

図 5 測定誤差モデル

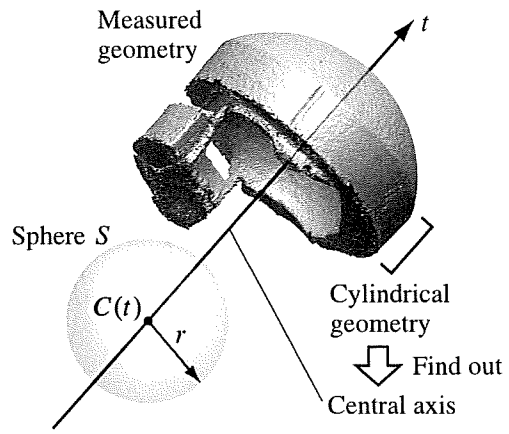


図 6 非摩耗形状推定方法のコンセプト

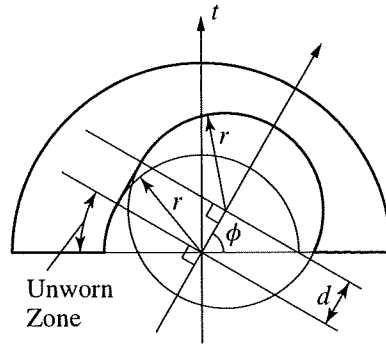
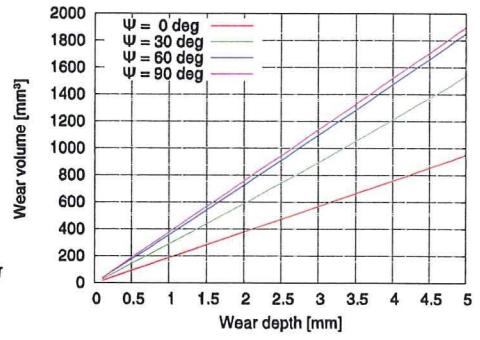
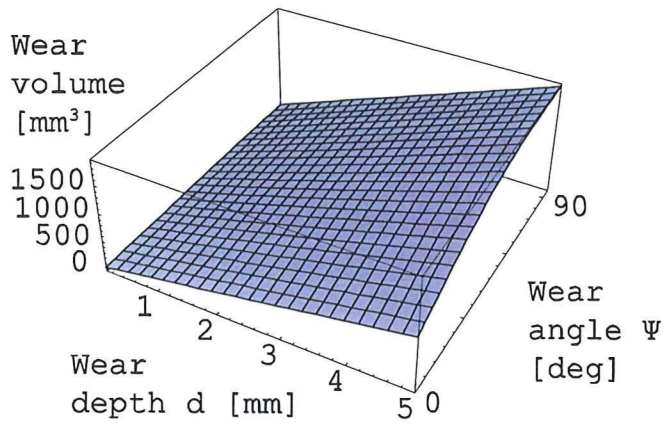
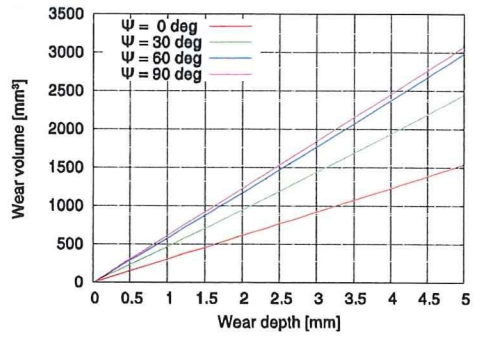
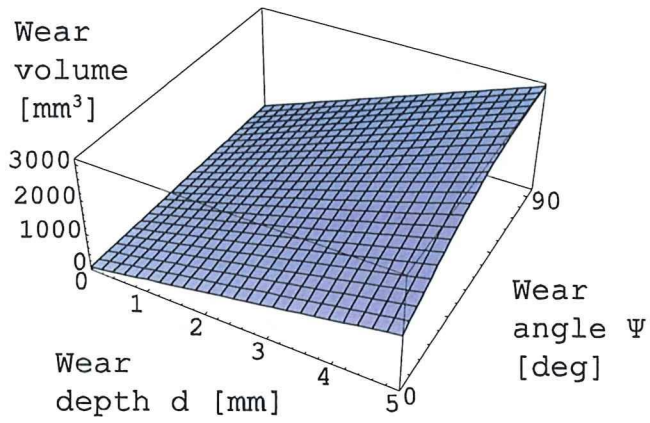


