2009. 7. 21. 東京有明医療大学 保健医療学部 鍼灸学科　特別セミナー

プラセボ対照無作為化比較試験の歴史

Ted J. Kaptchuk, OMD

Associate professor, Osher Research Institute, Harvard Medical School
東京有明医療大学 保健医療学部 鍼灸学科　客員教授

＜日本語訳・編集＞
矢嶌　裕義[*1,2]　高山　美歩[*1,2]　川瀬　明子[*2,3]　高倉　伸有[*1,2]

（本講演録の内容は、Dr. Kaptchuk の許可を得て、参考文献をもとに編集しました。）

私は鍼灸師であると同時に歴史家でもありますので、プラセボ対照無作為化比較試験の歴史に関する話をいたします。７月20日の開学記念講演会でもお話ししましたが、私が中国で鍼灸を学び、アメリカに帰国してからすぐに寄せられた質問は、「鍼灸にはプラセボ効果以上のものがあるのですか」というものでした。この質問を契機として、私は鍼灸とプラセボに関する研究を始め、鍼灸師であり歴史家でもあるという立場から、プラセボ対照無作為化比較試験や二重盲検法による同時比較試験にはどのような歴史があるのか、ということを考え始めました。そして図書館などで調べたのですが、これらについて説明したものが少しはありましたが、歴史に関する文献は見当たりませんでした。この作業が、私の鍼灸とプラセボに関する研究の第一歩でした。その後、無作為化比較試験の歴史に関する論文をいくつか書きました。私の考えを発表した当初は、これらの報告は正当なものではないと評価が下されていました。しかし今日では、私の考えは正当なものとして受け入れられつつあります（Kaptchuk TJ. Placebo controls, exorcisms, and the devil. Lancet 2009;374(9697):1234-5)。

プラセボ対照無作為化比較試験や二重盲検法による同時比較試験のテーマは、異なった意見や対立する意見が存在するときに、どちらの主張が正しいのかを決定する、あるいは医学においては、その治療法に効果があるのかということを確認する、ということです。つまり一言で言うと、２つの対立するものを同時に比較することでその真偽を見極めるということです。同時比較試験の具体的な方法と目的は、人間もしくは人間以外の動物を、無作為に本物の治療とそうでない治療に割り付け、本物でない治療には、できれば見かけは本物の治療と変わらないが本当は真の治療とは異なったものを設定し、真の治療は見せかけの治療よりも効果があるということを証明する、ということです。

*1 東京有明医療大学 保健医療学部 鍼灸学科　E-mail address : yajima@t-ariake.ac.jp
*2 昭和大学 医学部 第二生理学教室　〒142-8555 東京都品川区旗の台１－５－８
*3 日本鍼灸理療専門学校　〒150-0031 東京都渋谷区桜丘町20－１

図１の写真は、疫学者で統計学者でもある Austin Bradford Hill です。1948年に英国ロンドンで、初めて医学において二重盲検法による無作為化比較試験を行った方です。彼がこのような実験方法のアイディアをどこから得ることができたのかを調べたのですが、その答えは出てきませんでした。

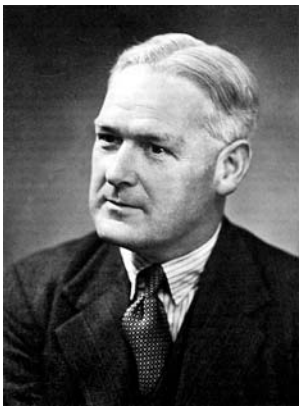

図１　Austin Bradford Hill

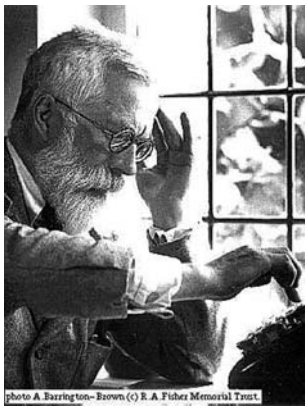

図２　Ronald Aylmer Fisher

図２の写真は、統計学の創設者といわれる Ronald Aylmer Fisher です。彼は、1926年ロンドンの近郊の農場で、肥料（馬糞）とジャガイモの生育との関係について無作為化比較試験を用いて検討を行いました。肥料をいつ、つまり植え付けのときか、それとも生育中なのか、と時期を変えて与え、また与える肥料の量を変えることにより、ジャガイモの生育が異なるのかを検討しました。ただ、土の条件が若干異なったり、種そのものが異なったりするので、農業において無作為化比較試験を行うことは大変だったそうですが、そのような環境の下で、条件を変え、ジャガイモの生育条件の違いが発育に影響を及ぼすのかを検討しようとしたのです。この実験から、Fisher は、無作為化比較試験のような近代的な統計学的手法を確立した最初の方であると言われています。また Fisher は、t 検定などの統計手法も開発しています。

