



—資料紹介—

ランダム化比較試験の歴史 (2)

水谷民雄

2. 観察者バイアスの制御：遮蔽化（盲検化）とプラセボ（全訳）

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

このウェブサイトでは観察者バイアスを制御するための努力の歴史を取り上げる。観察者バイアスとは何か、またそれが重要なのはなぜか。

誰もが気づいているように、われわれはときとして誤解し、実際には存在しないものを発見し、観察し、または経験したとすることがありうる。このような誤認をもたらすバイアスを観察者バイアスと呼んでいる。観察者バイアスは、人々がある治療（またはその他の介入）の効果をすでに“わかっている”と思い込んでいるとき、特別な問題を引き起こす。観察者バイアスは盲検法を用いることによって低減あるいは排除することができる。治療効果の評価を盲検化するくふう—可能な場合は比較の一部としてプラセボ（替え玉）を用いること—によって、行われる比較は観察者バイアスまたは先入的な“知識”の影響を免れることができる。

盲検化法とプラセボ対照は、正統的な医療と“不正規な”治療家との間の初期の論争にその起源を發するように思われる。伝統派の医師と科学者は“不正規な”治療家の主張に疑いの目を向けた。その主張はしばしば伝統的な考え方とは両立しがたい原理に拠っていた。彼らの主張が幻想であり想像の産物であることを示すために、伝統派の科学者は盲検化法を導入した。もっともなことから、不正規な治療家たちはみずからの治療法が信仰とは無関係であることを示そうとしてこの手法を受け入れた (Kaptchuk 1998)。

もっとも古い盲検化法は、ルイ XVI 世によって任命された審理委員会が、“animal magnetism”（催眠療法的一种）に医療的効果があるという主張を検証するために、1784 年に行ったものであろう。この委員会は Benjamin Franklin が主宰し、Antonie Lavoisier, Jean-Sylvain Bailly, Joseph-Ignace Guillotin などの著名なメンバーから構成された。委員会の目的は、この新治療法の称えられている効果は何らかの“現実的な”力によるものか、または“心の錯覚”によるものかを明らかにすることであった。多くのテストのひとつでは、目隠しされた被験者に、「あなたは催眠療法を受けている」あるいは「あなたは催眠療法を受けていない」と告知し、実際には、ときとして告知とは逆の処置を行った。被験者は、実際に催眠療法を受けたか否かには関係なく、「治療を受けている」と告知されたときだけ効果を自覚し、「治療を受けていない」と告知されたときは効果を自覚しなかった。被験者たちはまた、今日

でいうなら“mesmerized water”や“mesmerized tree”の、プラセボあるいは替え玉にあたるものによる治療も受けた (Lavoisier and Franklin 1794; Franklin et al. 1785)。

数年後、John Haygarth (1800) は、明らかにフランスの研究者たちに刺激されて、プラセボ (にせものの) 装置を用いた一重盲検法試験を行った。彼は、リウマチの症状に対して木製の、にせの牽引器が、金属製の牽引器を用いる催眠療法 (いわゆる Perkinism) と同様の効果をあげることを示した。

盲検法はホメオパシー (19 世紀における非正統的治療法の別の主流のひとつ) をめぐる論争においても研究のツールとなった。ホメオパシーは健康人に対してある種の症状を引き起こす薬物は、少量を用いるとその症状に類似した症状をもつ疾病の治療に有効であると主張する。正統派の医師はこの説を嘲笑し、論争に決着をつけるためにすみやかに盲検法が取り入れられた。初期の試みのひとつが Armand Trousseau ら (Trousseau and Gouraud 1834) によってパリで行われ、ホメオパシー薬を投与すると言っておいた患者にプラセボが投与された。この試験ではホメオパシー実薬は用いられなかったが、これに続く試験 (例えば Fobes 1846) ではしばしばホメオパシー実薬とプラセボが同時に用いられた。これらのうちで最も洗練されたデザインによる試験が 1879-1880 年に Milwaukee Academy of Medicine で行われた。今日なら二重盲検法と呼んでもよいこの試験では、患者と試験者の双方が、投与されたのが本物のホメオパシー薬とシュガー・ピルのいずれであるかということを知らされていなかった (Potter and Storke 1880)。ホメオパシー療法師は、その療法の効果を健康なボランティアで試す彼らの“証明”において、しばしば盲検法とプラセボ対照を用いた (Kaptchuk 1998)。

19 世紀半ばに主流派の医師が患者に対して明らかにプラセボを使用したいいくつかの例がみられる。米国では Austin Flint が 13 人のリウマチ患者にプラセボを与えた試験から、正統的な薬物療法は“自然”に帰すべき功績を横取りしてきたとの結論を得ている (Flint 1863)。ロンドン Guy's Hospital の William Withey Gull は 21 人のリウマチ熱患者を、“大部分が mint water”で治療して同様の結論に達した (Sutton 1865)。その後まもなく、主流派医学のより懐疑的な態度から、自らのより“科学的な” (したがってより“合理的な”) 主張の正当性を評価するためには、盲検法とプラセボを採用する必要があるとの認識が導かれるに至った。

盲検法は 19 世紀の末に、フランスの催眠-暗示療法論争を通して、はじめて通常医療の世界に持ち込まれたようにみえる。初期の“animal magnetism”についての論争が続いているなかで、新たに心理学的な形をとった催眠療法 (催眠, 心霊研究, 暗示など) がしばしば盲検化法による試験に供され、その報告が多くみられる (Hacking 1988; Gauld 1992)。心理学者などによる感覚識別研究のための盲検化試験も行われた (Dehue 1997)。この時期、著名な医師・心理学者 Brown-Séguard が動物の精巣抽出物の劇的な治療効果を主張し、この主張を検証するため他の生理学者、薬理学者による盲検化、プラセボ対照試験が盛んに行われた (Variot 1889; Éloy 1893; Pregl 1896)。

