

- 7) 三田裕記, 河合信行, 生駒 顕・他: 多孔性ゼラチンスポンジ粒子 (ジェルパート) を用いた肝動脈塞栓術後に発生した肝・胆管障害について. *IVR 会誌* 23(2): 176-181, 2008.
 - 8) Laurent A, Waffel M, Saint Maurice JP, *et al*: Arterial distribution of calibrated tris-acryl gelatin and polyvinyl alcohol microspheres in a sheep kidney model. *Invest Radiol* 41: 8-14, 2006.
-

IVR医のための臨床研究の基本

曾根美雪* 江原 茂*

日々の診療において、眼前の患者にでき得る限りよい医療を提供することは、我々医療従事者が誰しも願うところである。evidence-based medicine (EBM) は、これを科学的、客観的に行うツールとして、近年、急速な広がりを見せている。臨床的意志決定に必要なエビデンスを探してみると、IVRの領域においては、エビデンス・レベルの高い研究は、十分に多いとは言えず、エビデンスを使うだけでなく創ることの必要性を実感する。本稿では、多施設共同臨床試験組織である日本腫瘍IVR研究グループ (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group ; JIVROSG) の経験を中心として、エビデンスを創るための臨床試験について概説した。

はじめに

evidence-based medicine (EBM) は、この10年間で急速に普及した。エビデンスを使う立場からEBMの方法論を学ぶ機会が増え、近年では医学生への教育にも取り入れられている。EBMの手法でIVRの領域の論文を吟味すると、エビデンス・レベルの高い研究は、増えているとは言え多くはない。日常診療を行ううえでも、眼前の患者にこのIVRを

勧めるべきかどうかというときに、エビデンスが不足していると感じる読者は多いことと思う。しかし、エビデンスを創ることは、使うことと比べてまだ一般的ではない。IVR医の日常臨床は多忙であり、研究に十分な時間や労力を費やすことは難しい。加えて、臨床研究の方法論の教育を受ける機会は少なく、日常臨床で見つけた臨床的疑問を研究として形にしようとする場合は、個々の研究者が自力で調べ、方法を模索することが多いと思われる。

筆者もそのようなIVR医の一人で、いまだに試行錯誤の連続ではあるが、2002年より、多施設共同臨床試験組織である日本腫瘍IVR研究グループ (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group ; JIVROSG) に参加する機会を得て、研究プロトコル作成や実施、その間に受けるエキスパートの先生方からの助言に、目からウロコが落ちるような体験を何度もした。そして、エビデンスを創る教育が、もっと多くのIVR医、特に若手医師に行われるようになってほしいとの思いを強くしている。

本稿は、“日々患者と向き合っているからこそ湧き起る臨床的疑問を持っており、研究を通してエビデンスを創りたい”というモチベーションを持つ若手IVR医や、臨床試験に興味があるが、取り付きにくいと感じている医師を対象として、臨床研究、特に臨床試験について概説することを目的とした。

* Sone M., Ehara S. 岩手医科大学放射線科

図1 医学的研究の種類

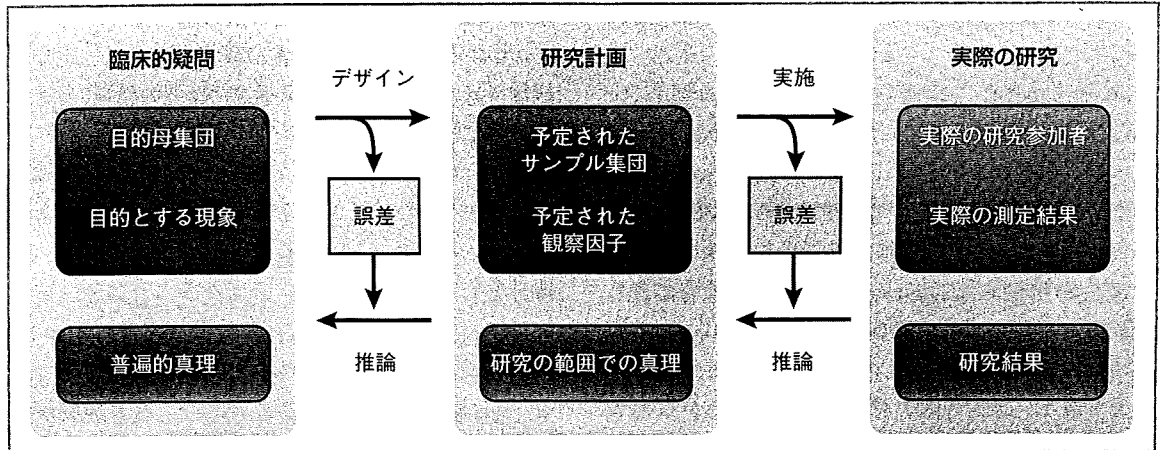
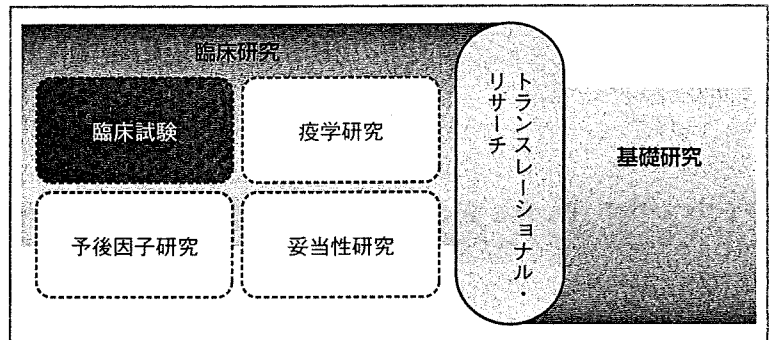


図2 臨床研究のダイナミズム
(文献3)より一部改変して転載)

1. 臨床研究とは何か

医学における研究は、基礎研究と臨床研究、これら2つの分野を橋渡しするトランスレーショナル・リサーチに大別される。基礎研究は、動物実験や *in vitro* の実験を主体とするのに対して、臨床研究は常に人間を対象とする。トランスレーショナル・リサーチは、臨床応用を目指す探索的な基礎研究を指し、基礎から臨床へ (from bench to bed side)、あるいは臨床から基礎へ (from bed side to bench) の橋渡しを担う (図1)。

臨床研究は、医療機器や薬剤、手術などの治療法や血液検査、画像診断などの診断法が、真に患者のためになっているかどうかを評価することを目的として行われる。その出発点は“臨床的疑問”であり、日常診療に携わる医療従事者が主体となって、研究が行われる。

最古の臨床研究は、「旧約聖書 Daniel 書」にその起源が見出されている^{1) 2)}。Daniel は、健康な若者

には、国王が食するような豪華な食事よりも、野菜と水のほうが好ましいと考え、10日間これを試すことを申し出てその有効性を確かめた。その後、医学は目覚ましく進歩したが、今日の臨床試験の基盤となる考え方が現れたのは近代になってからのことである。フランスの生理学者 Claude Bernard は、1866年に比較試験の原理となる、「そうでなければ(そうした比較試験を行わないならば)医師は偶然の出来事が起きるたびに右往左往し、幻想に翻弄されることになる」との考えを公表した²⁾。

初のランダム化比較試験が行われたのはさらに後で、1948年、英国の疫学・統計家の Austin Bradford Hill 卿が、当時、結核の新薬として登場したばかりのストレプトマイシンの有効性を、“ストレプトマイシン+安静”と“安静のみ”の比較試験で証明した。また、1954年、米国の Tomas Francis Jr は、新しい小児麻痺のワクチンを評価する際にランダム化二重盲検デザインを導入し、今日行われている臨床試験の手

法を確立したとされている²⁾。

2. 臨床研究の“解剖学”と“生理学”

カリフォルニア大学サンフランシスコ校で生物統計の教鞭をとる Hulley らは、自著の中で、医学的研究を2つの側面、すなわち“解剖学”に相当する研究の構成要素と、“生理学”に相当する研究のダイナミクスに分けて解説している³⁾ (図2)。本稿には、Hulley らの著書の抜粋が含まれているが、詳細については、彼らの著書「医学的研究のデザイン：研究の質を高める疫学的アプローチ (第2版)」を参照されたい³⁾。