これらが一般的に知られているプラセボ対照無作為化比較試験や二重盲検法による同時比較試験の公式の歴史であったわけですが、どうも私には何かピンときませんでした。何か違うのではないのかと感じていました。つまり、そういった無作為化や盲検化といったものは、実は、Hill や Fisher などが考え出した時期よりもずっと以前に遡って存在するのではないか、西洋の古代の歴史に遡ってこれを見る必要があるのではないか、と思っていました。長い歴史の中から、同時に、もしくは対照を置いて比較を行うとか、無作為化、盲検化を行うといった方法が生まれてきたのではないかと考えたのです。

これからの話は、主に２つの要素で構成されており、それぞれの話を歴史の流れに沿って進めていきます。１つは、宗教的な側面です。これが大変重要な歴史を踏まえているのだということをお話しします。そしてもうひとつは、もう少し最近の歴史、今から200年程前から振り返り、主流派、正統派ではないと思われているような医学の中から、無作為化や盲検化を行うという方法が生まれてきたのではないか、という考えをお話ししたいと思います。つまりこの２つ目の話のポイントは、Hill や

Fisher 等がおこなった無作為化比較試験は、私たちのような鍼灸師や、その他の伝統医学や代替医療などを行っている人たちの考えが元になって、生み出されたのではないかということです。おそらくアジアでも、このような同時対照の比較を行う、盲検化、無作為化を行う、という試みはあったのではないか思いますが、ここでは西洋において無作為化同時比較試験がどのような形で生まれてきたかということについてご紹介します。

図 3 の絵は紀元前500年頃のバビロンにおけるもので、ヘブライの旧約聖書の Daniel 書にあります。「これが初めて医療の分野で同時比較試験を行ったものです」と、米国、西欧で話し始めますと、「この人は何を訳のわからないことを言っているのだろう」という顔をされるのですが、私は、これが医療の分野で同時比較試験を行った最初のものだと考えています。Daniel がバビロンの王に囚われ、王の宮廷の食卓で一緒に食事を摂るように言われました。しかし彼はユダヤ人で、kashrut という食事しかできないという戒律がありましたので、「王と一緒に食事はできない」と言いました。すると王は、「きちんと食事を摂らないと病気になってしまうが、そうなったらどうするのだ」と尋ねました。これに対し Daniel は、「一緒に食事をせずに病気になってしまったなら、殺されてもかまわない。可能であるのなら、実験を行ってみてほしい」と言いました。その実験とは、Daniel は、kashrut にしたがって10日間、豆のみを食べ続け、もう一方の人たちは、王と一緒の食卓で10日間食事を摂り続けた後、健康状態を比べてみる、というものでした。聖書によりますと、10日後、Daniel は益々元気になり、意気盛んで、頭も冴えわたっていたそうです。一方、王の食卓で10日間食事を摂り続けた人たちは具合が悪くなった、ということです。したがって、これが初めて健康に対する影響を 2 群に分けて比較した実験ではないか、と考えられるわけです。ただこれはあくまでも言い伝えであり、本当にこのようなことが行われたのかはわかりません。ともあれ、西洋においては、これはよく知られた話であり、2000年以上経った今日の同時比較試験にも影響を及ぼしているのではないかと考えます。

図 3　Hebrew Bible and Concurrent controls（Daniel 1）

また旧約聖書の中においては、この類いの実験が行われていたという記載が他にもあります。図 4 は、ユダヤ教の預言者である Elijah です。Elijah と対立する宗教の預言者たちは、自分たちの考えが正しいと主張しました。通常では、ここで戦いが始まってしまうところだったのですが、そうではなくてお互いの考えのどちらが正しいのかを競うことになりました。そしてそれぞれの宗教の神に対し生贄を捧げ、自分たちの神が正しければ生贄を受け入れ、それを神が火で焼き払ってくれると信じて祈りを捧げました。すると、Elijah の生け贄には火がつきました。一方、相手方は500人ほどの聖職者たちが一心不乱に祈りを捧げ、中には自らの体を傷つけて血だらけになるまで祈る者もいましたが、

