

20031261

厚生労働科学研究費補助金
医薬品等医療技術リスク評価研究事業

医療用具の臨床試験の公正かつ効率的な実施のための
科学的方法に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 妙中 義之

平成16（2004）年4月

Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: Rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)

Mitsuhiro Yokoyama, MD, PhD,^a and Hideki Origasa, PhD,^b for the JELIS Investigators *Kobe and Toyama, Japan*

Hypothesis The principle aim of the current study is to test the hypothesis that the long-term use of highly purified EPA (eicosapentaenoic acid: 1800 mg/day), in addition to HMG-CoA reductase inhibitor, is effective in preventing cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia.

Background Epidemiological and clinical evidence suggest that intake of long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids (PUFAs), which are abundant in fish, might have a significant role in the prevention of coronary artery disease, as marine PUFAs have multiple biological functions through lipid-dependent and lipid-independent mechanisms.

Methods The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) is a prospective, randomized, open-label, blinded end point trial including both primary and secondary prevention strata, with a maximum follow-up of 5 years. Its main purpose is to examine the clinical effectiveness of EPA oil given as an additional treatment to patients taking HMG-CoA reductase inhibitors for hypercholesterolemia. A primary end point is major coronary events: sudden cardiac death, fatal and nonfatal myocardial infarction, and unstable angina pectoris including hospitalization for documented ischemic episodes, and events of angioplasty/stenting or coronary artery bypass grafting. Secondary end points include all-cause mortality, stroke, peripheral artery disease, and cancer. Baseline study composition comprises 15,000 participants (4204 men and 10,796 women) in the primary prevention stratum and 3645 (1656 men and 1989 women) in the secondary stratum. The minimum age is 40 years for men, women are required to be postmenopausal, and all patients must be ≤ 75 years of age. The mean age of participants is 61 years, and 69% are female. The schedule for plasma fatty acid composition measurement is as follows: at baseline, at 6 month, and yearly thereafter. The mean baseline total and low-density lipoprotein cholesterol levels were 275 mg/dL (7.1 mmol/L) and 180 mg/dL (4.6 mmol/L).

Results Results are expected in 2005.

Conclusion JELIS is a large clinical trial that will evaluate whether EPA can make an additional improvement in mortality and morbidity of coronary artery disease beyond that of HMG-CoA reductase inhibitor treatment. (*Am Heart J* 2003;146:613–20.)

Beginning with the study by Dyerberg et al on Greenland Eskimos in the late 1970s,¹ epidemiological

studies from many countries including Finland, Italy, Japan, and The Netherlands have suggested that an increased intake of dietary fish or fish oil rich in the long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids (PUFAs), eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), is inversely related to the risk of atherothrombotic diseases, in particular coronary artery disease (CAD).^{2–4}

Results of many prospective observational cohort studies have found that diets rich in marine PUFAs may be protective against major cardiovascular events, including mortality from CAD, total cardiovascular death, all-cause mortality, and nonfatal myocardial infarction.

From the ^aDivision of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, and the ^bDivision of Biostatistics, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan. Supported by Mochida Pharmaceutical Company and Dainippon Pharmaceutical Company, Japan.

Submitted May 27, 2002; accepted March 11, 2003.

Reprint requests: Mitsuhiro Yokoyama, MD, PhD, Professor of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunokicho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan.

E-mail: yokoyama@med.kobe-u.ac.jp

© 2003, Mosby, Inc. All rights reserved.

0002-8703/2003/\$30.00 + 0

doi:10.1016/S0002-8703(03)00367-3

Thus, 2 randomized, controlled, secondary prevention trials were performed to examine the effects of dietary fish on the risk of death from CAD in patients after myocardial infarction. The Diet and Reinfarction Trial (DART) reported that patients who were advised to increase their dietary intake of fish to at least 2 fish meals per week had a 29% decrease in all-cause mortality over 2 years.⁵ The GISSI-Prevenzione trial showed that there was a 20% decrease in all death, a 30% decrease in cardiovascular deaths, and a 45% decrease in sudden deaths associated with a daily supplement of n-3 PUFAs (1g daily, EPA/DHA = 1:2) in patients with recent myocardial infarction.⁶ These trial results are concordant with a body of epidemiological data. It has not yet been proved by clinical trials of primary prevention that marine n-3 PUFAs reduce the mortality and morbidity of CAD in high-risk subjects. Most trials have involved the use of diets supplemented by intake of fish, fish oils, or capsules containing fish oil extracts. These may contain a number of other fatty acids and different components. Thus, an evaluation of the specific effects of each n-3 PUFA was not possible. To date, only a few studies have examined the effects of purified n-3 PUFA preparations in human subjects for short observation periods.

Although the underlying mechanisms of protective action of n-3 PUFAs against CAD remain to be established, their multiple cardiovascular effects have received much attention. The potential mechanisms are lower levels of serum lipids,⁷⁻⁹ antithrombotic properties and relaxation in coronary arteries,¹⁰⁻¹⁴ anti-inflammatory properties,¹⁵⁻¹⁸ anti-platelet-derived growth factor properties,¹⁹ natural ligands for peroxisome proliferator activated receptors,^{20,21} and antiarrhythmic properties.²²

Rationale for the JELIS

It is well established that cholesterol lowering with hydroxymethyl glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors conveys potential for primary and secondary prevention of cardiovascular events in hypercholesterolemic patients.²³⁻²⁶ Preliminary data on pravastatin combined with fish oil have shown several beneficial effects on the lipid profile of patients with a mixed type of hyperlipidemia.²⁷⁻²⁹ This combination therapy effectively reduced the concentration of low-density lipoprotein as well as that of total cholesterol. It was also remarkably safe during short-term use and expected to be clinically beneficial.

However, no clinical intervention trial data have been collected to determine whether the addition of EPA to conventional therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor is effective in preventing cardiovascular events.

This study is designed to test the fundamental hypothesis that treatment with highly purified EPA ethyl ester together with lipid lowering with an HMG-CoA reductase inhibitor is more effective than treatment without EPA in reducing major coronary events. Such coronary events involve CAD deaths including sudden cardiac death, fatal and nonfatal myocardial infarction, and unstable angina pectoris. Other objectives are to evaluate the effect of EPA on the frequency of stroke and all-cause death, the long-term safety of EPA, and the relationship between plasma fatty acid levels and the onset of cardiovascular events.

Methods

Study design

The JELIS is a prospective, randomized, open-label, blind-end point clinical trial designed to examine the clinical efficacy of EPA oil administered as an adjuvant agent to patients under treatment with HMG-CoA reductase inhibitors for hypercholesterolemia. Participants are randomly assigned to either EPA adjuvant treatment or none in an open fashion (ie, an unblinded manner). Because all patients receive reductase inhibitors, we cannot assess whether the inhibitors and EPA work synergistically.

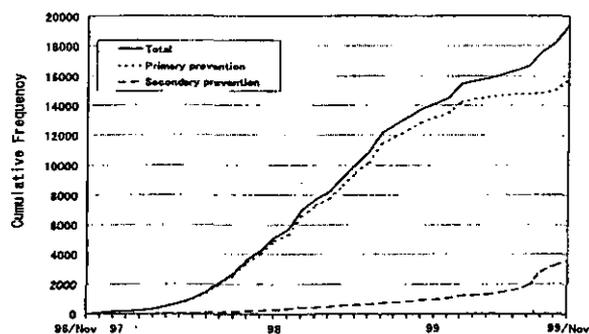
The primary prevention stratum was defined as participants who had (1) no history of myocardial infarction (MI) or angina pectoris and with neither angioplasty/stenting nor coronary artery bypass graft (CABG) until randomization, and (2) no clinical manifestations of angina pectoris or electrocardiograph (ECG) abnormalities at randomization. The secondary prevention stratum was defined as those who had (1) history of well-documented MI or angina pectoris with neither angioplasty/stenting nor CABG until randomization, and/or (2) stable, controlled angina pectoris at randomization.

