

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術評価総合研究事業

エビデンスを適切に統合するメタ・アナリシスの  
理論、応用と普及に関する調査研究

平成16年度 総括・分担研究報告書  
主任研究者 丹後俊郎

平成17（2005）年3月

## 目次

### 総括研究報告

- エビデンスを適切に統合するメタ・アナリシスの理論、応用と普及に関する調査研究  
丹後俊郎ほか ..... 1

### 分担研究報告

1. メタアナリシス文献の主題傾向分析  
野添 篤毅 ..... 9
2. メタ・アナリシスにおける2つの回帰直線の傾きの比の信頼区間  
丹後 俊郎、高橋 邦彦 ..... 19
3. コーヒーと糖尿病に関するメタ・アナリシスとその方法論  
折笠 秀樹 ..... 23
4. メタアナリシスを利用した薬物治療の有用性に関する研究  
橋口 正行、大野 恵子、岸野 吏志、望月 眞弓、志賀 剛 ..... 29
5. 腸管吻合法のメタ分析  
野口善令、四方 哲、福井 次矢、島田 利彦 ..... 41
6. 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  
横山 徹爾 ..... 45
7. 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  
山岡 和枝、丹後 俊郎 ..... 49
8. 臨床試験登録公開の世界的動向と日本でのシステムづくり  
津谷 喜一郎、菊田健太郎、白岩 健、長澤 道行、五十嵐 中 ..... 55
9. 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  
緒方 裕光、馬替 純二 ..... 59

### 付録

- 国際シンポジウム「システマティック・レビューとメタ・アナリシス」の概要 ..... 65  
アブストラクト集 (プログラム) ..... 69  
招待講演者の講演資料 ..... 101

# 総括報告

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
総括研究報告書

エビデンスを適切に統合するメタ・アナリシスの  
理論、応用と普及に関する調査研究

主任研究者 丹後俊郎 国立保健医療科学院

研究要旨：本研究班では、無作為化比較臨床試験における治療効果、疫学研究におけるリスク因子の評価など、広範囲の医療技術の評価にメタアナリシスを応用した研究を実施している。さらに、単なる応用にとどまらず、新しい方法論の開発も問題オリエンテッドに検討して世界に発信してきた。本年度行った研究は以下の10テーマである。

- (1) メタアナリシス文献の主題傾向分析、
- (2) メタ・アナリシスにおける2つの回帰直線の傾きの比の信頼区間、
- (3) コーヒーと糖尿病に関するメタ・アナリシスとその方法論、
- (4) メタアナリシスを利用した薬物治療の有用性に関する研究、
- (5) 腸管吻合法のメタ分析、
- (6) 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、
- (7) 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、
- (8) 臨床試験登録公開の世界的動向と日本でのシステムづくり、
- (9) 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。

これらの中には研究の進行中のものもあるが、いずれにおいても、興味深い成果が得られており、すべてが国際学会で発表された。

分担研究者

緒方裕光（国立保健医療科学院研究情報センター室長）

山岡和枝（国立保健医療科学院技術評価部室長）

横山徹爾（国立保健医療科学院技術評価部主任研究官）

津谷喜一郎（東京大学大学院薬学系研究科客員教授）

折笠秀樹（富山医科薬科大医学部助教授）

野添篤毅（愛知淑徳大学文学部助教授）

橋口正行（明治薬科大学講師）

野口善令（藤田保健衛生大学医学部助教授）

A. 研究目的

本研究の目的は、システムティック・レビューのために収集された既存の調査研究から得られる個別の科学的根拠とその信頼性を正しく評価し、整理し、まとめる方法論としてのメタ・アナリシスの応用と普及を図ることである。今日、Evidence

based Medicine の概念は普及し、その基本的ツールとしてのシステムティックレビューはそれなりに普及してきている。しかし、収集された既存の調査研究から得られる科学的根拠とその信頼性を正しく評価し、整理し、まとめる方法論としてのメタ・アナリシスの普及は遅れている。せっかく収集された個々のエビデンスを正しくまとめられなければ、これまで開発されてきた医療技術の適切な評価ができないばかりではなく、正しい科学的根拠の構築並びにデータベースを媒介としたエンドユーザーへの適切な情報提供ができない恐れがある。本研究班では、メタ・アナリシスの方法論、応用に関する調査研究を海外の専門家の協力のもとに行うとともに、共同研究、国際シンポジウムを開催して研究者の交流と日本におけるメタ・アナリシスの普及を図る。

B. 研究方法

本年度は、計画通り9の分担研究を実施した。

(1) メタアナリシス文献の主題傾向分析 (分担者: 野添篤毅) : MEDLINE データベースに用意されている文献で扱われている研究手法を示すタグ (出版タイプpublication type、1993年に設定) "meta-analysis" が付与されている書誌データを同データベースから検索した。検索された8,679件の書誌データについて、文献の発表年代、発表雑誌、研究対象となっている主題などについて分析した。主題分析については、検索された各書誌データに付与されたシソーラス用語Medical Subject Headings (MeSH)のうち、主な研究主題を表す索引語major termに注目し、それらのMeSHシソーラスでのカテゴリーによって分類、分析した。

(2) メタ・アナリシスの新しい方法論に関する調査研究「メタ・アナリシスにおける2つの回帰直線の傾きの比の信頼区間」(分担者: 丹後俊郎) : 量-反応関係を検討する文献には、事前に定められたグループ別に平均値、分散、などの統計量がまとめられている。このグループ化されたデータだけに基づいて、量-反応関係を推定する回帰直線の傾きの比の推定量とその信頼区間の構成法を検討した。しかし、メタ・アナリシスにおいて、その指標を用いた研究の統合を行う際に、通常の公開されている研究結果・論文等には全てのデータが記載されることはなく、データをグループ化した要約統計量のみが表記されていることがほとんどである。そこで、まずは、オリジナルの全データを用いた推定値を再現するために必要な要約統計量の値はどれかを検証した。さらに、完全には全データでの推定値を再現できない場合の推定についても考察を行った。

(3) コーヒーと糖尿病に関するメタ・アナリシスとその方法論に関する研究(分担者: 折笠秀樹) : コーヒーが2型糖尿病の発症を抑制するかもしれないという仮説に対して、全部で5研究のメタ・アナリシスにより現状のEvidenceを要約することを目的とした。さらに、原因変数(コーヒー摂取量)の分類方法が異なるときの統計学的処理について考案することも目的とした。文献データベースとしてMEDLINE(1966年~2004年1月)を用い、全部で5研究がメタ・アナリシスの対象となった。すべてCohort研究であり、総症例数は16万例を超え、追跡総期間では約150万人年の情報と推測された。

(4) 冠動脈ステント施工術後のアスピリン併用時でのシロスタゾールとチクロピジンの長期の有効性と安全性の比較」(分担者: 橋口正行) : Medline

を用い、1981-2004年3月までの論文を検索した。冠動脈ステント施行術後のアスピリン併用時でのシロスタゾールまたはチクロピジンの臨床効果および有害事象をメタアナリシスにより評価した。冠動脈ステント施行術後の主要心事故(major adverse cardiac events、MACE)、定量的冠動脈造影パラメータである標的血管の最小内径(MLD)、遠隔期内腔損失(late loss)、損失係数(loss index)、再狭窄率(net gain)、および有害事象について、2つの治療群間で比較し、個々の研究について評価項目のパラメータを平均値差またはオッズ比(OR)で表し、それらについてメタアナリシスの手法を用いてデータ統合を行った。

(5) 腸吻合法のランダム化比較試験のメタ・アナリシスに関する研究(分担者: 野口善令) : 1層吻合術と2層吻合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。主要評価項目として腸吻合後の縫合不全発生率、副次評価項目として吻合術時間の期間、完全静脈栄養(TPN)の期間、病院滞在の長さ、縫合のコストを用いた。母数効果モデルMantel-Haenszel法を用いて統合リスク比を算出し、均一性の検定をおこなった。均一性が棄却された場合は変量効果モデルDerSimonian-Laird法を用いた。

