

県立広島病院	小児科	山崎 武美	塩津 麻美
福岡市立こども病院	感染症センター	近藤 乾	
愛媛県立中央病院	周産期センター	國方 徹也	
済生会下関総合病院	小児科	牧 隆司	
和歌山県立医科大学附属病院	周産期部	樋口隆造	
国立三重中央病院	小児科	多喜 紀雄	田中 滋己
奈良県立医科大学附属病院	新生児集中治療部	高橋 幸博	

## A. 研究目的

- 1) 新生児医療の未解決臨床課題に関する無作為割付盲検試験を遂行するネットワークを設立し運営すること。
- 2) 具体的なネットワークの研究課題として、平成 11 年度から「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症発症予防のためのインドメタシン低用量投与多施設ランダム化比較盲検試験」を実施すること。
- 3) 具体的なネットワークの課題として、平成 12 年度から「超低出生体重児の超早期哺乳による罹病軽減と発達予後改善に関する多施設ランダム化比較試験」を実施すること。
- 4) 具体的なネットワークの課題として、平成 14 年度から「フルチカゾン吸入療法による新生児慢性肺障害発症予防に関する多施設ランダム化比較盲検試験」研究計画書の作成と予備試験を実施すること。
- 5) ネットワークの整備と無作為割付比較試験の方法に関する改善を進めると共に、次年度の新規追加課題について準備すること。

## B. 研究方法

### 1) 多施設臨床試験組織 - Neonatal

Research Network -の確立

- 2) 研究課題の選定と予備研究
- 3) 試験施設のリクルート
- 4) 研究計画書の作成
- 6) 試験進行中のモニタリング

以上については平成 12 年度報告書を参照のこと

## C. 研究結果

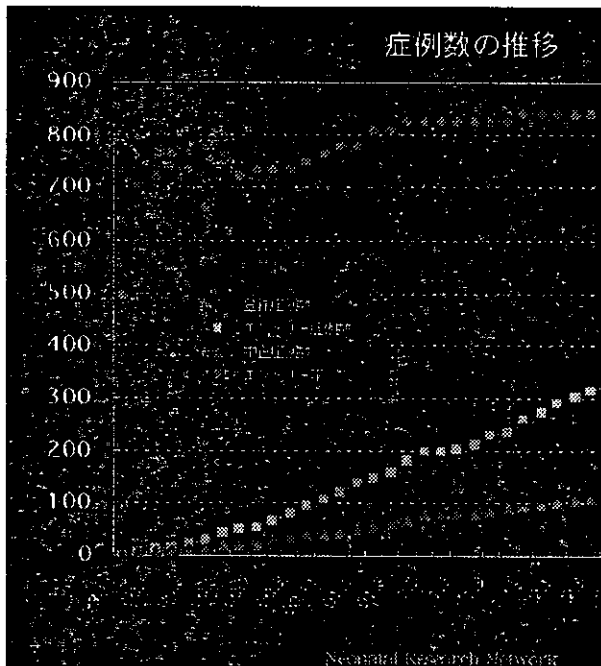
### 1) 臨床試験の実施

- a. 臨床試験テーマ「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防多施設ランダム化比較盲検試験」について、

平成 11 年 11 月に開始し、38 ヶ月間に出生体重 1000g 未満の症例が 812 例入院した。そのうち選択条件に合致せず、また除外条件に該当する症例、試験参加の不同意あわせて計 358 例を除く 454 例 (55.9%) が試験にエントリーされた。その後 160 例は試験中止条件に該当して試験薬投与を中止した。安全委員は結果を定期的に見直し、試験の継続妥当性をモニターしている。その結果によると primary endpoint (脳室内出血 3,4 度の発症率) に

おける有意差は平成 15 年度中に達成でき

る可能性が示唆された。



## NRN Time Table

課題名	1998	1999	2000	2001	2002	20
脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究 (インドメタシン試験)						
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						
低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究						
極低出生体重児の慢性肺疾患発症予防に関する研究 (フルチカゾン吸入試験)						
新規課題						
新生児臨床薬理ネットワークの運営に関する研究						

### b. 臨床試験テーマ「超低出生体重児の超早期哺乳による罹病軽減と発達予後改善に関する多施設ランダム化比較試験」

平成 12 年 11 月から試験を開始した。平成 15 年 2 月現在 11 施設が参加し、191 例が試験にエントリーされている。

#### 2) 新規課題の準備検討

本研究では新規の課題を公募し、十分な予備的研究を経た後に多施設による比較試験を開始することとしている。平成 14 年度までに公募に応募して研究班で採択された課題は次の通りである。

- フルチカゾン吸入療法による新生児慢性肺障害発症予防に関する研究

#### (1) フルチカゾン気道到達量に関する検討

現在計画中の厚生省研究班の臨床研究「超低出生体重児の慢性肺障害(CLD)の発症ならびに重症化予防に対する早期フルチカゾン吸入療法の安全性とエンドポイント設定のための確認研究」における、人工換気療法中の新生児に対するフルチカゾンの至適投与法を確立するために、各種投与法におけるフルチカゾンの気道内到達量を測定検討した。さらに現在は予備試験を実施して研究計画を整備中である。

#### (2) 「フルチカゾン吸入療法による新生児慢性肺障害発症予防に関する研究計画書」の立案

平成 13 年度内に成案を得た。平成 14 年に臨床試験施設のリクルートを終了し、

研究計画についての合意を得た。平成 15 年 8 月から、試験薬・プラセボについては製造企業の提供協力を得て、臨床試験を開始する最終準備段階である。

### 3) 今後の新生児臨床試験ネットワークの新たな発展・展開の方法についての検討

#### (1) 背景と意義

近年、臨床試験を組織的に発展させる必要性が高まっている。その背景には次のような理由が挙げられる。

- a. 新生児臨床医学におけるエビデンス研究の要求
- b. 多施設臨床試験は研究に組織力が不可欠
- c. 新生児臨床試験に社会的優先度設定の機運
- d. NICU 医療の広がりとお行き獲得に絶好の機会
- e. 強化の必要な地域の基幹 NICU があり、臨床試験への参加によって診療の標準化が図られる。

