

Clinical Research in Japan: The Second Generation of Translational Research (T2) What, Why, Who, How?

Shunichi Fukuhara, MD, MSc, FACP

**Department of Epidemiology and Healthcare Research,
Kyoto University Graduate School of Medicine**

Today: 4 parts

1. **What** is clinical research?
2. **Why** do you conduct clinical research?
3. **Who** does clinical research?
4. **How** can we promote clinical research in Japan?

PART 1

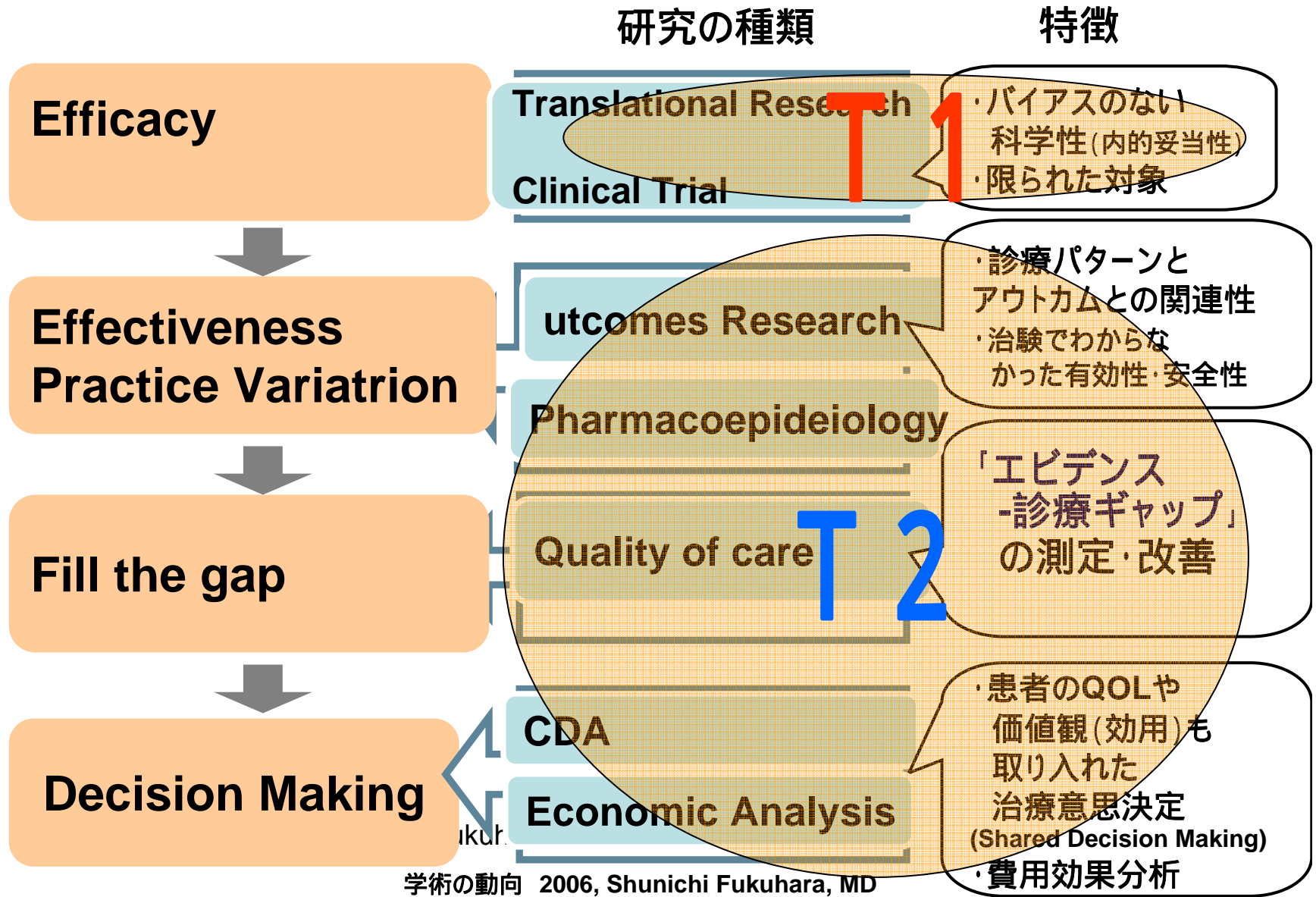
What is clinical research?

- 1. Clinical trials, particularly large-scale RCTs?**
- 2. No! Instead, clinical research is...**
- 3. A vast field with many types of studies**

It even includes simple observational studies based on your questions from your daily practice.

- 4. Translational research**
 - 1. From bench to bedside (T1)**
 - 2. From evidence to practice and community (T2)**

Vast field of clinical research



RCT vs. Observational Studies

Concato J, et. al
N Eng J Med 2000

RANDOMIZED, CONTROLLED TRIALS, OBSERVATIONAL STUDIES, AND THE HIERARCHY OF RESEARCH DESIGNS

JOHN CONCATO, M.D., M.P.H., NIRAV SHAH, M.D., M.P.H., AND RALPH I. HORWITZ, M.D.

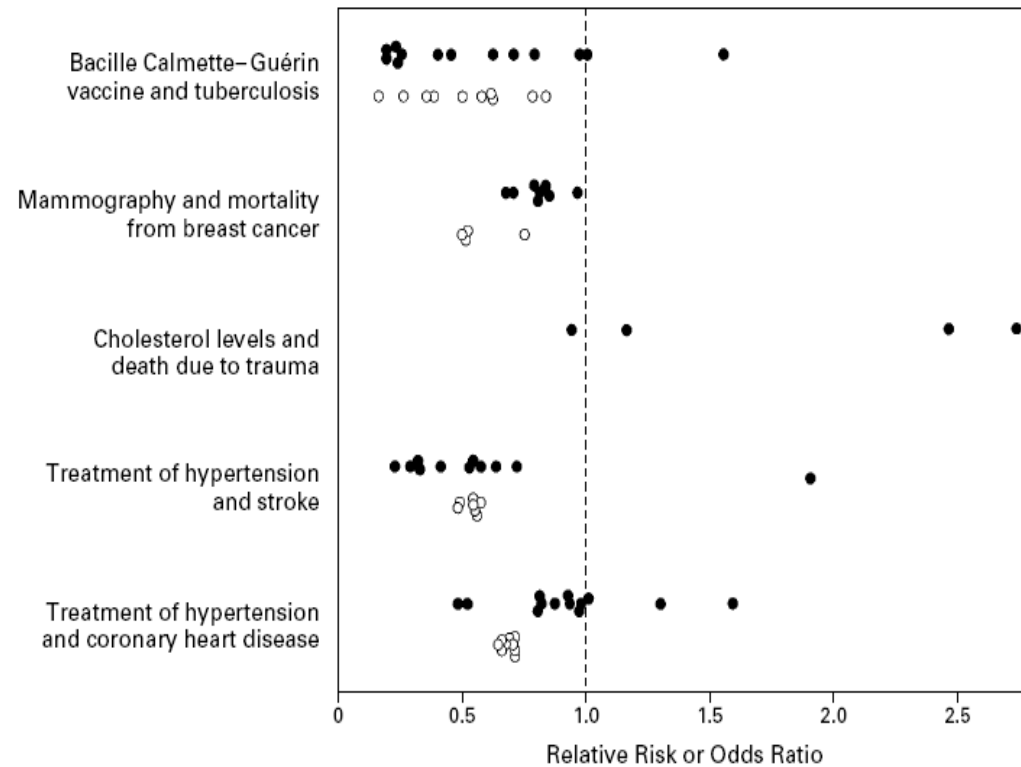
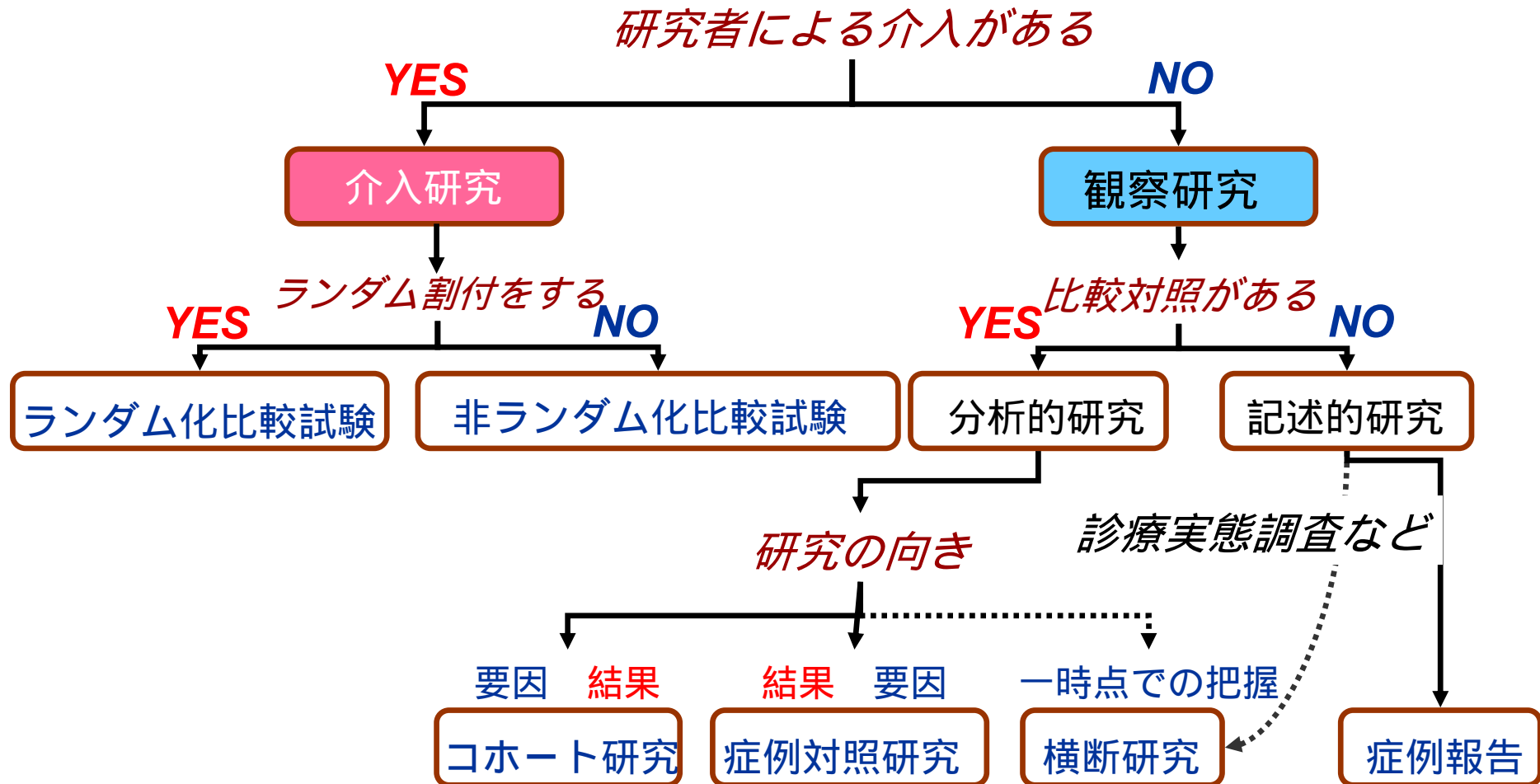


Figure 1. Range of Point Estimates According to Type of Research Design.

