

った(図2)。SSRI対照比較試験5件においては統合odds比0.99 [95%CI:0.52-1.88] (DL法)(図3)となり、SJW製品の効用は各種抗うつ薬と同等であった。

2.1.2 うつ症状の重症度別の解析

HAMDを基準にした重症度別のメタアナリシスの結果では、軽症～中等症患者(HAMDスコア14-25)を対象としたplacebo対照比較試験4件では、統合odds比5.57 [95%CI:1.63-19.02] (DL法)となり、またHAMDスコア14以上の軽・中等症～重症までを含むplacebo対照比較試験7件では統合odds比1.97 [95%CI:1.46-2.65] (Peto法)となった。重症患者を含む方がややodds比は低いものの、いずれの重症度群においてもSJW製品はplaceboに比べ、うつ症状を有意に改善していた。

論文が1報のため統合出来なかったHAMDスコア14未満の軽症の患者を対象としたplacebo対照比較試験1件ではodds比2.85 [95%CI:0.78-10.47]となりSJW製品の効用が認められるものの統計学的には有意差はなかった。また、HAMDスコアが25より大きい重症の患者を対象としたplacebo対照比較試験1件ではodds比4.00 [95%CI:0.98-16.27]で統計学的有意差はなかったがSJW製品がより優れる傾向にあった。以上より、placeboとの比較においては、軽症～中等症のうつ症状に対してはSJW製品が優れているという結果が得られた。

一方、各種抗うつ薬のうち軽症～中等症(HAMDスコア14-25)の患者を対象とした三環系抗うつ薬対照比較試験2件においては、統合odds比1.28 [95%CI:0.89-1.82] (Peto法)で三環系抗うつ薬と有意差はなかった。また、HAMDスコアが25より大きい重症の患者を対象とした三環系抗うつ薬対照比較試験1件でもodds比0.79 [95%CI:0.45-1.38]で三環系抗うつ薬との有意差は見られなかった。

軽症～中等症(HAMDスコア14-25)の患者を対象としたSSRI比較試験3件では統合odds比1.25 [95%CI:0.48-3.24] (DL法)となり有意差はなかった。

以上より、軽症～中等症のうつ症状に対するSJW製品の効用は各種抗うつ薬と同等であった。

2.1.3 有効成分hypericinの一日用量別の解析

有効成分の用量別のメタアナリシスが可能であったもののうち、placebo対照比較試験でhypericin 1mg以上2mg未満の用量であった6件においては統合odds比5.02 [95%CI:2.37-10.62] (DL法)、hypericin 2mg以上の用量であった4件においては、統合odds比2.90 [95%CI:1.26-6.67] (DL法)となり、どちらの用量でもSJW製品のうつ症状に対す

る臨床的改善は有意に高かった。hypericin 1mg未満の用量については論文が1報のため統合出来なかったが、odds比4.00 [95%CI:0.98-16.27]で統計学的有意差はなかったもののSJW製品が優れる傾向にあった。

一方、三環系抗うつ薬との比較論文ではhypericin 2mg以上の用量の3件でメタアナリシスを行ったところ、統合odds比0.82 [95%CI:0.41-1.67]

(DL法)で有意差はなかった。hypericin 1mg未満の用量とhypericin 1mg以上2mg未満の用量については、論文がそれぞれ1報のため統合出来なかったが、三環系抗うつ薬との有意差は見られなかった。

SSRIとの比較では、hypericin 1mg以上2mg未満の用量であった3件でメタアナリシスが可能で、統合odds比1.17 [95%CI:0.41-3.35] (DL法)となり効用に有意差はなかった。

2.2 有害事象に関する解析

有害事象の記載がありメタアナリシスによる評価の対象にできたものはplacebo対照試験の13件、三環系抗うつ薬対照試験の7件、SSRI対照試験の6件であった。

placebo対照比較試験13件での統合RRは、0.91 [95%CI:0.76-1.10] (GVB法)となり、有害事象はplaceboと有意差がなかった(図4)。

一方、三環系抗うつ薬対照比較試験7件においては、統合RR 0.59 [95%CI:0.51-0.68] (GVB法)(図5)となり、有害事象はSJW製品の方が有意に少なかった。また、SSRI対照比較試験6件においては統合RR 0.90 [95%CI:0.75-1.07] (GVB法)(図6)となり、SJW製品とSSRIの有害事象には有意差がなかった。

なおSJW製品による有害事象を分析した結果、発現率は、発汗、口渇、疲労、胃痛、吐き気、頭痛が多かった。

D. 考察

SJW製品の効用と安全性については、すでにCochran Libraryにおいてメタアナリシスの結果が報告されている¹⁾。その結果では、SJW製品の効用はplaceboに対して有意に高く、三環系抗うつ薬と同等であるとされ、有害事象の発生についてはplaceboと同等で、三環系抗うつ薬より有意に低いとされていた。この結果は、我々の分析結果からも基本的には支持された。

ただし、今回我々が分析の対象とした論文27報のうち、Cochran Libraryと重複したものは14報で、新たに採択したものが13報存在したことは大きな

違いである。さらに、我々の分析ではCochran Libraryが実施していない①重症度別、②有効成分の用量別、③SSRIとの比較についても新たに検討した。その結果、軽症～中等症（HAMDスコア14-25）患者のメタアナリシスの結果から、SJW製品の効用はplaceboに比べ高く、三環系抗うつ薬およびSSRIと同等であり、軽症～中等症の患者に対してSJW製品は、三環系抗うつ薬あるいはSSRIに匹敵する効用があることが強く示唆された。一方、重症（HAMDスコア25以上）の患者に関しては、placebo対照の論文では症例数が少ないために統計学的な有意差は得られなかったが、odds比は4.00とSJW製品の効用が高く、一方、三環系抗うつ薬対照の論文では、三環系抗うつ薬と有意差がなく同等であり、重症例についても効用が得られる可能性があると考えられた。しかし、これらはメタアナリシスの結果ではなく、それぞれ一報の論文の評価結果であるため、さらなる臨床試験の実施が望まれる。

有効成分hypericinの1日用量別のメタアナリシスでは、1mg以上2mg未満の用量では、placeboに対して有意に高くSSRIと同等という結果となり、2mg以上の用量では、placeboより有意に高く、三環系抗うつ薬と同等であった。なお、三環系抗うつ薬との比較では1mg以上2mg未満の用量の論文は一報のみであったが、その結果では三環系抗うつ薬との有意差はなかった。1mg未満では、0.75mgの用量においてplaceboに対してodds比4.00で高い効用が認められたが、症例数が少ないため統計学的有意差は得られなかった。しかし、0.45mgの用量で三環系抗うつ薬とは同等であった。以上よりhypericinの1日用量が1mg以上であれば三環系抗うつ薬あるいはSSRIと同等の効用を示すと考えられた。また、1mg未満に関しては今回の検討では、0.45mg以上で三環系抗うつ薬と同等の効用が認められると考えられるが、試験数が少なく、さらなる検討が必要である。

なお、SJW製品1日用量中のhypericinの含有量は製品ごとに著しく異なり最大で7倍の開きがあった。今回の対象となった論文でのhypericinの最低用量は0.45mgであるが、この用量では三環系抗うつ薬と同等であった。また、0.75mgでplaceboより有意に優れていたことを併せ勘案すると少なくとも1日用量でhypericin0.45mgを投与すればSJW製品の効用は発現すると考えられる。しかし、hypericinのうつ症状に対する効用の用量反応試験は実施されておらず、適切なデザインで試験を行う必要がある。また、SJW製品を使用するには有

効成分含量に大きな違いがあることを考慮して使用することが必要である。

有害事象の発現のリスクについては、Cochran Libraryの結果と同様に、placeboとは同等で、三環系抗うつ薬よりは有意に少なく、SSRIとは同等であった。三環系抗うつ薬は副作用が多いことで知られているが、SJW製品の効用と有害事象の発現率の低さを考慮すると、HAMDスコアで軽症～中等症までのうつ症状に対して三環系抗うつ薬に先んじて試す価値のある製品であると考ええる。ただし、作用機序に関しては三環系、四環系抗うつ薬、およびSSRIと同様であるという報告もあり²⁾、従来の抗うつ薬との併用には注意が必要である。また、酵素誘導による相互作用の報告もあることから、他の薬剤との併用にも留意すべきであり、服用に際しては十分な情報提供を行うべきである。

今回対象とした試験のSJW製品の投与期間の90%以上が8週間以内であり、長期投与による結果は十分には検討されていない。今後は長期投与時の効用と安全性の検討も必要である。

E. 結論

今回の検討結果より、SJWのうつ症状の改善における効用と有害事象の発現率の低さから、SJWの臨床的有用性が示唆された。長期投与時の効用と安全性についてもさらなる検討が必要であるが、SJWは軽症～中等症までのうつ症状に対して三環系抗うつ薬に先んじて試す価値のある製品であると思われる。

F. References

1. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. Ara DerMarderosian, John A. *Natural Medicines Comprehensive Database* 2003; 209: 1224-1229.

