

Figure 2. The difference between the combined aspirin with cilostazol therapy and the combined aspirin with ticlopidine therapy with regard to the change in minimal lumen diameter of diseased vessels (MLD), late loss, loss index, or net gain with quantitative coronary angiography at the end of the study. ASA = aspirin, TCL = ticlopidine, CLZ = cilostazol, WMD = weighted mean difference, n = number of lesions, a) general variance-based method, b) DerSimonian-Laird method

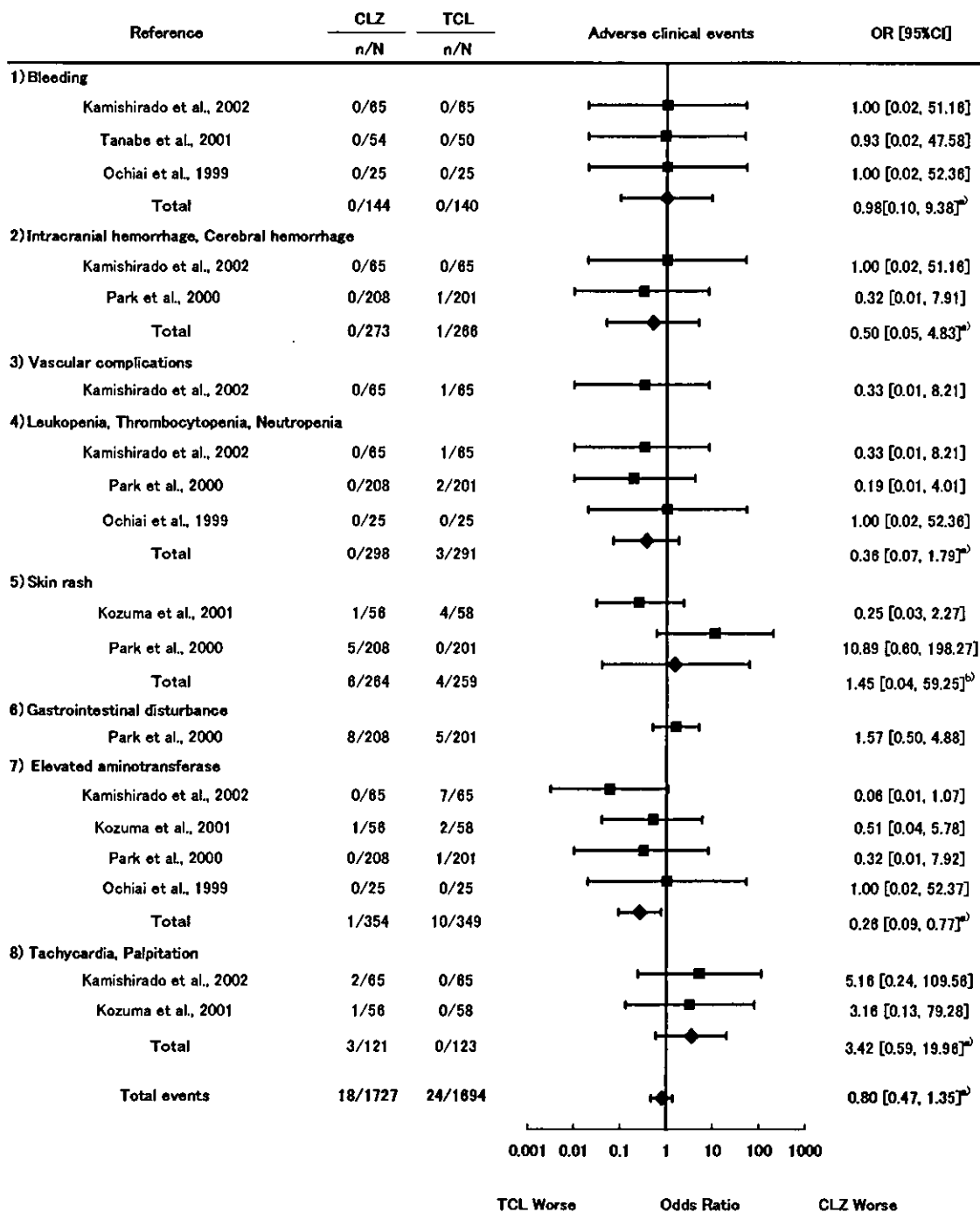


Figure 3. The odds ratio for the adverse clinical events between the combined aspirin with ticlopidine therapy and combined aspirin with cilostazol therapy.

ASA = aspirin, TCL = ticlopidine, CLZ = cilostazol, OR = odds ratio, n = number of patients reported the event, N = total number of patients, a) Peto method, b) DerSimonian-Laird method

腸管吻合法のメタ分析 (医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

分担研究者	野口善令	所属	藤田保健衛生大学一般内科
研究協力者	四方 哲	所属	京都府立医科大学消化器外科
	福井次矢	所属	聖路加国際病院一般内科
	島田利彦	所属	藤田保健衛生大学一般内科

研究要旨：目的：腸切除後の1層腸吻合法と2層腸吻合法の有効性と安全性を検討した。方法：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。結果：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。結論：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。

A. 研究目的

腸切除術後の縫合手技として、2層腸吻合と1層腸吻合のどちらがよいかについて長らく議論がなされてきた。

歴史的に、2層腸吻合法が標準的手技とされてきたが、最近になって、1層腸吻合の方が縫合不全のリスクを増すことなく、手術時間を短縮しコストを削減できるという研究結果が発表された。1層腸吻合法には、虚血と組織壊死のリスクが少なく、腸管狭窄を来たしにくいというメリットがある。

