

2019年7月1日

第3328号

週刊(毎週月曜日発行)
購読料1部100円(税込)1年5000円(送料、税込)
発行=株式会社医学書院
〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23
TEL (03) 3817-5694 FAX (03) 3815-7850
E-mail: shinbun@igaku-shoin.co.jp
JCOPY 出版者著作権管理機構 委託出版物

New Medical World Weekly

週刊医学界新聞

医学書院 www.igaku-shoin.co.jp

今週号の主な内容

- [座談会] 本邦のカテーテル治療の明日を考える(猪原拓、香坂俊、西原崇創)… 1-3面
- [寄稿] Radiogenomicsがめざす新たな診断・治療体系(酒井晃二)…… 4面
- [連載] 図書館情報学の窓から…… 5面
- [連載] 臨床研究の実践知…… 6面
- MEDICAL LIBRARY/第2回足の構造と機能研究会開催…… 7面

座談会 本邦のカテーテル治療の明日を考える



香坂 俊氏
慶應義塾大学病院
循環器内科 専任講師

猪原 拓氏 司会
Vancouver General Hospital,
Interventional Cardiology,
Clinical Fellow

西原 崇創氏
ゆみのハートクリニック

循環器領域のカテーテル治療といえばその代表格は冠動脈へのインターベンション(PCI)であり、高リスクの急性冠症候群(ACS)症例に対してこの手技が果たしてきた役割は極めて大きい。一方で、COURAGE試験等の近年の大規模臨床試験の成果を踏まえて、低リスクのACSや安定狭心症に対するPCIについては世界的に慎重な運用が求められるようになってきている。2018年初頭にはORBITA試験の結果がLancet誌に発表され、安定狭心症のPCIでより厳密な比較を行うと「PCI後に認められる症状改善の多くは、プラセボ効果の可能性がある」との指摘がなされた。

こうした状況を踏まえて、米国では特に2011年以降、適切な適応のもとでのPCI施行が遵守されるようデータベース上での検証が行われるようになってきている。日本においてもPCIがやや過剰に施行される傾向が指摘されており、2018年度診療報酬改定では安定狭心症に対する術前虚血評価が義務付けられることになった。本座談会では米国の教訓も踏まえながら、PCIを含め過渡期を迎えた循環器領域のカテーテル治療全般に関して、今後の方向性を議論する。

猪原 循環器領域のカテーテル治療に関連するランダム化比較試験(次頁MEMO)が近年相次いで発表されました。これらの知見により、国際的にはカテーテル治療の適応が厳格化される方向性になっていきます。一方、本邦のJROAD(循環器疾患診療実態調査)によると、2018年度に安定狭心症に対する待機的PCIは約20万件、不整脈に対するカテーテルアブレーションは約8万5千件施行されるなど、いずれも増加傾向にあります¹⁾。

今後はカテーテル治療の適応に関して、日本国内においても活発な議論が行われることが期待されます。今回の座談会ではPCIとアブレーションに焦点を当てつつ、日本における課題と展望について議論を進めていきます。

「エビデンスの煮え湯」を政治的介入で飲まされた米国

猪原 まずはPCIに関して。米国ではCOURAGE試験の発表後、待機的PCIの施行数が3割減少したとする報告もなされています²⁾。この背景について、香坂先生から解説をお願いします。

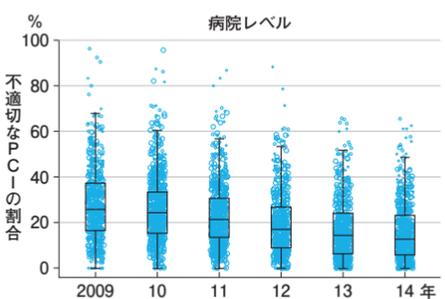
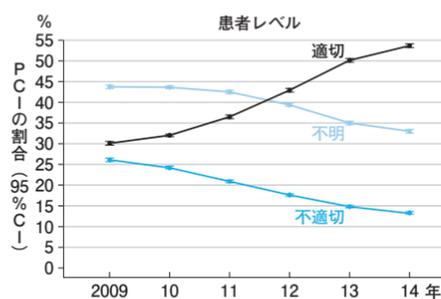
香坂 ちょうど私が米国でカテーテル治療を行っていた2007年に、COURAGE試験が発表されました。当時はまだ狭窄を解除することが患者さんの予後に貢献できると広く信じられていましたので、安定狭心症に対するPCIの予後改善効果が限定的であると示さ

れたことは、循環器専門医に大きなインパクトを与えました。その一方、「臨床試験とリアルワールドは別物」「患者集団や診療環境が異なる」といった異論も多数出たのを覚えています。猪原 大規模臨床試験の結果に対して、よくみられる反応ですね。香坂 ただCOURAGE試験がちょっと違ったのは、その後大きな政治的・学術的な介入があったことです。

米国の医療費を疾病分類別にみると循環器疾患が最上位となり、中でも虚血性心疾患の占める割合が高くなっています。米国の議員は「納税者を代表している」という意識も強いですから、COURAGE試験のように税金を使った臨床試験から重要な知見が得られたにもかかわらず医療費の抑制に乗り出さないのは「有権者に対する裏切り」のように考えます。

実際、COURAGE試験の主任研究者が議会に招聘されるなど、社会的な関心は高まりました。循環器関連学会はこれを受ける形で、診療ガイドラインの推奨を改訂し、さらにPCI施行に関するAUC(appropriate use criteria; 適切性基準)を2009年に発表するに至っています。

西原 すると、COURAGE試験を臨床現場や学会が受け入れる形でPCIの施行数が減ったわけではないのですか。香坂 当初の変化は緩やかなものでした。COURAGE試験の発表からしばらくは、PCIの施行数はそれほど減って



● 図 米国におけるAUC評価に基づく待機的PCI施行の年次推移(文献2より)

いないはず。猪原 確かニューヨーク州で、AUCを満たさないPCIに対してはメディケア/メディケイドの支払いを認めないという通達が出たあと、PCI施行数が激減しましたよね³⁾。

香坂 あれはトリッキーな試みで、「認めない可能性がある」という通達を出したのです。ただその直後からAUCは遵守されるようになり、2012年を境に施行数が激減しました。保険を切られるという事態になる直前で、医療現場がブレーキを踏んだ形となりました。

つまり、米国においても純粋に学術的な意味での効果は限定的な範囲に留まり、現実には政治的介入によって医療者側が「エビデンスの煮え湯」を飲まされたこととなります。このように米国でのEBMの実践は、RCTの結果を論文化してガイドライン上での推奨を変更するといった「きれいごと」だけでは済まないことも多々あります。

適応を判断する「プロセス」が抜け落ちている

猪原 米国では、AUCをレジストリデータに当てはめることによって実臨床で施行されているPCIの適切性を評価する試みも行われています。2009年から14年にかけて、不適切な適応のもとに施行されたPCIが26.2%から13.3%に減少し、施設間のばらつきも小さくなっています(図)²⁾。

では同じ基準を日本に当てはめるとどうなるか、というのが私どもの研究です。慶大病院と関連15施設によるKiCS-PCIレジストリを用いて検討したところ、待機的PCIのうち30.7%が不適切であると判定されました⁴⁾。

西原 適応を適切に評価して患者にとってベストな治療法を選択するという

(2面につづく)

July 2019

新刊のご案内

医学書院

●本紙で紹介の和書のご注文・お問い合わせは、お近くの医書専門店または医学書院販売・PR部へ ☎03-3817-5650
●医学書院ホームページ(http://www.igaku-shoin.co.jp)もご覧ください。

外科系医師のための臨床研究手術を評価するアウトカム

本多通孝
A5 頁264 3,500円
[ISBN978-4-260-03932-1]

マクロ神経病理学アトラス

新井信隆
A4 頁152 9,000円
[ISBN978-4-260-02528-7]

看護師長として成長しつづける! 経験学習ガイドブック

倉岡有美子
B5 頁104 2,500円
[ISBN978-4-260-03919-2]

漢方処方ハンドブック

編集 花輪壽彦
B6変型 頁488 3,800円
[ISBN978-4-260-03914-7]

健康行動理論による研究と実践

編集 一般社団法人 日本健康教育学会
B5 頁288 3,800円
[ISBN978-4-260-03635-1]

ワタナベダイチ式! 両親学級の作り方

渡辺大地
A5 頁216 2,400円
[ISBN978-4-260-03913-0]

MEMO カテーテル治療に関する近年のランドマークトライアル (猪原氏作成)

COURAGE 試験 N Engl J Med. 2007 [PMID: 17387127]

【Clinical Question】 安定冠動脈疾患患者の初期治療として至適薬物治療に PCI を併用した場合、心血管イベントを抑制することができるか?

【患者集団】 1999年6月から2004年1月までに米国・カナダにて登録された安定狭心症 2287例。安定狭心症の定義としては、1か所以上の70%以上冠動脈狭窄病変を有し虚血が客観的に証明されている症例、あるいは1か所以上の80%以上冠動脈狭窄病変を有し典型的な狭心症症状を有する症例。ただし、以下の合併症を認めるものは除外された: CCS class 4の狭心症、高度虚血、治療抵抗性の心不全、心原性ショック、左室収縮能<30%、6か月以内の血行再建施行歴、PCI不適病変。

【介入】 PCI施行群と至適薬物療法施行群に1:1にランダムに割り付け。PCIに割り付けられた患者においても至適薬物療法(アスピリン、クロピドグレル、抗狭心症薬、ACE阻害薬あるいはARB、脂質低下治療)は同様に行われた。PCIは責任病変に対して施行され、必要であれば完全血行再建も施行された。PCI施行群におけるPCI成功率は93%であり、94%においてステント留置が行われた。

【結果】 主要エンドポイントは全死亡および非致死的心筋梗塞から成る複合エンドポイントで、平均追跡期間は4.6年間であった。両群間において主要エンドポイントに有意差は認められなかった (PCI群: 19.0% vs. 至適薬物療法群: 18.5%)。

ORBITA 試験 Lancet. 2018 [PMID: 29103656]

【Clinical Question】 安定冠動脈疾患患者に対して PCI を施行することは、プラセボ手技と比較して、狭心症状の軽減に効果があるか?