図 7 非摩耗球推定法の妥当性検証のためのテストデータ形状

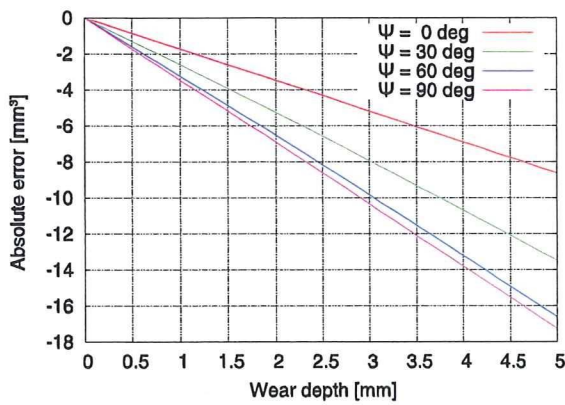


(a) $r = 11$ mm のとき

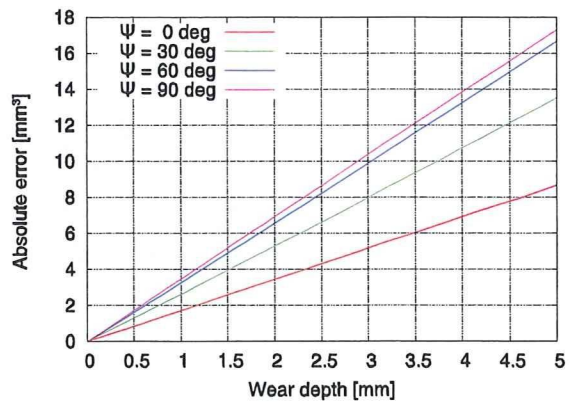


(a) $r = 14$ mm のとき

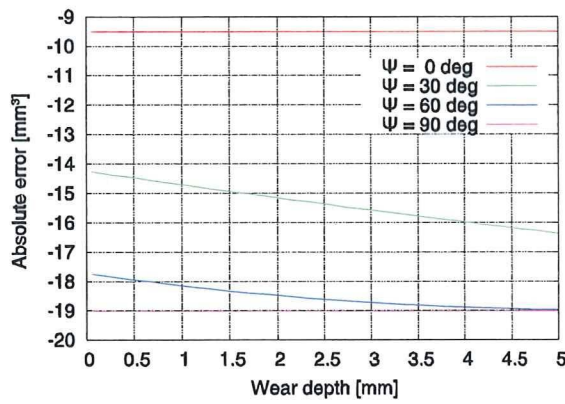
図 8 摩耗モデルにおける摩耗体積の推移



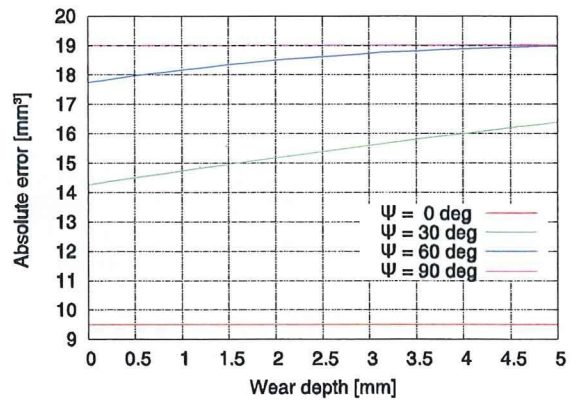
(1) $r \rightarrow r - \sigma$



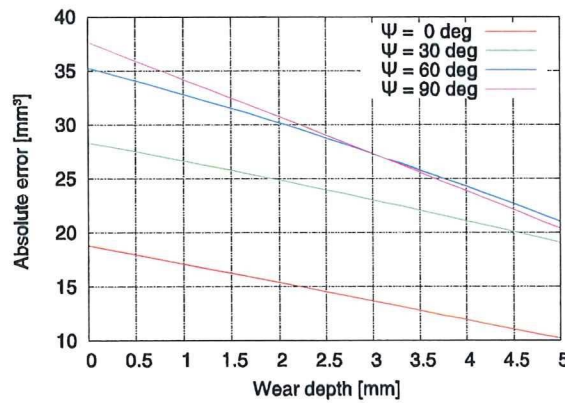
(2) $r \rightarrow r + \sigma$



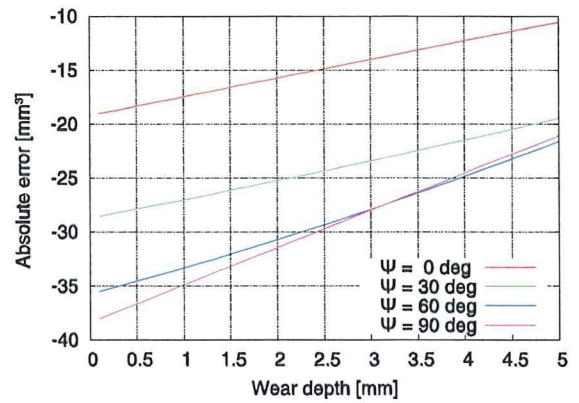
(3) $d \rightarrow d - \sigma$



(4) $d \rightarrow d + \sigma$

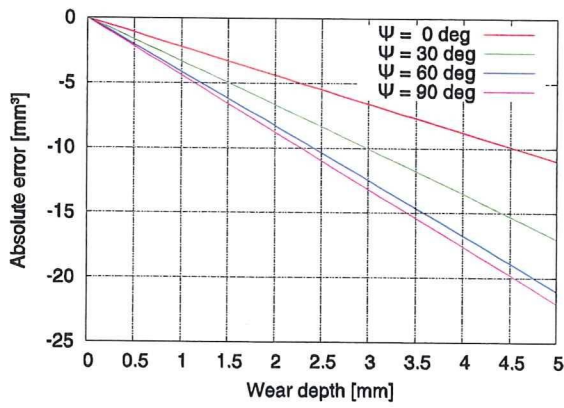


(5) $r \rightarrow r - \sigma, d \rightarrow d + 2\sigma$

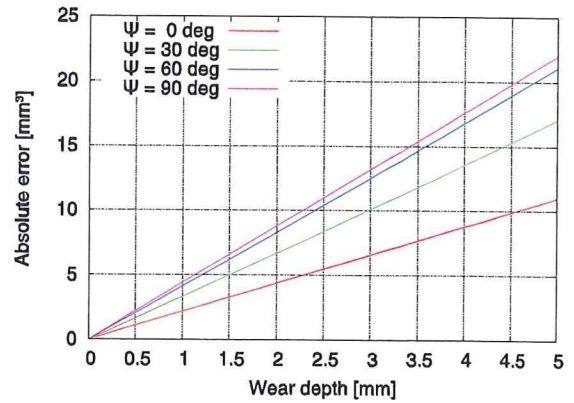


(6) $r \rightarrow r + \sigma, d \rightarrow d - 2\sigma$

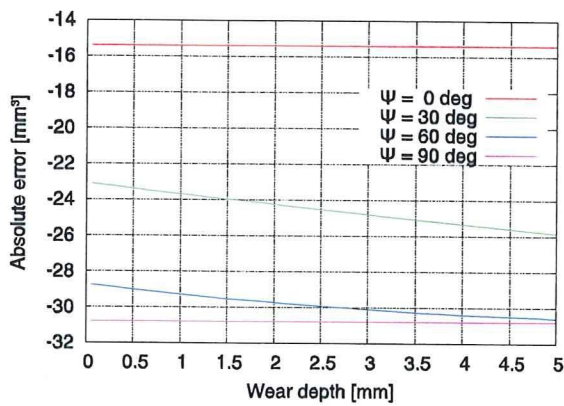
図 9 絶対誤差をグラフ表示 ($r = 11$ のとき). 横軸は最大摩耗深さ d , 縦軸は絶対誤差 ϵ .