The studies evaluated bacille Calmette–Guérin vaccine and active tuberculosis (13 randomized, controlled trials and 10 case–control studies), screening mammography and mortality from breast cancer (8 randomized, controlled trials and 4 case–control studies), cholesterol levels and death due to trauma among men (4 of 6 randomized, controlled trials [2 trials did not provide point estimates]; the results of the 14 cohort studies were not reported individually), treatment of hypertension and stroke among only the men in the studies (11 randomized, controlled trials and 7 cohort studies), and treatment of hypertension and coronary heart disease among only the men in the studies (13 of 14 randomized, controlled trials [1 trial did not provide point estimates] and 9 cohort studies). Solid circles indicate randomized, controlled trials, and open circles observational studies.

Taxonomy of Clinical Research

研究デザインの種類



4 types of Clinical Research OTHER THAN randomized controlled trials

1. **Descriptive studies:** to describe frequencies and natural histories of diseases (recently, descriptions of **practice patterns** to measure quality of care)
2. Analyze associations between risk factors (including **quality of care**) and outcomes (benefit and harm)
3. Are treatments effective? Include **cost-effectiveness** and **quality of life**.
4. Evaluate **diagnostic methods**

What is outcomes research?

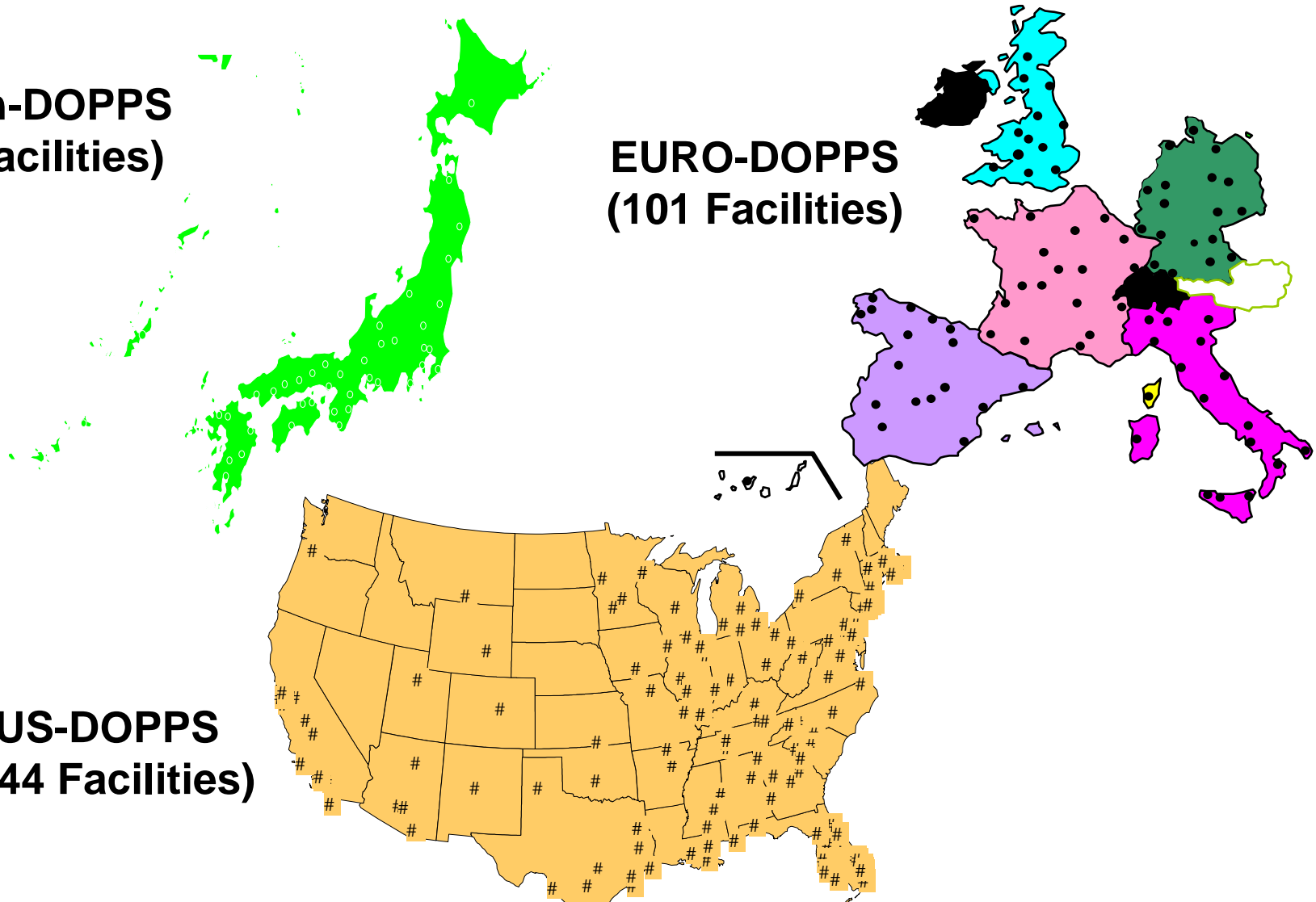
- Mainly observational
- Example: the **Patient Outcomes Research Teams** (1980's, U.S.-government-supported)
- Measure and describe **real-world practice patterns** and their variation
- Measure outcomes both **cross-sectionally** and **longitudinally**
- Outcome indicators: emphasis on **patient-reported outcomes** and on **economic analyses**
- Analyze associations between practice patterns and outcomes

透析患者のアウトカム研究DOPPPS

Japan-DOPPPS
(64 Facilities)

EURO-DOPPPS
(101 Facilities)

US-DOPPPS
(144 Facilities)



S. Fukuhara, Kyoto University

Shunichi Fukuhara, MD

DOPPS

Conceptual framework

Background

+

Comorbidity

+

Pracr^tice pattern

**Main outcomes
measure**

=

Death

Hospitalization

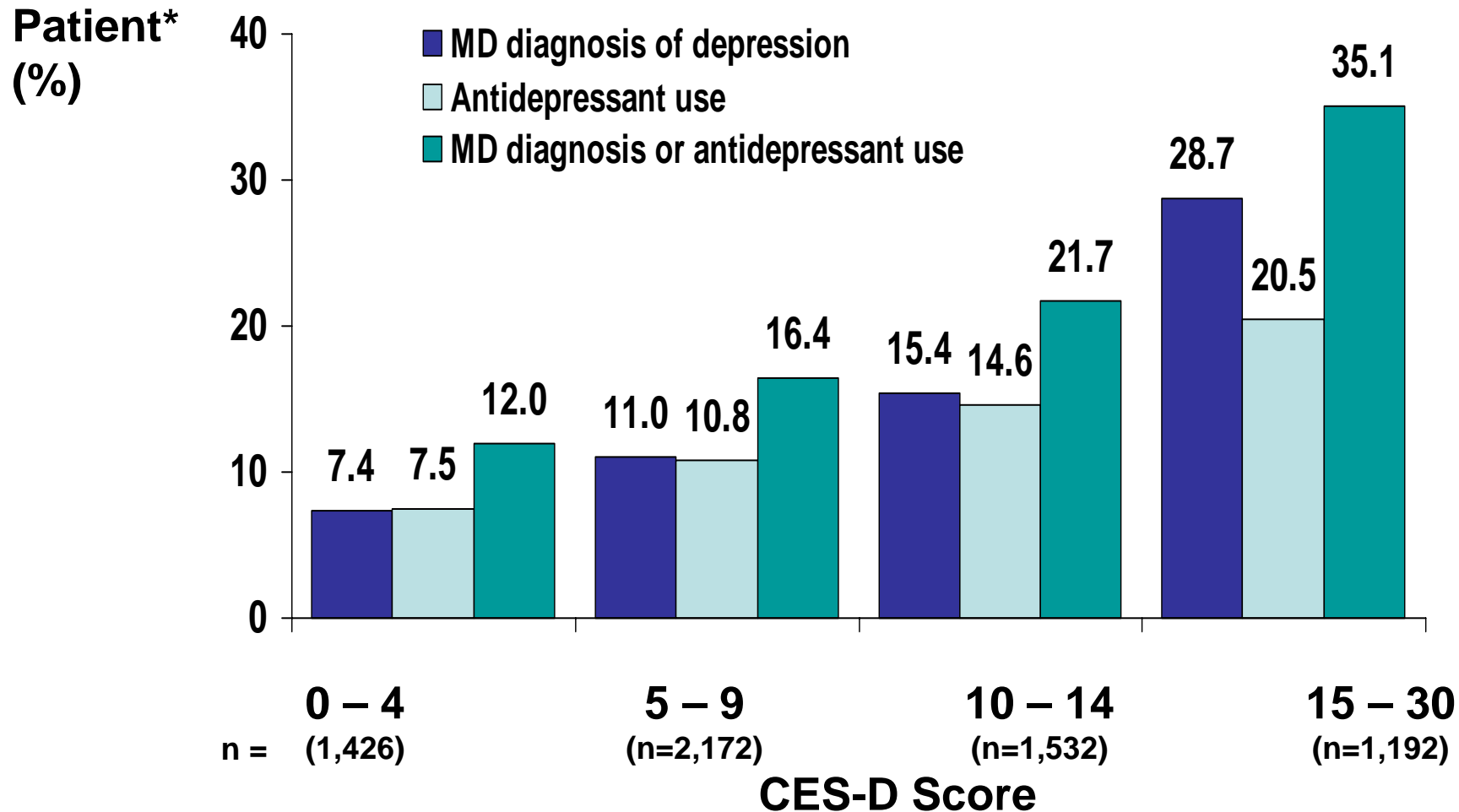
Vasc. access

Quality of life

Physician diagnosed depression CES-D \geq 10 (%)

