

## ● OPINION

# 患者と全人的に向き合う医療を

—EBMのピットフォールはサイエンスへの過信にある

大分大学医学部 創薬育薬医療コミュニケーション講座教授  
中野 重行

—臨床薬理学が目指してきたものとEBMの考えは一致する部分が多々あると思います。先生が執筆された臨床薬理学会のテキストで、臨床薬理学は「合理的薬物治療を指向する学問領域」であり、合理的薬物治療とは「科学的に裏付けのある薬物治療」とあります。これはEBMそのものとも言えます。現在、EBMといえば、臨床試験の解釈のほうに光が当たりがちですが、もともとの意味は、入手可能な科学的根拠を吟味した上で、個々の患者に最良の医療を当てはめるための方法論、と理解しています。今回は、中野先生がこれまで一貫して心を注いでこられた臨床薬理的なアプローチから見たEBM、さらには今後の医療の方向性などについて伺いたします。

### ● 1965年当時の日本の状況

まず、私がなぜ臨床薬理学を目指すようになったのか、少々回顧的なことからお話ししたいと思います。私が医学部を卒業したのは1965年です。私が医学生の際は、わが国の医薬品はいろいろな面で批判されていました。有効性の疑わしい医薬品も、一般に広く使われていました。一例として、ビタミンB<sub>1</sub>の大量療法が広く行われていたのですが、世界中で日本だけでした。この件を含む医薬品そのもの、またはその使い方について、当時、東京大学の高橋暁正先生が異論を唱えていました。私は高橋先生の一連の著書から多くのことを学びました。高橋先生は、増山元三郎先生から統計学を学んだ方で、とても論理的なものの考え方をされる方だと思いました。後で別の方から聞いた話ですが、増山先生の講義では、数式を使わずに確率論の考え方を医学生に語っておられて、とても人気があったのだそうです。

現在の臨床試験やEBMの考え方は、確率論に基礎をおいています。つまり、医薬品の有効性については、標本(サンプル)を対象にして臨床試験を行い、その標本が属する母集団(ポピュレーション)についての実態を推定しようとしています。私は理数系が大好きだったこともあってか、高橋先生の論理的なものの考え方や治療医学の論理に魅力を感じて、共感していました。その後の高橋先生は、医薬品の有効性の問題から離れて、副作用を取り上げるようになり、紆余曲折を経て社会運動の方に向かわれました。当時一般に使用されていた医薬品が、本当に効くのかどうか、また安全なのかどうかについて、科学的手続き、つまりしっかりした臨床試験で評価した医薬品を使うよう

にしようという主張は、今日では当たり前すぎる話になりました。

私は、心(こころ)の動きにも関心があり、医学の中で心をどのように取り扱ったらよいのかという問題意識を医学生の間からもっていたこともあって、岡山大学で内科の臨床研修を受けた後に、九州大学医学部の大学院でわが国に誕生して間のない心身医学を学びました。大学院生時代の途中からは、国内は大学紛争で荒れ狂いました。医学部内の研究棟と図書館を物理的に占拠し封鎖していた医学生たちと話し合う時間を持って、彼らの主張を聞いたり、真面目に議論したりしました。何が問題なのかを自分なりに考えたくて、医療制度や医学の歴史の勉強なども仲間で行ったりしていました。やがて機動隊導入により大学紛争がおさまりだした頃、薬学部の薬理学講座で向精神薬の研究法を学ぶために、研究生として3年間お世話になりました。医学部から薬学部に籍を移した同じ1970年の秋に、今の日本臨床薬理学会の前身となる臨床薬理研究会が発足したのです。臨床医学の素養があり、しかも臨床薬効評価法を学ぼうと志す人は珍しかったため、ちょうどよい人が現れたという感じで、臨床薬理学の領域に引き込まれたわけです。

