

るためにも、倫理審査委員会における研究事業の審査および承認という手続きは重要である。しかしながら、現状においては、病院において倫理審査委員会の活動が十分でない場合が少なくなく、この段階で臨床研究事業が滞ることがしばしば起こる。特に、多施設共同研究においては、分担施設での研究者のモチベーションや、施設の倫理審査委員会の活動状況などの原因により、研究計画書の確定からすべての分担施設において審査承認が得られるまでに半年以上かかってしまうことも少なくない。わが国の臨床研究の推進のためには、早急に解決されなければならない問題点のひとつである。

実際に研究事業が開始され、臨床における患者データの収集作業が始まる上において、事業を進める上で重要なリソースがいくつかある。実際に行われる施設においては、忙しい臨床業務の中で、医師が臨床研究事業のために割くことが出来る労力と時間は限られている。健全に臨床研究事業を遂行するためには、院内での患者スクリーニング、患者への説明と同意文書取得に至る手続き、診療録等からの臨床データの入力、データの匿名化作業など、事業を進める上で必然的に発生する作業を補助するスタッフが現実的には必要となる。企業主導によって行われる薬剤治験においては、それらの作業をしっかりサポートするCRCが存在するが、医師主導の臨床研究においては、まだまだ人的なサポートが不十分であるため、現状ではこれら手続きのほとんどを、医師が自ら行っている。昨今、医師の過重労働が社会的な問題となっている状況において、このことは、臨床研究推進に立ちだかる最も厳しい問題であろう。

実際にデータが各施設で収集された後、そのデータを集約管理し、データの妥当性をチェックする組織が必要となる。この組織は通常データ・センターと呼ばれる。また、研究計画の中で、患者に特定の介入を行う介入研究においては、通常介入内容が患者に有害な影響を与えて

いないかどうかをチェックする機関が必要となる。さらに、研究の進捗を管理する上で、逸脱のあるデータがないかどうかや、患者に対して見過ごせない有害な問題が起こっていないかを監視するモニタリングの組織が必要となることもある。

臨床研究と倫理的配慮について

最後に、臨床研究を行う上で避けては通れない、倫理的な側面に関する配慮に関しての記述をしたい。臨床試験のような実験的要素が強い臨床研究はもとより、患者の過去の診療録をもとにデータを収集するようなタイプの研究においても、行われようとしている臨床研究が倫理的に妥当であるかについての検討が行われる必要がある。臨床研究は、医療の発展のためには極めて重要なものである一方、目の前の患者ケアにおいては直接患者に対して利益を与えるものではない。その中で、医師側の視点で特段問題ないと感じられるような行為が、患者にとってつらい、もしくは、不快な経験となることは常にありうることである。従って、原則的には、内科領域において臨床研究を行うことを計画した場合には、研究のデザインにかかわらず倫理審査委員会の審議を受けることが手続き上望ましい。

臨床研究を行う研究者が勘案しないといけない倫理的事項の第一は、計画された臨床研究によって、患者が健康上の不利益を受けることがないことである。例えば、ある治療がもたらす有害作用が福利を上回る可能性があるような臨床研究や、研究計画上治療を受けない群が、明らかに健康上の損失を受けるような場合、その研究は倫理的に許容されない。第二に、臨床研究は常に患者など人のデータを収集することでその事業が成立するものであり、個人のデータを研究目的に利用されることについて、患者が拒否できる権利を守る必要がある。そのため、

研究の実効性や研究の科学性担保も勘案した上、可能な限り臨床研究事業に対する患者本人の同意を得ることが望まれる。第三に、臨床研究で利用される個人情報、最大限の配慮を持って管理・保護されているかについて検討される必要がある。なお、平成17年4月より個人情報保護法が施行されたことを受け、各種指針にも改変がみられているが、個人情報の利用目的が明確である臨床研究においては、当該法律施行の前後で特段大きな変化が起きるものではない。もともと、患者の個人情報の管理は施設内で厳重になされるべきであり、利用目的以外にその情報というものは利用されるものではない。当該法律は、臨床研究を阻害するものではなく、もともと行われるべき倫理審査委員会への申請及び承認の手続きや、データ管理の徹底などを、むしろ後押しするものであろう。

