

福島雅典教授 退官記念講演会 臨床科学：その原理と実践—科学と人と法—

福島 雅典*¹

京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部

(2009年3月14日(土) 於：京都大学医学部創立百周年記念施設 芝蘭会館 稲森ホール)

Clinical science : Principles and practice — Science, law and humanity —

Masanori Fukushima

Department of Clinical Trial Design & Management,
Translational Research Center, Kyoto University Hospital

Abstract

This memorial lecture consists of 5 sections. Firstly, as an introduction, I clarify the background of my mission at Kyoto University, i.e., why I came here and what I had to do. Secondly, I will discuss about principles of clinical science, particularly the paradigm which is quite different from that of basic research. It should be said that the paradigm of the Fisher-Helsinki Declaration is based on the thought that clinical science is driven by a clear aim to improve patients' prognosis, outcome of treatment, not by researchers' own interest. I also discuss the methodology, in special reference to the logic, decision making, and quality control as major components of clinical science. Thirdly, I display examples of our practice of clinical science, that is, what I had done with my excellent colleagues during nine years at Kyoto University. As our scientific achievements, I introduce such as surrogacy of the response to neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer, a new prognostic index for ovarian cancer, and baseline neutrophils count as novel independent prognostic factor for gastric cancer and non-small cell lung cancer. In the 4th section as an example of a frontier of clinical science practice, I address recent results of our important work describing efficacy of whole body PET scan screening for early detection of cancer. Finally, I will point out principles of policy making and investment in the life-science field. Since clinical scientists should commit to improving peoples' health and happiness, any investment should be allocated to the right domain of clinical science and should be used in the right way.

Key words

clinical science, surrogate endpoint, prognostic factor, PET screening, policy making

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2009 ; 36 (Suppl XXVI) : 9-48.

*¹ 2009年4月より, (財)先端医療振興財団 臨床研究情報センター センター長・研究事業統括 (Director & Chairman, Translational Research Informatics Center, the Foundation for Biomedical Research and Innovation).

京都大学医学部に在りし九年を回想す

我、平成十二年四月に京都大学に着任し、爾来唯一念、臨床研究・臨床試験の支援基盤ないし臨床開発基盤構築に我が生活を献げたり。

この縁は平成九年に京大病院主催せしシンポジウム“二十一世紀における臨床試験のあり方”に遡るべし。当時、成宮周先生、我をしてシンポジウムの一つを組織せしめ給ふ。またその因は遡ることさらに九年余也。すなはち平成元年十二月に出版されしNature誌、ならびに平成七年のNature Medicine創刊号において、我、我が国の臨床試験基盤ならびに方法論の貧弱なること、臨床科学思想の欠落せることを両誌論説にて指摘し、広く世界に知らしめたり。平成三年、South West Oncology Group 会長 Charles A. Coltman Jr. 博士、使ひを以つて告げ給ふは“我らまみえん。我、君がために何をか為さん”と。よつて、翌年ヒューストンにて会見し、日米の指導的癌臨床研究者間交流プログラム SWOG-Japan Clinical Trial Summit を企画し、以後十五年間に計十一回実行したり。かくしてColtman先生との出会ひ以来、この解決に我が人生を賭することと相なりぬ。我、平成十二年四月着任、挨拶にまはりし折、かのシンポジウムを企画せし時の病院長吉田修先生、我が手をとりにて曰く、“よくぞ来られし”と。翌平成十三年に時来たれり。時の医学部長・研究科長中西重忠先生曰く、“君、探索医療センターを担当すべし”と。

よりにて同年末より着手す。臨床開発基盤の要は知財戦略策定・知財管理経営ならびに臨床試験の管理運営にあり、我の担当せしは後者なり。ここに至り、我が国にて漸く、大学にデータセンター・解析センターを整備することかなひぬ。手良向聡先生来たりて、我と大学院生多田春江氏、薬剤師・CRC松山晶子氏とともにこれを創る。探索医療検証部是也。英語にてDept. Clinical

Trial Design & Management と称す。その後医学研究科が分野として臨床試験管理学となす。創設来、企画・運営せし臨床研究・臨床試験数、四十を数ふ。同センター創設の明くる平成十四年早春、井村裕夫先生来たりて告げ給ふは、“汝、神戸にてTranslational Research Informatics Centerを創設すべし”と。同年秋、着手しこれを創設す。臨床研究情報センター（TRI）是也。我が国初なるアカデミアのデータセンター・解析センター也。永井洋士先生来たりて我と共にこれを構築す。当初の職員数名たりしが、平成二十年開所五周年の今日、増員して数十名と為る。支援せし臨床試験・臨床研究は既に百を越えたり。京大探索医療センター検証部と臨床研究情報センターを合はせて、試験すでに終結し出版せし論文、数十編にのぼりたり。省みるに、唯我が達成の未だ足らざるを恥づるのみ。ここに漸く、我が国にてもアカデミアがためなる臨床研究・臨床試験の支援基盤整へり。着々と先端的臨床試験を開始せり。以つて発展進化せしむべし。向後は臨床科学研究者が意欲と知識、その能力に依るべし。我の所望するところは予後向上、疾病制圧唯是のみ也。この想ひ次世代に伝へむ。

夫天地人時選人。人依其機根知時。

福島 雅典

平成二十一年己丑 正月

司会：手良向 聡^{*2}

本年3月末日をもって京都大学をご退職になられる福島雅典教授の退官記念講演を始めさせていただきます。ご講演をいただく前に、福島雅典教授のご経歴を簡単に紹介いたします。福島雅典先生は、昭和48年に名古屋大学医学部をご卒業になり、昭和49年に京都大学大学院生理系専攻医化学第一講座に入学され、早石修教授の門下として大学院生活を送られました。博士課程を単位修得退学後、昭和51年から浜松医科大学学生化学第一講座の市山新教授のもとで、助手として生化学の研究に従事されています。昭和54年に京都大学から医学博士号を授与されています。昭和53年、愛知県がんセンター病院の内科に移られ、化学療法を用いた癌診療のかたわら、基礎研究によりプロスタグランジンJ2を発見し、抗腫瘍プロスタグランジンの開発に従事されました。

その後、平成元年、「Nature」誌に日本の医薬品行政に関する衝撃的な論文を発表され、その中で当時、トップセールスの抗癌剤であったPSKやOK-432に言及されました。実を申しますと、私は当時、某製薬企業でそのPSKの臨床試験のデータ解析を担当していましたので、この論文は私にとっても大きなインパクトを与えましたが、本質を鋭く突いた先生の論評がわが国の医薬品承認制度や臨床試験の発展に大きく寄与したことは、歴史が証明していると思います。

先生はその後、米国の癌研究グループであるSouthWest Oncology Groupとの共同研究、メルク・マニュアルの翻訳など、多くの活動を続けられました。本格的に医療技術開発、臨床試験の分野にかかわることを決意され、平成12年4月に京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野の教授に就任されました。平成13年には医学部附属病院探索医療センター検証部の教授に就任され、平成15年からは外来化学療法部長も兼任されています。また、

平成14年、神戸のポートアイランドに設立された先端医療振興財団の臨床研究情報センターの研究事業統括として、数多くの研究事業を指揮されてきました。

これら四つの部門の責任者として、臨床試験管理、臨床腫瘍学に関する研究・教育、診療の監督、そして臨床試験の実務を任されてきたこととなります。しかも、これらはすべて新設の部門です。この9年間で京大内に三つ、京大外に一つの部門を責任者として立ち上げ、軌道に乗せるという多大な業績を残されました。

なお、本年4月から臨床研究情報センターのセンター長として、文部科学省の橋渡し研究支援推進プログラムをはじめとする、わが国のトランスレーショナルリサーチの基盤整備に集中尽力される予定です。

本日は「臨床科学：その原理と実践—科学と人と法—」というタイトルで、ご講演をいただきます。それでは福島先生、よろしくお願いいたします。

福島雅典教授 講演

手良向先生、ありがとうございました。手良向先生は、2001年に京大に探索医療センターを設立すると同時に、私が三顧の礼をもちまして来ていただきました。というのは、clinical scienceを構築するには、統計家がいな限り不可能だからです。残念ながら日本にはこの科学のパラダイムとその方法論をよく理解されている先生方がほとんどいません。まずそれをきちっとここで作り上げないと、日本の将来はないと深く憂慮していましたので、彼に来てもらって二人三脚でここまできました。

今日はかくもたくさんの先生方に、また北海道や九州からも来ていただき、感謝に耐えません。私がこのclinical scienceについて語ることはそれほど多くありませんが、今回この9年間の総まとめとして先生方に少しお話しさせていただきたい

^{*2} 京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部。

と思います。スライドを使ってお話ししますが、お手元に資料として用意させていただきました冊子の中に、私からの本日届けたいメッセージとして、「臨床科学のパラダイム」と称した1ページのものがああります（資料1・次頁）。

clinical scienceは通常の基礎医学とはまったく異なるヒエラルキー、またはパラダイムであって、それをどうしても理解していただきたい。最近では臨床研究や臨床試験ということがさかんにいろいろな方面で語られ、また議論されていますが、実はよく聞いてみるとclinical scienceをよく理解されていない、その哲学、思想についてよくご存じない方が、単純に基礎の応用、開発が重要だから、創薬あるいは臨床開発の基盤を日本に作らないと遅れてしまうという危機感をお持ちです。そういう危機感はけっこうですが、その背後にある思想や哲学を理解せずして薬を作って、何のためか？ということになります。そういうことから、ごく当たり前のことなのですが、どうしてもこのメッセージをお伝えしたい。

もう一つは、ヘルシンキ宣言の最新版、ソウル改訂版をあえて入れさせていただきました。実はヘルシンキ宣言を単なる理念や、あるいはヒポクラテスの誓いと同等に考えている向きがありますが、大変な誤りです。これは単なる“理念”や“誓い”ではありません。これは悲惨な戦争への悔悟と反省の上に立つ人類の智慧の結晶であって、世間法上に在るもの、あるいはむしろDharmaと言っ

てもよいものです。この智慧を受持しない限りは、臨床科学の推進はまったくありえません。そういう意味で、あえてヘルシンキ宣言をここに入れてさせていただきました。

もう一つ。帯木蓬生先生という方がいらっしゃいます。彼は現職の精神科医ですが、小説家としてもよく知られています。彼は先端医療にかかわる小説を時々出版しています。最新のものは『エンブリオ』と題する小説（集英社文庫）で、頼まれて解説を私がしたためました。その解説の中に、私のELSI (ethical, legal, social issues) に関する知識と考え方等をまとめて記しました。ELSIと言っていますが、scienceについて本当はもっと論じられるべきで、「S」をつければSELSIということになりますが、なかなか日本ではこの「S」も含めて議論が十分ではないということを憂慮しています。それらすべてがclinical scienceの基盤にかかわるものなのです。

今日は臨床科学の原理と実践ということでお話しさせていただきますが、副題として「科学と人と法」といたしました。サイエンスはサイエンスのみで成り立ちそれがすべてに優先するというのは、大きな誤りです。メッセージにも記したとおり、自己の探究心、関心、興味を持って自由に行ってclinical scienceが発展するというものではないということから、「科学と人と法」と題して、それらを概観する中でお話をさせていただきたいと思います。



資料1

臨床科学のパラダイムについて

2009年3月吉日

福島 雅典

最近とみに臨床研究、臨床試験に関心が高まっていることは結構ですが、それを支える科学について深く理解せぬまま議論がなされているのではないかと危惧しています。

臨床研究を基礎研究の人への単純な応用と考えたり、また基礎研究の論理をもってその延長線上で捉える限り、臨床科学を理解することはできませんし、臨床研究を適切に進めることもかきません。

臨床研究は基礎研究の延長ではなく、科学のパラダイムを異にしています。

臨床研究は決して研究者の科学的探究心によって自由に行えるものではありません。

それはヘルシンキ宣言によって示される規範と各国の法律と制度に基づいて行われる準司法的なプロセスであり常に人々の福祉を目的としているものです。

そして臨床研究・臨床試験を支えるのが臨床科学です。

臨床科学は確率と意思決定の科学です。基礎研究において慣れ親しむ決定論的思考はほぼ通用しません。また、あらかじめ緻密な研究計画書と周到な準備をしない限り実行できません。

したがって、プロトコル、CRF、システム、データマネジメント、統計解析についてその意味をよく理解していない限り臨床研究について語ることはできません。

これは臨床研究について考えるイロハです。また被験者の保護と自己決定権の保障、そしてデータの信頼性保証は臨床研究・臨床試験の必須要件です。

臨床研究は広く、方法論から、case report, case series, retrospective study, prospective cohort study, clinical trial (P1, P2, P3, P4) に分類できますが、病理・病態学的、診断学的、治療学的、予防医学的、健康科学的研究ドメイン、いずれについてもこれらの研究方法は適用されます。

臨床疫学はひろくretrospective、またはprospectiveなcohort研究をさしています。

なお、つけ加えますと臨床研究はトランスレーショナルリサーチにおいてさえ、基礎研究の延長ではなく、あくまで医療の一形態であり、またまさしく事業であり、高度な経営がないと完遂できません。

臨床研究の根幹、枢軸が臨床試験です。臨床試験に結実しない臨床研究はありえないといってもよいでしょう。臨床試験を理解せずして臨床研究を語ることは遺伝子を理解せずして生命を語るに等しいといつてよいと思います。

わが国のライフサイエンスの不幸はこの科学思想ないし哲学が欠落し、臨床科学のパラダイム、そして方法論と科学の構造がよく理解されていないことです。

臨床科学には明確な目的があります。それは患者さんの予後向上、そして疾病の制圧です。

その地平をしっかりと見据えて議論するならば誤ることはないでしょう。

(注) 臨床試験イコール治験ではありません。治験はわが国だけの用語で、薬事承認のための臨床試験のことです。国際的 (US/EU) にはclinical trialしかありません。しいて言えば、registered trialでしょうか、国際的 (US/EU) には、人に介入する研究はすべてclinical trialで、当局の承認を要します (わが国の治験の扱いです)。

今日お話しする内容は五つのセクションで構成しています。まず序として、私が何ゆえに京都大学に来て、何のために、また何をして、何を残さんとするかをここで明らかにして、次に本論に移りたいと思います。本論は、原理と方法、そして実践と結果の二部で構成します。次に、その地平に訪れるであろう新たな未来、新しい医学や医療を展望して、さらによりよい社会を実現するために、科学政策と予算の投入のあり方にまであえて踏み込みたいと思います。

1. 序

1.1 問題提起とその解決策の提示

私がここに来ることになった縁ですが、実は親友である成宮周先生の非常に強い意志によるものであることをまず告白して、彼に対する感謝の念を述べたいと思います。本日は残念ながら彼は予定された出張でいませんが、実は京都大学では1990年代の後半に不幸な臨床試験にかかわる事件がありました。

それをきっかけに当時の病院長であった吉田修先生が企画して、「21世紀における臨床試験のあり方」という京大病院あげてのシンポジウムが1997年の夏に、宝ヶ池の京都国際会館で行われました。そのときに成宮先生は、「臨床試験における科学性確保のためのインフラストラクチャーをどう造るか」というテーマで、オーガナイズを私に依頼してきました。私がオーガナイズしてこのシンポジウムの一翼を担ったことになりましたが、これが大きな縁になっています。これは1998年に「薬理と治療」からサプリメントとして出版されています。

ここで、infrastructure of clinical science (臨床科学の基盤) というものを私なりに定義しました (Table 1)。それは客観的、効率的、高精度に、臨床試験を推進する仕組みです。ですから、これによって何をねらっているかということ、医師はベッドサイドに集中し、つまり患者さんに集中し、余分なことをいっさいせずに、高度な治療戦略を案

出し、高度な頭脳活動に専念する。そういうものを作り出す仕組みです。

これは非常に大変なものであって、実はclinical science全般の新しいパラダイムとしてよく理解していない限り可能でないし、またそれを実践するだけの知力がないとだめである。もう一つはautonomyです。これは、患者さんのautonomyのみならず、医師、看護師、薬剤師、パラメディカルなど、すべての職種のautonomyをさします。従来のような封建的なヒエラルキーがある限り、このサイエンスは推進できないということです。

