

Evidence Based Medicine

Cohort vs. Randomized trial

あなたはどちらが好みですか？

Evidence Based Medicine (EBM) の概念

Evidence based medicine (EBM)は読んで字の如く evidence に基いた医学です。Evidence とは科学研究や臨床研究から得られたデータであり、これを正しく解釈し個々の患者に適切な診療を施すことです。自分の数少ない経験のみで診療するべきではないのです。EBM は 1993 年カナダのマクマスター大学の Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P らを中心とする EBM working group が結成され、そこから発展してきました。しかし Nature 誌などはこれに対して、“今までの科学は evidence に基いていなかったのか？”と反発しています。私も多くの医師は自然にこの手法を用いていたのではないかと思います。特にインターネットなどの通信システムが発達した現在、図書館で Index Medicus を調べるあのわずらわしさから開放され便利な時代になったと実感します。しかし最も大切なのは論文データをきちんと把握すること、対象としている患者さんがその論文の対象と合致するのかを判断することだと思えます。近年 EBM を強く推奨する動きがあります。これは決して悪いことではありません。しかし表面的な知識ではデータを間違っただけで解釈しえる可能性を残しています。どんなに有名な雑誌に掲載された論文であろうと完全な臨床研究はありえません。必ず limitation が存在します。各臨床研究の strong point, weak point を理解してデータを解釈することが重要となってきます。

以下 2 つの estrogen-progestin 合剤が冠動脈疾患の発生を予防するかに関する論文を概説します。この 2 つの論文を読んだあと、あなたの目の前に居る閉経後の女性患者に対して estrogen-progestin 製剤を処方しますか？臨床研究の方法論の解釈の注*として付記してあります。

Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease.

Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. *New Eng J Med* 325:453-461, 1996.

Estrogen 治療は閉経後の女性に対して心臓疾患の危険を減らすことがわかっています。しかし estrogen と progestin の合剤が心臓疾患の発生を減少させるかどうかについては判っていません。そこで著者らは Nurse Health Study の資料を用い estrogen-progestin 合剤が冠動脈疾患の発生を予防するかに関する臨床研究を行ないました。

方法:Nurse Health Study とは 1976 年 30-55 歳の 121,700 人の看護婦を対象に開始された大規模な cohort study で、冠動脈疾患および関連リスクファクターを含めた診療録と閉経後のホルモン剤使用の有無について質問用紙を郵送し送り返してもらうものです。質問は 2 年毎に繰り返され、90% 以上の解答率を得ていました。その際ホルモン剤の種類、使用期間、用量なども聞いています。(注*看護婦は医学的知識も豊富であり、関心もあるため比較的正確な情報を高い解答率で引き出すのに有利です。しかし看護婦という職種に付く人には何らかの一定の傾向がみられないとも限りません。例えば薬を入手しやすく一般女性より服用種類が多いなどです。一方苛酷な勤務は冠動脈疾患を誘発しやすいかもしれません。)

冠動脈疾患とは非致死的心筋梗塞、致死性冠動脈疾患、冠血管バイパス手術を指し、脳卒中も比較すべき疾患として含めました。回答を得た 1976 年から 1992 年を対象としました。非致死性であったものでは診療記録をみせてもらい WHO の基準にあっているかどうか検討しました。診療記録を得ることができなかった患者さんに関しては、疑い例とし入院しているものを手紙またはインタビューにて再確認できた場合冠動脈疾患に含めました。冠動脈手術に関しては自己申告に基いています。

非致死性脳卒中は典型的神経症状が突然始まり 24 時間以上継続したかどうかを診療記録で確認し national survey of stroke 診断基準に照らし合わせました。ここでの脳卒中は虚血性疾患、くも膜下出血、脳実質出血を指しています。感染や脳腫瘍による出血は除外してあります。診療記録をみることができなかった場合には疑い例とし、入院が必要であり、その際の様子を手紙またはインタビューにて確認してあります。

