

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
(医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

研究協力者 高橋 邦彦 国立保健医療科学院技術評価部
主任研究者 丹後 俊郎 国立保健医療科学院技術評価部

研究要旨：メタ・アナリシスにおいて回帰直線を用いた研究を統合することは大変重要である。しかし、2つの回帰直線の傾きの比に関する研究はほとんどない。さらに、メタ・アナリシスに用いられる研究論文などでは全てのデータが利用できることはなく、グループ化された要約統計量のみが示されているものが多い。本研究では、これらの示されているデータからオリジナルの全データによる推定値がどこまで再現できるかについて検討・考察を行う。

A. 研究目的

疫学調査などにおいて、ある因子の曝露と疾病の関連を見る際に、その曝露量の増加に伴って疾病に対するリスクがどの程度大きくなるかをみることがある。そのような研究において、線形回帰モデルによる傾きの推定による解析がよく用いられる。例えば、血圧 y がアルコール摂取量 x と関連があるとしたとき、一般に最も簡単なモデルとして線形単回帰モデル

$$y = \alpha + \beta x + \varepsilon,$$

が考えられる。ただし、 ε は正規分布 $N(0, \sigma^2)$ に従うとする。

ところで、同じアルコール摂取量でも、他の要因(例えば遺伝子型など)の違いによって血圧への影響が異なることが考えられる。すなわち、Type 1 の群では x の回帰係数が β_1 であり、Type 2 の群では β_2 であり、それぞれ

$$\text{Type 1: } y = \alpha_1 + \beta_1 x + \varepsilon_1$$

$$\text{Type 2: } y = \alpha_2 + \beta_2 x + \varepsilon_2$$

という線形回帰モデルを考える。このとき、我々は2つの傾きの比

$$\rho = \frac{\beta_2}{\beta_1}$$

に興味をもつことになる。一般にこのような回帰直線の傾きの比の信頼区間の構成は Fieller の定理の利用や漸近正規に基づく理論など、いくつかの構成法が考えられる。

一方でメタ・アナリシスを想定した場合、このような回帰直線を用いた研究結果を統合することは大変重要であるが、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ほとんど

ない。多くの研究論文等では連続量 x をあるカテゴリのグループごとにまとめ、その基本統計量などの情報を各グループごとに記述した表として掲載されている。そのため、傾きの比 ρ に関する推定をする場合に、本来の全データを用いた場合の推定が再現不可能になる。

本研究では、まず全データを用いた場合の ρ に関する推定方法をまとめ、グループ化されたデータからその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う。

B. 研究方法

まず、線形回帰モデル

$$y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i \quad (i = 1, 2, \dots, N)$$

を考える。ただし、 ε_i は互いに独立にいずれも正規分布 $N(0, \sigma^2)$ に従うものとする。このとき、 α, β の最小2乗推定量は

$$\hat{\alpha} := \bar{y} - \hat{\beta}\bar{x},$$

$$\hat{\beta} := \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} = \frac{S_{xy}}{S_{xx}}$$

になる。ただし、

$$\bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i, \quad \bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$$

とする。また、 $\hat{\beta}$ の分散は

$$V(\hat{\beta}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \sigma^2 = \frac{1}{S_{xx}} \sigma^2$$

になる。さらに

$$S_e := \sum_{i=1}^N (y_i - \hat{\alpha} - \hat{\beta}x_i)^2$$

とおく。

< 2つの回帰直線の傾きの比 >

いま、2つの線形回帰モデル

モデル I: $y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i$

モデル II: $y_i = \alpha' + \beta' x_i + \varepsilon'_i$

のもとで、

$$\rho = \frac{\beta'}{\beta}$$

の推定を行う。ただし、 $\varepsilon_i, \varepsilon'_i$ は全て互いに独立にいずれも $N(0, \sigma^2)$ の正規分布に従うとする。

$\log \rho$ の点推定は

$$\log \hat{\rho} = \log \frac{\hat{\beta}'}{\hat{\beta}} = \log \hat{\beta}' - \log \hat{\beta} \quad (1)$$

として得ることができる。また、漸近的な分散の近似式から

$$\begin{aligned} V(\log \hat{\rho}) &= V(\log \hat{\beta}') + V(\log \hat{\beta}) \\ &\approx \left(\frac{1}{\hat{\beta}'}\right)^2 V(\hat{\beta}') + \left(\frac{1}{\hat{\beta}}\right)^2 V(\hat{\beta}) \\ &= \left\{ \left(\frac{1}{\hat{\beta}'}\right)^2 \frac{1}{S'_{xx}} + \left(\frac{1}{\hat{\beta}}\right)^2 \frac{1}{S_{xx}} \right\} \sigma^2 \quad (2) \end{aligned}$$

が得られる。通常は σ^2 に推定値

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{S_e + S'_e}{N + N' - 4}$$

を代入して推定することができる。この値を用いて、近似的な信頼区間を求めることも可能である。

さらに正確な信頼区間は Fieller の定理を適用し、自由度 $N + N' - 4$ の t 分布の $(a/2) \times 100\%$ 点 $t = t_{N+N'-4}(a/2)$ を用いて

$$1 - a = P_T \left\{ \frac{(\hat{\beta}' - \rho \hat{\beta})^2}{\{(1/S'_{xx}) + \rho^2(1/S_{xx})\} \hat{\sigma}^2} \leq t^2 \right\} \quad (3)$$

から ρ の $1 - a$ 信頼区間を構成することができる。

<メタ・アナリシスにおける設定のもとでの推定>

メタアナリシスのために結果を統合する場合、全ての研究結果のデータが明らかになることはほとんどなく、上記の方法で ρ に関する推定をすることができない。そこで、得られている情報から、比の信頼区間を構成する方法について整理を行う。以下、得られるデータの状況を設定する。まず、一般的にこの種の研究結果として論文に記載されることが多いグループ化されたデータの情報 “grouped data” は得られているものとする。

grouped data. カテゴリーごとに要約されたデータ						
x の範囲	モデル I			モデル II		
	データ数	y の平均	標準誤差	データ数	y の平均	標準誤差
$(I_0, I_1]$	n_1	\bar{y}_1	se_1	n'_1	\bar{y}'_1	se'_1
$(I_1, I_2]$	n_2	\bar{y}_2	se_2	n'_2	\bar{y}'_2	se'_2
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
$(I_{m-2}, I_{m-1}]$	n_{m-1}	\bar{y}_{m-1}	se_{m-1}	n'_{m-1}	\bar{y}'_{m-1}	se'_{m-1}
$(I_{m-1}, I_m]$	n_m	\bar{y}_m	se_m	n'_m	\bar{y}'_m	se'_m
Total	n			n'		

(最後の I_m は开区間として ∞ も認めるものとする。)

このデータの他に、予め、各群の y の平均・分散、 $\bar{y}, \bar{y}', s_y^2, s_y'^2$ が与えられていることもあるが、これは上記のデータから再現可能である。

