

2003/025

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年度 総括・分担研究報告書  
主任研究者 丹後俊郎

平成16（2004）年3月

## 目次

### 総括研究報告

- 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  
丹後俊郎ほか ..... 1

### 分担研究報告

1. メタ・アナリシス研究における文献検索  
野添 篤毅、阿部 信一、磯野 威、裏田 和夫、山口 直比古 ..... 7
  2. メタ・アナリシスに向けた新たな統計手法の開発に関する研究  
-グループ化データにおける回帰直線の傾きの比の信頼区間の構成-  
丹後 俊郎、高橋 邦彦 ..... 24
  3. 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  
折笠 秀樹、手良向 聡 ..... 29
  4. メタ・アナリシスを利用した薬物治療の有用性に関する研究  
-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-  
橋口 正行、望月 眞弓 ..... 35
  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  
野口善令、四方 哲、福井 次矢 ..... 42
  6. 循環器疾患の危険因子・予防因子に関するメタ・アナリシス  
横山 徹爾 ..... 45
  7. 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  
山岡 和枝、丹後 俊郎 ..... 48
  8. 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 ..... 52  
津谷 喜一郎、金子 義博、菊田健太郎、五十嵐 中、上島 有加里、正木 朋也、津富 宏
  9. 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  
緒方 裕光 ..... 56
- 付録. メタ・アナリシスを容易に行うためのStatsDirectマニュアル  
上島有加里、五十嵐中、津谷 喜一郎

# 総括報告

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
総括研究報告書

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：本年度行った研究は以下の10テーマである。(1) 科学的根拠を探す文献検索の方法論に関する調査研究、(2) メタ・アナリシスの新しい方法論に関する調査研究、(3) 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、(4) メタ・アナリシスを利用した薬物治療法の有用性に関する研究、(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) 脳血管疾患、心臓疾患の危険因子のメタ・アナリシスに関する調査研究、(7) 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、(8) 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、(9) 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、(10) EBMのためのメタ・アナリシスのWindows 上での視覚的表示解析ソフトに関する調査研究。

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（富山医科薬科大学医学部教授）

野添篤毅（愛知淑徳大学文学部教授）

橋口正行（明治薬科大学講師）

野口善令（京都大学医学部助手）

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、国際シンポジウム、教育ワークショップを開催して研究者の交流とメタ・アナリシスの普及を図る。

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

B. 研究方法

本年度は、計画通り10の分担研究を実施した。(1) 科学的根拠を探す文献検索の方法論に関する調査研究（分担者：野添篤毅）：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カテゴリー)、及び治療(MeSH E2カテゴリー)に関するメタアナリシス文献を抽出した。C6カテゴリー文献88件、E2カテゴリー文献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。

(2)メタ・アナリシスの新しい方法論に関する調査研究(分担者:丹後俊郎):量一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、量一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した。

(3)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(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(通常の回帰分析)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。

(4)メタ・アナリシスを利用した薬物治療法の有用性に関する研究(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。

(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受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。

(6)脳血管疾患、心臓疾患の危険因子のメタ・アナリシスに関する調査研究(分担者:横山徹爾):血中ビタミンC濃度と脳卒中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ため、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についての系統的な文献検索を行った。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についての系統的な情報収集を行った。英文はMedLine(PubMed)を用い、検索式はcohort studies[MeSH] AND (ascorbic acid[MeSH] OR ascorbic acid[tw] OR ascorbate[tw] OR vitamin c[tw]) AND (cerebrovascular disease[MeSH] OR stroke[tw])とした。和文は、医学中央雑誌で検索式は(“Ascorbic Acid”/TH or ビタミンC/AL) and (コホート研究/TH or コホート研究/AL)とした。

(7) 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):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を検討するため、無作為化比較試験(RCT)に基づく介入研究についての系統的レビューを行った。介入対象者の基準としては、II型糖尿病のハイリスクのグループ(耐糖能異常, IFG, 境界型)とし、年齢、性別あるいはエスニティーは問わないこととした。介入のタイプは、食習慣を改善することを旨としたプログラムとするが、身体的活動の改善を目指したプログラムを含んでも可とする。比較対象は、対照群(非介入群)と比較したものとする。ただし、対照群は通常の指導も含むとした。結果変数は、プライマリには血糖値の変化をみる。セカンダリとして糖尿病の発病等を検討する。介入期間は、少なくとも1年以上の介入期間をとったもの(1年後の結果指標の変化を目安)。研究のタイプはRCTのみとする。

