



介入研究の方法

原 井 宏 明*

Key words : research methods, clinical trials, randomized controlled study, evidence based medicine, tutorial

はじめに —この論文について—

この論文は臨床医が介入研究について関心を持つこと、日本での介入研究の数を増やし、質を高めることを目的としている。

臨床家が治療法を選択するときにも最も必要とするのは治療対象となる患者とできるだけ類似した患者群を対象とした介入研究の結果である。

医学雑誌には多数の研究報告が掲載されているが、その中のごく一部が介入研究であり、またそれらの質は不十分であることが多い。介入研究の質と量を増やすことが求められている。

製薬企業から委託されて行われる薬物治験も介入研究の1つである。これらは数多く行われているにもかかわらず、これらの研究報告は臨床医の目に触れることが少なく、また日本で行われている治験の質は十分とはいえない。この論文では、1) 介入研究が臨床医にとって必要な理由、2) 日本における介入の問題点、について述べた。介入研究のガイダンスに役立つ参考書籍などを文献欄にまとめた。

I. 介入研究

1. 研究方法の分類

臨床研究は、1) 治療効果の判定、2) 疾患の自然経過を知ること、3) 検査診断の正確さを知ること、4) 疾患を起こす因子を探ること、が目的である。また研究の成果が人類全体の福祉に貢献することを目的にしている。臨床研究は本質的に人間を対象とした実験であることので極めて功利的である。対象になった患者または患者全体に何かの利益があることが必要である。真理追求はその次になる。方法は科学的であることが必要だが、結果が科学的興味を満たす必要はない。

研究は観察と実験に分けられる。実験とは「理論や仮説が正しいかどうかを人為的に一定の条件を設定してためし、確かめてみること」(広辞苑第4版)である。臨床研究とは「人間を対象とした医学研究」のことである⁵⁾。臨床研究における実験において試されたり、確かめられたりする仮説は、所定の患者に対する所定の介入方法に対する効果であることが通常なので介入研究と呼ばれる。臨床研究デザインの分類を表に示す。

表 臨床研究デザインの分類と特徴

分類	デザイン	特徴
1. 観察研究	A) 症例集積研究	仮説形成・探索が目的 症例報告, カルテ調査など
	B) 横断研究	外来新患調査など
	C) 縦断・長期経過追跡研究 (1) ケースコントロール研究 (2) コホート研究 (cohort study) (a) 前向き (prospective) (b) 後向き (retrospective) (3) ネステッド・ケースコントロール研究 (nested case-control study)	経過や予後, 診断の妥当性を知るのが目的 分裂病ハイリスク児の研究など研究開始後に症例登録 既存のデータを後から利用
2. 介入 (実験)研究	A) 比較対照試験 (Controlled Trial) (1) 同時並行, パラレル (Concurrent Control) (a) 無作為割付比較試験 (RCT) (b) 非ランダム化比較試験 (2) 逐次 (sequential) 単一事例実験計画 (a) 自己対照 (b) クロスオーバー (3) 外部対照 (既存対照を含む), External, Historical Control	仮説検証・確認が目的 二重盲検試験はその1例 治療法の評価として最強 対照群が適切であれば Well Controlled Study 単一事例実験計画は応用行動分析でよく使われる
	B) 対照なしの研究, Open Study	治験での前期第Ⅱ相試験など

2. 治療方法の選択に役立つ臨床研究とは

これから議論を進めるため, いくつか読者に同意していただきたいことがある。

- ① 現代医学は昔に比べて著しく進歩した。特に一部の疾病の本質を明らかにしそのコントロールにある程度成功している。しかし, コントロールの方策が確立している場合でもその疾病を持つ患者のすべてを完全に回復させることはできないし, いったん回復してもしばしば再発する。誰が回復し誰が再発するかを完全に予測することもできないので, 治療の結果を確実に予見することはできない。
- ② 患者の経過はさまざまに自然に治ることもある。治療をして良かったかどうかは治療をしない場合と比較しないとわからない。比較群を持たない症例報告での結果は著効があるようにみえてもすぐには信用できない。
- ③ 理論・基礎研究・動物実験で得られた情報

だけでは臨床の指針としては十分ではない。こうした情報は一度患者で確認してから日常臨床に用いなくてはならない。人間のかけがえなさを考えると, いくら理論や動物実験での効果が優れた治療法でも, 実際の患者に用いた場合の結果がわからなければ日常臨床に用いるのは非倫理的である。