In the primary and secondary prevention strata, a primary end point is major coronary events, which include sudden cardiac death, fatal and nonfatal MI, unstable angina pectoris including hospitalization for documented ischemic episodes, and events of angioplasty/stenting or CABG. Secondary end points are all-cause mortality, mortality and morbidity of CAD, stroke, peripheral artery disease (arteriosclerosis obliterans [ASO]), and cancer. Clinical end points are ascertained once a year by the Endpoints Adjudication Committee: expert cardiologists and neurologists who are blinded to the assigned groups. However, the assessment of the end points is performed without breaking a key code, by a blinded-end point approach. Each participant is followed-up for a maximum of 5 years.

Random allocation

This study used a statistical coordinating center, Toyama Medical and Pharmaceutical University, to manage patient registration, which included the confirmation of eligibility criteria, operation of the randomization scheme, and data management. We used a permuted block randomization with a block size of 4. Multiple blocks were assigned according to the number of participants enrolled at each center. Stratification was based on the prevention stratum (primary or sec-

Figure 1



Monthly chart of the recruitment process.

ondary). The results of the randomization scheme were concealed to the investigators and participants.

Patient population

Between November 1996 and November 1999, we enrolled a total of 19,466 participants with hypercholesterolemia from all regions of Japan; a total of 821 cases were excluded as ineligible.

The intention-to-treat data set currently involves 18,645 participants, with 15,000 (80%) for primary and 3645 (20%) for secondary prevention who were randomly assigned to EPA plus HMG-CoA reductase inhibitors or HMG-CoA reductase inhibitors only.

The monthly increase of the enrollment is shown in Figure 1, and Figure 2 illustrates the trial profile.

The study patients were recruited by local physicians participating in this study with the help of regional organizing committees. Eligible participants had a total cholesterol level of ≥ 250 mg/dL (6.5 mmol/L), which corresponds to an LDL cholesterol level of 170 mg/dL (4.4 mmol/L), at baseline. The minimum age was 40 years for men; women were required to be postmenopausal. Maximum patient age was 75 years (due to the 5-years follow-up). Informed written consent was obtained from each patient. All participants are Japanese for the simple reason that highly purified EPA is allowed as treatment for hyperlipidemia in Japan. Inclusion and exclusion criteria are listed in Table I.

Local physicians monitor dietary and medication compliance at every clinical visit.

The schedule of observations is shown in Table II.

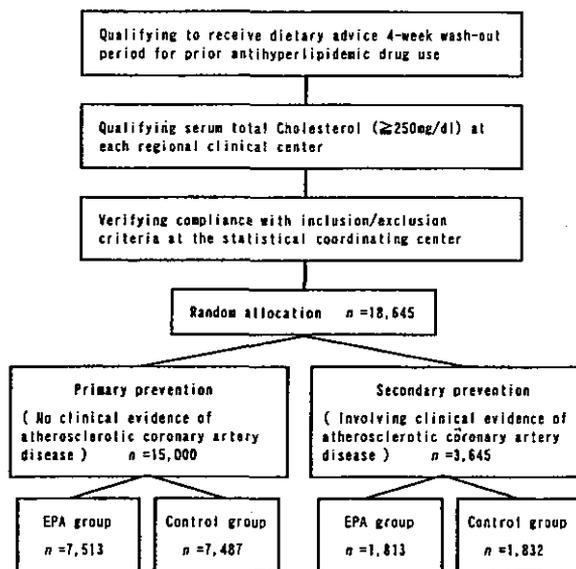
Baseline data

Patients were divided into the EPA group ($n = 9326$) or control group ($n = 9319$).

The baseline demographic and clinical characteristics of JELIS are shown in Table III.

In the primary prevention stratum ($n = 15,000$), the mean age was 56 years for men (28%) and 62 years for women (72%). Prevalence of smoking and drinking were 17% and 24%, respectively. Concomitant diseases were prevalent in

Figure 2



Trial profile.

approximately 47% of the participants in the order of hypertension, diabetes, stroke, hepatic disease, and renal disease. ECG abnormalities were present in 17%. The mean total cholesterol level was 277 mg/dL at baseline with the standard deviation of 28 mg/dL. Mean LDL and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels were 181 mg/dL and 59 mg/dL, respectively. There was no evidence of high blood pressure on average.

In the secondary prevention stratum ($n=3645$), the mean age was 62 years for men (45%) and 65 years for women (55%). Prevalence of smoking and drinking were 25% and 30%, respectively. Prior myocardial infarction was present in 28% and stable angina was reported in 79%. Concomitant diseases were found in approximately 58% of the participants, in the order of hypertension, diabetes, stroke, hepatic disease, and renal disease. ECG abnormalities were present in 58%. Mean total cholesterol level was 270 mg/dL at baseline with a standard deviation of 28 mg/dL. Mean LDL and HDL cholesterol were 177 mg/dL and 55 mg/dL, respectively.

Figure 3 shows the plasma fatty acids composition at baseline. C18:2 omega 6 (linoleic acid), C16:0 (palmitic acid) and C18:1 omega 9 (oleic acid) were the dominant fatty acids. C18:0 (stearic acid), C20:4 omega 6 (arachidonic acid), C22:6 omega 3 (docosahexaenoic acid), and C20:5 omega 3 (eicosapentaenoic acid) followed, but no statistically significant differences were observed in the prevention stratum.

Treatment/preparations

EPA is administered at a dose of 600 mg, three times a day after meals (total 1800 mg/day). We use EPADEL Capsule 300TM (Mochida Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, Japan) con-

Table I. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria

Hyperlipidemic patients with serum total cholesterol of 250 mg/dL or more
(Measurement of serum total cholesterol)

Serum total cholesterol should be measured twice at interval of 2–4 weeks. A single measurement is acceptable if the cholesterol is measured by blood collection at fasting under strict compliance with dietary advice after withdrawal of the antihyperlipemic drug.

(Wash Out)

The wash out period of 4 weeks (8 weeks for probucol) is necessary in patients under treatment with antihyperlipemic drug. However, if treatment with the antihyperlipemic drug was started within 6 months of the initiation of the study, the patient can participate in the study without the washout period.

Men aged 40–75 years or women after menopause to 75 years

Patients who have already received appropriate dietary advice

Exclusion criteria

Acute myocardial infarction occurring within last 6 months

Unstable angina pectoris

A history or complication of serious heart disease (severe arrhythmia, heart failure, cardiac myopathy, valvular disease, congenital disease, etc.)

Receiving cardiovascular reconstruction within last 6 months

Cerebrovascular disorders occurring within last 6 months

Complication of serious hepatic disease or renal disease

Malignant tumor

Uncontrollable diabetes

Hyperlipidemia arising from the following diseases:

Nephrotic syndrome, hypothyroidism, Cushing's syndrome, secondary hyperlipidemia due to other disease

Hyperlipidemia due to some drugs such as steroid hormone

Hemorrhage (hemophilia, capillary fragility, gastrointestinal ulcer, urinary tract hemorrhage, hemoptysis, vitreous hemorrhage, etc.)

