

表2. 血中ビタミンC濃度と虚血性心疾患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 (μ 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-H1 男性2974人	12年	132	Q1	<22.7	1.25	(0.77-2.01)	age, smoking, BP, cholesterol, and beta-carotene
				Q2-Q4	\geq 22.7	1	基準	
Gale et al. (1995) ³	UK-H1 男性359人 女性307人	20年	170	T1	\leq 11.91	1	基準	age, sex, DBP, cholesterol
				T2	11.92-27.82	0.9	(0.6-1.3)	
				T3	>27.82	0.9	(0.6-1.3)	
Sahyoun et al. (1996) ¹¹	USA-H1 男性254人 女性471人	9-12年	75	Q1	<51.7	1	基準	age, sex, serum cholesterol, diabetes, ADL
				Q2-4	51.7-88.5	0.51	(0.30-0.87)	
				Q5	88.6+	0.53	(0.27-1.06)	
Nyyssonen et al. (1997) ¹⁰	Finland-H2 男性1605人	平均5年	70	deficient	<11.4	2.08	(0.82-5.30)	age, sex, BP, cholesterol, BMI, その他多数
				Q1'	11.4-32.9	0.87	(0.40-1.87)	
				Q2	33.0-49.9	0.62	(0.26-1.45)	
				Q3	50.0-64.8	0.92	(0.41-2.07)	
				Q4	>64.8	1	基準	
Loria et al. (2000) ⁹	USA-H2M 男性3347人	12-16年	239	Q1	<28.4	1.45	(0.90-2.32)	age, race, education, smoking, drinking, diabetes, serum cholesterol, BP, BMI
				Q2	28.4-51.0	0.95	(0.61-1.46)	
				Q3	51.1-73.7	1.33	(0.91-1.96)	
				Q4	73.8+	1	基準	
	USA-H2F 女性3724人	12-16年	213	Q1	<39.7	0.93	(0.57-1.53)	age, race, education, smoking, drinking, diabetes, serum cholesterol, BP, BMI
				Q2	39.7-68.0	0.92	(0.60-1.40)	
				Q3	68.1-85.1	0.89	(0.58-1.36)	
				Q4	85.2+	1	基準	
Khaw et al. (2001) ⁸	UK-H2M 男性8860人	4年	96	+20 μ mol/Lあたり		0.63	(0.42-0.94)	age, BP, cholesterol, BMI, smoking, diabetes, supplement use.
				UK-H2F 女性10636人	27	+20 μ mol/Lあたり		

Q1-Q4, 1st-4th quartiles; Q1-Q5, 1st-5th quintiles; T1-T3, 1st-3rd tertiles.
BP, blood pressure; TC, serum total cholesterol.

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。

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に虚血性心疾患リスクの要約表を示す。国内別訳はフィンランド2編^{2,8}、米国2編^{7,9}、英国2編^{3,6}であった。ただし、米国の2編は虚血性心疾患 (ischemic heart disease = 冠動脈心疾患 coronary heart disease) には限定しておらず、心疾患 (heart disease)⁹と心血管疾患 (cardiovascular disease)⁷であった。しかし米

国の死因構造を考えるとこれらの多くは虚血性心疾患であると思われる。血中ビタミンC濃度は、4分位で分けたものが2編のうち1編は第1四分位をさらに deficient (<11.4 μ mol/L)とそれ以外に細分しており、3分位で分けたもの1編、第1四分位 (<22.7 μ mol/L) 対それ以外としたものが1編、5分位で分けたもの2編のうち1編は+20 μ mol/Lあたりの相対危険も示していたので統合の際にはその値を用いた。

表3に血中ビタミンC濃度 10 μ mol/L 増加あ

たりの脳卒中の相対危険を G-L 法で推定した値を、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 3)。

同様にして表 4 に血中ビタミン C 濃度 $10 \mu\text{mol/L}$ 増加あたりの虚血性心疾患の相対危険を G-L 法で推定した値を、図 2 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。脳卒中ほど直線のあてはまりが良くなく、傾きにもばらつきが認められた (均質性の検定: $P=0.004$)。変量モデルで統合したところ、相対危険は 0.99 (95%信頼区間 0.96-1.02) であった (表 4)。Funnel plot を見ると、標準誤差が大きい研究ほど effect size が大きい傾向があった (図 3)。

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。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¹¹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

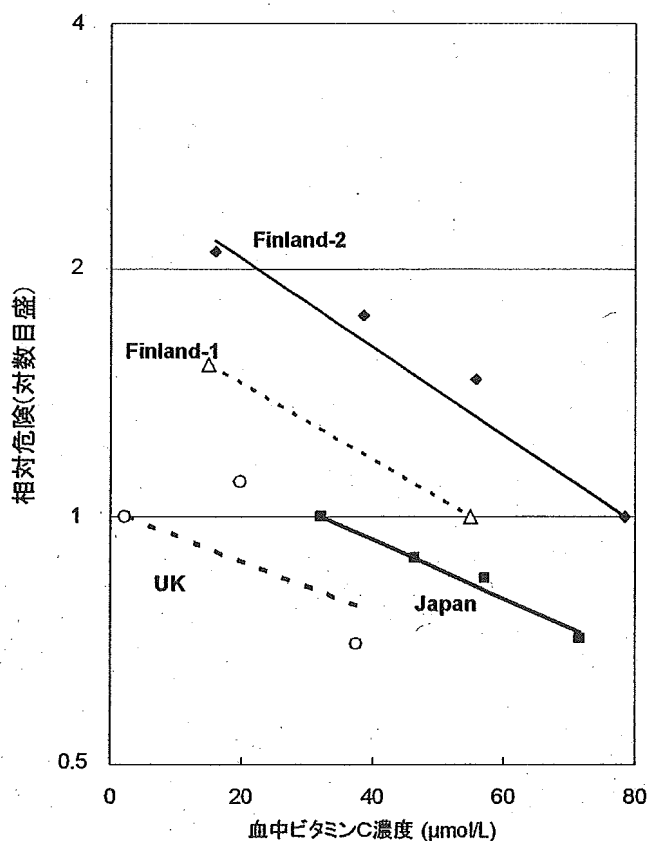
表3. カテゴリー別の相対危険と信頼区間から推定した、血中ビタミンC濃度の一定量増加あたりの回帰係数と脳卒中の相対危険度