1) 臨床研究の“解剖学”

研究の“解剖学” (構造) には、研究テーマ (research question)、研究デザイン (design)、対象者 (subject)、測定 (measurement)、サンプルサイズの計算などが含まれる。研究は、これらの要素を組み合わせる研究プロトコル (study protocol) という文書にまとめることから始まる。プロトコル作成には、手間と時間と根気を要するが、作成する過程で研究者の頭を整理し、研究目的を明確にし、論理的かつ効率の良い研究にするために役立つという意義がある。

また、プロトコル作成の過程で、臨床的疑問に基づく文献検索から研究テーマの決定、デザインの選択やこれに必要な統計学の知識について理解が深まるだけでなく、それぞれの過程で専門家や先輩、同僚と相談することにより、多角的な見方とコミュニケーション能力を培うと考えられる。

2) 臨床研究の“生理学”

研究の“生理学” (機能) は、研究テーマに基づい

た研究のデザインおよび計画と、実際の研究施行、その評価のプロセスから成る。我々医師は、真理を求める気持ちから研究を開始するわけであるが、どんなに慎重にデザインした優れた研究であっても、導かれる結果は普遍的真理そのものではなく、その推論にすぎない。したがって、臨床研究の目的は、少しでも真理に近い推論を導き出すことにある。

研究の過程は、研究者が真理と思うこと、すなわち仮説を立てて、目的とする事象をよく反映する測定方法を用いて研究計画をデザインし、得られた結果が一般化することができるような対象者を選択して、できるだけ計画に忠実に研究を実施し、実際に観察された範囲内で正しい推論 (研究の結論) を導くということになる。

現実には、これらのプロセスのどの段階にも誤差はつきものであり、これをゼロにすることはできない。誤差の種類とこれを小さくする方法を知ること、結果を公表する際には、避けえなかった誤差を研究の限界として記載することが肝要である。しかし、あまりにも誤差つぶしに捉われることは現実的ではなく、費用や期間の面で折り合わなくなり研究が頓挫することにもなりかねない。臨床での実感や他の研究者の助言を抛り所に、研究結果に重大な影響を及ぼす誤差を優先する、バランス感覚が必要である。

3. 臨床研究の分類

臨床研究は、目的によって大きく4つに分けられる⁴⁾ (図1)。治療法開発のためには“臨床試験”が用いられ、その中心はランダム化比較試験である。疾患の予後にかかわる要因の検討には、“予後因子研

メモ 誤差 (error)

臨床研究における誤差には、偶然誤差 (random error) と系統誤差 (systematic error) がある³⁾。偶然誤差は偶然に左右される誤差で、特定の傾向なく均等なバラツキを示す。例えば、測定者や測定機器による血圧の変動がこれにあたる。通常、研究対象の数を多くしたり、トレーニングや研究デザインの改良を行うことで制御できる。臨床研究で特に問題となるのは系統誤差で、何らかのバイアス (bias) によってデータが特定の方向に偏ってしまい、研究結果が真実とずれる原因になる。バイアスには多くの種類があり、分類も種々あるが、選択バイアスと情報バイアスに大別されることが多い。選択バイアスには、症例選択の方法、フォローアップ脱落、有病者を対象としたものの死亡例や治癒例が入らず偏る場合などが挙げられる。選択バイアスは、症例選択規準や測定法、フォローアップ法の吟味で制御することができる。一方、情報バイアスには、診断方法の差や、質問者、回答者の思惑による症状スコアの変動、画像上で腫瘍の大きさを測るときに観察者により大きめあるいは小さめに測る傾向の差、などの例がある。情報バイアスの影響を少なくするには、測定方法の改善、盲検化のほか、ランダム化が特に有効である。

表1 エビデンスのレベル

Ia	複数のランダム化比較試験のメタ分析による。
Ib	少なくとも1つのランダム化比較試験による。
IIa	少なくとも1つの非ランダム化比較試験による。
IIb	少なくとも1つの他の準実験的研究による。
III	コホート研究や症例対照研究、横断研究などの分析疫学的研究による。
IV	症例報告やケース・シリーズなどの記述研究による。
V	患者データに基づかない、専門委員会の報告や権威者の意見による。

(文献5)より転載)

メモ アウトカムとエンドポイント

アウトカムは、結果因子とも呼ばれ、臨床試験においては介入から得られるすべての結末、転帰に当たる。生存期間の延長、動脈開存期間の延長、症状の改善などのポジティブなもの、死亡割合の増加、有害事象の増加などのネガティブなものがある。これらのアウトカムを評価するための項目がエンドポイントと呼ばれ、患者の利益ないしは不利益を測る指標であり、自覚可能であるか他覚的に測定できるものとなる。臨床試験においては、プロトコル作成時に、最も重要な項目を主要エンドポイント(primary endpoint)として通常1つ設定し、その他の項目を副次エンドポイント(secondary endpoint)とする。

究”が行われる。また、病因の検討にはコホート研究などの“疫学研究”，検査法や調査票の評価には“妥当性研究”が用いられる。

臨床研究の別な分類法として、研究開始時点から新たな介入(治療など)を行うかどうかに基づいたものがあり、“実験研究(介入研究)”，“観察研究”，“統合型研究”に分けられる。“実験研究”および準実験研究は、研究開始後に介入を行う研究デザインで、プロスペクティブに検討する研究手法である。臨床試験は、これら実験研究および準実験研究に相当する。一方、“観察研究”は、記述研究、分析研究とも呼ばれ、研究後の介入がない点で実験研究と異なる。観察研究には、比較対照を設定しないものとして症例報告、ケース・シリーズ研究、横断研究が、比較対照を設定するものとしてコホート研究、ケース・コントロール研究がある。また、“統合型研究”は、メタ分析、決断分析、費用対効果分析を含む。

4. IVRに臨床試験は必要なのか？

医学研究のデザインのエビデンス・レベルを、表1に示す⁵⁾。臨床的疑問に基づいた仮説を検証するために行われる実験研究の結論は、観察研究の結論よりも真実を反映する可能性が高い。なかでも、ランダム化比較試験の結論は、非ランダム化比較試験による結論よりも、誤差が少なく真実を反映する可能性が高い。

IVRが低侵襲であり、さまざまな病態の患者に施行できることは、エビデンスがなくとも、その効果を実感したものには明白のように思える。しかし、どのような患者にどの程度有効なのかが科学的に妥当な方法で明らかにされないかぎり、必要な患者に適切にIVRが提供されるようにはならない。また、低侵襲とは言え、穿刺や塞栓、拡張などの手技を行うわけであるから、有害事象も一定の頻度で発生する。

これらのリスクとベネフィットを明らかにするためには、エビデンス・レベルが高く、科学的かつ倫理的な手法で行われる臨床試験による評価が望ましい。臨床試験のゴールは、標準治療を確立することであり、新しい治療方法が標準治療となるには、現行の標準治療とのランダム化比較試験(第III相試験)において優位性ないし是非劣性が証明されなければならない。ランダム化比較試験を実行に移すのは、決してたやすいことではないが、不可能ではない。実際には、その前段階である第I相試験、第II相試験を計画・実行することが多いかもしれないが、常に第III相試験に進めるべき治療法かどうかという視点を持つべきである。敷居が高く感じるが、臨床試験は、我々が日々医療を行う臨床現場で、現時点で患者に提供可能な最善の治療法を求めため、**“現実世界(real world)”**の研究手法であることを銘記したい。

さらに、IVRの臨床試験は、海外でも重要性が認

識されているものの、その数は決して多くはなく、国際格差は見られない。日本発の臨床試験により、世界中の幅広い分野の医療従事者の臨床的意志決定の選択肢に、IVRの手法が加わるという可能性も有している。

5. IVRの臨床試験における“相”

1) 臨床試験の“相”

臨床試験には、新規の薬剤や医療器具の公的機関からの承認を目的とする“治験”と、非営利目的で治療法や診断法の確立を目的とする“研究者(医師)主導臨床試験”がある。治験が新しい治療薬や器具の開発を行うのに対して、医師主導臨床試験では、既に日常診療で行われているがエビデンスに乏しい治療法や、いくつかの治療法の組合せも対象となる。

