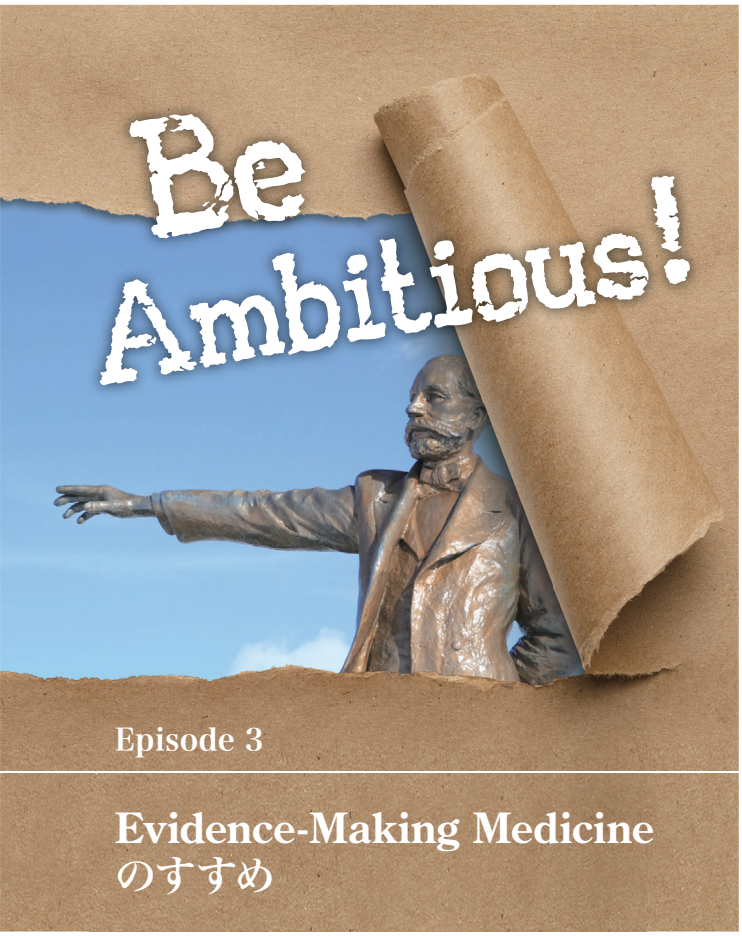

Episode 3

Evidence-Making Medicine のすすめ

本コーナーのタイトル「Be Ambitious！」はウイリアム・エス・クラーク博士の名言“Boys, be ambitious like this old man”から拝借しました。「未来を自ら切り拓くべし」という後進への強い期待の意も込めて，長年に渡り，血液学の世界で活躍して来られた名誉会員の先生方から現役の先生方に向けた熱く且つ含蓄豊かなメッセージをお届けいたします。

©Masayuki Shakudo

NTT 関東病院顧問
日本経済新聞社保健センター所長
浦部 晶夫

ジョン・デューウィの教え

東大第三内科にいた私は昭和 63 年（1988 年）に，当時の関東逓信病院（現・NTT 関東病院）に血液内科の創設を依頼されて赴任した[1]。その時，一般病院の医師は大学病院の医師よりも勉強の機会が少ないのではないかと考え，日本赤十字社医療センターの鈴木憲史博士らと相談して勉強会をいくつか作った。その中に血液治療フォーラムというものがある。これは都内のいくつかの病院の血液内科の医師が年に何回か集まって症例の検討をするというもので，現在では珍しくはないかも知れないが，評判が良く，今でも続いている。

血液治療フォーラムには毎回出席しているが，たまには私自身が発表することもある。2013 年 11 月には話題提供として，私が診ている多発性骨髄腫の経過を示した。その時に，いわゆる Evidence-based medicine（EBM）あるいは治療ガイドラインとして示されているものは，もとより参考にすべきものではあるが，それに頼って従うだけでは不十分であり，自分の目の前にいる 1 人 1 人の患者にとって最善の治療は何であるのかを常に自分の頭で考えて判断することが最も重要であると述べた。その時に，ジョン・デューウィ（John Dewey: 1859～1952）の言葉を引用した。デューウィはアメリカ生まれの哲学者で大正 8 年（1919 年）に来日し，東京帝国大学で哲学の諸問題に関する連続講演を行った。その時の記録が“Reconstruction in Phylosophy”と題されて 1920 年にニューヨークで出版された。その翻訳が『哲学の改造』と題されて岩波文庫に入っている[2]。

