

200501266A

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17年度 総括・分担研究報告書
主任研究者 丹後俊郎

平成18(2006)年3月

目次

I. 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
II. 分担研究報告	
1. ウェブサイト上の健康情報の評価 野添 篤毅 13
2. メタ・アナリシスに向けた2つの回帰直線の傾きの比の信頼区間の構成 丹後 俊郎、高橋 邦彦 31
3. メタ・アナリシス研究のチェックリストに関する調査 折笠 秀樹 35
4. <i>H.pylori</i> 除菌療法におけるプロバイオティクス併用の有用性に関するメタアナリシス による評価 橋口 正行、大野 恵子、岸野 史志、望月 眞弓、志賀 剛 45
5. 換気血流シンチとヘリカルCTの肺塞栓診断特性の比較-メタ分析 野口善令、四方 哲、福井 次矢、島田 利彦 61
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 79
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 87
8. 日本での循環器領域における大規模臨床試験の動向に関する研究 津谷 喜一郎、栗山 泰 93
9. 日本の年間治験参加者数の推計 津谷 喜一郎、山積隆之介、井上雅夫 97
10. 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 — 線量反応関係、しきい値の有無、線量率の影響等に関する検討 — 緒方 裕光、馬替 純二 99
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 103

I. 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するとともにメタ・アナリシスの新しい方法論の開発も検討してきた。本年度は以下の10テーマで研究を行った。

- (1) ウェブサイト上の健康情報の評価
- (2) メタ・アナリシスに向けた2つの回帰直線の傾きの比の信頼区間の構成
- (3) メタ・アナリシス研究のチェックリストに関する調査
- (4) *H. pylori* 除菌療法におけるプロバイオティクス併用の有用性に関するメタアナリシスによる評価
- (5) 換気血流シンチとヘリカルCTの肺塞栓診断特性の比較-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) 日本での循環器領域における大規模臨床試験の動向に関する研究
- (9) 日本の年間治験参加者数の推計
- (10) 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

いずれの研究においても、興味深い結果が得られており、そのほとんどが学会で発表されるとともにその一部は学術雑誌に掲載された。本研究班の研究活動は、急速に増加しつづける医学情報を適切に整理し、その中に眠っているエビデンスを定量的に抽出・統合することを多くの応用事例で実証し、科学的根拠に基づく適切な治療方法の選択、健康政策の決定へつなげられることを示唆した。

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教授）

野添篤毅（愛知淑徳大学文学部教授）

橋口正行（北里大学薬学部助教授）

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、システマティック・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マ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、シンポジウム等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10の分担研究を実施した。

(1) ウェブサイト上の健康情報の評価(分担者:野添篤毅):喘息に関するウェブサイトの健康情報を診療ガイドライン、一般解説書による医学的根拠による評価と、評価指標による評価との比較により評価指標が正確な健康情報を選別する機能を果たしているか明らかにすることを目的とした。その方法は次に4手順にて行う。1)喘息を解説するウェブサイトの収集手順:喘息を解説するウェブサイトを収集するための検索を行う手順としては、日本で最も利用される上位3の検索エンジンであるGoogle、Yahoo、Gooを用いた。各検索エンジンに検索語“ぜんそく OR 喘息”を入力し検索を行った。2)評価指標の収集手順:評価指標の収集手順の目的はインターネット上に存在するウェブサイトを評価するための評価指標を収集することである。評価指標の収集は検索エンジンGoogleと米国国立医学図書館(National Library of Medicine: NLM)の消費者向け医療情報ポータルサイトMedlinePlusによって行った。使用した検索式は“Health information AND evaluating”である。3)医学的知識の正確さをはかるための手順:医学的知識により評価ツールを作成するために病気を解説した一般解説書と喘息の医療従事者向け診療ガイドライン、患者・家族向け診療ガイドラインを使用した。一般解説書から病気に関する知識のうち“概要”、“病因”、“診断”、“治療”の4つの概念を作成した。次にさらに詳細な項目を診療ガイドラインから作成した。これらの項目の最高得点が100点となるように点数を与えた。

4)評価の手順:評価の手順の目的は喘息を解説するウェブサイトを評価指標、正確さをもとめる正確さの手順で作成した評価ツールを用いて評価し、喘息を解説するウェブサイトの正確さと評価指標の各項目との相関を求めるためにカイ2乗検定を行い、P値を求めた。

(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・アナリシスに向けた2つの回帰直線の傾きの比の信頼区間の構成」(分担者:丹後俊郎):ある2つのタイプそれぞれの回帰直線の傾きの比によって、2つのタイプのリスクの差などが観察できる。その際、比の点推定値とその標準誤差、さらに信頼区間を構成しその統合を行うメタ・アナリシスを考えることができるが、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ほとんどなく、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多い。本年度の研究では、線形単回帰モデルにおいて横軸のdozeにある分布を仮定し、グループ化された各範囲のdozeの値を最尤法により推定し、回帰直線を推定する。実際には、横軸Xをいくつかの範囲に分けたグループごとの要約統計量が与えられている場合に、横軸に①正規分布②対数正規分布の2つのモデルを仮定し、それぞれについて最尤推定法に基づく回帰係数の推定を行った。

(3)メタ・アナリシス研究のチェックリストに関する調査(分担者:折笠秀樹):メタ・アナリシスを実施した研究論文は数多く出版されるようになったが、その中にはその品質が怪しいものも少なくない。そうした品質をチェックするツールとしてどのようなものが現在までに使用可能かを文献調査することが本研究の目的である。メタ・アナリシスのチェックリストとして使用可能なものを検索するために、まずMedlineを用いた。MeSHキーワードである4語(Meta-analysis, Systematic review, Review literature, Overview)のいずれかであり、しかもChecklist.mp(Checklistという単語)を含む文献で検索した。さらに、マニユア

