと思いました。本日のデータサイエンスと計算のお話しですが、データサイエンスはボクセルで数値流体力学で計算し、一方、正にニューラルネットワークとかを使ってFFRをそのまま流体計算を使わずに出すというのは、もうつい最近出てきました。おそらくこれは、世界的にPMDAにもFDAにも承認申請が上がるのではないかと思います。そういう時代にもなっていております。ところで、まず、臨床上の課題と保険適用の話をし話されたのですが、これは先生に聞くべきことではないのかもしれないかもしれませんが、もしかしたらPMDAの方かもしれませんが、初めの2つの肝臓を切る話と整形の話というのは、過去の臨床データとの比較で承認されているのか、また、これが機器として承認されているのか、機器として保険が付いているのか、若しくは、手技として保険が付いているのか、もしご存じでしたら教えてもらえますでしょうか。

○板谷氏 私が知っている情報だけ申し上げますと、これは、まず肝臓がんのほうは先進医療を1回経ているのです。確か富士フィルムのSYNAPSE VINCENTか何かに搭載されている機能で、その機能がそのまま承認を経ているので、おそらくワークステーションのソフトウェアの一部が承認されるという形になっているのではないかと思います。正確なことをご存じの方がいらっしゃいましたらお願いしたいのですが。

○高江医療機器審査第一部長 すみません、今ちょっとすぐにお答えできないのですが、認証されたCTに、いろいろ付帯的機能みたいな形で便利機能として、中身は承認されていないのですが、このようなこともできますよという類のものがあります。おそらく、それを活用しているのではないかと思います。詳細については、後々お調べしてからお答えしたいと思います。

○岩崎委員 整形のほうはいかがですか。もしかしたら菅野先生が一番ご存じかもしれませんが。

- 菅野委員 これがシミュレーションの対象になるのか分からないのですが、いわゆる3次元モデルの手術計画で保険加算というのは、ナビゲーションを使おうが、こういう実体モデルで自分で切ってみて何しようが、あるいは、それを逆鋳型にして骨切りの角度ガイドみたいなものにしようが、保険で認められている時期とか削除された時期などの変遷がありました。実体模型の場合、シミュレーションというのをコンピューターで計算でやったのではなくて、手術を想定してモデルこう切ったら形がこうなりますよというもので、コンピューターモデルでも同様のことが可能ですが、3次元の術前計画で保険加算が一律2,000点ぐらい付いていると思います。現在は、CTのナビゲーションを使おうが2,000点で、術前計画と術中支援を区別していない現行の保険分類は大雑把すぎると感じています。
- 岩崎委員 そうすると、いろいろなことをされても、おそらくまとめて手技として加算が付いているという理解になるのですかね。ありがとうございます。
- 許委員 よろしいでしょうか。先天性の心疾患でかなり詳細な例があるのですが、先生は最後のほうで冠動脈血行再建というのを挙げておられる。その中で今、循環器内科領域では、少し狭ければやたらステントを入れる、コロナリーステントを入れるというのがあって、本当に意味があるのかというのが外科医の間ではすごい議論になっているのです。そういう意味から言って、例えば冠動脈ステントを本当にこの患者に入れるべきかどうかというのも、これは比較的簡単にシミュレーションできるように思うのですが、そういう仕事はかなり進んでいますでしょうか。
- 板谷氏 実際問題、できることはできます。おそらくそのようにしたほうがよくて、循環器、特に冠動脈は症例が多かったりするものですから、やたら統計でNの数で主張してきて、だからステントはいいのだとか悪いのだとかと一元的に語る医師が多いのですが、実際にコロナリーの形のバリエーションとかは非常に多いので、ある種のものにはステントとバイパスで血行再建したほうがバイパスが競合しなくてよくて、ある種のものには、もうそこは要らないからバイパスをLADに1本だけ置いておいたほうがいいのかということに、おそくなるはずで、本当はそういう血行再建のストラテジーがcomplicatedなのは、私はいい適用だと思っているのです。そういうことを何例か冠動脈でやったりするのですが、やはりインターベンションの専門家たちにはあまり受けが良くないということはありません。理屈抜きにとにかくたくさん手術をやりたいという方たちには受けが悪いです。
- 岩崎委員 本日の専門部会はPMDAの科学委員会ですので、その目的のためにいくつか確認させてください。本日の先生のお話で、臨床でのデータを基に解析し手術計画に活かすというのはリーズナブルで、一方、計算における途中の仮定を踏まえると、シェアストレスのカットオフ値を決めると

か、なかなか難しいと思います。いわゆる診断、ある臨床イベントに結び付けて数値流体計算で予測するというと、ターゲットを絞る必要があると思います。どういうところを先生自身としては狙っているのかというのを確認させていただいてもよろしいですか。

○板谷氏

やはり手術の計画なのです。つまり、手術の計画というのは手術ごとにありますので、基本的には、こういう手術をやりますとこういう血行動態になりますというところから最後のゴールをどうするかというところは、例えば、Fontan の場合であれば、Fontan の吻合の箇所に異常な加速血流が出ないとか、高いエネルギー損失を発生しないとか、あるいは、肝静脈、肝臓の血流が左右にある程度均等に分布することを目指して再手術に行くわけです。それが、臨床上の経験から、こうした方がいいのではないか、ああしたらいいのではないかというアイデアはいっぱい出てくるわけです。どのやり方が本当にきちんと、例えば左右肺に分布しうるだろうかとか、どのやり方が異常な加速血流を起こさないでやれるだろうかということを見るのが、1つのいい適応だと思います。

肺動脈の形成とかもそうで、冠動脈の場合は、実際、現状と比べて冠動脈血流は大きく減らないかとか、例えば脳血流が大きく減らないかとかというところを見ていくというのが、手術計画としては安全なところだと思います。そこから比べると、シェアストレスがどうこうで、シェアストレスが高いから今後、動脈硬化が進展するとかしないかというのは、どちらかと言うと副次的な目標で、まずは対血行動態のゴールがあって再手術になりますので、その血行動態のゴールが達成されるものの中で、シェアストレスのパラメーターがより安定なものを選べばよいのです。これはもう、シェアストレスがライフイベントだとか、心血管イベントにどれだけ関わってくるか、カットオフがどうなるかというのはもう少し別の問題で、別の臨床研究が今後明らかにしていくことかと思えます。

○岩崎委員

ありがとうございます。正に私もそうだと思っていて、シェアストレスは脳血管でも冠動脈でもいろいろな所であります。しかし、結局、レトロスペクティブに見た研究では選択バイアスがあり、前向きに評価された研究で、これまでに成功した論文は私は一度も見ることがないのです。でも先生のおっしゃった臨床上の意義、手術したときに異常かどうかは非常にクリアだと思います。ありがとうございます。

○鎮西部会長

太田先生、あまり時間がないので、質疑ではなくて質問だけここでして、後で回答をいただくようにしませんか。

○太田委員

質問だけ。

○鎮西部会長

はい。

○太田委員

先生の出された4例、具体例で何例ぐらいあるのかなと思いました。日

本全国で大体何例ぐらいが対象ですか。

○板谷氏 私はこの2年間でシミュレーションが手術にどうしても必要だったという症例を13例経験しています。日々増えていく一方ですので、実はポテンシャルはもっといるのですが、どうしてもシミュレーションをやってほしいと言って紹介状を受けた症例を含め合計13名です。

○鎮西部会長 では、すみません、質問だけ。

○高木委員 前回この専門部会で主な議題は、verificationとvalidationという話だったのです。数理モデルの値のverificationの話と、出てきた結果をvalidationする。それをどこまでやるかという話で、こういう医療画像データで3次元データになると、本当の意味でのverificationは取りづらいということで、実際、板谷先生が自分でシミュレーションをやるときに、解像度のメッシュの際はどのようなプロセス的に見ているのかというのは後で言いますが、教えてもらえればと思います。

