

## 地域における糖尿病性腎症の重症化予防事業の科学的かつ現実的な評価指標の提案

研究分担者 岡村智教 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学  
研究協力者 平田 匠 慶應義塾大学 百寿総合研究センター

### 研究要旨

保健事業では評価手法をどう設定するかが重要である。たとえ最終的な指標が良くなったとしても、それを保健事業の効果と決めつけるのは科学的な態度ではない。地域における糖尿病性腎症の重症化予防事業についても例外ではなく、もし透析導入率が減少したのであれば、どの手段が有効で減少したのかを明らかにしておく必要がある。本来、疾病の予防や治療の評価には対照群を置いて評価するのが通常であるが、実際の地域や保健事業の現場では対照群を置けないのも事実である。このような場合の評価としては、疾病の自然史を理解して原因に遡って評価を行い、必ず上流の事象の改善があって下流の事象が改善するという階層を考えるべきである。以上を踏まえて、地域における糖尿病性腎症重症化予防事業について以下のような階層順を踏まえた評価法を提唱する。

- 1層目：血糖（HbA1c）、血圧、脂質（LDL コレステロール等）の評価、蛋白制限と減塩（もし客観的な評価法があれば）
- 2層目：クレアチニン、eGFR、蛋白尿（第1層の改善から3～5年後以降）
- 3層目：透析導入の推移（5年以降に効果が出る可能性あり。透析の導入基準は任意でも良いが客観性を担保するため導入時のクレアチニン値は記録すべき）

要するに病気の自然史からみて1層から3層へ向かって効果が出るはずなので、この順序を意識して評価を行う。1層が改善していないのに2層が改善する、1層や2層が改善していないのに3層が改善しているような場合には、事業の効果と考えるのは早計である。ただし評価を科学的に厳密にし過ぎると保険者や地方自治体の事業実施の意欲を削ぐ可能性もあるため、実際に評価を行う際の運用はより現実的なほうが望ましい。

### A. 研究目的

現在行われている標準的な医療行為は、多くの成功や失敗の積み重ねから確立された。近代医学の確立後は文献などを通じて先人や他施設の経験から体系的に学ぶことが可能となり、技術の継承は次第に安定していった。疾病の多くが感染症だった時代には治療と転帰（死亡等）の関連は一目瞭然であった。ペニシリンによる細菌性感染症の治療、ストレプトマイシンによる結核の治療などは、有効性の評価をしなくても効果は明らかであり、医療行為に疑義をはさむ余地はなかった。しかし劇的な効果をもたらすイノベーションがそう何度

もおこることはなく、近年の医療行為の効果も一目瞭然ではないために、何らかのルールで評価をせざるを得なくなった。例えば、ある抗生剤によって死亡率60%の感染症の死亡率が半減したとすると、100人患者がいれば60人死んでいたのが30人で済むことになり効果はすぐに実感できる。しかし生活習慣病では、ある薬で「脳・心血管疾患の発症率が30%低下」と示されていても、現実には1000人あたりの死亡者が10人から7人に減ると感じるスケール感になる。これは1000人治療すると治療しない場合と比べて発症しない人が3人減るだけということになるので、診療し

ている医師でさえこの差を実感できない。この場合、「減った」という証拠を示すにはそれなりの手法が必要となる。治療効果の証拠の強さの手がかりを示した手法が、1980年代初頭に提唱された Evidence-based Medicine (EBM) であるとも言える。

疾病の予防に関する研究においては、その科学的な評価を行う際に更なる困難が立ちだかっている。通常、保健予防や健康増進の個人に対する効果は服薬治療より遥かに小さく、効果を検証するためには膨大なサンプルサイズが必要となり、また長期間を必要とする。一方、その手法が無効もしくは有害であるというような負の結果についても、明らかになるまでに時間がかかるため、薬剤のように問題がすぐ顕在化することもない。これが昨今、怪しげな健康法や健康食品が数多くはやっている一つの理由である。

