

バイオ統計学特論 (折笠秀樹教授)
大学院特別講義
2016年9月15日 (水) 16:00-17:30
講義実習棟403教室



緑茶安全性のメタ分析 -稀な事象の評価-

株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT
代表取締役社長

東京医科大学 医学総合研究所
臨床研究コンサルテーション部門
兼任講師

磯村 達也

本日の発表

The screenshot shows the EJCN website interface. The main article is a review titled "Liver-related safety assessment of green tea extracts in humans: a systematic review of randomized controlled trials". The authors listed are T. Ito, S. Suzuki, M. Origasa, A. Hosono, M. Suzuki, T. Sawada, S. Terada, Y. Mizuo, and T. Koga. The article is dated 10 May 2016. The website also features a sidebar with navigation options like "Journal home", "Advance online publication", "Current issue", and "Editor's Choice".

背景

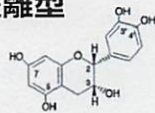
緑茶の成分



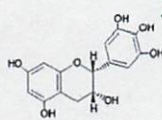
• 主な成分は、カテキン、テアニン、カフェイン

• カテキンは約4種類

遊離型

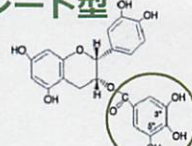


エピカテキン
Epicatechin
(EC)

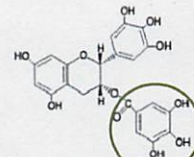


エピガロカテキン
Epigallocatechin
(EGC)

ガレート型

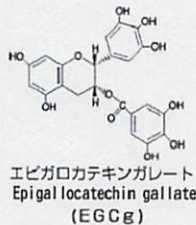


エピカテキンガレート
Epicatechin gallate
(ECg)



エピガロカテキンガレート
Epigallocatechin gallate
(EGCg)

期待される効果



- **EGCG**はカテキン全体の50-60%を占め、抗酸化作用、肝臓での脂質代謝活性化など、広範囲の生理活性を持つ

- 欧米では、ダイエットサプリメントとして、緑茶抽出物が多く摂取されている



緑茶抽出物の過剰摂取と思われる肝障害の報告

HOME > INGREDIENTS GENERAL > GREEN TEA EXTRACT BANNED IN FRANCE AND SPAIN

Green Tea Extract Banned In France And Spain

Shane Starling / Fut

The New York Times http://nyts.ms/1juyyDl

Canada

Issue 1, January

HEALTH

Spike in Harm to Liver Is Tied to Dietary Aids

By ANAHAD O'CONNOR DEC 21, 2013

When Christopher Herrera, 17, walked into the emergency room at Texas Children's Hospital one morning last year, his chest, face and eyes were bright yellow — "almost highlighter yellow," recalled Dr. Shreema S. Patel, the pediatric resident who treated him.

Christopher, a high school student from Katy, Tex., suffered severe liver damage after using a concentrated green tea extract he bought at a nutrition store as a "fat burning" supplement. The damage was so extensive that he was put on the waiting list for a liver transplant.

"It was terrifying," he said in an interview. "They kept telling me they had the

これは別... 西薬関係は明らかにされていないませんが、緑茶の水アルコール抽出物 (25%のカテキンと5~10%のカフェインを含む製品) による劇症肝炎の疑いも指摘した文献が複数あります

Some cases: heart rate and rhythm disorders
Case presentation: Green tea extract and hepatotoxicity
Summary of studies

for keeping purposes. It are archived on the Communications "Contact Us" page.

Microsoft Word and

高用量の緑茶抽出物を用いた動物実験での検討

- 高用量投与による急性肝毒性の報告があり、肝臓での発がん性など、慢性毒性が疑われた
- 米国国家毒性プログラム(NTP)にて、極めて高用量を2年間強制的に経口投与する反復毒性試験を実施（ラット及びマウス）したが、肝臓での発がん性は認められなかった
- 他の高用量試験でも慢性毒性/発がん性は認められなかった



