

食事療法と薬物療法の葛藤—エビデンスはどちらにあるか？

柳 元和

I. はじめに—エビデンス（証拠）とは？

エビデンスに基づく医療（Evidence-based Medicine、EBM）が言われ出して久しいが、筆者は日本で一向に EBM が進まないと感じている。その理由の一つとして、日本の教育問題が挙げられる。欧米で EBM が急速に普及した背景には、教育の中で問題解決型学習が、特に大学教育で熱心に取り組まれていること、また、問題解決型学習の中ではエビデンスの明示が必ず求められることがあると思う。ペンシルバニア大学での取り組み¹⁾を簡単に紹介すると、

- 議論の中では、主張とエビデンスに焦点があり、個性や信念には無い。
- エビデンスには、具体例（事例、類似例、事例からの類推）、信頼できる証言・証明、数字（グラフ、表、その他の統計量）がある。
- だまされないように一番気をつけるべきエビデンスは、統計である。

としている。特に大切にしているのは、学生たちが丸暗記に走るのではなく、与えられた問題を解決するためのエビデンスを自ら探し出し、納得できる結論を導き出すプロセスであり、問題解決への自信を深めることのようにである。

II. 誰がエビデンスを粗末にしているのか？

1. 簡単な復習から

さて EBM の批判者が何を言っているかであるが、昔も今も、それほど変わりが無いように

思う。そこで以前、会誌「病院図書室」でご紹介した²⁾ Greenhalgh の言葉³⁾を再度引用しておこう。

「EBM は 1 次データを主観的に選別し、勝手に要約し、データの出所を隠し、バイアスをかけ、妥当性や完全性をいいかげんなままにして、結論をすりかえようとしている。」

しかし筆者は「誰がそうしているのか！」と声高く叫びたい。以下その理由を述べていこう。

2. エビデンスの質は何で決まるか

まず、エビデンスの質は、批判者の指摘の通り 1 次データ（臨床試験結果）に依存している。信頼できる試験結果をバイアス（偏り）無く系統的に集積しているか、結果の統合が適切になされるかによって、EBM の運命はおおかた決まってしまうと言って良い。臨床試験結果の集積にあたっては、対照群（コントロール）があるか、どんなコントロールか、治療の割付方法（ランダム化比較試験かどうか）は、臨床的結果の指標（アウトカム）は、などが重要なチェック項目である。特に結果の指標の重みづけには注意が必要である。結果の指標の例を列記すると、

- (1) 血圧、総コレステロール、骨密度などの検査値（代理の指標）
- (2) 医療者／患者の印象
- (3) 病気の発症（心筋梗塞、骨折など）
- (4) 死亡
- (5) QOL（Quality of Life、生活の質）

などであるが、後になるほど重要な指標と言える。ただし QOL を測定するのは難しいので通

やなぎ もとかず：帝塚山大学 現代生活学部
食物栄養学科教授

mtkyanagi@yahoo.co.jp

常は「死亡率の減少」が最も QOL を反映するとみなされている。「死亡」を必ず見るべきなのは、代理の指標の失敗例が数多く存在するからである⁴⁾。

- 総コレステロールを下げると心臓病の一部は減少したが死亡率は増加した例－フィブラート系薬剤
- 悪性腫瘍を縮小させる抗癌剤が寿命を延長しない例－イレッサ（ゲフィチニブ）など
- 降圧剤で血圧は下がるが心筋梗塞が増えた例－短時間作用型 Ca 拮抗剤

これらは、短期間の観察で得られる数値化しやすい「代理の指標」を用いて結果を推測したために起こった失敗例である。したがって死亡率に全く触れず、ただ単に検査値に「異常」があるから病気だとか、薬で検査値が「改善」したらから良いというたぐいの話には、最大限の注意と警戒心が必要である。

Ⅲ. 薬物療法への批判

1. 日本の高血圧治療ガイドラインの問題点－血圧を140/90mmHg未満に下げるときというエビデンスはどこにあるのか？

誰がエビデンスを粗末にしているかを具体的に示すため、日本のガイドラインの実情をご紹介します。以下は第5回医薬ビジランスセミナーなどで筆者が発表した内容⁵⁾の要約である。

