

200735057A

厚生労働科学研究費補助金
医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

課題番号:H19-医薬-020

植込み型生命維持装置の不具合情報等の
集積・伝達手法の確立等に関する研究

平成 19 年度 総括研究報告書

平成 20 年 3 月

主任研究者

笠貫 宏

研究組織

主任研究者:	笠 貫 宏	東京女子医科大学 循環器内科教授
分担研究者:	田 中 茂 夫	医療法人 狭山中央病院院長
	杉 浦 敏 文	静岡大学 電子工学研究所教授
	加 納 隆	埼玉医科大学 医療保健学部教授
	平 尾 見 三	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 循環制御内科学助教授
	豊 島 健	日本メトロニック株式会社 カーディアックリズムディジーズマネジメント テクニカルフェロー

はじめに

従来植込み型心臓ペースメーカー、植込み型除細動器が中心であった植込み型生命維持装置の分野では、これらの装置の機能がさらに複雑化するとともに、両心室同期ペースメーカー、除細動機能付き植込み型両心室同期ペースメーカーなども登場し、これらのための電極、その装着補助器具等には、現在でも開発途上のもも含まれており、現在および将来にわたって、ますます複雑化していくことが予想される。このため、これを扱う医師は、その機能を理解する必要はもちろんのこと、新たに登場した装置特有の危険因子についても十分な知識を保有しておく必要がある。しかし、新たに登場した装置の危険因子に関しては、現在では未知の物が含まれている可能性が高く、国際的な規模での情報交換により、既知となった時点での、速やかな情報入手と伝達が不可欠となってくる。本研究では、このような情報を入手するために利用可能な情報源を特定するとともに、これらを集積し、各事例の臨床的影響を正確に判断するとともに、速やかに伝達する体制および手法の確立を目指すものである。

目 次

はじめに	
第1章 研究目的	1
第2章 研究方法	2
2.1 本研究の研究計画	2
2.2 本年度の研究計画	2
2.3 生命維持装置に関する不具合を公開している組織に関する情報収集	3
2.4 不具合情報伝達者に必要な信頼性工学の知識に関する教科書の作成	4
2.5 不具合事例についての協議、情報公開を行うためのウェブサイトの構築	4
第3章 結果	5
3.1 生命維持装置に関する不具合を公開している組織に関する情報収集	5
1) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の不具合が疑われる症例報告に関する情報	5
2) FDA の Manufacturer and User Facility Device Experience Database (MAUDE)	5
3) MHRA の Medical Device Alerts	6
4) その他の不具合データベース	6
3.2 不具合情報伝達者に必要な信頼性工学の知識に関する教科書の作成	6
3.3 不具合事例についての協議、情報公開を行うためのウェブサイトの構築	7
第4章 検討	9
4.1 生命維持装置に関する不具合を公開している組織の情報の利用方法	9
1) 各不具合データベースの意義	9
2) 各不具合データベースの情報の利用法の例と考察	9
4.2 不具合情報伝達者に必要な信頼性工学に関する教科書の意義	10
1) 教科書作成に当たって意を注いだ点	10
2) 総稼働時間算出での要点	11
3) 不具合発生率算出時の注意点	12
4.3 不具合事例についての協議、情報公開を行うためのウェブサイトの意義	13
1) 現在の不具合報道の問題点	13
2) インターネット上での不具合情報公開の意義	14
3) 今回構築したウェブサイトの構造と機能	15
引用文献:	16
第5章 結論	17
5.1 生命維持装置に関する不具合を公開している組織に関する情報収集	17
5.2 不具合情報伝達者に必要な信頼性工学の知識に関する教科書の作成	17
5.3 不具合事例についての協議、情報公開をするためのウェブサイトの構築	18
健康危険情報	18
付 録	19

第1章 研究目的

従来の不具合情報は、従来未知であった事例が発生した事実の伝達が主であった。このため、医療現場ではその対処に関し、混乱を生じることがあった。これらの不要な混乱を排除し、冷静かつ適正な対処を促進するためには、各事例の与える臨床的意義、発生率などの科学的情報が適切に把握された上で、情報伝達がなされなければならない。しかし、不用意にこれを行うと、かえって過小な受け取り方をされる恐れもある。各事例の臨床的意義は客観的かつ臨床的な立場で判断されなければならない。また情報伝達者も適切にこれらを理解できるものでなければならない。本研究では、患者、医療従事者、行政、装置製造業界すべてが納得しうる形での、これらの体制実現法を確立することを目的とする。

