

種々の条件をそろえることができる基礎生物科学実験と異なり、臨床試験を純粋な科学的実験とすることは極めて困難である。そのような背景があるために臨床試験には選択バイアス、情報バイアス、交絡因子、解析バイアスなどの統計的バイアスが入りやすく、それに対して無作為割付による比較性の保持、中央登録あるいは二重盲検試験、層別化、intent-to-treat analysis に準拠した解析などの対応が必要であり、また α エラーと β エラーに対し適正に対処するために十分に計画された研究デザインが必要とされる。さらに臨床研究の質を確保するため研究の遂行を適切に管理、運営する研究体制も不可欠とされる¹⁾。

実際に行われている臨床研究には様々なものがあり、そこでとられた方法論によって得られる成績の信頼度が大きく左右される²⁾。前向き無作為化比較試験(RCT)は最も信頼度が高い臨床研究であるがその計画、遂行、解析には前述したような様々な工夫のみならず、莫大な費用と多くの研究者、研究協力者が必要である。このような理由から、一つの施設あるいは臨床教室でこのような

信頼度の高い臨床研究を行うことは實際上極めて困難であると言わざるをえない。

外科教室における臨床研究の現状

図1は新潟大学医学部倫理委員会に申請された倫理審査件数と外科系臨床研究がしめる割合の推移をみたものである。近年のマスコミ世論の影響も無視できないが、倫理審査を受ける外科系臨床研究の件数は最近の数年間で急激に増加しており、臨床研究に対する本学研究者の意識が高まってきていることの反映とも考えられる。臨床研究は本能的には人間に対する実験であるため、研究の実行には十分な倫理的配慮が必要である。教室では患者の治療に直接関係しないが、診療行為のなかで得られる患者由来の材料をもとに行う研究では、口頭による研究の目的、方法、危険性、自由参加、プライバシーの保護、および不参加により不利益が生じないことなどを説明するだけでなく、説明文書を患者に渡して研究の同意を得ている。