(6) 循環器疾患の危険因子・予防因子のメタ・アナリシスに関する研究(分担者: 横山徹爾) : MedLine(PubMed)を用いて、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を抽出した。カテゴリー化されて示された論文中の相対危険と信頼区間のデータからGreenland and Longneckerの方法(G-L法)を用いて、血中ビタミンCの一定濃度増加あたりの相対危険とその分散を各研究ごとに推定した。研究間の相対危険の均質性を検討した後、母数モデルを採用して漸近分散法により相対危険の統合を行った。

(7) 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(分担者: 山岡和枝、丹後俊郎) : 結果変数は負荷後2時間血糖値のベースラインからの変化(半年以上の介入期間)である。介入の効果は総変化量として、両群でのベースライン値からの変化の差により検討した。研究対象はII型糖尿病のハイリスクのグループ(IGT、IFG、境界型)である。研究のタイプはRCTのみとした。介入のタイプは食習慣を改善することを旨としたプログラム(一部に含まれていても可)で、対照群と比較したもの。検索方法は電子媒体による検索で検索用語(テキストとMeSH)はMedli

ne検索手順に従った(1966.1-2004.8)。ただし、言語は英語のみとした。Effect sizeの検証は母数効果モデル、変量効果モデル、ベイズ法によった。結果はforest plotとfunnel plotで図表現した。感度分析としてサブグループ解析を行った。

(8)臨床試験登録公開の世界的動向と日本でのシステムづくりに関する研究(分担者:津谷喜一郎):臨床試験登録公開に関する2000年以降の動きについて、会議への参加、関係者へのインタビュー、インターネットによる文献調査と分析によった。主に日本の関連するwebsiteのportal siteであるJapan Clinical Trial Register(JCTR)を作成し研究の効率化を図った。

(9)メタ回帰モデルの生物学的リスク評価への応用に関する研究(分担者:緒方裕光):放射線に対する生物応答の指標として、ヒト骨肉腫細胞(U2OS)における放射線照射による小核形成率を測定した。上記の小核形成率について、量・反応関係の数学的推定および $p$ 値に基づくしきい値の推定などを行った。さらに、これらの推定値は測定値の信頼性に大きく影響を受けるため、小核形成率の対数リスク比を用いて測定値の分散を求め、これらの分散を考慮したメタ回帰モデル(母数モデル)を適用し、量・反応関係およびしきい値の推定を試みた。

### C. 研究結果

(1)メタアナリシス文献の主題傾向分析:メタアナリシスの出版タグの付与された文献は、1990年から2003年までで総計8,679件であった。年代的な文献量の推移は、93年、323件、98年、639件、2003年、1258件であって、近年急速な増加の傾向が見られる。これらの文献が研究対象としている研究トピックス(93年、98年、03年)は、疾病についてが、全体平均で28.5%、各年代では30.9、28.7、27.9%と減少傾向にある。つぎに多いカテゴリーは医薬品で17.9%、ついで、診断・治療の技術で、14.2%であった。疾病カテゴリー(2003年)について詳しくみると、最も多いサブカテゴリーは心臓血管系疾患で同カテゴリー中12.6%、ついで神経系疾患、10.3%、腫瘍、9.8%であった。それぞれのサブカテゴリーの年代推移では、腫瘍を対象とする文献が減少傾向にあるのに対して、心臓血管系疾患および神経系疾患については増加していた。

(2)メタ・アナリシスの新しい方法論に関する調査研究「メタ・アナリシスにおける2つの回帰直線

の傾きの比の信頼区間」:一般的にグループ化されたデータのまとめ方はほぼ同じである。しかし、そのグループ化されたデータからだけでは、オリジナルの全データによる推定値は再現できない。そこで、発表された研究結果に記載されることが多いいくつかの情報(①カテゴリーに分けられる前の横軸の平均値とS.E.、②回帰直線の推定式、③相関係数)が記載されている場合の推定方法と、全データによる推定の可能性を調べた。その結果、上記①~③のうち任意の2つの情報が加われば、全データによる推定値を完全に再現できることがわかった。さらに、②の情報がない場合について、その推定と問題点について観察することができた。

(3)コーヒーと糖尿病に関するメタ・アナリシスとその方法論に関する研究:エンドポイントである糖尿病の発症は、全部で7,103症例に及んだ。コーヒーの摂取が一日2杯以下をコントロールとし、3~4杯群での糖尿病発症リスクは0.83( $P=0.068$ )、5~6杯群では0.68( $P=0.007$ )、7杯以上群では0.54( $P=0.0004$ )であり、有意なリスク抑制傾向が認められた。原因変数であるコーヒー摂取に関するコントロール群が研究ごとに異なっていた。これについては、本研究では2杯以下をコントロールに設定した。その理由としては、2杯以下の設定が最も多かったこと、2杯以下を1群にすれば0、1杯も含まれることを挙げた。コーヒー摂取の分類方法の違いについては、まず分類方法を共通化した。それは、2杯以下、3~4杯、5~6杯、7杯以上の4群とした。そのようになっていない研究においては、それに合わせるための工夫をした。それには、オッズ比の対数を縦軸にとり、横軸をコーヒー摂取量とし、両者の関係が直線だと仮定して、その中間点の摂取量に対するオッズ比を推定した。これらから、3~4杯ではオッズ比0.77、5~6杯では0.58、7杯以上では8杯のデータを用い0.41のオッズ比が推定された。さらに、こうして得られたオッズ比の95%信頼区間については、その共通化分類区間に最も近い以前の区間における重みを用いて算出した。最後に、このようにして再構成された各研究の95%信頼区間を併合するためには、Inverse-variance weighting methodを用いた。

(4)冠動脈ステント手術後のアスピリン併用時でのシロスタゾールとチクロピジンの長期の有効性と安全性の比較に関する研究:シロスタゾールは、全ての臨床上的アウトカム(total clinical outcomes)と定量的冠動脈造影パラメータにお

いて、チクロピジンよりも優れていた(全ての臨床上のアウトカムのOR [95% confidence interval (CI)]: 0.59 [0.46, 0.75]), 最小内径 (MLD) (Weighted Mean Difference (WMD) [95% CI]: 0.27 mm [0.17, 0.37]), 遠隔期内腔損失 (late loss) (WMD [95% CI]: -0.36 mm [-0.51, -0.22]), 損失係数 (loss index) (WMD [95% CI]: -0.16 [-0.24, -0.08]), 再狭窄率 (net gain) (WMD [95% CI]: 0.49 mm [0.30, 0.68])。)

全有害事象についてのメタアナリシスの結果は、シロスタゾールとチクロピジンとの間に統計学的な有意差はなかった。

(5) 腸管吻合法のランダム化比較試験のメタ・アナリシスに関する研究: 6編の研究が採用基準を満たした。6編中には670人の患者(2-層腸吻合193人、1-層腸吻合170人)が含まれていた。縫合不全発生率において、1-層腸吻合群と2-層腸吻合群とに差はなかった。それ以外のアウトカム(死亡率、吻合術時間、TPN施行期間、入院日数、縫合のコスト)については、十分なデータが無いため、メタ分析は施行できなかったが、加重平均による比較では1-層腸吻合が2-層腸吻合よりも有利であることを示唆した。

(6) 循環器疾患の危険因子・予防因子のメタ・アナリシスに関する研究: 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。国別内訳はフィンランド2編、日本1編、英国1編で、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(または最高値群)を基準とした性年齢調整ハザード比と多変量調整ハザード比と95%信頼区間が示されており、有意な逆相関が報告されていた。G-L法により血中ビタミンC濃度 $10 \mu\text{mol/L}$ 増加あたりの相対危険を推定したところ、4つの研究でほぼ同じ値(0.88~0.93)となった(均質性の検定:P=0.9)。母数モデルを用いて統合した相対危険は0.90(95%信頼区間0.86-0.95)であった。

