

図 4 不均一な組織形状モデルと歪分布  
 A : 組織の厚み分布. B : 組織の有限要素モデル (心内膜側から見た図). C : 組織モデルへの 10% 伸展に対する歪分布

Fig. 4 Heterogeneous morphology in cardiac tissue model and its strain distribution.  
 A : A representative case of wall thickness distribution (laser-scanned data). B : Schematic presentation of the simulation model based on finite element method.  
 C : Strain distribution in response to 10% of global stretch to the tissue model.

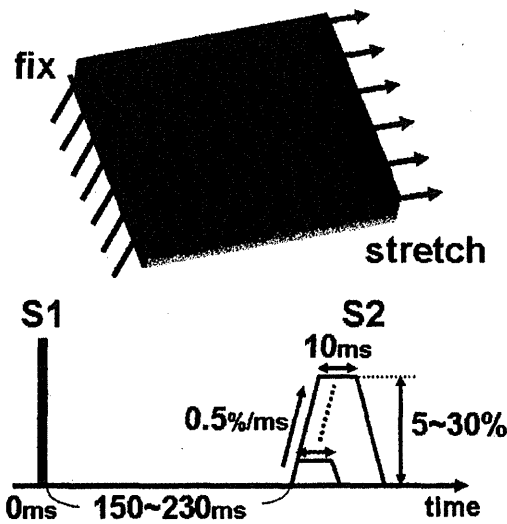


図 5 解析条件  
 A : 心内膜側から見て, 左端を固定し, 右端から伸展刺激を与えた. 伸展刺激 (S2) を電気刺激 (S1) 後の様々なタイミング (coupling interval) で与えた.

Fig. 5 Simulation protocol.  
 A : The left-side of the edge of the 3-D tissue model was fixed (hatched lines) and the other side of the edge was stretched as indicated by arrows according to the protocol (inset) (seen from the endocardium). Stretch (S2) was applied after the preceding electrical stimulus (S1).

ルの不整脈に至るかを明らかにするために, ウサギ右室の動脈灌流組織標本を用いた実験とコンピュータシミュレーションを組み合わせた医工学的アプローチにより検討した. 実験においては膜電位分布と歪分布を同時に計測し, 組織における興奮の発生パターンと歪分布との関係を明らかにした. さらに, 厚み形状に基づいた数理組織標本モデルによるシミュレーションから, 厚みの不均一性によって歪の不均一性が発生すること, また, 中程度の伸展刺激時に生じる局所からの興奮が致死的不整脈に発展する可能性を示した.

4.1 伸展時の光学的膜電位マッピング

光学的膜電位マッピングはその高い空間解像度から不整脈研究に広く利用されているが, 多くの研究では機械的あるいは薬剤により心臓の動きを停止させて計測が行われてきた [21, 22]. その理由は, 心臓の動きにより蛍光強度が変化すること, また, 輝点の位置がずれることにより各点の時系列な膜電位算出が難しくなることである. 本研究では, 2つの方法により, 心臓 (心筋組織) の動きにより生じるアーチファクトを除去し, 心筋伸展時の組織表面各点の膜電位の経時変化を正確に算出することを可能にした. まず, 光路方向の動きによる光強度の振れ (モーションアーチファクト) を 2 波長の蛍光強度の比を計算することにより除去した. 次に, ピーズマーカの動きを追跡して

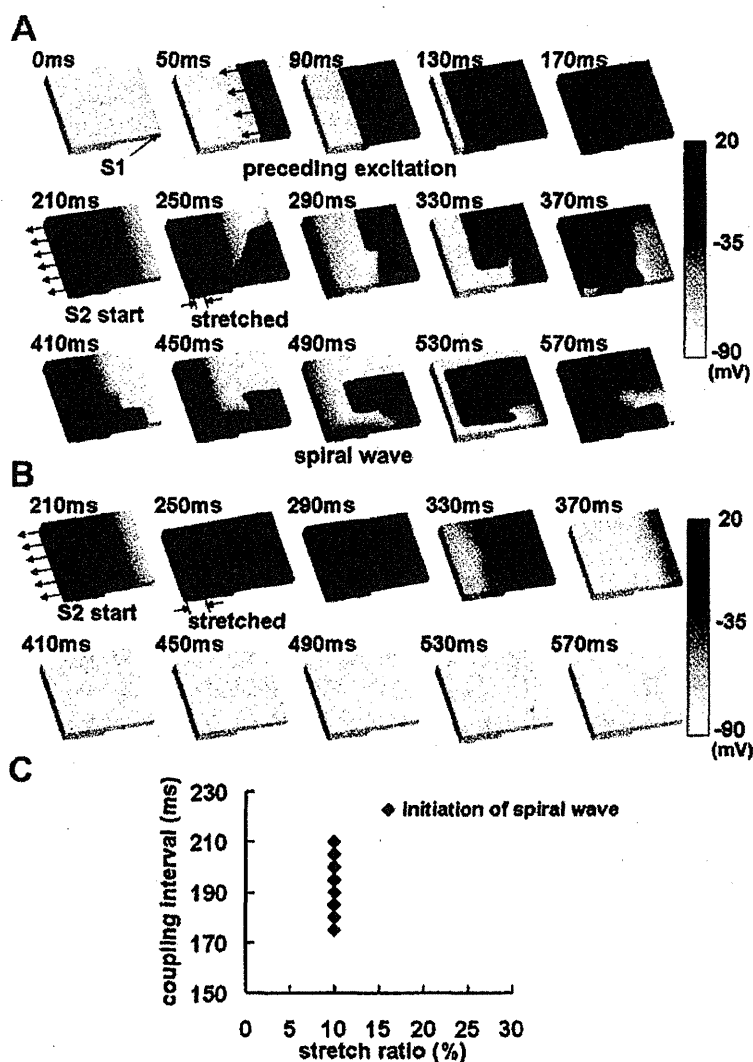


図6 伸展による致命的不整脈誘発のシミュレーション  
 A：中程度の伸展刺激（10%）に対する組織モデルの応答。B：大きな伸展刺激（20%）に対する組織モデルの応答。C：伸展率と伸展タイミングに対するスパイラル・ウェーブ誘発の有無。

Fig. 6 Simulation of stretch-induced fatal arrhythmia.  
 A : Excitation of the tissue model in response to intermediate (10%) stretch. B : The response to a large (20%) stretch (both A and B are seen from the epicardium). C : Initiation of spiral wave formation in accordance with stretch ratio and/or coupling interval.

