

埋め込み型中心静脈ポートシステムの
不具合に関する調査研究

報告書

平成 21 年 3 月

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

安全部 調査分析課

概要

目的	埋め込み型中心静脈ポートシステムが適切に留置された全ての患者を対象に、不具合の発生頻度を推定し、内容を分類・集計すること、およびポート(使用器具)など不具合の発生に影響を及ぼしている因子の探索を行う。また、この調査研究の実施経験を踏まえて、医療機器の不具合の評価体制構築に必要な条件を検討する。
デザイン	多施設共同前向き観察研究
実施体制	<p>【参加施設】(施設代表者)</p> <p>旭川厚生病院 放射線科(齋藤博哉) 北海道大学病院 放射線科(清水 匡) 岩手医科大学 放射線科(曾根美雪) 新潟県立がんセンター新潟病院(関 裕史) 国立がんセンター東病院 放射線部(佐竹光夫) 国立がんセンター中央病院 放射線診断部(荒井保明) 癌研有明病院 画像診断部(松枝 清) 東京慈恵会医科大学 放射線科(貞岡俊一) 静岡県立静岡がんセンター 画像診断科(新楨 剛) 愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR部(稲葉吉隆) たかやすクリニック(高安幸生) 高知県・高知市病院企業団立高知医療センター 放射線療法科(森田荘二郎)</p> <p>【研究代表者】荒井保明(国立がんセンター中央病院 放射線診断部)</p> <p>【症例登録センター】大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)</p> <p>【事務局(データ管理センター)】(独)医薬品医療機器総合機構 安全部 調査分析課</p>
方法	<p>(1) 担当医は、適格症例を症例登録センターにオンライン登録する。(匿名化)</p> <p>(2) 登録後、症例登録センターから事務局に、症例登録番号・登録施設が E-mail により通知される。</p> <p>(3) 事務局は、登録通知の E-mail を受信後、調査票を発行し登録施設へ郵送する。</p> <p>(4) 担当医は登録時、留置時および留置後 1 年間(4 週毎 13 回)、各調査項目について調査し、事務局に FAX にて報告する。</p>
調査項目	<p>登録時:年齢、性別、身長、体重、診断名、合併症 等</p> <p>留置時:留置手技実施日、所要時間、使用器具、合併症、術者の経験症例数 等</p> <p>留置後(13 回):不具合の有無、投与薬剤、管理、患者の転帰 等</p>
結果	<p>有効な登録症例 113 例のうち、留置手技前に不適格性が判明した 1 例を除く 112 例に対して、登録後 2 週間以内にポートシステムが留置された。</p> <p>112 例のうち、52 週まで調査継続し完了したのは 61 例(54.5%)、ポートシステム抜去後再留置により中止 4 例、死亡 25 例、緩和ケアへ移行・転院等により追跡不能 22 例であった。留置日から最終観察日までの観察期間は平均 269.5 日であった。</p> <p>不具合は、13 例(11.6%)に、延べ 21 件、留置日から平均 41.3 日で発生した。</p> <p>試行調査の実施経験から、不具合の評価には留置部位、手技時間、術者の経験症例数等の情報が重要であると考えられた。</p>

略号および用語の定義一覧

略号	正式名称または内容
CPT-11	irinotecan hydrochloride 塩酸イリノテカン(イリノテカン塩酸塩)
CRF	Case Report Form 調査票(症例報告書)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 – December 12, 2003 有害事象共通用語規準v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版 – 2004年10月27日
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group 米国東海岸がん臨床試験グループ
FOLFIRI	infusional 5-FU(5-フルオロウラシル持続静注)、LV(ロイコボリン)、CPT-11(塩酸イリノテカン)の併用療法
FOLFOX	infusional 5-FU(5-フルオロウラシル持続静注)、LV(ロイコボリン)、L-OHP(オキサリプラチン)の併用療法
5-FU	5-fluorouracil 5-フルオロウラシル
INDICE	Internet Data and Information Center for Medical Research インターネット医学研究データセンター
IRB	Institutional Review Board 施設審査委員会
IVR	Interventional Radiology インターベンショナル・ラジオロジー
JIVROSG	Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group 日本腫瘍IVR研究グループ
L-OHP	oxaliplatin オキサリプラチン
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
P.S.	Performance Status ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)のPerformance Statusの日本語訳
UMIN	University Hospital Medical Information Network 大学病院医療情報ネットワーク

目次

1. はじめに.....	1
2. 調査概要.....	1
2.1. 背景.....	1
2.2. 目的	2
2.3. 方法.....	2
2.3.1 調査デザイン	
2.3.2 調査方法	
3. 調査結果.....	9
3.1 対象.....	9
3.1.1 登録症例	
3.1.2 集計対象	
3.2 登録時調査項目	10
3.3 埋め込み型中心静脈ポートシステム留置に関する項目	12
3.3.1 システム留置手技の成否	
3.3.2 アクセス血管とカテーテル先端の位置	
3.3.3 手技の施行状況と術者の経験年数	
3.3.4 使用器具(カテーテルとポート)	
3.3.5 ガイド法	
3.4 埋め込み型中心静脈ポートシステム留置後に関する項目	16
3.4.1 調査の実施状況	
3.4.2 システムの利用状況	
3.4.3 システムの管理	
3.5 埋め込み型中心静脈ポートシステムに関連する不具合	22
3.5.1 不具合の発生状況	
3.5.2 評価項目の解析	
4. 考察.....	32
4.1 調査結果に関する考察.....	32
4.1.1 調査対象について	
4.1.2 報告された不具合について	
4.1.3 評価項目の解析結果について	
4.2 調査の実施体制に関する考察	34
4.2.1 事務手続きについて	
4.2.2 データについて	
5. 医療機器の不具合の評価体制について	34
6. おわりに.....	37

1. はじめに

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の中期計画(平成16～20年度)では、「医療機器の特性から一定の割合で発生する構造上の欠陥とは言えない不具合の発生率を把握し、不具合に関する科学的な評価を実施する体制を構築する」と定められている。この事業計画等について所要の検討を行うため、平成16年度に「医療機器の不具合評価体制に関する検討会」(以下、「検討会」)を設置し、その試行調査として、埋め込み型中心静脈ポートシステムの不具合に関する調査の実施計画を策定した。平成17年度は、本試行調査の具体化に向けて「ポート分科会」を設置し、実施計画書(案)の作成、参加医療機関の選定等の詳細検討を行い、平成18年度より調査研究を開始した。平成20年度は、本調査研究で収集したデータの最終集計・解析を行い、その結果を本報告書にとりまとめたので、以下に報告する。

2. 調査概要

2.1. 背景

埋め込み型中心静脈ポートシステム(以下、「ポートシステム」)は薬剤投与ルート確保の容易さ、薬剤の長時間投与における利便性、患者の日常生活への影響の少なさなどの理由により、外来で化学療法を反復する症例に対し広く用いられている。特に、進行再発結腸直腸がん症例に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)やオキサリプラチン(L-OHP)との併用による5-フルオロウラシル(5-FU)の46時間投与(FOLFIRI、FOLFOX)が標準的治療として導入されて以降、その普及は著しい。しかしながら、本ポートシステムは体内に留置したポート、カテーテルを用いて薬剤を投与する、これまで一般的には行われていなかった治療法であることから、その留置過程、使用過程における種々の不具合が報告されている中で、患者の病態に由来するもの、取扱いに由来するもの、機器自体に由来するものなど複雑な要因により発生しており、その実態はあまり把握されていない。医療機器の不具合は、医薬品の副作用と異なり、医療者の手技や取扱いに関する習熟度や機器の保守・管理の状況等の影響を受けやすく、構造上の欠陥とは言えない不具合が発生しうるといった特性がある。そのため、このような不具合の発生に関する実態把握と、適切かつ迅速に対応できる体制の構築が求められているところである。

現在、薬事法に基づく企業からの不具合報告制度(企業報告)は、あくまで医療機関から情報を知り得た場合に行政に報告するシステムであり、その報告内容や件数は企業の情報収集能力に依存するところが大きい。同じく薬事法に基づく医療機関からの安全性情報報告制度(医療機関報告)についても、医療者自らの手技などが原因と考えられた事例については、報告されない傾向にあると言える。また、薬事法等で定められた報告様式は、個々の機器の特性に応じた様式ではなく、「患者年齢」「性別」等を除き、発生した不具合に関する内容は、報告者の自由な記載を主体としていることから、データベース化による統計的な解析には適さない。このため、これらの報告制度によって収集された不具合情報は、個別評価は可能なものの、自発報告であるため分母情報も不足しており、発生率の把握という意味では限界がある。

以上のことより、PMDAでは試行調査として、ポートシステムの不具合に関する調査研究を実施し、不具合の発生率を把握すると共に、科学的な不具合評価のために必要な要素等について検討することとした。なお、調査の実施にあたっては、日本腫瘍IVR研究グループとの連携のもと実施した(JIVROSG-0605)。

2.2. 目的

本調査研究は、ポートシステムの不具合について発生率を推定し、不具合の内容を分類・集計すること、また、その不具合評価体制構築に必要な条件を把握することを目的とした。また、副次目的として、ポート(使用器具)など不具合の発生に影響を及ぼしている因子の探索を行い、この調査研究の実施経験を踏まえて、医療機器全般のより適切な不具合評価体制の構築に必要な条件を検討することとした。

2.3. 方法

2.3.1 調査デザイン

本調査研究は多施設共同前向き観察研究である。観察・検査については日常診療の範囲内で行った。

2.3.2 調査方法

UMIN に開発を依頼したオンライン症例登録システムが完成後、倫理審査委員会または IRB の承認を受け実施体制が整った施設から、順次、調査を開始した。登録期間(2006 年 11 月～2007 年 3 月)に、12 施設から登録された 113 例を調査対象とした(目標症例数は 100 例と設定)。

データ管理センター(PMDA 安全部調査分析課)は、登録された各症例について症例登録番号が予め印刷された調査票を発行し、参加施設に郵送した。参加施設の担当医は、各症例について留置時および留置後 1 年間の調査を行い、記入した調査票をデータ管理センターに FAX にて送付した(図 2-1)。

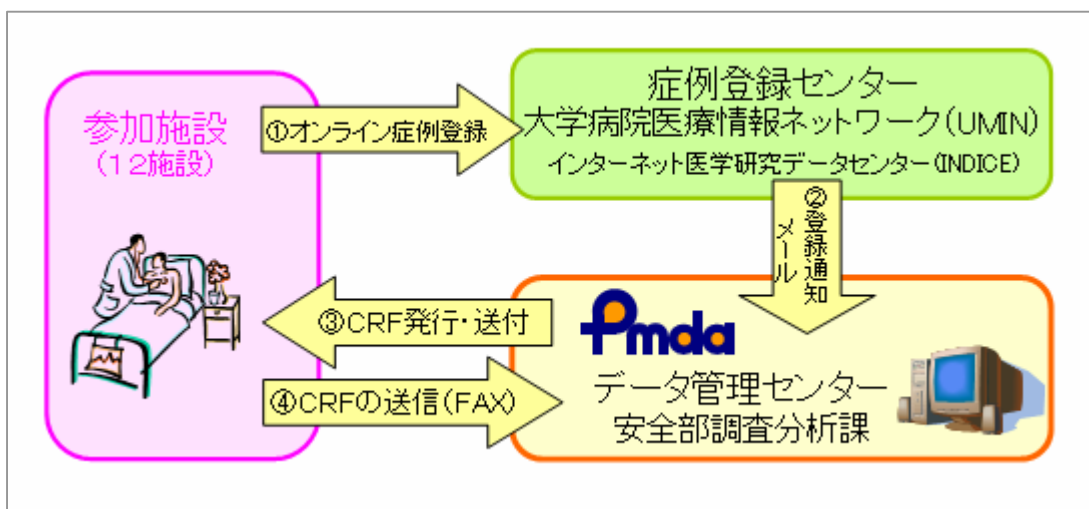


図2-1 調査実施体制

1) 倫理審査委員会またはIRBでの審査

各施設は、本調査研究への参加に際して、実施計画書および患者への説明文書について、施設の倫理審査委員会またはIRBで承認を受けた。施設に倫理審査委員会またはIRBが設置されていない場合には、施設代表者が所属する学会の倫理審査委員会に審査を依頼し、承認を受けた。

