

ヒトを対象とした脳・神経科学研究を倫理的に計画・実施するための指針 (2025)

日本神経科学学会倫理委員会

花川 隆（京都大学）

貴島 晴彦（大阪大学）

福士 珠美（東京通信大学）

松本 理器（京都大学）

1. はじめに
2. ヒト脳・神経科学研究の目的と科学的・社会的意義
3. 本指針の目的
4. 各非侵襲的研究法の倫理的特徴と検査指針
 - A. 脳磁図（Magnetoencephalography, MEG）
 - B. 非侵襲脳刺激法（Non-invasive brain stimulation, NBS）
 - C. ポジトロン断層撮影法（Positron Emission Tomography: PET）／シングルフォトン断層撮影法（Single-Photon Emission Computed Tomography: SPECT）
 - D. 機能的磁気共鳴画像法（functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI）
 - E. 近赤外線分光法
 - F. 神経心理学的研究
 - G. ブレインマシンインターフェース（Brain machine interface, BMI）とニューロフィードバック
 - H. ゲノムないし遺伝子解析を含む研究
 - I. 脳深部刺激法（Deep Brain Stimulation, DBS）
 - J. 経頭蓋超音波刺激法（Transcranial Ultrasound Stimulation, TUS）
 - K. 頭蓋内電極記録法
5. 研究計画案の客観的審査法
6. インフォームド・コンセントについて
7. 研究対象者の個人情報の保護について
8. 学会・学術誌での成果発表に関する注意

1. はじめに

人の脳における機能局在は、従来、外傷や血管障害によって脳の一部に器質的損傷を被った患者が示す臨床症候を詳細に観察することによって推測されて

きた。この臨床症候には、運動麻痺、感覚脱失、失語症、記憶障害などのような神経脱落症候（陰性症候）と、てんかん発作の部分症候として見られるような陽性症候（例えばけいれん）とがある。また、このような局所脳機能は、難治てんかん患者の外科的治療に際して、大脳皮質の表面を電気刺激することによって生じる現象からも推測されてきた。しかしながら、このような臨床症候と病変部位との対比のみでは、一定の部位がその機能にとって重要な役割を果たしていることは推測できても、脳内の異なった構造間の機能的つながりやネットワーク機構についての実体を把握することは困難であった。特に、神経脱落症候が回復・改善していく際の機能代償や再構築の過程については、臨床的には最も重要な問題であるにも拘わらず、それに関する研究は症例の観察だけでは極めて困難であった。

最近30年間ににおける各種テクノロジーの開発と発展によって、人の脳の働きを目に見える形で研究することができるようになってきた。その中には、頭皮上から脳電位または脳波（electroencephalogram, EEG）あるいは脳磁図（magnetoencephalogram, MEG）を記録して、種々の脳機能に伴う皮質の電気活動を解析する電気生理学的方法と、最近広く用いられるようになった経頭蓋磁気刺激法（transcranial magnetic stimulation, TMS）や経頭蓋直流電気刺激法（transcranial direct current stimulation, tDCS）による非侵襲脳刺激（non-invasive brain stimulation, NBS）、そして放射性同位元素を用いるポジトロン断層法（positron emission tomography, PET）およびシングルフォトン断層法（single-photon emission computed tomography, SPECT）の核医学的手法、さらに特に最近多く用いられている磁気共鳴機能画像法（functional magnetic resonance imaging, fMRI）、および近赤外線を用いる光イメージング法（optic imaging）があげられる。このような研究手段は、いずれも程度の差こそあれ、研究対象者¹にはほとんど侵襲を加えないものであり、そのため非侵襲的検査法（non-invasive studies）と総称されている。このような検査法はそれぞれ独自の特徴を有しており、その中でも電気生理学的検査法は、磁気刺激法も含めて、脳機能に関する比較的詳細な時間的情報を提供してくれるのに対して、それ以外の狭義の脳機能イメージング法は比較的精密な空間的情報を与えてくれる。

日本神経科学学会では、ヒトを対象とする医学的、心理学的研究における研究対象者保護意識の高まりと、ヒト脳を対象とする生命科学・医学系研究の法的整備に応じて、学会指針の策定と改訂を重ねてきた。この間、疫学研究に関する倫理指針（2007年文部科学省・厚生労働省告示第1号）及び臨床研究に関する倫理指針（2008年厚生労働省告示第415号）を統合した、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（2014年文部科学省・厚生労働省、2017

年2月28日一部改正)が定められた。これは、人を対象とする医学系研究の実施にあたり、全ての関係者が遵守すべき事項について定めたものである。2017年には、臨床研究法が公布され、人を対象とする医学系研究の中でも、「医薬品等を人に対してもちいることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究」としての臨床研究の実施手続きや情報公表制度などが定められた。さらに2021年には「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」として統合された。国民の健康の保持増進又は患者の傷病からの回復若しくは生活の質の向上に資する知識を得ることを目的とする場合には、この「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守する必要がある。この指針では、医学系研究の多様な形態に鑑み、基本原則のみが提示されていることから、夫々の領域において、原則を踏まえた具体的かつ適切な対応指針がのぞまれる。実際、神経科学の進展に伴い、ニューロフィードバック (Neurofeedback) や Brain Machine Interface (BMI) 研究に見られるように「ヒト脳機能の非侵襲的研究」が「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」あるいは「臨床研究法」の対象となる医学系研究と境界を接する事例が増えつつある。脳科学研究の国としての推進策が明確化されるとともに、その社会との調和が求められ、「ヒト脳機能の非侵襲的研究」においてもその管理体制を施設ごとに明確化することが求められるようになってきた。また、「個人情報保護に関する法律」も2015年に大きく改正され、同改正が2017年から施行されている。こうした状況を受けて、2020年に本指針を改正し(2020年版)、さらに2021年の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(以下、適当な場合には「医学系指針2021」と記載)を反映させた改訂を行い2022年に公表した(2022年版)。

一方、世界に目を転じると、ヒト脳を対象とした研究における侵襲性軽減技術の進展が著しい。特に、埋込電極の小型化やワイヤレス化、頭蓋内電極、埋込型超音波センサー、血管内電極等に代表される、低侵襲型の手法を用いたヒト脳研究の成果公表が続いている。このような技術の進展と普及に鑑み、本指針も、侵襲的手法を含むヒトを対象とした脳・神経科学的研究の倫理的な計画と実施を包括的に扱うものとして改訂する必要がある。そのため、2024-5年度改訂においては、頭蓋内電極を用いた侵襲的 BMI についても言及し、てんかんや神経疾患の治療を目的とした脳刺激法や記録機会を活用したヒト脳・神経科学研究も扱った。この改訂内容を踏まえ、指針の題名も「ヒト脳機能の非侵襲的研究」の倫理問題等に関する指針(2022版)」から「ヒトを対象とした脳・神経科学研究を倫理的に計画・実施するための指針(2025版)」に変更した。

なお、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」では、「侵襲」あるいは「介入」といった言葉の定義が明確になされており、本指針においてもこの定義を採用する。すなわち、「介入」とは、「研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因（健康の保持増進につながる行動及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む。）の有無又は程度を制御する行為（通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。）」と定義する。また、「侵襲」を「研究目的で行われる、穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じること。」と定義する。また、侵襲のうち、研究対象者の身体又は精神に生じる傷害又は負担が小さいものを「軽微な侵襲」と定義する。

¹ 研究対象者とは、研究参加者ならびに研究参加候補者を指す。研究参加候補者とは、研究参加募集に応じて研究参加を決める以前の状態にあり、研究に参加する可能性のある者を指す。

2. ヒトを対象とした脳・神経科学研究の目的と科学的・社会的意義

本指針が対象とする脳・神経科学研究の目的は、人間の脳がどのような仕組みで働いているかを明らかにすることであった。例えば、高次脳機能の中でも最も重要なものの一つである記憶を例にとると、外界から取り入れられた情報がどのような形で保存され、それがどのようにして必要に応じて取り出されるかを明らかにすることが目的と言える。脳の働きについて新たな知識が得られることは、それ自体が科学的に極めて重要なことであるが、それに加えて、各種精神・神経疾患によって引き起こされる症状の解釈と、その発症機構の解明、さらにはその治療法の開発につながることを期待される。すなわち、上記の記憶の例をとると、脳のある部分に病変を被った患者に記憶障害が生じた場合、健常者の研究で得られた記憶に関与する神経ネットワークの知見に基づいて、記憶過程のどの段階で障害が生じているかが明らかにできる。また、MRI画像から計算される安静時機能的結合 (resting state functional connectivity) や拡散強調線維束画像 (diffusion tractography) によって得られる神経ネットワーク情報を用いて、どの領域間の情報伝達経路が疾患から影響を受けているかの判断、治療計画ならびに効果の測定を行うことが可能となる。さらに、PET による神経伝達イメージング法を用いることによって、その神経経路の情報伝達に必要な神経伝達物質や受容体の詳細が明らかになれば、治療薬の開発につながる可能性がある。同様に、NBS を神経ネットワークの一部に適用することによって、機能回復やリハビリテーションの方針を立てるの

に有効な情報が得られる可能性がある。また、一旦脱落した機能がいかんにして回復するかについて、その調節機構が明らかになれば、それに有効な薬物やリハビリテーショントレーニングの開発へとつながる可能性もある。特に高齢化社会を迎えて、認知症や運動障害をもつ患者が増加しつつある今世紀には、このような研究は極めて大きな社会的意義をもつものであるものであり、本指針の対象が侵襲的手法を含むものに拡大されても変わることはない。

一方、上述したように脳の働きについて新たな知識が得られることによって、一般社会に不正確あるいは拡大解釈的な情報が広がり、科学的には認められない俗説が流布したり、あるいは脳・神経科学の信頼性に対する疑念を生じたりする危険性が増大している。脳・神経科学の発展と進歩の礎は、研究対象者やさまざまな関係者を始めとする社会から信頼を獲得し、研究の社会的有用性と意義を十分に認識してもらうことにある。さらに手法の侵襲性の有無に関わらず、脳研究は人の尊厳に直結した「心」の領域をも研究対象とすることから、実験室内ではなく一般社会において“心进行操作されるのではないか”、“心を読み取られるのではないか”といった、現在の技術レベルにおいては科学的には根拠のない危惧を社会に引き起こすことのないよう特段の配慮が求められる。また、脳機能研究の結果が、特定の人々の差別や排斥に使われ人権侵害を生じることがないように注意すべきである。

近年の人工知能(AI)やロボットを含む自律的システム(AS, autonomous system)の進歩と神経介入技術(neurotechnology)の展開に伴い、脳科学研究における倫理的な側面についての国際的な議論が高まりつつあり、国内でも議論が始まった^{1, 2, 3)}。基本的人権としての個人の自己同一性(＝肉体的、精神的統合性)、行動主体性(行動を選択出来る能力)およびプライバシーを侵害する可能性について懸念が増しており、研究対象者の基本的人権を守るための手続きとしての実験参加における説明と同意の重要性が一層強調されている。さらに、Neurotechnologyを用いた特定の能力伸張によって生じる社会規範の変化や新たな形態の差別の可能性についても十分な目配りが必要である。

前章でも述べたように、現在、脳・神経科学に対する国からのかなりの財政的支援がなされているが、このような状況においては研究成果の社会への還元が求められている。そのため報道や書籍などのメディアを通しての研究成果の周知活動、あるいは公開講演会やサイエンスカフェなどのアウトリーチ活動が推奨されているが、上記のような擬似脳科学あるいはいわゆる「神経神話(neuromyth)」が意図せず生まれないよう、成果を社会がどのように受け取るのかを考慮し、メディアから最終的にどのような形で社会に出ていくのかを確認のうえ、研究成果が正しく伝わるように研究成果を発表することが必要で

ある。そのためには、メディアや社会の特徴を熟知するとともに、メディアや社会との相互コミュニケーションを積極的に行っていくことが望まれる。

参考文献

1. Rommelfanger KS et al. (2018) Neuroethics Questions to Guide Ethical Research in the International Brain Initiatives. *Neuron* 100:19-36.
2. Yuste R et al. (2017) Four ethical priorities for neurotechnologies and AI. *Nature* 551:159-163.
3. Nakazawa E et al. (2022) The way forward for neuroethics in Japan: A review of five topics surrounding present challenges. *Neuroscience Research* 183: 7-16.

3. 本指針の目的

前章でも述べたように、脳・神経科学研究は「心」の領域をも研究対象とすることから、人を対象とする研究の倫理規範に関する知識と実践、社会に及ぼす影響についての特段の配慮が求められる。そのため、人間（生物学的な種を指す場合には「ヒト」という言葉が使われる）を研究対象として実施される脳・神経科学研究においては、研究対象者やその関係者の福利に対する配慮が科学のおよび社会的利益よりも優先されなければならない。研究者は研究対象者やその関係者の尊厳およびその人権の保護の原則を遵守し、倫理的・法的・社会的問題に十分な配慮を行った研究計画を立案し、それに則って研究を遂行することが求められる。一方で、neurotechnologyを含む脳・神経科学研究は急速に進歩している。このような状況の中にあって、本学会としても現時点における倫理的問題を適宜洗い出し、neurotechnologyを含むヒト脳・神経科学研究に関する実際的な指針を、時期を逸することなく発出することが以前にも増して重要かつ必要となっている。

なお、このガイドラインはあくまでも当学会による参考指針であって、各研究機関・施設における個々の研究を束縛するものではない。各研究プロジェクトについては、以下に記す研究領域ごとに適用される国の法令・指針を考慮した各研究機関・施設における規則に従い、倫理審査委員会等の承認を得た上で実施すべきである。

本指針が扱う各手法の侵襲の程度は様々である。「医学系指針 2021」の定義に準ずれば、心理検査、EEG/MEG、NIRSなどは「侵襲」を伴わない研究であり、通常のMRI研究は「軽微な侵襲」を伴う研究である。NBSについては専門学会や専門誌等で公開されているガイドラインに記載されている刺激パラメータの範囲内では一般に「軽微な侵襲」とみなして良いと思われる。ただし過去に健康な人にけいれんが生じたことのある高頻度反復磁気刺激についてはそ

の侵襲の程度について各施設の倫理委員会による慎重な審査が必要である。特に、何らかの理由でガイドラインを超える刺激パラメーター（例えばより高頻度またはより高強度）を使用することが必要な場合は「侵襲」を伴う研究とみなすべきだろう。また、PET や SPECT など核医学的手法は、静脈穿刺と薬剤投与を必要とするため、埋込型電極、頭蓋内電極等は開頭手術を必要とするため、血管内電極は血管への穿刺を必要とするため、それぞれ「侵襲」を伴う研究である。なお、検査手法としては「侵襲」を伴わないあるいは「軽微な侵襲」に止まっても、極めて長時間の実施や心的外傷に触れる質問等により研究対象者の身体又は精神に負担を与え「侵襲」を伴う研究とみなされることもありうる。

また、研究対象者が健康な方であれ、精神神経疾患に罹患した方であれ、NIBS、Neurofeedback や BMI 等を用いた研究に「人の健康に関する事象に影響を与える要因の有無又は程度を制御する」内容が含まれれば、「介入」研究とみなされる。さらにこのような「介入」研究が「医薬品等を人に対してもちいえることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究」であれば、特定臨床研究の対象とみなされる。

【臨床研究】²

臨床研究法（平成29年法律第16号）³

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令⁴

【臨床研究以外の人を対象とする研究】⁵

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針⁶

遺伝子治療等臨床研究に関する指針

手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方

【厚生労働科学研究全般】

厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest : COI）の管理に関する指針⁷

なお、本指針は、診断や治療の目的のみで行う診療行為としての検査は対象とせず、正常人や患者を対象として、主として研究の目的で行う行為を対象とする。また、本学会機関誌 Neuroscience Research に発表される研究は、適用される規則を考慮し、本指針に則したものであるべきであり、同誌の投稿規定にもその旨が明記されている。

<https://www.sciencedirect.com/journal/neuroscience-research/publish/guide-for-authors>

本学会が主宰する大会等の会議における発表についても同様である。

²臨床研究とは、医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究を指す。ヒト幹細胞を用いる臨床研究については、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号）の対象となる。

³<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

⁴<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0076.html>

⁵<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>

⁶https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/seimeikagaku_igaku.html

⁷<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>

4. 各非侵襲的研究法の倫理的特徴と検査指針

A. 脳磁図（Magnetoencephalography, MEG）

1) 概要

MEG は、脳磁場計測装置（脳磁計と略称される）を用いて記録される脳内の磁場変動である。幅広く普及している脳電位（EEG）と、本質的には同一の現象を異なった方法で測定するものである。すなわち、大脳皮質錐体細胞の先端樹状突起のある部分が興奮して脱分極が生じると、細胞外及び細胞内に電流が流れる。この細胞外電流に起因する電位を記録するのが EEG であるのに対して、細胞内電流を取り巻くように生じる磁場を記録するのが MEG である。いずれにしても、MEG は EEG と同様に脳から出る反応を受動的に記録するわけであり、測定原理として脳に直接刺激あるいは負荷をかける必要が無いため、極めて安全な検査法であるといえる。

2) 有効性

EEG と比べた場合の MEG の最も大きな長所は高い空間分解能である。脳と頭皮の間には脳脊髄液、頭蓋骨、皮膚という導電率が大きく異なる 3 つの層がある。従って、脳で発生した電場はそれらによって大きな影響を受けるため、頭皮上に置いた脳波電極から脳の活動部位を精確に推測することは、特殊な推定法（例えば双極子追跡法）を用いても容易ではない。しかし MEG の場合、磁場は導電率の影響を受けないため、記録条件が良好ならば mm 単位の精度で活動部位を推測することができる。これが MEG の最大の長所である。PET 及び fMRI と比べた場合の MEG の長所としては、全く侵襲のない検査法であること、局所脳血流の変化ではなく神経細胞の電気的活動そのものを記録すること、及び EEG と同様に msec 単位の高い時間分解能を有することである。しかしながら、実際に脳の機能局在を推定する上での最大の問題点は、EEG と同様に MEG