ルによりメタ・アナリシスのチェックリスト（通読ガイド）を検索した。

(4) *H. pylori* 除菌療法におけるプロバイオティクス併用の有用性に関するメタアナリシスによる評価(分担者：橋口正行)：*H. pylori* 除菌療法におけるプロバイオティクス併用の有用性を評価するために、*H. pylori* 除菌療法でのプロバイオティクス併用と非併用に関する臨床試験の論文を収集し、メタアナリシスにより検討を行った。Pubmed® (MEDLINE 1963-2006年1月)、Cochrane Central Register of Controlled Trials (1st Quarter 2006)、医中誌Web (医学中央雑誌1983-2006年1月)、JMEDPlus (1981-2006年1月)の国内外の4つのデータベースを用いて、論文を検索した。*H. pylori* 除菌効果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をオッズ比(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。論文採択基準は、1) ランダム化比較試験、2) *H. pylori* 陽性の成人被験者、3) *H. pylori* 除菌療法施行者、4) *H. pylori* 除菌判定(13C-UBT)の実施、5) 追跡率80%以上、の論文とした。

(5) 換気血流シンチとヘリカルCTの肺塞栓診断特性の比較-メタ分析(分担者：野口善令)：換気血流シンチ(V/Qスキャン)とヘリカルCTの肺塞栓に対する診断特性を比較検討する目的でSROC曲線分析を用いたメタ分析を行った。V/QスキャンとヘリカルCTの肺塞栓に対する診断特性を評価した研究をMEDLINEとEMBASE (1985年から2003年まで)を使用して検索した。inclusion criteriaは、(a)急性肺塞栓に対する診断特性を評価していること、(b)肺血管造影がreference standardであること、(c)真陽性、偽陰性、偽陽性、真陰性の数が報告されていること、(d)検査から肺血管造影までの時間が48時間以内であること、とした。2人の研究者が独立に一次研究を選定し、データを抽出した。V/Qスキャンの診断特性は、high probability threshold、normal/near-normal thresholdに分けて評価した。

(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(分担者：横山徹爾)：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(脳卒中、虚血性心疾患)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濃度と循環器疾患リスクが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。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濃度と循環器疾患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。また、簡単に利用可能な解析用のソフトウェアを提供する。MedLine(PubMed)を用いて、血中ビタミンC濃度と脳卒中および虚血性心疾患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、母数モデルまたは変量モデルを用いて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)：研究デザインはシステマティック・レビューとメタ・アナリシスである。結果変数は介入1年後の負荷後2時間血糖値(2hPG)のベースラインからの変化(半年以上の介入期間)および糖尿病発症である。介入の効果は2hPGで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を、糖尿病発症は相対危険度(RR)により検討した。研究対象は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。介入のタイプは生活習慣教育プログラムで、対照群と比較したものである。検索方法は電子媒体とハンドサーチによる検索で、検索用語(テキストとMeSH)はMedline検索手順に従った(1966.1-2004.11)。ただし、言語は英語のみとした。効果の指標の検証は変量効果モデルによったが、感度分析として母数効果モデル、ベイズモデルを利用し、さらにサブグループ解析を行った。結果はフォ

レストプロットとファネルプロットで図表現した。

(8) 日本での循環器領域における大規模臨床試験の動向に関する研究(分担者:津谷喜一郎): JAMP以降に日本で行なわれた循環器領域での大規模臨床試験に関して、1)医中誌の検索、2)循環器領域の研究者へのインタビュー、3)循環器学会HP(<http://www.j-circ.or.jp/>)の閲覧、4)製薬企業と心臓カテーテル・ペースメーカー関連企業への問い合わせにより、以下の項目についてデータを収集した。

1)研究名、2)研究目的、3)研究デザイン、4)使用薬剤・機器、5)研究代表者、6)連絡担当者、7)開始年、8)期間、9)対象例数、10)研究結果、11)発表・論文の有無、12)ファンド。

(9) 日本の年間治験参加者数の推計(分担者:津谷喜一郎):メタアナリシスを実施してしばしば気づくのは日本におけるランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)を始めとする臨床試験の少なさである。そこで、国内治験参加者数の推計を2002年の治験参加数を3種の方法を用いて推計した。

1)年間治験届数から:一治験あたりの例数を100例と仮定し、『薬務公報』(2004)の年間治験届数に乗じた。ただし、年間に実施されている治験数を該年度の治験届(初回届+N回届)とほぼ同じと仮定。

2)新規有効成分初回届数から:『薬務公報』(2004)の新規有効成分初回届数と開発成功確率(第I相:81%、第II相:46%、第III相:87%、承認:90%)(山田武,2001)を用い、それぞれの相の治験数を推計。医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp>)から集計した各相の平均参加者数(第I相:約50例、第II相:約420例、第III相:約320例)に乗じた。ただし、前年度以前に開始された治験の各相は毎年均等に実施されていると仮定した。

3)年間承認品目数から:厚生労働省ホームページより得た「全国厚生労働関係部局長会議資料」の年間承認品目数と開発成功確率からそれぞれの相の治験数を推計。平均症例数を用いて算出した。

(10) 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(分担者:緒方裕光):前年度において、放射線に対する生物応答(ガンマ線照射後のヒト骨肉腫細胞におけるDNA合成能阻害および小核形成細胞の割合)を測定し、これらのデータから反応、線量、線量率の各要因間の関係を数学的に推定し、線量率効果に関する統計学的モデル(MOEモデル)を構築した。本年度では、照射時間が長いほど一定総線量の被ばくに対する生物反応(リスク)が減少すると仮定して、MED(Median Effective Dose)と線量率との関係を推定し、MOEモデルとの比較を行った。さらに、これらのモデルの定量的リスク評価への応用に関する予備的段階として、従来報告されている放射線による発がんの疫学データに関してメタ・アナリシス等による解析を試みた。

C. 研究結果

(1) ウェブサイト上の健康情報の評価: 検索語“ぜんそく OR 喘息”によって収集された喘息を解説するウェブサイトは172件の重複、336件の除外項目との合致により92件が調査対象となった。92の喘息を解説するウェブサイトの正確さをはかるための手順において作成した医学的根拠から作成した評価ツールによって評価をおこなった。92のウェブサイト全体での得点の平均は100点満点のうち17.5点(標準偏差1.45)であり、最低点0点から最高点77点までであった。評価ツールの項目のうち“概要”、“病因”、“診断”、“治療”について各概念別の平均点(標準偏差)は、概要4.08(3.23)、病因8.22(7.06)、診断0.85(1.94)、4.38(7.98)であった。

