

表1 運動療法の効果

項目	内容	ランク
運動耐容能	最高酸素摂取量増加	A
	嫌気性代謝閾値増加	A
症状	心筋虚血閾値の上昇による狭心症発作の軽減	A
	同一労作時の心不全症状の軽減	A
呼吸	最大下同一負荷強度での換気量減少	A
心臓	最大下同一負荷強度での心拍数減少	A
	最大下同一負荷強度での心仕事量(心臓二重積)減少	A
	左室リモデリングの抑制	A
	左室収縮機能を増悪せず	A
	左室拡張機能改善	B
心筋代謝改善	B	
冠動脈	冠狭窄病変の進展抑制	A
	心筋灌流の改善	B
	冠動脈血管内皮依存性、非依存性拡張反応の改善	B
中心循環	最大動静脈酸素較差の増大	B
末梢循環	安静時、運動時の総末梢血管抵抗減少	B
	末梢動脈血管内皮機能の改善	B
炎症性指標	CRP, 炎症性サイトカインの減少	B
骨格筋	ミトコンドリアの増加	B
	骨格筋酸化酵素活性の増大	B
	骨格筋毛細管密度の増加	B
	II型からI型への筋線維型の変換	B
冠危険因子	収縮期血圧の低下	A
	HDL コレステロール増加, 中性脂肪減少	A
	喫煙率減少	A
自律神経	交感神経緊張の低下	A
	副交感神経緊張亢進	B
	圧受容体反射感受性の改善	B
血液	血小板凝集能低下	B
	血液凝固能低下	B
予後	冠動脈性事故発生率の減少	A
	心不全増悪による入院の減少	A
	生命予後の改善(全死亡, 心臓死の減少)	(CAD) A (CAD)

A: 証拠が十分であるもの, B: 報告の質は高いが報告数が十分でないもの, CAD: 冠動脈疾患

[野原隆司他: 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン(2007年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_nohara_h.pdf]

生命予後については、20%の全死亡、22%の心血管系死亡、そして25%の致死的な再梗塞の減少が期待できる⁵⁾。そのほかには、冠動脈動脈硬化退縮⁶⁾、自律神経機能改善⁷⁾、血管内皮機能改善⁸⁾や心理的効果⁹⁾が十分期待できるとされている。これらの好ましい効果から総合的に予後とQOLの改善に寄与できるものと考えられる。

V 運動療法の安全性

運動療法の安全性については、Van Campらの報告によると、心停止は11万1,966人/時に1回、死亡の危険性は78万3,972人/時に1回の確率であった¹⁰⁾。管理されていないジョギングのような強い運動における心臓病患者の心臓突然死のリスクは6万~6万5,000人/時に1回と高いが、明らかな健康人では56万5,000人/時に1回である。したがって、運動強度と種類を厳格に定めた心リハプログラムは安全で有効である。心リハプログラム導入に当たっては心疾患患者のリスク層別化に従って、計画的に管理を行い、潜在的な危険性を最小限にすることが望ましい¹¹⁾。さらに、心事故に備えた除細動器、救急薬品等の機器の整備やスタッフの心肺蘇生法教育が重要である。

VII 心不全の運動療法

運動療法は左室収縮機能低下を有する慢性心不全患者の自覚症状と運動耐容能の改善に有効であり、薬物療法と併用して適応を検討すべきである¹²⁾。心不全の運動療法効果は末梢(骨格筋)レベルでの改善が主であるといわれている。運動療法は骨格筋の好氣的代謝を改善し、炎症性マーカーや酸化ストレスを減少する。また、血管内皮機能を改善し交感神経活性を抑制する。さらに換気応答を改善する。これらによりQOLが向上し再入院が減少し、さらに総死亡率が低下することが知られている¹³⁾。安定期にあるコントロールされた慢性心不全で、NYHA II~III

度の症例が運動療法の適応とされている。高齢、高度左室駆出率低下、LVAD装着やICD装着は、そのみでは禁忌とならない。むしろ低体力者ほど運動療法の効果が期待できる¹²⁾。

■ おわりに

心リハは、心疾患患者の運動耐容能ならびにQOLと予後改善に大きく貢献することが証明されているが、後藤らはわが国における心リハの実態についての調査結果を報告している¹⁴⁾。それによると、急性心筋梗塞についてPCIを含めた急性期治療は広く行われているが、回復期における心リハの実施率は、日本循環器学会認定の循環器専門医研修施設においてさえ20%であり、外来レベルでの心リハは9%しか行われていないと述べている。さらに一般病院の外来心リハ実施率は0%であった。以上から、わが国の心筋梗塞患者の外来心リハ参加率を3.8~7.6%と算定している。

運動療法を主体とした包括的心リハの効果は明らかであり、その安全性も確認されている。したがって、今後はいかに実地レベルに普及させていくかが大きな課題となろう。わが国独自の経済的かつ効果的な心リハシステムの構築が望まれる。

..... 文 献

- 1) Wenger NK : Overview : Charting the course for cardiac rehabilitation into the 21st century. eds Wenger NK, Smith LK, Froelicher ES, *et al*. In *Cardiac Rehabilitation : A Guide to Practice in the 21st Century*, Marcel Dekker, New York, 1999 ; 1.
- 2) Nohara R, Kambara H, Mohiuddin IH, *et al* : Cardiac sports rehabilitation for patients with ischemic heart disease. *Jpn Circ J* 1990 ; 54 : 1443-1450.
- 3) 野原隆司, 安達 仁, 伊東春樹他 : 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2007年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_nohara_h.pdf
- 4) American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998 ; 30 : 975-991.
- 5) O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, *et al* : An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989 ; 80 : 234-244.
- 6) Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, *et al* : Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998 ; 280 : 2001-2007.
- 7) La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, *et al* : Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2002 ; 106 : 945-949.
- 8) Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, *et al* : Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 454-460.
- 9) 石原俊一, 牧田 茂, 今井 優他 : 心臓リハビリテーション患者とストレス対処行動. *タイプA* 1999 ; 10 : 41-46.
- 10) Van Camp SP, Peterson RA : Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. *JAMA* 1986 ; 256 : 1160-1163.
- 11) Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, *et al* : Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1990 ; 82 : 2286-2322.
- 12) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, *et al* : ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008 ; 29 : 2388-2442.
- 13) Piepoli MF, Davos C, Francis DP, *et al* : Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004 ; 328 : 189.
- 14) Goto Y, Saito M, Iwasaka T, *et al* : Poor implementation of cardiac rehabilitation despite broad dissemination of coronary interventions for acute myocardial infarction in Japan : a nationwide survey. *Circ J* 2007 ; 71 : 173-179.

臨床試験の症例登録は一部の参加医師により 大部分がなされるのか？： CASE-J試験によるパレートの法則の検証

大江 陽子 上嶋 健治 大庭 幸治 福富まさ美
井上 房子 高木真理子 中本まり子 小林 純子
田中佐智子 保野 慎治 藤本 明 中尾 一和*

京都大学大学院医学研究科EBM研究センター

Do a small part of participating doctors contribute
a large part of enrollment in clinical trials?:
Validation of the Pareto's law in the CASE-J trial

Yoko Oe Kenji Ueshima Koji Oba Masami Fukutomi
Fusako Inoue Mariko Takagi Mariko Nakamoto Junko Kobayashi
Sachiko Tanaka Shinji Yasuno Akira Fujimoto Kazuwa Nakao*
EBM Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine

Abstract

Background : The Pareto' law states that roughly 80% of the effects come from 20% of the causes for many events. This principle also applies to a variety of more mundane matters. Then, we evaluated whether the Pareto' law is available or not in clinical trials.

Methods : The CASE-J trial was conducted to compare the effects of the candesartan and the amlodipine on the incidence of cardiovascular events in Japanese high-risk hypertensive patients. During the registration period (1.33 years), 4,728 Japanese hypertensive patients were enrolled, and 679 doctors were participated. We conducted a self-administered questionnaire survey, which included the situation regarding the enrollment, academic work and other lifestyle factors to the participating doctors.

