

臨床疫学入門

—EBMと臨床疫学—

東京大学医学部クリニカルバイオインフォマティクス
山崎 力



讀賣新聞

2003年(平成15年) 6月24日 火曜日

発行所
読売新聞東京本社
第45705号
〒100-8055
東京都千代田区大手町1-7-1
電話 (03)3242-1111(代)
<http://www.yomiuri.co.jp/>

白内障

科学的根拠なし

日本独自の点眼薬投与

失明の原因となる白内障について、厚生労働省研究班が初の診療指針をまとめた。手術を主要な治療に位置づける一方、多く使われている角膜や飲み薬などは「効果に関する十分な科学的根拠がない」と指摘した。白内障の薬物治療は米国なら先進国では行われておらず、日本の「既済け医療」の見直しが迫らねばならない」と指摘した。

白内障は、海つた水晶体を入れる手術が根本的な治療法で、日本では年間約一人で能力が〇・五以上に回る。

欧米は薬物治療せず

白内障は、海つた水晶体を入れる手術が根本的な治療法で、日本では年間約一人で能力が〇・五以上に回る。

復している。

一方、白内障の進行を抑

止める目的で、目薬（成分名

ビレノキシン・グルタチオ

ン）や飲用薬（同チオブロ

ニン、パロチン）も多用さ

れている。

研究では、これらの薬に

ついて、過去の臨床試験データを検討したところ、有効性は十分でないことが示された。

また、目薬は四十

年以上前は認可され、広く

厚労省指針

『投与を考慮してもよいが、十分な科学的根拠がないため、十分なインフォームド・コンセントを得た上で使用することが望ましい』



著作権処理のため、
この場所に挿入されていた
『臨床疫学 EBM実践のための
必須知識』の著書
を省略させていただきます。

臨床疫学

EBM実践のための必須知識

著:ロバート・H・フレッチャー
スザン・W・フレッチャー
エドワード・H・ワグナー

監訳:福井 次矢

医学書院
5700円+税



医療の変化

非高齢者社会

急性・亜急性疾患、感染症、短期的医療
→数十例の経験で判断できる医療

高齢者社会

慢性疾患、生活習慣病、予防医学
→大量のデータを分析しなければ
治療方針がわからない医療



高齢者社会の到来に伴う疾病構造の変化

糖尿病、高血圧、高脂血症などの生活習慣病、心不全、呼吸不全、脳梗塞などの慢性疾患の増加

- ? 血中コレステロールを低下させれば、心筋梗塞が減少するか
 - ? 高血圧治療薬の中で、どの薬が脳卒中を最も予防するか
 - ? 偶然発見された脳動脈瘤は放置してよいか
- 年間1000人あたり数十人以下の頻度で発生する事象が医療の対象となつた。



Evidence-Based Medicine (EBM)

Evidenceを作る



Evidenceを評価・伝える



Evidenceを利用する

EBMの三要素

利用可能な最善
の科学的根拠

Research Evidence

臨床試験

疫学研究

ガイドライン(指針)

コクラン共同計画

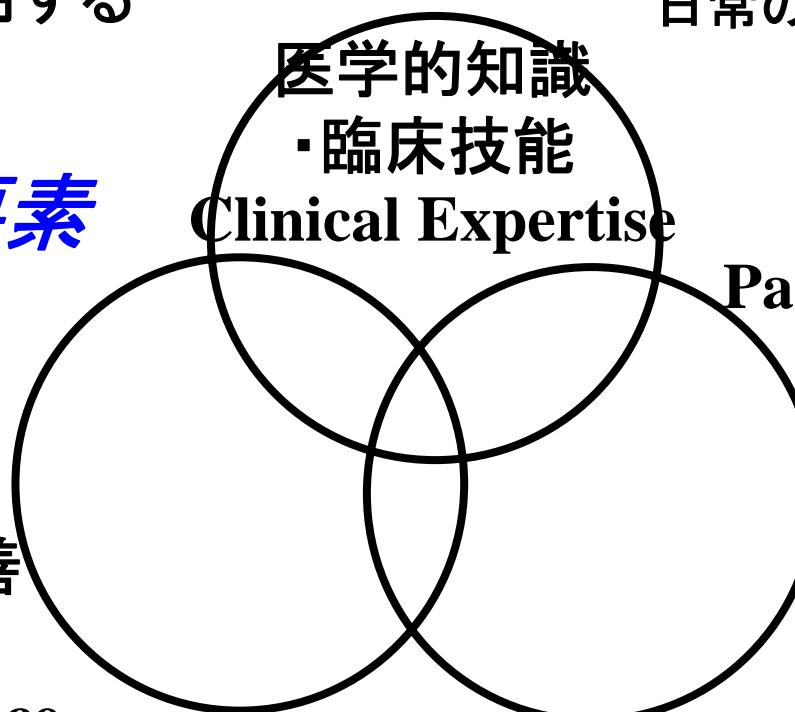
インターネット

種々の雑誌

日常の診療

患者の価値観

Patient Preferences



Clinical ExpertiseとPatient Preferences

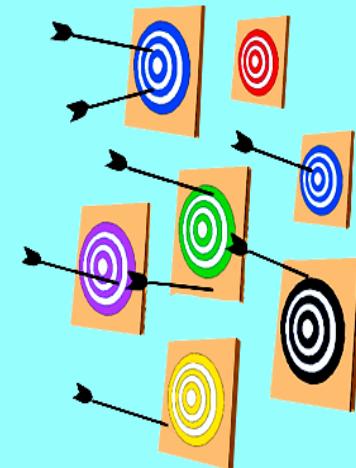
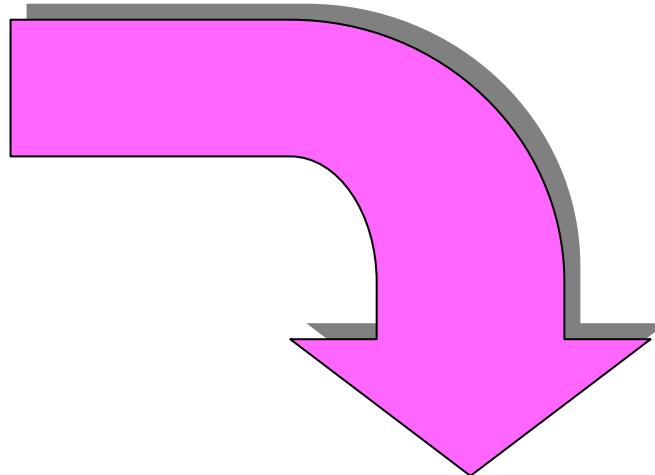
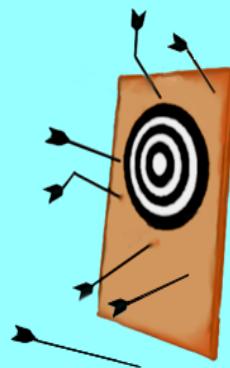
- 1) 個々の環境でより効果的かつ効率的な診断・治療法を選択する。
- 2) 個々の患者固有の悩み・権利・志向を 慈愛をもって洞察し、これらを思慮深く取り入れる。



- The most effective therapy prescribed by the most careful clinician will control hypertension only if patients are motivated. Motivation improves when patients have positive experiences with and trust in the clinician. Empathy builds trust and is a potent motivator.
- In presenting these guidelines, the committee recognizes the responsible physician's judgment remains paramount.

(JNC7 JAMA 2003, 289, 2560-72)





臨床疫学研究

明確に規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的研究

1 介入研究

研究対象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作為又は不作為の割付けを行って、結果を比較する手法

2 観察研究

介入研究以外のもの



主な臨床疫学研究デザイン

介入研究

前向き コホート研究

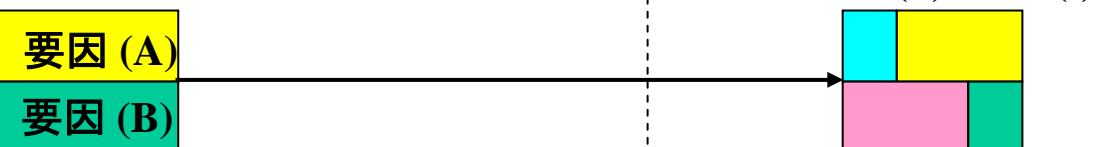
症例対照研究

横断研究

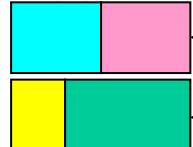
過去 ←

現在

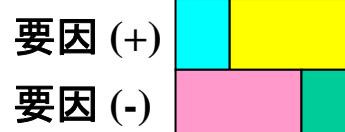
病気 (+) 病気 (-)



要因 (A) 要因 (B)



病気 (+) 病気 (-)



Exposure
(暴露)
↓ ↑
Outcome
(結果)

→ 未来

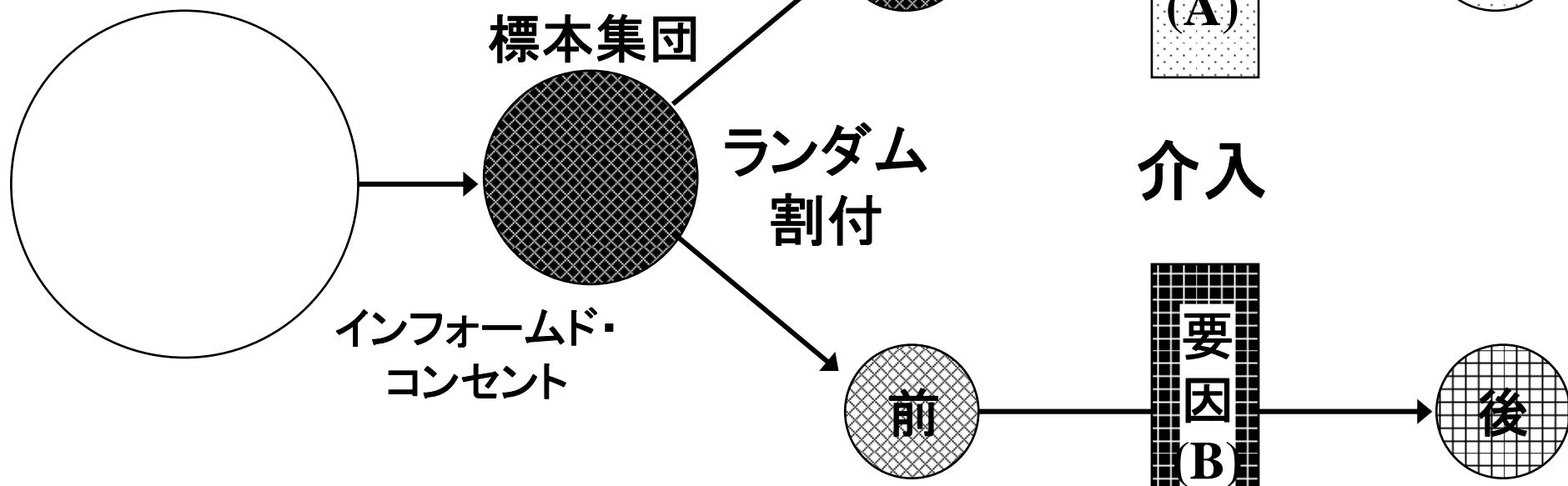
要因 (A), 病気 (+)
要因 (B), 病気 (+)

要因 (A), 病気 (-)
要因 (B), 病気 (-)



介入研究

目標とする集団

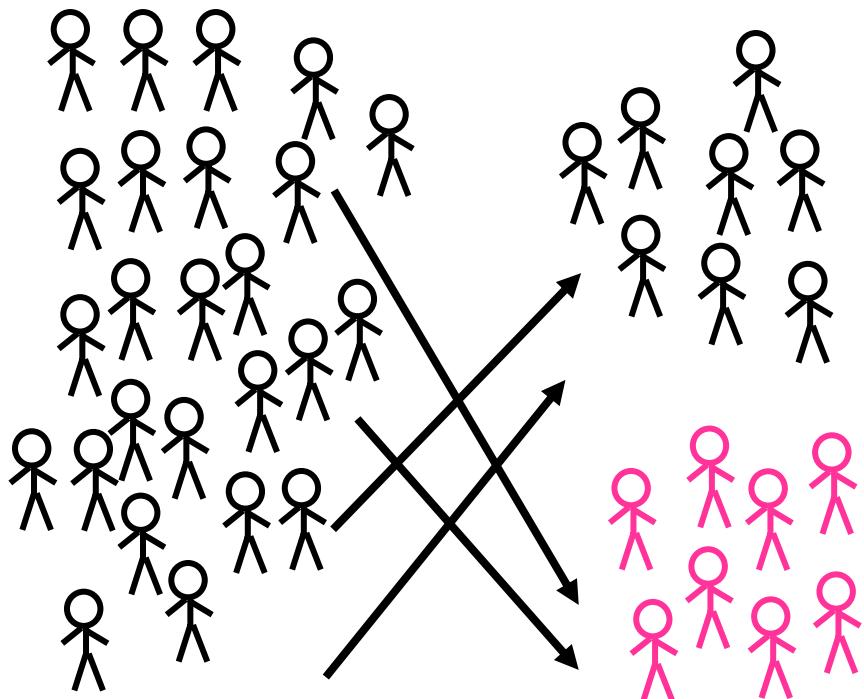


介入

=	比較可能性 (内的妥当性)	OK
=	一般化、普遍化 (外的妥当性)	?

