

厚生労働省科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

総合医療を主軸とした
臨床研究・治験推進モデルの形成と
臨床研究基盤整備に関する研究

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 新保 卓郎

平成23(2011)年5月

目次

総合医療を主軸とした臨床研究・治験推進モデルの形成と臨床研究基盤整備に関する研究 (新保卓郎)	2
{添付資料} MRC による臨床研究支援業務と支援を行った研究の概要	9
NCGM 国府台病院における臨床研究基盤の構築 (上村直美)	45
臨床研究レジストリの構築と病院コホート・プロジェクトに関する研究 (加藤規弘)	47
臨床研究レジストリーの作成と活用に関する研究 (木村昭夫)	49
臨床研究支援体制の整備に関わる研究 (溝上哲也、イ シーアン)	51
倫理審査機能の整備 (清水利夫、川崎敏克)	55
データ解析部門の整備に関わる研究(治験中核病院での CDISC 導入に関する検討) (石塚直樹)	71
臨床治験の実績向上に関する研究 (川崎敏克、菊池嘉)	73
研究成果の刊行に関する一覧表	75

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合・臨床研究基盤整備研究事業）

総括研究報告書

総合医療を主軸とした臨床研究・治験推進モデルの形成と臨床研究基盤整備に関する研究

研究代表者 新保卓郎 国立国際医療研究センター医療情報解析研究部長

研究要旨

国内の総合病院における臨床研究推進体制は、なお脆弱である。治験活性化の努力が行われてきたが、臨床医の参加はなお不十分といわれる。本研究では総合病院である国際医療研究センター(NCGM)で臨床研究の推進体制を整備し、治験への臨床医の参加を高めるモデルを構築する。主な活動は、1) 臨床研究レジストリーの構築、2) 若手の人材育成、3) 研究支援体制の強化、4) 倫理委員会、5) 治験推進の環境整備、などであった。レジストリーとして、国府台地区で新たな登録体制がスタートし、戸山地区では臨床研究データを登録しやすいシステム構築が模索された。救急現場で作られたスマートフォンによるシステムは利便性に優れていた。Data Warehouse(DWH)は病院情報システムから診療データの二次利用を可能とし有用性が示唆されたが、個人情報保護という観点から使用におけるルール作りが次年度の課題と考えられた。多くのセミナーなどが、研修医やレジデント、若手医師に対して実施された。トレーニングにより、医学文献の理解力が向上することが示された。支援体制として、研究に関するコンサルテーションとMRCによる支援体制の整備を行った。研究の準備、実施、解析や報告などすべての段階においてコンサルテーションの需要があることが判明した。また多施設共同研究の支援機能として、データセンターを23年度からNCGM内に開設予定であり、その準備を行った。倫理委員会の関連では臨床研究認定対象講習会を実施し、この受講による認定証の保持を申請の条件とした。また倫理委員会規定の改定などを行った。庶務の担当を治験管理室から臨床研究支援室に移行し、人員を配置して倫理指針などへの準拠が従来以上に確実となるようにした。治験環境の整備として出来高払い方式に変更し、新規受託件数は増加した。

研究組織

研究代表者

新保卓郎：国立国際医療研究センター医療情報解析研究部長

研究分担者

上村直実：国府台病院院長

加藤規弘：遺伝子診断治療開発研究部部長

木村昭夫：病院緊急部長

溝上哲也：国際保健医療研究部長

清水利夫：病院副院長

石塚直樹：医学統計学研究室長

川崎敏克：薬剤部治験主任

菊池嘉：エイズ治療・研究開発センター臨床研究開発部長、治験管理室長

（研究分担者の所属はすべて国立国際医療研究センター）

A. 研究目的

国内の総合病院における臨床研究推進体制は、一般になお脆弱である。一方、国内で治験活性化の努力が行われその体制は整備されてきたが、臨床医の参加はなお不十分といわれる。

本研究では総合病院である国際医療センター(NCGM)内で臨床研究の推進体制を整備し、治験への臨床医の参加を高めるモデルを構築する。国際医療センターは200名の研修医、後期研修医を擁する総合教育病院という特徴をもつ。本研究はこのような病院での臨床研究・治験を推進するモデルとなりうる。そして治験を最も厳密な臨床研究と位置づけ、治験参加が臨床研究に関するスキル向上となる機能に焦点をあてる。そして治験への臨床医の主体的参加を促し、活性化を図る。

平成19—21年度にかけ、臨床研究基盤整備推進事業の中で国際医療センターでは、臨床研究・治験センターを設置した。そして、臨床研究レジストリーの構築(病院コホート・プロジェクト)、若手の人材育成(臨床研究医と臨床研究コーディネーターMRCなど)、データ管理をはじめとする研究支援体制の強化、倫理的配慮・審査システムの確立、治験推進のための環境整備、などに焦点をあてた活動を開始した。

本研究は22年度から3年計画として始まるが、これらの活動を継承し発展させる。

B. 研究方法

1) 患者レジストリー整備(上村、加藤、木村、菊池、新保)