【患者集団】 2013年12月から17年7月までに英国の5施設より登録された、冠動脈の1枝に少なくとも70%以上の狭窄を有し、PCIが適する安定狭心症 200例。ただし他の冠動脈に50%以上の狭窄を有する症例、ACS、慢性閉塞性肺病および左主幹部に狭窄を有する症例は除外された。

【介入】 薬物療法の至適化期間を6週間設け、その後に患者を PCI 施行群とプラセボ手技施行群の1:1に割り付け、6週間の追跡を行った。

【結果】 平均年齢は66歳であり、術前の径狭窄率はPCI群では84.6%、プラセボ群は84.2%であった。PCI群において術前の冠血流予備比 (FFR) は0.72であり、術後には0.90まで改善を認めていた。主要エンドポイントに設定されたベースラインから6週間後の運動時間の変化は、PCI群では+28.4秒 (p=0.001)、プラセボ群では+11.8秒 (p=0.235) であり、両群の差は有意ではなかった (p=0.200)。

CABANA 試験 JAMA. 2019 [PMID: 30874716]

【Clinical Question】 心房細動の患者に対するカテーテルアブレーションは、薬物療法に比べ、心血管イベントや死亡を減らすのか?

【患者集団】 2009年11月から16年4月までに10か国126施設より登録された虚血性脳梗塞のリスク因子を1つ以上有する新規発症または治療中の症候性心房細動 2204例。

【介入】 カテーテルアブレーション群あるいは薬物療法群に1:1に割り付け。カテーテルアブレーション群では、肺静脈隔離術とともに担当医の裁量で付加的なアブレーションが行われた。薬物療法群では、担当医の裁量で洞調律維持または心拍数調節(あるいはこれら双方)を目的とした薬物治療が行われた。

【結果】 平均年齢は68歳であり、発作性心房細動が42.9%、持続性心房細動が57.1%であった。平均追跡期間は48.5か月であり、薬物療法群の27.5%がカテーテルアブレーションを受けるというクロスオーバーが認められた。主要エンドポイントは全死亡、後遺症を伴う脳卒中、重篤な出血、心停止を含む複合エンドポイントであり、intention-to-treat 解析を行った場合、両群間で有意な差は認められなかった (アブレーション群: 8.0% vs. 薬物療法群: 9.2%)。QOLに関する解析においては、治療後12か月時点で、カテーテルアブレーション群が薬物療法群に比べ QOL スコアは有意に良好であった。

*PCIに関しては ISCHEMIA 試験が進行中。中等度~重度の虚血が証明された安定狭心症例へのPCI/CABGと至適薬物療法を比較する。全世界で約400施設(日本からも5施設)が参加。本年11月のAHA(米国心臓協会)学術集会で結果発表の予定。

(1面よりつづく)

ことを行いにくい構造的な問題が、その背景にあるのではないのでしょうか。というのも、「手技の件数が多ければ多いほどいい病院」とされていて、一般誌でもそういった特集が組まれますよね。さらには診療報酬によって厚労省がその風潮を後押ししている側面があって、件数が増えるほど病院経営的にも好ましいわけです。

猪原 確かに手技数のアウトカムへの影響 (volume-outcome relationship: VOR) に関する研究では、病院当たりの手技・手術件数が増えることで合併症発生率や死亡率が下がると言われています。ただ、それらは医療における質評価の3指標——ストラクチャー(医療提供体制)、プロセス(臨床過程)、アウトカム(治療結果)のうち、スト

ラクチャーとアウトカムの評価でしかありません。プロセスも含めた医療の質評価が重要だと私は考えています。

香坂 私が2009年に日本の診療現場に戻った時に違和感を抱いたのは、まさにそこでした。「狭窄あり、カテ実施」といったフローが広く実施されており、症状の中身や虚血の重症度を丁寧に評価して適応を評価するプロセスが当時は抜け落ちていたのです。

猪原 日本はCTへのアクセスが優れていることもあって、従来は冠動脈CTによる解剖学的評価が好まれてきました。近年は機能的虚血評価の重要性が認識されるようになり、中でもFFRが急速に普及しています。それにもかかわらず、待機PCIの施行数は依然増え続けているのが現状です。

西原 不思議なことです。検査結果を解釈してPCIの適応を判断するプロ

目で見てわかるOCT/OFDIアトラスと明日から使えるエビデンス

PCIにいかす

OCT/OFDIハンドブック

冠動脈インターベンションにおける新たな血管内イメージングデバイスとして、今後ますます普及が期待されるOCT/OFDI画像をIVUS画像とも比較しながら読み解いていくアトラス。さらにOCT/OFDIガイドのPCIのために、必要なセットアップ、きれいな画像を撮る手順、治療にいかすコツなどを満載。これまでに蓄積されてきたエビデンスについても十分にページを割いている。

監修 森野禎浩
編集 伊藤智範
房崎哲也



●こうさか・しゅん氏

1997年慶大医学部卒。国内での研修を経て、99年からColumbia大St. Luke's-Roosevelt Hospital 内科 Resident, Baylor大Texas Heart Institute 循環器内科 Clinical Fellow。その後Columbia大循環器内科スタッフ(臨床講師)を経て2008年に帰国。慶大において循環器領域の診療・教育に従事する傍ら、12年から医療科学系大学院(臨床研究)開設。14年から東大医療品質評価講座(HQA)特任研究員、16年から日本医療研究開発機構(AMED) Program Officer, 18年からStanford大 Visiting Scholar をそれぞれ併任。



●にしはら・しゅうぞう氏

1996年日大医学部卒。聖路加国際病院にて研修医・内科チーフレジデント、循環器科および感染症科専門研修を行ったあと、聖路加国際病院心血管センター、SUBARU健康保険組合太田記念病院、東京医大八王子医療センター循環器内科を経て2019年より現職。その間、心臓血管研究所付属病院にて不整脈治療の研修を行う。現在は臨床のみならず、若手医師やコメディカルの教育システムの開発、離島・へき地への遠隔医療サービスの開発にも力を入れている。



セスにおいて、主観の入り込む余地があるのが一因かもしれません。薬物療法の効果をきちんと評価しないままカテーテル治療を実施して、結果的にどちらが効いたのかわからないまま診療を続けるパターンも多いはず。

香坂 まずは運動負荷心電図、次に画像検査に進んで、それでも controversial ならばFFRというように、本来は虚血評価にもヒエラルキーが存在します。それらを並列で扱って手当たり次第に検査をすると、わけがわからないこととなります。

今後は循環器内科医としては、手技を学ぶばかりではなく、その適応判断についても深い知識を要求されることになるでしょう。理想論かもしれませんが、こうした手技前の評価に関して系統的なトレーニングを受けると、自然に「適応のない」手技に鼻が利くようになります。

カテーテルアブレーションはPCIの歩んだ歴史と類似！？

猪原 PCIと同様に国内で施行数が年々増えているのが不整脈、特に心房細動に対するカテーテルアブレーションです。ところが近年のRCTによれば、その治療効果はかつて考えられていたよりも限定的なのかもしれないと結果が出ています。

西原 カテーテルアブレーションによる根治が期待されていましたが、心房細動はそんなに簡単な病気ではなかったということでしょう。もちろんアブレーション自体は決して悪い治療ではありませんし、効果的な患者群は存在します。でもPCIが冠動脈の局所治療であることと同様、アブレーションも局所治療なのです。その適応は限定的であり、動脈硬化に対する薬物治療と同様に、他の治療とのバランスを優先すべきだと考えます。

猪原 そうなると、心房細動に対するカテーテルアブレーションは、安定狭心症に対するPCIと似た位置付けになってきたように感じます。

西原 同じ歴史を歩んでいますよね。バルーンやステント、ガイドワイヤーが進化することによって、複雑な病変に対するPCIは容易になりました。その結果として適応が広がり、手技が成熟すると安全性も上がるため、本来

は必要でない患者にまで治療が行われるようになった。同様にアブレーションも、デバイスの進歩により手技自体は容易になってきています。効果を過信せずに、今後は適応を見直す時期に来ているのでしょうか。

猪原 米国は医療施設が集約化されていて、施設ごとの専門医数も定められているため、十分な経験症例数が保証されます。日本の場合、循環器専門医研修施設も専門医の数自体も米国より多いくらいです。カテーテル治療の経験を積みたいというバイアスがあると適応の評価が甘くなる。そういった背景も影響を与えているように思います。

香坂 供給が需要を生む側面もあって、手技のできる専門医は症例数を増やそうとするし、制度的な歯止めも効きません。しかしPCIに関しては、前述のVORの国際的知見に基づけば年間施行数は200~400件がカットオフとなり、多くの国は施設の集約化や専門医数の制限に乗り出しています。

西原 実際の現場の視点で考えてみても、循環器内科の常勤医数人で24時間のプライマリーPCIを提供するのは無理があります。働き方改革でそういった状況も許されなくなるでしょう。香坂 日本でも心臓外科領域では、10年ほど前から学会主導でデータベースを用いたVORの算出を行い、それぞれの地域の状況に合ったシステム構築への支援を開始していると聞きます。

猪原 日本の医療制度全般に通じる課題だと思えます。

日本の医学界の自助努力が求められている

西原 これは不整脈専門医としての自戒の意味を込めて言いますが、自分の専門とする治療に対してネガティブな臨床研究が出たときに、そのエビデンスを客観的に評価できない医師が多いと思うのです。不思議なことに、CABANA試験について真正面から議論する場面をみたことがありません。海外の臨床試験の結果を素直に受け止め、日本の診療現場での活用について議論する文化を成熟させる必要があります。