- ④ 未来にわたって不変の真理は臨床医学の中にはなく知見の書き換えが常に起こっている。医療行為は現在入手可能な最も確からしい医学情報に従わなくてはならない。

治療方法の選択に役立つ現在入手可能な最も確からしい医学情報が, 実際の患者を対象にした Randomized Controlled Trial (無作為割付比較試験や無作為化比較治験, ランダム化比較対照試験, 無作為化試験, 無作為化臨床試験などの訳がある, 以下 RCT と略す) である。実験計画段階であらかじめ設定され, 限定された問いかけにしか答えられない頑固な臨床研究である。使

われる統計も結論もシンプルであり、結果からさまざまな思索を引き出すことも目的としていない。多くの人の労力と時間を費やしたRCTがあっさり最初の期待を裏切る結果に終わることもよくある。しかし、得られた結論はその頑固さに見合った確かなものであり、正しく行われたRCTを通過できた治療法は日常臨床に自信をもって用いることができる。④はEBM (Evidence Based Medicine) の主張でもある。

II. 日本における介入研究

1. 医学雑誌における介入研究

1) 臨床精神医学誌の場合

本誌第26巻総目次を利用して1997年中に掲載された研究報告65本について検討した。13本が何らかの治療法の効果があったと報告していた。それらのうち症例報告は8本あった。1例報告は3本であった。すべて治療は日常臨床の中で行われ、治療条件に対する実験的介入されておらず、すなわち観察研究であった。集団を対象として比較を行っていたものは5編あった。3編ではアンケートによる実態調査だったり、患者と正常者を比較したり、既治療群と新規治療群を比較したりするなど治療の効果を判定する目的に合わない比較群が設けられていた。等質であると考えられる対象群に対して治療条件のみが異なる比較群をもっていたのは2編であった。このうち1編¹⁴⁾のみが無治療対照群を有していた。

介入研究に関する研究デザインを示すkey wordsを総目次の中から検索した。concurrent controlled studyが1件のみあった。case-control study, cohort study, case series, meta-analysis, clinical trial, randomizedのいずれも見いだせなかった。さらに観察研究や研究方法に関するkey wordsを検索したが、case report, cohort study, outcome studyなど通常考えられるようなキーワードは見いだせなかった。

以上から考えると、1997年中の本誌に掲載された研究報告のうち治療法の選択について妥

当性がある論文は2編であった。

2) 医学中央雑誌の場合

過去5年間の医中誌CD-ROMを利用して以下の雑誌を検索した。1) 学会誌：行動療法研究、精神神経学雑誌、精神分析研究、森田療法、2) 商業誌：精神医学、臨床精神医学、精神科治療学、臨床精神薬理、精神療法。「臨床試験」「無作為割付比較試験」「無作為割付臨床試験」「介入研究」「治験」をキーワードとして検索した。「臨床試験」では15編が該当し、10編が研究報告であった。これらはすべて薬物についての試験で、8編は製薬企業からの委託研究であった。分裂病を対象にしたものが7編あり、他にパニック障害、うつ病、せん妄を対象にしたものが各1編ずつあった。「治験」は8編あり、会議録や1例報告を治験と称するものが多く、比較対照群を持った本来の臨床試験は1編のみであった。「無作為割付比較試験」「無作為割付臨床試験」「介入研究」では該当するものはなかった。

以上から考えると、対象となった雑誌については、精神療法について治療の指針になるものはなく、薬物療法についてはごく限られた情報があることになる。

臨床精神医学の場合から類推するとキーワードの中に研究デザインが含まれていることがほとんどなく、たとえ適切な介入研究が行われていても、キーワードからは見つけることができない可能性もある。研究デザインを示すキーワードを載せることを投稿規程に明記する必要があると考えられた。

2. 治験の場合

国内の医薬の臨床試験については、得られたデータの科学的な信頼性や有効性の評価基準があいまいであること、インフォームド・コンセント（以下IC）の取得の励行に伴い症例数を集めることが困難になり治験の進行が遅れるようになった、などの問題点が指摘されている。

日本の新薬の評価に必要な条件は米国などと比べかなりの差がある。医薬開発支援体制が整

備された欧米市場での臨床試験は以前よりも格段に容易になったといわれている。メーカーの中には海外での臨床開発を優先する動きや日本での開発拠点をリストラする動き、海外での治験データをそのまま厚生省が承認する動きがみられ、国内における治験の空洞化の恐れがある^{10,13)}。

3. さまざまな誤解

1) RCTと二重盲検試験

しばしば、RCTと二重盲検試験が混同される。RCTの方法は英国のFisherが1935年に基礎づけた。1944年にイギリス医学研究評議会(BMRC)が肺結核に対するストレプトマイシンの効果を判定するためにRCTを取り入れた。わが国では1957年に砂原が国立療養所化学療法共同研究班を組織し、RCTを開始した。1967年に国が医薬品製造承認の基本方針として二重盲検によるRCTを要求するようになった。わが国の臨床研究者の多くはRCTを臨床研究の基本原則としてとらえず、製薬企業から依頼された行政が定めた手続きとしてしか考えてこなかったところがある⁸⁾。