22年度から始まる本研究では、国府台病院でも新たに戸山病院と同様の体制を構築

した。また戸山病院でも従来の病院コホートは別に担当医による(正確な)病名登録システムの検討および共通問診票の作成を行った。救急外来など一部の診療科では、スマートフォン端末を利用した患者データ入力システムを構築し、登録の利便性向上を目指した。また病院情報システムと関連して新たに導入されるData Warehouse(DWH)を整備した。

2) 人材育成(溝上、石塚、新保)

本研究では研修医向けの6回からなるセミナー、後期研修医、若手医師を対象とし3ヶ月間、30—40回の講義・演習からなるカリキュラムを構築した。

3) 支援体制の整備(加藤、溝上、新保)

19—21年度では臨床研究相談ユニットを設置し、コンサルテーションを実施した。この中で、研究計画、実施、解析、発表・報告の各段階でのコンサルテーションの必要のあることが把握された。22年度ではコンサルテーション内容を整理し、問題点などを考察した。

またMedical research coordinator(MRC)による臨床研究支援体制を整備する。臨床医による臨床研究の発案から計画、実施、支援の流れをシステム化する。

4) 倫理委員会(清水、石塚、川崎)

倫理関連スタッフの増員を図り、事務管理能力を向上させることを目指した。また臨床研究を実施しようとする研究者に対する教育を実施するが、臨床研究の手法のみならず研究倫理に関する教育を充実させた。このため倫理審査の申請要件として臨床研究認定対象講習会の受講を義務化した。

5) 治験環境の整備(上村、菊池、川崎)

22年度より治験にかかわる費用を出来

高払い制として、治験依頼者が依頼しやすい体制を整える。結果として、治験受託数、契約金額、実施実績の向上することを目指した。

C. 研究結果

1) 患者レジストリー整備

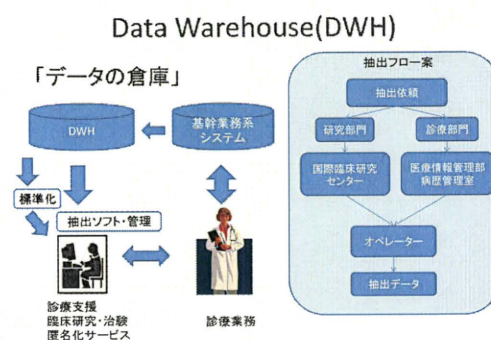
上村らは国府台病院で、全受診患者の登録を実施する体制を整備した。このために、国府台病院内で臨床研究支援室を構築し、担当医師や登録作業に従事する MRC を配置した。平成 22 年 11 月から患者登録を開始した。

加藤らは、担当医による（正確な）病名登録システムの検討および共通問診票の作成を行った。忙しい外来業務のなかで、医師が効率的かつ漏れなく病名登録を進められ、かつ多数の診療科の登録作業が並行して進められるように配慮した。このため、①予約患者の名前、ID 番号を予めシートに記載する、②主な病名を“カテゴリー”として設定する、③OCR シートを用いて、電子化作業を簡便化する、こととした。本年度は循環器内科で病名登録を実施したところ、約 3 ヶ月で 2631 名の登録をスムーズに行うことができた。また共通問診票を作成するため、従来使用されていた診療科別の問診票を比較し、共通項目の抽出作業を行った。

木村らは、救急という診療現場での患者データの入力を容易とするためのシステム開発を行った。Android をオペレーションシステムとして搭載しているスマートフォン端末 GalaxyTab(サムスン社製、NTT docomo 販売) に、データ入力がリアルタイムに行い易い入力画面を持つソフトウェア

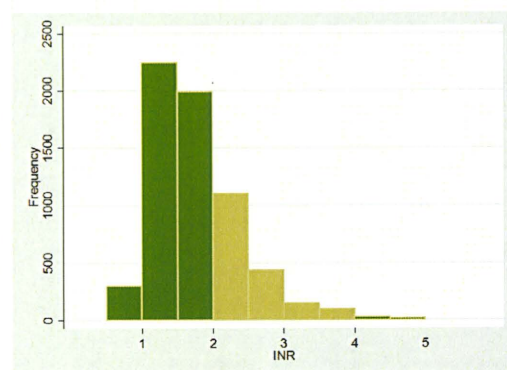
を開発し、搭載した。端末のデータは、Bluetooth 機能で救急外来に設置したノートパソコンに集められ、そこから暗号化した情報をインターネット経由にてサーバに集積することにした。入力システムでは、音声入力も正確に行なえた。データ入力を行う医師を対象として試用したところ、利便性が確認された。

菊池、新保らは Data Warehouse(DWH) の整備を行った。



図：DWH の概要

DWH により、一定の特徴や薬剤服用歴、検査結果を持つ患者集団のリストを短時間で作成することが可能になった。ワーファリン服用中の患者の INR 分布、リスク因子を多数持つ患者での LDL コレステロールのコントロール状況などが、容易に把握できることが示された。



