

平成28年度 新医療機器使用要件等基準策定事業  
(MRガイド下集束超音波治療器) 事業報告書

(一社) 日本脳神経外科学会  
新医療機器使用要件等基準策定事業  
(MRガイド下集束超音波治療器) 委員会

## 新医療機器使用要件等基準策定事業（MRガイド下集束超音波治療器）

### 1 評価する医療機器の概要

表 1-1. 評価する医療機器の概要

1	類別	機械器具12 理学診療用器具	
2	名称	一般的名称	集束超音波治療器
		販売名	MRガイド下集束超音波治療器 ExAblate 4000
3	クラス分類	クラスIII 高度管理医療機器	
4	製造販売社名	外国製造医療機器等特例承認取得者:インサイテックリミテッド (InSightec Ltd.) 選任製造販売業者:InSightec Japan株式会社	
5	使用目的 または 効果・効能	本装置は、頭蓋外部から集束超音波を照射することにより標的とする視床を局所的に加熱、壊死させる集束超音波治療器である。  対象疾患:薬物治療で十分な効果が得られない本態性振戦における症状緩和	
6	構造・原理	ヘルメット形状のトランスデューサを患者の頭部に装着し、照射し超音波を視床に集束させ、照射部の温度を短時間で急上昇させ細胞を壊死させる。本品が照射する超音波は、1.5 mm×1.5 mm×3.0 mm程度の小体積に集束させることができる。	
7	操作方法 または 使用方法	MR画像と患者の状態、神経学的な反応を常に確認しながら以下の手順で行う。なお、本治療は患者覚醒下で行う。 1) 神経に影響を与えない低いエネルギーの超音波を照射し、治療ターゲットを加熱して焦点位置の確認を行う。 2) 高いエネルギーの超音波を照射し、治療ターゲットを 51～60℃程度に加熱し、治療ターゲットの組織を壊死させる。	
8	備考	承認取得年月日:平成27年12月15日 承認番号:22800BZI00040000	

## ExAblate経頭蓋集束超音波治療(MRgFUS)システム

ExAblate経頭蓋システムは、集束超音波のデリバリーシステムと、通常の診断用MRIスキャナーを組み合わせたものである。ExAblate経頭蓋システムでは、リアルタイムの治療計画アルゴリズムと、熱量測定、クローズループ治療コントロールを行う。このExAblate経頭蓋システムの治療は、MR画像で、治療する標的の位置と形状を特定することから始まる。ExAblateコンピューターは、標的部分に「超音波処理部分 (sonication) と呼ばれる小さなスポットで包含する最適の方法を計画する。この治療スポットは、球形である。大きさは、超音波処理の出力と持続時間によって変わる。治療中、組織温度の変化を測定するために行う特別のMRスキャンによって、治療部分の温度マップが得られ、治療効果を確認することができる。温度マップを使って、進行中の治療をモニターし、熱凝固が計画に従って進行していることを確認できる。

ExAblate経頭蓋システムでは、被験者の頭部の上に配置されたヘルメット状のトランスデューサーを作動させる。ExAblate経頭蓋システムにはさらに、被験者頭部を固定し、隙間の水を冷却する手段、および、CT分析と位相補正の計算を行うソフトウェアも含まれる。

## 振戦治療としてのExAblate TcMRgFUS Vim視床破壊術の潜在的利点

リアルタイムの画像評価、温熱フィードバック機能を備えた非侵襲的、非電離放射線エネルギーによるMRガイド下でのExAblateでの視床中間腹側核 (Vim) 破壊術は、振戦の治療に次の利点を有する。

- 治療がMRI およびMRサーモグラフィでリアルタイムにモニターできる。これにより標的プロセスが即座に確認できる。
- 熱破壊が慎重かつ正確にでき、即座に評価できる。
- 定位放射線手術とは異なり、ExAblate MRgFUS は電離放射線を使用しないため、放射線による腫瘍形成のリスクがない。
- ExAblate TcMRgFUS 手順は非侵襲性であるため、頭皮切開も穴あけもなく、脳に電極を挿入することもない。出血合併症のリスクが低減し、この非侵襲的手法により感染合併症のリスクが排除される。
- DBS 治療とは違って、インプラント埋入されるハードウェアはないため、外部の電磁ノイズ源との干渉の心配がなく、プログラミングのたいへんなフォローアップの必要がなく、定期的なバッテリー交換の必要もない。これは、振戦患者にとって治療プランがずっと簡単になることを意味する。DBS 装置の管理・交換に比べ、病院に来る時間が短縮される。加えて、医療コストも大幅に削減される。他の外科治療と同様、病気が進行して振戦が再発した場合は患者の再治療の可能性がある。