(7) 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: 電子媒体による検索とhand searchを行い文献の検証をした結果、最終的にメタ・アナリシスに用いる文献として、8つの文献を選択した(同一の研究で複数の論文が出ているものは1つのみを代表として用いた)。介入期間は6ヶ月から6年とばらついており、1年後のeffect size が得られたものは5文献であった。

介入のタイプとして食事のみを取り上げたものは3文献、運動と食事の両方を取り上げたものは5文献であった。割付方法、介入期間、介入のタイプによりサブグループに分け、感度分析を行った。Overall effect size は母数効果モデルによると-0.78(95%CI: -0.99 to -0.56)と推定された。変量効果モデルでは信頼区間はこれよりやや広めになり、ベイズ推定が最も広めであったが、いずれも有意な結果が得られた。サブグループ別に行った感度分析の結果では、母数効果モデルではいずれの場合にも有意な結果がえられたが、ベイズ推定は有意ではなかった。Funnel plotの結果からは、視覚的にはあるが、明確な公表バイアスの存在については言及できなかった。関連要因に関して平均年齢、ベースライン値、研究開始年次、およびBMIとのeffect sizeとの関連を同様に図示したが、とくに大きなバイアスはないと判断された。

(8) 臨床試験登録公開の世界的動向と日本でのシステムづくりに関する研究: 主な結果は以下のとおり。a) 2000年10月の英国・エジンバラでの第52回世界医師会(World Medical Association: WMA)でのヘルシンキ宣言の修正: 第27項の「著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務付けられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公開利用されなければならない」(日本医師会訳)は、コクラン共同計画など医療技術評価の活動の盛んなノルウェー医師会からの提案に基づく。b) 2004年6月2日のニューヨークでの訴訟とその後の推移: ニューヨーク州司法省長がGlaxoSmithKline (GSK)に対して訴訟を起こしたが和解で終了した。GSKとしてのM&A前のGlaxoWellcomeは世界に先駆けて企業としての臨床試験の登録公開を1999年から行っていた。c) 2004年9月15日のJAMA, Lancet, NEJMなど主要11の医学雑誌編集者からなる国際医学雑誌編集者委員会(International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE)の、論文投稿前に臨床試験の登録公開を求める声明: 世界的に、特に一流紙への掲載を望む臨床研究者と自社の製品の臨床試験の雑誌掲載がマーケティングに大きなインパクト以上の情報収集と分析をする一方で、2004年10月に、日本で臨床試験の登録公開をするシステムUMIN clinical trials registry (UMIN-CTR)作成へ向けのワーキンググループが設立され、ポリシーの決定と具体的なシステム作りがなされた。

(9) メタ回帰モデルの生物学的リスク評価への応

用に関する研究：小核形成率の対数リスク比に関してメタ回帰モデルにより量・反応関係を推定した結果、総線量が大きくなるに伴いリスクも増加することが分かった。理論上この推定された回帰直線とx軸とが交差する点が「しきい値」に相当する。しかしながら、この値はデータの異質性が大きいときには適切ではない。実際、同じ総線量の照射であっても異なる照射時間のデータを含めた場合には統計的に有意な異質性が認められた。これらの結果は、放射線のリスクには曝露量だけでなく曝露時間すなわち単位時間当たりの曝露量（線量率）が大きな影響を与えていることを示唆している。一方、低線量、低線量率の曝露では、データに有意な異質性が認められず、これらの領域ではリスクの変動はバックグラウンド・リスクの誤差の範囲内であることが示唆された

#### D. 考察

各分担研究で行われた研究の考察について、それぞれまとめる。

メタ・アナリシス文献は近年増加傾向にあり、またその研究対象も心臓血管系疾患、神経系疾患、腫瘍に集中している。そしてそれらの文献の掲載雑誌もこれらの主題範囲の専門誌に集中してはいるが、総合医学雑誌にも多くのメタ・アナリシス文献が見いだされる。本研究によって、メタ・アナリシス文献の文献量、その年代的推移、扱われている研究主題の傾向などが明らかになった。

メタ・アナリシスにおいて結果の統合を行うにあたっては、全てのデータを用いた再統合をすることはほとんど不可能であり、論文などにまとめられた一部の要約統計量から再現を試みなくては行けない。2つの回帰直線の傾きの比の統合についても同様であるが、この問題においては、一般的に論文に多く見られるグループ化された要約統計量とあるいくつかの簡単な情報があれば、全データでの推定を完全に再現できる。よって、この種の研究を発表する際には、その簡単な情報を記載することを提案したい。さらに、使える情報によって、再現されるデータはオリジナルの完全データによる推定値を再現できるものと、何らかの推定を必要とするものにわけられる。このような様々な結果を統合する際には、それぞれの推定を踏まえた何らかの重みを付けた統合の必要性が示唆されると考える。

原因（曝露）としての情報が連続データの場合、それがいくつかのカテゴリーに分類し、それぞれ

の分類に対するリスクを示すことが多々ある。このとき、何とか原因（曝露）変数の分類を共通化することを考案した。さらに、共通化された分類群におけるリスクを直線回帰モデルで求める手法を提案した。ここでは重みを特に設けなかったが、さらに重みをつけた回帰や尤度によるアプローチの開発が望まれる。

アスピリン併用時でのシロスタゾール療法は、チクロピジン療法より、長期の有効性、特に遠隔期再狭窄（late restenosis）予防において優れていることが示唆された。しかし、シロスタゾールは重篤な有害事象は少ないとはいえ、治療中の不整脈の出現または心拍数の増加には注意する必要がある。

縫合不全発生率については、1層腸吻合と2層腸吻合の間に有意差はなく、2層腸吻合を施行するメリットはない。吻合術時間と医療費を考慮に入れば、1層腸吻合を標準的術式として選択すべきであると考えられる。

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。観察研究では、危険因子の曝露状況をカテゴリーに分けて示すことが多く、その基準が統一されていないために統合することが困難な場合も多いが、量反応関係が仮定できる場合にはG-L法を用いることにより、本研究のように統合可能性が高まることもあるだろう。ただし、研究によって交絡因子の調整が統一されていないことも多いため、解釈に際しては注意を要する。本研究では、性、年齢、血圧の3つが重要な交絡因子であることが分かっており、どの研究でもこれらの調整は行われていたことから、統合後の相対危険の解釈はしやすいと考えられる。

糖尿病発症に及ぼす栄養教育の効果を検証するために、血糖値への影響を評価することは、基本的な機序を実証するものであり、意義がある。本研究の結果、検討した研究の多くで食事・生活習慣の改善により、教育を行わなかったグループに比べて1年後血糖値の改善が認められていた。従って糖尿病ハイリスク群を対照した栄養教育は糖尿病予防の効果的戦略となりうる可能性が示唆された。

患者・医療消費者の権利を守ろうというコンシューマリズムにもとづく臨床試験の全面的公開を求める声と、知的所有権を重要視する製薬企業側の意見、という古典的な対立構造が見られた。日本



はこれまでに、この種のシステムは存在しなかったが、まず臨床研究者からの要請にもとづきUMIN-CTRの開発は開始された。先のICMJE声明に合致するためという医療提供者側からの声契機である。しかしシステムは、publication biasの減少や倫理面の向上にも大いに役立つものであり、基本的なポリシー設定は重要である。IFPMAの声明に基づき、日本でUMINとは別の組織がシステムを立ち上げる動きもある。また臨床試験は多国籍化しており、WHOなどの機関による世界で唯一のサイトを作ろうという動きもある。したがって今後は、内外の関連機関の十分な調整と、具体的な運営方法についての研究が強く求められる。

生物学的リスクの「しきい値」については、その存在の有無を科学的に証明することは難しく、観測値の不確実性を考慮したうえで「しきい値」に相当する値を推定することが重要であると考えられる。今後の課題として、放射線リスクのみならず、環境要因全般リスクに関してメタ・アナリシスを応用した科学的根拠の統合方法などを検討していく予定である。