Hemorrhagic diathesis

Hypersensitivity to the study drug formulation

Patients intending to undergo surgery

Patients judged to be inappropriate by the physician in charge

Table II. Schedule of the observations during the study period

	Pretreatment period		Treatment period (months)											
	-8	-4	0	2	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Dietary advice			x			x		x		x		x		x
Compliance check			x			x		x		x		x		x
Smoking and drinking			x			x		x		x		x		x
Vital signs (including ECG)			x			x		x		x		x		x
Adverse and clinical events			←-----→											
Serum lipids (at each clinical center)	x	x	x		x	x		x		x		x		x
Fatty acids (central laboratory)			x		x	x		x		x		x		x
Clinical visits	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

taining 300 mg of highly (>98%) purified EPA ethyl ester (ethyl all-cis-5,8,11,14,17-icosapentaenoate) per capsule. EPA is actually purified from a long-chain polyunsaturated fatty acid present in fish oil (Figure 4). EPADEL Capsule 300 was launched in the Japanese market in 1990 for the treatment of ASO and hyperlipidemia. The usual adult dose is 600 mg of ethyl icosapentaenoate: 2 capsules administered orally 3 times daily immediately after meals.

Concomitant treatment

Either pravastatin or simvastatin was prescribed for all participants as a first-line therapy, these being the 2 HMG-CoA

reductase inhibitors available in Japan at the initiation of this study.

Dosage, as recommended by Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), is as follows: pravastatin 10 mg, once a day or simvastatin 5 mg, once a day. With serious hypercholesterolemia, defined as a serum cholesterol level not controlled by the recommended dosage, these can be increased to 20 mg and 10 mg, respectively.

No treatment with other antihyperlipidemic agents was allowed during the study period. However, other kinds of medications were taken as needed. This regime will be followed for a maximum of 5 years.

Table III. Baseline characteristics of primary and secondary prevention strata

	Primary prevention stratum		Secondary prevention stratum	
	EPA group (n = 7513)	Control group (n = 7487)	EPA group (n = 1813)	Control group (n = 1832)
Age (y)				
≤49 (%)	884 (11.8)	906 (12.1)	114 (6.3)	128 (7.0)
50-59 (%)	2481 (33.0)	2549 (34.0)	413 (22.8)	435 (23.7)
60-69 (%)	2976 (39.6)	2913 (38.9)	806 (44.5)	777 (42.4)
≥70 (%)	1172 (15.6)	1119 (14.9)	480 (26.5)	492 (26.9)
Male	56 ± 10	56 ± 10	62 ± 9	61 ± 9
Female	62 ± 7	62 ± 7	65 ± 7	65 ± 7
Sex (%)				
Male	2113 (28.1)	2091 (27.9)	838 (46.2)	818 (44.7)
Female	5400 (71.9)	5396 (72.1)	975 (53.8)	1014 (55.3)
Smoking (%)	1323 (17.6)	1244 (16.6)	485 (26.8)	435 (23.7)
Drinking (%)	1837 (24.5)	1830 (24.4)	540 (29.8)	542 (29.6)
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 3.6	23.9 ± 3.5	24.0 ± 3.9	24.1 ± 4.0
ECG abnormality at resting (%)	1299 (17.3)	1245 (16.6)	1046 (57.7)	1067 (58.2)
CAD (%)				
Angina				
Effort	-	-	1018 (56.2)	1076 (58.7)
Spontaneous	-	-	389 (21.5)	392 (21.4)
Myocardial infarction	-	-	539 (29.7)	495 (27.0)
Angioplasty				
PTCA	-	-	363 (20.0)	328 (17.9)
Coronary bypass	-	-	114 (6.3)	110 (6.0)
Endovascular stent	-	-	130 (7.2)	120 (6.6)
DCA	-	-	9 (0.5)	9 (0.5)
PTCR	-	-	22 (1.2)	18 (1.0)
Others	-	-	11 (0.6)	7 (0.4)
Other complications (%)				
Diabetes	1101 (14.7)	1086 (14.5)	400 (22.1)	414 (22.6)
Hypertension	2521 (33.6)	2451 (32.7)	781 (43.1)	802 (43.8)
Stroke	370 (4.9)	320 (4.3)	108 (6.0)	131 (7.2)
Hepatic diseases	314 (4.2)	304 (4.1)	61 (3.4)	57 (3.1)
Renal diseases	177 (2.4)	181 (2.4)	59 (3.3)	67 (3.7)
Total cholesterol (mg/dL)	276.6 ± 28.0	276.9 ± 27.8	270.0 ± 27.7	270.1 ± 29.0
LDL cholesterol (mg/dL)	180.5 ± 34.5	181.4 ± 33.7	177.1 ± 32.2	176.3 ± 32.9
HDL cholesterol (mg/dL)	59.4 ± 17.7	59.0 ± 18.1	55.4 ± 19.2	55.5 ± 19.6
Triglyceride (mg/dL)	187.9 ± 147.8	189.2 ± 159.5	189.8 ± 127.1	198.6 ± 151.9
Systolic blood pressure (mm Hg)	135.6 ± 18.7	135.5 ± 18.2	137.0 ± 18.0	137.1 ± 18.3
Diastolic blood pressure (mm Hg)	79.7 ± 11.0	79.9 ± 11.1	78.7 ± 10.9	79.3 ± 11.0

Plus-minus values are means ± SD.

Calculations and analysis

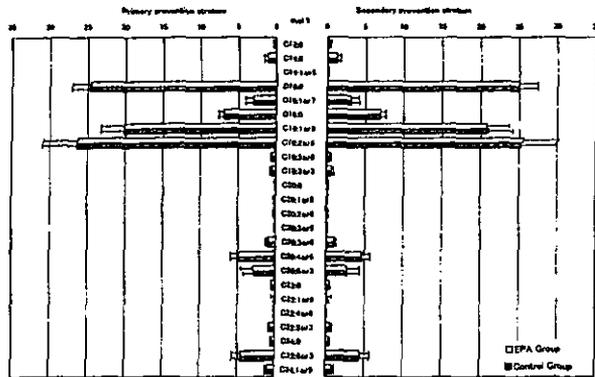
For the primary prevention stratum, CAD morbidity and mortality in the Japanese general population was estimated at 5.3 per 1000 person years.³⁰ Because the JELIS population is restricted to those with a total cholesterol level of ≥250 mg/dL, we estimated a 10% higher risk for our cohort: 5.8 per 1000 person years. For the secondary prevention stratum, CAD morbidity and mortality was reported at 57.6 per 1000 person years²³ from Scandinavian countries, where people are considered to be at an extremely high risk for CAD compared to Japan. The incidence of CAD in the secondary prevention stratum was estimated as 21.3 per 1000 person years.

In fact, for primary prevention the incidence was 5.8 per 1000 person years in Japan,³⁰ whereas it was 15.8 per 1000

person years in Scotland.²⁴ Thus, the ratio of these rates, 2.7 (15.8 divided by 5.8), was used for adjustment. We also assumed that the proportion of participants in the primary prevention stratum would be 65%.

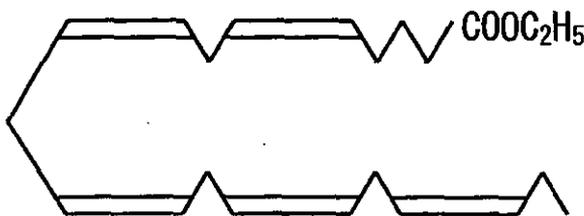
With respect to risk reduction, several meta-analyses and meta-analyses involving HMG-CoA reductase inhibitors³¹ have estimated an approximate 30% reduction of CAD morbidity and mortality compared to none or placebo. Given the DART and GISSI results, we optimistically supposed that EPA would further reduce the risk by 25%, conditional on the use of HMG-CoA reductase inhibitors. Therefore, comedication of EPA with HMG-CoA reductase inhibitors should reduce the risk by 47.5% compared to no treatment.

