

## 6. まとめおよび考察

本研究で実施されているところの、超低出生体重児におけるプロスタグランジン合成阻害剤であるインドメタシンの生後早期の投与は、現時点で、大きな問題の発生を見ることなく順調に経過しているといえる。副作用については現在まで報告されているところの範囲のものであり、インドメタシンの薬理作用に基づくものとして解釈できる。中枢神経有害事象である脳室内出血については、特に重篤な3°4°の発生において、平成12年11月時点でのエントリー93例のうち、対照群、治療群あわせて11例(12%)に認められているが、これは一般的な超低出生体重児の脳室内出血3°4°の頻度(約13%と推測される)と比べても、この研究における頻度はそれを上回るものではない。死亡症例についても現在まで5例にみられているが、死亡原因と試験薬投与との因果関係はないと考えられた。また、動脈管開存症は超低出生体重児の長期的な問

題として大きな部分を占める慢性肺疾患への移行に影響を与えているとされるが、その発症についても、いまのところ一般頻度と大きな差は認めていない。つまり、試験薬あるいは対照薬の投与によっても、本来の疾病発生率に影響を与えることなく本研究は遂行されているといえる。

同意取得の問題については、各施設間でばらつきが見られたが、試験開始当初から平均して見ると76%とまずまずの同意取得率であると思われる。同意取得に影響を与えうる周産期因子は調べた範囲では見つからなかった。しかし、今後、同意取得率をあげ、登録症例数を増加させることが1つの課題であり、それによりこの研究によって、重度の脳室内出血および動脈管開存症の予防戦略としてのインドメタシン早期投与が、安全かつ有効であることが証明され、近い将来に臨床の現場に定着するものと期待される。

超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究  
多施設無作為割付二重盲検試験  
脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究

インターネットを利用した多施設共同臨床研究支援システム  
—— ネットワーク上の自動データセンターシステム ——

分担研究者 藤村正哲（大阪府立母子保健総合医療センター）  
研究協力者 青谷裕文（滋賀医科大学小児科）

## 1. はじめに

インターネットとは、各地に散在するコンピュータネットワーク（LAN\*やWAN\*）同士を専用線によって接続したネットワークのネットワークである。1969年にアメリカ国防総省が中心となり4つの大学と研究機関を接続したARPANET(Advanced Research Projects Agency Network)に始まり、1983年にTCP/IPプロトコル\*の正式採用、1991年にHTML(Hyper Text Markup Language)\*によるWWW(world wide web)\*の導入を経て急速に世界規模のネットワークに成長した。本来は専用の回線がないとアクセスできないインターネットに一般の電話回線から接続するサービスを提供する通信事業者（インターネット・サービス・プロバイダ）は日本では1993年に認可され、以後インターネットの一般利用は爆発的に増加している。

人間にとってなじみやすいWWWのユーザーインタフェースを利用しインターネットを介して多施設共同臨床研究における症例登録・振り分けを行なう、というアイデアは木内らの検討<sup>1)2)</sup>など早期からみられる。しかし、実際のシステム開発と運用の報告が散見されるようになったのはごく最近になってからである<sup>3)4)</sup>。同時期UMIN(大学病院医療情報ネットワーク)も同様のインターネット医学研究データセンターのサービスを開始している。これは、ようやくインターネットが十分に成熟・普及し、実際に大規模な臨床研究をインターネット上に構築することが現実的な選択肢となったためと考えられる。

本研究ではNRN(neonatal research network)による新生児領域の臨床研究のための

支援システムを独自に開発し1998年9月より稼働開始している。当初、WWWを用いた症例登録・振り分けのシステムをインターネット上に構築することが目的であったが、いったんインターネットという装置の使用を開始すると、情報提供の場としてのホームページの積極的利用や、電子メールやメーリングリストの利用など、研究の構築過程や進行上にも大きなメリットがあることから、現在のシステムはインターネットを総合的に活用した臨床研究支援システムとなっている。

現在、NRNにおいては複数の研究プロジェクトが進行中あるいは準備中であるが、対象が新生児であることから参加施設や研究方法に共通の部分が多い。このような専門分野単位で独自のインターネット利用データセンターを構築することは合理的である。

このようなインターネット利用の臨床研究支援システムは、従来のコーディネーティングセンターに無いメリットを持ちながら比較的lowコストで実現可能であり、限られた研究資源の中で積極的に臨床研究を推進するためには極めて有効な選択肢である。

このようなシステムは今後広く用いられることになると考えられるので、以下NRNにおけるデータセンターの運用経験を報告し、一例としてシステムの詳細を述べるとともに、このようなデータセンターの備えるべき要件について試案を示す。

## 2. 利点

臨床研究支援にインターネットを用いる利点は

次のようなものがあげられる。

- 低コスト  
症例登録のためのデータセンター運営が低コスト  
参加施設の入力装置(インターネット端末)が低コスト  
ホームページ上での文書の配布、電子メールを利用した連絡などが低コスト
- 地球規模ネットワーク  
参加施設の場所を問わない  
国際的な共同研究も容易  
一般への広報活動、情報提供、症例の直接募集が可能
- 自動性、正確性  
専任人員の24時間待機を必要としない  
人的エラーが最小限となる  
データの発生時点でコンピュータ処理可能な電子的データとなる  
複雑な振り分け方法も正確に実行可能
- 即時性  
症例登録がいつでもできる  
振り分け結果がただちに表示される  
進行状況がいつでもわかる  
研究に関連した必要な最新情報がいつでも参照できる

### 3. 機能

- 3.1. 症例登録と振り分け
  - 3.1.1. 症例情報の登録(図1)  
WWWの画面上で行われる
  - 3.1.2. 振り分け
  - 3.1.3. 振り分け結果の通知(図2)  
WWWの画面上、電子メールおよびFAXの自動送信による結果通知
- 3.2. 有害事象などの報告  
WWWの画面上で行われる  
ただちに、管理者・研究責任者に対して自動通知が行われる
- 3.3. ホームページを利用したオンライン情報提供・サービス(図3, 図4)
  - 3.3.1. 試験担当者に対する情報提供・サービス  
研究プロトコルその他の関連文書、進行

- 状況、登録済み症例の確認、他  
担当者情報、施設情報の参照・変更
- 3.3.2. 研究責任者、管理者の監査・モニタリングに対する情報提供  
登録症例データおよび統計、担当者名簿  
担当者へのメッセージ送信(電子メール、FAX)
- 3.3.3. 一般向け情報開示(予定)
- 3.4. メーリングリスト  
これを利用して会合の連絡、プロトコルなどに関するディスカッション、試験内容に関する質疑、研究準備状況の報告などが行われてきた。現在、以下のメーリングリストが運用されており、原則としてプロジェクト毎にメーリングリストを追加していく予定である。
  - NRN全体メーリングリスト
  - 各プロジェクト(臨床研究班)別メーリングリスト
  - プロトコル委員会用メーリングリスト
- 3.5. 専用FTP\*サイト  
研究用ファイルの担当者間の交換のための専用サイト。電子メールに添付の難しい大きなファイルなどの交換に用いる。
- 3.6. 記録の作成  
すべての登録データ、操作記録のデータベースへの自動記録
- 3.7. セキュリティ  
ユーザー名とパスワードを用いたログインによる個人認証方式および暗号化通信
- 3.8. メッセージ送信  
電子メール、FAXの自動送信。  
症例登録の確認、緊急時、障害報告の自動通知。
- 3.9. 障害時のバックアップシステム  
自動あるいは手動のシステム管理/登録担当者の呼び出し(一般電話、電子メール、ポケットベル、携帯端末への通知)により代理登録などの対応を行なう。