もう一つは、臨床試験には資金がいりますので、資金調達の柔軟な仕組みを作り上げないといけません。これには税制度や、寄付にかかわる控除等を含めて、社会の制度として、市民の力として、そういうものができあがっていないといけません。そういうマチュアな民主主義社会の形成が一つのインフラである。また、clinical scienceを推進すること自体が、quasi judicial processといって、日本語でいうと準司法的なプロセスであって、研究者の興味によって勝手にやれるものではない。むしろいまやquasiを取ってjudicial processといってもいいほどになっている。当時、この四つをインフラストラクチャーとして定義して、説明しました。

ここでなぜ法かということ、実に1962年にアメリカはキーフォーバー・ハリス医薬品改正法を通しております (Table 2)。ケネディ政権の時代です。同時に、消費者権利法案を通してありますが、ここで規定されたのは、州間をまたいで売られる

Table 1 Infrastructure of clinical trial

<p>客観的、効率的、高精度に、 臨床試験を推進するしくみ</p> <p>→医師はbedsideに集中し、より高度な治療戦略を案出、より高度な頭脳活動に専念する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● clinical science, new paradigm ● autonomy ● fund raising ● quasi judicial process <p style="text-align: right;">薬理と治療、1998.</p>
--

薬については、十分な比較対照を用いた臨床試験で示される安全性と有効性の本質的な証拠が必要であると規定されました。さらに、患者へのインフォームドコンセントについても規定され、GMPや査察、副作用報告についても規定されました。

日本ではこういうことについてまったく議論されることなく、clinical scienceの動向について知らぬまま延々と物事が進んでいました。1962年ですから、ご年配の方は思い出していただきたいと思いますが、ちょうどわれわれが中学時代、あるいは小学校の時代です。当時、一世を風靡した番組がありました。「ベン・ケーシー」です。彼の患者さんへのまなざしは、まさにインフォームドコンセントの嵐の吹き荒れる中での出来事だったということになります。残念ながら日本ではその哲学も思想も理解されませんでした。

次に、63年にFDAはGMP規則、さらにIND規則を次々と施行することにして、さらに医薬品評価の計画も66年に発足させます (Table 2)。ここでIND規則が改正されて、インフォームドコンセントが義務づけられました。日本ではいまだにインフォームドコンセントは法制化されていませんが、制度として義務づけられるようになったのが

95年とすると、実に日本は30年遅れてようやくこの思想・哲学にキャッチアップできたことになります。

そのような中で、私は1983年にアメリカの臨床腫瘍学会 ASCO に出席し、またその前1982年にはゴードンカンファレンスに出席して、非常に衝撃を受けました。89年には、先ほど手良向先生からご紹介があったように、日本でいったい何が起きているかを暴露し、批判する論文を「Nature」に出版しました (Fig. 1)。これは世界で非常に大きな反響を呼びました。

1989年の年末に出版され、その翌年から当時トップセラーであったクレスチンやピシバニールの使用は激減しました。いまま残ってはいますが、あまり使われなくなりました。つまりローカルドラッグであって、アメリカが1960年代に規定した有効性や安全性に関する実証がないまま広範に売られ、当時トップセラーを続けていたわけです。この論文の前に朝日新聞は「アエラ」の創刊第3号に、「1兆円をドブに捨てた日本国民」という刺激的なタイトルで特集を組みました。

ご存じのように、1995年に「Nature」は「Nature Medicine」という新しい分子医学の雑誌を創刊し

Table 2 医薬品開発に対する米国の取り組み (1960年代初頭)

<p>1962 「キーフォーバー・ハリス医薬品改正法」</p> <p>10月通過した改正法は医薬品の安全性の保証を強めるとともに、製品の有効性の証明を市販前にFDAに対して行うことを要求、製造施設の査察 (GMP)、副作用報告、広告規制、患者のインフォームド・コンセント、適切かつ十分な対照比較を用いた臨床試験で示される安全性と有効性の本質的証拠などの規定が改正法に含まれる。</p> <p>「消費者権利法案」</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 安全性に対する権利 ● 情報を与えられる権利 ● 告知される権利 <p>1963 「GMP規則」 「治験薬規則」(IND規則)</p> <p>治験医薬品について臨床試験前にFDAに届出を提出することを規定する。 FDAの医薬品副作用モニタリングシステム発足。</p> <p>1966 医薬品評価計画発足。DESI計画</p> <p>IND規則が改正され、「インフォームド・コンセント」が義務づけられる。</p>	<p>石居昭夫：FDAの知識 薬事日報社、東京、1994。</p>
---	-----------------------------------

ましたが、現在のNature Asia-PacificのCEOをしているDavid Swinbanksにコメントリーとして原稿を依頼されて、「*Nature Medicine*」に、その後日本はどうなっているか、まだどういう問題があるかということで、「Clinical trials in Japan」というコメントリーをしたためました (Fig. 1)。これも非常に大きな反響を呼んで、日本がGCP施行に踏み込むことになったと記憶しています。

先の1989年の論文では「The Japanese consume enormous amounts drugs on prescription, some of which are not legally available elsewhere in the world. The reason is a defective national system for drug approval and dispensing」, つまり薬の開発から施薬に関してまったくでたらめな仕組みではないか。欠陥だらけの仕組みである。とその原因を求めています。

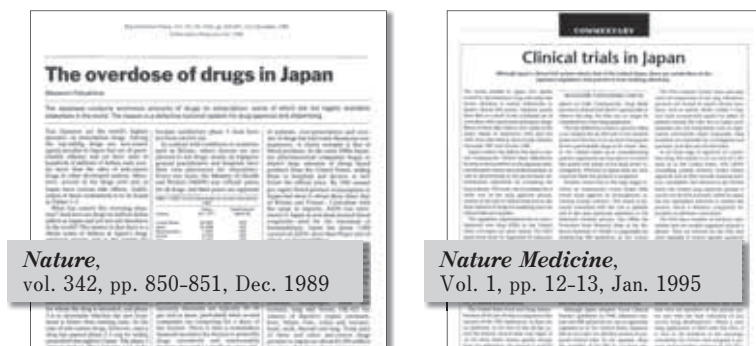
そして、「MHW should also enforce good clinical practice on clinical trials, direct doctors to obtain informed consent properly, encourage them to pursue well-designed and controlled phase 3 studies, and assess adverse drug reactions」ということで、FDAからいえば当たり前のことを書きました。このためには「Radical, structural changes are needed if Japan's drug-approval system is to work for the benefit of the public and not for that of the pharmaceutical companies」としめくりました。このようなことが起こる背景には、日本において個人の思想や哲学を軽視する向きがあるとも記しました。

「*Nature Medicine*」の創刊号には、「Although Japan's clinical trial system mimics that of the United States, there are certain flaws in the Japanese regulations that prevent it from working effectively」とまえがきして、「Japan's system has defects that lead to serious consequences. Behind these deficiencies lie deep-rooted problems in the Japanese medical education system and medical practice」と論じ、このclinical scienceを支えるclinical pharmacologyやbiostatisticsやclinical-trial designやdoctor-patient communication等々の人間のためのサイエンスが日本には欠落している。しかも、それを仕組みとして欠落したままに温存するような、ダイナミクスに欠けたもっと深い根があるということを描きました。

まとめますと、私が言いたかったのは、「哲学・思想とそれによる法律と制度の欠如」が、clinical scienceの発展を妨げている。その背後には「科学の構造とダイナミクスに関する理解が不足しているのではないか」という指摘です。

このことから、結局は難しい。「其智慧門 難解難入」(法華経) 訳せば、「The door to this wisdom is difficult to understand and difficult to enter」とつくづく思いました。いったんこのパラダイムを理解すればどうということはありませんが、そのパラダイムの理解に飛躍がかなりある。つまり決定論からかなり飛躍した新しいパラダイムであるということで、おそらくこれにはコペルニクスの転回が必要なのだろうと思っています。

Fig. 1 問題提起と解決策提唱



1.2 日本における臨床科学の発展

ご承知のように、いまや日本はインフォームドコンセントが当たり前の時代になりましたが、これにはかなりしんどい闘いがありました。実をいうと、いま臨床科学の仕組みを作っていくことは、私から見てそんなに難しいことではなく、あるいは技術的な、あるいはシステマ的なことに帰着させることができます。しかしながら、インフォームドコンセントをこの日本に定着させて普及していくということは、本当に茫然自失のような思いがありました。

まずこの論文を書く前、日本はまったくのパターナリズムで、お任せ医療でした。癌の患者さんへの告知はケースバイケースであるとみんな言っていました。患者さんにちゃんと病名を告げて、予後に関しても話をする。そんなことをしたらだめだ。ヒポクラテスの教えに反するのではないか。こういう議論もあって、なかなか大変でした。まさしく安政の大獄の「安政」のころの患者さんへの同意文書と同じものが、このころは通用していました。

しかしながら、1990年に厚生省はGCPを導入し、92年に医療法の改正に踏み切りました。インフォームドコンセントについて、当時、巷で行われていた議論よりはるかに高いレベルの議論が国会で行われました。そして医薬分業を遂行し、98年に当時の審議官の土井脩先生によってICH-GCPの導入が実現しました。さらに2000年には、リスクマネジメントや情報公開が医療者の間でも

当たり前の世界になってきました。こういうことから、ようやく医療が民主化されて、autonomyという先に述べたclinical scienceの重要なインフラストラクチャーの一つが、実現しつつあったということになります (Fig. 2)。

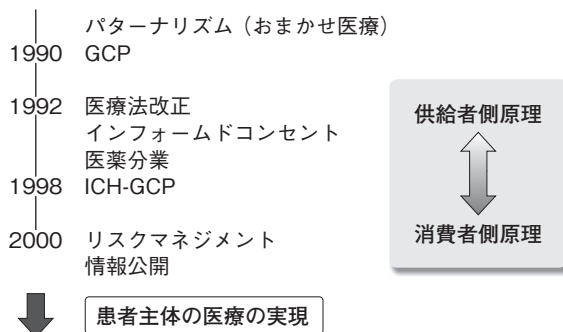
この中で重要なことは、医療のデリバリーに関して、経済的な原理が供給者側の原理から消費者側の原理に変わるというダイナミズムです。このことをよく理解しておかないと、次にまたつまづくこととなります。

以上、法律としては1992年の医療法改正が一つの転機でした (Table 3)。私も公聴会に参考人として呼ばれて主張しました。医師、歯科医師と同じく、看護師、薬剤師を医療法の中に用語として入れなければだめである、と。まさに法律によって社会が変わる。このダイナミズムを理解していないといけない。法律が後付けをしていくのではなくて、新しい法律を作って、新しい社会を作る。これはアメリカのプラグマティズムのダイナミズムですが、それを日本も学びました。

この医療法の改正によって、看護師と薬剤師がイコールパートナーとして働く職種であるということが法律に明記されて実現し、情報公開、病院の機能分化、さらに患者さんの自己決定権の尊重という思想が定着しました。

そして98年にICH-GCPが施行になって、2003年には薬事法が改正されて、医師主導で治験を実施できるところまで来て、開発がアカデミア、インダストリー一体として行われる道が切り開かれ

Fig. 2 Mission 1 日本における医療の民主化



それこそが今回、私が専念するために移らざるをえなくなった橋渡し研究支援推進プログラムで、これは京大の探索医療センターをモデルとして日本各地に拠点を作り出すというものです。北は北海道、東北、東京、大阪、京都、神戸、さらに今年度から九州が加わって全国で七つの拠点を整備し、各国と競争、ないし協調していこうということになっています。

これがその図 (Fig. 3) ですが、遡ること5年、2004年からがんトランスレーショナルリサーチ事業が始まって、千葉大学、三重大学、さらに名古屋大学、信州大学、岡山大学でもかなり整備されてきています。これらの星印のところを今後強化し、充実したクリニカルセンターにしていこうというのが、国の方針であると理解しています。

最終的に欧米と肩を並べて、競争力を維持するためには、すべてを治験でやらないといけない (Fig. 4)。日本で臨床試験というと治験のことであると理解する向きもありますが、むしろそうならいいかもしれない。しかし、治験というのは薬事法に基づいて承認を取るための臨床試験であると日本ではなっていますが、欧米では、ヒトに介入する試験が新規のものであればなおさらのこと、国の許可を取らなければいけない。だから、欧米ではすべてが日本でいうところの治験ということになっています。ですから、日本で欧米と同じようにICH-GCPに基づいてすべてのclinical trialがやれるようになれば、それだけレベルが上がることになります。

Fig. 3 日本のTRセンター (文科省)

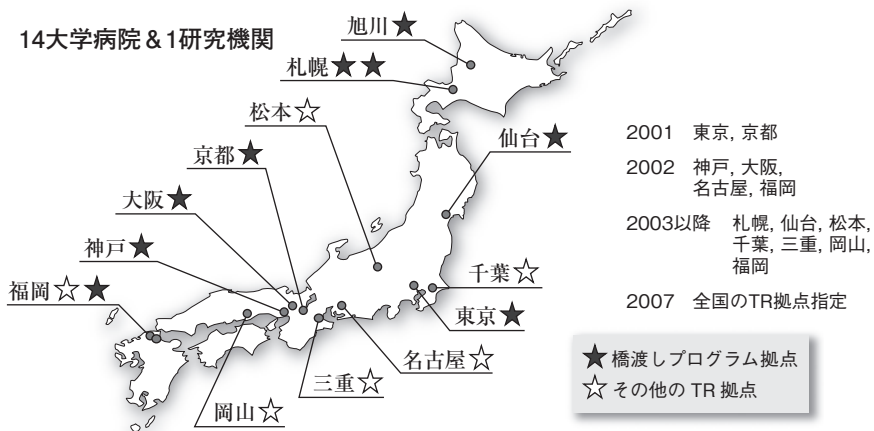
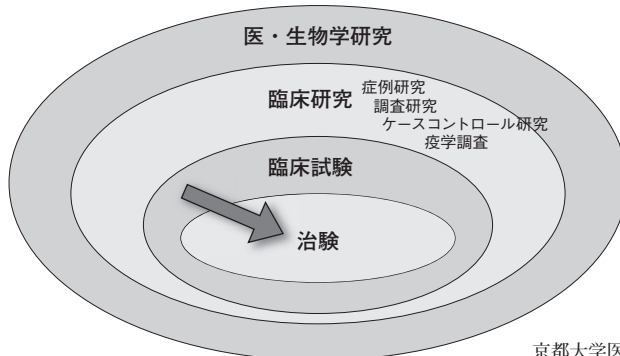


Fig. 4 臨床研究と臨床開発



京都大学医学部附属病院探索医療検証部

2. 原理と方法

2.1 がん征圧について

本編に入ります。まず臨床科学の原理と方法ですが、ここが核心部分です。臨床科学：clinical scienceについて定義するならば、「人間の健康に関するあらゆる問題の解決に必要な知識と、新たなそれを生み出す方法の体系」と大きく括ってよろしいかと思えます。これは、先ほど申し上げたように、科学的探究心のみによって行われるものではなく、市民の望ましい目標を達成するために、必要かつ適切な手段と道筋を明らかにするとともに実践するという作業です。ですから、もう少し広い定義のしかたをすれば、「人間による人間のための、人間の科学」ということになります。

例えば癌について見たときに、われわれはclinical scienceの立場から何を考えるか。われわれのめざすゴールは何か。それは発生率を低下すること、そして癌による死亡率を低下すること、さらに癌の患者さんの生存率を向上することであって、癌の原因を解明するとか、その遺伝子を釣り上げるとか、そういうことに矮小化されてはなりません。これらを達成しない限り、あらゆるそういう研究は不毛というか、徒労に終わる可能性がある。だから、まずそれらの指標を正確に年々評価して