2) 症例登録適格性確認とオンライン登録

担当医は、対象患者が**表2-1**に示す適格規準を全て満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認の上、症例登録センターの症例登録ページにアクセスして、登録を行った。登録されると自動的にデータ管理センターへ、その症例の施設名と症例登録番号がメールにて通知された。

3) システム留置時報告書

担当医は、ポートシステム留置後1週間以内に、症例登録時の患者背景と、留置に関する項目(**表2-2**)について調査し、「システム留置時報告書」(**図2-2**)に記入して、データ管理センターにFAXにて送付した。

4) システム留置後報告書

担当医は、ポートシステム留置後、4週間毎に1年間(13回、52週間)、患者の状況、留置後に関する項目(**表2-2**)について調査し、「システム留置後報告書#1」(**図2-3**)に記入して、データ管理センターにFAXにて送付した。なお、中止規準(患者が死亡した場合、またはポートシステムが抜去され再度システムの留置が行われた場合)に該当した場合には、調査を中止した。

ポートシステムに関連する不具合が発生した場合には、「システム留置後報告書#2」(**図2-4**)に示す各項目について、その有無、発生日、最悪のCTCAE Grade(有害事象共通用語規準V3.0日本語訳JCOG/JSCO版)とその発生日、転帰とその確認日を調査・記入し、さらに、その不具合の内容、確認検査、経過、主たる原因、施設代表者の意見について「システム留置後報告書#3」(**図2-5**)により報告した。

表 2-1 患者選択規準

適格規準	除外規準
(1) 年齢20歳以上。 (2) 化学療法における抗がん剤の定期的静脈内投与を目的にポートシステム留置を必要とする。 (3) ポートシステム留置後の経過が当該施設で観察可能。 (4) 主要臓器(骨髄、心、肝、肺、腎など)機能が保持されている。(以下5項目を全てみたとす。) ①ヘモグロビン \geq 8.0g/dl ②白血球数 \geq 3,000/mm ³ ③血小板数 \geq 50,000/mm ³ ④血清総ビリルビン \leq 2.0mg/dl ⑤血清クレアチニン \leq 2.0mg/dl (5) ECOG performance status score(P.S.)が0、または1、または2。 (6) 4週間以上の生存が見込める。 (7) 患者本人から文書による同意が得られている。	(1) すでにポートシステムが留置されている症例。 (2) 全身的な抗生物質(広義)投与を必要とする活動性感染症を有す症例。 (3) 重篤な心不全や重篤な不整脈を有す症例。ただし、治療によりコントロールされている場合(心臓ペースメーカー留置例を含む)は適格。 (4) 化学療法以外の目的で埋め込み型中心静脈ポートシステムを留置する症例。 (5) 妊娠中もしくは妊娠している可能性のある症例。 (6) 担当医が本調査研究の対象として不適当と判断した症例。

表 2-2 調査時期と調査項目

システム留置時報告書		システム留置後報告書 #1,#2,#3 (4週毎 13回 52週間)
留置前(登録時)	留置時	
[患者背景]	[システム留置に関する項目]	[患者の状況]
(1) 性別 (2) 年齢 (3) 身長、体重 (4) 臨床診断名 (5) 合併症 (6) P.S.(ECOG) (7) アレルギー素因または薬剤過敏既往 (8) 入院・外来の別	(1) 留置手技施行日 (2) 留置手技の完了・中止の別 (3) 留置の確認(記録)画像の種類 (4) アクセス血管 (5) カテーテル先端の位置 (6) 留置手技の所要時間 (7) 留置手技の施行場所 (8) 術者の経験症例数 (9) 抗生剤使用の有無 (10) 使用器具(カテーテル、ポート) (11) 留置に用いたガイド法 (12) 留置時の合併症の有無	(1) 調査継続・中止の状況 (2) 入院・外来の別 [留置後に関する項目] (3) システムからの投与継続の有無 (4) システムの抜去の有無 (5) システムからの主たる投与薬剤の有無(抗がん剤、高カロリー輸液、輸血、その他) (6) システムからの採血の有無 (7) システムの管理(総穿刺回数、穿刺施行者、抜針施行者、システム充填、穿刺針のサイズ) (8) システムに関連する不具合の有無 [不具合が発生した場合] (#2) 不具合発生日、最悪のGradeとその発生日、転帰とその確認日 (#3) 不具合の内容、確認検査、経過、主たる原因、不具合の原因についての施設代表者の意見

システム留置時報告書

プロトコール名 埋め込み型中心静脈ポートシステムの不具合に関する調査研究

症例登録番号 JIVROSG/PMDA-CVP XXX (登録日 200X年XX月XX日)

症例登録時調査項目: 患者背景

年齢	[] [] 歳	臨床診断名	
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	登録時における合併症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 ()
身長	[] [] [] cm		
体重	[] [] [] kg	アレルギー薬因または薬物過敏既往	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 ()
P.S. (ECOG)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	入院・外来の別	<input type="checkbox"/> 入院中 <input type="checkbox"/> 外来通院中

埋め込み型中心静脈ポートシステム留置に関する項目

留置手技施行日	20 [] [] 年 [] [] 月 [] [] 日
留置手技	<input type="checkbox"/> 中止ー中止理由は下の記入欄へ※ <input type="checkbox"/> 完了 (X線透視あるいはX線撮影により適切に留置されていることを確認し、画像で記録した。)
システム留置の確認(記録)画像	<input type="checkbox"/> X線フィルム <input type="checkbox"/> プリント紙 <input type="checkbox"/> 画像ファイル <input type="checkbox"/> その他()
アクセス血管	<input type="checkbox"/> 鎖骨下静脈(左・右) <input type="checkbox"/> 肘静脈(左・右) <input type="checkbox"/> 大腿静脈(左・右) <input type="checkbox"/> その他()
カテーテル先端の位置	<input type="checkbox"/> 上大静脈 <input type="checkbox"/> 下大静脈 <input type="checkbox"/> その他()
手技の所要時間	[] [] [] 分 (局所麻酔開始より縫合終了までの時間)
施行場所	<input type="checkbox"/> 血管造影室、透視室 <input type="checkbox"/> 手術室 <input type="checkbox"/> 病棟 <input type="checkbox"/> その他()
術者の経験症例数	<input type="checkbox"/> 0-9例 <input type="checkbox"/> 10-29例 <input type="checkbox"/> 30-49例 <input type="checkbox"/> 50-99例 <input type="checkbox"/> 100-199例 <input type="checkbox"/> 200例以上
抗生剤の使用	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有(投与経路: <input type="checkbox"/> 点滴静注 <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> その他())
使用器具 カテーテル	サイズ: <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> 7F <input type="checkbox"/> 8F <input type="checkbox"/> その他(F, G) 商品名: () () 社製
使用器具 ポート	商品名: () () 社製
ガイド法	<input type="checkbox"/> external landmark <input type="checkbox"/> 静脈造影像 <input type="checkbox"/> 超音波像 <input type="checkbox"/> 留置カテーテルから交換 <input type="checkbox"/> その他()
留置時の合併症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有(内容:)

※中止理由	留置手技開始前	<input type="checkbox"/> 留置手技開始前に不適格性が判明	中止理由の詳細
	留置手技開始後	<input type="checkbox"/> 静脈へのカテーテル挿入不能 <input type="checkbox"/> 手技中の重篤な有害事象発生 <input type="checkbox"/> 適切に留置されていないと判明	
	開始前・後	<input type="checkbox"/> その他	

(備考)

記入日: 200 年 月 日 記入者名:

本症例の以後の調査報告依頼の送信先として適切なE-mailアドレス: _____@_____ .jp

留置手技実施後1週間以内にご提出下さい。中止例は中止理由もご報告下さい。

提出先 PMDA安全部調査分析課FAX: 03-3506-9441

図 2-2 システム留置時報告書

システム留置後報告書(*)**週 #2

埋め込み型中心静脈ポートシステムに関する不具合の詳細

プロトコル名 埋め込み型中心静脈ポートシステムの不具合に関する調査研究

症例登録番号 JIVROSG/PMDA-CVP XXX (留置手技施行日 200X年XX月XX日)

不具合	発生の有無※	発生日(年/月/日)	最悪のGrade (CTCAE v3.0)	最悪Gradeの発生日(年/月/日)	転帰(該当に○)	転帰確認日(年/月/日)
ポート移動(反転を含む)	有 無	200 [][]/[][]/[][]		200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
ポート・カテーテル接続部の離脱	有 無	200 [][]/[][]/[][]		200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
ポートシリコンセプタムの破損	有 無	200 [][]/[][]/[][]		200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
ポート本体の破損	有 無	200 [][]/[][]/[][]		200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
カテーテルの穿孔	有 無	200 [][]/[][]/[][]		200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
カテーテルの断裂	有 無	200 [][]/[][]/[][]		200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
カテーテルの血管内迷入	有 無	200 [][]/[][]/[][]		200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
カテーテル先端部の移動	有 無	200 [][]/[][]/[][]		200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
薬液の皮下漏出	有 無	200 [][]/[][]/[][]	1 2 3 4 X	200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
薬液注入抵抗	有 無	200 [][]/[][]/[][]		200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
閉塞による薬液注入不能	有 無	200 [][]/[][]/[][]		200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
システムに関連する感染	有 無	200 [][]/[][]/[][]	1 2 3 4 X	200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
ポート埋設部の感染	有 無	200 [][]/[][]/[][]	1 2 3 4 X	200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
ポート埋設部の血腫	有 無	200 [][]/[][]/[][]	1 2 3 4 X	200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
針刺入部の皮膚障害	有 無	200 [][]/[][]/[][]	1 2 3 4 X	200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
フィブリンシース	有 無	200 [][]/[][]/[][]		200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
カテーテル挿入・留置静脈の閉塞	有 無	200 [][]/[][]/[][]	1 2 3 4 X	200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
肺血栓塞栓症	有 無	200 [][]/[][]/[][]	1 2 3 4 X	200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
その他、埋め込み型中心静脈ポートシステムとの関連が疑われる不具合						
	有 無	200 [][]/[][]/[][]	1 2 3 4 X	200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
	有 無	200 [][]/[][]/[][]	1 2 3 4 X	200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]
	有 無	200 [][]/[][]/[][]	1 2 3 4 X	200 [][]/[][]/[][]	消失 軽快 不変 不明	200 [][]/[][]/[][]

※「発生の有無」が有の場合：留置後報告書#3(施設代表者の意見)も作成して下さい。

記入日: 200 年 月 日 記入者名:

2006年*月*日までにご提出下さい。

提出先 PMDA安全部調査分析課FAX: 03-3506-9441

図 2-4 システム留置後報告書#2

システム留置後報告書(*)週 #3**

埋め込み型中心静脈ポートシステムに関連する不具合に対する施設代表者の意見

プロトコル名 埋め込み型中心静脈ポートシステムの不具合に関する調査研究 症例登録番号 JIVROSG/PMDA-CVP XXX (留置手技施行日 200X年XX月XX日)	
不具合の内容 (埋め込み型中心静脈ポートシステムに関連する不具合の内容の詳細についてご記入下さい。)	
不具合の確認検査 (不具合の確認のための検査方法についてご記入下さい。)	
<input type="checkbox"/> X線透視 <input type="checkbox"/> X線撮影 <input type="checkbox"/> 超音波 <input type="checkbox"/> 造影検査 <input type="checkbox"/> その他()	
発生日時ならびに経過 (発生状況・症状、合併症及び転帰までの経過・処置等についてご記入下さい。)	
年 月 日	経 過
CTCAEにおけるGrade (CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 - December 12, 2003)	
不具合の主たる原因 (不具合の主たる原因と考えられるものにレ印を付けて下さい。)	
<input type="checkbox"/> 留置手技に関連する技術的な要因 <input type="checkbox"/> 留置後の技術的な要因(<input type="checkbox"/> 医師 <input type="checkbox"/> 看護師 <input type="checkbox"/> 患者本人 <input type="checkbox"/> 患者家族) <input type="checkbox"/> 患者の病状変化に由来 <input type="checkbox"/> ポート・カテーテルに由来 <input type="checkbox"/> 穿刺する針に由来	
不具合の原因についての施設代表者の意見 (不具合の原因の詳細、その他要因との関連性等についてご記入下さい。)	
記入日:200 年 月 日 施設代表者署名:	
2006年*月*日までにご提出下さい。 提出先 PMDA安全部調査分析課FAX: 03-3506-9441	

