

次世代医療機器評価指標策定事業
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

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

高知大学医学部循環制御学
佐藤隆幸

はじめに

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は、すでに薬事承認を受けている機器・材料等を組み合わせて構成し、これに新規に開発したロジックを応用することにより、手術中の高度血圧低下を半自動的に防止することを目的にしたものである。このような組み合わせによって構成する医療機器の審査のあり方については、今後、**医療機器審査ガイドラインにロジック単独での基準を設けるのか、構成物全体が一体となったものを審査対象とするのかについて議論する余地がある**。また、当該装置の開発は、前薬事申請段階にあり、基礎研究は完了している。

1. 臨床でのニーズ

全身麻酔や脊椎麻酔、あるいは体外循環時の術中の血圧管理術は、手術の成否のみならず、生死を左右する重要な医療技術である。しかし、今なお、術中血圧管理における過誤から植物状態になる症例や虚血による心機能障害で重篤な後遺症におちいる不幸な症例が後をたたない。その理由の一つとして、これらの手術時には、血圧の迅速な制御に大きな役割を果たしている自律神経によるフィードバック制御機構、すなわち動脈圧反射系が麻酔薬等により抑制され、機能不全に陥っていることがあげられる。そのため、少量の出血により、予期せぬ血圧低下を生ずることがある。

血圧低下後に急速輸液・輸血、あるいは昇圧薬を投与しても、血圧回復には一定の時間を要するため、その間に、脳や心臓など重要臓器の灌流障害が生ずる危険がある。また、従来の輸液・輸血・昇圧薬による血圧管理は、投与速度や量の判断に関するヒューマンファクタによりその成否が左右されることから、より迅速で精度の高い血圧管理技術が求められる。さらに、麻酔科医などのマンパワー不足を補うためにも、フィードバック制御技術を取り入れることにより、ある程度のオートメーション化を図ることも可能になり、臨床のニーズに応えられる。

(1) 適応疾患と対象患者数（国内外）

当該研究開発装置は、手術室等で使用する体外装置であるため、対象患者数ではなく、配備台数の推定を行なった。

麻酔手術に関連した偶発事故に関して様々な報告があるが、現段階では、まだ十分ではない。その背景には、各施設、機関からの報告等が自由意志にもとづくものであったり、データベース化のための仕組みが未整備であることに起因する。現在、日本麻酔科学会安全委員会偶発症例調査専門部会等が中心になって、「麻酔関連偶発症例調査」が続けられ、年次報告書において、偶発症の防止・対策に関する提言等が行なわれている。

「麻酔関連偶発症例第二次調査 1999-2003」（文献1）によると、2002年のわが国

における全身麻酔症例は、推定で、約 185 万件に上る。死亡率については、「全て」が原因の死亡率（対 1 万例）が 6.78 であった。死亡原因は、術前合併症によるものが 64.6%と最多を占め、ついで手術（23.9%）、術中発症の病態（9.4%）、麻酔管理（1.5%）の順であったが、死亡原因の詳細分類（病態）は、出血性ショックが 32.9%と最多で、以下、術中の大出血・循環血液量低下（17.2%）、多臓器不全・敗血症（8.4%）であった。危機的偶発症*1の発生率（対 1 万例）は、高度低血圧が 11.06 と最多で、以下、心停止（6.22）、高度低酸素血症（3.88）であった。これらのことから、危機的偶発症への対策として、血圧低下を防止する技術開発が最重要課題であることがわかる。

「麻酔関連偶発症に関する追加調査 2003」（文献 2）において、出血が主たる原因となる高度低血圧への対策として、急速輸血装置の整備が提言されているが、国内の平均的麻酔科認定病院（約 900 施設）一施設あたり、3 台の整備が必要であろうと推定されている。麻酔科医不足への対応としてもますますその必要性が高くなると考えられている。

以上のことから、「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」は、より迅速な昇圧効果を期待できることから、急速輸血装置による昇圧効果が出現するまでのブリッジ的使用や輸血を必要としない少量出血による高度低血圧には十分な効果を発揮することが期待される。

したがって適応症としては、術中の高度低血圧が想定される。

国内の当該装置の潜在的配備総数の最大値を、3 台×900 施設=2700 台、減価償却期間を 5 年間とすると、**潜在的市場は最大で年間 500 台程度**と推定される。

（* 1）危機的偶発症：心停止を覚悟した、あるいは意識障害・心筋傷害などの後遺症を覚悟した転帰予測のつかない偶発症

（2）現時点での（代替）治療法とその問題点（対象機器の必要性）

術中の高度低血圧に対する対処は、その原因病態によって異なる（日本手術医学会「手術医療の実践ガイドライン」2008 年などを参考）。術中出血による場合などは、止血処置などと同時並行的に、下記のような治療を行なう。

現時点での（代替）治療法	問題点
輸血	<ul style="list-style-type: none"> ・外科医による予想出血量と実際の出血量が解離した場合、準備した血液製剤が不足する可能性 ・血液製剤の供給の問題 ・使用上の問題（適合試験過誤、感染症のリスク） ・急速輸血装置の配備遅れ ・昇圧反応が緩徐 ・適正な速度・量の判断の問題 ・過剰投与による副作用 ・準備に人手がかかる
輸液	<ul style="list-style-type: none"> ・限定的効果 ・昇圧反応が緩徐 ・適正な速度・量の判断の問題 ・過剰投与による副作用
昇圧薬	<ul style="list-style-type: none"> ・昇圧反応が緩徐

- ・適正な速度・量の判断の問題
- ・過剰投与による副作用

「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」は、条件を満たした対象においては、後述のように迅速な昇圧効果が期待される。出血による高度低血圧に対しては、適正な循環血液量の補正が根本的治療法であるため、応急的に「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」を用いて昇圧しながら輸血などの治療を行うのが血圧安定化の新しい方法として期待される。

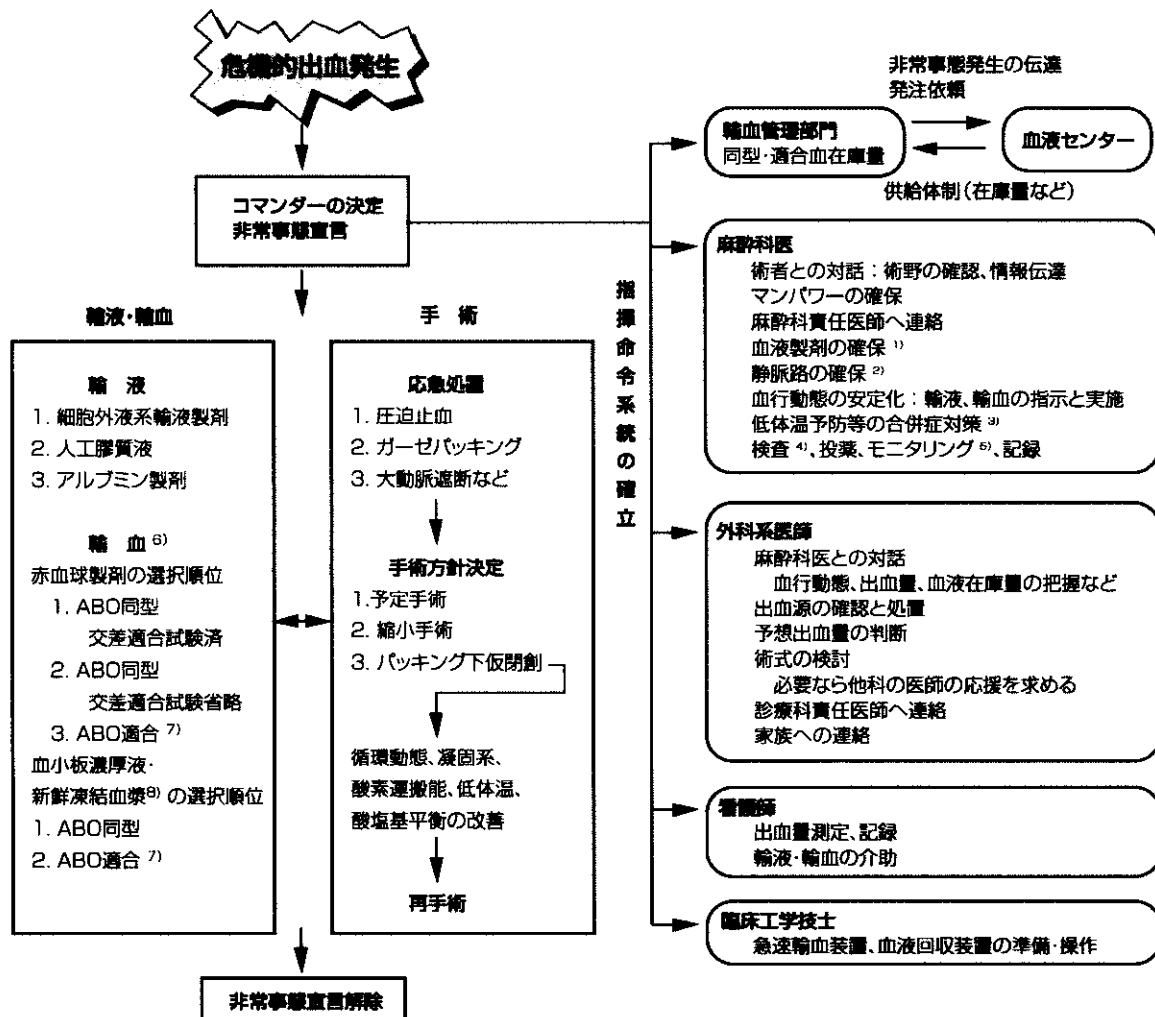


図1. 危機的出血への対応
 (日本麻酔科学会 「危機的出血へのガイドライン」より抜粋)

(3) 対象機器に求められる条件 (場合によっては、対象となる患者の条件)

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が術中の血圧低下を効果的に防止可能である条件としては、患者要因と麻酔要因が挙げられる。

- ①患者要因：脊髄交感神経の機能が温存されていること
- ②麻酔要因：脊髄交感神経刺激に対する反応性を低下させる作用のあるα遮断薬が使

用されていないこと

2. 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（文献3および4）

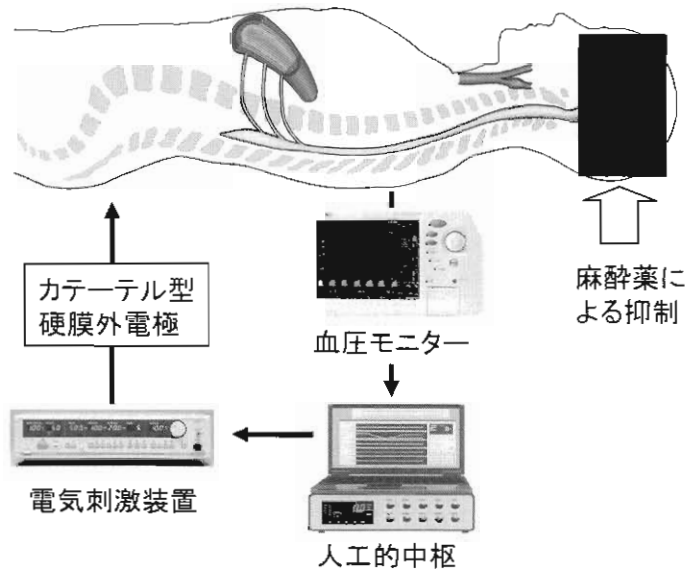
①研究開発機器の構造と動作原理

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（以下、血圧制御装置）の現在の構成を図2に示す。

a. 構成要素の説明

構成要素	仕様の概要
血圧モニター	<ul style="list-style-type: none">・連続的に血圧を測定し、外部に血圧値データをアナログ出力可能（100mmHg/V）であること・血圧をモニターする目的で薬事承認されている機器であること
人工的中枢 （コンピュータ）	<ul style="list-style-type: none">・アナログ／デジタル（A/D）変換器が搭載されていること・デジタルフィードバック制御のプログラミングが可能であること・デジタル／アナログ（D/A）変換器が搭載されていること・DC から 100 パルス/秒のパルス列をプログラム出力できること
電気刺激装置	<ul style="list-style-type: none">・外部入力により刺激の開始と終了を制御できること・負荷抵抗 0.5～2.0kΩの範囲で定電流刺激が可能であること・電流出力が最大で 40mA まで可能であること・脊髄の機能評価をする目的で薬事承認されている機器であること
カテーテル型硬膜 外電極	<ul style="list-style-type: none">・脊髄硬膜外腔に経皮的に留置可能であること・電極間距離が 10 ミリメートルであること・脊髄の電気刺激を目的として薬事承認されている材料であること