### 4. 実装

#### 4.1. データセンターのネットワーク環境

データセンターサーバーはファイアウォール\*を経由して滋賀医科大学の学内 LAN に接続 (10Mbps)。

学内 LAN は専用回線 (1.5Mbps) を経由して SINET (学術情報ネットワーク) 京都大学ノードに接続している。京都大学ノードは SINET の西日本ループ、北日本ループ、中央ループのすべての中継ノードであり、ネットワークトポロジー的にきわめて耐障害性が高い位置にある。

#### 4.2. サーバーコンピュータ

##### データセンターサーバー

Compaq 社製 PROSIGNIA SERVER 720

CPU: Pentium III 600MB 主記憶容量:  
512 Mbytes

ハードディスク: 計 24GB

OS: Microsoft Windows 2000 server  
5.00.2195

WEB server: Microsoft Internet Information  
Services 5.0

##### FAXサーバー

Compaq 社製 Contura 420CX

CPU: 80486 主記憶容量: 24 Mbytes

ハードディスク: 計 400MB

OS: Microsoft Windows 98 4.10.1998

FAX 作成・送信部分

Le.exe 有馬元嗣氏作成 (一部自家改造  
版)

Mkfax.exe 千秋広幸氏作成

#### 4.3. データセンターシステム (プログラム)

Perl(practical extraction and report language)を用いて本研究のデータセンターシステム管理担当者 (以下、登録担当) が開発した。

この言語はWWWサーバーのデータ処理言語として最も一般的である。この言語により、WWW画面上のユーザーの入力を読み込み、振り分けなどの必要な処理を施し、応答のWWW画面を出力し、データベースを操作し、電子メール・FAX を送信し、管理者を呼び出す、などの自動化が可能である。

#### 4.4. 振り分け方法について

現在進行中の2つの試験においては、Pocockの最小化法<sup>10)</sup>およびZelenの施設間バランス法<sup>11)</sup>を用いている。これは試験群・対照群の属性を重要な層別化因子に関して巧妙にバランスする振り分け方法である。

この方法では振り分けに際してその時点までの振り分け情報をその都度集計する必要がある。このように、予め作成された振り分け表ではなく、過去の振り分け結果にもとづいて振り分けを行なう方法を active randomization と呼ぶが、この方法では症例が多くなるに従って膨大な計算作業が発生する。従って、人手では事実上実装不可能であったが、コンピュータを利用するシステムでは採用されている例が多い<sup>12)13)</sup>。

#### 4.5. そのほかのソフトウェア

ホームページ作成

Microsoft FrontPage2000 ver.  
4.0.2.2717

C G I (common gateway interface)

ActivePerl Build 616 (ActiveState Tool  
corp.)

データベース

Microsoft Access 2000 ver.9.0.2812

電子メール送信

Basp21.dll, Bsendm.exe Tatsuo Baba  
氏作成

#### 4.6. 暗号化通信

日本ベリサイン グローバルサーバーID、  
128ビットSSL暗号化\*対応

参考

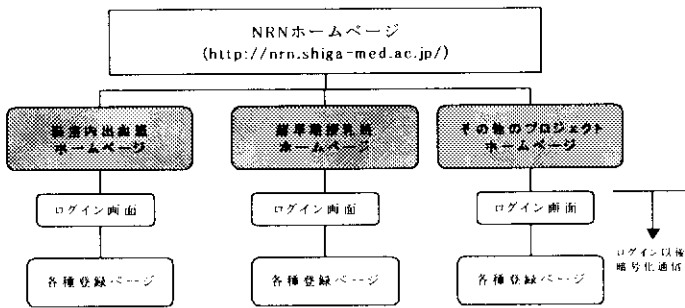
【SSL128ビット暗号化通信対応ブラウザ】  
(Windows版)

Microsoft Internet Explorer 4.01以降  
(4.01 sp2以上を推奨)

Netscape Communicator 4.06以降 (4.5  
以上を推奨)  
(Macintosh版)

Microsoft Internet Explorer 4.5 以降  
Netscape Communicator 4.5 以降

#### 4.7. ホームページ構成



#### 4.8. データベース構成

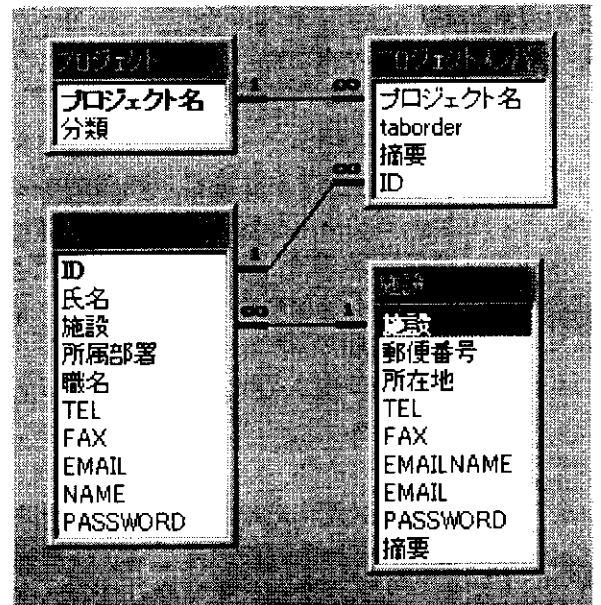
NRNの登録担当者・施設情報のデータベースとプロジェクト毎の研究データベースで構成されている。構造の詳細は巻末に別に表示

複数のプロジェクトを扱うことを前提に設計した。担当者情報と施設情報は共通データとして利用するためプロジェクト毎のデータベースから独立したデータベースとした。プロジェクトの追加および担当者・施設変更がデータの整合性を損なわずに柔軟に行なえるよう設計されている。

##### 4.8.1. 登録担当者データベース

テーブル名	内容
人	担当者個人情報
施設	参加施設情報
プロジェクト	プロジェクトのリスト
プロジェクトメンバー	プロジェクト参加者のリスト
セッション	アクセス記録

各テーブルのリレーション



##### 4.8.2. プロジェクト毎のデータベース (脳室内出血班の例)

テーブル名	内容
登録	登録症例のリスト
薬	試験薬のリスト
セッション	アクセス記録
ビリルビン	ビリルビンデータ (副研究用)
予定日通知	施設への症例の予定日通知リスト

## 5. システム稼働の状況

### 5.1. 稼働実績

1998年9月1日

脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究 (以下脳室内出血班) のインターネット症例登録システム、プロトタイプ稼働開始

1998年12月10～21日

脳室内出血班の登録演習。参加施設のうち16施設がインターネット登録演習を行い、過去の症例データを用いて計88症例の登録操作が行われた。アンケート調査に基づき主にユーザーインターフェースの改善が行われた。

