

第 38 回腎臓セミナー・Nexus Japan プロシーディング

大島賞受賞講演 1

難治性腎疾患への挑戦と臨床研究の推進

—臨床医が臨床研究を行うために—

Application of clinical research in conjunction with modern epidemiology to meet the challenges of intractable kidney diseases

星野 純一

Junichi HOSHINO

はじめに

1980 年代に提唱された Evidence based medicine (EBM) により、医療は経験に基づくものから科学的な検証を重視する方向へシフトした。1990 年代以降、学会よりさまざまなガイドラインが整備され、今ではインターネットを利用して簡単に最新のガイドラインや up to date な知識を得ることが可能な時代となった。ガイドラインは医療の質の向上と均一化に大きく貢献したものの、同時に個々の患者にあてはめることの難しさを浮き彫りにし、EBM を超えた“熟練医のさじ加減”を見直す動きも出てきた。また、難治性疾患、希少疾患、慢性疾患では良質な介入研究が難しく、十分なエビデンスを示すことが難しい。日常臨床は日々進

歩し、時代のニーズに合わせてその時代の新しい技術を用いた医療を提供することが、われわれ医師の使命である。臨床研究においては新しい技法を用いた研究姿勢が求められている。今回、テクノロジーの進歩によってどのように臨床研究の世界が変化し、今後われわれ臨床医がどのように臨床研究を推進していくべきか、自らの経験に基づく一つの私見を述べたい。

臨床研究の流れ

多くの臨床研究はベッドサイドの疑問から始まる。この疑問は PECO, PICO*¹ を通じて構造化された Research question (RQ) となり¹⁾、適切な研究デザイン設計が選択される

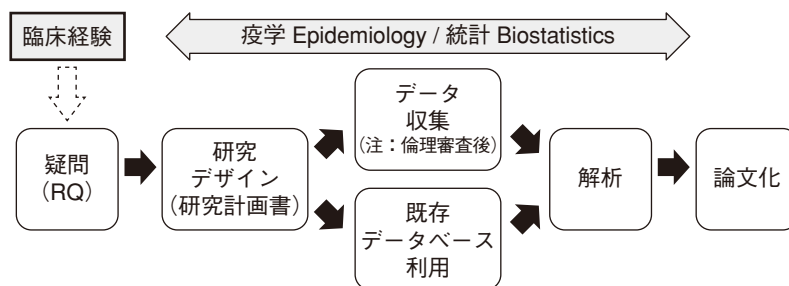


図 1 臨床研究の流れとポイント

*¹ PECO, PICO: Patient, Exposure/Intervention, Comparison, Outcome の頭文字

(図1)。すべての臨床研究は平成26年制定の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に遵守して行われる。したがってほとんどの臨床研究の場合、研究デザインを研究計画書に落とし込み、倫理審査委員会承認後にデータ収集ステップに入る。

データベース(以下、DB)作成の際の第一の注意点は、「誰でも理解可能・解析可能なDB」を作成することである。具体的にはCodebookと変更履歴一覧を作成する。Codebookとは、各調査項目のコードを説明した一覧表である。第二の注意点は、テキスト文字を含んだDBではなく、後日の統計処理を考慮してデジタル化した「生きたDB」を作成するように心がけることである。DB作成は大変時間がかかり労力を要する作業である。また、人的入力にはミスが必ず伴う。将来的にはSS-MIXなどの電子カルテを用いた自動収集システムの時代が来ると考えられるが、このステップにおいてData cleaning作業やData imputation(欠損値推定)の知識を持つことも重要である(注: Data imputationはDB固定化の後の作業であり、厳密には解析ステップに該当する)。

この後解析、論文化のステップに至るが、研究デザインからDB作成、DB解析に至る過程には疫学/統計知識が欠かせない。これらの知識は国内外の公衆衛生大学院や参考書、インターネットなどで学ぶことが可能である。