図：ワーファリン服用患者の INR の分布

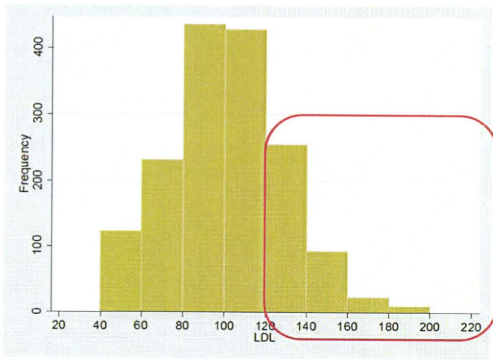


図2：3個以上の冠動脈危険因子を有する患者のLDL-C値の分布

また患者抽出などが、実際の研究のために利用可能かを試みた。糖尿病での下肢壊疽の患者集団のリストアップなどに用いて有効であることが示された。

今後DWHの使用が増えたとき、匿名化が適確に実施される必要がある。このため、匿名化ソフトを開発した。このソフトは、患者IDを暗号化IDに変換したうえでEXCEL CSVファイルを作成し、同时对応表ファイルを作成するものである。これにより容易かつ確実に連結可能匿名化が実施できるようになった。

ある。今後NCGM内でのDWHの使用ルールなどを整備する必要がある。

2) 人材育成

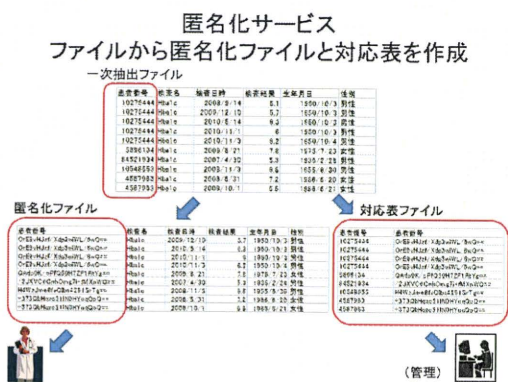
研修医に対しては1コースが6-7回の講義からなる臨床研究の入門的なセミナーを実施した。これとは別にレジデントや若手スタッフ向けの講義として、3か月間にわたり約30回の「臨床研究の基礎」コースを実施した。臨床研究の基礎コースは夏季と秋季に実施し、参加者合計は夏季216名、秋季139名であった。このような3か月間のトレーニングに参加した医師では、医学文献や医学文献に記載されている統計学的事項の理解力が向上することが示された。

その他のセミナーとして、統計ソフトであるSTATAの講習会7回、SPSSによる因子分析の講習会などを実施した。

3) 支援体制の整備

臨床研究相談ユニットは、溝上、小早川、新保らをはじめ疫学統計・医療情報を専門とする5名の相談員が対応した。今年度は計107件の相談が寄せられた。2回目以降の継続相談が約4割を占め、ほとんどの相談は窓口を経由せず相談員に直接申し込まれた。相談内容は研究計画に関することとデータ解析に関わることに大別され、頻度の高い案件は講習会のテーマやテキストに盛り込むなど、他の研修プログラムに反映させた。相談をきっかけにセンター内の共同研究に発展した例や、支援室との連携を図った例もあった。

支援室ではMRC4・5名が実際の支援活動を行った。支援業務の内容としては、登録患者スクリーニング、同意取得補助、診療録からのデータ抽出、データ入力、採血補助などであった。22年度の支援対象となっ



図：想定している匿名化システム

しかしながらDWHの使用において、個人情報セキュリティ一面ではなお課題が

た研究は以下のようであった。

- 1.術前の抗血栓薬一時中止に関するリスク調査研究（青山ら）
- 2.抗血栓療法に関する前向きコホート研究（福田ら）
- 3.糖尿病性足潰瘍の発症因子及び予防・治療に関する研究（四津ら）
- 4.ステロイド使用患者における消化管感染症の臨床研究（永田ら）
- 5.国立国際医療研究センター病院における臨床研究特に「病院コホート・プロジェクト」推進に関する基盤整備研究（加藤ら）
- 6.結核治療中の肝障害と抗結核薬の薬物動態の関連および肝障害の適正治療に関する研究（森野ら）

またJCRACデータセンターは23年度から NCGM 内に移行される予定であり、移行の準備を行った。

MRC による支援業務の内容や、研究の概要は添付資料に記した（9 ページ～44 ページ）。またこれに基づいた広報用の資料を作成し、MRC による支援業務の認知度を高め、普及を図ることとした。

4) 倫理委員会

戸山地区で 4 回、国府台地区で 4 回の臨床研究認定対象講習会を実施した。受講者延べ人数は戸山地区で 573 名、国府台地区で 285 名であり、これと e-learning 受講に基づいて認定証を発行した。

臨床研究の倫理指針の適合性調査により、不十分な点を指摘されたことを受け、倫理委員会の規約が改定され、運用体制が再構築された。規約の改定で明記されたのは、倫理委員会の委員の教育の実施、定期的な点検の実施などである。また臨床研究の標準業務手順、有害事象の報告様式などの書

