

決定論と確率論

景山 茂
かげやま しげの
東京慈恵会医科大学
総合医科学研究センター
薬物治療学研究室教授

19世紀後半からの自然科学の進歩は目覚ましく、観察される事象は決定論的であり、今なお確率論的事象にとどまっているのは臨床研究において観察される事象くらいではないだろうか。

振り返ってみると医学・生物学の領域においても観察される事象が決定論的であると主張したのは、かのクロード・ベルナル（Claude Bernard）が1865年に名著「実験医学序説」を著して以来である。それまで、医学・生物学で観察される事象は物理化学的事象と異なり、不可思議な「生命の力」によって決定されているという生気論が幅を利かせていた。21世紀の今日から見れば取るに足らないことに見えるが19世紀までは支配的な思想であったという。そこへ、クロード・ベルナルは医学・生物学で観察される事象も実験条件を一定にすれば繰り返す同じ結果を得ることができるという、決定論の思想を持ち込んだのである。最近では、クロード・ベルナルの名前すら知らない学生が増えているが彼の偉大さは、彼が亡くなった時にフランス政府は国葬を執り行ったことから容易に伺える。

我々が臨床試験で扱う事象は確率論である。それが故にスタディー・デザインや統計解析が必要となってくる。例えばランダム化割付を行うことはそれを端的に表している。薬物療法を例にとると、新薬とプラセボを比較する場合、被験者を新薬とプラセボにランダムに割り付ければ、新薬がプラセボかという介入しようとする因子を除いては、両群間に既知の要因のみならず、未知の要因も含めて群間の偏りは無いと考えられ、従って、両群間の比較可能性を得ることができるという訳である。臨床試験において観察される事象が決定論的ではなく確率論的であるのは、この様に既知や未知の変動要因により影響されるので、結果として我々が観察している事象は確率論的になってしまうのである。

ところで、医学・生物学と異なり物理学や化学の領域は決定論的事象を扱っていて、曖昧科学と揶揄される医学・生物学と異なりスマートである。しかし、ニュートン力学は決定論的であるが、量子力学になると、これは確率論的事象のようである。これについては、アインシュタインとボーアとの論争が有名である。量子力学を支持する人々は、量子の位置と運動量を同時に正確に捉えることができず、結果を測定した時に結果が決まると主張する。これは私の理解を全く超えた理論である。一方、「神はサイコロを振らない」はアインシュタインの名言であるが、彼の主張は、我々の知らない変動要因があるが故に、我々が観察している事象は確率論的であると主張していたという。いずれの主張が妥当であるかは分からないが、量子と人間そのものを対象とした領域で、背景にある変動要因により我々の観察する事象が確率論的になっているというのは、臨床試験に携わるものにとっては親しみを覚える。

さて、臨床試験ではある種の検査では、臨床試験に参加した医療機関の検査室ではなく、全国の検体を1か所に集めて集中測定することが行われる。これは検査のaccuracyとprecisionを得るためである。検査室によっては、測定された成績は真の値からズレている系統誤差を有しているかもしれず、また、検査室によっては、バラツキ即ちランダムエラーの大きな成績を得ていること

がある。真値からのズレである系統誤差のない、あるいは十分に少ない場合、これをaccuracyがあると言う。一方、ランダムエラーの少ない場合、これをprecisionがあるという。Accuracyを正確度、precisionを精(密)度と訳している向きもあるが、日本語に翻訳してもどうもしっくりこない。

中学・高校時代を振り返ってみると、わが国の英語教育でaccurateとpreciseの違いを教えているだろうか。どちらも「正確な」という訳で通り過ぎてしまったのではないだろうか。「正確な」以外に日本語訳がないということは、我々にはこの両者の概念の区別が付いていないということと思われる。筆者がロンドンに留学していた時、実験室では測定値に関してはaccuracyとprecisionを極自然に使い分けていた。

臨床試験においては既知や未知の変動要因のために観察された事象は確率論的である。これに対応するためにスタディー・デザインや統計解析の工夫がなされている。今日の統計学はそもそもは農学で生まれたものである。しかし、医学、とりわけヒトそのものを直接の対象とする臨床研究(臨床試験、観察研究)を除いては、それぞれの領域の進歩により、統計家の活躍する場は狭くなってきていると聞いている。一方、医学関係では統計学の関与が臨床研究のレベル向上に大きく貢献している。

しかし、サイエンスの本道からすれば、いつまでも変動要因があるからスタディー・デザインや統計解析を工夫するというよりも、如何に変動要因をなくすかの努力が重要であろう。遺伝子研究の進歩は医学・生物学における確率論的事象を決定論的事象にする事が期待された。遺伝子とこれによってコードされるアミノ酸とは決定論的な関係にある。SNPsが様々な分野で明らかになって来て、臨床研究の分野にも成果がもたらされた。しかし、生活習慣病においては、ある特定の遺伝子多型により疾患や病態が決定されることは稀で、多因子が関与している。従って現在のところ遺伝子研究の臨床研究の進歩に対する貢献は限定的である。こうした状況の中で、消化性潰瘍の治療薬であるプロトンポンプ阻害薬とH. Pyloriの除菌との関係は興味深い。すなわち、プロトンポンプ阻害薬の多くはCYP2C19により代謝される。また、日本人ではCYP2C19のpoor metabolizerの頻度はおよそ20%であり、poor metabolizerではプロトンポンプ阻害薬の血中濃度はextensive metabolizerの数倍以上に達する。この分野の初期の成績では、extensive metabolizerにおけるH. Pyloriの除菌率は30%程度であるが、poor metabolizerにおいては100%の除菌率が得られたと報告された(Furuta, T, et al: Ann Intern Med 1998; 129:1027-30)。これは薬物療法では稀な決定論的に近い事象である。しかし、その後、除菌に用いる抗生物質に対する耐性菌の出現によりpoor metabolizerにおいても除菌率は100%ではない由である。臨床の現場では何と変動要因の多いことであろうか。

現在、医学においては、確率論的事象に対する疫学・生物統計学の方法論の進歩と、観察される事象を決定論的にする基礎研究の進歩の双方が求められている。



略歴

1973年 東京慈恵会医科大学卒業
東京慈恵会医科大学附属病院内科にて研修開始
1975年 東京慈恵会医科大学大学院医学研究科
内科系博士課程入学
1980年 医学博士
1986年～1988年
ロンドン大学Royal Postgraduate Medical
School, Hammersmith Hospital, 臨床薬理
および内科に留学
1990年 東京慈恵会医科大学第3内科学教室講師
1995年 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター
薬物治療学研究室(内科学講座兼務) 助教授
同上教授
2002年
主な要職、受賞歴
日本薬剤疫学会理事(2001年～2008年)
理事長(2005年～2008年)・評議員
第12回日本薬剤疫学会学術総会 会長(2006年)
日本臨床薬理学会理事(1993年～1999年,
2002年～2008年)・評議員
2006年6月: DIA (Drug Information Association)
Outstanding Service Award
第29回日本臨床薬理学会年会 会長(2008年)
日本糖尿病学会、日本高血圧学会、等の評議員
Editorial Board Member of "Clin Pharmacol & Ther"