もやはり記録された磁場分布をもとにして位置を推定しなければならない（逆問題を解く）ことである。すなわち、fMRI や PET に比較して間接的な位置推定とならざるを得ない。さらにその短所として以下の３点があげられる。（１）大脳深部から発生した活動が記録困難であること（磁場信号の距離による空間的減衰が大きい）、（２）頭表面に対して法（放）線方向に向かう脳回での活動の記録が困難であること（磁場測定上の技術的問題）、（３）複数の部位が同時に活動している場合にその位置を正確に推定することが困難であること（多数の部位の活動を推定する場合には、解析ソフトウェアのアルゴリズムが極めて複雑なものになるため）。

３）倫理的問題点（検査上のリスク等）

MEG 検査そのものの危険性（リスク）は「無い」と断言しても良く、「MEG の安全性」に関する論文や報告はこれまで皆無である。もし事故が起これば、脳磁計あるいは取り付け装置の設計ミスあるいは老朽化、また地震等の災害による機器の破損あるいは落下であるが、この点は製作会社が極めて慎重にチェックしており、また頻繁に定期点検を行っている。これまでそのような事故はたとえ小さなものも報告されていない。むしろ、実際の記録時における研究対象者側の苦痛が問題となってくる。第１に、高い空間分解能を目的とするため、研究対象者は検査中できるだけ頭を動かさないように努力する必要がある。この点は、検査が長時間に及ぶ場合には苦痛の原因となる。第２に、検査はシールドルームの中で行われるため閉塞感があり、多少とも「閉所恐怖症」の傾向を持つ研究対象者には苦痛となる。第３に、体性感覚、視覚、聴覚等の刺激に対する反応（誘発脳磁図）を記録する場合には、研究対象者によってはその刺激が不快となる場合がある。ただし、これは MEG だけではなく、EEG、fMRI、PET 検査にも共通の問題点である。

患者を対象とした場合には、以上の３点に加えて、てんかん患者のけいれん発作が最も大きな問題点（リスク）となる。MEG 検査では脳磁計で頭部全体をすっぽりと包み込むため、けいれん発作が起きた場合は、脳磁計によって頭部が強く損傷される可能性がある（現在までにそのような事故の報告はない）。これに関しては、てんかん患者に特に視覚刺激を与える場合には、事前にその患者の病歴と状況を良く把握しておくことが必須である。

４）検査指針（ガイドライン）

- １．検査前に MEG 検査の概要およびそのリスクを詳しく説明し、インフォームド・コンセント⁷を得ておく。

2. 患者を対象とする場合には、主治医あるいはその代理の医師の立ち会いが必要である。ただし検査担当者が医師の場合には、担当看護師の立ち会いでも良い。いずれにしても、患者の不測の事態に対処できる体制を整えておくことは必須である。特に、上記のてんかん患者の場合には最大の注意が必要である。もし発作が起こった場合には直ちに検査を中止し、その発作に対して適切な処置を施す。後日再検査を行うか否かは担当医師の判断に委ねる。ただし、再検査を行う場合には、必ずインフォームド・コンセントを新たに取って、患者または家族の理解を得なければならない。
3. 検査中の注意事項
 - a. シールドルーム内の様子を、テレビカメラ等を用いて常に監視しておくこと。場合によっては、医師あるいは看護師がシールドルーム内に入り患者の状態を観察すること。
 - b. シールドルーム内の研究対象者と外の検査担当者とは、マイクによって常に密接に連絡を取ることができること。また、研究対象者がいつでも外部に明快に意志表示できるようにしておくこと。
 - c. 検査時間については検査担当者または担当医師の判断に委ねるが、原則として以下の点を守るようにする。1回（1セッション）の検査は長くとも15分以内とし、適宜休憩を取ること。休憩時にはできるだけシールドルームを開放すること。また、その都度研究対象者に話しかけ、訴えを聞いて対処すること。
 - d. 原則として、検査は1時間以内に終了すること。

⁷ 研究参加者となることを求められたものが、研究者等から事前に研究に関する十分な説明をうけ、その意義、目的、方法等を理解し、自由意志に基づいて与える、研究参加者となることに関する同意のこと（詳細は本指針 6. を参照）。

5) 研究参加者に対する説明書

原則として本指針の6の記載事項に則るが、ここではMEGの特徴を考慮して、具体的に説明する場合の例をいくつか挙げる。

1. インフォームド・コンセントとは何でしょうか？

研究参加を希望する方が、研究者等から事前に研究に関する十分な説明を受け、研究の意義、目的、方法等を理解した上で、自由意志に基づいて研究への参加に同意することです。

2. 脳磁図（MEG）とは何でしょうか？

脳から出る磁場を記録するものです。記録した波形を脳磁図（MEG）といいます。脳波とよく似た検査ですが、脳波の場合は脳から出る電位を記録する点が違います。

3. 脳磁図を記録する理由は何でしょうか？

脳波に比べて10倍以上も性能の良い検査であり、脳機能を詳細に知ることができます。（患者に対する説明書では、「今後の治療上有益な所見が得られる可能性があります。」）

4. 脳磁図測定に伴う危険はあるのでしょうか？

脳から自然に発生する磁場を記録するだけですから、危険はまったくありません。外から何かを照射したり、薬物を注射したりする必要はありません。ただし、正確な検査結果を得るために、検査中はできるだけ動かないようにお願いします。

5. 脳磁図検査の種類

検査の目的とする脳機能の種類によって、外部から刺激を与えることがあります。聴覚検査ではイヤホンあるいはスピーカーからの音、視覚検査では光や文字、映像等、体性感覚（触覚等）の検査では、手首や足首に弱い電気刺激等を与えます。いずれも安全性には問題がないものばかりですので、心配はいりません。（患者に対する説明書では、「検査中は常に医師や検査技師、又は看護師が立ち会います。」という文章を加える。）

6. その他の注意事項

- a. 磁気を帯びたものを身に付けている場合は、脳から出る磁気との区別ができませんので、検査が不可能となります。金属の付いた下着、ベルト、時計、鍵、コイン、お札、磁気カード等は持って入れませんので、予めはずして下さい。また、ペースメーカー等のように体内に物が埋め込まれている場合、また歯科治療のために金属を用いている場合も、事前に御連絡下さい。
- b. 検査は密閉された部屋（磁気シールドルーム）内で行われますが、部屋の中は常にテレビカメラで監視されています。また、マイクを用いて外部の検査担当者や医師と常に連絡ができるようになっています。何か不都合なことがあった場合には、たとえ検査中であっても遠慮せず、すぐに外部の検査担当者に意向を伝えて下さい。

＜指針作成協力者・施設＞

広南病院、東京大学医学部、京都大学医学部、大阪大学医学部、ヘルシンキ工科大学、ハイデルベルグ大学医学部、トロント小児病院。

脳波（Electroencephalography: EEG）に関する追補

1 / 2）概要と有用性

脳波は、頭皮上に設置した電極から脳電位を記録するものであり、脳に直接の刺激ないし負荷をかける必要性がないため、極めて安全な検査法であり、心理学などの領域でも広く用いられている。最近では脳波を商業的な目的で応用する場面が一般社会などで増えており、脳波から得られる情報について正確な情報を発信する需要が高まっている。ニューロマーケティングなどでは今まで質問紙調査などで得られなかった商品に関する購買者の反応に関する情報を脳波から得られるとしている。基礎研究であっても、このような応用的な文脈で一般社会において解釈される可能性についても注意が必要である。なお、技術的な詳細については、専門学会である日本臨床神経生理学会のガイドラインである「改訂臨床脳波検査基準 2002」¹⁾に従うものとする。

3）問題点（検査上のリスク等）

脳波計測は、神経心理学的研究（後述）などと同時に、これまでも広く用いられてきたが、とくに脳波に特有の重大な事故の報告はない。記録準備での頭皮処置や電極ペーストによる皮膚アレルギー反応があり得るため、事前の問診による確認が必要である。

4）検査指針（ガイドライン）

MEG のそれに準ずる。ただし、脳波計測にはシールドルームは必須ではないため、研究対象者への負担はさらに軽微である。また、侵襲性が低いため、検査時間は、検査目的（睡眠研究、てんかん研究など）によっては、1 週間以上の連続記録のこともあり得る。

5）研究参加者に対する説明書

原則として、本指針の 6 の記載事項による。

参考資料

1. 日本臨床神経生理学会 臨床脳波検査基準改訂委員会： 改訂臨床脳波検査基準 2002. 臨床神経生理学 31: 221-42, 2003
<http://jscn.umin.ac.jp/files/guideline/ClinicalEEGtest.pdf>

B. 非侵襲脳刺激法 (Non-invasive brain stimulation、NBS)

NBS には、磁気刺激を用いる手法と電気刺激を用いる手法がある。

B-1. 磁気による NBS

1) 概要

経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation、TMS) は、頭蓋骨の外 (頭皮上) に置いたコイルを用いて磁場を発生させヒトの脳を刺激する手段として、Barker ら¹⁾により 1985 年に発明された方法である。頭蓋骨は電気抵抗が高く、外から電流を流す方法ではその中にある脳を刺激することが困難であるため、骨によって減衰しない磁場を使用したものである。頭皮上に置いたコイルに変動の大きい電流を流し、そのまわりに変動磁場を発生させると、その磁場は減衰することなく頭蓋骨の下脳組織に到達する。この生体内の変動磁場のまわりに渦電流が生じ、この渦電流により脳を電気刺激するのである。当初はヒトの脳を刺激するということでその安全性がかなり問題となったが、現在までの経験から、少なくとも単発刺激については安全性の基準が明確になってきている。

人の脳を外から刺激できるため、正常者の生理学的研究にも、患者の検査にも用いられてきた。多くの大脳皮質部位を刺激でき、小脳や脳幹刺激の報告もあるが、刺激の結果を判定しやすい運動野の刺激が最も多く用いられてきた。刺激方法については、単発磁気刺激と反復磁気刺激があり、後者を使用する際の安全性に関しては慎重に考える必要がある。また、反復磁気刺激はうつ病を初めとする精神神経疾患の治療にすでに医療応用されている²⁾。単発刺激と反復磁気刺激を問わず、実際の使用については、反復磁気刺激については国際的に認められたガイドライン^{3, 4)}に従うことと同時に、TMS を含む臨床神経生理学的研究手法の専門学術団体である日本臨床神経生理学会のガイドライン^{5, 6)}に則ることが望ましい。なお、疾患の検査や補助診断を主たる目的とする場合には「医学系指針 2021」、また治療的介入を伴う特定臨床研究では「臨床研究法」に従うことが求められる。

正常者を対象とする研究では、研究参加者側に治療効果などのメリットがないため、安全性の基準に忠実に従うことが特に求められる。さらに反復磁気刺激に際しては、重大な有害作用であるけいれん (痙攣) が発生したときの対応策無しに研究を行うべきではない。

2) 有効性

TMS の特色はヒトの脳を痛みなしに刺激できることである。そのため、第一

の有用性は、健康な脳の生理機能の分析に使用できることである。時間分解能は msec の単位で正確であり、空間分解能に優れた他の画像検査技術と組み合わせることにより、ヒトの脳のどの部位がどのタイミングで働いているかを分析できる。特に、TMS は神経活動を変化させた結果としての行動や認知の変化を測定できることから、神経活動と行動・認知の因果関係を知ることができることは TMS 研究の大きな利点である。第二の有用性は診断機器としてのものである。現在特に使用されているのは、錐体路病変の評価、およびその病変部位の同定などである。また、小脳や大脳基底核からの運動制御の異常の評価などにも用いられている。第三の有用性は治療機器としてのものである。うつ病をはじめとする精神疾患の治療、パーキンソン病などの神経疾患の治療としても注目されている。なお、うつ病に対する TMS の応用については、日本でも 2017 年 9 月に医療機器として承認され、日本精神神経学会がガイドライン¹³⁾を作成している。

3) 倫理的問題点（検査上のリスク等）

この方法の問題点を考える上で、刺激法を単発又は二連発磁気刺激と反復磁気刺激（repetitive TMS, rTMS）、特に高頻度 rTMS に分けて考えることが必要である。高頻度 rTMS とは、便宜的に 1 Hz を超える頻度で連続して刺激を与える刺激法と定義されている。最近になって広く用いられるようになったシータバースト刺激法や反復 4 連発刺激（Quadro-pulse Stimulation、QPS）などのパターン反復磁気刺激のうち、皮質興奮性を高めるものは高頻度 rTMS に準じて扱う。高頻度 rTMS やパターン反復磁気刺激の刺激パラメータは、日本臨床神経生理学会の最新ガイドライン⁶⁾や Rossi らの国際基準の論文⁷⁾に則って設定すべきである。

両者に共通するリスクについてまず述べ、次に単発刺激および反復磁気刺激それぞれの問題点を掲げる。

1. 一般的問題点

a. 聴力障害

TMS ではコイルに電流が流れる時に、コイルの中の金属が引き合う結果、金属がぶつかる音が発生する。従って、この音により聴力障害を起こす可能性がある。

b. 熱傷

コイルの下に脳波電極などの金属があると、その金属が熱をもつ結果、長時間の刺激では熱傷が生じることがありうる。脳波電極等が装着されている場合は、必要に応じて時々電極の温度をチェックしながら検査を進めるべきである。

c. 集中力低下

刺激されたあとに集中力低下が生じることを指摘する報告がある。これは、長い検査によるものか、TMS 自体によるものかは不明であるが、いずれにしても検査後すぐに自動車、バイクなどを運転することは避けるべきである。

2. 単発または二連発刺激

これまでの使用経験と、動物および人における検討から、単発と二連発刺激については、後述の禁忌のない限り大きな危険性はないと考えてよい（軽微な侵襲）。当初は、てんかん患者および小児は研究参加者から除外されており、頸椎症患者における頸部の刺激も行われていなかった。しかし、その後ドイツを初めとするいくつかの施設でこれらの患者への応用がなされ、さらに複数の国における豊富な経験に基づいて、適応は拡大されている。ただし安全性には問題ない（病気を悪化させることはない）としても、刺激中や刺激直後にけいれん発作を偶然おこすこともあり、これらの患者での検査では、事前に説明を行い、注意深くけいれんの出現をモニターし、けいれんに対処する準備をする必要がある。また、てんかん焦点への刺激や抗てんかん薬減量時には特に注意する必要がある。また、正常者といっても、偶然その人がてんかんの未発症者である可能性もあるので、熱性けいれんの既往、頭部外傷や脳外科手術の既往、てんかんの家族歴、体内に装着されている金属の有無等についても、注意深く質問する必要がある。

3. 反復経頭蓋磁気刺激（repetitive TMS, rTMS）

反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）を用いた研究を行う場合、個々の研究機関・施設において倫理審査委員会による承認を受けた上で行うことが必要である。皮質興奮性を促進しない rTMS あるいはパターン反復磁気刺激は単発または二連発刺激に準じて考えてよからう。刺激頻度が 1Hz を超える高頻度 rTMS は、正常者での心理行動実験に加え、精神神経疾患などの治療目的にも使用される。しかし、正常者でも刺激中にけいれんを起こした報告があることから、安全性あるいは侵襲性について慎重な考えが求められる。高頻度 rTMS あるいは皮質興奮性を上昇させるパターン反復磁気刺激を用いた研究を行う場合、医療として確立している場合を除き（現時点で日本においてはうつ病に対してのみ医療としての適応がある）、個々の研究機関・施設において侵襲性についての倫理審査委員会による承認が必要である。刺激パラメーターについては、最新の国際的な安全基準^{3, 4, 6)}に従い、その範囲内で用いるべきである。刺激回数については、日本臨床神経生理学会の提言が参考になる。「磁気刺激法の安全性に関するガイドライン（2019 年版）」⁶⁾では、10Hz までの刺激頻度で、刺激強度が運動野安静時閾値の 1.2 倍までであれば週 15,000 発までの刺激は安全としている。また、パターン反復磁気刺激のうちシータバースト刺激法の場合、刺

刺激強度が安静時閾値以下であれば週 3,000 発、QPS に関しては刺激強度が安静時閾値以下であれば週 2,880 発までは安全とされている。高頻度 rTMS を行う場合、医師がプロトコルやパラメータ決定に関与し、医師の監督・責任の下で行うことが推奨されている⁶⁾。刺激実施は原則として機器に対する十分な知識を有する医師が行うが、機器に対する十分な知識があり、救急対応が可能で、学会などが主催する講習会を受講した医療従事者が刺激中のモニタリングを行うことも可能との考えがある。けいれんなどが生じた場合には総合病院に搬送できる体制で行うことが必須である。何らかの理由でガイドラインを超える刺激パラメーター（例えばより高頻度またはより高強度）を使用することが必要な場合は「侵襲」を伴う研究とみなすべきだろう。

4) 検査指針（ガイドライン）

1. 一般的注意点

- a. それぞれの研究機関・施設の倫理審査委員会で承認されていること。さらに疾患の治療や治療技術の開発を目的として人間を対象として研究を行う場合は、臨床研究法など関連法規に従って研究の手順を定める必要がある。ただし、単発・二発経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位検査は医療として確立しているため（保険収載済）、医療上必要な検査として行う場合には倫理審査は必ずしも必要がない（研究に健常対照者が含まれたり、前向き臨床研究として行ったりする場合などには、倫理審査を受けることが必要であろう）。また、研究に「人の健康に関する事象に影響を与える要因の有無又は程度を制御する」内容が含まれれば、「介入」研究としての倫理審査を受けることが必要となる。
- b. 研究参加者に十分説明して、インフォームド・コンセントが得られていること。例えば、「磁気刺激では、最大刺激の時には、診断用検査として広く用いられている MRI とほぼ同じくらいの 2 テスラの磁場を、頭の上に置いたコイルから約 1000 テスラ/秒の変化率で与えます。この時、大きな音がしたり、自分の身体が少し動いたりしますが、心配はありません。これまでに、刺激後に頭痛、肩こり、疲労感などを訴えたという報告がありますが、どれも 1 日以内に消失しています。単発、二連発 TMS は医療として用いられており、重篤な副作用の報告はありません。」などの説明文を示すことが望ましい。
- c. 研究参加者に耳栓をすること。
- d. 検査直後には自動車、バイクなどの運転をしないようにし、運転をする場合は 1 時間以上あけること。
- e. 検査前に研究参加者の健康状態や TMS に関する副作用のリスクについて質問紙などを用いてスクリーニングすること^{8, 9)}

