

200501266B

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15年～平成17年度 総合研究報告書

主任研究者 丹後俊郎

平成18（2006）年3月

目 次

I. 総合研究報告	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	----- 1
	(資料-1) 国際シンポジウム「システマティック・レビューとメタ・アナリシス」の アブストラクト (プログラム)	----- 19
	(資料-2) 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-」の案内	----- 55
II. 研究成果の刊行に関する一覧表		----- 73
III. 研究成果の刊行物・別刷り (主要な文献)		----- 75

I. 総合研究報告

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
総合研究報告書

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：[目的]本研究班では、日本における科学的根拠に基づく医療を推進するために、根拠（エビデンス）を適切に統合するメタ・アナリシスの理論、応用とその普及に関する調査研究を、治療効果、検査診断、疫学研究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を開発する。[方法]次の8つの分野で研究を展開した：(1)新しい方法論に関する研究。(2)治療効果の評価に関する研究。(3)検査診断の評価に関する研究。(4)健康教育の評価に関する研究。(5)疫学研究の評価に関する研究。(6)メタ・アナリシスのための文献検索に関する調査研究。(7)社会科学と臨床経済評価におけるメタ・アナリシスの調査研究。(8)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。[結果]本研究班の研究では、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。分担研究のほとんどが学会等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。[結論]本研究班の研究活動により、日本人のメタ・アナリシス研究論文発表の増加など日本におけるメタ・アナリシスの普及が大きく推進されたと推察されるが、日本のEBMをより効果的に推進するために、重点領域としてメタ・アナリシス研究の更なる展開が必要である。

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、システムティック・レビューの

ために収集された既存の調査研究から得られる個別の科学的根拠とその信頼性を正しく評価し、整理し、まとめる方法論としてのメタ・アナリシスの応用と普及を図ることである。今日、Evidence based Medicine の概念は普及し、その基本的ツールとしてのシステムティックレビューはそれなりに普及してきている。しかし、収集された既存の調査研究から得られる科学的根拠とその信頼性を正しく評価し、整理し、まとめる方法論としてのメタ・アナリシスの普及は遅れている。せっかく収集された個々のエビデンスを正しくまとめられなければ、これまで開発されてきた医療技術の適切な評価ができないばかりではなく、正しい科学的根拠の構築並びにデータベースを媒介としたエンドユーザーへの適切な情報提供ができない恐れ

がある。本研究班では、メタ・アナリシスの方法論、応用に関する調査研究を海外の専門家の協力のもとに行うとともに、研究成果発表を兼ねた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

本研究班の研究は大きく分けて8つの分野において展開された。研究数が多いので、各研究の方法論の概略は研究結果のところで合わせて解説する。

(1) メタ・アナリシスの新しい方法論に関する調査研究：(1-1) グループ化されたデータに基づいた線形回帰直線の傾きの推測に関する研究（分担者：丹後俊郎）、(1-2) 治療効果の修飾を評価するための個人レベルと試験レベルのメタ・アナリシスの比較（分担者：折笠秀樹）、(1-3) 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）。

(2) 治療効果の評価に関する研究：(2-1) コーヒーと糖尿病に関するメタ・アナリシス（分担者：折笠秀樹）、(2-2) セントジョーンズワートのうつ症状に対する有用性の評価（分担者：橋口正行）、(2-3) 冠動脈ステント施工術後のアスピリン併用時でのシロスタゾールとチクロピジンの長期の有効性と安全性の比較（分担者：橋口正行）、(2-4) *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）、(2-5) 急性胆嚢炎に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術、開腹胆嚢摘出術の至適手術時期に関する研究（分担者：野口善令）、(2-6) 「腸管吻合法-1層縫合と2層縫合の比較、ランダム化比較試験」（分担者：野口善令）。

(3) 検査診断の評価に関する研究：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）。

(4) 健康教育の評価に関する研究：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）。

(5) 疫学研究の評価に関する研究：血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクの関連の強さに関する研究（分担者：横山徹爾）。