多くの死亡例は遺族によって報告されました。遺族より報告を得られなかった場合、National death index を追加調査し死亡例の 98% まで把握することができました。冠動脈疾患によって死亡したと思われる場合、遺族にお願いして許可が得られれば診療記録をみせてもらいました。そして死亡原因として冠動脈疾患が関連していると考えられたときデータに加えました。致死性脳卒中は剖検所見、病院記録、死亡証明で確認された場合のみです(注*診断における疑陽性、偽陰性は misclassification であり、observation bias につながります。本臨床研究ではこれらの misclassification をなるべく少なくする努力が成されている点に注目してください。)

確実例と疑い例は陽性例として含めてありますが、どこの subgroup でも同じ比率で分布していました。冠動脈疾患の 80%、脳卒中の 73% が確実例でした。

(注*疾患をどのように抽出し診断したかは本研究にどの程度 bias が混入している可能性があるかを示唆するため非常に重要です。なるべく細かく記述すべきです。)

Study population: 1976 年の時点で脳卒中、心筋梗塞、狭心症、癌(悪性黒色腫を除く皮膚癌)の診断を受けている女性は除外してあります(注*通常臨床研究開始時既に病気を発生しているものは除外されます。何故なら病気を持つことによりホルモン剤使用頻度が変わっ

たり、再び同じ病気を併発する可能性が高いことと、ホルモン剤使用 病気発生のどちらが早かったか判断することが難しくなるためです。また癌を除去する理由はできるだけ *competing risk* を除外するためです。) 子宮と卵巣両方を摘出した女性は除外しました。子宮のみの場合は喫煙者で 54 歳、非喫煙者で 56 歳をもって閉経と考えました。(注*卵巣を摘出されている場合内因性の女性ホルモンが欠如していると結果評価が難しくなります。)。閉経年齢は自己申告によりますが信頼できるデータであると思われまます。

1976 年 21,776 人の閉経女性が臨床研究開始時対象となり、その後 37,611 人の女性が新たに閉経に達した為研究対象に加わり、1976 年から 1992 年にかけて 662,891 person-years が本臨床研究対象となりました(注*この研究は対象の途中参加を許しており、結果が判る以前に研究を開始しているため *prospective open cohort study* といえます。)

Statistical analysis: 各研究参加者は person-months の単位で経過観察され、疾患発生あるいは死亡の時点、あるいは最後の質問用紙返却の時点で調査を打ち切られています。Person-months を分母とし、incidence rate ratio (IRR)にて比較しました。更に年齢を 5 年ごとに層化し、年齢にて調整した IRR を 95%信頼区間とともに算出しています。ホルモン剤の用量効果に関しては regression model を基に計算しました。Proportional hazards model は年齢、閉経年齢、BMI (体重/身長²)、喫煙、高血圧、糖尿病、コレステロール高値、家族歴 (両親のいずれかが 60 歳以前に心筋梗塞に罹患)、閉経以前の経口避妊薬の使用、閉経の種類 (自然あるいは手術)、調査時期、を調整して IRR を再度計算しています。更に解析によっては、飽和脂肪酸摂取、飲酒、ビタミン剤使用、ビタミン E 使用、運動量を加えました。さらに risk difference はホルモン剤使用、非使用間より算出、喫煙などいくつかのリスクファクターに関しては年齢分布に応じて標準化しました。

結果

584 人の非致死的心筋梗塞、冠動脈疾患による 186 人の死亡、572 人の脳卒中、553 人の冠動脈手術を認めました。ホルモン非使用者は 49%、現在使用中は 25.1%、使用歴ありは 22.7%でした。3.2%の情報を得ることはできませんでした。

表 1

	ホルモン 非使用 (N=27034)	使用歴あり (N=12503)	現在使用	
			Estrogen (N=7776)	Estrogen + Progestin (N=6224)
家族歴 (%)	29.6	26.7	21.8	20.6
高血圧 (%)	32.9	35.9	35.6	27.3
糖尿病 (%)	5.8	5.6	3.8	2.7
高コレステロール血症 (%)	35.6	41.9	43.9	41.6
喫煙 (%)	9.4	8.9	5.5	4.6
卵巣摘出 (%)	4.2	27.6	47.9	8.9
経口避妊薬使用歴	30.6	37.9	42.0	46.4
マルチビタミン使用 (%)	24.6	29.0	41.1	42.2
ビタミン E 使用 (%)	9.5	11.6	17.4	18.1
アスピリン使用 (%)	33.6	36.7	46.9	48.3
平均年齢 (歳)	60.1	61.6	58.5	56.7
閉経平均年齢 (歳)	50.9	46.3	44.7	49.2
平均 body mass index (BMI)	26.3	25.9	25.1	24.3
平均アルコール消費量(g/day)	4.7	5.5	6.4	6.0
平均不飽和脂肪酸消費量 (g/day)	31.2	34.4	41.9	41.4

