

臨床研究の 道標

総合診療 各論編

福島県立医科大学
白河総合診療アカデミー講師

高田 俊彦

第4回

本連載の趣旨

最近、若手の総合診療医の間で臨床研究への関心や学習ニーズが急増しているのは喜ばしいことです。しかし、「総合診療の領域で具体的にどのような研究が可能なのか?」、「どのようにすべきか?」が多くの総合診療医に見えていないことに気づきました。そこで、この連載では、総合診療医こそが行う研究テーマをいくつかのカテゴリーに分け、総合診療医によって論文に可視化された具体的な臨床研究の事例を、それぞれの当事者に苦労話も交えながら解説していただきます。

急性虫垂炎における 直腸診の有用性を調べる

診断においては、長年、慣習として行われている方法があります。急性虫垂炎が疑われる際に用いられる直腸診も、そのひとつです。しかし、高田俊彦氏は、実際の診療経験を通じ、直腸診を行っても診療方針が変わるケースは少ないと感じ、その有用性に疑問を持っていました。そこで、過去に発表された膨大な論文を収集して統計学的解析を行い、急性虫垂炎における直腸診の診断精度を評価しました。

〈論文の概要(構造化抄録)〉

【背景】 急性虫垂炎の評価において、直腸診の実施が推奨されてきた。しかし、その有用性に疑問を呈する報告が散見される。急性虫垂炎の診断における、直腸診の役割に関するメタアナリシスはこれまでに行われていない

【目的】 急性虫垂炎における直腸診の診断精度を評価する

【データソース】 2014年11月23日までのCochrane library、PubMed、SCOPUSを利用

【対象】 急性虫垂炎における直腸診の診断精度を評価した研究

【データ抽出】 2名の研究者が独立して論文の選定及びQUADAS-2を用いた研究の質の評価を行った。感度、特異度、陽性・陰性尤度比の算出には、Bivariate random effects modelを用いた

【主たるアウトカム】 急性虫垂炎における直腸診の診断精度

【結果】 7,511の対象者を含む19の研究が抽出された。虫垂炎における直腸診の診断精度は、感度0.49 (95%信頼区間0.42~0.56)、特異度0.61 (95%信頼区間0.53~0.67)、陽性尤度比1.24 (95%信頼区間0.97~1.58)、陰性尤度比0.85 (95%信頼区間0.70~1.02)、診断オッズ比1.46 (95%信頼区間0.95~2.26)であった

【結論】 直腸診の結果からは虫垂炎の確定、除外のいずれも困難である。虫垂炎疑いの患者では、ルーティンで直腸診を行う従来の教えは、見直しが必要である

なぜこのRQが生まれたのか

京都大学大学院に所属していたとき同期の西脇宏樹氏(現・福島県立医科大学臨床研究イノベーション・イノベーションセンター)から診断精度の系統的レビューに関する勉強会に誘われました。私自身もともと診断研究に興味を持っており、

喜んで参加しました。

病歴、身体所見、検査の診断特性、すなわち、感度、特異度、陽性・陰性尤度比をまとめた資料としては、『JAMA (米国医師会雑誌)』の「The Rational Clinical Examination」の存在が知られていますが、それに対して統計学的解析(メタアナリシス)を加え