(6) 科学的根拠を探る文献検索の方法論に関する調査研究（分担者：野添篤毅）：(6-1) メタ・アナリシスのための文献検索に関する調査研究、(6-2) メタアナリシス文献の主題傾向分析、(6-3) ウェブサイト上の健康情報の評価。

(7) 社会科学と臨床経済評価におけるメタ・アナリシスの調査研究（分担者：津谷喜一郎）：(7-1) CDSR, DARE, PubMedと比較した、NHS-EEDにおける疾患領域別のメタアナリシスの使用状況、(7-2) 臨床試験の公開登録制に関する研究、(7-3) 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、(7-4) 日本の年間治験参加者数の推計。

(8) 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）

C. 研究結果（方法含む）

(1) メタ・アナリシスの新しい方法論に関する調査研究。

(1-1) グループ化されたデータに基づいた線形回帰直線の傾きの推測に関する研究（分担者：丹後俊郎）：量-反応関係を検討する文献には、事前に定められたグループ別に平均値、分散、などの統計量がまとめられている。このグループ化されたデータだけに基づいて、量-反応関係を推定する回帰直線の傾きの比の推定量とその信頼区間の構成法を検討する。本研究では、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方法を提案する。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。

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。

(1-2) 治療効果の修飾を評価するための個人レベルと試験レベルのメタ・アナリシスの比較（分担者：折笠秀樹）：臨床試験のメタ・アナリシスにおいて、サブグループ間における治療効果の違いに関心がある場合がある。本研究では、実データを用いて、試験レベルの情報、すなわち文献の要約情報のみを用いた解析（メタ回帰分析）と、個人レベルの情報を利用した解析（通常回帰分析）の比較を行い、それらの結果および解釈の違いについて検討した。用いたデータは、非小細胞肺癌切除後の補助免疫化学療法の効果を調べた10のランダム化臨床試験のデータ（n=1355、治療群:n=686、対照群:n=669）である。関心のある患者特性として癌の進行度（ステージあるいはステージII～IV）を取り上げ、それらのサブグループ間での治療効果の違いを評価した。個人レベルの解析では、個人を測定単位、治療、癌の進行度、治療と癌の進行度との交互作用を説明変数、全生存時間（イベントは死亡）を目的変数としたCox回帰モデル（モデル1）、試験レベルの解析と比較するために、死亡リスク（イベントは試験終了時の死亡）の対数を目的変数とした指数リスクモデル（モデル2）を用いた。試験レベルの解析では、試験を測定単位、試験終了時の各治療群の死亡数から推定したリスク比の対数を目的変数、ステージII～IVの患者の割合を説明変数とし、対数リスク比の分散の逆数で重みづけたメタ回帰モデル（モデル3）を用いた。

サブグループ解析の結果は、ステージIではハザード比0.71 (95%CI: 0.55-0.92)、ステージII～IVではハザード比0.86 (95%CI: 0.71-1.04)であった。モデル1を用いると治療と癌の進行度との交互作用の係数の推

定値は0.169 (p=0.293)、モデル2を用いた場合のそれは0.179 (p=0.188)となった。モデル3の結果、その傾きの推定値は0.20 (SE: 0.37, p=0.603)であった。ステージIの症例のみを含む2つの試験を除いて分析を行うと、モデル1とモデル2の交互作用に関する回帰係数の符号は変化しなかったが、p値はそれぞれ0.601と0.465と変化した。一方、モデル3の結果は大きく変化し、その傾きの推定値は-0.86 (SE: 0.53, p=0.153)となった。

(1-3) 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。本研究は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、マニュアルによりメタ・アナリシスのチェックリスト（通読ガイド）を検索した。

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の世界で著名な教科書（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

