

平成20年度
次世代医療機器評価指標作成事業

ニューロモジュレーション分野
審査WG報告書

平成21年3月

審査WG座長 吉峰 俊樹

大阪大学医学部
脳神経外科

報告書目次

報告書目次.....	1
委員構成.....	2
平成20年度審査WG議事概要.....	4
委員報告	
神経疾患磁気刺激（反復経頭蓋磁気刺激療法、rTMS） （生駒委員）.....	
	9
神経疾患電気刺激（脳深部刺激療法、DBS） 脳卒中後遺症の回復を目的とした脳刺激装置の開発（片山委員）.....	
	32
視機能補助（人工網膜）（田野委員、瓶井委員）.....	
	36
循環器疾患	
カテーテル型硬膜外電極を用いた脊髄電気刺激による術中血圧制御装置（佐藤委員）.....	
	45
循環器疾患	
迷走神経の電気刺激装置による心不全の上流治療の開発（杉町委員）.....	
	56
運動機能補助（ブレイン・マシン・インターフェイス、BMI） （吉峰委員、平田委員）.....	
	65

委員構成

1. 次世代医療機器評価指標検討会 ニューロモジュレーション分野審査ワーキンググループ (WG) (敬称略)

座長

吉峰 俊樹 大阪大学 医学部 脳神経外科 教授

委員 (五十音順)

生駒 一憲 北海道大学病院 リハビリテーション科 教授

片山 容一 日本大学 医学部 脳神経外科 教授

瓶井 資弘 大阪大学 医学部 眼科学教室 准教授

佐藤 隆幸 高知大学 医学部 循環制御学 教授

杉町 勝 国立循環器病センター 先進医工学センター 循環動態機能部 部長

田野 保雄 大阪大学 医学部 眼科学教室 教授

平田 雅之 大阪大学 医学部 脳神経外科 助教

満淵 邦彦 東京大学 大学院 情報理工学系研究科 システム情報学専攻 教授

厚生労働省 医薬食品局

俵木登美子 審査管理課 医療機器審査管理室 室長

柳沼 宏 審査管理課 医療機器審査管理室 新医療材料専門官

秋元 朝行 審査管理課 医療機器審査管理室 医療機器係長

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

鈴木 由香 医療機器審査部 部長

新見 裕一 品質管理部 部長

末岡 明伯 品質管理部 基準課

事務局

土屋 利江 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 部長

中岡 竜介 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 室長

迫田 秀行 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 研究員

石川 格 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 研究員

2. 神経疾患磁気刺激 (r TMS) タスクフォース (TF) (敬称略)

竹内 直行 北海道大学病院 リハビリテーション科

齋藤 洋一 大阪大学 大学院 医学系研究科 脳神経外科 准教授

篠崎 和弘 和歌山県立医科大学 医学部 神経精神医学教室 教授

米 賢二 帝人ファーマ株式会社 戦略企画室 医療企画部 部長 (オブザーバー)

3. 神経疾患電気刺激 (DBS) 共同研究者 (敬称略)

山本 隆充 日本大学 大学院 医学研究科 応用システム神経科学分野 教授

4. 運動機能補助 (BMI) 共同研究者 (敬称略)

後藤 哲 大阪大学 脳神経外科

柳澤 琢史 大阪大学 脳神経外科

平成20年度審査WG議事概要

平成20年度第1回次世代医療機器評価指標作成事業審査WG会議
ニューロモジュレーション分野議事概要

開催日時：平成20年12月12日（金）14：00～16：00

開催場所：東京八重洲ホール902会議室（中央区日本橋3-4-13）

概要

まず、事務局と厚生労働省医療機器審査管理室の代表者が挨拶を行った。その中で、この次世代医療機器評価指標作成事業があえて先進的なもので数年以内に申請が行われそうなものにスポットを当てていること、その分野の開発促進・競争力強化に資するものを目指していることが説明された。

次に、吉峰委員を座長とすることが承認された。その後、委員間で自由討論を行った後、今後の進め方についての話し合いが行われた。

厚生労働省医療機器審査管理室および事務局より、本ワーキンググループ（WG）の進め方について以下のような説明・提案があった。

- 今年度はまず、具体的な指針作りに繋げるために、できるだけ情報を集めて整理していただきたい。
- 各委員は、各自研究開発を行っている機器がどういったもので、これまでの研究開発経験から、どのようなベネフィットやリスクが想定されるかをまとめていただきたい。それを来年度持ち寄った上で、共通項と個別の問題を分けていき、共通のところは共通の指針にまとめていく。
- 効率的に進めるために、各分野で専門家を集めてタスクフォース（TF）を形成する事も可能である。その場合、各委員がTF長となって会議を開く。会費・交通費は支給可能である。TFに企業がオブザーバーとして入るのはかまわないが、公開することが必要。TFを形成する場合は、次回WG（1/7）までに構成を持参して方針などを説明していただき、第3回WG（2/25）までにTFの報告をまとめるというスケジュールで行っていただきたい。
- 今年度のWG報告書は、3月末日が締め切りである。
- 今年、非侵襲的などころで可能であれば評価指標の第1次素案を出していただきたい。
- 来年度が最終であるので、そこで最終的な評価指標（案）を出していただきたい。

会議の中で提案された今年度報告書記載内容に関する項目は以下のような点である。

- 国内外の対象患者数。
- 各委員の研究開発機器についての説明。類似の研究・製品について、国内および海外の状

況。現状と課題、将来的な製品化に向けて必要なこと。

- 有効性・危険性。その評価のポイント。どのような形で有効性・安全性を評価しているか。他に治療法がないのか。ある場合はどのような点において優位性があるのか等。
- 臨床評価に関して。治験の数などの考え方。
- 耐久性をどのように考えるか。

これらの調査項目を整理したフォーマットを、次回会議までに事務局で用意することになった。

同じニューロモジュレーション分野において、経済産業省による「開発 WG」が並行して行われている。本 WG との棲み分け、開発 WG の現状等について以下のような説明があった。

- ◆ 開発 WG は主に工学的な側面を担当し、既に会議を 3 回行っている。審査 WG は臨床系の先生方が委員となって、臨床の観点から評価指標を作成する方針である。
- ◆ 両 WG の事務局担当者がもう一方の WG にオブザーバーとして参加している。
- ◆ 両 WG の委員は、ユーザーと開発者という立場の違いがあるので、同じ項目について記載することはかまわない。
- ◆ 開発 WG には、企業の方も委員として入っている。現在は、ユニークメディカル、ニデック、日本光電、テルモの 4 社である。もし、審査 WG 委員が共同研究開発を行っている企業が開発 WG に入っていないのであれば、開発 WG の委員に加わるようにしていただきたい。ただ、今後利益相反の事が問題になるかもしれないので、利害関係を開示していただくことが生じるかもしれない。

今後、参考資料として以下のようなものを集め、可能なものは配布することになった。

- 高機能人工心臓・ナビゲーション医療の評価指標
- 海外の評価指標。インプラントタイプの神経刺激装置に関する ISO に関しては 3 種類程度出ている。(他の機器について、海外で承認に至っている機器の情報があれば、分かり次第メーリングリストで知らせていただきたい。)
- ペースメーカーの承認基準。
- 厚生省関係・米国のオープンになったもの審査関連資料。

次回以降の日程は、第 2 回を 1 月 7 日 16 時から 18 時、第 3 回を 2 月 25 日 17 時から 19 時とすることを確認した。

平成20年度第2回次世代医療機器評価指標作成事業審査WG会議
ニューロモジュレーション分野議事概要

開催日時：平成21年1月7日（金）16：00～18：00

開催場所：東京八重洲ホール902会議室（中央区日本橋3-4-13）

概要

第1回会議の議事概要（案）の内容確認を行った。

今年度の調査内容について、次のような点が示し合わされた。

- 今年度の活動は、神経刺激装置の研究開発状況に関する調査に重点を置く。
- ある機器が複数の疾患に流用可能な場合には、対象疾患を限定して有効性を判断する。
- 調査範囲については、専門家の目から見た最先端までを書いていただきたい。有効性について十分なコンセンサスが得られていない範囲まで書いていただいてもかまわない。
- 有効性・安全性評価指標および評価方法については、今年度は詳細な内容を必要としない。可能な範囲で、各段階における有効性・安全性評価のポイント、難点、課題を記載していただきたい。また、海外の臨床研究における不具合事例があれば紹介していただきたい。

今年度の報告書をまとめるにあたり、電気刺激装置全体を俯瞰したような総論が報告書冒頭にあった方が分かりやすい報告書になるのではないかという提案が出された。しかし、時間的余裕が無いことなどから、今年度は総論をまとめるための分担は設けないことになった。

調査対象の分担振り分けについて2つの提案がなされた。1つは機器適応対象となる疾患・障害毎に分類し担当を振り分ける案、もう1つは各委員の研究対象ごとに分類・分担する案である。これに対し後者の案の方が調査を進めやすいという意見が多く、後者の分担振り分けで調査を進めることになった。

各委員の調査の進め方について確認を行った。タスクフォースを形成する場合にはその方針についても確認を行った。また、調査協力者との共同調査の進め方について、次のような説明・提案がなされた。

- 調査協力者の御氏名は、報告書に記載する。
- タスクフォースを形成する場合、タスクフォースの会議を集まって行っていただく必要は無い。時間的なことを考慮すると、メールや電話を活用するのが現実的ではないか。
- 委員が聞き取り調査の目的で調査協力者の所に出張する形も可能である。
- 学会の委員会などと連絡を取って調査を進めるのはかまわない。
- 調査協力者に、定められた上限までの原稿料を支払うことが可能である。

次回（第3回）の日程を、2月25日17時から19時とすることを確認した。それまでに各分担の調査をある程度まとめていただき、次回会議ではそれを基に議論することとした。

平成20年度第3回次世代医療機器評価指標作成事業審査WG会議
ニューロモジュレーション分野議事概要

開催日時：平成21年2月25日（水）17：00～19：00

開催場所：東京八重洲ホール302会議室（中央区日本橋3-4-13）

概要

会議に先立って、1月末にご逝去された田野委員に弔意を表すため黙祷を行った。その後、故人と同じ研究室の瓶井資弘准教授に委員として参加していただくことが事務局より提案され、了承された。瓶井委員の自己紹介の後、配布資料の確認を行った。

