

とそれぞれ 4.97、4.18、4.46 となる。アトウォーターは吸収率を 0.9 として 4.0 kcal に丸めたのである。

体外へ排泄される尿素は 1 g あたり 2.54 kcal の熱量を持つので、たんぱく質の燃焼に役立つエネルギーは実際には 2.8 kcal/g 程度しかないことになる。この程度なら 50 g 摂ったとしても 140 kcal 程度であり、2,000 kcal 摂る人なら 7% にしかならないので無視しても許容範囲となる。

そうすると、必要なエネルギーは炭水化物と脂肪から摂らねばならないことになるが、その比率をどれくらいにすればよいのかは今後の検討課題である。高エネルギー低たんぱく質の新しい食品を開発する必要があるかもしれない。小児てんかんに使われるケトン食の経験も参考になろう。

エネルギーを「体重 x 0.4 単位」で計算し、これを炭水化物と脂肪で摂る。たんぱく質は体重 x 0.8 で別途に計算する、ということで献立作りもシンプルになるであろう。これによって栄養素摂取が摂取基準のどのあたりに分布するかということは次号で示したい。

薬と食べ合わせ

ネフローゼ症候群ではしばしば高コレステロール血症をとまうため、スタチン系の薬物が投与されることが多い。シンバスタチンは脂溶性なので消化管吸収は良効であるが、小腸においては初回通過効果を強く受けるために、バイオアベイラビリティは 5% 以下と低く、グレープフルーツのように初回通過効果を阻害する食品と併用すると、血中濃度が異常上昇し、横紋筋融解症からミオグロビンが上昇し、腎機能も悪化する可能性がある。

「一緒に飲むだけでなく、グレープフルーツを一度飲むと 2-3 日間、相互作用が現れる可能性があるのでグレープフルーツを飲むのも食べるのもやめた方がよいでしょう。またハッサク、ブンタンやボンタン、ザボン、バンベイユなどもグレープフルーツの親戚なのでよくありません。ミカンやオレンジは大丈夫です。」と詳しく説明し、患者が理解したかフィードバックしてもらい必要がある。

抗菌薬の中には水溶性で腎排泄型の薬物が非常に多

く、腎機能に応じた適切な減量をしないと過量投与による中毒症状を引き起こすことがある。とくにアミノグリコシド系抗生物質（ゲンタマイシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシンなど）は要注意である。特に MRSA などに多く使われるアルベカシンは腎機能に応じた投与設計をしなければ不可逆性の聴覚障害をおこしたり、保存期から急速に腎機能が悪化して透析導入を早める恐れがある。

健康食品

健康食品でケールは K が多く危険である。豆乳なども製品によってはバナナ以上にカリウムを含むものがあり、漢方薬もカリウムを含むものがあるのでよく成分を確認する必要がある。

ビタミン B や C のような水溶性のビタミンは透析時には失われるので補充が必要になることが多い。葉酸はメチオニンサイクルを回すので不足するとシスタチオンが蓄積し、変性疾患を増長させる。ビタミン A などの脂溶性ビタミンの不足はまず起きない。しかし、透析患者でないかぎり、これらビタミンの過不足は実測値や症状に基づくべきで、食事摂取基準の量と比較して不足と決めつけてはいけない。摂取基準の推奨量はビタミン不足を予防するものであり、病的状態で不足しているかどうかは、あくまでも患者一人一人の状態をみて指導するべきであろう。

低たんぱく食

低たんぱく食とはどの程度のタンパク質摂取からいうのか、ということは時代的変遷がある。かつてはたんぱく摂取量を 1.2~1.5 g/kg として時代があり、そのようなときには 0.8 g/kg でも低たんぱく食とされた。日本ではたんぱく質の所要量は時代を追うごとに低くなっている。国連傘下の FAO と WHO は栄養問題に関し、1971 年と 1981 年にはエネルギーとたん白質についてガイドラインを出し、1985 年には WHO テクニカルレポートとして広く世間に周知させた。たんぱく質は 1 g 4 kcal と計算されるが、エネルギーが十分摂られていればたん白質が脱アミノ反応によって TCA 回路で燃焼され

食事から1日14gの窒素摂取(たんぱく質90g相当)

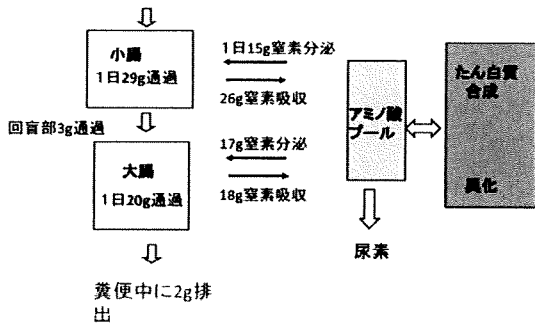


図 体内の窒素平衡

ることはない。そこで、たんぱく質の摂取量については科学的見地から見直され、2002年にたんぱく質アミノ酸の摂取量について専門家によるワーキンググループが生まれ、2007年にWHOテクニカルレポートとして報告された。

食事摂取基準2010ではたんぱく質の窒素平衡維持量を検討し、平均すると0.65g/kg体重/日となるので、この値をもって窒素平衡維持量としている(104mg窒素/kg/日)。