彼らの生贄に火がつくことはありませんでした。これは、同時比較試験であると考えることができます。もちろん医療や健康に関する実験ではないのですが、対立する考え方があった場合に、それらを比較して結果を検討し、結論を導くという方法が取られることは、西洋の古代の歴史の中ではしばしば見受けられます。

図4　Elijah（I Kings 18:19）

出エジプト記やキリスト教の歴史には神の預言が様々出てくるのですが、預言者がいない場合には、無作為化によって神の言葉を聴くという方法がとられました。旧約聖書の中には、くじ引きを行うとか、サイコロを使うといった偶然のチャンスに頼り、それによって神の言葉を聴くというようなやり方が数多く出てきます。これは、そもそもバイアスがかかってはならない、どちらかに偏る意見や偏見がそこにあってはならない、あるいは人間の介在によって影響があってはならない、ということから、このような偶然のチャンスを作り出すメカニズムの中で、神の声を聴く、神のご意思を賜るということが行われていたのだろうと考えます。

また、新約聖書の中にも同じような例が示されています。ご存知のように、ユダはキリストを裏切り、もともといたキリストの12人の弟子は11人になってしまいました。しかし、弟子は12人いなければならないというので、次の弟子を選ぶことになりました。すると様々な人々が「我こそは」とこぞって手を挙げたので、これを決めるときに藁を使ったくじ引きを用い、一番長い藁を引いた人が弟子になったということです。このように、キリストの弟子を公正に選ぶということをくじ引きで行った理由は、人為的な影響が及ぶことを避け、神のみのご意思が反映されるようにしたという考え方がベースになっていると考えられます。くじ引きという方法は、バイアスがかかるとか、不公平な形を維持し、人為的な影響が及ぶことを避けるために行われていたものです。私は、くじ引きを使い神の意志を反映するという行為は、無作為化のメカニズムの一つであると考えます。

他の例として、古代ギリシアでのお話を紹介しておきたいと思います。西洋における最初の歴史家であるとされている Hērodotos が書き残した話の中にも、このような試験を示したものがあります。ただしこの話は、実話であるのかその真偽は定かではありません。その当時、ギリシアにおいて最も裕福であるといわれたクロノスという王がおりました。この国には 7 人の預言者がおり、 7 人のうち誰が正しいのかということを知りたくて、預言者らに対して同時に遣いの者を送り、遣いの者には、「100日後の12時に、王は何をしているのかを当てよ」と預言者に尋ねさせました。そうしたところ、この預言者の中の一人が「亀・ラム・沸騰したお湯」と言ったのですが、実は予言されたその時間に、クロノス王はラム入りの亀のスープを飲んでいたので、この預言者が正しいということになりました。この物語で採られた方法は、盲検法でかつ同時対照比較試験であるとも言えます。

図５の絵は少し奇妙に感じられるかもしれませんが、1598年、フランスでの、ある出来事を描いたものです。中央の女性は、自分に悪魔が入り込んだ、と訴えていました。それで女性の左側にいる聖職者が、女性の悪魔祓いを行っています。この聖職者が、聖なる水、ワイン、パン、そして聖書などを使って悪魔払いを行うと、この女性に取り憑いた悪魔が今まさに飛び出してきた、という様子を表しています。新約聖書の中には、キリストも悪魔祓いを行ったとあります。そもそも悪魔は、嘘を生み出す元、嘘の父であると言われていますから、キリストが悪魔祓いをするという行為は、人間の体から悪魔を離すと悪魔も嘘をつけなくなる、要するに、悪魔でさえも「キリストこそ本当の神である」と、本当のことしか言えなくなってしまうということです。この絵の女性には悪魔が取り憑いて、「(この当時の王である) Henri 4 世こそ悪魔である」と叫んでいました。Henri 4 世はカトリックの王でもあったので、プロテスタントの殺戮を止めさせようとしていたのですが、これに対立するキリスト教右派の人々はプロテスタントの殺戮を止めようとしませんでした。そのような状況の中で、この女性は「プロテスタントの殺戮を止めさせようとしている王は悪魔である」と訴えていたのです。そこで Henri 4 世は、本当に悪魔が取り憑いているのかどうか、ということではなくて、「彼女が、彼女自身の想像によって、本当ではないことを叫んでいるのだ」ということを示すため、聖職者に「彼女には、聖なるワインではなく普通のワインを飲ませなさい」と言いました。つまりプラセボを使用したわけです。また、聖書は通常はラテン語で読み上げるものなのですが、このときに聖職者が読み上げたラテン語は、聖書でなくポルノの内容でした。この女性は、ラテン語の内容はわからなかったので、聖職者の読み上げた言葉が聞こえてくると、あたかも自分の中から悪魔が飛び出したように様々な振る舞いをしました。また偽ワインを与えた場合も同じような振る舞いをして見せました。このようなやり方をすることで、この女性が本当のことを言っているのではなく、想像で言っているということを示そうとしたのです。つまりこの話には、人類の歴史の中で初めて文章として存在する、プラセボを設定した対照試験が含まれている、という非常に重要なポイントが含まれているのです。