臨床試験の“相”の概念は、薬物治療の開発において、その歴史を重ねてきた。治療開発における各段階のことを“相”と呼び、I~IV相から成る。癌の薬物治療法開発を例に挙げると^{2) 4)}、第I相試験は少人数(15~30人)を対象とした安全性の検討で、安全な用量を見つけること、薬剤の投与法を決めること、人体への作用、特に有害事象の観察が目的となる。第II相試験は、100人未満の患者を対象として、その治療法が特定の癌に有効性を持つかどうかを判定し、人体への影響も観察する。これらの安全性、有効性のスクリーニングで有望とされた薬剤が、第III相に進む。第III相試験は、一般的に100~数千人の大規模な試験となり、新しい治療法を現在の標準治療と比較する。第IV相試験は、さらに多人数を対象

として、新しい治療法の長期の安全性と有効性を評価する。IVRにおいては、介入が薬物ではなく手技であることから、薬物臨床試験の“相”の概念をそのまま当てはめることは難しい。腫瘍IVRのみになるが、JIVROSGで経験した各相における問題点は、以下のようなものである。

2) 第I相試験：安全性の検証

第I相試験においては、IVRでは薬物のように“段階的に増量して安全な用量を見つける”という手法は用いることができないため、研究デザインが問題となる。しかし、少なくとも、新しいIVRを同時期に数十人の患者に行ってから結果を見るよりは、薬物の臨床試験にならって、少人数の患者に治療を行い、安全性を確かめながら段階的に評価するほうが良いと考えられる。そこで、JIVROSGでは、IVRの第I相試験の方法として、少数(通常3例)の患者の治療を行って経過観察期間を設け、安全性を確認したうえで次の少数の患者を段階的に登録する“JIVROSG 3×3 method”を提案し、これを用いて11の腫瘍IVRの試験を施行している。すべての結果が出ているわけではないが、現時点では問題なく試験が施行されており、データの蓄積により妥当性が明らかになっていくと考えられる。

3) 第II相試験：有効性のスクリーニング

次に、IVRの第II相試験における課題として、有害事象および有効性の評価規準において、IVRの特徴に合せた対応が必要な点が挙げられる。腫瘍領域では、有害事象の評価には主にCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0⁶⁾が

メモ 真のエンドポイントと代替エンドポイント

真のエンドポイントは、患者が自覚可能、あるいは患者への利害を直接反映し臨床的に意味のあるエンドポイントで、6Ds [death (死亡), disease (疾病), discomfort (不快), disability (機能障害), dissatisfaction (不満), destitution (貧窮)] で表されることがある⁵⁾。一般に、第III相試験では真のエンドポイント (true endpoint) が用いられるが、多数の患者数と長い研究期間を要することが多い。一方、代替エンドポイント (surrogate endpoint) は、真のエンドポイントの代りとして用いられる。より簡便に評価できるため、できるだけ短期間で有効かどうかを判断して第III相に進めるかを見極めたい第II相試験で用いられることが多い。代替エンドポイントは、真のエンドポイントを反映し、その評価結果が一致することが前提であり、妥当性が検討されたものであることが望ましい。

真のエンドポイント / 代替エンドポイントの例

癌による死亡 / 腫瘍縮小効果

虚血肢の切断 / 動脈狭窄度

QOLの保持 / QOLスコア

用いられており、IVRの有害事象もこれに含まれることが多い。しかし、IVR手技中の有害事象の大部分、手技後有害事象の一部についてはカバーされておらず、米国IVR学会(Society of Interventional Radiology)の規準⁷⁾など、ほかの規準を併用する必要がある。

有効性の評価規準については、画像による効果判定が薬剤臨床試験で用いられる方法では困難な場合があることが課題として挙げられる。悪性腫瘍の画像による効果判定規準には、通常RECIST (response evaluation criteria in solid tumors)が用いられるが⁸⁾、これは腫瘍全体の長径を測定するため、大きさだけでなく内部の壊死を見たい場合はそのまま適用することができない。HCCに対する動注療法や塞栓術、肺癌や腎癌に対するラジオ波焼灼療法においては、腫瘍が生存する部分を適正に評価する基準を用いる必要がある。

4) 第III相試験：標準治療との比較

最後に、第III相試験の問題点であるが、ひとつは比較対照となる標準治療が設定できない、という状況である。IVRで治療を行う病態は幅広く、また症例数の少ない稀なものも含まれており、すべてにおいてエビデンスが確立した標準治療が存在するわけではない。エビデンスに乏しくとも日常臨床において標準とされている治療法 (community standard) があればそれと比べることも可能であるが、評価しようとするIVR以外に治療法がないこともある。また、既に広く普及したIVRについては、倫理的にランダム化比較試験が困難な場合もある。これらの問

題点の多くは、IVR領域の臨床試験施行数が増加し、研究手法が確立していくことにより、解決されていくと考えられる。

6. 臨床試験における倫理

医学の発達には、人間を対象に行う臨床試験をはじめとする臨床研究が不可欠であるが、臨床試験に善意で協力する研究対象者である患者本人が、すぐに直接利益を受けることは少ない。ボランティア精神で研究に参加する研究対象者の安全と人権を守ることは、医師としての責務である。人間を対象とする研究の倫理原則は、人格の尊重 (respect for persons)、善行 (beneficence)、悪をなさない (non-maleficence)、正義 (justice) であり⁵⁾、研究対象者を守るための倫理規範としては、ニュルンベルグ綱領やヘルシンキ宣言、アルマ・アタ宣言が知られている。日本国内では、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に則って、研究が行われる⁹⁾。

Emanuelらは、過去の研究倫理規範に基づいて、臨床研究が倫理的に適切であるための要件として、下記の7項目、すなわち、1) 社会的・科学的な価値、2) 科学的妥当性、3) 公正な被験者の選択、4) 適切なリスク-ベネフィット比、5) 第三者による審査、6) インフォームド・コンセント、7) 被験者および候補者の人権尊重を挙げている¹⁰⁾。いずれも、臨床試験の計画と遂行の過程で検討され、プロトコールに記載される事項である。IVRにおいて、臨床試験の方法論に則った研究を行ってエビデンスを創っていくこと

表2 JIVROSGにおける臨床試験のプロセス

1. プロトコール・コンセプト作成
2. 全体会議にて協議・承認
3. フル・プロトコール案作成
4. プロトコール委員会にて協議
5. 全体会議にて協議・承認
6. 最終プロトコール案作成
7. IVR学会倫理委員会申請
8. IVR学会倫理委員会承認後、プロトコール確定
9. プロトコール印刷、登録センター準備、データセンター準備
10. 施設内倫理審査委員会 (IRB) 申請
11. 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に登録
12. 施設倫理審査承認後、症例登録開始
13. CRF 提出、有害事象報告 (効果・安全性評価委員会報告)、定期モニタリング・レポート作成、施設監査実施
14. 症例登録終了、結果解析、検討、公表

(文献8)より一部改変して転載)

は、倫理的にも妥当で、患者の利益につながると考えられる。

7. JIVROSGにおける多施設共同臨床試験の実際

1) JIVROSGにおける臨床試験

IVRの臨床試験は、専門領域ごとに実施数や方法が異なり、また単一施設で行われる場合と、多施設共同で行われる場合がある。ひとつの例として、現在アクティブにIVRの臨床試験が行われているJIVROSGにおける臨床試験実施のプロセスを表2に示す^{11) 12)}。JIVROSGは、腫瘍IVRのエビデンスを確立することを目的として、厚生労働省がん研究助成金などの公的資金を基盤に2002年に発足した。現在、全国の51施設が参加し、8試験が症例登録中、13試験が登録終了し、新規プロトコル作成中のものが6試験ある。海外でも、ひな型となるような研究グループは存在しなかったため、癌の臨床試験を多数行い、世界にエビデンスを発信している日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group; JCOG)を手本として、研究を開始した。

