

シンポジウム 抄録集

ハイパフォーマンス・メンブレンの
臨床評価デザインを考える

疫学研究と臨床研究

(医) 川島会 川島病院 泌尿器科 (人工透析・腎移植)¹⁾

(医) 川島会 川島病院 臨床工学部²⁾

(医) 川島会 川島病院 腎臓内科 (人工透析・腎移植)³⁾

○土田 健司 (つちだ けんじ)¹⁾ 道脇 宏行²⁾

細谷 陽子²⁾ 水口 潤³⁾

疫学研究は、疾病の罹患を始め健康に関する事象の頻度や分布を調査し、その要因を明らかにする科学研究である。一方、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、疾病原因及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をいう。

疫学研究に関する倫理指針は平成19年11月11日から施行されており、指針の対象としては診断・治療等の医療行為について、当該方法の有効性・安全性を評価するため、診療録等診療情報を収集・集計して行う観察研究としている。研究者等が遵守すべき基本原則は(1)疫学研究の科学的合理性及び倫理的妥当性の確保、(2)個人情報保護、(3)インフォームド・コンセントの受領、(4)研究成果の公表、(5)指導者の責務である。

臨床研究に関する倫理指針は平成17年4月1日から施行されており、平成20年4月1日に見直された。改正点は介入研究の一部に関して、事前に研究計画のデータベース登録が必要になり、観察研究に関しては、基本的に「疫学指針」と同じ並びとなった。また、予期しない重篤な有害事象、不具合については、対応の状況・結果を公表の上、厚生労働大臣等に報告することや倫理審査委員会の実施状況を年1回厚生労働大臣等に報告し、介入研究の一部については、健康被害発生時の補償のための準備(保険など)をする。さらに、研究者、倫理審査委員への教育等の機会を確保する等である。

いずれの研究においても研究計画書を作成し、これを元に研究を行うこと、研究の長に報告すること、倫理審査委員会を構成し研究の妥当性を評価すること、また、個人情報保護の観点から人間を対象とする医学研究の倫理原則を唱えたヘルシンキ宣言を遵守することが基本であり、その上で研究デザインを立てることが必要である。

透析医療の科学的評価法と研究デザイン

湘南工科大学 工学部 マテリアル工学科

○山下 明泰 (やました あきひろ)

【はじめに】高性能ダイアライザの性能の違いを明らかにするために、種々の臨床研究が行われており、本研究会でも毎年多数の報告に接することができる。しかし中には「やや無理がある?」と思われる評価を耳にすることもある。ここでは比較研究における研究デザインとペーパープランについて再考する。

【研究デザイン】明らかにしようとする事実を明確に掲げて、ある条件を1つだけ変更することによって、その条件が系全体に与える貢献度(寄与率)を推定できる。これは研究を開始する前に決めておくこと(プロトコル)で、少なくとも科学的な評価を優先する場合には、途中で変更はできない。しかし実際には、臨床上の「やり易さ」を優先して、2つ以上の条件を同時に変更する場合がある。たとえば、新型ダイアライザをHDおよびHDFで評価する場合、HDでは $Q_B=200$ mL/min、HDFでは $Q_B=250$ mL/minとすると、拡散と濾過の寄与率が同時に変わるので、臨床的には有用な情報であっても、科学的な評価はできない。現在フランスで行われているHDFに関する大規模な臨床研究では、HDを対照として生存曲線で有意差を出すことを目的としているようである。ところが使用するHD用ダイアライザが、クリアランスではなくflux(HD用は日本の2型相当)でしか規定されていない。エンドポイントを生存率(死亡率)に設定した研究では、このような設定を行わないと、有意差を出しにくいことが背景にはある。

【ペーパープラン】審査が厳格な学術雑誌では、いわゆる「成功」した研究しか掲載されないことが多い。逆に、雑誌に掲載された論文は成功した研究の集合体であり、これを「出版バイアス」という。論文を投稿する場合にも、前提となるプロトコルに則った姿勢を貫くことが重要である。

【おわりに】研究は第三者の目に触れてその存在価値が高まるが、ネガティブデータの蓄積は次に優れた研究をするための重要な内部資料となるはずである。内部資料を有効に活用した入念なプロトコルの立案こそが、完成形の鍵を握っている。

臨床研究における統計解析

医療法人 川島会 川島病院

○石原 則幸 (いしはら のりゆき) 土田 健司

水口 潤 川島 周

HPM 研究会ではその発足当初から新しく開発された透析膜・透析器の臨床評価が多くなされてきた。それは従来の透析膜との比較評価の発表が多く、現在もその傾向に変わりはない。その優劣評価を統計手法により行っているが、統計解析の結果が性能評価の手段として使われ、優れた透析膜・透析器と評価されたものと、されなかったものと発表の結果でその後の医療現場での扱われ方に差が生じるとしたら、統計解析の責任は重い。ところが、統計解析はその方法、評価には多くの選択肢、評価方法があり、その誤用がしばしば問題とされている。例えば名義尺度か順序尺度、片側検定と両側検定の取り扱い、多重比較とt検定、自分勝手な文献引用などなど。ただ漫然と行った測定結果を集計プログラムで集計し、統計解析に十分な知識が乏しいまま、統計解析ソフトを用いて出した解析結果をそのまま評価せず発表するのには多くの問題がある。臨床研究を実施する際、研究計画、対象、評価項目、測定方法、回数、解析方法などを十分に検討した後とりかかり、集計結果を色いろな側面から評価、検討する必要がある。有意差を出すことが目的となり、有意差が出なければ意味がないからと、出る方法を探すのにも問題がある。有意差があるから、ないからと「一喜一憂」せず、そのものの本当の姿を見極め評価するための努力が必要である。