#### E. 結論

本研究班の研究では、無作為化比較臨床試験における治療効果、疫学研究におけるリスク因子の評価など、広範囲の医療技術の評価メタアナリシスを応用した研究を実施している。さらに、単なる応用にとどまらず、新しい方法論の開発も問題オリエンテッドに検討して世界に発信している意味で、学術的・国際的にも意義がある。例えば、薬理作用の異なる2つの抗血小板薬であるシロスタゾールとチクロピジンに関する研究で、長期の有効性と安全性の比較を行い、シロスタゾール投与の有効性を認めた結果は、冠動脈ステント手術後の血栓の発生や再狭窄の防止に種々の抗血小板薬が使用されている背景において、わが国の冠動脈ステント手術後の抗血小板薬の選択におけるシロスタゾールの位置づけをより明確にする示唆を与えるものと思われる。さらに、糖尿病予防のための栄養教育の研究では、近年、欧米諸国のみならず、我が国においても糖尿病の増加は著しく、その早期予防のための対策が重要な課題となっているなかで、臨床試験の中でも最もエビデンスレベルの高い研究デザインである無作為化比較試験による栄養教育の効果に関する研究を取りあげ、科学的に評価することは国際的・社会的にも意義がある。他の7つの分担研究については省略するが、

いずれも非常に興味深い、かつ、国際的にも価値のある結果が得られ、国際シンポジウム「システムティックレビューとメタ・アナリシス」で発表された。本研究班の成果は、今後の日本のEvidence based Medicineの発展に貢献できるように配布、普及に努力したい。

#### F. 健康危機情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Hashiguchi M, Ohno K, Kishino S, Mochizuki M, Shiga T, Comparison of cilostazol and ticlopidine coadministered with aspirin for long-term efficacy and safety after coronary stenting; a meta-analysis. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 36(2) 2005.
- 2) 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; 68(5): 384-387
- 3) 津谷喜一郎. 医薬経済学の立場から. 第25回日本臨床薬理学会年会シンポジウム12「臨床試験の登録と結果の公開 (ポジティブ, ネガティブをめぐって)」。臨床医薬 2005; 21(1): 47-57.
- 4) 津谷喜一郎, 木内貴弘. 世界の中の日本の臨床試験登録公開システム設立へーUMIN臨床試験登録システム(UMIN-CTR)2005年4月からサービス開始ー. 臨床薬理 2004; 35(6): 313-4.

##### 学会発表

- 1) 折笠秀樹, 横山奈緒美, 福田綾, 酒井弘憲, 野田光彦: コーヒーと2型糖尿病発症との因果関係に関するメタアナリシス. 第24回日本臨床薬理学会, 静岡, September 17-18, 2004.
- 2) 折笠秀樹: 糖尿病領域のメタアナリシス論文を検索する方式に関する比較. 第24回日本臨床薬理学会, 静岡, September 17-18, 2004.
- 3) Origasa H, Sakai H: Concerns encountered in the meta-analysis of the causal relationship between coffee consumption and type 2 diabetes. International Symposium of Systematic Review and Meta-Analysis, Wako, Feb. 25, 2005.
- 4) Hashiguchi M, Ohno K, Kishino S, Mochizuki M, Shiga T, Comparison of cilostazol and ti

clopidine coadministered with aspirin for long-term efficacy and safety after coronary stenting; a meta-analysis. International Symposium of "Systematic Review and Meta-Analysis" Feb 25, 2005, National Institute of Public Health, Wako, Saitama, Japan.

5) Yokoyama T and Tango T. Blood Levels of Vitamin C and the Subsequent Risk of Stroke in Cohort Studies: A Systematic Review. International Symposium of Systematic Review and Meta-Analysis. Feb. 25, 2005. Saitama, Japan.

6) Yamaoka K, Tango T. Meta-analysis of the effects of dietary education on prevention of type 2 diabetes mellitus, 17th International Biometric Conference, Cairns, Australia, 2004, 7, 11-16 p417 (in CD)

7) 渡辺満利子, 山岡和枝, 丹後俊郎. 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. 第14回日本疫学会学術総会, 2004, 1, 23 (山形市) p205

8) 山岡和枝・丹後俊郎. 糖尿病予防のための栄養教育に関するメタ・アナリシス2004年度統計関連学会連合大会, 2004, 9, 3-6, (花巻市)富士大学, p252

9) Yamaoka K, Tango T. Effects of dietary education to prevent type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. International Symposium of Systematic Review and Meta-Analysis. 2005, Feb, 25, Saitama, Japan.

10) 津谷喜一郎. 医薬経済学の立場から. 第25回日本臨床薬理学会年会シンポジウム12「臨床試験の登録と結果の公開 (ポジティブ, ネガティブを含めて)」, 静岡, 2004. 9. 18 臨床薬理 2004; 35

Suppl: S103

11) 津谷喜一郎. 臨床試験登録の意義と役割. UMI N臨床試験登録シンポジウム. 2005. 2. 2, 東京 [http://www.umin.ac.jp/ctr/Reference/Referen cel.ppt,

http://www.umin.ac.jp/mincs/2005/0202.htm ]

12) Tsutani K, Kiuchi T, Ohashi Y, Uchida E, Matsuba H. Development of a clinical trials registry in Japan. International symposium of "Systematic Review and Meta-Analysis", Wako, Japan, 25 February 2005. Abstracts. p. 30-1 [http://jhes.umin.ac.jp/ctr.pdf]

13) Ogata H and Magae J. Meta-analysis of low dose radiation risk: An application of meta-regression model to biological risk evaluation. International Symposium of "Systematic Review and Meta-Analysis", Wako. 2005. 2

14) 緒方裕光, 古川智春, 川上泰, 馬替純二. 低線量ガンマ線に対する生物応答に関する統計学的モデル. 日本保健物理学会第38回研究発表会, 神戸2004. 4

15) 緒方裕光, 古川智春, 川上泰, 馬替純二. 低線量ガンマ線に対する生物応答に関する定量的リスク評価法. 日本放射線影響学会第47回大会, 長崎. 2004. 11

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

# 分担研究報告

# メタアナリシス文献の主題傾向分析 医療技術評価総合研究事業 分担研究報告書

分担研究者 野添篤毅 愛知淑徳大学図書館情報学科

## 研究要旨

メタアナリシスの研究動向を探るためにMEDLINEデータベースから検索した文献データ、8,679件について、文献量の経年的推移、文献で扱われている主題傾向、掲載雑誌などの分析を行った。その結果、メタアナリシスを用いた研究は年々増加しており、その研究成果としての文献は数多くの雑誌に分散して掲載されている。扱われた主題では疾患が最も多く、次いで、医薬品、診断・治療技術となっている。疾患の中では、心臓血管系、神経系、腫瘍に関する文献が多くなっている。本研究によってメタアナリシスを研究手法とした文献の量、掲載雑誌、扱われている主題傾向が明らかにされた。

### A. 研究目的

Evidence-based Medicine (EBM) の発展とともに、メタアナリシスを手法とした研究は年々、盛んになっている。本研究はMEDLINEデータベースに蓄積されているメタアナリシス文献について、その文献量の年代的推移、扱われている主題傾向について多角的に分析し、その研究動向を明らかにする。

### B. 研究方法

米国国立医学図書館 (National Library of Medicine: NLM) 作成の医学文献データベースには1966年から現在までの文献データが約1,500万件蓄積されている。EBMの考え方が定着するとともにMEDLINEデータベースにおいても、その索引方法に改革がもたらされた。1993年からEBMに関連するタグとして出版タイプ publication type (clinical trial, meta-analysis, practice guideline, randomized

controlled trialなど) が設けられた。

これらのタグによって文献検索の際に、各論文で採用された研究手法を適切に指定して検索することが可能となった。

本研究ではこの出版タイプ "meta-analysis" が付与された文献データをMEDLINEデータベースから抽出し、メタアナリシス文献の量的推移、扱われている研究主題の傾向について分析した。