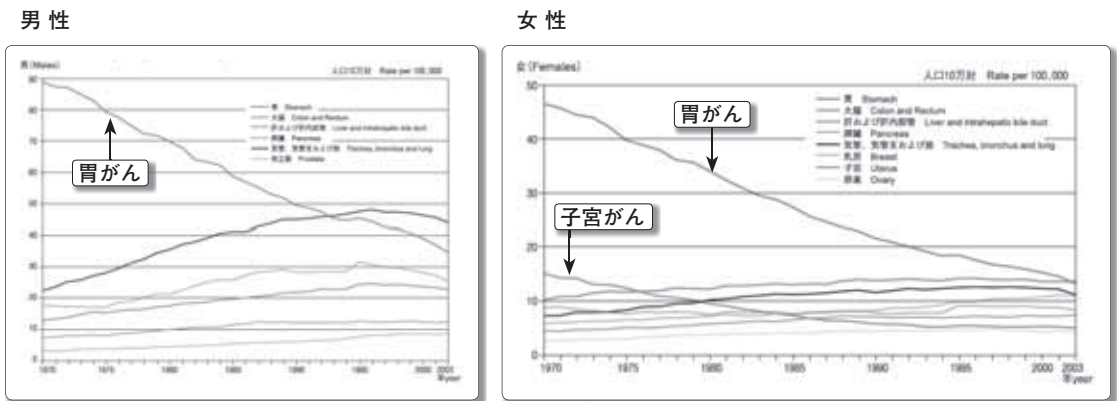
いないと、われわれがいったいどこにいるのかが分からなくなってしまいます。

ちなみに、今後、癌患者はどんどん増えていってどうしようもない病気である、絶望的であるという認識も誤っています。例えば日本の統計によると、胃癌は過去30年の間にこのようにほぼ直線的に罹患率が下がって、対10万人あたりはほぼ半分以下になっています (Fig. 5)。胃癌は高度成長とともに下がりはじめて、高度成長とともに大腸癌や肺癌が増加しています。

しばしば学生さんにこういうデータを見せて口頭試問をして、この原因は何かと聞くと、「*Helicobacter pylori*が発見されたからです」「内視鏡が普及したからです」という答えが返ってきます。とんでもない間違いです。胃がんの対10万人あたりの死亡率は内視鏡が普及するずっと以前の70年ごろから下がりはじめています。

結核の低下、脳卒中の低下についても同じ議論があります。では、医学はいったいどういうインパクトを与えてきたのか。これはまさしく高度成長によって冷蔵庫が普及し、衛生環境がよくなり、そして食べ物がよくなってきたということと関連しているに相違ありません。もちろん早期発見のインパクトもあるし、治療の効果もあります。それらは統計で見ると、顕著な現れ方はしていません。

Fig. 5 主要な癌の死亡率の推移 (1970～2003年)



資料：厚生労働省大臣官房統計情報部、がんの統計'05

では、肺癌や大腸癌について見てみるとどうか (Fig. 6の上段). これはアメリカのデータですが、肺癌に関しては男性では1980年代の後半から顕著に発生率と死亡率が並行して低くなっています. 女性ではいまようやく横ばいになっています. 大腸癌についても同じように低くなってきている. この場合は、女性についても同じパターンです. このようにそれぞれ25%以上、4分の1以上の対10万あたりの発生率、死亡率が下がっています.

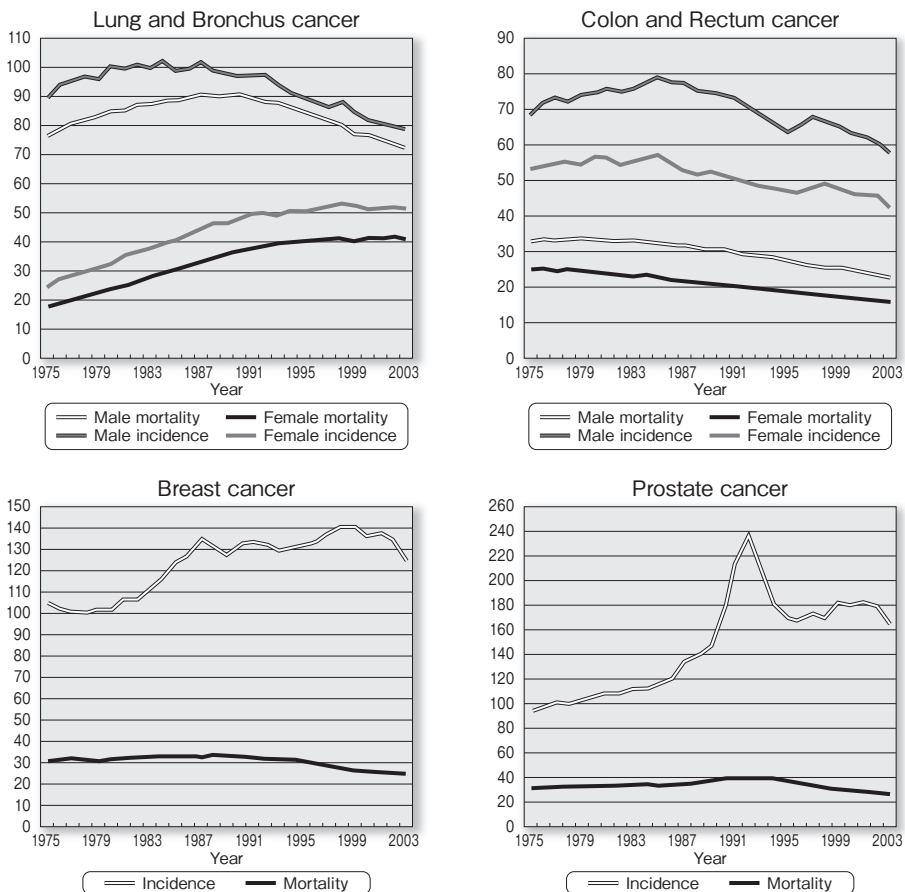
これは何を意味するかというと、おわかりのことだと思いますが、喫煙の抑制です. 非常に強力で公共の場での喫煙を抑制してここまで来ている. 大腸癌に関しては、食生活の改善と便潜血検査の普及によります. これらは発生率を下げることに

成功しているのです.

次に、きわめて特異的なパターンを示しているのが乳癌と前立腺癌です (Fig. 6の下段). 乳癌は80年代の後半に発生率が急上昇しています. 発生率というのは罹患率ですから、乳癌と診断される方が急増した. これはマンモグラフィーの普及によるものです. レーガン大統領のナンシー夫人に乳癌がマンモグラフィーで見つかったということで、みんなが知ることになって、たくさんの人がマンモグラフィーを受ける.

右側は前立腺癌ですが、発生率が急上昇している. なぜこんな急上昇しているのか. 何かとんでもないトキシックなものが世の中にばらまかれたのか. そうではなくて、これはPSA検診があっ

Fig. 6 SEER incidence and mortality rates, by sex for all ages all races for 1975-2003 age adjusted to the 2000 US std population



という間に普及して、このように発見される方が多くなったことを示しています。まさにアメリカではPSA検診を受ける方が8割を超えていて、いまでは骨転移で見つかる症例は非常に少なくなっていると聞いています。

このデータでみると、発生率の急上昇から少し遅れて死亡率が下がっている。こういうnational statisticsで死亡率が下がるというのは並大抵のことではありません。ですから、このように検診が普及して早期に発見するというのは、癌征圧においては王道である。ほかの疾患についても同じことが言えるだろうと思います。

ですから、われわれはclinical scienceの立場に立ったときに、病気のみを診ず、全体を見て大数的に観察して、どのように制圧するかを真剣に考える。そういう立場が必要であるということにな

ります。そのような智慧をわれわれはひねりださなければいけない。

次は生存率です (Fig. 7)。いま発生率と死亡率を見ましたが、生存率についてはどうか。縦軸に生存確率をとって、横軸に年をとります。これは非常に重要な手法です。Kaplan-Meier 曲線といいますが、生存曲線といってもいいかと思います。これでそれぞれの集団の5年の生存、さらに10年の生存を見て、統計的にこれが下がるかどうかをきちっと検出していくという作業です。

この作業を続けることによってのみ、われわれは生存率が本当に向上して治療学が進歩しているのかどうか、科学の成果がきちっと人々に還元されているかどうかを見ることができます。では、それを実際にやっているかということ、なかなかやっていない。

外来化学療法部を作ったときにすぐに着手したのが、京大病院の乳癌の治療成績です (Fig. 8)。実は各病院の治療成績をきちっと世界的に見たときに、どれぐらい出ているかという、そんなには出ていません。ですから、論文としてEJSOに採用されたわけです。縦軸に生存確率をとって、横軸に術後年数をとっています。特に20年を超える成績を出しているところは非常に少ないんですが、これは京大病院で乳癌をずっとやってこられた稲本俊先生、加藤大典先生等が診た患者さんの治療成績です。

Fig. 7 生存率の向上とは

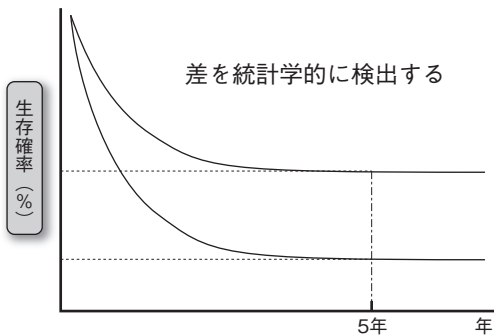
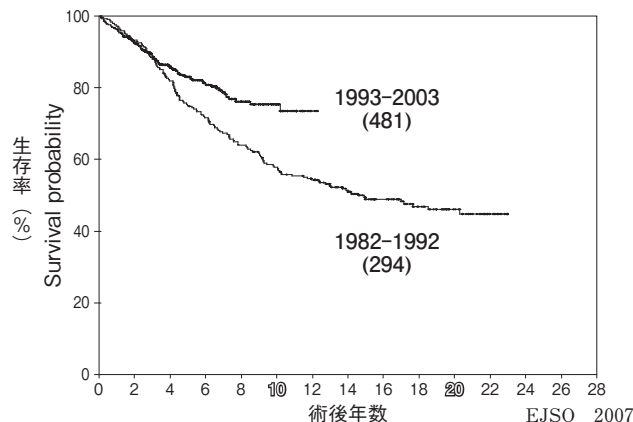


Fig. 8 乳癌の治療成績 (生存率の向上. 京大病院. 2005)



1980年代と90年代に分けてみると、このように差がある。90年代ですから、まだ10年ちょっとしかフォローできていませんが、これを見て「治療成績は上がっているね」とぬか喜びをしてはならない。これはいったいどういうことか。「当然でしょう。マンモグラフィーが普及して早期発見ができるようになったから、当たり前じゃないの」と言うと、またそれも違う。

実は病期についてI期からIV期までの乳癌の患者さんを見てみると、なんと国際的に見ればまことに恥ずかしいことに、このデータでは80年代と90年代はそのI期、II期、III期、IV期それぞれ割合というのはまったく変わっていません。つまり京大病院に来られた患者さんは、80年代も90年代も分類的に同じようなステージであった。では、この間にマンモグラフィーの普及というのはほとんどなかったということになってしまって、マンモグラフィーの威力がわかっているにもかかわらず、それが普及しなかったという日本におけるclinical science実践の失態を示しているということになります。

では、なぜこのように治療成績が良くなったか。一つの仮説は、そのうちのIII期の乳癌の患者さんの治療成績が非常によくなっているということから、タモキシフェンというホルモン療法、抗エストロゲン療法の結果ではないか。ただ、まだフォローアップ中の患者さんがたくさんいますのでぬか喜びしてはいけません。

しかも、生存曲線は初めの2年、3年ぐらいのところで完全にオーバーラップしてしまっている。そもそもこの初めの時点でグラフが開いているなら、確からしいと思いますが、ひょっとしたら段々しぼんでいってしまうのではないかとということで、人類が行ってきた化学療法やホルモン療法のインパクトが、10年、20年の生存にどこまで及ぶかというのは、まだ今後見ていかないとわからないのです。

国立がんセンターや愛知県がんセンターは、たくさん症例を持っていますが、残念ながらこういうアウトカムを病院単位では出していません。

こういうことをきちっとやっていく必要がある。「これがサイエンスか？」と思われる先生もいるかと思いますが、それについては後に言及します。

ですから、「癌征圧をしようと思ったら、癌の解明をすればいい。何よりも癌の解明をして、遺伝子は何かを考えればいい」というのは、ナイーブです。癌の解明イコール癌の征圧ではないということは、いままでのデータを見ればよくわかることです。癌の発生率、死亡率、さらに死亡者数まで低下させるというのは、並大抵ではない。これは市民の総合力、智慧の結果であって、必ずしもなにがしかの基礎研究を臨床にトランスレーションしていけば制圧に結びつくという単純なものではないということを理解しないとイケない。

2.2 臨床科学の原理

ここで科学と人生ということで考えたいと思います (Table 5)。どういう科学にコミットするか。実験科学的なものは真理を探求する。真理を探求していけば必ず人類の福祉につながる。そういう発想というか、一つの思い込みがあります。しかし、そこには非常に大きな智慧が必要です。真理を探求すれば必ず福祉につながるとは限らない。それは原爆が示しているとおりで。われわれは智慧を働かせてコントロールしなければいけない。科学には善も悪もないけれども、それを使う人間によって悪にもなるし、善にもなります。

しかし、臨床科学というのは、先ほどから申し上げているように、そもそも目的を持っています。つまりゴールを設定して、そこにどのようにして接近していくかということですが、そのゴールは当然のことながら save people です。つまり衆生を

Table 5 科学と人生

実験科学	探求真理 …… 興味指向
臨床科学	普度衆生 …… 福祉指向
	明確な目標がある

普く救うということであって、常に福祉が指向されている。実験科学とは目的が全然違ってきます。ここに興味を持ち込んだ場合には非常におかしくなる。それがヘルシンキ宣言の意味するところで

す。

次に科学の要素を考えてみたいと思いますが、科学は、言うまでもなく「再現性と客観性と普遍性」によって成り立っています。

しかし、実際には臨床科学は実験科学と大きく異なっています (Table 6)。理由は、1人の人間というのは固有である。十人十色である。だから、同じ実験を繰り返すことができない。再現性はない。別の人間が同じ条件で実験することは不可能です。客観性はない。別の場所・別の時間に同じ条件で実験することは不可能である。普遍性もないのではないかということになってしまう。

ですから、clinical scienceには、通常のサイエンスのパラダイムとは別のパラダイムが必要です。通常の科学はデカルトやベーコンのパラダイムと言っていると思いますが、それとは全然別のパラダイムが必要である。それは、ニュートン力学から素粒子、そして量子論、さらに相対論とパラダイムが変わってきたことと一見似ています。私は、clinical scienceのパラダイムは、フィッシャー／ヘルシンキ宣言のパラダイムと名づけて呼んでいます。

ここでは、「研究の品質管理と信頼性を保証する」ということと共に、「被験者の保護と自己決定権の尊重」が重要になります。研究の品質管理と信頼性保証というのは通常の基礎研究でもそう

ですが、もう一つの被験者の保護と自己決定権の尊重というのは全然ありません。臨床科学において、相手は意思を持った生活する人間です。

これを理論的に整理すると (Table 7)、論理は確率論的である。非決定論的である。そして、事象の起こる確率を再現するということであって、事象自体を再現するというのではない。事象の起こる確率を再現する。

さらにここでもう一つファクターとして重要なのは、いま申し上げたように十人十色で、みんな考え方が違うし、判断が違う。decision makingというプロセスが入るということです。これには三つのポイントがあって、まず副作用対効果、risk/benefitです。通常はこれだけで説明しますが、最近生活の質 (QOL) ということも入ってきています。これは別の言葉でいえば日常性の維持ということで、もう一つは経済的問題です。ますます経済的にcost/benefitが求められる。こういう3点の判断を慎重に個々人の患者さんとやらなければいけない。こうして臨床というのは非常に過酷な作業です。

それをさらに砕いていうと、William Oslerは不確実性の科学、science of uncertainty、そしてart of probabilityと言っています。すでに100年を超える前です。彼はご承知のようにジョンズ・ホプキンス大学で内科学講座を開設し、現在の医学教育の仕組みを作り上げた医学教育の父と言ってもいい方ですが、彼はこのように見抜いていました。

