

## 4. エビデンスを使う

### 1) 循環器領域 —臨床決断とエビデンス—

渡 邊 裕 司\*

#### 1. はじめに

Evidence based medicine (EBM) とは、個々の患者に対して診断や治療法の選択などの臨床決断を下す際に、その手引きとして現時点で最良のエビデンス (the best available evidence) を適切に、かつ注意深く用いることにより、患者に質の高い医療を提供することである。本稿では、高脂血症の症例を題材に「循環器領域で臨床決断の手引きとしてエビデンスを使う」とはどういうことかを考えていきたい。

#### 2. 臨床決断の3因子

臨床決断は、Fig. 1 に示すように科学的に得られたエビデンスのみで決定されうるものではなく、患者の価値観や医師の技量など、患者/医師側の要因や患者・医師が属するコミュニティの状況によっても左右される。医師に経験や適切な技術が備わっていなければ、最良のエビデンスも患者にうまく適用できず、不適切に用いられてしまうかもしれない。逆に、臨床技能が備わっていたとしても、最良のエビデンスが入手できないような状況では、治療は時代遅れのものとなり患者に不利益をもたらす恐れがある。EBM は、最良のエビデンスと臨床技能が両輪となってはじめて実践されうるものである。

#### 3. RRR, ARR, NNT の理解

臨床試験の結果を表す指標として用いられる相対リスク減少率 (relative risk reduction: RRR), 絶対リスク減少率 (absolute risk reduction: ARR), numer needed to treat (NNT) について、以下のケースを通して理解しておきたい。

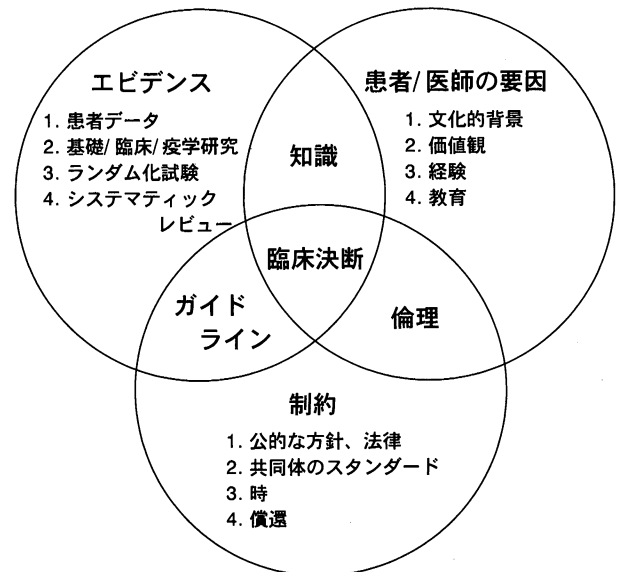


Fig. 1

ケース 1:

コントロール群でのイベント発生率	50 人/100 人
介入群でのイベント発生率	30 人/100 人

ケース 2:

コントロール群でのイベント発生率	50 人/10,000 人
介入群でのイベント発生率	30 人/10,000 人

**RRR** は、コントロール群と介入群でリスクが相対的にどの程度減少したかを示す指標である。ケース 1 とケース 2 の RRR は、ともに  $(50-30)/50=0.4$  すなわち 40% である。この指標の場合、ケース 1 ではケース 2 に比べてイベントが 100 倍発生しやすいというベースラインの発生率の差は反映されず、介入行為の重みづけがなされない。

**ARR** は、コントロール群でのイベント発生率と介入群でのイベント発生率の絶対的な差を示したもので、治療効果とともに RRR で欠けていたベースライ

\* 浜松医科大学臨床薬理学  
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

ンの発生率も反映されている。ケース 1 とケース 2 の ARR は、ケース 1 では  $(50/100) - (30/100) = 20/100 = 0.2$  すなわち 20% であり、ケース 2 では  $(50/10,000) - (30/10,000) = 20/10,000 = 0.002$  すなわち 0.2% である。このように ARR は、ベースラインのイベント発生率を内包したより客観的な指標といえる。

NNT は、ARR の逆数をとったもので、1 つのイベント発生を抑制するために介入しなければならない患者数を示している。ケース 1 とケース 2 の NNT は、ケース 1 では  $1/0.2 = 5$  人であり、ケース 2 では  $1/0.002 = 500$  人である。ケース 1 では極めて効率の高い治療となるが、ケース 2 では 500 人に同じ治療を行ってはじめて 1 人のイベントを抑制できるわけで、499 人にとっては治療をしてもしなくてもイベント発生は変わらないことを意味している。このように ARR に比べ、より直感的に介入の効果を伝える点で優れており、医療経済学的な効果を検討するうえでも重要な指標である。

