

視 座

Evidence-Based MedicineとReal World Data

宮城県医師会常任理事

篠 崎 毅

米国でフラミンガム心臓研究が産声を上げた1948年頃は、10名の症例をまとめた研究ならば「大規模」と称することができた。1990年にGorden GuyattがMcMaster大学のレジデント募集のパフレットにevidenced-based medicine (EBM) という言葉を世界で初めて使用した時代は、数千人を対象とする無作為研究ならば意欲的であると評価された。2000年を過ぎると無作為研究は標準的に1万人を扱うようになり、誰も驚かなくなった。

今はどうであろうか？ 無作為研究は非常に高いコストを製薬会社に要求するため、症例数の桁をこれ以上増やすことができない。会社はEBMに必要な投資を回収できなければ無作為研究に研究費を提供しようとはしないので、安価な薬剤のEBMはいつまで待っても成立しない。会社は新薬の patents が切れる前に市場に売り出さなければならないため、短期間で結果が出る（死亡しやすい）疾患にだけ投資する。Guyattが考えた時はEBMを「つくり」、「伝える」ことはサイエンスであったが、金儲けができることに気づいた人々にとってはEBMがビジネスとなった。

大学ではEBMが永遠の真実であるかのように学生に講義する。学生はそれを知らなければ国家試験に合格できない。弁護士は私たちの足をすくうためにEBMとガイドラインを隅々まで読み込んでくる。外来の患者さんに「新しいEBMが発表されたので、この薬を飲みましょう。」と言うと、「先生、私はなにも困っていないのに、どうして薬ばかり増えるのですか？」と困惑して問いかけてくる。EBMは常に5つのtoo's (too few, too simple, too brief, too median-age, too narrow) によって制限されているので、目の前にいる一人の患者にEBMが推奨する治療を本当に適応できるかと、私たちはいつも悩む。結局、最終選択は医師個人のアートに依存することになる。英国医学雑誌British Medical Journal (2002;325:1496-8) はEBMを拝金主義の新興宗教に見立てたブラックな論文を掲載している。イギリス人のユーモアに脱帽。

21世紀に入るとコンピュートースペックの向上、ネットワークシステムの高度化、そして、電子カルテの普及に伴い臨床現場の膨大な患者データを格納できるようになり、一挙に100万人の統計値が打ち出されるようになった。これがreal world data (RWD) である。今や米国医学雑誌JAMAには100万人単位の前向き観察研究が繰り返し掲載される。ここまで症例数が増えると生存曲線は驚くほどなめらかになり、1万人程度の無作為研究では見えなかった新しい事実が次々と見えてくる。この医療のビッグデ

ータの利用を巡って医学研究者のみならず、規制当局、製薬会社、民間企業が参入しはじめ、各国政府も法整備と予算措置を講じるようになった。アメリカ食品医薬品局（FDA）は2017年に医療機器規制のためにRWDを使用するガイダンスを公表し、2019年4月にはRWDが従来型無作為研究を代替することができるという仮説を検証するプロジェクト（RCT DUPLICATE project）に着手した。この研究は2020年の終わりに結果が出る予定である。

RWDは大きく2種類に分けられる。第1のグループは医学研究者が前向きコホート研究のために運用する疾患レジストリーである。ここでは医師や研究者が自発的に病状や薬剤情報を入力する。日本外科学会が中心に運用・維持しているNational Clinical Databaseが代表例である。ここには1,000万症例が登録されている。このデータベースの本来の目的は参加医師・研究者が疫学研究に用いることにあるが、最近では医薬品医療機器総合機構（PMDA）や製薬会社への門戸開放も計画されている。第2のグループは医療の現場の情報をそのまま取得し、自動的に格納する情報である。厚生省が管理するレセプト情報データベース（ナショナルデータベース）とDPCデータベース、各調剤薬局が持つ調剤データベース、そして、各病院が持つ電子カルテ由来の情報データベースである。

中でも急速に普及してきた電子カルテ情報は画像や検査結果等の豊富な情報を持つため、2018年から厚生省とPMDAの音頭の下、複数の大学病院と民間の病院グループの電子カルテ情報を統合したMID-NET（医療情報データベース基盤整備事業）の本格運用が始まり、現時点で300万人が登録されている。PMDAはMID-NETを活用して製造販売後調査や、稀少疾患等を対象とした治験困難な領域の対照群を作成する計画である。また、健康医療教育情報評価機構とリアルワールドデータ社によるデータベースは101医療機関から1,900万人の登録患者を得て、医療職スタッフによるデータクリーニングを経た、より標準化されたデータベースを提供している。これらのデータベースを用いれば、従来の無作為研究では捉えられなかった長期薬剤服用による毒性や合併症を発見できるかもしれない。あるいは、驚く程low costで無作為研究と同じ結果を引き出せるかもしれない。人工知能に大量の画像を機械学習させることも容易であろう。このようなデータベースには医学研究者のみならず、産業界からも熱い視線が注がれている。

様々な種類のRWDを新産業創出のタネにするために2018年から次世代医療基盤法が施行され、個別の同意を得ることなく匿名化された個人の医療情報を利用できるようになった。情報を提供する病院側は倫理委員会の承認が不要となり、患者へは最初の受診時に書面で通知する。もちろん、患者が自分の情報提供を望まない時には拒否することもできる。元来、この法律は「医薬分野の研究開発」が目的であるため、データ利用にあたっては「研究」の名目が必要であるが、「利潤」目当ての民間企業がこれを利用することは間違いない。厳格な匿名性と高いセキュリティが何よりも重要である。

これらの一連の流れの先にあるものが日本版Electric Health Recordであろう。これは病院や施設をまたいで国民一人一人が生涯を通じて全ての医療情報（乳幼児健診、妊婦健診、学校検診、レセプトデータ、電子カルテ、そして、がん・ゲノム情報）を把握・管理できる電子記録である。欧州ではかなり完成度の高いElectric Health Recordが運用されており、日本の状況は10年以上遅れている。総務省と厚生省がばらばらに動いていることも問題であるが、医療者の過剰労働やフリーアクセス性もElectric Health Record実現のアキレス腱となっている。ただし、これが全国一律の規格化された医療につながるなら、少々憂鬱な話である。医療がビジネスに飲み込まれる時がAIの出番である。