### ●留学で知った日米のギャップ

その臨床薬理研究会の中に、日本製薬工業協会のご支援により海外研修員制度ができました。私はその第1回海外研修員に選ばれて、米国のスタンフォード大学医学部の臨床薬理学部門に1975年から2年間留学しました。1950年～1960年代に次々と開発された向精神薬の臨床評価を幅広く手がけていたホリスター教授のお世話になりました。その頃は、臨床薬効評価を学びたいという気持ちももちろんありましたが、同時に心身医学領域における経験から、個々の患者に最適の治療法をどのように選択するのがよいのかという問題意識も抱えていました。また、心の問題が絡んでくると、治療効果の個人差がさらに大きくなってきます。そこで「個の医療」の重要性を考え続けていたように思います。

留学した当時の米国の臨床薬理学の主流は、臨床薬効評価ではなく、薬学で誕生した薬物動態学の知見をいかに個々の患者の治療に応用するかという新しい学問にウエイトが置かれていました。つまり、「臨床薬物動態学」という魅力的な領域が発展していたのです。これまでの医薬品のおおざっぱな使い方を改めて、血中薬物濃度を測定しながら、個人差を小さくして、有効性と安全性を高めていこうという考え方です。私の留学先は米国西海岸のスタンフォード大学でしたが、車で30分余りで行けるサンフランシスコのダウンタウンにあるカリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)の内科学講座の中に臨床薬理学部門がありました。ここに、米国政府から莫大な研究費が出ていて、臨床薬物動態学の研究をする人が多数集まっており、世界の臨床薬理学のメッカのような状況だったのです。個々の患者の臨床薬物動態学的な特徴を考慮して、医薬品の使い方を個別化すると、より有効で安全な治療ができること、またそのための方法論についてディスカッションが行われており、熱気にあふれていました。ここで臨床薬理学の研修を受けた人たちの中から、その後全米各地の臨床薬理学部門のリーダーが多数誕生しています。薬学領域でも、臨床薬物動態学の分野の研究を発展させた多くの人材が育ちました。

そこで、UCSFの臨床薬理学部門長であったメルモン教授にお願いして、毎週1回開

催されていた「臨床薬理学カンファレンス」に参加させていただきました。また、UCSFの薬学部で開催されていたトザー教授の「薬物動態学コース」を受講させていただき、薬物動態学の基本的パラメータを対数表のグラフ用紙を使って手計算で算出する方法をはじめ、薬物動態学の基礎を学びました。当時は、今のようにパソコンで簡単に薬物動態学のパラメータを算出する時代ではありませんでした。しかし、グラフ用紙に血中薬物濃度の値を一つずつプロットしながら、薬物動態学的パラメータを算出して、これを使って有効性と安全性の高い薬物投与設計をする、という魅力的なコンセプトは、心の底からワクワクする体験でした。その後の私自身の臨床薬理学領域における研究活動の基本的な手法を学んだ貴重な時期だったように思います。

一方わが国は、やっとしっかりした臨床薬効評価をしなければという時代で、当時の文部省が医学部に第二薬理学講座を作るのであれば臨床薬理学講座にするようにと指導するような時期だったのです。そのような時代背景の中で、1977年に帰国しました。当時のわが国では、薬物の有効性と安全性を臨床試験で確認する「臨床薬効評価」と、そのようなプロセスで有効性と安全性が確認された医薬品を個々の患者に個別化して使用する「合理的薬物投与計画法」の二つが薬物治療では重要であると思い、臨床薬理学の教科書作りや教育に力を注ぎながら、臨床薬理学領域の研究に没頭しました。

臨床薬効評価について触れると、新GCPの時代になる前は、コントローラーというある意味で日本独特の役割の人がいました。コントローラーには、治験担当医師と製薬企業の間に入って、中立的な役割を担ったコーディネーターのような働きが期待されていました。私はそのコントローラーとして、治験薬剤の割り付けから結果の解析のアドバイスまで、幸いにしてほとんどあらゆる領域の治験に関与することができました。このときの体験が私の財産になっているように思います。ちなみに新GCP以降、コントローラーという役割はなくなり、その役割は、治験依頼者サイドの医学専門家、薬剤割付責任者、統計解析責任者などに分業化されました。