正確さの評価の平均点をドメインによる区分けについてみると、「.com」が19.8点、「.net」15.2点、「.org」13.7点、「.gov」29.7点、「.edu」17.2点、その他のドメイン11.4点であった。また評価指標と医学的正確さの相関関係ではもともと一般的によく使われる項目である「誰がウェブサイトを運営しているのか」「誰が内容に責任をもっているのかわかる」などの項目で有意ではなかった。

(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・アナリシスに向けた2つの回帰直線の傾きの比の信頼区間の構成」：正規分布、対数正規分布を仮定した場合にassigned dozeおよび回帰係数の推定式を導出した。推定精度を検討するためsimulationを行い、回帰係数の推定誤差を調べた。その結果、どちらの分布の場合も良い精度で推定できることがわかった。さらに異なる分布を仮定した場合についてもある程度のよい精度で推定できることができた。また、現実のデータ（アルコール摂取量と血圧の関係）を用いて検討した場合にも、全データに基づく回帰係数の値をうまく再現できていた。

(3) メタ・アナリシス研究のチェックリストに関する調査：最初にMedlineデータベースによるメタ・アナリシスのためのチェックリストとしては、よく知られているQUOROM（18問からなる）及びMOOSE（35問からなる）のほかに、経済評価のメタ・アナリシスに関する6問からなるチェックリストが挙げられた。続いて、マニュアルサーチにより調べたところ、3つのチェックリスト（Oxman-GuyattによるOQAQ（Overview Quality Assessment Questionnaire）という10問からなるチェックリスト、著名な臨床疫学の教科書（Clinical Epidemiology, 3rd edition）の中に見られる5問からなるチェックリスト、そしてEBMの世界で有名な教科書（Users' guides to the medical literature）の中に見られるチェックリスト）である。最後に、MOOSEという観察研究によるメタ・アナリシスのチェックリストを適用した事例が見られなかったため、3つの同様のテーマに関するメタ・アナリシス研究に対して適用した。2名の専門家が独立に評価し、不整合の場合には協議の上決定した。チェックシートの日本語訳としては中山らのもの（JAMA日本語版；2002年10月号：52-58.）を用いたが、その中で誤解を招きやすいチェック項目がいくつかあった。それらを修正のうえ、3つの観察研究によるメタ・アナリシス論文をチェックした。質の評価、交絡の評価、除外した研究の妥当性などで欠陥が見られたが、他はほぼ十分の

ようであった。

(4) *H. pylori* 除菌療法におけるプロバイオティクス併用の有用性に関するメタアナリシスによる評価：論文検索を行い、内容を吟味した結果、8報が今回のメタ解析の論文採択基準を満たした。*H. pylori* 除菌療法においてプロバイオティクスを併用した群での*H. pylori* 除菌効果はプロバイオティクスを併用していない群よりも優れていた（統合OR [95% confidence interval (CI)]: 1.71 [1.18, 2.48]）。また、有害事象の発生頻度についても、検討した項目すべてにおいて、プロバイオティクス併用群の方が、非併用群より、有害事象の発生が少ない傾向を示し、腹部膨満、味覚障害、悪心、嘔吐、下痢、脱落者数において統計学的に有意差が認められた。また、有害事象の重症度については、中等症および重症において、統計学的に有意差が認められ、プロバイオティクス併用群の方が、非併用群より優れていた。二重盲検プラセボ対照比較試験4報のみの解析では、*H. pylori* 除菌効果はプロバイオティクス非併用群よりプロバイオティクス併用群で優れている傾向が示されたが、統計学的には有意差はなかった（統合OR [95% CI]: 1.26 [0.71, 2.23]）。有害事象については、腹部膨満、悪心、下痢、有害事象の中等症および重症において統計学的に有意差が認められ、プロバイオティクス併用群の方が、非併用群より優れていた。

(5) 換気血流シンチとヘリカルCTの肺塞栓診断特性の比較-メタ分析：12編の研究がinclusion criteriaを満たした。random effects modelによるヘリカルCTの感度は、86.0% [95% CI: 80.2%, 92.1%]、特異度は93.7% [95% CI: 91.1%, 96.3%]であった。

high probability threshold を用いた場合のV/Qスキャンの感度は、39.0% [95% CI: 37.3%, 40.8%]、特異度97.1% [95% CI: 96.0%, 98.3%]であった。normal/near-normal thresholdを用いた場合は、感度98.3% [95% CI: 97.2%, 99.5%]、特異度4.8% [95% CI: 4.7%, 4.9%]であった。

SROC曲線分析では、ヘリカルCTのV/Qスキャンに対

する β coefficient は、high probability thresholdを用いた場合は、0.588 [95%CI: -1.55, 2.74]、normal/near-normal thresholdを用いた場合は、4.14 [95%CI: -0.002 to 8.28]であった。

(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濃度と循環器疾患リスクを評価したコホート研究で原著論文は、脳卒中が4編、虚血性心疾患が6編であった。血中ビタミンC濃度は、5分位、4分位、3分位に分けたものが多く、複数のカテゴリーをまとめたりさらに細かく分割したのもあった。いずれも最低値群（または最高値群）を基準とした多変量調整ハザード比と95%信頼区間が示されていた。G-L法により血中ビタミンC濃度10 μ mol/L増加あたりの相対危険を推定したところ、脳卒中では統合した相対危険は0.90 (95%信頼区間0.86-0.95)、虚血性心疾患では0.99 (0.96-1.02)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ハンドサーチを行い132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9文献 (2hPGは8、RRは5)を選択した。この際、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取り上げた。介入期間は6ヶ月から6年とばらついていた。介入のタイプとして食事のみを取り上げたものは2文献、運動と食事の両方を取り上げたものは7文献であった。変量効果モデルにより統合値を求めたところ、2hPGでは介入群は対照群に比べ0.84mmol/l (95%CI: 0.39-1.29)の減少が認められた。RRに関しても同様に、介入群は対照群に比べて50%の減少(RR=0.55; 95%CI: 0.44-0.69)が認められ、いずれの場合にも生活習慣教育により有意な効果が認められた。ファネルプロットからは、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と効果の指標との関連を図示したが、とくに大きなバイアスはないものと判断された。