Figure 3



Fatty acids composition at baseline.

Figure 4



Chemical structure of EPA ethyl ester.

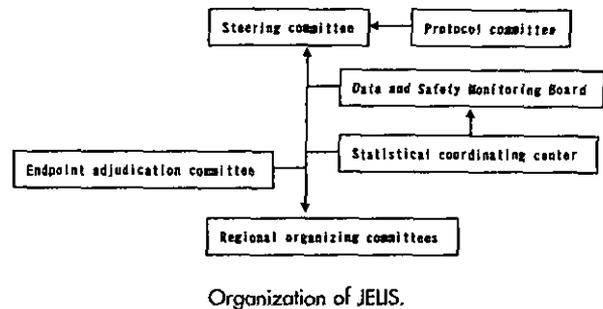
Assuming we perform the log-rank test with 2-sided significance, 12,600 participants are required to achieve a minimum statistical power of 80%. The accrual period is assumed to be 3 years with a follow-up period of 5 years at the most.

As more participants than expected were recruited in the primary prevention stratum (80%), sample size projection correction increased the number of participants required from 12,600 to 18,000.

All analyses follow an intention-to-treat approach. Analyses of time-to-event data are performed using the Kaplan-Meier method and the log-rank test is performed to test treatment group differences. The relative risk and its 95% CI are calculated from the Cox proportional hazard model. Adverse events are compared between groups using the Fisher exact test. The analysis is performed according to the stratum of either primary or secondary prevention. Statistical significance is set at the <5% level with a 2-sided test.

Formal interim analysis is to be performed twice during the trial. The first will be 2 years after the final enrollment of participants (ie, in early 2002). The second will be mid 2004. The final analysis is expected in late 2005. The interim analysis will apply the Lan-DeMets boundary based on the number of cardiovascular events, supported by computing a conditional power to demonstrate the superiority of EPA against the control group, toward the end of the trial.

Figure 5



Trial organizational structure

The organizational structure of JELIS is illustrated in Figure 5. This study is conducted under the scientific direction of the Steering Committee. The External Data and Safety Monitoring Board is responsible for identifying safety issues and interpreting emerging study data.

Discussion

The preventive effect of n-3 PUFAs for CAD morbidity and mortality has been reported in various epidemiological researches and cohort studies.³²⁻³⁴ JELIS is the first large-scale, randomized, controlled trial of highly purified EPA in hypercholesterolemia, including both primary and secondary prevention strata and using EPA as an adjuvant treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor as the baseline drug. Study patients are expected to demonstrate that cardiovascular events can be further decreased by 25% beyond that expected by the use of HMG-CoA reductase inhibitors alone.

Several large-scale clinical studies have evaluated the effects of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemia.²³⁻²⁶ Comparing our study with 4S,²³ WOS,²⁴ CARE,²⁵ LIPID,²⁶ and the currently ongoing MEGA STUDY³⁴ in Japan, the number of participants enrolled for JELIS surpasses that recorded for all the others. Subgroup analyses by age, sex, and concomitant disease might also produce important information on differences in event rates between Japan and other countries.

Although the inhibitory effect of dietary n-3 PUFAs on cardiovascular events has been assessed in a few case-control studies and in 2 secondary prevention trials, there has been no report on clinical outcomes assessed in randomized controlled trials involving primary prevention cases. JELIS is the first attempt to collect such data.

With respect to secondary prevention cases, randomized controlled trials such as DART⁵ and GISSI⁶ showed an inhibitory effect of n-3 PUFAs on cardiovas-

cular events. These studies, which advised consumption of meals containing fish or EPA plus DHA preparations, had shorter follow-up periods than JELIS, which has a median duration of 2 years to date, with a range of 1 to 4 years.

Further, because JELIS measured the plasma fatty acid fraction once a year, it is possible to study the relationship between changes in the composition of blood fatty acids, such as EPA, as well as oleic acid and linoleic acid, and the onset of cardiovascular events.

There have been relatively recent discussions on the appropriateness of prescribing cholesterol-lowering drugs to postmenopausal women.³⁵ Cholesterol-lowering drugs are taken by many Japanese women. The subclass analysis of our study may address the usefulness of these drugs for women.

As noted, we are conducting this trial on an exclusively Japanese population mainly because EPA is an allowed treatment for hyperlipidemia in Japan. Should our fundamental hypothesis be proven, it will then need to be argued whether the results can be extrapolated to non-Japanese populations and whether EPA is differentially effective between populations.

References

1. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978;2:117-9.
2. Oomen CM, Feskens EJ, Rasanen L. Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands. *Am J Epidemiol* 2000;151:999-1006.
3. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Eng J Med* 1985;312:1205-9.
4. Tamura Y, Hirai A, Terano T. Clinical and epidemiological studies of eicosapentaenoic acid (EPA) in Japan. *Prog Lipid Res* 1986;25:461-6.
5. Burr ML, Fehily AM, Gibert JK. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
6. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevention trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
7. Harris WS, Muzio F. Fish oil reduces postprandial triglyceride concentrations without accelerating lipid-emulsion removal rates. *Am J Clin Nutr* 1993;58:68-74.
8. Wong SH, Fisher EA, March JB. Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on apoprotein B mRNA and secretion of very low density lipoprotein in HepG2 cells. *Arteriosclerosis* 1989;9:836-41.
9. Ando M, Sanaka T, Nihei H. Eicosapentaenoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and preventions in vivo peroxidation of LDL in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2177-84.
10. Hirai A, Terano T, Hamazaki T. The effect of the oral administration of fish oil concentration on the release and the metabolism of [14C]arachidonic acid and [14C]eicosapentaenoic acid by human platelets. *Thrombosis Res* 1982;28:285-98.
11. Hamazaki T, Hirai A, Terano T. Effects of orally administered ethyl ester of eicosapentaenoic acid (EPA; C20: 5, omega 3) on PGI₂-like substance production by rat aorta. *Prostaglandins* 1982;23:557-67.
12. Okuda Y, Kawashima K, Sawada T. Eicosapentaenoic acid enhances nitric oxide production by cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:487-91.
13. Marcmann P, Jespersen J, Leth T. Effect of fish diet versus meat diet on blood lipids, coagulation and fibrinolysis in healthy young men. *J Intern Med* 1991;229:317-23.
14. Rodack K, Deck C, Huster G. The comparative effects of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on plasma fibrinogen levels: a controlled clinical trial in hypertriglyceridemic subjects. *J Am Coll Nutr* 1990;9:352-7.
15. Schmidt EB, Pedersen JO, Ekelund S. Cod liver oil inhibits neutrophils and monocyte chemotaxis in healthy males. *Atherosclerosis* 1989;77:53-7.
16. Lee TH, Hoover RL, Williams JD. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophils and monocyte leukotriene generation and neutrophils function. *N Eng J Med* 1985;312:1217-24.
17. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Eng J Med* 1989;320:265-71.
18. Li Y, Ferrante A, Poulos A. Neutrophil oxygen radical generation: synergistic responses to tumor necrosis factor and mono/polyunsaturated fatty acids. *J Clin Invest* 1996;97:1605-9.
19. Terano T, Shiina T, Tamura Y. Eicosapentaenoic acid suppressed the proliferation of vascular smooth muscle cells through modulation of various steps of growth signals. *Lipid* 1996;31:301-4.
20. Murakami K, Ide T, Suzuki M. Evidence for direct binding of fatty acids and eicosanoids to human peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;260:609-13.
21. Ricote M, Li AC, Wilson TM. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998;391:79-82.
22. Leaf A. The electrophysiologic basis for the antiarrhythmic and anticonvulsant effects of n-3 polyunsaturated fatty acids: heart and brain. *Lipids* 2001;36:107-10.
23. Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
24. Shepherd J, Cobbe SM, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New Eng J Med* 1995;333:1301-7.
25. Sacks FM, Pfeffer MA, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New Eng J Med* 1996;335:1001-9.
26. The Long-term Intervention with Pravastatin Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New Eng J Med* 1998;339:1349-57.

