

栄養療法におけるエビデンスの意義

Evidence-based Nutrition

東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻社会予防疫学分野

佐々木 敏 *Sasaki. Satoshi*



- Evidence-based (科学的根拠に基づいた)の使いどころは、当てることではなく、大きくはずれる確率を下げることができる点にある。
- 治療や医療行為の基本方針を与えてくれるものである。同時に、基本方針と目の前の患者に本当にふさわしい治療方法とは異なる。おそらく、そのずれを症例ごとと感じとり、修正していく技法が医療現場の専門職の「腕」とか「さじ加減」と呼ばれるものなのであろう。

はじめに：エビデンスとは何か

エビデンスとは何を拠る所とするものなのか。簡単にいえば原著論文で記述されている研究結果である。もう少し厳密に言えば、それは客観的な査読制度を有する学会誌・専門誌に掲載された原著論文である。これは原則的には必要条件であり、十分条件ではない。十分条件はそれが真に科学的な知見であることであるが、これは突き詰めていけばだれにもわからないことであらう。

しかし、実際には原著論文は一つひとつの研究の報告に過ぎず、それをそのまま現場に持ち込むべきではない。そうではなく、エビデンスの集約化がなされ、その結果としてできあがったものが現場に持ち込まれるべきである。通常、Evidence-based (科学的根拠に基づいた)とは、この作業過程も含めてさすことが多い。そして、こうしてできあがったエビデンスの集合体を現場で用いることが Evidence-based (科学的根拠に基づいた)の中核である。

なお、原著論文に完全に限定してしまうと情報の質は保障されるが、情報数があまりに少なく現実的でないという問題が生じる。また、原著論文

をうまくまとめてくれた研究(系統的レビュー)もあり、これも有用情報として活用したい。まれではあるが、原著論文以外で参照価値が高いものもあるし、原著論文でなくても参照せざるをえない場合もある。このような事情を考慮して、エビデンスとは、「科学的に信頼できる文献情報を拠る所とするものである」と考えておくのがよいであらう。

医療における意思決定方法

医療における意思決定には次の5つが考えられる。

- ①勘で決める。
- ②経験に基づいて決める。
- ③先輩に尋ねて、その指示に従う。
- ④その分野の教科書を読み、その指示に従う。
- ⑤類似の疾患を有する患者に対して、どのような治療法が今までに試みられたか、その結果はどうであったかについて、世界中の報告を調べ上げ、もっとも成績がよかったものを採用する。

上記の意思決定方法にはすべてそれぞれ長所と短所がある。①は成功確率が低そうである。②は

経験が乏しい医療者にはできないことであるし、経験を積みまでかなりの失敗例が必要となる。

③は自分で経験を積み必要はなく、失敗する確率も低そうだが、先輩の質と量に依存してしまう。

④は通常、先輩よりレベルが高いがそれでも古いものや著者の好みものに偏っているかもしれない。最後の⑤は理想的かもしれないが、このようなことをいちいちやっていると現場業務は務まらない。ところが、最近のネット環境の充実化と研究論文データベースの蓄積と一般公開化、そして、これらの利用技術の向上によって、必ずしも実現化不可能でもない時代が到来した。では、⑤は具体的にどのような作業過程を踏むのかについて簡単にまとめておきたい。それは次の5つの段階から構成されている。

①目の前の患者に関して、臨床上の疑問点を抽出する。

②疑問点に関する文献を検索する。

③得られた文献の妥当性を自分自身で評価する。

④文献の結果を目の前の患者に適用する。

⑤自らの医療を評価する。

ところが、実際にはやはり、現場にいる者が一ひとつ自分での作業を行うことは非常に難しい。とくに、②の「疑問点に関する文献を検索する」と③の「得られた文献の妥当性を自分自身で評価する」は、この種の技術を習得するだけでもたいへんなことであり、実際にやってみるとかなりの時間を要することを痛感する。そこで、この部分を専門家にまかせようという考えが出てくる。これか系統的レビューに基づくガイドライン作りである。つまり、本書はそれぞれの章または項において、提出された疑問に対して系統的レビューが行われ(または、過去にそのようにして行われ、提出された系統的レビューをまとめることによって)、執筆されたもの(のはず)である。

