

解 説

Evidence-Based Medicine (EBM) 入門ガイド (6)

臨床試験の試み—甲状腺結節, Multinodular Goiter に対する レボチロキシン治療の Randomized Controlled Trial の試み—

東京女子医科大学 内分泌疾患総合医療センター 内科, *外科

ウジハラ マコト ノムラ カオル オカモト タカヒロ
宇治原 誠・野村 馨・岡本 高宏*

(受付 平成12年1月11日)

Guide for Evidence-Based Medicine (6)

A Practical Approach to Clinical Trial: Randomized Controlled Trial of Levothyroxine Suppressive Therapy for Benign, Solid Thyroid Nodules and Multinodular Goiter

Makoto UJIHARA, Kaoru NOMURA and Takahiro OKAMOTO*

Departments of Medicine and *Surgery, Institute of Clinical Endocrinology,
Tokyo Women's Medical University

A study protocol is presented as an example to establish evidence with high validity, entitled as, "Randomized controlled trial (RCT) of levothyroxine suppressive therapy for benign, solid thyroid nodules and multinodular goiter". RCT has to be carefully planned and performed to overcome a variety of biases, confounders, and also ethical problems, in order to establish strong evidence. In this paper, we report several problems we encountered in our study with a hope to be helpful for a researcher who plans to do RCT.

はじめに

Evidence-based medicine (EBM) の主たる目的は、関連する情報を吟味し、診療に応用することである¹⁾。医師としてEBMを実践する場合、患者を前にして、問題を抽出し、それまで報告されているevidenceの取捨、検証、批判的吟味の上、治療方針を決定し、診療にあたるということになる。しかし問題に関するevidenceがなかったり、あっても科学的妥当性が高くないことがある。evidenceを新たにつくるために臨床試験を行うことは、大変多くの苦勞を伴うが、もし質の高いevidenceを提供できるのであれば、臨床医学の疑問解明に貢献でき、意義は深い。

今シリーズのこの項では、我々が現在行っている

臨床試験を研究プロトコールのアウトライン(表1)²⁾に沿って紹介し、直面している問題点も提示したい。

1. 研究テーマ (research question) と研究の意義

研究テーマとは研究で答えを得ようとする医学的問題のことであり、その必要性、重要性、解明すべき問題点を、研究の意義として明確にすることが必要である²⁾。

1) 研究テーマ

研究テーマは研究で明らかにしたいことを一つの疑問文で明確に表現し、その疑問文には母集団 (population), 介入 (治療, intervention), 比較 (comparison), 結果 (outcome) のすべての要素が

表1 研究プロトコールのアウトライン²⁾

構成要素	目的
研究テーマ (目的)	どのようなテーマを研究しようとしているのか?
研究の意義 (背景)	なぜその研究テーマが必要か?
研究デザイン	どのように研究を実施するか?
研究期間	
研究のタイプ	
対象者	どのような研究対象者をどのように選び出すのか?
選択基準	
サンプリング法	
観察因子	どのような因子を測定するか?
予測因子	
結果因子	
統計学的事項	研究規模はどのくらいで、データをどう解析するか?
仮説	
サンプルサイズの推定	
解析方法	

含まれることが必要である。

今回紹介する、我々の研究テーマは「日本人の甲状腺単結節または multinodular goiter (MG) において、レボチロキシン (LT4) 内服による甲状腺刺激ホルモン抑制療法は、LT4 を内服しない場合と比較して結節の大きさを縮小させるだろうか?」というものである。

2) 研究の意義

臨床試験、とくに無作為化比較試験 (randomized controlled trial, RCT) は「実験」であり、被験者の人権を守るためにも、また費用を含めた医療資源の効率良い利用という面からも、なぜ今その研究を行う必要があるのかを、関係者が十分納得できるものでなければならない。本研究についてその意義を述べる。

甲状腺結節、甲状腺腫の進展には甲状腺刺激ホルモン (TSH)、ヨード欠乏、成長因子などの因子が関与するが、従来から、TSH を抑制する目的で LT4 を投与し、甲状腺結節、甲状腺腫が縮小するか否か、増大が抑制されるか否かの検討がされてきた。甲状腺単結節に対する検討は RCT も含め、多数の報告があり、RCT と meta-analysis³⁾ では効果があると結論されている。しかし MG に対する効果については報告は少なく、RCT は 2 報⁴⁾⁵⁾ だけである (表 2)。

Berghout ら⁴⁾ の報告は単結節と多結節を分けて

検討していない。Papini ら⁵⁾ の報告は、試験開始時点で単結節のものとしていて、その結節のサイズの変化と新たな結節の出現を観察している。このことから、これまでに MG に対する LT4 治療の効果に関する RCT は、実質上行われておらず、明確な結論はでていない。それにもかかわらず甲状腺結節に対する LT4 治療は、各医師の裁量で一部の患者に従来から行われてきた。

