

第7回 JSCR 対談(FBグループ「日本の臨床研究」シェア用)

日時：2017年6月4日 16:30～17:30

ゲスト：大阪市立大学医学部附属病院 循環器内科 水谷 一輝 先生

聞き手：日本臨床研究学会 代表理事 原 正彦

コンテンツ提供：日本臨床研究学会 (<https://www.japanscr.org/>)
一般会員登録はコチラ (<https://synapse.am/contents/monthly/japanse>)

注：FBグループ「日本の臨床研究」のシェア用のためコンテンツは一部のみの公開となっています。対談の全文は会員専用オンラインサロンのみでの公開となっています。

対談者：水谷 一輝 先生 (Kazuki Mizutani)

Facebook: <https://www.facebook.com/kazuki.mizutani.5>

対談日：2017年6月04日 16時半～(2回目)

音声コンテンツ：有り

所属：大阪市立大学医学部附属病院 循環器内科

経歴：平成18年 大阪市立大学卒業

英字論文経験：原著 2編、Case Report 1編

雑誌：Journal of the American Heart Association (JAHA: 2015 Impact Factor 5.117)

論文詳細：Mizutani K, Hara M, Iwata S, Murakami T, Shibata T, Yoshiyama M, Naganuma T, Yamanaka F, Higashimori A, Tada N, Takagi K, Araki M, Ueno H, Tabata M, Shirai S, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K. Elevation of B-type natriuretic peptide at discharge is associated with 2-year mortality after transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis: insights from a multicenter prospective OCEAN-TAVI registry. J Am Heart Assoc. 2017;6:e006112.

<内容>

経皮的動脈弁置換術後の総死亡イベントに対して、退院時のBNP値がどのよ

うに影響を及ぼすのかを Multicenter Prospective Registry である OCEAN-TAVI Registry の 1094 人の患者データで確認した。

First contact : 2016 年 7 月 8 日(金)に行われた第 3 回 SUNRISE 研究会総会での講演 (http://sunrise-lab.net/report/page_r17.html) に触発されて 2016 年 7 月 24 日に Facebook メッセンジャーで連絡

First meeting : 2016 年 7 月 30 日、対面で研究に関して Discussion。その後いくつかの研究支援が決定し、最初の論文は Circ J (※第 1 回 JSCR 対談参照) に受理。今回は二編目の論文。

First submission: 2017 年 2 月 26 日

論文受理までの経過 : 2 Rapid Rejections

Circulation: Cardiovascular Interventions → Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes → Transfer to JAHA → 2017 年 3 月 15 日 JAHA 投稿 → 2017 年 4 月 10 日 Major revision → 2017 年 5 月 30 日 再投稿 → 2017 年 6 月 2 日 論文受理

<事前アンケート>

【今回の JSCR からのサポート全体を通しての感想】

multicenter data (high volume data)の解析経験が無かったので、単純な解析を含めて一人でしていたら挫折していたと思います(100 例以内であればエクセル作成や解析もテクニックは無くても努力で何とかなるが、1000 例越えると無理だと思います)。また必ずヒューマンエラーは起こるので、JSCR (原)にフィードバック、チェックをしてもらうことで信頼出来るデータ創出が出来ました。

【研究について思っていた通りだったこと】

バイオマーカーを扱う high volume なデータは欧米からの論文ではほとんど無かったため、Japanese niche な領域としてアピール出来たこと。

バイオマーカー(BNP)のリスク層別化の研究において、退院時のデータを用いて survival CART という手法を用いることで新規性をアピールすることを狙ったが、それは思い通りになった。

【研究について思っていたのと違ったこと】

Multicenter data であることは強みだったが、BNP はまとめてコアラボで測定

しているわけでは無かったので、そこを **reviewer** に突っ込まれた。
これも一人では解決出来なかったとは思いますが、**JSCR** のサポートで乗り越えられた。
データの扱いにおける慎重さ、裏をしっかりとってからの **discussion**、**reviewer** への返答など自分の甘さを痛感した。