エビデンスの重要性に関する歴史的教訓

「その分野の教科書を読み、その指示に従う」だけだと、せっかく有用な研究成果が存在しても、

臨床家・実務家の目に触れず、利用されないままに放置されてしまい、医療の向上につながらないことがある。この教訓として、心筋梗塞に対する血栓溶解剤の利用が遅れた事例は興味深い(図1)。

心筋梗塞に対する血栓溶解剤の有効性を検証した試験は1959年にはじまり、1973年の結果をもってその有効性はほぼ決定的となり、その効果についてもその後の試験で顕著な変化は生じていない。ところが、臨床家向けの教科書やレビュー、勧告に「限定的に用いる」という記述がはじめて登場したのが1979年であった。「ルーチンで用いる」という記述がはじめて登場したのは1986年になってからであり、1973年からみれば13年が経過した後であった。

もしも、研究成果がもっとすみやかに客観的に統合され、それが臨床家・実務家に伝えられていたら、数多くの心筋梗塞の患者を救命できたかもしれないという事例である。

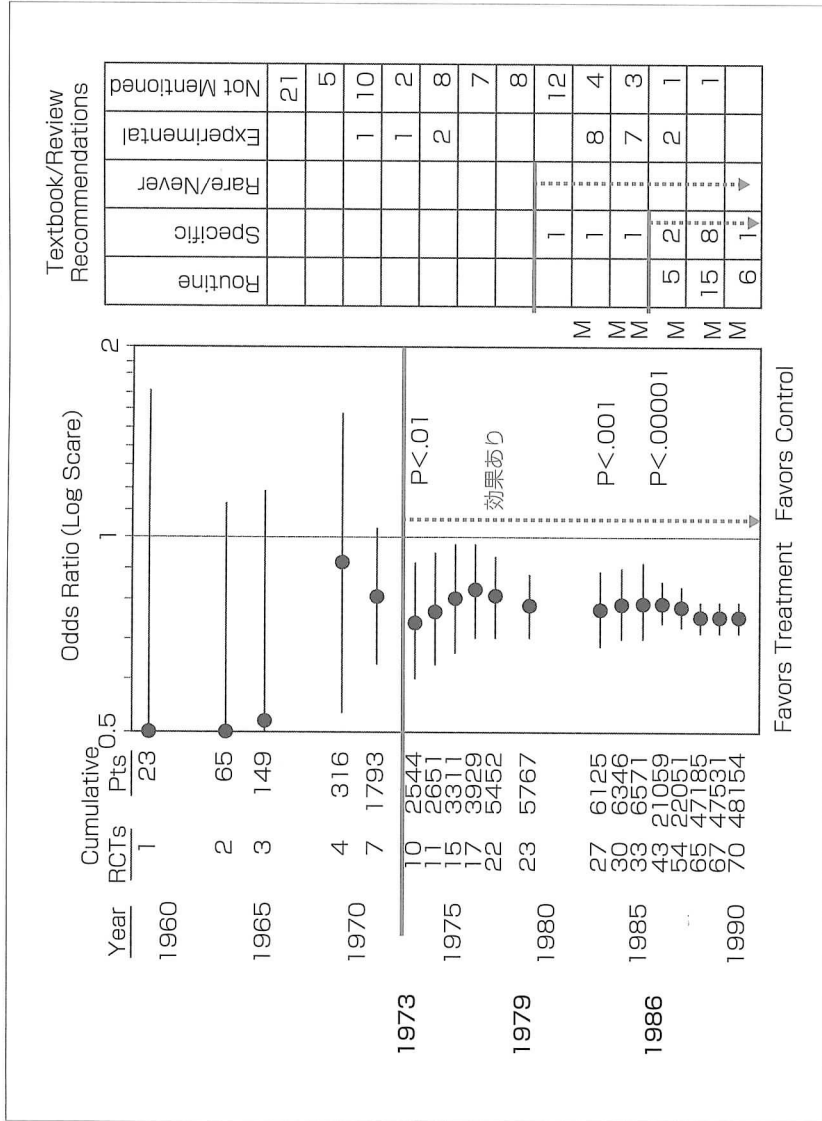
系統的レビューと叙述的レビュー

本書の鍵は「系統的レビューに基づいて執筆されている」という点である(はずである)。

系統的レビューとは、「いままでの研究成果を(好きなものや入手しやすいものだけを集めるのではなく、規則を作って、それにしたがって)系統的・網羅的に収集し、それらの質的評価ならびに数量的合成を行う研究手法」と考えられている。結果ではなく、研究方法や報告方法の質を厳しく吟味し、それにしたがって、利用可能性や利用方法を決めるところが特長である。その結果は、通常、要約一覧表(evidence table)としてまとめられる。なお、系統的レビューでは数量的統合は行われず、個々の研究結果(文献)を研究対象の単位とする。結果を数量的に統合したものをメタ・アナリシス(メタ分析)とよぶ。

系統的レビューの対立概念は叙述的レビューである。前者が体系的、組織的に研究結果をレビューしようとするその科学性に特徴があるのに対して、後者は、その分野を数多くの視点(たとえば、歴史、メカニズム、臨床応用など)から概観する

図 1 「エビデンスの蓄積」と「専門家の勧告」との比較：急性心筋梗塞に対する血栓溶解剤の効果



(Antman, et al. JAMA 1992 ; 268 : 240-8)