2) 臨床試験の実際

臨床試験の立案は、研究者の臨床的疑問をプロトコル・コンセプト・シートと呼ばれる数枚にまとめた文書を検討することから始まる。コンセプト・シートに含まれる内容は表3のとおりである。この段階で、臨床試験の必要性や重要度、実行可能性と試験デザインが討論されたのちに、コンセプト・シートの内容を中心として詳述した、数十枚にわたるプロトコルを作成する。プロトコルが確定すると、臨床試験登録¹³⁾および倫理審査を経て、症例登録が開始される。

症例登録とランダム化比較試験における割付けは、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)が開発、運営しているインターネット医学研究データセンター(INDICE)¹⁴⁾にてウェブ上で行う。症例が登録され

表3 プロトコル・コンセプト・シートの内容 (JIVROSGの例)

1. 研究名とその略称
2. 試験形式
3. 作成者
4. 作成年月日
5. 背景
6. 目的
7. 症例選択規準
8. 治療計画(必要により、中止・終了規準も明記)
9. 評価の方法と判定規準
10. エンドポイントと統計学的考察
11. 症例集積見込み

ると、有効性や有害事象などのデータはデータセンターにより収集される。中央判定を行うCT、MRIの画像は、JIVROSGで開発したソフトウェアを用いて、DICOM画像を匿名化しオンラインでデータセンターにアップロードする。有害事象については、効果安全性判定委員会による評価およびフィードバックが行われる。フォローアップの期間が終了すると、研究代表者(プロトコル作成者)を中心として、データの解析と公表が行われる。JIVROSGの臨床試験はIVR医はもちろんのこと、研究デザインや統計のコンサルトを行う生物統計家、データ・マネージメントを行うデータセンターのスタッフなど、幅広い職種の人的資産により運営されている。

おわりに

臨床研究についての概略およびIVRの臨床試験の実際を、JIVROSGにおける経験を中心に解説した。IVRにおいても臨床試験による科学的、客観的な評価とエビデンスの形成が求められている。IVRに特有の困難さはあるものの、臨床試験の推進により、方法論の確立や経験の蓄積が行われ、日本からエビデンスを発信する基盤ができていくと考えられる。

文献

- 1) Gallin JI (編), 井村裕夫 (監訳); NIH臨床研究の基本と実際. 丸善, 2004.
- 2) Green S, Benedetti J, Crowley J (編), 福田治彦, 新美三由紀, 石塚直樹 (監訳); 米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実際-臨床医と統計家の協調をめざして. 医学書院, 2004.
- 3) Hulley SB (編), 木原雅子, 木原正博 (訳); 医学的研究

のデザイン: 研究の質を高める疫学的アプローチ. 第2版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2006.

- 4) ICR: ICR臨床研究入門(ICRweb): ウェブサイト. <http://www.icrweb.jp/icr/>
- 5) 福井次矢 (編); 臨床研究マスターブック. 医学書院, 2008.
- 6) 日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG): ウェブサイト.

- <http://www.jcog.jp/>
- 7) Omary RA, Bettmann MA, Cardella JF, et al: Quality improvement guidelines for the reporting and archiving of interventional radiology procedures. J Vasc Interv Radiol 14: S293-295, 2003.
 - 8) 渡辺裕一, 荒井保明: RECIST guidelines version 1.1 概論. 断層映像研究会誌 35: (in press).
 - 9) 厚生労働省: 医学研究に係る厚生労働省の指針一覧. <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.htm>
 - 10) Emanuel EJ, Wendler D, Grady C: What makes clinical

- research ethical? JAMA 283: 2701-2711, 2000.
- 11) 荒井保明: がん治療における多施設共同研究 - JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) . IVR会誌 20: 4-7, 2005.
 - 12) 日本腫瘍IVR研究グループ (JIVROSG) : ウェブサイト. <http://jivrosg.umin.jp/>
 - 13) UMIN臨床試験登録システム: ウェブサイト. <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
 - 14) UMINインターネット医学研究データセンター: ウェブサイト. <http://indice.umin.ac.jp/>

Summary

Principles of Clinical Research in Interventional Radiology

Miyuki Sone*, Shigeru Ehara*

Evidence-based medicine (EBM) has become a global paradigm in the past decade. EBM aims to gather, appraise, and apply scientific evidence to clinical decisions in daily clinical practice to provide better healthcare to patients. In the field of

interventional radiology (IR), a paucity of evidence and growing demand for more clinical trials are recognized. In this article, we outline the clinical research and clinical trials to establish evidence in IR based on the experience of the Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group.

*Department of Radiology, Iwate Medical University

月刊「画像診断」の好評連載を大幅加筆し別冊化!

画像診断別冊

マンモグラフィの あすなる教室

好評発売中

著 / 石山公一 (秋田大学医学部放射線科)・大貫幸二 (岩手県立中央病院乳腺外科)
佐志隆士 (秋田大学医学部放射線科)・角田博子 (聖路加国際病院放射線科)

●定価5,775円 (5%税込) ●B5判・260ページ・ISBN978-4-87962-357-7

2006年3月号から2007年2月号までの1年間にわたり、月刊画像診断に連載された内容を元に、マンモグラフィの撮影技術、症例呈示、乳腺の病理、乳癌検診などの項目を新に執筆して、教科書として使えるようまとめました。

☆主な目次

1章 マンモグラフィ読影の準備 / 2章 マンモグラフィ読影の実際 / 3章 乳腺病理入門 / 4章 症例検討 / 5章 乳癌検診の考え方 / 6章 乳癌診療の流れ / 7章 マンモグラフィ撮影の基礎



秀潤社

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3-5-1 興和一橋ビル別館
TEL: 03-5281-0551 (代表) 03-5281-0552 (営業部直通) FAX: 03-5281-0550
E-mail: info@shujunsha.co.jp URL: <http://www.shujunsha.co.jp/>



APR.2009

別刷

産科緊急止血のIVR

■ 6. 産科出血に対するIVR：日本IVR学会ガイドライン委員会の取り組み

岩手医科大学 放射線科, 聖マリアンナ医科大学 放射線科¹⁾
曾根美雪, 中島康雄¹⁾

日本IVR学会 産科出血ガイドライン作成委員 日本IVR学会ガイドライン委員
塩山靖和¹⁾, 鶴崎正勝²⁾, 平木隆夫³⁾, 金澤 右³⁾, 吉松美佐子⁴⁾, 加山英夫⁵⁾
柿田聡子⁶⁾, ウッドハムス玲子⁶⁾, 西巻 博⁶⁾, 興梶征典⁷⁾, 後藤靖雄⁸⁾, 成松芳明⁹⁾
獨協医科大学¹⁾, 国立がんセンター中央病院²⁾, 岡山大学³⁾, 聖マリアンナ医科大学⁴⁾
国際親善総合病院⁵⁾, 北里大学⁶⁾, 産業医科大学⁷⁾, 仙台社会保険病院⁸⁾, 川崎市立川崎病院⁹⁾

Department of Radiology, Iwate Medical University
Miyuki Sone
Department of Radiology, St. Marianna University
Yasuo Nakajima

Clinical Practice Guidelines Committee and Task Force for the Postpartum Hemorrhage
Yasukazu Shioyama¹⁾, Masakatsu Tsurusaki²⁾, Takao Hiraki³⁾, Susumu Kanazawa³⁾
Misako Yoshimatsu⁴⁾, Hideo Kayama⁵⁾, Satoko Kakita⁶⁾, Reiko Woodhams⁶⁾
Hiroshi Nishimaki⁶⁾, Yukunori Korogi⁷⁾, Yasuo Goto⁸⁾, Yoshiaki Narimatsu⁹⁾
Dokkyo Medical University¹⁾, National Cancer Center²⁾, Okayama University Medical School³⁾, St. Marianna University⁴⁾
International Goodwill Hospital⁵⁾, Kitasato University⁶⁾, University of Occupational and Environmental Health⁷⁾
Sendai Shakai Hoken Hospital⁸⁾, Kawasaki City Kawasaki Hospital⁹⁾

Abstract

Japanese Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guidelines : Development of Evidence-based Guidelines for Interventional Radiology in Postpartum Hemorrhage

In 2008, the Japanese Society of Interventional Radiology (JSIR) launched a project to develop the clinical practice guidelines in interventional radiology. Guidelines for blood access intervention, embolization for the bleeding caused by trauma, and interventional management of postpartum hemorrhage are currently under development. These guidelines will be written to provide the procedural recommendations to complement the preexisting disease-oriented guidelines. Evidence-based methodology will be used to construct the guidelines. This paper illustrates a summary of the early phase in developing guidelines for interventional radiology for postpartum hemorrhage.

