

Scenario

あなたはとある病院の研修医 or 若手薬剤師である。
日頃から、糖尿病管理に興味をもっており、時々外来ものぞかせてもらっている。

ある日の外来に、3年前から通院しているAさんがやってきた。
Aさんは70歳の男性で身長155cm、体重70kg。他の疾患はない。

体重はこの1年で約7kg増加して、毎度の外来で主治医に怒られては「いやはや、気をつけます。」と苦笑いしている。
しかし、一向に体重が減る気配はない。

近頃になり、階段を上ると何秒か胸が痛むことがある、と時々訴えるようになった。
負荷心電図や冠動脈CTも施行されたが問題はなかった。

HbA1cは3年前は6.5前後ぐらいで、内服治療だけであった。
しかし、体重が増えだしてから血糖コントロールが悪くインスリンを導入、徐々に改善され、現在はインスリン中間型を14単位、速効型を16単位使用してHbA1cは7.5前後である。
血糖値は130-180mg/dL ぐらいのことが多かった。

さて、その日、AさんのHbA1cは8.0で、いつもよりさらに高値であった。血糖値は160mg/dL。
担当医はいろいろ問診したが、特に原因がない。
主治医は速効型と中間型両方のインスリン量を増やして帰宅させた。

あなたは主治医に訪ねた。
「先生、インスリンが随分多いように思うのですが…大丈夫なんでしょうか？」
「え？大丈夫ってなにが？Aさんは血糖値が高いんだし、必要なことでしょ？低血糖なら起こさないとと思うよ。」
「はあ…そうですか。」

その日の夜Aさんは胸痛のために救急搬送されてきた。
急性心筋梗塞を発症しており、循環器科で緊急カテーテル治療が行われ、1名をとりとめた。

帰宅後インターネットで糖尿病の強化療法について調べてみると、血管イベントの抑制が話題であることがわかってきた。

あなたは学生の時に習った論文の検索と吟味方法を思い出し、PubMed検索を行い、一番新しいシステマティックレビューを手に入れて読み始めた。

Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials
[BMJ 2011; 343](#)

■ Scenario の PICOT(Time は観察期間など)

P:

A さん 70 歳 155cm DM

3 年前: ?kg HbA1c 約 6.5% 内服治療

1 年前: 63kg

血糖コントロール不良になりだす。

階段を上ると胸痛 → 負荷心電図・冠動脈 CT・np
インスリン導入

現在 : 70kg

インスリン中間型 14 単位・速効型 16 単位

HbA1c 約 7.5 %

血糖値 130~180mg/dl

今日 : HbA1c 8.0 %、血糖値 160mg/dl

インスリン増量(中間型・速効型それぞれ)

今日夜: 急性心筋梗塞で緊急カテーテル治療

一命を取り留める。

E:

早めの糖尿病再教育入院

(短期強化インスリン療法+食事・運動教育)

or

強化療法

C:

現状の治療

外来での食事・運動教育

O:

心筋梗塞の発症は防げたか?

心筋梗塞の再発予防に繋がるか?

生存期間は延長できるか?

低血糖の頻度を下げられるか?

QOL は上がるか?

コストは下がるか?

T: 生存期間中

■ 論文の PECOT

P: 2 型糖尿病 18 才以上、厳格な血糖コントロールの必要性が予測される人

(除外基準)

E:

厳格な血糖コントロール治療

C:

標準的な血糖コントロール治療

O:

Primary: 全死亡率、心血管死

Secondary: 重症低血糖、大血管・細小血管イベント
myocardial infarction, non-fatal myocardial
infarction, stroke (fatal and non-fatal), congestive
heart failure, photocoagulation, retinopathy (new or
worsening), visual deterioration or blindness,
neuropathy (new or worsening), microalbuminuria
(new or worsening), renal failure (occurrence of
renal failure or doubling of serum creatinine level),
peripheral vascular events (leg revascularisation,
peripheral arterial disease, or intermittent
claudication), amputation, severe hypoglycaemia

T:

MA of RCT Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes bmj.d4169 report

■ この試験の結果は信頼できるか～内的妥当性(デザイン)の吟味

Study design : Systematic review and meta-analysis

Search strategy : Medline, Embase, and the Cochrane database of systematic reviews (January 1950 to July 2010) without any language restriction.

(Key words)

“type 2 diabetes”, “diabetes mellitus”, “cardiovascular diseases”, “coronary disease”, “stroke”, “peripheral vascular diseases”, “retinopathy”, “neuropathy”, “albuminuria”, “renal failure”, “congestive heart failure”, “hypoglycaemic agents”, “glucose control”, “glycaemic control”, and “tight glucose control”.

reference lists of published meta-analyses.

Overall, 147 abstracts were reviewed.

Reviewers : Two reviewers (RB and CC) independently and in duplicate extracted data for all the outcomes of interest from the included trials.

Study eligibility : Eligibility criteria ... randomised controlled trials assessing the efficacy of intensive glucose lowering treatment (oral or insulin) vs a standard treatment (standard care), less intensive glycaemic lowering treatment, or placebo (intensive glycaemic treatment)

JADAD Score による RCT の質の評価

Double blind randomised placebo controlled trials received a score of more than 3, whereas open randomised trials were given a score of 3 or less.