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 ⁵	-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 $10 \mu\text{mol/L}$ 増加あたり。

† 均質性の検定: $P=0.90$

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。プロットは論文中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。



法を用いることにより、統合可能なこともあるだろう。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。脳卒中に関しては、性、年齢、血圧の3つ、虚血性心疾患に関して

は加えて血清コレステロール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。

虚血性心疾患に関しては、血中ビタミンC濃度と log 相対危険の間に直線的な関係を仮定することが適切でないかもしれない。Finland-H2 では欠乏に相当する群でのみリスクが上昇しており、UK-2M では第1五分位でのみリスク上昇があり、いずれもそれ以外では量反応関係は認められない。最低値群の定義が異なるこのような場合の相対危険の統合の方法にはさらに工夫が必要であろう。

G-L 法は行列計算と反復収束を

行うので、適切な処理系を利用できない環境では解析が困難である。カテゴリー化された危険因子の評価を行うコホート研究で相対危険の統合を行ったメタ・アナリシスが比較的少ない背景には、適切な解析ソフトウェアが利用できないことがあるかもしれない。そこで、G-L 法を用いたメタ・アナリシスの普及を促すために、Windows 上で単体で動作し簡単に計算を行うことのできるソフトウェアを作成した。これは、http://www.niph.go.jp/soshiki/gijutsu/index_j.html からダウンロードして利用できる。

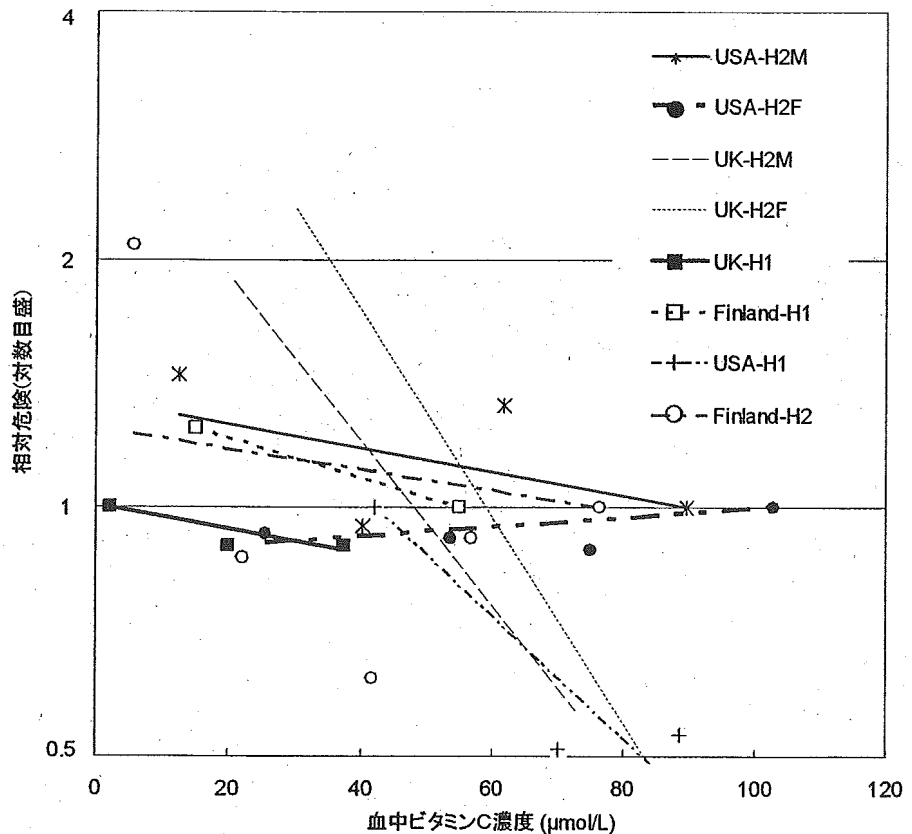
表4. カテゴリー別の相対危険と信頼区間から推定した、血中ビタミンC濃度の一定量増加あたりの回帰係数と虚血性心疾患の相対危険度

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-H1	0.056	0.061	267.1	1.06	(0.94-1.19)
UK-H1	-0.033	0.055	335.7	0.97	(0.87-1.08)
USA-H1	-0.171	0.066	226.2	0.84	(0.74-0.96)
Finland-H2	0.029	0.052	374.8	1.03	(0.93-1.14)
USA-H2M	0.034	0.028	1275.1	1.03	(0.98-1.09)
USA-H2F	-0.013	0.029	1222.1	0.99	(0.93-1.04)
UK-H2M	-0.231	0.103	94.7	0.79	(0.65-0.97)
UK-H2F	-0.290	0.113	78.9	0.75	(0.60-0.93)
Pooled estimate (random-effects)	-0.011	0.016		0.99	(0.96-1.02)

* 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

図2. 6つのコホート研究(うち2つは男女別)で報告された血中ビタミンC濃度と虚血性心疾患の相対危険。プロットは論文中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。UK-H2M,Fはカテゴリー別の相対危険なし。



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、虚血性心疾患は6編であった。脳卒中のリスクは血中ビタミンC濃度が高いほど量反応的に有意な低下が認められた。統合した相対危険は0.90(95%信頼区間0.86-0.95)であった。一方、虚血性心疾患との関連は認められなかった。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。

