

## 東アジア発の臨床エビデンスを創る

曾 根 博 仁

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
血液・内分泌・代謝内科学分野

### Establishing Clinical Evidences from East Asia

Hirohito SONE

*Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Endocrinology and Metabolism,  
Niigata University Graduate School of Medicine and Dental Sciences*

#### 要 旨

わが国でも Evidence-based medicine (科学的根拠に基づく医療) は一般的になって久しいが、診療ガイドラインの記載内容を含め、今のところこれを支えているのは、残念ながら大部分が欧米の大規模臨床研究の臨床エビデンスである。特に2型糖尿病を代表とする代謝疾患や動脈硬化疾患(いわゆる生活習慣病)では、その発症と進行に遺伝的背景や生活環境が強く関連するため、欧米人を対象にした研究から得られた臨床エビデンスが、わが国の患者にはそのまま当てはまらないことも多い。したがって日本における生活習慣病の診療ならびにその施策立案には、大人数の日本人対象者を擁する大規模臨床研究を実施する必要がある。本稿では糖尿病を例に、日本と欧米との臨床像や臨床エビデンスの違いを述べ、さらにこれまでの大規模臨床研究の歴史を概説した上、今後、我々が進むべき方向性について考察する。

キーワード: Evidence-based medicine (EBM ; 科学的根拠に基づく医療), 臨床エビデンス, 糖尿病, 人種差, 生活習慣療法

#### わが国の Evidence-based medicine (EBM) と人種差

今日では周知のように、少数例の個人的経験や

動物実験データでなく、大人数を対象にした大規模臨床研究の結果に基づいて診療を行い、また医療保健施策を立てることが勧められている。そして多くの疾患について、このような大規模臨床デ

Reprint requests to: Hirohito SONE  
Department of Internal Medicine Division of  
Hematology Endocrinology and Metabolism  
Niigata University Graduate School of Medicine  
and Dental Sciences  
1-757 Asahimachi-dori Chuo-ku,  
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科  
血液・内分泌・代謝内科学分野 曾根博仁

ータに基づいた診療ガイドラインが作成され、教育、研修を含めた臨床現場で広く活用されるに至っている。

ただしこのような科学的根拠に基づく診療、すなわち Evidence-based medicine (EBM) が常識的になったわが国でも、現行ガイドラインの記載内容の多くは、実は欧米の大規模臨床研究の結果に基づくものである。これは多くの重要な大規模臨床研究が、これまで米国や欧州を中心に行われてきたことによるが、そのようなわが国の EBM の現状についてその妥当性を疑う声はあまり聞かれない。

### 日本人と欧米人の生活習慣病エビデンス

しかし、少なくとも生活習慣病と総称される糖尿病、脂質異常症、高血圧、肥満などの代謝内分泌疾患およびそれらを基盤とする動脈硬化疾患においては、日本を含む東アジアと欧米との違いがしばしば問題になる。よく知られているように、これらの生活習慣病の発症と進行増悪には、多因子遺伝に基づく遺伝的要素と食文化などを含む生活環境的要素が密接に影響するからである。

近年では、特に多民族国家の米国などにおいては、公共性が高く多額の公的資金が投入される大規模臨床研究を計画する際には、対象者に多様な人種を含めることが求められている。しかしそれでも人口構成比の関係もあり、欧米の研究では白人、黒人、ヒスパニック系が中心で、アジア系はあまり含まれていないことが多い。しかし、食事内容や体格、社会生活環境から保険制度を含む医療環境までがわが国とは大きく異なる欧米の臨床エビデンスを、そのまま日本人患者に当てはめ得るかは明らかでない。したがってわが国の診療方針や保健施策は可能な限り、多数の日本人から得られた大規模臨床データに基づいて組み立てられることが望ましい。東アジア発の大規模臨床エビデンスを充実させ、東アジア人の疾患予防治療に真に役立つエビデンスを創るにはどうしたらよいかを糖尿病を例に考えてみたい。