Data analysis : RevMan 5 ([www. cc-ims.net/revman](http://www.cc-ims.net/revman))
Outcome... risk ratios & 99% confidence intervals
fixed effect model meta-analysis to assess the effect
random effect model when the statistical test of heterogeneity showed significance.
visual inspection of forest plots
Cochran's Q statistic.& I² statistic.: heterogeneity は Q-test P<0.1 、I² statistic > 50%.

■ 結果は何か?

• 8 trials were excluded

(DCCT): concerned people with type 1 diabetes

(DIGAMI) trial: the effect of short term glycaemic control in people with acute myocardial infarction

(ADOPT) and (RECORD: Rosiglitazone vs P): not assess intensive glucose lowering treatment or drug / P

(DREAM: Assessment with ramipril and rosiglitazone) and (NAVIGATOR: Nateglinide And Valsartan in IGT)

(STENO 2) & (UKPDS 44): not assess intensive glucose lowering treatment vs standard treatment

MA of RCT Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes bmj.d4169 report

• 13 studies がエントリー

5 double blind controlled trials with a Jadad score of more than 3

(UGDP phenformin,[22](#) UGDP tolbutamide,[23](#) PROactive,[28](#) Dargie et al,[29](#) Hyperinsulinemia : the Outcome of its Metabolic Effects (HOME) [30](#))

8 open trials with a Jadad score of 3 or less

(UGDP insulin,[24](#) the Kumamoto study,[25](#) Veterans Affairs Feasibility Study 1997,[26](#) [31](#) UKPDS 33,[9](#) UKPDS 34,[27](#) ACCORD,[7](#) [32](#) [33](#) ADVANCE,[6](#) and VADT[8](#)).

※ microangiopathy were published separately: VADT[31](#) and ACCORD.[32](#) [33](#)

※ The UGDP studies, one on phenformin versus placebo[22](#) the other on tolbutamide versus placebo[23](#) were combined. As these drugs have been withdrawn, a sensitivity analysis was carried out with the combined trial excluded from the meta-analysis. A further UGDP study evaluated the effect of intensive versus standard insulin therapy in people with diabetes.[24](#)

※ 患者背景

- 34 533 patients (60% men),
- 62 歳 (range 49-66) years,
- baseline mean HbA1c level of 7.9% (range 7.1-9.5%)
- mean BMI of 31 (range 20-32).
- The mean duration of diabetes was 7.8 (range 0-12) years.
- 39% of patients already had a cardiovascular event at baseline.
- 18 315 were randomised to the intensive treatment group
- 16 218 to the standard treatment group.
- The mean duration of follow-up was 5.0 (range 1-10) years.

• Funnel plots なし → publication bias ?

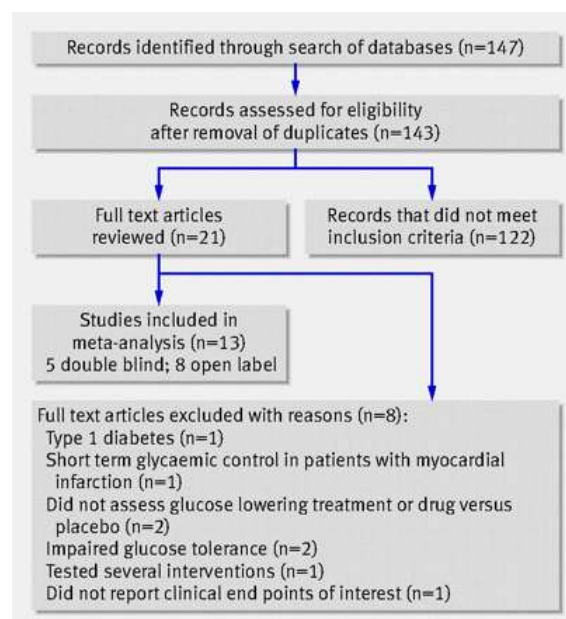


Fig 1 Flow of studies through review

MA of RCT Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes *bmj.d4169* report

Table 1 Characteristics of studies included in meta-analysis FPG=fasting plasma glucose; NA=not available. *Mean values.

Characteristic	UGDP 1975, ²²	UGDP	Kumamoto	Veteran	UKPDS	PROactive	Dargie et al	ACCORD	ADVANCE	VADT	HOME	Total
	1976 ²³	1982 ²⁴	1995 ²⁵	Affairs ²⁶	1998 ^{9,27}	2005 ²⁸	2007 ²⁹	2008 ⁷	2008 ⁸	2009 ⁸	2009 ³⁰	
Jadad score	4	3	2	2	3	5	5	3	3	3	4	
No of participants	613	414	110	153	4209	5238	224	10 251	11 140	1791	390	34 533
No receiving intensive therapy	408	204	55	75	3071	2605	110	5128	5571	892	196	18 315
No receiving standard therapy	205	210	55	78	1138	2633	114	5123	5569	899	194	16 218
Men (%)	29	29	50	100	47	66	80	62	58	97	50	60*
Age (years)	52	52	49	60	53	62	64	62	66	60	61	61.8*
Body mass index	NA	NA	20	31	28	31	29	32	31	31	30	31*
Duration of known diabetes (years)	<1	<1	6.5	7.8	<1	8	4	10	8	11.5	12	7.8*
Follow-up (years)	10	10	6	2.3	10	2.9	1	3.5	5	5.6	4.3	5*
Patients with previous cardiovascular events (%)	9.5	9.5	0	27	0	100	35	35	32	40	1	39*
Initial FPG (g/L)	1.43	1.43	—	—	1.45	—	—	—	—	—	—	—
Initial HbA _{1c} (%)	—	—	9	9.5	7.1	7.9	7.8	8.3	7.5	9.4	7.9	7.9*
Final HbA _{1c} (%) intensive group	NA	NA	NA	7.0	7.0	7.0%	7.3	6.4	6.8	6.9	7.7	6.7*
Final HbA _{1c} (%) standard group	NA	NA	NA	9.5	7.9	7.6	8.0	7.5	7.3	8.4	7.9	7.5*
HbA _{1c} final—initial	NA	NA	NA	2.5	0.9	0.6	0.7	1.1	0.5	1.5	0.2	0.8*

