

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

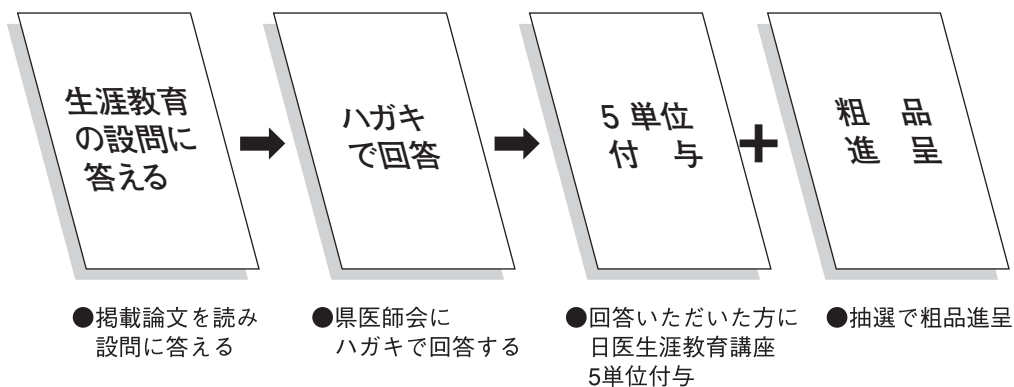
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方より一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



食事介入研究における交絡性をどのように考えるか —栄養疫学の視点から—

琉球大学医学部医学科衛生学・公衆衛生学分野 等々力 英美

【要旨】

環境要因（食事）と疾病との因果関係を歪めるバイアスのひとつに交絡の存在がある。疫学における研究デザインの一つとして介入研究があるが、食事と疾病との因果関係を明らかにするには無作為化割付比較試験による介入研究が強力な方法になる。因果関係を明らかにする場合に考慮しなければならない「交絡」は社会現象の中にも多く見出され、その存在は疾病の発症を考える際に念頭におく必要がある。交絡性と食事介入研究について、チャンプルスタディを事例として述べた。

キーワード：交絡因子、介入研究、研究デザイン、無作為化割付、バイアス

1. はじめに

EBM (Evidence-based Medicine) のコンセプトは臨床医学における大きな流れとなっているが、EBMには疫学的考え方が根底にある。近年の疫学研究の進展により、その対象とする範囲は多岐にわたるようになってきている。その中でも、食事と疾病発症との因果関係を明らかにする「栄養疫学 (Nutritional Epidemiology)」が発展してきており、欧米における大規模集団の長期コホート研究により従来の栄養学の常識が次々と覆されている。

近年のわが国の栄養学では動物実験や細胞を使った実験的研究が中心であり、食事と健康を対象とする栄養学においてヒトを対象とした疫学的な方法論によるヒト研究は重視されていなかった。また、疫学研究の道具となる医療統計学の履修も欧米の医学教育と比較して十分とは言えず、臨床研究の実施において障害となっている。しかし、近年疫学的アプローチによる根拠に基づく栄養学としてEBN (Evidence-based Nutrition) が提唱されてきており、わ

が国における栄養疫学の進展が見られている¹⁾。

ここでEBN的な観点から、沖縄の長寿に関する食事のevidenceについて考えてみよう。沖縄の長寿の要因の一つに食事があるという話は、一般本やメディアなどでよく見聞するが、国際レベルの学術誌（当然、英語による論文である）にどの程度掲載されているのだろうか？食事を対象とする場合は、動物実験などではなくヒトを対象とした研究が必要である。例えば、沖縄の食事は食塩の摂取量が全国で少ないという報告がある。確かに、県民健康栄養調査などで食塩摂取量の記載があり、わが国の中でも沖縄は食塩摂取量の少ない地域といえそうである。しかし、県民健康栄養調査は秤量法による調査であり食塩のような調味料をどの程度、正確に秤り取れるかといった疑問が残る。また、データは間接的な推定値である。ヒトに取り込まれた正確な食塩摂取量（正確にはナトリウム摂取量）の測定には、世界的に24時間蓄尿（場合によっては48時間蓄尿）といわれている。ここで、Pubmedで、沖縄における塩分