Results : In a total of 679 participating doctors, the top of 20% doctors (136) registered 3,698 patients (78%). This Gini coefficient in distributions of case registration was 0.75. These doctors were not different from the other doctors in their age, gender, possible registration period, residence, and working form, but the rate of their registration through the web, a history of taking clinical epidemiology in congresses, and participating in other clinical trials were significantly higher (80.1% vs. 37.2%, 8.2 vs. 4.6, 60.2% vs. 48.4%, $p < 0.05$, respectively).

Conclusions : Since the top of 20% doctors registered almost 80% enrolled patients in the CASE-J trial, Pareto's principle was validated. We should consider methods of registration, and recruit the highly-motivated doctors about clinical trials for success.

Key words

the Pareto' law, clinical trials, patients registry, CASE-J

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2011 ; 38 : 885-90.

* 京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科 (Department of Medicine and Clinical Science Kyoto University Graduate School of Medicine)

1. はじめに

臨床試験を遂行する上で、予定症例数を期間内に遅滞なく登録することは非常に重要であり、そのためには登録効率を高める要因の検討が必要である。とくに、臨床試験に参加する医師の資質や試験に対するモチベーションの高さなどは、症例登録を円滑に進める上での重要な因子と考えられる。

一方、パレートの法則とは、イタリアの経済学者パレートが発見した所得分布の経験則で、全体の2割程度の高額所得者が社会全体の所得の約8割を占めるということから、2:8の法則などとも呼ばれている。すなわち、投入、原因、努力のわずかな部分が、産出、結果、報酬の大きな部分をもたらすという意味で、経済領域以外の様々な分野でもこの法則は適用されている。

今回、日本人ハイリスク高血圧患者を対象としたCASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) 試験¹⁾での症例登録状況を元に、臨床試験での症例登録が一部の参加医師により大部分がなされているか否か、すなわちパレートの法則が成立するか否かを検証し、さらに、症例登録数の多い医師の特徴を考察した。

2. 対象と方法

2.1 CASE-J試験の概要

CASE-J試験は京都大学EBM研究センターが運営した臨床試験で、4,728名のハイリスク高血圧患者を対象とし、カンデサルタンとアムロジピンの心血管系イベント発症抑制効果を比較検討した。2001年9月～2002年12月までの1年4ヵ月間で4,728名を登録し、平均3.2年間の追跡期間で97.1%の追跡率を達成し得た¹⁾。

また、症例の登録には、パソコンを利用したWebからの登録と既存のFAXによる登録を採用しており²⁾、登録方法の内訳はWeb登録が68%、FAX登録が32%であった。

2.2 試験参加医師

試験開始前に、実施可能性を検討するために行った事前調査で対象になった医師も含めると、試験参加の可否について照会を行った医師は1,341名におよび、最終的に試験に参加した医師は679名でその内訳は、男性646名、女性33名、平均年齢は49歳であった。本研究では、症例登録数の多かった上位20%の医師と残りの80%の医師の症例登録割合を算出し、下記のアンケートの回答を元に両群の医師の背景因子の違いを検討した。

2.3 アンケート調査

症例登録期間2002年12月31日までに、CASE-J試験へ参加していた医師679名に対し、症例登録期間終了後に質問紙を郵送し調査を行った³⁾。質問紙は、まず背景情報として、医師の性、年齢、専門分野や勤務先の種別、学術的背景、過去の臨床試験の経験、調査時点の臨床試験への関わりなど12項目を問い、加えて、実際に患者を登録した医師(実登録医師:512名)に対しては、登録依頼患者数、登録拒否患者数など8項目、運営上の問題点など6項目を調査した。また、症例登録のなかった医師(未登録医師:167名)については、登録できなかった理由に関する項目(12項目)について調査した。質問の具体的な内容の一部をTable 1に示す。なお、アンケート回収率は79.3%であった。最終的に評価し得た対象医師は571名であり、その内訳は、医院・診療所勤務361名、病院勤務210名(大学病院49名、国公立病院18名、民間病院143名)であった。

なお、統計学的検定には、対応のないt検定と χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ を有意水準とした。

3. 結果

679名の試験参加医師のうち、症例登録数の多かった上位20%の医師は136名で、上位20%の医師からCASE-J試験の全4,728例の78.2%にあたる3,698例が症例登録されていた(Fig. 1:

p < 0.001). 症例登録数別の医師数を示した度数分布はFig. 2に示すとおりであり、分布の偏りを示すジニ係数は0.75であった。

また、症例登録数の多かった上位20%の医師と残りの80%の医師との違いは、インターネットによるWeb登録利用率、学会での臨床試験に

関する教育セッションへの参加回数、CASE-Jと並行した他の臨床試験への参加率について違いが認められた。

すなわち、インターネットを使用したWeb登録は、症例登録数の多かった上位20%の医師は80.1%が利用していたが、残りの80%の医師の利

Table 1 A part of the questionnaire

在学中、医学教育の中で臨床試験に関する教育を受けましたか？ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
大学卒業後、学会等で臨床試験に関する教育セッションに参加したことがありますか？ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ ↳ _____ 回程度
これまでに（新薬の製造承認のための）治験や研究者主導型臨床試験に担当医師として参加されたことはありますか？ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
現在、CASE-J以外の臨床試験に参加されていますか？ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
普段、コンピューターはどれ位の頻度で使いますか？（CASE-Jでの使用を含まない） <input type="checkbox"/> 毎日 <input type="checkbox"/> 週に2回～4回 <input type="checkbox"/> 月に1回～週に1回程度 <input type="checkbox"/> 全く使わない
今後、CASE-Jと同様な臨床試験に参加することに興味はありますか？ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ

Fig. 2 Histogram of the number of patients enrolled by doctors

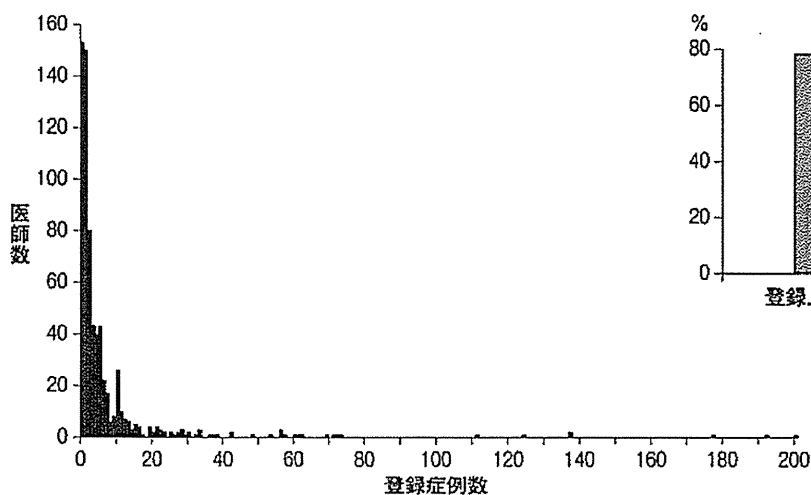


Fig. 1 The registration rate of the top 20% doctors and other 80% doctors

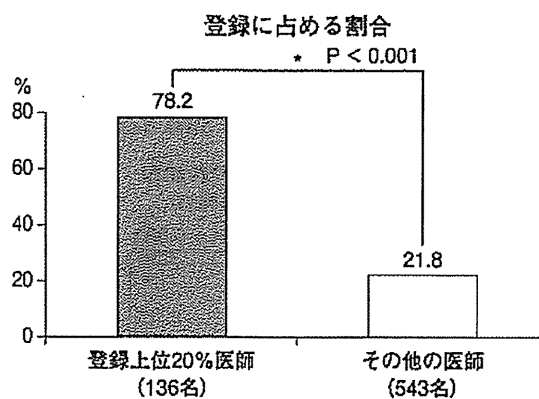


Fig. 3 The rate of the registration through the web of the top 20% doctors and other 80% doctors

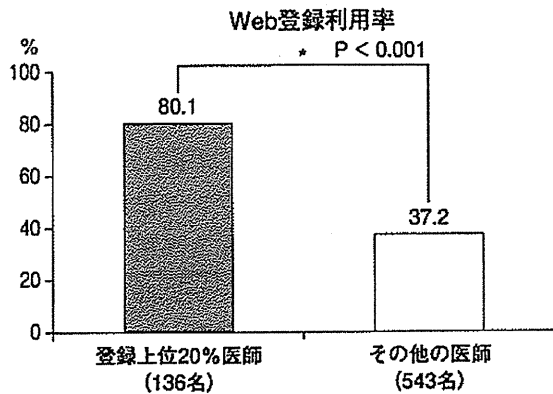


Fig. 4 The rate of the history of taking clinical epidemiology in congresses of the top 20% doctors and other 80% doctors

