

海外医療機器の最新動向勉強会

MINCの会 X Medical Globe

第23回勉強会（2022年9月7日開催）メモ

1. 第23回勉強会プログラム

開催日時：2022年9月7日18:00から20:00

会場：オンライン（Zoomウェビナー）

プログラム：進行 コモンズ副理事長 柏野聡彦

1. 開会挨拶

丸岡 豊 国立国際医療研究センター病院副院長

今回は、23回になるが、13回からリモート開催となっている。リモート開催のため、日本全国からの参加が可能になり、すそ野が広がった。物足りない点は、直接対面で議論する醍醐味が失われ、参加者同士の交流が出来なくなっている。今後はハイブリッド開催にして、より多くの方々にこの会を楽しんで頂きたい。さらに、個人的な事として、私が開発しているデバイスについて、私自身が、この会で紹介できる事を願っている。

2. 来賓紹介・挨拶

3. 勉強会の進め方及び教材/海外情報誌「Medical Globe」について

前島 洋平 オルバヘルスケアホールディングス株式会社 代表取締役社長、日本医工ものづくりコモンズ監事、兵庫県立大学 特任教授
佐藤 崇 Medical Globe 編集長

4. 過去の勉強会での紹介機器のフォローアップ

5. 海外医療機器の動向紹介とディスカッション・記事紹介

座長：丸岡 豊 国立国際医療研究センター病院 副病院長 医工連携推進室長

福田 尚司 東京医科大学 心臓血管外科 教授

コメンテーター：

五関 統一郎氏 特許庁 審査第二部 医療機器 補綴・福祉機器技術担当室長

永石 哲也氏 特許庁 審査第二部 医療機器 治療機器技術担当室長

望月 修一氏 医薬品医療機器総合機構（PMDA）スペシャリスト

（1） InfraScan 社の POC の脳出血検知デバイス

Infrascanner、小児も適応に

新井 憲俊 国立国際医療研究センター病院 神経内科

（2） Dexcom 社が次世代 CGM Dexcom G7 の CE マークを取得。アボットの世界最小・最薄 CGM

FreeStyle Libre 3 が米国で承認

大杉 満 国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝科

（3） CAIRDAC 社が自己発電式リードレスペースメーカー ALPS を開発中

原 久男 国立国際医療研究センター病院 循環器内科

（4） 注目記事紹介

Neuton 社の高所恐怖症治療用 VR システムが中国で承認

6. 講評・閉会挨拶

谷下 一夫 日本医工ものづくりコモンズ 理事長

2. 勉強会の内容

2. 1 過去の勉強会での紹介機器のフォローアップ

（佐藤氏からの説明）

【第16回勉強会2020年12月開催】

PulseNmore社（イスラエル）が妊婦さんが自宅で使用できる小型超音波診断装置をイスラエルで発売

【特徴】

ユーザーのスマートフォンと接続して使用するデバイスで、デバイスの当て方をユーザーに指示するモバイルアプリと人工知能

（AI）により、ユーザーが操作して高品質の画像を取得し医師と共有できる。イスラエルと欧州で承認されている。22年5

月：GEヘルスケアが最大5,000万ドルを投資し在宅医療分野に参入

【第4回勉強会2018年5月開催】

Virtual Incision社（米）の手術支援ロボット「MIRA」、米国で承認申請中

【特徴】

単孔式腹腔鏡下手術（SILS）用のコンパクトな手術支援ロボット。1本の筒から2本の腕が出てきて単孔式手術が行える。

※以前の名称はRASD。22年8月：2024年に国際宇宙ステーションで模擬生体組織で試験を行うことを発表。MIRA

は、米国ネブラスカ大学とVirtual Incision社が共同で開発。今回の試験で、NASAは、ネブラスカ大学に10万ドルの研究費を提供。

2. 2 海外医療機器の動向紹介と討論

丸岡豊先生と福田尚司先生の司会によって、3件の海外医療機器の動向が紹介された。これらの3件の記事は、Medical Globe2022年4、5、6月号に掲載された内容である。

討論を始めるに当たって、司会の福田先生より、スマートウォッチに関して、コメントされた。「先ほど AMED の金子様から、スマートウォッチで心電図を計測する話があったが、国立国際医療研究センターに、2016年当時在籍していた当時、腕時計で心電図を測れないかという研究に取り組んでいた。国内の最大手の企業に打診したが、出来ないという答えであった。ところが、欧米では、優れたアイデアには、柔軟に研究費がつき、スマートウォッチで心電図を測る事が出来るようになってきている。残念だが、そこが、日本との違いであると感じた。」

さらに、知財状況に関して毎回コメントを頂いている五閑統一郎様（特許庁 審査第二部 医療機器 補綴・福祉機器 技術担当室長）からご挨拶を頂いた。

① 脳出血を検知できるコンパクトなポータブルデバイス—

InfraScan 社の POC の脳出血検知デバイス

「Infrascanner」、小児も適応に

(神経内科 Medical Globe2022年4月号)

