

北海道大学大学院薬学研究院における 臨床研究の方向性

北海道大学薬学研究院 臨床薬学教育研究センター
招聘教授 井関 健 (22期 1979年卒)

はじめに

医学・薬学研究には、基礎・応用研究と創薬・臨床研究がある。前者が具体的な用途を直接的な目的にしている研究 (Interest-driven) であるのに対して、後者は病気から問題を見つける研究 (Disease-oriented) と捉えられる。

基礎・応用研究は、医学、薬学、理学、工学に共通する思考方法で、演繹的手法により遺伝子や免疫をはじめとする人体の構造・機能・メカニズムを明らかにしようとする研究で、実験室で実験を行って「Why」「How」を明らかにし、新たな発見をする。薬学における基礎研究には純粋な学問的興味を出発点とした基礎研究と創薬というベクトルを持った創薬研究があり基礎研究と創薬研究を合わせてファーマサイエンス Pharma-Sciences という呼び方をする研究者もいる。創薬研究の結果で臨床での検証が必要と認められたものは、いわゆる治験 (臨床試験) に進むことになるが、このプロセスが「トランスレーショナル研究」 (Fig.1) と位置付けられる。一方、薬学のもう一つの柱になりうる医療薬学臨床研究は、主に基礎科学の研究手法を踏襲した医療薬学研究と臨床研究に大別される。このうち臨床研究は医学・薬学・栄養学・看護学に共通した帰納的思考方法で、実際の医療の現場で人を対象とし、病気の予防・診断・治療方法の改善や病気の原因の解明、患者の生活の質の向上を目的として行われる。実際の患者データを使って統計学的解析を行い、診療現場でどの治療が良いか検証する (Fig.2)。

基礎・応用領域 (Pharma-Sciences)

基礎薬学 (純粋科学)
創薬科学研究 (基礎)
医療薬科学研究 (基礎)
創薬学研究 (応用)

医療薬学・臨床領域 (Clinical Pharmacy)

医療薬学研究 (応用)
臨床治験 ← 創薬学研究 (応用) から
臨床研究 (Dry Science を含む)
観察研究 (Observational study)
介入研究 (Interventional study)

Fig. 2 日本における薬学の研究領域

臨床研究で得られた結果において基礎科学的な根拠に不足な点があれば、医療薬科学系の基礎研究 (場合によってはより純粋な基礎研究領域) にテーマを戻して研究を継続することもあるが、これが「リバース・トランスレーショナル研究」といわれるプロセスになる。この医療薬科学基礎研究の部分で明らかになった部分を再び臨床に戻して検証するというサイクルによって、より確度の高い医薬品の開発・新規治療手法の確立が可能となる。

このように、日本における薬学の研究は、医学のように明確に「基礎」と「臨床」に大別されるものではなく多少複雑な発達を遂げてきたといえる。この理由としてはいろいろあると思われるが、ここではそれには触れず、近年新たに導入されてきたドライサイエンスを含めた臨床薬学研究についてこれからの方向性を論じてみたい。

日本における臨床医学研究の停滞と薬学の臨床研究の方向性

近年、医学部では基礎・臨床の医学研究者が双方ともに減少しており、実際 New England Journal of Medicine や Journal of American Medical Association (JAMA) のような権威ある雑誌に日本の大規模臨床研究の論文が載ることはきわめて少ない。こうした発表論文数の少なさは日本の研究の遅れ・停滞を意味するが、それは臨床研究に限ったことではなく、医学全般 (もっというと科学全般) で起こっている。このよ

