

厚生労働科学研究
臨床研究基盤整備推進研究

臨床研究フェローシップ構築に関する研究

平成18年度
総括・分担研究報告書

平成19年(2007年)3月

主任研究者 福原俊一

目 次

班員名簿	1
I 総括研究報告書	
臨床研究フェローシップ構築に関する研究 福原 俊一	5
II 分担研究報告書	
1. (財)天理よろづ相談所病院におけるリサーチフェローシップ・プログラムの構築 郡 義明	11
2. 洛和会音羽病院におけるリサーチフェローシップ・プログラムの構築 松村 理司	31
3. 臨床研究フェローシップ構築：地域プライマリケア医のリサーチネットワーク構築と リーダー育成に関する研究 名郷 直樹	36
4. 薬剤師の臨床研究に対する教育・実践支援に関する研究 渡部 一宏	39
5. 看護師を対象とした臨床看護研究に関する教育ニーズの把握 河野 あゆみ	54
III 多目的 Website 構築および教材作成	
1. 多目的 Website 構築および教材作成に関する報告書 福原 俊一	75
IV 研究協力報告書	
1. 臨床医を対象としたニーズアセスメント・アンケートの集計結果に関する分析 平林 慶史	81
V 研究成果の刊行に関する一覧表	105
VI 研究成果の刊行物・別刷	109

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）
臨床研究フェローシップ構築に関する研究

平成 18 年度 班員名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	福原 俊一	京都大学大学院 医学研究科 医療疫学分野	教授
分担研究者	郡 義明	天理よろづ相談所病院 総合診療教育部	部長
	松村 理司	洛和会音羽病院	院長
	名郷 直樹	地域医療研究所 地域医療研修センター	センター長
	渡部 一宏	財団法人聖路加国際病院 薬剤部	薬剤師
	河野 あゆみ	大阪市立大学 医学部 看護学科	教授
研究協力者	石丸 裕康	天理よろづ相談所病院 総合診療教育部	医師
	二宮 清	洛和会音羽病院 総合診療科	部長
	八森 淳	市立伊東市民病院 臨床研修センター	副センター長
	大西 良浩	NPO 法人健康医療評価研究機構	部長
	萱間 真美	聖路加看護大学 看護学部看護学科	教授
	グレッグ 美鈴	神戸市看護大学 看護学部看護学科	教授
	荒井 有美	北里大学病院 医療安全管理室	看護師
	平林 慶史	東京大学先端科学技術研究センター	特任研究員
	東 尚弘	京都大学大学院 医学研究科 医療疫学分野	特任助手
	林野 泰明	京都大学大学院 医学研究科 医療疫学分野	特任助手
	杉岡 隆	京都大学大学院 医学研究科 医療疫学分野	博士課程
	島田 利彦	京都大学大学院 医学研究科 医療疫学分野	博士後期課程
	山本 洋介	京都大学大学院 医学研究科 医療疫学分野	博士課程

I. 総括研究報告書

臨床研究フェローシップの構築に関する研究

主任研究者 福原 俊一

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 医療疫学分野 教授

研究要旨

臨床研究を立案・実行する臨床研究者の深刻な人材不足にあつて、本研究は、大学以外の教育病院や地域医療ネットワーク内に、臨床研究をリードする人材育成を目的としたリサーチ・フェローシップ・プログラムを構築するモデル事業である。本年は、

- 1) 医療者を対象に臨床研究の人材育成プログラムへのニーズ調査を行い、どの業種においても、高いニーズを確認した。
- 2) 1) のニーズに合致した基本的な臨床研究手法に関する学習機会・方略・コンテンツを検討した。研究デザインに関する短期集中セミナーを開催し、教材となる小冊子を作成した。
- 3) 種々の情報提供や遠隔学習の場としての多目的 Website を構築した。臨床研究の基礎的知識・手法に関する種々の講義録、医学英語論文の書き方、などに関する e-learning のコンテンツを作成した。
- 4) モデル病院および地域に「臨床研究ユニット」が形成された。自立性・継続性を担保する方略を考案し開始した：ユニット内で将来人材育成や研究調整を担当する若手リーダーの育成を開始した。実際の研究過程を経験させて人材育成をはかる (on the job training) 目的で、具体的なモデル研究プロジェクトが立案・計画され、ユニットを中心に研究チームが組織され、開始した。

