

- 毎月約70編のRCTが報告されている。臨床薬理。2002;33(2):273S-4S.
- 7) Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. JAMA. 1996 ; 276 (8): 637-9.
  - 8) Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. ; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2001; 134 (8): 663-94.
  - 9) CONSORT statements. [homepage on the Internet] CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials); Available from: { HYPERLINK "http://www.consort-statement.org/" }. }
  - 10) Moher D, Altman DG, Schulz KF, Elbourne D. Opportunities and challenges for improving the quality of reporting clinical research: CONSORT and beyond. CMAJ. 2004; 171 (4): 349-50
  - 11) Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Guyatt GH. The reporting of methodological factors in randomized controlled trials and the association with a journal policy to promote adherence to the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) checklist. Control Clin Trials. 2002;23(4):380-8.
  - 12) Moher D, Jones A, Lepage L; CONSORT Group (Consolidated Standards for Reporting of Trials). Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. JAMA. 2001;285(15):1992-5.
  - 13) Moher D, Soeken K, Sampson M, Ben-Porat L, Berman B. Assessing the quality of reports of systematic reviews in pediatric complementary and alternative medicine. BMC Pediatr. 2002;2(1):3.
  - 14) Mills E, Loke YK, Wu P, Montori VM, Perri D, Moher D, Guyatt G. Determining the reporting quality of RCTs in clinical pharmacology. Br J Clin Pharmacol. 2004;58(1):61-5.
  - 15) Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. BMJ. 2003;326(7400):1171-3.
  - 16) Fergusson D, Glass KC, Waring D, Shapiro S. Turning a blind eye: the success of blinding reported in a random sample of randomised, placebo controlled trials. BMJ. 2004; 328 (7437):432.

表 1 評価対象論文の背景

項 目		全論文 (n=100)	CONSORT 声明の支持	
			あり (n=10)	なし (n=90)
雑誌	論文数			
発行主体が日本		36	2 (20%)	34 (38%)
発行主体が海外		64	8 (80%)	56 (62%)
論文				
報告頁数	中央値 [最小値, 最大値]	6 [3, 11]	5.5 [4, 9]	6 [3, 11]
構造化抄録あり	論文数	67	10 (100%)	57 (63%)
ありの場合の項目数	中央値 [最小値, 最大値]	4 [3, 6]	4 [4, 6]	4 [3, 6]
RCT				
比較群数	論文数			
2 群		71	9 (90%)	62 (69%)
3 群以上		29	1 (10%)	28 (31%)
介入の種類	論文数			
薬物		72	6 (60%)	66 (73%)
薬物以外		28	4 (40%)	24 (27%)
参加者数	[最小値, 最大値]	[6, 1650]	[15, 1209]	[6, 1650]
50 未満	論文数	50	3 (30%)	47 (52%)
50 以上 100 未満		21	3 (30%)	18 (20%)
100 以上 150 未満		6	1 (10%)	5 (6%)
150 以上 200 未満		8	0	8 (9%)
200 以上		15	3 (30%)	12 (13%)
研究デザイン	論文数			
並行比較試験		92	10 (100%)	82 (91%)
クロスオーバー		8	0	8 (9%)

表 2 CONSORT 声明の適合性に基づく報告の質:全項目および各項目の評価結果

見出し (項目数)		全論文 (n=100)	CONSORT 声明の支持	
項目			あり (n=10)	なし (n=90)
全体 (32 項目)	平均値 中央値 [最小値, 最大値]	15.6 15 [6, 30]	18.6 16.5 [12, 30]	15.2 15 [6, 27]
<b>表題, 抄録 (1 項目)</b>				
	参加者の介入群への配置(ランダム化)	80	9 (90%)	71 (79%)
<b>緒言 (1 項目)</b>				
	科学的背景と合理的根拠	69	8 (80%)	61 (68%)
方法 (18 項目)	平均値 中央値 [最小値, 最大値]	8.1 8 [3, 17]	10.1 10 [6, 17]	7.9 7 [3, 15]
	参加者の適格条件	69	10 (100%)	59 (66%)
	データが収集された状況と場所	45	5 (50)	40 (44)
	各群に意図された介入の詳細	95	10 (100)	85 (94)
	実際にいつ介入が実施されたか	90	9 (90)	81 (90)
	実際にどのように介入が実施されたか	77	10 (100)	67 (74)
	特定の目的と仮説	94	9 (90)	85 (94)
	主要・副次的アウトカム評価尺度の定義	23	3 (30)	20 (22)
	測定のを向上させる方法	37	6 (60)	31 (34)
	目標症例数の設定方法	23	4 (40)	19 (21)
	試験の中間解析と中止基準の説明	7	2 (20)	5 (6)
	割付け順番を作成した方法	37	6 (60)	31 (34)
	割付けの制限の詳細	22	2 (20)	20 (22)
	ランダム割付けの実施法とコンシールメント	17	4 (40)	13 (14)
	割付けの実施者	15	3 (30)	12 (13)
	割付け状況がブラインド化されていたかどうか	45	7 (70)	38 (42)
	ブラインド化の成功をいかに評価したか	0	0 (0)	0 (0)
	群間比較に用いられた統計学的手法	100	10 (100)	90 (100)
	サブグループ解析や調整解析の手法	12	1 (10)	11 (12)
結果 (9 項目)	平均値 中央値 [最小値, 最大値]	3.9 4 [0, 8]	4.5 4 [1, 8]	3.8 4 [0, 8]
	参加者の流れ	29	4 (40%)	25 (28%)
	プロトコル逸脱の人数と理由	44	6 (60)	38 (42)
	募集期間と追跡期間	43	7 (70)	36 (40)
	各群のベースラインのデータ	93	10 (100)	83 (92)
	各解析の各群の参加者数(分母)	54	5 (50)	49 (54)
	ITT 解析かどうか	58	5 (50)	53 (59)
	介入のエフェクトサイズとその精度(95%信頼区間)	8	2 (20)	6 (7)
	サブグループ解析や調整解析	3	0 (0)	3 (3)
	各群の重要な有害事象	52	6 (60)	46 (51)
考察 (3 項目)	平均値 中央値 [最小値, 最大値]	2.1 2 [1, 3]	2.3 2 [1, 3]	2.1 2 [1, 3]
	結果の解釈(研究の限界)	53	6 (60%)	47 (52%)
	結果の一般化可能性	62	8 (80)	54 (60)
	結果の包括的解釈	98	9 (90)	89 (99)

# 一般外来患者における生存曲線の理解度に関する調査

## : 解説文書添付によるランダム化比較試験

研究協力者 山田 恭子 京都大学大学院医学研究科健康情報学分野  
主任研究者 中山 健夫 同 助教授  
分担研究者 福井 次矢 聖路加国際病院 院長

### 研究要旨

【背景】生存曲線は多くの情報を保有することから、がん疾患を中心に様々な疾患において治療成績を表す指標として用いられており、患者への情報提供の資料として推奨されつつある。患者-医師間における適切な情報の共有と意思決定の支援実現のために、保健・医療に関する専門性が十分ではない患者の視点を考慮した情報伝達の問題とその対応策を検討することは臨床的に必要性の高い課題である。

【目的】本研究では、生存曲線に関する理解を高める手段として、医療現場で実現可能性が高い解説文書の添付を用いて次のことについて検討を行う。一般外来患者が生存曲線を読みとる際に、生存曲線に関する解説文書を添付することは、その理解度を高められるか否かについて検討する。また、解説文書の添付がどの程度有効であるのか検討する。さらに、生存曲線の保有する情報をどの程度適切に読みとることができ、読みとる情報の種類により理解度に相違があるのか検討する。

【方法】解説文書を添付する場合と解説文書を添付しない場合の2種類の質問紙により、非盲検化ランダム化比較試験を実施した。2004年10月1日から同10月30日に京都大学医学部附属病院総合診療科を再診し、本調査における同意が得られた患者を対象として、無記名の自記式質問紙を配布した。本研究は京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得た。サンプルサイズ的设计は、必要最低症例数を200人と算出した。質問紙の構成は、生存曲線の図、質問項目、背景因子とした。質問項目は、生存曲線の理解度(10問)、生存年数や治療法に対する価値観(3問)、生存曲線の認知、生存曲線を用いることの難しさ、生存曲線提示の必要性、解説文書添付の必要性の計17問とした。生存曲線の理解度については、「図の読み方に関する理解度(5問)」と「各曲線の特徴に関する理解度(5問)」の2領域で調べた。背景因子は、性別、年齢、最終学歴、保健医療分野に関する専門教育の受講の有無等とした。生存曲線の理解度に関する質問(10問)が全回答されているケースを解析対象とし、無回答や明らかな誤記の回答は欠測とし解析対象から除外した。主要評価項目は、生存曲線の理解度(10問)を10点満点とし正答割合を算出した。解析方法は、2群における生存曲線の理解度の正答割合について、カットオフ値を90%(9問正答)として正答割合の高い者(高正答者)を定め、群別で比較した。副次的評価項目は、生存曲線の理解度(10問)を構成する「図の読み方に関する理解度(5問)」と「各曲線の特徴に関する理解度(5問)」の各領域を5点満点とし正答割合を算出した。解析方法は、各領域の正答割合について、カットオフ値を80%(4問正答)として高正答者を定め、群別で比較した。

