

**SIEMENS**

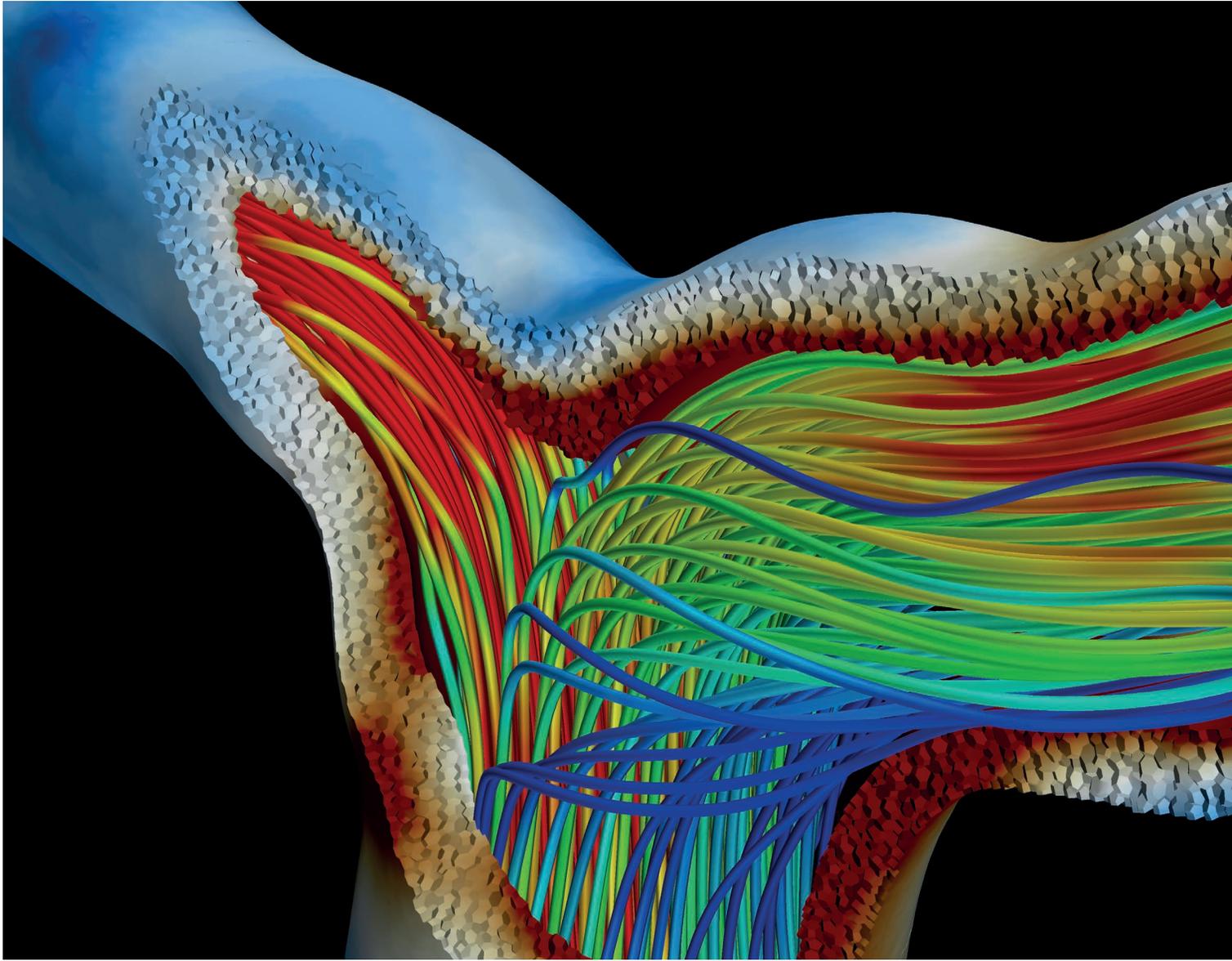
*Ingenuity for life*

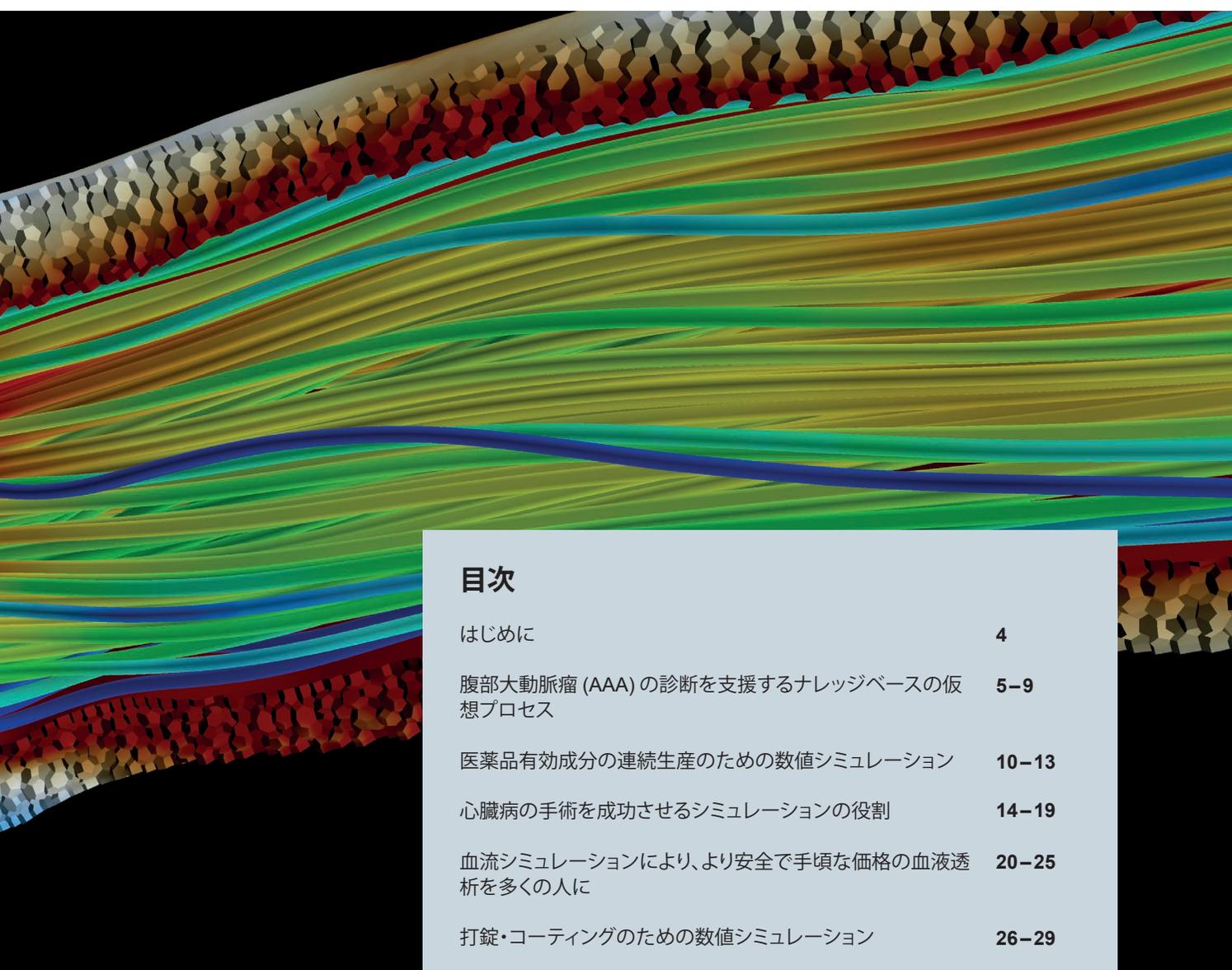
シーメンスデジタルインダストリーズソフトウェア

# より良い設計をより速く

医療機器および医薬品業界における複合領域  
シミュレーションと設計探索

[siemens.com/software](https://www.siemens.com/software)





## 目次

はじめに	4
腹部大動脈瘤 (AAA) の診断を支援するナレッジベースの仮想プロセス	5-9
医薬品有効成分の連続生産のための数値シミュレーション	10-13
心臓病の手術を成功させるシミュレーションの役割	14-19
血流シミュレーションにより、より安全で手頃な価格の血液透析を多くの人に	20-25
打錠・コーティングのための数値シミュレーション	26-29
嬉しいニュース: シミュレーションで歯科インプラントを改善	30-35
CFDでワクチンの安全な製造プロセスを確保する	36-41
振戦を抑制する薄型装具の設計をCFDで最適化	42-45
Simcenter STAR-CCM+を使用したハイテク手術室のCFD解析	46-49

# はじめに

ライフサイエンス (生命科学) 分野では、新薬や医療技術を開発する方法がかつてないほど変化しています。この分野で先見性のある企業は、モデリングやシミュレーションを取り入れて、コストを削減し、リスクを緩和しながらイノベーションを促進しています。最終的に、医薬品や医療機器を向上させ、患者の転帰を大幅に改善することにつながります。

近年の大きな変化として、アメリカ食品医薬品局 (FDA) は、実験的試験や臨床試験を補い、規制当局の承認を加速させる有効なツールとして、シミュレーションベースの製品開発や仮想プロトタイピングを広く認めるようになってきました。ASME V&V 40 やMDIC、Avicennaなどの戦略は、このような取り組みを牽引し、医療機器業界でベンチトップ試験や臨床試験を補完するシミュレーションの活用を広げようと働きかけています。同様に、医薬品業界でも、CSOPSのような共同事業体が、バッチ製造から連続生産への移行を推進しています。これは、プロセスを見直す際に、シミュレーションを早い段階から取り入れる絶好の機会となり、ROIを最大化するまたとないチャンスになります。

ただし、シミュレーション技術が進歩し、規制当局からも承認とサポートが受けられたとはいえ、最も重要な要素、つまり専門技術と人材は各企業で準備しなければなりません。大手の医療機器メーカーや製薬

会社は、人材の確保と技術への投資が重要であることを認識し、臨床試験にシミュレーションを取り入れ、製造プロセスの近代化に活用し始めています。ライフサイエンス業界でも、自動車業界や化学プロセス (CPI) 業界の経験豊富な企業に支援を働きかけ、大手製薬会社のプロセスエンジニアリングを全面的に見直し、医療機器メーカー内に新たな設計および試験手法を取り入れようと努めています。シーメンスデジタルインダストリーズソフトウェアは、業界トップクラスのソリューションを提供し、仮想的な生命医科学・医薬研究所という共有ビジョンの実現に全力を尽くしています。また、実験、ベンチトップ試験、臨床試験、エンジニアリング設計の間の隔たりをなくすために、最新の技術と自動ワークフローを提供し続けています。シーメンスのソリューションによって、顧客はきわめて複雑な物理特性や形状を検証することができ、医療機器の設計から医薬品の製造プロセスまで幅広く活用することができます。

この特別レポートの論文では、医療機器の設計から医薬品の製造プロセスまで、さまざまな用例を紹介しています。この特別レポートによって、シミュレーションが設計・製造プロセスに不可欠なものとして活用されるようになれば幸いです。シーメンスはそのための支援を提供します。

# 腹部大動脈瘤 (AAA) の診断を支援するナレッジベースの仮想プロセス

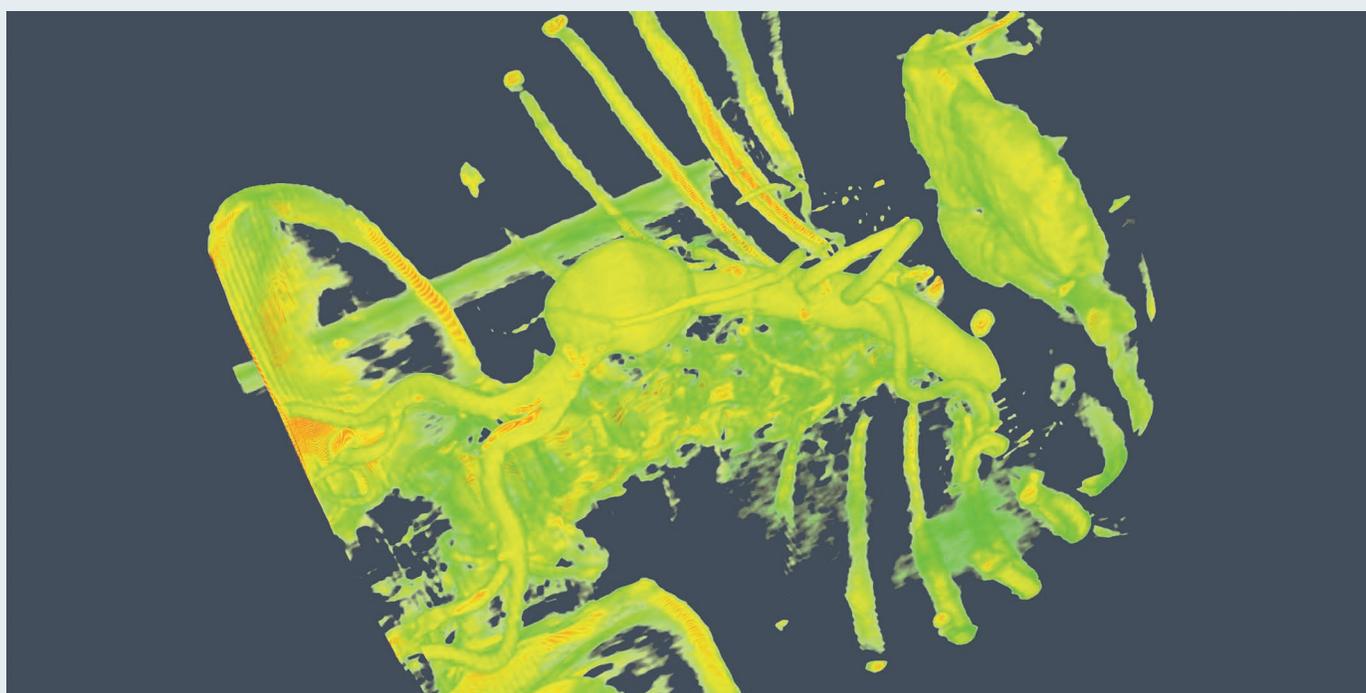


図1 AAAのCTスキャン (容積の可視化)。見やすくするために色を使って表示

## はじめに

ストレスの多い生活スタイルやさまざまな病気は、人間の体を脆弱にします。病気のなかでも、腹部大動脈瘤 (図1) は深刻で、致命的なケースも多い疾患です。腹部の血液循環系に関連した疾患で、65歳以上の男性5%と女性1%に見られます。腹部大動脈瘤 (AAA) は血管壁を弱め、破裂すると大量の血液が腹腔内に流れ込む可能性があります。このような破裂は、80~90%の症例 (病院受診前死亡例を含む) で致命的になりますが、選択的修復も最大径が男性で5.5cm、女性で5.0cmのAAAにしか考慮できません。一般的に、病的なAAAへの治療は、形状と患者が知覚する痛みに基づいて行います。医師は、スキャン装置

で撮影した腹部の画像を解析した上で、手術の可能性を検討します。常に手術が必要なわけではありませんが、問題が過小評価されることもあります。したがって、外科医が判断を下すには、指標 (リスク指標やリスクスコア) が必要だということになります。ここ数年、数値流体力学 (CFD) などの計算ツールや組み込み自動化、Webサービスなど、多くの新しい診断技術が開発されてきました。これらのツールや技術は、定量的で、客観性と再現性が高く、個々の患者に特定しない仮想的な性質から倫理面でも優れており、従来の手法に比べてコストも削減できます。人体動脈内の血流解析に計算ツールを使用するケースは、ここ数年で飛躍的に増えています。このようなツ

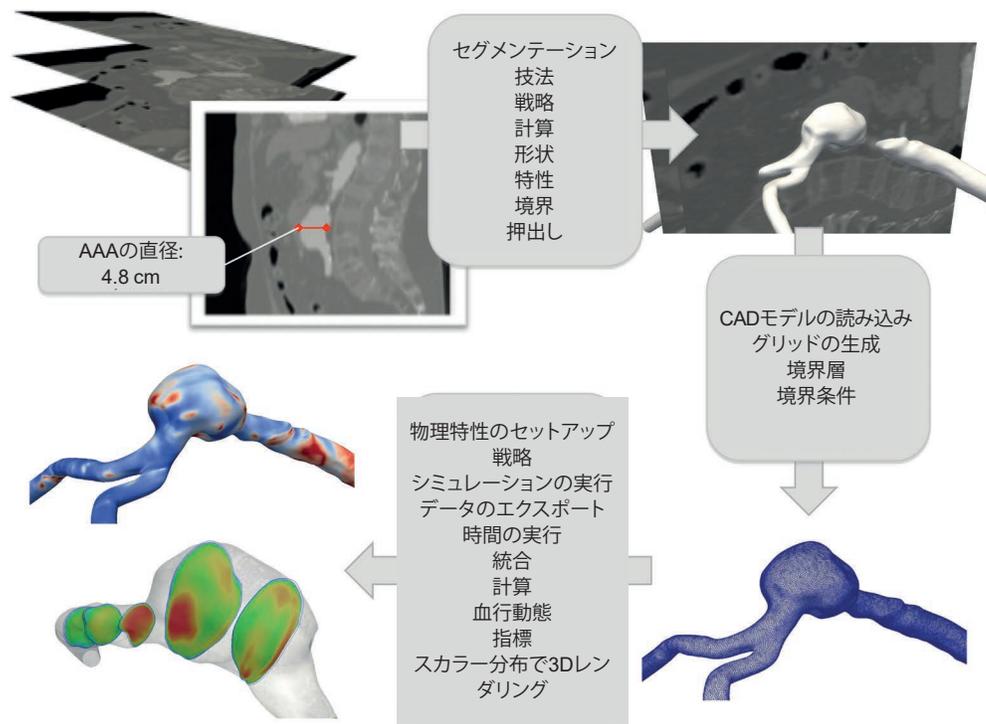


図2 組み込みワークフローの表現

ルは血行動態に関する信頼性の高い詳細な情報を提供するため、研究者は、従来の工学的な流量測定ではほとんど対処できなかった多くの問題を検証できるようになりました。また、新しい画像処理技術のおかげで、実際の形状や血流条件に基づいて計算することが可能になりました。こうして完全な3D CFDモデルが大幅に改善しました。今日ではCFDによって、血管床の生体力学的なプロセスにおける局所的な血行動態について迅速かつ正確な研究が可能になり、専門家は臨床診断や外科処置をこれまで以上に効率的に試験および検証できるようになりました。最新のツールは、個々の患者のCFDシミュレーションが実施できるように開発されています。これらの技術を用いながら、時間平均壁面せん断応力 (TAWSS) や振動せん断指数 (OSI) といった従来の診断ツールの画像処理法も活かしながら、破裂リスクの新たな指標を開発しました。

#### 解析

この研究では、シミュレーションを実行してルール、戦略、手順を導き出し、前処理から後処理までのワークフロープロセスを自動化しました。前処理段階では、基準となる形状を使用しました。図2は、ナレッジベースのJavaスクリプトを使って実現したワークフローで、Simcenter STAR-CCM+™ のメッシュ生成ツールとソルバーを自動化したものです。リスク指標として、振動せん断指数 (OSI) を使用しました。この指標は、心周期中に大きく振動するWSS値 (壁面せん断応力) を示す血管壁領域を特定するために使用されます。OSIは、次式で定義されます。

$$OSI(s) = 0.5 \cdot \left[ 1 - \frac{\left| \int_0^T WSS(s;t) \cdot dt \right|}{\int_0^T |WSS(s;t)| \cdot dt} \right]$$

ここでは、s は壁面の位置、T は心周期です。

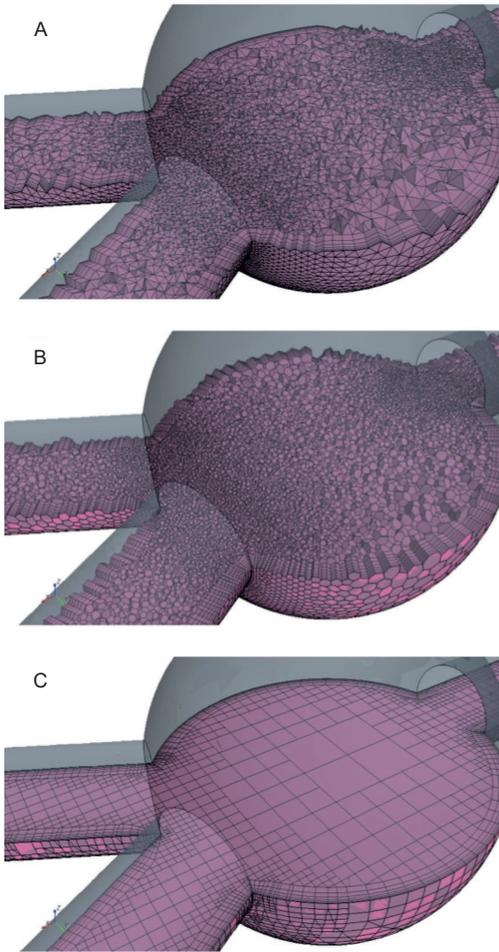


図3 グリッドトポロジの例  
A: 四面体ベース B: 多面体ベース C: 六面体ベース

### 前処理

Simcenter STAR-CCM+を使って、複数のメッシュトポロジとグリッド細分化法を評価しました(図3)。これらは多面体要素、非共形の六面体および四面体要素をベースにしており、いずれも境界層の押し出しによって血管壁付近の速度勾配を正確に計算しました。グリッドの感度解析は、Roache氏[1]が提案している検証手順に従いました。メッシュの数は、30万から約140万セルまでさまざまでした。また図4に示すように、プリズム層の寸法をさまざまに変えて得た解を比較することで、境界層の影響を考慮しました。

### ソルバー処理

解法プロセスを自動化するために、物理特性とソルバーのセットアップを決定する必要がありました。血液の挙動をモデル化するために、種類の異なる2つの流体を比較しました。(a) 標準的な特性を持つ単純なニュートン流体と、(b) べき乗則

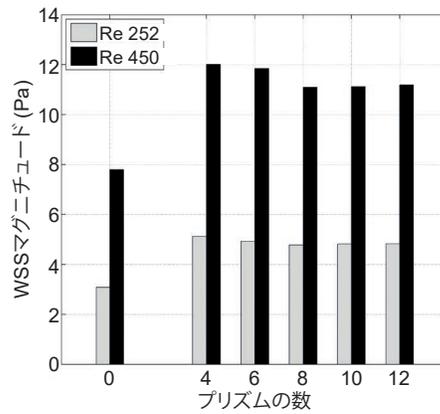


図4 プリズム層の影響の検証

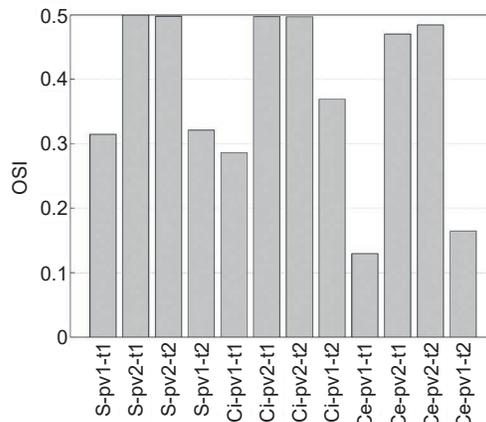


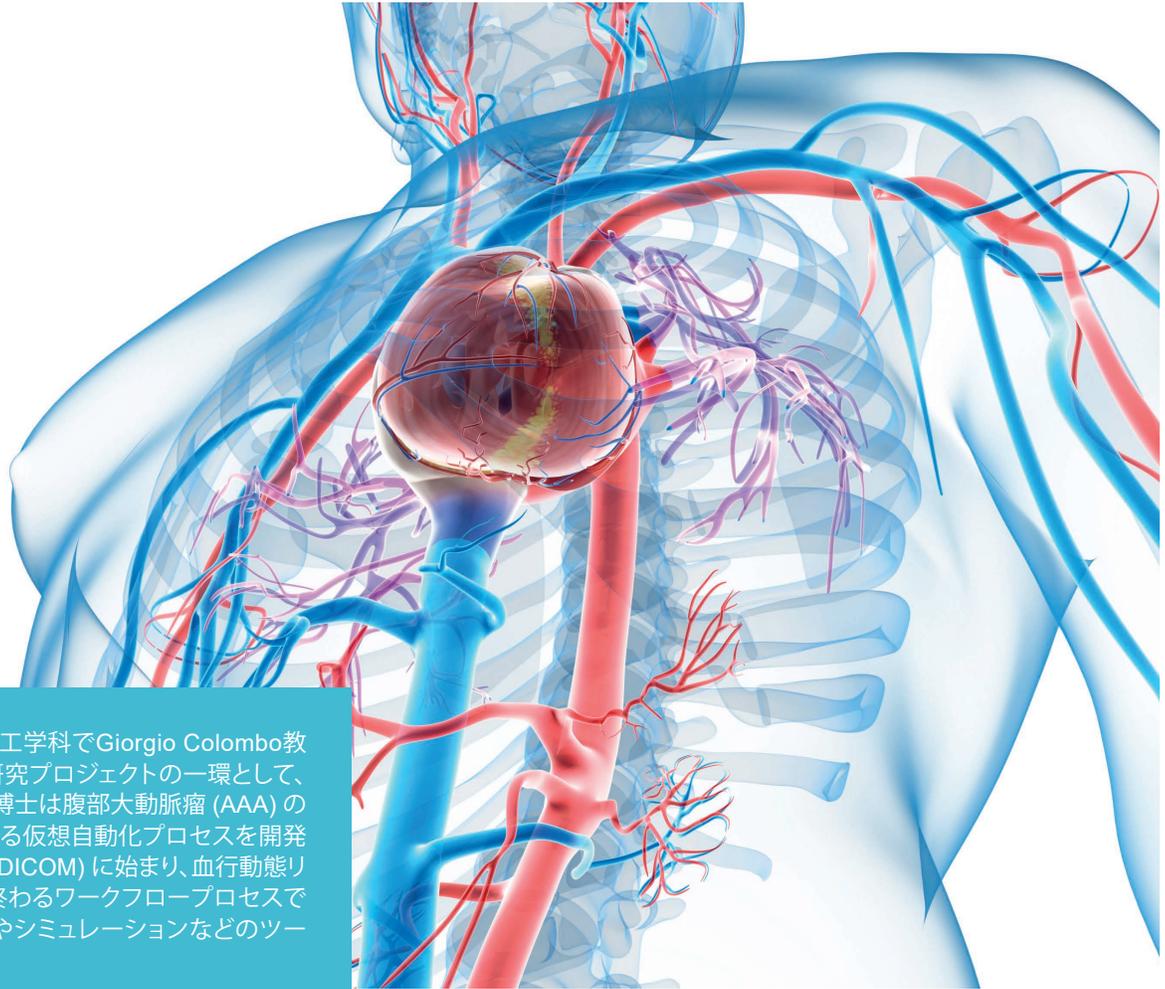
図5 複数の数値計算スキームで計算した振動せん断指数 (OSI)