(8) 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):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、その中でど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。

(9) 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(分担者:緒方裕光):低線量放射線のリスクに関する量反応関係について、国内外の主要なデータベースから抽出した低線量放射線影響(発がん)に関する動物実験データおよび疫学データを用いて検討した。本研究では、既存の個々の研究結果の異質性が確率的分布に従うと仮定した場合と曝露レベルに応じて線形結合の形で表現されると仮定した場合の2つについてそれぞれ統計的モデル(random effects modelおよびregression model)を考え、それらの結果を比較することにより、主に低線量放射線のリスクに関する量反応関係について検討した。用いたデータは、国内外の主要なデータベースから抽出した低線量放射線影響(発がん)に関する動物実験データおよび疫学データである。

(10) EBMのためのメタ・アナリシスの視覚的表示解析ソフトのWindows 上での開発に関する調査研究(分担者:津谷喜一郎):「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)」の一環として、医学領域で比較的使いやすいと思われるメタアナリシス用ソフトウェアStatsDirectを検討し、その実用可能性を検討した。

### C. 研究結果

(1) 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はいるが、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。

(2) メタ・アナリシスの新しい方法論に関する調査研究： 様々なシミュレーションの結果、次のような様子をつかむことができた。(a) 各階級のXの値を一点に取って計算を行ったが、この値の取り方によって回帰係数の推定値、比の推定値が変わる。(b) グループ化する前の全データによる傾きの推定値による比と、本来の理論的な母回帰係数の比で大きな違いが出ることもある。(c) 全体的には単純回帰に基づく信頼区間より、加重回帰に基づく信頼区間の方が安定することが多い。

(3) 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： 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た、その傾きの推定値は-0.86 (SE: 0.53, p=0.153)となった。

(4) メタ・アナリシスを利用した薬物治療法の有用性に関する研究： 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。

(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： 死亡率の統合リスク差は、開腹胆嚢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、開腹胆嚢摘の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、開腹胆嚢摘のみ、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。

(6) 脳血管疾患、心臓疾患の危険因子のメタ・アナリシスに関する調査研究： 国別内訳はフィンランド2編、日本1編、英国1編で、脳卒中を病型に分けたもの2編(フィンランド、日本)、全脳卒中をまとめたもの2編(フィンランド、英国)であった。血中ビタミンC濃度は、4分位で分けたものが2編、3分位が1編、低値(<22.7 umol/L)対それ以外としたものが1編であった。いずれも最低値群を基準とした性年齢調整ハザード比と多変量調整(血圧と血清総コレステロールは共通、他は研究によって異なる)ハザード比と95%信頼区間が示されている。低値対それ以外とした1編では、血中ビタミンC濃度単独での脳卒中との関連は有意でなく、血中βカロチンと同時に低値の場合のみ有意なリスク上昇があった。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動的に有意なリスク低下が認められた。

(7) 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： 栄養教育の効果を

評価する研究では、その内容や方法がそれぞれ異なること、さらに生活習慣という総体として食習慣や運動習慣の改善の評価を行っているものがあり、比較することは難しかった。しかし、生活習慣の改善など行動変容の影響の効果について検討することは意味があると考え、少なくとも栄養教育を含む生活習慣の改善に関する介入を行っている研究で、ハイリスク者を対象として、教育介入の効果をRCTに基づいて評価した主な研究を取り上げ、概述した。教育内容が異なるので一概に比較できないものの、日本で行われた渡辺ら(2003)の研究では効果の大きさ(2h-PG)は欧米諸国での研究結果と比べても遜色なく効果が高いと考えられた。

(8) 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：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(NHS-EEDはなお分析中)。

