

---

---

シンポジウム

---

---

## 新潟大学における臨床研究

Clinical Research in Niigata University Hospital

— Current and Future Problems —

### 第 570 回新潟医学会

日 時 平成13年 6 月16日 (土)

会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 相澤義房教授 (第一内科), 遠藤直人教授 (整形外科)

演 者 小玉 誠 (第一内科), 西巻 正 (第一外科), 西 慎一 (第二内科・血液浄化部), 佐藤 博  
(薬剤部), 赤澤宏平 (医療情報部)

発言者 松戸隆之 (検査診断学)

司会 (相澤) 皆様こんにちは第一内科の相沢でございます。遠藤先生と本日のシンポジウムを司会させていただきます。学会系からは新潟大学における臨床研究と言うテーマでシンポジウムをやるようにということなのですが、この臨床研究というイメージはおそらく発表者の先生と私たちと、そして遠藤先生ともまた若干異なっているかもしれません。今日は5人の演者の先生にお願いしております。各科での臨床研究の考え方や実情、それからいくつかの問題点をお話しいたします。臨床研究に対して隣は何を考えているのだろうか、そういう面も分かるのではという意味でなにも統一せずに各先生方には自由な立場でタイトルも内容も趣旨もお任せいたしました。それから私と遠藤先生との間でもこういうようなストーリーにしようと言うようなこともご

ざいませぬ。そういった意味で場合によっては散漫になるかも知れませんが、自由闊達なご意見をいただきたいと思っております。私のイントロは5分と書いてありますが、5分も要りませんのでこれから遠藤先生に講演者等紹介していただき、随時私も口を挟ませていただきます。クローゼングリマークは遠藤先生にお願いしたいと思います。演者の方には時間厳守とそれとご活発な討論よろしくおねがいします。それでは遠藤先生おねがいします。

司会 (遠藤) 各講演後、演者の先生方に是非質問したいことがありましたら、一つ二つお受けしてそれから次に進んで最後にまとめて討論したいと考えております。では最初に第一内科の小玉先生、お願いします。内科系臨床教室における臨床研究ということです。

# 1 内科系臨床教室における臨床研究 ——研究内容の現状と未来の展望——

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
器官制御医学講座 循環器分野  
(主任：相澤義房教授)

小 玉 誠

## Recent Clinical Studies and Future Problems in A Department of Internal Medicine

Makoto KODAMA

*Division of Cardiology,  
Department of Cardiovascular and Vital Control,  
Niigata Graduate School of Medical and Dental Sciences  
(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)*

### Abstract

Prospective randomized studies are most valuable for evidence-based medicine. Recent 500 articles from the First Department of Internal medicine, Niigata University School of Medicine, were reviewed. Clinical studies occupied 22.8 %, case reports were 14.4 % of all, basic researches reached 16.0 % and review articles occupied 46.2 %. In 114 clinical studies, 2 (0.4 %) were randomized study, 13 (2.6 %) were prospective controlled study, 31 (6.2 %) were prospective observational study and 68 (13.6 %) were retrospective observational study. Why the randomized study is few. The cost for randomized study is immense and study periods will reach several years. Assessment of clinical researchers depends on the number of research articles. So, every clinical researcher wants to produce articles as many as possible in the limited periods. In order to increase randomized study, a lot of funds and new assessment system of clinical researchers may be necessary.

**Key words:** randomized study, control study, observational study, evidence-based medicine

### はじめに

大学の臨床講座における主要な業務は教育、診療と研究である。特に、診療と研究は密接な関係

にある。日々の診療の中から浮かび上がってくる問題点を整理し、臨床の場で解決策を探究することが本来の臨床研究であると考えられる。一方、基礎医学の発展と、臨床研究テーマの多様性から、

**Reprint requests to:** Makoto KODAMA  
First Department of Internal Medicine  
Niigata University School of Medicine  
1-754 Asahimachi-dori,  
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り1-754  
新潟大学医学部第一内科 小玉 誠

臨床講座においても基礎研究が重要な位置を占めつつある。ここでは新潟大学医学部第一内科における研究の実態をもとに、内科系臨床講座における臨床研究の問題点を考察する。

### 臨床研究の種類

臨床講座で行なわれている研究の種類を表1に示す。近年、多数の多施設無作為対照試験が実施され、診療に直ちに役立つ情報として利用されている。臨床研究には前向き研究と後向き研究があり、前者の方が結果の信憑性が高いとされている。また、それぞれに、多施設大規模研究と単施設研究があり、多施設で大規模であるほど信頼性が高いとされている。前向き研究には、無作為対照試験とオープン対照試験、さらに非対照研究がある。非対照研究の場合は歴史的あるいは他の試験に報告されたコントロール群との比較を論ずることになる。後向き研究は一般に非対照研究であり、他に症例報告がある。この他、臨床講座から出される研究業績には総説も多い。さらに、基礎研究も行なわれており、この中には臨床材料を使った基礎研究と、動物など非臨床材料を使った基礎研究がある。これらの臨床研究の中で、症例を対象とする研究ではインフォームドコンセントが問題となる。特に前向き研究では重要である。近年は、臨床材料を用いる基礎研究でも個人の遺伝子情報に関わる場合はインフォームドコンセントを徹底しなければならないとされている。後向き研究や症例報告では、現状では、インフォームドコンセントを必要としていない。