本研究で効果をはっきりさせれば、甲状腺結節に対する治療方針が確立することになり、臨床的意義は極めて大きいと考えた。またヨード欠乏地域ではない日本で検討することも、医学上の意義が大きいと考える理由である。

2. 研究デザイン

医学研究は、観察的研究か実験 (介入) 的研究に分類できる (表 3)¹⁾。我々の研究は LT4 を投与して、その治療効果を判定することが目的であるので、実験 (介入) 的研究を行うことになる。

実験 (介入) 的研究のなかでも、科学的妥当性が高い、つまり、evidence が最も強い研究方法は RCT である。RCT は、必要症例数 (サンプルサイズ) を設定し、患者を治療群 (効果を明らかにしたい治療法を用いる。通常は新しい治療法である) か対照群 (無治療、偽薬群、従来の conventional な治療法) に無作為に割り付け、治療を行い、効果を解析する。治療法の比較において、RCT に

表2 Multinodular goiter に対する LT4 治療の RCT の報告

Author	Year	被験者母集団	被験者数 T/C	治療量 (mg/ kgBW)	治療 期間 (月)	結 果		
						nodule volume 縮小した患者 の割合 T%/C%	module volume 平均変化率 T%/C%	甲状腺 volume 平均変化率 T%/C%
1 Berghout ら ⁴⁾	1990	オランダ Erasmus 大学外来に紹介されてきた sporadic non-toxic goiter のもの	26/26	2.5	9	58/5	- 25/ + 20	- 1/ + 16
2 Papini ら ⁵⁾	1998	ローマ市の多医療施設から集めた甲状腺結節をもつもの	42/41	2	60	47.6/22.0	- 5/ + 45	

T: LT4 群, C: 対照群.

表3 デザイン別研究の分類¹⁾

観察的研究	実験 (介入) 的研究
症例報告	動物実験
患者調査・症例集積研究	臨床試験
横断研究	比較対照試験
縦断研究	パラレル試験
ケースコントロール研究	無作為化
コホート研究	非無作為化
コホート内ケースコントロール研究	逐次試験
	自己対照試験
	クロスオーバー法
	外部対照試験
	無対照試験
	疫学的介入試験

よって行われたものが最も evidence が強いとされている理由は、無作為割り付け以外にバイアスを排除する方法がないからである。

我々の研究テーマに対する明確な回答としては、RCT による研究結果が必要であるが、研究の意義で示したように、これまで実質的に RCT は行われていないので、我々は RCT で本研究をデザインした。

3. 研究対象者

研究対象者の選定には、まず目標母集団 (target population, 研究結果を最終的にあてはめようとする母集団) の概念を明確にし、それにあった取込基準 (inclusion criteria) を設定する。また、除外基準 (exclusion criteria) を設けて、倫理上問題のある被験者、結果の解析に問題が生じそうな被験者を除外する²⁾。バイアスを排除するため、具体的なチェックリストが必要である。本研究の研究対象者のチェックリストを示した(表4)。現在、閉経後女性では LT4 が骨粗鬆症を増悪させる可能性がないとは確定されていないので、閉経後女性を除外することにした。また、悪性が否定できない結節 (細胞診で class III 以上) や自己免疫的機序が疑われる甲状腺結節 (抗サイログロブリン抗体, 抗 TPO 抗体が陽性のものとした) や、サイズの変化しやすい嚢胞部分の大きい結節 (超音波での計測で 20% 以上のもの)、甲状腺機能亢進状態も解析に問題があるので除外することにした。

表4 対象被験者

1. 超音波検査上甲状腺結節のある患者
2. 穿刺細胞診で良性 (class I Ⅱ)
3. 嚢胞部が20%以上ある結節の患者は除く (超音波で volume を測定する)
4. 甲状腺刺激ホルモン (TSH) が抑制されていない
5. 男性か、閉経前、非妊娠女性 (閉経は50歳以上で月経が半年以上ないものとする)
6. 抗サイログロブリン抗体、抗TPO抗体がともに陰性
7. 頸部手術、放射線照射の既往がない
8. 心疾患がない

4. 結果 (結果因子) の測定

どのような結果 (outcome, endpoint) を測定の対象にするかは、研究テーマが明確であればおのずと決まるはずである。ただし、主たる結果 (primary outcome) と副の結果 (secondary outcomes) は厳密に区別すべきである。

本研究の primary outcome は、超音波検査による甲状腺結節のサイズとした。Secondary outcomes は甲状腺のサイズ、新たな結節の出現の有無とした。