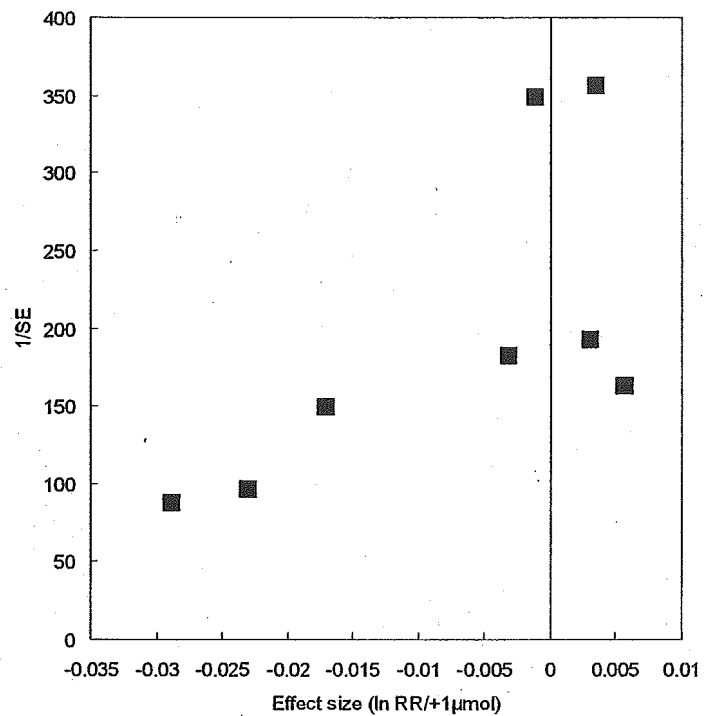
F. 研究発表

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*. Dec 1996;3(6):513-521.
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*. Jan 1993;71(1):3-6.
3. Gale CR, Martyn CN, Winter PD, et al. Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people. *Bmj*. Jun 17 1995;310(6994):1563-1566.
4. Yokoyama T, Date C, Kokubo Y, et al. Serum vitamin C concentration was inversely

図3. 血中ビタミンC濃度と虚血性心疾患リスクに関するコホート研究の結果のFunnel plot



- associated with subsequent 20-year incidence of stroke in a Japanese rural community. The Shibata study. *Stroke*. Oct 2000;31(10):2287-2294.
5. Kurl S, Tuomainen TP, Laukkanen JA, et al. Plasma vitamin C modifies the association between hypertension and risk of stroke. *Stroke*. Jun 2002;33(6):1568-1573.
 6. Khaw KT, Bingham S, Welch A, et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Lancet*. Mar 3 2001;357(9257):657-663.
 7. Loria CM, Klag MJ, Caulfield LE, et al. Vitamin C status and mortality in US adults. *Am J Clin Nutr*. Jul 2000;72(1):139-145.
 8. Nyyssonen K, Parviainen MT, Salonen R, et al. Vitamin C deficiency and risk of myocardial

- infarction: prospective population study of men from eastern Finland. *Bmj*. Mar 1 1997;314(7081):634-638.
9. Sahyoun NR, Jacques PF, Russell RM. Carotenoids, vitamins C and E, and mortality in an elderly population. *Am J Epidemiol*. Sep 1 1996;144(5):501-511.
10. Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *J Intern Med*. May 2002;251(5):372-392.
11. Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol*. Jun 1 1992;135(11):1301-1309.

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、ハイリスクを対象としたメタ・アナリシスを行った。効果の指標として負荷後2時間血しょう糖値の1年後の教育前後における差および糖尿病罹患の相対危険を取りあげ、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、両者とも栄養教育効果があることが示唆された。

A. 研究目的

肥満の増加や身体活動度の低い生活習慣などに伴い、世界的に2型糖尿病（以下、単に糖尿病と記す）の増加が著しい。糖尿病患者への栄養療法は米国糖尿病協会（ADA）でも推奨しており¹、その病態の重篤さを考えると、早期予防の重要性はいうまでもない。なかでも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。中国DaQing研究²を発端に、ハイリスクを対象とした生活習慣教育の効果についての研究がなされてきた。われわれはハイリスクを対象とした糖尿病予防に対する生活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³。最近の多くの研究では食習慣と運動習慣を合わせた形で生活習慣改善の教育を行っているものが多いが、その結果は様々である。そこで、本研究ではハイリスクを対象とした糖尿病予防に対する生活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・レビューとメタ・アナリシスにより、生活習慣教育の評価を行うことを目的とした。

B. 研究方法

(1) 研究デザイン

システマティック・レビューとメタ・アナリシスであり、研究仮説は「生活習慣の改善プロ

グラムを行った群は、それを行わなかった対照群に比べて血糖値の改善や糖尿病の罹患率に改善がみられる」である。

結果変数： 負荷後2時間血糖値（mmol/dl）（2hPG）のベースラインからの変化（半年以上の介入期間）と糖尿病の罹患。介入の効果は前者では総変化量として両群でのベースライン値からの1年後の変化の差により、後者は相対危険度（RR）により検討した。

研究対象： 糖尿病のハイリスクのグループ（IGT⁴、IFG⁵、境界型⁶）

研究のタイプ： 6ヶ月以上の介入期間のあるRCT。

介入のタイプ： 生活習慣（食習慣のみも含む）の改善を目指したプログラム。対照群は非介入群として比較したもの。

検索方法： 電子媒体による検索（MedlineとERIC）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）。成人を対象としたもので、言語は英語のみとした。

(2) 解析方法

統合値の計算ではつぎの3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)⁷⁾

3) ベイズモデル(Bayesian model with non-informative priors(MCMC))⁸⁾

推定にはS-plus⁹⁾とWinBUGS¹⁰⁾(burn-in sample=1,000, Number of Gibbs sampling = 10,000)を利用し、累積メタ・アナリシス¹¹⁾も行った。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。感度分析としてサブグループ解析を行った。

