

令和3年3月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 藤原康弘 殿

科学委員会
委員長 遠藤玉夫

科学委員会では、今般、下記について科学的見地からの議論をまとめました。
独立行政法人医薬品医療機器総合機構における通常業務にご活用ください。

記

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 報告書

以上

**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 報告書**

令和3年3月30日

目次

1. はじめに	5
1.1. 本レポートの想定読者	8
2. 医療機器に関連する数値計算・数値シミュレーションの基礎	8
2.1. 用語の解説	8
2.2. 数値計算の基礎 数値解析の作業の流れ	11
2.3. 数値シミュレーションの医療応用の事例	14
2.3.1. A) 数値シミュレーションが医療に直接応用されている事例	14
不整脈シミュレーション	14
血流シミュレーション	16
放射線治療計画	18
2.3.2. B) 数値シミュレーションが医療機器評価に用いられている事例	19
1. 背景	19
2. 人工股関節の挑戦的デザイン改良のための数値計算	21
3. インプラント材料を金属材料から複合材へ変更するときの FEA の応用	22
2.4. 海外事例	27
2.4.1. 国際標準に登場する医療機器関連のシミュレーション	27
2.4.2. ASME V&V 40 の概要	29
ASME V&V シリーズ	29
ASME V&V 40	30
COU (Context of Use)	30
リスク評価	30
信憑性の評価	30
2.4.3. 数値シミュレーションに関するレギュラトリーサイエンスの動向	32
(1) 米国	32
(2) 欧州	33
2.5. 数値シミュレーションにおける曖昧さ・不確かさの議論	35
(1) 医用計測データの不確かさ	36
(2) 統計データ、empirical や数理モデルに基づく生理学的パラメーターの不確かさ	36
3. 医療機器応用で想定されるシミュレーションの分類	40
3.1. 古典的な物理シミュレーション	40
3.1.1. 集中系の物理シミュレーション	40
3.1.2. 分布系の物理シミュレーション (時空間場の物理シミュレーション)	40
3.1.3. 確率論に基づく物理シミュレーション	42

3.2.	システムバイオロジー、生理学的現象の数値シミュレーション	43
3.2.1.	工学的視点.....	43
(a)	心筋細胞のモデル.....	43
(b)	心臓の連続体力学モデル.....	44
(c)	マルチスケール・マルチフィジックスモデル.....	44
3.2.2.	医学的な視点.....	46
3.3.	ヒューリスティックな手法・モデルを含む数値シミュレーション.....	47
4.	数値計算科学とその活用の在り方.....	50
4.1.	「曖昧さの定量化」技術.....	50
4.1.1.	曖昧さ・不確かさの評価.....	50
4.1.2.	実験と数値シミュレーションの定量的比較.....	52
(1)	構成要素の分類.....	52
(2)	不確定要素の変動幅の検証.....	52
(3)	曖昧さの定量化 (Uncertainty Quantification、UQ)	52
(4)	実験値との比較.....	52
4.1.3.	数値シミュレーションと評価実験・その限界.....	53
(1)	医療機器開発における <i>in vitro</i> 実験や動物実験の補完.....	53
(2)	診断指標や治療計画を提示する医療機器.....	54
(3)	実験的な検証の限界.....	55
4.1.4.	発展的な V&V.....	56
(1)	V&V の数学的実装.....	56
	マルチスケール問題のベリフィケーション.....	57
	マルチスケール問題のバリデーション.....	57
4.2.	シミュレーションの医療機器応用における課題.....	59
4.2.1.	使われ方の分類.....	59
4.2.2.	医療機器の非臨床性能評価における応用 (動物実験の代替など) 上の課題 ..	59
A)	シミュレーションモデルそのものに関する課題.....	59
B)	数値計算のパラメーター・計算条件設定の問題.....	60
C)	実験結果の内挿・外挿の考え方.....	60
D)	実験結果の妥当性の考察を、数値計算結果によって行う時の考え方.....	60
4.2.3.	数値シミュレーションを医療機器の機能実現に使用する上での課題	61
5.	数値シミュレーションを行う上で認識すべき事項・シミュレーション実施者がユーザに示すべき事項について	62
5.1.	不確実性と誤差を踏まえた臨床的有用性の評価の認識.....	62
5.2.	数値計算の曖昧さの受容.....	62

・物理モデル	62
・生物学モデル及び生理学モデル	63
5.3. 受容できる誤差範囲を特定し、それに見合った数値計算をするには	63
6. 数値シミュレーションを製品実現に含む医療機器バリデーション	65
6.1. 数値シミュレーションと医療機器バリデーション	65
6.2. 必要なエビデンスの考え方	65
6.2.1. 数値シミュレーションを医療機器の主要な機能とする場合の医療機器バリデーション	66
6.2.2. 数値シミュレーションを医療機器の評価に用いる場合	68
7. まとめ.....	68

1. はじめに

計算機の能力は向上し、ビッグデータ、データサイエンス、機械学習の発達に伴って、より正確に現象を予測する能力は高まりつつある。一方で、数値シミュレーションは単純化されたモデルに基づく予測であり、必ず限界がある。その限界をどのように説明し、理解した上で適切に臨床応用していくかについて、開発者と規制側双方の視点から議論する必要がある。

本レポートは、数値シミュレーションの医療機器開発への適用の仕方、又はその限界に関する基本的な論点を紹介するものである。次の2パターン、1) 数値シミュレーションを医療機器（医療機器プログラムを含む）の主要な機能実現に用いる、2) 数値シミュレーションを医療機器の評価に用いる、に大別して論じた。

2016年に公表した「整形外科インプラントの強度評価への数値解析使用に関する報告書」では材料力学の有限要素解析における数値計算的なポイントを中心に述べた。本レポートでは、材料力学的シミュレーション以外のより多様な数値シミュレーション、例えば生理現象と物理現象の組み合わせ、マルチスケール、マルチフィジックスモデル、数値シミュレーションにおける曖昧さや誤差解析を論じた。一方、本レポートでは個別の医療機器の評価について留意点等の議論は行わなかった。なお、本レポートに登場する数値シミュレーションには、医薬品医療機器等法上の医療機器に該当しないもの或いはレポート作成段階では同法の製造販売承認等を受けていない物も含まれている。

数値シミュレーションは医療機器の製品実現において以下の3つの使われ方をしている。

1. 数値シミュレーションを医療機器の設計最適化に用いる。
2. 数値シミュレーションを医療機器の評価に用いるもの。数値計算を評価実験の一部とする。

例：血液ポンプ内の血栓形成に関する *in vitro*、*in vivo* 実験に数値シミュレーションを組み合わせることにより、実験条件にて実用上の最悪条件などをカバーしていることを示す。

例：ステントの展開の仕方を実験的に全ての条件で試行できない。その際に臨床的に得られるデータを基に数値的にシミュレーションすることで補う。

3. 数値シミュレーションをその医療機器の主要な機能とする。

例：冠動脈疾患の疑いがある患者の診断に際し、冠血流予備量比（Fractional Flow Reserve：以下「FFR」という。）を冠動脈コンピューター断層血管造影（Coronary Computed Tomography Angiography：以下「cCTA」という。）の画像データから作成した解剖モデルに対して数値流体解析を行い、機能性虚血の評価を支援するためのプログラム

本レポートでは、このうち後二者を扱う。いずれの場合も、数値シミュレーションがどの

程度、現実を再現できているかが評価の対象となる。

本レポートでは、数値計算技術の進展、他の技術分野における数値シミュレーションの活用の実態、特に評価の考え方について紹介する。また近年では機械学習技術によるデータに基づく予測の技術が注目されている。本レポートでは数値シミュレーションとデータに基づく技術との関係についても紹介する。

実物を用いる実験が困難もしくは実稼働と実質的に変わらない巨大科学の分野で数値シミュレーションの活用が進んでおり、その評価と信憑性・信頼性の確保に関するレポート類が公表されている。ASME（米国機械学会）では数値シミュレーションのV&V(verification & validation)に関するレポートを公表している。国内でも日本原子力学会が「シミュレーションの信頼性確保に関するガイドライン」を公表している。

ただし、他の科学技術分野で実用化した計算科学の技術が、そのまま医療機器に応用可能とは限らないことにも留意すべきである。ASMEの数値シミュレーションのスコープは、基本的に工学が現在扱える物理的な法則（力学、電磁気学、熱力学、流体力学等）に支配される現象が中心となってきた（乱流のシミュレーションなど、実験式を含む場合もある）。

一方、医療機器では純粋に物理現象だけでその挙動が完結するケースはまれか、全く存在しない。多くが生命現象のモデル化を必要とする。生命現象の数値シミュレーションは、物理現象のそれと比較するといまだ発展途上である。生命現象のシミュレーションでは確立した法則によらない、又は定式化された関係が確立されていない状況を扱う場合も多い。その場合、実験式、経験に基づいた(empirical)モデル、又は統計学的なモデル、さらには機械学習によって得られたモデルとの組み合わせが用いられることもある。このことは生命現象のシミュレーションに限定されるわけではなく、流体解析、構造解析といった分野においても実験的に得られたデータから実験式、経験に基づくモデルを、物理法則によるモデルと組み合わせる解析が行われる場合もある。現象理解とモデリングに基づく数値シミュレーションと、データに基づく機械学習によるシミュレーションは、一見全く反対のアプローチに見えるが、これらを組み合わせた方法が進展すると予測される。

本レポートでは、医療機器の製品実現において今後予想される数値シミュレーションの活用の方向性、その課題についても提言を試みる。

「整形外科インプラントの強度評価への数値解析使用に関する報告書」では、「数値解析では不具合の原因のうち、インプラントの特性ならびに生体の変化を対象にすることが考えられる。しかし、後者は生物学的な反応から、患者の性格や生活環境を含めた事象の解析が必要となり、学問的にも未成熟な領域が少なくない。したがって、本レポートでは、非臨床評価に関する応用、すなわち前者のインプラント特性のみを取り扱う」としている。計算

科学的には、生物学的なファクターその他の相違が数値シミュレーションにどのように影響するか（あるいは、影響しないか）を明らかにすることで、数値シミュレーションの適用の妥当性を論じることができる。これができれば、適用範囲の拡大に当たって計算科学的な根拠をより科学的に適用することができるようになるだろう。

例えば内外挿を行う際に領域内に特異点がないことなどを基に、実験データを参考にする数値シミュレーションにより、実験条件数を少なくすることが可能かといった問題に対して、議論を行った。物理的に確立されたモデルによるシミュレーションでは、測定された限定的なデータから、通常は測定できない条件の挙動を推定することも可能となっている。例えば、荷重変位から内部の応力状態や応力の集中箇所を推定することは普通に行われている。更に、心臓の電気生理学的な測定データから、より診断に重要なスパイラルリエントリーなど局所的かつ特殊で動的な挙動についての知見を得ること、動脈瘤の形状から破裂のリスクを推定する、などが研究されている。

ただし、数値シミュレーションを医療機器とする場合、又は医療機器の評価方法とする場合に、どのように考えていくことで受け入れられるかといった課題がある。この際に、計算科学と医学・生理学の立場から見た生体シミュレーションの妥当性と、臨床に立脚したレギュラトリーサイエンスとしてのシミュレーションの妥当性の概念の間には、ある種の相違があることに注意しなければならない。（「バリデーション」の定義参照）

物理的法則が確立している場合であっても、境界条件、初期条件等の計算の根拠とするパラメーターの不均一分布、実験的な同定の困難、実際の系が有する高次の非線形性やモデルが破綻する特異点の存在など、経験的な方法を交えてシミュレーションの前提条件が現実にとどの程度対応しているかを考える必要がある。

実験式、empirical モデル、又は統計学的なモデル、更には機械学習によって得られたモデルとの組み合わせによる場合は、そのようなモデル、方法論そのものの妥当性から評価の対象となる。

本レポートでは医療機器が対象とする、意図する疾病・意図する患者群に対する臨床試験により得られる実施の実験データを使用して、数値解析の妥当性確認（バリデーション）を行う場合や、逆に、数値シミュレーションと *in vitro* 実験等を組み合わせて医療機器の性能の評価を行う場合の技術的な課題にも言及する。

また、これらの限界、又は不可避的な不確かさがある上で上市される以上、数値シミュレーションの専門家ではない医療関係者、ユーザーとのユーザーコミュニケーションも重要となっている。本レポートでは、ユーザーコミュニケーションにあたって考えるべき点についても言及している。

個々の製品については、その製品の意図する使用者、利用される局面（スクリーニング、確定診断等）によって数値シミュレーションに期待される性能・精度が異なる。問題の物理学的・数学的な構造、使用することができる実験パラメーターの数とその信憑性、数値解析手法、統計学的モデル又は機械学習によるモデルとの組み合わせの場合は評価用のデータの持っている特性などに鑑みて、適用範囲を設定する考え方が求められるであろう。

1.1. 本レポートの想定読者

主な読者として、1) 数値シミュレーションを医療機器開発に適用する企業、大学等の開発者、2) これらの医療機器の審査・認証を行う審査関係者、倫理審査委員会のメンバー等として想定した。さらに、3) 医師及び医学・生物学の専門家のように数値計算を専門としないが数値シミュレーションの活用が今後見込まれる人々が読むことも意識した。

2. 医療機器に関連する数値計算・数値シミュレーションの基礎

2.1. 用語の解説

以下は、以下の用語に関する本レポートで用いる意味を示す。

計算モデル (numerical model、computational model)

数学モデルの解を計算機によって求めるため、数学モデルを計算機プログラム及びデータとして表現した、所期の利用目的を満たす適切な計算手法を具備したモデル

コンピューターシミュレーション (computer simulation)

対象とする系（システム）に対応する計算機内で扱うモデルを構築し、そのモデルに対して計算機処理することで当該系のシミュレーションを行うこと

シミュレーション (simulation)

対象とする系（システム）の挙動及び／又は特性を再現又は予測すること

数学モデル (mathematical model)

数値計算の基礎となる物理現象の幾何学的形状、支配方程式、構成則、境界条件、初期条件、外部からの入力値、特性値等から構成される数学的表現。

[出典：日本原子力学会標準 シミュレーションの信頼性確保に関するガイドライン：2016の数理モデルの項；修正]

数値解析

中心的な方法論として（代数的な手法に対比して）数値的な手法により行う解析

注：シミュレーションは解析の目的の一つ

数値計算

数値解析を実施（計算）すること

数値シミュレーション (numerical simulation)

対象とする系（システム）に関する計算モデルを用いてコンピューターシミュレーションを行うこと

注：コンピューターシミュレーションには言語的なモデル等、計算モデル以外のモデルに基づくシミュレーションも含まれる。本レポートでは、数値シミュレーションのみを扱うので、コンピューターシミュレーションと数値シミュレーションは同義と考えて差し支えない。

注：本レポートでは、長音で終わるカタカナ語を「コンピューター」のように表記する。

(測定量又は数値シミュレーションの) 曖昧さ (ambiguity)

測定量又はシミュレーション結果の値のばらつきに関する定性的な状態

(測定量又は数値シミュレーションの) 不確かさ (uncertainty)

測定量又はシミュレーション結果の値のばらつき、又はその幅を特徴づける符号なしパラメーター

[出典：日本原子力学会標準 シミュレーションの信頼性確保に関するガイドライン：2016；修正]

(数値シミュレーションの) 信頼性 (reliability)

数値シミュレーションの V&V の結果、これに関するエビデンスとその論理的な構成（個々のエビデンスの繋がり方）について、関係する分野（医学、工学、理学等）にてコンセンサスをもって受け入れられていること

注：信頼性は用いる分野によって大幅に異なる意味で用いられることに注意する。例えば信頼性工学では機械装置等の故障の起こしにくさ、可用性を含む概念を表す。

(数値シミュレーションの) 信憑性 (credibility)

信頼性には達しないが、数値シミュレーションの V&V の結論につき関係する分野にて受け入れられていること

内挿・外挿 (interpolation / extrapolation)

本レポートでは、「数値シミュレーションの内挿」を以下のいずれかの意味で用いる

1) 数値シミュレーションに用いるモデルを構築、バリデートした際に用いたエビデンス（計測データ等）の集合の範囲内でモデルを用いること

2) モデルが依存する仮定条件の範囲内でモデルを用いること
その範囲外のモデルの使用が外挿である。

例：動物実験で得られたデータによって構築、検証したモデルを用いてヒトの場合をシミュレートするのは外挿

参考：数学では、

内挿： 未知関数 $f(x)$ に対して既知の値 $y_1 = f(x_1)$ 、 $y_2 = f(x_2)$ があるとき、 $x_1 < x_3 < x_2$ なる x_3 に対して $y_3 = f(x_3)$ を求めること

外挿： $x_1 < x_3 < x_2$ でない x_3 に対する y_3 を求めること

バリデーション、妥当性確認 (validation)

全体として所期の目的に照らして妥当であることを、客観的証拠の調査及び提示によって確認する行為 [出典：JIS Z8115；修正]

注：バリデーションは、「所期の目的」によって実行すべきことが異なり、異なる意味で用いられることに留意する。本レポートでは、次のように扱う：

- バリデーション： 数値計算／シミュレーションのバリデーション
- 医療機器のバリデーション： ISO 9001、ISO 13485 における設計検証

ベリフィケーション、適合性確認 (verification)

全体又は部分として、規定された要求事項、要件、条件に適合していることを、客観的証拠の調査及び提示によって確認する行為

[出典：JIS Z8115；修正]

Verification & Validation (V&V)

適合性確認及び妥当性確認、その実行、そのプロセスを指す

2.2. 数値計算の基礎 数値解析の作業の流れ

ここでは、数値計算の基礎、特に誤差に対する考え方、バリデーションの考え方の基礎を紹介する。

まず、生体现象の数値シミュレーションに関して注意しておくべき点は、数値シミュレーションで必要となる物性値や境界条件に未知なものがどの程度含まれるかである。個々の細胞の振る舞いが重要となるような細胞生物学的の領域でのシミュレーションは、未知な因子が多く、分子生物学的な知見も不十分な場合が多いため、原子・分子の運動の原理原則に基づいたボトムアップ的なシミュレーションにより、その振る舞いを定量的に評価するのが難しい。一方、生体内を伝播する超音波のシミュレーションや心臓全体の拍動から血流が吐出される場所を再現するような連続体力学的なシミュレーションは、生体に関するシミュレーションであっても比較的信頼できる解を得やすい領域である。すなわち、いわゆる力学的な部分で閉じた研究であるか、生化学的な因子が入り、分子生物学、細胞生物学といった領域の詳細な知見を必要とするかにより、信頼できるシミュレーションの在り方が大きく変わってくる。また、力学だけで閉じた系であっても、心臓から毛細血管までというように扱うスケールが大きく異なる場合には、何らかの粗視化（平均化）が必要となり、この場合には粗視化（平均化）モデル構築のために、実験データやより詳細なミクロスケールの現象を対象としてシミュレーションが必要となる。

・解に含まれる誤差

仮に、その現象を支配する微分方程式が正確に与えられたとしても、その方程式をコンピュータ上で数値解法的に解いて得られた数値解は、元の微分方程式の真の解に対して誤差を有する。この誤差は、具体的には、「打ち切り誤差」と「丸め誤差」に分けることができる。「打ち切り誤差」とは、例えば、微分という演算を考えた場合、数学的には無限小の刻み幅で割るような極限操作を考えるが、コンピュータ上で微分演算を実施する場合には、微小だが有限な値で割るような操作を行う必要がある。コンピュータの計算では、有限なメモリ容量で有限な時間の中で計算を実行するため、無限小を扱う連続的な極限操作ができず、計算精度が問題にならない程度十分細かい解像度で離散化し、数値計算を実施する。この離散化に伴う誤差が打ち切り誤差、あるいは離散化誤差と呼ばれる。これに対し「丸め誤差」とはコンピュータ上で数値を扱う場合には、単精度・倍精度といった表現がよく用いられるが、扱える桁数が有限であるため、そのための誤差が生じる。円周率 π やその他の無理数もコンピュータ上では、無限の桁数を持つことはできず、有限な桁数で表されることになる。このとき生じる誤差が丸め誤差である。これら「打ち切り誤差」や「丸め誤差」の存在により、数値解は元の方程式の真の解とは異なったものとなる。実際の数値計算は、許容できる程度の誤差の範囲内で、真の解に十分近い数値解を求めることを目指すことになる。誤差の少ない高精度な計算手法の考え方については、文献[1][2]などが参考となる。

・境界条件、初期条件に含まれる曖昧さに起因する誤差

一般の工業製品では、CADのような設計図面が存在し、その機器の厳密な寸法や構成材

料についての詳細な情報が与えられている。用いられている材料の歪みと応力の関係を表す構成方程式が得られている場合には、CAD データを基にしたシミュレーションを実施することにより、多くの場合に材料の変形などに関して厳密性の高い数値計算結果が得られることが期待できる。その意味で、*in vitro* で行われる実験を代用するようなシミュレーションに関しては、実験結果との良好な一致を期待でき、医療機器の評価にシミュレーションを用いることが有力な選択肢となり得る。

これに対し、生体を対象としたシミュレーションでは、例えば、各臓器の力学的特性など個人差があるようなものは、厳密な物性値が分からない場合が多い。また、MRI、CT、超音波などで取得された医用画像を用いてシミュレーションを実施し、その結果を基に診断や治療法の検討などを行う場合は、画像データから取得される表面形状に誤差が含まれることを考慮することが重要となる[3]。さらに、生化学反応と関係した医療機器の場合には、誤差があることを許容した上で、シミュレーション結果を利用することが重要である。このような系については、シミュレーションの不確かさに対する考え方が重要となり、本レポートの次章以降で説明が与えられている。