分担研究者

郡 義明	天理よろづ相談所病院 総合診療教育部 部長
松村 理司	洛和会音羽病院 院長
名郷 直樹	地域医療研究所地域医療 研修センター センター 長
渡部 一宏	(財) 聖路加国際病院 薬剤部 薬剤師
河野 あゆみ	大阪市立大学 医学部 看護学科 教授

A. 研究目的

複雑な診療に直結した疑問に答える臨床研究は現場で活躍する医療者が中心となつて進められなければならないが、我が国には臨床研究の立案・デザイン・実施・解析等の基礎を理解する医療者は少なく、専門家人材の育成は急務である。

上記の認識のもと、本研究は、大学以外の教育病院や地域医療ネットワーク内に、将来の臨床研究をリードする人材育成を目的としたリサーチ・フェローシップ・プロ

グラムを構築するモデル事業である。

具体的には、臨床研修指定病院、および地域医療を担う実地医家グループ内に臨床研究人材育成ユニットを形成してもらい、臨床研究者人材育成プログラムのモデル事業を試行する。将来のヤングリーダーの同定と養成、および臨床研究モデルプロジェクトを通じたon the job trainingなどを実施する。

加えて、若手臨床医、看護師、薬剤師等を対象にした短期集中型教育セミナー・ワークショップ等も実施する。また多忙な医療者に種々の情報や教育機会・遠隔学習を提供する場としてwebsiteを構築する。さらに研究デザインの基礎や、論文作成法などに関するe-learningの学習コンテンツや小冊子の作成を行う。

上記の作業を開始する前に、人材育成、学習機会、学習コンテンツなどに関して、医師、薬剤師、看護師むけにニーズアセスメントの調査を行う。

B. 研究方法

<ニーズアセスメント調査>

- ・ 医師、薬剤師、看護師むけに臨床研究の人材育成に関して、ニーズの有無、ニーズの高い領域・事項の抽出、ニーズが満たされていない理由、希望する学習機会の様式、学習コンテンツなどなどに関してニーズアセスメントの調査を行った。

<臨床研究の基礎的知識手法の学習支援>

- ・ 広報、情報提供、遠隔学習などの場としての多目的 website を構築した。
- ・ 短期集中セミナーの開催: 臨床医を対象とした 2 日間の集中セミナーを実施した。薬剤師を対象としたセミナーも開催

した。

- ・ E-learning のコンテンツを作成した。
- ・ Web 上での研究計画についての討論会場や指導の場（リサーチラウンド）を提供（掲示板機能、Blog 機能を活用）

<臨床研究モデルユニットの構築・運営支援>

2つの臨床研修指定病院および地域医療ネットワーク内に臨床研究人材育成モデルユニットを形成させた。以下はその主な活動内容である。

- ・ ヤング・ロールモデルの Faculty development: モデル病院内で「臨床研究ユニット」活動を継続的に支える次世代の指導者を育成する目的で、若手臨床家が大学院コースを受験し入学した。
- ・ 各モデル病院や地域ネットワークに「臨床研究ユニット準備室」を設置させた。このユニットは、院内で関心の高い臨床家から提出されたリサーチクエストの中から、新規性、臨床的意義、実施可能性の高い案件を選択し、臨床研究計画作成、実施、解析、発表などの支援を行うものである。
- ・ モデル研究プロジェクトを通じた on the job training: 院内若手医師やレジデントに対して実際の研究プロジェクトの企画立案・実施・解析などに関わらせ、これを通じて研究指導 on the job training を行うことを目的として各ユニット内でプロジェクトを開始した。
- ・ 地域のプライマリケア医が臨床研究を行う上で必要なインフラ（研究ユニットの設置、研究ネットワークのリーダー育成、研究参加者への教育）について検討した。また地域プライマリケア医に対し

て、現状を踏まえて地域の現場で研究する上での促進因子と抑制因子についてインタビュー調査を行った。

(倫理面への配慮)

モデル研究では、研究プロトコルを倫理委員会に申請し審査中である。

C. 研究結果

<ニーズ調査>

- ・ 回答者のうち9割以上が業務上研究に取りくむ必要があり、研究方法の知識やスキルの問題、体制上の問題を挙げていた。大半が研究指導の経験がありうち9割以上が研究指導において知識・能力の不足などを挙げていた。9割以上が教育セミナーへの参加を希望しており、教育方法として具体例を用いたファシリテーターつきのグループ演習のニーズが高かった。