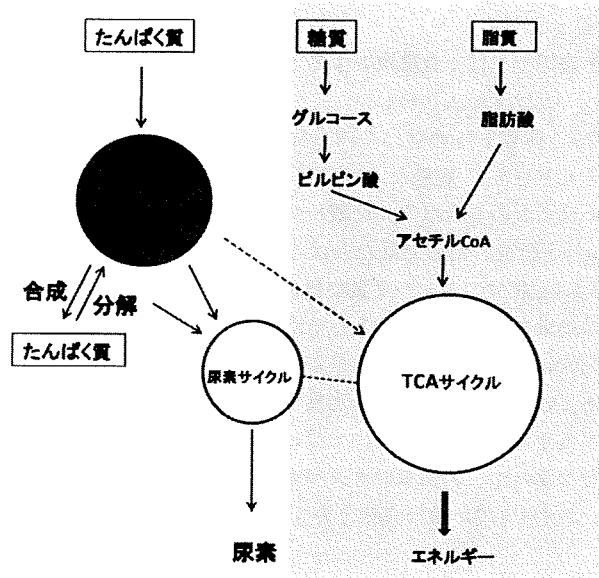


図 三大栄養素の代謝

細胞内の高分子合成に使われるエネルギーの約90%は酵素や機能性たんぱく質合成に使われる。糖質と脂質が十分にあれば、たんぱく質がエネルギー源としてアミノ酸に分解されない。三大栄養素の考え方を変える必要がある。

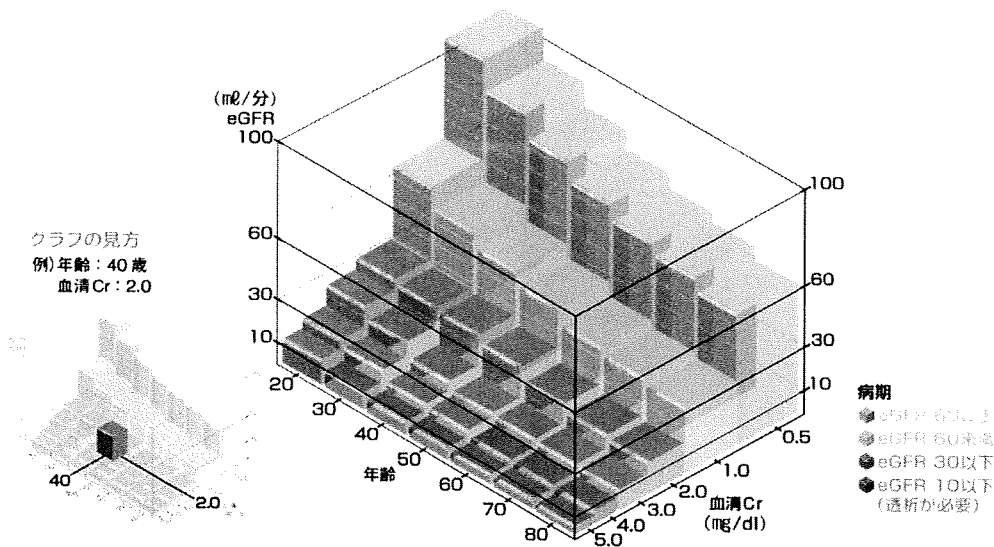


図 年齢階級別血清Cr濃度別eGFRで示される腎不全のリスク
主婦の友社「腎臓機能を保つおいしい低たんぱく食レシピ」より

WHOではこの量をもとに2sdを足して0.83 g/kg体重をたんぱく質摂取の安全量としている。日本の摂取基準では、これに基づき成人の1日タンパク質摂取量を男性60 g、女性50 gとした。

これを適正たんぱく食摂取とすると低たんぱく食というのは0.6 g/kg以下がふさわしい。

MDRD 研究では通常たんぱく食を1.3 g/kg、低たんぱく食を0.58 g/kg、超低たんぱく食を0.28 g/kgとした。超低たんぱく食の場合はアミノ酸・ケト酸のサプリメントを0.28 g/kg 摂取したので低たんぱくも食も超低たんぱく食も0.6 g/kg 程度のタンパク質を摂る結果になり、低たんぱく食の効果を検証する研究としては失敗した。

米国人はもともと肉の摂取量が多いためと、肉料理が主食であるので低たんぱく食を実施するのが難しい。日本料理は主食が米であり、それに一汁、主菜、副菜というのが基本となるので、米由来のタンパク質を調整米などで減らせば、おかずの肉・魚の食味を失うほど減らす必要がない。

低たんぱく食を成功させるにはなにより必要なエネルギー量を摂ること、それにはテイラーメイドで「体重×0.4単位」を炭水化物と脂肪のみで摂ること、たんぱく質はeGFRの程度に合わせて0.6 g/kgから0.4 g/kgあたりから始めるのが無理がない。12月に主婦の友社から「腎臓機能を保つおいしい低たんぱく食レシピ」として、簡単にでき、おいしい低たんぱく食の作り方の紹介を発行したので参考にしてほしい。

文献

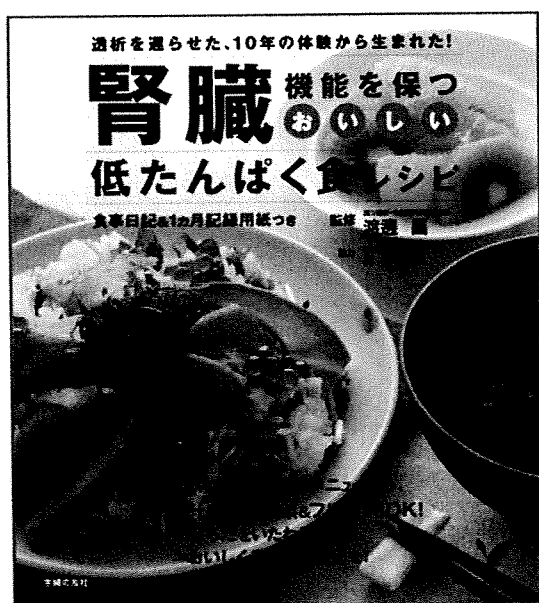
- 樋口順三. 慢性腎炎と人工腎臓, いろいろな腎臓疾患の治療と透析療法の実際. 真興交易医書出版部, 東京, 1979.
- 平田純生. 腎不全と薬の使い方Q&A, 腎不全時の薬物投与一覧. じほう, 東京, 2009.
- 渡邊昌. 栄養学原論. 南江堂, 東京, 2009.
- 渡邊昌 (監修). 腎臓機能を保つおいしい低たんぱく食レシピ. 主婦の友, 東京, 2009.

