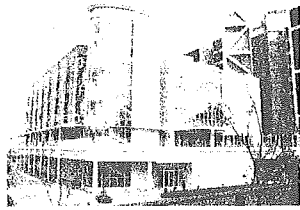


心肺蘇生法パンフレットがほしい！

- ① 貴島病院本院
一般市民用 50部
- ② 箕面市消防署
一般市民用 200部
- ③ 菊池広域連合消防本部
一般市民用 1,000部
- ④ 長久手町消防本部
一般市民用 10,000部 ⇒ 1,500部
- ⑤ 堺市高石消防組合
一般市民用 10,000部 ⇒ 3,000部
- ⑥ 豊中消防
一般市民用 10,000部 ⇒ 3,000部
- ⑦ 長岡市消防本部
一般市民用 10,000部 ⇒ 3,000部

臨床研究・試験の基盤 -TRから臨床試験へ-



先端医療振興財団 臨床研究情報センター
永井 洋士

2005年6月29日野々木班会議

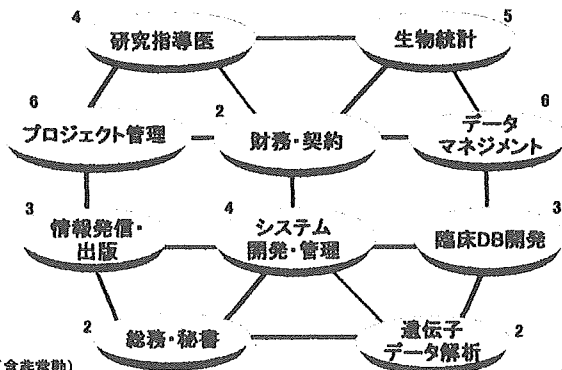


臨床研究・試験の要件

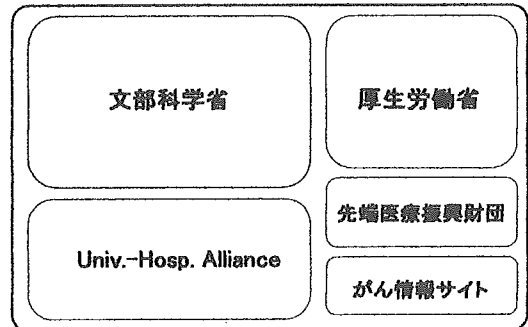
- ◇ 必要文書
 - 臨床研究実施計画書(プロトコル)、症例登録票・報告書、説明・同意文書、有害事象対応マニュアル
- ◇ データセンター
 - 生物統計家、データマネジャー、SE など
 - 症例登録・追跡システム(データベース)
 - ネットワーク・サーバー環境
- ◇ 研究組織
 - 運営委員会、プロトコル委員会、独立データモニタリング委員会、倫理評価委員会 など
- ◇ 倫理審査委員会

2

TRI研究部体制



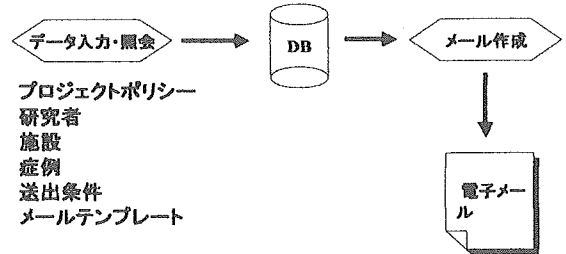
研究部運営資金



4

Web症例登録・追跡システム

データ入力予告・督促システム



10

データマネジメントシステム

検体管理システム

2

プロトコル開発/運営中の臨床研究

2005.6

Phase I	1
Phase I - II	7
Phase II	19
Phase III	12
Outcomes	11
Genetic/Biomarker	6
Diagnostic	2
Total	58

(がんTRプロジェクトを除く)

13

医療・臨床研究情報の発信

● 包括的がん情報 (<http://cancerinfo.tri-kobe.org>)

- PDQ、がん薬剤情報、臨床試験登録、治療成績

● 臨床研究関連資料

- TR実施にあたっての共通倫理審査指針
- 試験評価スケール (TAPS) 日本語訳版
- NCI有害事象 共通毒性基準 第3版 日本語訳版
- 臨床試験登録に関するICMJE声明
- FDAクリティカルパスリサーチ報告書

14

臨床研究と医療統計

国立循環器病センター 臨床試験開発室
嘉田 晃子

米本 直裕

臨床研究の企画, 立案に 必要なこと

- 医学的な問題
 - 科学的合理性 Rationale があるか?
- 倫理的な問題
 - 守るべきガイドラインは?
- 統計的な問題
 - どうやって評価するか?
 - どのくらいの数の患者を調べる必要が?
- 運営上の問題
 - どんなスタッフ、組織が必要?

