

## A. 研究目的

院外心停止症例に対する効果的かつ効率的な治療の確立を図るための基礎データとして、大阪府全域で発生した院外心停止症例の蘇生に関する記録を解析し、院外心停止者の救命率向上に寄与する因子を検討するとともに現在の問題点を探る。救命の連鎖の構成要素のひとつである居合わせた市民による心肺蘇生法について、心臓マッサージのみの心肺蘇生法に注目し、その効果を検証する。

## B. 研究方法

大阪府全域（人口約 880 万人）で発生した院外心停止症例をウツタイン様式（院外心停止症例の蘇生に関する記録の国際ガイドライン）に基づき前向きかつ網羅的に集計。1998 年 5 月からの 3 年間に記録された 15211 例のデータを解析した。群間の差異の検討には  $\chi^2$  乗検定、分散分析を用い、多変量調整オッズ比の算出にはロジスティック回帰モデルを用いた。

（倫理面への配慮）

対象症例は心停止状態であり、本人、家族からインフォームドコンセントを得ることは不可能な特殊な状況である。観察研究であり患者に対する介入は行っていない。得られた情報は匿名化連結不可能な状態で管理している。またプロジェクト運営にあたっては大阪大学の倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

（院外心停止の救命率の現状と救命に寄与する因子の検討）

心停止現場を目撃された心原性心停止のうち、心室細動を有する症例の一年生存率は 9.5%であった（図

1）。1998 年からの 3 年間で救命率

（一年生存率および脳機能良好な状態での生存率）は改善傾向にあったがいまだ不十分な状態であった（図 2）。多変量調整の結果、心原性心停止症例では年齢が若いこと、心停止現場を目撃されていること、早期に心肺蘇生を開始すること、救急隊到着時に心室細動を有していることが救命率向上に関係していた（図 3）。心室細動症例に限定して検討すると早期の除細動のみが救命率向上に寄与していた（図 4）。

（救命の連鎖の検証）

居合わせた市民による心肺蘇生は目撃された心原性心停止の 23.7% (677/2857) にしか行われていなかった。また、119 番通報から救急救命士による除細動までに要する時間は 1998 年度、1999 年度、2000 年度でそれぞれ、中央値で 15 分、13 分、12 分と除細動までに長時間を要していた。

（心臓マッサージのみの心肺蘇生法の効果の検討）

居合わせたものによる心肺蘇生は心臓マッサージのみの場合でも、心停止から 15 分以内であれば、人工呼吸付の心肺蘇生法と同様に心室細動を維持し、救命率向上に寄与していた（図 5, 6）。

## D. 考察

院外心停止症例の救命率は改善傾向にあるものの、非常に低い状態であることが明らかとなった。心停止からの救命のためには、早期の心肺蘇生開始、早期の除細動が必要であることが確認されたが、居合わせた市民による心肺蘇生開始、早期の除細動は多くの症例では行われておら

ず、救命の連鎖が早期の心肺蘇生、早期の除細動の部分で機能していない現状が浮き彫りとなった。救命士に除細動をゆだねる体制のみでは、除細動までに要する時間を十分短縮することは困難であり、自動体外式除細動器（AED）を用いた市民による除細動が可能な救急システムの早急な確立が求められる。今回の研究では、心臓マッサージのみの心肺蘇生法の有用性も明らかとなったが、心臓マッサージのみの心肺蘇生法は従来の人工呼吸を含む心肺蘇生法と比較して、単純で指導、習得、実施が容易であり、実施に当たっての抵抗感も少ないため、心肺蘇生法実施率を上昇させようと言われており、院外心停止症例の救命率を改善する一つのアプローチとなりうると考えている。

#### E. 結論

院外心停止症例の救命率は不十分な状態であった。心停止からの救命には、早期の心肺蘇生開始、早期の除細動が必要であり、居合わせた市民による心肺蘇生実施率をあげ、早期の除細動が可能な救急システムを確立する必要がある。心臓マッサージのみの心肺蘇生法は心停止から15分以内であれば、人工呼吸付の心肺蘇生法と同様に有効であり、院外心停止症例の救命率を改善するためのアプローチの一つとなりうる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

アメリカ心臓協会 Scientific session 2004

Bystander initiated cardiopulmonary resuscitation sustains ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiac arrests; Report based on a large-scale population-based study in Osaka, Japan

日本循環器学会学術集会

The Effect of Bystander Cardiopulmonary Resuscitation on Duration of Ventricular Fibrillation and Neurological Outcome in Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