#### (2) 臨床試験遂行上の課題の各論検討

本班では臨床試験を的確に実施するに当たって検討すべき課題について、研究協力が分担して研究を進めている。本年度は下記の課題について別稿で報告する。

#### A. 試験計画・組織論

- 新生児を対象としたランダム化比較試験の正しい構築に関する研究

- 新生児臨床試験におけるコーディネーションの方法に関する研究

#### B. 運営論・倫理

- 新生児臨床試験における診療当事者のコンプライアンスに関する研究
- 地域周産期医療センターにおける新生児臨床試験実施の問題点に関する研究

#### C. 各論

- 新生児臨床研究ネットワークの基礎データベース構築と評価方法に関する研究
- 新生児臨床試験におけるエンドポイントとしての長期予後評価の方法に関する研究

(3) ネットワーク運用経過からみて、次年度以降に具体的な改善が必要とされる課題。

a. 組織： プロトコール委員会、データセンター、コーディネーションなどを強化するためには、以下の点について改善が必要である。

- |              |             |
|--------------|-------------|
| 1. 班会議       | －研修の充実      |
| 2. 諮問委員会     | －定期開催       |
| 3. 運営委員会新設   | －統括         |
| 4. プロトコール委員会 | －課題別設置      |
| 5. インターネット管理 | －専従化        |
| 6. データ・センター  | －独立にはなお時間必要 |
| 7. コーディネーション | －専従化        |
| 8. QA、QC     | －方法の開発、確立   |
| 9. フォローアップ   | －専従化        |

**b.実施:** 組織の運営と臨床試験の実施に当たって強化の必要な項目としては、下記の点についての改善が必要である。

- 1.テーマ設定の強化 – サイト責任者の任務へ
- 2.計画書作成 – テンプレートの充実
- 3.付帯研究の開発 – 付帯研究募集方法検討
- 4.症例登録 – 事前調査充実
- 5.介入実施 – QA, QC の充実
- 6.症例記録 – 専用入力ソフトと専用パソコン
- 7.フォロー – フォロー率目標 98%
- 8.解析 – 第三者中間解析
- 9.発表 – スケジュール管理

**c.研究費:** 研究を推進するための研究費については、ネットワークの維持運営のための基礎研究費に加えて、各施設の症例当たりの研究費が不可欠である。

#### **d. NRN コーディネータ**

専従化が必要である。そのネットワーク業務進行管理の任務としては次の点にまとめた。

1. 班会議、諮問委員会、運営委員会、プロトコル委員会
2. インターネット・HP管理
3. データ・センター、QA、QC
4. フォローアップ
5. CRN業務指導

#### **e.臨床試験看護師**

#### **Clinical Research Nurse CRN**

専従化が必要である。その任務としては次の点が挙げられる。1.患者のリクルート 2.プロトコルの説明 3.文書による同意取得（登録症例の確保） 4.臨床試験の最中や終了後、参加者の疑問や不安への対応 5.定期的なデータ収集、管理 6.症例調査用紙の管理、保存 7.症例調査用紙記入チェック、送付チェック。 8.フォローアップ受診日の連絡 9.対象症例の追跡 10.外来診察前の面接（問診、情報の収集、診療スケジュールの説明） 11.必要なら採血や検査の案内（医師は診察と医学的判断を伴う部分のみ担当）

**f. 発達心理・フォローアップ**新生児の臨床試験においては、そのエンドポイントとしての発達評価が世界標準となっている。従ってフォローアップ業務進行管理を実施する発達心理の専門家の専従化が必要である。その任務としては次の点が挙げられる。

1. 症例把握
2. 心理発達検査実施
3. サイト援助、検査標準化
4. 治療的介入計画・実施

#### **D. 考察**

わが国における医学研究の問題点のひとつに、多施設による臨床試験の体制が不十分であることが指摘されている。そのため臨床医学におけるエビデンス確立が遅延し、臨床での Evidence-based Medicine の推進に障害となっている。本研究班が目指すのは新生児医療の場における自主的な臨床試験組織の設立と運営である。同時に新生児

集中治療医学の目的である「疾病新生児の救命と予後改善」のために、直接回答を提出できるようなインパクトの大きい研究課題に取り組むことである。本研究班は超低出生体重児を対象とした研究で生命予後と発達予後改善にもっとも大きな効果が期待できるテーマを選定したものである。

インターネットを活用して、年間を通して昼夜 24 時間自動的に割り付けを行うシステムを開発した。世界的に多数の臨床試験が現在も実施中であるが、まだこのような方法による割り付けを実施したとの報告はなく、独創的なものである。平成 11 年度以来、本法によって円滑に症例登録を実施しており、この方法の有用性と信頼性が確立しつつある(平成 13 年度報告書参照)。

既に述べたとおり本研究班が構成したネットワークは、新生児医療分野では例のない大きな規模の対象数をリクルートできる。それは米国・欧州の同様な新生児ネットワークに比肩できる。試験実施の過程で生じてくる諸問題自体が当班の研究課題であり、問題を回避して結論を急ぐのではなく、積極的にその根本的な解決に向かって取り組むことを企図している。

#### E. 結論

新生児臨床研究を全国的に遂行するネットワークにより 2 課題について試験を実施している。その検討過程において、参加施設の共同研究者に多施設による無作為割付盲検試験の基本的な考え方についての理解を深め得たと考えられる。本年度では 3 年

間で構築・実施してきた臨床試験ネットワーク体制と臨床試験の評価を行い、今後の発展のために強化改善すべき諸事項についてまとめた。わが国の新生児医療施設は臨床試験に意欲的であり、臨床成績は国際的に最高水準にある。そうした施設群が今後の新生児予後改善のための具体的課題に協力して取り組む環境をさらに強化することは、この分野での世界におけるリーダーシップを確立してゆくために最も必要とされている。