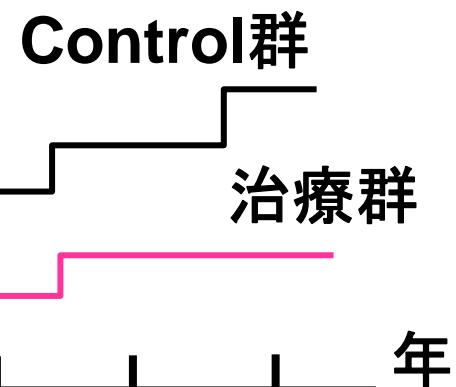


介入研究



症例抽出後、ランダムに割付

イベント発症率(%)

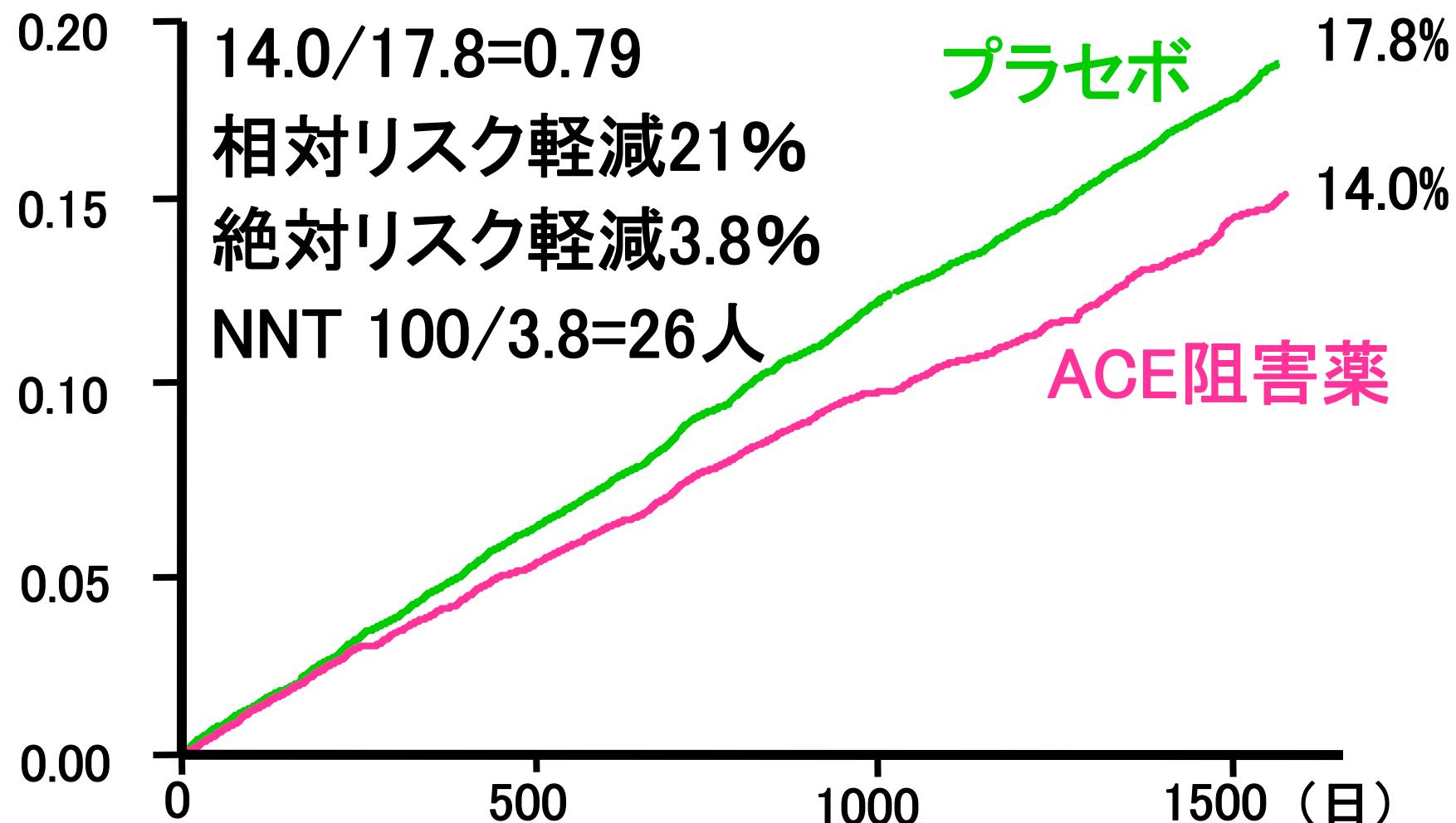


介入の効果を厳密に評価できるが、

- 1 母集団全体に対する妥当性は疑問
- 2 莫大なコスト負担



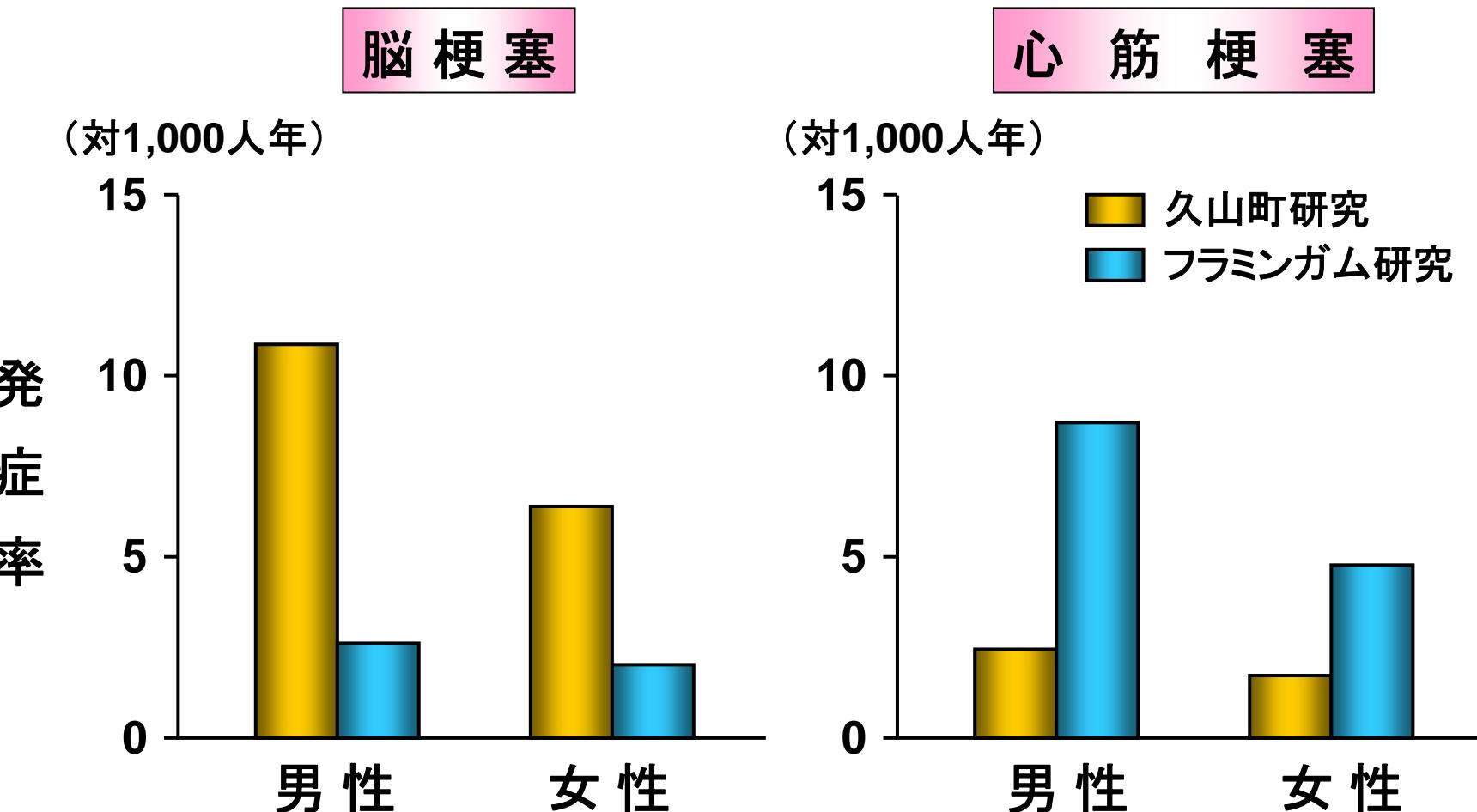
ハイリスク患者の心血管イベント発症率 (HOPE試験)



(HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation)
(Yusuf S et al N Engl J Med, 342, 145-53, 2000)



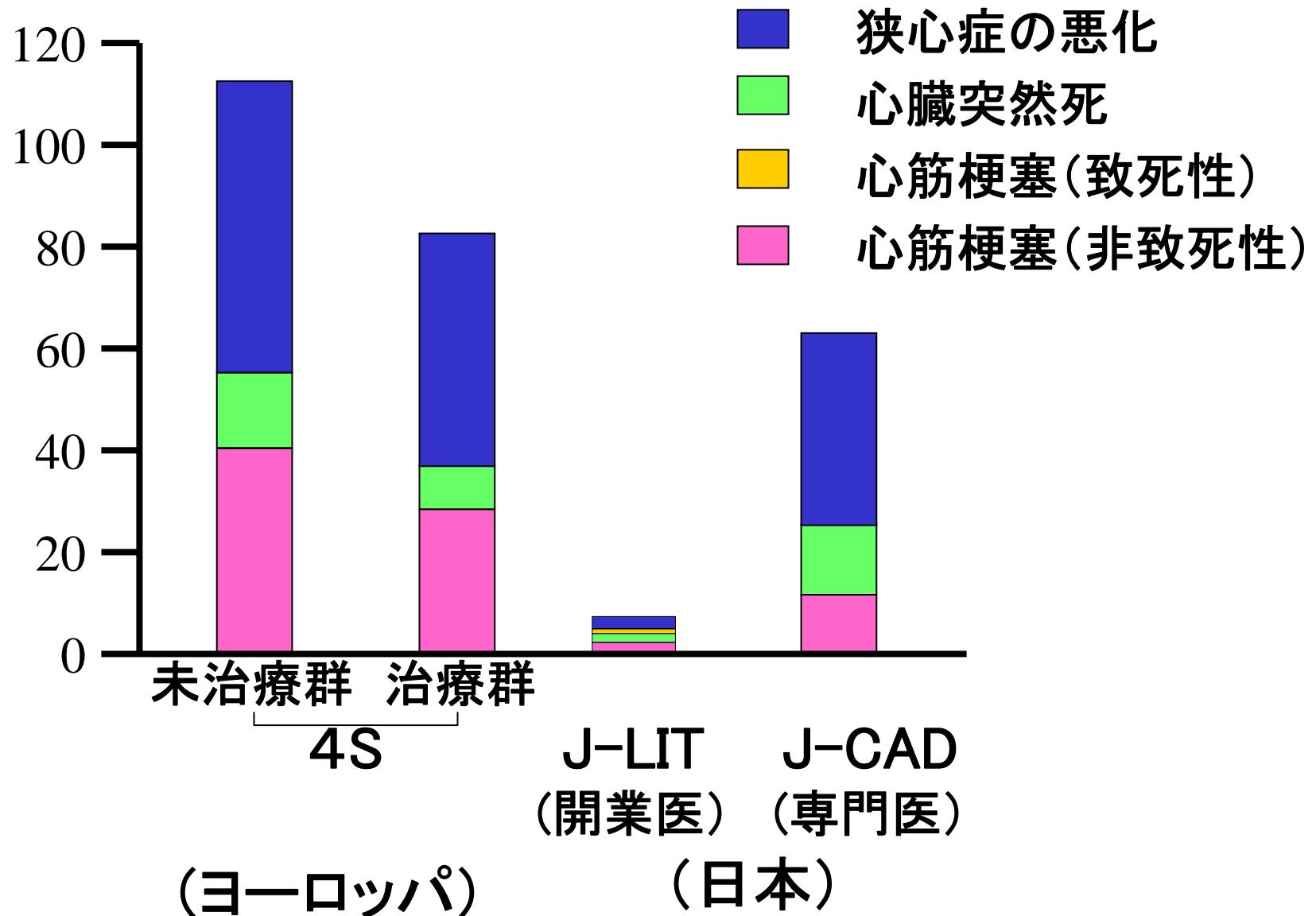
日本と米国における脳梗塞および心筋梗塞発症率の比較（追跡各26年）



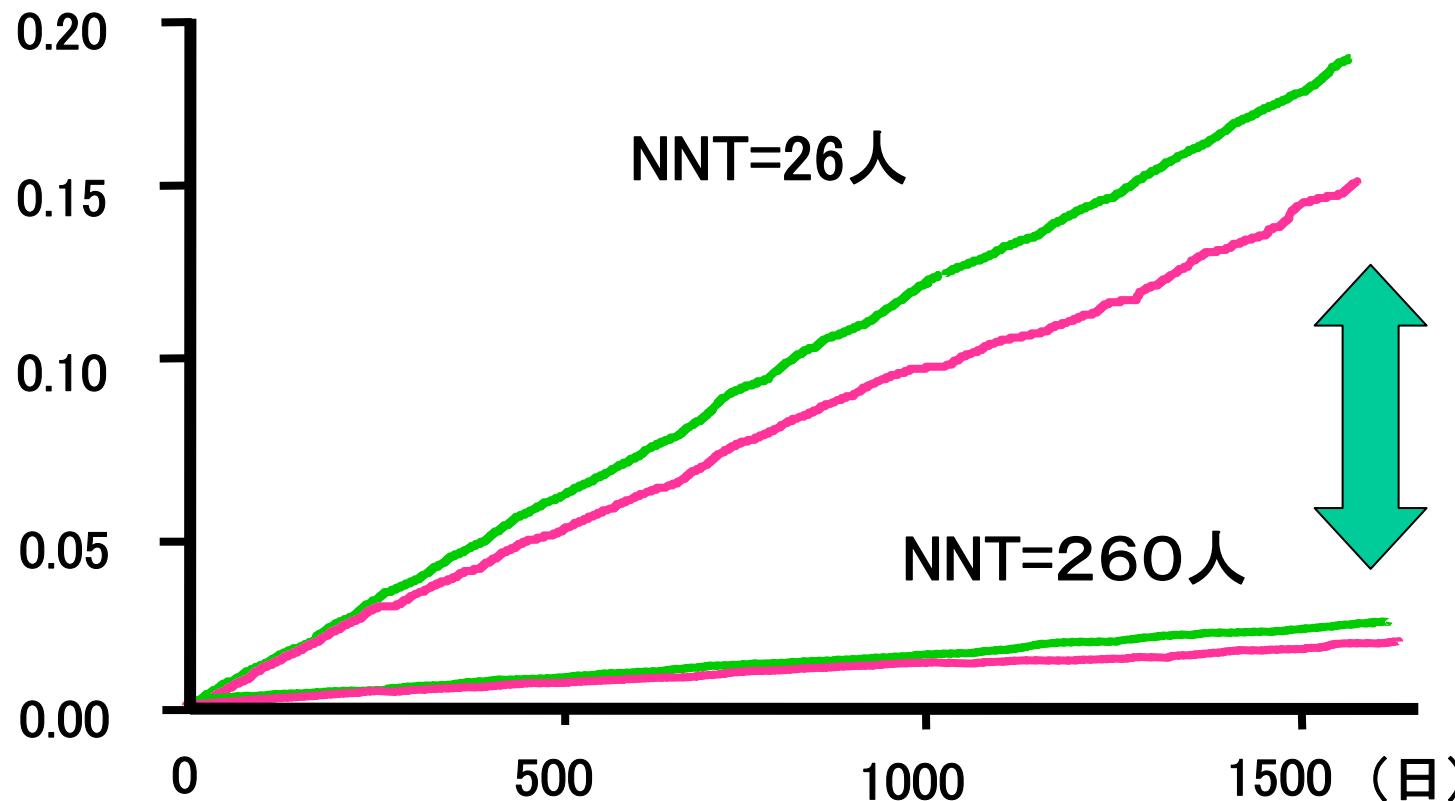
虚血性心疾患の一次予防ガイドライン: Jpn.Circ.J., 65(Suppl.V), 999, 2001.



