

COMSOL NEWS

バイオメディカル 特集



命を救う心臓ポンプ

ABBOTT 製左心室補助人工心臓 マルチフィジックス搭載のアシストデバイスを開発

ページ 7

バイオメディカル工学 分野におけるマルチ フィジックスシミュレ ーション

生物医学工学は、一言で言えば生物学的、医学的医療用途における工学手法の利用ですが、その応用範囲は驚くほど広範です。シミュレーションは、医薬品のプロセス開発から患者のための個別医療まで、生物医学工学分野全体のスタディ開発に幅広く利用されています。この COMSOL News 特別版では、シミュレーションソフトウェア COMSOL Multiphysics® がヘルスケアの開発に使用され、生物医学工学の一般的な課題に関する洞察を提供するストーリーを集めました。

このような課題のひとつは、改良された医療機器、安全な医薬品、より精密な薬物送達システムなど医療機器の改善、より安全な医薬品、より正確な薬物送達システムなど、バイオメディカルスタディ開発の恩恵を受ける患者の多様性です。形状や組織の特性など、人体の多様性を考慮する場合、バーチャルテストのためのツールとしてシミュレーションを利用することが特に有効です。これらのツールを使いやすいアプリとして医療専門家の手に渡せば、シミュレーションを使用して、特定の患者の実際の治療に関する意思決定を行うことができます。

COMSOL News 特別版で紹介された例は、生物医学工学の分野でシミュレーションが広く活用されていることを示しています。製薬プロセスの改善、医薬品の安全性と有効性の向上に向けた取り組みもご覧いただけます。心臓補助装置 (LVAD) ポンプ、受動的ワクチン保存装置、治療用セルソーター、血液分析器などの医療機器の設計をシミュレーションがどのようにサポートしているかについてもご紹介します。これらの記事を読むことで、生物医学設計プロジェクトがシミュレーションを使用することでどのようにメリットを得るのか、マルチフィジックスシミュレーションが生物医学工学の革新にどのように貢献するのかについての洞察が得られることを願っています。お楽しみください。

Nicolas Huc
COMSOL

COMSOL コミュニティと交流する

ブログ comsol.com/blogs
フォーラム comsol.com/forum
LinkedIn™ linkedin.com/company/comsol-inc-
Facebook® facebook.com/multiphysics
Twitter® twitter.com/@COMSOL_Inc

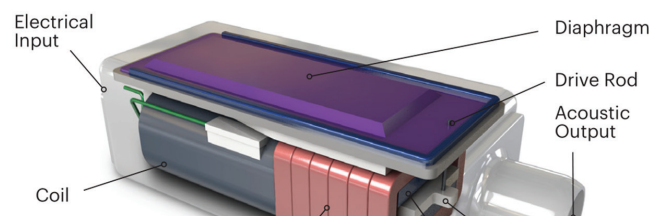
バイオフィーマ業界のワーク
フローを効率化するシミュレ
ーションアプリ

ページ 10

表紙画像は、Abbott© 2021の許可を得て複製したもので、すべての著作権はAbbottに帰属します。Abbottの「A」およびHeartMate 3は、Abbottまたはその関連会社の商標です。

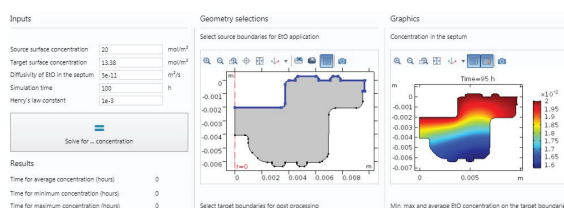
© 2021 COMSOL. COMSOL, COMSOL Multiphysics, Capture the Concept, COMSOL デスクトップ, COMSOL サーバー, COMSOL コンパイラー, および LiveLink は、COMSOL AB の登録商標または商標です。他のすべての商標はそれぞれの所有者の所有物であり、COMSOL AB およびその子会社と製品は、それらの商標所有者と提携、承認、後援、またはサポートされていません。そのような商標所有者のリストについては、www.comsol.com/trademarks を参照してください。LinkedIn は、LinkedIn Corporation およびその関連会社の米国およびその他の国における商標です。Facebook は、Facebook, Inc. の登録商標です。TWITTER, TWEET, RETWEET, および Twitter のロゴは、Twitter, Inc. またはその関連会社の商標です。

目次



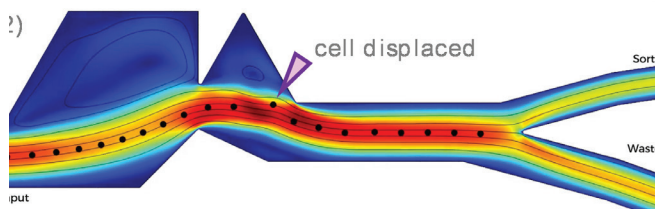
設計最適化

- 4 補聴器スタディの最前線
Knowles Corporation, IL, USA
- 7 マルチフィジックスシミュレーションによる
医療用埋め込み型デバイスの性能と安全性
の向上
Abbott Laboratories, CA, USA



シミュレーションの大衆化

- 10 バイオ医薬品業界におけるマルチフィジック
スモデリング
Amgen, MA, USA



シミュレーションによる製品開発

- 16 シミュレーションによるマイクロ流体治療セ
ルソーターの設計の進歩
The Technology Partnership (TTP), UK

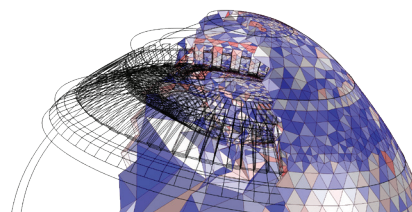
教室でのシミュレーション

- 34 薬学カリキュラムへ定量的システム薬理学
の導入
The University of Oklahoma College of Phar-
macy, OK, USA



マルチフィジックスイノベーション

- 14 開発途上国にワクチンをもたらす革新的な
断熱技術
Intellectual Ventures, WA, USA
- 22 血液分析の最適化: 物質的なプロトタイプ
が失敗した場合、シミュレーションが解決策
を提供
HORIBA Medical, France
- 26 MRI による腫瘍追跡型がん治療
University of Alberta/Cross Cancer Institute,
AB, Canada
- 32 信頼性の高い構造とウェアラブルシステムの
ためのマルチフィジックスシミュレーション
STMicroelectronics, Italy
- 36 マルチフィジックスシミュレーションで進化
するMedtronic のアブレーション技術
Medtronic, CO, USA



リサーチスポットライト

- 19 薬剤溶出ステントにおける放出メカニズムの
シミュレーション
Boston Scientific, MN, USA
- 28 3D パラメトリックフルアイモデルで20年以上
の視力回復を実現
Kejako, Switzerland

ゲスト論説

- 40 COVID-19 後の世界における医療機器設計の
再考
Daniel Smith 著, Emphysys, MA, USA

Knowles Corporation, IL, USA

補聴器スタディ の最前線

Knowles のエンジニアは、補聴器業界を巻き込み、マルチフィジックスシミュレーションでハウリングに対処しています。

GARY DAGASTINE 著

米国では、人口のほぼ 20% が聴覚障害を持っていると報告されています。多くの人が聴覚に問題があることを認めたがらないので、その数字はもっと高くなる可能性があります。そのような人のために、小型で目立たない補聴器が用意されています。小型で目立たない補聴器は、聴力の改善、ひいては生活の質の向上に役立っています。補聴器を試作品の段階から市場に出すには、多大な研究開発努力が必要です。

補聴器設計において、エンジニアは日々技術的な課題に直面しています。高音域のノイズにつながるハウリングは大きな問題で、補聴器の利得を制限してしまいます。“ハウリングは通常、補聴器のマイクが、外耳道に流された音や振動を拾ってアンプに戻し、望ましくない振動を発生させることで起こります”と、イリノイ州アイタスカにある Knowles のシニア電気音

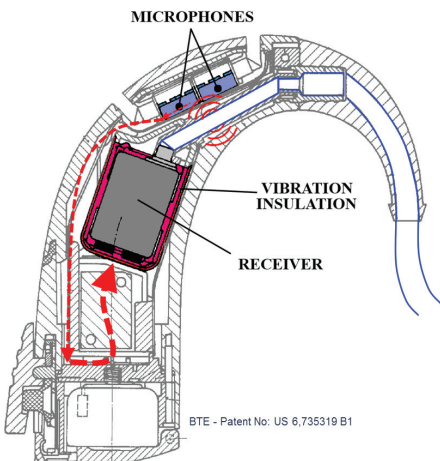


図 1 一般的な耳かけ型補聴器は、マイク、防振材、レシーバーなどの部品で構成されています。これらの部品の間隔が狭いため、厄介な音響的、機械的ハウリングが発生します。(画像出典: Knowles Corp.)



響エンジニア、Brenno Varanda 氏は説明します。

“Knowles の多くのお客様にとって新しい補聴器の設計は、完成までに2年から6年もかかる高価で時間のかかる作業です”と Varanda 氏は説明します。正確なモデリングは、スピーカーの選択、防振マウントの改良、マイクロフォンにフィードバックされるスピーカーのエネルギー量を減らすための部品のパッケージングに役立ちます。業界では、このプロセスを迅速化し、消費者により効果的な選択肢を提供するシンプルなトランスデューサーのモデルが切望されています。スピーカーとマイクロフォンの完全なモデルは非常に複雑で、ハウリング制御には必要のない多くの要素が組み込まれています。“Knowles のトランスデューサー設計者にとって、トランスデューサーの電磁的、機械的、音響的な物理を理解することは重要ですが、そのような複雑さは必ずしもお客様にとって有益ではありません”と Varanda 氏は言います。

補聴器用トランスデューサー、インテリジェントオーディオ、特殊音響部品の世界的なリーダーである Knowles は、聴覚障害者のお客様にとって導入が容易で互換性のあるトランスデューサー、振動音響モデルを開発するために、多国間でイニシアチブを取りました。このモデルは、補聴器の設計が、精度を犠牲にすることなく、より効率的に試作段階から最終製品に至るのを支援することを目的としています。

補聴器設計とハウリング

補聴器を設計するとき、技術者は2つの相反する要求を考慮しなければなりません。それは、コンパクトで邪魔にならないことと難聴を克服するパワフルな音質です。また、補聴器は目立たず、軽ければ、より装用しやすくなります。そのため、ハウリングの問題を解決することは、より困難な課題となっています。設計上の共通の課題は、ハウリングを不安定にすることなく、できるだけ小さなスペースにすべてのハードウェア部品を詰め込むことです”と Varanda 氏は続けます。

典型的な小型耳かけ型補聴器は、周囲の音を電気信号に変換するマイクロフォン、電気信号を処理、増幅するデジタル信号プロセッサとアンプ、小型スピーカーで構成されています。レシーバーとも呼ばれます(図1)。レシーバー(スピーカー)は、増幅された電気信号を受信し、音響エネルギー(音)に変換し、チューブや耳型を通して外耳道に送り込みます。

レシーバーには、電磁氣的に制御されたりードと呼ばれるレバーが振動板に接続されており、その振動運動によって音を発生させます。内部の電気機械的な力によって反力が発生し、その反力が補聴器パッケージを通して振動を伝え、マイクで拾われた音を発生さ

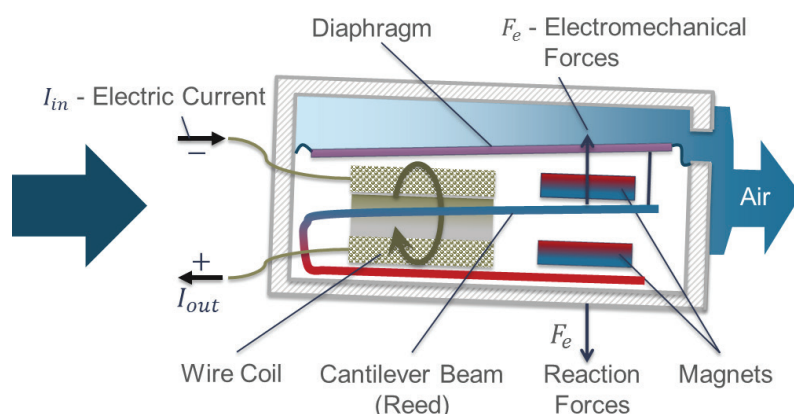
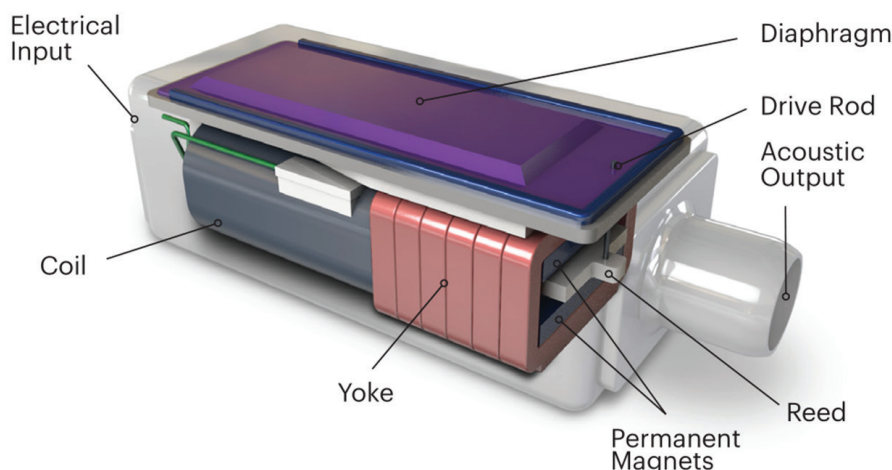


図2 補聴器の主要部品であるレシーバーには、電磁氣的に制御された振動板を持つ小さなスピーカーがあり、これが音を発生します。内部の電磁力により構造振動が発生し、機械的なハウリングが生じます。

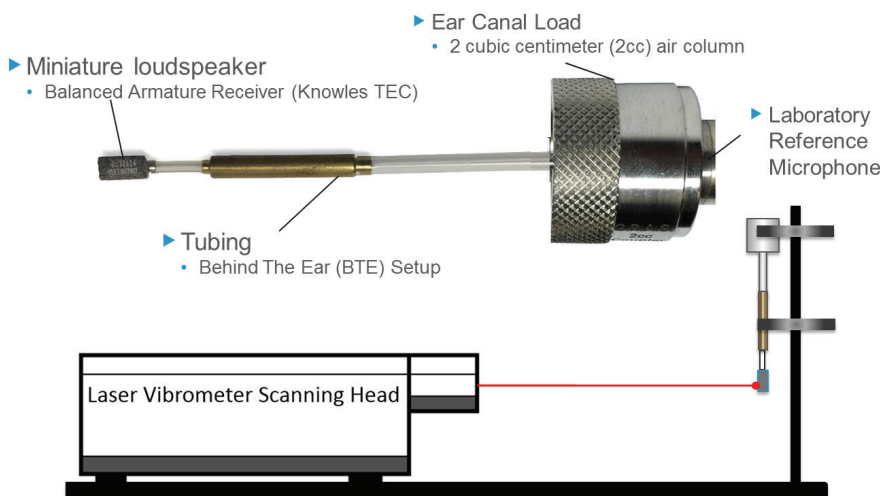


図3 実験装置のハードウェアと概略図。

せます。この信号は増幅器によって拡大され、再び受話器に戻されることでハウリングが発生します。この経路を図1に示します。

≫ ブラックボックスモデル

レシーバーは、マイクロフォンから増幅された電圧信号を音に変換する機能しかありません。一見シンプルな構造に見えますが、そのプロセスはかなり複雑です(図2)。電気信号は、まず磁気信号に変換され、次に機械信号に変換され、最後に音響信号に変換されます。これらの各ステップは、それぞれ周波数に依存した特性を持ちます。すべての内部部品の複合効果を理解することは、あらゆる補聴器プラットフォームに対応するレシーバーを効果的に設計するために必要不可欠です。Knowles のエンジニアは、1960年代から複雑な回路方程式を使用して、内部の電氣的、磁氣的、機械的、音響的な効果のすべてをモデル化してきました。

レシーバーの複雑な構造を正確にモデル化するには、大規模で複雑なマルチフィジックス有限要素モデルが必要です。そのため、補聴器の設計を迅速かつ効率的に行うことは困難でした。この課題を克服したのが、レシーバーとマイクロフォンの研究で知られる Daniel Warren 博士が2013年に発表したブラックボックスモデルです。バランスドアーマチュア型レシーバーの電圧と出力音圧レベル間の本質的な電気音響伝達関数を最小限の単純な回路素子で捉え、ハウリング制御に重要な因子は省いた設計です。

Warren 氏と Varanda 氏は、単純化された電気音響回路を強力な振動音響モデルに変換し、モデルにほとんど複雑さを加えないことを実証したのです。“この変換は、ブラックボックス回路の一部をプローブすることで実現します。インダクターにかかる電圧は、構造振動を引き起こす内部機械力に直接作用します”と Warren 氏は説明します。ブラックボックスと振動音響モデルのテストと検証が必要でした。設計者が製品設計に使用する前に、現実的な音響および機械的な受信機への取り付けをテストし、検証する必要があります。2014年、Knowles と聴覚障害者の顧客との世界的なコラボレーションが始まり、COMSOL Multiphysics® ソフトウェアと業界標準のテストを使用してモデルの検証が行われました。

≫ 検証のための共同作業

モデルの検証には、FEA で簡単にモデル化できる構造で、音響出力と振動力を同時に測定する必要があります。一般的な補聴器試験と同様、この試験では、図3に示すように、標準的な外耳道の音響負荷である2立方センチメートル (2 cc) の容積を持つ密閉型空洞につながるチューブの短い部分にレシーバーを接続する必要があります。空洞内の音圧

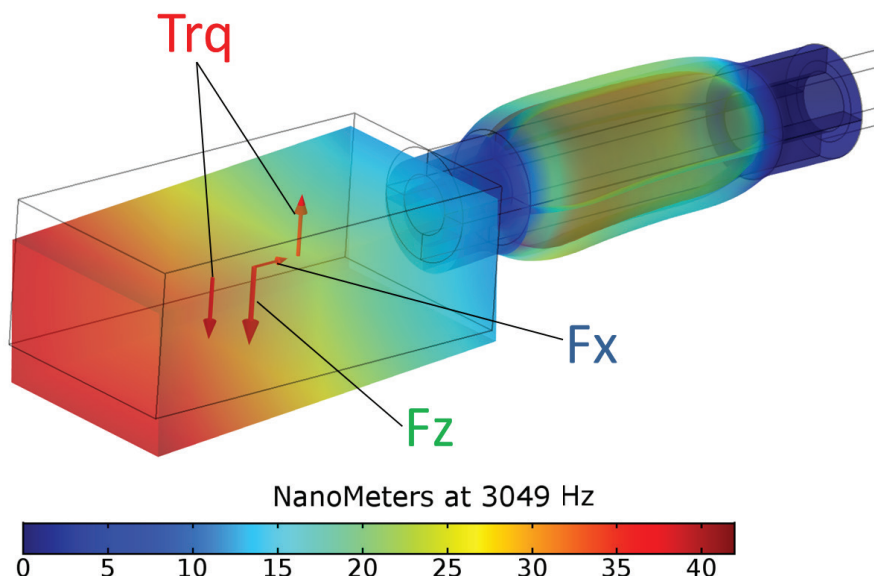


図4 レシーバーとシリコンチューブ装着部の 3 kHz における荷重と変位のシミュレーション結果。

は、実験室用のマイクロフォンで測定されます。また、モデルの堅牢性を検証するために、BTE 補聴器に似た複雑なチューブアセンブリを使用してレシーバーを測定しました。この設計の長いチューブは直径が異なり、複数の音響共振をサポートするのに十分な長さになっています。音響出力の測定と同時に、レーザー振動計で受信機の構造的な動きも測定しました。このとき、筐体表面の複数個所の動きを観察することで、並進運動と回転運動の両方を測定しました。

Warren 氏と Varanda 氏は、Knowles の複数の顧客と協力して、上記の測定を実施しました。COMSOL Multiphysics を使用して、簡略化した振動音響回路モデルを、上記の試験装置の模擬的な複製に組み込むことがで

きました。COMSOL Multiphysics を用いて、簡略化した振動音響回路モデルを上記の試験装置のシミュレーションレプリカに組み込むことができました。このシミュレーションでは、レシーバーの動きとシリコンチューブの取り付け部との間の機械的相互作用、様々なチューブ断面での熱粘性損失、キャビティとチューブ内の音響圧力負荷が、ブラックボックスレシーバモデルの内部電磁音響効果に連動しています。

COMSOL モデルにより、出力圧力および機械的な力の、印加電圧、周波数、および材料特性への依存性が明らかになりました。図4は、3 kHz でのシミュレーションによる変位と、レシーバーに結合された反力の結果を示しています。

Varanda 氏がシミュレーションの結果を物理的な測定結果と比較したところ、非常によく一致しました (図5)。振動板とリードに働く力は、音響学的に出力音圧に依存します。しかし、振動板に作用する力と構造的な反力との結合が反力との結合は、予想通り正比例しています。

知識を広める

Knowles は、他の補聴器メーカーのエンジニアがシステムのハウリングに関する問題を解決できるように、自分たちのモデルを共有しています。ハードウェア内部の音響的、機械的、および電磁気的挙動を完全に表現することで、設計者は製品を仮想的に最適化することができます。

“COMSOL® は、集中定数 (ブラックボックス) のレシーバー回路を音響学および固体力学と容易に連成させることができる数少ないモデリングおよびシミュレーションツールの1つです”と Varanda 氏は言います。“これまで、補聴器設計の検証および最適化は、科学と同じくらい芸術的なものでした。新しい補聴器が誕生するのは、とても嬉しいことです”。

このような企業間の協力により、補聴器業界の誰もがより簡単に利用できるようになりました。“最終的には、補聴器設計者は複雑なトランスデューサーのモデルや時間のかかるシミュレーションに煩わされることなく、自分たちの設計に集中し、トランスデューサーの取り付けや取り外しを行い、すべてがどのように機能するかを確認したいのです。この COMSOL モデルによって、このようなことが可能になります。何百ものトランスデューサーの挙動を、1つの補聴器パッケージで簡単に比較することができます”。

補聴器設計者は、ハウリングを低減し、全体的な性能を以前より良く、早く、そして経済的に向上させることができるようになります。聴覚障害者のための選択肢を増やすことができますようになりました。◎

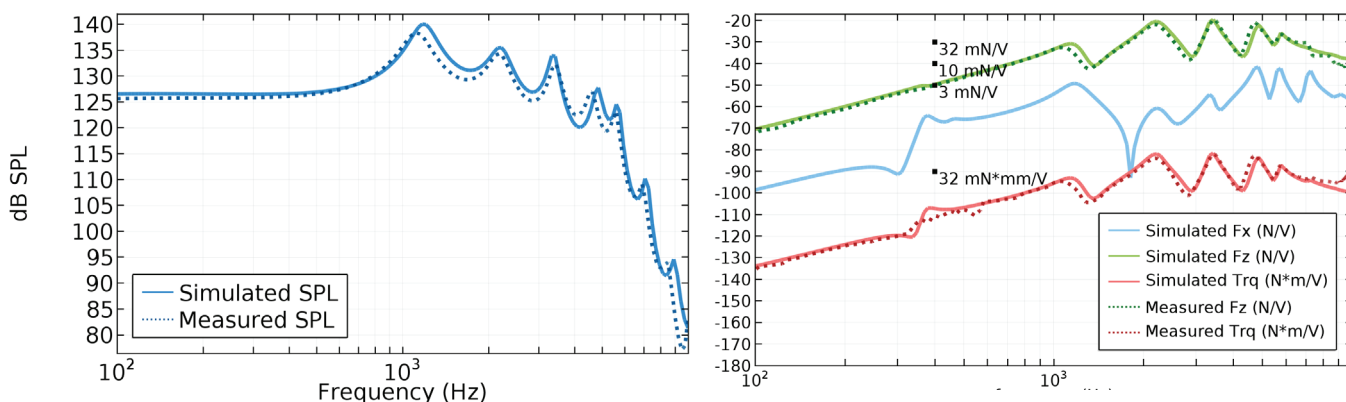


図5 左: 2 cc カプラー内部の音圧レベルの実測値 (点線) とシミュレーション値 (実線)。右: レシーバーに作用する力とトルクの実測値 (点線) とシミュレーション値 (実線)。

Abbott Laboratories, CA, USA

マルチフィジックスシミュレーションによる医療用埋め込み型デバイスの性能と安全性の向上

Abbott Laboratories では、心不全患者の生活を改善するための補助人工心臓を開発しています。設計プロセス全体を通じて数値シミュレーションを行い、熱効果や流体力学から動力伝達まで、設計の様々な側面を同時に特性評価することができます。設計の様々な側面を同時に評価するために、数値シミュレーションが使用されています。

SARAH FIELDS 著

心臓の機能を補助したり、完全に置き換えたりするデバイスの開発は、複雑であることは否めません。この設計プロセスには、装置への電力供給から、正常な生体機能の妨げにならないようにすることまで、膨大な課題が含まれています。Abbott Laboratories の研究者たちは、マルチフィジックスシミュレーションを使用して左心室補助装置 (LVAD) を設計し、心不全患者の生活の見通しと質を改善するための取り組みを継続しています。

心不全は、酸素を多く含む血液を全身に送り出す左心室が、肺に血液を送り出す右心室よりも長い距離を移動するため、一般に心臓の左側から始まる疾患です。左心室の機能が低下した患者さんでは、LVAD (図1参照) により機械的な循環器系をサポートすることができます。

補助人工心臓は、これまで人間に移植された中で最も複雑な機械の1つです。LVAD は、人間の血液の流れ全体を循環させて生命を維持する必要があり、さらに人体の内部環境と適合していなければなりません。現在、

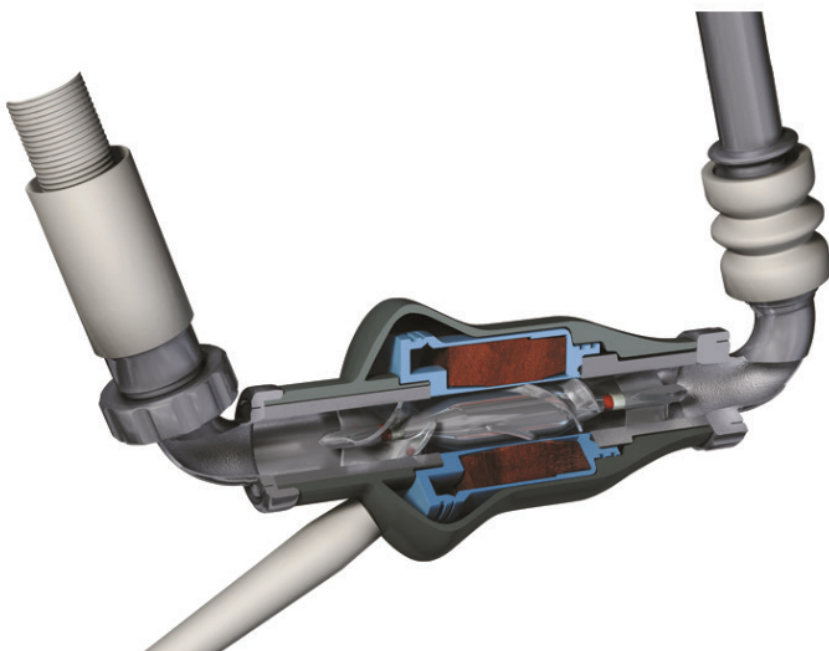


図 1 酸素を多く含む血液を全身に循環させる役割を担っているLVAD ポンプ。画像提供: Abbott Laboratories.