上記のデータの他に考えられるデータとして

① 各群ごとの x の平均・分散、

$$\bar{x}, \bar{x}', s_x^2, s_x'^2.$$

② 推定されたそれぞれの回帰直線の式

$$y = \hat{\alpha} + \hat{\beta}x, \quad y' = \hat{\alpha}' + \hat{\beta}'x$$

③ それぞれの回帰直線の決定係数の値 R^2, R'^2 または相関係数 r, r' 。

などが考えられる。そこで、得られているデータに応じて、傾きの比 ρ の推定および信頼区間について、一

一般的なメタアナリシスと同様 $\log \rho$ の推定として考える。grouped data 以外に以下の情報が得られているときの推定について示す。

- $(\bar{x}, s_x^2), (\hat{\beta}, \hat{\alpha}), R^2$ or r^2 .
⇒ もとの全データに基づいた $\hat{\rho}$ に関する推定値を再現可能。
- $(\bar{x}, s_x^2), (\hat{\beta}, \hat{\alpha})$
⇒ もとの全データに基づいた $\hat{\rho}$ に関する推定値を再現可能。
- $(\bar{x}, s_x^2), R^2$ or r^2
⇒ もとの全データに基づいた $\hat{\rho}$ に関する推定値を再現可能。
- (\bar{x}, s_x^2)
⇒ 何らかの推定が必要
- $(\hat{\beta}, \hat{\alpha}), R^2$ or r^2
⇒ もとの全データに基づいた $\hat{\rho}$ に関する推定値を再現可能。
- $(\hat{\beta}, \hat{\alpha})$
⇒ 何らかの推定が必要
- R^2 or r^2
⇒ 何らかの推定が必要
- grouped data だけ
⇒ 何らかの推定が必要

つまり “grouped data” のデータの他に①～③の中の2つのデータが得られれば、オリジナルの全データによる推定値が再現可能となる。

逆に “grouped data” のデータの他に①～③の中の1つしか得られていない場合、または “grouped data” しかデータが得られていない場合には何らかの推定が必要になる。例えば、①のデータを推定するための方法として x が正規分布に従っているという仮定をし、そのパラメータを各カテゴリーのデータ数 n_1, n_2, \dots, n_m を与えた最尤法によって推定することができる ([3])。

また、②の推定には、各カテゴリーごとに何らかの x の代表点を定め、その点を用いた加重最小二乗法に基づく回帰直線の推定をすることができる ([1])。しかし、①～③に何らかの推定をしなくてはならない場

合には、当然その推定誤差が結果に影響してしまうことになる。

<数値例>

2つの回帰直線の傾きの比の推定について、具体例を示す。ALDH2の遺伝子形の違いによるアルコール摂取量と収縮期血圧の関連についての以下の grouped data([2]) を用いる。

Alcohol (g/week)		Genotype 1		
x		No. of cases	SBP(mmHg) mean	S.E.
0	– 20.3	13	116.062	5.218
20.4	– 183.8	55	126.218	2.504
183.8	– 367.6	46	135.285	2.706
367.7	–	36	130.603	3.028

Alcohol (g/week)		Genotype 2		
x		No. of cases	SBP(mmHg) mean	S.E.
0	– 20.3	58	119.320	2.387
20.4	– 183.8	57	125.683	2.470
183.8	– 367.6	18	127.011	4.336
367.7	–	4	125.994	9.160

今、このデータに対してオリジナルの全データから推定した回帰直線がそれぞれ

$$\text{type 1: } y = 126.38 + 0.0199x$$

$$\text{type 2: } y = 120.72 + 0.0273x$$

と推定されている。つまり②の情報が得られているが、①、③の情報は得られていない。このとき、

$$\hat{\rho} = 0.0273/0.0199 = 2.2941$$

$$\log \hat{\rho} = 0.8303$$

が推定値として得られる。さらに、①の情報を推定するために x がそれぞれ正規分布に従うという仮定をおき、そのパラメータを最尤法で推定すると

$$\text{type 1: } x \sim N(235.009, 157.213^2)$$

$$\text{type 2: } x \sim N(87.6205, 95.6946^2)$$

となり、

$$\hat{S}_{xx} = 3683520, \hat{S}'_{xx} = 1245410,$$

また、grouped data から

$$S_{yy} = 2131820, S'_{yy} = 48621.5$$

となり

$$\hat{\sigma}^2 = 7699.63$$

が得られ、結局

$$V(\log \hat{\rho}) = 23.0562$$

と推定される。ここから、95%信頼区間は

$$1.601 \leq \rho \leq 3.424$$

$$0.4707 \leq \log \rho \leq 1.2309$$

と推定される。

一方で、オリジナルの全データから推定を試みると

$$V(\log \hat{\rho}) = 17.2863$$

となり、95%信頼区間は漸近正規に基づく方法では

$$-7.31 \leq \log \rho \leq 8.98,$$

Fiellerの定理を適用した正確な信頼区間では

$$-\infty < \rho < \infty$$

となった。

C. 結果と考察

メタ・アナリシスにおいて、2つの回帰直線の傾きの比の推定を行うにあたっては、一般によく出される grouped data だけからでは、完全なオリジナルデータによる推定値を再現できない。その際、基本的な統計量のうちいくつかがあればオリジナル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。つまり、メタ・アナリシスを視野に入れた場合、この種の研究では全データを掲載する必要はないものの、完全に再現するために必要な情報は掲載されるべきであると考えられ、そのように研究者に提言していくことが必要であると考えられる。

一方、上記の数値例で示した例では、十分なデータが掲載されていない場合の一つのパターンでの計算例を示した。ここでは x の振る舞いにある仮定が必要であったが、推定値を求めることは可能である。しかしながら、この例ではオリジナルの全データによる推定値とかなりな違いが出てしまった。これはもともと2つの回帰直線の傾きがゼロに近い事によるものと思われる。そのため Fieller の定理を適用すると、信頼区間が定まらなかった。今後は、別の例でも検証するとともに、これらの推定精度の問題についても検討が必要であると考えられる。

さらに、grouped data と①だけの情報から、また grouped data のみの情報しか得られていない場合の

推定には、更なる推定が必要であり、その方法についても検討したい。けれども、そのような推定をすることによって推定誤差が含まれてくることは避けられない。そこで、メタ・アナリシスでこれらを統合する場合には、その推定方法による何らかの重み付けなどが必要であると考えられ、今後その検討を行いたいと考えている。

また、2つの傾きの比推定においては、各研究から比の値を計算してその統合をするのではなく、各研究から、type 1, type2 それぞれの傾きをまず統合して推定を行い、統合された傾き同志の比として推定を行うことが可能であると考えられる。しかしながら、その統合の際にも、本研究で述べた推定の問題が生じ、また本研究で述べた推定方法が適用できる。この問題について今後は更に研究を進めていきたいと考えている。

D. 結論

グループ化されたデータから2つの回帰直線の傾きの比を推定する場合において、どの情報を用いればオリジナルの完全データによる推定値を完全に再現できるか、また何らかの推定を用いなければならないかが明らかになった。全データの情報がなくても、メタ・アナリシスを視野にいたした場合、今後はこの明らかになった必要情報を掲載することを提言する必要がある。さらにメタ・アナリシスで比の統合をする際の問題点がいくつか挙げられ、今後これらを解決すべく、研究を進める必要がある。

E. 研究発表

特になし。

参考文献

- [1] Greenland S. and Longnecker P. (1992). Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis, *American Journal of Epidemiology* 135(11), 1301-1309.
- [2] Saito K., Yokoyama T., Toshiike N., Date, C., Tamamoto A., Muramatsu, M. and Tanaka H. (2003). Do the ethanol metabolizing enzymes modify the relationship between alcohol consumption and blood pressure? *Journal of Hypertension* 21(6), 1097-1105.
- [3] Shi J.Q. and Copas J.B. (2004). Meta-analysis for trend estimation, *Statistics in Medicine* 23, 3-19.