という特徴がある。しかしながら、叙史的レビューはそこで利用される研究に偏りが生じやすく、結果(結論)がそれに依存しやすいことが短所と考えられている。そして、著者自身の研究の歴史を書くことが多く、自分の研究を支持する研究を選んで論理を展開する傾向が強い。いわば、「研究者の自分史」である。書店に並んでいる科学読み物の多くが叙史的レビューの一種だと考えるところがやりやすいかもしれない。一方、系統的レビューは「客観的視点に立った研究史」である。しかしながら、あらかじめ掲げた課題についてしか知りえず、文章に心がこもっていないように感じさせてしまう点が欠点といえれば欠点である。

同じ疑問に対して、系統的レビューと叙史的レビューによって専門誌の誌上でディベートが行われた興味深い例があるので、紹介しておきたい。お読みいただく前におわかりのように、両者は目

的が異なるために、このディベートはそもそも成り立たないものであるというところにおもしろ味があるわけである。

提出された疑問は「肥満患者には低 glyceimic (GI) 食によるコントロールを行うべきか否か?」であり、Yes の主張が叙史的レビューで²⁾、No の主張が系統的レビューでなされた³⁾。繰り返しになるが、本書は、前者ではなく、後者のようなまとめ方がなされたものをさらにわかりやすくまとめたものである(はずである)。

● 叙史的レビュー

肥満ならびにそれに関連した健康問題の予防ならびに治療のために、脂質摂取の減少が広く主張されてきた。そして、最近では低脂質摂取の効果が疑問視されている。その一つの問題として、脂質摂取の低下による代償的な高 GI 炭

水化物(精製度の高いでんぷん質食品と精製糖が中心である)の摂取量の増加がある。この種の食品はすみやかに消化され、ブドウ糖に変化し、その結果として、食後高血糖ならびに高インスリン状態を招く。短期間の摂取試験は一般的に GI と満腹感とのあいだに負の関連を認めている。中期間の介入試験は、低 GI または低 GL (glycemic load) 食に比べて高 GI または高 GL 食で体重減少が少ないことを見出している。疫学研究は、GI と多種の循環器疾患危険因子や循環器疾患と糖尿病の発症との関連を報告している。生理学に基づいた基礎研究や実験動物を用いた研究は、疾患の予防ならびに治療における GI の役割を支持している。このレビューは、低 GI 食が有するであろう、利益の基礎となるメカニズムについて考察し、そのような食事が臨床の場で推奨されるべきか否かについて検討を加えた(筆者記)。