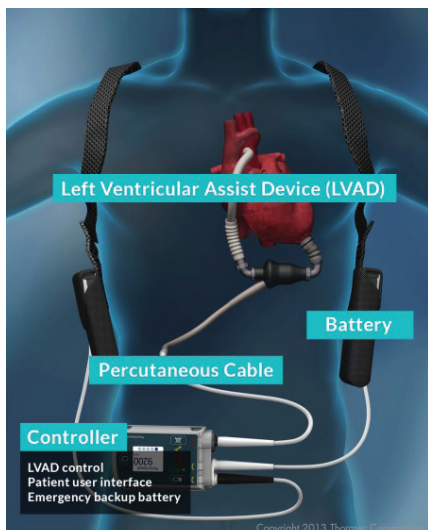


図2 LVADの外部機器 LVADの外観。画像提供: Abbott Laboratories.

Abbottの傘下にあるThoratecは、長年の臨床試験を経て、2010年にLVADを広く市場に送り出しました。

≫ 強力で効率的、かつ血液適合性の高いポンプの設計

人工心臓の設計には、多くの要素を考慮しなければなりません。心臓に接続するのに十分

な大きさであること、拒否されることなく体内に留置できるような材料と形状であること、などです。また、流体力学、電力供給、熱管理も考慮しなければなりません。各開発領域で複数の物理的な影響を考慮する必要があるため、マルチフィジックスシミュレーションは設計プロセスで不可欠なものとなっています。

Abbottの研究物理学者であるFreddy Hansen氏は、物理学と数学モデリングの専門知識を活かして、実験研究の前にLVADのような複雑な埋め込み型医療機器の特性評価を行っています。

Hansen氏は2011年からCOMSOL Multiphysics®を使用しており、これまでに230以上のモデルを作成し、人工ポンピングデバイスに特有の物理現象に関連する幅広い設計上の課題に対処しています。“COMSOL Multiphysicsは、概念実証モデルから、詳細なCADジオメトリと連成した物理現象を含む高度なシミュレーションまで、毎日使用しています。複雑なモデルでは、必要な情報をすべて取得するまでに数ヶ月間作業することもあります”。

LVADの各世代が市場に出るたびに、患者さんの安全性とQOL（クオリティオブライフ）の向上に貢献するような改良を加えています。Abbottでは、生体適合性、血液適合性、免疫適合性を向上させ、有害な免疫反応を引き起こしたり、他の身体システムに干渉したりしないように研究開発に取り組んでいます。

デバイスの形状や大きさは、その全体的な有効性に重要な役割を果たします。LVADを移植するには、外科医はLVADの一端を左心室に、もう一端を上行大動脈に接続します（図2参照）。また、LVADのサイズが小さければ、邪魔にならず、隣接する臓器や組織と干渉する可能性も低くなります。シミュレーションにより、プロトタイプに実装する前に、LVADの設計のサイズや形状の変更を評価することができます。

≫ 生体適合性を考慮したLVAD設計の最適化

LVADの遠心ポンプを開発する際には、多くのシミュレーションが行われました。LVADの設計上の課題として、ポンプ内外のあらゆる空間での血液凝固を防止することが挙げられます。そこで、磁気浮上式のローターを開発し、血液凝固を促進するような形状のボールベアリングなどの部品を使用しないようにしました。Hansen氏は、ソフトウェアに搭載されている回転機械モデリング技術を使って、磁気浮上式ローターと乱流の両方をモデル化しました。

ポンプローター内の永久磁石は、ステーター内のコイルによって駆動され、ローターにトルクを与え、ローター軸の位置をアクティブに制御することができます。ローターの垂直位置（浮上）は磁力線の張力によって実現され、アクティブな制御は必要ありません。ローターは血液を軸方向に受け取り、半径方向

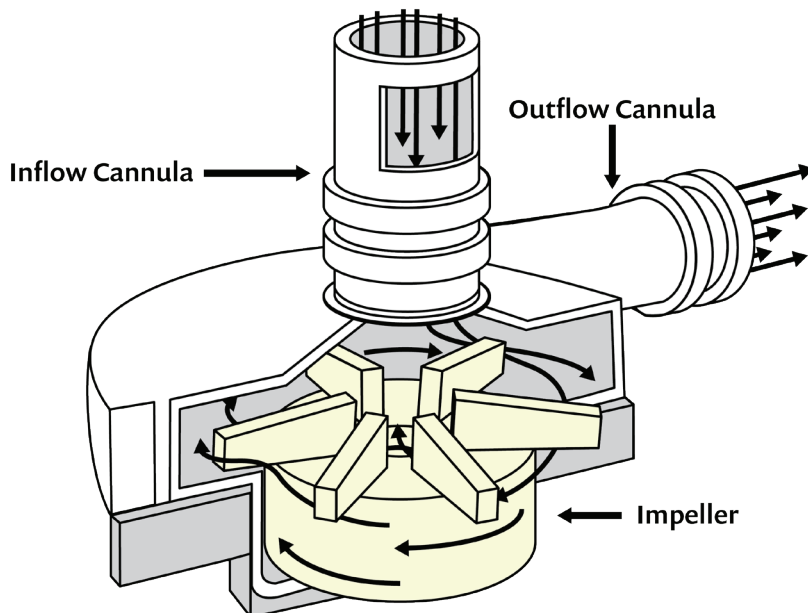
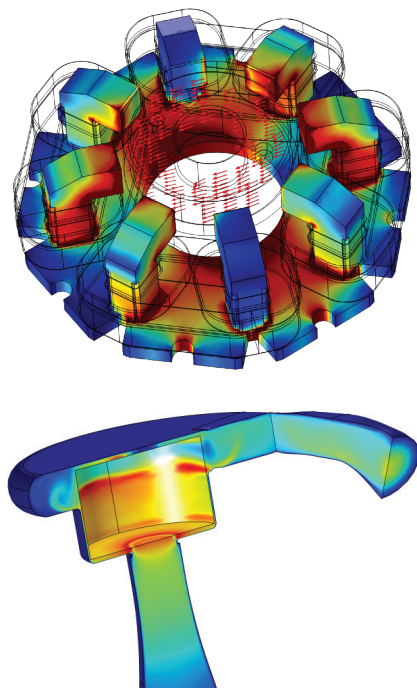


図3 磁気浮上式ローターの可視化。ボールベアリングなど血栓を促進する形状を持つ部品が不要。ここでは、ローター内の磁場の大きさと方向、およびローターの磁界の大きさと方向、ステーターの磁界の大きさを示しています（左上）。ポンプ室内の流速を示す3DのCFDシミュレーション（左下）。LVADの遠心ポンプのイメージ図（右）。

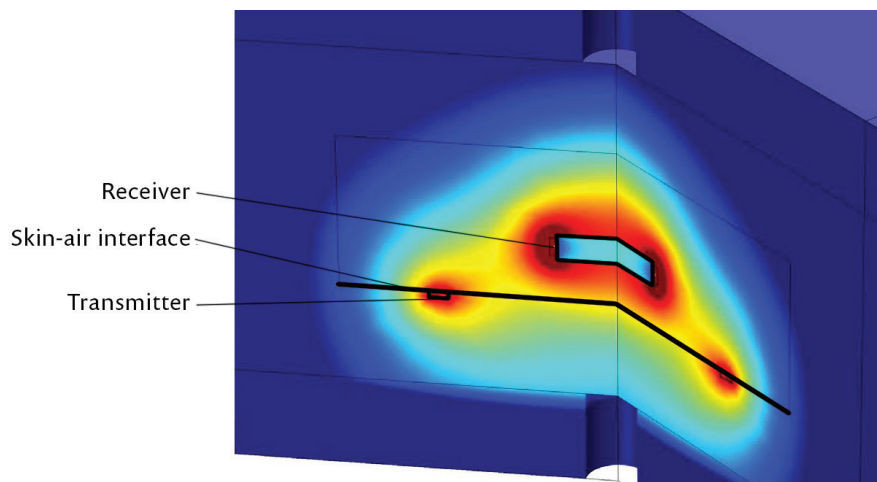


図4 磁力伝達によって体内に誘導される加熱のモデル。結果は、組織と周囲の空気の電力密度分布を示しています。

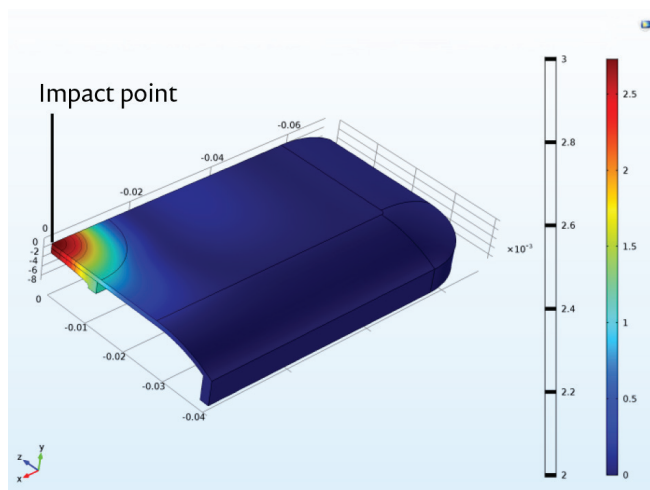


図5 LVAD コントローラーに鋼球を衝突させ、コントローラーの復元力を評価するシミュレーション。縦軸に沿った変位の可視化。

にポリユート（液体回収器）に導きます（図3参照）。血液の一部はローター外周を逆流し、ローター入口に逆流するため、常に血液が洗浄され、血液が滞留し凝固する場所をなくす役割を果たしています。また、連続的な流れではなく、より心臓に近い脈動的な流れを持つポンプシステムを開発したことも大きな進歩でした。脈動流は、血液の洗浄を助け、血栓を防ぐとともに、全身の血管に良い生理学的効果があると考えられています。

≫ 完全埋め込み型 LVAD のワイヤレス化

現在の LVAD は、体外にあるコントローラーの外部バッテリーからポンプに電力を供給する必要があります。しかし、このケーブルをなく

必要がないため、患者の QOL を向上させることができます。このコンセプトでは、患者はケーブルを気にすることなく、シャワーを浴びたり、泳いだりすることができるようになります。LVAD へのワイヤレス給電の実現可能性を評価し、合理的な範囲でどれだけの電力を供給できるかを判断するために、Hansen 氏は 3D 磁場モデルと電気回路モデルを連動させ、動作効率と電力損失、最適な回路設計と部品値を決定しました。

トランスのコイルの電線など、重要な部品には様々な素材を評価しました。また、患者の歩行や走行などによるコイルのズレや、近くに磁性体や金属物がある場合の影響も解析しました。

またエンジニアたちは、体温や生物学的な

することができたらどうでしょうか。

Hansen 氏は、磁気共鳴結合を利用した電力伝送を検討しました。磁気共鳴結合とは、ほぼ同じ共振周波数を持つ2つの物体が、振動する磁気を通して互いにエネルギーを伝達し合うことです。この方法を用いれば、組織などの生体媒体を介しても、電源から別の機器に電力を伝達することができます。

完全埋め込み型 LVAD システム (FILVAS) は、感染症のリスクを低減し、ケーブル管理に気を配る

システムがインプラントの影響を受けないようにしなければならませんでした。ワイヤレスでエネルギーを伝達すると、コイル付近の体組織に小さな電流が流れます。Hansen 氏は、この誘導電流によって体内で発生する熱をモデル化し、インプラント内部で発生する熱のモデル（磁気ワイヤー、電子機器、バッテリー）と組み合わせました。そして、Cleveland クリニックの有名な実験から得られた熱伝導率を用いて、インプラント近傍の体組織の温度上昇を求めました（図4参照）。

≫ 命を守るバッテリー

患者さんは毎日 LVAD とともに生活するため、外付けの LVAD コントローラーには、生活の中での消耗や、時にはコントローラーの床への落下に耐えられることが求められます。Hansen 氏は、患者さんがコントローラーを床に落としても、命を守るための重要な電池が内蔵されたコントローラーが機能し続けるよう、コントローラーの衝撃解析を行いました（図5参照）。

さらに、変形した構造シェルとフレームのエッジと表面のねじれを解析し、コントローラーの健全性を検証しました。その結果、大きな衝撃を受けた後でも、コントローラーが LVAD に生命維持のための電力を供給し続けることが証明されました。

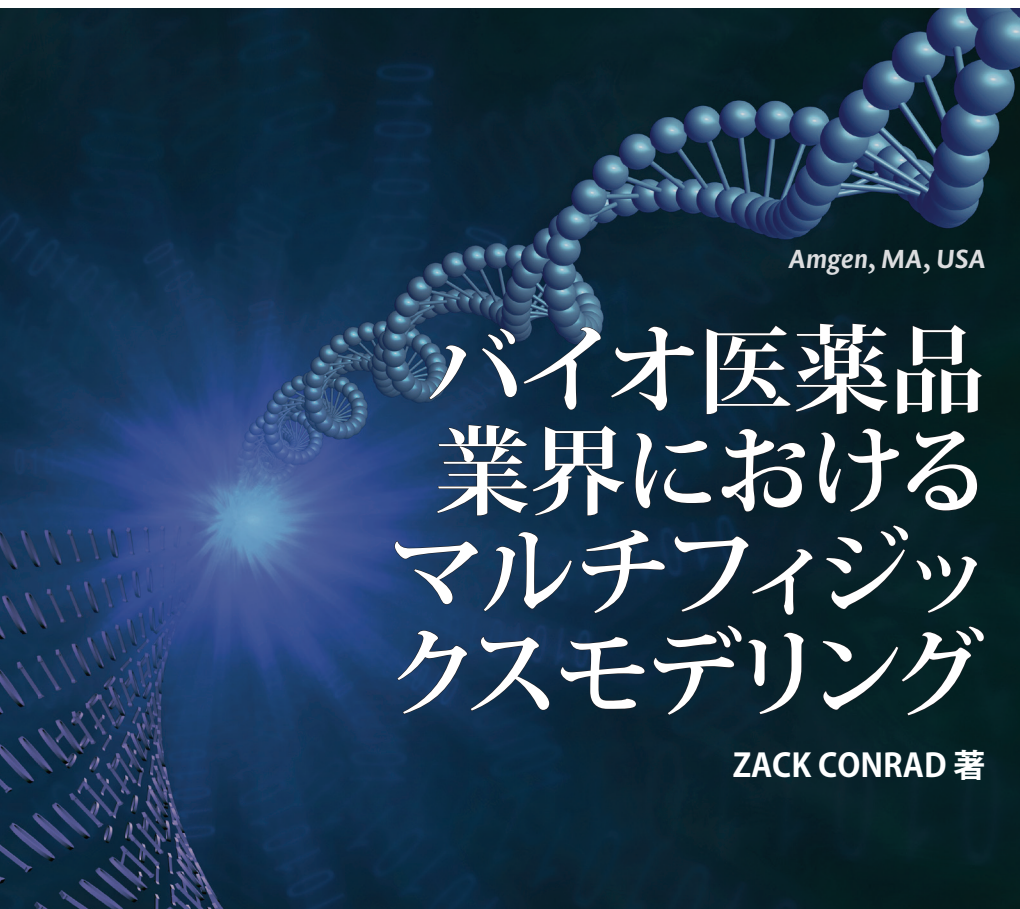
≫ 新しい技術が示す、患者さんの未来の選択肢

心臓の機能を補助、代替するデバイスの設計には、マルチフィジックス解析が不可欠であることが証明されています。Hansen 氏は、実験的な特性評価と数学的なモデリングを組み合わせ、補助人工心臓に関連する物理を理解し、デバイスの生体適合性を向上させ、患者の快適な生活を実現します。

機械式ポンプシステムの最新の技術革新（装置の小型化、血液適合性の高いポンプ、脈動流の導入、そしてワイヤレス給電の可能性など）は、将来のより良い治療への大きな可能性を秘めています。◎



Freddy Hansen, 博士,
スタッフ研究物理学者,
Abbott Laboratories



バイオ医薬品 業界における マルチフィジッ クスモデリング

ZACK CONRAD 著

Amgen, MA, USA

Amgen では、マルチフィジックスシミュレーションアプリの多様なポートフォリオを使用して、プロセスの合理化、ワークフローの強化、医薬品の安全性と有効性の確保を実現しています。

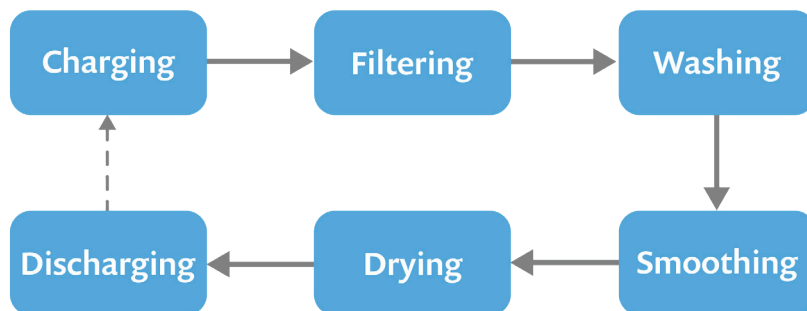


図1 化学物質の単離 (物理的分離) のための典型的なバッチ濾過、乾燥プロセスの基本ステップ

バイオ医薬品業界では、複数の薬物モダリティ、機能、商業化の段階に対応するため、多様なモデリングおよびシミュレーションツールを使用し、幅の広さと十分な深さを提供する必要があります。

多国籍の大手バイオ製薬会社である Amgen は、薬の有効性と安全性を確保するために、薬の製造プロセスのどの時点でも、マルチフィジックスシミュレーションを武器として使用しています。同社の様々な製品は、世界中の何百万人もの人々の深刻な病気を治療してきました。しかし、すべての製品の背後には膨大な数のプロセスが存在し、Amgen はワークフローを強化するために多様なプロセスモデルのポートフォリオを採用しています。プロセスモデリングが製品モデリングよりも普及

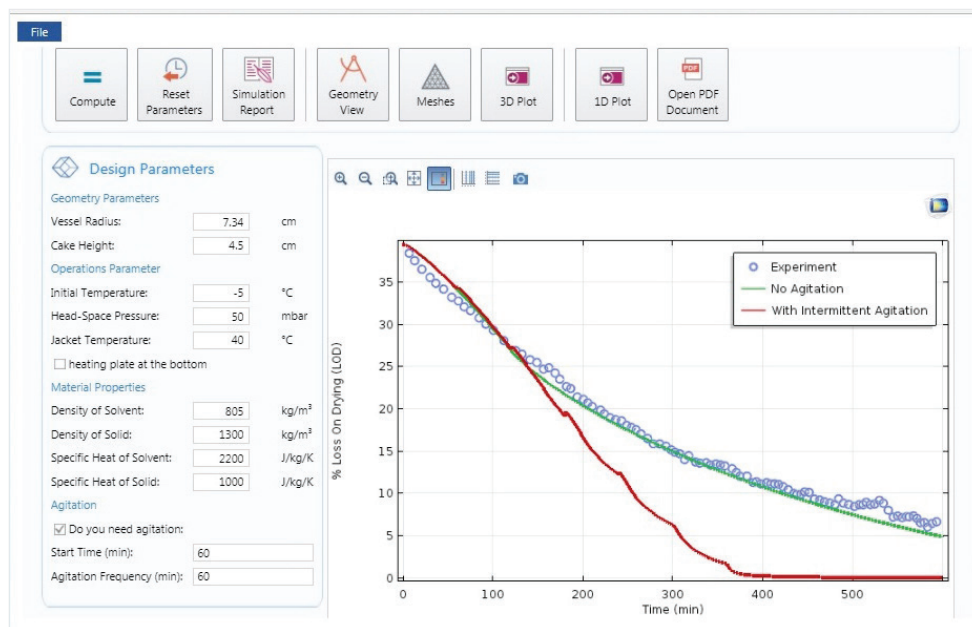


図2 無攪拌 (緑), 間欠攪拌 (赤) のモデルの乾燥時間を計算し, 実験結果と比較するシミュレーションアプリ

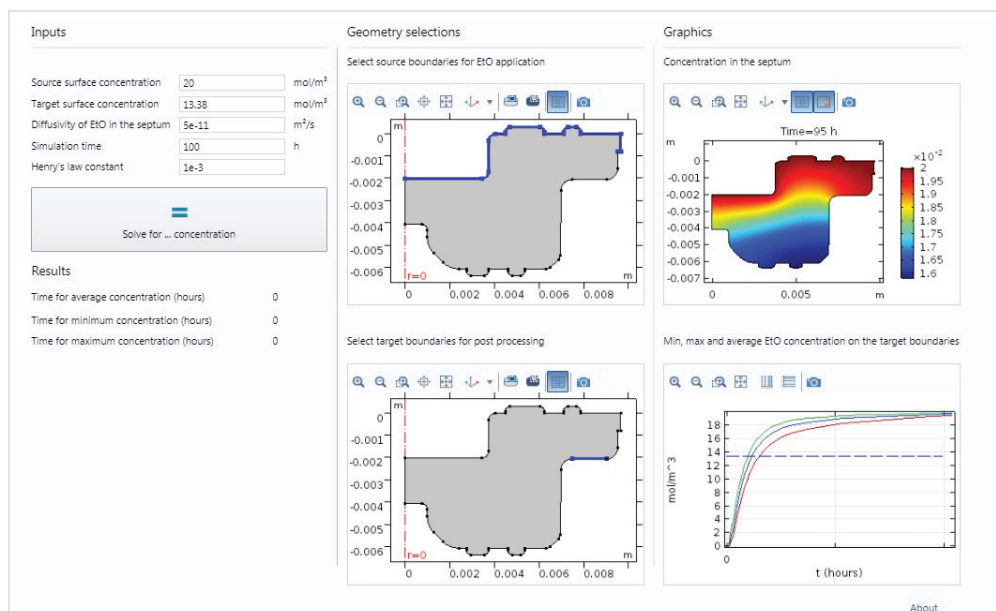


図3 酸化エチレンの濃度を計算する滅菌処理アプリ

“COMSOL® は, 最新の設計原理を備えた成熟したプラットフォームです. 合理的でインターフェースや GUI が簡単で, シングルとマルチフィジックスの両方の機能を備えているため, 非常に多様なツールを作成することができます.”