	(%)		
	MD Dx	CES-D \geq 10	
Australia/NZ (408)	19	41	2.2
Belgium (445)	18	42	2.3
Canada (425)	16	43	2.7
France (347)	10	44	4.6
Germany (474)	13	47	3.6
Italy (495)	17	61	3.6
Japan (1,078)	2	40	21.8
Spain (555)	15	42	2.9
Sweden (450)	20	40	2.0
UK (435)	15	41	2.7
US (1,210)	21	40	1.9
All DOPPS (6,322)	14	43	3.0

Diagnosis and treatment of depression, by CES-D score (world-wide)

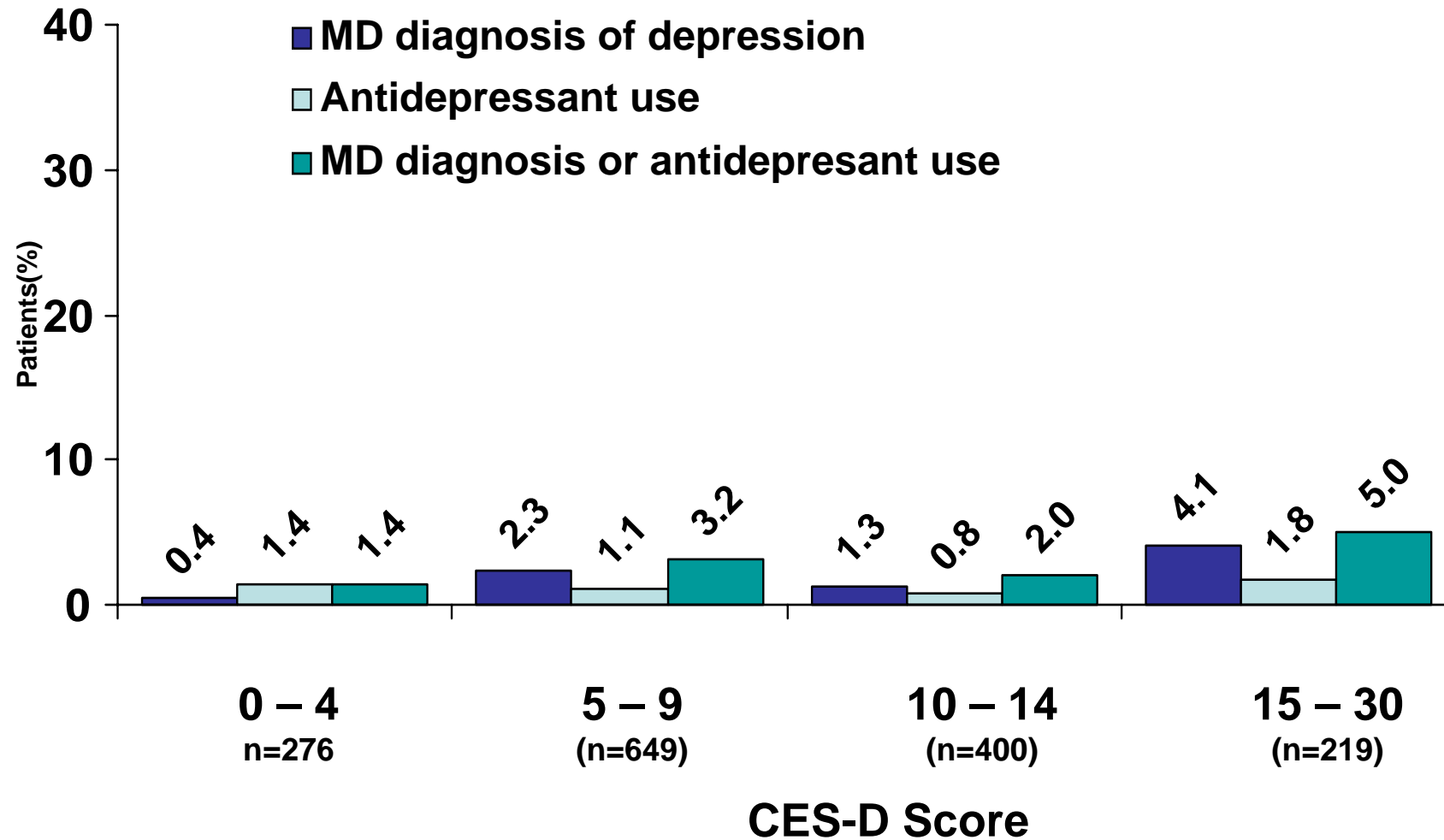


*Restricted to prevalent cross-section of patients with information on depression diagnosis and who had completed a CES-D instrument.

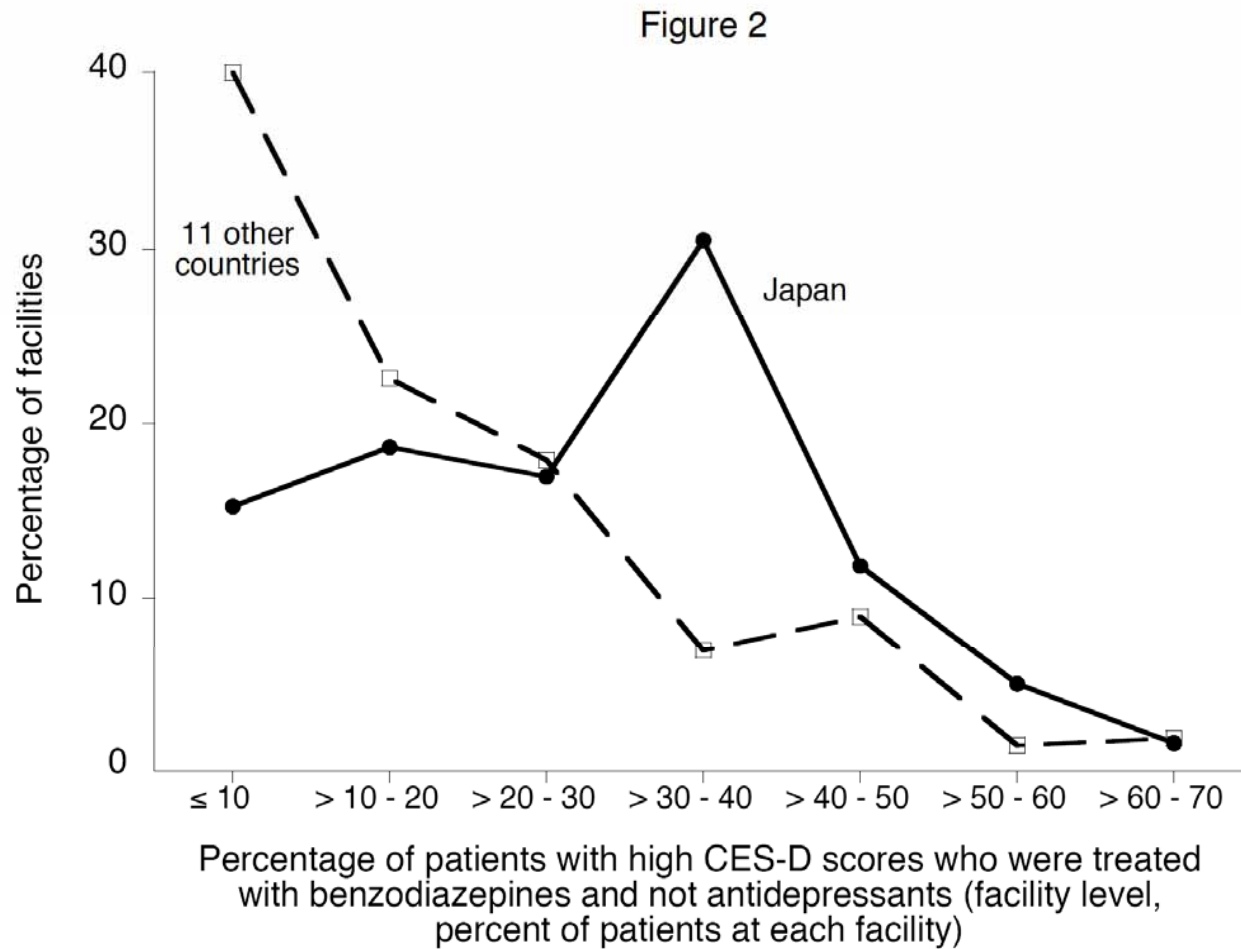
S. Fukuhara, Kyoto University

Lopes AA, et al: *Kidney Int*

Diagnosis and Treatment of depression by CES-D score: Japan Only



Variation in practice patterns in Japan and in other countries: Distribution of facility-based use of benzodiazepines **without** antidepressants for depressed patients

