

1章 疫学的思考に基づく薬の考え方

1-1. 臨床で遭遇し得る疑問 (背景疑問と臨床疑問)

臨床疑問 (clinical question)

日常業務において、なんとなく疑問に思うことは多々ありますが、その疑問をどのように捉えていくか、というプロセスは大変重要です。どういことでしょうか。日常臨床で遭遇する疑問を本稿では、**臨床疑問 (clinical question)** とよぶことにします。日常業務の中で生じた臨床疑問について、世間一般的な解釈ルールの中で「そんなこともあるだろう」とか、「きっと当たり前のことなのだろう」として捉えてしまうことで、人は思考を停止してしまいがちになります。そして、その先の認識への到達はきわめて困難になると言わざるを得ません。目の前の臨床疑問に対して、常識的価値観から解釈を施すのではなく、それをいったんカッコに入れあらためて疑問を拾い直す、そういった作業の中に、世間一般的な解釈を超えた意外な事実が浮き彫りになることがあります。

例えば、糖尿病といわれている人たちに血糖降下薬を服用させると何が起こるのでしょうか。もちろん、多くの場合で血糖値は下がるでしょう。では「糖尿病患者は薬によりしっかり血糖を下げる治療することが当たり前のことだ」という認識でよいのでしょうか。「血糖を下げるのが、糖尿病の病態にとってよいことだ」という価値観をいったんカッコに入れ、血糖値を下げる意義とはなんだろうか、血糖を下げることによって、治療しない場合と比較してどれほど合併症の発症リスクが減るのか、そもそも健康寿命が延びるのだろうか、このような疑問をもたなくてよいのでしょうか (図1)。

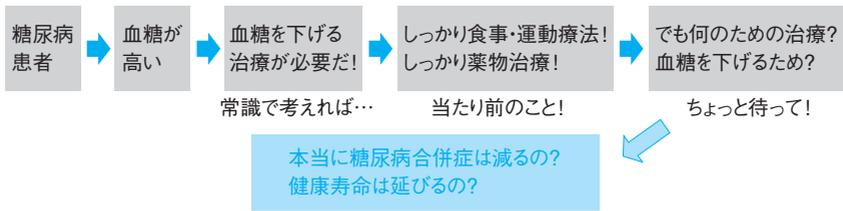


図1 常識的判断のその先へ

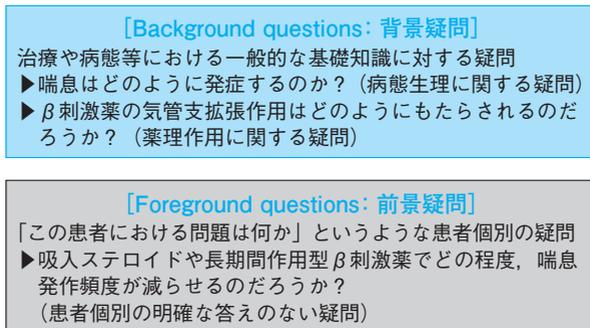


図2 2つの臨床疑問

私たちが日常業務で遭遇する臨床疑問は大きく分けると図2のように**背景疑問**と**前景疑問**の2種類に分けることができます¹⁾。

多くの場合で背景疑問に対する答えは薬物治療に対する世間一般的な解釈、いわゆる「常識」を形作ることでしょう。喘息患者では気管支が狭窄しており、気道の炎症が起きています。したがって、これを治療するためには気管支拡張作用のある薬や、気道の炎症を抑える薬剤が有効であると考えてことに違和感はありませんよね。

これに対して、前景疑問を立てるというのは、このような**違和感のない常識的な考え方をいったんカッコに入れる**ことで、「果たして本当に、この薬剤が患者さんの喘息増悪を抑制したり、喘息関連死亡を減らすことができるのだろうか」という、患者さん個別の問題を浮き彫りにしていく作業なのです。では背景疑問と前景疑問について、もう少し詳しく見てゆきましょう。