レオロジーを持つ非ニュートン流体です。時間ステップと内部反復の回数による影響は、メッシュの評価に用いたのと同じ体系的なアプローチで評価しました。

物理特性とソルバーのパラメーターを変えずに、複数の数値計算スキームをテストして比較しました。

- ソルバー: 分離型解法 (S)、結合陰解法 (Ci)、結合陽解法 (Ce)
- 圧力 / 速度の結合: 一次、二次の風上対流スキーム (pv1, pv2)
- 時間離散化: 一次、二次の風上対流スキーム (t1, t2)

図5は、複数の数値計算スキームで計算したOSI値を比較したものです。図6では、ベンチマークモデルの時間履歴と血管内の速度マグニチュードの最終平均値を報告しています。



ミラノ工科大学機械工学科でGiorgio Colombo教授が指導する博士研究プロジェクトの一環として、Simone Bartesaghi博士は腹部大動脈瘤 (AAA) の診断と治療を支援する仮想自動化プロセスを開発しました。医用画像 (DICOM) に始まり、血行動態リスクの3D可視化で終わるワークフロープロセスでは、CFDモデリングやシミュレーションなどのツールを使用します。

### 後処理

数値解を可視化するために、血管の表面と内部にスカラープロットを描いて多くのパラメーターの変動を示しました。さらに、時間的解 (solution-in-time) をエクスポートすることで、壁面せん断応力 (WSS) 成分を統合し、血行動態リスク指標を計算することができました。図7は、後処理の画像のサンプルです。

### まとめ

この研究では、腹部大動脈瘤のケースにおいて、グリッドやソルバーモデル、流体 (血液) の特徴の選択が、特定のパラメーター (血管の圧力、流体速度、張力、応力状態) の計算にどのように影響するかを評価しました。グリッド生成について検証した結果、物理的特性をできるだけ実際に近い形で表現するのに適した離散化手法の定義が導き出されました。非共形の六面体グリッドを使った表現は、ほかの非構造グリッドに比べて数値計算の離散化誤差が少なくなります。多面体メッシュや四面体メッシュを使用すると、

グリッドはより細分化されるため、セル数も多くなり、より多くの計算時間とリソースが必要になります。また、WSSを正確に計算するために、境界層の解像度を高くする必要があります。解法段階では、自動化プロセスのパラメーターとして、適切な時間ステップと内部反復数、数値スキーム、流体レオロジーが抽出されました。

### 著者

Simone Bartesaghi博士。イタリア、ミラノ。機械工学博士号取得。2012年まで、イタリアのミラノ工科大学機械工学科で博士候補。

Giorgio Colombo教授。イタリアのミラノ工科大学機械工学科教授。

### 参考文献

1. Roache, P.J., "Verification and Validation in Computational Science and Engineering," Hermosa Publishers, pp. 403-412, 1998.

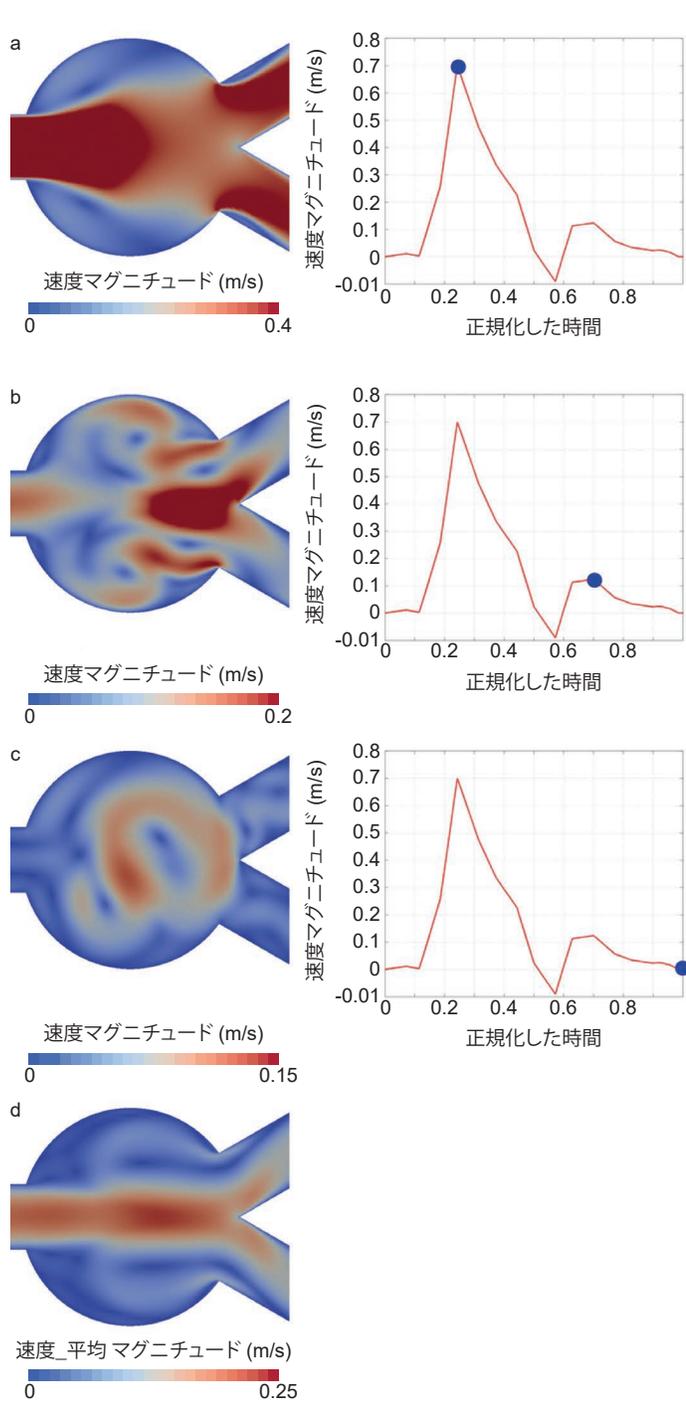


図6 ベンチマーク形状の過渡解 (a-b-c) と平均解 (d)

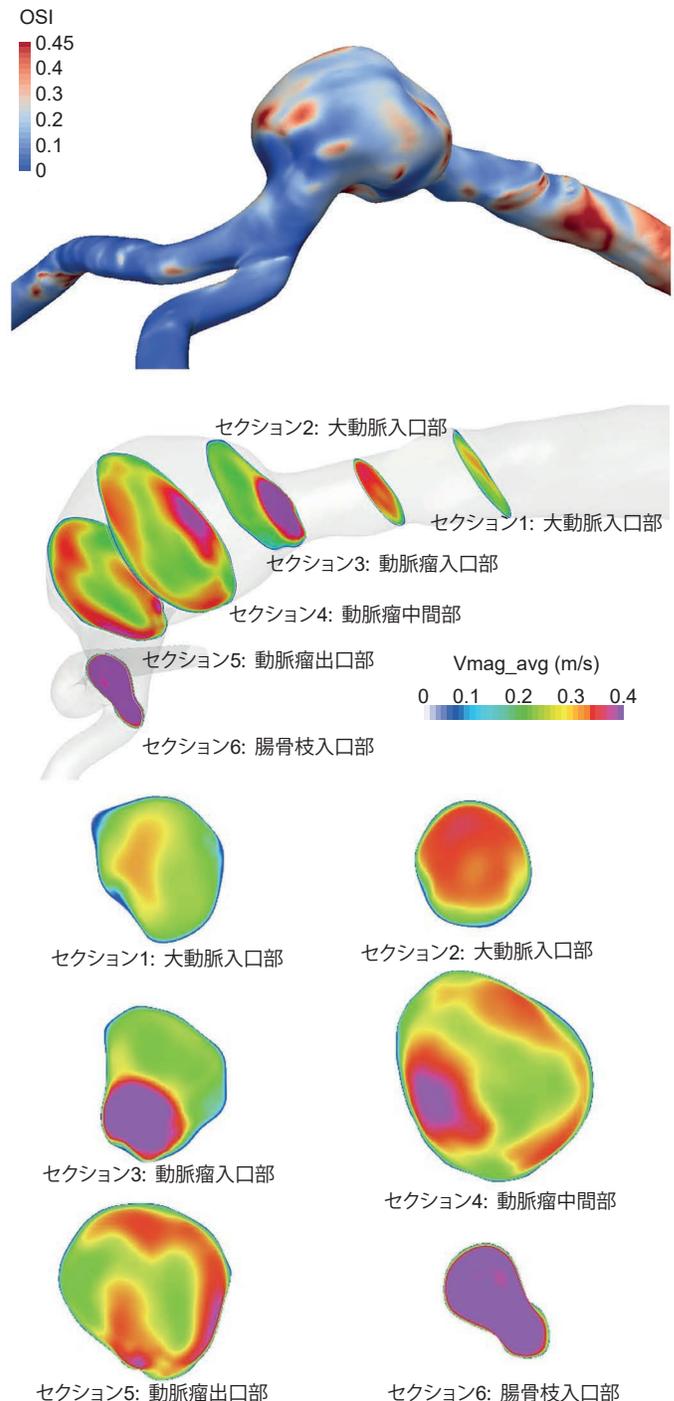


図7 後処理の結果とレポートでAAAの診断と治療を支援

# 医薬品有効成分の連続生産のための数値シミュレーション

かつてないコスト圧力とグローバル競争の激化を受けて、製薬会社は、プロセス効率と製品品質を向上して競争力を強化しようと模索を始めています。従来の製造プロセスであるバッチプロセスは、もはや持続可能ではなくなりました。連続生産こそ、無駄のないリーンプロセスへの明確な道筋であることは疑いの余地がありません。マルチフィジックス数値シミュレーションは、システム全体の仮想プロトタイプング、最適化、モデリングによって、医薬品有効成分 (API) の連続生産を実現する画期的な技術として登場しています。

## バッチ処理から連続処理へ

製薬業界の生産性は低下していますが、その原因の根底にあるのが、時代遅れになってきた「絶対確実」なバッチ処理にあります。現在用いられているバッチ処理主体のシステムは、複数の施設が関わる分割された手順や、バッチの開始と停止、拠点間の移動、倉庫への保管が必要になるため効率的ではありません。サンプリングや製造後処理段階で行われる製品の品質評価も煩雑なため、リードタイムが長くなり、無駄が生じます。

エンドツーエンドのノンストップ製造プロセスである連続生産は、製薬業界を近代化し、生産性の危機を打開する可能性があります。最近のMITカンファレンスで、ノバルティスのCEO、Josef Jimenez氏は、バッチ生産から連続生産に切り替えることで、世界中の医薬品の製造方法が一変し、開発から市場参入までの時間が半分に短縮する可能性があるとして述べています[1]。連続生産プロセスを導入することで、生産工場の小型化、在庫コストの削減、CO2排出量の削減、製品品質の向上を実現します[2]。

規制当局も、いくつかの取り組み[3、4]に加えて、プロセス分析技術 (PAT) やQuality by Design (QbD) 手法といった規制の枠組みによって連続生産のための基盤を整え始めています。いずれも、品質をプロセスに取り入れ、科学的見地に基づいて定量化したリスクアプローチを採用することで、新しい製造技術の開発を後押ししています。

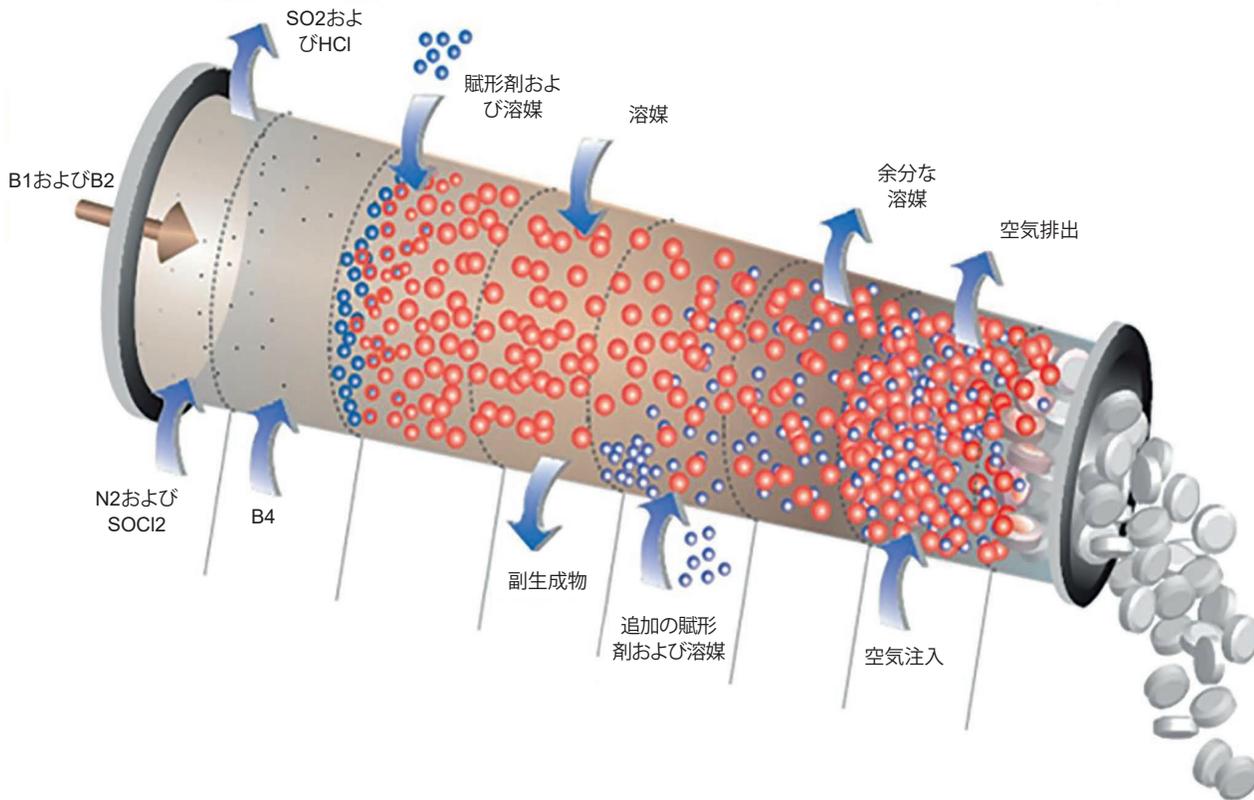


図1 化学合成から最終的な医薬品の剤形に至る超リーン製造 (提供: Novartis-MIT Center for Continuous Manufacturing)

化学工業と食品加工産業では、連続生産を工場に導入したことで、生産性を向上させています。製薬業界も、もはや規制上の障壁や業界の保守的な考えを理由に、医薬品製造の変革を先送りできないことは明らかです。

#### 数値シミュレーションと連続生産

連続生産を主流のプロセスとする前に、ほかにも取り入れられそうなプロセス候補を特定して設計し、リスクを分析して緩和しておく必要があります。こうすることで、規制順守の管理や、導入のためのビジネスケース (投資対効果の検討書) 作成に役立ちます。熱・物質移動を含む流体・気体・粒子の連成挙動を予測するための数値手法である、マルチフィジックス数値流体力学 (CFD) は、こうした新しいプロセスの理解と設計を強化するソリューションです。

#### 仮想プロトタイプリング

従来の製造プロセスは、「設計-製造-テスト」の原理に基づいて進められ、設計変更の影響は実際の試作品を使った実験的試験によって定量化されます。現在、連続生産に対応した統合システムを開発しているサプライヤーは非常に少ないため、どの企業でも物理プロトタイプリングに高いコストをかけていると予想されます。数値シミュレーションを取り入れれば、エンジニアは仮想ラボを構築して、試験を実施する前に製品の性能について知見を得ることができます。これにより、プロセスや設備の大幅な変更による不確定要素を前もって評価できるようになり、リスクとコストの大幅な削減につながります。

また、マルチフィジックスCFDや最新の可視化ツールも、ラボや実験的試験では得にくい詳細な情報を豊富に提供します。プロセス内で何が起きているかをより詳細に把握できるようになるだけでなく、イノベーションも促進します。例えば、マルチフィジックスCFDは、連続生産プロセスで製造した医薬品の新たな反応や薬物分子の探索にも役立ちます。

## ケーススタディ1:

### 錠剤コーティングのためのDEM (Discrete Element Modeling) 法

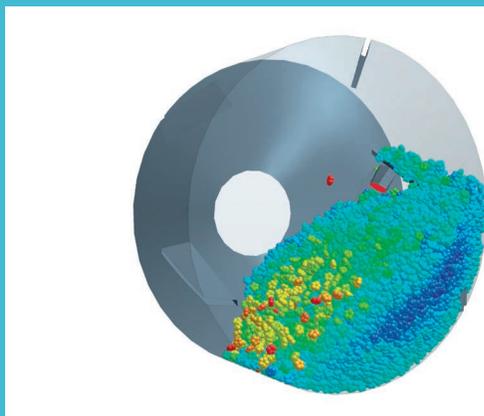


図2 Simcenter STAR-CCM+を使ったDEMシミュレーションでコーティングパンの中で錠剤が転がる速度の大きさを示している

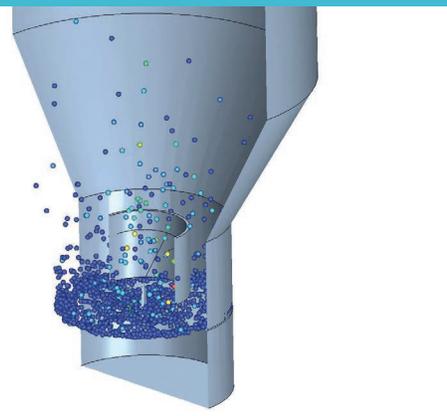


図3 Simcenter STAR-CCM+を使った錠剤コーティングのDEMシミュレーションで、流動床での錠剤コーティングの厚さを示している

DEM法は、粒子間の衝突や熱伝達による接触力とエネルギー移動をモデル化することで、相互作用する多くの粒子の動きをシミュレーションし、計算効率よく粒子を追跡します。DEMは、装置設計の重要な要因（スプレーガンの数など）を特定し、装置の最適な運転条件（入口部の温度など）を決定するのに役立つなど、連続コーティングプロセスの設計と最適化において特に重要です。

図2と図3は、錠剤コーティングに現在実際に使用しているコーティングパン（回転ドラム）と流動床という2種類の装置

に対して、Simcenter STAR-CCM+が生成した解を示しています。これらのシミュレーションでは、DEMを用いて、何層ものコーティングが噴霧される際の粒子のランダムな動きを解析しています。粒子速度や滞留時間、コーティング厚さといったパラメータを追跡して、錠剤コーティングの均一性を評価、改善します。DEMは錠剤のコーティング以外にも、充填やろ過、ベルトコンベヤーによる運搬など製造工程のさまざまな場面のシミュレーションにも使用できます。

## 設計探索および最適化

近年、ロバストなシミュレーションツールの驚異的な計算能力の向上と成熟により、製造現場で数値設計最適化を活用する道が開かれました。パラメータ検証と最適化は、連続生産に必要な新しい装置（小型のことが多い）を設計および調整するうえで、極めて重要であるだけでなく、迅速な反応を効率的に処理できる柔軟性の高いオペレーションを実現させます。

さらに、CFDで生成した反応（さまざまな稼働条件や機器設計パラメータでの実験計画（DoE）を通して取得）は、統計モデルと組み合わせることで、リスクを特定し、ロバストなリアルタイムのプロセス制御を実現します。最終的にばらつきが減り、一貫した再現性の高いプロセスを実現できます。Optimate™（HEEDSソフトウェアを使用したSimcenter STAR-CCM+のモジュール）は、「what if」シナリオを簡単に検討して、品質を決定付ける重要な製造ポイントを特定する、インテリジェントな設計探索ツールの一例です。例えば、連続生産用の供給装置は、下流のオペレーションすべてに影響するため、供給速度などの設計パラメータを探索することで、最終的な混合均一性に及ぼす影響を特定できます。

## システムのシミュレーション

実世界の複雑な問題を解決するには、複数領域に対応した正確で使いやすい手法でシステム全体をシミュレーションできる必要があります。Simcenter STAR-CCM+など、CFDを主体にしたマルチフィジックスの設計シミュレーションツールは、エンジニアリング結果を幅広く正確に提供できるため、製薬業界は、連続生産プロセスの開発に、これらのツールを十分に活用すべきです。これまで、製造環境に数値シミュレーションを取り入れるには、多くの専門知識が必要でしたが、今ではこれが不要になりました。自動化と使いやすさにより、複雑なマルチフィジックスのアプリケーションにもCFDを導入できるようになりました。

Simcenter STAR-CCM+では、最先端のメッシュ生成機能やCADとのシームレスな統合、複雑な可動部品の簡単なモデリング機能を、すべて単一の統合環境で実現しています。その結果エンジニアは、シミュレーションの準備やセットアップに追われることなく、データの解析により多くの時間を費やせるようになり、設計の成功につながられます。連続生産の「全体像」を把握するには、マルチフィジックスの問題解決アプローチが必要になります。混合、

## ケーススタディ2: 混合のためのEMP (Eulerian Multiphase Modeling) 法



図4 Simcenter STAR-CCM+を使ってガス噴射率を上げる効果を示すミキサーモデル

EMPモデリングによって、混相流における相互作用する流れや、ランダムに分散した相を効果的に検証できます。Simcenter STAR-CCM+のEMPモデルには、気泡や液滴のブレイクアップモデルや合体モデル、粒子の粒状流モデルなど、幅広いサブモデルが含まれます。図4は、3つの回転羽根車のある気液混合器のEMPシミュレーションを示しています。ガス噴射率を上げた場合の効果を示しています。相間

の物質移動や反応速度に影響を与えるパラメーター、ガスホールドアップを予測できる機能が、このような混合反応器の設計では重要な鍵となります。この方法は、連続生産の混合工程やその他の工程に使える実用的なソリューションを開発する際に、判断基準として貴重な科学的知見をもたらします。

コーティング、乾燥のいずれの工程においても、医薬品加工産業の中心にあるのが混相流です。多数の小さな粒子の相互作用を計算する数値計算法である個別要素法 (DEM: Discrete Element Modeling) や、系内の複数の相をシミュレーションする数値計算法であるEMP (Eulerian Multiphase Modeling) などの機能は、APIの連続生産を実現する上で非常に重要でしょう。記事の中で紹介している2つのケーススタディは、こうした機能を紹介しています。