おわりに

基礎研究が中心であったわが国の医学研究において、臨床上の疑問に直接答える結果を出すことができる本格的な臨床研究はまだ黎明期にあると言える。研究者の育成や、事業運営にかかる基盤の不十分さなど、現状においては厳しい問題が山積みではあるが、それでも臨床研究を活性化させることは、わが国の医療の質を高める上で必須かつ急務の事項である。患者-医療者関係の変化や研修必修化など、医療を取り巻く環境の急激な変化の中で、臨床の現場から医療に直接携わる医師が、患者の立場に立った科学的根拠を発信し続けることができるような環境づくりを是非すすめていきたい。

厚生労働科学研究研究費補助金
臨床研究基盤整備推進研究事業

国立病院機構における臨床研究データ管理システムの
構築を中心とした基盤整備に関する研究

別 冊

平成18年度 「EBM推進のための大規模臨床研究」 候補
課題研究計画書

平成19（2007）年3月

別冊資料：

臨床研究支援・教育センターの設立・運営開始と、国立病院機構で行なう
多施設大規模臨床研究の支援実績について

平成 18 年度 E B M 推進研究候補課題研究計画書

1. 気管支鏡検査後の感染症の抑制に抗菌薬の予防投与は有効か？
名古屋医療センター 坂 英雄
2. 冠動脈疾患治療におけるインターベンション治療の
妥当性についての検討
九州医療センター 冷牟田 浩司
3. 重症褥瘡（Ⅲ度以上）に対する局所治療・ケアの適切性に関する研究
ーポケット切開・洗浄消毒処置を中心にー
村山医療センター 長瀬 敬
4. メタボリックシンドロームにおけるリポ蛋白異常と動脈硬化指標改善
を目標とした治療法の確立
京都医療センター 長谷川 浩二
5. わが国における下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）発症の実態と患肢予後
京都医療センター 稲葉 雅史
6. 脳卒中患者におけるメタボリックシンドロームの関与に関する研究
熊本医療センター 高橋 毅
7. 針刺し・切創事故の実状調査とその対策に関する研究
長崎医療センター 石橋 大海
8. 人工呼吸器装着患者の体位変換手技と気管支チューブ逸脱事故に
関する研究
熊本医療センター 吉岡 薫
9. 胃静脈瘤に対する治療方針の確立に関する研究
岩国医療センター 詫間 義隆
10. 糖尿病腎症進展阻止のための家庭血圧管理指針の確立
千葉東病院 西村 元伸

18 年度 EBM 推進研究 選定委員会

日程:平成 19 年 3 月 22 日 15:30~18:00

場所:国立病院機構本部 1 階講堂

〈プログラム〉

15:30 開会

課題発表(発表時間:1 課題 9 分 質疑応答:3 分 採点:1 分)