各委員の報告書案の現状について担当委員による説明が行われた後、各々の報告書に関する議論を行った。報告書全てに共通する全体的なコメントとして次のようなものがあった。

- 対象範囲が膨大になる場合は、焦点を絞っても良い。その場合には、より広い範囲のものが有る事を記載した上で、臨床に近いものを優先していただきたい。ただし、機器の認可を待つのみという状況にある分野ではなく、次世代の競争分野となりうるものを選択する。
- アイデアや特許を盗られる危険性のある内容はあえて書かない。
- 当該機器が海外で認可されている場合は、その価格も記載していただきたい。
- 当該機器に関する論文が発表されている場合、今後の参考となるので、どのような指標を用いてその有効性や不具合を判断しているかをリスト化していただきたい。

報告書は最終的に製本した形で3月31日までに提出することになっている。印刷や製本に時間がかかることを見据え、3月10日頃を各委員の報告書締め切りとすることとした。それまでの間、メーリングリストを活用して報告書の配布や議論を行うこととした。

当審査WGの親会議にあたる次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）／医療機器開発ガイドライン評価検討会（経済産業省）の合同検討会第8回会議が3月17日に開催されることについて事務局から簡単な説明がなされた。また、この会議で、本WGの進捗状況について事務局より報告が行われることも説明された。

以上をもって、本年度のWG会議を終了した。

次世代医療機器評価試案作成事業
ニューロモジュレーション分野
神経疾患磁気刺激 (rTMS)

執筆者	北海道大学病院リハビリテーション科	教授	生駒一憲
協力者	北海道大学病院リハビリテーション科		竹内直行
	大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科	准教授	齋藤洋一
	和歌山県立医科大学医学部神経精神医学教室	教授	篠崎和弘
	帝人ファーマ株式会社戦略企画室医療企画部	部長	米 賢二 (オブザーバー)

はじめに

わが国は世界に先駆けて高齢者社会を向かえており、これに伴う疾病構造の慢性疾患化は、患者自身の QOL 改善や自立と活力を引き出すための治療機器研究開発の必要性を示唆している。特に高齢化社会に伴って増加する脳卒中、中枢変性疾患、慢性疼痛などに対する現在の医療では限界がある疾病の克服は、多くの患者の自立や活力回復を支援することになる。今後、人口の高齢化は、我が国のみならず世界共通の課題になると考えられることから、その先端を行く我が国において、慢性期疾患患者の多い高齢者を支援するためにも、患者の QOL を改善する革新的治療機器を率先して開発していくことは、我が国の医療機器の国際競争力強化に貢献するものと考えられる。最近、中枢神経を直接刺激する事によって上記の疾患に対するアプローチが行なわれるようになってきた。その中でも経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation ; TMS)は中枢神経を安全に刺激する事ができ、また、TMS を繰り返して与える反復経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation ; rTMS)は中枢神経ネットワークを変化させることが可能である。本法はニューロモジュレーションとして有用と考えられる。

1. 臨床でのニーズ

(1) 対象疾患と対象患者数

rTMS の臨床応用によって治療可能と考えられる主な疾患と推定国内患者数は下記の通りである。

- ① 脳血管障害 170 万人
- ② 不随意運動症 (パーキンソン病 12.6 万人、ジストニア 国内 1.9 万人)
- ③ 難治性疼痛 5-10 万人
- ④ 難治性てんかん 10 万人
- ⑤ 薬物治療抵抗性うつ病 50 万人

(2) 現時点での治療法とその問題点（対象機器の必要性）

①脳血管障害は運動機能、言語機能、認知機能などに後遺症を及ぼす。現時点での治療法はリハビリテーションが主となるが、回復には限界がある。

②パーキンソン病は運動症状に加え非運動症状も身体的・社会的活動を妨げている。現在の標準的治療である薬物療法は長期投与により運動・非運動症状の副作用が出現し一部の薬剤では重篤な心臓合併症がある。ジストニアは不随意運動により肢位・姿勢異常を引き起こし、身体的・社会的活動を妨げている。現在の標準的治療法である薬物療法は効果に乏しいことが多い。いずれの病態も新しい非侵襲的な治療法が切望されている。

③難治性神経因性疼痛のなかで患者数が多いのは脳卒中後疼痛と考えられる。約170万人の脳卒中患者のうち1-8%程度発症すると報告されている。他には脊髄損傷後疼痛、複合性局所疼痛症候群、腕神経叢損傷後疼痛、幻肢痛などがあり、投薬治療、ブロック注射などもあまり有効性が高くない。埋め込み型の電気刺激装置による脊髄硬膜外刺激、大脳運動野刺激、脳深部刺激も行われるが侵襲的治療である。

④難治性てんかんとは投薬治療でも発作がコントロールできないケースを指し、手術的にてんかんをコントロールする手術も試みられるが、それでもコントロールできないケースに対して、迷走神経刺激が認められる過程にあり、海外ではオンデマンド型脳刺激療法（てんかんが起こると刺激がスタートする）の治験が行われている。

⑤治療抵抗性うつ病が rTMS の対象となるが、うつ病の12カ月有病率は我が国では2%、そのうち薬物治療抵抗性が20%なので、50万人が治療抵抗性と推定される。

自殺者のうち6-8割はうつ病が原因と考えられており、自殺未遂は自殺者の10倍以上と推定されている。また再発を繰り返すため患者と家族の負担は極めて大きく、世界保健機関（WHO）の推計によると、うつ病は2020年には健康状態での寿命（DALY）を短くする2番目に大きな要因になると指摘され、うつ病対策は世界的な課題となっている。

薬物治療以外のうつ病の治療法としては、電気けいれん療法があるが全身麻酔が必要なため重症で緊急性が高い患者に限定されている。

(3) 対象機器に求められる条件

- ・簡便に扱うことが可能であり、副作用がなく、かつ侵襲性の低いもの。
- ・耐腐食、耐水、耐衝撃、漏電対策など機械的安全性を備え、かつ十分な耐久性があること。
- ・磁気刺激装置はコイル部に熱を発生させるため発熱対策が施されたものが望ましい。
- ・ガイドラインで推奨されている刺激回数及び刺激強度を投与した後てんかんが誘発されたとの報告があり、刺激回数を制限できる設定装置が必要である。

2. 現在の研究状況

(1) 研究機器の構造、利点、特徴、適応部位など

TMS のメカニズムとして頭蓋上においたコイルに高電流高電圧をパルスで流し、それにより生じる磁束が、頭蓋骨に平行な大脳の良い導体部分に渦電流を引き起こし、中枢神経を安全に刺激でき、大脳の刺激を簡便かつ非侵襲的に行なう事が出来るという最大の利点がある。

また TMS は刺激ばかりではなく中枢神経系に変化を引き起こすことが最大の特徴である。特に 1Hz 以下の rTMS は刺激部位に抑制的に作用し、5Hz 以上の高頻度 rTMS は興奮性の作用を持ち、刺激方法の組み合わせにより様々な中枢性疾患への応用が期待されている。

(2) 現時点及び将来の市場規模

日本においては単発の TMS が錐体路機能評価として保険適応を認めているが、中枢神経疾患治療に有用と考えられる rTMS は研究のみの扱いとなっている。そのため今後 rTMS の保険適応が認められると、研究機関だけではなくさまざまな医療機関において市場開拓が期待される。

(3) 現在の進捗状況

A 国内

【脳血管障害】

運動麻痺に対し北海道大学病院リハビリテーション科より国際誌への報告^{3,4)}があり、現在約 120 例の実施経験を有する。半側空間無視及び失語に対し数箇所の施設で散発的に臨床研究が行われている^{5,6)}。

【不随意運動症】

パーキンソン病に対し臨床研究が行われており⁷⁾、現在多施設にて大規模ランダム化比較実験が開始されている。ジストニアに対する臨床研究⁸⁾は何箇所の施設で散発的に行なわれているが、まとまった症例数の報告はない。

【疼痛】

大阪大学脳神経外科より約 100 例の脳卒中後疼痛含めた難治性神経因性疼痛に対する臨床研究報告がある⁹⁾。

【てんかん】

何箇所かの施設で散発的に臨床研究が行われている。まとまった症例数の報告はない。

【うつ病】

国内では数か所の大学病院で臨床研究が行われている。これまでの総数は数百例程度と推測される。海外では多施設が参加した大規模ランダム化比較試験が実施されているが、国内でも緊急の課題となっている。

B 海外

【脳血管障害】

運動麻痺においては日本に追従する形で米国、イギリスなどからまとまった症例数の報告がある。刺激のターゲットは障害側一次運動野か健側一次運動野である。半側空間無視及び失語への報告を認めるがまとまった症例数の報告は少ない。

【不随意運動症】

パーキンソン病及びジストニアに対し、米国、イギリスなどからまとまった症例数の報告がある。刺激のターゲットは一次運動野、前運動野、補足運動野である。

【疼痛】

海外ではフランス、米国、エジプトなどからまとまった症例数の報告がある。刺激のターゲットは一次運動野か前頭前野背側である¹⁰⁾。

【てんかん】

まとまった症例数の報告が米国よりある¹¹⁾。症例報告も多く存在し、てんかんに対する TMS の安全性は比較的高いと考えられている¹²⁾。

【うつ病】

従来、RCT のメタ解析の多くで効果サイズは 0.65 と中等度の有効性が報告されているが、中にはプラセボと比較して統計的な有効性はあるが、改善が小さく持続性がないと厳しい評価もあった。しかし、2008 年 10 月に米国 FDA が治療抵抗性うつ病の治療装置として r TMS を認可したため、今後世界各国での受け入れが加速されると期待される。

安全性について 1998-2003 年の間に発表された r TMS 臨床研究論文の集計¹³⁾によると、総参加者は 3000 名で、重篤な副作用はなかったとのことである。