図 2-5 システム留置後報告書 #3

3. 調査結果

3.1 対象

3.1.1 登録症例

登録期間中に参加施設 12 施設の登録担当医師より、115 例がオンライン症例登録システムにより登録され、症例登録番号が割り当てられた。そのうち重複登録 1 例、誤登録 1 例の無効 2 例については欠番とし、最終的に有効な登録症例は 113 例であった(図 3-1)。各参加施設から平均 9.4 例(最小値 2、最大値 20、中央値 10)の登録があった。

3.1.2 集計対象

有効な登録症例 113 例のうち、留置手技前に不適格性(原疾患の悪化)が判明した 1 例を除く 112 例に対して、登録後 2 週間以内にポートシステムが留置された。これらの適切に留置されていることが確認された 112 例を集計対象とした。

留置時期は、2006 年 11 月 11 例(9.8%)、同 12 月 37 例(33.0%)、2007 年 1 月 27 例(24.1%)、同 2 月 16 例(14.3%)、同 3 月 15 例(13.4%)、同 4 月 6 例(5.4%)であった。

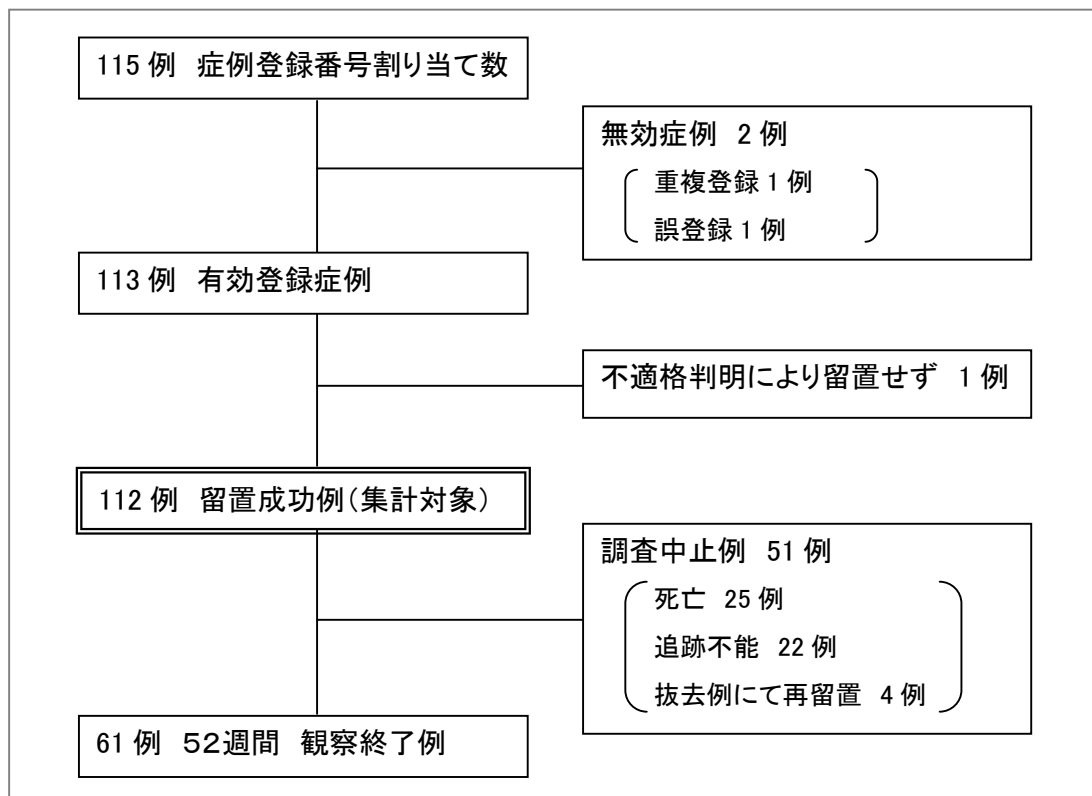


図 3-1 登録患者の内訳

3.2 登録時調査項目

表 3-1 に留置例の患者背景を、表 3-2 に「臨床診断名」(自由記載)について分類・集計した結果を示す。全体では、消化管の癌が 78 例(69.6%)と最も多かった。6 施設では、登録症例全例(計 47 例)が消化管の癌であったが、一方で、登録症例に消化管の癌の症例がない施設も 2 施設あった。

表3-1 患者背景

	男性	±SD	(min~max)	女性	±SD	(min~max)	全体	±SD	(min~max)
性別	51	(45.5%)		61	(54.5%)		112	(100.0%)	
年齢(歳)									
平均	62.4	±11.0	(30~80)	58.8	±11.6	(28~82)	60.5	±11.4	(28~82)
20-29 歳	0	(0.0%)		2	(3.3%)		2	(1.8%)	
30-39 歳	2	(3.9%)		3	(4.9%)		5	(4.5%)	
40-49 歳	4	(7.8%)		4	(6.6%)		8	(7.1%)	
50-59 歳	9	(17.7%)		19	(31.2%)		28	(25.0%)	
60-69 歳	23	(45.1%)		24	(39.3%)		47	(42.0%)	
70-79 歳	12	(23.5%)		7	(11.5%)		19	(17.0%)	
80-89 歳	1	(2.0%)		2	(3.3%)		3	(2.7%)	
身長(cm)									
平均	166.0	±6.3	(151~179)	153.8	±6.4	(136~168)	159.4	±8.8	(136~179)
体重(kg)									
平均	60.3	±11.4	(40~98)	51.0	±8.8	(31~80)	55.2	±11.0	(31~98)
BMI ※1									
平均	21.8	±3.7	(15~36)	21.6	±3.8	(15~35)	21.7	±3.7	(15~36)
18.5 未満	8	(15.7%)		10	(16.4%)		18	(16.1%)	
18.5-25 未満	36	(70.6%)		42	(68.9%)		78	(69.6%)	
25-30 未満	5	(9.8%)		6	(9.8%)		11	(9.8%)	
30 以上	2	(3.9%)		3	(4.9%)		5	(4.5%)	
P.S. ※2									
0	38	(74.5%)		45	(73.8%)		83	(74.1%)	
1	10	(19.6%)		15	(24.6%)		25	(22.3%)	
2	3	(5.9%)		1	(1.6%)		4	(3.6%)	

※1 Body Mass Index(kg/m²)=体重(kg)÷身長(m)²

※2 P.S.=0 症状はなく、日常生活は全く制限されない。

P.S.=1 症状がある；歩行は全く制限されない；肉体的に激しい活動は制限される。

P.S.=2 症状がある；歩行可能；身繕いは可能；覚醒時間の 50%以上をベッド外で過ごす。

±SD(min~max)：標準偏差(最小値~最大値)

表 3-2 臨床診断名

分類	合計 (%)	臨床診断名※	例数 (%)
血液・リンパ	2 (1.8)	悪性リンパ腫	2 (1.8)
皮膚	1 (0.9)	悪性黒色腫	1 (0.9)
骨・筋肉	1 (0.9)	滑膜肉腫	1 (0.9)
口腔・鼻・咽頭・喉頭	8 (7.1)	中咽頭癌	2 (1.8)
		鼻腔癌	2 (1.8)
		口蓋腫瘍	1 (0.9)
		歯肉癌	1 (0.9)
		上咽頭癌	1 (0.9)
		舌癌	1 (0.9)
		消化管(大腸癌以外)	13 (11.6)
食道癌	7 (6.3)		
消化管(大腸癌)	65 (58.0)	大腸癌	29 (25.9)
		直腸癌	16 (14.3)
		S状結腸癌	9 (8.0)
		上行結腸癌	6 (5.4)
		横行結腸癌	2 (1.8)
		結腸癌	2 (1.8)
		盲腸癌	1 (0.9)
		肝臓・胆嚢・膵臓	11 (9.8)
肝細胞癌	2 (1.8)		
胆嚢癌	2 (1.8)		
総胆管癌	1 (0.9)		
胆管癌	1 (0.9)		
泌尿器	3 (2.7)	陰茎癌	1 (0.9)
		精巣腫瘍	1 (0.9)
		膀胱癌	1 (0.9)
乳癌・卵巣癌	8 (7.1)	乳癌	3 (2.7)
		卵巣癌	5 (4.5)
合計	112 (100.0)		112 (100.0)

※ 自由記載で報告された臨床診断名を集計用に読み替えた。

「大腸癌肝転移」の場合は、大腸癌としてカウントした。

3.3 埋め込み型中心静脈ポートシステム留置に関する項目

3.3.1 システム留置手技の成否

112例全ての症例で、X線透視あるいはX線撮影により適切にシステムが留置されていることが確認され、画像が記録された。記録画像は、画像ファイル50例(44.6%)、X線フィルム41例(36.6%)、画像ファイルとX線フィルム21例(18.8%)であった。留置時における合併症の発生の報告はなかった。

3.3.2 アクセス血管とカテーテル先端の位置

留置のための「アクセス血管」は、鎖骨下静脈92例(82.1%)、肘静脈19例(17.0%)、左内頸静脈1例であった。アクセス血管として肘静脈を選択する施設は2施設で、その施設の症例は全て肘静脈であった。

「カテーテル先端の位置」は、上大静脈110例(98.2%)、その他(右房)2例であった。右房2例について、報告者に確認したところ「右房と上大静脈の接合部にカテーテル先端を設置した症例」とのことであった。表3-3に、アクセス血管とカテーテル先端の位置の組み合わせの内訳数を示す。

表 3-3 アクセス血管とカテーテル先端の位置

アクセス血管	カテーテル先端位置	男性 (%)	女性 (%)	合計 (%)
左内頸静脈	上大静脈	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
鎖骨下静脈(右)	上大静脈	18 (35.3)	27 (44.3)	45 (40.2)
鎖骨下静脈(左)	上大静脈	22 (43.1)	25 (41.0)	47 (42.0)
肘静脈(左)	右房～上大静脈	10 (19.6)	9 (14.8)	19 (17.0)
合計		51 (100.0)	61 (100.0)	112 (100.0)

3.3.3 手技の施行状況と術者の経験年数

局所麻酔開始から縫合終了までの「手技の所要時間」は、最短で 7 分、最長でも 65 分、平均では 24.6 分(±11.6 分)であった(表 3-5)。手技の所要時間 10 分毎の症例数とそのアクセス血管別の内訳数を表 3-4 に示す。所要時間が最長(65 分)の症例のアクセス血管は、左内頸静脈の 1 例であった。

手技の「施行場所」としては、血管造影室・透視室が 111 例(99.1%)、手術室が 1 例(0.9%)であった。「抗生剤の使用」の状況は、なしが 50 例(44.6%)、ありが 62 例(55.4%)で、ありの場合の投与経路は点滴静注が 32 例、経口が 30 例であった。

「術者の経験症例数」は、50 例未満が 16 例(14.3%)、50-99 例が 18 例(16.1%)、100-199 例が 43 例(38.4%)、200 例以上が 35 例(31.3%)と、経験のある医師が施行している症例が多く、経験症例数が多いほど平均所要時間は短い傾向が見られた(表 3-5)。

表 3-4 手技の所要時間とアクセス血管

手技の所要時間	例数 (%)	アクセス血管			
		左内頸静脈	右鎖骨下静脈	左鎖骨下静脈	左肘静脈
0-9 分	5 (4.5)	0	0	5	0
10-19 分	38 (33.9)	0	14	16	8
20-29 分	29 (25.9)	0	9	12	8
30-39 分	23 (20.5)	0	11	11	1
40-49 分	11 (9.8)	0	9	1	1
50-59 分	4 (3.6)	0	2	1	1
60-69 分	2 (1.8)	1	0	1	0
合計	112 (100.0)	1	45	47	19

