



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	乙第1866号
学位記番号	論 第1642号
氏名	磯村 達也
授与年月日	平成 28年 9月 20日
学位論文の題名	Liver-related safety assessment of green tea extracts in humans: a systematic review of randomized controlled trials (緑茶抽出物の肝臓に対する安全性の検討: 無作為化比較試験のシステマティックレビュー) European Journal of Clinical Nutrition, 2016 (doi: 10.1038/ejcn.2016.78.)
論文審査担当者	主査: 上島 通浩 副査: 田中 靖人, 鈴木 貞夫

論文内容の要旨

目的：緑茶摂取は緑茶成分による様々な効果が期待される半面、緑茶抽出物の過剰摂取と思われる肝障害が報告されており、肝臓に対する安全性の懸念が完全に払拭されていない。非臨床試験（動物実験）による高用量緑茶抽出物の慢性毒性試験では肝臓での発がん性は認められなかったが、その結果を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を臨床的に検討するため、今までにも症例報告に基づくシステマティックレビューは行われているが、症例報告（case report）は客観的な比較対照がないため、それらは主観的な評価に終始している。緑茶抽出物の肝臓に対する影響を客観的に評価するためには、介入の影響を定量的に評価できる無作為化比較試験（randomized controlled trial : RCT）に基づく系統的な考察が必要である。本研究では、緑茶抽出物の肝臓に対する安全性をより客観的に検討するため、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：システマティックレビューのための文献検索は、2013年12月時点の3つのデータベース（PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)) で実施した。文献の採用基準は、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ものとした。採用された文献から、肝機能の臨床検査値異常を含む肝臓関連の有害事象に関するデータを抽出した。文献毎に RCT の質（バイアスリスク）をコクラン共同計画のバイアスリスク評価ツール（Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias）を用いて評価した。具体的には、主に、ランダム化、割付の隠蔽（concealment）、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。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（fixed-effects meta-analysis model）により統合し、要約オッズ比（緑茶摂取群 対 対照群）及び95%信頼区間を算出した。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。

結果：文献検索の結果、PubMed 269 報、EMBASE 458 報、CENTRAL 254 報から重複文献を除外いた 561 報が抽出された。採用基準に合致する文献を title と abstract から選定した結果、

119 報が full-text による評価に進み、最終的には 34 報が採用された。殆どの試験はバイアスリスクが低いかわかりませんでした。不明の主な理由は文献での記載不備であった。採用された 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。単純に併合すると、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。メタアナリシスで推定された要約オッズ比は 2.1 であった (95%信頼区間: 0.5-9.8)。試験間の不均一性は認められなかった (I^2 統計量=0%)。緑茶摂取群で報告された肝臓関連の有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) やアルカリホスファターゼ (ALP) などの肝酵素の上昇であった。重篤な有害事象は報告されていなかった。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。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。

結論: 今回の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。

[1, 742字]

(注) 和文で2,000字以内でまとめる

論文審査の結果の要旨

【審査対象論文の目的】 緑茶抽出物の過剰摂取と思われる肝障害が報告されており、肝臓に対する安全性の懸念が完全に払拭されていない。動物実験における高用量の慢性毒性試験では肝臓での発がん性は認められなかったが、単純には臨床に外挿できない。臨床的な検討として、今までにも症例報告に基づくシステマティックレビューは行われているが、客観的な比較対照がないため、それらは主観的な評価に終始している。緑茶抽出物の肝臓に対する影響を客観的に評価するためには、介入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。そのため、本研究では、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】 文献検索は 2013 年 12 月時点の 3 つのデータベース（PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)) で実施した。採用文献から、肝機能の臨床検査値異常を含む肝臓関連の有害事象に関するデータを抽出した。文献毎に RCT の質（バイアスリスク）を評価した。抽出データは稀な事象かつ不均衡データを考慮したメタアナリシス（母数モデル）により統合し、要約オッズ比（緑茶摂取群 対 対照群）及び 95%信頼区間を算出した。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。

【結果】 文献検索の結果、PubMed 269 報、EMBASE 458 報、CENTRAL 254 報から重複文献を除いた 561 報が選定された。採用基準に合致する文献を表題と抄録から選定した結果、119 報が全文参照による評価に進み、最終的には 34 報が採用された。殆どの試験はバイアスリスクが低いか不明であった。採用された 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。内訳は、緑茶摂取群 7 例（8 件）、対照群 1 例（1 件）であった。要約オッズ比は 2.1 であった（95%信頼区間：0.5-9.8）。試験間の不均一性は認められなかった（ I^2 統計量=0%）。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。

【論文の結論】 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。

【審査の内容】 約 15 分間の論文内容に関するプレゼンテーションの後、質疑応答を行った。審査は約 1 時間弱に及んだ。主査の上島からは、症例報告を対象としたシステマティックレビューの方法、被験物質や投与量など、動物実験の内容、肝臓関連の有害事象に関するデータの抽出過程、肝臓関連の有害事象を評価するために考えられる理想的な臨床試験など、研究目的に至る根拠、データ抽出の妥当性、本研究から得られた知見の考察など、研究全般に関する 7 項目の質問がなされた。第一副査の田中教授からは、稀な事象の評価と妥当性、薬剤性肝障害の原因、薬剤性肝障害が懸念される他のサプリメントなど、主に事象の評価方法や想定要因などに関する 5 項目の質問がなされた。第二副査の鈴木教授からは、メタアナリシスの基本概念、各種バイアスとの関係性など、方法論を中心とした 4 項目の質問がなされた。何れの質問に対しても比較的満足のいく回答が得られ、学位論文の主旨を十分理解しているとともに、専門領域の学識を十分に備えていると判断した。本研究は、稀な事象であるが一部に懸念がある、緑茶抽出物の肝臓に対する影響を客観的に評価した RCT によるシステマティックレビューであり、意義の高い研究である。以上をもって本論文の著者には、博士（医学）の称号を与えるに相応しいと判断した。