

今週の話

時代の変化を問う 1

Interviewee

後藤信哉氏
東海大学循環器内科学教授EBM神話の終焉と
Precision medicineの裏側

心筋梗塞や血栓症の権威であり、国内外の臨床試験に多数関わってきた後藤信哉氏が、ランダム化比較試験(RCT)やEvidence based medicine (EBM)の未来に懐疑的だと聞き真意を問うた。同氏の視野は広く、現代医療を支えたEBMのコンセプトが行き詰まりつつあること、それに代わるものとして提唱された個別化医療やprecision medicine (精密医療)も思想的基盤が脆弱で、背後に巨大情報企業の利害が見え隠れすること、情報技術の進歩と個人情報の蓄積は医療に激変をもたらし、医師をマニュアルワーカーにしかねないことなどについて、危機感を込めて語った。

“EBMという一種の原理主義”

——最近、後藤先生は“EBMという一種の原理主義”という言葉を使っている。これはどのような意味か。

われわれは、何が正しいかという基準を時代ごとに有している。例えば中世ヨーロッパでは、聖書の中に全てがあり、医学の最適治療もそのどこかに見つかると思われていた。それがルネサンスを経て大きく変わり、世界を実証的に捉えるサイエンスが生まれた。

医学でいえば、人体を細かく分割して構造と機能を理解することを目指し、生理学や薬理学が生まれた。その延長として病態生理を把握し、最適と思われる薬剤などの医療介入を論理的に選択する努力を20世紀まで続けてきた。ところが、雑駁な病態理解に基づく医療では成果が得られず、また科学性も不十分であった。——そこにEBMが登場した。

それで、患者集団をランダムに2群に分けて治療AとBに割り付け、その比較で優劣を決める方法論、すなわちRCTを重視する世界にシフトした。人体も疾病も複雑過ぎて理解できないので、外部からの介入結果で判断しようという方法論である。

こうして医療介入の有効性、安全性の科学的評価が、患者集団において可能となった。しかし、EBMの対象は患者集団を構成する平均的患者であり、個別患者ではない。薬剤AとBを比較するRCTにおいて49対51で薬剤Bの有効性、安全性が統計学的に証明されれば、薬剤Bが次の標準治療となる。平均的症例に対する標準治療を無限回のRCTで改善するという概念がEBMなのである。

——EBMはカナダのSackettらが提唱、1990年に初めて用いられた。

EBMの登場は歴史の必然で、地域や学派で墨守されてきた根拠の乏しい治療を標準化し、予後を改善した。RCTの結果からガイドライン(GL)を作成するEBMの考え方は、医療の思想体系の変化であった。英文で発表されたRCTを重視するEBMの思想は、医療の正解は全て論文の中にあるという誤解を招いた。

皮肉なことに、EBMと医療技術の

進歩により「平均的症例」の予後は改善。2群間で統計学的有意差を得るために膨大な症例数が必要となった。たとえRCTで優劣を付けられても、その結果を「目の前の患者」に応用できるか否かが不明となった。平均的症例に標準治療を行うべきという考え方自体も揺らぎつつある。個々の患者は均質でなく、高齢化で個人差は拡大するからだ。われわれは今、個人差を踏まえた個別化医療の実現を迫られている。

EBMからprecision medicineへ

——ゲフィチニブの適応は当初、「手術不能または再発非小細胞肺癌」であったが、RCTの結果から「EGFR遺伝子変異陽性例」のみとされ、有効性を改善した。これは“EBMの延長線上の個別化医療”といえるのではないか。

確かに、一番簡単なのは今の枠組みに遺伝子情報を加えてRCTを組む、がんやC型肝炎などで行われている方法である。これはA薬の奏効例はこの遺伝子型だという、後ろ向きの観察に基づくものだ。過去の病態生理、薬効薬理に基づく予測は精緻ではなかった。分子レベルの個体差の理解から、構成論的個別化医療への転換を目指すべきではないか。

すなわち、遺伝子構造の差から蛋白質構造の違いを見だし、それに基づいて構成論的な病態理解と薬剤選択に達するという方法論が医学者が目指すべき挑戦である。遺伝子などの個人情報に基づき、A薬はこの人には有効/無効と事前に判定することが、真の個別化医療だと考える。——個別化医療はEBMに取って代わるのか。