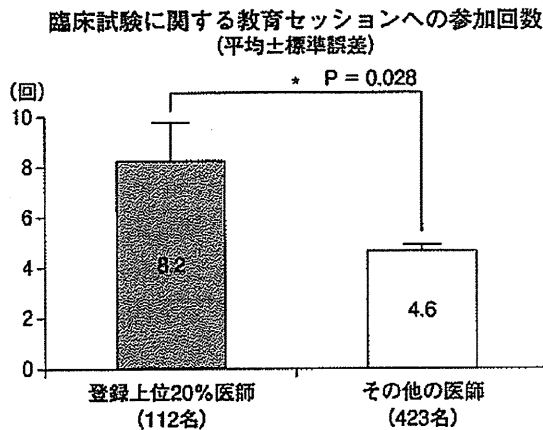
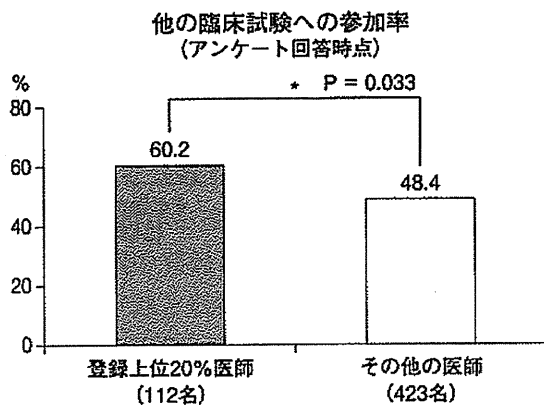


Fig. 5 The rate of the participating in other clinical trials of the top 20% doctors and other 80% doctors



用率は37.2%に留まっていた (Fig. 3: $p < 0.001$). また、学会での臨床試験に関する教育セッションへの参加回数についても、症例登録数の多かった上位20%の医師は平均8.2回であり、残りの80%の医師は平均4.6回であった (Fig. 4: $p = 0.028$). さらにアンケートに回答した時点での他の臨床試験への参加率についても、症例登録数の多かった上位20%の医師の60.2%がCASE-J試験以外の臨床試験にも参加していたが、残りの80%の医師の参加は48.4%に留まっていた (Fig. 5: $p = 0.033$).

なお、症例登録数上位20%の医師の平均年齢は50.5 ± 8.8歳であり、症例登録可能期間は403 ± 129日と残りの80%の医師の平均年齢48.9 ± 8.3歳および症例登録可能期間379 ± 131日の間には有意な差は認めなかった。また、居住地区、診療形態などにも、有意な差を認めなかった (Fig.6).

4. 考案

イタリアの経済学者であるパレートは、欧州各国や米国の統計データに基づいて所得配分の研究を行い、経済・社会体制が異なる国々でも、また異なる時期においても社会全体の所得の多くは一部の高額所得者が占めており、それは国や時代の制度の問題ではなく、一種の社会的自然現象であるとした。この法則は単に所得配分だけではなく、品質管理、在庫管理、売上管理、マーケティングなど広範囲に適用可能とされている。例えば、「売上の80%は、全商品の20%が作る」「売上の80%は、全顧客の20%による」といった解釈がそれに当たり、これらは俗に2:8の法則などとも呼ばれている。今回、CASE-J試験においても、症例登録上位20%の医師により全登録の約80%がなされており、パレートの法則が適用されることが検証された。

一方、われわれは同様の質問紙による調査結果から、医師がCASE-J試験に参加した理由として、試験の目的自体に関連する理由が8割を超えており³⁾、当時の高血圧治療ガイドラインでも⁴⁾

第一選択薬に選ばれている薬剤同士の比較ということで本試験が強い関心を引いていたことを既に報告した⁵⁾。また、「プロトコルがシンプルであること」や「サポートする仕組みが整っていること」など実施の簡便性も多くの実登録医師の参加理由となっていた。実際、Rossらのレビューでも⁶⁾、医師の時間的制約や、協力スタッフの不足、医師患者関係への影響、同意取得の難しさ、適切なインセンティブの欠如、試験目的に対する興味のなさといった、医師の臨床試験に対する考えが臨床試験を実施する上での障害であることが明らかとなっている。したがって、試験の目的が魅力的であるだけでなく、登録が簡便なことや試験に参加することにより満足感が得られること、および参加医師を支援できる体制が整備されていることが重要である。

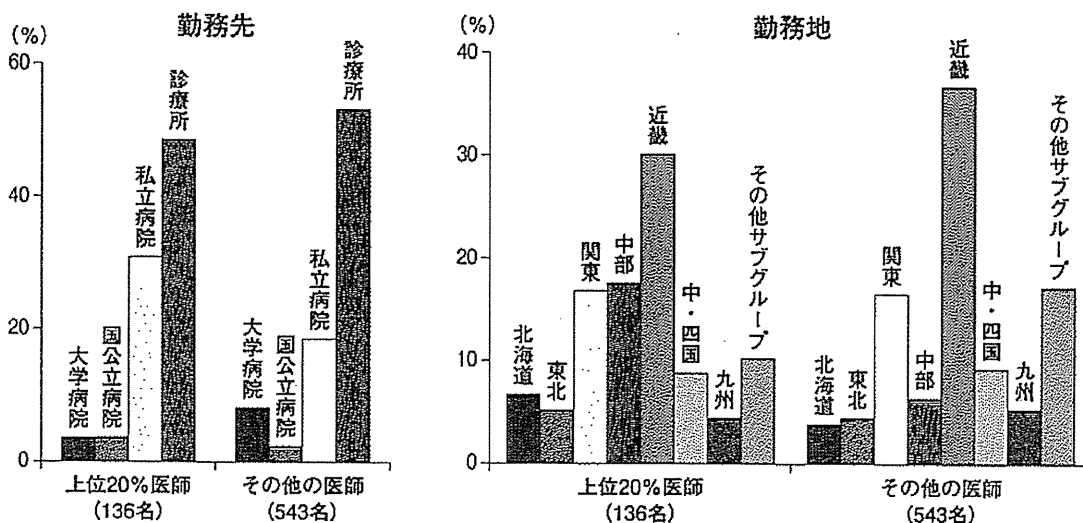
以前われわれは、CASE-J試験への参加の有無に、「コンピューターの日常利用」と「調査時の臨床試験への関わり」が強く関連していたことを報告した⁷⁾。この理由として、CASE-J試験が登録・追跡・データ入力などについて当時まだあまり行われていなかったWEBを利用したシステムであったため、その特徴が反映したと考えられた。今回の調査でも、症例登録数上位20%の医師は残りの80%の医師に比べて、WEB利用による登

録が多く、登録方法の簡便さが症例登録数に影響を与えることが考えられた。また上位20%の医師は残りの80%の医師に比べて、調査時に他の臨床試験に関わっている割合が高く、臨床疫学セッションへの出席率や他の臨床試験への参加率が高いことから、臨床試験に対するモチベーションが高く臨床試験に比較的慣れている医師の登録症例数が多くなることも示唆された。

5. 結語

臨床試験の症例登録においても、パレートの法則が見出されたこと、すなわち、症例登録はすべての医師から平均的になされるものではなく、医師によって登録への態度に大きな温度差があることから、逆に症例登録を円滑に進めるためには試験の企画運営者はその温度差を埋める努力が必要になる。すなわち、効率的な症例登録を実施するためには、簡便な登録方法を導入すると同時に臨床試験のモチベーションの高い医師をリクルートすることが重要と考えられた。そのためには、参加医師への事前調査を行うことや、臨床試験への参加経験の多い医師と継続的なコンタクトを取り続け、臨床試験の実施に向けて協力体制を維持する努力が必要である。

Fig. 6 Background of the top 20% doctors and other 80% doctors



文 献

- 1) Ogiwara T, Nakao K, Fukui T, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension*. 2008 ; 51 : 393-8.
- 2) Fukui T, Rahman M, Hayashi K, et al. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients: rationale, design, and methods. *Hypertens Res*. 2003 ; 26 : 979-90.
- 3) Rahman M, Morita S, Fukui T, Sakamoto J. Physicians' choice in using Internet and fax for patient recruitment and follow-up in a randomized controlled trial. *Methods Inf Med*. 2004 ; 43 : 268-72.
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 編. 高血圧治療ガイドライン2000年版.
- 5) 大庭幸治. CASE-Jの参加医師について—誰が参加し, なぜ参加したのか?—. In: 日本臨牀特別号 CASE-J: CASE-J Studyの軌跡. 日本臨牀社; 2008. p.28-32.
- 6) Ross S, Grant A, Counsell C, Gillespie W, Russell I, Prescott R. Barriers to participation in randomised controlled trials: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 1999 ; 52 : 1143-56.
- 7) Fukui T, Rahman M, Shimbo T, Morita S, Sakamoto J. Recruitment of patients for a clinical trial: factors on the physician side and reasons on the patient side. *Intern Med*. 2006 ; 45 : 511-4.

