

—呼吸器系疾患についての検討—

第1報 各治験についての基本的検討事項

§ 緒言

抗菌薬の臨床評価法は、抗菌薬を臨床に導入するための重要な関門である。日本化学療法学会ではこのことを踏まえ、1964年から1967年にかけて化学療法剤の効果判定に関する一連のシンポジウムを行ってきた。また、1973年以降には二重盲検法による評価法も検討してきた。

しかしながら、化学療法をも含めた医療の進歩は、その反面において免疫不全状態にある患者やカテーテル類を体内に留置している患者を増加させ、これらの患者において頻発する感染症の予防あるいは治療の面においても、抗菌薬は多様性のある利用法が求められてきている。

このようなことから、日本化学療法学会は1986年、『日本化学療法学会抗菌薬臨床評価検討委員会』を組織し、従来から用いられている各科領域の臨床治験の評価方法を再度洗い直すこととした。そのための手段として当委員会は、まず過去において行われた抗菌薬の臨床比較試験の中から、同じような対照薬を用いた治験を内科および泌尿器科領域の中から選び出し、これらの資料を再整理して治験薬投与後の臨床観察項目に関するプロフィールを描き、臨床効果判定に資する資料を作成することとした。

以下に記すものは内科領域に関するもので、第1報として、上述したプロフィールを描くための前処理として、データの信頼性を確保するための基礎的な事項について検討を行ったものである。

§ 検討の方法

1. 検討委員会の構成

この検討のために、日本化学療法学会の中に組織された委員は表1の通りである。また、この統計学的解析は、東大医学部付属病院中央医療情報部の開原成允教授（当時）の元で行うこととした。また、このためのワーキング・グループとして表2に示す人々が選ばれ、原則として月2回の会合を重ね、種々の検討を行った。

2. 検討に用いられた資料

最近行われた呼吸器系の比較試験の中から、表3に示す13の治験を選んだ。個々の治験に用いられている抗菌薬の薬剤名を記載していない事情については考察の項で述べる。

3. 資料の解析方法

これらの治験は、各治験において行われた委員会判定に従って、表4に示す疾患群に分類した。

ここで言う委員会判定とは下記のことを指す。すなわち、ここに示す治験は、治験終了時に、治験薬のkeyは開かずに治験に参加した数名の専門家によって構成される委員会において判定が行われている。すなわち、同委員会は治験適応例の検討と同時に、治験前後の胸部X線写真上から臨床効果判定を行っている。そして、これらの委員会がほぼ共通して用いている疾患分類法が表4にまとめたものである。なお、個々のデータの解析手法については、それぞれの項において示す。

§ 検討結果

1. 治験に参加した施設に関する検討

治験に参加した施設が扱った治験例数についてまとめたものを表5に示す。いずれの治験においても参加施設数は40前後のものが多い。その反面、1施設で扱った治験例数は平均4例前後で、4例以下の症例しか扱っていない施設もかなり多くみられている。一方、20数例という多くの症例を扱っている施設が混在している治験もみられる。ことに注射薬においてそれが多い。

地域性をも考慮して、各治験参加施設を大学付属病院等を核とする傘下グループにまとめて、再度検討した(表6)。しかし、上述したようなばらつきは、より顕著になるという結果であった。

次に、1つの施設が各治験にどのくらいの度数で参加しているかということを開いた(表7)。13の治験全部に参加しているという施設は1施設もなく、多くの施設においてはそれぞれ1~2件の治験に参加しているに過ぎないという結果であった。

2. 各治験で扱った臨床評価可能例の検討

各治験で扱った症例の中、臨床評価が可能であった症例数を図1に示した。但し、臨床評価可能例については、方法の項で述べた委員会判定を採用した。委員会判定では、1) 治験の中で行われた症例ではあるが治験としては採用しなかった症例、2) 治験症例として採用したが臨床評価からは除外された症例、3) 臨床評価可能例、の3つに分別されている。

表1 日本化学療法学会臨床評価検討委員会委員一覧

内科系		
清水 喜八郎	(東京女子医科大学 教授)	日本化学療法学会理事長
副島 林 造	(川崎医科大学 教授)	委員長(1986.6~1988.5)
松本 慶 蔵	(長崎大学熱帯医学研究所 教授)	委員長(1989.6~1991.5)
紺野 昌 俊	(帝京大学医学部 教授)	委員
原 耕 平	(長崎大学医学部 教授)	委員
小林 宏 行	(杏林大学医学部 教授)	委員
島田 馨	(東京大学医科学研究所 教授)	委員
松本文 夫	(神奈川県衛生看護専門学校付属病院 院長)	委員
鳴田 甚五郎	(東京慈恵会医科大学 助教授)	委員
砂川 慶 介	(国立東京第2病院 医長)	委員
泌尿器科系		
熊澤 浄 一	(九州大学医学部 教授)	委員
河田 幸 道	(岐阜大学医学部 教授)	委員
名出 頼 男	(藤田保健衛生大学医学部 教授)	委員
外科系		
石引 久 弥	(慶応大学医学部 助教授)	委員
谷村 弘	(和歌山県立医科大学 教授)	委員
品川 長 夫	(名古屋市立大学医学部 助教授)	委員

注) () 内に示された所属等は、委員会設立当時のもの。

表2 抗菌薬臨床評価検討委員会ワーキング・グループ

紺野 昌 俊	(帝京大学医学部 教授)
鳴田 甚五郎	(東京慈恵会医科大学 助教授)
砂川 慶 介	(国立東京第2病院 医長)
大橋 靖 雄	(東大医学部付属病院中央医療情報部 助教授)
巖 浩	(東大医学部付属病院中央医療情報部 大学院生)

注) () 内に示された所属等は、委員会設立当時のもの。

表3 統計解析のために用いられた比較試験
(呼吸器系疾患)

治験対象疾患	治験番号	投与方法
急性肺炎群	101	点滴静注
	112	点滴静注
	103	経口
	105	経口
	106	経口
慢性気道感染症	102	静注
	104	経口
	107	経口
	110	経口
呼吸器感染症群	108	点滴静注
	109	点滴静注
	113	点滴静注
	111	経口

注) 呼吸器感染症群には、急性肺炎群と慢性気道感染症の症例がともに含まれている。

表4 診断名による分類と治験適応疾患

■急性肺炎群

1. 肺炎*	コード
a. 肺炎(基礎疾患なし)	11
b. 肺炎(基礎疾患あり)	12
2. 肺化膿症, 膿胸*	
a. 肺化膿症, 膿胸(基礎疾患なし)	21
b. 肺化膿症, 膿胸(基礎疾患あり)	22
3. 適応外肺炎	30
4. 適応外疾患および欠測例	40

■慢性気道感染症群

1. 肉芽様増殖性肺疾患*	52
2. 慢性閉塞性肺疾患*	70
3. 拘束障害性肺疾患*	80
4. 嚢胞形成性肺疾患*	90
5. 肺性心	120
6. 複数診断名を持つ適応疾患*	900
7. 適応外疾患および欠測例	999