カテーテル型硬膜外電極を用いた脊髄電気刺激による
術中血圧制御における機器の構成図



カテーテル型硬膜外電極の仕様

品名	マーク付硬膜外カテーテル電極	規格・型式	UKG-100-2PMC, 3PMC,5PMC	数量	5本/set
用途	臨床用・研究用(脊髄刺激、導出)・マークあり、X線不透透、医薬用具承認番号 20400BZZ00127000 単位 m/m				
<p>*先端より 100mm 2本線, 150mm 3本線, 200mm 4本線の各マーク</p> <p>電極部外径 1φ 0.2mm チューブ外径 0.8φmm</p> <p>①0.05mm Pt ②0.05mm Pt</p> <p>ナイロンチューブマーク付φ8φ、L=900</p> <p>※露出端末(リード線接続用)①前電極、②後電極</p> <p>※図は UKG-100-2PMC 型</p>					

株式会社ユニークメディカル

図2. カテーテル型硬膜外電極を用いた脊髄電気刺激装置

b. 血圧制御装置の動作原理

生体においては、時々刻々と変化する動脈圧が頸動脈洞や大動脈弓の圧受容器で検知され、圧受容器神経活動として血管運動中枢にフィードバックされる。これらの信号の中枢での処理の後、交感神経活動が変化し、ついで、血管の収縮・弛緩が生じ、血圧は外乱の影響をほとんど受けずに安定化される。全身麻酔中には、多くの場合、この血圧制御に関わる中枢の機能が抑制されるため、これら一連の反射性血圧調節が作動しない。そこで、我々は、血管運動中枢の代替装置として、血圧を常時監視しながら、実時間演算で交感神経の電気刺激頻度を決定し、交感神経を電気刺激する

フィードバック血圧制御装置を開発した。図3に示すように、当該血圧制御装置は、この生体制御機構を模倣したものである。

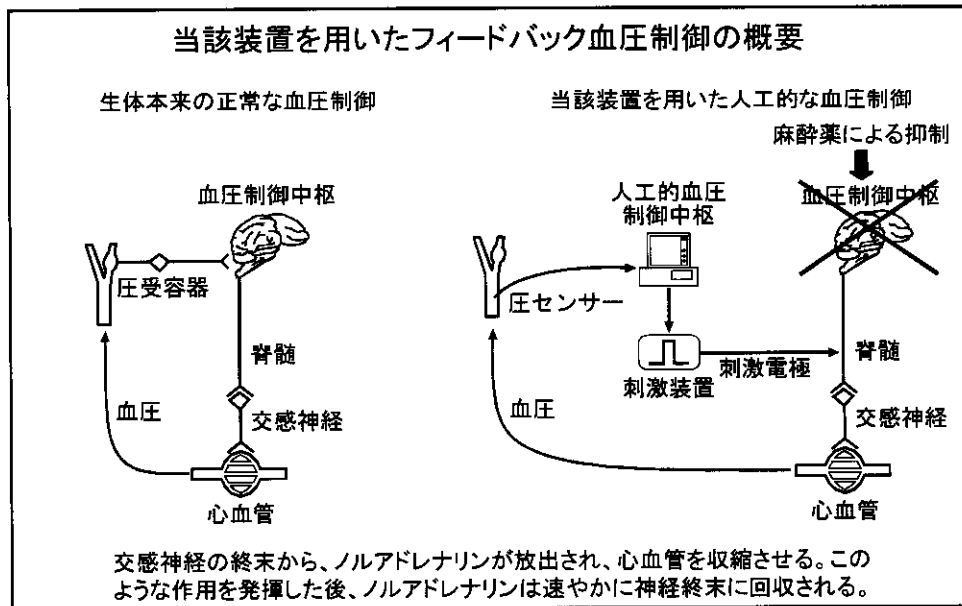


図3. 動作原理の説明図

当該血圧制御装置において、人工的血圧制御中枢としてはたらくコンピュータの作動論理は、図4に示したとおりである。

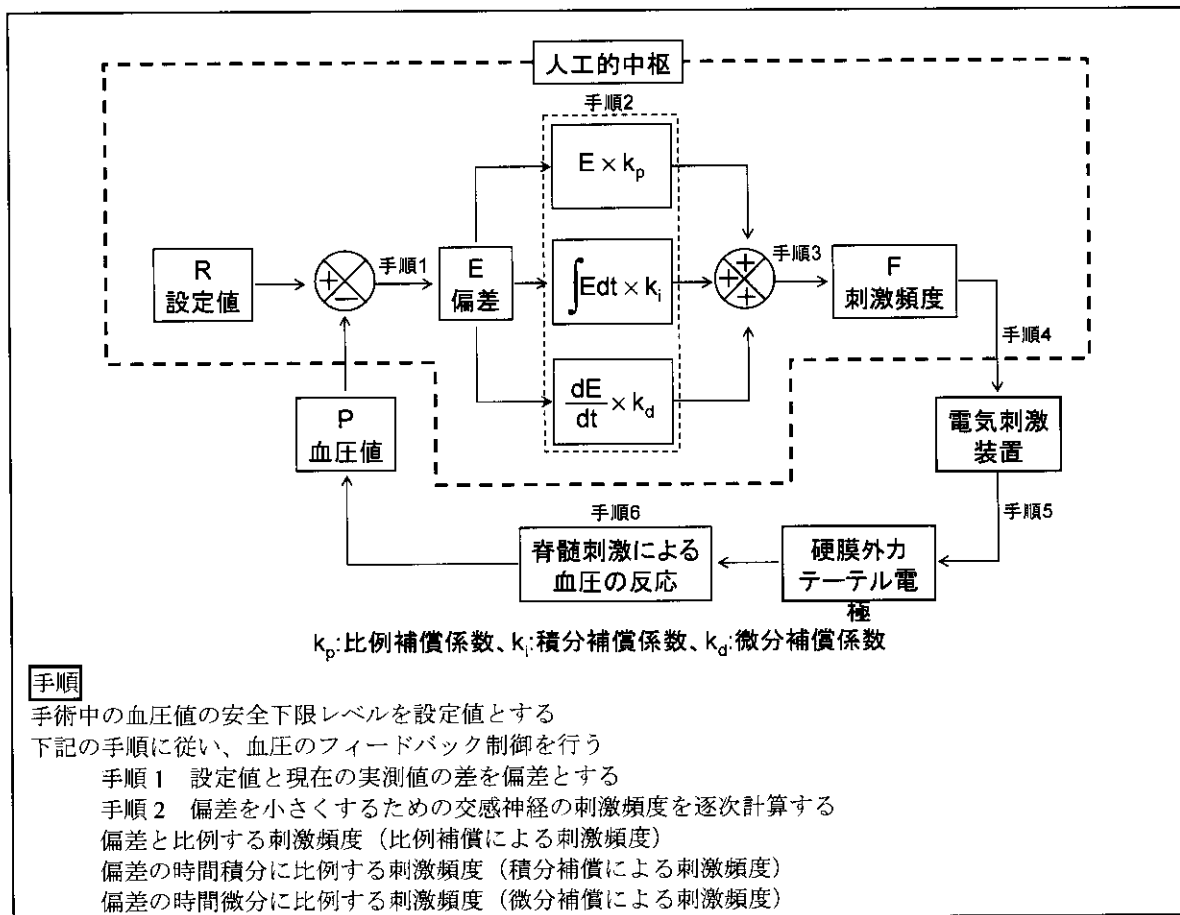


図4. 人工的血圧制御中枢の作動論理

c. 利点・特長

当該血圧制御装置を用いた場合の利点・特長は、図5に示したように、迅速な応答性である。

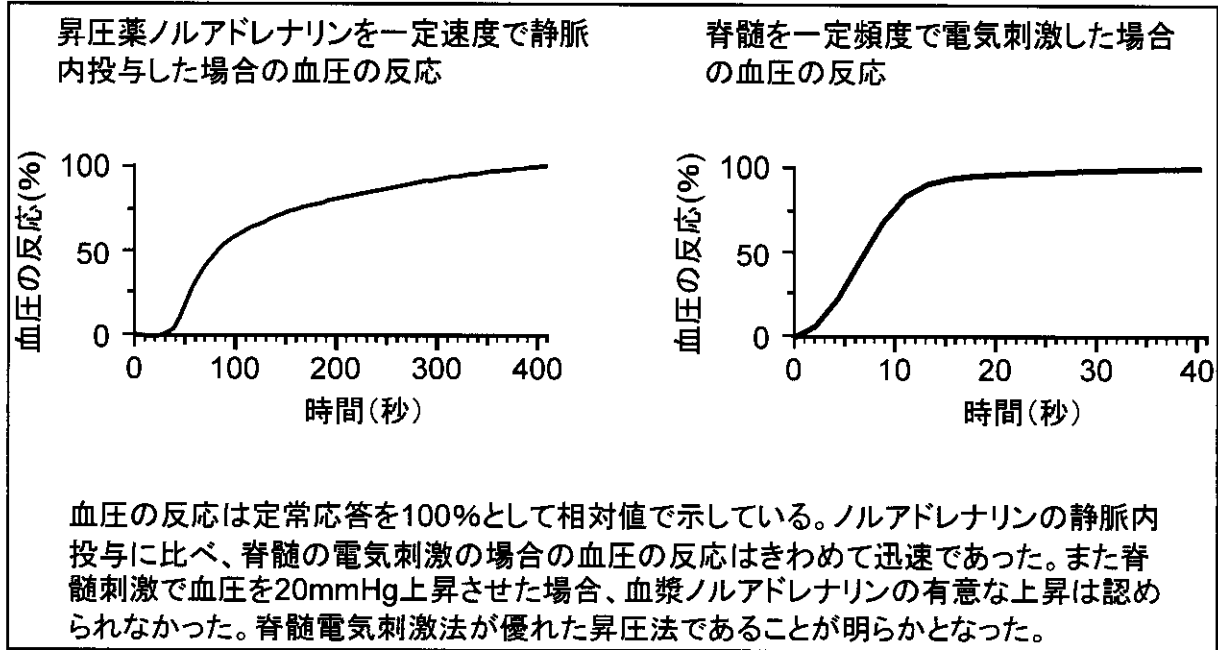


図5. 昇圧薬と脊髄交感神経刺激法による昇圧速度の比較（麻酔下ヒトのデータ）

(2) 現時点及び将来の市場規模

前述（適応疾患と対象患者数の項を参照）のように、国内の潜在的市場は総数で2700台である。

(3) 現在の進捗状況（委員が研究開発を行っている機器について、大学、企業、国レベルでの進捗状況）と克服すべき課題

a. 進捗状況

我々は、動物を対象とした基礎研究およびヒトを対象とした臨床研究により下記のような成果を挙げてきた。これらの成果に基づき、血圧制御装置の開発可能性および臨床応用への実現可能性を確信するに至った。したがって、我々は、当該装置の開発は、前薬事申請段階と考えている。以下に示す臨床研究で用いられたすべての薬物および対象となる健常ボランティアや患者に適用されるすべての医療機器・材料はすでに薬事法上承認されているものであった。また、血圧制御装置の有効性評価に関する臨床研究の実施計画は、平成14年10月23日に高知医科大学（現 高知大学医学部）倫理委員会に承認されている。

① 生体本来の圧反射の開ループ伝達関数(H_{native})の推定（動物実験）

圧受容器反射系を開ループにし、圧受容器に任意の圧刺激を加え、圧受容器圧を入力、血圧を出力とした開ループ伝達関数(H_{native})を求めた。

②交感神経の電気刺激頻度変化から血圧変化までの開ループ伝達関数($H_{STM-SAP}$)の推定 (動物実験)

圧受容器反射における効果器として腹部血管床がもっとも重要であることから、ターゲットとする血管運動性交感神経として胸髄下部を選び、これが刺激されるよう硬膜外カテーテル電極を挿入し、コンピューター制御の電気刺激装置とつなぎ、電気刺激を入力、血圧を出力とした開ループ伝達関数($H_{STM-SAP}$)を求めた。

③人工的血圧制御中枢の開ループ伝達関数($H_{SAP-STM}$)の決定および血圧制御装置へのロジック (アルゴリズム) の移植 (動物実験)

①の H_{native} と②の $H_{STM-SAP}$ の比 ($H_{native}/H_{STM-SAP}$) から人工的血圧制御中枢の開ループ伝達関数($H_{SAP-STM}$)を決定し、その逆フーリエ変換によりインパルス応答関数を求めた。このインパルス応答関数を用いて、血圧を安定化させるための交感神経の刺激頻度を実時間で計算するプログラム (人工的血圧制御中枢のロジック) を開発した。