臨床（試験）研究の質を高める

- バラツキを小さくする
 - 精度を高くすること (Random error)
- 偏り(バイアス Bias)を小さくする
 - 比較可能性 バイアスの最小化
 - 内部妥当性 Internal validity
- 広い対象に適用できる結論を得る
 - 一般化可能性
 - 外部妥当性 External validity

研究計画書の作成

- 研究の概要
- 研究の背景
- 研究の目的
- 実施期間、実施時期、実施場所
- 対象集団の設定
- 倫理的配慮
- 目的に対応したエンドポイント
- 研究実施手順
- 統計解析の方法
- 必要な参加者数
- 研究組織

臨床研究での統計家の役割

- 研究計画
 - － 目的の明確化
 - － 研究デザインの設計, エンドポイントの設定
 - － (ランダム化比較試験) 割付方法の決定
 - － 解析方法, 症例数設定
- 実施中
 - － 進捗, 安全性情報の把握
 - － 中間解析
- 実施後
 - － 解析の実施と報告

研究計画書の作成

- 研究の概要
- 研究の背景
- 研究の目的
- 実施期間、実施時期、実施場所
- 対象集団の設定
- 倫理的配慮
- 目的に対応したエンドポイント
- 研究実施手順
- 統計解析の方法
- 必要な参加者数
- 研究組織

エンドポイント

- 研究で調べたい評価項目のこと
 - 主要なエンドポイント Primary Endpoint
- 目的に対応
- 通常ひとつ
- 探索的に複数調べたい場合は
 - 副次的エンドポイント
Secondary Endpoint

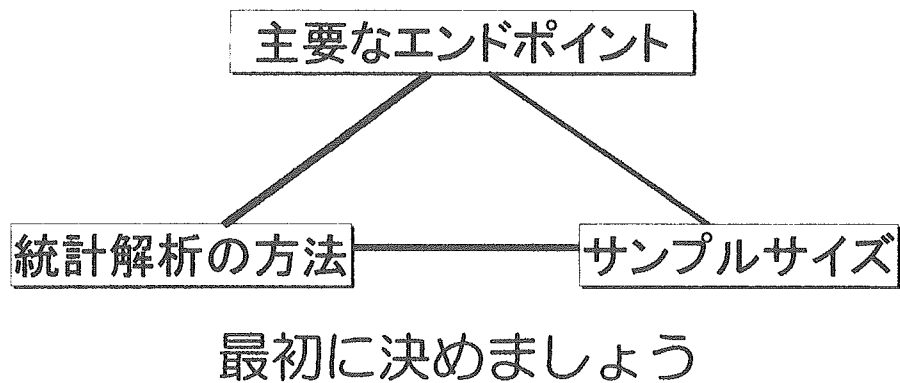
何人調べないといけないの？

- サンプルサイズ Sample size
- 主要なエンドポイントから設定
 - 今までの情報から効果の程度を予想
 - 各群の発生割合を仮定
 - 統計的に発生割合の差が認められる人数を計算する

統計解析の方法

- 最初に決めておく
- 大阪ウツタイン研究の場合
 - 心マのみ群, 心マ+人工呼吸群, それ以外の比較
 - 群間の死亡と重篤な障害の発生割合の比較
 - 交絡 Confounder の調整

計画時に決めておく



臨床研究と医療統計

- より質の高い臨床研究のために
 - 研究デザイン
 - エンドポイント, サンプルサイズ
 - 統計解析
- 臨床研究のための統計家がいいます
 - Biostatistics 医療統計学, 生物統計学