ハイパフォーマンスメンブレンの
臨床評価デザイン例

大分大学 医学部 総合内科学第二講座

友 雅司 (とも ただし)

ハイパフォーマンスメンブレンダイアライザーは糸球体基底膜に近い濾過分画特性と体適合性を併せ持ち、その使用により合併症の予防・生命予後改善をもたらすダイアライザーと考えられる。臨床評価には最低でも3段階が必要と思われる。第1段階：評価対象のハイパフォーマンスメンブレンダイアライザーを使用した一回あたりの除去性能の検討、炎症性マーカーや生体適合性マーカーの変動についての評価。2週間ずつのクロスオーバー研究 (A → B → A と B → A → B の組み合わせ) で可能とおもわれる。また、安全性の確認もされるべきである。第2段階：第1段階評価において、対象ダイアライザーの除去性能や生体適合性に有意差がみられた場合、中期間から長期間 (3ヶ月から6ヶ月間) の使用において、生体マーカーや検査値が改善するかの評価。3ヶ月ずつのクロスオーバー研究 (A → B → A と B → A → B の組み合わせ) で可能とおもわれるが、A → B や B → A の変更において有効性が確認された場合等に、再度 A に戻すまたは B に戻すという評価が困難となる (倫理的、臨床医学的に) 事態が想定される。第3段階：3ヶ月から6ヶ月間の評価にて臨床検査値等の改善が確認された場合に、対象ダイアライザー長期使用の生命予後や合併症病態の発症・進展予防についての確認。第2段階の評価において、有効性が確認されているため無作為化比較試験 (RCT) は実質的に不可能である。生命予後、合併症予防等についての評価は比較的大規模観察研究が必要となる。多施設研究になるため、血液浄化の条件等の統一が難しくなり、多変量解析等が用いられるため限定した1種類のダイアライザーの評価には適さない。HPM研究会での評価の多くが第1段階のものであり、中長期的な評価が少ないと思われる。大規模研究等実施に関しては困難かもしれないが、中長期的なクロスオーバー研究 (A → B → A と B → A → B の組み合わせ) が増加することが期待される。

HPM 臨床評価における種々の問題点

東京女子医科大学 臨床工学科

峰島 三千男 (みねしま みちお)

ダイアライザの臨床評価を実施する上で、評価指標ごとに留意すべき点がある。

除去率 (RR)：透析条件がほぼ同じ場合、小柄な患者ほど高値を示す。cross-over trial で比較すべきである。体内溶質にプール性がある場合、透析後値 CBO を血漿濃度で代表させることには問題がある。大分子溶質での除水による補正 (ヘマトクリット補正) 式が誤って用いられているケースが多い。

除去量 (M)：絶対的な指標と言えるが、膜にトラップされた除去分は含まれておらず、また透析前値 (C_0) に依存する。複数の治療比較の場合、栄養状態に変動がなければ、定常域では産生量 (Gt) は M に等しい。この場合、後述の TAC で評価すべきである。

クリアスペース (CS)： M/C_0 で表されるため C_0 の影響を排除しているが患者の分布スペース (V) に依存する。患者間の比較では CS/V で表されるクリアスペース率が有効となるが、この場合、プール性を考慮した RR と結局同じことになる。例えば標準透析 (週 3 回 \times 4hr) と短時間頻回透析 (週 6 回 \times 2hr) を比較する場合、 C_0 ではなく TAC で標準化すべきである。

クリアランス (K)：ダイアライザ滞留時間内において血球内外で溶質分布が生じる場合、CBO サンプルング後血球分離までの時間の影響を受ける。一方透析液側基準 K は膜にトラップされた溶質分が含まれない。大分子溶質では K の経時変化が無視できなくなり、時間平均値で議論すべきである。

Kt/V ：透析量を表すが、理論と臨床では根本的に矛盾する。すなわち臨床では無視できない除水を考慮した Kt/V を理論的に求めることはできない。またスケジュールが異なる場合、週あたりの Kt/V で評価すべきである。

時間平均濃度 (TAC)： Kt/V と栄養状態を表す G/V の 2 つによって定まる普遍的な指標であるが、臨床的な意義が不透明との意見もある。患者の病態に併せ、 Kt/V 、 G/V 、TAC の 3 つの指標を組み合わせることで評価することが重要である。

