

集束強力超音波治療機器における国際標準化に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2016-12-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 阿部, 信隆 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/31603

東京女子医科大学大学院医学研究科および
早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文審査報告書

論 文 題 目

集束強力超音波治療機器における
国際標準化に関する研究

Study on international standardization of
high-intensity therapeutic ultrasound devices

申 請 者

阿部	信隆
Nobutaka	ABE

共同先端生命医科学専攻 先端治療機器臨床応用・開発評価研究

2013年7月

医療機器産業の世界市場は約 20 兆円規模に達する一大産業分野であり、日本はおよそ 10%に当たる 2 兆円程度の市場規模を有している。しかしながら、その内容は輸入超過となっており、診断機器の国際競争力指数は+40%であるのに対し、治療機器のそれが-60%と極めて低く、医療機器全体では-40%という状況に陥っている。一方で、日本では世界をリードするトップレベルの研究がなされているのみならず、非常に優れたものづくり技術力があり、国際的優位性を示すポテンシャルを有しているが、実用化にまで至った例は数えるほどしかない。治療機器に関しても同様である。

そのような状況下で日本が開発中の先端医療機器の一つとして、集束強力超音波治療 (HITU: High Intensity Therapeutic Ultrasound) がある。集束強力超音波治療は、超音波を虫めがねのように一点に集め温度を上昇させることにより細胞組織を凝固壊死させる治療方法である。集束強力超音波治療機器の大きな特徴は、施術時に開腹の必要がなく非観血的アプローチにより低侵襲精密治療を行うことができる点にある。また、放射線治療と異なり治療を繰り返し行うことが可能である。機器の種別は治療域のモニタ方法によって大きく二つに分かれ、MRI と組み合わせ MRI 温度計測機能を用いて焦点の温度上昇をモニタしながら治療する機器 (MRgFUS: MR guided Focused Ultrasound) と、診断用超音波を併用しリアルタイムの超音波画像により焦点をモニタする機器 (USgFUS: US guided Focused Ultrasound) があり、装置の大きさ、運用形態および価格に違いがある。現在、この集束強力超音波治療機器について、患者安全と機器の性能を担保することを目的とした国際標準規格が審議されている。

本論文では、国際標準化のプロセスを調査・分析し、その重要性を明らかにするとともに、本邦が有する課題を示しその改善策を提案している。新規技術を用いた医療機器の評価方法については、合意を形成するのは困難であり、疑義が付き纏いがちである。これに対し、国際規格の積極的策定がこのような問題に対する改善の一助になり得ると考え、現在策定中の集束強力超音波治療機器に関する IEC 規格の審議過程を詳説している。さらに、規格案において提案されている計測手法に生じたいくつかの疑義について触れ、それらを解消すべく行った評価実験の結果を示し、国際的な合意形成に如何に寄与したかを説明している点は高く評価できる。加えて、策定中の IEC 規格では論じられていない、機械的作用に基づいた集束強力超音波治療法について、機械的作用による発熱増強効果を有するトリガーパルス併用集束超音波に関する研究を行い、その評価方法を提案しており、新規性が高い。以上の内容で、先端技術を用いた新しい医療機器を世に広めるために国際規格が果たす役割および重要性を明らかにし、新規評価系の提案もしていることは重要なと思われる。

本博士論文は以下に示す 5 章で構成されている。

第 1 章では、国内医療機器の市場状況についてまとめ、輸入超過状態にあることを示している。中でも特に治療機器に関する国際競争力指数が一

60~50 ポイントと非常に低く、危機的状況にあることを指摘している。

国際競争力が危機的状況にあるという認識を基に、本邦が抱える課題と本研究の目的および意義について述べており、着眼点に優れている。

第 2 章では、集束強力超音波治療機器開発の歴史について触れた後、世界の現状について解説している。集束強力超音波の研究は、1940 年代初頭の John G. Lynn (Columbia University) らによる動物実験での超音波による脳組織破壊成功に始まり、1950~60 年代にかけては、William J. Fry (University of Illinois) らがパーキンソン病患者を対象として治療成果を上げたが、病変部に超音波を精密に集束させる技術や治療域をモニタする技術がなかったため、近年に至るまで研究は活発ではなかったと述べている。集束強力超音波治療器が製品化されるのはこれから約 50 年後となるわけだが、その理由として、イメージング技術の進歩やコンピュータの高性能化などに伴い、上記課題を解決する技術が実現化されたことが大きな要因であったと述べている。最初の商用集束強力超音波治療器製品は、1994 年に前立腺肥大症を適用とした装置であり、昨今では、2002 年に MR ガイド下集束超音波治療器として、子宮筋腫を適用とした装置が製品化されていることを述べている。これにより、機器の種別は治療域のモニタ方法によって大きく二つに分かれることとなり、MRI 装置と組み合わせにより MRI 温度計測機能を用いて治療域の温度上昇をモニタする治療装置 (MRgFUS: MR guided Focused Ultrasound) と、診断用超音波を併用しリアルタイムの超音波画像により治療域をモニタする治療装置 (USgFUS: US guided Focused Ultrasound) が存在し、装置コンセプトや運用形態に大きな違いがあることを述べ、第 3 章で述べる規格策定での対立構図を理解するまでの導入となっている。