虚血性心疾患の再発率(／千人・年)

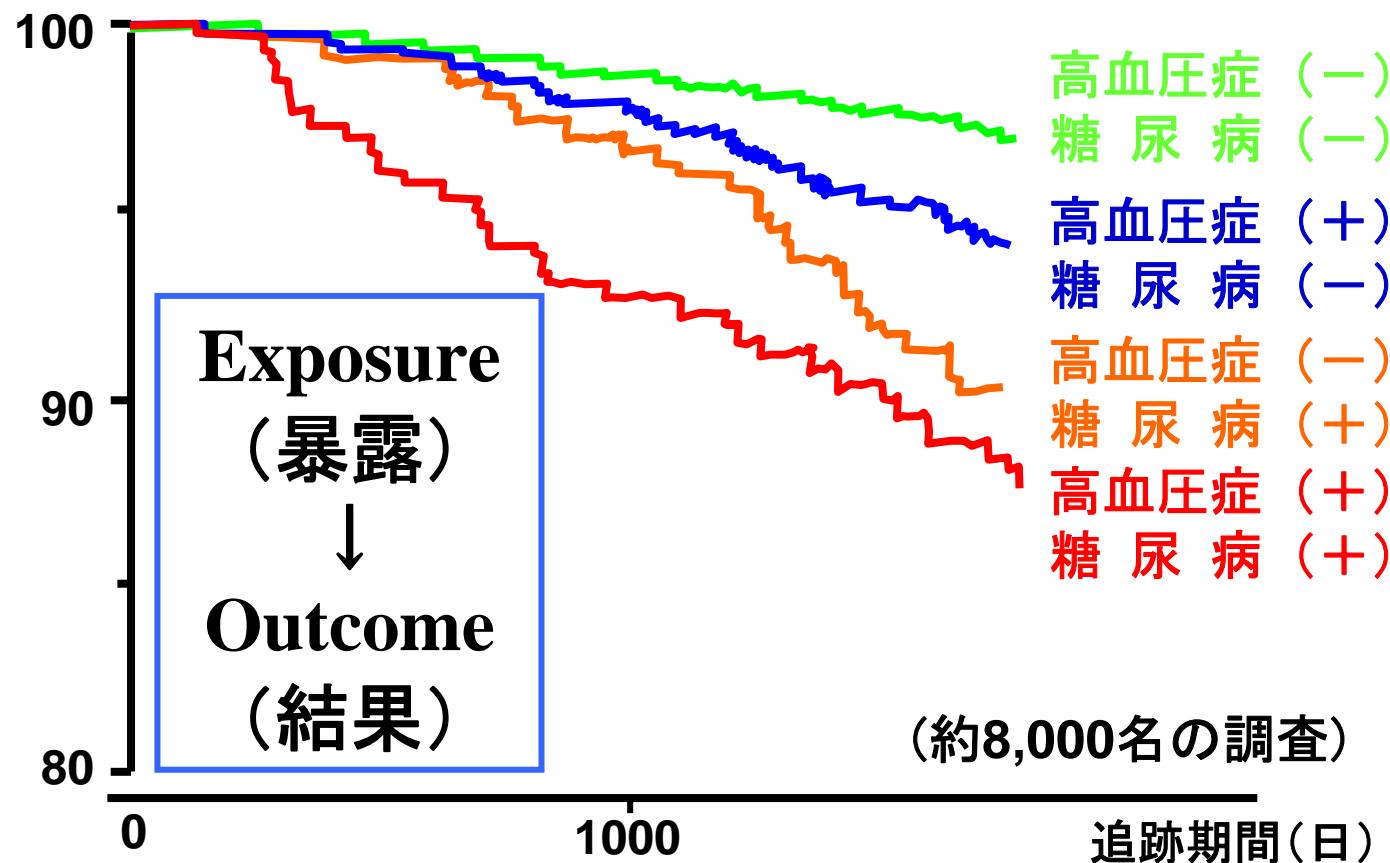


イベント発症率とNNT



死亡率の低い集団にもあてはまるか？
医療費を考慮に入れたときに治療の妥当性はあるか？

糖尿病合併高血圧患者の生命予後

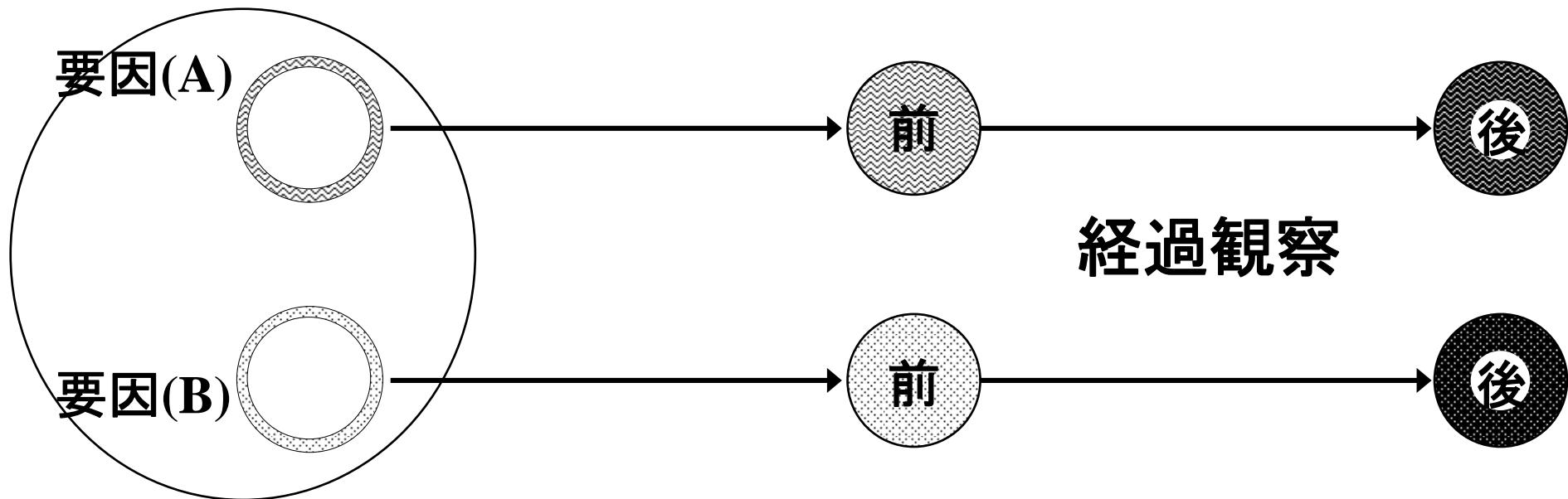


斎藤・島本: 日本医師会雑誌, 1999;121(11) ZK21



コホート研究

目標とする集団

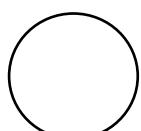


＝



比較可能性
(内的妥当性)

× (統計上の補正は可能)



＝



一般化可能性
(外的妥当性)

良好に保ちうる

前向きコホート研究の例(Glasgow試験)

高血圧患者 合計 5,207例(1980～1995年)

ACE阻害薬投与群 1,559例

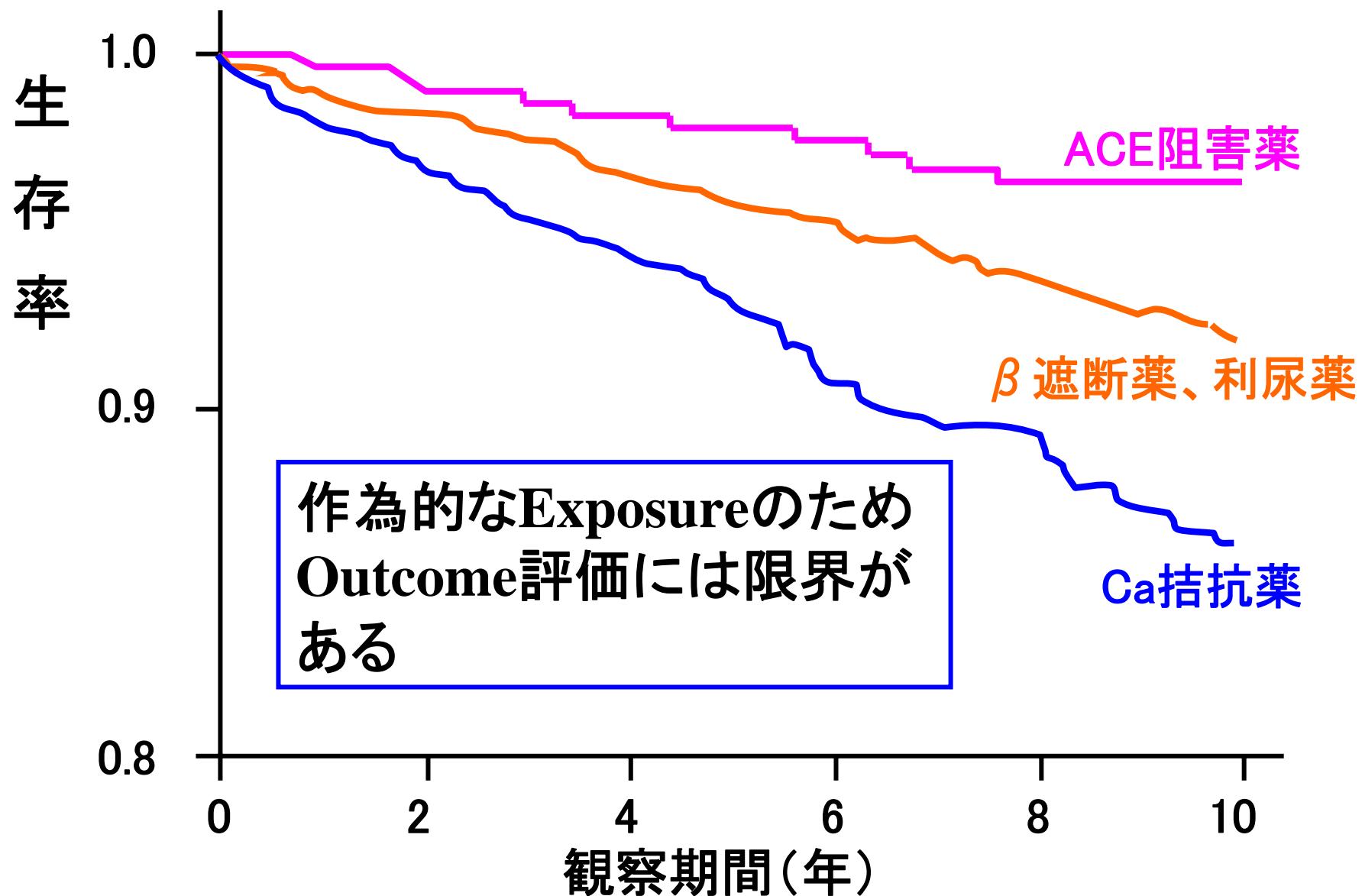
エナラプリル	55%
カプトプリル	24%
リシノプリル	20%

Ca拮抗薬投与群 2,295例

ニフェジピン(剤型不明)	38%
ニフェジピン GITS	33%
アムロジピン	22%



降圧薬別の生存率(Glasgow 試験)