### 2型糖尿病の人種・民族差

国民健康・栄養調査によると、予備軍も含む糖尿病は40歳以上の国民の3人に1人を占め、糖尿病はまさに「国民病」といっても過言ではない状況である。特に、その95%以上を占める2型糖尿病の病態や臨床像には大きな人種・民族差 (ethnic differences) が存在することが知られてきた。2型糖尿病では、インスリン作用の低下を背景とした慢性的高血糖、血清脂質異常、高血圧など様々な代謝異常が見られ、それらにより動脈硬化を含む多彩な血管合併症が見られるのが病態的特徴である。このインスリン作用低下は、インスリン分泌 (予備能) 低下とインスリン抵抗性増大 (すなわちインスリン感受性低下) のいずれによってもたらされるが、この両方の影響度の割合が、白人、黒人、ヒスパニック系などを中心とした欧米人と日本人を含む東アジア人とはかなり異なる。

このことは両地域の2型糖尿病患者の肥満度に最も端的に表れており、日本人2型糖尿病患者の平均的肥満度は欧米人より大幅に低く、発症当初はやや肥満していたとしても、糖尿病発症後10年程度を経ると一般住民の平均肥満度とあまり変わらなくなる<sup>1)2)</sup>。これは日本人を含む東アジア人では、欧米人より平均的にインスリン分泌予備能が小さいためと考えられており、したがって糖尿病罹病期間が長期化するのに伴い「痩せているのに高血糖」の高齢患者が多くなる。これは発症後10年を経ても、一般住民より著明に肥満している欧米人患者との大きな相違であり、薬物の治療効果などにも影響しうることが示されている。

### 糖尿病合併症における人種差

我々は、これらの日本人と欧米人の糖尿病患者の差は、前述のような病態背景のみならず、各種の糖尿病合併症の病像やリスク因子、治療効果に及ぶことを明らかにしてきた。たとえば、欧州の1型糖尿病患者を対象にした研究<sup>3)</sup>では、神経障害のリスクファクターの多くが大血管症、すなわ

ち動脈硬化のそれと共通であった。しかし JDCS では、両者の共通性は、肥満を除いてみられず、危険因子が糖尿病の型や人種により大きく異なることが示された<sup>4)</sup>。

また東アジア地域の男性喫煙率の高さは世界的に悪名高いが、喫煙が顕性腎症の発症<sup>5)</sup> および進行増悪<sup>6)</sup> のリスクをいずれも有意に上昇させることも、まったく異なる日本人の2型糖尿病コホートにおいて明らかにし得た。

一方、わが国では欧米各国と比較して、平均的に果物摂取量が少ないことが知られているが、適量の果物（一日 250g 程度＝大きさにもよるが、バナナなら 2 本分、ミカンなら 3 個分、リンゴなら 1 個分程度）を摂取している患者では、ほとんど摂取しない患者と比較して網膜症の発症リスクが、他の関連因子の影響を考慮しても有意に低下していることも見いだされた<sup>7)</sup>。果物の過剰摂取はエネルギー摂取過剰につながるため慎重に教育する必要があるが、わが国でよく見られる、果物摂取の習慣がない患者への食事指導に役立つと思われる。

糖尿病患者では非糖尿病患者の 2-4 倍も動脈硬化疾患が発症しやすく、糖尿病学的には糖尿病大血管合併症と言われる。わが国の 2 型糖尿病患者における冠動脈疾患のリスク因子を検討したところ、血清トリグリセリド (TG) 値が、LDL コレステロール (LDL-C) 値とほぼ同等の影響力を有する最も強いリスク因子であることが明らかになった<sup>8)</sup>。LDL-C の重要性については、欧米人患者の場合と同様であったが、欧米では血清 TG 値が糖尿病大血管合併症のリスク因子になることは少ない。糖尿病大血管合併症のリスク因子としての TG の重要性は、他の東アジア人コホートでも示されており<sup>9)10)</sup>、欧米人患者との重要な相違である可能性が高い。現在、世界的にスタチン系薬（主に LDL-C 低下作用を有する）一辺倒の糖尿病大血管合併症の予防が、東アジア人にもそのまま当てはまるのかという点からも再検討が必要と思われる。

また現在、糖尿病の有無にかかわらず冠動脈疾患のリスク評価・予測には、LDL-C が最も広く

使われている。しかし上述のような脂質リスク因子の違いもあったため、日本人 2 型糖尿病患者において、各種の脂質指標のうち冠動脈疾患のリスク評価に最も適した脂質指標を比較検討したところ、男女同一の指標を用いるならば、Non-HDL-C が最も適当と思われ、LDL-C よりむしろ良好な予測能を有していた<sup>11)</sup>。これは Non-HDL-C が、TG 画分など LDL-C 以外の動脈硬化惹起性のリポタンパクも含有しているためと推測された。

