

## 連載

## 社会と健康を科学するパブリックヘルス(13)

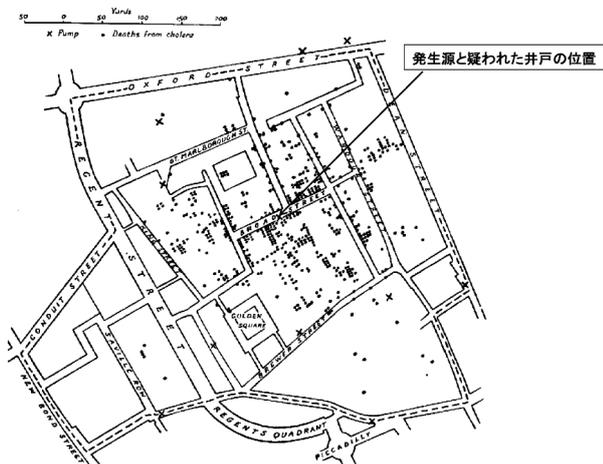
### 「疫学研究と臨床研究の接点」

京都大学大学院医学研究科 EBM 研究センター 上嶋 健治

#### リスク評価と疫学研究の役割

人類に健康被害をもたらす疾病構造が、物理的・生物学的的要因を主とする外傷や感染症といった時代から、内的因子や環境因子が主となる癌や心血管系疾患に移行してきている。したがって、環境因子としてのリスク因子を同定し、その対策に当たることが重要である。リスクの評価には、疫学研究の手法が大きく貢献してきた。疫学の歴史は1850年代のロンドンでのコレラの流行をもって始まるとされている。当時、コレラは空気感染すると考えられていたが、ジョン・スノウ医師は患者の居住地を地図上にプロットしていった結果、同じ流行地域でもコレラ患者が出る家は連続しておらず、むしろ特定の井戸の周囲に集中していることを明らかにした(図1)。このことにより、空気感染説に疑問を持ち、この井戸を封鎖することで患者数は大きく激少したとされている。特筆すべきことは、コレラの病原体としてコレラ菌が発見されたのはこの流行の約30年後であり、スノウはコレラ菌の存在を知らず、コレラの危険因子(特定の井戸水)を正しく指摘し、予防治療(井戸の封鎖)を実施した点にある。

図1 ジョン・スノウの疾病地図：スノウは患者の居住地を地図上にプロットし、後のポロノイ図法に相当する解析を行い、コレラ患者が出る家は特定の井戸の周囲に集中していることを明らかにした。



この実例のように疫学研究の成果は大きく、本邦の久山町研究、端野・壮瞥町研究などは質の高い疫学研究として国際的にも高い評価を受けている。実際、一般住民を対象として循環器疾患に先行する因子(リスク)とその自然歴の調査を行うことにより、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙といった疾患や嗜好が冠動脈疾患発症に重要なリスクであることが明らかにされてきた。また臨床研究において、疾患への何らかの治療効果を見る介入を試みようとしても、疫学研究による疾患の自然歴が明らかでなければ、その疾患への治療介入による効果を正しく評価することができない。疫学研究によるリスクの評価は臨床研究の基盤となる情報を提供する重要な部分である。

#### 疫学研究の限界

しかし、一般住民を対象とした疫学調査だけから、危険因子を明らかにすることが可能であろうか? 確かに先に述べた多くの疫学研究やそのメタアナリシスから、心筋梗塞や脳卒中の発症リスクは、血圧が高ければ高く、低ければ低いという事実を明らかにした。ただ、自然歴を調査した段階では、「高い血圧を何らかの手段で低下させればそのリスクが低下する」ということまでは明らかにしてはいない。疫学研究後の前向きに治療介入を伴う臨床研究、特にランダム化臨床試験が降圧治療の有効性を明らかにしてきたのである。観察研究で得られた危険因子は、あくまでその発症リスクを高める「可能性」を有する因子を抽出したにすぎず、明らかな危険因子と同定されるにはさらなるステップを必要としてきた。高血圧について言及すれば、疫学研究は心筋梗塞や脳卒中の危険因子の可能性として高血圧を抽出したが、高血圧患者に降圧治療を行えば、その予後を改善することまでを明らかにしたわけではない。

また、横断的な疫学研究では「因果の逆転」という問題が生じ得る。例えばアルコールのリスクについて「禁酒・飲酒歴なし・少量飲酒・多量飲酒」の

4つのカテゴリーで検討すると、禁酒群の総死亡リスクが最も高いという結果が出ることもある。これは、体調不良や何らかの原因で飲酒が継続できずに禁酒をした人なども含まれてしまうためであり、これをもって「禁酒は総死亡の危険因子」と考えることはできない。