式が整備された。また従来、倫理委員会の庶務は治験管理室で実施されていたが、国際臨床研究センター内の臨床研究支援室が庶務を担当することとなり、新たに臨床研究支援室長が配置された。

5) 治験環境の整備（上村、川崎）

本年度より、出来高払い方式に変更となった。これは製薬企業などからは好評を得ている。これに伴い新規受託件数が 10 件から 14 件と増加した。

D. 考察

22 年度の研究班活動として、患者レジストリー構築、人材育成、支援体制、倫理委員会や治験環境整備などを行い、臨床研究の基盤を構築した。

患者レジストリーでは、国府台地区で、新たな登録体制がスタートし、戸山地区では診療現場での臨床研究データを登録しやすいシステム構築が模索された。救急現場で作られたスマートフォンによるシステムは利便性に優れたものであり、このようなシステムが患者登録を容易にすることが期待された。

DWH は病院情報システムからの臨床研究目的での診療データの二次利用を可能とするものである。有用性が示唆されたが、個人情報保護という観点から使用におけるルール作りが次年度以降の課題と考えられた。

人材育成のために多くの講義・演習・セミナーが、研修医やレジデント、若手医師に対して実施された。3 か月間のトレーニングにより、医学文献の理解力が向上することが示された。臨床研究に関するスキルを研修する機会の需要は、国内で高いよう

にみえる。このような研修システムを外部に公開していくことが次年度以降の課題と考えられた。また NCGM の若手医師による研究論文数の増加を、このような人材育成活動の成果の一つの目安としたい。

支援体制として、研究に関するコンサルテーションと MRC による支援を考慮し、そのための体制の整備を行った。コンサルテーションでは、研究のデザイン、準備、実施、解析や報告などすべての段階においてコンサルテーションの需要があることが判明した。また研究を遂行するためには、臨床医のみでは研究組織として不十分である。CRC は臨床医の支援を行うが、治験のみを対象としている。MRC による臨床研究の支援は、臨床医の研究遂行を容易にすることが期待された。また MRC の研究参加は、臨床医にとって研究実施におけるチーム作業の有用性を理解できる機会とも考えられた。

また多施設共同研究の支援機能として、データセンターを 23 年度から NCGM 内に開設予定であり、その準備を行った。このようなデータセンターにより、他施設共同研究の運営やデータマネジメントなどの実務的な課題に関する問題解決能力を NCGM 内に蓄積することができると考えられた。

倫理委員会については、臨床研究認定対象講習会を実施し、この受講による認定証の保持を申請のための条件とした。このため、多くの職員が受講した。また規定の改定などを行った。従来の治験管理室から臨床研究支援室に庶務を移行し、人員を配置して臨床研究の倫理指針などへの準拠が確実に実施できるようにした。

E. 結論

臨床研究の基盤を発展的に整備した。次年度以降、教育的活動の外部への公開や、多施設共同研究体制の構築をめざす。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Niikura R, Nagata N, Yamada A, Shimbo T, Uemura N. Recurrence of colonic diverticular bleeding and associated risk factors. *Colorectal Dis* (in press)

2) Nagata N, Kobayakawa M, Shimbo T, Hoshimoto K, Yada T, Gotoda T, Akiyama J, Oka S, Uemura N. Diagnostic value of antigenemia assay for cytomegalovirus gastrointestinal disease in immunocompromised patients. *World J Gastroenterol.* 2011;17(9):1185-91.

3) Goto M, Yamamoto-Honda R, Shimbo T, Goto A, Terauchi Y, Kanazawa Y, Noda M. Correlation between baseline serum 1,5-anhydroglucitol levels and 2-hour post-challenge glucose levels during oral glucose tolerance tests. *Endocr J.* 2011;58(1):13-7.

4) Katagiri D, Hagiwara S, Minami E, Katsuma A, Masumoto S, Hoshino T, Inoue T, Shibata M, Tada M, Nakamura T, Shimbo T, Hinoshita F. Factors associated with recovery of renal function in patients with multiple myeloma who

were treated with hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(1):c28-32.

床研究コース「メタ分析、simulation で学ぶ統計」、平成 23 年 3 月 4 日、東京

2. 学会発表

- 1) 第 3 回日本医療教授システム学会、特別講演「臨床研究をどのように促進するか」平成 23 年 3 月 4 日、東京
- 2) 第 3 回日本医療教授システム学会、臨