二重盲検試験はRCTの下概念であり、評価の主観性を除くことが目的である。精神療法や手術の場合、二重盲検は不可能である。二重盲検ができない場合でも生死や入院の有無などには評価のバイアスを考える必要はない。精神症状のような人による観察によって行われる評価も、評価者を盲検化、すなわち治療条件について目隠しすれば評価の主観性を排除することができる。

2) Well Controlled Studyの誤訳

英語文献を見ると、controlled studyということばをよく見かける。wellと形容されていることがよくある。しばしば、この言葉は誤訳される。例えば「カプラン臨床精神医学テキスト」¹¹⁾の316ページでは原著¹²⁾の“the benefit has yet to be proved in well-controlled studies”が「十分に管理された研究によって有効性が証明される必要がある」と訳されている。正しくは対照

群をもった研究ということである。表での2. 介入研究 A) 比較対照試験に相当する。wellがつく場合は、RCTまたはRCTではないがよく吟味された対照群が設けられている場合である。

3) 精神療法にRCTができない

医中誌の検索が示すように精神療法ではRCTができないと考えられているようである。英語文献ではどうなのだろうか。

Medlineを1995年から現在までを検索した。Behavior therapy (行動療法) を含む1,552編の論文のうち、publication subtypeがrandomized controlled trialであるものは240編であった。行動療法の代表的な雑誌であるBehavior Research & Therapy誌407編の論文の中でtreatment outcomeを含んでいるものは61編あった。publication subtypeがclinical trialであるものは62編、randomized controlled trialであるものは53編であった。Psychotherapy & psychosomatics誌では192編中12編がRCTであった。

psychotherapyをmeshにもつ1,206編の論文のうち、publication subtypeがrandomized controlled trialであるものは72編であった。

これらの結果から考えると精神療法についても治療効果について論じている論文はRCTであることが標準的になっていると考えられる。

4) プラセボを用いた無作為割付試験は倫理に反する

無作為割付の場合、患者が受ける治療の種類は偶然に任されている。医師は最善と考えるものを患者に施すべきであり、そうではないと考えるものを行うことは非倫理的に感じられる。特に対照群にはプラセボが投与される場合には特に抵抗が強い。非倫理的だと思われる方は次のことを考えて頂きたい。

- (1) 医師が選択する治療法が最善かどうかかわからないことがある。
- (2) プラセボが効く場合がある。例えばうつ病の場合30%がプラセボに反応する。実際の薬物の効果を知るためには実薬群

の改善度からプラセボ群の改善度を差し引く必要がある。

始めに述べたように現代医学では治療の結果を確実に予見することはできない。患者の経過はさまざまに自然に治ることもあるので、どのような疾患でも積極的な治療と積極的な介入はせずケアのみで経過を観察するという2つの選択がある。日常臨床では患者が医師を素朴に信頼していることを前提に医師が治療方法を選択する。しかし、定まった標準的治療法が確立している場合を除いて本来は患者が治療の選択を決めるべきものである。うつ病に対する電気けいれん療法のような日常的ではない治療を行う場合、治療法の得失を患者に説明し最終的な選択は患者に任せることが必要とされる。介入研究で行うような実験的治療の場合も治療の結果を予見できないので医師が治療法を決めることはできない。

患者が治療法を選ぶこともできない。患者が選ぶのは試験に参加するかどうかである。ICでは可能な治療法を複数上げてそれぞれの得失を説明すること、慣用される治療法が必ずしも科学的証明を持っていないこと、新治療の主観的・個人的経験による評価が極めて当てにならず、それに頼って医学の進歩を妨げるだけでなく、目の前の患者にも大きな不利益を与える可能性があること、医療行為が不確実で結果を保証することはできないこと、を患者に率直に説明する必要がある。RCTの意義を患者にわかってもらい、協力してもらえようにしなくてはならない。また協力は自由意思によらなくてはならない。RCTは患者と医師の共同作業であり、両者が行われていることについて共通の理解をもっている必要がある。

プラセボを用いたRCTが一般臨床医に抵抗があるのは、医師が選んだ治療法が患者にとって最良の選択だと患者が素朴に信じていると考え、それをICの説明によって崩してしまうのが怖いからだと思われる。きちんとハロペリドールを飲まないと病気がひどくなると患者に