猪原 重要なご指摘です。今年3月の日本循環器学会学術集会では、ORBITA試験について討論するプログラム(コントロールシー「PCIの効果はプ

術者MITSUDOの匠の技、ここに極まる！

術者MITSUDOの押さないPCI

日本が世界に誇るインターベンショナルリスト、光藤和明医師が生前に書き溜めていた原稿をもとに、倉敷中央病院循環器内科の協力により書籍化。数万例を超える治療経験と膨大な研究データを解析した上に成り立つ、「押さない」PCIテクニックの神髄に触れることができる。生涯、一術者として日々カテ室に入り続け、患者の治療に当たった医師の根底に流れる哲学が脈々とつづられている。

著 光藤和明
執筆協力 倉敷中央病院循環器内科



●いのはら・たく氏

2007年東北大学医学部卒。聖路加国際病院研修医・内科チーフレジデント、循環器科専門研修を行ったあと、慶大の医療科学系大学院(臨床研究)1期生となる(15年修了)。



16年より米国循環器疾患レジストリの総本山である Duke Clinical Research Institute において、Research Fellow として臨床研究に携わる。19年7月よりカナダの British Columbia 大 Vancouver General Hospital, Interventional Cardiology において Clinical Fellow として研修を開始。

ラセボか? ORBITA 試験から考える」が企画され、香坂先生が演者を務めました。

香坂 大変貴重な機会でしたし、ORBITA 試験は読み込むとかなり練られた試験であることに私も気付かされました。この試験では PCI の効果を客観的に判定するために①SAQ(シアトル狭心症質問票)、②シンチヤ FFR による虚血の定量的評価、③適切な薬物療法を含む ABCDE(抗血小板薬、β遮断薬、スタチン、食事、運動)の外來での導入、の3つのステップが徹底されています。

日本の診療現場は、症状の確認やスタチンの投与量などでまだ改善できる点はあるように思います。まずは COURAGE 試験や ORBITA 試験と同じ土俵に立つことから始める必要があるでしょう。手技前の評価にしても、国際的には外來での精査が想定された推奨が打ち出されていて、綿密な評価なしにはカテーテル治療に対する保険が下りなくなっています。

猪原 日本でも2018年度診療報酬改定によって、安定狭心症に対する PCI の算定要件として機能的虚血評価が義務付けられるようになりました。

香坂 算定要件は比較的緩めの設定であったように思います。ですが、その抜け道を探すのではなく、むしろ「プ

ロフェッショナルの集団自らが、今後より厳密にわが国の診療実態に合った PCI の適応を考えていく」という契機にしなければならぬと感じています。猪原 その意味では、CVIT(日本心血管インターベンション治療学会)を中心とした「標準化 PCI」プロジェクトが始まりました。これは J-PCI レジストリを用いて各施設を評価し、それらを全国平均と比較することで各施設の PCI の質が全国平均からどの程度離れているかを可視化してフィードバックを行うというものです。

香坂 インターベンションに関連した学会がこうした事業を主体的にやるのは素晴らしいことで、世界的にもあまり例がないと思います。

猪原 こうした学会レベルの取り組みが、臨床現場にどのように反映されるのか。今後注視していかなければならない点です。

西原 そうですね。現時点では PCI の施行数は増えているわけですから。

香坂 臨床医の立場でみると、こういったフィードバックを受けるのを窮屈に感じる人もいます。でも新薬やデバイスの価格が高騰し医療財政の破綻が現実味を増す中でこれまでのやり方を続けると、専門医集団が自らの首を絞める結果になりかねません。

冒頭に話した通り、米国は財政事情を旗印に、専門医集団に政治的介入を行った経緯があります。私は2018年後半から19年前半の間に再び米国で診療に従事していたのですが、この傾向はますます強まっていると感じました。メディケアやメディケイドといった公的保険機関や民間医療保険会社などのいわば“Payer”の裁量権はますます強くなっており、医師は彼らの認めた範囲でしか医療を行えなくなっています。

日本にはまだ、医師の自律性を保つ余地が残されているわけです。米国の轍を踏まないように、医学界の自助努力が問われているように思われます。

日本発のエビデンス創出、テクノロジー活用によるレジストリ構築

猪原 学会の役割としては、ガイドラインによる推奨も重要です。

香坂 確かにそうですね。「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン(2018年改訂版)」でレジストリの役割が強調され、施設ごとの自己評価と改善を促したのは、個人的には意義のあることだと受け止めています。

西原 今年3月に発表された「不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)」は CABANA 試験の知見が反映されず、これはタイミングが悪かったとしか言いようがありません。今後の議論を期待したいです。

猪原 私が懸念するのは、日本発の質の高いエビデンスが少ないことです。

論文を読み込むと、国際的な臨床試験の研究デザインからは逸脱しているものが散見されます。日本発のエビデンスによってガイドラインを作るのは重要なのですが、日本だけが独自の方向に行ってしまう危険性もあるのではないのでしょうか。

香坂 大数の法則の通りで、国際的な大規模臨床研究の結果はそんなに簡単に覆せるものではありません。死亡や脳卒中などのハードアウトカムをターゲットとした RCT は特にそうです。こうした研究の結果に準拠した国際ガイドラインの「骨」の部分は信頼しつつ、日本発のエビデンスの在り方を模索していくことが大切でしょう。

西原 RCT は膨大な費用がかかることもあって、製薬会社やデバイスメーカー頼みになっているのが現状としてありますよね。

香坂 現在進行中の ISCHEMIA 試験には日本から慶大も参加しているのですが、米国国立衛生研究所(NIH)から90億円の研究資金が提供されています。米国政府が大規模臨床試験に積極的に投資するのは、それが結果的に COURAGE 試験のように医療費の適正化に貢献することを見越しているからだだと思います。

西原 90億円は無理だとしても、日本も国家レベルで RCT に関与していくことが、今後は必要なのでしょう。

香坂 北欧3か国で最近行われた TASTE 試験は、既存のレジストリに無作為割付けシステムを組込むことによって低コストの RCT を実現しました⁵⁾。国や学会が関与してカテーテル治療の臨床研究を今後推進していく上で、参考になる点が多いかと思えます。

猪原 私が米国留学中に各種データベースを使用して感心したのは、データの質が高いことです。日米で大きく違うのはやはりマンパワーで、日本のレジストリは医師自身が忙しい臨床の合間にデータ入力するのに対して、米国の場合は各病院に専門のコーディネーターがいるほか、複数の拠点施設には統計解析の専門家が配置されています。また、産官学が連携してレジストリを構築する気運が高まっていて、ステークホルダーの共有財産となっています。そういう良いサイクルが回り始めていて、羨ましい状況にありました。

西原 日本はマンパワーが少ないし、病床規模も小さい。そうした状況で、

同じ土俵に上るにはどうしたらいいでしょうか。

猪原 課題はあるにしても、期待したいのは電子カルテなど医療 IT の利用です。さらに日本には国民皆保険制度や DPC データといった強みがあります。これらのデータをできるだけ人的資源に頼らない方法で統合させることで、マンパワーの少なさをカバーできる可能性があります。

香坂 テクノロジーの進化には、私も期待しています。手技の適正化において、大きな可能性を秘めているはずで

例えば、リスクの可視化ですね。PCI の本質として、ハイリスク症例のほうが得られるベネフィットは大きくなります。でも医師としては合併症が怖いので、低リスク症例のほうで手技の適応を前向きに考えるというバイアスが生じます⁶⁾。そのバイアスを少しでも補正するために、将来的に、電子カルテ上で症状や検査データを打ち込むと、手技を行う/行わないによって死亡率や合併症発生率などのデータがどの程度変わるかが可視化されるようになるでしょう。そうすると、ガイドラインによる推奨等とは違ったレベルで、手技の適正化が進むかもしれません。

西原 特に循環器は客観的データが豊富なので、医療 IT や人工知能が活用しやすい領域ですね。

猪原 今回は PCI とカテーテルアブレーションの話題を中心に、カテーテル治療の適応について議論してきました。循環器領域におけるその他のカテーテル治療として、TAVI(経カテーテル大動脈弁留置術)/TAVR(経カテーテル大動脈弁置換術)も施行数が増えています。これらはデバイスが高額で高齢者が対象となるケースも多いことから、より慎重な適応が求められるでしょう。さらに言えば、侵襲を伴う手技・手術全般に共通する課題にまで、今回の議論を発展させることができたと思います。ありがとうございました。(了)

●参考文献・URL

- 1) 日循. 循環器疾患診療実態調査. http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/
- 2) JAMA. 2015 [PMID : 26551163]
- 3) J Am Coll Cardiol. 2017 [PMID : 28279290]
- 4) JACC Cardiovasc Interv. 2014 [PMID : 25234672]
- 5) N Engl J Med. 2013 [PMID : 23991656]
- 6) Lancet. 2018 [PMID : 29893216]

循環器ジャーナル

2019年01月号 (Vol.67 No.1)



特集 循環器の現場からの検証: そのエビデンスを日本で活用するには?

企画 香坂 俊

- 目次
- I. 総論
 - II. 予防医療
 - III. 虚血性心疾患
 - IV. 心不全
 - V. 不整脈疾患
 - VI. わが国でのリアルワールドデータの活用

2019年04月号 (Vol.67 No.2)

特集 心疾患治療としての心臓リハビリテーション

企画 安達 仁

年4冊刊(1月・4月・7月・10月)
2019年1部定価: 本体4,000円+税
電子版(1号売り・記事売り)もごさいます

2019年 年間購読料(本体価格、送料弊社負担)

冊子版	15,480円
冊子+電子版/個人	20,480円
電子版/個人	15,480円

医学書院



レジデントのための循環器疾患診療マニュアル

監修 菊尾 七臣
編集 新保 昌久/星出 聡/今井 靖/船山 大/河野 健

問診、検査、診断から治療(一般的な薬物治療も含む)まで、研修医に必要な実践的診療情報を網羅し、知っておきたい臨床上のノウハウについてポイントを絞って解説。

●A5 頁472 2019年 定価: 本体5,000円+税 [ISBN978-4-260-03027-4]



熱血講義! 心電図

匠が教える実践的判読法

執筆 杉山 裕章 執筆協力 小笹 寧子

「Vサイン! ABCDE法」をかけことばに、代表的な不整脈・波形異常から病態を考える熱血10講義をクリアすれば、臨床力アップは間違いなし。確認テスト(解答と解説)付き!