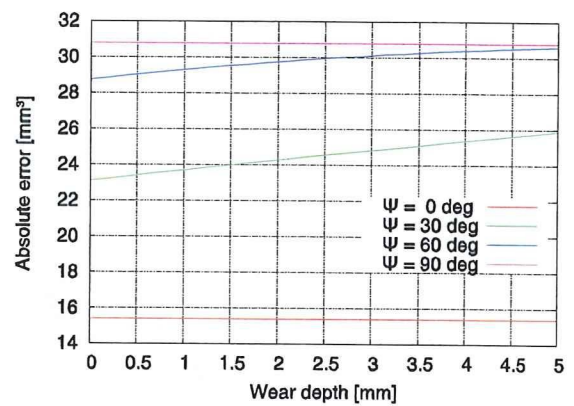
(1) $r \rightarrow r - \sigma$



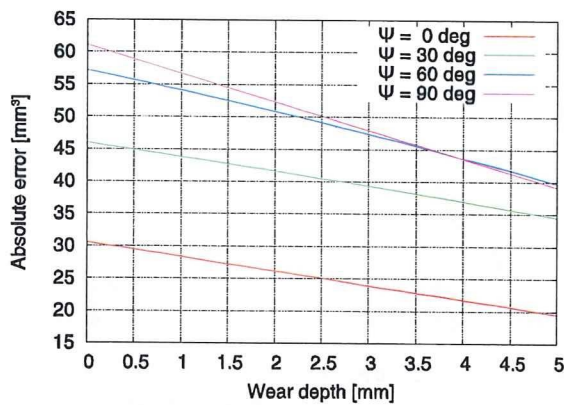
(2) $r \rightarrow r + \sigma$



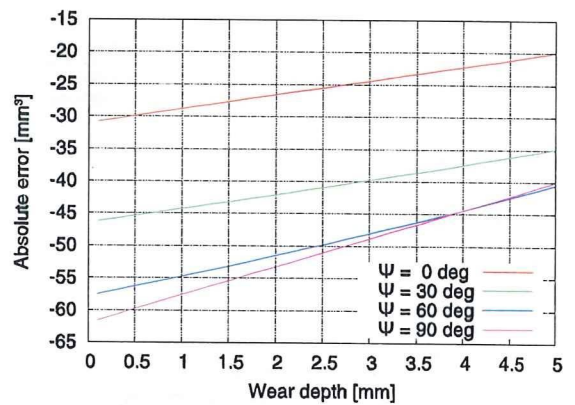
(3) $d \rightarrow d - \sigma$



(4) $d \rightarrow d + \sigma$

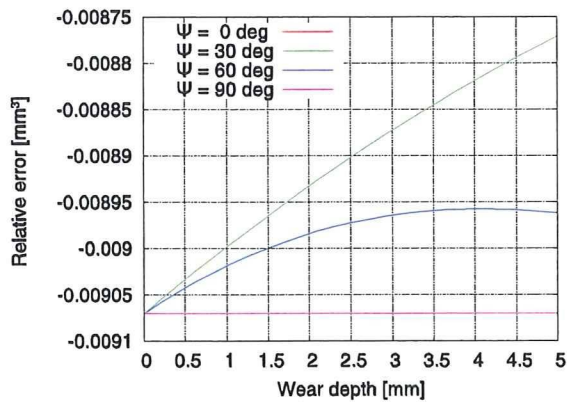


(5) $r \rightarrow r - \sigma, d \rightarrow d + 2\sigma$

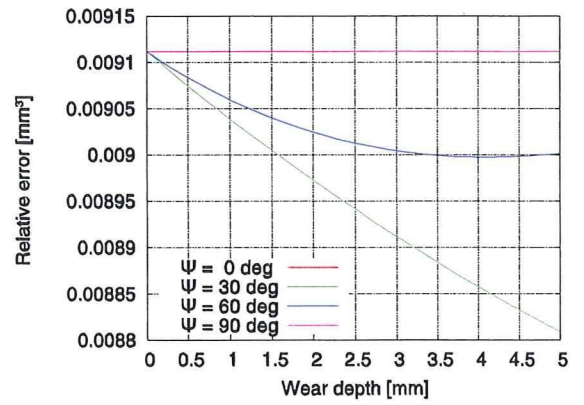


(6) $r \rightarrow r + \sigma, d \rightarrow d - 2\sigma$

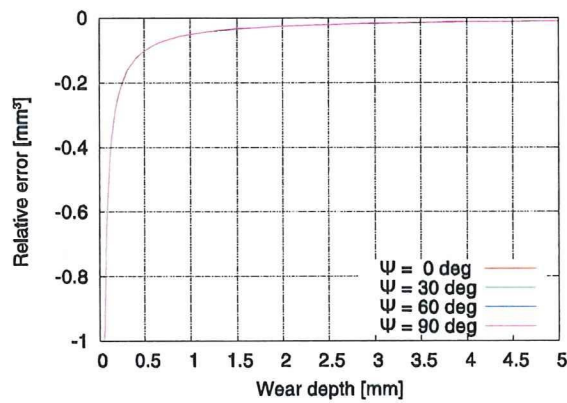
図 10 絶対誤差をグラフ表示 ($r = 14$ のとき). 横軸は最大摩耗深さ d , 縦軸は絶対誤差 ε .



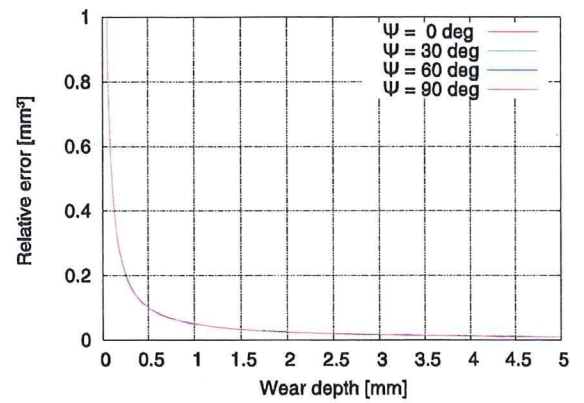
(1) $r \rightarrow r - \sigma$



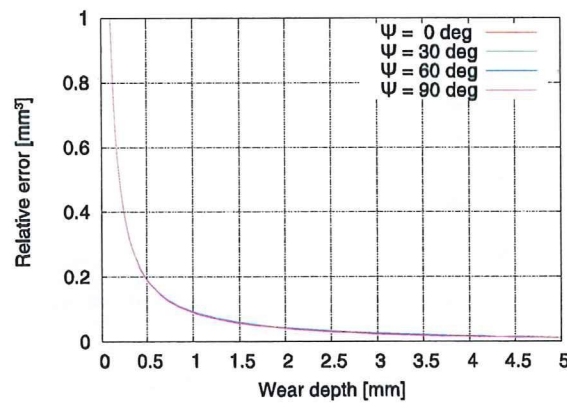
(2) $r \rightarrow r + \sigma$



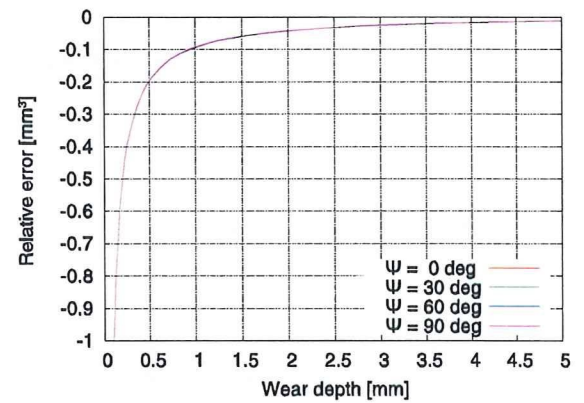
(3) $d \rightarrow d - \sigma$



(4) $d \rightarrow d + \sigma$

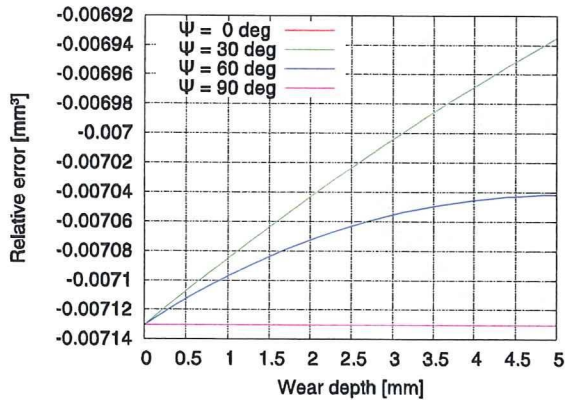


(5) $r \rightarrow r - \sigma, d \rightarrow d + 2\sigma$

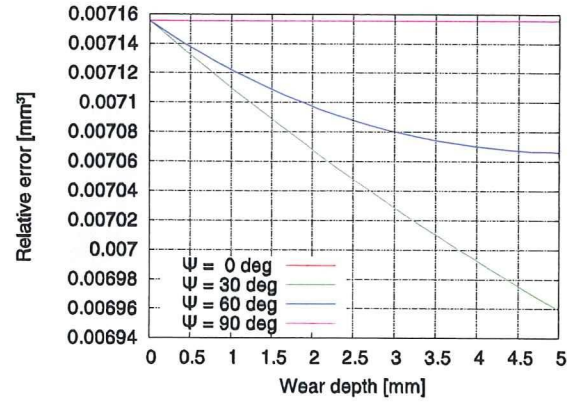


(6) $r \rightarrow r + \sigma, d \rightarrow d - 2\sigma$

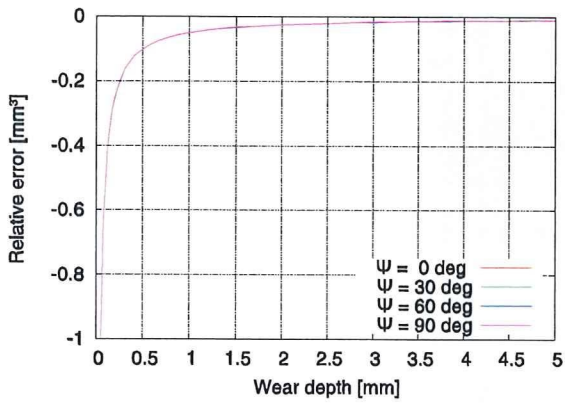
図 11 相対誤差をグラフ表示 ($r = 11$ のとき). 横軸は最大摩耗深さ d , 縦軸は相対誤差 γ .