G. 研究発表

学会発表

第47回日本薬学会関東支部大会 2003年10月14日、東京

論文発表 なし

その他

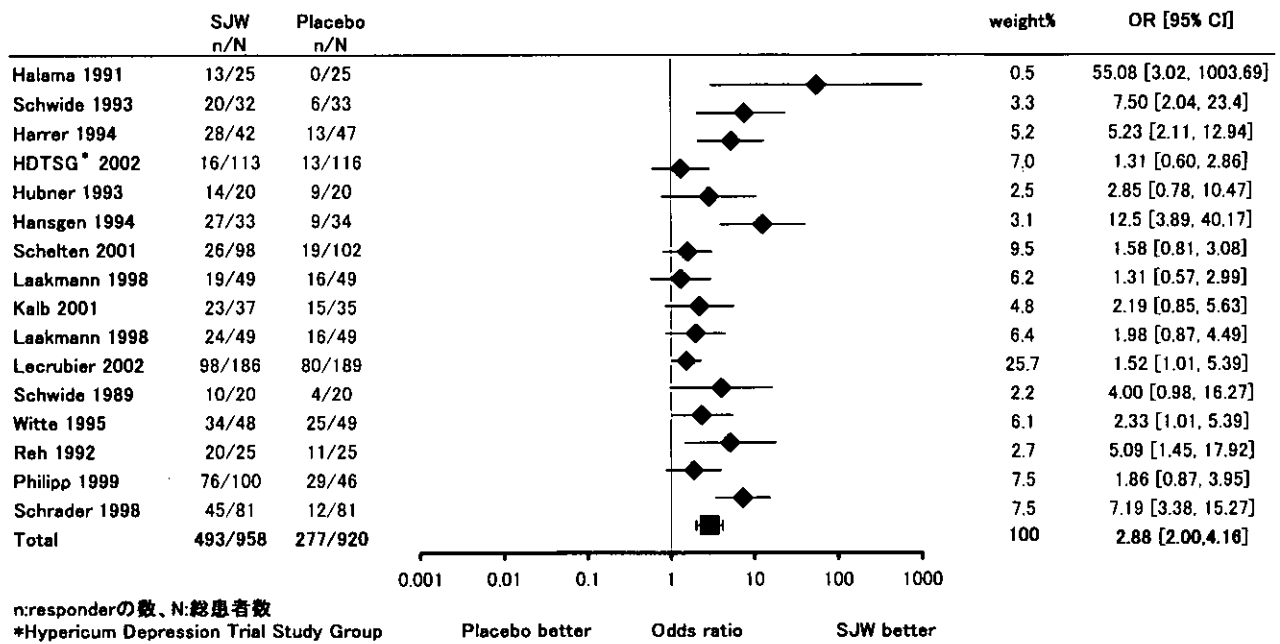


図1 うつ症状改善に対するSJWとplaceboとの比較

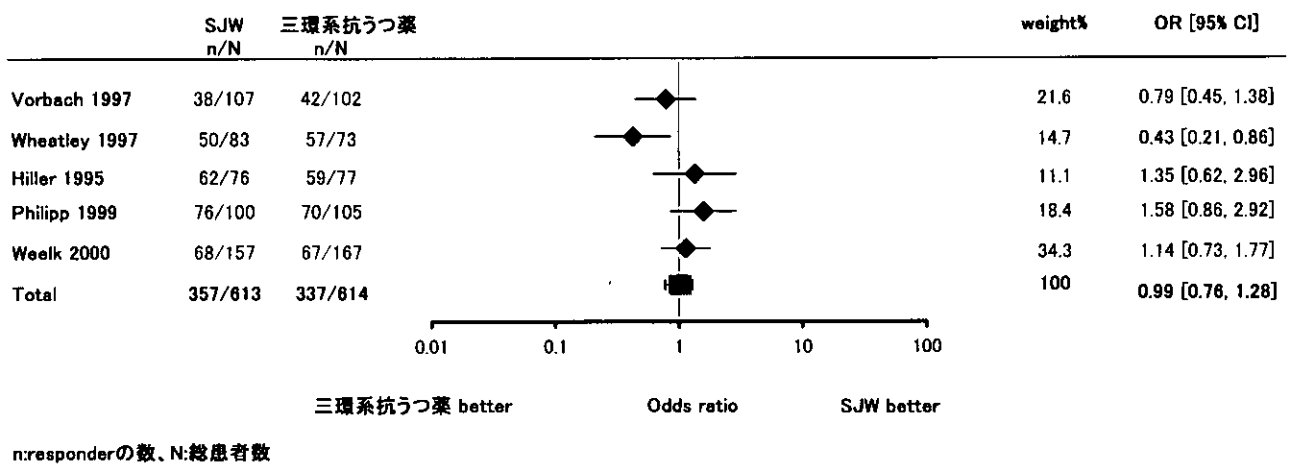
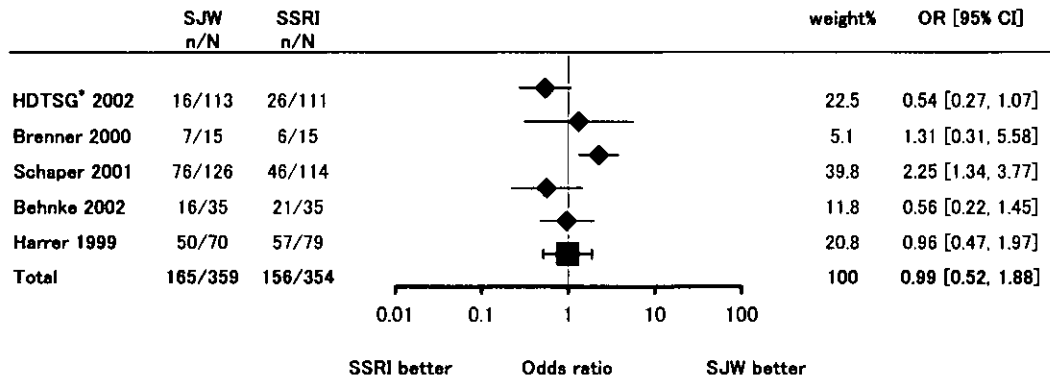
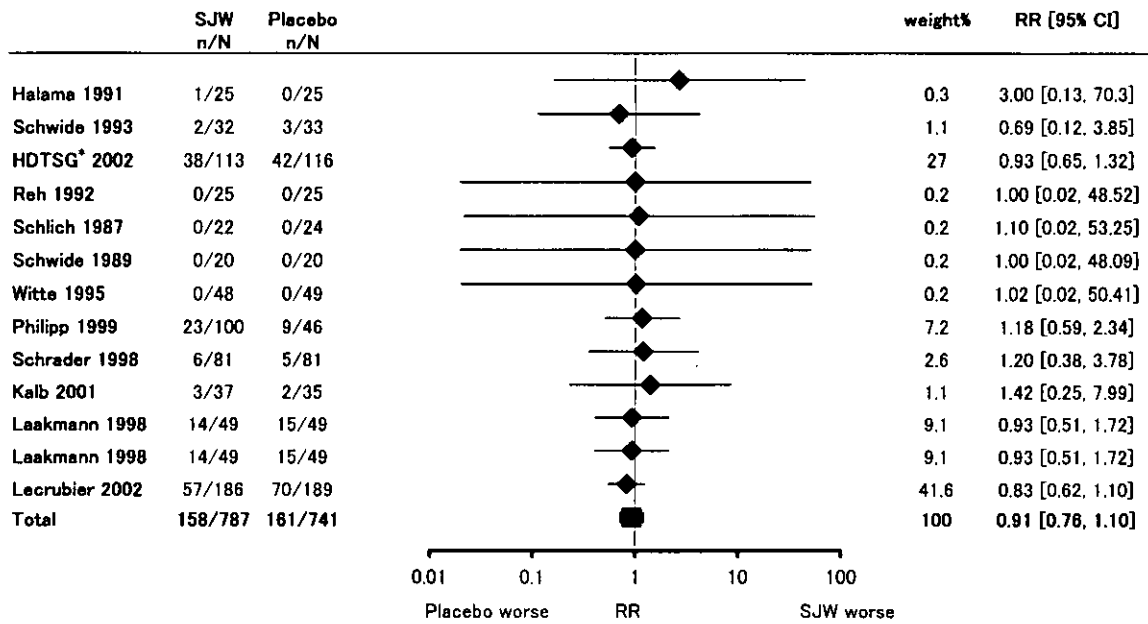