教室では診療体制と研究体制は表裏一体で、上

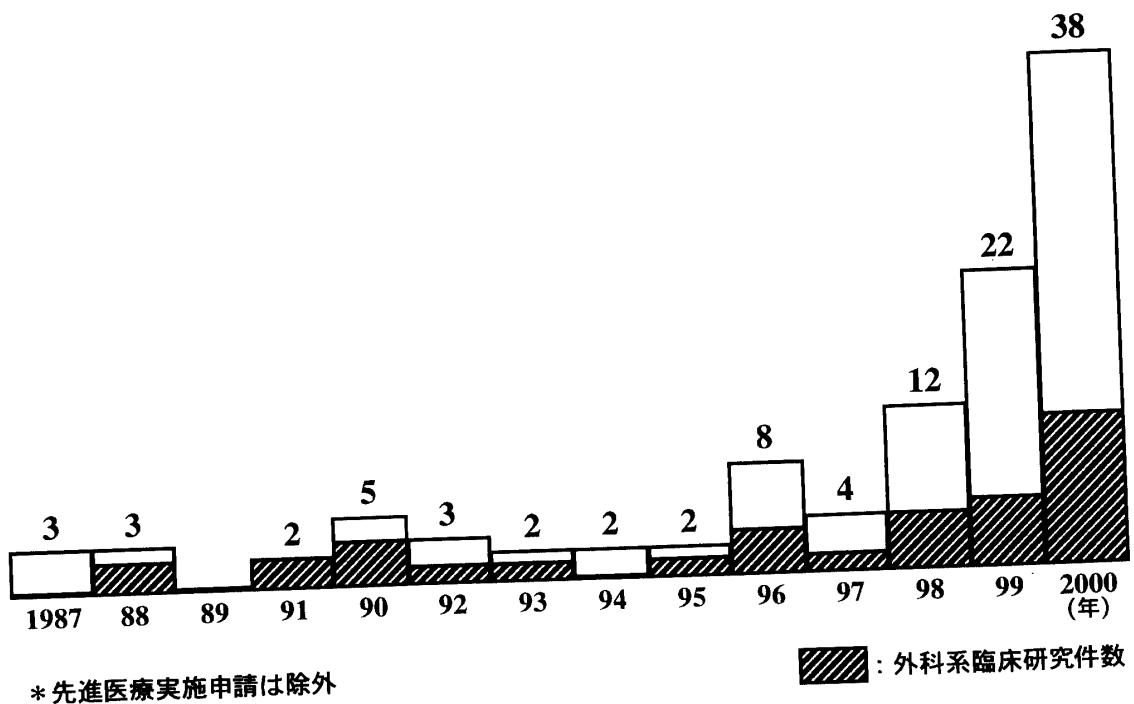


図1 新潟大学医学部倫理委員会における倫理審査申請件数と外科系臨床研究審査申請件数の推移。

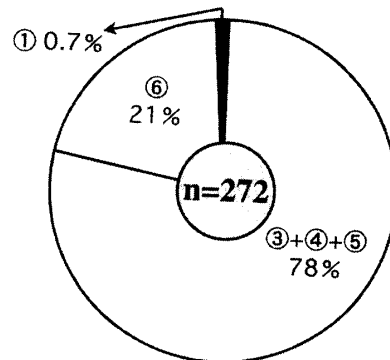
部消化管グループ、下部消化管グループ、肝・胆・膵・移植グループ、そして代謝・栄養・内分泌外科グループの4つの研究グループで臨床研究を行っている。各グループの研究を支える共通のインフラとして病理組織標本作製室と分子細胞生物実験室がある。教室では扱う疾患の多くがまだ十分な治療成績が達成されていない悪性腫瘍であることから、臨床研究の主な対象は消化器あるいは乳腺・甲状腺の悪性腫瘍である。また最近では生体肝移植を中心にさらに多種消化器移植医療を導入すべく研究を開始している。したがって、研究テーマは多岐におよぶが、“手術術式そのものの研究”、“病態に応じた手術適応の研究”、そして“新しい治療法の研究”の3つの大きなカテゴリーで臨床研究を行っている。

教室の研究活動状況を学会発表件数でみると、過去10年間では学会発表件数のパターンに大きな変化はなく、年間170件前後の発表である。これらのうち、国際学会での発表は10%前後の割合である。同様に過去10年間の発表論文総数をみると、発表論文数は年間100編前後であるが英文論文の数、割合は年とともに増加傾向を認め、最近では発表論文の30%以上が英文で書かれている。しかし、臨床研究の信頼度 Hierarchy²⁾で論文の質をみると、信頼度が高い統計学的によくデザインされた前向き臨床試験は論文内容が明らかな272編(過去5年間)中わずか2編(0.7%)であった(図2)。教室で行われてきた臨床研究の現状は解析に統計学的手法を用いてはいるが信頼度が比較的低い後向き研究か、evidence度が最も低い症例報告が大半をしめている。この状況はおそらく当教室だけではなく、臨床教室全般に共通すると思われる。

外科臨床研究の今後

手術は外科における主たる治療手段であるため外科臨床研究には固有の問題点がある。その一つに手術手技は会得するのに長い修練期間が必要な洗練された技術であり、その評価に科学的方法はなじまないのではないかという疑問がある。そ

発表論文総数 284編
 本学他科との共同研究論文数 37編 (13%)
 他施設との共同研究論文数 23編 (8%)



論文のカテゴリー (信頼度 Hierarchy)

- ① 治療内容、データの収集、解析が科学的に研究された臨床研究 (Prospectiveな比較試験: Phase III 試験など)
- ② 治療内容、データの収集、解析が科学的に研究された臨床研究 (Prospectiveな臨床試験: Single armのPhase II 試験など)
- ③ 治療内容は様々でデータの収集、分析のみが科学的に計画された観察的研究
- ④ 解析だけが計画された研究で治療内容は患者あるいは医師の好みで、データ収集はデータベース作成などの目的で施行された研究
- ⑤ 治療内容、データ収集、解析のいずれもが計画されていないもので、Retrospective に部分的解析を行った研究
- ⑥ 症例報告

図2 新潟大学第1外科における論文発表の現況(1995～1999年)。

え故、誰が術者かが最大の交絡因子となる可能性があり、その場合は比較検出すべき治療法の有効性の差を凌駕してしまう危険性を否定出来ない。また、優秀な施設、術者ほど難しい病態を合併した患者が集まりやすい傾向もある。しかし、手術は最も一般的に行われている医療行為の一つであり、精度の高い臨床研究で最も有効な手術法を開発、評価することが人類の福祉に必要な不可欠であることは論を待たない。このような手術固有の問題に対し、多施設共同臨床試験を開始する前に参加予定施設の手術死亡率、術後合併症発生率、術後長期生存率を審査したり、ビデオや実際に手術手技を見学・評価することで臨床試験の質を保つといった対策がとられている。