- ・数値シミュレーションの用途を考慮した、許容される誤差、不確かさ

医療機器におけるシミュレーションでは、それぞれの用途において、許容される計算誤差や不確かさが異なる。そのため、まず始めに、何をシミュレーションするのか、どの程度の誤差を許容するのか、その部分を決定する必要がある。生体力学に関するシミュレーションの場合でも、系全体の振る舞いを簡易的なモデル（リデューストモデル）で調べるのか、より厳密なシミュレーションをスーパーコンピュータにより実施するのかなど、計算対象に応じて、用いる数理モデルの質が異なってくる。PC レベルでシミュレーションが実施される簡易モデルを用いた場合は、シミュレーションに用いられる定数などは実験結果を再現するように経験的に決められる場合が多い。一方、スーパーコンピュータを用いた大規模シミュレーションでは、力学の観点からより原理原則に基づいた保存方程式を解くことにより数値解が得られ、数値実験としての意味合いが強くなる。

これらを踏まえて、数値シミュレーションが実際の現象に即していて数値シミュレーションの目的に適しているかどうかを確認する。これが数値シミュレーションのバリデーションである。

- ・数値シミュレーションを医療機器の評価に用いる場合の留意点

例えば、医療機器の評価実験の代用として、数値シミュレーションを用いる場合を考える。この場合には、シミュレーション結果が実実験の代わりとなるため、少なくとも、いくつかの条件において、実験データとの比較を行い、十分な精度で実験結果を再現できることを確認する必要がある。このようなケースでの、シミュレーションの利用法として適切なのは、本来実験で調べるべき様々な条件のうち、条件が大きく異なる重要な点で実験を遂行し、その条件においてシミュレーションと実験の結果で良好な一致が得られるのを確認する。その下で、これら実験と良好な一致が得られた条件の間を埋めるように、様々なパラメーター

を変化させた条件についてシミュレーション側による検討を行い、実験に要する時間やコストの大幅な削減を達成する。特に、動物実験を代用できるシミュレーションには大きな期待がある。

・数値シミュレーションがその医療機器の主要な機能である場合の留意点

この場合には、シミュレーションの使われ方として、大きく分けて次の二つの場合が考えられる。

一つは、簡易モデルを用いて様々な条件でのシミュレーションを実施し、リスクの可能性を検討するものである。例えば、脈波の波形から血管や血流の状態を判断するようなシミュレーションを考える。この場合、1次元の管路要素として血管を接続した血管網シミュレーターを用いると、血管の硬さや太さなど様々な因子が脈波に対してどのような影響を与えるかを簡易的に調べることができる。このようなシミュレーションは、術前・術後の血圧の変化などを簡易的に推定するのに用いることができ、医師が実際の治療法を検討する際に判断材料となる情報になる可能性がある。ただし、個人ごと部位ごとに異なる血管の太さや硬さなどについて、詳細な情報は持たないため、シミュレーション結果の信憑性は必ずしも高くなく、深刻な状況になるリスクを判断する、あるいは術後の状況を推測するための情報を与えるために用いるのが適切な利用法と考えられる。

もう一つのケースとして、医用画像データなどを基に大規模数値シミュレーションを実施し、治療法の検討等を行う場合がある。この場合は、信憑性の高い計算結果が強く求められるケースが多い。特に計算結果が治療と関わってくる場合には、患者の生死や深刻な後遺症に繋がる場合もあり、シミュレーション結果の誤りが許されない場合が多くなる。生体の場合には、タンパク質の機能をはじめ、詳細が未知な場合も多いため、このようなシミュレーションにおいては、シミュレーション結果の持つ不確かさの評価が極めて重要な意味を持つ。

- [1] 梶島岳夫.「乱流の数値シミュレーション」. 養賢堂発行. 1999.
- [2] 藤井孝蔵.「流体力学の数値計算法」. 東京大学出版会. 1994.
- [3] 高木 周.「計算と生命」. 岩波講座 計算科学 4. 岩波書店. 宇川彰ほか編 第5章「人体シミュレーション」. 2012.

2.3. 数値シミュレーションの医療応用の事例

ここではそれぞれ A) 数値シミュレーションが医療に直接応用されている事例、B) 数値シミュレーションが医療機器評価に用いられている事例を紹介する。

2.3.1. A) 数値シミュレーションが医療に直接応用されている事例

不整脈シミュレーション

長らくコンピューターシミュレーションは、基礎医学又は臨床医学での経験から提唱された仮説を実証するための一手段に過ぎなかった。なかでも不整脈学（心電学を含む）の医学領域におけるコンピューターシミュレーションは、恐らく、どの領域よりも先んじていたと思われる。

コンピューターシミュレーションが不整脈研究に用いられたのは、1964年のMoeら[4]の心房細動シミュレーションが最初である。彼らが用いたのは、 31×32 セルの小規模な心房筋シートで、単純な状態遷移モデルであった。わが国で最初の本格的な不整脈シミュレーションは、1968年の岡島ら[5]による心室期外収縮シミュレーションである。一辺3mmの立方体ユニット（機能単位）を27,000個も敷き詰めたヒト3次元心室モデルであった。

その後、コンピューターの性能が向上し、スーパーコンピューターも利用されるようになって、1986年には春見らのグループによる全心臓興奮伝播モデル[6]、1999年からは中沢・芦原らのグループによるVirtual Heartを用いた心室細動モデル[7]、2009年からは杉浦・久田らの東大グループによるUT-Heart[8]^注などが登場した。この心臓・不整脈シミュレーションの分野において、わが国は常に世界をリードしてきた立場にあり、不整脈の発生機序を明らかにする興奮伝播解析、電氣的除細動器の開発に向けた電位分布解析、遺伝子変異による不整脈機序を解明する遺伝性不整脈シミュレーション、薬剤の有効性や安全性を評価するレギュラトリーサイエンス、iPS細胞由来心筋細胞の臨床応用を模索する再生医療分野など、様々な形での活用が広がった。

そうしたなか、コンピューターシミュレーションが医療機器そのもの、またはその一部として用いられるケース、あるいは医療機器開発に向けて参考にされるケースが散見されるようになってきたことから、幾つかの特徴的な3つの事例を紹介する。

マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーター (UT-HeartTM) [8]^注

これまでもいわゆる不整脈シミュレーションを行うための仮想心臓モデルは、国内外でいくつか提案されてきたが、近年、特に実用性の高いものとして注目されているのが、東京大学発のベンチャーUT-Heart研究所で開発されたUT-Heart^注である。CTや心エコーなどの画像情報を基に構築された心臓形状に、心臓電気生理学的情報及び興奮収縮連関、更には血流などのシミュレーションを連成させており、膨大な演算量进行处理するために最新のスーパーコンピューター『富岳』を用いるなどしている。自動体外式除細動器に係る有効性のシミュレーション、右室と左室の両室をペーシングする心臓再同期療法による心不全治療デバイス、先天性心疾患患者に対する術後状態予測、医学教育目的での応用など、様々な

医療分野における新たな医療機器の開発への応用が見込まれている。

心臓安全性薬理試験用簡易シミュレーター (RapiPharm™) [9] 注

RapiPharm 注は、創薬において用いることを想定したコンピューターシミュレーターであり、滋賀医科大学の芦原らと大日本住友の産学連携で開発された。薬効と心臓安全性が未知の薬物の原末が、どのようなイオンチャネル電流変化を示すのかを入力すれば、心筋細胞の活動電位変化のみならず、臨床心電図における QT 延長や催不整脈性までを、ノートパソコンでも簡便に評価することができる。患者毎に心臓の大きさや形、心臓電気生理学的な特性は異なるが、万人に向けた薬の開発を行う上では、まずは標準化かつ簡略化された心臓モデルを中心に、致死性不整脈に繋がる催不整脈性が出現しないかを考えることになる。

実際、コンピューターシミュレーションの医療機器応用を考えると、そこで用いられるシミュレーションモデルの機動性と費用対効果は無視できないところがある。創薬における心臓安全性薬理試験において、トライアル&エラーによる催不整脈性の評価は必須とされ、パソコンレベルのパフォーマンスで簡便に扱うことのできるシミュレーションモデルは、今後の医療機器応用におけるコンピューターシミュレーションのもう一つの形と言える。

リアルタイム臨床不整脈映像化システム (ExTRa Mapping™) [10]

ExTRa Mapping は、不整脈とくに非発作性（慢性）心房細動に対するカテーテルアブレーション（経皮的カテーテル心筋焼灼術）の現場で用いることを想定した医療ソフトウェアであり、不整脈患者の心房内で直接計測した生体シグナルを扱う医療機器と、その中で動作する心房筋活動電位シミュレーターとのハイブリッドシステムとなっている。滋賀医科大学の芦原らと日本光電工業の産学連携で開発された。

この医療機器は、不整脈患者の心房内に挿入された 20 極の電極カテーテルで記録した心内心電図に基づき、オンラインかつリアルタイムに不整脈を映像化するものである。特にランダムで複雑な興奮動態を示す非発作性心房細動のような難治性不整脈において本領を発揮する。心内心電図のように限られた計測点で得た生体シグナルのみに基づき、心房細動のように複雑な興奮動態の映像化を試みると、心臓電気生理学的な情報が失われすぎていて、うまく映像化できないことが多い。そこで、非発作性心房細動を発生しやすい不全心の心房筋細胞の活動電位をシミュレートできるコンピューターモデルを、実際の心房細動患者からオンラインで記録した生体シグナルのタイミングと連携させることで、足りない心臓電気生理学的情報を補完し、リアルタイム映像化を実現している。

[4] Moe GK, Rheinboldt WC, Abildshov JA. A computer model of atrial fibrillation. Am Heart J. 1964;67:200-220.

[5] Okajima M, Fujino T, Kobayashi T, Yamada K. Computer simulation of the propagation process in excitation of the ventricles. Circ Res. 1968;23:203-211.

[6] Aoki M, Okamoto Y, Musha T, Harumi K. 3-dimensional computer simulation

of depolarization and repolarization processes in the myocardium. *Jpn Heart J*. 1986;27(Suppl.1):225-234.

[7] Ashihara T, Namba T, Ito M, Kinoshita M, Nakazawa K. The dynamics of vortex-like reentry wave filaments in three-dimensional computer models. *J Electrocardiol*. 1999;32(Suppl):129-138.

[8] Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T. Large-scale integrated model is useful for understanding heart mechanisms and developments of medical therapy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:2347-2350.

[9] Kubo T, Ashihara T, Tsubouchi T, Horie M. Significance of integrated in silico transmural ventricular wedge preparation models of human non-failing and failing hearts for safety evaluation of drug candidates. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2017;83:30-41.

[10] Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Nakazawa K, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T. Not all rotors, effective ablation targets for nonparoxysmal atrial fibrillation, are included in areas suggested by conventional indirect indicators of atrial fibrillation drivers: ExTRa Mapping project. *J Arrhythm*. 2018;34:176-184.

血流シミュレーション

臨床医は血管疾患の診断や治療の計画の精度を向上させる医療機器としての役割を血流シミュレーションに期待している。例えば、脳動脈瘤の将来の破裂リスクや治療後の再発リスクの予測に血流シミュレーションは有用であると報告されてきた[11][12]。ただ、血流シミュレーションによる予測因子は、既存の因子に付け加わることで脇役として予測精度を向上させるものの、従来の予測因子を置き換えるような革新的な指標は今のところ発見されていない。

脳動脈瘤の根治的治療は、クリッピング術やコイリング術による瘤内への血流の遮断である。ただ、難治性の脳動脈瘤のなかには、血管をつなぎ替えたり、血管内部に器具を留置する事で瘤内の流れを変えることで、間接的に病変の安定化や治癒を期待せざるを得ない症例もある[13][14]。ただ、流れを変える治療は、奏功することあれば、かえって悪化する事もある。このような手術の精度を向上させるには、血流シミュレーションが有用に違いないが、手術の転帰を左右するのは、脳動脈瘤の性状や近傍の血管構築、さらには術者の腕であり、血流シミュレーションは一連の手術治療の中では脇役でしかない。

血流シミュレーションを、研究目的ではなく、医療機器として活用するためには、臨床試験で有効性と安全性が実証される必要があるが、この『脇役』としての血流シミュレーションの性質が臨床試験のデザインを難しくしてきた。血流シミュレーションを用いた医学研究は、脳動脈/大動脈/冠動脈等に生じる様々な血管病変に対して行われているが、その中で、冠動脈病変に対する血流シミュレーションのみが臨床試験で有効性と安全性の実証に

成功し、Heartflow FFR_{CT}として製造販売承認が取得している。

Heartflow FFR_{CT}とは、侵襲的なカテーテル検査で計測されていた狭窄前後での圧較差を、画像ベースの血流シミュレーションで非侵襲的に算出する医療機器プログラムである。冠動脈疾患の治療における役割は脇役であるが、臨床試験で有効性と安全性を実証することができたことには、いくつかのポイントがあった。

- ・ 既に臨床的有用性が実証されている冠血流予備量比 (Fractional Flow Reserve : FFR) が存在していた。
- ・ 検査精度の向上や転帰の改善を臨床試験で証明するのは容易ではないが、既存の医療機器 (プレッシャーワイヤー) で計測されていた FFR を、同等の性能で低侵襲/低コストで取得できることを証明するというエンドポイントを設定することができた。
- ・ 圧力は、血流の長軸方向に圧力損失をしていくが、同一断面内での際は少ない。一方、流速は、壁からの距離に応じて勾配があるだけでなく、二次流れも存在し、同一断面内でも差異が大きい。冠動脈狭窄を反映する流体力学的指標には流速に基づく CFVR (Coronary Flow Velocity Reserve) もあったが、圧力に基づく FFR をターゲットにできたことは、血流シミュレーション結果の安定性および臨床試験の成功につながったとおもわれる。

脳動脈瘤に関しては、臨床的有用性が実証された流体力学的パラメーターは存在しないため、流体力学的パラメーターの有用性を証明するところから臨床試験をデザインせねばならない。しかし、現時点は、流体力学的パラメーターは、脳動脈瘤の診断や治療において、脇役的役割しか果たせていないことを考えると、困難が予想される。今後、血流シミュレーションを活用した医療機器プログラムを登場させるには、いかに巧妙に臨床試験をいかにデザインできるかがキーポイントになるだろう。

[11] Takao H, Murayama Y, Otsuka S, et al. Hemodynamic differences between unruptured and ruptured intracranial aneurysms during observation. *Stroke*. 2012;43(5):1436-1439. doi:10.1161/STROKEAHA.111.640995

[12] Fujimura S, Shojima M, Nemoto S, et al. Numerical simulation techniques to predict aneurysm recanalization after coil embolization and their problems. *Journal of Biorheology*. 2019;33(2):32-42.

[13] Oishi H, Sakai N. Report of Flow Diverter Clinical Trials in Japan. *Journal of Neuroendovascular Therapy*. 2017;11(3):124-132. doi:10.5797/jnet.ra-diverter.2016-0006

[14] Takahashi JC, Murao K, Iihara K, et al. Successful “blind-alley” formation with bypass surgery for a partially thrombosed giant basilar artery tip aneurysm refractory to upper basilar artery obliteration. Case report. *J Neurosurg*. 2007;106(3):484-487. doi:10.3171/jns.2007.106.3.484

放射線治療計画

腫瘍の放射線治療計画の作成では、患者においては、CT、MRI 等を用いて患者の治療対象部位の、治療すべき領域、周囲の組織、臓器の体積など、治療計画を作成する上で必要な体積を求めることがまず行われる。このような対象部位の 3 次元の位置と大きさを定量的に評価した上で、臨床的標的体積が決定される。

例えば強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) では、照射野の方向と形状、各方向からの線量を決め、それに基づいて計算した対処部位での線量分布について物理計算モデルを用いて推定し、治療すべき部位の線量が治療効果を得る上で十分大きく、かつ放射線治療により障害を与えてはならない部位での十分低く抑制されるように照射野の方向と線量を定める。

古典的には体内はすべて水と等価な密度であるとの仮定の下で、吸収線量を計算していたが、体内の骨、空気などの密度の異なる物質があることからその仮定は成り立たない。CT 画像から得られる CT 値から、その不均質補正を行うことが試みられている。

吸収線量の推定には、入射した光子の吸収あるいは散乱で発生する 2 次電子が組織に吸収されてエネルギーを失う過程で定まる物理量であり、一次光子、散乱光子、2 次電子の挙動を考慮しなければならない。これらの物理過程をモデル化し数値シミュレーションすることで体内の線量部分分布の 3 次元補正が行われている[15]。

代表的な数値計算手法としては、ペンシルビームが組織との相互作用により広がる効果の評価することで定まる Kernel 関数の畳み込み演算で線量分布を推定する、convolution / superposition dose calculation algorithm[16]やモンテカルロシミュレーション[17][18]などがある。

これらの放射線治療計画システムの品質保証手法に関しては、2020 年に American Association of Physicists in Medicine の Task Group157 がモンテカルロシミュレーションによる線量計算に基づく放射線治療計画のためのビームモデリングとビームモデル試験に関する文書を公表している[19]。例えば線量計算の検証に非均質な材質のファントムの使用や、品質保証検査に用いるファントムによる評価方法などの種々の試験方法が示されており、あわせて達成すべき精度の推奨値が示されている。また研究レベルの報告では、計算の高速化の手法の評価に、提案手法によるシミュレーション結果を広く受け入れられているモンテカルロシミュレーションコードによる計算結果の比較をもって妥当性の検証としている報告もある[20]。

FDA は IEC 62083:2009 Medical electrical equipment - Requirements for the safety of radiotherapy treatment planning systems を Recognized Consensus Standard としており、わが国においても JIS T62083 : 2017(IEC 62083 : 2009) 医用電気機器—放射線治療計画システムの安全要求事項が定められており、放射線治療機器モデリング及び密封小線源治療用線源モデリングに関する規格が記述されている。以上のように放射線治療計画分

野においては、数値シミュレーションが一定の確立された技術として取り扱われている。またその評価方法についても整備がなされている。

このような数値計算モデルを駆使しつつ、患者個別の放射線治療計画を推定する問題を、逆問題として定式化して治療計画を最適化することが行われている。その最適化に過去の治療計画に関する知識[21]を用いることや、これらの治療計画システムなどを使用して実際に行われた膨大な患者データから機械学習を用いることで治療計画を導き出す試みが報告されている[22]。

[15] 公益社団法人日本放射線腫瘍学会：放射線治療計画ガイドライン 2016.
<https://www.jastro.or.jp/medicalpersonnel/guideline/jastro/2016.html>

[16] Huang C-Y, Chu T-C, Lin S-Y, Lin J-P and Hsieh C-Y. Accuracy of the convolution/superposition dose calculation algorithm at the condition of electron disequilibrium. *Applied radiation and isotopes*. 2002;57:825-830.

[17] Kawrakow I. Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version. *Medical physics*. 2000;27:485-498.

[18] Kawrakow I. Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. II. Application to ion chamber response simulations. *Medical physics*. 2000;27:499-513.

[19] Ma CMC, Chetty IJ, Deng J, Faddegon B, Jiang SB, Li J, Seuntjens J, Siebers JV and Traneus E. Beam modeling and beam model commissioning for Monte Carlo dose calculation - based radiation therapy treatment planning: Report of AAPM Task Group 157. *Medical physics*. 2020;47:e1-e18.

[20] Vassiliev ON, Wareing TA, McGhee J, Failla G, Salehpour MR and Mourtada F. Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Physics in Medicine & Biology*. 2010;55:581.

[21] Wang H, Dong P, Liu H and Xing L. Development of an autonomous treatment planning strategy for radiation therapy with effective use of population - based prior data. *Medical Physics*. 2017;44:389-396.

[22] Valdes G, Simone II CB, Chen J, Lin A, Yom SS, Pattison AJ, Carpenter CM and Solberg TD. Clinical decision support of radiotherapy treatment planning: a data-driven machine learning strategy for patient-specific dosimetric decision making. *Radiotherapy and Oncology*. 2017;125:392-397.

