

$$x(k) = As(k) \quad (4)$$

where, an $m \times n$ matrix A represents an unknown constant mixing matrix consisting of coefficients of the liner combination. Let K be the number of beats observed in an experiment. Define an $m \times K$ matrix X and an $n \times K$ matrix S as $X = [x(1), x(2), \dots, x(K)]$ and $S = [s(1), s(2), \dots, s(K)]$, respectively. Thus, the matrix X is assumed to be given by S as follows:

$$X = AS \quad (5)$$

- 4) The ICA is applied to estimate the mixing matrix A from the matrix X . The independent component S can be obtained by

$$S = A^+ X \quad (6)$$

where A^+ is the pseudoinverse matrix of A .

In this study, the fast fixed point algorithm (fast-ICA) presented by Hyvärinen and Oja was used to linearly separate S from X [4], [5]. Principal component analysis was used as a preprocessing of the ICA. Furthermore, the number of feature variables, m , was empirically set to 7 on the basis of the variables related to BP.

Figure 1 shows an example of the PPG signal. In this figure, 7 feature variables used in the present study are illustrated. These are defined every beat as follows:

- 1) FFI : the foot-to-foot interval of PPG
- 2) t_d : the interval from the time maximizing the PPG to the time minimizing PPG
- 3) $t_{\max\text{slope}}$: the time maximizing the slope of PPG
- 4) PW_{bias} : the minimum value of PPG
- 5) PW_{max} : the maximum value of PPG
- 6) DPW_{max} : the value of PPG at $t_{\max\text{slope}}$
- 7) $NPWA$: the area of PPG normalized by FFI

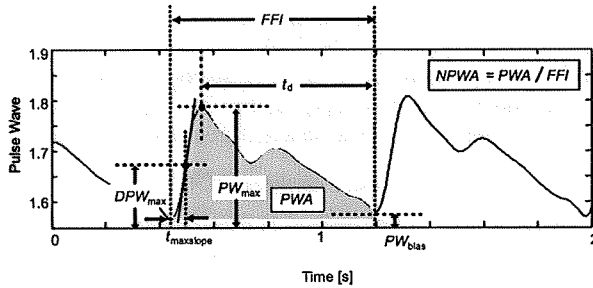


Fig. 1. Definition of feature variables.

These parameters include information on hemodynamic state such as blood pressure, blood volume, and vascular compliance. For example, the parameter $NPWA$ shows the mean value of the pulsatile component of arterial blood volume and is a candidate of substitutes of BPV.

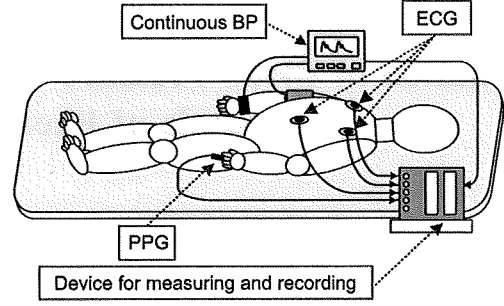


Fig. 2. Setup of experiment with supine posture

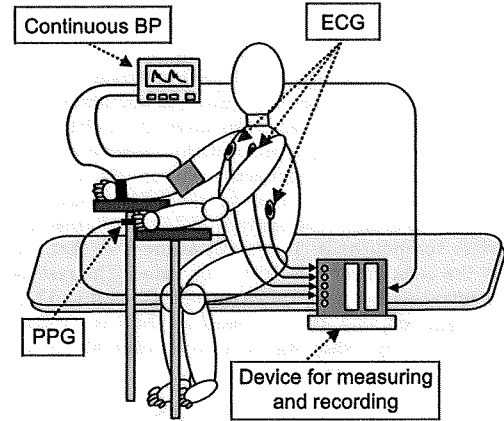


Fig. 3. Setup of experiment with sitting posture

C. Experiment

To evaluate the proposed method, the experiment in which subjects kept the supine posture for 5 minutes and then the sitting posture for 5 minutes under the resting condition, was carried out. The postural change from the supine posture to the sitting posture brings a decrease of blood pressure. Therefore, heart rate is increased by the response of the baroreflex system. We confirmed whether BPV-related information could be obtained from the PPG signal by using the ICA and whether ρ_{\max} calculated from this information could indicate the response caused by the postural change. Healthy 18 subjects (aged 24.2 ± 3.6) participated in the experiment. Figures 2 and 3 show the setup of the experiment. The subject's ECG, continuous blood pressure, and finger PPG were measured during the experiment.

D. Analyses

On the basis of the observed matrix X obtained from the experiment, the mixing matrix A and the independent component matrix S were calculated with the ICA for each subject. Define n independent component time series IC_l ; $l = 1, 2, \dots, n$ as $IC_l = \{s_l(1), s_l(2), \dots, s_l(K)\}$ with the data size of K corresponding to the length of the experiment.

Let time series $\rho_{\max}(BP)$ and $\rho_{\max}(IC_l)$ denote ρ_{\max}

between HRV and BPV, and ρ_{\max} between HRV and an independent component IC_l , respectively.

Let l_{BP} denote the optimal number of l that minimizes the sum of the root mean square error (RMSE) between $\rho_{\max}(BP)$ and $\rho_{\max}(IC_l)$ and of the RMSE between $\tau_{\max}(BP)$ and $\tau_{\max}(IC_l)$ as follows:

$$l_{BP} = \arg \min_{l=1, \dots, n} \left[\sqrt{E\{\{\rho_{\max}(BP) - \rho_{\max}(IC_l)\}^2\}} + \lambda \cdot \sqrt{E\{\{\tau_{\max}(BP) - \tau_{\max}(IC_l)\}^2\}} \right] \quad (7)$$

where λ represents a weighting factor of the term related to τ_{\max} and is chosen to be 0.1. Because ρ_{\max} changes from 0 to 1, while τ_{\max} does from 0 to 10. In addition, the number of independent components, n , was empirically set to 4.

III. RESULTS AND DISCUSSION

Seventeen subjects' data out of 18 could successfully be analyzed in the experiment with the supine posture. Figure 4 shows an example of $\rho_{\max}(BP)$ and $\rho_{\max}(IC_{l_{BP}})$ obtained from a certain subject during the supine posture. Each ρ_{\max} is the averaged value every 30s. BPV-related information of this subject could be estimated. An independent component of this subject consists of BPV-related components.

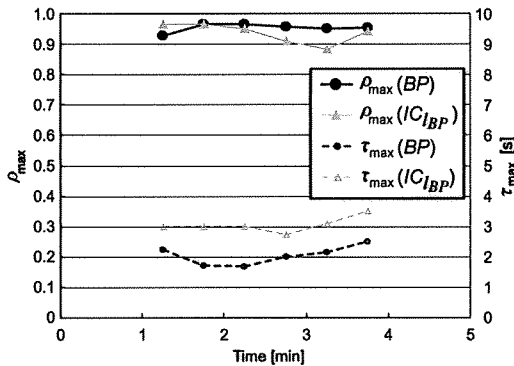


Fig. 4. Example of $\rho_{\max}(BP)$ and $\rho_{\max}(IC_{l_{BP}})$ obtained from certain subject.

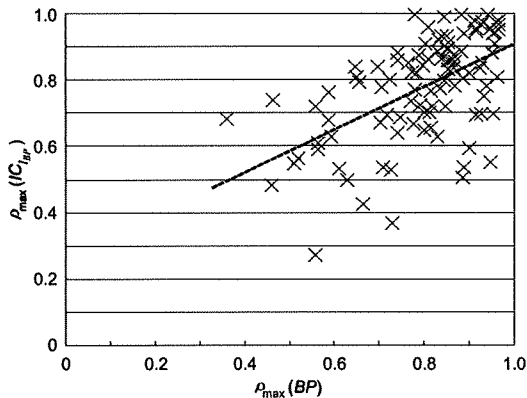


Fig. 5. Comparison between $\rho_{\max}(BP)$ and $\rho_{\max}(IC_{l_{BP}})$ in experiment with supine posture. $r = 0.55$ ($p < 0.01$)

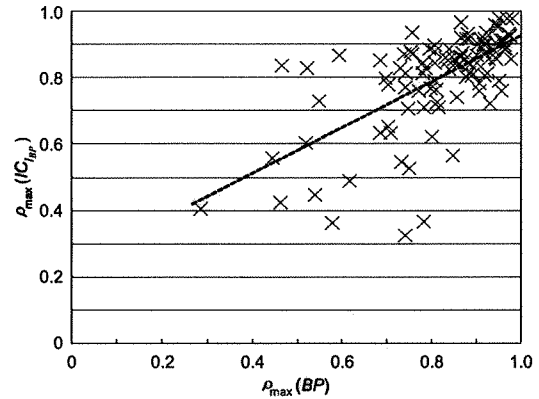


Fig. 6. Comparison between $\rho_{\max}(BP)$ and $\rho_{\max}(IC_{l_{BP}})$ in experiment with sitting posture. $r = 0.65$ ($p < 0.01$)

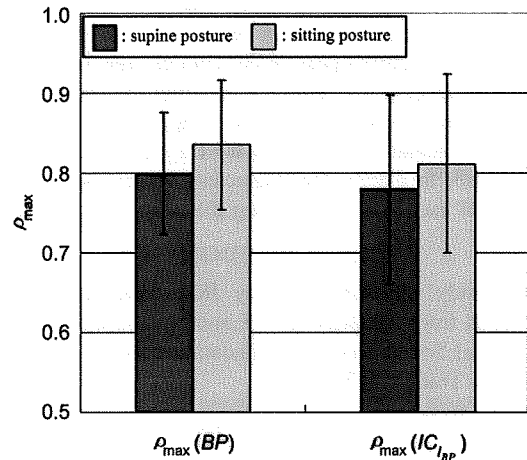


Fig. 7. Comparison between ρ_{\max} s of supine posture and of sitting posture.