2. 単発または二連発刺激の禁忌・注意事項

- a. 口腔内以外の頭部に金属が存在するもの
- b. 心臓ペースメーカー・植込み型除細動器、植込み型神経刺激装置留置、薬物治療ポンプ留置を受けたもの（検者になることも避ける）
- c. 重篤な心臓病患者など、検査が適当でないと医師が判断したもの
- d. 妊娠中または妊娠している可能性がある女性
- e. てんかんやけいれんを今までに起こしコントロール不良なものは注意が必要 特にてんかん焦点の刺激はなるべく避ける

3. 反復磁気刺激検査（特に高頻度）

この方法を検査に使用するにはかなりの注意が必要である。これによって正常者でもけいれんを起こしたという報告があることを、充分説明する必要がある。詳しくは文献 3, 4, 6, 7, 10, 11, 12, 13 を参考にすることを勧める。

簡単にまとめると次のようになる。

1. 絶対禁忌

刺激部位に近接する金属（人工内耳、磁性体クリップ、深部脳刺激・迷走神経刺激などの刺激装置）、ペースメーカーを有する患者。

2. 相対禁忌

刺激部位に近接しない金属（体内埋没型の投薬ポンプなど）を有する患者。てんかんの既往、頭蓋内病変、けいれん発作の閾値を低下させる薬物の服用、妊娠中、重篤な身体疾患を合併する場合など。

18歳未満の若年者、明らかな認知症を呈する場合には施行に注意が必要である。

なお、以上述べたものはあくまでも一般的な注意事項であって、個々の研究については、研究者自身の責任で施行し、各研究機関・施設における倫理審査委員会での検討、インフォームド・コンセントの取得などについても研究者（グループ）の責任で対応する必要がある。

5) 研究参加者に対する説明書

原則として本指針の7の記載事項に則る。特にTMSの場合、目的および検査する方法も多種多様であるため、一つのひな型を作ることはできないので、それぞれの研究に添った説明を研究者自身で設ける方がよい。

参考資料

1. Barker AJ, Jalinous R, Freeston IL: Noninvasive stimulation of human motor cortex. Lancet 325: 1106-7, 1985.

2. Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, Dunn RT, Osuch EA, Speer AM, Weiss SRB: Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: Present status and future potential. *J ECT* 15: 39–59, 1999.
3. Wassermann EM: Risk and safety of repetitive magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 1–16, 1998.
4. Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG: Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe range of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105: 415–21, 1997.
5. 木村淳, 真野行生, 宇川義一, 梶龍兒, 加藤元博, 玉置哲也, 辻貞俊, 町田正文: 「経頭蓋的高頻度磁気刺激法の安全性と臨床応用」に関する提言。脳波と筋電図 27: 306, 1999.
6. 臨床神経生理学会脳刺激に関する小委員会. 磁気刺激法の安全性に関するガイドライン (2019 年版) 臨床神経生理学 47(2), 126–130, 2019.
7. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, The Safety of TMS Consensus Group: Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120: 2008–2039, 2009.
8. Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM, A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 112: 720, 2000.
9. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Screening questionnaire before TMS: an update. *Clin Neurophysiol* 122: 1686, 2011.
10. 松本英之, 宇川義一 磁気刺激安全性に関するガイドライン 臨床神経生理学 39: 34–45, 2011.
11. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona

- C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol 125(11): 2150–206, 2014.
12. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila-Rodriguez F, Lam RW, MacQueen GM, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. Can J Psychiatry 61(9): 561–75, 2016.
13. 「平成 29 年度新医療機器使用要件等基準策定事業（反復経頭蓋磁気刺激装置）事業報告書」日本精神神経学会
(https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/Guidelines_for_appropriate_use_of_rTMS.pdf)

B-2. 電気刺激による NBS

1/2) 概要と有効性

電気による NBS は経頭蓋電気刺激法 (transcranial electrical stimulation: tES) と総称される。tES には直流電気刺激、交流電気刺激、あるいはランダム電気刺激を用いる手法がある。直流電気刺激による tES は経頭蓋直流刺激法 (transcranial direct current stimulation: tDCS) と呼ぶ。脳への直流刺激を行うと、その刺激の極性に依りて神経細胞の発火頻度が変化する可能性があることは古くから知られている。1990 年代後半から、この原理を非侵襲的に応用して、頭皮上から微弱な電気刺激を行うことで脳機能を変化させる手法¹⁾が導入され、神経科学の研究および精神神経疾患の治療目的などに使われるようになった。TMS とは異なり、神経細胞の発火そのものを生じさせるという意味での脳刺激ではなく、神経細胞の興奮性を変えることを意図する比較的安全な手法であり、頭部に電極を置く限りは、重大な事故は報告されていない。ただし、意図的に不適切な刺激方法によって電流が心臓に流れるようにした場合、危険を生じ得る。交流電気刺激による tES は、経頭蓋交流電気刺激法 (transcranial alternating current stimulation: tACS) と呼ぶ。交流刺激により律動的脳活動の位相同期を誘導することで大脳皮質の活動を修飾する方法である²⁾。また、経頭蓋ランダムノイズ刺激法 (transcranial random noise stimulation: tRNS) は、tACS の交流電気刺激の周波数や強度をランダムに変化させる手法である³⁾。

3) 問題点（検査上のリスク等）

tDCS に伴うリスクに関する欧米での既報告^{4, 5)}（米国での第一相試験を含む）では、刺激パラメータとして、電流強度 2 mA、持続時間 20 分までにおいては、重大な事故は報告されていない。2016 年の報告においても重大な事故あるいは副作用は報告されていない⁶⁾。また、tDCS については、けいれん発作を誘発したという報告はみられないが、てんかんの既往のある患者に tDCS を実施した 4 時間後に、因果関係不明の痙攣が生じたとする報告がある⁷⁾。

tDCS の副作用として、刺激中に研究参加者はかゆみや頭痛等を感じる場合もあるが、これは擬似刺激でも同様にみられるため、電気刺激との直接的な関係は低いと考えられる⁸⁾。しかし、連日の tDCS による皮膚の軽微な損傷が報告されている⁹⁾。皮膚抵抗の高さが皮膚損傷の要因になるため、電極は電流分布が均等になるように置き、スポンジはしっかりと濡らす必要がある⁸⁾。スポンジを濡らす際には水道水は適切ではなく生理食塩水が望ましい^{8), 9)}。またスポンジの劣化も皮膚損傷の原因⁸⁾となる可能性があるため注意が必要である。tACS に関するリスク評価では、刺激パラメータとして 5000 Hz、1 mA で 10 分の持続時間（刺激部位、一次運動野）までは重大な副作用は確認されていない¹⁰⁾。

tACS の副作用として、運動野の刺激で眼内閃光¹¹⁾、頭頂部の刺激で目眩¹²⁾が生じることが報告されている。また、tACS を特発性全般てんかんや素因性てんかん患者に適応した場合に発作頻度の増加が報告されている¹³⁾。

tES は、刺激パラメータにより、脳機能を一過性に向上させたり、トレーニング効果を増強させたりする。このため、tES が脳・神経エンハンスメントの手法として用いられる可能性について倫理的議論が必要ではないかという指摘がある¹⁴⁾。一方で、効果の個人差による研究の再現性の低さなども指摘されており¹⁵⁾、今後、技術と倫理の両面から、脳・神経エンハンスメントと tES の関係の議論を深めていく必要がある。

4) 検査指針（ガイドライン）

tES については、国際的に認められたガイドライン^{8), 15)}と日本臨床神経生理学会 脳刺激法に関する委員会からの提言^{16), 17)}があり、これらのガイドラインの範囲内で用いられることが望ましい。しかしながら、刺激パラメータは多種多様であり、脳・神経エンハンスメントの手法としてみた場合には確立していない部分も多い。また、神経倫理的な議論も現在進行形である。そのため、過去に報告のない刺激パラメータを用いた研究計画であっても、各研究機関・施設における倫理審査委員会での承認を得る限り、現時点では、一律に制限されるものではない。tES は低侵襲刺激法とはされているが、身体に通電する手

法であることを考慮して、個々の研究計画については、各研究機関・施設における倫理審査委員会での審査を経た上で、承認された手続きから逸脱しないように行う必要がある。

5) 研究対象者に対する説明書

原則として、本指針の6の記載事項による。

参考資料

1. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M: Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 9: 2257-60, 1998.
2. Antal A, Boros K, Poreisz C, Chaieb L, Terney D, Paulus W: Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimul* 1, 97-105, 2008
3. Terney D, Chaieb L, Moliadze V, Antal A, Paulus W: Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci* 28(52): 14147-55, 2008.
4. Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM.: Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 64:872-5, 2005.
5. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W.: Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 72:208-14, 2007.
6. Bikson M, Grossman P, Thomas C et al. Safety of Transcranial direct current stimulation: Evidence based update 2016: *Brain Stimul* 9, 641-661, 2016
7. Ekici, B., 2015. Transcranial direct current stimulation-induced seizure: analysis of a case. *Clin. EEG Neurosci.* 46, 169.
8. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F: A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 14: 1133-1145, 2011
9. Matsumoto H, Ugawa Y: Adverse events of tDCS and tACS : A review. *Clinical Neurophysiology Practice* 2, 19-25, 2017

10. Chaieb L, Antal A, Pisoni A, Saiote C, Opitz A, Ambrus GG, Focke N, Paulus W: Safety of 5kHz tACS. Brain Stimul 7, 92–96, 2014
 11. Antal A, et al Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. Clin Neurophysiol 2017 Sep;128(9):1774–1809.
 12. Raco V, Bauer R, Olienik M, Brkic D, Gharabaghi A: Neurosensory effects of transcranial alternating current stimulation. Brain Stimul 7, 823–831, 2014
 13. San-Juan et al. Transcranial Alternating Current Stimulation: A Potential Risk for Genetic Generalized Epilepsy Patients (Study Case). Front Neurol 7:213, 2016
 14. Groß D: Blessing or curse? Neurocognitive enhancement by “brain engineering”. Medicine Studies 1:379–391, 2009.
 15. Li LM, Uehara K, Hanakawa T: The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. Front Cell Neurosci 9: 181, 2015
 16. 宇川義一、生駒一憲、魚住武則、鬼頭俊輔、斉藤洋一、谷俊一、寺尾安生、飛松省三、藤木稔：日本臨床神経生理学会 脳刺激法に関する委員会。経頭蓋直流電気刺激（transcranial direct current stimulation, tDCS）の安全性について。臨床神経生理学 39:59–60, 2011.
 17. 宇川義一、生駒一憲、魚住武則、鬼頭俊輔、斉藤洋一、谷俊一、寺尾安生、飛松省三、中村元昭、藤木稔：日本臨床神経生理学会 脳刺激法に関する委員会。自己治療（do-it yourself）・素人療法としての経頭蓋電気刺激。臨床神経生理学 44: 513–515, 2016
- ＜指針作成協力者・組織＞花川 隆（京都大学）上原一将（生理学研究所）、田中悟志（浜松医科大学）、美馬達也（立命館大学）、日本臨床神経生理学会脳刺激委員会

C. ポジトロン断層撮影法（Positron Emission Tomography: PET）／シングルフォトン断層撮影法（Single-Photon Emission Computed Tomography: SPECT）

1) 概要

PET と SPECT は、いずれも放射性核種で標識した診断薬剤を体内に投与し、その集積状態を断層画像として描出する方法である。投与した標識薬剤の脳における分布と挙動から、血流・代謝や神経伝達機能等の脳機能に関わる多様な情報を得ることができる特徴がある。しかし、放射性核種を用いるために、そ

の管理や、研究に参加する研究対象者及び研究に従事する者への放射線被ばくの問題により、その使用には一定の制約がある。

PET は炭素 11（半減期 20 分）、酸素 15（半減期 2 分）、窒素 13（半減期 10 分）、フッ素 18（半減期 110 分）等、超短寿命の陽電子（ポジトロン）放出核種で標識した放射性薬剤を用いるもので、他の検査法では得ることができない生体内の代謝や機能を定量的に測定できる特徴がある。これらの極めて寿命の短い核種を用いるためには、検査を行う施設に小型サイクロトロンを設置して、ポジトロン標識薬剤を合成しなければならないので、設備と運営に多額の経費と人員を必要とする。最近、フッ素 18 を用いた一部の製剤については工場で合成され、配送されたものを医療施設等で使用することも可能になっている。

これに対して、SPECT 検査ではテクネシウム 99m（半減期 6 時間）やヨウ素 123（半減期 13 時間）等、比較的寿命の長いガンマ線放出核種を用いる。測定の定量性の点で PET に劣るが、日常の臨床核医学検査に使用されている放射性医薬品を利用できる利点がある。また、PET よりも長い寿命の核種を用いるので、長時間の動態追跡が可能である点で、神経受容体やトランスポータの画像化に有利な側面もある。

2) 有効性

PET および SPECT は、生体内の代謝や機能を定量的に測定できるので、健常人における脳機能の評価、各種の疾患の病態の解明、早期診断、治療効果の判定等に貢献する。脳科学研究に用いられる方法として、脳循環代謝測定、脳血流を指標とする脳機能賦活検査、神経伝達機能画像等がある。

脳血流およびブドウ糖代謝は局所の神経活動と平行して変化すると考えられているので、局所の脳血流や代謝の変化を測定することにより、局所神経活動の変化を知ることができる。脳血流を指標とする脳機能賦活検査は、課題遂行中の脳血流を対照状態のそれと比較して、脳血流の変化した領域を検出する方法である。血流の有意な増加が認められた領域がその課題の遂行に何らかの役割を担っていると推論することにより、ある課題に関連した神経活動の変化の起こった場所を同定することができる。脳機能賦活検査における脳血流代謝測定の手法として、酸素 15 標識水 PET を用いたシステムが、繰り返し測定が可能なことと良好な空間分解能から頻用されてきた。磁気共鳴画像（MRI）を用いる脳機能賦活検査が普及した現在でも、PET/SPECT では検査中の研究対象者への物理的接近が容易であるため、様々な電氣的計測や、生理的状态の把握、課題成績の計測等を精密に行うことが出来る。さらに、脳の深部構造へのアプローチが容易であること、脳血流を定量的に測定する基準となる方法であるこ

と、などの利点がある。

また、神経伝達物質の受容体に特異的に結合する放射性標識薬剤を投与し、PET や SPECT を用いて脳内の分布動態を追跡することにより、神経伝達に関与するさまざまな機能を画像化できる。神経シナプスに存在する受容体やトランスポータのマッピングが広く行われているが、薬剤による受容体占有率の測定、神経伝達物質の合成と分解に関与する酵素反応の評価、細胞内情報伝達機能の画像化等も試みられている。

神経変性疾患で脳内に蓄積する異常たんぱくの PET による可視化は、アミロイド β タンパクに結合する放射性標識薬剤が複数開発され、臨床治験や研究におけるアルツハイマー病の診断に広く用いられている。またタウタンパクに結合する放射性標識薬剤も複数開発されその評価が進んでおり、アルツハイマー病だけではなく進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症などのタウタンパクが蓄積する神経変性疾患の診断や治療薬の評価にも用いられようとしている。

3) 倫理的問題点（検査上のリスク等）

PET や SPECT を用いる検査では、研究に参加する研究対象者及び研究に従事する者の受ける放射線被ばくを考慮する必要がある。放射線防護の基本理念として、国際放射線防護委員会（International Commission on Radiological Protection: ICRP）が個人の線量拘束値に関する勧告を出している。それによると、「放射線被ばくを伴うどんな行為も、その行為によって、被ばくする個人または社会に対する、それが引き起こす放射線損害を相殺するのに十分な便益を生むものでなければ採用してはならない」という正当化

（justification）の考え方が取り入れられている¹⁾。放射線被ばくについては、公衆被ばく、職業被ばく、医療被ばくの3種類に分けて線量が制限されている。検査担当者については、検査に関わる作業中は職業被ばくとして管理される。患者が医療行為として検査を受ける場合には、医療被ばくの考え方が適用されるので、検査によって患者の受ける利益を考慮して実施される。これに対して、健常ボランティアや、医療上の直接の利益を受けないが同意して臨床研究に参加する患者の場合については、ICRP が別の勧告²⁾を出しており、わが国においては薬事法上の「治験」として実施される「マイクロドーズ臨床試験」においてのみ厚生労働省の考え方が示されている。ICRP 勧告では、研究の社会的便益を三段階に分け、本人が直接益を受けない研究対象者についての被ばく量は最も社会的便益が高い場合で 10 ミリシーベルトを超えることを許容している。厚生労働省の考え方では、線量拘束値を示すことはなく、必要に応じて動物実験の結果から人体への影響を推定するよう求めている。研究対象者

に対する被ばくについては、自ら志願して検査を受けるという意味では、公衆被ばくとは異なる基準で考えられるが、研究対象者にとって直接の利益がないことを考慮すると、各研究機関・施設の倫理審査委員会で被ばく線量の上限を定め、研究対象者が複数の研究に重複参加したり適切な間隔をあけずに参加することを避けるような仕組みを設け、個別の研究計画ごとに科学的な必要性に対応しうる最小限の被ばく量となるよう計画し、かつ倫理審査委員会で十分に吟味し、検査の計画段階及び実施段階で、研究対象者及び研究に従事する者の被ばくを必要最小限に抑えるよう考慮すべきである。使用する放射性薬剤の安全性については、各施設において慎重に検討しなければならない。薬剤の種類と量によっては薬理作用を有する場合もあり注意が必要であるため、標識薬剤の合成と品質管理、投与量の決定に際しては、専門的知識を有する医師および薬剤師の管理のもとに行う必要がある。

