

平成 20 年 1 月 データ解析

糖尿病専門外来患者 180 名に対し自己記入式の質問票を配布、郵送にて返送してもらい、153 名から回答を得た（回収率 85%）。

c. モデル・プロジェクト 2 の意義

糖尿病患者のうつ状態の有病率は一般人口の約 2 倍と言われているが、簡便なスクリーニングツールが存在しないため、実際には見逃されている事も多い。本プロジェクトを通じて、臨床現場で簡便に利用可能なうつ状態のスクリーニングツールの評価を行うことは、今後の慢性疾患のうつ状態の診療を改善する目的で重要である。

d. モデル・プロジェクト 2 を通じて明らかになった問題点

① 研究の企画、研究テーマの選択、研究チームの結成

当院の糖尿病センターは以前から臨床研究を積極的に行っているため、臨床研究を行うことについての問題は無く、研究テーマの選択と研究チームの結成は問題なく進んだ。

② 研究計画書の作成

今回の計画は比較的小規模の研究であり、また倫理的にも大きな問題が無かったことから、研究計画書の作成、倫理委員会での承認など、特に問題を認めなかった。

③ データ収集

比較的小規模な研究であることから、本プロジェクトではリサーチアシスタントを特に雇用しなかった。患者背景の情報は医師が診療録から抽出したが、多忙な診察の合間を縫っての作業であるため、データの収集の段階で少なからず誤りがあった。その

ため、データクリーニングの時点での作業が若干煩雑になった。収集するデータの精度を上げるためには、小規模の研究でもリサーチアシスタントの雇用を行いデータ入力の補助を行う必要があると考えられた。

④ まとめ

モデル・プロジェクト 2 を通じて、従来から臨床研究を行っている臨床専門科では、比較的まとまった症例を取り扱う臨床研究を行う上で問題は少ないように感じられた。一方で、臨床医が多忙な臨床業務の間に研究を行うことによる研究のデータ精度の問題点なども浮き彫りになったため、今後解決していく必要があると思われる。

(2) 研修カリキュラムの修正、開発

2-1 研修医の研究能力開発支援

当院では、初期、後期研修医の研究能力の育成を目的として、日常診療で感じた疑問をテーマとし、過去の診療記録などからデータをまとめる small study を発表する機会を「Resident Coffee Break」と称して週 1 回設けている。各研修医が年 1~2 回程度発表する機会がある。リサーチマインドをもった臨床医の育成を図る上で重要な研修カリキュラムであるが、研究の計画段階やデータ収集段階で指導医がかかわることがないため、「リサーチクエスション」を立て、その目的に沿った研究デザインを考える、という最も重要な部分の教育が十分行えていないという問題があった。

本年度は MCR に進学した後期研修医 1 名が関与するようになり、研修医に対する臨床研究方法についてさらに充実したフィードバックが行えるようになった点が改善さ

れたが、さらに研修医の small study を支援するものとして、Web を介したリサーチラウンドのシステムを開発導入した（図 1）。これは研究の計画段階から京都大学の臨床疫学教室の専門家にアドバイスを受け、そのフィードバックを受けながら、研究を遂行していくものである。昨年度報告にシステムの概要を報告しているが、本年度は実際にこのシステムを利用開始した。本年度は 1 名の初期研修医、2 名の後期研修医がシステムに登録した。研究は進行中であるが、うち初期研修医 1 名が研究をまとめ RCB において発表した。発表した初期研修医からのフィードバックは大変好評であり、研究に関する楽しさや、問題点の認識などをより実感できる機会となった。次年度には現在登録中の研修医の研究の他、新たな登録者を募り、さらに改善していく予定である。

2-2 後期研修医に対する抄読会の企画

後期研修医レベルの医師は、日々の臨床での知識・技術の獲得で多忙でかつ充実している。EBM に関する基本的な教育はなされており、Uptodate などの二次情報の利用はいきわたっており、うまく使っている。しかしながら、臨床研究を行うものとして必要となるリサーチマインドの育成、最新の医学情報を入手・吟味し、情報の発信者となる、という訓練は不足している。この点を部分的にでも育成するため、後期研修医に対し、新たなスタイルでの抄読会を企画した。抄読会の目標は、最新の医学情報を入手し、吟味するスタイルを身につけ、その中で、

