

—ランダム化比較試験—

鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)^{1*} 田中 瑞穂 (TANAKA Mizuho)¹ 佐野 友紀 (SANO Yuki)¹
 柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹ 馬場 亜沙美 (BABA Asami)¹ 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words：ヒト試験，健康食品，特定保健用食品，機能性表示食品，ランダム化比較試験

Current Status and Issues of Clinical Trials for Efficacy and Safety Evaluation of Health Foods
 —Randomized controlled trial—

Keywords: clinical trials, health food, Foods for Specified Health Uses (FOSHU), Foods with Function Claims, randomized controlled trial

Authors:

Naoko Suzuki^{1*}, Mizuho Tanaka¹, Yuki Sano¹, Toshihiro Kakinuma¹, Asami Baba¹, Kazuo Yamamoto¹

*Correspondence author: Naoko Suzuki

Affiliated institution

¹ ORTHOMEDICO Inc.

2F Sumitomo Fudosan Korakuen Bldg., 1-4-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-0002, Japan.

はじめに

今回は「制度の変遷と安全性試験」と題し、日本における健康食品制度の変遷と安全性試験の手法について紹介した。第2回では、健康食品の有効性・安全性評価によく用いられる試験デザインの1つであるランダム化比較試験の概要と試験例を紹介する。

1. ランダム化比較試験の概要

介入の評価にランダム化比較試験 (RCT) を取り入れた最初の例は、1948年のBritish Medical journalに掲載された、生物統計学者のAustin Bradford Hill (1987-1991) による肺結核に対するストレプトマイシンの効果についての報告であるとされている¹⁾。そして現在、RCTは、表1に示したようにメタ

ナリシスやシステマティックレビューに次いでエビデンスレベルが高いと定義され²⁾、介入の効果を評価するうえで非常に有効な手法として広く受け入れられている。

RCTとは、ある介入を行うこと以外は公平になるように、対象集団をランダムに複数の群に分け、その介入の影響・効果を測定し、有効成分の効果を明らかにするための比較研究である。つまり、RCT

表1 エビデンスレベル (一部改変)²⁾

I	システマティックレビュー/メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化試験
IV	分析疫学研究 (コホート研究, 症例対象研究)
V	記述研究 (症例報告, ケースシリーズ)
VI	専門委員会や専門家の意見

¹ 株式会社オルトメディコ *責任著者

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル 2階

Tel: 03-3818-0610 / Fax: 03-3812-0670

の条件は、1) ヒトに食品または医薬品を摂取してもらう介入研究であること、2) 有効成分を含有する被験食品または被験薬を摂取する群と、有効成分を含有しないプラセボ食品またはプラセボ薬を摂取する群を比較対照した試験であること、3) ランダム割付であること、である³⁾。

そして、RCTの長所は、1) ランダム割付によって各群の被験者の背景因子が、未知のものも含めほぼ均一になり、バイアスが最小化できること、2) 被験食品（被験薬）摂取群とプラセボ食品（プラセボ薬）摂取群の有効性の違いを検討でき、純粋な有効成分の効果を評価できること、3) メタアナリシスやシステマティックレビューに次いでエビデンスレベルが高いこと、である。一方、短所は1) 時間的にも経済的にも負担が大きいこと、2) 試験中に脱落者が出ることによって、各群の背景因子の均一性が崩れ、バイアスが増大してしまう可能性が生じること、食品に限っては3) 予防的な介入に限られること、である³⁾。

RCTを実施するためには、対象およびサンプルサイズ、追跡期間、エンドポイント、割付方法、解析方法をあらかじめ決めておく必要がある。

〈対象〉

対象に関しては、各介入試験に応じて、最良の適格基準と除外基準を設定する。試験担当医師は、その選択基準を尊重し、自身の考えに基づいて個々に基準を曲解し逸脱するようなことはしてはならない。

〈サンプルサイズ〉

サンプルサイズは、検出力80%を上回るように設定することが望ましい。この検出力80%とは、「80%の確率で、有意差を示した際に、それを正しく検出できる」ということを意味する。これを満たすサンプルサイズは、過去の先行研究やパイロット試験により得たデータから推定する。この推定方法の詳細は、次回に紹介予定である。

〈追跡期間〉

追跡期間に関しては、研究の臨床的意義を評価するうえで重要であるが、短すぎても長すぎても問題が生じる。短すぎる場合は、効果の臨床的意義が少なくなってしまう、長すぎる場合は、追跡期間中の脱落や余病の併発など様々なノイズが生じる頻度が高くなることから、検出力に影響を及ぼしてしまう。

〈エンドポイント〉

エンドポイントとは、研究デザインを考える際に、どのような指標を測定して効果を判定するかという評価項目である。エンドポイントの例として、発症率や死亡率などの「比率」、生存期間や再発までの時間といった「時間」、血圧値やコレステロール値といった「数値」、検査値や自覚症状の「変化」があげられる⁴⁾。いずれにしても、エンドポイントを選択するには、妥当性や信頼性がある必要がある。

〈割付方法〉

割付方法は、先述したようにランダム割付である必要がある。ランダム割付の代表的なものは、乱数やサイコロを用いて複数群に分ける「完全無作為法」、白の基石と黒の基石が入った壺から被験者が来た順に1つずつ出してもらう「壺モデル」、一定の被験者数をブロックごとに割り付ける「置換ブロック法」、男女や年齢層をそろえて、ブロック法や最小化法で割付を行う「層別無作為化法」などが挙げられる³⁾。