この問題に対して、ランダム化比較試験はいくつかあるが、ランダム化比較試験のメタ分析はまだ出版されていない。

そこで、われわれは腸切除術後、一つの層または2層吻合術の有効性と安全性を検討するために、ランダム化比較試験のメタ分析を行なった。

B. 研究方法

1 検索方法

コクランライブラリ（2004年まで）とMEDLINE（1968年から2004年まで）とを利用しランダム化比較試

験の検索をおこなった。“colon”, “small intestine”, “one-layer”, “single-layer” “two-layer”を検索用語とした。電子検索を補足するために参考文献リストや総説などからの用手検索もおこなった。使用言語は制限しなかった。

2 採用、除外基準

①研究デザインがランダム化比較試験であること、②2層腸吻合と1層腸吻合の効果の比較を目的としていること、③対象が腸切除術をうける患者であること、④アウトカムとして縫合不全発生率が明確に記録してあることの4つのクライテリアを満たすものを今回のメタ分析に含めることとした。非ランダム比較試験の研究は、除外した。

3 データ抽出

2人の研究者が独立して論文を選出し、データを抽出した。

4 評価項目

主要評価項目は腸吻合後の縫合不全発生率とした。副次的評価項目としては吻合術時間の期間、

完全静脈栄養 (TPN) の期間、病院滞在の長さ、縫合のコストを評価した。

5 一次研究の質の評価

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

6 統計手法

採用したそれぞれの研究のアウトカムからリスク比を計算し、統合するための重み付けをおこなった。まず、母数効果モデルMantel-Haenszel法を用いて統合リスク比を算出し、均一性の検定をおこなった(有意水準を0.10とした)。研究間の均一性の検定はカイ2乗検定(Q検定)でおこなった。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。不均一性の原因を検討するため、メタ回帰分析を行った。

7 感度分析

今回採用した研究の中で、質が低い(Jadad scoreが1点以下)と評価した研究をメタ分析から除外した場合に結果が変わるかどうかを分析した。

8 出版バイアスの評価

Funnel plot法により出版バイアスを評価し、Beggの方法、Eggerらの回帰法により統計学的有意差の検出をおこなった(有意水準を0.10とした)。全ての統計解析にはSTATA統計ソフトを使用した。結果は平均値と95%信頼区間で表した。P値は0.05以下を統計学的有意差とした。

C. 研究結果

1 採用文献の特性

一次検索により138の論文が発見され、そのうちの9編が採用基準を満たした。3編は重複出版と判断されたため除外され、最終的に6編の研究を対象に分析を行った。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。

2 質的评价

Jadad's scoreの最高得点は3点で、最低は1点だった。平均値は1.7であった。二重盲検化を行っている研究は1編のみであった。

3 死亡率

全ての研究から縫合不全発生率に関するデータが利用できた。DerSimonian-Laird法により計算した統合リスク比は、1 (95%CI: 0.49, 1.677)で、2層腸吻合と1層腸吻合の間に有意差はなかった。各研究は統計学的に不均一であった($\chi^2=10.4$, d. f. =5, $p=0.07$)。

4 その他のアウトカム

縫合不全発生率以外のエンドポイントに対しては、報告されたデータが充分でないためにメタ分析を施行できなかった。

腸吻合に関連した死亡率は、両群で同等であった(報告1編のみ)。

吻合術時間の加重平均は1層腸吻合が23.4分、2層腸吻合が36.9分であった、病院滞在期間は1層腸吻合が9.9日、2層腸吻合が13.0日であった(2編で報告あり)。

TPN施行期間は、1層腸吻合が4.8日、2層腸吻合が6.7日で、1層腸吻合の方が早期に経口摂取を開始できることを示した(報告1編のみ)。

縫合のコストは、1層腸吻合が4.5ドル、2層腸吻合が35.4ドルであった(報告1編のみ)。

5 不均一性の原因の探求

各研究の出版年、患者の年齢、性別、縫合不全発生率などの因子に関してメタ回帰分析をおこなったが、各研究間の不均一性の原因となる変数は明らかにならなかった。

6 感度分析

Jadad's score 2点以上の研究3編のみを含めた感度分析では、DerSimonian-Laird法による縫合不全発生率は、1.61 (95%CI: 1.02, 2.55)で2層腸吻合に有利な傾向が認められた。熟練した外科医による手術のみを対象にした2編の研究を含めた感

度分析では縫合不全発生率 0.61 (95%CI: 0.28-1.35) で有意差はなかった。

7 出版バイアス

縫合不全発生率をアウトカムとしてFunnel plot法、Beggの方法、Eggerらの回帰法により出版バイアスを検討した。Funnel plot法は対称性のパターンを示した。統計的検定の両方とも有意な出版バイアス ($P=1.00$, $P=0.50$) の存在は示されなかった。

D. 考察

1 結果の要約

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。

2 質的評価

今回採用したRCTのなかで二重盲検化を満たしているものは1編のみであった。これは外科領域における臨床試験では現実的には止むをえないことと考えられる。すなわち実質的にはJadadの5点満点ではなく、3点満点で評価しているのに近い。