第2章 研究方法

2.1 本研究の研究計画

本研究の研究計画は以下のように定めた。

1. FDA をはじめとする国際的に生命維持装置に関する不具合を公開している組織に関する情報を集め、その情報を入手する手段を把握する。
2. 上記で公開されている不具合情報と、本俵で公開されている情報を比較し、本俵で未知となっている事例が存在した場合、その事例に関し、根本原因を工学的に検討するとともに、その不具合がもたらす健康被害に関し、臨床的な検討を加える。
3. 上記で得られた、すでに報告されている内外の不具合に関し、発生頻度の多い内容を特定するとともに、それらの健康被害予想分析(Health Hazard Analysis)の結果に関する情報を入手し、その裏付けとなったデータに関し、本俵でも適用可能かを臨床的に検討する。
4. 不具合情報伝達者に必要な不具合に関する、発生率、その評価方法、健康被害予想分析等についての理論に関する知識の内容を特定する。
5. 関連学会、関連業界等に働きかけ、不具合発生事例を入手しうる立場、また不具合情報伝達者の役割を担いうる立場の者達でワーキンググループを作り、植込み型生命維持装置の不具合を客観的かつ科学的に評価し、適正に情報伝達するための手法の確立およびガイドラインの作成を行う。

2.2 本年度の研究計画

上記の計画から、本年度の研究計画を若干変更して、以下のものを取り上げた。

1. FDA をはじめとする国際的な規模で生命維持装置に関する不具合を公開している組織に関する情報を集め、その情報を入手する手段を把握する。
4. 不具合情報伝達者に必要な不具合に関する、発生率、その評価方法、健康被害予想分析等についての理論に関する知識の内容を特定する。
5. 関連学会、関連業界等に働きかけ、不具合発生事例を入手しうる立場、また不具合情報伝達者の役割を担いうる立場の者達でワーキンググループを作り、植込み型生命維持装置の不具合を客観的かつ科学的に評価し、適正に情報伝達するための手法の確立およびガイドラインの作成を行う。

このうち、研究計画4. については不具合を客観的、かつ科学的に評価するために必要な信頼性工学の知識についての教科書を作成することにした。また研究目的 5.については、不具合事例が発生した場合に、本研究組織に日本不整脈学会電磁波干渉/不具合に関する検討委員会の委

員等を交え、また該当する製造業者の不具合担当者を招き、不具合の内容、およびそれによってもたらされるであろう健康被害等について協議できるオンライン会議室的機能を持つと同時に、患者を管理すべき医師、該当する装置を使用している患者に、適切かつ平易な解説を公開できるようなウェブサイトの試験的構築を行うことにした。さらに、このウェブサイトでは、不具合情報を発信しなければならない立場のものが登録して、不具合の取り扱い上の問題点について、質疑応答、意見交換を行えるオンラインフォーラムの機能も持たせることにした。

これらの、研究計画の変更の理由は、次のようなものである。

1. 日本不整脈学会とペースメーカ協議会が **International Board of Heart Rhythm Examiner (IBHRE)** と提携し、国際的に共通な尺度で、植込み型生命維持装置に関する知識レベルの検定を行い、これに合格した者の中から、**カーディアック・デバイス・レプレゼンタティブ (CDR: Cardiac Device Representative)** を認定する制度が平成 20 年度からスタートする体制が整ったこと。
2. 日本不整脈学会が、平成 20 年度から冬季の学術大会として、上記 CDR 達の参加も視野に入れたデバイス関連公開研究会をスタートさせることになったこと。
3. 上記の理由から、不具合情報を発信する者として CDR として認定された人材が適任と考えられたが、不具合を客観的、科学的に評価するために必要な知識については、**IBHRE** でも十分に取扱われているわけではないため、その教科書的なものの存在が必要であると判断されたこと。
4. また、CDR 制度、およびデバイス関連公開研究会のスタートに合わせて、試験的ではあっても、実務的な活動を開始できる環境を整えることが急務である判断されたこと。

2.3 生命維持装置に関する不具合を公開している組織に関する情報収集

生命維持装置に関する不具合情報を国際的な規模で公開している組織に関する情報を収集するために、次のような制限を設定した。

1. 情報を迅速に入手できることが重要であるという観点から、インターネット上で閲覧できるものであること。
2. 使用言語が英語であること。

この制限の下で、各国の保健、厚生、薬品、医療機器等に関連する政府組織をインターネット上で検索するとともに、「医療機器」、「不具合」、「adverse event」、「medical device」、「vigilance」等をキーワードにした検索を行い、抽出されたものの中からわれわれが必要としている情報を提供してくれるウェブサイトであるかどうかを判定した。

2.4 不具合情報伝達者に必要な信頼性工学の知識に関する教科書の作成

今回は研究計画 4.の中でも、不具合情報伝達者のために必要な、不具合を客観的、かつ科学的に評価するために必要な信頼性工学の知識についての教科書を作成することにした。この教科書では、信頼性工学に関する理論と、実際に植込み型生命維持装置の不具合発生率を算出する場合に必要な付随的情報の取扱いについて解説するものとした。