血清脂質と冠動脈疾患発症との関係 J-LIT一次予防研究

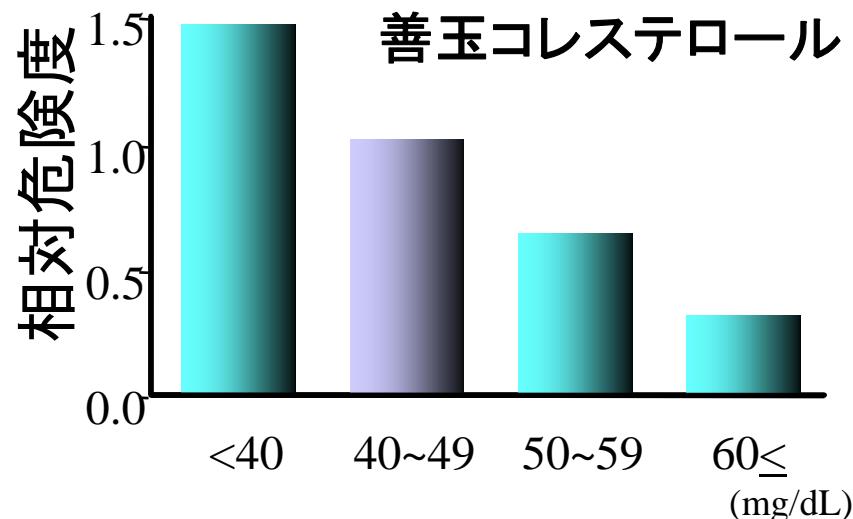
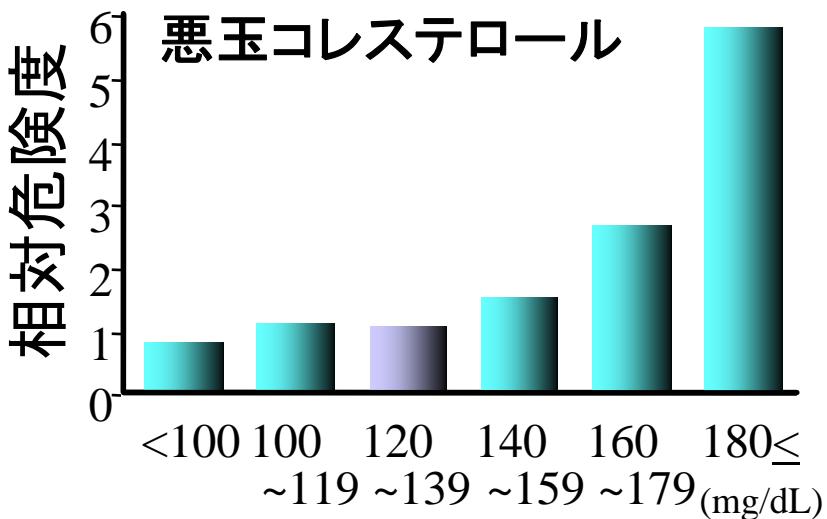
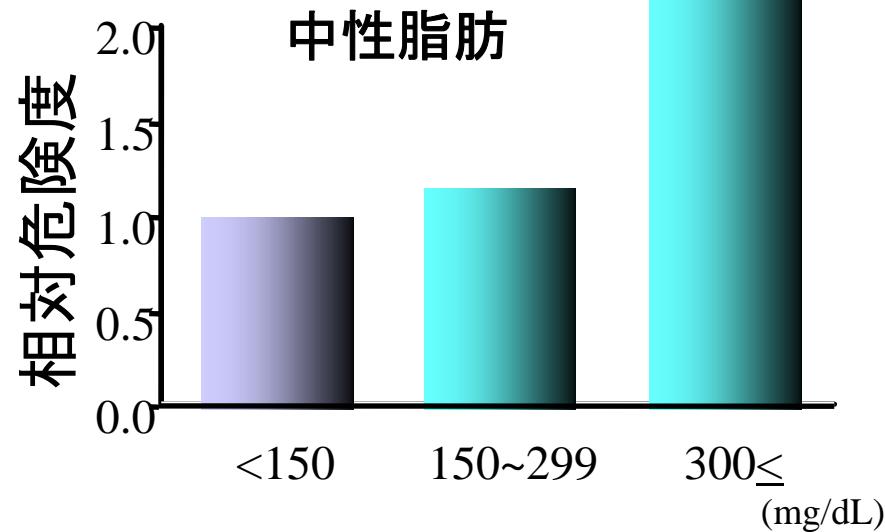
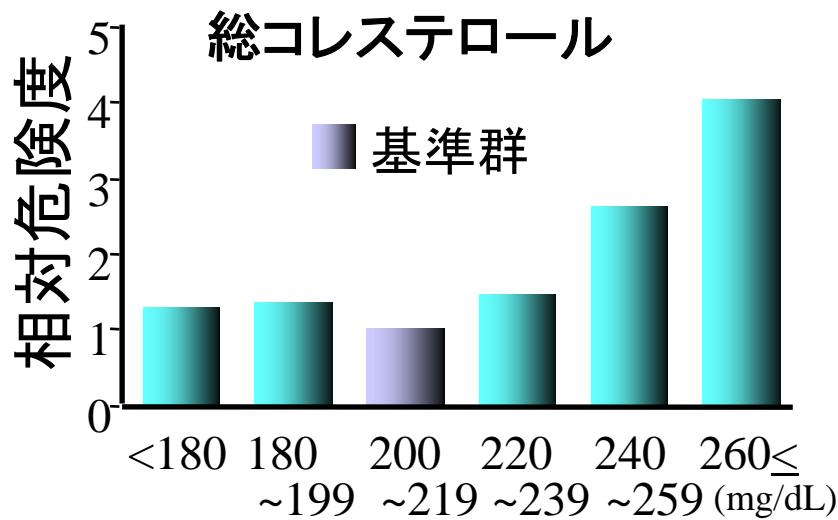
解析対象： 虚血性心疾患の合併、既往のない高脂血症患者($TC \geq 220 \text{ mg/dL}$)
42,360例 (男性32%)

主要評価項目：心筋梗塞及び突然心臓死(冠動脈イベント)