難治性心室細動に対する ニフェカレントとリドカインの比較

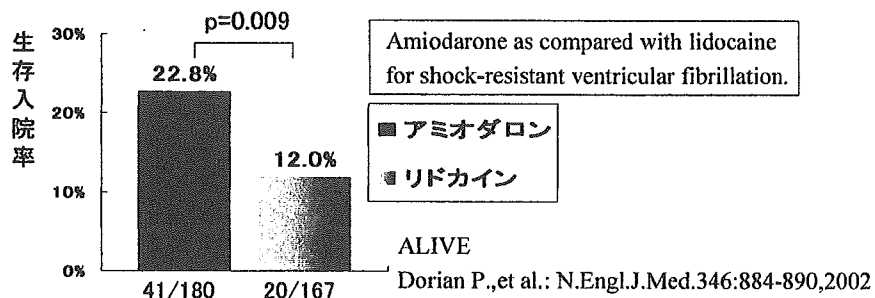
横浜市立大学市民総合医療センター
高度救命救急センター
田原良雄

背景

- AHAガイドライン 2000以降、心肺蘇生講習において心室細動による院外心肺停止症例(VF-CPA)に対する意識改革が行われている(VF-Hunter)。
- VF-CPAに対する救急救命士による包括的指示下での電氣的除細動が2003年から開始され、一般市民によるAEDの使用も普及しつつある。
- 搬送先病院に期待されるのは、電氣的除細動抵抗性VF-CPAに対する治療である。

背景

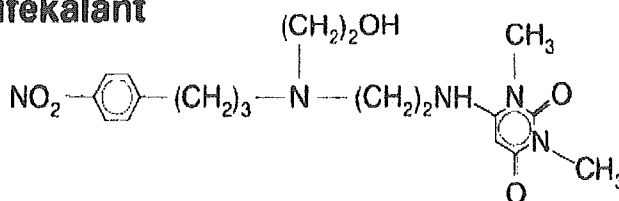
電氣的除細動を3回施行しても除細動できない難治性心室細動に対する薬物治療に対して、AHAガイドライン 2000ではアミオダロンの使用を推奨しているが、本邦ではアミオダロンの静注薬が使用できない。



目的

難治性心室細動に対して本邦では第一選択薬であるリドカインとアミオダロンと同じⅢ群抗不整脈薬であるニフェカラントの有効性を比較すること。

Nifekalant



薬理作用の特徴

	Nifekalant	Amiodarone	Lidocaine
Ion channels	I _{Kr}	I _{Kr} , I _{Na}	I _{Na}
Effective refractory period (ERP)	Prolonged	Unchanged or slightly prolonged	Shortened
Excitable conductivity	No effect	Slightly inhibition	Inhibition
Pharmacological property	Reverse-use-dependent	Use-dependent	Use-dependent
Defibrillation threshold	Decreased	Unchanged	Increased
Myocardial contractility	No effect or slightly positive inotropic effect	Slightly negative inotropic effect	Negative inotropic effect
t _{1/2}	1.5 hours	20-47 days	2 hours
Adverse effect	Torsades de pointes	VT Hypotension Bradycardia	Shock Convulsions

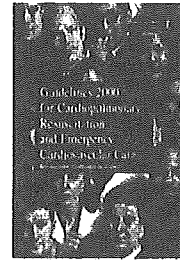
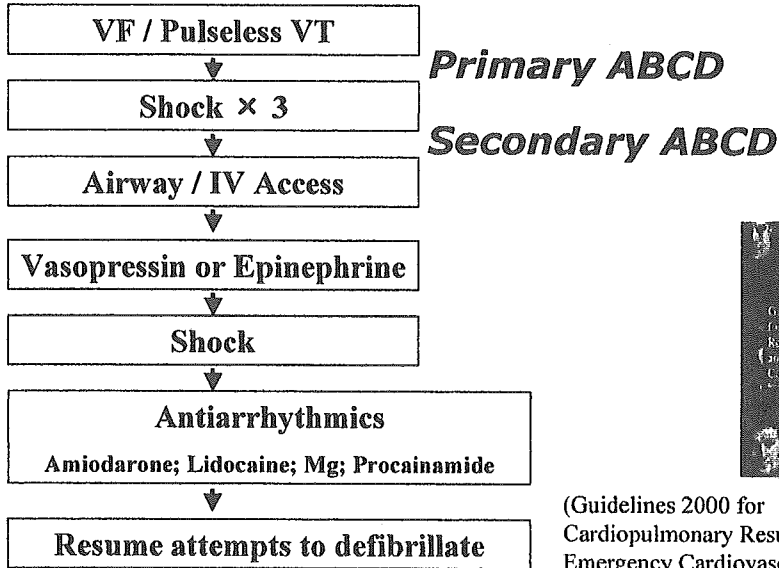
Table 1. Characteristics of antiarrhythmic drugs