これはどういうことかという、患者さんはブラックボックスである (Fig. 9)。例えばパーキン

Table 6 臨床科学：実験科学との違い

一人の人間は固有／十人十色	
1. 同じ実験を繰り返すことはできない	⇒ 再現性
2. 別の人間が同じ条件で実験することは不可能	⇒ 客観性
3. 別の場所・別の時間に同じ条件で実験することは不可能	⇒ 普遍性

Table 7 臨床科学の理論

◆論理 Logic
● 確率論的 — 非決定論的 事象の起こる確率の再現性
◆意思決定 Decision Making
● 副作用対効果 risk / benefit
● 生活の質 (QOL) — 日常性の維持
● 費用対効果 cost / benefit

ソン病を例に取っても、いろいろな要因でパーキンソン病になる。さらに外部要因が影響します。例えばそれに胎児の脳を移植して治療しようということがかつてありました。大騒ぎになって効くと思ひ込んだ。

しかし、とんでもない話で、そもそもこれのクオリティコントロールなんてできるわけがないし、胎児は一人ひとり全部違いますから、何を見ているかわからなくなる。つまり入力自体がコントロールできない。そして出力、アウトプットについても、効果と副作用のデータを患者さんのアンケートみたいなもので取っていたら、まったくいい加減になってしまって、再現性がなくなる。このように、主要な因子がバラバラというわけで、これは再現できなくなってしまった。

これは極端な例ですが、例えば抗癌剤の作用を取っても、かつて1980年代はきちっとした評価の方法が定まっていなかったために、response rate (反応割合)、腫瘍が小さくなる割合が数パーセントから80%までばらつくというような時代でした。

そんなものはサイエンスではないのではないかと笑われたことがありました。

インプットも、例えばある先生は患者さんの顔を見て「どうですか」と言いながら慎重に注射する。ある先生はパッと注射してすぐ行ってしまう。このように全然入力が違う。そうすると、PK薬物動態が違ってきますから、本当に効くものも効かない。あるいは毒性だけが出てしまう。そういうことが起こります。また、評価方法自体にもバリエーションがあるということで変わってくる。このように系として非常に複雑だということを理解しておかなければいけない。

このことについて一定の科学的な解決方法を見いだしたのが、Ronald A. Fisher先生です (Fig. 10)。彼は、推測統計学を確立した人として知られています。彼はもともとと農学者で、作物の収量増加をねらうためにいくつかの介入を行って、それを数理的に実証していくというサイエンスを確立した方です。かいつまんでいえば、母集団と標本を区別し、作物の収量増加をねらう農事試験において

Fig. 9 臨床科学の実践

不確実性の科学・^{art}確率の技能 (W. Osler, 1892)

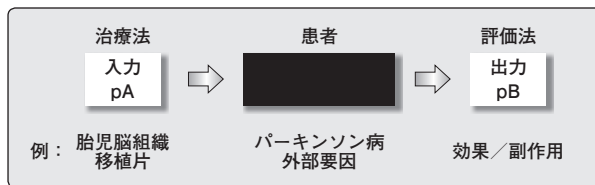


Fig. 10 R. A. Fisherの貢献

- 推測統計学 (⇔記述統計学) の確立
 - 母集団と標本を区別し、作物の収量増加をねらう農事試験において初めて実験計画を作り、肥料 (介入) の効果を有意性検定を用いて数理的に評価した
- 実験計画における Fisher の3原則
 - 繰り返し (replication)
 - ランダム化 (randomization)
 - 局所管理 (local control)



Ronald A. Fisher
(1890-1962)

「研究者のための統計的方法 (1925)」, 「実験計画法 (1935)」

はじめて実験計画を作り、肥料の効果を有意性検定を用いて数理的に評価したということで、現在の臨床試験の基礎になっている理論を構築しています。

彼に言わせれば、「実験終了後に統計学者に相談を持ちかけるのはやめてくれ。統計学者に単に死後診療を行ってくださいと頼むようなものである。まず最初に、実験計画を綿密に練るということが重要である」ということです。

もう一つ重要な枢軸として、意志決定というものがあります (Fig. 11)。医療側は、診断と治療における論理ですから、確率論的です。ある薬を患者さんに投与するときに説明する場合に、この薬によってだいたい30%の人で腫瘍が小さくなる。しかしながら、患者さんにとっては、効くのか効かないのかどちらかです。闘病における論理は決定論的ですから、必ず患者さんは決定論と確率論のはざまに悩まれる。ですから、最終的には常に妥協を強いられているということであり、これが臨床試験の場合の一つのピットフォールになります。

つまり「患者さんにインフォームドコンセントを取ったからいいでしょう」といっても、「こんなはずではなかった。私は臨床試験からは下ります」と言う患者さんがたくさん出ると、臨床試験は破壊されてしまいます。ですから、患者さんの心としては常に妥協を強いられているということ、われわれはよくよく理解しておかないといけない。これは、意思決定というプロセスが実際に入ってきた場合に、科学としてどう扱うかという、非常に大きな悩むべき問題です。

ですから、「臨床科学の心」とあえて申し上げ

なければならない (Table 8)。「病気を診ずして病人を診よ」というのは、慈恵医大の創設者である高木兼寛先生の言葉です。ちょうど森林太郎 (隼外) と同じ時期に、森先生は陸軍軍医総監でしたが、高木先生は海軍の軍医総監でした。海軍では脚気が全然起こらなかった。これは高木先生が麦飯を食べると奨励したからです。ご承知のように、陸軍では脚気でバタバタと死んでいきました。彼は慈恵医大の創設にあたって、学生や看護婦に「病気を診ずして病人を診よ」と教えたと言われています。

同じようなことを先ほどの William Osler 先生は、「The good physician treats the disease: the great physician treats the patient who has the disease」と言っています。同じところに生まれ、同じところに亡くなったというのも象徴的だと思います。いまは遺伝子解析や細胞生物学が大変なスピードで進んでいますから、ともすると細胞を見て病気を診ず、遺伝子を見て病気を診ずというようなことにもなりかねないので、よくよく注意しないとイケない。あえていま私は、ポリクリ等でまずこれを教えるようにしています。

では、uncertainty の science, probability の art であるというような世界から何とか脱却して、患者さんの心に近づきたいと思った場合に、どうするかということ、それに対するサイエンスの答えが omics です (Table 9)。omics によってテーラーメイド化できる。これを幻想に終わらせないために、われわれはどうしたらいいか。omics によって、あらかじめ効果のある人とない人、副作用の出る人と出ない人を選別できるのではないか。疾患メカニズムを解明して標的分子を同定できる。その

Fig. 11 臨床的意志決定における論理の衝突

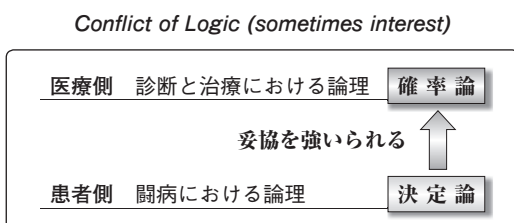


Table 8 臨床科学の心

「病気を診ずして病人を診よ」
高木兼寛 (1849-1920)

“The good physician treats the disease: the great physician treats the patient who has the disease.”
William Osler, MD (1849-1919)

とおりだと思います。

では、具体的にはどうするかというと、疾患コントロールの精度を上げていくということになりますが、ある治療法を適用したときに、clinical scienceの中で重要な問題として、予後因子は何か、リスク因子は何か、予測因子は何かということ

Table 9 Omicsへの期待

<ul style="list-style-type: none"> ● Omicsによってテーラーメイド化できる 例) あらかじめ効果のある人、ない人；副作用のある人、でない人を選別できる 感受性に関わる因子 → 遺伝子 (生体分子) ● Omicsによって理論的、戦略的に薬を開発できる 例) 疾患メカニズムを解明して標的分子を同定できる 病因、病理発生、病態、予後に関わる因子 → 遺伝子 (生体分子)
--

Table 10 Omics医療の壁

<ul style="list-style-type: none"> ● 病気の複雑性 ほとんどの疾患は多因子によって起こる。たとえば、病因 (内的・外的) が単一であっても、病理発生、そして病態においては、多数の内的・外的因子が複雑に関わっている。疾患の経過・予後には生活習慣—食事・運動・睡眠・心のあり方・仕事他、そして環境が影響する → 確率の世界 ● コスト 疾患コントロールの精度を向上させようとするほどコスト上昇してしまう。 → 保険医療制度

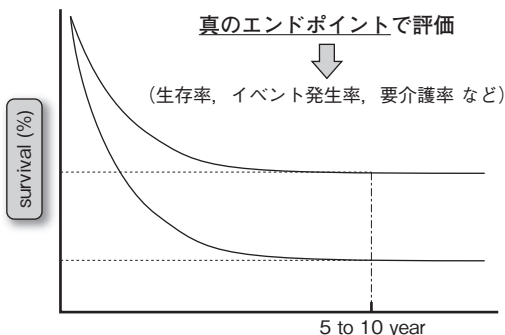
とがあります。現在、関連遺伝子が順次わかっていく過程にあります。どんどんomicsを活用して広げていくことが、今後のサイエンスの一つの姿です。

しかしながら、omicsには重大な壁がたくさんあります。まず病気の複雑性です (Table 10)。ほとんどの疾患は多因子である。病因が単一であっても、病理発生や病態は非常に異なっていて複雑である。さらに、経過・予後には生活習慣や環境が影響する。こういうことで、確率の世界から脱却できるのかどうかというのは、まだ予断を許さないといいと思います。

もう一つは、このようにテイラードしていくと、コストがどんどん上昇していってしまう。この患者さんにはこれとこれの組み合わせ、この患者さんにはこれだけということになって、非常にdecision makingが複雑になっていきますが、最終的にそれで治癒が得られれば安くなります。しかし、治癒が得られない限り、コストはどんどん上昇していく。

通常、経済原理としては、Schumpeterの原理でイノベーションが起こるたびに製品のコストダウンができる。しかし、医療は別です。なぜならば、今日100年前以上にRöntgenの作ったレントゲン写真も撮って、CTも撮って、PETも撮って、MRも撮って、USも撮ってとフルコースでやると、どんどんお金がかかっていってしまう。抗生物質もいくつか順番に使う。一つでいいというわけではなくて、通常の経済原理と違っているの、よくよく注意しないといけない。

Fig. 12 ゴール：予後向上



2.3 ゴールをめざして

もう一度あらためて復習すると、survival curveでこのように差を検出して、生存率、イベント発生率、要介護率等について、真のエンドポイントで評価して成績を向上させていく (Fig. 12)。

そのためには、常にrandomized trialを継続的に行っていくといけない。新たに出る薬や診断技術を導入して、さらに比較して一歩ずつ上がっていく (Fig. 13)。実はこのように一歩ずつ

上がっていくのは非常に難しい。新たな薬が出たら必ず上がるかという、そうではなくて下がってしまうこともありますから、ここでわれわれは実地臨床において常に診療のアウトカムを維持しないといけない。これが非常に大きな難題です。

では、survival curveでこのような差を導くにはどうしたらいいのか。治療を変えて比較するだけでいいのか。実はそうではなくて、このアウトカムの差を導くのは治療の差であるかどうかまだ仮説です。実は疾患範疇が違っている可能性があります。予後因子を明らかにして、予後指標をつくり、疾患を分類区別していかなければいけません。実はもっと重大なことに、施設間の差というものがある。また診断・治療のアルゴリズムやフォローアップが違っていたりする (Fig. 14)。

先ほど述べたように、患者さんに注射をするときでも、その注射の速度を決めておかないといけない。ある先生はワンプッシュで入れる、ある先生は点滴で入れるとなると、まったくPKが変わってきます。手術においては非常に個人差がありますから、そういうことも含めて施設間の差をきちっと見極めなければいけない。

研修医がやる手術と熟練した外科医がやる手術は、当然のことながら違ってきます。出血量も違うし、時間も違う。学習曲線というのが描かれるので、これもアウトカムに差があることがわかっています。ですから、単純に治療法を比較するという場合でも、これだけいろいろなことが違う。もっとあると思いますが、いろいろな違いが出てくる要因があるという事をよく理解しておかないといけない。

ですから、必ず標準治療を実行して、state of the artを達成していないといけない。その時点の可能な達成最高レベルを技術的に達成していないとだめである。それではじめて何が問題かという臨床的洞察が意味を持ってくる。それがいない場合は、洞察にもならない。ハタタリになってしまう。ここで仮説がはじめて形成されます。そしてプロトコルを開発する (Fig. 15)。

今日は深く立ち入りませんが、clinical trialを

する場合は、先ほど紹介したFisher先生の言葉のように、最初にきちっとした実験計画を練る。Zelenという有名な統計家が残した格言があります。最もすぐれたプロトコルはその臨床試験が終わったときにできると述べていましたが、まさに言いえて妙であります。実はプロトコル開発は何カ月も、場合によっては1年、2年かかります。論文は1週間でする。プロトコル開発に精力を費やすことがclinical scienceの根本要諦です。

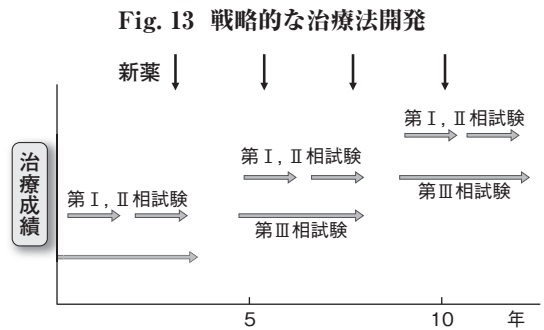


Fig. 14 臨床研究／臨床試験の基礎-1

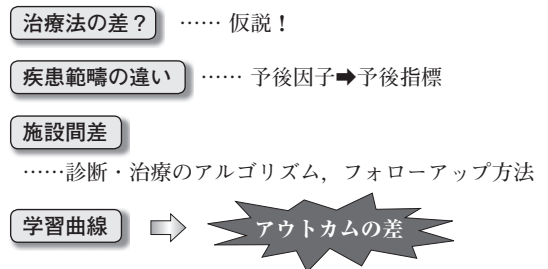
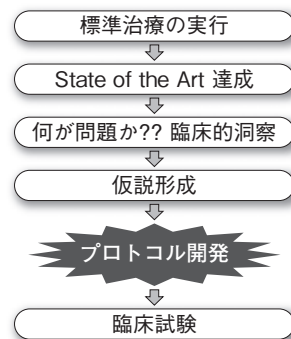


Fig. 15 臨床研究／臨床試験の基礎-2



ですから、まず治療成績を調査する。場合によっては、各医師の治療成績を全部別々に評価するということさえ必要です。実は私は愛知県がんセンターにいたときに、外科の胃癌治療成績を評価しました。各外科医がどれだけの治療成績を持っているかを見たときに、ある突出した治療成績の外科医がいました。手術時間、出血量、さらに術後の管理等に差があって、そのような結果になりました。ですから、こういうアウトカムリサーチをする場合に、プラクティスレビューもして、施設間で差を見る。あるいはドクター間で差を見る。どうして違うか討議してコンセンサスを得る。

そしてガイドラインがはじめてできるのであって、ガイドラインのあり方としては、論文をレビューして、エビデンスレベルがどうのこうのということで、机上でガイドラインを作ってもしょうがない。やはりそのプラクティスのレベルをきちっと調べた上でやる。そして、新規治療の臨床試験、さらにrandomized trialに入る。こういうサイクルでclinical scienceというのは回っていきます (Fig. 16)。

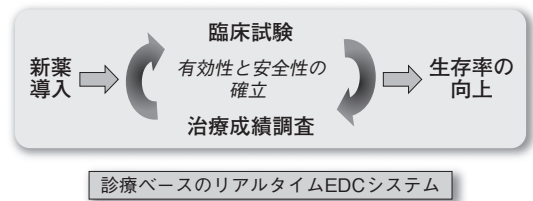
これを別のかたちで示すと、clinical trialを繰り返すときに、必ず治療成績調査を全般にかけて、できたら診療ベースのリアルタイムのEDCシステムを開発して、診療していればどんどんデータが蓄積するような仕組みを作り上げる (Fig. 17)。国はそこに投資する必要がある。オバマ大統領は