#### F. 研究発表

1. 中西英彦,楠田聡.呼吸障害をきたす疾患. **Neonatal Care. 15(5)33-42, 2002**
2. 中西英彦,楠田聡.新生児の輸液に対する基本的な考え方. 周産期医学. **32(11)1145-1451, 2002**
3. 楠田聡,末原則幸.大阪における周産期医療システム.産婦人科治療. **84(5)39-45, 2002**
4. Hirai C, Ichiba H, Saito M, Shintaku H, Yamamoto T, Kusuda S. Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured human fetal small intestinal cells. **J Pediatric Gastroenterology and Nutrition 34:524-528, 2002**
5. Kisato Y, Nishikubo T, Uchida Y, Kuwahara I, Minowa H, Kamitsuji H, Kanehiro H, Park YD, Sasaki F. **Hepatoblastoma in a low-brithweight**

- infant complicated with cleft palate, Dandy-Walker malformation and chronic lung disease. *Pediatrics International*. 44:698-701, 2002
6. 桑原勲,西久保敏也,木里頼子,石川直子,上辻秀和.顔面神経麻痺を合併した先天梅毒の1低出生体重時例.奈良医誌. 6:67-70, 2001
  7. 石川直子,西久保敏也,木里頼子,桑原勲,上辻秀和.先天性孔脳症の1新生児例.奈良医誌. 6:64-66, 2001
  8. 田中滋己,澤田博文,盆野元紀,山本初実,河井和夫,多喜紀雄,駒田美弘.臍帯血に於ける抗体産生能とT細胞シグナル伝達機構の解析. 12(1)S68-S69, 2002
  9. Shimizu T, Satoh Y, Syoji H, Tadokoro R, Shinohara K, Oguchi S, Shiga S, Yamashiro Y. Effects of parenteral lipid infusion on DNA damage in very low birth weight infants. *Free Radical Research*. 36(10)1067-1070, 2002
  10. 市橋寛,藤村正哲,野渡正彦,犬飼和久,田中敏博,氏家二郎,石田明人,西久保敏也,青谷裕文,平野慎也,清水俊明.NRN多施設共同試験 超低出生体重児の超早期授乳に関する研究—極低出生体重児における身体発育と予後について—.日本新生児学会雑誌. 38(3)513-519, 2002
  11. 市橋寛,藤村正哲,青谷裕文,平野慎也,楠田聡.NRN多施設共同研究 超低出生体重児における超早期授乳に関する研究—超低出生体重児における栄養に関する実態調査—.日本新生児学会雑誌. 38(1)67-72, 2002
  12. 市橋寛,長澤宏幸,加藤智美,奥村紀子,安藤恵美子,山本裕,藤田由貴子,長屋総一郎.超低出生体重児における超早期授乳の効果と安全性について.県立岐阜病院年報. 22:79-84, 2001
  13. 中村友彦.肺リスク新生児の搬送.今日の治療指針 2003 年度版.医学書院,東京.873-874,2003
  14. 田村正徳.未熟児の無呼吸発作.今日の治療指針 2002 年版.医学書院,東京.830, 2002
  15. 広間武彦,中村友彦.新生児期に救急処置を要する先天代謝異常.小児科診療.65:670-672, 2002
  16. 田村正徳.HFV.呼吸管理,医学図書出版株式会社,東京.157-168, 2002
  17. 中村友彦.医療機器・医療材料関連.Neonatal Care2002 年秋季増刊.224-226, 2002
  18. 中村友彦.新生児の異常と看護.新看護学 14 母子看護.医学書院,東京. 172-180, 2002
  19. 牧内明子,広間武彦,中村友彦.フォローアップシステムとは.Neonatal Care. 15(12)1091-1093, 2002
  20. 奥原香織,中田節子,中村友彦.出生前診断とは. Neonatal Care. 15(11)982-984, 2002
  21. 田村正徳.AHA 国際ガイドライン 2000 に基づいた新生児の心肺蘇生.臨床麻酔. 26(3)486-491, 2002

22. 田村正徳.ファミリーケアと医師の役割.*Neonatal Care* 春季増刊.150-154, 2002
23. Nakamura T, Tamura M. Partial liquid ventilation<sup>TM</sup> with low dose of perflubron and a low stretch ventilation strategy improves oxygenation in a rabbit model of surfactant depletion. *Bio Neonate*, 82:66-69, 2002
24. Hiroma T, Nakamura T, Tamura M, Kaneko T, Komiyama A. Continuous venovenous hemodifiltration in neonatal onset hypermmonemia. *American Journal of Perinatology*. 19(4)221-224, 2002
25. 岩田欧介,門脇幸子,田村正徳,広間武彦,中田節子,五石圭司,植田育也,中村友彦,平林伸,笛木昇,近藤良明.MRIFLAIR 法における脳室周囲低信号域の臨床的意義 第 1 報新生児期の MRI 所見とその後の画像変化.日本小児科学会誌.106(1)19-28, 2002
26. 門脇幸子,岩田欧介,田村正徳,広間武彦,中田節子,五石圭司,植田育也,中村友彦,平林伸一,笛木昇,近藤良明.MRIFLAIR 法における脳室周囲低信号域の臨床的意義 第 2 報周産期のデータと新生児期の MRI 所見の対応.日本小児科学会誌. 106(1)29-37, 2002
27. 杉浦正俊,田村正徳.ジャクソンリース回路と気管切開チューブの用途用法に関するアンケート調査と問題点.第 38 回日本新生児学会雑誌.38(2)25, 2002
28. 若林崇,中村友彦,佐藤義朗,真喜屋智子,朴成愛,鈴木昭子,岡部仁美,新津健裕,山口文佳,田村正徳.少量 Liqui Vent 投与の Partial liquid ventilation と HFO による呼吸管理と循環動態の検討.38(2)259, 2002
29. 木原秀樹,宮川哲夫,真喜屋智子,中村友彦,田村正徳.NICU における無気肺に対する呼吸理学療法の有効性の検討.38(2)261, 2002
30. 田村正徳,堺武男,廣間武彦,杉浦正俊,猪谷泰史,武井章人,丸山憲一,楠田聡,北島博之,佐橋剛.EBM に基づく重症呼吸障害の新生児に対する呼吸理学療法のガイドライン作成. 38(2)262, 2002
31. 真喜屋智子,田村正徳,中村友彦,若林崇,山口文佳,新津健裕,岡部仁美,鈴木昭子,朴成愛,木原秀樹.SpO<sub>2</sub>90%未満率を用いた新生児呼吸理学療法の短期的効果判定に関する検討. 38(2)262, 2002
32. 岡部仁美,中村友彦,佐藤義朗,真喜屋智子,朴成愛,鈴木昭子,新津健裕,若林崇,山口文佳,田村正徳.成熟家兔低酸素モデルにおける選択的脳低温療法 低酸素による体循環および脳循環の変化.38(2)318, 2002
33. 岡部仁美,中村友彦,真喜屋智子,朴成愛,鈴木昭子,新津健裕,若林崇,山口文佳,田村正徳,海野信也.右肺高度低形成に左横隔膜弛緩症を合併した症例.38(2)343, 2002