アフィン行列を求めることにより、伸展時あるいは収縮時の組織各点の位置を参照配置に座標変換することを可能とし、膜電位の連続した変化を算出することに成功している。図2Aに見られるように、これらの方法によった再構築された伸展による活動電位は、ガラス電極を用いて測定した活動電位波形と同様のものであった。Fascianoらはカエルの組織標本に対して一軸伸展を加え、そのときの局所の電気活動を2つのガラス電極を用いて測定しているが[23]、計測点が2点に限られるため、伸展時の詳細な興奮パターンを知ることはできない。これに対し、我々の開発した光学的膜電位マッピング法は哺乳動物の組織標本において伸展時のより詳細な膜電位マッピングを可能にした。

#### 4.2 不均一な組織形状による細胞応答の修飾

Zengらはラット単離心筋細胞において、ガラス管を用いた吸引による伸展時に細胞内へ流入する電流量を測定し、またそれらがガドリニウムにより阻害されることを確認している[24]。彼らはまた、10%の伸展によって心筋細胞の興奮が発生することも報告している。この興奮閾値については研究によってばらつきがあるが、ラット (> 20%) [25, 26]、モルモット (20~25%) [27]、カエル (15%) [28]の単離心筋細胞などの報告がある。今回の組織レベルの実験で確認された局所歪に対する興奮確率の曲線 (図3A)では、非興奮から興奮への遷移が上記の細胞レベルの実験と同程度の範囲で起きていることが確認でき

た。我々はさらに組織標本を用いた実験から、伸展刺激と興奮パターンについて興味深い関係を得た。すなわち組織全体に均一な伸展刺激を加えているにも関わらず、興奮はほとんどの場合局所の歪の大きな箇所から生じ、膜電位の反応は不均一になることが示された (図 2B)。コンピュータシミュレーションから、そのような歪の不均一性は不均一な組織形状に由来し、興奮は厚みの薄い箇所から生じていることも示された (図 5A)。これまでの MEF に関するシミュレーションでは、MEF だけを考慮して興奮収縮連関まではモデルに組み入れられていなかったが [29, 30]、近年、Nash らが不整脈時の心臓の機械現象と電気現象を結びつける手法を提案した [31]。しかしながら、この手法では、電気現象モデルとして FitzHugh-Nagumo モデルを使用しており、多くの生理学的詳細が考慮されていない。本研究では、生理学的な詳細を組み入れた電気-機械統合型モデルによるシミュレーションに成功している。

以上から、我々は機械的伸展刺激に対する致死的不整脈誘発の機序として次のように考察した。すなわち、(1) 心筋組織厚みの不均一性が (2) SACs が活性化される部位と活性化されない部位の不均一性を生み (3) 組織内に興奮領域の端点をもつような局所的興奮断片を発生させ (4) それを持続的なスパイラル・ウェイブに発展すると考える。(1) から (2) への繋がり、組織厚みの薄い箇所歪が大きいというシミュレーション結果 (図 4) と、歪の大きな箇所膜電位変化が大きいという実験結果 (図 2A) から示されている。また、(2) から (3) については、局所的な歪の大きな箇所から興奮が誘発され (図 2B 上段) これ、先行興奮と干渉して端点をもつ興奮断片に発展するが、この発展するか否かは組織形状に大きく依存する。本シミュレーションのように先行興奮が組織を右から左に伝播する際には、伸展により組織下左部から誘発される局所興奮は、不応期による左方への伝播が障害され、上方にのみ伝播することにより興奮断片が発生する。すなわち、先行興奮波が水平方向に伝播する場合においては、上下での不均一な組織構造が興奮断片誘発の条件となり、逆に垂直方向に伝播する場合は、左右での不均一性がその条件になると考えられる。(3) で発生した興奮断片が (4) の持続的なスパイラル・ウェイブに発展するか否かは、組織サイズや活動電位持続時間 (action potential duration; APD) に大きく依存する。組織サイズについては、マウスの心臓を用いた実験から 100 mm<sup>2</sup> 以下の小さな組織でも持続的なスパイラル・ウェイブが生じることが確認されており [32]、またシミュレーションによる研究から、コアよりも僅かに大きな組織サイズでスパイラル・ウェイブが持続することが示唆されている [33]。このことから、本実験及びシミュレーションの組織サイズは持続的なスパイラルの基盤として成立すると考えられる。また、コアの安定性には APD restitution curve の傾きが重要であるとされるが

[34]、機械的伸展がこれに与える影響として、これまでにブタの心臓において、一時的な大動脈閉塞が APD restitution curve の傾きを増加させると報告されている [35]。このことから、機械的伸展負荷が増大することにより、局所から生じるスパイラル・ウェイブが分裂し、心室細動の本態とされる multiple wavelet に発展する可能性も示唆される。しかしながら、この multiple wavelet が発生するには、単一スパイラル・ウェイブの持続に必要な組織長の 6 倍の大きさが必要であるとされており [36]、本研究の組織サイズで multiple wavelet が生じるかは今後検討すべきところである。

我々はさらにシミュレーションを進め、大きな伸展よりむしろ中程度の伸展が大きな膜電位反応の不均一性をもたらしその結果生じる局所からの興奮が、スパイラル・リエントリに進展することを示した (図 6B)。

