

第11章 公正な検証の実施は皆の責任

これまでの章では、治療の効果について不要な試験や悪い試験、すなわち患者にとって重要な疑問に答えられない試験に、いかに多くの時間とお金、努力が費やされてきたかを示してきました。今後は治療に対するより良い検証が、患者、臨床医、一般市民そして研究者との生産的なパートナーシップから生じるべきであると、おわかりいただけたと思います。

患者と一般市民はどうしたら研究を改善できるか？

以前は閉鎖的だった医学界も、新鮮な考えとかつての「部外者」を受入れるため、そのドアを開けつつあり、パターナリズムも着実に減ってきています。その結果、医療研究における研究課題や研究方法について、患者と一般市民がより多くの貢献を果たしています¹。全世界で、研究過程において患者がパートナーとして協力することへの支持が高まっています。また、患者と一般市民の参加を願う専門家に向けた有用な指針も存在しています^{2,3,4}。

患者は研究の議論を深め、見識を提供するための経験を持っています。患者自身の体験に基づく知識は、病気に対する人々の反応や、それがどのように治療の選択に影響するかについて、貴重なヒントを提供してくれます。アンケート調査⁵、研究報告の系統的レビュー¹、個々の試験の報告書⁶そして影響力の調査⁷からの蓄積されたエビデンスは、患者と一般市民の参加が治療の試験の改善に貢献していることを示しています。

患者の選択：ダビデとゴリアテ

「研究のテーマが、苦悩を抱えた様々な患者にとって最も必要なことだと見抜く力は一体誰にあるのだろうか。なぜ患者に最も関係の深い質問がされないのか？誰が研究課題を決めているのか？誰がやるべきなのか？誰が優先順位をつけるのか？自分に最も関係する健康問題を見極めて、痛みの緩和状況、ケア、生活の質や量について報告できるのは患者自身である。製品を市場に出し、利益を得るためにエビデンスを必要とする製薬会社と、好奇心にかられ、研究費の確保、専門家からの賞賛、そして出世を欲する研究者をゴリアテとするならば、患者は、ゴリアテに対して投石器で石を投じるダビデである。研究が患者のためという動機が中心になってはじめて、利益、科学的探究、やり取りされる金銭や論文が受け入れられるのである。患者と組織は、製薬会社や研究者から独立し、質の高い研究を求めて投石器を用意し、注意深く石を選び、虎視眈々と征服を狙っている。」

Refractor. Patients' choice: David and Goliath. Lancet 2001;358:768.

多くの新規構想の中で、治療について最も有用なエビデンスを系統的にレビューする国際的ネットワークのコクラン共同計画 (www.cochrane.org) は、1993年の設立当初から患者からの情報を採用していました。2004年に設立された James Lind Alliance

(www.lindalliance.org) は、患者、看護師と臨床医を集め、最も重要だと合意した治療の効果に関して、回答の出ていない質問を特定し、優先順位をつけています。治療の不確かさについて情報を提供することで、医療研究への資金提供者が、患者と臨床医にとって最重要事項を知るのに役立っています⁸。

鍵となるパートナーシップ

「NHS（英国国民保健サービス）が実施する人に焦点を当てた研究は、単純に患者と市民の参加なしでは実施できない。

研究がどんなに複雑であろうと、どんな優秀な研究者が関わっていようと、患者と市民はいつも優れた、貴重な見識を提供してくれる。研究を設計、実現、評価するには、彼らの意見によって試験はいつも、さらに効果的で信頼でき、さらにコスト効率の良いものになる。」

Professor Dame Sally Davies. Foreword to Staley K. Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Available from: www.invo.org.uk.

2008年の初め、欧州委員会は、臨床試験における患者団体の役割を推進するプロジェクトに資金援助しました。目的は欧州諸国内でのワークショップ、報告書そしてその他の交流を通して経験を蓄積することです⁹。他の国においても、研究活動に市民の意見も積極的に取り入れることが一般的です。

市民の役割はさまざまな形で継続的に進化¹⁰し、患者と市民が医療従事者とともに取り組めるようになっており、そのための新たな方法が開発されつつあります（以下「患者と研究者との間に橋を架けること」、および第13章「2.研究の設計および実施を適切に行う」を参照）¹¹。これは研究活動のすべての領域にまたがり起きています。

