

手術・手技への 2017 CONSORT NPT Extension の適用と 臨床試験登録制度の中の位置づけ

研究分担者 佐藤 元, 湯川 慶子¹⁾

研究協力者 津谷 喜一郎²⁾, 上岡 洋晴³⁾, 折笠 秀樹⁴⁾

1) 国立保健医療科学院 政策技術評価研究部, 2) 東京有明医療大学保健医療学部,
3) 東京農業大学大学院環境共生学専攻, 4) 富山大学大学院医学薬学研究部バイオ統計学・臨床疫学

研究要旨

目的: 本研究はまず日本で「ひと」(practice) 系のランダム化比較試験の導入が遅れた点について歴史的な考察をおこなう。ついで、世界的な臨床研究の報告ガイドライン(reporting guidelines: RG) と臨床試験登録サイト(clinical trial registry: CTR)に注目し、「ひと」系の医療技術の代表の1つである手術・手技の研究と論文の質向上に役立つ RG を取り上げ、その翻訳に基づく紹介解説論文を作成し、最後に、臨床研究法のもとづく日本の CTR である jRCT において上記の RG をどのように取り込むかについての提案をおこなう。

方法: 文献や Website からの情報収集・スクリーニング・解析による。

結果: (1) 古典的な診療から 2017 CONSORT NPT (Nonpharmacologic treatment) extension までの歴史として、1) 臨床実践と臨床研究の区分、2) 比較のコンセプトとランダム化比較試験の歴史、3) 臨床疫学と EBM と GRADE、4) 臨床試験の定義の議論、5) RG としての CONSORT 声明の 3 方向への発展、の 5 章からなる文章を作成し、手術・手技に 2017 CONSORT NPT Extension の CONSORT を導入するにあたり、予想される抵抗と疑問への準備とした。またケース・スタディとして 1940 年代に日本人によって開発された「頸動脈球剔除手術」を取り上げ、1960 年代の RCT でそれが否定されるまでの経緯を分析した。(2) 日本での RG のニーズと投稿規定における CONSORT 2010 の記載状況の調査により、日本で用いるものとして、2017 CONSORT NPT Extension を確定し、その第 1 版である 2008 CONSORT NPT Extension も一部対象として、その紹介・解説論文を作成した。

(3) WHO-ICTRP data set ver.1.3 の 24 項目と、CONSORT 2010 の 25 項目との関係を分析し、項目の意味する内容が「概して相当する」のは 13 項目のみであることを明らかにした。現行の jRCT に欠けている項目をそれぞれ追加するのではなく、「プロトコールへのリンク」と「報告ガイドライン・チェックリストへのリンク」の 2 項目を追加するのが望ましい。それらにはアクセスできる URL を記述する。

結論: (1) より多くの雑誌の投稿規程への CONSORT 2010 の原論文とその日本語訳、また手術・手技の領域の雑誌への 2017 CONSORT NPT Extension の原文と今回の 2017 CONSORT 非薬物介入版の記載が望まれる。(2) 上記の正しい理解と使用には教育と経験が必要である。そこで、これを用いた実用可能性(feasibility)を探る臨床試験に対し、少なくとも 3 試験分の公的資金（例えば AMED による）が提供されるべきである。そこでは合同ワークショップを開くなどしてそれぞれの試験の研究代表者(principal investigator)、連絡著者(corresponding author)、方法論者らにチェックリストの使い方を教育すべきである。(3) jRCT の登録項目に「プロトコールへのリンク (URL)」と「報告ガイドライン・チェックリストへのリンク」の 2 項目を追加するのが望ましい。後者は、手術・手技の RCT では 2017 CONSORT NPT Extension のチェックリストとなる。「プロトコールのへのリンク (URL)」との関連、また、学会発表、公表済みの論文との対応を考えたシステムを注意深くパイロットスタディも含めて構築すべきである。

A. 研究目的

医療技術の介入は大きく「もの」(product)系と「ひと」(practice)系に分けられる。2018年4月に施行された臨床研究法では、基本は「医薬品等」をカバーする。だが「手術・手技」を含めてそのスコープの拡大が期待されている。本研究はまず日本で「ひと」系のランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)の導入が遅れた点について歴史的な考察をおこなう。ついで、世界的な臨床研究の報告ガイドライン(reporting guidelines: RG)と臨床試験登録サイト(clinical trial registry: CTR)に注目し、「ひと」系の医療技術の代表の1つである手術・手技の研究と論文の質向上に役立つRGを取り上げ、その翻訳に基づく紹介解説論文を作成し、最後に、日本で臨床研究法にもとづくCTRであるjRCTで上記のRGをどのように取り込むかについて提案をおこなう。

B. 研究方法

文献や website からの情報収集・スクリーニング・解析による。

(倫理面への配慮)

本研究は直接人を対象とするものではなく、また個人情報を取り扱わない。このため倫理面への配慮は不要である。

C. 研究結果

1. 診療から 2017 CONSORT NPT Extension までの歴史

日本は戦後の医療技術評価の歴史は「もの」系の代表である医薬品から始まった。このため「ひと」系の医療技術評価は十分とは言えない。

以下の5つに分けて論じた。詳細は **Appendix 1** 参照

(1) 臨床実践と臨床研究の区分

歴史を振り返れば人類が最初におこなったのは臨床実践(診療, clinical practice : CP)であり、現代的な意味の臨床研究(clinical research : CR)ではない。それはあくまでも目の患者ないしは自分の病気についてそれを治すためのものであった。現在の、人間を対象とする医学研究の倫理的原則の国際的なガイドラインである

ヘルシンキ宣言 (Declaration of Helsinki: DoH) は「医学の進歩は人間を対象とする諸試験を要する研究に根本的に基づくものである」

(Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects.) としている。

日本では江戸期の「解剖」が近代科学への魁となったとされる。東洋では解剖は非人道的とみられ、仏教徒にとっては死人が成仏できなくなると考えられた。だが、日本では江戸中期から、将来の患者のために正しい臓器の位置を知るべき、という理念が徐々に受け入れられた。

「自らが実際に見て経験したこと」を指す言葉としての「実見」という概念が、一定の仮説を検証するためにデザインされた「実験」へと移行していくのは明治時代中期とされる。実験である臨床試験はそれを行う者と試験参加者との間の個別倫理(individual ethics)と、その結果を用いる将来の患者との集団的倫理(individual ethics)の間にジレンマが生ずることになる。これは解剖へのためらいと、それによって得られた「知見」が将来の医学の発展に用いられることと同じある。なお、臨床試験(clinical trial: CT)は臨床研究の一部である。

(2) 比較のコンセプトとランダム化比較試験の歴史

東洋では中国で、宋代の『本草図経』(1061)に人参の品質をみるための比較の方法が記されている。西洋では1747年の海軍軍医の James Lind による12人の壊血病患者に対する比較試験がある。

ランダム化比較試験(randomized controlled trial)は1935年に Ronald A. Fisher により農事試験場で開発された。

人を用いたRCTは恐らく日本の731部隊による満州での細菌兵器の1941年から始まるRCTが世界最初であろう。欧米では1948年のBMJに報告された Austin Bradford Hill による肺結核に対するストレプトマイシンのRCTがよく知られている。

米国の食品医薬品化粧品法の1962年の Kefauver-Harris 修正法は医薬品の有効性に関して“substantial evidences”が必要とされ、実質的にそれはRCTを指すものであり、医薬品の承認

のためには RCT が必要とされることとなった。この考え方は世界に広がり、多くの国の薬事行政に取り込まれた。

一方、非薬物領域では、日本で外科領域で 1940 年代に中山恒明らにより研究デザインとしては case series として開発された「頸動脈球剝出手術」が一時期欧米にも広がり各国語の論文が発行されたことがある。だが 1962 年に開始された米国でコントロールに sham operation を用いた RCT が 1966 年に発表され、その後廃れた。

(このケース・スタディは 2019.5.18 の名古屋での第 102 回日本医史学会総会・学術大会で口頭発表の予定。Appendix 2 にその抄録を掲載。)

(3) 臨床疫学と EBM と GRADE

EBM はその方法論的基盤を「臨床疫学」(clinical epidemiology)にもつ。臨床研究をいくつかの「型」に分類する方法は、1970 年代後半に始まる。研究デザインを横断型(cross sectional)と縦断型(longitudinal)に大別し、後者は前向き(prospective)と後向き(retrospective)に分けられた。前向きのうち、コントロール(control)を持ちランダム割付けをしたものが RCT である、との位置づけが明瞭になる。

研究デザインによる「エビデンス」のレベルと、それを含む「推奨度」(grade of recommendation)は、1979 年の「定期健診に関するカナダ・タスクフォース」によるものが最初である。それが 1970 年代であり、対象が非薬物介入である「定期健診」であったことに注目すべきある。

その後、いくつかのエビデンスと推奨度のグレーディングの表がつくられたが、1993 年の米国の Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)の「エビデンスのレベル」は、世界的な EBM のブームにのって、英国の 1995 年の Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)の「推奨度」(grade of recommendation)と併わせて広く使われた。

2004 年には GRADE working Group により Grading quality of evidence and strength of recommendations が *BMJ* に発表され、その後この Group が世界の主導的な位置を占めている。

2011 年には臨床の場で大きな影響力を持つ診療ガイドライン(clinical practice guidelines: CPGs)の米国 Institute of Medicine (IOM)の定義に、システマティック・レビュー(systematic review: SR)によること、が組み込まれた。

こうして臨床試験と臨床実践の区分がより一般的となった。EBM の考え方によれば、前者はエビデンスを「つくる」ものであり、後者はエビデンスを「つかう」もので、こちらが経時的には普通の方である。従来、日本を含め多くの非欧米諸国では海外で「つくら」れたエビデンスを自国で「つかう」という状況であった。だが 1990 年代後半から、民族的差異(ethnic difference)も考慮し自国で「つくり」、自国さらには海外でも「つかう」ということが広く認識されるようになった。

(4) 臨床試験の定義の議論

臨床試験の定義は 1975 年の米国 National Institutes of Health(NIH)によるものが嚆矢であろう。

2005 年 4 月には「WHO 技術諮問会議・臨床試験の登録基準」(WHO Technical Consultation on Clinical Trial Registration Standards Meeting Clinical Trial)で議論され International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)に掲載された定義がある。

米国 NIH の 2015 年 1 月の会議では、以下が“Refined NIH definition of Clinical Trial”となった。

"A research study in which one or more human subjects are prospectively assigned to one or more interventions (which may include placebo or other control) to evaluate the effectiveness of the intervention health-related biomedical or behavioral outcomes."