研究主題については、各文献データに付与されている索引語に注目した。データベース中の1つ1つの文献データには、約10個から20個の文献内容を表す索引語が、MEDLINEデータベースのシソーラスであるMedical Subject Headings (MeSH) から選択され、付与される。これらの索引語群には、それぞれの索引語に重みがつけられ、研究の主たる主題を表す索引語であるmajor term (データベース中では\*印がつく) と、従たるテーマを表す索引語minor termとに区分される。本研究で

の主題傾向の分析では、各文献につけられたmajor termをMeSHカテゴリー(カテゴリー表は表1および各図に記載)で分類することによって明らかにした。このカテゴリー分け作業には、"meta-analysis"タグのついた文献群について各々のMeSHカテゴリー(例えばC1, C2, C3, C4など)群の検索を行い、文献数を確認した。例えば、2003年のカテゴリーC(腫瘍)に含まれる索引語(major term)が付与された文献数を検索するには、meta-analysis[PT] AND 2003[DP] AND C4[MAJR]という検索式を組み立てる。

### C. 研究結果

MEDLINEデータベースに蓄積されたメタアナリシス文献の量は2004年11月現在で総数8,679件であった。その年代的な推移は(図1)のごとく、1990年で274件であった文献は1997年の596件と2倍となり、2003年は1258件と年々増大している。

MEDLINEデータベースのシソーラスMeSHで用いられているカテゴリーによって、これらの文献の主題となっているテーマを年代毎に分類したものが、(表1)である。表1では上段に、各年代別にそれぞれのMeSHカテゴリーに属する主たる索引語major termが含まれる文献数が示される。各々の文献には通常3から4つのmajor termが付与されるため、例えば、1990年では蓄積異なり文献数は274件であるが、それに付与された索引語(major term)の付与された延べ文献数は656、1文献あたりの索引語は2.4語となっている。(表1)の下段は各年代における各カテゴリーの占める割合を示している。

カテゴリーについて全年でみると疾病カテゴリー(C)を主題とする文献が最も多く、28.5%、ついで医薬品のカテゴリー(D)が17.9%、診断・治療技術カテゴリー(E)、14.2%、生物学カテゴリー(G)10.7%、精神医学カテゴリー(F)8.8%となっている(表1)。これを1993年、1998年、2003年と経年的にみると、カテゴリーC(疾病)については全体に占める割合は減少傾向にあるのに対して、カテゴリーD、E、F、Gでは大きな年代的变化はみられなかった(図3、表1)。もちろん、文献の実数は増加しており、例えば全体の割合では減少傾向にある疾病では、1993年232件であったものが2003年では913件と増加している。

2003年の疾病カテゴリーの文献数は913件であったが、それらMeSHシソーラスのサブカテゴリーによって詳しく分類すると(図4)のごとくなる。この結果をみると、疾患別ではC14心臓血管系疾患が最も多く全体の12.6%(延べ索引文献数204件)で、次いでC10神経系疾患、10.3%(167件)、C4腫瘍9.8%(159件)であった。その他、文献数の多い疾患は呼吸器疾患105件、免疫疾患85件、消化器系疾患79件であった。疾病を対象にした文献量の年代的推移を(図5)に示すが、ここで明らかのように、腫瘍(C4)を主題とする文献の割合が極端に減少しているが、神経系(C10)及び心臓血管系疾患(C14)は増大している。なお、腫瘍文献の実数としては、1993年が67件、2003年では159件となっている。

医薬品・化学物質(カテゴリーD)を主題とするメタアナリシス文献は2003年で603件(延べ索引文献数1446件)であった。そ

れらをMeSHサブカテゴリー別にみると、各種の化学作用/利用に関わるサブカテゴリーD27を別にすると、最も多く占めるのはアミノ酸・蛋白質(D12)で9.1%(131件)で、次いで有機化学物質(D2)8.4%(122件)、複素環式化合物(D3)6.6%(95件)、免疫学的因子/生物学因子(D24)4.9%(71件)であった(図6)。診断・治療技術のカテゴリーを主題とする文献(2003年)は460件で、治療技術(E2)に関するものが、延べ数で196件(31.4%)、外科手術(E4)が134件(21.4%)各種研究手法120件(19.2%)であった。

メタアナリシス文献を掲載している雑誌(2003年)についてみると、研究対象の疾患として多くとりあげられた、心臓血管系、神経系、腫瘍に関する専門雑誌、例えばStroke 16件、Am. J. Cardiol. 15件、J. Clin. Oncol. 9件、Am. Heart J. 8件などに論文が集中している。一方、総合医学雑誌へも多くのメタアナリシス文献が掲載され、BMJ 23件、Ann. Intern. Med. 13件、Lancet 12件、JAMA 10件となっている。また、近年、MEDLINEにはコクラン計画のシステマティック・レビュー誌Cochrane Database Syst. Rev. が2002年から収録されており、2003年には162件が蓄積されている。なお、収録誌については各年でかなりの変動がみられる。

掲載誌の種類、範囲の広がり大きく、2003年(総文献数 1,258件)で580種にのぼっている。このうち、1つの雑誌で年間10件以上のメタアナリシス文献を収録しているのが10誌(23.1%)、5~9件、15.7%、3~4件、14.6%、2件、15.7%、1件、30.9%

と分散している。年間にメタアナリシス文献を1件掲載した雑誌は386誌、2件で98誌となっている。

#### D. 考察

MEDLINEデータベースの出版タイプ・タグを用いてメタアナリシス文献の文献量とそこで扱われている主題傾向を分析した。メタアナリシス文献の量は増大しており、出版タイプ・タグの制定された1990年の274件から2003年には4.59倍、1,258件を記録している。ここでは出版タイプ“meta-analysis”によって検索し文献量を測定したが、これは研究手法としてメタアナリシスを用いた論文のみを抽出するためであった。もちろんデータベースにはメタアナリシスについての概説、解説などの文献もあるが、これらは省かれている。今回の研究ではこれらの研究の発信国、言語についてはしていない。しかし、わが国からも発表論文についてMEDLINEデータベース中の著者の所属機関の住所に注目し、JAPAN[ad]と指定して検索したところ、73件(1990-2003年)が検索された。2001年で11件、2003年で15件とようやく増加してきたとはいえ全体の文献量0.008%と非常に少ないことが解る。これはMEDLINEへの日本の医学雑誌の収録数が約160誌(MEDLINE全件では約4,600誌)と少なく、わが国の医学研究の現状をそのまま反映しているとはいえることもある。しかし、医学中央雑誌データベースによって検索しても、メタアナリシス文献の数は少なく、その内容も解説的なものが多くを占めている。

メタアナリシス文献が対象とする主題をそれぞれの文献に付与されてるMeSH索

引語に注目し、それらをMeSHカテゴリーで分類して分析した。対象となった主題では、疾病カテゴリーが最も多く28.5%を占め、次いで医薬品17.9%、診断・治療技術14.2%となっている。メタアナリシスの手法が、臨床試験研究論文の評価に適応されることが多いことから、疾病と医薬品の2つのカテゴリーが多くを占めることは理解できる。一方、近年、診断・治療技術に対する科学的評価が高まっていることから、図3のEカテゴリーを主題とする文献が比較的多くなりつつあることに注目したい。また、Nカテゴリーが少しずつ増加しているのはヘルスケア分野における研究評価の重要性が増していることも関係するのであろう。

疾病カテゴリーの中では、心臓血管系、神経系、腫瘍などの疾患が1/3を占めているがこれはメタアナリシスの研究動向を顕著(けんちょ)に示すものであろう。また、疾病カテゴリーに占める割合についても、心臓血管系、神経系疾患は年々増加しているが、腫瘍は全体の割合としては減りつつある。

MeSHシソーラスの医薬品カテゴリーは、化学物質の構造による分類と薬理作用による分類とが混在しているため、図6での分析では主題傾向は明確にすることができなかった。D2の有機化合物に分類された物質が、ある特定の薬理作用があればそれを示す他のサブカテゴリーにも重複して分類されているためである。

