



—資料紹介—

## ランダム化比較試験の歴史 (1)

水谷民雄

### はじめに

医学研究のなかで“比較”という手法が重要な意味をもつことは古くから認識されてきました。例えばクロード・ベルナール (1813-78) は『実験医学序説』(岩波文庫)のなかで次のように述べています。

「…比較実験の必要なことは、ことに治療学において科学的精神をそなえた医学者の注意をひいたのであった。もしもあらかじめある病気の自然の進行やその結果を知っていなかったならば、この病気の進行や結末に対する医薬の影響をどうして判断することができようか」「…比較実験が有効であるためには、同時に、またできるだけ比較のできる病人について行わなければならない」「…医学者はどうしてもその治癒が自分の手当によったのであると信じる傾向がある。…しかしながらこの際彼らに尋ねたいことがある。それは彼らは同時に病人に手当を施さなかった場合を試みたかどうかということである。なぜかというに、もしそうでなかったならば、なおしたものはたして医薬であったか、それとも自然であったか、どうして知ることができよう」

今日では、ランダム化比較試験が治療的介入の効果を評価するうえで最も有効な手法として広く受け入れられています。

医薬品の評価にランダム化比較試験を取り入れた最初の例は、1948年に英国 Medical Research Council が報告した肺結核治療におけるストレプトマイシンの臨床試験(注1)であるとされています。このため1998年には、この臨床試験の50周年を記念して、*BMJ*誌が特別号 [*BMJ* 1998;317 (31 October)] を発行し、ランダム化比較試験に関する多数の論評・論文を特集しました。また Royal College of Physicians of Edinburgh (RCPE, エディンバラ王立内科医科大学) はホームページに“Controlled Trials from History”と題するサイトを開設し、ランダム化比較試験の意義と歴史に関する一連の記事を発表しました(注2)。

本年6月には新薬学者集団の主催で薬剤疫学についての研修会が開催されます。これを機に、本稿では、上述の論文・記事の中から次の3編を選び、訳出して紹介することにしました。

1. Iain Chalmers: Control of selection biases: comparing like with like.  
Royal College of Physicians of Edinburgh/Controlled Trials from History  
[http://www.rcpe.ac.uk/controlled\\_trials/index.html](http://www.rcpe.ac.uk/controlled_trials/index.html) (Accessed June 13, 2001)
2. Ted Kaptchuk: Control of observer biases: masking (blinding) and placebos.  
Royal College of Physicians of Edinburgh/Controlled Trials from History

[http://www.rcpe.ac.uk/controlled\\_trials/index.html](http://www.rcpe.ac.uk/controlled_trials/index.html) (Accessed June 13, 2001)

3. Richard Doll. Controlled trials: the 1948 watershed.  
Brit Med J 1998;317:1217-1220.

注1: Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. BMJ 2:769-782.

注2: RCPE のサイト “Controlled Trials from History” は、現在では “the James Lind Library” のサイト (<http://www.jameslindlibrary.org>) に統合されており、旧サイト内の記事も全面的に書きかえられたため、もはやアクセスすることはできない。

## 1. 選択バイアスの制御：似たものを似たものと比較する（全訳）

Iain Chalmers. Control of selection biases: comparing like with like.  
Royal College of Physicians of Edinburgh/Controlled Trials from History  
[http://www.rcpe.ac.uk/controlled\\_trials/index.html](http://www.rcpe.ac.uk/controlled_trials/index.html)

このウェブサイトでは選択バイアスを制御するための努力の歴史を取り上げる。選択バイアスとは何か、またそれが重要なのはなぜか。もし二通りの介入方法（医学における治療法や数学の教育法など）の相対的な利益、あるいは不利益を確信を持って判断しようとするならば、介入を行う前に、比較する2つのグループが可能な限り相似であることを注意して確かめる必要がある。もしある介入を受ける被験者が、もう一方の介入を受ける被験者に比べて、どちらみち病気が治る（あるいは悪化する）可能性が高い人々であれば、彼らがたどる“転帰”の違いを、この介入の効果の違いに帰することはできない。このような選択バイアスを制御する措置、言いかえると似たものを似たものと比較する措置を講じる必要がある。

何世紀にもわたって、この原理を重視してきた人々がいた。1545年、フランスの軍医 A Paré は傷の手当てに用いるタマネギの効果（田舎の老女が彼に勧めた治療法）について報告した（Paré 1545）。彼は、傷とやけどの一部分をつぶしたタマネギで覆い、他の部分には手当てをしないか、もっと古くからある治療法を施した。その結果、すりつぶしたタマネギは他の方法に比べて有効であると思われた。