- 取り上げる質問の定型化
- どのアウトカムが重要かという選択も含めたプロジェクトの設計
- プロジェクト管理
- 患者情報冊子の作成
- 結果の分析と解釈
- 試験結果および治療の選択肢についての情報の普及と実行

患者の研究参加

患者の研究参加は、どのように実施されているのでしょうか。例として、第3章で、かつて乳がんの女性が受けていた過剰治療について、新たなタイプの臨床研究者と患者の両方が異論を唱え、変化に導いたことを示しました。臨床医と患者は、厳格な科学的スタンダードと女性の要求の両方を満たす研究エビデンスを確保するために協働しました。女性が乳房の根治的乳房手術に異を唱えた時、彼女たちはがんの根絶以外にも、考えるべきことがあると示したのです。病気への効果的な対処方法を特定するための試験の際に、意見を述べる機会を要求しました。

共同で研究を担う形で患者や市民が参加を望めば、いくつかの方法があります。例えば、個人、または健康・病気の支援団体の一員として参加するのもよいでしょう。また意見収集のためのフォーカスグループ（定性調査）活動に参加してもよいでしょう。参加方法を問わず、彼らが研究の方法について知識を深めることは有用です。自信を持って効果的に医療従事者との協力に貢献できるようになるからです。そのためには、質の高い情報と彼らの役割に関連したトレーニングが必要となるでしょう。情報提供の方法が、特に統計の観点から、なぜ正しい理解のために重要なのかは第12章で説明します。もし私たちが患者の視点からの洞察と意見を受け入れ、協働する文化を発展させることができれば、そこにはまた患者と一般市民が、目立たなくとも、研究の取り組みに貢献できる多くの方法があります。

今日、アクティブに研究にかかわる患者たちは、現状維持に対して意見や異議を述べることにためらわないで、そのために正確な情報が必要だと認識した初期の「パイオニア患者」の行動を感謝するかもしれません。例えば1970年代初期の米国では、Rose Kushner氏が率いる乳がん患者の小さなグループが、効果的な活動ができるよう、自己教育を始めました。そして、他の人たちの教育にも着手しました。乳がん患者で、フリーランス記者だったKushner氏は、1970年代初期に昔からの権威主義的な医師と患者との関係、および乳房や胸筋を広範に切除する根治的切除手術の必要性に異議を唱えました¹²。

医療者ではない一般人がエイズに対する再考に導いた例

「エイズの領域では、多方面で信頼を得るためのせめぎ合いがあった。実際、普通では考えられないほど広範囲に渡った。そして、一般人が介在して科学的主張の宣言と評価を行ったことでエイズの知識が形づくられていった。同時にこのことで誰が『一般人』で、誰が『専門家』かという理解にも疑問を投げかけた。特定の知識を持つ者による主張と、患者代弁者のどちらが信頼できるのかが常に問題となった。より深いレベルで考えると、まさに信頼性をどのように評価するのかという問題である。誰がどのようにして科学的主張に判断を下すのか。（この研究が示すように）科学上の議論は、同時に科学そのものがどのような過程で誰によって行われるべきものかの議論でもある。」

Epstein S. Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge.
London: University of California Press, 1996.

彼女は根治的切除手術の効果に関するエビデンスを細かくレビューする本を書きました。世間からも認められ影響力を持った彼女は、10年後に、米国国立がん研究所（NCI）で新たな研究に対する提案をレビューするようになりました¹³。同様に、英国でも、女性たちが情報に不足して立ち上がりました。例えば、1970年代に Betty Westgate 氏が Mastectomy Assosiation（乳房切除術協会）を立ち上げ、1980年代には Vicky Clement-Jones 氏が BACUP（現マクシミリアンがんサポート団体の一部）を設立しました。

1980年代後半における米国の HIV/AIDS 患者は、病気について深い知識を持っていました。自分達の利益を守るため当局に対して政治的運動を起こし、患者が研究の設計に参加する道を開きました。患者の参加により、最終的には、研究で提供される治療の選択への患者のかかわり、また試験参加を促す柔軟性ある研究の設計をもたらしました。これに続き、1990年代初期に英国のあるエイズ患者グループは、ロンドンのチェルシー&ウェストミンスター病院において研究に参加し、研究設計の構築に貢献しました¹⁴。