図2 うつ症状改善に対するSJWと三環系抗うつ薬との比較



n: responderの数、N: 総患者数
*Hypericum Depression Trial Study Group

図3 うつ症状改善に対するSJWとSSRIとの比較



n: 有害事象発生者数、N: 総患者数
*Hypericum Depression Trial Study Group

図4 有害事象に対するSJWとplaceboとの比較

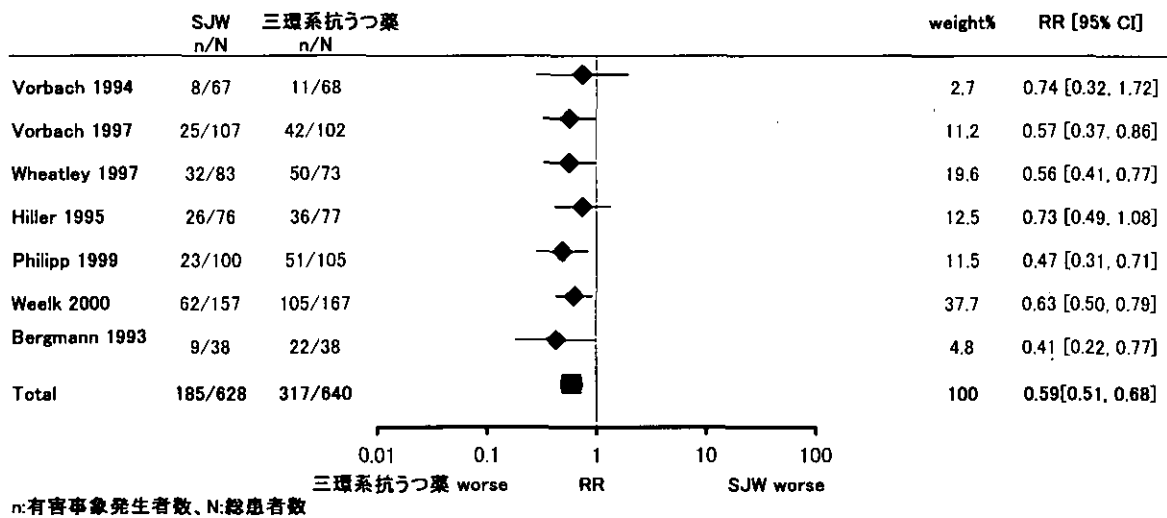


図5 有害事象に対するSJWと三環系抗うつ薬との比較

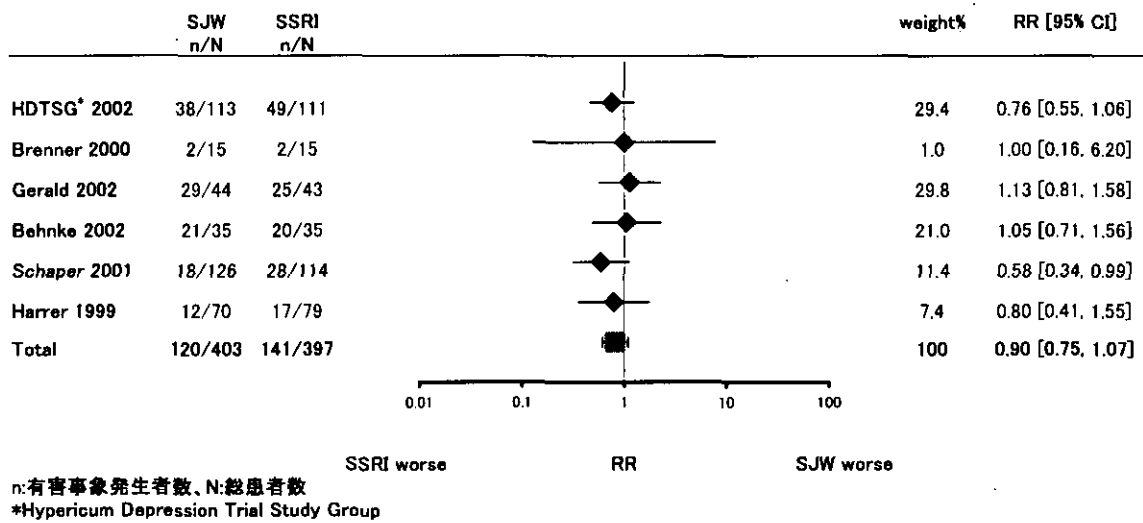


図6 有害事象に対するSJWとSSRIとの比較

急性胆嚢炎に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術、開腹胆嚢摘出術の至適手術時期に関する研究 (医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

分担研究者 野口 善令 所属 藤田保健衛生大学一般内科
研究協力者 四方 哲 所属 京都府立医科大学消化器外科
福井 次矢 所属 京都大学大学院医学研究科臨床疫学

研究要旨：目的：急性胆嚢炎に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術、開腹胆嚢摘出術の至適手術時期を検討した。方法：急性胆嚢炎に対する早期と待機的手術を比較したランダム化比較試験をMEDLINEとコクランライブラリにて検索した。主要評価項目は死亡率と合併症率とした。結果：10編の研究（4編は腹腔鏡下胆嚢摘出術、6編は開腹胆嚢摘出術）が検索された。死亡率の統合リスク差では、開腹胆嚢摘出術では早期が有利であった。合併症率の統合リスク差では、開腹胆嚢摘出術、腹腔鏡下胆嚢摘出術ともに早期と待機群に差は無かった。腹腔鏡下胆嚢摘出術における術式変更率では早期と待機群に差は無かった。早期群は待機群に比べ有意に平均入院日数は短かった。結論：死亡率、合併症率、術式変更率、平均入院期間などの点で、急性胆嚢炎に対し胆嚢摘出術を待機的に施行するメリットはない。急性胆嚢炎患者に対しては早期に胆嚢摘出術を施行すべきである。

E. 研究目的

急性胆嚢炎に対する手術時期とその役割に関しては、長らく議論のある問題であった。外科医の中には、急性期における炎症、浮腫、癒着などから急性期の手術は安全でないと感じ、保存的治療で経過をみて局所の状態が落ち着いてから手術する待機手術を好む者も少なくないと思われる。いくつかのランダム化比較試験で、早期手術は待機的手術と比較しても合併症率は増やさずに入院期間を短くすることが示された。その一方で、早期手術では合併症率が多いという逆の報告もある。この件に関する総説やランダム化比較試験はいくつかあるが、ランダム化比較試験のメタアナリシスはまだ出版されていない。そこで、われわれは、急性胆嚢炎に対する開腹または腹腔鏡下胆嚢摘出術の手術時期を検討するために、ランダム化比較試験のメタアナリシスを行なうことにした。

F. 研究方法

1 検索方法

コクランライブラリ（2003年6月まで）とMEDLINE（1968年から2003年9月まで）とを利用しランダム化比較試験の検索をおこなった。「胆嚢炎」、「胆嚢摘出術」、「早期」、「待機的」などを検索用語とした。電子検索を補足するために参考文献リストや総説などからの用手検索もおこなった。使用

言語は制限しなかった。

2 採用、除外規定

①研究デザインがランダム化比較試験であること、②早期手術と待機的手術との比較を目的としていること、③対象が急性胆嚢炎で手術治療をうける患者であること、④アウトカムとして死亡率、手術合併症率が明確に記録してあることの4つのクライテリアを満たすものを今回のメタアナリシスに含めることとした。非ランダム比較試験、癌に対する胆嚢摘出術を対象にしている研究は、除外した。

3 データ抽出

2人の研究者が独立して論文を選出し、データを抽出した。

4 評価項目

主要評価項目は死亡率、手術合併症率とした。副次的評価項目としては（ラパコレから開腹への）術式変更率、入院日数、手術時間、出血量などを評価した。これらを腹腔鏡下の場合、開腹の場合、両者を統合した場合について評価した。

5 一次研究の質の評価

Jadad scoreを用いてそれぞれの研究の質を評価した。ランダム化に関する記述、ランダム化の適正性、二重盲検化に関する記述、二重盲検化の適正性、中止または脱落者についての記述、それぞれ1点ずつで評価し、最低0点から最高が5点である。

6 統計手法

採用したそれぞれの研究のアウトカムからリスク差を計算し、統合するための重み付けをおこなった。まず、母数効果モデルMantel-Haenszel法を用いてリスク差を算出し、均質性の検定をおこなった(有意水準を0.10とした)。研究間の均質性はカイ2乗検定(Q検定)でおこなった。均質性が棄却された場合は変量効果モデルDerSimonian-Laird法を用いることとした。アウトカムに影響を及ぼす因子を検討するため、メタ回帰分析を行った。

7 感度分析

今回採用した研究の中で、質が低い(Jadad scoreが2点以下のもの)と評価した研究をメタアナリシスから除外した場合に結果が変わるかどうかを分析した。

8 出版バイアスの評価

Funnel plot法により出版バイアスを評価し、Beggの方法、Eggerらの回帰法により統計学的有意差の検出をおこなった(有意水準を0.10とした)。

全ての統計解析にはSTATA統計ソフトを使用した。結果は平均値と95%信頼区間で表した。P値は0.05以下を統計学的有意差とした。

G. 研究結果

1 採用文献の特性

10編の研究には1014人の患者(早期534人、待機的480人)が含まれていた。このうちラパコレ4編では363人(早期193人、待機的170人)、開腹6編では651人(早期341人、待機的310人)であった。Chandlerらの患者の平均年齢(歳)が36/39(early/delayed)と若く、McArthurらの患者の男性比率(%)が7/18(early/delayed)と低かった。各研究における採用基準が急性胆嚢炎であることは共通しているが、それ以外の、除外基準、急性胆嚢炎、早期手術、待機的手術の定義は若干ことなっていた。

2 質的評価

Jadad's scoreの最高得点は3点で、最低は1点だった。平均値は2.4であった。全ての研究で、二重盲検化に関する記述、適正性を満たしているものは

なかった。

3 死亡率

全ての研究から死亡率に関するデータが利用できた。ラパコレによる4編の研究すべてにおいて死亡はなかったが、開腹胆摘の6編中3編の研究では死亡例がみられた。統合リスク差は、開腹胆摘では有意に早期群が有利であったが(-0.022, 95%CI: -0.044, -0.001)、ラパコレのみの場合(0.000, 95%CI: -0.022, 0.022)と全手術の統合(-0.014, 95%CI: -0.030, 0.002)では有意差はなかった。各研究間に統計学的に有意な不均一性は認めなかった($\chi^2=5.92$, d.f.=9, $p=0.75$)。