C. 研究結果

電子媒体による検索とハンドサーチの結果を、QOUM¹²⁾に従いまとめた(図1)。最終的にメタ・アナリシスに用いる文献として、2hPGの分析には8文献^{2, 3, 13-18)}が選択され、RRの分析には5文献^{2, 3, 13, 16, 19)}が選択された。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^{3, 19)}、生活習慣として運動と食事の両方を取り上げたものは7文献^{2, 15-18, 20, 21)}であった。

2hPG(8文献)による統合値に関しては、均質性の検定の結果、有意差が認められた($p < 0.001$)。各モデルによる推定値および累積メタ・アナリシスの結果を図2に示す。変量効果モデル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。母数効果モデルでは0.80(0.58-1.01)、ベイズモデルでは0.84(0.39-1.32)となった。

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、ベイズモデルによる推定結果を除き、有意な結果が得られた。

また、ファネルプロットの結果からは、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した。

RR(5文献)に関しては均質性の検定の結果、有意差は認められなかった($p = 0.145$)。各モデルによる推定値および累積メタ・アナリシスの結果を図3に示す。変量効果モデルでは介入群は対照群に比べて50%程度の減少(RR=0.55; 95%CI: 0.44-0.69)が認められた。母数効果モデルでは0.55(0.48-0.63)、ベイズモデルでは0.55(0.41-0.74)と、いずれも有意な結果となった。また取り上げた研究のうち大規模研究が1件であった(DPPRG²¹⁾ため、これを除いて分析したところ、同様に有意な効果が認められた。

D. 考察

メタ・アナリシスの結果、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年後血糖値および糖尿病罹患に改善が認められた。変量効果モデルにより推定したところ、2hPGでは0.84mmol/l(95%CI: 0.39-1.29)の減少が、糖尿病罹患では50%程度の減少(RR=0.55; 95%CI: 0.44-0.69)が認められた。また、他のモデルを用いた推定結果も同様に有意であった。生活習慣教育にばらつきはあるものの教育により2hPGおよび糖尿病罹患のリスクを下げる効果が示唆され、糖尿病ハイリスクを対象とした生活習慣教育は、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と考える。

これまでの研究では糖尿病患者を対象としたGhbに関する生活習慣教育の効果²⁰⁾、糖尿病治療でのlow-glycemic index dietsの効果²¹⁾、クロムサプリメントの耐糖能・インシュリン抵抗に対する効果²²⁾などのメタ・アナリシス研究では、目的、方法、対象者などは異なっているものの、臨床治療のみでなく生活習慣教育の効果の評価がなされてきた。本研究は糖尿病ハイリスクに対する生活習慣教育の効果の評価を行ったが、その病態の重篤さを考えると、早期予防の重要性はいうまでもなく、今後さらにハイリスクに対して生活習慣教育を進めていくことは意義があろう。

本研究でメタ・アナリシスに用いた研究はDPPRG¹⁹⁾の大規模研究を除けば小規模なものばかりである。メタ・アナリシスとメガ・スタディとの相違に関しては議論のあるところであり²³⁾、有意な結果の得られなかった研究が排除されや

すいという公表バイアスは両者の相違に関連しよう。本研究ではDPPRGのメガ・スタディを除いたメタ・アナリシスの結果も、モデルに係わらずほぼ一致した結果が得られた。

本研究は、生活習慣教育の方法にばらつきがあるものの、糖尿病ハイリスクに対する効果をメタ・アナリシスにより評価した最初の研究である。また、本研究では2hPGと糖尿病罹患について検討を行った。2hPGの高い者は糖尿病を発症しやすいという機序を考えれば、生活習慣教育が対照群に比べて2hPGと糖尿病罹患の両者とも有意な改善が得られたということは大きな意味がある。なお、本研究の限界として次の点がある。まず、言語を英語に限定したことと、RCT研究に限定したことによるバイアスである。これらのバイアス影響は否定できないものの、生活習慣教育のばらつきの大きさなどに比べれば、それほど大きいとは考えにくい。また、年齢やBMIなどの交絡要因の影響に関しては、視覚的に検討した結果からはその影響は重大なものではないと受け取れた。さらに公表バイアスの問題に関しては、サンプルサイズと効果の指標との関連をファンネルプロットにより視覚的に検討したが、その影響は小さいものと考えられる。しかし、公表バイアスの可能性等は否定できない。生活習慣教育の相違に関しては、サブグループ分析を行い検討したところ、ばらついてはいるものの、効果に関してはいずれの場合も有意な効果が認められた。

以上の限界を考慮しても、本研究のメタ・アナリシスにより、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年後血糖値および糖尿病罹患のリスクの改善が認められたものと考えられる。したがって糖尿病ハイリスクを対象とした栄養教育は、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られる。

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た。したがって、糖尿病ハイリスクを対象と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。

F. 研究発表

・学会発表

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.

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

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とシステマティック・レビューの現状—」2006, 2, 18, 東京

・論文発表

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.