最近、こういう仕組みを全米的に作り上げたいということを言っています。もしアメリカがその方向で投資を始めると、あっという間に日本は追い越されてしまいます。このサイクルを回しながら新薬を導入して評価して、生存率の向上というエンドポイントで見ていくこととなります。

われわれは外来化学療法を2003年にスタートしたときに、もうすでにこの構想を持っていて、診療情報をリアルタイムでデータベース化する (Table 11) しくみをつくり、実際に活用しています。現在の電子カルテは普通の紙カルテをいわばPDFで格納しているだけです。データベースではありません。これを本当の意味でのデータベース化することによって、理論的にはe-pharmacovigilance, e-outcomes studies, e-clinical trialsが可能になり、薬害防止、治療成績調査、臨床試験を大幅にコストダウンすることができます。

そのようなシステムは、いま申しましたように、2003年から稼働して、実は京大病院ではプロトタイプができあがっています (Fig. 18)。これをすべての疾患に敷衍して、リアルタイムで患者が登

Fig. 17 予後向上・便益/リスクの極大化のダイナミクス



State-of-the-Art
⇒ランダム化比較臨床試験

Table 11 標準治療の革新
リアルタイムアウトカム評価

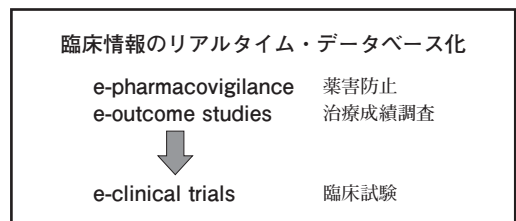
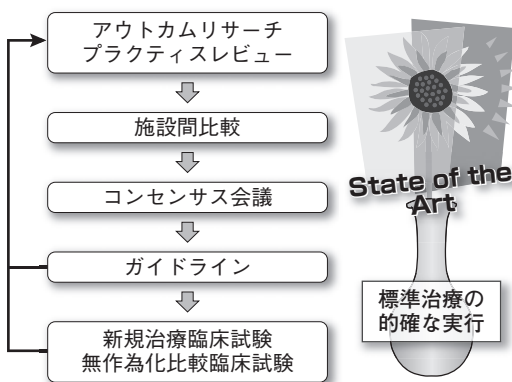


Fig. 16 疾患管理改善のダイナミクス



録され、そしてリアルタイムで解析できる仕組みを作り上げることが、今後残された課題であると認識しています。

以上をまとめますと、clinical scienceは「事業にして経営を本とし、利他に徹する道である」と言い切っていると思います。これを個人の研究ベースでやれると思ったら大間違いであって、これは国家レベルで事業として考えないといけない問題ということになります。

3. 実践と成果

3.1 浸潤性膀胱癌について

次に臨床科学の実践として、われわれが行ってきたことを少し紹介します。まず一つは泌尿器科の小川 修教授と共同で、京大、名古屋大学、奈良医科大学とその関連病院トータル35施設を束ねて行った、10年間の膀胱全摘術施行症例のアウトカムリサーチです (Table 12)。

Fig. 19で見ると、病期別にリンパ節転移のない

もの、あるもの、もっと広がっているものと分ける、非常にきれいにこのようにsurvival curveが描けます。これで5年生存を見ると、pN2/3については21%、pN1は56%、pN0のリンパ節転移のないものは76%である。これがstate of the artです。

さらに、先ほど施設間に差があると申しましたが、pT3-4に絞って施設グループ別の成績を見ると、5年生存がある施設グループは34%、あとの2つは60%を超えている (Fig. 20)。つまり「当教室の方針」とか「私たちグループの方針」というのは恣意的であってだめだということで、エビデンスに基づいて標準治療をやっていない限りは、治療成績は必ず落ちることが明らかです。これをもとに、とある先生は非常に反省されて、やはり標準治療を行ってstate of the artを実証しないといけないと自戒しておられました。

では、これはサイエンスなのか？と思われる方

Fig. 18 Cyber Oncology®

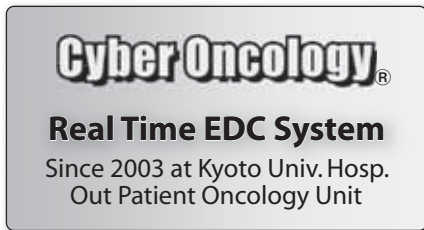


Table 12 Achievement 1

<p>浸潤性膀胱癌患者に対する膀胱全摘出術の多施設治療成績</p> <p>主任研究者：小川 修 教授</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1990年～2000年に膀胱全摘術を施行された膀胱癌症例 (1,131例) • 京都大学、名古屋大学、奈良医科大学関連35施設 Nishiyama H, et al. <i>Eur. Urol.</i> 2004 ; 45 : 176-81.

Fig. 19 グラフ pN別

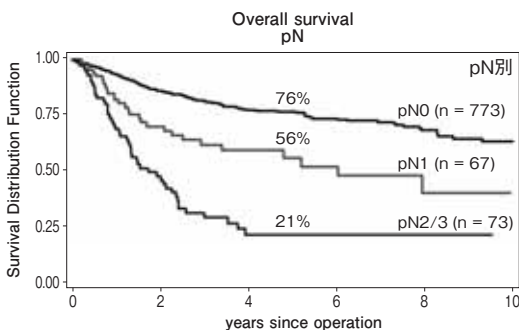


Fig. 20 グラフ pN0 pT3-4, 施設グループ別

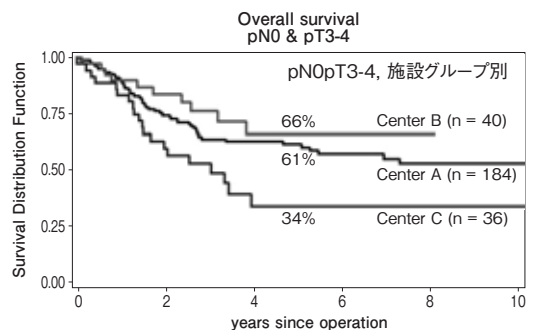


Fig. 21 エンドポイントの代理性



観察研究データを用いたエンドポイントの代理性の評価：浸潤性膀胱癌における術前補助化学療法を評価するための腫瘍ダウンステージング

手良向聡, 西山博之, 松井喜之, 小川 修, 福島雅典
Clinical Cancer Research. 2006 ; 12 (1) : 139-43.

Table 13 データ

- 研究デザイン：ヒストリカルコホート研究
- 調査対象：1990～2000年に日本の32施設で根治的膀胱摘除術を施行された浸潤性膀胱癌患者（1,131名）
 Nishiyama H, et al. *European Urology*. 2004 ; 45 : 176-81.
- 解析対象：調査対象のうち、臨床病期T2-T4/N0/M0、移行上皮癌、80歳未満の患者（586名）

Fig. 22 治療群比較の概要

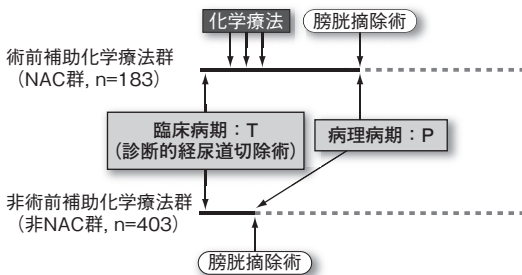


Table 14 統計的妥当性の規準

- ▶相関性
 - 代理エンドポイントが真のエンドポイントと相関する …… 対照群不要
 - ▶条件付独立性
 - 代理エンドポイントが与えられた下での真のエンドポイントの発生は、治療の有無によらない …… 対照群必要
- Prentice RL. *Statistics in Medicine*. 1989 ; 8 : 431-40.

もいると思います。では、そもそもサイエンスというのは何か？、サイエンスはものをあるがままにみる。是です。DNAの二重螺旋でノーベル賞をもらったWatson-CrickのWatson先生が「アフリカの将来は遺伝的に暗い」と言ってひんしゅくを買って、「Nature」のエディトリアルで「explore the world as it is」、サイエンスとはあるがままにものを見るものだとして厳しく批判されましたが、あるがままに見ない限りは、「当教室の方針」「私の処方」が横行して、とんでもないということになるのです。

では、これをサイエンスとしてさらにどのように進化させていくか。手良向先生はこのデータを用いて、エンドポイントの代理性という、現代のclinical science上の大きな課題にチャレンジしました。つまり治療が効いているかどうか。最終的に患者さんの延命につながらない限り、その治療方法がいいとは言えない。しかし、生死を判定するまでだと非常に時間がかかるので、もっと早く見たい。

例えば、よくあるのは腫瘍が小さくなった。小さくなったなら長く生きる。決定論的に考えればそうですが、実はそんな甘いものではありません。そこで、術前に抗癌剤を投与して腫瘍が小さくなった場合に、それは延命につながるだろうか。その仮説を検証するために、このエンドポイントの代理性についてデータを用いて評価しました。これは2006年の「Clinical Cancer Research」に掲載されています (Fig. 21)。

リンパ節転移や遠隔転移のない膀胱癌の患者さんで、80歳未満の人586人を選び出して評価する (Table 13)。

手術の前に抗癌剤を使ったグループと手術の前に抗癌剤を使わなかったグループに分けて、これらはともに経尿道的な切除を受けていて、腫瘍のサイズが小さくなった。それで評価する (Fig. 22)。

難しくなりますが、相関性と条件付独立性という二つが満たされれば、エンドポイントの代理性があるのではないかとと言える (Table 14)。

実際にそれらをチェックして、腫瘍の縮小の具

合によって三つに分けて、それぞれを評価しています (Fig. 23, 24).

そして最終的に、ダウンステージ、つまり術前の化学療法によって小さくなっている場合には、代理エンドポイントになる可能性がある。このようなコホートで1,000例を超える数で患者さんのデータを集める。つまり治療成績を評価することによって、そのようなデータがある場合には、こういう非常に先端的なスタディをすることができます。

3.2 進行上皮性卵巣癌について

次は、慈恵医大の落合和徳教授を中心に、卵巣癌についてがんばっている全国の施設を束ねて、トータル1,000例弱で評価した仕事です。これは

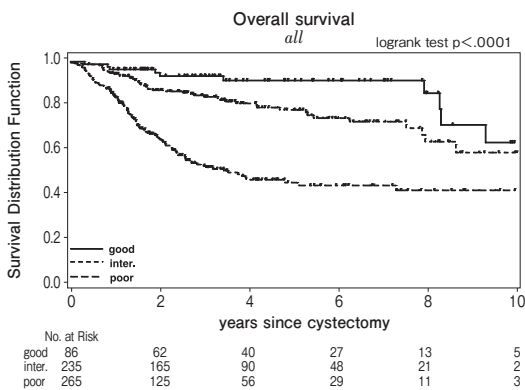
2007年のJCOに掲載されています (Fig. 25)。

長期追跡データを用いて、進行上皮性卵巣癌の予後因子を調べて、予後指標を構築することが目的です。悪性リンパ腫については国際予後指標なるものが開発されていて、臨床上非常に重要な意味を持っていますが、卵巣癌についてはまだありません。ほかの癌についてもまだそのように一般に使われるものはありませんが、卵巣癌について行ってみました。

この場合には、まずサンプルをランダムに二つに分ける。使ったデータは768人で、完全なデータが取れたものについて解析を行っています。

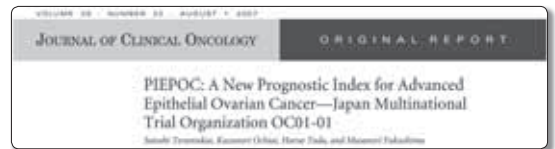
かいつまんでいうと、年齢70歳以上を1点とする。全身状態PSは1から4まで分かれますが、4になるとほぼ寝たきりで、1というのは症状があるけれども普通に仕事ができる。2と3はその中間です。PS1または2を1とし、3または4を2として、組織型によって粘液性、明細胞で1、残存

Fig. 23 相関性の規準



腫瘍ダウンステージング効果は生存期間と相関している

Fig. 25 Achievement 2

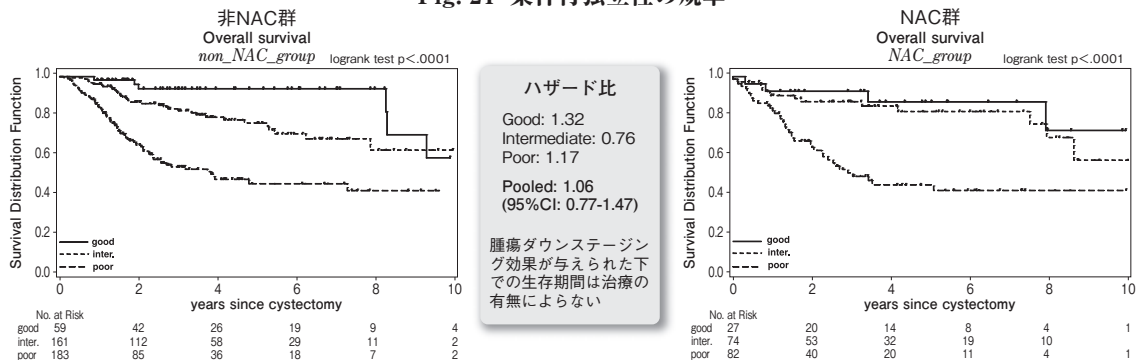


PIEPOC：進行上皮性卵巣癌の予後指標
—JMTO OC01-01

手良向聡, 落合和徳, 多田春江, 福島雅典

Journal of Clinical Oncology. 2007 ; 25 : 3302-6.

Fig. 24 条件付独立性の規準



調整因子：年齢，リンパ節転移度（病理），術後補助化学療法

腫瘍径が0.1cm以上の場合に2とする。これらを組み合わせて指標にしています。それらの和が0から2の場合には低リスク群, 3の場合には中間群, 4以上がハイリスク群と分けています (Table 15).

つまり卵巣癌Ⅲ期, Ⅳ期の患者さんを集めてきれいに生存曲線が描けても, 実はいろいろな腫瘍のミクスチャーなのです。このようにリスク因子や予後因子を指標化して分けてみると, 低リスクの人と高リスクの人では, 信じられないぐらいに

生存の予後が違います (Fig. 26)。ですから, こういうリスクの違う人をひとまとめにして臨床試験を繰り返していても, そのポピュレーションの割合によって全然データが変わってきます。これは別の病気であると考えざるをえないぐらいです。こういうことがたくさんある。

この論文が出てすぐにイギリスのグループは, 彼らの持っているEdinburgh cohortの894例でのデータを使って私たちの開発した予後指標の確認をして, そのようになると言っています (Fig. 27)。

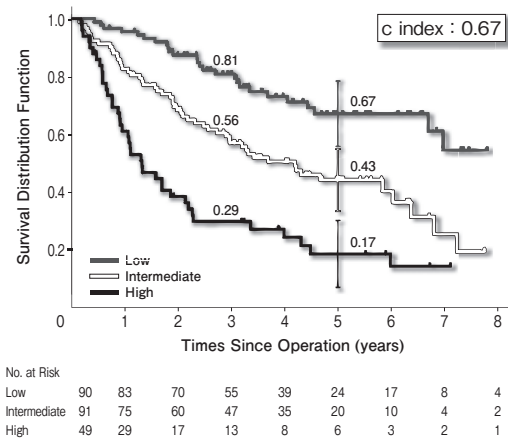
Table 15 卵巣がん予後指標 PIEPOC

PI = 1 (if 年齢70歳以上)	
+ 1 (if PS 1または2)	
+ 2 (if PS 3または4)	
+ 1 (if 粘液性あるいは明細胞)	
+ 2 (if 残存腫瘍径0.1cm以上)	
PIEPOC (3リスク群) ;	
low-risk	PI : 0-2
intermediate-risk	PI : 3
high-risk	PI : 4-6

3.3 進行性非小細胞肺癌について

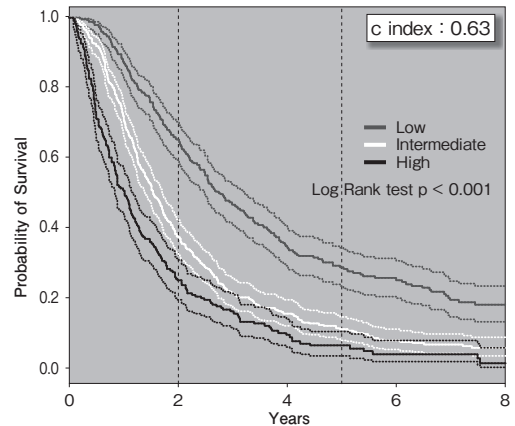
いままでのものはレトロスペクティブにもうすでにあるデータを全部かきあつめて精密に解析したのですが, これをプロスペクティブに, 先ほどのFisher先生の言葉のように, 前向きに全部計画的にやる。ある治療方法の差を検出するのはそれが最も有用な方法です。これは, 今日も来ていただいている当時国立近畿中央病院にいた古瀬清行先生の指導によって, アメリカのSWOG

Fig. 26 リスク群別生存曲線 (検証用サンプル, n=230)



Risk group	HR (95% CI)
Low	1.0
Intermediate	2.3 (1.4-3.7)
High	4.9 (3.0-8.0)

Fig. 27 外部独立データによるバリデーション (Edinburgh cohort, n=894)



Overall survival for the low, intermediate and high risk groups defined by Teramukai et al (2007) for the Edinburgh cohort. Dashed lines refer to 95% CI.