● 系統的レビュー

糖尿病分野における研究では、長年にわたって炭水化物のグリセミック・インデックス (GI) が取り上げられ、低 GI が推奨されてきた。最近では脂質分野の研究においても同様の傾向がみられる。そして、低 GI 食が食欲と長期間の体重のコントロールに推奨されるべきか否かという新たな論争が最近起こっている。そこで、食品と食事における GI の高低が食欲、食品摂取量、エネルギー消費量、体重に及ぼす影響を検討したヒトを対象とした介入試験に関する系統的レビューを行った。

31 の短期間(1 日間未満)試験のうち、低 GI の食品は 15 の研究でより顕著な空腹感減少作用を示したが、残りの 16 の研究では差を認めないか、逆に、空腹感を増加させたという結果が得られた。低 GI 食は 7 つの研究で自由な食事摂取において摂取量を減じ、残りの 8 つの研究ではこのような結果は得られなかった。20 のより長期間(6 カ月間未満)の研究では、体重減少を観察した研究の 4 つが低 GI 食、2 つが高 GI 食であり、残りの 14 の研究では GI

の高低で体重変化に差は認めなかった。低 GI 食群と高 GI 食群の平均体重減少量はそれぞれ 1.6 kg、1.5 kg であった。以上より、長期間の体重コントロールに関して低 GI の食品が高 GI の食品よりも優れているという科学的根拠は現段階では得られていないと結論される。しかしながら、自由な摂取が保障され、体重変動の影響が考慮され、かつ、GI 以外の食事要因に差がないというような理想的な条件でなされた長期間の試験はまだ存在していない(筆者記)。