5. 統計学的事項

研究を始める前にどのような統計学的処理をするか予め計画しておく必要がある。また、仮説とサンプルサイズを設定しなければならない。

1) 仮説

実験的研究の統計解析には常に仮説検定が伴うため、中心的な仮説を少なくとも一つは設定しておく。研究テーマを、統計学的検定の理論になじむように表現する²⁾。

本研究での仮説 (帰無仮説) は「日本人の甲状腺単結節または MG 患者において、LT4 内服による甲状腺刺激ホルモン抑制療法は、LT4 を内服しない場合と比較して結節の大きさを縮小させない。」とした。

2) サンプルサイズ

サンプルサイズとは、解析するのに必要な被験者数のことであり、その推定は、従来の報告の統計量から、研究計画の段階で行う。過去の報告がない場合、パイロット研究を行って推定することがある。研究でとらえたいと思う関連 (効果) の強さ (効果量, effect size) と、 α エラー (差がな

いにあると誤って結論してしまうこと、疑陽性)、 β エラー (差があるのにないと誤って結論してしまうこと、疑陰性) の確率を予め決めて、サンプルサイズを計算する。

本研究で、Papini ら⁵⁾の甲状腺単結節に対する LT4 投与の報告から、結節縮小率を効果量として、 α エラー = 0.05, β エラー = 0.2 として計算したところ、治療群、対照群それぞれ 55.3 人となった。

6. Informed consent

臨床試験のみならず一般の診療でも患者の人権は常に守られなくてはならない。一般的に、RCT では被験者は、従来の治療法と新しい、有効かもしれないと予想される治療法に割り付けられる。両方の治療法ともに、それぞれのリスクとベネフィットを、対象者が納得するまで充分説明しなくてはならない。

本研究では対象者が理解しやすいような平易な文章で書かれた説明書を作製した。対象者にその説明書を渡し、本研究の意義、リスクを説明し、試験中いつでも被験者の意志で試験を中断することも説明し、対象者が納得すれば同意書にサインをしてもらい、試験に参加 (entry) となる。

7. 無作為 (ランダム) 割り付け (random allocation, randomization)

被験者は、無作為に治療群を割り付けられる。本研究ではマイクロソフトエクセルで機械的に乱数を発生させ、対照群か LT4 群かを割り付ける。この操作に外来担当医師は関与しない。本研究の場合、LT4 群で血中 TSH のコントロールが必要のため、外来担当医師は被験者が対照群か LT4 群のどちらに属しているかは知っている必要がある。偽薬を服用しないため、被験者自身もどちらの群かは知っている。つまりこの研究は double blind ではない。しかし、結果を測定する超音波検査担当医師は、患者が、どちらの群に属しているかは知らない。

ここで、臨床試験の盲検化について若干の説明をする。RCT では可能なかぎり、対象者を含めた研究関係者に割り付け内容が知られることがないようデザインされなければならない。無作為割り付けではランダム化された時点の交絡の除去が保

証されるだけで、その後の研究過程で混入する、予定外介入 (unintended intervention, cointervention) を除去できないからである。しかし、完全な盲検化が不可能である場合は少なくない。その場合でも、部分的な盲検化を行うことは可能である。最もよく行われる部分的盲検化は、介入内容が被験者、研究者にはオープンになっているが、結果の測定だけを盲検化するというデザインである。これは介入をも盲検化した、つまり完全に盲検化された研究に比べると結論の確実性という点では劣るが、有益な結果が得られる²⁾。本研究はまさにこの例である。

8. プロトコール

RCT は非常に細かくスケジュールを決めて、厳密に実行しなければならない。研究に関与しているもの (研究者、外来医師、結果測定者など) 全員が間違えないよう、治療 (介入) と結果の測定を区別し、時期や項目のスケジュールを表や図にすることが必要である。

1) 治療 (介入)

治療群には LT4 (商品名チラージン S) を $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重で投与を開始する。TSH $< 0.1 \mu\text{U}/\text{ml}$ になるように LT4 量を調節する。対照群には対照薬や偽薬は投与しない。

2) 結果の測定

頸部超音波検査で結節の大きさ、数、甲状腺の大きさを半年毎に計測する。超音波検査医には、患者が対照群か LT4 群かは知らせない。身体所見、各種生化学的検査も半年毎に行う。

9. 学内倫理委員会へ申請

現在では、ほとんどすべての学術雑誌は、患者を対象にした医学研究については倫理委員会の承認を必須としている。上に述べた研究計画をもとに倫理委員会審査申請書を作製し、患者への説明書、同意書を添付し、倫理委員会に審査を申請した (1999 (平成 11) 年 9 月 21 日)。審査の結果、承認の答申が得られた (1999 (平成 11) 年 10 月 4 日)。