ホルモン使用者では比較的良好な予後因子(家族歴、糖尿病、喫煙、マルチビタミン、ビタミン E 使用、アスピリン使用)を有する傾向にありました。(注*臨床研究の Table 1 はしばしば比較群間の予後因子の比較です。仮にホルモン製剤を閉経後使用する人は普段から自分の健康に気をつかう傾向にある可能性があり、これは selection bias を生みます。しかしながらこの医師受診回数、コレステロール測定頻度、血圧測定頻度などに関して両群間で差を認めませんでした。しかし一般人口を対象とした他の調査では閉経後ホルモン製剤使用者は教育レベルが高く、痩せ気味で、飲酒が多く、スポーツを続ける健康的な生活を好む傾向にあるようです。しかしこの現象は一定以上の社会経済的地位と相関しているかもしれません。そう考えるとナースという一定した教育、社会経済的地位の中での調査では一般人口程ホルモン使用の有無により健康に気を使う傾向に差を認めないかもしれません。)

表 2

ホルモン	PY		冠動脈疾患		脳卒中		
			年齢調整	多因子調整	年齢調整	多因子調整	
非使用	304,744	431		1.0		1.0	
使用中							
E	82,626	47	0.45(0.34-0.60)	0.60(0.43-0.83)	74	1.13(0.88-1.46)	1.27(0.95-1.69)
E+P	27,161	8	0.22(0.21-0.4)	0.39(0.19-0.7)	14	0.74(0.45-	1.09(0.66-1.8

1) 8) 1.20) 0)

表2をみてください。現在 estrogen のみを含む製剤を使用している女性は非使用の女性に比べ年齢で調整した IRR は 0.45(95%CI: 0.34-0.60)と有意に低値を示し estrogen 製剤使用が冠動脈疾患発生を抑制することが示されました(注*95%CIが1.0を含まなければ有意差ありです)。冠動脈疾患のマルチリスクファクターで調整した場合も0.60と有意に低下していましたが、使用中の女性は喫煙率が低くやせている傾向にあり値が1に近付きました(注* confounder として estrogen とこれらの危険因子の間には負の相関があるため、crude data は実際の値より小さく、よって多因子で調整すると IRR は増えて1に近付きます。Confounder の項参照)。Estrogen + Progestin 複合製剤では estrogen のみの製剤よりも強い冠動脈疾患発生抑制作用を示しました。一方脳卒中に関しては統計学的に有意な変化を認めませんでした(注*95%CIが1を含んでいません)。

表3

ホルモン	PY	冠動脈疾患		脳卒中		
		年齢調整	多因子調整	年齢調整	多因子調整	
非使用	324,748	452	1.0	279	1.0	
使用中	166,371	98	0.47 (0.38-0.58)	0.60 (0.47-0.76)	121	0.93 (0.75-1.16)
過去に使用	150,238	195	0.90 (0.76-1.07)	0.39 (0.71-1.01)	152	1.18 (0.89-1.32)
						1.03 (0.82-1.31)
						0.99 (0.80-1.45)

今度は過去に使用歴のある女性と現在使用している女性を比較してみました。表3の結果より過去ではなく現在使用していることが冠動脈発生を抑制すると考えられました。図は省略しましたが、3年以内の過去の使用までは冠動脈発生を抑制しますが、3年以上前に使用していた人の冠動脈疾患発生リスクは非使用者と変わりませんでした。