1999年5月～

脳室内出血班、登録演習レベル2開始。実際に発生した症例をリアルタイムで登録演習を行なう。

1999年11月8日～

脳室内出血班、本登録開始。

1999年10月～2000年1月

超早期授乳班予備試験（超低出生体重児への超早期授乳による急性期罹病率の軽減とエンドポイント設定のための確認研究）の試験群をインターネット登録。参加6施設に1999年8月1日から12月31日までに入院した対象症例のデータをインターネット上で登録。95例が登録され、試験群として74例が集積された。

2000年3月

超早期授乳班予備試験の後方視的対照群を、同様に参加施設の過去症例から選択してインターネット登録。対照群60例のデータが登録された。

2000年10月2日～30日

超早期授乳班本試験のための模擬登録演習。14施設から21登録あり。ログイン数（症例参照等を含む）のべ220回、18名、17施設が演習に参加した。

2000年11月13日～

超早期授乳班本試験開始。

2001年1月20日現在、以下の二つの臨床試験が本試験進行中である。

#### 「脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」

1999年11月8日開始。

256例のインターネット症例登録が行なわれ、うち136例が試験にエントリーされ振り分けを受けた。参加施設28施設。参加担当者のべ85名。

#### 「超低出生体重児への超早期授乳による罹病率の軽減と発達予後改善のための研究」

2000年11月13日開始。

23例のインターネット症例登録が行なわれ、うち18例が試験にエントリーされ振り分けを受けた。参加24施設。参加担当者のべ61名。

## 5.2. 症例登録時のトラブル

2001年1月現在14ヶ月間稼働している脳

室内出血班の本試験症例登録において、インターネット登録に不都合があり代替システムにより本研究の登録担当が代理登録を行ったのは下記の5件（全登録240例中2.1%）であった。うちわけはユーザー側システムの原因が4件、サーバー側システムの原因が1件であった。

後発の超早期授乳班のインターネット本試験症例登録については同時点で登録トラブルは経験されていない。

1. 2000年4月11日、S医大、インターネット一時的接続不能
2. 2000年7月29日、J総合病院、インターネット接続環境未整備
3. 2000年9月1日、N病院、インターネット一時的接続不能
4. 2000年9月11日、J医大、サーバー側のデータベース設定の誤りにより試験乗指定されず
5. 2000年10月19日、N病院、ホームページURL指定の誤りにより登録ページに入れず。

いずれの場合も、バックアップシステム（システム管理/登録担当者への連絡）により直ちに代理インターネット登録が行われ、研究進行への影響はなかった。

## 5.3. データセンターシステムの障害

データセンターは滋賀医科大学に設置されたサーバーに置かれている。試験進行中のデータセンター側の障害は以下の通りであった。予定された通信停止の場合は各施設の試験担当者に事前連絡を行い、バックアップシステムの情報を再度アナウンスした。下記システム停止中に症例登録は発生せず、バックアップシステムによる登録の必要はなかった。

1. 1999年12月5日（日）午前9時から午前10時：上流施設（京都大学）の設備増強工事のため予定通信停止。
2. 1999年12月24日（金）8：00～9：00（内15分間）：SINET（学術情報ネットワーク）のネットワーク停止のため予定通信停止
3. 1999年12月26日（日）9：00～17：00：滋賀医科大学ネットワーク関連サー

バーのバックアップ作業のため予定通信停止

4. 2000年8月28日午後7時、ハードディスク障害のため、サーバーダウン。バックアップよりデータおよびシステムを復旧し、4時間後に代替えサーバーを稼働開始。
5. 2000年11月10日(金)午後8時～11月13日(月)午前8時30分：滋賀医科大学の電源更新工事による長期停電のため予定通信停止

#### 5.4. 症例登録データの修正

2001年1月現在、脳室内出血班のインターネット登録された症例情報のうち、データコーディネータあるいは登録者により登録後に誤りに気づかれ、登録担当にデータベース修正の依頼があったものは9件であった(全登録240例中3.8%)。訂正前のデータ、訂正内容、訂正日時、理由、訂正者については研究記録の一部として記録されている。

### 6. Guidance for Industry : Computerized Systems Used in Clinical Trials<sup>9)</sup>によるシステム要件(抜粋)

1999年4月にFDA(Food and Drug Administration, USA.)から臨床試験に用いるコンピュータシステムに関するガイドラインが発表された。基本的にこれに準拠するのが妥当と考えられるので、この項では以下に関連部分の抜粋を示す。(和訳は登録担当による。番号付けはガイドラインのものと異なる。)

2001年2月現在の本研究のデータセンターシステムはこのガイドラインを満たしている。

ただし、このガイドラインではインターネットなどのネットワークの利用については述べられておらず、各施設に配布済みのコンピュータおよびソフトウェアを用いて症例登録を行なうシステムなどが想定されていると思われる。本研究において開発されたシステムはインターネットを用いる点でユニークなものであり、このようなシステムの要件は次項に別に記述する。

#### 6.1. 一般原則(GENERAL PRINCIPLE)

- 研究プロトコルには、コンピュータシステムが研究のどのステップで用いられるかを明記すること。
- 使用したコンピュータシステムのソフトウェアならびにハードウェアの記述を、研究の記録文書の一部として保存すること。
- 症例の原データ(病歴、調査用紙、コンピュータへの入力記録など)は、研究の再構成および評価のために保存されること。
- 記録に対する変更は、変更前のデータが後に参照できるよう行なうこと。また、変更の理由、内容、変更者名、変更日時が記録されること。
- コンピュータシステムおよび記録へのアクセスに対して適切なセキュリティが施されること。

#### 6.2. データ入力(DATA ENTRY)

##### 電子的認証(Electronic Signatures)

- データ入力に先立って、オペレーター個人を特定する電子的認証(ユーザー名/パスワードの組み合わせ、あるいは指紋認証などの生体認証\*)を必要とすること。
- データ入力などの操作時には常にオペレーターの氏名が画面上に表示されていること。
- 電子的認証は複数人で共有しないこと。
- パスワードなどの個人アクセスキーは一定期間毎に変更すること。

#### 6.3. 監査記録(Audit Trails)

- 電子的記録に対する操作(症例情報の入力や変更など)の日時と内容はすべて記録されること。
- この監査記録(audit trails)は保存され、監査などに際して提供されること。

#### 6.4. システム設計(SYSTEM FEATURES)

- 入力時に入力データの妥当性を検証するチェックシステムを組み込むこと。
- 変更・削除されたデータがわかりやすいよう色を変えるなどのData tagを用いる

こと。

- 試験終了後にも試験全体が監査などの目的で再現できるように、データのみならずソフトウェア、開発ツールなどを含むデータ管理システム全体を保存すること。

## 6.5. セキュリティ (SECURITY)

### 物理的セキュリティ (Physical Security)

- 権限のある人間のみがコンピュータシステムのハードウェアおよびデータに対してアクセスできるようにセキュリティを設定すること。

### 論理的セキュリティ (Logical Security)

- 研究実施施設におけるデータへのアクセスは、個人認証によるログオンなどのセキュリティで制限されなければならない、外部のソフトウェアがこれらをバイパスしてデータにアクセスできないこと。
- データにアクセスする権限を持つ人間のリスト (氏名、役職、権限の種類) が研究実施施設に備えられていること。
- 研究のための専用コンピュータが配布されている場合は、そのコンピュータが当該研究用途以外に用いられないこと。
- 他の用途と共用のコンピュータであれば、研究用のソフトウェアが他のソフトウェアとできる限り論理的、物理的に独立であるよう設定すること。
- コンピュータウイルスに対する対策がとられていること。