シミュレーションの解析条件と同様に、組織右端に電極を貼り付けて電気刺激 (S1) を与え、S1-S2 間隔を 190, 200, 210, 220 msec の 4 つの条件で、10, 15, 20% 伸展刺激に対する心筋組織の膜電位計測を試みた (データは提示していない)。しかしながら、持続的なスパイラル・ウェイブを観察するには至らなかった。右室組織に直接刺激電極を差しこみながら繰り返し伸展刺激を行うと次第に電極周辺から組織が傷んでくるため、実験ではシミュレーションのように様々な条件で網羅的に調べることができなかった。シミュレーション結果 (図 6C) から示唆されるように、スパイラル・ウェイブは非常に狭い範囲の伸展率でのみ誘発される。実験での粗い調査では誘発条件に合致する状況を再現することができなかったため、スパイラル・ウェイブが誘発されなかったと推測される。

#### 4.3 臨床的意義

中程度の機械的刺激が心室壁に加わった際に、厚みの薄い局所から興奮が誘発され、さらに他からの電氣的興奮など別の条件が加わると、その伸展による興奮は致死的不整脈に発展し得る。興味深いことに、Link らはブタの胸部打撲による心臓震盪の実験で、心室細動の誘発率が中程度の胸部打撃時に最大になることを示しているが [5]、これまでこれが何故起きるのかは説明できていなかった。我々の報告から、不均一な組織構造が組織に一樣に加えられた中程度の機械的刺激を修飾して局所からの興奮を誘発し、それが心臓震盪の発生機序に関与しているのではないかと考えられる。

心室壁の不均一な構造は陳旧性心筋梗塞における不整脈の発生にも関与しているのではないかと考えられる。Bogen らは心筋梗塞後の菲薄化した梗塞部と健常部の境界面に大きな機械的負荷がかかると報告しており [37]、さらに Josephson らはこれら境界面が不整脈発生の起点となっていると報告している [38]。臨床例においても、電気生理学検査で心室頻拍が誘発される確率は心室瘤のある症

例で有意に高く、さらにこの誘発率は予後にも関係していると Iesaka らにより報告されている [39]。また、Calkins らは、心室の拡張による不応期の短縮は健常部より梗塞部で大きいとしており、またこのような現象は完全に線維化した部分では起こらず、梗塞部位における心筋細胞の残った部分で顕著であるとしており [40]、残存心筋細胞の SACs の影響が強く示唆される。以上の観点から、陳旧性心筋梗塞の病態においては、収縮期の心内圧の増加は菲薄化した機能的な境界部位の心筋を大きく伸展させ、不整脈誘発を促進させている可能性がある。

いずれの場合においても、不均一な組織構造が心内圧の上昇による心臓全体の伸展を修飾することによって不均一な歪分布を生み、MEF を通して、不整脈の発生基盤となる電気的不均一性を生むのではないかと考えられる。

### 5. 課題とまとめ

扁平な組織標本を使用することによって局所の歪を容易に評価することが可能になるが、これらの歪みを直接 *in vivo* での圧容積負荷や胸部刺激による心室壁の変形につなげることは難しい。しかしながら、*in vivo* における膜電位計測は困難であるという問題も存在し、より高度な膜電位測定技術が必要とされる。シミュレーションにおいては、Kohl らの SAC モデルを採用したが [18]、このモデルでは SACs のコンダクタンスは細胞長軸方向の伸展率に対する関数としてのみモデル化されている。現在のところ、細胞短軸方向の伸展に対する SACs の応答は不明であり、MEF の機序とそれに関係する不整脈について、より詳細な研究が必要であると考えられる。

まとめとして、本研究では心室組織を用いた実験とシミュレーションを組み合わせたことによって機械的刺激により誘発される不整脈の発生機序を検討した。組織への一様な伸展刺激は、不均一な組織形状により修飾されて、不均一な興奮を生むことが確認された。特に中程度の伸展刺激時にはこの効果が顕著となり局所からの興奮誘発が確認され、それが致死的な不整脈に発展することが示唆された。