背景疑問と前景疑問

背景疑問とは治療や病態等における基礎的な一般的知識に対する疑問です。このような疑問は概ね**5W1H (Who, What, When, Where, Why, How)**の要素を含みます。糖尿病治療に関する背景疑問を例に、その概要をまとめると表1のようになります。

このような背景疑問については、病態生理学や薬理学などの一般的な基礎学問を整理していくことで解決できることが多いでしょう。そして、そのような作業を継続的に続けるなかで、やがて個別の事象や状態に関する様相、すなわち**前景疑問**が見えてくるのです。言い換えれば一般的な基礎学問（背景疑問に対する答え）を学ぶことなしに、患者さん個別の疑問である前景疑問を解決することはできないのです。したがって基礎研究から得られた病態生理学的知見や薬理的知見は、前景疑問に対する示唆を得るうえで、必要な情報であり、とても重要な知識なのです。ただ、あくまで理論であり、仮説にすぎないという認識は必要です。例えば、統合失調症におけるドーパミン仮説は病態生理学的な仮説の代表的なものです。

糖尿病に関しても、血糖値が高いという病態に対して、ではその上昇した血糖値を下げる治療が有効である、というのは薬物治療の常識を形成することも多々あります。しかしながら、病態生理学的理論から導き出された仮説という側面と軽視してはなりません。

薬物治療の考え方において、このような病態生理に基づく薬剤効果は、実際

表1 背景疑問の例

糖尿病に関する背景疑問	要素
どのような人が糖尿病を発症しやすいのか	Who
何が血糖値を上げるのか	What
インスリンはいつ分泌されるのか	When
なぜ糖尿病では血糖値が高くなるのか	Why
血糖降下薬はどのように血糖を下げるのか	How

表2 病態生理に基づく薬物治療の考え方とその限界

病態生理	病態生理に基づく治療の考え方	前景疑問
高血圧（血圧が高い）	血圧を下げる治療	脳卒中が減るか？
糖尿病（血糖値が高い）	血糖値を下げる治療	合併症が防げるか？
骨粗鬆症（骨密度が低い）	骨密度を上げる治療	骨折は減るか？
気管支喘息（気管支狭窄）	気管支を拡張する治療	喘息死は減るか？
緑内障（眼圧上昇）	眼圧を下げる治療	失明は防げるか？

に人に投与した場合に、その後の人の人生にどのような影響を及ぼし得るのかという前景疑問に対する明確な答えをもっていません（表2）。すなわち薬が生体の中でどのように作用するのかという理論を病態生理学や薬理学で学ぶことはできますが、薬がどの程度人の生存期間あるいは症状持続期間に影響を与えるのかという前景疑問に対する示唆を得ることは非常に難しいのです。したがって、**病態生理に基づく治療の考え方で思考を停止せず、その先の前景疑問をいかに提起させることができるか**ということが、薬物治療の本質をとらえるうえで、非常に重要なプロセスとなります。

いつ、どのように疑問を提起するか

いつ、どのように疑問を提起するかは個人の知識量、経験などに左右されてきますが、重要なのは**無意識的に「知っているつもりになっている」**ということに**気づくこと**です。自分自身が何を「知っている」のか、そして何を「知らない」のかを明確に区別する必要があります。薬の有害事象や副作用に関して、検診や予後に関して、薬物治療や医療介入、そして予防の効果について、日常業務において、疑問が生じる場面は多数ありますが、それを**「知らないこと」として拾い上げることができれば、問題を明確に整理することが可能**です。当然、すでにその明確な答えを得ている場合には拾い上げる必要はないかもしれませんが、情報が日々アップデートされる中で、常に疑問のアンテナを張り巡らしておくことは大切です。