注) * 治験適応疾患であることを示す。臨床像の解析等にあたっては、この印のついた疾患のみを集計して行った。

表5 治験参加施設で扱った治験例数の分布

治験番号→ ↓症例数	〈注射薬〉						〈経口薬〉						
	101	102	108	109	112	113	103	104	105	106	107	110	111
1	7(15.6)	6(25.0)	4(7.7)	2(3.6)	5(8.6)	3(4.6)	8(18.2)	2(3.8)	7(12.1)	11(22.4)	7(13.5)	1(2.2)	4(6.3)
2	9(20.0)	2(8.3)	3(5.8)	8(14.5)	7(12.1)	4(6.2)	4(9.1)	16(30.2)	8(13.8)	10(20.4)	7(13.5)	7(15.6)	6(9.5)
3	7(15.6)	1(4.2)	5(9.6)	6(10.9)	14(24.1)	5(7.7)	8(18.2)	6(11.3)	6(10.3)	6(12.2)	6(11.5)	4(8.9)	10(15.9)
4	8(17.8)	8(33.3)	4(7.7)	24(43.6)	19(32.8)	22(33.8)	17(38.6)	23(43.4)	28(48.3)	11(22.4)	19(36.5)	15(33.3)	32(50.8)
5	1(2.2)	1(4.2)	3(5.8)		3(5.2)	1(1.5)	1(2.3)		3(5.2)	1(2.0)	2(3.8)	2(4.4)	2(3.2)
6	1(2.2)	1(4.2)	8(15.4)	6(10.9)	4(6.9)	1(1.5)	3(6.8)	3(5.7)	1(1.7)	4(8.2)	1(1.9)	4(8.9)	
7	3(6.7)		8(15.4)	1(1.8)	1(1.7)	5(7.7)	1(2.3)		1(1.7)	1(2.0)		1(2.2)	1(1.6)
8	4(8.9)	3(12.5)		5(9.1)	1(1.7)	16(24.6)		2(3.8)	3(5.2)	4(8.2)	5(9.6)	5(11.1)	4(6.3)
9			5(9.6)	1(1.8)			1(2.3)		1(1.7)		1(1.9)		
10	1(2.2)		1(1.9)		1(1.7)	1(1.5)					1(1.9)	3(6.7)	
11			1(1.9)		2(3.4)	1(1.5)							
12	1(2.2)		2(3.8)	1(1.8)	1(1.7)	4(6.2)					2(3.8)	2(4.4)	3(4.8)
13						1(1.5)							
14			3(5.8)				1(2.3)						
15			1(1.9)										
16	2(4.4)	1(4.2)								1(2.0)	1(1.9)		
17	1(2.2)	1(4.2)	1(1.9)					1(1.9)					
18													
19			2(3.8)										
20													1(1.6)
21													
22													
23			1(1.9)			1(1.5)							
24				1(1.8)									
25													
26													
27													
28												1(2.2)	
参加施設数	45	24	52	55	58	65	44	53	58	49	52	45	63
治験例数	213	113	385	260	235	394	161	195	214	177	230	250	279
平均症例数	4.7	4.7	7.4	4.7	4.1	6.1	3.7	3.7	3.7	3.6	4.4	5.6	4.4
SD	4.1	4.3	5.0	3.4	2.4	3.8	2.4	2.4	1.8	2.8	3.2	4.4	3.1

図1に示すように、治験によっては臨床評価可能例にかなりのばらつきがみられている。ことに急性肺炎群においては、有意な差ではないが評価不能例が多い傾向が示されており、中でも経口薬においては評価不能の例が多いことが目立つ。

一方、臨床評価可能とされた症例において、どのような疾患が含まれているかということ进行调查すると(表8, 9)、各治験によって、それに含まれる疾患の層は有意に異なるという結果であった。また、これらの治験を注射薬と経口薬に層別して検討したが、これも疾患の層は有意に異なるという結果であった。

表6 治験参加施設を傘下グループ毎に分けた際の治験例数分布

治験番号→ ↓症例数	〈注射薬〉						〈経口薬〉						
	101	102	108	109	112	113	103	104	105	106	107	110	111
1	1(11.1)	1(12.5)	2(11.1)	2(5.4)	3(8.6)	2(5.4)	4(10.8)		4(11.4)	4(12.5)		1(2.8)	3(6.1)
2		1(12.5)		2(5.4)	3(8.6)	1(2.7)	4(10.8)	8(18.6)	5(14.3)	4(12.5)	6(17.6)	3(8.3)	2(4.1)
3			2(11.1)	3(8.1)	7(20.0)	1(2.7)	3(8.1)	6(14.0)	1(2.9)	3(9.4)	3(8.8)	2(5.6)	6(12.2)
4			1(5.6)	12(32.4)	8(22.9)	8(21.6)	15(40.5)	19(44.2)	14(40.0)	8(25.0)	6(17.6)	8(22.2)	21(42.9)
5					3(8.6)	1(2.7)	2(5.4)	1(2.3)	3(8.6)		2(5.9)	2(5.6)	
6			2(11.1)	4(10.8)	1(2.9)		4(10.8)	3(7.0)	1(2.9)	4(12.5)	1(2.9)	5(13.9)	1(2.0)
7	1(11.1)			2(5.4)	3(8.6)	3(8.1)	2(5.4)	1(2.3)				1(2.8)	1(2.0)
8	2(22.2)			4(10.8)	1(2.9)	8(21.6)	1(2.7)	2(4.7)		4(12.5)	7(20.6)	5(13.9)	6(12.2)
9		1(12.5)	2(11.1)	1(2.7)	1(2.9)				1(2.9)		2(5.9)		1(2.0)
10					1(2.9)		1(2.7)	1(2.3)	1(2.9)	1(3.1)	2(5.9)	4(11.1)	1(2.0)
11		1(12.5)			1(2.9)	2(5.4)				2(6.3)			2(4.1)
12			1(5.6)	2(5.4)		3(8.1)		1(2.3)	1(2.9)		2(5.9)	3(8.3)	4(8.2)
13				1(2.7)		1(2.7)							
14	1(11.1)			1(2.7)	1(2.9)		1(2.7)					1(2.8)	
15			1(5.6)										
16	1(11.1)	1(12.5)				2(5.4)			2(5.7)	1(3.1)	2(5.9)		
17		2(25.0)	1(5.6)	1(2.7)		1(2.7)		1(2.3)					
18			1(5.6)										
19			2(11.1)								1(2.9)		
20										1(3.1)			1(2.0)
21			1(5.6)										
22													
23	1(11.1)					1(2.7)							
24				1(2.7)	1(2.9)								
25									1(2.9)				
26				1(2.7)									
27													
28												1(2.2)	
29													
30以上	2(22.2)	1(12.5)	2(11.2)		1(2.9)	3(8.1)			1(2.9)				
参加グループ数	9	8	18	37	35	37	37	43	35	32	34	36	49
治験例数	213	113	385	260	235	394	161	195	214	177	230	250	279
平均症例数	23.7	14.1	21.4	7.0	6.7	10.6	4.4	4.5	6.1	5.5	6.8	6.9	5.7
SD	29.2	12.2	38.8	5.7	9.5	10.7	2.6	2.9	6.7	4.4	4.4	4.9	3.8

3. 各治験で扱った症例における重症度の検討

重症度については、主治医が判定した重症度と委員会で判定した重症度との間に生ずる差を調べる必要もあって、各治験で扱っている症例を「急性肺炎群」は肺炎のみに絞り、「慢性気道慢性症群」は慢性閉塞性肺疾患のみ

表 7

施設の治験参加度数					傘下グループの治験参加度数				
治験参加度数	参加施設数	比率	累積頻度	累積比率	治験参加度数	参加グループ数	比率	累積頻度	累積比率
1	108	45.8	108	45.8	1	38	37.3	38	37.3
2	51	21.6	159	67.4	2	18	17.6	56	54.9
3	19	8.1	178	75.4	3	8	7.8	64	62.7
4	14	5.9	192	81.4	4	1	1.0	65	63.7
5	10	4.2	202	85.6	5	7	6.9	72	70.6
6	6	2.5	208	88.1	6	2	2.0	74	72.5
7	4	1.7	212	89.8	7	2	2.0	76	74.5
8	8	3.4	220	93.2	8	7	6.9	83	81.4
9	5	2.1	225	95.3	9	6	5.9	89	87.3
10	6	2.5	231	97.9	10	7	6.9	96	94.1
11	3	1.3	234	99.2	11	5	4.9	101	99.0
12	2	0.8	236	100.0	12	1	1.0	102	100.0

