

第1章 新しいこと –それは良いことなのか？

なぜ治療には公正な検証が必要なのか

偏りのない公正な評価がなければ、役に立たないか、または有害な治療が処方されてしまう可能性があります。そうした治療が有益だとみなされ、逆に、有益な治療法が役に立たないとみなされることもあります。また、その治療の成り立ち、従来型または補完型／代替型にかかわらず、すべての治療に対して公正な検証が行われるべきです。いかに説得力のある治療であっても、検証されていない理論は不完全です。理論上、有効だと予測された治療法も、公正な検証で効かないことが明らかになったり、他の理論で絶対に効かないと予測された治療が、検証によってその有効性が示されたりします。

治療においても洗濯洗剤の広告と同様に、必然的に「新しい」を「改善された」という意味にとらえる傾向があります。しかし新しい治療が公正な検証で評価される時は、既存の治療より良い結果ではなく、悪い結果が出る可能性もあります。長い間使われてきた治療なので、安全で効果的だろうと考えるのも、同じように自然な傾向です。しかし、習慣に基づいた、確かな信憑性あるエビデンスのない治療法を用いた医療は、しばしば良い効果どころか、時には重大な害を及ぼします。

公正な検証の必要性は、何も目新しいことではありません。18世紀に James Lind 医師は、当時、壊血病の治療に使われていた 6つの方法に対し、公正な検証をしました。壊血病は、長期間の航海中に膨大な数の船員の死亡原因となった病気です。同医師は、後にビタミン C を含んでいることが明らかになったオレンジとレモンが、非常に効果的な治療法であることを示しました。

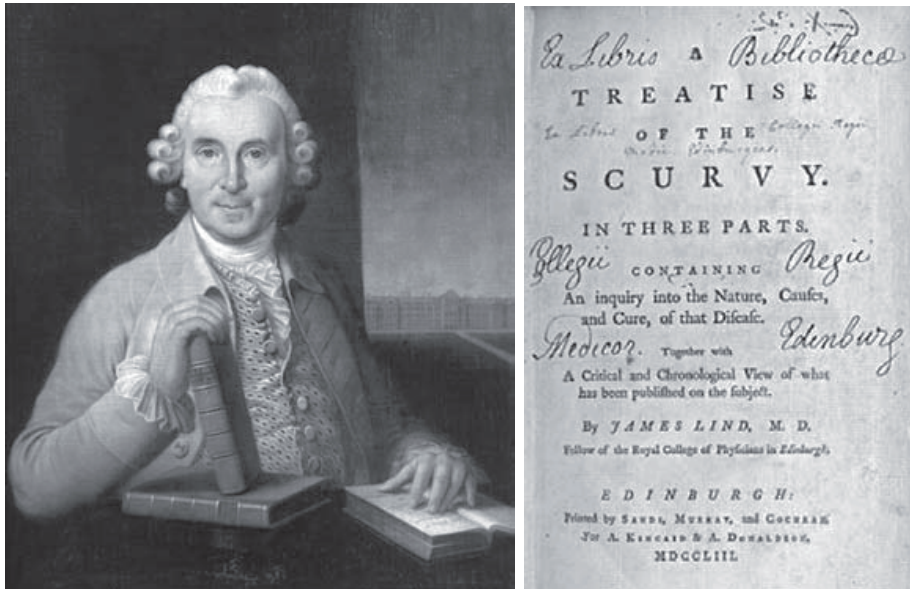
体験談はしょせん体験談である

「私たちの脳は体験談にこだわりを持つようで、ある話に説得力があれば簡単に受け入れてしまう。私自身の多くの友人も含めて、大多数の人がここに落とし穴が潜んでいると気づかないことに愕然とする。科学は、実話や個人の体験談が致命的な誤解を招く可能性があることを知っている。科学は、検証可能で再現性のある結果を求めるのである。一方、医学において科学ができることには限界がある。個々の患者における多様性があまりにも大きく、確信が得られずに勘に頼るといった余地ができてしまう。しかし、境界線は明確にすべきである。境界線を越えるとすぐに科学の本質は裏切られる。結果に至るまでに近道をしてしまい、事実と意見が混ざり合い、何が事実かわからなくなるのだ」

Ross N. Foreword. In: Ernst E, ed. Healing, hype, or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine. Exeter: Societas, 2008: vi-vii.

