

## 第13章 正しい理由に基づく研究：より良い未来のための青写真

---

医学研究は、間違いなく生活の質（QOL）の向上と寿命の延長に貢献してきました。しかし、本書では、臨床研究に対する今の商業的および学術的な牽引力は、患者の最も求めるものを特定し十分にそれに応えているとは言えない、ということ述べてきました。

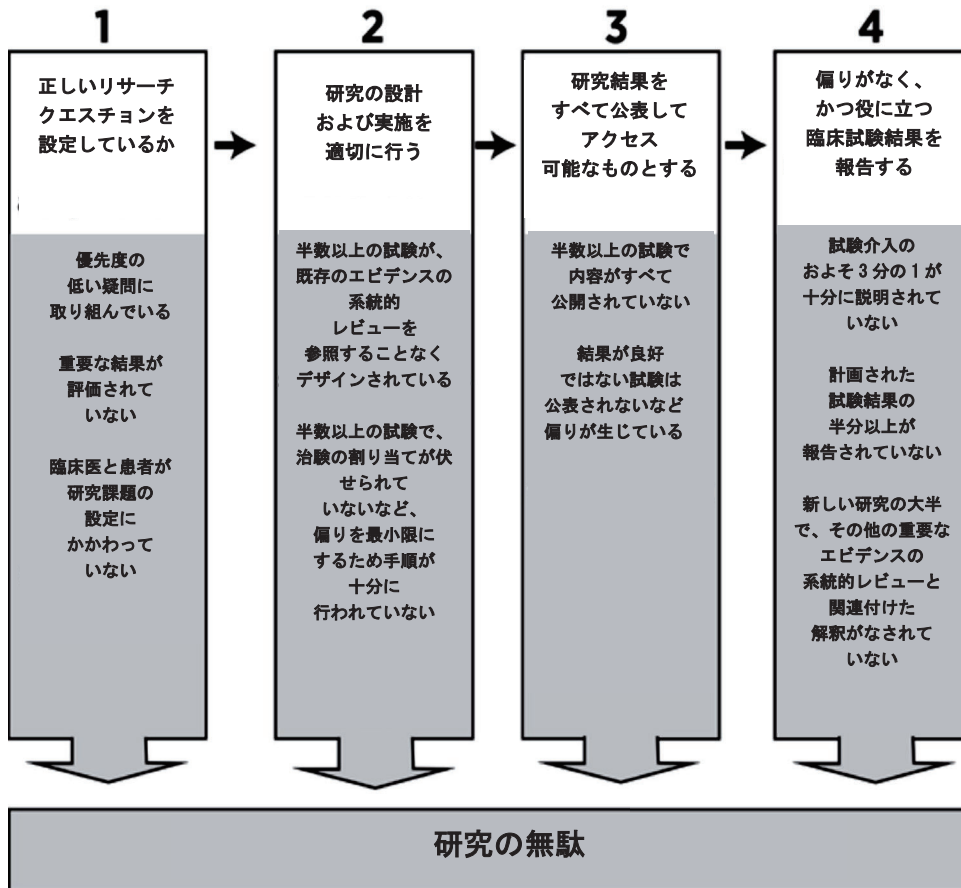
世界中で毎年1,000億ドルを超える膨大な金額が、医学研究の資金に費やされています<sup>1</sup>。しかし、この資金の大部分は、患者に関連するエビデンスを早急に示す可能性の高い試験ではなく、実験室や動物実験に使われています。

治療効果について何を調べるか決めるときでさえも、患者の優先事項は全くと言っていいほど考慮されません。製薬会社の資金力は研究内容の選択に大きな影響力をもっています。なぜなら製薬会社は、臨床研究に参加する患者に対し巨額の費用を負担できるので、大学病院も、研究者が所属する機関も、患者ではなく製薬業界が関心ある研究テーマの臨床試験を行うからです。