【臨床研究でキャリアアップしたい Dr へのメッセージ】

臨床研究から論文作成・アクセプトまでの過程で、やってみて初めて自分に何が足りないのかを痛感すると思います。

そこを支援していただき **Quality** も要領もあげてくれるスキームが **JSCR** にはあります。

First penguin になる勇気と覚悟があれば、**JSCR** のサポートでキャリアアップは高確率で可能だと思います。

【対談コンテンツ】

<原>

皆さんこんにちは。日本臨床研究学会代表理事の原と申します。

本日は第7回目のJSCRの対談として、現在、大阪市立大学附属病院循環器内科に所属されています水谷一輝先生に、今回で2回目になる対談にお越しいただきました。

この対談は、臨床研究をやってみたいけれどやったことがないというドクター、特に若手ドクターの皆さまと情報を共有して知識をアップデートし、皆で頑張って臨床研究を進めて医療に貢献していこうということを目的としております。

それでは水谷先生、今日はよろしくお願いたします。

水谷先生は2回目ですが、簡単に自己紹介をお願いしたいと思います。

<水谷先生>

私は平成18年に大阪市立大学を出まして、今12年目に入りました。

昨年までは英語の原著がCase Reportしかなくてオリジナルは0本という状況でしたが、リサーチマインドだけは常に持っているつもりでずっと臨床をしてきました。

特に今の大学病院に帰ってきて4年目になるのですが、帰ってきた段階からコツコツとデータを集めるようになり、なんとか形にしたいと思いながら過ごしてきて、原と出会ったという背景です。よろしくお願いたします。

～中略～

<水谷先生>

まず、データ解析においては、皆さんもエクセルベースでデータを入力することが多いと思います。私が最初に経験したSingle centerでは20例だったので、データの整理であるとか入力・解析に関しても、テクニックがなくても時間さえかければ出来るレベルだったのですが、今回1000例を超えてしまっている段階で、こまめに小さな努力を重ねるだけでは正直無理だと感じました。

エクセルのテクニックはまだ自分になかったので、そこから最終的にエンロールするデータでどれを残すのか、どのようにクリーニングするのかを完全にサポートしてもらえて良かったと思っています。

<原>

今回やってみて、素人が **Multicenter** のデータを扱ったらまずいだらうと感じられたと思います。絶対間違えるので。1個1個目で確認できないのです。

例えば、データ同士に間違いがないかのロジカルチェックを見に行くという場合です。具体例で言うと、男性と女性のデータの列があったとして、メノポーズですね、閉経が有る無しのコラムがあったとして、男性なのにメノポーズが有りについていたら、ロジカルにおかしいじゃないですか。矛盾がデータ内で生じます。そういうデータ内矛盾をエクセルのフィルタ機能を使って、結構色々な変数同士でロジカルチェックをしに行くのです。

そういう作業を通して、明らかにおかしい所、例えば数字でも良いです。身長の数値をざっと見た時に、**2m50cm** を超えている人がいる等、誰がどう見ても明らかな入力ミスです。そういうのをクリーニングと言いますが、明らかなロジカルミスを探しにいったり等、クリーニングをします。そして、クリーニング、ロジカルチェックの記録を1個1個、全部残していきます。こういうことをしないと、きちんとしたデータセットにならないのです。そこがマルチセンターのデータを扱う一番の肝で、その知識とデータの扱い方が普通の研究ではなかなかみんな経験することができないところです。ここは多分、誰かの指導を受けないでやったら大変危ないところで、これを知らない人がどんどんデータを出してたら怖いですね。

<水谷先生>

そうですね。やっぱり自分が解析したデータが正しいのか、フィードバックしてもらい必要があると思いました。

<原>

そこがマルチとシングルが一番の違うところですね。今のは、データのロジカルチェックなのですが、解析結果も含めて全部見直します。

今回は **OCEAN-TAVI Registry** といって、大変やる気のある、モチベーションの高いドクターしか参加していません。ですから、入力変数が1例当たり700項目もあって、**BNP** があるのは1000ちょっとですが、700項目×1600列のセルがあるわけです。