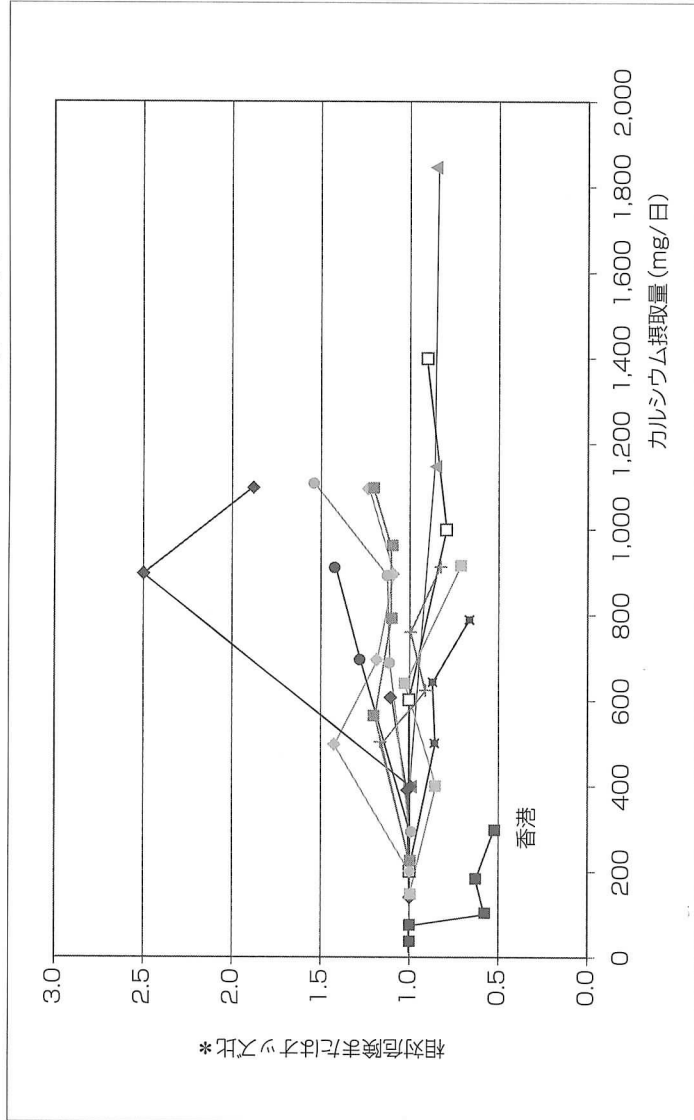
「カルシウム摂取量と骨折リスクの関連」をどう読むか

だからといって、系統的レビューがあれば「それで事足りる」というわけではない。

「骨折予防のためにカルシウムをたっぶり摂るべきか」という疑問に対して、習慣的なカルシウム摂取量とその後の骨折(この研究では骨折しやす部位である大腿骨頭に限定している)との関連を検討した疫学研究(この研究ではコホート研究に限定している)をまとめた系統的レビューによると、両者のあいだには一定の関連があるようにはみえないという結果が得られている(図 2)⁴⁾。その後、別の研究者が再び同様の系統的レビューを行い、結果を数量的に統合した結果、少なくとも平均摂取量が 1 日あたり 800 mg 程度の欧米諸国における研究結果をまとめると、カルシウムの摂取量と骨折率とのあいだにはなんの関連も認められなかったと結論している(図 3)⁵⁾。

図 3 の結果にそのまま従えば、「骨折予防のためにカルシウムをたっぶり摂る必要はない」となる。しかし、「得られた文献の妥当性を自分自身で評価する」という作業が必要となる。この作業では、このエビデンスを適用したい個人(または集団)はこのエビデンスを適用するのにふさわしいか否かについて考える。日本人のカルシウムの摂取量は平均値が 1 日あたり 500 mg 少のしところにある。すると、この図では詳細に調べられなかったであろう、摂取量がきわめて少ないもっ

図2 カルシウム摂取量と大腿骨頭骨折発生率との関連に関するコホート研究の系統的レビュー



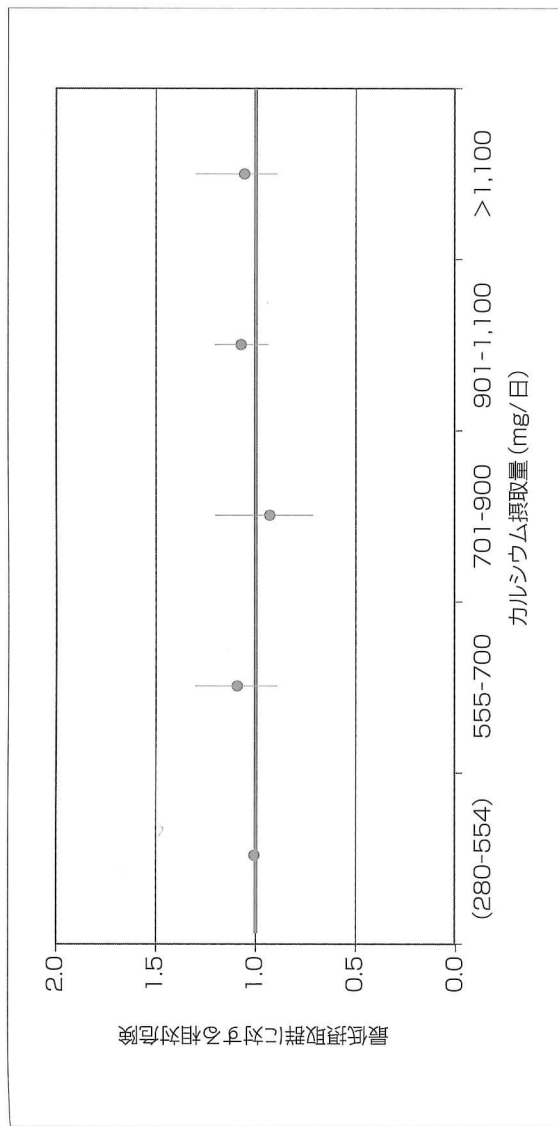
(Xu, et al. Br J Nutr 2004 ; 91 : 625-34)