15:37 発表 1「気管支鏡検査後の感染症の抑制に抗菌薬の予防投与は有効か？」

名古屋医療センター 坂 英雄

15:50 2「冠動脈疾患治療におけるインターベンション治療の妥当性についての検討」

九州医療センター 冷牟田 浩司

16:03 3「重症褥瘡(Ⅲ度以上)に対する局所治療・ケアの適切性に関する研究

ーポケット切開・洗浄消毒処置を中心にー」

村山医療センター 長瀬 敬

16:16 4「メタボリックシンドロームにおけるリポ蛋白異常と動脈硬化指標改善を目標とした

治療法の確立」

京都医療センター 長谷川 浩二

16:29 5「わが国における下肢閉塞性動脈硬化症(ASO)発症の実態と患肢予後」

京都医療センター 稲葉 雅史

16:42 6「脳卒中患者におけるメタボリックシンドロームの関与に関する研究」

熊本医療センター 高橋 毅

16:55~17:00 休憩

17:00 7「針刺し・切創事故の実状調査とその対策に関する研究」

長崎医療センター 石橋 大海

17:13 8「人工呼吸器装着患者の体位変換手技と気管支チューブ逸脱事故に関する研究」

熊本医療センター 吉岡 薫

17:26 9「胃静脈瘤に対する治療方針の確立に関する研究」

岩国医療センター 詫間 義隆

17:39 10「糖尿病腎症進展阻止のための家庭血圧管理指針の確立」

千葉東病院 西村 元伸

17:52~18:00 選考審議

1. 気管支鏡検査後の感染症の抑制に抗菌薬の予防投与は有効か？

名古屋医療センター 坂 英雄

国立病院機構 EBM 推進のための大規模臨床研究
気管支鏡検査後の感染症の抑制に抗菌薬の予防投与は有効か？
Ver.3.0

国立病院機構共同臨床研究による EBM 推進のための大規模臨床研究事業

EBM-BronchoInfection

気管支鏡検査後の感染症の抑制に抗菌薬の予防投与は有効か？

Is prophylactic use of antimicrobial agent effective in prevention of infectious complication after diagnostic bronchoscopy?

(研究計画書)

作成日 2006年12月01日 Ver. 1.0
2007年01月19日 Ver. 2.0
2007年02月14日 Ver. 3.0

研究責任者 : 坂 英雄
独立行政法人国立病院機構
名古屋医療センター 呼吸器科/臨床研究センター
〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1

データセンター :

研究主催 : 独立行政法人 国立病院機構 医療部研究課
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21

機密保持に関するお願い

本計画書は、国立病院機構の知的所有物です。国立病院機構に無断で複製、利用しないことを御願致します。

0. 概要：

0-1 スキーム

研究の概要は以下の図 1 に示す。1 週間後の自記式調査表以外は WEB で入力を行う。

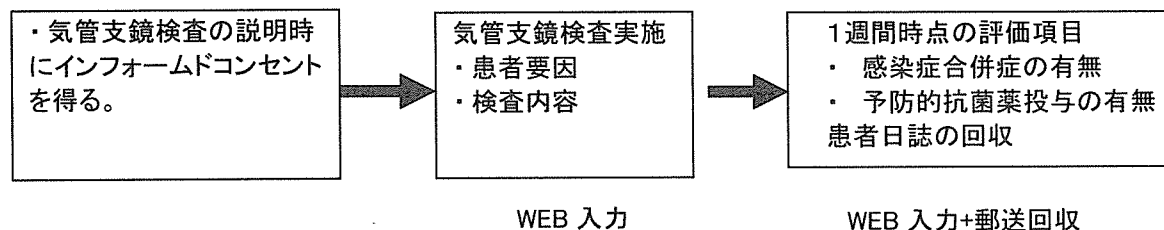


図 1. 研究の概要

0-2 目的

気管支鏡検査における合併症としての、肺炎、肺膿瘍などの感染症の発症頻度を明らかにする。気管支鏡検査を受けた患者の中で予防的抗菌薬投与のその後の感染症発生への抑制効果について検討する。

主要目的：

- 気管支鏡検査時の感染症合併について、前向きにコホート調査を行い、抗菌薬の予防投与例と非投与例との比較から相対リスクを推定し、気管支鏡検査における感染症合併の危険因子を検討する。（本研究期間）
- 気管支鏡検査における感染症合併率を推定する。（本研究期間）

副次的目的：

- 気管支鏡検査後 1 週間の症状、日常生活に与える影響を自記式調査票で回収し、感染症合併を確実に拾うとともに、Patient-Reported Outcome を検討し、今後気管支鏡検査を行う上で改善すべき課題を検討する。（本研究期間）

探索的目的：

- 抗菌薬の予防投与による感染症発症の効果が推定される場合、基礎疾患、検査方法などを加味し、エビデンスに基づいた抗菌薬投与の適応基準を定めるための比較試験を提案する。（本研究成果で研究期間後予定）

0-3 対象

- 診断目的で気管支鏡検査を受ける患者であること、入院・外来は問わない。
- 18 歳以上の成人であること。
- 本人から文書で同意が得られていること。

0-4 方法

研究デザイン 前向きコホート内ケースコントロール研究

診断目的の気管支鏡検査時に患者要因（年齢、性別、基礎疾患・合併症、検査内容、予防的抗菌薬投与の有無）を全例調査し、検査後 1 週間における感染症合併に影響を与える因子を調査する。感染症合併に対する抗菌薬の投与が開始された患者 1 名に対し、年齢、性別、検査内容の一致するコントロール 4 名を無作為に抽出し、ケースコントロール解析を行う。感染症合併は、治療的な抗菌薬の投与の開始と定義する。