Figure 5 shows the comparison between $\rho_{\max}(BP)$ and $\rho_{\max}(IC_{l_{BP}})$ during the supine posture. This result indicates that $\rho_{\max}(IC_{l_{BP}})$ correlated significantly with $\rho_{\max}(BP)$ over 17 subjects.

On the other hand, all subjects' data could successfully be analyzed in the experiment with the sitting posture. Figure 6 shows the comparison between $\rho_{\max}(BP)$ and $\rho_{\max}(IC_{l_{BP}})$ during the sitting posture. This result indicates that $\rho_{\max}(IC_{l_{BP}})$ correlated significantly with $\rho_{\max}(BP)$ over 18 subjects.

These results show that the BPV-related parameter could be detected from the PPG feature variables by using the ICA in the experiment of both postures. Thus, it was suggested that the postural change caused little difference in estimation accuracy of BPV.

Figure 7 shows the comparison in ρ_{\max} between the supine posture and the sitting posture. There is no significant difference between ρ_{\max} s of two postures. This figure shows that the value of ρ_{\max} of the sitting posture is higher than that of the supine posture. This fact suggests that the postural change caused the response of the baroreflex system, i.e.,

the manipulation of heart rate was activated further by the baroreflex system to regulate blood pressure level against the deviation of blood perfusion caused by gravity.

IV. CONCLUSION

To estimate blood pressure variability, in this study, we have proposed a new method for extracting a blood pressure-related parameter from finger photoplethysmography by using the independent component analysis. From the experimental results, it was ascertained that the proposed method could extract the independent component related to BPV from the PPG signal to yield the maximum cross-correlation coefficient ρ_{\max} between heart rate used for evaluating the state of the autonomic nervous system.

However, we still need blood pressure information to select the index number for the optimal independent component although the mixing matrix will be able to be applied to yield the blood pressure-related parameter based only on the PPG as long as the subject's posture does not change. In the future, we should develop a method for deciding the mixing matrix with photoplethysmography only using other mathematical theory or calculation algorithm for the ICA. In addition, it is important to clarify the characteristics of the baroreflex function of each subject by using the proposed method.

V. ACKNOWLEDGMENTS

This study was subsidized by JKA through its Promotion funds from KEIRIN RACE and was supported by the Mechanical Social Systems Foundation and the Ministry of Economy, Trade and Industry.

REFERENCES

- [1] N. Sugita, M. Yoshizawa, M. Abe, A. Tanaka, T. Watanabe, S. Chiba, T. Yambe and S. Nitta, "Evaluation of adaptation to visually induced motion sickness based on the maximum cross-correlation between pulse transmission time and heart rate," *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 4, p. 35 (online journal; <http://www.jneuroengrehab.com/content/4/1/35>), 2007.
- [2] N. Sugita, M. Yoshizawa, A. Tanaka, K. Abe, S. Chiba, T. Yambe and S. Nitta, "Quantitative evaluation of effects of visually-induced motion sickness based on causal coherence functions between blood pressure and heart rate," *Displays*, vol. 29, pp. 167-175, 2008.
- [3] Abe M, Yoshizawa M, Sugita N, Tanaka A, Chiba S, Yambe T, and Nitta S, "Physiological Evaluation of Effects of Visually-Induced Motion Sickness Using Finger Photoplethysmography," In *Proceeding of SICE-ICASE International Joint Conference*, Busan, Korea, pp. 2340-2343, 2006.
- [4] A. Hyvärinen, "Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis," *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol. 10, no. 3, pp. 626-634, 1999.
- [5] A. Hyvärinen and E. Oja, "A fast fixed-point algorithm for independent component analysis," *Neural Computation*, vol. 9, pp. 1483-1492, 1997.

循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2007-2008年度合同研究班報告)

循環器診療における検査・治療機器の使用、 保守管理に関するガイドライン

Guidelines for usage and maintenance of equipment in cardiovascular diagnosis and treatment (JCS 2008)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本医学放射線学会，日本医療機器学会，日本医療情報学会，
日本磁気共鳴医学会，日本集中治療医学会，日本心エコー図学会，
日本心血管インターベンション学会，日本心臓血管外科学会，日本心臓病学会，
日本生体医工学会，日本体外循環技術医学会，日本臨床工学技士会

班長	菊地 眞	防衛医科大学校医用工学講座	協力員	因田 恭也	名古屋大学器官制御内科学 (循環器内科学)
班員	小野 哲章	神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部人間総合・専門基礎		梅津 芳幸	九州大学病院放射線部
	笠 貫 宏	早稲田大学理工学術院大学院		加藤 京一	昭和大学藤が丘病院中央放射線部
	加納 隆	埼玉医科大学保健医療学部医用生体工学科		北垣 学	防衛医科大学校医用工学講座
	許 俊 鋭	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座		佐久間 肇	三重大学医学部附属病院中央放射線部
	釘 宮 豊城	順天堂大学麻酔科学・ペインクリニック講座		白井 康之	虎ノ門病院臨床工学科
	栗 林 幸夫	慶應義塾大学放射線診断科		関 口 敦	埼玉医科大学国際医療センターMEサービス部
	見 目 恭一	埼玉医科大学保健医療学部医用生体工学科		田 邊 智 晴	大阪府立母子保健総合医療センター超音波検査
	児 玉 逸雄	名古屋大学環境医学研究所心・血管分野		戸 高 浩 司	福岡山王病院循環器内科
	厚 川 哲典	大分大学循環病態制御講座		戸 畑 裕 志	九州保健福祉大学保健科学部臨床工学科
	酒 井 順哉	名城大学都市情報研究科保健医療情報学		中 川 幹 子	大分大学臨床検査医学
	砂 川 賢二	九州大学循環器内科		野々木 宏	国立循環器病センター内科心臓血管部門
	高 瀬 凡平	防衛医科大学校病院集中治療部		原 幹	埼玉医科大学国際医療センター心臓内科
	高 山 守正	榊原記念病院循環器内科		廣 瀬 稔	北里大学医療衛生学部臨床工学科
	鄭 忠 和	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科循環器呼吸器代謝内科学		堀 川 宗之	経団連診療所内科
	松 田 哲也	京都大学大学院情報学研究科医用工学分野		真 中 哲之	東京女子医科大学循環器内科
	丸 川 征四郎	医誠会病院		村 川 裕二	帝京大学医学部附属溝口病院第四内科
協力員	東 文 雄	大阪大学医学部附属病院放射線部		山 下 芳久	埼玉医科大学保健医療学部医用生体工学科
	石 原 美 弥	防衛医科大学校医用工学講座		横 田 忍	倉敷中央病院放射線センター
	市 原 隆	藤田保健衛生大学医療科学部放射線学科		横 田 豊	滋賀医科大学附属病院放射線部
				横 山 博 典	国立循環器病センター放射線診療部

外部評価委員

大 鈴 文 孝	防衛医科大学校第一内科学	堀 正 二	大阪府立成人病センター
小 川 聡	国際医療福祉大学三田病院	山 科 章	東京医科大学第二内科
藤 田 正 俊	京都大学医療検査展開学		

(構成員の所属は2009年8月現在)

いる色素希釈法または熱希釈法がある。

2) 超音波ドブラ計

非観血的に、血流波形を手軽に得る方法として最も普及している血流測定法である。パルスゲート法を用いると深部血管や心臓内血流速度も測定することができる。

1. 原理・構成

音を発している物体が移動すると、その音の周波数が変化し、その変化分周波数は物体の移動速度に比例するというドブラ現象を応用した血流(速度)計で、皮膚表面から発射した超音波が、血流中の血球から反射してドブラ現象を起こすことを利用している。

2. 使い方

使用前には本体からキャリブレーション信号をレコーダに送り、レコーダのゼロ点を調整する。使用中に外部から使用高周波に近い高周波が入ってくると、これにより妨害され、測定不能になったり、波形が雑音にのるので、適切なシールドが必要である。またプローブの断線、コネクタ接触不良によっても測定不能になったり、基線が飛ぶ等の雑音が入ることがある。プローブが劣化して絶縁不良になると雑音が混入するので注意が必要である。

3. 保守点検

使用機器の説明書に準じて保守点検を行う。以下一般的な方法を示す。

- (1) 本体、プローブの外観(破損や汚れ)や機械的特性(電源プラグの状態、コネクタの状態)の点検を行う。
- (2) 漏れ電流(接地、外装、患者)や接地線抵抗等の電気的安全性を確認する。
- (3) キャリブレーション波形や表示機の状態、レコーダの機能等の電気的性能を確認する。

2 | ホルター心電図検査装置

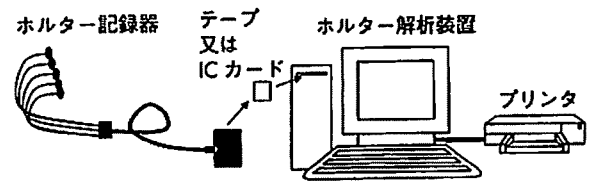
1) はじめに

長時間連続心電図に基づく検査装置として記録器と解析装置がある。

2) 原理・構成

ホルター心電図は、長時間連続心電図記録を行い高速分析する方法で、記録器と解析装置から構成される(図6)。テクノロジーの進歩に伴い、記録装置はアナログからデジタルへ、また小型化および軽量化が実現した。

図6 ホルター心電図検査装置の構成



また、解析装置においては高速化および自動解析の精度の向上が得られ、さらに高度な解析機能を備えた機器が出現している。

3) 使い方

ホルター心電図の記録方式には、アナログ記録とデジタル記録の2種類がある。アナログ記録はカセットテープに心電図データを記録する方式であり、デジタル記録は心電図信号をA/D変換した後、ICメモリにデジタル信号を記録する方式である。最近ではデジタル記録方式が一般的となってきている。