●A5 頁400 2019年 定価: 本体4,000円+税 [ISBN978-4-260-03603-0]

医学書院

寄稿

Radiogenomics がめざす新たな診断・治療体系

酒井 晃二 京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学臨床 AI 研究講座特任准教授

Radiogenomics とは、radiology (放射線医学) と genomics (遺伝子に関する多量の情報を系統的に取り扱う科学) から成る造語である。

現在、radiogenomics は2つの意味で用いられている。1つは、放射線医学領域で主に上げられているもので、医用画像から大量の情報を抽出して診断等に役立てる手法である radiomics¹⁾ に遺伝子検査情報を取り入れることで、precision medicine (精密医療) の実現をめざす概念である²⁾。もう1つは、放射線治療が遺伝子改変に与える有害性の研究にこの言葉が用いられる場合である。後者は、2009年に英国で発足した Radiogenomics Consortium がその取り組みを推進している³⁾。

本稿では、precision medicine を実現するための radiogenomics の概念を取り扱う。

侵襲性の低い画像検査を主軸にした診断・予後予測

上述のように radiogenomics は、画像特徴と遺伝子変異等の情報の相関関係を明らかにして、侵襲性の低い医用画像を主軸にした診断の実行を主な目標とする。放射線治療の領域では、治療効果のモニタリングや予後予測などへの利用も期待される。

画像情報に遺伝子の情報を取り入れることで、その応用範囲はさまざまな部位に広がりを見せているが、現在のところ対象疾患は概ね腫瘍に限定される。ただし、癌腫瘍内の異質性によって遺伝子検査結果と画像特徴が対応しない危険性もあることから、遺伝子表現型検査のための試料採取の確実性と再現性を上げるために MRI のテキスト解析を利用する研究⁴⁾も行われる。Radiogenomics の主な解析ステップ

は、医用画像から腫瘍等の領域抽出、画像特徴の抽出、遺伝子解析、相関モデルの構築である²⁾ (図)。

画像特徴を抽出する手法として、1次テキスト解析 (平均、分散、モード、尖度、歪度などの記述統計量) や2次テキスト解析 (共分散行列、差異行列、依存行列、ランレングス行列、他) などが利用されており⁵⁾、領域の形状特徴 (サイズ、体積、円形度、コンパクトネス、表面体積比、他) も活用される場合もある⁶⁾。

一方で、遺伝子情報は DNA から RNA、そしてタンパク質へと向かう遺伝子発現系と、タンパク質間の相互作用における特性の解析から抽出される。ここでは、遺伝子発現、タンパク質、RNA 干渉配列などの変異が調べられ、遺伝子発現系全体を通じて変異のある転写因子の結合部位が特定される²⁾。特に DNA から RNA への転写段階では、コピー数や一塩基の多様な変化を明らかにできる。

現在の主な対象は脳、肺、乳腺

Radiogenomics を適用した研究例には、脳、肺、乳腺の悪性腫瘍が多く、X線による被曝の有無や適用のしやすさから、撮像機器は MRI、CT の順に用いられている⁷⁾。研究例の多い脳、肺、乳腺の腫瘍タイプ別分子特徴には、次のような報告がある。

脳では膠芽腫 (glioblastoma) や low-grade glioma が主な対象であり、さまざまな遺伝子発現変異などが利用される。Glioblastoma では、例えば1番染色体短腕(1p)と19番染色体長腕(19q)の共欠損、IDH、TERT、TP53、ATRX などの変異の解析が主な対象となる⁸⁾。Low-grade glioma では、IDH の変異を利用したものも多く、他にも 1p/

19q 共欠損、Ki-67 変異などが対象となっている。2016年、脳腫瘍の WHO 分類の改訂時に分子遺伝学的な分類が加えられたことから、脳腫瘍においては遺伝子解析が一般的になることが予想され、radiogenomics 研究はさらに進展すると考えられる。

肺の主な対象は adenocarcinomas, non-small cell lung cancer などであり⁷⁾、EGFR や KRAS 変異および ALK の再配位、NK-κB タンパク質表現型、BRAF 変異などが注目される。

乳腺は、乳癌 (cancer, carcinoma) が主な対象で、luminal A、B 分子サブタイプと画像特徴間の関係を議論する報告⁹⁾がある。また、オンコタイプ DX[®] 乳癌再発スコア、一塩基多型 (SNPs)、タンパク質である ESM1 や FLT1、遺伝子表現の変異、DNA 変異など、さまざまな素因との関連性の有無について、現在解析が進んでいる。

今後は、複数の撮像機器から得られる特徴を組み合わせる取り組みも期待される。

AI の導入とナショナルデータベースの整備で研究の加速を

機械学習等の情報学的技法により、医用画像を用いた病変の良悪を鑑別する研究 (Computer-Aided Diagnosis ; CAD) は、情報学領域では長く取り組まれている分野である。医用画像から病変に関連する特徴を抽出する技術の多くはこれらの研究を通じてすでに開発が進んでおり、radiogenomics の一端を担う重要な位置を形成している。そのため、radiogenomics 研究をさらに推進するには、医学・工学・情報学のより深い協働が必要である。

病理検査結果などの臨床データ情報、それぞれの医師が習得してきた方

●さかい・こうじ氏
1991年岩手大工学部卒。94年岩手大大学院工学研究科修士課程修了後、2004年岩手県立大大学院ソフトウェア情報学研究科博士課程修了。博士(ソフトウェア情報学)。同年京大高等教育研究開発推進センター助教、07年米ジョンズホプキンス大客員研究員、09年京大大学院医学研究科人間健康科学系専攻講師、15年より現職。



法や培ってきた経験、診療ガイドラインなどを統合する AI の導入により、画像診断領域の診断・治療がサポートされる未来は20年以上前から予想されていた¹⁰⁾。今後、図に示した radiogenomics の各ステップに AI や CAD 技術が応用されることは、最近の研究動向から明らかであり、検討の増加と推論精度の向上から臨床応用にさらに近づくものと考えられる。

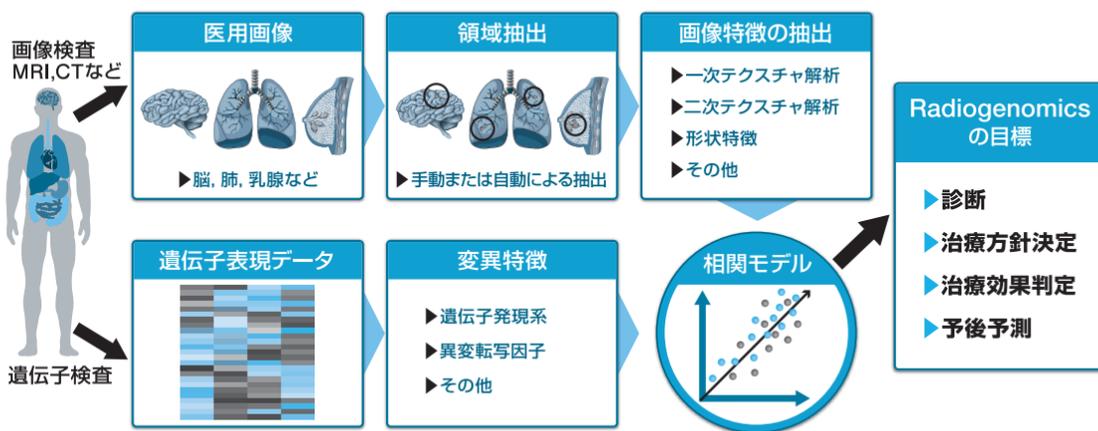
しかしながら、米国の The Cancer Genome Atlas¹¹⁾ のような大規模な画像、遺伝子データベースが日本には存在しない。データベースの構築には、日本医学放射線学会を中心に推進する画像診断ナショナルデータベース (J-MID) などに集積されたデータと、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム (P-DIRECT) などによるがんゲノム情報とが統合される必要がある。その上で、それらの統合的データベースが研究用に公開されるようになれば、日本人に特異的に生じやすい疾患への対応も進むものと期待される。

近い将来、radiogenomics 研究が進展すれば、患者数の多い疾患の診断・治療へのサポート技術は格段に進歩するだろう。ただし、希少疾患については、統計的な特徴抽出を基盤とする radiogenomics の範疇ではないため、画像診断医や病理医にとっては、希少かつ難治性の病態の解明に専念できる環境が訪れるはずだ。本分野の進展は一朝一夕には実現しないかもしれないが、より良い医療を実現するよう radiogenomics の結実を期待したい。

本稿は「酒井晃二、Radiogenomics の現状、課題、展望。日獨医報。2018; 63 (1): 15-27」をもとに執筆した。

●参考文献・URL

- 1) Radiology. 2016 [PMID : 26579733]
- 2) Eur J Radiol. 2009 [PMID : 19303233]
- 3) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 [PMID : 24969789]
- 4) Neuro Oncol. 2017 [PMID : 27502248]
- 5) J Med Imagin. 2015 [PMID : 26251842]
- 6) J Neurooncol. 2017 [PMID : 28074320]
- 7) 酒井晃二、Radiogenomics の現状、課題、展望。日獨医報。2018; 63 (1): 15-27.
- 8) Radiology. 2017 [PMID : 28723281]
- 9) J Magn Reson Imaging. 2015 [PMID : 25777181]
- 10) Radiographics. 1994 [PMID : 7938772]
- 11) National Cancer Institute. The Cancer Genome Atlas Program. <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>



●図 Radiogenomics の主な解析ステップ
医用画像から関心領域を抽出し画像特徴を解析的に取り出した後、その特徴と遺伝子解析結果を統合し相関関係を導くことで、診断や治療方針の決定、予後予測に応用する。

画像診断は単なる総合合わせであってはならない—画像に反映された病理・病態に迫る

肝の画像診断 第2版 画像の成り立ちと病理・病態

画像は病理・病態を反映し、また同一疾患でも病理・病態は多彩である—そのプリンシプルの下、画像の背景にある病理・病態の解析に精励された金沢大学・松井グループの集大成。検査機器・撮像法の原理から病変が抽出されるメカニズムを解説し、画像所見が示唆する病理・病態を解き明かす。各論では疾患別に多数の症例を掲載。肝疾患の診かた・考えかたが確実に深まる画像診断の基本書。

編著 松井 修
角谷眞澄
小坂一斗
小林 聡
上田和彦
蒲田敏文



読影前にこの1冊!