○板谷氏 verificationはわりと簡単な話で、例えば、メッシュリファインメントスタディとかで先生はよくご存じのとおり、例えば、Navier-Stokesの場合だと、エネルギーは保存方程式を解かなければ保存されませんので、それがどこかでプラトーに達するようなところまでメッシュのリファインメントをしていって安定化するところまで行きます。例えば、頸部分枝とかの流量比とかも、安定するところまで出口を延ばしたりするというのを取るところだと思います。

○鎮西部会長 ありがとうございます。私も、実は1つだけ質問したかったのです。質問をしておいて、後で回収できたということ。板谷先生の使っているソフト等を使って、日本中にほかに何人ぐらいの先生がこれと同じことができるのか。というのは、これも前回1つ挙げたことなのです。数値計算の正確さであるとかそういった工学的な部分も必要だが、ユーザーコミュニケーションという意味で、ただ単に計算ができる便利なソフトウェアをみんなが使えるようになるというだけではまずいだろうという話があって、そういったところも、おそらく板谷先生だからこれを解釈できて使えるというところもあるだろう。これを世の中にばらまいたら何が起こるかということも考えなければいけないだろうといったようなことを議論しました。

○大島委員 あまり時間がないので質問です。先生の手術プランニングのときに、30代の女性とか、今回いろいろ例で示されたのですが、画像のデータだけでは得られない、おそらく周辺のいろいろな知見を活かされていると思うのです。ですので、そこもシミュレーションの結果に影響を与えていると思いますので、画像で得られないデータというのをやはりどれぐらい必要とされていて、そこはどのようなところからフィードバックをかけているのか、後ほどでもけっこうです。

○板谷氏 後ほど、はい。

○佐久間副部長 よろしいですか。先生、6 ページの所で、いわゆる Navier-Stokes と、それから生理学的なモデルを組み合わせる。Navier-Stokes はすごく物理的でガチッとしたもので、生理学的なモデルはすごく経験則に沿っているので、やはりその辺りをやるときに気を付けなければいけない点等があれば後で教えていただければと思います。

○板谷氏 分かりました。かなりあります。

<コンピューターシミュレーションに関するご講演と意見交換：コンピューターシミュレーションの骨関節手術計画への応用（菅野委員）>

○鎮西部会長 ありがとうございます。それでは、菅野先生にご講演いただきます。お願いいたします。

○菅野委員 ありがとうございます。私は整形外科医なのですが、初めに少し余談になりますけれども、漢字を使う国で整形外科と言っているのは日本だけで、一般の人が整形すると言ったら美容的なことになってしまうかもしれませんが、中国では骨科とか骨矯正科とか呼んでいて、最近是我々、整形外科医も運動器とかと言ったりして、美容とは違うと分かりやすくしています。

超高齢社会ということで、整形外科医が取り組んでいるのは高齢者の転倒による骨折とか変形性関節症、脊椎症という関節変性疾患による要介護をいかに減らしていくかです。ロコモティブシンドロームという言葉は、2007 年に日本整形外科学会で運動器症候群という概念を作って、高齢になっても死ぬまで人間がいかに動けるかが健康的に大事なことで取り組んでいます。我々が手術する対象ですが、これは1人の患者さんですけれども、背骨から下肢関節までいろいろなメタルインプラントが入っていますけれども、基本的にこの背骨を見ると、曲がっていたものを矯正して固定してしまっています。動かなくしています。一方で股関節とか膝関節には、関節の動きが保てるような人工の関節がはめ込んであります。

整形外科が一般人に理解されていない理由は、小学校の教育にあるとよく言われていて、胃とか肺とか習うのですけれども、骨の名前は習わないし、関節がいくつあるか習わないので、実はカラオケでも歌える曲で、AKB48 の『ほねほねワルツ』という曲があって、206 個骨があるというのが歌詞になっていますが、ネットで調べても関節は何個あるかというのはなかなか出てこないのです。私個人で数えたら、なぜか同じぐらいある。206 個も人間の体が関節を持っているからこそ、いろいろな動きができるのです。

我々が感じる不自由というのは、関節で大事なところは、Mobility VS

Stability、動きと安定性です。ぐらぐらでも困るし、動かなくても困るといふところなのですけれども、このバランスが崩れると、不自由になったり痛みが出たりします。背骨は基本的にはどちらかというと Stability が大事で、だからこそ悪くなったときに本来は背骨にもいっばい人工関節を入れて完璧な動きを残しながら安定できたらいいのですけれども、まだそのレベルにないものですから、固定をいっばいしているというのが整形外科の手術になっています。一方、肩とか股関節というのは非常に動きを要しますので、動きすぎると Instability になって脱臼したりして、痛みがまた出てくるのですけれども、ご存じかもしれませんが動かなくなって困るのが五十肩のような例です。

膝というのは割とヒンジですので曲がるのですけれども、左右にはぶれないですし、これはやはり安定性が大事で、フットというのはでこぼこの地面にもペダルが合うようになっています。先ほども言いましたけれども、このバランスが崩れるとどうなるかということで、治療が大事になってきます。

変性疾患の1つで、変形性関節症、脊椎が変性するのは全部脊椎の継ぎ目で、椎間板は別の構造をした関節ですけれども、大概是骨の端っこに付いている硝子軟骨というのが変性を起こして、一言で言うとすりきれます。さらにそれに対して軟骨は再生しませんので、周囲組織の骨の幼若な繊維軟骨ですけれども、骨棘と呼ばれる増殖変化が起こって、関節がすりきれte変形して行って、動く痛い、動かないというような症状になっていきます。

では我々は形を整えている手術ばかりをしているのかというと、実はそうではなくて、少し飛ばしすぎましたけれども、変形性関節症というのは基本的には機械的刺激、つまり関節にかかる何らかのオーバーストレスで起こるもので、そのバランスが崩れているから、例えば肥満でもそうですけれども、通常以上の過重がかかると軟骨は駄目になっていくとされています。

股関節なのですが、周りのアジアの国に比べて日本は疾患の特徴が独特で、圧倒的に変形性股関節症が多いです。肥満はアメリカほどではありませんので、アメリカよりは当然、股関節症の患者は少ないのですけれども、日本の変形性股関節症はアジアの中で圧倒的に多いです。日本では人工股関節全置換術をする一番の理由は変形性股関節症ですが、ほかのアジアの国は全部、大腿骨頭壊死症です。大概アルコールの飲みすぎが多かったりするので、そういう違いがあります。日本人になぜ変形性股関節症が多いかというと、左上の所に正常と書いてあるのですけれども、CE角(center edge angle)という指標で正常化形成不全か比較的簡単に見分けられます。股関節はボールとソケット形状の関節で

すね。大腿骨頭というボールと骨盤の寛骨臼というお椀（ソケット）の構造でボールの中心から垂線を立て、ソケットの外側縁までのはさみ角がCE角ですが、正常では25度以上あります。変形性股関節症になる人は股関節形成不全と呼んでいるのですけれども、CE角が20度以下で、この角度が小さいほど若く発症します。10度を切ったら確実に一生のうち60歳までに軟骨が消失する。

ここに股関節症の進行ステージを書いてありますけれども、まだ軟骨の変性が起こっていない前段階と、X線によく関節裂隙と呼んでいるのですけれども、軟骨はレントゲンに写らないものですから、隙間と呼んでいる所が狭くなり出して、進行期になってくると半分以上隙間が減ってしまつて、関節軟骨が一部3次元的にどこか破れていますので、関節液が骨の中にしみ込んで、嚢腫という穴ぼこが空いてくる。末期になったら軟骨は消失します。進行期や末期になったら痛みも強く動きも悪くなって生活の不自由度が増しますので、人工関節手術をせざるを得ないかなというところですよ。

では初期の軟骨のダメージが進まない頃に見つけれたら、進行期や末期にいかないようにすることが可能ではないかと考えられます。最初にお話したのですけれども、過剰な荷重とかストレスが軟骨変性の原因ですので、それを和らげる方法は体重を減らす以外に、我々は関節のバイオメカニクスに基づくストレス軽減策を考えます。100年以上前にドイツ人のパウエルスが考えついたアイデアなのですけれども、2次元ですが非常にシンプルに股関節にかかる荷重が、てこの柄の理論で計算できます。