* * *

CASE-J Ex 試験への 継続参加医師の背景因子について

小林 純子¹⁾ 上嶋 健治¹⁾ 大江 陽子¹⁾ 福富まさ美¹⁾
井上 房子¹⁾ 高木真理子¹⁾ 中本まり子¹⁾ 藤堂 祥子¹⁾
長谷部美代子¹⁾ 山中真由美¹⁾ 大庭 幸治²⁾ 田中佐智子¹⁾
保野 慎治¹⁾ 藤本 明¹⁾ 中尾 一和^{1, 3)}

- 1) 京都大学大学院医学研究科EBM研究センター
2) 北海道大学病院高度先進医療支援センター
3) 京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科

Factors associated with the continued participation of physicians in the study extension; From the experience of the CASE-J Extension

Junko Kobayashi¹⁾ Kenji Ueshima¹⁾ Yoko Oe¹⁾ Masami Fukutomi¹⁾
Fusako Inoue¹⁾ Mariko Takagi¹⁾ Mariko Nakamoto¹⁾ Shoko Todo¹⁾
Miyoko Hasebe¹⁾ Mayumi Yamanaka¹⁾ Koji Oba²⁾ Sachiko Tanaka¹⁾
Shinji Yasuno¹⁾ Akira Fujimoto¹⁾ Kazuwa Nakao^{1, 3)}

- 1) EBM Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine
2) Translational Research and Clinical Trial Center, Hokkaido University Hospital, Hokkaido University
3) Department of Medicine and Clinical Science, Kyoto University Graduate School of Medicine

Abstract

Objective : It is one of the important factors for success in the clinical trial to enroll the patients within the scheduled period. The Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) Trial was a large-scale clinical trial conducted in Japan and was extended for another 3 years as an observational study named the CASE-J Extension. In the present study, we investigated which factor was associated with the continued participation in the CASE-J Extension among physicians who enrolled the patients in the CASE-J trial.

Methods : A questionnaire survey was conducted with all 679 physicians who participated in the CASE-J trial at the end of enrollment. Of 679, there were 436 physicians who enrolled more than one patient and responded to the survey. They were divided into two groups (participants in the CASE-J Extension: n=226; non-participants: n=210). We evaluated the association of the continued participation in the study extension with baseline characteristics and questionnaire items in them.

Results : Mean age in participants in the CASE-J Extension was significantly older than that of non-participants. There was no significant difference in sex ratio and geographic region of practice between the two groups. The number of registered patients, the ratio of practicing doctors, and frequency of participation in other clinical studies were significantly higher, and the ratio of doctors working at university hospitals was significantly lower in participant in the CASE-J Extension than non-participant.

Conclusions : The present study indicates that it is important to recruit practicing doctors or highly-motivated doctors when we conduct a long-term clinical trial concerning lifestyle-related diseases.

Key words

CASE-J, CASE-J Ex, patients registration, clinical trials, questionnaire survey

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2011 ; 39 : 407-12.

1. はじめに

臨床試験を実施するにあたり、予定症例数を登録期間内に遅滞なく登録することは臨床試験を遂行する上で非常に重要な要素である。効率的な症例登録を実施するためには日常診療で多忙な試験参加医師の負担を軽減した臨床試験システムを構築していくことが重要であるが、さらに試験参加医師の資質や試験に対する姿勢を考慮して医師を選択することも重要な要素の一つである。CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) 試験は、本邦におけるハイリスク高血圧患者を対象とした大規模臨床試験である^{1,2)}。以前我々は、CASE-J 試験契約医師に対して実施したアンケート調査をもとに、臨床試験への症例登録に関わる医師の要因に関する検討を行い、調査時に他の臨床試験にも参加していることは症例登録と関連することを報告した³⁾。また、イタリアの経済学者パレートが発見した所得分布の経験則で、全体の2割程度の高額所得者が社会全体の所得の約8割を占めるということから、2:8の法則などとも呼ばれているパレートの法則に着目し、症例登録に関してもこの法則が成立するか否かを検証し、CASE-J 試験においても、症例登録上位20%の医師により全登録の約80%がなされており、パレートの法則が適用されることを報告した⁴⁾。CASE-J Extension (CASE-J Ex) 試験は、CASE-J 試験参加患者を対象に、観察研究としてさらに3年間の追跡調査が実施された前向きコホート研究である⁵⁾。今回、我々は同様のアンケート調査をもとに、CASE-J 試験からCASE-J Ex 試験へ継続参加した医師と不参加医師の背景にどのような特徴があったかを両試験の事務局を担当した立場^{6,7)}から検討を行ったので報告する。

2. 対象と方法

2.1 CASE-J 試験とCASE-J Ex 試験の概要

CASE-J 試験は我が国のハイリスク高血圧患者

4,728人を対象に、心血管系イベントの発生を指標として、アンジオテンシンII受容体拮抗薬であるカンデサルタンとカルシウム拮抗薬であるアムロジピンの有効性を比較した非盲検ランダム化並行群間比較試験であり^{1,2)}、2001年9月～2002年12月に患者登録を行い、2005年12月まで追跡を行った。平均観察期間は3.2年であった。CASE-J Ex 試験はCASE-J 試験参加患者2,232人を対象に、観察研究としてさらに3年間追跡調査した前向きコホート研究であり、2008年12月まで追跡した⁵⁾。なお、CASE-J Ex 試験への参加については、CASE-J 試験に症例登録のあった医師に対して、FAX並びに文書で協力を要請した。

2.2 アンケート調査方法

CASE-J 試験登録期間終了後に、契約医師679名に対しアンケート調査を実施した (Table 1)。アンケート調査項目は医師の年齢、性別、専門分野、他の臨床試験への参加率、学会での臨床試験に関する教育セッションへの参加率、さらに勤務先、勤務地、Web登録率である。

2.3 対象

CASE-J Ex 試験に引き続き参加するためには、CASE-J 試験に症例登録をしている必要がある。従って、本研究ではCASE-J 試験に症例登録があった医師は679名中526名を調査対象とし、さらにアンケート調査に回答のあった医師は436名 (回収率82.8%) を解析対象とした。

2.4 解析方法

解析対象436名を、CASE-J Ex 参加医師 (226名)、不参加医師 (210名) に群分けし、各アンケート調査項目およびCASE-J 試験への症例登録数に関して群間比較を実施した。統計学的検定には、連続変数に関しては対応のないt検定を、カテゴリ変数に関しては χ^2 検定を用い検定し、 $P < 0.05$ を有意水準とした。