### まとめ

今日の競争環境において、製造業は品質をプロセスに組み込んで、無駄を省いたリーンプロセスに移行する必要があります。製薬産業における連続生産は、医薬品の製造方法を一変させます。また、マルチフィジックスCFDシミュレーションは、新しい装置やプロセス設計の迅速なプロトタイプングをコスト効率よく実現します。特に、設計最適化ツールや、DEMやEMPといった強力な多相モデルは重要な役割を果たします。製薬業界はこうした最先端技術を連続生産プロセスの設計と導入に最大限活用すべきです。

### 参考文献

1. "A Defining Moment : The Future of Manufacturing in the US," Presented at The Future of Manufacturing in the US Conference, MIT, May 8-9, 2012
2. Plumb, K. Continuous Processing in the Pharmaceutical Industry: Changing the Mindset, Chemical Engineering Research and Design, 2005, 83, 730-738
3. "The FDA Critical Path Initiative and its Influence on New Drug Development," Woodcock J., Woosley, R. , Annu.Rev. Med.2008.59:1-12
4. "Pharmaceutical cGMPs for the 21st century" - A Risk Based Approach ([http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3951B1\\_02\\_Pharmaceutical%20cGMPs.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3951B1_02_Pharmaceutical%20cGMPs.pdf))

# 心臓病の手術を成功させるシミュレーションの役割

セントラルフロリダ大学機械航空宇宙工学科のシミュレーショングループは、Alain Kassab博士の指導の下、アメリカ心臓協会の支援を受けながら、Arnold Palmer Hospital for Children (アーノルド・パーマー小児病院) 心臓センターのWilliam DeCampi博士と共同研究を行い、小児先天性心疾患の外科手術の理解を深めて改善の可能性を探り、数値シミュレーションの限界を押し広げて新たな領域を開きました。

## はじめに

先天性心疾患 (CHD) は、先天性疾患の中で最も一般的な疾患タイプで、米国では毎年約4万人の子どもたちに見られます。生まれて1年以内に亡くなる割合は、CHDが他のどの先天性疾患よりも高くなっています。CHDは、心臓の壁や動脈、弁、心臓近くの静脈など、心臓の構造に先天的な欠陥があるために、異常な血流や完全な閉塞が起きる疾患です。CHDの多くのタイプは治療を必要としませんが、新生児に投薬や手術が必要なケースもあります。原因がわからず、症状の特定が難しいこの病気と闘うには、その影響を十分に理解することが何よりも重要です。

先天性心疾患の中でも珍しいのが左心低形成症候群 (HLHS) です。左心室、大動脈、僧帽弁、大動脈弁が異常に成長するために、心臓の左側が十分な血液を体内に送り出すことができなくなります。そのため、心臓の右側に異常な負荷がかかります。しばらくは右心室で持ちこたえますが、次第に負荷が大きくなり、最終的に右の心臓が機能なくなると、死に至ります。この症状に対する外科

治療は、段階的緩和と呼ばれる3つのステップを踏みます。まずノーウッド (Norwood) 手術で右心室を主心室に変換し、肺と全身に血液を送り出します。そして6ヶ月後に、グレン (Glenn) 手術で血液の半分が肺に流れるようにします。さらに2〜3年後にフォンタン (Fontan) 手術で、酸素を含まない血液すべてが肺に受動的に流れるように調整します。ノーウッド手術 (画像参照) は、生後すぐに行われるため、3つの手術の中で最も複雑で難易度の高い手術となります。

手術では、肺動脈を分割し、肺に近いほうの端は閉じ、心臓に近いほうの端を大動脈につないで新しい大動脈を形成し、右側の血液がそこを通過して全身に流れるようにします。その後、分岐肺動脈 (通常は右肺動脈) の1つを、BT (Blalock-Taussig) シャントと呼ばれる合成グラフトによって腕頭動脈につなぎ、肺に血液が流れるようにします。これは侵襲性の高い手術のため、死亡リスクが高まります。このほか、より侵襲性の低い方法として、開心術のリスクを数年遅らせるハイブリッド・ノーウッド (HN) 緩和術があります。HN法では、心肺バイパスを用いずに動脈管にステントを留置して左右の肺動脈を個別に絞扼 (バンディング) することで、胸部の切開を最小限に抑えます。これにより、動脈管を開いた状態に保ちながら大動脈へ血液を流します。また、経カテーテルバルーンを使用するバルーン心房中隔裂開術 (Balloon Atrial Septostomy) を行い、心臓の左側から右側に血液が流れるようにします。この方法は、心肺バイパスや循環停止を回避し、生存率を向上するだけでなく、神経機能や心臓機能も改

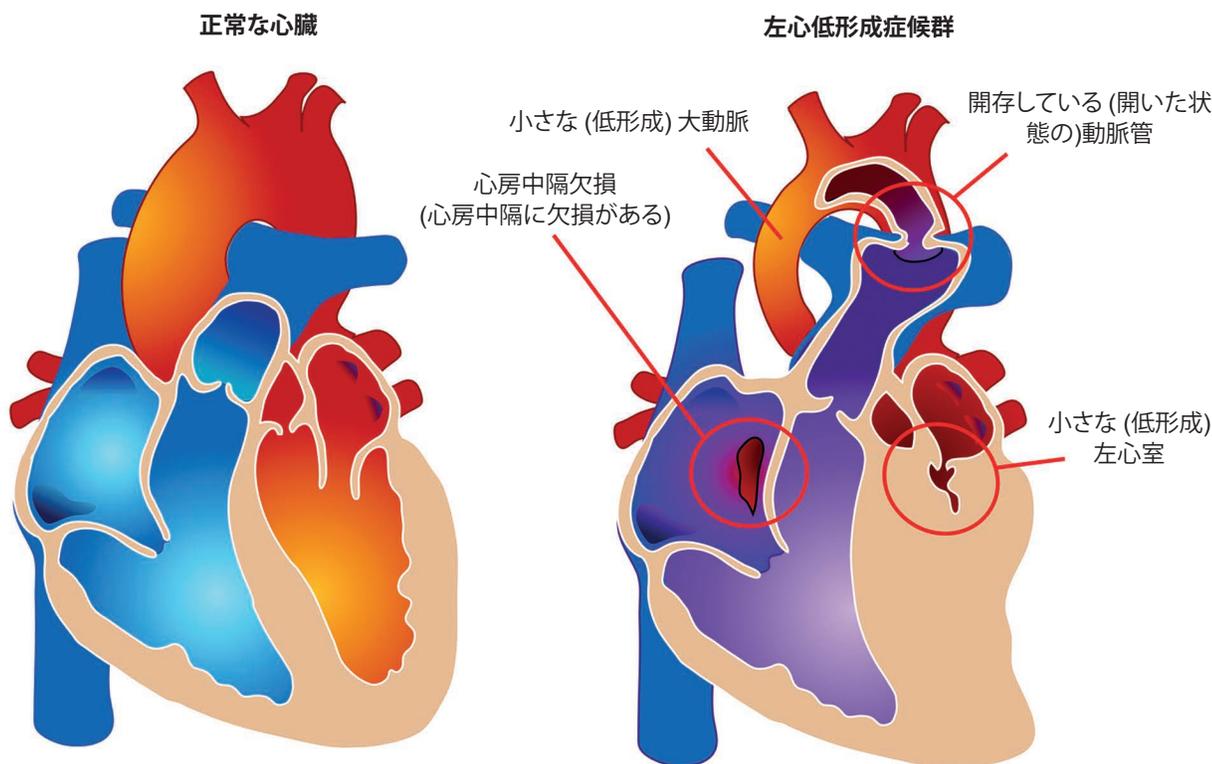


図1 正常な心臓と左心低形成症候群の心臓の比較 (出典: www.en.wikipedia.org)

善する可能性があります。ステント留置後は直後または後になって大動脈峡部の閉塞を起こすリスクがあり、大動脈閉鎖症の患者では、冠動脈または脳の低かん流を引き起こす場合があります。また、片肺または両肺への循環不足 / 過剰のリスクもあるため、HN手術に伴う複雑な血行動態の特性や血流について理解しておくことが非常に重要になります。リバーズBTシャント (RBTS) と呼ばれる主肺動脈と腕頭動脈を結ぶシャント (MPA-IA) を形成することで、大動脈峡部の狭窄による心筋虚血や脳虚血を予防できる可能性があります。シャントの形成は簡単ですが、その結果生じる血行動態は非常に複雑であり、再び血流の閉塞を引き起こす可能性もあります。セントラルフロリダ大学 (UCF) は、オランダのアーノルド・パーマー小児病院心臓センターとアメリカ心臓協会との共同研究を通じて、HN手術後の

複雑な全身および局所的血行動態を理解しようと努めてきました。この記事では、最新の数値シミュレーション手法を活用することで、リバーズBTシャントの効果と、シャント留置後の異常な血流パターンを理解し、手術の安全性を向上できることを詳しく説明します。

### シミュレーションを用いて左心低形成症候群 (HLHS) の最適な段階的再建法を発見

この共同研究の目的は、マルチスケールCFDモデルを開発して、ハイブリッド・ノーウッド手術のHLHS第1期再建により生じる複雑な血行動態の理解を深め、特に遠位弓部狭窄とリバーズBTシャントのサイズによる影響を調査することでした。リバーズBTシャント (RBTS) を用いたハイブリッド・ノーウッド (HN) 手術の代表的な解剖モデルをシミュレーションして、次のことを調べました。

- ・遠位弓部狭窄とリバースBTシャント留置が冠動脈、肺動脈、頸動脈の血流に及ぼす影響
- ・血管壁のリモデリングや血栓形成を招く可能性のある、血流の異常な血流パターン(再循環領域や衝突領域など)

今回行ったマルチスケール手法では、末梢循環の1次元集中パラメーターモデル(LPM)と、リバースBTシャント(RBTS)を用いたハイブリッド・ノーウッド(HN)手術の局所的な剛体壁3D CFDモデル(図参照)を組み合わせました。合計6つの解剖モデルを解析し、通常の手術と比較しながら、さまざまな狭窄による影響を詳細に調べました。解析したモデル(図参照)は以下の通りです。

- ・「典型的な」遠位弓部低形成を表した標準モデル2つ(RBTSあり/なし)
- ・中等度(70%)と重度(90%)の内腔縮小を表した狭窄モデル4つ(RBTSあり/なし)

RBTSの直径はいずれのケースでも4mmとしました。このシミュレーション法では、循環系の集中パラメーターモデル(LPM)を使用してCFDモデルの境界条件を計算し、Simcenter STAR-CCM+を使用してHNモデルを流れる流れをシミュレーションしました。

CADモデルの不完全なジオメトリをサーフェスラッパーを使ってクリーンアップした後、三角形分割を改善するサーフェスリメッシャーでサーフェスのメッシュを再生成しました。六面体要素で構成されるトリムメッシュとプリズム層を組み合わせて、境界層を正確にとらえ、体積を離散化しました。最終的なメッシュの要素数は100万から120万の範囲となり、さまざまな総体積要素数で格子収束性を検証し、解がメッシュに依存しないことを証明しました。

ナビエ・ストークス方程式(質量保存則・運動量保存則)を数値的に解いて3次元流れ場を取得しました。血液は密度 $1,060\text{kg/m}^3$ 、粘度 $0.004\text{Pa}\cdot\text{s}$ の非圧縮性ニュートン流体としてモデル化しました。シミュレーションは、タイムステップ $4.62\text{ms}$ の非定常、暗黙的なケースとして実行し、130拍/分の時不変的解を取得しました。

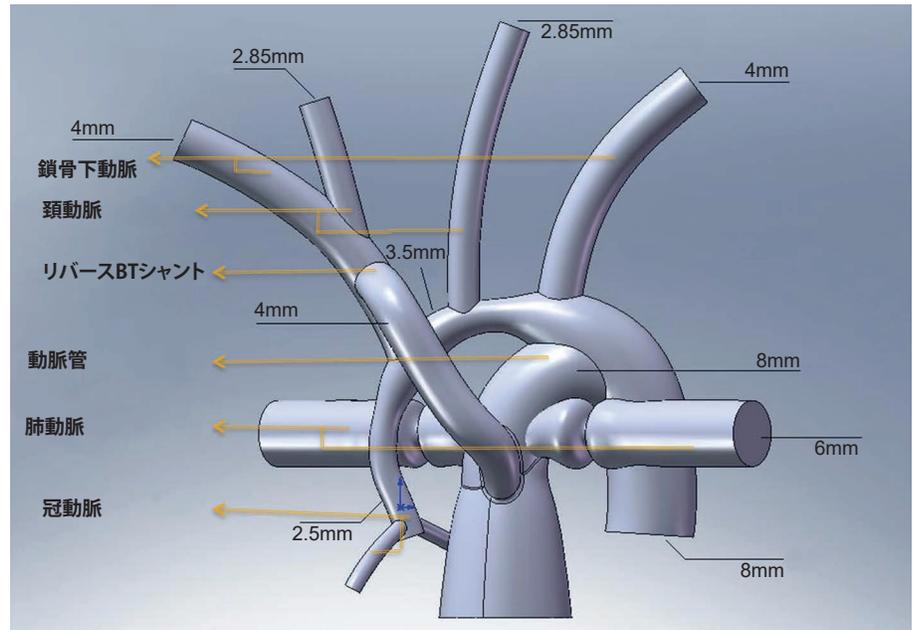


図2 リバースBTシャント(RBTS)を用いたハイブリッド・ノーウッド(HN)手術の3Dモデル

マルチスケール手法では、集中パラメーターモデル(LPM)を使って初期循環を調整し、CFDモデルに課せられた流れ分割や圧力変動の目標に一致する流量および圧力波形を生成しました。Simcenter STAR-CCM+を用いた非定常シミュレーションでは、結果として生じる流れ場と圧力波形を生成し、LPMの抵抗値をCFD圧力波形の1サイクルの平均値に一致するように修正しました。LPMの循環から求めた新たな流れ分割をCFDモデルに入力し、最終的な解に収束するまで反復処理が行われました。

#### シミュレーションでRBTS留置による効果を解明

マルチスケール手法の結果得られたすべてのモデルの流れ場(図参照)を詳細に解析しました。その結果、狭窄にRBTSを留置することは、流量および圧力値を公称値に近いレベルまで回復させる有効な手段であることがわかりました。速度流れ場は、遠位弓部閉塞を伴う大動脈弓部で再循環と停滞が起きる場所をいくつか示しました。RBTSを留置した場合の流れ場では、これらの領域がなくなり、より規則的な流れが

得られることが示されました。したがってRBTSは、異常な血流による血栓性弓部閉塞や血栓塞栓症のリスクを排除する可能性があります。心周期を通して異なる二次流れの構造も見られます。壁面の圧力を分析すると(図参照)、肺根に高い圧力がかかると肺根が拡張する可能性があります。RBTSありのモデルではそれが緩和されました。体積流量をグラフで比較すると、狭窄90%のRBTSありのモデルで流量が増加し、規則的な流れを示しています。

重大な遠位弓部閉塞が起こる前に予防的にRBTSを留置した場合をシミュレーションするために、標準RBTSモデルを解析しました。その結果、RBTSは全体的な血行動態を大きく変化させませんが、せん断応力の低下によって、腕頭動脈と大動脈弓の一部に再循環領域を形成し、グラフト内に不規則な流れをもたらすことがわかりました。したがって、予防的なRBTSの留置は、血栓症や閉塞のリスクを高める可能性があります。

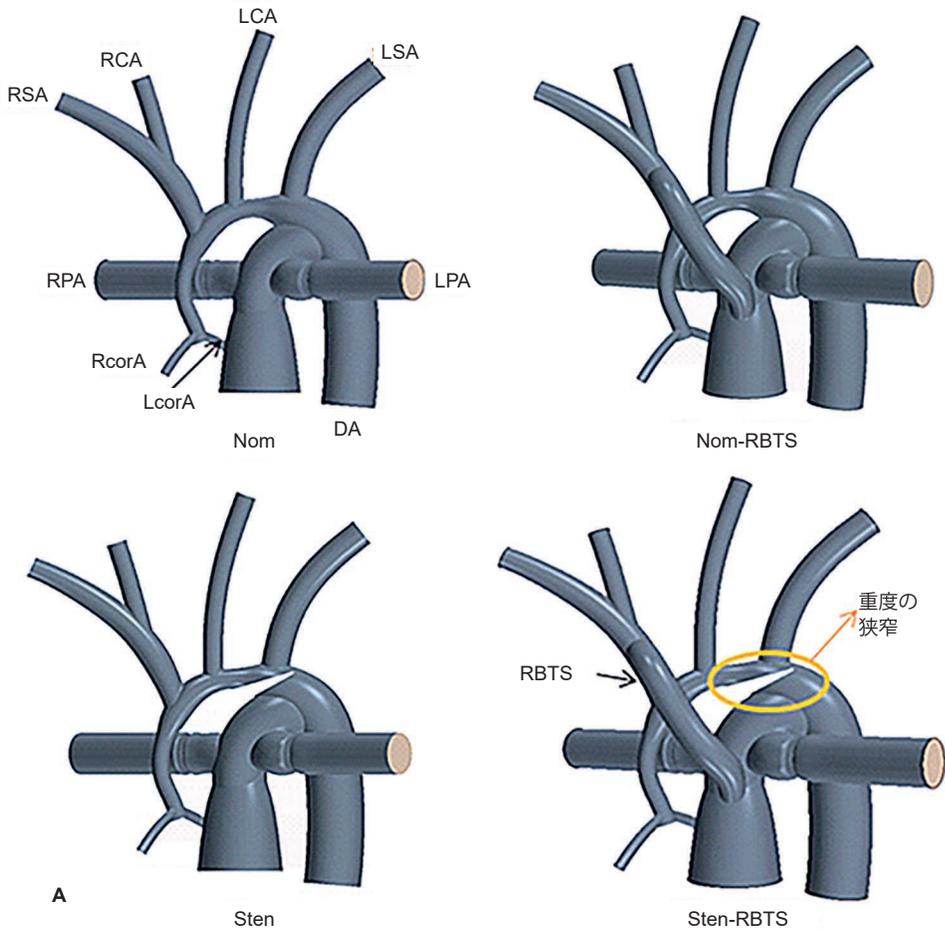


図3 解剖CADモデル: 標準(左上)、標準+RBTS(右上)、狭窄90%(左下)、狭窄90%+RBTS(右下)