他にもいくつかの定義がある。だが、基本は 1980-90 年代に広く用いられた、1) 人を対象とし、2) 評価のために、3) 意図的になされる、4) 科学的実験、の 4 つの要素からなるものが一般人にも分かりやすく、よいと思われる。

(5) 報告ガイドラインとしての CONSORT 声明の 3 方向への発展

第1は、RCTのデザインに関してであり、実践的試験、非劣勢試験、クラスターランダム化、パイロット試験などで、これがCONSORT声明の本流である。

第2は、RCT以外のデザインである。コホート研究、ケース・コントロール研究、横断研究などの観察研究、また2次研究である、SRや診療ガイドラインも含まれる。

第3は臨床試験における介入についてである。このなかに非薬物介入のエビデンスを求める臨床的・社会的・経済的・行政的なニーズの高まりに応じて、非薬物介入に関する2008 CONSORT NPT Extensionが作成された。その改訂版が2017 CONSORT NPT Extensionである。

以上の種々のRGは、Equator Networkと称するプロジェクトによってその作成法の質管理と世界的なアクセスの確保がなされている。

なお、2017 CONSORT NPT Extensionは日本語で「2017 CONSORT 非薬物介入版の紹介と解説」として「薬理と治療」誌に投稿され本年夏までに公表される予定である。

2. 2017 CONSORT NPT Extensionの日本語での紹介と解説論文作成

(1) 報告ガイドラインのニーズと日本の現状の調査

まず、医中誌Webを用い、国内発行論文を以下の検索式で2019.3.31に予備的な検索と内容の分類をした。検索結果件数とともに示す。

	検索結果件数
#1 (外科手術/TH or 手術/AL)	2,246,112
#2 (#1) and (RD=ランダム化比較試験)	4,228
#3 (薬物/TH or 薬物/AL)	1,570,901
#4 (#3) and (RD=ランダム化比較試験)	12,625
#5 #2 not #4	2,581

医中誌は1983年以降のデータを掲載している。そこで、2011年から2017年までの各年の検索件数をみると115-149件、年平均130件あった。また2018年は41件でありこれは論文発行と医中誌掲載にタイム・ラグがあるためである。この41件は例年の約1/3となる。だが最新のも

のであり、今回はこれらを対象として、抄録の内容分類を行った。

その結果、薬物12、麻酔3、事前学習1、手術関連9、手術室の照明1、流動食3、広義の理学療法8、看護1、カウンセリング1、不明2であった。

手術関連の9件をさらに見ると、胃がんに対する腹腔鏡と開腹による幽門側胃切除の比較で、体重減少と除脂肪体重減少をアウトカムとするもの、整形外科、心臓アブレーション、ステント、カメラの位置、体温、ステイプル、眼科のレンズ、眼科の眼帯、がそれぞれ1件であった。

また広義の理学療法8件は、医師によるもの、理学療養士(physical therapist: PT)、作業療法士(occupational therapist: OP)などによって行われるものである。基本的には「手技」とみなしてよいと考えられる。

それなりに手術関連、広義の理学療法の領域で、「手術・手技」のRCTの報告ガイドラインのニーズが存在することがうかがえた。

一方、日本医学会加盟全129分科会の発行する171誌への2018年9月のアンケート調査では、臨床系の雑誌132誌のうち32誌(24.2%)の投稿規程中にCONSORT 2010の使用の記載があり、それなりに使われている。だがCONSORTの手術・手技の類に対応するものが記載されているかどうかは不明であった。

(2) CONSORT関係の調査

先の歴史的分析で1996年の「元祖」CONSORT声明を基点とした3分野で多くの報告ガイドラインが作成されていることが明らかになった。それらはEQUATOR Networkと名づけられたwebsite (<http://www.equator-network.org/>)で見ることが出来る。ここではその中で“Randomised trial”からからピックアップする。

[http://www.equator-network.org/?post_type=eq_guidelines&eq_guidelines_study_design=0&eq_guidelines_clinical_specialty=0&eq_guidelines_report_section=0&s="+CONSORT+extension&btn_submit=Search+Reporting+Guidelines](http://www.equator-network.org/?post_type=eq_guidelines&eq_guidelines_study_design=0&eq_guidelines_clinical_specialty=0&eq_guidelines_report_section=0&s=)

これを調査すると、2008年にCONSORT NPT ExtensionのRGが作成され、それが2017

年に改訂されていることが明らかとなった。内容を吟味すると、その質は高くこれを日本語で紹介・解説すべきと考えられた。その理由は以下の2つである。

第1に、そのチェックリストそのものの質が高いことである。作成メンバーは、初版では、方法論研究者(methodologist)17人、NPTのRCTのデザイン・実施・解析の経験のある臨床家12人(外科6人、精神療法2人、リハビリテーション、教育、移植デバイス、各1人)、さらにNPTのRCT論文担当や報告ガイドライン作成経験のある、医学雑誌編集者(editor)5人を含めて計37人である。改訂版は、方法論研究者7人、臨床研究実施者6人、雑誌編集者9人、計22人である。方法論研究者のみならず、実際の臨床研究に携わるもの、雑誌編集者の3者のバランスと必要な人数が参加し、そこで用いられたコンセンサス会議(consensus meeting)は初版では3日間、改訂版では2日間をかけ適切で質の高いものである。

第2に、すでに世界ではこれが広く使われていることである。この「改訂版」作成にあたってなされたWeb of ScienceとMEDLINEを用いたそれぞれ2013年11月と2016年7月の文献検索では1,524編の論文が、2008年の「初版」を引用文献に入れていた。この中には方法論に関する論文もあるが、多くは実際に初版を用いたRCTと思われる。

ちなみに改訂版の引用数はGoogle Scholar検索(2019.3.31)では111編である。少数に思われるが、この改訂版を引用しなくとも実際にはそれを使って論文を書いた著者もいるであろうから相当の数となろう。

手術・手技の領域でこれに優る報告ガイドラインはないであろう。だが問題もある。チェックリストの構造が分かりづらいことと、項目数が多いことである。項目数は、CONSORT 2010は23項目、チェックすべき細目を含めると全36項目である。一方その拡張版である、改訂版2017 CONSORT NPT Extensionは項目数が1つ増え24項目、また増えた7つの細目を入れると43項目である。

非薬物系介入を主とする臨床研究を行うものにとっては、薬物のRCTに関与することはあ

っても、非薬物介入評価の詳しい技法の理解はやや困難と思われた。そこで、下記に示す2008年の第1版と2017年の第2版の双方を紹介しながらポイントを論じることとした。

Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P; CONSORT Group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2008;148:295-309

Boutron IB, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P for the CONSORT NPT Group. CONSORT Statement for randomized trials of nonpharmacologic treatments: a 2017 update and a CONSORT Extension for nonpharmacological trial abstracts. *Ann Intern Med* 2017;167:40-47.

なお後者はその関連資料としてWeb版のみに17頁にわたるものも出版されている。そこで、それら全体から必要な箇所をピックアップし、以下の6つの章に分けて「2017CONSORT非薬物介入版の紹介と解説」のタイトルのもとに論文化した。

1. CONSORT から CONSORT NPT extension へ
2. 2008 CONSORT NPT (初版) 作成にあたってのコンセンサス会議
3. 2017 CONSORT NPT Extension (改訂版) 作成
4. CONSORT 非薬物介入版のチェックリストの構造
5. 2017 CONSORT 非薬物介入版作成でより明確となった非薬物介入に特異的な5つの方法論的問題
6. 非薬物 RCT 論文抄録作成チェックリスト

詳細は **Appendix 3** 参照

3. WHO-ICTRP data set ver.1.3 の項目と CONSORT 2010 の項目との関係と jRCT への取り込み

(1) WHO-ICTRP data set ver.1.3 (24項目) と、CONSORT 2010 (25項目)との対応関係

一般に、WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) と CONSORT 声明の各項目との各項目は一部重なっていることは認識されているが、何が異なるかは意識されないことが多い。

そこで 2018 年の WHO-ICTRP data set ver.1.3 (24 項目) と、CONSORT 2010 (25 項目)の対応表を作成した。Appendix 4 参照。

CTR による情報公開はさまざまなユーザにとってどんな臨床試験が存在しているかの確認が主たる目的であるのに対し、CONSORT 声明においては臨床試験とその論文の質の確保、また介入関連事項を記述(describe)することによりその論文のユーザが介入の再現性(replicability)を保つことが主たる目的である。

また、実際に各項目の情報が確定できる日時は、CTR においてはプロトコル確定時、また CONSORT においては論文原稿確定時、さらに学会発表が先行する場合はその抄録版の CONSORT、となり時間的ギャップがある。

そのため両者間で共通のものとは異なる項目が存在するのは当然である。

今回の分析で、Appendix 4 の表から、項目の意味する内容が「概して相当する」のは 13 項目のみであることが判明した。ここで「概して相当」としたのは内容が「そのまま一致する」ものから、内容が「ある程度合致する」まで幅があるためである。

そこで、手術・手技を対象とした登録項目の設計にあたってはこの相違を認識すべきである。

(2)jRCT への報告ガイドライン全体の取り込み

一方で、その双方とも重要なものである。また手術・手技以外の介入、さらに RCT 以外の研究デザインも将来必要になるであろう。そこで、今回、手術・手技に即したものとするためには、各論として jRCT に多くの登録項目を追加するのではなく、RG 全体を考えた別の方法をとるべきである。

UMIN-CTR の登録項目を分析するとそこには「関連情報」として「URL releasing protocol/プロトコル掲載 URL」と「Publication results/試験結果の公開状況」が存在する。

そこで、iRCT への項目追加にはこの方式をと

り、「プロトコルへのリンク (URL)」と「報告ガイドライン・チェックリストへのリンク (URL)」の 2 項目を追加するのが望ましい。個々の介入などに対する RG ではなく、CONSORT 2010 の種々の Extension (拡張)された複数の RG のうちの一つを選択できるシステムにするのである。そこには、それぞれにアクセスできる URL を記述するのである。

(3) 手術・手技の報告ガイドラインである 2017 CONSORT NPT Extension の使用

手術・手技の RCT においては「報告ガイドライン・チェックリスト」は 2017 CONSORT NPT Extension のチェックリストが選択されることとなる。

なお、本来、CONSORT チェックリストは論文原稿投稿時に用いるものである。プロトコルがしっかりしたものでなければ、そこに記載不能の項目が出てくることがある。これを予防するためにプロトコル作成時点でのチェックリストが必要として 2013 年に開発されたものが、SPIRIT (Standard Protocol Items for Clinical Trials) である。この SPIRIT2013 の各国語版もあり日本語版は以下で見ることができる。

<http://www.spirit-statement.org/wp-content/uploads/SPIRIT-JPN-Translation-Combined.pdf>

すなわち手術・手技の RCT を計画するものは、2017 CONSORT NPT Extension のチェックリストとともに、SPIRIT2013 のチェックリストを用いることが強く望まれる。それらによってプロトコルの質が高まり、論文の質も高まるのである。これは他の介入の RCT の RG についても同様である。

(4) プロトコル(URL)との関係

RCT 終了後、データの統計学的解析、医学的解釈、論文作成、と作業が進む。だが、それらの前の段階のプロトコル作成はしばしば言われるように、研究全体の質の 70%以上を占めるものであり、その重要性は何度述べても言い過ぎることはない。

今回提案されたシステムで、2 つの追加項目がある。その 1 つの「2017 CONSORT NPT Extension のチェックリスト(URL)」の入力に関しては、もうひとつの追加項目の「プロトコ

ル(URL)」との関連での考慮が必要である。これらの2つの項目は補完関係にあるためである。

(5) 抄録 CONSORT の取り扱い

結果の公表は先に述べたように論文のみならず、学会での発表でもなされる、ここでは2017 CONSORT NPT Extension の抄録版を用いることになる。この日本語版も Appendix 3 に含まれる。これらを用いて適切なタイミングで、チェックリストに記載することとなる。