〈解析方法〉

解析方法については、試験が開始する前にプロトコルとは別に解析計画書を作成することが望ましく、遅くても、データを固定する前に確定すべきである。RCTの解析方法については次回紹介する予定であるため、省略する。

RCTだけでなく、他のデザインでも同様だが、試験を計画するうえで最も重要な点は、試験を実施する様々なポイントで生じるバイアスをできる限り最小化することである。バイアスは、大きく分けて、選択バイアス、情報バイアス、交絡バイアス、分析バイアス、公表（出版）バイアスの5つがある。

〈選択バイアス〉

選択バイアスは、対象を選択する際に生じるバイアスであり、募集、スクリーニング、割付で生じる可能性が考えられる。例えば、一般化したい母集団に反して、効果の出やすい者のみを募集・選抜したり、被験食品群に効果の出やすい者を多く割り付けたりすることなどでバイアスが生じる。このバイアスは、あらかじめ決めておいた「対象」の計画を遵守することで防ぐことができる。

〈情報バイアス〉

情報バイアスとは、データ等の情報を取得する際に生じるバイアスであり、食品の介入期間中に生じ

る可能性が考えられる。例えば、データを取得する研究者または被験者が、群の情報を知っており、有効成分を含んだ群から取得するデータを少しでも良いものなるよう努力してしまう場合に生じる可能性が考えられる。このバイアスは、設定した評価項目の測定方法の手順書を作成し、どの研究者も同様の手順でデータを取得するようにすることと、被験者にも研究者にも、どちらの群がどの食品を摂取しているかをわからなくする（盲検化）することで防止することができる。

〈交絡バイアス〉

交絡バイアスは、交絡因子が存在する場合に生じる。交絡因子とは、原因変数と結果変数が関連性を有する際に、その背後に隠れた要因のことである。例えば、体重が膝伸展筋力に影響すると考える場合、身長も間接的に関係するのではないだろうかという交絡が推測できる⁵⁾。このように、交絡が疑わしい場合は、原因変数と結果変数の関連性を解析する際に、交絡因子の調整をする必要がある。しかしながら、RCTでは、必ずランダム割付を実施し、各群の背景因子を均一化するため、このバイアスは原則として回避される。

〈分析バイアス〉

分析バイアスは、データの解析時に生じる可能性があるバイアスである。例えば、統計解析を行う際に解析者が、正当な根拠のない勝手な判断で特定の被験者を解析から除外したり、脱落者を除外したりすることによって生じる。このバイアスは、適切な解析計画書に遵守して、解析を行うことで防止することができる。

〈公表（出版）バイアス〉

公表（出版）バイアスは、良い結果の研究のみが、論文において発表、引用されるというバイアスであり、研究の公表時に生じる可能性がある。このバイアスは、アメリカの ClinicalTrials.gov や日本の UMIN-CTR（UMIN 臨床登録システム）、jRCT（臨床研究実施計画・研究概要公開システム）をはじめとした、レジストリーに試験情報を登録、公開することによって防止することができる。

これらのバイアスを最小化した最良の試験デザインは、評価項目により大きく異なるので、その評価項目に適合した試験計画を行うことが求められる。RCTの試験計画では、研究計画書および関連文書へ

の記載方法チェックリストである SPIRIT2013⁶⁾ に準拠することが推奨されており、報告事項チェックリストである CONSORT2010⁷⁾ に規定されている項目についても考慮する必要がある。

2. RCT を用いた試験例

弊社でこれまでに実施してきたヒト試験の中で、RCTを用いた試験系の事例として、認知機能改善効果検証試験、膝の違和感改善効果検証試験、免疫機能改善効果検証試験、眼の疲れ改善効果検証試験、月経前・更年期の不定愁訴改善効果検証試験の5つを紹介する。

2-1. 認知機能改善効果検証試験

日本では高齢化社会の進行に伴い認知症患者が年々増加しており、厚生労働省の推計では2025年には65歳以上の高齢者の5人に1人が認知症になると考えられている⁸⁾。認知症とは、様々な脳の障害が原因となって生じる慢性または進行性の疾患であり、一旦正常に発達した知能が低下することで記憶や思考、行動、日常生活の遂行に影響が及ぶ⁹⁾。認知症を引き起こす原因としては、脳の神経細胞が徐々に死滅していく神経変性疾患が最も多く、アルツハイマー型認知症（AD）や前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症などがある¹⁰⁾。ADにおいて特徴的な物質であるアミロイドβタンパク質（Aβ）は、発症の20年ほど前から蓄積し始め、神経細胞を脱落させることで結果的にADに至る¹¹⁾。Aβの蓄積量は年齢と共に増加することが知られており、日本人では40歳代後半から急速に増加する¹²⁾。Aβと同様にADの特徴的な物質として知られているタウタンパク質についても発症以前から蓄積することが知られている¹¹⁾。

これらの原因物質の蓄積開始と発症の間には時間差があるが、これは脳の回復力や神経ネットワークの強靭さに関連していると考えられている¹³⁾。したがって、症状が現れる以前、さらには認知症原因物質の蓄積が始まる前の健康な状態から認知症対策を行うことで、神経変性に対する抵抗力を高め、将来の認知症発症リスクを低減できる可能性がある。中でも、日常生活に気軽に取り入れることができる点から、認知機能改善効果をもたらす生理学的な機能性成分を含有したサプリメントの摂取は予防医学