疫学・統計学についても理解を深め、研究のための基礎的能力を身につけることである。方法としてまず Medscape, bmjplus など、最新医学情報の入手に役立つ方法を紹介し、これに加え NEJM, Lancet, など内科領域の主要 journal の最近の記事に目を通す習慣を推奨した。

その上で担当者が、ごく最近興味を引いた論文を選び、概要を紹介する抄読会の時間を設けた。特に論文の PECO の抽出、研究デザイン、結果についての吟味を強調するよう指導し、最後に日々の臨床を変えるべきかどうかを具体的にコメントするよう担当者に指導した。

現在まで 3 回抄読会を行った。現在まだ評価を行えるだけの回数を重ねていないが、毎回 5~6 名の参加があり、研修医からの評価は高い。今後毎月 2 回行っていく予定であり、その中で臨床研究の必要性の意識づけを行っていく予定である。

D. 考察

本年度の当院における研究成果は、①民間病院で実際に質の高い研究を行うために改善していく必要のある問題点がある程度あきらかにできた点、②臨床研究に関する研修医教育プログラムの基盤作りができた点、にあると考えられる。

■民間病院で研究を行っていく場合の問題点

民間病院で研究を推進していく上での問題点をモデルプロジェクトの実行を通じ、あきらかにすることができた。その問題点は、①人材②研究サポートシステム③インセンティブ、に集約できると考えられる。

第一の人材の問題とは、研究を立案し、計画を立て、研究を実施する中核となる人材が不足していることである。研究の中核となる人材には、研究を立案できるだけの臨床能力に加え、臨床研究を計画するための臨床疫学や統計学の知識、研究をマネジメントする能力、そして研究を行うことで医療界に寄与しようとする高いモチベーションが必要である。

一般の民間病院に勤務する研修終了後の勤務医は、临床上のテーマを見つけ、それが現在の医療において解決すべき問題であると判断できるだけの臨床能力をもっており、モチベーションも高い医師が多い。一方で、質の高い臨床研究のために必要な疫学・統計学の系統的訓練を受けた医師は皆無に等しく、また研究の実務をマネージするための知識や技術も不足している。

実際に本モデルプロジェクトは、天理病院の勤務医が中核となって実施しているが、研究計画の立案の段階から京都大学の医療疫学教室の全面的なバックアップが必要であり、そのような援助がなければ本プロジェクトは実施困難であった。また倫理委員会の評議に耐えうる書類の作成、臨床研究補助員の雇用と管理、研究資金の管理など研究のマネジメント面においても、豊富な臨床研究経験を持つ同教室へのコンサルテーションにより何とか可能であった。

こうした人材の問題を解決するためには、臨床研究を行うモチベーションと臨床能力を持つ医師に対し、臨床疫学など臨床研究に関する基本的知識、研究マネジメントにかかわる面を教育するプログラムなどを提供することが考えられるが、そのために臨床を一定期間離れることは困難な医師が

多い。臨床を離れなくても参加可能な研修プログラムの開発も重要であるが、臨床研究を支援するセンター的な役割を持つ機関(京都大学医療疫学教室のような)を核としたリサーチネットワークを形成し、研究上の諸問題に関するコンサルテーションを容易にするような仕組みづくりが現実的であると考えられる。

第二の研究サポートシステムの問題とは、研究を実施するにあたって研究を行う人材をサポートする仕組みが不足していることである。

研究を行うにあたっては、研究計画を立て、倫理委員会で認可され、対象集団に対しインフォームドコンセントをとり、データを収集し、解析し、論文などにより発表する、というプロセスを通る必要があるが、それぞれのステップにおいて、研究者をサポートするシステムがなければ、特に規模の大きい、質の高い研究を行うことは困難である。臨床研究を行おうとする臨床医は一般に多忙であり、そのようなサポートは民間病院における臨床研究では必須のものと考えられる。

サポートシステムの例としては、データ収集やコンピュータ入力を行うリサーチアシスタント、データ収集を容易にするための電子カルテなどのインフラ、疫学・統計学的な解析を必要とする場合の専門家へのコンサルテーションの仕組み、統計ソフトなど解析に必要となるコンピュータ環境の整備、などがあげられる。