超音波の熱的作用と機械的作用について述べ、熱的作用に基づいた集束強力超音波の原理について解説し、十分な分析ができていること、特に、いくつかの例で、パラメータの違いがどのような特性の違いとなって現れるのかを数値シミュレーションにより具体的に比較検討している点は評価に値する。

第 3 章では、国際標準規格の内 IEC 規格に着目し、その組織構成と規格の審議方法に関してまとめ、国際規格がどのようなプロセスで策定されるかを述べている。具体例として、日本提案で始まった集束超音波治療機器の国際規格策定について述べている。2006 年当時、集束強力超音波治療機器は中国、欧米の製品が世界的に普及しつつあったが個別安全規格は未制定の状態にあった。2007 年 7 月に中国から国内規格を IEC 規格に格上げする提案がなされた。一方、日本はオランダと共に新たな集束強力超音波治療の個別安全規格を立案し、IEC 国際会議で様々な議論を重ね、2008 年 9 月の投票において日本・オランダ案が中国案に 20 対 0 で審議候補として採択された。翌 2009 年に IEC 60601-2-62 としての開発が承認され、新たな規格として審議が開始された。しかし、その後、照射部位の同定方法についてフランス・イスラエルと日本・オランダの間での対立や、ドイツ・フランスからの集束強力超音波治療の定義を再検討すべきとのコメントにより照会原案の期限切れ失効

となる恐れが生じていた。度重なる議論を経てこれらの問題は解決され、2013年3月に最終国際規格案の承認投票が行われ、賛成16カ国、反対0カ国、棄権7カ国という結果になり、日本提案は国際規格として承認された。

国際規格の審議上で発生した疑義を解決するため、本研究にて実施した各種計測実験について述べ、結果的に規格審議の加速を促し、反対なしでの規格成立に寄与したことは前例がない。また、評価系開発を進める上での課題を指摘し、集学的な評価機関設立の必要性の提案は重要である。

第4章では、上記個別安全規格の範疇にない機械的作用を用いたトリガーパルス併用集束強力超音波治療法について研究および評価を行っている。超音波の機械的作用は、それにより生じるキャビテーションを用いた局所的な高温発生や発光、ラジカル生成など多様な振る舞いを示すが、一方で熱的作用と比べて明らかになっていない点が多分にあり、評価系開発の重要性を述べている。本研究では、今後機械的作用を用いた集束強力超音波の標準化も重要なと考え、トリガーパルス併用集束強力超音波治療法の *ex vivo* の評価を行っている。評価実験の結果、従来の集束強力超音波と比較して、凝固体積において、0.055mlから0.218mlと3.98倍になり有意差($p<0.0001$)を認め、凝固領域の扁平率において、0.545から0.397と1.37倍で有意差($p=0.004$)を認めた。これらの結果より機械的作用を用いた新規照射手法の有効性を示している。

機械的作用を用いた新規照射手法の評価は新たな試みであり、レギュラトリーサイエンスとして意義のある研究成果である。

第5章では、本研究の成果を総括し、国際標準化が安全性と性能の評価を行う上で重要であり、患者安全に直結するのみならず、機器の評価手法を明らかとすることで産業としての発展促進が期待されることを述べている。

本邦での評価系機関強化および人材育成が急務であることを指摘している点は非常に重要である。

以上より、本博士論文では、医療機器の規制にも用いられる国際標準規格の開発方法を分析し、集束強力超音波機器個別安全規格を具体例に標準化への取り組みに関してあるべき方向性を示した。医療機器の国際標準規格に関する具体的事例に基づく研究はこれまで例がなく、本研究は国際標準化に関する医療レギュラトリーサイエンスにおいて、極めて高い意義を有する。よって、本論文は博士(生命医科学)の学位論文として価値あるものと認める。

2013年7月

(主査) 早稲田大学客員教授、東京女子医科大学教授

医学博士(東京女子医科大学) 伊関洋

早稲田大学特命教授 医学博士(東京女子医科大学) 笠貫宏

早稲田大学教授 医学博士(慶應義塾大学) 池田康夫

早稲田大学准教授 博士(工学)(早稲田大学) 岩崎清隆