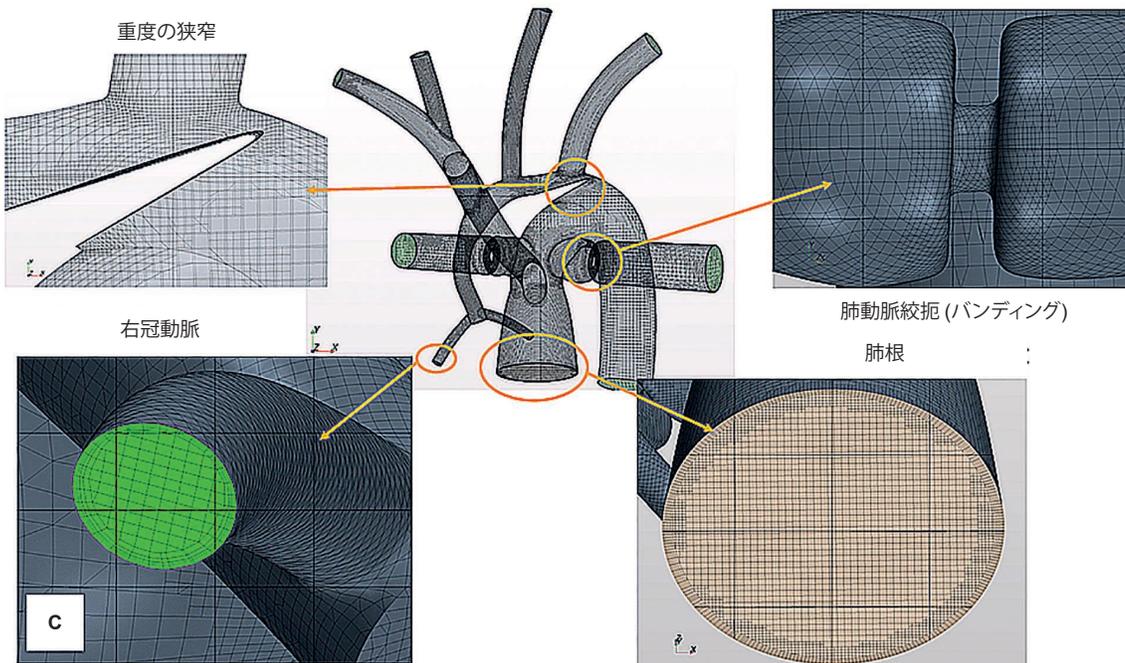


図4 CFDシミュレーションに使用するボリュームメッシュ

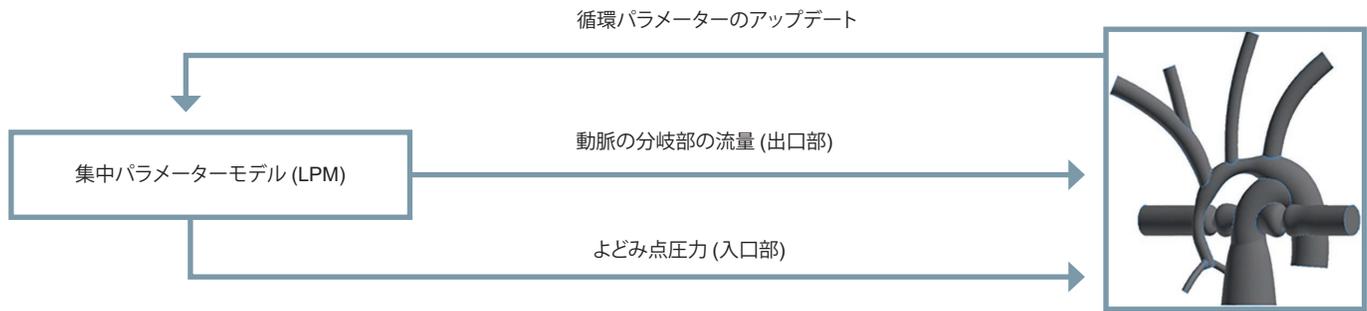


図5 集中パラメーターモデル (LPM) とCFDモデルのマルチスケール連成

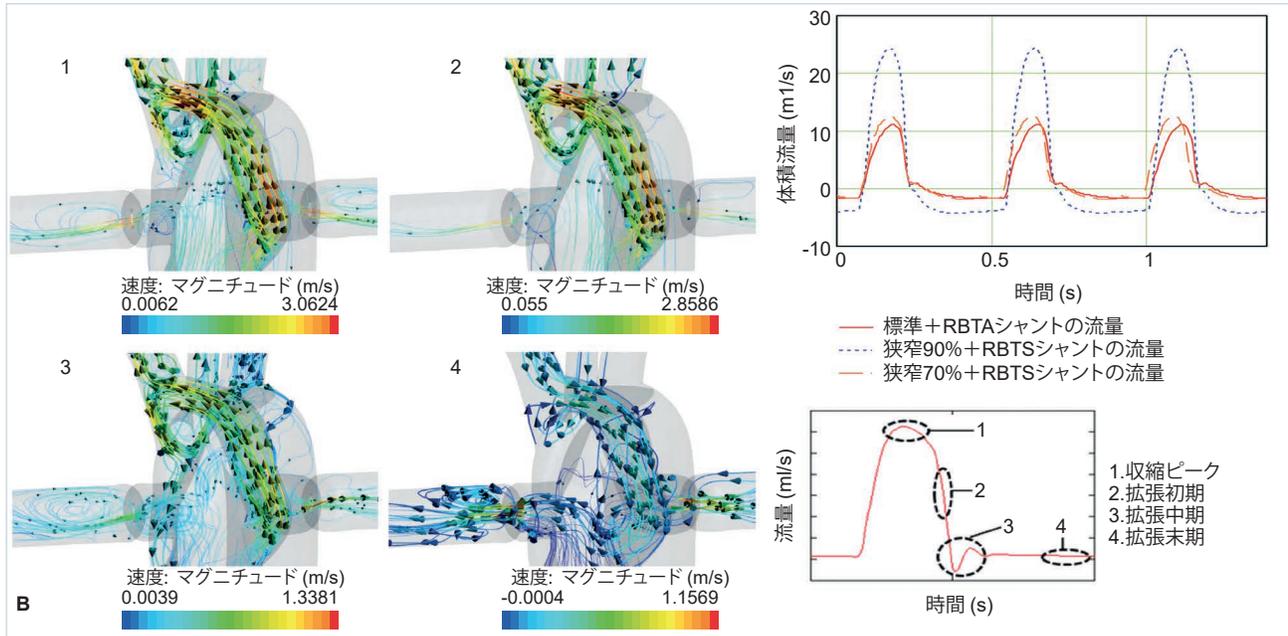


図6 狭窄90%+RBTSモデルにおける心臓収縮ピーク、拡張初期、拡張中期、拡張末期の流れ場の流速ベクトル

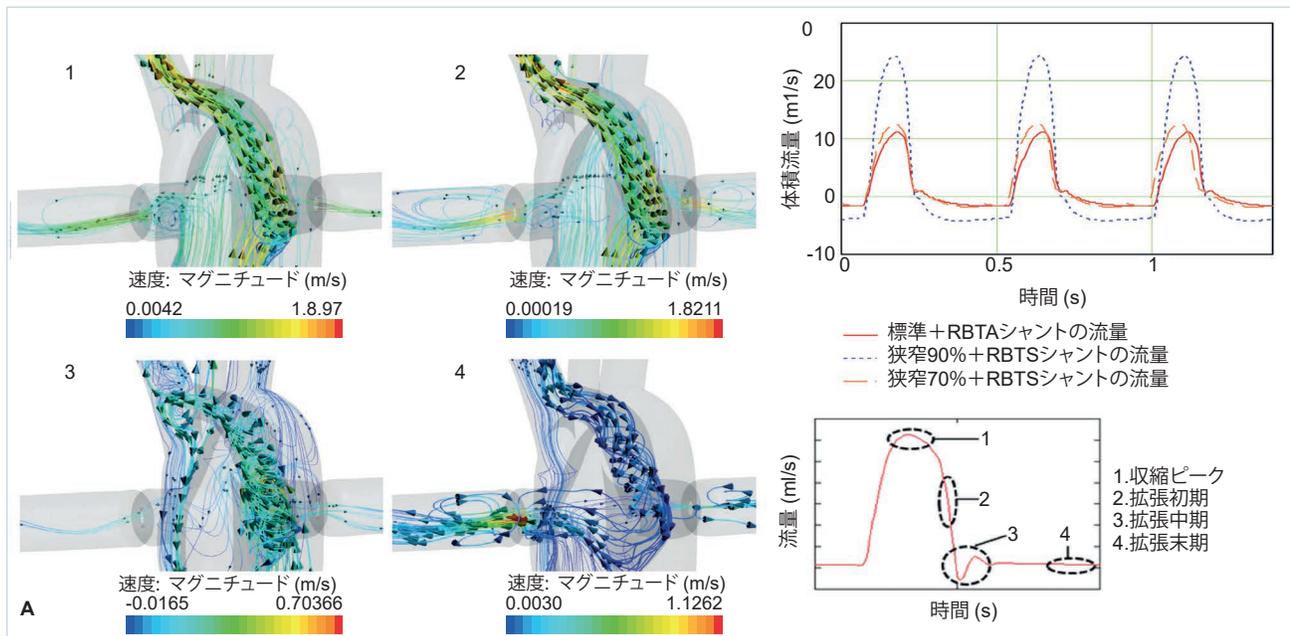


図7 標準+RBTSモデルにおける心臓収縮ピーク、拡張初期、拡張中期、拡張末期の流れ場の流速ベクトル

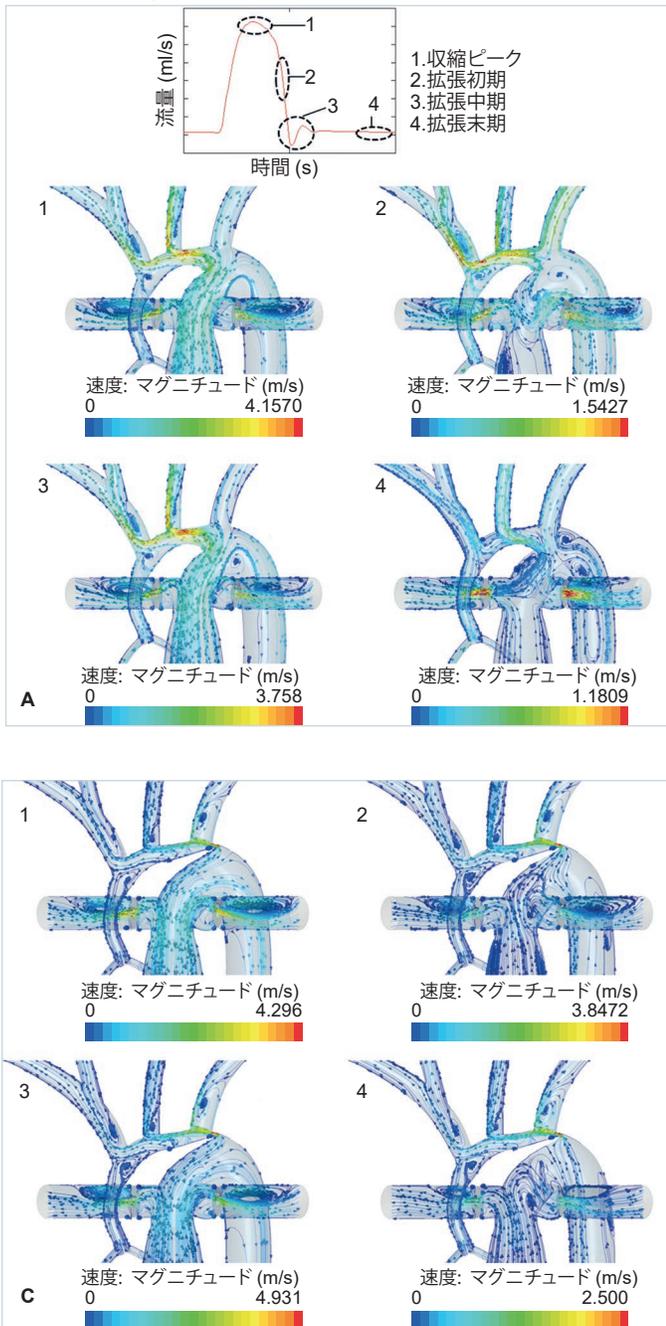


図8 RBTSあり/なしの標準モデルと重度の狭窄(90%)モデルの流れ場を比較 (A: 標準, B: 標準+RBTS, C: 狭窄90%, D: 狭窄90%+RBTS)

### まとめ

高度なシミュレーション技術を用いて、左心低形成症候群 (HLHS) のハイブリッド・ノーウッド (HN) 手術中の複雑な血行動態について理解を深めることができました。現在はCFDに加えて、Simcenter STAR-CCM+とAbaqusの双方向連成によってモデルの流体-構造連成 (FSI) も解析しています。この研究は、情報が少ない外科手術の理解を深めるために、数値シミュレーションを導入する利点と活用法を紹介した良い例です。長い間、航空宇宙産業や自動車産業だけが享受していた数値シミュレーションの利点は、今では革新的なさまざまな新しい分野に広がっており、ライフサイエンス分野でも今後多くのCAE技術の恩恵が受けられるでしょう。

この記事は、アメリカ心臓協会からの助成金支援 (11GRNT7940011) を受けて、セントラルフロリダ大学工学部機械航空工学科とオーランドのアーノルド・パーマー小児病院心臓センターが共同で行ったプロジェクトをもとにしています。

# 血流シミュレーションにより、より安全で手頃な価格の血液透析を多くの人に

## はじめに

慢性腎臓病 (CKD) は、世界人口の8%以上に見られ、その数も増加しています。CKDの中で最も重篤な段階は末期腎不全 (ESRD) です。腎臓が完全に機能しなくなり、患者が生きるためには透析または腎移植が必要です。統計によると、ESRDの患者の50%以上が移植の要件を満たしていないため、透析に頼らざるを得ないということです。現在、世界では推定200万人が透析治療を受けています。透析治療を受けている患者の大部分は5つの国 (米国、日本、ドイツ、ブラジル、イタリア) の患者です。それ以外の国では、患者の大多数は透析を利用する機会が与えられていないか、高額のために透析を受けられていません[1]。

透析患者の生存率が向上したことに加えて、増えるESRD患者に対して腎移植の数が十分でないことにより、透析に費やされる時間と透析患者数は増加しています。ESRDが起こると、腎臓が血液中の老廃物を除去できなくなります。血液透析は、体内の血液をいったん外へ出して特殊なフィルターに通し、不要な物質を取り除いてから再び体内に戻します。血液透析に必要なのは、体内の血液を外に出すことです。一時的にはカテーテルを使用しますが、長期的には患者の手首または上腕部の動脈と静脈をつないだ自己血管使用

皮下動静脈瘻 (AVF) を使用します。AVFが十分に拡張したら、そこを通る血流が大幅に増加します。これが、体内から血液を外に出して浄化するアクセスポイントとなります。

バスキュラーアクセス (AVF) によって生じる合併症、特にAVFの固定による合併症は、ESRD患者の主な死亡要因となっています[1]。AVFの開存性はしばしば炎症性疾患である内膜肥大症 (IH) や血栓症によって著しく低下し、臨床転帰を悪化させるとともに医療費を増加させ、死亡の原因になることもあります。AVFによるトラブルは、医療制度へ大きなコスト負担となり、処置費が高額になります。AVFにはこうした合併症によるマイナス面が多いことから、機能性と耐久性に優れた費用効率の良いバスキュラーアクセスの必要性が高まっています。インペリアル・カレッジ・ロンドンの研究者チームは、最新の数値計算ツールを使用して「好ましい」血流パターンを生む新たなAVFの開発に取り組んでいます。透析治療の外科医に手引きを示し、最終的に治療費用の削減と、内膜肥大症 (IH) によるAVFのトラブル削減を目指しています。インペリアル・カレッジ・ロンドンの腎移植センター、医学科、生物工学科、航空宇宙工学科の研究者で構成されるチームは、アカデミックヘルスサイエンスセンターおよびNIHRの総合的なバイオメディカル研究センターと協

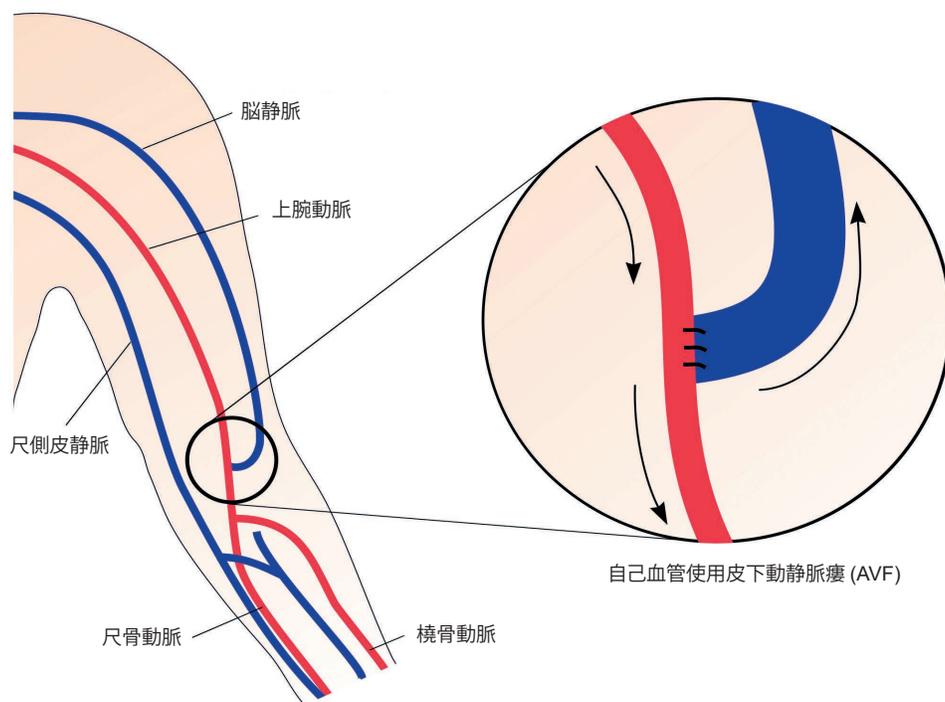


図1 動脈に静脈を吻合して形成された腕のAVFの概略図

かし、数値流体力学 (CFD) を使用して、この国際的な医療問題の解決に取り組んでいます。この記事は、より安全で費用効率の良い透析治療を目指して、インペリアル・カレッジ・ロンドンが取り組んでいる研究について概説します。

#### 自己血管使用皮下動静脈瘻 (AVF) とそのトラブル

AVFは、血管外科医が患者自身の血管を使って形成した、血液透析のための血液循環アクセスポイント (出入口) です。使用する血管は患者の動脈と静脈で、静脈の端を動脈の側面に開けた5mmの穴につなげて接合 (吻合) します[2]。動脈から静脈に血流を迂回させることにより、静脈が拡張して太くなるため、大口径の針を入れることができます。実際、動脈と静脈間に生じる大きな圧力勾配によって静脈に流れる血流量が増し、徐々に透析を行うために必要な300~500ml/分の血流を確保できるようになります[3]。比較として、腕のこの部分を流れる正常な血流は50~100ml/分程度です。

透析を受けることが可能な患者にとって、AVFは標準的な処置ですが、AVF形成後1ヵ月以内に失

敗する割合は依然として高く最大50%にも上ります[4]。AVFの内膜肥大症 (IH) は、血流の変化によって起こる生理的リモデリングプロセスの合併症として、血管内膜が異常に肥大することで起こります。この異常肥大はAVFの開存性に悪影響を及ぼし、最終的に閉塞を招きます[5]。

#### Simcenter STAR-CCM+を使った安全性の高いAVF設計

航空宇宙分野で最初に開発された数値シミュレーション技術 (CFD) は、ここ数十年の間に、実験に代わるものとして採用されるようになり、ライフサイエンス業界でも設計ツールとして利用されるようになりました。CFDの応用分野としては、バイオメディカルデバイスの設計や数値診断、医薬品の製造などがあります。インペリアル・カレッジ・ロンドンの研究チームは、数値シミュレーションを用いて複数のAVFの構成を解析し、AVFの形状が血流パターンに及ぼす影響や失敗につながる可能性を調べました。CFDを用いることで、血管内の血流を検証することができ、血管形状と流入境界条件の定義に基づいて、重要な血流の指標を計算することができます。実験で

「研究チームメンバーは、優れた数値流体力学 (CFD) を自己血管使用皮下動静脈瘻 (AVF) の臨床モデルに応用しながら、透析患者の治療に関する専門知識を活かして、素晴らしいコラボレーションを実現させました。バスキュラーアクセスは、患者と透析装置とを結ぶ重要な経路であり、これがなければ多くの患者は末期腎不全を生き延びることはできません。自己血管使用皮下動静脈瘻 (AVF) は、形成された後に新生内膜過形成と呼ばれる血管壁の生体内作用により、半分近くが透析ができる状態に至る前に使えなくなってしまいます。Simcenter STAR-CCM+を使うことで、動静脈瘻内の血流パターンと新生内膜過形成との関係をより深く理解できるようになりました。この共同研究は、自己血管使用皮下動静脈瘻 (AVF) の構成を検証する臨床パイロット研究の道を開きました。この研究が患者転帰の有意な改善につながることを期待しています。」

Neill Duncan博士  
インペリアル・カレッジ・ロンドン、腎移植センター  
腎臓コンサルタントおよび透析臨床開発リーダー、上級名誉講師

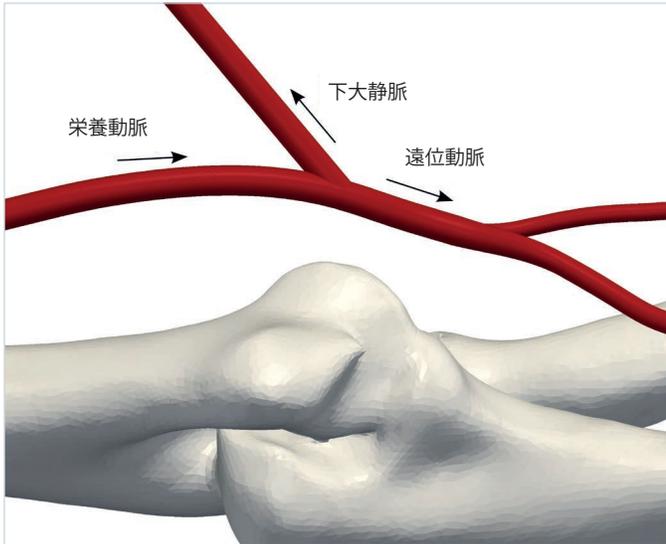


図2 「仮想手術」により腕に形成されたAVF構成のCADモデル

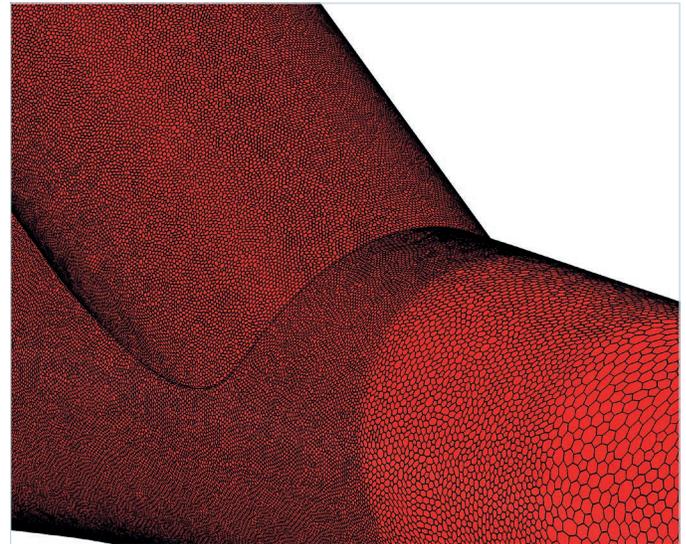


図3 AVFのボリュームメッシュの図

は、AVF構成による血流パターンを得るのが困難な場合が多く、また、人間を使った臨床試験ではさまざまな制約があるため、結果としてわずかなデータしか得られません。壁面せん断応力 (WSS) や振動せん断指数 (OSI)、壁面せん断応力ベクトルの向きの時間的变化の測定など、重要な指標を実験で入手するのは容易ではありません。数値シミュレーションは、複雑な流れの現象をより詳細に可視化することができ、複数のデザインを効率的に素早く解析できる侵襲性の低い方法です。

#### シミュレーションプロセス

まず患者の腕に流れる動脈のCADモデルを取得するところからプロセスは始まります。続いて、「仮想手術」によってこのジオメトリ上にさまざまなAVF構成が形成されます (図2)。次に、Simcenter STAR-CCM+ソフトウェアを使って、各AVF構成を流れる血流をシミュレーションします。Simcenter STAR-CCM+は、CAD-to-solution (CADから解析の解を直接得られる) 機能や最適化機能を備えた単一の統合パッケージで、複数の設計バリエーションを効果的に解析して最適なデザインを実現できます。

各デザインに約1,000万個の多面体セルを使用する、Simcenter STAR-CCM+の多面体メッシュ自動生成技術を活用して、AVF構成を離散化します。図3は、壁面にプリズム層を持つボリュームメッシュの拡大図です。壁面のプリズム層を自動生成する機能を使って、静脈、動脈、AVFの壁面における境界層の流れを解決しました。接合部付近の計算メッシュは細分化して、詳細な流れの特徴をとらえました。血液を、粘度が一定のニュートン流体としてモデル化し、非圧縮性ナビエ・ストークス方程式を全領域で解きました。動脈への血流の流入条件は、初期段階では無脈動とみなし、さらなるシミュレーションで過渡脈動流れを境界条件として取り入れました。血管壁は、剛体の滑りなしの壁としました。

#### シミュレーションの予測値

図4は、デザインの1つについて、血流によって運ばれた受動スカラーの輪郭を、動脈、静脈、AVF上の一定間隔の断面で示したものです。受動スカラーの濃度によって、AVF内で血液がどのように混ざるかが視覚的に示されます。シミュレーションの結果から、血流パターンの定性的な評価が可能です。この領域の非生理的血行動態により、WSSは大きく変動します。これによって炎症が発生し、AVFが使えなくなる可能性があります。

「Simcenter STAR-CCM+は、私たちの研究に重要な役割を果たしています。これにより、AVF内の流体力学をより深く理解することができ、AVFのデザインと機能の改善に役立てることができます。インペリアル・カレッジ・ロンドンにおける高度な学際的研究の精神と、世界をリードする臨床センターが、研究に最適な環境を実現しています。」

Peter Vincent博士  
インペリアル・カレッジ・ロンドン  
航空工学部、空力学、講師

図5は、AVFの垂直面に沿った受動スカラー濃度を示しており、AVFの接合部で血液の混ざり具合が不均一になっているのがわかります。図6は、接合部の血流の流線を表しています。Simcenter STAR-CCM+のこうした結果から、研究チームは、動静脈瘻で再循環や旋回が起きる領域や高渦度、高速度、高/低壁面せん断応力を示す領域を明確に特定することができました。また、動静脈瘻の上流と下流で個々の血行動態パラメーターを検証することで、問題のある領域を特定することもできます。

## まとめ

インペリアル・カレッジ・ロンドンの研究チームは、数値シミュレーションを活用して、AVFの失敗を減らすより良いデザインを開発することで、透析患者の臨床転帰を改善し、医療機関の財政的負担を軽減しようと取り組んでいます。AVFの失敗を減らすことで、患者の快適性や生存率、費用対効果の向上につながり、低所得者層も手頃な価格で透析を受けられるようになる可能性があります。この研究の結果は、内膜肥大症 (IH) による血管ステントや動脈バイパスグラフト、臓器移植の失敗など、透析以外の医療問題の解決にも役立つことが期待されています。研究チームの最終的な目的は、健全な血流パターンを生むAVFの構成についての手引きを外科医に示し、AVFの失敗を削減させることです。この研究は、数値シミュレーションが、私たちの生活に大きな影響を及ぼすことを示す良い例です。数値シミュレーションは、製品を製造する場合と同じくらい容易に人の命を救うことにも役立てられます。

## 参考文献

1. Feldman, H., Kobrin, S., Wasserstein, A. (1996): Hemodialysis vascular access morbidity, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 523–535, 1996.
2. Loth, F., Fischer, P. F., & Bassiouny, H. S.: Blood Flow in End-to-Side Anastomoses, *Annual Review of Fluid Mechanics*, 40(1), 367–393, 2008.
3. Sivansesan, S., How, T.V., Black, R., Bakran, A.: Flow patterns in the radiocephalic arteriovenous fistula: an in vitro study, *Journal of Biomechanics*, 32(9), 915–925, 1999.
4. Huijbregts, H. J. T., Bots, M. L., Wittens, C. H. a, Schrama, Y. C., Moll, F. L., Blankestijn, P. J.: Hemodialysis arteriovenous fistula patency revisited: results of a prospective, multicenter initiative, *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 3(3), 714–9, 2008.
5. Sivansesan S, How T.V., Bakran A.: Sites of stenosis in AV fistulae for haemodialysis, *Nephrol Dial Transplant* 14: 118–120, 1999.