こうしたエイズ活動家は、研究者に襟を正させました。患者活動家組織が起こした大混乱と見る研究者がいましたが、実際には、研究者による不確定な解釈に対する正当な挑戦でした。それまでの研究者のアプローチは、患者が望む成果を無視していました。一方で患者たちは、新しい薬の効果が厳密に評価される前に、「有望な」エイズ新薬の発売を要求したり、新薬の効果について早まった判断をしたりする危険性を正しく理解するようになりました。研究者たちは、このような形での新薬の「人道的な早期の供給」は、単に現在と将来に患者の苦悩を長引かせるだけと主張したかもしれません。しかしながら患者たちは、じっくりとした管理下での治療の評価、協働による研究設計、さらに患者と研究者双方のニーズを考慮することが最終的に両者の理解を早めると反論しました¹⁵。

1990年代に行われた1件のエイズに関する試験が、研究における患者の参加の重要性を示す鮮明な事例となりました。これはエイズ治療薬として、ジドブジンが導入された時でした。病気の進行期の患者には、しっかりした有効性のエビデンスがありました。次にく

る疑問は、感染の早期にジドブジンを使用することで、病気の進行を遅らせ生存をさらに改善するかどうかでした。この可能性を試すための試験が、米国と欧州の両方で始められました。米国の試験は、可能性はあるが有効性は不明確と判明した時に、早期に中止されました。米国での試験結果にもかかわらず、多数の参加者を得た欧州の試験は、患者代表者との同意のもと、最終結果が出るまで継続されました。結論は大きく異なったものでした。感染早期に用いられたジドブジンは何の利益も示しませんでした。試験で示された明確な影響は、望まれない副作用だけでした¹⁶。

患者が治療法の公正な検証を危うくする例

研究に患者が参加することは、治療法の公正な検証の促進にいつも役立つというわけではありません。研究者に対して 2001 年に実施された調査で、患者が臨床試験に参加したことに起因する非常に前向きな経験が明らかになりましたが、同時に深刻な問題があることも見出しました。ほとんどは、こうした形の共同研究への経験不足による結果でした。第一に、研究の開始にしばしば大きな遅れがありました。また利害の対立や、患者の「代表者」が試験運営会議に自分たちの利益だけを主張してはいけないことの必要性をまだ認識していないなどの懸念がありました⁵。

これらの問題の多くは、研究がどのように行われ、資金が提供されるかについて患者の知識の欠如に起因すると思われました。治療が絶望的な状況の時は、適正に評価されておらず、利益よりむしろ害をもたらすかもしれない治療を、死を目前にした患者のためであっても使えるようにしたいという必死の努力を引き起こします。私たちは、患者と患者支援者がエイズの「有望な」新薬の「人道的使用」を働きかけることはマイナスであると述べました。それは、患者にとって重要な結果を導く治療を見つけることを遅らせたのです。最近では、個人と患者団体の双方による誤った情報による逆効果の活動が、多発性硬化症と乳がんに対する薬の処方に影響を与えました。

1990 年代の中ごろ、利益を示すわずかなエビデンスに基づき、緩再発・寛解型の多発性硬化症を持った患者への治療用にインターフェロンが導入されました。すぐに、あらゆる病状の多発性硬化症の患者たちもこの高価な薬をらせるよう強く要求しました。そして英国国民保健サービス当局も、資金を出すことに同意しました。こうしてインターフェロンは、多発性硬化症の標準治療になりました。この結果、私たちは多発性硬化症に対し、どのようにインターフェロンを与えるのが適切かを解明しないままです。これまで一件の研究も実施されず、今となっては時計を戻すこともできません。しかしながら、時間の経過とともに明確になったことが 1 つあります。インターフェロンはインフルエンザのような症状を伴う、不快な副作用を持つということです。

私たちが第 1 章 p9~12 で説明したように、ハーセプチン（トラスツズマブ）はすべての乳がんの女性に対し奇跡を起こす薬ではありません。まずその効果は、腫瘍の特定の遺伝子構造に左右されます。この遺伝子は乳がん患者の 5 人のうち、たった 1 人に存在するので

す。それに加えて、ハーセプチンには心臓に重大な副作用を発現させる可能性があります。患者の支援運動とメディアの熱狂があいまって、政治家も世論の流れる方向に動きました。ハーセプチンは、既存のエビデンスが乏しく、また有益性と有害性のバランスに関係するさらなるエビデンスが出ていないと認識されている状況にも関わらず、正式に承認されたのです。