近年のハード・ソフトウェアの進歩により、自動再生・解析に要する時間や精度は急速に進歩した。ほとんどの解析システムでは、まず自動解析を行い、その後マニュアルで編集する方法を採用している。通常の解析以外に、心拍変動(heart rate variability: HRV)、T波交互脈(T-wave alternans: TWA)の解析や心室遅延電位(late potential: LP)の検出等の付加機能が搭載されている機種もある。

4) 保守点検

1. 保守点検作業の分類

医療機器が適正に使用されるためには、機器の正しい操作は当然のことながら、機器の点検、保守管理体制を整え、精度管理に努めるべきである。製造販売業者によって多少の差異はあるが、一般的には点検周期の違いで以下のように分類している。

(1) ホルター記録器の日常点検

日常点検は、医療機器の使用ごとに行われる比較的簡単な点検である。

外観・機構(構造変化等の不具合)点検と機能的点検を行う。外観・機構の点検では、記録器本体の傷、汚れ、ネジ端子類の取付け、スイッチ、電池の装填状態、電池蓋の状態、カード・テープの装填・取出し状態の確認を行う。機能的点検では、起動状況、時刻設定確認、記録開始、記録終了、イベントスイッチの確認を行う。また、取扱説明書の有無を確認する。

アナログ記録器ではヘッドやピンチローラーやキャ

プスタンシャフトのクリーニングを行う。

(2) ホルター記録器の定期点検

定期点検は、日常点検と異なり詳細な点検や消耗品の交換等により機器の性能を確認するとともに次回点検まで性能の維持を確保するために行われる。定期点検には、専門的知識や技術が必要とされるとともに点検のために必要な工具や検査機器（測定機器）等が必要である。

機器の性質や性能等により細部の点検項目は異なるものの大きく分類すると、外観・機構点検、機能的点検および電気的安全性点検から構成され、その他、定期交換部品交換等が含まれる。外観・機構の点検では、記録器本体の傷、汚れ、ネジ端子類の取付け、スイッチ、電池の装填状態、電池蓋の状態、カード・テープの装填・取出し状態の確認を行う。機能的点検では、起動状況、時刻設定確認、記録開始、記録終了、イベントスイッチの確認を行う。信号記録確認は各chの入力端子に、信号発生器よりキャリブレーション信号を入れ、振幅を確認する。電気的安全性点検は、リーク測定器具を使用し、正常状態の外装漏れ電流、患者漏れ電流-I、患者測定電流を計測する。

(3) ホルター解析装置の日常点検

ホルター解析装置の点検項目には、外観、機械的点検、基本機能、電気的点検、サーマルレコーダあるいはプリンタの点検が含まれる。外観の点検は、本体・ディスプレイ・キーボード・マウスの外観点検、電源コード等のケーブル類に傷や破損がないことを確認する。また、取扱説明書等の有無を確認する。機械的点検では、本体・ディスプレイ・キーボード・マウスの動きの点検、電源コード等のケーブル類の接続状態の確認をする。

基本機能では、カードあるいはテープを再生解析し、波形確認画面で拡大波形を表示、心拍トレンドグラム、STトレンドグラムを表示、結果レポート印刷等の確認を行う。電気的点検では、電源のON/OFF表示、各機器の動作状態を確認する。サーマルレコーダあるいはプリンタの点検は外装、スイッチの確認、電源・接続コード類の傷・破損の有無の確認、取扱説明書の有無の確認、電源、印刷状態の確認を行う。

(4) ホルター解析装置の定期点検

ホルター解析装置の点検項目には、外観、機械的点検、基本機能、電気的点検、サーマルレコーダあるいはプリンタの点検、清掃が含まれる。外観の点検は、本体・ディスプレイ・キーボード・マウスの外観点検、電源コード類に傷や破損がないことを確認する。また、

取扱説明書の有無を確認する。機械的点検では、本体・ディスプレイ・キーボード・マウスの動きの点検、電源コード・接地コードの接続状態の確認をする。

基本機能では、カードあるいはテープを再生解析し、結果レポート印刷等の確認を行う。電気的点検では、電源のON/OFF表示、各機器の動作状態を確認する。

サーマルレコーダあるいはプリンタの点検は外装、スイッチの確認、電源・接続コード類の傷・破損・断線の有無の確認、取扱説明書の有無の確認、電源、印刷状態の確認を行う。最後に本体・ディスプレイ・マウス・キーボード・磁気ヘッドの清掃を行う。

2. 点検表

個別機器の点検の際には、抜けない点検、順序だった点検、データとして整理しやすい記録、目標値（仕様値）の確認等のため、個別に点検表があると便利である。点検表の例を表11に示す。

3. 点検記録の保管

日常点検・定期点検を行った際には、機器ごとに記載された報告書を保管する。なお、保存期間は薬事法に準拠すれば、3年もしくは有効期間に1年を加えた年数となっているが、平成19年3月第5次に改正された医療法（医政発第0330010号）では、保管期間についての記載は言及されていない。

3 運動負荷試験装置^{21)~24)}

① 負荷心電図記録解析装置

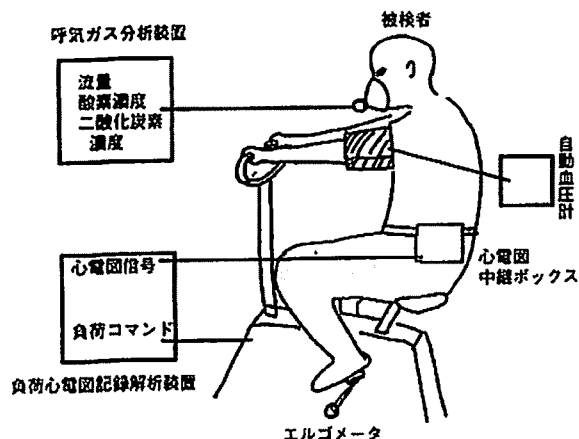
1) はじめに

運動負荷試験装置については虚血性心臓病、不整脈の診断に欠かせない装置として心電計とともに発展してきた歴史がある。近年は呼気ガス分析装置を組み込んだ心肺運動負荷試験として、心疾患や呼吸器疾患における運動耐容能を定量的に解析・評価し、病因診断の一助となり、また運動療法の処方のためには欠かせない検査となっている（図7）。12誘導心電計と共通する事項については当該項を参照されたい。内蔵コンピュータからのプログラム動作によるものがほとんどであり、詳細な点検については通常製造業者および修理業者の専門技術者に委託する。

2) 原理・構成

運動中に心電図波形の変化が詳細にモニタできるように、被検者と心電計との相対的位置関係がほぼ一定であ

図7 心肺運動負荷試験装置の構成



る必要がある。トレッドミル、エルゴメータ等の定置型運動負荷装置が使われることが通例である。心電計部分は基本的には12誘導心電計と同じであるが、体動ノイズを除くために加算平均やノイズフィルタがついている。

3) 使い方

負荷心電図記録解析装置と心肺運動負荷・呼吸代謝装置を組み合わせる場合がほとんどである。例外として、心拍数等の簡単なモニタのみにて運動療法等に単独で使われる場合がある。他に運動負荷心エコー、運動負荷心プールシンチ、心カテ中の運動負荷等マニュアル操作で負荷をかける場合（主にエルゴメータ）がある。

ここでは典型的な組み合わせとしてトレッドミル・エルゴメータと負荷心電計が一体となった装置について述べる。使い方の詳細については機器ごとに異なるため各マニュアルを参照されたい。

原理に基づく適切な使い方・使用上の留意点

運動負荷試験は概して安全な検査であるが、我が国では264,000検査に1回の死亡、43,000検査に1回の緊急入院という報告もある。そういった事故を防止するには被検者の適切な選定が最も重要である。絶対禁忌、相対禁忌等は国内外のガイドラインに詳しく記載されており参照されたい。また、症例の年齢、活動度等を勘案して無理なくかつ十分な負荷となるような負荷プロトコルの選定、適切な中止基準の判断が転倒を含む事故防止に重要である。

万が一の場合に対処するため熟練した医師による指導管理の下に実施されるべきであり、心電図や血圧等のリアルタイムモニタが重要である。除細動器や緊急薬品に

ついては検査室に常備しておくことが望ましい。

トレッドミルとエルゴメータのどちらを選ぶかについては一長一短がある。前者は一般に高価であるが、歩行に障害がない限り誰にでも施行可能である。一方、負荷量が体重等被検者側の要素に依存するという欠点がある。後者は比較的安価で負荷量が定量的であり、例えば膝関節症が存在していても施行可能であるが、自転車に乗りなれていない被検者においては大腿筋群の疲労が先に来て十分な負荷にならないことが多い。

電極や心電計の取扱いについては肢誘導の位置を除いて12誘導心電図とほぼ同じであるが、体動によるノイズを抑制するために電極やリードの固定をしっかりとする必要があり、今日ではほとんどがディスプレイの専用電極を用いている。

一般に複数の機器を併用するときにはアースを共有して等電位接続することが感電事故を防止するために重要である。

4) 保守点検

1. 日常点検

手すり等の変形・歪み等、負荷装置外観のチェックや、電源投入後の自己診断プログラムによるシステムのチェックを生理検査担当の臨床検査技師が行うのが通例である。トレッドミルの場合はあらかじめベルトを試運転させてみて特に異常が見られないかチェックし必要に応じてベルトの張り等を調整しておくことが望ましい。