4 合併症率

全ての研究から合併症率に関するデータが利用できた。統合リスク差は、ラパコレのみ(0.00, 95%CI: -0.07, 0.07)、開腹胆摘のみ(-0.09, 95%CI: -0.28, 0.11)、全手術の統合(-0.06, 95%CI: -0.17, 0.06)の全てにおいて有意差はなかった。開腹のみと全手術の統合には各研究間に統計学的に有意な不均一性を認めた($\chi^2=63.15$, d.f.=9, $p<0.01$)。

5 術式変更率

ラパコレによる4編の研究すべてから開腹手術への術式変更に関するデータが利用できた。術式変更の統合リスク差は、有意差はなかった(-0.40, 95%CI: -0.13, 0.49)。各研究間に統計学的に有意な不均一性は認めなかった($\chi^2=1.76$, d.f.=3, $p=0.62$)。

6 その他

平均入院日数は早期手術が待機手術に比べて短い傾向(ラパコレでは-2.7日、開腹では-10.2日)を認め、これらは統計学的に有意であった。手術時間は開腹手術の3編しかデータが利用できなかったが、早期手術が待機手術に比べて有意な差はなかった。出血量に関するデータはラパコレと開腹ともに1編ずつのみしかなくメタアナリシスはできなかった。これらによると、ラパコレでは $81 \pm 12 / 299 \pm 62$ ml(早期/待機的)、開腹では $420 \pm 420 / 300 \pm 270$ ml(早期/待機的)であった。

7 均一性の検定

死亡率リスク差をアウトカムにした場合、各研究

間にばらつきは少なく均質であった。合併症リスク差をアウトカムにした場合、各研究間にばらつきがあり不均一性が検出された ($\chi^2 = 63.15$, d. f. = 9, $p < 0.01$)。Lahtinenらの研究は、他の研究に比べて合併症発生率が非常に高かった。そこで、Lahtinenらの研究を除外したサブグループ解析を試みたところ均質となった ($\chi^2 = 10.88$, d. f. = 8, $p = 0.21$)。

メタ回帰分析では、コントロール群（待機群）の合併症率が高い研究ほど早期手術の方が合併勝率が低下することが示された (β coefficient: -4.16 , $p < 0.01$)。この傾向は、Lahtinenらの研究を除外したサブグループ解析でも認められた (β coefficient: -4.16 , $p = 0.04$)。

8 感度分析

Jadad's score 3点の6編の研究のみを含めた母数効果モデルを用いた死亡率統合リスク差は 0.17 (95%CI: -0.39 , 0.00) であり、合併症統合リスク差は -0.10 (95%CI: -0.29 , 0.87) であった。これらは全研究の統合値の結果とは変わらなかった。

9 出版バイアス

死亡率からFunnel plot法により出版バイアスを評価し、Beggの方法、Eggerらの回帰法により出版バイアスを検討したところ、Funnel plot法では対称性があるとは言えず、2法の統計学検定では出版バイアスの存在が示された ($P = 0.004$, $P < 0.001$)。

H. 考察

1 結果の要約

死亡率、合併症率、術式変更率において、早期群と待機群とに差はなかった。入院日数は早期群が有意に短かった。手術時間は早期群と待機群とに差はなかった。

メタ回帰分析により合併症率が高い研究ほど、早期が有利であることが示された。これは、重症例ほど早期が有利である可能性を示唆している。重症例ほど胆嚢壁の浮腫や充血が強くおこるので、待機している間に血管過新生、膿瘍形成、壊死などに進展し、手術の困難さにつながりやすくなるのがこの原因と考えられる。

2 質的評価

採用した文献の質的評価はわれわれの解釈に基づくものであるが、今回採用したRCTのなかで二重盲検に関することを満たしているものはなかった。しかし、これは外科における臨床試験では現実的には止むをえないことと考えられる。すなわち実質的には5点満点ではなく、3点満点で評価していることになる。質が高い研究のみによる感受性分析でも結果は変わらなかった。

3 研究の限界

この研究では以下の3点において限界がある。

① 遮蔽化できないことについて：外科手術の臨床研究ということで二重盲検にすることは現実的に難しい。しかし、感受性分析が示すように結果には関連ないと思われる。

② 定義のばらつきについて：今回採用した10編の研究において、急性胆嚢炎、早期、待機的という言葉の定義は異なっている。また、患者の除外規定も異なっている。

③ 出版バイアスについて：採用文献数が少ないので厳密な評価はできないが、出版バイアスの存在が示唆される。したがって、将来、さらにいくつかのランダム化比較試験結果が発表されれば、異なるメタアナリシス結果に変わる可能性は残っている。

E. 結論

死亡率、合併症率、術式変更率、平均入院期間などの点で、急性胆嚢炎に対し胆嚢摘出術を待機的に施行するメリットはない。急性胆嚢炎患者に対しては早期に胆嚢摘出術を施行すべきである。

F. 研究発表

学会発表 第104回日本外科学会総会2004年4月
(大阪)
論文発表
その他

循環器疾患の危険因子・予防因子に関するメタ・アナリシス (医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

分担研究者 横山徹爾 所属 国立保健医療科学院技術評価部

研究要旨：

観察的な疫学研究の結果から、野菜・果物またはこれらの食物に多く含まれる栄養素の摂取量が多い者では、循環器疾患リスクが低いことが示唆され、また、血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクとの間に強い逆相関があることが複数のコホート研究で報告されている。本研究では、血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクとの関連を評価したコホート研究の結果のメタ・アナリシスを行う。MedLine(PubMed)による検索の結果、該当する原著論文は4編あり、うち3編中では血中ビタミンC濃度が高い者ほど脳卒中死亡・罹患リスクが低いという有意な強い逆相関が報告されていた。これらの相対危険の統合を行い、関連の強さを評価する予定である。

A. 研究目的

これまでの国内外のコホート研究によって、野菜・果物またはこれらの食物に多く含まれる栄養素の摂取量が多い者では、循環器疾患リスクが低いことが示唆され、また、最近10年ほどの間に、血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクが強い逆相関を示すというコホート研究の報告が相次いでいる²⁻⁵。このようなことから、現在では脳卒中発症をエンドポイントに含む少なくとも3つの大規模な無作為化比較試験が米国(WACS, 8000人; Physicians' Health Study II, 15000人)とフランス(SUVIMAX, 14000人)で進行中であるが⁶、その結果の解釈のために観察研究の知見を整理しておくことは重要である。本研究では、コホート研究のメタ・アナリシスによって血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクの関連の強さを定量的に評価し、その危険因子・予防因子としての意義の大きさを明らかにする。

B. 研究方法

血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクとの関連について報告されている原著論文についての系統的な情報収集を行った。英文はMedLine(PubMed)を用い、検索式はcohort studies[MeSH] AND (ascorbic acid[MeSH] OR ascorbic acid[tw] OR ascorbate[tw] OR vitamin c[tw]) AND (cerebrovascular

disease[MeSH] OR stroke[tw])とした。和文は、医学中央雑誌で検索式は("Ascorbic Acid"/TH or ビタミンC/AL) and (コホート研究/TH or コホート研究/AL)とした。

また、該当する論文に記載されている情報を整理し、相対危険の統合方法を検討した。

C. 研究結果

2003年7月20日に検索を行った結果、MedLineで35件、医学中央雑誌で4件が抽出された。これらのうち、血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクを評価したコホート研究で原著論文は、英文4編だけであった²⁻⁵。2004年3月3日にも再検索をしたが、これ以上増えなかった。表1にその要約表を示す。国別内訳はフィンランド2編、日本1編、英国1編で、脳卒中を病型に分けたもの2編、全脳卒中をまとめたもの2編であった。血中ビタミンC濃度は、4分位で分けたものが2編、3分位が1編、低値($<22.7 \mu\text{mol/L}$)対それ以外としたものが1編であった。いずれも最低値群を基準とした性年齢調整ハザード比と多変量調整(血圧と血清総コレステロールは共通、他は研究によって異なる)ハザード比と95%信頼区間が示されている。低値対それ以外とした1編では、血中ビタミンC濃度単独での脳卒中との関連は有意でなく、血中 β カロチンと同時に低値の場合の

み有意なリスク上昇があった。それ以外の3編では、血中ビタミンC濃度が高いほどいずれも量反応的に有意なリスク低下が認められた(図1)。

D. 考察

観察研究の結果からは、血中ビタミンC濃度が高い者ほど脳卒中リスクが低いという、量反応に近い関連が認められることが多いようである。4編中3編では、四分位または三分位に分けてハザード比の点推定値と信頼区間を提示している。このように要約された量反応データから単位増加あたりの相対危険を推定し、メタ・アナリシスを行うために、Greenlandらの方法が提案されている⁷。今後、本研究への適用を検討し、相対危険の統合を試みる予定である。また、同様にして血中ビタミンC濃度と虚血性心疾患リスクについてもメタ・アナリシスを行う予定である。

E. 結論

血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクとの関連について報告されている原著論文は4編だけであった。そのうち2カテゴリーで解析した1編を除き、血中ビタミンC濃度が高いほど量反応的に有意なリスク低下が認められた。相対危険の統合を行い、関連の強さを評価する予定である。

F. 研究発表

学会発表

横山徹爾. ビタミンCと脳卒中罹患リスクに関するコホート研究. 第13回日本疫学会学術総会. 2004. 1. 23. 山形.

