

令和元 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

2020年3月

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領域を局所的に加熱、壊死させる集束超音波治療器である。 対象疾患: (1)視床を標的とし、薬物療法で十分な効果が得られない本態性振戦及びパーキンソン病における振戦症状の緩和。 (2)淡蒼球を標的とし、薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病(脳深部刺激術が不適應の患者に限る)における運動症状の緩和。
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	診療報酬区分	K154-4 集束超音波による機能的定位脳手術 105,000点
9	備考	承認取得年月日:平成28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、患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、患者の頭部を固定し、隙間の水を冷却する手段及び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。

機能的疾患治療としてのExAblate 集束超音波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での破壊術は、機能的疾患治療において次の利点を有する。

- MRIにより標的領域とその温度変化をリアルタイムにモニター可能である。これにより熱破壊とその評価を慎重かつ正確に行うことが可能である。
- 定位放射線手術と異なり電離放射線を使用しないため、腫瘍形成等放射線による合併症のリスクがない。
- 頭皮切開や穿頭が不要で、脳に電極を挿入することもなく低侵襲性である。このため脳内出血や感染による合併症のリスクが低減される。
- 脳深部刺激療法と異なりインプラント埋入される機器がないため、機器の不具合やインプラントに起因する合併症のリスクがなく、バッテリー交換等の定期的な機器メンテナンスや日常生活上の制限も不要である。

他の外科治療と同様、病気が進行して症状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

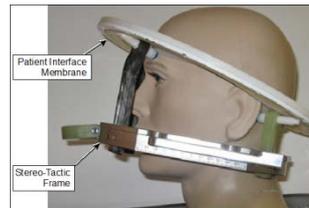
フロントエンド
キャビネット



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

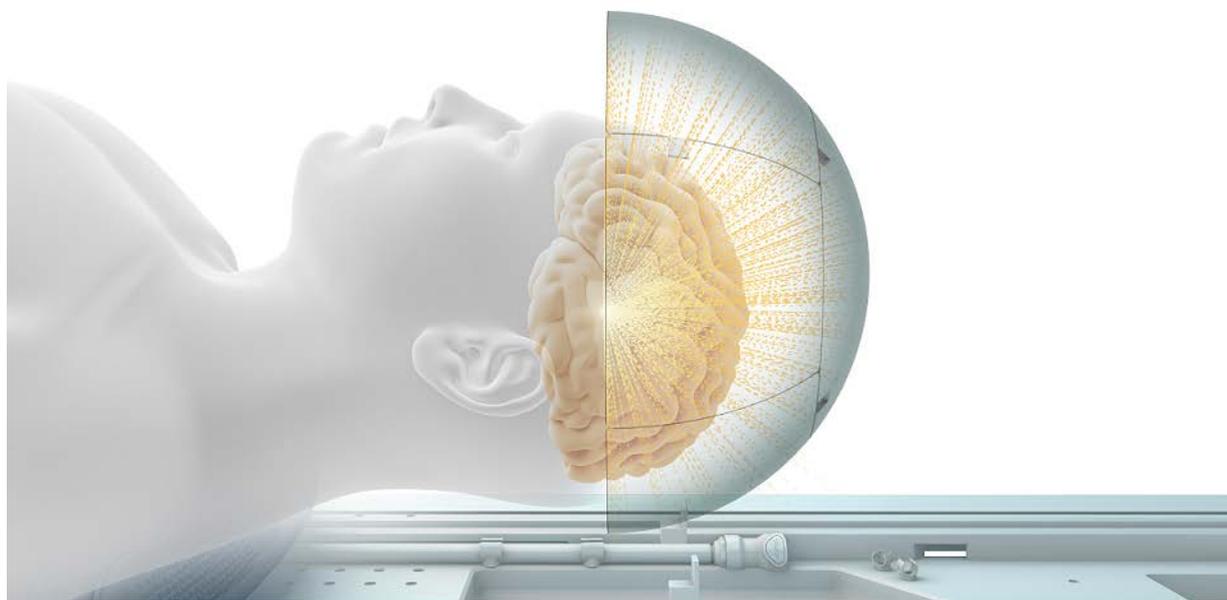


メンブレン



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

(1) 視床を標的とし、薬物療法で十分な効果が得られない本態性振戦及びパーキンソン病における振戦症状の緩和。

(2) 淡蒼球を標的とし、薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病(脳深部刺激術が不適応の患者に限る)における運動症状の緩和。