1747年、James Lind 医師は、英国海軍ソールズベリー艦の船医として乗船している間、病状がほぼ同じ 12 人の患者を集め、1 つの場所で同じ食事をするようにしました。これは「同じ条件で検証する」という考えを生み出す、極めて重要な点です（第 3 章 p.21 「ランダム割り付け - 簡単な説明」および第 6 章を参照）。Lind 医師はその後、当時、壊血病の治療に使われていた 6 通りの治療薬である、リンゴ酒、硫酸、酢、海水、ナツメグ、オレンジ 2 個とレモン 1 個、のいずれかをそれぞれ船員 2 人ずつに与えました。果物が圧倒的に優れた効果を示しました。英海軍ではその後、レモン汁をすべての船に供給するよう命じました。その結果、18 世紀末までには、英国海軍から壊血病が消滅しました。

Lind 医師が比較した治療法のうち、かつて英国内科医師会は硫酸を推奨し、海軍は酢を推奨していましたが、同医師の公正な検証によって両方の当局とも間違っていたことが示されました。意外かもしれませんが、影響力を持つ政府当局の判断は、かなり頻繁に間違っているのです。公正な検証の結果ではなく、意見、習慣、または先例に過度に依存することは、医療において深刻な問題を引き起こし続けています（下記、第 2 章を参照）。



James Lind医師（1716-1794）、スコットランドの海軍外科医。彼の執筆本、最も有名な執筆本のタイトルページ。オレンジとレモンが5つの他の治療よりも効果的な治療であることを示した1747年の対照試験（www.jameslindlibrary.orgを参照）。

今日、特定の病気に対して最良のアプローチが何か医師および他の医療従事者が異なる見解をもつ場合、治療効果の不確実性が強調されます（第5章を参照）。これらの不確実性に対処するにあたり、医師だけでなく、患者や一般の人々も重要な役割を果たすのです。治療に関する研究の厳格性は、専門家だけでなく、患者にとっても大きな関心事です。医療の従事者が、推奨されている治療が正当なエビデンスに基づいているという確証を持つ必要があると同様に、患者もそうした治療を求める必要があります。この重要なパートナーシップがあってこそ、現代医学の恩恵に一般の人々が信頼を寄せることができるのです（第11章、第12章および第13章を参照）。

予期せぬ悪影響

サリドマイド

サリドマイドは、新たな治療として有益性よりも有害性を生み出してしまった特に悲惨な例です¹。この睡眠薬は、当時しばしば処方されていたバルビツール酸塩に代わる、一見安全な代替薬として、1950年代後半に導入されました。バルビツール酸とは異なり、サリドマイドは過量摂取しても昏睡に至りませんでした。つわり症状を緩和するため、サリドマイドは特に妊娠中の女性に勧められました。

その後1960年代初めに、産科医は腕や脚に重度の奇形をもった新生児の急激な増加に気づきました。それまではまれだった、極度に短い手足が身体から直接でているような症例でした。ドイツとオーストラリアの医師は、これらの乳幼児の奇形を、母親が妊娠初期にサリドマイドを服用していたという事実と関連づけました²。

新生児の悲劇的な失明が流行

「第二次世界大戦直後、早産児の発育を改善するために多くの新たな治療法が導入された。その後数年の間に実施された数多くの介護医療の変化が、予期せぬ有害な影響をもたらしたことが、痛々しいほど明確になった。悲劇的な臨床経験の中で最も顕著なものは、1942～54年の失明、後天性線維化症の「流行」である。この障害は、発育不全の新生児のケアにおける補充酸素の使用に関連していることが判明した。この大流行を止めるのに12年間苦労したことによって、すべての最先端医療が一般に使用するため認可される前に計画的評価が必要であることが明らかになった」。

Silverman WA. Human experimentation: a guided step into the unknown.
Oxford: Oxford University Press, 1985: vii-viii.