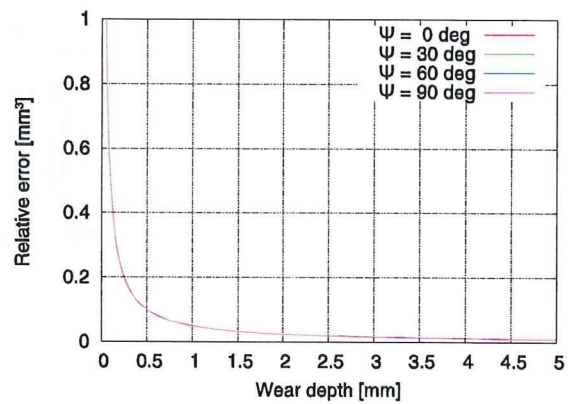
(1) $r \rightarrow r - \sigma$



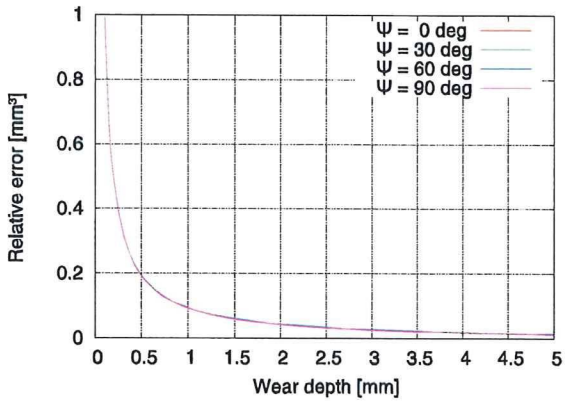
(2) $r \rightarrow r + \sigma$



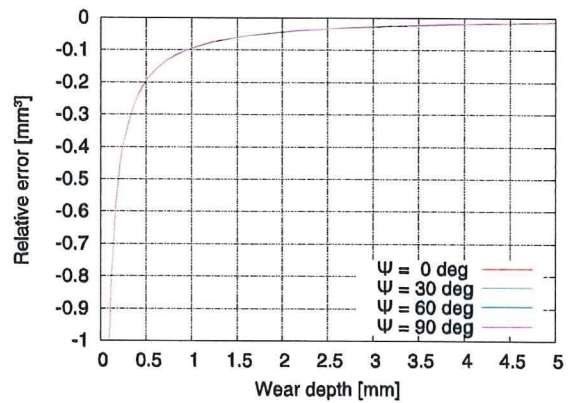
(3) $d \rightarrow d - \sigma$



(4) $d \rightarrow d + \sigma$

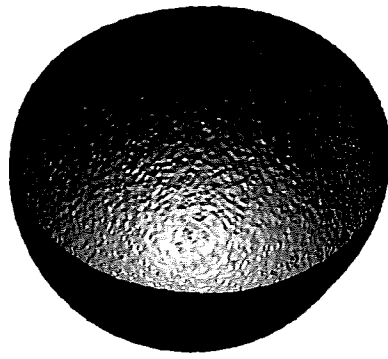


(5) $r \rightarrow r - \sigma, d \rightarrow d + 2\sigma$

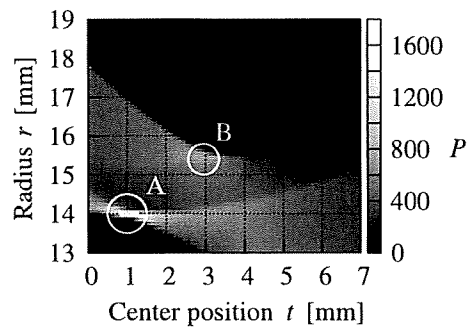


(6) $r \rightarrow r + \sigma, d \rightarrow d - 2\sigma$

図 12 相対誤差をグラフ表示 ($r = 14$ のとき)。横軸は最大摩耗深さ d 、縦軸は相対誤差 γ 。



(a)

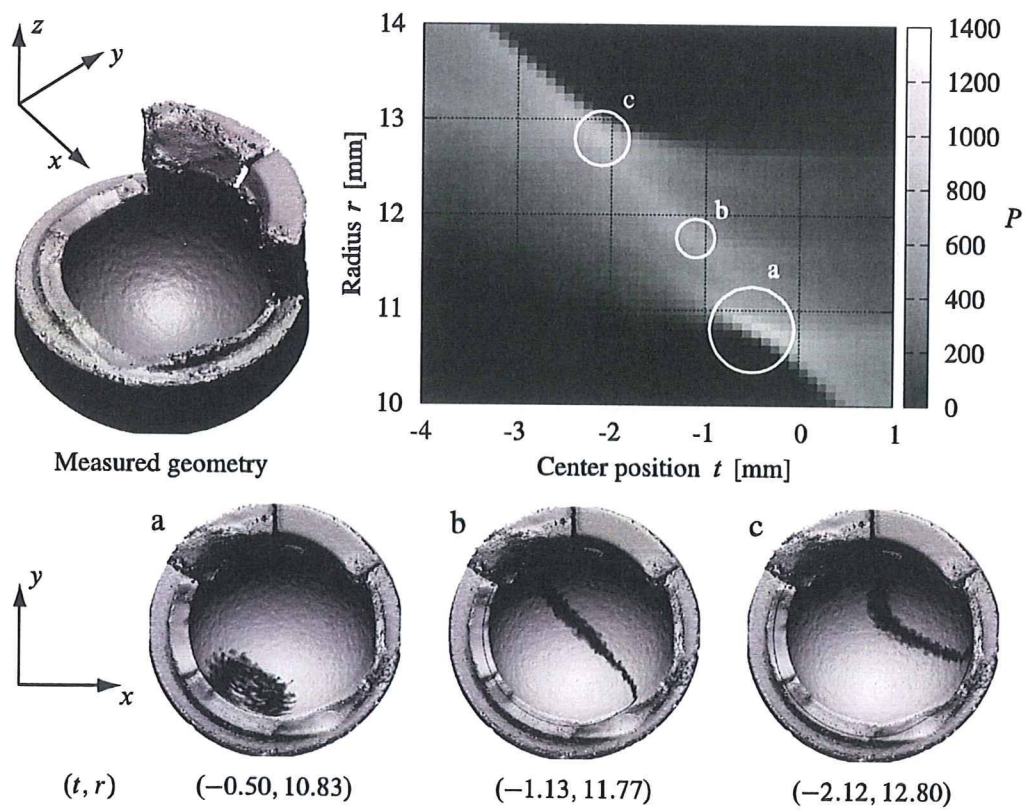


(b)

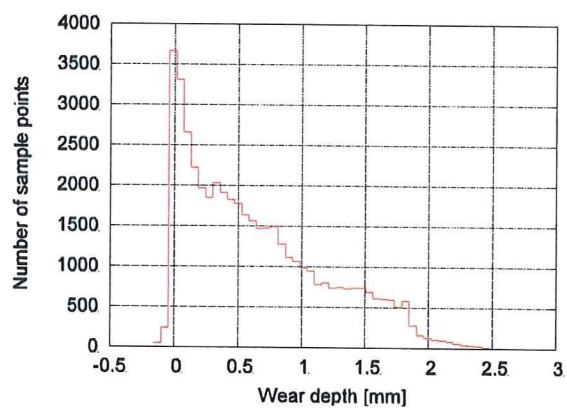
図 13 テストデータを用いた非摩耗球推定法の検証.

(a)作成したテストデータの例 ($t = 1$ mm, $r = 14$ mm, $\Psi = 60^\circ$, $d = 3$ mm).

(b) 評価関数 $P(t, r)$ の分布を示したコンター図.



(a) 評価関数値のコンター図と、各ピークより推定された非摩耗部分



(b) ピーク a での摩耗深さヒストグラム

図 14 抜去インプラントの UHMWPE ライナー (OUH-008) に対する非摩耗球推定

10. ガイドワイヤーの臨床利用状況を考慮した
リスクアセスメント手法開発

植松 美幸

厚生労働科学研究費補助金
(医薬安全総合研究事業)
分担研究報告書

ガイドワイヤーの臨床利用状況を考慮したリスクアセスメント手法開発

分担研究者 植松美幸 国立医薬品食品衛生研究所療品部

研究要旨

医療機器使用時に安全な手技を促すためのリスクアセスメント手法の開発を行っている。本研究では特に低侵襲治療が進んだ医療において重要な役割をもつカテーテル、ガイドワイヤーを用いた手技に着目した。前年度はガイドワイヤー使用時における定量化することで、患者に安全に使用する環境を提示した。今年度は実際の手技を客観的なデータとして取得するし、より直感的な情報提供を目指す。