対象と方法

当施設における難治性心室細動による院外心肺停止症例120例を対象として患者背景、時間因子、治療内容、予後を検討。

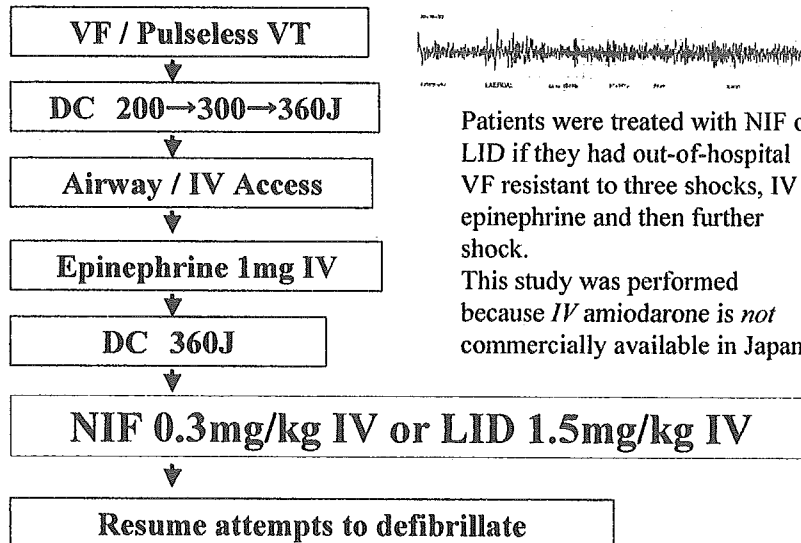
- 1997年1月から2001年6月までガイドラインに準じてリドカインを使用した65例(LID群)
- 2001年7月から2004年12月までニフェカラントを使用した55例(NIF群)

Algorithm: Shock-Shock-Shock-Drug-Shock



(Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care)

NIF (2001-2004) vs LID (1997-2001): Observational Study



結果

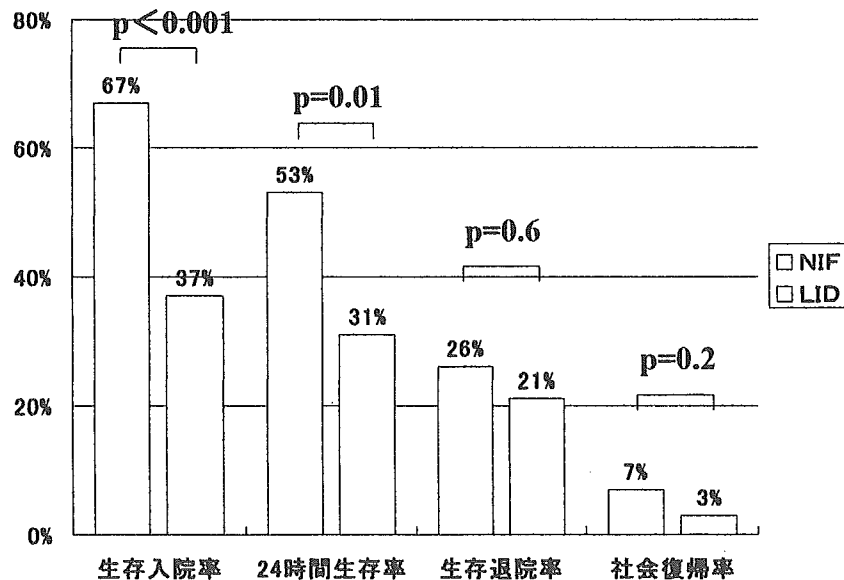
Characteristic	NIF (N=55)	LID (N=65)	p Value
Age (yr)	63±15	61±16	0.39
Male sex (%)	86	77	0.22
Coronary artery disease (%)	69	63	0.46
Witnessed arrest (%)	58	59	0.93
CPR by bystander (%)	42	39	0.70
Time to CPR start (min)	7±5	7±6	0.80
Time to arrival at the hospital (min)	26±8	27±10	0.88
Time to study drug administration (min)	34±7	35±9	0.79
Total number of DC shocks	9±4	10±4	0.92
Total dose of epinephrine (mg)	6±3	8±5	0.01