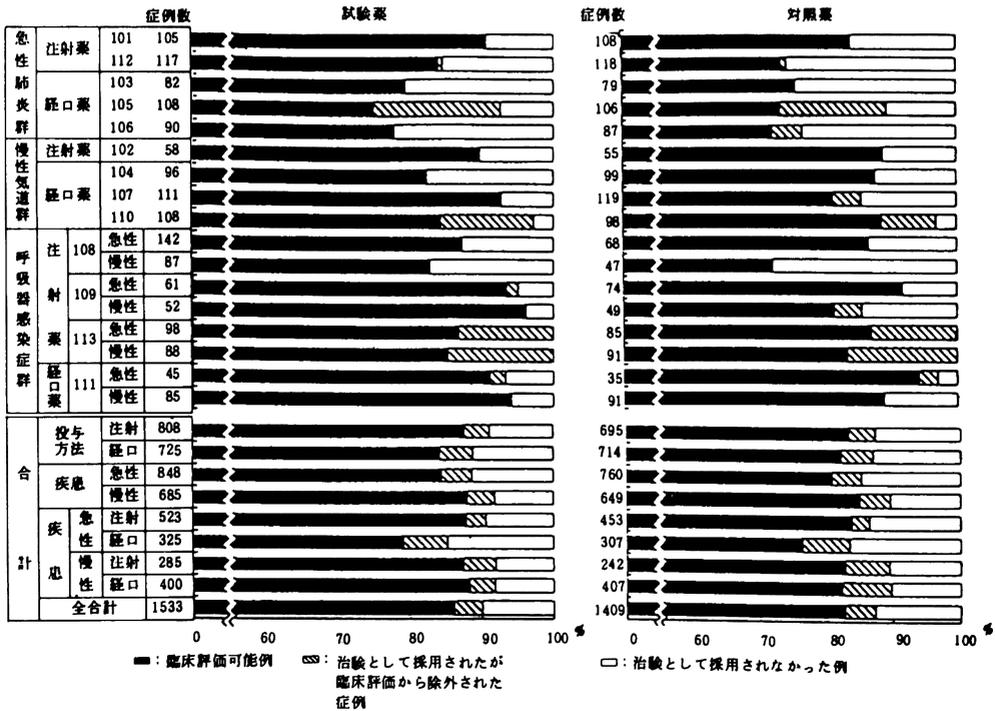


図 1 各治験において扱った症例数: 委員会によって治験として採用された症例数と臨床評価可能例 (委員会判定)

に絞って検討した (表 10, 11)。

結果は、委員会判定による重症度の分布は、主治医判定による重症度の分布以上に、各治験間において有意の差が生じているということであった。これを経口薬と注射薬に層別して検討したが、これも有意の差が生じると

表8 各治験で扱った症例数（委員会判定による評価可能症例のみ）

(1) 急性肺炎群：注射薬

治験番号	肺炎 (基礎なし)	肺炎 (基礎あり)	肺化膿症他 (基礎なし)	肺化膿症 (基礎あり)	適応外 肺炎	適応外疾患 及び欠測	総症例
101	79 42.5%	67 36.0%	8 4.3%	5 2.7%	27 14.5%	0 0.0%	186
108	100 54.6%	74 40.4%	5 2.7%	3 1.6%	0 0.0%	1 0.6%	183
109	47 37.6%	56 44.8%	7 5.6%	0 0.0%	15 12.0%	0 0.0%	125
112	70 37.8%	82 44.3%	4 2.2%	1 0.5%	28 15.1%	0 0.0%	185
113	69 43.4%	77 48.4%	13 8.2%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	159
合計	365	356	37	9	70	1	838

$$\chi^2=81.436$$

$$\phi=20$$

$$P=0.0000$$

(2) 急性肺炎群：経口薬

治験番号	肺炎 (基礎なし)	肺炎 (基礎あり)	肺化膿症他 (基礎なし)	肺化膿症他 (基礎あり)	適応外 肺炎	適応外疾患 及び欠測	総症例
103	61 48.8%	40 32.0%	2 1.6%	0 0.0%	22 17.6%	0 0.0%	125
105	68 42.8%	80 50.3%	0 0.0%	0 0.0%	11 6.9%	0 0.0%	159
106	56 42.1%	45 33.8%	0 0.0%	0 0.0%	32 24.1%	0 0.0%	133
111	43 58.1%	25 33.8%	0 0.0%	0 0.0%	6 8.1%	0 0.0%	74
合計	228	190	2	0	71	0	491

$$\chi^2=35.092$$

$$\phi=9$$

$$P=0.0000$$

(3) 急性肺炎群：注射薬VS経口薬

	肺炎 (基礎なし)	肺炎 (基礎あり)	肺化膿症他 (基礎なし)	肺化膿症他 (基礎あり)	適応外 肺炎	適応外疾患 及び欠測	総症例
注射薬	365 43.6%	356 42.5%	37 4.4%	9 1.1%	70 8.3%	1 0.1%	838
経口薬	228 46.4%	190 38.7%	2 0.4%	0 0.0%	71 14.5%	0 0.0%	491
合計	593 44.6%	546 41.1%	39 2.9%	9 0.7%	141 10.6%	1 0.1%	1,329

$$\chi^2=35.346$$

$$\phi=5$$

$$P=0.0000$$

※適応外肺炎のカラムに評価可能例がある。診断名からいうと適応外疾患に該当するが、委員会判定では評価可能例として評価したものを一応計上した。

適応外疾患についても同様である。以下の統計的解析からは、これらの例は除外した。

表9 各治験で扱った症例数（委員会判定による評価可能症例のみ）

(1) 慢性気道感染症群：注射薬

治験番号	肉芽様増殖性肺疾患	慢性閉塞性肺疾患	拘束障害性肺疾患	嚢胞形成性肺疾患	複数診断名適応疾患	適応外疾患および欠測	総症例
102	6 5.9%	52 51.5%	6 5.9%	16 15.8%	21 20.8%	0 0.0%	101
108	7 6.6%	81 76.4%	8 7.6%	8 7.6%	0 0.0%	2 1.9%	106
109	1 1.1%	54 60.0%	6 6.7%	27 30.0%	0 0.0%	2 2.2%	90
113	11 7.3%	102 67.6%	7 4.6%	27 17.9%	0 0.0%	4 2.7%	151
合計	25	289	27	78	21	8	448

$$\chi^2 = 99.631$$

$$\phi = 15$$

$$P = 0.0000$$

(2) 慢性気道感染症群：経口薬

治験番号	肉芽様増殖性肺疾患	慢性閉塞性肺疾患	拘束障害性肺疾患	嚢胞形成性肺疾患	複数診断名適応疾患	適応外疾患および欠測	総症例
104	1 0.6%	120 72.3%	3 1.8%	42 25.3%	0 0.0%	0 0.0%	166
107	0 0.0%	146 73.0%	1 0.5%	53 26.5%	0 0.0%	0 0.0%	200
110	0 0.0%	145 81.5%	0 0.0%	25 14.0%	0 0.0%	8 4.5%	178
111	5 3.1%	109 67.7%	3 1.9%	44 27.3%	0 0.0%	0 0.0%	161
合計	6	520	7	164	0	8	705