A. 背景・目的

カテーテルやガイドワイヤーの不具合は「医療機器不具合等報告」(厚生労働省・医療機器安全対策部会)で調査結果が報告されており、また、その情報は医薬品医療機器総合機構のホームページ上で「不具合が疑われる症例報告に関する情報」¹として検索可能である。これらの情報を有効に活用し、医療の安全・安心を確保するためには、まず、何が問題となっているのか原因を洗い出すことが重要であると考えられる。

医療機器の使用には 1) 医師、2) 患者、3) メーカーという三者が関わることになる。不具合の要因は、1) 医師の場合は熟練度や経験差によるもの、2) 患者の場合はそのときの身体の状態によるもの、3) メーカーの場合は製造上の品質やユーザビリティによるものといったように様々なものが考えられる。しかしながら、これらの要因の分類は容易でなく、起こった結果から推察するのが一般的である。

医師が経験的な理解をもとに注意喚起することも行われており、患者に対するより高い安全管理を目的として中心静脈カテーテル挿入に関連する多くの

出版物が刊行され²⁻⁶、自発的にマニュアルや映像を作成している医療機関⁷⁻⁹もある。

本研究の大きな目的は、医師の経験に基づく情報提供の流れとは別に、手技を評価する指標を抽出することで、客観的なデータに裏打ちされた情報提供を行うことである。特に、カテーテル手技の中でも全ての医師に要求される基本的手技ともいえる中心静脈カテーテルに着目し、セルジンガー法における留意点を見出すことに主眼をおいた。

平成 20 年度は、カテーテル手技の際にデバイスを臨床利用する状況を工学的な試験系によって模擬する評価法を開発し、患者に安全に使用する環境の提示を試みた。今年度は、カテーテル手技中の状況を予め計測、記録できるようにし、ガイドワイヤーおよびカテーテルの挿入時の問題点を抽出するためのシステムの開発を行う。

具体的には、手術作業記録のコンテンツ化であるが、1) 空間把握、2) 作業パスの 2 つの方向からアプローチする。医師のもつ空間的なイメージを直感的に把握可能とし、作業のポイントを抽出できることを期待する。

B. 研究方法

1. 要求仕様

1.1 システムの要件

本システムのねらいは医師がガイドワイヤーを挿入する様子を記録し、三次元的な広がりをもって空間的な情報を再現できることである。工学系計測が手術中の作業にリスクを与えるようなことはあってはならないため、手術室においては手術進行の妨げとならない小型な機器かつ患者に対して非接触な計測である装置の選定が重要である。

システムの要件は下記の5つとした。

- 1) 計測器の設置位置が計測対象に対して適当であり、患者の状態および医師の作業を十分に計測できること。
- 2) 計測そのものが医師の作業の邪魔にならないこと。
- 3) 三次元的な位置情報を時系列に取得できること。
- 4) 挿入操作の時間に対して計測器のもつサンプリングレートが十分であること。
- 5) 計測範囲が作業領域に対して十分であり、リアリティをもった情報の再現ができること。

1.2 計測器の選定

上記要件を満たす計測器として、ステレオカメラ (MiniBEE, Viewplus 社) を選択した。その理由は下記である。

- 1) 本体のサイズは非常に小さい。手術ナビゲーションシステムによく利用される NDI 社の Polaris Vicra が幅 280mm であるのに対し、View Plus の miniBEE は幅 98mm であり、3分の1のサイズであり、設置が容易である。
- 2) 一般的なステレオ計測は計測対象にマーカを設置しなければならないが、本計測器はマーカを計測の基準とせず、色の RGB 値の違いで左右をマッチングするため、計測対象にマーカなどの設置を行わずに使用できる。
- 3) 左右両眼のカメラでカラーでの画像取得を伴って、三次元的な座標値の取

得が可能である。

4) フレームレートは最大 15fps であり、デジタルビデオを使う感覚で利用できる。

5) マーカを設置する必要がない分、計測の対象を限られた点とせず、対象の三次元的な表面形状を全体的に計測できる。マーカを設置すれば左右のマッチング精度は高くなる。

よって、miniBEE は手術中の作業の邪魔とならず、患者に対しても非接触の計測ができるので、今回の目的に即していると考えられる。

1.3 ステレオカメラの特徴

本計測器は、小型の4眼ステレオカメラである。計測器の外観を Fig.1 に示す。小型 (98x31x28mm) の筐体の中に点線の円で囲んだ4つ (A, B, C, D) の撮像素子が搭載されている。

計測による三次元座標値の算出にはステレオ法が用いられる。ステレオ法とは左右のカメラ位置から見た視差から距離を算出する方法である。本装置の特徴は、カメラで被写体をうつしたときに左右の同じ点を一致させるアルゴリズムで色の違いを利用しているところにある。そのため、光学式計測器でよく用いられる基準マーカを必要としない。このマーカは左右のカメラから特定の位置を計測するためのものである。また、ステレオ法は距離によって精度に差があるが、近距離計測用にカメラ A-カメラ D、遠距離計測用にカメラ B-カメラ C を利用する。このように被写体までの距離に応じた計測を行うことで計測精度を向上させている。

2. 機器の配置

手術室での機器の配置イメージを Fig.2 に示す。また、今回の実験室環境での配置を Fig.3 に示す。

A) ステレオカメラ：医師の作業領域が計測できる位置にステレオカメラを設置する。

B) プロジェクタ：計測表面上のコン

トラストをあげるために作業領域の真上にプロジェクタを設置し、プロジェクタからパターンを投影する。

C) コンピュータ：ステレオカメラをUSB ケーブルでコンピュータに接続し、情報の記録を行う。

C. 実験

1. ステレオカメラによる精度検証

ステレオカメラによる計測の精度検証をするため、次の2種類のファントム、

a) 平板, b) 半球 ($\phi 200$, $\phi 250$, $\phi 300$) を対象に計測を行う。ここで、皮膚を再現するため対象に肌色のスプレーを塗布したものをを用いることにした。対象とした平板を Fig.4, 半球を Fig.5 に示す。ここで対象に投影したグリッドパターンを Fig.6 に示す。画像上の隣り合う点が異なるコントラストをもつ方が同一点を精度高く特定することができるため、なるべく精細な点がカメラ画像として取得できるのがよい。そこで、パターンをグリッドとし、隣り合う点との濃淡差を高く設定した。

2. 挿入作業の計測と状況の再現

人体模型を対象とし、ダイレータを挿入する作業をステレオカメラで計測し、三次元座標データにする。実験1と同様に Fig.6 のグリッドパターンを上から投影しながら作業状況を計測する。

D. 結果

1. ステレオカメラによる計測

3種類のファントム、a) 平板, b) 半球のステレオカメラのカラー画像と3次元位置計測結果を示す。カラー画像は近距離用 (A-D) と遠距離用 (B-C) の2つのペアを上段, 下段にそれぞれ示す。ステレオカメラによるカラー画像について、平板の結果を Fig.7, 半球の結果を Fig.8 に示す。ここで、半球のステレオカメラによる距離画像を Fig.9 に示す。距離画像は奥行きの深さに合わせて白から黒までの濃淡で示される。次にステ

レオカメラによる計測結果を点で三次元座標系に描画した図について、平板を Fig.10, 半球を Fig.11 に示す。また、半球の計測結果に理論上の球形状をフィッティングした図を Fig.12 に示す。

平板については、平面上にデータが分布していたが、角部では反りがみられ、奥行き方向のデータのずれが生じていた。

半球については、結果として $\phi 250$ のみを示しているが、 $\phi 200$, $\phi 300$ ともに同様の傾向であった。球形状の一部を再現できており、フィッティングした結果をみても、ほぼ同一球面にデータが分布していた。しかし、カメラの中心から離れるにしたがって球形状から外れていた。

2. 計測による挿入状況の再現

人体模型を対象とし、ダイレータを挿入する時のステレオカメラによるカラー画像を Fig.13 に示す。このときのステレオカメラによる計測結果を点で三次元座標系に描画した図を Fig.14 に示す。また、点群を三角形で連結しポリゴン化した結果を Fig.15 に示す。さらに、表面にスムージングをかけて滑らかにした結果を Fig.16 に示す。