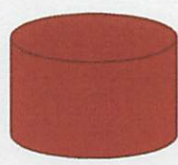
⇒単純には臨床に外挿できない

緑茶抽出物の肝臓に対する安全性の臨床的な検討

- 症例報告(case report)に基づくシステマティックレビューが幾つか報告され、過剰摂取と肝障害の因果関係が示唆されている[Sarma, 2008; Mazzanti, 2009]
- 症例報告は客観的な比較対照がないため、**それらのレビューは主観的な評価に終始している**
- 介入の影響を客観的に評価するためには、**比較可能性(comparability)が担保され、その影響を定量的に評価できる無作為化比較試験(RCT)**に基づく系統的な考察が必要である

システマティックレビュー

- Systematic review ≠ Meta-analysis
[系統的レビュー] [メタ分析]



\hat{x}_3
 \hat{x}_2
 \hat{x}_1

$$\hat{x} = \frac{\sum w_i \hat{x}_i}{\sum w_i}$$

重み付き平均
※共通な真値の
推定値

予め定めた基準に従い、文献を
検索・抽出し、結果を評価する

結果を統合, 定量的に
評価する

本研究の目的

- ◆ 緑茶抽出物の肝臓に対する安全性をより客観的に評価するため、緑茶抽出物で介入したRCTに基づくシステマティックレビューを行った

方法

文献検索

• 文献検索データベース

- PubMed
 - EMBASE
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
- ※2013年12月時点

• 文献の採用基準

1. 原著
2. 臨床試験
3. 英文
4. 緑茶単体の経口摂取
5. 同時対照
6. 有害事象に関する報告がある

データ抽出と質の評価

• データの抽出

- 重複文献を除いた後、タイトル及び抄録、更に本文の内容から採用基準に合致する文献を選択した
- 採用された文献から、肝臓関連の有害事象(肝機能の臨床検査値異常を含む)に関するデータを抽出した

• 採用文献のRCTの質の評価(バイアスリスク)

- コクラン共同計画の評価ツール(Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias)を用いた
- ランダム化、割付の隠蔽、盲検化、不完全なアウトカム報告、選択的なアウトカム報告について、3段階(低い/高い/不明)で評価した

※文献及びRCTの質の評価は、2名の評価者が独立して実施し、相違は協議と合意により解決した

Table 8.5.d: Criteria for judging risk of bias in the 'Risk of bias' assessment tool

RANDOM SEQUENCE GENERATION

Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.

Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.

The investigators describe a random component in the sequence generation process such as:

- Referring to a random number table;
- Using a computer random number generator;
- Coin tossing;
- Shuffling cards or envelopes;
- Throwing dice;
- Drawing of lots;
- Minimization*.

*Minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random.

Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.

The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example:

- Sequence generated by odd or even date of birth;
- Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission;
- Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number.

Other non-random approaches happen much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example:

- Allocation by judgement of the clinician;
- Allocation by preference of the participant;
- Allocation based on the results of a laboratory test or a series of tests;
- Allocation by availability of the intervention.

Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.

Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.

統計解析

- 抽出されたデータから肝臓関連の有害事象発生を評価するため、稀な事象かつ不均衡データを考慮したメタアナリシス*により統合し、要約オッズ比(緑茶摂取群/対照群)及び95%信頼区間を算出した [Sweeting, 2004]

*Mantel-Haenszel法(固定効果モデル)及び、“treatment-arm” 連続補正

- Mantel-Haenszel法(固定効果モデル), 連続補正なし
- Petoの方法(固定効果モデル)

- 試験間の異質性の評価には I^2 統計量を用いた
- 両群とも肝臓関連の有害事象が報告されていない試験は、比較に必要なデータが得られないため、メタアナリシスの対象から除外した [Cochrane Handbook, 2008]

◆メタアナリシスの基本モデル (母数モデル)

各研究の効果の大きさ (effect size)

$$= \theta + (\text{誤差})$$

※研究間のバラツキは偶然の誤差と仮定する

◆メタアナリシスの変量モデル

各研究の効果の大きさ (effect size)

$$= \theta + (\text{各研究の効果} - \theta) + (\text{誤差})$$

$$= \theta + (\text{各研究の偏り}) + (\text{誤差})$$

(各研究の偏り) \sim 平均0, 分散 τ^2 の確率変数

※研究間には無視できない違い (heterogeneity) としての「各研究の偏り」があり、これを確率変数として誤差の部分から分離する

[丹後, 2002]