④モデル動物を用いた血圧制御装置の有効性の評価

圧受容器反射の機能が廃絶したラットでは、head-up tilt により、数秒以内に血圧が60mmHg まで低下したが、本装置を埋め込んだラットでは、head-up tilt による血圧低下を検知した人工的中枢から、自動的に電気刺激の頻度が増加し、血圧の低下が防止された。さらに、その機能的ダイナミクスは、生体本来の圧受容器反射と酷似していた (図6)。以上の結果から、研究者らが提案しているフィードバック血圧制御技術の開発戦略は妥当であると評価された。

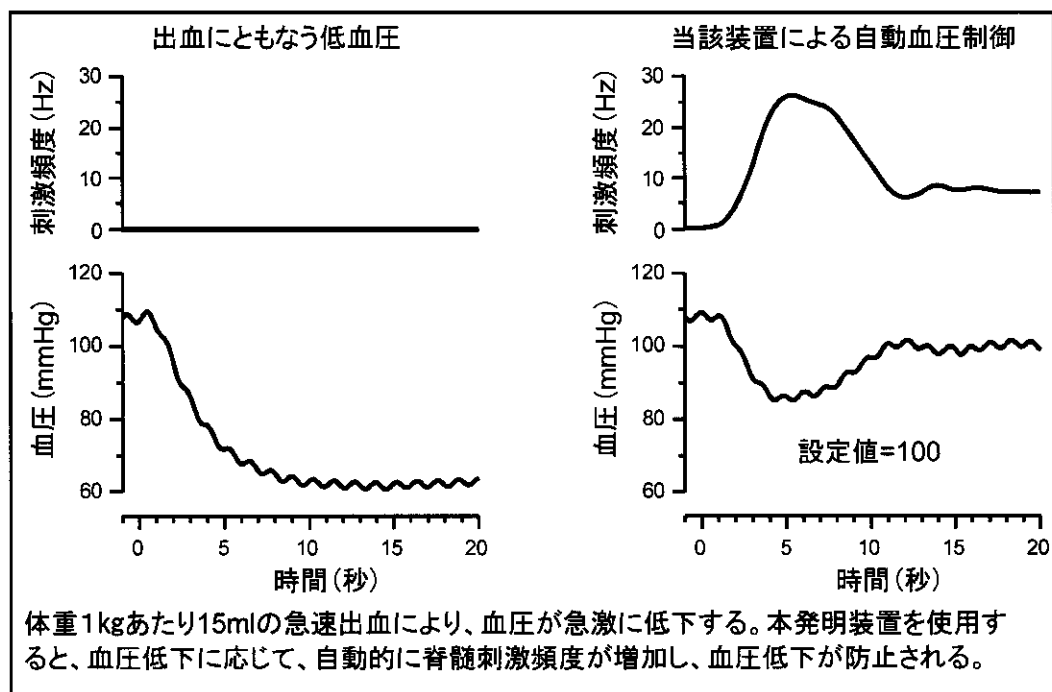


図6. ラットでの有効性の検証

⑤交感神経刺激による血圧制御法の開発 (臨床研究)

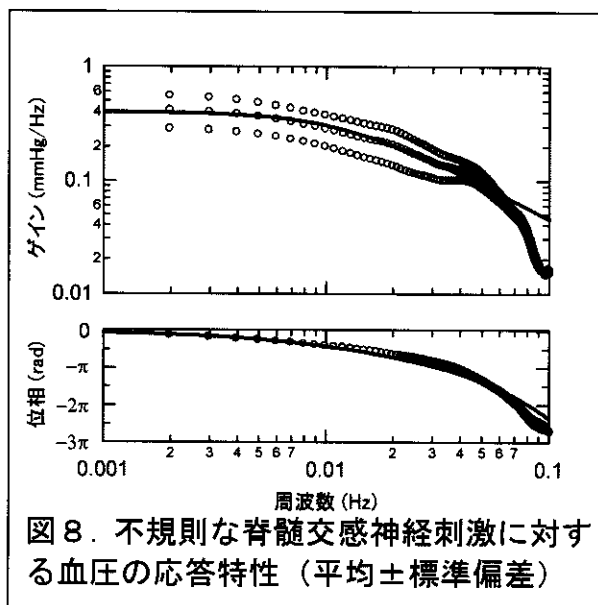
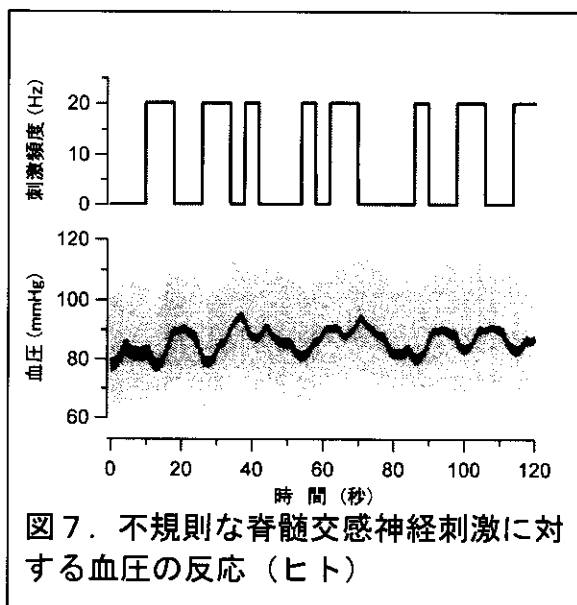
【対象および方法】セボフルレン麻酔下でヒトの胸髄下部に硬膜外カテーテル電極を留置し (12 症例)、白色雑音システム同定法にもとづいて、不規則な脊髄交感神経刺激に対する血圧の動的応答 (図7) について調べた。

【結果】硬膜外カテーテル電極を用いた刺激に対するステップ応答はきわめて迅速で、10秒以内に定常応答に達することがあきらかになった。平均的な伝達関数 $H_2(f)$ を下記の二次の低域通過フィルターへの曲線近似法を用いて解析した。

$$H_2(f) = \frac{a}{1 + 2\zeta \left(\frac{f}{f_N} j \right) + \left(\frac{f}{f_N} j \right)^2} \exp(-2\pi f j L)$$

なお、 a は定常ゲイン、 ζ は減衰係数、 f_N は固有周波数、 L はラグ時間である。その結果、それぞれ、0.4、2.6、0.06 Hz、9秒という結果が得られた（図8）。

⑥臨床用血圧制御装置の設計と試作

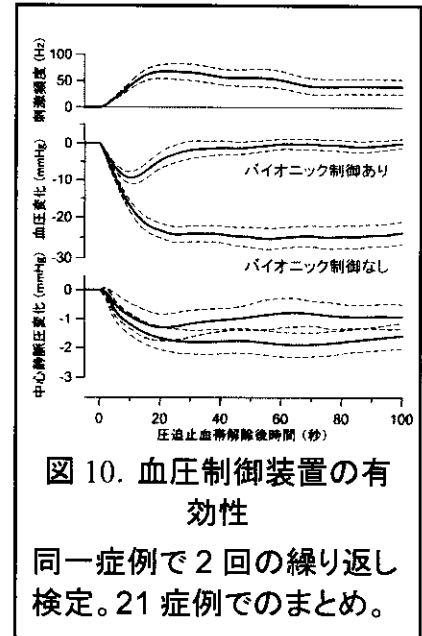
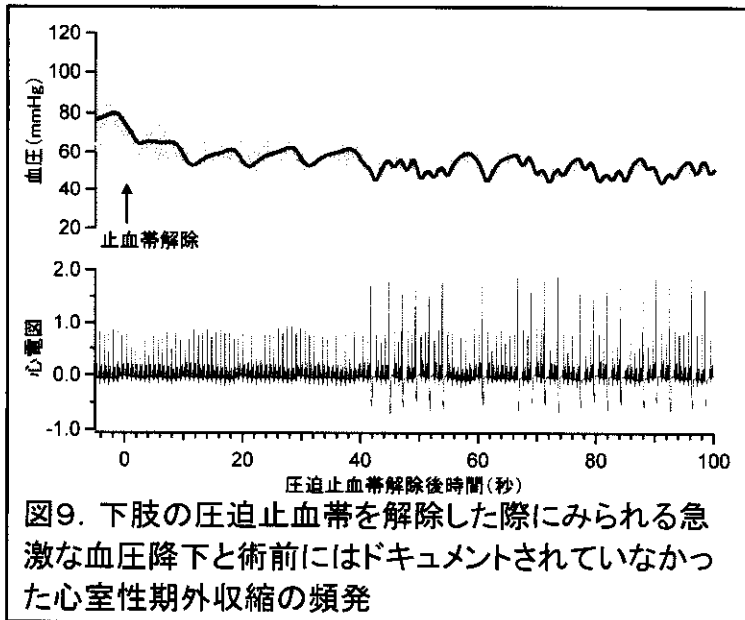


求められた脊髄交感神経刺激に対する血圧の応答特性から $H_2(f)$ を推定し、比例補償係数 K_p と積分補償係数 K_i をさまざまな値に変えながら、ステップ状の急激な血圧降下がどのように抑制されるかを観察し、迅速かつ安定的に血圧制御装置が動作する条件を推定した。その結果、 $K_p=1$ 、 $K_i=0.1$ が最適な補償係数として求められた。これらのパラメータを用いて、人工的血管運動中枢として働くコンピュータをプログラムした。

⑦臨床用血圧制御装置の試作戦略の妥当性の検証

【目的】血圧制御装置の試作戦略の妥当性の検証には、出血による血行動態に類似した急激で且つ再現性のある低血圧モデルが理想的である。そこで、下肢人工関節置換術の際に止血目的で大腿部に圧迫帯を用いる症例に着目した。このような症例では、圧迫帯の解除時に急激な低血圧を生ずることが知られている（図9）。全身麻酔後に硬膜外カテーテル電極を経皮的に胸髄下部に留置した。脊髄硬膜外刺激のプリセット強度は、パルス幅 0.1 ミリ秒とし、20Hz の刺激を行なった場合に、血圧が 20mmHg 上昇する定電流に固定した。

【結果】図10に示すように、血圧制御装置を用いることにより、迅速で安全な自動



血圧管理が可能であった。プリセットとして設定した電流は、 $15 \pm 4 \text{mA}$ であった。

⑧ 血圧制御装置を用いた術中血圧制御の安全性の検証

本装置を用いた患者については、術中および術後翌日に採血し、血液生化学一般検査を行った。また術後は整形外科的、神経学的な一般臨床診療において、脊髄硬膜外電気刺激にもとづくと考えられる運動障害・感覚障害は認められなかった。

A. 国内

B. 海外（米国、欧州における状況）

※類似機器がある場合は、委員の研究開発機器との比較、価格、市場規模等も記載。類似機器はない。したがって比較すべき価格や市場規模もない。

※今年度は、有効性・安全性評価に関する詳細な内容は特に必要としない（概要程度）。

ただし、可能であれば、

- ① 特に懸念される安全性上の問題点（開発過程で安全性に関わる発生頻度を評価するための試験法等が想定される場合はその方法等も記載）
- 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
- 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等についても調査の上記載する。

3. 今後の展望・要望（実用化までの見込み期間も）

「はじめに」で述べたように、当該血圧制御装置は、迅速な臨床における実用化を図るために可能な限り既承認の医療機器・材料を用いて構成した。したがって、当該

装置のような組み合わせ医療技術が今後どのような枠組みで審査されるようになるかが不明な現段階では、例え、実用的であっても薬事申請を前提とした事業化計画を立てることは困難である。

ちなみに、前述の臨床研究で用いていた硬膜外カテーテル電極は、製造していた企業がその収益性等を理由に製造を昨年中止したため、現在代替品がない状態である。販売していた企業が新規に薬事申請中である。

おわりに

本WGの目的のひとつとして、「ニューロモデュレーション分野の革新的国産治療機器の開発を後押しするための国家戦略」を支援するためのガイドライン作成であるとした場合、産学官の協同体制を促進するものでなければならない。

しかし、我々がこれまでの臨床開発研究の中で感じていることは、ニューロモデュレーション分野の治療機器を事業化することは、下記のような構造的問題のため収益性や事業化リスクに問題があり欧米に追いつかないのではないかと考えている。つまり、薬事関連の諸問題よりも大きな問題として、

①国内市場規模が小さく、当初から世界市場を想定して事業化計画を立てる必要があるが、販路等が未整備であるなどの問題があり、この分野で遅れすぎた国内企業がいまさら、新規に立ち上げるだけの体力はないと思われる。

②ニューロモデュレーション分野の治療機器は多くの場合、センサー、電気あるいは磁気刺激発生装置、電極という一定の要素技術を組み合わせることにより実用器を開発することが可能であり、かつ、開発経費を圧縮することが可能である。この分野で遅れすぎた国内企業が全体構成を一括して開発し薬事申請する場合には事業化参入障壁が高い。この障壁を下げるためにも、要素技術ごとの事業化が可能になるような薬事承認の基準がなければ国内企業の参入を期待することは困難ではないか。あるいはまた、オールジャパン的な発想での事業化を後押しするような産業育成政策が必要であると思われる。

③国内企業の事業化を後押しするような医療報酬体系が不可欠ではないか。最初に成功した企業の収益性を考慮した体系が望まれる。

参考文献

1. 麻酔関連偶発症例調査(3). 日本麻酔科学会安全委員会偶発症例調査専門部会.
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/04/dl/s0406-6c1.pdf>
2. 入田和男 他. 「術前合併症としての出血性ショック」ならびに「手術が原因の大出血」に起因する麻酔関連偶発症に関する追加調査 2003 の集計結果—日本麻酔科学会安全委員会偶発症例調査専門部会報告. 麻酔 54 : 77-86, 2005.
3. Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, Ando M, Yamashita K, Sato T. Artificial baroreflex: Clinical application of a bionic baroreflex system. **Circulation** 2006; 113: 634-639.
4. 牛田享宏 他. 第15章 血圧コントロールシステムとしての脊髄電気刺激療法. 脊髄電気刺激療法 (森本昌宏 編). 213-220. 克誠堂出版, 2008, 東京.