図５　Exorcism

図６の絵には、医学的な状況において行われた実験が描かれています。この中心人物は Franz Mesmer だと言われていて、人々は水の周りに集まり、Mesmer が mesmerism（動物磁気：磁気エネルギー）を使って患者を治すというのです。1780年代には、この治療方法がとても人気を博しました。マリー・アントワネットもこの治療を受けたと言われています。このような正統的でない医学、治療行為によって、具合が良くなったという人々が数多く現れました。しかしこのような行為に対し、いわゆる正統派と呼ばれる医学界の人々の多くは、反対を唱えていました。そこで、王によっていわ

ゆる「フランクリン委員会」が召集され、この委員会のメンバーが mesmerism の調査を行いました。「フランクリン」とは、委員会の中心メンバーで、外交官であり科学者でもある、有名な Benjamin Franklin のことです。また、その他にこの委員会に名を連ねた著名人には、「酸化」の現象を発見した Antoine-Laurent de Lavoisier もいました。この委員会が行った調査は、医学的な実験で初めてプラセボを取り入れたものでした。まず患者さん（主に女性）を椅子に座らせ、患者さんの横にスクリーンを置き、「Mesmer 先生は15分後に来るので、それまでお茶でも飲んでお待ちください」と伝えました。しばらくして Mesmer がそのスクリーンの横に来ますが、患者さんには Mesmer が来たことを伝えずに、Mesmer は mesmerism（治療）を開始しました。しかし、患者さんには一向に変化が現れませんでした。次にこの患者さんに、「スクリーンの横には Mesmer 先生がいて、mesmerism を開始しています」と伝えました。今度は、実際にはそこには誰もいません。しかし、患者さんは気分が良くなってきたと訴えました。また、Mesmer がお茶などの飲み物に mesmerism を送り込み、患者さんにはこの事実を伏せたまま、「とりあえずこれでも飲んでから治療を開始しましょう」と伝えました。しかし、それを飲んだ患者さんには何も変化は現れませんでした。また更に、患者さんに、何の変哲もないただの水を、「Mesmer 先生が mesmerism を与えた水です」と言って与えました。すると患者さんは、まるで効果があったような態度を取るようになりました。この調査は、人類の歴史において、初めて医学においてプラセボが用いられた実験だと考えます。図 7（Kaptchuk TJ. Placebo controls, exorcisms, and the devil. Lancet 2009;374(9697):1234-5）は、1784 年に描かれたものですが、左側には Franklin、Lavoisier、中央には Mesmer や悪魔が描かれており、Franklin が手に持った委員会の報告書から発せられた眩しい光が、Mesmer らの mesmerism という考えを追い払っているところを表現しています。

図 6　Mesmer and the Franklin Commission（1784）

図 7　Magnetism revealed Franklin routs the mesmerists

歴史的には、キリスト教の伝統的な儀式

である悪魔祓いというものから、起きている事象が正しいかどうか見極めようとして、プラセボを置いた“対照試験”が生まれました。その後、図７の絵で説明したように、科学者が科学的な問題に対して真実かどうかを判断するために、キリスト教が用いていたこれらの手法を取り入れるようになりました。その後200年の間、西洋においてはプラセボ対照を置いた同時対照比較試験が、“正統派・主流派の医学”と“非正統派の医学”のどちらが正しいのかということを判断するための、主な手段として用いられるようになっていきました。このような実験方法は、時には、正統派の医学を行う人たちが、非正統派医学というのは真実ではないということを示そうとして用いられたり、あるいは、反対に非正統的だと思われている医学を行う人々が、自分たちの行っている医学は正しいのであるということを証明するために用いられたりしました。こうした闘いというか両者の争いというのは、現在も続いているわけです。例えば、無作為化比較試験を行って、鍼灸が本当に効果のあるものなのかどうかということを見極める、というのもそのひとつです。ともあれ、これらの実験は、歴史においては、実は正統派医学の流れの中から出てきたものではなくて、むしろ非正統派医学の世界の中から出てきた方法であって、それが第二次世界大戦後には、正統派医学の中で評価を行うために取り入れられたのだということです。