図 1

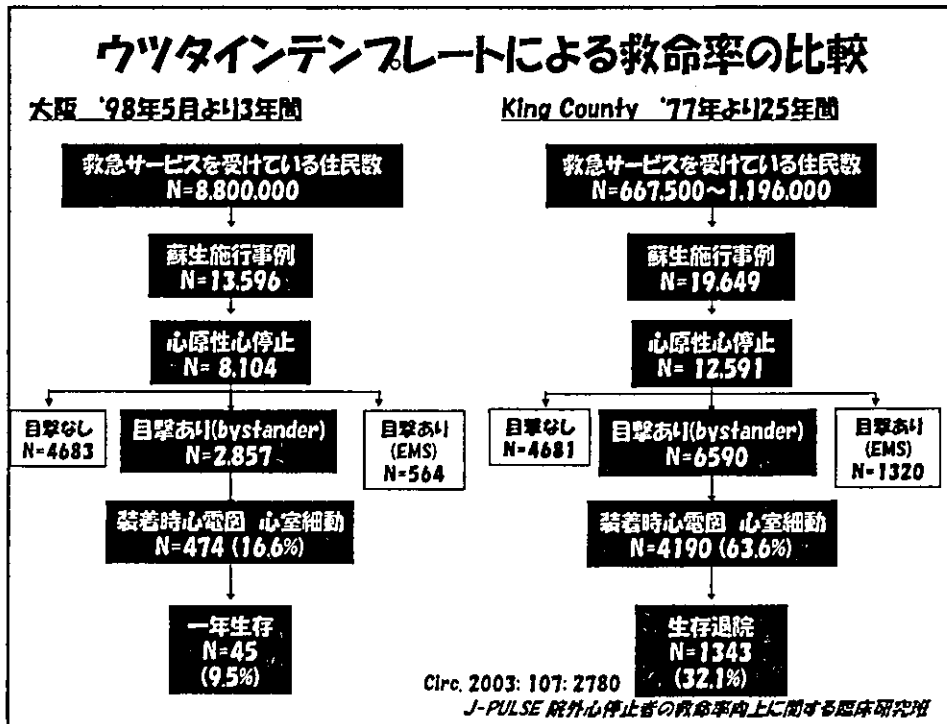


図 2

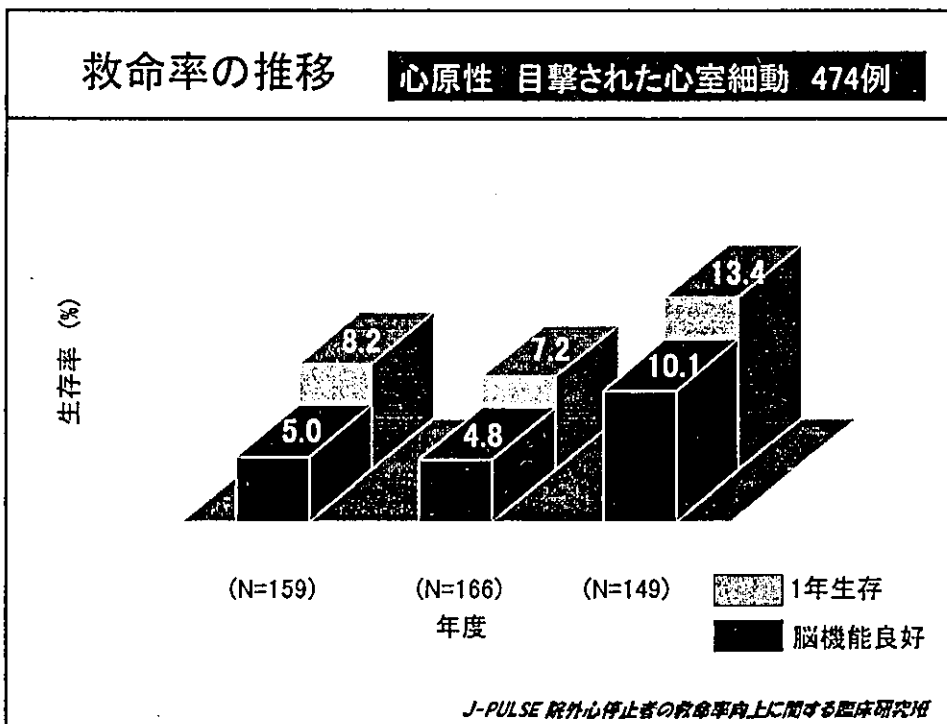


図 3

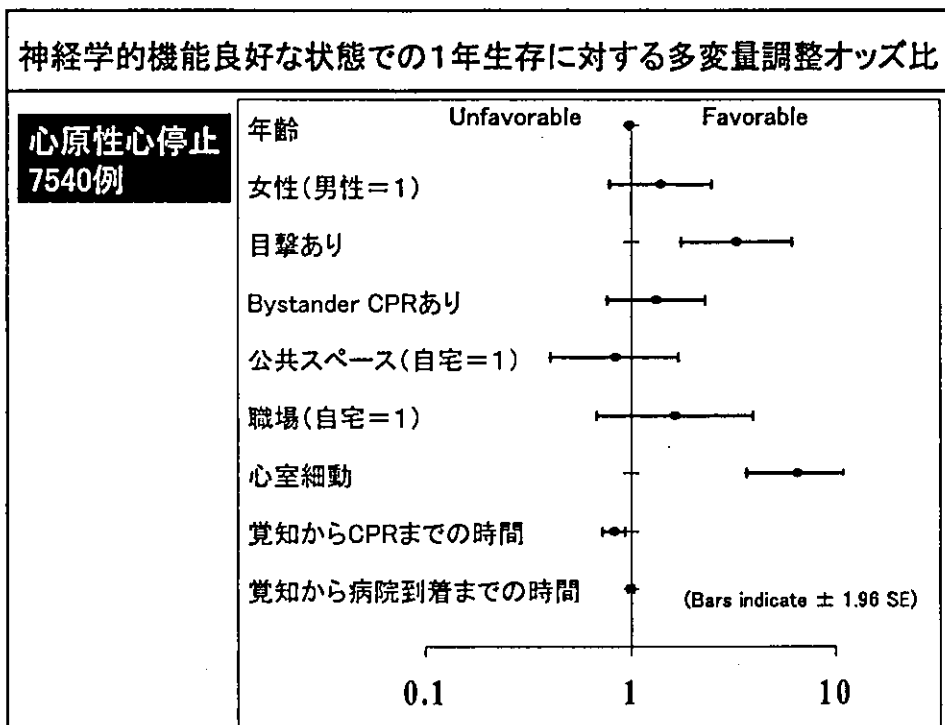


図 4

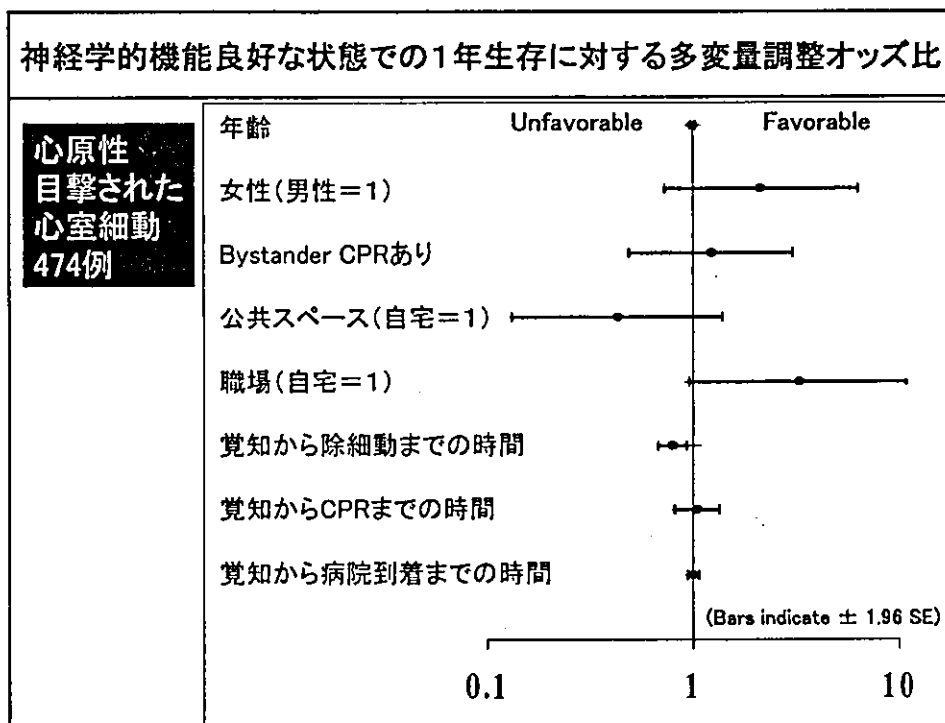


図5

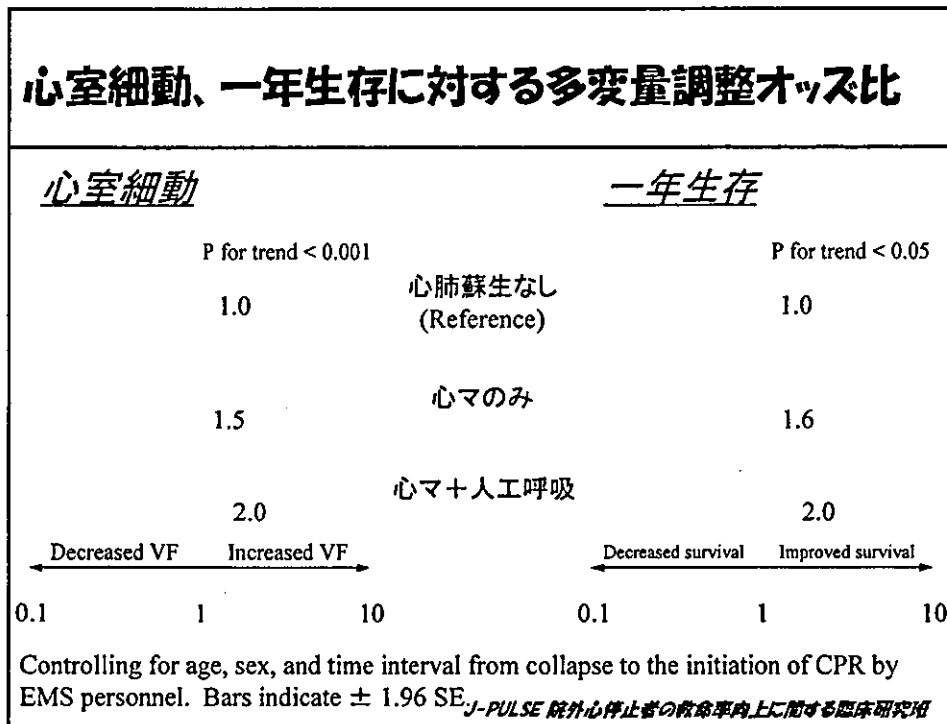
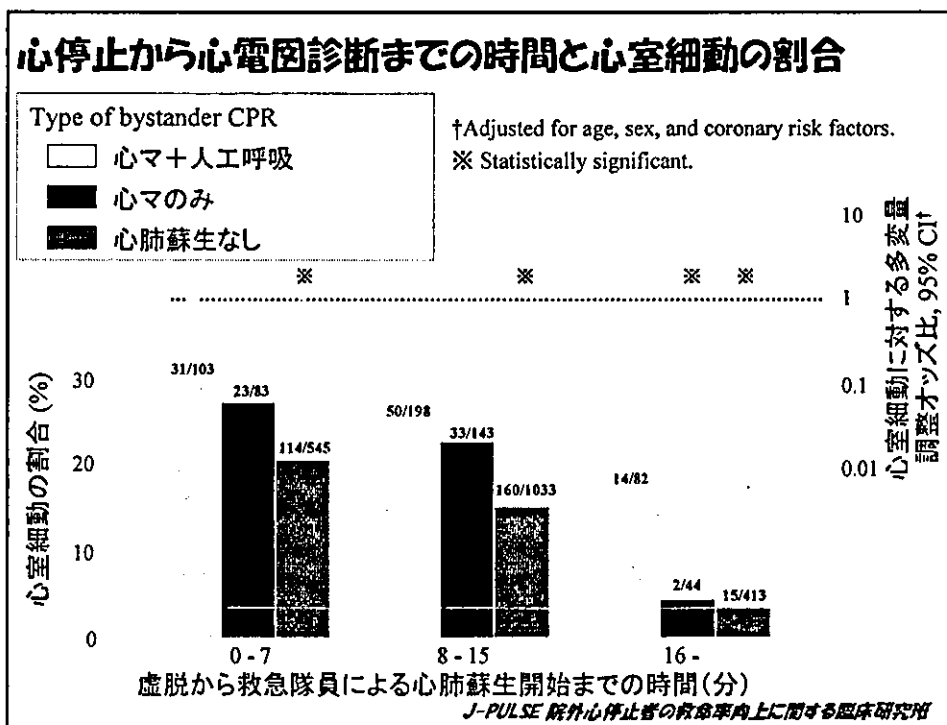


図6



## 分担研究報告書

AED普及とその効果に関する研究:AEDの日本国内における販売台数と主な施設の設置状況

向仲真蔵

大阪府立千里救命救急センター

### 緒言

院外心肺停止患者の救命のためには「救命の連鎖」を的確に素早く繋ぐことが必要であるが、その鎖の一つである「早期除細動」のための自動体外式除細動器(AED)の日本における販売台数および主な日本国内および近畿地方の設置施設数について調査し、その普及状況について検討した。

### 方法

日本におけるAED製造・販売業者、日本光電工業(株)、日本メドトロニック(株)、フィリップスメディカルシステムズ(株)の三社より、販売開始当初から現在までの販売実績情報の提供を受け、販売台数を集計した。

またAED設置を公表している国内、近畿地方の施設についてインターネットホームページ、報道、電話取材などにより設置状況を調査した。

### 結果

#### 1. AED販売台数

日本国内におけるAED販売開始以来、三社の合計販売台数は8,039台(平成17年1月末現在、概数)であった。

#### 2. 設置場所

##### 2-a. 航空機・空港

2001年米国連邦航空局によるAED航空機内設置義務通達を受け、日本航空(株)は同年10月から国際線全線にAEDを設置し、2003年4月以降日本航空、全日本空輸(株)を初めとする全ての旅客機に設置した。