(8) 日本での循環器領域における大規模臨床試験

の動向に関する研究：JAMP study以降に日本で行なわれた循環器領域での大規模臨床試験の数：2004年11月末の時点で66件あり、このうちRCTを確認できたものが49件であった。試験開始年別の大規模臨床試験数については、1990年代には毎年約3件だったが、2000年代に入ると約7件と大きく増加していて、日本における大規模臨床試験の件数は増加傾向にあった。疾患領域では、高血圧や高脂血症などのlifestyle-diseaseだけでなく、心筋梗塞のようなfatal diseaseでも大規模臨床試験が行なわれていた。サンプルサイズとファンドの関係から、サンプルサイズが大きい臨床試験は、企業のファンドによるものが多かった。ただし、1990年代後半からは公的ファンドによる臨床試験も増えてきていた。

(9) 日本の年間治験参加者数の推計：2002年治験参加者推計数は、1)4.4万人、2)3万人、3)4.2万人で、平均して約4万人と推計され、日本では人口3,000人に1人が年一回治験に参加していることになる。治験推計コストは約1,200億円であると推計された。米国のOriginal Commercial INDsは417で日本の7倍、新薬1品目あたりの必要症例数は約5,000 (中村洋, 2003)で日本の5倍、日米の人口(日本1.2億、米国2.8億人)を考慮すると、米国では人口200人に1人が年一回治験に参加していることになるかと推計された。

(10) 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：実験データにおけるMEDの値は、照射時間の長さに応じて一次関数的に増加する傾向が認められ、その結果、MEDと線量率との関係はMOEモデルときわめて類似した曲線を示すことがわかった。これらの結果、リスクは線量率が低いほど線量率に大きく依存すること、高線量率では線量反応関係が線量率に関わらず一定であること、これらの中間の線量率ではリスクは線量と線量率の両者の影響を受けること、などが数量的な関係として示された。さらに、これらのモデルの疫学データへの応用を検討するために、まず、従来報告されている疫学データに関し

てメタ・アナリシスを用いて低線量によるリスクの存在の有無を検討した。その結果、低線量の放射線被ばくによりわずかなリスク増加が認められた。しかし、従来報告されている疫学研究は線量率のリスクへの影響に関して十分な情報量を持っておらず、線量率に関する実験データとの比較はきわめて困難であった。

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・アナリシスのデータとして、最近ではインターネット上の情報を収集することも少なくない。インターネット上の健康情報をチェックするためには評価指標をもちいることである程度の質を保つことができる。しかし、評価指標の各項目が本当に有効であるかは疑問である。そこで、分担研究(1)では、喘息を例にして、喘息を解説するウェブサイトを集集し、評価指標、医学的根拠に基づいた評価ツールの双方により評価を行った。喘息を解説するウェブサイトのドメイン別件数については、商業サイト「.com」がもっともおおく、次いでネットワークインフラ関連を表す「.net」、非営利団体「.org」が続いて多かった。教育的な「.edu」は5%と少なかった。著者のタイプについてみると医師がもっとも多く続いて商業や商業製品が多かった。予想されたことであるが、健康情報を解説するウェブサイトの正確さ、そして、広く利用されている評価指標の評価項目のうち機能する項目と機能しない項目があることが明らかとなった点は有意義である。

メタ・アナリシスでは、グループ化された要約統計量に基づいて統計的推論をしなければならないことがある。分担研究(2)は、その一例として回帰直線の推定を行う方法論を提案した。しかし、その推定の際に横軸データの上端点の値の設定によって推定値が変化してしまうことがわかった。この上端点もデータに基づく最尤推定により推定することができるが、その場合、推定するパラメータ数が多くなり、推定が不安定になる、つまり数値的に解が得られない場合が多くなることが観測された。この問題点については今後の研究が必

要である。

メタ・アナリシス論文の品質評価は言うまでもなく大切である。そのチェックリストを網羅的に調査した結果、著名であるQUOROM, MOOSEはあまりにも詳細すぎており、しかもその意味するところを誤解すると思われるチェック項目も散見された。もう少し簡略なチェックリストが望まれる。そうは言うものの、あまりに抽象的だと評価者間で相違が生じる原因になる。従って、評価者間で相違を生じさせないような、より具体的なチェックリストを開発する必要性が認識された。分担研究(3)では、現在、そのための新規チェックリストを考案中である。

分担研究(4)では、*H. pylori* 除菌療法におけるプロバイオティクス併用の有用性の検討を8報の臨床試験論文を用いてメタ・アナリシスを行った。*H. pylori* 除菌効果に関しては、全試験を用いた結果では、プロバイオティクス併用が有効であることが示されたが、質の高い二重盲検プラセボ対照比較試験を用いた結果では、その傾向は示されたが統計学的な有意差は得られなかった。この違いは、解析に用いた論文の質の違いのほか、対象被験者数が全試験での被験者数の半分以下に減少したことも関係していると思われる。有害事象の評価においては、全試験を用いた場合に有意差が認められた腹部膨満、味覚障害、悪心、嘔吐、下痢、脱落者数、有害事象の重症度(中等症、重症)の中で、二重盲検プラセボ対照比較試験だけの結果において解析対象試験数(被験者数)が減っても統計学的に有意差が示されたものは、腹部膨満、悪心、下痢、有害事象の重症度(中等症、重症)であり、これらの有害事象の軽減にはプロバイオティクスの併用が有用であると思われる。