引用文献

1. American Diabetes Association: Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 27(suppl.1): S36-S46, 2004
2. 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* 20: 537-544, 1997
3. 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* 26(12): 3209-3214, 2003
4. 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
 5. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1197, 1997
 6. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, Nanjo K, Sasaki A, Seino Y, Ito C, Shima K, Nonaka K, Kadowaki T; Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 55:65-85, 2002
 7. DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials* 7: 177-188, 1984.
 8. Hedges LV, Olkin I: *Statistical Methods for Meta-Analysis*. Academic Press, London, 1985.
 9. Greenland S, Robins JM: Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics* 41: 55-68, 1985
 10. Gilks WR, Richardson S, Spiegelhalter DJ(Eds): *Markov Chain Monte Carlo in practice*, Chapman & Hall/CRC, London, 1998
 11. Spector P. *An Introduction to S and S-Plus*. Duxbury Press, Belmont, CA, 1994.
 12. Spiegelhalter D, Thomas A, Best N. *WinBUGS Version 1.2 User manual*. Cambridge: MRC Biostatistics Unit, 1999.
 13. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *New Engl J Med* 1992; 327:248- 254.
 14. Moher D, Cook D.J., Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stoup DF, and QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet* 354: 1896-1900, 1999.
 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* 39: 162-166, 1999
 16. 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* 246: 105-112, 1999
 17. 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* 52: 29-43, 2001
 18. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343-1350, 2001
 19. Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ. Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care* 24: 619-624, 2001
 20. 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* 27: 377-384, 2003
 21. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002
 22. Norris SL, Schmid CH, Lau J, Engelgau MM, Smith SJ: Self-management education for adults with type 2 diabetes: A meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 25: 1159-1171, 2002
 23. Brand-Miller J, Petocz P, Hayne S, Colagiuri S: Low-glycemic index diets in the management of diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 26: 2261-2267, 2003
 24. Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, Wittes JT: Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 76: 148-155, 2002
 25. Contopoulos-Ioannidis DG, Gilbody SM, Trikalinos TA, Churchill R, Wahlbeck K, Ioannidis JP. Comparison of large versus smaller randomized trials for mental health-related interventions. *Am J Psychiatry* 162: 578-584, 2005

Figure 1

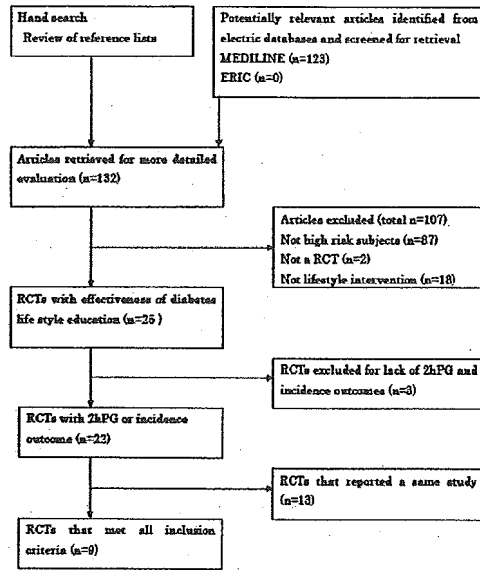


図1 システマティック・レビューの流れ

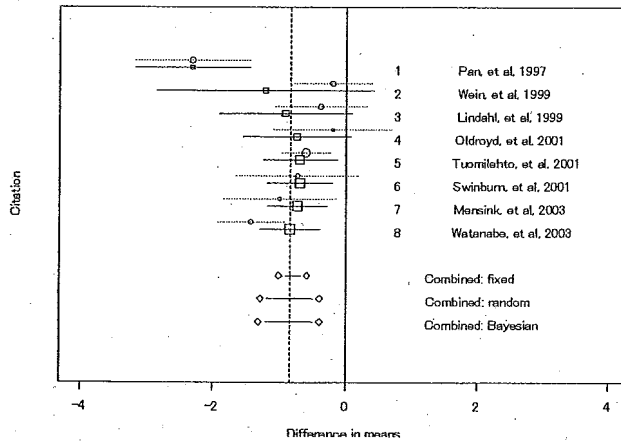


図2 メタ・アナリシス結果のフォレストプロット (2hPG)
点線は累積メタ・アナリシス結果を示す

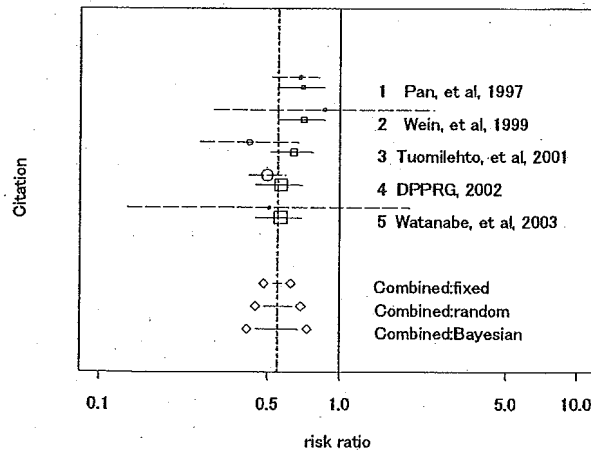


図3 メタ・アナリシス結果のフォレストプロット (RR)
点線は累積メタ・アナリシス結果を示す

厚生労働科学研究費補助金 (医療技術評価総合研究事業)
分担研究報告書

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

分担研究者 津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学客員教授
研究協力者 栗山 泰 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学修士課程

研究要旨 日本で臨床試験数が相対的に多いとされる循環器領域における大規模臨床試験の現状はどのようなものであろうか？1989年から開始された 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をレビューした。2004年11月末時点での総数は66件、このうち RCT は49件(74.2%)であり、2000年以降は毎年約7件の試験が開始されている。Life style disease のみならず fatal disease についても行われている。サンプルサイズの大きい試験は企業ファンドのものが多いが、公的なファンドと企業ファンドを組合わせたものも見られる。今後、さらに公的ファンドが充実し、臨床試験のインフラが整備されることが望まれる。

A. 研究目的

公的ファンドにより1989年に protocol の開発が開始され、1993年に最初の試験参加者がリクルートされた、日本で最初の大規模臨床試験である "JAMP study" (Japanese Angina and Myocardial infarction Prospective study)^{1), 2)}以降の、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する。

この研究において、大規模臨床試験とは、原則として対象例数が300例以上であり、今回のレビュー時、リクルート中で100例以上集まったものも含めた。

B. 研究方法

(1) データ収集

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 web (<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(2004年11月末時点)。

(2) 収集項目

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
(3)データ解析: 臨床試験の数を、対象例数、疾患領域、開始年、ファンド、発表論文などについて解析した。

(倫理面への配慮)

個人情報が含まれるデータは特にないため、配慮する必要なし。

C. 研究結果

(1) 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 と確認できたものが49件(74.2%)であった。