Protocol treatment:

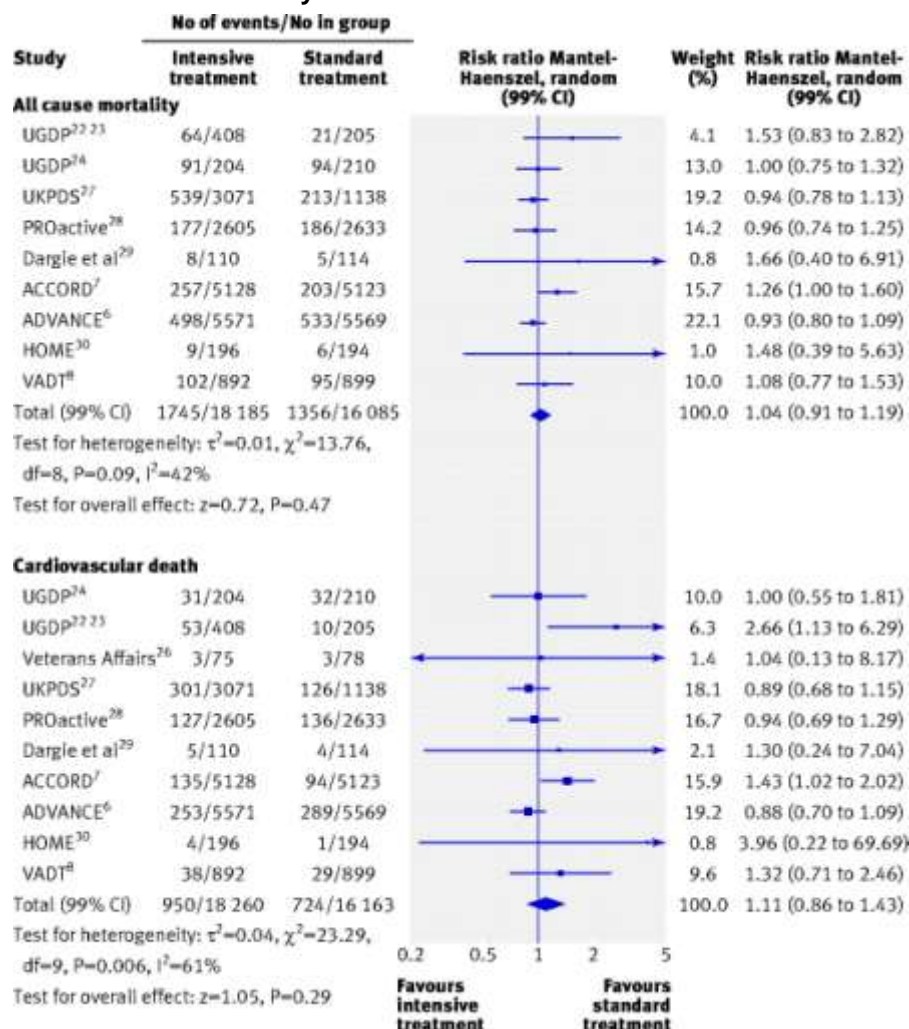
Intensive	Tolbutamide or Phenformin	Intensive insulin	Insulin FPG <1.4 g/L and HbA _{1c} <7%	HbA _{1c} <7%	FPG <6 mmol/L and metformin, sulfonylureas, or insulin	Pioglitazone and current therapy	Rosiglitazon and current therapy	HbA _{1c} <6% and available treatments	HbA _{1c} <6.5% glicazide alone or in association	HbA _{1c} <6%	Insulin and metformin in	—
Standard	Placebo	Insulin	Insulin	1 insulin injection every morning	FPG <15 mmol/L and diet	Placebo and current therapy	Placebo and current therapy	HbA _{1c} 7–7.9% and available treatments	Standard glucose control (with target glycated haemoglobin levels)	HbA _{1c} <9%	Insulin and placebo	—

●有効性と安全性のまとめ

Primary end points

- all cause mortality (RR 1.04, 99%CI 0.91 to 1.19)
Heterogeneity between trials was significant for all cause mortality (P=0.09, $\tau^2=0.01$, $I^2=42\%$)
- death from cardiovascular causes (RR1.11, 99%CI 0.86 to 1.43).
cardiovascular deaths (P=0.006, $\tau^2=0.04$, $I^2=61\%$).
- After exclusion of trials with a Jadad score of 3 or less (see web extra), the estimated odds ratio for all cause mortality did not change (1.06, 0.84 to 1.34),
- whereas the rate of cardiovascular deaths tended to be higher, although not significantly, in the intensive treatment group (1.58, 0.60 to 4.17).
- Heterogeneity among high quality trials was persistent for the rate of cardiovascular deaths ($I^2=70\%$). This heterogeneity could not be explained.