G. 参考文献

1. Ness AR, Powles JW, Khaw KT. Vitamin C and cardiovascular disease: a systematic review. *J Cardiovasc Risk* 1996;3(6):513-21.
2. Gey KF, Stahelin HB, Eichholzer M. Poor plas-

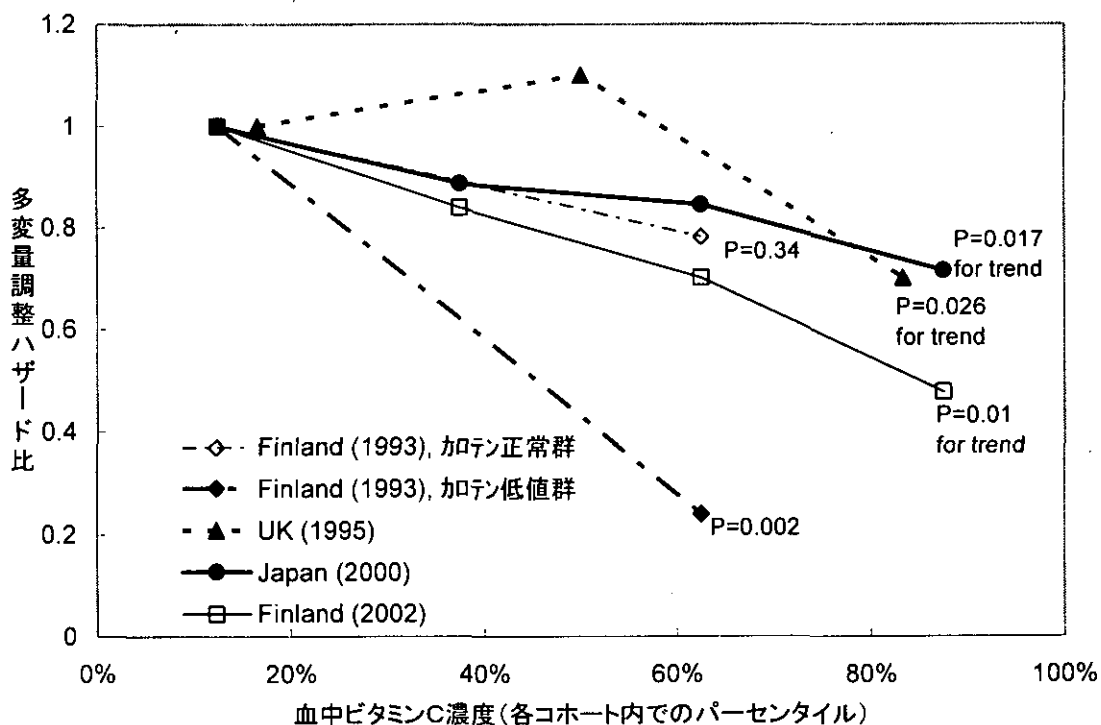
- ma status of carotene and vitamin C is associated with higher mortality from ischemic heart disease and stroke: Basel Prospective Study. *Clin Investig* 1993;71(1):3-6.
3. Gale CR, Martyn CN, Winter PD, Cooper C. Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people. *Bmj* 1995;310(6994):1563-6.
4. Yokoyama T, Date C, Kokubo Y, et al. Serum vitamin C concentration was inversely associated with subsequent 20-year incidence of stroke in a Japanese rural community. The Shibata study. *Stroke* 2000;31(10):2287-94.
5. Kurl S, Tuomainen TP, Laukkanen JA, et al. Plasma vitamin C modifies the association between hypertension and risk of stroke. *Stroke* 2002;33(6):1568-73.
6. Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *J Intern Med* 2002;251(5):372-92.
7. Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1992;135(11):1301-9.

表1. 血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクとの関連を評価した前向きコホート研究

報告者 (年) ^{文献番号}	集団	追跡 年数	アウトカム	血中Vit.C濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	(性)年齢調整		多変量調整			
					RR	95%CI	RR	95%CI	調整変数	
Gey et al. (1993) ²	Finland 男性2974人	12年	脳卒中 死亡31例	カロテン正常群						年齢、喫煙、血圧、コレステロール、 β カロテン
				Q1 <22.7	-	-	1.28 (0.40-4.09)	1 基準	P=0.34	
				Q2-4 \geq 22.7	-	-	1 基準			
				カロテン低値群						
Q1 <22.7	-	-	4.17 (1.68-10.33)	1 基準	P=0.002					
Q2-4 \geq 22.7	-	-	1 基準							
Gale et al. (1995) ³	UK 男性359人 女性307人	20年	脳卒中 死亡117例	T1 \leq 11.91	1 基準	1 基準	1 基準	性年齢、血圧、コレステロール		
				T2 11.92-27.82	1.1 (0.7-1.7)	1.1 (0.7-1.8)	1.1 (0.7-1.8)			
				T3 >27.82	0.7 (0.4-1.1)	0.7 (0.4-1.1)	0.7 (0.4-1.1)			
					P=0.012 for trend	P=0.026 for trend				
Yokoyama et al. (2000) ⁴	Japan 男性880人 女性1241人	20年	脳卒中 罹患196例 (病型別もあり)	Q1 \leq 40	1 基準	1 基準	1 基準	性年齢、血圧、コレステロール、BMI、心房細動、降圧薬服用、IHD既往、身体活動、喫煙、飲酒		
				Q2 41-51	0.93 (0.64-1.36)	0.89 (0.60-1.32)	0.89 (0.60-1.32)			
				Q3 52-63	0.72 (0.48-1.08)	0.84 (0.55-1.29)	0.84 (0.55-1.29)			
				Q4 \geq 64	0.59 (0.38-0.93)	0.71 (0.45-1.14)	0.71 (0.45-1.14)			
					P=0.002 for trend	P=0.017 for trend				
Kurt et al. (2002) ⁵	Finland 男性2419人	10年	脳卒中 罹患120例 (病型別もあり)	Q1 <28.4	2.44 (1.37-4.34)	2.10 (1.17-3.80)	2.10 (1.17-3.80)	年齢、血圧、コレステロール、BMI、喫煙、飲酒、季節、糖尿病、運動負荷時心筋虚血		
				Q2 28.4-47.56	2.02 (1.12-3.67)	1.76 (0.96-3.20)	1.76 (0.96-3.20)			
				Q3 48.14-64.96	1.61 (0.86-2.99)	1.47 (0.79-2.75)	1.47 (0.79-2.75)			
				Q4 >64.96	1 基準	1 基準	1 基準			
					P=0.001 for trend	P=0.01 for trend				

RR, 相対危険; CI, 信頼区間; Q1-Q4, 第1~第4四分位; T1-T3, 第1~第3三分位

図1. 血中ビタミンC濃度と脳卒中死亡・罹患の多変量調整ハザード比



糖尿病予防のための栄養教育効果の評価とメタ・アナリシスに関する研究

(医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

分担研究者 山岡和枝 所属 国立保健医療科学院技術評価部

主任研究者 丹後俊郎 所属 国立保健医療科学院技術評価部

研究要旨：本年度は、糖尿病予防のための栄養教育効果の評価に関する論文のシステマティックレビューのための論文収集を行い、レビューを開始した。糖尿病予防に関する研究でのハイリスク群の定義を決定するとともに、栄養教育効果に関しては、単独で検討しているものはほとんどなく、運動療法も併せてライフスタイルの変容の影響を検討する必要があることがわかった。

I. 研究目的

近年、世界的に2型糖尿病の増加がみられ、その有病率は2025年に成人の5.4%になるとも予想されている(Kingら1998)。2型糖尿病はインスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性が主体としインスリンの相対的低下を伴うものなどがあり、糖尿病のなかでは最も多い。日本では2型糖尿病が糖尿病全体の98%程度を占め、厚生労働省の報告によれば1997年の日本人の有病率は690万人、2002年では740万人に達し、耐糖能異常を含めると1620万人に及ぶと推定され、近年、著しい増加を示している。以下、本論では2型糖尿病を単に糖尿病と記すことにする。糖尿病は合併症が重症であり患者に深刻な健康影響を及ぼし、QOLの低下をもたらす。糖尿病の罹患には食習慣や身体活動度の低下など「生活習慣の欧米化」が関係しているといわれ(ADA1996)、肥満の改善やエネルギー消費によりインスリン抵抗が高まり耐糖能が向上することから(Ross2000)、食事や運動などの生活習慣の改善が糖尿病予防に効果的であることが期待される。糖尿病への介入として、早期に発見し糖尿病合併症の発症を予防する、あるいはハイリスク(境界域)の状態で見出し糖尿病への移行を予防することがあげられる。前者に関しては投薬による治療効果を検討した英国のUKPDSグループの介入研究(UKPDS1998)があるが、予防という観点からは後者のハイリスクに対する効果的な栄養教育が重要な課題である。しかし、本当に栄養教育の効果があるかについて、これまでその評価を科学的に実証した研究はまだ数少ない。