最近では、さまざまな生体検査の診断特性をメタ・アナリシスで評価する動きが活発である。しかし、そこでは、通常とは異なる方法、つまりSROC(Summary Receiver Operating Characteristic curve)の推定が必要となる。分担研究(5)では、換気血流シンチ(V/Qスキャン)とヘリカルCTの肺塞栓に対する診断特性を比較検討する目的でSROC曲線分析を用いたメタ分析を行った。high

probability threshold では、ヘリカルCT とV/Q スキャンの肺塞栓を確定診断する診断特性はほぼ同じであり、normal/near-normal thresholdでは、ヘリカルCTの肺塞栓を除外診断する診断特性はV/Qスキャンよりも高かった。この結果から、肺塞栓の診断にはヘリカルCTをV/Qスキャンの代用として用いることができると考えられた点は興味深い。

観察研究の結果にメタ・アナリシス適用してリスク因子の評価を行う活動は臨床試験よりも前から実施されている。ただ、デザイン時点での交絡因子の調整が難しく、結果の解釈が困難になることも少なくない。分担研究(6)では、観察研究におけるメタ・アナリシスを実施した。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が、虚血性心疾患との関連は一貫していない。危険因子の曝露状況はカテゴリーに分けて示されることが多く、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、統合が可能になることもあるだろう。その際には本研究で作成したソフトウェアによって計算は容易にできる。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、血清総抗レステロール等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。

肥満の増加や生活習慣の変容により、2型糖尿病（以下、糖尿病と記す）は世界的に著しい増加を示している。糖尿病はその合併症が重症であり患者に深刻な健康影響を及ぼすため、その予防は重要な意味を持つ。そのためにはハイリスクに対する効果的な栄養教育が重要な課題であるが、栄養教育の効果に焦点をあて、Evidence Based Nutritionの観点から実証的に検討した研究は少ない。分担研究(7)では、以前、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。本研究ではこれをさらに深め、ハイリスク群を対象とした糖尿病予防に対する食習慣も含む生活習慣教育に着目し、RCTに基づく介入研究のシステマティック・レビューとメタ・アナリシスにより、生活習慣教育の評価を行った。その結果、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。

日本での循環器領域における大規模臨床試験の現状をレビューした分担研究(8)の結果から、JMAP study以降、日本でも大規模臨床試験が広く行なわれるようになったことが明らかとなったが、それらの多くは製薬企業が主導で行なわれるものであった。一方で、複数の組織からファンドを受けている試験の中には、イニシャルファンドを公的なもので開始し、後に企業ファンドとして継続するなど、臨床試験のsponsorがファンディングに苦勞していると思われた。

日本における年間臨床試験参加者数とコストの推計を行った分担研究(9)から、年間治験参加者推計数は約4万人、治験コストは約1,200億円と推計された。日米の人口比を考慮すると年間で日本では人口3,000人に1人が、米国では人口200人に一人が治験に参加していることが推計された。ただ、治験は複数年にまたがって実施されることや治験ごとの参加者数や観察期間の違い、開発中止（成功確率）等もあり、単年度の治験参加者数を容易に推定できる統計は公開されていない。したがって、今回の推定では、公表されている治験届数や承認品目数などの数値をもとに種々の仮定にもとづき単年度の治験参加者を推定していることから、得られた数字の解釈には注意を要する。また、後発医薬品開発での治験、一般用医薬品での治験、治験以外の臨床試験の参加者数は入っておらず、別途推計が必要である。

環境要因に関して合理的なリスク管理を行うためには、リスク評価のプロセスにおいて以下の

点に関する科学的根拠が重要となる。すなわち、1) 線量反応関係、2) しきい値の有無、3) 線量率の線量反応関係に与える影響、などを明らかにする必要がある。分担研究(10)の結果から、線量の増加に伴うリスクの増加は実験データ、疫学データともに認められるものの、ひじょうに低い線量域では線量率の影響が大きいと考えられた。また、しきい値の有無に関しては、絶対的なしきい値が存在することを生物学的に証明することはきわめて難しく、推定値の不確実性を考慮したうえで実質的なしきい値を推定することが重要であると考ええる。疫学データからはメタ・アナリシスの結果放射線曝露によるリスクの有意な増加が示唆されたものの、線量率の影響に関する情報はほとんど得られていない。しかし、理論的には、一定線量におけるリスクが照射（被ばく）時間にもとない低下し、かつその関係が連続的であると仮定すれば、線量率とリスクとの関係は MOE モデルで表現される形に近づく。今後は、実験データおよび疫学データの蓄積とその科学的な統合によって、線量反応関係やしきい値の推定に関する不確実性を減少させることができるであろう。

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きた。さらに、単なる応用にとどまらず、実際に適用可能な新しい方法論の開発も問題オリエンテッドに検討してきた。例えば、グループ化され要約等計量しか記載されていない文献データから用量反応関係を推定しメタ・アナリシスすることはこれまで不可能であった。この問題に挑戦した本研究班の研究においては、用量の分布に自然な確率分布を仮定することで推定可能となることを示した研究成果は、今後のメタ・アナリシスの適用に大きな弾みを与えるものと期待される。また、治療効果の評価研究において、*H. pylori* 除菌療法でのプロバイオティクスの併用において、非併用より*H. pylori* 除菌や有害事象の軽減において優れた効果を示し、特に後者

においてプロバイオティクスの併用は有用であるという結果、さらに、臨床検査診断の評価研究において、肺塞栓の診断にはヘリカルCTをV/Qスキンの代用として用いることができると考えられた研究成果は大変興味深い結果であるとともに、その根拠に基づく臨床応用が期待された。また、糖尿病予防のための栄養教育のメタ・アナリシスの研究において、栄養教育の効果が示唆された結果は新しい結果であり、学術的意義も大きいと思われる。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なかで、糖尿病ハイリスク群を対照した栄養教育を含む生活習慣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ことは国際的・社会的にも意義がある。他の分担研究についての成果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たのでその詳細はそれぞれの分担研究報告を参照されたい。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。

本研究の結果の幾つかはすでに国内、国際学会で発表し、原著として公表するとともに、成果発表会を兼ねた国際シンポジウム等を開催し、EBMの普及活動を展開してきた。本研究班の研究活動により、日本のEvidence based Medicineの研究の底上げが約10%程度達成されたと考えられるが、日本のEBMを効果的に推進するためには、更なるメタ・アナリシス研究の展開と普及が必要である。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Origasa H, Ikeda Y, Shimada K, Shigematsu H: Oral beraprost sodium as a prostaglandinI2 analogue for vascular events in patients with peripheral arterial disease: meta-analysis of two placebo- controlled randomized trials.