Low protein diets for chronic kidney disease

Shaw Watanabe¹, Shu Wakino²

¹Life Science Promotion Association, ² Department of Nephrology, Keio University School of Medicine

Low protein diets are essential for preventing progression of CKD. Levels of serum Cr and BUN and their ratio are indicators of the degree of renal damage. Where the BUN/Cr ratio is more than 5, a low protein diet has been found to be effective in reducing clinical symptoms. A daily protein intake of 0.4 - 0.6 g per kg body weight is recommended if eGFR falls below 60 ml/min/1.73 m². A sufficient energy intake of (body weight × 0.4) energy units should also be maintained. Risks and benefits of supplementation, and risk of drug interactions with foods such as grapefruit, are also discussed. *Clinical & Functional Nutriology* 2009; 1(5):274-8.



腎臓機能を保つおいしい低たんぱく食レシピ 低たんぱく食食事日記と、1ヵ月チェックシート付き

この本では、1日あたりの、たんぱく質摂取量を20 g～30 g以下に制限することが可能です。生の野菜や果物、汁物、漬物も食べられます。さらに、毎日、魚・肉・卵・豆腐など、適量のたんぱく質を食べることができ、お刺身やステーキなどを食べることも可能なのです。腎臓の機能は、加齢とともに、衰え一度失ったものは回復しません。自分の腎臓の機能にあう、適正な量を摂って、腎臓に余計な負担をかけないことが大切です。この本を読んで「低たんぱく食」をおいしく簡単に！腎臓をいたわりながら、豊かな食生活を送れます。

価格 1554円(税込)
カラー 160P
11月28日発売
主婦の友社

2

エビデンスを用いた糖尿病治療

糖尿病は、経済成長、自家用車の普及、生活習慣の欧米化等により患者数が増加し続け、我が国では2006年の国民健康・栄養調査で「糖尿病が強く疑われる人」(HbA_{1c} 6.1%または質問票で現在糖尿病の治療を受けていると回答した人)が約820万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」(HbA_{1c} 5.6%以上で糖尿病が強く疑われる人を除く)が約1,050万人、合わせて約1,870万人いると推定されている。

世界的にも、発展途上国を含め糖尿病は増加しており、世界中で患者数は2億5千万人に達している。毎年700万人が糖尿病を発症し、2025年には糖尿病患者は3億8千万人以上に増加すると予想されている。糖尿病に関連する死亡者数も毎年380万人におよび、10秒に1人の割合で死亡している計算になる。糖尿病を治療・予防することが人道的、社会的および経済的に大きな課題となっており、2006年に国連決議で世界糖尿病デーが採択された¹⁾。

A 糖尿病治療の目的

糖尿病は、インスリン作用の不足による高血糖状態を主徴とする代謝疾患群であり、軽度の場合にはほとんど自覚症状が現れないが、中等度以上の高血糖が持続することにより口渇、多飲、多尿、易疲労感、体重減少、意識障害等の症状を呈する。また、急激なインスリン作用不足によって糖尿病ケトアシドーシスや高浸透圧高血糖症候群といった急性合併症を生じたり、長年にわたる高血糖によって細小血管症（糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害）や大血管

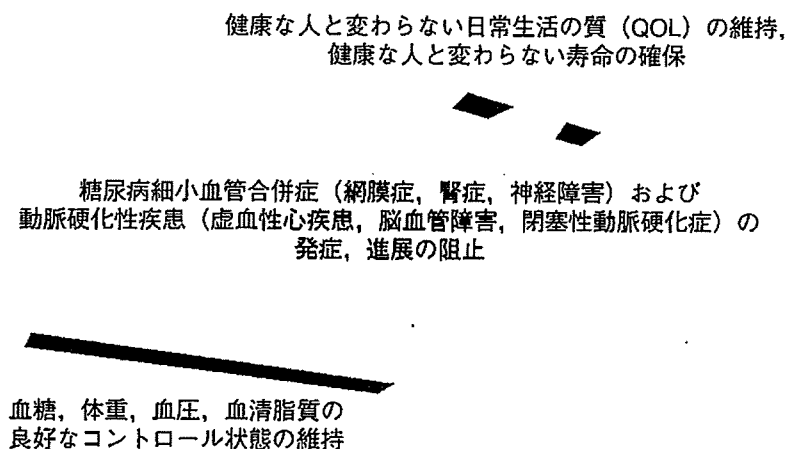


図 1-5 □ 糖尿病治療の目標

症（脳卒中，虚血性心疾患，糖尿病足病変）などの慢性合併症を生じたりする。

従って，糖尿病治療の目的は，高血糖による諸症状を取り除き，さらに，糖尿病による合併症あるいは糖尿病に併発しやすい疾病の発症および進展を阻止することであり，健康な人と同様な日常生活の質（QOL）を維持し，健康な人と同等の寿命を全うすることが目標となる（図 I-5）²⁾。

B ガイドラインとは

上記目的を達成するために血糖コントロールを行うが，その際の指針となるものが糖尿病診療ガイドラインである。診療ガイドラインとは，特定の臨床状況のもとで適切な判断を行うため臨床家と患者を支援する目的で系統的に作成された文書³⁾である。

日本糖尿病学会では，UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁴⁾，DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)⁵⁾，Kumamoto Study⁶⁾ など数多くの臨床研究の結果蓄積されたエビデンスおよびコンセンサスを基に，科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイ

表 1-6' ステートメントのグレード

グレード	説明
グレード A	行うよう強く勧める
グレード B	行うよう勧める
グレード C	行うように勧めるだけの根拠が明確でない
グレード D	行わないよう勧める