摂取と24時間蓄尿に関して記載がある論文を検索してみると、Okinawa AND Urine AND (Sodium OR Salt) AND Human の検索式で9件の論文がヒットした。しかし、この中で24時間蓄尿の方法で行われた論文は1件のみであった (Hypertens Res. 2006;29:389-96)²⁾。短期間の検索であったのもう少し時間をかければさらにヒットするかもしれないが、24時間蓄尿で行われた塩分摂取に関する英語の国際的学術論文が1報のみであったのは、沖縄における食事や栄養の精度の高い研究がまだ十分とはいえないことを物語っている。

以上のように、沖縄においては食事や栄養に関する科学的なevidenceの蓄積が必要であり、特に、統計学的方法を基にした疫学研究が求められているとあってよいだろう。本稿において、われわれの行っている食事介入研究（沖縄野菜を豊富に使用した伝統的沖縄型食事介入研究：チャンプルースタディ）を事例として、疫学研究において重要な基本知識について概説する。

2. (食事) 介入研究の特徴

例えば、喫煙と比較して食事の複雑性は理解できるであろう。この複雑性には食品の持つ多様性や、食習慣や調理法の違いによる因子が考えられる。また、食事と生活習慣病の因果性を複雑にしているのは、生活習慣病が食事以外の多くのリスク要因をもっていることである。このように食事と疾病との因果関係を見る場合に、容易にその因果関係を明らかにすることは困難であることが予想される。

疫学研究デザインによる因果関係のevidenceの質のレベルが存在する (図1)。すなわち疫学研究の質は研究方法によって依存するが、レベル6からレベル1の順でevidenceの質が向上する。ここでは権威者の意見→無作為化比較試験 (介入研究) の順で、evidenceのレベルが向上し、かつバイアスが減少し、研究の質が向上する。

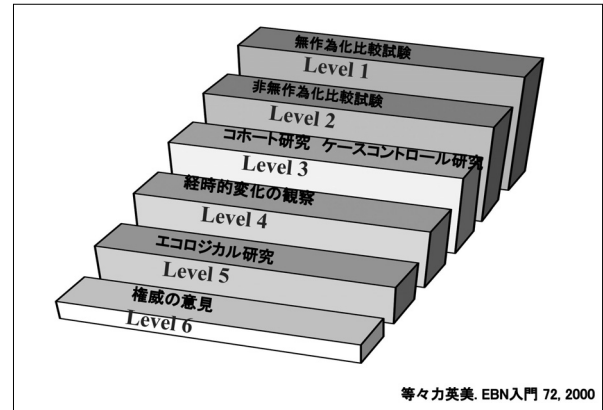


図1 疫学研究デザインから見た因果関係のエビデンスレベル

レベル1と2は介入研究 (intervention study) である。介入研究はヒト集団に対して人為的に何らかの処置を施して、その効果の程度を見る疫学研究方法である。「何らかの処置」とは、例えばチャンプルースタディのような食事介入研究の場合は、沖縄野菜であったり、沖縄型食事 (メニューが定められた配布食) であったりする。このような行為を「介入」と呼んでいる。一般に介入研究では、因果関係を明らかにしたい要因を意図的に加えたり除いたりするので、要因と結果の関連性が見やすい。

介入研究では後で述べる交絡要因が介入前後で変化しないことが条件である。しかし、現実的には交絡要因が変化しない条件を実現するのは難しい。例として、沖縄で緑黄色野菜の摂取を促す栄養指導により血清コレステロールの低下を観察する介入研究を4ヶ月間行ったとしよう。介入前と後の季節がゴーヤーなどの緑黄色野菜の端境期 (沖縄では秋) にぶつかった場合は季節間摂取の変動が影響して介入の効果が季節による影響で必ずしも正しく評価が出来なくなるかもしれない。したがって、このような場合は、栄養指導を施さない群 (対照群、コントロール群) を設けて、介入前後のコレステロール値を介入群と対照群と比較して、交絡因子を除去して結果を検討する。これを比較試験 (controlled trial) という。

比較試験で、一般の方を対象とするような介入研究の場合、対象者の希望にそって割付を行うと、介入群と対照群のどちらかに偏ってしまう



うことがある。例えば、野菜摂取の介入研究のような場合、野菜嫌いのヒトは対照群、健康志向のヒトは介入群を希望するかもしれない。性や年齢など結果に影響する因子は2群間で差がないようにそろえておきたい。このような場合に、対象者をくじ引きや乱数を発生させて介入群と対照群に分ける（無作為化割付 random allocation）。この方法で行う介入研究を無作為化割付比較試験（randomized controlled trial: RCT）と呼んでいる。

