

表 3-2-2 Ca拮抗剤の世代別分類

(1995)

〔世代分類〕	一般名	Tmax (時)	血中濃度半減期(T1/2 (時))	生物学的利用率(BA)(%)	投与回数	発売年月	
〔第一世代〕	ベラパミル (ワラン)	1.1	5.7	10~24	3	1965	
	ジルチアゼム (ヘルパッサ)	3.0~5.0	4.4	45	3	1974	
	ニフェジピン (アダラト)	1	2.5~2.8	56	3	1976	
	ニカルジピン (バルジピン)	0.5~1.0	0.8~1.5	6.5~30.3	3	1981	
〔第二世代〕 - (a)	ジルチアゼムR	13.8	7.3	-	1	1991	
	ニフェジピンL (アダラトL)	2.5	3.2	52	2	1985	
	ニカルジピンLA	4.5~5.6	1.9~2.2	49	2	1988	
	パルニジピン (ヒボカ)	1.0~6.5	11	-	1	1992	
〔第二世代〕 - (b)	ニルバジピン (ニバジール)	1.3	11	14	2	1989	
	ニソルジピン (ハイマド)	1.3~2.2	2.4	3.9~8.4	1	1990	
	ニトレンジピン (ハイロテンシ)	1.8	11.2	19	1	1990	
	マニジピン (カルスロト)	3.6±1.4	7.3	-	1	1990	
	ベニジピン (コニール)	2.5	1.7~3.6	-	1	1991	
	フェロジピン (スプレジール)	1.0~1.4	1.9~2.7	16	2	1995	
	エホニジピン (ラゲル)	1.4~2.2	2	-	1 or 2	1994	
	〔第三世代〕	アムロジピン (アムロジン)	7.3~7.7	33.3~39.4	64	1	1993
		シルニジピン (シスカド)	1.8~2.2	2.1~2.5	-	1	1995
		アラニジピン (アラレスタ)	3.8~4.8	1.1~1.2	-	1	1996

参考 豊岡 照彦：Ca拮抗剤の世代別分類。治療学，Vol.32 No.2, 17-20 (1998)
元村 成：抗狭心症薬としてのCa拮抗剤の薬理。薬局，Vol.46 No.5, 27-39

Tmax：最高血中濃度到達時間(Tmaxが長い薬剤は、急激な血管拡張に伴う副作用が少ない)

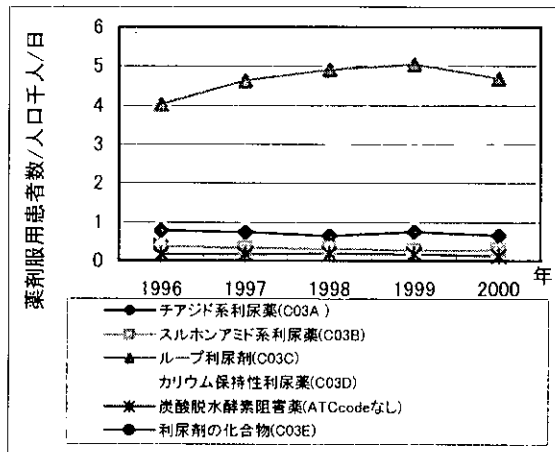


図 3-2-3-1 日本における利尿剤(C03)の年次推移

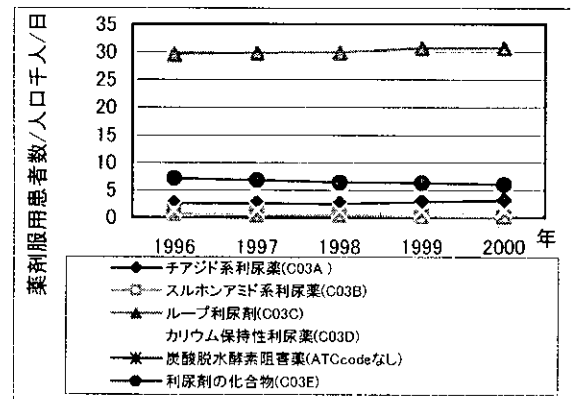


図 3-2-3-2 ノルウェーにおける利尿剤(C03)の年次推移

3-2-3 利尿剤の使用傾向

利尿剤は、欧米において高血圧治療の第一選択薬の一つとして推奨されており、ノルウェーでは22%と他の降圧剤と同様によく使用されている。日本では、Ca拮抗剤、レニン-アンギ

オテンシン系薬剤に次いで推奨されているが、使用頻度は全降圧剤中11%と低く、使用数も日本はノルウェーの約1/5と少ない。そこで、利尿剤の日本とノルウェーでの使用状況の違いを調査した。日本とノルウェーの使用の年次推移を図3-2-3-1と図3-2-3-2に示した。

利尿剤は、ATC code に沿ってチアジド系、スルホンアミド系、ループ利尿剤、カリウム保持性利尿剤等に分類した。ループ利尿剤は、他の利尿剤や降圧剤を投与しても十分な降圧が得られないような重症時に用いるとされている。また、カリウム保持性利尿剤は、アルドステロン分泌が亢進する高血圧、あるいはうっ血性心不全をはじめとする浮腫性疾患に有用であるが、単独では利尿作用が弱く、他の利尿剤と併用されることが多い。

日本における全利尿剤の年次推移は 9 前後とほぼ変化していないが、フロセミドやアゾセミド等のループ利尿剤やスピロラク톤等のカリウム保持性利尿剤は減少している年もあるものの全体的に微増傾向であった。年次間での使用順位に変化はみられず、ループ利尿剤(2000 年全利尿剤中の割合：53%)が最も多く、カリウム保持性利尿剤(35%)、チアジド系利尿剤(7%)、スルホンアミド系利尿剤(3%)、炭酸脱水素阻害剤(1%)の順に使用されていた。

ノルウェーにおける全利尿剤の年次推移は 40 前後とほぼ薬剤使用数が増減があるものの薬剤使用数にほとんど変化はなかった。使用順位

もループ利尿剤(2000 年における全利尿剤中の割合：約 75%)が最も多く、次いでチアジド系の化合物(15%)、チアジド系利尿剤(7%)、カリウム保持性利尿剤(3%)の順に使用されていた。

この調査結果から、両国ともループ利尿剤の使用頻度が高く、特にノルウェーでは使用が際立って多いことが分かった。

3-2-4 β 遮断薬

β 遮断薬は臨床使用が 30 年以上経過しており、各種大規模介入試験などにより臨床的な評価が確立している。そのため、日欧米では高血圧治療の第一選択薬のひとつとして推奨され、ノルウェーでは全降圧剤の 17%と使用頻度が高い。日本においても Ca 拮抗剤、レニン-アンギオテンシン系薬剤、利尿剤に次いで推奨されているが、使用頻度は全降圧剤中の 6%、使用数もノルウェーの約 1/7 と非常に少ない使用である。図 3-2-4-1 と図 3-2-4-2 は日本とノルウェーの年次推移の結果である。

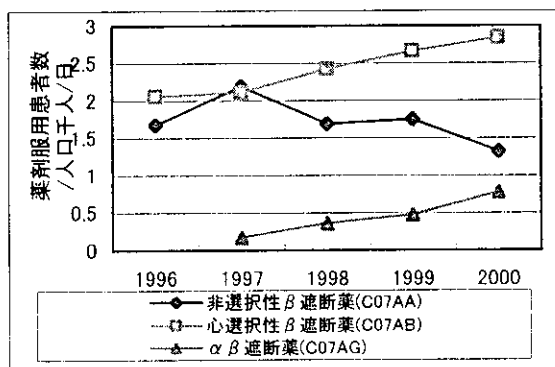


図 3-2-4-1 日本におけるβ遮断薬(C07)の年次推移注：ペバントロール(商品名：カルバン)は、作用機序としてCa受容体拮抗作用もβ受容体遮断作用も持っているが、今回は ATC code に沿ってβ遮断薬に分類した。