2世紀後の1753年、スコットランドの船医 J Lind は、その病状が可能な限り相似した、12人の壊血病の水兵を選び出し、彼らについて6とおりの壊血病の治療法を比較した（Lind 1753）。その結果、オレンジとライムを与えた水兵は他の治療を受けたものに比べて回復が速やかであった。

Lind より100年前、JB van Helmont は、2群の熱病患者のいずれを瀉血によって治療し、いずれをより緩和な方法で治療するかを決めるために、くじを引くことを提案した（van Helmont 1662）。これは、比較グループを設定するために偶然性を利用することが複数の介入

を公正に比較するための基礎となりうることを認めたものである。van Helmont の提案が実施されたかどうかについての記録は見当たらない。

比較グループを設定するのに偶然の成り行きを頼みとする例は、19 世紀から見られるようになった。われわれが突き止めることのできたもっとも古い例は、英国の王立チェルシー戦没兵孤児養護施設 (Royal Military Asylum at Chelsea) で、猩紅熱の流行時に行われた TG Balfour による研究である。彼は、猩紅熱にかかったことのない男児を、「選択のせいによることを避けるため」交互法によって 2 グループに分け、一方のグループにベラドンナ (猩紅熱の予防効果があるといわれてきた) を投与した。その後、それぞれのグループで 2 人ずつの男児が猩紅熱にかかった。彼は「ベラドンナの予防効果に関する推論を正当化するには数が少なすぎる」「しかし、この観察は、われわれが不完全な観察によって如何にミスリードされやすいかを示した点で有益であった。もし私が全部の男児にベラドンナを投与していたとすると、おそらく私は流行の終息をベラドンナのせいにしたに違いない」と述べている (Balfour 1854)。

1861 年、I Semmelweis はウィーンの産院で行った助産婦によるケアと医師によるケアの比較試験について報告した。彼は、この産院の妊婦が、ハプスブルグ家の勅令によって、入院した曜日と時間のみに従って助産婦または医師に割り振られるという事実を利用した (Semmelweis 1861)。医師のケアを受けた妊婦は助産婦のケアを受けた妊婦に比べて 3 倍多く死亡した。

1881 年、L Pasteur は、脾脱疽ワクチンの効果を評価するため、実験動物に、培養脾脱疽菌に暴露させる前に、一匹おきにワクチンを接種した (Pasteur 1881)。また 1898 年、J Fibiger は 1 日おきの入院日のジフテリア患者に抗血清を投与し、他の入院日の患者には抗血清投与を行わなかった (Fibiger 1898)。Pasteur のワクチンと Fibiger の抗血清はいずれも有効であることが確かめられた。

9 年後、W Fletcher は栄養障害のある精神病患者におけるインド米とシャム米の効果の比較について報告した (Fletcher 1907)。彼は患者を一行に並べて左から順に番号をつけ、偶数番号の患者にはインド米をベースにした食事を、また奇数番号の患者にはシャム米をベースにした食事を与えた。この試験は、米の調製方法を変えることによって脚気の予防ができるという重要な発見をもたらした。

1918 年、A Bingel はジフテリア抗毒素の効果を評価するための 1,000 人近い患者を用いた注目すべき比較試験について報告した (Bingel 1918)。彼は、患者を交互に試験群と対照群に割り振ることによって選択バイアスを制御する手段を尽くしただけでなく、抗毒素と区別のない対照血清を用いることによって観察者バイアスを制御する手段をも講じた。

1920 年以後、交互割付によって設定された比較グループの例が多数見られるようになった (注 3)。

1920 年代末のある論文は、人々を投票に動員するための説得法を評価する際にランダム化割り付け法によって設定された比較グループが用いられたことを示唆している (Gosnell 1927)。しかし、ランダム化割り付け法 (およそ 3 世紀前に van Helmont によって提唱され