残念ながら、医学研究に費やされた資金の多くは、間違ったりサーチクエスチョン（研究疑問）であったり、不必要あるいは設計に不備がある試験、研究結果のすべてを公表あるいは利用可能にしない、バイアスがある、あるいは役に立たない研究報告書を作成することに浪費されています。これは、研究者、研究資金提供者、臨床医、納税者そしてとりわけ患者と、すべての人に関係します。より良い未来のための青写真を描く前に、研究をより良いものにするための重要な事項を簡潔にまとめてみます。

1. 正しいサーチクエスチョン（研究疑問）を設定する
2. 研究の設計および実施を適切に行うこと
3. 研究結果をすべて公表してアクセス可能なものとする
4. 偏りがなく、かつ役に立つ研究結果を作成する

## 研究の4つの過程における無駄



臨床研究費用が無駄遣いされる一連の過程<sup>1</sup>

### 1. 正しいリサーチクエスチョン（研究疑問）を設定する

時に医師は、選択肢となる治療法が適切に研究されていないために、どれが患者にとって最善の治療法かわからないことがあります。患者のケアに大きく影響する可能性のあるものでも、製薬業界や研究機関にとって関心度が低いと、重要な疑問も答えが出されないままになります。こうした状況を放置することは、計り知れない規模の損害につながりかねません。一例をあげてみましょう。身体的外傷による脳損傷のある患者にステロイド治療薬を投与することが生存可能性を左右するかどうかという疑問です。何十年もステロイド薬が治療に使われていましたが、綿密に設計された研究により、ステロイドが何千人という脳損傷を受けた患者を死に至らしめていた可能性があるとして示されました<sup>2</sup>。当初、この研究を進めることについて、製薬業界および大学の研究者たちは強く反対していました。なぜでしょうか？それは、彼らが患者にどれだけ重要な疑問だった高価な新薬（いわゆる

神経保護剤)の効能について、患者に与える影響に関する臨床試験を実施していたため、試験に参加する患者確保で競争するのを嫌がったからです。

答えの出ていない疑問に対する研究を進めるもう1つの理由は、医療に費やす貴重な資源が無駄に使われないことを確実にするためです。やけどやその他の重症患者の蘇生に使うため、ヒト血清由来のアルブミン点滴薬が1940年代に導入された際、理論上は死亡率を低下させると言われていました。驚くことに、この理論は1990年代まで公正に検証されていませんでした。この時点での関連する複数のランダム化試験の系統的レビューから、ヒト血清由来のアルブミン点滴薬が生理的食塩水と比較して、死亡率を下げるというエビデンスは見つかりませんでした。むしろこの系統的レビューで明らかになったのは、アルブミンが死亡リスクに影響を及ぼすとしたら、死亡率を上昇させるということでした<sup>3</sup>。この論文における発見で、オーストラリアとニュージーランドの医師が、初めてアルブミンと蘇生で代替的に使う生理的食塩水を公正に比較する大規模な共同研究を行いました<sup>4</sup>。本来なら半世紀前には行われるべきだったこの臨床研究も、アルブミンが塩水に比べて効果があるというエビデンスを導き出せずに終わっています。アルブミンは塩水の約20倍も高価だったため、それ以前の50年間あまり、世界中で多額の医療費が無駄に使われたに違いありません。

## 2. 研究の設計および実施を適切に行う

臨床試験結果の多くが精度の低いものであることを示す論説が数多く出た影響を受け、臨床試験の論文の品質基準が引き上げられ適用されるようになりました。この基準では、どれだけ多くの患者が臨床試験への協力を要請され、どれだけ多くの患者がそれを断ったか明確にすることを求めます。また試験結果は、開始時に割り付けられた治療群で示されます。しかしまだまだ多くの課題が残されています。その課題とは、(a)臨床試験のテーマ(研究すべき疑問)の選び方、(b)検証対象とした治療の結果が、患者が重視する結果と一致するようにテーマが決められているかどうか、(c)患者が情報を入手できるかなどです。