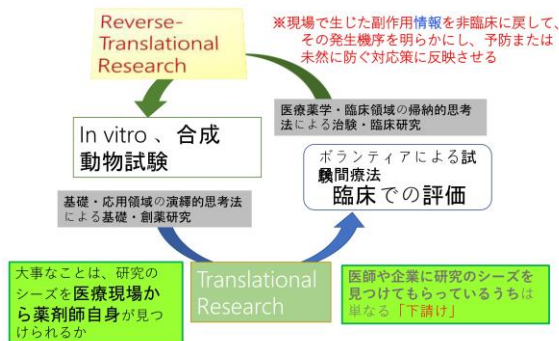


Fig. 1 Revers-Translational 研究の流れ

うな、これまで日本の臨床研究を牽引してきた医学が、停滞気味であるときに、薬学が独自の目線で「臨床薬学研究」に舵を切るとは生命科学全般にとって大きな意味を持つと考える。これまで行われてきた「トランスレーショナル研究」では、基礎研究→臨床研究の方向であったが、これでは薬学の基礎研究で得られた成果が医学部臨床部門の臨床研究の手助けをするのみで、「縁の下力持ち」といえば聞こえはいいが、研究の出発点のアイデアは医師任せとなり、下手をすると研究の下請けになりかねない。医師やその他の医療従事者には思いつかなかった視点から薬学らしい臨床研究のシーズを提案できることが、最終的には日本の臨床研究を世界でせりりと光るものに発展させるチャンスと有すると考える。また、薬学の担い手である薬剤師が臨床研究に深く関わることができれば、日本人特有のリスクを過大視する傾向があるが故に生じやすい臨床試験、特に介入試験に消極的であることに解決策を与えるかもしれない。

また、これまで医師を頂点とするピラミット構造をしていた臨床研究のセクショナリズムに対しても、近年臨床現場で実施されつつある多職種連携の風穴を開けることにも貢献する可能性もあるだろう。もちろん、医学部を中心として発展してきたわが国の臨床研究にはそれなりの歴史があり、その壁を乗り越えるのは相当ハードルが高い。また医師、薬剤師間の職能の社会的な格差も大きいために、薬剤師・薬学だけが騒ぎ立てても現状はそう変わらないということは容易に想像できる。

そこで、戦略として出てくるのが「リバーシ・トランスレーショナル研究」(Fig.3)の手法である。基礎研究から臨床研究へ結び付けるのが「トランスレーショナル研究」であるのに対し、臨床研究→基礎研究→アドバンスド臨床研究という流れに沿ってすすめていく

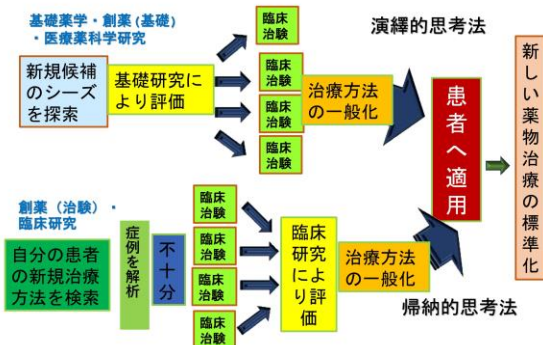


Fig. 3 基礎薬学研究と臨床研究の方向性の違い

「リバーシ・トランスレーショナル研究」であれば、研究のシーズを臨床現場に求めて、その発見を現場の薬剤師が担うことが可能となる。すなわち、医師が「医師」であって同時に「医学研究者」であるのと同様に薬剤師が「薬剤師」であって「臨床薬学研究者」を両立させるチャンスが生じてくる。

このような状況下で実際に臨床研究を主体的に遂行することで、臨床研究の出発アイデアを自ら提案できる(実力があれば、であるが)ところまで階段を上ることができるのである。このことは、まさしくドラマ「下町ロケット」で出てきた町工場「佃製作所」のようなもので、基礎研究分野も含めた薬学全体の活性化にも大いに貢献できると考えられる。実際に多くの基礎研究から革新的な治療法が出来たことは間違いないし、その新しい診断法や治療法は多くの患者を救うことになる。

さらに、研究のシーズを見出すという観点から、臨床研究は次のふたつに分けられる。(Fig.2)

観察研究: 研究を目的とする介入がない研究。通常の診療が行われた患者を対象に、治療の効果や患者の状態を観察する。過去のデータを用いる後ろ向き研究と、現在のデータを用いる前向き研究がある。

介入研究: 研究を目的として介入を行う研究。多くの場合、新しい治療法の有効性、安全性を評価するために、現在の通常治療(=標準治療)と比較して行う。

今後、展開すべきは介入研究であり、これ自体は薬剤師だけでは実施不可能である。そのためにも医師に対しては科学的でかつ上手な提案の仕方が望まれる。医師は基本的に科学者であり、科学的な根拠なしに納得はしてくれない。逆に言えば、「科学的な根拠」をもとに誠意をもって説明すれば、たとえ発案者が「薬剤師」であっても応じてくれる医師は多いということである。

現在、北海道大学薬学研究院は、基礎薬学領域と医療薬科学領域の連携協力は国内の他大学と比較しても円滑に進んでいると思われるが、残念なことに、ドライサイエンスを主軸とした臨床薬学研究を実施できている独立した研究室がないため、この部分の構築を急ぐことが、基礎領域・医療薬科学領域の活性化にもつながると思われる。もちろんドライサイエンスのみでは昨今の研究志向にはうまくマッチングせず、特に薬学領域ではドライとウェット(実験科学)

の双方をうまく使いこなせることも重要である。ドライのみで研究を展開する場合にはウェットサイエンス(実験科学)を駆使する基礎分野・医療薬科学分野との密接な協働を実施できるようなドライサイエンスのテーマを展開することが必須である。また、基礎領域の人間も自分の研究分野とコラボできる臨床研究テーマに敏感であることを期待したい。

今後の方向性

臨床研究は、少ない症例から「Clinical Question」をたてて、そこから「Research Question」へと発展させ、多くの症例を集めて統計的に処理して有意性、非劣性などを検証する。そのためには適切な Clinical Question を想定することが重要になる。意味のない「仮説」を立てれば、結果も意味のないものになりかねない。アンケート一つとっても恣意的にアンケート項目を選ばずれば、その結果は研究発案者の主観が入ったものとなり、客観的な調査とはいえなくなってしまう。したがって、臨床研究を実施するためには、最初の研究計画がどれだけ客観性があり、すべての可能性を網羅しているかという経験値が必要となる。その経験値を上げるためには現場での医療経験がものをいうことになる。その医療経験を積む際に、従来薬剤師が得意としてきた「ガイドライン、添付文書に記載された治療方法」に基づいた「整理・整頓」の基準に終始していたのでは、臨床研究を遂行する経験値は上がらない。

大切なことは、標準治療からはみだした患者の治療にどれだけ関わられるかということであり、これは医療資格(薬剤師)を持っていない学部学生の実務実習では体験できない領域である(Fig.4)。従って薬剤師という医療資格を取得後に、上述の部分の経験を

OJT(on the Job Training)方式で積み上げるなどのレジデント教育、卒後初期研修が必須となる。

さらに、この OJT を円滑に遂行するためには病院や医療施設に丸投げするのではなく、学部教育の「実務実習」以上に薬学部が関与することが重要なキーポイントとなる。

具体的には、

- 1) 研修生、レジデントの所属は基本的に「薬学部・薬学研究科」とする。
- 2) 実際の研修指導は薬学部の(実務経験をある程度積んだ)教員が行う。
- 3) 研修実施の当該医療施設の職員(医師・薬剤師・その他)と協働で行う。

などが、要点として挙げられる。

このうち 2) については臨床系教員の本来の目的がここにあり、学部学生の実習先での「子守り」などではないことを強く訴えたい。臨床系教員は大学教員である以上、医療資格を持たなければ取りえないデータをを用いて研究を展開することが求められる。すなわち臨床研究のエキスパートであることが、本来は必要なのである。また、基礎薬学・創薬分野の教員にとっても、こうした機会は重要であり OJT 方式の研究を受けることでより明確な方向性がむしろ基礎領域で見えてくることもあり得ると考えている。さらにそこから、これまで基礎系で培った研究の進め方を医療の現場に投影させていくことも、Clinical Question を Research Question へ変換させていく作業の中では非常に役に立つといえるだろう。

一つの例として地域包括ケアシステムでのチーム医療を考えてみたい。地域連携という言葉に表されるように、一つの医療機関で完結するのではなく複数の経営母体の異なる組織が連携しなければならない。これまで言われてきた「チーム医療」といえば、一つの組織におけるチームで医師、看護師、薬剤師、その他の医療職、事務職員といったメンバーが集合して患者の治療方針を決める等、効率の良い医療を提供することを示しているが、それでも職種間の壁にコミュニケーション不足が加わり問題が発生することもある。地域包括ケアシステムの中で地域医療を実現しようとする必要メンバーはさらに増加し、組織自体も急性期病院、急性期後の病院・有床診療所、外来・在宅の診療所、薬局、訪問看護ステーション、訪問栄養管理ステーション、訪問・通所系の介護サービス、居住系の介護サービス、有料老人ホーム、地方自治体の福祉課、在宅医療に関する医療機器従事者等々大幅にその範囲は拡大する。これに加えて