(6) URL としての入力

現在、日本の多くの研究者が research map (ResMap)を使うようになった。

<https://researchmap.jp/>

2019.4.1 現在で293,002人の研究者が収録されている。昨2018年秋から科研費申請に主任研究者の ResMap の URL の記載が必要になったことも一因である。先に述べた2つの URL はこの ResMap の「情報公開」の機能を使えばそれらの作成は容易である。

以上 jRCT への手術・手技の RG である2017 CONSORT NPT Extension の取り込みはシステムの将来の拡張性を考慮するとやや複雑なものになる。まずパイロット版を作成し実際に使うことによる結果をフィードバックして、ユーザ・フレンドリーなものにすることが望まれる。

D. 考察

本研究の限界として以下の2つがある。

第1に、今回行った医中誌 Web を用いた、国内発行論文の検索と内容の分類は予備的なものであることが挙げられる。今後、医学図書館員、さらに外科医や理学療法師・理学療法師もメンバーに入れたチームを構成し、検出力と精度を考慮した検索式の確定と、必要に応じて原論文まで遡った分類とが、単年度ではなく、例えば2011年と2017年についてなされて経時変化も見ると行う必要がある。

第2に、iRCT への2つの項目追加にあたっては、そのパイロットスタディが必要であろう。項目の追加については、それが長く残るものであり、慎重にすすめるべきである。

E. 結論

(1) CONSORT 2010 の原論文とその日本語訳の臨床系の医学雑誌の投稿規定への記述が、また手術・手技に投稿される雑誌の投稿規程への2017 CONSORT NPT Extension の原文と今回の207 CONSORT 非薬物介入版の紹介と解説の記述が強く望まれる。

(2) 2017 CONSORT NPT Extension の正しい理解と使用には教育と経験が必要である。そこで、これを用いた実用可能性を探る臨床試験に対し、少なくとも3試験分の公的資金（例えばAMEDによる）が提供されるべきである。ここでは合同ワークショップを開くなどしてそれぞれの試験の研究代表者(principal investigator)、連絡著者(corresponding author)、方法論者らにチェックリストの使い方を教育すべきである。

(3) jRCT を、手術・手技に即したものとするために、まず WHO-ICTRP data set ver.1.3 (24項目) と CONSORT 2010 (25項目)の比較をしたところ、双方の項目の意味する内容が「概して相当する」のは13項目のみであることが判明した。そこで jRCT に多くの登録項目を追加するのではなく、従来の臨床試験登録項目に「プロトコルへのリンク (URL)」と「報告ガイドライン・チェックリストへのリンク (URL)」の2項目のみを追加するのが望ましい。手術・術技において後者は2017 CONSORT NPT Extension のチェックリストとなる。実際のシステムの設計に関しては、チェックリストへの入力可能な時期などを考慮した注意深さが求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

Appendix 1

日本における手術・手技への 2017 CONSORT 非薬物介入版の適応のための歴史的考察

津谷喜一郎

はじめに

本稿では文献収集・website 調査に基づき、歴史的事項について述べる。分かりやすい薬物介入ではなく、手術・手技などの非薬物介入を主とする外科系の医療従事者に、臨床実践(診療, clinical practice: CP)に始まり、臨床試験(clinical trial: CT)の代表的な研究デザインであるランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)の非薬物介入の報告ガイドライン(reporting guideline: RG)である 2017 CONSORT 非薬物介入版発行までの歴史的経緯を簡潔にまとめることを試みる。

以下の構成、1) 臨床実践(診療)と臨床研究の区分、2) 比較のコンセプトとランダム化比較試験の歴史、3) 臨床疫学からエビデンス・ヒエラルキーによるエビデンスを「つくる」ことの一般化、4) 臨床試験の定義の議論、5) CONSORT 声明の 3 方向への発展一とする。

1. 臨床実践と臨床研究の区分

歴史を見れば人類が最初におこなったのは臨床実践であり、現代的な意味の臨床研究(clinical research: CR)ではない。それはあくまでも目の患者ないしは自分の病気についてそれを治すためのものであった。

近代となり、目の患者と将来の患者の区別が序々になされるようになった。そして医学研究は将来の患者のためになされるということとなった。

日本では江戸期の「解剖」が近代科学への魁となったとされる。東洋では解剖は非人道的とみられ、仏教徒にとっては死人が成仏できなくなると考えられた。だが、日本では江戸中期から、将来の患者のために正しい臓器の位置を知るべき、という理念が徐々に受け入れられた。1754 年に山脇東洋は京都の刑場で解剖を行った。1771 年にはオランダ語訳の『ターヘル・アナトミア』を持参した前野良沢、杉田玄白らが小塚原で解剖を行い、これは後の『解体新書』の翻訳発行につながった。ここでなされた解剖を見ることは「実見」とも称された。一方、朝鮮では死体解剖は強く拒否され 20 世紀初頭になってからようやく始まるという国や地方による違いも存在する。

そして、「自らが実際に見て経験したこと」を指す言葉としての「実験」という概念が、一定の仮説を検証するためにデザインされた「実験」へと移行していくのは明治時代中期とされる。

ここで「死体」を用いる解剖における「実見」と、「活体」を用いる臨床試験における「実験」は、将来の患者を考える点では興味深いアナロジーができるものである。実験である臨床試験はそれを行う者と試験参加者との間の個別倫理(individual ethics)と、その結果を用いる将来の患者との集団的倫理(individual ethics)の間にジレンマが生ずることになる。これは「非人間的」な解剖とそれによって得られる「知見」が将来の医学の発展に用いられることと同じである。

2. 比較のコンセプトとランダム化比較試験の歴史

東洋では中国で、宋代の『本草図経』(1061)に人参の品質をみるための比較の方法が記されている。すなわち、一方には人参を食べさせ、他方には人参を食べさせずにある距離を走らせ、息が切れるまでの時間を比較するものである。

西洋では1747年の海軍軍医のJames Lindによる12人の壊血病患者に対する比較試験がある。海水、酢、オレンジ・レモンなどを含めた6群の比較試験である。1835年にはPCA Louisの肺炎患者に対する蛭を用いた比較試験がある。

ランダム化比較試験(randomized controlled trial)は1935年にRonald A. Fisherにより農事試験場で開発された。人を用いたものは恐らく日本の731部隊による満州での細菌兵器の1941年のRCTが世界最初であろう。1946年から参加者のリクルートが始まり1948年にBMJに報告されたAustin Bradford Hillによる肺結核に対するストレプトマイシンのRCTがよく知られている。米国の食品医薬品化粧品法の1962年の修正はそれを主導した上院議員と下院議員の名をとりKefauver-Harris修正法とも呼ばれる。そこでは医薬品の有効性に関して”substantial evidences”が必要とされ、実質的にそれはRCTを指すものであり、医薬品の承認のためにはRCTが必要とされることとなった。この考え方は世界に広がり、多くの国の薬事行政に取り込まれることになった。

一方、非薬物領域のRCTはそれほど多くはなかった。日本では外科領域において1940年代に中山恒明らにより開発された「頸動脈球剔除手術」は一時期欧米にも広がり各国語の論文が発行された。そこで用いられた研究デザインはcase seriesであり、約20年たち、1962年に米国ニューメキシコの退役軍人病院のCurran WSらより、コントロールにsham operationを用いたRCTが開始され、1966年に”Glomectomy for severe bronchial asthma: a double blind study”が*The American Review of Respiratory Disease*に発表され、その後廃れた。

3. 臨床疫学とEBMとエビデンス・ヒエラルキー

EBMはその方法論的基盤を「臨床疫学」(clinical epidemiology)にもつ。その開祖のAlvan R. Feinsteinによる1967年の”Clinical Judgment”や1985年の”Clinical Epidemiology”は名著といえるものである。ただしやや難解で、その普及には臨床疫学を分かりやすく解いた1991年の”EBM”の登場をまたねばならなかった。

臨床研究をいくつかの「型」に分類する方法は、1978年に先のFeinsteinによつてと、1979年にFletcher RHとFletcher SWによつてと、独立して提唱された。後者では、研究デザインを主とし、まず横断型(cross sectional)と縦断型(longitudinal)に大別し、後者は前向き(prospective)と後向き(retrospective)に分けられた。前向きのうちコントロール(control)を持ち、ランダム割付けしたものがRCTである。こちらがより分かりやすく、世界の主流となった。

研究デザインによる「エビデンス」のグレーディングと、それを含む「推奨度」(grade of recommendation)は、1979年の「定期健診に関するカナダ・タスクフォース」によるもの

が嚆矢となる。それは非薬物介入であったことに注目すべきある。2つ目はその10年後1989年の「米国予防医学タスクフォース」により、同じく予防医学の分野で開発された。

その後いくつかあり、1993年の米国の Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)の「エビデンスの強さ」(grade of evidence)のヒエラルキーは、世界的なEBMのブームにのって、英国の1995年の Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)の「お勧め度」(grade of recommendation)と併せて広く使われた。

この間に、「信頼できる知識」(reliable knowledge)として研究デザインのいくつかを1次元のスケール上に並べたものが、1983年の Hugh A F Dudley の BMJ の論文に見られる。エビデンスのグレードの表はエビデンス・ヒエラルキーとしても普及した。

2004年には GRADE working Group により Grading quality of evidence and strength of recommendations が BMJ に発表され、その後この Group が世界の主導的な位置を占めている。2011年には臨床の場に大きな影響を持つ診療ガイドライン(clinical practice guidelines: CPGs)の米国 Institute of Medicine(IOM)の定義に、systematic review (SR)によること、が組み込まれた。

このようにエビデンスを「つくる」方法がその強さのグレードともに多くの人に示される状況を反映して、先に述べた臨床実践(clinical practice)と臨床研究(clinical research)ではなく、その順序を変えて、臨床試験(clinical trial)と 臨床実践(clinical practice)の区分がより一般的となった。

EBMの考えかたによれば、前者はエビデンスを「つくる」ものであり、後者はエビデンスを「つかう」もので、こちらが経時的には普通の方である。日本を含め多くの国では海外で「つくら」れてエビデンスを自国で「つかう」という状況であったものが、自国で「つくる」り自国さらには海外でも「つかう」ということが広く認識されてきた。

4. 臨床試験の定義の議論

臨床試験の定義は1975年の米国 National Institutes of Health(NIH)によるものが嚆矢であろう。

2005年4月の「WHO 技術諮問会議・臨床試験の登録基準」(WHO Technical Consultation on Clinical Trial Registration Standards Meeting Clinical Trial)で議論され International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)に掲載された定義は以下である。

“For the purposes of registration, a clinical trial is any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes. Clinical trials may also be referred to as interventional trials. Interventions include but are not restricted to drugs, cells and other biological products, surgical procedures, radiologic procedures, devices, behavioral treatments, process-of-care changes, preventive care, etc. This definition includes Phase I to Phase IV trials.”