はじめに

診療ガイドラインは、「医療者と患者が特定の臨床状況で適切な決断を下せるよう支援する目的で、体系的な方法に則って作成された文書」と定義されている¹⁾。医療は日々進歩しており、IVRの領域も例外ではない。多忙な日常臨床に追われながらも、安全かつ最良の医

療を提供する義務のある現場の医師たち、そしてそれによって安心して医療を受けられる患者の利益になるよう、日本IVR学会ではガイドラインの策定を開始した。まだ誕生したばかりの組織ではあるが、本稿では、現時点での取り組みを紹介させていただきたい。

日本IVR学会ガイドライン委員会について

日本IVR学会は、2008年にガイドライン委員会を組織し、10月に活動を開始した。IVRにおいてガイドラインが必要とされている分野は数多くあるが、最初の取り組みとして、透析シャントに対するIVR、外傷性出血に対するIVR、そして産科出血に対するIVRの3

Key words

- Obstetric hemorrhage
- Guidelines
- EBM

項目が選定された。IVR学会で作成するガイドラインの方向性は、実地臨床において、IVR医が手技を実施する上での指針を提供することとした。各疾患ないしは臓器の基幹学会で作成するガイドラインの内容を、IVR治療の実際を示すことで補完する“実践的ガイドライン”あるいは“手技のガイドライン”と位置付けられると考えられる。学会員のベネフィットとなることを主眼とするとともに、他科の医師がIVRを治療法の選択肢に入れる際、または実際に手技を行う場合にも参考にできることを目的としている。

ガイドラインの作成は、evidence-based medicine (EBM) に基づいた手法で行うこととし、可能な限り最

良のエビデンスを入手して作成する方針とした。もし良好なエビデンスがない場合は、現時点で明確になっていること、なっていないことを明示したうえで、推奨を示す予定である。もちろん、これらのガイドラインは、個々のIVR医の判断や手技を規制するわけではなく、一つの一般的なコンセンサスを示すものであり、最終的な臨床判断は医師の裁量権に委ねられる。

EBMに基づくガイドライン作成のステップ

診療ガイドラインは、従来、様々な方法で作成されてきたが、EBMの概念が普及した1990年代以降は「エビデンスに基づく診療ガイドライン」が主流になった。エビデンスに基づいたガイドラインの作成手順のフローチャートをFig.1に示す²⁾。ガイドラインの作成は、目的と対象を明確にした上で、クリニカル・クエスチョンを挙げることから始まる。クリニカル・クエスチョンは、眼前の患者にどのような診断や治療を行うのか、臨床現場の医療者が直面する疑問や問題点であり、ガイドラインの核をなすものである²⁾。続いて、個々のクリニカル・クエスチョンについて文献検索を行う。文献検索は、再現性を高めるために、使用した検索エンジン (MEDLINE や医学中央雑誌) と検索式、検索対象期間を明記する。検索式は、クリニカル・クエスチョンに含まれる、いわゆるPECO (Patient, Exposure, Control, Outcome) またはPICO (Patient, Intervention, Control, Outcome) からなることを原則とする。こうして検索された文献は、研究デザインや評価項目などの基準を設けて採用、不採用に分類し、採用された文献についてEBMの手法に則った批判的吟味を行う。その文献情報を研究デザインの観点から要約して、作成者のコメントを加えた資料 (アブストラクト・フォーム) を作成し、文献一覧表 (アブストラクト・テーブル) にまとめる。これらの作業によりエビデンスを整理した後、エビデンスの質の高さを表すレベル分類 (Table 1) を行う。これをもとに、クリニカル・クエスチョンに対する答えとなる推奨を決定することになる。推奨は、エビデンスのレベルだけに偏ることなく、エビデンスレベルのばらつきや、実臨床に適用できるかどうかを含めて、作成委員会により総合的に判断し、そのグレードが決定される (Table 2)。多忙な臨床医がガイドラインを利用する際には、推奨の内容を最も重視すると

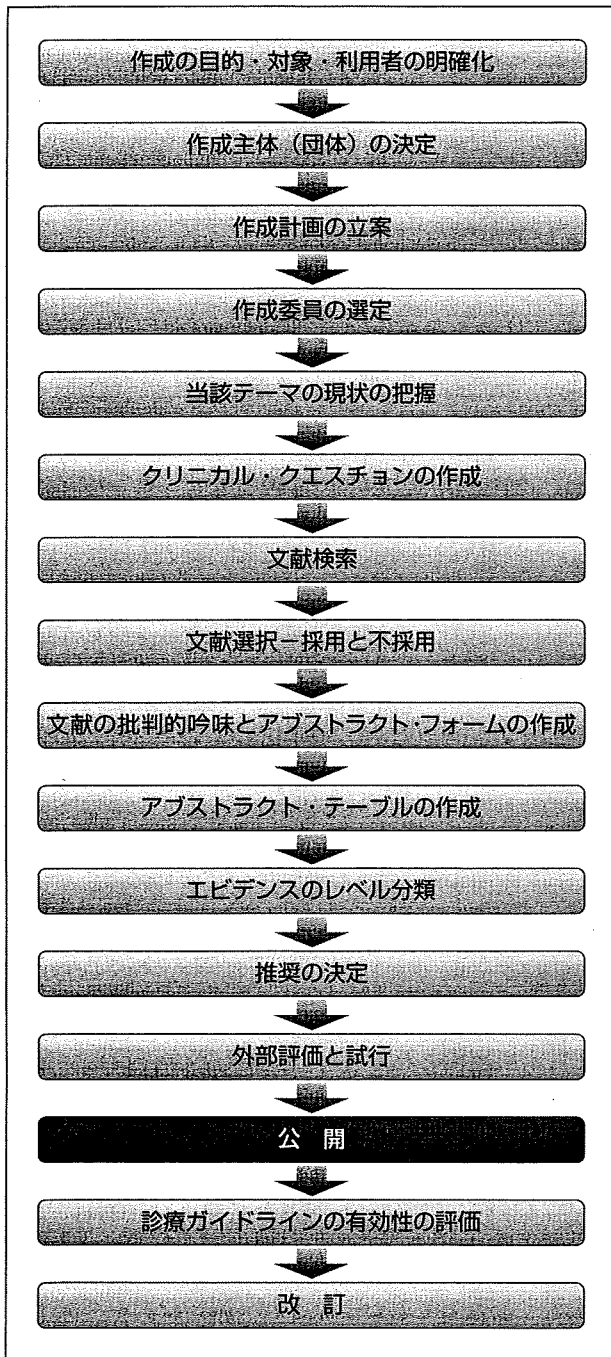


Fig.1 Development process of a practice guideline²⁾

Table 1 Levels of evidence²⁾

I	システマティック・レビュー / ランダム化比較試験のメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究 (コホート研究)
IVb	分析疫学的研究 (症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究 (症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

Table 2 Grades of recommendations²⁾

推奨 グレード	内容
A	強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり，行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが，行うよう勧められる。
C2	科学的根拠はなく，行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる。

Table 3 Decision making when evidence is unclear³⁾

1. 意志決定に患者の参加を促すこと
2. 害を最小にすること
3. 必要性が自明な場合にのみ，大きな変化を主張すること
4. 不要な「ラベリング」を避けること
5. 利益が不明確で高価な手技を避けること
6. 疾病負担が大きい状況に焦点を当てること
7. ハイリスクグループに特有なニーズに配慮すること

考えられ，ここで示される内容は重要であるが，実際には，エビデンスの数が少なく推奨の作成が困難な場合も十分あり得る。このようなエビデンス不足の状況においては，Table 3に挙げたような内容に留意し，委員会のコンセンサスを形成する必要があるとされている³⁾。そして最後に，第三者による外部評価と試行が行われ，ガイドラインが公開される。ガイドラインは公開して終了というわけではなく，日々変化するエビデンスを加味して，数年ごとに改訂が行われる。