検査中は研究対象者の頭部が動かないことが前提になるので、長時間の測定は苦痛を与えることになる。このため研究対象者の状況に十分注意を払い、測定時間は苦痛を回避しうる最小限に留めるようにする。また、定量的な機能測定を行う際に、血液から脳への入力関数を求めるために動脈血の採血を必要とする場合がある。これについては、適切な処置を行えば合併症の可能性は低いですが、その技術に習熟した医師が行うべきである。

4) 検査指針（ガイドライン）

放射性標識薬剤の合成から PET あるいは SPECT による測定までの一連の操作は、放射線管理区域内で実施する。ポジトロン放出核種を製造するための小型サイクロトロンを設置して放射性薬剤の標識合成を行うためには、放射線障害防止法の適用を受けるので、文部科学省の許可を得る必要がある。

使用する放射性標識薬剤の品質管理については、日本核医学会や日本アイソトープ協会医学・薬学部サイクロトロン核医学利用専門委員会から出されている指針²⁻⁴⁾を参考にして、各研究機関・施設で品質管理基準を作成し、それに従う。なお本基準は、薬剤の製法、性状、確認（放射性核種、標識化合物）、純度（放射性異物、放射性異核種、その他の物質の含有）、定量、さらに必要に応じて発熱性物質試験への適合、無菌性、pH、比放射能についても規定する。

SPECT 検査において、製薬会社より放射性医薬品として供給される薬剤を使用する時には、それぞれの薬剤の使用基準に従う。各研究機関・施設で独自に開発した標識薬剤を使用する際には、ポジトロン核種による標識薬剤に準じた取り扱いを行う。

研究計画の作成に際して、利用する測定装置の感度や性能の観点からも、研

研究対象者の放射線被ばくを必要最小限に留めるように留意する。研究対象者の受ける被ばく線量の上限については、ICRP 勧告 1) 及びわが国の放射線防護に関する規則 2-4) を参考にして、各研究機関・施設の倫理審査委員会で承認を得る。具体的な研究対象者の選定に当たっては、健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を考慮し、慎重に検討する。原則として、研究対象者自身から自発的な同意が得られた場合に検査の対象となる。ただし、研究対象者から検査の遂行に必要な安定した同意が得られない場合には、研究対象者に代わって同意をなし得る親族または代理者の同意を得ることとする。妊娠中の女性は原則として対象としない。妊娠の可能性については、注意深い問診などにより妊娠の有無を確認する。小児は原則として対象としないが、臨床上的のメリットがある場合には、各研究機関・施設の倫理審査委員会の承認を得て実施する。

検査前に 検査の概要およびそのリスクを詳しく説明し、インフォームド・コンセントを得ておく。「医学系指針 2021」の対象となる研究においては、通常 PET または SPECT を用いた研究は「侵襲」のある研究と分類される。PET 薬剤の有効性や安全性を評価することを目的とする研究は、臨床研究法の規定による臨床研究に該当し、特に未承認 PET 薬剤を用いるものや、承認範囲外の使用法、効果、性能について行うものであれば、特定臨床研究に該当する⁸ことから認定臨床研究審査委員会での審査が必要となる。一方 PET 薬剤の有効性や安全性を評価する目的を含まないものであって、PET 薬剤の集積により病態観察を行うものについては、臨床研究法の規定による臨床研究に該当しない。ただしこの場合、副次的評価項目を含め PET 薬剤の安全性や有効性を評価していないことが前提となる。

5) 研究参加者に対する説明書

原則として、本指針の 6 の記載事項による。研究対象者に対しては、検査の目的、内容、方法、予測される副作用、放射線被ばく等について十分に説明し、研究対象者の理解を求め、インフォームド・コンセントを得る。放射線被ばくの程度に関しては、一般によく理解されている検査などと比較して、具体的に説明する。

⁸ 核医学研究における特定臨床研究への該当性の事例調査報告
(<http://www.jsnm.org/archives/4744/>) を参照のこと。

参考資料

1. ICRP: 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60, Pergamon Press,

Oxford, England, 1990. (国際放射線防護委員会の 1990 年勧告. 社団法人日本アイソトープ協会, 訳.) ICRP Publication 62: Radiological Protection in Biomedical Research. Adopted by the Commission in November 1992. Annals of the ICRP Pergamon Press Ltd. 1993.

2. 日本核医学会 PET ワーキンググループ: 院内製造された FDG を用いて PET 検査を行うためのガイドライン. 核医学 38: 131-7, 2001.
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会: 院内サイクロトロン放射性薬剤の前臨床段階における安全性の評価に関する指針. Radioisotopes 35: 616-8, 1986.
4. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会: サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟薬剤として認定した放射性薬剤の基準と臨床使用の指針 (1999 年改定). Radioisotopes 48 (12): i-xxvi, 1999.

D. 機能的磁気共鳴画像法 (Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)

1) 概要

機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) は、神経活動に伴う血管中の血液の流れ (血流量) の変化および酸素代謝の変化を、磁気共鳴画像装置を用いて測定し、それから神経活動の局所平均値を推定する研究方法である。主に、血液中の脱酸素化ヘモグロビンの相対的濃度を測る方法 (blood oxygenation level dependent, BOLD) 法と、灌流量を測る方法が用いられている。

2) 有効性

神経活動の代用マーカーとしての BOLD 信号または血流量の空間分布を、高い空間分解能で測定することができる。PET に比べて、同じ一人の研究対象者での測定を繰り返し行うことができること、および空間分解能と時間分解能が高いなどの利点があるが、研究対象者の動きによるアーチファクトが起こりやすく、耳腔や鼻腔の周辺において信号の減少と画像の歪みが起こるなど、不利な点もある。研究対象者は測定中マグネットの中でじっと静止している必要がある。MEG や EEG に比べると、空間分解能は高いが時間分解能は劣る。

3) 倫理的問題点 (検査上のリスク等)

fMRI 測定の倫理的問題点は、基本的には MRI 測定一般の問題点と共通である。ここでは 1. MRI 測定自体が研究対象者の健康に及ぼす影響、2. MRI 測定環境特有の事故リスク、3. その他、の 3 つに分類する。1 と 2 について

は、国際電子工業会(IEC)規格(IEC 60601-2-33, Amd2)2015年版を翻訳・補足したJIS規格(JIS Z4951)2017年版に基づく。

1. MRI 測定自体が研究対象者の健康に及ぼす影響

IEC/JIS 規格では3つの要素に着目している。安全確保で重要な「操作モード」は、これらの制限値によって定義されている[4) 検査指針-1で詳述]。

i) 静磁場強度

静磁場中で頭部を動かすと、めまいや吐き気、味覚異常を生じることがあり、静磁場強度が強くなれば、症状を感じる人が増える。これ以外に、高い静磁場強度による生物学的悪影響については様々な研究がおこなわれてきたが、IEC/JIS 規格では8 Tまでは根拠がないと結論づけている。

ii) 傾斜磁場強度の時間変化 (dB/dt)

傾斜磁場強度の時間変化が大きくなると、磁場変化に伴う電流で末梢神経が刺激され、ぴくぴくした不快な感覚が生じることがある。磁場強度の時間変化がさらに大きくなれば、心筋が直接刺激される可能性がある。

iii) RF 発熱

スピンの励起および反転等を行う高周波のRF 磁気パルスは、組織へ熱を与えるため、有害な体温変化や火傷を引き起こす可能性がある。その程度は比吸収率 (Specific Absorption Rate, SAR) として測定され、装置による制約がかけられている。

2. MRI 測定環境特有の事故リスク

実験者・研究対象者の不注意や災害等によって誘発されるMRI 測定環境特有の事故リスクが存在する。

i) 強力な静磁場による磁性体の飛来

磁性体の研究用実験機器や医療機器等が強力な磁場に引き寄せられ、研究対象者や実験者に衝突し、物理的損傷を生じる。死亡事故も報告されている。緊急時に救急隊や消防隊がスキャナールームに侵入し、磁性体の装備による二次災害を引き起こす可能性もある。

ii) 研究対象者体内へ埋め込まれた医療器具への磁場の影響

研究対象者の体内や体表に埋め込まれた磁性体部品あるいは電子回路を含む医療器具がある場合、磁場によって物理的組織障害や電子回路の誤作動を生じる危険がある。体内の磁性体部品としては人工心臓弁や人工関節や血管のステント、電子部品としては心ペースメーカーが代表的である。MRI スキャナーから離れていても、漏洩磁場による悪影響の可能性はある。

iii) 配線・身体ループ・体内体表の磁性体によるRF 発熱

実験／測定機器の配線が体表でループを作っている場合、あるいは身体部位の接触によって研究対象者の身体自体がループを形成している場合、RF コイル

自体が身体と近接している場合、体内に磁性体（弾丸や鉄片等）が埋まっている場合、体表に磁性体（刺青・化粧・装飾品・薬品のパッチ・金属含有のコンタクトレンズ等）がある場合、予想外の発熱で研究対象者の体内・体表に火傷を生じる可能性がある。

iv) 撮像音

MRI、特に fMRI の撮像音は非常に大きく、これによって研究対象者あるいは実験者に聴覚障害を引き起こす可能性がある。

v) クエンチ

一般に MRI の強力な静磁場を維持する超伝導電磁石は、液体ヘリウムによって冷却されている。稀に何らかの理由でこの液体ヘリウムが気化し急激な体積膨張（爆発）を生じることがあり、これをクエンチと呼ぶ。通常二重の安全装置が作動するが、これが作動しなかった場合、ヘリウム漏洩による研究対象者や実験者の凍傷や窒息の可能性はある。

vi) 研究対象者の閉所恐怖症

MRI スキャナーの研究対象者が横たわる空間（ボア）は非常に狭く、実験を行う際は照明を落とすことが少なくない。研究対象者が閉所（暗所）恐怖症であった場合、この状況でパニックを起こすことがある。

vii) スキャナー内の異常事態の看過

撮像開始後に上記を含め様々な異常事態に研究対象者のみが気づくことがある。ところが通常では操作室からの研究対象者の観察は容易ではなく、研究対象者が声を出しても撮像音にかき消されて聞こえないため、研究対象者からの体や声によるメッセージに実験者が気づかないことがある。このような事態を防ぐため、研究対象者には異常を知らせるブザーが渡されるが、ブザーが正常に作動することを確認しておく必要がある。

3. その他

i) 偶発所見

実験のために撮像した MRI 画像で、まれに腫瘍等の病的所見が見つかる可能性がある。原則として fMRI 実験の基礎研究目的は診断ではないが、これら偶発所見を放置して研究対象者の治療・救命の機会を放棄することは、人道的に問題があるし、訴訟で責任を問われる可能性もある。一方で逆に、これら偶発所見を研究対象者に伝え、精査の結果異常がなかった場合、不必要な精神的ダメージを受けたとして、研究対象者からの訴訟リスクを負う可能性もある。

ii) その他

長時間の拘束は侵襲と考えられるため、連続して撮像を行う時間には制約が設けられるべきである。また、fMRI に用いられる課題が心的外傷による侵襲を与えるものではないかの吟味も必要であろう。静磁場強度が高い場合、頭部の

動きによってめまい・吐き気・味覚異常を体験する研究対象者も少なくないが、実験者の説明や研究対象者との信頼関係が不十分な場合、MRI 測定による健康被害の風評から fMRI 実験全体に対する社会的影響を生じる可能性もあるため、事前に十分な説明の上でインフォームド・コンセントを得ることが鍵となる。

4) 検査指針（ガイドライン）

検査前に 検査の概要およびそのリスクを詳しく説明し、インフォームド・コンセントを得ておく。「医学系指針 2021」の対象となる研究においては、MRI を用いた研究は「軽微な侵襲」のある研究と分類される。

以下、1. MRI 装置と操作モード、2. 実験現場における安全管理・配慮、3. 緊急時対応マニュアルとトレーニング、4. 研究対象者及び実験者の事前スクリーニング、5. その他、の5つに分けて説明する。1～4については IEC/JIS 規格に基づくものであり、実験者は最新の IEC/JIS 規格に目を通しておくことが望ましい。

1. MRI 装置と操作モード

IEC/JIS 規格では MRI 測定によって研究対象者の負うリスクの程度に基づいて3つの操作モードを定義し、静磁場強度・傾斜磁場強度の時間変化・RF 発熱（SAR）の3つの要素について、モードごとに制限を設けている。それぞれのモードで必要とされる安全確保体制（医師の監視の要不要・倫理審査委員会承認の内容）が異なる。

i) 通常操作モード

最も安全なモードである。静磁場強度は3Tまでとなっている。現在知られている生理的メカニズムと数多くの研究結果を根拠に、3つの要素について、研究対象者に生理学的ストレスを引き起こす可能性がないと考えられる低い値を、制限値として設定している。この操作モードで設定されている MRI 装置は、これらの制限値を超える撮像パラメータの設定が出来ないようになっている。ただし3T以下の静磁場強度でも、頭部の動きによってめまいや吐き気を感じる人がいる。

ii) 第1水準管理操作モード

医師による監視が推奨されるモードである。静磁場強度は8Tまでとなっており、傾斜磁場強度の時間変化と SAR の制限値がより高い。8T以下の静磁場強度では生物学的な影響はあってもごくわずかと考えられているが、磁場強度が上がると頭部の動きによってめまいや吐き気、味覚異常を生じる人が増えてくる。制限値の範囲内でも傾斜磁場強度の時間変化が大きい場合末梢神経刺激の可能性もある。後者については体温調節能力の低下している研究対象者（熱

性疾患・心疾患・発汗障害のある患者等）の場合に RF 発熱の影響について医師の監視が必須である。この操作モードで設定されている MRI 装置は、これらの制限値を超える撮像パラメータの設定が出来ないようになっており、さらに傾斜磁場強度の時間変化と SAR の値が操作画面に表示可能になっている。

iii) 第 2 水準管理操作モード

国内法規に従った各施設の倫理委員会などの承認が必要とされるモードであり、研究のみに使用される。3 要素のいずれかの値が第 1 水準管理操作モードを超える場合はこのモードになる。静磁場強度による生物学的な影響や、傾斜磁場強度の時間変化に伴う心筋刺激の可能性、RF 発熱に伴う有害な体温変化や火傷の可能性がある。

以上 3 つの操作モードのうち、どの操作モードで実験を行うのか、実験者は明確にしておく必要がある。通常の研究では第 1 水準管理操作モード以下での使用となる。倫理審査委員会で審査される研究申請書でも操作モードを記載することが望ましい。IEC/JIS 規格では傾斜磁場強度の時間変化と SAR について、誤って上位の操作モードに入らないように、MRI 装置に安全設定を施すことを、MRI 製造者に義務づけている。

※上記の通常・第 1 水準管理操作モードの静磁場強度制限値は、IEC 規格 2015 年版（JIS 規格 2017 年版）に基づくものであり、今後の改訂版で変更される可能性もある。実験者は最新の IEC/JIS 規格を参照する必要がある。

2. 実験現場における安全管理・配慮

MRI 実験現場では以下の管理・配慮がなされている必要がある。

i) 立ち入り管理区域

静磁場強度 0.5 mT 以上の区域は立ち入り管理区域として周囲と（マーキング等で）明確に区分し、不用意な磁性体の持込や、磁性体医療器具や心ペースメーカーを埋め込んだ者の立ち入りを、標識等で防止する必要がある。静磁場の胎児への影響について科学的根拠はないものの、妊婦についても不必要な立ち入りを控えさせることが推奨されている。

静磁場による飛来の恐れがある磁性体や故障の恐れがある電子機器等（時計・携帯電話・磁気カード等）の持込禁止について、十分に理解をしている実験者や研究対象者でも、慣れてくるとつい時計や装飾品を身に付けたまま、あるいは鍵・コイン・携帯電話・財布等をポケットに入れたまま立ち入り管理区域に入ってしまう可能性がある。実験者は立ち入る際に必ずポケット等を確認する習慣を身に付け、研究対象者については目視の他チェックリストや金属探知機等を用いて実験者が毎回確認する必要がある。

ii) 測定時の研究対象者の事故リスク回避

RF 発熱による火傷の回避のためにも、測定直前に研究対象者の体表に磁性体

（化粧・髪染め・コンタクトレンズ・装飾品・金属を含む衣服）がないか、目視の他、チェックリストや金属探知機等を用いて実験者が毎回確認する必要がある。また測定のために研究対象者がスキャナールーム内に入った際に、配線や研究対象者自身の身体によるループが形成されていないか、RF コイル自体が身体と近接していないか、よく確認する。

撮像音による聴覚障害を防止するために、測定中は耳栓を装着させる。これらについてはあらかじめ実験者が撮像音の軽減が十分か確認をしておく。また研究対象者に耳栓やヘッドフォンを装着させることを忘れないように、チェックリスト等の手段を講じておく。

測定中に異常や不快を感じた場合など、研究対象者の意思で測定の中断ができるようにコミュニケーションの手段を確立しておく。研究対象者が手に把持したバルブを握ると操作室で大音量の警報（ブザー）が鳴るシステムが一般的である。

さらに測定中は窓やビデオモニタを通じて、常に研究対象者の様子をモニタリングするとともに、測定の合間には頻回に研究対象者とのコミュニケーションをはかり、必要に応じて撮影室内に入って確認する必要がある。