(9) 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：低線量における死亡率データから算出されるリスク比を指標とした場合、上記2つのモデルによって統合したリスク推定値は、放射線やがんの種類、さらに共変量として含まれる修飾要因などによって著しく異なった。すなわち、メタアナリシスを用いて特定の環境要因の健康リスクを推定するためには、研究間に存在する様々な異質性の原因をまず明らかにすることが重要であると考えられる。一方、同一の条件下で行われた実験データから線量反応関係を推定するには、meta-regression modelが有効であったが、拡張されたモデルとして線形モデルに誤差項を加えたmixed-effects regression modelを適用する方がより現実的であると考えられた。また、低い曝露量の環境要因のリスクは疫学的にも実験的にも観測値の分散が大きく、このことが量反応関係の形に大きく影響を与えている。

(10) EBMのためのメタ・アナリシスのWindows上で稼動する視覚的表示解析ソフトに関する調査研究：StatsDirectの操作方法、結果と表示などの解説を含めたマニュアルを作成した。

#### D. 考察

メタ・アナリシス研究の掲載雑誌によって文献収集の過程の記述の深さにばらつきがあり、後の同一トピックの研究を行う際のためにもBMJやJAMA誌で採用しているQUOROMガイドラインに沿った記述が必要と思われる。

試験レベルの解析には、地域相関研究(ecologic study)と同様のバイアス(aggregation bias)を考慮する必要があり、今回示したように関心のある患者特性と試験が交絡して効果が分離できないという状況では、それらの試験をどう扱うかによって結論が変わる可能性も示唆された。全てのメタアナリシスにおいて個人データを入手することは困難ではあるが、特に治療効果の修飾に関心がある場合には、可能な限り個人レベルの情報を収集すべきであると考えられる。

うつ症状の改善においてSJWはプラセボより優れており、三環系または四環系抗うつ薬とはほぼ同等であった。一方、SSRIはSJWより優れている傾向が認められた。これらの結果には対象患者の重症度の分布の違いの影響も考えられ、さらなる検討が必要と思われる。副作用は検討した全ての対照薬よりSJWでの発現率が低いことから、気分障害に対するSJWの効用が示唆された。しかし、過去に報告されている論文のほとんどは投与期間が4~6週間と短く、また追跡調査も行われていないため、効用と副作用に関して長期投与での検討が必要であると考えられる。

ビタミンCと出血性脳卒中との間には機序的には関連しないと考えられているが、今回のメタ・アナリシスにおいて、出血性脳卒中との関連を調べた2編ではいずれも有意な逆相関が報告されていたことは興味深い。

糖尿病予防のための栄養教育の効果をEBMの観点から科学的に評価することは国際的・社会的にも意義があり、まだハイリスクグループを対象としたメタ・アナリシス研究は内外でもまだ行われておらず、学術的意義も大きいものと考えられる。

同時に分析したMedline中のRCTでの薬物療法は39.2%、約40%であり、メタアナリシスに比して割合が高い。可能性のある全体のリサーチクエスションのうち薬物治療のメタアナリシスは不十分といえる。またコクランレビューは薬に強いとも言える。



CENTRALに収載される約30万件のRCTから、必要とされるメタアナリシスは少なく見積もって全部で1万件とされている。そこで薬物療法では約4,000件のメタアナリシスが必要となる。

CDSRでは、従来、全約50のコクラン共同レビューグループ(collaborative review group: CRG)ごとの分類で周産期領域が多く、これはコクラン共同計画の創設者のIain Chalmersが産婦人科医であるということで、理解されていた。今回の分析で、神経系、呼吸器系、ついで周産期領域であることが明らかとなった。領域別で薬物療法が相対的には精神・講堂の障害が多い。一方、DAREに収載されるメタアナリシスは、循環器系、神経系、新生物が多い。領域別で薬物療法が相対的に呼吸器系が多い。

#### E. 結論

本研究班で今年度実施された研究の多くは、その研究が開始されたばかりであるが、研究途中でも得られた結果をより広く多くの人に伝えるために、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、国際シンポジウム、教育ワークショップを開催して研究者の交流とメタ・アナリシスの普及を図るための活動を実施していく予定である。本研究の成果は、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。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

折笠秀樹：EBMと生物統計学。Jpn J Biomet 2003; 24(Special issue): S104-S113.

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.

折笠秀樹：介入試験の原則。Lipid 2003; 14: 26-30.

折笠秀樹：臨床医学における介入研究。整形外科 2003; 54: 101-108.