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
(医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

分担研究者 折笠 秀樹 富山医科薬科大学教授

研究要旨

コーヒーの摂取によって2型糖尿病の発症が抑制されるかどうかについては、賛否両論ある。ここでは、このテーマに関するEvidenceをメタ・アナリシスによって併合し、その真実に迫ることを考えた。2002年のオランダレポートより、5研究がEvidenceとして取り上げられた。それらのデータを併合した結果、コーヒーを一日2杯以下の群をコントロールとし、それに比較して3~4杯では17%リスク低下、5~6杯では32%リスク低下、7杯以上では46%リスク低下という結果であった(P for trend<0.0001)。この研究において、統計学的考察として曝露量の分類法が研究ごとに異なる点があった。これに関して、直線回帰モデルを用いた標準化法を提案した。また、その中で各研究の全体への寄与を表すと思われる情報量を定義し、感度分析の道具として提示した。

A. 研究目的

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は、2002年にオランダの研究チームによる発表に端を発する。その後、4つの研究が発表されてきた。全部で16万例を超える症例数をもって、メタ・アナリシスという手法を使って本テーマに関する現状のEvidenceを要約することを目的とする。

B. 研究方法

文献データベースとしてMEDLINE(1966年~2004年1月)を用いて、糖尿病とコーヒーとの関係を扱った文献を検索したところ、全部で147論文が挙げられた。その中を精査したところ関係のないテーマのもの、Longitudinal design(因果関係の研究なので時間経過を伴わない横断研究は除外)を採用していないもの、R

eviuやCommentaryなどデータを示していないものを除外し、全部で5研究がメタアナリシスの対象となった。

併合のための方法に際しては、次の3つの統計学的考察を試みた。第1は原因であるコーヒー摂取に対するコントロールの設定である。本テーマに関しては、研究によってコントロール群が異なっていた。3研究では1日2杯以下をコントロールにしていたが、2研究では0杯をコントロールにしていた。こうした問題への対応策が第一の懸案とした。第2としては、研究ごとにコーヒー摂取量の分類方法が異なっていたため、このままメタ・アナリシスで併合することは不可能である。これをどのように標準化するかについて考察した。第3は、標準化された分類群におけるオッズ比の95%信頼区間の計算方法についてである。そのほ

かの検討事項として、本研究での元データはそれぞれの研究での調整済オッズ比とその95%信頼区間しかなかったため、併合オッズ比を求めるためにInverse variance weighting methodを適用した。

C. 研究結果

文献検索を行なった結果、該当する研究は5論文あった。すべてCohort研究であり、Table 1にすべてを示した。米国とフィンランド研究は男女で層別されていたので、そのように表記した。5研究で16万例を超える症例数になった。追跡総期間では与えられていないデータもあるが、その10倍の約150万人年の情報と思われた。糖尿病の発症がエンドポイントなので、その症例数も本研究では信憑度情報としては重要となるが、それは全部で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(Figure 1)。

原因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、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群である。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。具体的には、Figure 2に示したように行った。これはUS-Menのデータであるが、US-Menでは1, 1-3, 4-5, 6-という分類であった。これらの中点を取り、2杯でリスク0.93をプロットし、4.5杯で0.71をプロットした。1杯未満はコントロールとして設定した2杯以下に含まれてしまうので、ここでの解析には用いないことにした。また、6杯以上では7杯を中点としてみなした。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。

最後に、Figure 2に情報量を示した。これは、メタ・アナリシスの併合結果に各試験はどの程度情報提供(寄与)しているかを示す。いわば寄与率と呼んでもよいかもしれない。7杯以上の情報はわずか13%といことがわかるし、3~6杯の群において米国データの占める割合が70%もあることがわかる。

D. 考察

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。疫学では5群(Quintile)に分けて示すのが通例になっている。こうした時、各研究のデータを単純に併合することは不可能である。そこで、何とか原因(曝露)変数の

分類を共通化することを考えた。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によって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のほうが適切かもしれない。

関連する研究を調べると、同一のコーヒーと糖尿病の因果関係に関するテーマでも、横断研究がいくつか発表されていた。しかし、横断研究においては単なる関連性しか見られず、そこに交絡要因が潜んでいる可能性が縦断研究に比べて非常に高くなる。従って、メタ・アナリシスの対象として併合することはあえて避けた。しかし、それらの研究においても同様の結果が得られていたことから、コーヒーによる糖尿病発症抑制効果は正しいものと思われた。

E. 結論

コーヒーの摂取によってカフェインの作用としてのインスリン分泌が活発化され、それによって血糖値が増大するのを抑えることが16万例以上のCohort研究データで明らかになったといえる。しかし、当然コーヒーには悪作用（心臓発作、骨密度低下など）も知られており、安易にコーヒー摂取を勧めるものではない。また、方法論においては、コーヒー摂取量のように分類されたデータの場合にひとつの方法を提示することができた。これにはいくつかの仮定を設けており、本来であればそのような現実的仮定を排除した尤度に基づくアプローチが望まれるが、それについては今後の課題としたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

本報告に直接関係するのは、1)~3)である。

- 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: Systematic Review and Meta-Analysis, Wako, Feb. 25, 2005.*
- 4) Origasa H, Ikeda Y, Shimada K, Shigematsu H: Oral beraprost sodium as a prostaglandin I₂ analogue for vascular events in patients with peripheral arterial disease: meta-analysis of two placebo-controlled randomized trials. *Jap J Pharmacoepidemiol*, 2004; 9(2), in press
- 5) Shimada S, Yokoyama N, Origasa H, Tsuneki H, Kimura I: Progressive bone loss due to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Jpn J Pharm Health Care Sci* (to print), 2005.
- 6) 篠原幸人、吉本高志、福内靖男、石神重信、編集（折笠秀樹は臨床疫学担当として寄与）：脳卒中治療ガイドライン 2004.

- 東京、協和企画、234pp, 2004.
- 7) 折笠秀樹：糖尿病診療ガイドラインの作成法. 日本糖尿病学会 (編集)：科学的根拠に基づく糖尿病治療ガイドライン, 東京：南江堂、pp.1-3, 2004.
- 8) 折笠秀樹：臨床試験論文の読み方—臨床上有用である指標. 抗血栓療法トリアルガイド2004 (池田康夫ほか、編集). 東京：ライフサイエンス出版、pp.1091-1097, 2004.
- 9) Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Iimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Nakashima M, Origasa H, Hosoda S, Kawai C: Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease. *Hypertens Res*, 2004; 27: 181-191.
- 10) Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, Toyo-oka T, Handa S, Yokoyama M, Matsuzaki M, Takeshita A, Origasa H, Matsui K, Hosoda S, on behalf of the MUCHA investigators: Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure. *Am Heart J*, 2004; 147(2): 324-330.
- 11) Yamamoto K, Izumi R, Hasegawa K, Nakajima H, Ohashi K, Kudo R, Okuda H, Takahashi T, Origasa H, Sugimori H: Adjuvant oral 5-fluorouracil for cervical cancer. *Int J Oncol*, 2004; 24(5): 1175-1179.
- 12) Kogure T, Sato N, Tahara E, Sakai S, Shimada Y, Ochiai H, Origasa H, Terasawa K: Assessment of effects of traditional herbal medicines on elderly patients with weakness using a self-controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*, 2004; 4: 169-174.
- 13) 折笠秀樹：EBM と RCT- 急性心筋梗塞後の硝酸薬の有効性を巡って. 臨床医のための循環器診療, 2004; No. 3: 38-42.
- 14) 折笠秀樹：臨床データを読むための統計学の必要性. 薬局, 2004; 55: 2657-2664.
- 15) 折笠秀樹：医学論文における統計の記載について. 第104回日本外科学会・教育講演、大阪、April 7-9, 2004. (日本外科学会誌, 2004; 105 (臨時増刊号) : 66.)
- 16) Origasa H, on behalf of LC00-03 Investigators: A randomized controlled trial of a non-platinum triplet for non-small cell lung cancer: an interim report. 2nd Annual Japan/US Conference on Biostatistics, Seattle, September 23-24, 2004.