27. Mataka H, Watsuji Y, Iseki O. Effect of eicosapentaenoic acid in combination with HMG-CoA reductase inhibitor on lipid metabolism. *J Intern Med* 1998;5:35-6.
28. Nordoy A, Bonna KH, Nilsen H. Effect of simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1998;243:163-70.
29. Nakamura N, Hamazaki T, Ohta M. Joint effect of HMG-CoA reductase inhibitors and eicosapentaenoic acids on serum lipid profile and plasma fatty acid concentrations in patients with hyperlipidemia. *Int J Clin Lab Res* 1999;29:22-5.
30. Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y. Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki Study. *Jpn Circ J* 1990;54:414-21.
31. Ross SD, Allen IE, Connelly JE. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:1793-802.
32. Dolecek TA, Grandits G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet* 1991;66:205-16.
33. Shekelle RB, Missell L, Paul O. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *New Eng J Med* 1985;313:820-1.
34. Nakamura H, for the MEGA STUDY Group. Primary prevention of coronary events with pravastatin in Japanese men and women with mildly or moderately elevated blood cholesterol. *J Jpn Atheroscler Soc* 1999;26:201-4.
35. Yamamoto A, Horibe H, Mabuchi H. Analysis of serum lipid levels in Japanese men and women: Research Group on Serum Lipid Survey 1990 in Japan. *Atherosclerosis* 1999;143:55-73.

EBM と生物統計学

Evidence-Based Medicine and Biostatistics

折笠 秀樹

Hideki Origasa

富山医科薬科大学

Toyama Medical and Pharmaceutical University

1. EBM とは

EBM とは Evidence-Based Medicine の略で、日本語では根拠に基づく医療と訳されている（久繁, 1998; 名郷, 1999）。根拠というのは何かというと、それはいわゆる臨床研究のことである。もっと言うと、臨床研究で得られたデータのことである。従って、データに基づいて診療を行うという、きわめて自然なことなのである。データとなると、そこには統計学の入る余地があろう。実際にもそういった理由から、臨床研究において統計学や臨床疫学という学問が重視されるようになった。

EBM という言葉が登場したのは 1992 年のことである（Evidence-Based Medicine Working Group, 1992）。カナダにいる Sackett et al. (2000) によって広められた。EBM というのは概念とか枠組みといった抽象論の話ではなく、診療の実践そのものである。従って、EBM の定義は以下のようなになる。目の前の患者さんに対して、その疑問を明らかにしたうえで、それに関連する現在入手できる最新情報を踏まえ、さらにその患者さんの置かれる状況を勘案して、その患者さんに最適な処方を与えるための行動指針である。言われてみると当たりまえの話だが、「最新情報を踏まえ」という点がポイントである。IT 時代にあって情報へのアクセスが容易になったゆえ、EBM もそれに従って台頭してきたと思われる。この EBM であるが、表 1 に示したような 4 つのステップからなる。

表 1. EBM 実践における 4 ステップ

ステップ	そこで必要とされること
疑問の定式化	分析能力
情報の収集	IT 利用術
情報の吟味	生物統計学・臨床疫学 (Chance と Bias)
患者への応用	コミュニケーション技術

EBM では根拠となる臨床研究データを扱うわけであるが、それを信憑性の面から分類している。それは主として研究デザインの面（折笠, 1995）から行っている。分類法には様々な提案があるが、表 2 のように信憑性の高い順でまとめてみた。水準 1 には結果がほぼ一致した RCT（ランダム化比較試験）によるメタアナリシス、大規模な（つまり信頼区間が狭い）RCT、それから臨床研究をするまでもなく明白な事実が含まれている。水準 2 としては、RCT ではなく観察研究によるメタアナリシス、大規模ではない RCT、そしてランダム割付けを伴わない比較試験（CCT: Controlled Clinical Trials）が含まれる。最後の CCT というのは、メタアナリシス又は系統的レビューを国際組織で実施している、コクラングループで考案されたデザイン名である。水準 3 には Cohort 研究が含まれ、水準 4 には Case-control 研究、そして実験研究として前後比較研究が含まれる。水準 5 は Cross-sectional 研究、実験研究として症例集積が含まれる。最後の水準 6 は研究ではなく、単なる経験だけに基づいているものである。

表 2. EBM における根拠水準の順位付け

水準	それに該当する研究デザイン（一部、結果内容も加味）
1a	一致した結果を示す RCT によるメタアナリシス
1b	狭い信頼区間を示す RCT
1c	明白な結果
2a	一致した結果を示す観察研究によるメタアナリシス、RCT
2b	CCT
3	Cohort 研究
4	Case-control 研究、前後比較研究
5	Cross-sectional 研究、症例集積
6	単なる意見や経験のたぐい

このように見てくると、生物統計学の中でも研究デザインという観点が EBM で非常に重視されていることがわかる（折笠, 2000; 折笠, 2001）。また、結果として狭い信頼区間というように、統計学の守備範囲である Chance（偶然）という考え方も必須となっている。EBM ではこうした Chance という考え方に加えて、Bias という概念も大切である。後者はどちらかという疫学で重視される概念である。総括すると、臨床疫学を駆使して Bias の入っていないデザインかどうかを選別し、得られた結果が偶然ではなく確かなものかどうかは統計学の Chance という観点から判断する。

結果に Bias の入りにくいデザインとして RCT があるが、EBM ではそれが重要なものとして取り上げられている。ただ RCT であれば大丈夫かという、それは誤りである。そういう理由から、RCT 研究の善し悪しを点検するためのリストが統計家を中心に考案されてきた（Moher et al, 2001）。それを表 3 に示したが、CONSORT 声明と呼ばれている。

表 3. RCT 論文のチェックリスト: CONSORT 声明

表題と要旨

「ランダム割付け」や「ランダム化（無作為化）」という用語を含む。

結論

どうしてこの臨床試験が必要かの根拠を述べる。

方法

対象の適格条件を述べる。

介入の内容を述べる。

研究仮説を述べる。

主要・副次エンドポイントを定義する。

症例数設定の根拠を述べる。

ランダム化コード票作成法, 具体的割り付け手順の隠蔽化を述べる。

盲検化について述べる。

統計解析法について述べる。

結果

患者プロフィールの流れ図を示す。

登録と追跡の期間について述べる。

群ごとにベースラインデータを示す。

解析対象数を明記する。

エンドポイントについて効果サイズと信頼区間を示す。

多重性を意識し, 層別解析や調整解析の結果を示す。

重要な副作用について述べる。

コメント

バイアス, 症例数不足, 多重性について述べる。

一般化可能性について述べる。

総合的に結果を解釈する。

EBM では RCT と同様に, メタアナリシスという研究も重視される。こちらデザインがメタアナリシスだからといって, 一概に信用できるものではない。RCT の場合と同様にして, メタアナリシス論文用のチェックリストも作成された (Moher et al, 1999)。それは QUOROM 声明と呼ばれており, 表 4 に日本語訳を示した。これらのチェックリストを利用して, 要は Bias と Chance の点からそれぞれの研究の信憑性を評価することである。

