

第1章 臨床研究概論





本講義の内容

臨床研究は大きく4つにわけられる。

- **臨床試験**
 - － 治療開発の研究
- **予後因子研究**
 - － 予後に関係する因子を調べたり、予後の予測を目的とした研究
- **疫学研究**
 - － 病気の原因を調べる研究
- **妥当性研究**
 - － 検査や調査票の評価研究



本講義では、臨床研究の分類とそれぞれの具体例を紹介し、臨床研究に関する基本的な考え方を説明していきます。

なお、本講義を含め、ICR初級編では「臨床研究」と「医学研究」を同じ意味に使おうと思います。

臨床研究は、病気になってしまった人を治すために治療方法を開発したり、病気にならないようにするために予防方法を開発したりすることが目的です。

これらの研究はどれも重要であり、すべてが補完しあって国民の健康を守る基礎となります。

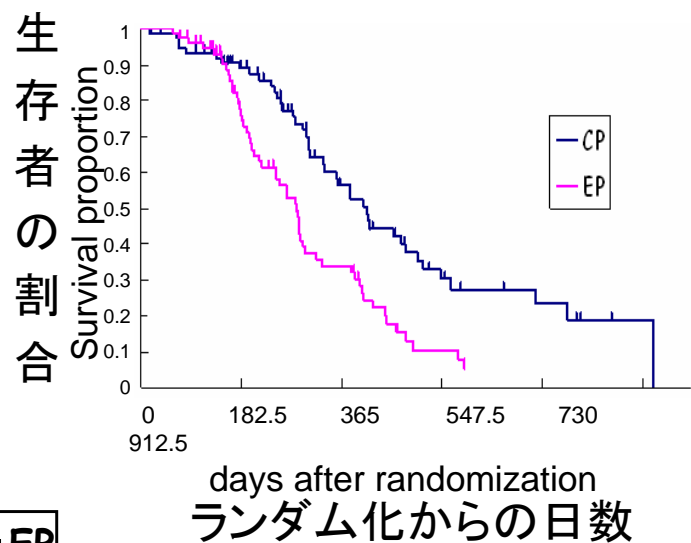
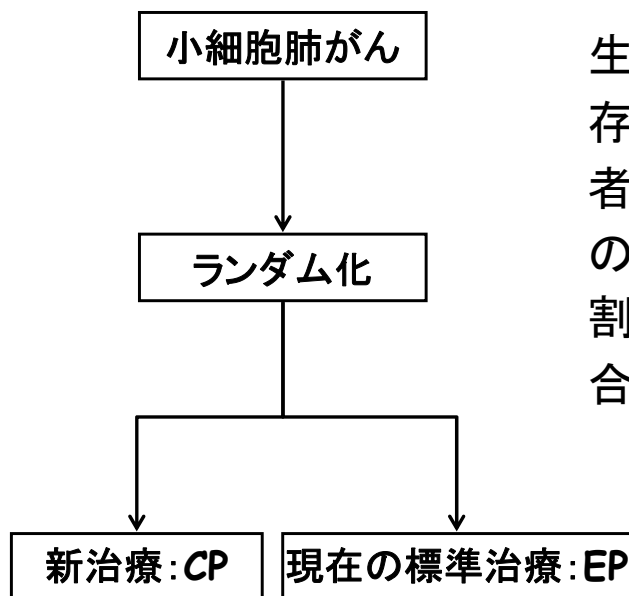
あなたはどの研究に携わっていますか。

どの研究に携わるにしても、究極の目的は1つです。臨床研究全体について理解し、本来の目的の中で自分たちの携わっている研究の役割が何であるかを理解することは、役に立つ正しい研究結果を創生していくために必要なことといえます。

臨床研究の分類にはいろいろな方法がありますが、本講義では4つのカテゴリに分けることにします。ここでは話を具体的にするために「がん」を例に出しますが、ほかの分野でも基本的な考え方は同じです。想像力を働かせて、自分の領域に当てはめて考えてみてください。

次より、4つの研究の具体例を順に紹介していきます。

治療法開発の研究:ランダム化臨床試験



Noda et al. NEJM (2002)