臨床試験の定義の議論は、2010年代前半から再びなされるようになった。その理由として、「なに」を登録しないといけないのかの疑問、AI技術の急速な進歩を背景とて特に医

薬品の効能追加にリアルワールド・データ(real world data: RWD)を使おうとする動きなどが挙げられる。

米国 NIH の 2015 年 1 月の会議では、以下が”Refined NIH definition of Clinical Trial”となった。

"A research study in which one or more human subjects are prospectively assigned to one or more interventions (which may include placebo or other control) to evaluate the effectiveness of the intervention health-related biomedical or behavioral outcomes."

ここで “one intervention”とは control を持たない 1 群(one arm)のことである。

またこれまでもいくつかの定義があるが、基本は 1980-90 年代に広く用いられた、1) 人を対象とし、2) 評価のために、3) 意図的になされる、4) 科学的実験、の 4 つの要素からなるものが分かりやすく、よいと思われる。

5. 報告ガイドラインとしての CONSORT 声明の 3 方向への発展

CONSORT 声明は第 1 版の 1996 年の発行以降、コンスタントな発展を遂げている。それらには 3 つの方向への発展がある。そこでは、研究デザインによる区分が明確である。

第 1 は、デザインとしては RCT についてであり実践的試験(pragmatic trial)、非劣勢試験(non-inferiority)、cluster randomization (クラスターランダム化)、パイロット試験(pilot and feasibility trial)、さらには protocol 作成についてなどで、これが CONSORT 声明の本流である。

第 2 は、RCT 以外のデザインであり、観察研究(observational study)である、cohort 研究、case control 研究、横断研究(cross sectional study)、また 2 次研究である、システマティックレビュー(systematic review)や診療ガイドライン(clinical practice guidelines: CPGs)も含まれる。

第 3 は臨床試験における介入(intervention)についてである。臨床試験は 1940 年代から薬物を主として発達してきたが、非薬物介入のエビデンスを求める臨床的・社会的・経済的・行政的なニーズの高まりに応じて、非薬物介入(nonpharmacologic treatment: NPT)に関する CONSORT 声明が 2008 年に開発された。その改訂版が 2017 CONSORT NPT Extension である。

一方 NPT ではあるが、独立したものとしていくつか開発されている。そのなかで最初のものは 2002 年の鍼(acupuncture)についての STRICTA である。日本からも 1 人が参加して作成され、2010 年に CONSORT 声明そのものが第 3 版となり、それにあわせて STRICTA も同年に第 2 版が作成された。

広義にはそれらは Equator Network (<http://www.equator-network.org/>) と称するプロジェクトによってその作成法の質管理がなされ、公表されている。またこの Equator Network 以外においても、その種の介入の記述の再現性を高めるためのガイドが温泉(spa therapy)や漢方薬の領域などにおいて作成されている。

おわりに

日本で 2017 CONSORT NPT Extension の導入に当たって予想される疑問や抵抗に処するため参考となるべきこの分野の歴史的な分析をおこなった。また日本語で「2017 CONSORT 非薬物介入版」として「薬理と治療」誌に投稿され本年夏までに公表される予定である。これらは 2017 CONSORT 非薬物介入版の日本におけるソフトランディングの一助ともなるであろう。

文献

- 1) 津谷喜一郎. ホメオパシー：医学思想上の位置づけと臨床評価の現状. 日本香粧品学会誌. 1996; 20(4): 239-48
- 2) 津谷喜一郎. 伝統薬の比較試験の歴史と現状. 医学のあゆみ. 1985; 132(2): 103-6
- 3) 砂原茂一. 臨床医学研究序説－方法論と倫理－. 医学書院, 1988
- 4) 津谷喜一郎. 世界初の人を用いたランダム化比較試験は七三一部隊によるか. 日本医史学雑誌. 2005; 51(2): 278-9
- 5) 津谷喜一郎. 「エビデンス」と「お勧め度」. In: 厚生省特定疾患調査研究・特定疾患に関する緊急研究 EBM 導入研究班（班長：福井次矢）. 1999. p.49-62.
- 6) 月澤美代子. 1887-90 年『順天堂医事研究会報告』における集団的技術評価と医療情報の普及・共有. 日本医史学雑誌. 2019; 65(1): 67-83
- 7) MacPharson H, et.al. Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture: the STRICTA recommendations. J Altern Complement Med. 2002; 8(1): 85-9.

44

手術のランダム化比較試験の歴史

—1940年代に中山恒明らが開発した頸動脈球別出手術—

津谷喜一郎

東京有明医療大学

昨2018年4月から施行された「臨床研究法」をめぐる議論が轟しい。医薬品や医療器具などの「もの」の臨床評価はそれなりの歴史をもち、一定の進歩を遂げてきた。では手術や手技の領域ではどうか？ここでは1940年代に中山恒明らが開発した頸動脈球別出手術を取り上げる。

この手術法は1942年11月の東京外科集談会で発表され、論文発表は1947年1月の日本医師会雑誌の第21巻第1号である。第2次世界大戦中は紙不足などで日本医師会雑誌は、敗戦の1945年と翌46年はすべて休刊であった。この号は再刊第1号で、従来の縦書きから横書きとなり、第1頁にマッカーサー司令部 T.N. ウィバー大佐の「医師会の目的」の論説が掲載され、第2-6頁に、千葉医科大学教授瀬尾貞信と同助教授中山恒明による「頸動脈腺の外科」が掲載された。

全156例232個別出のケースシリーズである。特発性脱疽と間歇性跛行が67例、気管支喘息が40例と多い。「手術は何等危険なく然も何等の副作用、後遺症が無い」、手術見学可能な曜日が記載され、「外国人は常に見学に来ている」とある。末尾にカッコつきで「本論文は昨秋の千葉医学総会の特別講演として著者の一人の中山が講演せるものの要旨である」と記されている。翌48年7月には『頸動脈球(腺)』(学術書院と日本図書出版)、9月に『容易且安全なる頸動脈球別出手術手技』(日本図書出版)、前者は49年に再版が出版された。

メディアでは、論文発表前の1945年12月に、朝日新聞が「世界医学界に放つ好話題 頸動脈腺の摘抉 完成近い瀬尾教授の研究」の見出し、リードに「新生文化日本が世界学界に放った最初のクリーン・ヒット」、また本文に「この頗る興味ある課題は、手術のたびに熱心に同教室を見学した千葉進駐軍医部の軍医達によって、すでに米本国の医学界にも紹介されている」の文を含めて報道している。

海外の論文公表をPubMedでみると、1958年に中山がドイツのDer Chirurgにドイツ語で紹介すると、翌59年にGranz PらによりMedizinische Klinikに20例のケースシリーズが発表された。中山が61年にMünchener Medizinische Wochenschrift、さらに米国のDiseases of the Chestに英文紹介すると世界の論文数は増加し始めた。63年には350例を用いたケースシリーズが発表される。ピークは65年の28編(英語12、ドイツ語5、ロシア語とチェコ語各3、ポーランド語2、フランス語、スペイン語、フィンランド語各1)である。

しかし翌1966年1月にニューメキシコの退役軍人病院のCurran WSら5名により“Glomectomy for severe bronchial asthma: a double blind study”がThe American Review of Respiratory Diseaseに発表された。62年に被験者リクルートが開始されコントロールにsham operationを用い全23名のランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)である。結果は6週後には統計学的有意差があったが6か月後には差がない。以降、論文数は徐々に減少し80年代初頭にはほぼなくなった。

この歴史から以下のことがいえる。1) 敗戦後の米軍占領期に日本で開発された医療技術が世界に広がりつつあるとメディアで愛国的に報道された。2) 開発者による積極的な広報が米国軍人を含めて行われた。3) ケースシリーズの日本での論文公表はそれらより遅れた。4) RCTとしては、日本人によりおそらく世界最初のものが細菌兵器開発を目的として満州で1941年から、また肺結核に対するストレプトマイシンの試験が46年から英国で開始されたが、それらでの臨床評価の技術は国の機関に限られ、他へ技術移転されることはなかった。増山元三郎による『少数例のまとめ方と実験計画の立て方：特に臨床医学に携はる人達の為に』が43年に発行されたが、中山らにとってそれが自らの研究に関わるとは思い及ばなかったであろう。方法論の教育やコンサルテーションの機会は乏しかった。5) 米国の軍関係の施設での頸動脈球別出手術は62年から開始されたが公衆に知られることはなく、全23例だが66年に発表されるまで4年を要した。6) さらにその後約15年経過してようやくこの手術法を用いた論文公表は途絶えた。

2017 CONSORT 非薬物介入版の紹介と解説

—2017 CONSORT NPT Extension—

津谷喜一郎 東京有明医療大学保健医療学部

上岡 洋晴 東京農業大学大学院環境共生学専攻

折笠 秀樹 富山大学大学院医学薬学研究部バイオ統計学・臨床疫学

佐藤 元 国立保健医療科学院政策技術評価研究部

はじめに

介入(intervention)には大別して薬物 (drug)系と非薬物 (non-drug)系がある。非薬物 (non-drug)にはさまざまなものがありその呼称も多様である。その一つにnonpharmacologic treatment (NPT)がある。Treatmentは医療では「治療」と訳されることが多いが、ここではより広くさまざまな「処置」の意味である。ただ医療系では逆に狭い意味で使われることもあり本稿では「介入」*の用語を用いる。(foot noteに、*2015.4.1施行の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では、「侵襲」(invasiveness)とともに「介入」(intervention)の用語は「研究目的で」(for interventional purpose)と狭く定義されているが、ここでは非研究目的を含む広義のものとする。ただし本稿で扱うCONSORT声明は基本的にランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT) という臨床研究デザインの代表的なものを対象にするため、基本的に研究目的となる。)

2008年2月に、Isabelle Boutron、Douglas G. Altman、David Moher、Kenneth F. Schulz、Philippe Ravaud の5人を代表著者としたCONSORT Groupが、各チェック項目の解説を主とした“Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration”¹⁾、引き続きこの作成の方法論を主とした“Methods and processes of the CONSORT Group: example of an extension for trials assessing nonpharmacologic treatments”²⁾をWeb版として通しページ番号なしで公表した。後者は日本語訳が同年に発行されている³⁾。

その9年後、2017年6月に、同じ5人を代表著者としたCONSORT NPT Groupが“CONSORT Statement for randomized trials of nonpharmacologic treatments: a 2017 update and a CONSORT Extension for nonpharmacological trial abstracts”を*Annals of Internal Medicine* にフリーアクセス論文として公表した⁴⁾。

2017年の論文ではnonpharmacological treatmentsはNPTsと略され、また2008年版も含めてこれらの「声明」(statement)は“CONSORT NPT extension”と略されている。日本語としてはこの略称もやや長い。そこで本稿では、場所に応じて2008年版を「初版」、2017年版を「改訂版」と称する。ここでは、初版を一部分含め、改訂版の紹介と解説をおこなう。

薬物のRCT論文作成にあたりCONSORTチェックリストを使った経験がある方にとっては、非薬物RCT論文作成のチェックリストであるCONSORT NPT extensionの使用もそう困難ではないかも知れない。だが、研究領域が細分化された現在においては、初めて行うRCT