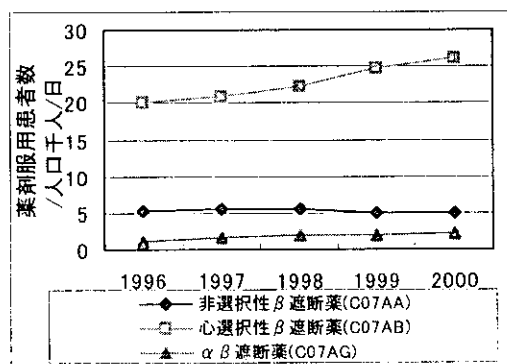


図 3-2-4-2 ノルウェーにおけるβ遮断薬(C07)の年次推移

日本において、全β遮断薬は1996年の3.73から2000年の4.94まで若干増加しており、その増加は、カルテオロールやプロプラノロール等の心非選択性薬剤は減少していたものの、ピソプロロールやアテノロール等の心選択性薬剤とαβ遮断薬カルベジロールの増加が上回ったためである。2000年は、心選択性β遮断薬(全β遮断薬中の割合：57%)、非選択性β遮断薬(27%)、αβ遮断薬(16%)の順に使用されていた。ノルウェーにおいて全β遮断薬は1996年の26.35から2000年の33.14まで増加している。その増加分は、心選択性薬剤の1996年20から2000年26.1への増加と、αβ遮断薬の若干の増加が関係していた。2000年における使用順位は、心選択性β遮断薬(全β遮断薬中の割合：78%)、非選択性β遮断薬(15%)、αβ遮断薬(7%)の順に使用されていた。

この調査結果から、両国とも主に心選択性薬剤を主に使用し、αβ遮断薬も若干増加しているが、非選択性薬剤の使用は減少していた。また、米国においても同様に心選択性薬剤が主に使用され、その中でもアテノロールが最も多く使用されていた。

Sorianoらのメタアナリシス⁴⁹⁾では、心筋梗塞の二次予防に関しては(1)β₁選択性はある方がよい、(2)ISA(内因性交感神経刺激作用)はない方がよい、(3)MSA(膜安定化作用)はない方がよいと報告されている。β₁選択性で、ISAおよびMSAが共に(-)であるのはメトプロロール、アテノロール等であり、3カ国共、両薬剤を他のβ遮断薬に比べて多く使用していた。

3-2-5 レニン-アンギオテンシン系薬剤の使用傾向

レニン-アンギオテンシン系薬剤は動脈硬化進展阻止、インスリン抵抗性改善、尿蛋白減少など心や腎の臓器保護効果を有している。レニン-アンギオテンシン系薬剤はACE阻害薬とアンジオテンシンⅡ(AⅡ)受容体拮抗薬に分類することができ、AⅡ受容体拮抗薬にはACE阻害薬のようなブラジキニン増強作用がないので咳や血管浮腫のおそれはないとされている。

日本の高血圧の治療ガイドラインにおいてレニン-アンギオテンシン系薬剤はCa拮抗剤に次いで推奨されており、日本では全降圧剤の18%(2000年)とCa拮抗剤について多い使用頻度であるが、薬剤使用数はノルウェーの約1/5である。一方、ノルウェーでは、降圧剤の34%と最も高頻度に使用している。両国とも1996年からの5年間で約1.6倍使用数が増加している。日本とノルウェーのレニン-アンギオテンシン系薬剤使用の年次推移を図3-2-5-1と図3-2-5-2に示した。

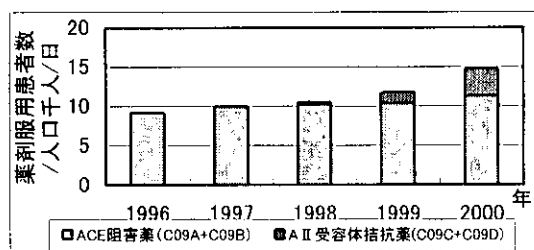


図 3-2-5-1

日本のレニン-アンギオテンシン系薬剤の年次推移

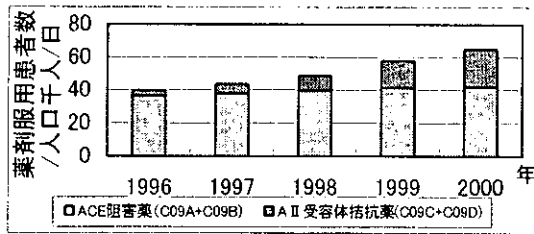


図 3-2-5-2 ノルウェーのレニン-アンジオテンシン系薬剤の年次推移

日本において、レニン-アンジオテンシン系薬剤の使用は上昇しているが、これは、エナラプリル等の ACE 阻害薬の 1996 年 9.18 から 2000 年 11.29 への若干の増加と、ロサルタン等の A II 受容体拮抗薬の 1998 年 0.23 から 2000 年 3.43 への急激な増加があった。

ノルウェーにおいても、ACE 阻害薬は 1996 年 36.22 から 2000 年 41.84 へと緩やかな増加に加えて、A II 受容体拮抗薬の 1996 年 3.6 から 2000 年 23.29 への急激な増加が、レニン-アンジオテンシン系薬剤全体の使用増加となった。2000 年では、ACE 阻害薬と A II 受容体拮抗薬の割合は 2:1 と使用の割合が大きくなっている。

また、A II 受容体拮抗薬において日本とノルウェーで比較した図 3-2-5-3 のグラフより、ノルウェーでは日本に比べ早くから使用されており、大きく伸びていることが分かる。

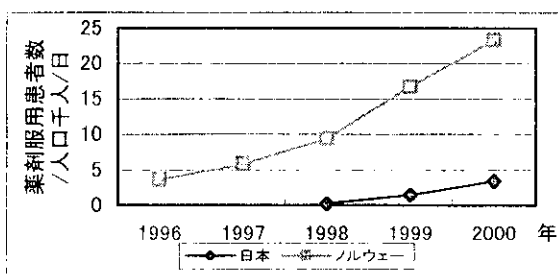


図 3-2-5-3 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬における日本とノルウェーの比較

この調査結果から、レニン-アンジオテンシ

ン系薬剤の使用において両国とも ACE 阻害剤は微増又は横ばいであるのに対し、A II 受容体拮抗薬の使用は急速に伸びてきていることが分かった。

3-2-6 降圧剤の使用に影響を与える要因の検討

3-2-6-1 大規模臨床試験の概要

これまで、大規模臨床試験より高血圧治療における心血管疾患合併症の発症率などの長期的な成績が報告され、β 遮断薬と利尿剤の有用性が示されている。しかし、β 遮断薬は、高齢者高血圧治療において心血管イベントを著名に減少させた⁵⁰⁾という報告がある一方、脳血管障害を減少させたものの冠動脈疾患罹患率、心血管死亡率および全死亡率の低下には無効であった⁵¹⁾というメタアナリシスの報告もある。Ca 拮抗剤は、STONE 試験⁵²⁾ (ニフェジピン)、Syst-Eur 試験⁵³⁾ (ニトレンジピン)、Syst-China 試験⁵⁴⁾ (ニトレンジピン)、HOT 試験⁵⁵⁾ (フェロジピン) など長時間作用型薬剤を用いて試験され、有意に脳血管障害の発症を抑制したことが証明されたことにより、長時間作用型 Ca 拮抗剤が高齢者、収縮期高血圧患者における降圧剤として推奨されている。