(1)高血圧治療ガイドライン2004

「高血圧治療ガイドライン2004」⁶⁾では降圧目標について、

「降圧目標は、(合併症の無い)若年・中年者では130/85mmHg未満とし、(中略)高齢者においても最終降圧目標は140/90mmHg未満とする…。」

と記載されている。この値まで下がるように薬物療法をせよということである。とすれば、この降圧目標に関するエビデンスが知りたくなるのは当然のことであろう。一方で、

「脳血管障害や冠動脈疾患合併例ではJ型カーブ現象の報告もあるが、…前向きの大規

模臨床試験では厳格な降圧が心血管病を抑制する可能性が示唆されている。」

とも記載されている。ここで言うJ型カーブ現象とは、下げすぎると余計に死ぬ、ということである。また前向き臨床試験とは、治療方針を決める上で一番大切な試験であり、治療群と対照群を比較するものを指す。最も厳密なのがランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial、RCT)である。

(2)なぜ前向き臨床試験が必要か

ここで、例え話をしよう。肥満は高血圧の危険因子と疫学的に確かめられている。さて、高血圧であるAさんとBさんの理想体重は50kgと計算された。Aさんの現在の体重は55kgでBさんの体重は100kgである。2人とも、この数ヶ月間に理想体重50kgを目指して減量すべきだろうか?…そんなはずがない!理想と現実とは違うのである。その点、臨床試験は実際に問題を抱えている人々で治療行為(医学的介入とも言う。例えば減量プログラムなどがそれに当る)をしてみて、どれほどの効果があったかを確かめているものであり、単なる理想とは違う。前向き臨床試験こそ現実的治療目標を示してくれる唯一の試験と言えるのである。

(3)前向き臨床試験をチェック!

そこで本当に140/90mmHg未満の方が良いと前向き臨床試験が示しているのか、特に下げすぎると余計に死ぬ現象(J型カーブ現象)は認められなかったのかをチェックすることにした⁷⁾。その結果をまとめたのが表である。

要約すると、ガイドラインに引用されている前向き臨床試験は、

- HOT 研究
J型カーブ現象あり
- PROGRESS
脳卒中患者で根拠にならず
- HOPE 研究
既往のある患者で根拠にならず
- ALLHAT
擬薬(プラセボ)対照なし

表. 前向きの大規模臨床試験のまとめ

引用番号	研究名	対象	ベースライン特性	達成血圧値	予後	根拠
79, 108, 355	Hypertension Optimal Treatment (HOT研究)	18,790人, 平均61.5歳, 目標血圧を3群 (≤90, ≤85, ≤80) に段階的に設定。ただし90mmHgより高い目標群が無い。	拡張期平均血圧105	141-144/ 83-87	全死亡は低い目標群で多い傾向。サブグループ解析で喫煙者は≤90群の方が有意に良い。糖尿病群のみでは低い目標群の全死亡が少ないが有意差なし。	逆
106	The perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS)	一過性脳虚血発作 (TIA) 患者, 6,105人, 平均64歳。降圧目標の段階的設定なし。	プラセボ群・実薬群とも147±19/86±11	実薬群全体は投与後138/82以下	TIA患者について, 利尿剤併用群のみ有意に予後を改善。しかし全死亡では有意差なし。	×
107	The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study	冠動脈疾患, 脳卒中, 糖尿病などの既往, 高血圧症, 高コレステロール血症など一つ合併, 心不全のない9,297人, 平均66歳。降圧目標の段階的設定なし。	139/79で正常高値血圧者が対象	実薬群136/76, プラセボ群139/77	2次予防のエビデンスしか提供していない。心血管死RR 0.78, 全死亡RR 0.84と有意に改善はした。	×
109	The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)	Stage 1-2高血圧症33,357人, 平均年齢66.9歳。クロルタリドン群15,255人, アムロジピン群9,048人, リシノプリル群9,054人が対象。降圧目標の段階的設定なし。	146.2-146.4/83.9-84.1	133.9-135.9/ 74.6-75.4	プラセボ群が無いので正味の予後改善効果は不明。3群間に有意差は無かった。	×

引用番号は、高血圧治療ガイドライン2004による：79) Lancet 1998 ; 351 : 1755. 106) Lancet 2001 ; 358 : 1033. 107) NEJM 2000 ; 342 : 145. 108) J Hypertens 2003 ; 21 : 797. 109) JAMA 2002 ; 288 : 2981. 355) J Hypertens 2000 ; 18 : 629.