ドイツの臨床研究者は、主に薬理学者の影響を受けて徐々に盲検化法を採用するようになった。その代表的な例の一つは、Adorf Bingel (Bingel 1918) による試験である。1911 年から 1914 年にかけて、彼は 937 人の患者に交互にジフテリア抗毒素または正常ウマ血清 (プラセ

ボ対照)を投与した。すべての患者と Bingel 以外の関係医師は誰に真正の治療が行われたか知らされていなかった。盲検化法の強力な伝統はドイツにおいて発展し、これは臨床薬理学者 Paul Martini によって、ナチスの時代がドイツのアカデミックな医学を荒廃させる前に、体系化された (Shelly and Baur 1999)。

近代英語圏における盲検化試験は、薬理学者が在来の“いかさま療法退治”の動き(盲検化法を用いた)に影響されただけでなく、上述のドイツの伝統の影響をも受けて始まったものである (Kaptchuk 1998)。英語圏の研究者たちは、1930年代までには、臨床試験におけるプラセボ対照の使用を先導するようになっていた (Amberson et al. 1931; Diehl 1933; Sidel and Abrams 1940)。これらの研究者のなかでも Cornell 大学医学部の Harry Gold が盲検化法の重要性を熱心に提唱したことが特に大きな影響を与えた (例えば Conference on Therapy 1945; Conference on Therapy 1954)。

それでも、20世紀後半になって治療のランダム化割り付け法が、比較試験における選択バイアスを避けるための効果的な方法として徐々に受け入れられるようになるまでは、観察者バイアスを減らすための盲検化法は保健医療研究において片隅の位置を占めるに過ぎなかった。

盲検化法とプラセボ対照のより詳しい歴史は、Bulletin of the History of Medicine (1998; 72.3: 389-433) に記されている。

引用文献

訳者注：原論文の引用文献のうち一部を割愛しました。

Amberson JB, McMahon BT, Pinner M (1931). A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *American Review of Tuberculosis* 24:401-435.

Bingel A (1918). Über Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichen Pferdeserum. *Deutsches Archiv für klinische Medizin* 125:284-332.

Conferences on Therapy (1946). The use of placebos in therapy. *New York Journal of Medicine* 46:1718-1727.

Conference on Therapy (1954). How to evaluate a new drug. *American Journal of Medicine* 17:722-727.

Dehue T (1997). *Deception, efficiency, and random groups: psychology and the gradual origination of random group design*. *Isis* 88: 653-673.

Diehl HS (1933). Medicinal treatment of the common cold. *JAMA* 101:2042-2049.

Éloy C (1893). *La méthode de Brown-Séguard*. Paris: JB Baillièrè, p 47.

Flint A (1863). A contribution toward the natural history of articular rheumatism; consisting of a report of thirteen cases treated solely with palliative measures. *American Journal of Medical Science* 46:17-36. (see page 21).

- Forbes J (1846). *Homeopathy, allopathy and 'young physic.'* Brit & For Med Rev 21:225-265.
- Franklin B, Majault, Le Roy, Sallin, Bailly JS, D'Arcet, De Bory, Guillotin JI, Lavoisier AL (1785). *Report of Dr. Benjamin Franklin, and Other Commissioners, Charged by the King of France, with the Examination of Animal Magnetism, as Now Practiced in Paris.* trans. William Godwin. London: J. Johnson.
- Gauld A (1992). *A History of Hypnotism.* Cambridge: Cambridge University Press.
- Hacking I (1988). *Telepathy: origins of randomization in experimental design.* Isis 79:427-451.
- Kaptchuk TJ (1998). Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bulletin of the History of Medicine* 72:389-433.
- Lavoisier A, Franklin B (1794). *Rapport des commissaires chargés par le roi du magnetisme animal.* Paris: Imprimerie royale.
- Potter S, Storke EF (1880). Final report of the Milwaukee test of the thirtieth dilution. *Homeopathic Times: A Monthly Journal of Medicine, Surgery and the Collateral Sciences* 7:280-281.
- Pregl F (1896). Zwei weitere ergographische Versuchsreihen über die Wirkung orchistischen Extraktes. *Archiv für die gesamte Physiologie* 62:379-99 (see p 387).
- Shelley JH, Baur MP (1999). Paul Martini: the first clinical pharmacologist? *Lancet* 353:1870-1873.
- Sidel N, Abrams MI (1940). Treatment of chronic arthritis: results of vaccine therapy with saline injections used as controls. *JAMA* 114:1740-1742.
- Sutton HG (1865). Cases of rheumatic fever, treated for the most part by mint water. Collected from the clinical books of Dr Gull, with some remarks on the natural history of that disease. *Guy's Hospital Report* 11:392-428.
- Trousseau A, Gouraud H (1834). *Répertoire clinique: Expériences homoeopathiques tentées à l'Hôtel-Dieu du Paris.* *Journal des Connaissances Médico-Chirurgicales* 8:238-241. Variot MG (1889). Trois expériences sur l'action physiologique du suc testiculaire injecté sous la peau, suivant la méthode de M. Brown-Séguard. *Comptes Rendus de la Société de Biologie* 41:451-454.
- Variot MG (1889). *Trois expériences sur l'action physiologique du suc testiculaire injecté sous la peau, suivant la méthode de M. Brown-Séguard.* *Comptes Rendus de la Société de Biologie* 41:451-454.

[続く]