第一種空港のうち東京・成田・中部・関西国際空港においてはAEDが設置されているが、大阪国際空港には設置されておらず、また第二種空港においてはパブリック・アクセス除細動(PAD)を目的としたAED設置は皆無であった。

AED設置台数は空港によりまちまちであるが、中部国際空港では計36台のAEDを常時空港職員がいる案内所、旅客待合室などに90-180m間隔に配置し、空港ロビーのどの場所からも約1分でAEDに到達できるように工夫されていた。

##### 2-b. 鉄道駅

近畿圏内の駅においてはJR京都駅ビルに5台AEDを設置するのみで、他の駅には全く設置されていなかった。

##### 2-c. スポーツ関連団体・施設

日本陸上連盟は2003年4月都道府県陸上競技協会に、日本サッカー連盟は同年9月Jリーグ各チームに対しAEDの設置・携帯を勧告し、これらの団体が主宰する競技会においては必ずAEDを携帯して

いる。しかし現時点では必ずしも全てのスポーツ団体がAEDを設置していなかった。

近畿地方において運動施設(運動公園を含む)内にAEDを設置していたのは京都府6施設、大阪府4施設、兵庫県21施設などである。また民間の規模の大きなアスレチッククラブでも設置し始めていた。その一方で数万人の観衆収容可能な民営野球場ではAEDが設置されていなかった。

##### 2-d. 教育機関

大学等にAEDを設置している報告が散見されるが、集計は困難であった。また青森県八戸市立の4小・中学校、愛知の全県立学校に配備するとの新聞報道があった。

##### 2-e. 官公庁

政府省庁では厚生労働省、内閣官房、宮内庁、総務省、外務省、防衛庁などに配置され、近畿地方においても兵庫県46台、京都府35台、大阪府8台を本庁舎や保健所などの出先機関に設置し、今後設置することを表明している。