表 1-7 エビデンスのレベル

(科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン⁷⁾ で用いられているもの)

レベル (水準)	それに該当する臨床研究デザインの種類
1 ⁺	水準 1 の規模を含むランダム化比較試験のシステマティックレビューまたはメタアナリシス
1	十分な症例数 (全体で 400 例以上) のランダム化比較試験
2 ⁺	水準 2 の規模を含むランダム化比較試験のシステマティックレビューまたはメタアナリシス
2	小規模 (全体で 400 例未満) のランダム化比較試験
2 ⁻	さらに小規模 (全体で 50 例未満) のランダム化比較試験，クロスオーバー試験 (ランダム化を伴う)，オープンラベル試験 (ランダム化を伴う)
3	非ランダム化比較試験，コントロールを伴うコホート研究
4	前後比較試験，コントロールを伴わないコホート試験，症例対照研究
5	コントロールを伴わない症例集積 (10~50 例程度)
6	10 例未満の症例報告

括弧内の例数は目安である。

表 1-8 血糖コントロールの指標と評価

指標	コントロールの評価とその範囲				
	優	良	可		不可
			不十分	不良	
HbA1c (%)	5.8 未満	5.8~6.5 未満	6.5~7.0 未満	7.0~8.0 未満	8.0 以上
空腹時血糖値 (mg/dl)	80~110 未満	110~130 未満	130~160 未満		160 以上
食後 2 時間血糖値 (mg/dl)	80~140 未満	140~180 未満	180~220 未満		220 以上

ドライン⁷⁾を作成し、医療の質の向上および医療の一層の透明化を図ろうとしている。この科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドラインでは、各領域で診療の指針となるべきステートメントを提示し、そのステートメントにはグレード（推奨の強さ）が記されている。また、ステートメントおよびその根拠となった個々の研究にエビデンスのレベル（水準）も付与されている。表 1-6 にステートメントのグレード、表 1-7 に科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドラインで用いられたエビデンスのレベルを示す。診療にあたっては、ステートメントおよびグレードを参照し、その根拠となるエビデンスのレベルも参考にしつつ、実践していくこととなる。

詳細は各論に譲るが、血糖コントロールの指標と評価を表 1-8 に示す。血糖コントロールと同時に体重、血圧、脂質等のコントロールも行うことにより、より大きな効果が得られることも Steno-2 Study⁸⁾を始めとする臨床試験により証明されており、ガイドラインでもグレード A として行うよう強く勧められている。本邦でもエビデンスを確立すべく、J-DOIT 3（糖尿病合併症予防のための戦略研究）が現在進行中である。

C エビデンスの作られ方：臨床研究の流れ

病態生理学に基づく理論や動物実験の結果だけではエビデンスの根拠として不十分であるため、人間を対象に有効性、安全性、倫理性等を十分に検討した上で臨床研究が行われる。臨床研究のデザインには、大別すると観察研究と介入研究がある。観察研究とは現状をそのまま分析する研究であり、介入研究とは研究者が治療法などを割り当てて介入した結果を評価する研究である。前者には、症例集積、横断研究、症例対照研究、コホート研究などが含まれ、後者にはランダム化比較試験などがある。代表的な研究デザインの概要を表 1-9 に示す。

臨床研究の流れとしては、症例対照研究では、疾患の有無によって症例群と適切な対照群を設定し、それぞれの群で危険因子への過去の曝露状況を比較する（図 1-6）。コホート研究では、曝露群と非曝露群を設定し、これらの集団を追跡して両群での疾病発生頻度等を観察、比較していく（図 1-7）。

ランダム化比較試験では、母集団から対象者が選択基準、除外基準に従って選択され、ランダムに介入群とコントロール群に割り付けられる。介入群には治療薬の投与等の介入が行われ、コントロール群にはプラセボや標準治療薬などによる基準となる治療がなされる。両群を追跡、比較していくこととなる（図 1-8）。

表 1-9 研究デザインの概要

研究デザインの種類	特徴
症例報告 (case report)	特に稀な症例について、病歴、検査結果、経過などを今後の研究に繋げる目的で報告したもの。
症例集積 (case series)	特に稀な症例を数例から数十例集め、特徴をまとめて報告したもの。症例報告よりも確度の高い仮説がたてられ、今後の研究に繋がる可能性がある。
横断研究 (cross-sectional study)	ある時点での曝露や疾病の状況を調査する。時間的關係が明確でないので、因果關係については言えないことが多い。
症例対照研究 (case-control study)	疾患の有無によって症例と対照の2群を設定し、過去に受けた治療や要因の内容・有無を分析する。複数の曝露の評価が可能、稀な疾患に対しても適応できる。病因・危険因子の研究に用いられる。
コホート研究 (cohort study)	研究対象者を要因・治療の有無によって2群に分け、時間とともに追跡してアウトカムを評価する。予後の研究に用いられる。
ランダム化比較試験 (randomized controlled study: RCT)	ランダムに研究対象者を2群に分け、追跡してアウトカムを評価する。ランダム化することでバイアスが抑制される。治療、予防の効果を正確に評価したい場合に用いられるが、倫理的に許容される計画に限定される。
メタアナリシス (meta-analysis)	複数の臨床試験を結合して解析する。個々の試験では不足していた統計学的検出力を高め、相反していた研究結果の不確実性を解決することができる。