### 臨床研究の流れ (図1)

臨床研究者は日常の診療活動の中で、問題点を認識し、その問題解決を目指して研究活動に入る。研究は臨床データの解析となることもあれば、動物実験や基礎研究となることもある。やがて解決策を見出したとき、それが診療に用い得るものとなるかどうかは、症例を対象とした根拠を示さなければならない。根拠が得られた知見は日々の診

表1 研究の種類

前向き	無作為対照試験	多施設	単施設
	オープン対照試験	多施設	単施設
	非対照試験	多施設	単施設
後向き	非対照試験	多施設	単施設
症例報告			
総説、提言			
基礎研究		臨床材料	
		非臨床材料	

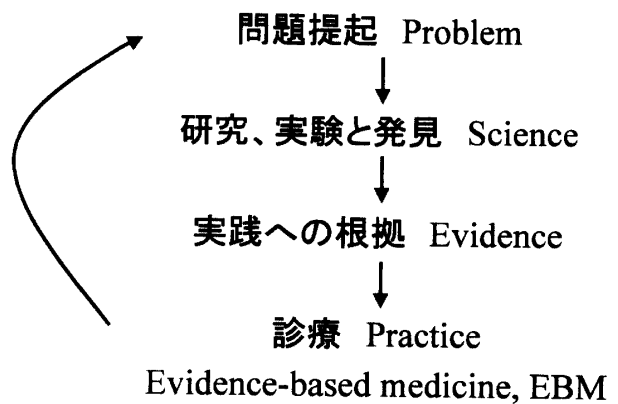


図1 臨床研究の流れ

療に取り入れられ、やがてその中からまた新たな問題点が生じてくる。臨床研究者の特徴はこの全体の流れを意識しながら研究を進め、診療を実践して行くことである。あるテーマについて、一人の研究者あるいは一つの研究グループでこのサイクルを一回転まわす事ができれば、臨床研究の最高の姿ではないかと思われる。この中で根拠を実証するためには、多くの経費と長い時間が必要である。問題提起には時間や経費はあまり必要とならないが、科学研究としての評価は低くなる。現実には、研究者は、限られた時間で多くの業績を出す事を求められており、加えて、インパクトファクターの高い研究が求められる事から、問題提起や発見に関わる研究が多くなり、臨床研究全体の流れに対する意識が薄くなることがある。研究や実験の方法を身につけると、その方法を用い得るテーマを逆に探す場合さえある。ある物理学者が、「研究に取り組み始めた頃は何かを解明したいという欲求を持っていたのが、研究生活が長くなる

表2 EBMに基づく臨床研究の階層  
The U.S. Preventive Service Task Force

I	無作為対照試験
II-1	前向き対照試験
II-2	前向き非対照試験(大規模、多施設)
II-3	前向き非対照試験(繰り返し実証)
III	後向き非対照試験 症例報告、専門家の意見

といつしか自分の方法論で何が出来るかという意識に変わってきている事に気付き、慌てて自分を戒めた」という逸話がある。これは、臨床研究の場でもしばしば遭遇するジレンマであり、一概に否定すべきではないが、理想とする姿でもない。

EBM の推奨

近年、実証された根拠に基づく診療 (Evidence-based medicine, EBM) が推奨されている。EBMに基づく結果の信頼性から各臨床研究のランク分けがなされており、無作為対照試験が最も上位に位置している(表2)。症例報告や総説のランクは低く、基礎研究はEBMの観点からはランク外である。無作為試験を推奨する本では、無作為試験以外の臨床研究は一読の価値もないとする極論さえある。

新潟大学第一内科における最近の研究業績

新潟大学医学部第一内科における最近の500編の発表論文を集計した(図2)。総説が231編と最も多く、46.2%を占める。臨床研究が22.8%、基礎研究が16.0%、症例報告が14.4%であった。臨床研究の内訳としては、無作為対照試験はわずか2編(0.4%)であった。当科が主催した無作為対照試験は1編のみである。前向き対照試験は13編(2.6%)であった。これは当科の関連施設で前向き対照試験を積極的に進めている研究者が推進しているものであり、科内で進めている前向き対照