また意外にも「常識」として取り扱われているようなことが、実はあまりよ

くわかっていなかったりすることは多いのです。「常識」というのは物事の正しさではなく、より多くの社会集団に受け入れられている共通概念に過ぎないという側面をもちます。言い換えれば、社会一般に受容されている、物事の解釈ルールであって、科学的妥当性とは無関係に運用されているルールでもあります。「医療における物事の常識」と、「医療における物事の妥当性」とは別問題だということは認識しておいてよいと思います。そして常識は、物事の前提となることが可能ですが、普遍的な原理として機能することは稀です。10年前の常識が既に現代社会では通用しないように、また、常識とは疑おうと思えばいくらでも疑うことができます。

表2における「病態生理に基づく薬物治療の考え方」を“常識”とするのならば、それを疑い、患者個別の問題として、問いかける事こそ前景疑問としてくみ上げる作業と言えましょう。

アウトカム

アウトカムとは、薬物治療の実施などの医療介入を行った結果、その患者さんがどうなったのか、介入を行った結果や、患者さんの「成り行き」のような意味合いで使用されることが多いです。このアウトカムには**代用のアウトカム**と**真のアウトカム**という2種類の概念があります。アウトカムに関しては後述する「疑問の定式化」でも触れることとなりますが、非常に重要な概念ですので、臨床疑問と合わせてここで少し整理してみましょう。

疑問を提起する際、「何を知っていて、何を知らないか」を明確にすることが肝要であることは先に述べましたが、表3のように糖尿病治療薬AとBに対する前景疑問でも複数提起することが可能です。

①の疑問はどちらがより血糖値を下げる薬剤なのかという疑問、そして②は

表3 前景疑問に対する答えとアウトカムのタイプ

糖尿病治療薬AとBに対する前景疑問	疑問に対する答え(アウトカム)
① AとBではどちらが血糖値をより下げるのか	代用のアウトカム
② AとBではどちらが死亡リスクをより下げるのか	真のアウトカム

どちらがより延命効果があるのかという疑問です。①と②の疑問，患者さんにとってより重要と考えられる疑問はどちらでしょうか。血糖値がより下がるといふことに価値を見出す人も中にはいるかもしれませんが，やはりどれくらい寿命が延びるのかというほうが重要な問題でしょう。

薬物治療という医療介入における最も重要なアウトカムは本来「薬を飲むことで幸せになれるかどうか」ということなのです。しかしながら「幸せ」というのは人それぞれの主観的感情であって，一律に定量的な指標で示すのは困難です。そのため，せめて定量化が可能な死亡頻度や合併症の発症頻度を知りたいというわけです。このような人生における重大な「転帰」を「**真のアウトカム**」とよびます。

一方，血糖値やコレステロール値，骨密度などの指標は基準値よりも高いことが，患者さんにおいてどれほど重大なことなのでしょう。やはり死亡リスクなどよりも優先順位は下がるものと，一般的には考えられます。あくまでも将来リスクを予測するための代用の指標というわけです。このようなアウトカムを「**代用のアウトカム**」とよびます。真のアウトカムと代用のアウトカムに関して例をあげると表4のようになります。

もちろん，表4にあげた代用のアウトカムが改善することで，患者さんの満足を得られるケースもあるのでしょうか。何が真のアウトカムなのか，何が代用のアウトカムなのか，実は一律に決められるものではないという側面もあり，患者さん個別に考えていかねばなりません。前景疑問を提起する際は一般

表4 代用のアウトカムと真のアウトカムの例

疾患・病態・治療	代用のアウトカム	真のアウトカム
高血圧症	血圧値	脳卒中・死亡
糖尿病	血糖値，HbA1c	合併症・死亡
骨粗鬆症	骨密度	骨折
禁煙補助薬	禁煙割合	死亡
ピロリ菌除菌療法	除菌成功割合	胃がんによる死亡，総死亡

的に真のアウトカムを意識することが大事ですが、時に代用のアウトカムも、患者さんにとっての「真」のアウトカムになりうるということもあるでしょう。臨床疑問を提起する際は、今日の前にいる患者さんにとって最も重要なアウトカムは何か、を意識することが大切です。

■参考文献

- 1) Straus SE, et al. Evidence-based Medicine; How to practice and teach EBM 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 2011.

〈青島周一〉