リサーチアシスタントなど研究の補助的役割を果たす人材は、特に多忙な病院勤務医が規模の大きい研究を行う場合、必須のものとなる。現状ではそのような役割に適切

な人材を集め、教育を行い、必要なときにその派遣を行うような仕組みはなく、またそのような人材を利用できる経済的基盤もない。病院によっては治験センターとしてそのような任につく常勤職員を置く施設も出てきているが、「治験」という枠組みでそのような部門を作った場合、その部門を「臨床研究」においても活用しようとするには障壁が大きいことは、今回参加した臨床病院がいずれも指摘しているところである。一般病院での臨床研究を推進しようとした場合、こうしたサポートシステムを病院が持つための政策的誘導や、複数の病院で簡単に利用可能な共同のサポートシステムをつくるなど、なんらかの対応が必要と考えられる。

第三のインセンティブの問題であるが、これは一般の民間病院において、質の高い研究を行うことが本当に病院のためになるのか、という疑問である。「臨床研究の推進」は医師にとってはある程度自明な課題であり、その必要性をあからさまに否定する医師は多くないと思われる。一方で臨床が本来の業務である民間の病院にとって、臨床研究を推進することは、本来診療に専従できるはずの医師が診療以外の業務にかかわることや、研究費などで持ち出しが増える可能性があるなど病院経営という視点からはnegativeな面も大きい。また臨床研究を本格的にサポートする仕組みをつくるには多大な費用がかかる。臨床研究を推進することが、病院にとって目にみえる効果をうむものでなければ、このような面に資金を割いたり、人材を回したりするか、疑問の大きいところである。臨床研究を推進することが何らかの形で病院にとってメリット

となるような政策的誘導など、なんらかのインセンティブを持たせる必要があると考えられる。

■研修プログラムにおける臨床研究能力の育成について

人材育成に関する問題の解決として、臨床研修病院である当院の特徴から、今年度は研修医の研究能力の開発に関するプログラムに力を入れた。一定の成果を得たが、実際のところ、研修医の研究に関する意欲は若干低調なように思われる。今年度はMCRに参加した後期研修医が1名あったが、来年度進学希望者を募ったものの、受験者はいなかった。この点はきわめて重要な点であると思われるので、来年度の展望も含めとくに考察したい。

一般に市中病院では、臨床能力が重視され、集まる研修医も臨床能力の習得を第一にあげている医師が多い。当院も研修制度を開始して40年が経過するが、当院へ集う研修医はその傾向が一貫して強く、新臨床研修制度が開始された今であっても同様の傾向が続いている。研究に関するプログラムを設けてはいるが、研究に関しての意識は以前よりそれほど高いものではなかった。正式な調査を行ったわけではないが現在もその傾向はあり、研修医は研究能力の開発よりは臨床能力の習得のほうに重きをおく態度には変わりがないものと想像される。

一般病院では臨床能力が重要であり、その習得に力を入れることは悪いことではないし、重要なことであるが、一方で市中病院の研修プログラムにおいて臨床研究の比重を少なくとも現在よりは高める必要がある根拠が少なくとも2つはある。

ひとつは、研究と臨床研修両者に中心的役割を持っていた大学の比重が、新臨床研修制度により確実に低下したことである。従来医師のキャリアパスとしては大学の医局に属し、その中でキャリアを積んでいた医師が大多数であった。そのキャリアの中では、一定期間研究にかかわる期間が設けられ、医師の大多数が一定期間研究にかかわる機会をもっていた。

現在後期研修においても一般市中病院を選択する医師が増えており、現状の傾向が続くと、特に意欲の有る優秀な後期研修医が研究に係わる機会が確実に低下する。従来の大学での研究はかならずしも質の高い臨床研究を行ううえで妥当なカリキュラムとはなっていないと思われるが、少なくとも「リサーチマインド」を持った医師の育成のうえで、後期研修の一定期間研究に従事することがポジティブにはたらいていた可能性は有る。もし臨床研究にかかわるモチベーションが、後期研修で低下してしまうようであれば長い目で見たとき、将来の日本の医療の進歩に重大な影響を及ぼすことが想定される。