Table 1 Representative items of questionnaire survey

<p>在学中，医学教育の中で臨床試験に関する教育をうけましたか？</p> <p><input type="checkbox"/>はい <input type="checkbox"/>いいえ</p>
<p>大学卒業後，学会等で臨床試験に関する教育セッションに参加したことがありますか？</p> <p><input type="checkbox"/>はい <input type="checkbox"/>いいえ</p> <p>↳ _____ 回程度</p>
<p>これまでに（新薬の製造承認のための）治験や研究者主導型臨床試験に担当医師として参加されたことはありますか？</p> <p><input type="checkbox"/>はい <input type="checkbox"/>いいえ</p>
<p>現在，CASE-J以外の臨床試験に参加されていますか？</p> <p><input type="checkbox"/>はい <input type="checkbox"/>いいえ</p>
<p>普段，コンピューターはどれ位の頻度で使いますか？（CASE-Jでの使用を含まない）</p> <p><input type="checkbox"/>毎日 <input type="checkbox"/>週に2回～4回 <input type="checkbox"/>月に1回～週に1回程度 <input type="checkbox"/>全く使わない</p>
<p>今後，CASE-Jと同様な臨床試験に参加することに興味はありますか？</p> <p><input type="checkbox"/>はい <input type="checkbox"/>いいえ</p>

アンケート回収率 82.8%
(436/526名)

3. 結果

3.1 年齢・性別

CASE-J Ex参加医師の平均年齢は50.3±8.3歳，不参加医師の平均年齢は48.0±8.3歳とCASE-J Ex参加医師で有意に高齢であった ($P = 0.005$)。CASE-J Ex参加医師では94.2%が男性で，不参加医師では94.3%が男性で，両グループ間で有意差は認められなかった ($P = 0.986$)。

3.2 勤務先，勤務地の割合

Fig. 1にCASE-J Ex参加医師と不参加医師の勤務先および勤務地に関する結果を示す。CASE-J Ex参加医師の勤務先の割合に関しては，CASE-J Ex参加医師群，不参加医師群ともに診療所（開業医）>私立病院>大学病院>国公立病院の順であり，CASE-J Ex参加医師は診療所勤務（一般開業医）の割合が有意に高く，大学病院勤務の割合は有意に低かった（診療所72% vs. 54%；

$P = 0.004$ ，大学病院7% vs. 16%； $P = 0.01$)。

CASE-J Ex参加医師群，不参加医師群の勤務地に関しては，それぞれ北海道5% vs. 5%，東北6% vs. 2%，関東19% vs. 17%，中部11% vs. 8%，近畿30% vs. 32%，中・四国8% vs. 12%，九州6% vs. 6%，その他サブグループ15% vs. 18%と，両群間で有意な差は認められなかった。

3.3 症例登録数

CASE-J Ex参加医師では，医師一人当たりのCASE-J試験の症例登録数は11.7人，不参加医師では6.5人であり，CASE-J Ex参加医師の症例登録数は不参加医師に比べ有意に多かった ($P = 0.010$) (Fig. 2)。

3.4 その他の項目

アンケート回答時点での「他の臨床試験への参加率」は，CASE-J Ex参加医師では75.9%，不参加医師では62.0%と，CASE-J Ex参加医師の方が有意に高率であった ($P = 0.002$)。一方，「学会

Fig. 1 Proportion of place of employment and geographic region of practice

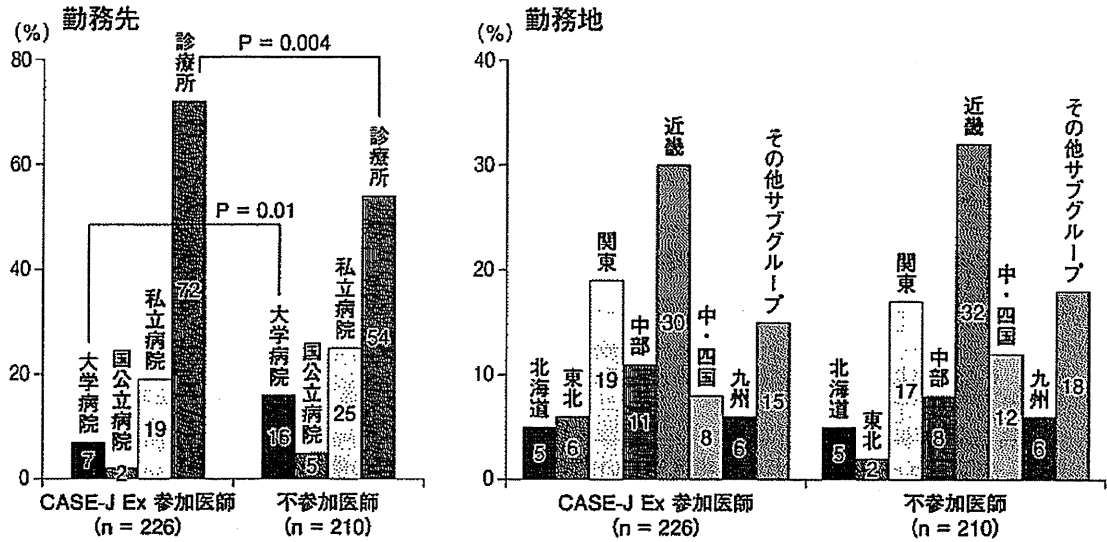


Fig. 2 Number of registered patients in the CASE-J trial

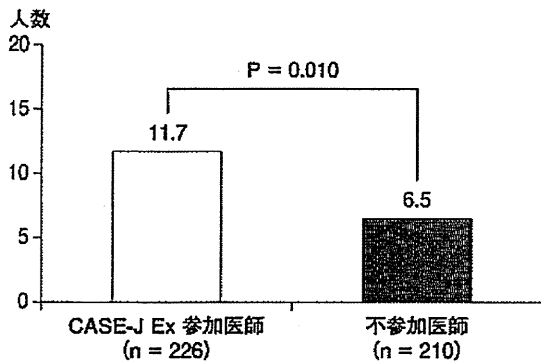
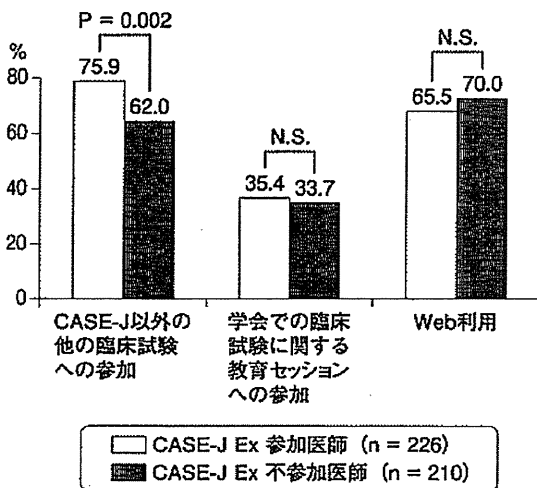


Fig. 3 Results of questionnaire survey



での臨床試験に関する教育セッションへの参加率はそれぞれ35.4%, 33.7%, 「Web利用率」はそれぞれ65.5%, 70.0%であり、両群間に有意な差を認めなかった (Fig. 3).

4. 考察

本研究は、アンケート調査をもとに、本邦で実施された大規模臨床試験であるCASE-J試験から観察研究としてさらに3年間延長されたCASE-J Ex試験への医師の継続参加に関わる要因について検討した。その結果、CASE-J Ex参加医師は不参加医師に比べ高齢であり、CASE-J試験への症例登録数も多く、また、一般開業医の割合は高く、大学病院勤務の割合は低く、他の臨床試験への参加率は高率であった。

我が国の臨床研究に関してはインフラ整備 (ガイドラインの整備, 規制緩和, 保障制度の整備, 臨床情報基盤の整備等)⁸⁻¹⁰⁾も徐々にすすんでおり、種々の疾患領域で数多くの臨床研究が実施されている。臨床試験を実施する際に注意すべき点はいくつかあるが、特に重要なことは症例登録であり、予定症例数を期間内に登録することは試験の成否に大きくかかわってくる。症例登録を

促進するには試験方法（試験内容や登録方法）の検討，参加施設の環境整備（院内手続きやCRCの協力）などが重要であるが，より重要なことは臨床試験に参加する医師の資質やモチベーションをもとにした参加医師の選定である。