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

国立循環器病センター研究所 先進医工学センター 循環動態機能部 杉町 勝

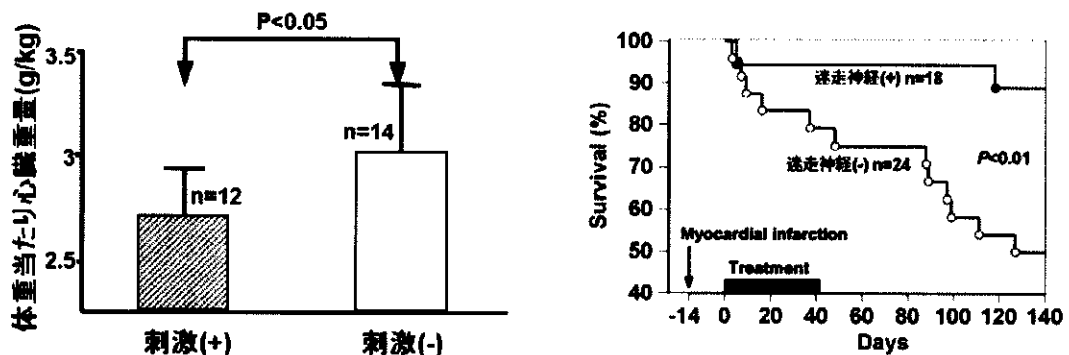
迷走神経の電気刺激装置による心不全の上流治療の開発

1. 概要

慢性心不全は全世界に多くの患者を擁する予後不良の疾患である。その治療はこれまでの薬物治療の進歩にもかかわらず不十分であり、そのような背景をもとに医療機器の開発を加えた多面的な治療へと進展しつつある。欧米を主体に開発された医療機器、植え込み除細動器（致死的不整脈への対策）、心臓再同期治療機器（収縮同期不全への対策）は効果をあげているものの、いずれも重症化してしまった心不全に対して行うものであり、心不全の進行を抑えるものではない。わが国を中心に新たに開発された、迷走神経刺激装置による心不全の治療は心不全の進行を抑制するものであり、大きな効果と多くの患者への適応が期待される。

2. 臨床でのニーズ

迷走神経刺激治療は、わが国で開発された、心不全の進行を抑制する心不全の上流治療である。ラットの重症心不全モデルで、慢性の心臓リモデリングを抑制し、長期の生存率を劇的に改善させることがすでに確認されている。



迷走神経刺激の心臓リモデリング抑制（左）と生存率改善（右）効果

迷走神経刺激治療は、迷走神経に装着した電極を用い、体内植え込み型のジェネレータからの電気インパルスを用いて迷走神経を電気刺激し、心不全を上流治療（心不全の進行を抑制）する植え込み機器である。他の植え込み機器（ペ

ースメーカー、植え込み除細動器、心臓再同期治療機器)と併用し、またはこれらの植え込み機器の一部に迷走神経刺激治療を組み込んで治療を行うことができる。

迷走神経は一般には「心臓を弱める」機能があり、その刺激は心不全の治療には不適當ではないかと古くは考えられていた。しかしながらすでに機能が低下しつつある心臓に、さらに「鞭打つ」治療は長期的には心臓の悪化を促進し、心臓を適切なレベルまで「休める」治療が有効であることが明らかになってきた。そのメカニズム解明の研究過程で、心不全は心臓のポンプ機能低下にとどまらない全身病であり、循環器系の調節に関する交感神経の過緊張と迷走神経の活動低下が長期間継続することで心不全の悪化が持続することが知られてきた。

実際に、これまでに有効性が確認された心不全治療薬 (β 交感神経遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体遮断薬) はいずれも交感神経の過緊張を抑制し、心不全の進行を抑制する。一方、迷走神経の活動低下を是正するには、有効な薬物が開発されていないため、迷走神経を直接に電気刺激することが必要である。異常な2系統の自律神経活動の両方に介入することによって、心不全の進行をより遅らせて、これまでの薬物治療では到達できなかった上流治療の効果があげられることが期待される。

(1) 適応疾患と対象患者数 (国内外)

慢性心不全はすべての心臓疾患の終末像を表す状態をいい、近年の人口高齢化、生活の欧米化、生活習慣病の激増にともない増加している。また薬物を中心に種々の治療方法が開発されているものの、上流治療によって進行を遅らせても、軽症心不全患者が病脳期間の長期化にともない重症化する。最終的に、慢性重症化した心不全は、予後がきわめて不良であり5年生存率が50%以下であり、QOLも著しく低下する。

このような背景のもと、心疾患による死亡者(脳血管疾患をのぞく)は悪性腫瘍に次ぎわが国の死因第2位を占めている。また心疾患治療に要するコストも大きな問題であり、ほぼ悪性腫瘍と同額を必要としている(患者あたりの単価は高い)。

心不全患者数に関する統計はわが国では不十分であるが、充実している欧米での患者数から推測することができる。米国(人口3億人)では心不全罹患患者数(prevalence)は約500万人であり、年間発生患者数(annual incidence)は約40万人、年間死亡患者数(annual mortality)は約25万人である。一方、欧州(人口3.5億人)では罹患患者数650万人、発生患者数58万人/年、死亡患者数30万人/年と推計されており、わが国でもこれらの約1/4

の規模の患者数（罹患者数140万人、発生患者数12万人／年、死亡患者数7万人／年）が見込まれている。

これらの心不全患者のうち、すくなくとも MADIT II 試験（植え込み型除細動器の生存率改善を証明した試験）の対象となる患者は、迷走神経刺激によって上流治療を行うことが望ましく、その数は心不全患者の約50～60%に当たる。

(2) 現時点での治療法とその問題点、対象機器の必要性

現在、欧米ではあらゆる手段を駆使して心不全の治療を行っており、悪性腫瘍の集学的治療にも相当する治療へと向かっている。具体的には、手術や経皮的冠動脈インターベンション（可逆的な部分に限る）、薬物治療、医療機器による治療、再生医療、人工心臓（ブリッジ、デスティネーション治療）、心臓移植などを組み合わせて治療を行っている。

1) 薬物治療

これらの中で最も長く、最も多くの患者（軽症から重症まで）で用いられているものが薬物である。薬物の開発には多大のリソースが用いられた結果、治療効果に対するエビデンスも多く蓄積し、種々のガイドラインで推奨されている。

治療有効性はエビデンスにより統計的（効くことの確かさ）に示されてきた。しかしながら有効性の絶対値（例えば死亡率を何%減少するか）が大きい薬物を開発することは、徐々に困難になってきており（効くことは確かだが効き方はわずかになってきており）、そのためエビデンス集積には超メガトライアルが必要になりつつある。大手製薬メーカーもそのため、今後の心不全治療薬の開発には慎重である。

治療効果の累積改善度が大きくないことは、1950～60年代と1990年代の心不全死亡率を比較した報告にも述べられており、40年間にわたる治療法改善にもかかわらず5年生存率の改善は10%に過ぎないことが示されている。

2) 再生医療、人工心臓、心臓移植

再生医療、人工心臓はいまだ開発途上であり、心臓移植はわが国に限らず欧米においてもドナー数の不足から、これらの治療法は最も重症の患者に限られている。

3) 既存の医療機器による治療

このような背景をもとに、心不全の（植え込み）医療機器による治療に注目

が集まり、植え込み除細動器（ICD）や心臓再同期治療機器（CRT、BiV）が欧米において開発された。

植え込み除細動器は心不全患者に発生する致死的不整脈を大電力で治療するものであり、確率的に発生する致死的不整脈を発生直後に停止させて死亡を抑制する。事前に危険な不整脈の徴候がなくても、心機能低下が明らかな（駆出率が低下した）心不全患者は植え込み除細動器により生存率が向上することが示され（MADIT II 試験）、米国 FDA は植え込み除細動器の予防的植え込みを承認した。

また心臓再同期治療機器は左右双方の心室を適切な時間差でペーシングすることにより心室全体の収縮同期性を向上させるものであり、心室の収縮効率を改善して予後が改善する（組合せエンドポイントで評価）ことが示されている。

しかしながら、植え込み除細動器や心臓再同期治療機器はいずれも重症化してしまった心不全に対して行うものであり、心不全の進行を抑えるものではない。わが国を中心に開発された迷走神経刺激装置による心不全の治療は心不全の進行を抑制するものであり、大きな効果と多くの患者への適応が期待される。

(3) 対象機器に求められる条件

① 基本条件：

迷走神経に装着した一对の電極に対し、植え込んだジェネレータより任意のパルス電圧、パルス幅、パルス頻度、刺激オン時間、刺激オフ時間の設定にしたがって継続的に迷走神経を刺激できること。

植え込み後の電極インピーダンスの経時的変化や副作用の増減に対応するために、これらの刺激条件はすべて担当医により外部より制御できること。

ジェネレータの取り替え回数を合理的な範囲に設定できるよう、患者の全治療期間と比較して十分に長いジェネレータの寿命を有すること、またジェネレータ寿命の効果的なモニタができること。

長期間にわたる十分なリードの機械的強度をもつこと。

② 有効性に関する条件：

医療機器として、心不全の上流治療に資するものであること。

軽症～中等症より使用できる治療形態であること。

心不全によるQOL低下を副作用などで助長しないこと。

多くの患者が使用できる単価設定ができることが望ましい。

③ 副作用対策に関する条件：

過度の迷走神経刺激による徐脈への対策として少なくとも心拍数モニタによる神経刺激の自動停止機能、バックアップペーシング機能、または両方を備えること。

予期できない副作用（消化器症状や中枢症状）に対応できるように、患者自身または家族による神経刺激の緊急停止機能を備えること。

④ 心機能モニタ・不整脈モニタ：

植え込みジェネレータの機能として、種々の心機能モニタ、不整脈モニタ（心機能低下時には不整脈が増加する）によって治療効果の推移を確認できることが望ましい。

心機能モニタは肺鬱血の程度に加え、心拍出機能、末梢循環やその日内変動を少なくとも一日に一回程度、外部通信により患者自身や担当医がモニタできることが望ましい。

不整脈モニタに関しても一日の心拍数ヒストグラムおよび不整脈の回数を一日に一回程度、外部通信により患者自身や担当医がモニタできることが望ましい。

3. 現在の研究状況

(1) 研究機器の一般的な構造、利点、特長

ジェネレータ、リードに関してはペースメーカ、植え込み除細動器や心臓再同期治療機器としてすでに実用化されている技術を利用できる。ただし、ペースメーカに比し刺激頻度が多いので大きな電池容量が必要である。

リードの先端に配置する迷走刺激電極は神経に加わる機械的ストレスを軽減する構造を用いる。ジェネレータと体外のプログラマとの間は植え込み機器用 400MHz 帯域の無線通信により情報を交換することができる。

神経刺激の自動停止機能およびバックアップペーシング機能には心電図のセンシングおよび心臓ペーシング機能が必要になる。ペースメーカ、植え込み除細動器や心臓再同期治療機器の一部に迷走神経刺激機能を組み込むことにより、これらの機器と協調して動作させることができる。

