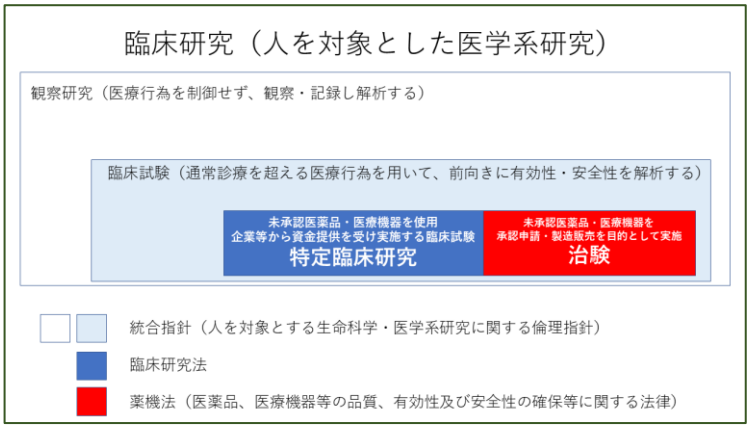
2022 年 2 月 22 日放送

小児領域における臨床研究の留意点

国立成育医療研究センター　臨床研究センター
データサイエンス部門長　小林　徹

今回の小児科 Up to Date では「小児領域における臨床研究の留意点」と題して、Evidence based medicine を実践するための基盤となる臨床研究をどのように計画し、実施するかについて解説します。

臨床研究とは、「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病病原および病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの」と定義されています。



臨床研究は観察研究と臨床試験の 2 種類に大別されます。

観察研究は予防・診断・治療法などを研究として制御せずに、通常の医療行為や患者状態を単純に観察し、記録することによって様々な疾病の状態や治療効果等について考察する研究デザインです。

一方、臨床試験は通常の医療行為を単純に観察するデザインとは異なり、通常診療の範囲を超えた医療行為を行って、予防・診断・治療などの有効性や安全性を前向きに明らかにする研究デザインです。国が承認していない医薬品や医療機器を用いたり、企業等から資金提供を受け実施したりする臨床試験は特定臨床研究とよばれ、そのうち国への承認申請や製造販売を目的として実施するものは治験と定義されます。

これらの臨床研究は従うべき指針や法律が異なります。治験は薬機法、特定臨床研究は臨床研究法、それ以外の研究は人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従い実施します。研究を実施する際に必要となる倫理審査の窓口や研究実施のお作法は指針や法律によりそれぞれ異なります。そのため、事前にどの枠組みで研究を実施するか決定する必要があります。

さて、臨床研究を実施する第一報は臨床的な疑問を見つけることです。例えば、「こどもの

COVID-19 感染予防に水うがいは有効か？」という臨床的な疑問を抱いたとしましょう。この漠然とした疑問のままでは臨床研究としてくみ上げることが難しいため、臨床的な疑問を研究疑問へと構造化する必要があります。その際に有用なのが PICO や PECO と呼ばれる magic word です。

PICO, PECO		こどものCOVID-19感染予防に水うがいは有効か？
Patient	どんな**患者**に	健康な18歳未満の小児に
Intervention (Exposure)	どんな**介入**をしたら（**暴露**）	1日2回水道水によるうがい実施
Comparison	何と**比較**して	うがい実施なし
Outcome	どんな**予後**が改善？	1年間のCOVID-19累積感染者割合

P は Patient の P、どんな患者に対して、I は Intervention の I、どんな介入をしたら、C は Comparison の C、何と比較して、O は Outcome の O、どんな予後が改善するか、臨床的な疑問をこの PICO に変換することでどのような臨床試験を実施すればよいかが整理できます。観察研究の場合は I が E、Exposure, 暴露に変わります。たとえばコホート研究デザインではどんな患者に、どんな暴露があったら、何と比較して、どんな予後が改善・悪化するかとなるわけです。

先ほどの臨床的な疑問を臨床試験デザインとして研究疑問、PICO に構造化してみましょう。たとえば「健康な 18 歳未満の小児を対象として」、「1 日 2 回水道水によるうがいを実施した群は」、「うがいを実施しなかった群に対して」、「1 年間の COVID-19 累積感染者割合が低いか」と設定する事ができます。このような研究疑問をランダム化比較試験を研究デザインとして実施すると、両者の因果関係について強い考察をする事が可能です。

このように構造化された研究疑問は、FINER を用いて吟味することが大切です。FINER とは PICO、PECO 同様英語の頭文字から構成されており、F は実現可能性の Feasible、I は興味深い Interesting、N は新しい novel、E は倫理的な Ethical、R は切実な問題の Relevant です。先ほどの臨床疑問を FINER に則って考えると、いくつかの問題点が浮かび上がってきます。