表 4. メタアナリシス論文のチェックリスト: QUOROM 声明

表題	「メタアナリシス」又は「系統的レビュー」という用語を含む。
抄録	<p>構造化抄録を用いる。</p> <p>目的 臨床疑問を明示する。</p> <p>データ 用いた研究のリストなど、情報源を示す。</p> <p>方法 選択基準、妥当性評価法、データ要約法、研究特徴、統合のための統計手法を示す。</p> <p>結果 選択した RCT、除外した RCT を表示し、知見（点推定と信頼区間）を示す。また層別解析の結果も示す。</p> <p>結論 主たる結果を述べる。</p>
緒論	臨床疑問とその介入について調査する理由、総合評価する根拠を述べる。
方法	<p>検索 情報源と検索条件を示す。</p> <p>選択 集団、介入内容、評価項目、研究デザインに関して選択基準と除外基準を示す。</p> <p>評価 収集された研究に関して、妥当性評価の基準と手法を示す。</p> <p>要約 データ要約の手順について示す（2人独立に、など）。</p> <p>研究 各研究のデザイン特徴を示す項目を示す。</p> <p>統合 効果指標、統合手法、欠損の取り扱い、異質性の評価法、出版バイアスの点検法について示す。</p>
結果	<p>流れ図 メタアナリシスの実施に関する流れ図を示す。</p> <p>研究 研究ごとにデザイン特徴を示す。</p> <p>統合 データ統合の結果を示し、要約指標を示す。</p>
考察	結果の妥当性について、バイアスの可能性について述べる。

2. 生物統計学との関連性

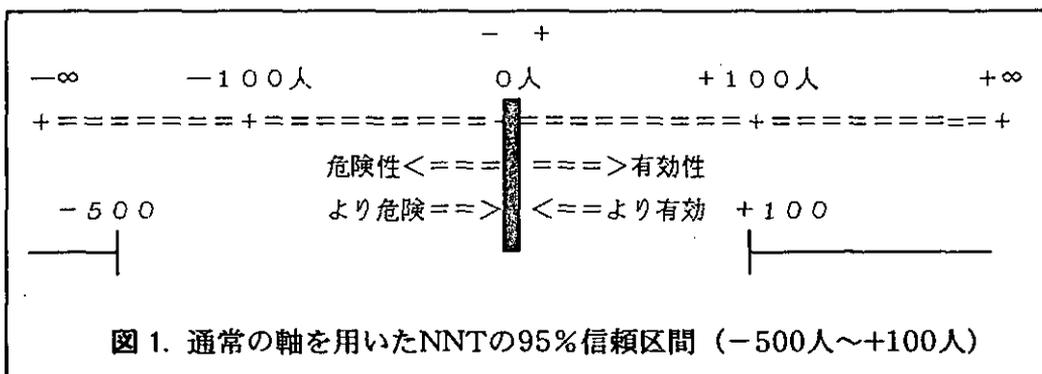
EBM において生物統計学 (Biostatistics) がどのように関連するか、それは臨床研究の結果について、正しく評価するさいに必要となる。得られた結果は P 値で示され、それは $P < 0.05$ であれば通常有意として発表される。この P 値をみると、それはたまたま良い結果になったわけではなく、Chance を超えて良い結果だとわかる。しかし、この P 値だけではどのくらい良かったかということまでは不明である。そこで、P 値と並んで信頼区間が使われるわけである (舟喜と折笠, 2001)。信頼区間を見れば、悪くてもこのくらい、良ければこのくらい、といった目安がわか

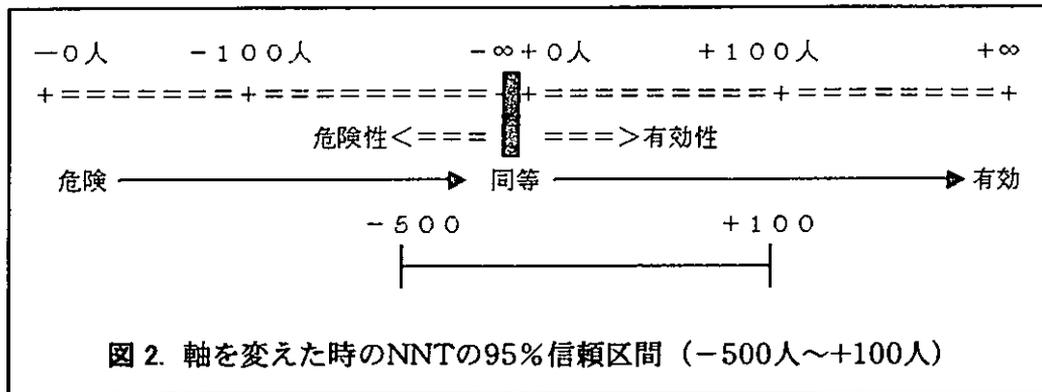
る。このように、EBMにおいて研究結果がChance（偶然）で説明できるのか、そうでないかを見分けるには生物統計学の素養が必要となる。

もう一方の素養は、いわゆる臨床疫学（Clinical Epidemiology）と呼ばれるものである。折笠（1995）によると、生物統計学の計画部門と位置付けることもできよう。これは、Chanceに対してBias（偏り）という用語で象徴される。Biasがないかを見分けるためには研究デザインの知識に加えて、その臨床領域の基礎的知識、そして現場でどのようにして実施されたかを知らないと判断が難しい。

統計学的有意というのは $P < 0.05$ になった結果を言うが、たとえ統計学的有意になったとしても、臨床的には意味がないこともある。それを知るためには信頼区間が必要である。例えば、糖尿病治療のための新薬と標準薬があり、新薬ではHbA1cを0.5%下げ、標準薬では0.3%下げたとしよう。両者の差は0.2%（95%信頼区間: 0.1~0.3%）であったとする。この結果は統計学的には有意である。帰無仮説の0%を含んでいないからである。しかし、高く見積もっても新薬は0.3%より下げるにすぎない。こうなると、臨床的に有意な結果かどうかは疑わしくなる。また、次のことも考える余地があろう。患者背景がHbA1c9%など高い集団だとすると、0.3%ではあまり意味がないかもしれない。一方、HbA1c7%近辺では0.3%でも臨床的に意味があるかもしれない。

最後に、EBMで用いる特別の統計量（効果指標）について考えたい。その代表例がNNT（Number Needed to Treat）という指標である。Laupacis et al.（1988）がはじめて提唱した統計量であり、2群のイベント発生率の絶対差の逆数で定義される。例えば、新薬のイベント発生率が5%、標準薬のそれが3%としよう。絶対差は2%（ $= 0.02$ ）である。その逆数をとると、 $1 \div 0.02 = 50$ 人となる。この50人というのがNNTになる。すなわち50人に1人の割合で、新薬によりイベントを回避できることを意味する。NNTが小さいほうがその効果は強いことになる。ここで、絶対差の信頼区間を二項分布あるいは正規近似などで容易に求められる。しかし、その逆数の信頼区間となるとDelta methodなど、さらに近似を用いる必要が生じる。さらに面倒なことに、このNNTの信頼区間を図示すると、それは図1のように断絶された形となる。0人をはさんでプラス側では救うほう（有効性）を示し、マイナス側はイベントを増やすほう（危険性）を示す。さらに、その大きさが連続的ではなく、0人に近づくにつれて有効性・危険性ともに大きくなる。このため変則的な信頼区間になるのである。