## 7. インターネットを用いた臨床研究支援システムの要件

インターネットを用いるシステムにおいては、前項の FDA のガイドラインに加えて以下の点について注意が必要である。

### ● セキュリティの問題

汎用回線を用いるので、情報伝送におけるセキュリティを確保する必要がある。特別の専用線を用いればこの問題は回避できるが、その場合コストの問題、システムの柔軟性および拡張性の制限が生じる。本研究の目的の

ひとつである臨床研究の恒常的な推進のためには、インターネットを安全に利用し柔軟なシステムを安価に構築することが望まれる。セキュリティのためには、前項に述べられた個人認証を用いることのほか、伝送に際して暗号化通信を用いること、ファイアウォールなどでサーバーシステムおよび情報を保護することが必要である。

研究参加施設において使用するコンピュータおよびソフトウェアに関しては柔軟な構成が可能である反面、セキュリティの保持が専用システムに比して緩くなる危険性がある。研究参加施設におけるセキュリティのガイドラインを定め、担当者に周知する必要がある。

### ● 情報伝送路の安定性

従来の電話回線などに比して情報伝送路としての歴史が浅く、発展途上にあるために停電、事故、メンテナンス、ユーザーの設定ミスなどのために伝送の安定性に問題が生じる可能性がある。このために耐障害性を考慮すること、代替システムを構築することが必要である。

### ● ソフトウェアの多様性

研究実施施設側のソフトウェアは主に汎用の WWW ブラウザ\*および電子メールクライアント、FTP クライアントなどであるが、基本的機能が備わっているものなら種類・バージョンを問わない。この点はシステム構築の柔軟性という利点になっている。しかし、特に WWW ブラウザはその種類・バージョンによっては強度暗号化の取り扱いや、画面表示の解釈などが異なる場合があるので、ユーザーにできるだけ最新版のソフトウェアを使用するよう推奨するとともに、サーバーシステム側でもユーザーのソフトウェアの多様性を考慮したプログラム開発が必要である。

以後、コンポーネント毎に要件を記述する。

### 7.1. データセンターの要件

#### 7.1.1. インターネット接続環境



常時接続であること

データの処理と記録を行なうデータセンター側のサーバーコンピュータは常時インターネットに接続されている必要がある。

耐障害性が高いこと

接続線はトラブルが少なく、メンテナンスやトラブルによる停止時間が少ないことが要求される。複数の基幹ネットワークに接続されているノードであることが望ましい。停電、災害などに対しても配慮されること。耐障害性を重視する場合は IDC (Internet Data Center) \*事業者の提供する特別に耐障害性に配慮された施設および接続線を利用することができる。

#### 7.1.2. ハードウェア

下記ソフトウェアおよびシステム機能を実装するのに十分な性能を持つ1台以上のサーバーコンピュータ、ファイアウォール機能を持つコンピュータあるいは装置、データバックアップ装置、無停電電源装置があること。

上記の装置にはそれぞれ障害時の代替装置を常備することが望ましい。

上記の装置はデータセンターシステム専用であることが望ましい。

上記の装置には物理的なセキュリティが施されていること。

機能を分担するサーバー群で構成されている場合、各サーバーは地理的に分散していてもよい。

#### 7.1.3. ソフトウェアあるいはシステム機能

以下の機能があること

- WWWサーバー機能
- メーリングリスト管理可能な電子メールサーバー機能
- FTPサーバー機能
- 電子メール送信機能
- システム管理者への通知機能

以下の機能があることが望ましい

- FAX送信機能

#### ● ポケットベル呼び出し機能

以上の機能は1台のサーバー上にすべてある必要はなく、むしろサーバー群に分散することが耐障害性の点から望ましい。

#### 7.1.4. セキュリティ

権限のある人間のみがコンピュータシステムのハードウェアおよびデータに対してアクセスできるように物理的・論理的セキュリティ(鍵のかかる部屋、個人認証システムなど)を設定すること。

第三者によるウェブサイトの成りすまし、データ改竄、盗聴を防ぐ暗号化通信が可能であること。SSL(secure socket layer)\*の使用が必要。特に、患者データに関する通信では現時点で128ビット暗号化の採用が望ましい。

サーバーはファイアウォールあるいは同等の機能によってインターネットからの不正な侵入に対して守られていること。

#### 7.1.5. システム担当者

次のような職能を持つ担当者が必要である。ただし、監査を担当する職能以外は兼任を妨げない。

##### システム管理者

日常の保守、データバックアップ、システム障害時の対応を行なう。システムから自動発信される緊急通知、試験実施施設からの緊急連絡を常時受けられること。

サーバーサイトに常駐していることを要しない。その場合、ポケットベル、携帯電話、携帯端末などにより呼び出し可能であること。

##### 研究コーディネータ

当該臨床研究に関する問い合わせ、緊急連絡などにたいして対応を行なう。システム障害時に症例の代理登録・振り分け、あるいは手動登録・振り分けを行なう。症例登録データの修正、担当者データの変更などデータベースの管理権限を持つ。システム管理者からの連絡あるいは試験実施施設

からの緊急連絡が常時可能であること。

研究プロトコルの立案から参加し、データセンターシステムのカスタマイズの要請・提案も行なうことが望まれる。

サーバーサイトに常駐していることを要しない。その場合、ポケットベル、携帯電話、携帯端末などにより呼び出し可能であること。

#### 疫学専門家、統計学専門家

システムの疫学的、統計学的、科学的妥当性について助言、監査を行なう。

#### コンピュータ技術者

コンピュータハードウェアの設定、保守を行なう。

#### インターネット技術者

ネットワークの設定、保守を行なう。

#### プログラマー

プログラム開発を行なう。

#### ホームページデザイナー

ホームページデザインを行なう。

#### システムエンジニア

研究コーディネータと協力してデータセンターシステムの全体設計を行なう。

### 7.2. 研究参加施設側システムの要件

#### 7.2.1. インターネット接続環境

常時接続である必要はない。バンド幅も広い必要はなく、通常の電話回線による PPP 接続でもよい。

施設内 LAN に接続されている場合は施設のファイアウォールがデータセンターの指定する TCP ポート番号を通過させること。一般的には、WWW のために 80 番、暗号化通信のために 443 番は最小限通過させる必要がある。

#### 7.2.2. ハードウェア

コンピュータ及びインターネットへの接続のためのハードウェア (network interface card, モデム、TA などのいずれ

か) があること、下記ソフトウェアが動作すること。その他、機種・性能は問わない。

コンピュータは特に当該研究専用であることを要しない。また特定のコンピュータに限定する必要はない。ただし、各施設において患者データを保存するコンピュータには各施設の責任においてしかるべき物理的、論理的セキュリティを施すこと。

データ登録に用いるコンピュータは当該施設内にあること。さらに臨床データ発生源であるベッドサイドに近接していることが望ましい。

研究に伴う電子メールの送受あるいはデータ閲覧のためのコンピュータおよび接続回線はこの限りではないが、施設外で当該研究目的に使用する場合は該当コンピュータにデータを保存しないなど、特に患者データの流出防止に厳に留意すること。