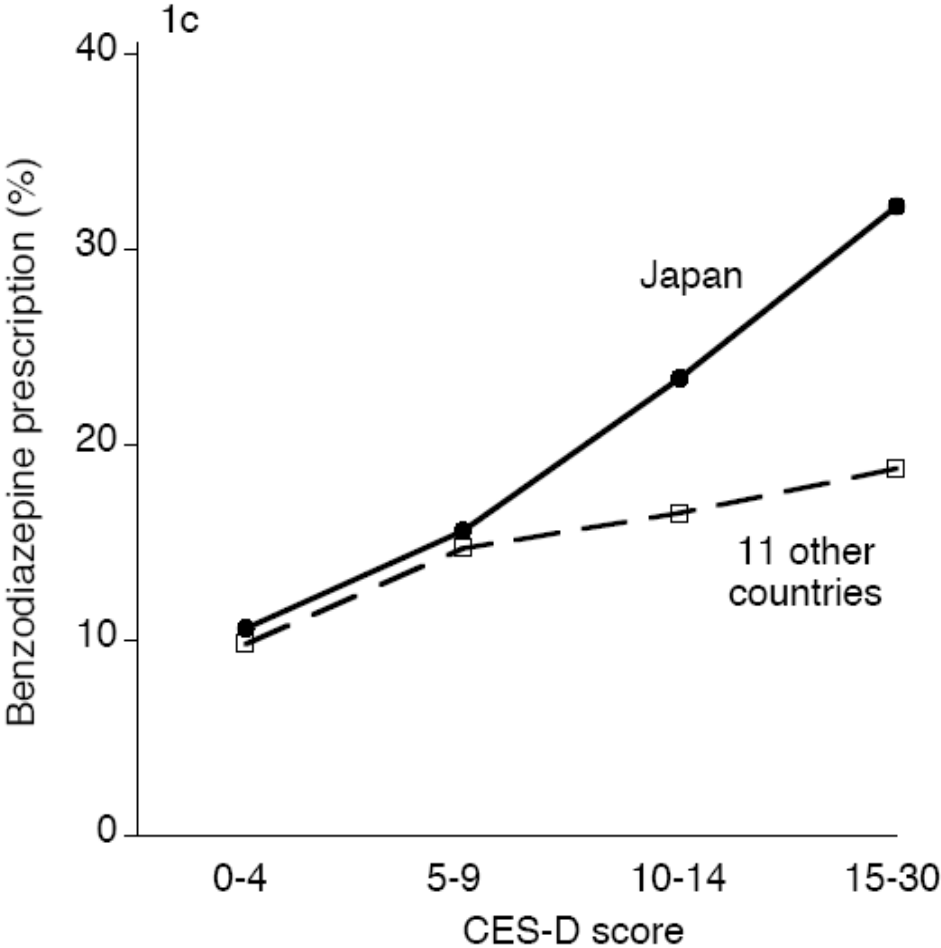


Fukuhara S, et al. *Kidney International*, 2006

S. Fukuhara, Kyoto University

14

Association between symptoms of depression and prescription of benzodiazepines **without** antidepressants: Japan vs other countries



Fukuhara S, et al. *Kidney International*, 2006

S. Fukuhara, Kyoto University 15

Associations between benzodiazepine prescription and the risks of death and of hospitalization

Adjustment Level	Relative Risk ^a (95% CI) <i>p</i> -value	
	Mortality	Hospitalization
	Unadjusted	1.56 (1.25 – 1.94) <i><0.001</i>
+ MHI-5 Score	1.37 (1.09 - 1.72) <i>0.007</i>	1.05 (0.93 - 1.19) <i>0.42</i>
+ Age, Gender, Comorbid Conditions	1.26 (>1.00 - 1.59) <i>0.05</i>	0.99 (0.87 - 1.12) <i>0.84</i>
+ Albumin, eKt/V, Hemoglobin	1.27 (1.01 - 1.59) <i>0.04</i>	0.99 (0.88 - 1.12) <i>0.91</i>

Evidence-Based Medicine

- The 3 letters that changed the medical world: EBM
 - 1980's: “Clinical Epidemiology” ignored by clinicians and rejected by epidemiologists & statisticians.
 - “Evidence-Based Medicine”: Ingenious naming and good timing (rapid spread of IT).
- Evidence from people (not from animals). Common sense. Attracted clinicians to epi- and stat- methods.

**Clinicians' decisions became evidence-based.
BUT...**

Clinicians' decisions became TOO “evidence”-based.

“Worship” of RCTs was exploited for corporate gain.

Pros and Cons of Evidence-Based Medicine

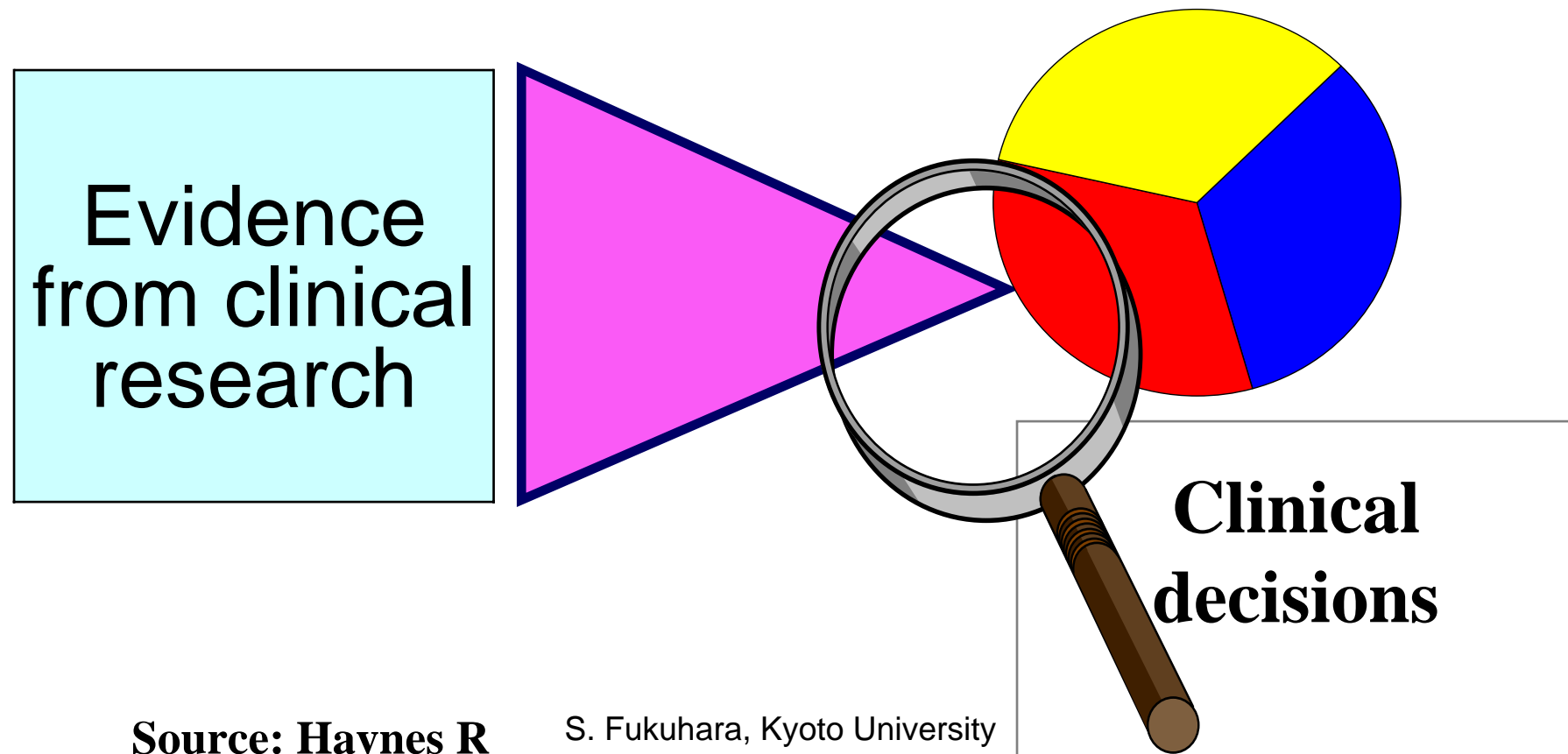
Clinicians' decisions became evidence-based.

BUT...