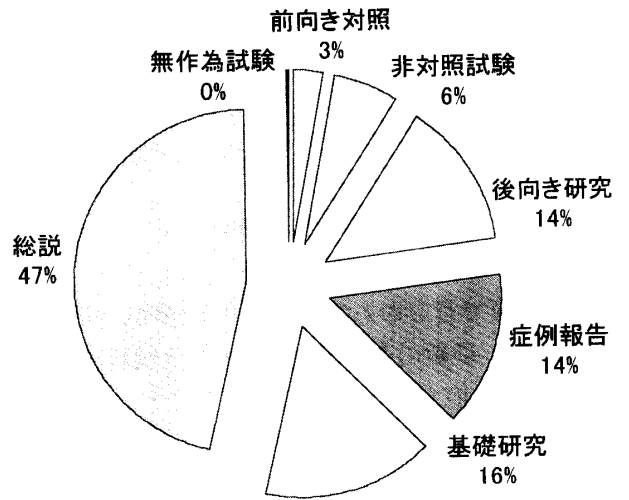


図2 第一内科における細菌の500編

試験はやはり少ない。臨床研究の多くは前向き非対照試験と後向き研究である。上述したEBMの観点から評価すると、当科の発表論文はランクが低いことになってしまう。しかし、臨床研究の本質はEBMに資することだけではなく、問題提起や発見も同等に重要である。ある臨床研究進歩の一事例を考察する。

臨床研究の事例

——慢性心不全に対するβ遮断薬療法——

拡張型心筋症は、有効な薬物療法がなく、予後不良な疾患であると認識されていた(表3)。一方、β遮断薬は心筋の収縮性を低下させるため心不全には禁忌とされていた。1975年に Waagstein は頻脈を伴う拡張型心筋症にβ遮断薬を投与し、心不全が改善し、心機能も改善するという症例報告を行なった。当時、この報告に対する注目は少なかったが、同グループによる前向き非対照試験によりβ遮断薬が拡張型心筋症に有効である事が繰り返し報告された。やがて他の臨床研究者の注目を受けるようになり、いくつかの追試が行なわれた。Ikram による無作為交差試験や xamoterol を用いた無作為多施設試験が実施され、前者では心不全が悪化する事が報告され、後者では死亡率が増加したため、慢性心不全に対するβ遮断薬療

表3 慢性心不全に対する $\beta$ 遮断薬療法

	consensus	拡張型心筋症は予後不良	
	consensus	心不全例に $\beta$ 遮断薬は禁忌	
1975	Waagstein	症例報告	7例に $\beta$ 遮断薬を投与し、著効
1979	Swedberg	非対照試験	治療24例、史的対照13例、著効
1981	Ikram	無作為交叉	15例、悪化
1985	Anderson	無作為	50例、漸増法で著効
1990	Study Group	無作為多施設	516例、非漸増法、悪化
1993	Waagstein	無作為多施設	383例、効果ありそう、 $p=0.058$
1999	CIBIS-II	無作為多施設	bisoprolol, 2647例、 $p<0.0001$
1999	MERIT-HF	無作為多施設	metoprolol, 3991例、 $p=0.00009$
2001	Packer	無作為多施設	carvedilol, 2289例、 $p=0.00013$
2001	BEST	無作為多施設	bucindolol, 2708例、 $p=0.10$

法は疑問視された。ところが、これらの否定的な臨床研究と同時に、Anderson によって極めて重要な発見がなされた。それは、慢性心不全症例に $\beta$ 遮断薬を投与するときは微量から始めて漸増するという導入方法の発見である。この発見以降、 $\beta$ 遮断薬の漸増法を採用した臨床試験が数々報告され、いずれも心機能改善効果、予後改善効果を示した。近年、3種類の $\beta$ 遮断薬を用いた無作為多施設試験の結果が報告され、慢性心不全治療において $\beta$ 遮断薬は他に代え難い地位を占めることとなった。一方、最近、bucindolol が慢性心不全に効果がないという無作為多施設試験の結果が報告され、新たな問題が生じようとしている。

慢性心不全に対する $\beta$ 遮断薬療法の確立までの流れをまとめると、Waagstein の症例報告が問題提起となり、Anderson による漸増法の発見が重要な足がかりとなって EBM の確立に繋がった事がよく分かる。臨床家にとっては最終段階の無作為多施設試験の結果が重要であるが、科学研究としては Waagstein と Anderson の発見の方が、価値が高いのではないかと考えられる。臨床講座で行なわれる臨床研究としては、Evidence 構築に関連するものはもちろん重要であるが、問題提起や問題解決にかかわる科学研究も重要である。