2.3.2. B) 数値シミュレーションが医療機器評価に用いられている事例

1. 背景

医療機器製造会社は、長年、医療機器デザイン開発や安全性及び有効性評価において、コ

コンピューターモデリングとシミュレーションを応用して、開発の効率化を図ってきた。これらの数値解析手法は、流体力学、個体力学、電磁気学、光学、超音波伝播学、熱伝導学などの分野で伝統的に使用されてきたものである。整形外科インプラントは、日々体内で様々な荷重にさらされており、中でも下肢人工関節では、骨との接合面や関節摺動面には大きな負荷がかかっており、それにより固定性破綻、破損、摩耗などで再手術を要することがある。人工股関節の標準形がポリエチレンカップ（骨盤側部品）と金属製人工骨頭ステム（大腿骨側部品）として世界中に広がりだした 1970 年代には、ステム折損が数年で起こる不具合が報告されるようになり、ほとんどがステム近位 1/3 付近で折損していた。折損ステムの解析から、金属結晶むらや異物混入などの金属学的欠陥に起因すると考えられるものもあったが、ほとんどが歩行などの繰り返し荷重による疲労折損であることが明らかとなった [23][24]。一方で若年、男性、肥満、活動性の高さなどの患者因子や [25]、ステム内反設置、大きなオフセット、小さな前捻、ステム近位部周囲の骨欠損や摩耗粉による骨溶解、セメント剥離などの手術因子が関与して [26][27][28][29]、ステム疲労折損につながる不利な力学的要因も明らかとなった。工業製品として、せめて 5 年、願わくば 10 年以上の耐久性があることが証明されてから販売されるべきとして、国際的な機械的安全性試験の基準が定められてきた。人工股関節ステムの耐久性試験として、1987 年に国際標準化機構（ISO）が発表したのが、ISO 7206-3 で、ステムを 10°内反させて骨頭から 80 mm ± 2mm のところから遠位をセメント固定し、3000N のサイクル荷重するものであった [30]。しかしながら、これではステムネック平面からずれた曲げや捻じれ応力がかからないので、実際の歩行荷重を正確に反映していないということで、1989 年に ISO 7206-4 に置き換えられ [31]、ステムは 10°内反に加え 9°屈曲させて、荷重試験を行う設定に変更された（図 1）。最大 2300N の正弦波荷重を 1Hz から 10Hz で 500 万回加えるもので、FDA では 6 個試験し、すべて折損しないことが求められるようになった。この基準は、体重 75kg で歩行時最大体重の 3 倍の荷重が股関節にかかるとし、毎日 6000 歩 5 年間歩いた状態を想定したものであった。試験条件としてステム近位部の骨による支持がなく、ステムが遠位のみ骨と固定されている最悪の条件であるが、肥満や高活動性などの更なる悪条件を想定していない。その後、ステム長の短いものが登場してきたので、2002 年にステム固定部を従来の 80mm からステム長の 40%とし、2010 年には、ステム長を 3 群に分けた試験条件に変更された。

一方で、ステムネック部分での折損も報告されるようになり [32][33]、ネックの耐久性試験についての 1992 年に ISO 7206-6 が策定された [34]。これは、ステムが骨内に固定される近位部分まで固定して ISO 7206-4 と同じ試験方法で、最大荷重は 5、338N とされた。これらの試験基準により、2000 年以降に体内でステムやネックが折損する頻度は減少している。しかし、新しいステム開発段階においては、プロトタイプを試作して疲労試験検証をして改良すると、時間とコストがかかりすぎる [35]。そこで、実機試験の量を減らすために、数値解析による評価法が導入されてきた。その中で、最も汎用されている数値解析は有限要素解析（Finite Element Analysis。以下「FEA」という。）である。

2. 人工股関節の挑戦的デザイン改良のための数値計算

股関節は、人体の関節のなかで、肩に次いで可動性が大きく、臥位で体をまっすぐにした姿勢から股関節は 120°屈曲、40°伸展、40°外転及び内転、更に大腿骨軸周りに 40°内旋及び外旋できる。人工股関節は、骨盤寛骨臼に取り付けるカップ部品と、大腿骨近位部に固定するボール付ステムからなるが、旧式のデザインでは股関節の必要可動域内でボールの根本のネックとカップ辺縁が衝突し（図 2）、カップのゆるみや脱臼のリスクがあった。デザインの改良として、ボール径を大きくするか、ネックを細くしたり、ネック形状に変更を加えると、衝突までの可動域は大きくなる。前者は、カップの厚み減少による強度低下と破損リスク増大、関節摺動部摩擦耗量増大という代償を伴い、後者はネック強度低下による疲労折損のリスク増大を伴う。ネックの大きさや形という 2 つのパラメーターを調整するだけでも、プロトタイプを作成して強度試験を繰り返しては、開発に膨大な時間とコストがかかる。更に、大腿骨の大きさの個体差に対応するにはステムのサイズバリエーションが必要で、日本人に多い股関節形成不全の女性では、細い大腿骨髄腔形状に合わせた欧米人より小さいサイズのステムが必要になる。しかし、強度の点でステムをどこまで細くできるか等の検証も必要である。可動域は、CAD データから人工関節の表面モデルを作成し、モデル同士の衝突検証から数値計算で求められる。CAD データから人工関節の有限要素モデルを作成し、ISO 7206-4 と ISO 7206-6 の荷重条件で、金属材料をフックの法則に従う線形弾性体とみなして FEA で最大応力を計算できれば、十分な疲労強度をもつ可動域が大きく、細い髄腔にも適合するデザインの絞り込みが効率的に行える（図 3）。同じ荷重条件で、最大応力とその部位が特定できるので、強度的に最も弱いデザインやサイズの実物人工関節試験体を作成し、骨頭オフセット最大長の最悪条件で疲労試験を行い、安全基準を満たせば、すべてのサイズの疲労試験を行わなくても機械的安全性は担保できると考えられる。このように、FEA で応力集中部の最大応力を解析し、金属材料の強度安全率を勘案すれば、疲労試験基準を上回る強度を持つインプラントであるかを実機試験前に推定でき、数値解析から強度的に最悪ケースを割り出して、その実機試験を行い、他のサイズなどのデザインバリエーションの耐久試験を省略できる考え方は、安全性審査を行う行政機関でも受け入れられやすい[36]。また、既承認の人工関節と同じ材料や製法で作られた人工関節で、デザインのマイナーな変更であれば、FEA で計算された最大応力が、その材料の疲労強度以下であれば、疲労折損リスクは排除でき、実機による耐久疲労試験を完全に省略できる可能性がある。そのためには、FEA の妥当性と信憑性・信頼性を証明する必要がある。有限要素モデルがどこまで現実の形状を正確に反映し、材料特性や境界条件、方程式 code や software、計算法など、これら数値解析が現実を正確にシミュレーションできているかの確認が必要である[37]。FEA の検証としては、いくつかの荷重条件による FEA の応力計算値と、供試体にひずみゲージを付けて同じ荷重条件での実測値の偏差が十分に小さいことである。FEA の応力集中部で実機試験でも破壊が起こるということではない。金属材料の疲労破壊

は、応力集中部に生じると考えてよいので、フックの法則の線形計算 FEA で安全性が推定できるが、静強度破壊は疲労破壊と異なり、塑性変形を伴うため、推定には非線形計算が必要で、スーパーコンピューターを要する膨大な計算となる。金属材料の静強度は、疲労強度の約 2 倍で、股関節にかかる荷重の最大値も蹠いた時で歩行時の 2 倍程度なので、安全性評価で静強度は問われていない。一方で、laser etching による材料強度低下や抜去器用の小さな溝の角の鋭さによる stress riser で、ステム折損に至った事例もあるので[38][39]、製造工程での材料強度変化や細部の形状を正確に反映できる要素サイズにするなど現実を正確に反映したモデリングと材料安全係数の設定で、人工股関節のみならず、他の部位の人工関節や脊椎インスツルメントの機械的安全性や性能評価の推定に FEA は有用である[40][41]。

3. インプラント材料を金属材料から複合材へ変更するときの FEA の応用

もともと、FEA は航空機の安全設計のツールとして発展してきた。航空機の設計では、非常に頻度の低いものから高いものまで何千種類もの荷重によって生じる応力が、壊滅的な破壊や疲労破壊に結び付かないようにすることが必要である。FEA が導入される前は、すべての荷重に対する実験を行うことは現実的でないので、既存の設計からの漸進的改良プロセスで設計されていた。FEA により、機体に複合材を利用するなど大幅な設計変更が可能となった。複合材は、整形外科インプラント材料としても魅力的で、中でも炭素繊維強化ポリエーテル・エーテル・ケトン樹脂 (CF/PEEK) 複合材は、生物学的にも安全で、金属のような疲労現象がなく、静強度と疲労強度がほとんど同じである。X 線透過性を有し、骨折や骨形成診断の邪魔にならず、CT でも散乱線を生じない。非磁性体なので、MRI 対応で、画像でのアーチファクトがない。癌の骨転移による病的骨折を金属材料で固定すると放射線治療追加が難しいが、複合材での骨折固定インプラントであれば、術後放射線治療も有効となる。複合材インプラントは、炭素繊維束に PEEK 樹脂を含浸したシート状の材料を複数枚積層した後、高温のプレスで加圧成型する方法で製造される。このとき、各シートの繊維の方向と枚数を変更することにより、要求された強度と剛性を実現する。例えば、CF/PEEK 複合材を用いた大腿骨近位部骨折用髓内釘を開発する場合、既存の金属ネイルデザインと同じもので、FEA による荷重応力シミュレーションを行い、応力集中部が金属ネイル破損例の報告と部位が一致していることを確認し、その応力値から、十分な引張強度をもつ炭素繊維設計を行う。この設計された炭素繊維配列の供試体で、強度試験を行って、安全基準を満たしているか確認するとともに、いくつかの部位にひずみゲージをつけて、複数の荷重条件で各計測点の歪を実測し、同じ荷重条件で FEA から計算される歪値との偏差を見て、FEA の検証を行う。その偏差が十分に小さければ、FEA の信頼性が検証されていると判断し、細い日本人の大腿骨髄腔に合わせて、ネイルテーパー部分を細くするなどのデザイン改良を行っても、強度が維持できているかなどを FEA から推定し、最終デザインとする[42]。最終デザインが決まれば、供試体でワーストケースでの疲労強度試験を行い、既存

の金属ネイルと同等以上の強度であることを証明する。FEA は複合材インプラント開発においても、最低限の実機疲労試験で十分な機械的安全性を証明するための前臨床試験を効率的に完了させることに役立つと考えられる[43]。

[23] Rostoker W, Chao EY, Galante JO. Defects in failed stems of hip prostheses. *J Biomed Mater Res.* 1978 Sep;12(5):635-51.

[24] Wroblewski BM. The mechanism of fracture of the femoral prosthesis in total hip replacement. *Int Orthop.* 1979;3(2):137-9.

[25] Marmor L, Gruen TA. Stem fractures of extra-heavy Cobra femoral hip prostheses. Report of two cases. *Clin Orthop Relat Res.* 1984 Nov;(190):148-53.

[26] Chao EY, Coventry MB. Fracture of the femoral component after total hip replacement. An analysis of fifty-eight cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1981 Sep;63(7):1078-94.

[27] Pazzaglia UE, Ghisellini F, Barbieri D, Ceciliani L. Failure of the stem in total hip replacement. A study of aetiology and mechanism of failure in 13 cases. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1988;107(4):195-202.

[28] Woolson ST, Milbauer JP, Bobyn JD, Yue S, Maloney WJ. Fatigue fracture of a forged cobalt-chromium-molybdenum femoral component inserted with cement. A report of ten cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1997 Dec;79(12):1842-8.

[29] Buttaro M, Comba F, Zanotti G, Piccaluga F. Fracture of the C-Stem cemented femoral component in revision hip surgery using bone impaction grafting technique: report of 9 cases. *Hip Int.* 2015 Mar-Apr;25(2):184-7.

[30] ISO 7206/3. Determination of endurance properties of stemmed femoral components without application of torsion, *Implants for surgery – partial and total hip joint prostheses.* Geneva (CH): International Standards Organisation; 1987.

[31] ISO 7206/4. Determination of endurance properties of stemmed femoral components with application of torsion. *Implants for surgery — Partial and total hip joint prostheses.* Geneva (CH): International Standards Organization; 1989.

[32] Rand J, Chao E: Femoral implant neck fracture following total hip arthroplasty: a report of three cases. *Clin Orthop Relat Res.* 1987 Aug;(221):255-9.

[33] Gilbert J, Buckley C, Jacobs J, Bertin KC, Zernich MR: Intergranular corrosion-fatigue failure of cobalt-alloy femoral stems: a failure analysis of two implants. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 Jan;76(1):110-5.

[34] ISO 7206/6. Determination of endurance properties of head and neck region of stemmed femoral components. *Implants for surgery — Partial and total hip joint prostheses:* Geneva (CH): International Standards Organization; 1992.

- [35] Raimondi MT, Pietrabissa R. Modelling evaluation of the testing condition influence on the maximum stress induced in a hip prosthesis during ISO 7206 fatigue testing. *Med Eng Phys.* 1999 Jun;21(5):353-9.
- [36] 薬食機発第 0306001 号:平成 21 年 3 月 6 日. 人工股関節審査ガイドライン.
- [37] FDA. (2016). Reporting of computational modeling studies in medical device submissions in Food and Drug Administration. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration.
- [38] Lee EW, Kim HT. Early fatigue failures of cemented, forged, cobalt-chromium femoral stems at the neck-shoulder junction. *J Arthroplasty.* 2001 Feb;16(2):236-8.
- [39] Yoshimoto K, Nakashima Y, Nakamura A, Mawatari T, Todo M, Hara D, Iwamoto Y. Neck fracture of femoral stems with a sharp slot at the neck: biomechanical analysis. *J Orthop Sci.* 2015 Sep;20(5):881-7.
- [40] Ahir SP, Blunn GW, Haider H, Walker PS. Evaluation of a testing method for the fatigue performance of total knee tibial trays. *J Biomech.* 1999 Oct;32(10):1049-57.
- [41] Chen CS, Huang CH, Shih SL. Biomechanical evaluation of a new pedicle screw-based posterior dynamic stabilization device (Awesome Rod System)--a finite element analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Apr 9;16:81.
- [42] 高嶋和磨, 李興盛, 倉敷哲生, 板東舜一, 中原一郎, 高尾正樹, 坂井孝司, 菅野伸彦. 炭素繊維強化 PEEK 樹脂複合材を用いた大腿骨近位部固定ネイルの安全強度評価. *臨床バイオメカニクス (1884-5274)*39 巻 Vol.39, pp.181-186, 2018 年 06 月)
- [43] Takashima K, Nakahara I, Uemura K, Hamada H, Ando W, Takao M, Sugano N. Clinical outcomes of proximal femoral fractures treated with a novel carbon fiber-reinforced polyetheretherketone intramedullary nail. *Injury.* 2020 Mar;51(3):678-682.

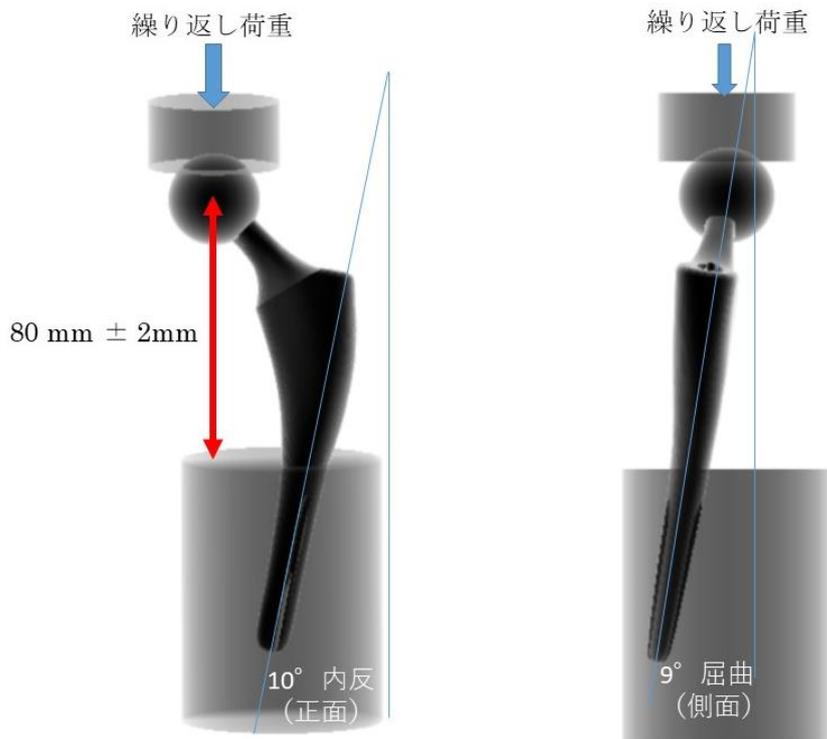


図 1. ISO7206/4 大腿骨ステム耐久性試験



図 2. Charnley 型人工股関節の屈曲可動域

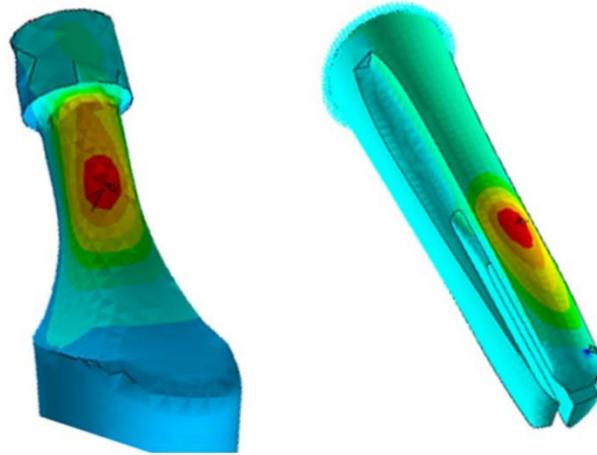


図 3. ISO7206 のステム及びネックの疲労強度試験に沿った FEA による最大応力値と応力部位計算結果

2.4. 海外事例

2.4.1. 国際標準に登場する医療機器関連のシミュレーション

すでに数値シミュレーションに関しては、個々の医療機器の国際標準規格の中で取り上げられている¹。以下では、ISO 14708、ASTM F2996、ASTM F2514 について取り上げる。

ISO 14708 Active implantable medical devices Part 5: Circulatory support devices

本規格は、能動埋め込み医療機器 Part 5：循環補助装置に関する安全と性能に関する要求事項を明記したものである。本循環補助装置は、例えば、LVAD(左心補助人工心臓)、TAH(完全置換型人工心臓)が含まれる。

本規格内において、第6章 特定能動埋め込み医療機器の要求事項 6節 *in vitro* 設計評価及びシステム性能試験 3項 サブシステム構成試験 2目(6.6.3.2) 流体力学解析に、ポンプサブシステムの設計評価のために、数値流体力学解析(CFD)に関する記載がある。本記載では、医療機器内の流体力学的性質が設計仕様によどのように関係するかについて議論することが望ましいとされている。本関係性には、溶血、キャビテーション、血栓が含まれており、他の *in vitro* 及び *in vivo* 実験結果との関係性が含まれる。更に、これらの実験結果は、機器の設計改良の根拠に使用することが推奨されている。

本文書の付属文書 (Annex C (informative)、 Pre-clinical *in vitro/in silico* evaluation) において、CFD が *in silico* 評価として *in vitro* 評価と共に前臨床評価法として紹介されている。水力学的性能、フローパターン、せん断応力分布、キャビテーションのリスク、溶血・血栓リスクの評価に使用できるとしている。しかしながら、CFD の絶対的性能評価基準が正当化され厳密に検証されない限り、CFD の使用は予測設計ステージ及び相対的性能指標基準に制限することが望ましいとしている。また CFD 解析の結果には、下記の情報が付随されることを推奨している。

- a) プレプロセッシング
 - 1) 形状及び材料情報
 - 2) 生体(生理学)情報
 - 3) 流体—固体相互作用
 - 4) メッシュ・グリッド生成
 - 5) 数学的仮説
- b) 数値解析
 - 1) 境界条件、初期条件
 - 2) 流動条件(速度、圧力、せん断応力、乱流)
 - 3) 数値解析方法

¹ ISO・IEC 国際規格及び ASTM 規格のキーワードは simulation, CFD, *in silico*, FEA を検索した。

- 4) 数値解析に用いるパラメーター、ソルバーのセッティング、残渣
- c) 検証、妥当性、不確かさ
 - 1) 妥当性(コード検証、解の検証)
 - 2) 誤差
 - 3) 感度(CFD 解析結果に影響を与えるインプットパラメーター)

ASTM F2996-13 Standard Practice for Finite Element Analysis (FEA) of Non-Modular Metallic Orthopaedic Hip Femoral Stems

この規格は、有限要素法による解析(FEA)を用いた人工股関節のシミュレーションに関する要求事項と考察に関して確立することを目的とした標準慣行である。同シミュレーションは、ISO 7206-4 に準拠した静的な応力とひずみとの関係を予測することを目的としているが、更に降伏強度以下の応力条件のみを対象としている。また人工股関節は、**non-modular** つまり 1つの構成要素でできている人工股関節ステム部分に制限している。

また、この規格はある大きさの種類の人工関節において、ワーストケース評価に用いることが可能である。しかし安全性に係わることには言及しておらず、安全性の確立はあくまで使用者に責任があるとしている。

この規格には形状データ、材料の力学的性質、荷重、境界条件、解析ソフト、レポート(報告書)についての記載がある。第一主応力の解析結果に重点を置いている。また、メッシュ密度、メッシュの種類についても記載がある。

Appendix x1 に、ラウンドロビン試験の結果が示されている。7 機関での主応力の平均と標準偏差が示され、最大で 8%の誤差があったことが記述されている。Appendix x2 には実験値との比較が記述されている。

ASTM F2514-08 Standard Guide for Finite Element Analysis (FEA) of Metallic Vascular Stents Subjected to Uniform Radial Loading

この指針は、金属製の血管ステントデザインを、FEA を利用した解析で開発するための要求事項と考察を確立することを目的としている。全半径方向及び繰り返し荷重下における金属製ステントの典型的な事例を評価するために、推奨される基準を提供する。

FEA は、金属製ステントの性能を評価し、内部応力、内部ひずみ、加えられた外部荷重と境界条件による変形パターンなどの量を定量化するための方法である。多くの場合、解析は実験的手法と関連付けるとしている。FEA は、簡単に測定できない量を決定するのに特に役立つと記述されている。