とも左側に位置する人たちが相当数存在すること
 がわかる。1日あたり701mg以上といった、こ
 の図でマジョリティと考えられる人たちに
 はかなり強いエビデンスとして、「骨折予防の
 ためにカルシウムをたっぷり摂る必要はない」と
 言い切れるかもしれない。一方、この研究で手薄
 にならない人たちはこのエビデンスは十分ではな
 い人たちに對してはこのエビデンスは十分ではな
 いと考えるのが妥当であろう。そして、別途、こ
 のような摂取量の集団を調べた研究を参照しよ
 うということになる。図2における香港で行われ
 た研究がその一例であろう。

Evidence-based (科学的根拠に 基づいた)の必須3要素

ここで覚えて注意喚起しておきたいが、図3
 の解釈において研究方法や測定方法について深い
 考察をせずに、カルシウムかビタミンDか、は
 たまたインソフラボンかといったメカニズム論に解

図3 カルシウム摂取量と大腿骨頭骨折の関連(女性): 世界の代表的な7つのコホート研究(41~72歳, 合計170,991人, 骨折数2,954)を用いたメタ・アナリシス



(Bischoff-Ferrari, et al. Am J Clin Nutr 2007 ; 86 : 1780-90)

する深く厳しい吟味は必須である。なぜなら、
 「結果」は「方法」に依存するからである。この知
 識の多くは「疫学」という学問に属する。栄養を
 対象とする場合は「栄養疫学」とよばれる。した
 がって、栄養疫学の基礎知識はEBNにおいて
 必須である。

③数値で表現し、統計量で評価する……「効いた」
 という記述は科学的ではない。「254人もの人
 に効いた」も科学的でない。「効かなかった人は
 何人か」の情報が必要である。さらに、それは
 本当に「効いた人」の数は効かなかった人の数よ
 りも多いといえるのか」をふさわしい統計量を
 示して説明しなくてはならない。この知識の多
 くは「生物統計学」という学問に属する。した
 がって、生物統計学の基礎知識はEBNにおい
 て必須である。

Evidence-based (科学的根拠に 基づいた)は役に立つか

最後にこの問題に触れておきたい。
 おそらく、あまり役に立たないであろう。否、
 正しくいえば、あまりありえないであろう。しか

し、大きくははずれないであろう。

Evidence-based (科学的根拠に基づいた)の
 使いどころは、あてることではなく、大きくはず
 れる確率を下げることでできる点にあると思う。
 つまり、治療や医療行為の基本方針を与えてくれ
 るものである。同時に、その基本方針と目の前の
 患者に本当にふさわしい治療方法とは異なる。正
 確に言えば、やや異なる。おそらく、そのずれを
 症例ごとに感じとり、修正していく技が医療現場
 の専門職の「腕」とか「さじ加減」とよばれるものな
 のであろう。「大きくはずれない確率を下げるこ
 とができる」という点において、Evidence-based
 (科学的根拠に基づいた)は医療において必須であ
 る。

しかしながら、薬剤や外科手術の効果の検証に
 比べると、栄養療法の研究にはきわめて高度な研
 究方法が要求される。さらには、栄養学への
 EBM・EBNの導入が遅れたこともあり、栄養療
 法におけるエビデンスはその質、量ともに、薬剤
 や外科手術の効果に関するエビデンスに比べると
 少ないといわざるをえない。さらに、日本では、
 ヒトを対象とした栄養学は諸外国に比べて非常に
 遅れている⁹⁾。研究者の質も数も相当地に貧弱であ