これまでの結果をメタアナリシスした、Blood Pressure Lowering Treatment (以下 BPLT) Trialists⁵⁶⁾ では、β 遮断薬/利尿剤と ACE 阻害薬の比較、β 遮断薬/利尿剤と Ca 拮抗剤の比較を行っている。その結果は、β 遮断薬/利尿剤より有用性が示されたのは、脳卒中において Ca 拮抗剤 (0.87 倍に低下) のみであり、非致死性心筋梗塞や冠動脈疾患死においては、ACE 阻害薬、Ca 拮抗剤両方とも有意差はなかった。また、

ACE 阻害薬と Ca 拮抗剤の比較では、冠動脈疾患や心不全は、ACE 阻害薬は Ca 拮抗剤に比べそれぞれ 0.81, 0.82 倍に有意に低下していたが、両者に脳卒中発症の有意差はみられなかった。心疾患に比べ脳卒中の発症が多い日本では、Ca 拮抗剤が有用と考えられ、日本における高い Ca 拮抗剤の使用はこの結果を後押しする状態といえる。

また、 β 遮断薬と AII 受容体拮抗薬の比較試験である Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (以下 LIFE)⁵⁷⁾ の新しいサブ解析結果 (LIFE 試験に参加した全患者 9,193 例のうち、心血管系疾患をより発症しやすいと考えられている収縮期高血圧患者 1,326 例を対象) によると、選択性 β 遮断薬のアテノロールに比べ、AII 受容体拮抗薬のロサルタンは心血管系疾患死のリスクを 46% 有意に低下 ($p=0.01$) し、忍容性が高く、副作用による試験中止率が有意に低かった。実際、日本での使用は 2000 年においてアテノロールよりロサルタンの方が高い。

しかし、最近では、高血圧治療の第一選択薬を決定する試験である The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (以下 ALLHAT) の最終結果が 2002 年に報告され、利尿剤を用いた高血圧治療が最も有用であるとされている。この内容は、利尿剤 (クロルタリドン) の脳卒中、全心血管疾患、心不全が ACE 阻害薬 (リシノプリル) より有意に少なく、また心不全においても Ca 拮抗剤 (アムロジピン) より少なく、冠動脈イベントハイリスク例に対しても、Ca 拮抗剤、ACE 阻害薬よりも有用であるとの結果であった。

この試験では、脳卒中の発現が有意ではないが Ca 拮抗剤が利尿剤より 7% 低かったこともあり、今後はこの臨床試験結果が日本側の解釈により、ガイドラインや使用状況に影響を及ぼすのではないかと推測される。また、日本の高血圧治療ガイドライン JSH2000 において糖尿病を有する高血圧患者へ Ca 拮抗剤は積極的に適応としているが、2002 年出された米国糖尿病学会 (以下 ADA) の新ガイドラインでは第 1 選択薬から除外された。

Ca 拮抗剤のこれまでの大規模臨床試験、Hypertension Optimal Treatment (以下 HOT) Study⁵⁸⁾ (対象: 約 19,000 人の拡張期血圧 100~115 mmHg の本態性高血圧患者、その内糖尿病患者 1,501 人) では、Ca 拮抗剤であるフェロジピンを主とした降圧治療で糖尿病患者の心血管系疾患の発症率は約 2~3 倍高いという結果があり (図 3-2-6-1)、このことから ADA のガイドラインは妥当なものではないかと考えられる。これらの試験から、脳卒中の発症率において、 β 遮断薬より AII 受容体拮抗薬のほうが低く、

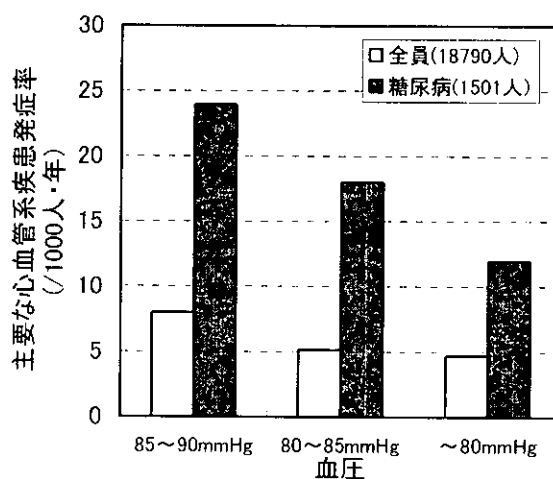


図 3-2-6-1 HOT 研究の結果

Ca拮抗剤とACE阻害薬では変わらず、有意差が認められない結果もあるが利尿剤よりCa拮抗剤の方が低いと思われる。

3-2-6-2 高血圧治療ガイドライン

循環器疾患の予防と治療にとって重要な血圧とコレステロールのコントロールについては、各国で治療ガイドラインが作成されている。日本・欧米・米国の高血圧治療ガイドラインの一部を表3-2-6-2に示した。高血圧の定義は、米国(JNC-VI)では収縮期血圧140 mmHg以上または拡張期血圧90 mmHg以上となっているが、WHO(WHO/ISH)ではHOT試験の結果より130/85 mmHgと下がっている。また、日本(JSH)も欧米のガイドラインに追随する形で130/85 mmHgになり、高血圧患者が増加することことになり、HOT試験の解釈で問題が呈され

ている。また、第一選択薬については、米国のガイドラインは利尿剤・β遮断薬の2種類であるが、日本とWHOのガイドラインはCa拮抗剤・ACE阻害剤・AII受容体拮抗薬・利尿剤・β遮断薬・α遮断薬の6種類となっており、さらに日本は6種類の中でも記載の順に使用を推奨されている。これについても、選択薬剤が多すぎるのではないかという問題が呈されている。日本のガイドラインには、Ca拮抗剤の積極的適応に脳血管障害と糖尿病を、ACE阻害剤の適応に脳血管障害と高齢者を加えている。

日本における選択薬剤は、今回の調査した高血圧治療ガイドラインと類似しており、ガイドライン自体が現在の治療方法のコンセンサスを得た、つまり集大成になっているのではないかと考えられる。

表 3-2-6-2 高血圧治療ガイドラインの国際比較

	日本 JSH (2000) ⁵⁹⁾	欧米 WHO/ISH (1999) ⁶⁰⁾	米国 JNC-VI (1997) ⁶¹⁾
降圧目標値	若年、中壮年、糖尿病患者では130/85 mmHg以下 高齢者では収縮期血圧140~160 mmHg以下 拡張期血圧90 mmHg未満	若年、中壮年、糖尿病患者では130/85 mmHg以下 高齢者では少なくとも130~139/85~89 mmHg以下	140/90 mmHg以下 著しい収縮期型高血圧では、まず160 mmHg以下まで下げる
第一選択	Ca拮抗剤・ACE阻害剤・AII受容体拮抗薬・利尿剤・β遮断薬・α遮断薬 (順に使用を推奨)	合併症、リスクに応じて利尿剤・β遮断薬・ACE阻害剤・Ca拮抗剤・α遮断薬・AII受容体拮抗薬	利尿剤・β遮断薬 高齢者収縮型では、利尿剤が好ましいが、長時間作用型Ca拮抗剤も考慮できる