<教育セミナー>

- ・ 初心者臨床医むけの2日間の臨床研究の基礎セミナー「臨床研究デザインの基礎」を実施した。全国より多くの参加を得た(参加者64名。各モデル・ユニットからの参加者を優先した。)教育評価を行い高い評価を得るとともに、改善のための建設的な意見を得た。
- ・ 薬剤師を対象とした臨床研究者育成のための基礎集中セミナー「臨床研究デザインの基礎」を開催した(参加者92名)このセミナーの結果、薬剤師主導型の臨床研究の契機になる可能性も示唆された。

<e-learningのためのwebsite構築、教材コンテンツの作成、掲示板の構築など>

- ・ 多目的Webサイトを立ち上げ、活動の

情報公開、セミナーの広報、リサーチクエスチョンをシェアしあうフォーラム(掲示板)などe-learningシステム構築のための初期作業を行った

- ・ モデル病院のユニットにおいて、blogを用いたリサーチラウンドの構築を行った
- ・ ニーズに合致した教材の開発作業を行った: 臨床研究の基本的事項に関する事項をe-learningのコンテンツおよび小冊子として作成した。本年に作成したコンテンツは、研究デザインの基礎的知識
- ・ 手法に関する種々の講義録、医学英語論文発表法(構造化抄録、研究論文、研究計画、研究助成金の申請、または研究成果の報告書の書き方、など)、pubmedの使いかた、などである。

<臨床研究モデルユニット>

- ・ モデル病院、モデル地域、に「臨床研究モデルユニット準備室」を立ち上げた。
- ・ 臨床研究ユニットの構成員としてヤングリーダーの集中教育、レジデントへの臨床研究を指導などを行った。専門各科とも協力をを行い同病院内での臨床研究を推進していく予定である。

地域ユニット: 地域での臨床研究ユニットに必要な機能として大きく「研究実施のための事務局機能」と、「人材育成機能」の2つが抽出された。地域プライマリケア医からのインタビュー調査結果を分析し、研究に対する抑制因子、およびまた促進因子の抽出が行われた。

D. 考察

- ・ 実践の場で働く医療者は教育背景によるニーズの違いは若干あるが、共通して

臨床研究に関する知識やスキルの教育ニーズが高いことが明らかになった。

- ・ ニーズに基づいた教育セミナーを開催し、一定の評価を得た。今後はこれをどのように継続学習や研究プロジェクト立ち上げにつなげるかが課題である。
- ・ 多目的 website を構築したが、その利用度や効果は次年度以降に評価する。
- ・ e-learning のコンテンツや学習用小冊子の作成をおこなったが、次年度以降に評価する。
- ・ モデル研究ユニット準備室は立ち上がったが、多忙を極める医療機関で、このような人材育成と研究を調整するユニットにどのように自立性と継続性をもった活動を担保させるかは今後の課題である。

E. 結論

大学以外の教育病院や地域医療ネットワーク内に、臨床研究を立案・実行しプロジェクトをリードする臨床研究者人材育成を目的としたリサーチ・フェローシップ・プログラムを構築するモデル事業を開始した。本年は、人材育成に関するニーズアセスメント、これに沿った教育セミナー、学習教材作成、多目的 website の構築、e-learning コンテンツ作成、モデル病院・地域内に「モデル研究モデルユニット準備室」の立ちあげと on the job training のためのモデル研究プロジェクトを開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

福原俊一: 臨床研究を担う車の両輪 — 連載にあたり、*医学のあゆみ* 219(11・12)