れなかったので、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。

(2) 治療効果の評価に関する研究

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

エンドポイントである糖尿病の発症は、全部で7,103症例に及んだ。コーヒーの摂取が一日2杯以下をコントロールとし、3~4杯群での糖尿病発症リスクは0.83(P=0.068)、5~6杯群では0.68(P=0.007)、7杯以上群では0.54(P=0.0004)であり、有意なリスク抑制傾向が認められた。原因変数であるコーヒー摂取に関するコントロール群が研究ごとに異なっていた。これについては、本研究では2杯以下をコントロールに設定した。その理由としては、2杯以下の設定が最も多かったこと、2杯以下を1群にすれば0、1杯も含まれることを挙げた。コーヒー摂取の分類方法の違いについては、まず分類方法を共通化した。それは、2杯以下、3~4杯、5~6杯、7杯以上の4群とした。そのようになっていない研究においては、それに合わせるための工夫をした。それには、オッズ比の対数を縦軸にと

り、横軸をコーヒー摂取量とし、両者の関係が直線だと仮定して、その中間点の摂取量に対するオッズ比を推定した。これらから、3~4杯ではオッズ比0.77、5~6杯では0.58、7杯以上では8杯のデータを用い0.41のオッズ比が推定された。なお、オッズ比の95%信頼区間の算出にあたっては、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Inverse-variance weighting methodを用いた。

(2-2) セントジョーンズワートのうつ症状に対する有用性の評価(分担者: 橋口正行) : 日本で健康食品として使用されているSt. John's wort(セイヨウオトギリソウ, SJW)の気分障害に対する効用について国内外の臨床試験論文を収集し有用性を総合的に評価した。方法は、Medline(1966-2003年2月)及びCochrane Library(2003年1st quarter)を用い、検索式にSt. John's wort / limits : Clinical trialを使用して論文の検索を行った。論文採択基準は1) Randomized Control Trial、2) 対象はうつ病の患者、3) SJWとプラセボまたは他の抗うつ薬との比較、4) 評価方法はthe Hamilton Depression Scale(HAMD)による改善度を用いている論文とした。解析方法は効用としてHAMDスコアの10以上またはベースラインの50%以上の減少をresponderと定義し、メタアナリシスにより効用(responderの人数)と副作用の判定を行った。

検索された論文は162件であり、この中で採択条件を満たした31件を本研究に使用した。試験症例数は30~375例であり、投与期間は4~26週であった。プラセボを対照としたものが19件、三環系抗うつ薬(イミプラミンなど)、四環系抗うつ薬(マプロチリン)、またselective serotonin reuptake inhibitor(SSRI、フルボキサミンなど)を対照としたものが10件であった。なお、対象患者のうつ病の重症度の分布は論文において異なっていた。21件のプラセボ対照比較試験に関するメタアナリシスの結果ではSJWはプラセボに比しうつ症状を改善することが示された。また、副作用に関するメタアナリシスの結果では抗うつ薬に比べ副作用の発現頻度が有意に低いことが示された。7件の三環系または四環系抗うつ薬との比較試験に関するメタアナリ

シスの結果では、効用においてはSJWは抗うつ薬と比べ有意差は見られなかった。しかし、副作用においてはSJWの方が抗うつ薬に比べ発現率は低かった。4件のSSRIとの比較試験に関するメタアナリシスの結果では効用においてはSSRIが優れている傾向が示された。また、5件の副作用に関するSSRIとの比較試験ではSSRIの方が発現率が低かった。

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

シロスタゾールは、全ての臨床上的アウトカム(total clinical outcomes)と定量的冠動脈造影パラメータにおいて、チクロピジンよりも優れていた(全ての臨床上的アウトカムのOR [95% confidence interval (CI)]: 0.59 [0.46, 0.75]), 最小内径(MLD) (Weighted Mean Difference (WMD) [95% CI]: 0.27 mm [0.17, 0.37]), 遠隔期内腔損失(late loss) (WMD [95% CI]: -0.36 mm [-0.51, -0.22]), 損失係数(loss index) (WMD [95% CI]: -0.16 [-0.24, -0.08]), 再狭窄率(net gain) (WMD [95% CI]: 0.49 mm [0.30, 0.68])。全有害事象についてのメタアナリシスの結果は、シロスタゾールとチクロピジンとの間に統計学的な有意差はなかった。

