

医学研究はどうあるべきか

——一つの論争に思う——

小林 建一*

多くの読者は既にご承知と思うが、1987年7月の *Anesthesiology* 誌上で、Harte は「人権と臨床研究」と題する小文で、Tarnow らの臨床研究の方法論について批判している¹⁾。

最近医学研究のあり方について自律を求める声が多く、更に臨床研究のみでなく、動物実験についての批判も少なくない。この際、この問題について考えてみたい。

1. ある論文

Harte の批判の対象となったものは、イソフルレンはペースングによって起こる心筋虚血に対する耐性を改善する、と題する Tarnow らの論文である²⁾。これは冠動脈疾患のある患者に対して、イソフルレンが有利か有害かを評価するため、冠動脈圧を中等度に低下させる濃度の笑気併用イソフルレン麻酔の前・中に、上室性ペースングの漸増により生じたストレスに、心筋がどの程度耐えられるかをみたものである。対象は定時の冠動脈再建術が予定されている慢性の、安定した狭心症患者であり、重症例は当然除外されている。それでも14例中9例には心筋梗塞の既往があり、全例狭心発作に硝酸塩を使用し、10例は β 遮断薬、7例は Ca 拮抗薬の投与を受けている。

患者は検査前12時間は強心薬を止め、フルニトラゼパム 2 mg の前投薬を受ける。諸量測定のための S-G カテーテルの挿入、虚血性変化診断のための精密な ECG の準備などを行なった後検査を始める。まず対照として意識下で諸量を測定した後、ペースングを開始し、患者が典型的な、進行性の胸部不快感を訴えるまで、3分ごとに約10

拍/分の割合で増加させ、そのつど諸量を測定している。心筋虚血の指標として、自覚的訴えの他に諸量の数値が規定され、後段の麻酔下の実験ではそれが参考にされている。そして麻酔下では、意識下におけると同様にペースングを増加し、もし意識下で心虚血を示したと同じペースング頻度で心筋虚血の所見が得られない場合はなお心拍を増加させている。

以上研究内容について比較的詳述した。後述の批判と反論を理解する上で必要と考えたからである。また、このようなデザインの臨床研究には問題がありそうに思えるからである。読者はどう感じるであろうか。ここで批判と反論について要約する。

2. 批判と反論

批判の論点は4つある。対象患者の選択、検査前の向心臓薬の投与、心虚血診断のモニターの適切さ、人為的心筋虚血からの回復の評価についてである。

第一は冠動脈造影で左主幹動脈の傷害が70%以上を示した4例を対象に含めたことが、危険性に関連して妥当かどうかの批判である。これに対し、このような症例は手術の絶対的適応であり、だからこそ麻酔薬の影響をみる研究の対象からはずすべきでない」と反論している。

第二は β 遮断薬は手術時まで投与するのが現在の大勢であり、12時間前に打切るのは不適切であるという。一方、元著者は投与中止に伴う β 交感神経活動増強などの現象は、12時間程度では起こらないと文献を引用して反論している。

第三は心筋虚血の発現および回復の診断のためのモニターについてである。元著者は狭心痛の有

*東京慈恵会医科大学麻酔科

無(意識下のみ)、ECG および血行動態諸量の変化を利用している。これについて、これらのモニターのみで虚血からの完全回復を保証することは無理であり、局在の心筋壁の収縮の分析が、虚血の存在、回復をみる上で最も敏感であるとしている。これに対し、元著者は心筋壁運動の解析のための二次元経食道超音波心造影法が、術中心虚血の診断には秀れているにしても、意識下の患者には使用できないと反論している。更に超音波診断解析の基準はなお論議があると指摘し、著者らのモニターは鋭敏な診断法であるとしている。

最後は、一時的な心筋虚血のストレスのその後に及ぼす影響についての評価である。批判者は、短時間の心筋虚血発作でも、心室の代謝的、機能的、器質的な保全是数日間障害されることから、予定されている手術時期との関連が問題になると指摘している。これに対し文献を引き、臨床研究での上室ペースングは価値ある、認知された方法であると反論している。

3. この論争から思うこと

医学研究に必要とされるものは科学性と倫理性である。重さはいずれも等価であるべきである。いずれが欠けても医学研究の名に値しない。

研究が科学的であるためには、目的の明確さ、方法の論理性が要求される。1980, 1981, 1986の3回にわたり、Anesthesiology 誌上の editorial views で、Merin は「Is anesthesia beneficial for the ischemic heart?」と題する論説を展開している。その名題が示すように、麻酔薬が虚血心にどのように作用するかは、研究上の興味もさることながら、冠動脈再建術の管理に当る麻酔科医にとって重要な問題である。これまで多くの研究が行われているが納得する結論は得られていない。その意味で、Tarnow らの研究は、その成果が直ちに臨床に還元できる立派な目的を持っている。研究デザインも満足のいくものであり、彼らの論文の表題に示す結果が得られ、専門雑誌に発表されており、その点科学性に欠ける所はないように思える。

倫理性の点ではどうであろうか。筆者の属する大学では、昭和61年秋に医学研究審査委員会が設立され、本年4月にはその下部機構として治験審査委員会が発足し、ともに審議を始めている。す

で治験を不承認とした課題が数件でており、この中には狭心症に対する薬物も含まれている。安定期ではあるが、狭心症の治療を目的とした患者に、何週間かの観察期に inactive placebo を投与するものである。本件では安定期とはいえ危険性が絶無とはいえないこと、もし発作が起こった際の処置が計画通り実施できるかの危惧、更に偽薬投与と発作との因果の有無を明らかにすることの困難さなどから否認されたものである。

ここで Tarnow らの研究を見直すと、本学ではこの研究デザインでは承認を得ることが困難と予想される。薬効の正確な評価には対照が不可欠である。したがって、inactive placebo や意識下の虚血性ストレス負荷の意義は充分理解できる。しかし、一方では研究上得られる利益に余りに比重をかけ過ぎているのではないかという危惧は拭えない。

同意を得るには、「研究の目的、方法、予想される利益と起こるかもしれない危険性や実験がもたらすかもしれない不快感について、十分知らせておかなければならない」、とヘルシンキ宣言に謳われている。狭心痛を経験した患者が人為的誘発に同意するのであろうか。疑念は残るが、西欧人の考え方が然らしめたものかとも思う。

むすび

医学研究における動物実験についても触れる予定であったが、紙数も尽きたので省く。

臨床医にとって研究のターゲットはヒトに始まり、ヒトに終る。しかし患者についての臨床研究は最後の手段であり、安易に選択すべきではない。In vitro に始まり、より高等の動物に移り、replacement の最終がヒトであるべきである。臨床研究についての制約は余りにも多い。しかし、これでは医学の進歩はないと短絡すべきでなく、研究者自身の英知で克服すべきであろう。

文 献

- 1) Harte, F. A.: Human rights and clinical research. Anesthesiology 67:143-144, 1987.
- 2) Tarnow, J., Marksches-Hornung, A., Schulte-Sasse, U.: Isoflurane improves the tolerance to pacing-induced myocardial ischemia. Anesthesiology 64:147-156, 1986.