

研究ノート

生活習慣病における食と食習慣の基礎的検討

— EBM (Evidence Based Medicine) ・ 研究デザイン ・ 食事調査法 —

高橋 敦彦^{※1}

Review of Relationship between Lifestyle Related Disease and Dietary Habit

— EBM (Evidence Based Medicine) ・ Study Design ・ Meal Survey —

Atsuhiko TAKAHASHI^{※1}

ABSTRACT

The appropriate choice in study design is essential for the successful execution of nutritional epidemiology research. There are many study designs to choose from within two broad categories of observational and interventional studies.

A systematic review was conducted according to literatures using Medline (PubMed) and Japan Medical Abstracts Society (JAMAS).

In this review, I provide a brief overview of study design types and meal survey types, strengths and weaknesses of them.

1. はじめに

疫学研究は、疾病の罹患や健康に関する事象の頻度や分布を調査し、その要因を明らかにする科学研究である。疾病の成因を探り、疾病の予防法や治療法の有効性を検証、あるいは環境や生活習慣と健康との関連性を明らかにするために、疫学研究は欠くことができない。疫学研究は医学の発展や国民の健康の保持増進に大きな役割を果たしている。

科学分野に限らず、日々数多くの研究論文が公表されている。世界的に引用回数が多く、高く評価されている論文がある一方、問題を内包する論文も存在する。より有益な栄養疫学研究を行うためには、その研究に適した研究デザイン、食事調査法が選択されることが望ましい。本稿は栄養疫学研究遂行のために知っておくべきEBM(Evidence-Based Medicine)についての近年の動向ならびに研究デザインについて述べる。

2. EBM (Evidence-Based Medicine)

食事療法を含む全ての医療行為は、患者に対して最善の結果が得られるよう、科学的、医学的判断に基づき取捨選択、適応されるべきである。しかしながら、食事や治療の人体への作用・副作用は病態や個体差があり、必ずしも再現性が得られるわけではなく、同じ治療法でも得られる結果は同じではない。

従来、医療の現場では最良の治療法の選択方法として、病態生理学、薬理学などの実験的、理論的背景をもとに経験則や権威者の意見を重んじる傾向がみられた。

こうした治療選択法の根拠は、教科書、書籍、学会発表、論文に基づいていたが、インターネットが普及する以前に入手できる情報は極めて限定的で僅かなものであった。従って、同様の病態の患者であっても、治療者の入手する根拠により選択される治療法が大きく異なることは、しばしばみられることであった。

1980年代にUS National Library of Medicine (米国国

※1 日本大学短期大学部 (三島校舎) 食物栄養学科 教授 Professor, Junior College (Mishima Campus), Nihon University

立医学図書館)による医学情報の電子データベース化(MEDLINE)が成され、これがインターネット無料公開(PubMed)されるに至ると、誰でも莫大な情報にアクセスすることが可能になった。

このように情報の入手が容易になった一方、入手された情報の正確性、根拠の強さ、取捨選択の判断は、個人に委ねられたままであった。コンピューターの普及、高性能化を背景とする疫学、統計手法の進歩によりバイアスを極力排した研究デザインが開発されるに至り、治療法選択の医学的根拠は、正しい方法論に根ざした観察や実験に求めるべきとする主張、動きが現れた。

この概念は、McMaster大学(Canada)のDavid Sackettら¹⁻³⁾により提唱され、Gordon GuyattによりEBM(Evidence-Based Medicine)と名づけられ、初出は1992年である。日本では、EBMは「根拠に基づく医療」と訳されている。