C 効果判定の指標

【脳血管障害】

麻痺側手指運動機能、標準失語症検査、行動性無視検査が効果判定に用いられている。これらの検査は標準的な検査のため指標として適当と考えられる。

【不随意運動症】

パーキンソン病統一スケール、書字機能などが効果判定に用いられている。これらの検査は標準的な検査のため指標として適当と考えられる。

【疼痛】

効果判定には疼痛尺度、またはマギル疼痛質問票が使用されている。

【てんかん】

効果判定には実際の発作回数や脳波でのスパイクの出現回数などが用いられている。

【うつ病】

臨床評価尺としてはMontgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)、Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)が世界標準である。治療効果の指標として4週間目での①評価尺度の得点の減少が利用されるが、その他の指標として②反応者率（HAMD得点が50%以上減少した患者割合）、③寛解者率（HAMDで8点以下が持続した患者割合）がある。これらの指標は新薬開発でも広く使われ不具合は知られていない。一方、対照群としてシャム（偽刺激）が用いられるが、実刺激コイルの向きを変えて頭蓋内に電流が誘導されないようにする簡便な方法と、シャム専用の装置（通電の度に実刺激と同じ音がする）を用いる厳密な方法がある。

D 機器の状況

現在、日本及び国外で普及する TMS 装置は、その承認区分によって治療用途と検査診断・臨床研究用途の2種類に分類される。

1) 治療用途

現在、治療用途として承認された TMS 装置は、日本及び国外においても米国 FDA が承認した NeuroNetics 社（米国）の NeuroStar TMS Therapy System（価格：\$50,000～\$60,000）のみである。

NeuroStar TMS Therapy System は、治療の適用範囲として、抗うつ剤治療で十分な病状改善が見られなかった成人の重度うつ病患者に対する大脳皮質への TMS と規定され、2008 年に米国 FDA によって初めて認可された。

認可の根拠論文¹⁴⁾によると、参加施設23で服薬中止中の大うつ病患者301名に対して、実刺激（155名）・シャム刺激（146名）の二重盲検割り付け試験を6週間行った。臨床評価尺度MARS、HAMDの得点の減少幅、反応者率（評価尺度が50%以上の改善）、寛解者率（カットオフ値以下の改善）のすべて臨床指標で実刺激がシャムに対して有意差に大きいことが、治療開始4、6週目で確認された。しかも重大な副作用はなく刺激部位の一過性の痛みや不快のみで、安全性も確認された。

NeuroStar TMS Therapy System での推奨刺激パラメータは、刺激期間は週5日で2週間から

最長6週間、一日の刺激総数は3,000発（すなわち10Hzで4秒間刺激と26秒間の休止期を75回繰り返す）、刺激強度は運動誘発閾値の120%、刺激部位は左前頭前野である。本製品を用いた治療は、精神科医の管理下において、入院および外来患者に対して、その医師が所属するクリニック、精神科病院、および精神科病棟を有する一般病院のみで可能、と制限されている。

この機器のFDA申請のExecutive Summary¹⁵⁾によると、Neuronetics社が既存承認品のECT (Electroconvulsive Therapy) との同等性から510K承認を求めたが、最終的にはTMS for Treatment of Major Depressive Disorderという別の分類が設けられた。新設の分類ながら管理医療機器のクラス分類では、クラス3（高度管理医療機器）ではなくクラス2（管理医療機器）が相当であるとの結論がFDAより出された（08年10月7日及び12月16日付け510Kサマリー）。その根拠は3本の臨床試験結果とECTと比較したリスクベネフィットの勘案のようである。

製品の具体的仕様は添付表D-1を参照のこと。

2) 検査診断・臨床研究用途

欧米のみならず本邦においても、多発性硬化症や中枢神経系疾患、運動神経障害、脊髄損傷などの疾患に対する診断、手術前の脳機能マッピングなど、検査診断用途として承認されたTMS装置が幅広く利用されている。

検査においては、1次運動野へのTMSによる運動誘発閾値の測定、体性感覚誘発電位の測定などが行われており、本邦において、これら検査は「中枢神経磁気刺激による誘発筋電図検査」、「脳誘発電位検査」という項目で医療保険による償還が成されている。

また、検査診断用途として承認された機器が、近年、上述のような神経疾患に対する臨床研究用途として利用されている。

日本および国外において、検査診断用途で承認されたTMS装置は、刺激回数が1回の単発式磁気刺激装置と反復刺激が可能な磁気刺激装置に分類されるが、日本においては、改正薬事法における一般的名称を「磁気刺激装置」、米国FDAにおいては「Evoked response electrical stimulator」とする機器分類で単発式、反復式ともに承認取得が成されている。

単発式磁気刺激装置は、主として検査診断用途に用いられ、本邦においては、2000年に日本光電富岡株式会社のSMN-1200（価格：2,352,000円）、株式会社ミュキ技研が輸入するMagstim社（英国）のマグスティム200が1995年に、マグスティム200スクエアが2008年に承認取得されている。

国外においては、同製品がMagstim200およびMagstim200²の名称で販売されており、Magstim200²については、2006年に米国FDAによる承認が成されている。

単発式TMS装置の具体的仕様は添付表D-2を参照のこと。

一方、rTMS装置は単発式磁気刺激装置では、主にこれまで解明できなかった様々な神経疾患

における臨床研究用途として利用されている。

rTMS 装置に関して、本邦では株式会社ミュキ技研が 2001 年に輸入承認取得した Magstim 社のマグスティムラピッドや、株式会社マンソンが 1997 年に輸入承認取得した AlpineBiomed 社（米国）のダンテック マグネティック スティミュレータ MagPro が存在する。

国外においては、Magstim 社の MagstimRapid が 2000 年に、MagstimRapid² が 2005 年に、AlpineBiomed 社の MagPro R30 が 2006 年に米国 FDA によって認可されている。また、1) で述べた NeuroStar TMS Therapy System も rTMS 装置である。

その他、国外における米国 FDA の未承認製品として、CRTechnology 社（韓国）の TAMAS が 2007 年より、Nexstim 社（フィンランド）の eXimia TMS Stimulator が 2003 年より、TMS 装置の販売を開始している。

rTMS 装置の具体的仕様は添付 D-3 を参照のこと。

3) 類似機器の構造、利点、特徴など

類似機器においても、頭蓋上においたコイルに高電流高電圧をパルス状で流し、それにより生じる変動磁場が、頭蓋骨に平行な大脳の良導体部分に渦電流を引き起こし、中枢神経を刺激する。非侵襲的に大脳を刺激することで、難治性うつ病の治療または検査目的での運動誘発や体性感覚誘発を行う。

高電流（2.0-5.0kA）、高電圧（1.0-2.0KV）を生じさせる機器本体は、電源、コンデンサ、スイッチング素子、ダイオード、抵抗から構成され、電源からコンデンサに対して十分に充電した後、刺激コイルに対してパルス状に電流を流すことで、コイルに変動磁場（0.5-4.0Tesla）を発生させ、電磁誘導の原理により生体内に渦電流を引き起こす。

磁気刺激に使われるコイルの形状は、その目的により円形コイルまたは 8 の字コイルを用いるのが一般的である。円形コイルが脳の広い範囲を一度に刺激したい場合に有効であるのに対し、8 の字コイルは脳の特定領域を刺激するのに用いられる。

8 の字コイルの場合、直径数 mm の銅線を 10 回程度 8 の字状に巻くのが一般的であるが、頭蓋内の一定領域に集中的に磁場を発生させるように、8 の字の中心線から 30 度程度の角度をつける場合もある。

一次運動野など脳の刺激部位を特定するにあたっては、TMS 用ナビゲーションシステムと称する光学式カメラを用いた 3 次元位置決めシステムが用いられる。位置決めシステムの利用にあたっては、まず頭部 MRI 画像を撮影し、その画像データから頭部の 3 次元形状を抽出し、画面上に表示する。この 3 次元画像をもとに、患者の近傍に設置したトラッキングボールの位置と、

医師が操作する刺激コイルに取り付けられたトラッキングボールの位置から刺激される部位を画面上で特定する。このTMS用ナビゲーションシステムとしては、RogueResearch社（カナダ）のBrainsightや、Nexstim社のeXimia NBS Systemが広く利用されている。

尚、刺激にあたって、患者は仰臥位で頭部を固定され、かつ刺激コイルは固定具によって、位置を固定される。照射にあたっては、Wassermann¹⁶⁾、Chen et al.¹⁷⁾ 及び日本臨床神経生理学会が公表するrTMSのガイドラインに従って行う。

E 前臨床

1990年代より人における研究が進んでおり、現在は動物実験の必要性はない。

F 臨床

まず基本的事項として、臨床評価に入る前に以下に示すような装置の安全性、性能および耐久性の評価を装置開発段階で適切に行う必要がある。

- ・ 装置設置後の性能安定性
- ・ 他機器、使用者との干渉
- ・ 装置（電源コネクタ、電気ケーブル等の部品も含む）耐久性（耐腐食性、耐水性、耐衝撃性を含む）
- ・ 発熱対策
- ・ 消費電力の妥当性

これらが確保された後、臨床にて装置使用時の患者に対する安全性と装置の臨床的有効性を評価する。生体の安全性に関する基本的注意事項として、rTMSによるてんかんの誘発が挙げられる。rTMSの重篤な副作用を防ぐためには、rTMSの安全性に関するガイドラインがWassermann¹⁶⁾、Chenら¹⁷⁾ および日本臨床神経生理学会から公表¹⁸⁾ されているのでこれらのガイドラインに従って行なうことが望ましい。重要な注意点はてんかん予防のモニタリングと禁忌事項であり下記に示す。

・ 生理学的モニタリング

運動野以外の部位での刺激、または運動野における閾値下での刺激を行う場合、刺激部位に対応する筋からの運動誘発電位を連続的にモニターする。閾値以上の強さの運動野のrTMSに関しては、興奮Kindlingの皮質内拡散を見るため、刺激部位に対応する筋以外の筋電図モニターを行う。広範囲での運動誘発電位の存在は域内での興奮の皮質内拡散を示し、てんかんの危険性がある。

・ rTMSの禁忌

rTMSの禁忌として頭蓋内の金属、高い頭蓋内圧、妊娠、乳幼児、心臓ペースメーカー、てんかんの既往があげられる。コイル近くの金属製の物体はrTMSにより金属性の物質は加熱されるた