34. 新津健裕, 中村友彦, 真喜屋智子, 朴成愛, 鈴木昭平, 岡部仁美, 若林崇, 山口文佳, 田村正徳, 海野信也. 胃穿孔による先天性胎便性胸腹膜炎を合併した出生前診断の先天性横隔膜ヘルニアの一例. **38(2)344, 2002**
35. 朴成愛, 真喜屋智子, 鈴木昭子, 岡部仁美, 若林崇, 山口文佳, 中村友彦, 田村正徳, 兵藤博恵, 海野信也. 病理学的には単純型でありながら幽門閉鎖症を合併した先天性表皮水疱症の一例. **38(2)403, 2002**
36. Tamura M, Nakamura M, Wakabayashi T, Yamaguchi H, Okabe H, Niizu T, Suzuki A, Paku S, Makiya T, Shimizu K. The peep enhancement effect of partial liquid ventilation with perfluorocarbon (Part1). 第 12 回アジアオセアニア周産期学会. 2002 ニュージーランド
37. Tamura M, Nakamura M, Wakabayashi T, Suigura M, Baba J. The peep enhancement effect of partial liquid ventilation with perfluorocarbon (Part2). 第 12 回アジアオセアニア周産期学会. 2002 ニュージーランド
38. Wakabayashi T, Nakamura T, Tamura T. Partial liquid ventilation with low-dose of perfluborn and high frequency oscillation improves oxygenation in rabbit model surfactant-depletion. 第 12 回アジアオセアニア周産期学会. 2002 ニュージーランド
39. 塩島健, 黛博雄, 杉山幹雄, 丸山憲一, 小泉武宣. 極低出生体重児に対する N-CPAP の有用性に関する検討. 日本新生児学会雑誌. **38(1)16-21, 2002**
40. 大木康史, 針谷昇, 田端雅彦, 桑島信, 竹内東光, 名古靖, 森川昭廣, 桐生厚生総合病院における極低出生体重児の短期予後の検討. 群馬医学. **76;218-225, 2001**
41. Okamoto M, Nako Y, Tachibana A, Fujiu T, Ohki Y, Tomomasa T, Morikawa A. Efficacy of phenytoin against hyponatremic seizures due to SIADH after administration of anticancer drugs in a neonate. *Journal of Perinatology*. **22;247-248, 2002**
42. Harigaya A, Nako Y, Morikawa A, Okano H, Takagi T. Premature infant with sever periventricular leukomalacia associated with a large placental chorioangioma: A case report. *Journal of Perinatology*. **22;252-254, 2002**

## 超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究

### 超低出生体重児悉皆フォローアップのための、出張心理検査の方法に関する研究

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 金澤忠博 梅花女子大学

#### はじめに

多施設にわたり同じ心理検査を実施し、超低出生体重児のフォローアップを行う場合、施設によっては、スタッフを確保できない場合もでてくる。そこで、必要に応じて検査者を派遣し心理検査を実施する出張心理検査の態勢を整えることを目的とした研究を行った。

#### 検査方法

検査には新版K式発達検査 2001（2002年3月30日改訂）を用いた。この検査は、主としてゲゼルの発達診断を基に作成され、発達を①姿勢—運動、②認知—適応、③言語—社会、の3領域に分けて評価する。検査項目の年齢給別配当に当たっては、50%通過年齢を用いている。検査により得られた得点を換算表により発達年齢（DA）に換算し、発達年齢を生活年齢（CA）で割った値に100をかけて発達指数（DQ）を求める。3領域と全領域のDQが得られる。しかし、超低出生体重児の予後を調べる場合、発達検査だけでなく、不注意、多動性、衝動性、といった行動問題の評価も必要となる。本研究では、検査者への負担が少ない方法として、検査終了後に検査中の対象児の行動を評価する、ベイレイの乳幼児行動記録（IBR）を用いて評価を行った。

検査者の訓練：検査者は大阪大学大学院人間科学研究科の博士後期課程の大学院生2名であった。2名は、検査の実施に先立ち、大阪府立母子保健総合医療センターで週1回5ヶ月間にわたり研修を受けた。研修ではまず、ベテランの心理士の検査場面に同席し、検査の様子を見学し、その手順を学んだ。次に、2名が交替で検

査者と被検査者に別れて実際に検査を実施し、ベテランの心理士のスーパーバイズを受けた。最後の2ヶ月間は、ベテランの心理士のスーパーバイズのもと、実際に修正年齢1歳半の児に検査を実施し、検査法を会得した。研修期間を通じて検査終了後にIBRによる行動評価も繰り返し実施した。

#### 出張検査の実施

2002年10月から現在までに、東京都立豊島病院、北海道旭川厚生病院、岐阜大垣市民病院の3施設において、合わせて10名（男児4名、女児6名）を対象に出張検査を実施した。年齢は、1歳9ヶ月から2歳1ヶ月（修正年齢では1歳5ヶ月から1歳10ヶ月）であった。

#### 検査の実施手順と問題点：

検査の対象は修正年齢1歳6ヶ月～1歳9ヶ月のエントリー症例で、検査時期は事務局コーディネーターと相手施設の担当者との調整の上決定された。予め検査者には子どもの情報が知らされなかったが、検査をスムーズに進めるためには、ある程度事前情報があった方がよかった。検査時間は、1症例につき約1時間を予定し、予約は1時間間隔で入れてもらうようにした。検査室は、静かで子どもが検査に集中しやすい