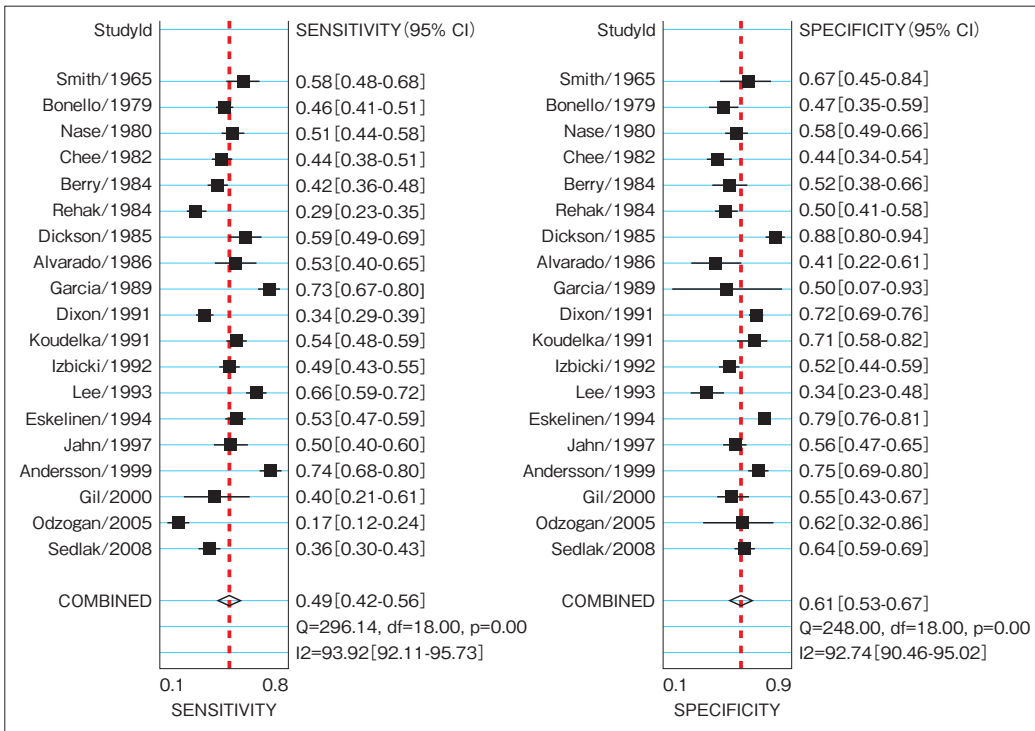


Profile

たかだ・としひこ

2004年千葉大学医学部卒業。2年間の初期研修(千葉西総合病院)を経て千葉大学医学部附属病院総合診療部。診断学を重視した診療及び研究の修練を積んだ後、2011年君津中央病院総合診療科の新設を行う。2012年千葉大学大学院医学研究院先進医療科学専攻先進医療学分野臨床推論学修了。2015年福島県立医科大学白河総合診療アカデミーの立ち上げに参加。2016年京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻専門職学位課程修了。臨床にたずさわりつつ臨床研究を実践する新しいモデルの確立に情熱を注ぐ

【資料1】 フォレストプロット：個々の研究及び統合された感度、特異度を示す



たものをSystematic review (系統的レビュー)と呼びます。勉強会では既存の論文が例示され、実際に研究を行う過程を一つひとつ学べ、ぜひ将来、自分でも実践したいと感じました。ところが後日、勉強会に誘ってくれ

た西脇氏が「すぐにやってみよう!」と言い出しました。さすが京都大学にはアグレッシブな人が集まっているなと圧倒されながらも、せっかくの機会を断る手はないと、どんなテーマが良

かを考え始めました。最初に頭に浮かんだのは、髄膜炎におけるJolt accentuationの診断特性についての検証でした。自身の経験からは、当初の報告ほどの有用性はないのではないかと印象を持っており、実際にそうした報告もなされています。試しにPubMedで検索してみると、メ

タアナリシスが行われておらず、報告論文の件数も多くないため、良いテーマを見つけたと喜んで取りかかることにしました。しかし、診断精度研究の第一人者である名古屋第二赤十字病院の野口善令先生に、メンターの山本洋介先生の紹介でご相談したところ、野口先生がJolt accentuationをテーマにした研究にすでに取り組んでいらつし

やると発覚!私は、別のテーマを探す

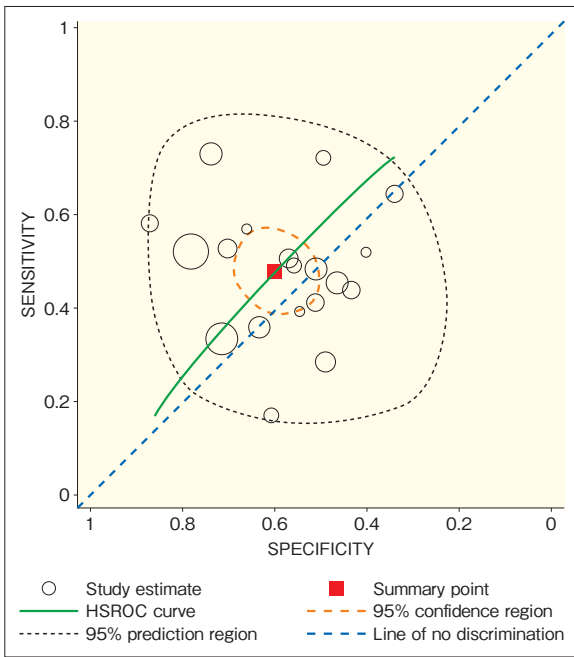
ことになりました。そうした中、思いついたのが急性虫垂炎の診断における直腸診の診断特性についてでした。虫垂炎が疑われる際に直腸診を行う医師は身体診察を重視している方に多く、その姿勢自体はすばらしいのですが、正直、それで診療方針が変わるケースは少ないのではないかと、直腸診による事後確率の変化を意識して行っている医師は少ないのではないかと、と感じていました。直腸診は患者さんにとって肉体的・心理的に負担のかかる診察であり、その有用性に疑問を投げかける報告も複数出ています。そこで、既存の報告を収集し、既存の知見をまとめて解析する研究を手がけることにしました。