表2 ランダム化比較試験の試験スケジュール

		スクリーニング			割付	本試験			
		説明会	Scr	組入		0w	4w	8w	12w
登録	適格基準による選抜	×		×					
	I.C.	×							
	その他の手続き	×							
	割付				×				
介入	被験食品					◆—————◆			
	プラセボ					◆—————◆			
評価	主要アウトカム		×				×	×	×
	副次的アウトカム		×				×	×	×
	身体測定		×						×
	理学検査		×						×
	尿検査		×						×
	末梢血液検査		×						×
	問診		×						×
	日誌						◆—————◆		

I.C.: インフォームドコンセント, Scr: スクリーニング兼摂取前検査, 0w: 試験食品の摂取開始日, 4w: 摂取4週間後検査, 8w: 摂取8週間後検査, 12w: 摂取12週間後検査

の観点からも有効な対処法の一つと考えられる。

試験スケジュールの例を表2に示す。一般的に、食品の有効性発現や経時的な効果の減弱（慣れ）の確認のためには12週間程度の摂取期間が必要である¹⁴⁾。認知機能に関しても同様であり、1～2か月（4～8週間）の介入期間であってもある程度の効果が現れる可能性はあるが、慢性疾患的な観点から考えると3ヶ月（12週間）が望ましいとされている¹⁵⁾。また、原則として特定保健用食品や機能性表示食品は疾病に罹患していない者が対象となる^{14, 16)}。

加齢に伴う認知機能低下に対する保健機能を検証する場合、対象者は原則として40歳以上の健常域者となる¹⁵⁾。これは、若年層における認知機能の低下はうつ病など他の疾患が原因となって引き起こされることが多く、中高年の認知機能低下とは原因が異なる場合があるためである¹⁵⁾。なお、認知症発症に至る前駆段階として軽度認知障害（MCI）という段階が存在するが、認知症を発症している訳ではなく、健常な状態へと回復しうる可逆的な状態であることから、機能性表示食品制度では健常域（境界域）者として捉えられており、軽症域者（疾病に罹患しているが軽症であり、機能性の科学的根拠としてデータの使用が認められる範囲の者）は設定されていない¹⁵⁾。

主要アウトカムとなる認知機能は、視覚、言語、注意、空間認識など分類が多岐におよぶため、検査法が多数存在している。認知機能の評価には、口頭での質問に回答していく形式のミニメンタルステート検査（Mini Mental State Examination; MMSE）¹⁷⁾や改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）¹⁸⁾、対象者が自らコンピューターを操作して実施するCNS Vital Signs（Cognitrix）^{19, 20)}など妥当性が確認された検査法を用いることが望ましい。なお、複数の機能を評価した結果、有効性が認められた機能・指標が一部であった場合でもデータとして使用可能であるが、統計学的な観点よりも医学的な観点において、臨床的に意味があるか検討する必要がある¹⁵⁾。また、日常生活動作能力の評価ツールとしてLawtonの尺度（Instrumental Activities of Daily Living Scale; IADL）²¹⁾や地域包括ケアシステムにおける認知症アセスメントシート（Dementia Assessment Sheet in Community-based Integrated Care System; DASC-21）²²⁾がある。さらに、日常生活動作や行動・心理症状は保健用途として適していないものの、認知機能の変化に伴う生活の質（QOL）低下も重要な問題であることから、客観的指標に加えて主観的な評価も実施することが多い。

健康関連QOL評価ツールであるMOS Short-Form 36-Item Health Survey（SF-36）^{23, 24)}など妥当性が確

立されている質問紙を用いることが望ましい。また、独自性の高い項目を調査したい場合は、リッカートスケール法²⁵⁾や Visual Analog Scale (VAS)²⁶⁾ が用いられることが多い。ただし、機能性表示食品の科学的根拠として主観的な指標を用いる場合は、日本人において妥当性が得られており、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである必要があるため、注意が必要である¹⁶⁾。

2-2. 膝の違和感改善効果検証試験

2016年に厚生労働省が実施した国民生活基礎調査によると、病気やけがなどの自覚症状のある者(有訴者)の症状において、「手足の関節が痛む」が男女ともに有訴者率上位5位以内に入っている²⁷⁾。膝に痛みを生じる疾患の一つである変形性膝関節症は、自覚症状を有する者は約1000万人、潜在的な患者は約3000万人と推定されており²⁸⁾、患者数は年々増加している²⁹⁾。関節をはじめとする運動器の疾患は、痛みなどにより身体活動が低下することから、体重増加や筋肉量の低下を引き起こす²⁸⁾。さらに、外出頻度や対人関係が減少すると、肉体系だけでなく精神面にも悪影響を及ぼし、QOLの低下につながる²⁸⁾。政府の取り組みとして、「健康日本21(第2次)」で足腰に痛みのある65歳以上の高齢者の割合減少を目標の一つに挙げているほか³⁰⁾、「新健康フロンティア戦略」では骨・関節・脊椎の痛みによる身体活動低下、閉じこもりの防止を目的とした運動器疾患対策を推進している²⁸⁾。したがって、運動機能や運動器疾患に対して有効とされる食品成分を含んだサプリメントなどを摂取することは、運動器疾患対策として重要な取り組みと言える。