われわれが行っているチャンプルスタディも無作為化割付比較試験で行っている^{2,3)}。沖縄の伝統的食事が高血圧予防のevidenceを得るのには、現在のところこの方法が最も科学的に見て適していると考えている。図2に沖縄在住の米国人約150名に行ったRCTのスキームを示した。

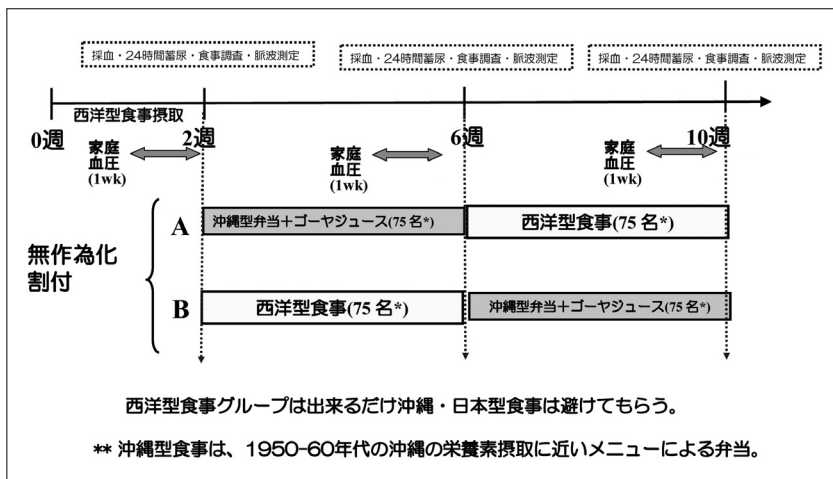


図2 米国人を対象としたチャンプルスタディ3の無作為化割付比較試験

このスキームにあるように2群の介入が開始されてから1ヵ月後に交代している。これは交差試験（クロスオーバー試験）であるが、前か後ろかの差はあるが、両群とも介入群と対照群になるので、対象者の参加に対するモチベーションの違いは少なくなると考えている（対照群に割り付けられた参加者も介入食を食べたいと考えていたであろうから、食べられないと研究から脱落する可能性がある）。前期の介入群の効果が後期に入っても持続することも考えられるので、洗い出し期間（washout period）を

設ける場合もあるが、研究期間が伸びて対象者の負担が増加したり、洗い出し期間の長さをどれだけ取ればよいかなどの問題があり、本研究ではwashoutの設定は設けていない。

食事介入研究は、薬やサプリメントの介入研究と違い、placeboを設定することは現実的に困難であり盲検化（blind）は難しい。ヒトを対象とした研究においては、常に研究の実現可能性と最良の研究結果が得られるように、両者のバランスをとりつつ行わなければならない。

3. 栄養疫学の長所と短所

食事と疾病の関連の強さ（the strength of association）をみると、タバコと肺癌の関連性の強さ（相対危険度）と比較して小さい値を示す（大体1～2の間）。つまり、食事と疾病との関連性と強さは大半が小さな関連性をもつ

ことになる。関連性が小さな条件では、両者を測定する場合、測定誤差やバイアスが介在すると因果関係を過大あるいは過小に評価してしまう。従って、因果関係をはっきりさせるために、測定誤差やバイアスを減らせる条件で疫学研究を行なう必要がある（他に、交絡性という問題があるが、後でふれる）。しかし、この問題は、実は疫学だけの問題ではなく、動物実験などの実験系研究でも、弱い関連性の強さを十分な信頼性で明らかにすることは困難で、実証研究の本質的限界といえる。

疫学研究には長所と短所があるが、長所としては栄養疫学では、ヒトを対象とするために、動物実験のようにヒトへ外挿する必要がなく、直接研究結果をリスクの推定に使うことができる点にある。しかし、他方では食事を対象とするために多くのバイアスと誤差を伴う短所がある。この短所をカバーするため、栄養疫学研究にはバイアスを減らすためのいくつかの研究手法（研究デザイン）が存在する。