Table 1. Summary of the five studies related to this topic

	Participants	Person-years	New cases
Holland (2002)	17,111	125,774	306
Pima Indians (2003)	2,680	29,480	824
Sweden (2004)	1,361	NA	74
U.S (2004)			
- Men	41,934	NA	1,333
- Women	84,276	NA	4,085
Finland (2004)			
- Men	6,974	} 175,682	303
- Women	7,655		178

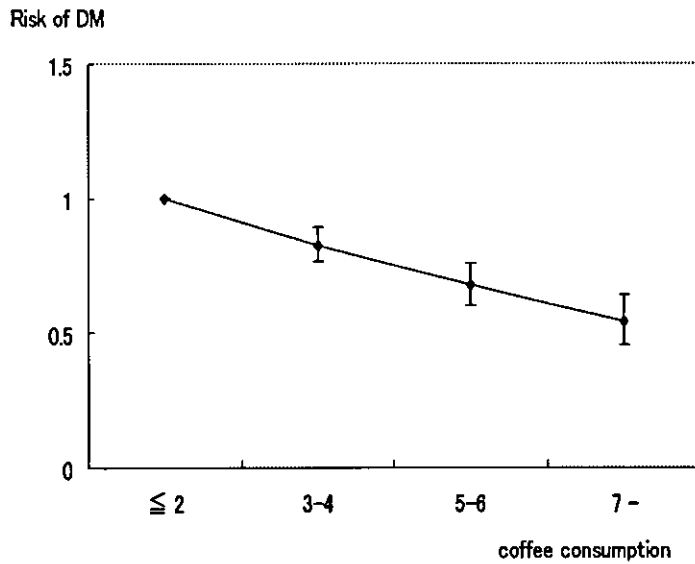


Figure 1. Combined result of the causal relationship between coffee consumption and type 2 diabetes incidence

Example of US-Men data

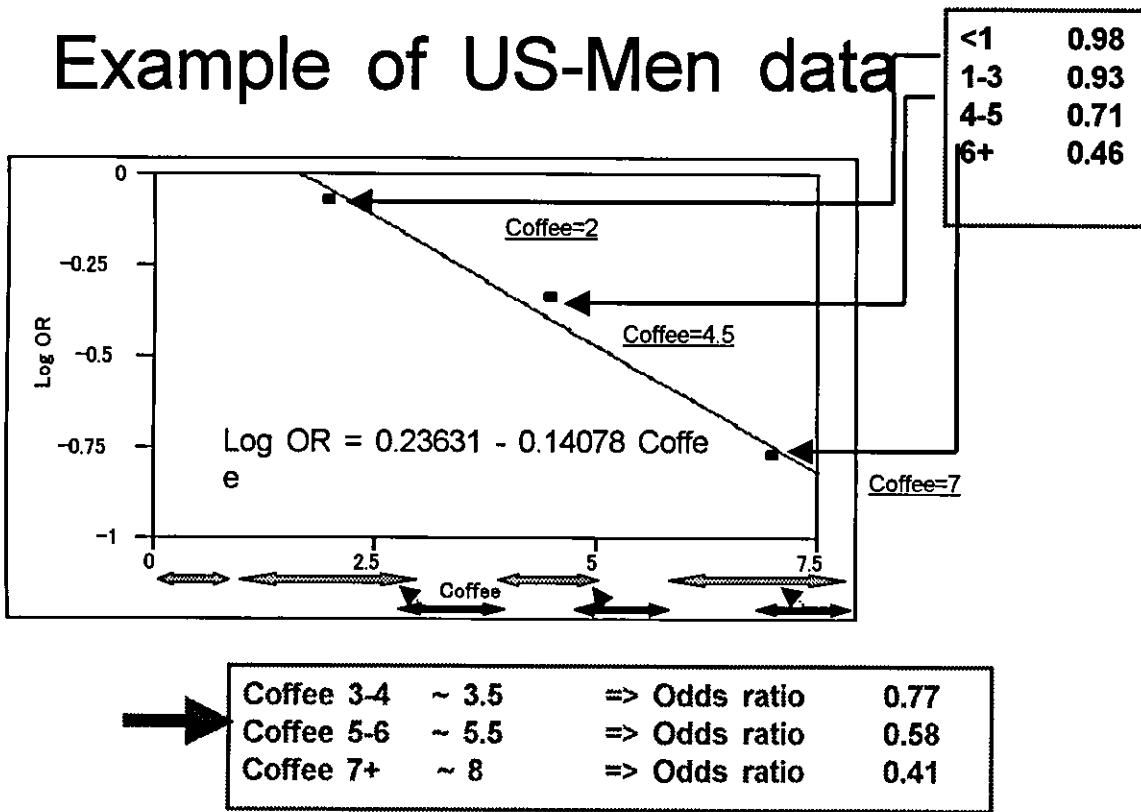


Figure 2. A method to transfer to the unified category by using a linear regression

Table 2. A value of information useful for the impact of each study

- Information was defined as an inverse of the variance of log odds ratio.

Study	3 - 4	5 - 6	7+
Holland	35.6	37.0	29.5
Pima Indian	87.9	NA	NA
Sweden	12.3	8.3	6.0
US-Men	113.6	28.2	5.5

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
(医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

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とチクロピジンの
長期の有効性と安全性の比較

**Comparison of cilostazol and ticlopidine coadministered with aspirin
for long-term efficacy and safety after coronary stenting; a meta-analysis**

分担研究者	橋口 正行	所属	北里大学薬学部臨床薬学研究センター 医薬品情報部門
研究協力者	大野 恵子 岸野 吏志 望月 眞弓	所属	明治薬科大学薬剤情報解析学教室 明治薬科大学薬剤情報解析学教室 北里大学薬学部臨床薬学研究センター 医薬品情報部門
	志賀 剛		東京女子医科大学循環器内科学講座

研究要旨:

Aims To compare cilostazol with ticlopidine for efficacy and safety as an adjunctive antiplatelet therapy after coronary stenting.

Methods Published clinical studies retrieved through Medline and other databases from 1981-2004. Meta-analyses evaluated efficacy and adverse clinical events for cilostazol or ticlopidine coadministered with aspirin after coronary stenting. Major adverse cardiac events (MACE), quantitative coronary angiographic parameters (QCA) including minimal lumen diameter (MLD), late loss, loss index of diseased vessels, and net gain, or adverse clinical events after coronary stenting were compared between the two study arms and expressed with the mean difference or odds ratios (OR) specific for the individual studies and meta-analytic pooled estimate for the mean difference or OR.

Results Five of the clinical studies we reviewed met the inclusion criteria and underwent meta-analysis. The cilostazol was found to be superior in the pooled estimate of the total clinical outcomes and QCA as compared to ticlopidine (OR [95% CI]: 0.59 [0.46, 0.75]), MLD (WMD [95% CI]: 0.27 mm [0.17, 0.37]), late loss (WMD [95% CI]: -0.36 mm [-0.51, -0.22]), loss index (WMD [95% CI]: -0.16 [-0.24, -0.08]), and net gain (WMD [95% CI]: 0.49 mm [0.30, 0.68]). The pooled estimate of all adverse clinical events in cilostazol was approximately the same as that seen for ticlopidine.

Conclusions Our results suggest that cilostazol plus aspirin therapy, as compared to ticlopidine plus aspirin therapy, might be superior with regard to long-term efficacy, particularly in preventing late restenosis. Although cilostazol exhibits few serious adverse events, we must pay attention to increased heart rate or occurrence of arrhythmias during treatments.