まず、どの変数を使うか、というところから整理していきます。解析用のデータシートを作るので、どの変数を使うか考えたり、どの順番で切っていくか、どのロジカルチェックをかけるのか。作業量の半分くらいは、データのクリーニング等に費やされたのではないのでしょうか。

<水谷先生>

そうですね。このクリーニングを、1600 のデータを使う前に、1000 例位のレベルの時に一度練習をしていたのです。それでもデータクリーニングでひと月かかりましたし、その経験を踏まえてこの 1600 データでやっても、2 週間はかかったと思います。何度も途中で失敗に気づいて、やり直しました。

<原>

今回、先生の作ったデータセットと、僕が作ったデータセットが一致することを確認してから、ようやく解析を始めたのですよね。それくらいしないと間違えるので。そこがマルチとシングルが一番の違いだと思います。そこが全体を通して、先生が一番強く感じたところなのですね。

～中略～

<水谷先生>

BNP という一般的なテーマと、TAVI を扱って、先行したシングルセンターの論文よりもテーマが大きくなったことで、それぞれのデータの裏取りがかなり大事ですが、それが甘いと痛感しました。

<原>

具体的には、何のデータの裏取りの時にそれを感じましたか。

<水谷先生>

まず、BNP における論文はどこまですでに報告されているのか、またレビュワーから質問された内容に返答する時も、やはりまだ自分の感覚で答えてしまう内容があるので、それに対してもきちんと調べてこのようなデータがあると、客観的な返答をしないといけないと勉強になりました。

<原>

確かに、感覚で返事してしまうことがありますね。今回の論文で言うと、男女比の話です。

OCEAN は男性が 30%、海外は男性が 50% くらいです。男女比がなぜこんなに違うのかと聞かれた時に、「多分日本の方が高齢だからではないですか」と先生は返事をされていました。感覚で書いていましたね。

ですが僕は、本当に日本の方が高齢なのか、見に行きました。そうすると、OCEAN-TAVI Registry の年齢の median、中央値と平均と、海外で男性 50% の

PARTNER 2 トライアルの平均年齢がほぼ一緒でした。

<水谷先生>

そうですね、2歳弱くらいしか違いがありませんでした。

<原>

多分、2歳も違いがなかったと思います。本当に1歳くらいで。1歳や2歳の差で、20%もの男女差は絶対に説明できません。その辺りの裏取りが甘かったということです。

僕は、論文を書くときは、文章の1つ1つを全力投球で調べます。そこが水谷先生はまだ少し足りなかったようで、思っていたのと違っていたところですね。しかし、今回経験されて、こういう感覚なのだ気づかれたのではないでしょうか。

まだ水谷先生はこれが2本目ですよ。Reviseでこうやって、違い、感覚が掴めてきたら、第6回の北村先生の話では3本目くらいから大体見えてくることでしたので、2本目でそのような話が出来るということは、すでにそれなりに見えているのではないのでしょうか。5本、6本と書いていくと、自分で判断出来るようになるかと思います

<水谷先生>

1個の質問に対して、3行Reviseの文章を書いたら満足してしまっていました。

<原>

裏取りをしっかりして、根拠を示しながらscientificなやり取りをしないといけないのですが、多分まだ先生は発表の時も質問に対してそのような返答しか出来ていないと思います。色んな会で賞を取ろうと思ったら、裏付けをしっかり取っておいて質疑応答の際に「このデータではこんなものです。」と言えるようになると、それが言えれば、賞を取れるようになってきます。

レベルの高いシンポジウム等で、シンポジストの方の質疑応答でも、レベルの高い人とそうでない人では圧倒的にscientificな裏付けをきちんと取っているかどうか大きく違います。シンポジウムで発表している人ですら、その中の3分の1くらいしか、そこまで出来ていないのです。学会や総会でもそうです。

ここまでで一応、総論、全体を通しての感想、思った通りだったところ、違ったところをお話しましたので、次は各論的に色々とお話を聞いていきたいと思っています。

いつもの流れで言いますと、倫理審査に関しては **Multicenter** の **OCEAN-TAVI Registry** が用意されたものを大学で通しただけというかたちになるのでしょうか。そこで倫理審査書類には **modify** が必要になりましたか？