Table 2. Clinical characteristics of patients and course of resuscitation prior to administration of Nifekalant or Lidocaine.

NIF: nifekalant, LID: lidocaine

CPR: cardiopulmonary resuscitation, DC: direct-current shock

Effect of treatment with Nifekalant or Lidocaine on rate of survival



Multivariate analysis (Odds Ratio for 24 hour Survival)

Factor	Odds ratio	(95% CI)	P
Age (per additonal year)	0.98	(0.95-1.01)	0.14
Sex (male vs. female)	2.09	(0.63-6.89)	0.23
Treatment assignment (Nifekalant vs. Lidocaine)	2.70	(1.15-6.33)	0.02
History of ischemic heart disease (yes vs. no)	1.35	(0.51-3.57)	0.55
Witnessed arrest (yes vs. no)	0.73	(0.23-2.30)	0.59
CPR by bystander (yes vs. no)	3.86	(1.14-13.11)	0.03

ニフェカレントが心肺停止症例の 難治性心室細動に有効な理由

➤ 心抑制作用がない

Jpn J Pharmacol 1992;58:107-115.

➤ 除細動閾値低下作用

J Am Coll Cardiol 1997;29:688-692.

➤ カリウムチャネルブロッカーは急性心筋梗塞早期の心室性不整脈に有効

Cardiovasc Res 1994;28:16-24.

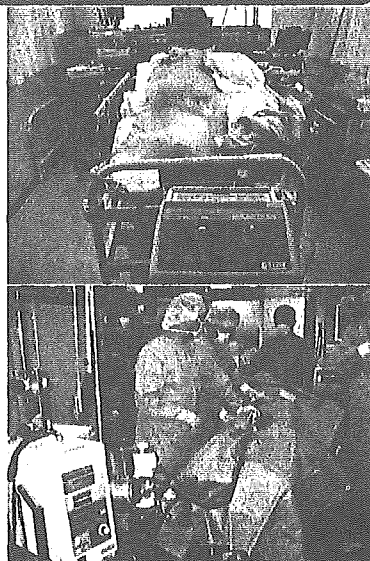
➤ 作用時間が短いことも利点である

Study limitations

- 今回のわれわれの検討は、
Single center retrospective studyであり、
Randomized multicenter trialではない。
- リドカインを使用していた時期とニフェカラント
を使用した時期が異なるため、薬物そのもの
の効果以外に心肺蘇生に関する時代背景が
影響している可能性がある。

今後の課題

- 心肺蘇生の普及
(早期発見・早期治療)
- 入院後の管理
(低体温療法など)
- Vasopressinとの併用
- アミオダロンとニフェカラントのど
ちらが有効か大規模臨床試験
が必要
- そのためのレジストリ研究を検
討



まとめ

- 電氣的除細動抵抗性院外心室細動患者では、リドカインに比べて、ニフェカラントを使用するほうが短期生存率が高くなる結果が得られた。
- ニフェカラントの有効性に関してさらにEvidenceを蓄積してゆく必要がある。

神戸市における院外心停止者における大動脈関連死亡数の検討

主任研究者

【所属】 神戸大学呼吸循環器外科

【氏名】 大北裕、岡田健次

背 景

大動脈瘤には動脈硬化症に起因する真性瘤、大動脈解離に起因する解離性大動脈瘤が存在し、その外科的治療成績は近年格段の進歩を遂げている

しかしながらこれらの疾患の院外心肺停止に関する臨床疫学データはほとんど存在しない。