もう一点は、臨床研究をおこなううえでの一般病院の比重が従来よりも高まっていることである。一般病院もまた、研究能力を持った医師を自前で育成する必要が出てきている。

その点に関連して、研修医の数名に探索的インタビューを行ったところ、研修医が臨床研究に全く興味がないわけではなく、初期数年は、臨床医として独り立ちできる能力をつけることを重視し、その後何らかの形で研究をしたい、と考えている医師が少なくないことが伺われた。また、臨床研修

制度実施以降、医師のキャリアパスが多様化している中で、人生のどの時期に研究に携わるのか、その能力をどこで身につけることができるのか、といった点について、かなりあいまいになっていることが伺われた。

こうした点をふまえ、次年度は初期・後期研修医に対して、臨床能力の獲得を優先しつつも、研修終了後にスムーズに臨床研究をおこなえるようになるための段階的なカリキュラムの開発を考えていく方針である。また、研修医を対象としたフォーカスグループインタビューをさらにすすめ、キャリアパスの中でどのような時期に、どのような期間、どのような研究能力の習得を求めているのかのある程度の傾向をつかんだ上で、若手医師を対象とした臨床研修に関する規模の大きい意識調査をおこなう予定である。

E. 結論

臨床研修病院として定評の有る施設である当院において、臨床研究推進のための問題点の探索と、人材育成のための試みを行った。臨床研究推進のために①人材の問題②研究サポートシステムの問題③臨床研究を推進するインセンティブの問題、があることが具体的に明らかとなった。特に研修医の段階での臨床研究への興味と知識を向上させるプログラムが必要であると考えられたが、その前段階として、ニーズ調査の必要があることから、次年度においてこの層における臨床研究についての意識調査を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

林野泰明、古家美幸、辻井悟、石井均、福原俊一. 糖尿病患者におけるうつ状態のスクリーニング:2 質問法と WHO-5 との比較. 第 16 回日本総合診療医学会学術集会 (2008.3.9 名古屋) (資料 2).

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



臨床研究フェロシップWebSite

研究者メニュー

ホーム
 研究班の紹介
 臨床研究イントロダクション
 イベント・セミナーの案内
 よくある質問と回答
 お問い合わせ

登録会員メニュー

白濁教材の玉手箱
 研究班フォーラム
 ML With Archive

LINKS

京都大学
 京都大学医学研究科
 医療疫学研究室
 MCRコース

リサーチラウンド

リサーチラウンドTOP
 投稿する
 アーカイブ一覧
 リサーチラウンド制作手順

サイト内検索

リサーチラウンド - 最新エントリ

カテゴリトップ

総投稿(0) 消化器(0) 感染症(0)

医学教育(3)

RCB 当院における重症市中肺炎と抗生剤投与のタイミングについての検討
 2008/02/04 5:06 am 医学教育

臨床研究フェロシップ担当先生御待受

平素よりお世話になっております。
 天理よろづ相談所病院ジュニアレジデントと申します。

貴重な御指授ありがとうございます。
 肺炎と同名がついている症例について検討し、来院時について明らかにして検討いたしました。また重症別に予後を比較しました。さらに今回の検討を添削させていただきます。
 お忙しい中大変申し訳ありませんが、よろしくお返しいたします。

RCB
 当院における重症市中肺炎と抗生剤投与のタイミングについての検討
 JR1

Introduction

肺炎は罹患率、死亡率ともに重要な疾患である。
 特に高齢者や免疫不全者で肺炎と診断され入院する症例が増加している。そのときの対応が適切にその後の予後や入院期間などに影響するのに関心を持った。

2003年にアメリカ感染症学会が発表したガイドラインにおいて市中肺炎では来院後48時間以内に抗生剤を投与するのが推奨されている。それ以後その足指を踏んでさまざまな検討がなされている。48時間以内に投与した方が死亡率、入院期間の短縮につながるという報告があるが、48時間以内投与を目指すことで診断を遅く恐れがあり、また死亡率に有意差はないとの報告もある。投与時期が早い方が良い経過につながるのであれば、病棟に移動する前に抗生剤投与することが望ましいと考えられる。
 今回、当院で市中肺炎と診断された患者で、来院から抗生剤投与までの時間が予後効果に寄与しているのかに関して検討してみた。