#### 7.2.3. ソフトウェア

オペレーティングシステムを問わない。各オペレーティングシステム用のインターネット接続ソフト、WWW ブラウザ、電子メールクライアント、FTP クライアントがあること。ただし、各ソフトウェアのバージョンは、データセンターが指定するものあるいは最新のものが推奨される。

各施設における患者データの保存は各施設の責任において適切な物理的、論理的セキュリティを施すこと。

#### 7.2.4. 試験担当者

##### 個人登録

研究に参加する担当者は予めデータセンターに登録を必要とする。登録データは氏名、所属施設、データに対するアクセス権限を区別する研究における立場 (例: 研究代表者、施設研究代表者、担当者、管理者などの別)、電子メールアドレス、個人認証データ (ユーザー名とパスワードの組み合わせ、あるいは指紋などの生体認証データなど) を含むこと。

##### 施設研究代表者

各施設には 1 名ないし 2 名の施設研究代表者を定める。この施設研究代表者は自施設

担当者の追加、変更などの権限を持ち、その施設における当該研究の責任者とする。

#### 電子メールアカウント (電子メールアドレス)

担当者は全員、データセンターに登録する自分の電子メールアドレスを持つことが望ましい。電子メールアドレスは当該研究専用である必要はない。最低限、各研究施設に1名以上の電子メールアドレスが登録されていること。施設研究代表者はかならず電子メールアドレスを保有すること。施設を代表する電子メールアドレスを登録することを許す。以上は、このシステムが種々の連絡用に電子メールを使用することを前提としているためである。

#### 教育・訓練

担当者に対して以下の点についてガイドラインを作成して周知・教育・訓練を行なうこと。

- コンピュータの操作、ホームページ上でのデータ登録の方法。
- セキュリティの内容と遵守事項。
- システム障害時の対処方法

#### 8. 参考文献

- 1) 木内貴弘、他。ネットワークを活用した臨床研究 次世代多施設臨床研究のデータ管理。医療情報学15回連合大会論文集(会議録) 1995.11; :500-501
- 2) Kiuchi T, Ohashi Y, et al. A World Wide Web-based user interface for a data management system for use in multi-institutional clinical trials --- development and experimental operation of an automated patient registration and random allocation system: Control Clin Trials 1996 Dec;17(6): 476-93
- 3) Kelly MA, Oldham J. The Internet and randomized controlled trials: Int J Med Inf 1997 Nov;47(1-2):91-9
- 4) Sippel H, Eich HP, et al. Data collection in multi-center clinical trials via Internet. A generic system in Java: Medinfo 1998:9

Pt 1:93-7

- 5) Sippel H, Ohmann C, et al. A web-based data collection system for clinical studies using Java: Med Inform(Lond) 1998 Jul-Sep;23(3):223-9
- 6) Santoro E, Nicolis E, et al. Internet for clinical trials: past, present, and future: Control Clin Trials 1999 Apr;20(2):194-201
- 7) Dorman K, Saade GR, et al. Use of the World Wide Web in research: Randomization in a multicenter clinical trial of treatment for twin-twin transfusion syndrome: Obstet Gynecol 2000;96:636-9
- 8) Westgren M, Kublickas M. To use Internet in collaborative studies and registers [editorial]: Acta Obstet Gynecol Scand 2000 May;79(5):329-30
- 9) FDA, Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials, 1999.
- 10) Pocock.S.J, Allocation of patients to treatment in clinical trial: Biometrics 35(1979):183-197
- 11) Zelen.M, The randomization and stratification of patients to clinical trials: J. Chron. Dis. 27(1974):365-375
- 12) Akazawa K, Odaka Y, et al. A random allocation system with the minimization method for multi-institutional clinical trials: J Med Syst 1991 Aug;15(4):311-9
- 13) Kenjo Y, Antoku Y, et al. An easily customized, random allocation system using the minimization method for mutli-institutional clinical trials: Comput Methods Programs Biomed 2000 May;62(1):45-9

## 9. データベース構造の詳細

### 登録担当者・施設情報のデータベース

テーブル: セッション		
フィールド名	データ型	サイズ
sessionID	長整数型	4
FP	テキスト型	50
操作種別	テキスト型	50
開始日時	日付/時刻型	8
終了日時	日付/時刻型	8
オペレーター	テキスト型	50
operatorID	長整数型	4
施設名	テキスト型	50
REMOTEHOST	テキスト型	50
HTTP_USER_AGENT	テキスト型	100
テーブル: プロジェクト		
フィールド名	データ型	サイズ
プロジェクト名	テキスト型	50
分類	テキスト型	50
テーブル: プロジェクトメンバー		
フィールド名	データ型	サイズ
プロジェクト名	テキスト型	50
taborder	長整数型	4
摘要	テキスト型	50
ID	長整数型	4
テーブル: 人		
フィールド名	データ型	サイズ
ID	長整数型	4
氏名	テキスト型	30
施設	テキスト型	50
所属部署	テキスト型	100
職名	テキスト型	100
TEL	テキスト型	20
FAX	テキスト型	20
EMAIL	テキスト型	50
NAME	テキスト型	40
PASSWORD	テキスト型	40
テーブル: 施設		
フィールド名	データ型	サイズ
施設	テキスト型	255
郵便番号	テキスト型	20
所在地	テキスト型	200
TEL	テキスト型	20
FAX	テキスト型	20
EMAILNAME	テキスト型	100
EMAIL	テキスト型	50
PASSWORD	テキスト型	40
摘要	テキスト型	40

### 研究プロジェクトのデータベース (脳室内出血班の例)

テーブル: セッション		
フィールド名	データ型	サイズ
sessionID	長整数型	4
FP	テキスト型	50
操作種別	テキスト型	50
開始日時	日付/時刻型	8
終了日時	日付/時刻型	8
オペレーター	テキスト型	50
operatorID	長整数型	4
施設名	テキスト型	50
REMOTEHOST	テキスト型	50
HTTP_USER_AGENT	テキスト型	100
テーブル: ビリルビン		
フィールド名	データ型	サイズ
VIAL	テキスト型	50
preTB	十進型	16
preUB	十進型	16
preAlbumin	十進型	16
postTB	十進型	16

postUB	十進型	16
postAlbumin	十進型	16
predate	日付/時刻型	8
inddate	日付/時刻型	8
postdate	日付/時刻型	8
registdate	日付/時刻型	8
comment	テキスト型	255
テーブル: 予定日通知		
フィールド名	データ型	サイズ
SER	長整数型	4
予定日通知	日付/時刻型	8
予定日	日付/時刻型	8
テーブル: 登録		
フィールド名	データ型	サイズ
SER	長整数型	4
SID	長整数型	4
FP	テキスト型	255
REGISTDATE	日付/時刻型	8
ENTRY	テキスト型	50
VIAL	テキスト型	50
CONTROL	テキスト型	50
HOSPITAL	テキスト型	50
ID	テキスト型	50
CONSENT	テキスト型	50
BIRTHDATE	日付/時刻型	8
GAGE	単精度浮動小数点型	4
WEIGHT	長整数型	4
SEX	テキスト型	50
PARTUM	テキスト型	50
APGAR1	バイト型	1
APGAR5	バイト型	1
SINGLETON	テキスト型	50
VAGINAL	テキスト型	50
INBORN	テキスト型	50
IVH	テキスト型	50
PDA	テキスト型	50
BLEEDING	テキスト型	50
LOWPLT	テキスト型	50
NEC	テキスト型	50
ANOMALY	テキスト型	50
INDO	テキスト型	50
HANDAN	テキスト型	50
AGEinSEC	長整数型	4
AGE	テキスト型	50
SD	単精度浮動小数点型	4
DROPOUT	テキスト型	50
DODATE	日付/時刻型	8
CNSYUGAI	テキスト型	255
DEATHREPORT	テキスト型	255
REPORT	Yes/No型	1
GAGEGROUP	テキスト型	50
APGAR1GROUP	テキスト型	50
APGAR5GROUP	テキスト型	50
WEIGHTGROUP	テキスト型	50
SDGROUP	テキスト型	50
テーブル: 薬		
フィールド名	データ型	サイズ
VIAL	長整数型	4
CONTENT	テキスト型	50
HOSPITAL	テキスト型	50
USED	日付/時刻型	8
VALIDDATE	日付/時刻型	8