◆ Fixed Effect Estimate:

$$\hat{x} = \frac{\sum w_i \hat{x}_i}{\sum w_i} \left[w_i = \frac{1}{V_i} \right], \text{Var}(\hat{x}) = \frac{1}{\sum w_i}$$

(Underling Model: $\hat{x}_i \sim N(x, V_i)$)

“Within study variability”

◆ Random Effect Estimate:

$$\hat{x} = \frac{\sum w_i \hat{x}_i}{\sum w_i} \left[w_i = \frac{1}{V_i + \tau^2} \right], \text{Var}(\hat{x}) = \frac{1}{\sum w_i}$$

(Underling Model: $\hat{x}_i \sim N(x_i, V_i), x_i \sim N(x, \tau^2)$)

“Within study variability”

“Between study variability”

BEFORE CONTINUITY CORRECTION

Group	Event	No Event	Total
Treatment	a	b	$a + b$
Control	c	d	$c + d$
Total	$a + c$	$b + d$	n

AFTER CONTINUITY CORRECTION (k)

Group	Event	No Event	Total
Treatment	$a + k$	$b - k$	$a + b + 2k$
Control	$c + k$	$d + k$	$c + d + 2k$
Total	$a + c + 2k$	$b + d + 2k$	$n + 4k$

$$\hat{\Omega} = \frac{ad}{bc}$$

$$\text{var}(\ln(\hat{\Omega})) = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$$

$$\hat{\Omega} = \frac{(a+k)(d+k)}{(b+k)(c+k)}$$

$$\text{var}(\ln(\hat{\Omega})) = \frac{1}{(a+k)} + \frac{1}{(b+k)} + \frac{1}{(c+k)} + \frac{1}{(d+k)}$$

Figure 1. Continuity corrections added to a 2×2 table of observed counts in a study comparing a binary outcome between two groups.

Continuity Correction

“Treatment Arm” CC
1:R Imbalance
TCC = $1/(R + 1)$
CCC = $R/(R + 1)$

[Sweeting, 2004]

結果

文献検索

Records identified through the following database searching

PubMed n = 269
EMBASE n = 458
CENTRAL n = 254

Records excluded due to duplicates

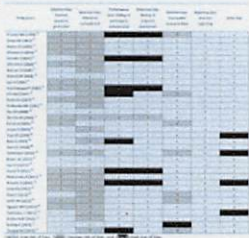
Records screened
n = 561

Full-text articles assessed
n = 119

Studies included
n = 34

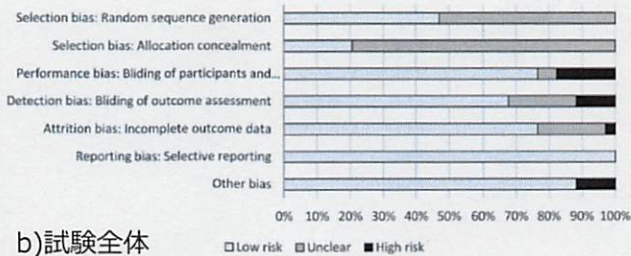
- **34報のうち, 4報**で肝臓関連の有害事象が報告されていた
- 報告された肝臓関連の有害事象は, **緑茶摂取群計1450例中7例(0.5%)8件, 対照群計1200例中1例(0.1%)1件**であった