$$\chi^2 = 52.373$$

$$\phi = 12$$

$$P = 0.0000$$

(3) 慢性気道感染症群：注射薬VS経口薬

	肉芽様増殖性肺疾患	慢性閉塞性肺疾患	拘束障害性肺障害	嚢胞形成性肺障害	複数診断名適応疾患	適応外疾患および欠測	総症例
注射	25 5.6%	289 65.5%	27 6.0%	78 17.4%	21 4.7%	8 1.8%	448
経口	6 0.9%	520 73.8%	7 1.0%	164 23.3%	0 0.0%	8 1.1%	705
合計	31 2.7%	809 70.2%	34 2.9%	242 21.0%	21 1.8%	16 1.4%	1,153

$$\chi^2 = 88.020$$

$$\phi = 5$$

$$P = 0.0000$$

※適応外疾患のカラムに評価可能例がある。診断名からいうと適応外疾患に該当するが、委員会判定では評価可能例として評価したものを一応計上した。以下の統計的解析からは、これらの例は除外した。

※慢性閉塞性肺疾患には、この段階ではびまん性汎細気管支炎の症例が含まれ、後に述べるこれらを除外したものは数値が異なる。

※この他に肺性心が1例あったが、委員会判定では評価不能例であったので除外した。

表10 各治験で扱った症例の検討 (主治医判定と委員会判定による重症度の比較: 肺炎についての集計)

主治医判定					委員会判定				
●経口薬					●経口薬				
治験番号	軽症	中等症	重症	合計数	治験番号	軽症	中等症	重症	合計数
103	52(51.5%)	48(47.5%)	1(1.0%)	101	103	84(83.2%)	17(16.8%)	0(0.0%)	101
105	60(40.5%)	84(56.8%)	4(2.7%)	148	105	98(66.2%)	49(33.1%)	1(0.7%)	148
106	57(54.3%)	46(43.8%)	2(1.9%)	105	106	93(88.6%)	12(11.4%)	0(0.0%)	105
111	24(34.3%)	44(62.9%)	2(2.9%)	70	111	50(71.4%)	20(28.6%)	0(0.0%)	70
合計	193	222	9	424	合計	325	98	1	424
$\chi^2=9.75$ $\phi=3$ $P=0.021$ (*)					$\chi^2=21.24$ $\phi=3$ $P=0.000$ (**)				
●注射薬					●注射薬				
治験番号	軽症	中等症	重症	合計数	治験番号	軽症	中等症	重症	合計数
101	42(28.0%)	100(66.7%)	8(5.3%)	150	101	36(24.0%)	110(73.3%)	4(2.7%)	150
108	42(23.3%)	135(75.0%)	3(1.7%)	180	108	107(59.4%)	71(39.4%)	2(1.1%)	180
112	44(27.3%)	106(65.8%)	11(6.8%)	161	109	62(59.6%)	33(31.7%)	9(8.7%)	104
合計	128	341	22	491	112	104(64.6%)	50(31.1%)	7(4.3%)	161
$\chi^2=0.14$ $\phi=2$ $P=0.932$					113 85(56.3%) 63(41.7%) 3(2.0%) 151 $\chi^2=48.94$ $\phi=4$ $P=0.000$ (**)				
●経口薬VS注射薬					●経口薬				
投与方法	軽症	中等症	重症	合計数	投与方法	軽症	中等症	重症	合計数
経口薬	193(45.5%)	222(52.4%)	9(2.1%)	424	経口薬	325(76.7%)	98(23.1%)	1(0.2%)	424
注射薬	128(26.1%)	341(69.5%)	22(4.5%)	491	注射薬	394(52.8%)	327(43.8%)	25(3.4%)	746
合計	221(35.1%)	563(61.5%)	31(3.4%)	915	合計	719(61.5%)	425(36.3%)	26(2.2%)	1,170
$\chi^2=38.03$ $\phi=1$ $P=0.000$ (**)					$\chi^2=68.62$ $\phi=1$ $P=0.000$ (**)				

治験109と113は主治医による重症度判定は記載されていない。

いう結果であった。また、重症度における主治医判定と委員会判定との食い違いについては符合検討もあわせて行ったが(表12, 13)、一部の治験を除いてほとんどの治験において、委員会判定は主治医判定よりも軽症の方に判定している例が有意に多いという結果であった。

各治験で扱っている疾患の重症度の分布に有意の差がみられたことから、重症度により多く関与する因子の1つとして、肺炎では基礎疾患の有無、慢性閉塞性肺疾患ではその中に含まれるびまん性汎細気管支炎との関係を調べた(表14, 15)。

その結果、各治験毎に検討した成績では有意の差は認められないものの、全治験をまとめて検討すると、肺炎では基礎疾患を有する肺炎の方が中等症以上と判定される症例が多く、慢性閉塞性疾患ではびまん性汎細気管支炎と診断された疾患の方が中等症以上と判定されている疾患が多いことが有意であるという結果であった。

4. 治験参加施設で扱った症例に関する検討

治験を行った施設間あるいは傘下グループ間において生ずる種々の偏りについて、扱った症例数が20以上と多い傘下グループの症例について検討した。

図2は、臨床評価可能例と評価不能例、および適応外疾患との関係を調べたものである。臨床評価可能例は、傘下グループによっては全治験例の50%台から90%台の間にばらつくという結果であった。

図3は各傘下グループの臨床評価可能例についての有効率を調べたものである。有効率は委員会判定によっても40%台から90%台の間にばらつくという結果であった。

表11 各治験で扱った症例の検討(主治医判定と委員会判定による重症度の比較:慢性閉塞性肺疾患についての集計)

主治医判定					委員会判定				
●経口薬					●経口薬				
治験番号	軽症	中等症	重症	合計数	治験番号	軽症	中等症	重症	合計数
104	43(35.8%)	75(62.5%)	2(1.7%)	120	104	96(80.0%)	24(20.0%)	0(0.0%)	120
107	52(34.0%)	95(62.1%)	6(3.9%)	153	107	88(57.5%)	65(42.5%)	0(0.0%)	153
110	43(27.7%)	106(68.4%)	6(3.9%)	155	110	97(62.6%)	58(37.4%)	0(0.0%)	155
111	27(24.8%)	76(69.7%)	6(5.5%)	109	111	51(46.8%)	58(53.2%)	0(0.0%)	109
合計	165	352	20	537	合計	332	205	0	537
					$\chi^2=28.42$ $\phi=3$ $P=0.000$ (***)				
●注射薬					●注射薬				
治験番号	軽症	中等症	重症	合計数	治験番号	軽症	中等症	重症	合計数
102	20(35.7%)	31(55.4%)	5(10.7%)	56	102	18(32.1%)	37(66.1%)	1(1.8%)	56
108	24(25.0%)	68(70.8%)	4(4.2%)	96	108	48(50.0%)	47(49.0%)	1(1.0%)	96
合計	44	99	9	152	合計	146	163	3	312
					$\chi^2=7.493$ $\phi=3$ $P=0.058$				
●経口薬VS注射薬					●経口薬VS注射薬				
投与方法	軽症	中等症	重症	合計数	投与方法	軽症	中等症	重症	合計数
経口薬	165(30.7%)	352(65.5%)	20(3.7%)	537	経口薬	332(61.8%)	205(38.2%)	0(0.0%)	537
注射薬	44(29.0%)	99(65.1%)	9(5.9%)	152	注射薬	146(46.8%)	163(52.2%)	3(1.0%)	312
合計	209(30.3%)	451(65.5%)	29(4.2%)	689	合計	478(56.3%)	368(43.3%)	3(0.4%)	849
					$\chi^2=19.88$ $\phi=1$ $P=0.000$ (***)				