まず、この製品に関して、前島先生と佐藤氏から、以下のような説明がなされた。

InfraScan 社 (米) は、ポイントオブケア (POC) で頭部外傷患者の脳出血を検知できるデバイス「Infrascanner Model 2000」について、2歳以上の小児を適応に加えて市販前届 510(k) を更新した。

【特徴】

近赤外分光法 (NIRS) を用いたハンドヘルド型のデバイスで、左右の前頭部・側頭部・頭頂部・後頭部に近赤外線照射した際の、吸光度の変化 (出血があれば吸光度が増加する) を検出することにより、脳出血が発生しているエリアの特定と重症度の評価を行える。

頭部全体をスキャンするのにかかる時間は 2 ~ 3 分で、頭皮から 3.5cm の深さまでの 3.5cc 以上の出血を検知可能だ。小児の場合、CT 検査を行う前に、Infrascanner で、検査する事で、発がんリスクを誘起する過度な被曝も回避出来る。成人用としては、2013年に米国で承認されていたが、この度、2歳以上の小児の適用を加えて、市販前届となった。私見であるが、夜間での小児の外傷の場合、放射線技師が CT 検査の是非を判断するが、その前に、Infrascanner を使うメリットがある。

【関連記事】POCの外傷性脳損傷 (TBI) 検査デバイスとしては、以下のような製品が開発されている。

BrainScope社 (米国) が開発した製品BrainScopeは、脳内出血の可能性と脳震盪の重症度を評価出来る。ハンドヘルド型の本体装置と頭部に装着するディスコの電極からなる。電極で取得した脳電図 (EEG) データを人工知能 (AI) のアルゴリズムを用いて分析し、脳内出血の有無を検知するとともに、0~100のスコアで脳の損傷の度合いを評価し、脳震盪の可能性をモニターに表示することで、医師による臨床意思決定を支援する。BrainScopeの使用によって、頭部CT撮影を行う必要性を30%削減できることが示されており、医療費の削減につながると期待される。現在、米国でのFDAの承認を取得済である。

このデバイスに関して、新井憲俊先生 (国立国際医療研究センター病院 神経内科) から、以下のように説明された。まず、一般的に臨床で行われている脳の検査は、画像検査と生理検査がある。画像検査には、CT、MRI、核医学検査 (脳血流シンチグラフィなど) がある。生理検査には、脳波検査、誘発電位検査 (聴性脳幹反射、感覚誘発電位、運動誘発電位など) がある。一番の問題点は、脳の検査は、時間と場所が必要で、さらに放射線技師が必要などの点で、簡便な検査ではない。例えば、脳波の検査は、10年くらい前は、大きな機械で、脳波室で行っていた。最近は、脳波計が小型化され、記録はペーパーレスになっている。持ち運び可能で、病棟に出張して記録可能、救急外来でも用意に記録可能。さらに、統計学的手法による解析方法も進歩している。救急外来では、ポータブル脳波計を使っており、救急搬送された意識障害や痙攣症例に役立っている。

関連記事で紹介されていたBrainscopeを調べてみた。米軍が、戦場で兵士の外傷性脳損傷 (TBI) を手軽に診断するスマートフォン用の新装置を試験している。(2015年7月30日) このデバイスで、TBIの診断が戦場の最前線でも手軽に行われるようになる。戦場では、死の場合、TBIの診断

を、頭痛や吐き気、光感受性などの症状発生に基づいて判断するという原始的な手法に頼っている。これらの症状が発生した場合に、CTの出番となるが、大型高価であるし、戦場に持ち込む事は出来ない。Brainscopeでは、脳波を記録して、QEEG measureから、コヒーレンス、左右差を評価して、診断に用いる。一般的には、脳出血の診断には、CTが有用。脳挫傷、外傷性くも膜下出血、急性硬膜下出血（脳の表面で出血する）、急性硬膜外出血などが典型的な出血となる。

Infrascannerは、このような出血を計測するデバイスだが、掌に収まる大きさで、2-3分で測定可能、3.5 cc以上の大きさで、脳表から2.5cm以内（頭皮から3.5cm以内）の血腫を検出できる。重さ400グラムで、持ち運び容易である。一方、近赤外分光法（Near Infrared Spectroscopy, NIRS）について説明を加える。近赤外光は、波長が800-2500nmの光で、測定対象に近赤外光を照射して、その吸光度の変化により成分を算出する。医学応用としては、ヘモグロビン・ミオグロビンは、酸素と結合した際の吸光度が異なる点を利用したパルスオキシメーターが有名である。大脳皮質の血流量、酸素消費などの計測にも用いられる。近赤外線光を用いた血中ヘモグロビン濃度変化計測から、出血内のヘモグロビン濃度が高いため、血管外の血液は、血管内の血液よりも吸光度が強くなる。装置は、Diode Laser, Silicon Detectorから構成され、吸光度の違いによる血腫を検出する。左右4か所、合計8か所で測定する。左右の光学濃度の差異が、0.20以下だと血腫があり、0.20以下だと正常と診断する。軍隊以外では、ICU、激しいスポーツ、救急外来、遠隔地で使える。