産科出血におけるIVRのガイドラインの現況

産科出血に対するIVRは，1970年代より施行されており，成書にも記載されている^{4,5)}。しかし，この手技に焦点をあてたガイドラインは，国内外ともに認められない。産科医療のガイドラインとしては，国内では，日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会により「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」が公表されているが，現時点では産科出血に対するIVRの記載はみられない⁶⁾。一方，カナダの産婦人科学会では，IVRが施行可能な環境におけるオプションという“ただし書き”付きではあるが，緊急的な出血における局所コントロール法の選択肢として，IVRが位置づけられている (Fig.2)⁷⁾。また，英国では，産科と放射線科，IVRの3学会が共同で，“good practice guidance”として産科出血におけるIVRの役割を公表している。この中で，緊急の産科出血に対しては動脈塞栓術を早期に検討すること，ならびに癒着胎盤の手術前には動脈閉塞バルーン留置および塞栓術を検討することが推奨されている⁸⁾。米国IVR学会 (Society of Interventional Radiology) は，様々なIVRやその関連領域についての90を超えるガイドラインを公表しているが，産科出血に対するIVRのガイドラインはみられず，子宮動脈塞栓術 (UAE) の手技および報告様式のガイドラインがみられるのみである。これらより，産科出血に対す

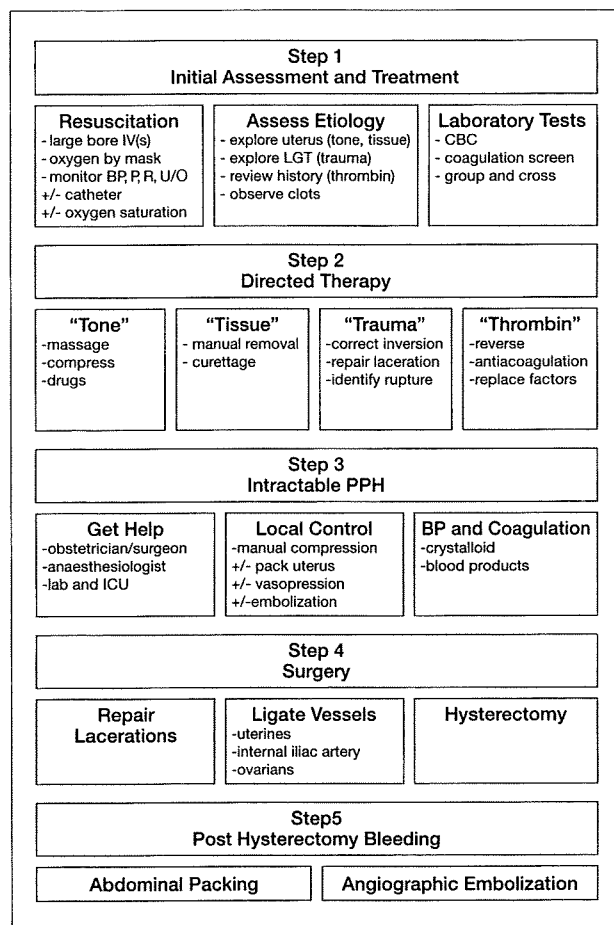


Fig.2 A stepwise approach to the management of postpartum hemorrhage (from the Society of Obstetricians and Gynaecologists in Canada (SGOC) clinical practice guidelines No.88 (7))

るIVRは，海外でも施行の程度と認識にばらつきがあることと，緊急かつ発生頻度が高くないという病態の特殊性のため，十分なエビデンスが得られていない現況が覗える。それでも，30年近くにわたってこのIVRが存続し，カナダや英国に見られるように産科医が治療法のオプションとして認めているという事実は，妊産婦死亡の大きな割合を占める産科出血の治療法として，IVRへの期待があらわれているといえる。

産科出血に対するガイドラインの作成状況と課題

日本IVR学会産科出血ガイドライン委員会は，2009年1月末に組織されたばかりであり，まだ策定作業の最初のクリニカル・クエスチョンの決定と文献検索を行っている段階である。クリニカル・クエスチョンは，緊急的な止血術と，癒着胎盤の手術前・手術時に施行する予防的・待機的な止血術に分けて作成を行った。クリニカル・クエスチョンの抽出の過程で，産科医，IVR医ともに施設によってIVRに対する認識や施行数が大きく異なることが予想され，施行状況を把握するためにアンケート調査を行うこととした。アンケートは，産科出血の患者が搬送される可能性の高い，総

合周産期母子医療センター（全国75施設）を対象とし、IVR医、産科医に別々の質問票を送付するべく準備を行っている。結果はガイドライン本文には含まれないが、産科医およびIVR医に向けた参考資料として、ガイドラインの付表の形で公表する予定である。

おわりに

日本IVR学会でのガイドライン策定は、まだ緒についたばかりであるが、その取り組みを紹介した。臨床現場の第一線を担うIVR医の立場に立ったガイドラインとなるよう、委員一同、鋭意作成を進めていく所存である。

【文献】

- 1) 福井次矢，丹後俊郎：診療ガイドラインの作成の手順 ver. 4.3., 2001. (<http://www.niph.go.jp/glg1-4.3rev.htm>.)
- 2) 福井次矢，吉田雅博，山口直人：Minds診療ガイドライン作成の手引き 2007. 金原出版，東京，2007.
- 3) 中山健夫：EBMを用いた診療ガイドライン 作成・活用ガイド. 金原出版，東京，2004.
- 4) Spies JB, Pelage J-P : Uterine artery embolization and gynecologic embolotherapy. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- 5) MFICU (周産期医療) 連絡協議会：MFICU母体・胎児ICUマニュアル. メディカ出版，吹田，2008.
- 6) 産婦人科診療ガイドライン—産科編：日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会編. 日本産科婦人科学会事務局，東京，2008.
- 7) Schuurmans N, MacKinnon C, Lane C, et al : SOGC Clinical practice guidelines No. 88 : prevention and management of postpartum haemorrhage. 2000. (<http://www.sogc.org/guidelines/public/88E-CPG-April2000.pdf>.)
- 8) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) : The role of emergency and elective interventional radiology in postpartum haemorrhage. 2007. (<http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/role-emergency-and-elective-interventional-radiology-postpartum-haem>.)

IVRのエビデンスを創るための研究デザイン

曾根 美雪¹⁾、江原 茂¹⁾、荒井 保明²⁾、小林 健³⁾

¹⁾ 岩手医科大学 放射線科

²⁾ 国立がんセンター中央病院 放射線診断部

³⁾ 石川県立中央病院 放射線診断科

Study designs of clinical trials to establish the evidences of interventional radiology

Miyuki Sone¹⁾, Shigeru Ehara¹⁾, Yasuaki Arai²⁾, Takeshi Kobayashi³⁾

¹⁾ Department of Radiology, Iwate Medical University

²⁾ Division of Diagnostic Radiology, National Cancer Center

³⁾ Department of Diagnostic Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

特集 EBMの実践と画像診断・IVR研究のストラテジーII

総説

IVRのエビデンスを創るための研究デザイン

曾根 美雪¹⁾、江原 茂¹⁾、荒井 保明²⁾、小林 健³⁾

¹⁾ 岩手医科大学 放射線科

²⁾ 国立がんセンター中央病院 放射線診断部

³⁾ 石川県立中央病院 放射線診断科

Study designs of clinical trials to establish the evidences of interventional radiology

Miyuki Sone¹⁾, Shigeru Ehara¹⁾, Yasuaki Arai²⁾, Takeshi Kobayashi³⁾

¹⁾ Department of Radiology, Iwate Medical University

²⁾ Division of Diagnostic Radiology, National Cancer Center

³⁾ Department of Diagnostic Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

抄録

IVRが標準的治療として広く認知され活用されるためには、“相”(phase)の概念に則った段階的な臨床試験による科学的な評価を行い、IVR以外の医師でも容易に納得できる明確なエビデンスを示す必要がある。薬物の臨床試験手法に倣って臨床試験を遂行するとともに、既存の研究手法ではカバーできないIVRに特有の問題点を明らかにして、これに対応する手法を確立することが、IVR医に求められている。

Abstract

To establish a standard treatment in interventional radiology, adequately high-level evidence established by the scientifically robust clinical trials are mandatory. Interventional radiologists play an important role not only in accomplishing clinical trials with existing methodology, but also in developing a new methodology corresponding to the characteristics of interventional procedures.