表 3-5 術者の経験症例数と手技の所要時間

経験症例数	例数 (%)	手技の所要時間(分)			
		平均	標準偏差	最小	最大
0-9 例	1 (0.9)	50.0	-	-	-
10-29 例	13 (11.6)	37.3	14.4	24	65
30-49 例	2 (1.8)	27.5	3.5	25	30
50-99 例	18 (16.1)	29.3	10.7	15	50
100-199 例	43 (38.4)	25.3	9.1	13	45
200 例以上	35 (31.3)	15.9	6.2	7	33
合計	112 (100.0)	24.6	11.6	7	65

3.3.4 使用器具(カテーテルとポート)

「使用器具」(カテーテル、ポート)は、全体としてみると、アンスロン P-U カテーテルと P-U セルサイトポートの組み合わせが 47 例(42.0%)、グローシヨカテーテルとバード Xisp/Ti/MRI ポートの組み合わせが 53 例(47.3%)、ニプロバイオラインカテーテルとセブタムポートの組み合わせが 10 例(8.9%)、その他の組み合わせが 2 例であった(表 3-6)。施設別にみると、カテーテル・ポートの組み合わせが 1 種類であった施設は 7 施設、2 種類以上は 5 施設であり、施設によっては(ブラキアルのようにアクセス血管(肘静脈)にも依存するが)、特定の機種を使用する施設もあった。

表 3-6 カテーテルとポートの組み合わせ

カテーテル名	カテーテル サイズ	ポート名	ポート サイズ	例数 (%)
アンスロン P-U カテーテル (東レ・メディカル)	6F	P-U セルサイトポート	スモール	20 (17.9)
	5F	P-U セルサイトポート (東レ・メディカル)	スモール	1 (0.9)
			ブラキアル	19 (17.0)
			ラージ	7 (6.3)
		ソファポート(ソフィサ)		1 (0.9)
オルカカテーテル (住友ベークライト)	5F	セブタムポート (住友ベークライト)		1 (0.9)
グローシヨカテーテル (バード)	8F	MRI ポート(バード)		8 (7.1)
		バード Xポート isp(バード)		43 (38.4)
		バードポート-Ti(バード)		2 (1.8)
ニプロバイオラインカテーテル (ニプロ)	14G	セブタムポート (住友ベークライト)		10 (8.9)
合計				112 (100.0)

3.3.5 ガイド法

「ガイド法」として、静脈造影像、超音波像のいずれかにより実施している症例が94例(83.9%)、それ以外が18例(16.1%)であった。表3-7にアクセス血管別に、ガイド法を集計した結果を示す。

表 3-7 ガイド法

ガイド アクセス	External landmark	静脈 造影像	超音波像	留置カテーテル から交換	直視下 穿刺	例数	(%)
左内頸静脈			●			1	(0.9)
鎖骨下静脈	●					7	(6.3)
		●				40	(35.7)
		●	●			1	(0.9)
			●			42	(37.5)
				●		2	(1.8)
肘静脈	●					8	(7.1)
	●	●				2	(1.8)
		●				8	(7.1)
					●	1	(0.9)
合計						112	(100.0)

3.4 埋め込み型中心静脈ポートシステム留置後に関する項目

3.4.1 調査の実施状況

「システム留置後報告書」による4週毎、13回の調査の実施状況を表3-8に示す。表3-8の最下段に示した調査実施例について、全て調査票を回収した。適格規準(表2-1)の一つに「4週間以上の生存が見込める」との条件があったが、実際に登録された症例で、結果として4週間以内に原病の悪化により死亡した症例は2例(留置後8日、10日)であった。

52週まで調査継続し完了した症例は61例(54.5%)、調査中止規準に該当し52週に至らずに調査を中止・完了したのは51例(45.5%)であった。調査の中止理由としては、転院等により追跡不能22例、死亡25例、抜去例にてポートシステム再留置4例であった。死亡の原因は、原病・全身状態の悪化24例、肺炎(薬剤性)1例であり、ポートシステムと関係があると判断された死亡例の報告はなかった。また、これ以外に3例について、最終観察日より後に、転院先あるいは自宅で死亡したとの情報が得られたが、最終観察日より後の情報であるため集計対象には含めないこととした。

留置日から最終観察日までの観察期間は、平均269.5日(±126.1日)であった。なお、期間計算における起点は、ポートシステムの留置日とした。終点は、死亡例は死亡日を、生存例は最終生存確認日として調査票記入日(最終報告書52週は規定日)を終点とした。また、中止例の場合、追跡不能例は最終観察日、再留置例は再留置日を終点とした。起点から終点までの日数は、(終点-起点+1)として求めた。

表3-8 調査の継続・中止の状況

報告書 NO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	全体	(%)
週	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52		
調査継続	109	103	94	87	84	81	80	78	73	71	68	63	61	61	(54.5)
調査中止	3	6	9	7	3	3	1	2	5	2	3	5	2	51	(45.5)
追跡不能	1	2	3	3	3	1	1	0	4	2	0	2	0	22	(19.6)
死亡	2	3	5	3	0	2	0	1	1	0	3	3	2	25	(22.3)
再留置	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4	(3.6)
調査実施	112	109	103	94	87	84	81	80	78	73	71	68	63	112	(100.0)

3.4.2 システムの利用状況

3.4.2.1 システムの抜去

観察期間中に 12 例(10.7%)がシステムを抜去した(表 3-9)。抜去の理由は、不具合に関連 6 例(うち 3 例はシステム交換)、治療終了 4 例、その他 2 例であった。不具合に関連する抜去(6 例)の内訳は、感染 3 例、薬液の皮下漏出等 2 例、カテーテル屈曲 1 例であった。

なお、12 例の留置日から抜去日までの日数は、平均 84.5 日(22 日～218 日)であった。

表 3-9 抜去例の詳細

抜去の理由	臨床診断名	留置日(1日)からの日数			不具合名/*その他の理由
		不具合発生	抜去	再留置	
1 不具合に関連		19	22	34	薬液の皮下漏出
					薬液注入抵抗
					閉塞による薬液注入不能
2 不具合に関連		11	35	-	薬液の皮下漏出
3 不具合に関連		53	71	71	システムに関連する感染
					ポート埋没部の感染
4 不具合に関連		55	73	-	システムに関連する感染
5 不具合に関連		81	91	-	ポート埋没部の感染
6 不具合に関連		120	120	120	X-Pにてカテーテル屈曲
7 治療終了	鼻腔癌		70		
8 治療終了	鼻腔癌		85		
9 治療終了	舌癌		121		
10 治療終了	上咽頭癌		218		
11 その他			44		*発熱有、血液の培養結果は陰性だったが、 胃癌全摘手術前に外科医が抜去を強く希望
12 その他			64		*肝動注に治療方針変更

3.4.2.2 システムからの投与、採血

「システムからの投与状況」を、4週毎に調査した(表 3-10)。システム抜去以外に、投与を中止・中断する主な理由としては、治療終了、休薬(白血球減少、間質性肺炎のため)、状態悪化、治療方針変更(内服薬、肝動注、放射線治療)、不具合(薬液漏れ、感染)、本人の希望・拒否、緩和ケアへ移行等であった。

「システムからの主たる投与薬剤」として①抗がん剤、②高カロリー輸液、③輸血、④その他の薬剤の投与の有無と、「システムからの採血」の有無について、4週毎の各調査時点で、ありと報告された症例数をそれぞれ示す。

適格規準(表 2-1)の一つに「化学療法における抗がん剤の定期的静脈内投与を目的にポートシステム留置を必要とする」との条件があったが、結果として、観察期間を通じて抗がん剤を一度も投与されなかった症例が 112 例中 9 例(8.0%)あった。抗がん剤の投与がありの場合で、そのレジメンまたは薬剤名について記入がある場合は、単剤毎にコード化し、一般名として集計した結果を表 3-11 に示す。

表 3-10 システムからの投与・採血の状況

報告書 NO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	例数*	(%)
週	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52		
調査実施症例数	112	109	103	94	87	84	81	80	78	73	71	68	63		
システム抜去の有無															
有(抜去後観察中)	2	4	7	7	7	7	7	8	6	5	4	4	4		
無(使用中)	110	105	96	87	80	77	74	72	72	68	67	64	59		
システムからの投与状況															
継続	104	94	83	79	69	62	63	61	57	55	52	46	38		
中断・中止	6	11	13	8	11	15	11	11	15	13	15	18	21		
システムからの主たる投与薬剤															
①抗がん剤 有	100	86	76	66	61	57	53	51	41	40	37	34	32	103	(92.0)
②高カロリー輸液 有	13	12	7	4	2	3	2	5	2	2	4	2	1	27	(24.1)
③輸血 有	4	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	6	(5.4)
④その他 有	30	28	18	19	12	9	10	10	10	9	10	10	8	57	(50.9)
システムからの採血															
有	10	8	8	8	8	7	4	7	6	5	4	4	5	19	(17.0)

*観察期間中に当該薬剤が1回でも投与有、あるいは採血有の症例数

表 3-11 システムから投与された抗がん剤（一般名別）

分類	一般名	例数*	(%)
3929	その他の解毒剤		
	レボホリナートカルシウム	88	(78.6)
4211	クロルエチルアミン系製剤		
	イホスファミド	2	(1.8)
	シクロホスファミド	2	(1.8)
4219	その他のアルキル化剤		
	ダカルバジン	1	(0.9)
	塩酸ニムスチン	1	(0.9)
4223	フルオロウラシル系製剤		
	フルオロウラシル	110	(98.2)
4224	シトシン系製剤		
	塩酸ゲムシタピン	12	(10.7)
4229	その他の代謝拮抗剤		
	テガフル・ウラシル	1	(0.9)
	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	3	(2.7)
4234	ブレオマイシン系製剤		
	塩酸ブレオマイシン	1	(0.9)
4235	アントラサイクリン系抗生物質製剤		
	塩酸エビルビシン	2	(1.8)
	塩酸ドキシソルビシン	3	(2.7)
	塩酸ピラルビシン	1	(0.9)
424	抗腫瘍性植物成分製剤		
	エトポシド	3	(2.7)
	ドセタキセル水和物	5	(4.5)
	パクリタキセル	7	(6.3)
	塩酸イリノテカン	27	(24.1)
	酒石酸ビノレルビン	1	(0.9)
	硫酸ビンクリスチン	3	(2.7)
4291	その他の抗悪性腫瘍用剤		
	オキサリプラチン	58	(51.8)
	カルボプラチン	3	(2.7)
	シスプラチン	18	(16.1)
	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	3	(2.7)
	ペバシズマブ(遺伝子組換え)	15	(13.4)
	リツキシマブ(遺伝子組換え)	1	(0.9)
	その他		
	治験薬	1	(0.9)

*: 観察期間中に当該薬剤が1回でも投与された症例数 N と、割合 (N/112) (%)

3.4.3 システムの管理

3.4.3.1 穿刺回数

4 週毎の「総穿刺回数」(概算)について調査した。112 例のポートシステム留置期間における延べ 1,037 報告書(4 週毎)の平均穿刺回数は、2.4 回(±2.7、0~31 回)であった。

観察期間を通じた症例毎の累積穿刺回数の分布は、0-9 回 22 例(19.6%)、10-19 回 32 例(28.6%)、20-29 回 37 例(33.0%)、30-39 回 8 例(7.1%)、40-49 回 7 例(6.3%)、50 回以上 6 例(5.4%)で、全症例の平均累積穿刺回数は、22.2 回(±17.7、1~131 回)であった。なお、投与中止・中断例で薬剤の投与等がなくても、生食等によるフラッシュ(カテーテル等の閉塞予防や洗浄目的でヘパリンや生食を通すこと)を行った場合、穿刺回数に含む。