3-3 高脂血症用剤

3-3-1 高脂血症用剤の使用傾向

高脂血症用剤は、日本において全循環器用剤の18%(2000年の薬剤服用患者数:22,99)、ノルウェーにおいて22%(59,62)を占めており、両国の

使用頻度に大差はないが、ノルウェーでは服用患者数は日本の約3倍と非常に多かった。今回、両国で頻用されている高脂血症用剤の詳細について比較検討した。日本とノルウェーの使用の年次推移を図3-3-1-1と図3-3-1-2に示す。

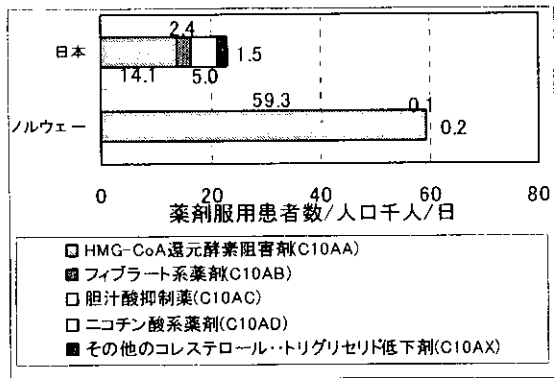


図 3-3-1-1

高脂血症剤の2000年におけるノルウェーと日本の比較図

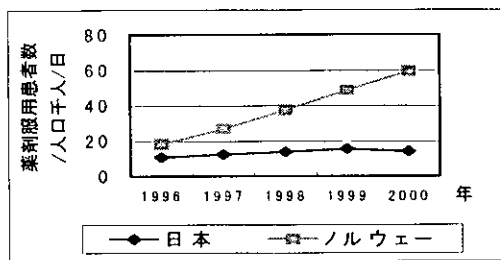


図 3-3-1-2 HMG-CoA還元酵素阻害剤における比較

日本において、全高脂血症用剤は1996年20.15から2000年22.99へと若干の増加傾向であり、HMG-CoA還元酵素阻害剤とフィブレート製剤とその他のコレステロール・トリグリセリド低下薬の使用も1996年53%、12%、25%から2000年61%、22%、7%の割合へ変化し、その他のコレステロール・トリグリセリド低下薬以外の使用頻度が高くなっていることが分かった。また、主に使用されていた、HMG-CoA還元酵素阻害剤のうち、半数以上がプラバスタチンであり、次いで20~30%がシンバスタチンであった。2002年にゲムフィブロジルとの併用で重篤な横紋筋融解症を発症し販売中止となったセリバスタチンが、2000年では1.90と使用が伸びてきている状態であった。

ノルウェーでは全高脂血症用剤は1996年18.39から2000年59.62へと急激な増加傾向であり、毎年その98%以上がHMG-CoA還元酵素阻害剤であった。1996年において80%(14.5)を占めていたがシンバスタチンは、2000年において患者数は29.8

と増加したが、全体に占める割合は50%にとどまり、アトロバスタチンが約35%(21.0)、プラバスタチンが約10%(5.8)を占めている。また、販売中止となったセリバスタチンについても日本と同様、使用数が増加していたが2000年で1強であった。

図3-3-1-2に示した通り、最も使用されているHMG-CoA還元酵素阻害剤について日本とノルウェーを比較すると、1996年ではノルウェーは日本の1.7倍使用していたが、その後5年間で急速に使用が伸び、2000年では日本の4.2倍まで使用が増加していることが分かった。米国での使用も処方箋枚数順位より、日本と同様、HMG-CoA還元酵素阻害剤、フィブレート製剤の順に多く使用されていることが分かった。

以上より、日欧米における高脂血症用剤としてHMG-CoA還元酵素阻害剤が主に使用されており、増加傾向であることが分かった。

3-3-2 高脂血症用剤の使用に影響を与える要因の検討

国民生活基礎調査の概要によると主傷病別に見た高脂血症の通院者率(人口千人対)は約20%であり、日本の高脂血症患者で薬物治療を受けているのは約420万人、そのうち高コレステロール血症が90%である。高脂血症用剤には、HMG-CoA還元酵素阻害剤、フィブレート系薬剤、胆汁酸排泄促進薬、ニコチン酸製剤等があり、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、特にLDLコレステロールを下げ、長期投与において心臓病による死亡率を低下させることが証明されている⁶²⁾。その他、フィブレート系薬剤は高トリグリセリドに用いられる薬剤であり、有効性が証明されている⁶³⁾。

また、これまで欧米でおこなわれた大規模介入臨床試験の結果から、高コレステロール血症治療

は、虚血性心疾患の1次予防、2次予防として嚴重に行う必要があり、特に2次予防のために1次予防よりさらに嚴重なコントロールが必要であることが明らかにされている⁶⁴⁾。この報告後、我が国でも高コレステロール血症の治療による動脈硬化性疾患の予防効果に関する大規模介入臨床試験の成績(久山町研究, NIPPON DATA 80, KLIS (Kyushu Lipid Intervention Study), PATE (Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly), J-LIT (Japan Lipid Intervention Trial) 等)が発表されたが、これまでの研究と同様の結果であった^{65,66)}。これを受け、2002年に日本動脈硬化学会が発表したガイドライン⁶⁷⁾では、高脂血症以外の危険因子にも十分に配慮した動脈硬化性疾患を対象とする高脂血症診療を推奨している。そのため、HMG-CoA還元酵素阻害剤が国内でも多く使用されている。また、次いでニコチン酸製剤の使用が多いのは副作用が少ない等、使い勝手のよいためと考えられる。しかし、薬物治療において、必要以上にコレステロールを下げすぎると脳卒中が増える⁶⁸⁾という報告があるので、適正なコントロールが必要である。

3-4 結論

循環器用剤の分類の中で、高脂血症用剤は、日本では3番目、ノルウェーでは2番目、米国でもトップにランクされている。また、薬剤服用患者数(人口千人/日)で見ると、日本は22.99、ノルウェーは59.62、米国もアトロバスタチンの処方箋順位が2位と、服用患者が多い。特に欧米での使用が多いのは、虚血性心疾患の死亡が循環器疾患の死亡の約半分を占めることと関連していると思われる。さらに、HMG-CoA還元酵素阻害剤の使用の増加は、高脂血症のガイドラインでHMG-CoA還元酵素阻害剤を第一選択薬としていることが関係

していたと考えられる。

一方、降圧剤の中で最も多く使用されている薬剤は、日本ではCa拮抗剤(51.22)、ノルウェーではレニン・アンギオテンシン系薬剤(65.12)、米国では処方箋順位から類推するとβ遮断薬(アテノロール5位)と利尿剤(フロセミド6位)であった。日本と米国の使用は高血圧ガイドラインにおける推奨第一選択薬に準じる結果となっているが、ノルウェーの使用は、WHO/ISHのガイドラインの推奨薬剤に順位が定められていないためかレニン・アンギオテンシン系薬剤(ACE阻害薬(22%)AⅡ受容体拮抗薬(12%))、Ca拮抗剤(22%)、利尿剤(22%)、β遮断薬(17%)と他の2カ国に比べて、ほとんど偏りなく使用がされていた。1996年に最も多く使用されていた利尿剤が5年間ほとんど変化なかったのは、WHOの前のガイドラインで利尿剤とβ遮断薬のみが第一選択薬であったためと思われる。これらのことから医薬品の使用はガイドラインに大きく影響されていると考えられる。

レニン・アンギオテンシン系薬剤の使用がノルウェーと同様に日本でも急激に増加した背景にも、高血圧治療ガイドラインにおいて降圧剤の積極的な適応に脳血管障害が入ったことが影響していると考えられる。