3 研究の限界

この研究には以下のような限界がある。

- ① 遮蔽化できないことについて：外科手術の臨床研究ということで二重盲検にすることは現実的に難しい。
- ② 定義のばらつきについて：採用基準、「縫合不全」の定義、用いられた縫合法に違いがあった。また、患者の除外基準も異なっていた。
- ③ 出版バイアスについて：統計的検定では出版バイアスの存在は明らかでなかったが、メタ分析に含まれた研究の数が少ないので、存在への可能性を評価することは難しい可能性がある。したがって、将来、さらにいくつかのランダム化比較試験

結果が発表されれば、異なる結果に変わる可能性は残っている。

④メタ分析に含まれる患者の総数が多くないので小さな差を検出できていない可能性はある。ただし、非常に大きな差がないだろうということは推定できる。

E. 結論

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。

F. 研究発表

学会発表

論文発表 BioMedCentral投稿中

その他

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

分担研究者 横山徹爾 国立保健医療科学院技術評価部

研究要旨：

観察的な疫学研究の結果から、野菜・果物またはこれらの食物に多く含まれる栄養素の摂取量が多い者では、循環器疾患リスクが低いことが示唆され、また、血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクとの間に強い逆相関があることが複数のコホート研究で報告されている。本研究では、血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクとの関連を評価したコホート研究のメタ・アナリシスを行った。MedLine(PubMed)による検索の結果、該当する原著論文は4編あり、うち3編中では血中ビタミンC濃度が高い者ほど脳卒中死亡・罹患リスクが低いという有意な強い逆相関が報告されていた。各論文に示されたカテゴリー毎の相対危険と信頼区間に基づき、量反応関係を仮定してGreenland and Longneckerの方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て統合したところ、 0.90 (95%信頼区間 $0.86-0.95$)と有意な関連が認められた。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクとの関連について報告されている原著論文についての系統的な情報収集を行った。英文はMedLine(PubMed)を用

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

該当する論文に記載されている情報を整理し、相対危険を統合するために、血中ビタミンC濃度と脳卒中罹患(死亡)率の間にlog-linearな関係があると仮定し、カテゴリー化されて示された論文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)⁷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。血中ビタミンC濃度はほぼ正規分布に近いことが経験的に知られているので⁴、論文に示された各カテゴリーの代表値としては、そのカテゴリーの中央値(例:四分位の場合は12.5, 37.5, 62.5, 87.5パーセントイル値)を、正規分布を仮定して推定して用いた。

研究間の相対危険の均質性を検討し、均質であれば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。

ンと同時に低値の場合のみ有意なリスク上昇があ

表1. 血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクに関するコホート研究の結果の要約

著者(発表年) ^(ref.#)	集団	追跡年数	脳卒中のイベント数	血中ビタミンC濃度 ($\mu\text{mol/L}$)		多変量調整ハザード比		
				カテゴリー	値	点推定	95%信頼区間	調整変数
Gey et al. (1993) ²	Finland-1, 男性2974人	12年	31	Low	<22.7	1.53	(1.12-2.09)	Age, smoking, BP, TC
				Normal	≥ 22.7	1	referent	
Gale et al. (1995) ³	UK, 男性359人 女性307人	20年	124	T1	≤ 11.91	1	referent	Sex, age, BP, TC
				T2	11.92-27.82	1.1	(0.7-1.8)	
				T3	>27.82	0.7	(0.4-1.1)	
Yokoyama et al. (2000) ⁴	Japan, 男性880人 女性1241人	20年	196	Q1	≤ 40	1	referent	Sex, age, BP, TC, BMI, atrial fibrillation, antihypertensive medication, personal history of IHD, physical activity, smoking, alcohol drinking.
				Q2	41-51	0.89	(0.60-1.32)	
				Q3	52-63	0.84	(0.55-1.29)	
				Q4	≥ 64	0.71	(0.45-1.14)	
Kurl et al. (2002) ⁵	Finland-2, 男性2419	10年	120	Q1	<28.4	2.10	(1.17-3.80)	Age, BP, TC, BMI, smoking, alcohol drinking, seasons, diabetes, ischemic change in ECG
				Q2	28.4-47.56	1.76	(0.96-3.20)	
				Q3	48.14-64.96	1.47	(0.79-2.75)	
				Q4	>64.96	1	referent	

Q1-Q4, 1st-4th quartiles; T1-T3, 1st-3rd tertiles.

BP, blood pressure; TC, serum total cholesterol; IHD, ischemic heart disease.

Gey et al.²の研究はhighとlow-caroteneグループを分けて分析しているが、ここではプールした推定値のみ示した。

C. 研究結果

2004年3月3日に検索を行った結果、MedLineで35件、医学中央雑誌で4件が抽出された。これらのうち、血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクを評価したコホート研究で原著論文は、英文4編だけであった²⁻⁵。2005年2月21日にも再検索をしたが、これ以上増えなかった。表1にその要約表を示す。国別内訳はフィンランド2編、日本1編、英国1編で、脳卒中を病型に分けたもの2編、全脳卒中をまとめたもの2編であった。血中ビタミンC濃度は、4分位で分けたものが2編、3分位が1編、低値($<22.7 \mu\text{mol/L}$)対それ以外としたものが1編であった。いずれも最低値群(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(血圧と血清総コレステロールは共通、他は研究によって異なる)ハザード比と95%信頼区間が示されていた。低値対それ以外とした1編では、血中ビタミンC濃度単独での脳卒中との関連は有意でなく、血中 β カロチ

ン濃度に関係なくビタミンC濃度のみでの比較となるように統合した値を示した。それ以外の3編では、血中ビタミンC濃度が高いほどいずれも量反応的に有意なリスク低下があると報告されていた。