**謝辞** 本研究は、科学研究費 (18650129)、厚生労働科学研究費 (医療機器開発推進研究事業)、日本学術振興会特別研究員奨励費、財団法人日本心臓財団若年研究者研究奨励費による助成の下で行われた。

### 文 献

1. Lab MJ: Mechanoelectric feedback (transduction) in heart: concepts and implications. *Cardiovasc Res.* **32** (1): 3-14, 1996.
2. Dean JW, Lab MJ: Arrhythmia in heart failure: role of mechanically induced changes in electrophysiology. *Lancet.* **1** (8650): 1309-1312, 1989.
3. Goldstein S: Toward a new understanding of the mechanism and prevention of sudden death in coronary heart disease. *Circulation.* **82** (1): 284-288, 1990.
4. Coronel R, Wilms-Schopman FJ, deGroot JR: Origin of ischemia-induced phase 1b ventricular arrhythmias in pig hearts. *J Am Coll Cardiol.* **39** (1): 166-176, 2002.
5. Link MS, Maron BJ, Wang PJ, VanderBrink BA, Zhu W, Estes NA, 3rd: Upper and lower limits of vulnerability to sudden arrhythmic death with chest-wall impact (commotio cordis). *J Am Coll Cardiol.* **41** (1): 99-104, 2003.
6. Chen RL, Penny DJ, Greve G, Lab MJ: Stretch-induced regional mechanoelectric dispersion and arrhythmia in the right ventricle of anesthetized lambs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **286** (3): H1008-1014, 2004.
7. Hansen DE, Craig CS, Hondeghem LM: Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. Evidence for the importance of mechanoelectrical feedback. *Circulation.* **81** (3): 1094-1105, 1990.
8. Lerman BB, Burkhoff D, Yue DT, Franz MR, Sagawa K: Mechanoelectrical feedback: independent role of preload and contractility in modulation of canine ventricular excitability. *J Clin Invest.* **76** (5): 1843-1850, 1985.
9. Hu H, Sachs F: Stretch-activated ion channels in the heart. *J Mol Cell Cardiol.* **29** (6): 1511-1523, 1997.
10. Ruknudin A, Sachs F, Bustamante JO: Stretch-activated ion channels in tissue-cultured chick heart. *Am J Physiol.* **264** (3 Pt 2): H960-972, 1993.
11. White E: Length-dependent mechanisms in single cardiac cells. *Exp Physiol.* **81** (6): 885-897, 1996.
12. Zabel M, Koller BS, Sachs F, Franz MR: Stretch-induced voltage changes in the isolated beating heart: importance of the timing of stretch and implications for stretch-activated ion channels. *Cardiovasc Res.* **32** (1): 120-130, 1996.
13. Inagaki M, Hidaka I, Aiba T, Tatewaki T, Sunagawa K, Sugimachi M: High resolution optical mapping of cardiac action potentials in freely beating rabbit hearts. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 5. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004, pp. 3578-3580.
14. Hirabayashi S, Inagaki M, Hisada T: Effects of wall stress on the dynamics of ventricular fibrillation: A simulation study using a dynamic mechanoelectric model of ventricular tissue. *J Cardiovasc Electrophysiol.* **19** (7): 730-739.
15. Faber GM, Rudy Y: Action potential and contractility changes in  $[Na^+]_i$  overloaded cardiac myocytes: a simulation study. *Biophys J.* **78** (5): 2392-2404, 2000.
16. Luo CH, Rudy Y: A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res.* **74** (6): 1071-1096, 1994.
17. Holden AV, Panfilov AV: *Modeling Propagation in Excitable Media*, Wiley, Chichester, 1997, pp. 65-99.
18. Kohl P, Day K, Noble D: Cellular mechanisms of cardiac mechano-electric feedback in a mathematical model. *Can J Cardiol.* **14** (1): 111-119, 1998.
19. Negroni JA, Lascano EC: A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. *J Mol Cell Cardiol.* **28** (5): 915-929, 1996.
20. Lin DH, Yin FC: A multiaxial constitutive law for mammalian left ventricular myocardium in steady-state barium contracture or tetanus. *J Biomech Eng.* **120** (4):

- 504-517, 1998.
21. Efimov IR, Huang DT, Rendt JM, Salama G: Optical mapping of repolarization and refractoriness from intact hearts. *Circulation*. **90**(3): 1469-1480, 1994.
  22. Wang NC, Lee MH, Ohara T, Okuyama Y, Fishbein GA, Lin SF, Karagueuzian HS, Chen PS: Optical mapping of ventricular defibrillation in isolated swine right ventricles: demonstration of a postshock isoelectric window after near-threshold defibrillation shocks. *Circulation*. **104**(2): 227-233, 2001.
  23. Fasciano RW 2nd, Tung L: Factors governing mechanical stimulation in frog hearts. *Am J Physiol*. **277**(6 Pt 2): H2311-2320, 1999.
  24. Zeng T, Bett GC, Sachs F: Stretch-activated whole cell currents in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **278**(2): H548-557, 2000.
  25. Nishimura S, Kawai Y, Nakajima T, Hosoya Y, Fujita H, Katoh M, Yamashita H, Nagai R, Sugiura S: Membrane potential of rat ventricular myocytes responds to axial stretch in phase, amplitude and speed-dependent manners. *Cardiovasc Res*. **72**(3): 403-411, 2006.
  26. Nishimura S, Seo K, Nagasaki M, Hosoya Y, Yamashita H, Fujita H, Nagai R, Sugiura S: Responses of single-ventricular myocytes to dynamic axial stretching. *Prog Biophys Mol Biol*. **97**(2-3): 282-297, 2008.
  27. Kamkin A, Kiseleva I, Isenberg G: Stretch-activated currents in ventricular myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovasc Res*. **48**(3): 409-420, 2000.
  28. Tung L, Sliz N, Mulligan MR: Influence of electrical axis of stimulation on excitation of cardiac muscle cells. *Circ Res*. **69**(3): 722-730, 1991.
  29. Garry A, Kohl P: Mechanical induction of arrhythmias during ventricular repolarization: modeling cellular mechanisms and their interaction in two dimensions. *Ann N Y Acad Sci*. **1015**: 133-143, 2004.
  30. Vetter FJ, McCulloch AD: Mechanoelectric feedback in a model of the passively inflated left ventricle. *Annals of Biomedical Engineering*. **29**(5): 414-426, 2001.
  31. Nash MP, Panfilov AV: Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias. *Prog Biophys Mol Biol*. **85**(2-3): 501-522, 2004.
  32. Vaidya D, Morley GE, Samie FH, Jalife J: Reentry and fibrillation in the mouse heart. A challenge to the critical mass hypothesis. *Circ Res*. **85**(2): 174-181, 1999.
  33. Qu Z: Critical mass hypothesis revisited: role of dynamic wave stability in spontaneous termination of cardiac fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **290**(1): H255-263, 2006.
  34. Qu Z, Xie F, Garfinkel A, Weiss JN: Origins of spiral wave meander and breakup in a two-dimensional cardiac tissue model. *Ann Biomed Eng*. **28**(7): 755-771, 2000.
  35. Horner SM, Dick DJ, Murphy CF, Lab MJ: Cycle length dependence of the electrophysiological effects of increased load on the myocardium. *Circulation*. **94**(5): 1131-1136, 1996.
  36. Winfree AT: Electrical turbulence in three-dimensional heart muscle. *Science*. **266**(5187): 1003-1006, 1994.
  37. Bogen DK, Rabinowitz SA, Needleman A, McMahon TA, Abelmann WH: An analysis of the mechanical disadvantage of myocardial infarction in the canine left ventricle. *Circ Res*. **47**(5): 728-741, 1980.
  38. Josephson ME, Harken AH, Horowitz LN: Endocardial excision: a new surgical technique for the treatment of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation*. **60**(7): 1430-1439, 1979.
  39. Iesaka Y, Nogami A, Aonuma K, Nitta J, Chun YH, Fujiwara H, Hiraoka M: Prognostic significance of sustained monomorphic ventricular tachycardia induced by programmed ventricular stimulation using up to triple extrastimuli in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. **65**(16): 1057-1063, 1990.
  40. Calkins H, Maughan WL, Weisman HF, Sugiura S, Sagawa K, Levine JH: Effect of acute volume load on refractoriness and arrhythmia development in isolated, chronically infarcted canine hearts. *Circulation*. **79**(3): 687-697, 1989.