(2) 試験開始年別の大規模臨床試験数

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おり、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。

(3) 疾患領域

高血圧や高脂血症などの life style 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。

(4) サンプルサイズとファンドの関係

図1にサンプルサイズを対数変換したものの、図2に生の値をしめす。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。

(5) ファンド

ファンドには、単一の組織からだけではなく、複数の組織の組合わせたものもある。

D. 考察

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労していると思われた。

今後、さらに公的ファンドが充実し、臨床試験のインフラが整備され、また臨床試験の登録・公開がなされる(過去の試験も含めて)ことによって、意思決定を支援するエビデンスの質の高い臨床試験が日本でも増えることが望まれる。

E. 結論

1989年以降2004年11月末まで大規模臨床試験での総数は66件、このうちRCTは49件

(74.2%)であり、2000年以降は毎年約7件の試験が開始されている。Life style disease のみならず fatal disease についても行われている。サンプルサイズの大きい試験は企業ファンドのものが多く、公的ファンドと企業ファンドを組合わせたものも見られる。今後、さらに公的ファンドが充実し、インフラが整備されることが望まれる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 臨床薬理 2006; 37 に掲載予定。

2. 学会発表

(1) 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

なし。

参考文献

1. Ueshima K, Fukami K, Hiramori K et al. Is angiotensin-converting enzyme inhibitor useful in a Japanese population for secondary prevention after acute myocardial infarction? A final report of the Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective (JAMP) study. *Am Heart J* 2004; 168: e8. [<http://www.ahjonline.com/article/PIIS0002870304001620/fulltext>]
2. 津谷喜一郎, 平盛勝彦, 細田瑛一, 他. 「JAMP study」最終報告—わが国初の大規模臨床試験: その経緯と教訓—. 循環器科, 2005; 58(5): 517-30.

図1

ファンド別のサンプルサイズと試験開始年の関係

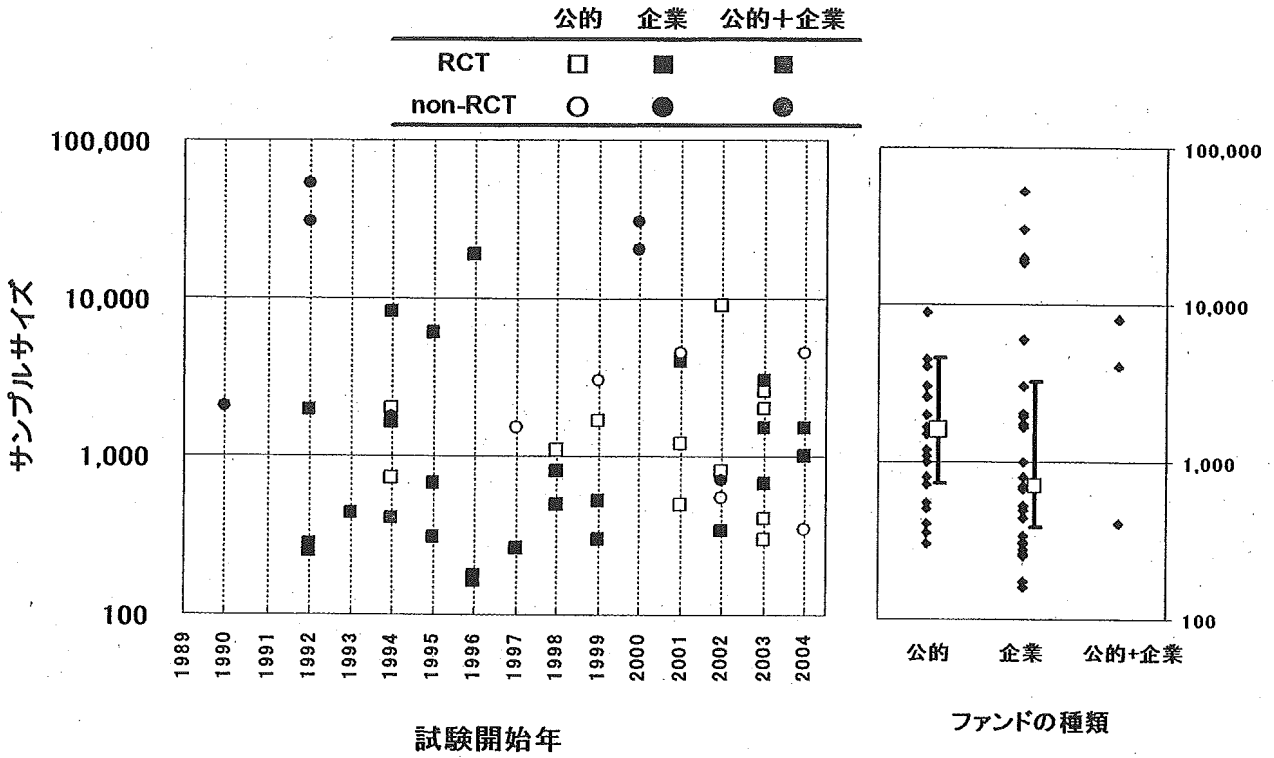
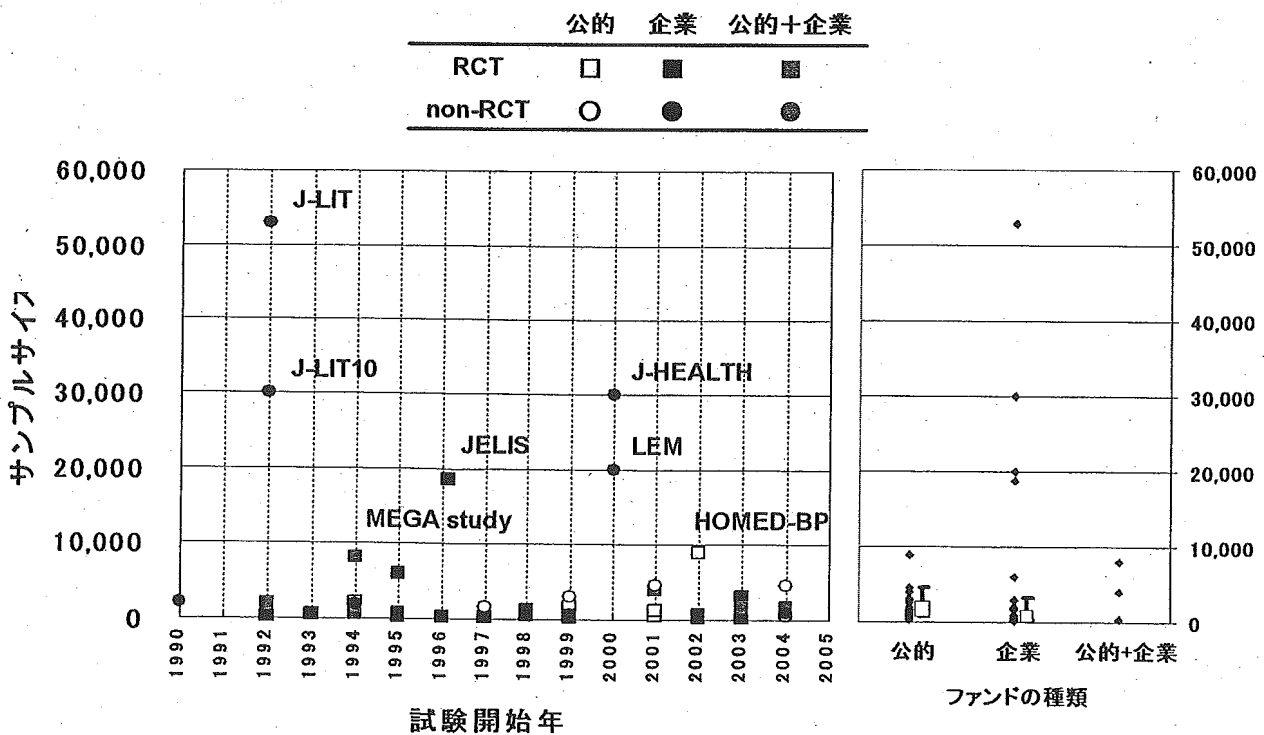