1961年の末に、製造者はサリドマイドの販売を中止しました。何年も後に、公的なキャンペーンと訴訟の末、被害者は補償を受け始めました。これらの重い障害の犠牲者数は膨大で、サリドマイドが処方された46カ国以上の国々（薬局で売られた国も）では何千人もの乳児が奇形で誕生していました。サリドマイドの悲劇は、医師、製薬業界、患者を震撼させ、医薬品開発とライセンス供与のプロセスが世界的に見直されました³。

Vioxx

医薬品検査の規制が厳格化されつつあるとはいえ、最良の検査の実践があっても、安全性が絶対的に保証されるものではありません。非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）は、なぜ医薬品について警戒が必要なのか良い例を示しています。NSAID は痛みを緩和し、さまざまな疾患（例えば、関節炎）における炎症を軽減するために、また発熱を伴う患者の体温を下げるために一般的に使用されます。「従来型」の NSAID にはアスピリンやイブプロフェンなど、薬局で入手可能な多くの薬が含まれています。副作用としては、胃や腸の炎症を起こし、消化不良や、時には、出血や胃の潰瘍に至ることがよく知られています。その結果製薬会社では、これらの合併症を起こさない NSAID の開発に関心が集まりました。

一般名ロフェコキシブ（市販名 Vioxx が最もよく知られる。Ceoxx、Ceeoxx としても販売）は 1999 年に、それ以前の化合物の代わりに安全性の高い代替薬として導入されました。すぐに広く処方されるようになりましたが、5 年もしないうちに Vioxx は製造業者によって市場から回収されました。心臓発作や脳卒中などの心血管合併症のリスクが高まったからです。何が起きたのでしょうか。

Vioxx は、変形性関節症の徴候および症状の軽減、成人の急性疼痛の管理、および月経症状（月経期間の痛み）の治療薬として、1999 年に米国食品医薬品局（FDA）に承認され、後に成人と子どもの関節リウマチの徴候と症状の緩和にも適用が拡大されました。Vioxx の開発中、製薬会社の研究者は、血栓のリスク増加につながる血液凝固メカニズムに対する有害な影響が潜在していることを認めました。しかし、医薬品承認の目的で FDA に提出された概して小規模の試験は、Vioxx の抗炎症効果のエビデンスに集中しており、合併症の可能性を検討するようには設計されていませんでした⁴。

FDA の承認前に、同社はすでにナプロキセン（別の NSAID）を服用しているリウマチ性関節炎患者との比較で、胃腸の副作用を検討するために設計された大規模な研究を開始していました。しかしこの研究も、心臓血管合併症を検出するために特に設計されたものではありませんでした。さらに、この試験のデータ安全性モニタリング委員会メンバーの利益相反に対する疑惑が、後に提起されました。（委員には、研究で蓄積される結果をモニターし、研究を中止する理由がないかを確認する責任があります。）

Vioxx は、ナプロキセンよりも胃潰瘍および消化管出血の事例が少ないことを示していたものの、Vioxx 群においてより多くの心臓発作が発生したことも明らかでした。主要な医学誌に掲載された研究報告に対し、大きな批判が寄せられました。心血管リスクの深刻さを軽視するような形で、試験結果を分析、報告していたからです。この医学ジャーナルの編集者は後に、研究者がこれらの副作用に関する重要なデータを出し控えていたと訴えました。2000 年に研究結果が FDA に提出され、2001 年に関節炎諮問委員会で審議された後、FDA は 2002 年に最終的に Vioxx の安全情報ラベルについて、心臓発作および脳卒中のリスクが増加することを示すよう改訂しました。