患者自身または家族による神経刺激の緊急停止機能は主にマグネットにより実現できる。

心機能モニタ、不整脈モニタも胸部インピーダンス測定や心電図センシングによって実現できる。

前述のように迷走神経刺激による治療は、心不全の上流治療に位置づける

ことができ、早期に適応することによって心不全の進行を抑制できる。また心筋虚血を繰り返し起こす患者では虚血の前後に用いることにより、虚血の程度を軽減すると同時に、これに伴う虚血前後の心機能低下、致死的不整脈を軽減できることが知られている。

(2) 現時点及び将来の市場規模

対象患者数とすでに販売されている植え込み除細動器の価格から市場規模を推定できる。

米国および欧州の植え込み対象心不全患者は各300万人程度（全患者の50～60%）と推定される。既存の植え込み除細動器（単価400万円）の10%の付加価値を仮定すると、400万円×10%×300万人となり、1.2兆円が新たな市場となる。植え込み周期が6年とすると、毎年2000億円が既存患者での市場規模である。欧、米、日本を合わせて4500億円と計算される。

一方、新規患者（日米欧で110万人/年）の50%で同様に計算すると毎年の市場規模は欧、米、日本を合わせて2200億円と計算される。

既存患者と新規患者を合わせた現時点での市場規模は6700億円、その伸び率は5.7%（2200億円が固定、4500億円が8.5%増加）と推定できる。

(3) 現在の進捗状況

A 国内

国内においては、この開発は国立循環器病センター、高知大学、九州大学の共同研究チームにオリンパス、テルモが加わって行ってきた。国は主として厚生労働科研費によりこれを支援してきた（前述1頁目の結果、参考文献1～6）。

B 海外

イスラエルのBioControl Medical社（<http://www.biocontrol-medical.com/site/index.htm>）が迷走神経刺激装置と神経刺激電極リードを開発し、現在ヒトでのパイロット試験を行っている。その臨床試験はClinicalTrials.govに登録され（<http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00461019>）、途中経過がEur J Heart Fail（参考文献7）に公表されている。

その概要は以下のとおりである。BioControl Medical社の開発した刺激装置 CardioFit を18～75才の8例（NYHA重症度3度、1例のみ2度）の心不全患者に植え込んで、6ヶ月間経過を追った。植え込みに伴う副作用は一時的な声のかすれであった。植え込み後2～4週間後より刺激を開始した。刺激

条件はパルス幅 1 ms、パルス頻度（心拍同期なので心拍数と同じ）、パルス振幅 1~5.5 mA（副作用や 10 拍/分以上の心拍数低下のない最大）、2~10 秒 ON・6~30 秒 OFF、心拍同期（R 波後 70 ms の時点で刺激）であった。重篤な副作用はなく、軽度の咳や刺激感があるのみであった。

心不全に対する効果は 1 ヶ月後が最大で 3 ヶ月、6 ヶ月になるとやや減弱した。1 ヶ月の時点では、NYHA 重症度は 7 名が 2 度、1 名が 3 度に改善し、左心室の収縮末期径は 208 ± 71 ml から 174 ± 60 ml に縮小した（経過全体の ANOVA で $p=0.03$ ）。ミネソタ QOL スコアは 52 ± 14 から 21 ± 9 に改善した。（経過全体の ANOVA で $p=0.001$ ）。

4. その他の検討

(1) 刺激条件の調整

迷走神経の電気刺激では、多くの場合、心拍数低下が見られる。そのために神経電極の装着が適切であるかは、刺激条件と心拍数の関係から求められる。これは植え込み時および慢性期の調整時の双方で行うことができる。

参考文献 1 によれば、ラットではパルス幅 0.2 ms、パルス頻度 20 Hz、パルス振幅 0.1~0.13 mA の刺激条件（1 分間に 10 秒間刺激 50 秒間停止の繰り返し）で心拍数がほぼ 10% 低下することが知られている。ヒトでの効果発現に必要な心拍数低下の程度は確立していないが、10% を超える心拍数低下は不必要であり副作用が増大する可能性が高い。

また覚醒下での植え込みや慢性期の調整では、刺激条件と副作用の関係から、副作用を可能な限り減少させるように刺激条件を調整する必要がある。

(2) 有効性の指標候補

迷走神経電気刺激の最終目標は生存率の改善、再入院率の低下、QOL の改善である。しかしながら有効性の最終的な確認の前に、目安となる他の有効性指標を設定することが現実的である。その候補としては、心室径（拡張期、収縮期）、駆出率、左心室圧一次微分最大値、心拍出量、左心室拡張末期圧、右心房圧、血中 BNP 濃度、血中カテコールアミン濃度、運動時最大酸素摂取量、6 分間歩行距離、QOL に関する質問紙の結果などがあげられる。これらの複数の指標を改善させることから総合的に有効性を判断することが必要と考えられる。

(3) 安全性に対する検討方針

迷走神経刺激は脳神経外科領域では難治性てんかんの治療に用いられており、欧米ではすでに実用化されている。わが国でも臨床試験が行われたことが

あり、参考文献8に記載されている。心臓以外の副作用についてはこれらの文献がある程度参考になるものと思われる。次年度はこれらの文献を系統的に調査し、また研究者にもヒアリングを実施する予定である。

文献8によれば刺激条件は0.13~1 ms、30~127 Hz (>30Hzは米国FDA未承認)、0.25~0.75 mA、30~60秒ON・5~20秒OFFとラット心不全治療実験の刺激条件(0.2 ms、20 Hz、0.1~0.13 mA、10秒ON・50秒OFF)とやや異なり、てんかん治療の場合には左迷走神経を選択したり(ラット心不全治療実験は右を選択)心臓枝分岐の遠位側に電極を装着したりするなど、心臓への影響を少なくする方法がとられている。

心臓以外の副作用について、文献8の15例では最終的に設定した上記刺激条件では(設定の過程で一時的に見られた)声のかすれ、咳、のどの痛みや不快感はいずれも消失した。1例は1年以内の機械の故障で脱落し、1例は治療開始6日目に突然死した。残りの13例は4年間以上治療が継続されている。

1例の突然死の原因は最終的に明らかにならなかったが、てんかんによるものである徴候は見られなかった。この後、残りの全症例について長時間心電図による検査が行われたが、徐脈や臨床的に問題となる不整脈は認めなかった。

なお米国FDA承認外の30 Hzを超える刺激頻度に関連した副作用(局所、呼吸症状、心臓症状)は認めなかった。

5. 参考文献

1. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. *Circulation*. 2004; 109: 120-124.
2. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial myoglobin release. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Shimizu S, Mizuno M, Li M, Sugimachi M. *Life Sci*. 2008; 83: 490-495.
3. Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, Inagaki M, Sunagawa K, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293: H2254-H2261.
4. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after myocardial infarction. Zheng C, Li M, Inagaki M, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2005; 7: 7072-7075.
5. Chronic vagal stimulation decreased vasopressin secretion and sodium

- ingestion in heart failure rats after myocardial infarction. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005; 4: 3962-3965.
6. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial norepinephrine release. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Ariumi H, Mori H, Sunagawa K, Sugimachi M. *Life Sci.* 2006; 78: 882-887.
 7. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A, Landolina M, Rordorf R, Raineri C, Campana C, Revera M, Ajmone-Marsan N, Tavazzi L, Odero A. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10: 884-891.
 8. Outcome of long-term vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. Kawai K, Shimizu H, Maehara T, Murakami H. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2002; 42: 481-489.

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

平成20年度 報告書

運動機能補助 (BMI)

調査担当：大阪大学脳神経外科 吉峰俊樹、平田雅之

調査協力：大阪大学脳神経外科 後藤 哲、柳澤琢史

[1] 緒言

1. 背景

ブレイン・マシン・インターフェイス（BMI）とは脳とコンピュータとの間で情報をやり取りすることにより、外部機器を制御したり脳に感覚情報を入力したりして、身体機能の一部を補完ないし強化する技術である。近年、その実現性が明らかになりつつあり、高齢者や障害者の日常生活を支援し、自立に役立つと考えられているものである。ブレイン・コンピュータ・インターフェイス（BCI）と呼ばれることもある。BMI は計算機脳科学や多チャンネル神経活動計測・解析を中心とする神経科学の進歩により、約 10 年前より注目が高まり、現実味がでてきたものであり、今後、開発が急速に加速すると考えられる重要な分野である。

2 目的

BMI は様々な要素技術が有機的に統合されて初めて完成するものである。その発展は人類や社会に革命的影響を与えると予想される重要な技術であるが、特に医療福祉分野は BMI が最初に実用化される分野と考えられる。特に我が国はこの分野において中心溝内電極等の独自の技術を持ち、また計算機脳科学やロボット技術は世界をリードしている。世界的競争力のあるこの分野を加速させ、迅速かつ潤滑に実用化をはかるため、このたび評価指標を作成し開発の基準を示すことを目指した。作成にあたっては、最も早期に実用化が期待される BMI 装置として環境制御や運動・コミュニケーション機能補填に用いられるものを主な対象とした。さらに侵襲性の観点からは、開発・臨床研究に時間を要し、早期より対応が必要な侵襲型 BMI を主な対象とし、非侵襲型についても必要に応じて対象とした。本年度の本調査ではそれらの潜在的な臨床ニーズを明らかにするとともに、国内外における研究の現況を調査し、ガイドライン作成のもととなる資料を得ることを目的とした。

[2] 調査項目

1. 臨床でのニーズ

(1) 適応疾患と対象患者数

環境制御や運動・コミュニケーション機能補填が必要とされる主な適応疾患を下記に列挙する。

1. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)、筋ジストロフィー等の神経筋難病
2. 脊髄損傷
3. 切断肢、腕神経叢損傷
4. 脳卒中

基本的には大脳皮質機能は大部分残存しているが、それより末梢の基底核、脊髄、末梢神経、身体の障害により大脳皮質の情報が身体に伝達されない状態が治療の対象となりう

る。侵襲型 BMI の技術が初期段階では、筋萎縮性側索硬化症や脊髄損傷等により運動機能が廃絶し、身体が完全麻痺で発話もできない閉じこめ症候群の状態もしくはそれに近い状態にある患者が対象となる。技術が進歩して性能が向上すれば、障害のより軽い患者も対象となり、脊髄損傷、切断肢、腕神経叢損傷、脳卒中も漸次治療対象となると考えられ、適応患者も指数級数的に拡大する。患者の重症度と BMI の能力に応じて BMI の適応範囲が決まる(Cincotti et al., 2006) (図 1)。

それぞれの適応疾患と対象患者数に関して付表 1 の (1) 項にまとめた。

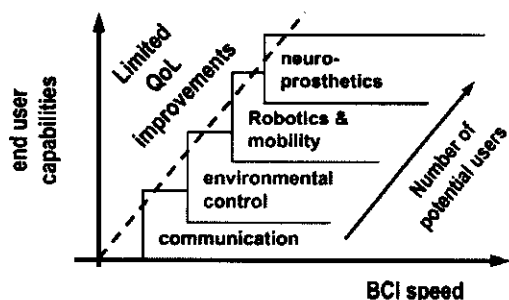


図 1. BMI の性能と適応患者の関係
BMI の性能があがると、適応患者が拡大する。

(2) 現時点での (代替) 治療法とその問題点 (対象機器の必要性)

現時点での代替治療法とその問題点、BMI 装置の必要性は、適応疾患と症状によって異なる。これらを付表 1 の (2) 項にまとめた。運動機能を代替するための器具としては車いす・杖や義手は広く普及しているが、全て運動機能の一部が失われた場合の代替機器であり、運動機能が完全に廃絶した場合には活用できず、またその代替機能も本来の身体機能と比較すると十分なものとは言いにくい。コミュニケーションを代替するための機器はいまだスタンダードなものではなく、筋電信号、簡易脳波、脳血流、呼吸を利用したものなど種々のものが存在するが、精度や性能面で不十分である。総じて言えることは現在の代替治療法は患者のトレーニングを必要とし、本来の身体機能と比較するとかなり劣る。

(3) 対象機器に求められる条件 (場合によっては、対象となる患者の条件)

対象機器に求められる条件、対象となる患者の条件も適応疾患により異なる。これらを付表 1 の (3) 項にまとめた。動作の正確さや早さ、汎用性だけでなく、「トレーニングや習熟が容易である」、「患者の思い通りになる」など使いやすさも検討項目となる。

2. 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

BMI には脳情報を解読して外部装置を制御する「出力型」と、外部装置から得た情報を処理して脳に送り込む「入力型」がある。「出力型」BMI は運動や言語、コミュニケーション機能を補完する。用いる脳信号は、電気情報 (脳波など)、磁気情報 (生体磁気)、血流情報 (fMRI、NIRS) などであり、それぞれ長所、短所がある (表 1)。「入力型」BMI は