表2に血中ビタミンC濃度 $10 \mu\text{mol/L}$ 増加あたりの相対危険をG-L法で推定した値を、また図1には相対危険のカテゴリーごとの点推定値とG-L法による一定濃度増加あたりの相対危険をプロットしたものを示す。いずれの研究でも回帰係数はほぼ同じであり、図からも回帰直線がほぼ平行に近く、均質性が示された(均質性の検定: $P=0.9$)。そこで、母数モデルで統合したところ、相対危険は0.90(95%信頼区間0.86-0.95)で有意であった(表2)。

4つのコホート研究のうち、一編だけ⁴個人レベルのデータを用いて相対危険の推定を行うことが可能であった(表3)。カテゴリー別の相対危険からG-L法で推定した値とよく一致していた。

表2. カテゴリー別の相対危険と信頼区間から推定した、血中ビタミンC濃度の一定量増加あたりの回帰係数と相対危険度

Study ref.#	回帰係数の推定値*	SE	重み (1/SE ²)	相対危険*	95% 信頼区間
Finland-1 ²	-0.106	0.040	636.3	0.90	(0.83-0.97)
UK ³	-0.072	0.066	229.8	0.93	(0.82-1.06)
Japan ⁴	-0.082	0.054	345.0	0.92	(0.83-1.02)
Finland-2 ⁶	-0.124	0.046	481.0	0.88	(0.81-0.97)
Pooled estimate (fixed-effects)†	-0.102	0.024		0.90	(0.86-0.95)

* 血中ビタミンC濃度10 μmol/L増加あたり。

† 均質性の検定: P=0.90

D. 考察

観察研究の結果からは、血中ビタミンC濃度が高い者ほど脳卒中リスクが低いという、量反応に近い関連が認められることが多いようである。4編中3編では、四分位または三分位に分けてハザード比の点推定値と信頼区間を提示していた。このように要約された量反応データから単位増加あたりの相対危険を推定し、メタ・アナリシスを行うために、まず、G-L法⁷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を推定し、次にそれを統合した。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、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のが一般的であるため、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。

E. 結論

血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクとの関連に

ついて報告されている原著論文は4編だけであった。血中ビタミンC濃度が高いほど量反応的に有意なリスク低下が認められた。統合した相対危険は0.90 (95%信頼区間0.86-0.95)であった。このような手法は、量反応関係を仮定できる観察研究の統合において有用であろう。

F. 研究発表

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

G. 参考文献

1. Ness AR, Powles JW, Khaw KT. Vitamin C and cardiovascular disease: a systematic review. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3:513-21.
2. Gey KF, Stahelin HB, Eichholzer M. Poor plasma status of carotene and vitamin C is associated with higher mortality from ischemic heart disease and stroke: Basel Prospective Study. *Clin Investig.* 1993;71:3-6.
3. Gale CR, Martyn CN, Winter PD, Cooper C. Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people. *Bmj.* 1995;310:1563-6.
4. Yokoyama T, Date C, Kokubo Y, Yoshiike N, Matsumura Y, Tanaka H. Serum vitamin C concentration was inversely associated with subsequent 20-year incidence of stroke in a Japanese rural community. The Shibata study. *Stroke.* 2000;31:2287-94.
5. Kurl S, Tuomainen TP, Laukkanen JA, Nyys

sonen K, Lakka T, Sivenius J, Salonen JT. Plasma vitamin C modifies the association between hypertension and risk of stroke. *Stroke*. 2002;33:1568-73.

6. Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *J Intern Med*. 2002;251:372-92.
7. Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 1992;135:1301-9.

図1. 4つのコホート研究で報告された血中ビタミンC濃度と脳卒中の相対危険。プロットは論文に示されたカテゴリー別の相対危険の点推定値。直線はそれらと信頼区間から量反応関係を仮定して推定した値。

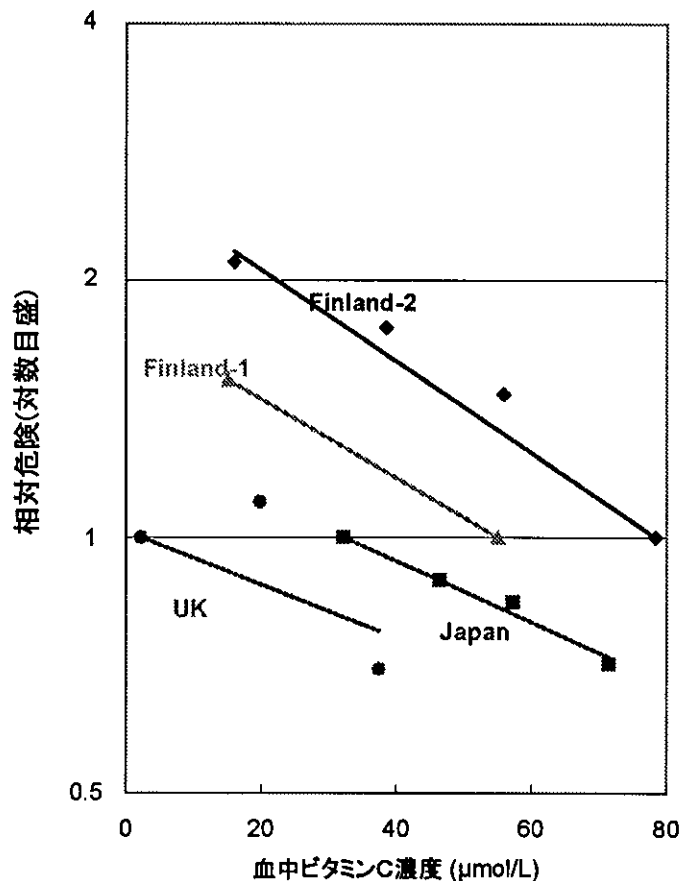


表3. 日本人を対象とした1編のコホート研究において、個人レベルのデータを用いてCox回帰により推定した相対危険と、論文に示されたカテゴリー別の相対危険を用いてG-L法により推定した相対危険の比較