テクノロジーの進歩と臨床研究

筆者が後期研修医となり臨床研究を意識し始めた2000年は、初代iMacが発売された年であった。当時は、それまで主流であったワードプロセッサが一掃されてしまうほどセンセーショナルな出来事であったが、この頃のパーソナルコンピューター(以下、PC)は今からは想像できないほど貧弱なスペックであり、しばしばフリーズを起こして研究者を悩ませた。しかし、PCやインターネットの進歩は驚異的で、わずか4年後の2005年にはGoogleがGmail運用を開始し、2007年には初代iPhoneが発売され高性能デバイスが身近な存在となった。これらのテクノロジーの進歩は、一般社会のみならず、われわれの文献検索、論文投稿の方法も劇的に変えた。図書館の巨大書架、論文写真のための写真室、論文投稿用の国際郵便、これらはすべて過去のものとなり、一連の論文投稿作業はすべてPC内で可能となった。基礎研究の分野においてさまざまなテクノロジーの進歩が医学に飛躍的な恩恵をもたらしていることは周知の事実であるが、臨床研究の分野も同様に、テクノロ

ジーの進歩は新たな近代疫学手法(Modern epidemiology)をもたらした²⁾。さらに、一部の専門家が高価な解析ソフトを用いて統計を行う時代は過去のものとなり、今ではある程度の疫学統計知識を勉強すれば、誰でもインターネットを通じてさまざまな良質なコンテンツを取得し最新の統計手法を実践できる環境になった。

また、テクノロジーの進歩は大規模DBの時代をもたらした。大規模DBはDBの信頼性が高く検証可能で、DB収集作業が不要になるというメリットがある。一方でDBのアクセス権や収集項目が限定されるという問題や、間違った解析による社会的インパクトの大きさなどに注意する必要がある。

日常診療における臨床研究の位置づけ

多くの医師は自らの専門分野を持つ。施設ごとの特性に依りて専門分野を持つのは自然な流れだが、自らの意思で研究遂行が可能な基礎研究と異なり、臨床現場では患者診療を疾患単位の縦軸で限定することは難しく、Clinical practiceという横軸で捉える必要性が生じる(図2)。多種多様な腎臓病のなかから複数の臨床課題が生まれ、ベッドサイドのニーズが高い臨床研究を行うためには、研究課題を横軸で捉える視点も必要となる。

また、腎臓学には多くの難治性疾患が存在する。難治性疾患の治療には多大な労力と情熱を要するが、これらは臨床研究という視点でみた場合、独自性、必要性、倫理性すべての面において少人数でも臨床研究として成立する可能性が高い。例えば、小児頻回再発型ネフローゼ症候群やアミロイドーシスの臨床研究は、小規模ながら海外一流誌で高く評価されている^{3,4)}。その他の例としては、当院における多発性嚢胞腎、アミロイドーシス、重症虚血肢治療がある。

難治性腎疾患に対する挑戦

多発性嚢胞腎に対する腎動脈塞栓術(TAE)は乳原医師を中心に当院で開発された⁵⁾。当初はsteel coilを用いて腎動脈本幹のみ塞栓する方法(第一世代)であったが、筆者が入職後に乳原・田上両医師らとともに改良を重ね、今日では細径platinum microcoilを用いて腎動脈末梢側および腎被膜下動脈を含めて塞栓する手法(第三世代)となった⁶⁾。また、難治性巨大嚢胞肝に苦しむ患者を多く目の当たりにし、乳原医師の監督の下、当院放射線診断学科の竹井医師とともに