小部屋（3×4，5 m位）を用意してもらおうように依頼したが、実際には部屋の大きさや机やイスが子どもに合っていない場合が多かった。検査用具は、検査者が持参した。検査結果は、現地で整理した上でコピーを相手施設担当に渡

した。今のところ、単に発達指数等の数値とプロフィールが載った検査用紙だけだが、今後は、患者の医療に役立てることが出来るように、担当医が見て分かるような所見を添付することも検討すべきであるとする

## 超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究

### 新生児を対象としたランダム化比較試験の正しい構築に関する研究

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 中西範幸 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学

#### 1. 研究目的

新生児臨床研究においてもランダム化比較試験が多用されるようになってきているが、その Quality については未だ十分な検討が行われていない。本研究では新生児を対象としたランダム化比較試験の構築を目指して、2001 年 4 月に公表された改訂 CONSORT 声明（The Consolidated Standards for Reporting of Trials statement）（[www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)）にもとづき、新生児臨床研究におけるランダム化比較試験の Quality について文献をもとに検討を行った。また現在進行中の多施設共同比較盲検試験（「脳室内出血、および動脈管開存症の発症予防に関する研究」）における盲検（遮蔽）の妥当性についても検討を行った。

#### 2. 研究方法

新生児に関する学術雑誌の中から、改訂 CONSORT 声明を採用している Pediatrics、および Journal of Pediatrics の 2 誌を選び、1996 年から 2001 年の 6 年間における新生児臨床研究のランダム化比較試験を検索した。検索には Web of SCIENCE を利用し、key word として low birth weight と randomized を用いた。原著論文として検索されたランダム化比較試験は 31 で

あり、これらのランダム化比較試験を改訂 CONSORT 声明にもとづき評価した。分析に際しては、改訂 CONSORT 声明において提示された 22 の項目からランダム化（割付けの操作、割付けの隠蔽化）と盲検（遮蔽）の方法、必要症例数と算出方法の記載、被験者の流れ図などの項目を抽出し、個々のランダム化比較試験を評価した。

また、本班の多施設共同比較盲検試験における盲検（遮蔽）の妥当性を評価するため、2002 年 5 月以降の症例登録後、日齢 4 前後に盲検（遮蔽）についてのアンケートメールを研究参加者に配信し、回答返信をもとに盲検（遮蔽）の妥当性についての調査を行った。アンケートの回答率は 30.7%（35/117）である。

#### 3. 研究成果

検索された 31 のランダム化比較試験の内、ランダム割付け表を作成した方法、制約の細部を含めて割付けの操作を記述していたのは 19（61%）であり、この内 10（53%）はブロック法を用いてランダム割付けを行っていた。割付けの隠蔽化をみると、隠蔽化の方法と隠蔽化が維持されたかを記述していたのは 20（65%）であった。被験者、介入を行う者、結果の評価者に対する割付けの盲検性については 23（74%）で記述

されており、この内二重盲検を採用していたのは16（70％）であった。必要症例数とその算出方法は23（74％）において記述されていた。また、ランダム割付け両群の被験者数、意図した治療を受けた被験者数、研究プロトコルを完了した被験者数、および主要アウトカムの分析に用いた被験者数を被験者の流れ図を用いて解説していたのはわずか3（10％）であった。

盲検（遮蔽）に関するアンケートから、「試験の開始に際して、実薬、偽薬のいずれを投与すると思われましたか」の設問に対して、「いずれともわからなかった」と回答した者が97％であった。また「投与終了後、実薬、偽薬のいずれを投与したと思っているか」の設問に対して、「実薬を投与したと思っている」、「偽薬を投与したと思っている」、「いずれともわからない」と回答した者がそれぞれ30％、46％、24％であった。「実薬、偽薬を投与したと思っている」と回答した者の内、「臨床症状から考えて」、「超音波検査で動脈血流から判断して」と回答した者がそれぞれ32％、52％であった。

#### 4. 考察

ランダム化比較試験の Quality を検討した本研究から、既に報告されているランダム化比較試験において方法が適切に記載され、CONSORT 声明の条件を満たす研究は多くないことが示された。不十分な研究方法の記載はランダム化比較試験の結果の解釈を困難とし、正しい理解を妨げることになる。また方法論的に不十分なランダム化比較試験は結果を歪め、ときに誇張された治療効果を示すことがあり、個々の患者の治療のみならず公衆衛生的施策にいたるすべての意志決定の段階において過った方向に導く可能性が考えられる。ランダム化比較試験の結果が正しく理

解され、適切に活用されるためにも、改訂 CONSORT 声明にもとづくランダム化比較試験の記載と実施が強く求められる。

また盲検（遮蔽）に関するアンケート結果からは、回答率が低いものの、現在進行中の多施設共同比較盲検試験においては割付けの盲検（遮蔽）性が維持されており、本比較盲検試験における盲検（遮蔽）の妥当性を保証できることを示唆するものである。

#### 5. まとめ

改訂 CONSORT 声明に準拠し、進行中の多施設共同比較盲検試験は盲検（遮蔽）を含むすべての CONSORT 声明の条件を満たすものであり、わが国の新生児臨床研究におけるランダム化比較試験の先駆的モデルとなることが期待される。

「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究」

新生児臨床試験のコーディネーションのあり方に関する研究

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 平野慎也 (大阪大学大学院医学系研究科 小児発達医学)

研究要旨：Neonatal Research Network Japan (NRN)で実施中の 2 つの大規模臨床試験において新生児臨床試験のコーディネーションを実施した。リサーチコーディネーション、クリニカルリサーチコーディネーター に関する文献および、現在施行中である 2 つの臨床試験の経験をもとに新生児臨床試験のコーディネーションのあり方について整理、分析した。

1. 研究目的；

近年、Evidence-based medicine の確立のため、その結果が科学的に信頼性の高い多施設共同の臨床試験が広く行われるようになってきている。わが国でも新生児臨床医学の分野において、1998 年に Neonatal Research Network Japan (NRN)が設立され、すでに現在 2 つの大規模な臨床試験が進行中である。その経験において新生児臨床試験のコーディネーションのあり方について整理する。

2. 研究方法

リサーチコーディネーション、クリニカルリサーチコーディネーター に関する文献および、現在施行中である 2 つの臨床試験の経験をもとに新生児臨床試験のコーディネーションのあり方について整理、分析する。