— PABLO ROLANDI, AMGEN, プロセス開発ディレクター

している業界では, このようなポートフォリオが重要です. Amgenのプロセス開発ディレクターである Pablo Rolandi 氏は, 従業員向けのプラットフォームモデリングツールとしての COMSOL Multiphysics® ソフトウェアの使用を監督しました. “COMSOL® は, 最新の設計原則を備えた成熟したプラットフォームです” と Rolandi 氏は説明します. “合理化された使いやすいインターフェースと GUI, およびシングルとマルチフィジックスの両方の機能により, 非常に多様なツールを作成できます”. 開発段階で様々な問題が発生すると, Rolandi 氏と彼のチームは解決策としてマルチフィジックスモデリングに目を向けます. 多くの場合, これらのソリューションには, アプリケーションビルダーを介してモデルから直接作成できるシミュレーションアプリの開発も伴います. 専用のユーザーインターフェースを操作することにより, エンドユーザーは, モデリングの専門家でなくても, シミュレーション結果によって提供される洞察からメリットを得ることができます. ここ数年, プロセス開発, オペレーション, R&D などの企業機能に対応するため, 合理的でコミュニケーション可能, かつ簡単に展開できるアプリパッケージを開発してきました.

》生産現場におけるボトルネックの解消

Rolandi 氏のチームがカスタムアプリを開発し, 生産ワークフローの問題を解決した最初の例として, 乾燥工程の最適化が挙げられます. この事例では, 低分子医薬品の製造工程を委託製造機関 (CMO) からシンガポールの Amgen の工場に移管することが中心となっています. その中で, 攪拌式フィルタードライヤーによる乾燥, 分取作業も行われていました. その中で, 図1のような攪拌式フィルタードライヤー (AFD) による乾燥工程がボトルネックとなる可能性があることがわかりました. 当然ながら, ボトルネックは製品の需要に応える上で大きなリスクとなるため, Rolandi 氏たちは乾燥工程のモデル化と効率化に着手しました. CMO では,

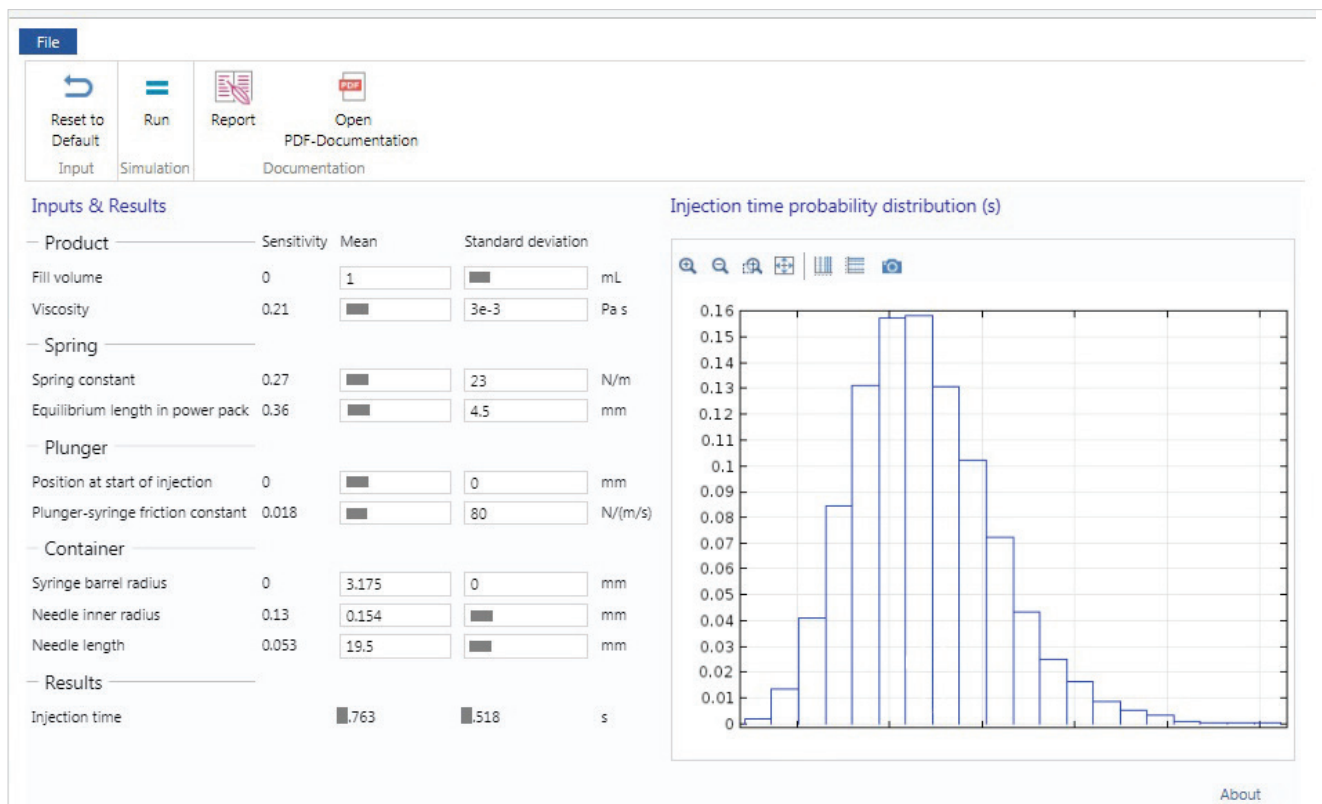


図4 注射時間の確率分布を表示する自動注射器モデルシミュレーションアプリ。機密データは隠されています。

図1に示すように、プロセスの最初の3つのステップで異なるタイプの乾燥機を使用していたため、正確なモデリングと運転条件の変更による影響の特定を行うには、これらの分離による特性評価データが不十分でした。

システムの既知の特性としては、材料特性、装置の幾何学的特性、水分量、温度、圧力、攪拌の有無などの運転条件などがあります。ただし、Rolandi氏は、新しいAFDの蒸発率と拡散係数という2つの重要な要素を決定する必要がありました。これを達成するために、広範なデータ取得が実行され、マルチフィジックスシミュ

レーションを使用して、モデルを特徴付ける回帰パラメーターを手動で推定しました。これが完了すると、乾燥時間を計算するシミュレーションアプリが作成され、重要なフェーズで生産現場を変更するプロセスエンジニアに展開されました。図2に示すように、変更された動作条件の影響をエンドユーザーに可視化する機会を与える上で重要な役割を果たしました。最終的に、攪拌と熱板の組み合わせにより乾燥時間が短縮され、ボトルネックの緩和と効率の向上に役立つことが判明しました。

» 滅菌基準が満たされていることを保証

別の状況では、Amgenの制作チームの1つが滅菌の問題に遭遇しました。メーカーからの化合物は一次容器で輸送されます。これらは多くの場合バイアルであり、滅菌する必要があります。これは、医薬品中のバクテリアが多量な健康リスクをもたらす可能性があるため、エンドユーザーに新しい容器として分類される特定の基準への機会を与える上で重要な役割を果たしました。しかし、主要な輸送メカニズムとしてエチレンオキシドの拡散を含む標準的な滅菌プロトコルは、新しいコンテナの要件を満たしていま

せんでした。

当然、滅菌プロセスを微調整する必要がありましたが、過度の実験と試行錯誤の費用のかかる反復を行うのではなく、Rolandi氏と彼のチームは、バイアルを介して拡散するエチレンオキシドをモデル化するためのシミュレーションを行いました。このアプリは、透過と汚染の境界を選択するオプションと、溶解度と拡散係数の入力、およびエチレンオキシドの生成された時間依存の濃度プロファイルを備えていました(図3)。次に、プロセスエンジニアはアプリを使用して、濃度レベルが十分な滅菌を保証するのに十分高いかどうかを判断できます。その結果、実験は削減されるか、完全に回避され、プログラムは数か月短縮されました。“結局、シミュレーションアプリを作成する方がはるかに効率的でした”とRolandi氏は述べています。

» シミュレーションを超えて

“私は、シミュレーションを超えた、非常に高度なアプリケーション

“現在、約12のアプリケーションがあり、これらは今日、私が非常に誇りに思う方法で組織全体で使用されています。COMSOLのおかげで、それが可能になりました。”

— PABLO ROLANDI, AMGEN, プロセス開発ディレクター

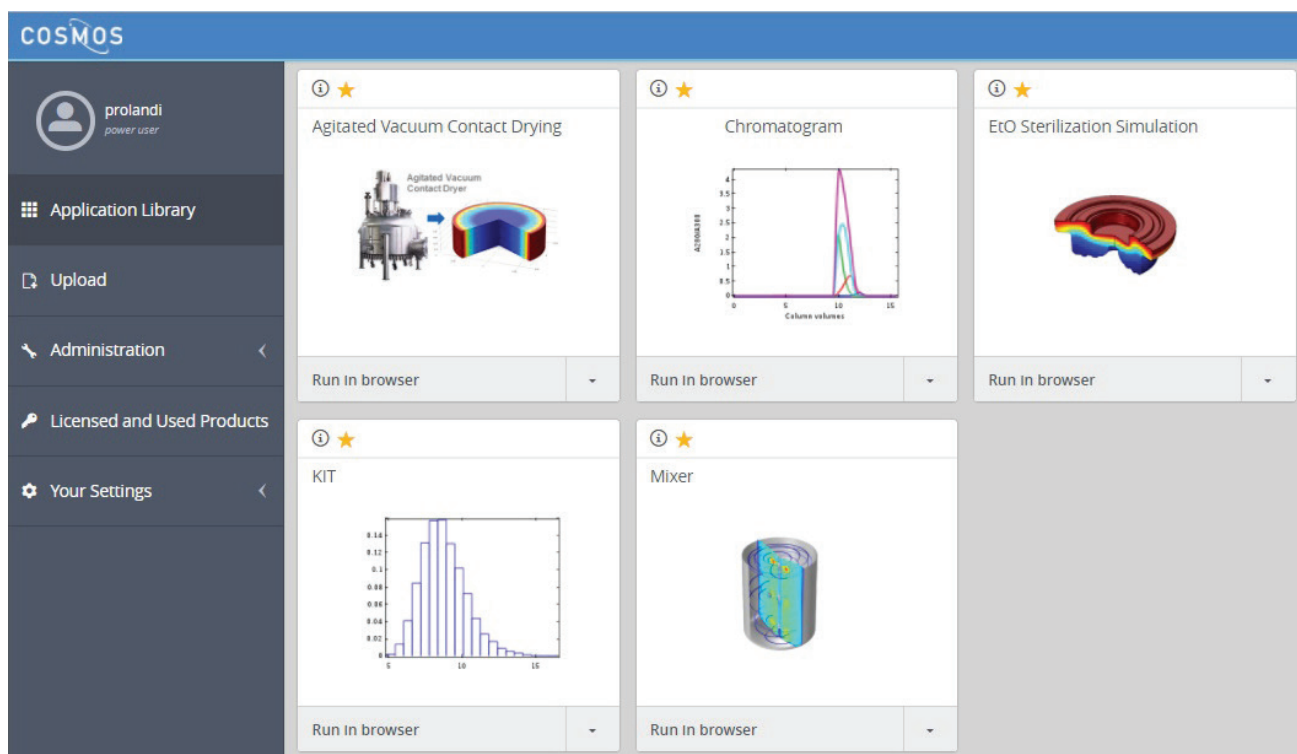


図5 Amgen は、COMSOL Server™ ライブラリを COSMOS と命名し、自社ブランドにしました。

や技術の開発、統合について、非常に熱心に考えています。そのためには戦略的な課題があり、私たちはまだ始まったばかりです”と Rolandi 氏は語ります。彼の目標の1つは、モデルに不確実性を取り入れることです。実際のところ、パラメーターが正確であることは稀であり、動作条件も様々です。このような変動をシミュレーションに取り入れることで、より予測性の高い結果を導き出し、その背景をよりよく理解することができます。

例えば、Rolandi 氏と彼のチームは、医師が薬を投与しなくても患者に薬を注入できる自動注射器の研究を行っています。注射の重要な点は、投与された薬が意図したとおりに作用するために、投与時間を非常に正確に制御する必要があります。問題は、投与時間が、容器の形状、薬物の粘度と量、注入器のバネ定数、プランジャーの摩擦定数など、様々な不確定要素に依存することです。これらの要因の不確実性が考慮されない場合、シミュレーションされた送達時間は未知の分散となり、正確に制御される可能性

についての情報は得られません。プロセスモデリングでは、システムの挙動を理解するために、予想される結果の確率分布を作成することが非常に重要です。

Rolandi 氏とそのチームは、これらのパラメーターの不確実性がどのように伝播するかを把握するために、マルチフィジックスシミュレーションを使用してシステムのグローバル感度解析を行い、変動要因の影響を厳密に定量化することに取り組んでいます。この解析では、各パラメーターに対する感度指数を決定し、そのパラメーターに対する分散の寄与度を求めました。その結果、製品の粘度、ばね定数、針の形状が射出時間のばらつきの90%を占めていることがわかり、モデルを大幅に簡素化することができました。射出時間に大きな影響を与えるパラメーターが少ないため、部品メーカーにしっかりとした仕様を提示し、不確実性やリスクを管理することが非常に容易になったのです。

他のソリューションと同様に、射出時間モデルも、ユーザーフレンドリで簡単に導入できるシミュ

レーションアプリにパッケージ化されました。図4に示すこのアプリは、ユーザー定義の入力分布、不確実性と感度分析の実行、自動レポートの作成、モデルドキュメントの表示などの機能を備えています。このアプリで、コスト削減とスピードアップを実現し、プロセス全体を通してより効果的に不確実性を管理できるようになりました。

» アプリの展開

Amgen では、COMSOL Server™ ソフトウェアのローカルインストールを利用して、従業員のアクセシビリティを向上させています。Rolandi 氏は次のように述べています。“私たちは、Amgen の全員に配布したいアプリケーションを数多く持っています。現在、約12のアプリケーションがあり、これらは今日、私が非常に誇りに思う方法により組織全体で使用されています” COMSOL Server™ を使用することで、アプリケーションの展開が簡単になり、ライフサイクルをより効果的に管理することができます。ユーザーはウェブブラウザでログインするだけで、Rolandi

氏のチームが開発したアプリケーションライブラリにアクセスすることができます。また、手作業による入力から脱却して、システムの高高度化も計画しています。COMSOL モデルを計算カーネルとして捉え、手動入力からの脱却を図ります。これは、大規模なユーザーベースと多くの利害関係者に真のビジネス価値を提供するエンタープライズレベルのモデリングを実施するための大きな一歩となるでしょう。◎



Pablo Rolandi, Amgen, プロセス開発ディレクター

Intellectual Ventures, WA, USA

開発途上国にワクチンをもたらす革新的な断熱技術

Intellectual Ventures の Global Good プログラムでは、世界の隅々までワクチンを届けるための新しい技術を開発し、世界の隅々にまでワクチンを届けるために努力しています。このパッシブワクチン保存装置は、たった一塊の氷を使い、外部電源を必要とせず、薬を1ヶ月間低温で保存することができます。

LAURA BOWEN 著

途上国の多くの地域では、電力へのアクセスが極めて限られており、電力インフラが全く整備されていない場所も少なくありません。このことは、援助者や医師にとって大きな課題となっています。ごく最近では、低温で比較的一定の温度で保管する必要があるワクチンを、最も必要とされる遠隔地に持ち込むことができなくなりました。Intellectual Ventures (IV) の Global Good プログラムの一環として、イノベーターチームは、高性能断熱材を使用した魔法瓶のような容器パッシブワクチン保存装置 (PVSD) を発明し、電気がない地域でのワクチンの保存方法を完全に変えることに成功しました。高性能の断熱材を使用することで、電気がほとんどない場所でのワクチンの保存方法を完全に変えることができます (図1)。

❧ 厳しい安全要求に応える

ワクチンは、常に必要な温度範囲に保たれていないと、腐敗して使えなくなることがあります。Global Good の研究者は、世界保健機関 (WHO) が定める条件をクリアすることが課題でした。ワクチンを安全に届けるためには、



図1 現地調査時にワクチンを運ぶために設計された PVSD を持つ Intellectual Ventures (IV) のチームとサポートワーカーたち

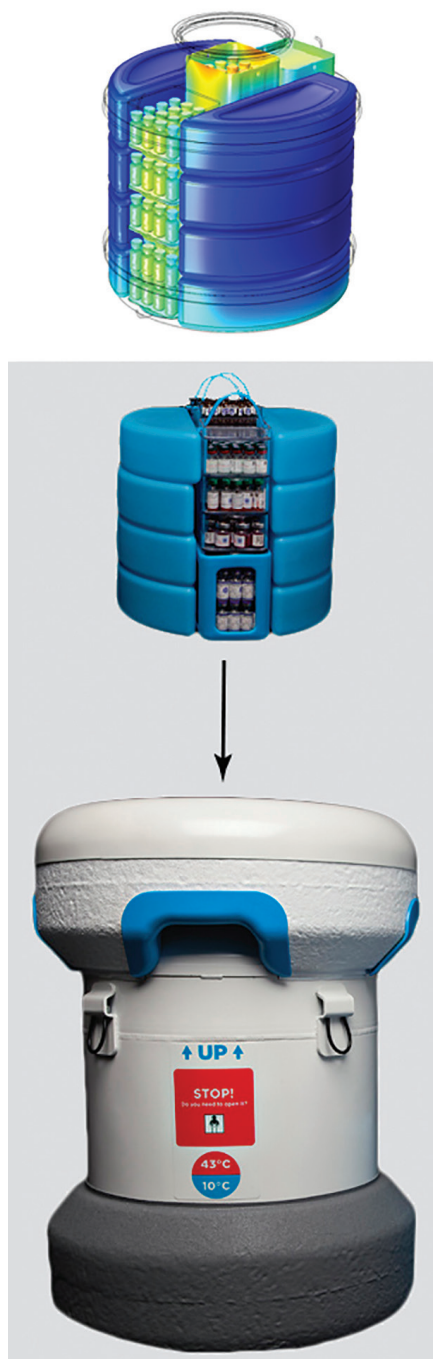


図2 上: ロード直後のPVSDの熱シミュレーション。COMSOL Multiphysicsの相変化機能を使用して、氷塊の融解過程をモデル化しました。下: PVSDは、低温デュワーと同様の温度制御保存方法を採用しました。1つの氷のバッチで、ワクチンを長期間保存することができます。

0℃から10℃という狭い温度範囲に保たなければならないのです。

研究者たちが最初に設計したプロトタイプは、極低温の液体を保存するために、真空と多層断熱技術を利用した低温デュワーがベースになっています。通常、液体窒素や液体酸素を長期間保存できるデュワーは、氷が溶けるまで数日しか保存できませんでした。

Global Goodの研究者は、PVSDが高温で高い真空レベルを維持できる材料と設計を特定するために、熱と真空システムのモデリングとともに実験を行いました。低温デュワーと同様に、PVSDは真空空間内の多層断熱材を利用して熱伝導を最小限に抑えています。真空度が高いため、対流やガス伝導による熱の移動はほとんどなく、多層断熱材が放射熱の移動を劇的に減少させます。多層構造断熱材は、極薄のアルミ板と低導電性のスペーサーで構成され、宇宙船に使用されている素材と同様のものです。

» 極限環境下でのワクチン保存をシミュレート

Intellectual VenturesのGlobal Goodプログラムの研究者は、サハラ以南のアフリカの気候に似た環境を再現するために環境室を使用しました。アフリカの気候を再現し、プロトタイプの性能を厳密にテスト、理解するためです。しかし、真空デュワーの高品質なプロトタイプを作成するのは大変な作業です。そこでチームは、プロトタイプを作成する前に様々な設計の方向性をより効率的に探るために、COMSOL Multiphysics®とその伝熱モジュールおよび分子流モジュールなどを活用しました。課題は、保冷時間を最大化するための内部形状の最適化、より高い真空容量の維持、および真空空間でのアウトガスの管理でした。アウトガスを最小限に抑えることは非常に重要です。アウトガスの最小化は重要です。PVSDの寿命の間に真空領域に若干でもアウトガスが存在すると、断熱機能が損なわれてしまうからです。

デバイスの形状は、ワクチンの保持時間を最大化し、現場の医療従事者が可能な限りアクセスできるように最適化されています。外的環境に対する第一の防御として、装置の外側は保護ゴムバンパーでパッドされた金属製の筐体で構成され、PVSDの内側は小さなシェルが最上部で外側とカンチレバーネックで接続されています(図2)。この設計により、伝導性熱伝達は接続部でのみ起こ

ります。また、複合ネックにより真空空間が保たれているため、外気からのガス透過がありません。PVSDの設計を支援するためにシミュレーションを導入したエンジニアの一人であるDavid Gasperino氏は、“COMSOL Multiphysics®は、複雑なモデルに費やす時間を短縮するのに優れています”と述べています。さらに、“シームレスでアクセスしやすく、マルチフィジックスカップリングが明確に示され、すべてが一緒に流れていることが特に評価された”と述べています。チームは、モデルで探求する必要がある複雑な物理を表現するために、利用できるモジュールの幅が広いことが役に立ったと考えています。

» 次世代に向けたストレージデバイスの設計改善

PVSDの実験と理論的研究の結果、この装置は発展途上国のワクチンコールドチェーンに大きな影響を与えることができ、ワクチンをより遠隔地まで運び、電力を必要とせずに長期間保存することが可能になります。今後、Intellectual Venturesは、さらに効率的にワクチンを長時間保冷できるよう、ストレージデバイスの設計を改良していく予定です。今後も、世界中の人々の命を救う画期的なツールの実現に向け、活動を続けていきます。これからも、世界中の人々の命を救う画期的なツールの開発に取り組んでいきます。◎

“COMSOL Multiphysics®は、マルチフィジックスカップリングが明確に記述され、シームレスでアクセスしやすい方法ですべてが一緒に流れ、複雑なモデルに費やす時間を短縮するのに最適なツールです”

— DAVID GASPERINO, エンジニア,
INTELLECTUAL VENTURES

The Technology Partnership (TTP), UK

シミュレーション によるマイクロ流 体治療セルソータ ーの設計の進歩

GEMMA CHURCH 著

英国のケンブリッジにある The Partnership (TTP) の研究者は、マルチフィジックスシミュレーションを使用して、癌治療のための新しい細胞選別装置を作成しました。

英国ケンブリッジにあるテクノロジーパートナーシップ (TTP plc) の研究者は、癌を含む様々な疾患を治療する細胞療法の製造プロセスを提供し、その他基礎スタディ、診断、バイオプロダクションなど多くの応用が期待できる新しいセルソーティング装置を開発しました。

現在のセルソーティングシステムは、生物学的研究のために、希少な細胞表現型や異なる挙動を示す細胞の亜集団を分離することができますが、セルソーティングは臨床にうまく応用できません。TTP のライフサイエンスコンサルタントである Robyn Pritchard 氏は、次のように説明しています。“細胞治療の分野では、より優れた細胞分離技術が必要とされていますが、現在のセルソーターでは細胞治療を行うことはできません”。

従来の主な細胞分離方法は、ジェットインエアソーティング、またはその商標である蛍光活性化セルソーティング (FACS) として知られています。細胞はまずレーザーで個々に計測さ

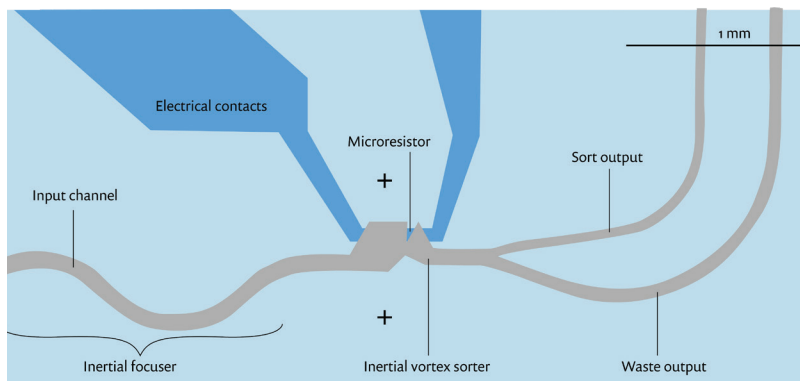


図 1 VACSの形状と構成部品

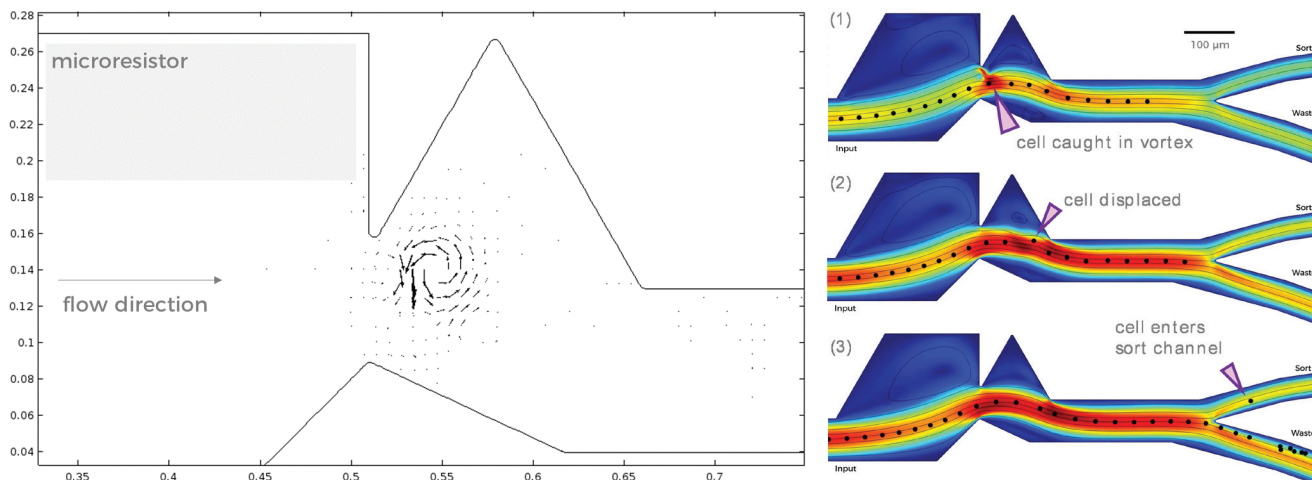


図2 左: VACS デバイスの動作を示すシミュレーション結果. 熱蒸気バブルを発生させるマイクロレジスタアクチュエーターの位置を示すプロットと、シミュレーションに従った渦のベクトルプロットを示しています. 右: VACS で発生した熱蒸気気泡の様子. 渦に巻き込まれた細胞が流線方向に移動し、最終的に選別チャンネルに入るまでのタイムスライスを示しています.