3. 諸外国での使用状況

(1) 米国:19台 本態性振戦 2016年7月、パーキンソン病振戦 2018年12月 FDA承認取得

(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:5台、スペイン:2台、スイス:2台、ドイツ:2台、英国:1台、フランス:1台

(3) その他の国と地域

韓国:1台 2015年11月 医療機器承認取得

カナダ:4台 2016年5月 医療機器承認取得

台湾:3台 2017年11月 医療機器承認取得

その他:11台

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2019年にMRガイド下集束超音波による本態性振戦治療について意見表明しており、治療後長期間治療効果の持続が見られ、高周波熱凝固や脳深部刺激術と比較して安全性が高い治療法であるとしている。
- (2) 欧州 英国: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)が、MRガイド下集束超音波による片側の難治性本態性振戦治療に対し、肯定的ガイダンスを発表、凝固術の代替になりうるとしている。
- (3) その他の国 特になし
- (4) 国際学会: The International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS: 国際パーキンソン・運動障害学会)が2019年に本態性振戦治療についてのエビデンスに基づくレビューを発表しており、その中で外科的治療法についてMRガイド下集束超音波は、高周波凝固や脳深部刺激術と同様、有効と考えられるとされている。

5. 対象疾患に対する本邦での治療方法

本態性振戦やパーキンソン病の症状に対する治療は薬物療法が主体となっているが、効果が不十分な時や無効の場合は手術療法が検討される。これら対象疾患に対する手術療法である機能神経外科治療は、関与する神経経路を破壊もしくは高頻度刺激することで症状を抑制する。代表的な機能神経外科治療法として、1950年代から行われている高周波熱凝固(RF)による破壊術や脳深部刺激術(Deep Brain Stimulation: DBS)による刺激療法が挙げられる。刺激療法は破壊術と同等もしくはそれ以上の効果があり、特に両側治療において破壊術より副作用が生じにくいとされ主流の治療法となっているが、体内への機器インプラントが必要であり、機器の不具合や合併症、定期メンテナンスの必要性などの課題がある。

6. 導入時における治療上の位置付け

集束超音波治療は高周波凝固と同じ破壊術の一種であり、有効性は高周波凝固と同等とされるが、穿頭や電極の刺入が不要のため術中の脳内出血や感染症のリスクが低い。また脳深部刺激術のような機器の体内留置も不要なため、術後の機器メンテナンスや日常生活上の制限も不要である。このため穿頭術や機器の体内植込みを理由に治療を躊躇してきた患者にとっては新たな外科的治療の選択肢となりうる。

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標的領域を熱で破壊するものであり、脳組織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。標的領域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。病気の進行等により症状の再発や進行がみられた場合は、追加治療を検討してもよい。なお、原則として治療は一側に行うこととし、リスクが高くなるため両側同時治療は行わない。病状によって対側の治療を行う場合は、少なくとも6か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

集束超音波治療は熱凝固による破壊術の一種であり、高周波凝固や脳深部刺激術など他の外科的治療法と同様、薬物療法で十分な効果が得られない場合に検討される。ただし、MRI装置を併用すること、超音波を集束させて熱凝固を行うことなど他の外科的治療法と異なる点を踏まえ、選択基準及び除外基準の策定が求められる。

(2) 対象疾患等

1. 薬物療法で十分な効果が得られない本態性振戦及びパーキンソン病による振戦。
2. 薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病によるジスキネジア等の運動症状。ただし以下のような、しかしこれらに限定されない理由で、脳深部刺激術が不適応と判断される場合。
 - 患者の年齢等による手術リスク
 - 全身麻酔が困難である
 - 植え込み機器を使用することが困難な場合（金属アレルギー等）
 - MRI 画像検査を定期的に受ける必要がある
 - 生活上、DBS 機器誤作動の原因となる高磁場等の発生する場所に接する機会がある