FINER		こどものCOVID-19感染予防に水うがいは有効か？
Feasible	実現可能性	P：健康な6～18歳の小児
Interesting	興味深い	E：一日平均うがい回数多い小児
Novel	新しい	C：一日平均うがい回数少ない小児
Ethical	倫理的	O：1年間のCOVID-19累積感染者割合
Relevant	切実な問題	

まず対象年齢が 18 歳未満となっていましたが、乳幼児はうがいをすることができません。そのため実現可能性がない集団を対象とすることに意味がありませんのでうがいができる年齢に絞った方がよいでしょう。また、比較対照群としてうがいをしない群を設定すると、こどもたちにうがいをしない事を強いる、というマイナスの一面が想定され倫理的に問題であると考えることもできます。ランダム化比較試験をデザインとした場合、対象者に参加していただけない可能性も大いに想定されます。

これらの問題を解決するために臨床疑問を、「健康な 6 歳から 18 歳の小児を対象として」「一日平均うがい回数が多い小児は」「少ない小児と比較して」「累積感染者割合が低いか」を観察研究として実施することにすれば、より倫理的であり実現可能性も高まります。

ただし、同じような研究が既に実施されている場合もあります。既に効果がしっかりと証明されているのであれば、新たに研究をするよりその行為を実践した方がよいですよね。そのため、最新の研究結果を調べる文献検索によって、Novel、新しい研究テーマである事を確認することが肝心です。日本語文献でしたら医学中央雑誌、英語文献でしたら Pubmed などの Medline を使っ

て検索することが一般的です。実際に Pubmed を検索するとこのテーマで 100 以上の文献が Hit し、ランダム化比較試験も複数存在します。このように既に報告された研究を調べ上げ、Body of Evidence、エビデンス総体を研究企画時に明らかにして今回設定した研究疑問を本当に調べる必要があるか、調べるとしたらどのような研究計画をくみ上げるかの骨組みをしっかりとくみ上げることが大切です。

そして、実際に研究を始める前に確認しておくべき事があります。臨床研究を企画・実施する際に多くの研究者が目標とするのは論文の執筆でしょう。医学論文の執筆に関しては様々なルール、お作法が既に設定されており、そのルールがまとまって掲載されている便利な web site があります。Google や yahoo で Equator Network、Equator は赤道の equator ですね、を検索していただくと、研究デザイン別に様々な reporting statement が掲載されています。例えば、ランダム化比較試験でしたら、従うべき Statement は CONSORT、コホート研究やケースコントロール研究、横断研究などの観察試験は STROBE、系統的レビュー・メタ解析は PRISMA、診断性能や予後予測は STARD や TRIPOD といったように細かく分類されております。それぞれの Statement はチェックリストや Flow diagram が提唱されており、Explanation and Elaboration という実際の文例も含めた詳細な解説も公表されています。

一流紙に掲載されるような臨床研究を実施するためには、エビデンス総体を理解した上で明確な研究仮説を設定し、研究の実施に関する細かな内容を詰め、解析方法などを事前に定義しておく必要があります。そのために必須の作業が研究計画書作成です。事前に研究実施の意義や方法、調査すべき項目をきちんと決め、臨床研究の品質を上げるための仕組みを事前に整えておくことが、後々後悔しないためにとても重要なプロセスとなります。

私が所属する国立成育医療研究センターでは、小児周産期領域に利用可能な観察研究や臨床試験の研究計画書ひな形をホームページに公表しており、誰でも自由にダウンロードする事ができます。また、研究企画や開発薬事、生物統計、データマネジメントなどの専門的な知識が必要となる領域においては専門家が研究の企画・実施に対して相談したり、支援したりする体制が既にできあがっています。一流紙への掲載を目指すような、きちんとした臨床研究を実施したい場合には研究企画段階に専門家へ相談することによって成功の可能性を高める事ができますのでご考慮いただければと思います。

さて、「小児領域における臨床研究の留意点」と題し。臨床研究を成功させるために必要な点について解説して参りました。臨床研究に関連する指針や法規制を事前に十分理解し、明確な研究仮説を立ててその価値を FINER を用いて検証し、ゴールを見据えて何をすべきかを事前に専門家とともに決定した上で研究計画書に落とし込むことが重要な留意点です。日本は基礎研究のレベルは高いが臨床研究のレベルは低いと長らく言われています。しかし、小児・周産期領域においては NEJM や LANCET といった超一流誌に掲載される医学論文は少ないながらも近年増加傾向にあります。新しい医療技術を患者家族により早く届けるため、多くの先生方に正しい方法論で臨床研究に取り組んでいただければ幸いです。

「小児科診療 UP-to-DATE」

http://medical.radionikkei.jp/uptodate/