が非薬物 RCT という方もそれなりに存在するだろう。そこで、本稿は以下の構成とした。(1) CONSORT から CONSORT NPT extension へ、(2) CONSORT NPT 作成にあたってのコンセンサス会議、(3) 2017 CONSORT NPT Extension 作成、(4) CONSORT NPT Extension のチェックリストの構造、(5) 2017 CONSORT 非薬物介入版作成でより明確となった非薬物介入に特異的な 5 つの方法論的問題、(6) 非薬物 RCT 論文抄録チェックリスト、(7) 他の非薬物研究の報告ガイドラインとの関係、おわりに、である。

1. CONSORT から CONSORT NPT extension へ

ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) は、種々の介入の効果の評価の研究デザインとして、未知(unknown bias)の要因も各群に割り振ることによって各群の背景因子がよく揃い、そこから得られる値はバイアスが少なく、ゴールド・スタンダードとして広く認識されている。それは各群の不均衡によるバイアスを減ずるものである。

このRCT報告の質を改善させるため、1996年に22項目のチェックリストとフローチャートからなるCONSORT声明 (statement)が、「報告ガイドライン」(reporting guidelines)の嚆矢として開発された⁵⁾⁶⁾。その著者はColin Beggを筆頭著者とする11人であった。そこには、CONSORT NPT Extension (拡張) の初版と改訂版の5人の代表著者のうちDavid Moherが含まれていた。

その後、CONSORT声明は、2001年⁷⁾⁸⁾と2010年⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾に改訂された。この間、CONSORT声明が実際にRCT論文の質の改善に関連したという論文が公表された¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。CONSORT声明のこの2回の改訂では、先の2つの版の5人の代表著者のうちの、Altman、Moher、Schulzの世界的に著名な3人の臨床研究の方法論者(methodologist)が代表著者となっている。第3版である2010年版⁵⁾⁶⁾は、従来の22項目が25項目となりCONSORT 2010と称され、現在、世界の多くの臨床系の医学雑誌の投稿規定に取り入れられ広く使われている。

だがこれらのCONSORT声明はRCT論文作成に当たり有用なツールではあるものの、一般的項目(general items)について共通するコンセンサス項目である。

非薬物介入の具体的なものとしては、手術、手技 (technical procedure, 技術的処置とも、例えば血管形成術)、デバイス(device, 例えばペースメーカー)、リハビリテーション、理学療法、行動療法、心理療法、補完代替医療(complementary and alternative medicine: CAM)などを含み、幅広い領域をカバーする。非薬物介入は2001年の調査ではRCT総数の約1/4とされた¹⁵⁾。

だが、非薬物介入を評価するにあたっていくつかの特有な(specific)方法論的問題が指摘される。ここでは手術や手技を例として、CONSORT 2010の項目と対応させて考えてみよう。

第1に思いつくのは「ブラインディング」(blinding)が出来るかどうかであろう。「ブラインディング」はCONSORT 2010の項目11である。ここでは歴史的経緯を含めてやや詳しく説明しよう。日本では二重盲検法(double blind methods)が「薬効評価」の科学的評価法の代名詞として受け取られてきた。その基盤にあるランダム化(randomization)が軽視された。つまりRCTが基本にある、との認識が遅れた。特に「エビデンスに基づく医療」(evidence-based

medicine: EBM)が日本で広がった 1990 年代後半以前に医学教育を受けた人にこの傾向は強い。同項目 8 の「ランダム化」にあるような具体的なランダム化の方法を学ぶことはなかったといえよう。だが RCT はどのような介入であっても成り立つものである。英国の **British Medical Research Council (BMRC)** がインドのマドラスに 1956 年にセンターを設立し結核対策を開始した際の最初の RCT は、入院治療と在宅治療の比較であった。

ランダム化は、先に述べたように介入の段階での各群の不均等から生ずるバイアスを減ずるものである。つぎに「割振りの隠蔽機構」(allocation concealment mechanism)である。介入開始直前まで割振りの順番を知らないことである。これは CONSORT 2010 の項目 9 に対応する。割付けコード表を、例えば透明なデスクマットの下に置いて患者が来た順番に割付けようとする、隠蔽ではなく割振りの順番を知ることによって本来のランダム順番が崩れ、特定の患者に特定の介入を割付ける(assign)ことが可能になってしまう。ランダム化がそこで崩れてしまう。古典的には封筒法、また割付け時点に、電話・ファクス・ネットなどで何を割付けるかの指示を受ける方法はこの隠蔽をさらに高めるものである。

そして、ブラインディングは観察におけるバイアスを減ずるものである。これは CONSORT 2010 の項目 11 に対応する。介入の内容を知ることにより評価が変わりうる。このバイアスは、介入者では避けられなくとも、別途、観察者、統計学的解析者、原稿執筆者など、種々の段階でブラインディングすることによって全体のバイアスを減少できる。

第 2 に、介入を行う人の影響である。ここでは、外科医から理学療法士・作業療法士まで多様な人的要因を含む。ケア提供者の技量の程度は多くは異なると考えられる。例えば手術経験の浅い医師と深い医師による介入のアウトカムは異なると考えるのは当然であろう。習熟曲線(learning curve)のどのあたりにそのケアを提供する医師やコメディカル(co-medical)が位置するかだ。

他にも方法論的な問題は種々あり得る。そして、それらを明らかにしてこそ、その介入の「特性化」(characterization)が可能となり、ある非薬物介入の RCT の論文が実際の診療の場で再現性(replicability)を持つように書くための報告ガイドラインが必要となるのだ。

さて、これらに対応するために開発されたのが初版の 2008 CONSORT NPT extension だ。その著者は先に述べたように、CONSORT Group を代表する 3 名の他に、2 名が代表に加わって組織名は CONSORT Group のままであった。

この 2008 年の初版発行後、実際にそれを使用した非薬物介入の領域で 158 編の RCT 論文が発表された。つまり初版の使用の経験が積まれたことになる。またこの領域の方法論的研究が進み、さらに先に述べた 25 項目となった CONSORT 2010 との整合性を取る必要がでてきた。そこで組織の名称を CONSORT NPT Group と変え、2008 CONSORT NPT extension を改訂することと、同時にその重要性が CONSORT 2010 でも指摘された抄録(abstract)について、2017 CONSORT NPT extension を開発することを目的として改訂の作業が開始された。

2. 2008 CONSORT NPT (初版) 作成にあたってのコンセンサス会議

初版作成においても改訂版作成においても「コンセンサス会議」(consensus meeting)の方法が用いられている。この方法は、方法論を主とした初版に詳しく記述されている。そこでこれをまず紹介する。

まず運営委員会(Steering Committee: SC)が少数の関係者によって設立された。この運営委員会の役割は、1) 資金確保、2) 論文のレビュー、3) コンセンサス会議の参加者の特定、4) NPTs 臨床試験の特定の問題の調査だ。運営委員会設置がいつなされたかは論文中には記されていないが、後のパリ会議が 2006 年 2 月であるから 2005 年と推測される。

資金は、3 つの公的機関と Eli Lilly Institute であることが、COI 開示とともに明示されている。この 4 つの機関ともフランスに存在する。

参加者は、方法論者 17 人、NPTs の RCT のデザイン・実施・解析の経験のある臨床家 12 人(外科 6 人, 精神療法 2 人, リハビリテーション, 教育, 移植デバイス, 各 1 人)、さらに非薬物介入の RCT 論文の担当や報告ガイドライン作成の経験のある医学雑誌編集者(editor) 5 人を含めて全部で 37 人である。議論を効果的に行うために参加者は当初から意図的に 40 人以下に絞られた。ここで方法論者と臨床家の数がほぼ同等であることや、編集者が含まれることが注目される。

運営委員会は、事前に Web ベースで、参加者に当時第 2 版の CONSORT 2001 の 22 項目から非薬物介入への拡張に当たってどれを修正すべきかを尋ねた。この回答に基づき、それぞれ修正が必要、または新しい項目を加えるべき、との回答で 1/3 以上であれば最優先項目などとグレーディングした。ここから 8 項目が選ばれた。このレビューは論文化¹⁶⁾された。

このレビューと共に、つぎに運営委員会は議論の上、以下の 7 つの特定項目について追加項目とすべきかを尋ねた。まず方法の介入に関して 2 箇所、1) 人的要因としての、ケア提供者(care provider)の適格基準(外科医, 理学療法士, 心理学者など)と、2) 物理的要因としての、介入を実施する設備規模(center's volume)の詳細。ついで結果に関して 5 箇所、3) 各群のケア提供者数、4) 各ケア提供者が処置した参加者数、5) ベースライン時の参加者の処置に対する期待(expectation)や選好(preference)、6) ケア提供者のベースライン・データ、7) 計画された処置に対するケア提供者のコンプライアンス、である。

先と同じクリテリアを用いてこの 7 つの特定項目の調査結果をグレーディングし、5) ベースライン時の参加者の処置に対する期待や選好、を除いた、6 つの特定項目についてさらなる議論が必要とされた。

実際の会議は 2006 年 2 月にパリで 3 日間行われた。まず、先にあげた NPT の 2 つの特徴を含めて、全体で 7 点、すなわち i) 介入の複雑さ、ii) ケア提供者の影響、の他に、v) クラスタ効果、vi) 害(harm)の評価、vii) 外的妥当性、を含めた各プレゼンテーションが行われた。

ついで先の回答にもとづいた全 14 項目について、それを元の CONSORT 2001 の 21 項目に追加するか、合意が得られるまで議論した。この間の多くのコメントは、以下の 5 つに分類された。

- (1) 介入： 介入・共通介入・処置の標準化、プロトコールのケア提供者のコンプライアンス、などの複雑さのレベル(level of complexity)。
- (2) ケア提供者と施設規模の影響：ケア提供者の記述要素の可能性として、資格、経験年数、訓練、技術、ラーニングカーブなど。
- (3) 統計学的解析：同一の提供者や施設で処置をうけた参加者はクラスター化し、クラスター・ランダム化と同じ解析法を考慮する。
- (4) ブラインド化の困難さ。
- (5) 比較対照・ケア提供者・施設に関しての一般化可能性。

これらの議論の結果、CONSORT 2001 の 22 項目から追加を必要とする 11 項目が選ばれ、「拡張」(extension)として CONSORT 2001 の表の右側に追加された。それらは 2017 CONSORT NPT Extension では以下の項目に対応する（ここでは、その後ナンバリングが変わったため 2017 年の改訂版のナンバーを用いる）。すなわち、1、3a、4a、5・5a・5b・5c、7a、11a・11c、12a、13a・13c、15、20、21 である。対応する CONSORT 2001 の項目がなかった「実施された実験的処置と比較対照に関する詳細」は、大項目である結果 (Results) の 13. 参加者の流れ(Participant flow)と 14. 募集(Recruitment)の間に、新項目 (New) として番号なしで挿入された。

このように入念に計画されたコンセンサス会議の方法に基づき実施され作成されたのが 2008 年の初版である。先に述べたように遅くとも 2005 年開始とすると 3 年かかっている。そこではこの種の報告ガイドライン作成のプロセスが 2 つの点で強化されている。