瀬尾 欣也 (セオ キンヤ)

2004 年大阪大学基礎工学部卒業, 2006 年東京大学大学院新領域創成科学研究科修士課程修了。現在, 東京大学大学院新領域創成科学研究科博士課程に在学中。2008 年より日本学術振興会特別研究員 (DC2)。

専門分野: 心臓生理学, 生体力学。

所属学会: 日本循環器学会, 米国心臓協会 (AHA), 国際心臓研究学会 (ISHR)。

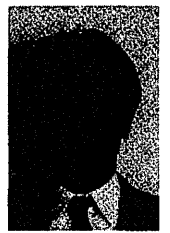


稲垣 正司 (イナガキ マサシ)

1987 年千葉大学医学部卒業。1991 年国立循環器病センター内科心臓部門レジデント, 1996 年国立循環器病センター研究所循環動態機能部研究員を経て, 現在, 国立循環器病センター研究所循環動態機能部室長。

専門分野: 循環器病学, 不整脈学。

所属学会: 日本循環器学会, 日本心電学会, 日本内科学会。



平林 智子 (ヒラバヤシ サトコ)

2003 年東京大学工学部卒業, 2008 年東京大学大学院新領域創成科学研究科博士課程修了。現在, 東京大学大学院新領域創成科学研究科・日本学術振興会特別研究員 (PD)。

専門分野: 有限要素法, 生体力学。

所属学会: 日本機械学会, 日本循環器学会。

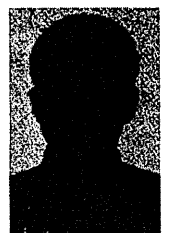


日高 一郎 (ヒダカ イチロウ)

2000 年東京大学大学院教育学研究科博士課程満期退学 (身体教育学)。2001 年国立循環器病センター研究所循環動態機能部流動研究員を経て, 現在, 同研究所派遣研究員 (医療機器センター)。

専門分野: 循環器系モデリング。

所属学会: 日本生体医工学学会。



杉町 勝 (スギマチ マサル)

1984年九州大学医学部卒業。1992年国立循環器病センター研究所循環動態機能部室長を経て、現在、国立循環器病センター研究所循環動態機能部部長、同心臓内科部長併任、大阪大学大学院医学研究科連携大学院教授併任。



専門分野：循環器病学，循環生理学，循環調節，循環バイオニック医学。

所属学会：日本生体医工学会，日本循環器学会，日本内科学会，日本循環制御医学会。

杉浦 清了 (スギウラ セイリョウ)

1982年東京大学医学部卒業。1995年東京大学医学部附属病院助手を経て、2002年より東京大学大学院新領域創成科学研究科教授。



専門分野：心臓病学，心臓生理学，心臓シミュレーション。

所属学会：日本循環器学会，日本心臓病学会，日本生体医工学会，国際心臓研究学会 (ISHR)，Fellow of American Heart Association。

久田 俊明 (ヒサダ トシアキ)

1973年早稲田大学工学部機械工学科卒業，1979年東京大学大学院工学系研究科博士課程修了 (工学博士)。1979年東京大学生産技術研究所助手，1985年東京大学工学部助教授，1988年東京大学先端科学技術研究センター助教授，1993年東京大学工学部教授を経て、現在、東京大学大学院新領域創成科学研究科教授。



専門分野：連続体力学，非線形有限要素法，流体構造連成解析。

所属学会：日本機械学会，日本循環器学会。

●生体医工学シンポジウム 2008 特集●

◆研究◆

Physical Parameter Identification of Uniform Rheological Deformation Based on FE Simulation (1)

[Zhongkui WANG, Kazuki NAMIMA, Shinichi HIRAI]

赤外線モーションセンサを用いた睡眠時体動の評価 (7)

[城 和男・萩原 啓]

脳波計測に基づく仰臥位から坐位への姿勢変化がもたらす脳活性についての研究 (15)

[徳重あつ子・阿曾洋子・伊部亜希・岡 みゆき・片山 恵]

能動的超音波ドップラー法による血流中の栓子と気泡の識別方法の開発. 1

(水流および模擬血流中で超音波を管軸と垂直に照射する実験) (28)

[郡 慎平, 阿部裕一, 松崎尚洋, 田地川 勉, 大場謙吉]

人工弁置換時の最適な大動脈基部形状に関する構造解析

—心拡張期に作用する圧力負荷のみを考慮した構造解析— (36)

[上村匡敬, 田地川 勉, 板東 潔, 桜井 篤, 大場謙吉]

容量型シートセンサを用いた乳児の狭帯域心電図および呼吸情報の簡易的無拘束計測 (42)

[山 芳寛, 植野彰規]

超音波診断シミュレータにおけるアーチファクトの再現 (51)

[箕岡武志, 池田 聖, 井村誠孝, 安室喜弘, 眞鍋佳嗣, 千原國宏]

Application of Pulsed Magnetic Stimulation for Recovery from Muscle Fatigue in Hypokalemic and Normal Wistar Rats (57)

[Atsuo NURUKI, Sei-ichi TSUJIMURA, Hirotaka FURUICHI, Tomoko TAKENAKA, Kazutomo YUNOKUCHI]

Sternberg 課題遂行中の脳波トポグラフィによる認知症早期診断法の予備的研究 (64)

[上床真美, 俣江 忠, 塗木淳夫, 辻村誠一, 湯ノ口万友, 黒野明日嗣]

漸増する水平外乱刺激に対する姿勢応答 (70)

[飯島賢一, 関根正樹, 田村俊世]

機械的伸展に対する心筋組織の膜電位応答とその数理モデルによる不整脈シミュレーション (77)