れ、その後、高電圧の電極で個々に偏向されるように、液滴として空气中を流れます。市販のジェットインエアシステムは、治療用には適していません。その理由は、細胞処理速度が比較的低いこと、高度な技術を持ったオペレーターが必要なこと、液体を無菌で取り扱うことや空气中に液滴が発生し、病原体が付着することにより患者とオペレーターの双方にリスクがあることなどです。

▶▶ ジェットインエアを超える: VACS

TTP は、新しいマイクロ流体セルソーティング技術、VACS (vortex-actuated cell sorter) を発明しました。ジェットインエアソーティングと同様に、蛍光標識された細胞を光学的に計測し、リアルタイムに細胞のソーティングを決定します。

VACS は、入力チャンネルから構成され、新しい形状を利用して細胞を2つの出力チャンネル (廃棄細胞用と目的細胞用) に選別します (図1)。

この新しいソーターは、既存のセルソーターが抱える多くの問題を解決する可能性がありますと Pritchard 氏は説明します。“細胞治療において、重要な課題は十分に速く選別することです。ジェットインエアを含むシングルストリームソーターは、細胞を殺してしまうことでスピードの限界に達してしまいます。より高速に処理するためには、マルチプレキシング、つまり多くのセルソーターを並行して動作させることが必要です。測定、制御システムを複雑にすることなくマルチプレックスセルソーターを作るには、個々のソーターのサイズを小さくすることが最適です。これは、1つの顕微鏡の対物レンズの下に十分な数のソーターが収まるようにするためです。研究チームは、

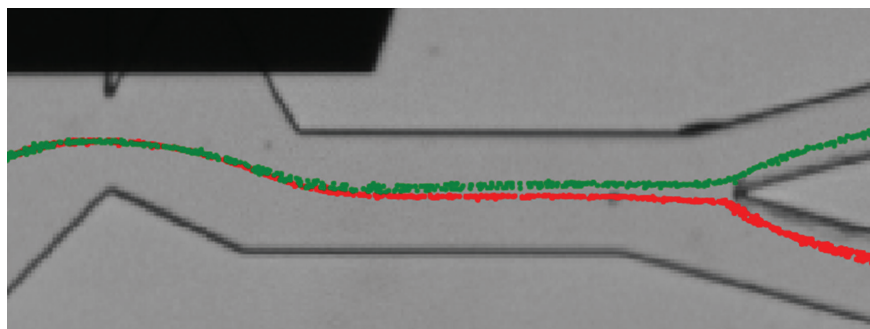


図3 VACS 装置で選別 (緑) と廃棄 (赤) に向かう細胞の軌跡。

1時間に約5億個の血液細胞を高純度かつ高収率で処理することを目指しており、言い換えれば、従来のセルソーターが処理できる量の約10倍から20倍の量を処理することを目指していました”。Pritchard 氏は、“より高速なセルソーターを作るための最大の課題は、従来の機器と同様の速度で動作することができる、はるかに小さなセルソーターを作ることです”と付け加えました。

VACS は、ジェットインエアシステムとは異なり、密閉され、有害なエアロゾルを発生させないため、より安全な選択肢となるでしょう。また、この新しいソーターは使い捨てのため、サンプル間の汚染や交差汚染のリスクを軽減することができます。最後に、このソーターは実用性と携帯性に優れ、自動化が容易であり、GMP (Good Manufacturing Practice) 細胞治療製造のための費用対効果の高いソリューションです。

▶▶ 狭い場所でも高速に

VACS デバイスは、アクチュエーターを含めて 1 mm × 0.25 mm の大きさで、配管をすべて含めて 1 mm ピッチのチップ上に配列することが可能です。“この設計は、世界最小の高速セルソーター技術になると確信しています”と Pritchard 氏は断言します。

“研究チームは、VACS デバイスに搭載可能な小型のアクチュエーターをリストアップすることから始めました。その中で注目すべきものは、熱蒸気バブルを発生させることができ、かつ小型 (～0.1 mm 幅) で製造が容易な薄膜マイクロヒーターでした。しかし、実験と COMSOL Multiphysics シミュレーションにより、リストアップされたアクチュエーターは、それ自体で細胞を動かすには速すぎ、弱すぎることがすぐにわかりました”と述べています。

Pritchard 氏は、さらに“その時、私たちはひらめいたのです。慣性マイクロ流体工学の考え方を使って、アクチュエーターによる変位を増幅できたらどうだろうか”と述べます。これ

は現在注目の新しい研究分野で、慣性効果を利用して、わずかな長さのスケールで細胞を操作するものです。“アクチュエーターで小さな渦を発生させれば、その渦が目的の細胞とともに下流に流れ、廃棄物の流れから選別の流れへと徐々に移動させることができるのではないかと考えたのです。VACS のアイデアが生まれたのです”。

▶ マルチフィジックスシミュレーションでループを閉じる

“マルチフィジックスシミュレーションなしで VACS デバイスを設計することは考えられなかった”と Pritchard 氏は言います。このようなマイクロ流体効果は、日常的な経験からは非常に遠いだけでなく、最近まで、マイクロ流体デバイスで慣性効果が重要であるとは誰も考えていませんでした。さらに、デバイスの各反復は、製作と実験に費用と時間がかかっていました。

この設計の着想には、マルチフィジックスシミュレーションが役に立ちました。TTP チームは、流体力学モデルを用いて、熱蒸気バブルの膨張と崩壊の影響をムービングウォール法（境界を現実的な量だけ局所的に動かしてバブルを模擬する）でシミュレーションしました。

Pritchard 氏は言います。“気泡の縁を模倣し、熱蒸気バブルの $10\ \mu\text{s}$ パルスの効果を再現しましたが、気泡が生み出す大きな変形という複雑な物理現象をシミュレーションする必要はありませんでした。20から30の設計を繰り返し、実際の装置を作る前に、慣性渦のコンセプトを十分な信頼性を持って迅速に実現することができました”。シミュレーションを何度も繰り返した後（図2）、プロトタイプは初めて実機で設計通りに動作しました。

VACS では、目的のセルが特定されると、アクチュエーターが熱蒸気バブルを発生させ、 $10\ \mu\text{s}$ 以内に膨張と崩壊を繰り返します。これにより慣性渦が発生し、 $200\ \mu\text{m}$ ほど持続して細胞を $20\ \mu\text{m}$ ほど恒久的に偏向させます。その後、細胞は別の選別チャンネルに移動し、回収されます。その他の細胞は、自動的に廃棄物チャンネルに流れ込みます。図3は、選別と廃棄の軌跡を合成したものです。

▶ 最終製品の検証

チームは、マルチフィジックスを使って設計の検証も行っています。Pritchard 氏は次のように説明します。“チップの製造において様々な

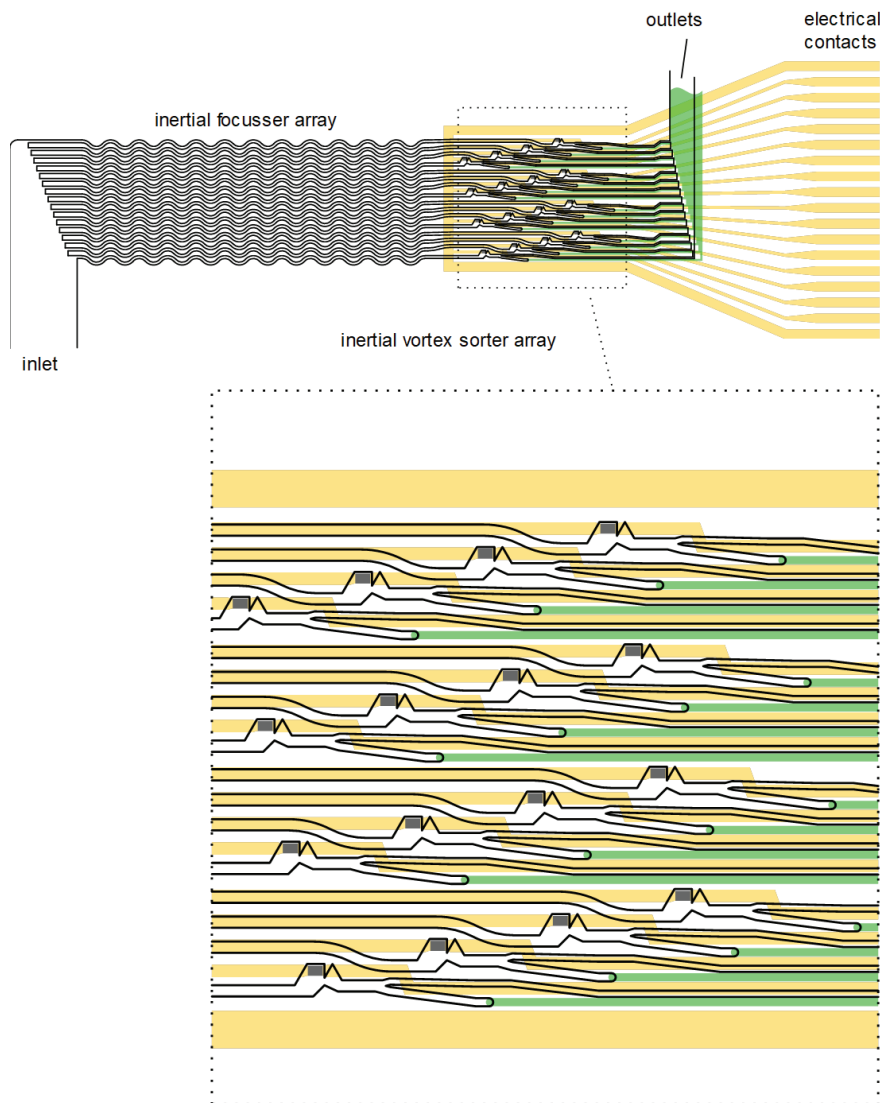


図4 16の入力チャンネルと16の個別ソーターを持つ慣性渦ソーター

問題に直面しましたが、シミュレーションは問題の原因を突き止め、それを解決するための最良のツールであることがよくありました。特に、いくつかの重要な機能の品質が、微細加工プロセスによって、設計で指定されたものとは異なる結果となりました。そこで、シミュレーションを利用して設計を微調整し、製造可能な機能に基づいて性能を向上させました”。

チームは現在、多重化バージョンのチップを構築中です（図4）。マルチフィジックスシミュレーションは、このチップのいくつかの側面をテストするために使用されています。Pritchard 氏は次のように説明します。“16の入力チャンネルと16のソーターがあり、各チャンネルに等量の液体と細胞が流れるようにしな

ければならず、非常に複雑なマイクロ流体システムで作業しています”。

研究チームは、近い将来、単一チャンネルの慣性渦ソーターが商業的に利用可能になり、その後すぐにマルチプレックス設計が続くと予測しています。Pritchard 氏は、“今後数カ月の間にマルチプレックス設計を証明し、その後すぐに完全な概念実証機を稼働させて技術を実証したいと考えています。このような開発のペースは、私たちが使用したモデリングとシミュレーションのツールなしでは不可能だったでしょう”と述べています。◎

“VACS デバイスを設計することはシミュレーションなしでは考えられなかった”

— ROBYN PRITCHARD, LIFE SCIENCES
コンサルタント, TTP

Boston Scientific, MN, USA

薬剤溶出ステントにおける放出メカニズムのシミュレーション

LEXI CARVER, TRAVIS SCHAUER,
ISMAIL GULER 著

Boston Scientific のエンジニアは、医療機器の設計に革命をもたらしています。彼らの最近の薬物溶出ステントのシミュレーションは、実験結果を計算モデルに結び付けることにより、薬物放出メカニズムの理解を提供します。

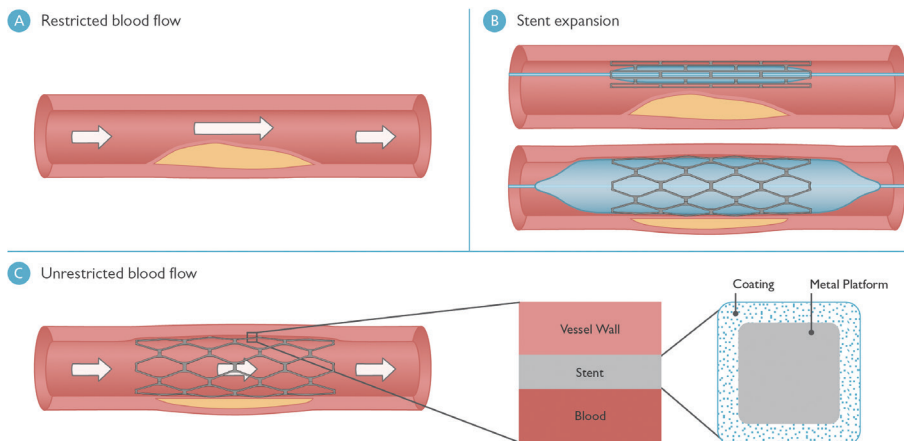


図1 図1 A. 血管内の血流の制限; B. ステントの挿入と拡張; C. 正常化された血流 (左), 血管内の配置 (中央), およびステントストラットの断面 (右).

プラークによって閉塞した心臓の動脈を治療することは、医療従事者にとって共通の課題です。狭窄症と呼ばれるこの状態は、心臓への血流を制限し、息切れや胸痛などの症状を引き起こします。ステントは、閉塞した動脈を治療するために設計された小さなメッシュ状の管状構造物です。ステントは通常、冠動脈に留置され、バルーンカテーテルで拡張され、図1に示すように、動脈を開いた状態に保ちます。

ステントは動脈を開くことに成功しますが、ステント上で組織が過剰に増殖するため、動脈が再び狭くなる場合があります。これは再狭窄と呼ばれ、体の自然な治療反応ですが、かえって回復を妨げることがあります。そこで、細胞増殖を抑え、不要な増殖を防ぐ作用のある薬剤を動脈組織に送り込む薬剤溶出ステント

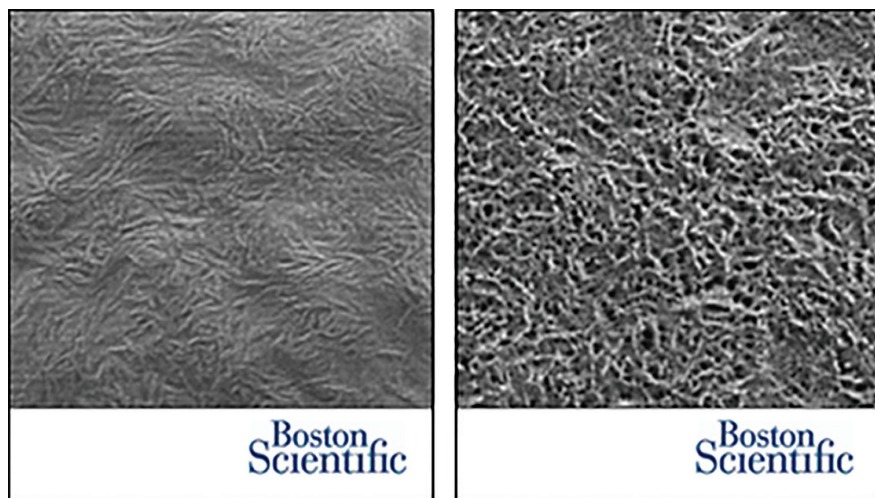


図2 放出前のコーティング微細構造(左)と、コーティングからの放出後のポリマーマトリックスに囲まれた相互接続された空洞(右)。

が開発されました。ステントには、薬剤とポリマーマトリックスからなるコーティングが施され、薬剤の送達を制御できるように設計されています。ステントのメッシュの各ストランドは、このコーティングで囲まれています(図1C参照)。ステントのデザインは再狭窄率を下げるために近年劇的に改善されましたが、そのリリースプロセスについてはまだ不明な点が多いのです。

薬物放出挙動

様々な病状の診断と治療のための機器や技術を開発している Boston Scientific の Travis Schauer 氏、Ismail Guler 氏、およびその他のエンジニアチームは、コンピューターシミュレーションを使用して薬物放出のメカニズムを

よりよく理解することを目指しています。彼らは、COMSOL Multiphysics® を使用してステントコーティングをモデル化し、放出プロファイル(薬がコーティングから血管組織に拡散する速度)とその影響因子を調査しました。彼らは最適化モジュールと COMSOL Multiphysics を使用して、シミュレーションを実験データ曲線に可能な限り近づけました。Schauer 氏は、“コーティングの基本的なメカニズムと微細構造の知識を得ることで、放出プロセスを理解し、目的のプロファイルを達成するためにそれを調整することができます”と説明しています。これによって、最終的には、今まで不可能であった放出の制御が可能になるかもしれません。

Schauer 氏と Guler 氏がモデル化したステ

ントコーティングは、薬剤を含んだ表面結合相と、ポリマーにカプセル化された薬剤分子の相の、2つの相を持つ微細構造です。この微細構造の形成は、薬剤の溶解度、薬剤とポリマーの比率、および製造時の処理条件などに影響されます。ステントを動脈に挿入すると、薬剤を含む相が急速に溶解して組織内に拡散し、図2に示すように、ポリマーコーティングに相互接続された空洞(細孔)が残ります。一方、ポリマーにカプセル化された分子は、よりゆっくりと拡散していきます。

薬物送達モデル化

Schauer 氏と Guler 氏は、コーティングの微細構造の複雑なジオメトリを理想化しました。彼らのモデルでは、コーティングは、溶解した薬剤とポリマーにカプセル化された薬剤の両方を含むポリマーシェルに囲まれた、固形薬剤で満たされた円筒形の孔のパターンから構成されています。分子は半径方向と軸方向に拡散し、微細構造のジオメトリは半径方向にのみ(シェルと細孔の境界で)変化します。したがって、2Dの軸対称モデル(図3参照)で十分でした。

COMSOL® を使用することにより、Schauer 氏と Guler 氏はモデルを簡単にカスタマイズすることができました。“面倒なプログラミングに時間を費やすよりも、目の前の輸送現象を理解することに集中しました”と Schauer 氏は述べています。“ユーザーインターフェースを通じて、我々のニーズに応じて基礎となる方程式を直接カスタマイズしました”。彼らは、薬の累積放出の記述を求め、生体外と生体内の2つの放出プロファイルのシミュレーションを行いました。Guler 氏と Schauer 氏は、“なぜ特定の放出プロファイルが観察されるのかを理解したかったのです”と説明します。“実験データとシミュレーションで生成された放出プロファイルを比較し、結果を

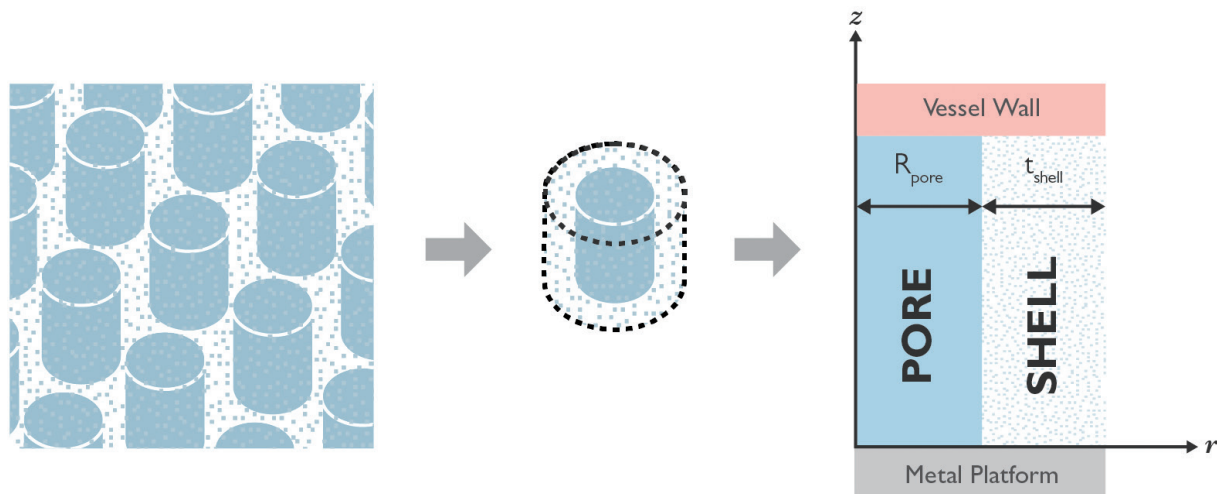


図3 ステントコーティングの理想的な微細構造。単一の細孔シェルのモデル化(中央)。 R_{pore} と t_{shell} (右) というラベルは、細孔の半径とシェルの厚さを示しています。

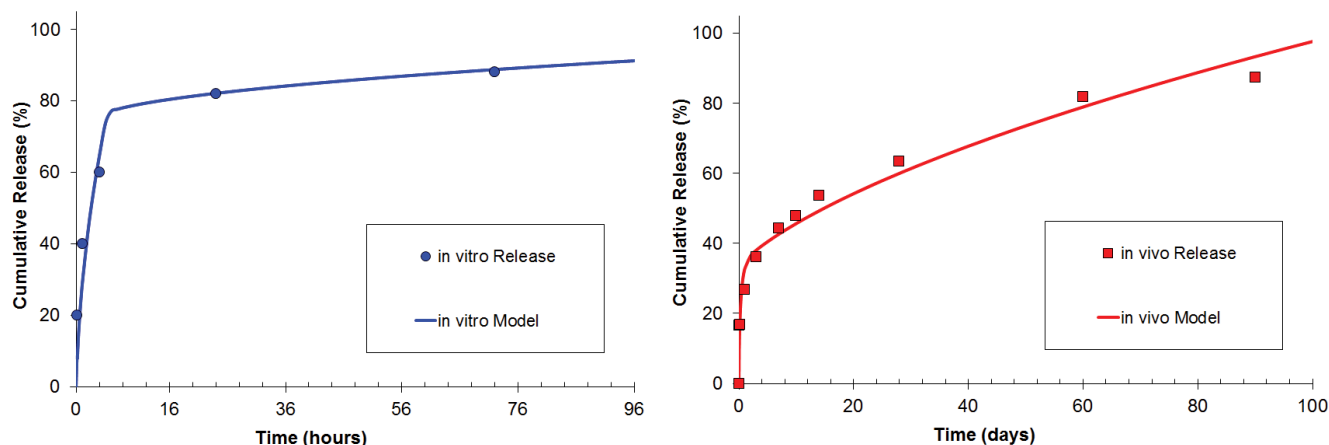


図4 シミュレーション結果と、生体外および生体内での放出曲線を示す実験結果。

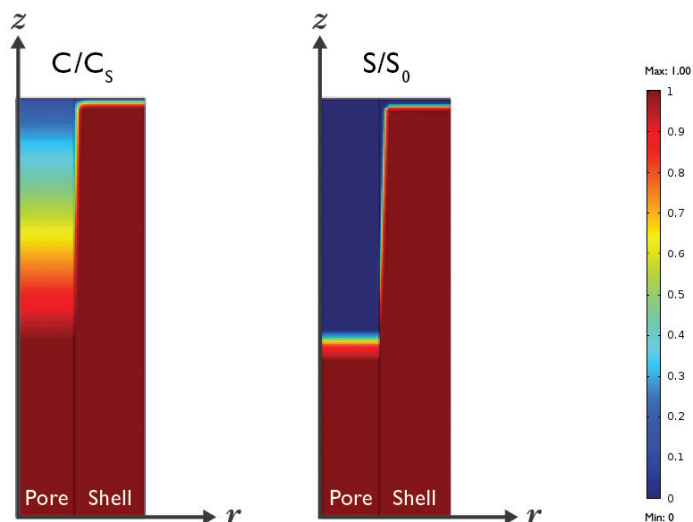


図5 時間 = 2時間における生体外ケースの予測薬物濃度; C/C_s = 溶解薬物濃度/溶解限度(左), S/S_0 = 固形薬物濃度/初期固形薬物濃度(右)。