レジデントのための画像診断の鉄則

「CT、MRI、超音波…モダリティの使い分けはどうする?」、「押さえておくべき胸部CTのサインは?」といった画像診断のギモンに答える1冊がついに登場! 著者がこれまで研修医や医学生との読影カンファレンスで語ってきた画像診断のコツやピットフォールを、最低限押さえておくべき「鉄則」としてまとめて披露する。好評発売中の「医学生・研修医のための画像診断リファレンス」と合わせて読みたい1冊!

山下康行

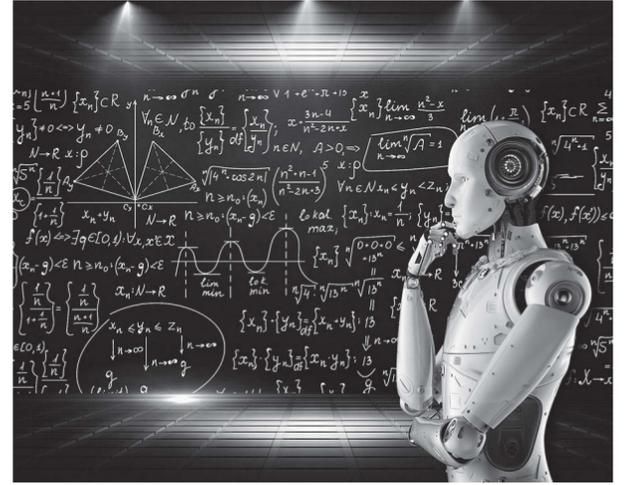


図書館情報学の窓から

「図書館情報学」というあまり聞き慣れない学問。実は、情報流通の観点から医学の発展に寄与したり、医学が直面する問題の解決に取り組んだりしています。医学情報の流通や研究評価などの最新のトピックを、図書館情報学の窓からのぞいてみましょう。

佐藤 翔 同志社大学免許資格課程センター准教授

第2回 来るべき、AIが 学術論文を書く 未来のために



“Artificial Intelligence & AI & Machine Learning” ©Mike MacKenzie (Licensed under CC BY 2.0) Image via www.vpnrsus.com



皆さんは論文の「Introduction (はじめに)」を書くのはお好きでしょうか。私は大嫌いです。「なんかこのネタ面白そう……(少し先行研究を調べ)……お、あまりやられていない。やろう!」と、ほぼ思いつきで研究を始めることが多く、その思いつきにもっともらしい研究意義を付け加えるのに毎回、難儀します。意義を説明するために改めて文献を探したりまとめたりするわけですが、研究最初期に類似研究がないかを探すのとはまた違い、論文を書くために行う文献レビューは正直、億劫です。それを億劫と思う人が多い、つまり「増え続ける論文を処理するのも、探すのも、読むのも大変だ」という人が多いので、それをなんとかするために、図書館情報学という分野が誕生した……という話は前回(第3324号)述べました。

先人たちの頑張りのおかげで、論文を探して入手するまではすっかり楽になったのですが、いまだに、入手後は読まなければいけないわけです。なんてこった。しかしそれも、もう少しの辛抱です。ついに、自分で文献を読んでまとめなくても、AIが全てやってくれるようになる、かもしれません。

AI活用について医学、あるいは医療実践は現在、最先端をいっています。2018年に日医が発表した報告書には活用例が多数掲載されており、診断・診療、あるいは創薬にもAIが活用できると紹介されています¹⁾。これらの領域で主に用いられるのはディープラーニングの技術であり、特に画像処理領域の進歩が昨今のAI活用には大きく効いています。

他方、文書をコンピュータで処理する、いわゆる自然言語処理も、長くAI関連で研究されてきたテーマです。その研究から現在のような情報検索の仕組みが確立し、「探す」作業を人間はかなりの部分、機械に任せられるようになりました。そして自然言語処理領域では「探す」部分だけではなく、「読む」部分についても機械に任せたい……具体的には集めた文献を自動的に整理・要約する技術が研究されました。その成果の結実が、2019年4月

にSpringer Nature社が発表した、同社初、そしておそらく世界でも例のない、全てを機械が執筆した学術書『Lithium-Ion Batteries』²⁾です。

簡単に同書の概要を紹介します。この本はSpringer Nature社と独ゲーテ大の研究者らが共同で開発した執筆ツール「Beta Writer」によって(まえがきを除く)全てが書かれています。中身はタイトルの通り、スマートフォンにも用いられるリチウムイオン電池に関する研究動向をまとめた大部の文献レビューです。重要性が増している技術だけに関連研究も盛んで、過去3年における関連研究の出版点数は5万3000本以上、まさに読み切れないほどであることから、この分野がBeta Writerの最初のターゲットとして選ばれました。

Beta Writerの基本的な機能は文献の整理と自動要約です。なんらかの文献群を投入すると(今はどんな文献群を投入するかは人間が選ぶ必要があります)、各文献の主な発見内容とキーワードが抽出されます。さらにキーワードに基づいて文献間の類似度が算出され、似た文献をまとめるクラスタリングが行われます。クラスタリング結果に基づいて章・節立てが行われ、さらに各節に該当する論文が分類・要約され、本文が生成されます。その際、文章表現に配慮して適宜、語の置き換えも行われます。加えて、各章の冒頭にIntroductionの節が設けられ、複数文献のIntroductionを横断して要約した結果がここでまとめられます。そう、Introductionも、人が書かなくて良いわけです!

開発者も同書「まえがき」(これだけは人が書いています)で述べていますが、技術自体はいわゆる“枯れた”状態にあるものが主です。いかにもAIらしいディープラーニングの技術は用いられていません。逆にいえばそれでもある程度、実用に堪える文献レビューやIntroductionはすでに生成可能、ということで、Introduction執筆が嫌いな私のような人間にとっては、今後の見通しはさらに明るいと言えます。

今回は旧Springer社の強みである工学分野で実験が行われましたが、当然、医学分野への応用もすぐでしょう。というか、完全AI執筆ではなくとも、AIが文献レビューを含む「はじめに」の草稿を作成してくれるサービスはすでに存在します。SciNoteという電子研究ノートサービスのオプションです³⁾。研究ノートに入っているデータに基づいてMaterials and MethodsやResultsの章を生成してくれることに加え、関連キーワードから自動で文献を検索し、本文が入手できる(いわゆるオープンアクセス)状態にある論文に基づいて、Introductionの草稿まで書いてくれるといます。ただ、提供会社としては作るのはあくまで「草稿」で、人間のチェックなしで出版できるものとは考えていない、とのこと。そのままと文章として難があるのはもちろん、他の文献から自動で中身を作ったものなので、ただのコピペ=剽窃かつ著作権侵害になる場合もある、と指摘されています⁴⁾。

Beta Writerではどうなのかといえば、言葉の置き換えを一部行うことで、自社の出版物だけを用いることで、著作権侵害の問題を回避したのでしょうか。逆に言えば、『Lithium-Ion Batteries』には他社論文のレビューがないという致命的な問題があるわけです。日医の報告書にも、AIのさまざまな可能性実現には膨大な、あるいは良質なデータが必要であると強調されており、この点は論文AIでも同様です。

現状、論文データへの自由なアクセスは、主として商業出版の仕組みと著作権制度によって阻まれています。このうち権利の点については、米国は著作権制度にフェアユース規定があることでクリアでき、この規定がない欧州でも制度の見直しが行われています。

ただ、有料雑誌にアクセスできないことには話になりません。オープンサイエンス推進に向けた近年の国際的な動向の背景の一つはここにあります。論文(=テキストデータも含む、科学データ)への広範なアクセス実現が、さまざまなブレークスルーへの鍵として注目されているわけです。オープンアクセス、オープンサイエンスの動向

はぜひ今後、本連載でも紹介したいと思います。

さて仮に論文データへの自由なアクセスが可能になったら、AIによる論文執筆はどう進むのでしょうか。まずレビュー論文については、今回紹介したように完全機械化も可能になります。研究論文の場合は、リサーチ・クエスチョンを立てる(あるいは選択すること)、それを受けた考察・結論作成へのアプローチはそれほど進んではいません。逆に、そこさえ人間がやるのであれば、つまり機械との共著論文であればそう遠くなく、実現するでしょう。「人間の共著者以上の貢献を機械がした」と判断できる場合を機械との共著とするなら、SciNoteはすでに共著者といつていいレベルかもしれないかもしれません。

『Lithium-Ion Batteries』のまえがきでは、そうした環境下において「著者(author)」とは一体なんなのか、と問い掛けています。今回、Springer Nature社は同書の著者としてBeta Writerとソフトウェア名を掲載しましたが、ここに開発者名が載っていてもいい気はします。

では、Beta Writerを入手した第三者が、自分で選んだ文献を投入して論文を生成した場合はどうでしょう? それを「自分の論文」として発表するのはなにかおかしい気がします。Beta Writerが一般公開されれば、そうしたケースはおそらく多数出てくるものと思われる。科学者はこの問いにどう向き合うべきでしょうか?