統計学的手法：調査期間中の平均血清脂質値が主要評価項目に与える影響をCox 比例ハザードモデルにより評価した



血清脂質と冠動脈イベント

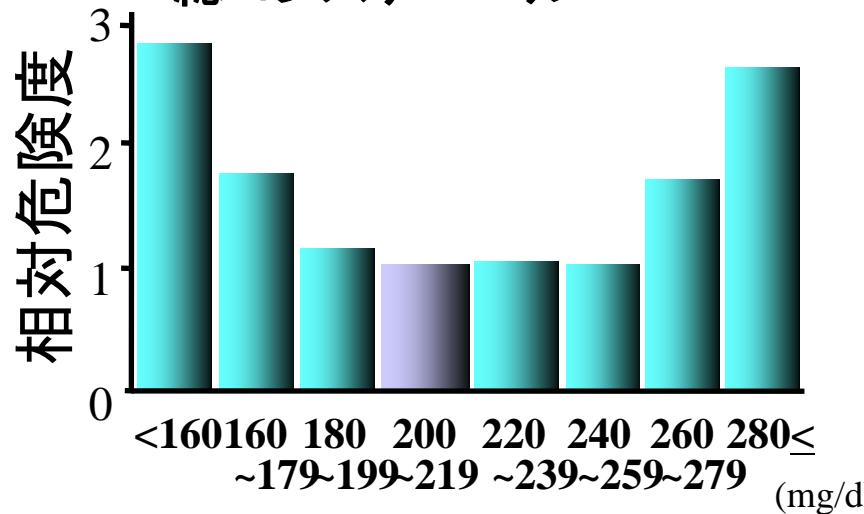


注、登録時年齢、高血圧症、糖尿病、喫煙習慣で補正

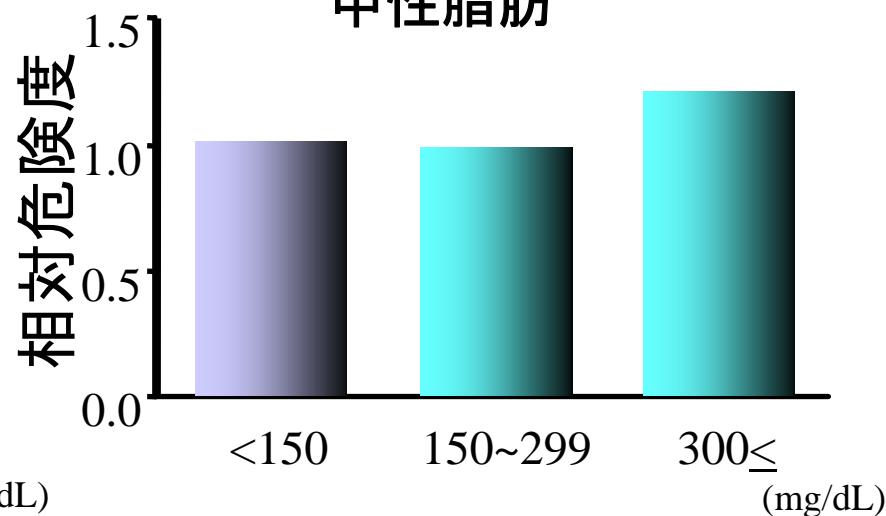


血清脂質と総死亡

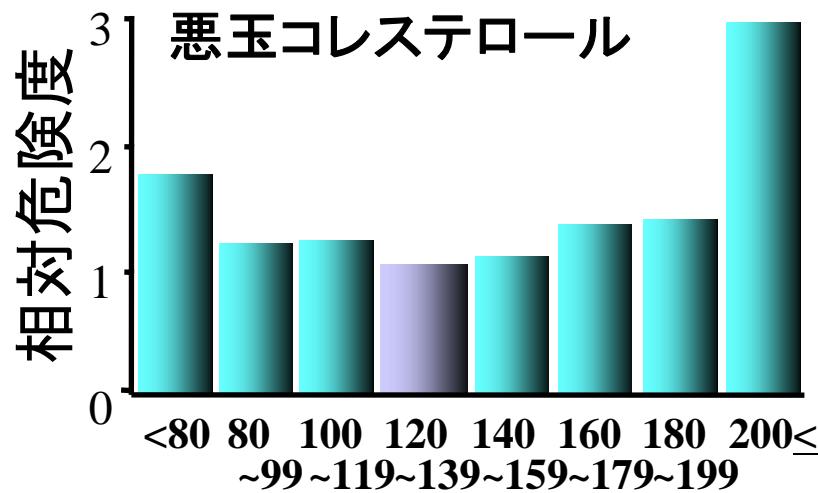
総コレステロール



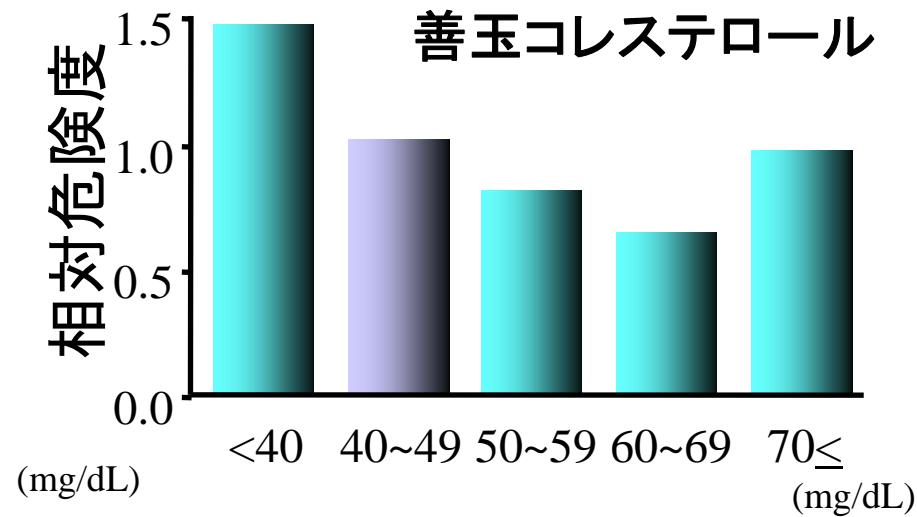
中性脂肪



悪玉コレステロール



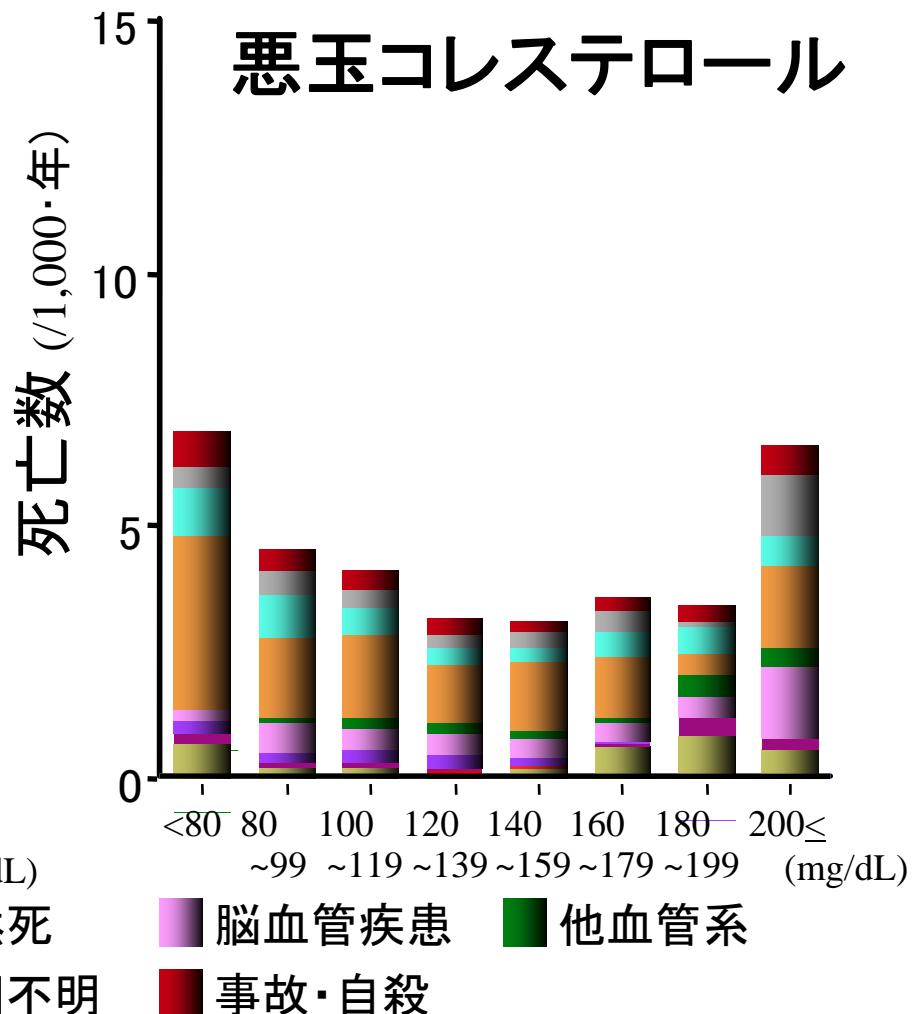
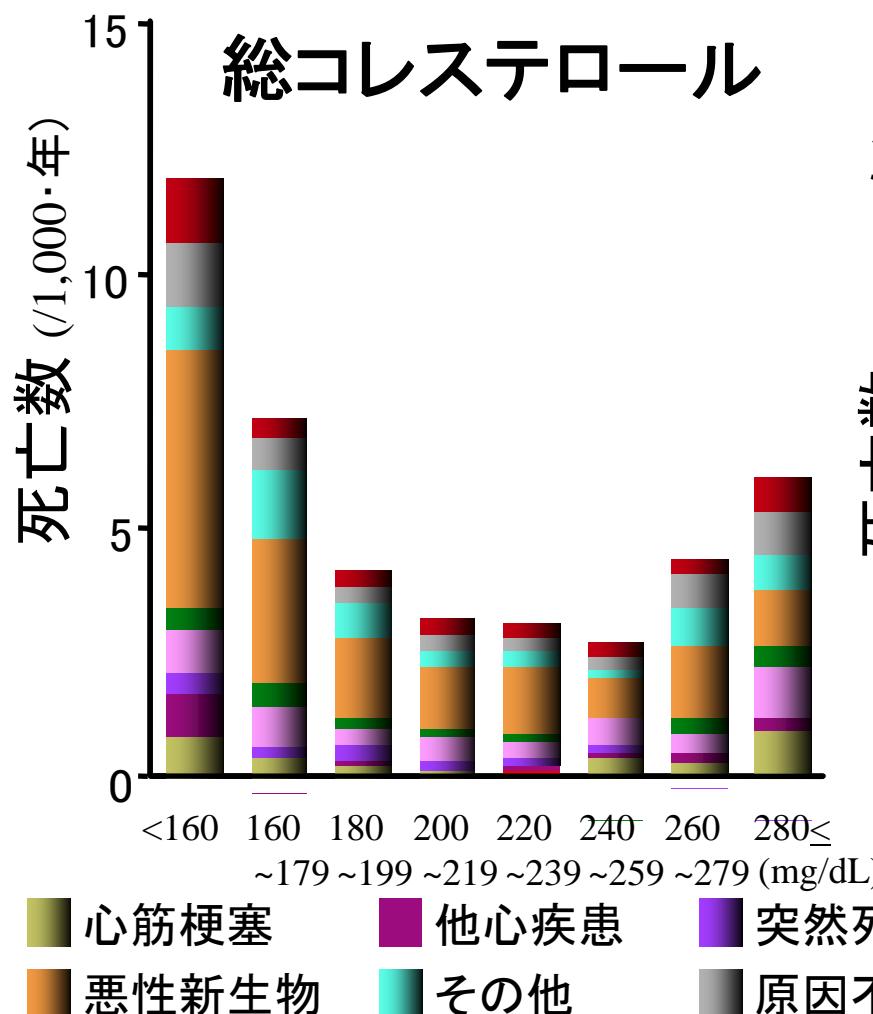
善玉コレステロール



性、登録時年齢、高血圧症、糖尿病、喫煙習慣で補正



血清脂質別死因



性、登録時年齢、高血圧症、糖尿病、喫煙習慣で補正



「下がった」と「下がらなかつた」
の比較・・・J-LIT(コホート研究)

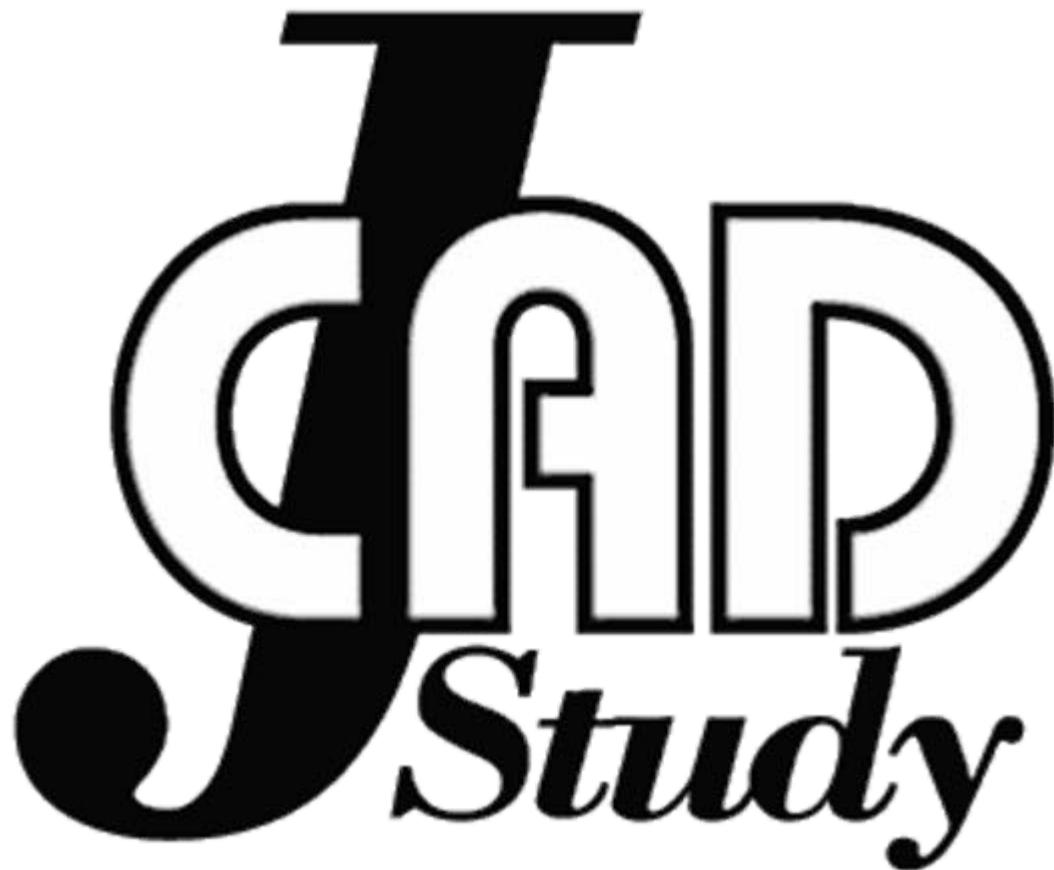
高脂血症と死亡の因果関係を言っているに
過ぎない

cf. 精神的余暇活動と痴呆

「下げた」と「下げなかつた」
の比較・・・介入研究
高脂血症の治療効果の証明



Japanese Coronary Artery Disease (J-CAD) Study

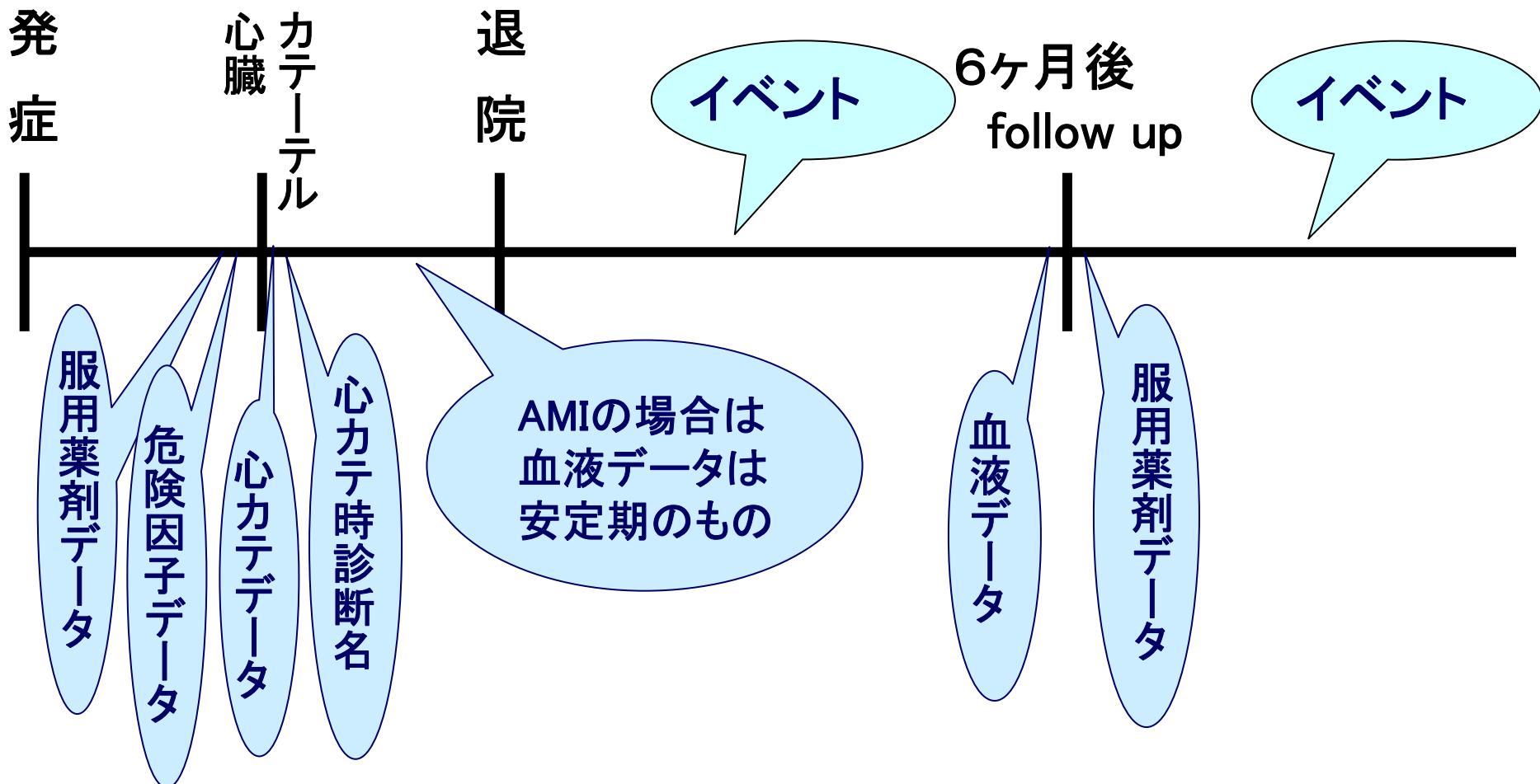


目的

本邦における冠状動脈硬化症患者
の危険因子の程度と管理状況・治療
方法を経時的に調査し、その実態を
把握するとともに、本邦独自のEBMに
貢献しうる基礎データを提供する



J-CAD study データ登録スケジュール



◎イベントの定義

患者登録を行ったCAG施行時におけるそれぞれの治療後、脳心血管系疾患が新たに出現、または再発した場合をイベントと定義する。
(虚血症状なく定期的CAG検査で再狭窄を確認した場合はイベントには含まない)

J-CAD Study デザインと実際の登録数

追跡調査

14,488例(2002.11.30時点)

2000.4月

3,809例

2,484例

526例

21例

0例

6ヶ月

トレンド調査

初回 フォローアップ

○ 脳心血管イベントは発症時に登録



心筋梗塞二次予防ガイドライン要約

抗血小板薬	<ul style="list-style-type: none">アスピリンを全例に(心筋梗塞発症直後から陳旧化例まで)
高脂血症治療薬	<ul style="list-style-type: none">生活指導、食事療法によってもLDLコレステロール125mg/dl以上の症例に
ACE阻害薬	<ul style="list-style-type: none">高リスク症例(広範心筋梗塞、心不全合併例、心筋梗塞既往例など)の急性期離脱後に左室駆出率低下例($EF < 40\%$)、心不全合併例は慢性期にも継続投与
β 遮断薬	<ul style="list-style-type: none">低リスク群以外の心筋梗塞(急性期及び陳旧性のもの)梗塞後狭心症、重症心室性不整脈、高血圧合併例急性期に左心不全合併例、梗塞範囲の大きい例
硝酸薬	<ul style="list-style-type: none">頓用または短期間使用
カルシウム拮抗薬	<ul style="list-style-type: none">β遮断薬が禁忌または認容性が不良で、左室機能不全やうつ血性心不全あるいは房室ブロックがない患者に、心筋梗塞後の心筋虚血の軽減、または頻脈性心房細動の脈拍コントロール目的で、ベラパミルまたはジルチアゼムを投与

(Japanese Circulation Journal Vol.64, Suppl. IV, 2001)