【結果】264人に調査を依頼し、222人に同意を得た。同意後の同意撤回は4名であり、調査対象者は218人となった。解説有り群113人、解説無し群105人に割り付けされた。2群における生存曲線の理解度について、高正答者割合に有意な差があり( $P<.0001$ )、解説文書無し群に比べて解説文書有り群では高正答者割合が2.96倍高かった。分布に偏りの見られた背景因子を交絡因子として調整した後も同様の傾向が確認された(2.04倍)。さらに、生存曲線の理解度に関する質問の領域別の結果においても「図の読み方に関する理解度」では、高正答者割合が1.38倍、「生存曲線の特徴に関する理解度」では2.60倍であり、解説文書無し群に比べて解説文書有り群のほうが高正答者割合は高かった。

【考察】本研究の結果より生存曲線を患者に説明する際に、生存曲線に関する解説文の添付によってその理解度が向上する可能性が示された。患者－医師間の適切な医療情報の共有や意思決定の支援実現のために役立つ手法として生存曲線が活用される際に、解説文書の添付といった手段による理解度の向上は意義深い。今後は、生存曲線に関する表現の問題や一般化可能性の視点による検討が必要であると考えられる。

## 1. 背景

生存曲線は、がん疾患を中心に多くの疾患において治療成績を表す指標として用いられることが多い。近年、国内では医療施設の第三者評価に際し、アウトカム指標の一つとして疾患の5年生存率といった治療成績を算出することが求められている。また、2001年より厚生労働省は地域がん診療拠点病院の整備を進めており、対象病院では質の高いがん医療体制の確保と共に、積極的な情報提供を求められている。今後、医療機関ではがん患者の5年生存率に関する情報公開を進めていくであろう。地域単位や医療機関での情報公開が増加するにつれ、医療機関や治療法の選択といった意思決定の場面で、患者が自身の疾患の情報に向き合う機会が増加することは疑いない。患者が疾患の予後や治療成績に関する情報を理解し、適切な意思決定につなげていくための支援のあり方は、患者にとっても、医療提供者の立場からも大きな関心事の対象となりつつある。海外での先行研究では、生存率の表現を一点で示した場合と曲線で表現した場合では患者の意思決定に変化が見られたことを報告している。<sup>1)</sup> 2004年11月に公表された「全がん協加盟施設におけるがん患者生存率公表に当たっての指針(案)」<sup>2)</sup>によると、治療成績はカプラン・マイヤー法による生存曲線で示すことが推奨されている。5年生存率という一点のみでの数字表現に比べて生存曲線は多くの情報を保有しており、その活用は医療提供者側からも患者の立場からも大きな意義を持つであろう。

現状では、国内の医療現場において生命予後に関する説明を患者に行う際の生存曲線の利用はそれほど多くはなく、一般の人々における生存曲線の認知や活用法の理解は高くないことが予測される。Mazurらは、生存曲線から得られる情報

を医師は読みとれるが患者は読みとれなかったことを報告している<sup>3)</sup>。一方、患者に事前説明を行うことで理解が高まったこと<sup>4)</sup>、医師の口頭説明の追加により患者の意志決定が変化したこと<sup>5) 6)</sup>が報告されている。国内では理解を促進するツール開発<sup>7)</sup>の試みはあるが、患者の生存曲線の理解度については十分研究されていない。医療に関する情報の提供の問題点として、「ときに」や「まれに」といった言葉の認識には個人差が大きいことや<sup>8) 9)</sup>、数字表現でも説明に相対リスクを用いるか絶対リスクを用いるかにより効果の大きさが異なって受け止められ、治療選択の際の意思決定に影響を与えることが指摘されている<sup>10)</sup>。患者の視点を考慮して、情報伝達に伴う問題とその対応策を検討することは臨床的な必要性の高い課題である。

生存曲線の理解を高める補助的な手段として口頭説明や解説文書、平易な別図表の添付等が考えられる。本研究では、医療現場で実現可能性が高い解説文書を添付することによって、患者の理解度がどのように変化するか検討を行う。

## 2. 目的

一般外来患者が生存曲線を読みとる際に、生存曲線に関する解説文書を添付することは、その理解度を高められるか否か、また解説文書の添付がどの程度有効であるのか検討する。さらに、生存曲線の保有する情報をどの程度適切に読みとることができ、読みとる情報の種類により理解度に相違があるのか検討する。

## 3. 調査実施方法

2004年10月1日から2004年10月30日の調査期間中に京都大学医学部附属病院総合診療科を受診した患者を対象とした。選択基準は再診患者、本調査の協力依頼の口頭説明および本調査内容の説明

文書を配布した上で同意が得られた患者、除外基準は日本人以外の患者、独力での回答が不可能な患者とした。上記を調査対象者として無記名の自記式の質問紙を配布した。質問紙は解説文書が添付されているもの（解説文書有り）と添付されていないもの（解説文書無し）の2種類とし、非盲検化ランダム化比較試験を実施した。

割付順番作成に際し、割付担当者（1名）と調査担当者（1名）の2名を配置した。ランダム割付は、①乱数（0；解説文書無し、1；解説文書有り）をコンピュータプログラムにより発生させ、解説文書有りの質問紙と解説文書無しの質問紙のいずれかを乱数発生の結果どおり封筒に入れ封をした。これら一連の作業は割付担当者が行い、ランダムに割り付けられた質問紙を準備した。②質問紙は、割付担当者により施設棚で調査期間中管理し、調査の都度一日に必要な部数を割付担当者から調査担当者に手渡された。③一日の調査終了後、残った質問紙は割付担当者に手渡し施設棚で管理した。④調査対象者に質問紙を手渡す手順は、番号を記載したカードを調査対象者が一枚ひき、カードに記載された番号と同じ番号を付番された封筒を手渡した。質問紙回答時の取り決め事項として、①調査対象者から調査担当者に質問を受けた場合は、必要最低限の応対とし正答を誘導するような受け答えは控えた。②調査担当者は回答時間を計測した。③質問紙は、調査対象者が回答場所（待合室や個室）から離れる時に回収し、回収時に記入漏れがないか確認を行った後、一日の調査終了後施設棚で厳重に管理した。④回収した質問紙は解析時まで調査担当者が見ることができないよう配慮した。本調査では、上記の操作によって調査担当者に対する割付のコンシールメントは研究期間中確保した。

なお、本研究は京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得た。

### 3. 1. サンプルサイズ的设计

事前にパイロットテストを行い、生存曲線の理解度に関する予備的な知見を得た。本研究では、 $\alpha$ エラーを0.05、 $\beta$ エラーを0.20（検出力0.8）、パイロットテストの結果から正答割合を解説文書有り群95%、無し群85%と仮定し、両群で152人と算出した。欠測や中止を考慮して必要最低症例数を200人とした。

### 3. 2. 介入

解説文書には、「①生存曲線は生存年数と生存割合の関係である。」、「②生存曲線を見ることにより、ある時点での生存割合、ある期間での死亡割合、患者集団の約半数が生存できる生存年数を読みとる。」の点について、生存曲線の実例、数字、数式を用いて記載した。

### 3. 3. 調査項目

質問項目は、生存曲線の理解度（10問）、生存年数や治療法に対する価値観（3問）および生存曲線の認知（1問）、生存曲線を用いることの難しさ（1問）、生存曲線提示の必要性（1問）、解説文書添付の必要性（1問）の計17問とした。生存曲線の理解度については、「図の読み方に関する理解度（5問）」と「各曲線の特徴に関する理解度（5問）」の2領域で構成した。前者は、「与えられた一点に関する理解度（1問）」、「与えられた区間の理解度（1問）」、「比較に関する理解度（3問）」の項目で構成した。背景因子項目は、性別、年齢、最終学歴、保健医療分野に関する専門教育の受講の有無、医療に関する興味、病気に対する悩みの程度、過去の病歴の有無、家族の病歴の有無、人の世話や介護経験の有無とした。質問紙の構成は、解説文書有り群では、解説文書、質問項目（17問）、背景因子項目の順とした。解説文書無し群では、質問項目（17問）、背景因子項目の順とした。