##### 2-f. home AED

high riskな心臓病患者の、家庭内使用を目的としたAED提供のサービスも一警備会社により行われており、現在26件のサービスを提供していた。

##### 2-g. 医療機関

全国の医療機関においてAEDの設置が進められているが総数は不明である。その使用目的は手動式除細動器の代替えとして医療従事者が使用するように配置されていることが多かった。

大阪府下の一般診療所6,994施設のうちAEDを設置しているのは309施設(4.4%)であった。

##### 2-h. 他の設置場所

消防車両(横須賀市消防局)、一部ホテル・銀行・介護施設・電力会社などにAED設置の報告がある。

### 結論

現在日本において計画的にAEDが配置されているのは第一種空港(除く大阪空港)のみであった。地方自治体の公共施設へのAED配置が進んでいるが、自治体によりその進み方に差があり、また民間施設への普及は一部施設を除いて緒についたばかりの状態であった。

今後有効なAED設置のための施設別心肺停止発生数の調査を行い、AED普及のための参考とする必要がある。

### 調査の限界

空港や公的機関などの限定された場所を除いて、AEDの普及率を算定するための施設数が不明なこと、個人情報保護のためAED販売先のデータ入手困難なことにより正確な分布状況把握は困難であった。

班友: 寺田浩明(大阪府立千里救命救急センター)

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

研究報告書

院外心停止者の救命率向上に対する自動体外式除細動器を用いた蘇生法の普及と  
エビデンス確立のためのウツタイン様式を用いた大規模臨床研究

森田 大 大阪府三島救命救急センター所長

研究要旨 地域における院外心停止の施設あたりの平均発生頻度を調査した。鉄道駅構内が 0.320 と最も多く、次いでゴルフ場 0.133、運動場競技場 0.095、住宅 0.001 であった。自動体外式除細動器を優先的に設置する施設が明らかになった。

A. 研究目的

地域における公共の場所での心停止発生数を調査することにより、自動体外式除細動器（AED）の設置場所を検討する。

B. 研究方法

居住人口約 36 万人の高槻市において、平成 11 年からの 5 年間に発生し、蘇生目的で搬送されたすべての院外心停止事例に関わる発生場所、心停止数、傷病者接触時の初期調律心室細動（VF）数を、消防庁へ報告事項として作成され高槻市消防本部に保管された傷病者搬送記録から分析した。発生場所の分類は、消防庁長官通知の救急事故等報告要領に基づいた。世帯数ならびに施設数は毎年実数調査し、5 年間の総施設数から 1 施設あたり年間平均発生頻度を算出した。

（倫理面への配慮）

傷病者の個人情報については消防本部から開示されていない。

C. 研究結果

5 年間の心停止搬送数は 971 例であった。

1) 発生場所

住宅が 78.1% と最も多く、次いで公衆出入りの場所 11.9% であった。

2) 発生頻度（心停止数/施設/年）

鉄道駅構内が 0.320、おもに精神科病院 0.210、ゴルフ場 0.133、運動場競技場 0.095、住宅 0.001 であった。

3) 接触時の VF 割合

仕事場が 26.7% と最も高く、次いで道路上 12.1%、住宅が 3.6% となった。

D. 考察

自宅の発生頻度は低いですが、リスクの高い患者宅を選定する方策が必要である。当面財源を有効に使うためには駅、ゴルフ場、運動場競技場への優先的設置が必要である。法的に義務づけるべき施設は医療施設と考える。

E. 結論

地域における心停止発生頻度から A E Dを優先的に設置すべき施設が明らかになった。

G. 研究発表

1) Morita H, Public locations of cardiac arrest in Takatsuki-city. Implications for public access defibrillation. *Cir J* 2005; 69 (Suppl I): 307.



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）  
分担研究報告書

AED普及とその効果に関する研究：ウツタイン様式を用いた解析

分担研究者 平出 教 京都大学 教授

研究要旨 病院外心停止症例の心停止場所に関する検討を、ウツタイン様式を用いて解析した結果、AEDの設置場所として、公共のスペース、職場が特に重要であることが示された。

A. 研究目的

病院外心停止症例を、地域で網羅的に記録集計して、心停止場所について検討し、AEDの至適設置場所などを検討して厚生労働行政に役立つデータを得る。

B. 研究方法

病院外心停止症例の記録集計の様式としては、国際的に標準化された様式として、ウツタイン様式が提唱されている。この研究では、ウツタイン様式を用いて、大阪府のすべての消防本部、医療機関の病院外心停止症例をリンクして、医師会、救急医療協議会などの協力をえて、データを集結した。現場での記録は、救急隊員がおこない、医療機関での記録は、救急隊員と、担当医師が協力しておこなった。また、転帰調査は、ウツタインプロジェクトのために構築した委員会でおこなった。「倫理面への配慮」プロトコールは、大阪大学の倫理委員会に提出して疫学研究の倫理の観点から審査を受け、要件を満たしていることの確認を受けた。

C. 研究結果

1998年より2000年までの、救急隊が関与した病院外心停止症例は、大阪府全体で15211例であった。そのうち、18歳以上で、救急隊が蘇生を試みた例は、13596例あり、このうち心原性で、救急隊が心停止を目撃した症例をのぞく7540症例について、心停止場所に、関するデータを解析した。心停止場所は、自宅が5561例で最も多く、全体の3/4を占め、続いて公共のスペースが860例、介護施設が405例、職場が241例となっていた。また、1年生存率は、自宅ではわずか2.1%、

介護施設でも2.8%と、著しく低かったが、公共のスペースでは、4.5%、職場では10.3%に達した。救命率に大きな影響がある心室細動の率は、自宅では、6.2%、介護施設では5.7%と低かったが、公共のスペースでは、23.9%、職場では、25.2%に達した。

D. 考察

従来、AEDの設置場所については、航空機内や空港、庁舎内などが選択されていたが、その医学的根拠は、十分、検討されていなかった。この結果により、公共のスペースと、職場では、心室細動の率が高く、ここに設置することによりが、救命率の上昇するチャンスが増大することが、示唆された。

E. 結論

病院外心停止症例の救命率を上昇するためには、医療機関の救急体制や、救急搬送システムの救命救急処置の整備以上に、非医療従事者による心肺蘇生、特に、電気的除細動ができる体制が重要である。今回の検討の結果、この非医療従事者の除細動処置を有効に進めるためにはAEDの計画的な設置が必要であり、公共のスペースや職場が、特に、重要であることが、明らかにされた。

F. 健康危険情報 略

G. 研究発表

1. 論文発表

Resuscitation 63(2), 161-6  
2004

2. 学会発表

2004, 74<sup>th</sup> Meeting  
American Heart Association

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

分担研究者 佐藤 俊哉

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系 医療統計学分野

### 研究要旨

院外心停止者の救急救命に関する臨床研究の質を高めるために必要な研究基盤についての検討を行う。これまでは得られたデータを解析するという発想が中心であったが、研究の質の向上のためには、研究計画書の作成、データセンターの活用、プロジェクト管理を行う必要がある。今後、研究計画書の作成支援、データの管理・収集・解析のための体制整備が重要である。