## 10. 用語集 (本文中\*印のついた用語)

「アスキー デジタル用語辞典 (<http://WWW.ascii.co.jp/ghelp/>)」  
(株)アスキーより引用、一部改変

### LAN Local Area Network

同一フロア、同一のビルないしは近隣のビル内などにあるコンピュータ同士を、比較的高速なデータ転送能力を持つ方法で接続したネットワーク。

### WAN Wide Area Network

通常は LAN に対比して使用される言葉で、遠隔地にあるコンピュータ同士 (LAN 同士) を公衆回線網を使って接続したネットワークのこと。

### TCP/IP Transmission Control Protocol/Internet Protocol

米国防総省の資金援助によるネットワークプロジェクト ARPANET (Defense Advanced Research Project Agency Network) で開発されたネットワークプロトコル。'80年代のはじめに UNIX 4.2BSD で実装されてから急速に普及が進んだ。Internet の標準プロトコルであり、現在最も普及しているプロトコル。

### WWW World Wide Web

インターネットでの情報検索システム、サービスシステムのひとつ。ハイパーテキストの概念を応用した分散型の情報システムで、欧州核物理学研究所 (European Center for Nuclear Research. CERN) で開発された。ドキュメント中に他のドキュメントへのジャンプコマンドを埋め込むことができる。このジャンプコマンドとしては、URL (Uniform Resource Locator) を使用し、Internet に参加している世界中の WWW サーバーのどのドキュメントにもジャンプすることができる。

### HTML Hyper Text Markup Language

HTML は SGML (Standard Generalized Markup Language) の書式を踏襲したマークアップ言語の 1 つ。HTML は WWW サーバーでのドキュメントを記述するための言語として広く知られている。WWW サーバーのドキュメントでは、

この HTML により文書の構造や体裁などの要素を定義し、イメージや URL を貼り込んで、ハイパーテキストを実現している。

### HTTP HyperText Transfer Protocol

Internet の World Wide Web サービスにおいて、WWW サーバから WWW クライアントに対して HTML で記述されたドキュメントを送受信するための通信プロトコル。

### FTP File Transfer Protocol

ネットワーク上のクライアントとホストコンピュータとの間で、ファイルの転送を行なうためのプロトコル (またはそれを実装したコマンド)。

### ファイアウォール firewall

組織内部のローカルなネットワーク (Intranet) と、その外部に広がる Internet との間に、外部からの不正なアクセスを防ぐ目的で設置される装置・コンピュータ、またはその機能的役割のこと。名前の由来は、火の手を防いで延焼を食い止める「防火壁 (firewall)」に因んでいる。

### 生体認証 biometrics

指紋や網膜、人相といった各個人固有の身体的特徴をもとに本人認証を行なう技術で、「バイオメトリクス」と言われる。パスワードや鍵といったものがなく盗聴やなりすましが事実上不可能なため、現時点でもっとも確実な認証方式である。

### WWWブラウザ WWW browser

WWWサーバーの情報をクライアント側で閲覧・表示するためのソフトウェア。WWWサーバーとWWWクライアント間の通信プロトコル (HTTP\*プロトコルやHTML\*)は基本的に共通だが、セキュリティ機能や音声/動画などのマルチメディアデータの再生、WWWサーバーWWWクライアント間でのプログラム転送を可能にする拡張言語 (Java、Visual Basic Script) などをサポートするために、各社独自の機能拡張を施している部分もある。このため一部の情報は、特定のWWWブラウザを利用しなければ正しく処理できない場合もある。

### バンド幅 bandwidth

チャンネルが持つデータ転送の容量。バンド幅の高いチャンネルほど、単位時間に大量の情報を転送することができる。10Mbytes/sec (1秒間に10Mbytesのデータ転送が行なえる)のように表わす。

### インターネットデータセンター Internet Data Center

顧客のサーバーを預かり、インターネットへの接続(コネクティビティ)と、サーバーの運用、監視環境(ファシリティ)を提供するサービス、またはその施設。「IDC」と略され、サービスを提

供する事業者を「IDC事業者」という。IDCには通常、数100M～数Gbpsの高速インターネット回線が接続され、大容量で冗長化した給電システムや消火システム、耐震構造が備えられている。また、最先端の認証システムや監視カメラにより、人間の出入りや行動も厳重に管理されているのが一般的である。

### SSL Secure Sockets Layer

Netscape社が提唱するセキュリティ機能の付加されたHTTP\*プロトコル。Internet上でプライバシーや金銭などに関する情報を、安全にやり取りするために考案された。

Stratified Randomisation - Microsoft Internet Explorer

アドレス https://nm.shiga-med.ac.jp/scripts/randomize/regist0.plx?SID=52

リンク Homeの案内

オペレーター: 香谷裕文@滋賀医科大学 (0216604)SID=52

## 症例振り分け登録

### 【胎室内出血と動脈管閉存症の 発症予防に関する研究】

バグレポート/ご意見ご要望はこちらをお願いします。

[白紙に戻す](#)

施設名	滋賀医科大学
オペレーター	香谷裕文
患者識別名 (イニシャルあるいはID)	ha
臨床試験参加に対する説明と同意の結果	説明の上同意を得た

出生年月日	2001 年 1 月 18 日
出生時刻(hh:mm)	12:12 半角で入力して下さい。24時間制。例 08:09 授乳開始予定が生後6時間以内ならば本研究の対象外です。
在胎期間	24 週 4 日
出生体重(g)	560 g 半角で入力して下さい。 対象は400g以上1000g未満です。
性別	女
初産/経産	初産
Apgarスコア	1分値 4 5分値 7
経産か骨切か	帝王切開
院内出生か院外出生か	院内出生
胎数か多胎か	単胎
除外基準	(以下の除外基準がある場合も症例登録を行ってください)
白濁以上の胎室内出血	<input type="radio"/> ある <input checked="" type="radio"/> ない
胎動消失後の胎心不全動脈管閉存症	<input type="radio"/> ある <input checked="" type="radio"/> ない
胎心不全出血傾向	<input type="radio"/> ある <input checked="" type="radio"/> ない
胎心異常の持続	<input type="radio"/> ある <input checked="" type="radio"/> ない
胎死性胎死(胎死が持続して2週間)	<input type="radio"/> ある <input checked="" type="radio"/> ない
羊水内、胎膜に胎毒、胎死水腫	<input type="radio"/> ある <input checked="" type="radio"/> ない
分娩前48時間以内の母体へのインフルエンザ ウイルス感染症、細菌症の発症	<input type="radio"/> ある <input checked="" type="radio"/> ない
不適切な担当医の判断	<input type="radio"/> ある <input checked="" type="radio"/> ない