A. Introduction

Coronary stenting is reported to reduce restenosis

after balloon coronary angioplasty.¹⁻³⁾ Currently, coronary stenting has become an established

treatment for coronary artery disease and is widely utilized in interventional cardiology. Moreover, use of adjunctive antiplatelet agents has been found to decrease stent-associated thrombosis, and play a role in improving final outcomes.³⁾ However, the prevention of stent-associated complications remains an important concern during the performance of coronary stenting, even though the overall success rate for the procedure has improved. Complications comprise: 1) acute vessel occlusion/closure due to thrombus formation occurring from immediately following to within 24 hours of the procedure; 2) subacute thrombosis occurring between 1 and 30 days after stenting; and 3) late coronary restenosis caused by intimal hyperplasia or proliferation of smooth-muscle cells secondary to growth factors released from platelets, occurring between 3 weeks and 6 months after stent placement. Aspirin, one of the most popular oral antiplatelet agents, has been shown to reduce the frequency of ischemic complications, including coronary occlusion/thrombosis after coronary angioplasty,³⁾ but has no effect on restenosis.⁴⁾ Moreover, no optimum dose or duration of aspirin therapy following coronary stenting has been established.

Ticlopidine, an oral thienopyridine, is a potent inhibitor of platelet aggregation, exhibits a maximum platelet inhibition 3 to 5 days after initiation, and is associated with a platelet aggregation recovery that is slow once the drug is discontinued.^{5,6)} From the Stent Anticoagulation Restenosis Study (STARS) data, the combination of aspirin and ticlopidine following coronary stenting was shown to have lower rates of subacute thrombosis than that seen with aspirin use alone.⁷⁾ However, ticlopidine has a number of severe adverse clinical events, including agranulocytosis, hepatic impairment, and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP).

Cilostazol is another potent oral antiplatelet agent with a more rapid onset of action that selectively inhibits phosphodiesterase III, and is associated with a lower incidence of adverse effects.⁸⁻¹⁴⁾ In a prospective study of coronary stenting with concomitant aspirin and cilostazol, no thrombosis was observed even though cases of emergency stent placement were included.¹²⁾ Two

interesting small randomized studies comparing cilostazol and aspirin suggested that cilostazol might reduce the incidence of late restenosis with the exception of thrombosis.^{15,16)} Adjunctive use of cilostazol with coronary stenting is thus becoming a more respected option.¹⁷⁾ To date, several clinical trials comparing ticlopidine and cilostazol as adjunctive antiplatelet agents after coronary stenting have been reported, but most such trials have utilized only small subject populations.

In a previous study, we used meta-analysis to document the effectiveness of a 1-month administration of cilostazol as compared to ticlopidine after elective coronary stenting.¹⁸⁾ In the current study, we further compare cilostazol and ticlopidine by using a systematic review of the literature and meta-analysis techniques in order to evaluate the long-term efficacy and safety with regard to the clinical outcome of cilostazol use after coronary artery stent implantation.

B. Methods

Literature Search

A comprehensive literature search was conducted using the Medline database (Pubmed®). All clinical studies that were published on Medline between January 1981 and March 2004 were examined. For Medline searches, a combination of the keywords "cilostazol" and "ticlopidine" was used with searches using the MeSH subject headings "stents", "thrombosis" or "coronary restenosis". We attempted to identify all clinical studies in both the English and Japanese languages. In addition to the search of the electronic database, manual searches were undertaken using reference lists from retrieved articles. In addition, several content experts and pharmaceutical companies were consulted for information about the existence of unpublished or recent studies.

Inclusion criteria

Two investigators (MH, KO) examined the title and abstract of each paper, and then the full paper if necessary. To be included in this meta-analysis, the study had to meet all the following criteria: prospective or retrospective, clinical study of adults after intracoronary artery stent implantation, including data from patients who successfully had their coronary artery stent implantation terminated,

had an efficacy evaluation using coronary artery angiography, and had more than 6 months of clinical follow-up periods that evaluated the clinical outcome.

Assessment of the quality of literature

We evaluated the quality of the literature using the score system developed by Morizane,¹⁹⁾ which is similar to a procedure that was adopted by Downs & Black,²⁰⁾ and Cho & Bero.²¹⁾ Seven major items were evaluated for each study: study hypothesis, patient selection, patient characteristics, number of study patients, randomization and blinding, measurements and definition of outcome, and statistical method. Quality was graded for each of the seven items on a scale of 0-15 (total maximum score = 100). Each item that was evaluated had a different maximal score due the nature of the item. In order to evaluate the quality of the studies, three investigators (MH, KO, TS) independently evaluated the total scores for each of the respective studies. Differences were resolved by consensus. The quality of the studies was classified as follows, high (greater than 70 points), moderate (40 to 69 points), and low (less than 40 points).

Data extraction

We extracted the data for the clinical study design used, patient characteristics, implanted stent materials, the follow-up periods, antiplatelet drug and dose or dosage, and duration of drug administration. For the outcome following stent placement, we assessed major adverse cardiac events (MACE) such as death and myocardial infarction (MI), rates of acute occlusion/thrombosis occurring within 24 hours or subacute thrombosis/restenosis occurring up to 1 month after the procedure, angiographic late restenosis (defined as diameter stenosis >50% at the 6-month follow-up) and additional target lesion revascularization (TLR) that was clinically needed. We also compared minimal lumen diameter of diseased vessels (MLD), late loss, loss index, or net gain with quantitative coronary angiography (QCA) between the time point immediately after stent placement and 6 months following that. For the adverse clinical events linked to the treatment, we assessed rates of bleeding, intracranial hemorrhage, vascular complication, leukopenia, thrombocytopenia or neutropenia, skin

rash, gastro-intestinal disturbance, hepatic impairment (elevated aminotransferase), and arrhythmia during the follow-up period.

Statistical analysis

For clinical outcomes such as for MACE and adverse clinical events, we used a ratio where data were expressed by an odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Statistical significance was judged using OR and 95% CI. Thus if the 95% CI did not include 1, the data indicated the presence of statistical significance. For the efficacy on QCA (MLD, late loss, loss index, and net gain), the parameters were treated as a continuous variable and analyzed by a general variance-based method where data are expressed as the weighted mean difference (WMD) and 95% CI, with statistical significance judged using the WMD and 95% CI. Thus, if the 95% CI did not include 0, the data indicated the presence of statistical significance. A test for homogeneity of pooled estimates of the data was performed using a Q statistic, which is referred to as a chi-square distribution with the degrees of freedom equal to the number of studies minus 1. Statistical significance was expressed at the level of $p < 0.05$. The random effect model (DerSimonian-Laird method) was used for the pooled estimates where homogeneity was not observed for the data. In cases where homogeneity was observed, a fixed effect model (Peto method) was used for the pooled estimates. To avoid problems of bias and instability associated with estimation of ORs, 0.5 was added to each cell of the fourfold table. Meta-analytical calculations were performed using Excel 2000 software (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

C. Results

Data abstraction

Table 1 shows the summary for the 5 studies that met the criteria for inclusion in this study. All studies dealt with comparisons of cilostazol plus aspirin vs. ticlopidine plus aspirin, were published between 1999 and 2002, and included 6-12 months of follow-up periods. The doses of aspirin ranged from 81 to 243 mg/day, that for ticlopidine ranged from 200 to 500 mg/day, and that for cilostazol was 200 mg/day. Of the included data groups, 1 was a retrospective observational study while the other 4 were randomized open-label controlled studies.

Assessment of the quality of literature

There were 4 out of 5 studies for which the results for the quality score of the literature were scored as being of high quality (>70 points); Kamishirado et al.²²⁾ (77 points), Kozuma et al.²³⁾ (73 points), Park et al.²⁴⁾ (79 points), and Ochiai et al.²⁵⁾ (71 points). The remaining study was scored as being of moderate quality (40-69 points) and was reported by Tanabe et al.²⁶⁾ (52 points). All studies were judged as being of appropriate literature quality with regard to the combination of the data for meta-analysis. Accordingly, a total of 823 patients with 930 lesions were included in this analysis.