この指針の説明は、次の種類のステントに関する FEA に制限している。

1. 塑性変形可能な金属製ステント
2. 自己拡張型金属製ステント
3. カバーステントの塑性変形可能な金属部分

一方で、本指針の範囲外として、

1. 血管のリモデリング
 2. 疲労寿命
 3. FEA 法の完全な説明、その理論的根拠及び定式化
- が挙げられている。

FEA の応用として、ステント設計における定量化可能なレベルの信頼性の開発を目的とするとされている。そしてこの指針で解説する内容は、FEA を使用してステントの性能を評価するための体系的な技術的アプローチの開発に焦点を当てるとしている。基本的なインプットデータを以下に示す。

1. 形状データ
2. 材料定数
3. 荷重
4. 境界条件

この他、計算や解析に留意する点として、材料定数の検証、残留応力、温度依存性、オーバーサイズ拡張、繰り返し荷重、加工処理方法による残留応力、リコイルを挙げている。これらは、特にステント加工時及びステントに用いられる材料で発生する特徴であろう。

ソフトウェア要求事項の記載があり、有限要素モデル (Finite Element Method。以下「FE」という。) の生成又は解析に使用される仮定や簡略化に対しては、適切な正当性 (justification) の情報を提供する必要があるとされている。特に、非線形材料又は非線形要素、あるいはその両方を含む構造の解析で、そのような情報が必須であるとしている。また、商用ソフトウェアにおける工学的原理の記載、バリデーション、誤差及び制限に対する情報の必要性が書かれている。

また、FE の要求事項、有限要素メッシュの要求事項、解析及び結果、V&V、レポートに関して、記述されている。

2.4.2. ASME V&V 40 の概要

ASME V&V シリーズ

ASME (The American Society of Mechanical Engineers、米国機械学会) では、技術標準、規格を策定する Codes and Standards の一つとして、固体や熱流体を対象とする機械系の数値シミュレーションの V&V の標準化を行っている。ASME V&V の基本的な枠組みを定義した技術標準は、V&V 10 が策定した V&V 10-2006 Guide for Verification and Validation in Computational Solid Mechanics [44] である。ここでは、基本的な用語の定義から始まり、V&V に用いる手法、V&V の手続きの流れ、UQ (Uncertainty Quantification、不確かさの定量化) の位置付け等が記述されており、その内容は固体力学に限定されたものでなく、物理現象の数値シミュレーション一般に適用可能なものとなっている。この V&V 10-2006 で述べられている事項を整理、拡充した改訂版が V&V 10-2019[45] として

2020年に発行されている。また、2009年に発行された V&V 20-2009 Standard for Verification and Validation in Computational Fluid Dynamics and Heat Transfer[46]では、熱流体を主な対象として、V&V 10-2006で示されたUQについて、不確かさの要因と不確かさを含む結果の評価の考え方をより詳細に示した。

ASMEは医療デバイスを対象としたV&V 40 subcommitteeを2011年に設置し、FDAと連携し、医療分野の法規制に適合するV&Vの標準化を目指して議論を行い、その成果として、2018年にV&V 40-2018, Assessing the Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation: Application to Medical Devices[47]（以下、V&V 40-2018）を発行した。

ASME V&V 40

V&V 40-2018の目的は、医療用デバイスの開発において、固体の変形等の物理現象として記述できる問題に対する数値シミュレーションを活用し、V&V及び数値シミュレーションのcredibility assessmentを行うことで認可の根拠資料とすることにある。特に、医療分野の法規制に適合する示すべき根拠の量的基準を考慮したものとなっている。

V&V 40-2018では、基本的なV&Vの枠組みはV&V 10-2006、V&V 20-2009に従うものとし、これらには示されていないV&Vを組み込んだ数値シミュレーションによる意思決定プロセスを提示し、その際の根拠資料の作成について言及している。

COU (Context of Use)

特にV&V 40-2018では、リスクを考慮して数値シミュレーションの信憑性評価を行う図4のような手続きを提唱している。この手続きでは、まず数値シミュレーションの意図された目的と適用範囲（Context of Use、COU、以下「COU」という）を明確に定義することを出発点としている。意思決定に対するリスク評価指標やV&Vにおける評価基準については、COUに基づいて設定され、最終的なシミュレーションの可否の判断が行われる。

リスク評価

リスクの評価については、NASAの規格[48]の考え方が取り入れられ、リスク分類を図5のように行うこととしている。これは、リスク管理の分野においてリスクマップと呼ばれているものと類似の考え方であり、評価対象に対して数値シミュレーションが支配している割合（モデルの影響）と評価対象による意思決定がもたらす影響（判断の帰結）を軸にとり、双方のレベルによってリスクを判断するものである。モデルの影響は、数値シミュレーションの結果のみで評価対象の判断を行おうとしているのか（主要因）と数値シミュレーションの結果以外に判断できる材料が存在するか（無視できる）のレベルを示すものである。一方、判断の帰結は、シミュレーションに基づいた意思決定が極めて重大な結果に結びつくのか（致命的）とほとんど影響を与えるものとなっていないのか（軽微）のレベルとなっている。

信憑性の評価

このとき、credibility assessmentに対する目標値は、リスク分類に応じたレベルに設定され、高リスクとなる場合は、より精度の高い数値シミュレーションであることをV&Vと

UQにより示すことが必要となる。

一方、生体を対象とする医療分野の数値シミュレーションにおいては、適用されている数理モデル等の表現能力、客観的な妥当性や合意形成の状況すなわち成熟度について、様々なレベルのものが混在していることが多い。そこで、V&V 40-2018 では、Sandia National Laboratories が開発した PCMM (Predictive Capability Maturity Model)[49]を採用し、幾何モデルの表現精度や計算手法における離散化精度など数値シミュレーションを構成する要素毎にレベルを判定し、根拠資料を積み重ねていく考え方を提示している。

さらに、V&V 40-2018 では、付録として、遠心型血液ポンプ、フローダイバーターステント、医療用ベッド、MRI 下の骨折用プレート、人工関節、椎体間固定用インプラントにおける V&V 40-2018 に従った V&V プロセスの具体例が掲載されている。

参考文献

- [44] ASME V&V 10-2006, Guide for Verification and Validation in Computational Solid Mechanics, (2006) ASME.
- [45] ASME V&V 10-2019, Guide for Verification and Validation in Computational Solid Mechanics, (2020) ASME.
- [46] ASME V&V 20-2009, Standard for Verification and Validation in Computational Fluid Dynamics and Heat Transfer, (2009) ASME.
- [47] ASME V&V 40-2018, Assessing the Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation: Application to Medical Devices, (2018) ASME.
- [48] NASA-STD-7009, Standard for Models and Simulations, (2006) NASA.
- [49] SAND2007-5948, Predictive Capability Maturity Model for Computational Modeling and Simulation (2007) Sandia National Laboratories.
- [50] 山田貴博「米国機械学会 V&V 標準の動向」日本機械学会誌, Vol.123, No.1222, pp6-9, 2020.

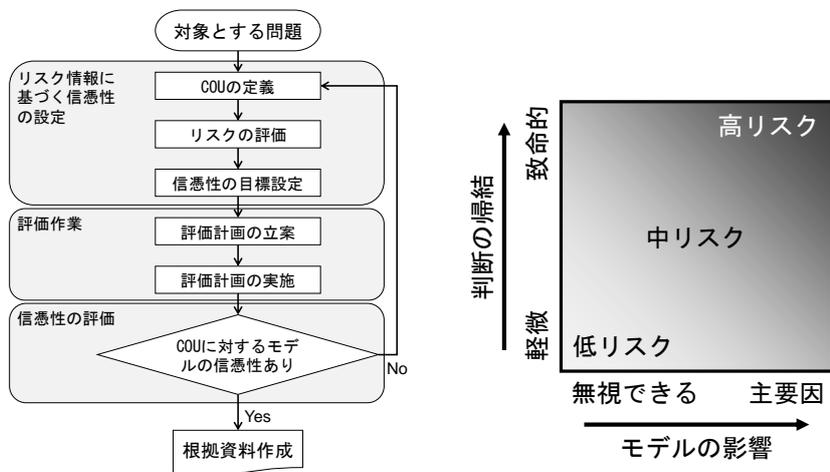


図4 リスク情報に基づく信憑性評価プロセス[50] 図5 リスク判定の考え方[49]

2.4.3. 数値シミュレーションに関するレギュラトリーサイエンスの動向

(1) 米国

ガイダンス文書における CM&S

米国 FDA CDRH では、Computational modelling and simulation (CM&S)に関連してガイダンス文書”Reporting of Computational Modeling Studies in Medical Device Submissions”を公表している[51]。

同ガイダンス文書では、医療機器の認可申請に提出する資料において流体力学、個体力学、電磁気学、光学、超音波、熱力学モデル（全て物理的モデル）の数値シミュレーションを用いる際に、記載要領、内容等につき留意すべき点等について述べたものである。

同ガイダンス文書は 2013 年にドラフト、2016 年に正式ガイダンスとなった。

CM&S のレギュラトリーサイエンスへの応用の推進

更に、FDA CDRH は CM&S によるレギュラトリーサイエンスの革新を加速しようとしている。[52]で Morrison (FDA Office of Science and Engineering Lab、CDRH 所属) は’digital evidence’の語を用いて CM&S に関する執筆時点の FDA の取り組み、医療機器のライフサイクルにおける役割、コンピューターモデリングそのものが医療機器となる場合、認可申請におけるコンピューターモデリングの利用実態などにつき紹介している。

この中で、Morrison は CM&S の用途を以下の 10 通りに分類している。

- 1) 医療機器のシミュレーション (simulate the device)
- 2) 解剖学的なシミュレーション (simulate the anatomy)
- 3) 生理学的なシミュレーション (simulate physiology)
- 4) 化学的な毒性のシミュレーション (simulate chemical toxicology)

- 5) 3D プリンターによる製造のシミュレーション (simulate manufacturing of 3D printed device)
- 6) 医療機器の一部となるシミュレーション (simulation embedded in a device)
- 7) 医療機器そのものとなるシミュレーション (simulation as a device)
- 8) 治療アウトカムのシミュレーション (simulate treatment outcomes)
- 9) 画像機器の臨床試験のためのシミュレーション (simulate clinical trials for imaging systems)
- 10) RWD と深層学習と繋がるシミュレーション (simulate with real-world data and deep learning)

Morrison はこの他にも CM&S の医療機器レギュラトリーサイエンスへの応用につき精力的に外部発信している (例えば[53])。

(2) 欧州

欧州では、科学技術開発プロジェクトとして *in silico* clinical trial に向けて取り組みが進んでいる。

Virtual Physiological Human (VPH) Institute

VHP Institute (<https://www.vph-institute.org>)は EU を中心に、多数の研究機関・企業が参加する複合的な活動である。

2014 年に公表された Avicenna ロードマップとしてまとめられたレポート[54]に基づいて、欧州委員会の予算措置等により実施されている。

同レポートでは、医薬品、医療機器の臨床試験、動物実験を代替する手段としての *in silico* 評価法について、その現状、障壁、解決に向けてとるべき行動 (=欧州委員会による予算措置) が述べられている。

2020 年 8 月現在、150 近い個別のプロジェクトがリストされている。主として、数値シミュレーションを医薬品、医療機器の開発と評価に応用することに関するコンサルテーションを実施して組織運営を図りつつ、そこで得られた知見を蓄積していくことを目的としている。

[51] Reporting of Computational Modeling Studies in Medical Device Submissions / Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, FDA-2013-D-1530.

[52] Tina M. Morrison et.al. Advancing Regulatory Science With Computational Modeling for Medical Devices at the FDA's Office of Science and Engineering Laboratories, Front Med. (online) 2018 Sep; doi: 10.3389/fmed.2018.00241.

[53] Tina M Morrison et.al. The Role of Computational Modeling and Simulation in the Total Product Life Cycle of Peripheral Vascular Devices, J Med Device. 2017;11(2):024503. doi: 10.1115/1.4035866.

[54] Avicenna: Alliance, in-silico clinical trials: How Computer Simulation will Transform the Biomedical Industry, 2014.

https://avicenna-alliance.com/files/user_upload/PDF/Avicenna_Roadmap.pdf

2.5. 数値シミュレーションにおける曖昧さ・不確かさの議論

医療機器で取り扱う数値シミュレーションは、生体を扱う、あるいは生体に用いる機器設計に対する生体数値シミュレーションとなる。そのため、数値シミュレーション内で生体に関連した生理学的パラメーター及び **empirical** モデルや数理モデルが用いられることが多い。また、シミュレーションと医用計測データの同化による患者個別に対応した生体シミュレーション、**patient-specific simulation** では、様々なモダリティ・データより数値シミュレーションに必要な形状や速度情報などが抽出され、用いられる。これらの医用計測データあるいは様々な生理学的パラメーターやモデルには曖昧さが含まれるため、これらの曖昧さの影響も含めて数値計算の結果を評価する必要がある。特に、数値シミュレーションの臨床応用を考える際には、与えられた解析形状と初期値・境界条件の下で代数方程式を数値計算して確定的 (**deterministic**) に結果を評価するだけではなく、生理学的パラメーター、モデル、境界条件や計測データ等に含まれる不確かさも含めて確率的 (**stochastic**) に不確かさを定量的に評価することが重要な課題となる。

したがって、図 6 にまとめられているように、数値シミュレーションに用いる医用計測データあるいはモデル上の様々な生理学的パラメーターに含まれる不確かさを定量化し、数値計算内でどのように伝搬し、解析結果にどのような影響を及ぼすかを明らかにしていく必要がある。

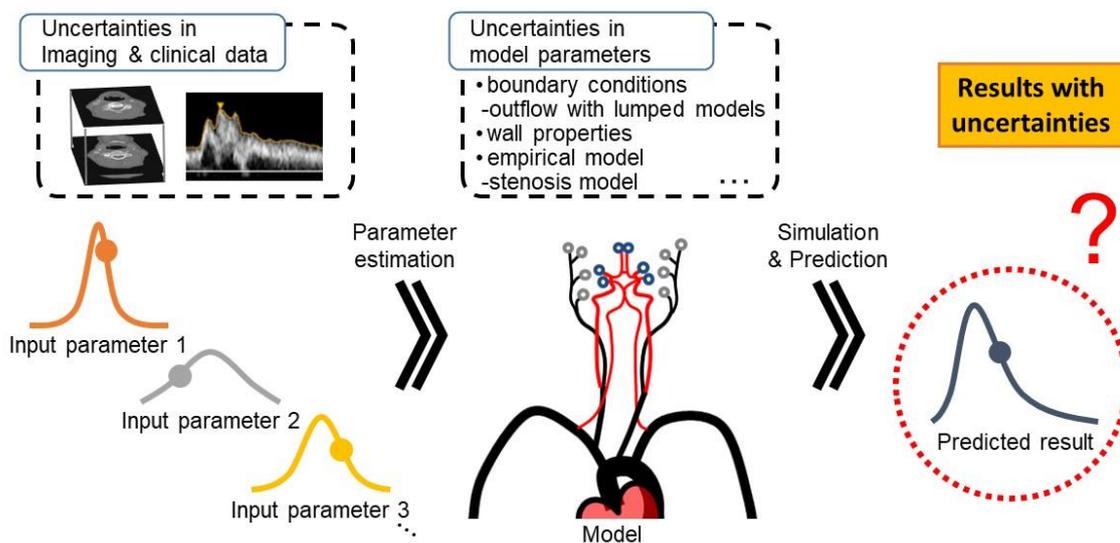


図 6 不確かさの伝搬と数値計算に与える影響に関する概念図

不確かさ解析において、考慮すべき点として以下の 3 点が挙げられる。

1. 計測データに含まれる不確かさの把握と数値シミュレーション内のモデルのどのパラメーターにどのように影響を与え、伝播するかの把握
2. 統計データ、**empirical** モデル、構成則などのモデル・パラメーターの定量的な評

価

3. モデル上の各パラメーターが数値解析結果にどのような影響をどの程度与えるかの確率的評価

まず、不確かさのソースとしては、(1) 形状あるいは境界条件に用いる医用計測データ、そして (1) の計測データからの推定が困難なものについては (2) 文献などからの統計データ、empirical モデル、構成則などの数理モデルから得られる生理学的パラメーター、が挙げられる。

(1) 医用計測データの不確かさ

一般に形状は、CT、MRI が主に用いられる。血流シミュレーションの場合には、CTA、MRA、DSA などの血管造形した画像が用いられることが多い。

形状における計測データの不確かさとしては、医用画像装置自体の計測誤差、画像の解像度による影響、医用画像における撮像環境及び撮像者によるばらつき、領域分割による segmentation error などが挙げられる。

血流シミュレーションの場合には、境界条件として速度や血圧情報が必要となる。流入には速度境界条件、流出には圧力境界条件を用いることが多い。速度に関する情報は PC-MRI、超音波計測、PET や SPECT が用いられる。速度に関する計測データにおける不確かさは、医用画像であることから形状における不確かさと同様な特徴を持つ。

流出に関しては、圧力などを用いられるが多い。しかし、計測により得ることが困難な場合が多々見られたため、lumped モデルなどを用いた境界条件により仮定する。詳細については、次の (2) にて触れる。

(2) 統計データ、empirical や数理モデルに基づく生理学的パラメーターの不確かさ

計測から得られないパラメーターとしては、数値計算とは独立した固定パラメーターと、境界面での流量、速度や圧力のように数値計算と連動して変化する empirical あるいは数理モデル上のパラメーターとがある。

前者については、複数の文献からのデータ、あるいは疫学調査による統計データなどから得られる生理学的パラメーターが挙げられる。一方、後者としては、境界条件のモデルや血管の材料特性に関する構成測、狭窄における圧力降下などの empirical モデルや数理モデルから得られる生理学的パラメーターが挙げられる。

血流シミュレーションにおいては、流出境界条件や血管の材料特性に関するモデルは速度、圧力、及び壁面せん断応力などの重要な血行力学的因子に影響を与える。血管は複雑なネットワーク構造を持つため、流出境界条件によっては分岐血管での流量分配が変化し、連動して速度や壁面せん断応力などの血行力学的因子の分布や大きさに影響を与える。しか

し、末梢の細い血管を解像することは現行の医用画像装置ではできないため、**lumped** モデルなどが用いられる。**Lumped** モデルでは、計測データや **empirical** モデルによって調整された係数とともに、数値計算から得られた流量や圧力により定義される。

一方、血管壁に関する情報は、現行の **CT** や **MRI** では得ることは困難である、脳血管などの細い血管の血管壁の厚さは医用画像装置で解像することは困難である。また、*in vivo* に材料特性を患者個々に対応して決めることもできない。一般に、部位によっては解剖した血管壁を内圧負荷あるいは引張り試験の結果から、血管壁の材料特性の構成則を導出し、数値シミュレーションに用いる。しかし、解剖した血管状態と体内にある血管では、材料特性が異なり、残留応力や残留ひずみの影響もある。さらに、年齢、部位、そして疾患の有無によって大きく変化する。また、一般に血管壁の影響は、血流と血管壁の構造の相互作用を考慮するため、構成則とともに流体-構造連成解析を通して得られる変位や応力を境界条件として課すことになる。

数値シミュレーションでは、どの解析対象のどのようなパラメータを数値計算によって得て、何に用いるのかを考慮する必要がある。例えば、脳血管は一般に固く変形が少ないため、血管の変位が流量や速度分布などに与える影響は小さい。一方、脳の血管径は小さいため、医用画像からの **segmentation error** や表面の凹凸の影響が血管径に対して相対的に大きくなる。そのため、これらの方が血管壁の材料特性による変位よりも速度や壁面せん断応力に与える影響は大きい。一般に、流体-構造連成解析は大規模解析であり、長い計算時間もかかるなど計算負荷が高い。臨床応用を考える際には、**portability** や **practical** な面も考える必要があるため、数値シミュレーションによって得られた結果に影響を与える主要なパラメータを把握することが大事である。

不確かさ解析としてはモンテカルロ法が一般的である。しかし、モンテカルロ法を行うためには、多くの **input** パラメータに対して膨大な計算回数を行う必要が生じるため、総計算量は膨大となる。そのため、計算をコンパクトにする必要があり、2つのアプローチが提案されている。第一のアプローチは、解析の次元を落とすことにより一回あたりの計算規模を減らす手法である。第二のアプローチは、計算の回数を減らして全体の計算量を減らす手法である。

血流シミュレーションを例に、最新の不確かさ解析手法を取り上げる。速度や壁面せん断応力の分布などの詳細な情報が必要な場合には、3次元解析が必要となる。一方、流量や血圧などの情報を主要な **output** として求める場合には、3次元ではなく、1次元あるいは電気回路のアナロジーに基づく0次元解析で十分な場合がある。解析の次元を下げることにより、計算時間及び計算容量の計算負荷を大幅に低減することが可能となる。また **PC** 規模で計算を行うことができ、**portability** も高くなる。そのため、第一のアプローチとして、1次元、0次元解析などの低次元モデルをベースにする手法[55][56][57]、あるいは0次元、1次元、3次元を **multilevel** で組み合わせる **multilevel multifidelity Monte Carlo (MLMF)**

手法[58]が挙げられる。

一方、次元の低減化により、各計算規模を縮小しても、モンテカルロ法では多くの input に対して多くの計算を行う必要があるため、効果的に計算回数を減らす必要がある。そこで stochastic collection 法[59]あるいは multi-resolution stochastic expansion[60][61]等を用いることで、確率分布の空間を効率的に検索し、収束を加速化する手法が提案されている。また、最近では、機械学習によるデータ駆動型代理モデル(surrogate model)を構築し、シミュレーションを代理モデルで置き換えることにより、更に効果的に効率的に不確かさ解析を行う手法[62][63]が提案されている。シミュレーションにより教師データを作成し、deep neural network (DNN)に基づいて機械学習することにより、input と output の関係を導き出すことができる。そのため、図 6 に示されているように、多くの不確かさを含むパラメータに対して、シミュレーションを経ることなしに数値計算結果の確率分布を得ることが可能となる。また、確率的に不確かさの伝搬を把握することができるため、感度解析が行える利点を兼ね備えている。そのため、結果に与える支配的なパラメータを算出し、それらのパラメータを決定する方法あるいはモデルにフィードバックすることで、シミュレーション精度の向上が図れる。

一方、代理モデルの作成においては、数値シミュレーションにより教師データを作成するため、信憑性の高いシミュレーションを用いることが重要である。そのためには、用いている empirical モデル及び数理モデルを含めて V&V により検証された信憑性の高い数値計算結果を用いることが必要不可欠である。また、形状、特に細い血管は不確かさの影響を受けやすいため、医用画像の質及び血管形状の表面の平滑化などにおける不確かさの同定は更なる検証が必要と考えられる。

[55] Xiu D, Sherwin SJ. Parametric uncertainty analysis of pulse wave propagation in a model of a human arterial network. *J Comput Phys*. 2007;226(2):1385–1407.