**Clinicians' decisions became TOO
“evidence”-based.**

**“Worship” of RCTs was exploited for
corporate gain.**

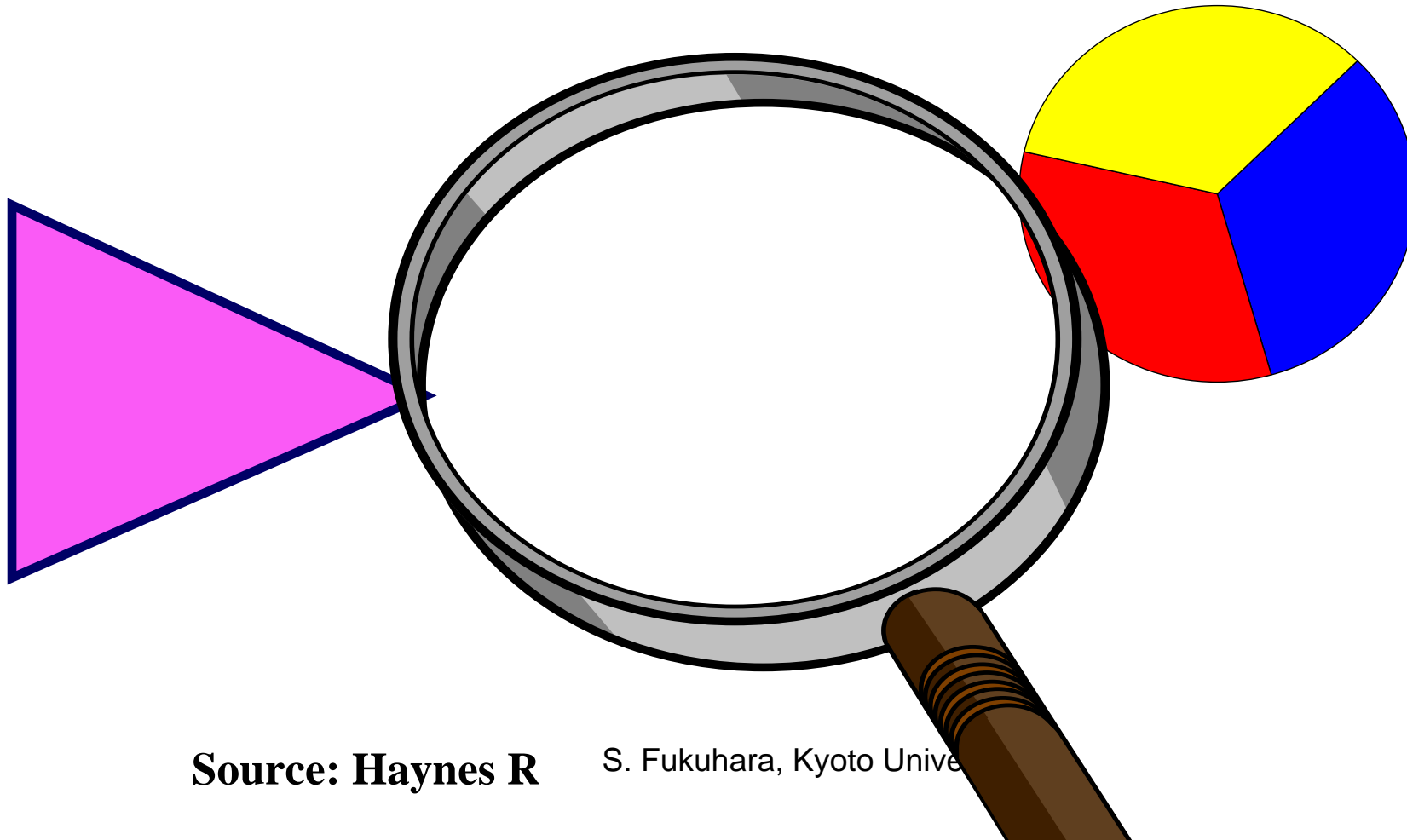
Using evidence to inform clinical practice is Evidence-Based Medicine



Source: Haynes R

S. Fukuhara, Kyoto University

The gap between evidence and clinical practice



Source: Haynes R

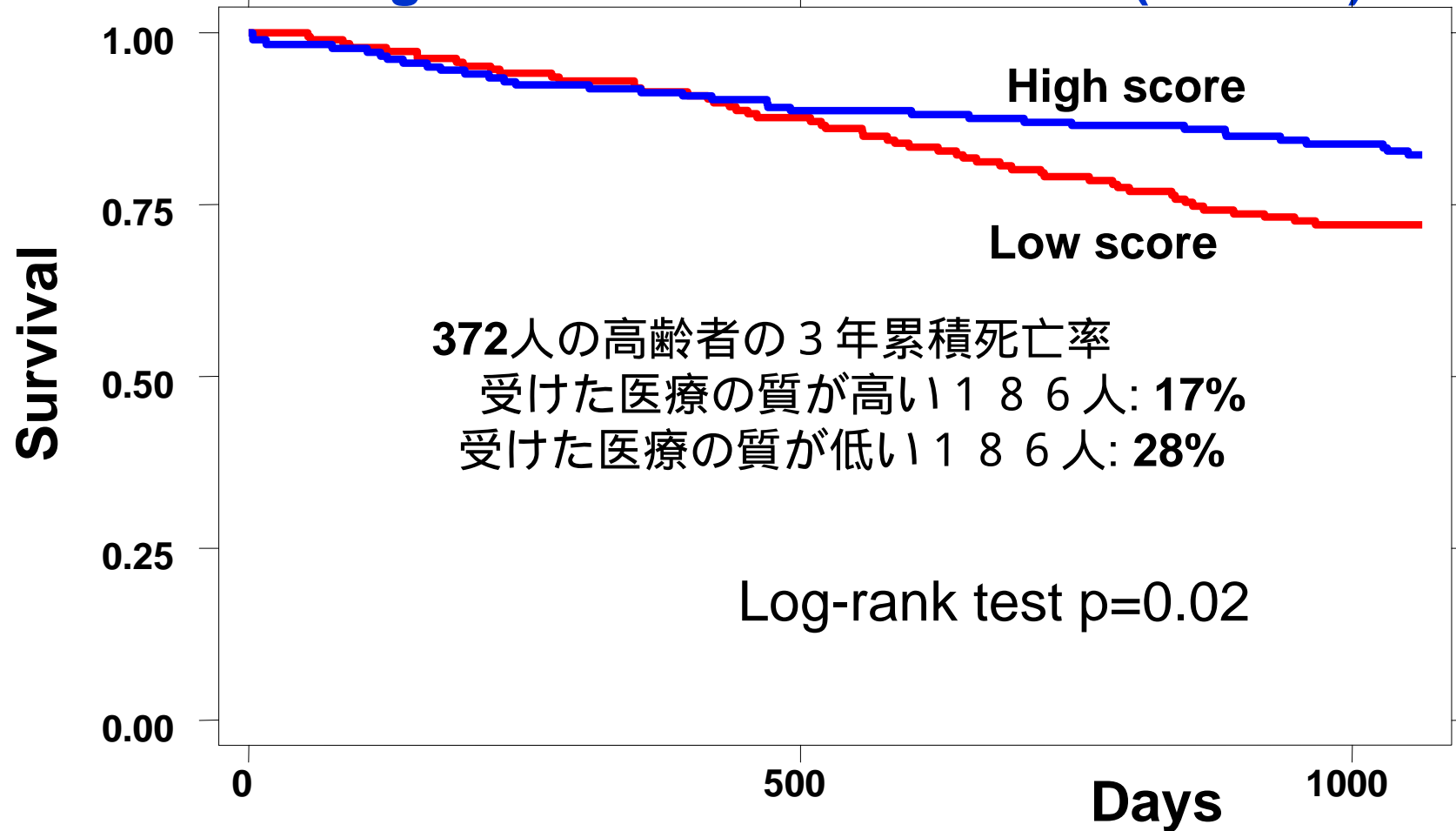
S. Fukuhara, Kyoto Univer

Examples of the gap between evidence and clinical practice

- **Benzodiazepine monotherapy for patients with depression? No!**
- **Diabetes: annual urinalysis, eye & foot exams**
- **Diabetes: Urinary albumin ACEI / ARB**
- **Beta-blockers after acute MI? Yes!**
- **Prescribe 3rd-generation antibiotics to patients with community-acquired pneumonia? No!**
- **Prescribe antibiotics to patients with the common cold? No!**

Quality of Medical Care is associated with death

Assessing Care of Vulnerable Elders (ACOVE)



Measuring the gap: quality-of-care research

- **The data come from ...**
 - **Administrative records**
 - **Medical records**
 - **Patients' reports**
- **Measurements come from ...**
 - **Expert evaluations**
 - **Quality Indicators**

PART 2

Why do we do clinical research?

Because it is intellectually stimulating?

Because it helps us get promoted?

Because its “cool”?

Core values of medical research

- What are the **mission** and **core values** of clinical research?
 - Basic medical research: to “discover the truth” or to satisfy intellectual curiosity.
 - Clinical research: not for a high impact factor or a high citation index. Instead, ...
- Its results can **change our clinical practice** and our patients’ outcomes!

Core values of medical research

- **Basic Science**

Discovery, Truth

SEEDS

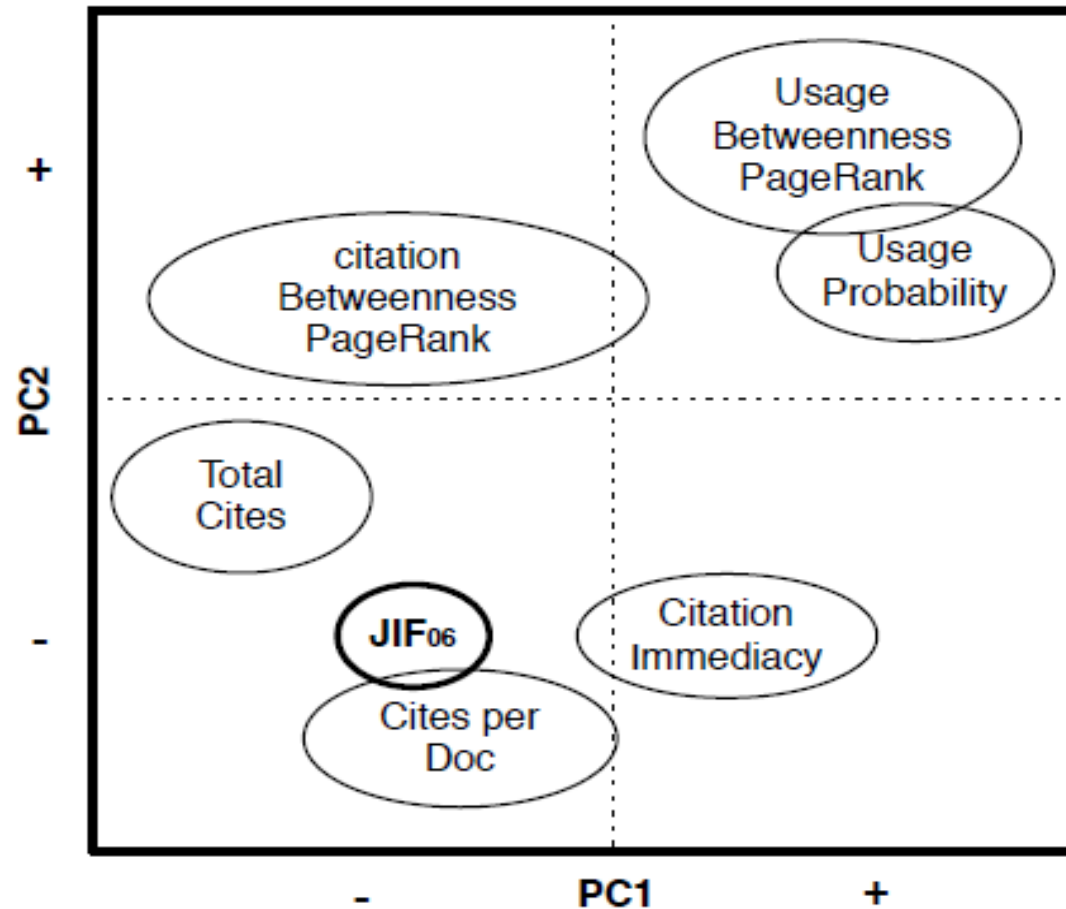
- **Clinical research**

Measure and Improve

Quality and Outcomes

NEEDS

Reliability and validity of Impact factor and Citation index



Bollen J, et.al Los Alamos National Laboratory, 2009

Pearls from Dr. Fumiaki Ueno

- **Fame**
- **Power**
- **Money**

All of them will be deprived eventually

But

- **Love is eternal!**

?