以前我々はCASE-J参加医師に試験参加の動機等についてアンケート調査結果を報告⁴⁾したが，今回はCASE-J試験に引き続いて実施されたCASE-J Ex試験の参加医師と不参加医師の背景等の相違点について検討を行った。その結果，性別，居住地区などに差は認めなかったが，CASE-J Ex参加医師は不参加医師に比べて症例登録数，同時期に実施された治験や研究者主導型臨床試験に担当医師として参加している率が有意に高かった。すなわちCASE-J試験に参加しCASE-J Ex試験にも継続参加した医師は，臨床試験に対するモチベーションがより高く，他の臨床試験にも参加していることから，臨床試験について馴染みがありより手慣れている医師であることが示唆された。さらに，CASE-J Ex参加医師は不参加医師に比べて一般開業医の割合が有意に高く，逆に大学病院勤務者の割合は有意に低かった。これは，不参加医師の年齢が低かったことに関連するとも考えられた。このことは，生活習慣病等の長期の追跡期間を要する臨床試験を施行する際には，都市部の大学病院よりも医師及び患者の異動が少ない一般開業医の協力が不可欠であることを示唆する。臨床試験の事務局を担当する立場としては，今後，特に臨床試験に対するモチベーションの高い医師をリクルートする必要があるが，そのためにはこれら医師の参加ボード等を作成し，継続的にコンタクトを取り続け，新たな臨床試験の実施に際しては参加を要請できる体制を確立しておくことが重要であると考えられた。

5. 結論

生活習慣病などの長期の追跡期間を要する疾患を対象とした臨床試験を実施する場合，都市部の大学病院よりも医師及び患者の異動の少ない一般

開業医・診療所の医師を選定することが重要である。また，新たな医師の選定には，アンケート調査等で試験参加に積極的な医師をリクルートする必要があり，そのためにはこれら医師の参加ボード等を作成し臨床試験の実施に際し参加を要請できる体制を確立しておくことが重要である。

謝 辞

CASE-J試験及びCASE-J Ex試験に，ご協力頂いた医師，ご指導頂いた先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) Fukui T, Rahman M, Hayashi K, et al. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients: Rationale, design, and methods. *Hypertension Research*. 2003 ; 26 (12) : 979-90.
- 2) Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial. *Hypertension*. 2008 ; 51 : 393-8.
- 3) Rahman M, Morita S, Fukui T, Sakamoto J. Physicians' attitudes towards and reasons for participation in the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial. *J. Epidemiology*. 2005 ; 15 (2) : 38-40.
- 4) 大江陽子, 上嶋健治, 大庭幸治, 他. 臨床試験の症例登録は一部の参加医師により大部分がなされるのか? : CASE-J試験によるパレートの法則の検証. *臨床評価*. 2011 ; 38 (4) : 885-90.
- 5) Ueshima K, Oba K, Yasuno S, et al. Long-term effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular mortality and morbidity in Japanese high-risk hypertensive patients : Rationale, design, and characteristics of Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Extension (CASE-J Ex). *Contemporary Clinical Trials*. 2009 ; 30 (1) : 97-101.
- 6) 福井次矢. 京都大学EBM共同研究センターとCASE-Jの立ち上げ一貫の高い臨床研究を目指して

- 一. 臨床評価. 2002 ; 30 (1) : 7-25.
- 7) 上嶋健治, 大庭幸治, 中尾一和. 循環器研究のあたらしい潮流 : CASE-J研究. 医学のあゆみ, 2007 ; 220 : 531-7.
- 8) 文部科学省, 厚生労働省. 疫学研究に関する倫理指針. 平成19年8月16日. 文部科学省/厚生労働省/告示第1号.
- 9) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針. 平成20年7月31日. 厚生労働省告示第415号.
- 10) 高鳥登志郎. わが国における臨床医学研究の現状と国際比較. 政策研ニュース, 2008 ; 25 : 18-23.

(投稿日 : 2011年2月14日)

(受理日 : 2011年5月16日)

* * *



臨床試験の症例登録とデータマネージメントを 効率的に進めるための試み*

上嶋健治** 中本まり子** 福富まさ美**
 大江陽子** 井上房子** 小林純子**
 藤堂祥子** 長谷部美代子** 中尾一和**

Key Words : clinical trial, registration, electric data capturing, facsimile, board system

背景と目的

大規模臨床試験の結果は単に医学的な領域にとどまらず、社会的にも大きな影響を与えることがある。しかし、その実施には多大の経済的・人的・時間的資材が投入されねばならない¹⁾。なかでも、①多数例の適格症例を定められた登録期間内にリクルートすること、②臨床試験参加医師から定期的に欠損データのない調査票を回収すること、に多くの資材が投入されている。そのため、大規模臨床試験をスムーズに進めていくためには、この2点を効率的に実行できるシステムを構築しておくことが重要である。

実際、多数例を登録期間内にエントリーするには、十分なりサーチマインドを持ち、また臨床試験に手馴れた医師を試験にリクルートすることが必要である。本研究では、まず、このような医師のリクルート法として参加協力医師ボードの有用性を検討する。次に、参加医師から登録票をスムーズに回収するシステムとしてEDC (electric data capturing)の有効性について検討する。

対象と方法

1. 参加協力医師ボード制度の有効性の検討
 当センターは、過去に実施したCASE-J試験 (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan²⁾³⁾終了時に、今後とも当センターが運営する臨床試験に継続して協力するとの了解が得られた医師を登録して、参加協力医師ボードを構築した。今回、ボード登録医師と、臨床試験の組織委員からの紹介など従来の方法で試験参加をリクルートされた医師との間で症例登録にかかわる要因を検討する。

今回、対象としたSAKURA試験 (Study of Assessment for Kidney function by Urinary microalbumin in RAndomized trial⁴⁾)では、参加協力医師ボード登録医師27名と、組織委員による推薦で参加をリクルートした医師380名との間で、試験症例の登録率や1例登録あたりに要する期間などを比較検討した。両群の背景因子を表1に示した。ボード登録医師への案内は、症例登録数が伸び悩んだ登録期間の後半以降に集中したので、当センターとの平均契約日数(症例登録可能

* Efficient approaches of case registration and data management in clinical trials. (Received September 21, 2011; accepted October 20, 2011)

** Kenji UESHIMA, M.D., Mariko NAKAMOTO, Masami FUKUTOMI, Yoko OE, Fusako INOUE, Junko KOBAYASHI, Shoko TODO, Miyoko HASEBE & Kazuwa NAKAO, M.D.: 京都大学大学院医学研究科EBM研究センター[〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町]; EBM Research Center, Kyoto University Graduated School of Medicine, Kyoto 606-8501, JAPAN

表1 ボード登録医師とほかの一般参加医師の背景

	ボード登録 医師	一般参加 医師
契約依頼医師数	27	380
契約医師数	12	180
契約後辞退医師数	1	32
実契約医師数	11	148
症例登録した医師数	6	59
同意取得数(不適格含む)	60	798
登録症例数(適格のみ)	26	344
平均契約日数(試験参加日数)	384*(9)	483(143)

()は標準偏差. *: $P < 0.001$

期間)はほかの医師に比べて有意に短期間であった。

2. EDCの有効性について検討

CASE-J試験(症例登録をインターネットのWebとファクシミリの2方法で実施)とSAKURA試験(症例登録を後述するEDCで実施)に携わった8名のデータマネージャー(DM)へのアンケートによって、CASE-J試験で実施したファクシミリによる症例登録とWebによる登録およびSAKURA試験で使用したEDCの1形態(USBメモリを用いてネット経由で情報交換を実施)であるサテライト(電助システムズ)による登録の間でデータマネジメントの質の違いなどを評価する。アンケートの質問項目は、データ管理の簡便度、データ管理の質の担保であり、最低の状況を0点、最高の状況を10点とした10点満点法で評価した。

なお、CASE-J試験はハイリスク本態性高血圧患者を対象として、アンジオテンシンII受容体拮抗薬のカンデサルタとカルシウム拮抗薬のアムロジピンの有効性を、複合心血管イベントの発生頻度を指標に比較検証した非盲検無作為群間比較試験で²⁾³⁾、試験開始当時の2001年ではインターネットの普及が十分ではなく、症例登録にインターネットまたはファクシミリを用いる2通りの方法を提供していた。また、SAKURA試験は2型糖尿病合併高血圧患者を対象に、シルニジピンとアムロジピンの腎保護効果を尿中アルブミン値を指標として比較検討する無作為化非盲検試験で⁴⁾、症例登録や調査票の回収に上記のEDCシステムを用いた⁵⁾⁶⁾。