Fig 2 Forest plot for all cause mortality and death from cardiovascular causes.



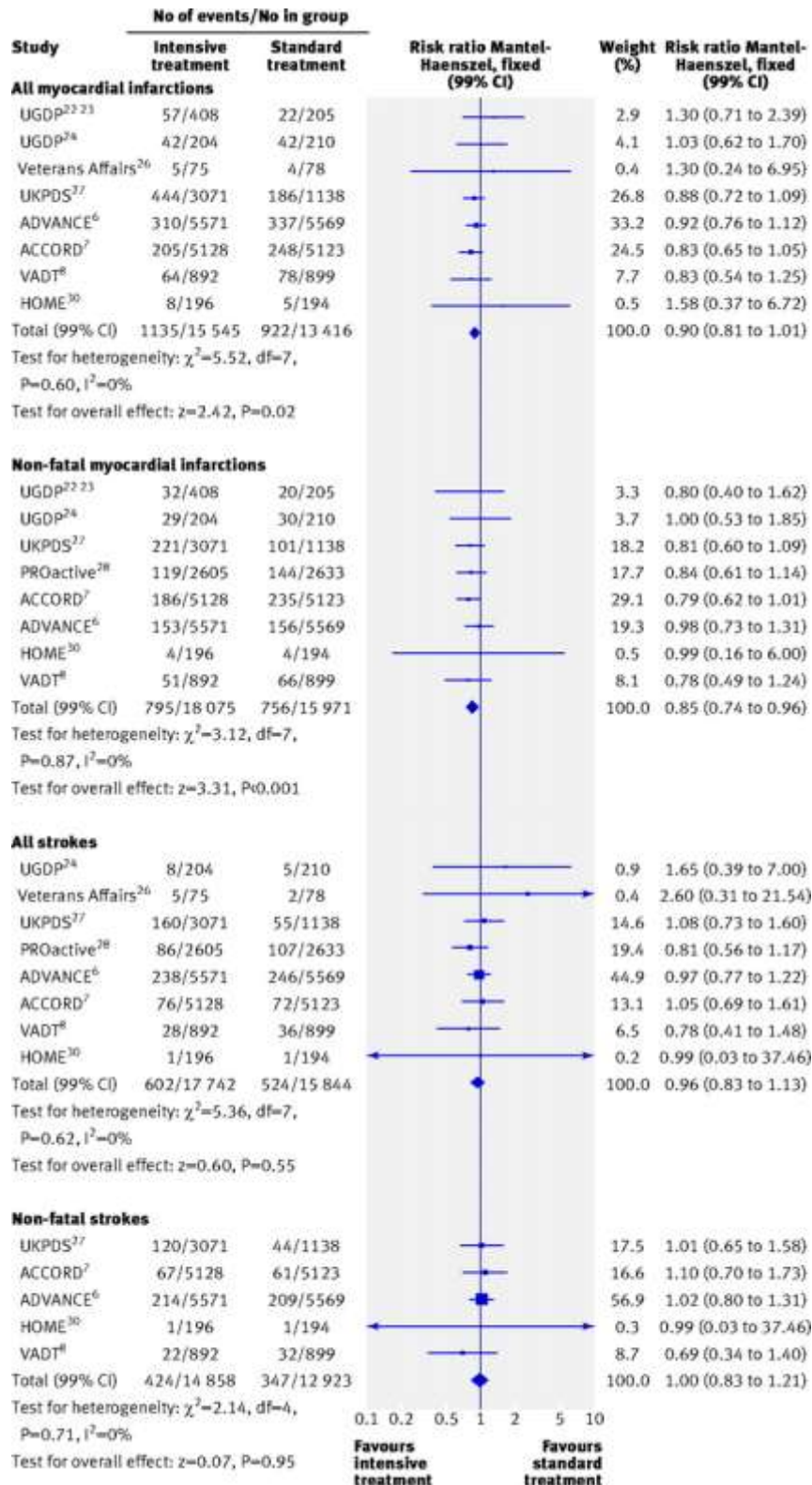
Secondary end points

- the rate of non-fatal myocardial infarctions (RR0.85, 99%CI 0.74 to 0.96; P<0.001)
- all myocardial infarctions (RR0.90, 99%CI 0.81 to 1.01; P=0.02). ($I^2=0\%$).
However, no trial showed a significant risk reduction by itself on these two criteria.
- When trials of high quality (see web extra) were only considered, the observed benefit for non-fatal myocardial infarctions (RR0.83, 99%CI 0.63 to 1.10) disappeared

MA of RCT Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes bmj.d4169 report

- the rate of all myocardial infarctions tended to be higher, although not significantly, in the intensive treatment group (RR1.34, 99%CI 0.77 to 2.35).
- Data on all myocardial infarctions were not available for the PROactive study.
- all myocardial infarctions: 5 年間 ARR 0.7%-0.9%. NNT 150 to 117.
- non-fatal strokes (1.00, 0.83 to 1.21), all strokes (0.96, 0.83 to 1.13)
- The analysis restricted to high quality trials (see web extra) : all strokes (0.81, 0.57 to 1.17)