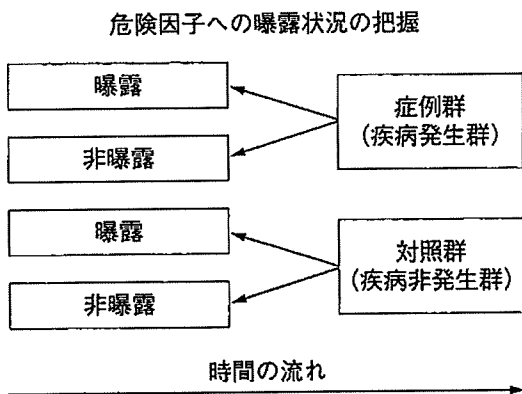


図 1-6 症例対照研究の流れ

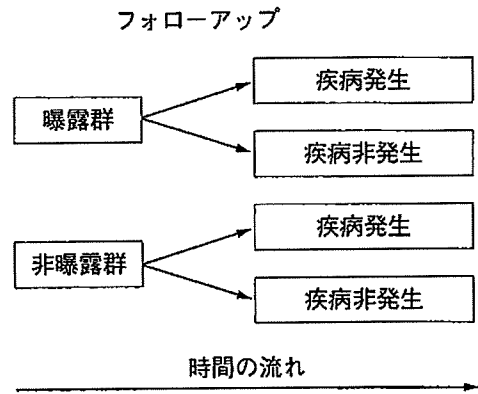


図 1-7 コホート研究の流れ

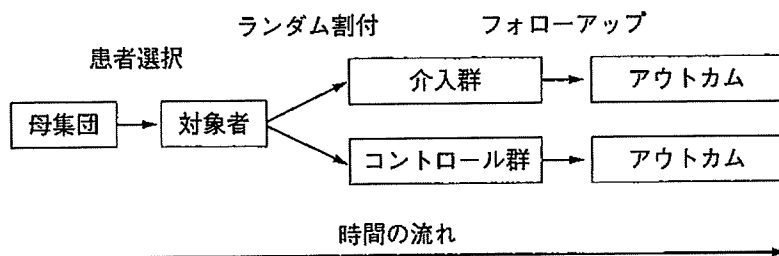


図 1-8 ランダム化比較試験の流れ

D エビデンスの読み方

臨床研究の結果を読む際の用語について以下に解説する。

1. イベント event

臨床経過の途中経過、結末における疾患の発症、入院、死亡など臨床的事象をイベントという。

2. アウトカム outcome

臨床経過の結末、治癒、死亡、発症などの臨床的転帰をアウトカムという。

3. エンドポイント endpoint

臨床研究での評価項目・到達指標のことであり、臨床的なアウトカムを主要エンドポイント、血圧や検査値などを代用 surrogate エンドポイントという。また、臨床的に関連した複数のエンドポイントを組み合わせて、複合エンドポイントとして結果を評価することもある。また、最も知りたい主要評価項目をプライマリエンドポイントとして設定し、これに関連したアウトカムや代用エンドポイントなど副次的評価項目をセカンダリエンドポイントとして同時に解析・評価することが多い。

注意点としては、代用エンドポイントが臨床的に意義のない場合があり、臨床的アウトカムとの関連性を検討する必要がある。また、個々のエンドポイントでは有意差が出ない場合に、組み合わせることで統計学的有意差が出ることがあるため、複合エンドポイントが用いられることがあるが、組み合わせや評価方法に無理がないか注意して解釈する必要がある。

E ガイドラインを日常臨床にどう活かすか

日常臨床では、診療にあたって、ガイドラインのステートメントおよびグレードを参照し、その根拠となるエビデンスも参考にしつつ、実践していく。科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドラインでは、その根拠となる文献のアブストラクトテーブルにその要点がまとめてあるので、対象、方法などがこれから適用しようとしている患者と合致するか簡単に把握することができる。ガイドラインを活用するに当たっては、まずガイドラインの記載内容をよく知ることが大切である。

糖尿病治療に関するエビデンスは海外におけるものが多く、被験者の人種、体格、生活習慣、薬剤の投与量などに大きく違いがある場合があり、我が国での糖尿病診療にそのまま適用できるとは限らない。また、ガイドラインは指針であり、絶対的なルールではないので、臨床状況を十分に把握し、妥当性、臨床的意義を検証したうえで個々の患者の価値観や希望も勘案して方針を決定する必要がある。

エビデンスを用いた糖尿病治療を実践するためには、診療ガイドラインを十分に理解し、個々の状況に応じて使いこなすことが重要である。我が国の診療ガイドラインを一層充実させ、医

療の質の向上を図るためには、我が国でのエビデンスがさらに蓄積されていくことが望まれる。

- 文献
- 1) World Diabetes Day. <http://www.worlddiabetesday.org/the-campaign/unite-for-diabetes>
 - 2) 日本糖尿病学会, 編. 糖尿病治療ガイド2008-2009. 東京. 文光堂. 2008. p.24.
 - 3) Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines; Directions for a New Program. Washington DC: National Academy Press; 1992. p.39.
 - 4) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
 - 5) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: The perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996; 25: 330-6.
 - 6) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 28: 103-17.
 - 7) 日本糖尿病学会, 編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 2版. 東京: 南江堂; 2007. p.17.
 - 8) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 383-93.

[田中隆久, 寺内康夫, 野田光彦]

糖尿病対策

シンポジウム

4 臨床研究・疫学研究の特長と限界

野田光彦

国立国際医療センター戸山病院糖尿病・代謝症候群診療部

● **Key Words** ● 臨床試験, 疫学研究, 介入研究, 観察研究

Summary

- 臨床研究は糖尿病診療にとって必須のものであるが、それには限界もある。
- 介入研究、観察研究で得られる結論の位置づけを知ることが重要である。

はじめに

臨床、臨床研究、臨床試験、治験、臨床疫学、生物統計学、疫学、公衆衛生学という8つの領域（図1）は、近接し関連し合いながらもそれぞれ固有であり、各々が包摂する概念やその指向の方向性には相違がある。また、それぞれの実務にも隔たりがある。

そのなかで本項では、臨床研究と、（疫学分野の研究である）疫学研究を取り上げる。臨床研究と疫学研究には倫理指針適用上の区分けはあるが、元来截然としない。なお、一般に臨床研究は介入研究、疫学研究は観察研究であることが多い。しかし、それは全体の傾向に過ぎない。