したがって保健事業では評価手法をどう設定するかということが非常に重要になるが、結果的に最終指標が良くなったから効果があったと決めつけるのは問題である。例えば透析導入率の減少が最終目標であり、もしそれが減少したとしても、ただちにこれを保健事業の効果と決めることはできない。本来、この手の評価には対照群を置くのが通例であり、一群だけの推移を見ただけでは効果なのか自然推移なのかかわからない。しかし実際の地域や保健事業の現場で対照群を置くことができないのも事実である。ではこのような場合にどのような評価が可能であろうか。本研究では対照群を置けない糖尿病性腎症の重症化予防事業における科学的な事業評価のあり方について検討した。

## B. 研究方法

今回、保健事業における糖尿病性腎症重症化予防事業の評価法を考えるにあたって、疾病の自然史と介入効果のエビデンスから評価することとした。参照にしたのは健康日本21（第二次）における循環器疾患の評価である。循環器疾患の予防に最も有効なのは、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病などの危険因子の管理であり、これらの危険因子の多くは栄養、運動など様々な生活習

慣の歪みを原因として生じている。すなわち自然史から見ると、生活習慣 危険因子 循環器疾患という疾患発症までの流れがあり、それぞれの段階で上流側に介入すると下流への進展を阻止することができるという考えである。塩分摂取量を1グラム減らすと収縮期血圧が1 mmHg 下がること（生活習慣と危険因子の関連）収縮期血圧を薬物治療で10 mmHg 下げると脳・心血管疾患のリスクが30%減ること（危険因子と循環器疾患の関連）などがその例であり、これらは無作為化比較対照試験で証明された強固なエビデンスを有している。したがって循環器疾患予防対策の評価を考える際にはこの順序を念頭に置くのが妥当であり、主要な危険因子（高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙）が改善していないのに、地域の循環器疾患死亡率等が減少するという事態は想定されにくい。

本研究ではこの考え方を地域における糖尿病性腎症重症化予防対策に応用することとした。すなわち糖尿病性腎症のガイドライン（科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2011）およびそこで引用されている文献等をレビューし、現状の科学的エビデンス（主に臨床試験＝無作為化比較対照試験による）を整理した。主な視点は糖尿病性腎症の進展阻止に有効な介入手段は何かという点である。すなわち糖尿病性腎症より上流に位置しており、それに介入することによって腎症を予防できる手段は何かを明らかにする。これは、臨床試験で有効性が検証できない介入手段が、保健指導で有効と検証される可能性はほとんどないという前提に基づいている。通常、危険因子に対しては保健指導よりも医療（服薬治療含む）のほうがずっと有効な介入手段であり、その効果を上回る保健指導は想定しにくい。そして選定された項目から、地域保健活動で糖尿病腎症予防対策を行う際の評価についての考え方を提言した。

## C. 研究結果

「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013」では、第8章において糖尿病性腎症状の治療についてまとめられている。そこで有効性に関

するエビデンスがある介入手段とその根拠論文（研究名）は下記の通りであった。

表．介入手段と引用元の研究の一覧  
（文献番号はガイドライン内の番号）

<血糖コントロール>
論文番号 1：DCCT 研究
論文番号 3：Kumamoto study
論文番号 4：UKPDS33
論文番号 5：ADVANCE
論文番号 9：ACCORD
<血圧コントロール>
論文番号 18：HOPE study
論文番号 20：IRMA2
論文番号 21：BENEDICT
論文番号 26：IDNT
論文番号 27：RENAAL
論文番号 32：ROADMAP
<蛋白制限食>
論文番号 51（メタアナリシス）
論文番号 52（システマティックレビュー）

なおこの他にガイドラインでは、早期腎症の高血圧合併例に減塩、顕性腎症に対する減塩もコンセンサスとして推奨している。また脂質異常症への介入で腎機能の悪化を予防できるというメタアナリシスの結果（Fried LF, et al: Kidney Int 2001）や CKD 患者においてスタチンで LDL コレステロールを低下させると心血管死亡が 20%低下するというメタアナリシスの結果（Nananeethan SD, et al. Cochrane Database Syst Rev, CD007784, 2009）等もあり、LDL コレステロール血症の管理も重要である。さらに有害事象のため無作為化比較対照試験での検証は困難であるが、喫煙も CKD の危険因子であることが多くの観察研究で明らかにされている。現在喫煙は、軽症 CKD（Stage1～2）の発症を男性で 1.26 倍、女性で 1.4 倍有意に増加させ、stage3 以上の発症も有意に上昇させる（Yamagata K, et al. Kidney Int;71:159-66, 2007）。また喫煙と CKD が合併するとそれぞれ単独の場合と比べて脳・心血管疾患死亡リスクは有意に上昇していた（Nakamura K, et al. Kidney Int;88: 1144-52, 2015）。