P871-874, 2006.12

福原俊一: 臨床研究者育成のための戦略とロード・マップ、*学術の動向* 2006.08

2. 学会発表

福原俊一「エビデンスをつくる臨床研究者育成—新しいリサーチ・コミュニティの創生」、第38回日本医学教育学会シンポジウム、2006年7月29日、奈良

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
なし

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 (臨床研究基盤整備推進研究事業)
 分担研究報告書

(財) 天理よろづ相談所病院におけるリサーチフェローシップ・プログラムの構築

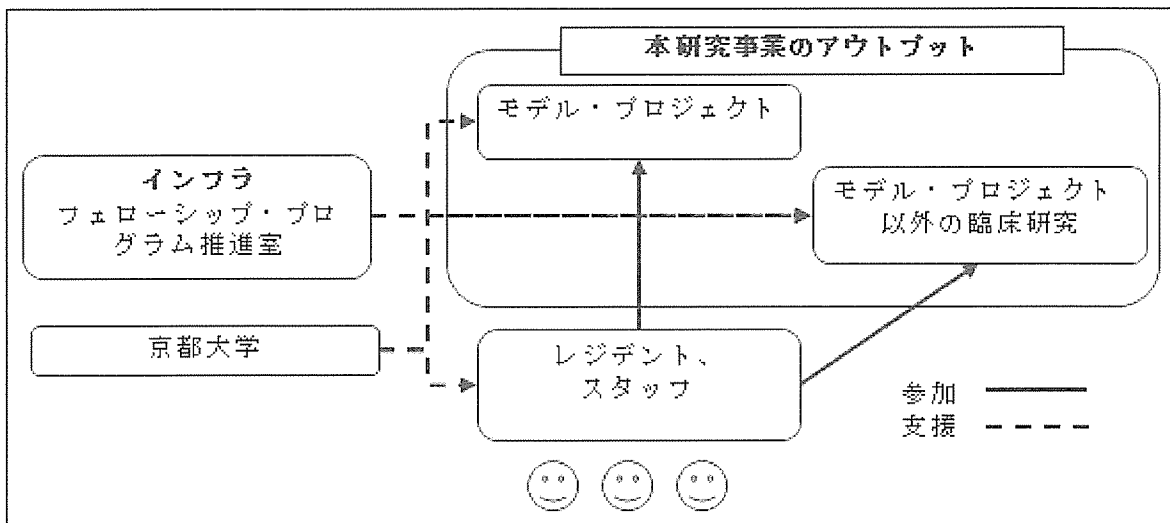
分担研究者 郡 義明 天理よろづ相談所病院 総合診療教育部 部長
 研究協力者 石丸 裕康 天理よろづ相談所病院 総合診療教育部
 林野 泰明 京都大学大学院医学研究科 医療疫学

研究要旨 本研究の目的は卒後教育では実績のある民間の教育病院である天理よろづ相談所病院において、臨床研究の実施を支援するためのリサーチフェローシップ・プログラムを構築することである。本年度は、当院医学研究所内に臨床研究フェローシップ研究推進を設置し、診療研究に必要なハードウェア、およびソフトウェアの整備を行った。研究費や人材の育成などについて幾つかの解決すべき問題が明らかとなった。今後はこれらの問題を踏まえ、モデルプロジェクトを推進していく必要がある。

A. 研究目的

我が国の医学領域の研究は、基礎研究分野においては米国に次いで2番目に論文の数が多くなることが明らかになっているが、一方で臨床研究分野における質の高い研究については、国際競争力があるとは言い難い状況である。その一因として、臨床現場の問題点を臨床研究の形で解決するためのインフラの整備不足が指摘されている。本研究

は、民間病院であり、卒後教育では実績のある当院において、臨床研究を行うためのインフラとなるべくリサーチフェローシップ・プログラムを構築することである。モデル・プロジェクトを計画・実施する主な目的は、これ自体が本研究のアウトプットの一つになると共に、本人の臨床現場で質の高い研究を創出する上で障壁となっている事項を洗い出すことである(図)。



B. 研究方法

民間病院において臨床研究を推進するためにインフラとして、ハードウェアとソフトウェアの点から必要と考えられるインフラについて意見を出し合い、本年度に整備可能なものについては、整備を行った。そのために、実際に具体的なモデル・プロジェクトを提案し実施する方向で検討を行った。

(倫理面への配慮)

モデル・プロジェクトは患者についての情報を収集する予定であり、プロトコルに個人情報保護に配慮する事を記載している。また、プロトコルは天理よろづ相談所病院の倫理委員会へ提出予定である。

C. 研究結果

(1) モデル・プロジェクトについて

本研究において行うモデル・プロジェクトとして、「クロストリジウム腸炎の診断を予測するための臨床予測ルールの開発とその妥当性の検証」を行うこととなった。この研究は、最近本病院において劇症型のクロストリジウム腸炎の発症例を認めたことから、病院としても取り組むことが必要な案件であることも背景にある。平成 18 年度におけるモデル・プロジェクトに関する研究成果は以下の通りである。

a. 研究体制の確立

天理よろづ相談所病院の総合診療教育部が研究の主体となり、同臨床病理感染症細菌検査室、京都大学大学院医学研究科医療疫学分野が協力を行い、研究の遂行を行うことを決定した。