方法	回帰係数の推定値*	SE 相対危険*	95% 信頼区間
個人レベルのデータを用いてCox回帰により推定	-0.082	0.058	0.92 (0.82-1.03)
論文に示されたカテゴリー別の相対危険からG-L法により推定	-0.082	0.054	0.92 (0.83-1.02)

* 血中ビタミンC濃度10 μmol/L増加あたり。

糖尿病予防のための栄養教育効果の評価とメタ・アナリシスに関する研究
(医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

分担研究者 山岡和枝 所属 国立保健医療科学院技術評価部
主任研究者 丹後俊郎 所属 国立保健医療科学院技術評価部

研究要旨：本年度は、前年度に行った糖尿病予防のための栄養教育効果の評価に関する論文のシステマティックレビューをさらに進め、その結果に基づいて、ハイリスクグループを対象としたメタ・アナリシスを試みた。Effect sizeとして負荷後2時間血しょう糖値の教育前後における差を取りあげ、母数効果モデル、変量効果モデル、およびベイズモデルにより統合値を求めたところ、栄養教育効果があることが示唆された。

E. 研究目的

近年、世界的にⅡ型糖尿病の著しい増加がみられ、その有病率は2025年に成人の5.4%になるとも予想されている¹。日本では2型糖尿病が糖尿病全体の98%程度を占め、近年、著しい増加を示している（以下、本論では2型糖尿病を単に糖尿病と記す。）糖尿病の罹患には食習慣や身体活動度の低下など「生活習慣の欧米化」が関係しているといわれ²、肥満の改善やエネルギー消費によりインスリン抵抗が高まり耐糖能が向上することから³、食事や運動などの生活習慣の改善が糖尿病予防に効果的であることが期待される。特にその病態を考えると、ハイリスクの状態で見出し糖尿病への移行を予防することが肝要である。なお、糖尿病のハイリスクとして Impaired Glucose Tolerance (IGT)、Impaired Fasting Glucose (IFG)、または境界型（日本糖尿病学会）がある。ハイリスクに対する効果的な食事教育を推進するためには、食事教育の効果を科学的に実証することが求められる。しかし、無作為化比較試験(RCT)によりハイリスクを対象とした食事教育の評価研究はまだ数少ない⁴。食事教育の効果を評価する研究では、その内容や方法がそれぞれ異なること、さらに生活習慣という総体として食習慣や運動習慣の改善を行うことが多く、食事教育単独として分離することはなかなか難しい。

糖尿病予防のための、栄養教育の効果ということに焦点をあてて、Evidence Based Nutrition

の観点から実証的に検討した研究は極めて少ない。そこで、われわれはハイリスク群を対象とした糖尿病予防に対する食習慣の改善プログラムの効果に着目し、無作為化比較試験 (RCT) に基づく介入研究を行い、栄養教育の効果があることを実証的に検証した⁵。この結果をさらに評価を深めるため、本研究ではハイリスク群を対象とした糖尿病予防に対する食習慣の改善プログラムの効果に着目し、RCTに基づく介入研究のシステマティック・レビューを行い、それに基づいたメタ・アナリシスにより、栄養教育の評価を行うことを目的とした。

F. 研究方法

(1) システマティック・レビュー

結果変数： 負荷後2時間血糖値 (mmol/dl) のベースラインからの変化（半年以上の介入期間）。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

研究対象： Ⅱ型糖尿病のハイリスクのグループ (IGT⁶, IFG⁷, 境界型⁸)

研究のタイプ： 無作為化比較試験

介入のタイプ： 食習慣を改善することを目ざしたプログラム（生活習慣の改善を目指したプログラムとして含まれていても可）、対照群（非介入群）と比較したもの。

検索方法： 電子媒体による検索で検索用語（テ

キストとMeSH)はMedline検索手順に従った(1966.1-2004.5)。成人を対象とし、言語は英語のみとした。

(2) 解析方法

Pooled effectの計算では分散の逆数をウェイトとして用い、加重平均差および95%の信頼区間を算出した。

Effect sizeの検証にはつぎの4つのモデルを用いた。

- 1) 母数効果モデル (the inverse variance-weighted method)
- 2) 変量効果モデル (DerSimonian-Laird method)
- 3) 変量効果モデル (restricted maximum likelihood estimator; REML)
- 4) ベイズ法 (MCMC) .