この短所をカバーするため、栄養疫学研究にはバイアスを減らすためのいくつかの研究手法（研究デザイン）が存在する。



4. 因果関係をゆがめるもの：交絡性^{4,5)}

ヒトを対象とした研究は、動物実験と大きく異なる。単純に動物をヒトに置き換えるわけにはいかない。動物実験では出来るだけ実験室の環境（温度、餌など）や種類、週齢などを均一にしようとするが、ヒトの場合は、はるかに多様な特性をもち、置き換えるわけには行かない。ヒトは社会的動物として社会環境の中に生活しており、個人ごとに職業や生活習慣が異なる。ヒト研究を開始するに当たって対象者の性、年齢、人種、居住地、社会的背景などの集団として基本特性を集めるほうが良い。基本特性は一般に数値データであれば平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値といった記述統計量 (descriptive characteristics) となる。

先に食事と疾病との関連性を見る際に交絡性について述べたが、これは原因と結果の関連性において原因と考えている要因以外の因子が結果に影響を与え可能性があるかもしれない。これを交絡因子 (confounding factor) と呼んでいる。

交絡因子の概念を図3に示した。栄養調査をしたところブロッコリー摂取が多いヒトほど高脂血症が多く見られた。したがって、ブロッコリー摂取と高脂血症との間に因果関係があるといつてよいだろうか？しかし、よく調査結果を検討してみると、ブロッコリーをたくさん食べるヒトはマヨネーズをかけて食べることがわかった。マヨネーズは高脂質血症の要因の一つであることがわかっており、ブロッコリーはマヨネーズによって高脂質血症とみかけの因果関係を作ってしまったことになる。このように、調査目標とした因子 (X) 以外に、結果と考えている疾病 (Y) に影響を与える何者か (P) が介在したので、あたかも X と Y が関係しているようにみえたのである。このようなケースにおける要因 P を交絡因子と呼ぶ。交絡因子の存在により、結果にバイアス (bias、偏り) を生じる原因となる。ヒトを対象とした調査においては交絡因子に遭遇する機会が多い。交絡因子の存在はないことが望ましいが、できれば調査の

前に対象者の条件を出来るだけそろえておくことが良い。例えば、性が交絡因子であれば男性か女性がどちらかに統一をしておく（層別化、マッチング）。このように事前の処理を行えるとよいが、調査対象集団の特性によっては困難な場合がある。事後処理を行う場合は、多変量解析のような統計学的手法を用いるが、可能であれば事前処理を十分に検討してからが望ましい。一般に良く用いられるのは多変量回帰分析 (multiple regression analysis) であるが、X (原因) と P (交絡因子) を独立変数、Y (結果) を従属変数として、P が Y に及ぼす影響を調整したうえで、X が Y に及ぼす影響を検討する。しかし、X、Y、P の分布が正規分布をしていない場合、正規性を高めるために数値変換をしたり、X と P の間に存在するかもしれない多重共線性 (multicollinearity) の存在を検討する必要があるなど、事後処理の場合は多変量解析に関する知識を要求される場合が多い。いずれにしても、事前、事後処理のどちらを行うにせよ基本特性に加えて交絡要因になりうる因子を、先行研究で調べておく必要がある。

交絡因子はコホート研究やケースコントロールスタディなどの観察研究では、避けることの出来ないバイアスである。交絡因子の除去を行うには、無作為化割付によってのみ保障される。

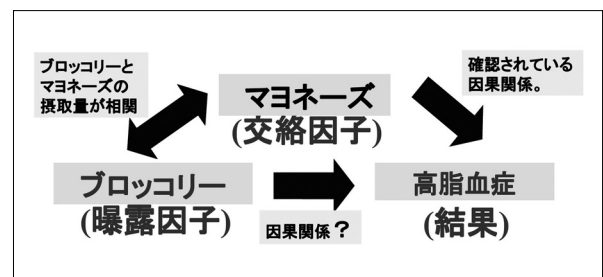


図3 交絡因子と曝露因子、結果の関係 (仮想モデル)

(注) 多重共線性 (multicollinearity)

独立変数間に強い相関が存在する場合、回帰分析により得られる結果の信頼性が低下したり、解析が不可能になるなど悪い影響がでる。このような場合を多重共線性があるという。



5. おわりに

食事介入研究における研究デザインについて述べたが、介入研究の実施は準備と事後のフォローの面において実施期間、費用、対象者や調査人員、場所の確保など容易ではない。従って、介入研究の実施の前には、実現可能性を十分に吟味する必要がある。さらに、疫学研究において重要な基礎事項である交絡についてとりあげたが、原因と結果の因果性を明らかにするためには、交絡因子の存在を常に考慮する必要がある。栄養（食事）と疾病の関係についても、「風が吹けば桶屋が儲かる」式の理屈で、交絡による因果関係のゆがみに一般の人々が惑わされることが多かった。医学の世界においてはどうかだろうか？