図 1-1. 外観



患者テーブル

図 1-2. 関連する装置群



操作卓



エレクトロニクス  
キャビネット



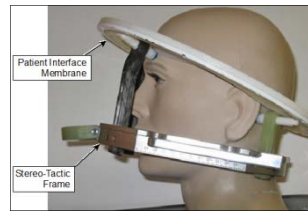
フロントエンド  
キャビネット



水冷却キャビネット



DQAファントムキット



定位脳固定フレーム

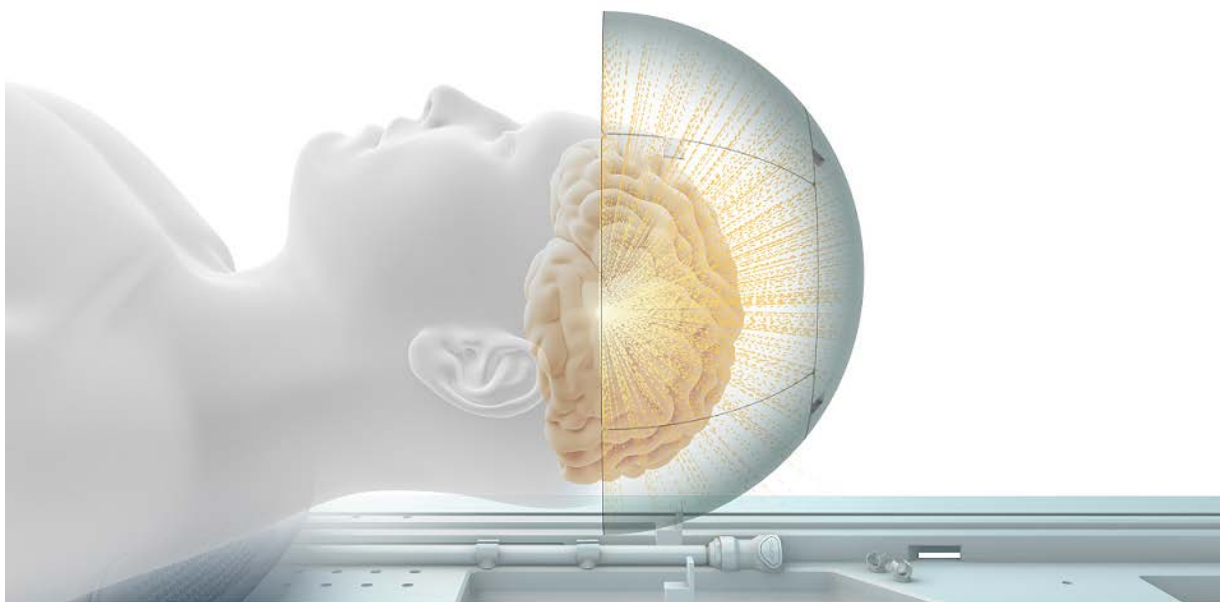


メンブレン



1.5T 専用頭部コイル  
(患者テーブルクレードルに取り付け)

図 1-3. 本装置による治療中の概念図



## 2. 対象疾患について

薬剤治療で十分な効果が得られない、本態性振戦の振戦

## 3. 諸外国での使用状況

- (1) 米国：10台 2016年7月 PMA取得
- (2) 欧州：2012年11月CEマーク取得  
国別の設置状況は以下である。  
イタリア：3台 スペイン：2台 スイス：2台 英国：1台
- (3) その他の国  
韓国：1台 2015年11月 医療機器承認取得  
カナダ：2台 2016年5月 医療機器承認取得

## 4. 諸外国におけるガイドラインでの位置付け

- (1) 米国： American Academy of Neurology Society (AAN：アメリカ神経学会)が2005年及び2011年に本態性振戦治療ガイドランスを出している。この中で高周波熱凝固によるthalamotomyと脳深部刺激が外科的治療として記されているが、集束超音波治療については触れられていない。
- (2) 欧州 特になし
- (3) その他の国 特になし