3. 研究成果

一般的に、臨床試験コーディネーターの役割は、臨床試験の責任医師、中央運営組織、実施施設の3者の間のスムーズなコミュニケーションを維持することと言える。現時点で考えられるあるいは行っているNRN Japanの臨床試験コーディネータの業務は大きく臨床試験の時期によってわけることが可能である。

《臨床試験開始前》

- 1) 研究計画書の立案、作成への参画
- 2) 参加施設のリクルート
- 3) 研究計画書の協議、検討、合意
- 4) 各施設の IRB ないしは倫理委員会承認への準備の援助\*
- 5) 保護者への臨床試験の説明書の準備
- 6) 症例別個別ファイルの準備

\*各施設の IRB 承認の援助としては研究計画書と同意文書の準備がある。

同意文書に含めるべき内容としては(GCP に定められている項目)

1. 研究を目的とするものであること
  - (ア) 臨床研究の目的
  - (イ) 臨床試験責任者の氏名、職種、連絡先
  - (ウ) 臨床試験の方法
  - (エ) 予測される薬の効果、および不利益
  - (オ) ほかの治療法の有無、およびその際予測される効果、および不利益
  - (カ) 臨床試験の期間、予定の被験者数
  - (キ) 参加は自由意志であり、随時拒否、または撤回できること、
  - (ク) 臨床試験に参加しないこと、参加を取りやめることにより不利益を受けないこと
  - (ケ) 参加中止させるための条件または理由
  - (コ) エントリー患者の秘密が保持されること
  - (サ) 副作用出現時の治療、対処の方法
  - (シ) 盲検試験の場合、プラセボや効果がないかも知れない治療をうけることの可能性
  - (ス) 疑問が生じた場合の連絡法、連絡先
  - (セ) 被健康害の補償 などである。

《臨床試験実施中～後》

- 1) 対象患者のリクルート
- 2) 同意取得率のモニタリング（取得率をあげるためには）

3) 中止、有害事象のモニタリング、その後の処置

4) ホームページ、メーリングリストを利用した

- 症例の動きの提供
- 症例調査用紙記入願い、送付期限の連絡
- 症例調査用紙の回収状況
- 症例調査用紙未回収の施設への督促（週間、月間 Check 体制をつくる）
- 質問の受付、ならびに回答
- プロトコル遵守のモニタリング

5) 症例調査用紙の確認、保管

6) Site Visit

7) 臨床試験薬の管理

8) 患者の追跡（退院後フォローアップ率の増加のために）

9) フォローアップ状況のモニタリング

10) 新版K式検査員派遣の日程調整

11) 解析対象集団の設定と統計解析（中間解析）

12) 各施設の評価→施設のリクルートへの反映

- 症例調査用紙の提出状況
- メールに対するレスポンスの状況 など。

13) 新生児臨床試験のための Research Nurse の育成

Clinical nurse（research nurse）とは各施設での臨床試験進行をモニタリング、指導する専任の Nurse であり、その職務は、

- 患者のリクルート
- Protocol の説明、文書による同意取得
- 治験の最中や終了後、参加者の疑問や不安への対応
- データ収集

- 症例調査用紙記入 Check、送付 Check。
- 症例調査用紙の管理、保存
- フォローアップ受診日の連絡
- 診療（フォローアップ検診）前に面接
- （問診、患者情報の収集、診療スケジュールの説明）。
- 必要なら採血や検査の案内

であり医師は診察と医学的判断を伴う部分のみ担当する。

米国においては Research nurse のレベルは（表 1）のように分けられている。我が国においては、Research Nurse のシステムは充実しているとは言い難いが、次々に臨床研究が実施されるようになると、各施設での実施状況の把握、確認はその臨床試験の質を高めるためにも非常に重要であると考えられ、その整備、育成も早急に望まれるところである。

#### 4. 考察

一般に「治験コーディネーター」とは治験実施施設にて、治験責任医師又は治験分担医師の指示のもとで 治験の進行をサポートするスタッフ、あるいは専門的立場から治験責任医師などの業務に協力する治験協力者とされており、現状では薬剤師などがその立場に多くついている。新生児を問わず臨床試験のコーディネーションにおいては、臨床試験の責任医師との接触を密にし、より幅広く、施設を越えて、各施設の臨床試験の実施状況をsuperviseするような形が理想ではないかと思われる。今後、医師主導型臨床試験の導入にともない、臨床試験のコーディネーターとして臨床医学を経験した医師である

こともメリットであると考えられ、さらにカバーする領域が広がるのではと考えられる。

現在、進行中の2つの多施設共同臨床試験の運営の経験をもとに、クリニカルコーディネータが担うべきであると思われる点を整理してみたが、今後も臨床試験を実施していく上で、見直すべき点も多いと思われる。参考に、米国セントルイス大学の公衆衛生学教室の research coordinatorに関する記述を見てみると、（表 2）のようにclinical coordinatorのカバーする領域はかなり幅広いものであるようである。我が国においては、まだまだ新生児領域において臨床試験は完全に軌道に乗ったとは言えないが、コーディネーションの成否は臨床試験の成功の鍵を握るといっても過言ではない。今後も臨床試験の実施にともない、コーディネータとしても経験を積み重ねていく必要がある。

#### 5. まとめ

新生児臨床試験のコーディネーションについて、現在進行中の臨床試験の経験に基づき整理した。今後も臨床試験の実施にともない、コーディネータとしても経験を積み重ねていく必要がある。

#### 参考文献

- ・山田博豊，下山正徳．米国における臨床試験実施体制の現状と日本における今後の臨床試験の在り方：がん臨床試験研究体制の在り方取材調査報告．臨床医薬 1998；16：2807-20．
- ・治験責任医師のための新GCPハンドブック；日本製薬工業協会 平成11年11月
- ・

[http://www.slu.edu/jobs/job\\_details.php?id=1953&d=1308](http://www.slu.edu/jobs/job_details.php?id=1953&d=1308)  
・ Wright LL, McNellis D. National Institute  
of Child Health and Human Development