3. 緊急時対応マニュアルとトレーニング

MRI 施設の責任者は以下の緊急時対応について、必要に応じて MRI 製造者や関係部署（病院・消防署等）と打ち合わせ、マニュアルを作成しておく。またこれを実験者に熟知させ、必要であればトレーニングを行う。実験者は以下の緊急時対応について施設の安全管理者に確認し、実際に遂行可能なように準備をしておく。

i) 緊急時医療対応

実験中に人身事故や体調不良が発生した際は、まず撮像を停止し、すばやく当該研究対象者や実験者をスキャナールームから搬出し、院内搬送や救急車を呼ぶ等の対応を迅速に取れるようにしておく。可能であれば応急処置や、心肺停止時等の一次救命措置が可能な体制の整備が望ましい。また救急車での搬送先については、特定の病院から受け入れの了解を得ておくことが望ましい。

ii) 緊急磁場遮断

スキャナーと磁性体との間に研究対象者や実験者が挟まれて脱出できないとき、また災害等でスキャナールームに救急隊や消防隊の進入が予期されるときは、MRI の静磁場を緊急遮断する作業が必要である。実験者はこの操作を熟知しておく必要がある。

iii) 火事・地震への対応

火事や地震の際にも必要な対応を迅速に取れるようにしておく。

iv) クエンチへの対応

クエンチと安全装置の動作不良の際に、白煙や酸素濃度計による酸素濃度低下の目視等でこれを認知し、必要な対応を取れるようにしておく。

4. 研究対象者及び実験者の事前スクリーニング

MRI 施設及び実験の安全責任者は、実験者及び研究対象者になる可能性のある者に対して、あらかじめ立ち入り管理区域への立ち入りや MRI 測定にリスクを伴う下記の者のスクリーニングが行われる体制を整えておく必要がある。

i) 以下の者は MRI 実験者・研究対象者になることができない（立ち入り管理区域への立ち入りができない）

- ・磁性体部品あるいは電子回路を含む医療器具（人工心臓弁・人工関節・血管のステント・心ペースメーカ等）を体内・体表に埋め込んでいる者

ii) 以下の者は特に合理的な理由がない限り研究対象者になることができない

- ・取り外しできない磁性体が体内（弾丸や鉄片等）や体表（刺青等）に埋まっている者

- ・妊娠中の者

iii) 以下の者は特に合理的な理由がない限り研究対象者としなことが望ましい。研究対象者とする場合は医師の監視のもと実験を行う必要がある

- ・測定中に何らかの疾患（虚血性心疾患やてんかん等）の発作を引き起こす可能性のある者

- ・閉所（暗所）恐怖症の者

- ・何らかの理由で MRI 測定中にコミュニケーションの手段の確保が難しい者

- ・体温調節能力の低下している者（熱性疾患・心疾患・発汗障害のある患者等）

iv) 以下の者は立ち入り管理区域への立ち入りを回避することが推奨されている

- ・妊娠中の者

5. その他

i) 偶発所見への備え

研究対象者へは実験説明時に、実験があくまでも研究目的であり、MRI 画像に診断に必要な精度がないことを説明しておく。また実験参加同意の際に、偶発所見が発見された場合に告知を希望するか否かの意思表示を、書面で行わせることが望ましい。また実験参加同意の際に、偶発所見が発見された場合に告知を希望するか否かの意思表示を、書面で行わせることが望ましい。その際、開示を希望しない場合でも、命に関わる所見が発見された場合にはお知らせすることがあることを説明した上で、同意を得る必要がある。なお、最終的な告知・非告知の判断責任は研究責任者が持つべきである。研究責任者は偶発所見を発見した際の対処や告知の仕方等について、あらかじめ決めておき、研究チームのメンバーに徹底し

ておく。精査が必要な所見と判断した場合、基本的な対応は研究対象者に医療機関受診を勧めることである。実際は異常所見か否か（研究対象者に告知すべきか否か）迷うケースが多く、脳画像診断の専門家に参考意見をもらうことが望ましい。

以上の考え方を原則とするものの、偶発的所見の返却の可能性は研究参加者の同意を歪め、参加を不適切なものにしてしまうかもしれないなど倫理的にもデリケートな問題を孕んでおり、さらに偶発所見を発見した際の対処や告知を行う体制の構築についても研究チームに医師が所属しているか否かによって研究チーム内の意思決定の流れが異なるという考え方がある。詳細については「偶発的所見に関する倫理ガイド：脳科学研究における対処法」を参考にされたい。

5) 研究参加者に対する説明書

原則として、本指針の6の記載事項に則る。

補足：施設におけるMRI安全管理体制の確立については、下記を参照のこと。
基礎研究に用いるヒトを対象としたMRI検査の指針 日本神経科学学会・日本磁気共鳴医学会合同 基礎研究に係るMR撮像に関するガイドライン検討ワーキング・グループ 2018

http://www.jsmrm.jp/modules/other/index.php?content_id=1

参考資料

1. Medical electrical equipment -Part 2-33: Particular requirements for the safety of magnetic resonance equipment for medical diagnosis, IEC 60601-2-33, Amd. 2, 2015, International Electrotechnical Commission
2. 日本工業規格：磁気共鳴断層画像診断装置-安全, JIS Z 4951:2017, 2017年, 日本工業標準調査会
3. 偶発的所見に関する倫理ガイド：脳科学研究における対処法
<https://neuro-elsi.jp/download/wpdmpro-280/>
＜指針作成協力者＞中井敏晴、花川 隆（京都大学）

E. 近赤外線分光法

1) 概要

近赤外線分光法装置（Near-infrared Spectroscopy, NIRS）は、生体透過性の高い近赤外光を用い、大脳皮質機能に伴うヘモグロビン濃度変化及び血液量変化を脳表面に沿ってマッピングすることを目的として開発された。計測に

は、生体表面から 800 nm 近傍の近赤外光を 2 波長照射し、数 cm 離れた位置で脳内からの散乱光を検出する。照射した光は、生体内の血液で吸収されるが、その主たる吸収成分は赤血球中のヘモグロビンである。ヘモグロビンには酸化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンがあり、それぞれ光の吸収スペクトルが異なるため、2 波長の分光計測法を用いることによって各ヘモグロビン濃度変化及び血液量変化が計測される。研究対象者は、多数の光ファイバーで構成される光キャップをかぶることによって計測に臨む。

神経活動に伴う血管中の血液の流れ（血流量）の変化および酸素代謝の変化を反映する、血液中の酸化・脱酸素化ヘモグロビンの濃度を測定することによって、神経活動の局所平均値を推定する点では、fMRI と同様の計測原理であるが、画像再構成の手法が異なる。MRI は生体内のプロトンの核磁気共鳴によって、3 次元的な画像計測が可能であり解剖学的構造を描出できる。fMRI の信号は、酸化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの磁気感受率の違いによって発生する。そのメカニズムは、脳活動時に起こる局所的なヘモグロビン濃度変化が、本来の MRI 信号に時系列的な変動信号として重畳すると考えられている。この、時系列的な変動信号を前記解剖学的構造上に描画することによって脳活動部位を描出する。一方、近赤外線分光法の場合は、MRI のように 3 次元的な画像構成は困難である。その理由として、生体の光散乱特性が不均一であるためである。したがって、近赤外線分光法では、光を照射する光ファイバーと光を受光する光ファイバーの間に形成される数センチの光の場（領域）の中における平均的な信号をとらえる。画像再構成はバックプロジェクションと呼ばれる方法で、各領域の平均値を補間して画像化する方法が代表的であるが、近年では各領域の信号を統計的に演算し脳表画像上にマッピングする方法も提案されている。前記の脳表画像を得るためには、別途 MRI 検査を施行する場合があるが、頭皮の位置から標準脳の部位を推定する方法を採用する場合もある。特に、乳幼児検査などでは後者を採用することが多い。得られる画像の空間分解能は、数センチとなる。

2) 有効性

MEG や fMRI と比べた場合の近赤外線分光法の最も大きな長所は低い拘束性と装置安全性である。研究対象者をシールドルームや磁石内に隔離する必要がなく、また、液体ヘリウムなどを使用しておらず、危険がない。脳科学という観点からは、fMRI に比べては騒音がなく、日常的な環境下で自然な脳機能計測が可能ながことが特長である。これらの特長が、乳幼児から高齢者まで幅広く脳機能計測を可能にしている。EEG と比較した場合の長所は、インピーダンスマ

ツチングのためのペースト塗布などが不要な点、及び、大脳皮質の活動部位の推測が原理的にしやすい点である。

3) 倫理的問題点（検査上のリスク等）

低出力レーザーを用いることによるリスク

一般臨床検査法として薬機承認済の装置であり、安全性に問題はないと考えられる。JIS 規格の C-6802 に規定するクラス 1M (IEC60825-1 Edition 1.2) に規定するクラス 1M と同等) の低出力レーザー製品であり（日立社製の場
合）、研究施設においてレーザー障害防止規則がある場合には、それに従って管理・使用する。特に、皮膚や脳組織に損傷を与えることはない。また、薬機法が定める医療器具としても承認されているものもある（日立 ETG リーズなど）。公的な規定のほかに、近赤外線分光法の安全性に関する研究は、生体内の温度計測と光拡散シミュレーションによる内部温度の推定値が報告されている 1, 2)。

実際の記録時における研究対象者側の苦痛

光ファイバーに接続された複数の光極を、ヘッドギアを介して頭部に装着することに伴う「痛み」のほか、光極のずれがデータに影響するため、研究対象者は検査中にできるだけ頭を動かさないように努力する必要がある。この点は、検査が長時間に及ぶ場合には苦痛の原因となる。

4) 検査指針（ガイドライン）

1. 検査前に 検査の概要およびそのリスクを詳しく説明し、インフォームド・コンセントを得ておく。「医学系指針 2021」の対象となる研究においては、NIRS の使用そのものの侵襲はないと考えられるが、拘束時間や課題の内容に応じて侵襲の程度を評価する必要がある。
2. 患者を対象とする場合には、MEG に準ずる。
3. 検査中の注意事項：検査時間については検査担当者または担当医師の判断に委ねるが、原則として以下の点を守るようにする。1 回（1 セッション）の検査は長くとも 15 分以内とし、適宜休憩を取ること。また、その都度研究対象者に話しかけ、訴えを聞いて対処すること。
4. 原則として、検査は 1 時間以内に終了すること。

5) 研究対象者に対する説明書

原則として本指針の 6 の記載事項に則るが、ここでは近赤外線分光法の特徴を考慮して、具体的に説明する場合の例をいくつか列挙する。

1. 近赤外線分光法とは何でしょうか？

近赤外線分光法は、近赤外線という光を使って脳に栄養を送る血液の変化を記録するもので、脳活動がどのように起こっているのかを客観的に判断するための装置です。

2. 近赤外線分光法を記録する理由は何でしょうか？

私たちは、近赤外線分光法を使って脳活動を計測・観測することで、脳の機能を定量的に捉えます。脳の機能を観測する手法は、fMRI・MEG・脳波・PETなどが挙げられますが、近赤外線分光法では日常的な環境下で自然な計測が可能で、他の観測手法では遂行できない研究が多数あります。また、脳の機能を推定する方法として主観評価・行動計測もありますが、直接脳を観測するわけではないので、科学的な証拠としては裏付けが弱いという側面があります。

3. 近赤外線分光法に伴う危険はあるのでしょうか？

危険はありません。外から薬物を注射する必要もありません。ただし、正確な検査結果を得るために、検査中はできるだけ動かないようにお願いします。

4. 近赤外線分光法検査の種類

検査を目的とする脳機能の種類によって、外部から刺激を与えることがあります。聴覚検査ではイヤホンあるいはスピーカーからの音、視覚検査では光や文字、映像等、体性感覚（触覚等）の検査では、手首や足首に弱い電気刺激等を与えます。いずれも安全性には問題がないものばかりですので、心配はいりません。（患者に対する説明書では、「検査中は常に医師や検査技師、又は看護師が立ち会います。」という文章を加える。）

参考資料

1. Ito Y, Kennan RP, Watanabe E, Koizumi H: Assessment of heating effects in skin during continuous wave near infrared spectroscopy, J Biomed Opt 5: 383-90, 2000.
2. Kiguchi M, Ichikawa N, Atsumori H, Kawaguchi F, Sato H, Maki A, Koizumi H: Comparison of light intensity on the brain surface due to laser exposure during optical topography. J Biomed Opt 12: 062108, 2007.

＜指針作成協力者＞牧敦（日立基礎研究所）

F. 神経心理学的研究

大脳高次機能の研究においては、今後、fMRI、PET、MEG、EEG、TMS、近赤外線分光法検査など、非侵襲的計測法に神経心理学的研究法を組み合わせる方法がますます盛んになることが予想される。このような展望に立ち、神経心理学的

研究方法についても、その倫理的側面について踏まえた上で慎重に実施する必要がある。

1) 概要

神経心理学的研究は、病気やケガなど自然発生的に脳に器質的・機能的な障害が生じた患者を研究対象者として、その認知過程を、質問や各種課題に対する反応によって探ろうとする方法であり、何ら新しいものではない。言語性・行動性データに加えて、脳計測データや生理的指標等が収集される。

2) 有効性

本方法は障害を受けた患者あるいは研究対象者の内的状態（認知過程）を探るとともに、そこから健常な認知過程の類推するための有効な方法である。ただし、障害を受けた部位や機能の統制が出来ないため、研究対象者間のバラツキが大きい。

3) 倫理的問題点（検査上のリスク等）

神経心理学的検査では、研究対象者に心理的な負担を加える危険性がある。この点について十分な配慮を必要とする。

4) 検査指針（ガイドライン）

「医学系指針 2021」の対象となる研究においては、神経心理学的検査そのものの侵襲はないと考えられるが、例えば心的外傷に触れるような質問項目を含む場合には侵襲の程度を評価する必要がある。

1. 神経心理学的検査では、研究対象者の顕在的／潜在的な認知機能の障害を評価するため、研究対象者の欠陥を暴く行為とも繋がりがかねない。そのような場合、本人の自尊心は傷つけられ、不必要なストレスが蓄積される可能性がある。治療の一環として検査を実施する場合も、協力的雰囲気の中で検査を実施することが必須であり、得られた結果を症例報告する場合にも、承諾を得ることが必要である。また研究目的で検査を行う場合には、当該施設の倫理審査委員会を経た説明書を用いて、評価・記録の重要性・必要性を十分に説明した上で、研究承諾書に同意を得た上で実施しなければならない。本人が望まない場合には、直ちに施行を中止すべきである。また、あくまで本人の利益になる方向の診断・検査であるよう、常に配慮しなければならない。研究対象者は健常ボランティアではなく、患者であることを忘れず、たとえ治療目的であっても必要以上のデータ収集は避けなければならない。

2. 神経心理学的研究では、対比のため健常者の認知的データ収集も頻繁に行われる。この場合も、当該施設の倫理審査委員会を経た説明書を用いて評

価・記録の重要性・必要性を十分に説明した上で、研究承諾書に同意を得た上で実施しなければならない。

5) 研究参加者に対する説明書

治療の一環として実施される場合を除き、原則として本指針の6. の記載事項に則る。

<指針作成協力者>山口真美（中央大学）、緑川晶（中央大学）

G. ブレインマシンインターフェース(BMI)とニューロフィードバック

1) 概要

ブレイン・マシン・インターフェース(Brain Machine Interface: BMI)とは、何らかの手法で脳活動を測定し、コンピュータ解析により運動意図などを判別（デコード）することで、脳と外部装置とを情報的に繋ぎ、交信させる神経工学技術である。すなわち、BMIにより、脳は外部環境との間で身体を経由しない直接の情報の入出力が可能になる。脳情報の計測方法によって、頭皮脳波やfMRIのようなリモートセンシング手法で脳情報を収集する非侵襲的（Non-invasive）BMIと、外科手術によって脳脊髄表面や脳脊髄内、あるいは血管内に慢性的に留置する記録電極を用いて脳情報を収集する侵襲的（Invasive）BMIに分類される。非侵襲BMIをBrain Computer Interface（BCI）と呼び分ける場合もあるが、BCIとBMIの間に明確な境界はない。BMI研究の研究倫理として、脳活動の測定手法に応じて本ガイドラインの各項目に従うことが必要であるばかりでなく、BMI固有の倫理的問題が認識されつつある。これはBMIによる脳情報の解読や修飾技術の発展によるところが大きい。

2) 有効性

情報的に脳と機械とを直結するBMI技術の有効性は、神経補綴

（Neuroprosthesis）と神経調節（Neuromodulation）に大別される。神経補綴は、損傷等により失われた感覚系や運動系の機能を置き換えるために使われるBMI技術を指す。運動系の神経補綴、すなわち脳由来情報によって駆動されるロボット義肢などが神経補綴BMIの典型例である。一方BMIによる神経調節とは、脳活動を手がかりに中枢神経系の活動状態に介入し、異常な神経活動を抑制したり、機能不全となった神経回路や代償回路を刺激して促通させたりすることを目指す技術である。例えば、BMI技術を応用してリハビリテーションを促進する手法や、パーキンソン病治療などに使われる脳深部刺激法（Deep Brain Stimulation: DBS）の駆動を神経活動に基づき調整するclosed-loop DBSは、BMIによる神経調節法と見做せる。リアルタイムfMRIなどで測定・デ

コードした何らかの神経過程を反映する信号を研究対象者に提示し、研究対象者が自らの脳状態を変化させてこの信号を操作する実験系をニューロフィードバック（Neurofeedback）と呼ぶ。ニューロフィードバックも BMI 技術による神経調節法である。

3）倫理的問題点（検査上のリスク等）

現時点では、BMI の安全性リスクは主に使用する計測法のリスクに準ずる。しかし、BMI の原理は固有の倫理的問題をはらんでいることが指摘され始めている。将来的に、BMI 技術によって脳と外部環境の間になんの苦もなく情報交換ができるようになれば大変便利であろう。しかし、技術の進歩と歩調を合わせてリスクマネジメントや情報発信に取り組まなければ、社会における BMI 技術の理解が追いつかないまま、このような応用面への過度な期待や誤解が広がる可能性がある。現在の BMI は研究開発段階にあり、脳と外部環境間の直接的な情報交換が可能であるとしても極めて限定的であるという冷静な現状認識を持つ必要がある。一方で、世界的には DBS や BMI を応用した臨床研究や治験が活発に行われており、BMI 技術を支える AI も長足の進歩を遂げていることから、意思決定における個人の自律性・主体性やプライバシーをどのように担保するかという倫理的問題が真剣に議論され始めている¹⁾。倫理面からのシステムティックレビュー²⁾などを基にした議論も活発になっている。BMI 研究を実施する際に考慮すべき倫理問題として、（１）研究対象者の短期的・長期的安全性、（２）人間性、（３）自律性、（４）偏見（スティグマ）、（５）プライバシー・情報セキュリティ、（６）研究同意、（７）責任と規制、（８）正義、（９）能力エンハンスメントが挙げられている。ニューロフィードバック法についても、精神疾患の治療³⁾や脳・神経エンハンスメント⁴⁾が社会に与える潜在的影響を鑑み、倫理的な議論が行われている。

4）検査指針（ガイドライン）

各計測手法のそれに準ずる。精神・神経疾患の治療法の開発を目的としたヒト対象の BMI/ニューロフィードバック研究は、基本的には後述する DBS のような外からエネルギーを与える治療法とは異なるが、「医学系指針 2021」や臨床研究法などの関係指針や法規に従い、必要な手順を踏んだ上で研究を行う必要がある。「医学系指針 2021」の対象となる研究においては、計測に使用する手法、拘束時間や課題の内容に応じて侵襲の程度を評価する必要がある。それ以外の基礎的研究の場合においても、以下の点について研究対象者に説明し、検査前にインフォームド・コンセントを得ておく。（１）計測信号を研究に利用する範囲、（２）計測信号やその解析結果の情報セキュリティ、（３）BMI や

ニューロフィードバックが脳の機能に与える影響の程度と期間の可能性について、（４）BMI 信号で外部機器をオンライン制御する場合には、機器動作の安全機構について。ただし、先入観を与えたくないなどの理由で、これらの説明を事前に行うことが難しい場合は、事後のデブリーフィングとして説明を行うことが推奨される。ヒトを対象とした侵襲的 BMI 研究は特定臨床研究であるし、非侵襲的 BMI 研究であっても医療機器開発に関わる介入研究は特定臨床研究として扱われる場合がある。

５）研究参加者に対する説明書

原則として、本指針の 6 の記載事項による。医療機器開発を目的とする BMI 研究の説明書は特定臨床研究の求めに従う。

参考資料

1. Drew L: The ethics of brain-computer interfaces. Nature 571(7766): S19-S21, 2019.
2. Livanis E, Voultos P, Vadikolias K, Pantazakos P, Tsaroucha A. Understanding the Ethical Issues of Brain-Computer Interfaces (BCIs): A Blessing or the Beginning of a Dystopian Future? Cureus 16(4): e58243, 2024.
3. Nakazawa E, Yamamoto K, Tachibana K, Toda S, Takimoto Y, Akabayashi A: Ethics of Decoded Neurofeedback in Clinical Research. AJOB Neuroscience 7(2), 110-117, 2016.
4. Groß D: Blessing or curse? Neurocognitive enhancement by “brain engineering”. Medicine Studies 1:379-391, 2009.