推定にはS-plusとWinBUGS (Bayesian model burn-in sample=1,000, Number of Gibbs sampling = 10,000) を利用した。

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。

G. 研究結果

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⁹⁻¹⁵を選択した。なお、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年までばらついており、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生活習慣として取り上げたものが5文献みられた。

8つのRCTの文献から求めたOverall effect size は、母数効果モデルでは-0.78(95%CI:

-0.99 to -0.56)と推定された。変量効果モデルでは、DerSimonian-Laird methodで-0.83(-1.28 to -0.39)、REMLで-0.84(-1.31 to -0.36)であった。また、ベイズモデル(図1)では-0.88(-1.50 to -0.22)と、いずれも有意な結果が得られた(図2)。しかし、均質性の検定では有意差が認められ(p<0.001)、母数効果モデルの推定値よりも、変量効果モデルあるいはベイズモデルによる結果から評価すべきであることが示唆された。

一方、介入期間および介入のタイプという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、変量効果モデルでは一部の結果が、またベイズモデルによる推定結果はいずれも有意ではなかった。

Funnel plotの結果からは、視覚的ではあるが、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。

H. 考察

検討した多くの研究で食事あるいは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。したがって、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と考える。

研究間では統合値を推定する際に、母数効果モデルと変量効果モデルおよびベイズモデルにより検証した。これらの結果を均質性の分析結果と併せて検討することにより、より適切な推定値を求めることが可能となった。

本研究では評価指標として負荷後2時間血糖値を取り上げた。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、基本的な機序からみて妥当であり、意義があつと考える。

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。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。未だハイリスクグループを対象としたメタ・アナリシス研究は内外でも行われておらず、学術的意義も大きいものと考えられる。

なお、糖尿病発症の罹患率に関して本研究では言及しなかったが、発症率の介入群・非介入群での差を検討した研究が8文献中4文献あり、またこのほかに米国DPPグループによるメガスタディ¹⁶がある。これらの研究結果でも栄養教育（生活習慣に対する教育）により、糖尿病発症のリスクが減少するという傾向が認められている（未発表）。しかし、メガスタディの統合値への影響等、詳細な検討を要する。また、本研究では文献を英語のみ、RCTのみと限定し、視覚的にファネルプロットなどにより検討したが、公表バイアスの可能性等は否定できない。

E. 結論

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。

F. 研究発表

・学会発表

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)

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

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

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, 2, 25, Saitama, Japan.

・論文発表

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

引用文献

1. King H, *et al*: Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998; 21: 1414-1431.
2. American Diabetes Association: Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1998; 21(S1): S32-35.
3. Ross R, *et al*: Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2000; 133: 92-103.
4. Franz MJ, *et al*: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, 2000; 25: 148-198.
5. Watanabe M., Yamaoka K, Yokotsuka M, Tango T. Randomized controlled trial of a new dietary education program to prevent type 2 diabetes in a high-risk group of

- Japanese male workers. *Diabetes Care* 2003; 26: 3209-3214.
6. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97
 7. World Health Organization: Definition, Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation Geneva, World Health Organization: 1-59, 1999
 8. The Committee of Japan Diabetes Society for the diagnostic criteria of diabetes mellitus: Report of the committee of Japan Diabetes Society on the classification criteria and diagnosis of diabetes mellitus (Article in Japanese). *Journal of the Japan Diabetes Society* 42:385-404, 1999
 9. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
 10. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
 11. Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ: Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care* 2001;24:619-624.
 12. Lindahl B, Nilsson TK, Jansson JH, Asplund K, Hallmans G. Improved fibrinolysis by intense lifestyle intervention. A randomized trial in subjects with impaired glucose tolerance. *J Intern Med.* 1999 Jul; 246(1):105-12.
 13. Mensink M, Feskens EJ, Saris WH, De Bruin TW, Blaak EE. Study on Lifestyle Intervention and Impaired Glucose Tolerance Maastricht (SLIM): preliminary results after one year. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;Mar;27(3):377-84.
 14. Oldroyd JC, Unwin NC, White M, Imrie K, Mathers JC, Alberti KG. Randomised controlled trial evaluating the effectiveness of behavioural interventions to modify cardiovascular risk factors in men and women with impaired glucose tolerance: outcomes at 6 months. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;Apr;52(1):29-43.
 15. Wein P, Beischer N, Harris C, Permezel M. A trial of simple versus intensified dietary modification for prevention of progression to diabetes mellitus in women with impaired glucose tolerance. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999;May;39(2):162-6.
 16. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med,* 2002; 346: 393-403.