患者に日誌と体温計を配布し、1 週間後に日誌を郵送又は外来で回収し、患者の症状、最高体温、日常生活の程度、抗菌薬摂取の有無、他医療機関受診の有無、の記載を求める。

国立病院機構 EBM 推進のための大規模臨床研究
気管支鏡検査後の感染症の抑制に抗菌薬の予防投与は有効か？
Ver.3.0

0-5 目標症例数と研究期間

目標症例数

3,000 人

研究期間

2006 年 4 月から 2009 年 3 月まで

登録期間

登録開始 (2007 年 4 月予定) から 2009 年 3 月まで

追跡期間

最終登録から 1 週間後まで

0-6 問い合わせ先

研究内容, 臨床的判断を要するもの:

研究責任者: 坂 英雄

研究事務局: 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター
呼吸器科/臨床研究センター
〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1
電話: 052-951-1111

登録手順等:

研究費: 独立行政法人国立病院機構医療部研究課
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21
電話: 03-5712-5075 FAX: 03-5712-5084

目 次

1. 目的
2. 背景と根拠
3. 研究仮説
4. 研究デザイン
5. 研究セッティング
6. 対象患者（選択基準，除外基準）
 - 6-1 選択基準
 - 6-2 除外基準
7. 評価項目・観察・検査とスケジュール
 - 7-1 評価項目：
 - 7-2 観察および検査項目：
 - 7-3 スケジュール
 - 7-4 スケジュール表
8. 目標症例数
 - 8-1 目標症例数
 - 8-2 予定登録見込み
9. 研究期間（登録期間，追跡期間）
 - 9-1 登録期間
 - 9-2 追跡期間
10. 統計学的事項（解析対象集団，解析項目・方法，中間解析）
11. 倫理的事項
 - 11-1 インフォームドコンセント：
 - 11-2 プライバシーの保護と患者識別
12. 安全性評価
13. 研究組織
 - 13-1 研究組織
 - 13-2 参加施設，施設研究責任者
 - 13-3 研究事務局
 - 13-4 データマネジメントセンター，統計解析者，独立データモニタリング委員会の名称，所在地，
代表者，担当者，連絡先
14. 研究結果の発表
15. 参考文献
16. 付表（APPENDIX）
 - 16-1 ヘルシンキ宣言（日本医師会訳 2000 年）
 - 16-2 疫学研究に関する倫理指針（文部科学省，厚生労働省 2002 年）
 - 16-3 研究組織の用語の定義
 - 16-4 研究各組織の役割
 - 16-5 症例登録に関する用語の説明
 - 16-6 説明文書・同意書
 - 16-7 同意撤回書

1. 目的

気管支鏡検査における合併症としての、肺炎、肺膿瘍などの感染症の発症頻度を明らかにする。気管支鏡検査を受けた患者の中で予防的抗菌薬投与のその後の感染症発生への抑制効果について検討する。

具体的な目的の内容

主要目的：

- 気管支鏡検査時の感染症合併について、前向きにコホート調査を行い、抗菌薬の予防投与例と非投与例との比較から相対リスクを推定し、気管支鏡検査における感染症合併の危険因子を検討する。（本研究期間）
- 気管支鏡検査における感染症合併率を推定する。（本研究期間）

副次的目的：

- 気管支鏡検査後 1 週間の症状、日常生活に与える影響を自記式調査票で回収し、感染症合併を確実に拾うとともに、Patient-Reported Outcome を検討し、今後気管支鏡検査を行う上で改善すべき課題を検討する。（本研究期間）

探索的目的：

- 抗菌薬の予防投与による感染症発症の効果が推定される場合、基礎疾患、検査内容などを加味し、エビデンスに基づいた抗菌薬投与の適応基準を定めるための比較試験を提案する。（本研究成果で研究期間後予定）