b. プロトコルの作成

研究の遂行の具体的な計画を記したプロトコ

ール（研究計画書）を作成した（添付資料 1）。本プロトコルを本院の倫理委員会に提出予定である。

(2) インフラの整備(1)ーハードウェア

民間病院の臨床研究推進のために、以下のハードウェアが必要であるという意見が挙げられた、整備を行った。

a. 臨床研究フェロシップ推進室

本院での臨床研究を推進するための準備室として、厚生労働省・京都大学 臨床研究基盤整備事業-臨床研究フェロシップ推進室を設置した（添付資料 2：厚生労働科学研究 臨床研究基盤整備推進研究事業 「臨床研究フェロシップ構築に関する研究」中間発表会発表資料）。推進室は本院医学研究所内に設置し、医学研究所副所長である前谷俊三先生を推進室長とした。推進室には、下記の PC (Personal computer)、解析ソフトウェア、教育用書籍を配置した。今後はモデル研究に必要な補助研究員などを雇用し、推進室において研究の補助の役割を担う予定である。

b. PC および統計解析ソフトウェア

データの収集、データの解析、学会発表用のスライド作成、論文の作成に用いる。本年度は、臨床研究推進室に統計解析ソフトウェアとして、研究者の幅広いニーズに対応するために、Stata SE 9.0 (Stata corporation, TX, US) および SPSS 15.0 (SPSS Japan Inc.) のインストールを行った。

c. 臨床研究の遂行に必要な書籍の購入

臨床医が臨床研究を遂行する上で必要な知識を得るために必要と考えられる、臨床研究、疫学、生物統計学に関する書籍を購入し、推進室に配置した。

d. リサーチラウンド・ウェブツールの開発
当院では、初期および後期研修医を対象として、臨床研究を行うことを推奨してきた。研究の多く、特に初期研修医の場合はケースレポートやケース・シリーズの場合が多いが、今後は集団を対象とした研究を行うことを積極的に推進していく予定である。その一環として、リサーチラウンド・ウェブツールを開発した。リサーチラウンド・ウェブサイトは Web 2.0 のツールであるウェブログを利用した相互教育ツールである。研修医は自分の研究課題を発表当日までに、リサーチラウンド・ウェブサイトへアップロードする。ウェブサイトには、テキスト、画像、および文書ファイルをアップロードすることが可能である。京都大学の臨床研究者養成コースの教員は、ウェブサイトにアップロードされた情報を元に、ツールのコメント機能を利用して研究内容についての指導を行う。研修医は、コメントの内容を元に研究のブラッシュアップを行うことが可能である。本年度はウェブツールの開発の段階に止まったが、今後少人数でのパイロットを経て来年度は本格的に運用する予定である。

(3) インフラの整備(2)-ソフトウェア

臨床病院の臨床研究を推進する上で、臨床研究のノウハウを持ったソフトウェアとしての人材を病院内で育成することが急務であると思われた。本年度に行った人材育成への取り組みは以下の通りである。

a. 若手臨床研究者育成のための基礎集中セミナーへの参加

京都大学において平成 18 年 9 月 16 日、17 日に行われた若手臨床研究者育成のための

基礎集中セミナーへ、当院総合診療教育部スタッフ医師 2 名、初期研修医 6 名、後期研修医 3 名を派遣した。本セミナーにおいて、臨床研究を実施する上で必要な研究の方法論、生物統計の基礎について学習を行った。

b. 京都大学臨床研究者養成 (Master of Clinical Research(MCR)) コースへの派遣

平成 19 年度の MCR コースを受講させるべく、院内の後期研修医 1 名に修士課程の入学試験を受験させた。試験には合格済みであり、平成 19 年 4 月から受講予定である。従来は本人の希望により行う院外研修の最長期間は 3 ヶ月間であったが、後期研修医が MCR コースを受講するに当たり、本院での研修規定を弾力的に運用し最長 4 ヶ月間までの院外研修を可能とした。ただし、この 4 ヶ月間は無給であり、授業料等も本人負担である。

D. 考察

民間の教育病院である本院において、臨床研究を推進するためのフェロシッププログラムの構築を開始した。本年度は開始年であることもあり、ハードウェアとしてのインフラの整備が主な成果であったが、モデル・プロジェクトについては具体的なプロジェクトを計画することができ、プロトコルの作成まで終了することが可能であった。また、人材育成の点においても、総合診療教育部のスタッフや研修医を臨床研究のセミナーに参加させたり、当院の院外研修制度を弾力的に運用して MCR コースへの派遣を行ったりするなど、少しずつではあるが前進している。その中で、幾つかの