### 3. 4. 生存曲線の定義

生存曲線としては、打ち切り例を考慮したカプラン・マイヤー法で描かれた図が広く利用されているしかし、パイロットテストで協力を得た一般病院の3医師のカプラン・マイヤー法による生存曲線の理解は必ずしも十分ではなかったため、本研究では図1に示すように、症例数が限りなく大きく、ほぼ全症例が追跡できた場合に描ける滑らかな仮想的生存曲線を用いることにした。

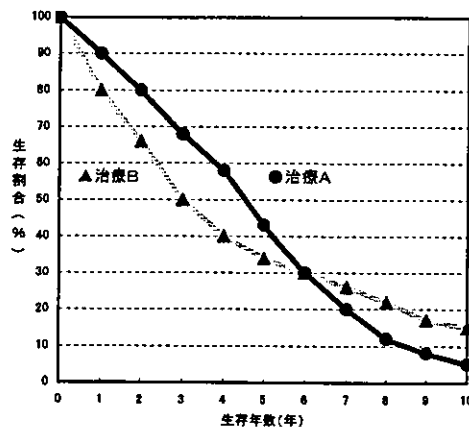


図1 調査に用いた生存曲線

## 4. 解析方法

### 4. 1. 解析対象の選定

生存曲線の理解度に関する質問項目(10問)がすべて回答されているケースを解析対象とした。それ以外の質問項目については、回答項目にない記号の選択や無回答を欠測、数字の自由記載の場合は、明らかな誤記であると判断した回答を欠測とし、解析対象から除外した。

### 4. 2. 評価項目

主要評価項目は、各項目に正答した場合を1点として、解説文書有り群と無し群における生存曲線の理解度(10問)の得点(10点満点)とし正答割合を算出した。副次的評価項目は、生存曲線の理解度(10問)を構成する2領域「図の読み方に関する理解度(5問)」と「各曲線の特徴に関する理解度(5問)」の得点(各5点満点)とし各領域の正答割合を算出した。

### 4. 3. 解析手順

①調査対象者の背景因子の確認：各群の特性値を記述的統計で比較した。  
②高正答者割合の主要評価項目の解析：2群における生存曲線の理解度の差を次のように解析した。生存曲線の理解度を10点満点とし、カットオフ値を90%(9問正答)として正答割合の高い者(高正答者)を定め、その度数を群別で求めカイ2乗検定を行った。次に効果の指標としてリスク比(以下、「高正答者割合の比」とその95%信頼区間を求めた。ランダム割付にもかかわらず、結果に影響があると考えられる背景要因の分布に偏りがある場合、その要因で層別化しMantel-Haenszel法で高正答者割合の比を

算出することとした。

③感度分析：設定するカットオフ値による結果への影響を検討するため、カットオフ値を100%、80%に変えて感度分析を行った。

④高正答者割合の副次的評価項目の解析：生存曲線に関する理解度を構成する2領域、「図の読み方に関する理解度」と「生存曲線の特徴に関する理解度」に関する各5点満点の指標で解析を行った。高正答者割合のカットオフ値を80%(4問正答)として高正答者を定め、その度数を群別で求めカイ2乗検定を行った。さらに、効果の指標として高正答者割合の比とその95%信頼区間を求めた。

⑤生存曲線に関する理解度(10問)の各正答割合の解析：生存曲線に関する理解度(10問)の質問項目ごとの正答割合を群別のクロス集計で比較した。

⑥生存曲線利用に関する現状、生存時点と治療法の価値観に関する項目の解析：生存曲線利用に関する現状(生存曲線を用いることの難しさ、医師からの説明に際しての生存曲線提示の必要性、生存曲線を用いて説明を受ける時の解説文書添付の必要性)および生存時点と治療法の価値観(重視する生存時点、治療法の選択)といった質問項目の回答結果、全質問項目に対する回答時間、生存曲線の理解度に関する質問項目の平均正答割合をクロス集計により群ごとに比較した。

解析にはJMPver.5.0.1J<sup>®</sup>を用い、有意確率を両側5%とし、必要に応じて95%信頼区間を求めた。

## 5. 結果

### 5. 1. 調査対象者数

調査対象者数を図 2 に示した。調査協力の同意後に同意撤回は 4 名でその理由は、質問紙の表紙や解説文書を読んでいる最中に、診察のため回答終了 (2 名)、質問紙を見て回答拒否 (1 名)、保護者の反対 (1 名)、であった。調査の途中で中止になる対象者はいなかった。

### 5. 2. 調査対象者の背景

調査対象者の背景を表 1 に示した。年齢構成、最終学歴、保健医療の専門教育の有無といった項目の分布にやや偏りがあった。

### 5. 3. 高正答者割合の主要評価項目の解析結果

表 2 に示すように群別の 2×2 表およびカイ 2 乗検定の結果、高正答者割合 (カットオフ値 90%) に有意な差があった ( $P<.0001$ )。解説文書無し群に比べて有り群は高正答者割合が 2.96 倍高かった。年齢構成、最終学歴、保健医療に関する専門教育の有無に関して分布に偏りが見られたため、これら項目を交絡因子として層別化し Mantel-Haenszel 法による解析を行った。これらの結果は表 3 に示した。

### 5. 4. 感度分析の結果

高正答者割合のカットオフ値を 100%、80% に変えて行った感度分析の結果を表 4 に示した。

### 5. 5. 高正答者割合の副次的評価項目の解析結果

「図の読み方に関する理解度」では、解説文書無し群に比べて有り群では、高正答者割合が 1.38 倍高かった。「生存曲線の特徴に関する理解度」では、解説文書無し群に比べて有り群では、高正答者割合が 2.60 倍高かった (表 5)。

### 5. 6. 生存曲線に関する理解度 (10 問) の各正答割合の解析結果

各質問の正答割合を表 6 にクロス集計で示した。Q8、Q9、Q10 は両群ともに正答割合が低く、Q10 については正答割合

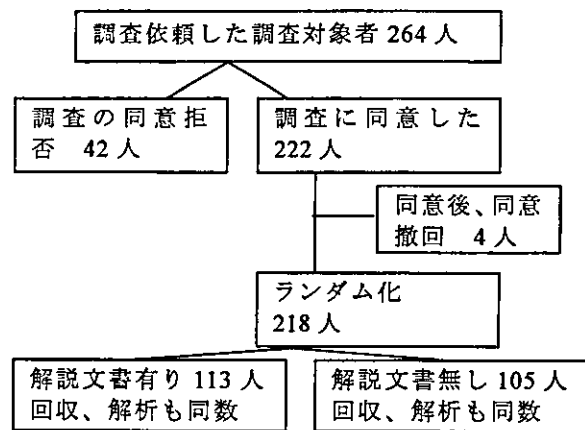


図 2 調査対象者数

が極端に低かった。

### 5. 7. 生存曲線利用に関する現状、生存時点と治療法の価値観に関する項目の回答結果

生存曲線利用に関する現状、生存時点と治療法の価値観に関する回答結果をクロス集計で表 7 に示した。

解説文書有り群と無し群のいずれの場合においても、「生存曲線から様々な情報を引き出すことが難しい」と 5 割以上が答えているのに対し、「医師から治療を受ける際には生存曲線を提示してほしい」と約 7 割が回答した。さらに、「生存曲線に関する解説文書があったほうがよい」と 8 割以上が回答した。



表 1 調査対象者の背景

		解説文書有り (n=113)		解説文書無し(n=105)	
		度数または数値	割合(%)	度数または数値	割合(%)
性別	男	52	46.0	50	47.6
年齢	中央値	45	-	54	-
	(最小値, 最大値)	(17, 77)	-	(18, 79)	-
	平均値 (標準偏差)	44.2(17.1)	-	50.9(16.1)	-
年齢 (年代別)	10-20 歳代	29	25.7	12	11.4
	30 歳代	22	19.5	16	15.2
	40 歳代	14	12.4	15	14.3
	50 歳代	21	18.6	24	22.9
	60-70 歳代	27	23.9	38	36.2
	最終学歴	中学校	9	8.0	9
	高等学校	37	32.7	44	41.9
	専門学校	11	9.7	9	8.6
	短期大学	13	11.5	10	9.5
	四年制大学	33	29.2	27	25.7
	大学院	10	8.9	6	5.7
保健医療分野の専門教育	受けている	10	8.8	3	2.9
	受けていない	103	91.2	102	97.1
医療に関する話題に関心がありますか	大変関心がある	21	18.6	26	24.8
	関心がある	68	60.2	52	49.5
	どちらともいえない	21	18.6	21	20.0
	関心がない	3	2.7	4	3.8
	全く関心がない	0	0.0	2	1.9
現在、自分自身の病気に悩んでいますか	非常に悩んでいる	12	10.6	17	16.2
	悩んでいる	53	46.9	42	40.0
	どちらともいえない	31	27.4	28	26.7
	悩んでいない	14	12.4	17	16.2
	全く悩んでいない	3	2.7	1	1.0
過去に自分自身が重い病気にかかったことがありますか	ある	40	35.4	40	38.1
	ない	72	63.7	65	61.9
	無回答	1	0.9	0	0.0
家族が重い病気にかかったことがありますか	ある	64	56.6	56	53.3
	ない	49	43.4	48	45.7
	無回答	0	0.0	1	1.0
重い病気にかかった人の世話や介護経験がありますか	ある	38	33.6	40	38.1
	ない	75	66.4	65	61.9
生存曲線を見たのは初めてか	はい	99	87.6	96	91.4
	いいえ	14	12.4	9	8.6