3.4.3.2 穿刺施行者および抜針施行者

「穿刺施行者」および「抜針施行者」について、医師(術者/術者以外)、看護師、患者本人、患者家族のいずれが行ったかを4週毎に調査した。観察期間を通して、穿刺と抜針を、医師・看護師の医療関係者、あるいは患者本人・家族のいずれが行ったか、症例毎に集計した結果を表 3-12 に示す。穿刺を医療関係者以外が行っている 1 例は、中心静脈栄養(高カロリー輸液)注入の際、医師とともに、患者家族が穿刺を行った例である。なお、観察期間を通して、穿刺を医師のみが行っている症例は 55 例(49.1%)、看護師のみは 17 例(15.2%)、医師または看護師は 40 例(35.7%)であった。

表 3-12 穿刺および抜針施行者

穿刺		抜針		例数 (%)
医師/看護師	本人/家族	医師/看護師	本人/家族	
●	●	●	●	1 (0.9)
●		●		55 (49.1)
●		●	●	41 (36.6)
●			●	15 (13.4)
合計				112 (100.0)

3.4.3.3 システム充填

「システム充填」の状況について、4 週毎に調査した。観察期間を通して症例毎に集計した結果を表 3-13 に示す。なお、「その他」内容として、「なし」あるいは「蒸留水/生食+5-FU、そのまま抜針」との記載があったが、いずれも FOLFOX/FOLFIRI 療法の抜針の最後のステップであり、充填なしと考えられる。

表 3-13 システム充填

ヘパリン 原液	ヘパリン 加生食	生食	蒸留水	その他	例数 (%)
●	●				2 (1.8)
●					9 (8.0)
	●	●	●		1 (0.9)
	●	●			14 (12.5)
	●			●	9 (8.0)
	●				41 (36.6)
		●		●	5 (4.5)
		●			25 (22.3)
				●	6 (5.4)
合計					112 (100.0)

3.4.3.4 穿刺針のサイズ

観察期間を通して、症例毎に使用された「穿刺針のサイズ」について、集計した結果を表 3-14 に示す。22G の穿刺針の使用症例が、81 例(72.3%)と最も多かった。表には示していないが、施設別にみると使用器具(ポート、カテーテル)と同様に、特定のサイズを使用する傾向のある施設もあった。

表 3-14 穿刺針のサイズ

19G	21G	22G	23G	24G	例数 (%)
●					1 (0.9)
	●	●			8 (7.1)
	●				3 (2.7)
		●	●		4 (3.6)
		●		●	6 (5.4)
		●			63 (56.3)
				●	27 (24.1)
合計					112 (100.0)

3.5 埋め込み型中心静脈ポートシステムに関連する不具合

3.5.1 不具合の発生状況

不具合の発生症例数は112例中13例(11.6%)、発生件数は延べ21件(表3-15)であった。CTCAEによるグレードは、いずれも1(軽度)または2(中等度)であった。

表3-16に、アクセス血管別に分けて、不具合の内容を症例毎に示す。静脈炎3件は、いずれも肘静脈からアクセスした場合に発生した事象であった。留置日(1日)から不具合の発生日までの日数は平均41.3日(1日~120日)であった。また、各症例で最初に発生した不具合についてみると、遅くとも81日以内に発生していた。

表3-15 報告された不具合の発生件数と発生症例数(割合)

不具合NO	不具合名	発生件数	例数 (%)
(8)	カテーテル先端部の移動	1	1 (0.9)
(9)	薬液の皮下漏出	7	6 (5.4)
(10)	薬液注入抵抗	1	1 (0.9)
(11)	閉塞による薬液注入不能	1	1 (0.9)
(12)	システムに関連する感染	2	2 (1.8)
(13)	ポート埋没部の感染	2	2 (1.8)
(14)	ポート埋没部の血腫	1	1 (0.9)

(21)*	X-Pにてカテーテル屈曲	1	1 (0.9)
(22)*	静脈炎	3	3 (2.7)
(23)*	針穿刺部からの薬液漏出	1	1 (0.9)
(24)*	皮下部でのカテーテルのたわみ・屈曲	1	1 (0.9)
合計		21	13 (11.6)

※不具合NO.21以上は、自由記載による報告

表 3-16 不具合が報告された症例

アクセス血管	性別	年齢(歳)	留置日数 発生日から	NO	不具合名	転帰	不具合の主たる原因	抜去
肘静脈	女	28	1日	(14)	ポート埋没部の血腫	消失	留置手技に関連する技術的な要因	
			120日	(21)	X-Pにてカテーテル屈曲	不変	留置手技に関連する技術的な要因	有
	男	41	11日	(22)	静脈炎	消失	ポート・カテーテルに由来	
	男	63	11日	(9)	薬液の皮下漏出	軽快	留置後の技術的な要因(医師)	有
	女	67	18日	(22)	静脈炎	消失	ポート・カテーテルに由来	
	男	64	19日	(22)	静脈炎	消失	ポート・カテーテルに由来	
	男	68	19日	(9)	薬液の皮下漏出	軽快	留置後の技術的な要因(看護師)	有
				(10)	薬液注入抵抗			
	(11)	閉塞による薬液注入不能	不変					
男	66	55日	(12)	システムに関連する感染	軽快	患者の病状変化に由来	有	
鎖骨下静脈	女	51	18日	(9)	薬液の皮下漏出	消失	留置後の技術的な要因(患者本人)	
	女	63	33日	(8)	カテーテル先端部の移動	消失	ポート・カテーテルに由来	
				(9)	薬液の皮下漏出	消失		
				(23)	針穿刺部からの薬液漏出	消失		
				(24)	皮下部でのカテーテルのたわみ・屈曲	消失		
	女	67	53日	(12)	システムに関連する感染	消失	患者の病状変化に由来、	有
				(13)	ポート埋没部の感染	消失	ポート・カテーテルに由来	
	男	55	62日	(9)	薬液の皮下漏出	消失	留置後の技術的な要因(患者家族)	
			113日	(9)	薬液の皮下漏出	消失	留置後の技術的な要因(医師)	
男	74	64日	(9)	薬液の皮下漏出	消失	穿刺する針に由来		
女	51	81日	(13)	ポート埋没部の感染	消失	留置後の技術的な要因(医師)	有	

報告された 11 種類の不具合について、表 3-17 のように 8 種類に分類した。この不具合の分類に基づいて、項目毎にカテゴリー別に、それぞれ発生頻度を集計した結果を表 3-18 に示す。年齢等の連続量の項目については、3 つのカテゴリーに分類した。なお、同一症例に発生した一連の事象(例:閉塞と抵抗)もそれぞれカウントした。

表3-17 発生した不具合の分類

No.	分類	不具合 NO	不具合名
①	移動	(8)	カテーテル先端部の移動
②	屈曲	(21) ※	X-P にてカテーテル屈曲
		(24) ※	皮下部でのカテーテルのたわみ・屈曲
③	閉塞	(11)	閉塞による薬液注入不能
④	抵抗	(10)	薬液注入抵抗
⑤	漏出	(9)	薬液の皮下漏出
		(23) ※	針穿刺部からの薬液漏出
⑥	感染	(12)	システムに関連する感染
		(13)	ポート埋没部の感染
⑦	炎症	(22) ※	静脈炎
⑧	血腫	(14)	ポート埋没部の血腫

※不具合 NO.21 以上は、自由記載による報告

表3-18 不具合の分類別発生頻度

項目	カテゴリー	対象 症例数	不具合 発生 症例数	不具合 発生 件数	不具合の分類							
					① 移動	② 屈曲	③ 閉塞	④ 抵抗	⑤ 漏出	⑥ 感染	⑦ 炎症	⑧ 血腫
全体		112	13	18 (21)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	6 (8)	3 (4)	3 (3)	1 (1)
性別	男	51	7	9 (10)			1 (1)	1 (1)	4 (5)	1 (1)	2 (2)	
	女	61	6	9 (11)	1 (1)	2 (2)			2 (3)	2 (3)	1 (1)	1 (1)
年齢	50歳未満	15	2	3 (3)		1 (1)					1 (1)	1 (1)
	50~64歳	55	6	8 (10)	1 (1)	1 (1)			4 (6)	1 (1)	1 (1)	
	65歳以上	42	5	7 (8)			1 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (3)	1 (1)	
身長	155cm未満	31	3	5 (7)	1 (1)	1 (1)			2 (3)	1 (2)		
	155~<165cm	53	4	7 (7)		1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
	165cm以上	28	6	6 (7)					3 (4)	1 (1)	2 (2)	
体重	50kg未満	40	4	6 (7)	1 (1)	1 (1)			3 (4)	1 (1)		
	50~<60kg	36	5	8 (10)		1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (3)	2 (3)		1 (1)
	60kg以上	36	4	4 (4)					1 (1)		3 (3)	
BMI	20.0未満	39	3	3 (3)					2 (2)	1 (1)		
	20.0~<25.0	57	7	12 (14)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	4 (6)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
	25.0以上	16	3	3 (4)						1 (2)	2 (2)	
P. S.	0	83	10	15 (17)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	4 (5)	2 (3)	3 (3)	1 (1)
	1	25	3	3 (4)					2 (3)	1 (1)		
	2	4	0	0 (0)								
アレルギーの有無	なし	102	13	18 (21)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	6 (8)	3 (4)	3 (3)	1 (1)
	あり	10	0	0 (0)								
抗生剤使用の有無	なし	50	7	8 (8)		1 (1)			3 (3)	1 (1)	2 (2)	1 (1)
	あり	62	6	10 (13)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (5)	2 (3)	1 (1)	

(次ページへ続く)

(表 3-18 前ページより続く)

アクセス 血管	左内頸静脈	1	0	0 (0)								
	鎖骨下静脈(右)	45	3	5 (6)	1 (1)	1 (1)			3 (4)			
	鎖骨下静脈(左)	47	3	3 (5)					1 (2)	2 (3)		
	肘静脈(左)	19	7	10 (10)		1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	3 (3)	1 (1)
カテーテル サイズ	5F・6F	49	8	11 (11)		1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	3 (3)	1 (1)
	8F	53	5	7 (10)	1 (1)	1 (1)			3 (5)	2 (3)		
	14G	10	0	0 (0)								
術者の 経験症例数	0~49例	16	4	7 (8)	1 (1)	2 (2)			2 (3)		1 (1)	1 (1)
	50~99例	18	4	4 (4)					2 (2)		2 (2)	
	100~199例	43	3	3 (5)					1 (2)	2 (3)		
	200例以上	35	2	4 (4)			1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)		
手技の 所要時間	15分以内	29	1	1 (2)						1 (2)		
	15<~30分以内	56	8	12 (14)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	4 (6)	1 (1)	3 (3)	
	30分超	27	4	5 (5)		1 (1)			2 (2)	1 (1)		1 (1)
ガイド法 〔重複選択〕	External landmark	17	3	3 (3)					1 (1)		2 (2)	
	静脈造影像	51	7	12 (13)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	5 (6)		1 (1)	1 (1)
	超音波像	44	3	3 (5)					1 (2)	2 (3)		
	留置カテーテルから交換	2	0	0 (0)								
	直視下穿刺	1	1	1 (1)						1 (1)		
臨床診断名 (分類)	血液・リンパ	2	1	2 (2)		1 (1)						1 (1)
	皮膚	1	0	0 (0)								
	骨・筋肉	1	0	0 (0)								
	口腔・鼻・咽頭・喉頭	8	4	4 (4)					1 (1)		3 (3)	
	消化管(大腸癌以外)	13	3	5 (5)			1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)		
	消化管(大腸癌)	65	4	6 (9)	1 (1)	1 (1)			3 (5)	1 (2)		
	肝臓・胆嚢・膵臓	11	0	0 (0)								
	泌尿器	3	0	0 (0)								
	女性	8	1	1 (1)						1 (1)		
メーカー (カテーテル &ポート)	A社&B社	10	0	0 (0)								
	C社&C社	53	5	7 (10)	1 (1)	1 (1)			3 (5)	2 (3)		
	D社&D社	47	7	10 (10)		1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	3 (3)	1 (1)
	B社&B社	1	1	1 (1)					1 (1)			
	D社&E社	1	0	0 (0)								
施設	A	10	0	0 (0)								
	B	9	1	1 (1)						1 (1)		
	C	9	5	6 (6)		1 (1)			1 (1)		3 (3)	1 (1)
	D	5	2	2 (2)					2 (2)			
	E	10	1	1 (2)					1 (2)			
	F	20	1	1 (2)						1 (2)		
	G	10	0	0 (0)								
	H	2	0	0 (0)								
	I	10	0	0 (0)								
	J	10	1	3 (4)	1 (1)	1 (1)			1 (2)			
	K	7	0	0 (0)								
	L	10	2	4 (4)			1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)		