<指針作成者>花川 隆（京都大学）

<指針作成協力者>牛場潤一（慶應義塾大学），今水寛（東京大学・ATR）

H. ゲノムないし遺伝子解析を含む研究

ゲノム解析ないし遺伝学的解析は、疾患や生理的特徴の遺伝的要因（遺伝子やゲノム配列、遺伝学的機構など）を同定する解析手法である。様々な DNA マーカーの開発、ヒトゲノム計画によるヒト全ゲノム配列の解読、ハップマッププロジェクトなどにより、現在、極めて強力な研究法として確立している。さらに、個々人の全ゲノム配列を解読することが日常的に行われ得ることも技術的には可能になっている。疾患の病因探索のみならず、様々な生理的特徴の遺伝的要因、即ち分子的基盤の探索にも適用することが可能でもあり、生理学的解析やイメージングなどとの複合的な研究も多く行われており、脳・神経系の

解明にも大きく貢献している。

ゲノム解析ないし遺伝学的解析としては、家系の連鎖解析を基盤とするアプローチと疾患ないし特定の特徴をもった群とそれらを持たない対照群とを比較する関連解析（相関解析）を基盤とするアプローチが、代表的な解析手法として上げられる。DNA マーカーとして様々なものがあるが、現在、全ゲノムをカバーする一塩基多型（SNP）マーカーを搭載した DNA チップによる解析システムが確立されており、ゲノム解析ないし遺伝学的解析は、技術的には比較的容易に行える。

実際に、ヒトのゲノム解析ないし遺伝学的解析を含む研究を遂行するに当たっては、関連省庁により定められている人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針等、関連する指針、法律を遵守した研究計画とし、各研究機関に設置された倫理委員会による審査承認が必要とされる。

1. 脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation, DBS）

1）概要

DBS とは視床や基底核などの脳深部に定位的に電極を挿入し、体内植え込み型の刺激装置を用いて目的の部位に電気刺激を行うことにより、神経疾患や精神疾患の症状の改善を計る治療法である。脳深部の組織を破壊することにより振戦やパーキンソン症状が改善することは古くから知られていた。しかし、MRI が実用化される以前は単純レントゲン、脳室造影、気脳写などをガイドにして破壊部位が決定されていたため、その精度は必ずしも高いとは言えなかった。世界的には、1990 年前後からフランス グルノーブルの Benabid らがパーキンソン病や振戦の患者に DBS が有効であることを報告している [1, 2]。日本でも 2000 年から保険収載され、現在ではパーキンソン病、ジストニア、本態性振戦などの治療に重要な役割を果たしている。

DBS による電気刺激がターゲットの神経核や神経線維にどのような影響を及ぼしているかという事について、明確な答えは示されていない。しかし、破壊術と同様の効果が得られることから、神経活動を抑制しているとするのが一般的である。また、いずれも過活動となっている神経核が刺激電極留置のターゲットとなっていることもこれを支持する。一方で、抑制性の神経を刺激し、全体として神経活動を低下させるという議論もなされている。他にも DBS はニューロンへの入力とニューロンからの出力を解離し、その結果、異常な信号伝達が阻害されるという理論も報告されている [3]。

2）有効性（手術適応）

DBS の手術適応やその効果については、脳神経外科定位・機能外科ガイドライン第4版に詳しく記載されている[4]。

パーキンソン病、本態性振戦、ジストニアの治療としてまずは薬物治療が行われる。本態性振戦やジストニアの一部において、薬物治療が十分に有効でない場合には DBS や破壊術が考慮される。本態性振戦に対する電極留置部位は視床 Vim 核あるいは posterior subthalamic area (PSA) であり、体幹の症状が強い全身性ジストニアでは淡蒼球内節 (GPi) が選択されることが多い。書痙などの局所性ジストニアでは視床 Vo 核がターゲットとなる。これらの疾患では DBS により運動症状の改善が期待される。パーキンソン病では、薬物治療が有効であるにもかかわらず wearing-off の出現や off 時間の延長が認められた場合や、副作用であるジスキネジアが認められた場合に DBS が検討される。パーキンソン病では視床下核 (STN) あるいは GPi のいずれかがターゲットとなる。パーキンソン病でも運動症状の改善が期待されるが、非運動症状に対する効果には乏しい。また、2023 年末から焦点切除術などの根治術が困難な難治焦点てんかんに対して、両側視床前核をターゲットとした DBS が保険適用となった。

DBS の特徴として体外から刺激が調節できることが第一に挙げられる。つまり、刺激強度により刺激範囲が調節できる。最近では新しい刺激電極である directional lead も使用可能となっている。この刺激電極は、これまでリング状であった電極が3方向に分かれており、それぞれの電極を個別に使用することで方向性を有する電気刺激が実現でき、治療効果の増大と刺激による副作用の低減が期待できる。刺激範囲と神経核や神経線維との位置関係を可視化できるソフトウェアも開発されている。

3) 倫理的問題点 (検査上のリスク等)

DBS の最大の副作用は電極と刺激装置の植え込みには外科手術が必要であること、さらに体内にこれらがほぼ永久に植え込まれることである。外科手術は、定位手術装置を装着し、術前に MRI 上で計画した留置部位とルートに従って電極留置を行う方法が一般的である。また、それぞれの症例に応じて、術中刺激による症状の改善の確認や微小電極による電位の測定を行い適切に留置されていることを確認する。その後、刺激装置を前胸部の皮下に留置する。リスクとして、まずは電極留置に関連する頭蓋内出血のリスクが挙げられる。電極に沿うような出血や硬膜下、硬膜外出血や静脈損傷による出血も報告されている一方で、出血があっても無症候に経過する場合も多い。他にもデバイスに起因する感染も挙げられる。感染は周術期に出現することが多いが、時間が経過してからでも起こりうる合併症である。多くの場合はデバイスを抜去する必要が生

じる。また、機器の不具合や断線などにより、修復が必要となる事象も経験する[5, 6]。

パーキンソン病に対する STN-DBS の場合、精神症状の出現や高次機能の低下をきたすことがある。精神症状としては衝動制御障害、うつ症状などが挙げられる[7]。他にも、ジスキネジア、脱力、発語障害、感覚障害がなども有害事象として挙げられる。

4) 検査指針（ガイドライン）

刺激電極や体内埋め込み型パルス発生器(Implantable Pulse Generator, IPG)などの植え込み機器の改良を目指した研究が期待されている。最近、directional lead が刺激電極として使用できるようになったことや、複数の刺激条件を組み合わせることが可能な IPG が導入されたことが例として挙げられる。また、遠隔で刺激条件を調整できる IPG も使用できる[8]。さらに、脳深部からの電位を測定し記録することができる IPG が導入された。この IPG では β オシレーションを指標として刺激条件を自動的に制御できる closed loop のシステムの刺激が可能となっている[9]。今後このような疾患症状の生理学的な特徴量を捉え、最適な刺激条件で刺激する adaptive DBS のシステムの発展が期待されている。

また、機器の性能の向上により、長期に渡って、患者の local field potential (LFP) などの生理脳信号を記録・保存し、さらに外部に取り出すことが可能となっている[10]。多くの場合は、患者の疾患の改善に利用されるが、ヒト脳深部核からの生理脳信号は DBS 治療を受けている患者以外から取り出すことは極めて困難であり、これらのデータが神経科学の発展に寄与することが期待されている。一方で、これらのデータは患者の思考、感情が反映できる個人情報も含まれている可能性がある。このようなデータは、医学系指針 2021 や個人情報保護法に従った取り扱いを行った上で研究に利用することが必須である。

また、DBS の適応疾患の拡大の可能性が考えられている。特に海外からは重症の強迫神経症やうつ病に対する DBS の有効性の報告がなされており[11、12]、これらの疾患に対する DBS が期待されているが、精神や情動をコントロールするという側面もあり、我が国では克服すべき問題が多い。

5) 研究参加者に対する説明書

治療目的の DBS については、一般臨床として用いられているが、DBS 電極からの生理信号の計測は研究目的のことがありうる。一旦埋め込んだ電極を用いた生理信号の計測は非侵襲であり、観察研究と位置付けられる。しかし、臨床

検査の目的以外で、DBS 電極からの生理信号を利用してパーキンソン病患者の薬物調整を行う技術を開発することや、刺激条件をコントロールすることは、介入研究と考えられる。それぞれの研究の方法に適した患者説明と承諾が必要となる。

参考資料

1. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62(1-4):76-84.
2. Benabid AL, Pollak P, Hoffmann D, Gervason C, Hommel M, Perret JE, Rougemont J de, Gao DM. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337(8738):403-6.
3. Chiken S, Nambu A. Disrupting neuronal transmission: mechanism of DBS? *Front Syst Neurosci* 2014;8:33.
4. 定位・機能神経外科治療ガイドライン 第4版 2024年11月11日
5. Fenoy AJ, Simpson RK. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance: Clinical article. *J Neurosurg* 2014;120(1):132-9.
6. Voges J, Waerzeggers Y, Maarouf M, Lehrke R, Koulousakis A, Lenartz D, Sturm V. Deep-brain stimulation: long-term analysis of complications caused by hardware and surgery-experiences from a single centre. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2006;77(7):868.
7. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, Horak FB, Okun MS, Foote KD, Krack P, Pahwa R, Henderson JM, Hariz MI, Bakay RA, Rezai A, Marks WJ, Moro E, Vitek JL, Weaver FM, Gross RE, DeLong MR. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: An Expert Consensus and Review of Key Issues. *Arch Neurol* 2011;68(2):165-165.
8. Gharabaghi A, Groppa S, Navas-Garcia M, Schnitzler A, Muñoz-Delgado L, Marshall VL, Karl J, Zhang L, Alvarez R, Feldman MS, Soileau MJ, Luo L, Zaubler SE, Walter BL, Wu C, Lei H, Herz DM, Chung MH, Pathak Y, Blomme B, Cheeran B, Luca C, Weiss D. Accelerated symptom improvement in Parkinson's disease via remote internet-based

optimization of deep brain stimulation therapy: a randomized controlled multicenter trial. *Commun Med* 2025;5(1):31.

9. Busch JL, Kaplan J, Habets JGV, Feldmann LK, Roediger J, Köhler RM, Merk T, Faust K, Schneider GH, Bergman H, Neumann WJ, Kühn AA. Single threshold adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease depends on parameter selection, movement state and controllability of subthalamic beta activity. *Brain Stimul* 2024;17(1):125-33.
10. Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, Boutet A, Brown P, Chang JW, Davidson B, Grill WM, Hariz MI, Horn A, Schulder M, Mammis A, Tass PA, Volkmann J, Lozano AM. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nat Rev Neurol* 2021;17(2):75-87.
11. Gadot R, Najera R, Hirani S, Anand A, Storch E, Goodman WK, Shofty B, Sheth SA. Efficacy of deep brain stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: systematic review and meta-analysis. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2022;93(11):1166-73.
12. Remore LG, Tolossa M, Wei W, Karnib M, Tsolaki E, Rifi Z, Bari AA. Deep Brain Stimulation of the Medial Forebrain Bundle for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review Focused on the Long-Term Antidepressive Effect. *Neuromodulation: Technol Neural Interface* 2024;27(4):690-700.

<指針作成者> 貴島晴彦（大阪大学）

J. 経頭蓋超音波刺激：(Transcranial Ultrasound Stimulation, TUS)

1) 概要

中枢神経系への TUS の臨床への利用は 1954 年に遡る。アメリカのウィリアム & フランシス・フライ兄弟 (William & Francis Fry) が、超音波の集束効果を利用して脳の一部を熱凝固する事で脳神経の治療を試みる研究を開始した [1]。日本でも同時期に岡らが、動物実験から TUS を臨床応用したことが報告されている [2]。しかし中枢神経に対する TUS の利用はその後低迷し臨床応用に至らなかった。近年、イスラエルの InSightec 社が、MRI のガイド下でフェイズドアレイトランスデューサーを用いることで、リアルタイムにターゲットの位置と温度上昇を観察しながら凝固巣を作成する医療機器 (MR ガイド下集束超音波治療; MRgFUS) を開発、社会実装に成功した。この機器では、まず本態性振戦に対する有効性が示され [3]、さらにパーキンソン病やジストニアに対

して適応拡大、臨床研究が進んでいる。これらは 600 kHz 以上の high-intensity の集束超音波を用いたものであり、HIFU と呼ばれる。一方、low-intensity の集束超音波 (LIFU) を用いた研究も進んでいる。500 kHz 程度かそれ以下の集束超音波を用いて行う経頭蓋 LIFU は熱で組織を破壊するのではなく、特定の脳領域の神経活動を一時的に調整・刺激する技術である[4]。ナビゲーションシステムを用いることで、正確に特定の脳領域を刺激することができる機器も開発されている。特に磁気刺激装置では困難な深部領域を刺激し脳の回路調整も実現できる。脳機能改善への臨床利用も進められている。また、マイクロバブルを静脈内に投与しながら、上述した MRgFUS 機器を用いて 230 kHz の超音波を照射すると脳血液関門を一時的に解放することができ、これを利用した臨床研究が進んでいる[5]。脳腫瘍の化学療法や、各種抗体治療、細胞治療などの他にも、アルツハイマー病で蓄積したアミロイド β のクリアランスも実現できる可能性が期待されている。

2) 有効性（手術適応）

Vim をターゲットとした MRgFUS の本態性振戦やパーキンソン病に対する振戦に対する治療応用は既に我が国でも保険収載されている。また GPi をターゲットとしたパーキンソン病に対する治療も保険収載されている。LIFU は BBB の開放を行う手段としてだけでなく、疾患に対するニューロモデュレーション法としても期待されているが、まだ研究段階である。対象疾患としてうつ病、神経障害性疼痛、認知症などが挙げられている。LIFU は低侵襲に脳の深部を刺激することから、新しいニューロモデュレーションのツールとして注目されている。機器の開発とともに、動物研究や前臨床研究さらには臨床研究の発展が期待される。

3) 倫理的問題点（検査上のリスク等）

MRgFUS の場合では、脳深部に凝固巣を作成するという点で従来の高周波凝固術と同様であり、局所の合併症は従来の凝固術に準ずる。MRgFUS 特有の合併症としては、治療施行中の頭痛や嘔気・嘔吐が代表的である。頭痛についての原因は特定されていないが、皮膚や硬膜由来の痛みが推定されている。痛みの出現は超音波のエネルギー量と相関しているが、治療の中止が余儀なくされることもある[6]。また、頭から顔面にかけての皮膚の腫脹を施術後に認めるが、1週間程度で改善する。LIFU の臨床応用は現段階では研究段階であり、問題点についても今後明らかになるものと考えられる。

4) 検査指針（ガイドライン）

保険収載されている治療については、適応の判断、他の治療との比較、安全性や危険性の説明などの一般臨床での侵襲的処置を行う手続きを行う。また、新たな適応拡大をめざす場合は、既に高周波凝固療法で有効性が確認されているものが対象となるが、非臨床試験から立ち上げることも考えられる。治療法の開発を目的とする場合、LIFU、HIFU のいずれであっても最終的には臨床研究法に則した対応あるいは治験を行う必要がある。