このような有効率の相違は、それぞれの傘下グループで扱う症例の重症度とも関係する可能性もあるので、委員会判定による重症度に従って調べたが、図4に示すように、軽症例が20%台から80%台までばらつくという結果であった。このようなことから、各傘下施設グループで扱った症例の重症度と臨床効果との関係を調べたが、結果は、図5に示すように0.4695という有意な相関係数が算出された。

§ 考察

冒頭に述べたように、本委員会の当面の目標は、類似した抗菌薬を用いた比較試験の中から、抗菌薬投与後の臨床観察項目のプロファイルを描き、今後の抗菌薬の臨床評価についてのより適切な評価法の資料に資することにあつた。そのようなことから当委員会は、適当と考えられる13の治験を選んだ。そして、これらの治験データを管理しておられる各企業にその協力をお願いした。もちろん、提供していただく資料は、各製薬企業が保存しておられる各治験症例の調査票そのものではなく、それぞれの製薬企業が治験薬の臨床データについての統計をとるために作成したコンピュータ用の磁気テープである。しかしながら、実際にはいくつかの困難にぶつかった。

その1つは、これらの製薬企業間には、比較試験に用いる対照薬を他の企業に依存しなければならないということもあって、「その結果は、厚生省への新医薬品の製造承認申請以外には、宣伝等には一切使用しない」という申し合わせがあつたことである。企業によっては「この申し合わせに抵触する可能性があるので提出できない」ということであつた。各製薬企業には、「本委員会の作業の目的は臨床観察項目のプロファイルを描くことにあるのであって、被検薬と対照薬の優劣を論ずるものではない」ということを話してその了解を得たが、このよう

表12 重症度の検討：主治医判定と委員会判定の食い違いについて

符合検定（重症は例数が少ないので中等症に加えた）

〈肺炎〉

－：委員会判定による重症度が主治医判定の重症度より軽症であるもの

＋：委員会判定による重症度が主治医判定の重症度より重症であるもの

経口薬

治験番号	符 合		P
	－	＋	
103	35	3	0.000
105	44	6	0.000
106	38	2	0.000
111	29	3	0.000
合 計	146	14	0.000

注射薬

治験番号	符 合		P
	－	＋	
101	14	20	0.392
108	70	5	0.000
111	62	2	0.000
合 計	146	27	0.000

表13 重症度の検討：主治医判定と委員会判定の食い違いについて

符合検定（重症は例数が少ないので中等症に加えた）

〈慢性閉塞性肺疾患〉

－：委員会判定による重症度が主治医判定の重症度より軽症であるもの

＋：委員会判定による重症度が主治医判定の重症度より重症であるもの

経口薬

治験番号	符 合		P
	－	＋	
104	54	1	0.000
107	55	19	0.000
110	63	9	0.000
111	36	12	0.000
合 計	208	41	0.000

注射薬

治験番号	符 合		P
	－	＋	
102	7	9	0.804
108	30	6	0.000
合 計	37	15	0.003

な事情もあって、今回の調査に用いた個々の治験については、表3に示す通り薬品名については明示しなかった。

しかしながら、臨床症状のプロファイルを描くにあたっては、各治験の磁気テープ中に含まれているデータのコードは統一する必要がある。そして、そのためにはある程度の品質チェックをしなければならない。そのようなことから、各磁気テープに含まれている個々のデータの基本的な検討から始めたのであるが、これらの作業を進めていく中で、統計処理上からはどうしても避けられないいくつかの問題が生じてきた。

その第1は、予測していた以上に各治験データの保存状況は一定していないということであった。たとえば、疾患名、副作用名、薬剤菌種名等については、治験症例を記載する調査票に書かれているものをその場限りでコ

表14 肺炎（基礎疾患あり・なし）と重症度との関係（共に委員会判定）各治験における検討
 〈経口〉

治験 番号	基礎 疾患	重 症 度		合計	治験 番号	基礎 疾患	重 症 度		合計
		軽 症	中等症				軽 症	中等症	
103	なし	51(83.6%)	10(16.4%)	61	105	なし	50(73.5%)	18(26.5%)	68
	あり	33(82.5%)	7(17.5%)	40		あり	48(60.0%)	32(40.0%)	80
合 計		84	17	101	合 計		98	50	148
治験 番号	基礎 疾患	重 症 度		合計	治験 番号	基礎 疾患	重 症 度		合計
		軽 症	中等症				軽 症	中等症	
106	なし	54(94.7%)	3(5.3%)	57	111	なし	33(75.0%)	11(25.0%)	44
	あり	39(81.3%)	9(18.8%)	48		あり	17(65.4%)	9(34.6%)	26
合 計		93	12	105	合 計		50	20	70

経口：全治験の集計			
基礎 疾患	重 症 度		合計
	軽 症	中等症	
なし	188(81.7%)	42(18.3%)	230
あり	137(70.6%)	57(29.4%)	194
合計	325	99	424

$\chi^2 = 7.2716$
 $P = 0.0070 (**)$

〈注 射〉

治験 番号	基礎 疾患	重 症 度		合計	治験 番号	基礎 疾患	重 症 度		合計
		軽 症	中等症				軽 症	中等症	
101	なし	19(23.5%)	62(76.5%)	81	108	なし	70(68.0%)	33(32.0%)	103
	あり	17(24.6%)	52(75.4%)	69		あり	37(48.1%)	40(52.0%)	77
合 計		36	114	150	合 計		107	73	180
治験 番号	基礎 疾患	重 症 度		合計	治験 番号	基礎 疾患	重 症 度		合計
		軽 症	中等症				軽 症	中等症	
109	なし	31(64.6%)	17(35.4%)	48	112	なし	48(66.7%)	24(33.3%)	72
	あり	31(55.4%)	25(44.6%)	56		あり	56(62.9%)	33(37.1%)	89
合 計		62	42	104	合 計		104	57	161
治験 番号	基礎 疾患	重 症 度		合計	治験 番号	基礎 疾患	重 症 度		合計
		軽 症	中等症				軽 症	中等症	
113	なし	45(63.4%)	26(36.6%)	71	113	なし	45(63.4%)	26(36.6%)	71
	あり	40(50.0%)	40(50.0%)	80		あり	40(50.0%)	40(50.0%)	80
合 計		85	66	151	合 計		85	66	151

注射：全治験の集計			
基礎 疾患	重 症 度		合計
	軽 症	中等症	
なし	213(56.8%)	162(43.2%)	375
あり	181(48.8%)	190(51.2%)	371
合計	394	352	746

$\chi^2 = 4.8049$
 $P = 0.0284 (*)$

注：委員会判定では重症例はほとんどないので、中等症の中に組み入れた。

表15 慢性閉塞性肺疾患における重症度(ことに、びまん性汎細気管支炎との関係)

慢 閉：慢性閉塞性肺疾患(びまん性汎細気管支炎を除く)

DPB：びまん性汎細気管支炎

<経 口>

治験 番号	疾患	重 症 度		合計
		軽 症	中等症	
104	慢閉	81(80.2%)	20(19.8%)	101
	DPB	15(79.0%)	4(21.4%)	19
合 計		96	24	120

治験 番号	疾患	重 症 度		合計
		軽 症	中等症	
107	慢閉	80(59.7%)	54(40.3%)	134
	DPB	8(42.1%)	11(57.9%)	19
合 計		88	65	153