従来の信頼性工学に関する教科書は、理論面の解説が天下り式で、むしろ信頼性を向上させる手法について詳述しているものが多い。しかし、今回の目的である、植込み型生命維持装置の不具合の客観的、かつ科学的評価のために、信頼性工学の知識を応用することの実践に当たっては、誤った適用の仕方を防止するため、信頼性工学の概念を十分に理解できるよう、理論面において、全ての数式に対し、その基礎概念から説明し、各数式のもつ意味合いを十分に理解できるようにすることにした。

2.5 不具合事例についての協議、情報公開を行うためのウェブサイトの構築

このウェブサイトは、研究計画5の一部として、重大な不具合事例が発生した場合、本研究組織および日本不整脈学会電磁波干渉/不具合に関する検討委員会の委員等と交え、また必要に応じて該当する製造販売業者の不具合担当者を招き、その不具合についてオンラインで協議できる機能を持たせると同時に、患者を管理すべき医師、該当する装置を使用している患者に、適切かつ、もっとも必要と思われる情報を、平易な解説として公開するものとして構築することにした。

このウェブサイトは、①事前に登録された者のみが参加できるオンライン会議サイト、②前記の者と招請された者が参加できるオンライン会議サイト、および、③一般に公開されるサイト、さらに、④不具合情報を発信しなければならない立場の者が登録して、不具合の取り扱い上の問題点について、質疑応答、意見交換を行えるオンラインフォーラムのサイトで構成することとした。不具合事例が発生した場合、②で不具合の全体的内容を把握するために協議した上で、①で一般に公開すべき情報の内容を検討し、③で不具合についての適切かつもっとも好ましい対処法についての平易な解説を公開することを目指すこととした。さらに、④では不具合情報を発信しなければならない立場の者達が、質疑応答、意見交換や、必要とする、資料等もダウンロードできるようにすることにした。

第3章 結果

3.1 生命維持装置に関する不具合を公開している組織に関する情報収集

不具合情報を公開している国際的な組織に関する情報を収集した結果、次のような組織の情報が有用と判断された。ここでは上記の機関に対し次のような制限を設けて最終的な選択をした。

1. 迅速に情報を入手できることが重要であるという立場から、インターネット上で閲覧できるものであること。
2. 使用言語が英語であること。

1) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の不具合が疑われる症例報告に関する情報

まず、日本の組織として、独立行政法人・医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページで、不具合が疑われる症例報告に関する情報が公開されている。この情報には、医薬品医療機器総合機構ホームページから、医薬品医療機器情報提供ホームページ→医療機器関連情報→不具合が疑われる症例報告に関する情報とたどれば、たどり着ける（http://www.info.pmda.go.jp/asearch/jsp/menu_fuguai_base.jsp）。

ここに、収容されている不具合情報は、医薬品医療機器総合機構が発足した平成 16 年 4 月以降に同機構に報告された不具合事例のデータベースで、報告年度、患者の性別、年齢、転帰、機器の一般的名称、医療機器の状況、患者等に生じた有害事象等について、検索機能付きで公開されている。

2) FDA の Manufacturer and User Facility Device Experience Database (MAUDE)

次に、米国の FDA (Food Drug Administration) の MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience Database) の存在が挙げられる。こちらは、FDA のホームページから、Medical Devices → Medical Device Reporting → MAUDE とたどれば、到達できる。このデータベースは、CDRH (Center for Devices and Radiological Health) によって運営されているもので、医療機器製造業者および医療機関から報告された 1996 年以降の不具合事例を、2 ヶ月ごとに更新しながら掲載している（<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/search.CFM>）。

このデータベースでは、キーワードを入力すると、モデル番号、不具合の状況、発生日、患者症状、転帰を記述しているヘッダーに続き、より詳細な情報が公開される。

3) MHRA の Medical Device Alerts

英国の MHRA(The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)が公開しているデータベースである。MHRA のホームページから、Publications → Safty Warnings → Medical Device Alerts とたどることで、到達できる。

この Medical Device Alerts は 2003 年以降の情報を公開しているもので、それ以前の Hazard notices(1995～2002 年)、Safty notices(1994～2002 年)、Advice notices(1999 年)、Device alerts(2000～2002 年)、Pacemaker technical notes(1993～2002 年)等を統合したものとなっている。過去の各 notice の類も公開されている。しかし、これらは全て不具合事例発生の報告の公開というよりは、すでに公布された情報のデータベースというべきもので、FDA の MAUDE や PMDA の不具合が疑われる症例報告に関する情報とは異なったものである。これにも検索機能が付いている。(http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/index.htm)。

4) その他の不具合データベース

上記の他に、欧州連合の IDABC(Interoperable Delivery of European eGovernment Services to public Administrations, Businesses and Citizens)の EUDAMED(European Database on Medical Devices)およびカナダの Health Canada の Canada Vigilance Online Database があるが、前者は現在構築中のものであり、後者は医薬品に関する情報しか扱っていない。