人間の歩行は片足立ちの交互の入れ替わりですので、右側の一本足立ちをさせたときに体重の重心は、右下肢分の体重6分の1除いて体重の6分の5がへそのあたりにぶら下がっています。重心が右股関節よりも左にありますので、体が左に倒れないためには、この赤で書いた中臀筋、小臀筋という右股関節外転筋が、てこの柄からの単純な計算で（外転筋と股関節のてこの柄1に対し、股関節から重心のてこの柄が2.25倍）、体重の2.25倍の力で釣り合います。股関節にかかる合力は、それを合計した大体、体重の2.7倍の最大荷重が歩行時にかかっている計算になります。

この単純なものが正しいのかどうか実証しようと思ったら、生きている人からデータを取るのなかなか難しいのですけれども、オランダのフリーユニバーシティのバークマンらが、昔から人工股関節の中にテレメトリックデバイスを入れて、実際の患者さんに当然説明と同意の下、実験データを取らせてほしいということで、いろいろな人工股関節の中に圧センサーとか熱センサーなどを付けたものを入れて、歩行でどれぐらい荷重がかかっているかというのを測ったのです。そうすると先ほどの単純な2次元の推測結果と同じぐらい、2.8倍という実測値が歩行時のピ

ークストレスとして出てきています。先ほどのバイオメカニクス理論で、形成不全の場合に荷重を正常化しようと思えば、1つの方法として、てこの柄を変えてあげるような手術方法があります。その1つの Chiari 骨盤骨切り術では、股関節の屋根の部分の骨盤を切り離して、ぐいっと股関節ごと中心を内側に移動させます。1.5cm ぐらい移動させると、大腿骨頭の骨性被覆も良くなって安定化するのですが、股関節と重心のてこの柄が縮むことによって股関節合力が減って軟骨のストレスが軽減され、症状も緩和され、軟骨変性を止めることができます。これは実際の45歳の警察官の方で、右側に対して同じ手術をして、定年を迎えるまで警察官として働いていて、関節症は進行せず、あるいは痛みが取れるというような例で、バイオメカニクスを考慮した手術が成功することを示しています。

一方で真ん丸い大腿骨頭をしている形成不全ですと、寛骨臼（お椀部分）を厚み1.5cm ぐらいに球状に骨を切って、それを大腿骨頭まわりに外側に回転させて大腿骨頭の寛骨臼での被覆をより荷重がかかる真上のほうに移動させたり、あるいはもう少し前方寄りに移動させて回転させると、股関節荷重が軽減し、痛みが取れて関節症進行を防止できることが臨床的に分かっています。

股関節の荷重が、骨を切って角度を変えるとどう変わるのかというのを、バグマンの様々な動作時の股関節荷重データと個々の患者さんのCTから関節表面形状を抽出して、歩行時などをどれだけ圧力がかかっているかをシミュレーションで求めることができます。2メガパスカル以上の過剰な圧力で、軟骨が変性するのですが、寛骨臼を切り抜いて回転させていい方向に持っていけばストレスが改善されるというのが分かります。前方回転するだけでもすごく圧力が下がるのですが、側方回転しても、ずっと圧力が下がることになって、どの組合せがいいかという前方回転のほうが、昔シミュレーションしていたときはいいという結果が出ていました。前方回転で関節の圧力だけが下がればそれで万々歳かという、そうではなく、股関節を屈曲方向に動かすと骨の端っこと端っこがぶつかって、インピンジメントと呼んでいるのですが、可動域が悪くなったり、あまりにもひどく可動域が悪くなると、今度はぶつかったことによって、異常なストレスがかかって軟骨にかかって、軟骨変性が進んでしまうというようなことがあります。荷重だけではなくて可動域も正常に近いものにしないといけないということで、我々は手術計画をするときに、衝突検証と言うのですが、CADモデルを使って実際に股関節を正常可動域まで曲げても骨がぶつからないかとか、ぶつかる場合そこを削る手術をするというようなことをやっています。これはシンプルな衝突検証による可動域のシミュレーションですので、

これはあまり規制上何か問題になるようなところではなくて、どちらかといいますと運用側の医者がこれをどのように使って、何を最適化するかという使用方法のほうが問題で、あまりこのソフトウェア自体に規制が必要な問題性は感じません。

すでに、骨切りのシミュレーションソフトが市販されていて、骨性被覆や可動域のシミュレーションができるようで、WEB では医療機器承認番号まで付いています。PMDA のホームページで添付文書が見られるかと思ったのですが見つからなくて、先ほども高江部長が言われたように、もしかするとこういうソフトウェアは CT やコンピュータに付属するオプションみたいなもので、あまり規制にかからないまま使用されているのではないかと思いました。

荷重に関して人工関節を見てみますと、欧米から輸入されてきたものではなくて、日本人に即した和式の生活に耐える可動域の広い、ネック部分が細いデザインというのを開発すると、当然強度問題というのがあって、インプラントの承認を取るためには疲労強度試験をしないとイケません。このときに全部のデザイン、全部の種類、全部の組合せの疲労強度試験をしていたら、お金と時間がかかりすぎてビジネスとして成り立たないので、よく使われるのが有限要素分析で、最大応力値を予測して、ワーストケースだけこういう実機疲労強度試験をして承認してもらっているという流れがあります。

有限要素分析は開発の段階で効率よくデザインを決定していくうえでも有用です。有限要素分析では、荷重条件に即して最大応力が出てきまして、材料強度と照らし合わせて安全性を評価します。皆さんご存じのとおり計算結果の数字というのが本当にリアルかどうか、特にモデリングの精度によって結果が異なるので、有限要素分析を骨折しやすさの予測に使えるのかということになったときに、手術の計画が変わるほどの信頼性の高いものになるとは思っていなくて、比較としてはいいのですけれども、実数値というのは、ちょっと信頼できないと思います。現状では、リサーチツールとして例えば有限要素分析のソフトウェアが販売されていると思うのですけれども、それを基にしてシミュレーションまでして手術計画を立てるところまでは行かないかもしれません。

我々は骨にかかるストレスというのがどれだけ違うかというのを、正常骨、表面置換型と言われるインプラント、標準ステム型の短めの人工関節で有限要素分析してみました。よくストレスシールドと呼んでいるのですけれども、大腿骨に長い金属棒ステムを入れていると遠位部に荷重がバイパスされて近位部骨に荷重がかからずに、10年20年経つてくるとこここの大腿骨近位部が委縮してきて、転倒したときに剥離骨折を起こしやすくなったりしますので、できるだけ理想的にはストレスシー

ルディングを回避して骨を温存できるデザインを選びたいところです。

細かい計算で、インプラントの形がこの骨にこのようにはまっているから、この人にはいいですよというような選択は、今のところ現実的にはされていないです。どちらかというとも荷重を主に支えている皮質骨形状の合わせ方をしている人工関節の計画が多いです。人工関節の話をし振り返ってみると、シミュレーションをいろいろなことをやっているのですけれども、術前計画をどうするか、大体2次元で昔はプランニングを立てていたのですけれども、皆さんご存じのとおり、2次元の画像というのは拡大率と撮影方向によって形も変わって見えますので、今はCTを基にした3次元のデータでのプランニングが一番信頼性が高いということになっています。

そういうプランを立てたら、ロボットを使ったりナビゲーションを使ったり、プラン通りのインプラントを入れに行くというワークフローになっていきます。こういうロボットとかナビゲーションは高いので、ペイシェントスペシフィックガイドとありますけれども、これが安いとは言えませんが、カスタムテンプレート治具で、骨にパチンとはめると、そこをはまった方向に削ったり切ったりすると正確に手術が予定通りできるというものです。

術後のリハビリテーションに生かしたり、動作解析や機能評価で術計画の微調整に反映させるためにコンピュータが活用されています。3Dプリンティング技術を使ってカスタムメイドのインプラントがいいのではないかと出てきています。カスタムメイドインプラントは、1980年代後半からCTが使えるようになってきましたので、私は1990年前半からやっていたのですけれども、当時、3Dプリンティングがなくても、CAD/CAMマシーニングでチタン合金を削って、各患者さんの髄腔に合わせて人工関節を作ることができました。