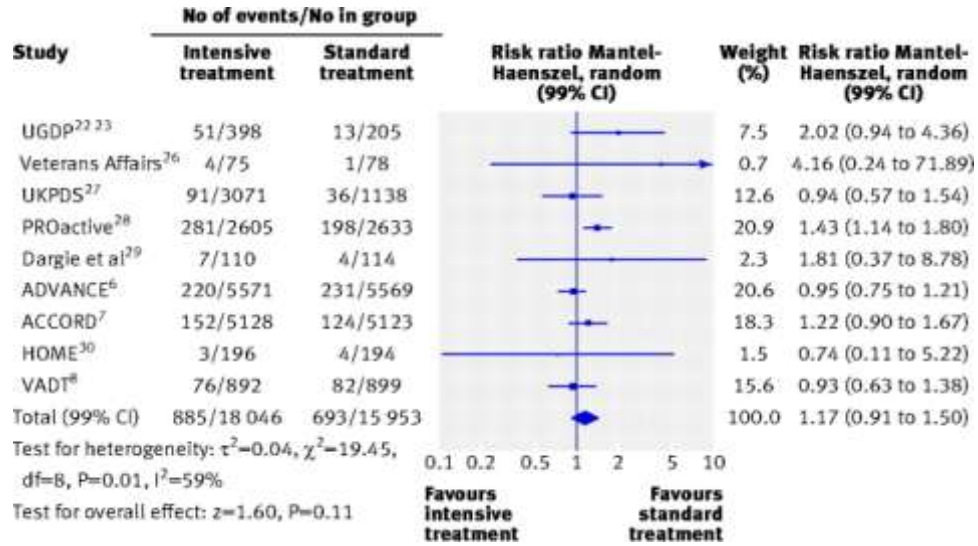
Fig 3 Forest plot for macrovascular events: myocardial infarction (fatal and non-fatal) and stroke (fatal and non-fatal).



MA of RCT Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes bmj.d4169 report

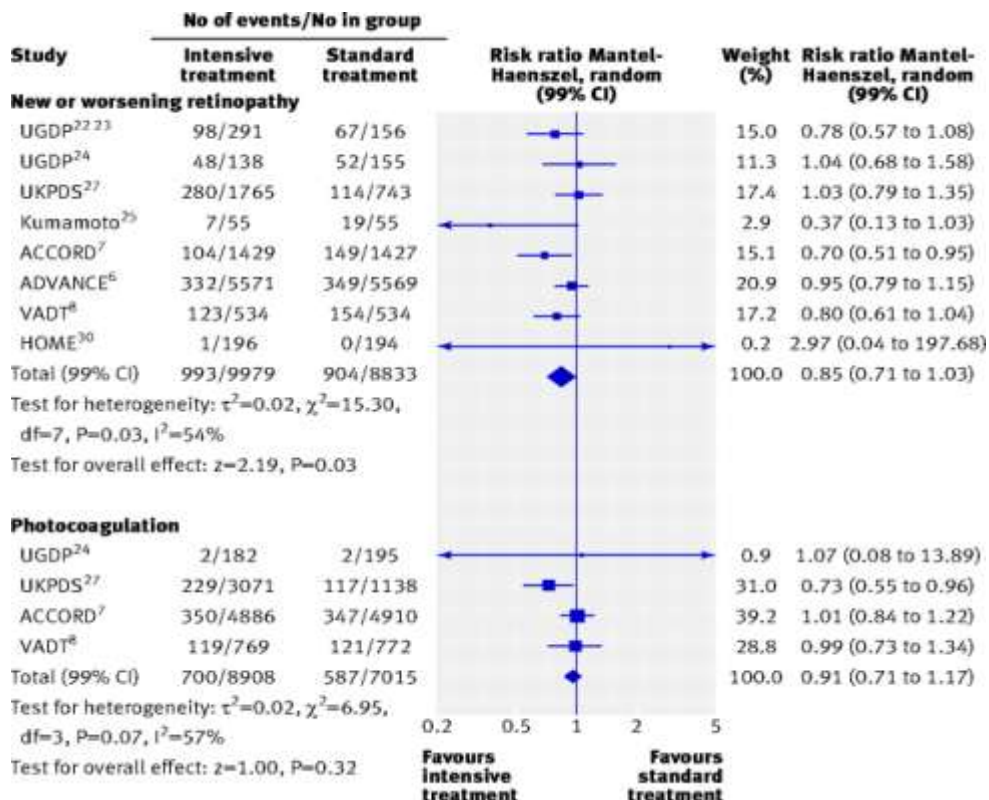
- congestive heart failure (1.17, 0.91 to 1.50;). Heterogeneity : (P=0.01, $\tau^2=0.04$, $I^2=59\%$),
- not for the two other end points.
- The analysis restricted to high quality trials (see web extra) : congestive heart failure (1.47, 1.19 to 1.83).

Fig 4 Forest plot for macrovascular event of congestive heart failure.