Long-term efficacy of cilostazol vs. ticlopidine

Figure 1 shows the OR for MACE for the clinical outcome between cilostazol and ticlopidine. With regard to the occurrence of serious cases of MACE, there were no significant differences between the two therapies for death and MI. For the rate of the stent-associated complications of acute or subacute thrombosis there were also no significant differences. However for the rates of late restenosis and additional TLR needed by patients, the numbers were significantly lower for cilostazol as compared to those for patients receiving ticlopidine (OR [95%CI]: 0.60 [0.43, 0.83] for late restenosis, 0.54 [0.33, 0.89] for additional TLR). The pooled estimates obtained by combining all outcomes documented the superiority of cilostazol over ticlopidine administration (OR [95%CI]: 0.59 [0.46, 0.75]).

Figure 2 shows the differences between the two therapies for changes in each QCA (MLD, late loss, loss index, and net gain) as seen at the end of the study. The WMD [95%CI] results of the meta-analysis for MLD (0.27 mm [0.17, 0.37]), late loss (-0.36 mm [-0.51, -0.22]) and loss index (-0.16 [-0.24, -0.08]) indicated a statistically significant difference with regard to the benefit of the combined aspirin with cilostazol therapy versus the combined aspirin with ticlopidine therapy. The results of the meta-analysis for net gain (WMD [95%CI]: 0.49mm [0.30, 0.68]) also showed a statistically significant difference regarding the benefit of combined aspirin with cilostazol therapy versus combined aspirin with ticlopidine therapy, although only two papers contained statements about the net gain.

Adverse clinical events of cilostazol vs. ticlopidine

Figure 3 shows the OR for adverse clinical events between the two therapies. The results of the meta-analysis for all events except elevated aminotransferase showed no statistically significant differences between the therapies. Also, pooled estimates obtained by combining all events documented no statistically significant difference between the therapies (OR [95%CI]; 0.80 [0.47, 1.35]), which suggests that the combination of cilostazol plus aspirin does not differ from that of ticlopidine plus aspirin.

D. Discussion

We evaluated the long-term efficacy and safety with regard to clinical outcome for the oral antiplatelet agents cilostazol or ticlopidine after intracoronary artery stent implantation by systematically reviewing the literature and using meta-analysis techniques. The quality of all studies used had high to moderate scores (52 to 79 points) according to the score system for the validity of literature in clinical trials. The reason that the scores did not have extremely high point numbers may be related to the fact that 4 studies were comprised of open-label studies and 1 study was a retrospective observational study.

Meta-analysis of acute and late outcomes demonstrated superiority in the prevention of restenosis and reduction of additional TLR in patients with cilostazol plus aspirin versus that seen for ticlopidine plus aspirin administrations, even though we observed no differences in the outcomes for the other categories of MACE. These results suggest that cilostazol may have an additive preventive effect against late restenosis, which is in part caused by intimal hyperplasia or smooth-muscle cell proliferation. This protective effect may be due to cilostazol's thrombotic preventive effect. In the comparison between the two therapies with regard to the evaluation of QCA (Fig. 2), cilostazol plus aspirin was also found to have a beneficial effect in MLD, late loss, loss index, and net gain versus that seen with ticlopidine plus aspirin.

The exact reason for these different effects between these two therapies is unclear, but other factors need to be considered. First, the follow-up and administration periods for the drugs in these

studies were varied; 4-6 months in Tanabe et al.,²⁶⁾ and 6 months in Kamishirado et al.,²²⁾ Kozuma et al.,²³⁾ Park et al.,²⁴⁾ and Ochiai et al.²⁵⁾ Additionally, for the latter two studies, (Park et al.²⁴⁾ and Ochiai et al.²⁵⁾, ticlopidine was administered for only 1 month, a time period that was much shorter than for that seen with cilostazol. We also found a tendency in our analyses of MLD that the administration of cilostazol for 6 months was superior to that of the 1 month, 4-6, or 6 months of ticlopidine administration. These results suggest that the combination therapy of cilostazol plus aspirin may be effective in maintaining the diameter of vessels for a long time after stent implantation, but only when cilostazol is administered for 6 months, which coincides with the peak incidence of late restenosis. Second, the results might be related to a different pharmacological effect between cilostazol and ticlopidine. It is known that neointimal formation plays the major role in the restenotic process in stented coronary segments. Cilostazol has many mechanisms that may inhibit smooth muscle cell proliferation including acting on the phosphodiesterase III receptors,^{26,27)} heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor,²⁸⁾ or platelet-derived growth factors.²⁹⁾ These mechanisms of cilostazol may play a part in the role of the inhibition of the restenosis process that occurs after coronary stenting.

In most studies, antiplatelet agents were started a few days before the coronary stenting. Ticlopidine and cilostazol was begun 2 days prior in Kamishirado et al.,²²⁾ and Park et al.²⁴⁾, while in Tanabe et al.,²⁶⁾ ticlopidine was started 4 days and cilostazol 2 days prior to the stenting. Cilostazol is known to achieve a maximum antiplatelet effect within 1 day,³⁰⁾ while ticlopidine needs at least 2 days to reach effective therapeutic concentrations in vivo^{31,32)} and has a very slow onset of the effect. In our meta-analysis, we were unable to clearly show that these differences are related to the pharmacological characteristics seen in acute stent thrombosis and subacute stent thrombosis.

We have previously examined the short-term efficacy (1 month) of cilostazol plus aspirin using a meta-analysis and did not find any statistical difference from that of ticlopidine plus aspirin after elective coronary stenting.¹⁸⁾ On the other hand, our

current study suggests that cilostazol's long-term efficacy is superior to that seen for ticlopidine. The reason for this may be due in part to the pharmacological difference between the two drugs that was mentioned above.

For adverse clinical events (Fig. 3), our results showed a lower incidence of bleeding, intracranial or cerebral hemorrhage in patients administered cilostazol plus aspirin (0%) or ticlopidine plus aspirin (0%, 0.4%). There were no differences in the number of other hematological problems such as leukopenia, thrombocytopenia, or neutropenia between two the therapies. However, ticlopidine plus aspirin (2.9%) therapy has a higher risk for elevated aminotransferase as opposed to cilostazol plus aspirin therapy (0.3%). It is well known that ticlopidine can cause hepatic impairment within the first 2-4 weeks after drug administration initiation. In all published studies that we examined, there were no cases of severe hepatic impairment even though the duration of ticlopidine administration was 1 month in 2 studies, 4 to 6 months in 1 study, and 6 months in 2 studies. It has also been reported that with cilostazol there is the possibility of an increased heart rate and a positive cardiac inotropic effect due to phosphodiesterase III inhibition.³³⁾ Our results found a tendency for a higher incidence of tachycardia or palpitations in patients administered cilostazol (2.5%), but these changes were not statistically significant. In patients with heart failure or with a high risk of arrhythmia, it is not clear as to what the influence of cilostazol may be and published studies do not always exclude these patients. Thus heart rate or arrhythmia monitoring may be needed for high-risk patients. While our meta-analysis indicated that there was a tendency for a lower incidence of total adverse clinical events in patients with cilostazol (1.0%) versus that seen with ticlopidine (1.4%), there were no statistical significant differences between the therapies. This result suggests that after coronary stenting, cilostazol therapy is almost the same as ticlopidine therapy with regard to safety.