Risk group	5-year survival
Low	29%
Intermediate	11%
High	6%

Clark TG, et al. JCO. 2007.

(SouthWest Oncology Group) のスタンダードであるカルボプラチン+パクリタキセル (PC) のコンビネーションに対して, vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxelというプロトコルの有効性を比較検討しました (Table 16).

アメリカはこのプロトコル (PC), 日本はこのプロトコルです (VGD). これは common arm ですから, common arm trialとして世界ではじめて日米共同で行われた試験です (Fig. 28).

ここでわれわれは仮説を二つ提示しました. 一つは, プラチナ製剤のシスプラチンやカルボプラチンはスタンダードですが, どうしても必要なのか. non-platinumの新しいコンビネーションの治療成績はどうか. もう一つは, 時間差をもってドセタキセルを投与する. こういう sequential regi-

men, 順次投与レジメンというかたちで効果はどうか. ということを検証する試験でした.

腫瘍縮小効果は, ビノレルビン+ゲムシタピン+ドセタキセルという non-platinumでは, 49人, パクリタキセル+カルボプラチンでは73人, 25%と37%のレスポンス, 腫瘍が半分以上小さくなったと理解していただいていると思います. これには有意差がありました (Table 17).

では, 生存曲線はどうか. 実は完全に一致しています. これは無増悪の生存ですから, 腫瘍が縮小していたのがまた元に戻る. つまりレスポンスレートが違っていても有意差があっても, 結局は同じである (Fig. 29).

さらに overall survivalについてもまったく同じであるということになってしまいました (Fig. 30). 「なんだ, ネガティブか」とがっかりする必要はなくて, このように仮説を立てて検証してはじめて, われわれは先に進める. ということから non-platinumでもほぼ同じぐらいの効果があるだろうということは言えます. ですから,

Table 16 Achievement 3

Vinorelbine plus gemcitabine followed docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study: JMTO LC00-03.

Kubota K, Kawahara M, Ogawara M, Nishiwaki Y, Komuta K, Minato K, Fujita Y, Teramukai S, Fukushima M, Furuse K, on behalf of the Japan Multi-National Trial Organisation.

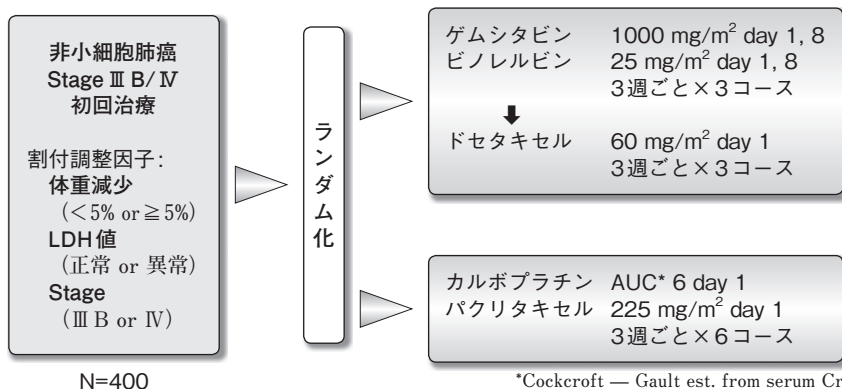
ASCO. 2006.

Lancet Oncology. 2008 ; 9 : 1135-42.

Table 17 腫瘍縮小効果

	VGD (n=196)	PC (n=197)	p値
CR	0	0	
PR	49	73	
反応割合	25%	37%	0.012

Fig. 28 試験概要



プラチナでは副作用が出て問題があるという人に対しては、別のオプションも提供できるということになります。

さらに副作用について精密に見ていくと、神経障害はPC群では11%、VGD群では0.5%です。しかしながら、間質性肺炎を含めて肺炎に関しては、VGD群が7%で、PC群は0.5%です。しかし、関節痛や筋肉痛に関してはPC群では10%弱あって有意差がある。このように、副作用のプロフィールには差がありました。このように、患者さんの副作用の出方によって使い分けができるようになります (Table 18)。

このようにプロテペクティブに common arm trial をやると、例えばパクリタキセル+カルボプ

ラチンに対して、どのような遺伝子が副作用の日の相違に関係しているかということ突き止めることができます。事実、われわれはSWOGとの共同研究によってそれら突き止めて、いま「*Journal of Clinical Oncology*」に in press です (JCO 27, 2009)。

結論です。いま申し上げたように、PC群では反応割合が有意に良好であった。副作用発現のプロファイルが違っていた。VGD群のような non-platinum 製剤をベースとしたレジメンは、特定の毒性を軽減するという目的では考慮に値する。このような控えめな結論にしていますが、私は個人的にはもうプラチナ時代は終わったのではないかと考えています。

Fig. 29 無増悪生存期間

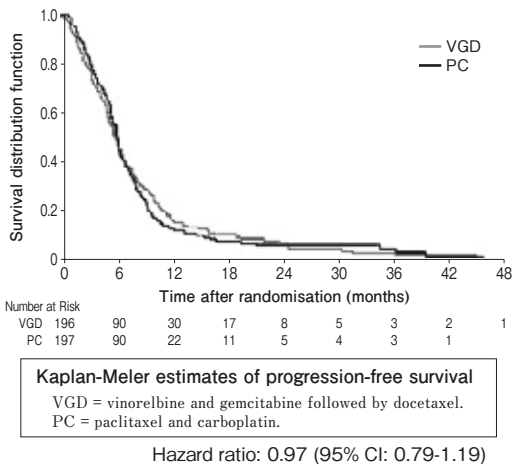


Fig. 30 生存期間

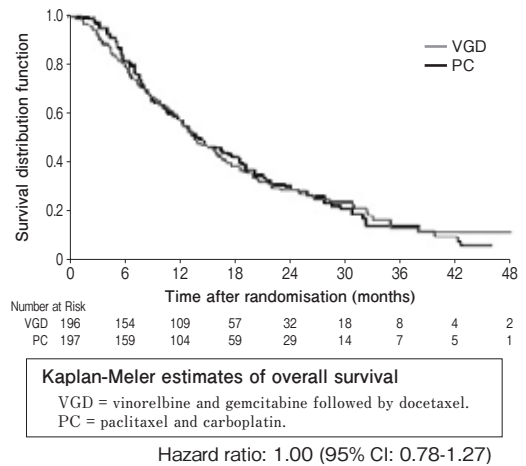


Table 18 有害事象 (グレード3/4)

有害事象名	VGD (n=196)	PC (n=197)	p値
顆粒球減少症	40%	45%	0.359
発熱性顆粒球減少症	12%	12%	1.000
血小板減少症	3%	7%	0.106
貧血	5%	8%	0.214
神経障害	0.5%	11%	<0.001
肺炎	*7%	0.5%	<0.001
全身倦怠感	5%	7%	0.528
関節痛	0%	9%	<0.001
筋肉痛	0%	7%	<0.001

*治療関連死 (2例)

このデータは、Fisher先生がおっしゃるように、前向きにきちっと取った管理されたものです。これは高品質で quality assureされたデータですから、これをもとに解析するという事は非常に意味があります。

かねがね、われわれは新しい予後因子として、おそらく好中球数が大事であろうと仮説を持っていました。実際にわれわれは別に、胃癌について日本の国際戦略的な薬である大鵬薬品のS-1の市販後の調査によって、3,000例のデータを解析して、好中球数とリンパ球数の比が予後に独立したインパクトを持つということ、もうすでに報告しています (Fig. 31)。そこで同じように、このプロスペクティブに行った肺癌トライアルのデータを用いて、好中球数と予後の関係を調べました (Table 19)。

Table 19 進行非小細胞肺癌における予後因子としてのベースライン好中球数

手良向聡¹⁾、北野俊行¹⁾、岸田祐介¹⁾、河原正明²⁾、久保田馨³⁾、小牟田清⁴⁾、湊浩一⁵⁾、三尾直士¹⁾、藤田結花⁶⁾、米井敏郎⁷⁾、中野喜久雄⁸⁾、坪井正博⁹⁾、柴田和彦¹⁰⁾、古瀬清行¹¹⁾、福島雅典¹⁾

1) 京都大学医学部 2) 国立近畿中央胸部疾患センター 3) 国立がんセンター東病院 4) 大阪警察病院 5) 群馬県立がんセンター 6) 国立道北病院 7) 国立岡山医療センター 8) 国立呉医療センター 9) 東京医科大学 10) 厚生連高岡病院 11) 日本・多国間臨床試験機構

European Journal of Cancer.
2009 Feb 21, Online publication.

Fig. 31 The Baseline Ratio of Neutrophils to Lymphocytes Is Associated with Patient Prognosis in Advanced Gastric Cancer

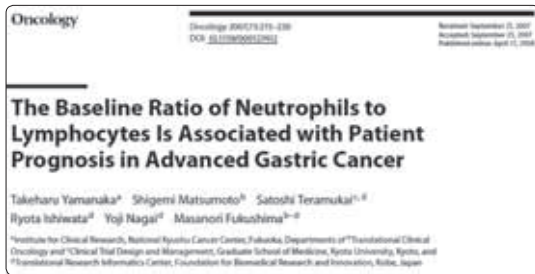


Table 2. Results of the multivariate Cox model after backward elimination

Parameters	HR (95% CI)	p value
N/L		
< 2.5	1.00	
≥ 2.5	1.52 (1.32-1.75)	0.077 × 10 ⁻⁸
ECOG performance status		
0	1.00	
1	1.42 (1.24-1.63)	< 0.001
Disease status		
Recurrent	1.00	
Advanced	1.17 (1.02-1.35)	0.030
Liver metastasis		
Absent	1.00	
Present	1.81 (1.57-2.09)	< 0.001
WBC count		
3,500-6,000/mm ³	1.00	
6,000-9,000/mm ³	1.11 (0.96-1.28)	0.177
9,000-12,000/mm ³	1.57 (1.26-1.94)	< 0.001

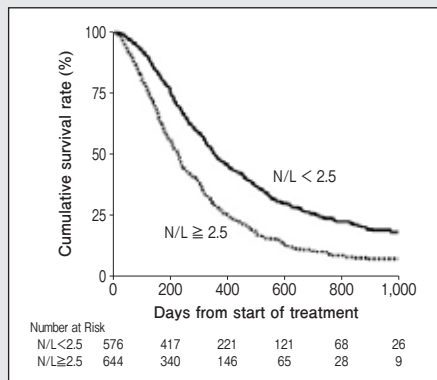


Fig. 2. Survival curves based on the baseline N/L ratio. Patients were dichotomized into two groups according to N/L values: N/L ≥ 2.5 (n = 644) or N/L < 2.5 (n = 576); log rank test: p = 0.019 × 10⁻¹².

このように調べてみると、好中球数の数によってきれいに survival curve が分かります (Fig. 32). 手良向先生が精密に計算して、4,500未満と4,500以上でこのように分かれるということ突き止めました (Fig. 33).

これを多変量解析して、結局これは独立した予後因子である。PS (全身状態) や腫瘍のサイズに

かわらず、肺癌として治療を受ける前に、白血球数が4,500未満の人と4,500以上の人では、1.5倍以上生存期間が違うということを突き止めました (Table 20).

今後これを検証して、どういうメカニズムに基づいているかということをはっきりさせていくことが、新しいサイエンスを切り開くことになりま

Fig. 32 好中球数と生存期間の関連

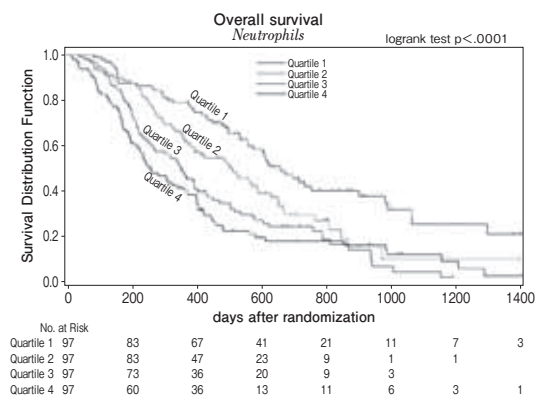


Fig. 33 ベースライン好中球数 (4500/mm³未満 vs. 以上) と生存期間の関連

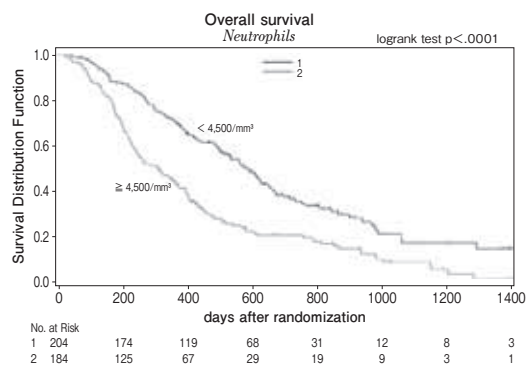


Table 20 予後因子解析

因子	カテゴリー	ハザード比	95%信頼区間	p値
PS	0	1	—	—
	1	2.03	1.54-2.67	< 0.001
好中球数	< 4500/mm ³	1	—	—
	≥ 4500/mm ³	1.72	1.34-2.19	< 0.001
LDH値	正常	1	—	—
	高値	1.57	1.20-2.05	0.001
喫煙状況	非喫煙/過去喫煙	1	—	—
	喫煙	1.56	1.18-2.06	0.002
肝転移	無	1	—	—
	有	1.62	1.08-2.43	0.020
性	男性	1	—	—
	女性	0.74	0.54-1.02	0.064
体重減少	< 5%	1	—	—
	≥ 5%	1.30	0.96-1.76	0.092
皮膚転移	無	1	—	—
	有	1.78	0.85-3.72	0.124
骨転移	無	1	—	—
	有	1.21	0.90-1.63	0.204
Stage	III B	1	—	—
	IV	1.24	0.88-1.75	0.222

す。癌と炎症との関係は昔からいろいろ追求されてきて、現在、癌と炎症、癌の領域における炎症の科学は非常に注目されています。そういうことと関係しているのか。あるいはこれは癌とは別に、ひょっとしたら寿命に関係するものなのかという疑問も出てきます。これを検証していかなければならない。こうして、PSに加えて、宿主側の因子で、まったく独立して好中球数が予後因子であるということ突き止めました (Table 21)。

このようにして、腫瘍の disease entity を精密に分けて stratify していくことによって、はじめてより高度な臨床試験ができるということを理解していただけるかと思えます。以上は、clinical science として検証部と神戸の臨床研究情報センターとで進めた全国レベルの研究の成果ですが、いくつか新しい扉を開くことができたと思えます。

4. 新たな未来へ

4.1 発症前の癌の発見

では次に、さらに臨床研究情報センターをベースにして、浜松ホトニクスが設立したPETセンターと共同して行った新しい研究成果をご紹介します。将来の clinical science の姿を展望してみたいと思えます。