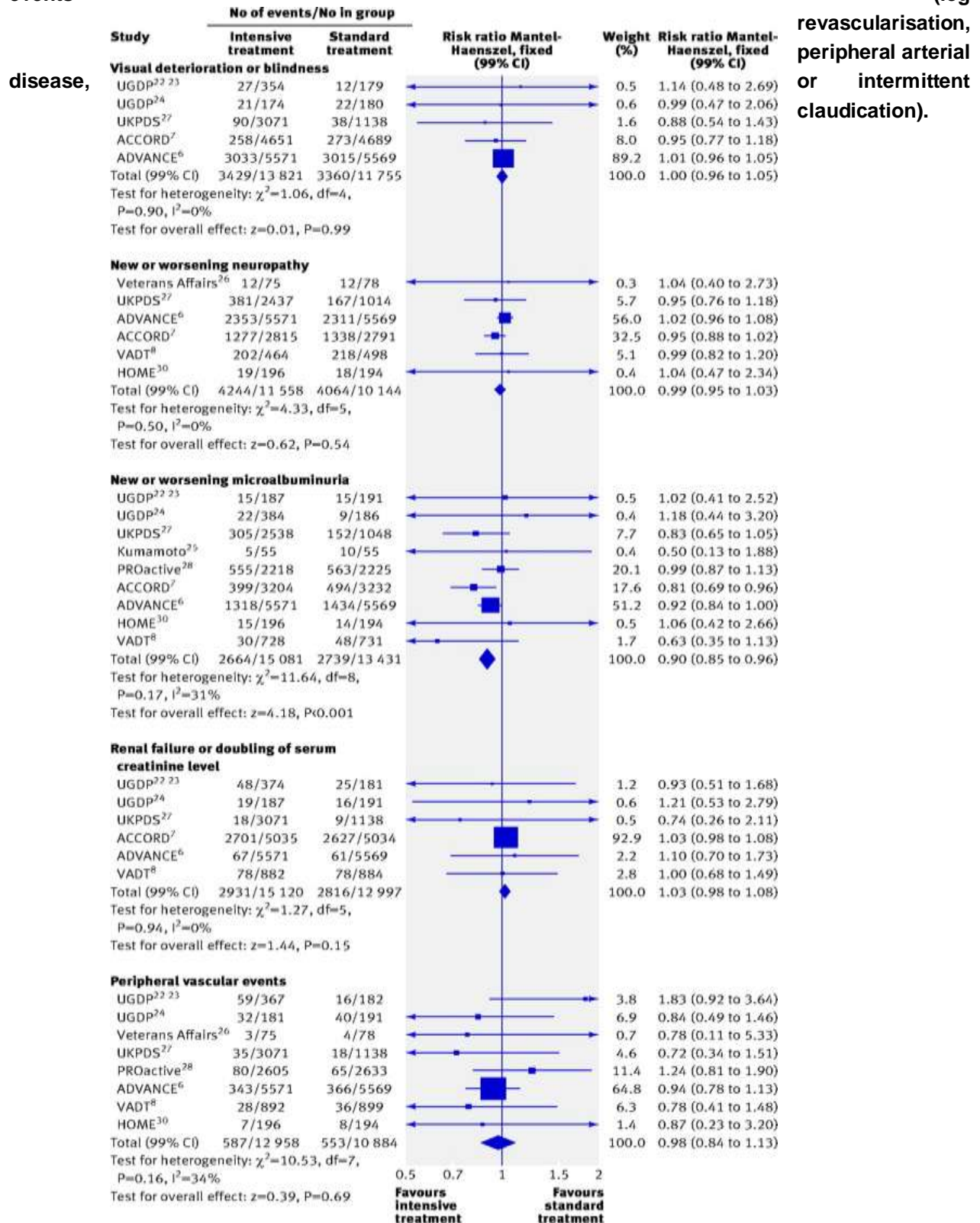
- microalbuminuria (0.90, 0.85 to 0.96). mainly on three larger trials: ACCORD, ADVANCE, UKPDS.27 ARR 0.7% to 3.1%. NNT 142 to 32.
- peripheral vascular (0.98, 0.84 to 1.13). (P=0.16, $I^2=34\%$).
- high quality studies (see web extra), peripheral vascular events (1.34, 0.95 to 1.90).
- retinopathy (0.85, 0.71 to 1.03) (P=0.03, $\tau^2=0.02$, $I^2=54\%$)
- photocoagulation (0.91, 0.71 to 1.17) (P=0.07, $\tau^2=0.02$, $I^2=57\%$)

Fig 5 Forest plot for microvascular events: retinopathy and photocoagulation.



- visual deterioration or blindness (1.00, 0.96 to 1.05)
- neuropathy (0.99, 0.95 to 1.03)
- renal failure or doubling of serum creatinine levels (1.03, 0.98 to 1.08)

Fig 6 Forest plot for microvascular events: visual deterioration or blindness, neuropathy, microalbuminuria, renal failure or doubling of serum creatinine level, and peripheral vascular events