論文も多く出ていて、レビューもある。NIRSを外傷性頭蓋内出血例で検査は、2291例、特にprehospitalで有用。陰性例では、頭蓋内出血は否定的でCTは不要かもしれない。陽性ならば、頭部外傷患者を開頭術可能な医療機関に搬送すべきかどうかの判断になるかもしれない。感度特異度が高い結果が出ている。2022年8月のJ. Neurotraumaでも有用性が出ており、CTと比較して感度特異度が高いデータを示している。

私見としては、手軽で短時間で測定可能であり、救急隊や激しいスポーツ（格闘技やフットボール）をすぐに診療する医療者には良いかもしれない。救急外来が混んでいる際のCT撮像のトリアージ（重症度や治療緊急度に応じた傷病者の振り分け）になると感じた。CTに慣れているので、病変を見逃さないのか本当に大丈夫かとも感じた。さらに、NCGM救急専門医の意見を伺ったが、アルコール酩酊などの不穏の患者や小児で検査が難しい例では、スクリーニングとして良いのではないかと、興味深いという意見であった。

次に知財特許に関して、特許庁の五閑様から、コメントを頂いた。関連特許が紹介された。Infrascan社から、2009年に出願され、2011年に特許成立している。US8060189B2発明の名称は、血腫検出のためのシステム及び方法。米国以外では、パテントファミリーとして出願されており、その後各国での出願となるが、最終的には米国のみの特許となっている。請求項の中に、a hand held probeが入っている。

PMDAの望月先生から、以下のようなコメントを書面で頂いている。2010年4月に初代のModel1000がDe Novo 510(k)（デノボファイブテンケー）で臨床試験（CTとの比較：383例）の結果を付けてFDA承認されています。その後Model1000の同等品としてModel2000が2013年に承認、Model2500が2020年にFDA承認されました。2022年2月にMedel2000と2500が小児の臨床試験（年齢6か月～18歳：344例）を付けて小児の適応を取得しています。国内に導入する場合には、臨床試験が添付できるかどうか（国内と同等のGCP基準で行われGCP調査が可能かどうか）、人種差・医療環境差などが外挿可能かどうか、などによりますが、それらがクリアできれば国内試験なしで海外試験のみでの申請が可能なる場合もあり得ます。海外試験を国内申請に使用したいとお考えの場合には、まずはPMDAにご相談いただければと思います。

本装置は、近赤外線を使っているが、医療では広く使われている光である。そこで、近赤外線について、電気通信大学脳・医工学研究センター長正本和人先生から以下のような捕捉説明がなされた。近赤外線は、生体組織では透過性が高い光で、生物学的光の窓と言われている。ヘモグロビンと水の吸収が低い部分に相当する。本装置の原理の論文は、Shankar et al. J Neurosurg 79:43-47,1993である。血腫を検出できるという論文であるが、ラストオーサーのChanceは、Biomedical photonicsの創始者と言われている方である。この点から、本装置は、学術的にも確立されている。血腫がある部分と無い部分の吸光度の違いで、血腫を検出する。血腫の厚みに比例して、吸光度が上がる。その後、2010年のJ Neurotraumaに、本装置の臨床評価の結果が掲載され、血腫の有無の境界の指標が、0.2と示されている。光の場合には、絶対値計測が出来ない。脳組織は対称に出来ているので、正常な反対側の吸光度と患部の吸光度の比が指標になる。2010年のBrain Injuryに、本装置がスクリーニングに使えるという論文がスペインから出され、その後、米国、イタリア、オランダ、中国から良好な結果が出されている。2019年に出されたレビューJ Biomedical Opticsでは、これまでのデータを総括しているが、CTに置き換わるものではないが、トリアージが主目的となる。両側に病変がある場合は、検出できない。頭蓋からの出血とは鑑別出来ない。

【金子様から質問】医療用としては、示された通りと思う。米国での活用例として、スポーツが挙げられているが、そのような場合には、医療機器として販売されているのか。医療現場以外での普及の可能性は如何か。

【佐藤様の回答】この装置は、医療機器として承認されている。スポーツの現場でも、医療者が使用する事になる。

【金子様のコメント】日本の AED のような位置づけは如何か。

【福田先生のコメント】AED は、医療機器だが、一般の人も使っている。

【金子様のコメント】AED のように使えたら、広く普及するのではと感じた。

【福田先生のコメント】私の専門領域では、体外循環で、全身循環を進めた時に、脳の酸素飽和度を近赤外線ですり、足の筋肉の酸素飽和度を測る事がある。その結果を見ながら、脳だけとか、足だけとかの循環を始める。循環開始の結果として、脳や足の酸素飽和度が増加する。ただ、意図している事と違うことがある。筋肉は繊維過ぎて使いにくいという事があるのか。

【正本先生の回答】光の接触点は、感度が高い。動きに敏感。センサーに近い部分には、敏感であるので、動きがあると信号が入ってしまう。電気的ノイズには、光は強い。

【谷岡様の質問】薬事的にいうと、非観血的装置の分類になる。添付文書に違いが明記されるのでは。

【厚労省高畑様の回答】米国では、一般用と医家向けとがあるが、本品は、医家向けである。スポーツの場合でも、恐らく救急隊員やチームのドクターが使うのではと想像する。

【厚労省村上様の回答】本品の FDA のデータベースを見てみたが、医療従事者によって使われる事になっている。もう一つは、医療従事者の指示の基、トレーニングを積んだ者が使う。米国でも医家向けの扱いになっている。