本研究の目的は、根拠に基づいた栄養学

(Evidence-based Nutrition:以後EBNと表記する)という考え方にに基づき、糖尿病予防のための栄養教育の評価を行うことである。そのために、糖尿病ハイリスク群を対象とした糖尿病予防に対する食習慣の改善プログラムの効果を検討した無作為化比較試験(RCT)に基づく介入研究についてのシステマティックレビューを行い、それに基づいたメタ・アナリシスに関する研究を行う。本年度は既存の無作為化比較試験(RCT)に基づく栄養教育の評価研究のレビューとして、著者らが実践した糖尿病予防のための栄養教育の評価研究(Watanabeら2003)について述べ、さらにシステマティックレビュー方式の検討を行い、既存の文献のレビューを行った。

J. 研究方法

システマティックレビューの研究方法について、その方針の概略を以下に示す。

a. 介入対象者の基準

2型糖尿病のハイリスクのグループ(耐糖能異常、IFG、境界型)とし、年齢、性別あるいはエスニシティーは問わない。

b. 介入のタイプ

食習慣を改善することを旨としたプログラムとするが、身体的活動の改善を目指したプログラム

を含んでいても可とする。

c. 比較対象

対照群（非介入群）と比較したものとする。ただし、対照群は通常の指導も含む。

d. 結果変数

血糖値の変化および糖尿病の発病を検討する。

e. 介入期間

1年以上の介入期間をとったもので1年後の結果指標の変化を一応の目安とする。

f. 研究のタイプ

無作為化比較試験のみとする。

g. 研究の検索方法

電子媒体による検索を行う。

K. 研究結果

本年度は既存の無作為化比較試験(RCT)に基づく栄養教育の評価研究のレビューの一環として、著者らが実践した糖尿病予防のための栄養教育の評価研究(Watanabe, et al. 2003)および既存の文献を参考に、システムティックレビュー方式の検討を行った。

(1) 糖尿病予防のための栄養教育の評価研究

a. 目的

FFQW 65に基づいた2型糖尿病予防のための新栄養教育の評価をOGTT境界型を対象とし、2種類の栄養教育法の無作為割付に基づく比較試験(RCT)により行うことが、本研究の目的である。

b. 研究デザイン

某人間ドック受診者でOGTT境界型と診断された男子勤労者(35-70歳)を対象として、FFQW65(山岡ら, 2000)を利用した栄養評価方法に基づく新教育群と従来型の栄養教育を行うという、2種類の栄養教育法の評価を、無作為割付に基づく並行群間比較試験にて行う。

研究開始1年後の2時間静脈血漿糖値(2h-PG)の10%低下を、主要評価指標として取り上げた。副次的評価指標として食事摂取の評価は総エネルギー量の充足率により評価した。研究仮説「FFQW65へ

の回答結果に対応した新栄養教育は、従来型教育に比べて、「1年後の2h-PGの開始時に対する変化率の差が10%以上低下する」を検証する目標サンプルサイズは各群85名(両側有意水準5%、検出力90%)である。

c. 栄養教育

新栄養教育では、医師または看護師による患者への検診結果の説明、初診後2週間~1ヶ月後以内での管理栄養士による栄養教育プログラムの実施および6ヶ月後の郵送による計2回の栄養教育を行った。教育指針は、適切な情報を与える、モチベーションを高める、自ら行動変容の必要性を認識させるである。他方、従来型に対する栄養教育は医師または看護師による集団指導で、検診結果の説明、一般的栄養指導、およびFFQW65分析結果の郵送による返信である。

d. 解析対象と統計解析

解析対象は平成11年2月から2年間の間に某人間ドック受診のOGTT境界型男子勤労者173名(RCTによる割付;新教育群85名、従来型群83名)のうち、1年後の健診結果およびFFQW65の調査結果の得られた156名(登録者の90.2%)である。ベースライン時と1年後に血糖値および食物摂取状況を調査した。2h-PGの開始時点での群間差を共分散分析により調整し、教育効果の1年後血糖値の変化の差を求めた。なお、1年後の結果の得られなかった19名の影響についてのIntent-to-treat (ITT)の検証を、1年後血糖値10%以上増加率および糖尿病罹患率とベースライン値調整後オッズ比をロジスティック回帰分析により推定し検討した。

e. 結果および考察

平均年齢は新教育群55.2、従来型群54.9歳であった。FFQW65から推定した夕食および1日総エネルギー充足率も新教育群で改善していることが認められた(充足率の100%からの絶対差の大きさの新教育群と従来型群の差と95%信頼区間:夕食 -15.3% (-24.6% ~ -6.0%)、1日 -6.0% (-9.8% ~ -2.2%)。血糖値も粗データでは1年後の2h-PGの平均変化率は介入群で1年後に血糖値が低下する傾向があったが、開始時2h-PGに差が認められた(介入群8.2mmol/l、非介入群7.3mmol/l、 $p < 0.01$)。そこで共分散分析により調整した差を検討したところ、有意な低下が認められた(調整済変化率の

差と95%信頼区間：-15.2% (-22.0% ~-8.4%)。ITTに関しては欠損データの有無に関わらず同様の関連が見られた。

新栄養教育ではFFQW65により3食の評価を行い、特に夕食の問題点を改善したことが有効であったと考えられる。教育内容が異なるので一概に比較できないものの、本研究で得られた栄養教育の効果の大きさ(2h-PG)は欧米諸国での研究結果と比べても遜色なく、むしろより効果が高いと考えられた。以上より、FFQW65を利用した新栄養教育は糖尿病ハイリスク者の血糖値を改善する効果を持つ可能性が示唆された。

(2) 糖尿病予防のための主な栄養教育の評価研究

糖尿病のハイリスクとしてImpaired Glucose Tolerance (IGT) (WHO 1985), Impaired Fasting Glucose (IFG) (ADA 1997)、または境界型 (JDA) を取り上げる。ハイリスク者を対象として、生活習慣(栄養、運動)に対する教育介入の効果をRCTに基づいて評価した主な研究について、その概要を以下にまとめた。

① Panら (1997) の中国・大慶市で行われた研究では、IGT577人をクリニック別(33クリニック)にランダムに食事療法、運動療法、食事+運動療法群と対照群に割り付け、6年間に於ける糖尿病発症率を検討した。6年間継続できた計530人での累積発症率はコントロール群で67.7%であったのに対して、食事療法群は43.8%、運動療法群で41.1%、食事+運動療法群で46.0%であった。

② Tuomilehtoら (2001) のフィンランドで行われたDiabetes Prevention Study Group (DPSG)の研究では、肥満者 (BMIが25以上) のIGT522人を、無作為に介入群と対照群に割り付け、介入群には体重、飽和脂肪酸の摂取を減らし、食物繊維摂取を増やす食事と運動(身体活動度を高める)に関する介入を行い、6年間(平均3.2年間)での糖尿病発症率を比較した。4年後の累積発症率は介入群で11%、対象群で23%であり、介入の結果58%発症リスクが低下した。

③ 米国のDiabetes Prevention Program Research Group (DPPRG 2002) は、3234人の25歳以上、BMIが24以上(アジア人は22以上)、空腹時血糖5.3-

6.9mmol/Lかつ75g糖負荷2時間値7.8-11.0mmol/Lのものをランダムに3群に分けて平均2.8年経過観察した。介入は、食事と運動の生活習慣改善、metformin、placeboの3群であり、平均2.8年間(1.8-4.6)での糖尿病発症率を比較した。糖尿病発症は、生活習慣改善群でそれぞれ11.0、7.8、4.8/100人年でプラセボに比較して生活習慣改善群で58%低く、metoformin群で31%低い結果であった。また、生活習慣改善群はmetoformin群と比較しても39%低く、生活習慣改善の効果が認められた。

以上の研究はプライマリエンドポイントは糖尿病の発症であったが、負荷後の血糖値の上昇について検討した研究に以下がある。

④ ニュージーランドのオークランドで行われたWorkforce Diabetes Survey (Swinburn 2001)では、IGTと随時血糖値が7.0-7.8mmol/Lをハイリスクとして176人を無作為割付し、そのうち1年後に調査可能であった136人を解析対象とした。1年間の脂肪摂取改善プログラムの実施と通常の食事との比較を負荷後2時間値の増加について5年間追跡を行った結果、脂肪摂取改善プログラム群では1.02mmol/L増加であったのに対し、コントロール群では2.30mmol/Lと2倍以上の負荷後2時間値の増加が認められた。

L. 考察

糖尿病予防のための栄養教育の効果をEBMの観点から科学的に評価することは国際的・社会的にも意義があり、まだハイリスクグループを対象としたRCT研究に関するメタ・アナリシス研究は内外でもまだ行われておらず、学術的意義も大きいものとする。

糖尿病のハイリスクの定義は研究により様々であるが、結果として糖尿病の発症および負荷後2時間血糖値の変化率を検討する上では、IGT、IFG、および境界型を取り上げることで大きな問題は無いと考える。