(): 延べ件数

3.5.2 評価項目の解析

3.5.2.1 Primary endpoint の定義と解析

不具合が最初に発生するまでの時間を primary endpoint (主要評価項目)とし、解析対象は、埋め込み型中心静脈ポートシステムが適切に留置された全ての患者とした。Endpoint となる不具合が発生する前に死亡あるいは追跡不能等により調査を中止した患者、不具合が発生する前にシステムを抜去した患者については、打ち切り例(censored)として扱い解析に含めた。この primary endpoint に対して、Kaplan-Meier 法によりポートシステム留置後の不具合非発生期間に関する“生存時間曲線”を推定し、不具合が発生していない患者割合についての経時的推移を求めた。Greenwood の公式に基づく 95%信頼区間と共に描画した結果を図 3-2 に示す。参考までに、この Kaplan-Meier 曲線による不具合発生率は、100%と曲線との差をとり、留置後 81 日目で 12.3%などと推定された。

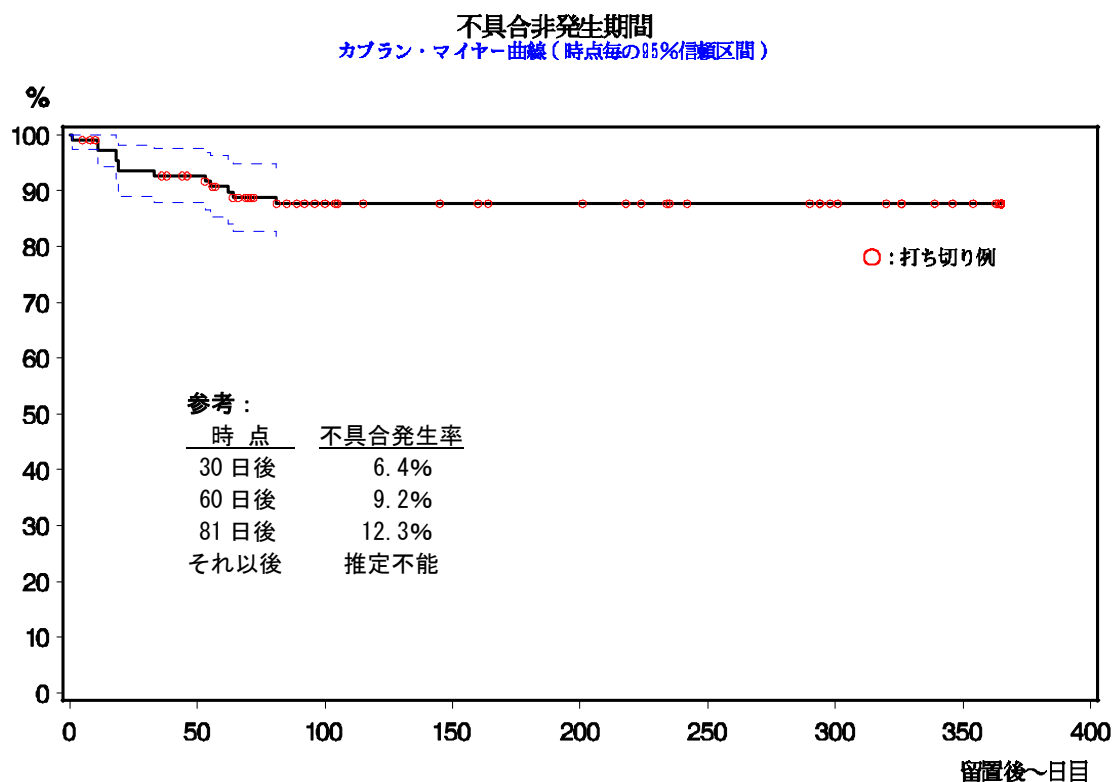


図3-2 不具合非発生期間(不具合が発生していない患者割合についての経時的推移)

3.5.2.2 Primary endpoint の副次解析

①登録時および留置時の因子の検討

上記 3.5.2.1 において定義した Primary endpoint に対して、ポート(使用器具)など不具合の発生に影響を及ぼしている可能性のある因子(登録時または留置時の状態)の影響の度合いを調べるため、探索的に Cox 回帰(比例ハザードモデル)を行い、リスク比を算出した(表 3-19)。年齢、身長等については、カテゴリー分けしないで連続量としても解析したが、特段、有意性等に違いは見られなかったため、ここでは各因子を3つのカテゴリーに分け、それぞれ単一の共変量として解析した。解析対象とした112例中、何らかの不具合が発生した症例は13例(表 3-15、表 3-16)であり、それらを各項目、カテゴリー別に分類し、「不具合発生症例数」「観察期間(人・年)」(該当症例の観察期間を合算したもの。ただし、不具合発生例は最初の不具合発生までの期間とした。)に基づく「発生率(/100年)」と共に、表 3-19 に示す。

アレルギーの有無については、不具合発生症例が完全に偏ったため、「あり」に対する「なし」のリスク比は計算不能となったが、無限大を意味している。参考のため、因子全体としての不具合発生に対する影響を示す尤度比に基づく χ^2 検定の結果も示す。なお、「カテーテル先端の位置」については、上大静脈と右房を同じカテゴリーとみなすことにより、全ての患者で同じ分類となったため、割愛した。

表3-19 不具合発生症例数、発生率およびリスク比

項目	カテゴリー	対象 症例数	不具合 発生 症例数	観察 期間* (人・年)	発生率 (/100年)	リスク比(ハザード比) [†]			尤度比検定 自由度(df) p値
						推定値	95% 信頼下限	95% 信頼上限	
全体		112	13	74.2	17.5	-	-	-	-
性別	男	51	7	31.9	22.0	1.52	0.51	4.53	df=1 p=0.4487
	女	61	6	42.3	14.2	0.66	0.22	1.95	
年齢	50歳未満	15	2	9.5	21.1	1.41	0.31	6.37	df=2 p=0.8993
	50~64歳	55	6	37.2	16.1	0.84	0.28	2.50	
	65歳以上	42	5	27.6	18.1	1.02	0.33	3.10	
身長	155cm未満	31	3	21.5	14.0	0.72	0.20	2.63	df=2 p=0.1604
	155~<165cm	53	4	36.7	10.9	0.47	0.15	1.54	
	165cm以上	28	6	16.0	37.4	2.98	1.00	8.89	
体重	50kg未満	40	4	25.6	15.6	0.75	0.23	2.44	df=2 p=0.4965
	50~<60kg	36	5	25.7	19.5	1.25	0.41	3.82	
	60kg以上	36	4	22.9	17.5	1.06	0.33	3.44	
BMI	20.0未満	39	3	25.3	11.8	0.52	0.14	1.89	df=2 p=0.4965
	20.0~<25.0	57	7	37.4	18.7	1.20	0.40	3.58	
	25.0以上	16	3	11.5	26.2	1.81	0.50	6.58	
P.S.	0	83	10	60.2	16.6	1.00	0.28	3.66	df=1 p=0.8870
	1	25	3	13.6	22.0	1.10	0.30	4.00	
	2	4	0	0.4	0.0	-	-	-	
アレルギーの有無	なし	102	13	66.7	19.5	-	-	-	df=0 p=.
	あり	10	0	7.5	0.0	-	-	-	
抗生剤使用の有無	なし	50	7	31.8	22.0	1.59	0.53	4.73	df=1 p=0.4047
	あり	62	6	42.4	14.1	0.63	0.21	1.87	

(次ページへ続く)

(表 3-19 前ページより続く)

アクセス 血管	左内頸静脈	1	0	1.0	0.0	-	-	-	df=2 p=0.0038
	鎖骨下静脈(右)	45	3	31.8	9.4	0.43	0.12	1.56	
	鎖骨下静脈(左)	47	3	32.2	9.3	0.39	0.11	1.42	
	肘静脈(左)	19	7	9.2	76.4	7.02	2.35	20.95	
カテーテル サイズ	5F・6F	49	8	32.1	24.9	2.10	0.69	6.43	df=1 p=0.5160
	8F	53	5	35.4	14.1	0.69	0.23	2.12	
	14G	10	0	6.6	0.0	-	-	-	
術者の 経験症例数	0~49例	16	4	7.0	56.8	3.08	0.95	10.01	df=3 p=0.0886
	50~99例	18	4	12.0	33.4	2.48	0.76	8.07	
	100~199例	43	3	29.7	10.1	0.45	0.12	1.63	
	200例以上	35	2	25.5	7.9	0.38	0.09	1.73	
手技の 所要時間	15分以内	29	1	22.4	4.5	0.22	0.03	1.71	df=2 p=0.2017
	15<~30分以内	56	8	37.1	21.5	1.65	0.54	5.04	
	30分超	27	4	14.7	27.3	1.45	0.45	4.72	
ガイド法 〔重複選択〕	External landmark	17	3	10.1	29.8	1.74	0.48	6.32	df=4 p=0.2029
	静脈造影像	51	7	37.1	16.2	1.38	0.46	4.10	
	超音波像	44	3	26.4	11.4	0.48	0.13	1.74	
	留置カテーテルから交換	2	0	1.2	0.0	-	-	-	
	直視下穿刺	1	1	0.2	664.1	11.45	1.45	90.35	
臨床診断名 (分類)	血液・リンパ	2	1	1.0	99.8	7.74	1.00	59.70	df=4 p=0.0045
	皮膚	1	0	1.0	0.0	-	-	-	
	骨・筋肉	1	0	1.0	0.0	-	-	-	
	口腔・鼻・咽頭・喉頭	8	4	2.2	182.4	8.09	2.47	26.46	
	消化管(大腸癌以外)	13	3	6.2	48.2	2.48	0.68	9.02	
	消化管(大腸癌)	65	4	50.0	8.0	0.27	0.08	0.88	
	肝臓・胆嚢・膵臓	11	0	6.5	0.0	-	-	-	
	泌尿器 女性	3 8	0 1	0.2 6.0	0.0 16.8	- 0.97	- 0.13	- 7.47	
メーカー (カテーテル &ポート)	A社&B社	10	0	6.6	0.0	-	-	-	df=2 p=0.6519
	C社&C社	53	5	35.4	14.1	0.69	0.23	2.12	
	D社&D社	47	7	31.0	22.6	1.66	0.56	4.94	
	B社&B社	1	1	0.2	570.7	9.15	1.18	70.93	
	D社&E社	1	0	1.0	0.0	-	-	-	
施設	A	10	0	6.6	0.0	-	-	-	df=6 p=0.0015
	B	9	1	4.0	25.2	1.01	0.13	7.77	
	C	9	5	3.0	167.1	11.31	3.67	34.87	
	D	5	2	2.6	77.2	4.09	0.91	18.45	
	E	10	1	8.2	12.2	0.77	0.10	5.89	
	F	20	1	13.1	7.7	0.41	0.05	3.12	
	G	10	0	7.7	0.0	-	-	-	
	H	2	0	0.4	0.0	-	-	-	
	I	10	0	9.2	0.0	-	-	-	
	J	10	1	8.4	12.0	0.79	0.10	6.05	
	K	7	0	4.9	0.0	-	-	-	
	L	10	2	6.2	32.4	1.84	0.41	8.32	

* 不具合発生症例の観察期間は最初の不具合が発生するまでの期間(日数)をもとに算出した。

† リスク比は、各項目の各カテゴリーの有無について、1, 0のダミー変数のみを説明変数とした単回帰のCox回帰モデル(比例ハザードモデル)に基づいて、「無」を基準とした「有」のハザード比として算出。(“-”は推定不能を示す)