2. 背景と根拠

英国呼吸器学会のガイドライン¹⁾によれば、脾摘後、人工弁装着後、細菌性心内膜炎の既往のある場合など特殊な患者以外では、抗菌薬の予防投与は不要とされている。しかし、気管支鏡検査に関する比較試験のデータはなく、エビデンスレベルはIVと最も低い。また、日本呼吸器内視鏡学会の指針²⁾によれば気管支肺胞洗浄を行った場合には検査「後に数日間経口抗菌薬と去痰薬を内服させるのが適当であると思われる」とされているが、これも根拠は示されていない。さらには、抗菌薬の予防投与は、感染症発生のイベントの起こる可能性が最も高い時に、抗菌薬の濃度が最も高くなるように、検査前に投与を行うべきであるとの抗菌薬予防投与の原則が採用されていない点で問題がある。

現在のところ、気管支鏡検査にともなう合併症の検討の報告はいくつか見受けられるが^{3, 4)}、感染症予防に関する抗菌薬の予防投与の有効性に関する比較試験は、規模や方法の点でエビデンスに足るものは公刊されていない^{5, 6)}。このように、抗菌薬の予防投与が臨床的に有意な感染症を抑制することができるかどうかは明確にされておらず、医療安全の面からも、医療コストの面からも明らかにする必要がある。

抗菌薬の予防投与の有効性を検証するためには、比較試験を行うことが望まれるが、臨床的に有意な感染症の発生頻度は必ずしも明らかではない。筑波医療センターからは、348 名中肺炎の発症は 5.6%と報告されている⁴⁾。本試験を企画するにあたり、国立病院機構名古屋医療センター、近畿中央胸部疾患センター、九州がんセンターの 3 病院で、気管支鏡検査後の治療を要する肺炎、肺膿瘍などの感染症の発症を予備的に後ろ向きに検討した。計 441 名の内、予防的に抗菌薬が投与されていた患者は 46 名 (10.4%) で、治療的な抗菌薬の投与を要した患者は 7 名 (1.6%) であった。発症がこの程度であれば、一律に抗菌薬を予防的に投与する根拠は希薄であるが、一方、一旦発症した場合、治療のための抗菌薬投与や入院など余分な負担がかかり、重篤な場合には、肺癌など原疾患の治療に影響することも経験される。

本研究では、多数例を前向きに集積することにより、感染症の合併の頻度と、危険因子を明らかにし、予防的投与が行われた患者で、感染症の発症が抑制されているかどうかの推定を行う。

3. 研究仮説

診断を目的とする気管支鏡検査で、頻度は少ないが、何らかの背景を持った患者において、臨床的に有意な感染症が合併している。患者要因を調整したうえで、気管支鏡検査を受けた患者において、抗菌薬を予防的に投与した群と、投与が行われていない群では、その後の感染症発症の頻度に差があ

る。

4. 研究デザイン

前向きコホート研究

5. 研究セッティング

国立病院機構傘下の病院（多施設）

6. 対象患者（選択基準、除外基準）

6-1 選択基準

以下の全ての基準を満たす患者

- 1) 診断目的で気管支鏡検査を受ける患者であること、入院・外来は問わない。
- 2) 18 歳以上の成人であること
- 3) 本人から文書で同意が得られていること

6-2 除外基準

- 1) 検査の 7 日前から前日までに感染治療の目的で抗菌薬がすでに投与されている場合
- 2) 気管支鏡処置が治療目的である場合
- 3) 硬性気管支鏡を用いる場合
- 4) 1 週間以内に、挿管人工呼吸管理、全身麻酔下手術、気管切開術、気管支鏡検査、気管支鏡治療のいずれかを受けている場合

7. 評価項目・観察・検査とスケジュール

7-1 評価項目：

主要エンドポイント

- 気管支鏡検査後 1 週間に感染症合併に対する抗菌薬の投与が開始されたかどうか

副次エンドポイント

- 検査後 1 週間の咳・痰など呼吸器症状の発症または増悪の有無、最高体温、日常生活障害の有無、他医療機関受診の有無

他の解析

- 気管支鏡検査後 1 週間後に感染症合併に寄与する因子
- 抗菌薬の予防投与例で非投与例に比べて感染症発症の相対リスク

説明変数

主な説明変数

- 患者要因（年齢、性別、喫煙歴、基礎疾患・合併症の有無）
- 検査内容（観察のみ、生検、BAL）
- 予防的抗菌薬投与の有無

副次的変数

- 施設要因（気管支鏡検査件数）

7-2 観察および検査項目：

施設情報

- 1) 施設名（参加施設で事前に 1 度入力する。以後、各症例登録時に自動入力）
- 2) 担当 CRC の氏名（参加施設で事前に 1 度入力）
- 3) 気管支鏡検査件数（参加施設で毎月末に入力）