表 2 高正答者割合の 2×2 表

	解説文書有り	解説文書無し
9 問以上の正答者 (高正答者)	51	16
8 問以下の正答者	62	89

カイ 2 乗検定 P 値 = <.0001

表 3 高正答者割合の主要評価項目の解析結果

	高正答者割合の比	95%信頼区間	
		下限	上限
	2.96	1.81	4.86
(Mantel-Haenszel 法)	2.04	1.51	4.35

表 4 感度分析の結果

高正答者割合の カットオフ値	高正答者割合の比	95%信頼区間		カイ 2 乗検定 P 値
		下限	上限	
100%	4.34	1.28	14.66	0.0087
80%	1.86	1.36	2.55	<.0001

表 5 高正答者割合の副次的評価項目の解析結果

質問項目の領域	高正答者割合の比	95%信頼区間		カイ 2 乗検定 P 値
		下限	上限	
図の読み方	1.38	1.18	1.61	<.0001
生存曲線の特徴	2.60	1.68	4.02	<.0001

表 6 生存曲線に関する理解度（10 問）の各正答割合の結果

質問領域	質問内容	解説文書有り (n=113)		解説文書無し (n=105)	
		度数	割合 (%)	度数	割合 (%)
図の読み方	Q1. 治療 A では 2 年後に生存している人は約何%いますか	104	92.0	85	81.0
	Q2. 治療 A では 1 年から 3 年の間に約何%の人が死亡しますか	95	84.1	61	58.1
	Q3. 治療から 3 年後の生存割合が高いのはどちらの治療法ですか	104	92.0	80	76.2
	Q4. 治療後 50%の人が生存することのできる生存年数が長いのはどちらの治療法ですか	96	85.0	63	60.0
	Q5. 治療後 1 年から 4 年の期間で治療の成績が良いのはどちらの治療法ですか	105	92.9	82	78.1
正答割合の平均		0.89		0.71	
生存曲線の特徴	Q6. 治療 B に比べて治療 A は治療直後の生存割合の変化がゆるやかである	91	80.5	66	62.9
	Q7. 治療 A に比べ治療 B は治療直後の死亡割合の変動が小さい	92	81.4	58	55.2
	Q8. 治療直後の死亡割合が高いことを覚悟してでもより長く生存したい場合治療 A を選択する	77	68.1	42	40.0
	Q9. 治療後の日々を一日ずつ着実に生存したい場合治療 A を選択する	74	65.5	49	46.7
	Q10. 左図より総体的にはどちらの治療法がより効果的であるか判断できる	25	22.1	9	8.6
正答割合の平均		0.64		0.43	

表 7 生存曲線利用に関する現状、生存時点と治療法の価値観に関する項目の回答結果

		解説文書有り (n=113)		解説文書無し (n=105)	
		度数	割合 (%)	度数	割合 (%)
生存曲線からさまざまな情報を引き出すのは難しいですか	はい	57	50.4	61	58.1
	いいえ	20	17.7	10	9.5
	どちらともいえない	36	31.9	34	32.4
医師から治療の説明を受けるときに生存曲線を提示してほしいと思いますか	はい	79	70.0	73	69.5
	いいえ	14	12.4	7	6.7
	どちらともいえない	20	17.7	24	22.9
生存曲線を用いて説明を受けるときに生存曲線についての解説文書があったほうがよいと思いますか	はい	96	85.0	84	80.0
	いいえ	3	2.7	8	7.6
	どちらともいえない	14	12.4	13	12.4
左図の生存曲線であなたはいつの時点の生存年数を最も重要視しますか	治療後 1 年	3	2.7	5	4.8
	治療後 2 年	4	3.5	1	1.0
	治療後 3 年	15	13.3	7	6.7
	治療後 4 年	3	2.7	4	3.8
	治療後 5 年	26	23.0	20	19.0
	治療後 6 年	21	18.6	15	14.3
	治療後 7 年	3	2.7	2	1.9
	治療後 8 年	1	0.9	0	0.0
	治療後 9 年	0	0.0	0	0.0
	治療後 10 年	25	22.1	23	21.9
	無回答	12	10.6	26	24.8
	記載ミス	0	0.0	2	1.9
あなたならどちらの治療法を選択しますか	治療 A	59	52.2	26	24.8
	治療 B	10	8.9	19	18.1
	どちらでもよい	9	8.0	13	12.4
	わからない	34	30.1	42	40.0
	無回答	1	0.9	5	4.8

質問紙全体の回答時間の平均	12.4分	-	12.2分	-
質問紙全体の正答割合の平均	0.76	-	0.57	-

## 6. 考察

### 6. 1. 解説文書を添付することの意義

本研究の結果より生存曲線を患者に説明する際に、生存曲線に関する解説文書の添付によってその理解度が向上する可能性が示された。ランダム割付の結果、教育歴など結果に影響する可能性のある背景因子にやや偏りが生じていたため、これらを調整した検討も行ったが、その効果に大きな変化は見られなかった。

口頭説明による情報提供を行った後に生存曲線の理解度を調査した Armstrong Kらの報告<sup>4)</sup>では、生存曲線のある一点を読みとりその意味を理解する程度には有意差があったが、生存曲線のある区間を読みとりその意味を理解する程度については、有意差は見られていない。本研究では、一点に関する理解度は解説文書無し群より解説文書有り群において理解度が高かった。また、両群ともに海外での先行報告と比べて理解度が高い傾向が見られた。区間に関する理解度については海外では両群で差がなかったのに対し、本研究では解説文書有り群の方がその理解度が高いことを示した。結果の相違の理由として、海外の報告では対象者の教育年数の平均が14年前後であり、本研究における対象者の教育年数(学歴)の方が長いことが考えられる。年齢に関しては、海外での報告が約40歳であるのに対して、本研究での年齢(解説文書有り群;平均44.2歳,解説文書無し群;平均50.9歳)は高い傾向にあった。生存曲線の理解の程度に関しては年齢が高くなるにつれ理解の程度が低下する傾向にあり、そのことを考慮すると本研究の対象者は先行研究の対象者よりも理解度が高いことを示していると言える。

### 6. 2. 情報提示のあり方に関する問題

今後、国内における生存率の表現が標準化され、医療機関の治療成績の比較が進んでいく状況<sup>2)</sup>で、生存曲線による情報提供が適切な理解のもとに広く普及し、患者-医師間で適切な医療情報を共有し

た上での意思決定(Shared Decision Making)の実現に役立つ手法として活用されていくことが望まれる。その際に、本研究で用いたような解説文書の添付といった補助的な手段によって理解度を向上させることは意義深いことであると考えられる。しかしながら、病状説明や治療を行う際のインフォームド・コンセントや患者による意志決定の際に、本研究において用いた生存曲線により説明することは現実として限界もある。海外での報告によると治療成績の結果を人形の絵により表現する<sup>11)</sup>、痛みの度合いを顔の表情や色により視覚的に表現する<sup>12)</sup>ことで患者の意志決定に活用されている。国内においても生存曲線の理解を促すためのツール開発<sup>7)</sup>が始まりつつあり、患者にとってよりわかりやすく理解できる表現について、今後さらに検討を進めていく必要がある課題と言えよう。

### 6. 3. 本調査の限界

Kaplan-Meier法による生存曲線は、患者にとって見慣れない階段状の曲線であり、打ち切りといった概念を理解することが難しいため、本研究では一般の人々が見た時に抵抗感が少ないと思われる簡易な仮想的生存曲線を用いた。したがって、実際 Kaplan-Meier法による生存曲線を提示した時にどのように理解されるかに関しては引き続き検討が必要である。

生存曲線が最も有用なのは、がんといった重篤な疾患になったときである。生命の危機を感じる未経験の身体状況や精神状況の下で、生存曲線がどの程度理解されるのかが最も必要とされる場所である。この課題に答えるには、対象集団をがん患者とすることが望ましいが、そのような研究は倫理的に問題があると思われる。そのため本研究では、心身共に比較的安定した患者層である一般外来患者を選定した。一大学附属病院の一診療科を再受診した患者を対象とした調査であり、一般化可能性については慎重な判