デューウィの『哲学の改造』の第 7 章「道徳観念の再構成」の中に注目すべき文章が含まれているので，縦書きの本文を横書きにして図 1 に示す。この中の，“個別的ケースを病気の或る分類や治療の或る一般的規則に従属させれば”は，“個々の症例を EBM やガイドラインのみに従って治療すれば”と置き換えることが可能であると思われる。デューウィが 100 年近く前に指摘

> 医者は、その仕事の達人になればなるほど、自分の学問～広さや正しさは別として～を利用し、個別的ケースを研究する道具を手に入れ、また、個別的ケースの処置法を予測する方法を手に入れる。いかに学識が豊かであっても、彼が個別的ケースを病気の或る分類や治療の或る一般的規則に従属させれば、それにつれて、医者は平凡な職人のレベルに落ちて行く。彼の知性や彼の行為は、自由な柔軟なものでなくなり、堅苦しい独断的なものになる。

図 1. ジョン・デューウィ「哲学の改造」（文献 2 より引用）

したことは，EBM やガイドラインを念頭に置いて診療している我々にとって忘れてはならない重要なことではないかと考えて，私は紹介したのである。

私がその時に提示した多発性骨髄腫の症例は現行のガイドラインとはかなり異なる治療法をとっているのであるが，それについてはここでは触れないことにする。ただ，診療を続ける上では，常に慎重に病態を把握するということと医師と患者との間に十分な信頼関係が築かれていることとが前提となることを指摘しておきたい。

なお，デューウィの『哲学の改造』の第 4 章「経験観念および理性観念の変化」の中には，“医者が誤診を免かれないのは，個々のケースが始末のつかぬほど多様であることを免かれぬためである”という含蓄深い文章も出て来るので，あわせて紹介しておく。

Evidence-making medicine（EMM）

2015 年 11 月の血液治療フォーラムでは，私が NTT 関東病院で診ている発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）症例での経験を紹介した。

以下，その症例に即して考察してみたい。症例は 45 歳の PNH の男性で，2012 年 6 月にエクリズマブ（ソリリス®）を開始して経過良好であった（図 2）。しかし，2014 年 4 月以降，のどに違和感がある，むせやすい，食物が飲み込みにくい，との訴えが続いた。Hb 濃度ならびに LDH が正常化していることから，PNH による血管内溶血は十分に抑えられているものと考え，胃カメラ，耳鼻科受診などで精査したが，気管や食道には異常は認められなかった。そこで，この患者の飲み込みにくさ等は PNH に由来する症状であろうと判断した。

患者：T.K. 45M（1970年生）

2003年(33 yo)　PNHの診断
2012.3　当院初診
2012.6.8　ソリリス開始

	2012 5/25	6/15	7/20	2013 1/4	2015 6/12	10/2
LDH	2362	539	276	243	247	262
Hb	11.8	11.3	13	14.5	13.6	14.2

2014.4　のどに違和感があり，むせやすい
飲み込みにくい

図 2. 症例 1

PNH における種々の臨床症状は，図 3 に示すように，血管内溶血に伴う血中の一酸化窒素（nitric oxide, NO）の減少によるものが多い。NO 減少によって cGMP（cyclic guanosine3', 5'-monophosphate）低下が関与する諸疾患には PDE5（phosphodiesterase 5）阻害薬が有効であり，シルデナフィルが勃起不全（erectile dysfunction, ED）の治療薬として最初に用いられたことはよく知られている（図 4）。現在，PDE5 阻害薬には種々の剤型があり，適応症や投与量もそれぞれ異なっている（表 1）。半減期が長いために 1 日 1 回の投与で良いタダラフィルは，ED，肺高血圧，前立腺肥大のそれぞれに異なる剤型，薬価で適応がとれている（表 1）。