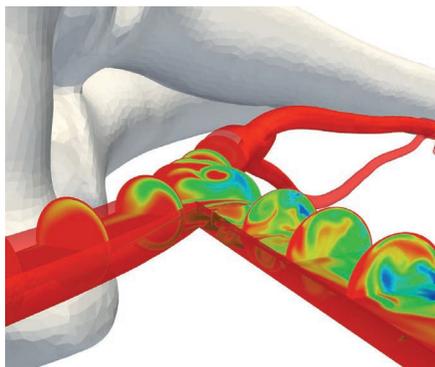


図4 血流によって運ばれた受動スカラーの濃度を動脈、静脈、AVFの各断面で示した図

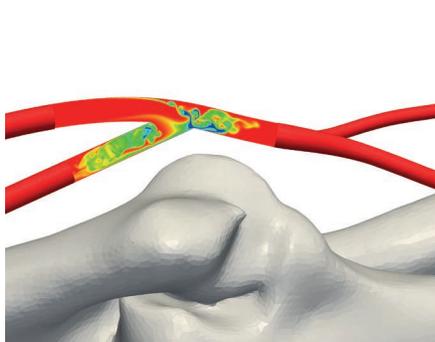


図5 血流によって運ばれた受動スカラーの濃度をAVFの垂直面に沿って示した図

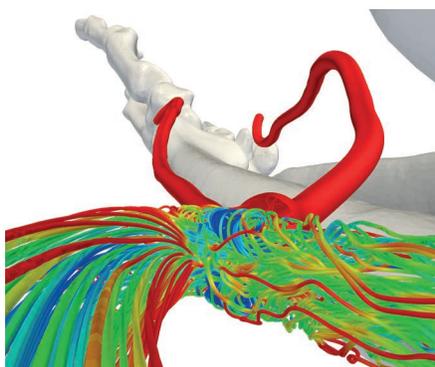


図6 AVF内の血流を表した流線

## 研究チーム

Peter Vincent博士  
インペリアル・カレッジ・ロンドン、航空工学科、CFDリード

Colin Caro教授  
インペリアル・カレッジ・ロンドン、生物工学科、生物工学リード

Neill Duncan博士  
インペリアル・カレッジ・ロンドン、腎移植センター、ハマースミス病院、臨床開発リーダー

Lorenza Grechy氏  
インペリアル・カレッジ・ロンドン、航空工学科、CFD

Francesco Lori氏  
インペリアル・カレッジ・ロンドン、生物工学科、CFD

Richard Corbett博士  
インペリアル・カレッジ・ロンドン、腎移植センター、ハマースミス病院、臨床

Wladyslaw Gedroyc教授  
セント・メアリー病院、臨床

Jeremy Crane氏  
インペリアル・カレッジ・ロンドン、腎移植センター、ハマースミス病院、外科リード

Marc Rea博士  
インペリアル・カレッジ・ロンドン、NHSヘルスケア、臨床

この記事は、インペリアル・カレッジ・ロンドンで行われている透析治療に関するライフサイエンス研究にスポットライトを当てた2回シリーズの一部です。『Dynamics』の次号では、研究成果の詳細を掘り下げた続報をお届けします。

「血液透析は、末期腎不全に用いられる主な治療法です。患者の血液を体外に出して透析装置を通して効果的に処理するには、血流の出入口となる高品質のバスキュラーアクセスが非常に重要になります。望ましいバスキュラーアクセスは、患者自身の動脈と静脈（通常は腕）を外科的に吻合して形成した自己血管使用皮下動静脈瘻（AVF）を使用する方法です。しかし、最大50%のAVFが使用開始前に使えなくなるという高い失敗率のせいで、この方法の使用を難しくしています。臨床転帰と患者の快適性をどちらも向上させるために、私たちはこの重要な問題に対処する新たな方法を模索しています。インペリアル・カレッジ内の学際的研究グループの一員として、航空技術者、バイオエンジニア、放射線科医、腎臓専門医、外科医などさまざまな分野の研究者と協力し、基礎科学や工学の概念を患者の治療に活かせることを、非常に光栄に思っています。数値流体力学（CFD）シミュレーションは、AVFが失敗する原因を把握し、解決策を探るうえで、非常に重要な役割を果たすと考えています。」

Richard Corbett博士  
インペリアル・カレッジ・ロンドン  
腎移植センター

# 打錠・コーティングのための の数値シミュレーション

固形錠剤の製造プロセスでは、製造時のエラーやプロセス制御の不備により、信頼性や堅牢性に欠けることがよくあります。製薬会社は、かつてないコスト圧力に直面して、製品品質とプロセス生産性を向上しようと模索を始めています。マルチフィジックス数値シミュレーションは、仮想プロトタイピングと最適化により、効率性や品質を向上し、市場投入期間を短縮する画期的な技術として登場しています。

## 固形錠剤製造の課題

錠剤の製造プロセスにおいて、打錠（粉末から固形の錠剤へ圧縮）と錠剤コーティングは、最終的な固形錠剤の重量、厚さ、密度、硬度、コーティングを決定する2つの極めて重要なステップです。これら属性のいずれかにばらつきがあると、医薬品のリリースプロファイルや効能に悪影響を与えるだけでなく、錠剤の崩壊や溶出の特性を変化させて錠剤の欠陥を招き、バルク包装や輸送中の破損を起こす原因となります。

エンドツーエンドの連続加工など新しい製造プロセスや、品質と効率性を生産に組み込む動きを受けて、固形錠剤メーカーの行く手には困難が待ち受けています。堅牢で再現性の高いプロセスを実現する重要な要素や要件を特定し、優れた製品を生み出さなければならないからです。

## なぜ数値シミュレーションなのか？

マルチフィジックス数値流体力学 (CFD) は、熱・物質移動を含む流体・気体・粒子の連成挙動を予測するための数値手法です。数値シミュレーションを使用する主な利点は、物理的なテストをする前に設計やプロセスを検証できることです。例えば新しい錠剤の形状やコーティング材料の開発では、費用と時間のかかる無数の実験を実施することで、予想外のばらつきを避け、予測不能なプロセスパラメーターを特定し、スケールアップの問題に対応しなければなりません。数値シミュレーションでこうした検証をすれば、時間や材料、開発コストを大幅に削減できます。また、数値可視化ツールを使うと、実験で必ずしも簡単には得られない詳細な情報を豊富に取得できます。プロセス内で何が起きているかをより詳細に把握できるだけでなく、イノベーションも促進できます。

## Simcenter STAR-CCM+が解決策を提示

多面体メッシュの自動生成技術と広範な物理学モデルを備えたSimcenter STAR-CCM+ソフトウェアは、製薬業界の幅広い用途に対応する包括的な複数領域シミュレーションツールキットです。錠剤製造プロセスのシミュレーションに特に適しているSimcenter STAR-CCM+の機能は、離散要素モデリング (DEM: Discrete Element Modeling) です。数値流体シミュレーションとも完全に統合され、単一のソフトウェア環境で使用できます。

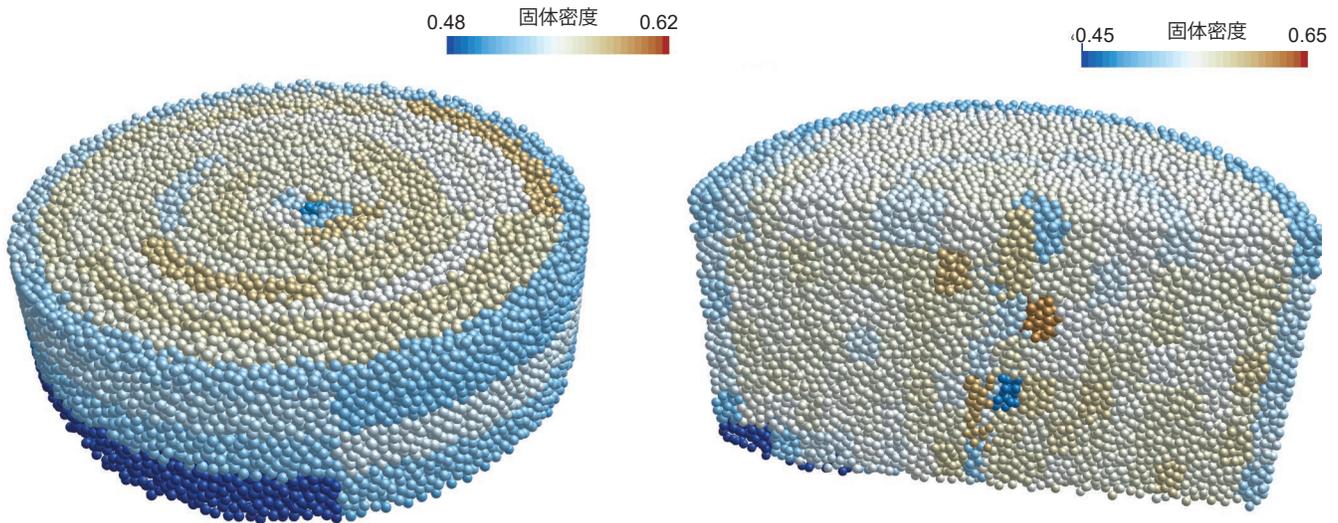


図1 Simcenter STAR-CCM+シミュレーションとDEMを使って、錠剤の金型に医薬品粉末を充填・圧縮した状態を示しています。色の違いで、粉末分布の不均一性を表しています。

打錠とコーティングでは、多数の離散粒子の相互作用や、粒子とその周囲の流体との相互作用が発生します。DEMは、この相互作用を正確に追跡し、粒子同士や粒子と流体の衝突や熱伝達による接触力やエネルギー移動をモデル化します。Simcenter STAR-CCM+のDEM機能は、100万個以上の粒子を持つ高密度粒子の流れを妥当な時間内に予測できるため、錠剤の充填や圧縮・成形、コーティング、乾燥など、実際の製造プロセスの解析にも実用できます。

図1は、錠剤圧縮の予備圧縮のシミュレーションをSimcenter STAR-CCM+で実行した結果を示しています。これにより、圧縮プロセス中に空気の混入や微粒子の移動によって発生するキャッピング（錠剤の糖衣層の剥離）など、錠剤製造の一般的な欠陥を解決する手がかりが得られます。予備圧縮中に粒子は再配置され、何も無い空間に移動しますが、このときの粒子同士または粒子とダイ（打錠用の臼）との相互作用をDEMを使って追跡することができます。このシミュレーションでは、顆粒の分布均一性を詳細に調べ、圧縮開始前に微粒子が所定の位置に固定されるようにするための最適な予備圧縮力と滞留時間を特定することができ、製造中によくある錠剤の欠陥リスクを大幅に軽減させることができます。

粒子流体間相互作用を検証するDEMシミュレーションは、ほかにも錠剤品質に重要なパラメータであるフィルムコーティングの厚みの均一性を評価する実用的なソリューションも備えています。図2は、流動床でのコーティングプロセスをSimcenter STAR-CCM+でシミュレーションしたものです。何層ものコーティングが塗布される間に粒子の軌道が変化するため、DEMを使って粒子のランダムな動きを解析します。粒子速度や滞留時間、コーティング厚さといったパラメータは、シミュレーション中に追跡されます。これらのパラメータを、Simcenter STAR-CCM+のモジュールで、インテリジェントな設計を実現するOptimate™に目的関数として入力すると、装置設計の重要な要素（ノズル間隔など）を特定し、装置の最適な運転条件を判断できるようになります。

Simcenter STAR-CCM+は、ラグランジュ (Lagrange) 型受動スカラー機能も新たに搭載しており、錠剤のコーティング厚さやその他の特徴を簡単に追跡することができます。図3は、7万錠以上の錠剤を工業用コーティング装置で回転させてコーティングした結果をグラフで示しています。この解析の目的は、タンブラー内の噴霧装置

今日の競合環境にさらされている固形錠剤の製造では、品質と効率をプロセスに組み込むよう取り組む必要があります。マルチフィジックスCFDシミュレーションを用いた、迅速なプロトタイピングと最適化を実行することで、これを実現できるようになります。

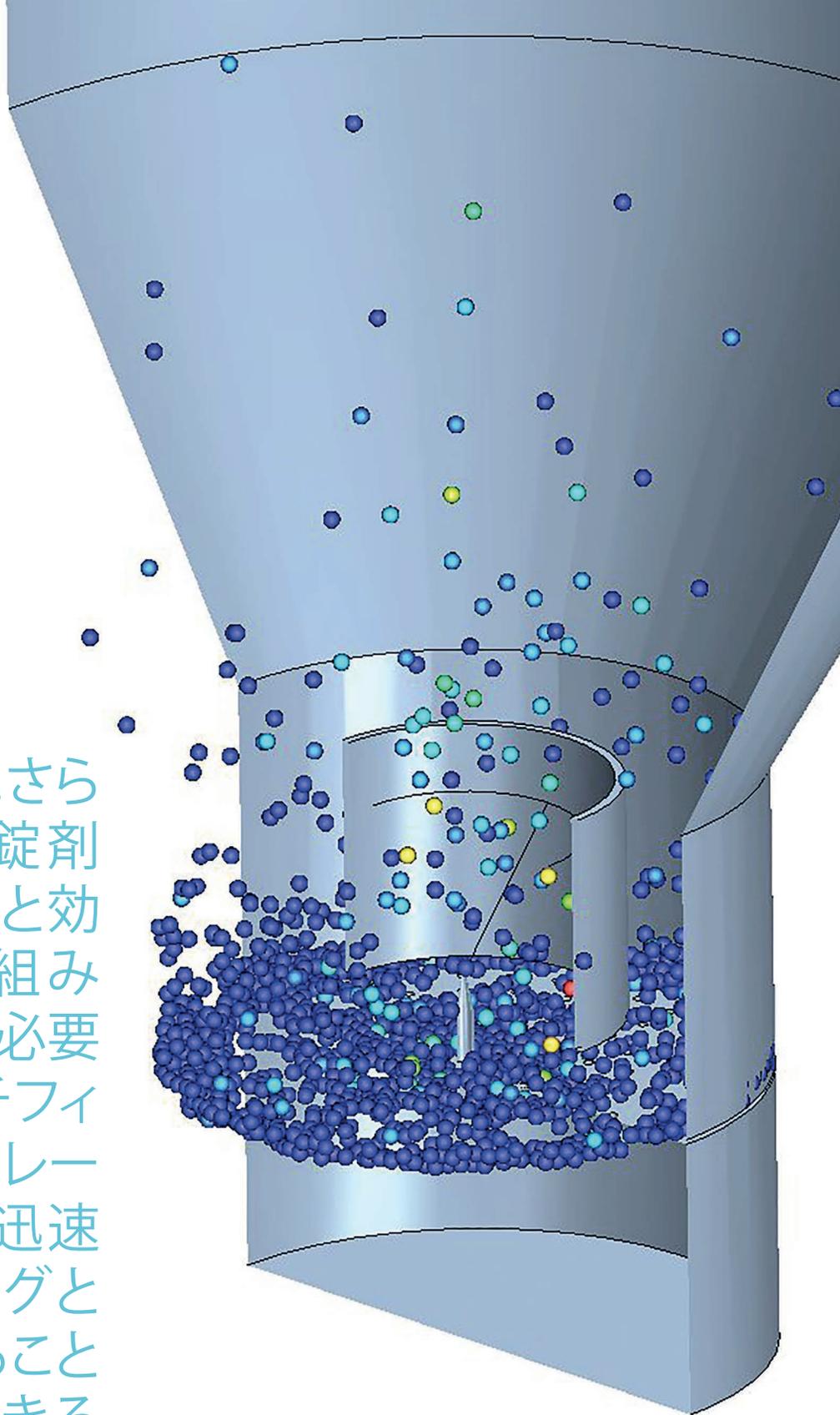
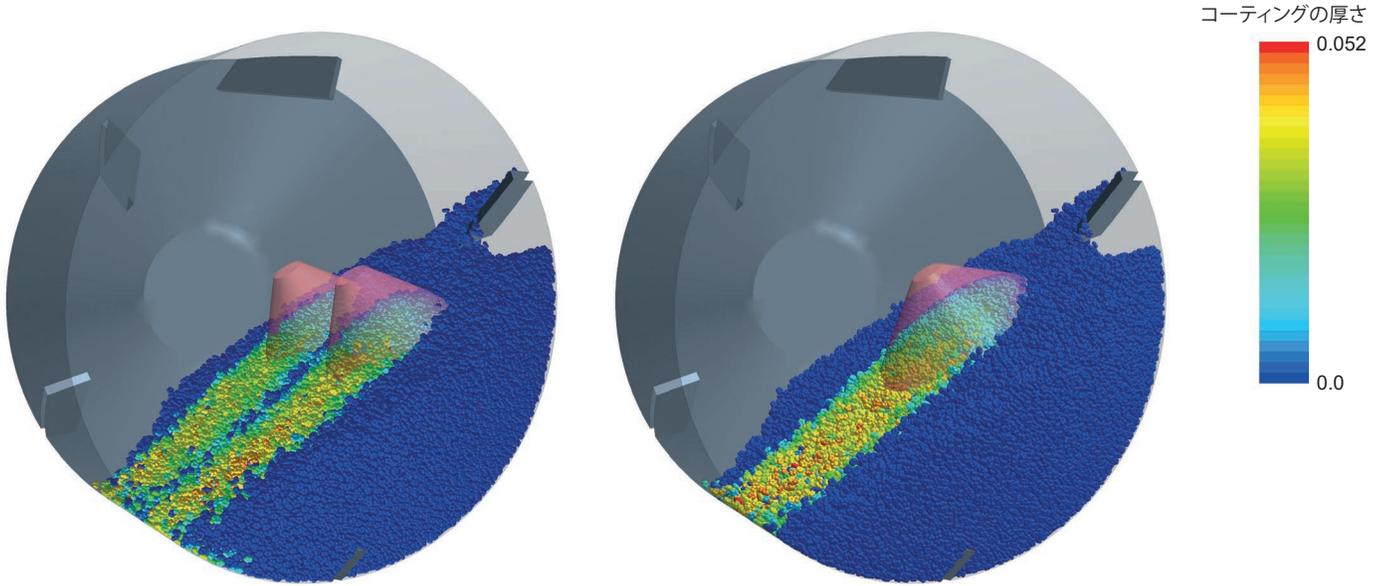


図2 Simcenter STAR-CCM+で流動床でのコーティングプロセスをシミュレーション



の最適な設定を見きわめて、コーティングの厚さを粒子間でより均一にすることです。ここでは、コーティングの厚さを表す2つのラグランジュ型受動スカラーを定義しています。1つはソースボリウムを表面上の1つのコーン (スプレー) に閉じ込めたもので、もう1つはソースボリウムを2つのコーン (スプレー) に閉じ込めたものです。有効噴霧面積は1つ目の受動スカラーと同じです。この方法では、噴霧領域の異なる2つのスプレー構成による粒子間のコーティング均一性を、1つのシミュレーションで比較することができました。その結果、2つのスプレー構成のほうが、コーティング分布が均一になることが示されました。

**まとめ**

今日の競争環境にさらされている固形錠剤の製造では、品質と効率をプロセスに組み込むよう取り組む必要があります。マルチフィジックスCFDシミュレーションを使用した迅速なプロトタイプングと最適化を実行することで、コスト効率良くこれを実現できるようになります。

Simcenter STAR-CCM+ (強力なDEMや新しい受動スカラー機能を含む) の高度な物理モデルを使用することで、打錠やコーティングに伴う複雑な流れ場に簡単に対処することができます。製薬業界では、品質向上やコスト削減、市場投入期間の短縮を実現する革新的な方法を見つけようと、こうした最先端技術をフル活用しつつあります。

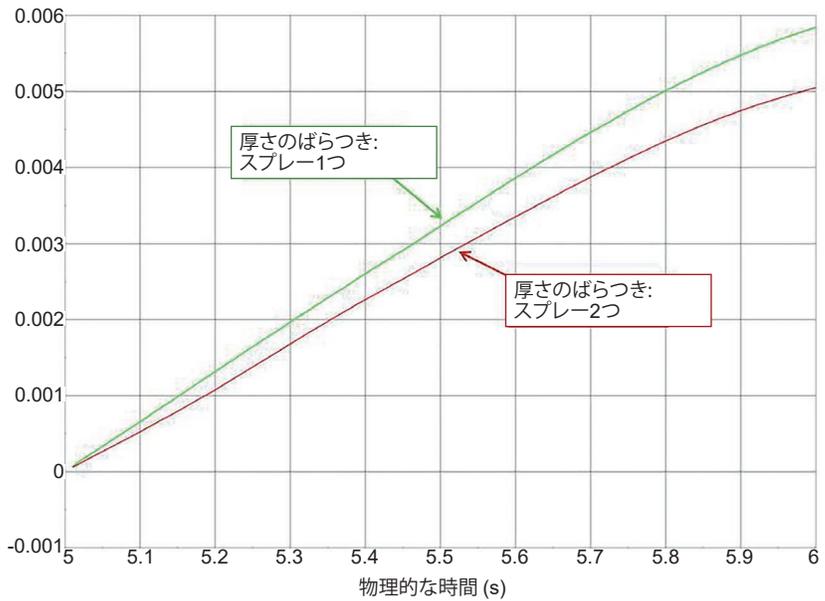


図3 Simcenter STAR-CCM+によるシミュレーションで、タンブラー内のスプレーが1つと2つの場合のコーティング厚さのばらつきを比較

# 嬉しいニュース：シミュレーションで歯科インプラントを改善

## はじめに

歯科治療ではセメントが幅広く使用されていますが、その流動パターンが歯科治療の性能に及ぼす影響については、ほとんど知られていません。歯科治療において、形状の最適化を考慮すべき領域として、インプラントのセメント装着があります。インプラントの上にセメント固定タイプのクラウンを装着する際、クラウンとアバットメントから過剰なセメントが押し出されることが、インプラント周囲疾患の主な原因であることが指摘されています[1-4]。最近のシミュレーションの進歩により、このような複雑なシステムにおけるセメントの流れについて知見を深めることが可能になり、それによって生じ得る健康上の問題を解消し、革新的なインプラントデザイン開発の可能性を開くことができます。

## システム制御ソリューション

歯科治療で使用されるセメントは、非ニュートン性で、せん断減粘性です[5]。つまり、セメントはより多くの応力が加わると、流動しやすくなるということです。インプラントシステム内の応力、そしてインプラントの形状は、セメントの流動パターン（セメントが周囲の組織へ押し出される量や押し出される力の大きさなど）に大きく影響すると考えられます。これらのパラメーターは周囲の歯周組織に大きな影響を与え[3、4]、歯肉に炎症を起こす長期的なインプラント周囲疾患を招く可能性があります。セメントが押し出されて起きるインプラント周囲疾患の問題は、「システム制御」ソリューションによって対処しなければなりません。

。セメント固定型インプラントに伴う健康上の問題に対処するうえで、セメントの流動パターンを理解し、適切な装着位置を見きわめ、セメント量をコントロールすることは、非常に重要です。これまでも、透明なプラスチックピーカーなど大雑把な模型を使用して挙動を可視化し、セメントの流れをある程度理解し、インプラントのアバットメントとキャストクラウンを検証してきました。しかし、実際の試作品を使った実験的試験で設計変更の影響を定量化する「設計-製造-テスト」の手法は、コストも時間もかかります[5、6]。一方、シミュレーションは仮想プロトタイプングの扉を開き、歯科業界では数値シミュレーションの利点を活用して複雑な歯科システムをより深く理解し始めています。そのうち、歯科分野にパラダイムシフトが起こることになるでしょう。

## 数値手法

Simcenter STAR-CCM+を使って、アバットメントとセメントとクラウンを合わせたインプラントシステム全体の数値シミュレーションを行いました。

スキャンしたSTL (Stereo Lithographic) ファイルから取得したリアルなインプラントのアバットメントとクラウンの形状が、インプラント形状のパラメーター化に使用するデータポイントとなりました(図1)。そして、Simcenter STAR-CCM+のオーバーセットメッシュ技術を利用して多面体メッシュを作成し、インプラント上を移動するクラウンの相対的な動きをシミュレーションしま

す。Volume of Fluid (VOF) 多相モデルを使ってシステム内のセメントの流れをシミュレーションしました。VOFモデルは、特にセメントや空気などの不混和流体に適しており、クラウンを装着する際の、歯科用セメントと周囲の空気との接触面の位置や形状を把握することができます。この検証に使用したセメントはRelyXTMセメント(3M ESPE) です。Simcenter STAR-CCM+で、非ニュートン流体用のHerschel-Bulkleyモデルを使って、セメントの非ニュートン性をシミュレーションしました。

図2は、オーバーセットメッシュの断面図です。シミュレーション開始時のセメントの体積分率を示しており、赤はセメント100%、青は空気100%であることを表しています。このケースでは、クラウンの縁近くに35mm<sup>3</sup>のセメントを1/2トロイダル状(ドーナツ状)に塗布しました[7]。

### ラボでの観測

Wadhvani博士たち[6]は、セメントの流動パターンを制御してセメントが押し出される量を最小限に抑えるために、インプラントのアバットメントをどのように変更できるかを研究しました。図3(上段)に示す3種類のアバットメントを使ってin vitro試験を行いました。

- ・ ネジ穴が封鎖してあるクローズド・アバットメント(CA)
- ・ ネジ穴を封鎖しないオープン・アバットメント(OA)
- ・ OAの軸壁に丸穴2つを、それぞれ180°反対側に開けたインターナル・ベント・アバットメント(IVA)

図4は、各アバットメントでどのくらいのセメントが漏れずに内部にとどまっていたかを、ラボの実験システムを使って示したものです。結果は明らかで、クラウンとアバットメントの縁部にセメントが最も多く押し出されたのはCAで、続いてOA、IVAの順でした。また、図3(下)の写真を見ると、OAアバットメントに比べてIVAアバットメントではネジ穴の充填も良好であることがわかります。

### Simcenter STAR-CCM+でシステムをシミュレーション

数値シミュレーションを用いることで、エンジニアは仮想ラボを構築して、試験を実施する前に製品の性能を把握することができます。Simcenter STAR-CCM+の先端的な可視化ツールを使うと、インプラントシステム内のセメントの流れを