[この内容で登録](#) [白紙に戻す](#)

ページを表示しました

図 1 症例情報登録画面



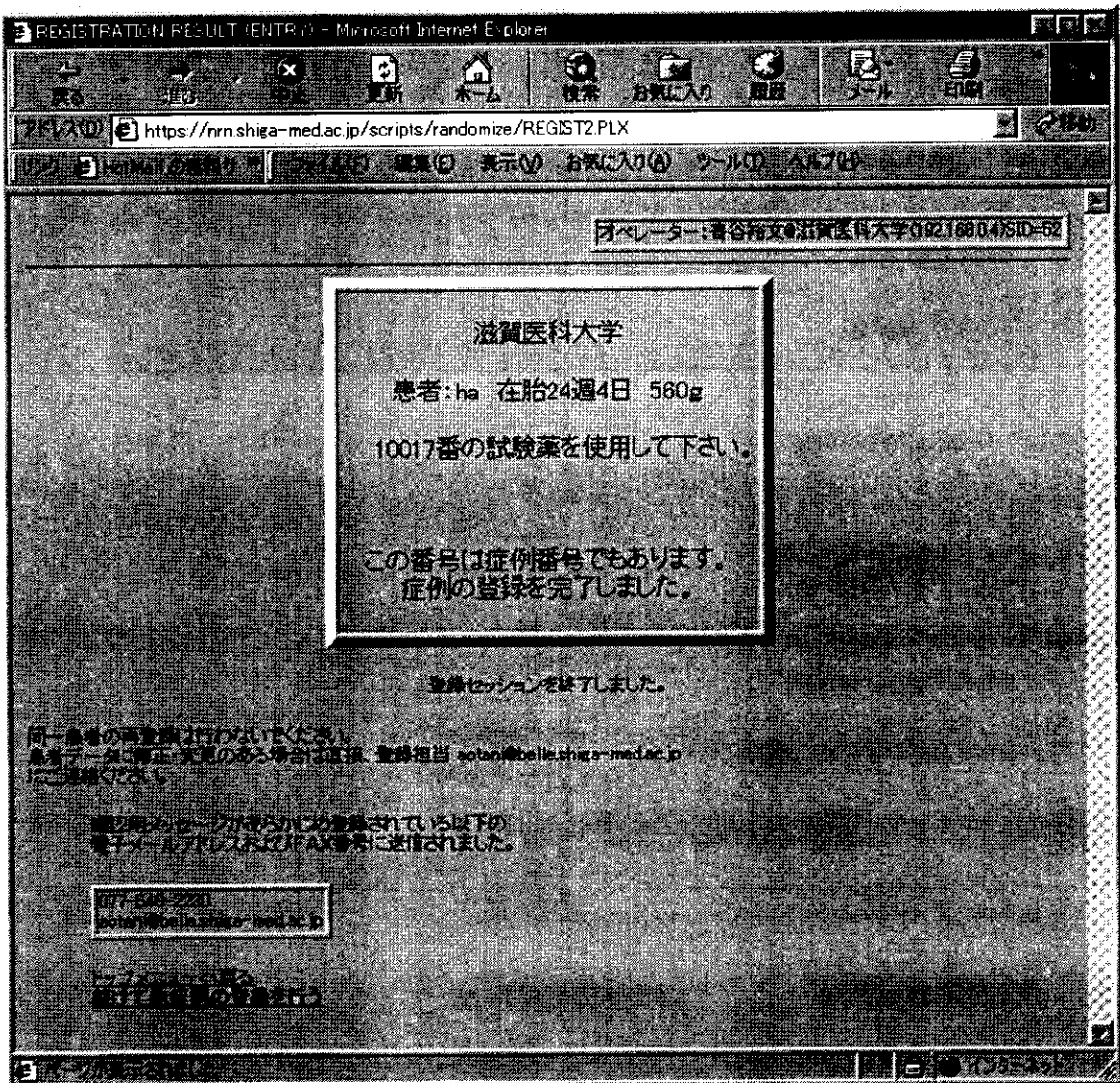


図 2 振り分け結果通知画面

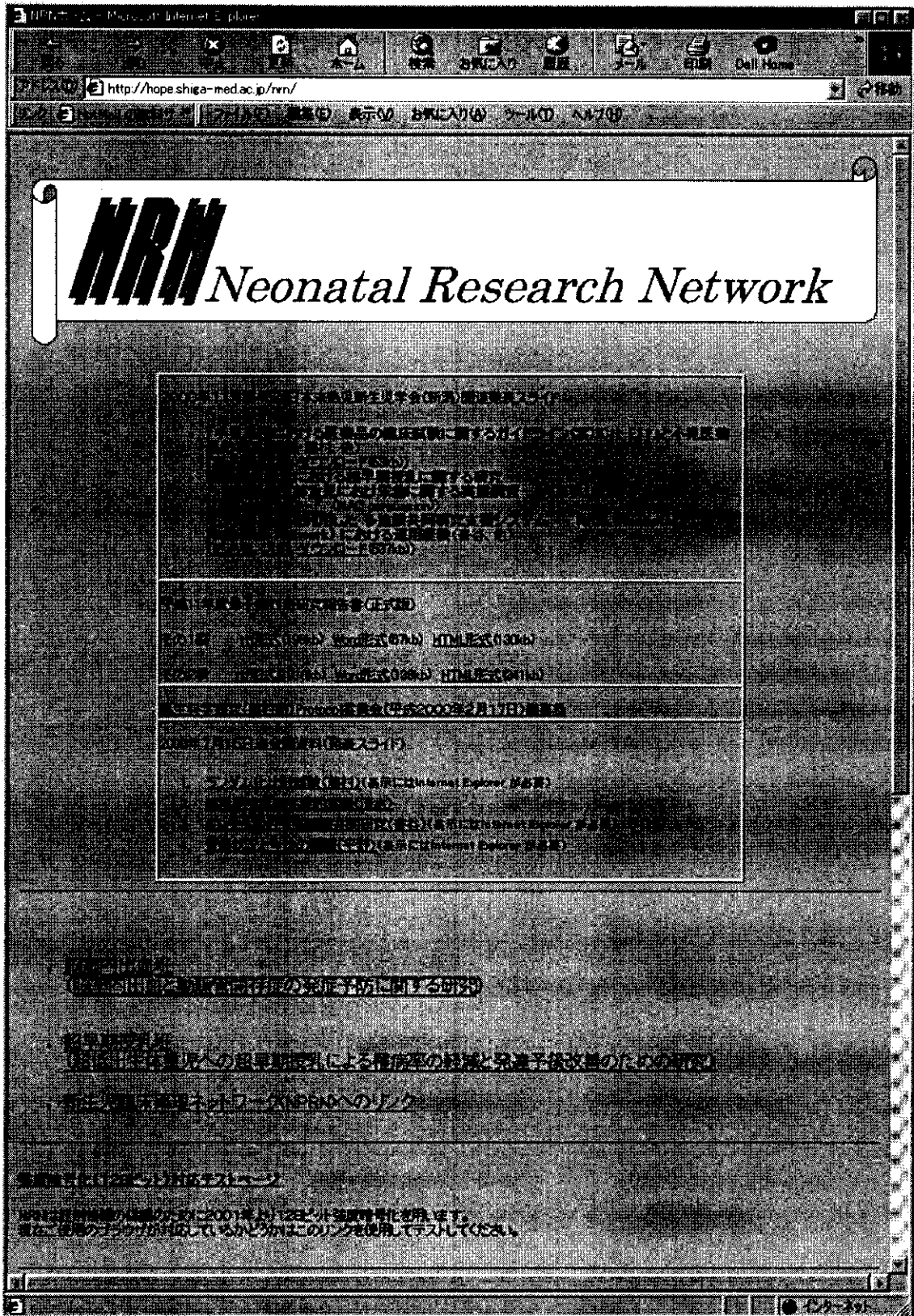


図 3 NRN ホームページ

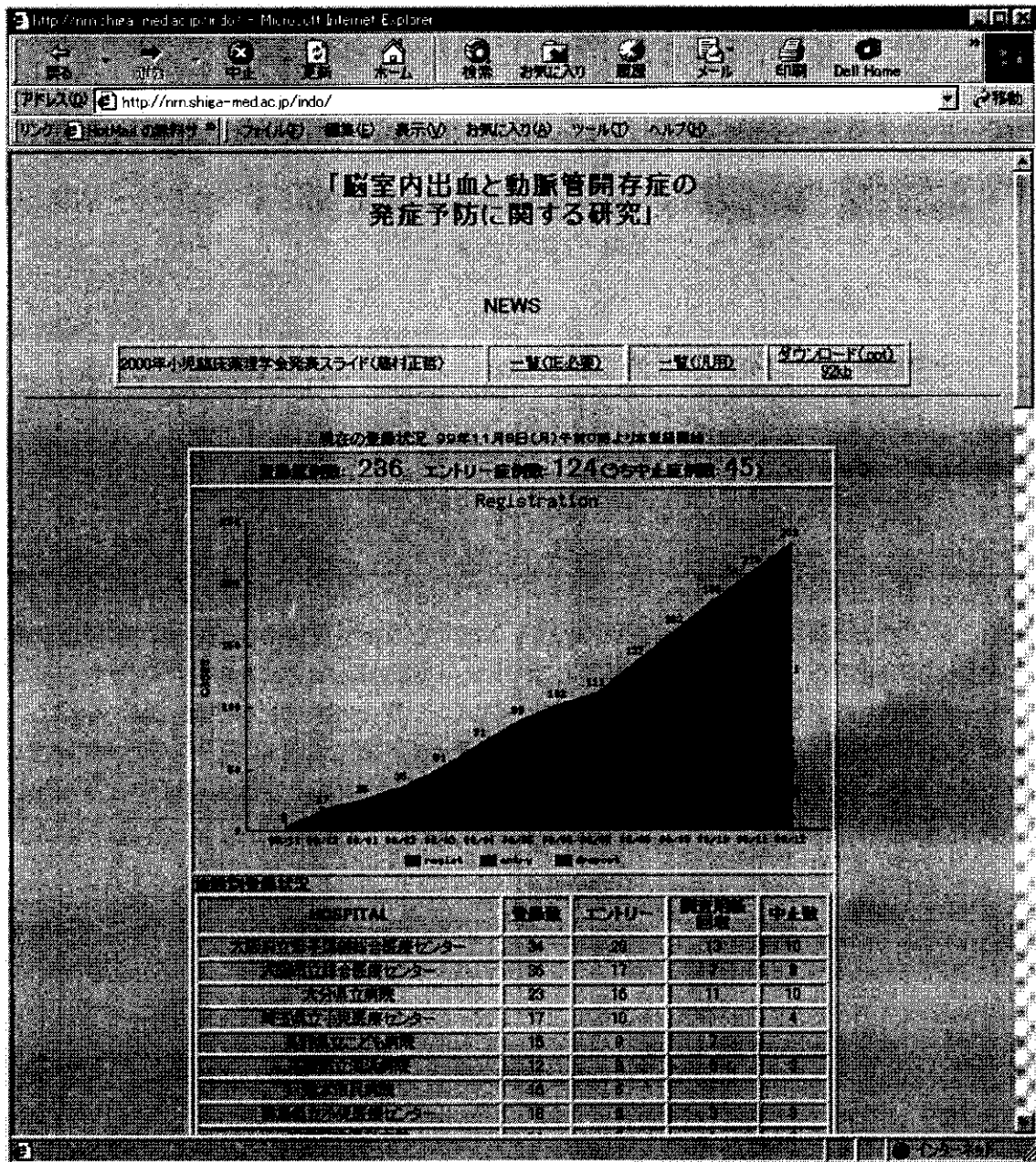


図 4 プロジェクト毎（脳室内出血班）のホームページ

超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究

超低出生体重児の超早期哺乳による罹病率の軽減と発達予後に関する研究

分担研究者 藤村正哲（大阪府立母子保健総合医療センター）  
 研究協力者 市橋 寛（岐阜県立病院小児科）

分担研究者	大阪府立母子保健総合医療センター	病院長	藤村正哲
課題担当者	岐阜県立病院小児科	部長	市橋 寛
登録	滋賀医科大学	小児科	青谷裕文
データマネージャー	大阪大学大学院医学系	社会環境医学	中西範幸
Coordinator	大阪大学医学部	小児科	平野慎也
プロトコール	大阪市立総合医療センター	新生児科	楠田 聡

研究要旨