問題点が明らかになった。

第一に、民間病院で臨床研究を行うことのインセンティブが不足していることである。当院の組織としては、医学研究所に病院が附属した形となっており、医学研究の重要性を認識した設立時の理念を反映した形となっている。従って、病院内で臨床研究を行うことはむしろ推奨されており、その意味において恵まれた環境ではある。しかしながら、昨今診療報酬が改定され医療経営が厳しさを増す中、当院においても収益を上げることについての圧力は以前より増しつつあり、病院が全面的に臨床研究の資金的な支援を行うことは困難となってきた。事実、後期研修医は MCR 受講中は無給であり、授業料も本人が負担しなくてはならない。本院での人材育成ためには、継続的に MCR を受講する研修医が出てくることが望ましいが、このような厳しい経済的な条件で 20 年度以降も受講希望者が出るかどうかについては、不確定である。また、モデル・プロジェクトについても、現在の所は本厚生科学研究の研究費を用いて研究を行う予定であるが、厚生科学研究の研究機関の終了後に、フェローシッププログラムを維持していく費用をどのように捻出するかについても今後検討が必要である。現在当院では治験センターが稼働しているが、現在の規模を拡張し、試験センターの収益の一部を、収益は生まないが患者に重要なアウトカムをもたらす臨床研究に転用することも視野に入れる必要があるかもしれない。

第二に、病院の経営環境とも関連するが、臨床医の自由な時間がますます少なくなっていることである。昨今の勤務医の過重労働

については当院も例外ではなく、実際に臨床医が自分の手を動かして研究を行う時間はますます少なくなっていくことが予想される。その点については、フェローシップ推進室に補助研究員を外部から雇用することにより、カルテからのデータ収集や収集したデータの入力など、医師が直接行わなくても可能な作業は極力補助研究員に任せることが重要になってくる。補助研究員の雇用については、守秘義務の観点から医療関係者が望ましいが、現在のところ当院では補助研究員の雇用に関する取り決めはないため、病院の上層部の理解を得て仕組み作りを行っていく必要がある。

以上、幾つか問題点を挙げてきたが、本年度の最大の成果はフェローシッププログラムを具体的に構築するための問題点が明らかになったことであり、今後これらの課題を一つ一つ解決していくことが臨床現場でより良い臨床研究を行う上で重要である。

E. 結論

卒後教育では実績のある民間の教育病院である天理よろづ相談所病院において、臨床研究の実施を支援するためのリサーチフェローシップ・プログラムを構築するために、臨床研究フェローシップ研究推進を設置し、診療研究に必要なハードウェア、およびソフトウェアの整備を行った。本年度は幾つかの解決すべき課題が明らかになったが、今後これらの課題を解決してモデル・プロジェクトを遂行していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

臨床研究実施計画書

クロストリジウム腸炎を診断するための臨床予測システムの開発と検証

Ver. 0.9 (2006年9月23日)

研究計画の概要

- 背景：** クロストリジウム感染は、院内発症の感染性下痢の大部分をしめる重要な起炎菌である。また院内にアウトブレイクをおこすことが知られており、適切な感染対策を採る必要があることから、その確実な診断は重要である。しかしながら、その診断はいくつかの問題をはらんでおり、適切な診断ストラテジーについての見解は一致していない(2-5)。
- クロストリジウム感染の危険因子については、数々の研究がなされており、抗菌剤投与をはじめ経鼻栄養・腸管運動抑制剤、制酸剤などが危険因子とされている。こうした研究は主として国外で行われたものであるが、諸外国に比して在院日数が長く、抗生剤使用パターンの異なるわが国においてはその危険因子にも特異性がある可能性がある。
- こうした危険因子に加え、適切な臨床指標を加えれば、感染の予測が容易になる可能性がある。たとえば当院における予備的調査では、水様便・粘液便よりも泥状便においてクロストリジウム感染の可能性がたかまるとのデータがある。上記にあげた種々の検査手法にはコストが比較的高いものも多く、こうした指標により感染の低危険度があきらかかにできれば、不要な検査を減らす根拠とできる。
- 目的：** 臨床所見からクロストリジウム腸炎の診断を予測するための精度の高い臨床予測スコアリング・システムを開発しその妥当性を検討する。
- 対象：** 天理よろづ相談所病院に入院中の患者で、入院中初回に便培養検査が提出された全症例を連続的に前向きに登録する。
- 方法：** 多重ロジスティック回帰に基づいたスコアリング・システムを作成するための前向き研究
- 参加者の同意：** 本研究の趣旨を個別に口頭にて説明し、口頭での同意を得る。
- 研究実施期間：** 1年間を登録期間とする
- 対象患者：** 1年間で700例の登録を予定。