【谷下の質問】原理的に考えると、3.5 cmの深さまで検知できるというが、今回の目的は外傷性の出血を検知する。原理的に考えた時、脳血栓の有無を検知できる可能性があるのか。

【新井先生の回答】脳表の血管が詰まって脳梗塞になる事は殆どない。脳の深部の血管が詰まる事が多いので、脳血栓に

対しては、有効ではないのではと思う。表面的な出血や病変に向いている。

②低侵襲かつ持続的にグルコース値を測定出来るモニター

【糖尿病内分泌代謝科】Medical Globe 2022 年 4・6 月号掲載

まず、この製品に関して、前島先生と佐藤氏から、以下のような説明があった。

(1) Dexcom社

Alphabet 社傘下の Verily Life Sciences 社と共同開発した

持続グルコースモニター (CGM) 「Dexcom G7」の CE マークを取得。

【特徴】

CGM は、糖尿病患者が、血糖値の日内変動をモニターする目的で使用。センサーを体表面に貼る事で、スマートフォンなどの端末にリアルタイムでデータが送られる。これまでの製品 G6 で、センサーとトランスミッターが別になっていたが、G7 では、パッチ型センサーとトランスミッターが一体化したオールインワン本体と、レシーバー、モバイルアプリから構成される。センサーを装着する部位は、上腕部、腹部である。測定したデータは、アプリをインストールした端末に自動的に送られる。連続使用日数は最大 10 日間で、指先穿刺によるキャリブレーションは不要。妊婦を含む 2 歳以上の患者が使用でき、G7 は、G6 に比べて、60%小型化している。センサーのウォームアップ時間は 2 時間から 30 分に短縮した。

(2) アボット社

アボットの リブレ 3 は、現在日本で使われているリブレの進化版。上腕部にパッチ型センサーを貼るが、その大きさは、従来型と比較して、直径が 35mm から 21mm に、厚さが 5mm から 2mm に、大幅に小型化されている。測定した血糖値は、1 分毎に、スマホに自動転送され、患者のリアルタイムのデータを確認アラートできる。従来型のリブレについては、今年の 9 月から診療報酬が認められ、1 型、2 型問わずインシュリン療法を行っている全ての患者に適用が拡大されている。医療現場でも動きやすい状況になっている。

関連記事として、今回は、Dexcom 社とアボット社の歴代製品を比較してみた。リブレの形状は、1 から 3 までワンピース構造 (一体型) であるが、Dexcom では、G7 で、一体型となった。両者は、新製品で、一体型でリアルタイム CGM となり、共通化している。サイズだが、歴代リブレは、小さくて薄い特徴があるが、Dexcom は、G7 で、少し小型化した。使い勝手を

左右する装着可能日数と使い始めのウォームアップ時間は、リブレは、全製品で、連続装着期間は、14日間で、ウォームアップ時間は、1時間である。Dexcomでは、G6,G7とも装着期間は、10日間であるが、G7では、ウォームアップ時間は、30分と大幅に短縮している。次に、最も重要な性能である測定精度を示す平均的絶対的相対的精度MARD（値が低い程高精度）の値が、両社とも、精度が向上している。現時点では、リブレ3が7.9%で、最も精度が高い。最後に承認状況であるが、欧州では、全てのモデルが承認されている。米国では、G7以外は承認済み。日本では、リブレ1, G6が承認されている。従来アボットは、間欠式、Dexcomは連続式であるが、日本では間欠式のモニターの保険適応が可能になった。CGMは、単体で使用するのみならず、インシュリンポンプと連動して使用する事もあるので、単体、連動など市場を大きく変えて行くので、両社のような大手CGMメーカーの動向が注目される。

次に、血糖値センサーについて、糖尿病分泌代謝科の大杉満先生から、コメントを頂いた。まず、血糖値センサーやインシュリンポンプ製品の動向に関して説明された。

インシュリンポンプが、皮下に5mmほどの所に、カニューレを刺して、インシュリンを徐々に浸透させるか、食後にインシュリンを必要とする場合、機械の操作でインシュリン投与を行う。一度皮下に入れてしまうと変更や繰り返しが出来ない。人間のインシュリンの出方は、その時の血糖や、他のホルモンの値によって変わる。理想的には、I型糖尿病のような場合、インシュリンポンプは血糖コントロールで優位性があるし、低血糖の回避にも優位性がある。患者個人が値を見て、対応するCGMは、かなり遅れて入ってきた。医療者が患者に取り付けて、値を推測するProfessional CGMから普及した。iPro2システムでは、14日間モニターして病院に送り、血糖の変動が見れる。患者用のパーソナルCGMは、インシュリンポンプと連動するものしかなかった。指で血糖を測る場合、頑張っても1日に、4回が限界。その場合には、食前の低血糖や、食後の高血糖を気づく事が出来ない。CGMにより明らかになる血糖値変動が、治療に有効なデータとなる。