MRgFUS の機器を用いた BBB 開放を用いた臨床応用は海外での知見も蓄積されている。しかし、本邦ではこの目的で利用できる薬事承認を受けたマイクロバブルは存在しない。そのためこのシステムの開発については同様に臨床研究法などの関連法規に則した対応あるいは企業治験、医師主導治験が必要となる。検査や神経症状改善の目的で LIFU を使用する場合でも同様に、PMDA から薬事承認を受けた LIFU の機器が本邦には存在しないことを認識しなければならない。LIFU は比較的低侵襲ではあると考えられるが、どのような機器を用いるにせよ臨床に利用する場合には、臨床研究としての実施が必要である。これは、検査が目的の場合や治療機器としてニューロモデュレーションによる機能回復が研究の目的である場合でも同様である。

LIFU の実施にあたる注意点については「低出力経頭蓋集束超音波刺激に関する提言」（臨床神経生理学 49(2) : 114-118, 2021) にまとまった記載がある。これによると、低出力の定義は 100 W/cm^2 以下とされている。FDA の診断的超音波の安全基準に準拠する条件としては、空間的パルスは平均強度 ISPPA 30 W/cm^2 以下に上限を設定することが望ましいとされ、空間的ピーク時間平均強度 ISPTA 3 W/cm^2 が上限であると考えられている。過去の報告でもこの程度の強度であれば痛みなく刺激できるとされている。有害事象は意図しない BBB の透過性更新、微小出血などが挙げられているが、FDA の安全基準に従えば比較的安全な手法である。その他、皮膚の低温熱傷なども有害事象として想定される。これらを踏まえ、日本神経生理学会 脳刺激法に関する小委員会の提言では、1 回の刺激条件は周波数 0.2-0.7 MHz、刺激強度 ISPPA 30 W/cm^2 以下、刺激時間 1 秒以内とし、1 日の刺激回数 200 回と結論付けている。少なくとも FDA の診断的超音波の安全基準である、ISPPA 190 W/cm^2 以下は厳守すべきである。ただ、LIFU については、エビデンスの蓄積が十分とは言えず、至適条件などについての適切な使用指針の作成が待たれる。

5) 研究参加者に対する説明書

原則として本指針の 7 の記載事項に則る。HIFU やマイクロバブル併用による BBB 開放では新たな適応拡大に対する臨床研究が期待されている。LIFU についても、その低侵襲性から人を対象とした研究が行われるものと考えられる。こ

れらは、同じ TUS を用いるとことではあるが、目的および検査する方法あるいは侵襲性も多種多様であるため、一つのひな型を作ることは困難であり、それぞれの研究に添った説明を研究者自身で設ける方がよい。

参考資料

1. Fry WJ, Mosberg WH, Barnard JW, Fry FJ. Production of Focal Destructive Lesions in the Central Nervous System With Ultrasound. J Neurosurg. 1954;11(5):471-8.
2. Oka M. [Stereotaxic encephalotomy by intensive focussed ultrasound]. No To Shinkei: Brain nerve. 1962;14:27-31.
3. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hynynen K, Lozano AM, Shah BB, Huss D, Dallapiazza RF, Gwinn R, Witt J, Ro S, Eisenberg HM, Fishman PS, Gandhi D, Halpern CH, Chuang R, Pauly KB, Tierney TS, Hayes MT, Cosgrove GR, Yamaguchi T, Abe K, Taira T, Chang JW. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. N Engl J Med 2016;375(8):730-9.
4. Legon W, Strohman A. Low-intensity focused ultrasound for human neuromodulation. Nat Rev Methods Prim 2024;4(1):91.
5. Karmur BS, Philteos J, Abbasian A, Zacharia BE, Lipsman N, Levin V, Grossman S, Mansouri A. Blood-Brain Barrier Disruption in Neuro-Oncology: Strategies, Failures, and Challenges to Overcome. Front Oncol 2020;10:563840.
6. He X, Oshino S, Hosomi K, Kanemoto M, Tani N, Kishima H. Characteristics of Pain During MRI-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy. Neurosurgery 2023; 93(2):358-365

<指針作成者> 貴島晴彦（大阪大学）

K. 頭蓋内電極

1) 概要

頭蓋内電極を用いた脳波検査は、脳神経外科手術により、文字通り頭蓋骨の内側にある脳表あるいは脳実質内に電極を慢性留置して行われる。てんかん患者の約3割は抗てんかん発作薬による内科治療に抵抗性（薬剤難治）とされる。薬剤抵抗性の難治焦点てんかん患者では、外科的にてんかん焦点を切除するてんかん焦点切除術（てんかん外科）が根本治療（発作消失）の選択枝として挙げられる。ビデオ脳波モニタリングなどの電気生理学的検査や、MRI や FDG-PET など画像検査から、てんかん焦点やてんかんネットワークの作業仮説を立

てる。①非侵襲的な諸検査からてんかん焦点が特定できない場合、②てんかん焦点が重要な脳機能の近傍に位置すると推定される場合、③神経画像検査でてんかん焦点が可視化出来ない場合には、一期的にてんかん焦点の切除術を行うのではなく、各種非侵襲的検査の結果を統合しててんかん焦点・ネットワークの作業仮説を立案する。臨床チーム内で作業仮説が妥当と判断された場合に、临床上必要とされる領域に電極を、通常1～2週間慢性留置する。電極留置後、抗てんかん発作薬を減薬しててんかん発作を記録し、その後、抗てんかん発作薬を元に戻し電気刺激を用いた脳機能マッピングを行う。このようにして、てんかん焦点・ネットワークや近傍の脳機能領域を特定し、その後焦点切除術を行う。従来は、てんかん焦点・ネットワークの作業仮説から、留置側を片側に限定したうえで、開頭後に硬膜を切開して脳表上にグリッド状あるいはストリップ状で5～10 mm 間隔で配置された硬膜下電極（subdural electrodes: SDE）を留置し、2次元的な広がりをもって神経活動（皮質脳波）を記録することが主流であった。しかし、近年は、直径1mm前後の円柱状の深部電極（1つの深部電極に5～10個の円柱状の電極が配置される）を大脳表面から脳深部（海馬、大脳半球内側面など）まで複数本挿入し、脳深部を含め三次元的（＝定位的）に脳波計測ができる、定位的頭蓋内脳波（stereotactic electroencephalography: SEEG）が普及しつつある。SEEGは開頭が不要なため患者にとって身体的負担が少ない。海馬・島皮質・大脳半球内側面など脳深部から、また必要に応じて両側半球から定位的に脳波を記録できるが、空間的に分散した部位からの記録とならざるを得ない[1]。

留置した電極から、安静時や各睡眠サイクルにおいて、生理的な神経活動や病的な神経活動（発作間欠期のてんかん性放電やてんかん発作時の脳波変化など）を記録する。加えて、特定の脳機能課題遂行中の神経活動の記録や高頻度電気刺激などの摂動（perturbation）による機能変容から、脳機能を調べる方法が確立している（脳機能マッピング）[2]。また、本項では触れないが、本邦では薬機法未承認であるものの、将来的には、記録される脳波情報を用いてBMIに利用したり、てんかん発作に至る脳波変化を検知してクローズドループで電気刺激を加え発作を頓挫したりすること（responsive neurostimulation, Neuropace社、アメリカで保険承認）にも利用されるであろう。

2) 有効性

頭蓋骨による信号の減衰や、髄液による volume conduction（容積伝導）がある頭皮上脳波と比較すると、脳波発生源である大脳皮質から電気活動を直接記録することができる。加えて、体動、筋電図や発汗などのアーチファクトの影響を受けにくく、信号/ノイズ比が高い。このため、wideband EEGとして、1

Hz 未満の低周波帯域活動(infraslow)や、ときに数百、数千 Hz といった高周波帯域活動(high frequency activity)も広く記録・解析対象とすることができ[3]。皮質脳波と単一ユニット記録との比較から、60–200 Hz までの活動は高ガンマ活動 (high gamma activity)、高周波振動 (high-frequency oscillation、HFO) や ripple と呼ばれ、ニューロンの発火活動と関連することが示唆されており[4]、高頻度電気刺激による脳機能マッピングの代替として臨床応用が試みられている。また、1 Hz 未満の低周波帯域活動の中でも、DC 電位と呼ばれる活動(ictal DC shift)は、発生源はいまだ明らかではないが、アストロサイトなどグリア細胞の関与が想定され、てんかん発作時にてんかん焦点で記録される[5]。こちらも高周波振動と合わせててんかん焦点の同定に使用されている[6, 7]。空間・時間分解能を活かし、電極留置部位間の皮質律動の相関解析などは神経ネットワーク機能解析にも応用される。電極留置部位に依存するが、視床や海馬など非侵襲的手法では記録や刺激介入が困難な脳深部領域の解析も可能となる。

前述のように、電極から皮質に高頻度電気刺激を加える方法論は臨床的に確立されているが、他にも、単発で持続時間の短い電気刺激で摂動を与え、主に白質線維を介して他の脳領域に波及する誘発反応（皮質皮質間誘発電位, cortico-cortical evoked potential: CCEP）を記録することで、因果的な結合性や皮質興奮性を調べることができる[8]。てんかん発作発射の伝播経路の同定や、脳神経外科手術における特定の白質線維（言語機能に関わる弓状束など）の温存のため機能モニタリングに実際に使用されている[9]。今後、言語以外の機能に関連した神経学的な研究にも応用が期待される。

3) 倫理的問題点（検査上のリスク等）

1. 一般的問題点

何らかの脳疾患を持つ患者に対し侵襲的な処置のもとで行われる検査であり、多くの面で医療上の制約がある。このため、場合によっては重篤な合併症を来たしうる検査であることに十分な配慮が必要である。硬膜下電極留置では開頭を広く行うことが多く、手術に伴う合併症として感染、疼痛、血種などが発生しうる[1]。一方で、SEEG では専用の器具を用いて頭蓋骨に開けられた穿頭孔から定位的に電極を挿入する。このため、硬膜下電極留置に比し上記の合併症は少なく、患者の術後の回復も速やかで、術後の早いタイミングで各種の検査を行えることが多い。てんかん焦点切除の術前精査のための頭蓋内電極留置では、抗てんかん発作薬を減量して、1–2 週間の間に発作記録や必要な臨床検査を行うが、留置期間が長くなればなるほど、特に頭蓋内感染症のリスクが高くなる。頭蓋内電極留置の期間は臨床目的で規定され、最低限とせねばならな

い。また、研究目的の検査で生じる疲労も臨床的に問題にならない範囲にとどめる必要がある。

2. 電気刺激

電極を通じて直下の皮質に高頻度電気刺激(50-60Hz、通常 1~5 秒)を与えることで、生理的な神経活動を一時的に攪乱し、そのときの機能変容を解析することで、脳機能を推定することができる。一方、高頻度電気刺激マッピングでは後発射(afterdischarge)と呼ばれるてんかん性異常放電様の脳波変化を来したり、実際にてんかん発作が誘発されたりすることがある。特にてんかん焦点の刺激でこれらの誘発リスクが高い。このため、脳波変化をモニターする医師・検査技師の監督の下で、通常抗てんかん発作薬が十分投薬された状態で行われる。低頻度電気刺激(≤ 1 Hz)では、上記の後発射、発作誘発のリスクは高くない[10]。発作が誘発されると、検査の中断とともに、抗てんかん発作薬の追加など医学的な介入が行われる場合がある。なお、てんかん焦点の探査のために、あえててんかん焦点や近傍の領域を電気刺激して、発作症状が誘発されることを確認して焦点同定の参考にする(clinico-anatomical correlation)ことも行われるようになってきた[11, 12]。

アメリカ臨床神経生理学会のガイドライン[13]では、電気刺激の最大安全閾値は電荷密度を計算して設定するよう推奨されており、硬膜下電極では $52-57 \mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{phase}$ である。しかし、深部電極については確立した基準はなく、硬膜下電極と異なり脳脊髄液への電流の漏れが少ないこと(87%程度まで漏れるとのシミュレーションあり[14])、アメリカ食品医薬品局(FDA)が深部脳刺激(DBS)で設定した基準が $30 \mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{phase}$ であることを考慮して刺激閾値を設定する必要がある。刺激の際には、電荷バランスの考慮も大切で、単相性刺激よりも二相性刺激の方が神経障害は起こしにくい。単相性刺激であれば極性を交互にして刺激する工夫が望まれる。

50-60 Hz の高頻度電気刺激マッピングは、一次運動・感覚野では陽性症状(びくつきなどの筋収縮、しびれ感、要素性の音(ブザー音など)・錯聴(声)、視覚症状(チカチカとした輝点など))、連合野では機能変容・抑制(運動停止、言語理解・発語障害、変形視など)が出現するが、刺激が終われば症状は消失する。マッピングの検査に際しては、患者には起こりえる症状について説明し、検査が円滑に進むように心がける。また、電極が頭蓋底面に留置されている場合は近接する硬膜への電気刺激により三叉神経を介した痛みが誘発されることがあり注意を要する。

4) 検査指針(ガイドライン)

難治焦点てんかんの術前評価としての頭蓋内電極の慢性留置による検査は、SEEGは1970年代前半（Talairach and Bancaudら、於 Sainte-Anne Hospital、パリ）[15]、SDEは1980年代前半（Hans Lüdersら、於 Cleveland Clinic、クリーブランド）[16]に遡る。現在確立されている、焦点てんかんのてんかん焦点の同定法（発作時の頭蓋内脳波の変化パターンの特定）と周囲の脳機能マッピング法（高頻度電気刺激を用いた脳機能マッピング技術など）は、それぞれの時代の最新の神経生理学的技術を用いて、臨床研究として研究開発され、開発された技術が後世の患者に臨床検査として還元されている。21世紀初頭のデジタル脳波の本格導入、そして過去10年の様々な神経生理学的・数理的（含む機械学習）解析手法の発展により、様々な電気刺激・脳波解析法が、臨床研究として提案されてきた。

神経科学の立場から、頭蓋内電極の慢性留置による難治焦点てんかんの術前評価の機会、ヒト脳の生理的な活動を直接脳表・脳内から研究できる貴重な機会となる。頭蓋内電極の電極配置や留置期間は、臨床目的で規定されるものであるが、その留置期間を活用して、臨床研究として患者の同意のもと、神経科学的な研究を行うことが可能である。難治焦点てんかんの患者脳であり、正常と病態が混在するが、生理的（正常）脳機能研究に加え、てんかん病態による機能可塑、てんかんの病態研究が全世界で行われている。例を挙げると、前述の皮質皮質間誘発電位（CCEP）も神経科学研究として推進されてきた。電気刺激は脳機能マッピングの電気刺激（50 Hz）に比べ、低侵襲（1 Hz 前後）であるが新規刺激介入手法と位置づけられる。単発電気刺激する皮質（刺激部位）から電気信号が皮質間結合を介して伝播し、近接・遠隔の皮質（反応部位）に刺激誘発脳電位としてCCEPが記録される。脳領域間の因果的結合を同定する手法で、てんかん焦点からの発作伝播経路や生理的な脳機能野間の結合様式を同定できる。現在はトランスレーショナルに、術中の言語機能を担う弓状束の機能モニタリング検査として臨床応用されているが、これらの研究は神経科学の基礎・臨床研究としての位置づけであり、ヒト脳を対象とした臨床研究プロトコルとして施行されるべきである。前向きにデータ収集する研究はもとより、二次的にデータサイエンスとして利用する場合も個人情報に配慮した臨床研究プロトコル作成が望まれる。

このような臨床的に必要とされる検査の範囲を超える研究においては、検査が行われる病院を含む研究機関・施設の倫理審査委員会での承認を要する。また、疾患の治療や治療技術の開発を目的とするものは、臨床研究法などの関連法規に従って研究手順を定める必要がある。てんかん発作抑制を含む neuromodulation の観点から、視床前核、視床下核に対する深部脳刺激も対象

になってきており、同部位への留置に関しては、臨床研究審査委員会（CRB）の審査を要する。

研究への参加は、患者個人が説明により研究内容を理解した上で自由意志に基づく同意が不可欠となる。すなわち、研究を通して医学・神経科学の発展に協力をしたい、という患者自身の動機により同意を得られる場合にのみ研究を遂行すべきである[17]。一方で、患者は、医療的にてんかん手術を目的として頭蓋内に電極を留置する状況であり、利益相反や治療効果に対する誤った認識の問題から、検査施行に関する意思決定が完全な自由意思でなされない可能性があること[18]を十分認識しておく必要がある。その意味でも、臨床判断を行うチームは、研究を行う研究者のチームと独立した体制にすることが望ましい。それが困難な場合は、臨床判断を行うチームに、研究に関わらない者を参加させるべきである。

上記を踏まえた適切な説明により、インフォームド・コンセントを得た上で研究を行うが、説明は電極留置術前に行っておき、留置後に同意撤回ができる体制が望まれる。

電極留置は研究計画の影響を受けるものであってはならない。SEEG に関しては、日本てんかん学会が主体となって作成している『定位的頭蓋内脳波（SEEG）実施に関する指針』（https://jes-jp.org/jes/senmon/VNS_about.html を参照）に基づき行われる。研究は臨床面で悪影響を与えることがないように、最低限の施行時間とし、計画段階で、臨床チームの意見も踏まえて入念に事前のシミュレーションを行っておくことが望ましい。臨床的な制約で検査時間が限られることはやむを得ないことを考慮し、その中でも科学的に重要な知見を得られる検査計画の立案が重要となる。

電気刺激を用いる研究であれば、刺激強度・時間など至適パラメーターを最新の文献を参照して安全なものを設定する。検査前には患者の臨床的な状況を確認し、身体的・精神的に無理をさせないように気を配る。電気刺激を用いる検査であれば発作頓挫薬などの準備をしておく。患者の不測の事態に対応できるよう、主治医あるいはその代理の医師の立ち会いが必要である。

5）研究参加者に対する説明書

原則として本指針の 6、7、8 に則って記載するが、頭蓋内電極留置に伴う検査の特徴を鑑み、説明書に盛り込むことが望ましい内容について列記する。

- ・ 研究的検査は臨床目的の検査とあくまで独立していること
- ・ 検査同意後であっても、状態に応じていつでも同意は撤回可能であること
- ・ 頭蓋内電極留置という稀少な検査機会を使って研究を行うメリット・デメリット