となり、とても最終降圧目標140/90mmHg未満のエビデンスを示しているとは考えられない。「高血圧治療ガイドライン2004」の引用の仕方は科学的とは言えず、実に惨憺たる結果であった。

(4)高齢者に関する臨床試験

「高血圧治療ガイドライン2004」には高齢者に関する前向き臨床試験も引用されている。以下、簡単に紹介する。

- PATE 高血圧試験では、投与後血圧130-139mmHg群に比べ120mmHg未満群で心血管の病気が多発したと報告されていた。つまりJ型カーブ現象を認めた。
- SHEP 試験では、拡張期血圧が下がると脳卒中や心筋梗塞が増えると報告されていた。また収縮期血圧が140、150、160 mmHgの3群で比較すると、140mmHg群が脳卒中最多であるとも記載されていた。
- 「The Lancet」(1999年)による80歳以上の者を抜き出して行った再解析(メタアナリシス)が引用されていた⁸⁾。出発時の血圧平均値は173-204/73-101mmHgで、治

療した群の全死亡は増加傾向と報告されていた。特に二重目隠し法を採用している厳密な試験では、投薬しない対照群の予後が明らかに良かった。

- フラミンガム疫学研究の再分析⁹⁾も引用されていた。これによると全年齢・性別を通じて収縮期血圧140mmHgを治療開始の基準値(カットオフ値)とすることは支持できず、高齢になるほどカットオフ値は高くなる可能性大と記載されていた。

以上の引用文献のチェックから結論として、「高血圧治療ガイドライン2004」が主張する降圧目標、壮年で130/85mmHg未満のエビデンスは存在しないと言える。また高齢者で140/90mmHg未満は危険であり避けるべきであると結論づけられた。

実は、このような例は他の日本のガイドラインでも認められる。林らの報告¹⁰⁾によれば、日本の「脳卒中治療ガイドライン2004」¹¹⁾で推奨されている脳梗塞急性期の治療薬は、「The Cochrane Database of Systematic Reviews」や「Clinical Evidence」では推奨されていない。

エビデンスの報告の仕方に食い違いがあるのだ。これらの例から考えるに、日本では、ガイドライン作成者が一番 EBM を台無しにしているように思われる。

Ⅳ. 食事療法/生活指導のエビデンス

では食事療法や生活指導にエビデンスは存在するのだろうか？ 以下、「The Cochrane Library」に掲載されているシステマティック・レビューを中心に紹介しておこう。

1. 高血圧症への食事療法の例

Mulrow らのレビュー¹²⁾によると、高血圧治療のための減量食事療法は、3-9%の体重減少を可能とし、収縮期および拡張期血圧 3 mm Hgの低下をもたらす可能性がある。この効果は降圧薬を服薬中の患者でも認められた。

Beyer らのレビュー¹³⁾によると、カルシウム、マグネシウム、カリウムの合剤サプリメントを服用させても、有意な血圧低下が得られなかった。

これら2つのレビューから、食事療法を主体とした減量プログラムは、摂取ミネラル量とは直接関係無く、降圧効果があると思われる。特に降圧薬服用者での投与量減に有効である可能性が示された。

2. 2型糖尿病への食事療法

Moore らのレビュー¹⁴⁾によると、2型糖尿病の食事療法については、極めて多彩なプログラムが提供されているが、質の高い前向き臨床研究が少ないと報告している。例えば食品交換表を用いる方法と用いない方法を比較した試験や、低炭水化物食群と低脂肪食群を比較した試験、低カロリー食群と超低カロリー食群を比較した試験などを詳細にまとめているが、割付方法やリバウンドの問題などがあり、どれも決定的な結論を得られていない。唯一確からしいことは運動療法を併用する群の有効性が高かった

ということである。

3. 悩ましい例—腎臓病への低たんぱく食

Fouque らのレビュー¹⁵⁾によると、0.6g/kg/日（体重 1kg 当たり 0.6g/日のたんぱく質を摂取）の低たんぱく食摂取群は、自由食を含む非低たんぱく食摂取群と比較すると、有意に透析への移行が少なかった。しかし自由食でないたんぱく制限食群とだけ比較すると、その差は有意でなくなった。しかも低たんぱく食群の半分程度は、たんぱく欠乏を予防するため α -ケト酸*の投与を受けていた。結論として適正なたんぱく摂取量を導き出すことは、できなかったとしている。

4. 慢性腎不全の食事療法

柳らは「低蛋白食は有効か？」と題して簡単なレビューを紹介している¹⁶⁾。極端な低たんぱく食は必須アミノ酸の補充や特別なたんぱく除去食品を必要とする。大規模臨床試験を中心にしたレビューによると、極端な低たんぱく食が患者の予後を本当に改善しているというエビデンスは乏しい。低たんぱく食療法は、実施するにしても低栄養に注意して慎重に行うべきであると警鐘した。