製薬会社は Vioxx の他の用途を引き続き研究し、2000 年に結腸直腸（下部消化管）ポリープ（結腸直腸がんに進行する可能性のある小さな良性腫瘍）の予防効果を調べる試験を開始しました。この試験の中間結果により、この薬が心血管合併症のリスク増加に関連することがわかり早期中止され、製薬会社は 2004 年に Vioxx を市場から引き上げました。発表された報告書によれば、この研究の著者は、製薬会社に雇用されていたか、コンサルティング料を受け取って Vioxx の使用開始 18 カ月後までは、心血管合併症は現れなかったと主張しました。この主張は、欠陥のある分析に基づいており、その後、報告書を公表したジャーナルによって正式に修正されました⁴。その後、多数の患者からの訴訟に直面しても、製薬会社は Vioxx の承認前の試験から市販後の安全モニタリングに至るまで、常に責任ある対応をしたと主張し続けています。さらに同社は、Vioxx ではなく、既存の心血管リスク因子が原因であることを示すエビデンスがいずれ現れるとの考えを再度主張しました⁵。

Vioxx のスキャンダルは、サリドマイドの半世紀後に起こりましたが、治療法の公正な検証、透明なプロセス、堅実なエビデンスを保証するには、まだまだ多くの対策が必要なことを示しています。あるグループの評論家は、「私たちのシステムは、患者の利益を最優先にするものです。患者ケアに関する知識の向上改善には、学者、医師、産業界、医学誌の連携が不可欠です。信頼関係がこのパートナーシップに必要不可欠ですが、最近の出来事によって患者の利益を保護する適切な制度を設ける必要性が示されました。すべての関係者がこうした制度づくりへの決意を新たにすることこそ、この不幸な事件から肯定的なものを生み出す唯一の方法です」と主張しました⁴。

Avandia

2010 年には、Avandia という市販名で知られているロシグリタゾンという薬が、心血管系に関連する望ましくない副作用のために注目を集めました。Avandia はそれより十年前に、2 型糖尿病治療の新たなアプローチとして、欧州および米国の医薬品規制当局から承認を得ました。このタイプの糖尿病は、体内で十分なインスリンが生産されない場合や、体の細胞がインスリンに反応しない場合に発生します。体がインスリンを全く生産しない 1 型糖尿病よりはるかに多い病気です。2 型糖尿病は、しばしば肥満に関連しており、通常、食生活の改善や運動により、インスリンを注射しなくとも、経口の薬剤で十分治療することができます。2 型糖尿病の長期的な合併症には、心臓発作や脳卒中のリスク上昇などがあります。治療の主な目的は、これらの合併症のリスク軽減です。

Avandia は、体内のインスリンがより効果的に働くよう促す新たな方法で効果を示すため、血糖値を抑制する従来の薬よりも優れていると言われました。ここでは、血糖値の抑制より苦痛や最終的には死亡に至る重篤な合併症には焦点が置かれていませんでした。

Avandia が承認されたとき、その有効性についてのエビデンスは限られており、心臓発作および脳卒中のリスクへの影響に関するエビデンスはありませんでした。医薬品規制当局が製造業者に追加の試験を要請する一方で、Avandia は世界中で広く積極的に処方されまし

た。そのうちに有害な心血管作用の報告が現れ、しかも着実に増加していることがわかりました。2004年までには、懸念を深めた世界保健機関（WHO）までもがこれらの合併症のエビデンスを再度検証するように製造業者に要請しました。再検証により、リスクが増加することが確認されました⁶。

医薬品規制当局がエビデンスを実際に確認し対処したときには、さらに6年が過ぎていました。2010年9月、米国食品医薬品局（FDA）は、2型糖尿病を他の薬剤で抑制できなかった患者に対してのみ、Avandiaの使用を認めると発表しました。同月、欧州医薬品庁も、2カ月以内にAvandiaを市場から引き上げることを勧告しました。米国、欧州の医薬品規制当局ともに、心臓発作および脳卒中のリスク増加を決定理由としました。一方で、独立的立場の研究者らは、対策をとるべき機会を何度も失ってきたと指摘しました。また医療従事者グループも、「助言や治療を求めている大勢の患者を対象に薬を使い始める前に、医薬品規制当局や医師は確固とした証拠を求める必要がある」という見解を述べました⁷。