その当時ですからカスタムメイドと言っても玉石混交で、CTから単に断面だけやってそれをつなぎ合わせるだけのような形になれば、残念ながらそれをきれいに髄腔に穴をあける機械もありませんし、挿入するときに引っかかります。挿入のシミュレーションをされていませんので複雑すぎて入らないとか、そういうレベルのカスタムメイドもありました。

そこで挿入シミュレーションと言って骨のインプラント挿入口から髄腔形状を引き抜いて余分なでっぱりを除去するシミュレーションでデザインを最適化していました。昔は範囲承認と言ってここからここまでのサイズのこのようなものは承認してもらっていたのですが、現時点ではグレーゾーンということで、おそらくPMDAの方も大手を振ってカスタムメイドは承認しますとは言っていないで、適応が限定されていると思います。

ハイテクを使ったカスタムメイド人工関節ですが、タイトフィットで入れにくいということで、逆に大腿骨を CAD/CAM でマシーニングしてしまうロボットが、1990 年代に出てきたりしました。

大腿骨にステムがきれいに入っても、人工関節のカップ側がいい角度に入っていないと脱臼しやすくなります。カップを正面から見て水平線からの傾斜を外転角、カップ辺縁の赤道面に楕円をフィットさせて短径の大きさから計測する前開き角（前捻角）の2つのパラメーターでカップ角度を測ってみると、年間何百例こなす人工関節ばかりやっている人がやっても、目標のプラスマイナス 10 度のルイニックというクラシックなセーフゾーンというストライクゾーンに 6 割ぐらいしか収まらないのが現実です。

ぱっと見、ストライクゾーンと呼んでいる4つのコーナーの角度というのはどうかと言いますと、けっこうばらばらだと皆さん思われるかもしれません。ですから今でもそうかもしれませんが、クラシックな人工関節だったら曲げすぎたら脱臼するかもしれないから深く座ってはいけないとか、靴下を履くのに道具を使って、深く股関節を曲げたらいけないとか、下の物を拾うのにリーチャーを使いましょうとか、動作制限をして患者さんの生活を縛って脱臼させないというのが結構されていました。古いところでは脱臼したら、手術が悪いのではないかと疑いたくなるけれども、動作制限を守らないから脱臼したと患者が悪いように言われる時代がありました。

これを劇的に改善したのがナビゲーション技術です。人工股関節カップ挿入器に LED のマーカーを付けて、リアルタイムに位置や角度を計測表示できる時代になってきました。

患者さんが動作制限せずに日常生活でどれぐらい股関節を動かしているかというのを、いろいろな方法で測ってみたのですが、股関節屈曲 120°、伸展 40°、外旋 40°、屈曲 90°での内旋 40°くらいでした。こういう角度以上にはなかなか人間の股関節は、靭帯とか筋肉が突っ張って動かないのですが、逆にこの範囲内で人工関節の部品がぶつからない角度の組合せをすれば、先ほど言った動作制限をせずとも脱臼する心配がないのです。人工関節の角度を最適化するために、こうこういう可動域シミュレーションをしてみると、患者さんによっては大腿骨のねじれ角度がそれぞればらばらですので、大腿骨の前捻角を 10°、20°、30°で分けてみると、カップ角度のストライクゾーンが大きく変わることが明らかとなっています。従って、カップ目標設置角は患者さんごとに異なりますので、人工関節の可動域シミュレーションが大事だということになります。

人工股関節の角度をシミュレーションどおりにしたら、動作制限をしな

いでいいのかということをお我々の開発した4次元動作解析システムで検証しました。しゃがみこみ、正座、和式トイレなどしたらいけないと言われる禁止動作とされていた動作ですけれども、インピンジまで10°以上も余裕があるというのが分かりました。正座から座礼という深く曲げる動作、和式の動作をしても全く人工関節がぶつかることもなく、脱臼することもないということも示しています。

大腿骨を削る手術支援ロボットなのですが、2000年ぐらいに私も臨床治験をしたのですが、結果は良かったのですが、なかなか審査書類作成がうまくいかなかったこともあって、アメリカではFDAが2008年ぐらいに承認をしたのですが、会社が一回倒産して、日本では治験データもそのまま飛んでしまいました。こちらは最近承認された別の人工関節手術支援ロボットで、骨盤側にこういうリーマーという、穴を掘るものをロボットアームで制御して削ったり、カップもそのままロボットアームがこの角度ですよと支えてくれて、インパクトする機械で、現在臨床で使われる状況になってきています。

人工膝関節(TKA)にもロボット手術支援システムがすでに2機種承認され臨床的に使われています。脊椎のペディクルスクリュー挿入をガイドするロボット手術支援システムも含めて、海外ではたくさんロボットシステムが出てきていてFDAも承認していますので、日本にもそのうちたくさん入ってくるのではないかとこのころです。

手術中に術前計画どおりに手術できるロボットやナビゲーションなどのツールが広がってきますと、理想的な手術というのは患者さんからいろいろなCTなどの画像を撮ったり、あるいは個々の患者さんの運動機能や骨格データを取得してアトラスを参照しながら手術計画を立てて、計画どおりの手術をして、結果を評価して計画の最適化にフィードバックする流れができてきます。工業製品の製造管理の相当するようなサージカルCAD/CAM、それからトータルクオリティマネジメントになってきます。このループを回したら理想的な手術計画が自動的にできてくるのではないかと考えられ、これらのデータを蓄積していけば、AIを用いた深層学習などで、最適手術計画の自動化が実用化されてくるのではないかとこのころです。

私達も研究レベルなのですが、自動的にCT画像から個々の医者がコンピューターを使いながら、30分以上もかけて術前計画を1例1例こなすというのは、けっこう大変なことになってきますので、もっとコンピューターで簡単に、それからPCレベルではなくクラウドコンピューティングでインターネットで画像データを送って、そこで自動的に手術計画を返してもらうシステム構築を行っています。昔は統計モデルというものを使っていたのですが、今や統計モデルを使うよりは深層

学習を使った方が、いろいろなことが自動的に正確にできそうな状況になってきました。

今後一番困ってくるのは、統計モデルのときもそうだったのですが、こういうシステムにはブラックボックスがあって、それが信頼できるかどうか判断するかが問題です。立位で2方向の撮影をすると統計モデルから3次元データを復元するシステムがありますが、ヨーロッパ人の統計モデルを使用していますので、日本で使うと非常に不正確であるという報告があるのです。それはおそらく先ほどのCT付属機器、おまけソフトウェアみたいな形で、規制の対象から外れているのではないかと思います。

統計モデルもそうなのですが、AIとか深層学習が答えをはじき出したときに、何の式に基づいてこの結果が出てきているのかが検証できないところのレベルにきたら、非常に判断に困るのです。最後は運用する側の外科医が、それを信じるも信じないも外科医の責任ということになってくるのかもしれないのですが、こういうものが医療機器として出てきたときに、これは審査する側も大変だなと、私はどうしたらいいのかよく分からないのですけれども、現実的な問題提起ということでお話をさせていただきました。

最後にシミュレーションということで骨関節手術の応用というのは荷重ひずみとか衝突検証を用いた可動域計算、アライメント変化とか手術前後の変化をシミュレーションするソフトは存在するのですが、手術計画の最適化をする要素の1つであって、最終的にこれらを使いながら外科医がファインチューニングして、それを選択するもしないもその人の考えでやっているというのが現状かなと思います。

ロボットやナビゲーションシステムで、少し懸念しているのはCTベースだったらいいのですが、アトラスベースのモデリングで、イメージレスとか言ったりするのですが、表面一部のタッチしたところからフィットするモデルを作ってくれたり、2次元X線投影像から3次元を推定したものの信頼性が検証されていません。