記録装置は内蔵ハードディスクが主流であるが、空き容量には常に留意して必要に応じて不要ファイルの消去や外部記録装置への移動をあらかじめ行っておく。

2. 定期点検

製造販売業者による違いはあるが保守契約により消耗品の交換を含めて概ね6か月から1年ごとの点検が推奨されている。外観、動作、性能点検に分けられる。重要なものとしては手すりの緩み、非常停止ボタンの動作、角度や速度が正確か(トレッドミル)、負荷量が正確か(エルゴメータ)、漏れ電流の専用ツールを用いたチェック等があげられる。

運動負荷用の血圧計については年に1回程度の圧トランスデューサの校正が推奨されている。

3. 点検表

ほとんどの製造販売業者が点検表を作成している。一例を示す(表12, 13)。これらの記録を保存しておくことが後のトラブル発生時のために大変重要である。なお、保存期間は薬事法に準拠すれば、3年もしくは有効期間に1年を加えた年数となっているが、平成19年3

表12 トレッドミルの点検記録表

トレッドミル
点検記録表

発行No. _____

点検結果・処置記録			
A V	潤滑 W	交換 P	
不良 F	調整 A	修理 R	

施設名			設置場所			御住所 (TEL)			検 収 印		
型 式		本体No.	Rev.No.		納 入 年 月 日	御担当		様			
部位	番号	項 目		結果	処置	部位	番号	項 目	結果	処置	
外 観	1	変形、歪み等の損害はないか				安 全 性	9	非常停止ボタンの動作は正常か			
	2	ハンドレール固定の緩みがないか					1	設置漏れ電流 (正常状態)			
	3	非常停止ボタン固定の緩みがないか					2	設置漏れ電流 (単一故障状態)			
	4	各部ネジの緩みはないか					3	外装漏れ電流 (正常状態)			
	5	歩行ベルトのほつれ、磨耗はないか					4	外装漏れ電流 (単一故障状態)			
	6	デッキ面が磨耗していないか					1	走行ベルトとデッキの間に異物が挟まっていないか			
電 気 接 続	1	電源コードに損害はないか				清 掃	2	ドレットミル下の床面にゴミや埃が溜まっていないか			
	2	インターフェースケーブルやコネクタに破損はないか					3	フード内部に埃が溜まっていないか			
	3	非常停止ケーブルやコネクタに破損はないか					監 査	1	ドレットミルの周辺に危険物は置いているか		
	4	占用のコンセントに接続しているか						2	隣接物と十分な距離がとれているか		
	5	供給電源の電圧や電流は規格内か									
動 作	1	ブレーカスイッチのON/OFFは正常か									
	2	心電図の操作で正常に動作するか									
	3	エレベーション及び速度制御は正常か									
	4	エラーコード表示は出していないか									
	5	異常な音や振動が発生していないか									
	6	歩行ベルトはスリップしていないか									
	7	歩行ベルトの軌道は偏りがなく安定しているか									
	8	歩行ベルトがフレームと擦れていないか									
構 成 機 器								付属品・消耗品			
								品 名	数量		
御申し出事項											
処 理 事 項											
未処理事項											
総合判断					特記事項			使用状況			
<input type="checkbox"/> 異常なし、このまま御使用ください。 <input type="checkbox"/> 使用に差し支えありませんが、日程を決めて修理してください。 <input type="checkbox"/> 使用上問題がありますので、緊急に修理してください。								使用法 : 迎検, 問欠 使用年数 : _____ 年 使用者 : 看護師, 医師, 技師			
点 検 日		作 業 時 間		作 業 者		承 認					
年 月 日	始	時 分									
	終	時 分									
会社名 住 所					緊急連絡先						
〒 _____					TEL _____						

表 13 トレッドミルシステム点検記録表

発行No. _____

施設名		設置場所		購入日 年 月 日		点検日 年 月 日		検印			
形式		本体No.	Ver.No.	管理番号		点検者名					
	番号			結果	処理	番号	項目		結果	処理	
外 観	1	各部の汚れ、サビ、傷は内科、ラベルのはがれはないか				入力装置	16	キーパッドは正常に動作するか			
	2	各部スイッチ・コネクタ類の割れやがたつきはないか					17	キーボードは正常に動作するか			
	3	電源コードに異常はないか					18	マウスは正常に動作するか			
	4	架台のがたつきはないか				外部記憶装置	19	フロッピーディスクは正常に動作するか			
接 続	5	コネクタ類にゆるみはないか					20	テープドライブは動作するか			
	6	接続ケーブルに異常はないか					21	CD-RWドライブは動作するか			
起 動	7	各部に供給される電源はアイソレーション電源から取っているか				プリンタ	22	記録紙は指定の用紙を使用しているか			
	8	電源投入で正常に起動するか					23	搬送機能は正常に動作するか			
	9	LEDは正常に点灯しているか					24	マーク検出は正常に動作するか			
入力部	10	セルフテストで問題ないか				ディスプレイ	25	紙切れ検出は正常に動作するか			
	11	ゲインテストで問題ないか					26	適正な頻度に調整できるか			
	12	インピーダンスで問題はないか					外部機器	27	トレッドミルと正常に連携動作するか		
	13	ノイズテストで問題はないか				28		血圧計と正常に連携動作するか			
	14	電極はずれテストで問題はないか				29		EDSとの接続はできるか			
	15	心電図を入力して正常に表示されるか				パソコン本体	30	時刻の設定と保存ができるか			
					31		ハードディスクの空き容量は十分か				
安全性	接地漏れ電流		正常状態	(μ A)						
			単一故障状態	(μ A)						
	外装漏れ電流		正常状態	(μ A)						
			単一故障状態	(μ A)						
	患者漏れ電流 I		正常状態	(μ A)						
		単一故障状態	(μ A)							
使用計測器						付属品・消耗品					
品 名			管理No.		品 名			数量			
備 考											
総合判定						使用状況					
<input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 使用に差し支えないか <input type="checkbox"/> 使用上問題があるため、緊急に修理が必要						使用法 : 連続, 間欠 使用年数 : _____ 年 使用者 : 看護師, 医師, 技師					

月第5次に改正された医療法（医政発第0330010号）を引用し、保管期間についての記載は言及されていない。

②心肺運動負荷・呼吸代謝測定装置

1) はじめに

心肺運動負荷試験（CPX）については上記の運動負荷試験に加えて呼気ガス分析装置が加わる。主な構成要素は呼気・吸気の流量（熱線式フローセンサ等）、酸素濃度（燃料電池式等）、二酸化炭素濃度（赤外線吸収式等）の測定装置である。

2) 原理・構成

熱線式フローセンサ：被検者の鼻および口にマスクを密着させ、吸気・呼気がすべて機器を通ることにより流量を計測する。具体的には電氣的に一定の発熱をしている熱線が気流で冷やされることにより流速が分かり、これを演算することにより流量が求められる。

燃料電池：電池のように陰極・陽極・電解液から構成されたセンサ中に薄膜を通じて浸透した酸素が陽極で酸化反応、陰極で還元反応を惹起する。生じた電流は酸素量に正比例するため酸素濃度が測定できる。

赤外線吸収式：特定波長の赤外線をガスに照射すると二酸化炭素濃度に比例して吸収されるため、その吸収度を測定することにより二酸化炭素濃度が求められる。

3) 使い方

原理に基づく適切な使い方・使用上の留意点

運動負荷試験の留意点に加えて、呼気ガス分析装置の各測定項目はドリフトしがちであるため校正が欠かせない。また、マスクのフィッティング確認等エア漏れ対策や、高圧酸素ガスボンベ使用に際して火災への注意等が必要となる。

起動直後は原理的に測定が安定しないため30分程度のウォームアップが必要である。

4) 保守点検

1. 日常点検

フローセンサについては1日1回の校正が推奨される。また、被検者が変わるとにフローセンサの精度確認、ガスアナライザ（酸素および二酸化炭素）の校正が望ましい。ガスボンベの有効期限の確認をあらかじめしておく。

2. 定期点検

製造販売業者による違いはあるが保守契約により定期交換部品の交換を含めて概ね年1回の点検が推奨されて

いる。外観、動作、性能点検に分けられる。前項の記載に加えて、エア漏れの有無、電磁弁の動作、各種センサの感度等専用ツールを用いてチェックする。

3. 点検表

ほとんどの製造販売業者が点検表を作成している。一例を示す（表14）。なお、保存期間は薬事法に準拠すれば、3年もしくは有効期間に1年を加えた年数となっているが、平成19年3月第5次に改正された医療法（医政発第0330010号）を引用し、保管期間についての記載は言及されていない。

4

心臓超音波画像診断装置 （記録装置またはプローブを含む）

1) はじめに

超音波は生体内を直進し、密度の異なる境界面で一部反射するという性質を有する。超音波の生体内伝播速度は約1500m/secであるが、骨や空気は通過しない。生体に対して超音波は安全であるが、周波数、強さ等によっては加熱、機械的な破壊、活性酸素による化学作用等が起こる可能性がある。超音波画像診断装置の安全性に関する規格はJIS規格およびFDA（米国食品医薬品局）ガイダンスにより決められている^{25), 26)}。

2) 構成

図8, 9に心臓超音波画像診断装置の構成と内部構成の一例を示す。

3) 使い方

心臓超音波画像診断装置はパルス反射法を用いて断層画像を作成する。診断プローブからの発信は振動素子の圧電効果を利用している。超音波画像診断装置の分解能は距離分解能とこれに垂直な方向での方位分解能の2つに分けられる。方位分解能は超音波のビーム幅に、距離分解能は超音波のパルス幅に大きく左右される。超音波の周波数が高いほどパルス幅を短くできるため距離分解能は向上する。方位分解能を向上させるために超音波ビームは収束するように設計されている。現在の装置で3.5MHzの振動子を用いた場合、5cmの深さでの距離分解能、方位分解能はそれぞれ1mm, 2mm程度である²⁶⁾。一方、周波数が高いと散乱と吸収による超音波の減衰が大きく、超音波が深部に到達しにくくなる。現在使われている超音波の周波数はおよそ1MHzから15MHz程度である。