点群の表示では三次元的な形状を認識しづらいが、面を構成することで立体的な構造が把握しやすくなっている。人体模型上に置かれた三本の指の形状と手の甲が示された。しかし、ダイレータは左手で部分的に隠れており、形状の十分な再現性が得られていない。

E. 考察

平板, 半球どちらにおいても、カメラ中心から外れるにしたがってデータの精度が落ちていた。これには以下の3つの要因が考えられる。1) レンズの歪み, 2) 低輝度, 3) 計測対象の形状特性である。まず、レンズの歪みはカメラの中心から外れて端になるほど、大きくなる。カメラ全体に映し出せるように対象

を配置しているため、その影響を受けたと考えられるが、レンズ歪みの補正についてはソフトウェア上で自動的に行なっているため、全体における影響は小さいと考えられる。次に輝度であるが、プロジェクタでグリッドパターンを投影することで、計測対象の表面にコントラストをつけたが、プロジェクタの中心から離れるにしたがって光量が落ちており、十分なコントラストが得られなかったことによる影響があったと考えられる。そして、形状特性であるが、平板の場合は平板を設置した台自体も平面であり、計測対象とした平板とともにグリッドパターンが投影されていたため、境界が曖昧となったと考えられる。また、半球については球の外側はカメラの視野から外れる領域となりやすく、計測できなかったと考えられる。したがって、計測対象はなるべくカメラ中心になるような設置が求められる。

一方で、ダイレータの挿入状況の計測については、人体模型や操作者の指の形状を三次元的に再現した。今後、三次元データを立体的に表示する技術が盛んになってきているため、臨場感ある手技の再現も可能になると考えられる。しかし、操作対象であるダイレータの形状を再現するには十分でなかった。ダイレータの直径は4mm程度であり、ガイドワイヤーの直径が2mm程度であるのに比べれば大きいですが、被写体としては小さいため、十分に検出できなかった。解像度の高いカメラを使うことや計測の方向を変えることでダイレータの写り方を改善することはできると考えられるが、径が小さく、長さのある対象については、ステレオカメラの計測結果だけでなく、他の計測方法も検討すべきである。また、手術室での応用を考えると、無影灯などによる光量、ステレオカメラの配置場所なども今後の検討課題として残されているが、実験室環境での訓練などの記録を残すには使い易い手法である。

F. 総括

カテーテル手技中の問題点を抽出するために、手技を予め計測、記録できるシステムの開発を行った。ステレオカメラを用いた三次元形状計測により、作業領域の立体的な情報を取得できた。手軽に使えるカメラで手術作業を記録できれば、リスク管理において役立つだろう。今回の実験ではカテーテルのような小さな機器の動きを取得するには十分ではなかったが、他の計測器との併用により、動き情報を取得していく。さらに、三次元ディスプレイ等の技術と組み合わせれば、情報の直感的な理解を得られると期待される。

G. 参考文献

- (1) 不具合が疑われる症例報告に関する情報 (医薬品医療機器総合機構)
http://www.info.pmda.go.jp/asearch/jsp/menu_fuguai_base.jsp
- (2) David C. McGee, Michael K. Gould (2003) Preventing Complications of Central Venous Catheterization. N Engl J Med 348:1123-1133
- (3) Mansfield PF, Hohn DC, Fornage BD et al (1994) Complications and failures of subclavian-vein catheterization: N Engl J Med 331:1735-1738
- (4) T. Andrew Bowdle (2002) Central line complications from the ASA Closed Claims Project: an update: ASA Newsletter. 66:11-2, 25
- (5) Denys BG, Uretsky BF (1991) Anatomical variations of internal vein location: impact on central venous access: Crit Care Med. 19:1516-9
- (6) William C. Shoemaker, George C. Velmahos, Demetrios De-metriades(2003) Procedures and Monitoring for the Critically Ill, WB Saunders Co, Philadelphia
- (7) 名古屋大学医学部附属病院 中心静脈カテーテル挿入マニュアル
<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/anesth/cv/>
- (8) 九州大学第三内科肝臓研究室 IVHカテーテル挿入マニュアル
http://www.med.kyushu-u.ac.jp/intmed3/hepa/d_catheter.pdf
- (9) 自治医科大学医療安全対策部 中心静脈カテーテル挿入マニュアル
<http://www.jichi.ac.jp/anzen/sensim.pdf>