技術・治療技術カテゴリーについては、治療と外科手術が多くを占めたが、分類項目が大きすぎため、より細かい分類で特定の手法・方法について焦点をあてた

分析が今後、必要である。

メタアナリシス文献の主題については付与された索引語を分類整理したが、1つ1つの文献に複数の索引語が存在するが、それらの組み合わせについて考慮せず特定のカテゴリーからについてのみを分析したにとどまった。今後は、例えば、扱っている主題について、疾病と医薬品、疾病と診断・治療技術など、複数のカテゴリーを組み合わせることによって、より詳細な研究動向の把握が可能となると思われる。

メタアナリシス文献を掲載している雑誌については非常に散らばりがある、1,258件(2003年)の文献が580種の雑誌、1誌あたり年間2.17件と大きな広がりであった。このようにコアとなる雑誌がないため、メタアナリシス文献を追跡するためにはMEDLINEやCochrane Libraryなどのデータベースを効果的に利用することが求められている。

## E. 結論

メタアナリシス文献の動向をMEDLINEデータベースに蓄積されている文献データから分析した。メタアナリシス文献の量は近年増大し、MEDLINEの出版タイプ“meta-analysis”が付与された研究論文は全体で8,679件であり、2003年には1,258件となり、総文献数の37.8%がこの3年間に発表されたことになる。扱われた主題としては、疾病が最も多く、28.5%を占め、医薬品、診断・治療技術とつづき、これらの3カテゴリーで、全体の60.6%を占めている。また、疾病については、とくに心臓血管系、神経系、腫瘍の割合が

大きく、全体の32.7%であった。心臓血管系、神経系疾病を扱った文献は年々その割合が増えているのに対し、腫瘍の割合は急激に落ちている。メタアナリシス文献は数多くの雑誌に分散して掲載されて、1誌あたり2.17件と非常に低い数字を示した。

本研究によって、近年のメタアナリシス文献の量的推移、そしてそこで扱われ

ている主題傾向が明らかにされた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

学会発表

「システムティック・レビューとメタアナリシス」国際シンポジウム。2005年2月、和光市

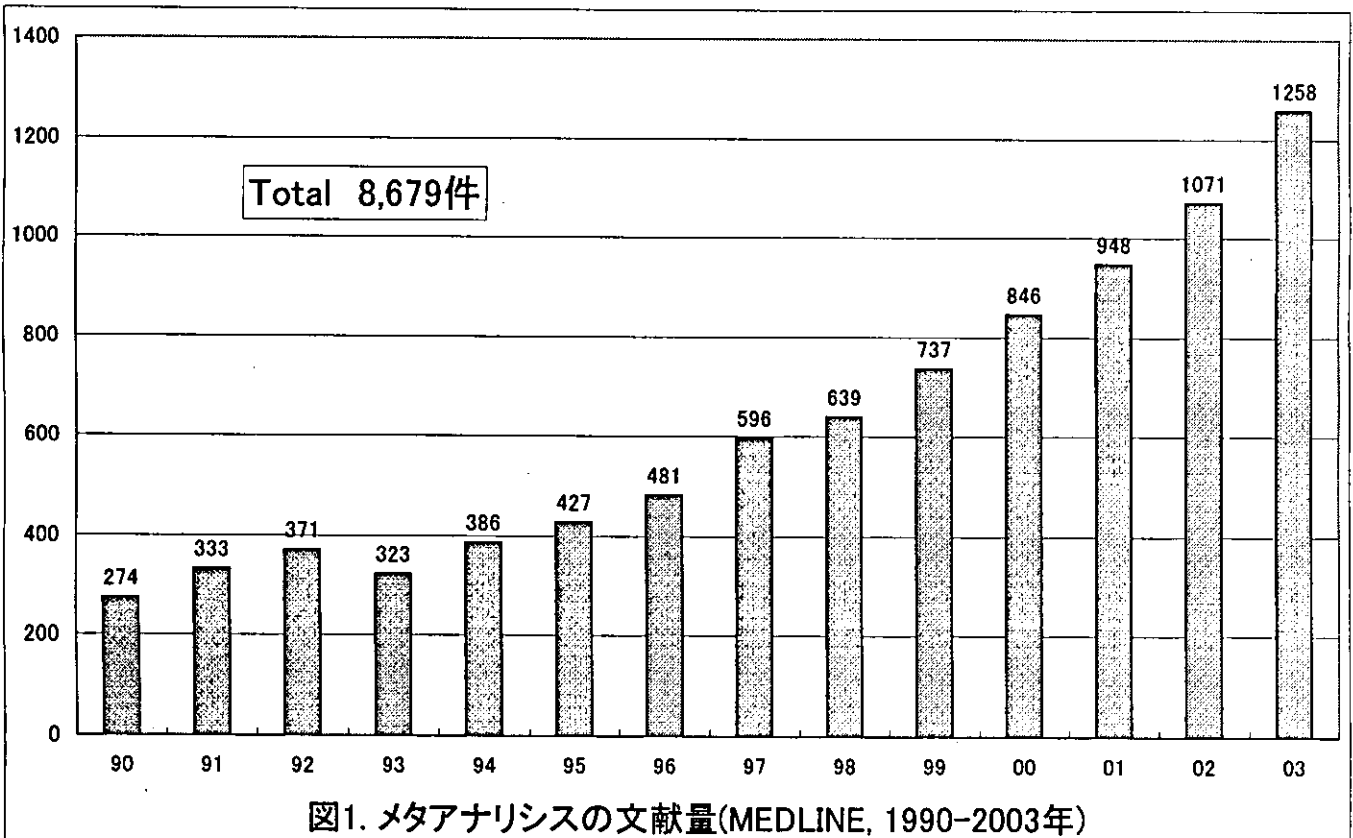


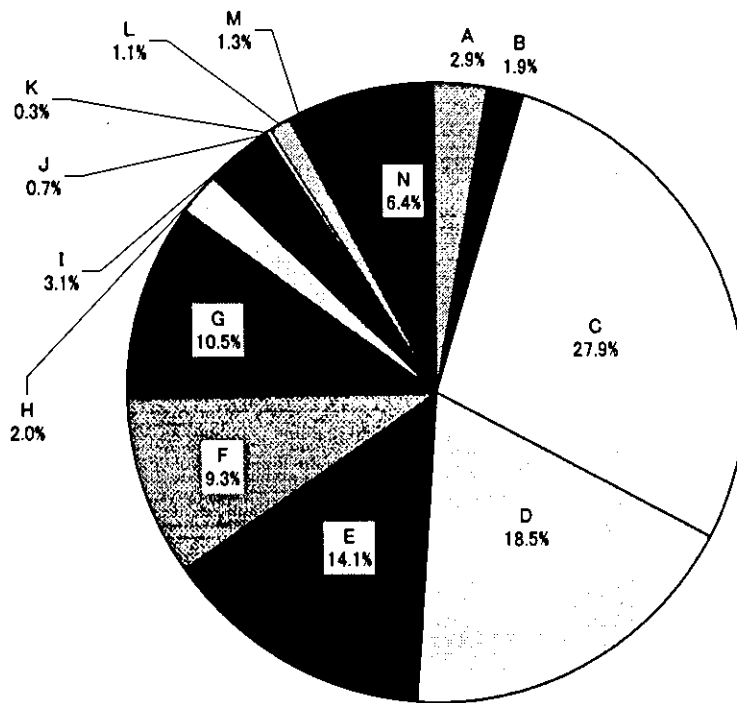
(表1) メタアナリシス文献量 -MeSHカテゴリー別(1990年～2003年)