対象者は、膝関節に違和感があるものの、疾病者ではない者となる。機能性表示食品ガイドラインによると、疾病に罹患していない者とは、その疾病について広くコンセンサスの得られた診断基準に基づき疾病がないと分類される者、もしくは医師の判定により疾病がないと認められた者が該当する¹⁶⁾。そのため、変形性膝関節症に関しては、X線撮影画像より関節軟骨の減少程度と骨棘の形成程度に基づいた重症度分類を行う Kellgren-Lawrence 分類 (KL グレード)³¹⁾ や、日本版変形性膝関節症患者機能評価尺度 (Japanese Knee Osteoarthritis Measure; JKOM)³²⁾

などの診断基準を用いてスクリーニングを行い、疾病者を除外する必要がある。また、疾病の有無以外に他の食品や医薬品成分との相互作用を避けるため、特定保健用食品、機能性表示食品、その他の機能性が考えられる食品/飲料を日頃から摂取している者や、医薬品(漢方薬を含む)・サプリメントを常用している者、同意書取得日以前の3か月間において他の臨床試験に参加していた者を除外する必要がある。さらに、体質による影響を考慮し、医薬品・試験食品関連食品にアレルギーがある者や、妊娠・授乳中あるいは試験期間中に妊娠する意思のある者を除外する。

自覚症状の評価には、先述した JKOM や JOA (日本整形外科学会膝疾患治療成績判定基準)³³⁾ など妥当性が確認された質問紙を用いることが望ましい。また、独自性の高い項目を調査する際には、リッカートスケール法²⁵⁾や VAS²⁶⁾ が用いられることが多い。さらに、日常動作への影響を評価する方法として、30秒間に専用の椅子から立ち上がった回数を記録する30秒椅子立ち上がりテスト^{34,35)}や、10mの歩行路を歩く際の歩行時間、歩数、歩幅などを評価する10m歩行テスト³⁶⁾を用いた評価を行うことも有効である。

2-3. 免疫機能改善効果検証試験

免疫機能は、感染症や癌から身体を守るだけでなく、動脈硬化の発生にも関与していることが確認されており、加齢に伴う様々な疾病の発生と深く関連している³⁷⁾。免疫力の低下は主に獲得免疫系の機能低下に起因するが、20歳代から始まり、40歳代でピーク時の50%、70歳代で10%前後まで低下する者もいる³⁷⁾。したがって、免疫活性の加齢による低下を遅らせることは、健康寿命の延伸に重要であると考えられる。機能性表示食品届出ガイドラインでは、疾病の治療効果や予防効果を暗示する表現は認められておらず、科学的根拠に基づいて説明されていない表示例として「限られた免疫指標のデータを用いて身体全体の免疫に関する機能があると誤解を招く表現」が挙げられていることから¹⁶⁾、免疫機能に関する届出はこれまで実現していない。しかし、一般消費者からは食品に免疫機能改善効果を求める声が多く、弊社が実施したヒト試験に参加した成人男女を対象に調査したアンケートにおいて

も、「サプリメントにどのような効果を求めていますか」という設問では「免疫機能向上」と回答した者が最多であった³⁸⁾。消費者庁を中心に、行政では食品の保健用途を免疫機能へと広げる取り組みが行われており、2019年度より4年間で科学的知見の蓄積を進め、機能性表示食品等における免疫機能改善効果の表示実現を目指している³⁹⁾。

主要アウトカムとなる免疫機能の評価方法として、唾液中の分泌型免疫グロブリンA濃度⁴⁰⁾、血液より測定できるNK細胞活性、インターロイキン、パーフォリン、グランザイムなどの免疫関連マーカーや⁴¹⁾、免疫力検査^{42,43)}がある。免疫力検査は、いくつかの免疫関連細胞指標を組み合わせることによって、簡便かつ総合的に免疫機能の状態を評価する手法である^{42,43)}。8個の免疫サブスコア(T細胞数、CD4⁺/CD8⁺T細胞比、ナイーブT細胞数、ナイーブ/メモリーT細胞比、B細胞数、NK細胞数、CD8⁺CD28⁺T細胞数、T細胞増殖係数)の測定値をデータベースと照合してそれぞれ1~3点のスコアを与え、それらを合算した24点満点の免疫力スコアを算出するため、高値であるほど免疫力が良好であることを示す⁴²⁻⁴⁷⁾。また、加齢に伴い、胸腺や食細胞の機能低下やT細胞数の減少、T細胞サブセット比率の変化などによって、免疫力が低下することが知られている^{37,48)}。Tリンパ球年齢は、CD8⁺CD28⁺T細胞数と年齢の間に負の相関関係が認められることから^{44,47)}、実年齢におけるCD8⁺CD28⁺T細胞数を考慮して算出される⁴²⁾。また、Tリンパ球年齢は免疫力年齢およびT細胞増殖能と高い相関性を示すことから、T細胞増殖能を推定する簡便な目安となり、免疫力年齢の予備的な指標として使用できる⁴²⁻⁴⁷⁾。したがって、Tリンパ球年齢は免疫力について総合的に判断することができる簡便な指標であり、実年齢より低値であれば相対的に免疫力が高いと言える。

対象者は、健常者のうち免疫力が相対的に低い者を選抜するが、免疫力検査を使用する際は免疫力グレードを用いて評価する。免疫力グレードは、先述の免疫力スコアを対数正規分布に則ってI(危険圏; 8~12点)、II(要注意圏; 13~16点)、III(要観察圏; 17~20点)、IV(安全圏; 21~23点)、V(充分高い; 24点)の5段階にグレード分けしたものである^{44,45)}。弊社で実施するヒト試験では、スクリー