ガイドラインは大規模臨床試験によるエビデンスに基づいて作成されるべきものであり、歴史が古く安価な利尿剤とβ遮断薬は、これまでの試験で心血管疾患合併症の罹患率や死亡率を減少させるとの結果がある。そのため両薬剤は全てのガイドラインで第一選択として推奨されている。一方、日本で最も多く使用していたCa拮抗剤は、これまでの試験の結果、脳卒中の発症率を下げるとの報告があり、日本(JSH)や欧米(WHO/ISH)のガイドラインで第一選択薬として推奨されていた。しかし、糖尿病患者において心血管系疾患の合併率

が非常に高いとの結果 (HOT 試験) がある。

コストを考慮すると、降圧剤の最大用量での一日当たりの薬価(1998年)は、AⅡ受容体拮抗薬のロサルタン 468.1円、β遮断薬のアテノロール 293.8円、ACE阻害剤のリシノプリル 192.4円、Ca拮抗剤のアムロジン 107.7円、利尿剤のプロセミド 58.5円と、利尿剤が最も安いことがわかる。大規模臨床試験の結果よりCa拮抗剤と利尿剤の脳卒中の発症率があまり変わらないと報告されていることに加え、対費用効果を考えると、日本ではもっと利尿剤を用いてもよいと思われる。

以上のことから、日本における循環器用剤の使用はガイドラインに大きく影響されているが、そのガイドラインも現在の治療法を集大成させたものであり、臨床試験等のエビデンスに基づいたものとは言いがたい。また、対費用効果を考慮した治療法についても見直されるべきである。

D. 考察

呼吸器系薬剤では、閉塞性呼吸器疾患に使用される薬剤が、日本はノルウェーの約1/2で、そのうち吸入ステロイド剤の使用が日本はノルウェーの1/10であった。また、抗アレルギー剤の使用は両国ともH₁受容体拮抗薬が主で、特に日本で多種類の抗アレルギー剤が使用されていた。このことから、日本ではエビデンスの確立した喘息治療の基本である吸入ステロイド剤での治療が普及しておらず、エビデンスのはっきりしない抗アレルギー剤が多く使われており、適正使用が進んでいるとはいえない状況であった。

消化器用剤では、日本はノルウェーの約3倍の使用であったが、プロトンポンプ阻害剤の使用頻度は、日本1.8%(ノルウェー64%)と極端に少なかった。これは、*H. pylori*の除菌療法の確立が遅れたことが大きな原因と思われる。一方、米国ではプロトンポンプ阻害剤、H₂ブロッカーの順に多く

使用されていた。また、日本では予防的投与として胃粘膜保護剤やH₂ブロッカーを多く使用していたが、エビデンスのはっきりしないものも多い。

循環器用剤では、高脂血症剤の使用が各国とも高く、その中でもHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用は増加傾向であった。一方、降圧剤の中で最も多く使用されている薬剤は、日本ではCa拮抗剤、ノルウェーではレニン・アンギオテンシン系薬剤、米国ではβ遮断薬と利尿剤であった。これらは各国のガイドラインに準じる結果となっている。

この調査研究により、概算的ではあるが、国内の医薬品使用状況および海外との使用状況の差が明らかになった。もちろん、各国により、疾病状況などの環境の違いはあるが、疾患への治療法が大きく異なっているのは、特に国内において、ガイドラインの整備が遅れたり、ガイドラインがあっても大規模臨床試験によるエビデンスに則っていない面があるからと思われる。日本の場合、ガイドライン自体が現在の治療法のコンセンサスを得た、つまり集大成になっているのではないかと考えられる。また、今回の調査から、エビデンスの定かではない、いわゆるローカルニュードラッグが日本だけで多用されている現状があることが分かった。

今後、処方箋等から使用の実態を明確に把握できるシステムの構築が必要であると考えられた。また、その結果を医薬品使用の標準化に向けて、臨床に反映されるような体制づくりが必要であると思われる。

医薬品の適正使用のために、エビデンスに基づいた薬剤選択がなされるべきである。これは、医薬品の適正使用を考える上で必要条件であり、ひいては医療の適正化、標準化、効率化につながるものと期待する。

参考文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 厚生統計要覧. (2001).
- 2) WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology : Guidelines for ATC classification and DDD Assignment. Oslo (2002).
- 3) Ronning M. : Drug Consumption in Norway Oslo WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. (2000).
- 4) 厚生労働省 : 薬事工業生産動態統計. (1996-2000).
- 5) じほう : 薬事ハンドブック. (1996-2000).
- 6) NDC Health:
<http://www.ndchealth.com/home.htm> (RxList:
<http://www.rxlist.com/top200.htm>)
- 7) Medici TC, Radielovic P, Morley J, et al: Ketotifen in the prophylaxis of extrinsic bronchial asthma. A multicenter controlled double-blind study with a modified-release formulation. *Chest* , **96**, 1252-1257 (1989).
- 8) Barnes NC, Pujet JC: On behalf of an International Study Group. Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist: results of the first European, placebo controlled, multicentre clinical study in asthma. *Thorax*, **52**, 523-527 (1997).
- 9) NIH: NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma. (1995).
<http://www.ginasthma.com/workshop.pdf>
- 10) Sullivan P, et al.: Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet*, **343**, 1006-1008, (1994).
- 11) Kidney J, et al.: Immunomodulation by theophylline in asthma :demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* , **151**, 1907-1914 (1995).
- 12) Finnerty JP, et al.: Effects of theophylline on inflammatory cells and cytokines in asthmatic subjects - a placebo controlled parallel group study. *Eur Respir J* , **9** , 1672-1677 (1996).
- 13) Kelly HW, Murphy S: Beta-adrenergic agonists for acute, severe asthma. *Ann Pharmacother*, **26**, 81-91 (1992).
- 14) Davies B, Brooks G, Devoy M: The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respir Med*, **92**, 256-263 (1998).
- 15) Verberne AA, Fuller R: An overview of nine clinical trials of salmeterol in an asthmatic population. *Respir Med*, **92**, 777-782 (1998).
- 16) Lenney W, Pedersen S, Boner AL, Ebbutt A, Jenkins MM: Efficacy and safety of salmeterol in childhood asthma. *Eur J Pediatr*, **154**, 983-990 (1995).
- 17) Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, et al: Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA* , **277**, 887-891 (1997).
- 18) Suissa S, Ernst P: Optical illusions from visual data analysis: example of the New Zealand asthma mortality epidemic. *J Clin Epidemiol*, **50**, 1079-1088 (1997).
- 19) Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al: Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Eng J Med*, **343**, 332-336 (2000).