信頼区間が途中で断絶されないようにするには、図2のように軸を変えないといけない。図2では危険から有効へと連続的な軸となっているが、NNTに関してみると変則的となってしまう。信頼区間(-500人から+100人)は、通常なら-500から-300, -100, 0を経て+100まで移行すると考えるだろう。しかし、ここでは-500から-1000, $-\infty$ (+0人と同じ)を経て+100人へ移行するのである。解釈としては、悪く見積もると500人に1人の割合でイベントを増やす可能性、よく見積もると100人に1人の割合でイベントを減らすとなる。NNTというEBM特有の統計量に関する信頼区間の構成法については、Altman (1998) 及び Bender (2001) を参照されたい。また、イベント発生までの時間データでのNNTについては、Altman and Anderson (1999) が参照になろう。これらの例から、EBMに対する統計学からのチャレンジはさらに必要であることが伺われる。

疫学の分野では Person-year (人年) という単位がよく使われる。これについては統計モデル解析として、Poisson 回帰などの手法が開発されてきた。上のNNTなどの解析でも、そのBehaviourが変わったものなので、特別な解析法の開発が今後進むことを期待したい。

3. 結果の表示法をめぐって

EBMでは特に治療法の臨床成績を示すとき、様々の指標が提案されてきた。時には、その違いに惑わされることもある。1988年に様々の効果指標がReviewされているが(Laupacis et al., 1988), そのとき初めてNNTという指標が提案された。NNTというのは主として有効性のほうを示しているものだが、そうではなくNegativeな結果が報告されることもある。いわゆる有害作用を報告した論文である。このときには何人救えるかではなく、何人に危害を及ぼすかということになる。それにあわせて、NNTH (Number Needed To Harm) という指標が提案された。そうであれば、NNTのほうも本来はBenefitだからということで、NNTB (Number Needed To Benefit) と呼ぶこともある。この2つの用語はAltman (1998) の中で初めて見られた。有害作用のほうのNNTHについては、Bjerre and LeLorier (2000) や折笠 (2000a) に見られる事例を参照されたい。これらは臨床家に有用とされる、すべて絶対的な指標である。ただ治療法同士を比較するには、相対的な指標が便利なることもある。その中でNRR (Number Remaining at Risk) という指標も最近提案された (Massel and Cruickshank, 2002)。ここではEBMでよく登場する

これらの指標、つまり RRR, ARR, NTT, そして NRR について、GUSTO スタディでの例で比較してみる。

表 5. GUSTO スタディ結果を用いた各 EBM 指標の比較

Arm	Event rate			
tPA	6.3%			
SK	7.3%	RR 0.86	RRR 14%	
			ARR 1%	NNT 100 人
		NRR = RR/(1 - RR) = 6.3		

GUSTO スタディでは、血栓溶解剤である tPA と SK を比較している (表 5)。イベント発生率は tPA 群で 6.3%、SK 群で 7.3% であった。絶対値で見ると、1% tPA のほうが優れる結果であった。相対指標であるリスク比 (RR: Risk Ratio) は 0.86 であったので、相対リスク減少率 (RRR: Relative Risk Reduction) は 14% になる。また、絶対リスク減少率 (ARR: Absolute Risk Reduction) は 1% であるから、NNT は 100 人になる。すなわち tPA を使用することで、100 人に 1 人の割合でイベントを回避できるというわけである。臨床論文では RRR という相対指標で結果を示すことが多いが、現場主義の EBM では絶対指標のほうを重視する。それはなぜかという、相対では有効性を感覚的に把握できないためであろう。一方、14% リスクを減少するという相対指標では、リスク発生のベースライン値の大きさを超えて比較しやすい面がある。ここで新しく 2002 年に提案された NRR を考えてみよう。NRR は RR を $(1 - RR)$ で割った値であるので、これは相対指標になる。この例では 6.3 と算出される。これはどういった意味があるのか。tPA 治療によって救われる人と救われない人の比である。tPA による治療があっても、まだ 6.3 倍の人が救われず残っている。当然、この値が小さいほど治療効果が高いことになる。しかし、この指標は相対であるので、やはり現場で有用な指標にはならない。すなわち、目の前の患者へ応用する EBM にはあまり役立たない。しかし、治療法間の比較にはこうした相対指標は有用であろう。例えば、他の抗血栓療法で SK に対する NRR が 5 倍だとすると、この tPA よりも優れていることがわかる。このように、NRR は医療技術評価の尺度として有用かもしれない。このような様々の指標を開発することで、異なった解釈を可能にすることも考えてもらいたい。

ここには述べなかったが、その他にも Number Needed to Screen というような統計量も提案された (Rembold, 1998)。例えば、乳がんを 1 例検診で回避するには何名検診しないといけないかなので、検診の有効性を評価するための指標になる。しかし形式的に見れば、これは先に述べた NNTH と同様である。

4. EBM と診療ガイドライン

EBM というのは診療実践そのものであるが、近年 Evidence に基づいた診療ガイドライン策定も進んでいる。診療ガイドラインの目標とは、診療の最低水準を引き上げて、どこでも同じ医療が Jpn J Biomet Vol. 24, Special Issue, 2003

受けられるようになることである。さらに言えば、医療がより透明になることも期待される。そういったガイドラインは専門家のコンセンサスで作成することも可能であるが、そこに Evidence を引用しながら作成するようになってきた (折笠, 2000b)。ガイドラインを策定するにおいては、臨床疑問をまず明らかにする。こういった内容を書くかということであり、これは主として医師が担当しなければならない。続いて、その疑問に答えるようなデータを収集するわけだが、そこではリサーチ・ライブラリアンが貢献する。もちろん、研究デザイン知識については統計家がサポートし、臨床用語については医師が協力する。得られたデータを吟味するさいには、いわゆる Evidence 水準を明らかにするわけであるが、その際には統計家や医師が関与する。最後に、ガイドライン声明を書き上げる段階では主として医師が関与することになるだろう。このように、Evidence としての臨床データに基づくガイドライン策定において、統計家が協力する余地は大きい。実際、著者も糖尿病及び脳卒中全般のガイドライン策定において、情報収集及びその吟味において協力をしてきた。

5. EBM の問題点

EBM というのは臨床データに基づいて、その時点でベストと考えられる標準治療を万人に提供するのが目標である。しかし臨床データがさらに整ってくると、個人別治療も可能になってくるだろう。すでに高脂血症などでは、それ以外にリスクファクターの個数で治療法を変化させている。これは、Framingham スタディという Cohort 研究データなどを参考にして設定したそうである。科学を駆使してここまで進んだかという感がするわけである。このように見てくると、EBM というのは完璧で譲ることのできないものに思えるわけだが、それが万能ということはない。Evidence ではなく Experience をより重視する医療として、Narrative based medicine (NBM) もよく聞かれるようになってきた (Greenhalgh, 1999)。Evidence により画一化するのではなく、患者のエピソードや診療経験で変えるべきというものである。EBM も最終的に個別医療を目指すので、結果的には目標は同じと思われる。しかし、EBM 発祥の原典であるイギリスから、EBM とは相反する NBM が出てきたのは決して悪いことではないと思う。