折笠秀樹：仮説の設定と必要症例数。血圧 2003; 10: 1275-1279.

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.

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.

Teramukai S, Matsuyama Y.: Exploring between study heterogeneity in individual patient data meta-analysis. Controlled Clinical Trials 2003; 24: 113S-114S.

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.

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.  
金子善博. システムティックレビューとくすり。EBMジャーナル 2004; 5(2): 220-6.

##### 学会発表

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

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

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

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

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

# 分担研究報告

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

メタ・アナリシス研究における文献検索

分担研究者	野添篤毅	愛知淑徳大学図書館情報学科
研究協力者	阿部信一	東京慈恵会医科大学医学情報センター
研究協力者	磯野威	国立保健医療科学院研究情報センター
研究協力者	裏田和夫	東京慈恵会医科大学環境保健医学講座
研究協力者	山口直比古	東邦大学医学メディアセンター

研究要旨

メタアナリシスは過去に行われた研究成果を文献検索によって収集し、それらをもとに統合する手法である。本研究ではメタ・アナリシス文献での文献検索がどのように行われているかを、データベースの種類、検索語、検索文献数、採用研究数などについて実際に文献にあたり、データ抽出と分析を行った。

A. 研究目的

メタ・アナリシス(meta-analysis)とは、これまでに行われた複数の研究成果を統合するための統計的解析手法であり、研究プロセスとして、まず文献データベースなどの各種の情報源を利用して解析対象となる特定テーマに関する研究論文を網羅的に検索、収集することが重要となってくる<sup>1)</sup>。

もちろん、研究論文をもととしたメタ・アナリシス(meta-analysis of the literature : MAL)のみならず、患者データをもととした解析 meta-analysis of individual patient data(MAP)も近年盛んとなっているが、ここでは前者のみを研究対象とする。

メタ・アナリシスの研究論文の質を高めるために、D. Moher らのグループ

(QUOROM : Quality of Reporting of Meta-analyses)<sup>2)</sup>が randomized controlled trials のメタ・アナリシス報告についてのチェックリスト、D.F. Stroup らのグループ<sup>3)</sup>は疫学分野における観察研究でのメタ・アナリシス研究論文でのチェックリストをそれぞれ提案している。これらのチェックリストでは、それぞれにメタ・アナリシス論文における情報検索の記述について詳細な項目を提示している。

本研究ではこれらのチェックリストを背景として、実際のメタ・アナリシス論文における文献検索がどのように行われているかを、使用されているデータベース、各種情報源、検索語、検索式、文献の選択、検索された文献の数、統計解析に使用された文献数などについて調査・分析した。

## B. 研究方法

医学文献の代表的なデータベースである MEDLINE では、各論文での研究デザインを明示するタグとして、Publication Type (PT:出版タイプ) が論文の主題を表すキーワード (Medical Subject Headings : MeSH) の他に付与されている。メタ・アナリシスの出版タイプのタグとして 1991 年から Meta-analysis が採用され、2003 年までに総計 8,552 件の文献にこのタグが付与されている (図 1)。

本調査では、まず 2002 年刊行のメタ・アナリシス文献 1,064 件の中で、MEDLINE のシソーラス MeSH のサブカテゴリー C 6 (Digestive System Diseases) と E 2 (Therapeutics) の 2 つのカテゴリーに含まれるシソーラス用語が major term (論文の主たる主題 - MEDLINE データベースのキーワードとして \*印のついたもの) として付与されている文献 (消化器系疾患あるいは治療を主なテーマとしたメタ・アナリシス) を抽出した。その結果、得られた C 6 カテゴリー文献 88 件、E 2 カテゴリー文献 171 件について原論文のコピーの収集を行った。そして、文献コピーの入手できなかったもの、原論文が英語以外の言語で書かれたもの、文献は入手できたが内容が文献を用いたメタ・アナリシスでないもの (例: 患者データを用いた MAP) などを除外した結果、C 6 カテゴリー文献 59 件、E 2 カテゴリー文献 124 件、計 183 件を分析対象とした。