“コーティングの基本的なメカニズムと微細構造の知識を得ることで、放出プロセスを理解し、目的のプロファイルを達成するためにそれを調整することができます。”

— TRAVIS SCHAUER, BOSTON SCIENTIFIC, エンジニア

確認しました”。

Schauer 氏と Guler 氏は、固形薬剤の溶解と溶解した薬剤の拡散の両方を追跡しました。薬液が細孔内で溶解すると、細孔は周囲の組織からの液体媒体で満たされます。薬剤は液体媒体中とポリマー中では溶解限界が異なるため、その結果、細孔とシェルの界面で薬剤の溶解濃度が不連続になります。Guler 氏は、“適切な界面条件は、拡散流束の連続性を保証する剛体ばね法を使用して COMSOL に簡単に実装できました”と説明しています。COMSOL Multiphysics でカスタマイズ可能な境界条件により、Schauer 氏と Guler 氏は必要な条件を簡単に追加することができました。

特定のモデルパラメーターは、ポリマーシェルの厚さなど、直接測定できない有効な値であるため、推定する必要があります。もう一つは遅延係数で、これは細孔のねじれた形状や狭

窄、立体効果など、細孔を介した拡散に影響を及ぼす可能性のあるものを考慮したものです。これらのパラメーターは、最適化モジュールを使って改良されました。Schauer 氏と Guler 氏は、実験的な KDR (薬物動態放出) データに基づいて、シェルの厚さと遅延係数の初期推定を行いました。次に、モデルの予測された放出プロファイルを KDR 曲線と比較しました。その結果に基づいて、最適化モジュールを使用してシェルの厚みと遅延係数を変更し、モデル結果と実験データの間で最適な適合度を得ることができました。放出曲線 (図4参照) から、細孔内の薬剤は急速に放出され、シェルに分散した分子はカプセル化ポリマー中をゆっくりと拡散していくことが確認できました。図5の結果は、シェルと比較して、細孔内での溶解と拡散が速いことを表しています。

今後のステント研究

再狭窄率の低減は、医師や医療従事者にとって継続的な目標であり、薬剤溶出性ステントはその大きな助けとなります。Schauer 氏と Guler 氏が使用したモデリング手法は、1種類の放出メカニズムに関する貴重な洞察を提供してくれます。簡略化された微細構造モデルは放出曲線の詳細をすべて捉えているわけではありませんが、細孔シェルシミュレーションはよく一致しており、彼らの理想化モデルが適切であることを裏付けているのです。

米国食品医薬品局 (FDA) の研究者たちは、微細構造の形成を調べるために、拡散界面理論に基づくさらに包括的なシミュレーションを開発しています。これらのモデルは、制御されたシステムにおける処理、微細構造、および放出挙動の間の関係を説明することを目的としています。最終的には、シミュレーションによって、医療機器の設計者が送達プロセスをより詳細に制御できるようになり、心血管疾患を持つ患者の治療が改善される可能性が広がります。◎

HORIBA Medical, France

血液分析の最適化: 物質的なプロトタイプが失敗した場合, シミュレーションが解決策を提供

ALEXANDRA FOLEY 著

HORIBA Medical では、物理的なプロトタイプングだけでは不可能な測定を行うために、シミュレーションを利用して、同社の主要な血液学的検査装置ラインの最適化と改良に取り組んでいます。

血液学検査などの臨床検査は、入院、退院、治療などの重要な決断の最大 70% に影響を与えます。したがって、これらの検査の精度は、患者の病気を治す、あるいは命を救うといった最終的な判断に最も重要なものなのです。医療診断機器の世界的なサプライヤーである HORIBA Medical では、シミュレーションソフトウェアが研究開発プロセスで重要な役割を果たし、これらの検査が可能な限り正確で包括的なものとなるよう支援しています。

HORIBA Medical の最先端の血液学的検査装置の中心には、光学的測定と電気インピーダンスを組み合わせるサンプルを分析する、よく知られた血液検査へのアプローチがあります。インピーダンス測定装置は、血液が通過するマイクロ開口部電極システムを利用しています (図1参照)。電気インピーダンスを利用して、細胞の数を数え、赤血球、血小板、白血球の大きさと分布を測定します。インピーダンス測定後、レーザーと光検出器を使用して白血球の種類を分類します。HORIBA Medical の血液学的検査装置や臨床化学装置は、スピード、精度、サイズ、そしてお客様にとっての使いやすさなどを考慮し、製造されています。HORIBA Medical の化学計算エンジニアである Damien Isebe 氏は、“今の時代、体外診断の専門家は、ますます複雑化する検査を実行しながら、同時に結果の解釈を容易にするシステムを設計しなければなりません” と述べています。“数値シミュレーションを使用することで、これらの目標を満たすデバイ

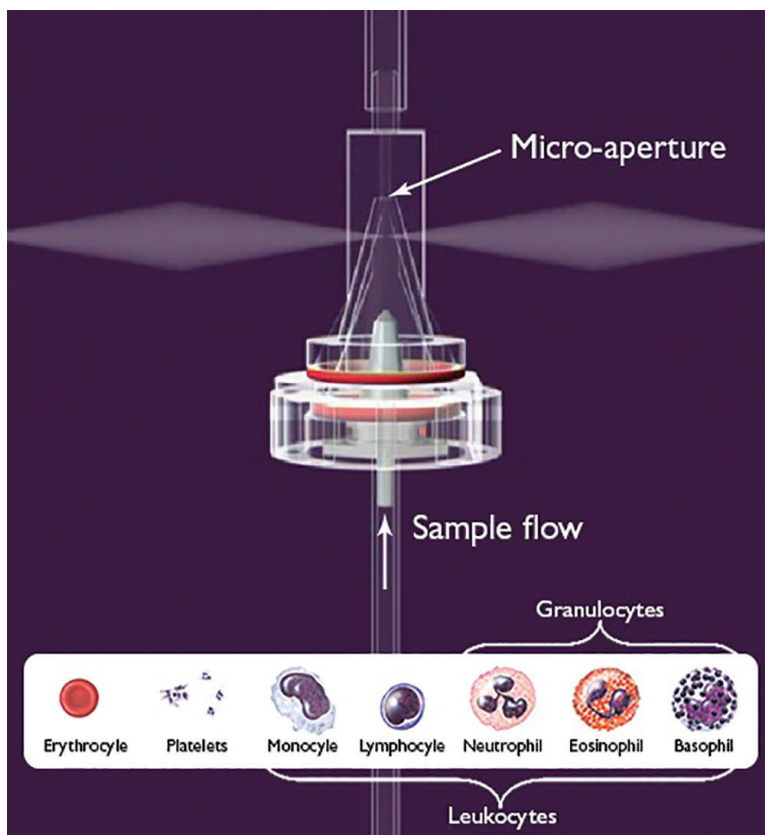


図 1 ABX Pentra Series Analyzers の開口部電極システムの図。



図2 Pentra シリーズの2つの血液学的検査装置である ABX Pentra 60C+ (上) と Pentra 80 XLR (下) は、マイクロ開口部電極システムを採用し、インピーダンス測定によって血液粒子の計数とサイズ分類を行います。

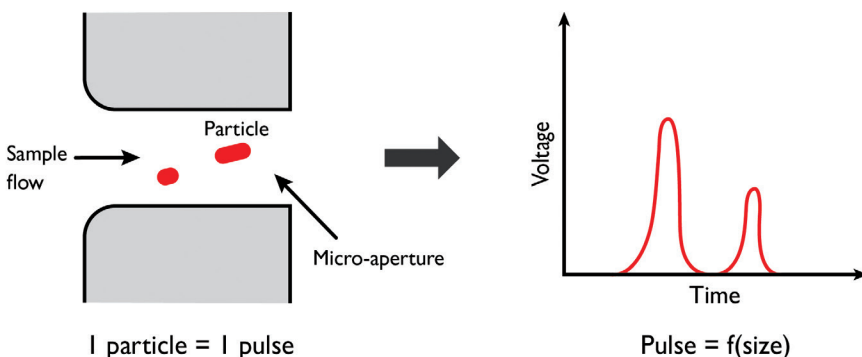
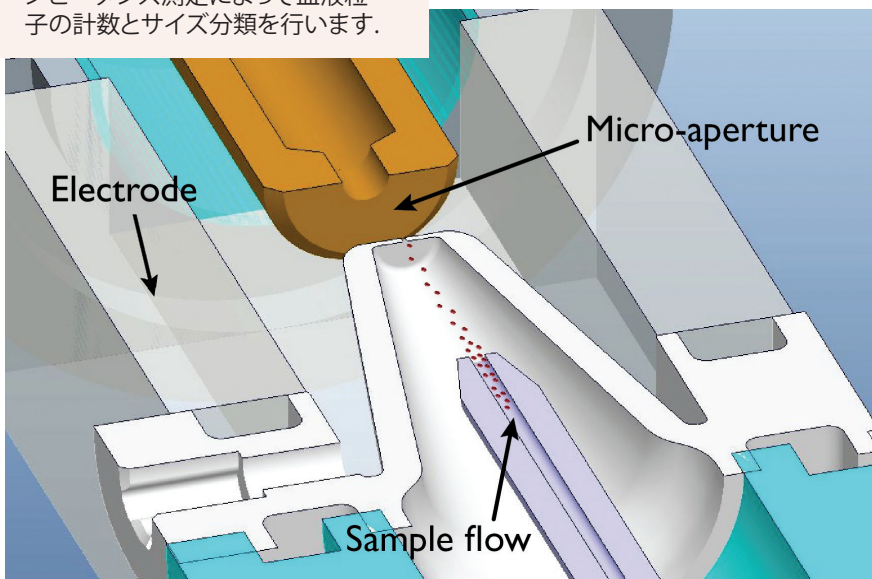


図3 インピーダンス測定の原理。

スを設計することができます”。HORIBA では、数値シミュレーションを研究活動の中心に据えており、収益の 10% を研究開発活動に直接投じています。

» マイクロ開口部電極システムのシミュレーション化

Isèbe 氏は、HORIBA Medical の最先端の血液学的検査装置 Pentra シリーズ (図2参照) の電気インピーダンスシステムの改良に COMSOL Multiphysics® を使用しています。完全自動のプロセスでは、まず血液サンプルが分析チャンバーに設置され、水圧チャネルを通過した後、試薬で希釈されます。希釈後、サンプルはマイクロ開口部と一対の電極からなる計数測定チャンバーに送られます (図3参照)。

電極は計数チャンバー内に強い電場を発生させ、血液サンプル内の粒子がマイクロ開口部を通過する際に、媒体の電気インピーダンスが2つの電極間の電圧に変化を誘発します。次に、この電圧差を利用して、粒子の数を数え、粒子の大きさを測定します。電圧差が大きいほど、分子が大きいということになります

(図3参照)。

“計数チャンバー内には、高い流速、開口部からの圧力損失、熱伝達、強い電場、さらに機械設計上の問題による汚染のリスクなど、多くの複雑な物理プロセスが存在します”と Isèbe 氏は説明します。“私たちは COMSOL® を使用して、これらの物理現象がデバイス内でどのように相互作用するかをより深く理解することができます”。Isèbe 氏が COMSOL Multiphysics® を使用して感じた利点の1つは、CAD モデルをソフトウェア環境に直接インポートできることです。“測定チャンバーの CAD モデルをインポートすることで、計算ドメインを抽出することができました”と彼は説明しています。“この場合、システム内の流体の流れを計算したい場合、シミュレーションソフトウェアは自動的に CAD モデルから直接流体ドメインを作成します”。開口部電極システムのジオメトリ (図4参照) を COMSOL にインポートすると、実際に製造するデバイスのジオメトリを用いた解析と最適化が可能になります。

» 正確な測定に影響を与える問題

Isèbe 氏の研究は、インピーダンス測定装置の精度に悪影響を与える要因を分析、制御することによって、そのデバイスを最適化することを主な目的としていました。これらの要因には、開口部を通過する粒子の軌跡や方向が含まれます (いずれも測定される電圧差に影響を与えます)。

例えば、電場が高い勾配を持つ開口部の端を粒子が通過する場合 (図5の軌跡 T2)、開口部の中心を通過する場合 (図5の軌跡 T1) よりも高い電場にさらされることになります。このような現象はエッジ効果として知られています。この効果により、得られる電気パルスが歪み、粒子径を計算する際に過大評価する結果となるのです。

この現象は、開口部を通過する粒子の配向によってさらに複雑化します。開口部を水平に通過する粒子と垂直に通過する粒子によって電界分布が変化するため、やはり粒子径が過大評価されることになるのです (図6参照)。

» 診断効率の大幅な向上

Isèbe 氏は、シミュレーション技術を駆使して、

“計算解析とスーパーコンピューティングの進歩により、数値シミュレーションは理論、実験に次ぐ第3の柱となりました。”

— DAMIEN ISÈBE, HORIBA MEDICAL, 科学計算エンジニア

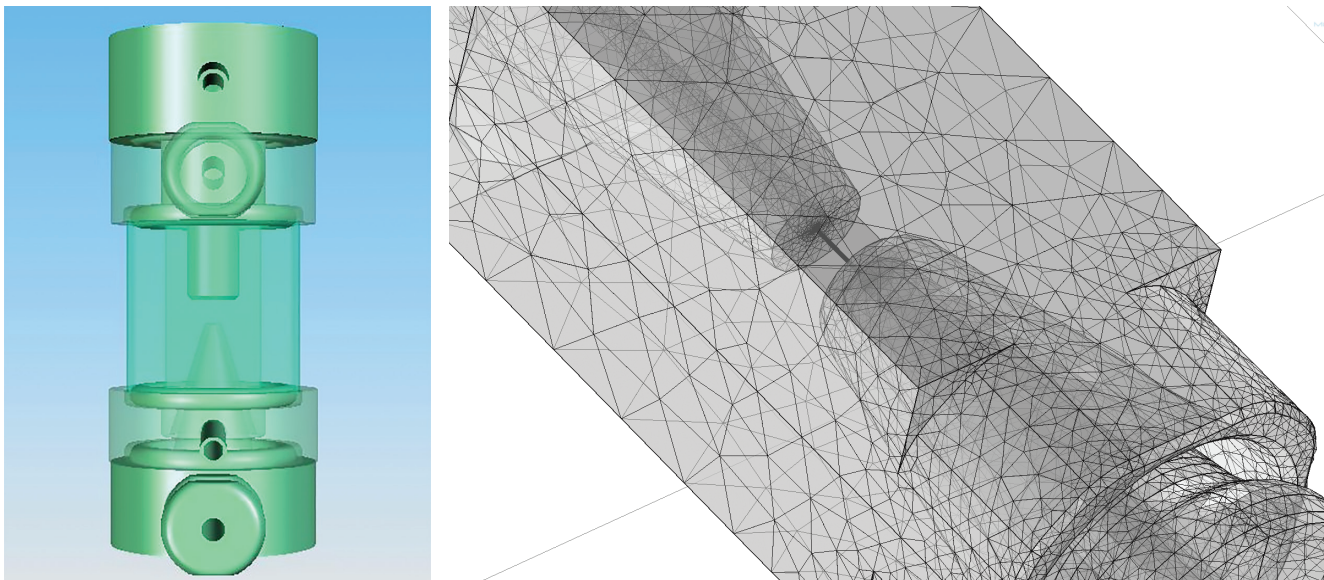


図4 CAD インポートモジュールを使用して COMSOL Multiphysics にインポートしたマイクロ開口部電極システムの CAD モデル。

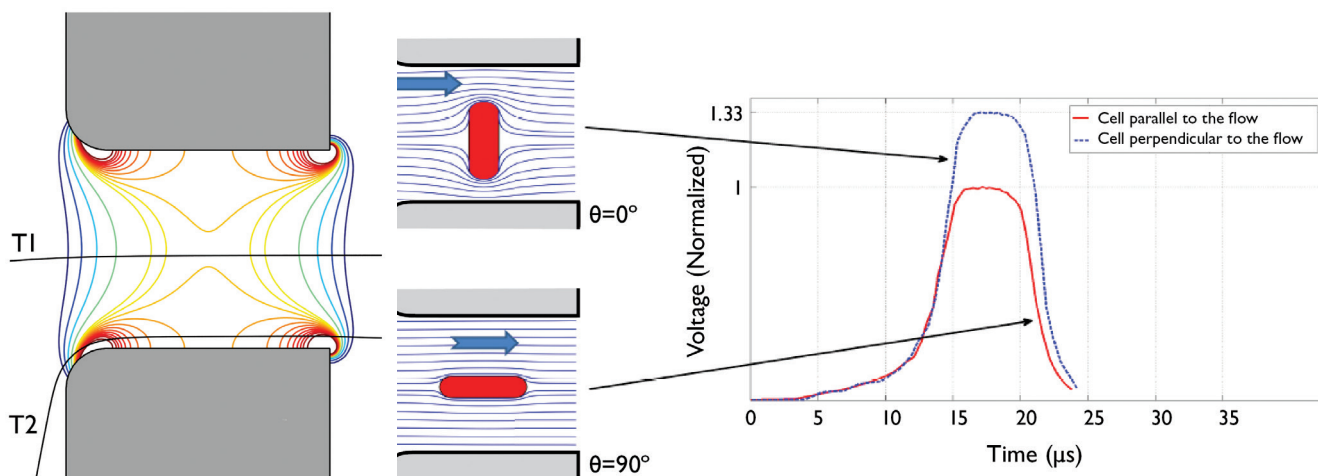


図5 電極開口部内の電場コンター図。2つの可能な粒子軌道, T1 と T2 が示されています。

図6 電極開口装置内の電界分布とそれによる電圧差に及ぼす粒子の配向の影響。

粒子の軌道や配向が変化することを考慮する方法を開発しました。“これは非常に小さなシステムなので、実験的に測定するのは非常に困難です”と Isèbe 氏は言います。“シミュレーションを使用することで、物質的なプロトタイプだけでは再現できないプロセスを改善することができます”。

これまで、開口部電極システムにおける生体粒子の計数とサイズ測定は、サンプルがマイクロ開口部内に均一に分布していることを前提に行われてきました。その後、粒子の軌跡と方向による誤差を補正するために、平均粒子径を統計的に求めていました。この補正で

は、エッジ近くを通過する粒子から発生する電気パルスを見落としますが、実際にはカウントが高速であるため、変化したパルスを正常なパルスと区別することは困難です。

Isèbe 氏は、このデバイスの精度を高めるため、数値モデルを開発し、流体力学的集束を利用することで解析誤差を低減できることを証明しました (図7, 図8参照)。“流体力学的集束では、シーズ流を利用して開口部内のサンプル速度を制御し、開口部の中心軸に沿ってサンプル流を誘導します”と Isèbe 氏は説明します。“このシステムのシミュレーションでは、粒子流体解析と組み合わせたインピーダ

ンス変動から生じる電気パルスをモデル化するマルチフィジックスアプローチを使用しています”。

Isèbe 氏は、流体力学的な集束がどのようにインピーダンス測定を向上させるかを解析し、デバイスの最適な構成を決定するためにシミュレーションを行いました。“これらのモデルを使用することで、デバイス内の速度場を正確に計算し、マイクロ開口部の入口での加速位相を解析することができます。次に、この情報を使って、どの設計が最も正確な結果を生むかを判断することができます”。シミュレーションの結果、流体力学的集束が粒子測定

の精度を大幅に向上させることが実証されました(図8上を参照)。次に、これらの解析結果を実験結果と比較しました。“2つのケースについてシミュレーションと実験の結果を比較したところ、ハイドロフォーカス型のデバイスは非ハイドロフォーカス型に比べて約2倍の精度があると推定されました”と Isèbe 氏は図8(下)を指しながら説明します。

» シミュレーションは技術革新を正当化する

この血液学的検査用の電気インピーダンス測定システムの設計と最適化は、機械的、流体的、化学的、および電気的解析を組み合わせた、まさにマルチフィジックスアプリケーションでした。こうして完成した ABX Pentra シリーズは、現在市販されている全自動解析装置の中で最も精度の高い装置の1つです。“シミュレーションを使用することで、この技術を使用することを正当化することができました”と Isèbe 氏は言います。現在、Isèbe 氏は粒子流体解析の改良に取り組んでおり、将来的には 3D 処理や流体力学的応力下での粒子の変形性などの研究を予定しています。“計算解析とスーパーコンピュ

ーターの性能の向上により、数値シミュレーションは理論、実験に次ぐ科学の第三の柱となりました”と Isèbe 氏はいいます。“シミュレーションは今や HORIBA Medical の研究開発にとって重要なツールであり、技術革新における判断、決定に用いられる重要なリソースなのです”。◎

“これは非常に小さなシステムなので、実験的に測定するのは非常に困難です。シミュレーションを使用することで、物質的なプロトタイプだけでは再現できないプロセスを改善することができます。”

— DAMIEN ISÈBE, HORIBA MEDICAL, 科学計算エン

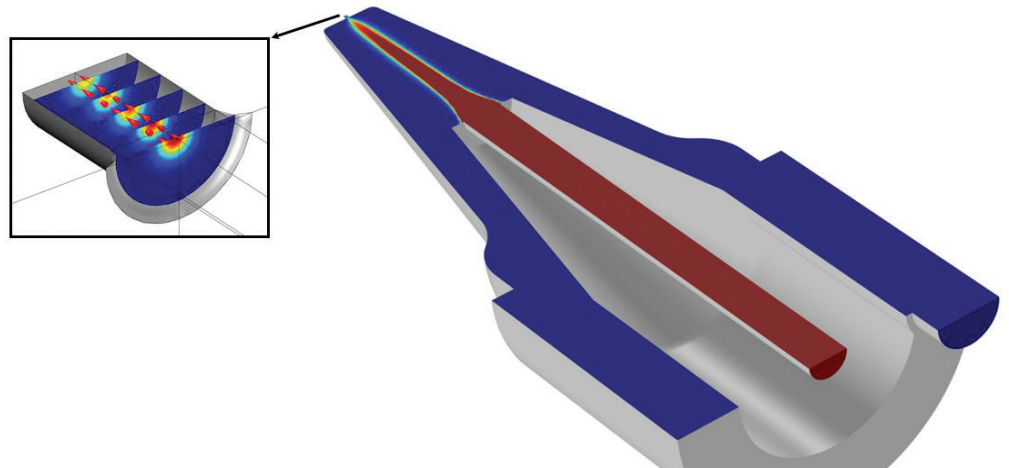


図7 流体力学的集束シミュレーション。電極開口部の中心軸に沿ってサンプルを誘導するためにシース流が使用されている様子を示しています(赤がサンプル流、青がシース流)。

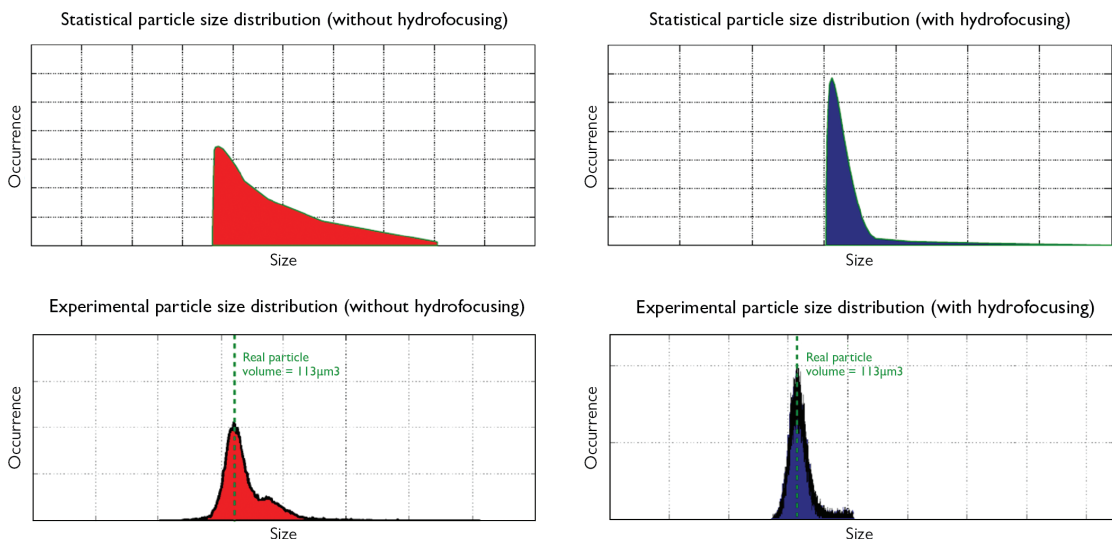


図8 上: ハイドロフォーカシングを行わない場合(左)と行った場合の静的粒度分布のシミュレーション結果(右)。ハイドロフォーカシングなし(左)、ハイドロフォーカシングあり(右)の実験検証。