図2

ファンド別のサンプルサイズと試験開始年の関係



厚生労働科学研究費補助金 (医療技術評価総合研究事業)
分担研究報告書

日本の年間治験参加者数の推計

分担研究者	津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学客員教授
研究協力者	山積隆之介	東京大学薬学部学生
研究協力者	井上雅夫	武田薬品工業株式会社医薬開発本部

研究要旨 日本における年間治験参加者数とコストはどのくらいだろうか？ 3 種の方法で推計を行い、年間治験参加者数は約 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。

A. 研究目的

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) を含む臨床試験の少なさである。一方、厚生労働省による「治験活性化プロジェクト」(2002-2005) など、治験の活性化を目的とした種々のプログラムが動いている。日本では、臨床試験のうち厚生労働省から承認を得るためになされるものを「治験」と呼んでいる。ここでの治験の「活性化」とは何であろうか？ 治験参加者数はどの程度だろうか？ 米国と比較するとどうだろうか？

B. 研究方法

(1) 国内治験参加者数の推計

2002 年の治験参加者数を 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当年度の

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) を乗じた。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。

(2) 治験コストの推計

日本の症例単価を 300 万円 (中村洋, 2003) とし、上記に乗じて年間治験コストを算出した。

(3) 米国との比較

FDA website より得た米国の Original Commercial IND の数、上記の日本の治験数、さらに日米の人口より、日米それぞれ何人に一人が年に 1 回治験に参加しているかを推計した。

C. 研究結果

3 種の方法で推計された 2002 年治験参加者数は、それぞれ、1) 4.4 万人、2) 3 万人、3) 4.2 万人である。すなわち、おおよそ約 4 万人と推計される。

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。

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 1 回治験に参加していることになる。

	日本	米国	倍率
人口	1.2 億人	2.8 億人	2.3 倍
初回届数	60	417	7 倍
1 品目あたりの症例数	約 1,000 例	約 5,000 例	5 倍
参加者数	4 万人	140 万人	35 倍
国民参加割合	3,000 人に 1 人	200 人に 1 人	15 倍

D. 考察

(1) 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。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。

(2) 本研究では、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。

E. 結論

日本の治験参加者は米国と比べ少ない。治験、臨床試験の活性化のために今後なすべきこととして、(i) 臨床研究のインフラ整備、(ii) 国民への普及啓発活動、(iii) 臨床試験登録公開制度のさらなる普及、などが考えられる。

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

(1) 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

H. 知的財産権の出願・登録

なし

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 —

(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： [目的] 環境要因の健康リスク評価は、主に生物学的メカニズムの解明に重点が置かれる実験研究と人間集団の現象に関する統計的解析に重点が置かれる疫学研究に基づいている。リスク評価を合理的に行うためにはこれらのデータを科学的に統合する必要があるが、現実的にはそれぞれの研究における要因への曝露条件の違い、リスク指標の違いなど多くの問題が存在する。本研究では、環境要因の健康リスク評価における実験的研究と疫学研究の比較・統合を目的とし、リスク要因の1つとして放射線を取り上げ、線量反応関係の推定などに関してメタ・アナリシスの応用を試みた。 [方法] 実験データに基づいて統計学的モデルを構築し、疫学研究における線量率効果を考慮したリスク評価への応用に関して検討した。 [結論] 実験データ、疫学データともに低線量におけるリスク増加は認められたものの、疫学研究では線量率に関する情報が少なく既存の疫学データのみから低線量率の影響を解明することは難しいと考えられる。