#### A. 研究目的

臨床研究の妥当性や信頼性を高め、質の高い研究を実現するために必要な機能、施設といった研究基盤は何かを検討する。

#### B. 研究方法

院外心停止者の救急救命に関する大規模疫学研究であるウツタイン大阪プロジェクト(J-PULSE1)の支援に必要な組織やネットワークの構築の検討を行う。また、研究の実施や今後の発展に必要な情報の整理を行う。

#### C. 研究結果

2005年1月班会議、3月大阪ウツタイン会議、TRI(神戸臨床研究情報センター)における会議をふまえ、組織図(実施計画の作成、データの収集、解析、報告、各種指針への対応など)とロードマップ(班会議の開催、実施計画の作成、倫理審査委員会の承認、既存データの処理、前向き研究の立ち上げなど)を作成した。今後、TRIや京都大学大学院医学研究科と連携しながら、具体的な計画を作成し、実施していくこととなった。さらに本領域における日本発のエビデンスの必要から、抗不整脈薬シンビットの登録研究(J-PULSE2)を検討することとなった。

#### D. 考察

これまでは事前に計画書や手順書を作成することなく、得られたデータを解析するという発想が中心であった。研究の質の向上には、

生物統計学や疫学の視点を取り入れ、研究計画書や解析計画書の作成を行う必要がある。そのためには、計画策定に必要な専門家や他研究機関との連携、実施段階ではデータセンターの活用、モニタリングやプロジェクト管理が必要である。また、既存の情報を分析も効果的な研究を進めるために必要である。

救急救命の現場での体制や患者の状況を考慮し、臨床的に意味深い成果を残すためには、十分な計画とその実施が不可欠である。

#### E. 結論

質の高い研究を行うためには十分な計画が必須である。今後、諸機関と連携し、実施計画書の作成や研究実施体制の整備を行う。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

班友: 嘉田 晃子、米本 直裕

分担研究報告書

個人情報保護と臨床研究データベースに関する研究

分担研究者 永井 洋士 臨床研究情報センター 臨床研究運営部 主任研究員

研究要旨

本研究では、多施設共同臨床研究に適した Web 登録・追跡データベースシステムの開発を目指す。平成 16 年度には、連結可能な匿名化を実現する仕組み作りと臨床データを効率的に収集するためのデータベース要件整理に着手した。

A. 研究目的

新しい医療技術を評価する際の根拠は、対象疾患に対する現時点での標準治療とその治療成績に関する情報である。しかしながら、標準治療が確立していない疾患、国際的には確立していても日本では確立・普及していない疾患、日本国内でも地域によって治療が標準化されていない疾患などが多く存在する。そのような疾患に対しては、大規模に患者データを収集し、治療法選択の現状とその治療成績を把握するアウトカムリサーチが不可欠である。

本研究の目的は、個人情報を保護しつつ、多施設から効率的に臨床情報を収集するための Web 登録・追跡システムを構築することである。それによって、Web を中核とする多施設共同臨床研究の実施体制を確立し、大規模臨床研究データ管理システムのインフラ構築を目指す。

B. 研究方法

大規模臨床研究の一例をモデルとして、Web を中核とする臨床研究に適した個人情

報保護の仕組みを確立し、臨床研究の開始に必要な各種文書の作成を支援する。同時に、汎用性の高い Web 症例登録・追跡システムを開発し、効率的なデータマネジメントと高品質な統計解析を実施し得る体制を整備する。その妥当性を実際の研究に沿って評価し、Web を中核とする臨床研究の実施基盤を確立する。これらの研究業務を通じて得られたノウハウを集約し、IT 技術を利用した臨床研究実施体制を確立する。

（倫理面への配慮）

本研究を含め、臨床研究に携わるものにはデータ取扱者としての守秘義務があり、個人情報保護のために最大限の努力を払うことが必須である。

C. 研究結果

本年度には、Web を中核とする大規模臨床研究を実施する上での個人情報保護の仕組みの構築と、必要となる Web 症例登録・追跡システムの要件整理に着手した。本研究を通じ、下記の問題点が洗い出された。

1) 個人情報保護：臨床研究データの収集に

あたっては、被験者の個人情報情報を厳重に守り、かつ、健康被害が発生した際には個人を確実に同定し得る仕組み（連結可能匿名化）が必要である。そのため、被験者の同定とデータ照会に際し、登録番号、被験者識別番号およびイニシャルの3つを用いた運用法を考案した。個人情報保護の観点からはイニシャルは用いないことが望ましいものの、医療現場における現状に鑑み、これを用いない場合には被験者の同定ができなくなるリスクが高まる。今後、各施設での個人情報管理体制の整備に伴い、イニシャル使用の是非について検討が必要である。

- 2) 原資料の保管：Webを介してデータ収集する場合には、根拠となる原資料の保管が問題になる。原資料が存在しない場合にはモニタリング（SDV）に支障をきたし、データの信頼性保証が不十分になる。そのため、Web上で入力したデータをコンピュータ画面上のボタンから印刷できる仕組みを考案し、印刷物をカルテ内に保存するという運用ルールを考案した。
- 3) データ授受の安全性：匿名化されたデータとはいえ、被験者のデータを電子的に施設外に提供するには通信路の安全性が確保されなくてはならない。通信路からのデータ漏洩を防止するためにはSSL通信を代表とする暗号化技術が必要と考えられる。
- 4) 不正侵入の防止：収集した臨床試験データを守るためには、不正侵入へ対抗する必要がある。現時点では、ID/パスワードによる個人認証が標準的であるが、より確実な防御には、電子証明書を用いる

ことが望ましい。ただし、電子証明書の使用については、その発行と管理にかかる手間、コスト、セキュリティのバランスを考慮する必要がある。更に、各病院におけるコンピュータのシステム環境を考え、慎重に実現可能性を検討する必要がある。

- 5) データの署名：医師が自主的に行う臨床研究においては、データ固定の際に署名を付すという規定はない。しかしながら、臨床研究で得られたデータを医薬品開発に資する場合には、治験と同等の品質確保が必要になることは明らかである。将来的に医師主導治験に対応するためには、臨床試験で収集される電子データに対して署名を付する仕組みを準備しておく必要がある。ただし、医療現場でのシステム環境や現場医師の労力とのバランスを考慮し、必要性に応じた効率的な運用方法を探る必要がある。
- 6) データの改竄・紛失防止：臨床研究で収集されたデータの信頼性を確保するためには、その改竄を防止する必要がある。データが修正された場合にはその履歴が残るようにせねばならない。また、データの紛失を防止するために、少なくとも24時間毎にバックアップを行い、万一のシステム崩壊に備える必要がある。
- 7) データ収集形式の標準化：臨床研究で収集されるデータを統一的に管理するためには、データの表現方法や使用するデータ項目や用語の標準化が必要である。今後は、保健医療分野における電子的情報交換の標準規格であるHL7への対応をも視野に入れる必要がある。
- 8) モニタリング：医師主導臨床研究で治験

と同様のモニタリングを実施することは、資金的・マンパワー的にも困難なため、それに代わる仕組みを考案する必要がある。1案として、当該医師が入力したデータに誤りがないことを別の医師が確認し、後者の署名をデータセンターにFAXするという仕組みを考案した(施設内モニタリング)。今後、この仕組みの実効性を検討していくことになる。

- 9) 追跡データ収集: 症例の追跡データを収集する際、予告・督促メールの自動配信システムは大きな威力を発揮すると思われる。このシステムを開発・運用することにより、データ入力忘れの減少が期待される。

#### D. 考察

我々が開発を目指すシステムは、オフライン入力とオンライン入力を効率的に組み合わせるものであり、様々な疾患と調査のタイプに合わせてカスタマイズ可能である。本システムの開発によって高い品質管理下で臨床試験を展開するための基盤が整備される。今後、蓄積されるデータを定期的に解析・報告するシステムを検討し、データマネジメントと解析を包括的に行えるアウトカムリサーチの基盤の構築が必要であろう。平成17年度には、今年度に洗い出された問題点を解決しつつ、Webを中核とする臨床研究運営体制の基盤構築を目指す。

#### E. 結論

本年度は、Webを中核とする多施設共同臨床研究を開始するための第一段階として、Web症例登録・追跡システムの要件整理に着手した。今後は、本システムの仕様を慎

重に検討し、実現可能な運用体制を整備することになる。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, Hougaku H, Sakaguchi M, Kuwabara K, Kondo K, Masuyama T, Matsumoto M, Hori M. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke*. 2004;35:677-678
  - Kondo K, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Hashimoto H, Hougaku H, Hori M. Associations of soluble intercellular adhesion molecule-1 with carotid atherosclerosis progression. *Atherosclerosis*, 2005;179:155-160
  - 浅野茂隆、岩本愛吉、田原秀晃、大島伸一、吉田純、直江知樹、金倉謙、澤芳樹、橋爪誠、中西洋一、村上雅義、永井洋士、小田英世、田中紘一、清水章、横出正之、手良向聡、福島雅典。トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針。臨床評価 2004;31:485-496.
  - がんトランスレーショナルリサーチと臨床研究情報センターの役割。 永井洋士、福島雅典。はるか(in press)
- ##### 2. 学会発表
- 臨床研究戦略と臨床研究情報センターの役割。 永井洋士、大門貴志、松山琴音、

黒中香織、福島雅典、日本正常圧水頭症  
研究会招待講演、平成 17 年 1 月 郡山

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

- ・ 試験実施計画書作成支援装置  
(特願番号：2004-105261、福島雅典、  
手良向聡、永井洋士、小田英世)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

永井洋士<sup>1)</sup>、福島雅典<sup>1)2)</sup>

1) 臨床研究情報センター 2) 京都大学医学部探索医療センター

## 1. はじめに

近年のライフサイエンスの発展は著しく、新たに臨床応用が期待される診断・治療・予防法が次々に開発されている。とりわけ、がんの領域においては第1次および2次対がん10ヵ年総合戦略をはじめとする国家的な研究推進の結果、有望な研究成果が数多く存在する。しかしながら、実際にそれらを臨床応用するには多くの障壁があり、医療への結実は極めて限られていると言っよい。こうした状況のなか、最近になってようやくトランスレーショナルリサーチ (TR) の重要性が認識されるようになってきた。しかし、TR の実施に必要なインフラの理解とその整備状況は依然として未熟なままである。典型的な例は、「CRC が必要」、「データセンターが必要」といった類のもので、あたかもそれがあれば臨床試験が行えるような幼稚な議論がある。それらは単なる技術的な問題であり、臨床試験を支える科学の原理を理解しない限り、まともに TR を立ち上げて実質的な成果を得ることは不可能である。すなわち、TR を含め、臨床試験には実験医学の論理とは全く異なるアプローチが必要であり、それは基礎研究の延長線上にあるものではない。とりわけ、臨床試験は新しい科学であり、それを支える原理は確率と意思決定である。また、何よりも臨床試験の現場は診療であり、医療の一形態として社会に認められない限りこれを実施することは許されない。我々は、医療の選択肢として TR を実施し、治療成績と予後の改善を実証していくことになる。

## 2. トランスレーショナルリサーチの基盤

### プロトコル

臨床試験を開始するためには厳密なプロトコルが不可欠であり、恣意的な判断が入らないようにそれを記述する必要がある。その際、何よりも臨床試験は仮説を検証するために行うことを忘れてはならない。従って、検証しようとする仮説が科学的に妥当であり、かつ、試験を行う根拠が十分にあることが前提である。成熟した仮説のもとに、自ずと臨床試験を行う目的は生まれてくる。ただし、がん等の難治性疾患に対する臨床試験では、それを安全性評価のためだけに行うことは倫理的に許されず、医療における選択肢の1つとして試験を行う必要がある。それ故、難治性疾患に対する TR では、安全性のみならず、何らかの効果をも同時に評価する第 I・II 相試験が主流になる。とりわけ、「安全性を見るためにとりあえず5例やってみる」といった安易な姿勢は厳に慎むべきである。また、臨床試験を行う際には、対象集団を厳密に定義し、それを選択・除外規準として記載せねばならない。何故なら、試験の成功確度を高めるには、非臨床試験における疾患モデルと対象集団の疾患実態 (disease entity) を可能な限り一致させる必要があるからである。加えて、たとえ少ない症例数であっても、確実に証拠を得るためには目標症例数を科学的に設定する必要がある。根拠なく何例かに実施し、後付け解析で有意差を探すという方法は正当

化されない。その上で、医療上意味のある結果を導き出すためには、生存やイベントといった真のエンドポイントによる評価が不可欠である。また、臨床試験を円滑に進めるためにプロトコルに記載すべき内容はほぼ定まっており、それらを試験のプロセスに即して整然と記載すべきである。このように、プロトコルは、深い臨床的洞察と臨床科学の専門知識、周到的な準備の上に成り立つものであり、試験の成否を握る決定的な要因であると言って過言でない。

### 概要書

試験物を初めてヒトに投与する際には、その概要書が必要である。概要書は、何よりも試験物の品質を保証し、その科学的正当性と製造物責任の根拠になるものである。従って、そこには非臨床試験で示された安全性と薬効に関する成績が網羅されている必要がある。これを準備せず、「動物で効果があったから試しにヒトでやってみる」という研究者の暴走は許されない。製薬企業が従来から治験として開発してきた低分子化合物については、薬事法によって概要書に記載する内容が決められている。一方で、医師が自ら調整した蛋白質や細胞製剤などについては、非臨床試験としてどのような項目を実施すべきかの規定は現時点で存在しない。しかしながら、被験者の安全性を担保するためには治験に準じた項目を実施する必要があり、試験物の物理的・化学的・薬剤学的性質、製剤組成、薬理、毒性、薬物動態／代謝、先行臨床試験成績などについての state-of-the-art が記載されることになる。当該試験物に起因して健康被害が発生した場合、概要書の記載に基づいて試験物の正当性が吟味されることを研究者は銘記すべきである。

### 説明・同意文書

試験物をヒトに投与する際、被験者の同意さえ取ればよいというものではなく、その取得過程に不備があれば同意自体の有効性が危うくなる。また、「インフォームドコンセント」という言葉が使われて久しいが、最近では「インフォームドチョイス」の概念が広がりつつある。それは、他の治療法の可能性、期待される効果、起こり得る危険性などを全て納得した上で、被験者が自らの自由意思で試験へ参加するか否かを選ぶことを言う。説明文書に含まれるべき内容は、同意とその撤回の自由、補償・賠償の有無と内容、利益相反を含め、「臨床研究に関する倫理指針」や「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」の中に示されており、ヒトでの研究を行う以上、それらの指針を遵守すべきである。なお、TR に関連して補償・賠償問題が発生した場合、本文書の内容が吟味されることは言うまでもない。とりわけ、「薬効のみを強調して参加を誘導しなかったか?」、「直接的または間接的に参加を強要しなかったか?」、「予期される健康被害だけでなく、予期できない健康被害も発生し得ることを説明したか?」などが問題となる。適切な同意を得るための説明・同意文書の作成にはノウハウを要し、研究者が一方的に記述してよいものではない。

### 症例登録票と報告書

TR をはじめ、臨床試験によって実質的な成果を出すためには、客観性あるデータを収集し、それを厳格に管理する必要がある。例えば、治療前後の CT 画像を集めるだけでは甚だ不十分であり、それを定量的に評価できなければ意味がない。まして、チャンピオン写真で効果だけを謳うことは許されず、悪化例や有害事象を含めた全データを収集する必要がある。そのためには対象症例



を全て登録し、恣意的判断の入り込む余地のない症例報告書が不可欠である。同時に、これらの書式はプロトコルで規定されるデータを確実に収集し、統計学的評価に耐え得るものでなければならない。加えて、集めたデータを解析に適した形で格納するためのデータベースを準備する必要がある。

#### 有害事象対応マニュアル

未知なるものに挑戦する以上、TRには常に危険が伴い、臨床試験にかかる研究者と医師は発生した健康被害に対応する責任がある。同時に、健康被害が発生した場合には被験者と国民への説明責任を負うことになり、それはフロントランナーとしての宿命である。そのため、臨床試験の開始にあたっては、発生し得るあらゆる健康被害を予想して対処法を決めておく必要がある。不測の緊急事態にも適切な対応がなされたかが問題になるため、アナフィラキシーや脳卒中などにも迅速に対応できる体制を整えておかねばならない。そのためには、各施設で有害事象対応マニュアルを作成し、それを関係者に周知しておくことが必要である。逆に、適切な対応がなされなかった場合に医師と医療機関は責任を免れることはできず、「問題が起これば都度対応すればよい」という場当たりの姿勢は許されない。

#### 文書化の必要性

これまで述べたように、臨床試験を開始する前には最低限、「概要書」、「プロトコル」、「説明・同意文書」、「有害事象対応マニュアル」を準備する必要がある。これらの文書はそれぞれ、試験物、研究計画、説明と同意、緊急対応の正当性を証明するものであり、当該臨床試験の科学性、安全性、倫理性の根拠となる。同時に、臨床試験がサイエンスである以上、それは追試され、再現性が確認されなければならない。そのためにもこれらを文書として残す必要がある。更に、これらの文書は、被験者の安全性を担保するのみならず、不測の事態には研究の正当性を主張する根拠になるものでもある。これらの文書作成には高度な専門知識とノウハウを要し、研究者や医師のみで準備できるものではない。

#### 実務基盤

TRを含め、臨床試験は診断、治療、予防の向上を目指して行う事業であり、その運営はまさに経営である。従って、そこにはシステムとマネジメントが必要であり、実務内容は企画から管理・運営、解析に至るまで極めて高度かつ専門的である。同時に、臨床試験は1人の研究者の力で完遂できるものではなく、臨床医、臨床試験指導医師、生物統計家、研究薬剤師、研究看護師、データマネージャー、システムエンジニアなどで構成されるチームによる不断の作業である。これらの専門家の英知を結集してはじめて試験は立ち上がり、医療の向上というゴールを目指していくことになる。なお、臨床試験で収集されるデータの改竄を防止し、信頼性を確保するためには、研究者とは独立したデータセンターが必要である。

#### 倫理審査委員会

当該試験物の臨床試験を開始する際、最終的な判断を下すのは倫理審査委員会である。従って、その責任は極めて重大であり、問題が発生した場合には研究者との共同責任が問われることにな

る。臨床試験の倫理性を判断するためには「概要書」、「プロトコル」、「説明・同意文書」、「有害事象対応マニュアル」が一括して審査されねばならず、試験の法的正当性と社会的透明性を確保するためには法律家と一般市民の参加が必要である。ただし、わが国の大学における審査レベルには大きなバラツキがあり、一定の水準を満たしていない場合が多いと言わざるを得ない。場合によっては3~4枚の研究計画書だけで倫理性を判断していることもあるようだが、それはアブストラクトだけ読んで医学論文を審査することに類似している。こうした状況を改善すべく、我々は「トランスレーショナルリサーチの実施に関する共通倫理審査指針」を策定し、2004年4月より施行している。

### 3. がんトランスレーショナルリサーチをめぐる諸問題

がんに限らず、TRの実施にあたっては未だに解決すべき問題も多い。とりわけ、社会的課題として、臨床試験に付随して発生し得る補償・賠償問題、被験者の費用負担の問題などを解決する必要がある。国家としては、薬事法の上位法として、被験者保護法や医療の質確保法を含む法整備を急ぐ必要がある。また、遺伝子や細胞製剤のTRを行う際に、その品質をどう確保するかについても体制の整備が急務である。しかし、治験で要求されるGMPを大学や医療機関で遵守するのは、資金的、技術的、マンパワー的に無理な現状であり、「研究機関におけるGMP」

(institutional GMP)の概念が提唱されている。なお、これまで生物学的製剤の多くは院内製剤としてTRが行われてきたが、院外で製造された未承認物質を不用意にヒトへ投与すると薬事法に抵触する恐れがあり、注意を要する。また、ヒトへ投与することを前提に海外から輸入された試験物について、製造企業や輸入企業がどこまで責任を負うかについてもコンセンサスが必要である。

### 4. 臨床研究情報センターにおけるトランスレーショナルリサーチ支援

このような背景の中、文部科学省と神戸市の支援を受けて臨床研究情報センター (TRI)

(<http://www.tri-kobe.org>) が2002年に設置された。TRIでは、文部科学省がんTR事業の10課題をはじめ、下肢動脈、冠動脈、歯槽骨、脊髄などに関する再生医療TRを支援しており、アカデミアとしては事実上わが国唯一の全国的なTR推進・支援センターである。加えて、第Ⅱ相/Ⅲ相試験、アウトカム研究、遺伝子研究等を含めると、既に50を越える臨床研究を支援しており、TRIは名実ともに医師主導臨床研究の中核になりつつある。具体的な支援内容は、プロトコル作成、CRFデザインと作成、FAXまたはWeb症例登録、データマネジメント、研究進捗管理、モニタリング、統計解析、検体管理などである。TRIでは、わが国におけるTRと臨床試験の基盤を整備すべく、IT技術を使った研究推進システムを更に進化させているところである。