(第11章および第12章を参照)

計画された臨床試験が実施可能で、受け入れられるものかどうかを確かめるには、患者集団を含めた予備調査を行うことが効果的かもしれません。この予備調査は臨床試験の設計計画の欠陥を浮き彫りにする、もしくは、より関連性のあるアウトカムを定義するよう手助けする、さらにはその臨床試験の構想そのものに必要性がないことまでも示唆するかもしれません<sup>5,6</sup>。

これによって時間、費用、そして心労を軽減することができます。例えば第11章 p114で解説した前立腺がん患者の臨床試験は、患者に対して医療従事者が試験の目的および治療の選択肢を説明する上で、慎重に検討して言葉の表現を変更した結果、試験設計が改善した一例です。患者の視点からの検討が、納得のいく試験につながったのです。すなわち、

臨床試験への参加対象となる男性がもつ懸念や必要とする情報を特定することにより、こうしたことを踏まえて試験参加の候補者に情報提供したことが功を奏しました<sup>7</sup>。

### 3. 研究結果をすべて公表してアクセス可能なものとする

試験結果を選択して公表することは、深刻な情報の偏りにつながりかねません。臨床試験のうち「失敗」と呼ばれるものは、協賛企業や研究者の期待にそぐわない結果に終わったために、その調査結果は闇に葬られるのです。公表された文献がない限り、このような臨床試験は跡形もなく消し去られてしまいます<sup>8</sup>。さらに言えば、公表されている臨床試験結果の中身も選別されたものである可能性があります。すなわち、検証対象の治療についてそれほど「成功」とは言えない結果は排除されているのです<sup>9</sup>。治療の効果について、このような偏った臨床試験結果の情報のせいで、苦しんだ患者、死に至った患者がいることを忘れてはなりません。この慣例は非科学的であると同時に極めて非倫理的です。

### 4. 偏りがなく、かつ役に立つ臨床研究報告をする

臨床試験結果が公表される場合でも、しばしば重要な要素が抜け落ちていて、読者が結果を判断できなかつたり、適用できなかつたりします。2000年12月に、信頼ある学術誌に掲載された519件のランダム化試験の結果に関する論文についてレビューしたところ、82%は割り付けの秘匿方法が説明されておらず、52%は観察者のバイアスを低減する対策についての詳細な情報を与えていませんでした。この2点はまさに第6章で触れた、有効な試験結果には欠かせない要素です<sup>10</sup>。詳細な情報を欠いた質の低い試験報告問題点は、試験で使われる治療方法の説明についても同様に言えることです。例えば過敏性腸症候群患者の試験では、患者に具体的な説明冊子を提供したことが（冊子を提供しない場合と比べ）役立ちました。冊子から説明情報が抜け落ちていた、あるいは説明冊子を入手する方法が抜けていた場合、他の患者や医師にはその「治療」を利用することができなくなっていました。これは主要学術誌に掲載された臨床試験分析評において示された、臨床試験結果の1/3では必要不可欠な情報が欠落しているという問題のほんの一例にすぎません<sup>11</sup>。

最後に、公表されている臨床試験結果の多くは、それに先立つ類似する臨床試験結果の公表結果と関連させた形をとっていません。第8章で説明した通り、この重要な工程を経ないと、その臨床試験結果が本当に意味することを理解できなくなってしまう。あらゆるランダム化試験の結果に対して4年ごとに検証した結果が、1997年から2009年にかけての12年間に、5つの主要学会誌に掲載されましたが、このなかで上記問題の大きさがはっきりと示されています。全体を通して、94件中25件（27%）の臨床試験結果しか、それと類似する臨床試験の系統的レビューを参照していませんでした。新たな結果を反映したレビューの更新が含まれ、既存のエビデンスに新たな結果がどのような違いをもたらすのかを記していたものは94件中わずか3件のみでした。悲しいことに、今でもこの臨床試験結

