

臨床研究の目的

- 目的から派生する方法論 -

疫学の最終的な目的は病因を推論する点にあると言っても過言ではないでしょう。それではどのような条件が揃っていれば原因と推論できるのでしょうか？

臨床研究は病因探求の1つの方法である

病気の原因を探求することは臨床研究の大きな課題の1つです。臨床研究においてはしばしばある因子に暴露されて病気になった人々を観察します。しかしそれだけでは何も言えません。私達は何かと比較しなくてはなりません。例えば腰痛を訴える患者さんが受診しあなたはMRIにて脊椎のdiskを観察しました。そのような目でみるとdiskが少し変形して脊髄の方にはみだしているようにも見えます。そこであなたはこの患者さんを椎間板ヘルニアと診断しました。しかし、腰痛の無い人々でMRIの異常はみられないのでしょうか？実は正常人でもdiskの突出はしばしばみられる所見であり、これをもって椎間板ヘルニアの診断を下すことはできないのです。(感受性と特異性に関してはmisclassificationとscreeningの項を参照)

ある因子が真の原因であるかを知る為にはもっと多くの情報が必要です。少なくとも“その因子が無かったら病気にならなかったのか”という疑問に答える必要があります。このようにある因子の存在下で起こった事実をfactual outcome, その因子が存在しなかったときに起こる事実をcounterfactual outcomeと呼びます。例えばある女性が子供時代側彎症に罹患して、これに対して胸部レントゲン写真撮影を頻回に受けました。25年後、その女性は乳癌になってしまいました。さて子供時代頻回に撮影した胸部レントゲン写真が乳癌の原因なのでしょうか？これを証明するためにはもう一度子供時代に返って胸部レントゲン写真を撮らず、それ以外は全く同じ生活をするのです(conditional counterfactual outcome)。そして25年後に乳癌になればそれが原因であったと言えます。これを知るには“タイムマシーン”が必要です。臨床疫学の基本原理はその点にあります。なるべくこのタイムマシンの原理に近付けることが病因探求における臨床疫学の極意といえましょう。Randomized trials, cohort study, case control study, 皆原点はここにあります。

それではfactual (observed) outcomesとcounterfactual (unobserved) outcomeをどのように現実問題に適応したらよいのでしょうか？ある因子に暴露された人が病気になった、これを何と対比するかです。例えば一卵性双胎がいて同じように側彎症を煩っていましたが、たまたま胸部レントゲン写真撮影を受けなければタイムマシンの原理に近いかもしれません。そしてこの姉妹が乳癌にかからなかったとすれば頻回の胸部レントゲン写真撮影が乳癌の原因だったかもしれません。Twin studyとは双胎2人とも同じ病気になった場合と1人だけが病気になった場合を比較して何が

違うかを検討します。1 卵性双胎では遺伝子は全く同じ、胎児期、子供時代の環境因子もほとんど同じはずです。一卵性双胎 2 人共が同じ病気になることが多ければ遺伝性の強い疾患であることが疑われ、片方のみであることが多ければ、環境因子が強いと考えられます。また一卵性双胎で兄弟とも病気である率が、二卵性双胎や普通の兄弟間で同じ病気を併発するより高ければ遺伝性が強く、同じであれば環境因子の影響が強いとも考えられます（遺伝疫学の項参照）。そして環境因子の中で何が違うかを詳細に検討していくことになります。