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

臨床研究支援室 MRC の支援業務内容

		業務の詳細
1	臨床研究実施における準備	<ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床研究責任医師によるプレゼンテーション 2) オフ・オン・ミーティング (臨床研究責任医師、支援チームとの連絡・調整) 3) 先進医療/高度医療の中核手続き 4) 臨床研究に係る各参加部門との連絡 5) 試料等の採取輸送の手続き
2	倫理委員会	<ol style="list-style-type: none"> 1) 院内倫理委員会との連絡・調整
3	インフォームドコンセント	<ol style="list-style-type: none"> 1) 説明文書・同意書の立案・作成への協力 2) 患者への臨床研究内容の随時説明 3) 同意書への署名取得への支援 4) 被験者への同意書の手渡し 5) 同意書の電子カルテへのスキャンおよび保存 6) 症例登録
4	被験者(患者・家族)の相談業務	<ol style="list-style-type: none"> 1) 被験者からの相談 2) 被験者対象の法務調査
3	臨床研究の実施	<ol style="list-style-type: none"> 1) 患者のリクルート 2) 患者のスクリーニング 3) 研究データベース構築 4) 臨床研究有識者への問い合わせ 5) UMAN インターネット国際研究データセンター (INDIC) への申請 (研究登録・症例登録/割り付けシステム構築の支援) 6) 臨床研究スケジュールの管理 7) 多施設入城臨床研究への取り組み
6	各種臨床検査など	<ol style="list-style-type: none"> 1) 各種臨床検査への対応 2) 外に検査利用時の手続き 3) 研究参加者の採血 4) カルテ等からの臨床研究データの収集と管理 5) 症例報告書へのデータ記入及び保管 6) データベースへの入力 7) 臨床検査異常値に対する連絡・調整 8) 機器、備品等の管理
7	有害事象調査	<ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床研究責任医師への報告 2) 被験者から聞き取りおよび記録 3) 薬化院、薬剤との因果関係などを臨床責任医師などに連絡 4) 臨床責任医師本人からの指示の遂行 5) 記録調査 6) 有害事象の記録

支援業務を行った研究一覧

研究者	研究名	支援内容
福田 尚司 (心臓血管外科)	リンパ浮腫治療における break through を目指して (BITOLE)	<ul style="list-style-type: none"> ・ インフォームドコンセントの補助 ・ 面談インタビュー方式による情報収集 ・ カルテからの情報収集 (臨床検査値、併用薬等) ・ UMIN インターネット医学研究データセンター (INDICE) への症例登録/割り付け ・ 研究スケジュール管理 ・ 各 Visit における診察、検査時の患者サポート ・ UMIN 研究登録、症例登録/割り付けシステム (INDICE) 構築の支援
福田 尚司 (心臓血管外科)	抗血栓療法に関する前向きコホート研究 (PCAT)	<ul style="list-style-type: none"> ・ インフォームドコンセントの補助 ・ 面談インタビュー方式による情報収集 (症例登録時、1年後及び2年後追跡調査時) ・ 使潜血検査キットの配布 (症例登録時、1年後及び2年後追跡調査時) ・ 外注検査利用時の手続き ・ カルテからの情報収集 (臨床検査値、併用薬等) ・ 研究スケジュール管理 ・ データベース構築 ・ CRF 立案・作成の支援
加藤 規弘 (遺伝子診断治療開発研究部)	病院コホート・プロジェクト」推進に関する基盤整備研究 (※課題名後で修正)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 循環器科受診者リストの作成 ・ 循環器科受診全患者における病名調査 ・ OCR を利用した研究データ管理
永田 尚義 (消化器内科)	ステロイド使用患者における消化管日和見感染症の臨床研究	<ul style="list-style-type: none"> ・ 膠原病科外来における、ステロイド投与患者のリストアップ ・ 膠原病科外来から消化器科外来までの患者誘導 ・ 臨床情報や患者情報の調査票記入 ・ OCR による研究データ管理
四津 里英 (皮膚科)	糖尿病性足潰瘍の発症因子及び予防・治療に関する研究 (TASK)	<ul style="list-style-type: none"> ・ インフォームドコンセントの補助 ・ 基礎データ収集 (同意取得時の問診・身体所見、カルテからの情報収集など) ・ 臨床データ等のデータベースへの入力 ・ CRF 記入・管理 ・ 検査予約
森野 英里子 (呼吸器内科)	結核治療中の肝障害と抗結核薬の薬物動態の関連および肝障害の適正治療に関する研究	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究実施担当者と共に研究対象患者 (入院及び外来) の研究採血を支援 ・ 検体処理 (分注、遠心分離) の補助