(NICHD)-sponsored Perinatal Research  
Networks.Semin Perinatol;19(2):112-  
23(1995)

(表 1) 米国における Research nurse のレベル

Level 1 ; 正看護師で 2 年以上の専門医療分野の臨床経験があり, 研究プロトコルの内容, 用語を理解し, 薬物投与, 治療, 反応モニター, 検体採取等ができる。
Level 2 ; Level 1 を 6 カ月以上経験して, IRB や GCP および GCP 関連ガイドライン, 薬効別臨床評価ガイドラインを理解していることが条件。適格規準による登録例の判断と決定ができ, インフォームドコンセントの取得に参加している。
Level 3 ; Level 2 を 1 年以上の経験があつて, 教育的指導やプロトコルの評価, 論評ができることが要求されており, わが国でいえばほぼ研究分担医師程度の実力。
Level 4 ; Level 3 を 1 年以上経験し, 専門医療分野で扱う特殊な疾患やその医学的知識をもつ人である。専門看護師, たとえば oncology nurse や nurse practitioner の資格をもつことが要求される。この nurse practitioner は common disease に対する処方やプロトコルに記載されている処方や検査オーダーができる資格をもっている。(日本では不可能)

(表2) Clinical Coordinator のカバーする領域

特徴的な仕事と責務—以下のすべてあるいは一部を含む
1. 研究や計画の企画、実践、維持。
2. 研究のデザインと施行。ピアレビューの論文の草稿の記述。データの統計解析。
3. 大学、地方、州政府の関連当局、参加施設間との連絡。各種機関へのコンサルトを要する場合の補助。記者会見などメディアとのイベントの組織。
4. データの収集、入力、分析、提出。政府あるいは当該事務局から必要とされた報告書の完成。教育セミナーなどへの参加。
5. 地域社会や関連部署、研究チーム、補助スタッフらとの会議の調整。
6. 研究やプロジェクトの遂行に伴う多種多様な業務における主任研究者、研究マネージャーらの補助
7. 研究協力者らに割当てられた関連業務や仕事の割当と批評、その他業務の遂行
知識、技術、能力および人間性について
*研究デザインに関する知識
*筆記、会話におけるコミュニケーション力
*人間関係におけるコミュニケーション力
*組織力、分析力
*管理力
*細部にまで行き届く注意力
*信頼の維持
*多種のソフトウェアパーソナルコンピューターの使用能力

「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究」

新生児臨床試験における診療当事者のコンプライアンスに関する研究

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 板橋家頭夫 昭和大学横浜市北部病院 こどもセンター

研究要旨：新生児臨床試験において、診療当事者（施設）が臨床試験に参加することができ、さらに研究計画を遵守し、かつ円滑に実施するための指針を策定することは、今後わが国の新生児臨床試験を定着させていくうえで重要な課題の一つである。平成 14 年度は、そのための基礎的調査として、1) 現在行われている NRN による RCT 参加施設における診療当事者側の視点で見た問題点の抽出、および 2) RCT に参加していない施設の現状と参加できない理由を明らかにすることを目的に研究を行った。わが国では新生児臨床試験に対する機運は高まっているものの、診療従事者の視点から見ると日常の診療に追われている状況下では医師不足のため臨床試験が荷重となっている傾向がよみとれた。この問題が早急に解決されるめどは少ないことを考え合わせると、各施設あるいは地域単位で臨床試験の調査表のチェックや臨床試験全体を把握・管理する立場の人材の投入が最も実現可能な方策ではないかと思われ、そのためには経済的なバックアップが優先すべき課題であると考えられた。その他、研究プロトコルの単純化も重要な課題である。また、今後より多くの施設が新生児臨床試験に参加できるようにするためには、上記の点に加えて、一次～二次施設が参加できるような研究プロトコルの提示と参加公募のためのシステム作りも必要であると思われた。

A.研究目的

新生児臨床試験において、診療当事者（施設）が臨床試験に参加することができ、さらに研究計画を遵守し、かつ円滑に実施するための指針を策定することは、今後わが国の新生児臨床試験を定着させていくうえで重要な課題の一つである。平成 14 年度は、そのための基礎的調査として、1) 現在行われている新生児臨床研究ネットワーク (Neonatal Research Network;以下 NRN) によるランダム化比較対照試験（以下 RCT）参加施設における診療当事者側の視点で見た問題点の抽出、および 2) RCT に参加していない施設の現状と参加できない理由を明らかにすることを目的に研

究を行った。

B.研究方法

現在、わが国において NRN により RCT が行われている「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防多施設ランダム化比較盲検試験」および「超低出生体重児の超早期授乳による罹病軽減と発達予後改善に関する多施設ランダム化比較試験」に参加している 43 施設を対象として、各施設の臨床試験実施のための整備状況や環境、臨床試験責任者あるいは実施者の視点で見た臨床試験の問題点についてアンケート調査を行った。また、上記二つの臨床試験に参加していない施設に

についても新生児医療連絡会所属施設より 153 施設を選び臨床試験実施のための環境・整備状況や RCT に対する考え方について調査を実施した。

アンケートの調査表は、調査票 I：RCT 参加施設および非参加施設の臨床試験に関連する整備状況や環境の調査、調査票 II：RCT 参加施設の責任者の視点から見た現状と問題点、調査票 III：RCT 参加施設における実施者の視点から見た現状と問題点、調査票 IV：非参加施設の視点から見た臨床試験実施のための条件、よりなっている（付表参照）。

### C. 結果

#### 1) アンケート回収率

アンケート回収率は RCT 参加施設 63% (27/43)、非参加施設 50% (76/153) であった。

#### 2) 施設的环境・臨床試験の整備状況

現在行われている二つの RCT は超低出生体重児を対象としているためと思われるが、RCT 参加施設では非参加施設に比べて狭義の NICU 病床数が 7 床以上の施設が多かった(図 1)。またこれらの施設では、極低出生体重児の年間入院数が 20 名以上収容されている施設が大部分であった。