#### 4. EBM 実践のための 5 つのステップ

EBM を実践するためのステップとして、名郷氏は以下の 5 つを挙げている。

- 1) 患者の問題の定式化
- 2) 問題についての情報収集
- 3) 情報の批判的吟味
- 4) 情報の患者への適用
- 5) 1)~4) のプロセスの評価

ここでは、3) 情報の批判的吟味、および 4) 情報の患者への適用を中心に、以下の症例の治療を検討しよう。

症例 1: 64 歳、女性。生来健康だったが、高齢者検診で下記のような高コレステロール血症を指摘され来院した。冠動脈疾患の既往はなく、血圧値は正常であり、糖尿病も認められない。喫煙歴はなく、体重は適正であり、運動も行っている。担当医は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) を用いた脂質低下療法を開始すべきか考えている。

総コレステロール 260 mg/dL  
LDL-コレステロール 160 mg/dL  
HDL-コレステロール 50 mg/dL  
トリグリセリド 250 mg/dL

症例 2: 47 歳、男性。2 年前に心筋梗塞の既往歴があるが、現在は胸痛等の自覚症状はない。血圧値は正常であり、糖尿病も認められない。喫煙歴はなく、体重は適正であり、運動も行っている。担当医は、スタ

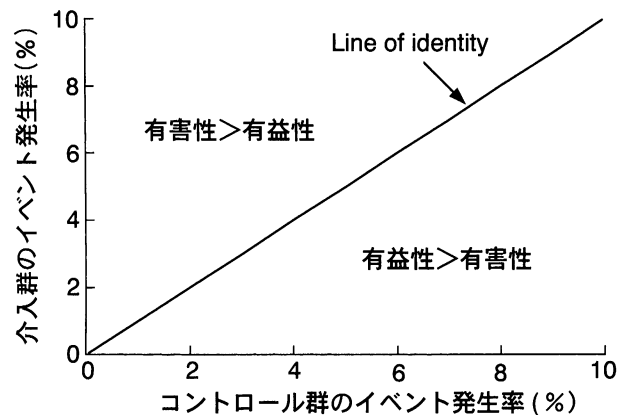


Fig. 2

チンによる脂質低下療法を再度の冠動脈疾患発症を予防するために開始すべきと考えている。

総コレステロール 230 mg/dL  
LDL-コレステロール 160 mg/dL  
HDL-コレステロール 40 mg/dL  
トリグリセリド 150 mg/dL

5 つのステップに従い症例の治療方針を検討してみる。

##### 1) 患者の問題の定式化

症例 1: 高コレステロール血症の 64 歳、女性患者に対し、

- スタチン治療を行うと、
- 死亡率が低下するのか？

症例 2: 心筋梗塞の既往歴を持つ高コレステロール血症の 47 歳、男性患者に対し、

- スタチン治療を行うと、
- 再度の冠動脈疾患発生率が抑制され死亡率が低下するのか？

##### 2) 問題についての情報収集

(1) 高コレステロール血症は問題か？

高コレステロール血症が冠動脈疾患発症と関連することについて、国外ばかりでなく、国内においても疫学的データが蓄積されている。多くの研究で、血清コレステロール値が上昇するに従い、男女を問わず冠動脈疾患発症リスクは増加することが示されている。

(2) 血清コレステロール値を低下させれば冠動脈疾患発症リスクは低下するのか？

冠動脈疾患の既往歴を持つ人では、スタチンによる血清コレステロール値の低下が心血管イベント発生率や冠動脈疾患死亡率、さらに総死亡率を低下させることが示されている。冠動脈疾患の既往歴のない人では、血清コレステロール値の低下は心血管イベント発生率を低下させ、冠動脈疾患死亡率や総死亡率を低下