栄養教育の効果を評価する研究では、その内容や方法がそれぞれ異なること、さらに生活習慣という総体として食習慣や運動習慣の改善の評価を

行っているものがあり、比較することは難しい面もある。しかし、ライフスタイルの改善など行動変容の影響の効果について検討することは意味があると考え、少なくとも栄養教育を含むライフスタイルの改善に関する介入を行っている研究で、ハイリスク者を対象として、教育介入の効果をRCTに基づいて評価した主な研究を取り上げることが妥当であると考えた。

なお、教育内容が異なるので一概に比較できないものの、日本で行われた渡辺ら(2003)の研究では効果の大きさ(2h-PG)は欧米諸国での研究結果と比べても遜色なく効果が高いと考えられた。

E. 結論

糖尿病予防に関する研究でのハイリスク群の定義(IGT、IFG、および境界型)とし、栄養教育効果に関しては、単独で検討しているものはほとんどなく、運動療法も併せて検討する必要があることがわかった。

F. 研究発表

・学会発表

山岡和枝, 丹後俊郎, 渡辺満利子 糖尿病予防のための栄養教育の効果の評価, 第25回日本臨床栄養学会総会・第24回大会日本臨床栄養協会総会, 2003. 10 (横浜)

渡辺満利子, 山岡和枝, 横塚昌子, 諸戸敬子, 丹後俊郎. II型糖尿病予防のための新しい栄養教育の無作為化比較試験による評価, 第62回日本公衆衛生学会総会, 京都. 2003. 10, p864

山岡和枝, 丹後俊郎, 渡辺満利子. 無作為化比較試験によるII型糖尿病予防のための新しい栄養教育の評価 日本疫学会, 山形. 2004

・論文発表

Watanabe, M, Yamaoka K, Yokotsuka M, Tango T.. Randomized controlled trial of a new dietary education program to prevent type 2 diabetes in a high-risk group of Japanese male workers, *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 3209-

3214

山岡和枝, 丹後俊郎 (Evidence Based Nutrition に基づく糖尿病予防のための栄養教育の評価研究, 公衆衛生, 2004 (印刷中))

参考文献

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metoformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865, 1998
2. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20: 537-544, 1997
3. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343-1350, 2001
4. Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ: Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care* 24: 619-624, 2001
5. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002
6. Watanabe M., Yamaoka K, Yokotsuka M, Tango T. Randomized controlled trial of a new dietary education program to prevent type 2 diabetes in a high-risk group of Japanese male workers. *Diabetes Care* 26: 3209-3214, 2003.

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

社会科学と臨床経済評価におけるメタ・アナリシスの調査研究

分担研究者	津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科	客員教授
研究協力者	五十嵐 中	東京大学大学院薬学系研究科	大学院生
(50音順)	上島有加里	東京大学大学院医学系研究科	教務補佐
	金子 善博	秋田大学医学部	助手
	菊田健太郎	東京大学大学院薬学系研究科	大学院生
	正木 朋也	東京大学大学院医学系研究科	客員研究員
	津富 宏	静岡県立大学国際関係学部	助教授

研究要旨: 臨床経済評価に用いられる臨床アウトカムとコストの2つの情報のうち、臨床アウトカムについてのデータソースには、メタ・アナリシス (MA) と単一の臨床試験 (primary study) がある。臨床アウトカムのデータベースである“The Cochrane Database of Systematic Review”(CDSR)や“Database of Abstracts of Reviews of Effects”(DARE)には多くのMAの論文が収載されているが、臨床経済評価studyを収集したNHS EEDにおいてfull economic evaluation (FEE) に分類されるMAのstudy数は前記2者と比較して、少ないことが明らかとなった。臨床経済評価studyの質の向上のためにはMAのさらなる使用が望まれる。また、CDSR、DAREのMAの疾患カテゴリーパターンにはそれぞれ特徴があり、臨床の場での意思決定や治療ガイドライン作成においては双方使うべきであることが明らかとなった。『人文社会科学領域でも実験は可能だーキャンベル共同計画と政策評価の現状と将来ー』の発行、『メタアナリシスを容易に行うためのStatsDirectマニュアル』の発行とweb掲載がなされた。

A. 研究目的

臨床経済評価に用いる臨床アウトカムとコストの2つの情報のうち、前者の臨床アウトカムのデータソースとしては、メタ・アナリシス (MA) と単一の臨床試験 (primary study) の2種がある。疾患カテゴリーごとにMAの論文の分布を各種のデータベースによって比較し、臨床経済評価におけるMAの現在の使用状況を明らかにする。また、薬物療法についても、疾患カテゴリーごとの相違を明らかにする。

B. 研究方法

- (1) MAの結果を収載し、世界で広く用いられている“The Cochrane Database of Systematic Review”(CDSR)と“Database of Abstracts of Reviews of Effects”(DARE)から領域ごとのMAのstudy数を計測する。
- (2) 臨床経済評価の世界的なデータベースであるNHS EEDのうち、full economic evaluation

(FEE) study について、領域ごとの primary study とMAの数を計測する。FEEとは、臨床アウトカムとコストの双方が観察され、コントロール群を有するデザインを持つものである。

(3) CDSR中のMA数の分布は通常、共同レビューグループ (Collaborative Review Group: CRG) 単位で表現されるが、CRGは自然発生的にできた分類であるため、世界的な疾患カテゴリー比較には適さない。そこで、分類の基準としてICD-10を用いることとし、ICD-10の21の臓器別分類(system organ class: SOC)と、米国 National Library of Medicine (NLM)が作成したMeSH treeの最上位の疾患カテゴリー (C1-C23) の対応表を作成した。

(4) CDSRは3ヶ月に一度 update され一つ前のissueにはMeSHが付与されている。DAREにはこれを作成するヨーク大学のCenter for Review and Dissemination(CRD)によってMeSHが付与されている。CDSRとDAREについては、これらを収載するThe Cochrane Library 2003 issue 4で検

索した。薬物治療の検索はMeSHのsubheadingの"drug therapy"を用いた。

(5) NHS EEDは1ヶ月ごとにupdateされ、MeSH(2000 version)も付与されている。しかし、先に触れたICD-10とMeSHの対応表の作成に利用したMeSH(2001 version)とはversionが異なり、疾患カテゴリー分類がうまくできない箇所が一部生じた。そこでNHS EED内で使用される、MeSHをもとに作成されたNHS EED disease field codesを用い、作成した対応表に即すように分類しなおした。

(6) NHS-EEDにおける薬物治療についてはSubject index termsの"drug-therapy"を用いた。なお、調査は2004年3月5日に行った。

C. 研究結果

MAのstudy数はCDSR 1,754件、DARE 3,484件、PubMed 8,303件、NHS EED-FEE 1,286件であった。疾患カテゴリー別パターンをFig. 1に示す。

NHS EED-FEEはcombinationを含めて、review(1,286, 34%)、primary(2,533, 68%)、expert opinion (663, 18%)という割合で構成されている。すなわちreview studyの数はprimary studyの半分である。

NHS EED-FEEのMA数は、CDSRやDAREと比較すると、絶対数が少ない。その中でstudy数が多いものは、IX循環器系、II新生物、I感染症および寄生虫症、XI消化器系の順である。

薬物治療のMAの疾患カテゴリー別study数をFig. 2に示す。薬物治療のMA数の割合はそれぞれ、CDSR 37.1% (651/1,754)、DARE 29.5% (1,027/3,484)であり、あわせて32%(1,678/5,238)であった。一方、NHS EED-FEEでの薬物治療のMAの割合は、duplicationを別に数えて33.4% (472/1,415)であった。薬物治療の割合は、XII皮膚および皮下組織の疾患、XIII筋骨格系および結合組織の疾患において相対的に大きかった。

D. 考察

CDSRやDAREと比較してNHS EED-FEEのMAは絶対数が少ない。臨床経済評価においてMAやシステマティックレビューの重要性がまだ認識されていないことを意味する。Fig. 1, Fig. 2には参考としてPubMedのMAのstudy数も示した。CDSRとDAREには、その中で質のよいもののみが収録されたデータベースであり、あわせてPubMed

中の63%(5,238/8,303)である。

CDSRでは、従来、全約50のコクラン共同レビューグループ(collaborative review group: CRG)ごとの分類で周産期領域が多く、これはコクラン共同計画の創設者のIain Chalmersが産婦人科医であるということ、理解されていた。今回の分析で、VI神経系、X呼吸器系、ついでXV妊娠、分娩及び産褥、の順である。ただXVI+XVII新生児疾患と奇形を加えるとやはり周産期領域が多い。領域別で薬物療法が相対的に多いのは、V精神・行動の障害である。

一方、DAREに収録されるMAは、IX循環器系、VI神経系、II新生物が多い。領域別で薬物療法が相対的に多いのは、X呼吸器系である。

このようにCDSRとDAREはその収録するMAの領域の分布に違いが見られる。そこに収録されているMAは質のよいものであり、MAをサーチする際に、臨床の場でも、診療ガイドライン作成などの場でも、えてしてCDSRのみが対象とされるが、DAREもカバーすべきであることも明らかになった。

本分担研究の他のsub projectとして、

(1)人文社会科学領域における研究デザインの重要性を喚起するために『人文社会科学領域でも実験は可能だ - キャンベル共同計画と政策評価の現状と将来 -』(2003.12)の発行と公布、

(2)MAをさらに普及させるために『メタアナリシスを容易に行うためのStatsDirectマニュアル』冊子発行(2003.12)とweb掲載(2004.3)がなされた(<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~pecout/StatsDirectMAAd014.pdf>)。

E. 結論

CDSRやDAREと比較してNHS EED-FEEのMAは絶対数が少ない。臨床経済評価studyの質の向上のためにはMAのさらなる使用が望まれる。また、CDSR、DAREのMAの疾患カテゴリーパターンにはそれぞれ特徴があり、臨床試験での意思決定や臨床ガイドライン作成においては双方使うべきであることが明らかとなった。『人文社会科学領域でも実験は可能だ - キャンベル共同計画と政策評価の現状と将来 -』の発行、『メタアナリシスを容易に行うためのStatsDirectマニュアル』の発行とweb掲載がなされた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 金子善博. システマティックレビューとくすり
り. EBMジャーナル 2004; 5(2): 220-6.