第 1 に、会議参加者が方法論者、臨床家、雑誌編集者などと多様であり、臨床家の各領域のバランスも、全体のバランスもよくとられていた。

第 2 に、実際の会議の前に実質的な 2 つの活動がなされた。1 つ目は文献レビューで 158 件の外科領域の RCT の報告の質評価がなされた。2 つ目は Web ベースによる質問調査が 2 回実施された。特に 2 回目は運営委員会によって第 1 回目の結果を補足する追加項目がリストアップされ、それが用いられた。

3. 2017 CONSORT NPT Extension (改訂版) 作成

初版公表の 2008 年から 5 年後に開始された改訂版作成にあたっては、3 つのステップがとられた。

第 1 ステップは、文献調査によるものだ。データベースは Web of Science (2013 年 11 月と update として 2016 年 6 月に検索) と MEDLINE (2013 年 11 月と同様に 2016 年 6 月に検索) を用いた。

方法論的研究論文の検索である。英語で報告された研究を抽出して 87 編の論文が得られた。このうち 1) 介入の複雑さ(complexity of intervention)、2) ケア提供者の影響(influence of care providers)、3) ブラインディングの困難さ(difficulties of blinding)の 3 つの領域にまとまれた 9 編の論文¹⁶⁻²⁴⁾があった。

つぎに 2008 年に公表された初版を用いて実際の RCT 論文作成に当たった著者によるアドヒアランス(adherence)についてのシステマティックレビュー論文が 2 編あった。しかし、双方ともアドヒアランスはよくなかった。2013 年の *BMJ* の論文²⁵⁾では介入の 39%のみが適切に記載されていた。同年の *BMJ Open* の論文²⁶⁾では、症例数設定にクラスター化の手法が使われていたものが 6%、統計学的解析にクラスター・ランダム化の方法が記述されていたものは 4%であった。

上記 8 論文を含め、改訂版の引用文献に用いられたのは 43 編となった。残り 44 編は本文の **Web-Only Reference** としてリストされている。

第 2 ステップは、これまでに初版を引用した論文の連絡担当著者(corresponding author)に対する調査だ。e-mail で呼びかけた 1,524 人の内、194 人(13%)が解答・参加し、11 項目についてさらに修正されるべきか、もしそうならその理由が求められた。参加者が過去に行った介入は、手術 23%、デバイス 4%、リハビリテーション 24%、心理療法 8%、行動介入 20%、その他 21%である。地域としては、ヨーロッパ 54%、アメリカ 22%、カナダ 9%、南アメリカ 3%、アジア 3%、オセアニア 10%だった。初版の各 11 項目において、修正することなしにそのまま項目を残すことの同意率は、最低で 72%、最高で 89%だった。

第 3 ステップとして、前述の 2 つを踏まえ、2014 年 5 月にパリで 2 日間のコンセンサス会議が実施された。参加者は、雑誌編集者 9 人、臨床研究実施者 6 人、研究方法論研究者 7 人の合計 22 人が参加した。歴史的な 2008 年の第 1 回の参加者は 37 人であったからその約 60%だ。雑誌編集者の数が相対的にも絶対的にも増えているのが注目される。各項目の調査結果と変更提案が示され、それぞれの項目が合意されるまで議論がなされた。会議後に、当該開発論文のドラフトがすべての参加者に送られてコメントが求められたが、その段階では改訂したチェックリストへの修正はなかった。

4. CONSORT 非薬物介入版のチェックリストの構造

表 1 に 2017 CONSORT NPT Extension (改訂版)のチェックリストの日本語訳を示す。それらは初版と同じく表の左側に CONSORT 2010 の各項目、それに対応するものがあるときには右側に拡張項目が記されている。2003 年に改訂の作業が開始されてから論文掲載まで 4 年かかっている。

この表は、はじめてこれを見る人の中には頭がクラクラするような代物かもしれない。CONSORT 2010 でもクラっとする人がいるのであるからそれは当然である。そこでまずこちらの CONSORT 2010 を解剖すると以下となる。

CONSORT 2010 は、全体で、6 つの章 (Section)、25 の項目(Topic Item)からなる。6 つの章をそれぞれの項目数を括弧に入れて示すと、1. タイトル・抄録(1)、2.はじめに(1)、3. 方法(10)、4. 結果(7)、5.考察(3)、6. その他の情報(3) である。

1 章から 5 章までは、CONSORT の初版(1996)、第 2 版(2001)からあるものだ。ここまでに 22 項目ある。このうち 3 章「方法」と 4 章「結果」のトピック数が多いことは自然に了解できよう。6 章の「その他の情報」は 3 つの項目からなる。臨床試験の登録、プロトコル、

資金提供者、である。これらは、これらは今世紀になり関心が高まった3つの事項を反映したものである。

ややこしいのは各トピック項目で複数の項目番号を持つものがあることだ。それは数字と abc を複合した形になっている。これを「細目」と呼ぶこととする。この細目を持たないものは13項目あり、項目9、項目10、項目5、項目16、項目18から25までだ。複数の細目を持つものは12項目あり、他たとえば項目1には細目として1aと1bの2つが記されている。それらの多くは、体言止め、または疑問形の文である。ここまでが CONSORT 2010 の基本骨格である。

NPT Extension の部分に移ろう。いままでは表を縦に見ていったので視線の動きは小さいが、こちらは左段と右段にわかれ視線の動きが複雑になる。これがクラクラする原因だ。それにメゲズに見ていこう。

こちらは、基本として非薬物介入としての特徴が重いものから4つのカテゴリーがあるとする理解しやすいかもしれない。

第1は項目の追加だ。13項目「参加者の流れ」(13a, 13b, 13c)の下、項目14「募集」の上に、新項目(New Item)が挿入されている。これは CONSORT 2010 の全体の項目の numbering system を保持するためである。拡張版(extension)は非薬物介入だけではなく、他にもいろいろあるのだ。非薬物介入のためだけに本家の CONSORT 2010 の構造を変えることは出来ないのだ。

第2は、左の項目名に対し右に細目が付されたものだ。左の項目でいうと、項目5「介入」、項目15「ベースライン・データ」、項目20「限界」、項目21「一般化可能性」、の4項目となる。

第3は、細目が独立して追加されたものだ(5a、5b、5c、5d、11c、13c)。これらは表の右側に記される。左の細目に対応するものはない。

第4は、左の細目に対応して別の細目が右に追加されたもので(1b, 3a, 4a, 7a, 11a, 11c, 12a, 13a)全部で8つある。

第5は、旧版から改訂版への修正部分だ。その箇所を太字かつアンダーラインで示す。なお初版の日本語訳は何ヶ所か改善してある。これはいままで初版を使った人にとっては修正部分を知るために必要だが、おそらく日本にはそうしたユーザの数は少ないであろう。

つまり、この CONSORT NPT Extension は追加された文の中に、新規項目、項目に対する細目、独立した細目、細目に追加した細目などが存在し、それを Extension (拡張)と称しているところが複雑な所以だ。なお、第5はほぼ無視してよいであろう。なぜなら、これはいままで初版を使った人にとっては修正部分を知るために必要だが、おそらく日本にはそうしたユーザの数は少ないと思われるためである。

そこで、表2として、元来の左右2つのカラムをひとつにまとめたものを作成した。基本的構造をある程度、理解した上で、こちらの表2を用いた方が視線の横揺れがない分、クラクラ感が軽減されよう。

5. 2017 CONSORT 非薬物介入版作成でより明確となった非薬物介入に特異的な5つの方法論的問題

非薬物介入に関する方法論的問題は初版の段階でも5つにまとめられていた。改訂版ではその内容がより洗練され分かりやすいものとなった。見出し用語も修正され、より明瞭なものとなっている。以下、新規追加はアンダーラインで、改訂は太字+アンダーラインで示す。

(1) 介入としての非薬物介入の複雑さ (complexity of NPT)

非薬物介入はしばしば、多数の構成要素からなる(multicomponent)介入を含み、また複数のケア提供者によってなされる。その記述や標準化は困難である。多数の構成要素の中で何が活性ある (active) のか、またしばしばそれらは分離(disentangle)しがたいものである。さらに、それは計画されたものとは本質的に(substantially)異なったものとして実際には提供されることがある。

これに対応して、以下の改訂と新規追記がなされた。

5b : 「介入の標準化の方法に関する詳細の項目名」

⇒ 「介入が 標準化されているかどうかと 標準化の方法に関する詳細」

5c : 「ケア提供者のプロトコールへのアドヒアランスを評価したもしくは高めた方法の詳細」

⇒ 「ケア提供者のプロトコールへのアドヒアランスが 評価あるいは高められたかどうかと、評価または高めた方法の詳細」

5d: (新規の細目) 「介入への参加者のアドヒアランスが評価あるいは高められたかどうかと、評価したもしくは高めた方法の詳細」

また結果の新規 (New) 項目で以下が追加された。

「実施された実験的治療および比較対照に関する詳細」

(2) 施設とケア提供者の専門性の影響 (Influence of center and care provider expertise)

多くの非薬物介入試験で、施設の大きさとケア提供者の専門性 (expertise) は効果に大きく影響しうるものである。介入はあるセッティングでは益があるが、他のセッティングでは益が少ないまたは害さえある。さらに非薬物介入試験では、同じケア提供者による異なる介入 (例えば複数の外科の術式) の比較もあれば、各群のケア提供者にそれぞれ異なる介入を割り振ることもある(ケア提供者からみると、各群で異なる介入をするのか、常に同じ介入をするか)。これらの選択は特定の方法論的なまた管理上(logistic)の事項をひきおこす(本論原論文の **Appendix Table 5**)。

これに対処するために改訂版は以下の項目をもつ

3a : 「適応可能な場合には、 ケア提供者が各試験群に割振られた方法」

4a : 「適応可能な場合には、 施設(center)と ケア提供者(care provider)の適格基準」(訳注 : 初版では those performing the intervention であったものがより理解しやすい表現に変

えられた)

13a : 「各群における介入を実施したケア提供者数または施設数、各ケア提供者または施設において治療を実施した患者数」

この項の RCT の参加者数のフローチャートを図 1 に示す。ここでの初版からの変更はない。ただし各施設や各グループに含められ処置された患者数の詳しい記述は、別途 Appendix でなされるべきである。この情報は大変重要である。なぜなら、例えば全患者の 90% が大きな施設で多くの外科医から処置手術をうけるのと、介入がすべての施設ですべての外科医に分配されるのとでは、結果の解釈 (interpretation) と適応性 (applicability) が相当異なるためである。

15 : 適応可能な場合には、各群におけるケア提供者 (症例数、資格、専門性など)、施設 (規模) に関する詳細

20 : 加えて、比較対照を選択する際の考慮、非または部分的ブラインド化、ケア提供者または施設の専門性の不平等性

21 : 介入、比較対照、患者、ケア提供者と試験参加施設に照らしての、試験所見の一般化可能性 (外的妥当性)

(3) クラスター化

個人対象の RCT では、標準的な症例数設定と統計学的解析は各参加者のアウトカムは独立であることを仮定している。しかし、同じ個人対象でも NPT RCT ではそうではない。別のヘルスケア提供者よりも同じヘルスケア提供者による処置のほうがアウトカムはより類似している。ケア提供者や施設によるクラスターリングを考慮しないと、症例数を小さく見積もり、結果が不正確 (imprecision) になる。クラスターリングに対処するための、固定、ランダム、混合モデルや、一般化推定方程式 (generalized estimating equation: GEE) が使用可能である。