おねだりと新薬

「新薬は本来不完全な商品である。安全性と効果、コストの影響に関する情報のすべてが明らかになっているわけではない。

『新しい』ものに対して熱狂的に支持する悪癖は新聞に限られたことではなく、ほかのメディアや医療および科学の世界でも多いことを知っておくべきである。

『おねだり』は通常、子どもを対象とした広告に向けられた概念である。ここで問うべき問題は、私たちが目にしてるのは、患者の『おねだり』を期待した消費者に直接訴える広告だろうか。こうした広告で患者、慈善団体、そしてもちろん医師の意識を新薬に向け、その薬を販売せよと要求するようしむけているのか。もしこれが事実なら、私たちはこういったマーケティングを誰が操作しているのか、これが実際に医師と消費者の行動にどの程度影響しているのか、そしてそれが既存の診療規定で認可されているのかどうか知る必要がある。」

Wilson PM, Booth AM, Eastwood A et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. Journal of the Royal Society of Medicine 2008;101:125-32

患者の組織：独立した意見を出しているのか否か

あまり知られていないもう1つの利益相反は、患者組織と製薬業界との関係にあります。ほとんどの患者組織は資金力が無く、ボランティアに頼り、自前の財源がほとんどありません。製薬会社からの助成金や共同プロジェクトは、こうした団体の成長を助け、より影響力のある存在となることができます。しかし、同時に研究テーマなどに関して患者団体の意図を偽ったり、歪曲したりすることになる場合もあります。

健康管理の向上のための市民関与

「支援団体、治療薬を販売する者、そしてそれを処方する者の利益は、合わさると影響力が強くなる。これは、たいていの場合、常に政策立案者を 1 つの方向に推し進める。もっと試験を、もっと多くの治療を、もっと多くの入院設備を、もっと多くの薬剤を…。

10 年以上この分野で報告している者として、私は討論でしばしば抜けているのは真に公益を代表する声だと感じている。スポンサーのついた支援団体は新たな治療や技術を歓迎するのは早い、その限定された効果、過剰なコストあるいは明確な危険性を公に批判するのは遅れる。そして多くのジャーナリストと同様に、政治家たちもまた、病気の定義を拡げ、最も高価な解決策を促す広告キャンペーンに信用を与えている上級医療専門家や熱心な支援団体の言いなりになってしまう傾向がある。

医療界に、科学的エビデンスは利用も誤用もされると熟知した新たな市民運動家があらわれれば、どこに優先して費用をかけるかについて、より良い議論を生み出してくれるかもしれない。そうした市民団体はメディアにおける誤解を招く広告を定期的に暴露することができ、市民と政策立案者に対しより幅広い医療戦略に関するリスク、利益、費用についてのより現実的で高度な評価を提供できるだろう。」

Moynihan R. Power to the people. BMJ 2011;342:d2002.

この問題の大きさを計ることは困難ですが、欧州医薬品局と協働する患者および消費者団体への企業資金援助調査で、興味深い結果が得られました。この欧州医薬品局は、全欧州で新薬の評価とモニタリングを調整しており、規制業務に関して積極的に患者と消費者団体を参加させています。しかしながら、2006 年から 2008 年の間に、そうした患者、消費者による 23 団体を調査したところ、15 団体が一部または大部分の資金を医薬品製造業または製薬業界団体から受けていることが示されました。さらに、団体が受け取った金額、および出資元を正確に欧州医薬品局に答えられたのは、半数以下だったのです¹⁷。

あるケースでは、製品についてロビー活動をする目的で製薬会社が患者団体を設立していました。例えば、インターフェロンを製造するある会社は、英国国民保健サービス当局に多発性硬化症（上記参照）にインターフェロンを提供させる意図で、新たな患者団体「Action for Access（アクセスのための行動）」をつくりました^{18, 19}。本当の問題は、インターフェロンが有益かどうかということのはずなのに、患者団体のメッセージは、インターフェロンは有効だが高価すぎるということだけでした。

患者と研究者との間に橋を架ける

これまで、治療の検証に患者が参加するようになった結果から生じる問題や、患者が無意識に公正な検証を危うくする事例について注意を喚起してきました。善意から行えば、不利益よりも利益が大きくなるという保証はありません。それでも研究者と患者が協働し、研究の調査の関連性とデザインを改善する利点の明確な事例があります。その結果、多くの研究者が、一緒に研究ができる患者を探しています。

