

プラセボと二重マスク化はなぜ必要か

高木 廣文（新潟大学医学部保健学科）

1. 因果推論と薬効評価

前回説明したように、ある薬の効果を調べるためには、その薬の使用以外は他の条件が完全に一致する対象を比較する必要があった¹⁾。すなわち、因果推論のためには、カウンターファクチャルモデルによる必要があった。しかし、これは現実にはまったく無理なので、実際にはある薬物治療を行う患者（ケース）に対して、適当なコントロールを設定し、結果の比較を行うことになる。このケースとコントロールをどのように選ぶかが、統計学の手法を用いた解析を行う場合には重要である。

実際の方法としては、対象者となる全員について、ケースとコントロールに無作為に割り付けるといって、無作為割付の方法が一般に用いられている。すでに説明したように、無作為割付は異なる治療による臨床試験の結果を比較する場合、問題となっている治療法以外の特性を、比較するグループ間で可能な限り等しくするために行うものである。

次にもう一度、コントロールの存在意義を考えてみよう。

2. 治療群の比較の妥当性²⁾

循環器疾患の発症を予防するような画期的な新治療薬を開発した（と思われる）場合、その効果を確かめるためには、どのようにコントロールを設定すればよいだろうか。実際には、コントロールといっても、以下のようないくつかの場合が考えられる。

(0) 新治療薬を用いたグループが、同時にその治療薬を用いなかった場合、

(1) 全対象者を無作為に2グループに分け、一方に新治療薬を用い、もう一方には新治療薬を用いない場合、

(2) 全対象者を無作為に2グループに分け、一方に新治療薬を用い、もう一方には新治療薬によく似ているが新薬の有効成分を含まない薬剤を用いる（シャドウグループ）場合、

(3) 新治療薬を用いたグループとよく似ているが、新薬の有効成分を含まない治療を受けた過去のグループのデータ（既存コントロール）の場合、

(4) 新治療薬を用いたグループのみで、コントロールを用いない場合、である。

カウンターファクチャルモデルでは、最良のコントロールは新治療薬を服用した対象者自身であるので、(0)の場合が最も望ましい状況である。しかし、現実にはこれは実施不可能なので、(1)の無作為化臨床試験(RCT, Randomized Clinical Trial)が次善の策となるだろう。しかしながら、無作為に治療法を対象者に割り当てた場合、対象者数が少なければ、グループ間で特性の相違による効果の差が生じることがあり得る。たとえば、治療群で若年者が多くなってしまうとか、重症度の軽い患者が多くなるなどである。対象者数が増加すると、このような偏りは統計学的に起こりにくくなるが、人数が少ない場合には、無作為に割り当てたからと言って、グループ間の特性に差がないとは保証できないので注意が必要である。

コントロールが(2)以降の場合では、その順にコントロールとしての比較の妥当性が低くなっていることが理解できるだろう。理想的なコントロールである(0)から(2)までは、治療や実験の時期がケースとコントロールで一致している。ところが、(3)は時期が一致していないので、時期的な影響がグループで

異なり、さらに新薬治療群との比較が難しくなるだろう。(4)はコントロールを用いていないので、かりに対象者が循環器疾患の発症が少数でも、その結果が新治療薬の効果なのか、偶然なのかの判断ができないことになる。

通常は、(1)か(2)のコントロールを用いて、ケースとの比較の妥当性を確保している。

3. プラセボとマスク化

実際に、無作為化臨床試験を行う場合、新治療薬を用いるグループと全く何も用いないグループに分けるのは、問題がある場合も多いだろう。たとえば、高血圧症の患者の血圧コントロールのために、新しい降圧剤の効果を調べたい場合、患者を2グループに無作為に分けて、一方のみに治療をし、他方にはしないという訳にはいかないだろう。そのような場合、新治療薬との比較として、すでに一般に用いられている標準的な薬剤をコントロール群に用いて、その効果を比較するという手順がとられることがある。そのような方法は、実薬コントロール、と呼ばれている。このような比較では、すでに効果のあることが分かっている薬剤との比較であり、新治療薬の正味の効果を調べることはできない。統計学的にできることは、現在使用中の薬剤の効果と同等か否かということになるだろう。圧倒的に新薬が優れていれば、統計学的に問題は少ないだろうが、同程度の効果の場合、偶然変動によって多少の差が観察されるのが普通である。そのような場合には、2つの治療薬の同等性を検定するという方法が採られる。効果が同等では、新薬の意味がないと考えるかもしれないが、値段が安いとか副作用が少ないなどであれば、新しい薬剤を開発する意義はあるだろう。