### 生活習慣介入の合併症抑制効果

食事療法や運動療法を中心とした生活習慣教育が、すでに糖尿病になった患者において合併症抑制に有用であるかは実は明らかではなかった。全国約 60 カ所の糖尿病専門施設に通院する約 2000 人の 2 型糖尿病患者を「従来治療群（対照群）」と「生活習慣介入群（強化治療群）」に無作為に割り付け、前者では各専門施設のそれまでの外来治療を継続し、後者ではそれに加えて、生活習慣教育を中心とした強化治療が追加した<sup>12)</sup>。8 年間の前向き追跡の結果、脳卒中に関しては、従来治

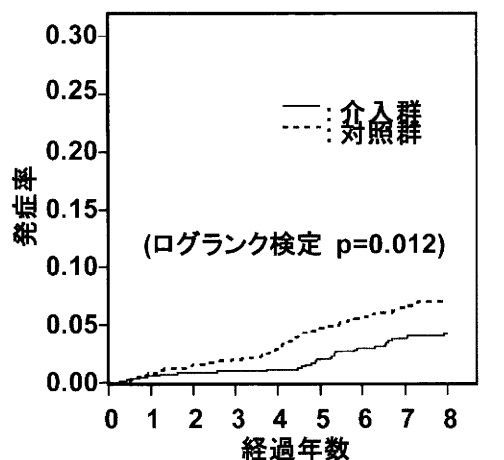


図 1 JDCS における生活習慣介入の脳卒中発症率に対する効果（カプラン・マイヤー解析，文献 12 より 1 改変引用）

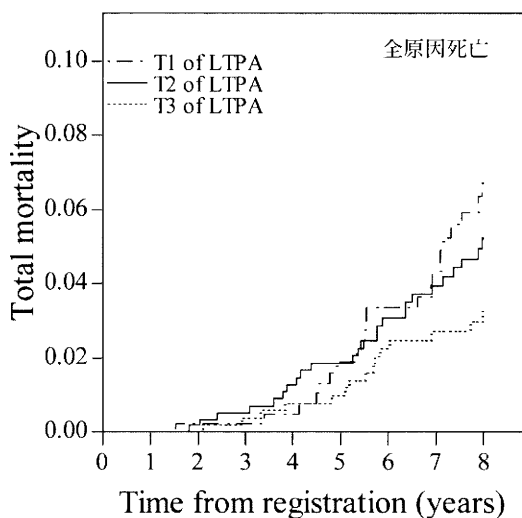
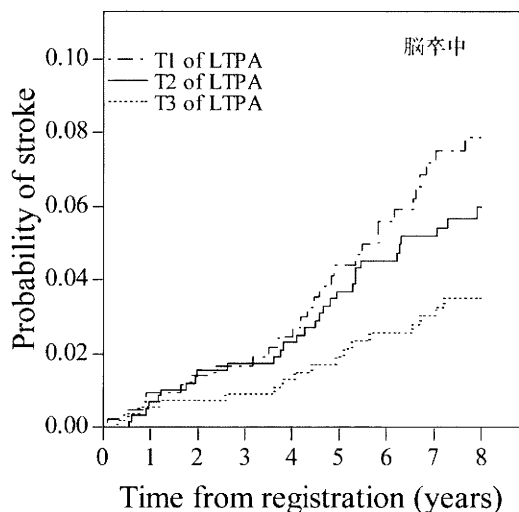


図2 JDCSにおける日本人2型糖尿病患者における余暇時間身体活動量(LTPA)による3分位(T1:最低群, T2:中間群, T3:最高群)別の, 脳卒中, 全原因死亡発症リスクのカプラン・マイヤー解析(文献13より改変引用)

療群の発症率9.52/1000人年に対して, 生活習慣介入群の発症率は5.48/1000人年と有意に低く, 生活習慣介入群では, 脳卒中発症リスクは, 従来治療群の0.62(95%信頼区間0.39-0.98,  $p = 0.04$ )倍であった(図1)。