[56] Chen P, Quarteroni A, Rozza G. Simulation-based uncertainty quantification of human arterial network hemodynamics. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2013;29(6):698-721.

[57] Brault A, Dumas L, Lucor D. Uncertainty quantification of inflow boundary condition and proximal arterial stiffness–coupled effect on pulse wave propagation in a vascular network. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2017;33(10):e2859.

[58] Fleeter CM, Geraci G, Schiavazzi DE, Kahn AM, Marsden AL. Multilevel and multifidelity uncertainty quantification for cardiovascular hemodynamics. *Comput Methods Appl Mech Eng*. 2020;365:113030. doi:10.1016/j.cma.2020.113030

[59] Sankaran S, Marsden AL. A stochastic collocation method for uncertainty quantification and propagation in cardiovascular simulations. *J Biomech Eng*. 2011;133(3):031001.

- [60] Schiavazzi DE, Doostan A, Iaccarino G, Marsden AL. A generalized multi-resolution expansion for uncertainty propagation with application to cardiovascular modeling. *Comput Methods Appl Mech Eng.* 2017;314:196-221.
- [61] Seo J, Schiavazzi, DE, Kahn AM, Marsden AL. The effects of clinically-derived parametric data uncertainty in patient-specific coronary simulations with deformable walls. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2020:e3351.
- [62] Zhu Y, Zabaras N. Bayesian deep convolutional encoder–decoder networks for surrogate modeling and uncertainty quantification. *J Comput Phys.* 2018;366:415-447.
- [63] Tripathy RK, Billionis I. Deep UQ: learning deep neural network surrogate models for high dimensional uncertainty quantification. *J Comput Phys.* 2018;375:565-588.

3. 医療機器応用で想定されるシミュレーションの分類

3.1. 古典的な物理シミュレーション

物理法則や原理に従って現象を数値（デジタル）によって再現することを物理シミュレーションと呼ぶ。そこには、物理法則の厳密性にはこだわらずに観察される現象の再現に主眼を置いたものから、体系化された理論に厳密に基づいたものまで様々なレベルの物理シミュレーションが存在する。

3.1.1. 集中系の物理シミュレーション

集中系の物理シミュレーションでは、空間に分布する物理量を集中化し、最低限の物理法則や原理に基づいて実現象を模擬する。例として以下のようなものがある。

- 剛体運動・衝突シミュレーション
- 剛体マルチボディーシミュレーション
- 電子回路・信号伝播シミュレーション
- 回路網熱力学シミュレーション
- マルチコンパートメントシミュレーション

大域的にも成立する物理法則が現象を支配している場合は、計測データから適切にモデルのパラメーターを同定すれば、実現象を近似できる。ただし、集中化されるスケール以下の局所的な現象は再現されないので、シミュレーション単独での現象の予測には限界がある。また、同定されるパラメーターは、局所的な分布に加え、集中化する領域の大きさや形状の影響が含まれるので、その物理的意義が曖昧になる。現象論的にしか記述できない生物学的要素を含む生体システムの解析とは親和性が高く、生理学のモデルとして用いられたり、同定されたパラメーターを臨床指標とする場合が多い。しかし、観察される現象を第一義的に物理的に解釈する手法であり、それ以上の情報を得るためには分布系の物理シミュレーションが必要となる。工学的にも、観察される物理現象の近似的解釈や離散的に計測されるデータの補間として用いられる。

3.1.2. 分布系の物理シミュレーション（時空間場の物理シミュレーション）

分布系の物理シミュレーションでは、空間に分布する物理量とその近傍・周囲に連続的に影響を与えることを考慮し、物理法則や原理に基づいて現象を再現する。ここでは、計測からでない定められないパラメーターをできる限り排除した理論モデルが用いられる。そのため、固体力学、流体力学、熱力学、電磁気学において、根本となる原理や法則から出発し、数学的に矛盾のない理論体系が構築されている。こうした物理シミュレーションには以下のようなものがあり、自動車や航空宇宙、建設、エネルギー・化学プラントの設計や開発に利用されている。

- 固体・構造シミュレーション
- 熱・流体シミュレーション
- 電磁場シミュレーション
- 流体構造連成シミュレーション
- マルチフィジックスシミュレーション

時空間場の物理現象を表す支配方程式は偏微分方程式の形式となり、一般的にその解析解を得ることができない。そこで、有限差分法や有限要素法、有限体積法など、コンピューターを用いて数値的に近似解を求める手法が開発されてきた。そこには、支配方程式の近似解を数値的に正しく求め、理論が表現する物理現象の本質を理解するという課題と、実現象に合わせた条件（形状、構成則、物性値、初期条件、境界条件）で解析対象とする具体的な物理現象を理解するという 2 つの課題が存在する。こうした物理シミュレーションを製品評価や設計などに応用する場合は後者の問題となるが、そのためには前者が先行していなければならない。固体力学や流体力学、熱力学、電磁気学の古典的な問題に対しては、前者の検討はほぼ完了しており、それらの知見に基づいた適切な計算解析手法が確立している。物理シミュレーションは、航空機の設計や宇宙開発など高度な工学的問題に利用されている。また、そうした高精度な物理シミュレーションは、数値実験と言う新しい研究アプローチを生み出し、乱流解析などに用いられている。

このように、厳密な理論に基づく物理シミュレーションは、実現象と一致するかどうかのみで評価されるものではなく、物理シミュレーションが表す現象そのものも評価する価値がある。観察される現象は限定されているので、物理シミュレーションが表す現象の一部を実現象とみなすべきかもしれない（図 7）。生体のような複雑現象に対しては、実験や計測で得られる精度の高いリアルエビデンスは限られており、物理シミュレーションを思考ツールとして用いるのであれば、それが示すデジタルエビデンスとを組み合わせた解析が有効となる。

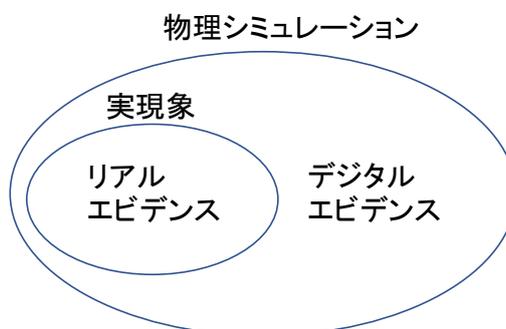


図 7 物理シミュレーションと実現象の関係

3.1.3. 確率論に基づく物理シミュレーション

上述した物理シミュレーションは、理論的に導かれた巨視的な物理的挙動を表現する支配方程式を数値的に解くものであり、支配方程式に解が存在することを前提とした決定論的手法である。これに対して、物理現象は無数の原子や分子、電子の確率的挙動から決定されることから、多数の粒子の運動と相互作用から物理現象を再現する物理シミュレーションも行われている。代表的なものに、モンテカルロシミュレーションや分子動力学シミュレーションがあり、高分子の構造解析や化学反応など、分子生物学や生物物理の分野でも積極的に利用されている。工学分野でも、材料強度に関わる金属原子の挙動解析や新規材料開発などにも利用されている。また、第一原理に基づく分子動力学シミュレーションは究極の理論物理シミュレーションであるが、計算で扱える原子数には限りがあり、現在のコンピューター性能をもってしても、十分な時空間スケールでの挙動を再現するまでには至っていない。また、分子挙動を決定するためには熱力学的平衡状態を仮定する必要があり、非平衡な物理現象を扱うことは一般的に難しい。

3.2. システムバイオロジー、生理学的現象の数値シミュレーション

3.2.1. 工学的視点

システムバイオロジーとは、生体を構成する個々の要素・因子（細胞、タンパク質分子、シグナル伝達など）を考慮に入れながら、それらが相互作用しながらシステム全体としてとらえて生体を理解しようとする学術体系である。実際には、分子生物学の分野に近いタンパク質分子の相互作用や細胞内の複雑な生化学反応のモデリングの内容から、臓器の機能や病態の再現のようなものまで様々な現象を対象とし、用いられる解析手法も様々である。特に最近では、機械学習などを用いたデータ駆動型のモデリングも多く行われている。ここでは、医療機器開発の工学的視点として、タンパク質レベルから細胞、更には臓器の機能までを階層的に統合したシミュレーションの事例として、心臓のシミュレーションについて説明する。

心臓のシミュレーションについては、従来、心筋細胞の精緻なモデルを構築する研究と、血液を吐出するポンプとしての役割を果たす臓器としての心臓の機能を再現する研究が行われてきた。医療機器開発に直接関連する研究としては、心臓が血液を吐出する力学的な機能を、連続体力学に基づき流体構造連成問題として定式化し、質量保存、運動量保存に関する基礎方程式を有限要素法や有限差分法などに基づき数値解析を実施し、例えば、心臓周りの血管のバイパス手術を行った後の、血流状態を予測するなどの解析に用いられる場合が多い。一方、医学分野の基礎研究の観点からは、複雑な心筋細胞の挙動をモデリングし、薬剤を投与したときに心筋細胞の振る舞いを再現し、薬効を評価するような研究が行われてきた。ここでは、それぞれのアプローチに関して説明した後、これらの2つのアプローチを統合したものとして、アクチン・ミオシン分子のクロスブリッジレベルから心筋細胞の収縮更に心臓全体の拍動までを再現するマルチスケール・マルチフィジックスシミュレーター (UT-Heart[64])^注について説明する。

(a) 心筋細胞のモデル

心筋細胞のモデルとして、よく知られているものにルオ・ルディ(Luo-Rudy)の6次元モデル[65]と21次元モデル[66]、TNNPモデル[67]、Kyotoモデル[68]などがある。これらのモデルは、元々は、神経細胞モデルとして有名なホジキン・ハクスレー(Hodgkin-Huxley)モデル[69]を心筋細胞用に改良したものとなっている。上記のモデル以降も用途に合わせてより複雑な様々なモデルの提案が行われているが、これらのモデルで用いられる生化学反応の様々な反応定数は、実験データを再現するようにモデル定数を決定していくことになり、システムバイオロジーの重要な研究対象の一つである。

さて、神経細胞の重要な役割はシグナルの伝達であり、活動電位を伝えることが重要となる。したがって、神経細胞では、脱分極の後、ナトリウムイオンが急速に細胞内に流入し、これに伴い膜電位が急激に立ち上がるプロセスが重要であり、その後、膜電位の急速な減少

を伴い、結果としてスパイク状のシグナルが生成されることになる。一方、心筋細胞の場合には、活動電位が上昇した状態がしばしの間継続して心筋細胞が収縮する状態を再現することが重要となる。この状態を再現するのは、細胞へのカルシウムイオンの流入であり、心筋細胞の場合には、このカルシウムイオンの流入により活動電位が維持される状態を様々な条件下で適切に再現することがモデルの善し悪しを決めることになる。

(b) 心臓の連続体力学モデル

心臓や骨格筋をはじめとして、柔らかく大変形する臓器は力学的には超弾性体としてモデリングされる。心臓や骨格筋など、自らが収縮して変形する臓器を、連続体スケールでモデリングする場合には、その物体に作用している外力により通常の超弾性体として変形する部分を受動的応力、自発的に収縮して力を発揮する部分を能動的応力として、2つに分けて、ひずみと応力の関係を表す構成方程式を与える。受動的応力や能動的応力を、よりミクロな細胞レベル、タンパク質レベルの挙動と結びつけるのがマルチスケール解析であるが、その場合も連続体レベルで記述された式は、連続体力学で用いられる標準的な数値解法（有限要素法、有限差分法など）により解を得る。UT-Heart^注では、この部分に有限要素法を適用している。有限要素法は、メッシュ生成のノウハウは存在するものの、心臓のように複雑な弁の構造を持っていたり、筋原線維の収縮のように収縮の方向に配向性・異方性があるような場合には、他の手法に比べモデルとして取り込み易い利点を持つ。そのため、心臓のシミュレーションでは、有限要素法を用いたシミュレーションが多く行われている。ただし、肥大型心筋症などの心疾患を持った患者の心臓と健常者の心臓などを対象に、左心室の膨張・収縮に伴う心室内部の血流の流動構造を調べる計算や、大動脈に拍出される血流量の評価を行うようなシミュレーションが主であり、有限要素法の特性を活かして実際に弁の開閉から詳細に計算が行われている例は少ない。

(c) マルチスケール・マルチフィジックスモデル

心筋細胞レベルから心臓全体の挙動を予測するためにミクロとマクロを結びつけるモデルは、電気生理学的な観点から電気刺激の伝播を記述するものと、力学的な観点から階層性を記述するものに分けることができる。

電気刺激の伝播に関する単純なモデルとして **bidomain** モデル[70]がある。このモデルでは、ミクロスケールでの細胞の空間配置は意識せず、ある位置における細胞内外の電位差を場の量として記述するもので、電気的な現象を考察する際に、細胞外電位と細胞内電位の二つの量を同一位置において考えるということから **bidomain** モデルと呼ばれる。このモデルで、膜のイオンチャネル電流を、ミクロな心筋細胞モデル側から与えることによりミクロ・マクロの連成が可能となる。力学的な階層性を記述する方法は、**bidomain** モデルに比べると複雑なモデルが必要となる。

さて、上記の階層ごとの手法を統合した心臓シミュレーターが、久田俊明らが開発してき

た UT-Heart^注である。前述のように、UT-Heart^注では、マクロスケールである連続体力学の部分は、有限要素法を用いている。UT-Heart^注の心臓の形状は、実際の心臓の CT 画像の断層データから 3 次元的に構築された左右両心室・両心房、大動脈からなる全心臓モデルである。心臓の弁の細部も再現されている。ミクロスケールを記述する心筋細胞のモデルとしては、Luo-Rudy モデルや TNNP モデル(Noble モデル)などを選択できる。心筋細胞のシミュレーションは、心臓の各部分で別々に行われることになる。この際、適切なレベルでの粗視化が行われ、均質化法により心筋細胞の集合体をマクロスケールの有限要素での構成関係として反映させている。

UT-Heart^注では、さらに心筋細胞内の筋原線維のサルコメアで起こるアクチン分子とミオシン分子のクロスブリッジ現象レベルからモデリングされており、この部分に遷移状態理論を基にしたストキャスティックなモデルを導入することにより、より現実に近い筋肉の収縮が達成されている。このサルコメアモデルの導入により UT-Heart^注では、

タンパク分子 \leftrightarrow 心筋細胞 \leftrightarrow 心臓全体
の 3 スケールの階層統合が達成されている[71]。

[64] <https://www.youtube.com/watch?v=tBdFv28EEq0> (UT-Heart 紹介 Youtube 動画)

[65] Luo, C. and Rudy, Y., A model of the ventricular cardiac action potential depolarization, repolarization, and their interaction, *Circ. Res.* 1991;Vol.68, pp.1501-1526.

[66] Luo, C. and Rudy, Y., A Dynamic Model of the Cardiac Ventricular Action Potential - Simulations of Ionic Currents and Concentration Changes, *Circulation Research.* 1994; Vol.74, pp.1071-1097.

[67] K.H.W. ten Tusscher, D. Noble, P.J. Noble, and A.V. Panfilov. A model for human ventricular tissue, *Am. J. Physiol. Heart Circ.Physiol.* 2004; Vol.286, pp. H1573-H15S9.

[68] 皿井伸明 (2006) : simBio 心筋細胞(Kyoto モデル)のコンピューターシミュレーション, 京都通信社. 2006.

[69] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley: A quantitative description of membranecurrent and its application to conduction and excitation in nerve,” *J. Physiol. London.* 1952; Vol. 117, pp 500-544.

[70] Lin, D. H. S. and Yin. F. C. P. A multiaxial constitutive law for mammalian left ventricular myocardium in steady-state human contracture or tetanus, *J. Biomech. Eng.* 1998; 120: 504-517.

[71] Roth, B. J. and Wikswo J. P., Jr. A bi-domain model for the extracellular potential and magnetic field of cardiac tissue, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1986; Vol. 33, pp. 467-469.

3.2.2. 医学的な視点

生命の要とも言える心臓には、その高次機能を維持するための階層構造が存在しており、最下層（遺伝子・分子レベル）を土台として、中間層（細胞・組織レベル）から最上層（臓器・個体レベル）へと積み上がっている。これらの各層を繋ぐことで、心臓に限らず、生命そのものをシステムとして理解しようとする概念がシステムバイオロジーである。

システムバイオロジーの構築方法としては、大きく分けて次の 2 通りがある。十分な基礎研究データに基づき、遺伝子・分子レベルから臓器・個体レベルに向けて組み上げていくボトムアップ方式と、細胞・組織レベルから遺伝子・分子レベル及び臓器・個体レベルに拡張していくミドルアウト方式である。いずれの方式でも、臓器・個体レベルにおいては臨床データとの整合性を吟味しながら、トップダウンでシステムに微調整をかけることが多い。

また、コンピューターシミュレーションは目指すところによって、数理モデルのどの部分をより詳細に作り込むのかが変わってくる。例えば、心臓モデルでは、ATP 代謝のように細胞内のミクロなシステムを詳細に作り込んだ Kyoto モデル[72]のようなシミュレーションモデルもあれば、心臓全体の電気生理学的・機械的な挙動を重視したマルチフィジックスの UT-Heart[73]^注のようなシミュレーションモデルもある。医療機器への応用を見据えたとき、このようなコンセプトの異なるヒエラルキーに立脚したシミュレーションモデルが、どのような医学的アウトプットを導くものか、という視点は大切である。

また、そのシミュレーションモデルが何らかの病態を反映しているとき、その病態がシミュレーションモデルを構成する部品の異常によってもたらされているのか、あるいは部品そのものには異常がなくても部品を組み上げることでシステム機構として異常が現れているのか（創発性）を理解する必要がある。実際、遺伝的多様性のように、何らかの部品に異常又は違いがあっても、それをシステムとして組み上げたとき、病態として現れないことも少なくない。こうしたシステムバイオロジーの概念と絡めたシミュレーションモデルに対する理解は、医療機器としてのシミュレーションモデルの精度・妥当性を考える上で、とくに重要と言える。

加えて、生命現象のシミュレーションモデルを医療機器として承認するにあたっては、入力された患者データが生命を脅かすような病態というアウトプットをもたらすものかを確認する術として用いることのできるシミュレーションモデルであるかどうか、あるいは、シミュレーションモデルが含蓄するシステム機構が、倫理的又は技術的限界から抜け落ちていた医学的理解を補い、病態の診断や治療を直接的又は間接的にサポートするものであるかどうか、という視点が求められる。

[72] Matsuoka S, Sarai N, Jo H, Noma A: Simulation of ATP metabolism in cardiac excitation-contraction coupling. *Prog Biophys Mol Biol.* 2004;85:279-299.