7a : 適応可能な場合には、ケア提供者または施設のクラスターリングがどのように行われたかについての詳細

12a : 適応可能な場合には、ケア提供者または施設のクラスターリングをどのように評価したかについての詳細

(4) ブラインディングの困難さ

NPTs 評価の試験では、患者やケア提供者のブラインド化 (blinding) はしばしば不可能である。可能なときには複雑な方法に頼ることが多い。それらの方法は介入を実施しない他のケア提供者のブラインド化に頼ることがある。

11a : 実施された場合には、誰 (例: 参加者、ケア提供者、同時介入 (co-investigation) の実施者 (administrator)、アウトカム評価者) が、どのようにして、介入の割振り後にブラインド化されたか

11c : ブラインド化が可能でなかった場合、バイアスを減じるための何らかの試み

(attempt)の記載

20：加えて、比較対照を選択する際の考慮、非または部分的ブラインド化、ケア提供者または施設の専門性の不平等性

(5) 各群における、ランダム化から介入開始までの時間的遅れ

遅れは大部分の NPT RCT でランダム化から介入開始までの時間的遅れとしておこるだろう。この遅れは典型的には管理上の事項、例えば、入院のスケジュール、ケア提供者の訪問の遅れ、に伴うものだ。そのような遅れは、患者の状態がランダム化と介入の状態の変化によるなら、クロスオーバー、フォロー不可、介入へのアドヒアランスの欠如、をもたらす。遅れは試験群間の不均等をもたらす。

13c：各群における、ランダム化から介入開始までの時間的遅れ

6. 非薬物 RCT 論文抄録作成チェックリスト

CONSORT や CONSORT NPT Extension のトップは常に項目 1「タイトルと抄録」である。このため項目数の増加などの影響はうけない。だが非薬物介入においてはやはりその特殊性を考慮しなければならない。

第 2 版の CONSORT 2001 に対応するものとして、抄録をどう書くかの報告ガイドラインが 2008 年に“CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts”として *Lancet* に発表された。著者は Moher, Altman, Schulz の「3人組」を含む 7 人が CONSORT Group を代表する形だ²⁷⁾。この日本語訳も作成され web 上で free access となっている²⁸⁾。

その 2 年後に CONSORT 2010 が公表された。現在世界的に広く使われている。

表 3 は、2017 CONSORT 非薬物介入版抄録の項目である。すなわちその 2017 年の改訂版として、雑誌または学会発表の抄録(abstract)において、非薬物 RCT をまとめる際に含まれるべき項目である。2 つの項目の追加からなる。

項目 4「参加者」で「適応可能な場合には、介入が実施された施設とケア提供者についての適格基準の報告」

項目 14「募集」で「計画された介入からの重要な変更点の報告」。

この改訂版 2017 CONSORT NPT Extension では、上記の抄録の項目が変わったことを反映して、

1.：「実験的介入、比較対照、ケア提供者、施設、ブライン化の状況について、抄録に記載」
⇒「非薬物介入(NPT) 試験のための CONSORT 拡張版を参照」の簡潔な表現となった。

7. 他の非薬物介入の報告ガイドラインとの関係

非薬物介入のカテゴリーに入る固有の介入の報告ガイドラインが改訂版作成以前からいくつか発行されている。それらをまず紹介し、改訂版の 2017 CONSORT NPT Extension と比較しよう。

(1) CONSORT グループが関係する報告ガイドライン

2001年の元祖 CONSORT 声明を基点とした報告ガイドラインの全容はどのようなものであろうか？ それは EQUATOR Network と名づけられた website で見ることが出来る (<http://www.equator-network.org/>)。ここではその中で“Randomised trial”からからピックアップする。

http://www.equator-network.org/?post_type=eq_guidelines&eq_guidelines_study_design=0&eq_guidelines_clinical_specialty=0&eq_guidelines_report_section=0&s+=CONSORT+extension&btn_submit=Search+Reporting+Guidelines

2019.3.27 時点で全 23 件の報告ガイドラインがあり、これをまず“Show the most recently added records files”を用いてソートした。ここで、今回の紹介・解説の対象である 2017 CONSORT NPT Extension は website では 2008 年の箇所に “2nd ed”として存在していた。これは 2008 の NPT (1st ed.) と 2017 年の(2nd ed.)とに区別した。また他にも年を間違えてソートされたものがあつたため、それらを正した。2002 年の鍼(Acupuncture)第 1 版は CONSORT の公式な拡張(formal extension)としては作成されなかったために検索では出てこないが、歴史的経緯を知るためにこの表に追加した。ついで全 25 を、内容から 1) 試験デザイン、2) 介入内容、3) データ、の 3 つのカテゴリーに分けた。表 4 に示す。

表 4 CONSORT 声明の 3 つの領域への Extension のいろいろ

	試験デザイン	介入内容	データ
2002		鍼 (第 1 版) (日)*	
2004			害 (日)
2006		ハーブ (日)	
2008	実践的	非薬物介入(第 1 版) (日)	抄録 (日)
2010		鍼 (第 2 版) (日)	
2011		ウェブ・モバイルヘルス	
2012	非劣勢・同等性		
	クラスター		
2013			患者報告アウトカム (PRO)
2014		不妊治療	介入の記述と再現性 (TIDieR)
2015	N-of-1	歯科矯正	
2016	パイロット・実現可能性	ヘルスケア・シミュレーション	
		医療的中絶	
2017	アダプティブデザイン	非薬物介入(第 2 版)	健康平等
	個人内	中薬複方	疼痛
2018	段階的割込み型クラスター	社会的・心理的介入	
2019	多群並行群間		

*(日)：日本語訳あり

この表 4 をみると CONSORT 声明の多様な領域への extension の状況がみてとれる。この内、中央の列の「介入内容」は、「薬物介入」と「広義の非薬物介入」に大別することができる。

ここでは今回の紹介・解説論文に直接関係する、後者の「広義の非薬物介入」から説明しよう。これを「広義の」としたのは、今回紹介・解説した 2008 CONSORT NPT Extension と 2017 CONSORT NPT Extension から区別するためである。他は狭義の非薬物介入または非薬物介入の各論と称することができよう。

非薬物介入の各論のうち 2010 年の鍼の STRICTA(第 2 版)は、2008 年夏に STRICTA グループのみならず CONSORT グループなど計 47 名の専門家グループに対する調査を行っており、同年 10 月のドイツ・フライブルグでのワークショップにはこの内 21 人が出席している。このため CONSORT の公式 extension となり CONSORT2010 と同年発行だが、それ以前の全 22 項目ではなく CONSORT2010 の全 25 項目の形式がとられている。また 2002 年の STRICTA とは異なり CONSORT Group の Altman と Moher の名前が著者に入っている。

2011 年発行のウェブ・モバイルヘルス以降の各論は、すべて 2008 CONSORT NPT Extension、ないし 2008 CONSORT NPT Extension の影響を受けている。

前者の「薬物介入」は、2006 年の「ハーブ」と 2017 年の中薬複方である。このうち「中薬複方」(Chinese herbal medicine formulas)は日本の漢方処方に相当するものであり、中国伝統医学の理論をベースに Extension として、1: タイトルと抄録、4a: 参加者、5: 介入(a 固定処方 (安全性を含む), b 個別化処方, c 中成薬, d. コントロール)、6: アウトカム、21: 一般化可能性、22: 解釈 が詳しくなっている。なおこの「中薬複方」Extension の著者には、中国と香港からの著者ととも、先の鍼と同様に CONSORT Group から Altman と Moher が名を連ねている。

(2) 日本で開発された論文作成ガイドライ

上記のような CONSORT グループが関与したものとは別に、日本で独自に開発された論文作成ガイドラインといえるものが 2 つある。1 つは国が承認する医薬品の一つの漢方製剤に関するもの、もう 1 つは温泉の領域でコンセンサス会議の方法がとられたものである。今後の日本の活動を考える上でこれらを紹介する。

第 1 に、Standards of Reporting Kampo Products (STORK)である。漢方医学領域のものである。漢方処方のローマ字表記の標準化のプロジェクトにおいて、漢方製剤の副作用の WHO 関連機関への報告のためと、漢方処方エキスを日本薬局方に掲載するにあたってローマ字表記が必要になり、2004 (平成 16) 年度厚生労働科学研究の一環として、2005.3.5 に「漢方処方名ローマ字表記法」(Standard Kampo Formula Nomenclature)として作成されたものである²⁹⁾。これは主たる領域は漢方製剤の RCT を考慮したものであるが、他の研究デザイン、さらには非臨床研究をもスコープに入れたものである。

これを普及させるための website が 2011.10.10 に Kampo CONSORT として UMIN PLAZA に設立された。その後、2017.1.21 に Standards of Reporting Kampo Products (STORK)と名称変更されて、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 (National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition: NIBIOHN)の website (<http://mpdb.nibiohn.go.jp/stork>) に掲載

され管理・運営されている³⁰⁾。これは、漢方製剤は厚生労働省により承認された医薬品の一種として取り扱われるものであり日本薬局方のこの形式を用いている、また CONSORT グループとは直接の関係を持たずに作成されたものである、という認識による。

第2に、SPA therapy Checklist (SPAC)である。温泉領域のものである。こちらはフォーマルなデルフィー・コンセンサス法が用いられた。まず主任研究者により温泉の RCT とシステマティックレビュー(systematic review: SR)からクリニカル・クエスチョンに対して27項目からなる第1版の推奨例文が準備された。パネリストにより事前に賛成度を1点(全く同意しない,あるいは不要)から9点(同意する,あるいは必要)のリッカート・スケールで投票してもらう。次に、会議の席上でそれらパネリストの投票結果の数値(実数・平均値など)を秘匿のまま出し、それに基づいてディスカッションをする。例として「使用した温泉は、かけ流しかどうかを記載する」という推奨例文(項目)について、1点の人もいれば、9点の人もいたとした場合、これについて自由に意見を述べ合う。全項目について一通り終わったら、そのディスカッションを踏まえて、再度、パネリストは独立して1-9点で投票する。

このような一連の流れ(ラウンド)を3回実施した。このプロセスでより適切な合意形成・意見集約が図られる(必要なものは必要、不要なものは不要と明確に得点評価が分かれていく)のである。ラウンドは2011年10月から2012年2月にかけて3回、その間に2回会議が開催された。これにより当初のチェックリスト27項目は19項目までに絞られた³¹⁻³²⁾。

なお、ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 医薬品規制調和国際会議)からQ (quality, 品質)、S (safety, 安全性)、E (efficacy, 有効性)、M (multidisciplinary, 複合領域)の4つの領域で種々のガイドラインが発行されている。これらは雑誌へ投稿するものではなく、医薬品行政当局に提出するものであるが、チェックリストの形式をとるものは、一種の報告ガイドラインであろう。消費者が管轄する機能性食品の領域にも同様なものが存在する。