ニング時の免疫力グレードがIおよびVの者は除外し、II, III, IVの順番で優先的に選抜する。

2-4. 眼の疲れ改善効果検証試験

近年、日本を含む多くの国々でドライアイ症状に悩む人が増えており⁴⁹⁾、社会問題となっている。ドライアイ症状を引き起こす要因として、エアコンや空気の乾燥などの外気環境の影響に加え⁵⁰⁾、生活に不可欠となったパソコンやスマートフォンなどのvisual display terminal (VDT) 作業も危険因子の一つであることが明らかとなっている⁵¹⁾。VDT機器の使用によって生じるドライアイ症状は目の乾きや目の疲れ、視界のぼやけなどの視覚機能の低下をもたらし、それにとまなう不快感は、生活の質(QOL)に重大な影響を及ぼす⁵²⁾。VDTから発生するブルーライトへの曝露に伴い視細胞で時間依存的に産生される活性酸素が、眼精疲労やドライアイの原因の一つと考えられていることから^{53,54)}、アントシアニンをはじめとする抗酸化物質の摂取による眼の症状の改善が期待されている。

試験スケジュールの例を表3に示す。作業負荷時の調節機能への影響を調査する場合、調節機能や自覚症状など負荷により変動する可能性のある指標は、負荷前後に評価を行う必要がある。たとえば、VDT負荷時の影響を評価する試験系の場合、各検査日において初めに負荷前検査を実施し、試験参加者に携帯ゲーム機などを用いたVDT作業を負荷した後、負荷後検査を実施する。試験参加者は眼の疲れを自覚している健常者となるが、老眼と診断もしくは自覚している者や、近視や乱視などの矯正視力が試験に不十分と考えられる者、レーシック手術を受けた者、目の疲れの原因が、神経症など調節機能外にあると思われる者は除外する必要がある。さらに、眼の疲れや眼の乾きに影響を及ぼす可能性があるため、参加者はコンタクトレンズを使用していない者もしくは試験期間中に眼鏡に変更できる者でなければならない。

眼の疲れを評価する前に確認すべき項目として、優位眼(利き目)がある。優位眼は個人によって異なり、日本人においては右眼が優位眼である割合は58~80%の間であると報告されている⁵⁵⁻⁵⁸⁾。日本人VDT作業者を対象とした先行研究では、右眼の視力、調節力および調節機能の低下が確認され

表3 ランダム化比較試験による目の疲れ改善試験のスケジュール

	組入	Scr		選抜	割付	0w	6w		12w	
		負荷前	負荷後				負荷前	負荷後	負荷前	負荷後
適格基準による選抜	×			×						
I.C.	×									
登録										
優位眼測定	×									
その他の手続き	×									
割付					×					
介入						◆	◆	◆	◆	◆
被験食品						◆	◆	◆	◆	◆
プラセボ						◆	◆	◆	◆	◆
評価										
調節機能検査		×	×				×	×	×	×
BUT 検査		×					×		×	
視力検査		×	×				×	×	×	×
シルマーテスト		×					×		×	
オリジナルアンケート		×	×				×	×	×	×
眼圧検査		×							×	
身体測定		×							×	
理学検査		×							×	
尿検査		×							×	
末梢血液検査		×							×	
問診		×							×	
日誌						◆	◆	◆	◆	◆

I.C.: インフォームドコンセント, Scr: スクリーニング兼摂取前検査, 0w: 試験食品の摂取開始日, 6w: 摂取 6 週間後検査, 12w: 摂取 12 週間後検査

ており、作業負荷の影響は優位眼に現れやすいことが示唆されている⁵⁹⁾。実際に、優位眼は非優位眼よりも調節緊張速度が有意に高値を示し、常に近方を見つめていることが確認されており、優位眼は非優位眼よりも常に緊張し、素早く近方調節を行うことで、非優位眼をリードする役割を持っていると考えられている⁵⁹⁾。したがって、優位眼の方が調節機能への影響が現れやすいと推察される。優位眼の簡便な検査方法にはホールテスト法がある。この方法では、両眼開放の状態に適当な大きさの紙にあげた穴を通して視標を見つめ、片眼でも視標が見える方が優位眼、見えない方が非優位眼と判断する。

円滑な縮瞳は焦点深度を増大させ、被写体が明瞭に写る距離の範囲を増やすが^{60,61)}、VDT 負荷により生じる眼疲労では縮瞳ならびに散瞳運動機能の低下が認められる⁶²⁾。健常な瞳孔では、近くを見る場合の瞳孔径の変化率である縮瞳率から調節機能を量定できることから^{63,64)}、縮瞳率は調節機能の定量的な指標として用いられる。縮瞳率を測定する装置には、近見反応測定装置 TriIRIS C9000 (浜松トニクス株式会社) などがある⁶⁵⁾。TriIRIS C9000

は、視標が移動する際の近見反応に伴う瞳孔反応を赤外線 CCD カメラで観察し⁶⁵⁾、そこで計測された瞳孔横径 (mm) より縮瞳率を算出する。縮瞳率は、「{(最大瞳孔横径 - 最小瞳孔横径) / 最大瞳孔横径} × 100」で算出される^{63,66)}。その他の客観的評価指標には、精神的疲労に伴う目の疲れを表す指標であるフリッカー値^{67,68)} や、毛様体筋と水晶体の系が有する固有振動の高周波成分である HFC-1 (High Frequency Component)⁶⁹⁾ などがある。HFC-1 は、調節機能に関与する毛様体筋の負担増加に伴い上昇することが確認されているほか⁷⁰⁾、眼の疲労感とも相関があることから、眼の疲れを定量化し、客観的に評価できる指標として注目されている⁷¹⁾。