最後に繰り返しになりますけれども、AIによる自動的な手術計画というのは、省力化と標準化という意味では素晴らしいものですが、その信頼性の検証というのが課題ではないかと思います。以上です。どうもありがとうございました。

○鎮西部会長

ありがとうございました、ご質問はございますか。

○岩崎委員

先生、大変楽しいお話をありがとうございました。私もこういう医療機器は聞いたことが本当に少ないので非常に勉強になりました。

治療は当然機器と手技があって、それによって患者さんが良くなる。既存のコンピューターを使ったシミュレーションの活用はどちらかというと診断を何かしらするというものでした。今日のお話は、正に外科手術、

また、外科の手術も結局患者さんの要因も影響しますので、患者にあった外科手術を補助するようなこういうコンピューター支援機器があると非常にいいというものです。そうすると、承認審査における考え方の要件というのは、診断に使うようなコンピューターとは変わってくると思うのです。そういう理解でよろしいのですか。

○菅野委員 おっしゃるとおりです。

○岩崎委員 ありがとうございます。

○庄島委員 菅野先生、分かりやすいお話をありがとうございました。ところで、菅野先生がシミュレーションを併用して実施するような骨切りの手術症例の年間手術数はおおよそどれくらいになるのでしょうか。難易度の高そうな手術ですので、症例数は少ないのではないかと思ったのですが。

○菅野委員 おっしゃるとおりで、例えば私ども年間120件ぐらい人工関節をすると、あのような、早期で発見される若い方だというのが少ないものですから、骨切り術は10件ぐらいです。

○庄島委員 板谷先生のお話にも菅野先生のお話にも当てはまるように思うのですが、私たち外科医は、希少疾患に対して、リスクを伴う手術をうまく行えるようにする為に、シミュレーションというテクノロジーに期待をかけているように思います。限られた手術経験しか蓄積されていない希少疾患だからこそ、シミュレーションが必要になるのだと考えています。板谷先生や菅野先生を含め、シミュレーションに関わる外科医の多くは、シミュレーションの有用性を実感しています。にもかかわらず、対象となる症例数が少ないため、通常の方法で臨床試験を実施してもシミュレーションの有用性を証明するのはおそらく無理なのだろうと諦めぎみでもあります。このような状況だからこそ、なんとかPMDAに認可していただけるようにお願いしたいのです。

PMDAの皆様が審査されるのは、安全性と効能だと思いますが、シミュレーションを活用した治療では、シミュレーション以外の要素が、治療の安全性と効能に影響してることがあります。例えば、シミュレーションが行われた場合、まずその結果が正しいのかどうかが治療結果に影響するでしょう。次に、シミュレーション結果を正しく解釈できるのかも治療結果に影響します。シミュレーション結果の解釈には、医学・生物学的知識に加えて、工学・物理学的な知識が必要ですので容易ではありません。シミュレーション結果が正しく、それを適切に解釈していても、実際の手術が上手いかなければ、患者さんは具合が悪くなってしまうこともあります。つまり、シミュレーションは正しくても、シミュレーションを活用した治療としては失敗することもあります。

このため、シミュレーションを医療機器として審査していただく際には、シミュレーションを活用した治療全体の効果・効能、安全性としては

なく、もう少し手前の段階、つまり、シミュレーション結果が正しいかどうか、それを医師が適切に解釈できるように提示されているかどうかを審査対象をしていただき、そこから先は医師の裁量に任せていただくような、そういった審査もあればいいのかな、といったことを菅野先生のお話をお聞きして考えたのですが、菅野先生のお考えはいかがでしょうか。

○菅野委員

全くそのとおりで、効果・効能まで謳ったものというのは実際はなかなかなくて、微妙にこういうものに役に立ちますよぐらいなのです。一方で逆なのは、医療機器でそういうものを供給したときにどうやってビジネスを会社としてやっていくかなのです。手術する側も保険加算が取れるということになったら、そのソフトウェアを使って、こういうプランニングをして、だからこそ保険加算になりますよとなってくると効果・効能を言わないといけないような気もしてきます。ナビゲーションやロボットシステムとかは基本的に大きな会社がやるものですから、そこまで踏み込んで考えていますが、保険加算点数については、経済的、政治的要因で、曖昧模糊としている部分があります。

厳密に効果効能まで検証して規制せよと言っているのではないのです。骨切りのソフトのように最終的にファインチューンして使いこなすのは外科医ですので、外科医次第で効果・効能というのは異なる可能性があるのです。外科医も使っているうちにその使い方を学習してより効果的に使えるようになるという面もありますので、先生もおっしゃるように使える環境というのはあった方がいいと思います。こういうプランニングに役に立つソフトウェアというのはあまり規制しすぎないで、きちんとモデリングが正確であるとか、座標軸が間違っていないとかファンクションにこのようなものが付いていますぐらいで OK でいいのではないかとはいえます。

○和田委員

こういう実践問題にシミュレーション手法を使うというのは、やはり支援ツールだと思います。あくまでツールであって、それを使ってどういうものが得られるかと考える人がまた別にいると。工学の中ではこういうシミュレーションは本当に解析そのもの、厳密に計算するのをシミュレーションという場合もあるのですが、おそらくこういう実践的な問題の適用に関しては、そういう思考を生むツールという位置付けのほうがいいのではないかと思います。そういう意味では、マクロメカニクスの視点からいくと、力にしる流体にしる、流体は保存則を満たしていたら大体それに近い答えが出てくるし、力の場合は力のつり合いが成り立っていたらそれほど外れた答えは出てきません。ですから、それに基づいたシミュレーションというのは大体近い結果を出してくると思います。

ただ、問題はそのシミュレーションで、どれぐらいの解像度で、どれぐ

らしいの信頼度で結果を見ていいか悪いかというところだと思います。流れの乱れ方が出ても、本当にそれを見るだけの解像度・精度で計算されているか、少し境界条件が変わると大きく変わってしまわないか。力にしても、分布が出てきてもマクロなつり合いが成り立っていたら大きくは外れないのですが、それぐらいの変化があって然るべきかどうか。画像で言うと、1 ボクセル位置が変わるとどれぐらい変わるかというようなことを考えながら、その結果を見ているかどうかというところだと思います。その結果をどこまで見ていいかどうかというところが、もう少し考えられなければいけないのかなという感じがしているのですが、その辺は先生方、いろいろ変えてみて、その下で何か考察されているようなことはあるのでしょうか。

○板谷氏

おっしゃるとおりなのですが、我々、医療をやっていると、計測機器もけっこう誤差が大きいのです。エコーやMRIなどの値も出てきた画像などを見て、コンピューターシミュレーションでなくて、これをどこまで信用していいのかなと。少し誤差が多いな、今日のは、みたいなことはよくあるのです。

そういうものからすると、シミュレーションの画像はつくられたきれいさみたいなものがありますので、割とファインかなというようには思いますが、境界条件が少し変わるとどうかみたいなことは確かにあります。ですので、どのデータを使うとかいうことをある程度かちっと決めていかないと振り回されるかなというように思います。

効果・効能は、やはりナビゲーションツールですので効能というのは少し違うかなと思います。あくまで、これとこれとどちらを選んだらいいかを明確にする、あるいは第3の選択肢があるのだったらそれを教えてほしいというのは私1人だけでなく、多くの外科医が言いますので、そういう位置付けのツールかというように思います。

○菅野委員

基本的にはサブピクセル、あるいはサブボクセルサイズの精度は求めてなくて使っていて、例えば関節手術ぐらいですと大体 35 センチぐらいのボディーサイズの人が CT を撮ったらマトリクス 512 ですので、ピクセルが 0.75mm 前後なのです。だから、1mm 単位のことであればそれほど間違えない。当然、昔の時代、5mm ピッチで撮っていた時代は少しボヤッとしているのですが、最近のものはけっこう細かいので正確かなと思います。

ただ、将来、画像機器ソフトが進歩してきたら、今日紹介しなかったのですが、いわゆる臨床 CT から撮ったものからマイクロ CT のような骨の微細構造まで確認できるサブピクセルサイズを推定する方法など研究しています。また、そうなると話とは別問題で、本当にサブピクセルサイズを推定する装置が出てくると思うのですが、モデリングはどこまで検証できるのかが課題だと思います。