以上の結果から、糖尿病性腎症の予防手段として科学的な根拠が明らかなものは、血糖コントロール、血圧コントロール、LDL コレステロールのコントロール、禁煙、減塩、蛋白制限食、と考えられた。したがって地域での糖尿病性腎症予防においても、これらの指標への介入が主体となるべきである。

#### D．考察

保健医療分野の事業評価の際には、事象間の因果関係や介入による可逆性の範囲を常に意識する必要がある。因果関係とは原因は必ず結果より時間的に前にあるという事実であるが、単に時間的に前というだけでは意味がない。この場合の因果関係は病態生理学的な機序でも解釈可能であることが望ましい。また可逆性、すなわち原因と想定されるものを取り除いたら疾病を予防可能なのかという点にも着目する必要がある。例えばアミノ酸の一種のホモシステインの血中濃度が高いと動脈硬化性疾患の発症リスクが高くなるが、その血中濃度は葉酸やビタミン B12 の投与で簡単に低下させることができる。しかしビタミンの投与でホモシステインを低下させても動脈硬化性疾患の発症を予防することはできない。医学分野ではこのような事例は多くあり、ある要因がリスクであることと、その要因を改善すればリスクが低下するかどうかというのは別問題である。そしてリスクを取り除いたら疾患が減るかかどうかを検証するための究極の手段が、無作為化比較対照試験である。ガイドライン等で示されているエビデンスは、このような因果関係と可逆性を考慮して確立されたものが大部分である。今回の検討で、血糖コントロール、血圧コントロール、LDL コレステロールのコントロール、禁煙、減塩、蛋白制限食が、地域で糖尿病性腎症の重症化予防事業を行う際にまず評価すべき指標であることが明らかとなった。すなわち病気の自然史から考えると、保健事業によってまずこれらの指標が改善し、次いで糖尿病性腎症の発症や進展が抑制されるという流れになる。そして最後に糖尿病性腎症による透析導入率等が減少す

るというのが、自然史からみて妥当である。逆に言うところの自然史を踏まえない評価には問題がある。例えば危険因子等に改善が見られないのに透析導入率だけ減少している場合などは、事業の効果ではなく、単なる自然推移か透析導入基準の変更など人工的な要因による変化と考えたほうがよい。したがってまず糖尿病性腎症の予防に有効でより上流に位置する指標について評価する仕組みが必要であり、その次の段階として腎不全や透析の評価を行うべきであろう。

また保健事業の効果を予測する際、臨床試験で最良の環境で薬物治療等を行った時の効果（Risk Reduction）を参照するのも妥当な方法である。地域での保健指導で臨床試験以上の有効性をもって個々の疾患が予防できると考えるのは無理があり、臨床試験で半減なら、地域の事業ではその半分（25%）とか3分の1とかが最大目標値になると考えられる。地域介入における保健指導の効果については、きちんと学術的に公表されたエビデンスがあるわけではない。そのため過大な予測効果を示して、保険者や地方自治体等に過度な期待を抱かせないほうがよい。

## **E．結論**

以上を踏まえて保健事業等を通じた糖尿病性腎症重症化予防事業の評価として、以下の階層を踏まえた評価尺度を提示する。

### 評価指標案

1層目：血糖（HbA1c）、血圧、脂質（LDL コレステロール等）の評価、蛋白制限と減塩（客観的な評価法あれば）

2層目：クレアチニン、eGFR、蛋白尿（1層（第1層の改善から3～5年後以降）

3層目：透析導入の推移（5年以降に効果があるかもしれない。透析導入基準は任意でも良いが導入時のクレアチニン値は記録すべき）。

要するに病気の自然史からみて1層から3層へ向かうはずなのでこの順序を意識して評価が必要するわけである。

ただし評価を科学的に厳密にし過ぎると保険者や地方自治体の意欲を削ぐ可能性もあり、実際にはより現実的な運用をかんがえるべきであろう。

## **F．健康危険情報**

該当なし

## **G．研究発表**

該当なし

## **H．知的所有権の取得状況**

該当なし