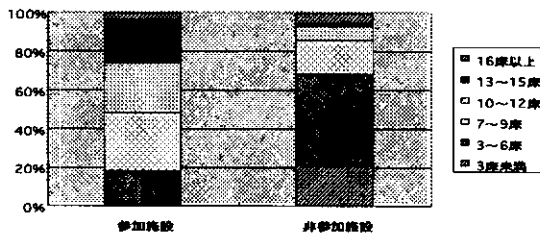


図 1. 狭義の NICU 病床数

NICU 専従医師数についても施設規模を反映して RCT 参加施設では一般小児科と兼務している施設はわずかであった。一方、非参加施設では半数が小児科と兼務の勤務体制であっ

た(図 2)。薬剤師や放射線技師が夜間常駐し

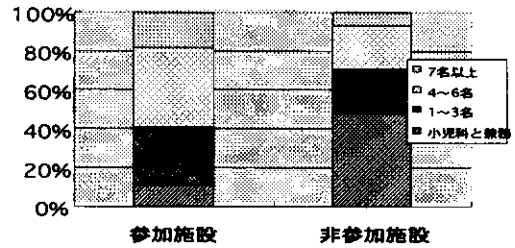


図 2. NICU 専従医師数

ているのは RCT 参加施設の有無に関わらず 80%を占めていた。

治験委員会が設置されているのは両群で差はなくそれぞれ 80%であった。治験委員会が毎月開催されているのはともに約 30%の施設で、6 ヶ月毎という施設も約 30%を占めていた。倫理委員会は参加施設のほとんどに設けられていたが、非参加施設では 20%に設置されていなかった。倫理委員会開催頻度は両群とも 6 ヶ月毎の施設が 60%を占めていた。

診療録(カルテ)の保存に関しては、RCT 参加施設で 80%、非参加施設で 90%が中央管理で残りが担当科の管理となっていた。試験薬剤の管理は薬剤部管理であると答えた施設がそれぞれ 60%、80%であった。

#### 3) RCT 参加施設の責任者の視点から見た現状と問題点

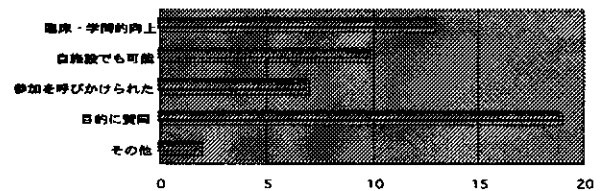


図 3 RCT に参加した理由

今回 RCT に参加した理由として最も多かったのが、「目的に賛同した」で、以下「学問的向上」、「自施設で試験が可能」、「参加を呼びか

けられた」などの順であった（図 3）。RCT を実施するに当たって医師以外にも説明を行った施設が大部分で、その大多数が看護師に対してであった。

臨床試験計画が自施設でのルーチンと異なるかどうかに関する質問では、18 施設が「異なっていない」と答えており、「異なっている」と答えたのは 5 施設、「その他（大きく異なっていないが検査回数が多い）」が 2 施設であった。

RCT の負担の有無については「負担である」と責任者が考えているのは 15 施設、「負担ではない」は 8 施設であった（未回答 4 施設）。

施設の責任者からみて「研究計画が遵守されている」あるいは「おおむね遵守されている」と回答があったのは 80% の施設からであった。

研究調査表についてのチェックをどのよう

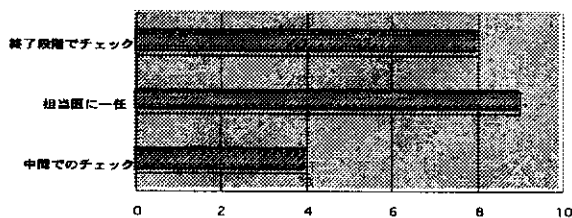


図 4. 調査表の確認時期

に行っているかについては、9 施設が主治医に一任しており、責任者がチェックしているのが 17 施設、そのうち「中間段階で行っている」と答えたのは 4 施設のみであった。

#### 4) RCT 実施者の視点から見た現状と問題点

回答をいただいた実施者の卒後年数は 90% 以上が 15 年未満であった。最も多い分布は卒後 5～10 年で、全回答者の約 30% であった。

研究計画を実施することが「負担である」と答えたのは 36 名、「負担でない」と答えたのは 33 名であり、半数以上の実施者が負担であると感じていた。その主な理由は「研究

計画を遵守すること」で、以下「医師不足」であった。わずかであったが「研究計画に同意できない」と答えた実施者も存在した。その他の意見として、「両親からの同意が得られない」、「産科の協力が得られない」、「調査表記入が煩雑」という意見もあった（図 5）。

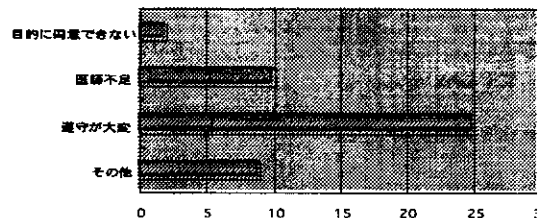


図 5. RCT 実施が負担である理由

研究計画を実施するまでの時間的余裕の有無については、回答者の 73% が「余裕がない」と答えていた。調査表の記入漏れの経験の有無についての質問では回答者の約 60% が記入漏れを経験しており、その理由のうち最も多かったのは「後で気づいた」であり、その他、「失念していた」、「研究計画を理解していなかった」などが占めていた。

患者両親に対して説明と同意を得るのにふさわしい担当者に関する質問に対して最も多い回答は「主治医」で、「治験コーディネーター」、「NICU 責任者」の順であった。

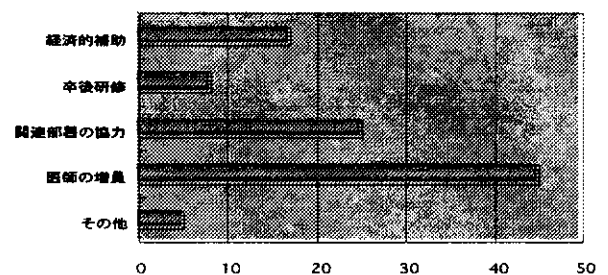


図 6. 臨床試験を行うための必要条件

実際に RCT を行う者の立場として臨床試験を行うにあたって必要な条件は図 6 に示したような事項が挙げられ、「医師増員」が最も多