経胸壁からの超音波検査は安全であるが、経食道心エコー検査の際には以下の点に注意する。

表14 呼吸代謝測定装置の点検表
呼吸代謝測定装置
点検記録表

発行No. _____

結果・処置記号		設置場所		御住所 (TEL)		検 印						
A V	漏洩 W	交換 P	本体No.	納入	御担当							
不良 F	調整 A	修理 R		年 月 日	様							
施設名	型式	設置場所	御住所 (TEL)	納入	御担当	検 印						
部位	番号	点検項目	結果	処置	部位	番号	点検項目	結果	処置			
外觀	1	紙箱にキズ、汚れ、著しい変形が無いこと			フロー	13	温度Temp: (実測値℃/10) V±0.1V以内					
	2	木箱にキズ、汚れ、著しい変形が無いこと			センサ	14	大気圧Pbar: (実測値mmHg/100) V±0.03V以内					
	3	製品にキズ、汚れ、著しい変形が無いこと			校正	15	フローセンサボリューム測定精度: Inspire及びExpire±3%以内					
CAL1	3	CAL1: 50±5psi=3.5±0.4kgf/cm ² である事			ヘルプ	16	内容が表示される事を確認					
CAL2	4	CAL1: 50±5psi=3.5±0.4kgf/cm ² である事			ユーティ							
CAL1	5	2次バルブを全開にしておき、ポンペの1次バルブを開いてすぐに閉め、1時間経過後に全ての表示及び1次圧が下がっていない事。また、2次バルブを半開にしてポンペの1次バルブを開いてすぐに閉め、1時間経過後に全ての表示及び1次圧が下がっていない事。			リアル	17	各肺機能検査の「F1」開始が出来る事					
CAL2		減圧弁の配管系リークチェック	電源電圧: 5/RS, +15V 各±0.5V以内					リモート	18	O ₂ アナライザ校正 (B×B) Ambient~16%CO ₂ ~26%CO ₂ ~Ambient 2点校正±0.05~±0.05%以内 遅れ時間1.00s以下 応答時間150ms以下		
6			Dir出力: F7Shunt 時ゼロ点 Dir=0.0±0.5V以内			アナライ	19				CO ₂ アナライザ校正 (B×B) Ambient~4%CO ₂ ~0%CO ₂ ~Ambient 2点校正±0.05~+0.03/-0.02%以内 遅れ時間1.00s以下 応答時間150ms以下	
7			各センサ出力									校正
8		フローセンサゼロ点 (フロー校正後): E1=3.200±0.003V以内 温度センサ: Temp=(室温/10) ±0.10V以内 大気圧トランスデューサ: Pbar=(大気圧/10) ±0.03V以内			Physi			21	VO ₂ 141~155 ml/min 以内 VCO ₂ 113~125 ml/min 以内 VT 2.91~3.09 L 以内 RR 10.0~40.0 counts/min 以内			
9	サンプリング流量 (F6キー-ON): Pbar=大気圧の83~86%以内 ガスアナライザ指示値 (F6キー-ON・大気)			ocal		(B×B)	安全性			22	接地漏れ電流 正常状態 μA 単一故障状態 μA 外装漏れ電流 正常状態 μA 単一故障状態 μA 患者漏れ電流 正常状態 μA 単一故障状態 μA	
10	O ₂ 1.2±0.5V以内 CO ₂ (0.06%時) 0.0±0.5V以内 ガスアナライザ感度 (F6キー-ON)											安全性
11	CAL2 O ₂ (Hキー-ON) 1.5±0.5V以内 CAL2 CO ₂ (Hキー-ON) 0.0±0.5V以内 CAL1 O ₂ (Iキー-ON) 0.9±0.5V以内 CAL1 CO ₂ (Iキー-ON) 2.5±0.5V以内											
12	電磁弁動作 F1, F2, F6キーをクリックし、動作音を確認 H, Iキーをクリックし、動作音を確認											
*印: オプション												
計測器	品名	管理No.(製造No.)	品名	管理No.(製造No.)	品名	管理No.(製造No.)						
構成機器												
御申し出事項												
処理事項												
未処理事項												
総合判定						付随品・消耗品						
<input type="checkbox"/> 異常なし。このまま御使用ください。 <input type="checkbox"/> 使用に差し支えありませんが、日程を決めて修理してください。 <input type="checkbox"/> 使用上問題がありますので、緊急に修理してください。						品名 数量 _____ _____ _____						
点検日 _____ 作業者 _____ _____ 年 月 日						使用状況 使用法: 連続, 間欠 使用年数: _____ 年 使用者: 看護師, 医師, 技師						
特記事項 _____ _____						承認 _____ _____						
会社名 _____ 緊急連絡先 _____ 住所 _____												

図8 心臓超音波画像診断装置の構成

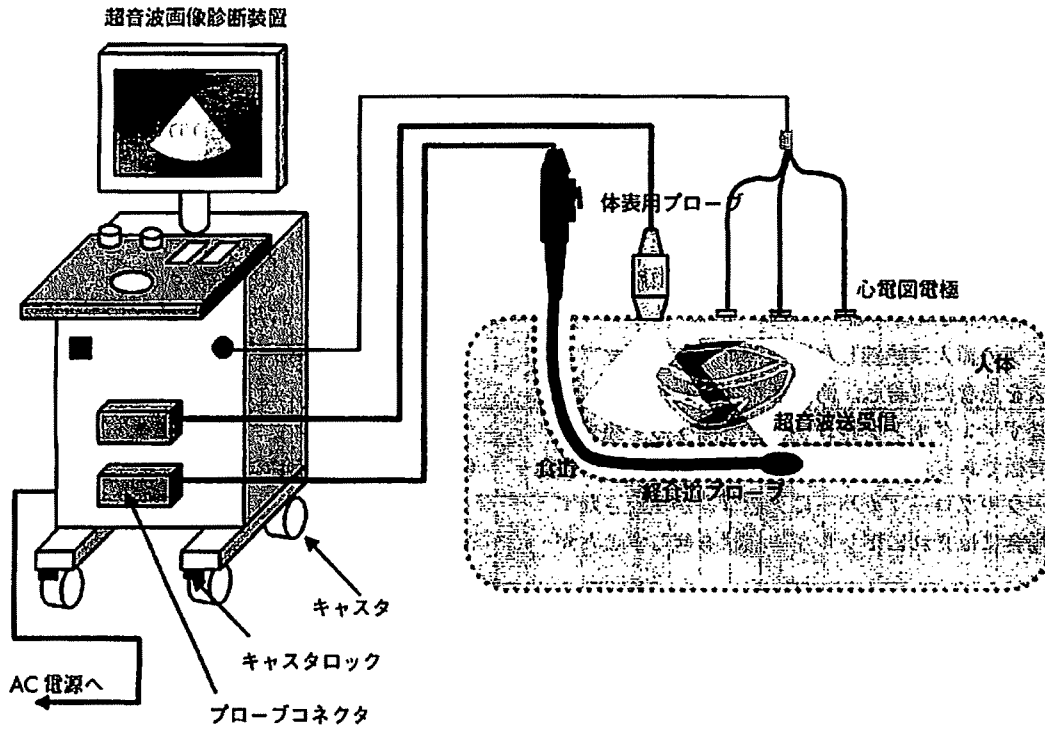
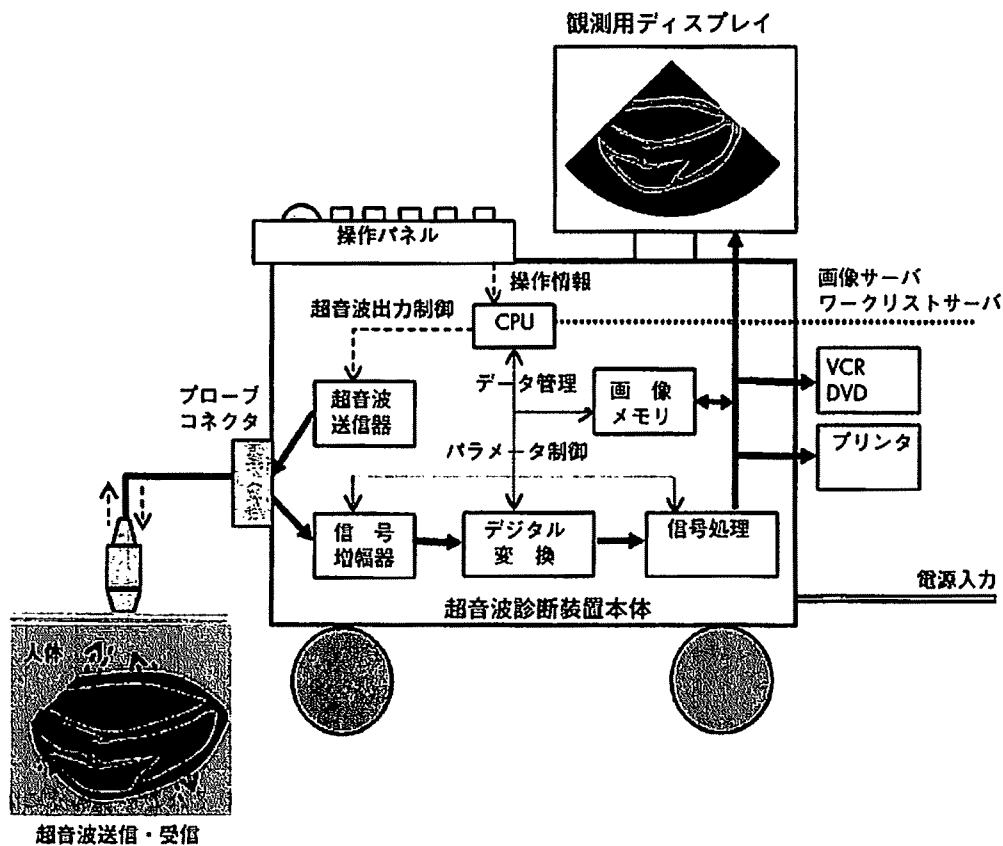