私は前立腺肥大に対して適応があるザルティア® をこの患者に投与することを考え，患者に説明して 1 日 1 回 2.5 mg を 2015

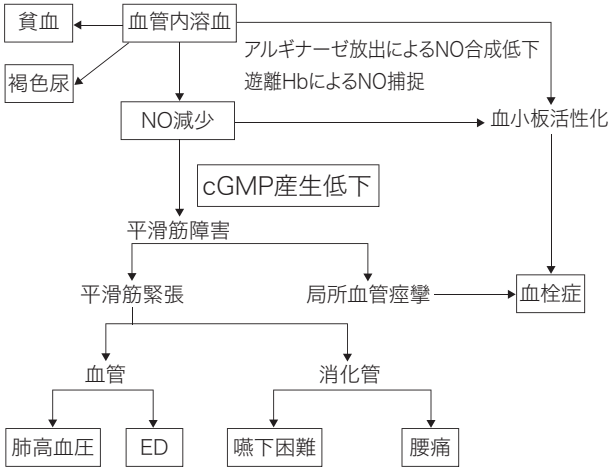

図 3. PNH における NO 低下と臨床症状
NO, nitric oxide; cGMP, cyclic GMP; ED, erectile dysfunction

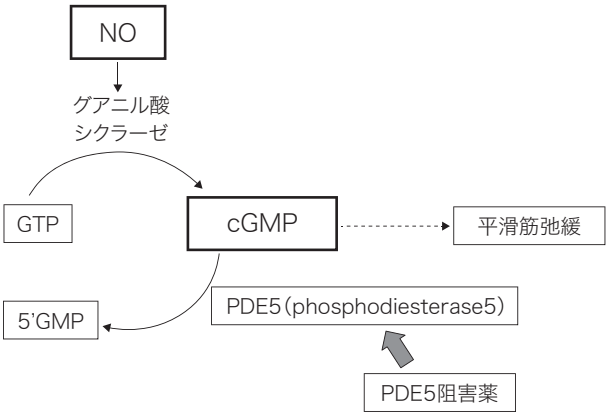

図 4. PDE5 阻害薬の作用

表 1. PDE5 阻害薬
PDE5, phosphodiesterase 5; ED, erectile dysfunction. 薬価は 2015 年のものを示す。

適応症 / 一般名	ED	肺高血圧	前立腺肥大
シルデナフィル	バイアグラ 25〜50 mg （自費）	レバチオ 1 回 20 mg　1 日 3 回 3,640.5 円 /日	適応なし
バルデナフィル （食事の影響なし）	レビトラ 10〜20 mg （自費）	適応なし	適応なし
タダラフィル （半減期が長い）	シアリス 5〜20 mg （自費）	アドシルカ 40 mg　1 日 1 回 3,540 円 /日	ザルティア 5 mg　1 日 1 回 2.5 mg 錠　118.3 円 5 mg 錠　230.6 円

2014.4.〜	のどに違和感あり，むせやすい 飲み込みにくい
2015.6.12	ザルティア 2.5 mg 開始
2015.7.10	飲みこみにくさ　やや改善，ED 改善
2015.7.24	倦怠感減少
2015.8.21	飲みこみにくさ改善
2015.10.5	嚥下障害消失

図 5. 症例 1（続き）

年 6 月 12 日から開始した。その結果，図 5 に示すように症状は次第に改善し，約 4 か月後には嚥下障害は消失するに至った。患者は大変喜び，感謝し，このような症状に悩む他の患者にも是非勧めてくれと言った。

PDE5 阻害薬であるタダラフィルの PNH に対する有効性は作用機序から言っても確実と思われたが，他の患者でも確認する必要があると考え，私が診ている PNH の男性患者計 6 名に投与した。その結果，3 名では投与前後で自他覚症状の変化がみられず中止したが，当初の症例（症例 1）を含む 3 例では明らかな臨床症状の改善がみられた。症例 2 と症例 4 では，ザルティア® 服用後に，それまで自分からは訴えていなかった症状が改善したと言って喜ばれた（表 2）。