登録時入力項目

【患者基本情報】

- 1) 選択基準，除外基準
- 2) Study ID (自動入力)
- 3) 患者識別番号
- 4) 生年月
- 5) 登録時年齢 (エントリー入力を行った年齢。自動計算)
- 6) 性別：男女
- 7) 喫煙歴：Current smoker (現喫煙者：1 ヶ月以上前まで喫煙)，Ex-smoker (既喫煙者：1 ヶ月以上前に禁煙)，Never smoker (非喫煙者)
- 8) 患者日誌を渡したかどうかのチェック
- 9) 登録日 (エントリー入力を行った日。自動入力)

【基礎疾患・合併症の有無に関する項目】

- 1) 呼吸不全の有無
- 2) 糖尿病の有無
- 3) 免疫抑制剤投与の有無

1 週間後

感染症合併に対する抗菌薬の投与開始の有無

予防的に抗菌薬が投与されている場合，抗菌薬の変更があれば，感染症合併に対する投与開始とみなす。

患者日誌到着時 (研究事務局にて)

- 1) 咳・痰など呼吸器症状の発症または増悪の有無
- 2) 最高体温
- 3) 日常生活障害の有無
- 4) 他医療機関受診の有無

7-3 スケジュール

図 2，表 1 に従い登録，観察を進める。登録，入力は WEB 上で各施設で行う。

各施設では患者識別番号で管理し，施設外では Study ID で管理される。入力データベースは JCRAC (データセンター) および事務局で管理解析される。

施設情報の入力は CRC または施設責任医師が行う。この入力をもって試験開始とする。

毎月末の気管支鏡検査数の入力は，CRC または施設責任医師が行う。気管支鏡検査数の未入力と，気管支鏡件数に対して登録が少ない場合は，事務局から CRC または施設責任医師に督促を行う。

1 週間後のデータの登録が，未入力の場合，事務局から CRC または施設責任医師に督促を行う。

患者日誌は，Study ID だけ記入した返信封筒と一緒に患者に渡す。1 週間後に患者から日誌を郵送で回収し，研究事務局で入力解析する。2 週間後に回収の無い場合は事務局から各施設の担当医師，CRC に連絡し，各施設から可能な範囲で患者に提出を依頼する。

観察期間終了後，明らかな入力ミス，不足データについて事務局から問い合わせを行い，データベースを完成させる。

施設情報入力，試験開始時，毎月末 (WEB)



対象患者



同意文書の取得

国立病院機構 EBM 推進のための大規模臨床研究
気管支鏡検査後の感染症の抑制に抗菌薬の予防投与は有効か？
Ver.3.0

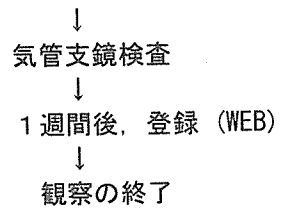


図2 スケジュール

国立病院機構 EBM 推進のための大規模臨床研究
 気管支鏡検査後の感染症の抑制に抗菌薬の予防投与は有効か？
 Ver.3.0

7-4 スケジュール表

(表 1)

項目	スケジュール		
	検査前	検査日	1 週後
同意文書	○		
気管支鏡検査		○	
受診			△
患者日誌			○ (郵便回収)
入力		○	○

○ 必須

△ 必要な患者

8. 目標症例数

8-1 目標症例数

3,000 人

予防的抗菌薬を投与することにより、感染合併率が3分の1 (オッズ比0.33) になると仮定する。コントロールにおける予防的抗菌薬投与率を15%、コホート全体での感染合併率を3.5%と仮定すると、予防的抗菌薬による感染抑制効果が有意に検出されるためには、約3,000例のコホートへの組み入れが必要である。(α=0.05, β=0.2)

予防的 抗菌薬投与率	オッズ比	ケース 例数	コントロール 例数	感染症 発症率	コホートの全患 者数
10%	0.33	160	640	1%	16008
				2%	8004
				3%	5336
				4%	4002
15%	0.33	107	428	1%	10706
				2%	5353
				3%	3569
				4%	2677
20%	0.33	81	324	1%	8073
				2%	4036
				3%	2691
				4%	2018