眼の乾きの評価指標として代表的なものにシルマーテストがあり、5 mm 幅の「シルマー試験紙」を下まぶたにかけ、5 分後に濾紙が涙で濡れた部分の長さを測定する手法である⁷²⁾。また、涙液の安定性を評価する涙液層破壊時間 (tear film break-up time: BUT) 検査では、フルオレセインの点眼後、瞬きを禁じて角膜表面の涙液層が破壊されるまでの時間を観察測定する⁷³⁾。その他、眼の疲れに起

因する自覚症状の評価には、リッカートスケール法²⁵⁾やVAS²⁶⁾が用いられる。

2-5. 月経前・更年期の不定愁訴改善効果検証試験

女性の社会進出が活発になる一方で、月経前症候群 (premenstrual-syndrome: PMS) や更年期障害など女性ホルモンに関連する不快症状に悩む女性は多く、家庭や職場での人間関係に影響をきたすことでQOLの低下にもつながる。PMSの症状は月経前だけでなく月経中も継続するが⁷⁴⁾、女性ホルモン製剤である低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬は、PMSの身体症状と精神症状の両方に対して有効である⁷⁵⁾。また月経困難症においても、子宮内膜を薄くすることで月経血と子宮収縮を減少させ、月経に伴う痛みを緩和する⁷⁴⁾。一方、更年期障害は、閉経に伴うエストロゲンの分泌低下が主な原因となって引き起こされる不定愁訴であり、症状の改善にはホルモン補充療法が有効である⁷⁶⁾。しかし、投与方法によっては乳癌や静脈血栓症、脳血管障害などの発生リスクが高まることが知られている⁷⁶⁾。そのため、更年期障害や若い世代の月経不順の悩み軽減において、副作用の少ないアプローチとして植物エストロゲンなどの女性ホルモン様作用を示す食品成分が注目を集めている。

月経前の不定愁訴改善効果を検証する試験では、月経前および月経中に不定愁訴の自覚がある

ものの、PMSや月経前不快気分障害 (Premenstrual Dysphoric Disorder: PMDD) と診断されていない者が対象となる。また、更年期の不定愁訴改善効果を検証する試験では、不定愁訴の自覚があるものの、更年期障害と診断されていない者が対象となる。両方の試験系に共通して、精神疾患を罹患している者および過去に罹患した者は、不定愁訴の評価に影響を及ぼす可能性があるため、除外するべきである。また、各検査タイミングの月経周期にズレが生じないよう考慮することが望ましい。

不定愁訴の評価には、月経前、月経中、月経後のQOLを評価するMDQ (Menstrual Distress Questionnaire) 日本語版^{77,78)}や、簡略更年期指数 (Simplified Menopausal Index: SMI)、健康関連QOL評価ツールであるSF-36^{23,24)}など妥当性が確認された検査法を用いることが望ましい。また、リッカートスケール法²⁵⁾やVAS²⁶⁾を用いた自覚症状の評価やプロゲステロン、エストラジオールなどの血中ホルモン濃度の測定を行うことも有効である。

おわりに

本稿では、ランダム化比較試験の概要および試験例を紹介した。次回はランダム化比較試験の統計解析手法について、実例を交えながら紹介する予定である。

参考文献

- 津谷喜一郎：日本のEBMの動きからのレッスン—前車の轍を踏まないために—。国立教育政策研究所紀要 **140**: 45–54, 2011.
- 中山健夫：臨床研究から診療ガイドラインへ：根拠に基づく医療 (EBM) の原点から。日耳鼻会報 **113**(3): 93–100, 2010.
- 神田晃：2. 健康食品・機能性食品のヒト試験の方法と問題点。臨薬理 **37**(3): 103–109, 2006.
- 森悦朗：無作為化対照試験：外科治療が内科的治療に勝るとい証拠を得るための方法論。脳神外ジャーナル **9**(6): 409–415, 2000.
- 対馬栄輝：研究デザインと統計解析の基礎。理学療法学 **44**(6): 463–469, 2017.
- Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, et al.: SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann. Intern. Med.* **158**(3): 200–207, 2013.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, et al.: CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* **340**: c869, 2010.
- 内閣府：平成28年版高齢社会白書 (概要版)。2016.
- World Health Organization, Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority. the World Health Organization, 2012.
- Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **36**(1): 172–186, 2016.
- Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, et al.: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* **9**(1): 119–128, 2010.
- Morishima-Kawashima M, Oshima N, Ogata H, Yamaguchi H, Yoshimura M, et al.: Effect of Apolipoprotein E Allele ε4 on the Initial Phase of Amyloid β-Protein Accumulation in the Human Brain. *Am. J. Pathol.* **157**(6): 2093–2099, 2000.