表4

ホルモン量 (Estrogen mg)	PY	冠動脈疾患		脳卒中		
		年齢調整	多因子調整	年齢調整	多因子調整	
0.3	13,900	8	0.40 (0.20-0.79)	0.57 (0.28-1.16)	7	0.53 (0.25-1.12)
0.625	61,512	29	0.35 (0.25-0.50)	0.53 (0.36-0.78)	54	1.01 (0.75-1.35)
1.25	25,895	19	0.62 (0.40-0.98)	0.82 (0.51-1.33)	26	1.38 (0.95-2.06)
>1.25	2,238	2	0.79 (0.20-3.15)	0.92 (0.23-3.72)	3	1.99 (0.64-6.10)
P for trend			0.22			0.047

表4をみてください。現在ホルモン使用中女性でその用量と冠動脈疾患発生に関して調査しました。冠動脈疾患発生抑制効果は0.625mgがピークであるのに対して、脳卒中の発生頻度は用量依存性に増加しているのがわかります。

結論

estrogen-progestin 合剤はホルモン非使用者、estrogen のみ使用者と比較して冠動脈発生を強く抑制しました。しかし合剤にしたからといって脳卒中が増加する傾向は認められませんでした。

その次に閉経後女性の中でも特別な subgroup で相違がないかどうか調査しました。

表 5

	PY	#cases	Multi-adjusted IRR	RD
Age <50 yr				
Never used	29,881	22	1.0	
Currently used	35,379	4	0.18 (0.05 – 0.60)	61
Age 59-60 yr				
Never used	213,636	272	1.0	
Currently used	92,922	61	0.71 (0.52 – 0.96)	37
Age 60-71 yr				
Never used	81,231	158	1.0	
Currently used	38,070	33	0.66 (0.44 – 1.01)	66
Current smoker				
Never used	92,337	253	1.0	
Currently used	35,734	36	0.43 (0.29 – 0.62)	168
Nonsmoker				
Never used	136,279	106	1.0	
Currently used	72,177	22	0.55 (0.34 – 0.91)	35
Surgical menopausal				
Never used	20,755	26	1.0	
Currently used	77,175	38	0.52 (0.31 – 0.88)	75
Natural menopausal				
Never used	266,375	371	1.0	
Currently used	63,555	40	0.61 (0.43 – 0.85)	54
BMI<23				
Never used	88,979	83	1.0	
Currently used	65,494	28	0.52 (0.33 – 0.84)	45
BMI 23-28.9				
Never used	126,367	140	1.0	
Currently used	69,535	40	0.67 (0.46 – 0.98)	36
BMI 29=<				
Never used	55,476	116	1.0	
Currently used	18,976	20	0.67 (0.40 – 1.13)	65
High blood pressure				
Never used	88,526	241	1.0	
Currently used	43,502	54	0.68(0.48 – 0.95)	84
Low blood pressure				
Never used	236,222	211	1.0	
Currently used	122,869	44	0.54 (0.38 – 0.76)	41
High Cholesterol				
Never used	49,636	113	1.0	
Currently used	34,367	37	0.63 (0.41 – 0.97)	83
Low Cholesterol				
Never used	275,112	339	1.0	49
Currently used	132,004	61	0.60 (0.45 – 0.81)	

Estrogen 製剤の抑制効果はほとんどの subgroup で同じでした。

結論

estrogen-progestin 複合剤を併用した閉経後女性では、無使用、estrogen のみと比較して強く冠動脈発症を抑制しました。一方複合材にしたからといって脳卒中が増えたという事実は確認されませんでした。

Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E.
JAMA 280:605-613,1998.