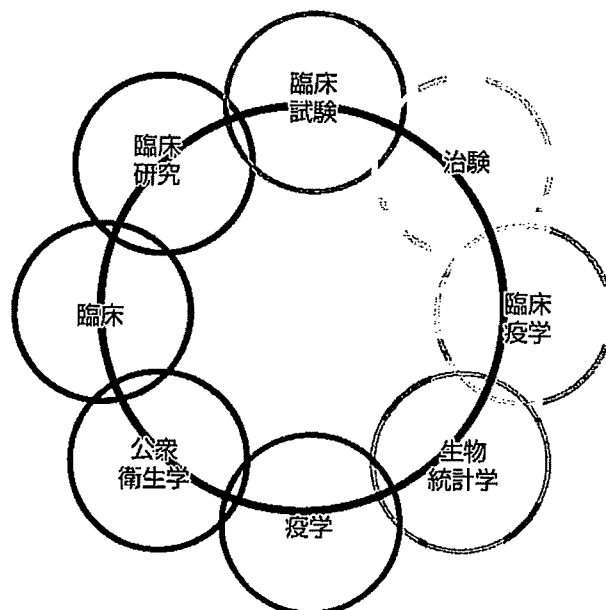


図1. 臨床研究、疫学研究に関連する諸領域

疫学研究と臨床研究

1) 疫学、疫学研究

まず、疫学とは何であろうか。Leon Gordis 著の Epidemiology (4th edition, 2008 年発刊) によれば、“What Is Epidemiology?” という問いに対して、“Epidemiology is the study of how dis-

ease is distributed in population and the factors that influence or determine this distribution.” と記述している。また、わが国の「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省，厚生労働省；平成19年8月16日全部改正）では、その前文に「疫学研究は、疾病のり患を始め健康に関する事象の頻度や分布を調査し、その要因を明らかにする科学研究である。疾病の成因を探り、疾病

の予防法や治療法の有効性を検証し、又は環境や生活習慣と健康とのかかわりを明らかにするために、疫学研究は欠くことができず、医学の発展や国民の健康の保持増進に多大な役割を果たしている。」また、その「用語の定義」の項に、「疫学研究」として「明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう。」とある。

2) 疫学研究と診療

ちなみに「疫学研究に関する倫理指針」では、今回の改訂において、疫学研究と診療の一環との線引きがより具体的に行われるようになり、具体的な記載がなされている。詳細については「疫学研究に関する倫理指針」とその Q & A をご覧いただきたい。

3) 疫学研究における介入研究

同じく同倫理指針では、疫学研究における介入研究について、「疫学研究のうち、研究者等が研究対象者の集団を原則として 2 群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為又は無作為の割付けを行って、結果を比較する手法によるものをいう。」とし、同じく観察研究について、「疫学研究のうち、介入研究以外のものをいう。」としている。

観察研究と介入研究

1) 観察研究と介入研究

臨床研究と疫学研究の切り分けが領域に関するものであるのに対して、観察研究、介入研究の区分けはその手法についてのものである。観察研究と介入研究の相違を論ずれば、観察研究で

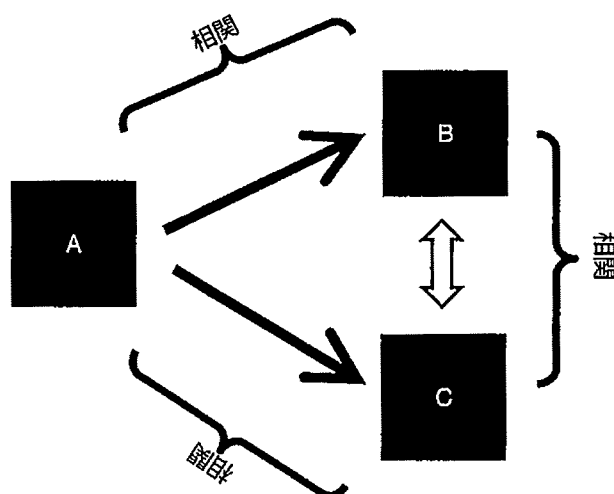


図 2. 相関をみる疫学研究では因果関係に踏み込むことは通常不可能

(例外 instrumental variable を用いる方法〈Mendelian randomization など〉)

は因果関係には通常は言及できない(図 2) 点を認識する必要がある(Mendelian randomization など instrumental variable を用いる手法¹⁾などは例外である)、一方、介入研究ではこれを推量する。したがって医療という因果に基づくべき行為では、特殊な場合を除けば介入研究で得られた結果に依拠することが多い。この点、観察研究は介入研究へのシーズを提供する役割を有する点も付言する。

2) 臨床研究の倫理指針

なお、多くの場合介入研究である臨床研究について、「臨床研究に関する倫理指針」も昨年改訂され(平成 20 年 7 月 31 日全部改正, 平成 21 年 4 月 1 日から施行)、研究への倫理指針の適用のあり方がより明確化されている。「疫学研究の倫理指針」との対比の上で、「臨床研究の倫理指針」が適用される場合かどうかの基準は、その Q & A に掲載されている図 3 によって明らかにすることができるであろう。