- Jap J Pharmacoepidemiol, 2004; 9(2): 45-51.
- 2) 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*, 2005; 31(3): 203-210.
- 3) 田崎美弥子, 石井八重子, 海老原良典, 折笠秀樹, 高山美智代, 広瀬信義, 角間辰之, 加藤芳朗, 国吉緑, LeeJung Won, 鈴木千智, 長谷川恵美子, 藤井美和, 畑田けい子, 松田正巳, WHOQOL-OLD 調査票日本語版開発グループ: 高齢者のQuality of Life(QOL) 調査票開発プロジェクトにおける予備調査結果. *老年精神医学雑誌*, 2005; 16(2): 221-227.
- 4) Hirashima Y, Hamada H, Kurimoto M, Origasa H, Endo S: Decrease in platelet count is an independent risk factor for symptomatic vaso spasm following aneurismal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 2005; 102: 882-887.
- 5) Gotoh M, Kamihira O, Kinukawa T, Ono Y, Ohshima S, Origasa H, on behalf of the Tokai Urological Clinical Trial Group: Comparison of α 1a-selective adrenoceptor antagonist, tamsulosin, and α 1d-selective adrenoceptor antagonist, naftopidil, for efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia; a randomized controlled trial. *Br J Urol Int*, 2005; 96: 581-586.
- 6) Shikata S, Yamagishi H, Taji Y, Shimada T, Noguchi Y. Single- versus two- layer intestinal anastomosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg*. Jan 27 2006;6(1):2.
- 7) Hayashino Y, Goto M, Noguchi Y, Fukui T. Ventilation-Perfusion Scanning and Helical CT in Suspected Pulmonary Embolism: Meta-Analysis of Diagnostic Performance. *Radiology*. Mar 2005;234(3):740-748.
- 8) Hayashino Y, Noguchi Y, Fukui T. Systematic evaluation and comparison of statistical tests for publication bias. *J Epidemiol*. Nov 2005;15(6):235-243.
- 9) Noguchi Y, Nagata-Kobayashi S, Stahl JE, Wong JB. A meta-analytic comparison of echocardiographic stressors. *Int J Cardiovasc Imaging*. Apr 2005;21(2-3):189-207.
- 10) Shikata S, Noguchi Y, Fukui T. Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Surg Today*. 2005;35(7):553-560.
- 11) Yamaoka K, Tango T. Efficacy of Lifestyle Education to Prevent Type 2 Diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 2005, 28: 2780-6.
- 12) Ogata H, Furukawa C, Kawakami Y and Magae J (2005). A Quantitative model for the evaluation of dose rates effects following exposure to low-dose gamma-radiation. *Radioprotection* **40**, 191-202.
- 学会発表
- 1) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, for the JELIS Investigators: Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) on major cardiovascular events in hypercholesterolemic patients: The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). 2005 American Heart Association (AHA) Late Breaking Session, Dallas, 2005.11.
- 2) 折笠秀樹: ガイドラインの策定とその評価. 第40回糖尿病学の進歩, 2006.2, 金沢. (プログラム・講演要旨集, p.129)
- 3) Yamaoka K, Tango T. Concordance between Meta-Analyses and a Mega-Trial: Examples from the Dietary Education for Preventing Type 2 Diabetes. 26th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, 20-25 August, 2005, Szeged,

Hungary.

- 4) Watanabe M, Yamaoka K, Yokotsuka M, Tango T. Effects on Dietary Energy Intakes by a New Dietary Education Program to Prevent Diabetes in a High-Risk Group of Japanese Male Workers: Result from Randomized Controlled Trial Study. 13th Biennial Arahe Congress: Developing Values, Innovation and Enterprise in Home Economics, 2 - 5 August 2005, Orchard Hotel, Singapore
- 5) 山岡和枝. 栄養教育のRCTとSC. シンポジウム「学際領域における評価のデザイン-RCTとシステムティック・レビューの現状-」2006, 2, 18, 東京
- 6) Ogata H and Magae J. Quantitative risk assessment in

epidemiological studies investigating dose rate effects. The 1st Asian Congress of Radiation, 2005.

- 7) 山積隆之介, 井上雅夫, 津谷喜一郎. 日本の年間治験参加者数は約4万人. 第26回日本臨床薬理学会年会. 大分, 2005. 12. 3. 臨床薬理 2005; 36 Suppl: S295
 - 8) 栗山泰, 上嶋健治, 平盛勝彦, 津谷喜一郎. JAMP以降の日本での循環器領域における大規模臨床試験のレビュー. 第26回日本臨床薬理学会年会. 2005. 12. 3. 臨床薬理2005; 36 suppl : 152.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

II. 分担研究報告

ウェブサイト上の健康情報の評価

分担研究者 野添篤毅（愛知淑徳大学図書館情報学科）

研究協力者 折戸光太郎（愛知淑徳大学大学院）

A. 研究目的

近年インターネットにおいての健康情報の需要は高まっている。それに従って、健康情報を著者の開示、情報源の有無などのウェブサイトの形態により評価、選別するための評価指標は数多く作成され利用されている。本研究で取り上げる喘息はこの10年で治療法が大きく前進し、日常的なコントロールが重要視され患者に正確な情報を伝えることが急務となっている。そこで本研究は、喘息に関するウェブサイトの健康情報を診療ガイドライン、一般解説書による医学的根拠による評価と、評価指標による評価との比較により評価指標が正確な健康情報を選別する機能を果たしているか明らかにする。