Key words | Clinical trial, randomized controlled trial, interventional radiology

はじめに

医療がEBM (evidence-based medicine) の時代に突入してから、すでに約20年が経過しようとしている。しかしEBMに則ったIVRを実践しようとするればする程、IVRのエビデンス不足に悩まされる

のが現状である。他方、エビデンスを創る機運も高まっており、IVRの臨床試験の施行数は増加しているものの、その内容は必ずしも十分とは言えない。臨床試験の推進には様々な障壁が存在するが、IVRの臨床試験デザインが確立しておらず、前例が少な

別刷請求先：〒020-8505 盛岡市内丸19-1

岩手医科大学放射線医学講座 曾根 美雪

TEL：019-651-5111 (内線3660) FAX：019-651-7071 E-mail：msone@athena.ocn.ne.jp

いこともその一因と思われる。本稿では、IVRの臨床研究、とくに臨床試験の研究デザインについて、現状と方法論について述べる。

1. IVRにおける臨床研究の種類と現状

臨床研究は、目的によって、臨床試験、予後因子研究、疫学研究、妥当性研究に大別される。IVRは、その手技のほとんどが治療であり、治療法の開発に用いられる臨床試験、特にランダム化比較試験が中心となるべき領域である。臨床試験においては、研究実施前に研究計画書（プロトコル）を作成し、これに則って前向きに治療およびその評価が行われる。しかし、実際のIVRの研究は、現時点では、後向きの観察研究が多数を占める。表1に、2008年にJournal of Vascular and Interventional Radiology (JVIR) に掲載された論文のうち、臨床研究として採択された掲載論文の研究デザインの内訳を示す¹⁾。136の論文中、前向き研究が29%、後向きが67%で、最も多い研究デザインは後向きのケース・シリーズ (63%) であった。ランダム化比較試験は、わずかに8論文 (6%) で、JVIRがIVRのメジャーな雑誌であることを考えると、IVRの臨床研究において臨床試験は市民権を得ておらず、その現況に国際格差はないといえる。もっとも、これらの後向きケース・シリーズの論文は、われわれIVRの臨床医にとって参考になる内容で、有害事象の頻度や種類、手技の写真など、貴重な情報が含まれて

いる。また、IVRが対象とする病態は多岐にわたり、緊急や全身状態の悪い患者が対象であることも多いため、全てのIVRについてランダム化比較試験を行うのは難しく、後向きの研究が多くなるのが止むを得ない部分もある。しかし、evidence-based medicine (EBM) の観点から見れば、どんなに努力をしても後向きの研究には多数のバイアスが混入するため、“エビデンス・レベルの低い” 研究に分類されてしまうことも、また事実である。研究の理想は、臨床的な疑問に対してできるだけ真実に近い答えを得ることであるが、臨床研究においてはさまざまなバイアスが存在するため、EBMではバイアスを少なくする研究デザインがエビデンス・レベルが高いとされている²⁾ (表2)。われわれは、臨床医であると同時に科学者であり、眼前の患者に最良の医療を提供するためには、診療と同時に、エビデンス・レベルの高い研究を行う姿勢も堅持すべきであろう。さらに、治療法の選択肢にIVRを加えるかどうかは、他領域の専門医が決定する場合が多く、IVR以外の分野の専門家にも受け入れられるような明確なエビデンスの提示を心がける必要がある。

2. 臨床試験における“相”(phase)の概念

治療法開発における各段階のことを“相”とよび、I-IV相からなる。一般に、第I相試験では安全性のスクリーニング、第II相試験では有効性のスクリーニングを行い、第III相試験にすすめる治療法を選別

表1. 2008年にJVIR*に掲載された臨床研究のデザイン (n=136)

研究デザイン	論文数	%
前向き	39	29
ランダム化比較試験	8	6
非ランダム化比較試験	3	2
第II相試験、第I/II相試験	2	2
レジストリー研究	1	1
観察研究	7	5
その他	18	13
後向き	91	67
ケース・シリーズ研究	86	63
コホート研究	2	2
横断研究	3	2
メタ・アナリシス	6	4

*JVIR: Journal of Vascular and Interventional Radiology

表2. エビデンスのレベル²⁾

I a	複数のランダム化比較試験のメタ分析による
I b	少なくとも1つのランダム化比較試験による
II a	少なくとも1つの非ランダム化比較試験による
II b	少なくとも1つの他の準実験的研究による
III	コホート研究や症例対照研究、横断研究などの分析疫学的研究による
IV	症例報告やケース・シリーズなどの記述研究による
V	患者データに基づかない、専門委員会の報告や権威者の意見による

する。第Ⅲ相では、第Ⅰ相、第Ⅱ相試験で有望とされた新しい治療法を、既存の標準的治療と比較し、“勝った”治療法が、“標準的治療”となる。第Ⅳ相試験は、新しい治療法の長期の安全性と有効性を評価する。

臨床試験における“相”の概念は、薬物治療において確立し、研究手法が洗練されてきた。IVRでは手法が重要な要素であり、薬物治療と同じ研究手法をそのまま適用することは困難であるが、歴史があり現在も研究の中心をなすこれらの手法を理解し、できるだけ近づけることが望ましい。

3. 臨床試験のデザインの基本

臨床試験のデザインにおける主要な基本原則を下記に示す³⁾。

- ・ 目的を明確に記述すること。
- ・ 適格条件、治療内容、エンドポイントを特定すること。
- ・ 検出すべき差の大きさもしくは推定の精度を決定すること。
- ・ (ランダム化比較試験の場合) 治療法の割り付けをどのように実施するかを特定すること。
- ・ サンプルサイズの計算に用いる、分布の仮定やエラーの確率を決定すること。

以下に、研究デザインの基本構成要素と、その注意点について述べる。

(1) 仮説と目的の設定

日常臨床から湧き起こる臨床的疑問をもとに、研究における仮説および目的を設定する。文献検索を行い、同様の先行研究があるかどうか、またその結果やエビデンス・レベルを考慮して、研究施行の可否を決定する。仮説は、臨床医の視点から重要と思われる疑問に対して、明確な答えが得られるように設定する。さらに、得られる結果を次のステップでどのように活用するのかを想定しておく必要がある、それにより試験デザインの方向性が決まる。第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験においては、第Ⅲ相試験に進めるに値する治療法を選別することが目的となる。第Ⅲ相試験では、新しい治療法が既存の標準的治療と比べて優れており新たな標準的治療法となる

ことを証明するか、新治療が既存の標準的治療と同程度の有効性をもつことを証明することが目的となる。臨床研究のゴールは、日常臨床における判断の根拠となるエビデンスを創ることであり、仮説の設定においても臨床医の視点が欠かせない。また、研究を実施するのも多忙な臨床医自身であり、研究の実行可能性も考慮する必要がある。よい研究テーマの条件として、Hulleyらが提唱するFINER基準を表3に示す⁴⁾。

仮説は、帰無仮説 (null hypothesis) あるいは対立仮説 (alternative hypothesis) の形で記述される。帰無仮説とは、新治療と対照となる標準治療のアウトカムに差がないとするもので、対立仮説は、逆にこれらに差があるとするものである。通常、臨床試験では帰無仮説を仮説として採用し、これが否定される (棄却される) ことにより対立仮説を証明する形をとる。

(2) エンドポイント

エンドポイントは、治療によるアウトカムを評価するための指標で、患者の利益ないしは不利益を測る物差しである。仮説をもとに複数のエンドポイントを設定するが、その中で最も重要な項目 (通常一つ) を主要評価項目 (primary endpoint) とし、その他の項目を副次評価項目 (secondary endpoint) とする。エンドポイントには、真のエンドポイントと代替エンドポイントがあり、真のエンドポイントは、患者が自覚でき、臨床的に意味のあるエンドポ