まず、治療法開発の研究を説明します。

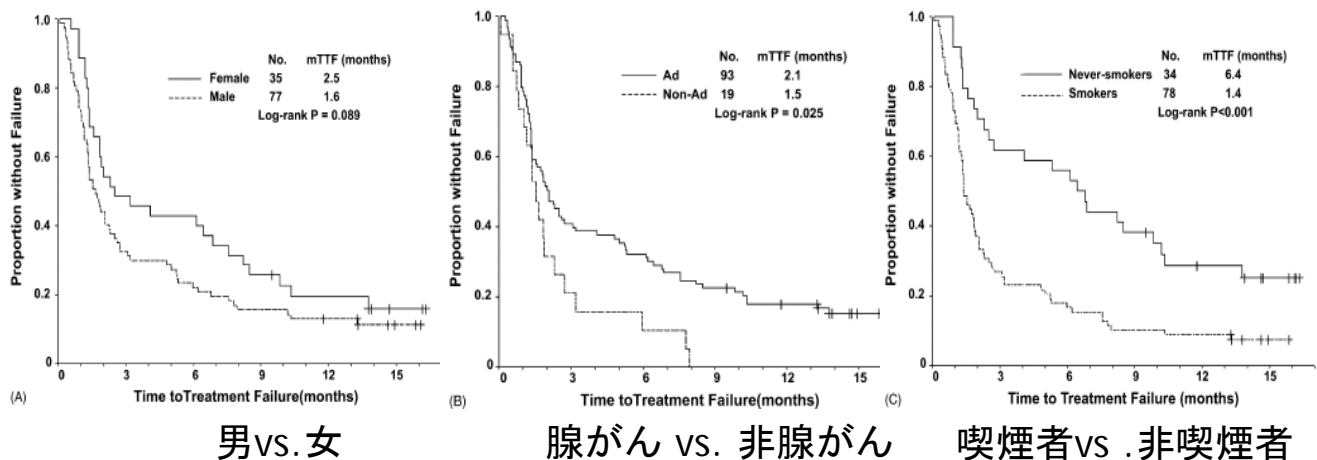
新しい治療が標準治療となるためには、現在の標準治療よりもよい成績を上げることが必要です。そのためには、ランダム化臨床試験を行うことが最もよい方法です。

ここで挙げた例は、JCOG9511という名前の臨床試験です。

進展型の小細胞肺がんに対して、標準治療であるエトポシドとシスプラチン(EP)という薬剤を組み合わせた治療と、CPT-11+シスプラチン(CP)という新しい薬剤を組み合わせた治療とを比較した研究です。肺がん患者さんをそれぞれの治療群にランダムに分け、その後追跡調査をしたところ、両群の生存期間に大きな差がみられました。

この方法で差がみられると、新しい治療がこれまでの標準治療に取って代わり、新しい標準治療となります。

予後因子研究の例



(縦軸は生存者の割合、横軸は治療開始からの時間を示す)