5. HTLV-1 の経母乳感染

芦田らの「6カ月未満の母乳哺育と人工乳哺育との比較検討」¹⁷⁾によると、人工乳哺育と6カ月未満母乳哺育とでは抗体陽性化率に1.8倍の差しかなかった。1人陽性化を阻止するために治療すべき人数（Number Needed to Treat、NNT[†]）は33と計算された。したがって生涯発症率を5%と見積もった時の成人T細胞白血病・リンパ腫発症予防のNNTは667と極めて大きくなった。母乳哺育を断念するべきかどうか患者が判断する際には、この点が必ず説明されるべきである。

6. 鉄欠乏性貧血

李らの「経口鉄剤の投与方法に関する文献的

*たんぱくの構成要素であるアミノ酸からアミノ基がはずれたもの。投与によりアミノ酸の分解抑制が期待できる。

†1人の発症を防ぐために何人の患者を治療しなければならないかの目安。RR をリスク比、CER をコントロール群のイベント発生率とすると、 $RR < 1$ の時 $NNT = 1 / ((1 - RR) \times CER)$ 。

考察「鉄剤は毎日服用しないとイケないの？」という素朴な疑問に対する調査¹⁸⁾によると、妊婦の貧血予防試験では週1-2回投与で良いとするものが複数認められた。鉄剤の副作用が多いことは周知の事実であるが、副作用防止のため最小限の投与量にし、あわせて食事指導などをすべきであると考えられた。

以上ご紹介したとおり、食事療法ないし薬物療法を積極的に補助する生活指導の方法について、世界中で臨床試験が取り組まれていることがおわかりいただけたと思う。特にご注意くださいいただきたいのは、日本のように疫学的データから直接「メタボリック・シンドロームは危険だ」と、健康関連産業総出でキャンペーンを行い、予防グッズを積極的に販売し、生活の変更を強制しようとしている国は珍しい、ということである。

例えば、喫煙がさまざまな疾患の発症に関与していることや、骨密度が低いと骨折が起こりやすいなどは、よく知られている疫学的調査結果である。しかし、禁煙指導による肺がんの減少や骨密度の増加による健康寿命の延長を証明したRCTが日本に存在するだろうか？あるいは減量プログラムの効果を確認するため、どれほどのRCTが実施されているであろうか？残念ながら実践的な医学的介入方法の研究は、日本では大きく立ち遅れていると言わざるを得ないのである。

V. 国民全体への医学教育の推進

1. 健康増進のため本当の力を養うには

では日本の臨床試験の発展を阻んでいる要因は何なのであろうか？さまざまな要因の中で最も大きなものは、医療産業サイドでの臨床試験ばかりが行われていること¹⁹⁾、またその結果が誇大な宣伝に利用され、国民全体が右往左往していることが挙げられる。例えば「インフルエンザが怖い」と医療産業のみならずマスコミ挙げて宣伝がなされ、皆がタミフルを服用しなければならないと思込まされたという事実があ

る。インフルエンザは本来、家で安静にしていれば自然治癒する病気であり、皆が後遺症の危険にさらされるわけではない。それにもかかわらず健常者にタミフル服用を強めに勧め、多くの犠牲者を出してしまった。

このような画一的情報で国民の生活を変えさせるという発想は、一人一人の生活にバリエーションがあることを認めない立場であり、適切な健康行動を選択する機会を奪うものである。残念ながら、この「画一的正解を覚える」訓練は日本の教育現場に余りにも深く浸透しており、マスコミで画一的情報が流されても無批判に歓迎されてきたという経緯がある。その結果、一部番組では捏造事件まで引き起こした。

今後、健康増進に向けて本当の力を養うためには、画一的健康情報から解放される必要がある。一人一人が適正な情報を抽出し、適切な健康行動を選択できるために、どのような援助システムを構築すれば良いのであろうか。

2. 患者の声を聞くこと

医療の目的は患者のQOLを高めwell-being(最高の福祉を得られる状態)を実現することにある。とすれば、患者の声を聞かずしてQOLを議論することはできないはずである。残念ながら日本には患者の声のデータベースは存在しない。日本の医学教育の中で「患者の声」は明確な位置づけを持たず、一部の大学で先行的な取り組みがなされているに過ぎない。一方、国際的レベルではデータベース化の取り組みが始まっている(Database of Individual Patient Experiences, DIPEX)²⁰⁾。今後、日本からの積極的参画が望まれる。

3. 市民のエンパワーを目指す活動

さらに欧州を中心とした複数の非営利組織により、適正な医療情報の提供活動が強化されている。彼らは、製薬企業や製薬企業から資金援助を受けている全ての団体が有益性と有害性を明示し、薬剤またはその代替手段となる非薬物治療に関する偏り(バイアス)の無い情報を提供するなど、あり得ない事だと断言している²¹⁾。