図８　Samuel Hahnemann

図９　Statue of Samuel Hahnemann

その後の200年間の歴史の中で、どのような実験が行われてきたのか、例を挙げてご紹介したいと思います。Homeopathy（ホメオパシー）についても、この治療法は正しいのかどうかということが、長年議論され続けました。ホメオパシー医学の創設者である Samuel Hahnemann（図８）は、その功績が称えられ、彼の銅像がワシントン DC に建てられています（図９）。1805年当時、世界では Hahnemann は非常に重要な人物でした。ホメオパシーは、その患者さんの症状と同じ症状を出現させるものをごく少量与え、治療を行うというものです。例えば下痢で苦しんでいるのであれば、ほんの少量の下痢症状を起こす原因物質を与えて、これを治すというものです。19世紀当時の欧米では、この治療方法が盛んに用いられていました。ホメオパシーは大変広く普及し、ビクトリア女王やダーウィンのような著名人も、具合が悪くなるとこの治療を受けていましたが、「ホメオパシーは本当に

有効であるのかどうか」ということが一大議論となりました。このような背景があり、プラセボ対照を設定したホメオパシーとの比較試験や、正統派の医療とホメオパシーとの間の同時対照比較試験が、1840年から1912年まで、あるいは大規模なものでは1950年頃まで行われてきました。ただ当時の正統派の医学界は、同時対照比較試験をあまり取り入れたがりませんでした。というのも、これらを比較した統計学的な結果をみると、ホメオパシーの方が良い成績が出てしまうことが多かったからです(当時の西洋医学では瀉血が盛んに行われており、瀉血とホメオパシーとの比較であったからだと思われます)。プラセボや西洋医学と、ホメオパシーとの間の同時対照比較試験をして、ホメオパシーの方に軍配が上がっていた時期が長かったので、正統派医学界ではこのような方法を用いた試験をやりたがらなかったようです。

図10は、1913年にアナフィラキシーショックの発見でノーベル賞を受賞したCharles Robert Richetです。実はこの方は、それ以前はテレパシーの研究を行っていました。例えば、カードを一枚引き、このカードが何であるのかを見せずに透視でわかるかどうか、というようなことを一生懸命にやっていました。テレパシーは、まったく従来的でない新しい考え方、アイディアであるということから、Richetとしては、誤魔化していると思われないようにするために、カードを無作為に選ぶという方法を考え出しました。彼はこの実験方法を用いて結果を発表しているのですが、このままテレパシーの研究を続けていても教授になることはできないと考え、研究テーマを替えてしまいました。実は、Fisherが無作為化に関する論文を書いた時期は、ちょうどRichetがテレパシーについて実験を行っていた時期に相当します。Fisherも無作為化という実験方法について、非正統派的な研究の中からその方法を学ばなければならなかったということです。

図10　Charles Robert Richet

私たちは、Hill（図１）が用いた二重盲検法や、Fisher（図２）が行った無作為化比較試験というものを、いわば神の如く扱っていると言えるかと思います。しかし実際は、これらは人類の長い歴史の中で培われた方法であり、対立する考えや異なった論点があった時に、その裁定を下すために用いられてきた方法なのです。現在では、これらの実験方法が科学、そして医学の分野における標準的な黄金律という形で用いられてはいますが、その中には、実は長い歴史が含まれており、その方法は時代の流れとともに改善され、そして成熟して現在に至っていると私は考えます。私たち鍼灸に携わる者としても、対立する考え・異なった論点があった場合や、ある治療方法に効果があるのかないのかという場合には、これを実証するためにこのような方法を用いて実験を行い、そしてこの方法の更なる発展にも貢献していきたいと思います。これは現時点におけるプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験も、歴史の中において発展してきたものだと考えるからです。

最後になりますが、最も重要なことは「実は、良い科学、優れた科学というものを実現するために、

様々な起源を持つものが様々な形で貢献してきていること」を忘れてはいけないということです。例えば、聖書の中にも科学の発展に貢献するようなアイディアを見出すことができるのです。そして私たちは、専門家として、科学の問題に対する探求を更に豊かにするために、常に新しい考え方に対して興味を示し、更なる社会貢献ができることを願っています。

東京有明医療大学　406教室にて