た) のより明確な記述が多く見られるようになったのは 1930 年代以後のことである (注 4)。

選択バイアスは、厳密なランダム化割り付け、あるいは厳密な交互割り付けのいずれによっても十分排除することができる。しかし、このいずれかの方法による割り付け計画に厳密に従わないときは、バイアスが導入される危険がある。この理由から、臨床試験への参加候補者の適格性を判定する者に対して割り付け計画表を秘匿することが選択バイアスを排除するうえでの重要な方法となっている。比較試験の倫理的な基礎は、介入の選択肢のいずれが望ましいかが明確でないこと、あるいは介入のひとつが無制限には利用できないことである。もしも比較試験への参加を勧誘している者、あるいは参加を考慮している者が、比較される 2 つの介入の相対的な利点を知っているか、限られた介入手段を公正に入手できることの必要性を認めないとしたら、割り付け計画についての彼らの予備知識がときとして彼らを割り付け計画から逸脱させる可能性がある。そしてこのような逸脱が比較試験にバイアスを持ち込むことになりやすい。もし (厳密な交互法あるいはランダム化法による) 特定の比較試験への参加者の決定に関与する者に対して割り付け計画が効果的に秘匿されておれば、このリスクは取り除くことができる。実際上は、交互法による割り付け計画よりも乱数表を用いた割り付け計画 (特にかなり複雑な計画表を用いた) の方がその秘匿を効果的に行うことができる。ストレプトマイシンによる肺結核治療についての英国 Medical Research Council (MRC, 医学研究協議会) による臨床試験 (Medical Research Council 1948) は、多くの臨床試験の中でも、方法論上画期的なものを見なされている。この報告では、(乱数表に基づいた) 割り付け計画書を臨床試験の被験者を集める責任者に対して秘匿するための手順がきわめて明快に記述されているためである。

注 3 : 原論文には, Johnston and Sidall 1922 ; Wyckoff et al. 1930 ; Hogarth 1937 ; People's League of Health 1942 ; Scadding 1945 など, 1922~1947 年に報告された 21 編の文献が引用されている。

注 4 : 原論文には Amberson et al. 1931 ; Dieckmann et al. 1944 ; Medical Research Council 1948 ; Medical Research Council 1951 など, 1931~1951 年に報告された 9 編の文献が引用されている。

## 引用文献

- Amberson JB, McMahon BT, Pinner M (1931). A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 24:401-435.
- Balfour TG (1854). *Quoted in* West C. Lectures on the diseases of infancy and childhood. London, Longman, Brown, Green and Longmans, p 600.
- Bingel A (1918). Über Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichen Pferdeserum. *Deutsches Archiv für klinische Medizin* 125:284-332.
- Dieckmann et al. (1944). Calcium, phosphorus, iron and nitrogen balances in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 47:357.

- Fibiger J (1898). Om serumbehandling af difteri [On treatment of diphtheria with serum]. Hospitalstidende 6:309-325.
- Fletcher W (1907). Rice and beri-beri: preliminary report on an experiment conducted in the Kuala Lumpur Insane Asylum. Lancet ii:1776-1779.
- Gosnell HF (1927). Getting out the vote - An experiment in the stimulation of voting. The University of Chicago, II:13-14, 17-19.
- Hogarth JC (1937). Para-benzylaminobenzene-sulphonamide in the treatment of scarlet fever. BMJ 2:1160-1162.
- Johnston RA, Sidall RS (1922). Is the usual method of preparing patients for delivery beneficial or necessary? Am J Obstet Gynecol 4:645-650.
- Lind J (1753). A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edinburgh: Printed by Sands, Murray and Cochran for A Kincaid and A Donaldson.
- Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. BMJ 2:769-782.
- Medical Research Council (1951). The prevention of whooping-cough by vaccination: a Medical Research Council investigation. BMJ 1:1463-1471.
- Paré A (1545). *Quoted in* The works of that famous surgeon Ambroise Paré. London: Mary Clark, 1678.
- Pasteur L (1881). Compte rendu sommaire des expériences rates á Pouilly-le-Fort, prés Melun, sur la vaccination charbonneuse. Comptes rendus de l'Académie des Sciences 92:1378-1383.
- People's League of Health (1942). Nutrition of expectant and nursing mothers: interim report. Lancet 2:10-12.
- Scadding JG (1945). Sulphonamides in Bacillary Dysentery. Lancet 2:549-553.
- Semmelweis I (1861). Die aetiologie, der begriff und die prophylaxis des kindbettfiebers [The etiology, concept, and prophylaxis of childbed fever]. Budapest and Vienna.
- van Helmont JB (1662). Oriatrike, or physick refined: the common errors therein refuted and the whole are reformed and rectified [translated by J Chandler]. Lodowick-Loyd: London, p 526.
- Wyckoff J, Du Bois EF, Woodruff IO (1930). The therapeutic value of digitalis in pneumonia. JAMA 95:1243-1249.

[続く]