図9 心臓超音波画像診断装置の内部構成



特集

急性冠症候群治療の
最前線を知る

識る

急性冠症候群に対する 抗血栓薬—わが国に おける新しい抗血栓薬の 必要性は？：開発の現状

▶ *Antithrombotic therapy for ACS—Do we need new antithrombotic drugs in Japan? Current status of development*

戸高浩司（九州大学病院循環器内科/国際医療福祉大学/福岡山王病院循環器内科）

急性冠症候群(acute coronary syndrome；ACS)症例に対してアスピリンやヘパリンのような抗血栓薬(血小板凝集阻害薬・血液凝固阻害薬)の早期投与が推奨されることは周知の事実であり、国内外のガイドラインに明記されている¹⁻⁴⁾。米国では医療機関における急性心筋梗塞診療の質の評価(performance measurement)を行うガイドライン⁵⁾が別途存在し、これらの投与が適切にされたかどうかを指標としていることからいかに強固な推奨であるかがわかる。国内外のガイドラインとも個々の薬剤のもつエビデンスにより推奨される病態や程度は異なっているが、残念ながら根拠データのほとんどは海外のものである。この領域では一般に「民族差がある」と仮定されている節があり、海外のデータが受け入れられずにわが国では上市されていない薬剤、導入が遅れている薬剤(drug lag)が少なくない。そこで本稿ではわが国未導入の抗血栓薬が海外でいかに使われているか、および有望視される新薬の開発状況を概説し、わが国における今後のACS治療の方向性を探る。

なお抗血栓薬の一種である血栓溶解薬についてはACSに対する経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention；PCI)治療全盛の今日にあってわが国での役割は小さく、新しい動きもほとんどないため割愛する。

わが国の血栓薬使用の現状

わが国において正規にACSに使用できる抗血栓薬(血栓溶解薬を除く)とその適応は以下のとおりである。

- ①アスピリン：狭心症(慢性安定狭心症, 不安定狭心症)心筋梗塞, PCI施行後における血栓・塞栓形成の抑制
- ②チクロピジン：血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善(平成19年の厚生労働省医療課長通知で冠動脈ステント留置後の血栓予防に適応ありと解釈)
- ③クロピドグレル：PCIが適用されるACS(不安定狭心症, 非ST上昇型心筋梗塞)
- ④ヘパリン：血栓塞栓症(静脈血栓症, 心筋梗塞症, 肺塞栓症, 脳塞栓症, 四肢動脈血栓塞栓症, 手術中・術後の血栓塞栓症など)の治療および予防ほかにシロスタゾールやサルボグレラートなど一部の薬剤でわが国独自にステントの血栓予防などを目的として適応外使用されてきたものもあるが, 一般に海外と比較すると使用できる薬剤は少ない。

クロピドグレルについては用法・用量が「通常, 成人には, 投与開始日にクロピドグレルとして300mgを1日1回経口投与し, その後, 維持量として1日1回75mgを経口投与する」とあり, ACSという急性の病態に対する適応でいつまで維持投与が許されるのか不明確である。一方, 薬剤溶出性ステント(drug-eluting stent; DES)の添付文

書には「術後少なくとも3ヵ月(製品によっては6ヵ月)間のクロピドグレル硫酸塩製剤またはチクロピジン塩酸塩製剤の投与を推奨する。ただし, 留置後1年を超えての遅発性ステント血栓症が報告されていることから, 出血などの副作用のリスクに留意しながら, 患者の状態に応じて当該製剤の投与期間延長の必要性を検討すること」とあり, DESが入った症例にはACSでなくともクロピドグレルを3~6ヵ月以上の長期にわたって投与するよう推奨されている。実際には支払基金ごとに適応の判断が行われているものと考えられる。平成21年3月30日薬事・食品衛生審議会薬事分科会で議論されているので公開された議事録⁶⁾を参照されたい。

また, 下記の薬剤については適応があるとされているが現実的にはほとんど使われない。

- ①ジピリダモール：狭心症, 心筋梗塞, その他の虚血性心疾患, うっ血性心不全
- ②トラビジル：狭心症
- ③ワルファリン：血栓塞栓症(静脈血栓症, 心筋梗塞症, 肺塞栓症, 脳塞栓症, 緩徐に進行する脳血栓症など)の治療および予防

ジピリダモールはわが国で心筋梗塞症に対する適応をもっているが, 欧米ではメタ解析にて効果が否定されており, ACSには一般的に使用されない。ST上昇型心筋梗塞(ST elevation myocardial infarction; STEMI)に対しては国内ガイドラインでも単独投与に関してクラスⅢである³⁾。注射薬に

ついてはACSのような虚血の急性期に使用すべきでないのは周知のとおりである。トラビジルについては世界的にみて一部の国でしか承認されておらずエビデンスは少ない。わが国のガイドラインではアスピリンが投与できない場合に二次予防として推奨されているのみである。ワルファリンは循環器学会ガイドライン²⁾にも記載されているが効果発現の遅さから実際にACSに使われることはまれと思われる。

わが国未承認で欧米のガイドラインで推奨されている薬剤

(1) 血小板凝集阻害薬(抗血小板薬)

●グリコプロテインⅡb/Ⅲa受容体阻害薬

①Abciximab

「-ximab」という接尾辞からわかるようにヒト・マウスのキメラモノクローナル抗体Fab部分であり, 血小板細胞膜上グリコプロテイン(GP)Ⅱb/Ⅲa受容体に結合して血小板とフィブリノーゲンとの結合を阻害することにより, 血小板凝集を抑制する(図1)。

欧米では1995年発売。早期侵襲的治療戦略(early invasive strategy)でPCIを予定する場合クロピドグレルとともに投与することが推奨されている。これらはEPIC⁷⁾やCAPTUREといったPCIを予定されたACS患者を対象とした試験により30日後のイベント(死亡・心筋梗塞・緊急血行再建)を減少させた成績を基にしているが1990年代前半

実施のやや古い試験である。保存的治療戦略 (conservative strategy) であっても虚血発作を繰り返したり、トロポニンが陽性であるなどの高リスク群には投与してもよいとされている。後者は複数試験のメタ解析の結果によっている。

わが国でもEPIC試験にならって

1990年代後半に二重盲検による治療 (JEPPORT)⁸⁾ が9百数十例で行われたがプラセボに対してイベント抑制に有意差がなかった。異なる試験の数字だけの比較は危険であるがEPICにおける複合エンドポイント発生がプラセボ群12.8%、実薬群8.3%であった

のに対してJEPPORTではプラセボ群3.6%、実薬群2.8%とイベント発生がもともと低かったことが大きく影響しているようにみえる。軽症例が組み入れられたというsampling bias、血栓形成における民族差の可能性、試験時期の違いによるPCI全般のリスク低減

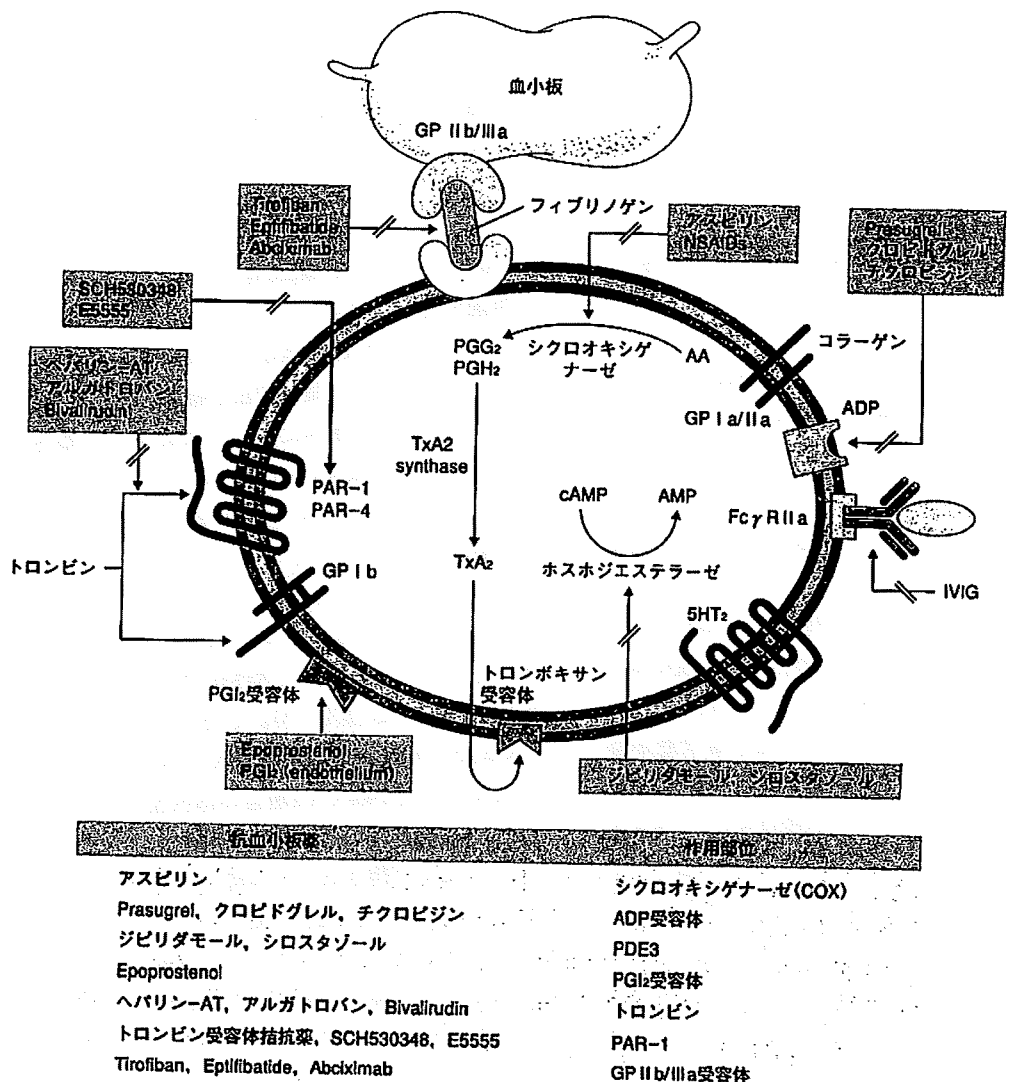


図1 抗血小板薬の作用部位
(文献15より一部改変引用)
右上から時計回りに各種抗血小板薬と主な作用部位を示す。

などが原因としては考えられるが、いずれも推測の域を出ない。2004年に開発者である日本セントコア社と藤沢薬品(当時)の共同開発契約が解消され、実質的に国内上市はほぼ断念されているものと思われる。