視覚や聴覚を補完するものであり、通常は電気信号として脳に入力する。

BMI は、脳情報のやり取りのため手術を要するものを「侵襲型」、手術を要さないものを「非侵襲型」とよび、区別する。さらに「侵襲型」については開頭手術を行なうものの電極は脳表面に設置し（硬膜下電極または脳表電極と呼ぶ）、脳実質を損傷しないものを「低侵襲・表面留置型」、電極を脳実質に刺入するもの（刺入電極）を「侵襲・刺入型」と呼んでいる。頭皮上から脳波や近赤外光を記録するものは「非侵襲型」に分類される。これら3種にはそれぞれ長所と短所がある。（図2）

「侵襲・刺入型」、「侵襲・表面留置型」、「非侵襲型」では期待される性能も大きく異なる。研究機器の構造、利点、欠点、特長について付表2の（1）項に示した。

表1. 脳情報の種類とその特徴

	時間		空間		扱いやすさ	
	遅れ	分解能	分解能	侵襲性	可搬性	可搬性
・電気情報						
頭皮脳波	なし	ms	3-5cm	なし	携帯可能	
皮質脳波	なし	ms	2-3mm	低い	携帯可能	
集合電位	なし	ms	0.5-1mm	高い	携帯可能	
スパイク活動	なし	μs	0.2mm	高い	携帯可能	
・磁気情報						
脳磁図	なし	ms	5mm	低い	移動不能	
・血流情報						
fMRI	4-5s	s	3mm	なし	移動不能	
NIRS	4-5s	s	1-2cm	なし	携帯可能	

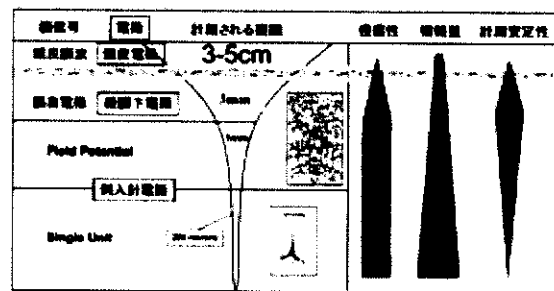


図2. 各種電極（頭皮電極、脳表電極、刺入電極）の特徴

(2) 現時点及び将来の市場規模（付表2の（2）項）

現時点では国内の重症 ALS 患者が主な治療対象と考えられる。国内 ALS 患者推計 7000 名の 10%=700 名が重症例と考えられる。現状で埋込機器が 500 万円、外部制御機器 500 万円で 1 名の初期治療に約 1000 万円かかると見込まれる。市場規模の推計は難しいが適応患者のうち仮にその 2 割=140 名が実際に治療を受けると推定すると 1000 万円×140 名=14 億円程度と考えられる。

将来的には脳卒中による片麻痺患者まで治療対象が拡大すると考えられる。埋込機器、外部制御機器もコストダウンにより約 500 万円に低下すると仮定する。片麻痺患者 150 万名のうちの 10%=15 万人が治療対象になり、かりにその 2 割=3 万人が実際に適用されたと推定する。市場規模は 500 万円×3 万人=1.5 兆円まで拡大すると期待される。

(3) 現在の進捗状況（研究開発を行っている機器について、大学、企業、国レベルでの進捗状況）と克服すべき課題

現在の国内外の研究進捗状況と克服すべき課題を付表2の（3）項に示した。以下に主要なものに関して概説する。

①侵襲・刺入型 BMI

侵襲・刺入型 BMI は米国を中心として基礎の神経生理学者により早くより研究が進めら

れてきた。現在では数十のグループで活発に研究されていると考えられる。米国ではベンチャー企業の参入も活発である（サイバーキネティクス社（図3）、ニューロネクサステクノロジー社、ニューラル・シグナルズ社、ニューロペース社等）。

侵襲・刺入型BMIは脳から電気信号を得るため微小な多極刺入電極を用いる（図2）。ブラウン大学やピッツバーグ大学がサルにこれを用いてコンピュータのカーソル制御やロボットハンドの制御を可能としたことで一躍注目された(Serruya et al., 2002; Taylor et al., 2002; Velliste et al., 2008)（図4）。また、ハーバード大学はブラウン大学、サイバーキネティクス社と共同で、ユタ電極をヒトに初めて応用し（頚髄損傷患者）、コンピュータ・カーソルの操作に成功している(Hochberg et al., 2006)（図5）。しかし無線化されておらず電極コードが皮膚を貫通して体内外でつながっており、感染リスクの面で問題が残る。また、刺入電極は脳組織を損傷することや周囲に瘢痕形成を起こして長期的計測安定性が低いなど、実用化には問題が残されている。その他デューク大学（米国）やニューラル・シグナルズ社（米国）でも本方式を用いた研究・開発が行われている。

日本ではこれを臨床応用に用いる目立った取組みはみられない。

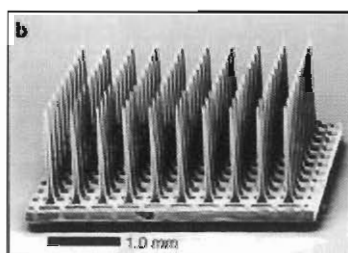


図3. 刺入型電極（サイバーキネティクス社）



図4. 多極刺入電極を装着したサルによるロボットハンドの3次元操作

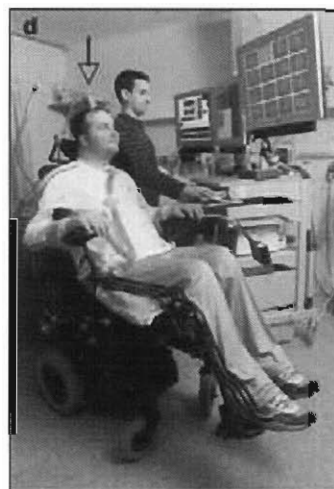


図5. ヒトにおけるカーソルコントロール

②侵襲・表面留置型BMI（皮質脳波BMI）

脳に刺入しない侵襲・表面留置型BMIでは脳の表面に皿状電極を配置するグリッド電極が用いられる。これは侵襲・刺入型に比べて新しいBMIへのアプローチであるが、ワシントン大学とフライブルグ大学のグループはそれぞれ2次元運動軌跡の推定に成功している(Pistohl et al., 2008; Schalk et al., 2007)（図6）。

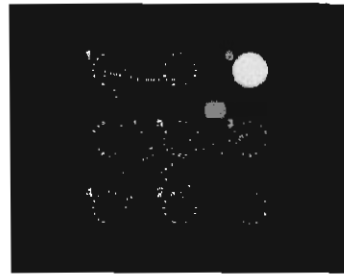
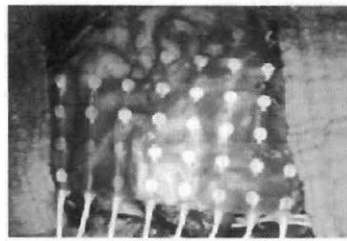


図6. 皮質脳波を用いた2次元運動の軌跡推定

国内では脳科学研究戦略推進プログラムが平成20年度より開始されBMI研究開発がその中心に位置づけられている。そのなかで大阪大学、ATR、東京大学が中心溝内に設置した電極から脳信号を取り出し、ロボットハンドのリアルタイムコントロールを行なうことに成功している(Yanagisawa et al., in press) (図7)。脳表電極を中心溝前壁の運動皮質におくことが独創的であり、これにより効率的に運動推定を行なうことが可能となり、BMI開発に展望を開いた。数種類ながら手指の運動推定が可能で、より高密度の電極を開発することによりさらに精密な制御が可能になると期待される。現在すでに専用の脳溝内高密度化電極、電極用集積化アンプ、ワイヤレス通信、非接触埋込型充電電源の開発を開始しており4、5年後の臨床応用を目指している。

臨床用の、電極間距離が1cm前後の脳表電極で実用性が実証されたことから、今後、電極の高密度電極を利用することにより飛躍的に性能が向上することが期待される。脳へのダメージも少なく、計測の長期安定性に優れていることも臨床応用に有利である。



図7. 人を対象としたBMI臨床研究の報道記事(平成20年4月17日朝日新聞朝刊1面、左上)、中心溝内電極による運動BMIの概念図(右上)とそれを用いたロボットハンドのリアルタイムコントロール(下)

③非侵襲型 BMI

非侵襲型 BMI には頭皮脳波、近赤外光、fMRI、脳磁図などが用いられている。しかし通常の 20 極程度の頭皮脳波では性能に限界があり、カーソルを左右にコントロールするだけでも簡単ではない。ニューヨーク州保健局・ワーズワースセンター(米国) (Wolpaw, 2004)、グラーツ工科大学(オーストリア) (Pfurtscheller et al., 2003)が頭皮脳波を用いた研究をリードしている。チュービンゲン大学は頭皮脳波あるいは脳磁図から非侵襲的に得た脳情報を装具に伝えてリハビリテーションを支援する方法を目指している(Mellinger et al., 2007)。P300 誘発電位を利用した Speller は、数秒間で 1 文字が選択できる程度であり、かなり時間はかかるが実用性がある。国内では国立リハビリテーションセンターが同様の装置の日本語版を開発している。

同じく国内では脳科学研究戦略推進プログラムで ATR、慶応大学、島津製作所が近赤外光(NIRS)と頭皮脳波(EEG)を併用した携帯型多チャンネル EEG/NIRS 計測装置の開発を開始している。新しい脳活動推定・脳情報抽出システム(Sato et al., 2004)を適用することでこれまでにない性能を目指している。

[3] 評価指標作成にあたっての留意点

1. 各構成要素に対する留意点

(1) BMI 全体に適用される留意点

①外部制御機器の安全性

侵襲型、非侵襲型を問わず、体外にある外部制御機器に関しては、その動作にともなう危険性を可及的に低減する必要がある。例えばロボットハンドそのものもしくは把持した物品で身体を傷害する危険性が挙げられる。

(2) 侵襲型 BMI での留意点

①感染に対するリスク。

侵襲型 BMI では電極、計測回路・通信・電源ユニット等の留置手術が必要となる。手術に伴う感染症のリスクに対してこうした部品に起因する感染症を低減するための指標が必要である。これらは既存の埋込装置の評価基準を参考にできる。

②埋込部分の組織適合性、安全性・耐久性。

侵襲型 BMI では電極、計測回路・通信・電源ユニット等が体内に埋込み、留置される。埋込部分に関して、素材の組織適合性の評価、ならびにユニットとしての安全性・耐久性を確保する必要がある。

2. 各試験段階での留意点

(1) 前臨床段階

① 装置の有効性評価

・有効性評価の時の対象の選択方法

非侵襲型 BMI など、健常者を用いた臨床試験が実施できる場合には健常者での有効性を確認した後、患者での有効性を評価する。

難治性疼痛、難治性てんかんの治療・検査目的で頭蓋内電極が一時的に留置される症例があり、侵襲型 BMI では、これらの症例にボランティアとして試験に参加してもらうことが可能な場合がある。従って、侵襲型 BMI で、他の疾患の治療のために電極等を留置したボランティアでの臨床試験が実施できる場合には、ボランティアでの有効性を評価することができる。これらの試験では実施機関での倫理審査の承認が必要となる。侵襲型 BMI で、他の疾患の治療のために電極等を留置するボランティアでの臨床試験を実施できない場合には、動物実験での有効性を評価する。

- ・代替治療法のリストアップと BMI 治療との比較

現在また近い将来実用化される他の治療法をリストアップし、BMI 治療と有効性、安全性、コスト等について比較する。

- ・急性実験、慢性実験の各々での有効性評価項目：クリアすべき性能

急性実験

計測される脳信号の質

外部制御機器の操作性：動作の正確さ、速度、汎用性

慢性実験

計測安定性、習熟性

- ・有効性に関する諸要因の検討：年齢、重症度、罹患期間、性差、原疾患等

② 装置の安全性評価

- ・動物実験では埋込部分の組織適合性・組織安定性、安全性・耐久性
- ・装置作動時の発熱等による周囲組織への影響
- ・装置の信頼性評価

ソフトウェア、ハードウェアの信頼性、エラー発生率、不具合情報

- ・感染リスクの原因のリストアップと対策法の評価

装置に起因するもの、手術に起因するもの、使用中の取り扱いに起因するもの
リスク低減のための方策とその評価方法

- ・試験時に生じた副作用・有害事象の評価、副作用・有害事象に対する対策法の評価、起こりえる副作用のリストアップ

③ 神経倫理学的問題点の評価

- ・長期の脳信号計測、脳刺激と外部機器操作に起因する脳活動の変調およびそれに伴う副作用
- ・個人の脳活動が外部に出力されることに起因する不利益な個人情報の漏出の危険性