さらに追加解析において運動量の意義を検討するために, 登録患者全体を仕事や日常生活以外に意識的に行っている運動の量で三分位(少ない方から多い方に並べて人数で三分位)に分けたところ, 最も多かった群の患者の脳卒中や死亡の発症リスクは, 最も少ない群の患者の半分近くに低下していたことが明らかになった<sup>13)</sup>。最も運動量が多かった群の患者とは, 時速約6kmの速歩に換算すると1日30分以上行っていた人で, 平均すると1時間10分程度行っていた。これに対して, 最も運動量が少ない3分の1の患者は, 仕事や日常生活の活動以外にはほとんど運動をしていなかった(図2)。

#### 糖尿病における大規模臨床研究の歴史

糖尿病における大規模臨床研究の歴史を振り返ると, 米国のDCCTが1型糖尿病, 米国のUKPDSが2型糖尿病において, それぞれ血糖コントロールを行うことにより糖尿病合併症, 特に細小血管合併症を抑制できることを報告して以来, 糖尿病診療はEBMの時代に入ったと言える。言うまでもなく糖尿病診療の目的は, 血糖値(と血圧, 血清脂質, 体重など含む臨床指標)の正常化そのものでなく, それらを通して合併症の発症と進行増悪を抑制し, 患者の健康寿命を維持・延長することである。しかしDCCT, UKPDS以前の時代には, 血糖コントロールにより合併症を抑制できることが, 大規模臨床エビデンスとしては科学的に証明されていなかったのであるから, 両研究は糖尿病の世界においては記念碑的な研究であった。

両研究を皮切りに, 欧米ではその後も糖尿病のコントロールと合併症予防を標的とした様々な大規模臨床研究が行われてきた。上記の血糖降下療法の有効性を証明した初期の研究に続き,  $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬による食後血糖に対する介入(STOP-NIDDMなど), 降圧薬療法(RENNALやIDNTなど)とスタチンを用いたLDLコレステロール低下療法(CARDSなど)による心血管合併症に対する有効性, そしてSTENO-2における

これら複数リスクファクターに対する同時介入の有効性も証明され、これらが現在の内外の糖尿病診療ガイドラインの根幹をなしている。

### 最近の欧米における糖尿病の 大規模臨床研究の潮流

その後さらに、さらに強力な平均血糖レベルの正常化療法や、速効性インスリン分泌促進薬やインスリンを用いた食後高血糖是正を旨とした治療、トリグリセリドを中心に低下させることなどを介入内容とする、より洗練された次世代の臨床試験がいくつも試みられてきた。しかし意外なことに、これら最近の臨床試験のかなりの部分は、以前の時代のものとは異なり、薬剤治療の有効性を証明できていない。そればかりか、米国の ACCORD/ADVANCE/VADT のように、厳格な血糖コントロールを行ったところ大血管合併症に対する有効性が証明できず、むしろ一部の研究では死亡率が有意に上昇するという「逆効果」に見えるような結果のものさえあったことは記憶に新しい。

これらの、巨費が投じられ対象者数も多い最近の大規模研究は、以前の大規模研究の成果と経験を活かし、介入の有効性を十分に証明できるように注意深くデザインされ、厳密に進められてきたはずのものばかりである。そのため初期の介入試験より強い有効性を示すものが増えて良いように思われるが、そうなかったのは何故だろうか。数年前の Lancet 誌の糖尿病特集の表紙には、“Medicine might be winning the battle of glucose control, but is losing the war against diabetes.” (医学は血糖コントロールとの戦いには勝利を収めつつあるが、糖尿病そのものとの戦いに負けている) と述べられている。次々と発売される新しい薬物にもかかわらず、糖尿病合併症で苦しむ人の割合が必ずしも減っていない現状を的確に評していると思われる。

このような現状、あるいは最近の大規模臨床試験の反省として次のような疑問点が挙げられる。

①対象者は多いが、観察期間が短く結論を急ぎず

ぎていないか。

- ②糖尿病治療の基本である生活習慣療法がおろそかにされていないか。特に肥満を改善させずに強力な薬物療法を追加することばかりにこだわっていないか。
- ③エンドポイントとして、心血管合併症（特に冠動脈疾患）と死亡にばかりにこだわりすぎているか。失明や腎透析導入、死亡に至らない脳卒中による「寝たきり」なども本人ならびに社会にとって計り知れない損失である。
- ④対象者にアジア人、特に東アジア人はどの程度含まれているか。われわれ東アジアの糖尿病患者に向いている、あるいは特に有効な治療はあり得るか。