果の報告に関する水準が改善されたというエビデンスはありません<sup>12</sup>。この不備により、医療従事者がたまたま目にした学術誌によって、異なった治療方法を使うことになりかねません。

## より良い未来に向けた青写真

臨床試験は適切な目的のために実施され、その結果を適切に公表することができるものです。個別にみれば、下記の提案は目新しいものではありません。この全部について、患者と医療従事者と共同して取り組むなら、私たちの8つの行動指針は治療の試験と利用について、より良い未来の青写真となるはずです。

### 1. 治療効果の主張の信ぴょう性を判断するために幅広い知識を身につけること

変化への条件は、バイアスや偶然のいたずらが、治療効果のエビデンスを大きく左右するというのを、一般市民が十分に認識することです。現在、バイアスを認識し、最小限にするという、科学的検証における最も重要な特徴は「一般常識」としては認識されていません。私たちはこうした理解を高めるために、より決意を持って努力を重ねる必要があります、これらの考え方を初等学校教育から繰り返し教えるべきです。

### 2. 治療効果のエビデンスに関する系統的レビューを準備、維持、普及させる能力を向上させること

治療効果に関する疑問は、多くの場合、すでに存在するエビデンスに対する系統的レビューを実施し、その系統的レビューを常に最新のものに更新し続け、専門家および患者にその情報を効果的に広めることによって簡単に証明できてしまいます。とはいえ、系統的レビューの中で既存のエビデンスからの情報が簡単に入手できるようになるのはまだまだ先のことです。治療効果について信頼性の高い情報を構築し、入手しやすい環境をつくるために、系統的レビューの整備に取り組むことが、医療システムの命題の1つと言えるでしょう。

### 3. 治療効果に不確かな点がある場合には、誠実にそのことを認める勇気をもつこと

不確実性を認めることは医療専門家にとってしばしば難しいことであり、ときに患者に嫌がられることです。結果、患者は場合によっては偽りの安心感を与えられ、エビデンスに存在する不確実性を知らされないのです。もし医療従事者と患者がともに治療効果に関するエビデンスの検証に効果的に取り組むとすれば、両者ともに十分に検証・評価されていない治療は深刻な害を及ぼす可能性を認識し、信頼できるエビデンスの構築に必要な試



験方法について知る必要があるでしょう。私たちはこのことを広く一般に認識させるための最善の方法を模索する必要があります。

#### **4. 患者と臨床医にとって重要な臨床研究を明確にして優先順位をつけること**

研究資金提供者と研究機関が取り組んでいるのは、患者にとって近い将来役に立つものとは言いがたい基礎研究や、産業界に利益を生み出す研究ばかりです。お金にならないけれども患者にとって重要な研究は、たとえ公的に研究活動を支援されている場合でも資金集めに努力しなければならないのです。患者と医療従事者が関心を向ける治療効果に関する研究にこそ力を入れるように取り計らうべきであり、研究資金提供者においては治療効果の確実性をあげるための臨床研究こそ優先すべきです。

#### **5. 治療行為の合意に関するダブルスタンダードと向き合うこと**

治療効果の不確実性を認める勇気があり、きちんとした治療比較の中でそれに言及する医療従事者は、そうでない人よりも、患者対応でより厳しい規則を課されることがあります。この曲がったダブルスタンダードは非論理的であり弁護の余地がありません。治療効果に確実性がない場合、ランダム化試験あるいは偏りがなく精度の高い他の研究に参加することを標準とすべきです。臨床研究の被験者となることは必ずしも危険な行為ではないことを保証すべきであり、そうした「標準」的医療行為は常に効果的であり安全であることを示唆する必要があります。