(2) 臨床試験段階

① 試験方法

- ・試験の規模、エンドポイント、有効性・安全性の実証方法、
- ・試験を実施する機関の条件
- ・患者の適応条件、除外・禁忌項目、注意・警告項目の設定
適応疾患と装置の性能から適応条件を設定するとともに、適応から絶対的にはずれる除外・禁忌項目をリストアップする。予想される注意・警告項目をリストアップする。

② 装置の有効性評価

- ・代替治療法と BMI 治療との比較
現在また近い将来実用化される他の治療法をと BMI 治療と有効性、安全性、コスト等について比較する。
- ・有効性評価項目：クリアすべき性能
計測される脳信号の質
外部制御機器の操作性能：ロボット、家電のリモコン制御、コンピュータ上でのカーソル操作・書字の性能、精度、速度
長期留置による変化：計測安定性、習熟・訓練効果
動物実験、もしくは他の疾患の治療のために電極等を留置したボランティアでの臨床試験の結果が、実際の対象患者で達成されているかどうかの有効性の確認。
- ・有効性に関する諸要因の検討：年齢、重症度、罹患期間、性差等

③ 装置の安全性評価

- ・装置作動時の発熱等による周囲組織への影響
- ・装置の信頼性評価
エラー発生率、不具合情報
- ・感染リスクの原因のリストアップと対策法の評価
装置に起因するもの、手術に起因するもの、使用中の取り扱いに起因するもの
リスク低減のための方策とその評価方法
- ・試験時に生じた副作用・有害事象の評価、副作用・有害事象に対する対策法の評価、起こりえる副作用のリストアップ

④ 神経倫理学的問題点の評価

- ・脳の可塑性にもとづく予期せぬ脳活動の変調、およびそれに伴う副作用の有無
- ・個人の脳活動が外部に出力されることに起因する個人情報への影響や不利益

[4] 今後の展望・要望

1. 展望

BMI は今後急速に発展・進歩が期待できる分野であり、その進歩・発展も考慮した上で、適切な評価指標を早期に作成することで、医療応用・産業化の促進が期待できる。評価指標の作成にあたっては、必要にしてかつ十分な評価項目・基準により効率的でかつ有効性・安全性を確保できるよう、十分に検討をおこなう必要がある。

2. 要望

評価指標の作成にあたっては、現状ではまだ数少ない海外の BMI の評価指標を入手するとともに、評価指標がない項目に関しては他の類似もしくは参考になる評価指標を効率的に検索して、これらを参考にすることが重要である。そのために、装置をまずシステム全体として捉えるとともにシステム構成要素に分類し、ついでシステム・各要素に必要な評価項目をリストアップする必要がある。さらにリストアップした各評価項目に関して、BMI の評価指標があるかどうか、あればそれらを参考にし、なければ他の既存の類似機構の装置の評価指標を参考にし、評価項目の 3 次元マトリックスを順次作成・完成できる。その個々の評価基準についても必要な安全性と十分な有効性を満たすとともに、過小・過大な要求水準にならないよう留意する必要がある。こうした作業により最適な評価指標の作成が可能になると考えられる。これらの作業のおおもとになるのは、他国の BMI や他の評価指標の適切かつ迅速な収集であり、そうした情報収集が容易にできるシステムを要望したい。

3. 実用化までの見込み期間

侵襲型に関しては人を対象とした完全ワイヤレス化埋め込み装置の開発が現在すでに開始されており、特区等に指定されている機関での限定的な実用化は 5 年後には可能となると考えられる。一般的な医療行為として認められるために必要な、より広い範囲での大規模臨床治験は、5-8 年後になると考えられる。最終的に保険適応レベルの治療で実用化されるのは 8~10 年後程度と見込まれる。

非侵襲型に関しては簡易なものは一部すでに商品化されている。高性能のものは今後さらに研究開発が必要であり、侵襲型と同時期もしくはその後になると考えられる。

[参考文献]

- Cincotti F, Bianchi L, Birch G, Guger C, Mellinger J, Scherer R, et al. BCI meeting 2005--workshop on technology: hardware and software. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2006; 14: 128-31.
- Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 2006; 442: 164-71.
- Pistohl T, Ball T, Schulze-Bonhage A, Aertsen A, Mehring C. Prediction of arm movement trajectories from ECoG-recordings in humans. *J Neurosci Methods* 2008; 167: 105-14.
- Sato MA, Yoshioka T, Kajihara S, Toyama K, Goda N, Doya K, et al. Hierarchical Bayesian estimation for MEG inverse problem. *Neuroimage* 2004; 23: 806-26.
- Schalk G, Kubanek J, Miller KJ, Anderson NR, Leuthardt EC, Ojemann JG, et al. Decoding

- two-dimensional movement trajectories using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng* 2007; 4: 264-75.
- Serruya MD, Hatsopoulos NG, Paninski L, Fellows MR, Donoghue JP. Instant neural control of a movement signal. *Nature* 2002; 416: 141-2.
- Taylor DM, Tillery SI, Schwartz AB. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 2002; 296: 1829-32.
- Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS, Schwartz AB. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature* 2008; 453: 1098-101.
- Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kato A, Shibuya D, Kamitani Y, et al. Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. *Neuroimage in press*.
- ISO 14708-1: 2000. Implants for surgery-Active implantable medical devices- Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer
- ISO 14708-2: 2005. Implants for surgery-Active implantable medical devices- Part 2: Cardiac pacemakers
- ISO 14708-3: 2005. Implants for surgery-Active implantable medical devices- Part 3: Implantable neurostimulators
- Summary of Safety and Effectiveness Data Medtronic® Activa™ Tremor Control System

付表1. 臨床でのニーズ

<p>(1) 適応疾患と対象患者数</p>	<p>筋萎縮性側索硬化症等の神経難病による四肢麻痺</p>	<p>脊髄損傷</p>	<p>切断肢</p>	<p>脳卒中</p>
<p>1 適応疾患</p>	<p>国内約1万名</p>	<p>国内10万名 (頸髄損傷4.2万名)</p>	<p>14.7万人 (上肢9.8万、下肢4.9万)</p>	<p>147万人</p>
<p>2 患者総数</p>	<p>完全麻痺で閉じこめ症候群の状態にある患者群は、最初に適応対象</p>	<p>上下肢完全麻痺例は閉じこめ症候群の次に適応となると考えられる。</p>	<p>上肢は手関節以遠、下肢は両側切断</p>	<p>脳幹梗塞による閉じこめ症候群は最初の適応。BMIによるロボットハンド制御などの性能が向上すれば、将来的には適応になる可能性がある。</p>
<p>3 適応条件</p>	<p>国内約1000名</p>	<p>国内約10000名</p>	<p>現時点で未調査。今後、文献調査・実態調査が必要</p>	<p>現時点で未調査。今後、文献調査・実態調査が必要</p>
<p>4 適応条件に該当する患者数</p>	<p>国内約1000名</p>	<p>国内約10000名</p>	<p>現時点で未調査。今後、文献調査・実態調査が必要</p>	<p>現時点で未調査。今後、文献調査・実態調査が必要</p>
<p>(2) 現時点での(代替)治療法とその問題点</p>	<p>筋電図を用いたパソコン入力装置: 伝心の心 (http://www.hitachi.co.jp/Prod/comp/acce/denno/index.html)、近赤外による脳血流によるBMIを用いたパソコン入力装置: ころろ語り (http://www.hitachi.co.jp/Prod/comp/acce/kokoro/index.html)、簡易脳波計測によるスイッチ: マクトス (http://www.technosj.co.jp/communicate/mctos.html)などが商品化されており、患者はその重症度に応じて、各自好みのものを利用している。</p>	<p>移動には車いすが用いられている。電動車いす(例えば http://www.imasengiken.co.jp/EMC/index.html)も普及しており、腰髄損傷患者では手でのコントロール、頸髄損傷患者も口でのコントロールで自由に車いすをコントロールできる場合も多い。</p>	<p>義手・義足が用いられている。(例えば http://www.j-opa.or.jp/intro-ip/や http://www.ottobock.co.jp/gisoku/c-leg.htmlや http://www.imasengiken.co.jp/lapoc/system.html) 様々なものがある。他の部位の筋電信号を利用して動く筋電義手もあるが、トレーニングが必要である。 (http://www.ottobock.co.jp/gishu/index.html)</p>	<p>運動麻痺・言語障害に対してはもっぱらリハビリテーションが一般的な治療方法である。経頭蓋磁気刺激などにより麻痺症状が改善したという報告もあるがまだエビデンスに乏しく、その改善程度もごく限られている。</p>
<p>2 問題点</p>	<p>いずれの装置も習熟を要する。顔の筋電図は重症例では弱く計測が不安定、脳血流は時間が遅れがあり、遅い。yes/no程度の簡単な判別しかできない。簡易頭皮脳波計を利用するのはかなりの習熟を要し、さらに利用できるようになる患者も少ない。</p>	<p>口でコントロールするのは慣れが必要。また口でコントロールができない重症患者では利用できない。</p>	<p>両側損傷の場合、下肢損傷では移動が著しく障害され、車いすが必要になる。上肢損傷では義手では手の細かい操作ができないため、ADLが著しく低下する。片側損傷の場合、現在は義手・義足の性能が低いため、片側の上肢や下肢のみで生活を送っている患者も多い。義手を用いている場合も、筋電義手でない場合はその効果は限られている。</p>	<p>リハビリでは長期の時間がかかり、回復も不完全。</p>

<p>3 対象機器の必要性</p>	<p>頭蓋内脳波を利用すると習熟なしで当初より高い性能を発揮できる。非侵襲的な手法を利用する場合P300誘発電位等を利用するものは比較的習熟なしで簡単なコミュニケーションは可能となる。これらの機器により、コミュニケーション、身の回りの電化製品のリモコン制御、ロボットハンドコントローラなどが可能になれば、必要性はかなり高い。</p>	<p>電動車いすの制御も脳信号で可能なので、口を利用する必要なく移動中も会話が可能。下肢ロボットスーツの装着により歩行が可能になり、より快適な移動が可能になる。頸髄損傷患者では上肢ロボットスーツの装着により手の自由な運動が可能になり、ADLが格段に向上する。</p>	<p>両側損傷の場合、BMI制御のロボット義手やロボット義足により歩行や、手・腕の自由な運動が可能になる。片側損傷の場合、ロボット義手やロボット義足をBMIで制御することにより、より自由な運動が可能になり、より自然な歩行と細かい手・腕の運動が可能になる。</p>	<p>重症度による。閉じこめ症候群を呈する重症脳幹様塞例ではALSに準じた治療効果が期待できる。患者数としてかなりの割合を占める基底核出血による運動麻痺ではBMIロボットスーツの利用により早期より高い運動能力を獲得できたため、社会的にも損失を低減できる。出血部位から予後を判定して、リハビリでの回復が期待できない場合には、早期にBMI治療を行い、早期の社会復帰が可能になる。</p>
<p>(3) 対象機器に求められる条件(場合によっては、対象となる患者の条件)</p> <p>1 機器の条件</p>	<p>閉じこめ症候群の状態にある重症例では、完全四肢麻痺で、発話もできない。従ってベッドコントロール、照明ON/OFF、家電製品のリモコン制御などの環境制御、ロボットハンド制御、車いす制御などの運動機能の補填に加えてコミュニケーション機能補填が必要となる。侵襲型BMIの場合、1)感染のリスク対策がされている。2)埋込部分の組織適合性、耐久性、が要求される。</p>	<p>胸腰髄損傷の場合、BMI駆動による電動車いすが必要となる。頸髄損傷の場合さらにロボットハンドが必要になる。高位頸髄損傷の場合、ベッドコントロール、照明ON/OFF、家電製品のリモコン制御、車いす制御などの環境制御、ロボットハンド制御、車いす制御などの運動機能の補填が必要で、気管切開患者ではコミュニケーション機能補填が必要となる場合がある。侵襲型BMIの場合、1)感染のリスク対策がされている。2)埋込部分の組織適合性、耐久性、が要求される。</p>	<p>切断肢の場合、義手ロボットやロボット義足が必要となる。侵襲型BMIの場合、1)感染のリスク対策がされている。2)埋込部分の組織適合性、耐久性、が要求される。</p>	<p>脳幹梗塞・出血による閉じこめ症候群の状態にある重症例では、完全四肢麻痺で、発話もできない。従ってベッドコントロール、照明ON/OFF、家電製品のリモコン制御などの環境制御、ロボットハンド制御、車いす制御などの運動機能の補填、およびコミュニケーション機能補填が必要となる。脳内出血による片側片麻痺症例では健常側の上下肢機能が残されており、高機能な運動機能補填装置でなければ利用する価値が低い。侵襲型BMIの場合、1)感染のリスク対策がされている。2)埋込部分の組織適合性、耐久性、が要求される。</p>
<p>2 患者の条件</p>	<p>当初は重症ALS例で閉じこめ症候群を対象。技術レベル向上に伴い、適応範囲は中等症まで拡大。</p>	<p>当初は上位頸髄損傷による完全四肢麻痺を対象。歩行用アシストスーツの歩行制御技術が向上すれば、腰髄損傷による下肢麻痺まで拡大。</p>	<p>当初は両側切断肢を対象。義手ロボットで手指の微細運動まで制御できる段階では、片側手切断まで拡大。</p>	<p>当初は脳幹病変による閉じこめ症候群を対象とする。当分野の技術レベルが向上すれば、脳内出血による片麻痺も対象となる。</p>