米・オバマ大統領は、2015年1月にprecision medicine initiativeを発

表。今までの平均的症例に対する標準治療の方法論は“one-size-fits-all approach”であり、今後は遺伝子、環境、ライフスタイルにおける個人々の相違を踏まえたprecision medicineの確立を目指すと言った。具体的には、100万人以上のボランティアによるコホート研究やがん関連遺伝子特定などが挙げられている。

注目すべきは、遺伝子だけでなく環境やライフスタイルの個人差に言及された点だ。誰もがスマホを持つ社会では、巨大情報企業がユーザーの身体情報を集めるのは容易だ。個人の運動習慣も推測できる。すると、Googleが「あなたは座業で運動不足なので予防しよう」といったアドバイスを行うことも可能になる。

——米国のprecision medicine構想の背景には巨大情報企業があると。

政府が2億ドル超の投資をするのだから、リターンがないはずはない。うたい文句だけでprecision medicineを理解するのは危険だ。われわれはかつて、EBMで利益を得る構図を読み切れなかった。誤解に基づく事件も起きた。

技術的には、植え込み型デバイスで血糖や血圧、血清コレステロールの日内変動を把握し、クラウドに集積することは難しくない。IBMのWatson^{*}のような人工知能が「あなたの年間心筋梗塞発症率はx%。服薬の絶対的メリットはy%なので、この薬を飲んでください」と、精緻な指導を行うことも実現可能なのである。

^{*}2016年8月、東京大学医科学研究所のWatsonは、ある患者が二次性白血病であることを見抜き、救命に成功した。彼(?)は2,000万件以上のがん関連文献を学習したという

情報技術が進歩し、膨大な身体情報がデジタル化された世界では、医療の在り方は激変する。医療における専門性の定義を誤ると、医師としての経験の価値は、デジタル化された遺伝子情報や生活習慣情報に基づく保健指導、医療介入に劣ると見なされる可能性すらある。医師が、マニュアルに従って働くファストフードの店員と同じになりかねないと危惧している。

医師がマニュアルワーカーになる日

——EBMに関しても、医師がGLの奴隷になるのかといった議論があった。

実はEBM自体、そうした方向に医療を導く考え方だった。われわれは、GLを全例に当てはめる必要はないことを知っている。しかし患者に、社会にそうした理解はあるだろうか。

考えてみれば、勝者総取り方式のEBMは、多数決や民主主義によくフィットする概念だった。医療者以外にも速やかに受け入れられたのはそのためだ。同時にEBMは、メガファーマのマーケット戦略にも有用で、グローバル資本主義との相性も抜群だった。新薬が生まれ、RCTでエビデンスがつくられ、GLに反映される。今やこの流れは、薬の販売戦略に完全に組み込まれている。半面、RCTには莫大な費用がかかるため、古い薬、安価な薬のエビデンスは出てこない。EBMの当初の理念は変容してしまったと言える。

——EBMでも個別化医療でも医療のマニュアルワーク化は避けられないか。

まず、個別化医療の思想を確立する必要がある。患者の個別性をどう位置付け、治療に反映させるかを明確にして社会と共有する。これがないと医療は情報産業に吸収され、医師はその配下になりかねない。今後10年間の最優先課題ではないか。

次に、EBMやprecision medicineが解き明かせない部分を重視すること。医師の手が触れることの治療効果や、患者の表情を見ることの診断的意義はデジタル化できない。そうした仕事を大事にして、“病気や患者の分からなさ”と悪戦苦闘することが、マニュアル化の対極にあるのだ。

僕は、若い医師にRCT論文やGLを読むことを勧めない。「それより教科書で病態生理を学びなさい」と言う。明日更新されるかもしれないGLを追いかけても、マニュアルワーカーにしかねない。医療の専門家としての思想や世界観を鍛えておかないと、環境の激変には対応できないと考える。

So what is Precision Medicine?

It's health care tailored to you.

In his 2015 State of the Union address, President Obama announced that he's launching the Precision Medicine Initiative — a bold new research effort to revolutionize how we improve health and treat disease. Until now, most medical treatments have been designed for the “average patient.” As a result of this “one-size-fits-all” approach, treatments can be very successful for some patients but not for others. Precision Medicine, on the other hand, is an innovative approach that takes into account individual differences in people's genes, environments, and lifestyles. It gives medical professionals the resources they need to target the specific treatments of the illnesses we encounter. Further develops our scientific and medical research, and keeps our families healthier.

<https://www.whitehouse.gov/precision-medicine>より