2. 学会発表

なし

Fig. 1 4種のデータベースにおけるMA study数

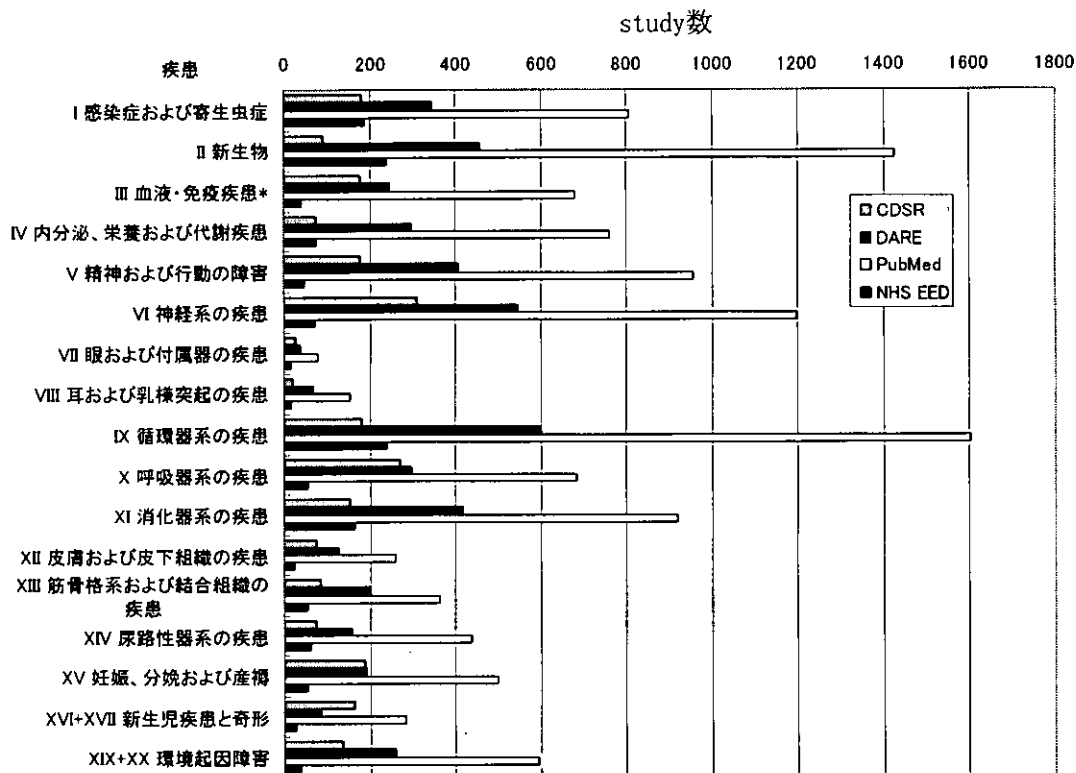
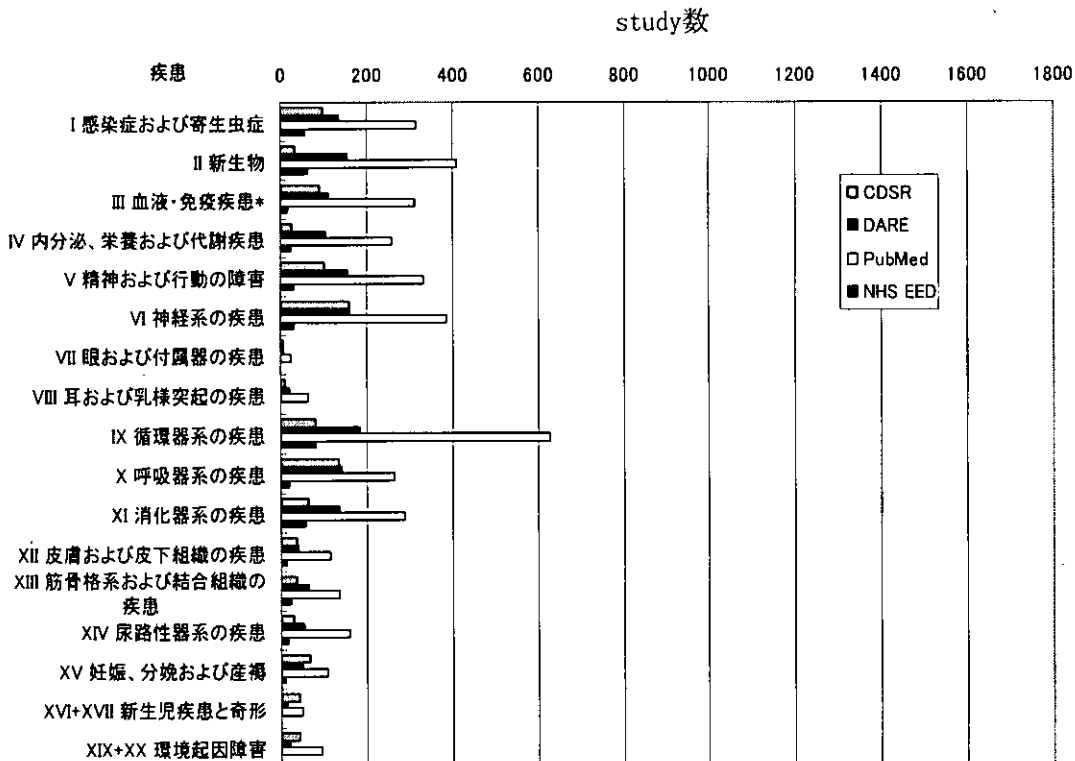


Fig. 2 4種のデータベースにおける薬物治療に関するMA study数



環境要因の健康リスク評価におけるメタアナリシスの応用に関する研究
(医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

分担研究者 緒方 裕光 国立保健医療科学院

研究要旨：一般に環境要因の健康リスク評価は、動物実験、生化学的実験、疫学調査などに基づいて行われている。しかしながら、これらの研究は実験条件、調査対象、複合要因など様々な要素が研究ごとに異なっており、複数の研究結果から一定の合理的結論を導き出すことや、すべての研究成果を防護基準や安全施策などに有効に活用することは容易ではない。本研究では、低線量放射線のリスクに関するデータを用いてメタアナリシスを行い、環境要因の健康リスク評価へメタアナリシスを応用する際の方法論的問題点などを検討した。メタアナリシスによって統合したリスク推定値は、共変量として含まれる修飾要因などによって著しく異なったものの、リスク推定値に関する不確実性の情報を求めるという観点からメタアナリシスはリスク評価において有用な方法であると考えられた。

A. 研究目的

一般に健康リスクの評価は、動物実験、生化学実験、疫学調査などに基づいて行われている。しかしながら、これらの研究は実験条件、調査対象、複合要因など様々な要素が研究ごとに異なっており、無数の研究結果から一定の合理的結論を導き出すことや、すべての研究成果を防護基準や安全施策などに有効に活用することは容易ではない。その原因として、①研究ごとにきわめて複雑な多様性が存在していること、②これらの科学的根拠を合理的に統合するための方法論が確立していないこと、③とくに低曝露量の要因については厳密に定量的なリスク評価が難しいこと、などが挙げられる。本研究では、主に低線量放射線のリスクに関して、既に報告されている動物実験データを用いてメタアナリシスを行い、メタアナリシスを環境要因の健康リスク評価へ応用する際の方法論的な問題点などについて検討した。

B. 研究方法

本研究では、①個々の研究結果に異質性が存在しないと仮定した場合 (fixed effects model)、

②既存の個々の研究結果の異質性が確率的分布に従うと仮定した場合 (random effects model)、③曝露レベルに応じて線形結合の形で表現されると仮定した場合 (meta-regression model)、の3つの統計的モデルを実際のデータに適用し、それらの結果を比較することにより、主に低線量放射線のリスクに関する線量反応関係について検討した。

メタアナリシスの計算例として、過去30年以上にわたって主にフランスで行なわれた実験で、ラットにおけるラドン曝露による発がんリスク (肺がん発生) に関するデータを用いた (表1)。さらに、メタアナリシスの応用に関して、集団レベルの線量反応関係に及ぼす統計学的な問題として、個体レベルの分散の影響、線量率の影響、線量反応関係における直線関係などについて、それぞれ考察を加えた。

C. 研究結果

1. ラドン曝露による発がんリスク

ラドンの総曝露量100WLM以下の群と200WLM以上の群では、リスク推定値が著しく異なった。200WLM