Material and Methods

2006年7月から2007年6月までの1年間で市中肺炎と診断され入院加療された患者のうちICDコードで細菌性肺炎、肺炎球菌(非定型)の両方で診断された。

図 1 Web を介したリサーチラウンドのシステム

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. 0.91 (2007年4月11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が多く、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： 本研究の趣旨を院内のポスター掲示にて広報することにより、参加者に研究への不参加の意志を表明する機会を与える。患者個別に研究参加への同意をとることは行わない。
- 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1000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ィ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、臨床上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上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ー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

資料 1

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。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

[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. 感染症検査責任者

松尾収二 天理よろづ相談所病院 臨床病理部

[業務内容]

- 1) 研究において行われる検査の計画、実施について責任を持ち円滑に実行する。

資料 1

iii. データモニタリングセンタ

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 19 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

研究への不参加の意志を表明した場合、登録の対象から除外する。

c. 参加者の登録手続き

- i. 研究の登録基準を満たす患者を連続的に登録する。臨床検査部の担当者が担当者もしくはリサーチアシスタントが、統一された症例報告書 (CRF) の臨床情報 (資料 1) に基づき、データベースへの入力を行う。
- ii. 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) をデータベースに入力する。
- iii. 研究実施責任者は収集されたデータから従来用いられている患者 ID、カルテ番号等の個人情報を削除し記録メディアに保存を行い、京都大学のデータモニタリングセンタへ配達証明書付きの郵便にて送付する。
- iv. 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) が侵襲性を有しない場合」にあたり、研究対象者からインフォームド・コンセント

資料 1

を受けることは原則として必要とするが、以下の細則を満たす場合には簡略化することが可能であるとされている。

- (1) 当該疫学研究が、研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まないこと。
- (2) 当該方法によることが、研究対象者の不利益とならないこと。
- (3) 当該方法によらなければ、實際上、当該疫学研究を実施できず、又は当該疫学研究の価値を著しく損ねること。
- (4) 適切な場合には、常に、次のいずれかの措置が講じられること。
 - ア 研究対象者が含まれる集団に対し、資料の収集・利用の内容を、その方法も含めて広報すること。
 - イ できるだけ早い時期に、研究対象者に事後的説明(集団に対するものも可)を与えること。
 - ウ 長期間にわたって継続的に資料が収集又は利用される場合には、社会に、その実情を、資料の収集又は利用の方法も含めて広報し、社会へ周知される努力を払うこと。
- (5) 当該疫学研究が社会的に重要性が高いと認められるものであること。

本研究の場合、研究により最小限の危険を超える危険を含まず、研究対象者の不利益とはならない。また、当院における過去のCD腸炎に関する研究から、下痢の症状を有している患者すべて、特に重症の場合には同意をとることは困難であり、研究の実施可能性を著しく低める可能性がある(当院における過去の同様の研究では献体数を集めることが実際に困難であった)。また、昨今CD腸炎は社会的にも大きな問題となりつつあることから、(4)ア～ウのいずれかを満たす場合に細則の条件をすべて満たすものと考えられる。本研究では、ポスター(資料2)を用いた院内掲示にて、研究についての情報公開を行うことにより、この条件を満たすと考え、患者個人を対象としたインフォームド・コンセントは行わないこととする。

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。

資料 1

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) 性別
- 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 (ステロイド、免疫抑制剤含む)
- 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
- 15) Nursing home の入院歴
- 16) (糖尿病の場合)糖尿病の罹病期間

ii. 臨床指標

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

資料 1

7) CF 所見

iii. 検査項目

- 1) 便培養
- 2) CD test
- 3) CD toxin A
- 4) 白血球数 CRP

e. アウトカム指標

以下のいずれかの基準を満たす場合に、本研究のアウトカムと定義する。

- i. 細胞培養によるトキシン B の証明
- ii. 内視鏡的での偽膜性腸炎の所見
- iii. 剖検での偽膜性腸炎の所見

7. 研究期間

登録期間 1 年間

8. サンプルサイズ

本研究の目的は、クロストリジウム腸炎を診断するための精度の高いスコアリング・システムを作成することである。重要な予測因子数の 10 倍程度の虚血性心疾患患者数が最低でも必要と予測される。既存の研究の文献検索の結果、重要と考えられる予測因子の数は 10 個程度と予測される。従って、必要な虚血性心疾患患者数を 100 人程度と見積もることができる。