断が必要である。また、質問紙の回答における信頼性など自記式質問紙調査一般の持つ限界もある。

さらに、ブロック割付を用いなかったため2群に人数差が生じているが、調整された結果でも大きな知見の変化はないことから、これについては大きな問題では無いと考えられる。

今後は、本研究結果により正答割合が低かった質問に関する解説内容を詳細に補足し、解説文書を改良することでより理解度が高まるかという検証が必要であろう。引き続き、患者によりわかりやすい説明や表現方法について検討を継続したいと考えている。

## 7. 結論

本研究により生存曲線を患者に説明する際に、生存曲線に関する解説文書を添付することで生存曲線に関する理解度を向上させる可能性が示された。今後、生存曲線に関する表現の問題や一般化可能性の視点から検討を進めていきたい。

## 8. 謝辞

本研究を実施するにあたり、ご協力・ご指導・ご支援くださいました皆様に心よりお礼申し上げます。

## 9. 参考文献

1. Mazur DJ, Hickam DH. Five-year survival curves: how much data are enough for patient-physician decision making in general surgery? *Eur J Surg.* 1996;162:101-4
2. 全国がん(成人病)センター協議会 厚生労働省がん研究助成金「地域がん専門診療施設におけるソフト面の整備拡充に関する研究」班.全がん協加盟施設におけるがん患者生存率公表にあたっての指針(案) 2004/11/25版. <http://www.gunma-cc.jp/sarukihan/sin.html> (last visited January 18,2005)
3. Mazur DJ, Hickam DH. Patients' and physicians' interpretations of graphic data displays. *Med Decis Making.* 1993;13:59-63.
4. Armstrong K, FitzGerald G, Schwartz JS, Ubel PA. Using survival curve comparisons to inform patient decision making can a practice exercise improve understanding? *J Gen Intern Med.* 2001; 16:482-5.
5. Mazur DJ, Merz JF. How the manner of presentation of data influences older patients in determining their treatment preferences. *J Am Geriatr Soc.* 1993; 41:223-8.
6. Mazur DJ, Hickam DH. The effect of physician's explanations on patients' treatment preferences: five-year survival data. *Med Decis Making.* 1994; 14:255-8.
7. 厚生労働科学研究研究費補助金医療技術評価総合研究事業.一般内科外来における結果予測の効果的還元法の開発と調査(H14-医療-023, 主任研究者 岡田好一), 2003
8. Ohnishi M, Fukui T, Matsui K, et al. Interpretation of and preference for probability expressions among Japanese patients and physicians. *Fam Pract.* 2002;19:7-11.
9. Mazur DJ, Hickam DH. Patients' interpretations of probability terms. *J Gen Intern Med.* 1991;6:237-40.
10. Malenka DJ, Baron JA, Johansen MS, Wahrenberger JW, Ross JM. The framing effect of relative and absolute risk. *J Gen Intern Med.* 1993;8:543-8.
11. Timmermans D, Molewijk B. Different formats for communicating surgical risks to patients and the effect on choice of treatment. *Patient Educ Couns.* 2003 (available only online), Epub 2003:1-9.
12. Edwards A, Elwyn G, Mulley A. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ.* 2002; 324:827-30.

## システマティック・レビューによる早産予防薬の評価

### : 塩酸リトドリンの有効性と安全性

研究協力者 八重 ゆかり (京都大学大学院医学研究科健康情報学分野)

主任研究者 中山 健夫 (同 助教授)

#### 要約

背景: 日本における低出生体重児の出生割合は、1970 年以降増加傾向を示している。低出生体重児の原因としては、早産と前期破水が約 65%を占めるとされ、早産は低出生体重児の主要原因の一部を占める。日本における 1980 年の早産率は 4.1%であったがその後漸増し、2000 年以降は 5%台が続いている。また、早産率は米国でも近年増加傾向にあると言われ、早産予防は、現在でも周産期医療における主要課題のひとつである。臨床的切迫早産には様々な要因が関与しているが、切迫早産例の多くに対症療法として子宮収縮抑制剤が使用されているのが現状である。米国产婦人科学会ガイドラインでは、子宮収縮抑制剤の有効性は、妊娠期間の短期的延長に限られ、周産期死亡、新生児呼吸窮迫症候群 (RDS) 等の周産期アウトカムは改善しないとされている。しかし、日本においては、子宮収縮抑制剤 (主として塩酸リトドリン) による 7 日以上長期子宮収縮抑制剤治療を行っている施設も多い。さらに初期治療後の維持療法用として塩酸リトドリン経口剤を使用している施設もあり、日本では塩酸リトドリン製剤が広く使用されている。

目的: ランダム化比較試験のシステマティック・レビューとメタアナリシスにより、塩酸リトドリン製剤について、その有効性と安全性を明らかにすることである。

データ源: MEDLINE(PubMed)、Cochrane Library、医学中央雑誌 Web

レビュー方法: 塩酸リトドリン製剤に関するプラセボ又は非投与対照でのランダム化比較試験を選択した。文献検索と研究の組み入れ (注射剤又は経口剤に関する試験で周産期死亡等の児に対するアウトカムを測定している、英語又は日本語論文、等)・除外 (多胎例のみ対象の試験は除外、等) 基準による選択により、論文の網羅的収集を行った。

1次評価項目は周産期死亡割合及び新生児 RDS 発症割合、2次評価項目は妊娠期間延長 (治療開始から 48 時間又は 7 日以内での分娩割合)、早産割合、低出生体重児発生割合、急性期初期治療後の子宮収縮再発割合 (経口剤のみ)、及び母体における副作用発生割合 (動悸、胸痛) とした。得られた試験の質評価によりレビュー対象研究を決定した後、効果指標を相対リスク及びオッズ比として、それらの統合値と 95%信頼区間を計算した。統計手法にはランダム効果モデル、固定効果モデルの両方を適用し検討した。統計学的不均一性は heterogeneity 検定の P 値と inconsistency の指標の  $I^2$  値で判定した。

結果: 17 のランダム化比較試験が採択された。研究の質によりレビュー対象から除外されたものはなかった。研究の質と対象の特性をもとにした 6 種の統合方法について検討した結果、注射剤による急性期初期治療では、二次評価項目のうち、治療開始から 48 時間又は 7 日以内の分娩割合において、双胎例、破水例を含めた集団全体に対する効果を示唆する結果が得られた。早産割合では有意な低下は示されず、低出生体重児発生割合については、検討した 6 統合方法のうち 1 つの統合方法で有意な低下が示されたのみであった。母体における副作用発生割合 (動悸、胸痛) は有意に増加するという結果が示された。経口剤による維持療法では 1 次評価項目、2 次評価項目いずれにおいても有意な低下は示されなかった。なお、funnel plot の視覚的評価では、出版バイアスの存在は認められなかった。

結論: 塩酸リトドリン製剤の有効性は限定的なものである。特に経口剤の使用は再考の必要がある。

## 1. 緒言

厚生労働省母子保健課 2003 年の統計によれば、日本の出生数は 1970 年の約 193 万 4 千人から 2002 年の約 115 万 4 千人へと激減しているが、低出生体重児の割合は、1970 年 5.7%、1990 年 6.3%、2000 年 8.6%と増加傾向を示している。低出生体重児の原因としては、早産と前期破水が約 65%を占めるとされ、早産は低出生体重児の主要原因の一部を占めている。日本における 1980 年の早産率は 4.1%であったがその後漸増し、2000 年以降は 5%台が続いている。また欧米での早産率は 5~10%とされ、米国でも近年増加傾向にあると言われている。

早産の原因には様々な要因が関与していると言われる。Clinical Evidence 2004 issue 11 では、臨床的切迫早産の原因は、約 30%が多胎、20-25%が前期破水・頸管無力症等の子宮に関連した異常、15-20%が妊娠中毒症・子宮内胎児発育不全など母体の全身状態又は胎児側の要因とされ、原因が特定されないものは約 30%とされている。原因が特定されるものについては原因療法の優先が原則であるが、実際には 37 週未満での子宮収縮に対しては、対症療法として子宮収縮抑制剤が使用されているのが現状である。米国产婦人科学会ガイドラインでは、子宮収縮抑制剤の有効性は、妊娠期間の短期的延長に限られるものであり、周産期死亡、新生児呼吸窮迫症候群等の周産期アウトカムは改善しないとされ、投与の第一義的目的は、未成熟児に対する出生前ステロイド剤が効果を発揮するのに要する時間、及び NICU を持つ施設への母体搬送時間を確保することとされている。