<水谷先生>

うちは **Multicenter** で通っているものは、その審査合格書の証明書とうちの病院での同意書さえ作成できれば迅速審査で **OK** が出るので、その部分の苦労はありませんでした。

<原>

それはいいですね。施設によっては一から審査をやり直しで、**Multicenter** の時に全く **protocol** が違うものになってしまうのではないかと、ということがあると思います。僕はそこまで経験がないのですが、玉城さんの意見が聞きたいです。玉城さん、どうでしょうか。潰れてしまうこともあるのでしょうか。

<玉城さん>

潰れてしまうことはありますが、そのような施設は分かっています。経験上、うるさそうな施設、絶対言う事を聞いてくれない施設がいくつかあるのですよ。特に阪大です（笑）。

まずうるさい所をを通しておきます。阪大を通して、阪大の中でクリアーしたものをもう一回、研究責任医師のところに戻して、通したら後の施設にばら撒きます。下手をしたら、研究責任医師のところよりも、うるさい施設を先に通すこともあるということです。そこを通せば後は大体通ります。普通のところはそこまでやらないのですよ。あまりうるさく指摘が来たら、このようなロジックでやっていますと、僕の方で指摘を潰します。それは本当に聞いてくれないのが問題なのですが、倫理にうるさいです。

<原>

倫理審査委員会は施設から独立したものすごく強力な権力を持っているところで、口を出せないのです。倫理審査委員会がこう言ったら、絶対そこはテコでも動かないのです。動かすことは不可能ですから絶対に説得しなければならず、**Multicenter** で大変問題になるのは、うるさい施設があった時に **protocol** が変わってしまう可能性があることです。これはケアをしていったほうが良いですね。

<玉城さん>

日本の臨床研究という FB グループでも言っているのですが 多施設共同研究を想定していませんね。

<原>

倫理審査のガイダンス自体が、多施設共同研究を想定していませんね。

<玉城さん>

基本的にまともに読んでいったら、各施設における研究がまとまっているという解釈しかできないのですよ。

<原>

そうそう。で、それを知らない人が多いですし、院内の SOP（標準業務手順書）では **Multicenter** には対応できないですよ。

今回、僕の日本臨床研究学会は基本的にはシングルセンターの研究しか支援しないので、**Multicenter** の **Supervise** をすることはあるのですが、万一、ネクストステップで水谷先生みたいに **Multicenter** もやっていくという人がいたら、どこの施設がややこしそうなのか、調べておいた方が良いかもしれませんね。

<玉城さん>

そうでなければ、指摘がついてもそれは変えられないということを前提に、指摘にも回答することです。

<原>

そうそう。言われたとおりにするのではなくて反論することも大事だということですね。

<玉城さん>

反論しても、納得してくれば良いです。原先生が危惧されているように、**protocol** が変わったら、これはもう同じ試験とは言えません。下手したら、絶対譲らない施設があれば、この施設に合わせて他の施設からもう一回取り直すことも有り得ます。

<原>

そうするか、もう外してしまうかですね。

<玉城さん>

うるさい施設は、やっていけば分かります。98%くらいの施設はほぼ先生の言う通りになると思います。指摘があっても、ああそうですかと回答すれば良いです。

<原>

玉城さん、ありがとうございました。突然参加してもらってすみません。

<玉城さん>

うるさいのは、旧帝とナショナルセンター、それくらいです。

～中略～

<水谷先生>

Introduction と話が重なりますが、ご指導いただきながら、自分でも面白いなという結果が出たのですが、それを魅力的に客観的に書けたかというところ、**Discussion** がまだまだ難しかったです。

<原>

どうやって面白い話にするか考える必要がありますね。

<水谷先生>

今回に関してもリスク層別化をして、全死亡も心不全の再発率も良い予測因子になるという結果が出たのですが、それを誇大表示せずに客観的にアピールする方法が改めて難しかったです。