研究とその成果の公表は、研究者の性善説にもとづいて行われてきた。近年、降圧薬valsartanを用いた日本の複数の大規模介入臨床試験(医師主導臨床研究)の論文データに人為的なデータ操作、利益相反(COI: Conflict of Interest)問題が認められたとして、一連の論文が撤回された。一部の論文が裁判係争中であるため詳細は述べないが、複数の臨床研究に不正が認められ、これがImpact factorが高い医学雑誌に掲載されていたことや保険診療にあたる臨床医の処方行動に影響を与えていた可能性があり、薬事法違反の疑いによる逮捕者が出るなど社会的にも問題となった。こうしたEBMの誤用ともいえるべき複数の事例が発覚するに至り、EBMのもつ危険性が露呈され、EBMのとらえ方、考え方が見直される機会となっている。また、栄養学の領域でもEBN(Evidence-Based Nutrition)⁴⁾なる考え方が浸透しつつある。EBNは、科学性の高い栄養学研究成果に基づいて、信頼しうる食物、健康情報を利用することである。特定保健用食品は、1991年に栄養改善法で法制化された食品であり、「特定の保健の目的で摂取する者に対し、その摂取により当該保健目的が期待できる旨の表示が許可された食品をいう」と定義されている。特定保健用食品は、有効性、安全性などの科学的根拠を示して、国の審査のもとに、消費者庁の許可を受けた食品である。「血圧が高めの方」に効果があるとした成分の含有量が承認時とは異なる食品を販売していた業者に対し、消費者庁は該当商品の許可取り消しを行った(2016年)。EBNの扱い方に関しても、慎重さが求められる。

3. 研究デザイン

疫学、臨床研究の手法としての研究デザイン⁵⁻⁷⁾は、A. 観察(記述)研究、1) 症例報告、2) 群間比較、3) 症例対照研究、4) コホート研究、5) 時系列研究 B. 実験(介入)研究、1) 無作為割付比較試験、2) 平行デザイン; クロスオーバーデザイン、3) 逐次デザイン、4) 一患者ランダム化比較試験(N-of-1 Study)、C. データ統合型研究、1) メタ分析、2) 決断分析、3) 費用効果分析などと数多くあるが、ここでは、栄養疫学研究に比較的よく用いられる研究デザインを取り上げ、その特徴をまとめる。

3.1 症例対照研究⁵⁻⁷⁾

観察研究のひとつである。既に疾患を有する人を症例として選び出し、この症例と年齢、性別が類似した疾患のない人を対照として選ぶ。そして症例と対照の2群に過去の食習慣やその他の生活習慣などの調査を調査票や面談により行い、2群間の相違を検討する。

長所としては、後述するコホート研究や無作為割付比較試験よりも少ない対象者で研究を行える。また、症例数の少ない稀な疾患の調査には向いている。

短所として、過去にさかのぼって調査を行うため、食品摂取などの生活習慣と疾患との関連を過大あるいは過小評価する(思い出しバイアス)ことがあげられる。さらに、対照の選び方が適切でないと結果を歪めることになる。

3.2 コホート研究⁵⁻⁷⁾

ここでは、前向きコホート研究について述べる。研究開始時に健康人の集団(コホート)の生活習慣、食品、栄養素摂取量を質問票などを用いて調査し、その後、コホートを追跡調査し、疾患の発症や死亡(イベント発生)を確認する。そして、研究開始時に調べた生活習慣、食品、栄養素摂取量とイベント発生の関係を検討する。

長所として、イベント発生に関与すると予測される生活習慣因子を研究開始時に調べているため、前述の思い出しバイアスを避けることが可能である。

短所として、多数の集団の追跡を要するため、膨大な手間、時間と費用が必要である。また、無作為割付による介入とは異なり、調査していない因子が真に疾患発症に関わっていた(交絡因子、交絡バイアス)としても、そのことを否定することはできない。

3.3 無作為割付比較試験⁵⁻⁷⁾

対象者をくじ引きや乱数表を使い、無作為に2群に分ける(無作為割付)。片方の群に食事療法やサプリメントなどの介入(介入群)を加え、介入を加えない群(対照群)とに分けて、追跡調査を行い疾患の発症や死亡(イベント発生)を確認する。追跡調査は3~10年間と長期にわたることがある。なお、対照群に対しては、プラセボ(偽薬)が与えられることがある。無作為割付比較試験では、対象者が介入群か対照群かは、対象者、調査者ともわからないよう(二重盲検)に行う。

長所として、最もバイアスが入りづらく、結果の信頼性が高いことがあげられる。

短所としては、他の研究デザインと比べ、手間や費用が多くかかる。対象者の意思とは関係なく群分けされるため、インフォームドコンセントが不十分だと倫理的に問題がある。

3.4 メタ分析⁵⁻⁷⁾

メタ分析は、仮説に対し、過去の研究結果を組織的、系統的に網羅して収集し、論文の内容に批判的吟味を加え、複数の論文を統計的に統合して評価、結論を得る方法である。メタ分析は、統計学的に処理され、客観性が高い科学的方法論であり、幾つかの論文を単純にまとめて論じた総説とは異なる。なかでも、正しくデザインされ、きちんと遂行された複数の無作為割付比較試験によるメタ解析は、最もEvidenceが高いとされる。