University of Alberta/Cross Cancer Institute, AB, Canada

MRI による腫瘍追跡型がん治療

JENNIFER HAND 著

カナダの Cross Cancer Institute は、磁気共鳴画像法の優れた品質と線形粒子加速器のパワーを組み合わせ、超精密放射線治療を可能にすることで、これまで可能だと思われていた領域の限界を超えるプロジェクトに取り組んでいます。

がんのための標的放射線治療では、腫瘍を正確に捉える上で大きな不確実性が伴うという、なんとも残念な事実があります。一方、MRI (磁気共鳴画像装置) は、軟部組織内の腫瘍の位置を正確に把握するのに役立ちますが、Linac (線形粒子加速器) による放射線治療と相容れないため、完全に独立して実行しなければなりません。

MRI スキャナーは、画像を生成するために患者から非常に微弱な無線周波数 (RF) 信号を受信する必要があります。しかし、Linac の電氣的ニーズは非常に大きな RF 信号を発生させるため、微弱な信号を収集するプロセスを妨害してしまいます。一方、癌を治療するX線は、Linac から出る電子を正確にターゲットに当てる必要がありますが、MRI の漂遊磁場が電子を偏向させ、Linac の機能を損なってしまいます。

この2つのシステムを組み合わせれば、治療中にどんな腫瘍でも、特に呼吸とともに動く胸部や腹部の腫瘍でも、いつでも正確に特定できる理想的な治療システムとなります。

ます。これは、近年まで不可能とされてきました。しかし、カナダのエドモントンにある Cross Cancer Institute は、これが不可能でないことを証明しています。

次から次へと現れる課題

同じエドモントンにある Alberta 大学の Gina Fallone 教授は、2005年にこの問題を攻略するためのタスクフォースを立ち上げました。それ以来、Fallone 教授とそのチームは、これまで乗り越えられなかったと思われていた壁を打ち破ってきました。2008年には、頭部を対象とした完全機能型のプロトタイプを製作し、概念実証に成功しています (図1参照)。

“Linac-MR プロジェクトでは、様々な工学的、物理学的な問題にぶつかりました”と Fallone 氏は言います。“MRI システム、Linac の設計、両者の最適な組み合わせ、新しい設備が置かれる部屋などを検討しなければなりませんでした”。シミュレーションは、リアルタイムの MRI 画像誘導放射線の臨床利用に向けて重要な役割を果たしており、チームメンバーは2006年から COMSOL Multiphysics® を使用しています。“磁気静力学シミュレーションを使用した初期のプロジェクトの1つは、MRI の磁場から Linac を遮蔽する方法を確立することでした”と Alberta 大学の准教授である Stephen Stewi 氏は述べています。“この問題を解決した後、X線ビームを通す穴に必要な MRI の構造をシミュレーションして最適化するなどの課題に取り組みました。以前 Linac が MRI の周りを回転した場合の画質への影響について調査したことがありました。したがって、角度による磁場の不均一性とそれを回避する様々な方法を検討しました。Linac とスキャナーを一つのシステムとして一緒に動くように設計することで、こ

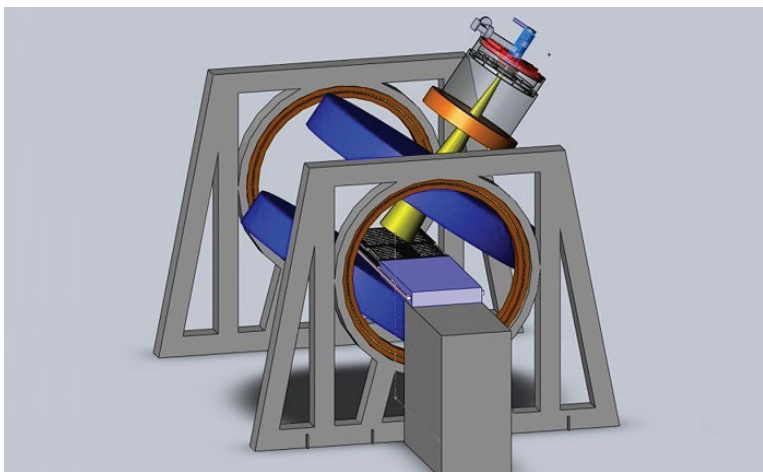


図 1 Linac-MR システムの構成。

の問題が解決されることを検証したのです。”

≫ LINAC を遮蔽する

Linac の遮蔽については、当初、地球の磁場の大きさである0.5ガウスまで遮蔽することを目標としていました。そのために、遮蔽壁の鋼板は当初、厚さ5 cm、寸法200 cm × 200 cm に設定されていました。このプロジェクトに携わっていた元医学物理学博士課程の大学院生、Joel St. Aubin 氏が話を拾います。

“COMSOL Multiphysics を使用して、Linac の磁場に対する許容誤差を検証し、遮蔽壁を半径30 cm、厚さ6 cm にまで縮小することができました。新しい遮蔽壁は、元の遮蔽壁に比べて3倍以上軽くなり、エンジニアリング設計の観点からも非常に実用的でした。また、この新しい遮蔽壁は、MRI の磁場の不均一性を3倍以上と劇的に減少させ、歪みのない MRI 画像を生成するために重要な役割を果たしています”。

Linac の受動的遮蔽に加え、能動的遮蔽についても調査するために、電磁気学的シミュレーションを実行しました。

≫ 短い導波路で高いエネルギーを実現

“Linac MR では、10 MeV の電子ビームを発生させたいと考えていました”と Steciw 氏は言います（図2参照）。“現在のサイズの選択肢では、22 MeV の電子ビームを生成できる導波管を購入することになり、150 cm だと大きすぎて長すぎました。必要な長さは70 cm と推定しました。しかし、COMSOL Multiphysics を使えば、導波管を30 cm まで縮めることができることがわかったのです。現在、新しい S バンド導波管を設計しています”。

この長さの短縮は、Linac MR を設置するための部屋を大幅に小さくできることを意味し、非常に重要なことです”。また、COMSOL Multiphysics は、この特別な部屋に磁気シールドが必要かどうかを確認するためにも使用されました（図3参照）。その結果、磁気シールドが必要であることがわかり、さらにシミュレーションを行って特殊鋼のライニングの厚さを決定しました。

この部屋で、最初の全体 Linac MR が作成されています。

≫ ターゲットを絞る

このプロトタイプは、システムの重要な部品のエンジニアリングに関する基礎研究に使用されており、チームは現在、Linac MR をヒトの臨床試験に使用するための治験装置として政府の承認を得るために必要な書類を準備しています。

“COMSOL Multiphysics は非常に実用的で有用なツールであり、この重要な作業を可能にしてくれています”と Fallone 氏は述べています。“がん患者は現在、腫瘍の周囲全体に放射線を照射しなければならず、特に内臓の一部は見えにくいため治療が困難です。Linac MR は、放射線治療を大きく変えていくと期待できます”。◎

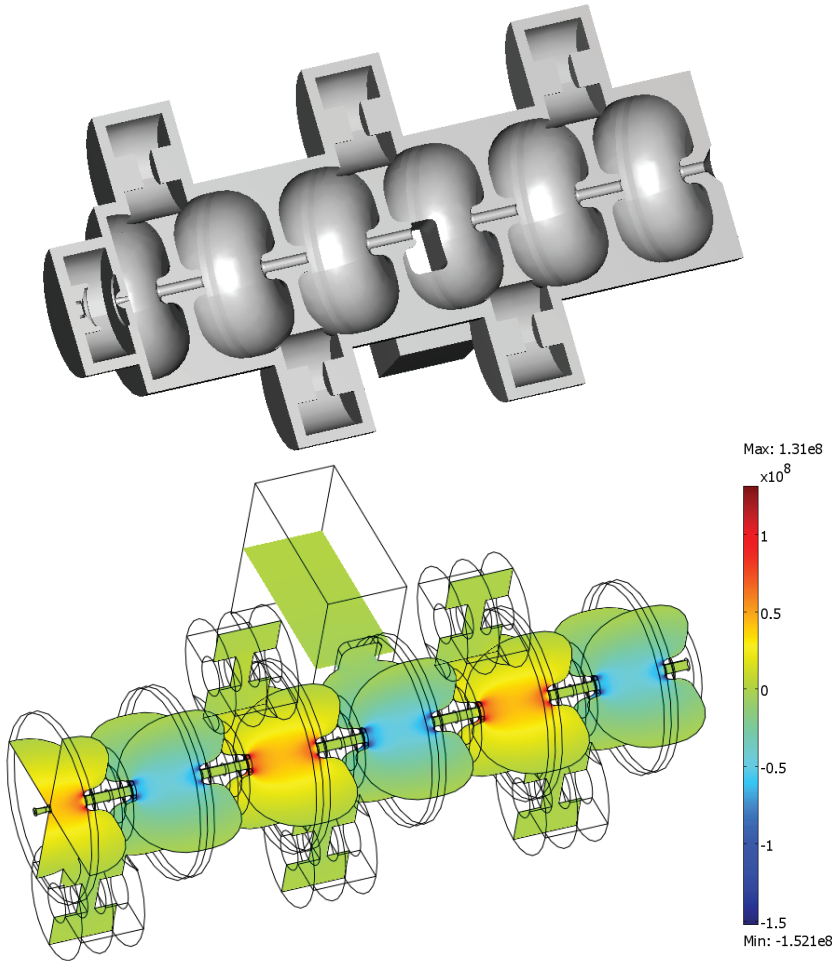


図2 10-MeV 導波路の断面図 (左) と電場分布 (右)。

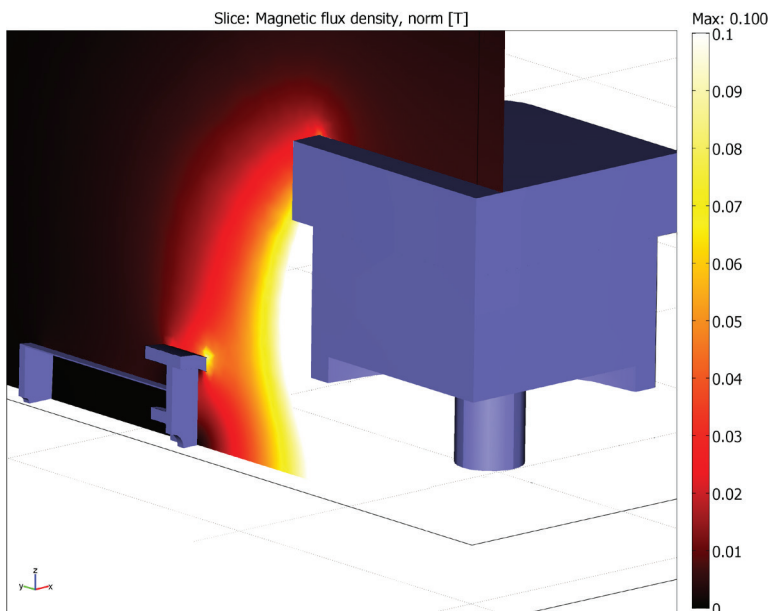
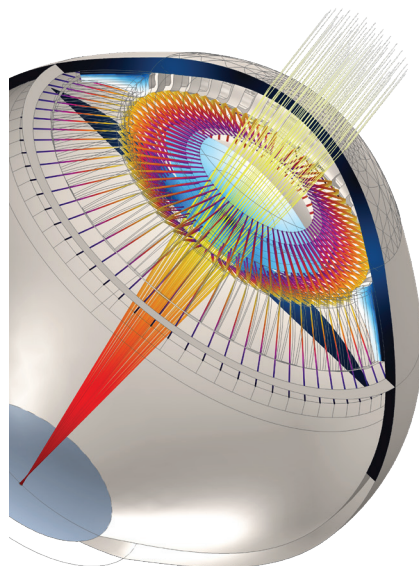


図3 Linac MR の垂直配向 (電子軌道に垂直な磁力線) に対する受動的遮蔽。

Kejako, Switzerland

3D パラメトリックフルアイモデルで20年以上の視力回復を実現



スイスに拠点を置く医療機器メーカー Kejako の研究チームが、マルチフィジックスシミュレーションを利用し、老眼鏡や侵襲的な手術の必要性を数十年遅らせる革新的なソリューションを開発する様子をご紹介します。

GEMMA CHURCH 著

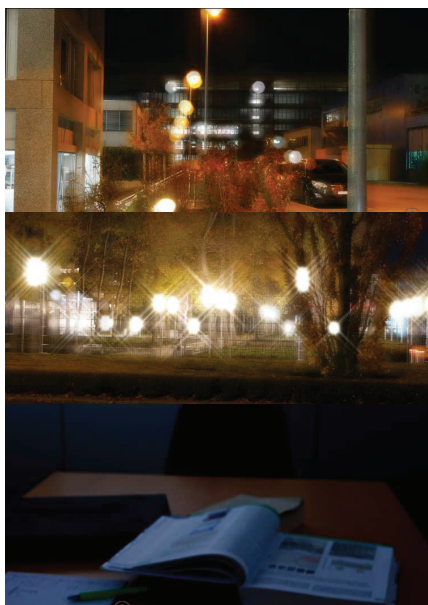


図1 現在の手術方法では、ハロー (上), グレア (中央), 薄暗い場所での視力低下 (下) など、視力の低下を招きます。

老眼とは、加齢により目の水晶体の弾力性が失われ、遠視になることです。その結果、視力の調節が徐々に低下し、距離の変化に応じて目の光学力を効果的に変化させることができなくなり、鮮明な像を維持したり、物体に焦点を合わせたりすることができなくなるのです。

この問題に対する現在の解決策は、メガネをかけるか、視力の質を落とす可能性のある侵襲的な外科的解決策を選ぶか、両極端の治療法になっています (図1)。

医療機器メーカーの Kejako が開発した新しい解決策は、手術とメガネの間にある有効な治療法です。同社の 3D パラメトリック全眼球モデルは、目の退化の根本原因に関する貴重な洞察を提供してくれます。その結果、Kejako は、老眼鏡や侵襲的な手術の必要性を20年以上遅らせることができる革新的なソリューションに近づいているのです。

▶ 個別化された治療オプション

Kejako の共同設立者兼 CEO である David Enfrun 氏は、次のように説明しています。“私たちのソリューションは、次世代の眼科アンチエイジング医療の標準となる可能性を持っています。私たちは、早期治療に注力し、十

分な視力調整を維持することで、患者様にさらに20年の快適な視力を与えることができる個別化アンチエイジングレーザー治療を提供します”。

Kejako のソリューションは、老眼の根本的な原因を治療するために、老眼が始まってから白内障になるまで、一連の非侵襲的なレーザー眼科手術を処方することを特徴としています。これにより、患者の視力調節の振幅を眼鏡が必要なレベル以上に保つことができます (図2)。

老眼を矯正するために、チームは非侵襲的な治療とシミュレーションを組み合わせたファコレストレーションというオールインワンのソリューションを提供しています。

同社のシミュレーションは、マルチフィジックスシミュレーションを用いて開発された 3D パラメトリック全眼球モデルを特徴としています。Enfrun 氏は次のように言います。“私たちは2015年に、使い慣れた代替ソフトウェアで開発作業を開始しました。しかし、このソリューションがあまりにも制限的であることがすぐに明らかになりました。私たちのプロジェクトは、マルチフィジックスの真髄です”。

“2016年、ソフトウェアのマルチフィジックス性と質の高いカスタマーサポートを理由

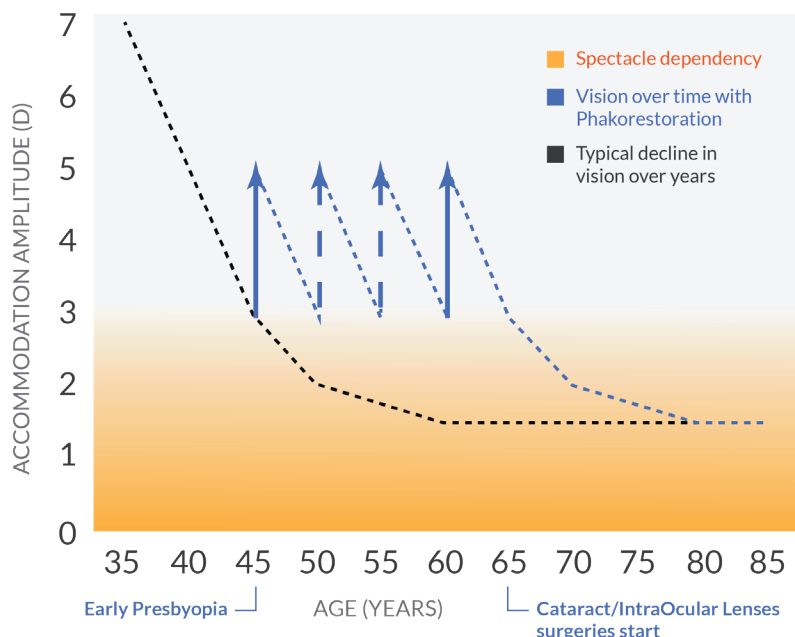


図2 Pファコレステレーションによる視力調節作用の原則と年齢による変化。

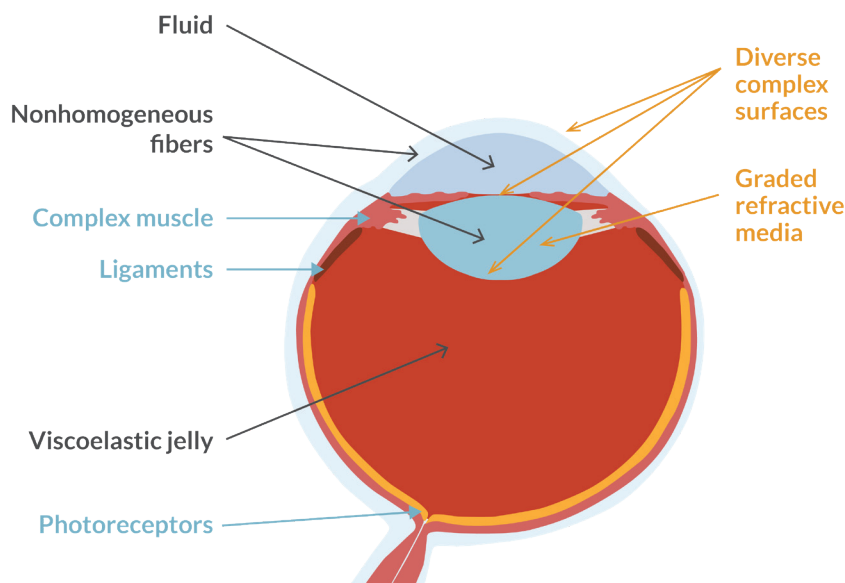


図3 マルチフィジックスモデルで考慮する必要があった目の様々な構成要素。

“ソフトウェアのマルチフィジックス性と質の高いカスタマーサポートを理由に、COMSOL®を使い始めました。”

— DAVID ENFRUN, KEJAKO, 共同創設者兼CEO

に、COMSOL®を使い始めました”。

全眼モデルには、患者一人ひとりに合わせた治療を提供できるというポテンシャルがあります。患者は一人ひとり、生理状態も老眼の程度も異なるので、これは重要なことです。Enfrun氏はこう説明します。“老眼の治療において、1つの解決策ですべてに対応できるわけではありません。私たちのモデルは、この問題に取り

組むための基本になるでしょう。私たちは、このモデルを使って、それぞれの患者様の治療を最適化し、個人個人に合った治療を提供することができるからです”。

≫ フィジックスに目を向ける

目の正確な3Dパラメトリックモデルを作成するためには、この器官を完全に記述し、いくつかの物理現象を考慮する必要があります。Kejakoの研究開発エンジニアで、眼球モデルプロジェクトリーダーであるAurélien Maurer氏は、次のように説明します。“私たちは、眼の力学と光学を含む完全なソリューションを必要としていました。眼球全体をモデル化し、その特性を適応させて、様々な結果を見たいと考えていました”。

そのためには、様々な複雑な物理学を考慮しなければなりません。眼球内では、房水の流体力学、水晶体と角膜材料の光学的挙動、屈折率など、考慮すべき物理学や材料特性が数多くあり、水晶体を変形させる筋肉の靱帯のモデル化も必要です。

研究チームはまた、光が水晶体を透過するときの屈折率の勾配をモデル化したいと考え、構造力学と光線光学を組み合わせました。Maurer氏は次のように述べています。“これまで、水晶体の機械的変形と屈折率勾配の関係を調べる人は誰もいませんでした。そこで、これをモデル化し、既存の文献の結果と比較検証することにしました”。

眼球の力学的要素と光学的要素の両方をモデル化するという、研究チームの二重のアプローチは、既存の測定値を用いて検証されました。“力学や光学のモデル化だけでは、必要な全ての情報を得ることができません。しかし、これらをすべて組み合わせると、魔法が起こるので”とMaurer氏は付け加えます。

≫ マルチフィジックスフォーカス

研究チームは、統計的測定と標準的なOCT画像技術から得られたジオメトリを使用して、眼球の画像化からモデルの開発を開始し、その情報をCOMSOLソフトウェアにインポートされパラメータ化された3Dジオメトリに変換しました。

次に、水晶体を引っ張る複雑な筋靱帯や、眼球を満たす硝子体液の粘弾性など、眼球の力学的要素をモデル化しました。

強膜の繊維状の非均質性もモデル化されました。KejakoとドイツのRostock大学の生物医学博士課程に在籍するCharles-Olivier Zuber氏は、次のように説明しています。“強膜は眼球の白い部分で、コラーゲン繊維でできています。その繊維はコラーゲンでできているため、マルチフィジックス環境で非線形力学的特性を調べる必要がありました”。静止状態に対する特定の調節のための眼球材料の変位は、すべての要素を考慮することによって決定することができます(図5、左)。

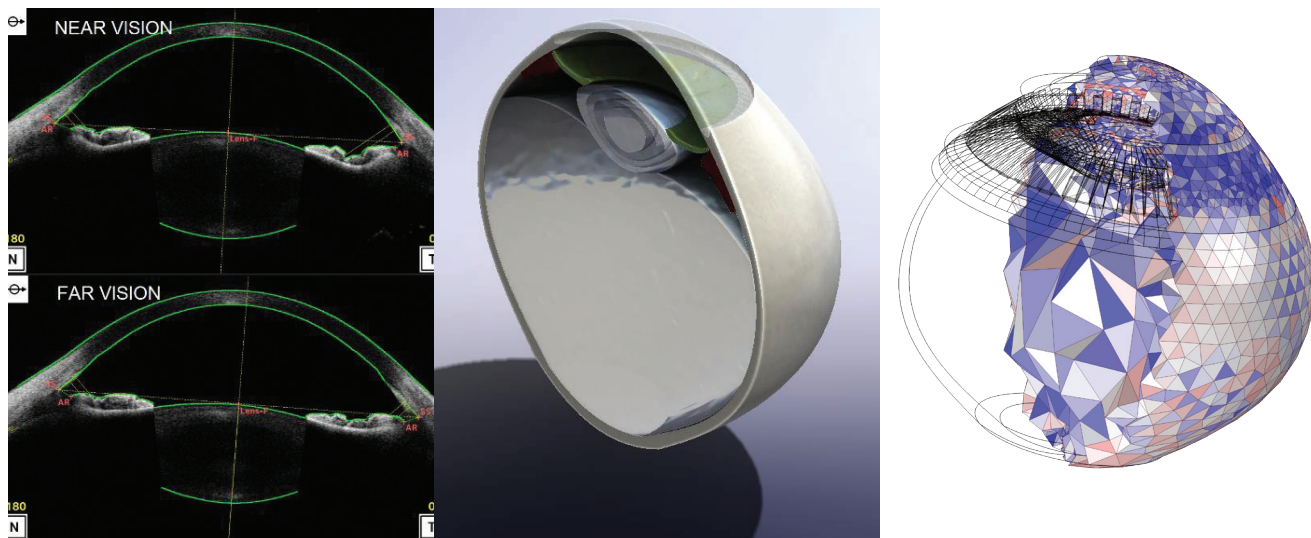


図4 測定からシミュレーションまで。左: OCT による典型的な眼の画像。中央: OCT の測定結果をもとに, SOLIDWORKS® で作成した 3D モデルの断面図。右: COMSOL Multiphysics® を使用して作成された 3D モデルのメッシュ。