(2-4)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 (1stQuarter 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。

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。

(2-5) 急性胆嚢炎に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術、開腹胆嚢摘出術の至適手術時期に関する研究(分担者:野口善令):急性胆嚢炎に対する開腹または腹腔鏡下胆嚢摘出術の手術時期を検討するために、コクランライブラリとMEDLINEを利用しランダム化比較試験のメタ・アナリシスを行った。方法は、コクランライブラリとMEDLINEを利用しランダム化比較試験の検索をおこなった。「胆嚢炎」、「胆嚢摘出術」、「早期」、「待機的」などを検索用語とした。研究デザインがランダム化比較試験であること、早期と待機的胆嚢摘出術との比較を目的としていること、対象が急性胆嚢炎で手術治療をうける患者であること、アウトカムとして死亡率、手術合併症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アナリシスに含めることとした。主要評価項目は死亡率、手術合併症率とした。副次的評価項目としては(ラパコレから開腹への)術式変更率、入院日数などを評価した。これらを腹腔鏡下の場合、開腹の場合、両者を統合した場合について評価した。

死亡率の統合リスク差は、開腹胆摘では有意に早期群が有利であったが、ラパコレのみの場合と全手術の統合では有意差はなかった。各研究間に統計学的に有意な不均一性は認めなかった。ラパコレによる4編の研究すべてにおいて死亡はなかったが、開腹胆摘の6編中3編の研究では死亡例がみられた。合併症率の統合リスク差は、ラパコレのみ、開腹胆摘のみ、全手術の統合の全てにおいて有意差はなかった。開腹のみと全手術の統合には各研究間に統計学的に有意な不均一性を認めた。術式変更率の統合リスク差は、有意差はなかった。各研究間に統計学的に有意な不均一性は認めなかった。

(2-6) 「腸管吻合法-1層縫合と2層縫合の比較、ランダム化比較試験」(分担者:野口善令):1層吻合術と2層吻合術を比較したランダム化比較試験をMEDLINEとコクランライブラリにて検索した。主要評価項目として腸吻合後の縫合不全発生率、副次評価項目として吻合術時間の期間、完全静脈栄養(TPN)の期間、病院滞在の長さ、縫合のコス

トを用いた。母数効果モデルMantel-Haenszel法を用いて統合リスク比を算出し、均一性の検定をおこなった。均一性が棄却された場合は変量効果モデルDerSimonian-Laird法を用いた。

6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。

(3) 検査診断の評価に関する研究: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。

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。

(4) 健康教育の評価に関する研究：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数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。

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。変数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

なかつた。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。

(5) 疫学研究の評価に関する研究：血中ビタミンC濃度と脳卒中リスクの関連の強さに関する研究（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目立っている。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数モデルを用いて相対危険の統合を行った。

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)を基準とした多変数調整ハザード比と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。

(6) 科学的根拠を採る文献検索の方法論に関する

調査研究 (分担者：野添篤毅)

(6-1) メタ・アナリシスのための文献検索に関する調査研究：文献データベースMEDLINE(PubMed)から、研究デザインとしてメタアナリシスの手法を用いたことを示すタグ(出版タイプ)であるmeta-analysis[PT]が与えられた2002年刊行の文献1,064件を検索した。次にこれらの文献のうち、消化器系疾患(MeSH C6カテゴリ)、及び治療(MeSH E2カテゴリ)に関するメタアナリシス文献を抽出した。C6カテゴリ文献88件、E2カテゴリ文献171件について、原文献を収集し、それらのメタアナリシス研究での文献検索過程に注目し、以下の項目(使用データベース、検索期間、検索語、検索式、文献の選択基準、検索された文献の数、メタアナリシス対象文献数、対象の研究数)についてデータ収集、分析を行った。分析対象164件中、158件がMEDLINEデータベースを用いており、検索期間は最長37年、最短4年であった。また、EMBASE(医学)64件、CINAHL(看護学)28件、Cochrane Library61件などのデータベースも用いられている。検索過程については、おおむね検索語が明示されているが、検索式を示したものは少ない。メタ・アナリシスのために採用された文献は10件以下がほとんどで、対象の研究数も同様であった。