……とまあ、つい暗い話になりますが、基本的には本件は明るい未来につながる話である、と自分は考えます。なにせ、Introductionを書かなくてよくなるかもって話なんですから!

参考文献・URL

- 1) 日医学術推進会議、第IX次学術推進会議報告書「人工知能(AI)と医療」, 日本医師会学術推進会議, 2018.
- 2) Beta Writer. Lithium-Ion Batteries—A Machine-Generated Summary of Current Research. Springer Nature, 2019.
- 3) SciNote. Manuscript Writer by SciNote. <https://scinote.net/manuscript-writer/>
- 4) McCook A. Newly released AI software writes papers for you—what could go wrong? Retraction Watch, 2017. <https://retractionwatch.com/2017/11/09/newly-released-ai-software-writes-papers-go-wrong/>

病理診断は内科診断学の延長である

正常と異常が一目でわかる 総合診療のための病理診断ケーススタディ

病理と内科の専門医をもつ著者が、内科診断のための「正常と異常の基礎」を解説する。壊死、萎縮、塞栓、炎症、腫瘍といった病変のパターンを、20の症例で学んでいく。病変所見に加え、「正常像」も提示し、何が変わったのか、どう変わったのかを見える形で提示する。

監修 青木 眞
執筆 砂川 恵伸



アレルギー性気管支肺真菌症(ABPM)の新しい診断基準と最新の知見をまとめました

アレルギー性気管支肺真菌症の診療の手引き

アレルギー性気管支肺真菌症(ABPM)の新しい診断基準と最新の知見をまとめた診療の手引き。研究班の全国調査を経て得られたABPMのデータをもとに、日本の実情に合った形で作成し、ABPMの診療に役立つ内容となっている。

監修 日本アレルギー学会
日本呼吸器学会
編集 「アレルギー性気管支肺真菌症」研究班



臨床研究の知

第4回 クラスター RCT

小山田 隼佑

JORTC データセンター統計部門 部門長

臨床現場で得た洞察や直感をどう検証すればよいか。臨床研究の実践知を、生物統計家と共に事例ベースで紹介いたします。

JORTCの活動概要や臨床研究検討会議の開催予定などは、JORTCのウェブサイト、Facebookを参照してください。

第3回(3324号)では、研究デザイン全般について紹介しました。今回は数ある研究デザインの中から、ランダム化比較試験(RCT)の派生の1つであるクラスターRCTについて説明します。

クラスター RCT がなぜ必要か

クラスター RCT とは、地域や施設を一つのまとまり(クラスター)として、ランダム化(無作為割付)を実施する研究デザインです。ここで、介入 A, B を4つの施設に属する患者集団にランダム化することを想定します(図)。個人 RCT の場合は、施設内にいる患者それぞれにランダム化が実施されるため、同じ施設内で異なる介入を受ける患者が生じてきます。一方、施設をクラスターとしたクラスター RCT の場合、介入 A, B を4つの施設にランダム化するため、施設内の患者は全員、施設に割り付けられたある一つの介入を受けることになります。

この研究デザインは、介入を患者個人に割り付けることが不可能あるいは不適切な場合に使用されます。例えば、多数の施設が参加する研究において、医療従事者に対する講習会等による教育効果を検証する場合を考えましょう。仮に、教育 A vs. 教育 B の比較試験とする場合、施設ごとの割付であれば、講習会等は各施設において1種類で済むため効率的です。しかし、個人 RCT の場合だと、各施設において講習会が2種類必要で、講習会実施に向けリソースやコスト、管理の手間などが増えるため、介入内容が複雑であればあるほど大変になります。

また、同じ施設内の医療従事者同士や患者同士で、介入内容に関する情報の交換が出来てしまう可能性が挙げられます。これを Contamination などと呼びます。今回の例で言えば、ある教育介入を受けている医療従事者が、同じ施設内の別の教育介入を受けている医療従事者と接触することで、他の教育がどういった内容なのかを知ってしまい、現在受けている教育の効果が揺らいでしまうかもしれません。そのため、現場の混乱を招く恐れもあります。クラスター RCT であれば、同じ施設内では同じ教育介入のみとなるので、こうした懸念は解消されます。

そもそも二重盲検化が可能な介入であれば、個人 RCT で十分な場合がほとんどですが、介入を非盲検にせざる

を得ない場合は、上述のような理由でクラスター RCT の採用を候補に入れるべきだと考えます。

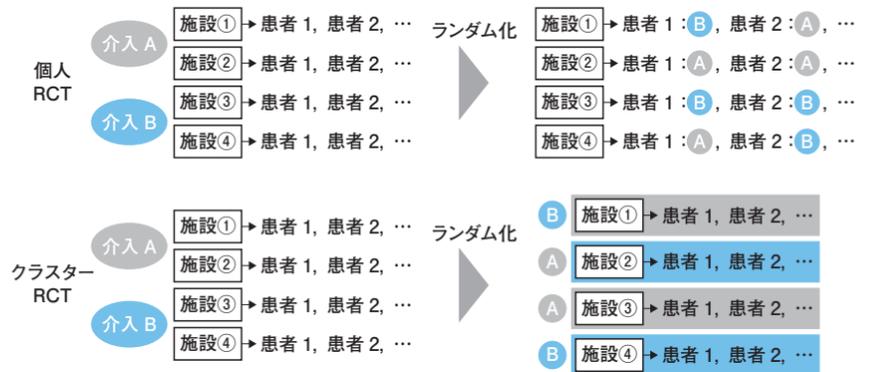
クラスター内関連の考慮が重要

2014年に Lancet 誌に掲載された、緩和ケア領域における事例を紹介しましょう¹⁾。この研究は、461人の進行がん患者を対象として、QOLや症状などに対する早期緩和ケアの有用性を検証するために実施されたもので、24の medical oncology clinics を早期緩和ケア群と標準ケア群に1:1でクラスターランダム化しています。主要評価項目はベースライン時点から介入開始後3か月時点までの FACIT-Sp (スピリチュアリティの測定指標) の変化量です。事前に規定した有意水準は5%で、解析結果は p=0.07 だったため、基本的には negative trial ですが、4か月時点では p=0.006 で有意であり、他の多くの指標でも有意な改善が見られたため、早期緩和ケアの一定の有用性が示唆されました(表)。

ここからはクラスター RCT の注意点を踏まえ、表の解析結果に併記されている「クラスター内相関係数 (Intra-cluster Correlation Coefficient: ICC)」について概説します。

クラスター RCT では、同じクラスター内の個人個人のデータ(反応)は互いに似てくるため、クラスター内相関を考慮する必要があります。例えばクラスターが医療施設の場合、クラスターごとに医療技術やサービスなどが異なりますし、各クラスターが属する地域ごとにそのクラスターを利用する住民の特性が異なる可能性もあります。つまり、クラスター間のバラつき(特徴の差)が大きいほどクラスター内には相関が生じ、介入による結果もクラスター内で似た結果となりやすい傾向があります。この相関を定量化したのが ICC です。この「クラスター間のバラつき」の存在が原因で、クラスター内に相関があるとき、クラスター RCT の全体のバラつきは、クラスター内の相関が無い(どのクラスターにおいても、クラスター内の患者の性質がランダムな)個人 RCT のバラつきに比べて大きくなる、という問題が生じます。

クラスター RCT において、クラスター内相関を無視して、個人 RCT と同じサンプルサイズ設計や統計解析を実施してしまうと、想定よりも検出力



●図 個人 RCT とクラスター RCT

●表 クラスター RCT の事例の主要評価項目に関する解析結果 (文献1より改変)

	早期緩和ケア群		標準ケア群		混合効果モデルによる解析		
	ベースラインからの差の平均値 (SD)	n	ベースラインからの差の平均値 (SD)	n	群間差の調整結果 (95% CI)	p 値	クラスター内相関係数 (ICC)
FACIT-Sp							
1か月後	154 1.86 (11.99)	154	168 -1.34 (10.12)	168	—	—	—
2か月後	138 0.58 (13.09)	138	151 -2.71 (12.92)	151	—	—	—
3か月後	140 1.60 (14.46)	140	141 -2.00 (13.56)	141	3.56 (-0.27~7.40)	0.07	0.035
4か月後	122 2.46 (15.47)	122	149 -3.95 (14.21)	149	6.44 (2.13~10.76)	0.006	0.024

が不足してしまい、解析結果が不適切になってしまうため、ICCを考慮したサンプルサイズ設計方法および統計解析手法を利用する必要があります(註)。今回の事例において、計画時点ではクラスター内相関を考慮しないサンプルサイズ設計を実施していますが、試験の途中段階で得られた ICC を基に、サンプルサイズを再計算してプロトコルを改訂しています。計画時点で計算したサンプルサイズを基に統計解析を実施する場合には、先行研究や類似の研究事例を参考に、計画段階で事前に ICC を見積もる必要があります。また、統計解析の際には、最終的に得られた表の ICC や背景情報などで調整した混合効果モデルを利用しています。

クラスター RCT には、他にも計画・実施・解析のさまざまな場面において、個人 RCT とは異なる注意点が存在します。それらを踏まえた上で、クラスター RCT を実施すべきかどうかを吟味する必要があります。CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials; 臨床試験報告に関する統合基準) 声明のクラスター RCT 拡張版において、これらの注意点が網羅的に記載されています²⁾。

今回の事例に留まらず、世界的には積極的にクラスター RCT が実施されていますが、日本では実施数があまり多くありません。これには認知度の低

さもあると思いますが、実施面でハードルが高く感じられてしまう点や、サンプルサイズが個人 RCT よりも増大してしまう点も原因と考えられます。今後、日本において、適切かつ有益なクラスター RCT が普及することが期待されます。

今回のポイント

- クラスター RCT は、地域や施設を一つのまとまり(クラスター)として、ランダム化(無作為割付)を実施する研究デザイン。
- 介入を患者個人に割り付けることが、不可能あるいは不適切な場合、例えば医療従事者に対する教育効果の検証などに使用される。
- サンプルサイズ設計や統計解析の際には、クラスター内相関の考慮が必要かどうか留意する。

註: 詳細は、丹後俊郎著『新版 無作為化比較試験——デザインと統計解析』(朝倉書店, 2018) など, RCT に関する成書をご参照ください。

参考文献

- 1) Zimmermann C, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2014; 383(9930): 1721-30. [PMID: 24559581]
- 2) Campbell MK, et al. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. BMJ. 2012; 345: e5661. [PMID: 22951546]

毒と笑いの迷辞典、ここに復活!