②留置後の経時的な因子の検討

システム留置後 4 週毎、経時的に報告されるシステム管理の因子(総穿刺回数、穿刺施行者、抜針施行者、当該時点までの累積総穿刺回数等)についても同様に、それぞれ単一の時間依存性共変量として Cox 回帰を行い、リスク比を算出した(表 3-20)。参考として、4 週(28 日)毎の観察期間を 1 時点として「対象時点数」をカウントし、そのうち最初の不具合の発生日を含む期間をカウントした「不具合発生時点数」と「観察期間(人・年)」(時点数をもとに日数に換算し合算したもの。ただし、不具合発生症例は最初の不具合が発生するまでの期間とした。)から求めた「発生率(/100 年)」も併記した。なお、不具合発生時点数は最大でも、不具合発生症例数(13 例)の 13 時点である。

③その他の検討

不具合発生に關与する可能性のある様々な因子(表 3-19)の中で、発生率(不具合発生症例数/観察期間(人・年))に単調減少傾向が示唆された「術者の経験症例数」に注目し、各不具合における「術者の経験症例数」別の発生頻度を集計した(表 3-21)。

全体として術者の経験症例数が多い程、発生頻度は少ない傾向があったが、感染や閉塞・注入抵抗では、術者の経験症例数が多くても発生していた。一方、それ以外の不具合では、術者の経験症例数が少ない症例で発生する傾向が示唆された。

表3-20 システム留置後の経時的項目(時間依存性共変量)のリスク比

項目	カテゴリー (重複選択可能)	対象 時点数 *1	不具合 発生 時点数 *2	観察 期間*3 (人・年)	発生率 (/100年)	リスク比(ハザード比) [†]			尤度比検定 自由度(df) p値	
						推定値	95% 信頼下限	95% 信頼上限		
全体		992	13	76.0	17.1	-	-	-	-	
システムからの 薬剤投与 (有無)	抗がん剤	717	10	55.0	18.2	0.48	0.13	1.77	df=4 p=0.0021	
	高カロリー輸液	58	4	4.4	90.0	4.12	1.26	13.50		
	輸血	10	1	0.8	130.4	6.16	0.77	49.29		
	その他	170	9	13.0	69.1	7.93	2.43	25.89		
システムからの採血(有無)		84	2	6.4	31.1	2.02	0.45	9.15	df=1 p=0.3985	
総穿刺回数(実数値)		2.4回*	3.6回*			1.00	0.87	1.16	df=1 p=0.9915	
累積総穿刺回数(対数値)						1.18	0.14	10.23	df=1 p=0.8814	
穿刺施行者	併合	医師(術者)	166	9	12.7	70.7	5.64	1.61	19.82	df=3 p=0.0181
		医師(術者以外)	547	5	41.9	11.9	0.44	0.14	1.35	
		看護師	255	4	19.5	20.5	1.31	0.40	4.24	
		本人	0	0	0.0	-	-	-	-	
		家族	1	1	0.1	1304.5	-	-	-	
	併合	医師	682	11	52.3	21.0	1.53	0.34	6.93	-
	本人または家族	1	1	0.1	1304.5	-	-	-		
併合	医師または看護師	910	13	69.8	18.6	-	-	-		
抜針施行者	併合	医師(術者)	113	6	8.7	69.3	3.94	1.28	12.09	df=4 p=0.1805
		医師(術者以外)	68	2	5.2	38.4	1.70	0.37	7.76	
		看護師	321	5	24.6	20.3	1.14	0.37	3.51	
		本人	383	3	29.4	10.2	0.46	0.13	1.66	
		家族	74	0	5.7	0.0	-	-	-	
	併合	医師	175	8	13.4	59.6	4.91	1.58	15.28	-
	本人または家族	456	3	35.0	8.6	0.29	0.08	1.05		
併合	医師または看護師	479	12	36.7	32.7	10.19	1.31	79.17		
システム充填	ヘパリン原液	116	0	8.9	0.0	-	-	-	df=2 p=0.0033	
	ヘパリン加生食	401	11	31.6	34.8	6.07	1.34	27.45		
	生食	246	3	18.9	15.9	0.88	0.24	3.21		
	蒸留水	1	0	0.1	0.0	-	-	-		
	その他	146	0	11.2	0.0	-	-	-		
穿刺針の サイズ	19G	1	0	0.1	0.0	-	-	-	df=3 p=0.2985	
	21G	47	1	3.6	27.8	1.30	0.17	10.09		
	22G	591	11	45.3	24.3	2.98	0.66	13.43		
	23G	4	0	0.3	0.0	-	-	-		
	24G	267	2	20.5	9.8	0.48	0.11	2.17		
	その他	2	0	0.2	0.0	-	-	-		

*1 対象時点数は4週(28日)毎の観察期間を1時点としてカウントした。*2 不具合発生時点数は、対象時点数のうち、最初の不具合の発生日を含む期間を1時点としてカウントした。*3 観察期間は4週間(28日)毎の報告回数(時点)をもとに日数に換算し算出した。不具合発生症例の観察期間は最初の不具合が発生するまでとした。

† リスク比は、各項目の各カテゴリーの有無について、1, 0のダミー変数のみを説明変数とした単回帰のCox回帰モデルに基づいて、「無」を基準とした「有」のハザード比として算出。ただし、穿刺回数については、連続量として用い、一回増あたりの平均的なハザード比を表す(“-”は推定不能を示す)。

* 総穿刺回数については、一報告(4週間)あたりの平均回数。

表3-21 「術者の経験症例数」別発生頻度

不具合	術者の経験症例数				計
	0～49例	50～99例	100～199例	200例以上	
対象症例数	16	18	43	35	112
不具合発生症例数†	4 (25.0%)	4 (22.2%)	3 (7.0%)	2 (5.7%)	13 (11.6%)
(8) カテーテル先端部の移動	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
(9) 薬液の皮下漏出	2 (12.5%)	2 (11.1%)	1 (2.3%)	1 (2.9%)	6 (5.4%)
(10) 薬液注入抵抗	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (0.9%)
(11) 閉塞による薬液注入不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (0.9%)
(12) システムに関連する感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (2.9%)	2 (1.8%)
(13) ポート埋没部の感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.7%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)
(14) ポート埋没部の血腫	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
(21) X-Pにてカテーテル屈曲	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
(22) 静脈炎	1 (6.3%)	2 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.7%)
(23) 針穿刺部からの薬液漏出	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
(24) 皮下部でのカテーテルのたわみ・屈曲	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)

† Cochran-Armitage's trend test: Lower-tailed p-value = 0.0142

4. 考察

4.1 調査結果に関する考察

4.1.1 調査対象について

「術者の経験症例数」をみると『100-199例』が43例(38%)、『200例以上』が35例(31%)と多くを占め、「手技の所要時間」は平均25分であり(表3-5)、留置時の合併症の報告はなかった。これらのことから本調査では、経験例数の多い医師が施術した症例が多いと考えられる。「アクセス血管」等の手術方法や、使用するカテーテル・ポートについては、少数例ではあるが、一定の傾向のある施設も見受けられた。

今回の調査結果は、12施設の医療機関により実施された100例余りの症例に関するデータで、実際に国内でポートシステムを使用している症例数に比べると小規模であり、かつ実施経験の豊富な医師のいる施設で行われていることから、本調査結果を一般化して述べることは難しい。4.1.3に後述するとおり、結果の解釈においては十分な注意が必要である。

4.1.2 報告された不具合について

不具合の発生症例数は13例、発生件数は延べ21件で(表3-15)、最初の不具合は、比較的、留置後早期に発生したものが多かった(表3-16)。いずれもCTCAEのグレード1(軽度)または2(中等度)の事象であり、軽快あるいは消失(抜去により消失)していた。ただし、同件事象であっても、転帰の解釈が医師により異なる可能性があると考えられた。例えば、ポートシステムの抜去を行った場合、患者の健康被害が「回復」したと判断する場合と、医療機器の不具合は解消せず抜去したため「不変」であったと考える場合である。予めこのような場合の記録の取り方、解析への反映等について決めておくことの重要性を示している。

薬事法に基づき、企業からPMDAに報告された不具合の報告(企業報告)について、別に検討してみたところ、企業報告では「カテーテルの断裂」の報告件数が最も多かった。これは自発報告であり、集団全体の症例数を把握できないことから、発生頻度は不明なため評価は難しいが、本調査でカテーテル断裂等の報告がなかったことが、一般の医療機関に比べて発生頻度が低く、経験例数の多い医師の施術であることに起因しているとすれば、医師の経験症例数や年数などの技量の指標となる情報も、不具合を評価するにあたって重要な情報であると思われる。

なお、本調査では、施設訪問による監査を行っていないため、報告漏れの可能性については否定できない。しかし、重篤性に関わらず軽微なものも含めて、ポートシステムに関連する不具合(18種類)を「システム留置後報告書#2」(図2-4)の通り、予めリストアップした上で、その発生の有無を調査しており、実際、カテーテルの断裂よりも軽微な事象が報告されている。したがって、本調査対象において、カテーテルの断裂が実際には発生していても報告されなかったという可能性は低いものと考えられる。

医療機器を使用した場合の有害事象は、医薬品による副作用と異なり、患者の症状としての発現だけでなく、機械の不具合の発現との両面から成り立っている。企業報告の様式(第8)では、「医療機器の不具合状況」と「患者等の健康被害状況」の記載欄を設けているが、各報告の内容は自由記載によるた

め、同一事象と考えられる不具合であっても、例えば、「破損」「離断」「ブレイク」や「屈曲」「キンク」のように、報告者毎に異なる表現で報告されたり、不具合として報告される場合や健康被害として報告される場合があるなど統一されていないため、発生数の把握のための集計を困難にする。また、報告者毎に不具合の解釈が異なることで、報告されないまたは重篤性の判断が異なる可能性がある。本調査においても、自由記載により報告されたイベントでは読替等の処理が必要であったが、予め懸念される不具合名をリストアップすることは、その後のデータ処理の簡素化において有効であったと考えられる。

4.1.3 評価項目の解析結果について

本調査研究は観察コホート研究であり、得られたデータには以下に述べるような特徴があることも踏まえ、統計学的な解析結果の解釈は慎重になるべきである。まず、各参加施設の施設代表者はポートシステム留置に関するエキスパートであり、そのような医療機関においては留置後にポートシステムを管理する手順や体制も整っていると考えられることから、不具合の発生頻度等については「非発生」方向にバイアスがかかっていることは否定できない。また、一般に Cox 回帰等のイベントが発生するまでの時間に関する解析における結果の信頼性は、集計対象とされた症例数ではなくイベント発生症例数に大きく依存する。本調査研究の症例数は 100 例程度と小標本であることに加え、予想以上にイベント(不具合)発生は少なかったため、個々のデータが担う重みは大きく、偶然によるバイアスが結果を左右する可能性も大きい。

表 3-19 において、統計的に有意なリスク比を示した因子については、少数カテゴリーや交絡因子等の別の要因が影響していると考えられ、必ずしも因果関係を示すものではない。例えば、ガイド法の「直視下穿刺」やメーカーの「B 社&B 社」では、当該カテゴリーの対象症例数 1 例中に不具合発生症例が 1 例であることが大きく影響したと考えられる。また、身長「165cm 以上」が他に比べて有意に高リスクとなっているが、身長全体としての尤度比検定の結果は $p=0.1604$ と有意でなく、カテゴリーの分け方を変えると有意性は消えることから、有意性は偶然と解釈した。その他、統計的に有意なリスク比を示した因子のうち、不具合発生症例数が 4 例以上の因子としては、アクセス血管「肘静脈(左)」、臨床診断名(分類)の「血液・リンパ」、「口腔・鼻・咽頭・喉頭」、「消化管(大腸癌)」、施設「C」がある。このうち、「血液・リンパ」および「口腔・鼻・咽頭・喉頭」の症例はすべて施設「C」の症例であり、アクセス血管が「肘静脈(左)」の症例も施設「C」を含む 2 施設のみに偏っていた。これらの因子は互いに交絡しており、どの因子が真に不具合発生に関与していたかは統計学的には判断不能である。各施設(または医師)は特定の組み合わせの機種(カテーテル・ポート)を用いる傾向がみられることなど、「施設」因子は、機種に起因するもの、患者に起因するもの、医療関係者の手技・管理等に起因するものなど、様々な要因が絡み合った複合的因子と考えられるが、**表 3-19**、**表 3-20** にある「施設」以外の項目で説明できると臨床的に判断されれば、「施設」因子についての考慮は不要であろう。