(6-2) メタアナリシス文献の主題傾向分析：MEDLINE データベースに用意されている文献で扱われている研究手法を示すタグ(出版タイプ publication type、1993年に設定)“meta-analysis”が付与されている書誌データを同データベースから検索した。検索された8,679件の書誌データについて、文献の発表年代、発表雑誌、研究対象となっている主題などについて分析した。主題分析については、検索された各書誌データに付与されたシソーラス用語Medical Subject Headings (MeSH)のうち、主な研究主題を表す索引語major termに注目し、それらのMeSHシソーラスでのカテゴリによって分類、分析した。メタアナリシスの出版タグの付与された文献は、1990年から2003年までで総計8,679件であった。年代的な文献量の推移は、93年、323件、98年、639件、2003年、1258件であって、近年急速な増加の傾向が見られる。これら

の文献が研究対象としている研究トピックス(93年、98年、03年)は、疾病については、全体平均で28.5%、各年代では30.9、28.7、27.9%と減少傾向にある。つぎに多いカテゴリーは医薬品で17.9%、ついで、診断・治療の技術で、14.2%であった。疾病カテゴリー(2003年)について詳しくみると、最も多いサブカテゴリーは心臓血管系疾患で同カテゴリー中12.6%、ついで神経系疾患、10.3%、腫瘍、9.8%であった。それぞれのサブカテゴリーの年代推移では、腫瘍を対象とする文献が減少傾向にあるのに対して、心臓血管系疾患および神経系疾患については増加していた。

(6-3) ウェブサイト上の健康情報の評価：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手順で行う。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の評価指標、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。

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っとも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。

(7) 社会科学と臨床経済評価におけるメタ・アナリシスの調査研究(分担者：津谷喜一郎)

(7-1) CDSR, DARE, PubMedと比較した、NHS-EEDにおける疾患領域別のメタアナリシスの使用状況：世界で実施されているメタ・アナリシスはどのような領域に多いか、その中での薬の割合はどの程度か、また臨床経済評価に用いる臨床アウトカムとコストについても調査した。メタアナリシスの結果を収載し世界で広く用いられている“Cochrane Database of Systematic Review”(CDSR)と“Database of Abstracts of Reviews of Effects”、臨床経済評価の世界的なデータベースであるNHS-EEDデータベースのうち、臨床アウトカムとコストの両方を計測し分析したstudyを対象にしたfull economic evaluation (FEE)をも

ちいた。領域分類の基準としてICD-10を用いることとし、ICD-10の21の臓器別分類(system organ class: SOC)と、米国National Library of Medicine (NLM)の作成したMeSH treeの最上位の疾患カテゴリー(C1-C23)の対応表を作成した。CDSRは3ヶ月に一度updateされ一つ前のissueにはMeSHが付与されている。DAREにはすべてMeSHが付与されている。これらを収載するThe Cochrane Library 2003 issue 4で検索した。NHS-EEDにはMeSHが付与されている。薬物治療の検索はMeSHのsubheadingの“drug therapy”を用いた。CDSR、DAREでの薬物治療のメタアナリシスの割合は全体でそれぞれ37.1% (651/1,754)、29.5% (1,027/3,484)である。あわせて32% (1678/5,238)であった。領域ごとの分布も示した。