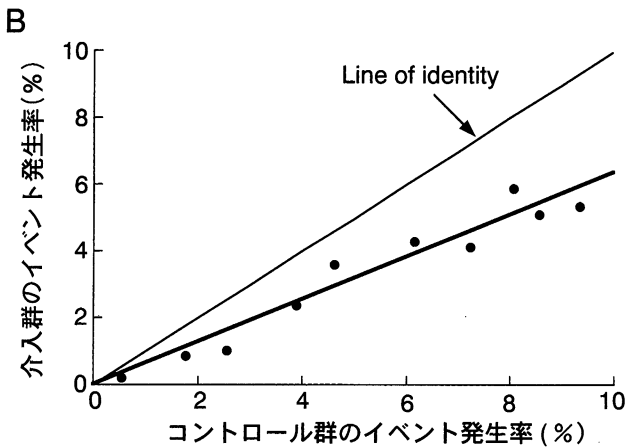
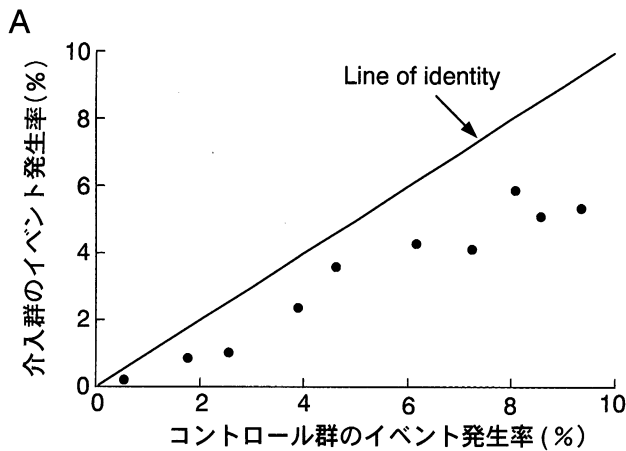


Fig. 3

させる傾向にあるが、その利益は二次予防に比べ減少する。

3) 情報の批判的吟味

(1) L'Abbe plot

Fig. 2 は L'Abbe plot (lah-bay と発音するらしい) と呼ばれる scatterplot で、コントロール群でのイベント発生率を横軸に、薬物投与などの介入群におけるイベント発生率を縦軸にとり、臨床試験から得られた結果をプロットして、介入行為が有益であるのか、あるいはむしろ有害であるのかを判断する指標となるものである。y=x 線上に結果がプロットされる場合は、コントロール群と介入群でイベント発生率に差がないことを意味しており、y=x を the line of identity と呼ぶ。薬物投与などの介入が有効である場合には y < x 領域にプロットされ、有害性が有益性を上回る場合には y > x 領域にプロットされることとなる。

このようにして、いくつかの臨床試験の結果をそれぞれプロットすることにより、どのようなイベント発生率を持つ対象に対して介入がなされるべきかを判断する重要な手がかりとなる。Fig. 3 のように、どの点

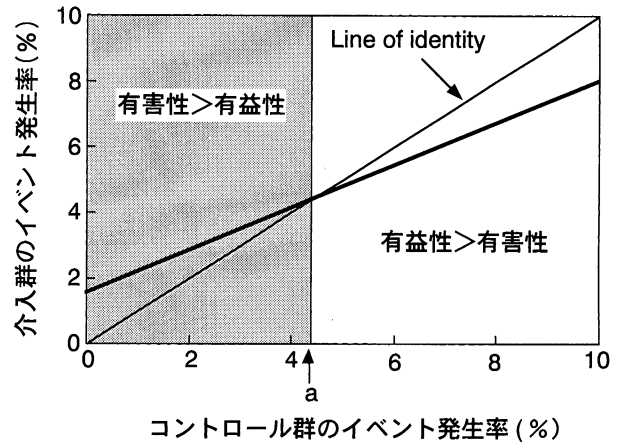


Fig. 4

も the line of identity より下に位置するときは、「介入行為が有益である」と判断することができる。全プロットに対する回帰直線を求めたとき、その傾きが小さいほど有益性は増し、この回帰直線が原点を通るとすれば、コントロール群でのイベント発生率が0%であるような対象に対して薬物を投与しても、有害ではないことを意味する。しかし、現実的には薬物投与時に有害作用出現を0%とすることは多くの場合困難であり、Fig. 4 で示すように y 軸の正の部分に切片を持つことが多い。多くの臨床試験の結果から得られた回帰直線が、the line of identity である y=x と交差するとき、交点の x 値を a とすると、コントロール群でのイベント発生率が a よりも大きい場合には介入行為の有益性が有害性に勝っており、コントロール群でのイベント発生率が a よりも小さい場合には介入行為がむしろ有害であることを示している。

(2) どのような個人に対してスタチン治療が有益か？

それでは、この L'Abbe plot を使い、どのような患者に対して高脂血症治療を考慮すべきか考えてみたい。これまでに行われた高脂血症にスタチンを使用した大規模試験の成績を、コントロール群での全死亡率を横軸、薬物投与などの介入群における全死亡率を縦軸にとりプロットしたのが Fig. 5 である。二次予防効果を検討した試験では、当然コントロール群での全死亡率は高い傾向にあり、WOS のような一次予防試験では低い全死亡率である。ここに回帰直線を引いてみると、10 年間の予想される死亡率が 4.5% 以下であるような対象には、スタチン治療が無益であることを示唆している。