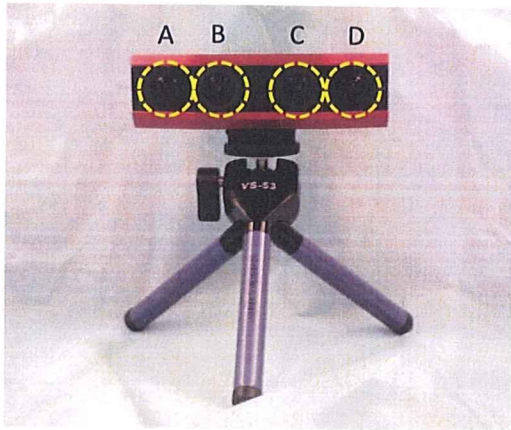


Fig.1 ステレオカメラ

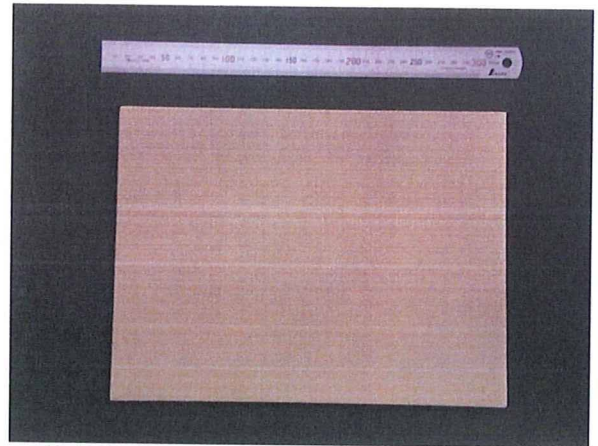


Fig.4 計測対象とした平板

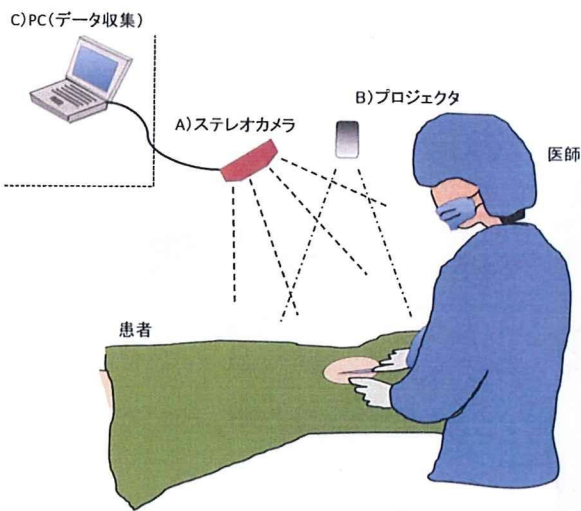


Fig.2 手術室での機器の配置イメージ

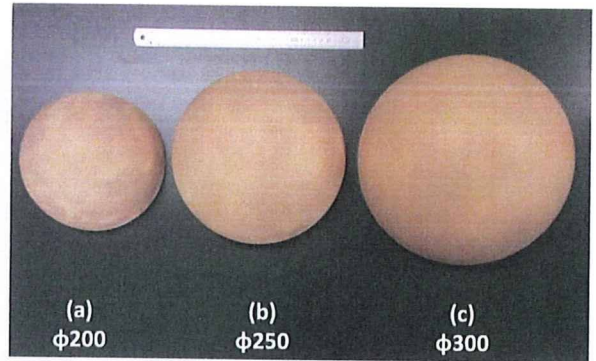


Fig.5 計測対象とした球

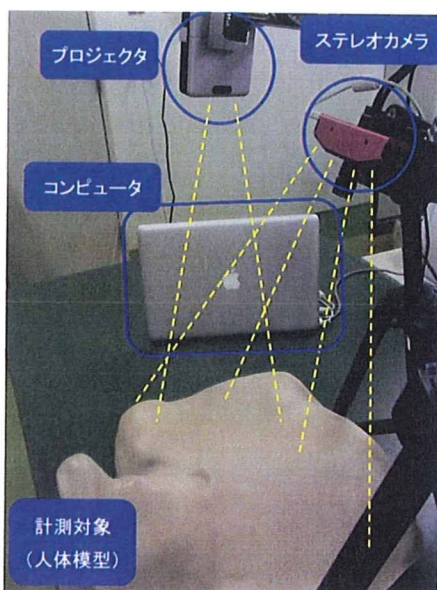


Fig.3 実験室環境での機器の配置

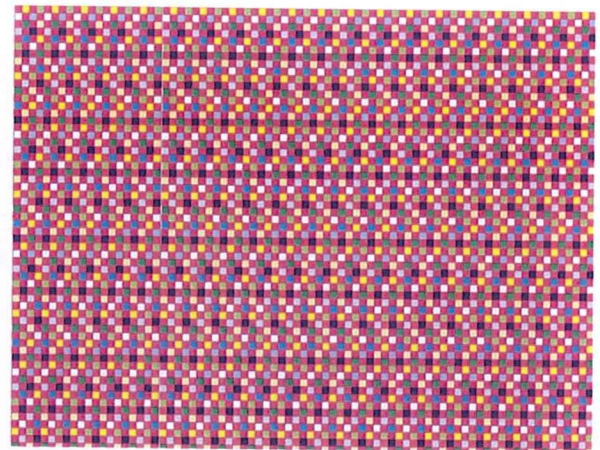


Fig.6 投影したグリッドパターン

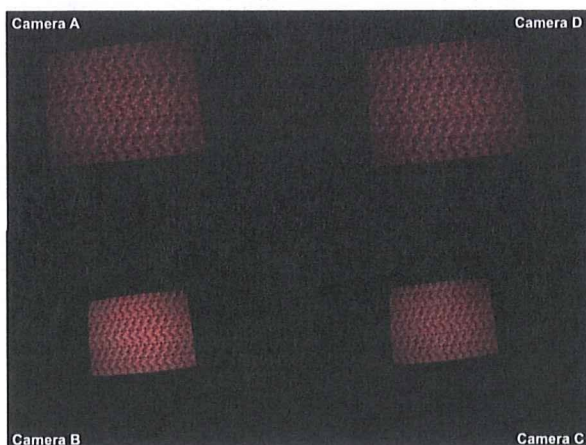


Fig.7 平板のカラー画像

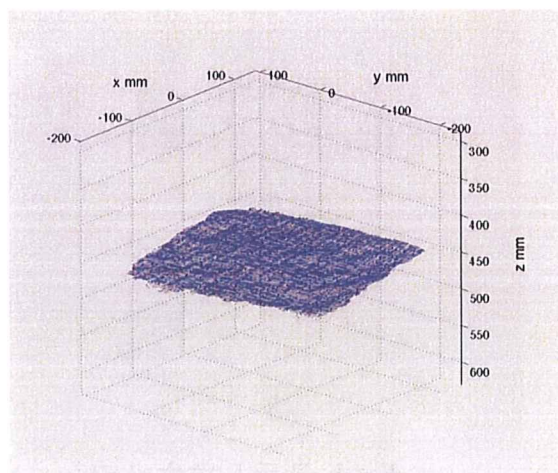


Fig.10 平板の三次元座標値計測結果

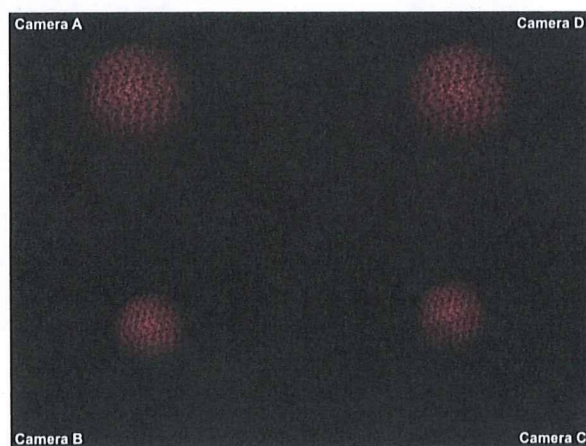


Fig.8 半球のカラー画像

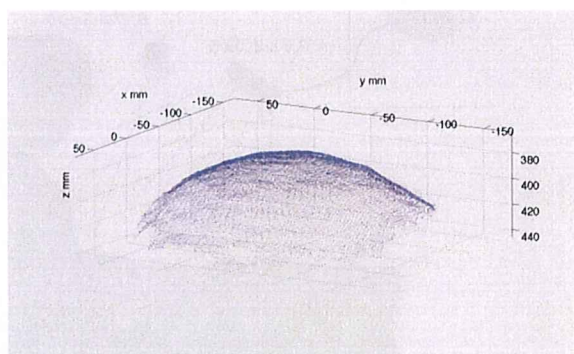


Fig.11 半球の三次元座標値計測結果
($\phi 250$)

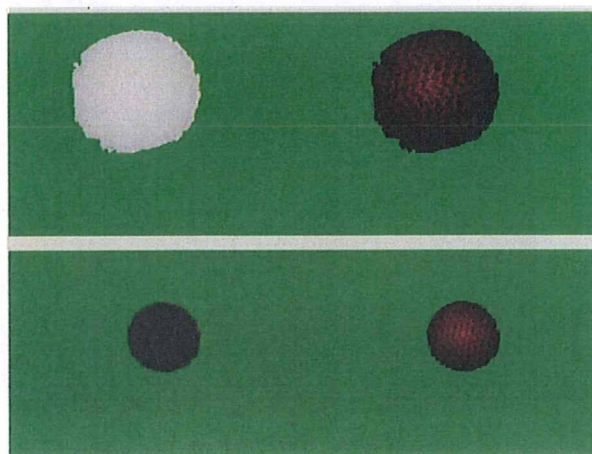


Fig.9 半球の距離画像とカラー画像

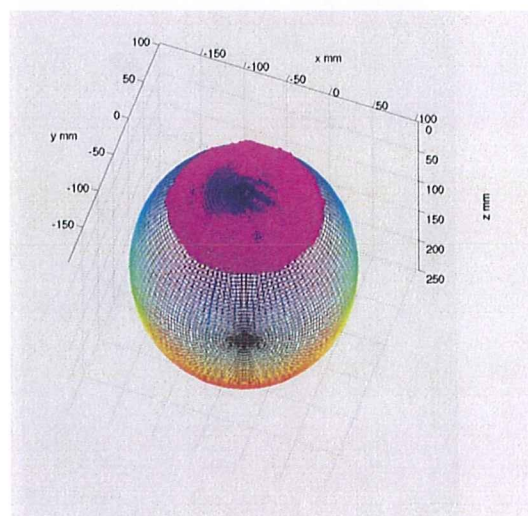


Fig.12 半球の計測値と真値との比較
($\phi 250$)