過去の研究から、病院に於ける下痢患者のクロストリジウム腸炎の有病率は 14%である事が明らかになっており (10)、必要なサンプルサイズは $100/0.14=714$ 例であると見積もることが出来るが、脱落等を考慮して 1000 例を目標として患者登録を行う。

9. 個人情報の保護

個人情報の観点から、データモニタリングセンタでは参加者の個人名・住所・電話番号などの個人が認識できる情報と、研究で得られる各種情報が連結された形式では所持しない。研究実施責任者が、個人名・住所などの個人情報と研究用に付された ID を連結した表を保管する (連結可能匿名化)。中央事務局と各施設の連絡やフォローアップに際しては、連結表を用いる。このシステムにより、個人情報が参加施設の外に持ち出されないようにする。

10. データ・マネージメント

研究実施責任者は、入力済みのデータセットをデータモニタリングセンタに定期的に配達証明付きの郵便にて送付する。中央事務局は患者の個人情報を管理していないため、欠損

値や不明値の問い合わせは参加施設の担当者を会し、ID を用いて行う。

11. 解析方法

最終的に収集されたデータから無作為に全体の 4/5 の症例を選択し、スコアリング・システムを作成するために用いる (derivation data set)。患者臨床データを独立変数、患者アウトカムデータを従属変数としてロジスティック回帰分析により各臨床情報の重み付けを算出する。算出された重み付けを用いて各患者臨床情報にスコアを割り振る。この時点で作成されたスコアリング・システムは収集されたデータについて最適化されたものであるが、このシステムが外部の患者に対して当てはまるかどうかについては妥当性を検討する必要がある。スコアリング・システムの作成に用いなかった全体の 1/5 のデータを用いて妥当性の検討を行う (validation data set)。妥当性の検討は、各個人に当てはめたスコアとアウトカムについて ROC (Receiver Operating Characteristics) 曲線を作成し、derivation data set と validation data set の ROC 曲線下面積および 95%信頼区間を算出して比較する方法を用いる。

12. 研究スケジュール

主任研究者の所属先および必要な場合には研究協力施設の倫理委員会での承認が得られ次第、本研究への患者登録を開始する。研究期間は 1 年間である。

平成 19 年	共同研究体制の整備 調査票・実施プロトコールの作成 倫理審査 予備調査実施 実施プロトコールの完成 症例登録開始
平成 20 年	症例登録の終了 解析、スコアリング・システムの作成、妥当性の検討成果発表、総括

13. 公表に関する取り決め

- a. 本研究の結果は、研究参加施設の共同発表とし、邦文論文および英文論文として報告する。著者は症例登録のあった施設の研究責任医師および研究に協力した医師とする。筆頭著者は主任研究者、実施計画書作成委員、統計解析責任者が協議して決定する。
- b. 後日、個人を特定できるデータを削除した上で、本研究の主な目的以外の解析に用いることがある。

(参考文献)