[瀬尾欣也・稲垣正司・平林智子・日高一郎・杉町 勝・杉浦清了・久田俊明]

人工股関節手術計画における骨盤側および大腿骨側計画の関節機能評価に基づく自動統合法 (88)

[鍵山善之, 高尾正樹, 中本将彦, 菅野伸彦, 吉川秀樹, 大城 理, 多田幸生, 佐藤嘉伸]

◆研究速報◆

残存脳腫瘍に対する磁気センサを用いた新しい腫瘍検出技術の開発 (第一報): マグネタイトカチオニックリボソーム投与の最適化と安全性 (99)

[梶田泰一, 本多裕之, 内山 剛, 加藤竜司, 林 雄一郎, 竹林成典, 夏目敦至, 水野正明, 若林俊彦, 吉田 純]

●リレー随筆

九州大学医学部生命科学科: 医学と生体工学との架け橋 (105)

[飛松省三]

安全に危険を体感する (105)

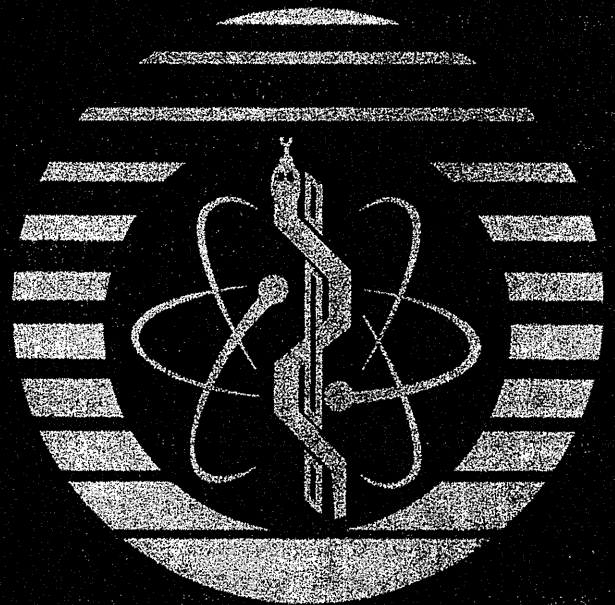
[奥野竜平]

●執筆要項 (106)

日本生体医工

生体医工学

147  
No. 1  
2008



Transactions of

<http://www.jsmbe.or.jp/>

◆ 生体医工学シンポジウム 2008 特集 ◆

◆ 研究 ◆

◆ 研究速報 ◆

● リレー随筆

● 執筆要項



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 2009)

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風溝口病院第四内科
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入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

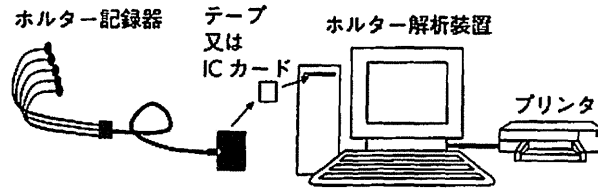
### 1) はじめに

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部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、抜けのない点検、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<sup>21) - 24)</sup>

### ① 負荷心電図記録解析装置

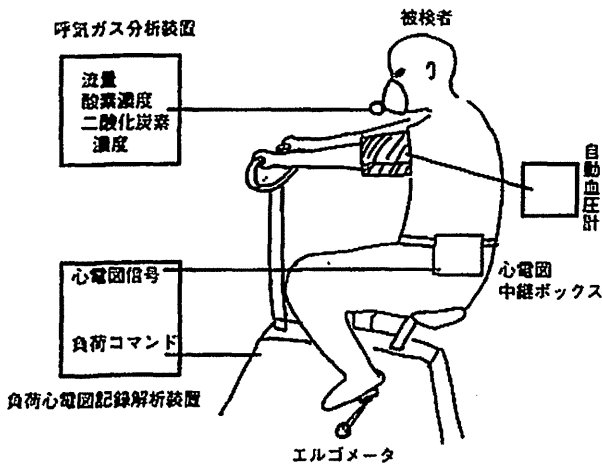
#### 1) はじめに

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



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て使う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誘導心電図とはほぼ同じであるが、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以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			
良 V	清掃 W	交換 P	
不良 F	調整 A	修理修 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									
電 気 接 続	1	電源コードに損害はないか				清 掃	1	走行ベルトとデッキの間に異物が挟まっていないか			
	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					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			
	3	非常停止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			
	4	占用のコンセントに接続しているか				整 頓	1	ドレットミルの周辺に危険物は置いていないか			
	5	供給電源の電圧や電流は規格内か					2	隣接物と十分な距離がとれているか			
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 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 : 連続、間欠 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						緊 急 連 絡 先					
住 所											
〒						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				
	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			
起 動	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		(		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 I		正常状態		(		μA)				
		単一故障状態		(		μA)					
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、被検者が変わるととも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<sup>25), 26)</sup>。

### 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<sup>26)</sup>。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