新生児医療における臨床研究を推進するため、平成11年度より新生児集中治療の専門医療機関群によるネットワークの構築を開始し、新生児治療医学に Evidence-based Medicine を確立するためのインフラストラクチャーを整備してきた。そこでこのネットワークによる無作為割付比較共同試験を組織し、同時に研究を進める過程で生じる諸問題について具体的な研究課題：「超低出生体重児の超早期哺乳による罹病率の軽減と発達予後に関する研究」を進めることにより、臨床医学研究の方法論の確立を目指す。

「超低出生体重児の超早期哺乳による罹病率の軽減と発達予後に関する研究」

における臨床試験参加施設（予定を含む）と共同研究者

共同研究者	施設名	所属部署
早川昌弘	大垣市民病院	第2小児科
雪竹 浩	福岡大学病院	総合周産期母子医療センター
副田敦裕	都立母子保健院	小児科
堀内 勁	聖マリアンナ医大横浜市西部病院	周産期医療センター
志賀清吾	順天堂伊豆長岡病院	新生児センター
鈴木千鶴子	名古屋第一赤十字病院	小児科
小山典久	豊橋市民病院	小児科
山崎武美	県立広島病院	新生児科
小田良彦	新潟市民病院	小児科
久木田穰次	北九州市立医療センター	小児科
牧 隆司	済生会下関総合病院	小児科
樋口隆造	和歌山県立医科大学病院	小児科
渡辺 勇	名古屋市立城北病院	小児科
多喜紀雄	国立三重中央病院	小児科
高橋幸博	奈良県立医科大学病院	小児科
近藤 乾	福岡市立こども病院	感染症センター
國方徹也	愛媛県立中央病院	新生児科
仁志田博司	東京女子医大	母子総合医療センター
中尾秀人	兵庫県立こども病院	周産期医療センター
石田明人	加古川市民病院	小児科