表3. よい研究テーマが満たすべきFINER基準⁴⁾

Feasible (実施可能性)	対象者数が適切である 研究を実行できる専門性を有している かかる時間や費用が適切である 複雑すぎない
Interesting (真の興味)	研究者自身が真の興味を有する
Novel (新規性)	過去の知見を確認もしくは否定する 過去の知見を発展させる 新しい知見を加える
Ethical (倫理性)	
Relevant (必要性)	科学の進歩に貢献する 臨床医学や保険政策に貢献する 将来の研究の発展に貢献する

イントで、6Ds:Death (死亡)、Disease (疾病)、Discomfort (不快)、Disability (機能障害)、Dissatisfaction (不満)、Destitution (貧窮) で表わされることがある²⁾。

第I相試験では、通常、毒性(安全性)がエンドポイントとして用いられ、第II相試験では、真のエンドポイントの代りとなる代替エンドポイント(surrogate endpoint) (例：抗がん剤の試験で、画像で腫瘍の縮小程度を測定し算出する奏効率) が用いられることが多い。代替エンドポイントは、真のエンドポイントの評価には多くの患者数と長い研究期間を要することから、妥当性を担保しながらも、できるだけ短い期間で効率よく第III相試験に進める価値のある治療法かどうかを決定するために用いられる。第III相試験においては、真のエンドポイントを用いる。

(3) 患者選択規準

適格条件(組み入れ条件、inclusion criteria)と除外条件(exclusion criteria)により、どのような患者を対象に研究を行うかを示す。適格条件は、研究の結果そのIVRが標準的治療となる場合に、最も利益を受ける対象集団を想定して決定する。除外条件は、その臨床試験に好ましくない影響を及ぼすことが予測される症例を除外するための条件として決定する。このため、除外条件は、その治療法が標準的治療となった場合に必ずしも適応外とされる条件ではない。すなわち、臨床試験に

おける症例選択規準は、研究内容の明確化と実行性とともに、研究結果の日常診療への外挿における「一般化可能性」を十分に考慮して決定される必要がある。

(4) 治療内容

IVRの方法や用いるデバイス、薬剤を、再現性、一般化可能性を考慮しながら決定する。IVRでは、手技が大きな比重をもつため、使用する機材や機器、あるいは術者の経験や巧拙などのばらつきが結果に影響を及ぼす。このため、特に多施設共同試験においては、計画段階で手技を最適化する必要がある。“できるだけ安全に、できるだけ効果の高いIVRを行う”という原則に基づいて、無視できない手技のばらつきはコンセンサスを得て標準化する一方、個々のIVR医の裁量にまかせて良い部分は自由度をもたせるなど、バランスのとれた標準化を行うことが重要である。

(5) 測定方法

エンドポイントの測定方法および規準の例を表4に示す。IVRの特殊性、新規性のため、研究独自の基準を用いざるを得ない場合もあるが、可能な限り、妥当性が検証された測定方法を用いる。また、誰が測定するのか、いつ測定するのかといった細かい点も、バイアスに直結するため明確に規定する。測定に伴うバイアスを減少するための方法として、第三者による中央評価や、患者が記入するQOLスコアをIVR医に

表4. エンドポイントの測定方法および規準の例

エンドポイント	測定方法	規準
腫瘍縮小効果	CT、MRI	RECIST (*1)
頸動脈狭窄度	血管撮影、CT、MRI、超音波	NASCET (*2)
有害事象の頻度と種類	自覚症状、血液検査、その他	CTCAEv3.0 (*3) SIR (*4) classification
QOL	患者自身によるスコア記入	妥当性の検討されたスコア(例)を用いて群間、治療前後等を比較 例：EQ-5D (*5) SF-36 (*6) EORTC (*7) QLQ-C30

*1. RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

*2. NASCET : North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

*3. CTCAE : NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events

*4. SIR : Society of Interventional Radiology

*5. EQ-5D : EuroQoL

*6. SF-36 : Medical Outcomes Study 36-Item Short Form-36

*7. EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

ブラインドにする、等が例として挙げられる。

(6) 必要な症例数 (サンプルサイズ) の計算

サンプルサイズの計算は、研究デザインの中でも重要な要素である。最も大切なステップは、臨床的に重要な差を推定し、これを十分に検出できる症例数を設定することである。サンプルサイズ計算に必要な項目は、下記の4項目である。

A. 効果量 (effect size)

研究で証明しようとしている、治療のアウトカムの見積もりを効果量という。効果量は、主要エンドポイントについて、新治療および対照のアウトカムを先行研究の論文等から検索したデータをもとにして決定する。第Ⅲ相試験では、先行研究で得られている標準治療の効果量と新治療の効果量の差がどのくらいであれば、“臨床的に意味がある”とするかを決める。この差が小さいほど、必要症例数は多くなる。第Ⅱ相試験では、ここまでなら許容できるという下限の閾値となる効果量を設定する。

B. データの測定精度

結果のばらつきは、サンプルサイズに影響する。ばらつきが大きい=測定精度が低いほど、データの変動が大きくなり、新治療と対照の二群でのオーバーラップが増えるため、必要な症例数は増加することになる。測定精度の高い方法を用いることにより、サンプルサイズは減少する。

C. 第Ⅰ種の過誤 (type I error : α)

本当は治療の結果に差がないのに、差がある(偽陽性)としてしまう確率である。たとえば、「下大静脈フィルターが肺血栓塞栓症予防に与える影響をみる研究」を行うと仮定して、 $\alpha=0.05$ (5%)と設定すれば、“本当は下大静脈フィルターの有無による差がないのにあると判定してしまう確率”を、研究者が最大5%まで許容するということを意味する。 α は、小さいほどより判断が厳格であることになる⁴⁾。

D. 第Ⅱ種の過誤 (type II error : β)

本当は治療の結果に差があるのに、差がない(偽陰性)としてしまう確率で、 $(1-\beta)$ は研究の検出力(パワー)を表す。例として、「80歳以上の圧迫骨折患者に対して椎体形成術を施行すると疼痛スコア(VAS)が4以上低下するという研究」を0.90 (90%)の検出力で行うと仮定すると、同じ研究を10回行ったら9回は差がある(VASが有意に低下する)

という結果になることを意味する。すなわち、検出力は、母集団の中から対象となる集団を選んで研究を行う際に、研究者が臨床的に意味あると考える差を検出できる確率を表しており、 β が小さいほど検出力が高くなる。

α と β は研究者自身が設定する数字であり、偽陽性を避けることが重要と考えるなら α を小さく、偽陰性を避けることが重要なら β を小さくすればよいが、これらは互いにトレードオフの関係にあるため、同時に小さくすることはできない。また、 α 、 β を小さくすると必要症例数が増加し、研究の実行可能性に影響をおよぼす。通常、 α は0.05、 $(1-\beta)$ は0.80-0.90に設定されることが多い。

E. 片側検定と両側検定

片側検定は、IVRによるアウトカムが一方のみに向かうと仮定するもので、例えば腎血管性高血圧症の患者に対する腎動脈ステント留置術において、“ステントを留置すると、血圧は低くなるが高くなることはない”と考えての検定である。いっぽう、両側検定は、“ステントを留置すると、血圧は低くなることも高くなることもある”と考えての検定である。両側検定に比べて片側検定の方が、差が出やすくサンプルサイズは小さくなる⁵⁾が、統計学的有意差ありとの解析結果を受け入れてもらうためには両側検定が必要とされている²⁾。

サンプルサイズを見積もる具体的なプロセスは、下記である^{4,5)}。

- ① 仮説を設定する
- ② 仮説に含まれる予測因子(治療の有無等)とアウトカムの変数のタイプにより、適切な統計学的検定方法を選択する(表5)。

表5. サンプルサイズの推定に使用する単純な統計学的検定法^{4)*}

予測因子	アウトカム	
	二区分変数	連続変数
二区分変数	カイ二乗検定**	t検定
連続変数	t検定	相関係数

* カテゴリー変数や量一反応関係を検討する場合は、本表には合致しない

** カイ二乗検定は、常に両側。t検定の場合は、片側とするか両側とするかを決定する必要がある。