It should be noted that this meta-analysis includes different drug administration and/or follow-up periods, and there is a possibility of publication bias, which could indicate that our results

have some limitations. Stent designs also influence long-term angiographic outcome.^{34,35)} The coil stents (Gianturo-Roubin I and II) have a higher restenosis rate compared with the slotted tube stent (Palmaz-Schatz) or the multicellular stents (MultiLink and NIR). Coil stents are associated with less initial gain because they allow acute recoil and tissue prolapse that is related to the greater amount of open space that is present between the stent struts. In our meta-analysis, the implanted stent designs differed among the studies. We did not take the stent designs into consideration in our study so we might need to carefully re-evaluate our results from this point of view.

Recently, the adjunctive use of glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitors has been found to be advantageous when administered in combination with intracoronary stent implantation because the GP IIb/IIIa receptors on platelets play a key role in the "final common pathway" of platelet-thrombus formation. Several studies have shown that when used as an adjunct to coronary intervention, intravenous GP IIb/IIIa inhibitors have a beneficial effect with regard to the reduction in restenosis, particularly in patients with unstable angina or those with high-risk factors.^{36,37)} Furthermore it has become quite common for drug-eluting stents in the US and in Europe to use a new thienopyridine derivative, clopidogrel, after coronary stenting. However, this drug has yet to be used in Japan. In studies that have compared clopidogrel and ticlopidine for efficacy/safety after coronary stenting, it has been shown that the clinical efficacy was same for both drugs and that the safety of clopidogrel was superior to that of ticlopidine.³⁸⁻⁴⁰⁾ Therefore, it will be interesting to see if a comparison of clopidogrel and cilostazol for long-term efficacy yields any differences with regard to use as an adjunctive antiplatelet therapy after coronary stenting.

E. Conclusion

We reviewed articles published from 1981 until the present and performed a meta-analysis on 5 pooled studies that examined the long-term efficacy and safety of cilostazol and ticlopidine coadministered with aspirin after coronary stenting. The meta-analysis results suggest that a combination therapy of cilostazol and aspirin might be superior to

that of ticlopidine and aspirin with regard to long-term efficacy, particularly as an adjunctive antiplatelet therapy for the prevention of late restenosis.

References

- 1) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; **331**:496-501.
- 2) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; **331**:489-495.
- 3) Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary. *Circulation* 2001; **103**:3019-3041.
- 4) Harding SA, Walters DL, Palacios IF, Oesterle SN. Adjunctive pharmacotherapy for coronary stenting. *Curr Opin Cardiol* 2001; **16**:293-299.
- 5) Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; **100**:1667-1672.
- 6) Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; **119**:39S-63S.
- 7) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; **339**:1665-1671.
- 8) Tanaka T, Ishikawa T, Hagiwara M, Onoda K, Itoh H, Hidaka H. Effects of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor on the contraction of vascular smooth muscle. *Pharmacology* 1988; **36**:313-320.
- 9) Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998; **98**:678-686.
- 10) Ikeda Y, Kikuchi M, Murakami H, et al. Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet

- functions *ex vivo*. Randomized, double-blind cross-over study. *Arzneimittelforschung* 1987; **37**:563-566.
- 11) Take S, Matsutani M, Ueda H, et al. Effect of cilostazol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1997; **79**:1097-1099.
 - 12) Yoshitomi Y, Kojima S, Sugi T, Yano M, Matsumoto Y, Kuramochi M. Antiplatelet treatment with cilostazol after stent implantation. *Heart* 1998; **80**:393-396.
 - 13) Umekawa H, Tanaka T, Kimura Y, Hidaka H. Purification of cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase from human platelets using new-inhibitor Sepharose chromatography. *Biochem Pharmacol* 1984; **33**:3339-3344.
 - 14) Kimura Y, Tani T, Kanbe T, Watanabe K. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. *Arzneimittelforschung* 1985; **35**:1144-1149.
 - 15) El-Beyrouty C, Spinler SA. Cilostazol for prevention of thrombosis and restenosis after intracoronary stenting. *Ann Pharmacother* 2001; **35**:1108-1113.
 - 16) Kumishima T, Musha H, Eto F, et al. A randomized trial of aspirin versus cilostazol therapy after successful coronary stent implantation. *Clin Ther* 1997; **19**:1058-1066.
 - 17) Yamasaki M, Hara K, Ikari Y, et al. Effects of cilostazol on late lumen loss after Palmaz-Schatz stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; **44**:387-391.
 - 18) Hashiguchi M, Ohno K, Nakazawa R, Kishino S, Mochizuki M, Shiga T. Comparison of Cilostazol and Ticlopidine for One-Month Effectiveness and Safety after Elective Coronary Stenting. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2004; **18**:211-217.
 - 19) Morizane T. EBM Upgrade-for physicians. Tokyo: Igakushoin; 2002. p131-137. (In Japanese)
 - 20) Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998; **52**:377-384.
 - 21) Cho MK, Bero LA. Instruments for assessing the quality of drug studies published in the medical literature. *JAMA* 1994; **272**:101-104.
 - 22) Kamishirado H, Inoue T, Mizoguchi K, et al. Randomized comparison of cilostazol versus ticlopidine hydrochloride for antiplatelet therapy after coronary stent implantation for prevention of late restenosis. *Am Heart J* 2002; **144**:303-308.
 - 23) Kozuma K, Hara K, Yamasaki M, et al. Effects of cilostazol on late lumen loss and repeat revascularization after Palmaz-Schatz coronary stent implantation. *Am Heart J* 2001; **141**:124-130.
 - 24) Park SW, Lee CW, Kim HS, et al. Effects of cilostazol on angiographic restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 2000; **86**:499-503.
 - 25) Ochiai M, Eto K, Takeshita S, et al. Impact of cilostazol on clinical and angiographic outcome after primary stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; **84**:1074-1076, A6, A9.
 - 26) Tanabe Y, Ito E, Nakagawa I, Suzuki K. Effect of cilostazol on restenosis after coronary angioplasty and stenting in comparison to conventional coronary artery stenting with ticlopidine. *Int J Cardiol* 2001; **78**:285-291.
 - 27) Takahashi S, Oida K, Fujiwara R, et al. Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; **20**:900-906.
 - 28) Kubota Y, Kichikawa K, Uchida H, et al. Pharmacologic treatment of intimal hyperplasia after metallic stent placement in the peripheral arteries. An experimental study. *Invest Radiol* 1995; **30**:532-537.
 - 29) Pan X, Arauz E, Krzanowski JJ, Fitzpatrick DF, Polson JB. Synergistic interactions between selective pharmacological inhibitors of phosphodiesterase isozyme families PDE III and PDE IV to attenuate proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Pharmacol* 1994; **48**:827-835.
 - 30) Kayanoki Y, Che W, Kawata S, Matsuzawa Y, Higashiyama S, Taniguchi N. The effect of cilostazol, a cyclic nucleotide phosphodiesterase III inhibitor, on heparin-binding EGF-like growth factor expression in macrophages and vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **238**:478-481.