1. 研究課題名

課題名：クロストリジウム腸炎を診断するための臨床予測システムの開発と検証

2. 研究の経緯および背景

クロストリジウム感染は、院内発症の感染性下痢の大部分をしめる重要な起炎菌である。また院内にアウトブレイクをおこすことが知られており、適切な感染対策を採る必要があることから、その確実な診断は重要である。近年では、重症化する特異な菌株のアウトブレイクが、米国・カナダで報告されており、今後もさらに監視を続けていく必要のある感染症である(1)。

しかしながら、その診断はいくつかの問題をはらんでいる(2-5)。便培養によるクロストリジウムの証明は、もっとも感度が良いとされるが、トキシン非産生株も陽性になることから、その特異性に問題がある。細胞培養によるトキシン B 活性の証明は、感度にすぐれ、特異性も良いことから現在のところ gold standard とみなされているが、検査に時間を要すことや、施行可能な施設が限られていることから実地臨床で使用するには問題が多い。当初、菌産生するトキシンをみていると考えられていた CD check D1 による検査は、実際にはトキシンではなく、トキシン産生の有無にかかわらずクロストリジウムデフィシルが産生する glutamine dehydrogenase を検出していることがわかり、現在では間接的に培養検査と同じものを見ているとみなされている。便中のトキシン A の証明は、簡易・迅速でありかつ感度・特異度とも比較的良好であり、臨床に広く用いられている。しかしながらこの方法では、トキシン A(-)B(+)株が陰性となる。トキシン A 陰性 B 陽性株は、腸炎の原因として国内外で報告があり(6)、院内集団感染も報告されている。当院で経年的におこなわれている毒素産生型の調査においても同株の比率は上昇しており、近年では半数を占めるに至っている。したがって少なくとも同株の比率の高い施設では、トキシン A の検査のみでは不十分である。

将来的にはトキシン B の測定も予定されているが、トキシンによる検査が導入されることで、便培養の検査を省略可能であるかどうかは今後検討が必要である。

こうした診断検査の選択が一定しないため種々の検査を併用して評価しているのが現状であるが、検査の選択・解釈については、CD toxin A と培養法の併用をすすめる立場や(7)、CD toxin の検査をおこない、陰性であっても臨床に疑われれば治療をすすめる立場(8)などさまざまであり、国内の同感染症に対するマネジメントは相当ばらついているものと推定される。

いずれにしても、例えば溶血性連鎖球菌の場合の Centor criteria のように、クロストリジウム腸炎においてもその危険性を適切に層別化するモデルがあれば、不要な検査を減少する根拠となり、戦略的検査が可能になる。このような予測ツールには少なくともひとつの先行研究があり(7)、抗生剤投与歴ないし、有意な下痢あるいは腹痛のない患者は検査の意義が少ない、とされ、その validation もおこなわれている(9、10)。このようなツールを用いてもなお positive predictive value は 18%に留まっており、さらに洗練されたモデルが望まれる。

クロストリジウム感染の危険因子については、数々の研究がなされており、抗菌剤投与をはじめ経鼻栄養・腸管運動抑制剤、制酸剤などが危険因子とされている。こうした研究は主として国外で行われたものであるが、諸外国に比して在院日数が長く、抗生剤使用パターンの異なるわが国においてはその危険因子にも特異性がある可能性がある。

こうした危険因子に加え、適切な臨床指標を加えれば、感染の予測が容易になる可能性がある。

資料 1

たとえば当院における予備的調査では、水様便・粘液便よりも泥状便においてクロストリジウム感染の可能性がたかまるとのデータがある。上記にあげた種々の検査手法にはコストが比較的高いものが多く(表 1)、こうした指標により感染の低危険度があきらかかにできれば、不要な培養検査を減らす根拠とできる。

3. 研究実施体制

a. 研究代表者

郡 義明 天理よろづ相談所病院 総合診療教育部 部長

〒632-8552 奈良県天理市三島町 200 番地

TEL 0743-63-5611

[業務内容]

- i. 研究の運営全般に責任を持ち、研究を円滑に推進する。

b. 研究実施体制

i. 研究実施責任者

石丸裕康 天理よろづ相談所病院 総合診療教育部 医員

[業務内容]

- 1) 研究の計画、実施について責任を持ち、研究を円滑に推進する。
- 2) 倫理的および科学的妥当性について十分検討を行い、研究実施計画書を作成する。
- 3) プロトコール、調査票、同意文書等を作成し、研究の運営および管理を行う。