## ●臨床薬理学とEBM

本インタビューの中心テーマの一つが「臨床薬理学の側からみたEBM」ということですが、「臨床薬理学」は薬物治療に関するEBMであって、「EBM」のコンセプトは薬物治療に限らず、診断や薬物治療以外の治療法も含めて医療全般を視野にしています。したがって、臨床薬理学もEBMも最終的に求めているものは同じだと思います。そもそも医療の目的は、患者にとってより有効で安全な治療を提供する、あるいはもう一歩進めて、予防を含めて国民・人類の健康を守ることです。臨床薬理学とEBMを登山にたとえれば、目指す頂上は一つですが、そこに向かうルートが多少異なっているということだろうと思います。また、時代により登山の装備も違ってくることになります。

EBMが登場してくるのは、1990年代の初め頃からです。当時は、わが国の医薬品の臨床試験についても、まだしっかりしたルールができていない時期でした。旧GCPができたのが1989年で、私が大分医科大学(当時)の臨床薬理学の教授に就任した年です。そしてその後、1997年に新GCPの普及定着に向けた厚生省(当時)の研究班のまとめ役をすることになった訳ですから、偶然とはいえ、医薬品の臨床試験とは深い縁があったこととなります。

1990年代は医薬品開発のグローバル化の渦中で、日米欧の三極の間で医薬

品開発と承認に関するハーモナイゼーションの会議(ICH)が行われていた時期です。また、国内では1993年にソリブジンの薬害事件が起きて大問題になりました。製造販売後の医薬品によって、市販後1か月の間に15人もの死亡者が出たのです。それを受けて厚生省(当時)で「医薬品安全性確保対策検討会」という会議が発足し、私もその委員を務めることになりました。ソリブジンの薬害事件は、抗がん剤(5FU)との薬物相互作用に基づいて生じたものですが、治験の段階で3名の死亡例が出ていたのに、この情報がその後の安全性の確保のために利用されなかったこともあり、わが国の臨床試験のあり方を根本的に洗い直そうということになりました。治験から市販後調査と医薬品の使い方に至るまで、3年間にわたって毎月1回の頻度で検討会が開催されました。北米でEBMが提唱されだした頃のわが国はそのような状況だったのです。

今まで、薬物治療は治療医学の中心を占めていました。将来的に考えると、再生医療や予防医学の比重が大きくなっていくことが予想されますが、薬物治療が行われ、新しいよりよき医薬品の開発が求められる限り、薬物治療に関する科学的な「信頼できるエビデンスを作る」ことと、選択した医薬品の「投与設計の個別化」の仕方を重視してきた臨床薬理学という学問は、今後も重要な役割を担っていくものと思います。つまり、これは医薬品に関する「創薬と育薬」なのですが、今後も医療の中で重要なテーマであり続けると思います。医学教育においても、臨床薬理学は治療医学の核として重要な役割を果たしていくものと思います。

#### ●EBMで最も重要なのはStep4

EBMについては、インターネットの発展と密接に関係しているように思います。臨床医学の信頼できるエビデンスが、1980年代になってから米国国立医学図書館によるMEDLINEなど医学情報の電子データベース化が進んだため、世界中どこからでもアクセスができるようになってきました。また、バイアスを排除するための医学研究デザインの開発もこれと連動して、文献として入手できるエビデンスの質を評価して、より質の高いエビデンス、つまり、正しい方法論に基づいた観察や臨床試験によって得られた信頼できる根拠に基づいて治療法などの選択をしようという方向に進んでいきました。マックマスター大学(カナダ)のSackettらにより提唱されたこの動きは、Guyattによって“Evidence-Based Medicine(EBM)”と名づけられました。Guyattらが1992年にJAMA誌上にはじめて報告した論文のタイトルは、“Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine.”であることから分かるように、インターネットで比較的容易に利用できるようになったエビデンスを治療の現場で利用する際の利用の仕方とその教育に重点が置かれているように思います。また、エビデンスの利用の仕方とその教育をセットにしたことが、EBMの普及の成功の鍵を握っていたのだと思っています。

また、EBMの手順を、五つのステップにして提唱したことも、エビデンスをどのように目の前の患者に使うかというときに、医療者の頭の働かせ方をステップとしてわかりやすくしたという意味で、画期的なことだったように思います。Step 1で、目の前の患者に関する問題をPICO、つまりPatient(どのような患者が)、Intervention(どのような介入を行うと)、Comparison(何と比較して)、Outcome(どのようなようになるか)で定式化し、Step 2では定式化した問題を解決するための情報を検索し、Step 3で得られた情