エビデンスレベルと ガイドライン

大船中央病院 上野文昭 Ueno. Fumiaki

ポイント

- EBMのみならず医学全般において、エビデンスとは内的妥当性の高い医学的知見を意味する。
- エビデンスレベルは研究デザインにより決定される。一般にRCTやそのメタ分析により得られたエビデンスの質が高いとされる。
- いかにか科学的に正しくても、理解しにくかったり誤解を招いたりするようでは診療ガイドラインとして不親切である。最近では英国のGRADE workgroup からエビデンスレベルと推奨グレードを独立させる方法が提唱されている。

エビデンスとは何か？

EBM(Evidence-Based Medicine)の概念が日本に導入されて久しいが、当初EBMをどのようにに和訳するかで異論があった。「科学的根拠に基づいた医療」とすると科学性が前面に出すぎてその本質が理解されないという意見があり、たんに「根拠に基づいた医療」とすれば医療は昔から根拠に基づいているのに何をいまさらという反発もあった。またMedicineは医学なのか医療なのかでも意見が分かれた。そうしているうちにEBMという原語のまま定着してしまった。Evidenceも同様である。結局上手い和訳がみつからないうちにエビデンスという原語が一般的に用いられるようになった。ではエビデンスとは何を意味するのであろうか？

EBMのみならず医学全般において、エビデンスとは内的妥当性の高い医学的知見を意味する。つまり、それ自体が正しいと考えられる医学的情報のことである。では、正しいか正しくないかは、一体誰がどのようにに決めるのであろうか？過去にはその道の専門家の意見が正しいものとして素直に受け入れられていたわけであるが、必ずしも

- obese patients be counselled to follow a low-glycaemic index diet? Yes. Obes Rev 2002 ; 3 : 235-43.
- 3) Raben A. Should obese patients be counselled to follow a low-glycaemic index diet? No. Obes Rev 2002 ; 3 : 245-56.
- 4) Xu L, McElduff P, D'Este C, Attia J. Does dietary calcium have a protective effect on bone fractures in women? A meta-analysis of observational studies. Br J Nutr 2004 ; 91 : 625-34.
- 5) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, Specker B, Orav JE, Wong JB, Staehelin HB, O'Reilly E, Kiel DP, Willett WC. Calcium intake and hip fracture risk in men and women : a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2007 ; 86 : 1780-90.
- 6) 勝野美江, 佐々木敏(文部科学省科学技術政策研究所第3調査研究グループ). 世界における我が国の健康栄養関連研究の状況と課題～論文を用いた国別・機関別ランキングによる分析～. (文部科学省科学技術政策研究所 Discussion Paper No.72. 2010 : 1-104. (<http://www.nistep.go.jp/achievements/01.html>にて全文の閲覧とダウンロードが可能である))

る。したがって、日本人における栄養療法のエビデンスの質と量は世界水準に比べると見劣りがすることは認めざるをえない。その結果として、本書では、「十分なエビデンスの蓄積がない」、「日本人におけるエビデンスは乏しい」といった文章が随所に出てくることであらう。この現実を真摯に受け止め、地道にエビデンスの蓄積に努めることと、これがいまとも求められていることであらう。

なお、本項の内容は、「佐々木敏. わかりやすいEBNと栄養疫学」(同文書院, 2005年)のCHAPTER1とCHAPTER2で詳しく紹介されている。EBNについて学びたい方は、そちらをお読みいただくことをお勧めしたい。

文献

- 1) Antman EM, Lau J, Kupeinick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. JAMA 1992 ; 268 : 240-8.
- 2) Pawlak DB, Ebbeling CB, Ludwig DS. Should

そうではないことが明白となった。そこで透明性と客観性をもった一定のルールが作られるようになった。それがエビデンスレベルである。

エビデンスレベルの決め方

エビデンスレベルの分類の1例として、わが国の多くの診療ガイドラインでも用いられているMinds分類を表1に示す¹⁾。海外ではほかにも色々な分類があるが、いずれも大同小異である。常にレベルIがもっとも質が高く、ここではレベルⅥがもっとも質が低いと取り決められている。

表1 エビデンスレベルの分類

I	システマティック・レビュー/RCTのメタナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究(コホート研究)
IVb	分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

(文献1より)