8-2 予定登録見込み

平均各施設年間100名の登録で、20施設の参加

症例数登録見込みの根拠

予備的検討の結果、名古屋医療センターでは過去7か月で87名、近畿中央胸部疾患センターでは過去2か月で165名が検討可能であった。年間に換算すると、各々149名、990名となる。従って、年間登録約100名の施設が15施設程度参加すれば、近畿中央胸部疾患センターと合わせて、年間2,000名の登録が見込まれる。

年間登録100名以上の施設には、担当CRCを必ず置くこととし、毎月末に実際の気管支鏡検査件数をWeb情報として提出して症例の捕捉を行い、督促を実施することで、登録の取りこぼしを最小限にする。研究費については、主要エンドポイントが登録された時点で算定することとする。

9. 研究期間（登録期間、追跡期間）

9-1 登録期間

登録開始（2007年4月予定）から2009年3月まで

9-2 追跡期間

最終登録から1週間後まで

10. 統計学的事項（解析対象集団、解析項目・方法、中間解析）

10-1 解析対象集団

本調査の主要解析集団として下記の2つを設定する。

- 1) コホート解析セット：コホートに登録された患者全員
- 2) ケースコントロール解析セット：ケースコントロール研究に登録された患者全員

本調査に登録された患者のうち、気管支鏡検査が実際には行われなかった受診者を除外したものをコホート解析セットとする。

コホート解析セットのうち、観察期間中に感染症合併に対する抗菌薬の投与が開始された患者を、ケースとして同定する。ケース1例に対し、年齢（±5歳以下）、性別、検査内容（観察のみ・生検・BAL）の一致するコントロール4例をコホート解析セットから無作為に抽出し、ケースコントロール解析セットを作成する。

10-2 解析項目・方法

1) 主要目的

(1) 主たる解析

ケースコントロール解析セットを使用する。予防的抗菌薬投与の有無と感染症合併の関連について、条件付ロジスティックモデルを用いて検討する。共変量として年齢、喫煙歴、基礎疾患・合併症の有無を用いる。

(2) 副次的解析

コホート解析セットを使用する。予防的抗菌薬投与の有無に関する propensity score を算出する。説明変数として年齢、性別、検査内容、喫煙歴、基礎疾患・合併症の有無を用いる。得られた propensity score に基づいてマッチング、層化、モデル内での調整により予防的抗菌薬投与の有無と感染症合併の関連について検討する。

2) 副次的目的

気管支鏡検査後の呼吸器症状、38℃以上の発熱、日常生活障害の有無

10-3 中間検討

本調査では、中間解析は行わない。ただし、研究責任者は各研究参加施設における気管支鏡検査受診者のコホート組み入れ状況、その時点でのコホート全体における感染症合併率、予防的抗菌薬投与割合について研究早期にモニタリングを行う。中間検討は、原則として研究開始から6か月経過した時点で計画する。研究責任者は統計解析担当者ならびに CSECR と協議の上、あらかじめ設定した目標のコホート組み入れ症例数ならびに登録機関の見直しを行う。

11. 倫理的事項

本研究は、ヘルシンキ宣言、疫学研究に関する倫理指針に準拠する。

11-1 インフォームドコンセント：

- 1) 対象患者への説明は、施設内研究担当者、もしくは担当医が行う。
- 2) 同意拒否と同意撤回：試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないことを説明する。
- 3) 患者本人から文書により同意を得る。
- 4) 個票データ・セットは匿名とする。

11-2 プライバシーの保護と患者識別

個人データ・セットは匿名（Study番号）で管理され、プライバシーは保護される。

12. 安全性評価

13. 研究組織

13-1 研究責任者

坂 英雄
独立行政法人国立病院機構
名古屋医療センター 呼吸器科／臨床研究センター
〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1

13-2 研究協力者、参加施設、施設研究責任者

研究協力者： 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 川口知哉
国立病院機構九州がんセンター 瀬戸貴司、山中竹春
京都大学健康管理センター 安藤昌彦