また、私的な不具合データベースとして、MHIF(Minneapolis Heart Institute Foundation)の Multicenter Registry of Pacemaker, ICD Pulse Generator and Lead Failures がある。これは、Minneapolis Heart Institute Foundation が出資している会員制データベースで、北米の 14 の会員医療機関が会員となり、自分達の施設で発生した不具合を登録し合っているものである。

3. 2 不具合情報伝達者に必要な信頼性工学の知識に関する教科書の作成

今回作成した教科書は、「植込み型医療機器の不具合の客観的・科学的評価のための信頼性工学教本」の表題のもので、その全文を本報告書の付録に示してある。本教本では、従来の信頼性工学の教科書で見かけられる、天下り式の解説を完全に排除し、直感的に納得できる例から、信頼性に関する概念を説き起こして、信頼性の概念に馴染んだところで、信頼性工学で扱われる全ての諸量を、その基礎から始めて、最終的な概念へと導いている。この過程で、理解を助けるた

めに、数学、確率論等の知識が必要な場合、それらについてもできるだけ平易な解説をつけるように努めた。

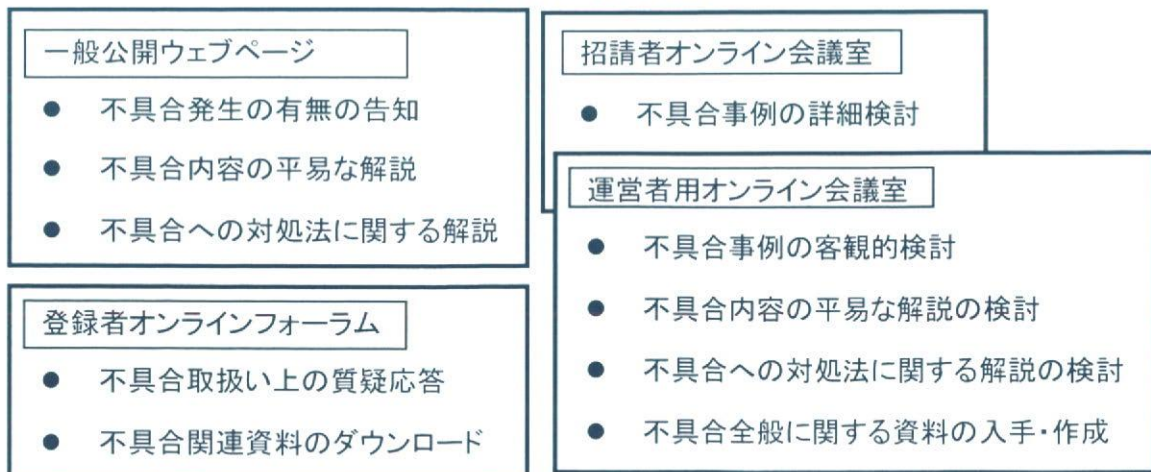
これは、われわれの真の目的が、信頼性工学の手法を応用して、植込み型生命維持装置の不具合を客観的、かつ科学的に評価することにあるためである。従来の信頼性工学の応用目的は、工業製品を設計、製造する上で、その信頼性をモニターしながら改善を図るといふ、実務的な面が強かったといえる。われわれのように、不具合という事象の評価に応用する場合には、利用可能な数値を集めて、不具合発生率(故障率)を算出するような応用が多くなる。このような応用では、基本的な概念を十分に理解していないと、誤った数値を取り込み、誤った結果を導いてしまう可能性があるため、信頼性工学の手法のみでなく、その基本的概念を十分に理解しておく必要があると考えたためである。

また本教本では、従来の信頼性工学の教科書で扱われていた、信頼性を向上させる手法については深く立ち入っていない。

3.3 不具合事例についての協議、情報公開を行うためのウェブサイトの構築

このウェブサイトは、下図に示すように、本研究組織および日本不整脈学会電磁波干渉/不具合に関する検討委員会の委員等を交えた運営者オンライン会議室サイトのほか、一般に公開され、その時点で進行中の不具合事例の有無を告知するウェブページ、不具合情報を発信しなければならない立場の者達が登録し、不具合の取り扱いについて質疑応答や意見交換、および必要な資料等をダウンロードできる登録者オンラインフォーラムのサイト、また、不具合が発生した場合、運営者が該当する製造販売業者の不具合担当者を招き、その不具合についてオンラインで協議するための招請者オンライン会議室サイトで構成した。

ウェブサイトの構成図



万一、重大な不具合が発生した場合には、招請者オンライン会議室でその不具合の全貌を協議し、患者を管理すべき医師や該当する装置を使用している患者に対して、適切かつ、もつとも必要と思われる情報がどのようなものであるかを、運営者オンライン会議室で協議し、それをできるだけ平易な内容の解説として作成して公開することを目標としている。

また、ウェブサイトの運用上のセキュリティ対策としては、オンラインフォーラム、オンライン会議室にログインするためには、ベーシック認証システムを採用し、ユーザーID およびパスワードで認証されたもののみが入室者できるようにするとともに、情報のやり取りを **Secure Socket Layer (SSL)** を利用した暗号通信にすることで、パスワード等の盗聴を防止することにした。

さらに、本ウェブサイトには、患者やその他の特定の個人にかかわる情報および企業機密等に関わる情報等を置くことを禁止することで、個人情報、企業機密等の情報漏えい等の原因にならないように運営することにした。

第4章 検討

4.1 生命維持装置に関する不具合を公開している組織の情報の利用方法

1) 各不具合データベースの意義

今回検索した結果では、植込み型生命維持装置に関する不具合情報を公開している機関としては、FDA の Manufacturer and User Facility Device Experience Database (MAUDE)と日本の PMDA の不具合が疑われる症例報告に関する情報がわれわれの観点にもっとも則っていた。これらは不具合が生じた時点での情報が掲載されているためだ。この点で、なぜそのような不具合が生じたのか、その根本原因を知ることは困難であるが、そのような不具合があり得ることをいち早く知ることができる。他方、MHRA のように、文書として公布されたものの公開は、その文書が届いていないものにとっては、有用な情報源であり、またわれわれのように国外から閲覧するものにとっては参考になるが、文書で知らされている当事者にとっては、あくまでも重複した補助的情報源でしかないだろう。

その意味では、現在構築中の欧州の IDABC による EUDAMED にも不具合に関するモジュールの付加が計画されているということから、その内容いかんによっては有用な情報源となる可能性がある。

2) 各不具合データベースの情報の利用法の例と考察

FDA や PMDA のもののようなデータベースでは、同一内容の不具合を拾い出すことで、特定の生命維持装置の不具合発生率を推定することが可能であるように思える。しかし、実際にこれを行うには問題がある。Minneapolis Heart Institute Foundation の Hauser を始めとする、3.1 の 4)で述べた MHIF Multicenter Registry of Pacemaker, ICD Pulse Generator and Lead Failures の不具合データベースに参加している会員医師らが、FDA の MAUDE から特定のキーワード(「電氣的オーバーストレス」、「オーバーストレス」)で不具合の発生数を検索し、ある企業の製造している植込み型除細動器(ICD)が、他社の製品に比べて、電氣的オーバーストレスによる不具合発生例が多いことを指摘する論文[1]を書いている。この論文には、該当企業および他社のコンサルタントをしている二人の医師が、Guest Editorial[2]を寄せており、その中でICDのような機器が抱えている信頼性上の問題点と、不具合報告上の問題点を指摘している。

この指摘の中で、FDA や PMDA のデータベースを、このような目的で利用する際に、問題になる点が提起されているので、紹介しておこう。

その問題提起の例題として、例えばある ICD の高電圧を発生する回路のトランジスタの故障が根本原因になって、不具合が生じたと仮定しよう。この場合、トランジスタの故障によって ICD に生じる事象はさまざまに変化する。その幾つかを例記すると、

- ① トランジスタがオープンモードで故障し、トランジスタの故障だけで終わる。
- ② トランジスタがショートモードで故障し、それに接続されていた、高電圧トランスに大電流が流れ、トランスが焼損した。
- ③ ②と同じ理由で、高電圧トランスが焼き切れる際に、高電圧スパークが生じて別のトランジスタを故障させた。

不具合の結果として、上記のような事象の発生が観察された場合、不具合報告書上で不具合の内容として何が取り上げられるかはまちまちになるだろう。①～③はすべて、先にあげた半導体の電氣的オーバーストレスで見られる典型的現象であるから、全て、「電氣的オーバーストレスによる不具合」と言っても間違いではない。しかし、①～③を、個々に観察された事象によって「トランジスタの故障」、「高電圧トランスの焼損による不具合」、「高電圧トランスのスパークによる不具合」として報告する可能性も高い。これらは、報告書を作成する者の判断によって異なる場合もあれば、その企業内部で統一された見解が存在するかもしれない。

これは単に用語を統一すれば解決する問題ではない。むしろ用語の選択、あるいは事象の取り上げ方による表現上のばらつきで、正確な不具合の内容は、生じた不具合発生のメカニズムの詳細を知らないと判断できない問題である。しかも、これを実践するとしても、かなり高度な専門知識が要求されることになる。したがって、不具合データベースで安易なキーワード検索によって、製品間の不具合発生率を比較することは、誤った結果を招く危険性が高いといえる。

4.2 不具合情報伝達者に必要な信頼性工学に関する教科書の意義

1) 教科書作成に当たって意を注いだ点

信頼性工学は 1950 年に米国国防省が電子機器信頼性特別委員会の活動を開始させたのが発端といわれている。日本でも、当時は第 2 次世界大戦の終戦後にあたり、工業力の復興のため、ほぼ時を同じくして研究が開始されていたと聞く。1955 年頃には日本の主だった電子機器メーカーで、信頼性工学に関する研究が興隆していた。この信頼性工学が、研究の範疇を越え、技術として定着し、一般的教科書が出現し始めたのは、1960 年～1970 年頃であ

る。その後、信頼性工学の研究的な面はやり尽されたとみなされ、完成された技術として扱われるようになったようである。このため、現在でも、信頼性工学の本格的教科書としては、1960～1980年に出版されたもの[3-6]が引用されている例が多い。

これらの信頼性工学の教科書は、製造現場で製品の信頼度を向上させるという実務的な目標が優先されていたためか、その概念の説明を天降り式に記述しているものが多く、数学、確率論、統計学等を修めたものから見ても取り付きにくいものになっている。往時の技術者たちは、信頼性改善のための活動に明け暮れ、先輩たちから実務的な指導を受けていたため、分かり易い教科書をさほど必要としなかったのだろう。

しかし、われわれは、信頼性工学を植込み型生命維持装置の不具合の客観的かつ科学的評価のために応用しようとしている。この目的のために、たとえば不具合発生率を算出する場合、必要になるのは装置の総稼働時間と故障発生数である。しかも、植込み型生命維持装置の場合、不具合発生率の算出を行わなければならない状況は、特定の不具合が最初に生じた場合であることが多い。したがって、故障数は1であり、数値として求める必要があるのは装置の総稼働時間のみということになる。このことは、問題を容易にしてくれるようで、実際には困難を増やしている。分かり易い教科書がない状態で、かつ簡単な式で計算できるとなると、しっかりとした理解がないために、意味のない数値を引き出し、間違いを犯す可能性が高まるからである。

そこで、今回作成した「植込み型医療機器の不具合の客観的・科学的評価のための信頼性工学教本」では、全ての式を基礎概念から説き起こし、最終的な式の持つ意味を理解できるように解説することに努めた。

2) 総稼働時間算出での要点

植込み型生命維持装置の不具合の客観的かつ科学的評価のために、基本となる指標は信頼性工学の故障率にあたる不具合発生率である。この不具合発生率の算出のためには、装置の総稼働時間が重要な鍵になる場合が多い。この総稼働時間の算出に当たっては、対象となる植込み型生命維持装置の植込み日と稼働停止日を把握する必要がある。一般に植込み型生命維持装置の植込み日は、特定医療機器登録制度との関連もあり、各製造販売業者とも問題なく把握できていると思われる。しかし、稼働停止日に関しては、一般的に情報が得にくいと考えられている。

たとえば、植替えて稼働を停止する場合、同じの製造販売業者の装置で植替えられた場合は問題がないとしても、他社の装置で植替えられる場合もある。ただし、最近では、このような場合でも、各製造販売業者間で情報交換を行うようになっている。

上記のような状況で、総稼働時間をどれほど正確に算出できるかに関して懸念が生じるが、しかし、他方で、植込み型生命維持装置独自の性格から、その懸念を払拭できる場合もある。以下で、そのような場合を検討してみる。

① 一般的な植込み型生命維持装置の寿命期間

植込み型生命維持装置の一般的な寿命期間は、5～7年と考えられる。しかも、装置の性質上、その間の偶発故障も少ないといえる。したがって、発売から5～7年しか経っていない装置に関しては、いまだに稼働停止したものが存在しないとみなしても、さほどの誤差は生じないだろう。

② 植込み型生命維持装置の寿命に関し、前向き調査結果がある場合

植込み型生命維持装置の信頼度(残存率)の推定は、一般には不具合のための返品分析の成績から行われることが多い。しかし、不具合が生じた場合、必ずしも分析のために返品されるとは限らない。特に植込み型生命維持装置のリードでは、抜去することにも危険が伴うこともあり、なおさらである。したがって、返品分析の成績から推定された信頼度推定は過大評価になる傾向が強い。

このため製造販売業者の中には、複数の医療機関と契約し、それらの施設で、装置の全数追跡調査を行うことで、装置の稼働成績について前向き調査を行っているものがある。この場合、サンプル調査ではあるものの、返品分析によるものより、結果に対する信頼性は高くなるといえる。したがって、その残存率データから、稼働開始から一定期間後の稼働停止台数を推定することが可能となり、これから総稼働時間を推定することができる。

「植込み型医療機器の不具合の客観的・科学的評価のための信頼性工学教本」ではこの手法について紹介している。

③ 該当する植込み型生命維持装置の比較的正確な平均寿命が分かっている場合

植込み型生命維持装置の不具合発生率を求める場合、その装置のある程度正確な平均寿命が分かっているならば、すべての装置がその平均寿命に一致した一定の寿命を有するとして総稼働時間を算出することは出来るのではと考えられる。本教本では、この方法と、実際に寿命に分布がある場合とで総稼働時間を算出し、両者間の誤差を比較してみた。簡単な解析ではあるが、両者間の誤差は最大でも6%程度であることが示された。

3) 不具合発生率算出時の注意点

これまで述べてきたように、不具合発生率は比較的に簡単に算出できる。しかし、だからといって安易にこれを行うと、かえって問題を生じる場合もある。それは、不具合発生率の算出自体は簡単であっても、その数値は本来統計量であるため、統計学的検証が必要なことを見

落とした場合に生じやすい。

ひとつの例として、Heart Rhythm 誌上で議論になった、1編の論文を取り上げてみよう。これも Hauser らによる論文である[7]。この論文で Hauser らは、自らの施設での成績から、ある企業の新しい ICD リードが同社の他のリードに比較して、断線率が高いことを指摘した。Heart Rhythm はこのような問題に対し、より進んだ透明性が期待されている時期にあるとして、この論文の問題点を指摘している 2 編の Editorial Comentary を追加することで掲載することにした。

これらの Editorial Comentary[8,9]の中で指摘されている問題点の中で、不具合を取り扱う上で、特に注意しなければならない点は、ひとつの施設での成績で製品全体の信頼性を議論することの良し悪しである。

ペースメーカーや ICD のリードの成績は、さまざまな要因の影響を受ける。その中には、当然そのリードの設計、構造に依存する要因も含まれるが、その他にも使用する医師の手技、患者の解剖学的要因等も含まれる。ある理由によるリードの不具合が一般に広く認められている場合であっても、ある施設ではそれをまったく生じていないような場合もある。したがって、一般に、ひとつの施設の成績で、全体の成績を推定しようとする場合、そこに統計学的偏りが混入する可能性がある。このような場合、複数の独立した施設の成績を集めて、この偏りの有無を検証する必要があるだろう。

4. 3 不具合事例についての協議、情報公開を行うためのウェブサイトの意義

1) 現在の不具合報道の問題点

われわれは、前の研究(厚生労働科学研究費補助金、医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業、H16-医薬-023、「植込み型生命維持装置の安全対策に関する研究」(平成16~18年度))で「不具合報道の標準化」の是非を検討した。

その理由は、過去の植込み型生命維持装置に関する不具合報道が、植込み型生命維持装置の使用者を対象としているというより、一般の人々を対象として作られていると受け取れ、患者側から次のような指摘があったためである。

- ① 報道機関によって報道する、しないの違いがあり、また地域によって報道されたり、されなかったりなどがある。
- ② テレビでは放送時間が短く、メーカー名、機種名等を把握するのは困難。
- ③ テレビで外観等を放映しても、使用者は自分の器械の外観を知らないものがほとんど。
- ④ メーカー名、機種名等の把握には新聞の方が良いが、それでも容易ではない。

これらの指摘の原因には、不具合発生の実態が報道機関に知らされたとしても、それを報道するかどうかの判断は報道機関によって異なる。またテレビ等では、取り上げられたにしても、報道が一定の時間帯だけで終わってしまうことが多く、植込み型生命維持装置の使用者が、不具合発生が報道されたことを他人から知らされても、自分で確認したいと思っても、すでに放送されなくなっていて、確認できない場合がある。また新聞の場合は、版が変わるたびにニュースの扱いが変化し、時間により、あるいは地域により、報道内容に違いが生じる。などの事情が作用しており、患者たちの混乱の原因になっていると判断された。

上記のように、不具合報道の取り扱いは報道機関によって、また時間とともに動的に変化するが、とはいえ、これに標準化を求めるのは、報道の自由の問題にも関わり、困難と思われる。

2) インターネット上での不具合情報公開の意義

上記の検討の結果、報道内容を標準化するより、不具合報道を見聞きした際に、患者側から不具合発生の有無を確認できる手段を用意することのほうが、不具合発生時の不要な混乱を避けるために有用であり、副次的な利点も得られるとの結論に達し、インターネットによる不具合情報の公開について検討してみた。

当時すでに、植込み型生命維持装置の不具合に関して、医薬品医療機器総合機構のウェブサイトで「医薬品等の回収に関する情報」、「不具合が疑われる症例報告に関する情報」、「医薬品・医療機器等安全性情報」等がインターネット上で公開されていた。しかし、これらの内容は、医療従事者向けと受け取られ、患者側からは内容が難しすぎるとの指摘を受けた。

また、ペースメーカー協議会のウェブサイトでも、当時から医薬品・医療機器安全性安全情報を発信していた。しかし、これは医薬品医療機器総合機構のウェブサイトへのリンクである。また該当する植込み型生命維持装置の製造販売会社も自社の不具合、回収情報等を公開しているが、専門のページを用意しているのは3社で、不具合が生じた場合のみ扱っていると思われる会社が2社、他は一般のニュースリリースの中で扱っており、その内容はいずれも医療従事者向けであった。

また、患者達との討議では、「高齢者が多いため、自分でインターネットを利用できる人は少ない。」という意見が多かった。しかし、インターネットの速やかに掲載情報を更新できる特性や、パソコンがなくても、携帯電話等からもアクセスでき、家庭のテレビからもアクセスできるようになりつつあるなどの動向等を考えた場合、インターネットによる不具合情報の公開が今後、ますます有効になっていくであろう事は間違いないと思われ、確実な情報を迅速に公開する方法としてのインターネットの利用を、患者あるいはその家族に啓蒙していくことで、この