繰り返しになるが、沖縄における食事に関わる evidence に基づくヒト研究はまだ非常に少ない。沖縄の食事について、世界的なレベルに互角するヒト研究の蓄積が必要である。

文献

1. 佐々木敏、等々力英美、EBN 入門 生活習慣病を理解するために一、第一出版、東京、2000
2. Tuekpe MKN, Todoriki H, Sasaki S, Zheng KC, Ariizumi M: Potassium excretion in healthy Japanese women was increased by a dietary intervention utilizing home-parcel delivery of Okinawan vegetables. Hypertens Res 29: 389-396, 2006
3. Todoriki H, Katsumata Y, Ohya Y, Willcox DC, Zheng K, Sasaki S: A clinical trial of the effects of the traditional Okinawan diet on blood pressure and other health indicators: can DASH-like results be achieved? J Hypertension 26:15-16, 2008.
4. Willett W: Nutritional Epidemiology, Oxford University Press, NY, 1998. (ウォルター ウィレット 食事調査のすべて—栄養疫学、第一出版、東京)。
5. 佐々木敏、わかりやすいEBNと栄養疫学、同文書院、東京、2005.

著者紹介



琉球大学医学部医学科 衛生学・
公衆衛生学分野准教授
等々力 英美

生年月日：
昭和25年7月25日
出身地：
東京都
出身大学：
東京大学大学院薬学系研究科
博士課程修了
昭和54年2月卒

職歴

- 昭和53年10月 国立精神・神経センター神経研究所 (旧 国立武蔵療養所神経センター) 診断研究部研究員
- 昭和59年4月 琉球大学医学部医学科保健医学講座 助手
- 平成2年4月 国立精神・神経センター神経研究所 併任研究員
- 平成3年9月 琉球大学医学部医学科地域環境医学講座環境生態医学分野 (旧: 保健医学講座) 助教授
- 平成3年9月 琉球大学大学院医学研究科環境生態系専攻 兼任 (現在に到る)
- 平成5年4月 文部省統計数理研究所共同研究員
- 平成5年6月 アメリカ合衆国ハーバード大学公衆衛生大学院客員研究員及びドイツ連邦共和国アーヘン大学医学部客員教授へ文部省在外研究員 (長期)
- 平成12年4月 早稲田大学大学院人間科学研究科非常勤講師
- 平成14年10月 琉球大学アメリカ研究センター併任教官 (現在に到る)
- 平成16年2月 アメリカ合衆国東西センターへ小渕フェローによる客員研究員として派遣
- 平成20年4月 琉球大学医学部医学科地域環境医学講座衛生学・公衆衛生学分野准教授 (旧: 環境生態医学分野) (現在に到る)
- 平成20年4月 東京大学大学院医学系研究科、放送大学非常勤講師 (現在に到る)

専攻・診療領域

栄養疫学、公衆衛生学

その他・趣味等

読書、音楽・絵画鑑賞



Q **UESTION!**

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座 5 単位を付与いたします。

問題：疫学における交絡に関する記載の中で正しいものを選択してください。

- 1) 交絡の補正は、疫学研究の事前のみしか行えない。
- 2) 交絡は観察型疫学研究（コホート研究、ケースコントロールスタディ）において避けることができる。
- 3) 交絡は無作為化割付では排除できない。
- 4) コホート研究を行う際には、交絡因子に関する情報は特に必要がない。
- 5) 多変量解析の利点は多くの交絡因子の影響を同時に補正できることである。

C **ORRECT**
A **NSWER!**

1月号 (Vol.45)
の正解

RSウイルス感染症を巡る最近の話題

問題：RSウイルス感染症に関する記載の中で正しいものを選択してください。

- 1 RSウイルスは気道感染症を惹起し、主な感染経路は飛沫感染である。
- 2 抗RSウイルスモノクローナル抗体（シナジス）は、症状の有意な改善が認められないことから治療には使用されない。
- 3 RSウイルス感染症は2歳未満で重症化するが、その他の年齢層ではリスクがない。
- 4 RSウイルスの流行期は、地球規模で見てもインフルエンザと同様に気温の低下する冬に限定されている。
- 5 RSウイルスによる細気管支炎に対し、気管支拡張作用を有するアミノフィリンは有意な改善効果が認められている。

正解 2