め、口以外の頭部金属の存在は一般的に rTMS に禁忌であり、長期的な影響が不明なため臨床的恩恵なしに小児、妊婦に対しては rTMS を行うべきではない。

以上のことを踏まえた上で、臨床研究レベルから一般市販レベルまで、各段階に求められる安全性・有効性の評価指標、評価方法の確立が必要である。

3. 今後の展望・要望

現段階においても、脳卒中治療及び疼痛治療としての経頭蓋磁気刺激は世界をリードしているが、今後もニューロモジュレーション分野において世界をリードするためには他の中枢神経疾患への応用が重要である。さらに、小型化の機械が開発できれば、臨床応用の弾みとなり世界をよりリードできるものと考えられる。

参考資料

1. Sun FT, Morrell MJ, Wharen RE Jr: Responsive control stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics* 5: 68-74, 2008
2. Lopez AD et al.: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367, 1747-57
3. Takeuchi N, et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005 ; 36 : 2681-2686
4. Takeuchi N, et al: Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz rTMS enhances motor performance and training effect of the paretic hand in chronic stroke patients. *J Rehabil Med.* 2008 ; 40 : 298-303
5. Shindo K, et al: Long-term effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect. *J Rehabil Med.* 2006 ; 38 :65-7
6. 安保雅博 : 失語症の回復と機能再編. *Jpn J Rehabili Med* 2009 ; 46 : 32-34
7. Hamada M, et al: High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan. *Mov Disord.* 2008 ; 23 : 1524-31
8. Murase N et al. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain.* 2005 ; 128 : 104-15

9. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T: Reduction of intractable deafferentation pain with navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the primary motor cortex *Pain* 122: 22-27, 2006
10. 齋藤洋一：反復的経頭蓋磁気刺激 ペインクリニック 2008, 29: 1397-1406
11. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, Pascual-Leone A, Valente KD: A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2006 60:447-55
12. Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello JJ Jr, Pascual-Leone A, Rotenberg A: Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2007 10:521-8
13. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, et al.: Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol*. 117:455-71, 2006
14. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multi-site randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208-16
15. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4273b1_00-index.htm
16. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108 : 1-16, 1998
17. Chen R, et al: Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105 : 415-421, 1997
18. 磁気刺激法に関する委員会（委員長 辻貞俊）：磁気刺激法に関する委員会からのお知らせ（2007年11月22日）。 http://square.umin.ac.jp/JSCN/iinkai/jiki035_06.html

添付表 D-1

企業名		NeuroMetics Inc(米国)	
製品名		NeuroStar TMS Therapy System	
医療機器承認	日本	承認取得無し	
	FDA	510(k) 取得 (2008/12/16)	
	CE	取得無し	
日本:一般名称		-	
日本:クラス分類		-	
日本:販売会社		-	
装置サイズ [mm]		559 x 1854 x 838	
W x H x D			
装置重量 [kg]		106.6	
波形		バイフェーズ	
最大周波数 [Hz]		10.0 (臨床試験時の条件)	
刺激強度 [Tesla]		1.5	
連続刺激回数		3000 回 (臨床試験時の条件)	

添付表 D-2

企業名		The Magstim Company Ltd.(英国)	
製品名	日本光電工業株式会社	マグスティム 200	マグスティム 200 スクエア
医療機器承認	SMN-1200	輸入承認取得 (1995/9/14)	輸入承認取得 (2008/11/17)
	日本	製造承認取得 (2000/1/18)	510(k)取得 (2006/9/26)
	FDA	承認取得無し	取得
CE	取得無し	-	取得
日本:一般名称	他に分類されない生体電気現象検査用機器 (誘発電位記録用電磁刺激装置)	その他の生体電気現象検査用機械器具及び装置 (磁気刺激装置)	磁気刺激装置
日本:クラス分類	クラス II	クラス II	クラス II
日本:販売会社	日本光電工業株式会社	(株)ミュキ技研	株式会社ミュキ技研
装置サイズ [mm]	-	420 x 140 x 375	460 x 160 x 375
W x H x D	-	17.0	20.4
装置重量 [kg]	-	モノフェーズ	モノフェーズ
波形	-	単発式	0.25Hz (100%強度において)
最大周波数	単発式	Max 4.7 (刺激コイルによる)	Max 4.0 (刺激コイルによる)
刺激強度 [Tesla]	Max 0.96	単発式	単発式
連続刺激回数	単発式 オブション(SM-211B)使用で、 二連発刺激まで可能	単発式	単発式

添付表 D-3

企業名		The Magstim Company Ltd. (英国)		CRTechnology Co., Ltd. (韓国)		Nexstim Oy Elimaenkatu (フィンランド)	
製品名	マグスティムラピッドシステム	Magstim Rapid ²	TAMAS	eXimia TMS Stimulator			
	医療機器承認	輸入承認取得 (2001/11/1)	承認取得無し	承認取得無し	承認取得無し		
	FDA	510(k)取得 (2000/1/7)	510(k)取得 (2005/12/21)	-	承認取得無し		
	CE	取得	取得	-	取得		
その他	-	-	製造承認取得 (韓国:2007/4)	-			
日本:一般名称	磁気刺激装置	-	-	-			
日本:クラス分類	クラスII	-	-	-			
日本:販売会社	株式会社コミュニティ技研	-	-	-			
装置サイズ [mm]	本体:450x150x320	本体:460x160x375	500x1000x500	980x720 x680			
W x H x D	ブースター:180x140x220	ブースター:460x160x375	-	-			
装置重量 [kg]	本体:15.0	本体:13.1	50.0	140.0			
	ブースター:10.0	ブースター:13.2もしくは23.4 (型式により異なる)	-	-			
波形	バイフェーズ	バイフェーズ	バイフェーズ	モノフェーズ/バイフェーズ			
周波数 [Hz]	型式 MRS1000/50 : 50.0	ブースター1台:15.0	15.0 (100%強度において)	モノフェーズ(単発):3.3			
	型式 MRS1000/30 : 30.0	ブースター2台:25.0	20.0 (80%強度において)	バイフェーズ(単発):4.0			
	(50%強度において)	(100%強度において)	30.0 (50%強度において)	(100%強度において)			
	2.0	3.5	50.0 (30%強度において)	高周波:10.0			
刺激強度 [Tesla]	(刺激コイルによる)	(刺激コイルによる)	0.5~3.0	モノフェーズ:164V/m			
	20°C:750回	20°C:400回	-	バイフェーズ:199V/m			
	25°C:500回	(100%強度において)	-	(電界強度)			
	30°C:250回	(100%強度において)	-	最大 500回			
連続刺激回数	(100%強度において)						

企業名		Alpine Biomed Corp.(米国)		
製品名	ダンテック マグネティック ステイムレータ MagPro	MagPro X100	MagPro R30	MagPro Compact
医療機器承認	日本	輸入承認取得 (1997/8/1)	承認取得無し	承認取得無し
	FDA	510(k)取得 (1993/8/31)	承認取得無し	承認取得無し
	CE	取得	取得	取得
	その他	-	-	-
日本: 一般名称	磁気刺激装置	-	-	-
日本: クラス分類	クラス II	-	-	-
日本: 販売会社	-	-	-	-
装置サイズ [mm] W x H x D	530 x 210 x 400	530 x 210 x 400	530 x 210 x 400	390 x 110 x 440
装置重量 [kg]	28.0	35.0	33.0	20.0
波形	バイフェーズ / モノフェーズ	バイフェーズ / モノフェーズ	バイフェーズ	バイフェーズ
周波数 [Hz]	15.0 (100%強度において) 30.0 (80%強度において)	(バイフェーズ) 10.0 (100%強度において) 20.0 (80%強度において) 50.0 (50%強度において) 100.0 (30%強度において) (モノフェーズ) 5.0 (100%強度において) 10.0 (70%強度において) 20.0 (50%強度において) 30.0 (40%強度において) 50.0 (30%強度において) 100.0 (20%強度において)	5.0 (100%強度において) 10.0 (100%強度において) 20.0 (80%強度において) 30.0 (65%強度において) (オプションにより 60Hz 可能)	5.0
刺激強度 [Tesla]	40~60kT/s (刺激コイルによる)	2.2~3.9 (刺激コイルによる)	2.2~3.9 (刺激コイルによる)	1.0~4.0 (刺激コイルによる)

企業名	NeuroNetics Inc.	
企業概要	本拠地	Malvern, PA, USA
	設立	2003 年
	従業員数	約 30 名
	事業内容	慢性的精神障害や神経疾患に対する、非侵襲的治療装置の開発及び商品化
事業動向	うつ病治療用の医療機器として、抗うつ薬剤が無効な 164 名の患者を対象に6週間治療の臨床試験を実施し、うつ病評価尺度の改善と安全性を確認。FDA より、安全性のある治療としては評価されたが、有効性については追加情報の提示が要求された。最終的には、2008 年にうつ病治療用の経頭蓋磁気刺激装置として認可された。	
磁気刺激装置 関連事業	製品名: NeuroStar TMS Therapy System	
	医療機器承認有無 (日本、FDA、CE)	日本: 未承認 FDA: 510(k)取得 (2008/12/16) CE: 未取得
	日本: 一般名称	-
	日本: クラス分類	-
	日本: 販売会社	-
	製品用途	うつ病治療
	装置サイズ [mm] W x H x D	559 x 1854 x 838
	装置重量 [kg]	106.6
	波形	バイフェーズ
	最大周波数 [Hz]	10.0 (臨床試験時の条件)
	刺激強度 [Tesla]	1.5
	連続刺激回数	3000 回 (臨床試験時の条件)