- 31) Okuda Y, Kimura Y, Yamashita K. Cilostazol. *Cardiovasc Drug Rev.* 1993; **11**:451-465.
- 32) Defreyn G, Bernat A, Delebasse D, Maffrand JP. Pharmacology of ticlopidine: a review. *Semin Thromb Hemost* 1989; **15**:159-166.
- 33) Harker A, Bruno JJ. Ticlopidine's mechanism on action on human platelets. In Hass K, Easton JD, eds. *Ticlopidine, Platelets, and Vascular Disease.* New York: Springer-Verlag, 1993:41-59.
- 34) Cone J, Wang S, Tandon N, et al. Comparison of the effects of cilostazol and milrinone on intracellular cAMP levels and cellular function in platelets and cardiac cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; **34**:497-504.
- 35) Escaned J, Goicolea J, Alfonso F, et al. Propensity and mechanisms of restenosis in different coronary stent designs: complementary value of the analysis of the luminal gain-loss relationship. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**:1490-1497.
- 36) Lansky AJ, Roubin GS, O'Shaughnessy CD, et al. Randomized comparison of GR-II stent and Palmaz-Schatz stent for elective treatment of coronary stenoses. *Circulation* 2000; **102**:1364-1368.
- 37) Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999; **353**:227-231.
- 38) De Luca G, Suryapranata H, van't Hof AW, Ottervanger JP, Hoornstje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, Zijlstra F, de Boer MJ. Comparison between ticlopidine and clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with coronary stenting. *Thromb Haemost.* 2004; **91**:1084-9.
- 39) Berger PB, Bell MR, Rihal CS, Ting H, Barsness G, Garratt K, Bellot V, Mathew V, Melby S, Hammes L, Grill D, Holmes DR Jr. Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 1999; **34**:1891-4.
- 40) Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation.* 2000; **102**:624-9.

F. 研究発表
学会発表

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. International Symposium of "Systematic Review and Meta-Analysis" Feb 25, 2005, National Institute of Public Health, Wako, Saitama, Japan.

論文発表

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 (in press)

Table 1 Summary of five clinical studies for comparison of cilostazol and ticlopidine

Reference	Study design	Clinical follow-up (mo)	Study drug, Dose (mg/d), Duration (mo)	Post-heparin therapy	Age (yrs) (Mean ± SD)	No. of pts. (male/female)	No. of Lesions	Elective or ACS*	Type of stent
Kamishirado et al., 2002	RCT	6	CLZ (200) + ASA (81) 6 mos	No	65 ± 10	65 (53/12)	65	Elective	P, G, N, M, W
			TCL (200) + ASA (81) 6 mos		69 ± 9	65 (54/11)	65		
Kozuma et al., 2001	RCT	12	CLZ (200) 6 mos + ASA (81-162), NR	No	62 ± 9	65 (61/4)	71	Elective	P
			TCL (200) 6 mos + ASA (81-162), NR		62 ± 10	65 (51/14)	67		
Tanabe et al., 2001	Retrospective, Observational	6	CLZ (200) + ASA (81) 4-6 mos	Yes	68 ± 9	54 (38/16)	63	Elective + ACS	P, W, G, M
			TCL (200) + ASA (243) 4-6 mos		66 ± 8	50 (38/12)	55		
Park et al., 2000	RCT	6	CLZ (200) 6 mos + ASA (200) indefinitely	No	59 ± 9	208 (148/60)	254	Elective	C, G, N
			TCL (500) 1 mo + ASA (200) indefinitely		59 ± 9	201 (151/50)	240		
Ochiai et al., 1999	RCT	6	CLZ (200) 6 mos + ASA (243) 6 mos	Yes	61 ± 10	25 (20/5)	25	ACS	P
			TCL (200) 1 mo + ASA (243) 6 mos		60 ± 14	25 (20/5)	25		

ASA=aspirin, TCL=ticlopidine, CLZ=cilostazol, RCT= randomized controlled trial, *ACS=acute coronary syndrome including emergencies, P=Palmaaz-Schatz, G=GFX, N=NIR, M=MultiLink, W=Wiktor, C=CrossFlex, GR=Gianturco-Roubin II, J=JOSTENT, MS=AVE Micro Stent II, MW=Magic Wallstent, NR=not reported

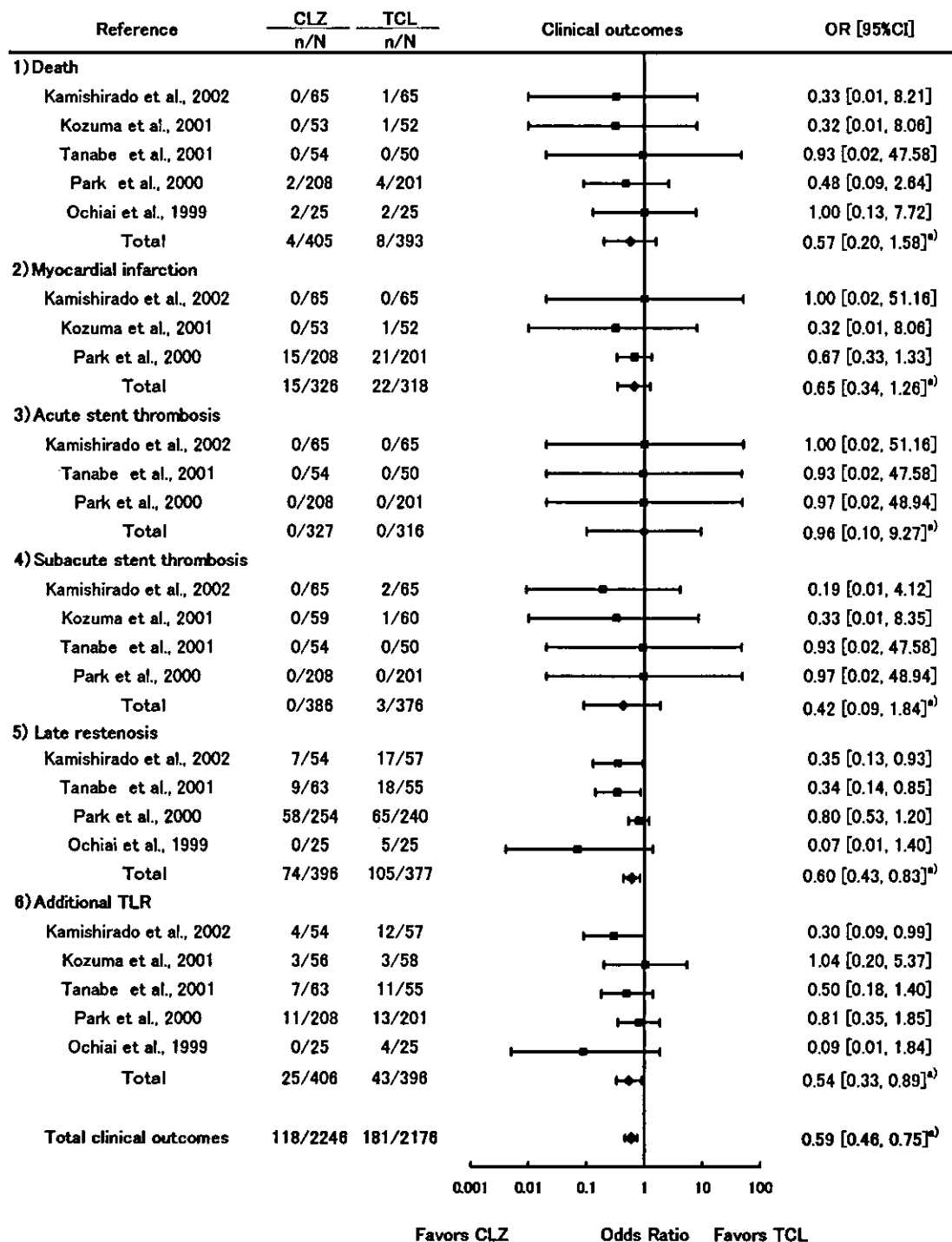


Figure 1. The odds ratio for MACE for the outcome between the combined aspirin with ticlopidine therapy and the combined aspirin with cilostazol therapy.

ASA = aspirin, TCL = ticlopidine, CLZ = cilostazol, OR = odds ratio, TLR = target lesion revascularization, MACE = major adverse cardiac events (death, myocardial infarction, rates of acute occlusion/thrombosis, subacute thrombosis/restenosis, angiographic late restenosis, additional target lesion revascularization), n = number of patients reported the outcome, N = total number of patients, a) Peto method