- 20) Hughes JA, Conry BG, Male SM, et al: One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. *Thorax*, 54, 223-229 (1999).
- 21) Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, et al: Safety and Efficacy of Fluticasone and Beclomethasone in Moderate to Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 827-832 (1998).
- 22) Medici TC, Grebski E, Hacki M, et al: Effect of one year treatment with inhaled fluticasone propionate or beclomethasone dipropionate on bone density and bone metabolism: a randomised parallel group study in adult asthmatic subjects. *Thorax*, 55, 375-382 (2000).
- 23) Egan JJ, Maden C, Kalra S, et al: A randomized, double-blind study comparing the effects of beclomethasone and fluticasone on bone density over two years. *Eur Respir J*, 13, 1267-1275 (1999).
- 24) Moore RH, Khan A, Dickey BF: Long-acting inhaled beta2-agonists in asthma therapy. *Chest*, 113, 1095-108 (1998).
- 25) Shrewsbury S, Pyke S, Britton M: Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*, 320 (7246), 1368-1373 (2000).
- 26) Woolcock AJ, Lundback B, Ringdal N, et al: Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med*, 153, 1481-1488 (1996).
- 27) WHO: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
http://www.goldcopd.com/exec_summary/summary_2001/enter.htm
- 28) NIH: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. (2002).
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>
- 29) 厚生省免疫・アレルギー研究班：喘息予防・管理ガイドライン。協和企画通信，東京（1998）。
- 30) 厚生省長期慢性疾患総合研究事業報告書。（1995-1996）。
- 31) ATS statement: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 152, S 77-S 120. (1995).
- 32) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン，メディカルレビュー社（1999）。
- 33) WHO SIS:
<http://www3.who.int/whosis/menu.cfm>
- 34) Statistics Norway:
<http://www.ssb.no/cmner/03/01/10/dodsarsak/tab-2002-09-26-03.html>
- 35) メルク マニュアル 17 版：
<http://merckmanual.banyu.co.jp/cgi-bin/disphhtml.cgi>
- 36) Y. Fukuchi, M. Nishimura: Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Japan: Results from the Nippon COPD Epidemiology (NICE) Study. (2001).
<http://mmgrmxogxfmorktrtffrkkm.nbih.medical.m>

ymedipro.net/copd/japan/nicestudy/ersdata.html

37) CDC: Helicobacter pylori and Peptic Ulcer Disease.

<http://www.cdc.gov/ulcer/md.htm#infect>

38) オーストラリア治療ガイドライン委員会, 医薬品・治療研究会編訳: 消化器疾患治療ガイドライン., プリメイド社 (1999).

39) NIH Consensus: Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *JAMA*, **272**, 65-69 (1994).

40) 中川尚明, 矢花剛: H₂ 受容体拮抗剤各種の特徴と使い分け. *臨床消化器内科*, **9**, 202-209 (1997).

41) 新日本法規出版: 薬価基準. (2000).

42) 大原秀一: 除菌療法の cost benefit-日本における H. pylori 除菌療法と維持療法の医療経済比較. *Nippon Rinsho*, **60**, Suppl, 514-519 (2002).

43) 佐藤貴一: 新3剤併用療法. *Nippon Rinsho*, **60**, Suppl 414-419 (2002).

44) Shay H: Etiology of peptic ulcer. *Am J Dig Dis*, **6**, 29-49 (1961).

45) Taha AS, et al: Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New Engl J Mwd*, **334**, 1435-1439 (1996).

46) 浜六郎: ヒスタミンH₂ 受容体拮抗薬 (H₂ ブロツカー) による血液毒性と感染症. TIP(正しい治療と薬の情報), **11**, 37 (1996).

47) WHO : Global Cardiovascular Infobase
<http://cvdinfobase.ic.gc.ca/GCVI/default.htm>

48) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *JAMA*, **213**, 1143-1152 (1970).

49) Soriano JB, Hoes AW, Meems L, Grobbee DE:

Increased survival with beta-blockers: importance of ancillary properties. *Prog Cardiovasc Dis*, **39**(5), 445-56 (1997).

50) Linder JA. , Stafford RS.: Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: a national survey, 1989-1999. *JAMA*, **286** , 1181-1186 (2001).

51) CDC: Guidelines and Recommendations.

<http://www.cdc.gov/drugresistance/technical/clinical.htm#respiratory>

52) Gong L, et al: Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens*, **14**, 1237-1245 (1996).

53) Staessen JA. et al: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*, **350**, 757-764 (1997).

54) Liu L, et al: For the Systolic Hypertension in China(Syst-China) Collaborative Group: Comparison of active treatment and placebo for older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*, **16**, 1823-1829 (1998).

55) Hansson L, et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, **351**, 1755-1762 (1998).

56) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collabora-tion. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of

- randomised trials. *Lancet*, **356**, 1955-1964 (2000).
- 57) Kjeldsen SE, et al: Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA*, **288**(12), 1491-1498 (2002).
- 58) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al: for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and acetylsalicylic acid in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, **351**, 1755-1762 (1998).
- 59) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン 2000 年版(JSH 2000). 日本高血圧学会, 東京 (2000).
- 60) Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, **17**, 151-183 (1999).
- 61) Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The sixth report of the joint National Committee of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, **157**, 2413-2446 (1997).
- 62) Bertram P et al: Aggressive Lipid-Lowering Therapy Compared with Angioplasty in Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, **341**(2), 70-76 (1999).
- 63) Rubins HB et al: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, **341**, 410-418 (1999).
- 64) Kastelein JJP: The future of best practice. *Atherosclerosis*, **143**(Suppl 1), S17-S21 (1999).
- 65) Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb*, **7**, 110-121 (2000).
- 66) Ito H, et al: A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb*, **8**, 33-44 (2001).
- 67) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会: 高脂血症診療ガイドライン. 動脈硬化 (2002).
- 68) Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia: Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet*, **352**(9143), 1801-1807 (1998).

学会発表

- 1) 山本 美智子, 小野寺 理恵, 平山 晃久, 森川 馨: WHO ATC/DDD システムを用いた医薬品使用における国際比較 -呼吸器系,降圧,抗高脂血症薬剤領域において- 日本薬学会 123 年会(長崎) 2003.3
- 2) 小野寺 理恵, 平山 晃久, 山本 美智子, 檜山 行雄, 森川 馨: WHO ATC/DDD システムを用いた医薬品使用における国際比較 - 抗生物質・消化器用剤領域において- 日本薬学会 123 年会(長崎) 2003.3
- 3) 小野寺 理恵, 平山 晃久, 森川 馨, 檜山 行雄: 医

薬品適正使用に向けての国際比較. 日本薬学会 122
年会 (千葉) 2002.3

論文発表なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

6. EBMにおける観察研究の統合

分担研究者 緒方 裕光 国立保健医療科学院研究情報センター情報評価室 室長

研究要旨：EBMのためのデータベースを構築する際、そのデータには様々な種類の研究成果が含まれる。とくに、人間集団を対象とした疫学研究はきわめて貴重なエビデンスであり、これらの研究結果を有効に活用することは、EBMの実践において不可欠であるといえる。しかしながら、疫学研究の大部分は、いわゆる観察研究であり、その実行上の制約や限界から多くのバイアスを伴うことになる。本研究では、観察研究から得られる情報の統合に関して、メタ・アナリシスの観点から考察し、EBMにおけるこれらの情報の有効利用および課題について検討を行った。

A. 研究目的

質の高い疫学研究の結果は、人間集団の健康に関するきわめて重要な情報（エビデンス）を提供しうる。しかしながら、一般に疫学研究では、実験的研究とは異なり、観察対象（人間集団）に関する諸条件を制御することが難しく、大部分は観察研究（observational study）の形をとらざるを得ない。その結果、観察結果から得られる推測と真実との間に何らかの隔たりを生じる可能性がきわめて大きくなる。したがって、このような観察研究の結果をエビデンスとして活用するためには、その限界や弱点を十分に考慮したうえで、システムティック・レビューやメタ・アナリシスを行う必要がある。本研究では、観察研究から得られた結果を統合する（synthesize, combine, ...）方法に関して、メタ・アナリシスの観点

から考察し、EBMのためのデータベース構築において観察研究を有効に利用する際の問題点や課題などを検討した。

B. 研究方法

観察研究を対象とするメタ・アナリシスの方法論に関して、主に文献レビューに基づき考察を行った。さらに、観察研究のメタ・アナリシスの一例として、放射線リスク評価への応用を試みた。