## 5. 対象疾患に対する本邦での治療方法

本態性振戦に対し保険適応が認められている薬剤はアロチノロールというβ遮断剤のみであり、国際的ガイドラインで第一選択薬として推奨されているインデラル、プリミドンといった薬剤は保険の適応疾患とはなっていない。このため本態性振戦の薬剤治療の選択余地は狭く、30%程度の患者しか満足していないとも言われている。パーキンソン病では様々な薬物治療があるが振戦に対する効果はいずれも少ない。古くから視床Vim核を凝固する機能的定位脳手術が行われてきたが、2000年に振戦に対する脳深部刺激術が保険適応となり、現在薬剤治療抵抗性の振戦に対しては脳深部刺激術が中心となっている。しかし体内に異物を植え込むこと、装置の交換や充電、機器にともなうトラブルなどの点で、多くの振戦患者は脳深部刺激術を躊躇しているのが現状と考えられる。

## 6. 導入時における治療上の位置付け

難治性の振戦に対して、十分な薬物治療の効果があがらず、振戦のために生活に支障があり制限されている場合に、集束超音波治療は患者にとっては従来の手術治療よりもよりハードルの低い治療となると考えられる。

## 7. 使用する際の留意事項

集束超音波治療は、非侵襲的といえども視床を熱で破壊するものであり、視床自体にとっては侵襲的治療であることを銘記する必要がある。視床核の周辺へ温熱効果が及んだ場合、麻痺、感覚障害などの合併症が発生する可能性、同部からの出血により、死亡を含めた重篤な神経障害が生じる可能性は否定できない。また頭蓋骨の形状や性質のために、十分な超音波エネルギーが頭蓋内に達せず、期待した治療効果が得られない可能性も考えておく必要がある。なお、原則として施術は一侧に行うこととし、リスクが高くなるため両側同時施術は行わない。対側の治療をおこなう場合は、少なくとも6ヵ月以上間を空けること。

## 8. 適応基準

### (1) 適応基準策定の考え方

本態性振戦、パーキンソン病の振戦については視床Vim核の熱凝固で完全に振戦がコントロールできるという事実がある。しかしその他の外傷性、脳血管障害後など様々な原因の振戦では視床Vim核だけで十分かどうかの結論はでておらず、集束超音波による治療経験も現時点では皆無である。したがって、適応基準を特定の振戦に限っておくことは重要と考える。

### (2) 対象疾患等

本態性振戦で、十分な保存治療に抵抗する場合

Deuschl G et al, *Mov Disord* 13 (S3):2-23,1998 (翻訳版は日本神経治療学会 標準的神経治療：本態性振戦 305ページ掲載) のDefinite essential tremorを集束超音波治療対象とする(参考資料1添付)。

注)パーキンソン病と鑑別が困難であることがあるが、上記の診断基準では、発症から5年を経過していることを条件としており、一般に発症から3年を経過したパーキンソン病は固縮、無動の症状も存在すると考えられ、本態性振戦との鑑別は可能であると考えられる(日本神経治療学会 標準的神経治療：本態性振戦 306ページ)。

ダットスキャン(参考資料2添付)：イオフルバン静注後のSPECT検査で、線条体への集積が低下していないことを参考所見とする。

### (3) 選択基準

1. 20歳以上の男性および女性。(若年者、小児での経験はない)

2. 十分な経験のある神経内科医あるいは脳神経外科医によって、本態性振戦あるいはパーキンソン病などの振戦診断されていること。
3. 適切な投薬に対して難治性の振戦であるか、薬剤の継続的服用を希望しないあるいはできない場合。
4. 治療中に十分な意思疎通ができること。
5. 振戦によって、日常生活に多大な支障をきたしていること。