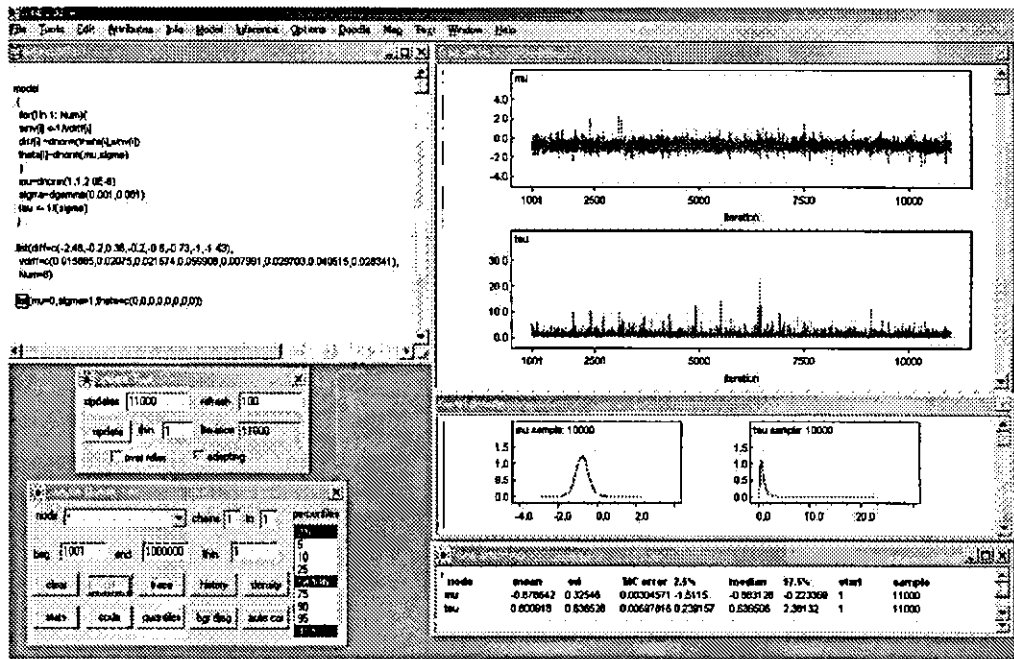


図1 WinBUGSによるベイズ推定

Mean difference model

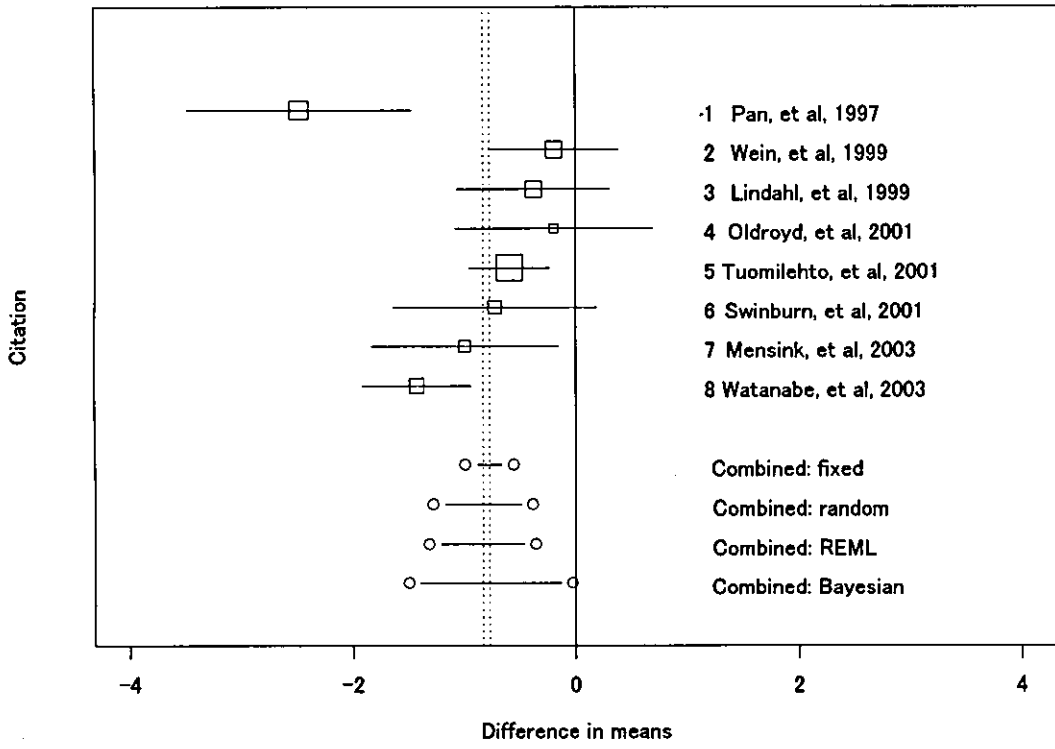


図2 Effect sizeと統合値

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 (医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

分担研究者	津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科	客員教授
研究協力者	菊田健太郎	東京大学大学院薬学系研究科	大学院生
	白岩 健	東京大学薬学部	学生
	長澤 道行	東京大学大学院薬学系研究科	大学院研究生
	五十嵐 中	東京大学大学院薬学系研究科	大学院生

研究要旨: 2004年6月の米国での小児に対する抗うつ薬の臨床試験での副作用が隠蔽されたことに対する訴訟を契機として、世界的に臨床試験の登録公開の関心が高まり、国際的な医学雑誌編集者、NGO、製薬企業、国際機関などで種々の動きが急速に展開した。これらの情報を適宜、収集分析しその背景と具体的な内容を明らかにした。パブリックヘルスから見た完全なシステムと企業の知的所有権を重要視する見方には当然のことながら乖離がある。日本にとって初めてとなるシステムは、一定のポリシーに基づき、またプラクティカルなものである必要がある。さらに世界的なネットワークの一翼となるべきで、そのシステム作りにも貢献した。

A. 研究目的

臨床試験の結果が公表されないことは publication bias を生じ、当該臨床試験の参加者のみならず社会全般に対する倫理的問題を引き起こす。この問題はシステムティック・レビューやメタアナリシスの進展、また世界的なエビデンスに基づく医療(evidence-based medicine: EBM)の流れの中で注目され、1990年代後半から臨床試験の公開登録制の議論と実際のシステム作りがなされるようになった。ただしなお満足すべき状態にはなっていない。日本ではその種のシステムは存在しなかった。

2004年6月に始まる、米国での小児に対する抗うつ薬の臨床試験で自殺企図を含む報告が隠蔽された疑いに対する訴訟を契機とし、臨床試験登録公開に関する、世界的な関心が高まり、各方面での急速な動きが生じた。

本研究は、これらの動きの情報収集をおこない、分析し正確に把握することにより、日本におけるシステム作りを軌道に乗せる適切な出発点の創設に貢献する。

B. 研究方法

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) を作成した。

<http://jhes.umin.ac.jp/jct-reg.html>

C. 研究結果

以下が明らかとなった。

- (1) 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。
- (2) 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、判決には至らず和解で終了した。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。