表 3-20 のシステム留置後の経時的項目の解析において、穿刺施行者で医師(術者)のリスクが高い傾向にあるとの結果であったが、これは、基本的に本人・家族は穿刺しないことと、本調査の場合、医師自身が調査票へ記入するため、穿刺時に発生した不具合を、医師(術者)が報告することが多い傾向(報告バイアス)があるという可能性が高いと考えられる。

多数の因子を同時に説明変数に加え、その中から変数選択によって関連因子を絞り込む Cox 回帰も探索的に試みたが、対象症例数および不具合発生症例数が少ないことから安定した結果は得られず、

結果の解釈も困難なことから、本報告書には示していない。また、イベントを「抜去に至る不具合」に限定してデータを眺めることは意義があり、解析も実施したが、イベント発生例は 6 例と少ないことから、結果の提示は割愛した。なお、同一症例において同じ種類の不具合が繰り返し発生しているような状況があれば、再発事象を考慮した解析を行う予定であったが、発生件数が少なかったため行わないこととした。

4.2 調査の実施体制に関する考察

4.2.1 事務手続きについて

今回、初めてPMDAが調査研究委託をするにあたり、医療機関毎に審査申請・契約関係の手続きが異なる上、それぞれの規定に従い実施したため、煩雑な手間と時間を要することとなった。これは参加施設数に応じて、要するものである。今後、多施設で調査を行う場合には、医療機関側、PMDA側ともに柔軟な対応が必要であり、手続きの簡素化・統一化などの検討や、契約にかかる時間等についても考慮する必要がある。

4.2.2 データについて

一般的に、調査票の記載漏れ等によるデータの欠測や不備を減らすためには、レイアウトや設問形式の工夫等、計画段階における調査票の設計が、非常に重要である。また、回答者を補助し、調査項目の定義等を周知するためのツール(マニュアル、Q&A等)も重要である。調査開始後においては、回収された調査票の記載内容のチェックや回答者へ問い合わせを適切なタイミングで行うことが必須である。

本調査においても調査票の設計にあたり、調査項目・選択肢の配置や、簡単な記入方法の説明を調査票の裏面に掲載するなど検討の上、作成したが、調査を始めて明らかになる問題もあった。例えば、調査項目の定義が曖昧な箇所があり、報告者によって解釈が異なる場合が見受けられた。そこで、問題が把握された時点で研究代表者に確認の上、関係者へメールリストを利用し、周知した。また、データ管理センターで、調査票回収後、記載内容をチェックし、記載漏れや不整合がある場合、不明な点がある場合には、随時問い合わせを行った。さらに、入力データについては、出力したものと原票の読み合わせを担当者2名で定期的に行った。これらの作業は同一担当者により実施しても調査期間が長期に渡る場合、一貫性を保つのは難しいことからSOP等の整備も重要であると考えられた。

5. 医療機器の不具合の評価体制の構築について

本調査研究の目的として、ポートシステムの不具合に関する検討とその評価体制構築に必要な条件を把握することに加え、この調査研究の実施経験を踏まえて、医療機器全般のより適切な不具合評価体制の構築に必要な条件を検討することを副次的な目的とした。これを受けて、ポート分科会(以下、「分科会」)にて検討した内容を以下にまとめた。

分科会における調査研究ならびに検討より、次の事項が判明した。

- ① 不具合評価体制においては、今回の調査研究で行ったように質問形式を事前に準備することにより、情報収集のための労力を軽減し、集計を容易とすることが可能である。
 - ただし、情報収集、集計、解析の詳細を事前に設定することには明らかに限界があり、これは、実際の活動の中で学んでいく以外に方法がない。よって、同様の研究を繰り返し行うことにより、調査方法を洗練させていくことが必要である。
- ② 不具合情報収集においては、PMDA、企業、医療機関それぞれの役割分担を明確にする必要があり、このうち PMDA の最も重要な役割は、効率的、科学的な不具合評価体制のためのシステム構築と考えられる。また、情報収集のための負担軽減は最も重要な共通する課題である。
 - 薬事法に基づく不具合報告において、特に医療機関報告では報告数も少数に留まっており、課題となっている。将来的には、企業報告、医療機関報告を見直し、再構築を図ることが、PMDA のみならず企業と医療機関にとっても効率的(人的・経済的)な対策であり、PMDA の役割はそのデータベース化を図り、評価体制を確立することにあると考えられる。
- ③ 今回の調査研究のような臨床試験に準じた方法は、経費ならびに労力の点で、大規模な検討には馴染まない。また、そのシステムを一般の不具合評価体制に導入することも不可能である。よって、将来のあるべき不具合評価体制を見据え、より一般化可能な方法で研究を行うためには、何らかの協調可能な外的要素を導入する必要がある。
 - 医療機関の医療安全管理体制は著しく進んでおり、今後の研究にこれらの医療機関の協力を得ることは一般化を見据えた不具合評価体制の研究を行う上で効果的な手法と考えられる。現実的にも、PMDA が主導することにより、これらの医療機関の協力を得て研究を進めることは十分に可能と考えられる。
 - 今回の試みにおいて、不具合の科学的評価のためには、官・学の連携が重要であった。医療機関の報告体制整備、報告された情報の科学的評価、その結果安全対策を実施する上で、対象となる医療機器を取り扱う領域の学会等の協力は必要不可欠であると考ええる。

以上の検討結果に基づき、本分科会は医療機器の効率的、科学的な不具合評価体制構築のため、次に示すような医療機関からの不具合情報収集のシステムについて、今後、十分な検討を加えた後に、モデル事業として行うことを提言する。

(1) 対象品目

将来的には、薬事法に基づく医療機関報告制度を発展的に見直し、医療者が報告しやすい環境・システムの整備が重要である。しかし、現段階では、膨大な数の全ての医療機器の不具合報告数について検討するのは困難であり、今回の調査のように、対象とする医療機器とその不具合を明確にした上で、集中的に調査を実施するのが現実的であると考えられる。

そこで、使用される数量、予測される不具合の発生頻度、使用する医療機関の規模などの点から、今回の調査から得られた知見が外挿可能なものとして、ポートシステム、胆管ステント、下大静脈(IVC)フィルター等の植込み型のシンプルな機器を対象とする。

(2) 対象施設

医療安全管理室の整備された特定機能病院クラスの医療機関。ただし、将来の一般化を考慮し、小規模医療機関の参加も考慮する必要がある。

(3) 調査方法

- ① PMDAのWEBサイト上に一次報告書式を用意し、これを用いて報告するシステムとする。一次報告は、医療現場における負担を最小限とするため、予め設定した必要最低限の調査項目について自発的な報告を求める。ただし、インターネットの使用環境が整っていない医療機関への対応も準備する必要がある。
- ② 一次報告の集計はPMDAが行い、詳細調査が必要と判断された事例については、PMDAが二次報告を要求する。ここにおける判断基準は今後の検討課題である。
- ③ 報告対象は、「発生した全ての不具合」を原則とする。ただし、実行可能で医療現場で混乱を来さない報告対象の定義づけは重要な検討課題である。
- ④ 不具合と機器との因果関係の判断は大変難しい場合が多く、このため、その判断に多くの労力を費やすよりも、全体の傾向を把握できる情報を収集することが、より少ない労力で客観的に状況を把握できる情報となる可能性がある。よって、第一次報告の段階から、極めて簡単な内容で構わないものの、「不具合の原因についての選択肢」(機器が悪い、使い方が悪い、など)、「当該医療者の経験」(年数、件数など)を加える。
- ⑤ 集計、解析方法についても新たな課題として捉え、単なる集計、解析ではなく、どのような集計、解析が効率的な対応に繋がるかに立脚して、不具合評価体制における適切な集計、解析方法を模索する。
- ⑥ 調査期間内に不具合の発現がなかった場合にも、その旨を報告する。これにより、使用数量と、不具合発生率の把握が可能となる。

(4) 考慮すべき点

① 参加施設の選定

モデル事業の結果を一般化する上で、参加施設の選定は重要である。一方、効率的な情報収集には適切なモニター医療機関を選択する必要があり、このバランスを踏まえて選定を行う必要がある。

② インセンティブ

モデル事業への協力を得、かつ医療界全体における不具合報告に対する関心を高めるためには、不具合報告に関する医療機関側のインセンティブを高める必要がある。モデル事業への参加が医療機関の医療安全に対する姿勢の評価に繋がるような対応を考慮する必要がある。

③ 不具合報告ルート of 整備

現行の不具合報告体制には様々なルートが混在しており、新たな報告を要求するモデル事業を展開することは、医療機関側の負担を増す可能性が高い。厚生労働省ならびに関係部署との協議を通じて、これらの不具合報告ルートの整備についても検討する必要がある。

④ 医療安全管理室をもたない小規模医療施設への配慮

一般化可能なシステムを構築する上では、医療安全管理室をもたない小規模医療施設への対応も重要な課題である。例えば、企業が医療機関へ製品を納品する際に登録・報告用のハガキを同封するなど、企業と連携しての不具合情報の簡便な収集方法についても工夫がなされるべきである。このような工夫は、小規模医療施設における不具合報告の習慣化にも役立つものと思われる。

6. おわりに

PMDA では、「医療機器の特性から一定の割合で発生する構造上の欠陥とは言えない不具合の発生率を把握し、不具合について科学的な評価を実施する体制を構築する」という中期計画に基づき、第一の検討課題として、「埋め込み型中心静脈ポートシステム」を対象に、医療機関(12施設)の協力を得て、1年間の前向きな観察研究を試行的に行い、不具合の発生率を把握すると共に、科学的な不具合評価のために必要な要素などを抽出し、現状の報告制度では不足している情報や項目などの検討を行った。

今回の試行調査では、詳細で頻回の調査を行うため、対象を100例余りと小規模に設定し、かつ経験症例の多い医師のいる、協力的な施設で実施したことから、結果の解釈においては十分な注意が必要である。目的に応じた適切なサンプルサイズの設定や施設の選定など、今後の検討課題であるが、試行調査の実施経験から得られた知見も多い。

例えば、その一つとして、医療機器の不具合を科学的に評価する上で、これまで特に必須収集項目ではなかった使用者側の「手技・使用方法」「使用(留置)部位」「手技時間」「経験症例数」といった情報の定型的な収集が重要であると考えられた。

薬事法に基づき、企業からPMDAに報告された不具合報告(企業報告)のうち、調査対象のポートシステムについて集計してみると、例えば、特定の製品における「カテーテルの断裂」の報告件数が他に比べて多く、一見すると、その製品に問題があるかのように見える。しかし、今回の留置後1年間の調査結果では、そのような傾向は認められず、不具合の発生が医療者の手技(レベル)等と関連している可能性が考えられた。また、このことは安易に不具合報告件数のみで製品の評価を行うことが危険であることを示唆しており、偏った評価により製品としての価値が損なわれたり、使用者である医療者に受け入れがたい安全対策が立案されることは避けなければならない。今回の調査結果を、不具合報告制度による企業報告の比較データとして活用することも、不具合の科学的な評価の一つと考える。

さらに、この調査の経験から、不具合用語の定義の統一化も重要であると考えられた。今回はポートシステムに限定した調査であり、不具合の定義の統一や報告漏れの防止にあたっては、予め懸念される不具合を定義し、リストアップすることが有効であった。今後、医療機器全般について一般化し、効率的に不具合の発生率を把握するためには、医薬品のICH国際医薬用語集(MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities)のような、医療機器の不具合用語集の作成も必要と考えられた。このような整備がされていない現状では、PMDA安全部における通常の業務において、発生率の把握のために一症例毎に全ての内容を確認し、同一事象か判断するなどの人為的な作業に多くの時間を費やす結果となり、年間の報告件数と現状のPMDAの医療機器の安全対策に就く人員から考えても、早急な整備が求められる。

今回の分科会における検討・提言を踏まえ、今後も引き続き、医療機関や関係学会の協力を得て、リソース等も考慮した実現可能な医療機器の不具合の科学的な評価体制とその評価手法の構築に向けて検討が必要である。

以上