B. 研究方法

1. 喘息を解説するウェブサイトの収集手順

喘息を解説するウェブサイトを収集するための検索を行う手順としては、日本で最も利用される上位3の検索エンジンである Google、Yahoo、Goo を用いた。

各検索エンジンに検索語“ぜんそく OR 喘息”（ダブルクォーテーションは含まない）を入力し検索を行った。各検索エンジンの結果から、上位200件ずつを取り出した。次に200件ずつ（合計600件）から同じウェブサイトであった場合は取り除いた結果428件が個別のウェブサイトとして残った。最後に428件のウェブサイトに対し、喘息を解説するウェブサイトであるかどうか判断し、そうでないものは除外し、336件を除外した（92件残る）。除外した理由は掲示板、書籍などの紹介にとどまるもの、喘息の体験についてのみ記述されるもの、リンク集、病院の診療、講座、人物の案内のみであるもの、健康食品などの販売目的で喘息を解説しないもの、アクセス不可のウェブサイトである（表1）。

図1は喘息を解説するウェブサイト収集手順のフローチャートである。Yahoo より8520000件、Google より228000件、goo より262000件の結果を得て、合計9010000件であった。

表1 喘息ウェブサイトの除外理由と除外件数

除外項目	除外理由	yahoo	goo	google
掲示板	掲示板、喘息を解説しないブログなど	8	1	13
書籍紹介	amazon, 個人的な図書などの紹介	10	9	20
体験記	ぜんそくの体験記	14	28	27
リンク集	ぜんそくに関するリンク集など	15	6	18
案内	病院の診療内容、講座、人物などの案内	41	40	47
販売	健康食品などの販売のうち、喘息を解説しないもの	9	10	4
リンク切れ	検索結果としては存在するが、削除されたウェブサイト	7	2	7
除外小計		104	96	136
重複		71	77	24
除外合計		175	173	160

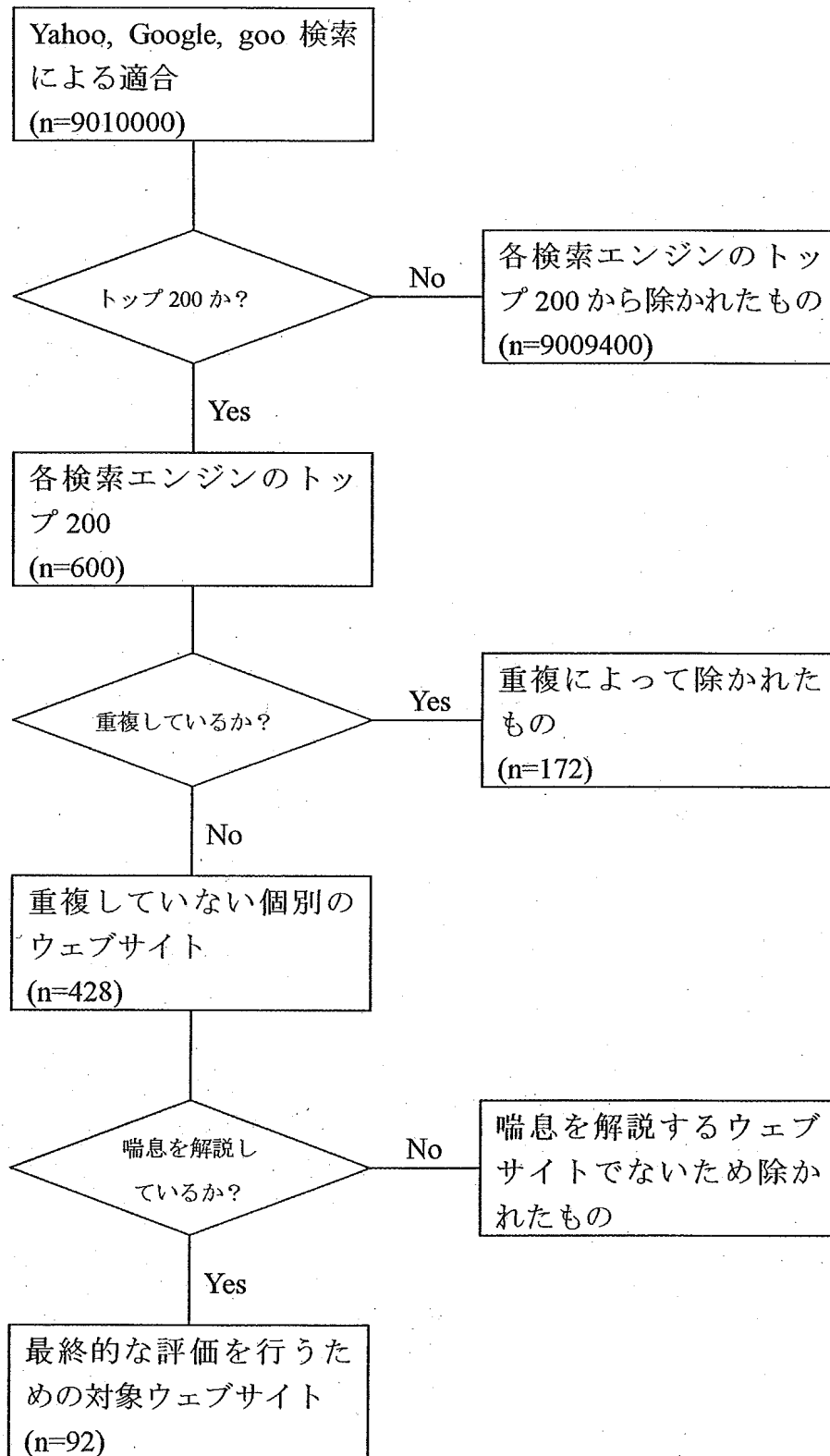


図1 喘息を解説するウェブ
サイトの収集

2. 評価指標の収集手順

評価指標の収集手順の目的はインターネット上に存在するウェブサイトを評価するための評価指標を収集することである。評価指標の収集は検索エンジン Google と米国国立医学図書館 (National Library of Medicine: NLM) の消費者向け医療情報ポータルサイト MedlinePlus によって行った。