メタ解析は、標本サイズが小さく有意な介入効果が見られない研究が複数ある場合、複数の研究で介入効果の方向性や効果の程度が一致しない場合、経済的、時間的に大規模研究を行うことが困難な場合に試みられて良い手法である。

短所として、解析対象となる文献を網羅することは難しい場合があること、研究の元データ(生データ)を用いた解析を行えることはまれであること、研究者が望まないデータは公表されないことが多い(発表バイアス、出版バイアス)ため、結果がゆがめられることなどがあげられる。

4. 食事調査法

集団の食事構成要素が疾病罹患リスクや死亡と関連するとする考え方のもと、これを科学的に証明しようとする栄養疫学調査は、実験的研究の前提あるいは補完する証拠となる。

栄養疫学に関する研究は20世紀後半から質、量と

もに充実し、近年この領域の論文数は飛躍的に増加している。現在、数多くの食事調査法が存在するが、各々の方法に特徴、長所、短所が存在する。疫学調査の内容(食品、栄養素、食行動など焦点をあてる曝露情報)により、選択すべき食事調査法が異なると考えられる。本稿では触れないが、食事調査にあたり食事摂取には、個人内変動、個人間変動があることも理解しておく必要がある。以下に代表的な食事調査法の特徴について述べる。

4.1 食物摂取頻度調査法^{8,9)}

予め決めた食品に対し、①食品の種類、②摂取頻度、③摂取量について作成した調査票を用いて、一定期間に対象者が摂取した食物に関する情報を取得する。①、②のみを調査する定量的FFQ(Food Frequency Questionnaire)と①~③の情報を得る半定量FFQがある。対象者自身が調査票に記入する自記式法と、調査者が対象者と面接して聞き取る面接法がある。

長所としては、対象者個人の習慣的な摂取量が推定できることがある。また、確立した質問票や解析ソフトウェアがあれば、食事思い出し法や食物記録法と比較し、人手、解析時間、費用などの負担が少ない。

短所としては、一定期間の過去の摂取食物に関する調査である以上、対象者の記憶に頼らざるをえず、正確な回答を得ることが困難である。摂取量の推定は24時間食事思い出し法や食物記録法と比して劣るとされるものがあるが、信頼性と妥当性が確認されている食物摂取頻度調査法においてはその限りではない。また、調査食品の種類(数)を増やすと摂取量が過大評価されるようになる。

4.2 食事歴法^{8,10,11)}

前述の食物摂取頻度調査法と後述の食事思い出し法、食物記録法に習慣的な食行動の情報を調査者が合わせて評価し、対象者の習慣的な食習慣情報を構築する方法である。

短所として、方法が複雑であり、調査者に高い能力が求められる。データ処理、アセスメントに長時間が必要である。西ヨーロッパで用いられているが、日本での使用頻度は低い。

4.3 (24時間)食事思い出し法^{8,10,12)}

対象者が調査前日の24時間に摂取した食物の種類と量を、調査者が聴き取る方法である。フードモデ

ル、食品の写真・イラスト、食器などのツールを使い摂取量を推定する。

長所として、過去の食事摂取について調査するため、調査による食事内容への影響は少ない。面接所要時間は30分前後であり、比較的短い。対象者が読み書きできる必要がない。国際的に広く用いられている。

短所として、調査者の聴き取りスキルにより調査精度に差が生じる。実際の摂取量が少ない対象者は多めに、多い対象者は少なめに申告することが知られている。対象者の記憶の影響を受け、小児や高齢者には向かない。

4.4 食物記録法^{8,10)}

一定期間に摂取した食品名、料理名、摂取量などを対象者が記録する。秤量法、目安法がある。

秤量法は秤、計量カップ、計量スプーンなどを用いて食物の重量、容量を測定して記録する。目安法では、食品の重量測定は行わず、食品を数えるときの単位を決め、目安量により記録する。秤量法より簡便であるが、食品の目安量、重量の標準化作業が必要である。