すなわち、タミフル被害で浮上した、利益相反問題を深刻に受け止めているのである。彼らの目指すものは利益相反を明示した医療情報の提供と、バイアスの無い適正なデータベースの構築である。そのためには医師をはじめ全ての医療関係者の協力が不可欠である。

VI. おわりに

繰り返すが、医学研究の最大のスポンサーは製薬企業である。したがって多くの「エビデンス」は製薬企業から提供される。それらのエビデンスは玉石混交であり、誤解を招くおそれのある形で宣伝に利用されることがしばしばである。そして、あふれる「石」の中に、食事療法をはじめとする非薬物療法の「玉」が埋もれてしまっている。また、これらの「玉」を世に提示し、光り輝かせるためには、マンパワーが決定的に不足している。したがって日本におけるEBMの発展のためには、適正なデータベース構築とともに、それを正しく使うためのシステム（マンパワーの配置など）が不可欠である。今後この分野における日本の医療関係者の動向が注目される。

参考文献

- 1) IST Learning Initiatives. Where's your evidence? [引用 2006-12-01].
<http://pbl.ist.psu.edu/pbl/section-5.php>
- 2) 柳元和：日本におけるエビデンスに基づく医療の推進－コクラン共同計画に注目して－. 病院図書室. 1999;19(4):170-5.
- 3) Greenhalgh T, 今西二郎 他訳. EBM がわかる 臨床医学論文の読み方. 京都：金芳堂；1999.
- 4) 柳元和：心理的因子への介入研究を実施する際の問題点. タイプA. 1997;8(1):3-8.
- 5) 柳元和：日本の高血圧ガイドラインを批判する 65歳以上は140/90未満に下げべきというエビデンスはどこにあるのか. 薬のチェックは命のチェック. 2007;25:9-17.
- 6) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2004. 東京：日本高血圧学会；2004.
- 7) 柳元和, 入江紀夫, 寺岡章雄 他：血圧を140/90mm Hg未満に下げべきというエビデンスはどこにあるのか？－高血圧ガイドライン2004の文献的再吟味－. 薬剤疫学. 2006;11(Suppl):S72-3.
- 8) Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP et al. : Antihypertensive drugs in very old people : a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 1999 ; 353 (9155) : 793-6.
- 9) Port S, Demer L, Jennrich R et al. : Systolic blood pressure and mortality. Lancet. 2000 ; 355 (9199) : 175-80.
- 10) 林敬次, 入江紀夫, 橋本健太郎 他：治療ガイドラインでの薬剤の推奨根拠は適切か－脳梗塞急性期治療剤における例－. 薬剤疫学. 2006 ; 11 (Suppl) : S76-7.
- 11) 脳卒中合同ガイドライン委員会編. 脳卒中治療ガイドライン2004. 東京：協和企画；2004.
- 12) Mulrow CD, Chiquette E, Angel L et al. : Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006 ; Issue 4.
- 13) Beyer FR, Dickinson HO, Nicolson DJ et al. : Combined calcium, magnesium and potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006 ; Issue 4.
- 14) Moore H, Summerbell C, Hooper L et al. : Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006 ; Issue 4.
- 15) Fouque D, Laville M, Boissel JP : Low

- protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006 ; Issue 4.
- 16) 柳元和, 林敬次, 岩戸千秋: 慢性腎不全の食事療法として低蛋白食は有効か? エビデンスに基づく医療を考える. Medical ASAHI. 1999 ; 7 : 22-5.
- 17) 芦田千恵美, 柳元和, 林敬次: HTLV-1 の経母乳感染 六ヵ月未満の母乳哺育と人工乳哺育との比較検討. 日本医事新報. 2002 ; (4080) : 26-9.
- 18) 李佳代子, 川上紀子, 橋本健太郎 他: 経口鉄剤の投与方法に関する文献的考察「鉄剤は毎日服用しないといけないの?」という素朴な疑問に対する調査. 薬剤疫学. 2005 ; 10 (Suppl) : S44-5.
- 19) 柳元和: 日本的医学の課題に EBM は迫れるか?. EBM ジャーナル. 2007 ; 8 (4) : 102-7.
- 20) DIPE_x 個々の患者の体験のデータベース 日本ゲートウェイ. [引用 2006-12-01]. <http://homepage2.nifty.com/dipex-j/>
- 21) エンパワーされた市民のための適切な健康情報. [引用 2007-05-01]. <http://www.haiweb.org/01102006/PatientInformationDeclaration.pdf>