○和田委員 ありがとうございます。

○庄島委員 和田先生がおっしゃったのは、数値計算シミュレーションでは境界条件の影響がすごく大きいので、算出されるパラメータのロバストネスが十分かどうか、つまり、境界条件が多少ブレたとしても、安定した意味のあるシミュレーション結果を出せるかどうかを審査したほうがいいということなのでしょうか。

○和田委員 境界条件の問題もありますし、先ほど高木先生が言われたような、もとの解き方とか解像度とかで限界というものがどれぐらいのものかというところでは、境界条件のほうは確かに未知といいますか、合わせ込む方の話になりますので、それは先生もおっしゃるようにならざるを得ないという実験データを取り入れて合わせ込んでいくかですが、その実験データ自体がそれほど信頼を置けません。それに今度、合わせすぎると不合理といいますか、理論と合わないところが別の問題を起こすということも出てきますので。その辺のさじ加減というのは結局、やはり現場任せといいますか、使う人任せにせざるを得ないのかなと思います。ただ、そこが合わないから使いものにならないというのではなくて、先ほどから言われているような比較するというのは、どのように変わっていくとどのように問題が起こってくるだろうとかということが読み取れば、もう十分それは使いものになるだろうというように思うのですが、絶対に正しいものを1つのシミュレーションで合わそうというところだけに審査するのであれば、あまり良くないかなという感じがしています。

○大島委員 おそらく、今の議論というのは不確かさの話だと思います。不確かさにはいくつか種類があると思います。1つは計測データから来る不確かさ解析。モデリングとおっしゃっている際、例えば形状のモデリングであったりとか、境界条件もやはりモデリングをしますので、データからデータを抽出する際の不確かさ、あとは物理モデルからくる曖昧さ、その不確かさが今いろいろ混在していて、和田先生がおっしゃっていたように、それをどう使ったらシミュレーションの中でそれが伝播して影響を与えるかが、分かっているようでまだ分かっていない。そこを、先生方は経験から基づいて、大体これぐらいであればピクセルが、例えば先ほどの話ですと大体今0.7ですので、それであるとおそらくその影響範囲はこれぐらいまでですので、そこは影響ないのではないかとということを経験値からやっつけていらっしゃると思います。

PMDAとしてどこまでロバストにして、どこからをある程度、先生方の経験値として合わせてやっていって、それをどう解釈するか。その線引きをどこら辺にするかで応用範囲であったりとか解釈が変わりますので、そこは、いろいろ知見を蓄積しないと難しいところだと思います。

例えば、佐久間先生のご質問ですか、鎮西先生のご質問でしたか、もし

ほかの方がプログラムを使ったときにどのような違いが出るかということなのですが、そこら辺、今、使っていらっしゃるものをほかの方が使ったときの違いみたいなものというのは何か経験としてあるのでしょうか。

○菅野委員

形状のモデリングをして、それを切ってどう動かしたらどうなるか、整形外科医なら感覚的に分かりやすいものですので、実際、私たちが使い方方をセミナーで説明することはありますが、教えに行くことはありません。手術見学は受け入れています。おそらくソフトウェアやナビゲーションの会社が、「某大学ではこのように使っています」というような説明で、ほとんどコピーしてやっている所が多いと思いますので、使い方によって差が出る可能性はあるのですが、そういう手術をしようという方であれば、現状においてはそれほどトラブルはありません。ただ、先生もご指摘のように、そういう手術を一度もしたことないけれども、これからしようという方がもしそれを使ったらできるという気になってやった場合は危険なのですが、それは医療体制の問題であって、現状のところでは、使う人によって骨切りぐらいのツールであれば、後はどちらかといいますと頭よりは腕の問題のほうが大きいかもしれません、正確にできるかどうかという点で。

○板谷氏

私のほうはけっこうナーバスな問題で、困っているといいますか、苦しんでいるというのが実際のところなんです。どういうことかと申しますと、私自身も会社を作って、受託解析でその会社にデータを投げれば、後はこれとこれとこれのデータが必要なんですということがリクワイアされて、画像とこれとこれとこれをください、後はシステムティックに流れていって解析結果を渡しますという会社にしてあります。

会社のほうは医療機器の製造販売業許可を持っている会社ではありませんので、基本的には医学研究をやりたい方向けにつくりました。ところが、一定の割合でこういう患者さんで困っています、どういう手術をしたらいいのでしょうかという相談が来ます。この場合、会社は医療機器の製販の会社でもないし、医療機器を提供してはいけないし、治療に関わるものを提供することもできない。いるのはエンジニアだけですので、基本的にはそういう相談に関しては医学研究を科研費でやりましたとかというのとは全然違います。クライアントに、我々は治療のデジジョンメイキングや医療のデジジョンメイキングはできませんし、サジェスションもできませんので、そういう目的であれば京都府立医大の板谷先生を紹介しようというように伝えてあって、その紹介は要らないというように言ったら、後はクライアントの責任でやってくれなのです。そうすると、大体紹介してくださいという話になって、そうするとセカンドオピニオンで私の所に来るといふ形になります。

そうであれば、もう会社のほうを經由しないでダイレクトに、時々やることなのですが、どこか地方の大学のほうで下の先生から電話がかかってきて、教授が手術をすると決めたと。でも、何をするかは板谷に決めてもらおうと言ったと。カンファレンスで教授がそう言った。それをカンファレンスで言ってから私の所に知らせが来るのかとも思うのですが、そういうようなことはしばしばあります。

ただ、将来的に医療機器にしていかないと法的規制ががんじがらめになって、みんなが使えるものにならない。そういうことの中で、私自身が決めていることは、先ほどの大島先生のご質問とも近いのですが、形状維持以外にたくさんのデータが医療では取られていて、データはどうかとかデータシミュレーションの考え方にも基づくところがあるのですが、どのデータとどのデータは計算の境界条件に使うために使います、どのデータはそれが正しく計算されたか、あるいは大きく幅がずれていないかということの検証に使いますということをおあらかじめ決めてかかります。もう1つ、Navier-Stokes が計算モデルですので、Navier-Stokes 以外にモデルをたくさんかまさないで、いくつもモデルをかませていくと、どこかでずれができたときにどのモデルがおかしかったということが分かりません。Navier-Stokes 以外にはできるだけ、ローデータをそのまま落とし込むということを心がけて、このデータとカテーテルのこのデータとアウトプットのこのデータはこの病院にもあるデータですから、クライアントに出してもらうようにと。

その結果、見るべき結果に関しては、例えばシェアストレスの詳細な分布みたいなものでデジジョンメイキングするべきではなくて、そういうものは少し壁面の形が変わると思いきり変わりますので、そうではなくて、手術に至るためにはここの枝の血流が少し足りないとか、こちら側からこちら側のフローが来てほしい、ここがよどんで血栓ができますので何とかしてほしいということがプライマリーですので、血流や流体のトレーニングをされていない医者が見ても、この分子の流量がこれぐらいだったらまあ acceptable だろうとか、これぐらいよどんでいなければいいだろうということが普通の循環器専門医が見ても分かるという結果をプライマリーに出すようにと、会社のほうにも徹底しています。

私自身もそれをまず最初に出して、その上でアドバンストにシェアストレスを見て、このようになって、こういうライフイベントがあって面白かったというのは構いません。それは医学研究の範疇であって、医療のために明日の患者さん、来週の患者さんをこうするから決めなければいけないというのは、やはり治療者の側で得たい結果があって、その得たい結果につながるための手術の術式のプロセスが多岐にわたって決められないというところですので、そこをカチッと決めるにはどうするかと

いうところの作り込みだと思っています。

○大島委員 ありがとうございます。

<専門部会の今後の進め方>

○鎮西部会長 あと 10 分になりました、そろそろ最後のところに行きたいと思います。菅野先生、どうもありがとうございました。板谷先生、どうもありがとうございました。