悪魔のささやき医学辞典
新訂増補版

▶ 雑誌「LiSA」の投稿コーナーから生まれた、悲哀とユーモア、裏返しの愛に溢れたパロディー辞典。正編「悪魔のささやき医学辞典」、続編「続・悪魔のささやき医学辞典」に、新世紀のネタも多数追加した全面改訂版。勉強や診療の合間の息抜きに楽しむのみならず、普段話にくい先輩・後輩とのコミュニケーションツールや、気の利いたプレゼントにも。シリーズ累計2万部に迫る名著が四半世紀の時を経て生まれ変わる。

編集: 稲田英一
LiSA編集部

定価: 本体2,000円+税
B6変 頁352 図48・写真4 2019年
ISBN978-4-8157-0163-5

TEL: (03)5804-6051 http://www.medsci.co.jp
FAX: (03)5804-6055 Eメール: info@medsci.co.jp

外傷麻酔のエキスパートによる本邦初訳のハンドブック
おさえるべき外傷治療のテクニックとビットフォール

外傷麻酔エッセンシャル
重症外傷の蘇生と周術期戦略
Essentials of Trauma Anesthesia, 2nd Edition

▶ 外傷患者の診療に適用する外傷麻酔に関する解説書。「外傷麻酔の基本原則」「部位別の外傷麻酔」「特殊な外傷麻酔」の3セクションからなり、外傷疾患の病態生理や初期診療、手術戦略等を踏まえたうえで、外傷患者の蘇生、緊急手術、周術期管理をいかに行うか、簡潔にわかりやすく解説。外傷患者に遭遇する機会が少なく習得に時間が取れない救急医、麻酔科医にとって待望の書。

監訳: 今 明秀 八戸市立市民病院 院長
吉村有矢 防衛医科大学校病院救急部

定価: 本体6,500円+税
A5変 頁424 図38・写真31 2019年
ISBN978-4-8157-0164-2

TEL: (03)5804-6051 http://www.medsci.co.jp
FAX: (03)5804-6055 Eメール: info@medsci.co.jp

Medical Library

書評・新刊案内

頭頸部のCT・MRI 第3版

尾尻 博也, 酒井 修 ●編

B5・頁880
 定価: 本体15,000円+税 MEDSi
<http://www.medsico.jp>

頭頸部領域のよい画像診断の本をお探しの先生に『頭頸部のCT・MRI 第3版』が“まさに旬”でお薦めです。

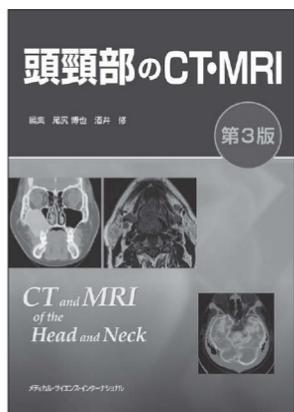
2017年に頭頸部腫瘍のWHO分類が第4版に、2018年にAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC)のCancer Staging Manualが第8版になりました。近年 human papillomavirus (HPV) 関連中咽頭癌が注目され、新しい疾患概念の理解も求められています。

日本を代表する執筆者・編集者による本書は、それぞれの項目や疾患について読後に満足感の得られる本です。

本書の構成を見ると、各章の最初にその領域の解剖や正常変異、疾患の理解に必要な機能や病態の解説、適切な検査法の記載があります。読者はまず必要な基礎知識の確認と補完ができます。疾患も解剖学的部位ごとにまとめられ、画像所見から診断を考えるという画像診断医の視線が大切にされています。その中で画像診断の要点が示され、BOX形式の囲み記事も鑑別診断などが一目で把握できるように工夫されています。関連項目もすぐ本書の中で探して読むことができます。画像診断医にはありがたい本です。臨床医の画像の理解も深まります。

第3版は2色刷りで見やすく、最新の豊富な画像と理解を助けるための図も一部カラー化されています。文献も初版から伝統的に充実しており、向学心旺盛な読者は有用で厳選された文献を知ることができます。文献リストの充実が執筆者の記載についての証しで

頭頸部(眼科,耳鼻咽喉科・頭頸部外科,歯科,口腔外科関連)領域でイチ押しの画像診断書



【評者】岡本 浩一郎

新潟大脳研究所准教授・トランスレーショナル研究

あり、執筆者・編集者、出版社の読者に対する気遣いと熱意が感じられます。

私は放射線診断専門医として神経領域に加え頭頸部領域も担当しますが、

2002年に頭頸部領域の教科書的な本格的専門書として最初に選んだのが本書の初版本でした。『頭頸部のCT・MRI』は初版から画像診断医のみならず、関連領域の臨床医などからも多くの支持を得ていますが、その特徴は初版から第3版まで受け継がれています。初版本が刊行された当時、頭頸部領域の日本語の画像診断の良い本が見つかりませんでした。画像診断報告書作成ではまず解剖学書で

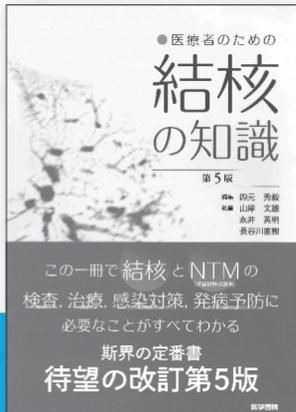
正確な解剖を確認し、疾患については眼科・耳鼻科・歯科領域などの教科書を読み、腫瘍性病変の病期はTNM分類のテキストを別途参照しなければなりません。そのような状況で、『頭頸部のCT・MRI』を手にした時の頼もしさは今でもよく覚えています。

初版が690ページ、第2版が約740ページと次第にページ数が増え、第3版は図表や記載内容の充実に伴い約860ページになりました。画像を重視するため上質な紙を用いており、第3版の重さは2.2kgになります。これが電子書籍であればどこにでも持ち運べ、必要な時にいつでも読むことができます。今後の電子書籍化を願っています。

まず、実際に本書をご覧いただき、その充実度と読みやすさをご確認ください。

わかりやすく実践的と定評のある結核とNTM(非結核性抗酸菌)症の本

結核の疫学、病態生理、検査、治療、感染対策、発病予防に必要な知識をコンパクトにまとめた必携書。結核感染・発病リスクの高い免疫不全患者、高齢者、がん患者等の医療、ケア、リハビリテーションにかかわるすべての職種に有用な1冊。



●医療者のための

結核の知識 第5版

編集 四元秀毅 執筆 山岸文雄・永井英明・長谷川直樹

目次	I 結核の今と昔	VI 免疫不全と結核
II 結核はどんな病気か	III 結核の検査のすすめ方	VII さまざまな結核—症例提示
IV 結核をどのように治すか	V 結核の広がりをどのように抑えるか	VIII 非結核性抗酸菌症
		付録 参考資料

医学書院

●B5 頁224 2019年 定価: 本体3,400円+税 [ISBN978-4-260-03825-6]

第2回足の構造と機能研究会開催

第2回足の構造と機能研究会学術集会(大会長=新潟医療福祉大・江玉睦明氏)が6月1~2日、森ノ宮医療大(大阪市)にて開催された。足部・足関節障害の治療にかかわる理学療法士や整形外科医など約300人の参加者を集め、熱心な質疑応答が行われた。

◆ミクロの視点から、踵の病態を解き明かす

特別講演「かかとの痛みを考える—構造と機能について知っておくべきこと」では、熊井司氏(早大スポーツ科学学術院)が登壇。踵接地歩行をするのはヒトを含む限られた動物であること、先天性踵骨欠損の症例においてアキレス腱と足底腱膜が強固に一体化していたことから、踵の接地・荷重によって踵骨が形成され、踵骨によってアキレス腱と足底腱膜が別々に発達したと考察した。

次いで、氏は踵の痛みにおける圧痛部位は6つに分類されることを示し、その要因を組織学の観点から解説。組織の構成要素が変わる境目は損傷しやすいこと、組織には損傷部位を強固に修復する特性があることから、ミクロの視点から修復過程や荷重ストレスが見えてくる組織学の醍醐味を提示した。また臨床においては、破綻している局所構造と表現型としての運動機能の両方へのアプローチが重要であると述べた。

閉会式では江玉大会長が、「これからの10年で足の臨床を変える。その覚悟で取り組む」と本研究会の飛躍を誓い学術集會を締めくくった。学術集會は来年も同時期に開催予定。詳細は足の構造と機能研究会ウェブサイト(<https://jcfar2018.wixsite.com/home>)に掲載予定。