University of Tokyo Clinical Bioinformatics



報 告

我が国における臨床研究推進 のための基盤整備について

日本学術会議第7部 循環器学研究連絡委員会

第18期日本学術会議 第7部会々員

第18期日本学術会議 循環器学研究連絡委員会委員

委員長 矢崎義雄（国立国際医療センター総長）

委員 竹下 彰（九州大学大学院医学研究院付属病院循環器内科教授）

堀 正二（大阪大学医学部第一内科教授）

小川 聰（慶應義塾大学医学部教授）

北村 惣一郎（国立循環器病センター総長）

黒澤博身（東京慈恵会医科大学心臓外科学教授）

篠山重威（浜松労災病院長）

猿田享男（慶應義塾大学医学部教授）

高本眞一（東京大学大学院医学系研究科教授）

永井良三（東京大学大学院医学系研究科教授）

松崎益徳（山口大学大学院医学系研究科教授）

松田暉（大阪大学大学院医学系研究科教授）

安井久喬（九州大学医学部附属心臓血管研究施設教授）

山口徹（虎ノ門病院長）

幹事 山崎力（東京大学大学院医学系研究科教授）



第9回日本薬剤疫学会学術総会

会長：細田瑛一

会期：平成15年11月14日（金）—15日（土）

会場：あいおい損保新宿ビル

<http://www.jspe.jp/gakujyutusokai.html>

テーマ：日常診療における薬剤疫学の適正利用

シンポジウム：

疫学的あるいは臨床的アプローチによるエビデンス
—無作為化比較試験によらないエビデンス—



エビデンスのレベルの分類

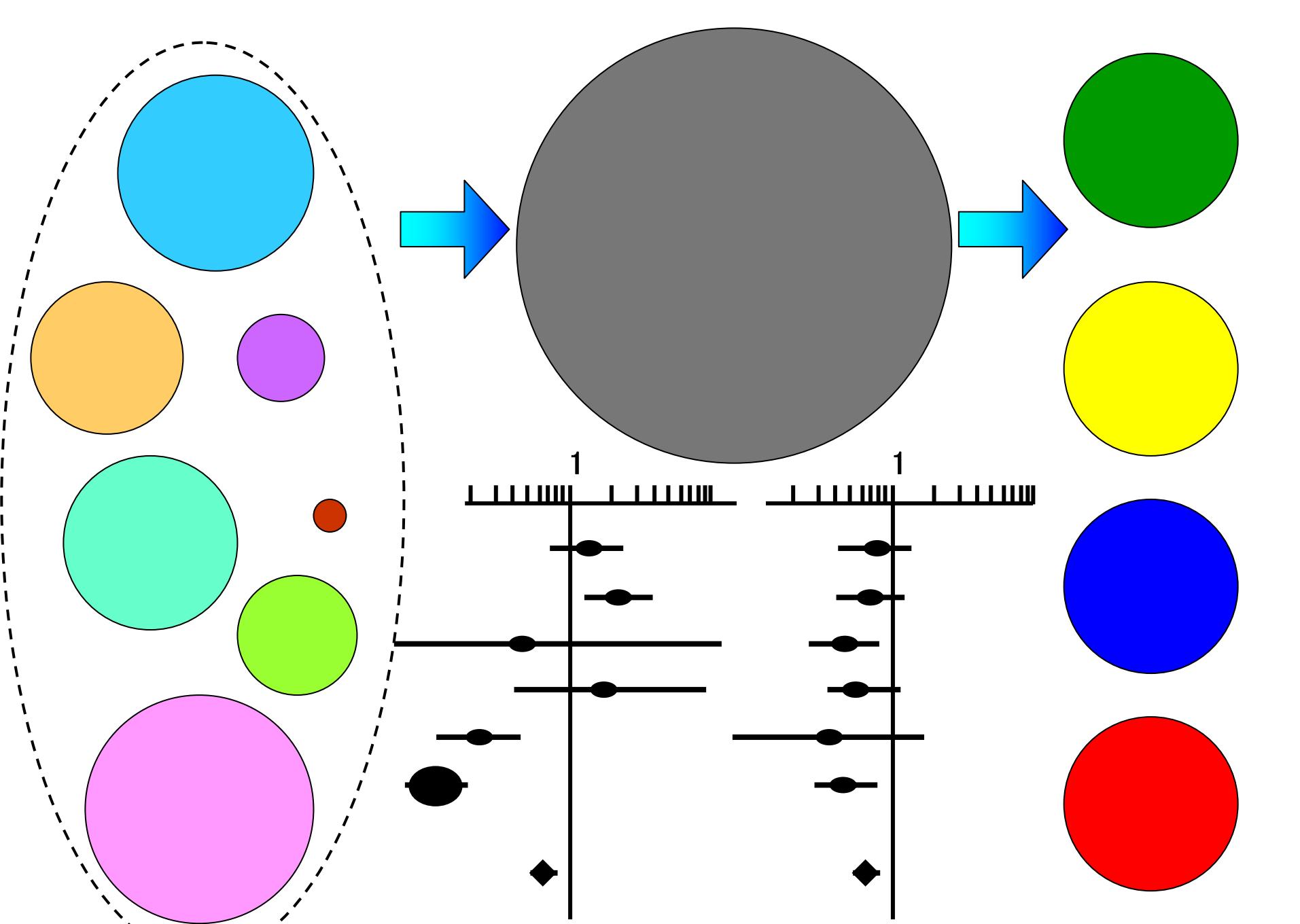
エビデンスの
レベル

内 容

- I a 複数の無作為化比較試験(RCT)のメタアナリシス
～RCTの結果が一樣
 - I b ひとつのRCT
 - II a 良くデザインされた比較研究(非ランダム化)
 - II b 良くデザインされた準実験的研究
 - III 良くデザインされた非実験的記述研究(比較・相関・症例研究)
 - IV 専門家の報告・意見・経験
-

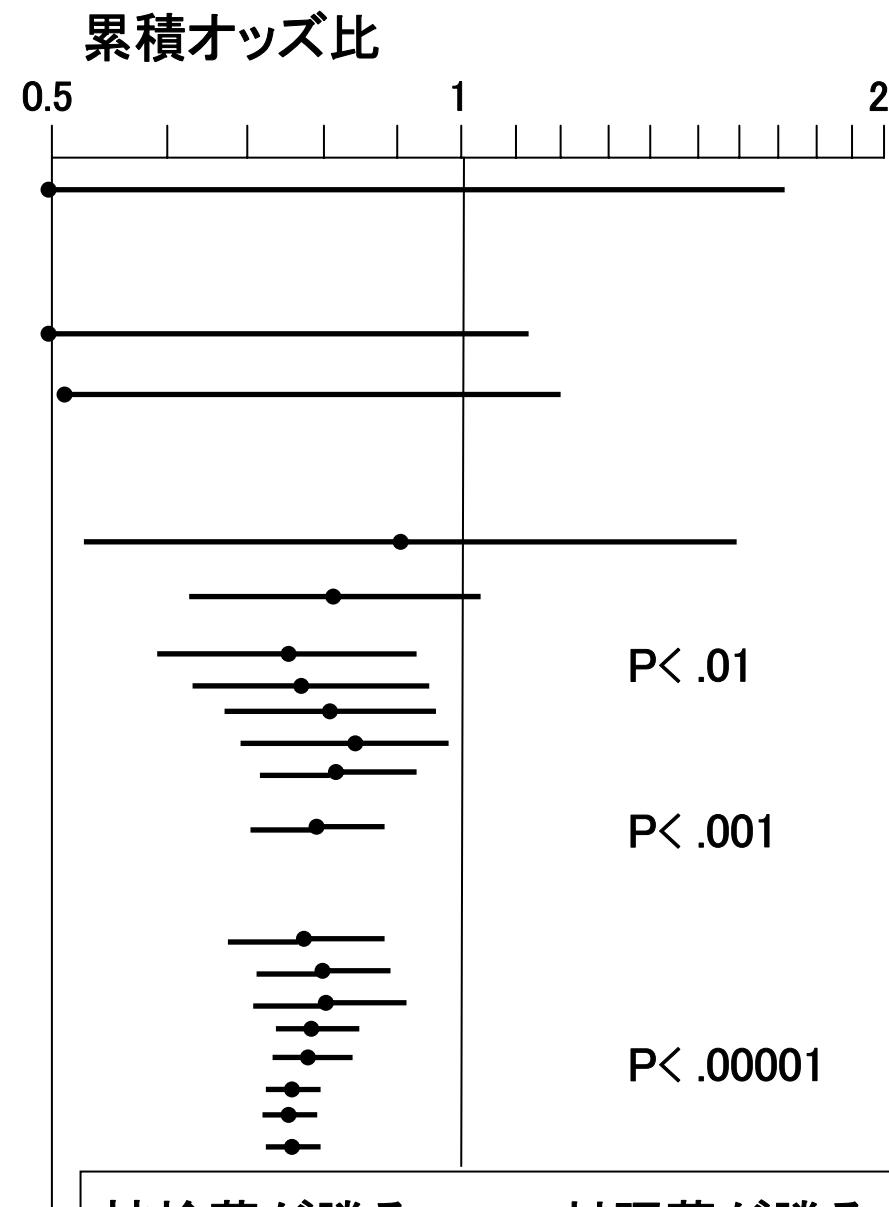
Royal College of Physicians 2002





急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法の治療成績(累積表示)

<u>発表年</u>	<u>試験数</u>	<u>症例数</u>
1960	1	23
1965	2	65
	3	149
1970	4	316
	7	1793
1975	10	2544
	11	2651
	15	3311
	17	3929
	22	5452
1980	23	5767
	27	6125
1985	30	6346
	33	6571
	43	21059
	54	22051
	65	47185
	67	47531
1990	70	48154

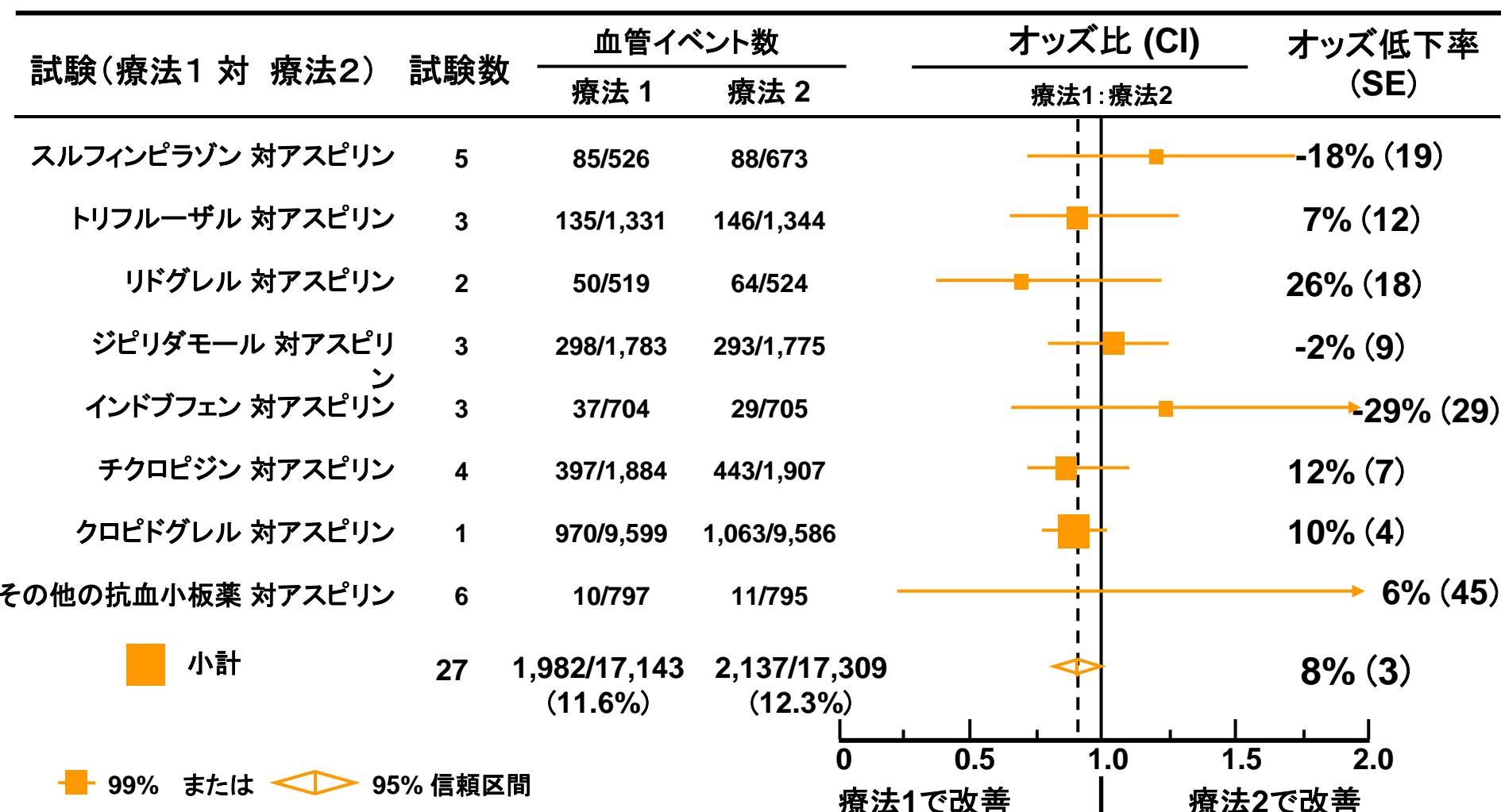


(JAMA 268: 240-248, 1992)