ステント留置に伴ってクロピドグレル負荷投与がルーチンとなっている欧米では以前のようなAbciximabの有効性が薄れているのではないかの疑問が呈されており、ISAR-REACT2⁹⁾ではトロポニン陽性でのみ有用、STEMI対象のBRAVE-3¹⁰⁾では梗塞サイズを縮小しないとの結果となった。本薬のような高価な抗体製剤使用を再考するきっかけになっている。

②Eptifibatid

蛇毒から誘導された環状のオリゴペプチド製剤でGP IIb/IIIa受容体をブロックする。

③Tirofiban

合成非ペプチド性GP IIb/IIIa受容体阻害薬である。

Abciximabは24時間以上GP IIb/IIIa受容体と結合し血小板機能回復に中止後24~48時間かかるが、これら2剤は投与中止後4~8時間で血小板機能が戻るといわれている。薬剤同士をhead-to-headで比べた試験は少なくAHAガイドライン¹⁾では静注GP IIb/IIIa受容体阻害薬としてひとまとめに扱われている。根拠とした試験成績から心カテ・PCIまでに遅れがない(実施される)場合にAbciximabを推奨し、それ以外はこれらの2剤という使い分けが提示されている。

静注GP IIb/IIIa受容体阻害薬は糖尿病症例で特に有用であることが示されている。いずれもわが国における開発はされていないようである。

経口GP IIb/IIIa受容体阻害薬(xemilofiban, orbofiban, sibrafiban)についてはいずれも90年代後半、欧米の試験で有用性が示されず開発中止となっている。

(2)血液凝固阻害薬(抗凝固薬)

●低分子ヘパリン(low molecular weight heparin ; LMWH)

①エノキサパリン, ダルテパリン, nadroparin, tinzaparin(後二者は米国でも適応外)

ガイドライン¹⁾では抗血小板薬投与とともになんらかの抗凝固療法が推奨されている。具体的薬剤については未分画ヘパリン(unfractionated heparin ; UFH), LMWH, フォンダパリヌクス, bivalirudinのいずれかとされている。

ヘパリンはアンチトロンピンⅢと結合することによりⅡa(トロンピン)を最も阻害し、次いでXa(活性化第Xa因子)を阻害する(図2, 3)。UFHに含まれる分子量の小さい分画(LMWH)はⅡa阻害作用が弱くXa阻害の選択性が高くなる(図3)。これにより出血が少なくなると期待されると同時にUFHがもつ欠点の一部、血栓に結合したトロンピンの不活化ができない、血漿蛋白との結合率が高く効果にばらつきがあるなどが回避される。結果としてACSにおけるイベントをUFHと同等かそれ以上に抑制した成績が特にエノ

キサパリンで多く出されている。

一方プロタミンによる中和が不完全、活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time ; APTT)などによる薬力学的モニターができない(必要がないので利点と考える向きもある)といった欠点も生じる。

わが国においてはエノキサパリン, ダルテパリン, パルナパリン, レビパリンなどが多くが上市されているが、いずれも播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation syndrome ; DIC)や血液透析時の凝固防止といった適応しか取得していない。ACSでの想定使用量に比して薬価がさして高くないため適応拡大の動きはないようである。

●活性化第X因子阻害薬

①フォンダパリヌクス

本薬はアンチトロンピンに結合するヘパリンの5単糖構造に類似した合成型のヘパリン類似化合物である。アンチトロンピンⅢに依存して間接的にXaを選択阻害する(図2, 3)。

エノキサパリンとの直接比較で同等のイベント抑制と大出血の少なさを併せもっており保存的治療戦略に特に推奨されている(ただし米国では適応外である)。ヘパリンと異なり1日1回の皮下投与でよく簡便である。PCIを予定される場合などは主にカテーテル血栓症に対するエビデンスの不足により単独の抗凝固薬としては推奨されていない。

わが国では2007年に術後の静脈血栓予防で承認されたがACSの適応は

もっていない。

●直接トロンビン抑制因子

①Bivalirudin

唾の唾液から発見されたHirudinの合成類似化合物でアンチトロンビンを介さずにトロンビンの触媒部位と結合し活性を可逆的に阻害する(図1~3)。Hirudin, BivalirudinのいずれもUFHよりイベントを低減したが、前者で大出血が多かったのに対し後者では少なかった。PCIを早期に実施した症例に有効性は限られており、ガイドライン¹⁾では侵襲的治療戦略の場合本薬をUFH, LMWH, フォンダパリヌクスよりも推奨している。またクロビドグレルを十分早期(6時間以上前)に併用投与できた場合はGPIIb/IIIa受容体阻害薬を省略できるとしている。

わが国での開発はされていないようである。

●欧米やわが国で開発中
(または未確立)の薬剤

(1)血小板凝集阻害薬

●Prasugrel

クロビドグレルと同じチエノピリジン誘導体であり体内で代謝されるとP2Y12タイプのADP受容体を阻害することにより血小板凝集を抑制する(図1)。クロビドグレルで問題となった抵抗性・低反応性がなく効果発現が早いとされており、TRITON-TIMI 38¹¹⁾においてイベント抑制はクロビドグレルに勝っていたが大出血は多かった。欧州では2009年2月に承認・上市、米国では同7月にPCIを受けるACS患者に対し血栓性心血管イベントの抑制が適応として承認されたばかりである。米国の添付文書には出血リスクに対する枠組み警告(boxed warning)で脳卒中既往や75歳以上などには使う

べきでないとされた。

わが国では製薬協の情報サイト「開発中の新薬」¹²⁾によればACS対象に第II相の段階である。

ほかに同じくP2Y12阻害薬であるCangrelorやAZD6140(Ticagrelor)は海外で開発されている(第III相)が、わが国ではこのサイトに記載がなく情勢不明である。

●トロンビン受容体拮抗薬

①SCH530348

②E5555

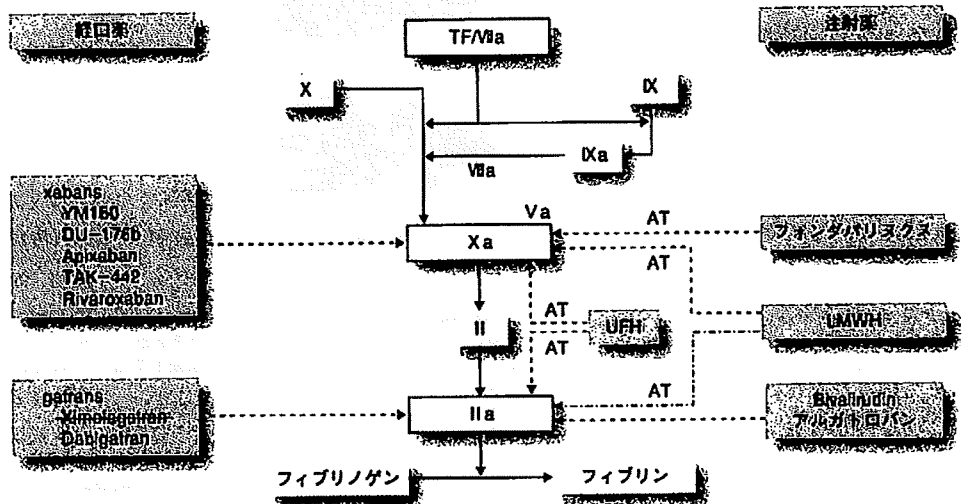
血小板表面のトロンビン受容体PAR-1(protease-activated receptor 1)に対して拮抗作用を有し血小板凝集を抑制する(図1)。これら2剤は経口薬である。

ACS適応に対して前者は国内外とも第III相にあり、FDAからFast track(優先審査)の指定を受けている。最近発表された第II相の結果¹³⁾では選択的PCIを受ける患者でアスピリン+クロビ

図2 凝固系カスケードと抗凝固薬の作用点
(文献17より一部改変引用)

左側に経口薬、右側に注射薬を示す。

Xa(活性化第X因子)の阻害薬として経口薬が多く開発されている。Xabansと総称されることがある。IIa(トロンビンの)阻害薬も経口薬の開発が盛んである。Gatransと総称されることがある。注射薬としてはXa阻害薬としてanilthrombin(AT)を介するフォンダパリヌクス、LMWH(低分子ヘパリン)、UFH(未分画ヘパリン)がある。IIa阻害薬としてはATを介するUFHと、直接阻害薬であるBivalirudin、アルガトロバンがある。



ドグレルに追加しても出血を増加させず主要心血管イベント (major adverse cardiovascular event ; MACE) を減少させる傾向が示唆されている。後者については国内外とも第II相段階である。