強く服用を勧めた医師が、別の患者にはプラセボでもよくなる例があることを治験のICのために患者に説明することには面食らうだろう。

RCTにはここまで手間をかけて行うだけの価値があるだろうか。次のような例を考えてほしい。

Aという新しい抗精神病薬がある。それぞれ10人の精神分裂病の患者を担当する10人の医師がRCTを嫌い、100人の分裂病の患者にそれぞれの考えで処方した。結果的に50人に処方された。

医師1はAを2人に出し、2人とも寛解した。特定の患者にはとてもよく効くと考えた。医師2はAを3人に出し、だれも寛解せず全然効かないと考えた。医師3はAを10人に出し、6人が寛解した。今までの薬と大差ないと考えた。このような結果が重ねられてもみな意見が食い違うばかりで、Aという薬剤の評価は全く定まらない。良くならなかった患者の犠牲は何にもならない。

もし、10人の医師が協力しRCTを行えば患者100人でAという薬剤の評価を定めることができる。それぞれの医師は自分の担当した10人の患者の結果と全体の結果が異なることに戸惑い、患者の特性によって薬の効果が異なるのではないかと考えるだろうが、全体としての結果には納得するだろう。階層分析を行ってさらに次のRCTを計画することもできる。

どちらが倫理的だろうか。前者は患者個人の福祉に貢献したといえるのだろうか。前者の場合、結果として何の治療法の進歩ももたらさないのみならず、もしその治療が有害なものであったならば、いつまでもより多くの患者に害を及ぼしつづけるというマイナスの継続を引き起こすことになる。後者であれば、薬害から患者を守ることもできる。人体実験であるという自覚がなく、患者個人に貢献していると誤解し、そのためICがおろそかになり、害を結果的になしている臨床行為こそが非倫理的だと考える。

Ⅲ. 介入研究の方法：今後の課題

1998年7月にメキシコ、アカプルコにおいて国際行動・認知療法学会が行われた。その中では治療研究の発表はほとんどRCTであった。一例報告はなく、waiting list controlを用いた比較研究もごくわずかであった。臨床研究における効果・有効性の判定の問題についてのシンポジウムがあった。

RCTで治療の効果を判定するのは当然だが効果的な治療法を見つけるだけでは医療サービスの改善につながらない。例えば、ACT (Assertive Community Treatment)¹⁵⁾は分裂病の心理社会的治療の中で最も強いRCTによるエビデンスを持つ。しかし、一般のヘルスワーカーを訓練して同じプログラムをさせると期待されたほどの結果が出なかった。いくら治療法が優れていても研究グループのセラピストと同じことを一般のヘルスワーカーができるとは限らない。RCTで効果を証明するだけでなく、Dissemination-oriented version of research, すなわち、実際の日常臨床に適用したら、どれだけ全体の福祉を上げることができるのかを検討する研究が必要である。

臨床研究の問題の1つが担当医にも患者にも大きな制約が課せられていることである。担当医についていえば、臨床研究と高度医療を実践している施設で勤務する研究担当医は日常臨床のみを行う医師よりは能力が高いだろう。患者についていえばRCTの意義を理解しプラセボを飲むことになっても良いという患者は日常の患者よりもコンプライアンスが高いだろう。また、児童小児、高齢者、身体・精神科合併症を持つ患者は最初からプロトコル上除外されている。日常臨床では最大限、臨床研究の果実を利用すべきだが、それだけでは足りないのはもちろんである。

また、RCTではある治療法が治療群と比較群の間に差をもたらすことを証明するが、それだけでは患者が改善したかどうかを判定できな

い。統計的ではなく臨床的有意を判断するカットオフポイントを設定すること、治療群と対照群を設定するだけでなく、疾患の自然経過の標準的データを持っていて母集団への回帰現象をみておくことが必要である。母集団全体がベースラインよりエンドポイントで大きく改善しているならば、治療群のエンドポイントが対照群より有意に良好であったとしても、治療によってベースラインから改善したと判定することはできない。

RCTが行われるようになり、その結果自体は科学的であり、信頼できると考えられるようになった。しかし、その結果ですべての日常臨床の問題に応じることはできない。研究方法の進歩が求められている。

おわりに

—臨床医の行動が変わるために—

高度医療を標榜しても臨床研究に積極的な姿勢をとる病院は少ない。国立病院に臨床研究部が付設されているが、研究内容が結局、動物対象にとどまっていることが多い。動物実験は研究の自由度が高い。臨床研究は倫理的制約、日常臨床の制約、対象の制約があり困難であるが、国民福祉に対する重要性では動物実験を上回る。しかし、このことを理解し、実際に臨床試験を行えるように物事を変えていくことができる人は少ない。