結 果

ボード登録医師による症例登録率は50.0%であ

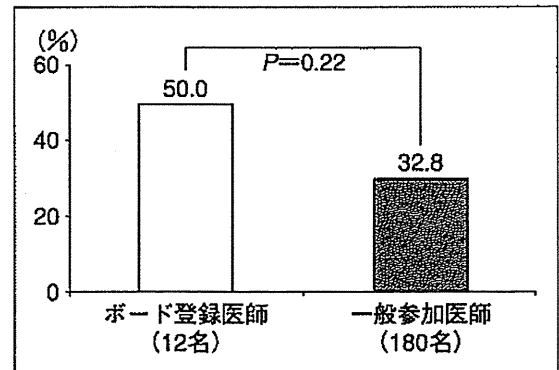


図1 ボード登録医師とほかの一般参加医師の症例登録の割合

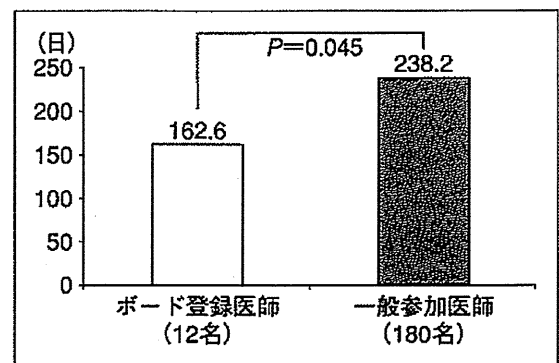


図2 ボード登録医師とほかの一般参加医師の1症例あたりの登録に必要な日数

り、一般参加医師の32.8%に比べて高値であったが統計学的には有意ではなかった(図1)。また、ボード登録医師が1症例あたりの登録に必要な日数は162.6日であり、一般参加医師の238.2日に比べて有意に短かった($P=0.045$; 図2)。同時に、契約依頼医師数あたりの症例登録数も、ボード登録医師は0.96人であったが、一般参加医師は0.92人であり、ボード登録医師は一般参加医師よりも約100日程度も試験参加期間が短いにもかかわらず、症例登録数はわずかに上回っていた。

一方、DMによって評価されたWebによる登録とサテライトによる登録およびファクシミリによる症例登録とデータマネジメントに関する調査では、データ管理の簡便性についての点数はおのおの、 8.0 ± 2.5 , 7.3 ± 1.0 , 6.6 ± 1.4 といずれの方法でも有意差はなかった。しかし、Webとサテライトおよびファクシミリによる症例登録のデータ管理の質についての点数はおのおの、 7.5 ± 1.9 , 8.1 ± 1.5 , 5.3 ± 0.9 と、サテライト登録

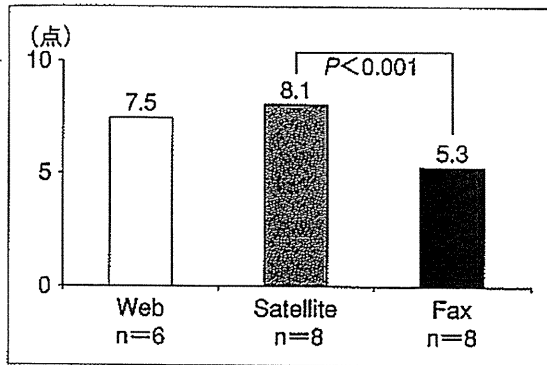


図3 Webとサテライトおよびファクシミリを用いた症例登録によるデータ管理の簡便性(10点満点)

はファクシミリ登録に比べてデータ管理の質は高いと評価された($P < 0.001$: 図3)。さらに、総合的な評価においてもサテライト登録はファクシミリ登録に比べて高い評価であった(7.5 ± 1.6 , 5.4 ± 1.0 , $P = 0.011$: 図4)

考 察

わが国の臨床試験は、スポンサー(試験の実施・管理に主たる責任を有する個人または法人)による企業主導型の臨床試験と、研究者主導型の臨床試験とに大別される。企業主導型の臨床試験の場合、GCP(good clinical practice: 臨床試験の実施の基準に関する省令)の規制を受けるため、over qualityともいわれるほどのデータマネジメントが行われ、その結果、莫大な経済的・人的・時間的資材が必要となる。一方で、研究者主導型の臨床試験では、「臨床研究に関する倫理指針」が告示されたものの、データの質に関する規制はないに等しい上に、経済的・人的・時間的資材が企業に比べ圧倒的に不足しているために、そこから得られるデータの質や結果などの精度に関しては、大きなばらつきがある。近年、EBM(evidence based medicine: 根拠に基づく医療)の必要性が強調されているなか、このEBMのもととなるevidenceの構築が企業主導型から研究者主導型の臨床試験に移行していることを考えると、早急にこの問題に対応する必要がある。なかでも、適格症例を登録期間内にリクルートすることと、定期的に欠損データのない調査票を正確に回収することに苦慮することが多く、この点を効率化したシステムを構築することが急

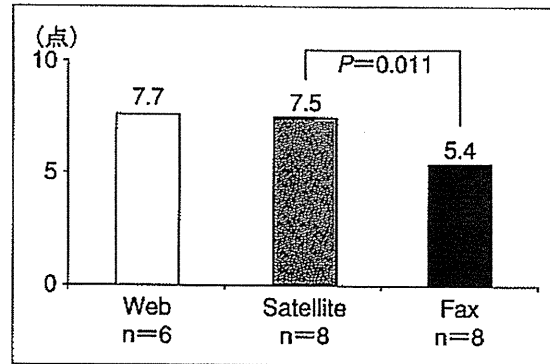


図4 Webとサテライトおよびファクシミリを用いた症例登録によるデータ管理の総合評価(10点満点)

務である。

前者においては試験参加施設や参加医師の資質に依存するところもあり、臨床試験に手慣れたモチベーションの高い医師に試験参加を依頼することにより解決する可能性がある。当センターでは、今後当センターが運営する臨床試験に継続して協力するとの了解が得られた医師を参加協力医師ボードに登録している。現在その数は317名に至り、専門領域などを考慮して、適宜臨床試験への参加を依頼している。今回のSAKURA試験では、当初の予定よりも登録症例数が確保できず、登録期間の後半以降にボード登録医師に対して試験参加を依頼した。その結果、当試験参加期間はほかの一般参加医師に比べて、ボード登録医師は有意に短かったにもかかわらず、症例登録率や依頼医師数あたりの症例登録数は一般参加医師よりも有意ではないが勝っていた。さらに、ボード登録医師の1症例あたりの登録に必要な日数は一般参加医師に比べて有意に短く、臨床試験へのボード登録医師のリクルートは有効と考えられた。

後者の正確な調査票の入手に関しては、参加医師による調査票への記入や発送がストレスなく行えることも重要な要素であるが、得られたデータの質に関してはDMの評価も不可欠である。当センターのDMは臨床試験参加医師とコンタクトをとるCRC(clinical research coordinator)の役割と、医師から送られてきたデータを入力・管理するDMの役割を有する。そのDMへのアンケート調査によりEDC(サテライト)の利用はファクシミリ利用によるデータマネージメントよりも

質が高いと評価されたことは、今後の登録票や調査票にもEDCを導入する方向で臨床試験を運営していく必要があると考えられた。実際、EDCは転記ミスの危惧がないことや、論理チェックにより外れ値の誤入力防げると高い精度管理に果たす役割は大きい。また、以前の報告ではパソコンに慣れ、インターネットの環境に明るい医師の方がそうでない医師に比べて、登録症例数が多いとの報告もあることから⁷⁾、EDCの利用は今後の臨床試験の流れとなるであろう。

結 論

臨床試験に手慣れたモチベーションの高い医師と共同研究体制をとることや、EDCの利用は質の高い臨床試験を実施する上で有用と考えられる。

文 献

- 1) 津谷喜一郎, 平盛勝彦, 細田瑛一, ほか. 「JAMP study」最終報告: わが国初の大規模臨床試験: その経緯と教訓. 循環器科 2005 ; 58 : 517.
- 2) Fukui T, Rahman M, Hayashi K, et al. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients : rationale, design, and methods. Hypertens Res 2003 ; 26 : 979.
- 3) Ogihara T, Nakao T, Fukui T, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine for treatment of hypertensive patients with high cardiovascular risks in CASE-J trial. Hypertension 2008 ; 51 : 393.
- 4) Matsuoka H, Ando K, Ueshima K, et al. Design and rationale of the Study of Assessment for Kidney function by Urinary microalbumin in RANdomized (SAKURA) trial : Comparison of the antialbuminuric effects between L/N-type and L-type calcium channel blocker in hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria. Clin Exp Hypertens. In press 2011.
- 5) 上嶋健治, 木村玄次郎, 今本美幸, ほか. 慢性腎臓病を合併した脂質異常症患者を対象に, アトルバスタチンが推算糸球体濾過量を指標にした腎機能に及ぼす影響を検討する多施設共同研究実施の意義. Therapeutic Research 2009 ; 30 : 1425.
- 6) 上嶋健治. スタチン系薬剤による腎保護効果. The Lipid 2010 ; 21 : 146.
- 7) Rahman M, Morita S, Fukui T, Sakamoto J. Physicians' choice in using Internet and fax for patient recruitment and follow-up in a randomized controlled trial. Methods Inf Med 2004 ; 43 : 268.