しかし、このような L'Abbe plot による解析は、

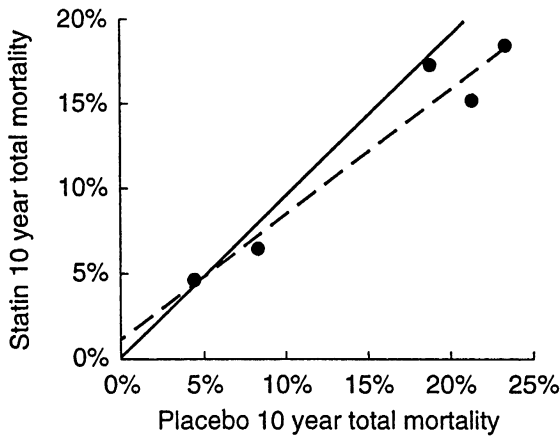


Fig. 5 The L'abbe plot for the statin outcome trials (4S, WOSCOPS, CARE, AFCAPS/TEXCAPS, LIPID). The line of best fit intersects with the line of identity at a 10 years death risk of 4.5%. This estimate may be biased by regression dilution. (Jackson PR, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2001 ; 52 : 439-46. より引用)

regression dilution のバイアス等の問題点が指摘されている。JacksonらはL'Abbe plotによる解析にAltmanらの方法を取り入れ、10年間のイベント発生率をGroverの公式より計算し再検討したところ、10年の心血管イベント発生率が13%の点でスタチン治療の有益性と有害性がつり合うと報告している (Fig. 6)。複数のシステマティックレビューにおいても、スタチン治療の利益は個人のコレステロール濃度の絶対値よりも個人の心血管イベントのベースラインリスクと、コレステロールの低下の程度に依存することが示唆されている。

### (3) わが国の疫学データ

昨年、わが国でJ-LITの結果が発表された。日本人を対象とした5万例、6年間にわたる大規模臨床研究であり、スタチン使用時の血清脂質値と虚血性心疾患の発症頻度に関して、極めて貴重な疫学的データを提供している。この研究は、総コレステロール値が220 mg/dL以上の高脂血症患者を対象とした一次予防試験であるが、プラセボ対象を持たず、全例にsimvastatinが投与されている。登録時の平均総コレステロール値は $270 \pm 34$  mg/dLであり、同じく一次予防を目的としたWOSCOPSの登録時の平均総コレステロール値の $272 \pm 23$  mg/dLと近似している。この試験の結果、プライマリーエンドポイントである冠動脈疾患死と非致死性心筋梗塞の発生率は0.91/1,000人・年と、WOSCOPSの治療群 (pravastatin投与) の13.6/1,000人・年 (6.8%/5年より計算) に

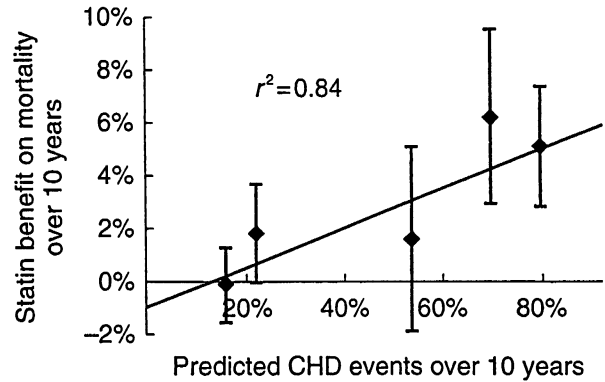


Fig. 6 Plot of statin net mortality benefit against predicted CHD event risk of 13%. The line of best fit intersects the x-axis at a 10 years CHD event risk of 13%. People at lower risk may not benefit, and might even suffer harm. (Jackson PR, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2001 ; 52 : 439-46. より引用)

比較して1/15近い低頻度であることが判明した (Table)。さらに、J-LITの副作用発現頻度は年間0.96%であることも明らかにした。WOSCOPSでのプラセボ投与群の冠動脈疾患死と非致死性心筋梗塞の発生率は9.3%/5年であり、RRRは29%と報告されている。J-LITでは先に述べたようにプラセボ対象を持たないため、ベースラインリスクは不明であり、スタチン治療の有用性を検討することも不可能である。システマティックレビューによると、これまでのスタチン治療によるRRRは平均31% (95%信頼区間26~36%)と報告されており、この数値をもとにかなり乱暴だがJ-LITのスタチン治療で40%のRRRが得られたと仮定し、ベースラインリスクを推定すると1.52/1,000人・年となり、この場合のNNTは1,500人/年以上となる。ベースラインリスクが13/1,000人・年以下では、有害性が有益性を凌駕するとしたJacksonらの解析に従うと、日本人に対するスタチン治療の必要性は、少なくとも一次予防に関しては検討の余地が大であるといわざるを得ない。