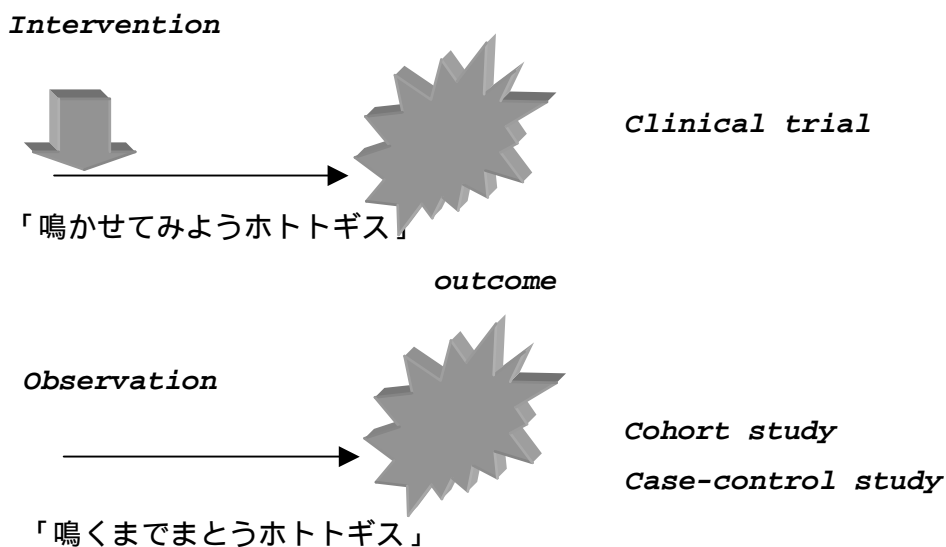
遺伝性示唆

1 卵性双胎 > 2 卵性双胎 = 兄弟

環境因子示唆

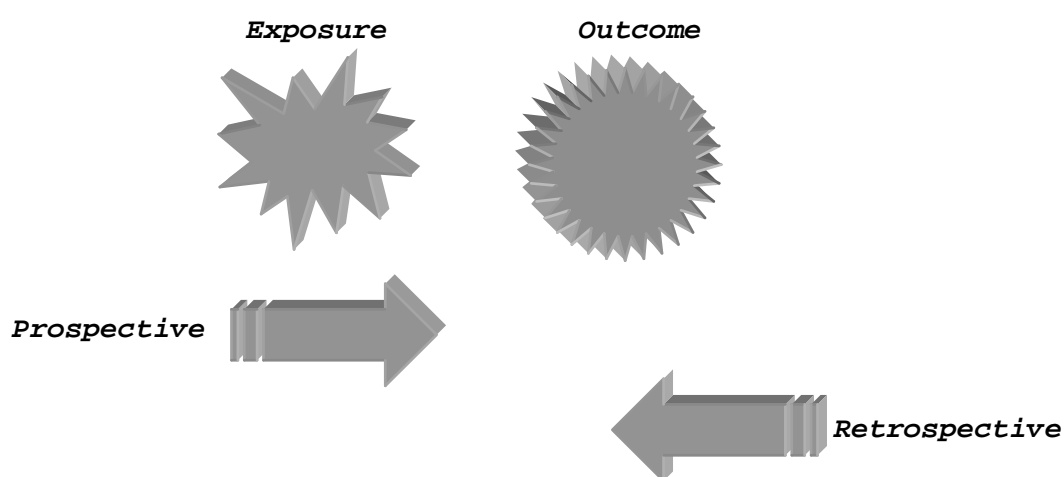
1 卵性双胎 = 2 卵性双胎 = 兄弟

もし多人数に対してランダムに危険因子に暴露 (exposure) するようにしたらどうでしょう。ランダムに暴露、非暴露群に分けているので暴露以外の条件は集団としてほとんど一致するはず。そして結果 (outcome) に何らかの違いがみられたら、それは exposure の違いと推測できます。もしもランダムに exposure を操作できないような場合観察して推論するしかありません。前者を intervention study, 後者を observation study と呼びます。



Observational study には exposure を軸に outcome を評価する cohort study

と、outcome を軸に exposure を観察する case control study があります。しばしば前者を prospective study, 後者を retrospective study と勘違いしている人がいますがそうではありません。Prospective study は outcome が発生する前に observation を開始する研究で、exposure は既にある場合もあれば、まだ exposure されてない場合もあります。逆に retrospective study は outcome が発生してから研究をするため、必然的に exposure はすでに起こっています。



cohort study のような場合、exposure された群には一定の性格がみられるかもしれませんが。例えば喫煙者群はコーヒーを飲む人が多いかもしれませんが、飲酒量も多いかもしれません。ですから喫煙者で肺癌が多くみられた場合、コーヒーや飲酒が肺癌の原因であるかもしれませんが。しかしこれらに関しては対処法 (confounder の項を参照) があり、なるべくタイムマシンの原理に近付けることができます。

原因には種類がある

例えば結核という病気を考えた場合、結核菌が体内に侵入して増殖することが必要であり、エイズなどその増殖を許すような状況があると発症すると考えられます。麻疹も麻疹に未感染あるいはワクチンを受けていなければ発症し得ますが、麻疹ウイルスの体内侵入が無ければ発症し得ません。ですから病原体侵入が病気発症の原因である点に異論はないと思います。一方免疫力低下とか、栄養状態が悪いといった間接的な状態も疫学においては発症の原因と考えます。そのように考えると病気の発生には「必要な原因と (necessary cause)」と「十分な原因 (sufficient cause)」があると言えます。

また病気の原因にはいくつかの要素 (component cause) があり、常に存在する原因が necessary cause であり、存在したりしなかったりする原因は sufficient cause であるという見方もできます。しかしながら、必ずしも必要な原因が見つかるとは限りません。喫煙は肺癌の原因の1つです。しかし喫煙しなくても肺癌にはなりますから、喫煙は sufficient component cause ということになります。それでは肺癌発生に必要な原因とは何でしょうか？現代医学でもわかっていません。あるいは必要な原因は存在せず人それぞれで異なるのかもしれませんが。

1965年喫煙と肺癌の関係を case-control study で明らかにした Hill AB は医学の研究における原因を規定するのに下記のような条件を挙げています。

1. Strength (強さ)
2. Consistency (確実性)
3. Specificity (特異性)
4. Temporality (時間的關係)
5. Biologic gradient (生物学的傾向)
6. Plausibility (もっともらしさ)
7. Coherence (一貫性)
8. Experimental evidence (実験的根拠)
9. Analogy {類似性}

上記の中で、原因が病気の発症より先じなければなりませんから temporality は必要な条件に分類されます。しかし、原因を探す上で 1-9 の条件を全て満たす必要はありませんし、上記の1つも明らかでない場合でも原因であるかもしれません。ただ病因論を述べるときは1つの事実だけでなく多方向からその予想される病因を支持する根拠を示すことが大切です。基礎研究、動物実験、臨床的事実が一致すれば信用性が高くなります。もちろん全てを1つの論文で述べることは over work なので、discussion にて他の論文を引用しながら臨床研究の結果の正当性を訴えます。

病気の原因を探求することは臨床疫学最終目的の1つです。しかし人間の病気の発生は複雑でなかなか1つには決定できないことの方が普通です。たとえば原因と考えられる遺伝子が欠損していても発症時期が異なったり、発症しない場合もあります。臨床研究において疾患原因決定は最も難しい点であると同時に、最も興味深い点でもあるのではないのでしょうか。

附表

The Assessment of Causation

A. Description of the evidence

1. Exposure or intervention

2. Outcome

3. Study design

4. Study population

5. Main result

B. Non-Causal explanation

6. Observation bias

7. Confounding

8. Chance

C. Positive features

9. Time relationship

10. Strength

11. Dose-response

12. Consistency

13. Specificity

D. Generalizability

14. Eligible population

15. Source population

16. Other populations

E. Comparison with other evidence

17. *Consistency*
18. *Specificity*
19. *Plausibility*
20. *Coherence*