心臓機械弁

予期せぬ悪影響を治療に及ぼすことがあるのは、治療薬だけとは限りません。薬を使わない治療でも重大なリスクを引き起こす可能性があります。心臓機械弁は、今や深刻な心臓弁膜症患者の標準的治療法であり、長年にわたり多くの設計改善が行われてきました。しかし、あるタイプの心臓機械弁では、設計改善の試みが、悲惨な結果をもたらしました。1970年代初頭から、Björk-Shiley心臓弁として知られている装置が導入されましたが、初期のモデルでは、しばしば血栓症（血が固まって塊を作る状態）が生じて機能が損なわれました。この欠点を克服しようと、1970年代後半に血栓の可能性を減らすための設計変更が行われました。

新たな装置は、2本の金属支柱によりディスクが固定されたもので、この新タイプの心臓弁が何千と世界中で移植されました。残念なことに、心臓弁の構造には、支柱の1本が破損しやすいという深刻な欠陥がありました。これは支柱破損として知られ、最悪でしばしば致命的な心臓弁の誤動作を引き起こしました。

支柱の破損は、この装置の市販前試験中に問題として特定されていました。しかしそれは溶接不良に起因するとされ、その原因は完全には調査されませんでした。それにもかかわらず、米国食品医薬品局（FDA）はその説明と、たとえ支柱破損のリスクがあつたとしても、新たな心臓機械弁はそれを埋め合わせる以上に血栓症のリスクを下げるという製造業者の説得を受け入れたのです。悲惨な弁故障のエビデンスが次々と明らかになり、最終的にFDAは1986年、この心臓弁を市場から排除しました。しかしそれ以前に、何百人もの患者が不必要に亡くなりました。市販後の患者モニタリングと包括的な患者登録を含め、医療機器の規制制度は改善されてきましたが、新たな機器導入時には、今でも、より高い透明性を求めていく必要があります⁸。

うますぎる話

ハーセプチン (Herceptin)

欠点を過少評価しながら、新しい治療法の利点をアピールするのは営利企業だけではありません。これと同様に専門家による誇大宣伝と熱狂的なメディア報道も、潜在的な欠点を無視しながら利点を大きく取り上げます。こうした欠点には有害な副作用だけでなく、ハーセプチンという市販名で知られている乳がん治療薬トラスツズマブをめぐる出来事が示すように、診断の難しさが含まれる可能性もあります（第3章も参照）。

2006年初頭に、製薬業界とメディア報道に後押しされ、患者と専門家グループが強い要求をしたことで、英国国民保健サービスは早期乳がん患者を対象としたハーセプチンの採用に踏み切りました。「患者による激しい要求」が勝利 — ハーセプチンは奇跡の薬として紹介されました（第11章を参照）。

しかし、当時、ハーセプチンは転移性の（広範囲に広がった）乳がんの治療薬としてのみ認可され、早期乳がんに対する検証は不十分でした。実際、製造業者は、HER2として知られるタンパク質が陽性であったごく一部の患者に限定して、早期乳がん治療向けの認可を申請したばかりでした。この遺伝子プロファイルを持つ女性は、5人に1人の割合でしかありません。患者がHER2陽性であるかどうかを正確に評価することの難しさやその費用、また間違っただけで陽性と診断されて治療が行われる可能性（偽陽性）については、熱狂的に効果に注目して批判の目をもたないメディアはめったに取り上げません。また、5人の乳がん患者のうち少なくとも4人はHER2陽性ではないことも、強調されていませんでした^{9,10,11,12}。

公正にエビデンスを審査し勧告する役目を持つ英国国立医療技術評価機構（NICE）が、HER2陽性早期乳がんの女性の治療法としてハーセプチンを推奨したのは、その年の後半でした。その時でさえ、重要な警告付きでした。ハーセプチンが心臓機能に悪影響を及ぼす可能性を示すエビデンスが多数あったため、NICEは医師に対し、薬を処方する前に心機能を評価すること、また、狭心症から不整脈までさまざまな心疾患を持つ女性には処方しないことを推奨しました。NICEは、重篤なものを含む副作用に関する短期的データがあるため、注意が必要と判断したのです。有益性および有害性の長期的転帰は、出現するまでに時間がかかります¹³。