企業名	日本光電工業株式会社	
企業概要	本拠地	東京都新宿区西落合1丁目31番4号
	設立	1951年8月7日
	従業員数	1,416名(グループ29社3,591名) (2008年9月30日現在)
	事業内容	医用電子機器の開発・製造・販売
事業動向	<p>同社において磁気刺激装置事業は、心電計や脳波計、筋電図検査装置などと同様、生理検査装置事業の検査装置として位置付けられている。</p> <p>非侵襲的に神経系を刺激できるという磁気刺激装置の特徴を生かし、特に大脳皮質への磁気刺激に対する筋反応を筋電図検査装置などで測定するなど、多くは他の検査装置と組み合わせて使用される。</p>	
磁気刺激装置 関連事業	製品名:磁気刺激装置 SMN-1200	
	医療機器承認有無 (日本、FDA、CE)	日本:製造承認取得(2000/1/18) FDA:承認無し CE:取得無し
	日本:一般名称	他に分類されない生体電気現象検査用機器 (誘発電位記録用電磁刺激装置)
	日本:クラス分類	クラスII
	日本:販売会社	日本光電工業株式会社
	製品用途	本装置は、大容量のコンデンサに蓄えられたエネルギーをコイルにより磁気エネルギーに変換し、この磁気により生体内に生じる渦電流によって刺激を行うもので、誘発反応検査の刺激装置として使用される。
	装置サイズ [mm] W x H x D	-
	装置重量 [kg]	-
	波形	-
	最大周波数 [Hz]	単発
	刺激強度 [Tesla]	Max 0.96
	連続刺激回数	単発式 オプション(SM-211B)使用で、二連発刺激まで可能

企業名	The Magstim Company Ltd.	
企業概要	本拠地	Whitland, South West Wales, UK
	設立	1990年1月
	従業員数	50名程度
	事業内容	神経刺激および神経活動モニタの開発・製造・販売
事業動向	<p>神経刺激装置と神経活動モニタ装置を中心とした事業展開を行っており、特に神経刺激装置事業における磁気刺激装置は同社のコアビジネスである。</p> <p>磁気刺激装置は、検査用途の単発刺激装置と神経学研究への応用が主流の高頻度刺激装置をラインナップ。</p>	
磁気刺激装置 関連事業	製品名: 磁気刺激装置 マグスティム 200	
	医療機器承認有無 (日本、FDA、CE)	日本: 輸入承認取得 (1995/9/14) FDA: 承認無し CE: 取得
	日本: 一般名称	その他の生体電気現象検査用機械器具及び装置 (磁気刺激装置)
	日本: クラス分類	クラス II
	日本: 販売会社	(株)ミュキ技研
	製品用途	磁気パルスを用いて生体の組織電流を誘導し、神経・筋組織を刺激する装置。神経系における幅広い臨床検査及び研究分野で使用。
	装置サイズ [mm] W x H x D	420 x 140 x 375
	装置重量 [kg]	17.0
	波形	モノフェーズ
	最大周波数 [Hz]	単発式
	刺激強度 [Tesla]	Max 4.7 (刺激コイルによる)
	連続刺激回数	単発式
	製品名: 磁気刺激装置 マグスティム 200 スクエア	
	医療機器承認有無 (日本、FDA、CE)	日本: 輸入承認取得 (2008/11/17) FDA: 510(k)取得 (2006/9/26) CE: 取得
	日本: 一般名称	磁気刺激装置
	日本: クラス分類	クラス II
	日本: 販売会社	株式会社ミュキ技研

	製品用途	神経学、神経生理学の分野において、多くの神経疾患の検査診断を行う装置として使用。
	装置サイズ [mm] W x H x D	460 x 160 x 375
	装置重量 [kg]	20.4
	波形	モノフェーズ
	最大周波数 [Hz]	0.25 (100%強度において)
	刺激強度 [Tesla]	Max 4.0 (刺激コイルによる)
	連続刺激回数	単発式
	製品名:磁気刺激装置 マグスティムラビットシステム	
	医療機器承認有無 (日本、FDA、CE)	日本:輸入承認取得 (2001/11/1) FDA:510(k)取得 (2000/1/7) CE:取得
	日本:一般名称	磁気刺激装置
	日本:クラス分類	クラスⅡ
	日本:販売会社	株式会社ミュキ技研
	製品用途	単発式磁気刺激装置では解明できなかった神経疾患の研究、及び臨床検査で使用。
	装置サイズ [mm] W x H x D	本体:450 x 150 x 320 ブースター:180 x 140 x 220
	装置重量 [kg]	本体:15.0 ブースター:10.0
	波形	バイフェーズ
	最大周波数 [Hz]	型式 MRS1000/50 :50.0 (50%強度において) 型式 MRS1000/30 :30.0 (50%強度において)
	刺激強度 [Tesla]	Max 2.0 (刺激コイルによる)
	連続刺激回数	出力レベル 100%において 20°C:750回、25°C:500回、30°C:250回
	製品名:磁気刺激装置 Magstim Rapid²	
	医療機器承認有無 (日本、FDA、CE)	日本:承認無し FDA:510(k)取得 (2005/12/21) CE:取得
	日本:一般名称	-
	日本:クラス分類	-
	日本:販売会社	-

製品用途	認知神経科学、精神医学、神経生理学、リハビリなど 様々な研究分野での臨床検査に使用。
装置サイズ [mm] W x H x D	本体: 460 x 160 x 375 ブースター: 460 x 160 x 375
装置重量 [kg]	本体: 13.1 ブースター: 13.2 もしくは 23.4 (型式により異なる)
波形	バイフェーズ
最大周波数 [Hz]	ブースター1台: 15.0 (100%強度において) ブースター2台: 25.0 (100%強度において)
刺激強度 [Tesla]	Max 3.5 (刺激コイルによる)
連続刺激回数	20°C: 400回 (100%強度において) (刺激コイルによる)

企業名	AlpineBiomed	
企業概要	本拠地	Fountain Valley, CA, USA
	設立	1994 年
	従業員数	-
	事業内容	消化器病学、神経学を対象とした診断機器の開発・製造・販売
事業動向	<p>海外での状況</p> <p>1996年にMedtronicがDantecを買収。2007年にMedtronicのneurodiagnostic関連製品をAlpine Biomedが買収。</p> <p>日本での状況</p> <p>2005年12月1日付けでガデリウス株式会社が株式会社マンソンを吸収合併。</p>	
磁気刺激装置 関連事業	製品名: MagPro シリーズ (MagPro, X100, R30, Compact)	
	製造者: MagVenture (Farum 市, Denmark)	
	医療機器承認有無 (日本、FDA、CE)	日本: 輸入承認 (MagPro) (1997/8/1) FDA: 510(k) 取得 (MagPro R30) (2006/10/31) CE: 取得
	日本: 一般名称	磁気刺激装置
	日本: クラス分類	クラス II
	日本: 販売会社	-
	製品用途	神経生理学、神経学、リハビリテーション、精神医学の分野における、臨床検査および研究用途
	装置サイズ [mm] W x H x D	MagPro : 530 x 210 x 400 X100 : 530 x 210 x 400 R30 : 530 x 210 x 400 Compact: 390 x 110 x 440
	装置重量 [kg]	MagPro : 28.0 X100 : 35.0 R30 : 33.0 Compact: 20.0
	波形	MagPro : バイフェーズ / モノフェーズ X100 : バイフェーズ / モノフェーズ R30 : バイフェーズ Compact: バイフェーズ
最大周波数 [Hz]	MagPro: 15.0 (100%強度において) 30.0 (80%強度において)	

		X100:	(バイフェーズ) 10.0 (100%強度において) 20.0 (80%強度において) 50.0 (50%強度において) 100.0(30%強度において) (モノフェーズ) 5.0 (100%強度において) 10.0 (70%強度において) 20.0 (50%強度において) 30.0 (40%強度において) 50.0 (30%強度において) 100.0(20%強度において)
		R30:	5.0 (100%強度において) 10.0 (100%強度において) 20.0 (80%強度において) 30.0 (65%強度において) (オプションにより 60Hz 可能)
		Compact:	5.0
	刺激強度 [Tesla]	MagPro	: 40~60 [kTesla/s](刺激コイルによる)
		X100	: 2.2~3.9 (刺激コイルによる)
		R30	: 2.2~3.9 (刺激コイルによる)
		Compact:	1.0~4.0 (刺激コイルによる)

企業名	CRTechnology	
企業概要	本拠地	大韓民国(京畿道城南市)
	設立	2003年8月
	従業員数	19名以下
	事業内容	磁場利用に特化した医療機器の製造販売
事業動向	筋骨格系疾患治療などを適用とした、光治療器と磁場を組み合わせた治療機器を製造販売。	
磁気刺激装置 関連事業	製品名:TAMAS	
	医療機器承認有無 (日本、FDA、CE)	韓国:製造承認取得(刺激装置) 日本:未承認 FDA:不明 CE:不明
	日本:一般名称	-
	日本:クラス分類	-
	日本:販売会社	-
	製品用途	臨床研究適用分野: 神経精神病学(うつ病、強迫神経症、統合失調症、躁うつ病、不安神経症、幻覚による不眠症、脊椎損傷、パニック障害) リハビリテーション(多発性硬化症、てんかん、顔面神経麻痺、脳卒中、パーキンソン病)
	装置サイズ [mm] W x H x D	500 x 1000 x 500
	装置重量 [kg]	50.0
	波形	バイフェーズ
	最大周波数 [Hz]	15.0 (100%強度において) 20.0 (80%強度において) 30.0 (50%強度において) 50.0 (30%強度において)
	刺激強度 [Tesla]	0.5~3.0
	連続刺激回数	-

企業名	Nexstim Oy Elimaenkatu	
企業概要	本拠地	Helsinki, Finland
	設立	2000 年
	従業員数	50 名程度
	事業内容	研究検査用経頭蓋磁気刺激装置と位置決めシステム、および関連検査装置の開発・製造・販売
事業動向	2003 年に最初の製品販売を開始後、2008 年に刺激位置決めナビゲーションを併せた経頭蓋磁気刺激装置を欧州にて販売開始。他の磁気刺激装置には無い EEG や EMG の同時計測を可能とした磁気刺激装置を販売。	
磁気刺激装置 関連事業	製品名: eXimia TMS Stimulator	
	医療機器承認有無 (日本、FDA、CE)	日本: 承認無し FDA: 承認無し CE: 取得
	日本: 一般名称	-
	日本: クラス分類	-
	日本: 販売会社	-
	製品用途	脳機能マッピングなどの医用研究、および筋反応誘発の臨床検査用として使用
	装置サイズ [mm] W x H x D	980 x 720 x 680
	装置重量 [kg]	140.0
	波形	モノフェーズ/バイフェーズ
	最大周波数 [Hz]	モノフェーズ(単発式): 3.3 (100%強度において) バイフェーズ(単発式): 4.0 (100%強度において) 高頻度: 10.0
	刺激強度	モノフェーズ型 8 の字コイル: 164V/m (電界強度) バイフェーズ型 8 の字コイル: 199V/m (電界強度)
	連続刺激回数	最大 500 回