あと 10 分間、お手元の資料 3、これを基にこの後、次回が 4 月 28 日と少し時間が開きます。それまでの間にオンライン、メール等でディスカッションしながら、どういう項目に絞り込みをかけていくかといったことをやっていきたいと思っています。資料 3 はそのためのたたき台のたたき台ぐらいの資料とお考えください。

今日も実は話題になっているのですが、曖昧さをどうドクターが解釈するか、受け入れるか。例えば菅野先生がおっしゃられたように、おかしな結果を出せばそのようなものはまともな整形外科医だったら一目で見破るから、そこはそんなに気にしないというのも 1 つのやり方かと思えます。あとはデータを付けた上で、確からしさを工学的に説明していくというやり方、いろいろあるかと思えます。そういった辺りが 1 つ、今日、私が思ったところですが、あともう 1 つ、この専門部会のそもそもの入口の所として、どういうシミュレーションをレポートとしてまとめていくかというところも、もう少し考えていかないといけないかなと。というのも、いろいろな用途がありすぎるのです。

今日、参考資料としてお配りしました FDA、Tina Morrison 氏のスライド、これはネットで探せばダウンロードできます。この中のスライドの番号で言いますと 7 番、「Simulation Opportunities for Medical Devices」で、どういう用途があるということを非常に簡単にまとめていらっしゃいます。これを見ても非常にたくさんあります。きちんと Simulation as a device と入っていて、正に今日出てきた話題のワードも入っています。医療機器の開発の段階で使います、あるいはその検証で使いますといったいろいろな用途があるということで、どのステージを我々はフォーカスしていくかといったところも、いずれ限定をかけなければいけないのではないかと。まだそれは出てきていないですね。それがまず 1 番目、どのシミュレーションを対象にするのか、目的が何なのか、どういう計算を対象にするのか、物理的に分かっている方程式、分かっているといますか、歴史があって受け入れられている方程式と実験式レベルの問題、それを例えば連成で解くような話になってきたらどこまで扱えるのかといった事項があります。

2 番目が今日も話題になりました曖昧さの定量化。定量化するにしても

それがビジュアルライズされた形で伝わるのか、あるいは何らかの統計的な指標等で扱うのか、いろいろあろうかと思えます。3番目と4番目は verification と validation いうことで、工学的に今どこまでできているのか。どこまでできているのかということを経験に書く結果として、審査のときにどこまで要求されるのかといったところを、はねていく可能性もあろうかと思えます。5番目、使われ方の話は最初に述べましたので省略します。

最後、この専門部会で何か提言できると非常に有用だと思うのですが、医療機器として実現すべき機能と数値計算の関係ということで、保証が必要なケースとそうでないケースがおそらくあると思えます。保証が必要な場合にどこまで扱うのか、あるいはこのケースだったらそういう保証はなくても有用性は十分あるのではないだろうかといったケースが何らかの形で提言できると、みんながみんな保証付き計算をしなくても済みますので非常に有用かと思えます。

サーベイとして今回は Tina Morrison 氏の資料、それから ASME V&V は前回、山田先生にご紹介いただきました。あと、ヨーロッパでの動きとして、EEC の Avicenna Project というものがあって、これは FP7 という何々フロンティア 2020 というその前のものがあって、今はこの Avicenna の後続のプロジェクトとして何かありましたよね、そういうプロジェクトになっています。そういったものもありますといったところは紹介できると思えます。

最後に、リスクを特定し、ということ。最終的には医療機器あるいは医療で使う上で、リスクという形でどこまで数値計算の不確かな部分を落とし込めるかといった状況ではないかと思えます。

まとめ方なのですが、この中で審査の関係性という点で数年以内に課題になりそうな事項といいますか、優先順位を決められるかどうか。あとは目次構成という点で言うと、どのように並べていくかというところをこれからメールベースでご意見をいただくような形になろうかと思いません。先生、何か補足はありますか。

○和田委員

今の中で、やはり validation が独立していないというのが、今日のお話を伺って、この問題の難しさだと思います。validation が半分 verification にも入っていたり、シミュレーションの価値・活用というところにも入っていたりして、なかなか工学的問題のように何か実験で validation して、ほかにも使えるというような単純な問題ではないというところが、やはり生体シミュレーションの難しいところではないかと思えますので、ここをもう少しかみ砕くといいますか、分離して検討すべきではないかと思えます。

○鎮西部会長

そうですね。ずっと見ていくと、例えば今日も出てきましたが、最終的

にはドクターがそれを見てきちんと納得できるかというところになってきています。そのドクターも板谷先生クラスの先生でないとその判断ができないという話になってくると、なかなか一般的に使えないということになってきます。

○高木委員

前回、山田先生からコメントがありました。結局完璧なものは verification、validation をきちんとするのは非常に難しいという状況の中で何ができるかという、原子力分野でやってきた考え方が少し参考になって、すごくクリティカルな事故につながるようなところでモデルをやるときに、実験的に飛び飛びで取られているデータを再現するようなモデルを作っておいて、その中で起きているイベントに関しては保証されているのです。

問題は、そこから逸脱したような事例に対しては、何も予測できない可能性があって、要するに実験データを再現するようにパラメータをある程度チューニングしているような操作が入っていますので、その領域の中で起きているイベントならば補完でいくような所はかなり推測精度はあるのだけれども、その領域から出るようなことは、すごく精度は下がるところをベースにして、臨床的なデータである領域をカバーできて、その端っこの点は取られていて、飛び飛びに存在している中で、中を埋め合わせするのにシミュレーション結果でサポートする所はある程度使えます。だけれども、そこで作ったモデルで実際には検証に使われていないところまで飛ぶようなデータに関しては、すごく慎重に取るべきと考えるべきだというフレームを作るイメージがあるのですが。

○佐久間副部長

これはいろいろ前から議論したことで、おそらくそういうことになるのかと思うのです。一方、そこで validation するには、飛び飛びで取ったその粒度みたいなものはどのぐらいあるといいのかは、問題によっても違うでしょうし、解析している物理現象によっても違うだろうと思います。だから、例えば一様にこれを細かくやらなくてはいけないという話ではなくて、そういう物事の考え方のポイントみたいなことは整理できるといいのかということ準備している段階です。

○高木委員

細かい何か生理学的なモデルなどは難しいのですが、先ほど板谷先生からあった場の理論に関するところと言うならば、自然法則と保存則が成り立ちますので、保存則の成り立つ中で一番重要なのは、保存則は成り立ちますので、積分系では成り立つのです。要するに、大きな所で働く力の推定は、それほど大きく間違わないのだけれども、局所的に微分はすごく下がりやすいので、局所的なものはすごくエラーが出やすいのです。例えば、局所的な応力で骨が割れるとか、破壊されるという状況は、すごく局所の値になりますので、応力という意味ではすごくつらいのですが、全体を積分したときに、どのぐらいのエネルギーが投入されて力

が働いているかという推定は、ある程度できます。その辺のすみ分けをしっかりと数理的なところを詰めながら出口を見つけるのが大切な気がします。

- 佐久間副部長 これは少し鎮西先生と準備してまとめていて、前回、ASME は機械工学で扱える範囲だけをやるということをおっしゃっていて、今日、先生も Navier-Stokes にできるだけ入れたいとおっしゃっていたのですが、やはり一部、例えば生理反応を入れるということがあるかもしれません。その辺りはどうするかという話が1つあるのかと思っていたのと、これは芦原先生の分野だと思いますが、同じ生理モデルとすごく実験的にやっているものもあれば、少しバイオフィジクスに基づいてやってくるものもあって、その辺りの位置付けみたいなものを少し分類する必要があるかということをおっしゃっていたのが1番目です。

あと、今日聞いていたことで、数値計算の使われ方で、デシジョンメイキングといいますか、計画の所。この使われ方で要求されるものが少し違って来るかということもあります。その辺りをもう少し深めていかないといけないのかと、今日の議論を聞いていて思いました。