- **Inquiring mind and passion for better care**

Ultimate Research Question

Its research findings

- **Change patients' outcomes**
- **Change physicians' practice, behavior**
- **Change health policy**

Hoffman

PART 3

Who does clinical research?

- You, **internist!**
- You can be a researcher if you are a conscientious doctor, particularly an **internist!**
- You, **internist**, naturally have an inquiring mind, wanting to find out how you can better care for your patients, and thus improve their outcomes.

Physician-Scientist



René Magritte, 1930

S. Fukuhara, Kyoto University

J. MICHAEL BISHOP, MD



Professor, Microbiology & Immunology, UCSF
Professor, Biochemistry & Biophysics, UCSF
Director, G.W. Hooper Res. Foundation, UCSF

1998~ Chancellor, UCSF

1989 Nobel Prize in Physiology or Medicine

J. MICHAEL BISHOP, MD

1962 Harvard Medical School, M.D

1962-64 Resident, Internal Medicine, MGH



“Despite my admission to the chief of service, I had no intention of ever practicing medicine. I have no evidence that they ever regretted their decision. Indeed, years later, I was privileged to receive their **Warren Triennial Prize**, one of my most treasured recognitions. I cherish the memories of my time there: I learned much of medicine and society.

“**Clinical training behind me**, I began research in earnest as a postdoctoral fellow in the Research Associate Training Program at the NIH.”

1968~ Assistant Professor, Microbiology, USCF

S. Fukuhara, Kyoto University

PART 4

How can we promote clinical research in Japan?

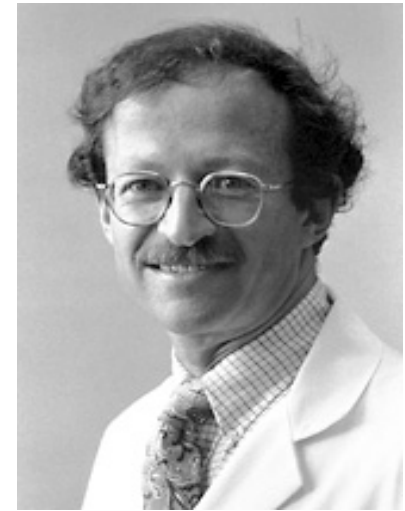
4 obstacles to clinical research in Japan:

1. Lack of **data**
2. Lack of **time**
3. Lack of **infrastructure**
4. Lack of **training**

How did the U.S. do it?

- **People:**
Programs to train clinical researchers and statisticians
 - Taking advantage of the existing clinically-oriented medical “culture”
 - 1960s: Government (NIH) support for academic biostatistics
 - 1970s: Institute of Medicine’s policy. Support for training grants from private foundations
 - 1990s: Public funding of large-scale outcomes research
 - 2000s: K-grants and T-grants (NIH) for training
- **Data:**
Relatively easy access to data from publicly-funded programs (Medicare, other government-funded surveys, NAS, NHS, NDI)
- **Resources:**
 - Collaboration as the norm
 - Easy conversion between time and money (Statistician: “25% of my time goes to this project”)
 - Data centers, Clinical Research Centers, and related organizations that do not depend on RCTs

Harold E. Varmus, MD



1989:

Nobel Prize in Physiology or Medicine

1993 to 99: Director of the NIH

Doubled grant size

Clinical research training (**K grant**)

2000~ President, Sloan-Kettering Cancer Center

**1966-68: Resident, the Columbia-Presbyterian
Hospital**

Today's messages

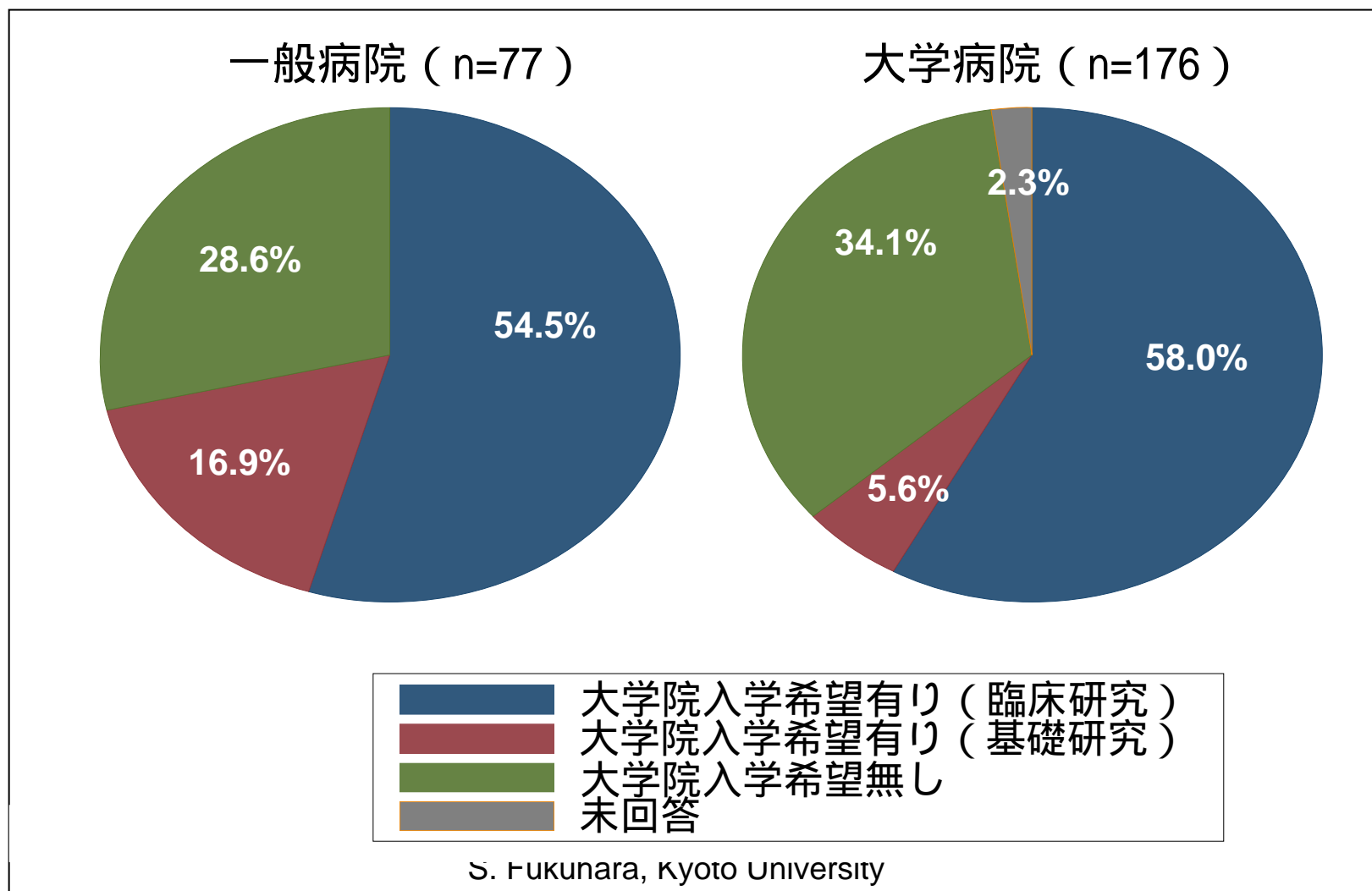
- 1. Many kinds of clinical research**
- 2. Do clinical research to change practice & improve patients' outcomes!**
- 3. You want to and should do it.**
- 4. You can learn it.**

本日のメッセージ

- **What:** 臨床研究を、臨床試験や狭義の **translational research** に矮小化してはならない
- **Why:** 臨床研究のコアバリューは「真理の発見」よりも、「診療や政策を変えること」にある。
- **Who:** 臨床医、特に内科医！、にはともしりサーチマインドが内在。臨床行為そのものがリサーチとも言える
- **How:** 様々な障壁があるが解決不可能ではない

研修医：将来の大学院入学希望はあるか？ (一般病院 vs. 大学病院、n=253)