しかし日本においては、子宮収縮抑制剤による 7 日以上長期子宮収縮抑制剤治療を行っている施設も多い。また初期治療後の維持療法用として、塩酸リドリン経口剤が約 10%の施設で使用され<sup>1)</sup>、塩酸リドリン製剤は日本では広く使用されている。一方、欧米では硫酸テルブタリン、硫酸マグネシウム等が第一選択薬となっているが、国や施設により汎用される薬剤は様々であり、真に有効で安全な第一選択薬は未だ確立されていないのが現状である<sup>2)</sup>。以上のような早産予防薬の現状において、塩酸リドリン製剤は欧米ではあまり使用されていない(経口剤はほとんど使用されていない)にも拘らず日本では汎用されていること、また塩酸リドリンには肺水腫等の重篤な副作用

も存在すること等から鑑みて、塩酸リドリン製剤の有効性と安全性を再検討することは早産予防薬評価における重要な課題といえる。

## 2. 目的

本研究の目的は、塩酸リドリンについてその有効性と安全性を明らかにすることである。

## 3. 方法

システマティック・レビューとメタアナリシスの手法による。本報告は「メタアナリシス論文の質改善のための QUOROM 声明」の投稿用チェックリスト項目にしたがって記載した。

### 3-1 文献検索と対象研究の選択

ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) を収集対象とし、MEDLINE、Cochrane Library、及び医学中央雑誌 Web (以下医中誌 Web) の検索、更に検索で得られた論文の文献リストのチェックにより収集した。文献検索で得られた論文の書誌事項及び抄録を読み、表 1 に示した組み入れ・除外基準(以下、採択基準)に合致するものを抽出した。

### 3-2 研究の妥当性の評価

本来は、2人以上で独立に研究の質評価を行うことが望ましいが、今回は研究者一人が行った。表 2 に示した 5 条件についてそれぞれの研究での記載の有無及び記載内容から、研究の方法論における質評価を行った。この 5 条件は Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2 の Ch 6 Assessment of Study Quality を参考に決定した。スコア化による質評価の妥当性には限界があるためスコア化は行わず、各条件の記載の有無とその記載内容を確認し、総合的に評価した。

### 3-3 データ抽出

研究の質評価と同様、今回は研究者一人が行った。論文の書誌事項、研究方法、対象と介入、及びアウトカム情報について、予め決定した抽出データ項目に従いデータ抽出を行った。なお、1 次エンドポイントは周産期死亡割合及び新生児呼吸窮迫症候群 (Respiratory Distress Syndrome: RDS) 発症割合、2 次エンドポイントは妊娠期間 (治療開始から 48 時間以内又は 7 日以内での分娩者割合)、早産 (37 週未満での分娩) 割合、低出生体重児 (2500 g 未満児) 発生割合、急性期初期治療後の子宮収縮再発割合 (経口剤のみ)、及び母体における副作用 (動悸、胸痛) 発生割合と

した。

### 3-4 対象研究の特性(概念的不均一性の検討)

注射剤、経口剤に分け、採択された研究間にどのような概念的不均一性が存在するか、研究方法の質と対象の特性の面から検討した。

### 3-5 定量的データ合成

効果指標を相対リスク(Relative Risk、以下 RR)、オッズ比(Odds ratio、以下 OR)とし、それぞれの統合値と 95%信頼区間を計算した。統合値の計算には Review Manager ver

4.2.7<sup>34)</sup>を使用し、データ解析は Intention-to-treat(ITT)解析で行った。感度分析のため、研究の概念的不均一性に関する情報をもとに後述の6種の統合方法を決定し、アウトカムごとに各統合方法を実施した場合に生じる統計学的不均一性を、ランダム効果モデル、固定効果モデルの両方を適用した場合について検討した。なお統計学的不均一性の検出は、Q 統計量による heterogeneity test の P 値と inconsistency の指標の I<sup>2</sup> 値から判定した。出版バイアスは funnel plot で視覚的に評価した。

表1 組み入れ・除外基準

分類	組み入れ(または除外)基準
研究対象者	妊婦
研究対象疾病	切迫早産(ただし以下の場合を除く) ・注射剤:多胎のみ ・経口剤:多胎のみまたは前期破水例のみ
研究対象治療法	急性期初期治療および初期治療後の維持療法
研究での評価指標	周産期死亡割合、早産発生割合、妊娠期間に関する指標(妊娠維持期間を48時間又は7日間延長)のどれかの評価指標を含むもの
研究出版年	MEDLINEは1966年以降2004年10月まで、医中誌Webは1983年以降2004年10月まで、の検索で得られた論文全て
研究発表言語	英語および日本語
研究デザイン	ランダム化比較試験(ランダム割付を実施していると判断される記載があるもの)で、プラセボ群または非投与群を対照群としているもの

表2 研究の質評価基準

- (1) Method of allocation concealment: 無作為割り付けであることが確認でき、具体的割付方法が記載されている。
- (2) Masking(Blinding): 二重目隠し法で行われている。
- (3) Sample size calculation: サンプル・サイズの設定根拠が示されている。
- (4) Completeness of follow up is more than 80%: 対象の追跡率が80%以上である。
- (5) Explicit definition of preterm labor: 切迫早産の診断方法が明示されている。

表3 MEDLINE 検索式 2004.10.23 検索

No.	Most Recent Queries	Results
#22	Search #15 OR #18 OR #21	101
#21	Search #14 AND "double blind"	29
#18	Search #14 AND randomi*	73
#15	Search #4 AND #13 Field: All Fields, Limits: Randomized Controlled Trial	65
#14	Search #4 AND #13	571
#13	Search "Labor, Premature"[MeSH] OR "preterm labor" OR "preterm labour" OR "premature labor" OR "premature labour" OR tocolysis	11805
#4	Search "Ritodrine"[MeSH] OR ritodrine	936

## 4. 結果

### 4-1 文献検索と対象研究の選択

#### 4-1-1 MEDLINE(PubMed)検索(1966年～2004年10月)

MEDLINE 検索(表 3)で得られた 101 文献の標題及び抄録から、採択基準に合致すると判断されたものは、注射剤 8、錠剤 4 の計 12 論文であった。注射剤 8 論文のうち、2 論文は同一研究と判断されたため一方を採用とし、その結果 11 論文がレビュー対象論文として採択された。

#### 4-1-2 Cochrane Library 検索(2004年 issue 3)

Cochrane Library も MEDLINE と同様のキーワードを用いて検索した。CENTRAL 中に 140 文献がヒットしたが、採択基準に合致したものは、MEDLINE 検索で抽出されたものと同一のものであった。しかし、the Cochrane Database of Systematic Reviews(CDSR)に収載された Anotayanonth らのコクラン・レビュー<sup>5)</sup>中に 4 論文が見つかった。これら 4 論文は未発表研究であったため、これら 4 RCTs のデータは、Anotayanonth らのレビュー結果から抽出した。

#### 4-1-3 医中誌 Web 検索(1983年～2004年10月)

医中誌 Web 検索は“塩酸リトドリン”、“ウテメリン”等を含む文献集合から、総説・症例報告等の出版形式のものを除いた集合を抽出した。得られた 353 論文の標題及び抄録から判断し、採択基準に合致するものとして、錠剤に関する 1 論文が収集された。注射剤に関する RCT 1 論文があり、評価指標の条件を満たしていなかったが、日本人対象の試験であったため副作用情報用として採択した。したがって医中誌 Web 検索では 2 論文が採択された。

以上の文献検索と組み入れ・除外基準に基づく選択により、17 の RCT が採択された。図 1 に抽出と採択の流れを示した。

### 4-2 研究の妥当性の評価

表 2 の 5 条件について、記載の有無と記載内容を確認した。ランダム割付の具体的方法が記載されていない、サンプル・サイズ計算の記載がない等の点から、全般的に研究の質は低く、研究の質に関しては研究間での大きな差は認められなかった。そのため、4-1 で採択された 17 の RCT 全てをレビュー対象とした。

### 4-3 データ抽出

予め決定しておいた抽出データ項目に従って各研究からのデータ抽出を行い、エビデン

ス・テーブルを作成した。

### 4-4 対象研究の特性(概念的不均一性の検討)

表 4 にレビュー対象として採択した 17 の RCT<sup>6)~22)</sup>を一覧で示した。

#### 4-4-1 研究の質による不均一性の検討

サンプル・サイズの大きさの点から CPLIG1992 が最も質の高い RCT であると判断されたが、その他の試験間では、研究方法の質における大きな違いは認められなかった。Larsen1980、1986 の 2 試験では解析除外例のアウトカム・データが示されていないため、これら 2 試験は、ITT 解析用にアウトカム・データを抽出する場合、正確さの点で他試験よりも質が低いと判断した。