タダラフィルの PNH に対する効果については臨床研究を行って確認する必要があると考え，私は一般社団法人日本 PNH 研究会において臨床研究としてとりあげてくれるよう 2015 年 10 月の日本血液学会学術集会の折に申し入れた。

Evidence-making medicine（EMM）は私の造語である。研究は全て evidence を明らかにすることを目的としているので，あらためて evidence-making などと言う必要はないのであるが，EBM をただ受け入れるのではなく，自分でも新しい事実を見つけ出すという意味で EMM と言ってみたのである。

EMM と Rockefeller Principle

ニューヨークのロックフェラー大学は世界屈指の医学研究機関であるが，1901 年にロックフェラー研究所として創立された当初から今日まで独自の研究姿勢を貫いている。附属病院は 1910 年に設立されたが，一般の病院とは異なり，珍しい疾患の患者を世界中から入院させて徹底的に調べることを目的としている。そのロックフェラー大学において附属病院設立当初より提唱されている考え方が Rockefeller Principle である。私は，東大第三内科の先輩で，ロックフェラー大学で長く研究を継続され，ポルフィリン症研究で世界の師表と仰がれた佐々茂先生から Rockefeller Principle について教えられた。私は NTT 関東病院の血液内科部長の間は常に Rockefeller Principle を念頭に置いて診療に従事した。

Rockefeller Principle を図 6 に示す[3]。佐々先生による日本語訳とともに英語の原文の一部をも併記する。日本国憲法と同じように，条文の意味を深く考える場合には，やはり英語の原文に立ち返る必要があるからである。Rockefeller Principle を読めば，私が EMM などと言う内容は全て含まれていることに気づかれるであろう。

表 2. 全症例におけるザルティア® 服用後の改善結果

			ザルティア	症状
1	T.K.	45M	6/12〜	嚥下障害消失 倦怠感減少，ED 改善
2	T.T.	66M	7/24〜	元気が出る， 疲れを感じなくなった
3	H.S.	46M	7/31〜9/10	不変
4	H.M.	43M	8/7〜	嚥下障害改善，尿の出にくさ改善 お腹にガスがたまること改善
5	M.M.	69M	9/4〜9/17	不変
6	H.H.	49M	10/23〜1/15	不変

「少数の患者について、徹底的に実験的にその病態を追求することにより、より真実に近い姿を学ぶことができるはずである。さらに、このような研究から生まれる新しい治療こそ、多くの患者の治療に役立つはずである」

"In a hospital affiliated with the Rockefeller Institute, patients could be studied with an unprecedented degree of thoroughness... Treatment, instead of being largely experimental, would gradually become a matter of certainty. The principles of treatment thus established by the thorough study of a few patients would become applicable to the many...".

図 6. Rockefeller Principle（文献 3 より引用）

おわりに

私の臨床経験から何かを述べるに当たって，EMM などと大それた表現を用いるに至ったが，身近な実臨床の中から新事実を見つけ出そうという姿勢の大切さを訴えたかったのである。多施設共同研究の中からしか物は言えないとか，統計学的有意差を求めることだけに真実があるなどと，かたくなに考えるのではなく，患者の訴えに常に真摯に耳を傾け，解決策を摸索することが臨床家の使命であると私は考えるのである。

現在では臨床研究には，施設の倫理委員会での承認，書面によるインフォームドコンセントの取得，その他の種々の制約がある。しかし，保険診療の枠内でも，柔軟に頭を使って，患者との信頼関係の上に立って，臨床を工夫する中から新しい芽を見つけ出すことはできる筈である。私は戌年であるが，犬も歩けば棒に当たるか……。

著者の COI（conflicts of interest）開示：本報告発表内容に関連して特に申告なし

文　献

1）浦部晶夫. 医者の独り言. インターメディカ, 2011.
2）ジョン・デューウィ. 哲学の改造（清水幾太郎・清水禮子訳, 岩波文庫), p.178-179, 1968 年初版発行.
3）佐々　茂. 米国での, 自由で熾烈な研究生活. 私と血液学（髙久史麿監修), インターメディカ, p.106-115, 2000.