●写真 講演する熊井氏

プロメテウス解剖学エッセンシャルテキスト

Anne M. Gilroy ●原著
 中野 隆 ●監訳

A4変型・頁608
 定価: 本体8,500円+税 医学書院
 ISBN978-4-260-03687-0

【評者】光嶋 勲

広島大病院国際リンパ浮腫治療センター特任教授/東大名誉教授

評者は全身の失われた体表組織の再建を専門としており、最近ではリンパ系機能の外科的再建術をはじめ多くの再建術を世界に発信してきた。このような再建外科に必須の手技と知識は、超微小外科手技、つまり手術用顕微鏡下の0.3mm~1mmまでの超微小血管・リンパ管や微小神経線維の吻合術と、全身の微細血管・リンパ管・神経などの分布や変異に関する微小解剖知識である。新しい術式の開発にはまだ未知の領域の解剖知識が必須であり、過去40年間常に解剖学所見を眺め、かつ臨床解剖学会を通じて解剖学者と頻りに交流し続けている。そういった経過で、これまでいくつかの解剖学研究会で、本書の監訳者である中野隆先生から多くを学ばせていただいた。その臨床解剖学的知識のレベルの高さや学生に対する熱血指導など、中野先生は多くの臨床家からも解剖学者として常々尊敬され続けておられる。

中野先生は今回労作である『プロメテウス解剖学エッセンシャルテキスト』を刊行された。評者はこれまで多くの国内外の解剖学書を開き、多くを学んできたが、久々に素晴らしい解剖学書が完成した。本書は名前の通り臨床医学の理解に必須の解剖学的知識に的を絞る、かつ解剖学の範疇にとどまらずに人体の構造を統合的に解き明かしている。ドイツのイラストレーターの芸術的なセンスとコンピュータの最先端技術を結集した図譜は、本物以上の緻密さと気品を感じさせる秀作

であり、われわれを精緻で芸術的な人体解剖の世界へと誘ってくれる。

本書において特に感心したところ

学生だけでなく臨床医にも大いに貢献する新しい解剖学書

は、原書第2版から臨床医学的視点の導入が入っていることである。つまり、各章末の「臨床画像の基礎」に

おいてX線、CT、MRI、超音波の画像が示されていることである。また「臨床医学の視点」としてコラムが随所に設けられている。さらに人体発生学の知識を含めたコラム「発生学の観点」も設けられている。章末の復習問題は臨床に直結した症例問題であり、臨床のいずれの分野においても極めて重要な問題である。問題の中にはかなりレベルが高いものもあるが、これを理解することで本邦の学生の臨床的な知識がかなり上がるであろう。これらの問題に挑戦することで、臨床医にとっても解剖学のグローバルスタンダードにとどまらず、臨床的に極めて重要な知識を学ぶことができる。監訳者注として中野先生の独自の注釈が入っているところも先生の臨床への見識の高さに感心するところである。本書の記載を精読すると、学生のみでなく臨床医家に対しても本書を学ばせたいという中野隆教授の医学教育者としての熱意が感じられてくる。本書が多くの医学を志す学生のみならず臨床医家にも大きな貢献を成すであろうことを確信している。

国際超微小外科講習会招聘講演(中国大連)帰路にて。2019年5月5日

脊髄損傷リハビリテキストの決定版、23年ぶりに改訂。フルカラーですべてが新しい。

脊髄損傷リハビリテーションマニュアル 第3版

脊髄損傷リハビリテーション(脊損リハ)のスタンダードテキスト、約20年ぶりの全面改訂版。オールカラーとなり、より親しみやすいテキストへと進化した。脊損リハの基本事項をおさえたうえで、医療の変化や脊損リハの現況に合わせた内容へとアップデートがなされ、20年のブランクをうめ、次の20年へとつながる内容となっている。脊損リハの実際をイラストや写真を交え豊富に紹介し、臨床現場で役立つ実践書でもある。

編集 神奈川リハビリテーション病院 脊髄損傷リハビリテーションマニュアル編集委員会



B5 頁336 2019年 定価: 本体5,200円+税 [ISBN978-4-260-03696-2]

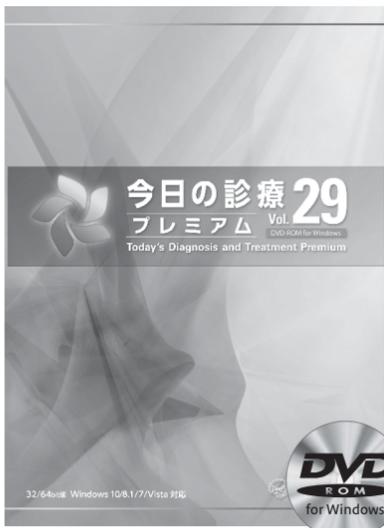
医学書院

国内最大級の総合診療データベース

今日の診療 29 プレミアム Vol.29

DVD-ROM for Windows

Today's Diagnosis and Treatment Premium



●DVD-ROM版 2019年 価格：本体78,000円+税 [JAN4580492610384]

医学書院のベストセラー書籍15冊、約100,000件の収録項目から一括検索



DVD-ROMドライブがなくても、インストール用ファイル一式をダウンロードし、インストールすることができます。

*この場合も、パッケージ(DVD-ROM)をお買い求めいただく必要がございます。
*ダウンロードにあたって、「医学書院ID」への本商品の登録が必要です。

詳しくは、『今日の診療』特設サイトへ
today'sdt.com

『今日の診療プレミアム』試用版をご利用ください。

スマートフォンやタブレット端末でも利用できる「Web閲覧権」付

『今日の診療プレミアムWEB』をスマートフォンやタブレット端末でも利用できる「Web閲覧権」が付いています。

※「今日の診療プレミアムWEB」をご利用にあたって、「医学書院ID」に本商品の登録が必要です。「Web閲覧権」の有効期間は、登録から1年間です。登録は、2020年4月30日で締め切らせていただきます。

※「今日の診療プレミアムWEB」ご利用時は、インターネットに常時接続する必要があります。



骨格をなす8冊を収録した「今日の診療 ベーシック Vol.29」もご用意しております



今日の診療 ベーシック Vol.29

DVD-ROM for Windows

●価格：本体59,000円+税 [JAN4580492610407]

※「今日の診療 ベーシック Vol.29」には、Web閲覧権は付与されません。

収録内容

---プレミアム・ベーシックともに収録---

- ① 今日の治療指針 2019年版 Update
- ② 今日の治療指針 2018年版
- ③ 今日の診断指針 第7版
- ④ 今日の整形外科治療指針 第7版
- ⑤ 今日の小児治療指針 第16版
- ⑥ 今日の救急治療指針 第2版
- ⑦ 臨床検査データブック 2019-2020 Update
- ⑧ 治療薬マニュアル 2019 Update

---プレミアムにのみ収録---

- ⑨ 今日の皮膚疾患治療指針 第4版
- ⑩ 今日の精神疾患治療指針 第2版
- ⑪ 新臨床内科学 第9版
- ⑫ 内科診断学 第3版
- ⑬ ジェネラリストのための内科診断リファレンス
- ⑭ 急性中毒診療レジデントマニュアル 第2版
- ⑮ 医学書院 医学大辞典 第2版

*書籍とは一部異なる部分があります

2019年7月発行の医学雑誌特集テーマ一覧

冊子版および電子版等の年間購読料につきましては、医学書院ホームページをご覧ください。 医学書院発行

公衆衛生 8月号 Vol.83 No.8 1部定価：本体2,400円+税	新型たばこ —健康影響と規制のあり方	臨床整形外科 7月号 Vol.54 No.7 1部定価：本体2,600円+税	骨軟部腫瘍の 薬物治療アップデート
medicina 7月号 Vol.56 No.8 1部定価：本体2,600円+税	一步踏み込んだ 内科エマージェンシーのトリセツ	臨床婦人科産科 7月号 Vol.73 No.7 1部定価：本体2,700円+税	卵巣刺激・排卵誘発のすべて —どんな症例に、どのように行うのか
総合診療 7月号 Vol.29 No.7 1部定価：本体2,500円+税	リウマチ・膠原病ミミック症例帖 —“膠原病っぽくみえてしまう疾患たち”に たまされない!	臨床眼科 7月号 Vol.73 No.7 1部定価：本体2,800円+税	第72回日本臨床眼科学会講演集(5)
循環器ジャーナル (旧 呼吸と循環) Vol.67 No.3 1部定価：本体4,000円+税	循環器疾患の画像診断 —現状と進歩	耳鼻咽喉科・頭頸部外科 7月号 Vol.91 No.8 1部定価：本体2,700円+税	耳管診療の手引き —基本から最新治療まで
胃と腸 7月号 Vol.54 No.8 1部定価：本体3,200円+税	十二指腸腺腫・癌の診断	臨床泌尿器科 7月号 Vol.73 No.8 1部定価：本体2,800円+税	ハイリスク前立腺癌を深掘りする —その変遷とM0 CRPCの最新治療
Cancer Board Square Vol.5 No.2 1部定価：本体3,400円+税	目でみる標準治療 —GATE frameを用いた図説がん薬物療法 特別企画：はじめてのがん遺伝子パネル検査特別講義	総合リハビリテーション 7月号 Vol.47 No.7 1部定価：本体2,300円+税	ICUリハビリテーションにおける 多職種連携
BRAIN and NERVE 増大 Vol.71 No.7 特別定価：本体3,800円+税	人工知能と神経科学	理学療法ジャーナル 7月号 Vol.53 No.7 1部定価：本体1,800円+税	脳卒中患者の上肢に対する 理学療法 up to date
精神医学 7月号 Vol.61 No.7 1部定価：本体2,700円+税	今再び問う、内因性精神疾患と 心因性精神疾患の概念	臨床検査 8月号 Vol.63 No.8 1部定価：本体2,200円+税	知っておきたい がんゲノム医療用語集
臨床外科 7月号 Vol.74 No.7 1部定価：本体2,700円+税	徹底解説! 噴門側胃切除術	病院 7月号 Vol.78 No.7 1部定価：本体3,000円+税	多国籍社会に直面する病院



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23 [WEBサイト] http://www.igaku-shoin.co.jp
[販売・PR部] TEL:03-3817-5650 FAX:03-3815-7804 E-mail:sd@igaku-shoin.co.jp