RCTの質の評価



- 殆どの試験はバイアスリスクが低いかわ不明であった
- 不明の主な理由は文献での記載不備であった

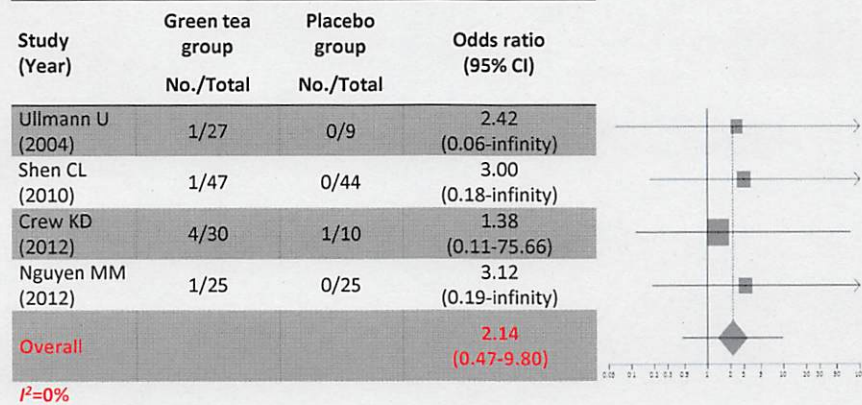
a)各試験



b)試験全体

メタアナリシスの結果

MH法(固定効果モデル), "treatment-arm" 連続補正



報告された肝臓関連の有害事象

Study (Year)	Group	Total daily dose	n	Adverse event	Remarks
Ullmann U (2004)	Green tea	800 mg EGCG	1	Elevated ALT level	
Shen CL (2010)	Green tea	500 mg GTPs	1	Elevated AST and ALT levels	Possibly due to concomitant medications
Crew KD (2012)	Control	-	1	Hyperbilirubinemia	Grade 1
	Green tea	800 mg EGCG	1	High alkaline phosphatase	Grade 1
	Green tea	1200 mg EGCG	1	High alkaline phosphatase	Grade 1
	Green tea	1600 mg EGCG	1	Transaminitis	2 events, both were Grade 1
	Green tea	1600 mg EGCG	1	Elevated ALT level	Grade 3
Nguyen MM (2012)	Green tea	800 mg EGCG	1	Elevated ALT level	Grade 1

薬剤性肝障害

- 薬の副作用により肝機能が障害される
- 抗生剤, 解熱鎮痛剤, 抗がん剤, 漢方, 健康食品など
- 脂肪化, がん化する場合もある
- 肝細胞の障害を引き起こす場合 (例. 肝炎)
 - ⇒AST, ALT値の上昇が主体
- 胆汁うっ滞を引き起こす場合
 - ⇒ALP, γ-GTP値が著明な上昇
- 服用の中止により改善することが多い

考察

結果のまとめ

- 殆どの試験で, 両群ともに, 肝臓関連の有害事象は報告されなかった
- 緑茶摂取群で報告された肝臓関連の有害事象はALTやALPなどの肝酵素の上昇であった
- 殆どの有害事象は軽度であったが, 投与中止に至った重度な有害事象が1件報告された. 重篤な有害事象は報告されていなかった
- 緑茶摂取と明確な関連があると判定された有害事象はなかった

考察とリミテーション (1/2)

・考察

- ▶ 稀な事象のため報告例が少なく、統計的に有意な結果は得られなかったが、このような事象に内在する課題と思われる
- ▶ 肝臓関連の有害事象が報告された4試験のうち、有効性目的は1試験(28試験中)、安全性目的は3試験(6試験中)であった。有効性目的で意図的に公表しないことは考えにくい(公表バイアス)
- ▶ 緑茶摂取の抗がん作用を期待した疫学研究が多く実施されている。肝がん予防のエビデンスは示されていないが、発生リスクの増加を示したものもない。妥当な結果と思われる

考察とリミテーション (2/2)

・リミテーション

- ▶ 英文のみを対象とした
- ▶ ランダム化、割付の隠蔽に関する記載不備が多かった
- ▶ 試験期間が比較的短かった(中央値:6ヶ月)
- ▶ 緑茶抽出物のRCTしか検索できなかった

結論

- ◆システマティックレビューの結果, 確定的ではないが, 緑茶抽出物の摂取による肝臓関連の有害事象の発生は稀と考えられることが示唆された
- ◆但し, 考えられる発生リスクを最小限に抑えるためには, 新たな安全性情報の確認と推奨される摂取量や摂取方法の遵守が求められる

本日はありがとうございました

講義の内容について, ご意見, ご質問等がございましたら, 折笠先生か, 磯村までご連絡ください

e-mail: tatsuya_isomura@jp-css.com