University of Tokyo Clinical Bioinformatics



アスピリンと他の抗血小板薬の効果の直接比較

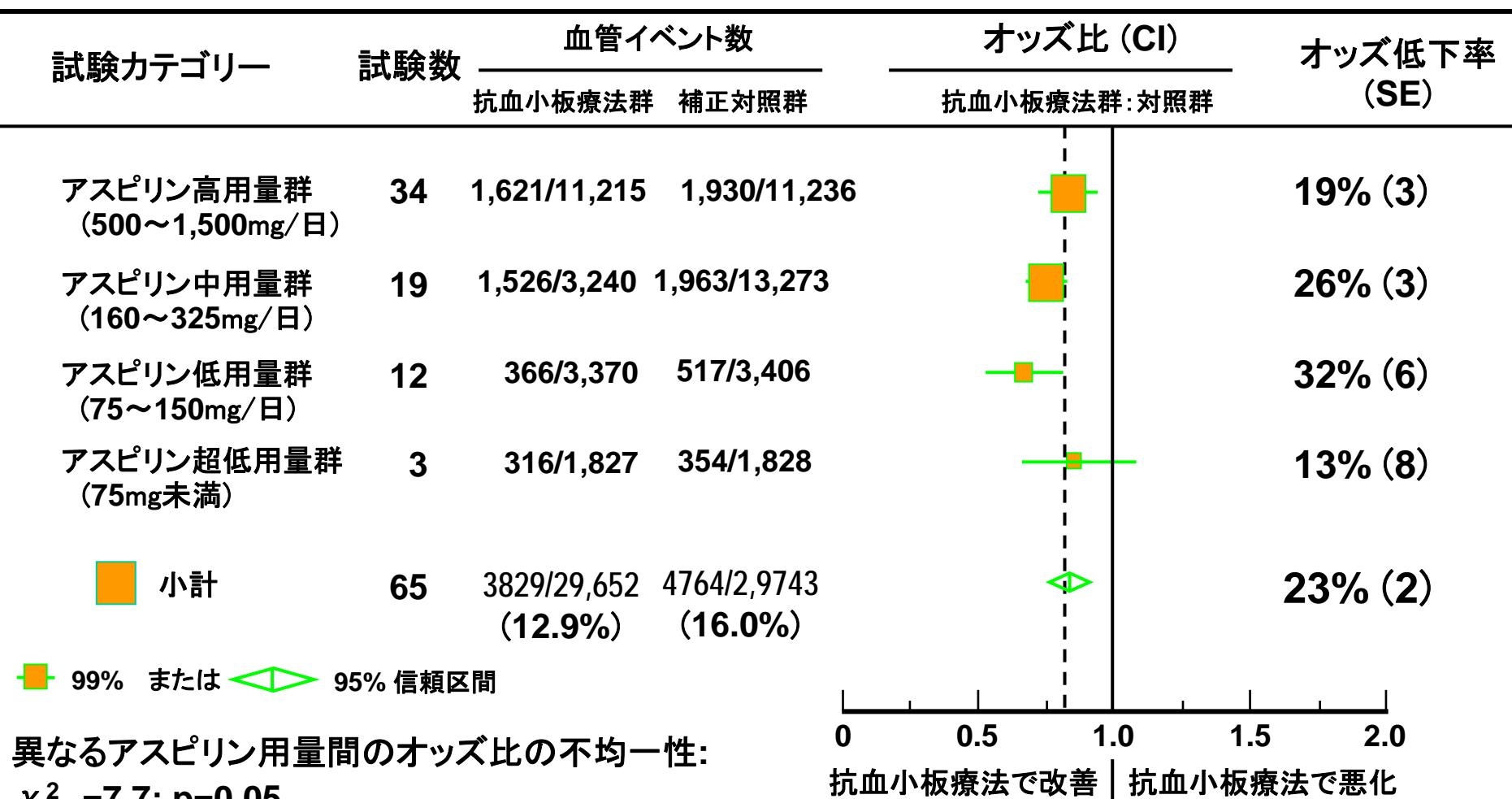


アスピリン以外の他の抗血小板薬で、アスピリンの効果を上回る薬剤は認められなかった。

BMJ 2002; 324: 71-86



アスピリンの1日投与量別に見た効果の比較

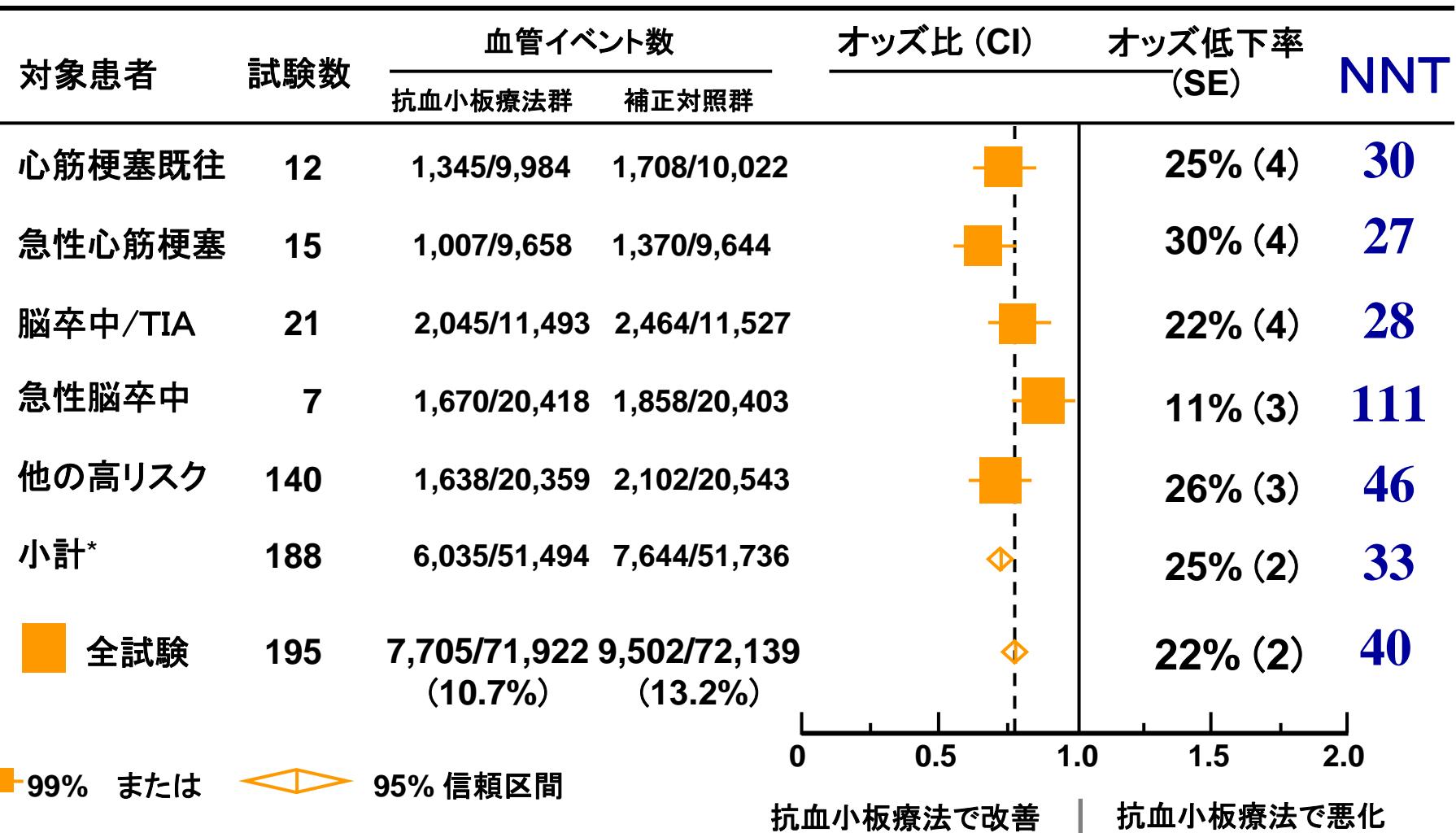


75mg/日未満では効果が認められない一方、75~150mg/日の用量範囲において血管イベント低減効果が高いことが示された。

BMJ 2002; 324: 71-86



主な高リスク患者におけるアスピリン(抗血小板療法)の効果



* 急性脳卒中を除く

BMJ 2002; 324: 71-86



NNTに治療期間の長さを考慮すると

急性脳卒中後
(平均治療期間:0.7ヶ月) 脳卒中既往
(平均治療期間:29ヶ月)

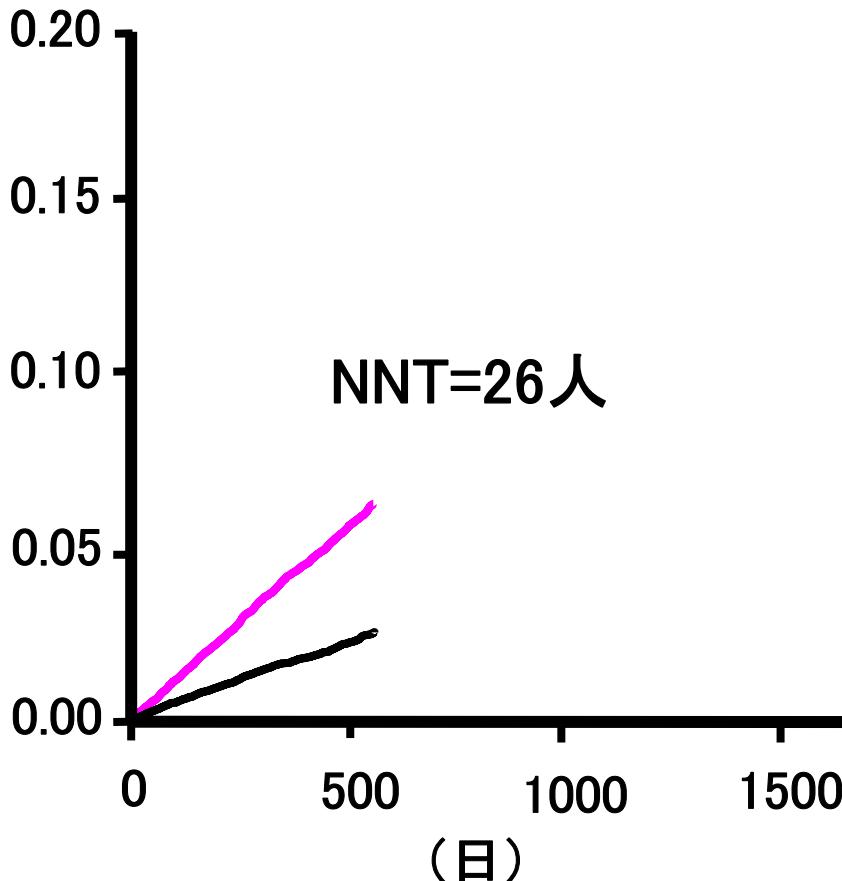
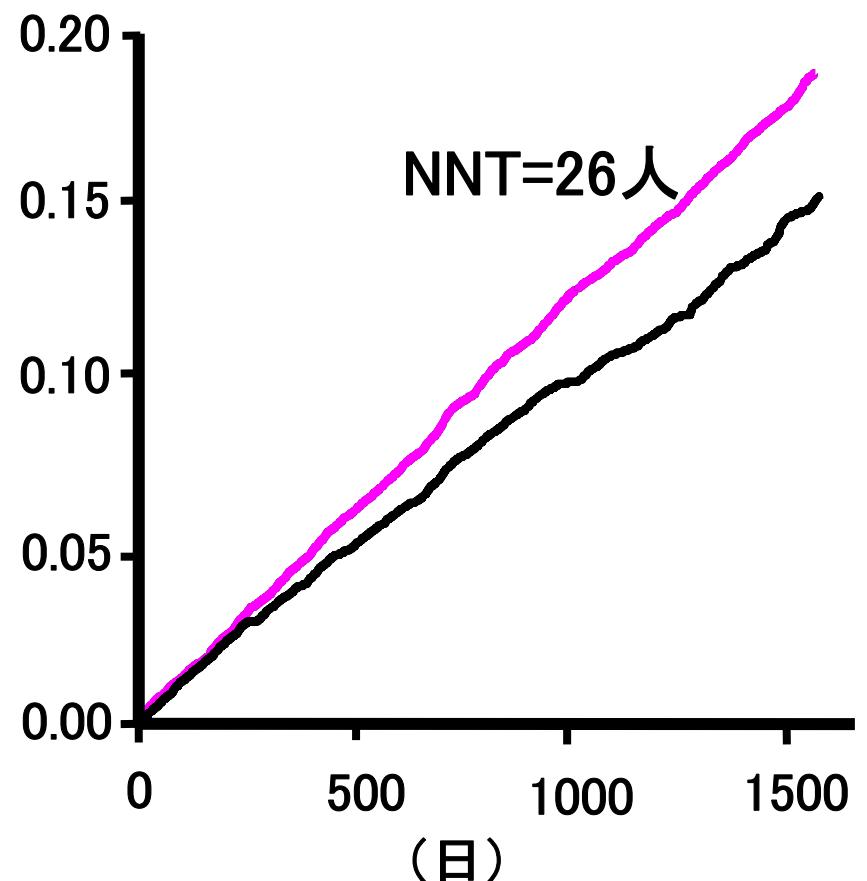
発症率	急性脳卒中後			脳卒中既往		
	対照群	投与群	差	対照群	投与群	差
1,000人あたり	91人	82人	9人	214人	178人	36人
1,000人・月あたり	130.0	117.1	12.9	7.38	6.14	1.24
(NNT → 1ヶ月あたり)	(111人 → 78人)			(28人 → 806人)		

ただし、疾患毎に治療効果を判定するための最適の治療期間がある。

(BMJ 2002; 324: 71-86)