<Abstract>

Efficient approaches of case registration and data management in clinical trials.

by

Kenji UESHIMA, M.D., Mariko NAKAMOTO,
Masami FUKUTOMI, Yoko OE, Fusako INOUE,
Junko KOBAYASHI, Shoko TODO,
Miyoko HASEBE & Kazuwa NAKAO, M.D.

from

EBM Research Center, Kyoto University Graduated
School of Medicine, Kyoto, JAPAN

Background : To perform clinical trials, enrollment of adequate patients and collection of CRFs (case report forms) is very important. **Objects :** To recruit patients and to perform data management smoothly, the board system of our institute with supporting doctors who are familiar to clinical trials and the EDC (electric data capturing) system were introduced. After that, we investigated whether these systems are helpful or not. **Methods :** In clinical trials which were conducted by our institute, we investigated whether the board system of our institute with supporting doctors is useful or not. In addition, we also evaluated the usefulness of the EDC system by questionnaire of our data managers (DM). **Results :** While the patient-enrolled rate of the board doctors was likely higher than that of other participating doctors, the requiring period per one registration of the board doctors was significantly short compared with other doctors. Moreover, according to evaluation of our DM, the quality of data management using EDC is better than that of using facsimile. **Conclusion :** Coordination with doctors who are familiar to clinical trials and introduction of the EDC system are useful and helpful to conduct clinical trials smoothly.

腹部大動脈瘤術後の リハビリテーション

折口秀樹¹⁾

Key Words 腹部大動脈瘤 リハビリテーション 動脈硬化 患者指導 合併症

内容のポイント Q&A

Q1 腹部大動脈瘤術後のリハビリテーションとは？

術後の廃用性症候群を予防し、早期の退院と社会復帰を目指すものであり、リハビリテーションの効果として心肺機能・筋力の改善、早期離床、術後合併症の減少があるので、積極的に導入する。また、最近では術前リハビリテーションの必要性が指摘されている。

Q2 特に人工血管置換術後のリハビリテーションを進める場合の注意点や患者指導のポイントは？

吻合部や大動脈への影響を考慮して血圧の管理が必要であり、リスク管理としてプログラム中止基準を事前に設定しておく。退院時には日常生活の注意点を指導するが、患者の理解度の確認が大切である。

Q3 腹部大動脈瘤術後患者の合併症とその予防は？

ふらつき・転倒、消化器症状、他の動脈硬化疾患の合併、加齢、性差、深部静脈血栓症・肺梗塞、コレステリン塞栓症等の合併症を理解し、それぞれの予防法について知っておく必要がある。

はじめに

腹部大動脈瘤の病態の新しい捉え方として炎症の意義が大きい。以前はβブロッカー治療でdP/dtを抑制すれば進行が抑えられると考えられ採用されていたが、エビデンスは明らかではない。一方、喫煙や身体活動低下が動脈瘤の増大をもたらし、炎症を基盤とした動脈硬化の進行が悪化を

引き起こすとされている。こうした意味では従来の心臓リハビリテーション(以下リハ)の取り組みが適応できると考えられる。また、リハを進めるうえでリスク管理と動脈硬化の進展予防が重要となる。

腹部大動脈瘤の手術適応は最大径が男性では5.5 cm以上、女性では5 cm以上とされ(Class I)、拡張速度が6カ月で5 mm以上のものや腹痛、腰痛、背部痛等の症状があるものも手術を検討される。最近では手術療法の外にステントグラフト留置術が行われる場合もあり、術後のリハを行う場合、患者の受けた手術内容を把握する必要がある。また、非破裂例(待機的手術例)か破裂例(緊急的

* Rehabilitation after abdominal aortic aneurysm repair

¹⁾ Hideki Origuchi MD
九州厚生年金病院内科

手術例)であるかによっても病状, リスク管理は異なる。破裂例ではより全身状態が不良で, 術後合併症が多く, 術前の患者評価が不足していることから, 併存疾患(冠動脈疾患, 脳血管疾患, 肺疾患等)が把握できていない状態でリハに取り組むことになる。

しかしながら, 腹部大動脈瘤術後のリハについてはエビデンスが少なく, 現状では個々の施設でまちまちに行われていることが多い。本稿ではガイドライン(「心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン(2007年改訂版)」)を基準にしながら解説する。



腹部大動脈瘤術後のリハビリテーション

ガイドラインによると, 腹部大動脈瘤術後のリハは「術後の廃用性症候群を予防し, 早期の退院と社会復帰を目指すこと」が目的である。リハを行うことによって「心肺機能・筋力が改善し, 早期離床が可能となり, 術後合併症(感染, 肺炎, 胸水貯留, せん妄等)の発生率が低下する。また, 社会復帰を促進し, 生命予後やQOLが改善する。」等の効果があるとされている¹⁾。

腹部大動脈瘤の手術は, 胸部大動脈瘤に比して, 手術侵襲が低いいため, 術後早期からリハが開始される。表1に済生会熊本病院心臓血管センターで使用されているリハプログラムを示す。同

センターの西上は術後リハにより術後の腸管イレウスを回避でき, 良好な食事摂取と創部の治療に効果的であると述べている²⁾。

リハの実際についてガイドラインを参考に以下に述べる³⁾。

(1) 術前からのリハビリテーション

術前から血圧を監視しつつ, 呼吸機能の強化を図るトレーニングを行うとされているが, 最近の少数例の検討で3~5cmの腹部大動脈瘤に関しては安全に心肺運動負荷試験(CPX)が可能であり³⁾, CPXに基づいた運動処方により対照群に比して10%の運動対応能の向上が認められたとの報告があり⁴⁾, さらに, トレッドミル歩行時間が42%, メッツ数が24%増加し, CRPやウエスト周囲径が減少したことが示されている⁵⁾。術前の機能評価ができる点, 術前に運動対応能を改善することにより術後の合併症を軽減させることが期待され, 今後のさらなる検討を待ちたい。

(2) 術後のリハビリテーション

表2のように段階的にADL(activity of daily life)の拡大を図るようにする。早期は歩行訓練を主に, 段階的にADLを拡大し, 心リハ室での自転車エルゴメータ等有酸素運動へ移行するが, さらに大切なことは集中治療室(ICU)在室中から, 体位交換, 半座位, 肺理学療法等を, 痛みを解消しながら行うことである。喀痰が多いときはギャッチ座位での吸入療法と呼吸排痰療法を併用する。また, 安静臥床はさまざまな合併症を引き起

■表1 腹部大動脈瘤術後リハビリテーションプログラム例
(済生会熊本病院心臓血管センター)

ステージ	術後	安静時	食事	活動・排泄	浴洗
1	術後当日	他動30度	絶飲食	ベッド上	全身清拭
2	術翌日, 1日	端座位	飲水可	ポータブルトイレ	全身清拭
3	2日	歩行訓練	全粥食	病棟トイレ	全身清拭
4	3日~ 4日	歩行訓練	常食	病棟トイレ	下半身シャワー
5	5日~ 10日	運動療法 (エルゴメータ等)	常食	病院内	入浴
退院					

(西上, 2010)²⁾