13. Stern Y. Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **20**(2): 112–117, 2006.
14. 特定保健用食品の表示許可等について（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）、改正令和元年 7 月 1 日消食表第 141 号：別添 2 特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項。2019.
15. 消費者庁。機能性表示食品における軽症者データの取扱いに関する調査・検討事業報告書。2019.
16. 機能性表示食品の届出等に関するガイドライン（平成 27 年 3 月 30 日消食表第 141 号）、改正令和元年 7 月 1 日消食表第 131 号。2019.
17. 杉下守弘，逸見功：JADNI 研究。MMSE-J（精神状態短時間検査—日本版）の妥当性と信頼性について：A preliminary report. *認知神経科学* **12**(3+4): 186–190, 2010.
18. 加藤伸司，下垣光，小野寺敦志，植田宏樹，老川賢三他：改訂版長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）の作成。老年精医 **2**(11): 1339–1347, 1991.
19. Gualtieri CT, Johnson LG. Age-related cognitive decline in patients with mood disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **32**(4): 962–967, 2008.
20. Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **21**(7): 623–643, 2006.
21. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist* **9**(3): 179–186, 1969.
22. Awata S, Sugiyama M, Ito K, Ura C, Miyamae F, *et al.*: Development of the dementia assessment sheet for community-based integrated care system. *Geriatr. Gerontol. Int.* **16**(S1): 123–131, 2016.
23. Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, Adaptation, and Validation of the SF-36 Health Survey for Use in Japan. *J. Clin. Epidemiol.* **51**(11): 1037–1044, 1998.
24. Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and Clinical Tests of Validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J. Clin. Epidemiol.* **51**(11): 1045–1053, 1998.
25. Likert R. A technique for the Measurement of Attitudes. *Archives Psychol.* **22**: 5–55, 1932.
26. McCormack HM, de L. Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol. Med.* **18**(4): 1007–1019, 1988.
27. 厚生労働省：平成 28 年 国民生活基礎調査の概況。 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/16.pdf>, cited 24 September, 2019.
28. 介護予防の推進に向けた運動器疾患対策に関する検討会。「介護予防の推進に向けた運動器疾患対策について」報告書。 <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0701-5a.pdf>, 2019 年 9 月 24 日閲覧
29. 吉村典子：わが国における変形性膝関節症の疫学。 *クリニシアン* **603**: 16–24, 2011.
30. 厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会，次期国民健康づくり運動プラン策定専門委員会。健康日本 21（第 2 次）の推進に関する参考資料。 https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkounippon21_02.pdf, 2019 年 9 月 24 日閲覧
31. Kellgren J, Lawrence J. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* **16**(4): 494–502, 1956.
32. Akai M, Doi T, Fujino K, Iwaya T, Kurosawa H, *et al.*: An outcome measure for Japanese people with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* **32**(8): 1524–1532, 2005.
33. Okuda M, Omokawa S, Okahashi K, Akahane M, Tanaka Y. Validity and reliability of the Japanese Orthopaedic Association score for osteoarthritic knees. *J Orthop Sci* **17**(6): 750–756, 2012.
34. 中谷敏昭，川田祐樹，灘本雅一：若年者の下肢筋パワーを簡便に評価する 30 秒椅子立ち上がりテスト（CS-30 テスト）の有効性。 *体育の科学* **52**(8): 661–665, 2002.
35. 中谷敏昭，灘本雅一，三村寛一，廣藤千代子，近藤純子他：30 秒椅子立ち上がりテスト（CS-30 テスト）成績の加齢変化と標準値の作成。 *臨スポーツ医* **20**(3): 349–355, 2003.
36. 飯田修平，青木主税：10 m 歩行テストの信頼性 [第一報]—最速歩行と通常歩行の計測順序の違いによる影響—。 *理療科* **32**(1): 81–84, 2017.
37. 廣川勝昱：加齢と免疫—メカニズム，評価と回復。 *お茶の水医誌* **61**(1): 17–35, 2013.
38. Suzuki N, Yamamoto K, Kakinuma T, Onishi C, Li L, *et al.*: Current status surveys on non-users of dietary supplements' needs. *New Food Ind.* **59**(1): 46–54, 2017.
39. 統合イノベーション戦略推進会議。 *バイオ戦略 2019～国内外から共感されるバイオコミュニティの形成に向けて～*。2019.
40. 後藤弥生，小阪英樹，相磯知里，吉田克久，本山司他： *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC で発酵したヨーグルトが高校陸上長距離選手の唾液中分泌型免疫グロブリン A の分泌に与える影響。 *体力科学* **68**(6): 407–414, 2019.
41. 李卿：森林浴の効果。 *アンチ・エイジング医学* **5**(3): 362–367, 2009.
42. Hirokawa K, Utsuyama M, Kitagawa M. U.S. Patent Application. 2009; 140(13):627 2009.
43. Hirokawa K, Utsuyama M, Kitagawa M. U.S. Patent. No. 2014; 8815524 2014.
44. 廣川勝昱：私の基礎老化研究。 *基礎老化研* **40**(1): 3–9, 2016.
45. 廣川勝昱，宇津山正典：免疫機能の評価判定とその回復について。 *Biotherapy* **23**(1): 1–12, 2009.
46. Hirokawa K, Utsuyama M, Kikuchi Y, Kitagawa M. Assessment of Age-related Decline of Immunological Function and Possible Methods for Immunological Restoration in Elderly. *Handbook on Immunosenescence.* (Fulop T, Franceschi C, Hirokawa K, Pawelec G ed.), Springer, Berlin, pp.1547–1570 (2009)