検索式 meta-analysis[PT] + 年代限定[DP] + 各カテゴリ[MAJR]													
MeSHカテゴリー													
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
A "Anatomy Category"	14	18	21	22	28	29	27	58	56	56	65	77	89
B "Organisms Category"	6	5	3	9	10	6	9	13	26	30	38	34	52
C "Diseases Category"	189	235	275	232	277	305	352	412	455	507	623	684	797
D "Chemicals and Drugs Category"	119	151	164	158	192	189	223	266	277	304	374	443	485
E "Analytical, Diagnostic and Therapeutic Techniques and Equipment Category"	91	98	112	97	138	155	141	199	231	278	312	351	383
F "Psychiatry and Psychology Category"	60	65	61	68	71	64	99	147	150	158	181	208	251
G "Biological Sciences Category"	65	79	80	68	104	109	108	174	165	230	233	254	286
H "Physical Sciences Category"	18	13	26	10	23	11	21	25	31	36	53	47	48
I "Anthropology, Education, Sociology and Social Phenomena Category"	19	23	24	18	31	26	43	53	41	49	50	74	72
J "Technology and Food and Beverages Category"	7	5	8	9	14	12	8	13	16	19	29	23	35
K "Humanities Category"	1	2	3	1	4	0	3	10	3	6	11	13	12
L "Information Science Category"	14	15	22	11	21	6	11	18	23	25	29	29	28
M "Persons Category"	8	5	9	10	9	13	12	24	20	21	24	30	43
N "Health Care Category"	44	58	50	41	67	78	71	91	94	138	153	151	171
総計	274	333	371	323	386	427	481	596	639	737	846	948	1071
延べ数	656	771	868	752	889	1023	1128	1503	1588	1855	2175	2418	2752

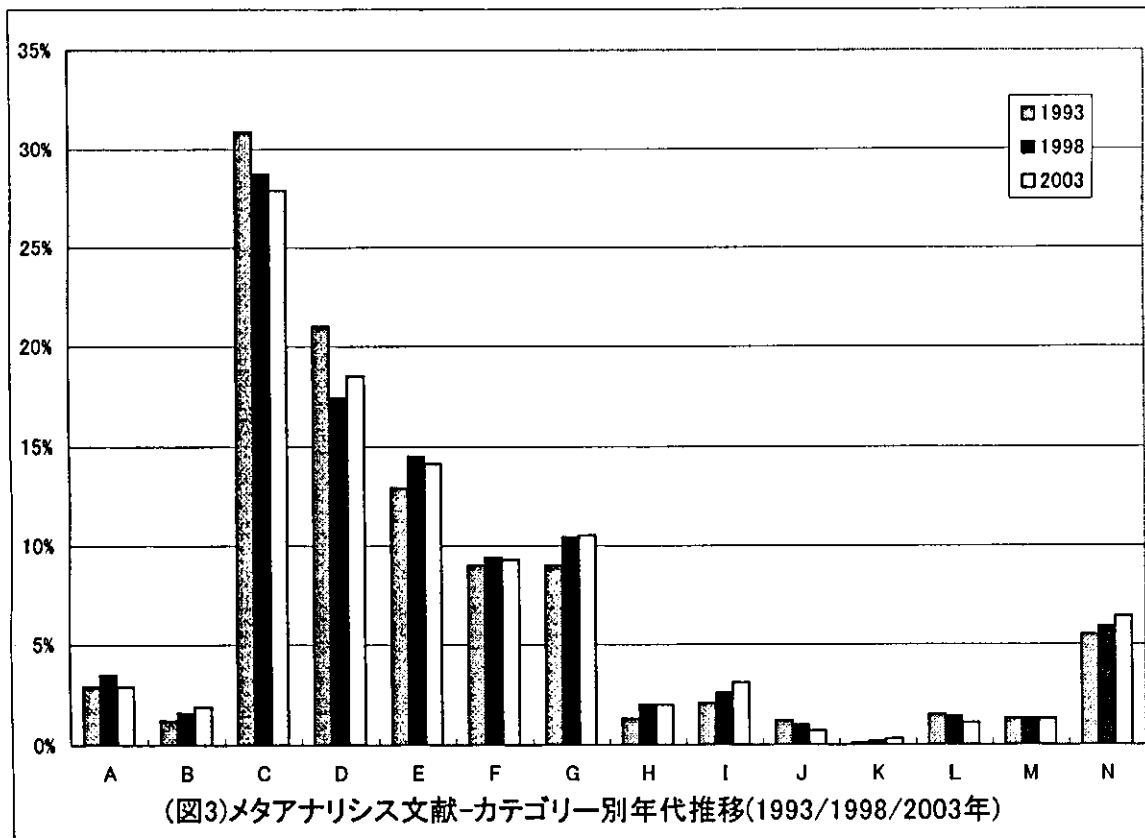
  

MeSHカテゴリー													
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
A "Anatomy Category"	2.1%	2.3%	2.4%	2.9%	2.8%	2.8%	2.4%	3.9%	3.5%	3.0%	3.0%	3.2%	3.2%
B "Organisms Category"	0.9%	0.6%	0.3%	1.2%	1.0%	0.6%	0.8%	0.9%	1.6%	1.6%	1.7%	1.4%	1.9%
C "Diseases Category"	28.8%	30.5%	31.7%	30.9%	28.0%	29.8%	31.2%	27.4%	28.7%	27.3%	28.6%	28.3%	29.0%
D "Chemicals and Drugs Category"	18.1%	19.6%	18.9%	21.0%	19.4%	18.5%	19.8%	17.7%	17.4%	16.4%	17.2%	18.3%	17.6%
E "Analytical, Diagnostic and Therapeutic Techniques and Equipment Category"	13.9%	12.5%	12.9%	12.9%	14.0%	15.2%	12.5%	13.2%	14.5%	15.0%	14.3%	14.5%	13.9%
F "Psychiatry and Psychology Category"	9.1%	8.4%	7.0%	9.0%	7.2%	8.2%	8.8%	9.6%	9.4%	8.4%	8.3%	8.6%	9.1%
G "Biological Sciences Category"	9.9%	10.2%	10.4%	9.0%	10.5%	10.7%	9.6%	11.6%	10.4%	12.4%	10.7%	10.5%	10.4%
H "Physical Sciences Category"	2.7%	1.7%	3.0%	1.3%	2.3%	1.1%	1.9%	1.7%	2.0%	1.9%	2.4%	1.9%	1.7%
I "Anthropology, Education, Sociology and Social Phenomena Category"	2.9%	3.0%	2.8%	2.1%	3.1%	2.5%	3.8%	3.5%	2.6%	2.6%	2.3%	3.1%	2.6%
J "Technology and Food and Beverages Category"	1.1%	0.6%	0.9%	1.2%	1.4%	1.2%	0.7%	0.9%	1.0%	1.0%	1.3%	1.0%	1.3%
K "Humanities Category"	0.2%	0.3%	0.3%	0.1%	0.4%	0.0%	0.3%	0.7%	0.2%	0.3%	0.5%	0.5%	0.4%
L "Information Science Category"	2.1%	1.9%	2.5%	1.5%	2.1%	0.6%	1.0%	1.2%	1.4%	1.3%	1.3%	1.2%	1.0%
M "Persons Category"	1.4%	0.8%	1.0%	1.3%	0.9%	1.3%	1.1%	1.6%	1.3%	1.1%	1.1%	1.2%	1.8%
N "Health Care Category"	6.7%	7.7%	5.8%	5.5%	6.8%	7.6%	6.3%	6.1%	5.9%	7.4%	7.0%	6.2%	6.2%