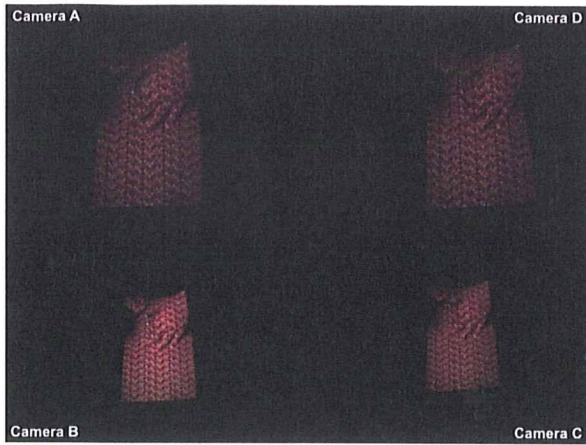


Fig.13 人体模型へのダイレータ挿入時のカラー画像

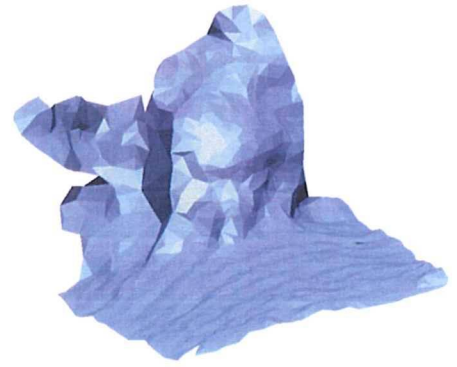


Fig.15 人体模型へのダイレータ挿入時のポリゴンデータ

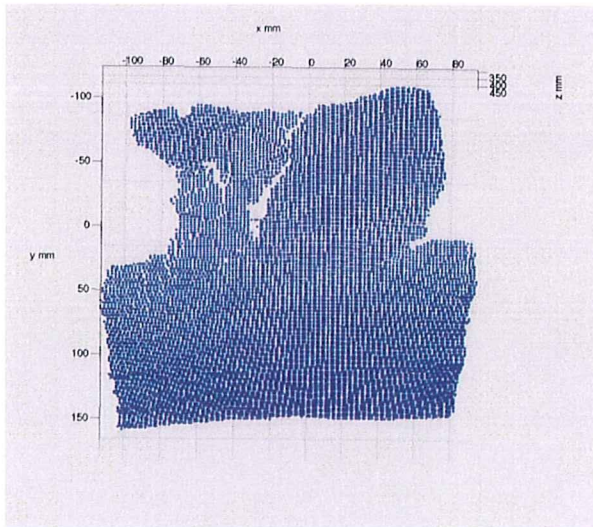


Fig.14 人体模型へのダイレータ挿入時の三次元座標値計測結果

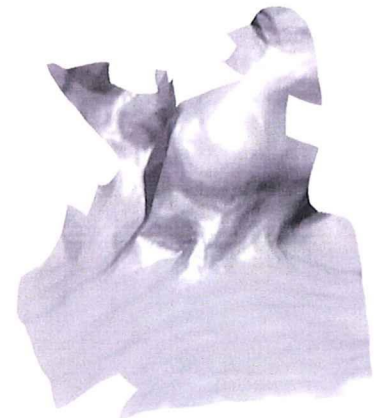


Fig.16 人体模型へのダイレータ挿入時のポリゴンスムージングデータ

1 1. ヒト単球由来細胞などによるアレルギーの
リスクアセスメント手法開発

加藤 玲子

医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究
—ヒト単球由来細胞などによるアレルギーのリスクアセスメント手法開発—

分担研究者 加藤玲子（鄭淑連） 国立医薬品食品衛生研究所療品部

研究要旨

近年、化学物質や医療機器などの安全性評価における動物実験をその代替試験で行うことが推奨されるようになってきており、in vitro での評価法の開発が急務であるが、医療機器および材料のアレルギー性を評価する in vitro の評価法は未だに確立されていない。本研究は医療機器におけるアレルギー性に対する in vitro でのリスクアセスメント手法開発を目的としている。前年度までは医用材料として使用される可能性があるポリマーの感差性の評価において、in vitro の評価法である human Cell Line Activation Test (h-CLAT) と in vivo 評価法の Local Lymph Node Assay (LLNA) の間で相関があるかの検証を行い、両者の結果に相関がある傾向があることを報告した。

一方、ポリマーの合成の際、触媒としてジブチルスズ化合物やオクチルスズ等の有機スズ化合物用いられている場合があり、その残留物が生体に悪影響を与える報告があることから、今年度はジブチルスズ化合物の不純物として含有するおそれのあるトリブチルスズ化合物に焦点をあて、h-CLAT と LLNA の比較実験を行ったので報告する。

A. 研究目的

これまでに皮膚アレルギー性を評価する皮膚感作性評価法 (Skin sensitization test) としては主に Guinea Pig Maximization Test (GPMT) や Local Lymph Node Assay (LLNA) が使用されてきている。しかしながら近年、動物愛護の観点から動物実験の代替法の確立が望まれており、国際的にも種々の in vitro 評価法の開発が進められてきている。

human Cell Line Activation Test (h-CLAT) は、日本の化粧品会社を中心に開発された in vitro 評価法である。この方法は感作誘導時に抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞が活性

化することが重要な役割を果たしていることに着目し、ランゲルハンス細胞と性質の似たヒトの単球系白血病細胞株である THP-1 を用い、活性化時に発現の上昇がみられる CD86 および CD54 の発現変化を指標に皮膚アレルギー性物質を評価する方法として開発された評価法である。我々はこの方法を医療機器および医用材料のアレルギーのリスクアセスメントに適応出来るかを検討するため、昨年度までは医用材料として使用されるポリマーを対象として検討してきた。今年度はポリマー合成の際、重合触媒として用いられるジブチルスズの不純物として混在している可能性があるトリ

ブチルスズに着目し h-CLAT で評価できるかの検討をおこなった。トリブチルスズは有機スズ化合物の一種であり環境科学物質の一つであるが、近年トリブチルスズが T リンパ球を Th2 細胞へシフト誘導するとの報告がなされている。一方、Th1 と Th2 のインバランス状態がアレルギーを引き起こすと考えられていることからトリブチルスズがアレルギーの発症に関与している可能性が考えられる。しかしながら、感作誘導時におけるトリブチルスズの影響については報告がないことから、h-CLAT での検討をおこなうことにした。さらに LLNA でのトリブチルスズの感差性評価の報告もないことから、LLNA での解析もおこない、両者の結果を比較検討したので報告する。

B. 研究方法

試験物質

Tributyltin (IV) chloraide : 塩化トリブチルスズ (Wako)

1: h-CLAT

細胞

THP-1 細胞は American Type Culture Collection (ATCC) から購入し、RPMI-1640 (GIBCO) 培地に 10% の fetal bovine serum (FBS) と 0.05mM の 2-mercaptoethanol および penicillin/streptomycin を添加し培養した。実験には培養を始めて 2 週間後から 2 月以内の細胞を用いた。さらに実験に使用

する際は前培養として THP-1 を $0.1-0.2 \times 10^6$ cells/ml で播種し、48 時間あるいは 72 時間培養した。なお、前培養終了時の細胞濃度は 1×10^6 cells/ml 以上にならないようにした。

a) 濃度設定試験

濃度設定試験をおこなうにあたり、V79 コロニーアッセイにおいて、塩化トリブチルスズの IC₅₀ が 10- 50 ng/ml の範囲であったことから、その濃度を参考にして DMSO を用いて 500 μ g/ml になるように溶解し、最高濃度の stock solution とした。最高濃度溶液から公比 2 で 8 濃度希釈系列で溶媒に希釈して各 stock solution を作製し、その各 stock solution を RPMI-1640 で 250 倍希釈して working solution を作製した。細胞を処理する際は、細胞浮遊液と同量の working solution を添加した。したがって、最終的には各 stock solution の 500 倍希釈濃度で細胞を処理した。

陽性対照である 2,4-Dinitrochlorobenzene (DNCB, Alderich) は Dimethyl Sulfoxide (DMSO, Sigma) に 2 mg/ml になるよう溶解し、stock solution をとした。

平底 96 well プレートに THP-1 細胞浮遊液 2×10^6 cells/ml を 80ul/well で播種し各濃度希釈系列の working solution の 80ul を添加し、CO₂ incubator で 24 時間培養した。

培養後は V 型の 96 well プレートに細胞を移し、700 \times g で 3 分遠心して細胞を回収し、FACS buffer (PBS+0.1%BSA) に懸濁した。DB