<原>

それは何故かと言うと、日本のドクターは基本となる疫学データの読み解き方が全く教育されていないので、そこに価値を覚えないのです。

ですから、ガイドラインでは疫学データが全部枯渇していて、ほぼ全ての疫学データが基本となるデータであり、例えば TAVI 後の BNP の数値がいくらなのかというだけで、大変重要なのです。TAVI 後で BNP 200 が高いのか低いのか、分からないです。普通の人が 100 なら高いですが、TAVI 後の 200 はどうなのかという時に、今回 TAVI 後の 202 でカットオフがあったんですね。どちらかと言うと低い方に分類される部分ですね。

今のは極端な例なので、150 でもいいのですが、TAVI 後 150 や 200 が高いか

と言われると、アクセプタブルです、多分。リスク的には。仕方がない部分です。そのようなデータがないのです。

日本のドクターは疫学の事を知らないのです、そこに価値があるのだと分からないですね。それをアピールしたら良いだけなのですが、それがアピールになるということに気づかないので、何を書いたら良いのか分からず、当たり前の話ばかりだと思ってしまいます。

多分、先生が初めてこれを見た時には、そんなのは両方当たり前だと。BNPが高い方が **all-cause mortality** が高いのは当たり前、**heart failure** 入院が増えるのは当たり前だと、多分そういう感覚になってしまったのではないかと思います。それは仕方がないです。ですが、過去のエビデンスのパズルのピースの紐を解いていくと、実はそこは誰も知らなくて、皆、感覚でなんとなく言っているのです。

日本の学会でお偉いさんは、コロンブスの卵的な話題は評価されないのですが、何が分かっているか分からないのかが認識できていないから、そうなるんですよね。水谷先生の、今のお話、**Discussion** に何を書いてよいのか分からないというのは、大変正直な意見だと思います。

それから、今回 **Multicenter** で色々な人を（共著者に）入れているのですが、先生は共著対応では苦労されましたか？

<水谷先生>

共著には恵まれていて、そこまで苦労はしていません。この論文はマルチなので、うちのプロフェッサーも **last author** にしていないのですが、全く問題なかったのはラッキーでした。

<原>

学内では大丈夫でしたか。

<水谷先生>

学内でも文句が出ないくらい自分で **Registry** に関してやっていたので。データ入力も全部1人でしていましたので。

<原>

ちなみにですが、**OCEAN-TAVI Registry** でデータセットが100%埋まっているのは水谷先生だけだったという話を聞きました。それくらい頑張って入力されているのですよね。

先ほどの流れと重なるかもしれないですが、リバイス対応で先生が今回の論

文を書く上で得た知識、学んだ事はありますか？

<水谷先生>

先ほどの北村先生の対談の中でもありましたが、自分の文章である程度伝わるだろうと考えてしまっている事が多いと思います。2、3行書いたことによって大体の意味が伝わるだろうと思っているところが実はあったのですが、それでは全く不十分で、2行の質問が来た場合、その5倍の10行くらい書くつもりでいる方が良いと思いました。

<原>

第6回の対談で北村先生がおっしゃっていましたね。僕はそこまでのイメージはありませんが、NEJM等を通す人はそのようなイメージなのだと思いました。

確かに、日本人は阿吽の呼吸で人の気持ちを察することを要求されます。KYという言葉もそこから生まれてきたものですし、空気を読めという言葉が出来た程、行間を読むということに慣れているのですが、海外の人は全くそのような能力はないので、逐一詳しく説明してあげなければならないというイメージを、僕も持っています。ですが、2行で終わっても良いこともあるかとは思っています。

もっと説明が必要だということ、水谷先生は今回のReviewerとのやりとりで思ったということですね。他には特にありませんか？

<水谷先生>

こちら最初から想定していましたが、コアラボで測定しないBNPについて突っ込まれました。

<原>

それは事前にある程度用意してましたからね。Reviewer 2のコメントはどう思いましたか。どんな印象を持ちましたか。

<水谷先生>

言い方は悪いのですが、Reviewer 2からのコメントは、あまり知識のない、分かっていない人だというのが正直な印象でした。何も分かっていない人のコメントでしたので、どう返すのか困惑しました。

<原>

ですよ。Reviewer 2はレベルがとても低かったですからね。今回のJAHA

では **Reviewer** が 3 人についてなのですが、**Reviewer 1** と **Reviewer 2** と統計 **Reviewer** で **Reviewer 3** と。で、**Reviewer 2** のコメントが大変レベルが低かったです