#### (4) 除外基準

1. 通常の穿頭による機能的定位脳手術が禁忌となる場合
2. MRI検査が標準禁忌となっている被験者（例えば心臓ペースメーカーなど、MRI不適合の金属装置インプラントを受けている場合など）。
3. 異常出血や凝固異常の病歴。
4. 集束超音波施術前の1週間以内に抗凝固剤（ワーファリンなど）や抗血小板剤（アスピリンなど）治療を受けているか、集束超音波施術前の1ヶ月以内に出血リスクを高めることが知られている薬剤（アバスチンなど）の投与を受けている場合。
5. 急性または慢性の、コントロールされていない感染症があるか、または疑われる場合。
6. 治療中に求められる長時間（検査台上の時間は合計で最長4時間になることがある）静止背臥姿勢を維持することができないか、またはする意思がない被験者。
7. 医師およびスタッフとの意思疎通ができない被験者。
8. 神経学的検査で疑われる、パーキンソンプラス症候群などの他の神経変性疾患の存在。これには、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、レビー小体型認知症、アルツハイマー病などが挙げられる。
9. HIV、肝不全、血液疾患などを含むがこれらに限定されない、生命を脅かす全身性疾患がある患者
10. 術中出血または術後出血のリスク要因がある被験者：血小板数減少、INR凝固検査が当該の検査機関基準を超えている場合。
11. その他、担当医師の意見で、除外されるべきだとされる疾患がある患者
12. 妊娠または授乳中。
13. 頭蓋や頭蓋内に電極や人工骨などの異物が存在する場合。

## 9. 実施施設基準

1. 振戦に対する神経学的診察、検査が可能な体制が整っていること
2. 視床破壊術に伴う合併症への対応ができる体制が整っていること  
(脳神経外科を標榜している病院で、(一社)日本脳神経外科学会専門医の認定を受けている常勤の医師が1名以上配置されていること。)
3. 本装置の使用管理区域が設定され、装置の維持・安全管理に必要な設備・備品を備えていること
4. 振戦に対する集束超音波治療の研修プログラムを受講している機器管理責任者(医師または臨床工学技士、放射線技師等)が選定されており、本装置が適切な保管、管理が行えること
5. 日本脳神経外科学会の基幹施設と密接な連携をとりながら、安全性、有効性の向上に努めること

### 実施施設基準策定の考え方

1. 本装置を用いた振戦の治療では、術前の神経学的診察、画像診断に基づき治療の可否を決定するため、振戦に対する神経学的診察、検査が可能な体制が整っていることが必要であると考えられる。
2. 本装置を用いた振戦の治療は視床 Vim 核の熱凝固であり、頭皮や頭蓋骨の手術操作はないものの、視床に対しては熱凝固による破壊である。このため、治療が安全かつ効果的に実施できることが前提で、視床破壊術に伴う合併症への対応ができる体制が整っていることが必要である。
3. 本装置は使用のたびにその精度管理が必要であり、このためには装置の維持・安全管理に必要な設備・備品を備え、機器管理責任者(医師または臨床工学技士、放射線技師等)が選定されている必要がある。

## 10. 実施医基準

1. (一社)日本脳神経外科学会専門医の認定を受けている医師であること
2. 振戦の診断や治療に十分な経験を有すること
3. 難治性振戦に対する集束超音波治療の研修プログラムを受講していること((一社)日本脳神経外科学会専門医の認定を受けている医師であって関係学会から示されている所定の研修を修了している医師が1名以上参加すること)

### 実施医認定基準の考え方

1. 本装置を用いた振戦の治療は、基本的には視床の熱凝固であり、治療が安全かつ効果的に実施できるためには、治療に当たる医師は振戦の診断や治療に十分な経験を有することが前提である。
2. 本装置を適切に使用するためには、本装置の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を習得する必要がある。本装置を用いた振戦の治療を実施する医師は、振戦に対する集束超音波治療の研修プログラムを受講すべきと考えられる。