研究者	研究名	支援内容
青山 千賀子 (麻酔科)	術前の抗血栓薬一時中止に関するリスク調査研究	<ul style="list-style-type: none"> 手術台帳より作成した(研究実施医師が担当)リストに基づく、外来・入院カルテの出納管理 カルテからのデータ抽出 臨床データのデータベースへの入力
上村 直実 (消化器内科)	本邦における低用量アスピリンによる上部消化管合併症に関する調査研究『心筋梗塞、脳梗塞などの動脈血栓性疾患を対象として』(MAGIC)	<ul style="list-style-type: none"> 被験者のリクルート インフォームドコンセント 症例登録 インタビューによる調査 消化器科受診案内(内視鏡および臨床検査予約) スケジュール管理 診療録からの情報収集(臨床検査値、併用薬等) CRF作成 Web入力
小林 信之 (呼吸器内科)	成人気管支喘息患者のコントロール状況に関する臨床疫学研究	<ul style="list-style-type: none"> 研究参加者へのアンケート実施における支援 データシートへの記入補助
加藤 規弘 (遺伝子診断治療開発研究部)	体質に基づく明日の医療実現プロジェクト	<ul style="list-style-type: none"> インフォームドコンセントの補助 面談インタビュー方式による生活習慣病等に関する調査及び身体計測 カルテからの情報収集(臨床検査値、併用薬等) 臨床データ等のデータベースへの入力・管理 生体試料(血液尿)の管理及びDNA抽出の分注作業 ニュースレター発行(トピックス、進捗情報等) アンケート送付による登録1年後調査(受診状況イベント・転帰等)
日ノ下 文彦 (腎臓内科)	新しい腎機能指標を用いた慢性腎臓病(CKD)の臨床的評価	<p>※「体質に基づく明日の医療実現プロジェクト」研究データの二次利用</p> <ul style="list-style-type: none"> 上記研究全登録患者における登録1ヶ月前及び登録1年後の臨床データ(必須項目)の抽出 カルテからの情報収集 臨床データ等のデータベースへの入力

支援を行った研究の概要を次ページ以降に記載

抗血栓療法に関する前向きコホート研究

研究の体制

研究実施担当者	福田尚司	病院	心臓血管外科医長
研究責任者	福田尚司	病院	心臓血管外科医長
研究協力者 1	保坂 茂	病院	心臓血管外科医長
研究協力者 2	小早川雅男	病院	消化器科医師
研究協力者 3	原 久男	病院	循環器科医長
研究協力者 4	原 徹男	病院	脳神経外科医長
研究協力者 5	竹内壮介	病院	神経内科医長
研究協力者 6	新保卓郎	研究所	医療情報解析研究部部長
研究協力者 7	溝上哲也	研究所	国際保健医療研究部部長

1. 研究の背景・意義

抗血栓療法に対する日本人の出血性合併症発症率を前向きコホートとして調査する

背景 アスピリン、ワーファリンに代表される抗血栓療法は主に心臓、脳あるいは下肢における虚血性疾患、心臓弁膜症および不整脈に対する治療として確立されている。この抗血栓療法と呼ばれる治療法の、効果（血栓性イベントの抑制効果など）、合併症（出血や胃粘膜障害など）およびその予防法を日本人のデータとして調査する。また、合併症のため、抗血栓薬剤の中断を行った場合の、虚血有害事象発生の頻度についても検討する。対象は当院において抗血栓療法をおける全ての患者とし、研究形式は患者登録制による前向きコホートとする。

意義 アスピリンによる抗血小板療法に限った場合でも、2009年時点、日本で600万人の患者が内服治療を受け、その数は年々増加傾向を示している。欧米では患者登録制による前向きコホート研究により、アスピリンやワーファリンの効果、合併症についてのデータが存在する。しかし、最近、当院で私達が行った小規模研究の結果は、欧米人のそれと大きな差を認めた。日本においては、多くの患者が存在するにもかかわらず、日本人のデータは少なく、抗血栓療法の合併症を主要評価項目としてデザインされた、エビデンスとするにふさわしいものは皆無である。このため、日本人における抗血栓療法の効果、合併症、その予防法、そして治療中断によって引き起こされる虚血有害事象を評価するためにデザインされた今研究により、それぞれの詳細について明らかにする必要がある。

2. 研究の目的・目標

日本人のエビデンスによる抗血栓療法のガイドライン作成への提言

抗血栓療法に関する効果および合併所を評価するためにデザインされた、日本人を対象とする本研究により、人種差を考慮した、日本人に対する抗血栓療法のガイドラインへ提言が可能である。

3. 研究の方法

対象者の選択法：国立国際医療研究センターにおいて抗血栓療法を受けている日本人成人患者。

対象者の人数（目標数）：2009年から既に研究は開始されており目標患者数は3000名とする。

研究デザイン：（1）観察研究（前向き）、（2）単施設

評価項目：主要評価項目は抗血栓療法中の加療を要する虚血性合併症（脳梗塞、心筋梗塞、四肢梗塞）、抗血栓療法による加療を要する合併症（出血、消化管潰瘍）とする。また、副次評価項目は消化管症状、肝腎機能障害、抗血栓療法中断の場合は中断による虚血性有害事象およびその治療のための期間と費用とする。

調査項目と方法：

研究の内容を説明し、同意の得られた患者を登録する。その後、面談による聞き取りとカルテからの情報収集を行う。対象患者は、年に1回の面談と便潜血検査、必要に応じ血液検査、上部消化管内視鏡検査を受け、その際、カルテからの情報収集も行う。質問内容および収集する情報は、年齢、性別、原疾患、既往症、虚血イベントの有無、合併症（各臓器出血、消化管症状など）、治療を中断した場合は、その理由および中断による有害虚血事象の有無、飲酒、喫煙、NSAID使用状況など。