※当該患者にとってのメリットは限定的であること

- ・特に電気刺激を用いる検査であれば、具体的なリスクと対応

参考資料

1. Wu, S., Issa N.P., Rose S.L., Haider H.A., Nordli D.R., Jr., Towle V.L., Warnke P.C., and Tao J.X., *Depth versus surface: A critical review of subdural and depth electrodes in intracranial electroencephalographic studies*. *Epilepsia*, 2024. **65**(7): p. 1868–1878.
2. 松本理器, 井内盛遠, and 池田昭夫, *てんかんの神経生理学 —非侵襲的・侵襲的検査の最近の進歩*. *医学のあゆみ*, 2010. **232**(10): p. 1031–1036.
3. 宇佐美清英, ed. *てんかん診断における検査法 Update*. *医学のあゆみ*, ed. 松本理器. Vol. 270. 2019, 医歯薬出版株式会社: 東京. 529–536.
4. Ray, S., Crone N.E., Niebur E., Franaszczuk P.J., and Hsiao S.S., *Neural correlates of high-gamma oscillations (60–200 Hz) in macaque local field potentials and their potential implications in electrocorticography*. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 2008. **28**(45): p. 11526–36.
5. Ikeda, A., Taki W., Kunieda T., Terada K., Mikuni N., Nagamine T., Yazawa S., Ohara S., Hori T., Kaji R., Kimura J., and Shibasaki H., *Focal ictal direct current shifts in human epilepsy as studied by subdural and scalp recording*. *Brain*, 1999. **122** (Pt 5): p. 827–38.
6. Grinenko, O., Li J., Mosher J.C., Wang I.Z., Bulacio J.C., Gonzalez-Martinez J., Nair D., Najm I., Leahy R.M., and Chauvel P., *A fingerprint of the epileptogenic zone in human epilepsies*. *Brain*, 2018. **141**(1): p. 117–131.
7. Izumi, M., Kobayashi K., Kajikawa S., Kanazawa K., Takayama Y., Iijima K., Iwasaki M., Okahara Y., Mine S., Iwadata Y., and Ikeda A., *Focal ictal direct current shifts by a time constant of 2 seconds were clinically useful for resective epilepsy surgery*. *Epilepsia*, 2023. **64**(12): p. 3294–3306.
8. Matsumoto, R., Nair D.R., LaPresto E., Najm I., Bingaman W., Shibasaki H., and Lüders H.O., *Functional connectivity in the*

- human language system: a cortico-cortical evoked potential study.* Brain : a journal of neurology, 2004. **127** (Pt 10): p. 2316–30.
9. 山尾幸広, 國枝武治, and 松本理器, *皮質電気刺激によるヒト脳機能ネットワークの探索.* Jpn J Neurosurg, 2016. **25**: p. 411–420.
 10. Kobayashi, K., Matsumoto R., Usami K., Matsuhashi M., Shimotake A., Kikuchi T., Yoshida K., Kunieda T., Miyamoto S., Takahashi R., and Ikeda A., *Cortico-cortical evoked potential by single-pulse electrical stimulation is a generally safe procedure.* Clin Neurophysiol, 2021. **132** (5): p. 1033–1040.
 11. Cuello Oderiz, C., von Ellenrieder N., Dubeau F., Eisenberg A., Gotman J., Hall J., Hincapie A.S., Hoffmann D., Job A.S., Khoo H.M., Minotti L., Olivier A., Kahane P., and Frauscher B., *Association of Cortical Stimulation-Induced Seizure With Surgical Outcome in Patients With Focal Drug-Resistant Epilepsy.* JAMA Neurol, 2019. **76** (9): p. 1070–1078.
 12. Trebuchon, A., Racila R., Cardinale F., Lagarde S., McGonigal A., Lo Russo G., Scavarda D., Carron R., Mai R., Chauvel P., Bartolomei F., and Francione S., *Electrical stimulation for seizure induction during SEEG exploration: a useful predictor of postoperative seizure recurrence?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020.
 13. Arya, R., Baumer F.M., Chauvel P., Frauscher B., Jayakar P., Kheder A., Lega B., Lesser R.P., Miller K.J., Nuwer M.R., Pedersen N.P., Ritaccio A.L., Sabsevitz D.S., Sinha S.R., So E.L., Tatum W.O., Templer J.W., and Schuele S.U., *American Clinical Neurophysiology Society Technical Standards for Electrical Stimulation With Intracranial Electrodes for Functional Brain Mapping and Seizure Induction.* J Clin Neurophysiol, 2025. **42** (3): p. 190–200.
 14. Nathan, S.S., Sinha S.R., Gordon B., Lesser R.P., and Thakor N.V., *Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1993. **86** (3): p. 183–92.
 15. Filipescu, C., Landre E., Zanello M., Moiraghi A., Mellerio C., Boutin M., Crepon B., Pruvost-Robieux E., Llorens A., Pallud J.,

- and Gavaret M., *Stereoelectroencephalography at Sainte-Anne Hospital, Paris, France*. *Neurophysiol Clin*, 2025. **55**(3): p. 103057.
16. 辻貞俊, ハンス リューダース. *BRAIN & NERVE*, 2014. **66**(11): p. 1346-1354.
17. Pham, M.T., Pouratian N., and Feinsinger A., *Engagement, Exploitation, and Human Intracranial Electrophysiology Research*. *Neuroethics*, 2022. **15**(3).
18. Mergenthaler, J.V., Chiong W., Dohan D., Feler J., Lechner C.R., Starr P.A., and Arias J.J., *A Qualitative Analysis of Ethical Perspectives on Recruitment and Consent for Human Intracranial Electrophysiology Studies*. *AJOB Neurosci*, 2021. **12**(1): p. 57-67.

<指針作成者>松本理器（京都大学）・宇佐美清英（京都大学）

5. 研究計画案の審査法

準拠する法令・指針によって、倫理審査のあり方は異なる。ここでは一般的な規定として「医学系指針2021」における倫理審査委員会に関する責務を述べる。なお、この指針には、「生命科学・医学系研究」以外の研究であっても人を対象とする研究を行う上で参考となる記述が多い。同指針に即した運営を行わない倫理審査委員会であっても、上述した要件を参考に十分に検討したうえで委員会の運営を行えるよう、規定を整備しておかなければならない。

「倫理審査委員会」は、研究の実施又は継続の適否その他研究に関し必要な事項について、倫理的及び科学的な観点から調査審議するために設置された合議制の機関である。研究責任者は、研究の実施の適否について、倫理審査委員会の意見を聴かなければならない（従来は、研究者は研究機関の長に申請を行い、研究機関の長が「倫理審査委員会」に研究の実施の適否等について意見を求めていた）。研究責任者は、倫理審査委員会に意見を聴いた後に、その結果及び当該倫理審査委員会に提出した書類、その他研究機関の長が求める書類を研究機関の長に提出し、当該研究機関における当該研究の実施について、許可を受けなければならない。研究機関の長は、研究責任者から研究の実施の許可を求められたときは、倫理審査委員会の意見を尊重しつつ、当該研究の実施の許可又は不許可その他研究に関し必要な措置について決定しなければならない。倫理審査委員会は、研究責任者から研究の実施の適否等について意見を求められたときは、この指針に基づき、倫理的観点及び科学的観点から、当該研究に係る研究機関及び研究者等の利益相反に関する情報も含めて中立的かつ公正に審査を行

い、文書又は電磁的方法により意見を述べなければならない。倫理審査委員会は、審査を行った研究について、倫理的観点及び科学的観点から必要な調査を行い、研究責任者に対して、研究計画書の変更、研究の中止その他当該研究に関し必要な意見を述べる。

A. 倫理審査委員会の設置

倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会の組織及び運営に関する規程を定め、当該規程により、倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者に業務を行わせなければならない。そのほか、倫理審査委員会の設置者には、記録の保管、当該倫理審査委員会の開催状況及び審査の公表、委員への教育・研修の措置などが定められている。

従来は研究機関ごとに倫理審査委員会を設置することが義務づけられていたが、現在はその方針が変更され、研究機関ごとの設置義務は国の法令・指針から削除されている。医学系指針 2021 においては、研究代表者は、原則として、多機関共同研究に係る研究計画書について、倫理審査委員会による一括した審査を求めなければならない。また、倫理審査委員会をもたない研究機関が他の倫理審査委員会に審査を依頼することも可能である。研究責任者が、自らの研究機関以外に設置された倫理審査委員会に審査を依頼する場合には、当該倫理審査委員会は、依頼元の研究機関における研究の実施体制について十分把握した上で審査を行い、意見を述べなければならない。相互に必要な情報共有を行うことが必要である。審査を依頼した研究責任者は、倫理審査委員会の審議及び意見の決定に参加してはならない。ただし、倫理審査委員会における当該審査の内容を把握するために必要な場合には、当該倫理審査委員会の同意を得た上で、その会議に同席することができる。

B. 倫理審査委員会の構成と運用

倫理審査委員会の構成は、研究計画書の審査等の業務を適切に実施できるよう、次に掲げる要件の全てを満たさなければならない。①から③までに掲げる者については、それぞれ他を同時に兼ねることはできない。会議の成立についても同様の要件とされている。

- ① 医学・医療の専門家等、自然科学の有識者が含まれていること。
- ② 倫理学・法律学の専門家等、人文・社会科学の有識者が含まれていること。
- ③ 研究対象者の観点も含めて一般の立場から意見を述べることのできる者が含まれていること。
- ④ 倫理審査委員会の設置者の所属機関に所属しない者が複数含まれていること。
- ⑤ 男女両性で構成されていること。

⑥ 5名以上であること。

本学会の会員が実施する研究においては、①に該当する委員として、神経科学の研究内容・方法・使用機器などに対する知識を有する人を含めることのほか、できる限り、専門性やジェンダーに関する多様性を確保することが望ましい。なお、倫理審査委員会は、審査の対象、内容等に応じて有識者に意見を求めることができる。また、倫理審査委員会は、特別な配慮を必要とする者を研究対象者とする研究計画書の審査を行い、意見を述べる際は、必要に応じてこれらの者について識見を有する者に意見を求めなければならない。審査の対象となる研究の実施に携わる研究者等は、倫理審査委員会の審議及び意見の決定に同席してはならない。ただし、当該倫理審査委員会の求めに応じて、その会議に出席し、当該研究に関する説明を行うことはできる。倫理審査委員会の意見は、全会一致をもって決定するよう努めなければならない。

研究者は、研究の実施に先立ち、適切な研究計画書を作成し、質の高い審査となるよう、研究計画書の準備をしたうえで、提出する必要がある。医学系指針2021では、審査の対象となる研究計画書に記載されるべき事項の原則について述べているため、必要に応じて参考にされたい。例えば、研究責任者は、研究計画書に従って研究が適正に実施され、その結果の信頼性が確保されるよう、当該研究の実施に携わる研究者をはじめとする関係者を指導・管理しなければならない。研究責任者は、侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに必要な措置を講じなければならないため、これらの原則に沿った記載が求められる。

6. インフォームド・コンセントについて

A. インフォームド・コンセントの手続き

研究者等が研究を実施しようとするとき又は既存試料・情報の提供のみを行う者が既存試料・情報を提供しようとするときは、当該研究について研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより、それぞれ次の（１）から（５）までの手続きに従って、原則としてあらかじめインフォームド・コンセントを受けなければならない。ただし、法令の規定により既存試料・情報を提供する場合又は既存試料・情報の提供を受ける場合についてはこの限りでない。医学系指針2021では、インフォームド・コンセントの手続きは、(1)新たに試料・情報を取得して研究を実施しようとする場合、(2)自らの研究機関において保有している既存試料・情報を用いて研究を実施しようとする場合、(3)他の研究機関に既存試料・情報を提供しようとする場合、(4) 既存試料・情報の提供のみを行う場合、(5)(3)の手続に基づく既存試料・情報の提供を受けて研究を実施しようとする場合の5つに分かれている。医学系指針2021では、インフ

インフォームド・コンセントを受ける際に研究対象者等に対し説明すべき事項の原則を定めているため、参考にされたい。さらに、本学会の会員が実施する研究においては、研究参加者の拘束時間、使用する装置の写真や概要説明、心身への不快感や負担の程度とそれらを軽減するための配慮事項などを、インフォームド・コンセントを得るための説明文書に加えるべきである。実際、医学系指針2021におけるインフォームド・コンセントの手続き(1)においては侵襲の有無、介入の有無によって手順が異なるため、研究計画立案の上でこれらの客観的評価が重要となる。また、医学系指針2021では、新たに電磁的方法によるインフォームド・コンセントの方法が定められたため、合わせて参考にされたい。

インフォームド・コンセントの形式は各研究機関・施設毎に、また各研究方法によって異なる面もあるが、一般的に文書を用いて、以下の事項を共通事項として研究対象者への説明文書に入れることが望ましい。

- ① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（多機関共同研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）
- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的及び取扱いを含む。）及び期間
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由を含む。）
- ⑧ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法
- ⑩ 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪ 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）
- ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反、及び個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

- ⑭ 研究により得られた結果等の取扱い
- ⑮ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応（遺伝カウンセリングを含む。）
- ⑯ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- ⑰ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項
- ⑱ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- ⑲ 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- ⑳ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- ㉑ 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

試料・情報の利用や授受に関しては、匿名化の程度や目的等によってとるべき手続きが異なるほか、記録の作成・保管の義務が発生するため、注意すべきである。

なお、（ア）研究対象者が未成年者である場合、（イ）成年であって、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される者である場合、（ウ）死者の場合等では、代諾者等からインフォームド・コンセントを受けることあるいはインフォームド・アセント（インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者が、実施又は継続されようとする研究に関して、その理解力に応じた分かりやすい言葉で説明を受け、当該研究を実施又は継続されることを理解し、賛意を表すること）の取得について、倫理審査委員会で審議される必要がある。

B. 同意の撤回

研究者は、研究対象者等から、研究が実施又は継続されることに関して与えた同意の全部又は一部の撤回や、研究について通知され、又は公開された情報に基づく、当該研究が実施又は継続されることの全部又は一部に対する拒否があった場合には、遅滞なく、当該撤回又は拒否の内容に従った措置（実験の中止、既に取得した試料・情報の使用停止・廃棄、他機関への試料・情報の提供

の差し止め等）を講じるとともに、その旨を当該研究対象者等に説明しなければならない。ただし、当該措置を講じることが困難な場合であって、当該措置を講じないことについて倫理審査委員会の意見を聴いた上で研究機関の長が許可したときは、この限りでない。この場合において、当該撤回又は拒否の内容に従った措置を講じない旨及びその理由について、研究者等が研究対象者等に説明し、理解を得るよう努めなければならない。

C. 事前に全情報が開示できない場合の事後の説明の必要性

研究対象者に対して、研究計画上、事前に研究対象者に対して研究内容の全情報が開示できない場合には、原則として、その理由と事後の情報開示の方法について倫理審査委員会等に説明し、承認を得る必要がある。事前に開示しないことが承認された場合には、事後に研究参加者に対して情報を開示し、開示しなかった理由などを十分に説明し、誠意のある謝罪とともに研究参加者からの疑問に答え、誤解が残らないようにする必要がある。

D. 研究対象者が研究実施者と同じ機関等に所属する場合

研究対象者が研究実施者と同じ機関等に所属する者である場合も、インフォームド・コンセントに関する上記諸原則は遵守されなければならない。

7. 研究対象者（候補者も含む）の個人情報の保護について

A. 個人情報の定義

個人情報とは、生存する個人に関する情報であって、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

① 当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等に記載され、若しくは記録され、又は音声、動作その他の方法を用いて表された一切の事項（個人識別符号を除く。以下同じ。）により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む。）

② 個人識別符号が含まれるもの（これ単体で個人情報とみなされる）

B. 個人情報に関する研究者の責務

研究者等及び研究機関の長は、個人情報、匿名加工情報及び非識別加工情報の取扱いに関して、この指針の規定のほか、個人情報保護法、行政機関個人情報保護法、独立行政法人等個人情報保護法、条例等を遵守しなければならない。

研究者および研究に関与する者は、研究の実施に当たって、偽りその他不正の手段により個人情報等を取得してはならない。また、研究者および研究に関与する者は、原則としてあらかじめ研究対象者等から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報等を取り扱ってはならない。さらに、研究者および研究に関与する者は、研究の実施に伴って取得さ

れた個人情報等であって当該研究者の所属する研究機関が保有しているもの（委託して保管する場合を含む）について、漏えい、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、適切に取り扱わなければならない。そのため、研究対象者に関する個人情報は匿名化し、対応表も含めて厳格な管理をする必要がある。

研究対象者を直接特定できないようにすることが困難な場合あるいは同定される可能性がある場合は、あらかじめ研究対象者に説明し、同意を得なければならない。

個人情報保護法、独立行政法人個人情報保護法、行政機関個人情報保護法の内容は、それぞれ異なるが、医学系指針をはじめとする研究倫理指針に反映されているため、適宜、参照されたい。

8. 学会・学術誌での成果発表に関する注意

研究結果を公表する場合には、原則として、研究参加者やそのコミュニティ（地域、所属集団等）が特定できないようにしなければならない。研究参加者の写真や映像などを用いる際は、本人が同定されないよう十分配慮する必要がある。さらに、研究結果が誤って解釈され、研究参加者やそのコミュニティに不利益を与えないよう、表記等について慎重に対応を考えなければならない。

行為や言語の特徴を正確に記録するためには、音声記録や画像記録も用いられる。研究会など公開の場でこれらを使用する可能性があり、本人が同定される可能性がある場合にも、あらかじめインフォームド・コンセントにて説明し、同意を得ておかななければならない。また、発表時にも、研究参加者から同意を得ている旨を明示しなければならない。

これらは学会・学術誌などの専門媒体への成果発表の場合であるが、一般紙誌やテレビ・ラジオなどの非専門媒体に成果に関連する情報を公表する場合も、上記に準ずる取扱いをおこなうことが望まれる。