[73] Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T: Large-scale integrated model is useful for understanding heart mechanisms and developments of medical therapy. *Conf Proc*

3.3. ヒューリスティックな手法・モデルを含む数値シミュレーション

シミュレーターにおける各種パラメーターを AI による支援で決定する方法や、パラメーターを変化させた際の物理状態や物理量を推定する方法がある。AI、特に、機械学習については多くの文献があるが、2017 年に「AI 専門部会」が取りまとめた「AI を活用した医療診断システム・医療機器等に関する課題と提言 2017」に簡潔にまとめられている[74]。AI によって物理状態や物理量を推定する際のパラメーターは、支配する物理法則がある程度分かっている場合にはそのパラメーターを用いることが適当と考える。

ここでは人工関節置換術を例に挙げて説明する。現在開発されている人工関節置換術支援システムには、全自動型と半自動型の 2 種類がある。全自動型システムによる手術は予期しない事態への対応等に課題があるため、例えば、切除時の送りを医師の手による入力によって制御するような半自動型ロボットの開発が望まれている。半自動型ロボットとしてストライカー社の Mako[75]などがある。そこでは、医師が経験に基づいて切削条件の決定を行っている。しかし、骨の温度は 50 °C 以上になると骨細胞の壊死が開始し、70 °C 以上になると回復不可能な損傷が生じるという報告がある[76]。そのため、切削中は骨の切除温度を常に測定できることが理想的である。しかしながら、手術中にリアルタイムかつ正確に測定することは困難であるため、リアルタイムに計測が可能な切削パラメーターから温度を推定することが考えられる。

骨温度に関する切削パラメーターの中で、医師が手術中に経験によって決めているパラメーターとして、術具の回転数と傾斜角、送り速度がある。術具回転数、術具傾斜角、送り速度、温度の 4 つのデータを 1 セットとし、温度 T が $T < 50$ 、 $50 \leq T < 70$ 、 $70 \leq T$ のいずれに属しているかの情報を付け加えたデータセットを作成する。このデータセットに、パターン識別用の教師あり機械学習方法であり認識能力に優れている Support Vector Machine (SVM) を適用することでクラス分類を行う。この手法はクラスの異なる点の間で最も距離の離れた箇所を見つけ、その中央に超平面を描きクラス分けを行うものである。超平面は非線形であっても分離することができる。

次に、循環器系疾患に対して用いられる血流シミュレーションについて触れる。循環器系疾患において、動脈硬化症によって生じるプラーク形成は、脳梗塞や心筋梗塞の主要因である。動脈硬化症が進展し、重度化した場合には、発症リスクを抑えるために血行再建術を行う。心臓の場合には、冠血流予備量比 (Fractional Flow Reserve : FFR) を求めることにより、冠動脈狭窄による心筋虚血が判断でき、血行再建術施行の際には機能的虚血の確認を行っている。

近年、臨床において用いられるようになってきたハートフロー社による FFR_{CT} では、冠動脈疾患の疑いがある患者の診断に対して、冠動脈コンピューター断層血管造影 (CT) データから構築された三次元の冠動脈及び脈管構造モデルに対して、血流シミュレーション

を行い、得られた血流動態から冠動脈の各部位における FFR を仮想的に FFR_{CT} 値として計算している[77]。AI も導入しており、機械学習との融合も進んでいる[78][79]。

動脈硬化症による重度狭窄症は冠動脈だけではなく、頸動脈をはじめ、主要な血管において起こる。そのため、ハートフロー社の取り組み同様に医用データ同化による血流シミュレーションによる血行動態の予測が重要である。その際に、狭窄部における圧力損失 ΔP の把握が一つの指針であり、狭窄部で生じる圧力損失を予測するモデルが必要となる。

血管狭窄部での圧力損失 ΔP の予測のための代表的なモデルとして、次式で与えられる Young と Tsai の Empirical モデル[80][81]が挙げられる (式1)。

$$\Delta P = \frac{4K_v\mu}{\pi D_0^3} Q + \frac{8K_t\rho}{\pi D_0^4} (SR^2 - 1)^2 Q|Q| + \frac{4K_u\rho L_s}{\pi D_0^2} \dot{Q} \quad (1)$$

ここで、 Q は流量、 SR は狭窄率、 D_0 、 D_s は図 8 に示される後流側 (Distal) 及び狭窄部の血管直径、 L_s は狭窄部の長さ、 r 、 m は血液の密度と粘性係数である。

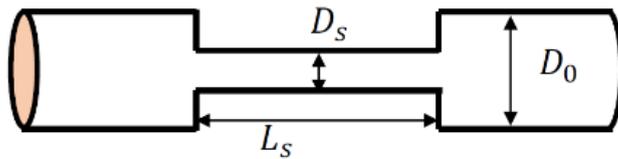


図 8 Young と Tsai のモデルの狭窄モデルの幾何学形状

なお、式(1)の右边第一項は管壁での摩擦損失、第二項は急拡大部や急縮小部における流れの剥離に伴う損失、第三項は拍動流の慣性力に起因する損失を表す。Young と Tsai は、異なる D_0 、 D_s 、 L_s を持つ滑らかな狭窄形状で *in vitro* 実験を行い、計測された圧力損失のデータに式(1)をフィッティングさせることで、各項の係数 K_v 、 K_t 、 K_u を定めた。その結果、 K_v は狭窄の形状によって大きく変化し 700 から 6,000 までの値をとり、 K_t は 0.9 から 1.2 までの値に、 K_u は 1.2 になることが示された。

また、Young と Tsai のモデルの改良として、式(1)の右边第 1 項の管壁での摩擦損失について、以下の改良を加える方法も提案されている[82]。

$$\Delta P = \int_0^{L_s} 8\pi\mu \frac{Q}{A(x)^2} dx + \frac{8K_t\rho}{\pi D_0^4} (SR^2 - 1)^2 Q|Q| + \frac{4K_u\rho L_s}{\pi D_0^2} \dot{Q} \quad (2)$$

ここで、 $A(x)$ は狭窄部の断面積であり、流れ方向 x に対して変化する狭窄部の管壁での摩擦損失の影響をより正確に評価している。

しかし、第二項の急拡大部や急縮小部における流れの剥離に伴う損失は、三次元性が強く血管形状による剥離の状況が変化するため、様々な形状に対して実験により対応するのは

困難である。そのため、血管形状ごとに三次元シミュレーションを行って教師データを作成し、機械学習により狭窄部における圧力損失 ΔP を求める様々な手法が提案され始めている [83]。

[74] PMDA AI 専門部会, “AI を活用した医療診断システム・医療機器等に関する課題と提言 2017,” 2017.

[75] <https://www.stryker.com/us/en/portfolios/orthopaedics/joint-replacement/mako-robotic-arm-assisted-surgery.html> 2020 年 9 月 30 日アクセス.

[76] W. Krause, et al. “Temperature elevations in orthopaedic cutting operations,” *Journal of Biomechanics*. 1982; Vol.15, pp.267-275.

[77] <https://www.heartflow.com/jp/>

[78] Sankaran S, Grady, L., and Taylor, C. A., Impact of geometric uncertainty on hemodynamic simulation using machine learning, *Comput Methods Appl Mech Eng*. 2015; 297,167-190.

[79] Coenen, A., Kim, Y-H., et al, Diagnostic accuracy of a machine-learning approach to coronary computed tomographic angiography-based fractional flow reserve: result from the MACHINE Consortium, *Circ. Cardiovasc Imaging*, 2018

[80] Young D.F, Tsai F. Y., Flow characteristics in models of arterial stenoses—i. steady flow. *Journal of Biomechanics*. 1973; 6, 395–410.

[81] Young D.F, Tsai F.Y. Flow characteristics in models of arterial stenoses—ii. unsteady flow. *Journal of Biomechanics*. 1973; 6, 547–559.

[82] Bessem, D., Rutten M. and Van de Vosse, F., A wave propagation model of blood flow in large vessels using an approximate velocity profile function, *J. Fluid Mech*. 2007; 580, 145-168.

[83] Heinen, S.G.H., Ven den Heuvel, De Vries, et al. A geometry-based model for non-invasive estimation of pressure gradients over iliac artery stenoses, *Journal of Biomechanics*, 2019; 92, 67–75.

4. 数値計算科学とその活用の在り方

4.1. 「曖昧さの定量化」技術

4.1.1. 曖昧さ・不確かさの評価

曖昧さには、epistemic な（認識可能な）曖昧さと aleatory（偶発的な）曖昧さに大別される[84][85][86]。解析対象とする現象を抽象化及び単純化することで得られる概念モデルには、常に表現されない部分が存在し、概念モデルと現象との差が epistemic な曖昧さとされる。これは、モデルの複雑化あるいは詳述化により、減らすことが可能である。一方で、概念モデルには表現されつつも、そこから作られた数理モデルやそれを定式化して得られる解析モデルには、必ずしも全て明確に分からない部分が含まれる。これが aleatory な曖昧さである。epistemic な曖昧さと aleatory な曖昧さの線引きは困難な場合もあるが、対象とする曖昧さがいずれに該当するものであるのかを理解しておくことで、曖昧さの評価を効率化することが可能となる。

曖昧さの根源は、モデルそれ自身である場合もあるし、また、モデル内に含まれるパラメータ値である場合もある。米国機械学会の数値シミュレーションの V&V では、計算出力の曖昧さの定量化（Uncertainty Quantification、UQ）が V&V のプロセスの中に明確に位置づけられている[87]。シミュレーションによって得られる結果はランダム要素を内包しない限りにおいて決定論的であり再現性があるが、モデルやパラメータに存在する不確かさあるいは偶発的イベントにより絶対的なものではない。このような考えに基づいて、UQ の必要性が示されている。UQ の目的は、数値シミュレーションにおいて生じ得るある種々の曖昧さを定量し、シミュレーション結果の有効変動幅（不確かさ）を示すことである。これには、最終的にシミュレーション結果に変動をもたらす因子の特定やその変動の定量化だけではなく、因子変動の伝播や複数因子の同時変動に伴う相互作用の影響評価も含まれる。これによって、実験値のエラーバーと似たような形で、シミュレーション結果も変動幅をもって定量的に示すことができる。不確かさの提示により、シミュレーション結果は幅（範囲）を持った解となり、最終的な予測値はその幅に入っているものとして捉えることができる。

図 9 は、被験者 A に対して行った計測実験とシミュレーションの比較を模式図に表したものである。実験側の右辺 λ は計測された物理量である。中括弧は被験者 A の生体系であり、括弧内の変数は λ の値に関与する物理量である。 $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ は関与が既知である物理量、 X は未知の物理量あるいはイベントである。すなわち、人物 A において計測される λ_A は、 $\alpha_A, \beta_A, \gamma_A, \delta_A, X_A$ の関数として表される。例えば、冠動脈狭窄の冠血流予備量比（Fractional Flow Reserve、: FFR）の計測であれば、 λ が FFR である。この場合、 $\alpha \sim \delta$ は大動脈血圧、血液粘度、末梢血管抵抗、心拍出量などに該当する。シミュレーションでは、 $\alpha \sim \delta$ の値を入力値として、 λ を求める。これらの値は、実験値と異なるので、チルダ(上付き~)をつけて区

別している。 X は未知であるので、シミュレーション側には入っていない。 $\alpha \sim \delta$ は、患者から直接計測されるもの、あるいは、標準値を使用するもの等あると考えられるが、いずれにせよ、それらは正確であるとは限らない。例えば、心拍量や大動脈血圧は日常的に変化している。これが入力値としての不確かさに該当する。各入力値の不確かさは、シミュレーションの出力値 $\widetilde{\lambda}_A$ に不確かさを与える。ここで大事なことは、シミュレーションの結果 $\widetilde{\lambda}_A$ は計測値 λ_A と一対一で比較され、それとの一致度（精度）が評価されることであり、被験者全体のばらつき内（例えば、被験者 A~Z の計測値の 2 標準偏差内）に収まっていればよいということではない。すなわち、計測値 λ_A がシミュレーション結果 $\widetilde{\lambda}_A$ の不確かさ幅に入っているかどうか、実験との一致を測る術となる。もちろん、実際には、計測値にも誤差が含まれるので、それを考慮した上で比較するべきである。

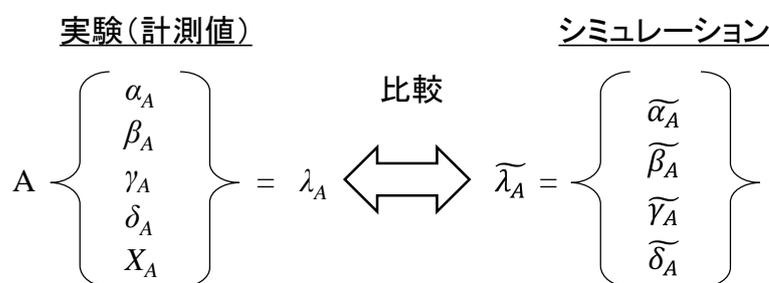


図 9 実験とシミュレーションの比較概念図

UQ によりシミュレーション結果に不確かさが示された場合、誤差値を有する実験結果と不確かさを有するシミュレーション結果との間で統計解析等によって、それらの差異を検討される。ただし、実験値の誤差範囲を大きく超えた不確かさであれば、シミュレーションの信憑性が低下することに留意すべきである。いずれにせよ、シミュレーションは何かしらの意思決定に用いられるわけであり、不確かさの提示は、そのシミュレーション結果を意思決定の材料とするべきかどうかの判断にも有用であり、最終的には信頼度の高い意思決定を可能とする。

実験との比較においては、まず、最終結果に影響を与え得る物理量及び偶発的に生じるシナリオを特定する。物理量については実験的手法により物理量が取り得る値のばらつき等を調べる。生体のシミュレーションに用いる場合、シミュレーションが対象とする現象が必ずしも正常（健常）であるとは限らない。そのような場合、対象に応じては非正常な状態でのデータ取得も必要になることを念頭におく。物理量のばらつき等とは、統計学的な平均値と信頼区間、実験データのばらつきと信頼性のある上下限、更には、その中での確率密度分布を意味する。可能な限り、発生確率や分岐確率は定量化を心がけるべきであるが、困難な場合も多いので、経験的あるいは統計学的データに基づいた概算値にて検討を行うべきである。

生体においては、代償機構が存在する。代償機構とは、主とする系に欠損が生じた場合、他の系によって主とする系の機能の欠損を補う機構のことである。生体から得られた実験データは代償機構も含んだ形で表出されるものであるので、シミュレーションのモデルにその代償機構が含まれない場合、それらは差として表出する。これをモデルの曖昧さに含めるかどうかは個別の議論になる。存在が明確な代償機構であれば、モデルに組み込むべきであるが、陰的に作用する場合、曖昧さに組み込むことも一手であると考えられる。

4.1.2. 実験と数値シミュレーションの定量的比較

実験データも絶対的に正しいわけではないことに留意する。まず、計測誤差が存在する。計測方法によって、その精度は異なるが、どのような計測法によって得られたデータであるのかについて確認するべきである。血液の粘度測定など、極めて物理学的な実験であったとしても、抗凝固剤の影響がゼロであるとは言えない。また、生体を相手とする以上、神経系の反応など、物理学的な要素以外の介入は避けられない。ある要素をコントロールした実験を行おうとしても、前段落にも記した代償機構が存在する以上、想定外の要素によって、コントロールした（つもりの）要素の影響が無効化されてしまう場合もある。

以上を踏まえて、実験値との比較法の例を示す。

(1) 構成要素の分類

対象とするシミュレーションの構成要素を、決定的入力値（確定的要素）、ランダム要素がある入力値（不確定要素）、モデル、予測値に分類する。

(2) 不確定要素の変動幅の検証

不確定要素につき、不確定である理由を明確化する。実験において、また、物理量であれば、実験あるいは専門家等の助言等に基づいて、変動幅を示す。ただし、変動幅がある場合、その確率密度分布を示すとよい。

(3) 曖昧さの定量化（Uncertainty Quantification、UQ）

（前項）

(4) 実験値との比較

シミュレーション結果の不確かさについて、変域だけではなく、確率密度分布も踏まえて、実験値との比較を行う。比較においては、定量的妥当性だけではなく、相対的変化傾向の定性的妥当性（実験値との相関性）についても確認する。また、生体シミュレーションの使用状況を想定し、不確かな入力値の変域において、異常値を出力しないかを確認する。

数値シミュレーションの妥当性検証には、実験値との比較が不可欠であるが、シミュレーションの用途を優先的に考えると効率化が図れる。例えば、冠動脈の機能的狭窄の指標である冠血流予備量比（Fractional Flow Reserve、: FFR）を数値シミュレーションによって予測する場合を考える。FFR は狭窄前後での血圧の比であるので、冠動脈内血流のシミュレーションが必要となる。不確かさを生じる因子は、血管内腔形状、冠動脈起始部圧力、血液

の流体力学的特性などが挙げられる。この場合、シミュレーションから得られる FFR が実験（計測）によって得られる FFR と定量的あるいは定性的に符合するかについて、不確かさを含めて評価すればよいのであり、冠動脈内の血行動態等について評価する必要は必ずしもない。特に、数値シミュレーションの医療機器としての活用を想定した場合、重要なことは、医療判断に影響を与える結果の妥当性であり、その範囲における不確かさを評価すればよいと考える。

[84] Oberkampf, W. L., S. M. Deland, B. M. Rutherford, K. V. Diegert, and K. F. Alvin. 2002. "Error and Uncertainty in Modeling and Simulation". *Reliability Engineering & System Safety* 75(3):333-357.

[85] Roy, C. J., and W. L. Oberkampf. "A Comprehensive Framework for Verification, Validation, and Uncertainty Quantification in Scientific Computing". *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. 2011; 200(25-28):2131-2144.

[86] Scheidegger, APG, Pereira, TF, Banerjee, A, Uncertainty quantification in simulation models: a proposed framework and application through case study, *Proceedings of the 2018 Winter Simulation Conference*, 1599-1610

[87] 山田貴博, "米国機械学会 V&V 標準の動向 (< 特集> V&V—シミュレーションの信頼性確保のために—)," *日本機械学会誌*, vol. 123, no. 1222, pp. 6-9, 2020.

4.1.3. 数値シミュレーションと評価実験・その限界

数値シミュレーションは、医療機器の有効性と安全性の評価においては、*in vitro* 実験や動物実験の補完、そして、診断指標等を提示する医療機器そのものとして活用されている。一方、数値シミュレーションの V&V に必要な実験データが、測定技術の限界や侵襲性の介在のために望ましい正確さ、解像度で得られないことも珍しくない。ここでは、医療機器開発における実験の補完に用いられる数値シミュレーション、診断指標や治療計画を提示する数値シミュレーションの評価、実験的な検証の限界に直面している一例について述べる。

(1) 医療機器開発における *in vitro* 実験や動物実験の補完

例えば血管拡張ステントの開発において、直径や長さや幅など適用する対象血管に合わせてサイズのレパートリを用意する。このような血管拡張ステントについて、耐久試験等の試験期間が長期間に及ぶ *in vitro* 試験を全てのサイズバリエーションで網羅的に実施することは非効率的で科学的合理性に欠き、費用もかかり、開発期間の長期化を招くことにもなる。そこで、臨床で想定される留置場所、設置場所の力学的負荷環境を踏まえた有限要素解析 (Finite Element Analysis :FEA) 等の数値シミュレーションを実施し、サイズの違いによる応力・ひずみ等の数値を分析し、それらの結果を踏まえて効率的に耐久試験を行うことが重要となる。

また、性能を評価する *in vitro* 試験モデルや動物試験モデルにも限界がある場合があり、

数値シミュレーションで性能評価を部分的に代替する場合もある。例えば整形外科領域等のインプラント治療機器では、生体とのインターフェイスでひずみや応力等の力学的負荷がどのように生体側に作用するのかが治療の長期成績に影響する場合がある。生体反応を伴うため、適切な *in vitro* 評価モデルがない場合があり、また、健康な動物組織と治療対象となるヒトの組織では、物性が異なることもあり、これらの要因が機器そのものの成績に影響を及ぼす場合には、動物試験による評価にも限界がある。また、ヒトと動物では歩行等の運動で治療機器と生体組織境界での負荷環境が異なることも想定される。このような場合には、治療対象となる部位の組織の構成要素、そして、治療成績に影響を及ぼし得る主要パラメーターの数値につき臨床適用環境を踏まえて振った数値シミュレーションを行い、使用模擬試験の一部とすることも考えられる。

また、冠動脈や下肢血管等の治療で課題となる石灰化病変は、治療の前に病変を他の治療機器で割るなどして石灰化病変をステントで拡張できるようにすることが治療の成功という点で重要であるが、石灰化の分布や量は一樣ではない。石灰化病変を有する適切な動物実験モデルはなく、石灰化病変を割る治療機器の期待される有効性と安全性に関しては、動物実験では評価できない。また、善意でご提供されるヒト献体は、形態の教育等に必須なものの、組織を保存するためにホルマリンで固定されているため、組織の力学物性が臨床と同等とは言えない。また、ヒト献体から得られる形態がそれぞれ異なり、病変を割る等の力学的因子の評価には最適とはいえない。このような場合には、形態と力学的物性を臨床に即すように合致させた適切な模擬病変血管モデルによる *in vitro* 実験と実験結果を補完する数値シミュレーションによる評価を効果的に組み合わせることで評価することが考えられる。

医療機器の開発においては、開発する医療機器の特徴、適用病変の特徴、臨床的意義を踏まえて、期待される有効性と安全性を評価することが求められる。開発する医療機器によっては、既存の *in vitro* 試験や動物試験では評価に限界がある場合があり、数値シミュレーションの効果的利用が期待される。

一方、数値シミュレーションでは、生体組織のモデル化、生体組織の力学物性の臨床適用部位に照らし合わせた適切性が重要となり、力学物性や境界条件等の違い、また、臨床の画像データを使用する場合にはその分解能によって計算結果は変わる。したがって、適用対象での安全性と有効性の評価に用いることができるのかを十分に評価して用いる必要がある。

(2) 診断指標や治療計画を提示する医療機器

数値シミュレーションが医療機器の性能の根幹となる場合もある。

冠動脈病変において、狭窄があっても虚血がない患者にステント治療等の経皮的冠動脈形成術を行っても患者の予後の改善にはつながらないことが冠血流予備量比 (Fractional Flow Reserve: FFR) を測定するカテーテルデバイスを用いた評価で示されている。近年、患者の心臓の CT 及び心臓・血管系のモデル化に基づいて、対象病変の FFR 値を数値流体力学を使用したコンピューターシミュレーションで導出する FFR_{CT} という新医療機器が