(2) 血液凝固阻害薬

●直接トロンビン抑制因子

①アルガトロバン

トロンビンの活性部位と可逆性に結合することにより直接阻害する(図1~3)。米国ではヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia ; HIT) のときの血栓症予防・PCI随伴薬物療法として用いられる。Bivalirudinと異なりACSにおけるイベント抑制がみられなかったためガイドラインでは推奨されていない。わが国ではHITに限らず脳血栓症、末梢動脈疾患などに適応をもつ。ACSの適応はない。

②Ximelagatran

ACSに対する適応も含め開発していたが残念ながら肝毒性により中止、2006年にほかの適応で上市済みの欧州からも撤退してしまったのは記憶に新しい。

③Dabigatran

心房細動の血栓塞栓症予防の開発が行われている。2008年に欧州の承認を受けた。

後二者などの経口薬は集合的にgatransとよばれることがある。

●活性化第X因子阻害薬

①Rivaroxaban

②Apixaban

③TAK-442

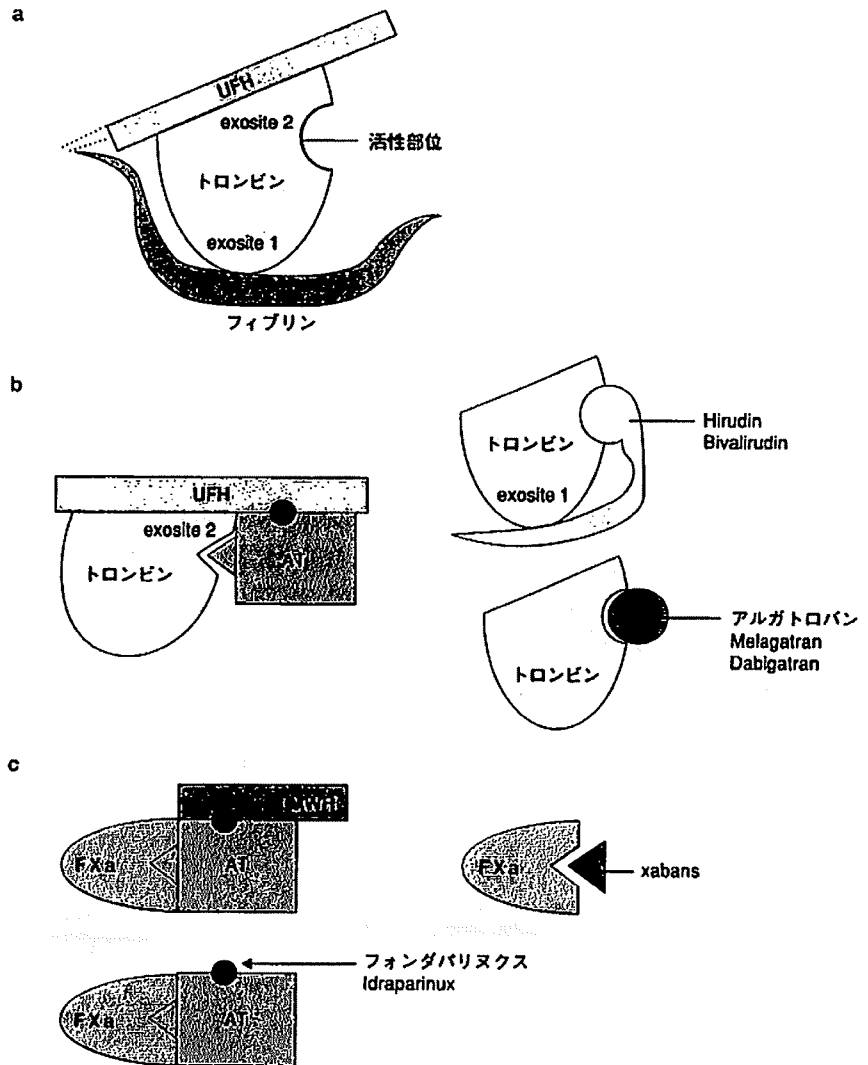


図3 トロンビン阻害薬、活性化第X因子阻害薬の作用機序概念図(文献19より一部改変引用)

- a: UFH(未分画ヘパリン)はフィブリンに結合したトロンビンと複合体をつくり、AT(アンチトロンビン)と共役してトロンビン活性部位の阻害をすることができない。
- b: UFHは5単糖構造部位(●)でATと結合して(フィブリンと結合していない)トロンビンの活性部位を阻害する。LMWH(低分子ヘパリン)も同じであるが、こちらはトロンビンがフィブリンに結合しているかどうかにかかわらず、UFHのみ十分な長さをもってexosite 2に結合しATを通じての阻害作用が強くなる。長さの短いLMWHはトロンビンとの結合が弱い。Hirudin、Bivalirudinはトロンビンの活性部位を直接阻害するとともにexosite 1にも結合しフィブリンとトロンビンとの結合を阻害する。アルガトロバンなどはトロンビンの活性部位を直接阻害する。
- c: FXa(活性化第X因子)に対してLMWHはUFHと同様にATと共役して阻害し、結果的にFXaに対する選択性がUFHに比較して相対的に高くなる。5単糖構造のみのフォンダパリヌクスはATと共役してFXaのみを阻害する。Xabansとよばれる第Xa因子阻害薬は活性部位に直接結合して阻害するためATを必要としない。

識る

④YM-150

⑤Edoxaban DU-176b

いずれもアンチトロンビンに依存せず活性化第X因子を直接阻害する経口薬である(図2, 3)。集合的にxabansとよばれることがある。ワルファリンの代替薬とすべく静脈血栓の予防を中心に国内外で盛んに開発され、一部ACSに対する開発も行われている。Rivaroxabanは米国で股関節、膝関節置換術後の血栓症予防で既承認である。

あわりに

以上、ACSに対して特にPCIに随伴して用いられる抗血栓薬、開発中の薬剤について概説した。欧米では使用可能な薬剤が多数あり、どの病態・タイミングでどのような組合せが予後を最

も改善するのか、治療戦略(strategy)による違いも含めて複雑な問題が盛んに議論されている。ガイドラインでの記載はいろいろな組合せの臨床試験エビデンスに依拠する必要があり、結果として複雑化しわかりにくい。わが国では適応をもった薬剤が少ないため、あまり問題にされてこなかったが今後重要な点になる。

ステント血栓症がわが国では少ない可能性が指摘され¹⁴⁾、ACSやPCIに対して新しい抗血栓薬の必要性を疑問視する向きもあるが、糖尿病症例、右冠動脈plaque-burdenの大きな症例など有用性が推測される例も少なからず存在する。わが国では欧米と比較して同じコレステロールレベルで冠動脈疾患の発生率が低いため治療必要例数(number needed to treat; NNT)の違いはあるものの、スタチン投与により

欧米と同様にリスクを低減し、大きな予後改善効果があった。同様に、世界的に標準とされているGPIIb/IIIa受容体阻害薬などの抗血栓薬はわが国においても重要と考えられ、わが国のACS、PCI治療の成績をさらによくすることが期待される。

この分野だけでもわが国で使えない薬剤は前述したようにかなりの数にのぼる。Abciximabの例に象徴されるように絶対リスクが比較的低いとされているわが国の冠動脈疾患患者群においてアウトカムを主要評価項目にした臨床試験・治療で有意差を出すのは容易ではない。global studyに積極的に参加するなどの企業、臨床現場が一体となった努力や承認行政のなんらかの新機軸がないと、今後もこの領域のdrug lagは払拭されずわが国が最新の治療手段から取り残される懸念がある。

文献

- Anderson JL, et al: ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 50: e1-157, 2007.
- 山口 徹, ほか: 急性冠症候群の診療に関するガイドライン(2007年改訂版). 日本循環器学会.
- 高野照夫, ほか: 急性心筋梗塞(ST上昇型)の診療に関するガイドライン. 日本循環器学会. *Circ J* 72(suppl. IV): 1347-1442, 2008.
- 笠原 宏, ほか: 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン. *Circ J* 68(suppl. IV): 1153-1219, 2004.
- Krumholz HM, et al: ACC/AHA 2008 Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 118: 2596-2648, 2008.
- 平成21年3月30日薬事・食品衛生審議会薬事分科会議事録. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/03/txt/s0330-7.txt>
- The EPIC Investigators: Use of a Monoclonal Antibody Directed Against The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor in High-Risk Coronary Angioplasty. *N Engl J Med* 330: 956-961, 1994.
- 中川 義久: GPIIb/IIIa受容体阻害薬 Abciximabの本邦における大規模臨床試験(JEPPORT)成績報告-有効性及び安全性について-. *J Cardiol* 40(Suppl 1): 144, 2002.
- Kastrati A, et al: Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment. *JAMA* 295: 1531-1538, 2006.
- Mehilli J, et al: Abciximab in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading. *Circulation* 119: 1933-1940, 2009.
- Wiviott SD, et al: TRITON-TIMI 38 Investigators: Prasugrel versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357: 2001-2015, 2007.
- 日本製薬工業協会ホームページ. 「開発中の新薬」
<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/development/index.html>
- Becker RC, et al: Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 373: 919-928, 2009.
- Kimura T, et al: Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 119: 987-995, 2009.
- Messmore HL: The clinical utility of antiplatelet drugs revisited. *Cardiovasc Rev Rep* 25(1): 25-29, 2004.
- 藤井基之, 監修: これからの治療薬-血栓機能薬編-. 薬事日報社, 東京, 2007.
- Turpie AGG: New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Euro Heart J* 29, 155-165, 2007.
- Weitz JI, et al: New antithrombotic drugs. *Chest* 133: 234S-256S, 2008.
- De Caterina R, et al: Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Euro Heart J* 28, 880-913, 2007.