大学病院が研究的使命を有している以上、質の高い外科臨床研究が求められるのは当然である。

引用文献

-
- ① 信頼度の高い臨床研究の指向 → 多施設共同臨床試験
 - ② 大学病院の特性を生かした → 高度進行、難治疾患の研究
研究テーマの選択
 - ③ より科学的手法を用いた研究 → 他学部、他科(特に基礎医学
研究室)との共同研究
への移行
 - ④ Common diseaseに対する標準 → 関連病院との共同研究
的治療法の確立
 - ⑤ 研究成果の国際的貢献、評価 → 国際学会での発表
英文による論文発表
-

図3 今後の外科臨床研究の展開。

その戦略として一つは新しい治療法の開発、もう一つは従来行われてきた治療法を科学的に評価することで evidence-based medicine を確立し、より適切な手術適応を設定することが挙げられる。しかしその一方で、科学的に評価すべき問題点を見つけだす作業として従来の retrospective な臨床研究の意義は決して少なくないことを忘れてはならない。

今後期待される外科臨床研究の展開と必要な方策を図3に示す。大学院大学となった新潟大学としてはより信頼度が高い臨床研究を指向すべきで、そのためには全国レベルの多施設共同臨床試験に積極的に関与すべきであろう。また大学病院の特性を生かした研究テーマを選択すべきで、一般病院では治療することが困難な、すでに高度に進行した疾患や、難治性疾患の研究が重要である。精度の高い臨床研究には生物統計学の方法論が不可欠であり、専門的知識を有する生物統計学者の協力・支援が外科臨床研究には必須である。また、より先進的な研究分野を開拓し、競争的研究費獲得のためにも他科、特に基礎医学教室との共同研究が今後ますます重要になると思われる。一般的な治療法で治癒が期待される疾患は大学病院に集まらなくなる傾向が今後さらに顕著になると予想され、このような疾患に対する標準的治療法の評価・確立には関連病院との共同研究を指向する必要がある。そして、得られた研究成果はできるだけ英文で発表し、国際的貢献と評価を目指すべきと考えられる。

- 1) 下山正徳：臨床試験研究とその研究体制の在り方。臨床腫瘍学，第2版（日本臨床腫瘍研究会編），癌と化学療法社，東京，pp789-810 1999.
- 2) McPeck B, Troidl H, McKneally MF: Turning clinical problems into research studies. Surgical research. Basic principles and clinical practice. Troidl H, McKneally MF, Mulder DS, Wechsler AS, McPeck B, Spitzer WO, eds. 3rd ed. Springer-Verlag, New York, pp191-196 1998.

司会(遠藤) ありがとうございます。それでは西巻先生へのご発表に対していかがでしょうか？

赤澤 一つだけ教えていただきたいのですが、今 JCOG の全国的な規模のスタディのお話をいただきました。全国スタディとなりますと、施設間の治療成績の違いですとか、術者の技術の問題とかがあると思います。地域を限定して、ある教室の一定の手技に従った手術をするのであればそういう不均一の問題はないと思うのですが、JCOG の場合はどういう基準で参加施設を選んでいるのか、もしご存じでしたら教えてください。

西巻 一つは臨床研究に熱心であるということ。登録数が十分あるということ。それから外科のジェイコック(JCOG)スタディに限って言えば、それはやはり、ある一定以上の外科臨床成績が得られている施設とされています。

司会(相澤) ちょっとだけコメントですけど、これは先生の所だけではないのですが先生は臨床研究の基盤基礎としてサイエンス、科学性、倫理性おっしゃいました。それは全く異存ないのですが、新潟大学ではもう少し若い研究者がいて、それから十分なお金があれば研究が倍加するというそのへんの期待度はいかがでしょうか？他大学に比べれば研究費も少ないですね、しかしもっと進展できると思いますが、その展望はいかがなんでしょうか？

西巻 それはもちろん申すまでもなく期待度は高いのですが、どういう方法論を探っているのか、ということになると非常に難しいと思います。

司会(遠藤) 先生どうもありがとうございました。次は第二内科、血液浄化部の西先生にお話をいただきます。全国的な臨床研究への関わり、基礎研究を元にした臨床研究の展望と問題点ということでお話をいただきます。先生宜しくお祈りします。