方法の活用を推進すべきと結論付けた。

3) 今回構築したウェブサイトの構造と機能

植込み型生命維持装置に不具合事例が発生した場合、もっとも重要なことは、

① まず、その不具合によって、どのような動作上の変化が現われるかということと、その動作変化によって患者にどのような臨床上的症状が現われるかということを知ることである。

装置の動作変化が一定ではなく、何通りかのものが考えられる場合、それまでの事例からそれぞれの動作変化に対する生起確率を把握する必要もある。これらは、その不具合が生じている装置の製造販売業者、工学者、医師等によって客観的に討議されるべきであろう。

上記で不具合の全貌が把握できた後に必要なのは、

② どのような患者層にもっとも深刻な影響がでるか、またその深刻度はどのようなものかが、臨床的に検討することであろう。

この段階では、それらの深刻度が、患者のどのような病態によって変化するかも臨床的な立場から検討すべきであろう。これにより、各患者層をその病態によって層別し、各層ごとにもっとも適切な対処法が検討されなければならないからだ。

最後に、

③ 患者に対し、その不具合がどのようなもので、どのような症状が生じる可能性があるか、またどのような症状がでた場合がもっとも要注意かなどを平易な文章で解説を作成する

ということになる。この段階は微妙であって、指示としては、「できるだけ早い段階でフォローアップを受けている医療機関に受診すること」、「フォローアップを受けている医療機関に連絡し、担当医の指示を仰ぐこと」、「直近のフォローアップ検査を確実に受診すること」などに止める必要があるかもしれない。

今回構築したウェブサイトは、①～③の手続きを、全て処理できるように構築されている。このウェブサイトでもっともセキュリティー的に深いレベルは、②を行うための運用者用オンライン会議室である。これより 1 層浅いところに必要に応じて外部の人（不具合該当製造販売業者の担当者等）を招請し、①を行う招請者オンライン会議室がある。

このシステムの利点は、参加者の発言記録が残るため、必ずしも全員が、決まった時間に連続して、会議に参加している必要がないことにある。一時的に中座しても、あるいは遅れて参加しても常

に議論の内容を把握することができる。また、同様の理由で、会議が終わるまでに参加できなかったものに対して、質問や宿題を残すことも容易である。

また、上記③を実現するのが、一般公開ウェブページということになる。

このページでは、やはり前の研究で検討した、不具合事例発生の際に、患者にとってもっとも有用と思われる、患者側から常に一定のウェブサイトアクセスすることで、自分が装着している装置に、その時点で不具合が発生しているか否かを確認出来る手段の実現につながるものになるであろう。

ここでは前の研究で指摘された、「患者の立場からすると、生命維持装置の製造業者名で扱うより、取扱い会社名で扱った方が分かりやすい。」、「取り扱い会社の連絡先の電話番号も書き込んでおいて、電話による再確認をできるようにしておく。」、また「不具合発生の話等を見聞きした場合、自分の持っているペースメーカーあるいはICD手帳で、取り扱い会社名、あるいはメーカー名を確認し、その会社名をクリックすると『現在進行中の不具合情報はありません。』のように表示されれば、対象外の患者たちは対象外であることを確認出来る。」さらに、「機種の確認方法として、該当機種のペースメーカーあるいはICD手帳の表紙および機種情報の記載ページの記載内容の写真などを同時に掲載してあれば理解しやすい。」などという患者側の要望も考慮されることになるだろう。

引用文献:

- [1] Hauser, R, ET AL.: Unexpected ICD Pulse Generator Failure Due to Electronic Circuit Damage Caused by Electrical Overstress. PACE 2001; 24:1046-1054.
- [2] Swerdlow, CD and Cannom, D: ICD Product Reliability: Lessons from Electrical Overstress Failures. PACE 2001; 24:1043-1045.
- [3] 富士通信機製造株式会社編:信頼性の理論と実際(上). 1962年, オーム社.
- [4] 富士通信機製造株式会社編:信頼性の理論と実際(下). 1964年, オーム社.
- [5] 塩見 弘:信頼性の基礎. 1973年, コロナ社.
- [6] 北川賢司:信頼性の考え方と技術. 1973年, コロナ社.
- [7] Hauser, R, ET AL.: Early failure of a small-diameter high-voltage implantable cardioverter-defibrillator lead. Heart Rhythm 2007;4:892- 896.
- [8] Wilkoff, BL: Lead failures: Dealing with even less perfect. Heart Rhythm 2007;4:897- 899.
- [9] Swerdlow CD: Small-diameter defibrillation electrodes: Can they take a licking and keep hearts ticking? Heart Rhythm 2007;4:900- 903.