イベント発症率、追跡期間とNNT



Pharmacogenomics

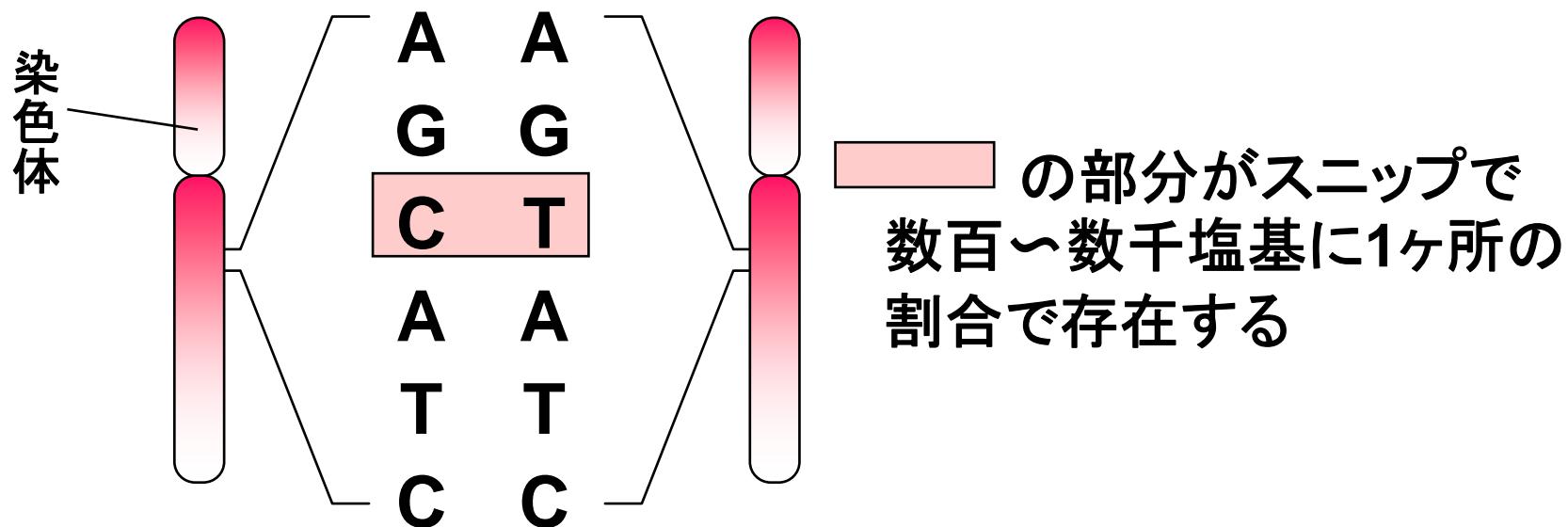
患者に薬を投与した時の薬物の応答性や副作用の発現と、患者の遺伝子との関係を解明すること。

- 遺伝子多型
- レスポンダー（薬が良く効く患者）



スニップ(SNP)

DNA上にある塩基の暗号文字配列 1個の違いによる一塩基多型



近い将来一人一人が自分のスニップ情報に基づいて
オーダーメイドの医療を受けるシステムができる？

CYPの遺伝子多型について

変異型の遺伝子をもつPoor Metabolizer (PM)では
薬物代謝が遅延し、血中薬物濃度が大きく上昇

例えば、CYP2D6の PM は

欧米人 7～10 %

日本人 1 % 未満

CYP2D6で代謝をうける

β遮断薬（プロプラノロール、メトプロロノール）

抗不整脈（フレカインド、エンカイニド、プロパフェノン）

は代謝が遅れ、血中濃度が上昇することでその効果が増強する。

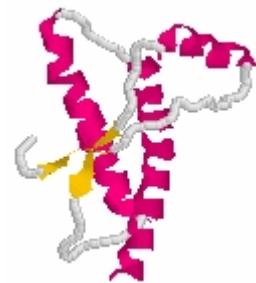
→ オーダーメイド医療への期待



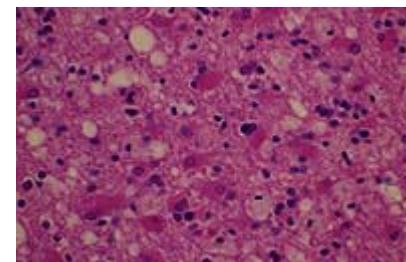
疾患感受性遺伝子

新型クロイツフェルトヤコブ病

- ・狂牛病罹患牛がもつ異常プリオンによって感染？
- ・人間は正常のプリオン遺伝子・蛋白をもっている
- ・129番目のアミノ酸がメチオニンの人間のみに感染
- ・イギリス人37%、日本人90%が感受性遺伝子をもつ



正常プリオン蛋白



神経細胞脱落と
空胞変性

日本における心疾患に対する網羅的SNPs解析例

リンフォトキシンA遺伝子多型が心筋梗塞の危険率を約2倍上昇させる

Ozaki K, Nature Genet 2002

Genotyped SNPs

(1次screening)

94cases vs 658 cont.

genes	13738
exon	11694
intron	43910
5'flanking region	2038
3'flanking region	1428
Other	6601
total	65671

Genotype difference

P value	SNPs
$<1 \times 10^{-2}$	715
$<1 \times 10^{-3}$	110
$<1 \times 10^{-4}$	18
$<1 \times 10^{-5}$	5
$<1 \times 10^{-6}$	1

Candidate Locus

6q21

Candidate genes

LTA(lymphotoxin A)

NFKBIL1

BAT1

Association Study (MI vs control)

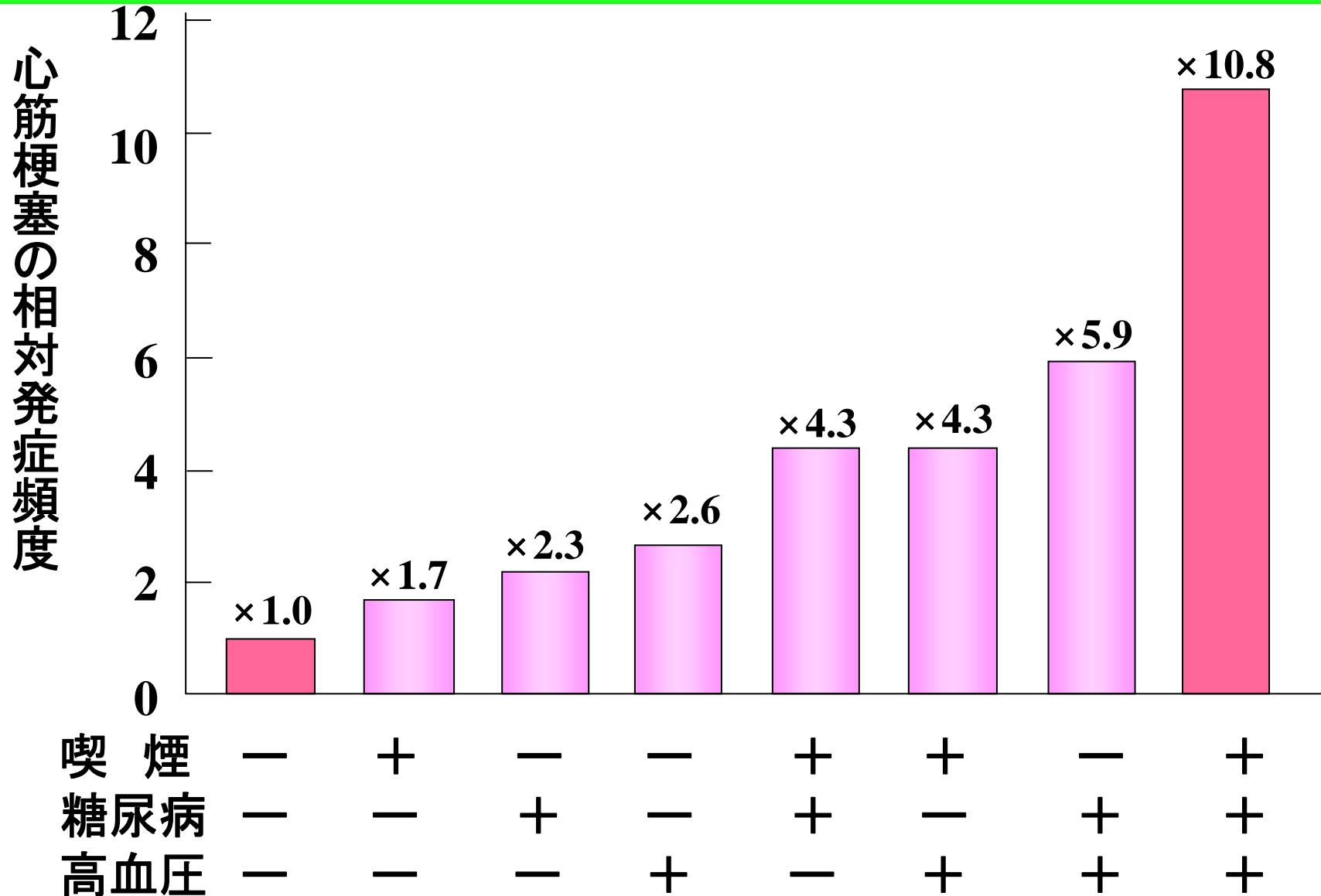
1133 cases vs 872 control

SNPs	オッズ比(95%CI)
LTA intron 1 10G→A	1.79 (1.38–2.31)
LTA exon 3 804C→A, T26N	1.79 (1.38–2.31)

この多型はVCAM-1などの接着分子の発現を上昇させるとともに、プロモーター領域の多型と連鎖してLTA遺伝子発現を上昇させる



危険因子別心筋梗塞相対リスク



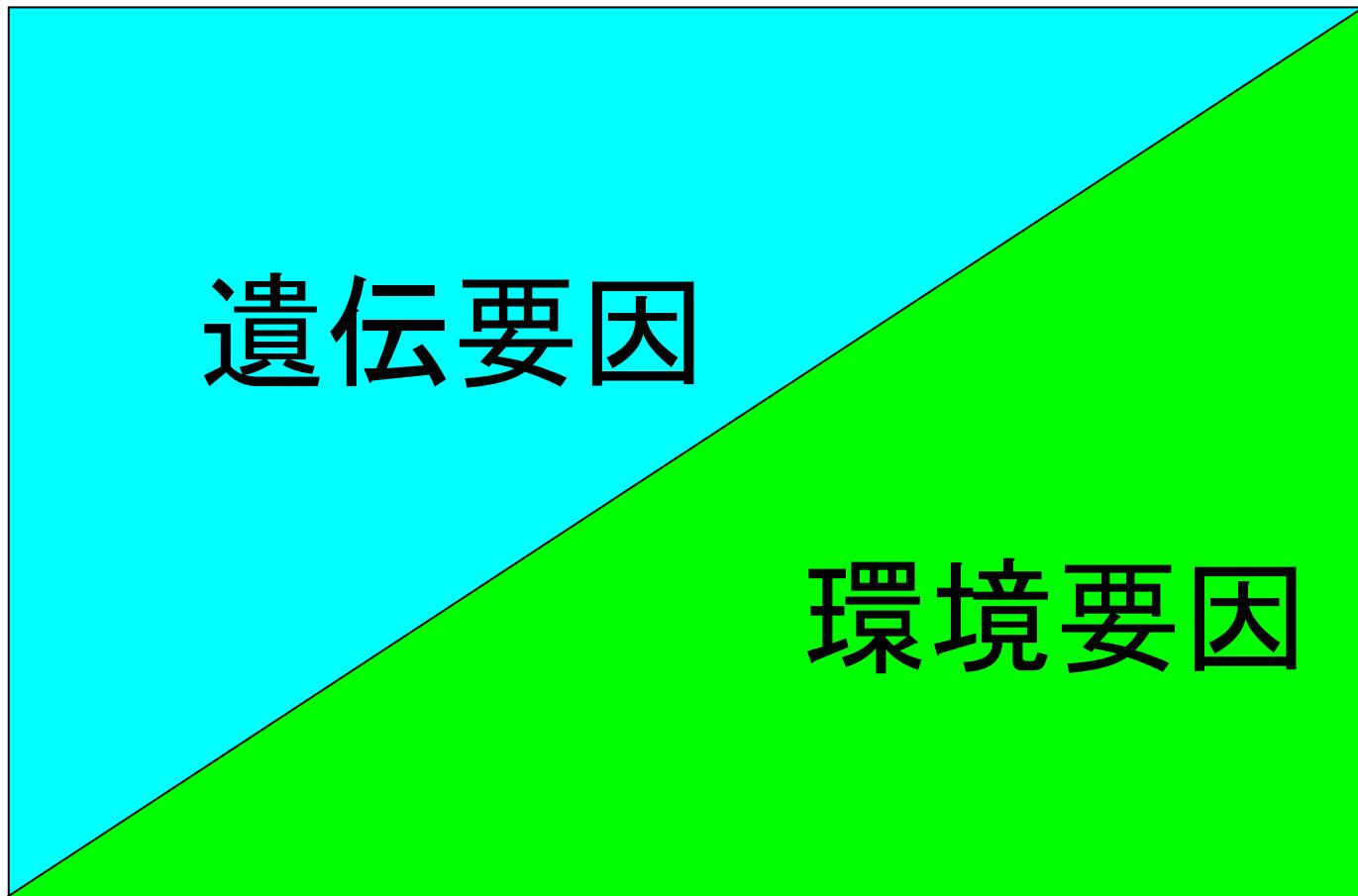
(J-LIT study 2001年)

University of Tokyo Clinical Bioinformatics

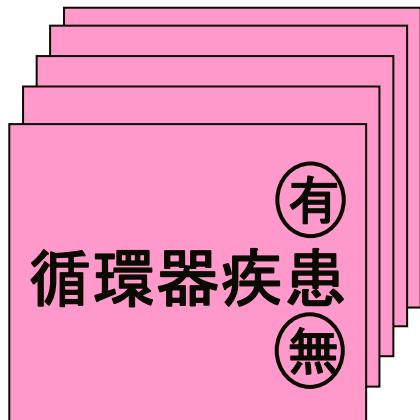


遺伝病　　癌

生活習慣病



循環器疾患 = \sum (環境因子) + \sum (遺伝素因)



$$= \boxed{a_1 \text{ (年齢)}} + \boxed{a_2 \text{ (性)}} + \boxed{a_3 \text{ (LDL-Chol値)}} + \dots$$
$$\boxed{b_1 \text{ (SNP(A))}} + \boxed{b_2 \text{ (SNP(B))}} + \boxed{b_3 \text{ (SNP(C))}} + \dots$$

さらに遺伝素因は、環境因子に対する感受性を規定する



ゲノム情報と臨床情報の統合解析