リブレの初代で、今広く使われている。貼る場所に、電極に相当する部分が5mm程皮下に侵入され、血糖値が、専用のリーダーで読める。このデバイスの有用性として、低血糖の状態が分かる。I型糖尿病の場合、低血糖(<70mg/dL)が問題となる。1日の低血糖発現時間(ベースラインからの変化量)は、IMPACT試験で、1時間20分くらいである。低血糖の時間が短いII型糖尿病でも40分である。さらに、HbA1cの値が、I型では余り変わっていないが、II型のReplace試験では、下がっている。結果として、血糖自己測定回数が激減するが、血糖の確認回数は増える。保険とし

ては、インシュリン注射を行っている場合、間欠スキャン式持続血糖測定器によるものと同じ保険点数がつく。

その後、間欠スキャン式持続血糖測定器であるFreeStyleリブレで専用のリーダーで読み込む時代から、スマホで読めるようになった。患者が装着して、血糖のデータを誰が見る事が出来るかを選択する事が出来る。持続血糖測定器CGMでは、メトロニック社の製品が大半を占めているが、センサーだけを装着して使う事も可能。DEXCOMの製品は、日本で直接販売されていないで、テルモが販売している。DEXCOM G6は、日本で保険償還されている。G7は、トランスミッタが装着されて、さらに小型化されている。皮膚への装着面積が大きいとかぶれやアレルギー反応を示す人が多い。小型の方が優位性ある。

このような技術の普及の様子として、保険収載される現在では10962名の使用者がいる。(メトロニック社のデータ)米国では、40万人が使っている。

CGMセンサーの精度は、MARDで表される。 $MARD = (CGM - SMBG) / SMBG \times 100\%$ 現在では、殆どの製品のMARDは、10%以内に納まっている。

2018年に、予測低血糖自動停止型インシュリンポンプが出た。低血糖になったら、インシュリンポンプを止めるというデバイスが現れて、日本でも使われている。さらに進んで、2022年1月に販売されているHybrid Closed-Loop system MiniMed 770Gでは、血糖値の大きな変動を感知して、インシュリン投与量を調節する。インシュリン追加量を決めるのは自動ではない。

次に知財特許に関して、特許庁の五閑様から、コメントを頂いた。関連特許が紹介された。皮膚の装着されたパッチからデータ転送するという技術には、多数の出願がある。DEXCOMから、2013年に特許出願がる。JP6651356B2の他多数の出願がある。各社は、周辺の様々な技術を抑えている。Abbott社でも、世界各国に多数の特許を出願している。通信技術を中心に特許を取っている。確立した分野の中で、様々な改良をして、特許を取るという競争をしている。

PMDAの望月先生から、以下のようなコメントを書面で頂いている。国内ではDexcom G6までが現状承認され使用可能となっています。G6はSMBGによるキャリブレーションが一定期間不要という点が大きな変更点でG7も同様のようです。CGMについてはTIR(血糖が適正範囲に入っている時間)やMARDによる評価が必要のため、臨床試験が必要になると思います。リアルタイムCGMについては低血糖を含むリスクがあることから、日本糖尿病学会から適正使用指針を発出の上、保険適応についても施設基準・適応患者について縛っている状況です。医療機器の審査においては特に使用者(医療者)の技量が治療結果につながることも踏まえ、学会

と共同の上、施設基準や術者基準を含む適正使用指針等を
だすことによるリスクコントロールを行うことがあります。

【厚労省高畑様のコメント】ご説明頂いた中で、携帯用リブレ
2に関しては、現状販売されていない理由は不明。

【大杉先生】リブレ3を導入する予定なので、リブレ2を販売す
る予定はない。リブレ1, リブレ2は、血糖値を測るという目的
だけだが、リブレ3になると、データがスマホに飛んできて、アラ
ームになる。これから保険適用に当てはまるかどうかは、今後の議
論になる。

② 心臓の動きを利用して発電するリードレスペースメーカー

【循環器内科】Medical Globe 2022年5月号掲載

まず、この製品に関して、前島先生と佐藤氏から、以下のよう
に説明された。

CAIRDAC社が自己発電式リードレスペースメーカー
「ALPS」を開発中。CAIRDAC社（仏）は、約1,850万ドルの資金調達に成功し、心臓の動きで自己発電する二つ一組のリードレスペースメーカー「Autonomous Leadless Pacing System (ALPS)」の開発に充てる。

日本の臨床でも使用されているマイクラというリードレスペースメーカーと同様の外観。ALPS製も、心室リードのない円筒型のデュアルチャンバ型ペースメーカーで、カテーテルを用いて右心室と右心房に1つずつ留置する。心臓が収縮する度に、圧電技術によって運動エネルギーを電気エネルギーに変換し、継続的に電力を供給する。リードとバッテリーがないため、感染リスクも抑えられ、電池寿命による再手術が不要で、15年以上使用できる。現在開発中で、これからヨーロッパで臨床試験を予定。