おわりに

一般にはやや理解しにくいと思われる2017 CONSORT NPT Extensionの紹介・解説をしてきた。理解しやすくするために、まずCONSORT声明の2008年非薬物介入版への展開と、そこで用いられたコンセンサス会議の具体的方法について触れ、ついで2017年改訂CONSORT非薬物介入版の内容の解説、そこで明らかになった非薬物介入に特異的な5つの方法論的問題、それに沿って論文作成する際や学会発表での抄録の書き方、他の非薬物RCT論文報告ガイドラインとの関係、を述べてきた。日本でもこの2017 CONSORT非薬物介入版が広く使われることが期待される。

そのために、今後、日本でなされるべきこととしては、以下の3点が挙げられる。

第1に、CONSORT 2010とその日本語版を含めた上での臨床系の医学雑誌の投稿規定への記述および、非薬物系介入のRCTが投稿される雑誌の投稿規程への2017 CONSORT NPT Extensionと同じく今回の日本語版の「2017 CONSORT非薬物介入版の紹介と解説」を含め

た記述が、強く望まれる。

第2に、日本でしばしば話題になる、手術・手技のための特別な報告ガイドラインは作成されていないようである。今回の改訂版 2017 CONSORT NPT Extension 作成には相当数の外科医も参加している。今後、日本においてもこれを用いたうえで、「手術・手技」として独自のものが必要かどうかを判断することとなる。

第3に、2017 CONSORT NPT Extension の正しい理解と使用には教育と経験が必要である。そこで、これを用いた実用可能性を探る臨床試験に対し、少なくとも3試験分の公的資金（例えばAMEDによる）が提供されるべきである。そこでは合同ワークショップを開くなどしてそれぞれの試験の研究代表者(principal investigator)、連絡著者(corresponding author)、方法論者らにチェックリストの使い方を教育すべきである。また相互のチームの情報交換必要である。

謝辞

本稿執筆は2018（平成30）年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）「臨床研究ならびに医療における手術・手技にかかる国内外の規制の調査研究」（研究代表者：佐藤 元）の一環として実施された。

参考文献

- 1) Boutron IB, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P for the CONSORT NPT Group. CONSORT Statement for randomized trials of nonpharmacologic treatments: a 2017 update and a CONSORT Extension for nonpharmacological trial abstracts. *Ann Intern Med* 2017;167:40-47. doi:10.7326/M17-0046.
- 2) Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P; CONSORT Group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2008;148:295-309. [PMID: 18283207] doi:10.7326/0003-4819-148-4-200802190-00008
- 3) Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P; CONSORT Group. Methods and processes of the CONSORT Group: example of an extension for trials assessing nonpharmacologic treatments. *Ann Intern Med*. 2008; 148: W60-6. [PMID: 18283201] doi:10.7326/0003-4819-148-4-200802190-00008-w1
- 4) 上岡洋晴, 津谷喜一郎(訳). CONSORT グループの方法とプロセス : 非薬物療法評価試験のための拡張版(2008年11月). In: 中山健夫・津谷喜一郎編著. 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集 Part 2. 東京: ライフサイエンス出版; 2016. p.70-78.
- 5) Begg C, Cho M, Eastwood S, et. al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. *JAMA*. 1996; 276 (8): 637-9
- 6) 津谷喜一郎, 小島千枝 (訳). 無作為化比較試験の報告の質を改善する方法 CONSORT 声明 1996.JAMA<日本語版>.1997年7月号:74-79
- 7) Moher D, Schulz KF, Altman D for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001; 285(15): 1987-911
- 8) 津谷喜一郎, 小島千枝, 中山健夫 (訳) . CONSORT 声明: ランダム化並行群間比較試験の報告の質向上のための改訂版勧告. *JAMA<日本語版>*. 2002年6月号:118-24.
- 9) Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med*. 2010;7:e1000251.
- 10) 津谷喜一郎, 元雄良治, 中山健夫 (訳). CONSORT 2010 声明: ランダム化並行群間比較試験報告のための最新版ガイドライン. *薬理と治療*. 2010;38(11): 939-47
- 11) Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c869. [PMID: 20332511] doi:10.1136/bmj.c869
- 12) Moher D, Jones A, Lepage I, for the CONSORT Group. Use of the CONSORT statement and quality reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA*. 2001; 285: 1992-5.
- 13) Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C et al. Does the CONSORT

- checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J.* 2006; 185: 263-7.
- 14) Hopewell S, Dutton S, Yu L-M, Chan A-W, Altman DG. The quality of reports of randomized trials in 2000 and 2006: a comparative study of articles indexed by PubMed. *BMJ.* 2010; 340: c723.
 - 15) Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet.* 2005;365:1159-62.
 - 16) Ceelen WP. Clinical research in surgery: threats and opportunities. *Eur Surg Res.* 2014; 53: 95-107. [PMID: 25247239] doi:10.1159/000367606
 - 17) Evrard S, McKelvie-Sebileau P, van de Velde C, Nordlinger B, Poston G. What can we learn from oncology surgical trials? *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13: 55-62. [PMID: 26483296] doi:10.1038/nrclinonc.2015.176
 - 18) Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P. Methodological differences in clinical trials evaluating nonpharmacological and pharmacological treatments of hip and knee osteoarthritis. *JAMA.* 2003; 290: 1062-70. [PMID: 12941679]
 - 19) Boutron I, Guittet L, Estellat C, Moher D, Hróbjartsson A, Ravaud P. Reporting methods of blinding in randomized trials assessing nonpharmacological treatments. *PLoS Med.* 2007; 4: e61. [PMID: 17311468]
 - 20) Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P. Blinding was judged more difficult to achieve and maintain in nonpharmacologic than pharmacologic trials. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57: 543-50. [PMID: 15246122]
 - 21) Pibouleau L, Boutron I, Reeves BC, Nizard R, Ravaud P. Applicability and generalisability of published results of randomised controlled trials and non-randomised studies evaluating four orthopaedic procedures: methodological systematic review. *BMJ.* 2009;339:b4538. [PMID: 19920015] doi:10.1136/bmj.b4538
 - 22) Ergina PL, Cook JA, Blazeby JM, Boutron I, Clavien PA, Reeves BC, et al; Balliol Collaboration. Challenges in evaluating surgical innovation. *Lancet.* 2009;374:1097-104. [PMID: 19782875] doi:10.1016/S0140-6736(09)61086-2
 - 23) Cook JA. The challenges faced in the design, conduct and analysis of surgical randomised controlled trials. *Trials.* 2009;10:9. [PMID: 19200379] doi:10.1186/1745-6215-10-9
 - 24) McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P, Marshall JC, et al; Balliol Collaboration. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet.* 2009;374:1105-12. [PMID: 19782876] doi:10.1016/S0140-6736(09)61116-8
 - 25) Hoffmann TC, Erueti C, Glasziou PP. Poor description of nonpharmacological interventions: analysis of consecutive sample of randomised trials. *BMJ.* 2013;347:f3755. [PMID: 24021722] doi:10.1136/bmj.f3755
 - 26) Nagendran M, Harding D, Teo W, Camm C, Maruthappu M, McCulloch P, et al. Poor adherence

- of randomised trials in surgery to CONSORT guidelines for non-pharmacological treatments (NPT): a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3:e003898. [PMID:24353256]
doi:10.1136/bmjopen-2013-003898
- 27) Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, Schulz KF; CONSORT Group. CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts. *Lancet*. 2008; 371: 281-3
- 28) 中山健夫(訳). 雑誌および会議録でのランダム化試験報告の抄録に対する CONSORT 声明. In: 中山健夫, 津谷喜一郎 (編著). 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集. ライフサイエンス出版, 2008. p.147-9.
[http://lifescience.co.jp/yk/jpt_online/topics/consort_abst.pdf accessed on 27 Mar 2019]
- 29) 津谷喜一郎. 「漢方処方名ローマ字表記法」(Standard Kampo Formula Nomenclature) . In: 2004(平成 16)年度厚生労働科学研究・一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評価(EBM 確保)手法及び安全性確保等に関する研究 (主任研究者: 合田幸広) . p. 121-32.
[<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD02.do?resrchNum=200401196A> の 200401196A0007. accessed on 27 Mar 2019]
- 30) Motoo Y, Hakamatsuka T, Kawahara N, Arai I, Tsutani K. Standards of reporting Kampo products (STORK) in research articles. *Journal of Integrative Medicine*. 2017;15(3): 182-5
- 31) Kamioka H, Kawamura, Tsutani K, Maeda M, Iijima Y, et.al. A checklist to assess the quality of reports on spa therapy and balneotherapy trials was developed using the Delphi consensus method: The SPAC check list. *Complementary Therapies in Medicine*. 2013; 23: 324-32.
- 32) 上岡洋晴. 温泉介入におけるチェックリストの開発: SPAC チェックリスト(チェックリストの紹介). *日本温泉気候物理医学雑誌*. 2014; 77(2): 183-7

表 1 非薬物介入の RCT 論文に含むべき情報の 2017 CONSORT チェックリスト

表 2 非薬物介入の RCT 論文に含むべき情報の 2017 CONSORT チェックリストを 1 つのカラムにまとめたもの

表 3 非薬物 RCT を雑誌論文や学会発表する際の抄録に含むべき 2017 CONSORT チェックリスト

表 4 CONSORT 声明の RCT 領域に限った Extension のいろいろ

図 1 非薬物介入 RCT の参加者数のフローチャート

Appendix 4

ICTRP ver.1.3 (2018) 24項目と CONSORT 2010との項目比較表

ICTRP ver.1.3 (2018) 24項目		CONSORT 2010 (2010) 25項目	
1	Primary Registry and Trial Identifying Number	23	Registration (1)
2	Date of Registration in Primary Registry		Registration (2)
3	Secondary Identifying Numbers		Registration (3)
4	Source(s) of Monetary or Material Support	25	Funding
5	Primary Sponsor		n.p.
6	Secondary Sponsor		n.p.
7	Contact for Public Queries		n.p.
8	Contact for Scientific Queries		n.p.
9	Public Title	1	Title and abstract (1)
10	Scientific Title		Title and abstract (2)
11	Countries of Recruitment	24	Protocol
12	Health Condition(s) or Problem(s) Studied	2	Background and objectives
13	Intervention(s)	5	Interventions
14	Key Inclusion and Exclusion Criteria	4	Participants
15	Study Type (1)	3	Trial design
	Study Type (2)	8	Randomisation: Sequence generation
	Study Type (2)	9	Randomisation: Allocation concealment mechanism
	Study Type (2)	10	Randomisation: Implementation
	Study Type (2)	11	Blinding
16	Date of First Enrollment	14	Recruitment (1)
17	Sample Size (1)	7	Sample size
	Sample Size (2)	13	Participants flow
18	Recruitment Status	14	Recruitment (2)
19	Primary Outcome(s)	6	Outcomes (1)
20	Key Secondary Outcomes	6	Outcomes (2)
	n.p.	12	Statistical methods
	n.p.	15	Baseline data
	n.p.	16	Numbers analysed
	n.p.	18	Ancillary analyses
	n.p.	19	Harms
	n.p.	20	Limitations
	n.p.	22	Interpretation
	n.p.	24	Protocol
21	Ethics Review		n.p.
22	Completion date	14	Recruitment
23	Summary Results	17	Outcomes and estimation
24	IPD sharing statement		n.p.