治験 番号	疾患	重 症 度		合計
		軽 症	中等症	
110	慢閉	92(63.5%)	53(36.6%)	145
	DPB	5(50.0%)	5(50.0%)	10
合 計		97	58	155

治験 番号	疾患	重 症 度		合計
		軽 症	中等症	
111	慢閉	44(48.4%)	47(51.7%)	91
	DPB	7(38.9%)	11(61.1%)	18
合 計		51	58	109

経口：全治験の集計

疾患	重 症 度		合計	
	軽 症	中等症		
慢閉	297(63.1%)	174(36.9%)	471	$\chi^2=2.4660$ P=0.1163
DPB	35(53.1%)	31(47.0%)	66	
合計	332	205	537	

<注 射>

治験 番号	疾患	重 症 度		合計
		軽 症	中等症	
102	慢閉	16(33.3%)	32(66.7%)	48
	DPB	2(25.0%)	6(75.0%)	8
合 計		18	38	56

治験 番号	疾患	重 症 度		合計
		軽 症	中等症	
108	慢閉	48(55.8%)	38(44.2%)	86
	DPB	0(0.0%)	10(100%)	10
合 計		48	48	96

治験 番号	疾患	重 症 度		合計
		軽 症	中等症	
109	慢閉	19(44.2%)	24(55.8%)	43
	DPB	5(45.5%)	6(54.6%)	11
合 計		24	30	54

治験 番号	疾患	重 症 度		合計
		軽 症	中等症	
113	慢閉	51(53.7%)	44(46.3%)	95
	DPB	5(45.5%)	6(54.6%)	11
合 計		56	50	106

注射：全治験の集計

疾患	重 症 度		合計	
	軽 症	中等症		
慢閉	134(49.3%)	138(50.7%)	272	$\chi^2=5.1981$ P=0.0226(*)
DPB	12(30.0%)	28(70.0%)	40	
合計	146	166	312	