大混乱に巻き込まれる

2006年、医学教育を受けていたある英国の患者が、ハーセプチンの大混乱に巻き込まれた。彼女は前年にHER2陽性乳がんと診断されていた。

「自分が診断を受ける前は、今の乳がん治療に関する知識がほとんどなかったため、多くの患者と同様に、ネットの情報を利用した。Breast Cancer Careのウェブサイトでは、ハーセプチンをHER2陽性のすべての女性が利用できるよう求める署名運動をしていた。ウェブサイトやメディアの提供しているデータをみて、どのみち再発で使うことになる薬剤ならば、このような効果的な薬剤の使用を否定するのはおかしいと単純に思い、署名運動に参加した。(中略)私は、この薬剤を使用できなければ、生き延びるチャンスはほとんどないとまで思うようになったのである。また、医師であり、『がんの被害者』でもある私の話を聞きたいと、ハーセプチン運動を支持していた新聞社のSun紙からも連絡があった。

化学療法の終了時に、私は腫瘍専門医とハーセプチン治療について話し合いをした。医師は、研究では明らかになっていたのに、ウェブサイトやメディアがほとんど取り上げなかった、長期間の心臓への影響に対して懸念を述べた。特にこの薬剤が、乳がん以外の病気がない健康な女性に使用されていること考えると、なおさら心配だと言った。また、広く喧伝され、私の心に染みついていた『50%の利益』を慎重に分析すると、実際は私にとっては『4~5%の利益』でしかなく、心臓に悪影響を与えるリスクを加味すると、利益はないも同然だったのだ。そのため私はハーセプチンを使わないことを選んだ。乳がんが再発したとしても、その選択に満足している。

この話は、医学的な教育を受け、ふだんは論理的な女性でも、生命を脅かしかねない病気の診断を受けたときには動揺してしまうことを示している。(中略)初期の乳がんにおけるハーセプチンの使用を取り巻く多くの情報は、メディアと医薬業界によって人為的につくられた誇大宣伝であり、そこに私の例のような個人が加わる事で行われたものだった」。

Cooper J. Herceptin (rapid response).BMJ.Posted 29 November 2006 at www.bmj.com.

ハーセプチンの使用を求める同様の圧力は他の国でもみられました。例えば、ニュージーランドでは、患者支援団体、報道機関とメディア、製薬会社、政治家など、あらゆる機関や組織が、乳がん患者にハーセプチンを処方できるようにすることを要求していました。

英国のNICEと同じような機能を果たすニュージーランドの医薬管理機関(PHARMAC)は、早期乳がんにおけるハーセプチンの使用に関するエビデンスを、同様にレビューしました。2007年6月、そのレビューに基づきPHARMACは、早期乳がん患者は他の抗がん剤

の前後に投与するのではなく、ハーセプチンを同時に9週間投与する方法が適切であると判断しました。この9週間のコースは、当時、世界中で試行されている3つのレジメンの1つでした。PHARMACはまた、ハーセプチンの理想的な治療期間を見極めるための国際的な研究に資金を提供することを決定しました。しかし、2008年11月、選挙で誕生した新政府は、PHARMACのエビデンスに基づく決定を無視し、ハーセプチンを12カ月間投与する治療方針への資金提供を発表しました¹⁴。

ハーセプチンについては数多くの不確実性が残っています。例えば、いつ薬を処方するか、どのくらいの期間処方するか、患者によっては長期的な有害性が有益性を上回る場合があるのではないかと、ハーセプチンが乳がんの進行や再発を遅らせることができるかなどの疑問が残ります。ハーセプチンをアントラサイクリンやシクロホスファミドなど、他の乳がん治療薬と組み合わせて投与すると、100人中約4人から100人中約27人の患者で、心臓の有害作用のリスクが高まる可能性があるという懸念が浮上しています¹⁵。

キーポイント

- 新しい治療法の検証は必要である。既存の治療法よりも優位性がある可能性と同様に、悪影響をもたらす可能性もある。
- バイアス（偏り）があつて公正さを欠く検証は、患者の苦悩や死につながる可能性がある。
- その治療が認可されていることは安全であることを保証することではない。
- 副作用が現れるまでは多くの場合、時間がかかる。
- 治療の有益な効果はしばしば誇張され、有害な効果は軽視される。