### 東アジア発の臨床エビデンスを創るために

今般の米国・欧州糖尿病学会の共同基本ステートメント<sup>14)</sup>では、患者毎に個別化されたゴール設定・治療の重要性と共に、メトホルミンの第一選択薬としての位置づけが以前よりはっきりと唱われている。そしてすでに欧米の大規模臨床研究は、メトホルミンの次に何をどのように追加したらいいか、というテーマで一斉に動き始めている。我々東アジアの研究者もこのような研究の流行に乗って、同じテーマを追いかけるべきであろうか。東アジア人糖尿病患者（の少なくとも一部のタイプ）には、メトホルミンから開始するよりもっと有効な薬物療法はないか、など欧米の教科書的常識にとらわれない新たな発想や仮説に基づく研究が求められる。人口比から考えても当然であるが、世界の糖尿病患者の半分以上はアジア人であり、東アジア人はその中でも大きな割合を占める。わが国あるいは東アジアから逆に欧米に、発症予測や予防<sup>15)</sup>も含めた新しい糖尿病の臨床エビデンスを発信すべき時期に来ているような気がしてならない。

最近は大規模臨床研究、臨床疫学研究を研究したいという若い人も増えてきている。これは過去の、臨床研究が基礎研究の片手間に行われてきた時代を思うと隔世の感がある。もちろん基礎研究

の重要性は過去も現在も変わらないが、これまでわが国では基礎研究と臨床研究のバランスが大きく前者に傾いていたことは事実であり、今後は両者に同じように注力し、遺伝疫学、国際疫学、栄養学、身体運動学、心理学、情報処理学、数理統計学などの境界領域も知見も取り入れていくことにより、基礎研究と臨床研究の双方をバランス良く発展させていくことが望ましい。このことは特に、生活習慣と多因子遺伝の両方が強い影響を有する、糖尿病を始めとする生活習慣病の解決において不可欠であろう。

### 参考文献

- 1) Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y and Yamada N: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361: 85, 2003.
- 2) Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y and Yamada N: Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363: 248 - 249, 2004.
- 3) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu - Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 341 - 350, 2005.
- 4) Sone H, Mizuno S and Yamada N: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 1925 - 1927, 2005.
- 5) Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Shu M, Suzuki E, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y and Yamada N: Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. *Diabetes Care* 30: 1286 - 1288, 2007.
- 6) Katayama S, Moriya T, Tanaka S, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, Iimuro S, Ohashi Y, Akanuma Y and Yamada N: Low transition rate from normo - and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) *Diabetologia* 54: 1025 - 1031, 2011.
- 7) Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Ohashi Y, Araki A, Ito H, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H and Sone H: Fruit intake and incident diabetic retinopathy with type 2 diabetes. *Epidemiology* 24: 204 - 211, 2013.
- 8) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y and Yamada N: Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3448 - 3456, 2013.
- 9) Yokoyama H, Matsushima M, Kawai K, Hirao K, Oishi M, Sugimoto H, Takeda H, Minami M, Kobayashi M, Sone H; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group: Low incidence of cardiovascular events in Japanese patients with Type 2 diabetes in primary care settings: a prospective cohort study (JDDM 20). *Diabet Med* 28: 1221 - 1228, 2011.
- 10) Chan WB, Tong PC, Chow CC, So WY, Ng MC, Ma RC, Osaki R, Cockram CS and Chan JC: Triglyceride predicts cardiovascular mortality and its relationship with glycaemia and obesity in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 21: 183 - 188, 2005.
- 11) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Ishibashi S, Oikawa S, Shimano H, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y and Yamada N: Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 35: 1150 - 1157, 2012.
- 12) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Yamashita H, Ito H, Yoshimura Y, Ohashi Y, Akanuma Y and Yamada N: Long - term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in

- Japanese patients with type 2 diabetes: a nation-wide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia* 53: 419 - 428, 2010.
- 13) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Suzuki S, Seino H, Hanyu O, Sato A, Toyonaga T, Okita K, Ishibashi S, Kodama S, Akanuma Y and Yamada N: Leisure - time physical activity is a significant predictor of stroke and total mortality in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 56: 1021 - 1030, 2013.
- 14) American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 33 Suppl 1: S62 - 69, 2010.
- 15) Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, Kodama S, Hsieh SD, Mori Y, Shimano H, Yamada N, Kosaka K and Sone H: HbA1c 5.7 - 6.4 % and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 378: 147 - 155, 2011.
-