使用した検索式は“Health information AND evaluating” (ダブルクォーテーションは含まない) である。Google においては、評価指標が 30 件集まるまで検索結果のトップページからブラウジングしていった (2005 年 4 月)。MedlinePlus においては検索された 7 件すべてを利用した (2005 年 11 月)。Google と MedlinePlus による評価指標の検索結果の合計は 37 件であった。そのうち 6 件の評価指標について重複のため除外し、31 件の評価指標を利用した。31 件の評価指標に含まれる評価項目は合計で 454 項目であった。454 項目のうち重複した 416 項目を取り除いて、38 項目が評価指標の収集手順において取り出された (図 2) (表 2)。

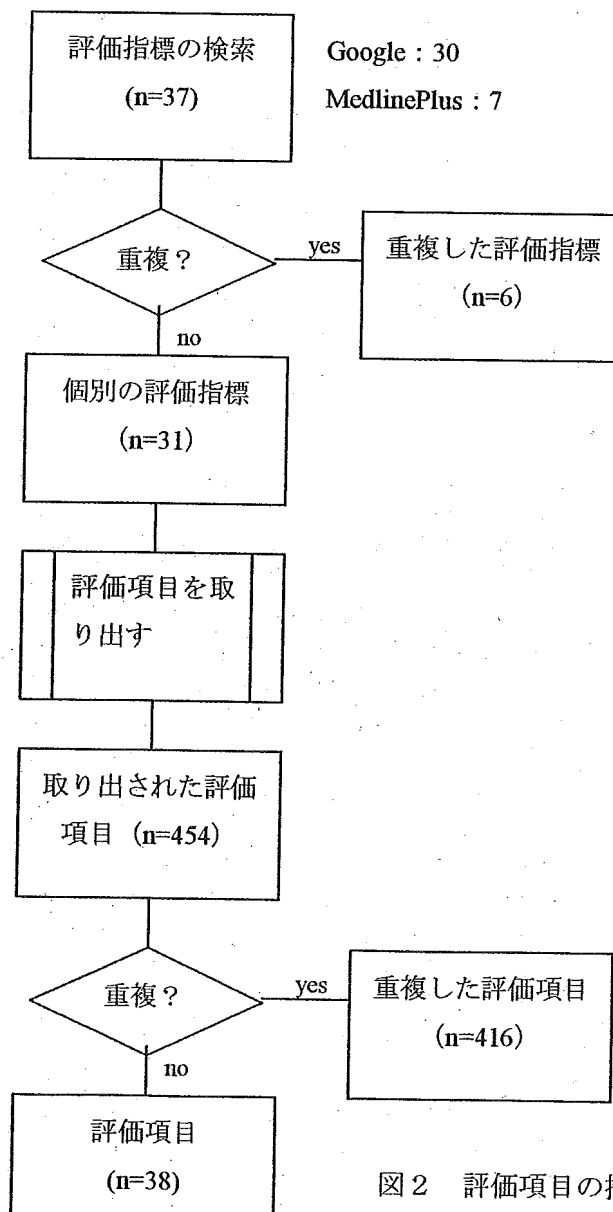


図 2 評価項目の抽出

表2 ウェブサイト評価指標に使用されている評価項目

	チェック項目	C
サイトの内容	サイトの目的がかかっているか	
	情報はどこから来ているか	
	情報の信頼はなにか	
	情報がどう選択されているか	
	エディトリアルボードを持ち、情報はレビューされている	
	サイトが健康要求を誇張してよくしていない、素早く、劇的に、誇飾的などを約束していない	
	不確実な領域に言及がある	
	治療の益とリスクが説明されている	
	資料がよく知られているか、もしくは頻りにりようされている	
	資料はその領域で包括的である	
	スペル、文法に間違いがない	
デザイン	訪れた人との相互作用がある	
	大きな画像をのせたり、不必要な画像を使用していない	
	資料から効果的に検索が行える	
著者、スポンサー、開発者の公開	誰がサイトを運営しているかわかる	
	誰がサイトに資金を出しているかわかる	
	受け取った電子メールの正確さも人々はどう確認するか ドメインのチェック (edu.gov.com.etc)	
情報の流通	情報がどのくらい新しいかわかる	
ソースの権威	インターネットに投稿された健康要求の誤解やミスから政府は消費者をどう守っているか	
	誰が内容に対して責任をもっているかわかる	
利用の簡単さ	読みやすい (readability)	
	サイトマップがある	
接続性と利用可能性	ミラーサイトがある	
	地理的なアクセス制限がない	
	特別なハードウェアやソフトウェアが必要でない	
	資料を利用するために登録を必要としない	
	利用料金がかからない	
リンク	サイトの読み込み時間に時間がかからない	
	他のサイトへのリンクの選択がよい	
	さらなる情報の詳細を提供している	
	適切な量のリンクがある	
機能性と保管	リンクがアクティブである	
	バランスがあり、偏りがない	
意図された利用者	対象は誰かはつきりわかる	
コンタクトアドレスやフィードバック	連絡先があるか	
利用者サポート	なんの個人情報も集め、それはなぜか(プライバシーポリシー)明瞭されている	
	ヘルプがある	

3. 医学的知識の正確さをはかるための手順

医学的知識により評価ツールを作成するために病気を解説した一般解説書と喘息の医療従事者向け診療ガイドライン、患者・家族向け診療ガイドラインを使用した。一般解説書から病気に関する知識のうち“概要”、“病因”、“診断”、“治療”の4つの概念を作成した。次にさらに詳細な項目を診療ガイドラインから作成した。これらの項目それぞれに点数をあたえることとし、最高得点は100点となる、概要の部分に最大12点、病因の部分に最大30点、診断の部分に最大10点、そして治療の部分には最大48点を配分した。点数の配分は診療ガイドラインによって解説の割かれていた量に応じて行った(表3)。