結局、疾病を制圧するには早期診断と早期介入が決め手ですから、健常人の持つリスクを同定して除去、抑制する。これは遺伝子診断や化学予防が可能にするということになります。特に癌に関しては、米国は1980年代後半から、化学予防に

精力的に取り組んできました (Fig. 34)。

その極めつけが SELECT trial で、セレンウムとビタミンEを併用して前立腺癌を予防しようという試みで、三万数千の健康な人が参加して、結果が出ました。結局、ネガティブどころか、むしろビタミンEを投与している群には前立腺癌がより多かったとか、セレンウムを投与している方には糖尿病が多かったというデータになって、事実上化学予防については挫折しました。

日本では、PETが普及して、PET検診が普通に行われるようになってきました。それが有用なら、健常人の中から発症前に癌を検出して、手術をして取ってしまえばいいということになります。

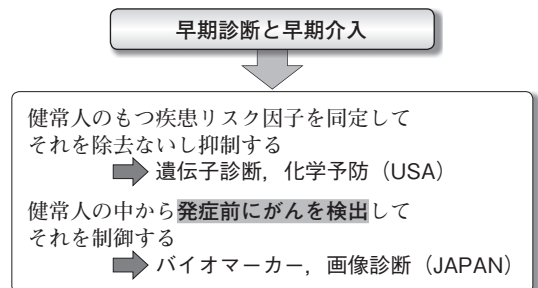
まず最初に出たのは山中湖のデータです。3,165人のデータで、癌の発生割合が2.1%で、PETによる検出割合が1.2%でした。次に台湾のグループから二つ論文が報告されました。その次は、うちの研究員の小島伸介先生がまとめたものですが、東京の大きなPETセンターの西台クリニックのデータです。ほぼ5,000人のコホートです。これらはすべてレトロスペクティブスタディであって、だいたい同じように、1%から2%の間で癌を見つけ出すことができる (Fig. 35)。

しかし、プロスペクティブにやらないと信頼性が乏しい。結局われわれが世界ではじめてプロスペクティブにPETの検診結果を出すことができ、いまJCOから出版されたところまで (JCO 27:1767, 2009)。ここで癌が見つかったのは1.8%で、PETのみによる癌検出割合はその半分の0.9%でした。こういうデータがきちっと出ると、PET

Table 21 結論

1. 化学療法を受けた進行非小細胞肺癌において、ベースライン好中球数が独立した予後因子であることが確認された (カットオフ値: 4,500/mm³)
2. 好中球数は低コストで容易に測定でき、予後の有用な指標となる可能性がある
3. 今後のランダム化試験では、ベースライン好中球数を層別因子とすべきである

Fig. 34 疾病制圧戦略の枢軸



を含んだマルチモダリティのアルゴリズムで、どれだけ癌を見つけることができるか、かなりの精度で論ずることができます。

このアルゴリズムの検証試験は、倫理委員会を通して浜松ホトニクス社の従業員で35歳以上の検診希望者に文書による同意を取って、2003年8月から2004年7月までに登録をして、5年間検診を続けて6年後までフォローするというデザインで行っています。登録時には1,197人で、登録後1年目は1,138人、2年目は1,099人が受診しました (Table 22)。

年齢階層別の癌の発生割合を見ると、驚くべきことに、35から39歳では0.4%、40から49歳では

1.2%、50から59歳では3.2%、60歳以上ではなんと4.1%の人に癌が発生していました (Table 23)。

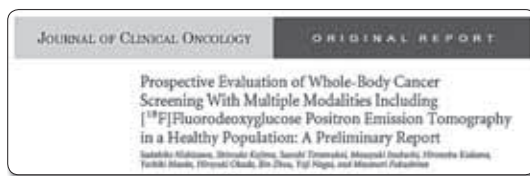
これでは19人が見つかりましたが、対照として地域がん登録のデータと比較して見ると、数倍以上見つかるということになります (Fig. 36)。

ですから、最初の検診でほとんどが見つかって、二回目にはごくわずかで、あとは見つからないということになります。

この結果から、癌は、発症前に大半を早期に見つけることが可能ではないかということになります。PET単独でも半分が見つかった。

ですから、1回の検診でほとんどの発症前の癌を発見できる。こういう人は、ほうっておくと何

Fig. 35 PETスクリーニング



	N	全癌発生割合	検診による癌検出割合	PETによる癌検出割合
山中湖 (2000)	3165	2.1%	1.8%	1.2%
Shen (2002)	1283	1.4%	—	1.2%
Chen (2004)	3631	1.3%	1.2%	1.0%
西台 (2007)	4881	1.0%	1.0%	0.7%
浜松PET検診センター (2009)	1197	1.8%	1.6%	0.9%

薄いグレー (□) はレトロスペクティブスタディ、濃いグレー (■) はプロスペクティブスタディ

Table 22 浜松PET検診センター検診概要

<ul style="list-style-type: none"> ●対象者：浜松ホトニクス(株)の従業員およびその家族、35歳以上の検診希望者、文書による本人の同意がある ●問診、CT、MRI、PET、血液生化学、便潜血、腫瘍マーカー (PSA) ●登録期間：2003年8月から2004年7月 ●1年ごとに5年後まで検診、6年後まで追跡 (現在登録後3年目検診が進行中) ●登録時1,197例、登録後1年目1,138例、登録後2年目1,099例受診

Table 23 年齢階層別の癌の発生割合

年齢	35-39	40-49	50-59	60-
受診者数	239	503	406	49
癌の発生数 (発生割合)	1 (0.4%)	6 (1.2%)	13 (3.2%)	2 (4.1%)
良性だが急速な成長 or 悪性の可能性あり	4	8	15	2
手術を実施した数	(1.7%)	(1.6%)	(3.7%)	(4.1%)

Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006 : 1025.

年かかかって症状が出て癌と診断されるのではないかと考えられます。発症前の癌をこういう方法で見つけることができる。検診を続行しなくても、同じコホートを高い精度で数年追跡すれば、検診の意義を確立できる可能性がある (Table 24, 25)。

検診の有効性評価は、ランダム化して比較試験をしないとだめだという意見が根強くあります。事実、このJCOのエディトリアルで猛反発して、みそくそに randomized trial をやらないと意味がないということを主張しています。

しかしながら、JCOに出版されたこの研究はきわめて重要でインパクトを持つものである。なぜかということ、これは保険業界にも大きなインパ

クトを持つと考えられるからです。つまりPET検診でスクリーニングして癌がフリーだとすれば、癌に関する保険は少しディスカウントされるとか、そういう話になっていきますので、非常にインパクトがあります。

4.2 医療の新しい方向

ランダム化試験は仮説検証のための最も厳格な科学的方法であって、周到なデザインで、厳密な質管理下に、十分なサンプルサイズで、真のエンドポイントで評価した場合には、決定的な意味を持ちます (Table 26)。

しかしながら、RCT (randomized controlled trial)

Fig. 36 「地域がん登録」から推計される癌の推定罹患数

性	男	女
症例数	838	359
全部位	2.36	2.35
口腔・咽頭	0.07	0.02
食道	0.11	0.02
胃	0.60	0.27
結腸	0.30	0.19
直腸	0.21	0.11
肝臓	0.21	0.05
胆のう・胆管	0.04	0.03
膵臓	0.07	0.04
喉頭	0.03	0
肺	0.25	0.11

1,197人から
 男 2.36人
 女 2.35人
 の癌の発生

↑↑

19人

性	男	女
皮膚	0.03	0.02
乳房	—	0.73
子宮	—	0.36
卵巣	—	0.11
前立腺	0.05	—
膀胱	0.07	0.02
腎その他	0.07	0.03
脳、神経系	0.03	0.02
甲状腺	0.02	0.11
悪性リンパ腫	0.07	0.05
多発性骨髄腫	0.01	0.01
白血病	0.04	0.03

Table 24 PET, CT, MRI, PSA 検診
まとめと考察 (1)

- 2年間で約1,200人から22例の癌が診断された。検診で発見したものは19例、そのうち16例は登録時検診で発見 (73%)。
- PET単独での発見は約半分。
- すべて発症前診断で、大半が早期がん。
- 発見率はすべてのPET検診施設で同様。

Table 25 PET, CT, MRI, PSA 検診
まとめと考察 (2)

- 1回の検診でほとんどの発症前の癌を早期発見
 - 1回のPET検診で、通常の癌発生数の4~5倍の数の癌患者が発見される
- ↓
- つまり、PET検診で将来4-5年間に診断される癌が前もって発見される？
- ↓
- 検診を続行しなくても、同じコホートを高い精度で4-5年追跡すれば検診の意義を確立できるランダム化比較試験は不要！

による有効性の実証が困難な事例がたくさんあります (Table 27). 一つは、コントロール群に割り付けられた人たちが薬なり、機器なり、診断方法なりの被験対象に容易にアクセスできる場合には、臨床試験が破壊されてしまいますから、ランダム化しても意味がない。

例えばPET検診をランダム化すると、randomizedされてくじにあたらなかった人に、「あなたはPET検診をしない」と言う、「なんだか不公平だ。あの人はPET検診を受けたら癌が見つかった。私も何だか心配。こっそり受けてしまえばいいわよね」という話になってきてしまうと、もうだめです。

もう一つは、研究期間中に新たな革新が起こる場合です。前立腺癌等の場合には非常に経過が長

いので、その間に治療方法が変わってより効果があるとなると、破壊されてしまう。その患者さんに「あなたは臨床試験中なんだから、そんなのはやめてください」とは言えません。それはヘルシンキ宣言の違反になってしまいますので、その試験は中止しないとイケない。

もう一つは、臨床試験に破壊要因がある。例えばneoadjuvant trialというのはそういう破壊要因になります。患者さんは、効くか効かないかということで物事を考えますので、事前に抗癌剤の治療を受けたとします。そして、「効くと手術ができますよ」という説明を受けたけれども、効かなかった。しかも、「もう手術は無理だね」ということになる、「あのとき手術を受けていたらできたんでしょ」と言われる。「できたけれども、あなたは臨床試験に入ったから」「それじゃあだまされたようなものじゃないか」ということでトラブルになると、臨床試験が破壊されてしまう。こういう場合は臨床試験がなかなか難しい。

このように、何でもかんでもrandomizedすればいいというものではなくて、できない場合があることを知らねばならない。ここがまさに臨床科学の一つの重要な試練の場であり、困難なところということになります。

これに対してどうするか。結局は、治療成績が上がればいいわけですから、極端なことをいえば、日本人全員の癌の患者さんが登録をして、年々治療成績を評価して行って、いろいろな治療方法があるだろうから、それぞれやっていただいて、どれがいいかを検出していく。それを統計的にきちっと処理して、何がいいかをはっきりさせていく。

ですから、population based, できたら10万人以上で、insurance basedでもいいかもしれない。non-randomized age-specified cohortを作る。例えば50歳、60歳とする。multiple communitiesで比較する。home doctor orientedというやり方、あるいはpractice basedでやる。これを新しい方法論として提示しています (Table 28)。先ほど言った診療ベースのリアルタイムのデータベース化の

Table 26 ランダム化比較対照試験：RCT

- 仮説検証のための最も厳格な科学的方法
 - －周到なデザイン
 - －厳密な質管理
 - －十分なサンプルサイズ
 - －真のエンドポイント (生存・イベント)

Table 27 RCTによる有効性の実証が困難なもの

- －対照群被験者が被験対象に容易にアクセス可能
- －研究期間中に新たな革新が起こる
- －臨床試験の破壊要因がある

Table 28 Solution

- Total Registry and Prospective Outcome Assessment**
 - －Population based (100,000 <), Insurance based?
 - －Non-randomized Age-specified Cohort (50, 60 yo)
 - －Multiple Communities
 - －Home Doctor Oriented
 - －Practice based

仕組みができあがって普及すれば、こんなものは簡単にできます。ということから、国はこれを事業として取り組むべきときに来ているのではないかと思われま

す。先ほどのスライドをさらに発展させたものですが、疾病の原因を解明すれば病気が制圧できるという思い込みからは、脱却しなければいけない。さらに疾病の制圧が活力ある健康長寿社会を作るとも言えない。これらはすべてパラダイムが違って

いて、ここにはもっと深い議論と実践、新たなチャレンジが必要であろうと思います (Fig. 37)。さらに、先ほど述べたように、医療というのは大きくその時の経済に支配されますから、治療から予防へシフトしていかなければならない。先ほどのようにPETスクリーニングで何もないと

なると、次はもっと健康を増進し、より快適な健康な生活、さらに100歳健康長寿ということになっていかざるをえなくなってきますから、ここで病院の機能は、病院から健院、そして経済的には消費から投資へと変わってくる (Fig. 38)。

ですから、健康の維持・増進に関してどのようにサイエンスがこたえるかということが、これからの大きな課題になることは間違いないし、この分野は保険が利きませんから、フリーのマーケットであり、新たなビジネスモデルの開発がカギであり、そしてチャンスがあるということになります。PETを含めた高精度の検診によって、少なくとも癌にかかっていなければ、人はおそらく90歳以上生きなければならないということになりますから、これは非常に深刻な問題です。そこで最も重大な医学的課題はアルツハイマー病であることは間違いない。だから、癌の次にわれわれの大きなチャレンジとしてアルツハイマー病に照準を合わせています。

では、いったいぜんたい我々はどうのような社会、どのような世界を実現したいのか。われわれはそれに真剣に考えを及ぼすべきときに来ている (Fig. 39)。長寿、健康、活力ある社会と言いますが、長寿で健康なら幸福なのかと言ったときに、

これは価値観を問われる問題であろうと思います。ですから、医師は真剣にどのような社会、どのような世界を実現するかを考えなければいけない。そういうときに来たのではないかと思います。

5. 科学政策と予算投入のあり方

最後に、私は科学政策と予算投入のあり方について若干懸念を持っていますので、あえて触れさせていただきます (Fig. 40)。医学の目的は最終的に予後の向上であり、健康・長寿で活力ある社会、人々の幸福な社会を実現することであると申し上げました。予後向上に研究・開発をどのように結びつけるか。

ここに座標軸で示していますが、疾患実体を解

Fig. 37 さらになる挑戦へ

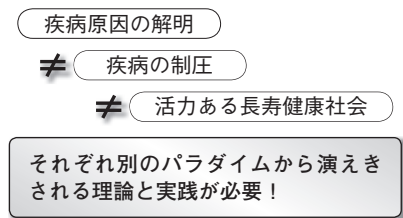


Fig. 38 医療の新しい方向—科学的・経済的必然

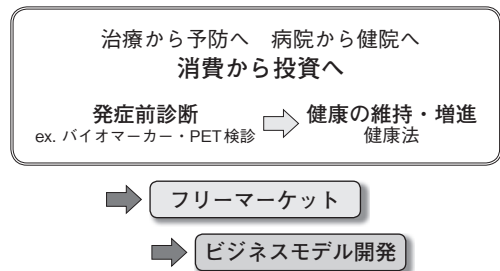
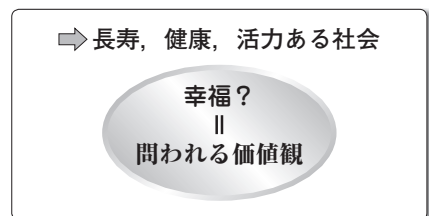


Fig. 39 どのような社会、世界を実現したいか？



明し、これらをさらに診断法・治療法につなげていく。予防法・健康法の研究と開発ということになりますが、いずれにしても先ほどから強調しているように、実態をきちっと把握しないと行けない。「Where we are now」、いまわれわれはどこにいるかということで、疾患をすべて登録して、アウトカムを常に評価する。こういう仕組みを作り上げない限りは、効率的に臨床試験を進めることもできないし、評価することもできない。投資はこういうところにきちっとしていく。満遍なくというのは無理ですから、要領よくやらないといけ

ないということになります。

実際に薬を開発しようとしたら、特定の疾患に対して、標的を同定して薬の候補をさがしていく。実はこの問題意識をもっと強化しないと行けないということを強調したいと思います。この部分で重要なのは診療基盤です。基礎研究から始まるのではなくて、強力な診療基盤からさらに基礎研究基盤が強化されるというサイクルを持つものであって、とにかく基礎研究を振興すればいいという単純なことではないことは、十分ご理解いただけたかと思います (Fig. 41, 42)。