2	企業	日立	NIRSを用いたYes/No判別装置が発売されている。	血流変化を用いるため、時間遅れがある。空間分解能が低い。細かな制御はできない。		
3	国	テクニクスジャパン 文科省脳科学戦略推進プログラム	簡易脳波計を用いた脳波スイッチを販売している。 all Japanの体制で世界をリードするBMIの研究開発を目指す。「皮膚脳波BMI」(大阪大学・ATR・東京大学)、「NIRS/EEG BMI」(慶応大学・ATR・島津製作所)を臨床応用の2本柱とする。	研究開発を目的とするため、臨床応用・産業化にあたっては該当する次の大型プロジェクトへのシームレスな移行が必要。		
B	海外(米国、欧州の大学等アカデミア)	機関名 ブラウン大学、アリゾナ州立大学、ヒッツバーグ大学、チューンク大学等 ブラウン大学、シカゴ大学、ハーバード大学 ワシントン大学、ライプツィヒ大学等 Cyberkinetics社 NeuralSignal社 米国 中国、シンガポールなどアジア諸国の動向	進捗状況 侵襲・刺入型BMIにて、サルを用いてカーソル制御、ロボットハンド制御が可能。 侵襲・刺入型BMIにて、ブラウン大学のサルでの研究結果にもとづいて、ハーバード大学にてユタ電極を用いた臨床研究が行われた。成果はNatureにて発表された。頸髄損傷による四肢麻痺患者にてカーソル制御やロボットハンドの制御が可能となった。 侵襲・表面留置BMIにて、上肢の2次元運動軌跡の推定が可能。 上記の臨床研究はCyberkinetics社の製品BrainGateを用いてMGHがトライアルを行った。 神経栄養因子で処理した刺入電極から記録した信号を解読することにより、39の言葉(英語)を識別できるといふ。臨床試験段階にある。	克服すべき課題 刺入型電極のため、安定性にかけてはワイヤレスでないため体内外にリード線が貫通しており、感染のリスクが残る。 刺入型電極のため、計測安定性にかける。ワイヤレスでないため体内外にリード線が貫通しており、感染のリスクが残る。	不具合情報など 刺入型では計測安定性の悪さが指摘されている。電磁気ノイズに弱いと考えられる。 当該患者はその後、BMIとは関連のない構創からの感染により死亡。	
3	企業	NeuralSignal社	上記の臨床研究はCyberkinetics社の製品BrainGateを用いてMGHがトライアルを行った。	電極は有線です。体外へ導出されており、感染の危険性を残す。	現在はBrainGateの取り扱いはない。	
4	国	米国	国防総省高等研究計画局(Advanced Research Projects Agency, DARPA)が、最近では国立衛生研究所(National Institutes of Health, NIH)、米国立科学財団(National Science Foundation, NSF)が巨額の予算を投じている。 近年では中国、シンガポールなどアジアの国もこの領域に多額の投資を行ない始めた(Asian promise: the state and future of collaborations in neuroscience, Nature Reviews Neuroscience, online publication, 9 October 2008)。			
*	類似機器がある場合は下記項目も記載	Neuropace	開発している機器との比較 てんかん発作波を検知して電気刺激により発作を抑制する装置。	価格 不詳	市場規模 難治性てんかん患者が対象となる。	

付表3. BMIガイドライン作成用マトリックス

装置区分	モジュール	項目	有効性		
			仕様	結果	重要な特許情報
システム全般					
体内埋込部	電極	シート	ユニークメディカル電極カタログ 日本光電顕体内電極添付文章 BCI Meeting 2005—Workshop on Signals and Recording Methods		
		計測電極			
		刺激電極	ISO14708-3		
		コード			
		コネクタ			
	アンプ回路	増幅方式等仕様	計測する脳活動により信号の主な周波数帯が異なり、大きく3種類に分類される 1.Extracellular action potentials (EAPs), multi-unit activity (MUA): 500-5000Hz 2.Local field potentials (LFPs) (Denison, Consoer et al. 2007): 1-200Hz 3.EEG or ECoG (Avestruz, Santa et al. 2008): 1-200Hz アンプシステム構成には主に3種類がある 図1. 埋め込み型アンプ構成の3種類。Othersとはdata converters, data analyzers, power receivers and telemetry transceiversなどである。 a)Merged type (Mohsei, Najafi et al. 2005; Kim, Troyk et al. 2006; Ayoub, Gosselin et al. 2007; Harrison, Watkins et al. 2007). b)Mixed type (Song, Patterson et al. 2007; Wise 2007) c)Distributed type (Kennedy, Kirby et al. 2004; Rizk, Obeid et al. 2007). Sub-millivolt-levelのノイズを受ける。 d)各タイプの特徴を下表にまとめる。MergedやMixedはノイズの混入が少ない利点がある。Distributedは既に人体へ適応されている技術の上に成り立つので、臨床での承認が得やすい利点がある。	Topology (Harrison 2002) Noise efficiency factor (NEF) (Steyaert, Sansen et al. 1987) low-frequency noise, input leakage current, common-mode rejection High pass pole (Hz), Input components, Implementation of High pass pole, low pass pole (Hz), noise (μV), Power (μV), area (ksq μm), gain, process, etc surgical risks, development cost	
	電気刺激装置	刺激条件 ハード	ISO 14708-3 ISO 14708-3		
	ワイヤレス通信回路		Florida_BMI_wireless_2007.pdf, Patent_TBSPdf		Patent_TBSPdf
	通信ソフト	通信方式等仕様	通信方式に関しては現在IEEEにて検討中であり、2010年7月をめぐりにIEEE802.15で規定される予定である。埋め込み型BMIに用いるワイヤレス通信の規格もこれに準ずるものとする。	IEEEで次の点を検討している。 伝送距離: 最大3m、通信品質 Quality of service (QoS)の保証 125ms以下の遅延時間を保証する(非医療では250ms以下となっている) 緊急時などの情報は優先度をつけておくれるようにする Redundantな通信方法を用いる 3. セキュリティ: データの暗号化、電波妨害で誤動作しないなど 4. 低電力消費 5. WBAN間の干渉をなくすため、最低10の独立したチャネルを用意すること 6. 使用ガイドラインは現在策定中 7. サイズ サイズに関しては小さい方が望ましいとしつつも規定しないことになった。 素材は生体適合性の良いものが望ましいが規定しない	
	埋込ケーシング	材質 防水方法			
電極コード					
電源	非接触充電回路	IEEEでは規定されないことが決議されている。			
	充電電池				

付表3. BMIガイドライン作成用マトリックス(つづき)

装置区分	モジュール	項目	有効性		
			仕様	結果	重要な特許情報
外部処理装置	コンピュータハード	仕様			
	ソフトウェア	Feature extraction (BIOSig, BCI2000)	1.Time a) Fourier transform (Pfurtscheller, Neuper et al. 1997; Rosipal, Trejo et al. 2003; Millan, Renkens et al. 2004; Lemm, Blankertz et al. 2005) b) Wavelets (Fatourech, Bashahtati et al. 2004) c) Autoregressive models (Schlogl, Lugger et al. 1997; Neuper, Schlogl et al. 1999; Wolpaw and McFarland 2004; McFarland and Wolpaw 2005) d) Bandpass filtering (Li, Gao et al. 2004) e) Template matching (Gage, Ludwig et al. 2005) f) Kalman filter (Schlogl, Lugger et al. 1997; Neuper, Schlogl et al. 1999; Gage, Ludwig et al. 2005) g) Spike detection (Stein, Weber et al. 2004) 2.Space a) Laplacian filter (Qin, Ding et al. 2004; Wolpaw and McFarland 2004; Kamousi, Liu et al. 2005; Krusienski, Schalk et al. 2005; Lemm, Blankertz et al. 2005; McFarland and Wolpaw 2005) b) Principal components analysis (Fatourech, Bashahtati et al. 2004; Gage, Ludwig et al. 2005) c) Independent components analysis (Qin, Ding et al. 2004; Kamousi, Liu et al. 2005) d) Common spatial patterns (Dornhege, Blankertz et al. 2004; Li, Gao et al. 2004) e) Amplitudes (Blankertz, Dornhege et al. 2003) f) Ratios and differences 3.Time-Space a) Components analysis in time and space (Kirby and Anderson 2003) b) Multivariate autoregressive models (Anderson, Stolz et al. 1998) c) Coherence 4) Inverse models a) Electroencephalogram (EEG) to electrocochleography (ECoG) b) EEG to source dipoles (Qin, Ding et al. 2004; Kamousi, Liu et al. 2005)		
		Feature translation	1) Linear a) Linear discriminant analysis (Schlogl, Lugger et al. 1997; Neuper, Schlogl et al. 1999; Kirby and Anderson 2003; Dornhege, Blankertz et al. 2004) b) Perceptron (Li, Gao et al. 2004) c) Regression (Stein, Weber et al. 2004; Wolpaw and McFarland 2004; Gage, Ludwig et al. 2005; Lemm, Blankertz et al. 2005; McFarland and Wolpaw 2005), regularized (Blankertz, Dornhege et al. 2003), adaptive (Krusienski, Schalk et al. 2005) 2) Nonlinear a) Fixed structure i) Quadratic discriminant analysis (Schlogl, Lugger et al. 1997; Neuper, Schlogl et al. 1999) b) Modifiable structure i) Memory-based A) k-nearest-neighbors (Kirby and Anderson 2003; Fatourech, Bashahtati et al. 2004) B) Support vector machines (Rosipal, Trejo et al. 2003) C) Partial least squares (Rosipal, Trejo et al. 2003) ii) Combinations of simple nonlinearities A) Neural networks (Anderson, Stolz et al. 1998) B) Decision trees (Kirby and Anderson 2003) C) Learning vector quantization (Pfurtscheller, Neuper et al. 1997) iii) Generative models A) Mixture of Gaussians (Millan, Renkens et al. 2004) B) Hidden Markov models		
外部制御機器	コミュニケーション補助装置	仕様			
	カーソル制御	カーソル制御	• Three Cases of Feature Correlation in an Electrographic BCI, 30th Annual International IEEE EMBS Conference, August 20-24, 2008. Kai J. Miller Patients: with intractable epilepsy Software: BCI2000(Matlab) Electrodes: Platinum, 1cm inter-electrode distance, 2.3mm diameter exposed. (for clinical use) Signal: recorded at 1000Hz(band-pass filtered from 0.15-200Hz) with Neuroscan Synamps2 amplifiers algorithm: the maximum entropy method(the all-poles method) • Neural control of computer cursor velocity by decoding motor cortical spiking activity in humans with tetraplegia. J. Neural Eng. 5 (2008) 455-476. Sung-Phil Kim. • Prediction of arm movement trajectories from ECoG-recordings in humans, Journal of Neuroscience Methods Volume 167, Issue 1, 15 January 2008, Pages 105-114. Tobias Pistoht. • BCI2000: a general-purpose brain-computer interface (BCI) system. IEEE Trans Biomed Eng. 2004 Jun;51(6):1034-43. Schalk G.		
	リモコン制御	リモコン制御	A BCI-based environmental controller for the motion-disabled. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2003 Jun;11(2):137-40. Gao X.		
	運動機能補填装置	車いす ロボット FES			

記述の後に引用文献を明示して下さい。
 文献リスト(EndNoteで作成し、EndNote(Reference fileも添付)もつけて下さい
 調べるのは日誌論文、学会・研究発表、研究機関のサイト、マスコミ情報、特許などです。