【臨床試験情報】

プロトタイプを用いた動物実験に成功。

2026年のCEマーク取得をめざし、

20～30人を対象とした欧州での臨床試験を

18カ月以内に開始予定。

自己発電なので、バッテリーを寿命を気にすることなく、この点で患者にメリットがある。このような自己発電機構は、ペースメーカー以外にも応用が可能であろう。

関連記事として、海外で開発中のリードのある自己発電ペースメーカーとデュアルチャンバのリードレスペースメーカーを紹介する。

まず上海交通大学が開発しているリードあり自己発電ペースメーカーを紹介する。圧力を加えられると電圧を生じる圧電

素子を柔軟性のある樹脂フレームで覆った発電器、リード、バッテリーレスの本体装置からなる。心膜内に植込んだ発電器が心臓の拡張期に圧迫されることによって発電する。

次は、米国のアボットのリードレスデュアルチャンバ式ペースメーカーである。カテーテルを用いて留置する、心室リードのない二つ一組のペースメーカー。右心室と右心房に1つずつ留置し、アボット独自の通信技術implant-to-implant (i2i) によって同期させる。現在、臨床試験中である。

この記事について、循環器内科の原久男先生より、ご説明を頂いた。ペースメーカーの基本から概説された。心臓は、電気刺激で動いている。心室と心房の4つが連携をとって動く事で、心臓から全身に血液を送っている。心臓は、洞結節から発する電力によって、刺激伝導系が賦活化されていく、これにより心臓が収縮する。心臓の中に電線が入っていると考えればよい。不整脈は、医師でも苦手な方が多い領域である。まず心電図を見たならば、心拍数で考える。頻脈、徐脈、その他と不整脈が分類されている。徐脈は、電気の流れがゆっくりとなる。普通は、50から100回/分だが、50未満で、20、30になると心臓が働かない状態になる。心臓から血液が十分に全身に送られないので、脳虚血となり、意識消失、めまい、痙攣となる。また頻脈で怖いのが心室細動といわれる不整脈である。脈が不規則となり、心臓が痙攣している状態で、止まっているのと同じになる。そのような時には、AEDで電気ショックをかけて元に戻す。今は植え込み型除細動器によって、不整脈が出ると、それを感知して自動的に心臓に電気ショックをかけてくれるデバイス治療がある。

ペースメーカーは鎖骨の下の皮下に留置した本体と心臓内に留置したリードからなり、本体で発生させた電気刺激をリードを通して心臓に伝えて心臓を動かす器械である。主に脈拍が遅くなる疾患が適応になる。ペースメーカーには多彩な機能が、個人に合わせた設定が可能。設定変更や電池残量のチェックは専用の装置を本体に当てるだけで行うことができ、植え込み後は6～12ヶ月に1回外来でチェックする。心臓は1日約10万回拍動して全身に血液をおくり続けている。心臓の拍動が遅くなったり、一時的に止まってしまうとめまいや失神、心不全が起きる。ペースメーカーはこのような徐脈（洞不全症候群、房室ブロック）に対する治療方法である。

除細動器は、電気ショックをかけるために、電気を多く使う。徐脈に対するペースメーカーが約25gに対して、頻脈に対応する除細動器は、約80gである。心室頻拍や、心室細動という危険な不整脈に対する治療器である。

ペースメーカーの開発の歴史をたどると、1958年に初めての

夫きなペースメーカーが現れたが、体内に植え込む物ではなかった。1960年に、体内に植え込むペースメーカーが出て来た。1986年以降では、大体現在と同じようなタイプとなっている。ペースメーカー自体も進化しており、Rate responseという患者の動きに合わせて、自動的に調節が可能となっている。またより小型化している。2016年には、マイクラというリードレスペースメーカーが上市された。Nanostim（アボット社）、Micra（メトロニック社）の2社のリードレスが登場した。Nanostimは、先端にスクリューがついており、心臓の壁に植え込む。Micraは、羽がついており、心臓の壁に引っ掛ける構造となっている。両方とも同時期に販売されたが、Nanostimは、電池消耗の問題から、一旦撤退した。その後改良を加えて、米国では再認可されている。日本では、現状Micraしか使用できない。Micraは、心臓の中隔に向けて植え込む。体積1cc、重さ1.75gなので、これまでのペースメーカーよりも格段に小さい。電池が、銀酸化バナジウムリチウム電池で、寿命が12年という。実際の植え込み後の患者さんを見ると電池寿命は7-8年といった印象である。心臓の中には、プルキンエ線維が密に存在している。フックで、この線維に引っ掛ける事で安定させる点で、優れた方法である。Micraは、2017年に、日本のGood Design賞を受賞している。国内では、18000例、新しいAV typeでは2500例が植え込まれている。現在の日本では、新規ペースメーカーの7%がリードレスとなっている。2019年では、世界で55000件が植え込まれた。2016年に、CEマーク取得、2017年4月にFDA承認、同年2月にPMDA承認、保険償還は、同年9月である。現在約60か国で使われている。