C. 結果

1. バイアスおよび交絡の調整

一般にどのような研究においても、各研究段階で様々な原因によりバイアス（結果や推論の真実からの偏りあるいはそのような偏りをもたらす過程¹⁾）が生じる可能性がある。とくに、人間集団を対象とした観

観察研究ではこれらのバイアスを完全に排除することはきわめて難しい。したがって、少しでもバイアスを小さくするためには、それぞれの段階でバイアスの原因²⁾ (表1)をできるだけ排除するか、あるいはデータ解析の段階で何らかの調整を行う以外に方法はない。一方、交絡は、バイアスの1つであり、2つの変数間の関係が別の変数の影響を受けて真実の関係とは異なった観察結果をもたらすことをいう(バイアスの中から交絡を除いたものを狭義のバイアスと定義する場合もある³⁾)。交絡については、研究デザインの段階で予想される交絡を制御できる場合もあるが、現実的にはひじょうに困難であり、やはり解析の段階での調整が重要になる⁴⁾。一般に、交絡への対応としては、研究デザインの段階では、ランダム化、対象者集団の限定、マッチングなどがあり、解析段階では、潜在的な交絡が予想されるときに、交絡因子のレベルに応じて対象者をいくつかの層に分けて、解析を各層ごとに行う「層化」という方法がしばしば用いられる。また、複数の交絡因子が存在する場合には、ロジスティック回帰モデルなどの数学的モデルを用いて多変量解析を行う方法もある。メタ・アナリシスを行う際には、抽出した研究結果に関して統合を行う以前にバイアスや交絡に関する調整を行い、必要に応じてデータの変換や標準化などを行わなければならない。しかし、前述のようにバイアスの種類や原因はひじょうに多く存在し、観察研究においてすべてのバイアスを完全に排除することは難しい。いずれにしても、観察研究は本質的に何らかのバイアスを伴うものであり、リスクや因果関係の推定において、観察研究が

科学的根拠としての意義を持つためには、このようなバイアスや交絡を十分に考慮する必要がある。

表1 各研究段階におけるバイアスの原因の例(緒方・中山(2003)より)

研究段階	バイアスの原因
文献検索	検索システムの不備 偏った参考文献の採用
研究デザイン	対象者の選択方法の偏り 比較できない集団の比較 不適切な標本サイズ
データ収集	測定方法の不統一 不適切なデータソース 観測者の主観や経験 対象者の記憶違い データ取扱い上の誤り
解析	交絡因子に対する無配慮 結果に応じた事後解析
解釈	仮説の立て方の誤り 相関関係と因果関係の混同
公表	研究者の偏見 論文査読者の偏見 偏った研究テーマの流行

2. 観察研究のデータの解析、統合

観察研究に関するメタ・アナリシスは、各研究においてバイアスや交絡が十分に制御されていることを確認したうえで行う必要がある。以下では、観察研究のメタ・アナリシスの代表的な方法およびそれに伴う諸課題について述べる。

1) 異質性の評価

一般に観察研究ではランダム化比較試験(Randomized Controlled Trials, RCT)に比べて、同質性(均質性)の仮定が成立し

にくいことが知られている^{5,6)}。したがって、観察研究においては、とくに異質性が存在する場合にどのようなメタ・アナリシスの方法を用いるかが重要な問題となる。異質性の有無に関する検定については、観察研究でも介入研究でも同じ方法が利用できる。もし異質性がひじょうに大きい場合、異質性の理由を説明しようとするならば、①サブグループに分けた解析、②メタ回帰分析 (meta-regression analysis)、などの方法がある⁷⁾。また、異質性の原因が不明の場合には、③複数の研究結果を統合しない、④変量モデル (random-effects model) を用いる、などの方法がとられる⁷⁾。

2) 感度分析

メタ・アナリシスの対象として含める研究の選択基準を変更した場合に計算結果がどのように異なるかを比較することは、メタ・アナリシスの結果に対する各研究の影響を検討するうえで重要である⁶⁾。このような分析は感度分析 (sensitivity analysis) といわれており、とくにバイアスを生じる可能性の高い観察研究では有用である。すなわち、この感度分析によってバイアスの仮定やバイアスに対する調整が妥当かどうかを検討することができる。一方、観察研究の質をスコア化して評価することは RCT に比べて難しいとされているが、観察研究の質の評価に代わる方法として上記の感度分析を用いることもできる。

3) 個々の患者データの解析

個々の患者データ (individual patient data, IPD) のメタ・アナリシスは、観察研究においてはとくに大きな意味がある。すなわち、個々のデータを用いることにより交絡因子の存在のチェック、交絡因子の調

整、などが比較的容易に行いうる⁸⁾。一方で、IPD のメタ・アナリシスを実行するためには、すべての研究が同一の種類でなくてはならず、それに伴っていくつかの課題 (データの収集方法、必要な時間および費用、個々の患者の同意など) も残されている。よって、現実的対応としては、要約データのメタ・アナリシスを実行したうえで、本当に IPD のメタ・アナリシスが必要かどうかを検討することが考えられる。

4) 量反応関係データのメタ・アナリシス

リスク因子に関する疫学研究では、倫理上、各因子を人間集団にランダムに割り付けることはできない⁹⁾。したがって、これらの研究は一般に観察研究の形をとらざるを得ない。このような観察研究に関してメタ・アナリシスを行う利点の1つは、単独の観察研究だけからは判断し難い要因間の関係を類似の複数の研究を統合して何らかの推論を下すことにある。例えば、人間集団の観察研究では、人間のデータに基づいて曝露要因 (リスク因子) またはその曝露レベルと疾病との関係を推測できる。とくに両者の間に何らかの関連が存在する場合には、曝露レベル (dose) と疾病の程度や発生 (response) との関係 (量反応関係、dose-response relationship) が重要になる。観察研究において量反応関係を解析する理由は主に2つある⁹⁾。第1は因果関係を推定する際の1つの判断基準になりうること。第2はリスクの予測やリスク・ベネフィットの解析に役立つことである。通常これらは単独の研究においても明らかにされるが、複数の研究を統合すること (メタ・アナリシス) によってより精度の高い推測が可能になる。このような量反応関係に関するメ

タ・アナリシスには、以下のように主に2つのタイプが考えられる。

① 曝露レベルが連続量の場合

各研究において曝露レベルが連続量として測定されている場合には、量反応関係に何らかの関数があてはめられることが多い。それが一次関数ならば、各研究において回帰直線の係数(パラメータ)が推定される。その際、推定値の分散や標準誤差が推定されていれば、一般的なメタ・アナリシスの方法として回帰係数の統合を行うことができる。しかし、この回帰係数の推定については、以下のような問題点がある^{10,11)}。第1に、量反応関係に線形関係を仮定した場合と非線形関係を仮定した場合とでは重み付けの方法が異なり、その結果統合した推定値に差が生じることになる。第2に、直線関係を仮定した場合、あてはめた一次関数の切片が0であるか否かが問題となる。すなわち、切片が0ならば原点を通る直線となり、曝露レベルが0でない限りリスクは0にならない。しかし、切片が0でなければ、例えば負の場合、いわゆる閾値が存在することになる。

② 曝露レベルが離散量の場合

曝露レベルが離散量として測定されている場合、あるいは連続変数がカテゴリー化されている場合、一般的な方法として、各曝露レベルにおける相対リスク(Relative Risk, RR)またはオッズ比(Odds Ratio, OR)を用いることができる。例えば、各研究において対数RR(または対数OR)を反応変数とし、各曝露レベルの代表値(平均値、中央値、最頻値など)を説明変数として以下のような回帰直線の係数の推定値が求められている場合(x_{ij} は、研究*i*にお