参加施設： 国立病院機構病院の中で参加を表明した施設。2007年4月現在の施設は別紙記載。規定に従い研究費は機構本部から各施設へ配分。

13-3 研究事務局

独立行政法人国立病院機構
名古屋医療センター 呼吸器科／臨床研究センター
〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1

13-4 データセンター、統計解析者、独立データモニタリング委員会

データセンター：

統計解析責任者：

独立データモニタリング委員会：

研究主催： 独立行政法人 国立病院機構 医療部研究課
担当者：尾藤誠司
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21

14. 研究結果の発表

- 関連する国内、国際学会、学術雑誌で研究責任者を中心に発表する。研究成果の発表、利用に関しては研究責任者、機構研究課の同意を得る事。共同演者、共同研究者は貢献度の高い順に、投稿先規定に従い掲載可能人数記載する。参加施設とその施設研究責任者は共同研究グループ共同発表者として Appendix に可能な限り記載する。
- 発表に際し、“国立病院機構 EBM 推進のための大規模臨床研究”の研究費に基づいた研究であることを明記する。

15. 参考文献

- 1) British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax 2001;56:(suppl 1) i1-i21).
- 2) 気管支鏡検査を安全に行うために 日本呼吸器内視鏡学会 気管支鏡安全対策委員会編 気管支学, 2005;27(5):388-390.
- 3) Kane RC, Cohen MH, Fossieck BE Jr, et al. Absence of bacteremia after fiberoptic bronchoscopy. Am Rev Respir Dis. 1975;111(1):102-4.
- 4) Kanemoto K, Satoh H, Ishikawa H, et al. Prospective study of fever and pneumonia after flexible fiberoptic bronchoscopy in older people. J Am Geriatr Soc 2006;54:827-30.
- 5) 坂 英雄, 渡辺 篤, 下方 薫, 他 気管支鏡および気管支造影後の発熱に対する抗生物質予防投与の検討 呼吸と循環 1992;40:1105-84.
- 6) Kanazawa H. Efficacy of azithromycin administration in prevention of respiratory tract infection after bronchoscopic biopsy: A randomized, controlled trial. Respiriology 2007;12:70-75.

16. 付表 (APPENDIX)

- 15-1 ヘルシンキ宣言 (日本医師会誌 2000 年)
- 15-2 疫学研究に関する倫理指針 (文部科学省, 厚生労働省 2002 年)
- 15-3 研究組織の用語の定義
- 15-4 研究各組織の役割
- 15-5 症例登録に関する用語の説明
- 15-6 説明文書・同意書
- 15-7 同意撤回書

16-1

ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）
ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

1964年6月	フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択
1975年10月	東京の第29回WMA総会で修正
1983年10月	イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正
1989年9月	香港、九龍の第41回WMA総会で修正
1996年10月	南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正
2000年10月	英国、エジンバラの第52回WMA総会で修正

A. 序言

1. 世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータの研究を含む。
2. 人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
3. 世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。
4. 医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。
5. ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先させなければならない。
6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効果、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。
7. 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。
8. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別なニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である。
9. 研究者は適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

B. すべての医学研究のための基本原則

10. 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である。
11. ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。
12. 環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施する際の取り扱いには十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の生活環境も配慮されなければならない。
13. すべてヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されなければならない。この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立であることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターの情報、特にすべての重篤な有

害事象について報告する義務がある。研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。

14. 研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。
15. ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われなければならない。被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。
16. ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見不能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。このことは医学研究における健康なボランティアの参加を排除しない。すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。
17. 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合には、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。
19. 医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。
20. 被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する。
21. 被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意及び被験者の身体的、精神的完全無欠性及びその人格に関する研究の影響を最小限に留めるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。
22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも報復なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で得なければならない。文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記録され、証人によって証明されることを要する。
23. 医師は、研究プロジェクトに関してインフォームド・コンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。もしそのようなことがある場合には、インフォームド・コンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係からまったく独立した医師によって取得されなければならない。
24. 法的無能力者、身体的若しくは精神的に同意ができない者、または法的に無能力な未成年者を研究対象とするときは、研究者は適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的能力者では代替して行うことが不可能である場合に限り、研究対象に含めることができる。
25. 未成年者のように法的無能力であるとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表すことができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。
26. 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究はインフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的/精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとすれば、その場合に限り行われなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と証人を得るために、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは