

02\_□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□

Image



**HEMATO CAPSULE**  
presented by Novartis

特別企画

Interview

神田 善伸 先生

自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター 血液科 教授

# 「終わりになき臨床研究の道のり」

～日々生じる「診療現場からの問い」に答え続ける～

数多くの臨床研究の論文を発表されている神田善伸先生。移植前処置の最適化や合併症管理などに関する様々な研究成果は、日々診療現場にフィードバックされています。膨大な数の臨床研究を計画・実行してきたその原動力はどこから生まれたのでしょうか。神田先生にお話をうかがいました。（インタビュー：2022年8月3日）

ご所属はインタビュー時のものです。

## すべての研究の入り口は 診療現場のクリニカルクエスチョン (CQ)にある

1994年、大学院生であった私は、造血幹細胞移植を学ぶために都立駒込病院の血液内科で研修を受けました。移植医療に限らず、診療現場では、次々に様々な疑問や悩みが生じてきます。例えば、ある患者さんに対してAとBという治療選択肢があったとして、どちらを選択するのか、という決断をしなければなりません。このときの指導医であった秋山秀樹先生（現：中野総合病院）から私が教わったのは、「その治療法を選択するのであれば、その理由を合理的に説明できなければならない」ということでした。

治療法の決定にあたり、その時点で公表されているエビデンスを解釈し、患者さんの状態や価値観をふまえて適用していくのがevidence-based medicine (EBM) の考え方であり、医師はその選択に責任を

持ち、その選択理由を説明することが求められます。ところが診療現場では、考察するために必要な情報が不足している場面に遭遇しますならば、それを解決するためのデータを作る努力をなささい、というのが秋山先生の教えでした。秋山先生の指導のもと、実際に臨床研究に携わり、その成果がAmerican Journal of Hematology誌に掲載された<sup>1</sup>ときの喜びは、その後の臨床研究を続けていくための大きな原動力となりました。

日々の診療においては、クリニカルクエスチョン (CQ) は無限に生じます。私はこうしたCQを必ずメモしているのですが、それらの未解決のCQを臨床研究によって実際に解決できるものはおそらく10にひとつもありません。しかし、そのひとつひとつのCQを大切に、解決する努力をしていくことが重要です。CQの数に限りはありませんから、それを解決するための臨床研究にも終わりはないのです。

## 後方視的研究から生まれた仮説を 前方視的研究で検証する

近年、造血器腫瘍の領域では様々な新規薬剤・新規治療法が数多く臨床応用され、治療成績の向上が図られています。しかし、日常診療では合併症、感染症の予防や支持療法などを実際にどうするのがよいのかなど、地味ではありますが重要なCQは数多く存在します。そのような点を明らかにするための地道な臨床研究も、革新的な治療法を最大限に活用するためには欠かせません。

いま、私たちの施設では若手医師が様々な臨床研究に取り組んでいます。その多くは後方視的研究ですが、このような後方視的研究の成果から、今後の診療を改善するための仮説（リサーチクエスト）が生まれます。この仮説を検証するのが前方視的研究です。このような研究の流れの一例として、D-indexに関連する研究<sup>2-4</sup>が挙げられます。D-indexは、ブラジルのPortugal先生らが提唱した指標<sup>2</sup>で、好中球減少期間における好中球数を縦軸にプロットして描かれたカーブと、好中球数500/ $\mu$ Lで水平に引いた直線で囲まれた部分の面積を求めるもので、好中球減少の深さと期間を同時に評価することができます（図1）<sup>4</sup>。好中球減少は造血器腫瘍患者において感染症発症の重要な危険因子であり、医師はその数値に常に注意を払っていますが、好中球減少を面積で評価するという、このシンプルな方法に気づいた人はほとんどいなかったのではないのでしょうか。Portugal先生らの報告<sup>2</sup>は少数例での検討結果（急性骨髄性白血病の寛解導入療法において侵襲性糸状真菌症を発症した患者11例と対照群33例）であるにもかかわらず、Journal of Clinical

Oncology (JCO) 誌に掲載されたことも、この発想のすばらしさを物語っていると思います。私たちは、この指標が造血幹細胞移植後の早期の肺感染症の予測にも役立つのではないかと考え、自施設でのデータを基に後方視的な検討を行いました。すると、累積D-index (c-D-index) が低値 (5,500未満) であれば真菌感染症を高い確率で否定できることがわかったのです<sup>3</sup>。好中球減少中の発熱に対しては、発熱の遷延に基づき抗真菌薬を開始する経験的治療 (empiric therapy) が行われていましたが、これは多くの患者において過剰治療となる可能性があり、一方、画像や真菌マーカーに基づき抗真菌薬を開始する先制治療 (preemptive therapy) は治療開始の遅れから真菌感染症の増加につながる可能性があります。そこで私たちは、D-indexを用いて、その値によりリアルタイムに経験的治療と先制治療を切り替える新規早期治療戦略を開発し、従来の経験的治療と比較する多施設共同無作為割付比較試験を計画・実施しました。その結果、新規早期治療戦略は、真菌感染症を増加させることなく、抗真菌薬投与を減少させることが示されました<sup>4</sup>。この試験結果は2020年にJCO誌に掲載されましたが、最初に提唱された概念を後方視的研究により自施設で検討し、さらに前方視的臨床試験によって仮説を検証した好例といえるのではないかと思います。好中球数の経時的変化という、既存の情報を用いた簡易な指標によって、患者さん個々に最適な治療戦略を立てることが可能になったのは画期的ともいえるでしょう。これらの研究にみられるように、地道な、あるいは一見地味な臨床研究であっても、日常診療に大きな変革をもたらす可能性があるのです。

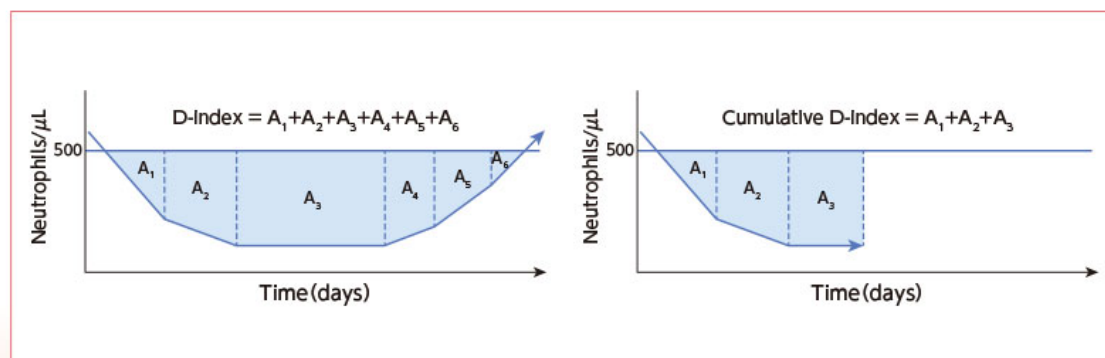


図1 D-index(左)及びcumulative D-index(累積D-index, 右)の計算方法

Kanda Y, et al. J Clin Oncol 2020; 38: 815-822. ©2020 by American Society of Clinical Oncology.





### 共同研究の重要性

ところで、CQに対する答えをさがす手段として、まずは自分たちの施設で行ってきた日常診療のデータをしっかりと確認することも有用です。後方視的研究を行うためには、日頃から施設において治療方針を明確にしておき、一貫性のある診療を行うことで、後に振り返って検証することが容易になります。なお、単施設で十分な症例数が得られない場合には、多施設での共同研究も視野に入ります。治療方針は施設によって異なることから、多施設共同研究の場合、そこから得られるデータのノイズが大きくなりますが、症例数を増やさなければ解決できないCQも数多くあります。実際に多施設共同研究を行うには、バイアスの問題など数多くの壁にぶつかりますが、グループ内で互いにアドバイスを受けることができるという利点もあります。若い先生方には、他の施設との共同研究にも物怖じせず積極的に手を挙げていただきたいと思います。

### 統計ソフトウェア「EZR」の開発を決意

EZR (Easy R) を開発する契機となったのは、旧：日本造血細胞移植学会 (Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation: JSHCT) / 現：日本造血・免疫細胞療法学会 (Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy: JSTCT) のデータベースを用いた臨床研究でした。JSTCTでは、2010年から疾患やテーマごとにワーキンググループ (WG) を編成し、登録された移植症例のデータを基に様々な臨床研究を行っています。そこで問題となったのが統計解析ソフトウェアです。研究グループの間で有料のソフトウェアを共有するには予算の問題があります。そこで、私は無料の統計ソフトウェア「R」に着目しました。Rは既に米国食品医薬品局 (FDA) で用いられるなど、その信頼性も確かです。ただしRではS言語に基づくスクリプトを入力する必要があり、多くの人にとってはなじみにくい面があります。Rコマンダーと呼ばれる追加機能パッケージを用いれば、マウス操作により解析を行うことも可能ですが、使用できる統計解析の種類が限られていました。また、医療統計、とりわけ移植領域では、生存解析

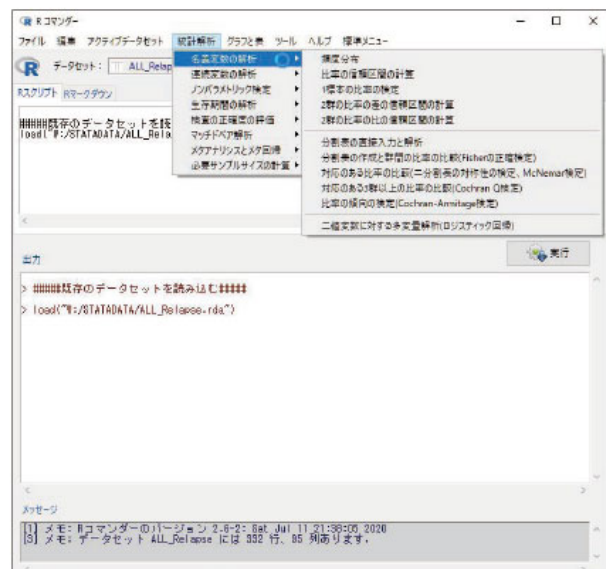


図2 EZRのメニュー画面(左)と生存解析の指定画面(右)