(3) 選択基準

1. 18歳以上の男性及び女性。（若年者、小児での経験はない）
2. 十分な経験のある脳神経内科医及び脳神経外科医によって、対象疾患と診断されていること。
3. 適切な投薬に対して難治性であるか、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。

(4) 除外基準

1. 通常の前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場合。（例えばMRI不適合の心臓ペースメーカーなど、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. 集束超音波治療前1週間以内に抗凝固剤（ワーファリンなど）や2週間以内に抗血小板剤（アスピリンなど）治療を受けているか、集束超音波治療前の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. 急性または慢性的、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（患者テーブル上の時間は最長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場合。
7. 医師及びスタッフとの意思疎通ができない場合。
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があると判断される場合：血小板数減少、PT-INR凝固検査などの結果で使用に適さないと判断される場合。

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. 機能的疾患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. 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、脳神経外科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. 機能的疾患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、対象疾患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. 本装置を用いた治療は熱凝固による破壊術であり、頭皮や頭蓋骨の手術操作はないものの、脳組織に対しては侵襲的である。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、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. 脳神経外科専門医の認定を受けている医師であること。
2. 機能的疾患の診断や治療に十分な経験を有すること。
3. 経頭蓋集束超音波治療の研修プログラムを受講していること。(脳神経外科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. 本装置を用いた治療は、基本的には脳組織の熱凝固であり、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機能的疾患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。本装置を用いた治療を実施する医師は、機能的疾患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、2年毎に必要なに応じて見直しを行ない、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, et al: A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. The New England Journal of Medicine, Aug 2016

ExAblate 4000の薬事申請書で引用した集束超音波技術、臨床研究に関する文献

- 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 WJ, et al, A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. N Engl J Med. 369(7): 640-648, 2013
- 8 Lipsman N, et al, MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. Lancet Neurol. 12(5): 462-468, 2013
- 9 Chang JW, et al, Neurophysiologic correlates of sonication treatment in patients with essential tremor. Ultrasound Med Biol. 41(1): 124-131, 2015
- 10 阿部圭一、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

その他の臨床研究の文献

- 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, America Journal 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

子宮筋腫ExAblate 2000の文献

- 16 「集束超音波治療(FUS)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 Morita Y, et al, Non-invasive magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids - early experience. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Aug;139(2):199-203.

本態性振戦治療ガイドライン

- 18 日本神経治療学会 標準的神経治療:本態性振戦 20011年 305頁、原本: Deuschl G et al, Mov Disord 13 (S3):2-23,1998

GPI-DBS、淡蒼球破壊術の文献

- 19 日本定位・機能神経外科学会「定位・機能神経外科治療ガイドライン 第3版」2019年 23-24頁、30頁、33-34頁
- 20 深谷親「有害事象とその対応・メンテナンス」臨床神経生理学 43巻4号 特集「脳深部刺激療法」2015年 163-165頁

諸外国におけるガイドラインでの位置づけ

- 21 Pouratian N, et al, on behalf of the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgeons. American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery Position Statement on Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for the Management of Essential Tremor, Neurosurgery 0:1-4, 2019
- 22 National Institute for Health and Care Excellence. Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor - Interventional procedures guidance. 2018
- 23 Ferreira JJ, et al, on behalf of MDS Task Force on Tremor and the MDS Evidence Based Medicine Committee. MDS Evidence-Based Review of Treatments for Essential Tremor. Movement Disorders, 2019

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

齊藤 延人 東京大学医学部脳神経外科 教授

副委員長

伊関 洋 介護老人保健施設遊 施設長

委員

伊賀瀬 圭二 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 准教授
貴島 晴彦 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学 教授
黒岩 敏彦 躰生会脳神経外科病院 名誉院長
平 孝臣 東京女子医科大学脳神経外科 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 院長
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
望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 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

福田 悠平 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課
相澤 浩一 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
古森 亜矢 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
ヤイール バウアー インサイテック・ジャパン(株)
木場 雄一郎 インサイテック・ジャパン(株)

事務局

植田 清実 日本脳神経外科学会事務局
武田 達明 日本脳神経外科学会事務局