医療機器審査ガイドラインWG（ニューロモデュレーション分野）

平成20年度報告書：神経疾患電気刺激

日本大学医学部脳神経外科 片山容一

日本大学大学院医学研究科応用システム神経科学分野 山本隆充

脳卒中後遺症の回復を目的とした脳刺激装置の開発

1. 概要

脳刺激療法は、難治性疼痛、不随意運動の治療に広く用いられるようになった。また、遷延性意識障害、難治性てんかん、精神疾患、薬物中毒、運動麻痺などに対する報告も散見される。将来的には、痴呆症、代謝疾患、睡眠障害などに対する臨床応用も検討されており、今後のさらなる発展が期待されている。

現在、約200万人と推定されているわが国の脳血管疾患の患者数は、人口の高齢化の進行とともに急増し、2020年には300万人に達すると予想されている。しかし、脳卒中の後遺症として出現する運動麻痺、不随意運動、難治性疼痛に対する治療法については、必ずしも確立されていないのが現状である。そこで、これらの脳卒中後遺症に対する治療実績を有する脳刺激療法を進歩させるとともに、これらの脳卒中後遺症治療を飛躍的に進歩させる新たな機器の開発が望まれる。

2. 臨床でのニーズ

脳卒中後の運動麻痺の治療としては、主にリハビリテーションが行われており、軽症例では十分な運動機能の回復が得られることが多い。しかし、回復が不十分な症例や高度の運動麻痺を有する症例では、社会復帰が困難であるのみならず、家族の介護などに要する社会的な損出も計り知れない。

大脳皮質の運動野あるいは錐体路の刺激によって、対側四肢の筋収縮が誘発される事実から、大脳皮質運動野あるいは錐体路刺激と運動機能訓練を組み合わせた新たな神経リハビリテーションの効果が期待されている。さらに、脳卒中後の疼痛や不随意運動を合併している症例では、リハビリテーションの妨げになるのみならず、疼痛や不随意運動自体が患者の自立を妨げる原因となることが多い。そこで、疼痛や不随意運動を改善するための治療に対応する機能を有し、脳卒中後の運動麻痺を回復させることを目的とした、新たな脳刺激装置の開発が望まれる。

3. 現時点での治療法と問題点、対象機器の必要性

1) 刺激極性について

現在は各種疼痛の改善を目的として、大脳皮質運動野刺激が臨床応用されている。大脳皮質運動野刺激では、脳表に対して垂直に存在する皮質下の錐体路ニューロンを刺激するために、陽極を用いた単極刺激が適していることが報告されている。しかし、現在市販されている脳刺激装置では、陰極を用いた単極刺激のみが可能で、陽極を用いた単極刺激を行うことはできない。これは現在市販されている刺激装置は脳表の刺激ではなく、脳深部の刺激を目的に作られたためである。あえて現在の刺激装置で単極刺激を行うと、刺激装置を植込んだ前胸部の筋収縮が出現してしまう問題があり、双極刺激を用いている。単極刺激と比較すると、双極刺激では刺激される部位が明確でない問題があり、陽極で単極刺激が可能な刺激装置を開発する必要がある。

2) 刺激可能な刺激点の数について

大脳皮質運動野、運動前野、補足運動野などをカバーするには、多くの刺激点を有する刺激電極に対応する刺激装置が必要である。しかし、現在市販されている刺激装置では、選択できる刺激点は最高で8箇所までであり、さらに多くの刺激点を有する刺激電極と接続可能な刺激装置を開発する必要がある。

3) プログラムされた多チャンネル刺激装置

現在の刺激装置では、プログラムされた時間間隔で多数の刺激点を順番に刺激するような機能は備えていない。このような機能を有する刺激装置の開発が、今後の脳刺激療法の発展に重要な役割を担うものとする。

4) 充電式あるいは長時間型バッテリーの開発

現在の刺激装置のバッテリー寿命は、通常の使用で3～5年程度で、使用電圧によっては1年程度のものまで存在する。電池交換には皮膚を切開して刺激装置を取り出して交換し、再度植込む必要がある。このため、最適の刺激条件よりも電池の消耗が少ない刺激条件を選択しなくてはならない場合が多く存在する。また、現在の刺激装置では電池と同時に刺激装置も交換する必要がある。そこで、充電式のバッテリーを刺激装置に組み込む。あるいは電池寿命を飛躍的に伸ばすことができれば、新たな刺激装置として、市場でのシェアをほとんど独占することも可能である。

5) 刺激電極と脳表の間に存在する髄液層の厚さを無視できる刺激装置

大脳皮質刺激では安全面を考慮して、硬膜の上に電極を置く方法が選択される事が多い。しかし、刺激電極と脳表の間に存在する髄液層の厚さによって、適切な刺激電圧が変化してしまう問題がある。髄液幅あるいは電気抵抗の変化によって、自動的に刺激電圧を変更できるシステムを刺激装置に組み込むことができれば、安定して最適の刺激条件を維持することができる。

6) MRI 検査が可能な慢性刺激装置の開発

刺激装置の植え込み後に MRI 検査が必要になることは少なくないので、MRI 検査が可能な慢性刺激装置の開発が望まれている。

4. 現在の研究状況

1) 刺激の極性については、現在までに陽極で単極刺激が可能な装置は市販されていないが、大脳皮質刺激の需要が増えれば、すぐに現在の市販モデルに陽極で単極刺激が可能な機能が追加されると考える。

2) 大脳皮質刺激のための刺激装置としては、多数の刺激点を有する電極と接続が可能で、個々の刺激点を別々に刺激することが可能な刺激装置の開発が必要である。このような刺激装置と刺激電極の開発によって、運動野、運動前野、補足運動野、感覚野を適時刺激することが可能となる。運動麻痺の回復、不随意運動、難治性疼痛に対する大脳皮質刺激の効果についての研究報告が増加しており、これらの知見の積み重ねとともに、開発が進んでいくものと考えられる。

3) プログラムされた多チャンネル刺激装置についても、慢性植込み型のもものはこれまでに開発されていないが、大脳皮質刺激の効果についての知見の積み重ねとともに、開発が進んでいくものと考えられる。

4) 高性能電池の開発は、最重要課題の一つであり、すべての分野に著しい進歩をもたらすことになる。充電型の刺激装置は米国で開発中であるが、充電を繰り返すと電池が劣化していく問題が解決されていないので、今後の進歩が期待される。

5) 髄液層の厚さを考慮した刺激装置の開発も今後の課題であるが、大脳皮質刺激と脳深部刺激療との大きな相違点であるので、十分に検討しておく必要が

ある。

6) MRI検査の安全性については、今後も十分に検討する必要があるが、刺激装置の問題だけを考えると、不随意運動に使用する Itrel II は MRI 検査によって刺激装置の内部が破損することはないが、疼痛に使用する Itrel III では刺激装置の内部が破損することが報告されている。刺激強度を患者さん自身のプログラマーで変更可能である高性能の刺激装置はMRIで内部が破損しやすいのが現状である。

5. 現時点及び将来の市場規模

昭和59年から平成5年における秋田県の脳卒中年齢調整発症率（人口10万人対）は、男女あわせて144.2である。このデータを基に、我が国の年間脳卒中発症者（再発を含む）を推計すると、約23万4千人となると、報告されている。

脳卒中では多くの症例で運動麻痺を合併するが、仮に10人に1人の割合で運動機能回復のための治療が必要と考えると、年間に約24,000人となる。現在、使用している刺激装置（シナジー）は単価が300万円であり、 $300万 \times 24,000人 = 720億$ 円となり、1年間に720億円が新たな国内市場となる。また、国外でも使用することになれば、さらに10倍以上の市場規模となる可能性がある。

6. 現在の進捗状況

A. 国内

大脳皮質運動野刺激はわが国で開発された刺激療法であり、これまでの手術症例数では世界第1位を誇っている。これまでは疼痛の治療として用いることが多かったが、運動機能の改善を意図した治療も増加傾向にある。私たちの教室でも、大脳皮質運動野の慢性刺激による運動機能の回復について、本年のアジア定位機能神経外科学会ならびに日本定位機能神経外科学会で報告しており、さらに症例を蓄積している。

B. 海外

最近、米国から大脳皮質運動野刺激による運動機能の回復について2編の論文が発表された。しかし、これは3週あるいは6週間のみ、一次的な植込みを行ったもので、私たちの検討している大脳皮質の慢性刺激とは異なった手法であると考えられる。

次世代医療機器評価指標作成事業
ニューロモジュレーション分野審査ワーキンググループ
平成20年度報告書

視機能補助(人工網膜)

大阪大学医学部眼科学教室 田野保雄(故)、瓶井資弘

1. はじめに

近年の眼科学における診断技術と治療法の進歩は目覚ましく、かつて難治と言われた眼疾患の多くが治療可能となってきた。たとえば30年前、大多数が失明を余儀なくされていた重症の増殖糖尿病網膜症は、網膜光凝固術、硝子体手術、さらに最近では抗新生血管薬などの新たな薬物療法を併用することにより、多くの症例で生活視力が維持できるようになってきた。また、かつては有効な治療法の無かった Stevens-Johnson 症候群も、全層角膜移植術と培養上皮移植術を併用することで透明治癒率の飛躍的な向上が得られるようになってきた。しかし、未だにまったく治療の手立ての無い疾患もある。視細胞の機能が喪失した網膜色素変性や瘢痕期加齢黄斑変性などをはじめとする網膜変性疾患があり、これらは我が国での失明原因の上位を占めている。網膜神経細胞は増殖能を有さないので一旦障害された細胞機能を回復させることは、現状では不可能である。幹細胞などを用いた再生医療の開発が待たれるが、臨床応用には未だ時間を要するものと推定される。そこで、このような網膜変性疾患に対する視覚回復の手法として、人工視覚システムの開発が行なわれている。