結果・処置記号		呼吸代謝測定装置 点検記録表				発行No. _____					
A	V	清掃	W	交換	P						
不	良	良	良	良	良						
F	F	A	A	R	R						
施設名		設置場所		御住所 (TEL)		検取印					
型式		本体No.		納入							
				年 月 日		御担当 様					
部位	番号	点検項目		結果	処置	部位	番号	点検項目	結果	処置	
外観	1	紙箱にキズ, 汚れ, 著しい変形が無いこと				フロー センサ 校正	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					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					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/cdである事				ヘルプ ユートリ アル	16	内容が表示される事を確認			
CAL2	4	CAL1: 50±5psi=3.5±0.4kgf/cdである事					17	各肺機能検査の「F1」開始が出来る事			
CAL1 CAL2 減圧弁 の配管 系リー クチェ ック	5	2次バルブを全開にしておき, ポンベの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ベの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。				リモート スタート	18	O <sub>2</sub> アナライザ校正 (B×B) Ambient~16%O <sub>2</sub> ~26%O <sub>2</sub> ~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			
診査用 画面	6	電源電圧: 5/RS, +15V 各±0.5V以内					アナライ ザ校正	19	CO <sub>2</sub> アナライザ校正 (B×B) Ambient~4%CO <sub>2</sub> ~0%CO <sub>2</sub> ~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	Dir出力: F7Shunt 時ゼロ点 Dir=0.0±0.5V以内				20		校正波形が安定している事を確認し印刷する事			
	8	各センサ出力				Physi ocal (B×B)	21	VO <sub>2</sub> 141~155 mL/min 以内 VCO <sub>2</sub> 113~125 mL/min 以内 VT 2.91~3.09 L 以内 RR 10.0~40.0 counts/min 以内			
		フローセンサゼロ点 (フロー校正後): E1=3.200±0.003V以内					安全性	22	接地漏れ電流 正常状態 μA 単一故障状態 μA		
		温度センサ: Temp= (室温/10) ±0.10V以内							外装漏れ電流 正常状態 μA 単一故障状態 μA		
	9	大気圧トランスデューサ: Pbar= (大気圧/10) ±0.03V以内				患者漏れ電流 正常状態 μA 単一故障状態 μA					
		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)									
	10	O <sub>2</sub> 1.2±0.5V以内									
		CO <sub>2</sub> (0.06%時) 0.0±0.5V以内									
	11	ガスアナライザ感度 (F6キー-ON)									
		CAL2 O <sub>2</sub> (Hキー-ON) 1.5±0.5V以内									
CAL2 CO <sub>2</sub> (Hキー-ON) 0.0±0.5V以内											
CAL1 O <sub>2</sub> (Iキー-ON) 0.9±0.5V以内											
12	CAL1 CO <sub>2</sub> (Iキー-ON) 2.5±0.5V以内										
	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 使用	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							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							使用状況				
							使用法: 連続, 同欠				
							使用年数: _____ 年				
							使用者: 看護師, 医師, 技師				
総合判定					特記事項						
<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。											
点検日			作業者		作業者			承認			
年 月 日											
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

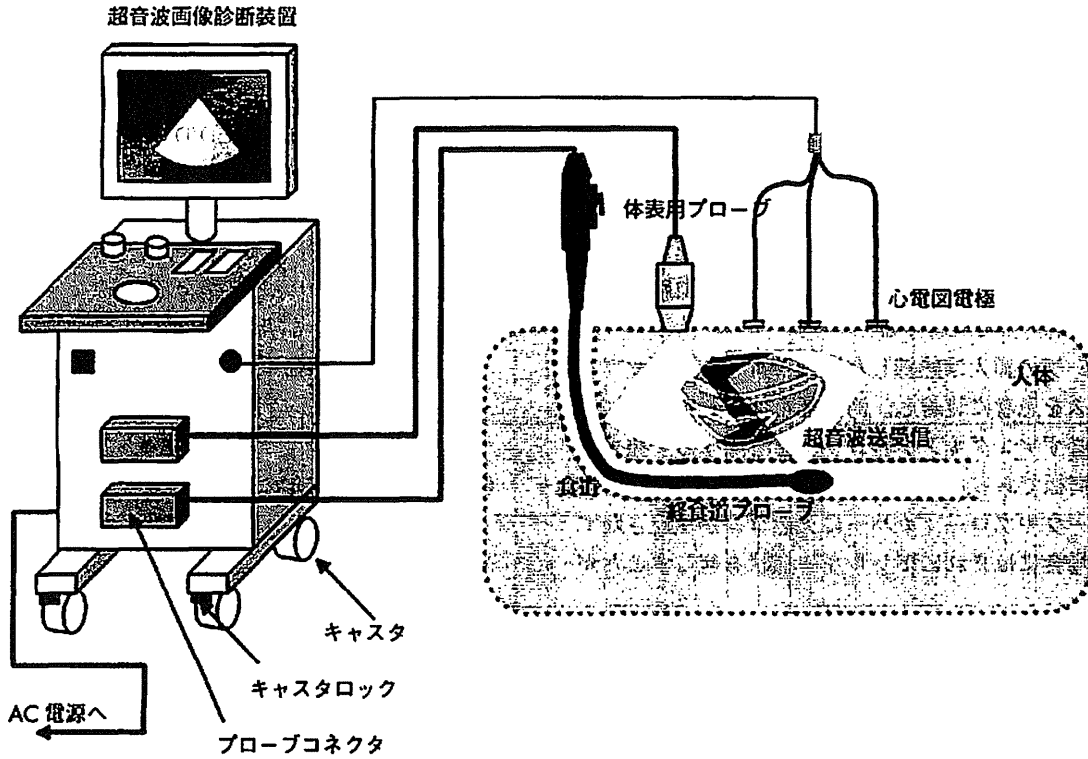
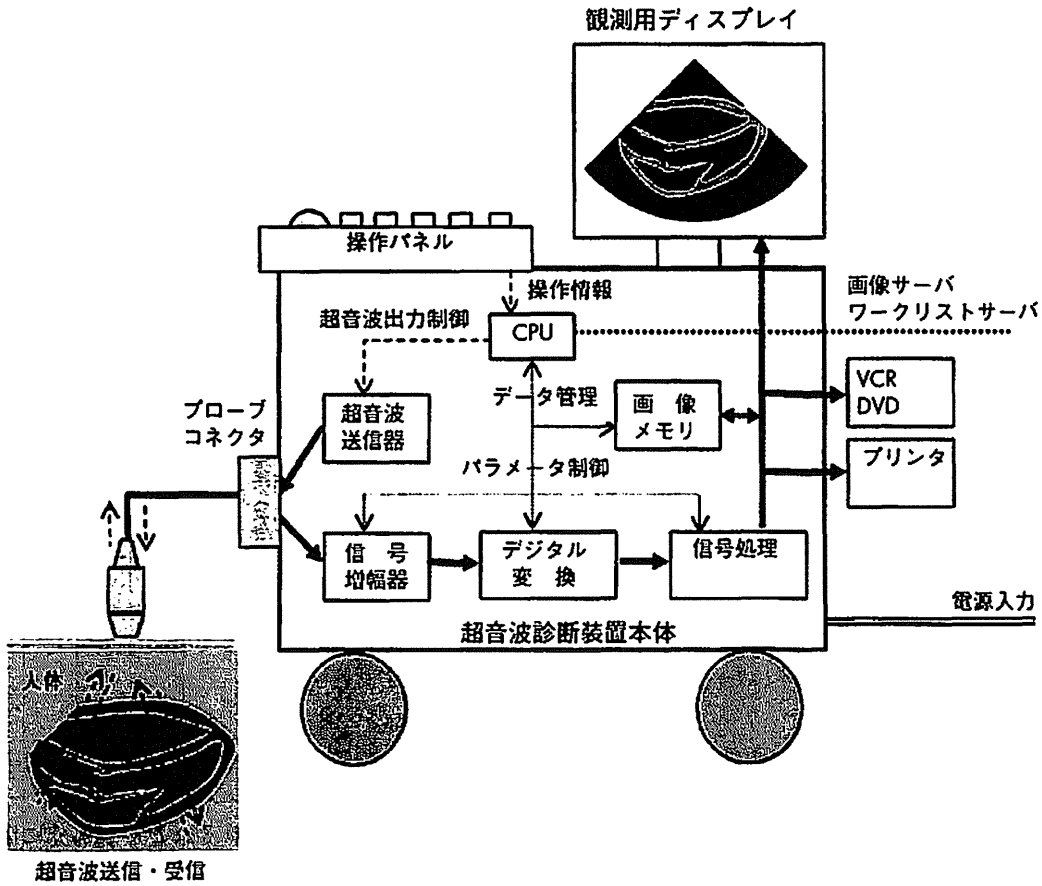