Takano et al. Lung Cancer 2004



次に予後因子研究の例を示します。

予後因子とは、その因子の有無(状態)によって、その後の病状の転帰(予後といいます)に影響を及ぼす要因のことをいいます。

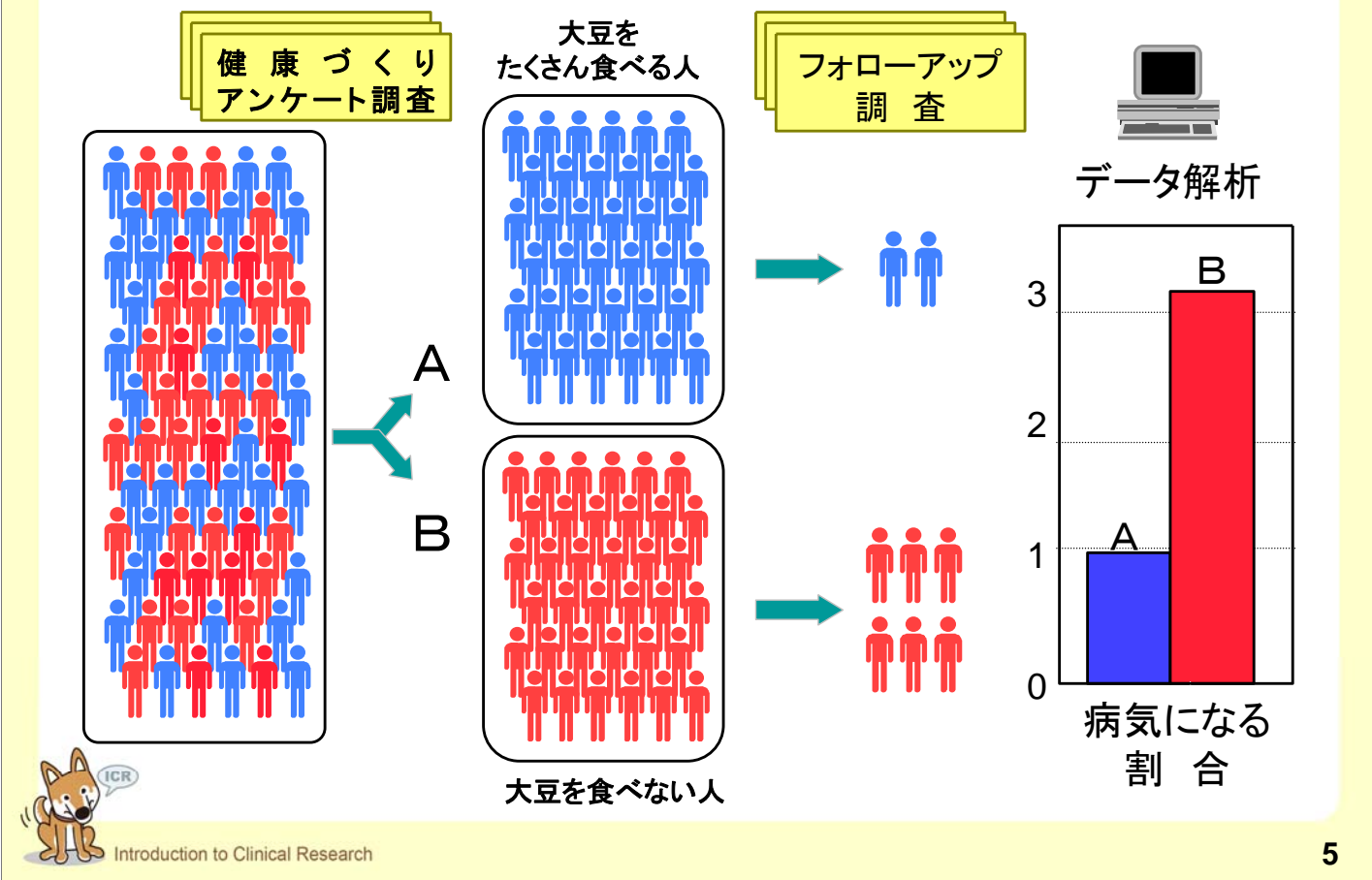
病状の転帰への関連は必ずしも因果的なものでなくても構いません。その因子の状態によって、その後の予後が予測できればいいわけです。

ここで挙げた例は、ゲフィチニブ治療後の生存期間が、男性と女性、腺がんとそうでないものというがんの種類、喫煙者と非喫煙者の違いによって、異なることを示しています。この場合、性別やがんの種類、喫煙の有無は必ずしもその後の予後に対し因果的に働いているかどうかは問題ではありません。

ある研究が、ある要因のその後の結果に対する因果関係を示すために行っているのか、単なる予測をするために行っているかを区別することはとても重要です。

治療法開発の研究や疫学研究は因果関係を示すために行っている研究であり、予後因子研究や妥当性研究は因果関係でなく、単なる関連を示すために行う研究だと理解してください。