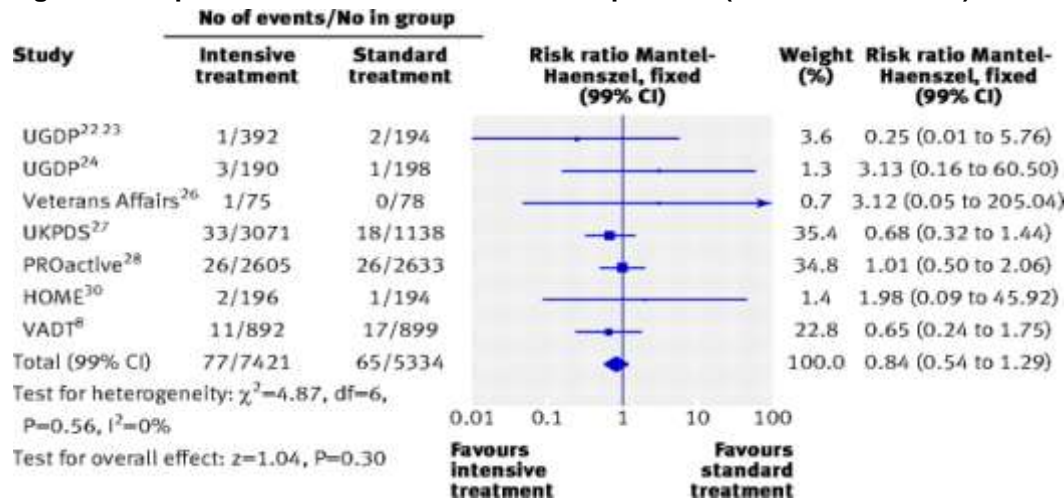


revascularisation, peripheral arterial or intermittent claudication).

MA of RCT Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes bmj.d4169 report

- fatal or non-fatal amputation (0.84, 0.54 to 1.29).
- After exclusion of trials with a Jadad score of less than 3 (see web extra), heterogeneity disappeared and the effect of intensive treatment was no longer significant for microalbuminuria (0.99, 0.87 to 1.13). The exclusion of the UGDP trial (phenformin and tolbutamide trials combined) did not change the results.

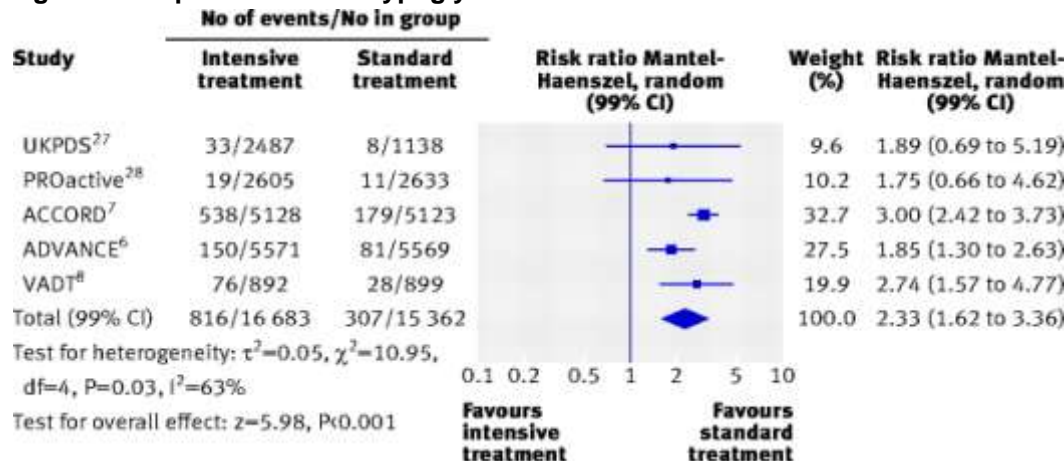
Fig 7 Forest plot for microvascular event of amputation (fatal and non-fatal).



Severe hypoglycaemia

- severe hypoglycaemia was more than twice as high (2.33, 1.62 to 3.36). (P=0.03, $\tau^2=0.05$, $I^2=63\%$). ARR 1.9% to 6.6%, NNH 52 and 15.

Fig 8 Forest plot for severe hypoglycaemia.



■ 適用について考える

その結果は患者さんに当てはめることができるか？

再教育入院の検討など、食事・運動療法をもっと効果的にするような指導が必要だったと思う。

再発予防の検討は、さらに慎重に扱う必要がありそう。

心不全の併発が強化療法に多い傾向にあったことは注意が必要。

現場で、どのような事前の説明が必要か？どのスタッフにするべきか？

医師の治療方針の確認とこの文献の結果のディスカッション。

MA of RCT Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes bmj.d4169 report

他に知りたいことはないか？

※ MEDLINE®または MEDLARS® Online (MEDical Literature Analysis and Retrieval System Online) :
医学を中心とする生命科学の文献情報を収集したオンラインデータベースである[1][2]。1964年に米国国立医学図書館 (National Library of Medicine; NLM) が作成したコンピューター化医学文献データベース「MEDLARS®」は、1971年10月27日にオンライン検索サービスが開始され[3]、1997年にはPubMedの名でインターネットに無料公開された[4]後、改良が重ねられて成長を続け、2007年現在、月に7000万回程度のアクセスがある[5]世界で最もよく使用される生物医学系データベースである[6]。

※ EMBASE :

長年にわたって、ヒトの医学および関連分野に関する重要な網羅的情報源として名声を博しています。年間約40万件のレコードが追加され、最近ではその80%以上に抄録があります。現在EMBASEは70ヶ国以上で発行される3,300点以上の一次情報誌を収録するほか、さらに450誌から医薬品関連情報を採録しています。EMBASEは印刷体抄録誌41点、医薬文献集1点の作成の基礎となっています。雑誌入手後15日以内にすべての記事が完全に索引された状態でデータベースに追加されます。1974年6月以降が検索できます。