- ii. (感染症関係の方を記載してください)

iii. データモニタリングセンター

林野泰明 京都大学大学院医学研究科 医療疫学

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

[業務内容]

- 1) 研究のモニタリング等、研究全般の円滑な推進と被験者の安全を図る。
- 2) 回収された調査票の欠損値確認、担当医への問い合わせ、入力チェックを行い、データセットを確定する。
- 3) 研究結果の公表について検討する。

c. 研究資金

- i. 平成 18 年度 厚生労働省 厚生科学研究 臨床研究基盤整備推進研究事業

4. 研究の対象者

a. 登録基準

天理よろづ相談所病院に入院中の患者で、入院中初回に便培養検査が提出された全症例を連

続的に前向きに登録する。

b. 除外基準

口頭でのインフォームドコンセントに同意しなかった場合、登録の対象から除外する。

c. 参加者の登録手続き

- i. 研究への協力について説明後、口頭での同意が得られた患者を連続的に登録する。臨床検査部の担当者が担当者が、統一された症例報告書（CRF）に個人情報以外の臨床情報（資料①）を記載し、データモニタリングセンターに FAX にて送信する。
- ii. 各施設の担当者は、あらかじめ施設に割り当てられた ID（登録）を CRF に記載するが、各施設において従来用いられている患者 ID、カルテ番号等の個人情報は記載しない。
- iii. 研究実施責任者は、登録 ID と患者個人情報の対応表を作成し、厳重な管理を行う。

5. 研究参加の了解

- a. 本研究は、厚生労働省および文部科学省が定めた疫学研究の倫理指針（平成 14 年 6 月 17 日）に則って行われる。本研究は、倫理指針における「観察研究を行う場合-人体から採取された試料を用いるが、試料の採取（本研究の場合は便検体）が侵襲製を有しない場合」にあたり、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則として必要とする。この場合において、文書により説明し文書により同意を受ける必要はないが、説明の内容及び受けた同意に関する記録を作成し保管する。
- b. 登録にあたり、各施設担当者（主治医やクリニカル・リサーチ・コーディネーター等）は患者本人に対し、以下に関して口頭で説明を行い、口頭で研究参加への了解を得る。説明文書の記述は以下の内容を含む（資料②）。
 - i. この研究は、クロストリジウム腸炎の診断に関連する要因を調べることが目的である。
 - ii. プライバシーの保護には厳重に配慮し、個人情報が研究のために用いられることはない。
 - iii. 本研究において調査した内容は、研究の目的以外に使用することはない。
 - iv. 研究への参加は任意であり、ご参加をいただけない場合でも今後の診療内容への影響は一切ない。
 - v. 研究へのご参加を撤回することは何時の時点でも可能である。
 - vi. この研究は、研究機関の倫理審査を受けたものである。

6. 研究の方法

a. 試験デザイン

多重ロジスティック回帰に基づいたスコアリング・システムを作成するための前向き研究

b. 倫理委員会

天理よろづ相談所病院の倫理委員会が本研究の倫理性と科学性を審査する。

c. 臨床情報の収集

参加施設の各担当者は、対象となった患者についての臨床情報を収集した後に、その情報の内容に関わらず全ての患者に対して細胞培養によるトキシン B 検査や大腸ファーバー検査を実施する。また、腸炎が原因で患者が死亡し剖検が行われた場合には、剖検所見の情報を収集する。詳細な調査項目は、以下に示す。

d. 調査項目

調査項目は、クロストリジウム腸炎の有無に関連する因子を検討した既存の研究から、下記の項目を選択した。

i. 患者背景

- 1) 性
- 2) 年齢
- 3) 病棟（病棟名、外科病棟、内科病棟）
- 4) 過去一ヶ月の抗生剤投与歴
 - (a) 投与目的
 - (b) 抗生剤の種類
 - (c) 投与時期と期間
- 5) その他の内服剤
- 6) 提出時の同室患者数
- 7) 経腸栄養の有無
- 8) 抗がん剤投与の有無
- 9) ADL
- 10) 入院から便提出までの時の在院日数
- 11) 併存疾患
- 12) 下剤の使用
- 13) Charlson comorbidity index score
- 14) 過去の入院歴

ii. 臨床指標

- 1) 発熱の有無
- 2) 下痢の回数
- 3) 便性状
- 4) 腹痛の有無
- 5) 嘔吐の有無
- 6) CF 所見

iii. 検査項目

- 1) 便培養
- 2) CD test
- 3) CD toxin A