5099字<4800字以内

# 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

## H16-心筋-02

### 分担研究報告書

#### 岩手県での心原性院外心停止の実態とその対策

分担研究者 菊地 研 岩手医科大学 救急医学（第二内科）

#### 研究要旨

岩手県では平成5年度から、県民運動として心肺蘇生法普及事業をまじめに地道に展開し続けてきた。この県民運動は全国都道府県では最もよく纏まっているものである。蘇生法受講者はのべ40万人に到達し、「各世帯に一人の受講者」がいる計算にもなり、その場に居合わせた人が蘇生法を行っていた率は、全国平均の3～4倍にもなっている。しかし、心原性院外心停止例の救命率は改善しているとは言いがたい。心原性院外心停止の最大の原因とされる心室細動には早期除細動のみが有効であるため、倒れたその場に居合わせた人による除細動（PAD）が必須である。この考えのもと、岩手県内で2002年から「自動体外式除細動器（AED）を使う心肺蘇生法」の普及を開始した。地域住民が自ら除細動できる救命救急システムを構築して、心肺停止の多数例が後遺症を残さずに社会復帰できるようにしたいと考えている。

#### A. 研究目的

岩手県内での院外心停止例の実態を明らかにするとともに、岩手県で医療従事者でない地域住民へ「AEDを使う心肺蘇生法」を普及させることで、心原性心停止例の救命率が上昇するか、社会復帰率が上昇するか、を明らかにする。

#### B. 研究方法

##### 1. 「AEDを使う心肺蘇生法」の普及

「AEDを使う心肺蘇生法」を地域住民へ普及させる前段階として、住民の最も身近にいる一般医家によるその重要性を理解してもらうため、医師を含むすべての医療従事者を対象として実技講習会を行う。

最終的に、「AEDを使う心肺蘇生法」を県民運動として地域住民へ普及させる。

##### 2. AEDの設置

「AEDを使う心肺蘇生法」講習会を通して、一般医家にAEDを各診療所に1台、病院なら各階または各病棟に1台設置してもらう。公共施設や集客施設への設置も含めて、当初の目標として「岩手県内にAED1,000台設置」を目指す。

##### 3. AEDの心電図解析

AEDに記録された心肺停止の発症直後の初期心電図波形を解析する。

##### 4. 二次救命処置（ACLS）の普及

救急関連の医療従事者へは、ACLS講習会を積極的に行っていく。

##### 5. 院外心停止例の全例登録

県内の各消防署とその搬送先の各病院の協力を得て、岩手県内で発生した院外心停止例をウツタイン様式で登録する。救命例・社会復帰例については、事務局を岩手医科大学救急医学講座に置き、その後の追跡調査を行う。

#### C. 研究結果

##### 1. 「AEDを使う心肺蘇生法」の普及

2002年から「AEDを使う心肺蘇生法」講習会を医師や医療従事者を対象に開始している。2005年3月に

は、医療従事者向けの「AEDを使う心肺蘇生法」のパンフレットを2万部作成した。院内では、2003年から看護師を対象に実技講習会を開始し、看護師が自らインストラクターとなって実技講習会を繰り返して、現在までに看護師900名のうち440名が受講した。医学部1、3、5年生へも「AEDを使う心肺蘇生法」の実技講習会を2002年度から開始した。

一般市民にも、2002年度から「AEDを使う心肺蘇生法」講習会を行い、1,000名以上が受講して、実際にAEDトレーナーで除細動を行ったのは600名を超えた。また、「AEDを使う心肺蘇生法」を広く知ってもらうために、2003年度には、民間地方TV局で2回、AED普及に関するTV番組を30分間放送し、一般市民向けの「AEDを使う心肺蘇生法」のパンフレットを2万部作成した。このパンフレットは、日本循環器学会総会での市民公開講座「AEDを用いた心肺蘇生法」実技講習会でも2年続けて用いられた。

2004年に岩手県心肺蘇生法普及事業推進会議で、「AEDを使う心肺蘇生法」がこれまでの「県民運動としての心肺蘇生法普及事業」に継承されることが決定された。一般市民へのインストラクターを養成するため、岩手県内の救急救命士全員を対象に「AED指導者養成講習会」を行い、受講した救急救命士が同僚である救急隊や消防隊員を指導しインストラクターを養成した。

この他、2004年から米国心臓協会（AHA）の認定トレーニングコースを開始した。AHA BLSコースは、小児と成人の心肺蘇生法のほか、気道異物の救命処置、AEDを用いた除細動を学べる講習会で、そのBLS Instructorは、2005年3月末現在で岩手県内に計10名いる。2004年度には約400名の医療従事者がBLSコースを受講した。

##### 2. AEDの設置

これら講習会を通じて、2003年3月に岩手県医師会が中心になってAED約100台を購入し、県内の診療所や病院に150台以上のAEDが設置された。2003年6月には当院でも設置し始め、20台が設置された。2003年12月には、岩手県内にある24箇所の県立病院に

AED約60台が設置された。現在、県庁などの公共機関への設置を請願している。

### 3. 二次救命処置（ACLS）の普及

2003年度には、院内の医師及び看護師、医学部臨床実習生を対象にACLS実技講習会を行った。2004年には、AHA ACLSコースを開始し、その多くが医師である医療従事者120名が受講した。

### 4. 院外心停止例の全例登録

メディカルコントロールの開始に伴って、岩手県内で記録表に基づいた院外心停止の全例登録が開始された。ウツタイン様式での検討を急ぎ、県内での院外心停止例の実態を明らかにする必要がある。

## D. 考 察

心原性院外心停止の最大の原因とされる心室細動は、倒れたその場が不整脈死を防止できるCCUに等しい環境であれば、「いのち」を救うことができる。「地域社会そのものが究極のCCU」となればよい。そのためには、「Chain of Survival」（救命の鎖）の4つの輪が遅れなくつながることが必須で、とりわけ、その3番目の輪である「早期除細動」を「一般市民による除細動（PAD）」にすべきである。岩手県は、1番目と2番目の輪である心肺蘇生法を、まじめに地道に普及し続けてきた。次の3番目の輪である「早期除細動」へ繋げるため、2002年から「自動体外式除細動器（AED）を使う心肺蘇生法」の普及を開始した。岩手県のこれまでの実績から、地域住民を対象として年間4万人の受講者数が増加していくことが予想される。今後、岩手県をモデルケースとして有効な救急システムを全国へ展開して構築したいと考えている。

## E. 結 論

現在、まだまだ道なかばである。AED設置と「AEDを使う心肺蘇生法」の普及が救命率向上の両輪であると考えている。地域の社会資源の一環として、住民が自ら「AEDを使う心肺蘇生法」を行える救命救急システムを構築して「地域社会そのものが究極のCCU」となるように努力しているところである。