Randomized trial でなければ estrogen が本当に冠動脈疾患発生を抑制するか否かを結論することはできません。そこで我々は冠動脈疾患を持つ閉経後の女性において estrogen-progestin 合剤が冠動脈疾患発生頻度を変えるか否かを検討しました(注*前の論文はもともと健康な女性を対象としているのに対して今回の論文は既に一度冠動脈疾患を併発している対象としています。何故なら冠動脈疾患を再度併発するリスクが高いからです。あまりにも希な疾患であると対象数を増やさなくてはなりません、randomized trial において多人数を対象とすることは困難を極めます)。20 の US Clinical Center 協力のもと冠動脈疾患を持つ、閉経後 80 歳未満(平均年齢 66.7 歳)で子宮を持つ 2763 人の女性を対象に randomized blinded placebo controlled secondary prevention trial を行ないました。Estrogen 0.625mg + medroxyprogesterone acetate 2.5mg 1錠(n=1380)あるいは placebo 1錠(n=1383)を投与し平均 4.1 年経過観察しました。Primary outcome は非致死的心筋梗塞あるいは冠動脈疾患に基く死亡であり、secondary outcome として不安定狭心症、うっ血性心不全、蘇生可能であった心停止、脳卒中、一過性虚血性発作、末梢動脈疾患を含めて考えました。結果的にはホルモン剤使用は冠動脈疾患発生を抑制しませんでした(estrogen-progesterone 合剤投与群とプラシーボ群の間で差を認めなかった)。しかし、時間で区切ってみると、1 年間ではホルモン使用群に冠動脈疾患の発生を多くみ、4 5 年ではホルモン剤使用群で少ない傾向にありました(有意差のあったものは不安定狭心症あるいは冠動脈再梗塞において 2 年目と 4 5 年目で弱いながら有意差のある抑制効果を認めた)。ホルモン使用群で静脈血栓症が 2.89 倍(95% CI: 1.50-5.58)、胆石症が 1.38 倍(95%CI: 1.00-1.92)に増加しました。よって我々は冠動脈疾患の secondary prevention に合成ホルモン剤をこれから使用することを推奨しません。しかし現在使用している人に関しては 4 5 年目には抑制効果を認めたことから中止するには及ばないでしょう。

以上2つの論文から prevention bias or healthy patient bias について考えてみましょう。

Prevention bias とはこの論文の場合ホルモン使用者が無使用者と比較してより健康であることを指します。つまり health や prevention に強い関心を抱くタイプの人是一般人の中に一定の割合で存在し、ビタミン摂取、運動、低脂肪食など健康によいと言われていることはなるべく心がける集団です。もし健康嗜好の1つとして閉経後のホルモン剤使用が含まれていれば、大きな bias を生じる結果となります。実際その点が最初の論文の table 1 に示されています。著者達もこの点には気が付いており、multivariate analysis を行なって confounders を除外するように心がけていますが、confounder が残存していたことは否めません。一方著者達は subgroup analyses を行ない、例えば喫煙者の方が非喫煙者よりホルモン剤の抑制効果を増強するなどの関係を見出しており、confounders の残存が少ないことを示唆しています。もちろん他の confounders も考えられますが、表にある因子は古くから知られる強力な confounder をもれなく採用しており、ほかにも強力な confounder が存在することは考えにくいと思われます。Randomized trial はこの prevention bias を除外することができます。

コメント

もしもあなたの外来に閉経後の女性がいました。あなたは estrogen-progestin 製剤を処方しますか？

今まで既に多くの臨床研究で閉経後の冠動脈疾患抑制効果が確認されています。また実験レベルでも LDL を減らし、HDL を増やす作用が言われており、もっともらしい事実であります。2つ目の臨床研究は有意な結果を示すことができませんでしたが、血中脂肪値低下作用を示しており、ホルモン剤使用の冠動脈疾患発生に関して無効であると言い切るには少し早すぎるように思われます。特に2番目の研究は冠動脈疾患を既に一度併発している患者さんを対象としているため、この結果を primary care (未だ冠動脈疾患を発生していない人) に適応できるか否かは不明です。一方、脳卒中、末梢静脈炎、胆石症などに加え乳癌、子宮癌や肺梗塞なども合併しえる点にも注意を払うべきです。以上の点を考慮しつつ primary care physician は診療にあたるべきであると思われます。特に禁煙者、糖尿病、高コレステロール血症、親の心筋梗塞などをもつ冠動脈疾患ハイリスク群では estrogen-progestin 製剤が有効であろうと思われます。しかしながらリス

クのない一般人に対する投与に関しては冠動脈疾患の primary prevention および乳癌に対する clinical trial の結果を待つべきかもしれません。患者さんが閉経後既にホルモン剤を使用中であれば、投薬を続行しつつ経過観察してもよいと思われます。2 番目の論文では 4 年以降で抑制効果ありと結論しています。