報の批判的吟味をするわけですが、ここまではほぼ画一的な行い方で可能だろうと思います。また、ここまでのプロセスが「信頼できるエビデンス」という言葉から受ける印象からか、EBMで目立っているように思います。しかし、次のStep 4が最も重要で、しかも最も難しいステップなのだと思います。つまり、目の前の患者への適用のステップなのですが、患者の希望や気持ち、許される治療環境の条件、医師と医療機関の条件などと、得られたエビデンスとのバランスをとるプロセスです。エビデンスを利用する際の「個別化」のプロセスとっていいかと思います。そして、さらにStep 5として、Step 1からStep 4までの事後評価を行って、今後のプロセスの改善に役立てようという提案ですが、このようにエビデンスの使い方のプロセスを明確に見えるようにしたことが素晴らしいことのように思っています。

### ●臨床医と臨床研究者の視点

私は、臨床医であり臨床試験の実施にも関与してきたことから、二つの視点で医療にかかわってきました。臨床医の視点と臨床研究者の視点です。また、この10年余りは、模擬患者(SP)の養成や医療コミュニケーションの教育に積極的に関わるようになり、患者側の視点をも意識しながら医療を見つめるようになりました。

一つの例として、がん患者の治療に際して、医師が患者に向かってある臨床試験に裏づけられたエビデンスに基づいて予後を告げなければならないという場面を考えてみましょう。その患者と同じような病態の患者で調べた科学的なエビデンスによると、残された生存期間は後6か月であるといったケースです。ある抗がん剤を使うと生存期間がもう少し延びるという臨床試験によるエビデンスがあるという説明を患者が受けた場合に、患者や家族にとってどのような意味になるのでしょうか。真に伝えたい内容の意味が患者側には伝わりにくいのではないかと思います。あと6か月の命という意味が、これからの生存期間の平均値ではなくて、生存期間中央値(Median Survival Time: MST)であることも関係しているかと思えます。また、生存期間が統計学的に有意に延びるといっても、わずか1か月余り延びるという意味かもしれないのです。

また、エビデンスで採用されているMSTとは、1000人を調べた場合には、500番目の人が死亡するまでの生存期間のことをいいます。ということは、そのMSTの6か月の期間までに半分の人が死亡しますが、残りの半分の人はこの期間を超えて生き延びることなのです。しかも、生存期間が長くなる方向に裾野の長い生存曲線となっていてかなり長生きした方がいるかもしれないのです。臨床試験では、全部の人が死亡するまで追跡するにはすごく時間がかかります。そこで中央値を使っているわけです。また、MSTの6か月を超えて長く生きた人は、医師からがん告知を受けた後に、それまでのライフスタイルを変えたかもしれないのです。食べ物や生活習慣を変えたかもしれないし、生きていく際の心の持ち方を変えたかもしれない。本人にとって何か延命に役立つコツのようなものがあつたのかもしれないのです。さらに、手元にある臨床試験に基づく科学的なエビデンスといわれているものは、すべて過去の治療法により得られたものです。現在の治療水準とは異なっている時期に治療が開始された臨床試験の結果なのです。

患者は自分の治療をしてもらいたくて受診してきます。当然、自分が今後どのようになるかが最大の関心事です。“その”患者の予後には多くの“個別”要因が複雑に絡み

合っているわけで、過去の他人のデータのみから予測するには限界があるのです。そこで臨床医は個を大切に、集団から得られたデータをいかに有効に個々の患者に利用するか、どう使いこなすか、ということが重要になってくるのだと思います。

一方、臨床研究を行う研究者の立場では、個々の患者にこだわって研究になりません。個ではなく集団でものを見なければならぬからです。その点では臨床研究者と臨床医の視点には、根本的な視点の違いがあることとなります。