さらに、コホート研究でもある種の薬剤の初使用を曝露と考えてその薬剤の影響を検討することがある。その結果、スタチン系薬剤の観察研究において癌や骨折のリスクが低下するという結果が導かれたことがある。しかし、スタチンのように無症状の病態に対する予防薬は、急性であれ慢性であれ予後不良な重症患者には処方されない傾向にある。同時に、予防薬を継続して内服遵守できる患者の特性として健康志向が高い可能性もある。したがってこのような治療傾向や患者特性を考慮せずに、単にスタチンの「内服患者」と「非内服患者」を比較した観察研究では、正しい結論が導き出せる保証はない。実際、スタチン系薬剤の癌予防効果を調べた研究で、スタチンの効果をスタチン内服患者と緑内障予防薬内服患者で比較し、上記の患者特性バイアスを防いだ上で解析すると、スタチン系薬剤と癌発症リスクの間には特別の関係は認められなかったとする報告がある<sup>1)</sup>。もちろん、このようなバイアスを考慮した研究デザインや解析方法を用いた観察研究もあるが、結果の解釈には注意が必要である。

また、疫学研究から抽出された危険因子の候補が、実際の前向き介入試験ではリスクとして認められないこともある。エストロゲンは脂質代謝改善や血管内皮機能を改善して抗動脈硬化作用を有すると考えられており、ホルモン補充療法（HRT）が脳梗塞や心血管疾患の予防への有効性が期待されてきた。実際、10年にわたる観察研究である Nurses' Health Study では<sup>2)</sup>その効果が確認されたように考えられた。しかし、プラセボ対照の大規模比較試験である HERS では、4年間の追跡でその二次予防効果はないと解釈され、経口 EPT（estrogen/progestogen therapy）は最初の1年間で虚血性心疾患を有する女性の冠動脈イベントを52%増加するとさえ報告した<sup>3)</sup>。WHI では5年間の追跡で経口 EPT は心筋梗塞を29%増加させることが示され、その一次予防効果には懐疑的であった<sup>4)</sup>。疫学研究は危険因子の候補を選びだす有用な手法ではあるが、その限界も知るべきである。

#### 疫学研究によるリスク評価から前向き臨床研究による標準治療へ

先に述べたように、疫学研究は心筋梗塞や脳卒中

の危険因子の可能性として高血圧をリスク因子として抽出したが、高血圧患者に降圧治療を行えば、その予後を改善するか否かを明らかにしたわけではない。むしろ歴史的には、高血圧患者の剖検による腎病変から、狭窄した腎動脈に十分な血流を供給するには血圧が高いことが本質（essential）であり（essential hypertension：本態性高血圧の由来）、降圧治療に対してはその効果を疑問視する風潮さえあったのである。このような状況下に VA 試験がなされ、降圧治療を受けていない男性の拡張期高血圧患者において、降圧治療が死亡および合併症の抑制効果を有することを明らかにした<sup>5)</sup>。すなわち、前向きの治療介入試験により降圧治療の有効性が明らかにされたことで、逆に高血圧が真の危険因子であると裏付けられたことになった。引き続いて行われたランダム化臨床試験の結果が降圧目標値を明確にするとともに、病態に応じたより適正な降圧薬の適応を明らかにしてきた。例えば、老年者収縮期高血圧に対する降圧治療が脳心血管合併症を予防するかを検討した SHEP 試験<sup>6)</sup>や80歳以上の超高齢高血圧患者における降圧治療の有用性と安全性を検証した HYVET 試験<sup>7)</sup>などの成果から、高齢者高血圧患者の降圧目標や至適血圧が明らかにされ、特殊な病態に対する降圧目標が明らかになってきた。同時に、左室肥大合併本態性高血圧患者において、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）と $\beta$ 遮断薬の有効性を比較した LIFE 試験<sup>8)</sup>や高リスク高血圧患者において、長期の心血管イベント抑制効果を ARB と Ca 拮抗薬で比較した CASE-J 試験<sup>9)</sup>のように、病態に応じた降圧薬の適応を明らかにした臨床試験もある。このような過程で降圧治療が洗練されるとともに、臨床試験の集大成とでも言うべきガイドラインが策定されてきた。さらに、そのガイドラインも新たな前向きの治療介入試験の結果を反映して、定期的に改訂されて降圧目標や病態に関する適応薬剤が修正されている。実際、糖尿病合併高血圧の治療指針として、高血圧治療ガイドライン2000（JSH2000）ではその目標降圧血は、130/85 mmHg とされていたが、高血圧治療ガイドライン2004（JSH2004）および2009（JSH2009）ではいずれも130/80 mmHg を降圧目標とし、より厳格な降圧が推奨されるようになってきている。しかも、JSH2004では、一次選択薬として ACE 阻害薬、ARB、長時間作用型の Ca 拮抗薬が推奨され、病態によっては $\beta$ 遮断薬や $\alpha$ 遮断薬の使用も推奨されていたが、改訂された JSH2009では一次選択薬は ACE 阻害薬、ARB のみであり、Ca 拮抗薬は利尿薬と同様に一次選択薬による降圧効果が不十分な場