47. Utsuyama M, Kikuchi Y, Kitagawa M, Hirokawa K. Age-related changes in subpopulations of peripheral blood lymphocytes in healthy Japanese population. *Handbook on Immunosenescence*. (Fulop T, Franceschi C, Hirokawa K, Pawelec G ed.), Springer, Berlin, pp.203–218 (2009)
48. 磯部健一, 伊藤佐知子, 西尾尚美: 老化と免疫. *日老医誌* **48**(3): 205–210, 2011.
49. Uchino M, Schaumberg DA. Dry eye disease: impact on quality of life and vision. *Curr. Ophthalmol. Rep.* **1**(2): 51–57, 2013.
50. Paschides CA, Stefaniotou M, Papageorgiou J, Skourtis P, Psilas K. Ocular surface and environmental changes. *Acta Ophthalmol. Scand.* **76**(1): 74–77, 1998.
51. Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, *et al.*: Prevalence of Dry Eye Disease and its Risk Factors in Visual Display Terminal Users: The Osaka Study. *Am. J. Ophthalmol.* **156**(4): 759–766, 2013.
52. Yamashita S, Suzuki N, Yamamoto K, Iio S, Yamada T. Effects of MaquiBright® on improving eye dryness and fatigue in humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Tradit. Complement. Med.* **9**(3): 172–178, 2019.
53. Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol. Vis.* **22**: 61–72, 2016.
54. Kuse Y, Ogawa K, Tsuruma K, Shimazawa M, Hara H. Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light. *Sci. Rep.* **4**: 5223, 2014.
55. 坂下智子, 戸塚伸吉, 渡邊あゆみ, 石川裕子, 戸塚悦子: 眼優位性定量チャートの使用経験. *日視能訓練士協誌* **45**: 277–283, 2016.
56. 増田圭奈子, 斎藤晶, 神崎仁, 國弘幸伸: 自覚的視性垂直位 (SVV) 検査の測定条件について—特に視標の位置と視覚条件の影響—. *Equilib. Res.* **62**(3): 181–189, 2003.
57. 中雄勇, 堤實, 吉川茂: 利き手に関する基礎的研究—利き手と利き目の関連性—. *阪南論集人文・自然科学編* **32**(3): 1–14, 1997.
58. 馬場宏俊, 金城光也, 三瓶伸也, 嶋田出, 松井大介他: 両眼眼球運動測定装置 TKK 2901® による眼球運動停留点の分析. *小児歯誌* **39**(1): 215–219, 2001.
59. 伊比健児: テクノストレス眼症と眼調節. *日職災医学会誌* **51**(2): 121–125, 2003.
60. 加藤桂一郎: 調節機能を追って—再度, 調節用語について—. *視覚の科* **20**(3): 78–80, 1999.
61. 水科春樹, 根岸一平, 安藤広志, 正木信夫: 立体映像および実物体観視時の調節・輻輳応答の静特性と動特性. *映像情報メディア学会誌* **65**(12): 1758–1767, 2011.
62. 平岡満里: IT 眼症. *眼科* **47**(1): 63–70, 2005.
63. 平岡満里: 調節の他覚的測定. *神経眼科* **22**(3): 348–353, 2005.
64. 平岡満里, 諸田麻里子, 遠矢ゆかり, 袴田直俊: 近見三徴測定装置—調節の他覚的量的測定への応用—. *日眼会誌* **107**(11): 702–708, 2003.
65. 井藤麻由香, 中村友昭, 吉田陽子: 眼精疲労の診断・治療におけるトライイリスの有用性. *日視能訓練士協誌* **36**: 73–80, 2007.
66. 藤原篤之, 田淵昭雄, 藤原睦子, 守田真澄: TriIRIS C9000 における正常値の検討. *日視能訓練士協誌* **36**: 67–72, 2007.
67. 小木和孝, 河村浩: 視覚系各部のちらつき融合頻度の変動と脳賦活系との関連. *労働科学* **36**: 459–473, 1960.
68. 西村武, 森本一成: 精神疲労推定のための CFF の測定方法と条件の検討—VDT 作業による疲労を対象として—. *人間工学* **22**(4): 203–210, 1986.
69. 岩崎常人: 眼精疲労の測定方法と評価—CFF と AA-1. *眼科* **51**(4): 387–395, 2009.
70. 梶田雅義, 高橋奈々子, 高橋文男: 調節負荷とドライアイ—関係の可能性について—. *視覚の科* **25**(2): 40–45, 2004.
71. 塚田貴大: 若年者向け累進屈折力レンズの調節微動による眼疲労の評価. *日視能訓練士協誌* **45**: 25–37, 2016.
72. Schirmer O. Studien zur physiologie und pathologie der tranenabsonderung und tranenabfuhr. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **56**: 197–291, 1903.
73. 島崎潤: ドライアイと QOL. *歯科学報* **113**(4): 359–364, 2013.
74. 高橋俊文: 月経随伴症状. *臨産* **71**(1): 67–73, 2017.
75. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2): CD006586, 2012.
76. 宮上景子, 白土なほ子, 下平和久, 松岡隆, 関沢明彦: 最近の更年期障害の管理. *昭和医学会誌* **77**(4): 367–373, 2012.
77. Moos RH. The Development of a Menstrual Distress Questionnaire. *Psychosom. Med.* **30**(6): 853–867, 1968.
78. 秋山昭代, 茅島江子: MDT (Mirror Drawing Test) からみた性周期の心身に及ぼす影響について. *日看研会誌* **2**(2): 61–66, 1979