### ●医療におけるサイエンスとアート

サイエンスの特徴を整理してみると、三つの柱があると思います。第1の柱は「普遍性」です。個々の患者で見れば、ある治療をしてよくなった患者がいれば、経過のよくない患者もいるかもしれません。しかしサイエンスでは、何パーセントの患者がよくなったとか、数値でピシッと示すことが重視されます。第2の柱は「論理性」です。過去のデータや基礎的な知見との整合性です。また、過去に報告されている結果と異なる場合には、その理由を明快に説明ができること、さらには結果が言い過ぎである確率が何パーセントであるといったように、明快に示すことが重視されます。第3の柱は「客観性」です。客観性とは、誰が行っても同じ結果が得られるということです。先ほどの生存期間のように誰が見ても間違いのない数値が重視されます。

ところが、生存期間のような客観的な指標ではなく、患者にとってはとても重要な自覚症状のような指標を使用すると、見方が人によって変わってきます。つまり、サイエンスは、個という具体性を超えていく「抽象化のプロセス」でもあるのです。EBMで言うところのエビデンスは、そのようなプロセスを通った集団から得られたものなのです。

日野原重明先生が好んで引用される William Osler の言葉で、“Medicine is an art, based on science” というのがあります。ここで言うアートとは、技術的な意味合いが強いのだと思いますが、私はこのアートに“こころ”も加えて理解するようにしています。医療は、サイエンスを利用するアートであって、アートの方にウエイトがあるのだと思います。

### ●医療における「こころ」の問題

西洋における医学の発展の歴史を振り返ると、デカルトの心身二元論の影響は大きいと思います。身体から心を切り離したからです。そのことにより身体的側面の研究は飛躍的に進みました。ところが、心の扱い方についてはどうでしょうか。精神科の先生には怒られるかもしれませんが、医学部の中で心の研究をしていると考えられている精神科では、脳の研究が中心になっています。「心」を産み出している脳という臓器の機能面よりもハードの研究が中心になっています。その方が、サイエンスに馴染みやすいからだと思います。

車の運転にたとえると、なんとなく車の調子が悪い場合に、医師は、一般に一生懸命車の構造を調べて、故障部位を明らかにしようとします。そして、車の悪くなった故障部位を修繕しようとします。つまり、本質的な修理を考えます。その点、臨床心理学者やカウンセラー達は、車はポンコツでもそれなりにうまく操縦法を身につければ、十分運転できると考えて、運転の仕方に焦点を当てるアプローチをします。これは患者の有

する病態によって、医師のアプローチが向く患者もいれば、臨床心理士のアプローチが向く患者もいるというのが、医療の現場だと思います。両者のバランスが重要で、その意味では、協働を目指したチーム医療がとても重要になってきます。

私は心身医学を専門にしてきた人間でもあるのですが、心身症専門外来に各診療科から紹介されてくる患者の特徴をみていると、現在の多くの臨床医が苦手としている病態は、いろいろな症状があるのにそれを説明できる検査所見がないといった場合です。このような場合には、ある意味でお手上げ状態なのです。

たとえば慢性の痛みを持った患者です。患者は身体のあちこちに痛みを抱えている。しかし検査をしてみると症状を説明できる客観的な所見は何も出てこない。それでも一応病名はつけることができるかもしれないけれど、診断して病名をつければそれで簡単に治るということではありません。つまり、科学的なエビデンスの得られた疾患の治療は大いに進みましたが、サイエンスの対象になかなかできないものが、まだたくさん残っています。まだまだ、わかっていないことが多いのです。

### ●プラセボ反応は治療学の本質？

繰り返しになりますが、サイエンスは普遍性と論理性と客観性を大事にしてきました。それで医学がここまで進んで来たわけですが、そのために落ちこぼれてしまったものがあるように思います。副作用のない薬がないのと同じで、サイエンスにはサイエンスの副作用があると思うのです。そのことを知った上で、サイエンスを使いこなすことが重要なのだと思います。客観性を重視するがために、患者の主観、つまりいろいろな思いや生きがいなどは軽視されがちになっています。