注：委員会判定では重症例はほとんどないので、中等症の中に組み入れた。

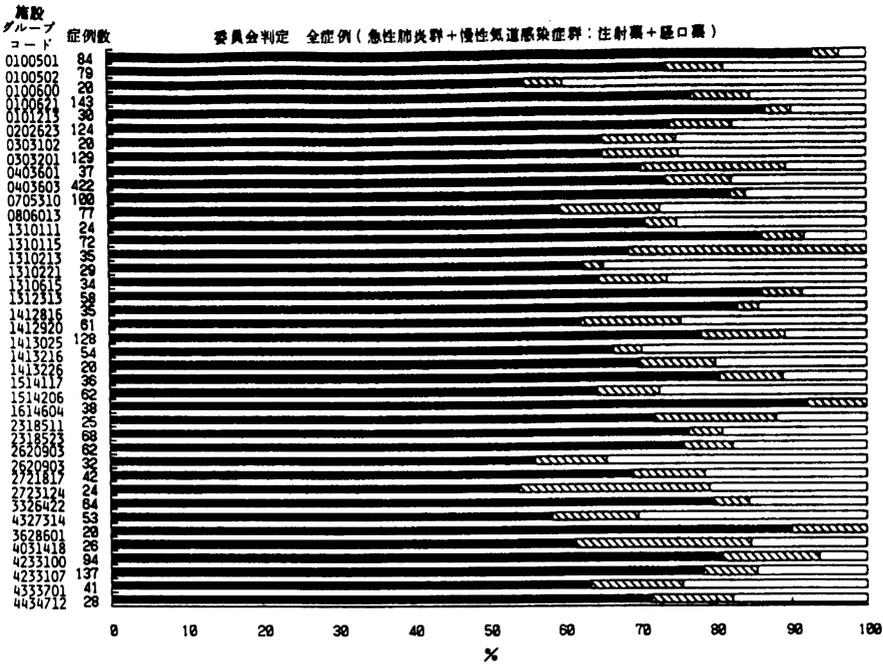


図2 施設グループにおいて扱った症例の検討: 全治験を通じて20症例以上扱った施設—評価可能例と評価不能例と適応外疾患の検討—

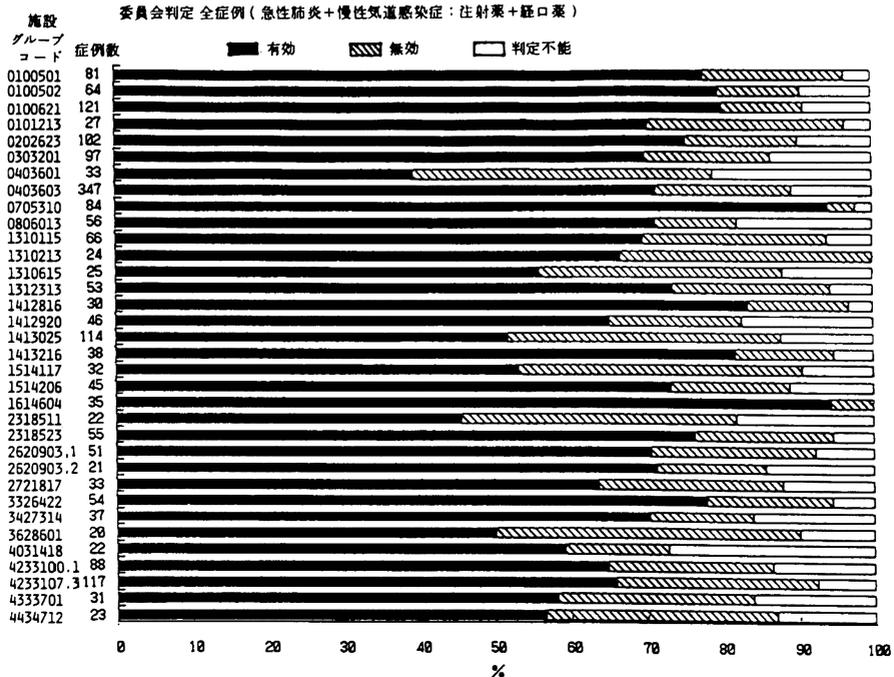


図3 施設グループにおいて扱った症例の検討: 全治験を通じて20症例以上扱った施設—有効例、無効例および判定不能例の比率についての検討—

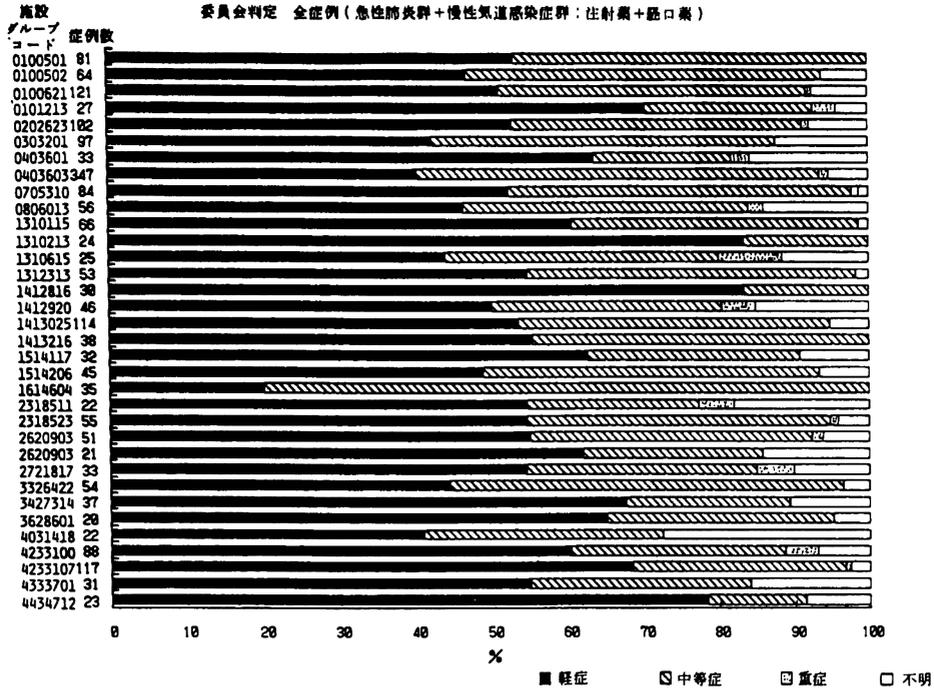


図4 施設グループにおいて扱った症例の検討:全治験を通じて20症例以上扱った施設一重症度の検討一

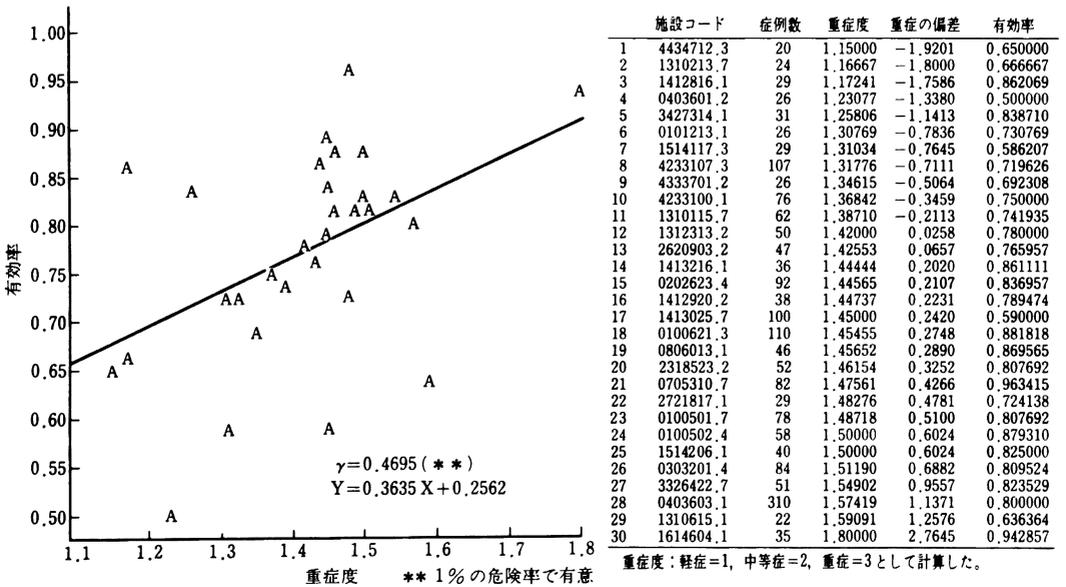


図5 各施設グループで扱った症例の重症度(平均値)と臨床効果との関係(共に委員会判定)

ード化していると思えないものもあって、集計するにしてもその論理性に欠けるものもあった。

また、ワーキング・グループで必要だと考えるデータが欠落しているものもあった。これらの欠落例の中には、今後の治験を行うにあたっては重要と考えられることも含まれているので、代表的なものを記しておく。

- 治験を行った施設名が欠落している。
- 治験開始日が欠落している。
- 治験除外理由が入力されていない。
- 主治医による重症度が入力されていない。
- 菌の消長が菌毎に入力されていない。
- カテゴリーとして値9が用いられている胸部X線判定用の点数において、9を欠測としている。
- 臨床症状の時系列的な変化が欠落している。

等である。

たとえば、これらの資料においては、期待していたほどの臨床効果が得られていない際や、脱落例が多かったりした際には、その解析は不能となる。

また、呼吸器感染症の治験においては、その治験の期間中において、ある種のウイルスやマイコプラズマ等の流行がみられると、臨床効果や脱落例の多少が左右される。また、定められた治験期間のある時期に限って集中的に4症例前後の治験を行う施設があるとか、治験期間の終了間際になっていくつかの症例について治験を行っている施設もあることなども、この種の治験では往々にして経験することである。このような現象は、おそらくその施設が多く治験薬を抱えている結果であろうと推察されるが、このような治験症例においては、時に患者の質や主治医の評価法が問われることが生ずる。このような検討のためにも、施設名や治験開始日、あるいは治験除外理由や重症度といった情報はきわめて重要な指標となる。

もう1つ、抗菌薬の場合は、検出菌に関する情報が最も大切なはずであるが、この情報の扱い方についてはまったくと言ってよいほど各社各様で、中には菌の検索を行っていないのか、行っても検索できなかったのか判定できないコードを用いているものもみられた。また、臨床症状の時系列的な変化は入力されておらず、最終判定の時点でのデータのみ入力されているという資料もあった。必要最低限の情報をピック・アップしようとする意図はよく理解できるが、何らかの疑義が生じた際には、このような例ではもう一度治験症例の調査票に戻らなければならないという労力の無駄が生ずる。

一方、これらの事実は、ワーキング・グループの中に深刻な論議を生んだ。もちろんその焦点は、これらの資料から統計的な資料を引き出すことの是非についてである。しかしながら、いずれにしても今後の抗菌薬の評価にあたって、その精度を高めるためには、各治験の中に含まれる問題点を明らかにして、その是正の方向を示すことも重要なことで、それに加えて、これらの資料の中からより精度の高い資料を得るには、いかなる資料を抽出すればよいかという検討もまた必要であるということであった。

そのようなことから、まず各治験に参加した施設と、その施設が扱った治験例数についての検討から始めたが、いずれの治験においても多数の施設が参加はしているが、それぞれの施設で扱う治験例数はきわめて少ないということであった。

比較試験において、参加施設が多くなると、いかなる厳重な規約を設けても、末端の治験担当医師の技量や臨床評価の考え方には、ばらつきが生ずることは避けられない。ましてや、各施設で扱う治験例数が少ない際には、各治験担当医師がその治験薬を使用したことによって体得し得る臨床経験もまた希薄となり、そのような治験が次々と繰り返されると、それは単に症例をこなすだけの流れ作業になってしまい、必ずしも正当な評価を得ることに繋がらない場合も生じてくる。また、果たしてブラインドが守られているのかという批判も生ずる。

逆に、1つの治験の中に際立って多くの治験症例をこなしている施設が存在すると、疑義が生ずる場合もある。たとえば「治験の対象となる症例は少ない」と言うけれども、果たして本当なのかとか、際立って多くの治験症例をこなした施設そのものに対する信頼度といったような問題である。また、全体の治験成績が多く治験症例を扱った施設の臨床成績でマスクされるといった問題も生ずる。

比較試験を行う際の基本は、比較的技量の一定した数少ない施設で行うことが重要であり、仮に数少ない施設で行った治験においては偏りが生ずるということであるのなら、いくつかの独立したグループで比較試験を行って、その成績を比較すればよい。

そのようなこともあって、臨床における観察項目の見方がほぼ一定していると考えられる大学付属病院等を核とする傘下施設毎にグループとして、再度検討を行ったのであるが、ばらつきはかえって著明になるという結果であった。