### 11. ガイドラインの変更

本ガイドラインは5年毎に見直しを行ない、本委員会及び理事会の決議を経て、改正することができる。



## 参考資料・文献

- 1 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審査報告書「MRガイド下集束超音波治療器 ExAblate 4000」(平成28年11月16日)
- 2 Elias J, Lipsman N, William G. Ondo, et al: A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *The New England Journal of Medicine*, Aug 2016
- 3 梅村 晋一郎: 特集「集束超音波 (high-intensity focused ultrasound: HIFU) Japanese Journal of Medical Ultrasonics Vol.41 No.5(2014)
- 4 Jeanmonod D, et al., Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain, *Neurosurg Focus*. 2012 Jan;32(1):E1
- 5 Martin, E., et al., High-intensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery. *Ann Neurol*, 2009. 66(6):858-861
- 6 Dobrakowski PP, et al., MR-guided focused ultrasound: a new generation treatment of Parkinson's disease, essential tremor and neuropathic pain., *Interv Neuroradiol*. 2014 May-Jun;20(3):275-282
- 7 Elias, W.J., et al., A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 369(7): 640-648.
- 8 Lipsman, N., et al., MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol*. 12(5): 462-468
- 9 Chang, J.W., et al., Neurophysiologic correlates of sonication treatment in patients with essential tremor. *Ultrasound Med Biol*. 41(1): 124-131
- 10 阿部圭市、平孝臣、村垣善浩、堀智勝「MRI誘導経頭蓋集束超音波治療」先端医療シリーズ45臨床医のための最新脳神経外科 p23-26、2014年
- 11 Wintermark M, et al, Imaging Findings in MR Imaging-Guided Focused Ultrasound Treatment for Patients with Essential Tremor, *Am J Neuroradiol* Dec 26, 2013
- 12 Jung HH, et al., Different Magnetic Resonance Patterns after Transcranial Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound of the Ventral Intermediate Nucleus of the Thalamus and Anterior Limb of the Internal Capsule for Essential Tremor or Obsessive Compulsive Disorder, *J Neurosurgery* 2015, 122:162-168
- 13 Weintraub D, Elias WJ. The Emerging Role of Transcranial Magnetic Resonance imaging-guided Focused Ultrasound in Functional Neurosurgery. *Mov Disord*. 2016 Apr 8, doi:10.1002/mds.26599
- 14 Ghanouni P, et al., Transcranial MRI-Guided Focused Ultrasound: A Review of the Technologic and Neurological Applications, *American Journal of Radiology* July 2015; 205:150-159
- 15 Jolesz FA, McDonnold NJ. Magnetic guided Focused Ultrasound: A new Technology for Clinical Neurosciences, *Neurol Clin*. 2014, Feb; 32(1):253-69
- 16 「集束超音波治療 (F U S) による子宮筋腫の症状改善についての検討」臨床婦人科産科 VOL.61, No.11, 2007 福西秀信等
- 17 Non-invasive magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids – early experience”*Eur. J. Obstet. Gynecol* (2007) 森田豊等
- 18 日本神経治療学会 標準的神経治療：本態性振戦 2001年 305頁、 原本: Deuschl G et al, *Mov Disord* 13 (S3):2-23, 1998

## 新医療機器使用要件等基準策定事業（MRガイド下集束超音波治療器） 委員会構成

### 委員長

嘉山 孝正 日本脳神経外科学会 理事長、山形大学医学部先進がん医学講座 教授

### 副委員長

新井 一 順天堂大学 学長

伊関 洋 早稲田大学理工学術院先進理工学研究科 教授

### 委員

平 孝臣 東京女子医科大学脳神経外科 教授

伊賀瀬 圭二 和昌会 貞本病院脳神経外科 部長

押野 悟 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学（彩都友誼会病院）助教

川合 謙介 日本てんかん学会、自治医科大学脳神経外科 教授

黒岩 敏彦 大阪医科大学脳神経外科・脳血管内治療科 教授

齋藤 洋一 日本定位・機能神経外科学会、大阪大学脳神経機能再生学 教授

成田 善孝 国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科 科長

平林 秀裕 独立行政法人国立病院機構奈良医療センター（大西脳神経外科病院）副院長

古川 博規 社会医療法人 北斗病院脳神経外科 副部長、脳卒中センター 副センター長

三國 信啓 札幌医科大学医学部脳神経外科 教授

村山 雄一 東京慈恵会医科大学脳神経外科 教授

山口敏雄 新百合ヶ丘総合病院 放射線診断研究所 所長

### オブザーバー

小西 明英 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

富士原 海太 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

佐々木 拓哉 医薬品医療機器総合機構（PMDA）

桐山 瑤子 医薬品医療機器総合機構（PMDA）

古森 亜矢 医薬品医療機器総合機構（PMDA）

ヤイール バウアー インサイティック・ジャパン（株）

### 事務局

梨本 徹 日本脳神経外科学会事務局

菊地 順子 日本脳神経外科学会事務局