長所として、秤量法は最も真の値に近い値を得ることができ、他の食事調査法の精度を評価する際の基準となる方法である。

一方、調査が煩雑で手間がかかるため、対象者が限られるというバイアスが発生し、集団を代表する値を示さなくなる。食事内容を記録するということから、対象者が食事摂取量を普段よりも増加あるいは減少させる、普段と異なる食品を選択するなどのバイアスが生じる。また、小児や高齢者には向かない。

4.5 陰膳法^{8,13)}

対象者が摂取する食事を余分に1食分作成し、対象者が摂取したように調味料を加え、残食を省く。これを陰膳といい、これを用いて調査を行う。

長所として、精度の高いデータを得ることができる。

短所として、対象者の普段の食事の情報を得ることが困難である。1食分程度の調査は可能であるが、長期間のサンプリングは現実的に困難である。また、評価する側の労力や経費の負担が大きい。

4.6 生体指標⁸⁾

血液、尿、毛髪などの生体試料中に含有する物質により摂取した栄養素量を評価する方法である。

例として24時間尿中のナトリウム、カリウム、窒素量などが生体指標となりうる。

長所として、結果が対象者の意図に左右されづらいことや、一定期間の摂取量を反映することがあげられる。

短所として、血液中の生体指標により摂取量を推測することは困難であること、消化吸收の影響を受けること、採取・保存条件、分析方法により精度が下がることなどがある。

5. おわりに

臨床医学における意思決定は、経験に基づく判断から、厳密な科学的証拠のもとづく判断へと変わり、根拠となる研究論文は、以前にも増して質が問われる時代になった。栄養疫学研究を行うためのEBM、研究デザイン、食事調査法の基本知識についてまとめた。疫学、統計学の基礎知識をふまえた質の高い研究成果が増えることにより、より効果的・効率的な食事・栄養介入¹⁴⁾が行われ、国民の健康増進に寄与することを期待する。

参考文献

- 1) Sackett, David L. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. WB Saunders Company, 1997.
- 2) Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 1992; 268(17): 2420-5.
- 3) Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996; 312(7023): 71-72.
- 4) Jeejeebhoy KN. Enteral and parenteral nutrition: evidence-based approach. Proc Nutr Soc. 2001; 60(3): 399-402.
- 5) 福井次矢. わが国の臨床研究の現状と課題. 学術の動向. 2006; 8(11): 12-17.
- 6) 福井次矢. VI. 総合診療における研究. 日本内科学会雑誌. 2003; 12(92): 2364-2369.

- 7) 岡村智教. Evidence-Based Medicineの意義と限界
－疫学の立場から－. 脳卒中. 2008; 30(6): 920-924.
- 8) Walter Willett, 田中平三 (監訳). 食事調査のすべて
－栄養疫学－. 第一出版. 2003.
- 9) 高橋啓子, 吉村幸雄, 開元多恵, 國井大輔, 小松龍史, 山本茂. 栄養素および食品群別摂取量推定のための食品群をベースとした食物摂取頻度調査票の作成および妥当性. 栄養学雑誌. 2001; 59(5): 221-232.
- 10) 山口百子, 伊達ちぐさ, 田中平三. 疫学研究における食事調査 第1報 記録法, 思い出し法, 摂取頻度調査法の概要と問題点. 日本循環器管理研究協議会雑誌. 1991; 26(2): 114-117.
- 11) 佐々木敏, 柳堀朗子. 自記式食事歴法質問票を用いた簡単な個別栄養指導が栄養素等摂取量の改善に及ぼす効果. 地域における軽症高コレステロール血症者を対象とした健康教室の例. 栄養学雑誌. 1998; 56(6): 327-338.
- 12) 佐々木敏. 総論 日本人の食事摂取基準 (2005年版). 日本食生活学会誌. 2005; 16(1): 68-78.
- 13) 吉田精作, 池辺克彦. 1週間にわたる陰膳法によるナトリウムとカリウム1日摂取量の計算値と実測値の相関. 日本栄養・食糧学会誌. 1988; 41(4): 315-319.
- 14) 高橋敦彦, 久代登志男. 生活習慣指導のノウハウ－効果的で効率的な生活習慣改善指導のために－ 個々の患者における生活習慣改善余地の評価. medicina. 2004; 41(1): 30-32.