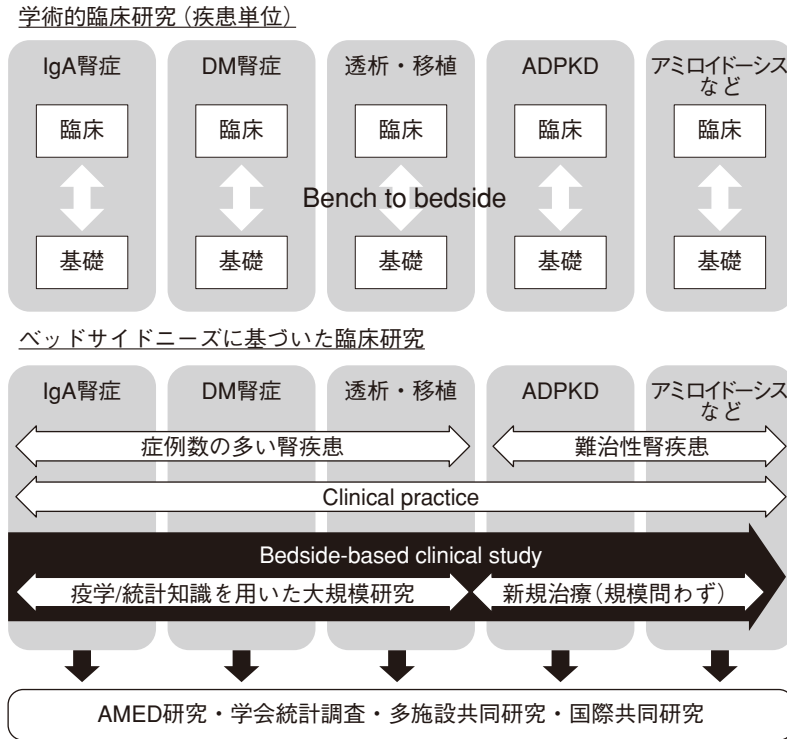


図2 学術的臨床研究と日常診療における臨床研究の違い

に血管造影台の前で試行錯誤を重ねて現在の肝 TAE 法を確立し、治療効果や生命予後などを報告した^{7~10)}。そのほかにも原発性アミロイドーシスや透析患者の重症虚血肢に対する新たな治療法の開発や治療体制の確立など、常に現場のニーズに応じた臨床研究を行ってきた^{11~14)}。このように難治性疾患に関する臨床研究は、治療方法に種々の創意工夫がされたものも多く、少数例でも十分に臨床的ニーズの高い論文を作ることができる。一方で糖尿病性腎症や IgA 腎症などの主要疾患の臨床研究の場合、それなりの患者規模が必要であり、臨床研究には良質なデータと統計知識が求められることが多い(図2)。施設内で腎生検 DB や疾患 DB を整備すれば、詳細な臨床データと併せて臨床的意義のある臨床研究論文を作成することが可能である^{15~27)}。

近代疫学と臨床研究

質の高い臨床研究として RCT を代表とした介入研究がある。ランダム化は未知のバイアスも考慮した優れた研究デザインであるが、一方で倫理的問題、外的妥当性の欠如や、患者の意思は "uncontrolled" である点が問題視されてきた。また、若手医師が行う臨床研究としては不向きな点が多く、コホート研究を中心とした観察研究が現実的であ

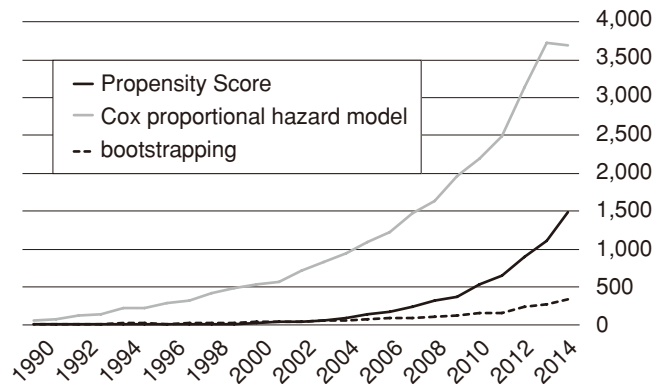


図3 Published papers in PubMed

る。観察研究は実証でなく仮説を提唱する研究ではあるが、実臨床に近く倫理的ハードルが低い、コストが安いなどのメリットがあるほか、種々の交絡因子を補正する必要があるため "on the job training" として最適である。近年は、種々のバイアスを考慮した統計手法として propensity score, inverse probability weighting, marginal structural modeling, bootstrapping, instrumental variable などさまざまな方法が日進月歩で開発されており^{28~31)}、より真実に近い解析結果を得ることが可能となっている。手法の詳細な説明は専門書に譲るが、ここ10年でこれらの手法を使用した臨床論文