林野、福原 日本医事新報 2009



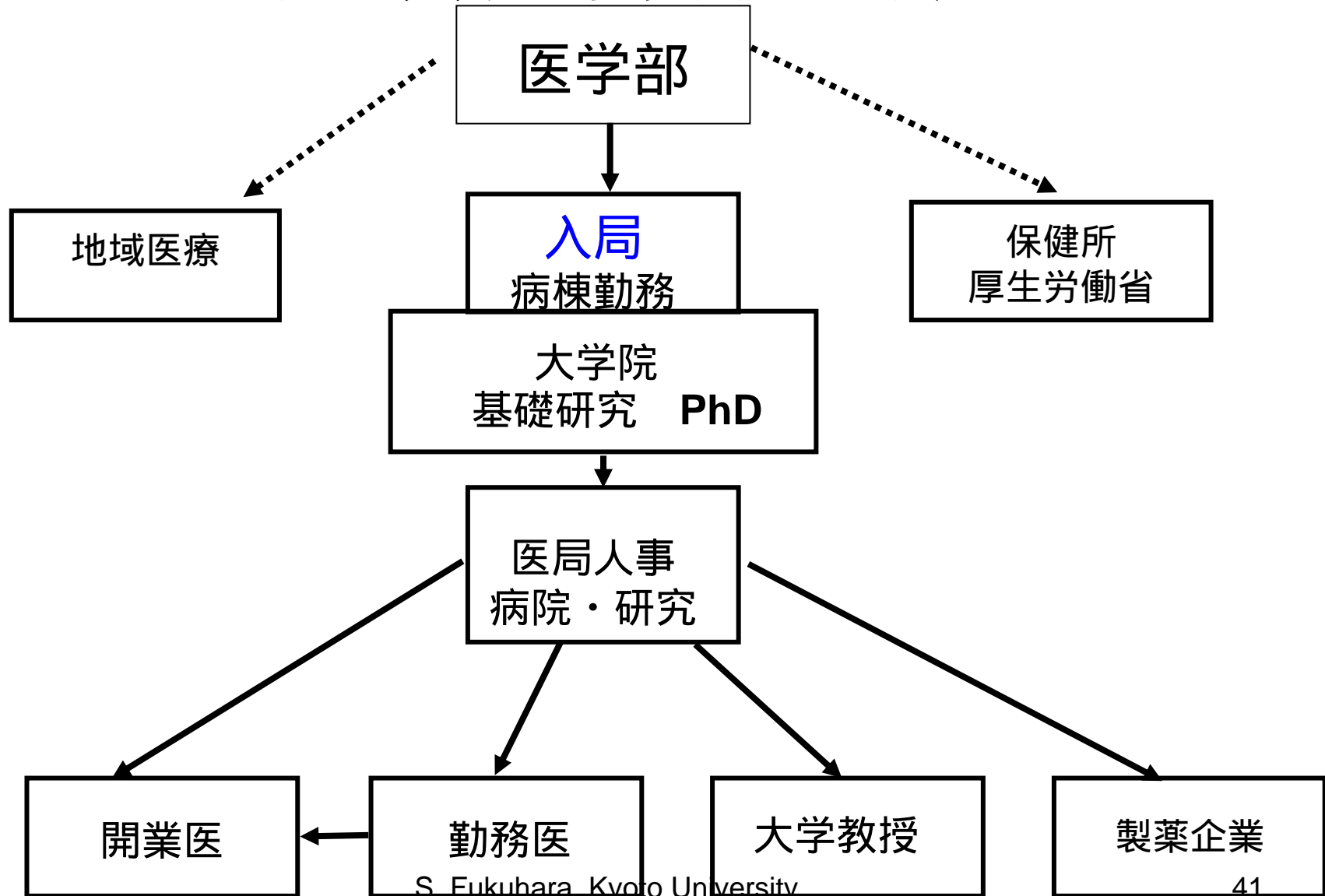
研修医：大学院を志望する理由

一般病院 vs. 大学病院、複数回答可、(n=167)

	一般病院	大学病院	
博士号の学位を取りたいから	25 (45.5%)	74 (66.1%)	NS
大学院に入った方が今後の身分が保障されるから	11 (20.0%)	29 (25.9%)	NS
大学院に入らないと教授になれないから	3 (5.5%)	3 (2.7%)	NS
臨床がいやだから	5 (9.1%)	4 (3.6%)	NS
研究そのものに興味があるから	45 (81.8%)	70 (62.5%)	p<.05*

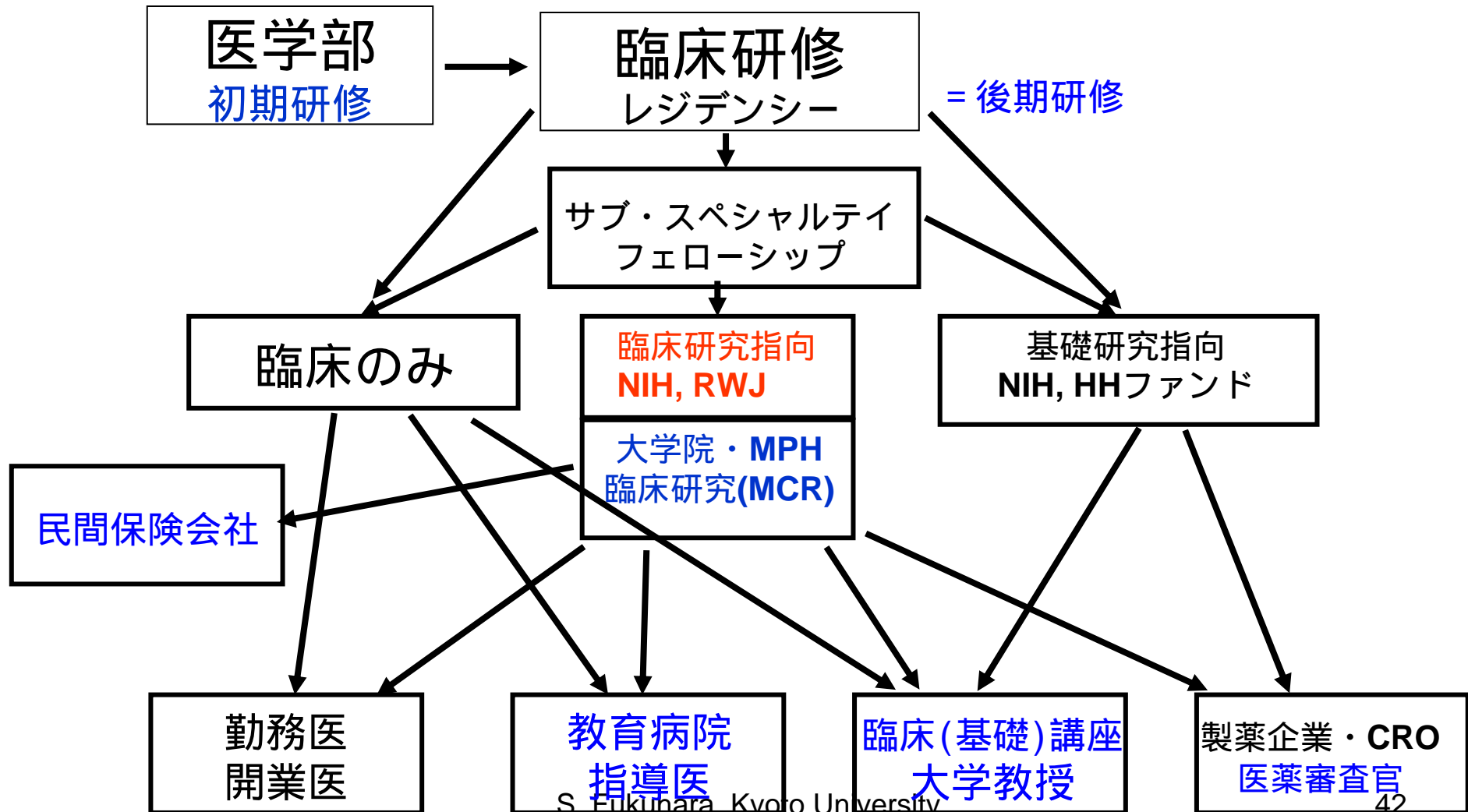
*Fisherの直接確率検定

日本の臨床医 シングル キャリア・パス



S. Fukuhara, Kyoto University

米国の臨床医 マルチプル キャリア・パス



京都大学医学研究科 臨床研究者養成コース(MCR)

臨床情報疫学分野

の概要

社会健康医学系専攻 MCRコースの発足にあたり
京都大学医学研究科員 成宮 真



京都大学医学部は、21世紀の医学・医療の発展を期し、人類の福祉に貢献することを目指すの理念を基に、最先端の医学を追求しています。私どもは、医学は以上と並行して進歩しています。1つは自然科学としての医学です。京都大学はこの領域を先駆者としてきた歴史と伝統を誇り、今後もその発展と発展が図られることと信じています。

第2の柱は臨床医学の基幹的医学です。京都大学の医学研究は基礎医学からのアプローチではなく、医学と臨床医学によって多くの成果が挙げられてきました。このような人材、すなわち“Bioscience Scientist”の育成となる臨床研究の発展は本学の使命のひとつです。

そして今、第3の柱となるリソナリングの学 Interdisciplinary Medicine (IR)の発展が図られています。社会性を重視した医学研究の発展には高度に誇りを持っており、本学もこれに関連する研究領域の発展には大いに関心を持っており、この領域を担う人材、すなわち“Clinical Innovator”の育成もまた臨床研究の発展が重要であると考えております。本学の社会健康医学系専攻は、臨床教育センターと並び、その柱となる研究です。社会健康医学系専攻は2006年に開設されてから、19年近い“House of Public Health 創設”を経てまいりましたが、さらに本年度、臨床研究推進委員会を立ち上げました。“Master of Clinical Research (MCR)”コースが開講されました。教養ある医師が、その豊富な経験から地域の健康・医療的ニーズに応え、共に学ぶことで健康な社会を築くことを目指しています。

この社会健康医学系専攻のMCRコースは、定年における医学研究をさらに大きく発展させたいと願う方に向けられた新しい臨床研究分野の創設と、そして定年における健康の場として、これらを通じて健康と幸せを導きます。

MCR 運営委員

今中 隆一 教授	石橋 浩郎 助教授
中山 隆夫 教授	高田 登 講師
川村 孝 教授	東 尚弘 特任助教
小杉 真司 教授 (MCR担当)	
福原 隆一 教授 (MCR担当)	

入学者選抜方法

- 出願資格 2年以上臨床経験のある医師または臨床研究員
- 出願時期 7月下旬の締め切りを予定
- 出願方法 “本学ホームページ”または郵送にて出願書を送付し、併せて入試料の納入を済ませ、入試料の納入完了後に試験会場を指定するシリアルナンバー（複数回印刷可能の上記印刷し、入試料と一緒に郵送する）を送付する。このシリアルナンバーが受験通知になることとなります。
- 出願書類請求・送付先 (郵送は4月下旬に入学可能)
〒606-8501 京都府京都市西京区南河原 京都大学 医学研究科 大学病院
<http://www.med.kyoto-u.ac.jp/iesam/exam.htm>