研究計画完成までの道のり

研究計画を立てるにあたり、まずは本当にそのテーマでのメタアナリシスに意味があるのかを検討しました。どのような研究でも当てはまりますが、すでに明らかになっている事実をもう一度研究しても仕方がないので、同様のメタアナリシスが行われていないか徹底的に検索しました。

結果、数件の研究をまとめたレビュー論文は存在するものの、網羅的な検索手法を用いた研究や、メタアナリシスの統計解析手法を用いた研究はないとわかりました。ないことを証明

【資料2】 HSROC (Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic) 曲線



するのは簡単ではなく、既存の知見について検索する過程では、たいへんな手間と時間がかかりました。

その後は、系統的レビューの手順に沿って計画書を作成していきました。同時に、介入研究の系統的レビューに関する講義を大学院で受講したのですが、非常に参考になりました。

データ収集

データ収集は、メタアナリシスの肝

です。取りこぼしのないように作成した検索式を用いて論文検索を行いました。464件の論文が該当し、タイトルから381件が除外されました。83件の抄録を読み、うち79件は全文を読みました。

大学院の系統的レビューの講義で、現存する研究をできる限り集めて検証するのが、最良のメタアナリシスを実施するうえでの重要な姿勢だと教わっていたので、対象言語には制限を設けませんでした。と

はいえ、ロシア語やフランス語を読めるわけでもなくひたすらGoogle翻訳にコピー・アンド・ペーストで文章を打ち込みました。その際、日本語に翻訳すると、わけのわからない文章になってしまいますので、英語に変換するのがコツです。

そうして用意した論文を読み始めると、方法や解析の詳細について書かれていないものが多いと気づきま

した。たとえば、虫垂炎の診断が切除虫垂の病理所見を基準としている場合に、病理医は直腸診の結果を知っていたのかどうか、などです。

論文に記載のない不明点は各論文の著者に問い合わせたのですが、これももっともたいへんな作業でした。本研究のテーマ領域では古い論文が多く、著者のメールアドレスがほとんど記載されていませんでした。そのため、著者名でインターネット検索を行い、現在の所属や連絡先を調べました。

メールアドレスがわからない著者には、電話をかけたり、以前の職場に連絡したりしましたが、中には同姓同名の別人や、すでに亡くなられた方もいました。

データ解析

メタアナリシスで行う解析は、それほど複雑ではありません。「Stata」という統計ソフトと、「Cochrane Library」の「Review Manager」を使用しました。Review Managerは無料でダウンロードできます。メタアナリシスでは解析そのものよりも、データを収集する過程のほうが苦労が多いと言えるでしょう。

論文化、査読者とのやり取り

論文が完成し、雑誌に投稿はしましたが、査読者が見つからずに苦労しま

した。前出の野口先生によると、診断メタアナリシスを査読できる研究者が多くないので、査読者を探すのに時間がかかるそうです。

エディターから、誰か査読者を紹介してもらえないかと2回も問い合わせを受け、自分で探すはめになりましたが、最終的には海外で査読者を見つけられました。

査読コメントは、「せっかくのメタアナリシスが有意な結果でないのは残念」というものでした。しかし、直腸診の診断精度が不十分であることを示したいというのが着想のきっかけでしたので、残念ながら研究の趣旨を十分理解してもらえていないような印象を受けました。

研究から得られた教訓

今回の研究を通じ、メタアナリシスに限らず既存の研究を網羅する難しさを痛感しました。特に、本テーマは先行研究が多く、大量の論文を吟味する必要に迫られました。しかし、苦労の末に既存の研究をまとめ、直腸診の診断特性を数字にして報告できた点には意義があったと感じています。また、この研究は、「UpToDate」の「Acute appendicitis in adults: Clinical manifestations and differential diagnosis」に引用されました。少しはエビデンスの構築に役立てたのでは

この研究がもたらしたこと

〈この領域で何がわかってきたか〉

- 急性虫垂炎の診断において、直腸診は伝統的に推奨されてきた
- 直腸診の診断特性はそれほど高くない点、患者にストレスを与える点については数件の報告がある

〈この研究により何が新たにわかったか〉

- 系統的レビューを行った結果、虫垂炎の診断における直腸診は、その有用性に乏しい。ただし、骨盤内の虫垂炎など、直腸診が有用な状況を否定するものではない。どのような状況で有用であるかについては、今後検証が必要である