#### **6. 研究組織の非効率を克服すること**

驚いたことに、研究者が新たに臨床研究を行う際に、支援を募り、倫理審査を受けるにあたって、何が既存の知識か系統的に調査することを義務付けられていません。結果、設計に問題があり、端的に言って必要性の低い臨床研究が大量に続けられるという倫理的にも科学的にも許されない状況になっています。私たちは、研究資金提供者および臨床研究の倫理委員に対して、既存のエビデンスに関連する系統的レビューを参照していないような研究者に新たな試験を開始させないよう圧力をかけるべきです。新たな臨床研究の論文は、まずその研究を追加する必要性を説く系統的レビューに言及するところから始め、新たな研究結果が現存するエビデンスの完全性に与えた影響で締めくくべきです。

#### **7. 偏りのある論文を公表するという慣例を禁止すること**

偏りのある論文の発表を根絶するため、臨床研究の初めと終わりに対策をとる必要があります。試験開始時には登録記録をとり、試験研究計画も調べられるよう閲覧可能にすべきです。試験終了時には、すべての試験結果を公表し、今後の調査や分析に使えるよう元のデータも閲覧可能にすべきです。

## 8. 利益相反に関する情報の透明性を要求すること

研究計画、研究工程の管理、分析、研究内容の解説そして研究内容の実践の各段階において、時には患者の利益よりも、財政的その他の利益が優先しているという数多くのエビデンスが示されています。臨床研究を患者の利益により効率的に応えるものにする上で、このことは相互信頼を打ち壊しかねません。営利企業から患者の圧力団体に至るまで、臨床研究に関わるすべての利害関係者は、患者の利益に資すること以外に、得た利益について公表することが義務付けられるべきです。

### 今求められている行動

臨床研究における革命は、長い間先延ばしになっています。医療専門家と患者がともに行動すれば、私たちの提案はすぐに実行できるものです。読者であるあなたも、ぜひ変革を手伝ってください。今すぐに。

## 行動計画—あなたにもできること

あなたにとって大事な治療効果に関する疑問を明確にすること

不確実性を認識することを学ぶ。声をあげ、質問し、誠実な回答を求めること。

遠慮せずに、どのような治療法があるのか、特定の治療法を選んだ場合に何が起こり得るか、選ばなかった場合には何が起こり得るかを、遠慮せずに医師に尋ねること。

治療方法を検討する際には、[www.ohri.ca/DecisionAid](http://www.ohri.ca/DecisionAid) に掲載されている意思決定ガイドの情報を役立ててほしい。（追加資料「共同意思決定に関する詳細について」も参照）

NHS Choices ([www.nhs.uk](http://www.nhs.uk)) など信頼できるウェブサイトを利用すること。（第 12 章および本書追加資料を参照）

根拠なき主張やマスコミの「画期的治療」報道、マスコミの「数字」の報道のしかた、特に見出しに現れる大きな数字に対して、健全な猜疑心を持つこと。

自分または家族に対して、信条や教義に基づいているが、信頼できるエビデンスで実証されていない治療を提案された時には、異論を唱えること。

不必要に病気に「分類」され、過剰な検査を受けないよう気をつけること（第 2 章と第 4 章を参照）。疑われる「病気の分類」が自分にとって高リスクなのか、低リスクなのか見定めること。すぐに対処しない場合はどうなるか尋ねること。

以下の条件が満たされる場合に限り、臨床試験に参加すること。（1）研究計画が登録され、公に入手可能になっている、（2）研究計画では既存のエビデンスに対する系統的レビューを参照しており、試験をする正当性がある、（3）すべての研究結果を公表し、希望する試験参加者にも配布することを文書で保証されている。

あなたが重要と思う治療効果に関する疑問に十分な答えを得られていない事柄について、研究に取り組むよう医療専門家、研究者、研究支援者を促し協働すること。

偏りのある情報や、偶然により起こる影響についての教育の普及を促すこと。小学校から教育内容に取り入れるよう議員や関係者に働きかけること。