さらに、EBM の総本山とも言える Oxford 大学臨床試験部の Peter Sleight 博士は、EBM に関して多くの問題点を指摘している (桑島, 1999)。例えば、EBM はあまりに単純すぎて、正しい根拠が不十分である。死亡率ばかりがエンドポイントに設定されている。RCT 万能なので、リスクの低い患者に偏りすぎている。もう一方の万能であるメタアナリシスには様々のバイアスが入りやすい。EBM の良い点を主として本稿で述べてきたが、そうではない点もあることを知っていてほしい。

6. ま と め

EBM において生物統計学はあまり関係ないという声もよく聞くが、本稿で生物統計学が寄与してきた、及び寄与すべき領域について述べた。Evidence 水準について整備すること、RCT やメタアナリシスであっても良質かどうかを見分ける基準を策定すること、EBM 特有の指標 (統計量) について統計学的性質を検討すること、医療技術評価や診療ガイドライン策定にもっと貢献

すること、以上の可能性を促したつもりである。

文 献

- Altman, D. G. (1998). Confidence intervals for the number needed to treat. *Br Med J* 317: 1309-1312.
- Altman, D. G. and Anderson, P. K. (1999). Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *Br Med J* 319: 1492-1495.
- Bender, R. (2001). Calculating confidence intervals for the number needed to treat. *Contr Clin Trials* 22: 102-110.
- Bjerre, L. M. and LeLorier, J. (2000). Expressing the magnitude of adverse effects in case-control studies: "the number of patients needed to be treated for one additional patient to be harmed". *Br Med J* 320: 503-506.
- Cook, R. J. and Sackett, D. L. (1995). The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Br Med J* 310: 452-454.
- Evidence-Based Medicine Working Group (1992). Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 268: 2420-2425.
- Greenhalgh, T. (1999). Narrative based medicine in an evidence based world. *Br Med J* 318: 323-325.
- Laupacis, A., Sackett, D. L., and Roberts, R. S. (1988). An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 318: 1728-1733.
- Massel, D. and Cruickshank, M. K. (2002). The number remaining at risk: an adjunct to the number needed to treat. *Can J Cardiol* 18: 254-258.
- Moher D., Cook D. J., Eastwood S., Olkin I., Rennie D., Stroup D., for the QUOROM Group (1999). Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 354: 1896-1900.
- Moher D., Schulz K. F., Altman D. G., for the CONSORT Group (2001). The CONSORT statement. *JAMA* 285: 1987-1991.
- Rembold, C. M. (1998). Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *Br Med J* 317: 307-312.
- Sackett, D. L., Straus, S. E., Richardson, W. S., Rosenberg, W., and Haynes, R. B. (2000). Evidence-based medicine, 2nd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- 折笠秀樹 (1995). 臨床研究デザイン. 東京: 真興交易医書出版部.
- 折笠秀樹 (2000). EBM の実践に必要な臨床統計学のキーワード. 今月の治療 8(6): 636-643.
- 折笠秀樹 (2000a). 薬物治療に伴う有害事象に関する論文の読み方. 日本薬剤師会雑誌 52(8): 1121-1126.
- 折笠秀樹 (2000b). EBM に則った診療ガイドライン. *Mebio* 17(2): 42-46.
- 折笠秀樹 (2001). EBM 実践にさいして必要な統計学. IN: 「EBM 循環器疾患の治療 2001-2002 (三

- 田村・山科・川名・桑島, 編集)』, pp.1-20, 東京: 中外医学社.
- 桑島巖 (1999). EBM は医療の実践に不可欠か. *Medical Tribune* 8月19日号: 18.
- 名郷直樹 (1999). EBM 実践ワークブック. 東京: 南江堂.
- 久繁哲徳・監訳 (1998). 根拠にもとづく医療. 東京: じほう.
- 舟喜光一, 折笠秀樹・訳 (2001). 信頼性の統計学—信頼区間および統計ガイドライン—. 東京: サイエンティスト社.



系統的レビューとメタアナリシスの実際

折笠秀樹*

循環器領域の話題を取り上げながら、近年研究論文としてしばしば出版されている系統的レビューあるいはメタアナリシスという研究方法について総説する。基礎的事項に始まり、その手順、それから研究の実例紹介、さらにはこうした研究の影響力といった点まで立ち入ることにしたい。

I 基礎的事項

系統的レビュー (Systematic Review) とは従来の総説論文 (Review) に似ているが、そのプロセスを系統的に行ったものを指す。すなわち、参考にした論文の収集法を明確にし、それらの論文の評価法を明示し、論文の数値を総合的に評価するための方法を示し、客観的に行った総説が系統的レビューと言えらる。従って、従来の総説よりはテーマが絞られているのが通常である。一方、メタアナリシスという研究論文もよく見かけるようになった。広い意味でいうと、系統的レビューもメタアナリシスも同じである。狭い意味でいうと、系統的レビューの中の一部、すなわち論文の数値を総合するための統計解析のことをメタアナリシスと呼ぶこともある。また、米国では主としてメタアナリシスのほうを多用し、英国では系統的レビューのほうを使う傾向がある。日本語では、ここで示しているメタアナリシスのほかに、メタ・アナリシス、メタ解析、メタ分析などと呼ばれる。尚、米国医師会雑誌であるJAMAなどでは、この系統的レビューあるいはメタアナリシスの論文は原著論文に位置付けられている。単なる総説とは異なり、そこで新たな知見が得られたからであろうと思われる。

臨床研究デザインはご承知のように、観察研究と介入研究に分けることが多い¹⁾ (表1)。メタアナリシスというのはそれらとは異なる研究方法ということになる。メタアナリシスの歴史について述べると、1969年にGlassという教育学者が初めて用いたとされる。メタには「高尚な」や「統合す

る」という意味がある。すなわち、複数個の研究を独立と認めて併合する統計解析手法のことである。その際、複数の研究データをドッキングするのではなく、それぞれの解析結果をドッキングするのがポイントである。それが独立と認めての理由である²⁾。医学領域への応用が始まったのは1985年³⁾、心筋梗塞へのβ遮断薬のケースだとされている。

メタアナリシスの結果は、図1のようなForrest plotで描く。各試験の結果を横向き信頼区間で示し、全部を併合したときの信頼区間を一番下のダイヤモンド型で示す。このメタアナリシスには2通りのアプローチがある。一つは文献情報データを併合するというものであり、もう一つは個別データを入手し併合解析するものである (表2)。後者のほうはいわゆる生データを取り寄せる必要があるため、研究者間の協調が必要となる。さらに、メタアナリシスでの解析方法にも2通りある (表3)。一つは固定効果モデルによる解析である。治療効果は固定 (一定) とみなし、それからのずれは誤差とみなす。一方、変量効果モデルでは治療効果は研究ごとに異なり、それはある分布に従っていると仮定する。しばしば研究ごとに異質性が検出されたら変量効果モデル、そうでなければ固定効果モデルなどと聞かすが、そういう単純なものでなく考え方の違いだと思う。図2のように年代順に研究を並べて、累積しながら併合する方式のことを累積メタアナリシス (Cumulative meta-analysis) と呼ぶ。この特徴としては、どの年代からそれは決定的になってきたかを読み取れる点である。

表1 臨床研究デザインの種類¹⁾

1. 観察研究 (調査)	
・ 断面調査	
・ 症例対照調査	
・ 追跡調査	
2. 介入研究 (実験)	
・ 前後比較試験	
・ ランダム化比較試験	
3. メタアナリシス (統合)	←

*富山医科大学 医学部臨床統計学

(〒930-0194 富山市杉谷2630)

受付・受理日 2002年8月12日