前提

他の法令及び指針の適用範囲に含まれない、かつ、連結不可能匿名化された診療情報だけを用いる研究ではない医学系研究

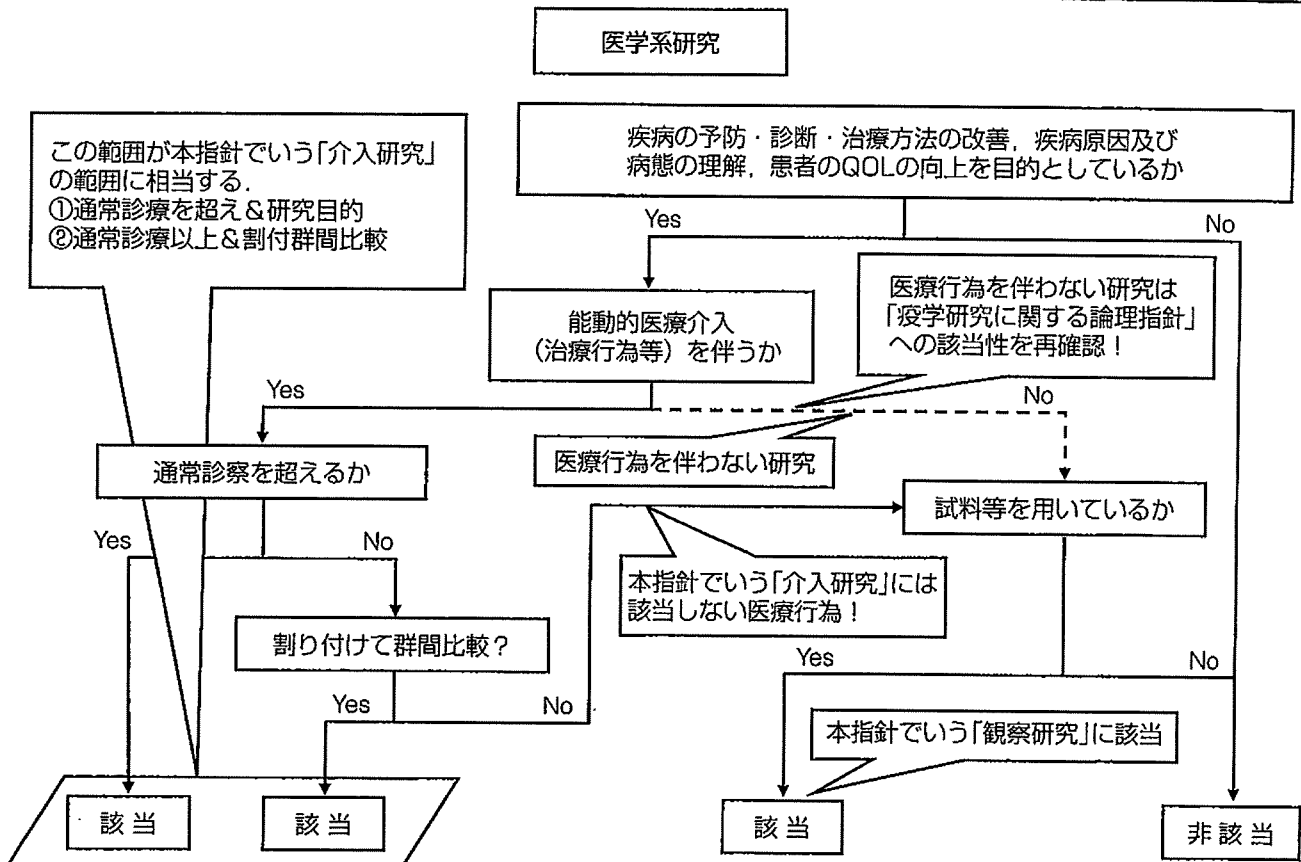


図 3. 疫学研究か臨床研究か

臨床研究はなぜ必要か

1) 臨床研究はなぜ必要か

臨床研究はなぜ必要なのであろうか。換言すれば、病態生理のみで臨床を行うことに不都合はあるのであろうか、また、あるとすればどのような点であらうか。実際、病態生理から予測される結論が実証されない例は多くみられ、下記のような場合が考えられる。

- ①病態生理の考え方そのものの誤り
- ②病態生理に付随する事項の交絡
- ③病態生理を超えたもの（副作用など）

各々一例のみ挙げれば、①に関しては、1970年代にはネフローゼ患者へは蛋白摂取を勧めるのが一般的であった²⁾点を挙げる事ができるで

あろうし、②に関しては、最近の ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験において、血糖コントロールに対する介入を強化した群で死亡が有意に増加した³⁾ことは、血糖コントロールの厳格化というよりは、例えばそれに伴って生じた低血糖による可能性も推測され、血糖レベルそのものによる事象であるというよりはむしろ、それを具体化する手法の重要性が問われているといえるであろう (the way glucose-lowering was achieved might be as important as the glucose levels actually achieved.)⁴⁾ことが挙げられよう。また、③に関しては、例えばトログリタゾンによる劇症肝炎を挙げる事ができるであろう。

2) 治験と研究者主導の自主臨床試験

治験とは薬剤の承認申請のために行う臨床試験であり、GCP (Good Clinical Practice, 医薬品等の臨床試験の実施の基準) に則って行われる。研究者主導の自主臨床試験は上述の「臨床研究に関する倫理指針」に則って行う。

介入研究の限界

介入研究は臨床へのエビデンス (実証的根拠) を提供する主たるソースであるが、糖尿病に関する介入研究には下記のような限界もある。

1) 試験が長期に亘る可能性

これについては、最近の UKPDS の長期フォローアップ試験の成績 (当初の血糖コントロールを異ならせた場合の大血管合併症の予後に関する成績)⁵⁾などに鑑みれば、より長期の試験を行う必要があったとも理解されよう。

2) 多数の被験者を要する可能性

現在、大規模臨床試験がもてはやされるが、裏を返せば大規模に行わねば結論の出にくい課題を扱っている側面もある。実際、20世紀の初頭に始まった1型糖尿病に対するインスリン治療のように、予後に劇的な変化をもたらす治療法であれば少人数による検討で確定的な結論が得られるはずである。すなわち大規模臨床試験花盛りの現代の糖尿病治療のシーンには、このような、いわば“ステップワイズ”な技術革新が乏しいことを逆説的に示しているともいえるであろう。