人工視覚とは、眼球に始まり大脳皮質視覚野に至る視覚神経のいずれかの部位を、電気などで外部から刺激することによって、視覚を再建するシステムを総称したものである。網膜や視神経、大脳皮質に何らかの外力や電流などの物理的刺激を与えると、光覚や眼内閃光が誘発される。これはフォスフェン(phosphene)と呼ばれる擬似光覚で、人工視覚の原理はこの現象に基づいている。人工視覚ではこの現象を利用し、刺激を小さな多数の点で行なえば、電光掲示板のような視覚情報を再構築できるという考えに立っている。失明に至っているような重症の網膜色素変性であっても、視細胞よりも中枢に位置する網膜細胞とさらに中枢の細胞が残存し、神経伝達機能が温存されていれば、視路のどこかで神経興奮を生ずるような電気刺激を与えることによりフォスフェンが生じると考えられる。進行した網膜色素変性眼の組織学的検討では、網膜双極細胞の78%、網膜神経節細胞の30%は残存していると報告されているので、これらの残存細胞を刺激すれば、全盲の患者が人工視覚を得る可能性は十分にあると考えられる。

2. 臨床でのニーズ

(1) 適応疾患と対象患者数(国内外)

視細胞が完全に消失しているような進行した網膜色素変性や瘢痕期加齢黄斑変性などにおいても網膜神経節細胞が残存していることが報告されており、人工網膜の良い適応と考えられる。

現段階での主な対象疾患である網膜色素変性の患者数は、本邦で約5万人、世界で約200万人から300万人と報告されている。

将来的に解像度の高い次世代人工網膜の開発が進めば、加齢黄斑変性も対象となりうる。加齢黄斑変性の患者数は、国内で30万人、米国で170万人、世界で約2500万人から3000万人と推測されている。

先行するアメリカ、ドイツのみならず、オーストラリア、韓国、中国などが次々と開発に着手していることから、臨床でのニーズが大きいことが判る。

(2) 現時点での(代替)治療法とその問題点

現時点で、網膜色素変性に対する確立された治療法はない。幹細胞などを用いた再生医療は現状では基礎研究が始まった段階である。

米国では、ある種のサイトカイン(現在のところ CNTF: Ciliary neurotrophic factor[毛様体筋神経栄養因子])を産生するように遺伝子操作した細胞を半透膜のカプセルに封じ込め、それを眼内(硝子体腔)に埋植し、持続的、かつ、半永久的に眼内に分泌させることによって、細胞死の抑制、残存細胞の活性化を目指す ECT: encapsulated cell therapy の第Ⅱ相の臨床試験が進められている。第Ⅰ相臨床試験の結果はポジティブものではあったが、果たして、どのくらい長期に維持できるのか、副作用がないのか、など未解決の要素が残る。また、視力維持には効果が期待できるが、視力改善は望めず、人工視覚が対象とするような、まったく視力を失ってしまった患者には適応とならない。したがって、手動弁以下の視力しか有さない患者には人工視覚による復明が現在唯一可能性のある治療法である。

(3) 対象機器に求められる条件

現在開発されている人工視覚の大半は、刺激部位の違いにより、大脳皮質刺激型、視神経刺激型、網膜刺激型に分類できる。

現在人工視覚開発の主流である人工網膜と呼ばれる、眼内で刺激を行なう網膜刺激型は、残存する網膜神経節細胞を刺激することで視覚情報を大脳視覚野に伝達しようとするものである。したがって、網膜神経節細胞以降、視中樞までの機能がある程度残存していることが絶対

条件となる。それらが障害、喪失している病態、たとえば進行した緑内障や視神経損傷をきたした外傷などの症例には適応がない。

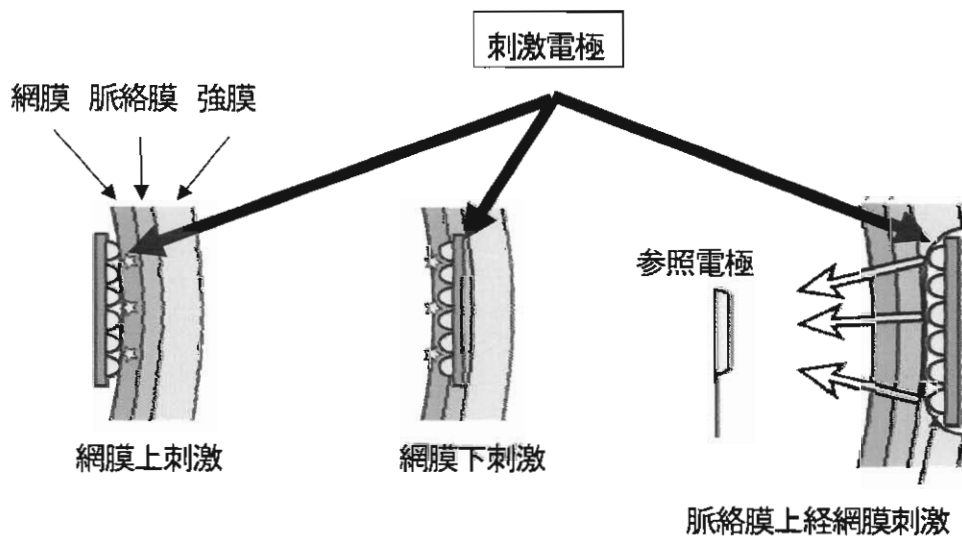
ベルギーのグループが研究している視神経への電気刺激方式はユニークな試みであるが、視神経線維がある程度残存していることが条件となる。

大脳皮質刺激方式は、開頭手術を要し、てんかんや感染症といった重篤な合併症の発生率が他の方式に比して高いことが大きな問題点であるとされているので、その対策が今後求められる。

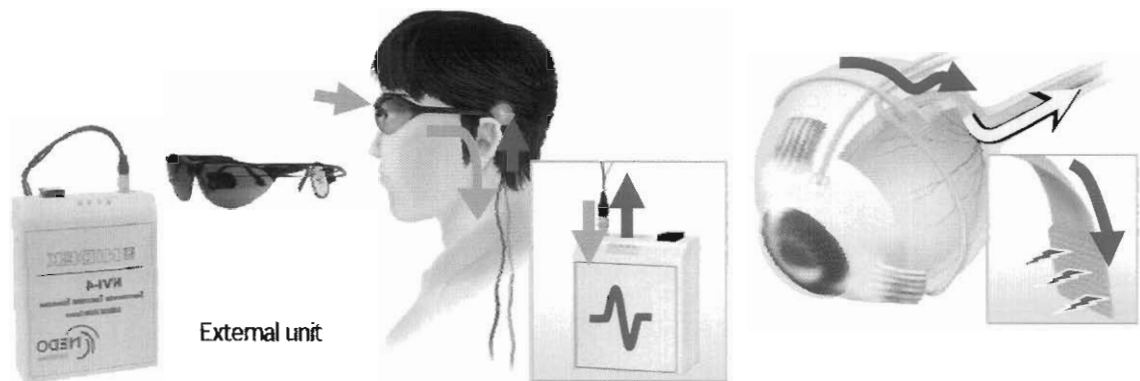
3. 現在の研究状況

(1) 研究機器の構造、利点、特長、適用部位など

上述したように現在開発されている人工視覚は、大脳皮質刺激型、視神経刺激型、網膜刺激型に分類できる。網膜刺激型はさらに、網膜上刺激電極によるもの、網膜下刺激電極によるもの、および、我々が独自に開発してきた脈絡膜上刺激電極によるものに分けられる(図1)。



刺激電流の発生の仕組みは、体外撮像方式と体内撮像方式で異なる。体外撮像方式では、眼鏡などに取り付けられた超小型CCDカメラで得られた画像情報を、コンピュータによる画像処理システムを通して電気信号に変換し、送信する。その信号を体内に埋植した体内装置が受信し、信号に応じた電気刺激を、対応する各電極に発生させて、神経を刺激する仕組みである(図2)。



体内撮像方式は、光電素子、信号処理回路、刺激電極のすべてを薄膜基板に凝縮し、網膜下に挿入するもので、光電素子によって光エネルギーを電気エネルギーに変換し、網膜を刺激しようとするものである。デバイスが、薄く小さいと言った利点がある。しかし、光電素子によって生み出される電流は網膜細胞を刺激するには不十分であることが分かってきて、現在のデバイスでの臨床応用は中断している。したがって、現在開発中～臨床応用が始まっているものは、体外撮像方式であり、体内装置で発生させた電流を、網膜上、網膜下もしくは脈絡膜上に設置した刺激電極に有線で送り、網膜を電気刺激する構造である。

視神経刺激型も大脳皮質刺激型も、映像をカメラで取り込み、コンピュータ画像処理システムを通して電気信号に変換し、送信するところまでは体外撮像方式の人工網膜と同じである。視神経刺激型は、体内装置で受信した信号に応じ、視神経周囲もしくは視神経乳頭に設置した刺激電極を通して、電気刺激を行う方式である。広い視野をカバーできると予想され、歩行など大まかな行動には有利であると考えられる。刺激パターンの変化と組み合わせによって、種々の空間的位置にフォスフェンが得られることを利用して像を再構築する方式であるため、認識に時間がかかる点や、大脳皮質刺激型よりは重篤度は低い装置埋植に関連する障害発生率が高いと考えられている。大脳皮質刺激型は信号変換装置と大脳皮質視覚野に設置した刺激電極とを有線で接続して、直接刺激する構造である。外傷等により網膜・視神経の機能が残存していない全盲例においても視力獲得を期待することができるのが利点であるが、てんかんや感染症といった重篤な合併症が問題として大きい。

(2) 現時点及び将来の市場規模

現段階での主な対象疾患である網膜色素変性は、本邦で約5万人、世界で約200万人から300万人、将来的に加齢黄斑変性も対象となれば、国内で30万人、世界で約2500万人から3000万人と推測されており、少なく見積もってそのうちの1割が進行した病期にあり、手動弁以下の視力であるとしても、対象患者が数百万規模であり、大きな市場と言える。