疫学研究の例:コホート研究



5

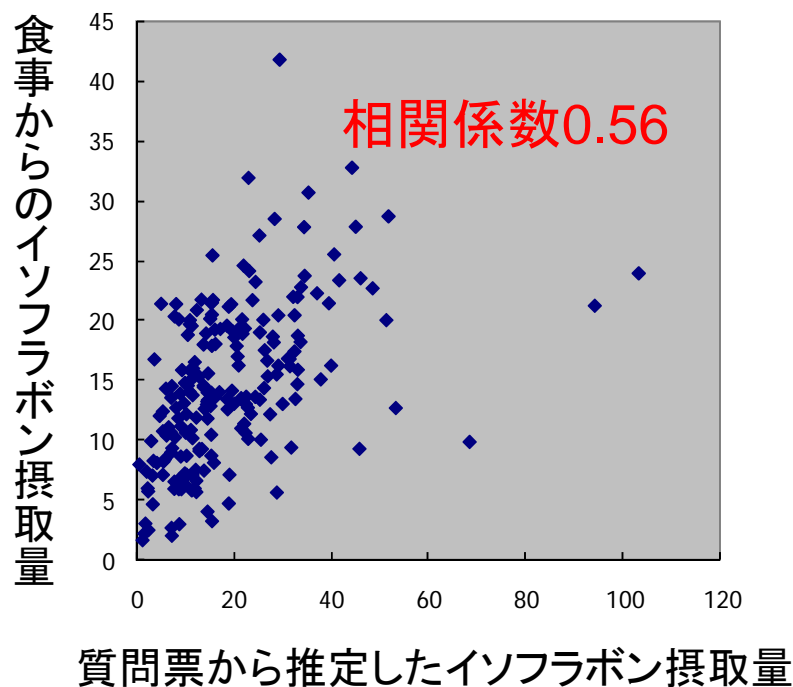
次に疫学研究の例を挙げます。疫学研究は病気の原因を調べる研究です。

ある集団に対し、どのような食事を摂っているかについてアンケート調査を行いました。その結果に基づいて、集団を大豆をたくさん食べている10,000人、あまり食べない10,000人の2群に分けたとします。その後数年間、その集団に対して追跡調査し、その期間内にがんになったかどうかを調べます。この20,000人の集団のことをコホートと呼びます。

10年間の追跡期間の間に、大豆をたくさん食べた人の群で乳がんになった人の割合と、あまり食べなかった人の群での乳がんになった人の割合を比べ、大豆をたくさん食べたほうで割合が低ければ、大豆摂取と乳がん罹患の間に関係があるのではないかと推論する方法が、コホート研究です。

ただし、この2つのグループ(群)の間には、野菜摂取や肥満、運動習慣など大豆以外にもいろいろな違いがあることが考えられます。例えば、運動習慣をもたない人が大豆をあまり食べなかったグループに多ければ、病気になった原因は大豆ではなく運動習慣にあるのかもしれない。そこで、大豆の影響をみたい場合には、それ以外のいろいろな違いを調整しながら関連を調べていくことになります。

妥当性研究の例：質問票による栄養素摂取量推定



Yamamoto et al. JN (2001)



Introduction to Clinical Research

6

次に、妥当性研究の例を示します。

先ほどの疫学研究の例では、アンケート(正確には質問票)の結果によって大豆をたくさん食べている人と食べていない人に分けました。質問票によって食事摂取量を正しく分けることができなければ何の差を見ているかわかりません。

そこで、実際に食べた食事量と質問票から推定された食事量を比較し、それが正しく反映されているかを調べるような研究を「質問票による食事摂取量推定の妥当性研究」と呼びます。