図9 心臓超音波画像診断装置の内部構成



# 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<sup>1-4)</sup>。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<sup>5)</sup>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硫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<sup>6)</sup>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<sup>3)</sup>。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<sup>2)</sup>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)。

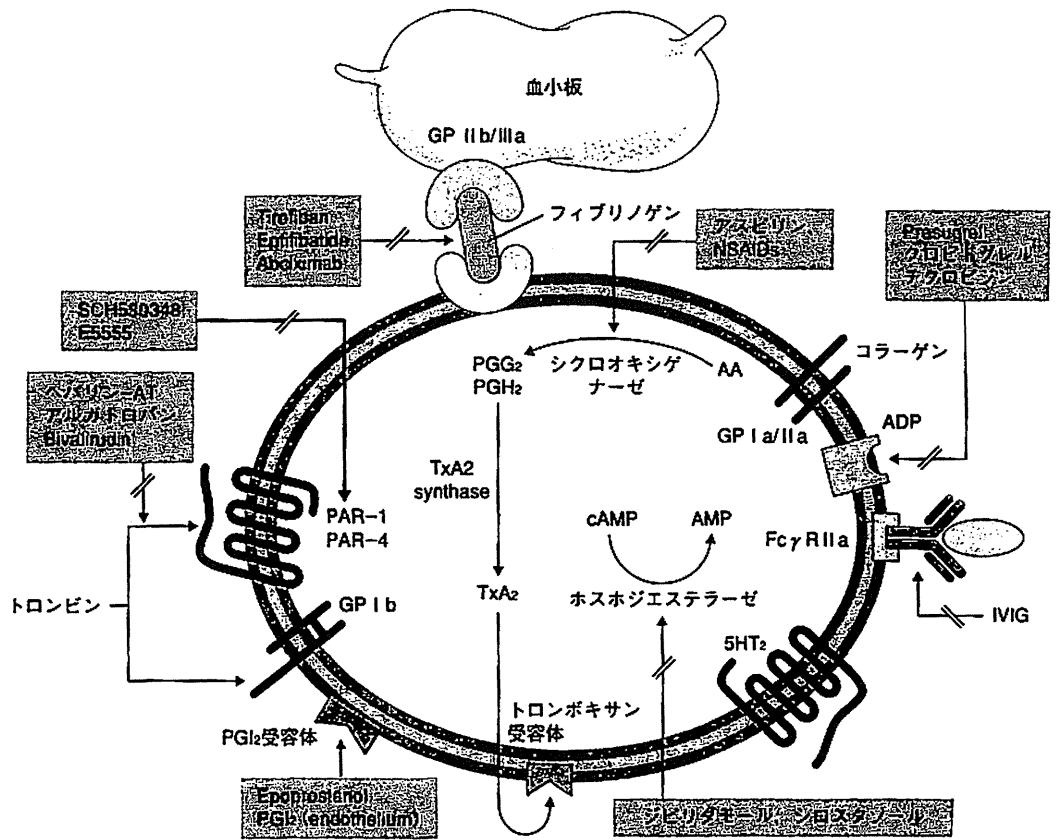
欧米では1995年発売。早期侵襲的治療戦略(early invasive strategy)でPCIを予定する場合クロピドグレルとともに投与することが推奨されている。これらはEPIC<sup>7)</sup>やCAPTUREといったPCIを予定されたACS患者を対象とした試験により30日後のイベント(死亡・心筋梗塞・緊急血行再建)を減少させた成績を基にしているが1990年代前半

識る

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 (JEPPOORT)<sup>8)</sup> 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JEPPOORT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見える。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



抗血小板薬	作用部位
アスピリン	シクロオキシゲナーゼ (COX)
Prasugrel, クロピドグレル, テクロピジン	ADP受容体
ジピリダモール, シロスタゾール	PDE3
Epoprostenol	PGI <sub>2</sub> 受容体
ヘパリン-AT, アルガトロバン, Bivalirudin	トロンビン
トロンビン受容体拮抗薬, SCH530348, E5555	PAR-1
Tirofiban, Eptifibatid, Abciximab	GP IIb/IIIa受容体

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。