図1 インプラントのアバットメントとクラウンをパラメータ化したモデル

可視化できるなど、ラボでの試験や歯科医院での患者の観察だけでは得られない豊富な情報を得ることができます(図5)。次に示すように、インプラントシステム内の4つの変数を変えながら、Simcenter STAR-CCM+でセメントの流動パターンに及ぼす影響を調べました。

1. インプラントのアバットメントのデザイン
2. セメントを塗布する場所
3. クラウンを装着する速度
4. インプラントに使用するセメントの量

### インプラントのアバットメントのデザイン

まず、3種類のアバットメントをシミュレーションで解析し、シミュレーション結果を実験結果と比較しました[6]。これにより、数値シミュレーションの結果を検証することができます。図6は、3つのモデル(CA、OA、IVA)の形状をSimcenter STAR-CCM+で示したものです。



### グローバル・アカデミック・プログラム – More than just licenses!

シーメンスは、アカデミック向けのグローバルなエンジニアリング・コミュニティを支援することの重要性を認識しており、学生や教育機関にグローバル・アカデミック・プログラムを利用する機会を提供しています。「More Than Just Licenses!」(ライセンス利用だけではない利点) は、学生や教員、卒業生が学校やそれ以外の場で成功を収められるように、最新の情報やトレーニング、サポートを利用してもらうためのシーメンスの取り組みです。世界中の何百もの教育機関で数千人もの教員が、大学や大学院のカリキュラムや研究に Simcenter STAR-CCM+を導入しています。

シーメンスのグローバル・アカデミック・プログラムは、Simcenter STAR-CCM+を使える即戦力になるエンジニアをこれまで何百人も輩出してきました。シーメンス・アカデミック・プログラムへの参加については、シーメンスの営業担当にお問い合わせください。

図7は、Simcenter STAR-CCM+でシミュレーションした結果を示しており、各アバットメントに装着する前後のセメントの体積率を示しています。このシミュレーションでは、クラウンの縁近くにセメントを $\frac{1}{2}$ トロイダル状(ドーナツ状)に塗布し、クラウンを7mm/secの速度で動かしました。インプラントシステム内のセメントは、3つのアバットメントでいずれも同じ量です(～35mm<sup>3</sup>)。各形状の数値シミュレーションは、実際に近いセメントの流れを示し、以前行われた実験で観測された内容と同じ結果を予測しました。実験室で観察したように、シミュレーションの結果でも、インプラントシステムから押し出されるセメントの量は、OAやIVAに比べてCAタイプのアバットメントのほうがずっと多いことが予測されました。ラボでの実験では、IVAは周囲にセメントをほとんど流さず、3つの中で一番高いパフォーマンスを発揮することが観測されまし

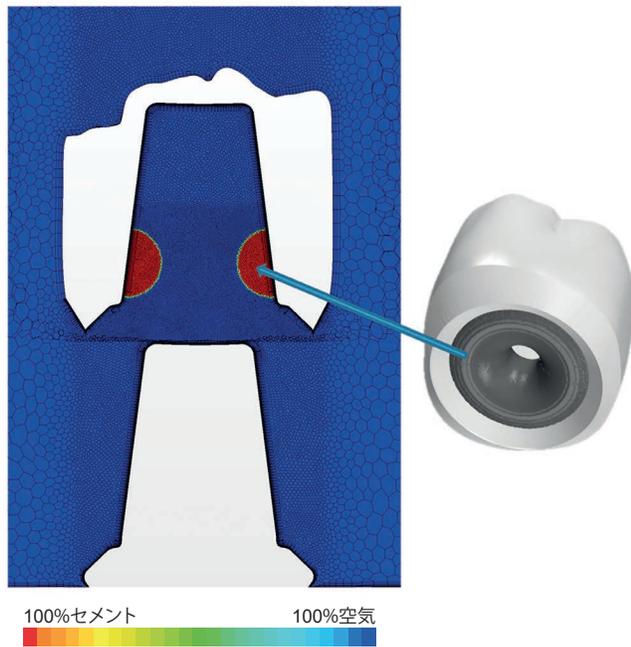


図2 Simcenter STAR-CCM+を使ったシミュレーション用にセメントを塗布したメッシュ断面図

た。シミュレーションでも、OAと比較してIVAのアバットメントのほうがネジ穴の充填が良好であるというラボの観測結果に一致しました。

#### セメントを塗布する場所

Simcenter STAR-CCM+を使って、セメントを塗布する場所がセメントの流動パターンに及ぼす影響を評価しました。図8は、2つのシミュレーション結果を示しています。1つはクラウンの縁付近に、もう1つはクラウン内のより奥に、同量のセメント（～35mm<sup>3</sup>）を1/2トロイド状（ドーナツ状）に塗布し、クラウンをCA型のアバットメントに装着する様子を5つの断面図で示しています。その結果、セメントをクラウン内の奥に塗布したケースでは、クラウンの縁近くに塗布したケースに比べて、セメントがクラウン内の空間をより速く満たすことがわかりました。クラウン内の空間がセメントで完全に満たされると、セメントへの圧力が著しく上昇します。その結果、クラウン内の奥にセメントを塗布したケースでは、セメントがより早くから押し出され、クラウンが完全に装着される前にインプラントシステムから流れ出します。装着が完了したときには、クラウン縁部の密封は不完全な状態です。インプラントシステムから多くのセメントが漏れ出てしまったために、セメントの広い面積が空気に触れてしまいます。

#### クラウンを装着する速度

クラウンを装着する速度がセメントの流動パターンに及ぼす影響を評価するために、各アバットメントに対して、3つの異なる速度でシミュレーションを実施しました。図9は、CA型のアバットメントにクラウンをそれぞれ0.25秒と1秒かけて装着した場合の装着完了時の状態を示しています。この図から、密封を保つためには、クラウンの装着速度が速すぎたはいけないことがわかります。図10は、IVA型のアバットメントにクラウンを装着した場合を示しています。このケースでは、装着速度が速いほうが良い結果を出してい



図3 アバットメントの各改良型(上)とそれぞれのセメントの状態(下)

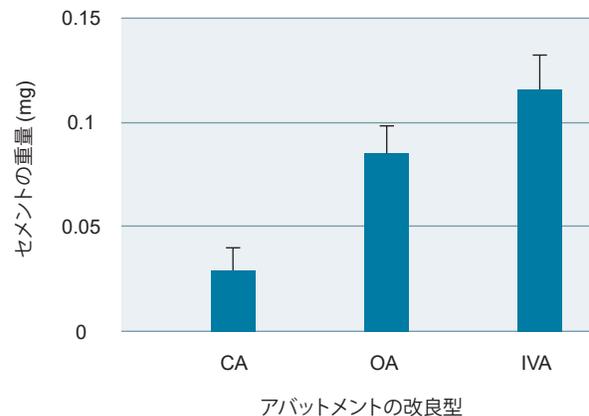


図4 ラボでの実験データ。CA、OA、IVAそれぞれについて、クラウン内部にとどまっていたセメントの量を示している

ます。セメントが周囲に押し出されるより先に、上部のネジ穴を完全に埋めているのがわかります。OA型のアバットメントでも、同様の結果が得られました。

#### インプラントに使用するセメントの量

クラウンにセメントを多く塗布し過ぎた場合の影響についても調べました。図11は、IVA型のアバットメントについて、それぞれ30mm<sup>3</sup>、35mm<sup>3</sup>、45mm<sup>3</sup>のセメントをドーナツ状に塗布した場合を示しています。その結果、クラウンにセメントを多く塗布し過ぎると、アバットメントに丸穴を開けたIVA型タイプでは、クラウンとアバットメントの縁にセメントが大量に押し出されてしまい、ネジ穴をセメントで十分に満たしきれないことがわかりました。CA型とOA型のアバットメントについても、同様の結果が得られました。



図5 Simcenter STAR-CCM+で生成した3D画像で、CA型アバットメントにクラウンを装着する際のセメントの流れを詳細に示している

### まとめ

Simcenter STAR-CCM+を使って、インプラントのセメント装着に伴う複雑な流れ場を解析することで、インプラント周囲の軟組織にセメントが押し出されることによって起こる健康上の問題に仮想的に対処できるようになりました。さまざまなセメント塗布技術やアバットメントの改良がセメントの流動パターンに及ぼす影響について多くの知見を得ることができました。STAR-CCM+を使ったシミュレーションで、少し前に実験で観測されたセメントの流動パターンと同じ結果を得られたことで、今後の研究でますますシミュレーションを活用する基盤を築きました。これによって、歯科分野にパラダイムシフトを起こすことになるでしょう。

### 参考文献

1. Pauletto, N.; Lahiffe, B.J.; Walton, J.N.: Complications associated with excess cement around crowns on osseointegrated implants: A clinical report. *Int. J. Oral Maxillofac Implants* 1999; 14: 865-868.
2. Gapski, R.; Neugeboren, N.; Pomerantz, A.Z.: Reissner M.W.: Endosseous implant failure influenced by crown cementation: A clinical case report. *Int. J. Oral Maxillofac Implants* 2008; 23: 943-946.
3. Wilson, T.G.: The positive relationship between residual excess cement and peri-implant disease: prospective clinical endoscopic study. *J. Periodont* 2009; 80: 1388-1392.
4. Wadhvani, C.; Rapoport, D.; La Rosa, S.; Hess, T.; Kretschmar, S.: Radiographic detection and characteristic patterns of residual excess cement associated with cement-retained implant restorations: A clinical report. *J. Prosthet Dent*.2012 Mar; 107(3): 151-157.

5. Wadhvani, C.; Chung, KH.: The role of cements in dental implant success, Part 2. *Dent.Today*, 2013 Jun; 32(6): 46, 48-51.
6. Wadhvani, C.; Piñeyro, A.; Hess, T.; Zhang, H.; Chung, K.H.: Effect of implant abutment modification on the extrusion of excess cement at the crown-abutment margin for cement-retained implant restoration. *Int. J. Oral Maxillofacial Implants* 2011; 26: 1241-1246.
7. Wadhvani, C.; Hess, T.; Piñeyro, A.; Opler, R.; Chung, K.H.: Cement application techniques in luting implant-supported crowns: A quantitative and qualitative survey. *Int. J. Oral Maxillofac Implants*.2012; 27(4): 859-864.

### チーム

Wadhvani博士。インプラント修復の研究に取り組む専門歯科医（補綴専門医）。ITI (International Team for Implantology) のフェローとして、歯科インプラントに関する講演を国内外で行っています。ワシントン大学、テキサス大学、カリフォルニア大学サンフランシスコ校など複数の大学の歯学部との共同研究で数々の賞を受賞。

Chung博士。台湾、国防医学院卒業。歯学博士号 (D.D.S) 取得。シカゴのノースウェスタン大学でバイオマテリアル (生体材料学) の博士号 (Phd)、テキサス大学ヘルスサイエンスセンター (サンアントニオ) で先端歯科補綴学の修了証明書を取得。2006年からワシントン大学の修復歯科学の正教授に就任。Academy of Dental Materialsのフェロー。査読付きの学術専門誌に95以上の論文を発表し、国内外で講演を行っています。

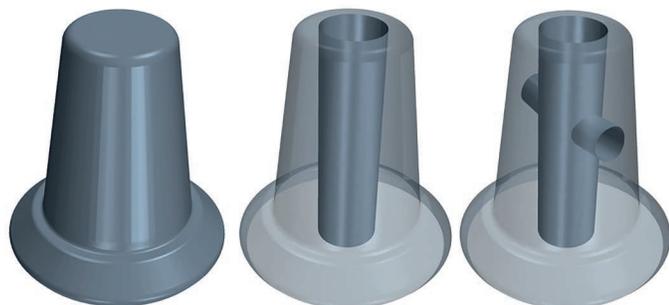


図6 CA, OA, IVA型アバットメントの各形状

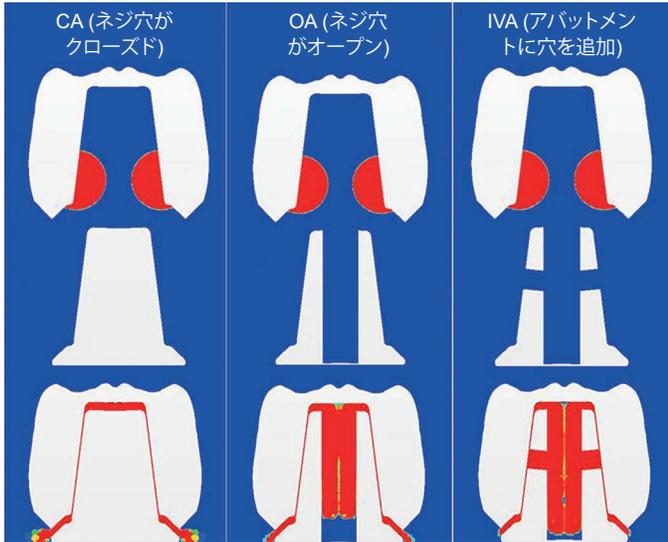


図7 CA、OA、IVA型のアバットメントにクラウンを装着する前と後のセメントの体積率を示したSimcenter STAR-CCM+のシミュレーション

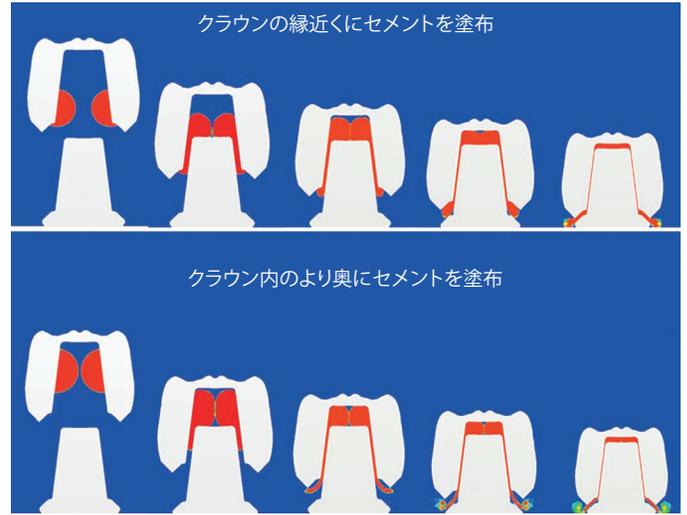


図8 クラウンの縁近くとクラウン内のより奥にセメントを塗布した場合の、セメントの流れ具合を示した断面図

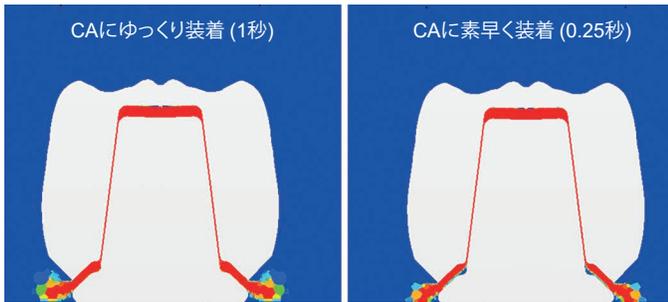


図9 装着速度がセメントの流れ具合に及ぼす影響 (CA型アバットメント)

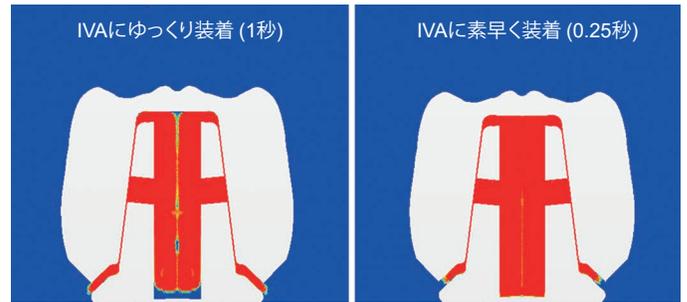


図10 装着速度がセメントの流れ具合に及ぼす影響 (IVA型アバットメント)

「職業としての歯科は何世紀もの歴史があり、芸術と科学が融合した分野です。歯科インプラントを成功させるには、科学に基づいたより高度な知識を必要とします。Simcenter STAR-CCM+は、挙動を予測するための効果的なシミュレーションツールで、歯科システムをこれまでにないやり方で評価することができます。その可能性は無限です。」

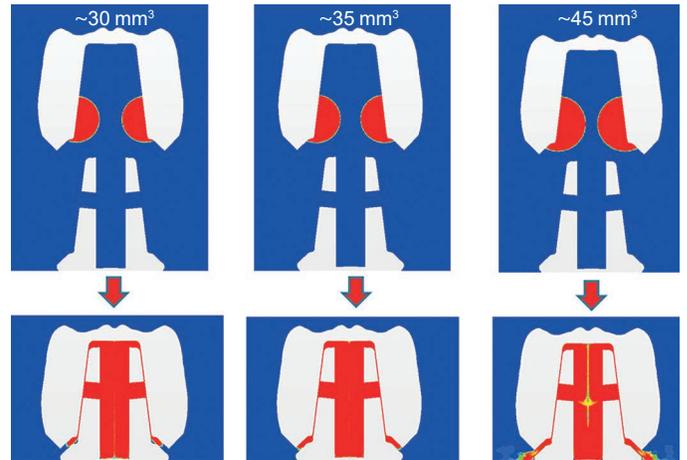


図11 セメントの量による影響 (IVA型アバットメント)

# CFDでワクチンの安全な製造プロセスを確保する

Creaformは、クリーンルームの部屋の形状を完全3Dで再構築し、それを基に詳細なCFDシミュレーションを実行することで、クリーンルームの設計を支援する依頼を受けました。依頼を受けたクリーンルームはインフルエンザワクチンの製造に使用されており、依頼目的は汚染のリスクを軽減する効率的な空力障壁を設計することでした。今回のデモンストレーションは説得力あるものとなり、CFDシミュレーションが、煙試験 (医薬品製造などの現場では今でも法令順守のために実施) では解決できなかった現象の解明に役立つことを証明しました。

## はじめに

この記事で取り上げる医薬品製造施設のクリーンルームは、汚染からの高度な防護を必要とする重要な環境です。クリーンルーム自体はグレードBの環境ですが、アクセス制限バリアシステム (RABS: Restricted Access Barriers System) の内部は、保護バリアと空気を清浄するHEPA (High-Efficiency Particulate Air) フィルターで保護されており、グレードAクリティカルゾーンとして評価されています。ワクチン充填機はRABSに組み込まなければなりません。これにより、設置前にはメーカーにもインテグレーターにも予測できなかったさまざまな流体の相互作用が発生しました。そのため、流体の流れの挙動を十分に理解して、機械の非無菌部品周囲の適切な流路を確保する必要がありました。汚染が起きれば、クリーンルームの規制遵守が脅かされるだけでなく、生産ラインは驚異的な速度 (1分間に数百本のバイアル瓶への充填) で動いているため、大量のワクチンが無駄になり、金銭的な損失を招くこととなります。このような状況に、

Creaformの3Dモデリングと数値流体力学 (CFD) ソリューションが非常に役立ちました。エンジニアリングチームは、3Dスキャナーで作成した基本的なSTLファイルなどを基に、クリーンルームをCADソフトウェアで数値的に再現し、Simcenter STAR-CCM+を使って一連のCFDシミュレーションを実施しました。

## 関係企業

### Creaform

Creaformのミッションは、生産性を向上させる最先端のポータブル3D測定および解析技術を開発・製造・販売することです。従業員の専門知識と情熱とコミットメントによって、製造会社が3Dで製品をシームレスに作成、シミュレーション、検証、コラボレーションできるよう支援し、ターンアラウンドタイムと収益性を大幅に向上させています。Creaformの3Dエンジニアリングサービス部門は、輸送、エネルギー、環境、土木、電子機器、HVACなどさまざまな分野でCFDシミュレーション技術を開発しています。このプロジェクトでCreaformは、医薬品製造ライン全体とその周辺のクリーンルームをCADで再現し、RABSとHVACシステムを稼働させた状態で空気の流れのCFDシミュレーションを実施するとともに、エアディフレクターを評価して非無菌部品周囲の流れの挙動を最適化しました。

### Laporte Consultants Inc.

Laporteは、バイオ医薬品、食品・飲料、産業工学に特化したコンサルティング会社です。プロセスや建築、インフラ、自動化、パッケージング、規制コンプライアンスなど幅広いバックグラウンドを持つ人材を有しています。このプロジェクトで



図2 CreaformのポータブルスキャナーMetraSCANを使って部屋をスキャン

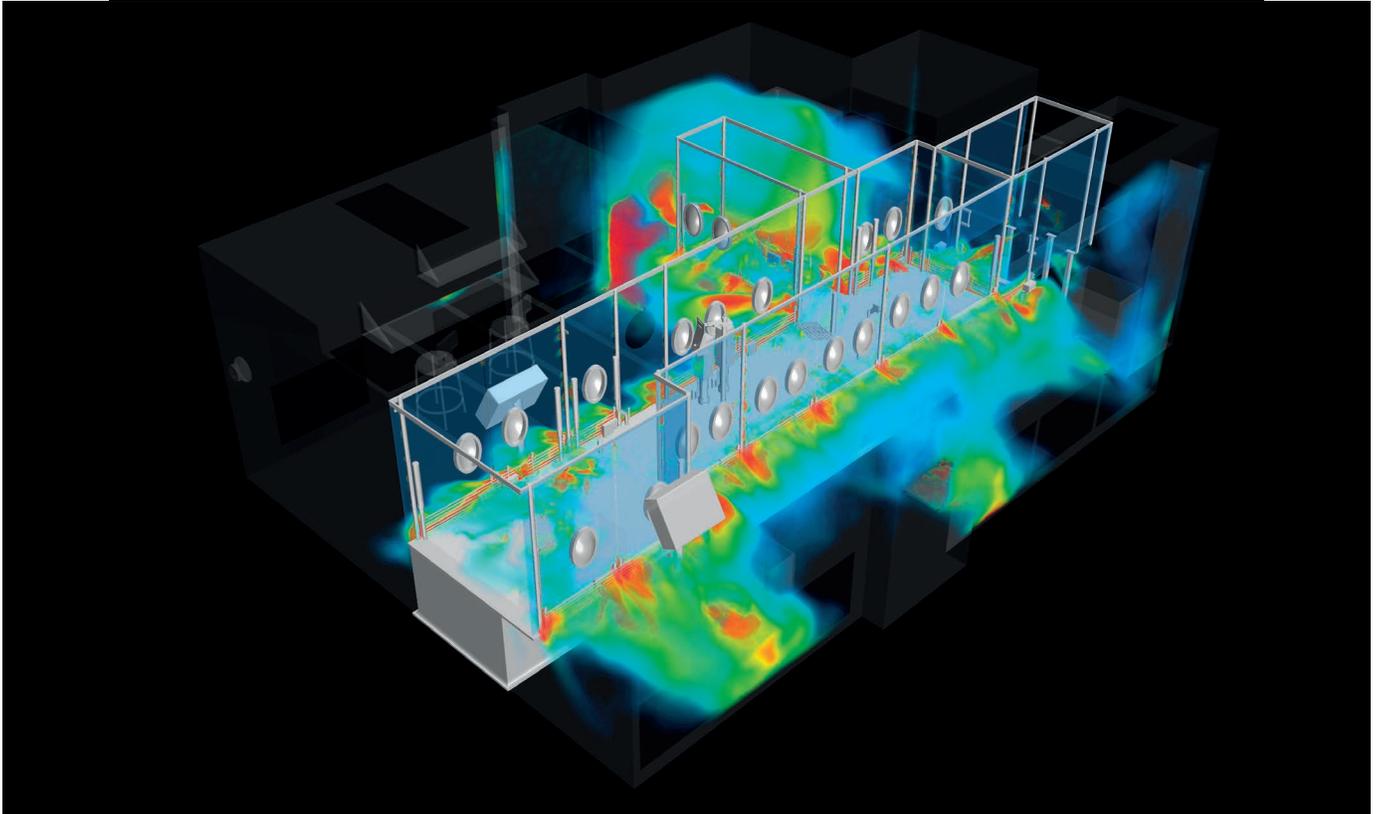
Laporteは、医薬品製造設備をアップグレードする際のプロセス設計、設置、試運転を担当しました。この作業には、HVAC設計と充填機のRABSシステムへの組み込みが含まれます。また、規制コンプライアンスのための予備的な煙試験も行いました。