大規模臨床試験を行うに資金的、人的なパワーが必要で、それらを確保しうる企業が介在する場合が大半である。そのような可能性は利益相反にも繋がりうるものであり、実際、企業のス

-
1. 血糖コントロールをよくすることはよいか
—DCCT, UKPDS, Kumamoto Study
 - ↓
 2. どの程度血糖コントロールをよくするのがよいか
—ACCORD, ADVANCE, VADT
 - ↓
 3. どのように血糖コントロールをよくするのがよいか
—J-DOIT3 (例えば----コントロールの速度)
 - ↓
 4. 誰に対して血糖コントロールをよくするのがよいか
(年齢, 罹病期間, 等)

図4. 多様・繊細な設問への回答の困難さ

ポンサーシップと結果へのバイアスについては多くの検証がなされている⁶⁾。また、これが結果しうる、例えば出版バイアスを回避するために、臨床試験を事前登録する仕組みはあるが、それも完全な方策とはいえないであろう。

そもそもなぜ大規模臨床試験が必要かといえ、上述のように「小さな効果を大きな揺らぎの中で検証する」ことを迫られるからであるが、次項のように、糖尿病治療において「明らかにすべき設問が多様化し、その状況設定が複雑化してきている」ことにもよると考える。

3) 多様・繊細な設問への回答の困難さ

図4に示すように、こと血糖コントロールの効果に限っても、その問いの内容は徐々に複雑になってきており、今後はさらに複雑になることが予測される。

一般には、設問の内容として図5に挙げるようなものが考えられるであろう。これを5W1Hと呼びたい。

4) 埋もれた現象を発掘、確認しにくい

例えば最近、メトホルミンによる発癌抑制の可能性⁷⁾や、メトホルミン使用者では癌死がスルホニル尿素薬使用者より少なく、同じくインスリン使用者では多いといった可能性⁸⁾が示唆さ

5W1H	
Who (誰が)	
—Whom [年齢, ethnicity (民族)]	
What (何を) [血糖コントロールを, 血圧を]	
When (いつ) [どの程度の罹病期間で]	
Where (どこで)	
Why (どうして)	
How (どのように) [どの薬剤を用いて, クラス効果]	

図 5. 多様・繊細な設問への回答の困難さ—5W1H

れているが、このような事項は、例えば介入研究では発掘、検証されにくいであろう。

5) 実臨床における患者と臨床試験における被験者との間の乖離

介入研究で得られたエビデンスの弱点として、臨床試験における subject と実臨床における patient との間に往々乖離があり、外的妥当性（一般化可能性；generalizability）に欠ける場合のある点が挙げられる。実際、例えば J-DOIT3（糖尿病予防のための戦略研究 課題 3）では、参加 81 医療機関によって最終的に 2,542 人の登録を行ったが、そのためには 2 年半以上の時日を要した。これはすなわち、各施設において登録基準を満たす患者の割合が少なかったことにも由来する。すなわち、裏を返せば、実地診療において J-DOIT3 の結果を厳密に適合しようとする場合、そのような患者の割合が厳密にいえば非常に多い訳ではない、ということになりうる。

もとより EBM（実証に基づく医療）は個別医療を目指すものであり、clinical expertise でこの懸隔を架橋する必要がある。

むすび

わが国の糖尿病診療におけるエビデンスは必ずしも満ちていない。抗癌剤治療や感染症の治療と異なり、糖尿病の診療においてはかなり個別化された疑問に突き当たる。このような真の疑問、本当に知りたい事項に関しては臨床試験を組みにくく、痒いところに手が届きにくい所以となっている。これらに対して介入研究としての限界がある場合は、ときに既存資料の見直しなども含む観察研究にも立ち返るべきときが来ているのかもしれない。

また、上述の種々のバイアスに関しては、情報を発信する側（臨床家・臨床研究者）の自覚とともに、情報を受ける側にも情報や論文を批判的に吟味する能力が求められるであろう。

EBM は標準的医療を提示し正しいエビデンスを提供するものであるが、医師の裁量権の制限ではなく、逆に画一的医療を勧めるものでもない。一方で、エビデンスの不備を明確化するものではあろう。エビデンスの創出、その収集・評価・均てん化、実証に基づく医療の遂行の三者は相携わるものであり、わが国において臨床試験を行いうる施設が限られている、日本人のエビデンスが不足しているなどの課題はあるものの、その発展を祈りたい。

文献

- 1) Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR, Lawlor DA, Davey Smith G, Cooper JA, Miller M, Lowe GD, Rumley A, Casas JP, Shah T, Humphries SE, Hingorani AD, Marmot MG, Timpson NJ, Kumari M: Inflammation, insulin resistance, and diabetes—Mendelian randomization using CRP haplotypes points upstream. *PLoS Med* 2008 Aug 12; 5 (8), e155.
- 2) David DS: Dietary treatment of renal failure. *Am Heart J* 1973 Jul; 86 (1), 1-5.
- 3) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT; Action to

- Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12 ; 358 (24), 2545-2559.
- 4) Hoogwerf BJ ; ACCORD Study Group : Does intensive therapy of type 2 diabetes help or harm? Seeking accord on ACCORD. *Cleve Clin J Med* 2008 Oct ; 75 (10), 729-737.
- 5) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Oct 9 ; 359 (15), 1577-1589.
- 6) Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O : Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality : systematic review. *BMJ* 2003 May 31 ; 326 (7400), 1167-1170.
- 7) Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD : Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005 Jun 4 ; 330 (7503), 1304-1305.
- 8) Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA : Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006 Feb ; 29 (2), 254-258.

Points

臨床研究の遂行とその成果の正しい普及のためには、情報を発信する側（臨床家・臨床研究者）の自覚が必要であり、また、情報を受ける側にも、情報や論文を批判的に吟味する能力が欠かせない。