臨床家の中には研究すること自体が非治療的であると思っておられる方もある。製薬企業からの委託研究による治験を行う場合も治験を必要悪のように考えている方がいる。新聞記事も動物実験レベルで新薬が見つかるといかにも人類全体の朗報であるかのように1面で大きく扱う。臨床試験の結果がこのように扱われることはない。もし、1面に出てくるとすれば不祥事が起こったときだけである。

新GCPではICの適用が厳格になった⁹⁾。治療法の結果が不確実であることを丁寧に患者にわからせなければならぬ。臨床研究における

ICの普及に伴って患者の考えも変わるだろう。人々が医師に全能を期待しなくなったとき、また医師が全能の振りをするのをやめたときに、福祉の向上には臨床試験が必要だと国民全体が考えるようになれば良いと願う。医師が全能の振りをするのをやめたときに、患者が民間治療や祈祷などに代わりを求めようとするのは起こらないよう祈る。

謝 辞

執筆にあたり、名古屋市立大学医学部精神科古川壽亮先生に重要な教示をいただきました。この場を借りて感謝いたします。

文 献

- 1) Barlow DH, Hersen M : Single case experimental designs: strategies for studying behavior change. Pergamon, New York, 1984
〔行動療法の1つである応用行動分析の研究は単一事例実験計画をよく用いる。研究デザインとしては ABAB design, Multiple Baseline Design などがある。単一事例実験計画は RCT と比べて被験者数は少なくすむが、実験デザインとアセスメントははるかに複雑・頻回なものを要求される。効果が一時的な治療法(薬物など)には適しているが、効果が持続するものや長期経過を知る必要があるものについては適さない〕
- 2) Hulley SB, Cummings S : Designing Clinical Research, an epidemiologic approach. Williams & Wilkins, Baltimore, 1988(木原正博監訳: 医学的研究のデザイン. 医学書院 MYW, 東京, 1997)
- 3) JAMA : http://www.ama-assn.org/sci-pubs/journals/archive/jama/vol_280/no_3/pp0715.htm
〔JAMAによる患者向けの解説である。Navigating the Maze of Medical Research というタイトルで医学研究について解説している〕
- 4) 久繁哲徳: 臨床情報のチェックポイント. 医歯薬出版, 東京, 1994
- 5) 日本精神神経学会: 臨床研究における倫理綱領. 精神神経誌 99 : 525-531, 1997
- 6) 折笠秀樹: 臨床研究デザイン 医学研究における統計入門. 真興交易医書出版部, 東京, 1995
〔臨床研究を実際に始める場合にはよいガイドになる〕
- 7) Solso RL, Johnson HH : An introduction to experimental design in psychology: a case approach. Haper & Row, 1988(浅井邦二監訳: 心理学実験計画入門. 学芸社, 東京, 1988)
〔精神療法を対象に実験計画, 統制, 被験者変数の統制の問題について詳しく述べている。ストレス免疫訓練などの研究例が上げられている〕
- 8) 砂原茂一: 臨床医学研究序説: 方法論と倫理. 医学書院, 東京, 1988
〔著者は結核の化学療法の研究者である。医学研究者の心構えが森鷗外やダーウインの例を引きながら解説されている。RCTとインフォームドコンセントが必要な理由について十分に納得できるよう解説している。西ドイツがRCTを否定していたことを取り上げてRCTの必要性を訴えているところは読み応えがある〕
- 9) 東京都立駒込病院新GCP研究会: 病院治験業務必携. 薬業時報社, 東京, 1998
〔治験のために病院体制の作り方を説明している。手順書, 書式などの具体例がある〕
- 10) 行政ウォッチ: 治験空洞化の歯止めを狙う薬事行政改革. 日経メディカル9月号, 医学界トピックス. <http://www2.nikkeibp.co.jp/NMAN/DNHC/NM/9609/topics.html#10>
- 11) 井上令一, 四宮滋子監訳: カプラン臨床精神医学テキスト. 医学書院 MYW, 東京, 1996
- 12) Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA : Synopsis of psychiatry Seventh edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994
- 13) 村崎光邦: 現代の向精神薬開発の諸問題. 精神医学レビュー 25 : 5-16, 1997
- 14) 大山博史, 小泉 毅, 永長昌之ほか: 精神分裂病の生活障害に及ぼす精神科デイ・ケアの効果. 臨床精神医学 26 : 907-917, 1997
- 15) Scott JE, Dixon LB : Community-Based Treatment for Severe Mental Illness: What are the Benefits and Costs? Medscape Mental Health 2 (9), 1997