従来のペースメーカーは、感染の問題が常にある。感染性心内膜炎では、リード線に沿って雑菌が体内に入り、ひどい場合には、敗血症になる。骨と骨との間の血管に植え込むが、こすれてリード断線が生じる。植え込む時に、肺に針をさして、気胸となる。その他、ポケット感染、血腫、血栓症、三尖弁閉鎖不全などの合併症が起きる可能性がある。その結果、従来のペースメーカーとは異なる低侵襲のデバイスが望まれた。日本では、2021年に、VVIリードレスペースメーカー植え込みの推奨とエビデンスレベルというガイドラインが発表された。リードレスペースメーカーの利点として、感染が、リード挿入ペースメーカーに比べて少ない可能性、術後早期に日常動作を行う事が出来る点、体外からのペースメーカー植え込みは分からず、美容上、手技が早い（40分程度）などがある。一方、リードレスにも欠点や合併症がある。本体（電池）は抜去不可であり、電池消耗の際には新たな本体留置が必要となる。（本体の

抜去不可のため、電池消耗に際しては新たな本体留置が必要。これまでに3個留置された報告がある。）心室へ押し当てながら留置するため、心穿孔の合併症がある。

今後、徐脈性不整脈の非薬物治療において、リードレスペースメーカーが第一選択になることは間違いないと考える。この植え込み手技に習熟する必要がある。

Micraには、AVとVRがある。AVは、Atrium Ventricularで、両心室を認識して動かす。非常に優秀なデバイス。今までは、デュアルチャンバーで、リードが2本で、右心房と右心室の両方に電極を設置して、心房の収縮活動を、心房電極を用いて電気信号として検知するシステムであった。心房の収縮活動に伴う血流の動きを心室内の加速度センサーを用いて、メカニカルな信号として検知する。その結果、心房心室同期を確立できる。メカニカル信号による心房収縮の検出の原理は、センサーによって3方向のベクトルの方向を検知し、ベクトルの組み合わせによって、一番血流の信号を得られやすい所を選ぶ。心電図と加速度センサー波形とを組み合わせ、整流処理をして、メカニカル信号を抽出する事が出来る。メカニカル信号でA4という心房収縮（心房収縮による心室への血液流入、心エコーにおけるA波のタイミング）を検知して、ペースメーカーを働かせる。その結果、心房収縮と心室収縮とが連携する事ができ、より高い心拍出量を得る事が出来る。心房メカニカルセンシングによって、どの位の房室同期が実現出来るのかに関しては、房室同期率は、中央値が94.3%、平均値が、89.2%であり、同期する事で、1回拍出量の改善が、8.8%増加した達成した。

本日紹介のデバイスは、圧電技術によって、運動エネルギーを電気エネルギーに変換して、継続的に電力を供給できる。小さなデバイスが、自家発電できれば、15年以上使える。若い患者にペースメーカーを入れるのは、懸念があるが、長寿命ならば、若い人にも使いやすい。今後この企業が、臨床医試験を開始予定である。ペースメーカーとしては、メトロニック社は世界有数の企業で、他にもアボット、ボストンがある。大手企業が、このような技術を買収して、世の中に出して行くのではないかと感じている。リードレスが出てペースメーカーの環境も変わってきている。さらに電池消耗を回避するデバイスが出てくると、このような小さなデバイスを心臓内に植え込む事が当たり前の時代になるのではないかとと思われる。

従来のペースメーカーから、技術の進歩に伴い、その様相が変化している。従来の植え込み型ペースメーカーのデメリットを回避するデバイスが登場。即ち、リードレスペースメーカーが登場し、ペースメーカーの小型化・挿入手技の簡略化に成功し

た。一方、小さいが故の電池消耗や機能不足の問題があり、更なる技術革新で、その問題点の修正が行われている。これらの技術が、海外で進んでいるように見えるが、このような小型化できる技術を持っている企業は、国内で沢山あると思われる。海外企業がでしか出来ない状況は、悔しく感じる。

次に知財特許に関して、特許庁の五閑様から、コメントを頂いた。関連特許が紹介された。CAIRDAC社から、10数件の特許があり、本件に関する特許も複数ある。2018年に出願され、2021年に登録された最近の技術である。米国、フランス、ヨーロッパに出願されている。デバイスの一端に重りがあり、内部の発電素子が心臓の動きのセンサーとして働き、充電も行う。リードレスカプセルインプラントと書いてあり、ペースメーカーに限定されていない。従って、ペースメーカー以外への展開の可能性もある。

PMDAの望月先生から、以下のようなコメントを書面で頂いている。心腔内に留置するリードレスペースメーカーはメドトロニック社のMicra(マイクラ)が国内で承認されている。審査報告書が公開されているので一度ご確認頂きたい。日本を含めて実施された国際共同臨床試験(植込み例660例)が添付され審査承認されている。発電機構については1970年前後にラジオアイソトープ電池を使用したペースメーカーが欧米で臨床試験を行ったとされている。また体温による温度差を利用した電源の研究報告もある。

【福田先生】リードレス、ペースメーカーの部分については、原先生から分かりやすくご説明を頂いたが、発電する部分について、特に圧電技術について、今回はご参加頂いている株式会社村田製作所医療ヘルスケア機器統括部の伊佐孝彦様からコメントを頂きたい。