けるカテゴリー*j*の曝露レベル)、

$$\ln(RR_{ij}) = \alpha x_{ij}$$

これらの係数を統合することが可能である^{12,13)}。この場合、曝露レベルが0のときは、対数RRは必ず0になるので回帰直線は原点を通ることになる。この方法については、曝露レベルのカテゴリー化や研究間の異質性の解釈などに関する問題が挙げられる¹³⁾。前者については、例えば、カテゴリーの幅が大きい場合に何を代表値とするかによって推定値が異なる場合がある。

3. 放射線リスク評価への応用の試み

一般にリスク評価は科学的な根拠に基づいており、その根拠になりうる情報が複数ある場合にはそれらの情報を合理的に整理、統合、要約をする必要がある。しかしながら、リスク評価のための科学的根拠となる研究には、疫学研究や実験研究が混在しており、とりわけ疫学研究では競合リスクや修飾要因の影響は様々であり、各情報間の質の多様性はきわめて大きい。したがって、とくに人間を直接対象とした疫学データをリスク評価において重視するとすれば、この研究間の多様性をいかに合理的に考慮し、データを統合するかということが問題となる¹⁴⁾。

放射線被ばくのリスクについては、これまでに多くの議論がなされており、その論争の中心は、線量・反応関係に閾値が存在するか否か、あるいは、低線量で発がん影響があるか否か、という点である。現在問題とされている低線量被ばくに関しては、きわめて小さなリスクの差異を見出そうとしているため、一般に1つの疫学調査研究では検出力が不足しており、有意差を見出

すことはきわめて困難である。よって、従来から行われている低線量放射線リスクに関する様々な情報を根拠として1つの結論を導き出すためには、複数の研究結果を科学的に統合する以外に方法はない。

ここでは、自然放射線による発がんのリスクにつき、メタ・アナリシスを用いて区間推定を行った結果 (Ogata and Osaki¹⁵⁾) の概略を述べる。発がんデータとして1988年から1992年までの全国各市町村における性別の総がんの標準化死亡率を用いた。また、各市町村の自然放射線量についてはAbe¹⁶⁾のデータを用いた。これらのデータから、全国を13の地域に分け、地域ごとに、年間吸収線量につき最大値 (0.7~0.8 mGy) と最小値 (0.3~0.4 mGy、対照) が観測された市町村における総がん発生率の比 (Relative Risk) を求め¹⁷⁾、これをリスクの指標とした。これらのデータに基づき、

母数モデルおよび変量モデルを適用し、リスクの推定を行った (図1)。

自然放射線によるリスクについては、このように微小な被ばく量の差ではリスクに有意差が見られないことは当然の結果であるともいえる。このような低線量放射線被ばくによるリスクに関するデータの蓄積によって、影響が完全でないことを証明することは難しい。すなわち、データを蓄積していくことは、リスクの推定値の信頼性を高める (リスクの推定値の不確実性を減少させる) 点で意義があるものの、この推定値の信頼区間は、直線性を仮定した場合のリスクの増加の大きさと比べてきわめて大きいことがわかった (図2)。したがって、このような低線量の放射線のリスクを厳密に推定するためには、さらに多くのデータを蓄積していくことや、より感度の高い指標の開発などが求められる。

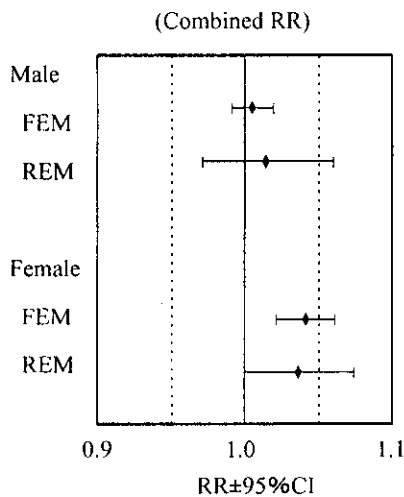


図1 メタ・アナリシスによる自然放射線発がんリスクの推定
FEM: Fixed-Effects Model
REM: Random-Effects Model
(Ogata H, Osaki S (2002)より)

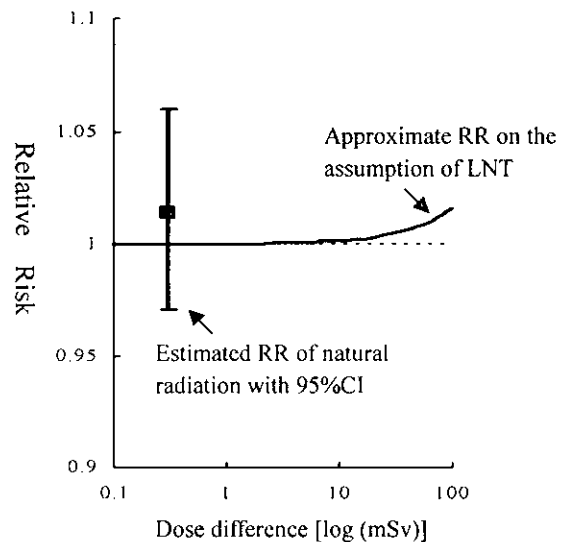


図2 リスクの推定値と直線仮説に基づくリスクとの比較
LNT: Linear non-threshold

D. 考察

一般に、観察研究は、実験的研究と異なり、①バイアスや交絡の生じる可能性が高い、②観察しようとする反応に対して統計的検出力が小さい、③要因への曝露から反応までの潜伏期間が長い、など、いくつかの弱点をもっており、個々の観察研究から信頼性の高い何らかの結論を導きだすには多くの困難を伴う。とくに観察研究の主目的の1つである複数要因間の関係(例えば、リスク因子と疾病との関係)の推定に関しても、さまざまな要素を考慮しなくてはならない¹⁸⁾。このような状況にあって、蓄積された複数の研究結果を統合するメタ・アナリシスの手法はきわめて有用であると思われる。すでにRCTに関するメタ・アナリシスについては多くの方法論が検討されてきており、観察研究についても概ね同様の議論があてはまる。ただし、個々の観察研究において上記の欠点について十分に考慮されていることが必須条件である。言い換えれば、バイアスのひじょうに大きい個々の研究データをメタ・アナリシスにより統合しても、その結果はエビデンスとしての信頼性が低いことになる。

前述のリスク因子と疾病との関係については、とくに低曝露レベルにおけるリスクを推定する際に、観察研究データの蓄積、統合により、推定値の不確実性を減少させることができる。しかし、その解釈に際しては、生物学的なメカニズムなどの知見との整合性を考慮する必要があるであろう。

E. 結論

観察研究は、RCT に比べて弱点は多いも

の、EBM におけるエビデンスとしてひじょうに重要である。観察研究のメタ・アナリシスに関して考慮すべき問題は、基本的に RCT に関して行う通常メタ・アナリシスと多くの部分は共通している。観察研究に関する最も大きな問題は、観察研究に伴うバイアスや交絡について十分に考慮されているかどうかであり、観察研究が EBM におけるエビデンスとしての価値を持つためには、これらのバイアスや交絡に関する考慮が十分になされていることが必須である。

また、質の高い観察研究は様々なリスクに関して量反応関係の推定に役立つ。とくに低曝露レベルにおけるリスクを推定するには、質の高い観察研究の積み重ねがリスク推定の不確実性を減少させることにつながる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

Ogata H, Osaki S. Quantitative approach to natural radiation risk evaluation. The First Asian and Oceanic Congress for Radiation Protection, Seoul, Oct. 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

参考文献

- 1) Last JM. A Dictionary of Epidemiology, 4th