一方、それほど治療薬が確かに効くという証拠がない場合はどうだろう。例えば一般的な風邪薬のような場合、それほどひどくなければ、ただ単に寝ただけでも、数日中には直ってしまうものである。このような場合、標準的な薬剤をコントロールに用いる必要はないかもしれない。しかし、多くの人は病気のときに薬を飲まないのは不安であるし、薬を飲んだという心理的な効果が期待できる場合も少なくない。そのような場合、薬物としての効果はないが、見た目が治療薬にそっくりな薬剤をコントロールに用いることがある。そのような薬剤は、プラセボ（偽薬）と呼ばれており、効果を調べたい新治療薬から有効成分を除いたものである。薬剤を服用することで、対象者が心理的に安心し、それが実際に対象疾患に対して効果をもつ場合、プラセボ効果があるといわれる。

プラセボを用いる場合、どちらが治療薬かプラセボか、ただでわかったり、飲んだら味がおかしいといった違いがあったのでは問題だろう。どちらのグループの対象者にも、薬剤がプラセボかどうかを分からなくすることは重要であり、そのような操作は、マスク化（目隠し、盲検）などと呼ばれている。

なお、無作為化臨床試験で、コントロール群に用いる薬剤がプラセボであれ、標準薬であれ、対象者に極端に不利益をもたらすことが予想される場合には、倫理的問題が生じる。とくに、まったく効果のないプラセボを用いる場合には、現在まだ効果が証明された治療薬が開発されていないなどの相応の理由が必要である。

4. 二重マスク化

対象者に対して使用薬剤をマスク化することで、対象者の心理的な影響を除くことができるが、研究者側についての問題はないだろうか。たとえば、医師が最終的に薬剤の治療効果を判定する場合、患者にどちらの薬剤を使っているかが分かっていると、効果判定にその影響はでないだろうか。「この患者は新治療薬を使っているので、状態がよくなっているようだ」とか、「この患者はプラセボだから、や

っぱりたいして状態が改善されていないようだ」とった先入観に基づいた判断を行う恐れはないだろうか。そんなことはあり得ないといっても、疑わしいことがないようにするのが、科学的な研究方法である。このような疑惑がないように、対象者を治療する医師に対しても、自分の担当する対象者がどちらの治療薬を用いているのかを分からなくする場合、この操作は二重マスク化 (double masked test) , 二重盲検 (double blind test) などと呼ばれている。

通常は、患者と医師の両方をマスクすることで、治療法の比較に心理的な影響が入らないようにすることができるが、場合によっては、さらに収集したデータを解析する分析者にもマスク化を行うこともある。そのようなマスク化は、分析者が新治療薬の効果が有意になるような分析のみを行うことを避ける意味合いをもっている。しかし実際には、分析方法は研究開始時にすでに定められているので、ほとんどあり得ないことだが、分析者が研究結果が統計学的に有意になるように、データを改竄する等の行為を防ぐという意味がある。このように、分析者にもどちらがケースかコントロールか分からなくする操作は、三重マスク化 (盲検) と呼ばれている³⁾。

通常は、分析者までマスク化する必要は少ないと考えられるが、少なくとも二重マスク化は、科学的な無作為化臨床試験を行う場合には不可欠である。

参考文献

- 1) 高木廣文：無作為化臨床試験の考え方，エビデンス，2002 december, 2, 2002
- 2) 椿広計，藤田利治，佐藤俊哉 編：これからの臨床試験－医薬品の科学的評価－原理と方法，21-33，1999，朝倉書店（東京）
- 3) 林邦彦，高木廣文：EBNのための研究計画－介入計画の原理と方法，EBNursing, 2(3), 104-110, 2002