〈この研究がプライマリ・ケア領域にどんなインパクトを与えるか〉

- 虫垂炎が疑われる場合において、直腸診を慣習的に行うのではなく、診断における意義を考えたいうえで施行するきっかけとなりうる
- 患者に無用なストレスを与える機会の減少につながりうる

ないかと自負しています。

結果の解釈で留意が必要なのは、本研究の結果から直腸診が常に不要というわけではなく、骨盤内虫垂炎などでは有用な可能性もある点です。今回の系統的レビューからは、直腸診が有用である状況を明らかにすることはできませんでしたが、今後の検証が必要と

考えています。

診断メタアナリシスは、Cochrane Libraryでも登録できるようになり、今後、ますます発展が期待される分野です。現在、ほかのテーマのプロトコル作成、登録にたずさわっており、これから診断研究を実施したいと思っています。

〈コメンテーターから〉

佐賀大学医学部
地域医療支援学講座教授

杉岡 隆

プライマリ・ケア外来で扱う疾患の多くは、いわゆるコモン・ディジーズであるが、時に見逃してはいけない重症疾患が紛れ込んでくるため、常に注意が必要である。

本研究でとり上げられている急性虫垂炎も見逃すと予後が大きく変わってしまう重大な疾患のひとつであるが、検査環境の限られたプライマリ・ケア外来の現場では、病歴や身体所見、簡易検査などの入手可能な情報の中から有用なものを集め、診断の確率を高めたい。いくしかない。

旧来より急性虫垂炎の診断につながるとされる多くの診察法が行われており、直腸診もそのひとつである。高田俊彦氏は、この直腸診を対象に、急性虫垂炎の診断における有用性を過去の論文の系統的レビュー、メタアナリシスによって厳密に評価している。診断学に興味を持ち、診断法の研究に情熱を注ぐ同氏ならではの鋭い視点、丁寧な仕事、重要なエビデンスの提供に敬意を表したい。

本研究でもっとも労力を要したのは膨大な数の文献検索と各論文の詳細な

検討であろう。まずは本研究を行うことに意味があるか、過去に同様の研究があるかどうか徹底した検索がなされている。そして、本研究に必要なデータとなる論文464件から、最終的には英語以外の言語も含む79件の論文を詳細に検討した。単に論文を読むだけでなく、不明瞭な点は著者に直接問い合わせまでしている。メタアナリシスでは、各論文が研究のデータである。あらゆる研究において、できる限り純度の高いデータを取得する努力が必要であるが、実際にはそれが疎かになっている場合が多い。純度の高いデータ取得に精力を注いだ本研究から得られた結果は、非常に強いと言える。

本研究では、結論として「直腸診では虫垂炎の確定も除外も困難であり、ルーティンで直腸診を行うのは見直すべき」とされた。得られた感度、特異度、尤度比からは、確かに確定も除外も困難と言える。しかし、直腸診単独ではそうだとすると、他の所見と合わせると交互作用によって有意になる場合もありえる。「見直すべき」という結論は「すすめない」のではなく、さらに検討を要すると解釈したい。たとえば、他の所見も含めたプレディクションルールを開発・検証し、多くの情報の中で直腸診の位置づけをあらためて評価する方法も考えられる。高田氏のさらなる研究に期待したい。

筆者へのインタビュー

時間をこうしてつかった

本研究に取りかかったときは大学院生でしたが、論文執筆や投稿を行ったのは、現在所属する福島県立医科大学白河総合診療アカデミーに移ってからでした。研究を実践するにあたって、時間の確保は最大の課題ですが、同アカデミーには研究日が確保される恵まれた環境があり、集中して論文執筆に取り組みました。

メンタリングがここで役立った

メンターである山本先生をはじめとした京都大学の先生方や、野口先生にご指導いただきました。

実際に診断メタアナリシス論文を発表された経験のある先生方から、教科書やガイドラインに書いていない細かい点をご説明いただき、スムーズに研究を進められました。この場を借りて深くお礼を申し上げます。

困難をこうして乗り越えた

もっとも苦勞したのは、対象とした各論文の著者への連絡でした。せっかく探し当てても返事をもらえない場合も多くありました。その一方、協力的な方もいて研究の趣旨に賛同してもらえたときには、とても励まされました。連絡がとれた方々には、お礼を兼ねて研究が論文として出版された旨をご報告しました。

仲間がここで助けられた

本研究のきっかけを与えてくれた西脇氏には、共著者としてご協力いただきました。論文の選考や質の評価は、2名で行ったうえで、その一致率を算出します。お忙しい中、迅速に対応していただき、スムーズに論文作成を進められました。勉強会への誘いを含めこのような研究を行うきっかけを与えてくれたことに感謝しています。