- (1) Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ. 2004;171:466-472.
- (2) Merz CS, Kramer C, Forman M, et al. Comparison of four commercially available rapid enzyme immunoassays with cytotoxin assay for detection of Clostridium difficile toxin(s) from stool specimens. J Clin Microbiol. 1994;32:1142-1147.
- (3) Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, Rene P, Monczak Y, Dascal A. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2442-9.
- (4) McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2433-41.
- (5) Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. Clostridium difficile-associated diarrhea: a review. Arch Intern Med. 2001;161:525-533.
- (6) Clin Infect Dis. 1993 Jun;16 Suppl 4:S439-42.
- (7) 加藤はる clostridium difficile 感染症の最近の話題 (available at <http://medical.radionikkei.jp/abbott/final/pdf/060310.pdf#search=%22E5%8A%A0%E8%97%A4%E3%81%AF%E3%82%8B%E3%80%80clostridium%22>)
- (8) 大曲 貴夫 感染症診療の手引き (available at <http://proxy.f3.ybdb.yahooofs.jp/bc/270571c9/bc/81a8/%b4%b6%c0%f7%be%c9%a5%de%a5%cb%a5%e5%a5%a2%a5%eb%c2%e83%c8%c74%b7%ee13%c6%fc%c2%e7%b6%ca%b5%ae%c9%d7.pdf?BC1LFBFBSH4VV8Gz>)
- (9) Katz DA, Lynch ME, Littenberg B Clinical prediction rules to optimize cytotoxin testing for Clostridium difficile in hospitalized patients with diarrhea. Am J Med. 1996 May;100(5):487-95.
- (10) Katz DA, Bates DW, Rittenberg E, Onderdonk A, Sands K, Barefoot LA, Snyderman D. Predicting Clostridium difficile stool cytotoxin results in hospitalized patients with diarrhea. J Gen Intern Med. 1997 Jan;12(1):57-62.

資料 1

研究計画書資料 1-----患者背景調査票

記載者 _____ 入院日 _____

記載年月日 _____ 検体提出日 _____

A 年齢 _____ 歳

性別 1. 男性 2. 女性

身長 _____ cm

体重 _____ kg

(糖尿病の場合) 糖尿病の罹病期間 _____ 年

直近の体温 _____ °C (月 日)

直近の脈拍 _____ 回/分

血圧 (月 日)

収縮期 _____ mmHg

拡張期 _____ mmHg

病棟 _____ 病棟

過去の入院歴 1. 無し 2. あり

(ありの場合)

直近の入院時期 _____ ヶ月前

過去の入院回数 _____ 回

同室の患者数 _____ 人

経腸栄養 1. 無し 2. あり

抗癌剤の投与 1. 無し 2. あり

(ありの場合) 抗癌剤の薬剤名

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

下剤の使用 1. 無し 2. あり

(ありの場合) 下剤の薬剤名

1. _____

2. _____

ステロイド剤の投与 1. 無し 2. あり

免疫抑制剤の投与 (ステロイド以外)

腹痛 1. 無し 2. あり

資料 1

嘔吐	1. 無し	2. あり
----	-------	-------

B 直近 1 週間の下痢の有無

7 日前	1. 無し	2. あり
6 日前	1. 無し	2. あり
5 日前	1. 無し	2. あり
4 日前	1. 無し	2. あり
3 日前	1. 無し	2. あり
2 日前	1. 無し	2. あり
1 日前	1. 無し	2. あり

直近の便の回数 _____ 回/日

C 併存疾患

脳血管障害	1. 無し	2. あり	
慢性の肺疾患	1. 無し	2. あり	
うっ血性心不全	1. 無し	2. あり	
膠原病	1. 無し	2. あり	
認知症	1. 無し	2. あり	
半身麻痺	1. 無し	2. あり	
白血病	1. 無し	2. あり	
悪性リンパ腫	1. 無し	2. あり	
心筋梗塞	1. 無し	2. あり	
末梢動脈疾患	1. 無し	2. あり	
糖尿病	1. 無し	2. あり (合併症なし)	3. あり (合併症あり)
肝疾患	1. 無し	2. あり	
腎疾患	1. 無し	2. あり	
固形癌	1. 無し	2. あり (早期癌)	3. あり (進行癌)
AIDS	1. 無し	2. あり	

D 直近の検査

CRP	_____	mg/dl
白血球数	_____	/ μ l
好中球数	_____	/ μ l
便培養	1. 陽性	2. 陰性
CD テスト	1. 陽性	2. 陰性
CD トキシン A	1. 陽性	2. 陰性

資料 1

(糖尿病の場合) 直近の HbA1c _____ %

患者アウトカム調査票

A クロストリジウム腸炎の診断 1. あり 2. 無し

B 診断の根拠

1. 細胞培養によるトキシン B の証明 1. あり 2. 無し
2. 内視鏡的での偽膜性腸炎の所見 1. あり 2. 無し 3. 該当無し
3. 剖検での偽膜性腸炎の所見 1. あり 2. 無し 3. 該当無し