(7-2) 臨床試験の公開登録制に関する研究：臨床試験登録公開に関する2000年以降の動きについて、会議への参加、関係者へのインタビュー、インターネットによる文献調査と分析によった。主に日本の関連するwebsiteのportal siteであるJapan Clinical Trial Register (JCTR)を作成し研究の効率化を図った。主な結果は以下のとおり。a) 2000年10月の英国・エジンバラでの第52回世界医師会(World Medical Association: WMA)でのヘルシンキ宣言の修正：第27項の「著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務付けられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公開利用されなければならない」(日本医師会訳)は、コクラン共同計画など医療技術評価の活動の盛んなノルウェー医師会からの提案に基づく。b) 2004年6月2日のニューヨークでの訴訟とその後の推移：ニューヨーク州司法省長がGlaxoSmithKline (GSK)に対して訴訟を起こしたが和解で終了した。GSKとしてのM&A前のGlaxoWellcomeは世界に先駆けて企業としての臨床試験の登録公開を1999年から行っていた。c) 2004年9月15日のJAMA, Lancet, NEJMなど主要11の医学雑誌編集者からなる国際医学雑誌編集者委員会(International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE)の、論文投稿前に臨床試験の登録公開を求める声明：世界的に、特に一流紙への掲

載を望む臨床研究者と自社の製品の臨床試験の雑誌掲載がマーケティングに大きなインパ以上の情報収集と分析をする一方で、2004年10月に、日本で臨床試験の登録公開をするシステムUMIN clinical trials registry (UMIN-CTR)作成へ向けのワーキンググループが設立され、ポリシーの決定と具体的なシステム作りがなされた。

(7-3) 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。

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。

(7-4) 日本の年間治験参加者数の推計：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。

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。

(8) 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)：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。さらに、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。

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

ここでは、比較的新しい研究成果を中心に考察したい。メタ・アナリシスのデータとして、最近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。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研究で、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予想されていたことがデータで示されたといえる。

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。本研究班の分担研究で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。ただ、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。本研究班の分担研究の結果、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、現在、そのための新規チェックリストを考案中である。

治療効果の評価研究の一環として行われた「*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たメタ・アナリシス」では、*H. pylori* 除菌効果は、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だけを選択した結果では、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。本研究班では、「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」が行われた。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面白い。

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。本研究班においても観察研究におけるメタ・アナリシスを展開してきた。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。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の結果では、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では、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

おいては、1) コーヒーと糖尿病に関するメタ・アナリシス、2) セントジョーンズワートのうつ症状に対する有用性の評価、3) 冠動脈ステント施工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、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) 急性胆嚢炎に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術、開腹胆嚢摘出術の至適手術時期に関する研究、6) 腸管吻合法-1層縫合と2層縫合の比較、ランダム化比較試験、と広範囲な領域におけるメタアナリシスの研究が展開され、それぞれ興味深い結果が得られ、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、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。

本研究班の研究では、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。分担研究のほとんどが学会等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により、日本人のメタ・アナリシス研究論文発表の増加など日本におけるメタ・アナリシスの普及が大きく推進されたと推察されるが、日本のEBMをより効果的に推進するために、重点領域としてメタ・アナリシス研究の更なる展開が必要である。

なお、本研究班では、日本におけるメタ・アナリシスの普及のための事業として、平成17年2月25日国立保健医療科学院講堂で国際シンポジウム「システムティック・レビューとメタ・アナリシス」を開催、また、平成18年2月18日東京大学大学院薬学系研究科講堂でシンポジウム「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-」を開催した。そのアブストラクトは資料として添付した。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

原著論文

- 1) Hirayama A, Kodama K, Yui Y, Nonogi H, Sumiyoshi T, Origasa H, Hosoda H, Kawai C: Effect of trapidil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 789-793.
- 2) Yokoyama A, Origasa H, for the JELIS Investigators: Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: Rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* 2003; 146: 13-20.
- 3) Teramukai S, Matsuyama Y.: Exploring between study heterogeneity in individual patient data meta-analysis. *Controlled Clinical Trials* 2003; 24: 113S-114S.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.

- 13) Hayashino Y, Noguchi Y, Fukui T. Systematic evaluation and comparison of statistical tests for publication bias. *J Epidemiol*. Nov 2005;15(6):235-243.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Ogata H, Furukawa C, Kawakami Y and Magae J. A Quantitative model for the evaluation of dose rates effects following exposure to low-dose gamma-radiation. *Radioprotection* 2005;40, 191-202.