#### 4-4-2 対象の特性による不均一性の検討

急性期初期治療試験のうち CPLIG1992、Leveno1986 は数%～10%の双胎例を含んでいたが、他はすべて単胎例での試験であった。維持療法試験では、Creasy1980、Holleboom1996、Sakamoto1985 が双胎例を含む試験であった。破水例については、急性期初期治療試験のうち Garite1987 は全対象が破水例であり、他試験では破水例に関する記載のある場合とない場合があった。維持療法試験は全て非破水例対象であった。破水例に関する記載がないものは破水例を含む試験として扱った。出生前ステロイド併用条件については、急性期初期治療試験のうち、CPLIG1992 と Larsen1980 でステロイド剤が併用され、Garite1987 と Leveno1986 にはステロイド剤を併用なしと記載されていたが、その他の試験にはステロイド剤併用条件に関する記載はなかった。維持療法試験では Ricci1991 でステロイド剤が併用され、Walters1977 には併用なしとの記載があった。他試験にはステロイド剤に関する記載はなく、記載なしの場合には併用なしの試験として扱った。

### 4-5 定量的データ合成

#### 4-5-1 出版バイアスの評価

後述の 6 統合方法全てについて funnel plot を作成し、出版バイアスの存在を視覚的に評価した結果、出版バイアスが強く疑われる場合は認められなかった(図 2)。

#### 4-5-2 概念的不均一性を考慮した統合方法の検討

4-4 での対象研究の特性に基づく概念的不均一性の検討結果をもとに、研究の質及び対象特性の違いによる不均一性を考慮した研究



の組み合わせ方法として表5の6統合方法を実施した。

#### 4-5-3 統計学的不均一性の検出

6種の各統合方法を実施した時の、統計学的不均一性を検出するため、アウトカムごとに、heterogeneity testでのP値及びinconsistencyの指標のI<sup>2</sup>値を確認した。なお、効果指標はRR、ORの両方を算出し、また統計手法は固定効果モデル、ランダム効果モデルの両モデルを適用した場合を検討した。Heterogeneity検定のP値<0.01、I<sup>2</sup>値>50%のどちらかが該当する場合に不均一性ありと判断した。

#### 4-5-4 統合結果と感度分析

アウトカムごとに、ランダム効果モデルと固定効果モデルを適用した場合のRR、ORの統合値を計算した。本報告ではランダム効果モデルでのRRの統合値と不均一性の検定結果を提示する(表6~8)。

##### (1) 注射剤による急性期初期治療(表6、7)

###### ① 1次エンドポイント

周産期死亡割合では有意な低下は示されず、統計学的に有意ではないものの、増加傾向が認められた(RR 1.19; 95%CI: 0.78, 1.81)(図3)。6種の統合方法による感度分析では、いずれの統合方法においても有意な低下は示されず、増加傾向を示す結果の方が多かった(図4)。この傾向は新生児RDS発症割合でも同様であった。

###### ② 2次エンドポイント

###### (a) 治療開始から48時間以内の分娩割合

統合方法1及び2(図5)で有意な低下(RR 0.68, 95%CI: 0.51, 0.91)を示し、かつ統計学的不均一性も検出されなかったが、統合方法5では、有意な低下を示したものの、統計学的不均一性が高いことが示された。統合方法1、2で有意な低下が示されたことから、双胎例、破水例を含む集団全体に対する効果として、治療から48時間以内の分娩割合を低下させる効果が示唆された。図6に6統合方法での感度分析結果をblobogramで示した。

###### (b) 治療開始から7日以内での分娩割合

統合方法1、2、5で有意な低下が示され、かつ統計学的不均一性も検出されなかった。統合方法2ではRR 0.85(95%CI: 0.74, 0.97)であり、双胎例、破水例を含めた集団全体に対する7日以内の分娩割合を低下させる効果が示唆された。

###### (c) 早産(37週未満での分娩)割合

いずれの統合方法においても有意な低下

は示されなかった。

(d) 低出生体重児(2500g未満児)発生割合  
統合方法2で有意な低下を示し(RR 0.89; 95%CI: 0.81, 0.99)、統計学的不均一性も検出されなかったが、他の統合方法ではいずれも有意な低下は示されなかった。

(e) 母体における副作用発生割合(動悸、胸痛)

動悸(図7)、胸痛ともに有意な増加を示し(動悸のRR 8.28; 95%CI: 5.70, 12.02、胸痛のRR 10.55; 95%CI: 3.55, 31.38)、統計学的不均一性も検出されなかった。

##### (2) 経口剤による維持療法(表8)

1次、2次どちらのエンドポイントにおいても、有意な低下は示されなかった。

## 5. 考察

コクラン・システマティック・レビュー<sup>5)</sup>結果では、β<sub>2</sub>-刺激剤は治療開始から48時間以内の分娩割合を低下させるが、7日まで妊娠を維持させる効果は認められず、周産期死亡等に対する効果も認められないとされている。今回は、塩酸リドリン単独での有効性と安全性を明らかにすることを目的とした。レビュー対象の質は全般的に低く、これら質の低い試験の統合による今回のメタアナリシス結果の妥当性には限界があると言わざるを得ないが、注射剤において、妊娠期間を48時間から1週間延長する効果を示唆する結果が得られた。ただしこの効果は、多胎例・破水例を含む集団全体に対する効果として認められたものの、対象を単胎例のみや非破水例のみに限定した条件では示されなかった。また塩酸リドリンについては持続投与による受容体の感受性低下の問題もあり、今回示された妊娠期間延長効果は、限定的な結果と判断すべきと思われる。一方、副作用評価では、塩酸リドリン使用により動悸・胸痛の発現割合が明らかに増加することが認められた。また、塩酸リドリンの副作用には重篤な肺水腫、横紋筋融解症等があることを考慮するならば、使用に際しては、効果の限界と副作用についての妊婦への十分な説明が求められる。経口剤については、現存の臨床試験の統合結果からは有効性は認められないことが明らかとなった。また、現在の経口剤投与量では十分な血中濃度が得られないとも言われている。現時点では経口剤の有効性は認められないとするのが合理的判断と考えられる。なお今回の結果については、レビュー

対象となったRCTが主に1970~1980年代のもの、即ち出生前ステロイド剤の有効性が確立される前の試験であることを考慮する必要がある。今後は、出生前ステロイド剤併用条件のもとでの適切な臨床試験による子宮収縮抑制剤の有効性の確認が求められる。

## 6. 結論

塩酸リドリン注射剤の効果は限定的なものであるため、その使用は緊急時の短期的対症

療法に限り、副作用発現のリスクを考慮して適応を限定するとともに、経口剤の使用は再考する必要がある。

## 7. 謝辞

周産期領域の専門家としてご助言をいただきました産婦人科医師 雨森良彦氏、聖路加看護大学 堀内成子教授に深く感謝致します。

図1 レビューに用いたランダム化比較試験の抽出と採択の流れ

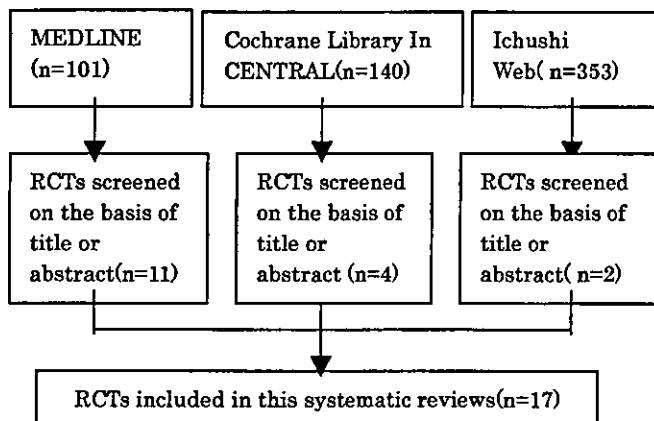


図2 Funnel plot 例: 48時間以内分娩割合-全試験

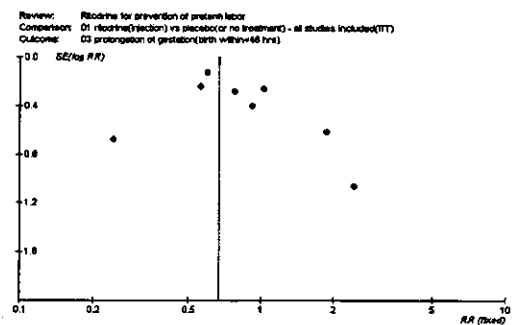


図3 周産期死亡に対する効果

Perinatal mortality; No. 1: Including all trials (9)