- (3) 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を持つ製薬産業に、大きな影響を及ぼした。
- (4) 2004年10月4日のオタワでのコクラン・コロキウムでの論議への参加とオタワ声明 (案): 臨床試験の参加者は利他的な考えに基づき、同意して臨床試験に参加するため、そこで得られた結果は、public goods であるとする思想に基づく、全面的な臨床試験の公開への要請がなされた。
- (5) 2004年10月28-29日のニューヨークでの WHO International Clinical Trial Registry Platform Meeting の議論: 各 stakeholder にとって general consensus が得られる部分と、そうではない部分の明確化により、その後の議論へむけての整理がなされた。
- (6) 2004年11月16-20日のメキシコ・シティーでの Ministerial Summit on Health Research による "Mexico statement on health research": 臨床試験登録公開の原則と WHO の役割が明確となった。
- (7) 2005年1月6日の国際製薬工業協会 (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association: IFPMA) 声明: 知的所有権を考慮した部分的な登録公開の考えが表明された。

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。

D. 考察

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。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とも十分な提携が必要である。

E. 結論

急速に動く世界の状況を的確に収集・分析し日本のシステム作りの初期的段階に貢献できた。今後、日本におけるシステムは、データを入力するものと、そのデータをみるものとの、2種のユーザともにフレンドリーなもので、かつ世界的なリンクを持つものが、作成されるべきである。また実際にそのシステムに入力されるデータに関係する評価も同時にすすめるべきであろう。内外の関係機関の協調とともに、具体的な運営方法についての研究が今後必要となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 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)」. 臨床医薬 2005; 21(1): 47-57.
- (2) 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.

2. 学会発表

- (1) 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
- (2) 津谷喜一郎. 臨床試験登録の意義と役割. UMIN臨床試験登録シンポジウム. 2005.2.2, 東京
[<http://www.umin.ac.jp/ctr/Reference/Reference1.ppt>,
<http://www.umin.ac.jp/mincs/2005/0202.htm>]
- (3) 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://jhcs.umin.ac.jp/ctr.pdf>]

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
— メタ回帰モデルの生物学的リスク評価への応用 —

(医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

分担研究者 緒方 裕光 国立保健医療科学院
研究協力者 馬替 純二 産業創造研究所

研究要旨：環境要因の健康リスク評価は、主に生物学的な実験研究と人間を対象とした疫学研究に基づいて行われている。リスク評価の科学的根拠として両研究は互いに補完しあう関係にある。しかしながら、実験研究は主に生物学的メカニズムの解明に、疫学研究は人間集団の現象に関する統計的解析にそれぞれ重点が置かれており、リスク評価を目的としてこれらのデータを合理的に統合するには多くの困難な問題が存在する。本研究では、環境要因の健康リスク評価における生物学的研究と疫学研究の合理的な比較および統合を最終目的とし、その一端として放射線の生物影響に関する実験データに関してメタ・アナリシスの応用を試みた。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、メタ回帰モデルの適用による線量反応関係およびしきい値の推定を試み、リスク評価へのメタ・アナリシスの応用について検討した。

A. 研究目的

環境要因の健康リスク評価は、主に生物学的な実験研究と人間を対象とした疫学研究に基づいて行われている。リスク評価の科学的根拠として両研究は互いに補完しあう関係にある。しかしながら、実験研究は主に生物学的メカニズムの解明に、疫学研究は人間集団の現象に関する統計的解析にそれぞれ重点が置かれており、リスク評価を目的としてこれらのデータを合理的に統合するには多くの困難な問題が存在する。本研究では、環境要因の健康リスク評価における生物学的実験研究と疫学研究の合理的な比較および統合を最終目的とし、その一端として放射線の生物影響に関する実験データに関してメタ・アナリシスの応用を試みた。

B. 研究方法

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、線量反応関係の数学的推定および p 値に基づくしきい値 (threshold) 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、線量反応関係およびしきい値の推定を試みた。

C. 研究結果

小核形成率の対数リスク比に関してメタ回帰モデル (母数モデル) により線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 (Fig.1)。理論上この推定された回帰直線が x 軸と交差する点が「しきい値」に相当する。しかし、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。一方、低線量(4Gy以下)、低線量率(0.002Gy/h以下)の曝露では、データに有意な異質性が認められず、母数モデルを用いてリスク比を統合した結果、有意なリスク増加は見られなかった(Fig.2)。

D. 考察

環境要因のリスク評価においては、曝露量(線量)と反応率との関係(線量反応関係)やしきい値の有無が重要な科学的根拠となる。そこで、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、対数リスク比が0になる点、すなわち回帰直線がx軸と交差する点が「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。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。本研究で推定したしきい値も不確実性を伴っている(Fig.3)。

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

放射線を照射した細胞における小核形成率の対数リスク比に関してメタ回帰モデルを用いて線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。この線量

反応関係は線量率に依存し、推定した「しきい値」も線量率の影響を受けた。

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。

リスク評価を目的としたデータ統合においては、実験研究結果を疫学研究結果と比較しうる形で表現したうえで、データの不確実性を考慮してリスク推定を行うことが重要である

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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.

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

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.

参考文献

- 1) Kammen DM et al. (1999). *Should We Risk it?* Princeton University Press, New Jersey.
- 2) Magae J, Hoshi Y, Furukawa C, Kawakami Y and Ogata H (2003). Quantitative analysis of biological response to ionizing radiation, including dose, irradiation time and dose