FAQ (詳細はMCRホームページに掲載)

- Q01 医師で専攻がなかったら受験できますか？
A01 医師は卒後1年～2年以内と限定して研究をしようという意図があれば大丈夫です。
- Q02 可修科と変わりますか？
A02 可修科は変わりますが、卒後1年以上は臨床経験、個人指導の経験が求められます。
- Q03 京都大学に所属しない方でも、応募することは可能ですか？
A03 可能です。卒後1年以上は臨床経験が必要な臨床医の先生方をサポートすることに協力していただきます。京都大学の関係がある先生に連絡をお願いします。
- Q04 京都大学医学研究科の博士課程との関係は？
A04 MCRを修了した博士課程と関係なく、博士課程から入学し、MCRの履修を希望する場合は併修の形での履修が可能です。併修コースの申請は併修希望の先生を通じて、MCRと博士課程の両方から申請する必要があります。MCRは医学と臨床の両方から博士と臨床研究員が入学していただけます。



MASTER OF CLINICAL RESEARCH

KYOTO UNIVERSITY
SCHOOL OF PUBLIC HEALTH

臨床研究者養成コース



京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻

<http://www.mcrkyoto-u.jp>

S. Fukuhara, Kyoto University

mcr@pbh.med.kyoto-u.ac.jp

MCR 修了者の実績：2005~2008

国際誌に英文原著論文20篇

< 原著論文例 >

1. Iwami T, Kawamura, T, Hiraide, A, Berg R, Hayashi Y, et.al. Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. ***Circulation*** 116: 2900-2907, 2007
2. Sugioka T, Hayashino Y, Konno S, Kikuchi S, Fukuhara S. Predictive value of self-reported patient information for the identification of lumbar spinal stenosis. ***Family Practice*** (in press)
3. Hasegawa T, Elder SJ, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, Yamazaki S, Akizawa T, Jadoul M, Hugh RC, Port FK, Fukuhara S. Consistent Aspirin Use Associated with Improved Arteriovenous Fistula Survival among Incident Hemodialysis Patients (DOPPS). ***Clinical Journal of the American Society of Nephrology*** (in press)

国際学会発表20篇、若手優秀賞受賞 4 回

< 国際学会発表 >

Kawaguchi T, Tong L, Robinson B, Sen A, Fukuhara S, et.al. C-Reactive Protein (CRP) and Mortality in Hemodialysis Patients: (DOPPS). ***Nephrology Dialysis Transplantation Plus***, 2008

Best Abstracts presented by young Authors を受賞

Products from MCR : 2005~2008

20 Original articles in international Peer review journals 2

< 原著論文例 >

1. Iwami T, Kawamura, T, Hiraide, A, Berg R, Hayashi Y, et.al. Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. ***Circulation*** 116: 2900-2907, 2007
2. Sugioka T, Hayashino Y, Konno S, Kikuchi S, Fukuhara S. Predictive value of self-reported patient information for the identification of lumbar spinal stenosis. ***Family Practice*** (in press)
3. Hasegawa T, Elder SJ, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, Yamazaki S, Akizawa T, Jadoul M, Hugh RC, Port FK, Fukuhara S. Consistent Aspirin Use Associated with Improved Arteriovenous Fistula Survival among Incident Hemodialysis Patients (DOPPS). ***Clinical Journal of the American Society of Nephrology*** (in press)

20 International meeting abstracts, 4 YIA's

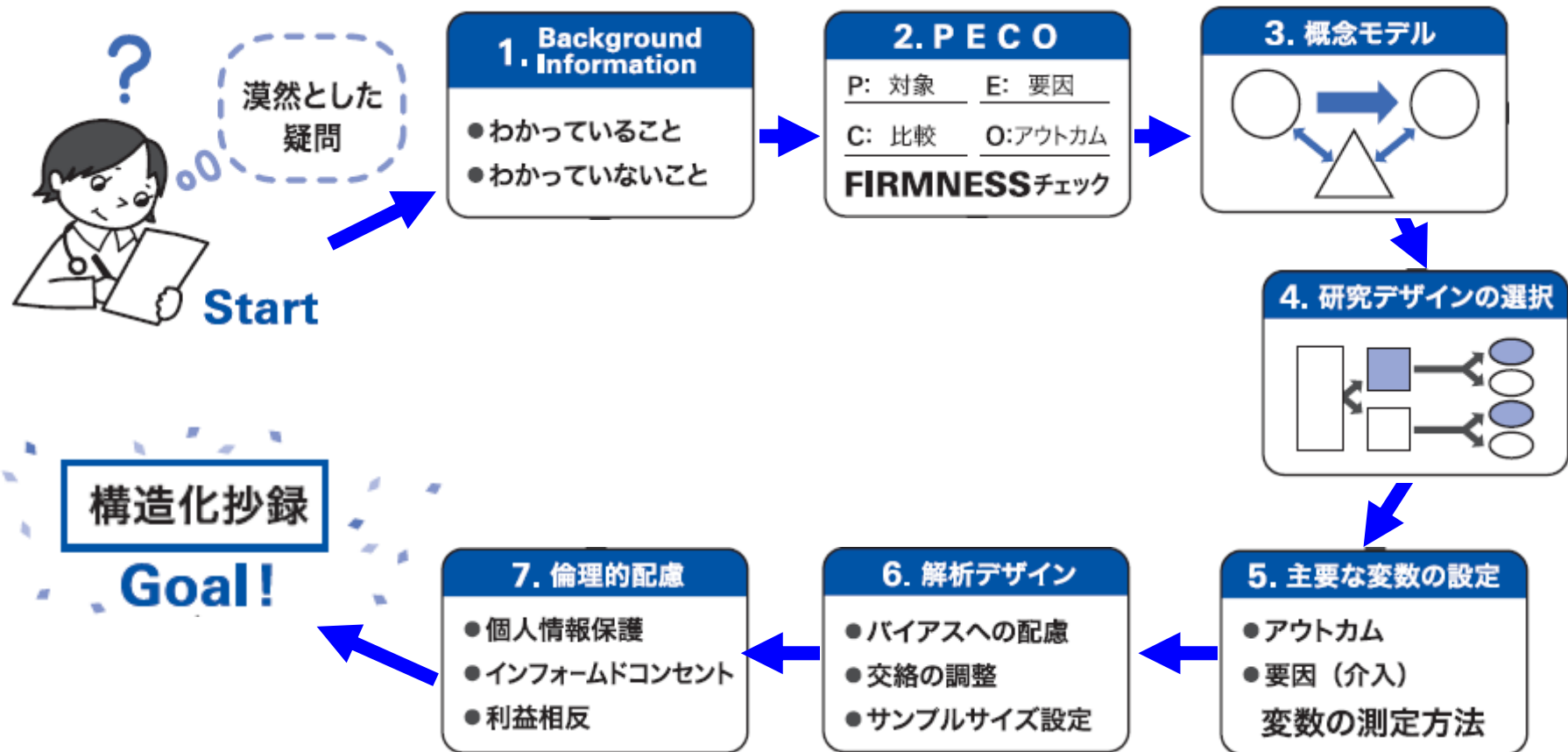
< 国際学会発表 >

Kawaguchi T, Tong L, Robinson B, Sen A, Fukuhara S, et.al. C-Reactive Protein (CRP) and Mortality in Hemodialysis Patients: (DOPPS). ***Nephrology Dialysis Transplantation Plus***, 2008

Best Abstracts presented by young Authors

「漠然とした疑問」から「構造化抄録」へ

7つのステップ



厚生科学研究 臨床研究基盤整備研究： 実現・持続可能性ある臨床研究フェロウシップ 構築に関する研究

本研究のミッション：全ての医療者に臨床研究リテラシーを！

1. Literasy (リテラシー教育)

1) 研究リテラシー教育

基礎の基礎：コース・ワーク

- 臨床研究デザイン
- 統計解析

2) 本格的遠隔学習

- コース・ワークの配信
- 学習達成度評価
- 認定証

2. Leadership (リーダー育成)

1) 小グループ学習

- コース・ワークの履修
- 独自プロジェクト
- プロトコル作成・実施・解析

2) メンタリング

- 重層的

3) 本格的遠隔学習

- スクーリング
- TV会議
- 掲示板機能

3. Team (多職種研究)

1) 研究リテラシー教育

2) 本格的遠隔学習

3) 多職種研究プロジェクト

S. Fukuhara, Kyoto University

www.cr-fellowship.net

プログラムの全体像

1年目

2年目

3年目

B. 臨床研究リーダー養成カリキュラム

- 専門別の医師小グループ
- 本格的遠隔学習
- 小グループによる互助学習

スクーリング年3回： 1回3~4日の講義・
統計解析実習、研究プロトコール作成指導

研究プロトコール完成
データ収集
データ管理・解析
発表
論文化

メンタリングシステム臨床疫学・医療統計学専門家による個人指導で成果をコミット

C. 多職種カリキュラム

単一施設・多職種のグループ
施設に切実なリサーチ・クエスチョンの発掘

研究プロトコールを作成
データ収集
データ管理・解析
発表

専修コース修了認定

A. 臨床研究コア・カリキュラム

全ての医療関係者対象の1年カリキュラム
ウェブ・公開、学習達成度評価

2年目

3年目

S. Fukuhara, Kyoto University
基本コース修了認定

修了認定

修了認定

臨床研究ネットワークの核に

多職種による臨床研究のモデル提示

臨床研究デザイン塾 テキストシリーズ



福原俊一著：
「リサーチ・クエスチョンの作りかた」
松村真司著：「概念モデルを作る」
尾藤誠司著：「いざ倫理委員会へ」
福原俊一著：「概念から変数へ」（近刊）

福原 俊一（監修）

www.i-hope.jp/books.html

S. Fukuhara, Kyoto University