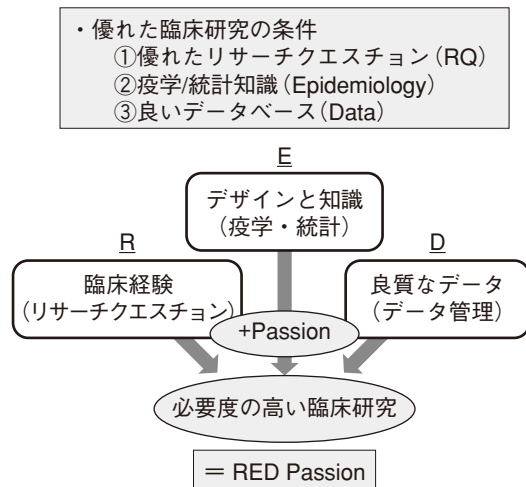


図4 優れた臨床研究の4要素

は飛躍的に増加しており(図3)、自らの論文の価値を上げる手段の一つとして有効である。

今後の臨床研究における医師の役割

優れた RQ の多くは最もベッドサイドに近い臨床医が日々抱えており、自らの手で臨床研究を行うことが理想である。一方、優れた臨床研究を行うためには、優れた RQ のほかに、正しい研究デザイン、正確な疫学統計知識、良質なデータベース(DB)、および情熱の4要素も必要になる(図4)。DB に関しては、近年では学会主導 DB など良質の DB にアクセス可能となり、臨床医の手を離れて疫学者によって行われる臨床研究も増えている。しかし、既存の大規模 DB を用いた研究にも限界があり、真に臨床現場にフィットした研究を行うには、自分の手で築いた DB を用いた解析も必要になる。テクノロジーの進歩は、われわれ臨床医が臨床研究を行い易い環境を提供したが、同時に臨床医が疫学/統計の正しい知識を持つ必要性をもたらした。安易な統計家への依存が危険であることは過去の臨床研究関係の事件が示している。日進月歩の医学的知識に加えて、すべての近代疫学を深く把握することには困難が伴うが、これから臨床研究を志す者は、少なくとも統計家と対等に議論しうる基礎的知識を学ぶ姿勢が求められる。臨床医が現場の価値を再認識し、臨床研究に必要な知識を得て既存論文を吟味し、自らの手でさまざまな DB を用いた臨床研究を行う姿勢が望まれる。現在の医療水準や DB の整備状況を考えると、わが国は決して欧米各国に負けないポテンシャルを有している。今後一人でも多くの医師が臨床

研究に興味を持ち、世界を凌駕する良質な臨床研究が数多く発信されることを期待したい。

おわりに

今まで多くの第一線の研究者と接し、強く感じることもある。みな共通して情熱的かつ紳士的で、浅学な筆者の些細な質問に対しても非常に丁寧に対応して下さるということだ。研究は決して一人ではできない。情熱的な上司と同僚、多くの共同研究者の温かい援助、そして協力的な家族が揃って初めて実現可能であり、今までの多くの方々のご指導とご協力があった研究業績につながってきた。したがって、これから臨床研究を志す若手の研究者は、是非学会などの幅広い場で多くの研究者に接することをお勧めしたい。情熱を持って多くの研究者と接することで、必ず新たな道が開けるはずである。

最後に、虎の門病院における素晴らしい臨床研究基盤を作り上げた山田明先生、原茂子先生、高市憲明先生、乳原善文先生、および歴代の多くの上司・同僚と、全国規模の貴重な臨床研究の機会をくださった山縣邦弘先生、和田隆志先生、政金生人先生ほか関係者の方々に心より感謝の意を表したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. 福原俊一. リサーチ・クエスチョンの作り方. NPO 法人健康医療評価研究機構 (iHope), 2008.
2. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology 3rd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
3. Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2014 ; 384 : 1273-1281.
4. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med 2007 ; 357 : 1083-1093.
5. Ubara Y, Katori H, Tagami T, et al. Transcatheter renal arterial embolization therapy on a patient with polycystic kidney disease on hemodialysis. Am J Kidney Dis 1999 ; 34 : 926-931.
6. 諏訪部達也, 乳原善文, 高市憲明. 多発性嚢胞腎における腎動脈・肝動脈塞栓療法(TAE)の有用性と今後の展望—ADPKD患者の腫大腎に対する腎動脈塞栓療法. 日腎会誌 2013 ; 55 : 541-548.
7. Takei R, Ubara Y, Hoshino J, et al. Percutaneous transcatheter

- hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 744-752.
8. Hoshino J, Ubara Y, Suwabe T, et al. Intravascular embolization therapy in patients with enlarged polycystic liver. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63 : 937-944.
 9. Hoshino J, Suwabe T, Hayami N, et al. Survival after arterial embolization therapy in patients with polycystic kidney and liver disease. *J Nephrol* 2015 ; 28 : 369-377.
 10. Hoshino J, Ubara Y, Takei R, et al. Effects of intravascular embolization therapy in patients with enlarged polycystic liver and mechanism of cystic growth in liver. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 4-5.
 11. Hoshino J, Ubara Y, Hara S, et al. Quality of life improvement and long-term effects of peripheral blood mononuclear cell transplantation for severe arteriosclerosis obliterans in diabetic patients on dialysis. *Circ J* 2007 ; 71 : 1193-1198.
 12. Hoshino J, Ubara Y, Ohara K, et al. Changes in the activities of daily living (ADL) in relation to the level of amputation of patients undergoing lower extremity amputation for arteriosclerosis obliterans (ASO). *Circ J* 2008 ; 72 : 1495-1498.
 13. Hoshino J, Fujimoto Y, Naruse Y, et al. Characteristics of revascularization treatment for arteriosclerosis obliterans in patients with and without hemodialysis. *Circ J* 2010 ; 74 : 2426-2433.
 14. Hoshino J, Ubara Y, Sawa N, et al. How to treat patients with systemic amyloid light chain amyloidosis? Comparison of high-dose melphalan, low-dose chemotherapy and no chemotherapy in patients with or without cardiac amyloidosis. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 486-492.
 15. Hoshino J, Molnar MZ, Yamagata K, et al. Developing an A1c based equation to estimate blood glucose in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 922-927.
 16. Hoshino J, Mehrotra R, Rhee CM, et al. Using hemoglobin A1c to derive mean blood glucose in peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 2013 ; 37 : 413-420.
 17. Hoshino J, Mise K, Ueno T, et al. A pathological scoring system to predict renal outcome in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2015 ; 41 : 337-344.
 18. Hoshino J, Kaneku H, Everly MJ, et al. Using donor-specific antibodies to monitor the need for immunosuppression. *Transplantation* 2012 ; 93 : 1173-1178.
 19. Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, et al. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis : results from the Japanese society for dialysis therapy. *Am J Nephrol* 2014 ; 39 : 449-458.
 20. Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, et al. Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. *Nephrol Dial Transplant* 2016 ; 31 : 595-602.
 21. Mise K, Hoshino J, Ubara Y, et al. Renal prognosis a long time after renal biopsy on patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 : 109-118.
 22. Mise K, Hoshino J, Ueno T, et al. Prognostic value of tubulointerstitial lesions, urinary n-acetyl-beta-d-glucosaminidase, and urinary beta2-microglobulin in patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016.
 23. Mise K, Hoshino J, Ueno T, et al. Impact of tubulointerstitial lesions on anaemia in patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabet Med* 2015 ; 32 : 546-555.
 24. Mise K, Hoshino J, Ueno T, et al. Clinical implications of linear immunofluorescent staining for immunoglobulin G in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 ; 106 : 522-530.
 25. Mise K, Hoshino J, Ueno T, et al. Clinical and pathological predictors of estimated GFR decline in patients with type 2 diabetes and overt proteinuric diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2015 ; 31 : 572-581.
 26. Sumida K, Hoshino J, Ueno T, et al. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on renal outcome in patients with biopsy-proven benign nephrosclerosis. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0147690.
 27. Sumida K, Hoshino J, Suwabe T, et al. Sleep-disordered breathing in patients with polycystic liver and kidney disease referred for transcatheter arterial embolization. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 949-956.
 28. Schmoor C, Caputo A, Schumacher M. Evidence from nonrandomized studies : a case study on the estimation of causal effects. *Am J Epidemiol* 2008 ; 167 : 1120-1129.
 29. Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2000 ; 11 : 550-560.
 30. Efron B, Tibshirani R. An introduction to the bootstrap. New York : Chapman and Hall, 1994.
 31. Greenland S. An introduction to instrumental variables for epidemiologists. *Int J Epidemiol* 2000 ; 29 : 722-729.