欧・米・日で使用されるようになってきている。このような診断に用いる評価パラメーターを算出する流量・圧力が、患者の心血管系の他の部位のインピーダンスや心機能、生理学的適応によって変わることや、目的とするパラメーターを測定する際に薬物負荷が必要なことがある。そのような場合には、*in vitro* 試験で評価できないことが多く、病変がなく心機能が正常な動物による評価にも限界がある。このような医療機器では、期待される有効性と安全性の評価において、臨床評価は不可欠で、かつ極めて重要である。一方、コンピューターシミュレーションにおいては、ヒトの冠動脈の多様な分岐血管網を広範囲でモデル化する必要がある。形態のモデル化に加え、流量・圧力の境界条件のモデル化、各血管の抵抗値のモデル化によってそれぞれが導出される解析結果が変わるため、適切なモデル化と解析結果に影響を及ぼすこれら因子の影響の評価が極めて重要となる。

FFR_{CT}の有効性と安全性の評価においては、FFRという診断指標を実測するデバイスの有効性が既に臨床で示されており、その値に近づくように、計算モデルにおける各要素において、パラメーターを調整する開発戦略が立てられる。一方、実計測データが存在しないような診断指標については、対象とする病態の計算におけるモデル化と各パラメーター値の適正化は容易ではない。

先天性疾患や希少疾病の治療においては、医師の治療経験に限りがあり、また、初めて治療するという場合も少なくない。どのように手術をすると最も手術の有効性と安全性を高められ得るのかを血流量や流れのエネルギーの観点から知りたいという医師のニーズがある。このような場合には、動物では病態がないため評価できず、解剖学的特徴及び拍動血流・血圧による評価対象モデルが運動すること等を模した実験モデルによる *in vitro* 評価と数値シミュレーションによる値の相関の評価等により計算モデルの適切性を示すことが重要となる。

(3) 実験的な検証の限界

現在、脳神経外科領域において関心を集めている画像ベースの脳動脈瘤の血流シミュレーションは2000年前後にはじまったが、当初より、シミュレーション結果の妥当性が懸念されてきた。

血流シミュレーション結果の正確さや妥当性を実験的に検証しようとしても容易ではない。脳動脈瘤は流れの速いところで発生する起こることがわかっていたので、流速やその勾配に関連した流体力学的パラメーター（壁面せん断応力など）が注目されたが、流速は、わずかに測定部位が異なるだけで、大きく変化してしまう（例えば血管壁からの距離により流速は大きく変化する）。また、形状の影響も強く受けてしまう。このため、流速に関連するパラメーターで比較する場合、様々な流速計測を行うモダリティと血流シミュレーションを比較しても少なからず差異がみられる。ただ、サンプリング部位やサンプリングの領域のサイズを調節する事で、計測結果を一致するように見せることもできる。

また、どの程度まで誤差が許容されるのかに関しては、実験的な検証では明らかにしづら

い。工夫された動物実験による血流シミュレーションのバリデーションでは (1)、超音波ドップラーで生体内計測された流速値と血流シミュレーションで算出された流速値が比較されているが、流速値の差は、正常血管部分では平均 3.7%、最大 18%、動脈瘤部分では平均 21.4%、最大 54.6%であったという。この論文の著者は「この差は小さい」と述べているが、この誤差が本当に小さいのかどうか、さらには臨床で許容されるのかどうかは、実験的な検証では明らかにできない。また、許容される誤差というのは、時代により変化するのか、シミュレーション環境の進化とともに再評価する必要があるのか、ということも懸念される。実験的な検証を行う事で、誤差の数値的評価を行うことができるが、その誤差をどのように評価するかは臨床的な検証が必要と思われる。

4.1.4. 発展的な V&V

ここでの V&V は数値計算分野における V&V を意味していることに注意する。

(1) V&V の数学的実装

連続体力学における数値シミュレーションでは、連続体近似の基で与えられる基礎方程式 (質量保存式、運動量保存式、エネルギー保存式など) を与えられた境界条件の下で解く。この際、数値シミュレーションで得られた計算結果の妥当性の検証のため、ベリフィケーションとバリデーションの手続きを行う必要がある。ベリフィケーションとは用意された数理モデル (基礎方程式) の数値計算解として、数学的に正しい解を与えているかどうかを検証する手続きである。例えば、空間方向に 2 次精度差分法で解かれた解は、計算を行う空間刻み Δx を小さくしていくと $(\Delta x)^2$ に比例して誤差が減少していくことが期待される。実際に空間刻みを変化させて、そのように誤差が減少していくのを調べるプロセスがベリフィケーションである。例として、 $0 \leq x \leq 2\pi$ で定義された関数 f に関して、

$$\frac{d^2 f}{dx^2} = \sin x, \quad (3)$$

の関係、かつ、 $x=0, 2\pi$ で周期境界条件を満たす解を数値計算により求めることを考える。この方程式の解は解析的に得ることができ、 $f = -\sin x$ が真の解となる。この解と、2 次精度中心差分法で離散化した数値解との誤差を考える。真の解と数値解がどれだけずれているかを表すためには、2 つの関数がどれだけ離れているか、すなわち、関数と関数の距離の関係を表すノルムの概念が重要となる。数値計算の誤差評価には、次式で与えられる L_2 ノルム若しくは L_∞ ノルムが良く用いられる。

$$L_2 \text{ ノルム : } \|L_2\| = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |f_i^{\text{numerical}} - f_i^{\text{exact}}|^2 \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$L_\infty \text{ ノルム : } \|L_\infty\| = \max_{i \in \{1, N\}} |f_i^{\text{numerical}} - f_i^{\text{exact}}|$$

L_2 ノルムは、計算領域全域にわたる誤差（距離の 2 乗）の合計のような量であり、場全体で同程度の誤差が広く分布しているときに、誤差を表す良い指標となる。一方、 L_∞ ノルムは、Max ノルムとも呼ばれ、すべての計算点の中で真の解からの差が最大となる点における値を、系全体の誤差として定義するものである。局所的に誤差が大きくなるような系で有効な指標であり、例えば二相の界面を有する系などでは、界面近傍での誤差が局所的に大きくなるため、 L_∞ ノルムは誤差を表す良い指標となる。図 10 に、式(3)を 2 次精度中心差分で解いた際の格子サイズ Δx と誤差 L_2 、 L_∞ の関係を示す。図より L_2 、 L_∞ いずれも、格子サイズの減少とともに Δx の 2 乗に比例して誤差が減少しているのが分かる。この結果より、ここで示した Δx の範囲で、2 次精度の計算結果であることのベリフィケーションが行われたことになる。

これに対し、バリデーションとは得られた計算結果が物理的に妥当な結果を示しているかどうかを調べるプロセスである。すなわち、物理モデルの妥当性を検討するプロセスになる。

マルチスケール問題のベリフィケーション

まず、ベリフィケーションの話から入る。実際の問題では、連続体近似が成り立つための最小スケール λ が存在する。そのスケールより小さいものは、連続体としての扱いができず、例えば、分子の運動を扱う必要がある。実際、細胞膜近傍ではそのような状況にしばしば陥る。そのような系に対しては、格子サイズに依存した誤差の変化に関して、解像度 λ の計算が、その手法の計算精度で収束している範囲（2 次精度の計算ならば格子解像度の 2 乗で誤差が減少する範囲）に入っている必要がある。その条件が満たされていない場合は、本来ならば格子サイズを小さくした計算を行い、精度に関する収束性が確認された後に計算条件の設定へと入る。ところが、 λ よりサイズが小さい格子における数値解は、連続体近似が成り立たない領域での解となるため、与えられた数理モデルの解にはなっていないが、元々考えるべき物理モデルの解とはなっていない。したがって、このような状況になった場合には、サイズの大きな格子でも与えられた精度での収束解となるように、空間高次精度の手法などの導入を検討する必要がある。

以上の作業の後、連続体近似の許される格子サイズでの計算が可能となる場合は、ミクロスケールの計算を実施し、マルチスケール性・階層性が重要となる生体力学の問題では、ミクロとマクロを結ぶ作業に入る。単一スケールの連続体計算では検討する必要がなかった作業がマルチスケール問題のベリフィケーションに入ることになる。

マルチスケール問題のバリデーション

次にバリデーションの話へ移る。従来、バリデーションは、計算条件に対応する実験により取得された実験データと比較することにより、その妥当性を検証するのが主流であった。最近では、粗視化などにより近似を行った物理モデルによる計算結果のバリデーションを、仮定のより少ない物理モデルで計算を行った結果と比較することにより行う場合も多い。例えば、乱流モデルによる計算の結果のバリデーションには実験データのみならず、乱

流モデルを用いずに Navier-Stokes 方程式を直接解いた直接数値計算による計算結果が用いられる。実際、1990 年代後半以降に得られている低 Reynolds 数乱流の直接数値計算は、実験と同程度の正確さ、高次の統計量に関しては実験では取得困難な情報まで提供している。このことから、より高度な乱流モデルほど、実験データではなく直接数値計算の結果がモデルの開発及び計算結果の妥当性の検証に用いられている。すなわち、数値計算結果が、バリデーションのための数値実験として用いられている。

さて、ナノ・マイクロ流体の分野は、一般に実験データを用いたバリデーションが非常に難しい領域である。ミクロスケールからスタートすると、量子力学計算、全原子分子動力学計算、粗視化粒子計算、連続体力学計算へと適用できる範囲が変わってくる。粗視化粒子の計算をバリデーションするには、実験データを利用するよりも、モデルの対象となった系の全原子分子動力学法を基にバリデーションをとるのも重要である。分子動力学法の計算精度がある程度保証されているのであれば、実験では得られない情報で、粗視化粒子計算のバリデーションやモデリングに重要な情報が、分子動力学法の方から得られるためである。同様の議論をより小さなスケールのシミュレーションに対しても適用できる。分子間ポテンシャルを量子化学計算からというように、ミクロスケールのシミュレーション結果を実験でバリデーションをとった後は、その計算手法をマクロスケールの計算のバリデーションに利用するのも重要なこととなる。

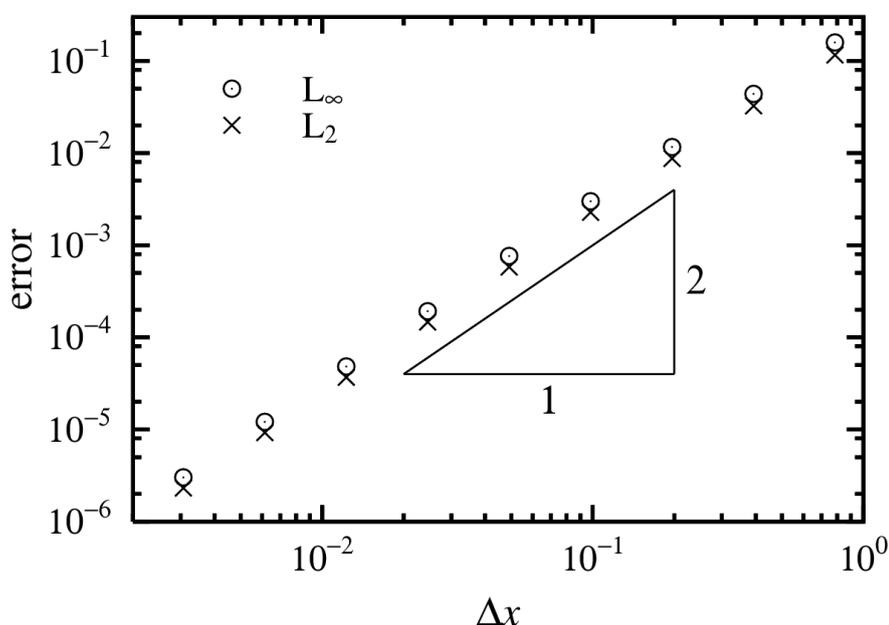


図 10 数値計算のバリフィケーションの例【88】

[88] ナノ・マイクロスケール機械工学、石原直、光石衛、渡邊聡、加藤千幸（編）、東大出版会

4.2. シミュレーションの医療機器応用における課題

ここでは、これまでの議論に基づき、数値シミュレーションの活用形態を分類するとともに、その活用をする上で注意すべき課題を述べる。なお、ここでの議論は後述する、第6章「バリデーション」における議論と密接に関係していることに注意されたい。

4.2.1. 使われ方の分類

数値シミュレーションの応用としては以下の3つの形態が考えられる。

- A) 医療機器の設計において、設計諸元が医療機器の性能評価にどのように影響するのかを検討することで、設計の最適化を行うための、数値シミュレーションの使用
例： 遠心血液ポンプの設計において、ポンプケース内の流速分布、washout 特性が、遠心ポンプの構成部品の形状によりどのように変化するのかを検討する。
- B) 医療機器性能の非臨床評価を行うための数値シミュレーションの使用
例： 整形外科インプラントの強度が十分であるのか否かを評価する。想定する使用環境下でインプラント内に発生する応力が許容範囲にあることを確認するために有限要素解析を行う。
- C) 医療機器の機能を実現するための数値シミュレーションの使用
例： 手術方式により、血流分布がどのように変化するかなどを数値シミュレーションにより予測し、医師の医療的な判断の支援を行う。
例： 冠動脈の CT 造影結果を基に血管の狭窄を定量的に評価し、その結果から冠血流予備量比（fractional flow reserve : FFR）を流体解析から求める。

本部会の検討範囲は、医療機器の評価に係わる問題であり、上記 B)、C) が関連する。数値シミュレーションを応用する場合、どこまで現象を再現できるかという視点に議論が陥りがちであるが、医療機器評価をするために十分な、あるいは実現しようとする医療機器性能を実現するために十分な再現性能があるかどうかという観点での議論が重要となる。

4.2.2. 医療機器の非臨床性能評価における応用（動物実験の代替など）上の課題

以下は非臨床評価に関する議論のみではなく、医療機器性能評価においても成り立つ議論である。

A) シミュレーションモデルそのものに関する課題

性能評価を数値シミュレーションで実施する場合、評価しようとする指標を求めるときのモデルがどのような論理に基づいているのか、どの程度の詳細度までシミュレーションできるものであるのかについて明確にする必要がある。例えば、一般的な力学解析においては、均質な材料を仮定するが、例えば加工による残留応力の存在や、加工痕による微小なク

ラックの存在など現実に生じる問題をどこまで考慮しているかなど、使用するモデルがいかなる詳細度まで現象を再現しようとしているのかを明らかにする必要がある。

また、計算上仮定しているモデルが物理学的に確立した法則に基づく演繹的なモデル（以下、演繹的モデルという。）に基づくものなのか、実験結果に基づく帰納的なモデルを使っているのかについても使用するモデルの性質を説明する必要がある。この点に関しては第 6 章に示された考え方が適用できる。

B) 数値計算のパラメーター・計算条件設定の問題

数値計算結果は計算に使用する、種々のパラメーターを現実に合わせて設定する必要がある。また境界条件・初期条件などを現実的なものに設定しなければならない。評価に使う場合には、想定する評価条件に適した設定ができていないかどうかを説明しなければならないが、生体内における荷重条件や流量・圧力条件などを正確に見積もることには、限界が存在する。この場合第 6 章で述べるような、設定パラメーターの誤差が推定結果にどの程度影響するかについての検討を進め、妥当なパラメーター、条件設定がなされていることを説明する必要がある。また入力データの信頼性を担保するプロセスがどのように実現されているのかに注意を払わなければならない。

C) 実験結果の内挿・外挿の考え方

医療機器の評価において、評価のために実施する実験の測定点数を現実的に増やすことが困難な場合、想定する使用・環境条件内での実験結果を、実験を適切に再現することができる数値シミュレーションによって内挿・外挿することが考えられる。例えば想定する機器の挙動を記述できる数値計算モデルによる性能評価が、そのパラメーター空間内で数学的に特異点が存在しない、あるいは各種パラメーター変動に対する推定結果の変動に与える効果が不安定にならないということが数学的に保証できると説明できるのであれば、実験結果を内挿して評価を行うことは、一定の信頼性をもって可能であると考えられる。外挿に関しても、同様にその計算モデルが持つ挙動が評価に十分な精度で外挿できる根拠を説明することが求められる。これらの説明においては、第 6 章で議論する妥当性評価の考え方が適用できる。

D) 実験結果の妥当性の考察を、数値計算結果によって行う時の考え方

数値シミュレーションの一つの特徴として、対象とする現象を記述するパラメーターをそれらが実験では計測することが不可能であっても推定できる点がある。実験結果の妥当性を考える上で、実験条件と同等な条件での数値シミュレーションを行い、その結果を与える実験では得ることできない複数の変数を、物理的・化学的・生物学的な知見から検討することにより、想定した実験条件の妥当性を考察することができる。そしてその考察から必要な実験条件を改善することも可能となる。例えば電気生理学モデルにおいて、各種イオンチャンネルパラメーターを測定することは容易ではない、あるいはほとんど不可能であるが、シミュレーション結果と実験結果を比較検討することにより、各イオンチャンネルの検討する現象への寄与を定量的に議論することが可能となり、病態をより再現できる実験条件(例え

ば動物実験における、薬剤投与による実験条件の変更などを改良するといった応用が考えられる。これは数値シミュレーションを非臨床実験結果の考察に活用することである。

実例として光線力学療法用の半導体レーザーの機器性能・適切な使用方法の説明の中で、出力変動に伴う組織内光パワー分布を、脳腫瘍組織の病理学的な特性に基づき正常脳組織の光学物性値をパラメーターとして使用することが許容される理由を説明した上で、組織内のモンテカルロ法による光伝播シミュレーションによる求め、性能の妥当性の説明に使用されている[89][90]。

4.2.3. 数値シミュレーションを医療機器の機能実現に使用する上での課題

第 6 章で議論するように、機能を実現するシミュレーションモデルの妥当性を説明する必要がある。これには、前節の A) ～D) で述べた考え方を適用することが可能である。

当該医療機器の実現する機能が与える臨床的意義を、臨床試験（治験）により評価する必要性については、通常の医療機器の場合と同様である。しかし、第 6 章で議論するように、数値シミュレーションモデルの特性、例えば再現しようとする事象の詳細度、数値シミュレーションの曖昧さなどを考察した上で、適切な臨床評価方法を考察することで、臨床評価で考慮すべき条件を明確化して効率よく臨床治験による評価を進めることにつなげることが可能となる。

[89] PD レーザ BT 審議結果報告書, 2013/8/28

https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300032/730056000_22500BZX00420000_A100_2.pdf

[90] PD レーザ、EC-PDT プローブ審査報告書, 2015/4/13

https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2015/M20150618001/730056000_21600BZZ00026000_A101_1.pdf

5. 数値シミュレーションを行う上で認識すべき事項・シミュレーション実施者がユーザに示すべき事項について

5.1. 不確実性と誤差を踏まえた臨床的有用性の評価の認識

数値シミュレーションは、医療機器開発での有効性と安全性の評価における *in vitro* 実験や動物実験の補完、そして、診断指標や治療計画を提示する医療機器そのものの根幹として活用が期待されている。

数値シミュレーションを行うためには、対象とする生体内での現象を力学的構成方程式で記述する必要がある。構成方程式を解き、指標を得るためには、医療機器側や生体側の物性値等を計算するためのパラメーターとして与えなければならない。

したがって、数値シミュレーションの対象とする生体内での現象に対して、どの程度力学的構成方程式が適用できるのか、また、与える生体側の物理量や境界条件等のパラメーターが実際の値や実現象とどの程度一致しているのかによって、数値シミュレーションの不確実性は異なる。

また、数値シミュレーションを診断や治療方針の指標を得るために医療機器として用いる場合には、生体の画像データを用いることが多い。その場合、使用する画像データの患者の真値と比較した正確性、そして、計算に用いる形状や計算における離散化の方法が得ようとする指標の正確性にどの程度影響するのかによっても、計算誤差が異なる。

使用する画像データの質には、撮像する画像データの解像度、撮像条件、また、例えば石灰化などのアーチファクトが影響する。数値シミュレーションにおける形状の構築においては、形状の平滑化方法や、セグメンテーションの方法等が計算誤差に影響する。

数値シミュレーションを医療機器そのもの、すなわち臨床における診断指標や治療計画を提示するために用いる場合には、生体の実現象を数値シミュレーションにおいてモデル化する際の正確性の限界を認識し、その上で、数値シミュレーションで得られる指標が臨床での診断や治療計画にどの程度有用であるかを評価して使用することが欠かせない。数値シミュレーションにおいてモデル化と計算の精度をどの程度追求する必要があるかは、対象とする生体内現象を計算して得られる結果が臨床での診断や治療計画の指標として使用される際にどの程度臨床的意義があるかによって異なる。数値シミュレーションにおいて正確性を欠く部分があっても、必ずしも臨床的に有用性がないというわけではない。

数値シミュレーションを臨床で安全かつ有効に使用していくためには、数値シミュレーションのもつ不確実性と誤差を踏まえて臨床的有用性を評価することが欠かせない。

5.2. 数値計算の曖昧さの受容

・物理モデル

物理の原理や法則に基づいて理論的に構築された数理モデルは、そこから導かれる現象の普遍性（系の支配方程式そのものが有する特性）と、物性や形状などの現象論的パラメー

ターなどから決定される個々の系の特性とに分離される。理論モデルの構築においては普遍性の追求に重点が置かれるが、工学の問題としては、現象論的パラメーターによって決まる個別の特性が扱われる場合が多い。物理モデルによって、全ての現象が理論的に扱えるわけではない。例えば、応力解析において、応力とひずみ関係（構成式）や、そこに含まれる材料パラメーターは実験的に定められる。解析領域（形状）や境界条件は想定する問題に応じて設定される。ただし、これらの条件は、質量保存則やエネルギー保存則など、前提となる物理の原理や法則と矛盾しないように定められる。その意味で、物理モデルは理論的指向性が強い。また、実現象との比較で用いられる巨視的物理モデルでは、分子や原子レベルの挙動が本質となる接触や摩耗、摩擦、破壊等の問題に対して、解析によって得られる巨視的応力と実現象を比較する現象論的評価にとどまる。