### 計算ジオメトリ

CFD解析を実施する際に困るのが、ジオメトリがないことです。さらに困るのは、計算ジオメトリに自信が持てないことです。完成品の図面が不完全であったり、ジオメトリが時間とともに変化したりするからです。このような状況では、エンジニアはCFDの結果に常に疑問を抱くことになります。Creaformは、効率的な3Dスキャンソリューションを提供して、高品質の数値再現性を実現しています。また、計測レベルの精度と分解能を備える使いやすいポータブルな高速スキャナーも製造し

ています。CreaformはHVAC業界のCFDには、中型スキャナーで取得した部屋全体のスキャンと、Creaformのポータブルスキャナーを使用した個別部品の精密スキャンを組み合わせることがよくあります (図2参照)。その結果、今回の医薬品クリーンルームに使用するようなクリーンなSTLファイルが生成されます。

クリーンルームの数値ジオメトリには、壁や家具、HEPAフィルター、HVACシステム、手袋着用必須の物理的な障壁 (生産ラインを囲む窓)、コントロールパネルのほか、バイアル瓶用の蓄積テーブルやコンベヤー、充填針、ふた締め機、多くの測定器を備えたRABS自体などが含まれます。これらはすべて、Simcenter STAR-CCM+のラッピング機能により、CFDシミュレーションで考慮されます。



## シミュレーション

正確な境界条件は、クリーンルームのシミュレーションに不可欠なため、直近に取得したデータを使って慎重に測定しました。

- HEPAフィルター装置の各ディフューザーの気流速度プロファイルを取得できる層流装置の性能評価
- リターンダクトを含むHVACシステムの換気バランス測定
- 隣接する部屋のコンベヤー用の壁の開口部やドアの隙間を通る二次空気流量の正確な圧力測定

乱流モデリングはRANS手法、特にSST (Menter) k-omegaモデルを使用したため、結果は定常状態に限定されました。多くの壁面近傍セルが境界層の緩衝領域内に含まれるため、All y+ Wall Treatmentを使用しました。サーフェス全体を制御して粘性低層解像を実行すると計算コストが高くなるため、不要と判断しました。実際、粘性力の計算は不要であり、流れの分離は鋭角の先端で起こるため、その予測は自明です。したがって、メッシュは多面体で、プリズム層を利用しません。精緻化を優先したセルは、機械部品の表面詳細をキャプチャしたセルであり、セル数は初期実行 (セットアップチェックと初期解法) で560万個、最終実行で1840万個になりました。シミュレーションは、2次離散化した連成流モデルを使用しました。

## 結果

### 全体的な圧力分布

コンベヤーのすぐ上の理想的な流れ条件は、完全に垂直な流れで構成されます。したがって、水平面の圧力分布は非常に重要であり、RABS内部で可能な限り均一でなければなりません。クリーンルームの最初のCFDシミュレーションでは、RABS内部の速度ベクトルに縦方向成分を誘発するのに十分な小さな圧力勾配を示しました。Laporteのエンジニアは、キャッピング (ふた締め) エリアの圧力を再分配するためにディフレクターを設計し、バイアル瓶の蓄積エリアの圧力上昇を引き起こしていた仕切りを取り除きました。こうした変更に加えて、HEPAフィルターのモジュラー調整も行って、RABS内の圧力分布を大幅に改善しました (図5参照)。CFDシミュレーションは、新しいデザインで実施した煙試験とも高い相関性が得られ、効率の向上を確認できました。

### 横断流

縦方向の流れを補正した後、LaporteとCreaformは、非無菌の機械部品近傍の横方向の速度成分に着目しました。CFDシミュレーションでは、似たような2つの望ましくない状況が浮き彫りになりました。1つは針ホルダー周辺、もう1つはキャッピングアーム周辺です。どちらの部品も非無菌であり、物理的な障壁の下から生じ

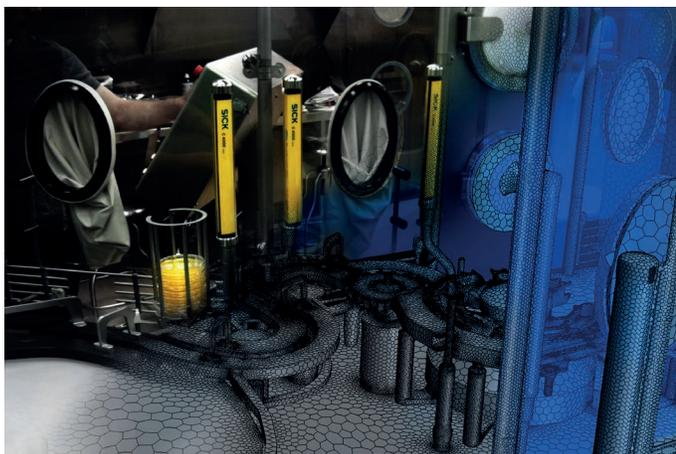


図3 バイアル瓶コンベヤーの6面体メッシュ

る気流が、大きな横方向の速度成分を引き起こしています。図6 (a) に示すように、この現象によって、アームに接触した粒子が、歯付きプレートで運搬されるバイアル瓶の方へ直接運ばれてきます。図6 (b) のエアディフレクターをシミュレーションでテストしたところ、気流の方向が機械床に向かうようになり変わりました。これにより、アーム近くの流れがコンベヤー裏面まで移動し、汚染の可能性がある粒子をバイアル瓶から遠ざけました。同様のエアディフレクターを、針ホルダーの位置でも使用しました。Laporte社が設計したこれらのエアディフレクターは、機械加工を外部委託して製造した後、現場で煙試験を行いました。その結果、CFD解析で予測された通りの優れた性能を発揮しました。

#### 衝突流

CFDシミュレーションで対処した3つ目の望ましくない状況は、非無菌面（蓄積テーブルとコンベヤーディスク）上の衝突流によって起きていました。いずれの場合も、部品によって水平面が垂直方向の流れに直接さらされることで、よどみ点や望ましくない渦を誘発します。

生産ラインの先頭にあるテーブル上では、開いているバイアル瓶が蓄積し、テーブルの外周付近に円形状に並びます。このテーブルは中央に穴が開いたデザインになっているため、衝突流の一部はバイアル瓶に触れずに穴から逃げていきます。それでもやはり、

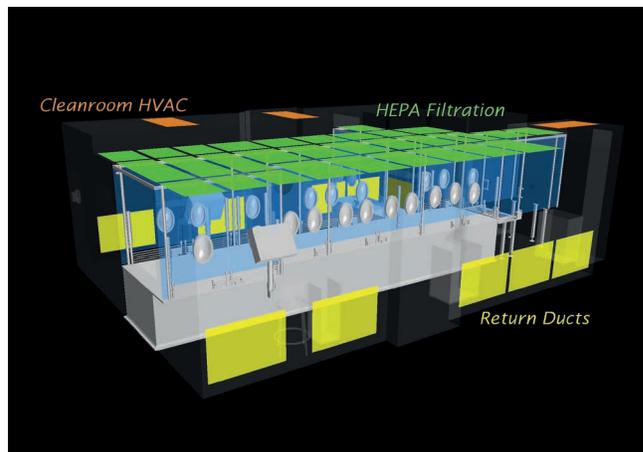


図4 主要な境界条件

図7で示すように、一部の流れはバイアル瓶が集まっている外周を通り抜けず、中央の穴を通る流れの損失水頭を減少させるため、多くの修正をシミュレーションでテストしましたが、成功と失敗は半々でした。その後、外周を通り抜ける流れによって実際に起きる汚染リスクの検証に重点を移し、バイアル瓶周囲の流れを詳細にシミュレーションすることにしました。実際のバイアル瓶をモデル化したこの詳細シミュレーションでは、全シミュレーション分野を用いて境界条件を測定しました。その結果、定常状態では、テーブルに接触した流れ全体がバイアル瓶の肩を通り抜けていき（図8参照）、汚染リスクを抑えられることが示されました。Laporteはまた、蓄積テーブルの具体的な清浄手順も提案しました。

非無菌コンベヤーディスクについては、渦に囲まれたよどみ点を引き起こし、最終的にバイアル瓶の経路上に粒子を運ぶこととなります。そのためLaporteは、ソリッドディスクとしていた当初のデザインをあらため、結局ディスクを作り直して穴を追加し、気流が機械床の方へ抜けていくように改善しました。改良したディスクをCFDモデルでテストするとともに、排煙試験も行い、いずれのケースでも問題が軽減されることを確認できました。

Creaformは、数値シミュレーションのコンサルティングなどのサービスを提供しており、Simcenter STAR-CCM+を使用しています。Simcenter STAR-CCM+は、スキャンした生データなど、あらゆる形状を素早く処理することができます。スキャンデータやその他利用可能なデータを使用して形状を数値的に再現し、その後CFDシミュレーションを実行することで、コストや中間作業を削減することができます。

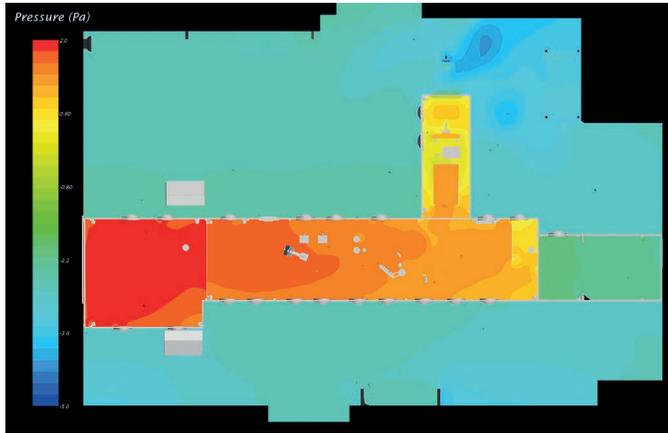


図5 水平面の圧力分布 - 設計調整の前(上)と後(下)

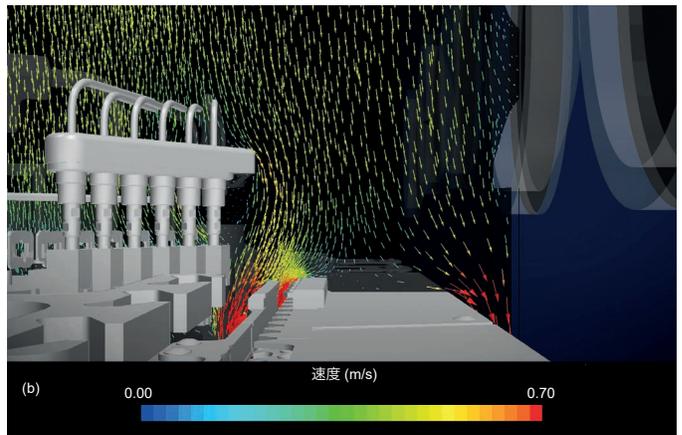
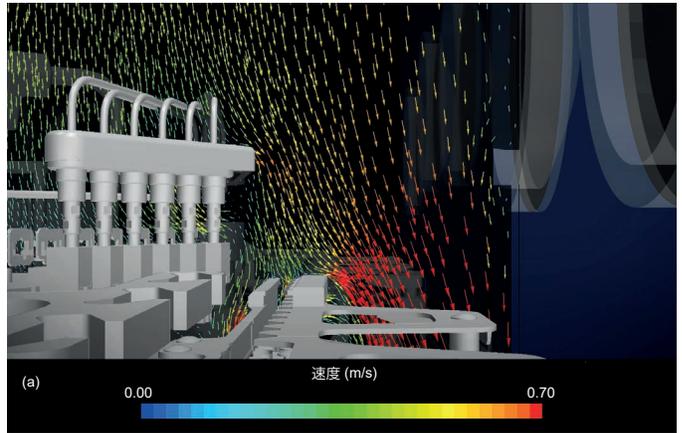


図6 キャッピングアーム屈曲部の断面の速度ベクトル - 元のデザイン(上)とエアディフレクターを使って改良したデザイン(下)

### まとめ

このプロジェクトは、Simcenter STAR-CCM+を活用したCreaformエンジニアリング・サービス・チームのリバース・エンジニアリング・ソリューションとCFD機能の相互補完性を実証するものでした。また、従来の煙試験を補完する予測的知見を得るために、クリーンルームの試運転にCFDを採用したLaporteの革新的なマインドを明確に示すものでもありました。現在は、ここで紹介したCFDの結果と、煙試験の動画とを組み合わせることで、空力障壁の有効性を規制当局の担当者の前で実証しています。CFDは流れの特徴を可視化するのに非常に役立っており、当局からのフィードバックは今のところ非常に高評価です。Creaformは、今後の医薬品製造ラインにCFDツールを普及させ

たいと考えています。そのため、流体の流れの挙動を十分に理解して、機械の非無菌部品周囲の適切な流路を確保する必要があります。汚染が起きれば、クリーンルームの規制遵守が脅かされるだけでなく、生産ラインは驚異的な速度(1分間に数百本のバイアル瓶への充填)で動いているため、大量のワクチンが無駄になり、金銭的な損失を招くこととなります。このような状況に、Creaformの3Dモデリングと数値流体力学(CFD)ソリューションが非常に役立ちました。エンジニアリングチームは、3Dスキャナーで作成した基本的なSTLファイルなどを基に、クリーンルームをCADソフトウェアで数値的に再現し、Simcenter STAR-CCM+を使って一連のCFDシミュレーションを実施しました。

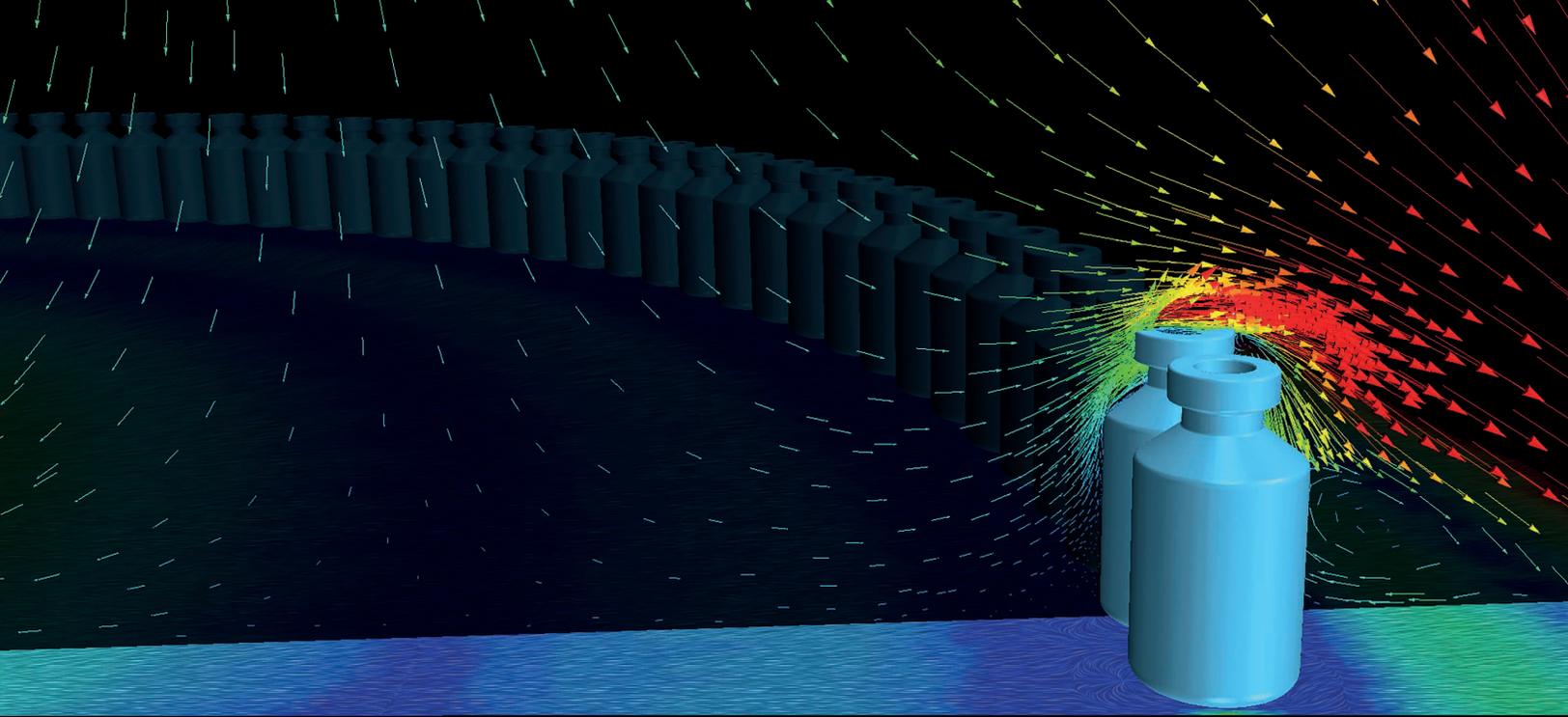


図7 蓄積テーブル上の衝突流

スキャン機能とCADによる再現、CFD解析を組み合わせたCreaformの統合ソリューションは、無形の気流に関する疑問に視覚的かつ正確な答えを出しました。

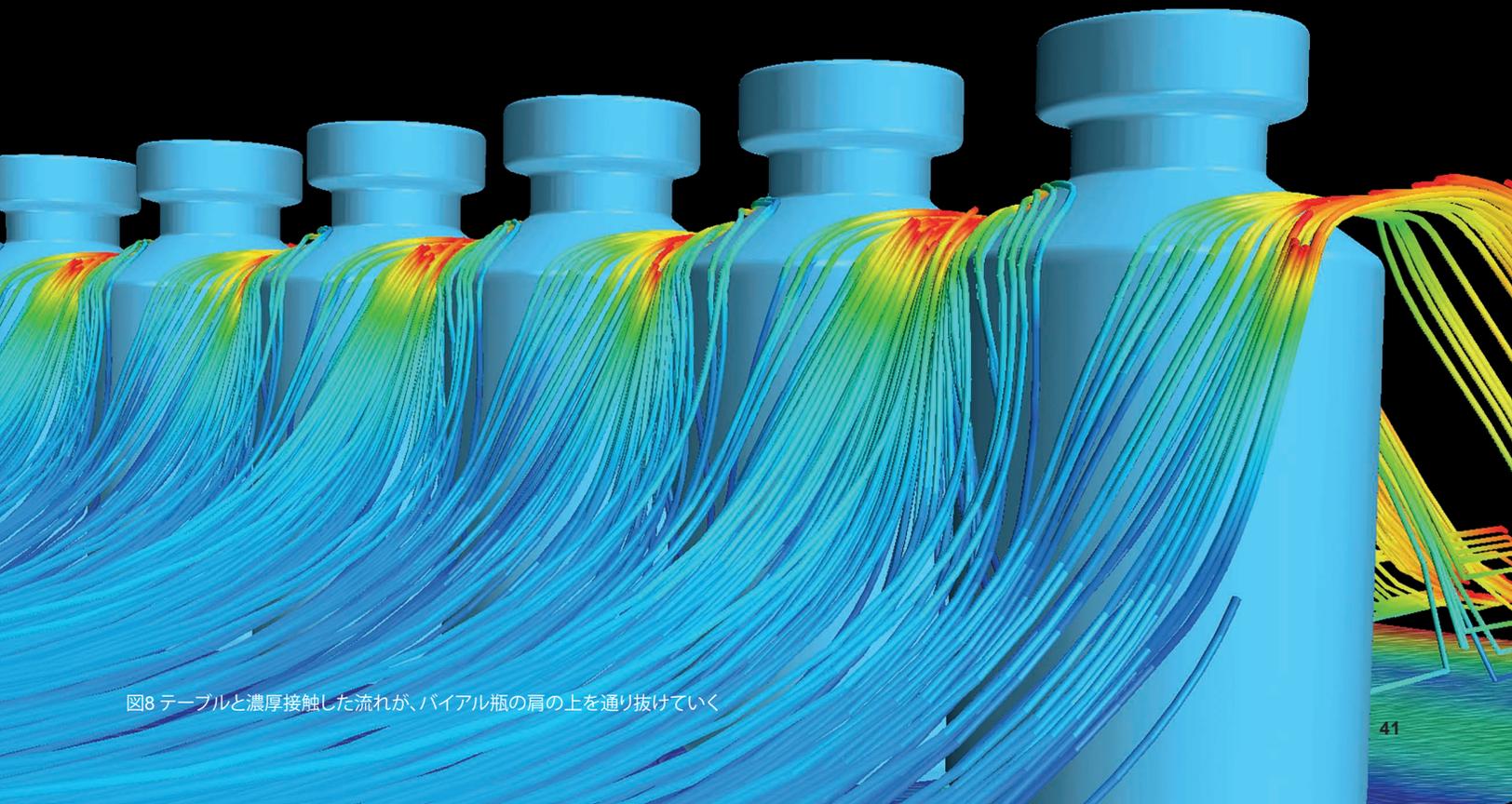


図8 テーブルと濃厚接触した流れが、バイアル瓶の肩の上を通り抜けていく

# 振戦を抑制する薄型装具の設計をCFDで最適化

## 本態性振戦

EUでは425万人以上、米国では約1,000万人が本態性振戦 (ET) と診断されています[1]。ETは進行性の神経障害であり、最も顕著な特徴は腕のふるえ (振戦) です[2]。ETはまた、最も一般的な振戦の病態であり、90%の症例で手に症状が現れます。そのため、細かい作業を要する日常的な作業が非常に困難になり、患者の生活の質を大幅に低下させます。

## 振戦の抑制

投薬治療や手術など、ETへの現在の対処策は高価で、副作用があります[3]。さらに、これらの治療法は約25%の患者で効果が見られず、約50%の病的振戦は投薬治療では十分に制御できません[4]。さまざまな外付け機械ソリューションも研究されましたが、サイズが大きすぎて効果はほとんどありませんでした。この論文では、振戦を抑制する薄型の受動装具に使用するロータリーダンパーの流体力学設計開発について取り上げています。本プロジェクトは、助成金契約No. 262127に基づいて、欧州連合 (EU) の研究・技術開発・実証のためのプログラムSeventh Framework Programme (FP7) から、助成金を受けています。ETに関連する動きは、4~8Hzの周波数範囲に該当するため、この範囲の動きを抑制の対象にします[2]。

## 設計上の考慮事項

装具のデザインは、2本の支柱で構成されます。1つは前腕に固定され、もう1つは手に固定されます。2本の支柱は、手首のロータリーダンパーでつながっています。手が曲がるとダンパーが回転し、流体圧と粘性摩擦によって動きを抑制します。ここで選択した構成は、もともとCultraro Automazione Engineering S.r.l.が自動車用に開発したもので、パドルと筐体からなり、両者間にわずかな隙間があります。制動トルクの大きさは、作動流体のひずみ速度と動的粘度に依存します。また、ダンパーに使用される非ニュートン流体の有効粘度を定義する上で、ひずみ速度も大きな役割を果たします。

## シミュレーション法

手の震えは、患者のデータに特徴的な1自由度振動系 (単振動) で手の全体的な動きを単純化することで、表すことができます。手と制動システムの両方を考慮しながらMATLAB®/Simulink®モデルを開発しました (図1)。

制動トルクは、ダンパーの形状、表面 / 材料の乾燥摩擦特性、流体粘度-せん断ひずみプロファイル、温度、動作周波数に依存します。ロータリーダンパーでは、せん断速度が径方向位置によって変化するため、包括的な解析には、数値モデ



リングや実験が必要です。実験的手法では、目標とする制動特性を持つ設計に到達するまでに多くのプロトタイプを構築しなければならず、コストと時間がかかります。今回のケースでは、Simcenter STAR-CCM+を使ったことでパラメトリックにシステムの設計最適化を実現できました。実験的手法に比べてはるかに短時間でコスト効率の良い方法となりました。

Simcenter STAR-CCM+モデルの正確な開発には、高精度の動的粘度-ひずみ速度プロファイルの実装が非常に重要でした。このダンパー作動流体の挙動と粘性を調べるためにレオロジー（流動性）試験を実施し、その結果得られたひずみ速度との関係性をユーザー定義関数としてSimcenter STAR-CCM+に実装しました。ロータリーダンパーの設計に代表される、ギャップを通る滑らかな表面流れの臨界レイノルズ数は約

1500から2100の範囲です[5]。ダンパーの回転速度を考慮すると、流れのレイノルズ数はこの臨界範囲を下回ることが予測されました。モデルに不連続な線形部を実装し、メッシュの収縮と拡張を同時に行えるようにして、ダンパーの回転運動をシミュレーションしました。

その後、CFDの結果をMATLAB/Simulinkのシステムレベルのモデルで使用して、振戦の振幅減少を予測しました。

#### 設計最適化

Simcenter STAR-CCM+を使用することで、設計探索中に難なく形状パラメーターをさまざまに変更できました。この作業で重要な考慮事項は、検討した製造方法で達成できる公差でした。ここでは、製造された部品の公差、そして最終的には組み立て後のダンパー形状の公差が非常に重