(3) 現在の進捗状況と克服すべき課題

A 国内

本邦初の人工視覚システムとして、平成 13 年度より厚生科学研究費、NEDO 受託研究費、NEDO 開発助成費および文部省科学研究費の補助を得て進めてきた人工視覚開発事業の成果としては、

1. 急性臨床試験で失明患者に擬似光覚を誘発。本邦では、脈絡膜上経網膜電気刺激を用い、急性動物実験で眼前指数弁程度の視覚が得られることを確認したうえで 2005 年に、進行した網膜色素変性のボランティア 2 名に 9 極電極を有する脈絡膜上経網膜刺激電極を用いた急性臨床試験をおこなった。2 例とも光覚弁になってから 10 年以上を経過した症例であったが、本方式により、良好なフォスフェンが得られ、2 点弁別が可能であることを証明した。

2. 適応患者のスクリーニングのために、経角膜電気刺激による失明した網膜色素変性患者の残存神経節細胞の残存部位、および、細胞数を測定する技術を開発した。この検査が安定して行なえるようになれば、人工網膜埋植の適応や埋植部位の決定に必須の検査となると考えられる。

3. STS 方式人工視覚システム実用機を完成。

が挙げられる。STS は、先行する海外の人工視覚システムには見られない独創的なものである。

B 海外(米国、欧州における状況)

海外では、Humayun らが現在数名の網膜色素変性患者に網膜上電極の埋植を行い、コップや皿などの単純な形を識別できるようになったと報告している。彼等は Second Sight[®] Medical Products 社を立ち上げ、Argus II と言う商品名の人工網膜の臨床試験を行っている。現在までに 17 名の参加を得、2008 年 10 月には国際学会で直線歩行の改善などの成果を発表している。

Chow らは、網膜下電極の長期安全性を確認する臨床試験を行っており、拒絶反応や炎症反応、感染症など重篤な合併症が認められないこと、および、一部の患者さんで視野改善傾向が認められたと報告している。

その他、ドイツのグループも、網膜上電極および有線の網膜下電極を用い、慢性臨床試験にまで進んでいる。

ベルギーのグループが研究している視神経電気刺激型は、資金不足のため、現在開発が止まっている。大脳皮質刺激型は、重篤な合併症の問題点を解決すべく、2001 年に

Fernandez らによって CORTIVIS プロジェクトが立ち上げられ、改良が進められているが、実用化にはまだ時間がかかると予想される。

米・独などの先行する人工視覚システム研究グループは、関連企業と共同で体制を組み、各国政府の肝いりで開発を進めている。また、韓国、豪州、中国と言った海外の後発研究グループも政府の後押しの中で開発速度を速めている状況である。とりわけ韓国、豪州ではわれわれの STS 方式の有用性に着目し、追隨する動きがある。また中国はわれわれの視神経刺激方法に模したシステム開発を試み始めている。われわれは、これらの諸外国研究グループに先駆けての製品化を目指す。

いずれのグループもまだ完全実用化を達成し、一般市場に開放しているのでないため、予定価格は公表されておらず、現段階で価格を予想することは難しい。人工視覚全体としてみれば、これまでに公表された価格として、大脳皮質刺激型のドーベル研究所のものはデバイスのみで10万ドル、ベルギーの視神経電気刺激型は2万ユーロの予定と発表している。

有効性・安全性評価(概要)

①特に懸念される安全性上の問題点

動物実験においては中期安全性まで確認済みである。長期の安全性を現在検討中である。また、工業製品としての、負荷試験を試行中であり、現在までのところ、磷酸緩衝生理食塩水(PBS)中での6ヶ月慢性通電試験、手術を想定した繰り返し曲げ試験、生体内での1か月慢性通電試験のいずれにおいても、良好な耐久性を確認できた。また生理食塩水中での溶出速度の評価を現在継続中である。

②動物試験等の非臨床試験において製品の有効性を評価する際の手法

正常網膜(ラット、家兎)、および、網膜変性の動物モデルである RCS ラットにおいて電気誘発電位 (Electrical Evoked Potential; EEP)を測定し、STS 方式の有効性を検討した。

動物眼における空間分解能を評価するために、STS 方式による網膜電気刺激に対する反応をネコの外側膝状体(dLGN)中継細胞における単一ユニット活動記録によって計測した。また、STS 方式における空間分解能の別の評価法として、本方式の網膜電気刺激によって惹起される大脳皮質誘発電位の光学的計測、および、眼底 Optical imaging で得られた賦活部位の広がりやを計測することにより、空間分解能を推測した。

③非臨床から治験(臨床試験)へ移行する際の課題や問題点、治験実施前に非臨床試験において確認しておくことが必要と考えられる事項

失った視機能の再獲得という実際の臨床に近い実験を行いたい場合には、患者に近い動物モデル、すなわち視細胞が重度に障害されているながら網膜内層機能が残存しているという動物モデルが必要になる。マウス・ラットでは眼球が小さすぎて実用電極の埋植が不可能であるため、眼球の大きさがヒトに近い中型-大型動物での実験が必要となってくる。しかし中型動物での網膜変性モデルは無いため、家兎を用いて網膜変性モデルを作成した。光感受性物質による視細胞障害モデルと変異ロドプシン発現家兎の2種類の網膜変性モデルを新たに作成し、これらを用い、刺激パルス幅、周波数など、どのようなパターンの電流を流すのが最適なのかを検討する。

3. 今後の展望・要望

今後は、現在完成している刺激電極を用いて長期の安全性と有効性を確認すること、刺激パラメータの最適化を検討すること、亜急性臨床試験を行ない安全性と有効性の確認を行うと共に臨床データを蓄積すること、動物実験データと臨床データを融合させ、疾患における至適刺激条件を確立した上で慢性臨床試験を行い、長期埋植での評価を行うこと、および、これらの結果に基づき医療機器としての承認申請を行い、早期承認を得て、5年以内に上市することを目標としている。

早期承認・実施に関連した障壁の弾力的な撤廃がない限り、海外グループの後塵を仰ぐ結果となることは必至である。一方、現時点で完成している実用デバイスの早期承認を得て、開発競争に先んずることができれば、この分野における人工臓器技術に対して、わが国から発信できる新技術となると考えられるので、資金の弾力的運用許可や承認手続きの迅速化など関係省庁の英断と援助を要望したい。

参考文献

1. 中江公民 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業、網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究 平成19年度 総括・分団研究報告書、P99-103、平成20年3月。
2. Margalit E, Maia M, Weiland JD, Greenberg RJ, Fujii GY, Torres G, Piyathaisere DV, O'Heam TM, Liu W, Lazzi G, Dagnelie G, Scribner DA, de Juan E Jr, Humayun MS. Retinal prosthesis for the blind. *Surv Ophthalmol.* 47:335-356, 2002.

3. Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr, Greenburg RJ, Marsh MJ, Klock IB, Milam AH. Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol.* 115:511-515, 1997.
4. Chow AY, Chow VY, Packo KH, Pollack JS, Peyman GA, Schuchard R. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 122:460-469, 2004.
5. Dobbelle WH. Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *ASAIO J.* 46:3-9, 2000.
6. Fernandez E, Ahnelt P, Rabischong P, Botella C, Garcia-de Quiros F, Bonomini P, Marin C, Climent R, Tormos JM, Normann RA: Towards a Cortical Visual Neuroprosthesis for the Blind. *IFMBE Proceedings, Vienna*, 3:1690-1691, 2002.
7. Veraart C, Wanet-Defalque MC, Gerard B, Valierde A, Delbeke J. Pattern recognition with the optic nerve visual prosthesis. *Artif Organs* 27:996-1004, 2003.
8. Humayun MS, de Juan E Jr, Dagnelie G, Greenberg RJ, Propst RH, Phillips DH. Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol.* 114:40-46, 1996.
9. Sakaguchi H, Fujikado T, Fang X, Kanda H, Osanai M, Nakauchi K, Ikuno Y, Kamei M, Yagi T, Nishimura S, Ohji M, Yagi T, Tano Y. Transretinal electrical stimulation with a suprachoroidal multichannel electrode in rabbit eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 48:256-261, 2004.
10. Kanda H, Morimoto T, Fujikado T, Tano Y, Fukuda Y, Sawai H. Electrophysiological studies of the feasibility of suprachoroidal-transretinal stimulation for artificial vision in normal and RCS rats, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 45:560-566, 2004.
11. Nakauchi K, Fujikado T, Kanda H, Morimoto T, Choi JS, Ikuno Y, Sakaguchi H, Kamei M, Ohji M, Yagi T, Nishimura S, Sawai H, Fukuda Y, Tano Y. Transretinal electrical stimulation by an intrascleral multichannel electrode array in rabbit eyes, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 243:169-174, 2005.
12. Nakauchi K, Fujikado T, Kanda H, Kusaka S, Ozawa M, Sakaguchi H, Ikuno Y, Kamei M, Tano Y. Threshold suprachoroidal-transretinal stimulation current resulting in retinal damage in rabbits. *J Neural Eng.* 4:S50-57, 2007.
13. Morimoto T, Fukui T, Matsushita K, et al. Evaluation of residual retinal function by pupillary constrictions and phosphenes using transcorneal electrical stimulation in patients with retinal degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 244:1283-1292, 2006.

14. Fujikado T, Morimoto T, Kanda H, et al. Evaluation of phosphenes elicited by extraocular stimulation in normals and by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 245:1411-1419, 2007.
15. Tokuda T, Asano R, Sugitani S, Terasawa Y, Nunoshita M, Nakauchi K, Fujikado T, Tano Y, Ohta J. In vivo stimulation on rabbit retina using CMOS LSI-based multi-chip flexible stimulator for retinal prosthesis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007:5791-5794, 2007.
16. Ohta J, Tokuda T, Kagawa K, Sugitani S, Taniyama M, Uehara A, Terasawa Y, Nakauchi K, Fujikado T, Tano Y. Laboratory investigation of microelectronics-based stimulators for large-scale suprachoroidal transretinal stimulation (STS). *J Neural Eng*. 4:S85-91, 2007.