・生物学モデル及び生理学モデル

生体の観察や実験事実に基づいて構築された客観的事実データベースあるいはその数理モデル。医学や生物学では、実験事実をエビデンスと位置づけ、それらを論理的あるいは統計学的分析に基づいて結びつけていくことにより、複雑な生体现象を理解する方法が用いられる。近年、発展の著しいビッグデータに基づくデータ科学的手法を駆使すれば、統計学的に生物学モデルの普遍性が導かれる可能性もあるが、一般的に、実験データは離散的、個別にしか得られないため、そこから生体现象の本質や普遍性を見いだすのは容易ではない。分子生物学や生命科学では、分子レベルの作用物質を明らかにすることにより、客観的事実やモデルの普遍性を追求する。一方、臨床医学では経験則が普遍的事実とされることもあり、また、工学と同様に系の個別の特性のみが注目される場合が多い。観察される生体现象には物理的要因も含まれているため、生物学モデルに理論的要素を取り入れた生理学モデルでは、単純化、集中化した物理モデルを導入し、それを普遍性の土台として、系の個別の特性の理解につなげている。

5.3. 受容できる誤差範囲を特定し、それに見合った数値計算をするには

医療機器としてのシミュレーションを構築するためには、まず、ユーザーが受容可能な誤差範囲を明確にする必要がある。たとえば、血圧であれば、日内に 10 mmHg 程度は容易に変化する。それに対して、1 mmHg の精度をコンピューターシミュレーションに要求することは過剰である。一方で、50 mmHg の精度であれば使い物にならない。そのため、使用目的において容認される誤差範囲と必要とされる精度を明確にした上で、両者を担保するようにコンピューターシミュレーションのフレームを構築することが重要である。

医療機器としてのコンピューターシミュレーションを開発する場合、生体における計測値との定量的一致は必ずしも必要ではない。医療機器として考えた場合、計算値と計測値の間の相関性が担保されれば、診断や手術支援の指標としては十分である場合も多く、実測値を必ずしも再現する必要はない。このことから、受容できる誤差範囲とは、すでに臨床上使用

用されている指標の誤差範囲とは同じになるとは限らない。

受容できる誤差範囲は、ある指標に対してすべての値の範囲で一定とは限らない。例えば、冠血流予備量比（Fractional Flow Reserve : FFR）は、冠動脈虚血の陽性と陰性の閾値を0.7に設けている。このカットオフライン近辺での精度は陽性・陰性の診断に直接的に効いてくるので、高い精度でのシミュレーションが必要となる。一方で、閾値から離れた値であれば、陽性・陰性は明確であるので、多少値の精度が落ちたとしても診断への影響は小さい。すなわち、ユーザーが受容できる誤差範囲は指標の値に対して一定ではなく、陽性・陰性の閾値近傍では比較的高い精度が求められる。

ユーザーとしては、コンピューターシミュレーションの適用範囲と適用限界を理解することが重要である。コンピューターシミュレーションによって得られる値は、不確かさと誤差を有するものであるということを理解する必要がある。

臨床的有用性を担保できるように、コンピューターシミュレーションで対象とする診断指標に要求される精度に関して不確か性と誤差を許容できる範囲で算出できるモデルを構築することが重要である。

6. 数値シミュレーションを製品実現に含む医療機器バリデーション

本章では、数値シミュレーションを製品実現に含む医療機器のバリデーションにつき論じる。

6.1. 数値シミュレーションと医療機器バリデーション

医療機器バリデーションでは、意図する使用目的に対する有効性・安全性を

- 1) エビデンス（実験や観察によって得られる計測結果、実験によらず得られる文献等）
- 2) エビデンスとエビデンスをつなげるロジック
- 3) エビデンスの持つ信憑性・信頼性（計測へのヒューマンファクターの介在の影響、計測記録の信用度等で決まるエビデンスの持つ確かさ）

の組み合わせに基づいて論考するのが一般的である。

数値シミュレーションの場合、計測は数値計算の入力（初期条件、境界条件、物性値などのパラメーター）のための計測、数値計算のベリフィケーション又は医療機器バリデーションに用いる計測に分かれる。

数値シミュレーションのロジックには数値シミュレーションで用いるモデルを含んでいく。

- 演繹的モデル（例：拡散方程式は質量・エネルギーの保存則から導ける）
- 実験式によるモデル（例：多項式を最小二乗法で当てはめて得られた式）

の違いによって、モデルを成り立たせているロジックの強度が異なる。さらにそのモデルがコンセンサスを得ているか、仮説であるかによってもロジックの強度が異なる。仮説段階のモデルは、そのモデルそのものが数値計算 V&V の対象となりうるのに対し、コンセンサスを得たモデルはモデルの数値計算 V&V は要さない。なお、そのモデルの適用が妥当であるかの医療機器バリデーションは必要である。また、物理モデルだからと言って全て演繹的に導出されたものとは限らない（例：ゴムなどの弾性体の挙動を表すのに好んで用いられる Mooney-Rivlin 方程式は多項式近似で得られる）

6.2. 必要なエビデンスの考え方

これらの結果として、エビデンス（計測）、ロジックの強度によって医療機器バリデーションの位置付けが左右される。ここでは、数値シミュレーションの医療機器への応用における 2 つの使われ方

1. 数値シミュレーションを医療機器の主要な機能とする場合
 2. 数値シミュレーションを医療機器の評価に用いる場合
- のそれぞれでエビデンス、ロジックの強度の効果を検討する。

6.2.1. 数値シミュレーションを医療機器の主要な機能とする場合の医療機器バリデーション

この場合、医療機器バリデーションのためのエビデンス、数値シミュレーションのパラメーター設定及びV&Vのためのエビデンスの両方を含んでいる。

		モデル		
			演繹的モデル	実験式的モデル
		例	拡散方程式によるモデル	実験式によるモデル
エビデンス	直接的エビデンス	対象患者の骨形状	A	B
	間接的エビデンス	健常者の骨形状 動脈瘤の血管壁の力学特性の分布 動物実験の計測値	C	D

ここで、直接的エビデンスとは、意図する疾病・意図する患者群に対する臨床試験によって得られる計測結果を指す。一方、間接的エビデンスとは、前記以外の計測結果を指す。例えば健常者に対する計測、または献体、動物、*in vitro* 実験等によって得られる計測の結果であり、現実的には生きたままの患者で計測可能なパラメーターは少ないので、間接的エビデンスを基に数値シミュレーションを行うことが多い。

直接的エビデンスと言えるか、間接的エビデンスであるかは、数値シミュレーションの目的、対象によって変わり得ることに留意する。例えば、摘出試料による計測は、仮に患者以外から摘出された場合も、適用対象の患者群の間で大きな変化がないことが経験的に説明できれば、直接的エビデンスとみなすことができる場合がある。一方、全く同じ計測値でも適用対象での経験が不足する場合、その様なみなしができない可能性が高い。

また、計測器による物理・科学計測から数値計算のためのパラメーター、患者のバイタル等のエビデンスを得るまでのロジックについても、そのロジックの頑健さ・論理性によってもエビデンス強度が影響される。物理原理によって説明でき、その説明が広く受け入れられている場合は直接的エビデンスになる可能性がある。

一方、そうでない場合（経験的に知られているが検証途上にある場合を含む）では患者で計測された計測値から得たパラメーターであっても、間接的エビデンスとみなすべき場合がある。例えば、骨密度計測は X 線骨密度計測がゴールドスタンダードであり、超音波骨密度計測で得られる骨密度は間接的と考えられる。

本レポート

A1 直接的エビデンスが得られる、演繹的モデルによる数値シミュレーション

この場合、数値シミュレーションのパラメーター設定及び V&V に直接的エビデンスを用いることが可能であり、かつモデルによる予測の妥当性とその範囲を明確化して、臨床的妥当性を評価することが可能である。モデルの適用範囲、特異点等に関する V&V、医療機器バリデーションのための直接的エビデンスの例数の削減が可能である。その数値シミュレーションの信頼性を確立することが可能と考えられる。

ただし、直接的エビデンスとして個々の患者に関する計測を必要とする場合は、パラメーターに対する数値シミュレーションの安定性（感度）の評価を行うことで、計測の誤差に対して数値シミュレーションがどの程度安定であるかを評価することができる。安定性がないパラメーター領域では、計測誤差を小さくする、計測の空間分解能、時間分解能などを必要に応じて細かくとる等の対策によって、数値シミュレーションの正確さを担保する必要がある。場合によっては、空間的・時間的に限定された範囲でしか数値シミュレーションを用いることができないことも想定される。その様な領域を外しても有用性があることを臨床的に説明する必要がある。

B1 直接的エビデンスが得られる、実験式的モデルによる数値シミュレーション

この場合はモデルの適用範囲、特異点、パラメーターに対する数値シミュレーションの安定性（感度）を見出すための直接的エビデンスを得ることで数値シミュレーションの V&V と医療機器としてのバリデーションについて A1 に準じるものとなる。ただし A1 より多くの臨床的計測結果が必要で、A1 よりもバリデーションが複雑化する。B1 では適切なエビデンスが蓄積されれば、モデルと数値シミュレーションの信憑性の向上、若しくは信憑性から信頼性へ向上することが期待される。

（実験式モデルが、その数値シミュレーション医療機器が対象とする患者群／患者におけるエビデンスでバリデートされているかどうか）

C1 間接的エビデンスによる、演繹的モデルによる数値シミュレーション

健常者→患者、動物→ヒト、献体→生体、*in vitro*→*in vivo* といった外挿及び A1 のケースの例外として直接的エビデンスが得られない希少症例が該当する。モデルの持つ演繹性によって外挿性の妥当性が評価可能な場合もある一方、そのようなモデルと連動する複雑なモデル化困難な周辺事象との交絡によって評価が難しくなるケースもある（生体现象の場合、一つの物理現象が生体の他の作用と一切交絡しないことはむしろ稀である）。この場合、モデルの種類、モデルの強度によっては間接的エビデンスによるバリデーションが十分可能なケースも考えられる。

D1: 間接的エビデンスによる、実験式的モデルによる数値シミュレーション

この場合、間接的エビデンスのみをもって医療機器バリデーションが可能であるかは個別事例に依存する。実験式的モデルにおける動物→ヒトの外挿の正確性を担保する一般的

な手法は見出されていない。同様に、献体での実験結果の生体への適用の可能性、*in vitro* 実験結果の *in vivo* への適用の可能性は、類似の事例の臨床実績、臨床実態を基に受け入れの判断をすることとなる。この場合、得られるのは信憑性であり、数値シミュレーションが正確であるかという観点ではなく、そのシミュレーションが与える推定が臨床的に妥当かという観点で評価することとなる。

6.2.2. 数値シミュレーションを医療機器の評価に用いる場合

この場合、数値シミュレーションは医療機器バリデーションの間接的エビデンスの一つと位置付けられる。以下のエビデンスは、数値シミュレーションのパラメーター設定及び V&V のエビデンスを想定している。

A2 直接的エビデンスが得られる、演繹的モデルによる数値シミュレーションによる評価
実績が蓄積されれば、この数値シミュレーションを直接的エビデンスに準じるものとして扱うことも想定される。この場合、モデルの持つ演繹性を活用して、系の安定性の評価、更には臨床エビデンスの妥当性を逆に推定することも可能になる。

B2 直接的エビデンスが得られる、実験式的モデルによる数値シミュレーションによる評価
この場合、確立していないモデルによる数値シミュレーションを直接的エビデンスによって V&V を実施することが可能であり、モデルと数値シミュレーションの信憑性の向上、若しくは信憑性から信頼性へ向上することが期待される。

C2 間接的エビデンスによる、演繹的モデルによる数値シミュレーションによる評価
この場合、モデルの強度によっては間接的エビデンスを補うものとして数値シミュレーションを用いることも想定される。この場合も、モデルの持つ演繹性によって外挿性の妥当性が評価可能な場合、周辺現象との交絡のため評価困難な場合の両方があり得る。

D2: 間接的エビデンスによる、実験式的モデルによる数値シミュレーションによる評価
D1 と同様に、この数値シミュレーションが医療機器の評価に利用可能であるかは個別事例に依存する。類似の事例の臨床実績、臨床実態を基に受け入れの判断をすることとなるが、このレベルの数値シミュレーションを評価目的で受け入れることは困難だろう。

7. まとめ

【共通】

数値シミュレーションを論じる場合、どこまで現象を再現できるかという視点に議論が陥りがちであるが、意図する評価をするために、あるいは意図する性能を実現するために十分で信じるに足る再現性能があるかどうかという観点での議論が重要となる。

4.2.2 節では以下 6 つの課題、観点を述べた。

- A) シミュレーションモデルの課題：シミュレーションモデルとは、シミュレーションで解く数式を導く現象を捨象した表現である。演繹的に得られたモデルに基づくものなのか、実験結果に基づく帰納的なモデルを使っているのか、またどの程度の詳細度まで表現できるかについて明確にする必要がある。モデルに関しては、第 3 章にて物理モデル、生理モデル、ヒューリスティックな手法・モデルの 3 種につき其々の特徴を解説した。6.1 節では、生物学、生理学的な現象のモデルは帰納的に導出され、実験式により表現されたものが多いこと、物理モデルが全て演繹的に導出されたものとは限らないこと、モデルがコンセンサスを得ているか否かでロジックの強度が異なること、仮説段階のモデルはモデルそのものが数値シミュレーションの V&V の対象となりうる等を述べた。
- B) 数値計算のパラメーター・計算条件設定の問題：物性値、境界条件・初期条件など種々のパラメーターの現実性、測定による場合はその正しさ、誤差がシミュレーションの結果にどの程度影響するかについての検討を進め、妥当なパラメーター、条件設定がなされていることを説明する必要がある。また入力データの信頼性を担保するプロセスがどのように実現されているのかに注意を払わなければならない。2.5 節では入力データたる計測値の不確かさと誤差論、4.1 節ではその計算出力の曖昧さの定量化（Uncertainty Quantification、UQ）の扱い方を例示し、実験とシミュレーションの定量的比較を論じた。
- C) 実験結果の内挿・外挿の考え方：数値シミュレーションによる内挿・外挿の妥当性は前記の 2 つのファクターに左右される。第 6 章で妥当性評価の考え方を展開した。
- D) 実験結果の妥当性の考察に数値シミュレーションを用いる場合の考え方：医療機器の対象とする疾病、患者群で直接的に実験できない、又は実験の正確さ、精密さ、実施回数
の限界等のため間接的な実験の方が良い条件で実施可能な場合には、数値シミュレーションによって実験条件の妥当性の考察、実験条件の改善に有益なことがある。4.1.3 節および 4.1.4 節では数値シミュレーションによって実験を補完したケースを紹介した。
- E) デジタルエビデンス：生体のような複雑現象に対しては、実験や計測で得られる精度の高いリアルエビデンスは限られている。一方、数値シミュレーションは解析条件やパラメーターなどを変更することにより、複雑な生体现象の体系的な理解に向けた思考ツールとして用いることが可能である。そのため、デジタルエビデンスとリアルエビデンスを組み合わせた解析が有効となる場合がある。FDA では digital evidence の概念を推進している（2.4.3 節）。本レポートではデジタルエビデンスの医療機器評価への活用につき第 6 章で述べた。
- F) さらに、計算負荷が大きな数値シミュレーションに対して、数値シミュレーションによって得られたデジタルエビデンスを教師データとして機械学習させることで代理モデルを構築し、数値シミュレーションと組み合わせることで、臨床的に実用的なシミュレ

ーションを行うアプローチも登場している（2.5 節および 3.3 節）。

数値シミュレーションには曖昧さが不可避免的に存在することを前提として、これを扱うフレームワークが内外で論じられてきた。2.4.2 節では米国 ASME（米国機械学会）による V&V 40-2018 Assessing the Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation: Application to Medical Devices（以下、V&V 40）につき紹介した。

V&V 40 は、医療デバイスを対象に数値シミュレーションの V&V プロセスを記述している。機械工学向けの V&V プロセスに医療特有の側面、米国の関連法規制に適合することを加味して策定された。本レポートは、V&V 40 を基本として、数値シミュレーションの今後の発展、例えば生理現象と物理現象の組み合わせ、マルチスケール、マルチフィジックスモデルを扱う上での課題等を論じた。

【企業、大学等の開発者向け】

曖昧さの定量化（Uncertainty Quantification、UQ）の目的は、数値シミュレーションにおいて生じ得るある種々の曖昧さを定量し、シミュレーション結果の有効変動幅（不確かさ）を示すことである。UQ を評価する万能の方法は存在しない。4.1 節では UQ を評価して数値シミュレーションのバリデーションを行う一般的なプロセスを解説した。

- 1) 構成要素の分類： シミュレーションの構成要素を、決定的入力値（確定的要素）、ランダム要素がある入力値（不確定要素）、モデル、予測値に分類する。
- 2) 不確定要素の変動幅の検証： 変動幅、可能な場合は確率密度分布を設定する。
- 3) UQ の評価： 変動幅等によって計算結果が受ける影響を評価する。
- 4) 実験との比較による妥当性評価： 数値シミュレーションの用途によって妥当性検証を行う事項を設定する。

生物学、医学では観察事実を重視する一方、医療機器の対象とする疾病、患者群で直接的に実験できないこともある。又は実験の正確さ、精密さ、実施回数の限界等のため間接的な実験の方が良い条件で実施可能な場合もある。4.1.3 節および 4.1.4 節では数値シミュレーションによって実験を補完したケースを紹介した。

【医療機器の審査等関係者、倫理審査委員会関係者向け】

本レポートでは、数値シミュレーションの妥当性確認と医療機器の妥当性確認を区別した。後者は生產品質管理を中心とするバリデーションを意味するのが一般的である。一方、第 6 章では、医療機器の妥当性評価（バリデーション）に影響する数値シミュレーションの妥当性評価について論じた。

6.2 節ではそのような医療機器の妥当性評価に必要なエビデンスとそのロジックの連環について、

- A) シミュレーションモデルの性質： 演繹的か実験式的か

B) エビデンスの性質： 対象とする疾病、患者群に関する直接的な実験、知見か、それ以外か

にわけて論じた。最も強固なロジックとなるのは演繹的なシミュレーションモデルに基づく計算を直接的エビデンスで吟味した場合であるが、多くの場合はそれ以外となる。それぞれの場合につき、可能なこと不可能なこと、また実験或いは経験の蓄積によって期待されることにつき論じた。

妥当性確認については、本レポートではその実施を前提としつつ、あわせて、解析コード（解析プログラムが）対象とする数値モデルを必要な精度で解くことができることを確認すること（Verification）も実際の応用においては必要であることを 4.1.4 節にて指摘した。

この他、2.4 節では海外事例として ISO 等の国際規格、ASME 等の海外規格での数値シミュレーションの扱い、各国及び欧州における数値シミュレーションに関するレギュラトリーサイエンスの動向を紹介した。

【医師及び医学・生物学の専門家向け】

本レポートでは、循環系、特に血流解析（流体力学）、これに影響する心生理機能、不整脈等の疾患モデルの数値シミュレーションを中心に、数値シミュレーションの実例を引用しながら説明した。それらを通して、医療機器に関連する数値シミュレーションの現在の動向を知ることができる。

本レポートでは、数値シミュレーションの曖昧さを中心に V&V につき論じた一方、数値シミュレーションの結果について曖昧さと誤差があることを前提としてこれを臨床的に受け入れるときの考え方について、第 5 章で扱った。その際に、受容できる誤差とは、その数値シミュレーションの目的によって判断されること、すでに临床上使用されている指標の誤差範囲と同じにならないことを指摘した。また、4.1.2 節では数値シミュレーションによって *in vitro* 実験や動物実験の補完する際の条件の考え方、実験的な検証の限界に言及した。数値シミュレーションと実験結果の当てはめを主観的に行うことの危険性をいくつかの実例で紹介した。

注 令和 2 年 12 月時点で医療機器承認無し

コンピューターシミュレーション専門部会 委員名簿

あしはら たかし 芦原 貴司	滋賀医科大学 情報総合センター・医療情報部 教授
いわさき きよたか 岩崎 清隆	早稲田大学理工学術院先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻 教授
おおしま まり 大島 まり	東京大学大学院情報学環／生産技術研究所 教授
おおた まこと 太田 信	東北大学流体科学研究所 教授
○ さくま いちろう 佐久間 一郎	東京大学大学院工学系研究科附属医療福祉工学開発評価研究センター バイオエンジニアリング専攻／精密工学専攻 教授
しょうじま まさあき 庄島 正明	埼玉医科大学総合医療センター 脳神経外科 教授
すがの のぶひこ 菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学 寄附講座教授
たかぎ しゅう 高木 周	東京大学大学院工学系研究科 機械工学専攻 教授
◎ ちんげい きよゆき 鎮西 清行	産業技術総合研究所 健康医工学研究部門 副研究部門長
なかむら まさのり 中村 匡徳	名古屋工業大学 電気・機械工学科 教授
みつし まもる 光石 衛	東京大学大学院工学系研究科 機械工学専攻 教授
やまだ たかひろ 山田 貴博	横浜国立大学大学院環境情報研究院 教授
わだ しげお 和田 成生	大阪大学大学院基礎工学研究科 機能創成専攻生体工学領域 教授

◎部会長、○副部会長
(五十音順)