- 芦原委員 私は臨床家の立場からコンピューターシミュレーションにずっと携わってきたこともあって、最終的には臨床的な効果を目指すべきという立場です。ただ、今回の科学委員会の目的、医療機器の承認や評価の観点では、2段階に分けて考えるべきかどうかというのが、本日の議論のポイントになると思います。

一つは、工学的な承認。もう一つは、最終的にそれを臨床応用したときの承認です。これらを混ぜこぜに考えるのではなくて、工学的な承認と臨床的な承認という2段階に分けて、ステップワイズ的に承認するようなプロセスも必要ではないかと思えます。

まず工学的に正しいと承認されるステップを経て、それを臨床応用し、臨床的な妥当性を評価しないと、工学的にモデルが正しくても、その用途が間違っていたり、医者がそれをを用いて評価する技能が追いついていなかったりすると、臨床的な観点でそれが正しいと言える結果につながらないこともあります。

- 中村委員 今日、デシジョンメイキングに使われるということでのいろいろ話をされている中で、いくつかの中でのベストを探すためのシミュレーションと、これは駄目だというワーストを探すためのシミュレーションと、少し違うのではないかと思います。それぞれ当然バリエーションの意味が違っていますので、特にベストを探してくるといいますと、ある意味ピークを探してこなくてははいけませんので、かなりパラメーターセンシティブです。一方で、これは駄目だという赤信号を探すのは、比較的ルーズなところもあるかもしれませんので、そういう意味で使い方がある程度限

定して、どちらなのかも入れて考えるべきかと思いました。

○芦原委員 シミュレーションの使い方ですが、例えば臨床的な安全性を高める目的ならば入力するパラメータの範囲を拡げて評価することになりますし、例えば、危険性を評価する目的ならば陽性適中率や陰性適中率に着目するとか、シミュレーションの用途によって、どういった評価指標がいいのかは変わってきます。その医療機器が用いられる状況にどのような臨床的バックグラウンドが想定されるのかを含めて、評価の土台にしなければいけないと思います。

○高江医療機器審査第一部長 行政的な見知から一言だけ申し上げさせていただきますと、基本的に物理学的、工学的な見知から計算ができるのは当たり前であって、そのツールに関して医療機器として承認するスキームにはなっておりません。何らかの臨床的な位置付けが明確化されて、臨床的に有用性があるものだけが医療機器ですので、実際、研究フェーズで先生方がいろいろなされていて、工学的に verification、validation 全て取られているものは、おそらく世の中にたくさんあると思うのです。ただ、それが実際に臨床の場で本当に使われるのかどうかという検証を経て承認されます。その本筋があった上で、確かに板谷先生のものとか、では症例数は分かりましたと、統計学的に 100 例出してくださいと。100 人はいまいませんから、いつまで経ってもその承認ができない、けれども役に立つといったものについて、どのような観点で医療機器として承認するのかとか、そういった行政的な観点はありますが、一応、基本的には、きちんと臨床的位置付けが検証されたものが承認される、という立て付けがある上でご議論していただければ有り難いと存じます。

○芦原委員 物理的・工学的な正しさが前提ということですが、生体シミュレーションのモデルには、どこまで突き詰めても完全に正しいと言えるものはありません。ただ、理想化された物理概念に向けて、どこで線引きすべきかの評価は必要です。モデルを詳細化して要素を大きくしすぎても、誤差や不確かさが増えるだけで、結果として理想から遠のいてしまうことはあります。また、モデルの詳細化が理想に近づくものであったとしても、計算負荷がかかりすぎること、結果として使えないモデルとなることもありますので、どこかで妥協しないとはいけません。ですから、医学に照らし合わせながら、どの辺が妥協点で、解の収束領域で、rigidity のピークなのかを示すことが、ひいては物理的・工学的な正しさを示すことになるのです。理想化された物理概念に近いことだけで評価するものではありません。臨床的な評価は、そのような物理的・工学的な正しさの上に積み上げられるべきものと考えます。

○庄島委員 本当に一言だけ言わせてください。医学的な効能まで含めてシミュレーションを審査してしまうのはどうかと思います。例えばメスは、単によ

く切れるかどうか、その物理的性能だけを審査すればよいと思われま
す。また、画像診断装置の CT に関しては、一定の被ばく量以下で、きれいに
頭の中の断層画像が得られるかどうかを審査されれば良いと思います。
メスを上手く使うか下手に使うか、CT をみて正しい診断をするか誤診を
するかは、医者の方ではないかと思ひます。となると、CFD に関しても、
工学的性能が十分にあり、信頼できる結果を出してくれれば、医療機器
として承認されてもよいのではないかと思ひているのですが PMDA として
はいかなのでしょうか。

○高江医療機器審査第一部長 一般的な切るとか、メスとか、映すとか、CT の話と、FFR
を測るのだと、特定の目的を持って、その数値しか出ないシミュレーシ
ョンとは位置付けが違ふと思ひます。

○庄島委員 一般的に關してはおそらくそうです。

○高江医療機器審査第一部長 全てが医療機器だという話ではないのだと思ひます。今、
実際に生理的に臨床学的医療が明らかでないパラメータを測るような医
療機器については、それはよく分からないけれどもという形で承認して
いるものはあります。ただ、保険は付きません。ただ、そういったところ
を行政的にどのような取扱いをするのかを、この科学委員会で科学的
な議論をしていただく上でのバックグラウンドとしてご紹介をさせてい
ただいております。

○鎮西部会長 この件は話をし出すと、おそらく 15 分では収まらないのではないかと
思ひます。ご意見はあろうかと思ひますが、今日はここで引き取らせて
いただきます。先生方の中でいろいろとご意見があるのは承知していま
す。ただ、私もかつて PMDA にいた人間ですので、最終的にできること、
できないことは存在しています。結論から言ひますと、もし医学的な効
能・効果を言ひたいのだったら、証明してくださいという立て付けであ
って、では Navier-Stokes が解けますというのが医療機器になるかどう
かは、また行政側の判断によるということだと思ひます。ただ、Navier-Stokes が解ける
だけのものは医療機器ですかと言ひたら、おそらくならないのです。

○岩崎委員 今日ここで議論しているのは、正に高江部長もおっしゃいましたが、臨床
的位置付けはどうなるかと、それに対するコンピューターシミュレーシ
ョンに求められる要件です。冠動脈病変を治療するかどうかを診断する
FFR-CT などの治療の有無等の指針を出す診断機器に求められる性能と手術
支援に求められる性能は全然違ひます。今日、お二人の先生に確認し
たのは、手術支援も臨床的に大変意義があることで、そういうカテゴリー
のものの申請を支援するには、どういう評価項目が必要かを議論する
ことが重要と思ひます。2 年前ぐらいでしたか、ここにも何人かメンバー
がおりますが、厚生労働省の次世代医療機器評価指標作成事業で血流解

析シミュレーションソフトウェアに関する評価指標を作ったのですが、そのときも臨床的アウトカム、出口によって審査で求められることの厳しさは違って、当然、高江部長がおっしゃったように、プログラムできちんと計算できるのは当たり前で、シミュレーションには仮定が入りますので、どこまでその精度が高くなくてはいけないかです。そういうものは、結局出口の何を評価するのかによって変わってくるので、ここでやるべきことは、しっかり次世代のコンピューターシミュレーションデバイスを出すために、どういうデバイスが考えられて、では、それに対して評価するのは、どういう項目が必要かを挙げて、その中でいろいろなバリエーションのある機器で、こういうものに対してこういう考え方が必要なのではないかということをもとめるのが、数値を議論するというよりも、最も重要なのではないかと思っています。

○鎮西部会長　　岩崎先生、きれいにまとめていただき、どうもありがとうございます。あと、事務局からありますか。

<その他>

○事務局(下川)　次回の専門部会は、4月28日、15時から17時の開催を予定しております。詳細については、追ってご連絡いたします。

<閉会>

○鎮西部会長　　最後のほうで盛り上がってきて、大変恐縮ですが、今日の専門部会はここで閉じさせていただきます。どうもありがとうございました。