※ コクランライブラリー

1. [コクラン共同計画とは](#)
2. [コクラン共同計画のロゴマーク](#)
3. [Archiebald Cochrane とはどんな人物？](#)
4. [システムティック・レビューとは](#)
5. [コクランライブラリーとは](#)
6. [コクランライブラリー入手方法](#)
7. [文献](#)
8. [実際の検索方法](#)
9. [コクランライブラリーに接続](#) /英語 [学内専用サービス→OVID データベース内からお使いください]
10. [コクラン共同計画 アブストラクト無料提供サービス](#)/英語 [コクランレビューの抄録を無料で提供しています](#)
11. [JANCOG 1998年第4版のコクランレビューの抄録・日本語版を無料で提供しています](#)
12. [JANCOG ホームページ](#)

※ ClinicalTrials.gov <英> 運営：NIH、FDA <http://clinicaltrials.gov/>

患者や家族、一般の人々に、現在行われている治験に関する情報を提供。米国国立公衆衛生研究所 (NIH) と米国医薬食品局 (FDA) が共同で、米国国立医学図書館 (NLM) を通じて、治験及び臨床研究に関する情報を提供。2000年2月から運営。患者およびその家族が、現在どのような治験・臨床研究が行われているか、患者を募集中かどうか、どこに連絡をすればよいか知ることが出来る。医療従事者は、臨床研究の段階まで至った最新の治療法にはどのようなものがあるかを知ることが出来る。2002年7月現在で約6,300件の治験・臨床研究が登録されている。

※ 異質性

・ 異質性は、「複数の臨床研究における結論の不一致 inconsistency」

(要因)： 1次研究における Bias

： 偶然 Chance

： 異質性 Heterogeneity …研究デザインの違い、患者集団の違い

・ 概念的異質性と統計学的異質性

(概念的異質性) : 研究デザインの違い、患者集団の違い

(統計学的異質性) : Homogeneous 同質 → forest plot の effect size は、狭い範囲に分布。
Heterogeneous 異質 → forest plot の effect size は、広い範囲に分布。

MA of RCT Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes bmj.d4169 report

・異質性の統計学的検定

(1)Cochrane's Q test

コクランの統計量 $Q = \sum \text{weight}_i (T_i - T)^2$

Q は、自由度=研究数 k-1 の χ^2 分布に従い、同質性の解析に使われる統計値

→ χ^2 検定 …(経験上、90%CI で検定)

: Homogeneous 同質 → Q が小さいとき、狭い範囲に分布。

Heterogeneous 異質 → フォレストプロットの effect size は、広い範囲に分布。

(2) I² (I 統計量)

・Cochrane's Q test は、検出力が 1 次研究の数に依存する。

研究数小 → 偽陰性

研究数大 → 偽陽性

・Q は、異質性の程度の間定量的関係はないが、I² は異質性の程度の間定量的関係

$$I^2 = 100\% \times (Q - (k-1)) / Q$$

Q : Cochrane's Q K : 研究数

※ マイナスは 0% で 0-100% を取る。

0 - 25% : 異質性なし

25 - 50% : 異質性中等度

50 - 75% : 異質性強い

75 - 100% : 異質性非常に強い

・異質性の扱い

概念的にも統計学的にも同質

→ 重みづけ平均によるメタアナリシスで、問題なし

概念的に同質、統計学的に異質

→ 重みづけ平均によるメタアナリシスで、たぶん問題なし

概念的に異質、統計学的に同質

→ 重みづけ平均によるメタアナリシスで、たぶん問題なし

概念的にも統計学的にも異質

→ 重みづけ平均によるメタアナリシスは、問題

サブグループ分析、メタ回帰分析、メタアナリシスしない

※ **メタアナリシスのバイアス**

○ 一次研究レベルでのバイアス…質の低い RCT による

→ 一次研究の Quality Assessment の必要性

1. 質の低い一次研究は除外 (Pre-selection inclusion, Exclusion criteria)

2. 質の低い一次研究を除外する時 / しない時 で 感受性分析 (sensitivity analysis) の結果をみる。

3. 研究の質に応じて weight をかける。

→ JADAD Score による RCT の質の評価 … Jadad 5 ポイントスケール

i. randomization (はい/適切:2 はい/適切でない:1, いいえ:0)

ii. blinding (はい/適切:2 はい/適切でない:1, いいえ:0)

iii. withdrawals and dropouts (記載あり:1 記載なし:0)

○ **メタアナリシスを行う過程でのバイアス**

→ Publication bias …positive な結果は、negative な結果よりも公表されやすい。

視覚的: Funnel plot 横軸: 治療効果量 (RR OR) 縦軸: n 数

綺麗な二等辺三角形をしていれば、Publication Bias は無さそうだと判断して OK

統計学的: Rank correlation test (Begg's test)

Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias.

Begg CB, Mazumdar M. Biometrics. 1994 Dec;50(4):1088-101. PMID: 7786990

Linear regression test (Egger's test)

※ どちらも、P < 0.1 で緩めの検定。

※ Publication Bias (The Cochrane Collaboration open learning material) より

→ Selection bias … (あらかじめ Pre-selection inclusion, Exclusion criteria)