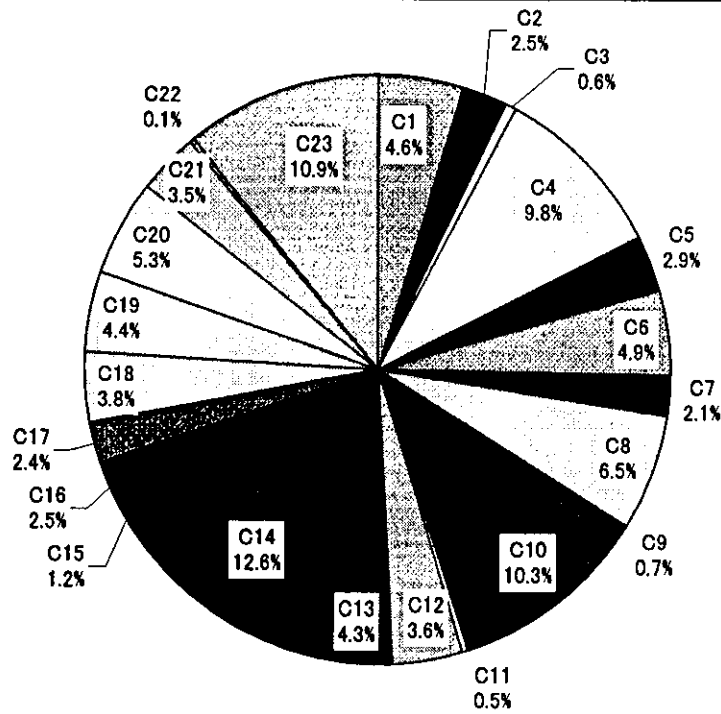




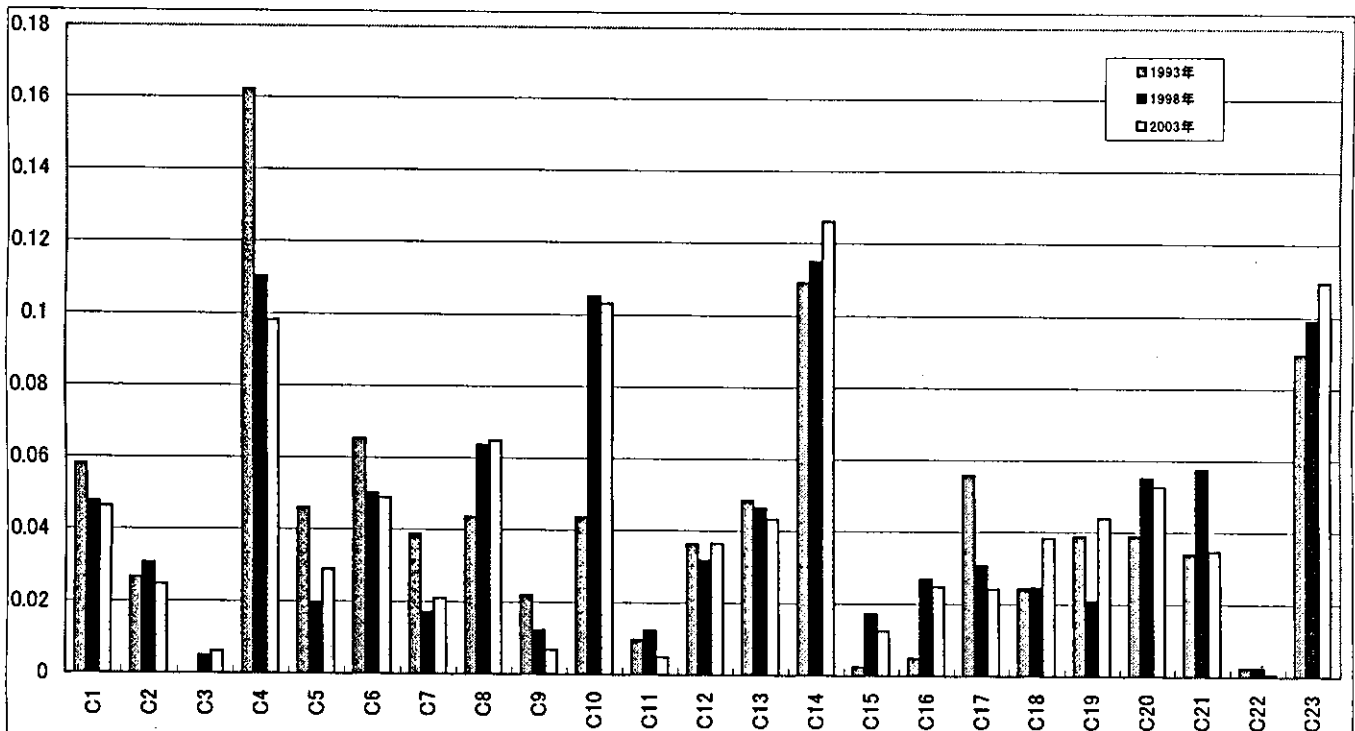
(図2) メタアナリシス文献 - MeSHカテゴリー別(2003年)



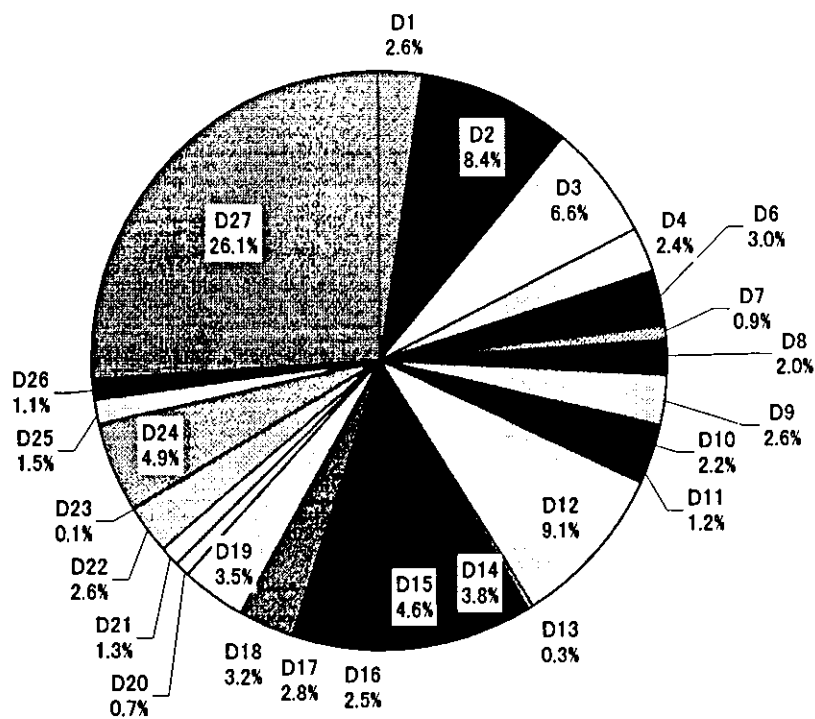
(図3)メタアナリシス文献-カテゴリー別年代推移(1993/1998/2003年)



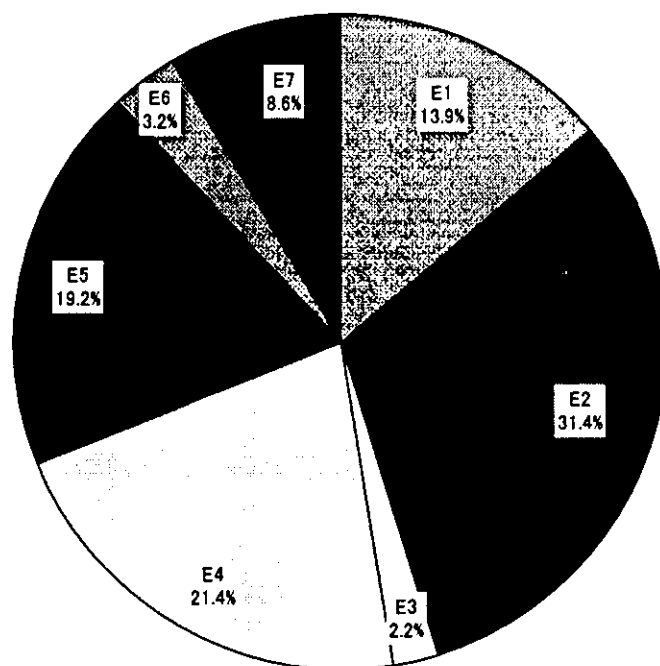
(図4) メタアナリシス文献 -疾病(C)サブカテゴリー別文献量  
(2003年) n=1619



(図5)メタアナリシス文献 -疾病(C)サブカテゴリーの年代推移  
(1993/1998/2003年)



(図6)メタアナリシス文献 -医薬品(D)サブカテゴリ-別文献量  
(2003年) n=1446



(図7)メタアナリシス文献 -診断・治療技術(E)  
サブカテゴリ-別文献量(2003年) n=625