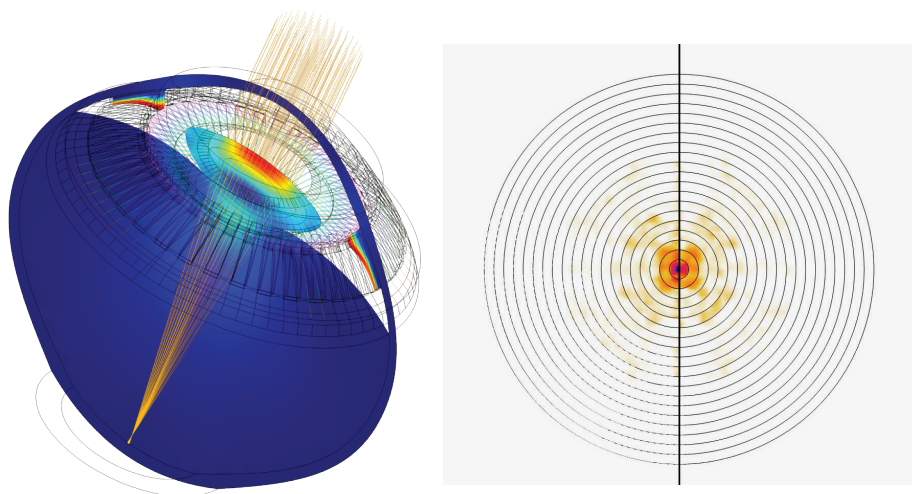


図5 左: 遠視における眼球の変形とレイトレーシングを示すシミュレーション結果。右: 目の光学系を通過した後の光線の集束。暗い色は光線密度が高いことを表しています。

ソフトウェアの光線光学の機能を用いて、平行に入射する光線を（無限に遠い光源から放射されたかのように）考慮し、レンズの屈折特性と網膜上の光線集束をモデル化して光線をトレースしました。これにより、患者の視力の鮮明さのシミュレーションや、調節の客観的な振幅を把握することが可能になりました。また、目の光学系（角膜と水晶体）の光線集束のシミュレーションができるようになりました（図5右）。光線が網膜上でどのように分布するかは、個々の視力によって異なります。“患者様が見ているものを正確に再現したモデルを提供することで、老眼をよりよく理解

して治療することができます。例えば、網膜上でどのように像が形成されるかを個人ごとに確認することで、視力の鮮明さに対処することができるのです”と Maurer 氏は付け加えます。研究チームは、50以上の目の測定値を用いて、視覚調節解析と老眼シミュレーションを検証しました。

この膨大な範囲のパラメーターをモデル化できることが、3D パラメトリック全眼モデルの作成と成功の鍵でした。Zuber 氏は次のように説明しています。“COMSOL を高く評価している点は、ジオメトリ構成、材料特性、および関連するフィジックスを駆動するこれらすべ

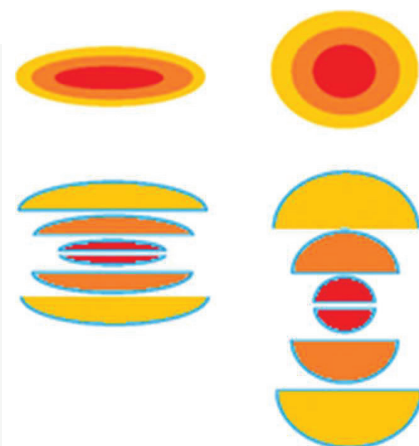


図6 等価レンズで分解された GRIN の簡略化した有限多層表現。左側に遠視、右側に近視が表されています。色は屈折率の値を表し、最も高い値が赤で示されています。

てのパラメーターにアクセスできることです。このような柔軟性は、問題に対する理解を深め、最も効果的な解決策を見出すのに非常に役立ちます”。

≫ GRIN の計算

マルチフィジックスシミュレーションにより、研究チームは、眼球の 3D パラメトリックモデルに使用されている屈折率勾配 (GRIN) など、測定不能な水晶体の機械的特性のいくつかを推測することができました。人間の目の水晶体の屈折率には微かなゆらぎがあり、これが特定の反射パターンを生み出しています。

“力学や光学のモデル化だけでは、必要な全ての情報を得ることができません。しかし、これらを全て組み合わせると、魔法が起こるのです。”

— AURÉLIEN MAURER, R&D エンジニア, KEJAKO

GRIN は、水晶体上の屈折率の空間的な連続変化で構成され、表面から中心に向かって大きくなっています。この再分割は、光の焦点距離や収差、ひいては視力に強い影響を与えます。シミュレーションにより、目のレンズの GRIN を計算することができます。これは、レンズの中を光がどのように通過しているかを理解するために不可欠です。

GRIN は、目の視力調節のための乗法因子として作用します。水晶体の調節に伴って水晶体組織（特定の屈折率を持つ）が移動すると、遠視と近視のそれぞれの極限状態に対して2種類の光学構成が得られます（図6）。

水晶体は、繊維状の細胞がタマネギのように同心円状に並んでできています。この組織が水晶体の透明性を保っていますが、これは異方的な力学的特性にも強く影響しています。モデルは、この微細構造を考慮し、ソフトウェアに備わっている曲線座標の機能を使って繊維の配置を表現しています（図7）。GRIN 値を直接測定することは非常に困難ですが、チームのパラメトリックモデル（図8）に組み込むことは、モデルの精度、ひいては提案された治療の効果を保証するために不可欠なものでした。

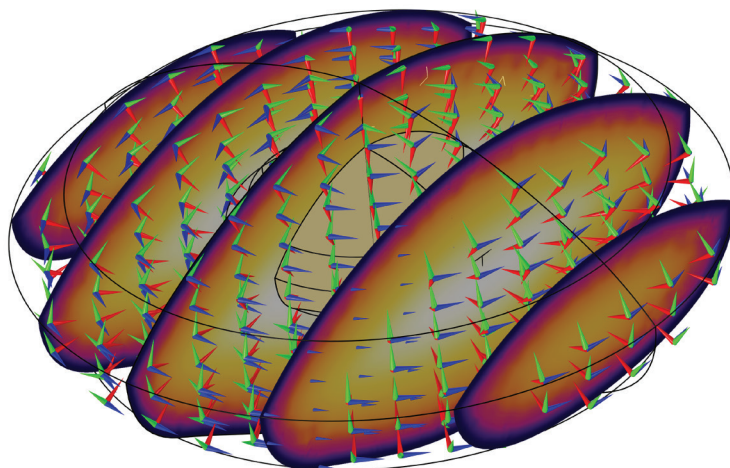


図7 レンズの異方性材料特性を表現するために使用される曲線座標系。GRIN 分布を示しています。

すべての人のためのシミュレーション

チームは現在、ソフトウェアに備わっているアプリケーションビルダーを使用してシミュレーションアプリを構築し、3D パラメトリック全眼モデルの普及を拡大し、市場の成熟に向けた準備を進めているところです。

マルチフィジックスモデルを使いやすいインターフェースのシミュレーションアプリにパッケージ化すると、Kejako の製品は簡単なプロセスを通じて臨床の場に出す準備が整います。臨床医は、標準的な OCT 画像を使って患者の眼を画像化します。この情報は Kejako に送信され、専門家チームがパーソナライズされた 3D パラメトリック全眼モデルを作成します。このモデルはさらに最適化され、カスタマイズされたファコレストレクション手順

が作成されます。

老眼の有病率は2020年までに13億人を超えると予測されています。シミュレーションの専門家でなくても、マルチフィジックスによって患者一人一人のファコレストレクション治療を作成できるようになるため、アプリは需要に応えるために不可欠なものとなるでしょう。

“シミュレーションとモデリングにより、生体内と生体外のテストにかかる時間を短縮することができました。人体で十分な結果が見られると確信し、その解決策に確信が持てたときに試験に移ります。COMSOL Multiphysics® は、それをより短期間で達成するのに役立つのです”と Enfrun 氏は付け加えました。◎

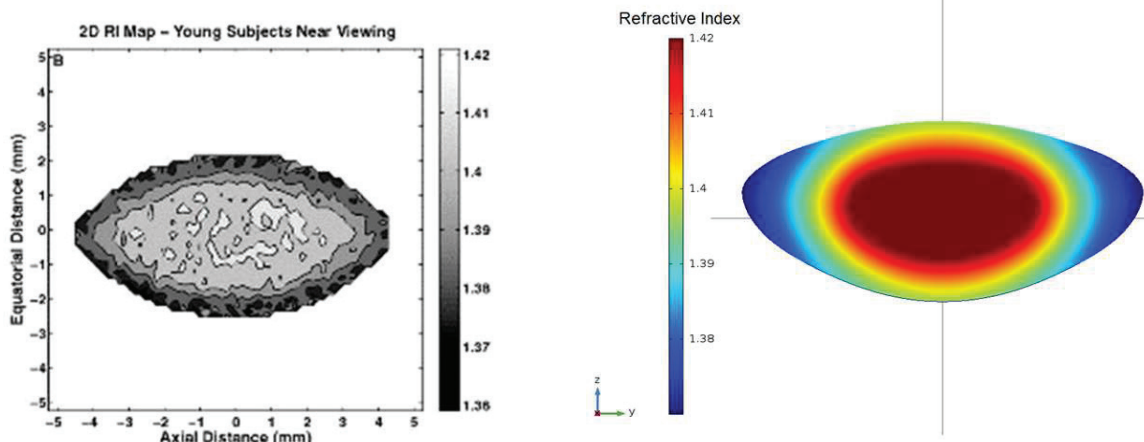


図8 左: 磁気共鳴画像法 (MRI) を用いて測定した GRIN の例。右: GRIN のパラメトリックモデル。

STMicroelectronics, Italy

信頼性の高い構造とウェアラブルシステムのためのマルチフィジックスシミュレーション

COMSOL 著

STMicroelectronics のエンジニアは、数値シミュレーションを使用し、幅広い用途のための半導体ソリューションを最適化しています。

電子機器の小型化やモノのインターネット (IoT) 機器に対する需要の高まりにより、アクチュエーター、コントローラー、ドライバー、センサー、トランスミッターなどのマイクロデバイスを設計する専門家は新しい課題に直面しています。応答性の高い機器やウェアラブルモニターから、オフィスの省エネ照明や工場の自動化まで、エンジニアは半導体の微細な部品とマクロな世界の橋渡しをし、信頼性が高く革新的な製品を生み出す必要があるのです。この変化により、エンジニアは数値シミュレーションの仮想世界でアイデアを探索することで、新しい解決策を見出すインスピレーションを見つけるようになりました。

半導体ソリューションの設計と製造において世界的リーダーである STMicroelectronics は、研究開発分野 (R&D) で 7500 人の従業員を擁しています。STMicroelectronics の技術研究開発エンジニアである Lucia Zullino 氏は、彼らの取り組みをこう説明します。“私たちの分野では、非常に小さな構造を解析し、幅広い環境とアプリケーションにわたって、様々な構成の大型パッケージとの相互作用を理解する必要があります”。

半導体メーカーにとって、材料や設計の選択は非常に重要です。そこで、材料や性能パラメーターの評価において、シミュレーションが重要な役割を担っています。“私たちの作業の多くは、COMSOL Multiphysics® ソフトウェアを使用して行われており、仮説の検証や製品の最適化に利用しています”と Zullino 氏は説明します。“STMicroelectronics の社内には約 30 名のユーザーがおり、私たちは異なる部門に所属し、様々な場所で働いていますが、いくつかのプロジェクトで使用する数学的モデリング技術に関する知識を常に構築し、共有しています”。

» 研究と製品設計のためのマルチフィジックスシミュレーション

シミュレーションは、いくつかの製品の開発プロセスの各段階におけるマルチフィジックス相互作用を理解するために使用されています。例えば、ウェハーの高速生産のためのエピタキシャル反応器の最適化、ウェットエッチングプロセスにおける反応液の流れの歪みの制御、ダイとパッケージ間のマイクロレベルでの相互作用の調査などがあります。

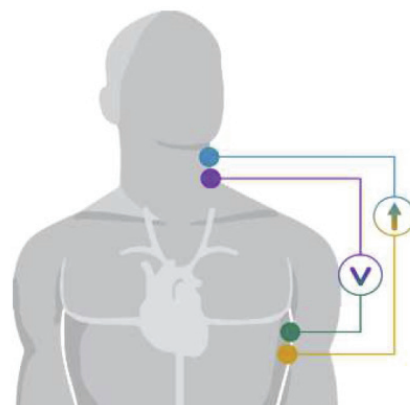


図 1 臓器の生体インピーダンスを測定するために使用される技術。

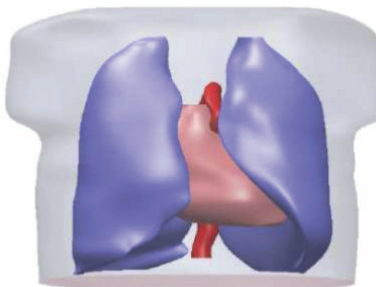
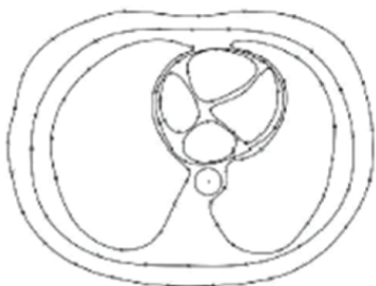


図2 コンピュータ断層撮影 (CT) 画像 (上) から作成され、CAD ツールにより後処理され、解析に必要な体積 (下) を生成するために補完された 3D モデル。

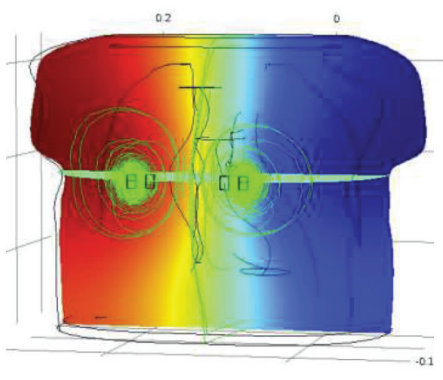


図3 人体内の電圧、電流分布を示すシミュレーション結果

STMicroelectronics のエンジニアは、マイクロチップの設計、製造に加え、光学やカメラを必要とする認識技術に用いられるマイクロミラーなどの小型アクチュエーターの設計にも携わっています。また、アクチュエーター関連の別のプロジェクトでは、プリントヘッドを調査し、圧力によって発生する気泡によるインクの移動と、PZT (チタン酸ジルコン酸鉛からなるセラミック材料) によって作動するメンブレンの使用という2つの異なる動作原理の有効性を比較するためにシミュレーションが使用されています。その結果、薄膜ピエゾプリントヘッドを使用することで、様々なインクとの互換性、印刷速度、印刷出力品質がそれぞれ向上し、プリントヘッドの寿命が延びることがわかりました。

» ウェアラブル医療モニタリング

長年にわたり、STMicroelectronics は多くの医療用アプリケーションを開発してきました。あるプロトタイププロジェクトでは、人体の心臓などの臓器の生体インピーダンスを測定するためのパッチを設計しました。研究者は、人間の臓器の医療用画像から 3D モデル (図2) を作成し、周波数領域での AC/DC シミュレーション (図3) を行い、電極の形状や位置が測定された生理学的パラメーターに与える影響を評価しました。得られたシミュレーション結果 (図4) は、実際の測定値と密接な相関があり、生理的变化を示すことができる着用可能なパッチの開発を可能にしました。このセンサーにより、医師は様々な心臓の状態をモニターしてリアルタイムでデータを取得し、最新技術を駆使して患者に最適な治療を提供することが可能になるのです。

» シミュレーションにより、ますます複雑化する課題に対応

“シミュレーションを通じて、潜在的な問題について多くのことを学び、半導体を実世界で使えるように最適化する方法を改善しました。現在では、社内外の顧客向けに、シミュレーションが製品設計の原動力となっています”と

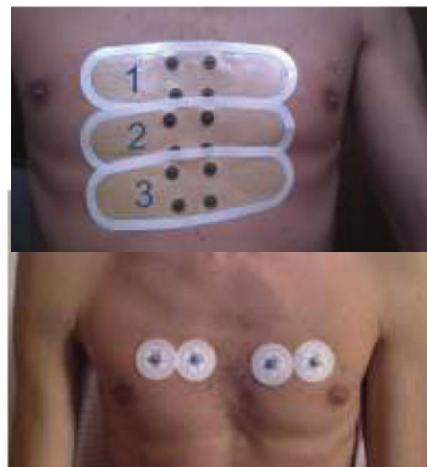
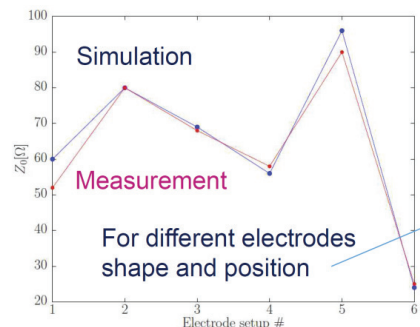


図4 様々な電極の形状と位置 (下) に対する生体インピーダンス値 (上) の測定値とシミュレーション値の比較。

Zullino 氏は述べています。Zullino 氏と同僚たちは、開発のあらゆる側面でマルチフィジックスシミュレーションを使い続ける機会を見出しています。さらに、パッケージ内部の湿度や腐食の可能性に関する研究がすでに進行中であることも明かしています。

“材料や構造をより迅速に評価し、最適なものを選別することができるため、試験時間の短縮、より良い技術的判断、より迅速なビジネス上の判断が可能になるのです”と Zullino 氏は結論づけています。“物理的な検証と比較して、新しいソリューションをゼロコストで実装し、検証することができるのです。シミュレーションは、イノベーションを推進する重要なツールの1つです”。◎

The University of Oklahoma College of Pharmacy, OK, USA

薬学カリキュラムへ定量的システム薬理学の導入

Oklahoma大学薬学部では、薬学部の博士課程の学生を対象に、人体内での薬物動態を解析するためのマルチスケールモデルの作成方法を教えています。

BRIDGET PAULUS 著

投与量の最適化、副作用の評価、臨床試験の改善、市場投入までのコストと時間の削減など、モデルに基づく医薬品開発には様々な利点があります。このような利点から、米国食品医薬品局 (FDA) は製薬会社に対して、製品開発サイクルにシミュレーションを取り入れることを奨励しています。ただし、一つだけ問題があります。多くの薬学系プログラムでは、数学的モデリングはほとんど教えられていないため、企業はシミュレーションの経験が豊富な人材を見つけるのに苦労しています。

この問題に対処するため、2014年に Oklahoma 大学健康科学センターの定量的システム薬理学研究所と薬学部が提携し、革新的なカリキュラムを開発しました。このプログラムの中で、Roberto A. Abbiati 研究助教は、Oklahoma 大学薬学部の学生を対象に、シミュレーションに関する博士レベルのコースを設計しました。この授業では、数値解析の概要と、COMSOL Multiphysics® ソフトウェアのモデリングワークフローを学びます。学生は、投与された薬物に対する人体の影響を研究する薬理学の一分野である薬物動態学に、モデリングを適用する方法を学びます。具体的に Abbiati 氏は、生命を救う可能性のある治療法を開発する際に重要な人体および標的部位における薬物濃度レベルの経時的な定量化を、モデリングによって効率化しています。

次世代の製薬研究者へのモデリング教育

薬学部の学生は様々な科目について学びますが、一般的にシミュレーションの中には含まれません。Abbiati 氏によれば、これは問題視されるべきです。“モデリングとシミュレーションは、企業が求めるスキルであることに加え、より良い実験を設計するのに役立ちます”。

Abbiati 氏の授業は、薬学分野の博士課程の学生を対象に、シミュレーションソフトウェアの活用方法を教えることを目的としています。この授業では、他の種類の数学的モデリングソフトウェアへの橋渡しをする

MATLAB® というソフトウェアを使うことから始めます。さらに、授業が進むにつれて、Abbiati 氏と学生たちは数値解析と有限要素法について深く掘り下げます。

最終的に、学生たちは COMSOL Multiphysics でモデルを構築する方法を学びます。Abbiati 氏は、モデリングワークフローの各ステップを説明していきます。学生は、ジオメトリを構築する方法 (図1の層流の例のように 2D から始める)、フィジックスを設定する方法、モデルに最適なメッシュを決定する方法 (図2)、結果の後処理 (図3) について学びます。

授業を通して、コンパートメントモデルとマルチスケールモデルの両方を作成する方法を学びます。前者は薬物動態アプリケーションの標準であり、より理解しやすい概念です。Abbiati 氏によると、標準的なコンパートメントモデルは、“人体を箱のように想定しており、1つのフラックスが流入し、1つのフラックスが流出するようになっている”そうです。コンパートメントモデリングは、微分方程式を用いて、人体内の薬物濃度を経時的に測定する簡単な方法です。しかし、この種のモデルには大きな制約があります。Abbiati 氏は、“このモデルでは、薬物が特定の組織内のどこに局在しているかを判断することはできません。これは、癌治療などのいくつかの応用において、重大な制限となります”と述べています。

ここで、マルチスケールモデリングの登場です。マルチスケールモデリ

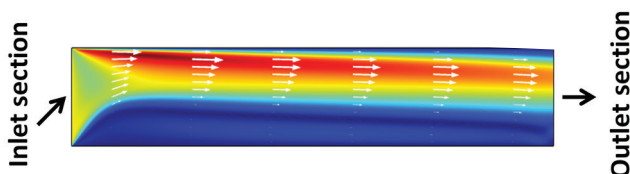


図1 流路内の層流の速度マップ。

ングは、コンパートメントモデリングに比べて生理、生物学的プロセスをより詳細に理解する必要がありますが、薬物が特定の組織や臓器にどれだけ深く浸透するかという貴重な洞察を得ることができます。この種のシミュレーションでは、人体全体、個々の臓器、単一細胞、分子レベルに至るまで、様々なサイズスケールを考慮する必要があります。一見、複雑そうに聞こえますが、Abbiati 氏は学生が学びやすいように、段階的なアプローチを示しています。

» 腫瘍治療に関する洞察を得る

Abbiati 博士は、定量的システム薬理学研究所のチームと行った自身の研究の一部を紹介しながら、薬物動態におけるマルチスケールモデリングの利点を説明しました。彼は現在、薬物と固形腫瘍の相互作用について研究しています。これらの薬物は、通常、血流に乗って移動しますが、腫瘍に到達するのは困難です。問題は、この種の腫瘍には“薬物送達を制限する物理的な障壁”があることだと Abbiati 氏は説明しています。腫瘍部位は高圧であることが多く、例えば薬剤が浸透しにくくなるのです。

“私は COMSOL® を使用して、腫瘍の物理的構造が薬物送達の障壁となる理由と仕組みを解明しています”と Abbiati 氏は述べています。このような洞察を得るために、マルチフィジックスシミュレーションを使用して、微小血管内の血流、腫瘍間質内の薬物輸送、腫瘍細胞との薬物相互作用をモデル化しています。Abbiati 氏は、流体が薬物を運ぶと仮定して、腫瘍塊内の圧力勾配に従って流体がどのように動くかをモデル化しました。次に彼は、薬物濃度を表現するために、希釈種の輸送インターフェースを使用しました。

Abbiati 氏は、このモデルを使って、“腫瘍の物理的構造の時間的な変化に応じて、薬剤が腫瘍に浸透する深さを判断することができた”と述べています (図4)。マルチフィジックス解析の利点として、薬剤がどの時間、どの腫瘍のどの位置にあるかを表現することができました。彼の研究から、マルチスケールモデリングが薬物動態学に有用なツールであることは明らかであり、研究者は薬物濃度が人体から受ける影響をより良く理解できるようになりました。

Abbiati 氏は博士課程の薬学系の授業でシミュレーションを教えることで、将来の医薬品開発プロセスを大幅に改善できる医薬品研究の貴重なスキルを学生に教えています。それに加えて、学生はシミュレーションの素養を身につけて卒業するため、社会人になったときに製薬会社にとって魅力的な人材になります。◎