総説

- 1) 折笠秀樹: EBMと生物統計学. *Jpn J Biomet* 2003; 24(Special issue): S104-S113.
- 2) 折笠秀樹: 系統的レビューとメタアナリシスの実際. *日本循環器病予防学会誌* 2003; 38: 34-42.
- 3) 折笠秀樹: 介入試験の原則. *Lipid* 2003; 14: 26-30.
- 4) 折笠秀樹: 臨床医学における介入研究. *整形外科* 2003; 54: 101-108.
- 5) 折笠秀樹: 仮説の設定と必要症例数. *血圧* 2003; 10: 1275-1279.
- 6) 手良向聡, 松山裕: ベイズ流階層モデルを用いたメタアナリシス. *臨床研究・生物統計研究会誌* 2003; 23: 83-89.
- 7) 金子善博. システマティックレビューとくすり. *EBMジャーナル* 2004; 5(2): 220-6. *Ther* 36(2) 2005.
- 8) 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
- 9) 津谷喜一郎. 医薬経済学の立場から. 第25回日本臨床薬理学会年会シンポジウム12「臨床試験の登録と結果の公開(ポジティブ, ネガティブをめぐって)」。 *臨床医薬* 2005; 21(1): 47-57.
- 10) 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一. *臨床薬理* 2004; 35(6): 313-4.

学会発表

- 1) 橋口 正行, 望月 眞弓. 第47回日本薬学会関東支部大会 2003年10月、東京
- 2) 野口 善令, 四方 哲, 福井 次矢: 第104回日本外科学会総会2003年4月、大阪
- 3) 山岡和枝, 丹後俊郎, 渡辺満利子 糖尿病予防のための栄養教育の効果の評価, 第25回日本臨床栄養学会総会・第24回大会日本臨床栄養協会総会, 2003年10月、横浜
- 4) 渡辺満利子, 山岡和枝, 横塚昌子, 諸戸敬子, 丹後俊郎. II型糖尿病予防のための新しい栄養教育の無作為化比較試験による評価, 第62回日本公衆衛生学会総会. 2003年10月, 京都
- 5) 山岡和枝, 丹後俊郎, 渡辺満利子. 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. *日本疫学会*, 2004年1月、山形
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Origasa H, Sakai H: Concerns encountered

- in the meta-analysis of the causal relationship between coffee consumption and type 2 diabetes. International Symposium of Systematic Review and Meta-Analysis, Wako, Feb. 25, 2005.
- 9) 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.
 - 10) Yokoyama T and Tango T. Blood Levels of Vitamin C and the Subsequent Risk of Stroke in Cohort Studies: A Systematic Review. International Symposium of Systematic Review and Meta-Analysis. Feb. 25, 2005. Saitama, Japan.
 - 11) 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)
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) Yamaoka K, Tango T. Effects of dietary education to prevent type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. International Symposium of Systematic Review and Meta-Analysis. 2005, Feb, 25, Saitama, Japan.
 - 15) 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
 - 16) 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/Referencel.ppt, http://www.umin.ac.jp/mincs/2005/0202.htm]
 - 17) Tsutani K, Kiuchi T, Ohashi Y, Uchida E, Matsuba H. Development of a clinical trials registry in Japan. International symposium of "Systematic Review and Meta-Analysis", Wako, Japan, 25 February 2005. Abstracts. p. 30-1 [http://jhes.umin.ac.jp/ctr.pdf]
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki 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.
 - 22) 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)

- 23) 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.
- 24) 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
- 25) 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ーRCTとシステマティック・レビューの現状ー」2006, 2, 18, 東京
- 26) Ogata H and Magae J. Quantitative risk assessment in epidemiological studies investigating dose rate effects. The 1st Asian Congress of Radiation, 2005.
- 27) 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
- 28) 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。