への対応が求められます。そこで私は、Rをベースとした、初心者でも使用できるような、多機能の医療統計ソフトウェアを自分で開発しようと思立ちました。翌2011年にはβ版を、2012年にはEZRの正式なバージョンを公開することができました。EZRでは、生存解析、ROC曲線解析、メタアナリシス、そしてサンプルサイズの計算など、医療統計で役立つ解析機能が充実しています(図2)。いま、EZRは血液疾患に限らず、様々な領域の医療統計にも用いられており、EZRを紹介した論文<sup>5</sup>は2022年9月時点で既に7,600編を超える英文論文に引用されています。また、EZRは数多くの大学の統計学講義や、医療機関における統計学の勉強会などで広く使われるようになってきました。EZRが多くの先生方の臨床研究の手助けとなっていることを嬉しく思いますし、このような無料のソフトウェアによって臨床研究がより身近なものになることを期待しています。

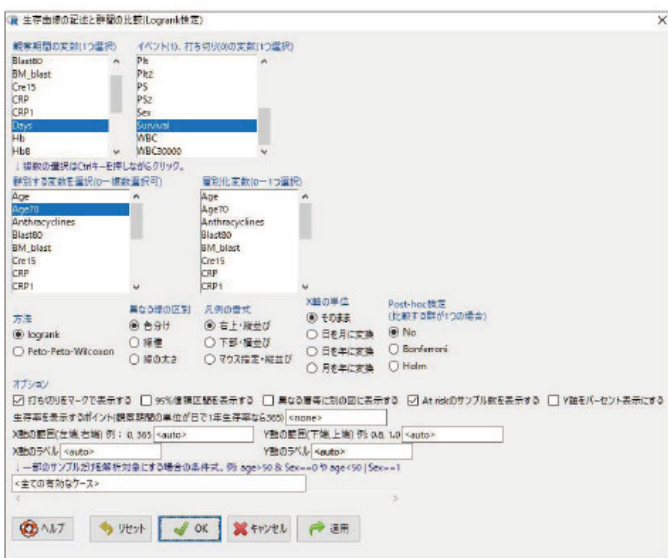
**皆保険制度の持続可能性を考える  
— 医療経済評価の重要性 —**

昨今、日本では欧米とのドラッグ・ラグがかなり解消され、造血器腫瘍領域においても新規薬剤が早期に承認されるようになりました。その一方で、高額な薬剤費が保険財政に与える影響も決して無視できないものとなっています。日本には国民皆保険制度という優れた制度がありますが、この制度を将来にわたって維持していくことを考える必要があります。このような観点から、私たちは現在、医療経済評価研究にも注力しており、最近ではマルコフモデルを用いた臨床決断分析による研究結果が2022年のBlood誌に掲載されました<sup>6</sup>。この研究では、移植適応の未治療骨髄腫患者に対し、初期治療において3剤併用の標準治療にさらに新規薬剤を併用すると、併用しない治療よりもQOL調整生存年(quality-adjusted life year: QALY)は高くなり、長期的なコストはむしろ低いという結果が得られました。このように、単に高額な薬剤の使用を抑制しようとするのではなく、賢く使用することで医療費を削減できる可能性があるわけですね。このような医療経済評価研究は今後ますますその重要性を増していくと考えられます。

なお、2024年からは医師の「働き方改革」に関連する制度運用が本格化し、時間外労働の規制も強化されていきます。血液内科医には職人気質のようなところがあり、自分の担当する患者さんに対して強い責任感を持って日夜診療にあたっていますが、今後は私たち自身も考え方を少しずつ変えていくことが求められるかもしれません。しかし、造血器腫瘍の診断から治療までを自分たちで担うことができるという血液内科医の魅力は変わりません。これからはより合理的な方法を追求していく必要もあると考えています。(談)

文献

1. Kanda Y, et al. Am J Hematol 1996; 51: 265-268.
2. Portugal RD, et al. J Clin Oncol 2009; 27: 3849-3854.
3. Kimura S, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 1355-1361.
4. Kanda Y, et al. J Clin Oncol 2020; 38: 815-822.
5. Kanda Y. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 452-458.
6. Yamamoto C, et al. Blood 2022; 140: 594-607.



---

**Source URL:**

[https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem\\_mailservice/interview\\_02](https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem_mailservice/interview_02)