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。前者は主に生物学的メカニズムの解明、後者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いる。リスク評価を合理的に行うためにはこれらのデータを科学的に統合する必要があるが、現実的にはそれぞれの研究における環境要因への曝露条件の違い、リスク指標の違いなど多くの問題が存在する。本研究では、環境要因の健康リスク評価における実験的（生物学的）研究と疫学研究の比較および統合を目的とし、リスク要因の1つとして放射線を取り上げ、リスク評価における重要な課題である1)曝露量と反応との関係（以下、線量反応関係）の推定、2)しきい値の有無、3)単位時間当たりの曝露量（以下、線量率）の影響、などに関して数学的モデルを構

築するとともに、このモデルの疫学データへの応用の一端として、既存の疫学データに関してメタ・アナリシスを行い上記の課題に関して検討を行った。

B. 研究方法

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

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(Fig.1)。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(Fig.2)。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(Fig.3)、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

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。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られる。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）時間にともない低下し、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

本研究では、環境リスク評価に関して、線量反応関係、しきい値の有無、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ために、環境リスク要因の1つとして放射線リスクを取り上げ、生物学的実験データから数学的モデルを構築し、そのモデルの応用の可能性を検討するために実験データと疫学データとの比較を行った。

その結果、以下の点が示唆された。1) 実験的データからは、直線なしきい値のない線量反応関係を仮定したモデルは低線量・低線量率におけるリスクを過大評価する可能性がある。2) 疫学研究では低曝露量、低曝露率に関するデータが十分ではない。3) データの蓄積およびメタ・アナリシス等を用いた分析によりリスク推定値の不確実性を減少させることができる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会発表

Ogata H and Magae J. Quantitative risk assessment in epidemiological studies investigating dose rate effects. The 1st Asian Congress of Radiation

参考文献

- 1) 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 rate. *Radiat.Res.* **160**, 543-548.
- 2) 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.
- 3) Cardis E et al. (2005). Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* Downloaded from bmj.com on 25 July 2005. 1-6.
- 4) Cohen BL (2002). Cancer risk from low-level radiation. *Am. J. Radiat.* **179**, 1137-1143.
- 5) Brenner DJ (2003). Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *PNAS* **100**, 13761-13766.

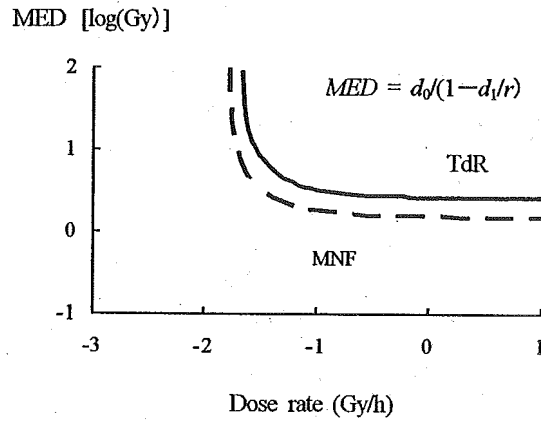


Fig. 1 Numerical relationships between MEDs and dose rates estimated by the model. TdR and MNF represent respectively inhibition of $[^3\text{H}]$ -thymidine uptake and micronucleus formation.

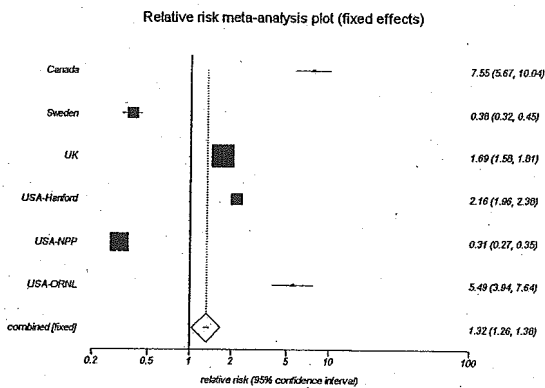


Fig. 2 Meta-analysis on relative risks in several main epidemiological studies (cohort studies with more than 100 deaths).

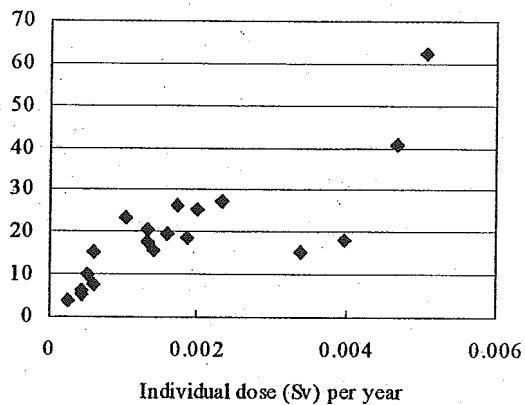


Fig. 3 Average individual cumulative dose versus dose rate in main cohort studies of workers in the nuclear industry in several countries.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者指名、論文タイトル、発表誌名、出版年、巻号、ページ。
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. <i>Jap J Pharmacoepidemiol</i> , 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. <i>Jpn J Pharm Health Care Sci</i> , 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. <i>老年精神医学雑誌</i> , 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. <i>J Neurosurg</i> , 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. <i>Br J Urol Int</i> , 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. <i>BMC Surg</i> . 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. <i>Radiology</i> . Mar 2005; 234(3):740-748.
8) Hayashino Y, Noguchi Y, Fukui T. Systematic evaluation and comparison of statistical tests for publication bias. <i>J Epidemiol</i> . Nov 2005; 15(6):235-243.
9) Noguchi Y, Nagata-Kobayashi S, Stahl JE, Wong JB. A meta-analytic comparison of echocardiographic stressors. <i>Int J Cardiovasc Imaging</i> . 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. <i>Surg Today</i> . 2005; 35(7): 553-560.
11) Yamaoka K and Tango T. Efficacy of Lifestyle Education to Prevent Type 2 Diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Care</i> , 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. <i>Radioprotection</i> 2005;40: 191-202.