論理性を大事にすると、多要因で規定されるものは明快には説明しにくくなります。サイエンスの世界ではそういうものは後回しにされるのです。医薬品の場合は、投与量を増やすと作用が強くなります。医薬品の投与量という一つの要因を動かすことによって結果が動くといった単純な要因で動くものが、サイエンスの研究の対象にはなりやすいのです。しかし、プラセボ反応(またはプラセボ効果)と言われている現象は、多要因で規定されています。だからプラセボ反応についての研究はある程度は進んでも、いつまでも取り残されています。私もプラセボの研究をある程度してきた人間ですが、プラセボ投与時に観察される改善という現象には、治療学の本質が埋もれているように思います。また、プラセボ反応には、医師・患者関係、暗示効果や自然治癒力も影響します。薬物治療の効果は、そのプラセボ反応の土台の上に、医薬品の効果が乗っかって生まれているのですから。

### ●医療の基本構造

私が長年医療の世界にいて、医療がどのように見えるようになったかを、一枚の絵にしたものが次に示した図です。医療は、病を患った患者がいて、その患者の苦悩を何とかして楽にしてあげたいという医療者がいることで成立します。つまりソフトな人間と人間が出会うという関係が前提としてあるわけです。そこに医薬品や医療機器といういわばハードなものを、うまく使いこなして医療の目的を達成しようとしています。主としてこの部分が図の上方のEBMの世界で、「標準化」と「個別化」というキーワードでまとめることができます。私には、サイエンスとしての「標準化」についてはかなり進ん

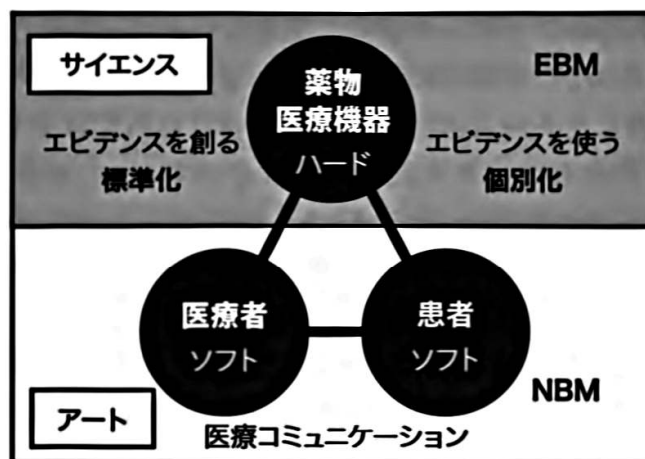


図 医療の基本構造

できましたが、「個別化」についてはまだまだという感じがあります。

図の下方の部分は、NBM(Narrative-Based Medicine)の世界です。ナラティブというのは、患者の自分自身を主人公とする物語のことです。その語りに対して、傾聴し語りかけることによって、患者の語る物語が書き換わっていくことが治療なのです。

図の上方の世界のサイエンスの部分では、観察している人が結果に影響を与えるようでは困ります。しかし、図の下方は、観察する人の影響が出る世界です。また、相手の動きにこちらにも影響を受けるといった具合に、人間の相互作用で動いています。ひと言でキーワード的に言えば、「医療コミュニケーション」なのですが、この部分は奥が深いという感じがします。

### ●EBMのピットフォール

EBMの手法は、サイエンスを利用する手続きとしては、すでにお話したように、十分納得できるものですし、極めて妥当な発展を遂げてきていると思います。

かつてある医学会のEBMを取り上げたシンポジウムで、シンポジストの方々は皆、EBMのよいところを語ることになっているので「EBMのピットフォール」を探して語るようにと座長の先生から依頼を受けたことがありました。その時、EBMについての本を何冊も読みました。読めば読むほど、EBMは今後の医学が進む方向を示しているし、私の考えとも矛盾しない。いろいろと考えた末に「EBMのピットフォールはEBMそのものにあるのではなくて、サイエンスをどのように利用するかという人間の側のピットフォールではないか」と気づきました。つまり、「EBMのピットフォール」は「サイエンスへの過信」が生まれやすいところにあります。

したがって、EBMの実践にあたっては、前述のStep 4が最も重要なプロセスになるのだと思います。前にお話したようなサイエンスの特徴、とくに3本柱のために生ずる長所と短所を知った上で、サイエンスを使いこなして、患者と全人的に向き合うことのできる医療者が育ってほしいものですね。