本研究が比較的早く、大きな問題もなく承認が得られた理由としては、本研究で行う治療法が新規のものではなく従来から行われている治療法で

あり、リスクもないことがあげられる。

10. 臨床試験の実施に要する費用

被験者には、研究参加による経済的負担の増加があってはならない。研究プロトコールによっては研究者が費用を負担しなければならないことがある。本研究では、研究に参加しない場合と比べ、経済的負担に差がないので、費用の拠出は必要ない。

11. 問題点

倫理委員会承認後、試験を開始した。いくつかの問題点が直ちに明らかになった。そのなかでも大きなものは、被験者に試験参加への同意を得るための説明にかなり時間と労力がかかること、長時間の説明にもかかわらず試験に参加する被験者が予想よりずっと少ないことである。実は、この二つのことは、臨床研究の実践の際に発生する生命倫理の問題に深くかかわっている。

医学的知識のない一般の対象者に、実験的臨床試験の全容、意義ならびに被験者にとってのリスク等を説明することは、時間的にも労力的にも説明する医師の負担が大きい。被験者に応じた細かい説明が必要になる。外来診察中にそれを行うのは困難である。だからといって被験者への説明を割愛したり、短縮化することは決して許されない。被験者の人権は厚く保護されなければならない。被験者の納得が得られるまで説明しなければならない。本研究では、対策として、研究内容の説明を担当する医師をつくった。被験者に対して十分な説明が可能になったし、外来担当医の負担を軽減できた。

参加する被験者が予想よりかなり少ないことはより深刻な問題である。本研究でもそうだが、一般的に RCT は同意を得てから無作為割り付けを行う。本研究では同意の後、LT4 を飲むか飲まないか無作為に割り付けられるわけだが、これを説明すると対象者のなかに、この無作為割り付けはさいころを振られるような感覚を持つという印象を訴える対象者がいた。つまり、自分の治療方針が偶然で決まってしまうかのように思えるのだという。この対象者は試験の参加に同意しなかった。また、説明の後、対象者によってはその薬 (LT4)

を飲みたいというものもいた。なにもしないで様子を見られるより、効果がはっきり検討されていなくても、あるのなら薬を飲みたいというわけである。これは無作為割り付けの同意は得られないことになり、試験への参加とはならず、通常の治療としてLT4を飲むことになる。

このような理由で試験に参加する被験者は予想よりずっと少なかった。しかしこのことは、本研究が生命倫理的に正しく行われているということを示している。対象者に参加を決して強制してはならないからである。とはいっても、参加する患者が少ないと研究続行が不可能になるので、現在、試験デザインの一部変更を考慮している。

おわりに

本研究はまだ開始したばかりであるが、この研究を通じて、被験者から、研究者相互からいくつかのことを学んだ。問題点の項に示したような、臨床研究の実践と生命倫理という問題は大きな教訓となった。

RCTは、正しい手順を踏んで施行されなければならない臨床試験である。正しい手順とは、科学的妥当性を高めるための方法だけのことではなく、生命倫理を遵守するという意味でもある。被験者の考え方、感じ方を尊重すること、被験者が試験を理解すること、informed consentを得ること、つまりそれは生命倫理を遵守することである、ということを実感した。

しかし一方で生命倫理を遵守することは臨床試験の実践を困難にする側面もある。日本ではRCTが行いにくいとの意見があり、それはおそらく参

加する被験者が少ない、informed consentを得にくいという意味だと思われるが、日本人の考え方、感じ方、生活感、宗教的背景、伝統、日本の医療、患者医師関係、その他社会的背景が、欧米と違うことが、informed consentを得ることの困難さについての程度関与しているかどうかは分からない。

基礎医学的研究が医学の発展に不可欠であるのは当然であるが、臨床医、患者にとってはclinical outcomeが最も重要である。上に述べたような問題は決して克服できない問題ではないはずであり、臨床試験を行うことで、問題に対する結果が得られれば、臨床医学に少しでも貢献できることになり、臨床医にとっては、少し大げさかもしれないが、無上のよろこびではないだろうか。

文 献

- 1) 縣 俊彦：EBM 臨床医学研究の方法。中外医学社、東京（1998）
- 2) Hulley SB, Cummings SR: Designing Clinical Research. Williams & Wilkins, Baltimore (1988)
- 3) Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL: Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. J Clin Endocrinol Metab **83**: 3881-3885, 1998
- 4) Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA et al: Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goiter. Lancet **336**: 193-197, 1990
- 5) Papini E, Petrucci L, Guglielmi R et al: Long-term changes in nodular goiter: A 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for therapy benign cold thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab **83**: 780-783, 1998