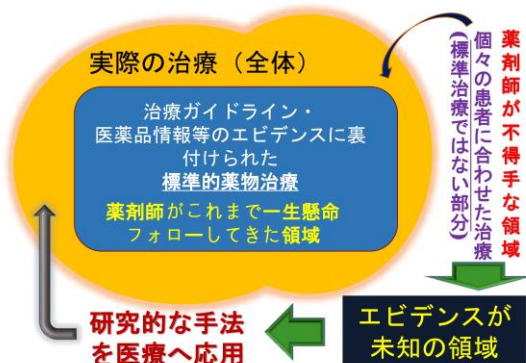


Fig. 4 標準的医療では治せない患者の治療

患者さんとその家族や近隣住民も大きく関わってくることになる。

そうすると、前述した院内チーム医療では急性期病院の中だけで完結するし、後方支援の病院との連携だけを考えるのであれば急性期後の病院・有床診療所、外来・在宅の診療所くらいの連携で済み、基本的には医療者の集まりで、似たような勉強・経験を積んできて、同じ専門用語を使っている人の集まりである。しかし在宅までを含めた連携を構築するとすると、医療者以外の人たちとのコミュニケーションが必須となる。すなわち「医学的にはこうです」といった説明がなりたたなくなるケースが頻発する。そのような論理的・専門的な話よりも、感情的な要素が求められる。患者の家族に至っては全くの一般市民が、このチーム地域医療のメンバーとして実は、大きな働きをしてくれる重要な役目を負ってもらうことになる。

私見ではあるが、これだけ多種多様な関係者を取りまとめることが薬剤師にできれば、社会全体の中でも医療界の中でも薬剤師の存在感は極めて大きくなるし、欠かすことのできない存在として認知されると考えている。地域包括ケアシステムを導くリーダーに求められるために、薬剤師は「処方箋が出てから参加する」のではなく全体をまとめるコーディネーター役としての力量を身につけなければならない。薬局の中で胡坐をかいていられる時代ではもはやないのである。

また、この活動を「臨床研究」の一環として薬学部が支援することで薬学部・臨床薬学系教員が本来やらなければいけない仕事の体系を構築していけると思われる。

まとめ

残念ながら、現在の日本において、上述した活動を展開している臨床薬学系教員は少なく、その多くが学部学生の「実務実習世話役」「国家試験対策」に追われているのが現状であろう。この問題を何らかの形で解消して、上述した3項目を実施できるように

することが、現時点での急務の課題といえる。今の段階で著者にも妙案が浮かばないのであるが、場合によっては「薬学モデルコアカリキュラム」のスリム化を考えてみるのも一考であろう。そうすることで、教員に時間的な余裕が生まれ、臨床研究に着手できるゆとりができるだけでも視点が変わってくるのではないか。「コアカリキュラムに無理やり関連付けた仕事を自ら増やしてしまっていないか」、そのような問いかけ・自戒を自分自身にぶつけてみることも時には重要なのだと思う。

そのうえで、実務研修・研究シーズの分析手法(現在実務実習で取り上げる8領域における臨床研究例を学ぶ)・臨床統計とその選択基準・病院内自主臨床研究委員会へのオブザーバー参加等々について整備することが重要と考える。

薬学で実施する臨床研究は医学の手法を模倣すればできるものではなく、独自に展開する側面を持たなければならない。医師と薬剤師という社会的な地位の差はあったとしても医学研究者と薬学研究者は対等の関係にあることを自覚して「臨床薬学研究」に邁進してほしい。

今回は臨床研究の方向性というタイトルで筆を進めたため、基礎系の研究者の在り方については触れていなかったが、薬学の長い歴史の中で、薬学研究の礎を作ってきた基礎領域を無視して薬学独自の臨床研究が完結するわけではない。一見応用と関連性がない領域、応用ではあるが臨床現場とつながりの少ない若手教員はぜひとも臨床系教員の受けるOJTをのぞいてみてほしい。そこには、現場にどっぷり浸かっている人間にはむしろ見えていない研究の種が転がっていることが少なくない。むしろ、そういう基礎系の人間が改めてドライサイエンスをやり始めたときに従来の臨床系研究者とは全く違う新 version の研究者に化ける可能性も大いにあることを改めて付記する。

同窓会 HP: 2023年12月1日公開