例えば 2 年死亡があったとして 15%と出して、死亡の数自体は 1000 人で 79 イベントくらいしかなかったのです。何故 79 イベントしかないのに 15%になるのだとか、それはカプラマイヤーの生存曲線の基本的な知識が欠如していないと出てこない質問ですね（苦笑）。だけれど、このような事を恥ずかし気もなく書いてくるのです。

第 6 回の北村先生の対談でもありましたが、おそらくこれが日本人の **Reviewer** であったらここでは終わらなくて、この後に、79 しか死亡イベントがないのに 1000 例で 2 年生存率が 15%だと計算しているなんて **author** は計算の能力がないから、この研究のデータ全てが信頼できないから駄目だ (**Reject**) というコメントまでくると思います。日本人の **Reviewer** なら、そこまで書かれます。更にろくでもない **Reviewer** がいますからね。

いつも僕が言っているのですが、**Reviewer** は運なので仕方がないです。エディターも運ですが。とんでもない **Reviewer** に当たってしまった時に、心を折られずに次のステップに進むことが大事です。今回の **Reviewer 2** とのやり取りを通して、やはり運の要素があるのだと感じてほしいと思います。

～中略～

<原>

無茶苦茶面白いですねそれ（笑）。ありがとうございます。リスクを取らないとメリットもなく、おいしい果実にありつけないですからね。先生はそこでリスクを取ったんでね。そこは大事ですね。

皆論文が書けるようになったら、データだけあげてしまうことになる等とは言わなくなると思います。論文さえ書ければ、皆でシェア出来るので。僕は今までそういう視点はなかったのですが、それが日本で **Multicenter** の **Registry** が進まない 1 つの大きな理由かもしれないですね。

<水谷先生>

そうだと思います。要するに元締めしかおいしい思いをしないと思われているんでしょうね。

<原>

それは初めてそのようなことを知りました。皆そういう感覚なのですね。僕は参加さえすればペーパーを書けると思ってしまうのですが、勉強になりました。

最後に、臨床研究でキャリアアップしたいドクターや、日本臨床研究学会に参加してくれているけれど、**Read-only member** で **ROM** だけの人もいるので、**First penguin** になれるようなコメントを含めて、最後にコメントをいただけますか。

<水谷先生>

この対談も7回目になっているということで、原先生含め、**JSCR** のサポートの論文作成もかなりスキームが出来ているので、やる気さえあれば、もうあまり飛び込む勇気はいらないと思います（笑）。

正直に言いますと、**ダークサイド**もありますよね。臨床研究は自分の時間を削らないといけないこともあります。それもクリアしてやる気がある人は完全にいけるということを **JSCR** が示されているので、どんどん皆やるべきではないかと思います。勇気すら必要ではない、チャンスしかないと思います。

<原>

先生のその勢いがあるからこそその発言だと思いますが、これくらいの勢いがあればペーパーが書けるのだということですね。水谷先生も去年の年末からなので2本目なのですが、今3つ書いているのも今年アクセプトになると思います。5本くらい出そうですね。僕の感覚ですとまだまだスピードアップできると思います。まだ知らないことが多すぎるから1個1個の時間がかかっているけれど、どんどんスピードアップできますからね。

皆、1本目が大変ですね。いつも言っていることなのですが、日本臨床研究学会で支援したうちの半分は、一発屋で終わるのです。1回目がとても大変だからです。去る人は仕方がないとは思いますが、そこを乗り越えたらどんどん楽になってきます。そういう意味では先生は**シングルセンター**も1人でやり切って**Multicenter**も1人でやり切ったので、後は結構早いと思います。そのような雰囲気を感じます。

水谷先生ほどの勢いがなくてもやれますので、皆さんは、水谷先生までの気持ちがなくは出来ないのかと考えなくても大丈夫です。

先生、1時間ありがとうございました。第6回の北村先生の対談をこれの直前にやっていたので2時間半ぶっ続けですね。今日はこれで終わりです。どうもありがとうございました。