Fig. 40 臨床科学の座標軸

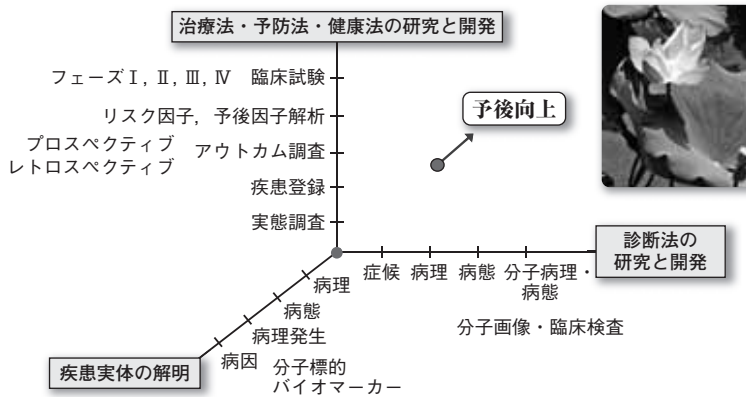


Fig. 41 医薬品開発のプロセス-1… 戦略的医薬品開発

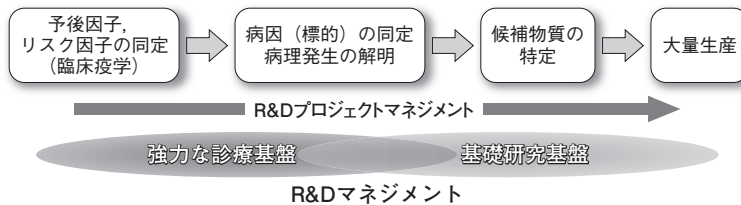
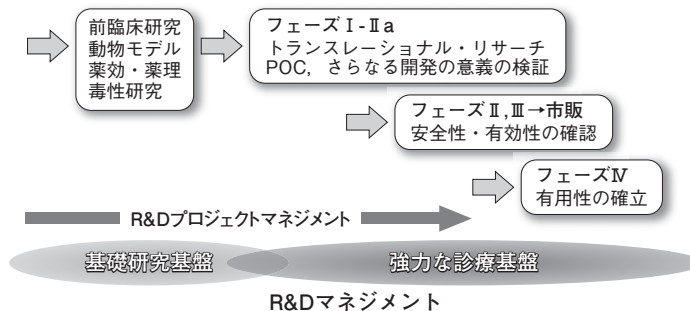


Fig. 42 医薬品開発のプロセス-2… 戦略的医薬品開発



次に、投資のマトリクスをお示しします。いま申し上げた疾患実体の解明、診断技術の開発、実態調査、疾患登録、アウトカムの評価、予後因子等の解析、そして臨床試験という clinical science, さらに basic research の各カテゴリーごとに、将来社会的に重要になるアルツハイマー、脳梗塞、糖尿病、透析、失明、癌、関節障害などの重要なものをランクづけした上で、集中的にどこに投資すべきかを、このマトリクスから考えることが重要です (Fig. 43)。

それを、疾患実体を解明すれば薬の開発に結び

つく。薬の開発が遅れているから、さあスーパー特区で要領よくやれるようにしようなんていうのは、非常に乱暴な考えだと思います。

もう一つは、研究基盤をどのように形成するか (Fig. 44)。特に大学は知財管理が甘くて、戦略的に特許化されていないという決定的なウィークポイントがあります。さらに制度・法律についても、日本ではインフォームドコンセントは法律ではないし、倫理委員会さえも法律的裏付けがない。薬事法に基づいてGCP臨床試験をしない限り、薬事法外の臨床研究は事実上野放しに近い。

Fig. 43 臨床研究への戦略的投資マトリクスとマネジメント-1

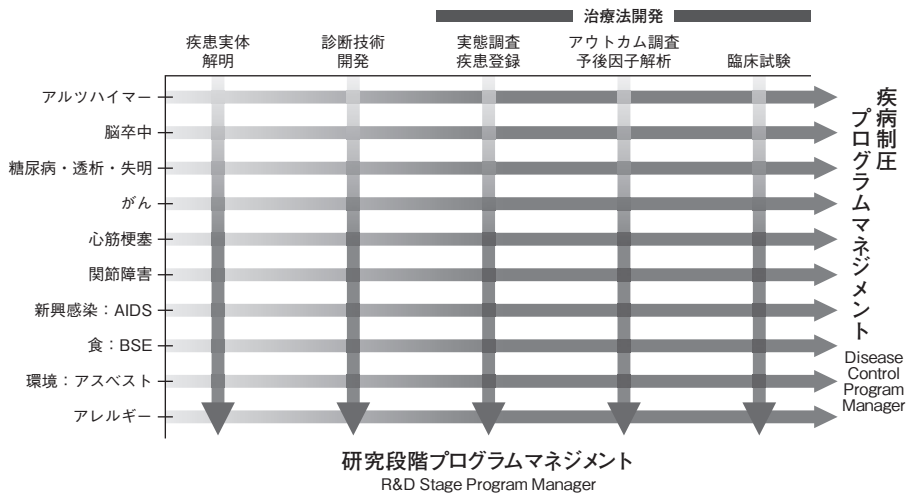
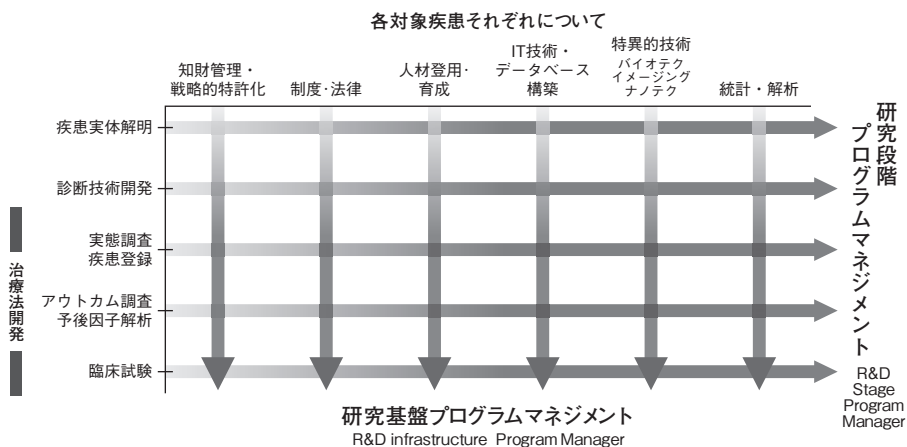


Fig. 44 臨床研究への戦略的投資マトリクスとマネジメント-2



ようやく臨床研究の倫理指針が強化されて、病院長が全面的に一元管理しないとイケないようになりましたが、それでもすり抜けようと思えばすり抜けられる。法律ではないということはそういうウィークポイントがあり、それはclinical scienceの振興に非常に大きな障害になっているということ認めないとイケない。

それから人材の育成・登用、さらに登用に関してですが、大学等の硬直した人事体系や仕組みは変えていく必要があります。IT技術・データベース構築、そして特定の技術、いまたいていはバイオテクとか、イメージングとか、ナノテクとか、こういうところに集中的に投資していますが、他のcriticalなところを強化するのが遅れるものですから、実際には進まない。それがボトルネックになっています。あとはデータマネジメントや統計解析で、先ほど申し上げたように、理科系の大学には統計解析のきちとした教授がいて指導できるような体制にしないと、国際競争にはとても追いつくものではない。

こういうマトリクスをよくよく眺めてどこに投資すべきか。お金は限られている。ライフサイエンスにビッグファーマー社の10分の1ぐらいしか投資できない国ですから、そこはよほど要領よくやらないとイケないということになります。

かなり過激な話になりましたが、最後にまとめたいと思います (Table 29)。今日のお話は「科学と人と法」です。法に関しては、本講演のはじめ「Nature Medicine」の「Clinical trials in Japan」で述べたように、レギュレーションについてまだ整備されていないのではないか。非常に大きなデ

フェクトが残っているし、知識の普及にも問題を生じている。私がトランスレーショナルリサーチにかかわってきてつくづく思うのは、知財、製剤、臨床試験のハードルです。これらについてまず必要なのは法律ではないかと思えます。

知財については、開発は特許ビジネスそのものですから、特許がない限り無理です。参入できない。国際競争に勝てない。ですから、ここをよく見据えた上で、知財の管理を適正にするような法律が必要ではないかと思えます。

また、薬事法を改正して、ヒトに介入する試験はすべて薬事法の下に、欧米と同じように法律に則ってやらなければならないようにしないとイケない。薬事法外の臨床試験ができるということ自体が、この国の大きな欠陥であると断定します。それをスーパー特区とか高度医療ということで、曖昧なかたちでそれを推進しようとするのは所詮無理な話だと思います。ですから、被験者保護法を制定すると同時に、薬事法を改正して全面的にclinical trialが管理できるようにする。

次に臨床試験ですが、医療の質を保証するために、state of the artを達成しているかどうか。達成している場合には点数が少し上乘せされるとか、そういうことが必要ではないか。日本は世界に冠たる医療制度を持っています。診療報酬点数制とフリーアクセスと国民皆保険という三つの柱を絶対に侵食してはならないと思いますが、この診療報酬点数制というのは人類が発明した非常にすばらしいものです。

いろいろ副作用はありますが、医療の均てん化のための決定的な法律です。ですから、ここに一つ

Table 29 医薬品・医療機器開発における3つのハードルと開発力強化に必要な法整備

ハードル	内容	必要な法
1. 知財	特許ビジネス	知財管理適正化法
2. 製剤	薬事法 (GMP, GLP等, 規則)	被験者保護法／薬事法改正
3. 臨床試験	薬事法 (GCP), 各種ガイドライン	医療の質保証法

福島雅典. わが国におけるライフサイエンス・イノベーションのために. 臨床評価. 2007; 34 (3): 539-44.

ノウハウを加える。つまり質が保証されている医療に関しては点数が高いという方法もある。医療の質を保証する、ないしは医療の質を管理するような法律が必要です。これらの三つによって、国際競争力を強めるかたちでハードルを越えていくことが可能になると信じます。

薬事法に基づいて治験をするなんて、大学には無理な話である。そんなものは不可能である。薬事法を改正したときには、業界も医療関係者もそう思いました。われわれも本当にできるかと若干しりごみをする部分もありましたが、京大の探索医療センターで開発部の清水章教授、臨床部の横出正之教授と3人でスクラムを組んで、各部のスタッフの全面的な協力の下に、薬事法に基づく試験二つをスタートし、それをフィニッシュすることができました。がんトランスレーショナルリサーチでは、阪大の目加田英輔教授のシーズが、福岡大学の病院長以下、全病院のスタッフの協力の下に宮本新吾教授によって治験に入り、現在進行中です。

ですから、決して不可能ではないということがわかりました。探索医療センターでは、手良向先生の指揮の下にスタッフが全面的に協力して、成宮周先生が総括報告書まで作り上げることができました。こうしてもし非常に強力な知財があれば、われわれは国際的な医薬品の開発事業に敢然と乗り出すことができるという時代になったと思います。

したがって、いま薬事法を改正して、ヒトに介入する試験はすべて薬事法の下に管理され、データベース化されるという世界を作り出す必要があります。これが、clinical scienceで次に私どもがチャレンジしなければならない大きな制度上の改革だろうと思います。

以上、今日は「科学と人と法」ということで、科学者の探究心だけによって医学研究が発展する時代ではないし、またそれぞれ人の価値観までも問われる時代になってきているということをお話ししました。これは本当にごくわずかですし、論文の紹介もごくわずかですが、surrogate endpoint

の重要性、そして新しいprognostic factor、さらにprognostic indexの開発等、今後のclinical scienceに必須の知見について、私どもが探索医療センターを造り、手良向先生と二人三脚の下、また小川先生をはじめ多くの臨床の先生方と協力の下、いくつかの新しい知見を導いて、次の臨床試験、臨床研究に少しでも役に立つことができたのではないかと思います。

この9年間、各先生方に非常に多くの協力をさせていただいて、ここまで来ることができました。また、文科省の倉崎高明戦略官や永田充生企画官、また山中芳朗調査官の理解の下に、ようやく日本がclinical scienceの基盤を作り、国際的な競争力を確保することができるようになりつつあるということで、私自身、新たな決意の下に京都大学を去って、神戸の地でこの任に就きたいと思います。今日は多くの先生方、どうもありがとうございました（拍手）。

花束贈呈

司会（手良向） 福島雅典先生、大変すばらしい、また感銘深いご講演を、どうもありがとうございました。臨床科学について哲学から実践、最後にはわれわれが進むべき道について、非常にわかりやすく感銘深いお話をいただきまして、私も非常に感激しております。ではここで、いままで福島先生が在籍された京都大学の三つの部門がありますが、その代表者の方から花束を贈呈していただきたいと思います。最初に京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野を代表して、大学院生の川本恵さん、よろしく願いいたします。

川本 本日はすばらしいご講演をありがとうございました。9年間のご在任、本当にお疲れさまでした。ありがとうございました（拍手）。

司会（手良向） 次に、京都大学医学部附属病院外来化学療法部を代表して、看護師長の小谷昌代さま、よろしく願いいたします。

小谷 福島先生、9年間どうもお疲れさまでした。



福島先生は非常に桜の花が好きということで、外来化学療法部の印刷物にも桜の花を入れておられます。化学療法部からは桜のお花を贈らせていただきたいと思います（拍手）。

司会（手良向） 最後になりますが、京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部を代表して、助教の多田春江さま、よろしく願いいたします。

多田 9年間、本当にお疲れさまでした。先生が来られたときから一緒に9年間歩んできて、こういう日を迎えたというのは、私もすごく感謝しております。今後またがんばってください（拍手）。

司会（手良向） 川本さま、小谷さま、多田さま、どうもありがとうございました。

福島 こんな美しいお花をいただいて、本当にありがとうございます。2000年4月に薬剤疫学の教授として着任して9年間、疾風怒涛のように過ぎました。薬剤疫学1期生の多田さんや貞池哲志君などと、あの解剖センターの3階の1室で教室を始めました。そのときは46平米の1室だけでしたが、そこにみんなが集って薬剤疫学の教室を始めました。

その後、中西先生の非常に有益な示唆によって、生命科学科の柳田充弘先生と芝蘭会館で食事をしな

がらお話をして、新しい研究棟を建てようということで意気投合して、あっという間に現在のG棟が建てられることになりました。わが国のアカデミアではじめてのPFIによる建築でした。

そのときに、その研究棟の設計や何か全面的に私がお世話しました。そして、薬剤疫学の教授室や教室も設計しました。しかしながら、いまだにまだ薬剤疫学の教室に入ったことがない次第です。建設ができあがってくると次に行き、できあがってくると次に行くというかたちでした。

そういうことで、今回も行くことになりますが、外来化学療法部も大鵬薬品様の非常に大きなご厚意によって5年間過ぎ、さらにまた5年間延長して、京都大学に私のかねてよりの悲願であったmedical oncologyの養成の場を作ることができました。あとは、これを京大病院が相続して、医学部京大病院としてmedical oncologyの本格的なdepartmentを作り出すことを心から念願しています。この外来化学療法部は、システムの面でも、また人材の面でも、日本、いや世界のトップレベルにあると私は信じます。

また、探索医療センターは、本庶先生、中西先生の並々ならぬ卓越した構想によって、私がおの指示を受けて、清水先生と横出先生と作り上げました。検証部には、手良向聡、吉村健一、田中司朗という世界に羽ばたける有能な統計家が3人います。もうすでに手良向先生は羽ばたいていますが、天才的な統計家が3人いますし、新美三由紀、多田春江という日本を代表するデータマネージャーがいます。彼らを京大病院が相続して、そして世界をリードするようなclinical scienceの場を形成することを願ってやみません。どうもありがとうございました（拍手）。

司会（手良向） それでは、以上をもちまして福島雅典教授の退官記念講演を終了いたします。本日はどうもありがとうございました（拍手）。