【伊佐様からのコメント】当社は、電子部品のメーカーで、2017年から医療機器分野に参画して、現在医療・ヘルスケア機器統括部で、販売を担当している。弊社では、圧電セラミックス、圧電フィルム、MEMS中の圧電薄膜や厚膜のような部品を製造している。様々なものから、エネルギーを見出す事を、エネルギーハーベスティングと言われている。周りの環境から微小なエネルギーを収穫(ハーベスト)して、電力に変換する技術の事で、別名環境発電技術と呼ばれている。国内には、エネルギーハーベスティングコンソーシアムが設立されている。主な動力源として、太陽熱、太陽電池、熱電発電がある。今回は、心臓の機械的な振動を電気に変換する圧電技術が採用されている。圧電素子では、機械エネルギーを電気エネルギーに相互変換する。素子を押して、微小な電力が発生する。その逆もある。電機エネルギーを素子に加える事によ

て、素子の変形する。古くは、インクジェットプリンターのヘッドにも使われていた。100円ライターの着火に、圧電素子が使われていた。課題としては、得られる電力が微弱で、振動では μW 単位の電力しか得られないし、不安定である。

今回のリードレスペースメーカーに必要な電力は、248mAhである。ざっくり計算すると、約 $10\mu\text{W}$ の電力が必要。ネット情報では、自動巻き腕時計の振動を電気に変換する部分を取り出し、60Kgのブタの心臓のペースメーカーのバッテリーとして取り付けたら、 $52\mu\text{W}$ の電気を生み出す事が出来たという記事を見つけた。圧電素子を使用して発電する時の要素は、素子の圧電定数(変位と発生電力との関係)、素子の体積(面積)、変位量、変位速度、変位周波数($\sim 1\text{Hz}$)である。

まとめとして、(1)「心臓鼓動が十分な発電量になるのか」がポイント、現状のペースメーカー用電池の消費電力は $7\mu\text{W}$ (約 $10\mu\text{W}$)が基準。(2)ブタの心臓における「腕時計型発電」で、 $52\mu\text{W}$ を達成との報告はある。消費電力 $7\mu\text{W}$ を満たす「発電方法」であれば、「圧電方式」に拘わらず、適用可能性がある。(方式の選択は、心臓のどの部位で、どのような機械振動から発電するか次第)(3)PMの安定動作を行うには、蓄電デバイスが必要では?(キャパシタ/バッテリー)ただ、「発電した交流エネルギーを電池充電する場合には、直流変換」する必要もあり、「交流→直流変換→直流充電回路→電池」と、充電時に変換効率が低下する。また、「電池→パルス発生回路→パルス」と、ここでも変換効率が低下する。この変換効率低下を加味した「十分に余裕がある発電量」が不可欠。変換効率低下を加味すると、10倍~100倍の発電量($100\mu\text{W}\sim 1000\mu\text{W}$)が必要になりそう。最近のPMはQOL向上等のため、「可変型PM」が登場している。内蔵している加速度センサーからの信号で、「センシング→制御→変換」に必要な電力も供給できるか。

2. 3 注目記事紹介 高所恐怖症に対するバーチャルリアリティを用いた暴露療法

(Medical Globe 2022年4月号)

— Neuton社の高所恐怖症治療用VRシステムが中国で承認

NeutonHealth社(中)は、上海メンタルヘルスセンターと共同開発した、高所恐怖症に対する仮想現実(VR)技術を用いた暴露療法システム「SpecicFear Rehabilitation Training Software」について、クラスIIの医療機器として中

国の承認を取得した。

【特徴】

VR ヘッドセットを装着した患者に、精神科医や心理療法士の監督下で恐怖を引き起こす特定の状況を再現した光景を見せたり、課題を与えたりすることで、過剰な恐怖感を是正できる。

【臨床試験情報】

VR による治療を受けた高所恐怖症患者に

アンケートを実施

→ 高所に対する不安や回避行動が50%減少

この注目記事に関して、PMDAの望月先生から、以下のコメントを頂いている。

VRを用いる疾患治療については、2021年11月に Applied VRの開発したVRプログラム「EaseVRx」が「慢性腰痛」治療用としてFDAでDe Novo承認されている。VRによる認知行動療法を行う機器で、臨床試験として179例の無作為化比較試験が行われている。国内でもBiPSEE社がうつ病治療への活用を目指して開発中、ジョリーグッド社も認知行動療法を活用したVRプログラムを開発中と報道されている（9月2日付読売新聞「医療ルネサンス30年」）。

VRを用いる機器の審査も他の医療機器と変わることはなく、疾患の治療や診断に寄与することについて有効性安全性が科学的に評価されることが重要である。ただし海外試験の受け入れについては先にお話した人種差、医療環境差に加えて、VRを見た際どのような認知をするのかについて、言語の違いや文化背景の違いが影響すると思われる。この部分を外挿することは一般的には困難と思われるため、日本語バージョンでの国内での臨床試験（もしくは国際共同試験）を行うことが必要かと思われる。また国内メーカーが海外展開する場合も同様な議論が出てくる可能性もある。

プログラム医療機器については「医療機器の該当性」「薬事」「保険」について一元的に受け付ける「SaMD（さむでい）総合相談」があるのでぜひご利用頂きたい。

（文責：谷下一夫 日本医工ものづくりコンズ理事長）
