

## S-6 CO<sub>2</sub> v. s. 気道内圧 — 臨床研究デザインの視点から

東京大学医学部健康科学・看護学科疫学・生物統計学講座

木内貴弘、大橋靖雄

### 1. はじめに

近年、臨床研究を評価するに当たっては研究デザインが重視されるようになってきている。本稿では、無作為化割付けの意義、治療法の確立の各過程における研究デザインのありかたについて一般的な問題を論じたのちに、permissive hypercapneaの有効性の実証のために必要と思われる研究プロトコルのポイントと今後の研究計画の方針について言及した。

### 2. 無作為化割付けの意義

対照群としてhistorical controlを用いる利点は、症例数が確保しやすく、研究の計画、遂行が容易なことである。しかしながら、historical controlを用いた場合には、1) 診療内容の変化、2) 症例選択法の違い、3) 評価のバイアス、4) データ収集のしかたの違い等、治療群と対照群を科学的かつ客観的に比較することを妨げる要因が多く存在する。

同時期の患者を治療群と対照群に割付けて、前向きに研究を行えば、historical controlの持つ多くの問題を解決可能であるが、それでも各群の割付けを無作為に行なわないと、各群の背景因子の違いをみているのか、治療効果をみているのかわからなくなってしまう。このような場合には、「統計モデル」を利用して、各背景因子の効果を調整することは可能であり、無作為化割付けのできない疫学研究でよく用いられている。しかしながら、未知の要因は調整できないこと、統計モデルの選択や変数の選択により結果が変わり得ることが、科学的かつ客観的な治療効果の検証を困難にしている。

無作為化比較臨床試験比較臨床試験では、両群の違いは治療による違いのみと統計学的にみなすことが可能で、単純な統計手法を用いて、客観性の高い比較が可能である。現在、欧米ではある治療法が標準と認められるために少なくとも1回は無作為化比較臨床試験による効果の実証がなされることが必須とみなされている。

### 3. 治療法確立の各過程での研究デザイン

治療法の開発、評価には、1) 発見の段階、2) 探索

的な検討の段階、3) 検証的な段階がある。新しい治療法の提唱の段階では、比較的容易に施行可能なhistorical controlを用いた研究が用いられることが多い。探索的な段階では、もっとも望ましい施行法の検討(permissive hypercapneaの考えに基づく呼吸管理といっても、具体的な施行法には様々なヴァリエーションが考えられる)、適応症例の選択、副作用の評価が探索的に行われる。複数の施行法の比較に際しても可能であれば無作為化比較臨床試験が望ましい。探索的な研究で標準的な施行法の合意が得られ、治療効果の推定がなされた段階で、無作為化比較臨床試験による検証がなされる必要がある。たとえ効果が明らかと考えられる治療法でも、無作為化比較臨床試験によって否定されることもしばしばおこる。科学的かつ客観的な評価のなされないまま治療法が普及してしまうことの危険性を十分に認識すべきである。

### 4. Permissive hypercapneaの有効性を検証する無作為化比較試験のデザイン

permissive hypercapneaに基づく呼吸管理の有効性を検証するための研究デザインのポイントは、1) 評価に用いる主たる尺度は院内死亡率とすること、2) APACHE-III等の重症度を考慮した動的な無作為化割付け法を採用すること、3) 倫理的な観点から効果が明らかになった時点での試験中止が可能な逐次デザインを採用すること等である。いずれにせよ、研究計画の段階からの統計学の専門家の参加、中立の立場からの効果・安全性の時宜を得た評価と研究グループへの報告体制が必要である。

### 5. 結論

Permissive hypercapneaが日本において普及する前に、1回は無作為化多施設臨床試験による評価が必要である。また探索的段階で行われる臨床研究は、検証的段階での無作為化臨床試験の研究計画作成のために資するものである必要があると考える。