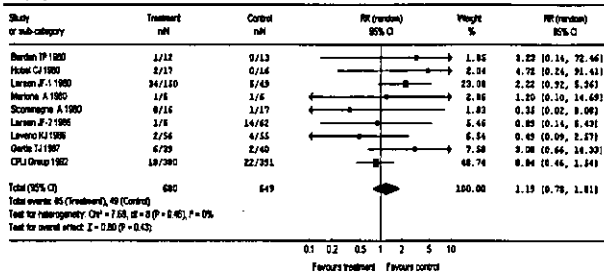


図4 周産期死亡割合での感度分析

Perinatal mortality; Criteria (No. of trials)

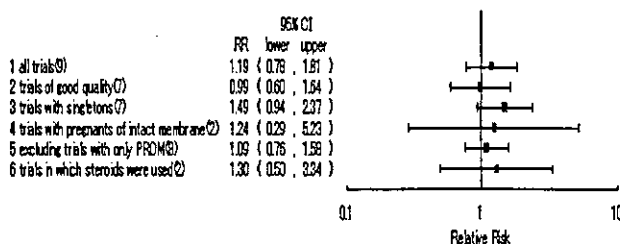


図5 48時間以内分娩割合に対する効果

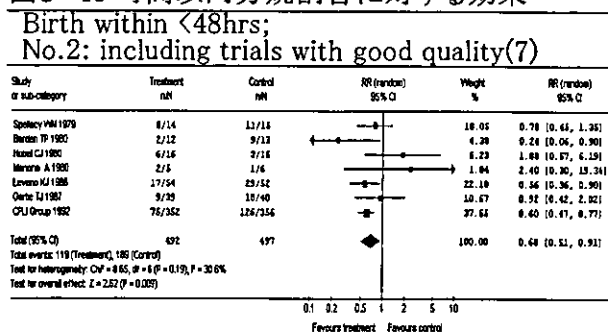


図6 48時間分娩割合での感度分析

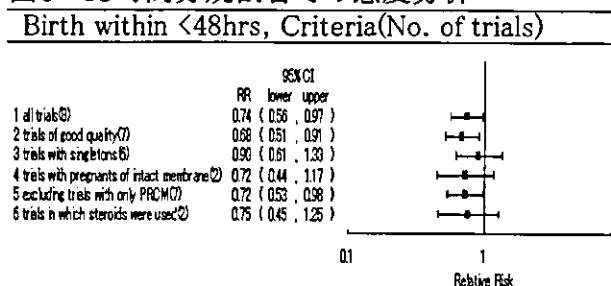


図7 副作用の発症割合

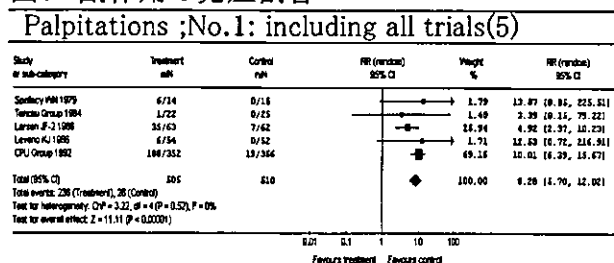


表4 塩酸リトドリンの早産予防効果に関する RCTs

治療	Author	Year	対象数		妊娠週数	対象の特性		出生前ステロイド
			治療	対照		単/双胎	破水例	
急性期 初期治療 (注射剤)	CPLI Group <sup>6)</sup>	1992	352	356	20-35	双胎含む	含む	使用あり
	Garite TJ <sup>7)</sup>	1987	39	40	25-30	単胎のみ	破水のみ	使用なし
	Leveno KJ <sup>8)</sup>	1986	54	52	24-33	双胎含む	含まない	使用なし
	Larsen JF <sup>9)</sup>	1986	63	62	20-36	単胎のみ	含む	N/S
	Tohoku Group <sup>10)</sup>	1984	22	25	24-36	N/S	含まない	N/S
	Larsen JF <sup>11)</sup>	1980	150	49	20-36	単胎のみ	含まない	使用あり
	Barden TP <sup>12)</sup>	1980	12	13	20-36	単胎のみ	N/S	N/S
	Hobel CJ <sup>13)</sup>	1980	16	15	20-36	単胎のみ	N/S	N/S
	Mariona A <sup>14)</sup>	1980	5	6	20-36	単胎のみ	N/S	N/S
	Scommegna A <sup>15)</sup>	1980	15	17	20-36	単胎のみ	N/S	N/S
維持療法 (錠剤)	Spellacy WN <sup>16)</sup>	1979	14	15	20-36	単胎のみ	含む	N/S
	Wesselius CA <sup>17)</sup>	1971	43	38	20-36	N/S	含む	N/S
	Holleboom CA <sup>18)</sup>	1996	50	45	~34	双胎含む	含まない	N/S
	Ricci JM <sup>19)</sup>	1991	25	25	24-34	単胎のみ	含まない	使用あり
	Sakamoto S <sup>20)</sup>	1985	98	95	24-37	双胎含む	含まない	N/S
	Creasy RK <sup>21)</sup>	1980	35	35	20-36	双胎含む	含まない	N/S
	Walters WA <sup>22)</sup>	1977	24	23	28-32	N/S	含まない	使用なし

N/S: not stated

表5 概念的不均一性に基づいた統合方法の分類

	不均一性の要因	比較した統合結果	No.
研究の質	脱落例等の割合	•全ての試験を統合	1
		•正確なITT解析可能な試験のみを統合(解析除外例が存在し、そのアウトカムデータ記載がないため、正確なイベント発生数が得られない研究を除く場合)	2
対象の特性	双胎例割合	単胎例のみの研究だけを統合	3
	破水例割合	非破水例のみでの試験を統合	4
		非破水例のみの試験と一部破水例を含む試験を統合	5
	ステロイド併用条件	出生前ステロイド併用条件ありの研究を統合する	6

表6 早産予防効果に関する統合結果(注射剤による急性期初期治療)

Outcome	No.	No. of trials	No. of participants		Effect			Heterogeneity	
			Treatment	Control	RR (random)	95%CI lower	95%CI upper	P-value	I <sup>2</sup> %
周産期死亡割合	1	9	680	649	1.19	0.78	1.81	0.46	0
	2	7	525	538	0.99	0.60	1.64	0.53	0
	3	7	302	203	1.49	0.94	2.37	0.61	0
	4	2	206	104	1.24	0.29	5.23	0.11	■
	5	8	699	609	1.09	0.76	1.58	0.53	0
	6	2	530	440	1.30	0.50	3.34	0.07	■
新生児 RDS 発症割合	1	9	736	646	0.96	0.81	1.13	0.39	4.9
	2	7	523	535	0.93	0.80	1.09	0.44	0
	3	7	310	211	1.07	0.76	1.52	0.27	20.9
	4	2	206	104	1.27	0.68	2.37	0.17	45.8
	5	8	698	265	0.98	0.68	1.41	0.06	47.8
	6	2	520	429	1.17	0.56	2.45	0.09	65.4
48 時間以内 分娩割合	1	8	642	546	0.74	0.56	0.97	0.12	39.1
	2	7	492	497	0.68	0.51	0.91	0.19	30.6
	3	6	236	138	0.90	0.61	1.33	0.24	25.2
	4	2	204	101	0.72	0.44	1.17	0.15	■
	5	7	603	506	0.72	0.53	0.98	0.09	44.9
	6	2	502	405	0.75	0.45	1.25	0.06	■
7 日以内分娩 割合	1	4	459	463	0.85	0.74	0.97	0.38	2.7
	2	4	459	463	0.85	0.74	0.97	0.38	2.7
	3	2	53	55	1.01	0.79	1.30	0.85	0
	4	1	54	52	0.72	0.50	1.04	N/A	N/A
	5	3	420	423	0.81	0.70	0.94	0.60	0
	6	1	352	356	0.81	0.68	0.96	N/A	N/A
37 週未満分 娩割合	1	8	562	560	0.96	0.86	1.07	0.34	11.7
	2	7	499	498	0.94	0.82	1.08	0.28	20.1
	3	6	156	152	0.97	0.76	1.24	0.27	22.5
	4	1	54	52	0.85	0.67	1.07	N/A	N/A
	5	8	562	560	0.96	0.86	1.07	0.34	11.7
	6	1	352	356	0.99	0.90	1.09	N/A	N/A
2500g 未満児 出産割合	1	4	649	557	0.95	0.82	1.09	0.19	37.8
	2	2	436	446	0.89	0.81	0.99	0.80	0
	3	2	213	111	1.10	0.81	1.51	0.19	40.6
	4	2	206	104	1.04	0.70	1.53	0.03	■
	5	4	649	557	0.95	0.82	1.09	0.19	37.8
	6	2	530	440	1.04	0.75	1.44	0.04	■

N/A: not applicable; Study 数 1 のため実施せず

■ RR 95%CI upper<1.0

■ P-value<0.1

■ I<sup>2</sup>>50%