協働による準備作業の価値の一例では、研究者らは緊急時に行う治療の検証に伴う難しい問題を、患者や患者予備軍の人々と検討しました。急性脳卒中の治療では、脳卒中が起きた後できるだけ早く治療を開始する必要があります。どのように進めたらよいか悩んだ研究者らは、患者と介護者に助けを求めました。研究者らは、患者団体と医療従事者による調査委員会をつくり、高齢者たちを含むフォーカスグループによる調査を行いました。その結果、試験計画は明確になり、試験情報の説明書の草案づくりや改訂を患者が助けました²⁰。

この徹底した予備調査により作られたランダム化比較試験の計画は、研究倫理委員会により速やかに承認されました。フォーカスグループの参加者たちは、意識の混濁が残る、意識はあっても意思伝達ができなくなる急性の病気になった人から、インフォームドコンセント（医療行為への同意）を得ようとするものの倫理的ジレンマを認識していました。彼らは、すべての関係者が受け入れられる試験設計に導く解決策と、試験に関する説明書について大きな改善を提案することができました。

患者が患う病気について慎重に扱うべき側面を正式に調査し、また試験の実施方法を改善するために、社会学者が試験チームに加わる例も増えつつあります。限局性前立腺がん男性に対する臨床試験では、研究者らは3つの全く異なる治療（外科手術、放射線治療または「注意深い待機」）を比較したいと考えました。しかしこれは試験をする臨床医にとっても、参加するかどうか決める患者にとっても困難をもたらしました。臨床医は「注意深い待機」という選択肢を説明することを非常に嫌い、最後に残しました。また説明する場合も試験参加を考えている男性患者から拒否されるのではないかという誤った考えをもち、遠慮がちに説明していました。この問題について検討し、試験が本当に実現可能かどうかを判断するため、社会学者に助けを求めました。

社会学者の結論は意外なものでした²¹。「注意深い待機」ではなく、「モニタリング」と表現し、患者に試験参加を勧める説明の際に後回しにせず、患者が理解できるよう注意深く説明すれば、「注意深い待機」を3つ目の治療選択肢に含めた臨床試験は容認できるということが示されました。

医者と患者との溝に橋をかけるこの研究は、両者にとって困った問題があったのですが、それは治療選択肢の説明の仕方を改善することで、たやすく解決することができました。ある結果では、試験参加を勧められて参加を決めた男性の割合は、時間の経過とともに増

え、10人中4人から、10人中7人まで増加しました。参加患者をより早く集めたことで、限局性前立腺がんの男性に対するこれらすべての選択肢の効果が、こうした試験準備作業がされなかった場合よりも明らかに早く明白になりました。また、前立腺がんは罹患率の高い疾患であるため、今後、多くの男性が、以前よりも早期に恩恵を受けられるのです。

患者の参画が未来への明るい兆しとなる

患者と一般市民が治療の検証に参加する方法は沢山あります。これまでみてきたように、患者や市民こそが、理解のギャップや新たな方法を見つけることの必要性を特定できる中心的な人たちかもしれません。彼らのフィードバックを研究者がとりあげるかも知れません。ある段階で参加しても、別の段階では参加しない、あるいは不確定さを特定した段階から、周知や実施、さらにはプロジェクトの知見を系統的レビューの更新に反映させることができるかもしれません。また1つのプロジェクトでも異なる形で参画したり、彼ら自身がプロジェクトを始めることもあるでしょう。そこには固定的な明確な規則はありません。異なる戦略やアプローチの中で、その研究に対して適切かどうかで選ばれるのです。前述の限局的前立腺がんの試験が示す通り、その方法は常に、たとえプロジェクトの過程でも進化していきます。

患者と研究者が共同で取り組むことは、治療の不確実性を低減する上で大きな力を発揮し、すべての人に恩恵を与えます。個々の研究に適し、国の研究組織から認められ、支持を得たさまざまな方法で、こうした共同作業が可能になることが未来への明るい兆しとなります。

キーポイント

- 患者と研究者が一緒に取り組むことは、治療の不確実性を特定し、小さくする。
- 患者からの情報は、研究をより良く導くことができる。
- しかし患者によって、治療の公正な検証を不注意で危うくさせる場合もある。
- 患者団体と製薬業界の関係は、治療効果について偏った情報を生むこともある。
- 効果的な貢献のために、患者は研究についての総合的な知識と偏らない情報への迅速なアクセスが必要である。
- 研究に協働的に参画する「正しい方法」は1つではない。
- 患者の参画は、特定の研究目的に充てられるべきである。
- 患者参画の方法は継続的に発展している。