### 4) 情報の患者への適用

症例1は、高コレステロール血症以外に糖尿病や高血圧、喫煙といったリスク因子を持たない症例であり、冠動脈疾患発症リスクは極めて低いことが予想される。J-LIT後、金沢大学馬淵教授らによりJ-LITチャートが作成された。これはスタチン治療が行われているという前提で、性別、年齢、LDL-コレステロール値、HDL-コレステロール値、糖尿病・高血圧・喫煙の有無の組合せにより虚血性心疾患発症数を

Table 一次予防試験 J-LIT と WOSCOPS の比較

	治療前の総コレステロール値	治療群のイベント発生率 (冠動脈疾患死+非致死性心筋梗塞)
J-LIT	270±34 mg/dL	0.91/1,000 人・年
WOSCOPS	272±23 mg/dL	13.6/1,000 人・年

1,000 人・6 年間で具体的に示したもので、個人の心血管イベントのリスクを推定するうえで臨床的意義が極めて高い疫学的データである。このチャートを利用すると、症例 1 でスタチン治療を行った場合の虚血性心疾患発症リスクは、 $4/1,000 \text{ 人} \cdot 6 \text{ 年} = 0.67/1,000 \text{ 人} \cdot \text{年}$  となる。スタチン治療によりイベント発生率が半減したと仮定しても、Jackson らの警告した「スタチン治療の有益性と有害性がつり合うポイントである心血管イベント発生率=13/1,000 人・年」と比較し、極めて低い発生率である。このようにベースラインリスクが低い症例では、スタチン治療の有益性は証明されておらず、よりきめこまかな食事指導や運動療法の継続を優先するべきで、スタチンを含む薬物療法は必要ないのかもしれない。

一方、症例 2 の場合には、同じ LDL-コレステロール値であっても、心筋梗塞の既往歴があり、HDL-コレステロール値も 40 mg/dL と低値である。J-LIT チャートによる症例 2 のスタチン使用時の虚血性心疾患発症リスクは  $117/1,000 \text{ 人} \cdot 6 \text{ 年} = 19.5/1,000 \text{ 人} \cdot \text{年}$  となり、非投与時の発症リスクはそれ以上と思われる。このような個人に対してスタチン治療は十分有益であると考えられる。

このように、同じ LDL-コレステロール値を持つ症例であっても、患者個人の背景により治療方針は異なる。スタチン治療は、心血管イベントのベースラインリスクの高い個人においては、心血管疾患を予防する極めて有効な治療法と考えられる。わが国においても二次予防目的での投与や、いくつかのリスクファクターを合わせ持つ個人などには積極的に使用すべきであろう。

## 5. まとめ

臨床決断は、予想される有益性と有害性の両者を常に勘案して下されるものである。我々は大規模臨床試験の結果から、つい有益性だけに注目してしまいがち

である。介入によりリスクが減少したという事実があっても、それが対象とする患者個人に対してどの程度のインパクトを持つものなのかを、有害性とてんびんにかけてながら十分吟味しなければならない。はじめに述べたように、臨床決断は属するコミュニティの環境によっても左右され、コミュニティの破綻は適切な医療の提供を不可能としてしまう。医療経済的にも国民医療費が保険財政を圧迫しているわが国の現状を考慮すると、「適切なくすりを、必要とする人に、必要なだけ」という基本姿勢を再確認することが重要であり、EBM の実践はそのための有効な手段だと思われる。

## 参考文献

- 1) Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine: How To Practice and Teach EBM*. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
- 2) 名郷直樹. *EBM 実践ワークブック*. 南江堂, 1999.
- 3) 黒川清, 福井次矢, 福原俊一. *Clinical Problem-Solving Collection from NEJM*. 南江堂, 1999.
- 4) 中嶋宏, 津谷喜一郎, 山崎茂明, 坂巻弘之. *EBM のための情報戦略*. 中外医学社, 2000.
- 5) 名郷直樹. *続 EBM 実践ワークブック*. 南江堂, 2002.
- 6) Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU, Ramsay LE. Statins for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? *Br J Clin Pharmacol* 2001; **52**: 439-46.
- 7) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301-7.
- 8) West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; **348**: 1339-42.
- 9) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H and the J-LIT Study Group. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia—primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) —. *Circ J* 2002; **66**: 1087-95.
- 10) 日本クリニカル・エビデンス編集委員会. *2002-2003 クリニカルエビデンス日本語版*. 日経 BP 社, 2002.