### 研究の種類による役割と問題点

臨床研究の種類とそれぞれの研究が持つ能力ならびに限界を表4に示す。前向き試験は EBM の価値は高いが、綿密な立案であるほど問題提起や

表4 臨床研究の種類と価値、能力、限界

	問題	発見	EBM	費用	時間
前向き 無作為対照試験	+	+	+++	+++	+++
オープン対照試験	+	+	++	+++	+++
オープン非対照試験	+	+	++	++	+++
後向き 非対照試験	++	++	+	-	+
症例報告	++	++	+	-	-
識者の意見	+++	-	+	-	-
基礎研究 臨床材料	-	+++	-	+	++
非臨床材料	-	+++	-	+	++

新発見の可能性は少なく、実施に膨大な経費と時間と労力を必要とする。後向き研究や症例報告は問題提起や新発見の可能性はあるが EBM の根拠としての価値は低い。一方、経費や時間、労力をあまり必要としないという利点がある。総説などでは問題点がよく整理されている事が多いが、新発見や EBM 的価値はない。一方、基礎研究は新発見を主たる目的としており、臨床に関わる問題提起や EBM 的価値はない。

研究の能力と問題点から第一内科の研究業績を整理すると、問題提起に関わる貢献が大きく、新発見につながる研究も行なわれている。一方、EBM に資する研究は極めて少なく、同時に多くの経費を必要とする研究や結果が出るまでに長期間を要する研究は少なくなっている。このような研究の偏りが生じる原因として、経費的な問題が勿論最も大きいと考えられる。その他に、臨床講座に所属する研究者は、大学における研究期間と関連病院における臨床研修期間を交互に繰り返している事が多く、研究期間が短く細切れになってしまうことも関係すると思われる。短期間で完結する研究への志向が強く、数年間を要する前向き臨床研究を計画する事が困難となっている。

### おわりに

臨床講座における臨床研究の現状は、人的、経済的、時間的制約から、問題提起や問題解決に関わる研究が主体となっており、EBM の構築に関わる研究は少ない。今後、EBM の評価に耐え得る

研究を増加させるためには、経済的な問題だけでなく、研究に費やし得る時間の確保と、研究協力施設網の構築が必要と考えられる。

### 参考文献

- 1) Benson K and Hartz A.J: A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 342: 1878-1886 2000.
- 2) Concato J, Shah N and Horwitz R.I: Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 342: 1887-1892 2000.
- 3) Pocock S.J and Elbourne D.R: Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med* 342: 1907-1909 2000.
- 4) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E and Wallentin I: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 37: 1022-1036 1975.
- 5) Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F and Wallentin I: Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* ii: 1374-1376 1979.
- 6) Ikram H and Fitzpatrick D: Double-blind trial of chronic oral beta blockade in congestive cardiomyopathy. *Lancet* ii: 490-492 1981.
- 7) Anderson J.L, Lutz J.R, Gilbert E.M, Sorensen S.G, Yanowitz F.G, Menlove R.L and Bartholomew M: A randomized trial of low-dose betablockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 55: 471-475 1985.
- 8) The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group: Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* ii: 1-6 1990.
- 9) Waagstein F, Bristow M.R, Swedberg K, Camerini F, Fowler M.B, Silver M.A, Gilbert E.M, Johnson M.R, Goss F.G and Hjalmarson A: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342: 1441-1446 1993.
- 10) CIBIS- II Investigators and Committees: The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): A randomized trial. *Lancet* 353: 9-13 1999.
- 11) MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 353: 2001-2007 1999.
- 12) Packer M, Coats A.J.S, Foeler M.B, Katus H.A, Krum H, Mohacsi P, Rouleau J.L, Tendera M, Castaigne A, Roecker E.B, Schultz M.K and DeMets D.L: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344: 1651-1658 2001.
- 13) The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators: A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 344: 1659-1667 2001.

司会(遠藤) ありがとうございます。ではこのご発表に是非聞いておきたいことがございますでしょうか。よろしいでしょうか？

司会(相澤) 一つだけ追加といいますか、コメントを言わせていただきますと、大学の内科の教室ではEBMは今ほかっこいいんですけども、昔は治験と呼んでそんなのは学問でないという傾向が強かったわけです。そして薬を使って研究費を稼いでそして実験をするというのが現状でした。今でもまだそういう面があります。幸い日本でもJ-LIT等、数万例という世界に通用する全国レベルの大規模試験が進行中です。けれどもこれはごく最近のことです。そういった意味では一年ごとに学会に発表するあるいは論文を書くという状況の中では内科の教室でも基礎的な研究をしていかなければならない、すると大規模試験への参加はどちらかというところ積極的でない傾向はあります。そういった意味で最近インターネットでボランティアを募って開業医の先生を中心に薬剤の治験が進んでいるといった状況もおわかりかと思います。

司会(遠藤) ありがとうございます。次は第一外科の西巻先生からお話をいただきたいと思います。外科系臨床教室における臨床研究の内容の現状と未来への展望です。どうぞ先生お願いいたします。