また、治験に参加している各施設の治験への参加度数を調べたが、意外にも13の全治験に参加したという施設は1施設もなく、約半数の施設が1～2回のみの参加であるという結果であった。この結果は、これらの治験を行う際に参集した各医療施設のイメージとははなはだしく異なる。つまり、これらの治験に参加している施設そのものはもっと多かったはずなのに、これらの常時治験に参加している施設では、複数の治験薬を抱え、それを適用となる疾患に順次割り当てようとしても、治験対象となる症例の絶対数が足りなくなってきたという問題をも含んでいる。

本来は、予定の治験症例を確保することができないと考えられる際には、それらの施設は比較試験そのものには参加することを辞退した方がよい。そして、参加するからには少なくとも各施設間で扱った症例の比較がある程度できる程度の症例について治験は行うべきであろう。また、年間を通じてその程度の治験症例数が得られないような感染症においては、比較試験は行わない方がよい。

一般に比較試験の精度が云々される際には、まず参加施設の質と数の問題がチェックされ、次に治験の総症例数と各施設で扱った治験例数がチェックされる。次に脱落例がチェックされる。脱落例については、もともと適応外である疾患が何例含まれているかということと、適応疾患ではあるけれども、規約違反あるいは患者の拒否にあって判定不能となった症例がどの程度含まれているかということがチェックされる。前者が多いと比較試験そのものの精度が疑われる。また、後者であっても、規約違反例が多いと精度が疑われる。一方、患者の拒否例が多い際には、たとえば投与時の疼痛とか、服用しにくいといった事由が問われる。いずれにしても、比較試験においては脱落例が少ない方が精度に対する評価は高い。

しかしながら、呼吸器感染症にあっては、表4に示すように、診断名と治験適応疾患名についてコードを決めることは決してむずかしくはないが、委員会判定においては、表8と表9の欄外に示したように、診断名からは適応外疾患に該当するが、委員会判定においては臨床評価可能例とすることができるという極めて複雑な疾患が含まれてくることがある。

このような判定法が採用されるところに呼吸器感染症のむずかしさが存在する。本来、呼吸器感染症には、細菌のみならずウイルスからマイコプラズマ、さらには真菌に至る種々の微生物が関与している。そして、最も重要なことは、これらの微生物のいずれが病原として関与しているかということについては、多くの場合retrospectiveな解析をしない限り解明し得ないことである。また、解析をしても結局は不明に終わり、より明確な診断名を下だすことができない場合もある。

そのようなこともあって、呼吸器感染症の治験においては、治験終了時にKeyを開かないまま、数名のメンバーからなる委員会においてretrospectiveな解析と胸部X線写真による総合臨床評価を多数決で行っているが、その結果が①臨床評価可能例、②治験として採用されたが臨床評価から除外された例、③治験として採用されなかった例として区分されている。

このような病態の特殊性から考えると、急性肺炎群においては、実際の治験にあっては、脱落例が増え、臨床評価可能例が少なくなることはあり得ることではある。しかしながら精度を高めるためには、冒頭に述べたように脱落例は少なくした方がよいことは論をまたない。なぜならば、脱落例が続出するような緩やかな規定に従って治験症例を選出していると、多くの治験担当医師に治験適応症例に対する厳密な臨床判断をすることを鈍化させる可能性を有するからである。それは後述するように、脱落例のみならず重症度の各施設間のばらつきになっても現われてくる。今後は、治験適応症例をもう少し厳格に判断できるような規約は設けるべきであろう。

なぜならば、この傾向は急性肺炎群の経口薬における臨床評価可能例の低率においても示されているからである。肺炎に対し経口薬が適用となるのはいかなる病態の時なのかという本質的な論議は、これからはもっと厳密にあらかじめなされているべきであろう。

各治験で扱った治験症例の軽症、中等症、重症の比率についても、有意の差が認められた。一方、各治験に含まれる疾患群の構成にも有意の差が認められたことから、急性肺炎群では比較的症例の多い肺炎（基礎疾患あり・なしを含む）のみに絞りを、また慢性気道感染症については、これも比較的症例の多い慢性閉塞性肺疾患のみに絞って、各治験に含まれる症例の重症度に関する分布状況を検討した。結果は、同一疾患だけを抽出しても、

主治医判定、委員会判定ともに各治験における重症度に有意の差があるということであった。ことにそれは委員会判定の方がより顕著に現われてくる。それを符合検定によって検討すると、主治医判定では委員会判定より、より有意に重症度を重く判定しているということであった。この重症度における主治医判定と委員会判定の差もまた、治験の精度の上に一抔の疑義を投げかける。今後の治験においては、もう少し治験適応症例についての厳密なクライテリアを設けるべきであろう。

また、治験薬が経口薬であるか注射薬であるかによって、治験対象となった症例の重症度に有意の差が生じている。これは当然のことで、さきに述べたように、経口薬での治験が可能な肺炎や慢性閉塞性肺疾患と注射薬のそれとでは、おのずから病態が異なるはずで、その病態が異なることを、もっと明確に治験適応疾患のクライテリアに組み入れるべきであろう。

最後に、各治験参加施設が扱った症例について、施設そのものの間にみられるばらつきについて検討した。ただし、このばらつきを調べるためには、より多くの症例について治験を行っている施設について検討する必要がある。そのため、ここでは臨床観察方法の技量がほぼ一定していると考えられる。傘下グループ間の検討を行った。

結果は、臨床評価可能例の検討においても、重症度の検討においても、有効率の検討においても、各傘下グループ間にはきわめて大きなばらつきがみられるということであった。ことに、重症度と臨床効果との関係を見ると、相関係数そのものは0.4695と必ずしも高くはないが、有意な値が得られたことは注目すべきことで、一般には重症度が高い疾患をより多く扱っている施設ほど有効率が高くなっているという、一見矛盾した関係が成り立つ傾向にある。

この理由については、本論文の第2報ないし、第3報で詳細に述べる予定にしているが、重症度の判定法もまた、厳密なクライテリアを設定する必要があることを示しており、一方、軽症例で無効が多いということは、前述したように、軽症例とは一体何か、果たして治験薬の対象として適当であるのか否かという問題をも提起している。

§ 結語

抗菌薬投与後の臨床観察項目のプロファイルを描くにあたって、今までに行われている呼吸器感染症の比較試験の中から、比較的類似した対象薬が用いられている13の治験を選びだし、それらに含まれている臨床データについての基本的な解析を行った。

まず、それぞれの資料の中に含まれる疾患、診断名、副作用、臨床観察項目、あるいは検出菌等について、コンピュータ処理のためのコードの統一化を図ろうとしたが、その間に、今回の統計処理上の問題のみならず、今後の抗菌薬の臨床評価を行うにあたって重要と考えられるいくつかの点が見出された。

すなわち

1. このような比較試験は、できるなら今後は力量のほぼ一定した傘下グループで行うことが望ましい。
2. 傘下グループで行うにしても、1施設で扱う治験症例数はそれぞれの施設間の比較がある程度できる症例であることが望ましい。
3. 逆に、1つの治験の中に極端に多くの治験症例を扱っている施設が存在することも好ましいことではない。
4. 呼吸器感染症といえども、脱落例がより多く含まれる治験は決して好ましいことではない。治験適応症例について、もう少し厳密なクライテリアを設ける必要がある。
5. それは重症度についても同様である。ことに重症であるほど有効例が多いことに鑑みて、臨床効果判定基準についても検討すべきであろう。
6. また、経口薬と注射薬とでは、同一疾患であってもその対象となる疾患の病態はおのずから異なるはずである。ことに軽症例においては、同じ効果判定基準を用いて判定してよいのかという問題も生じている。病態に応じた効果判定法についても検討すべき時期にきているように思えた。