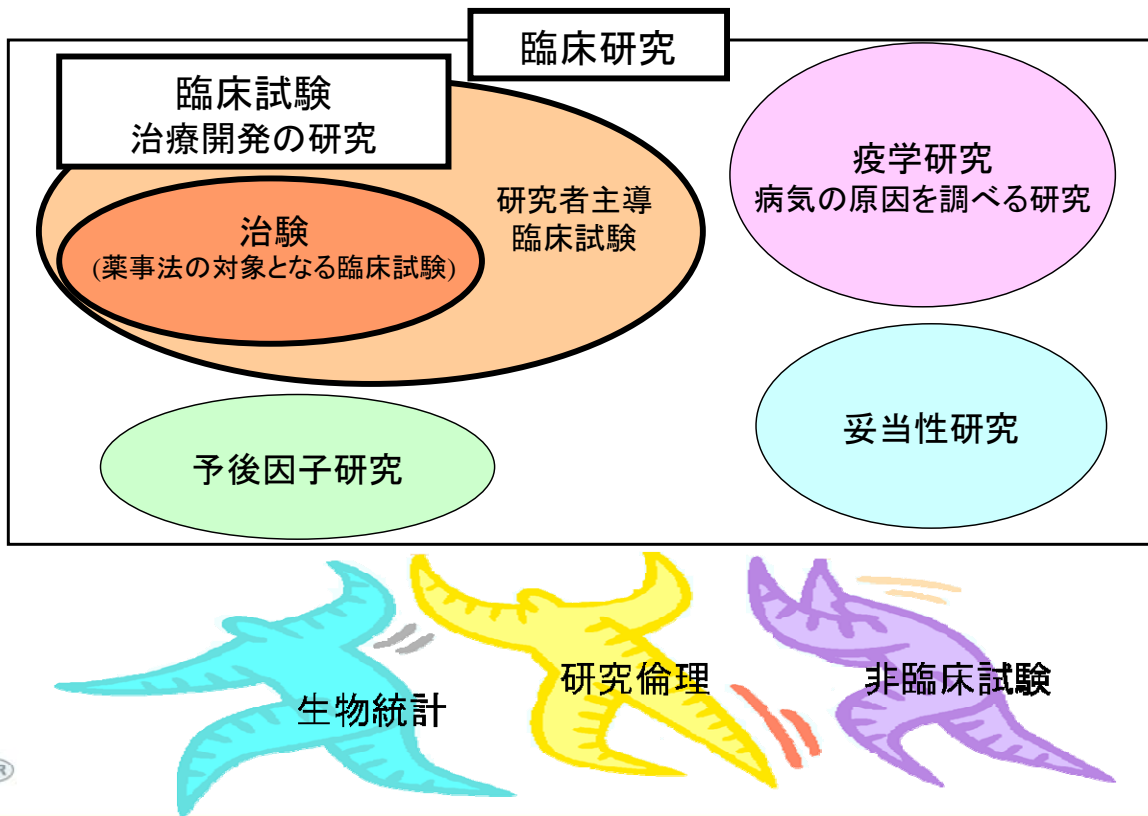
図には実際の妥当性研究の例として、大豆に含まれるイソフラボンの量を質問票から推定した場合と実際に食べたものから推定した研究を示しています。両方の摂取量がよく相関していることがわかります。

妥当性研究は質問票による食事摂取量の把握だけではありません。疾患の画像診断が正しく行われているかを調べる診断研究も妥当性研究と考えることができますし、質問票を用いたすべての研究(QOL (quality of life) 調査など)は、実際に質問票を用いる前にその妥当性を調べる必要があります。

これまでに述べた、治療法開発の研究、予後因子研究、疫学研究のいずれも必ず何かを「測り」ます。何かを測る際に、それが正しく測られているかを評価する妥当性研究は、臨床研究の基礎として位置づけられる重要な研究であるといえます。



臨床研究とそれを支えるもの



これまでに挙げた4つの臨床研究を支えるものとして、生物統計や研究倫理、非臨床試験などがあります。

研究を科学的に行うためには、生物統計的な考え方に基づいて研究をデザインし、実行、解析する必要があります。

また、臨床研究は人に対して研究を行うのですから、その研究は科学的に価値があり、対象者の権利と福利をしっかりと保護する、すなわち、被験者保護に努める必要があります。これらの必要性に対する知識体系を研究倫理と呼びます。

そして、多くの臨床研究の中で、医療技術の開発を目的とした介入研究が臨床試験であり、その中で薬事法上の新薬としての承認を得ることを目的として治験届を提出して実施する臨床試験の一部を治験と呼びます。治験の実施については、薬事法その他、GCP (good clinical practice) と呼ばれる省令や課長通知などの様々な法令で規定されています。

なお、人に対して臨床試験を行うためには、その前段階として、薬の候補物質を合成、抽出し、細胞に対する実験や動物実験などを行うことによって、効果がありそうか、毒性がないか、などを調べる必要があります。これらを非臨床試験と呼びます。

最後に、本講義で説明した4つの臨床研究の分類と、それらを支える生物統計学、研究倫理、非臨床試験の関係を図に示してみました。

ICR初級編では、この図を構成する各要素をテーマとして、順に説明していきます。