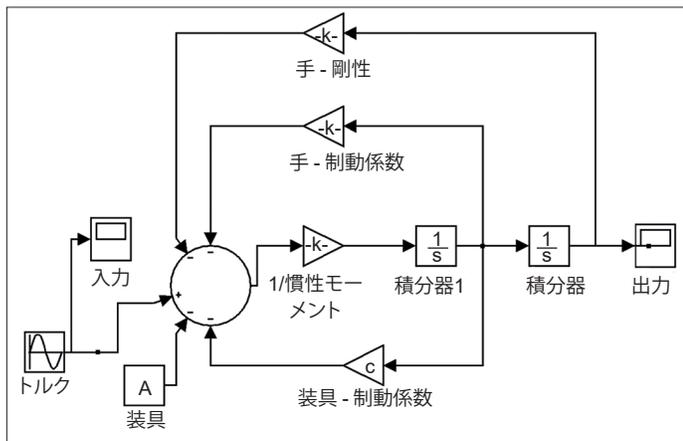


図1 手と装具を表したシステムビュー

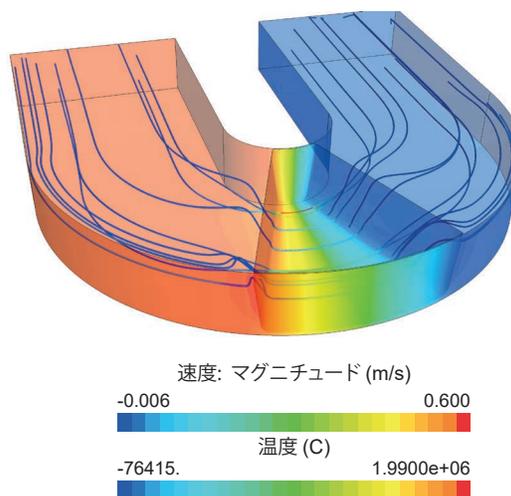


図2 方位角の小さいパドルを備えた最初のダンパー設計

要でした。初期設計の1つ(図2)には、製造公差と同程度の大きさの流体ギャップがありました。つまり、この設計のダンパー性能は部品の公差と組立技術の影響を非常に受けやすいということです。これに対処するために、パドルが及ぶ方位角を大きくし、流体ギャップをより大きくしました。こうした変更により表面積が大きくなったことで制動が大きくなったと同時に、製造公差の影響を受けにくくなりました(図3)。

**性能**

図4は、最初のダンパー設計と最終的なダンパー設計をSimcenter STAR-CCM+で出力したデータです。最終的な設計は、最初の設計と比較して制動係数が高く、剛性がやや高いことを示しました。振動振幅の減少は図5に示されています。最終的なダンパー設計の振幅の減少率は、最初の設計の約8~9倍になりました。最初のダンパー設計では、目標特性に反して周波数を低くするほうが振幅の減少が大きくなるようでした。最終的なダンパー設計では、振幅の減少が最大になるのは約2Hzであり、これ以下の周波数では振幅は減少しました。

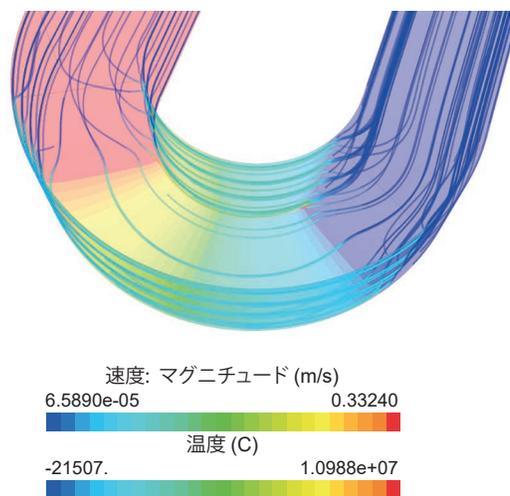


図3 方位角の大きいパドルを備えた最終的なダンパー設計

**Simcenter STAR-CCM+で設計パラメーターを使用して設計探索と最適化を実施し、初回の設計で所望の性能を備えたプロトタイプを生成することができました。**

**装具**

Simcenter STAR-CCM+によるCFDシミュレーションの出力データを基に作成したダンパープロトタイプを採用して、Especspecialidades Médico Ortopédicasが装具を開発しました(図6)。イギリスのPera TechnologyとスペインのInstituto de Biomecánica de Valenciaでプロトタイプ試験と患者の臨床試験を行った結果、震えが約30%減少しました。患者の臨床試験とシミュレーション間の差異は、人間の皮膚コンプライアンスによる影響に起因しています。また、臨床試験では、字を書くといった動作時に装具を装着すると大きな改善が見られました。ここで紹介したような粘性流体ダンパーを開発するには通常、物理的なプロトタイプを使って設計を10回以上修正する必要があります。CFDシミュレーションモデルを用いて設計を最適化することで、1つ目のプロトタイプで最終的な設計が決まり、開発期間とコストを大幅に削減できました。

制動係数と剛性

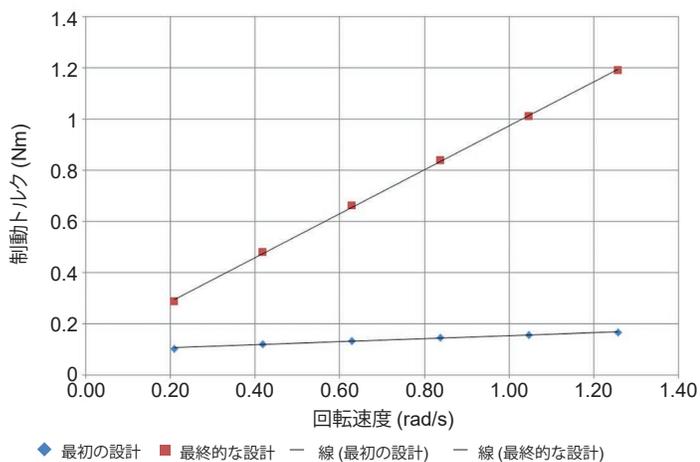


図4 最初のダンパー設計と最終的なダンパー設計の制動トルク

周波数に応じた振幅の減少率

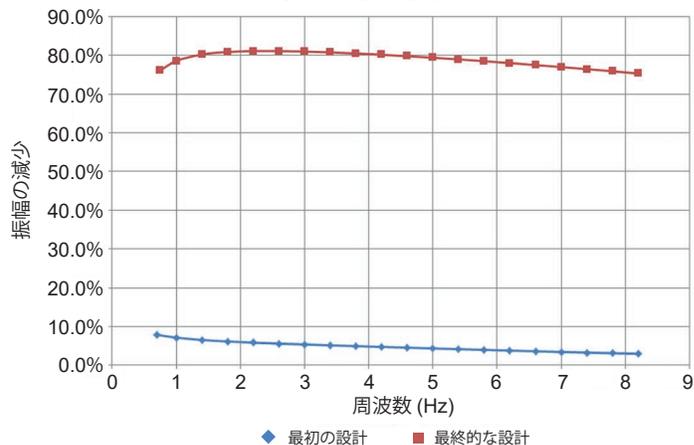


図5 最初のダンパー設計と最終的なダンパー設計の振動振幅の減少率



図6 振戦を抑制する装具のプロトタイプ

### まとめ

この論文では、CFDシミュレーションを有効な手段として活用して新製品開発を早め、コンセプト設計からプロトタイプ作成、臨床試験、市場投入までを素早く連続して進められるケースを紹介しています。今回のケースでは、自動車向けに開発された製品をベースとして用いて、医療用装具を開発しました。CFDをシステムレベルのモデルとともに使用して、最終的な性能をシミュレーションし、その結果を重要な設計要素として取り入れました。Simcenter STAR-CCM+で設計パラメーターを取り込み、設計探索と最適化を実施したところ、初回の設計で所望の性能を備えたプロトタイプを生成することができました。その結果生まれた装具はこちらで購入可能です。www.ortopediplus.com [6]

### 参考文献

1. S. Stephens: Essential Facts about Essential Tremor: This "quiet" disease, which affects 10 million Americans, is anything but benign. Neurology Now, 2011.
2. A. Anouti, W.C.Koller: Tremor disorders. Diagnosis and management. Western Journal of Medicine, June 1995; 162 (6).
3. R.L.Watts, W.C.Koller: Movement disorders: Neurologic principles and practice. McGraw-Hill Professional, 2004.
4. A. Prochazka, J. Elek, M. Javidan: Attenuation of pathological tremors by functional electrical stimulation I: Method. Annals of Biomedical Engineering, 1992; 20.
5. G. Hetsroni, A. Mosyak, E. Pogrebnyak, L.P.Yarin: Fluid flow in micro-channels. International journal of heat and mass transfer, 2005; 48.
6. <http://www.ortopediplus.com/es/ferulas-para-muneca/4454-ferula-tremend-para-muneca.html>

# Simcenter STAR-CCM+ を使用したハイテク手術 室のCFD解析

## はじめに

ドイツのTechnical University of Applied Sciences Amberg-Weiden (アンベルグ・ヴァイデン応用科学技術大学) では最近、教育と研究を目的として、高度な換気システムなど万全な設備を整えたハイテク手術室 (OR) が建設されました。ハイテクORは、大学の医用工学プログラムを強化し、地域の健康医療産業のイノベーションセンターとしての役割を果たします。ハイテクORによって、以下のように健康に関するさまざまな研究開発課題の探索が可能になります。

- ・ 手術中画像の使用と応用
- ・ 技術の統合
- ・ 医用工学の計画
- ・ 人間工学的な配慮と使用適性
- ・ ワークフローと効率性
- ・ 衛生および空調 / 気流技術

近年、院内感染 (診療所や病院内で起こる感染) が急増しているため、汚染を効果的に阻止して患者の安全を確保する新たな方法を見つけることが急務です[1]。

医療環境、特に手術室や処置室の衛生管理は非常に重要です。例えば、移植や関節・骨の手術では、広い範囲が露出するため、無菌状態を保たなければなりません。院内感染のリスクは非常に高くなるため、衛生的な環境を維持することが絶対不可欠です。患者やORスタッフ、医療機器の汚染リスクを排除するには、外から侵入してくる粒子や菌を最小限に抑えなければなりません。

不十分な衛生管理に加えて、もう1つのリスク要因はOR内の気流の乱れです。層流気流 (LAF: Laminar AirFlows) は、特殊な空調システムによって生成され、手術台の周りを安全な無菌状態の空気環境に保ちます。しかし、手術室内の画像診断や医療用モニター、関係のなさそうな手術用照明でさえ、層流気流の保護効果に悪影響を与える可能性があります。[2]

## 手術室の換気システム

ドイツの病室は、クラス1標準規格DIN1946-4 (「ヘルスケアビルと部屋の換気」) に準拠していなければならないため、OR (手術室) も空気の流入を調整し、空気を清浄し、室内の温度と湿度を制御する室内換気システム (RVS) を備える必要があります。ORに流入する空気は、グレードH13 (Absolute) の高性能なエアフィルターであるHEPA (High-Efficiency Particulate Air) フィルターを通過してから入ってきます。手術台と処置台の真上の天井パネルに設置されたフィルターは、手術エリア周囲に垂直LAF (層流気流) を供給し、細菌への曝露を防ぐ保護ゾーンを生み出します。

しかし、ゆっくりとした等速度の層流気流は、下に流れていく途中で手術用照明や手術スタッフなど横方向の乱流や障害物に遭遇すると乱れてしまいます[2]。そこで、複数のRVSシステムの設計を検討しました。最終的には、スウェーデンのAvidicareが開発した新製品Opragon®と従来のLAF 3200mm x 3200mm天井を併用して、温度制御された層流気流 (TLAF) を形成することにしました。



### 手術室の気流シミュレーション

手術室 (OR) 内の気流を解析し、さまざまな換気技術の有効性を評価するために、Simcenter STAR-CCM+を使って多くのCFDシミュレーションを実施しました。シミュレーションで得た気流速度と温度のデータを実験データと比較して検証した後、術中画像診断装置やその他の障害物が気流に及ぼす影響を評価しました。

手始めとして、医療機器やスタッフを含めたOR全体の詳細CADモデルを設計しました (図1参照)。そのため、形状は簡素化し、溝やエッジ、曲線などシミュレーション結果にそれほど影響しない不要な詳細は無視しました。換気システムは簡略化して流入と流出のみを表し、ORスタッフはDIN 1946-4:2008-12にしたがって寸法を持った円筒形ダミーとして描きました。窓やドアなども同じ理由で無視しました。

前述したように、大学の教育研究用ORには、手術室にTLAFを形成する、Avidicareが開発した画期的な技術Opragonを採用しました。浄化された空気は、半球形の開口部 (「エアシャワー」) を通ってORに流れます。体積流量と温度の異なる2種類の領域を形成します (図2参照)。1つはHEPAフィルターでろ過した「冷却した」空気を手術台とその周辺に送り込むOpragon (B1、B2.1、B2.2)、もう1つはHEPAフィルターでろ過した室温の空気を送り込む外部領域 (B3) です。外部エアシャワーから放出される空気は室温をコントロールし、Opragonから放出される空気 (周囲空気より2ケルビン度冷たく、密度が高い) は手術ゾーンに直接「落下」しながら超無菌エアカーテンを形成します。

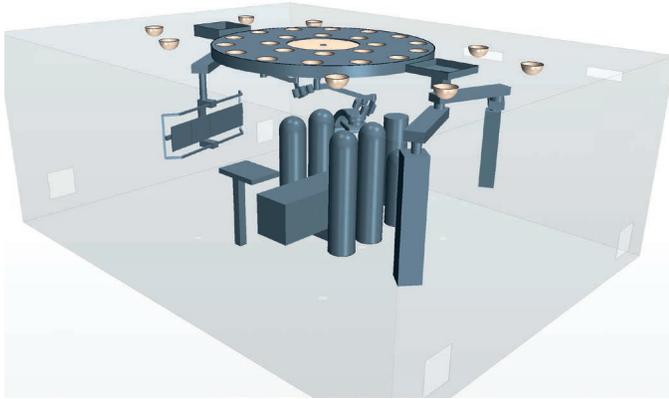


図1 教育研究用ORのCADモデル

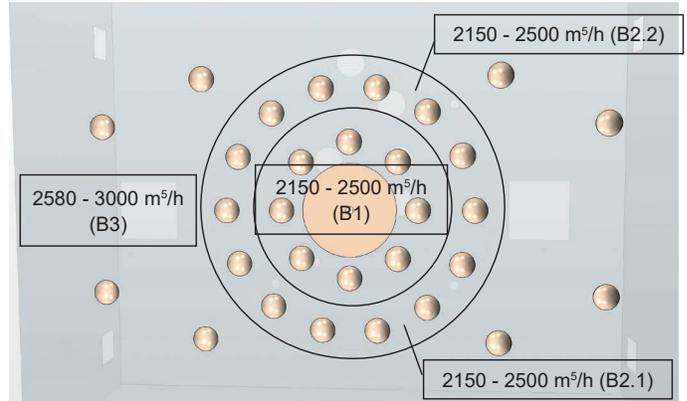


図2 OR天井面のエアシャワーの簡略図

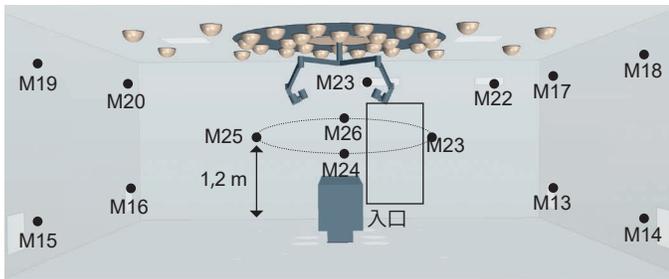


図3 (上): OR内の測定ポイントの位置

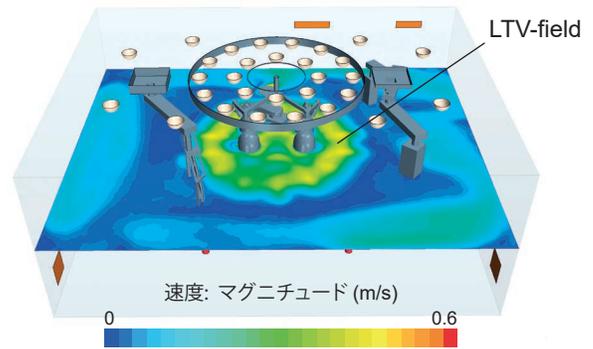


図4 (右): 手術台周囲でシミュレーション測定した気流速度 (LTV = 低乱流速度)

### Simcenter STAR-CCM+のシミュレーション結果を実験データと比較して検証

Simcenter STAR-CCM+でk-epsilon乱流モデルを用いてCFDシミュレーションを実施しました。CFDシミュレーションを検証し、その妥当性を実証するために、教育研究用ORでも気流速度と温度を実際に測定しました。図3は、測定ポイントの位置を示しています。シミュレーションで測定した気流速度 ( $V_{\text{simulation}} = 0.450 \text{ m/s}$ ) と実際に測定した気流速度 ( $V_{\text{measurement}} = 0.420 \text{ m/s}$ ) の差は7%未満であることがわかりました (図4、5参照)。また、温度分布のシミュレーション測定値も実際に測定したデータとほぼ一致し、測定誤差はわずか2%未満でした (図6、7参照)。

そのほか、手術室の備品が気流に及ぼす影響も評価しました。図8は、手術台周囲の流れ場を示しています。ここに再循環ゾーンが生まれることが予測されました。煙の可視化試験を実施したところ、予測どおりの結果が得られました。シミュレーションの結果、ほとんどの医療機器 (X線C-Bow、OR照明など) は、LAF天井の真下にあり、層流気流 (TLAF) の保護フローを妨げるため、汚染リスクを高めることが予測されました。さらに、ダミー周囲の気流の再循環によって生じた乱流ゾーンは、汚染された空気を外部エリアから保護エリアに呼び込む原因となり、微生物汚染のリスクを増加させることがわかりました (図9参照)。



図5 シミュレーションと実測による気流速度の比較

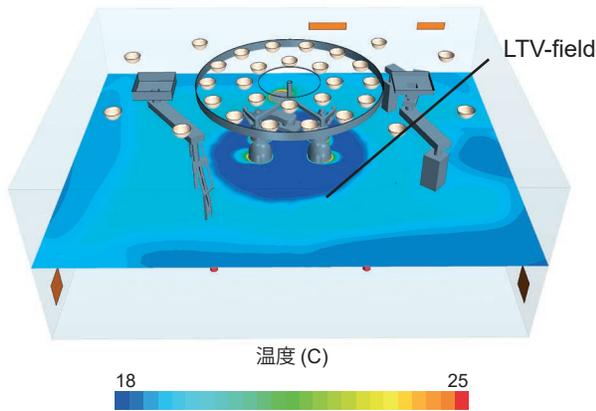


図6 手術台周囲の温度分布 (LTV = 低乱流速度)

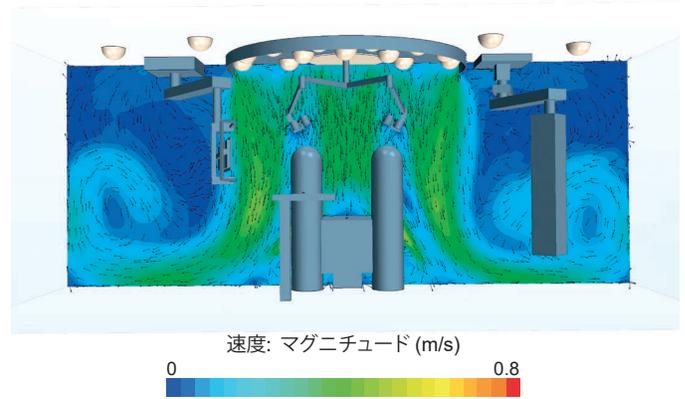


図9 温度制御された方向性気流のあるハイブリッドORのCFDシミュレーション



図7 シミュレーションと実測による温度分布の比較

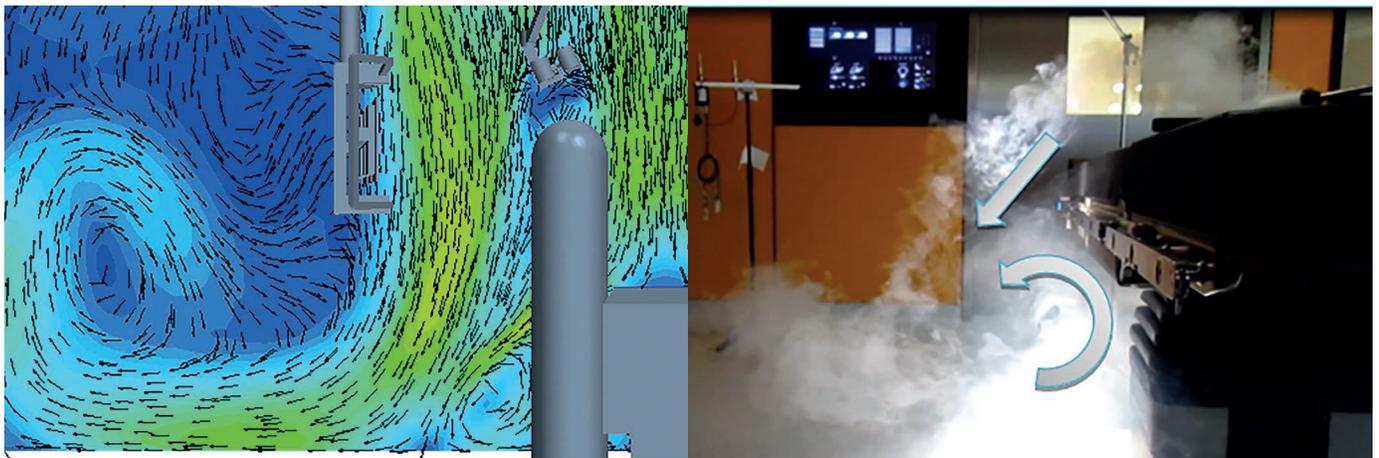


図8 シミュレーションによる気流可視化 (左) と煙の可視化試験 (右) の比較

### まとめ

CFDシミュレーションを用いることで、OR内の気流挙動や温度分布について、一般のおよび具体的な、信頼性の高い予測が可能となります。また、換気パラメーターを最適化して、総合的な改善を提案することができます。ここで紹介したCFDシミュレーションの結果から、Opragon換気システムが改善への一歩であることは明らかです。ただし、ORの換気システムは、最適化した医療機器・器具、そして最適な作業手順と組み合わせて初めて効果的に機能することも示しています。

### 参考文献

1. Robert Koch-Institut: Krankenhaushygiene Basisdaten stationärer Krankenhausversorgung in Deutschland – nosokomiale Infektionen, Epidemiologisches Bulletin Nr. 36, 13.09.2010
2. Rüdiger Külpmann, Kurt Hildebrand: OP-Lüftungssysteme im Vergleich, GI – Gebäude Technik | Innenraum-Klima, Vol. 134, No. 01, pp. 12–29, 2013

## シーメンスデジタルインダストリーズソフトウェアについて

エンジニアリング、製造、そしてエレクトロニクス設計を未来につなげるデジタル・エンタープライズ。それを実現するのがシーメンスデジタルインダストリーズソフトウェアが進めている変革です。弊社ソリューションによって、あらゆる規模の企業の皆さまがデジタル・ツインを作成、活用し、新たな知見と機会を開拓し、より高いレベルの自動化を実現できるため、イノベーションが推進されます。シーメンスデジタルインダストリーズソフトウェアの製品とサービスについての詳細は、[siemens.com/software](https://www.siemens.com/software) をご覧ください。または、[LinkedIn](#)、[Twitter](#)、[Facebook](#)、[Instagram](#) をフォローして情報をご確認ください。シーメンスデジタルインダストリーズソフトウェア – Where today meets tomorrow.

### 本社

Granite Park One  
5800 Granite Parkway  
Suite 600  
Plano, TX 75024  
USA  
+1 972 987 3000

### ヨーロッパ

Stephenson House  
Sir William Siemens Square  
Frimley, Camberley  
Surrey, GU16 8QD  
+44 (0) 1276 413200

### アメリカ

Granite Park One  
5800 Granite Parkway  
Suite 600  
Plano, TX 75024  
USA  
+1 314 264 8499

### アジア / 太平洋

Unit 901-902, 9/F  
Tower B, Manulife Financial Centre  
223-231 Wai Yip Street  
Kwun Tong, Kowloon  
Hong Kong  
+852 2230 3333