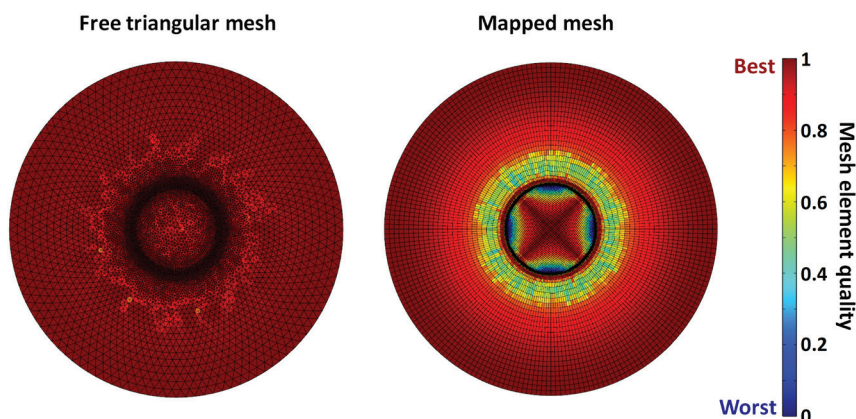


図2 学生に様々なメッシュの種類を紹介するために使用されるメッシュの比較

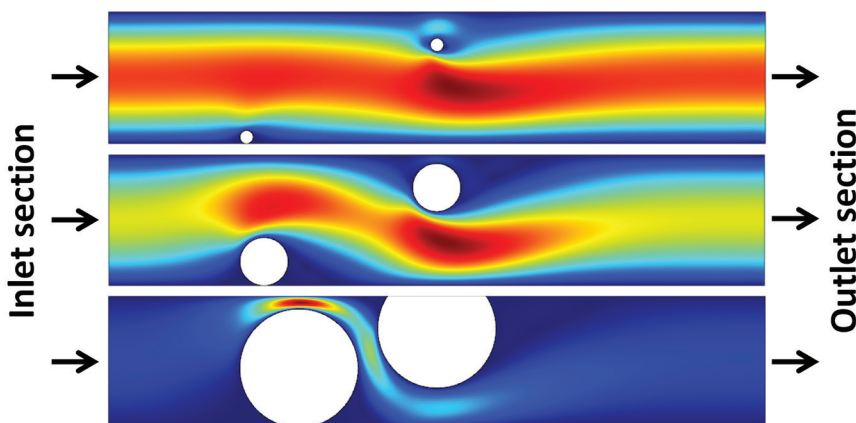


図3 大きさの異なる障害物がある流路内における層流の速度パターン (Abbiati 氏の授業での例)。

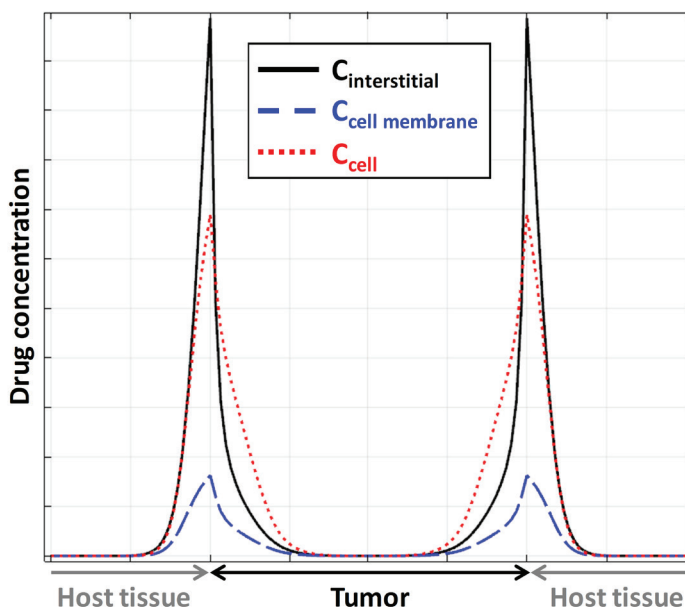


図4 腫瘍内の薬物濃度プロファイル

Medtronic, CO, USA

マルチフィジックスシミュレーションで進化する MEDTRONIC のアブレーション技術

GARY DAGASTINE 著

この新技術は、医師がアブレーション治療を計画、実施する能力を高め、患者の予後向上の可能性を広げます。

軟部腫瘍を高周波の電磁波エネルギーで破壊するアブレーションは、数十年前から行われていますが、近年、その基礎となる技術が進化しています。

低侵襲組織治療の指標は、長い間、電流を流して異常組織を死滅させることとされてきました。これは、熱アブレーションと呼ばれるプロセスで、組織が破壊されるまで加熱することによって行われます。エネルギーは電磁スペクトルの無線周波数 (RF) 範囲内の 500 kHz で供給されるため、これらのシステムは RF アブレーションシステムと呼ばれています。

近年、マイクロ波 (MW) アブレーション技術も商業的に実用化され、ますます普及しています。MW 周波数では、振動電磁場を利用して熱アブレーションを行います。Medtronic は、世界有数の医療技術およびサービス企業であり、RF およびマイクロ波アブレーション技術のリーダーです。RF および MW システムの両方では、アブレーションのためのエネルギーは、1つまたは複数の針状のプロープを使用して適用されます。

Medtronic の最新の技術革新である Thermosphere™ 技術搭載の Emprint™ アブレーションシステムは、他の技術やデバイスよりも予測可能で再現性の高い結果を提供します (図1)。これらの利点は、Thermosphere™ を使用すると、周囲の組織環境から独立した電磁場の精密な制御が可能になることに起因しています。

» より良い予測可能性を目指して

調査によると、医師はアブレーションのパフォーマンスについて、予測可能性が最大の懸念点であると考

えています。予測可能性が高ければ高いほど、医師はより安全、効果的、かつ時間のかからない治療計画を立てやすくなります。その性質上、RF アブレーションが望ましい結果をもたらすことを確信することは困難です。電気伝導度が異なるため、一部の組織は他の組織よりも RF 加熱を効果的に受けにくくなります。さらに、標的組織の温度が 100°C に近づくと、組織内の水分が蒸発し始め、電気伝導率が急速に低下します。そのため、細胞を破壊するのに十分な高温を発生させることが難しくなるのです。

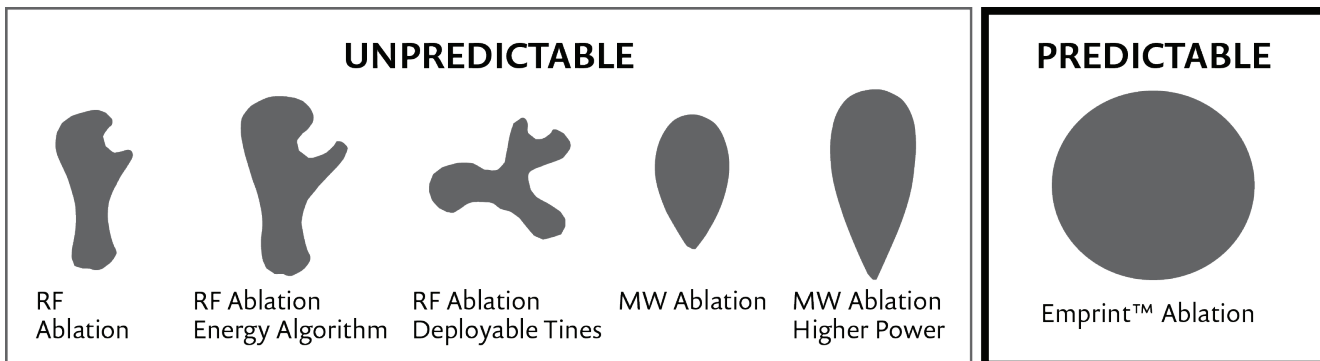


図1 左: 様々なアブレーション技術を使用した結果、予測できない組織切除ゾーンの形状。右: Thermosphere™ テクノロジーを備えた Medtronic の Emprint™ アブレーションシステムは、標的部位や組織の種類にかかわらず、予測可能な球状アブレーションを実現します。

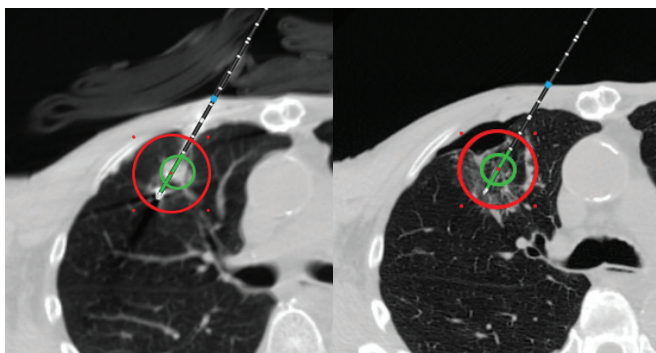


図2 左の写真は、アブレーションプローブの配置を示すもの。緑色の円はターゲット（病変が位置する場所）、赤色の円はアブレーションの対象となるマージンを示しています。右の画像は、アブレーションが行われた後の部位。

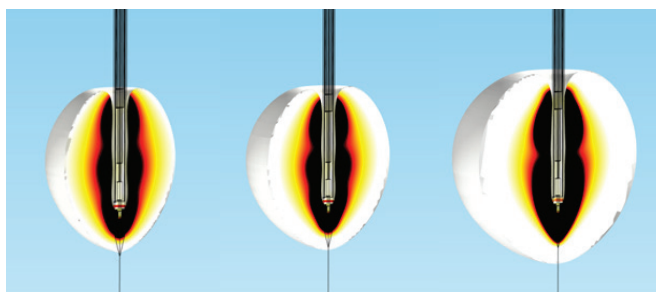


図3 これらの結果は、熱損傷計算によって求められた電力損失密度、すなわちアブレーションの程度を示しています。アンテナと周辺組織のマッチングは最初は十分に一致しており、施術中の組織温度の上昇に伴い一致（=アンテナパターン）が経時的に変化しています（左から右へ）。

MW アブレーション技術は、組織内に放射される電磁場を利用することで、これらの制限を克服しようとするものです（図2）。しかし、実際には組織の種類やアブレーション時の水の気化によって、電磁場の大きさや形状が変化します。

Emprint™ アブレーションシステムと Thermosphere™ テクノロジーは、予測可能性を実現するものです。これにより、組織と温度にわたって電磁場を正確に制御できるため、医師は供給される熱エネルギーを容易に制御することができます。

リアルタイムでのアブレーションのモニタリング

Medtronic の低侵襲治療グループ (MITG) の初期技術部門の主任エンジニアである Casey Ladtkow 氏は、“現在の課題は、アブレーションの性能をリアルタイムでモニターすることです”と述べています。“現在、アブレーションを行う際、医師は処置の効果についてリアルタイムで継続的にフィードバックを得ることができません。最初から最後まで、リアルタイムで何が起きているのかが正確に分かれれば、アブレーション治療の効果も上がるはずだ”と語りました。

インターベンショナルオンコロジーに特化した約40名のスタッフを擁する彼のユニットの使命は、痛みを和らげ、健康を回復し、寿命を延ばすための処置的ソリューションを提供することです。彼とそのチームは、予測可能な性能と効果をさらに高いレベルで実現するために、COMSOL Multiphysics® ソフトウェアを使用して新しいアブレーションプローブを開発しています。

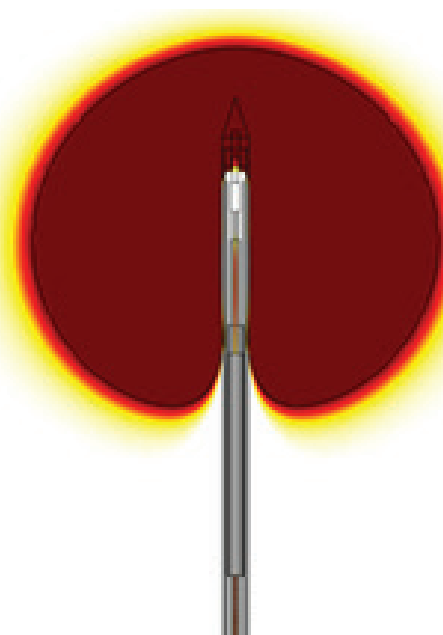


図4 プロットで、予測される切除量、つまり予測される組織損傷の断面を示しています。この情報をもとに生体伝熱計算式を修正し、組織内の灌流条件を修正することができます。赤い部分は灌流が存在しない凝固組織を表し、白い部分は正常な灌流の領域を表します。これにより、生体伝熱方程式の灌流項の現実的なオン/オフ状態を作り出し、モデルをより正確にすることができます。

開発段階のプロジェクトの1つは、プローブの設計を最適化し、より正確なアブレーションゾーンを形成し、放射計を使ってリアルタイムにフィードバックできるようにすることです。

放射計は電磁波を測定し、電磁波場の空間分布を明らかにすることができます。Ladtkow 氏のチームは、Medtronic のプローブに放射計を組み込み、アブレーションゾーンに関するリアルタイムのフィードバックを臨床医に提供することを目指しています。これにより、臨床医は治療中に必要に応じて治療部位を微調整することができ、周囲の健康な組織への影響を最小限に抑えながら、放射線が標的組織を破壊できるようにします。

研究チームは COMSOL Multiphysics とその RF モジュールを使用してプローブをモデル化し、その放射/照射および受信/監視特性の理解と最適化に役立てています。“MW アブレーションシステムの性能と精度は、複数の物理的領域で同時に発生する数多くの動的要因に影響されます。

COMSOL® ソフトウェアは、関連する複雑なモデリングを迅速かつ容易に行うことができ、これらの連成効果を理解して設計を改善するのに役立ちます”と Ladtkow 氏は述べています。

シミュレーションによる、高速かつ安全な設計、最適化、プロトタイピング

このような複雑なデバイスの場合、物質的なプロトタイプを何度も作って評価するという従来のやり方は、デバイスの性能に影響を与える多くの物理的要因の間の関係が複雑で、問題外です。

チームは、同じデバイスに放射測定センシングを組み込んだエネルギージェーターとテストデザインをモデル化しました。異なる条件下での放射測定性能を決定するために、放射性プローブハードウェア周辺の熱と電磁気の結合効果をシミュレートしました（図3）。

Ladtkow 氏は、組織が凝固すると血流が停止することを考慮し、灌流項を含む生体伝熱方程式を用いて生体組織内の熱伝達

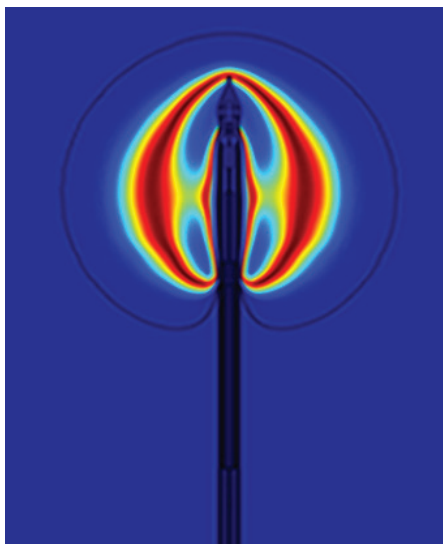


図5 シミュレーションの結果は、プローブの周囲の組織の熱容量変化を示しています。これは、その組織内の水の相変化によって支配されています。MW 放射の波長は、液体の水と気化した水では大きく異なるため、どこで水が沸騰しているかを知ることは重要です。

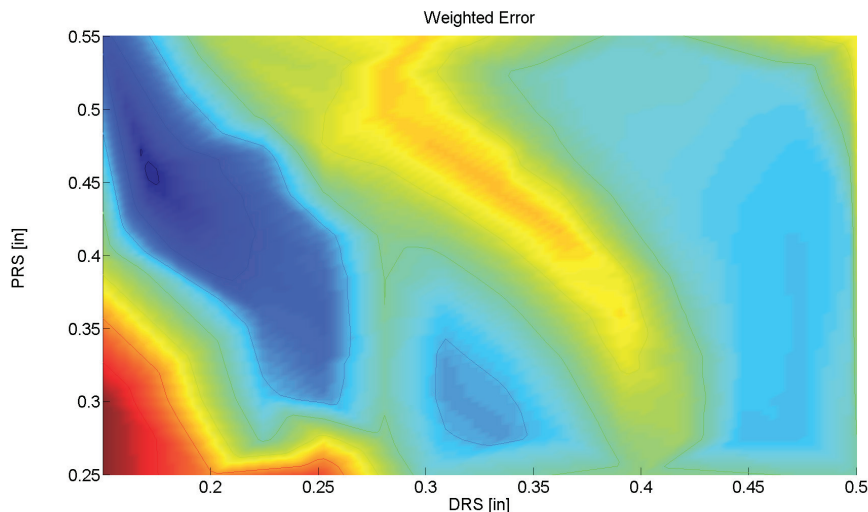


図6 加重誤差プロット。青い部分は、照射されたアブレーションエネルギーに対して反射パワーが低く、レーザー性能が良好な領域を示しています。これは、優れたアブレーションデバイスかつ優れた放射計であるアンテナ構成を表しています。

を解析しました (図4)。これにより、研究チームは腫瘍周辺の細胞への熱輸送を理解し、効率的かつ予測可能なエネルギー供給を実現するための温度分布を予測することができました。

さらに、反応速度の温度依存性の研究 (アブレーションゾーンの大きさを理解するため)、組織に入るエネルギー量と放射体に反射されるエネルギー量を決定するための放射計のモデリング、液体から気体への相ダイナミクス (図5) など、他の研究も行いました。“後者は、波長が変化するため、組織内の水の量を知ることが、放射計の挙動を知る上で重要だからです”と彼は述べています。“COMSOL でこのモデルを実装するのは簡単です”。

シミュレーションの結果、アンテナの近位放射部 (PRS) を長く、遠位放射部 (DRS) を短くすることで、効率の良いアブレーションラジエーターと効率の良いレーザーが得られることがわかりました。これらの研究の結果 (図6)、放射計を内蔵したアブレーションラジエーターのプロトタイプと、内蔵プローブの性能を示す結果が得られています。

» 不可能から可能へ

“COMSOL がなければ、エミッターとレーザーを統合した最適なソリューションを見つけるために十分な実験を行うことは不可能でしょう。COMSOL を使用すれば、他の方法では調査しなかったであろうアーキテクチャでも、統合されたデバイスを実現できる可能性があることがわかります”と Ladtchow 氏は続けます。

彼のチームは COMSOL® ソフトウェアと MATLAB® ソフトウェアを併用しており、この組み合わせにより、高度に洗練されたアルゴリズムを持つ複雑なモデルを迅速かつ容易に最適化する強力な能力が得られると述べています。彼はまた、COMSOL Multiphysics のアプリケーションビルダーをモデリングワークフローに統合したいと考えています。これにより、チームは独自のモデルを維持しながら、パートナーが異なる設計をテストおよび検証するためのシミュレーションアプリを作成することができるようになります。

“私たちのシミュレーションに基づいて、臨床医が正確なエネルギー照射を行うだけでなく、アブレーションをリアルタイムでモニターで

きるアブレーション装置の導入の可能性が見えてきました”と Ladtchow 氏は述べています。“マルチフィジックスシミュレーションは、他の方法では不可能だった、設計の迅速な開発、評価、最適化を可能にしてくれました”。◎

“マルチフィジックスシミュレーションは、他の方法では不可能だった設計の迅速な開発、評価、最適化を可能にしてくれました”

— CASEY LADTKOW, 主席エンジニア, MEDTRONIC



左から Medtronic のチームの Morgan Hill 氏, Casey Ladtchow 氏, Robert Behnke 氏

参考文献

治療方法の改善, 機器の設計, 生理学的プロセスの理解など, バイオメディカル分野でのシミュレーションの活用方法について, さらに詳しく知りたい方は, 以下の記事をご覧ください: www.comsol.com/blogs

バイオMEMS

- オンデマンド DNA 合成用のシリコン MEMS チップの開発
- 糖尿病治療のためのインスリンマイクロポンプ設計の評価
- 慢性腎臓病を監視する CSRR ベースのセンサーの設計
- 誘電泳動分離
- よりスマートなヘルスケア: 生物医学アプリケーション向けの RFID タグの設計

治療方法

- 組織ファントムを介した HIFU 伝播の分析
- モデリングによる腫瘍の電気化学的治療の考察
- ESRDP 患者の治療のための血管アクセスの改善

デバイス設計

- COMSOL Multiphysics® での迅速な検出テストのモデル化
- マルチフィジックスシミュレーションによる NIV マスク設計の最適化
- 血流測定のための磁気流量計の分析
- シミュレーションを使用した MRI バードケージコイルの設計と最適化
- アプリで膜透析装置の汚染物質除去を研究
- マルチフィジックスシミュレーションを使用したダイアライザー設計の最適化
- COMSOL Multiphysics® による動脈自己拡張型ステントの解析

生理学シミュレーション

- 心臓弁における流体と構造の相互作用のモデル化
- 生物医学アプリケーションのモデリングガイダンスを提供する新しい FEM ブック
- 生物学的応用のための細胞の機械的挙動の分析

COVID-19 後の世界における医療機器設計の再考

DANIEL SMITH 著

COVID-19 安全プロトコルの一部として、医療機器の試験、選択の手順、および医療施設へのアクセスが制限されているため、新しい医療技術の導入が妨げられています。業界は、状況が落ち着き、試験が再開できるようにするときのために、新しい技術への切り替えを加速する準備ができています。一例として、デバイス会社は、腫瘍を外科的に標的にするか、細胞への薬物送達を改善するために、電場を印加して細胞膜の透過性を高める可逆的および不可逆的電気穿孔を採用する方向に進んでいます。この手法は、従来の RF アブレーションに固有の欠点のいくつかを除去してくれますが、より高い強度でより短いエネルギーパルスが必要になるため、電力供給系にも課題が生じます。

Emphysys のような技術開発企業は、この課題に取り組んでいます。当社の科学者とエンジニアは、マルチモーダルな高周波エネルギー生成とソフトウェア制御システムの専門知識を持ち、設計中のシステムを完全に理解するための高度なシミュレーション能力も備えています。数値シミュレーションと組み合わせることで、従来予想されていたよりもはるかに短い時間で、エネルギーベースの医療機器のプロトタイプを迅速に作成できる強力なグループが作成されます。

当社は、半導体製造装置で使用されるプラズマ源の発電機をルーツとしています。そのため、10ワットから100キロワットまでの RF ジェネレーター、DC からマイクロ波までの周波数、および閉ループ制御システムで実行される単一および多周波数の正弦波からカスタムパルス波形までの波形を構築してきました。

この組織的な知識は全て、電力要件が通常100ワット未満で、周波数が数百キロヘルツのオーダーである医療機器分野に完全に適合しています。熟練した技術開発企業は、神経刺激や組織の炭化などの望ましくない影響を最小限に抑える方法で、電気穿孔用の医療機器におけるカスタム波形を設計することができます。私たちは、COMSOL Multiphysics® 内にて専用のフィジックスインターフェースを開発して、この電気穿孔プロセスとデバイス自体をモデル化しました。

“シミュレーションによって提供される動作範囲とは、通常、電源が最初の反復で製品のニーズを満たすことができることを意味します”

電気穿孔シミュレーションをミクロ（個々の孔）とマクロ（ハンドピース全体）の両方のモデルで実行すると、パルス時間、ピーク電力、電流、または電圧、およびパルスが RF 信号の場合、周波数の観点から電源の動作範囲を作ることができます。これにより、電源の要件仕様を作成できます。これはエンジニアリングチームが社内で作成します。シミュレーションによって提供される動作範囲は、通常、電源が最初の反復で製品のニーズを満たすことができることを意味します。

さらに、シミュレーションによって、ハンドピースまたは患者アプリケーション自体を最適化して、体重や筋肉密度などの点で人によってわずかに異なるため、患者の特性インピーダンスの広い範囲で機能するようにすることもできます。電源とハンドピースの設計仕様が可能になると、電子ボード、制御システム、およびデバイスへのユーザーインターフェースを含むソフトウェアを構築し、システムにシームレスに統合できます。このプロセスの全ての段階を社内で行えるということは、コンセプトから機能プロトタイプに移行するのにかかる時間の点で競争力を与えてくれます。

このような一連の機能は、プロジェクトの復旧にも適しています。COVID-19 後、医療機器の治験が正常に戻れば、多くのプロジェクトが予定より大幅に遅れることになります。Emphysys は、そのようなプロジェクトを、システム設計の面でも、プロジェクトのタイムラインの面でも、軌道に乗せるノウハウを持っています。今後は、従来の熱によるアブレーションではなく、電気穿孔を用いた新世代の医療機器が登場することが期待されます。当社の企業理念と従業員の多様なスキルによって、この業界のトレンドに乗ることができるでしょう。



著者について

Emphysys のモデリングおよびシミュレーション担当ディレクターである Daniel Smith 氏は、16年間のモデリングおよびシミュレーションの経験を持ち、12年間 COMSOL の北米開発責任者として MEMS、プラズマ、マイクロ流体工学、粒子追跡、光線光学、半導体および分子流モジュールの開発を監督してきました。それ以前は、MKS Instruments で、様々なタイプの流体校正およびプラズマシステムのモデリングと最適化を担当していました。彼は応用数学と数値計算の両分野で修士号を取得しています。www.emphysys.com