- ① 患者登録；2009年度は3カ月で300名の患者登録があり、2011年度から2年間継続して計3000名の患者を登録する。
- ② 調査；全患者に対し、登録時および1年毎に面談する。出血性合併症、虚血性イベントの有無を確認する。また、便潜血検査、必要に応じ上部消化管内視鏡、血液検査（PT-INR、血算、生化学など）を行う。
- ③ 解析；2011年度から登録された患者のデータ解析を行う。

4. 研究の成果

抗血栓療法における日本人のエビデンスの創出

解析は今研究に参加している医療統計専門家によって行われる。

解析は、抗血栓療法を受けているにもかかわらず虚血性合併症を起こしてしまった患者に対する、年率虚血合併症発症率、また、抗血栓療法によって引き起こされた出血や消化管潰瘍に対する、年率出血性合併症および消化性潰瘍発症率を解析し、それぞれの95%信頼区間の推定を行う。また、3年間の累積イベント発生率を Kaplan-Meier 法で求め、それぞれの各イベントに対するリスク因子を Cox 回帰分析によるハザード比、95%信頼区間を推定する。

抗血栓療法を中断した場合、中断によって引き起こされる虚血性有害事象に対する、年率中断有害事象発症率の解析およびその95%信頼区間を推定する。

カテゴリー危険因子（年齢、性別、原疾患、抗血栓療法の薬剤種、量、ワーファリンの場合の PT-INR、既往症、飲酒、喫煙、NSAID など）について、カテゴリー毎に年率虚血合併症発症率、年率出血性合併症および消化性潰瘍発症率、年率中断有害事象発症率の解析とそれぞれの95%信頼区間の推定を行う。

5. 今後の課題及び研究方針

2011年3月現在、300例に対する1年後のデータ収集が行われているため、現時点での課題は、今研究を研究計画に則り遂行することである。

6. 参考文献

- 1) EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン 中沢三郎ら 2003.
- 2) Carlo Patrono, Luis A García Rodríguez, Raffaele Landolfi, Colin Baigent. DRUG THERAPY: Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.
- 3) ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008 Oct 28;118(18):1894-909.

7. 臨床研究支援室での支援作業内容

システムの構築、研究への同意説明補助、情報収集、データ抽出。

患者登録システムの構築における支援。新規登録患者に対する同意説明の補助。患者面談による情報の収集。カルテからのデータ抽出。

8. キーワード

1. 抗血栓療法：抗血小板薬（アスピリン、プラビックス、パナルジン、プレタールなど）、抗凝固薬（ワーファリン、ヘパリンなど）の総称。
2. 副作用：出血、消化管粘膜障害などが抗血栓療法の副作用として考えられている。日本人のデータは少ない。
3. 人種差：ここ数年、ワールドワイドな学会では、様々な状況に人種差があることが報告されている。

リンパ浮腫治療における break through を目指して

研究の体制

研究実施担当者 以下3人

研究責任者 福田尚司 病院 心臓血管外科医長

研究協力者1 浜崎辰夫 研究所 細胞組織再生医学研究部室長

研究協力者2 木村貴之 病院 皮膚科レジデント

研究協力者3

1.研究の背景・意義

リンパ浮腫は難治性疾患のひとつ

リンパ浮腫に罹患し、QOLが低下している患者は原発および2次性を合わせると日本だけでも数10万人以上である。厚生労働省の難病研究班の報告にあるように、現在までに有効な治療法が確立されていない。現実的には、医師サイドも半ばあきらめ状態である。当科では、現在まで、この疾患に対し比較的積極的に対応してきたが、この経験の中で、抗血小板療法として cilostazol を投与したリンパ浮腫患者に、症状の寛解が見られた症例を経験した。これは、PDE3(cGMP-inhibited phosphodiesterase)阻害作用による、内皮細胞活性化効果の影響が関与していると推測している。この推測を検証すべく、今研究の実施を計画した。研究は臨床研究と基礎研究パートに分かれる。前者では、後述する倫理的配慮を充分に行いながら、理学所見、皮膚毛細血流、CT およびシンチグラフィにて治療効果を判定する。また、後者では、動物実験規定に則り、ヒトリンパ管内皮細胞およびラットリンパ浮腫モデルを用い、今仮説の検証および作用機序の同定を行う。

2.研究の目的・目標

リンパ浮腫に対する有効な治療法を確立し、そのメカニズムを明らかにする。

リンパ浮腫に対する治療は、100年以上におよぶ治療法開発の経緯があるが、現在に至ってさえも有効な治療法がない。原発性リンパ浮腫の原因は未解明で、その患者は5千人と推定されている。

一方、癌外科の進歩に伴い、術後患者の治癒率が高まってきた。これに伴い、癌術後患者のQOL (quality of life)が、より質の高いものが望まれている。2004年、上山は上肢リンパ浮腫患者は5万人、下肢リンパ浮腫患者は7万人と推定している。