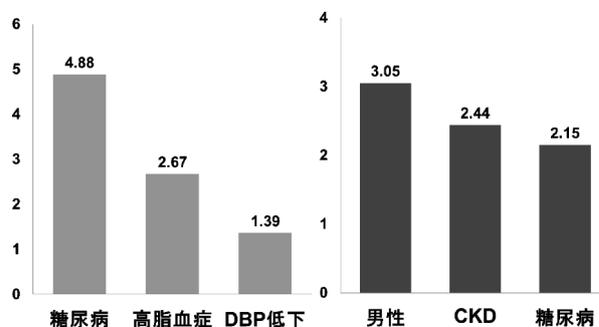
合の二次選択薬の位置づけとなっている。

このように、疫学研究が疾患の発症リスクを高める可能性のある危険因子（候補）を抽出し、臨床研究がその危険因子（候補）に治療介入することでその治療の有効性を明らかにするとともに、危険因子（候補）を真のリスクとして位置付けてきた。さらには、対象や治療薬に焦点を絞った臨床試験の成果から、適切な治療目標や個別の病態への治療薬の適応が明らかにされてきた。すなわち、推奨される治療法が細分化されてより成熟した標準的な治療法が確立されて、広く国民の健康と福祉に貢献するところとなるのである。

### 臨床研究によるリスク評価

先に述べたように、前向きの治療介入試験を行うことで危険因子をより強力に同定することができるが、臨床試験の意味は疫学研究の知見の補強にとどまらない。われわれも CASE-J 試験のサブ解析として、いくつかの疫学的な解析結果を報告している。CASE-J 試験は高リスク高血圧患者において、長期の心血管イベント抑制効果を ARB と Ca 拮抗薬で比較したものであったが、心血管系イベントには両薬剤間の効果に差がなかったことから、本試験を割付け薬剤とは関係なく、降圧治療を受けた4,728例の高リスク高血圧患者をコホートとした観察研究と位置付けてサブ解析を行った。例えば、この様な高血圧患者では、脈圧が大きい患者はそうでない患者に比べて糖尿病が新規に発症するリスクは1.44倍あることを明らかにした<sup>10)</sup>。また、別の解析では、冠動脈疾患発症に関するリスク因子を検討し、一次予防の観点からは糖尿病と高脂血症のコントロールが重要と考えられること、および二次予防の観点からは慢性腎臓病（CKD）と糖尿病のコントロールが重要と考えられることを報告した<sup>11)</sup>（図2）。このように前向き介入試験を疫学的な観察研究として解析する意義として、次の3点があると考えられる。まず、臨床試験でのイベントの評価は然るべき委員会を設けて厳密に行っていること、および患者の追跡率は高く（CASE-J 試験では平均3.2年の追跡率が97.1%）観察研究としての質が高い点にある。次に、通常の疫学研究が一般住民を対象にしているのに対して、臨床試験の対象者は何らかの疾病患者であり、しかも十分な加療を受けている集団であることから、この情報は医療現場ですぐに応用できる知見と考えている。臨床試験から得られた疫学的知見も広く活用されるべきである。

図2 ハイリスク高血圧患者の冠動脈イベント発症に関するリスク因子のハザード比：左は冠動脈疾患の既往がない患者（一次予防）、右は冠動脈疾患の既往がある患者（二次予防）に対するリスク因子のハザード比を示した。一次予防では糖尿病と高脂血症のコントロールが重要であり、二次予防では、慢性腎臓病（CKD）と糖尿病のコントロールが重要であった。



### まとめ

疫学的研究から危険因子や抑制因子の有力な候補として考えられる因子も、前向き試験では実証されない場合もあることから、疫学研究と臨床研究は相補的な関係にある。しばしば基礎医学と臨床医学の関係を評して、“Bench to bedside, and bedside to bench” という言い回しがあるが、筆者は、疫学研究と臨床研究の間にも全く同様の関係があると考え、“Epidemiological study to clinical study, and clinical study to epidemiological study” のスローガンを提唱している。このスローガンにこそ、疫学研究と臨床研究の接点があろう。

### 文 献

- 1) Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, et al. Statins and the risk of lung, breast, and colorectal cancer in the elderly. *Circulation* 2007; 115: 27-33.
- 2) Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-762.
- 3) Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post-menopausal women: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
- 4) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
- 5) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic

- blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. JAMA 1967; 202: 1028-1034.
- 6) SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255-3264.
  - 7) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887-1898.
  - 8) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
  - 9) Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks. Hypertension 2008; 51: 393-398.
  - 10) Yasuno S, Ueshima K, Oba K, et al. Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients?: a subanalysis of the Candesartan Anti-hypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial. Diabetes Care 2010; 33: 1122.
  - 11) Ueshima K, Oba K, Yasuno S, et al. Influence of coronary risk factors on coronary events in Japanese high-risk hypertensive patients: primary and secondary prevention of ischemic heart disease in a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial. Circ J 2011; 75: 2411-2416.
-