治療法は弾性ストッキングの着用や、リンパドレナージのためのマッサージ、時に、リンパ管-細静脈吻合術が行われるが、いまだ根治的に有効な治療法は確立されていない。

症例報告ではリンパ浮腫に Cilostazol が効果的であったという報告が見られ、同薬剤の持つ、PDE3 阻害作用による、内皮細胞活性化効果が期待される。当科においても、同薬剤が 2 次性リンパ浮腫患者の症状緩和に、効果を示す症例を経験した。

これは、同薬剤の持つ抗血小板作用ばかりではなく、PDE3(cGMP-inhibited phosphodiesterase)阻害作用による、内皮細胞活性化効果の影響と推測できる。リンパ浮腫が改善する機序について、分子レベルで明らかにすることが可能であれば、臨床的に、より効率的で有用なリンパ浮腫治療法の確立が可能になる。

今研究では、原発性および 2 次性リンパ浮腫患者を対象に、Cilostazol を投与し、その効果を検討する。また、培養細胞および動物実験において、その作用機序を明らかにする。

3.研究の方法

対象者の選択法:国立国際医療センター心臓血管外科において、リンパ浮腫と診断され、その治療を受けている患者で、書面により同意を得られた患者

対象者の人数 (目標数) :50 例

研究デザイン: (1) 介入研究 (前向き、無作為)、(2) 単施設

評価項目

主要 ; 単純 CT による患肢径および皮下組織面積

(腓骨あるいは尺骨中樞端から 10 c m 遠位部)

副次 ; 自覚症状 (VAS)、皮膚毛細血管血流 (SPP)

調査項目と方法

平成 2 2 年度

四肢の浮腫を訴える患者 (5 0 人) を対象とする。患者への同意説明を行う。

リンパ浮腫の診断は主訴、浮腫の有無、単純および造影 CT、リンパシンチグラフィ (99mTc-DTPA-HAS)、心臓超音波、四肢血管エコー、血液検査、胸部レントゲン写真にて行う。

リンパ浮腫と診断された患者を対象とし、2 群 (cilostazol 群、aspirin 群) への無作為振り分け (1 0 人前後ずつ)、治療開始時検査 (CT での周径および皮下面積測定、SPP での皮膚毛細血管血流測定、VAS)、薬剤投与開始、1 ヶ月後および 6 ヶ月後に同検査を行う

平成 2 3 年度

前年度同様、合計 50 人の患者登録を継続する。

また、集められたデータを解析する。(対照群と薬剤投与群における有意差検定)

四肢に浮腫のある患者に対し患者同意説明 (平成 22 年 4 月～)

→CT、シンチ、血液検査、血管エコー、レントゲン写真によるリンパ浮腫の診断

- リンパ浮腫患者を2群に無作為割り付け(平成22年4月～)
- 投与前検査(患部径のCTでの周径および皮下面積測定、SPPでの皮膚毛細血管血流測定、VAS)
- 治療開始
 - 1ヵ月後検査(患部径のCTでの周径および皮下面積測定、SPPでの皮膚毛細血管血流測定、VAS)
 - 6ヵ月後検査(患部径のCTでの周径および皮下面積測定、SPPでの皮膚毛細血管血流測定、VAS)
- 統計学的検討(平成23年度～)

尚、今研究におけるリンパ浮腫に対する治療は、自宅で行う自己マッサージなどの理学療法に、cilostazol あるいは aspirin による薬剤治療を上乗せするものとする。しかし、通院を要するリンパドレナージマッサージや弾性着衣は今研究では行わない。

4. 今後の課題及び研究方針

6か月の研究期間を終了した患者が、まだいないため、登録患者に対しては治療および評価を継続し、また、新規登録患者を増やす。

5. 参考文献

- 1) 厚生労働省難病研究班(2009): 難病研究班報告 原発性リンパ浮腫
- 2) 上山武史(2004): リンパ浮腫治療に対する社会認識の現状と今後の課題、リンパ浮腫診療の実際—現状と展望、文光堂、130.
- 3) 増澤幹男ら(2001): フィラリア症による慢性リンパ浮腫と重症リンパ漏、日本皮膚科学会雑誌:111(2), 179-83

5. 臨床研究支援室での支援作業内容

新規患者登録の補助、1か月および6か月時診察の患者サポート、データ収集および整理などの支援。患者登録システムの共同構築。
患者に対し、医師が外来で研究の説明を行い、同意が得られた場合、説明の補助を行う。また、自覚症状などの情報収集を行う。登録後、1か月および6か月の時点で行う診察、検査の際、患者をサポートする。UMIN への研究登録、UMIN を介した割り付けやデータ登録などの研究登録システム構築への支援。

6.キーワード

1. リンパ浮腫:原発性、2次性とある。原発性患者は日本に約5千人。2次性は数10万人。根治的治療法の無い難病である。
2. 治療法:リンパ浮腫に対する根治的治療法は無く、現在、対症療法のみである。今研究では、エビデンスに耐え得る根拠を基に、治療法確立を目指す。