対象文献 183 件について、図 2 に示した文献チェックシートを用いて原論文から各項目についてのデータを抽出した。抽出し

た項目には、文献検索に使用された文献データベースとその検索期間、年数、データベース以外の情報源 (論文に付けられた参考文献、単行書、会議録、製薬企業などの未公開資料、雑誌のハンドサーチ、専門家に聞く、論文著者へのコンタクト)、検索に用いた語句、検索式、文献の選択基準の有無、レビューアーの有無、メタ・アナリシス対象文献及び研究を選択する過程を示すフロー・チャートの有無 (図 3 に示すフロー・チャートは QUOROM で提案されたもの)、採用された文献数 (検索文献数、採用文献数、不採用文献数、文献不採用の記述の有無、メタ・アナリシス対象の研究数)、採用された文献リストの有無、その記載場所、不採用文献のリストの有無、コメントが含まれる。作業フローは図 4 に示した通りである。

## C. 研究結果

MEDLINE データベースの Web 版サービスである PubMed で、出版タイプの Meta-analysis を指定し、2002 年刊行の文献のみに限定して検索することで 1,064 件のメタ・アナリシス文献データが得られた。この中から消化器系疾患 (MeSH カテゴリー C 6)、治療 (E 2) をそれぞれメイン・トピックスとするメタ・アナリシス論文について、研究方法の項で述べた手順に従って C 6 で 59 件、E 2 で 124 件の文献を選択し、データ抽出を行った。

MEDLINE データベースに蓄積された 2002 年刊行のメタ・アナリシス研究について、MeSH のカテゴリー、サブカテゴリー別のテーマ別文献数は表 1 の通りである。ここで採り上げたカテゴリーは、身体の部

位 (カテゴリーA)、疾患 (C)、診断・治療の技術 (E)、精神医学 (F、とくに精神疾患はF 3)、その他カテゴリーGからNである。とくにメタ・アナリシスに採り上げられたテーマとして目立つのは、腫瘍 (C 4) 144 件、消化器系疾患 (C 6) 88 件、神経系疾患 (C 10) 134 件、心臓血管系疾患 (C 14) 170 件、治療 (E 2) 171 件、外科的手術 (E 4) 95 件、精神疾患 (F 3) 113 件などであった。なお、この表では一つ一つの文献には複数 (通常3~4個) の MeSH 用語がその文献のメイン・トピックス (\*印) として付与されているため、異なったサブカテゴリーに同一文献が重複してエントリーされていることに注意する必要がある。

#### 1) 文献検索に利用された情報源

メタ・アナリシスのために使用されたデータベースとしては MEDLINE が最も多く、分析対象 183 件の 95.1%、174 件を占めている。次には Cochrane Database Systematic Reviews をはじめとする Cochrane Library に含まれる各種データベースで 79 件 (43.2%)、EMBASE は 74 件 (40.4%)、看護学文献データベース CINAHL は 34 件 (18.6%)、その他の各種のデータベースは 82 件 (44.8%) が利用されている (図5)。

MEDLINE データベースを用いた 174 件のうち、他のデータベースを使用せずに MEDLINE のみでメタ・アナリシス文献を検索したものは 53 件 (30.5%) であった。残りは他のデータベースを併用している。複数のデータベースの併用例として、MEDLINE を中心としてみると、

MEDLINE と EMBASE の併用は 74 件 (MEDLINE 使用の 42.5%)、そのうち EMBASE とのみの使用は 7 件、Cochrane Library との併用は 76 件 (43.7%)、そのうち MEDLINE と Cochrane Library の2種のみは 13 件であった。最も多くを占めた併用例は MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library で 32 件、全調査対象の 17.5% であった。

データベース以外の情報源は 149 件、81.4% の文献で利用されている。中でも関連文献に付けられた参考文献を用いたものが全体の 66.7%、122 件を占めていた。また、主要雑誌をハンドサーチした例が 35 論文 (19.7%) でみられた。

#### 2) 検索過程の記述

文献検索では通常、統制語としてのシソーラス用語あるいはフリータームとして語、語句を論理和 OR、論理積 AND などのオペレータで組み合わせることによって作られた検索式によって検索が実行される。検索に用いられた語や検索式をメタ・アナリシス論文に記述することは QUOROM チェックリストにも提案されている通り、将来の同一のテーマでのメタ・アナリシスの更新作業の際にも有用な情報となりうる。

今回の対象論文 183 件のうち 74.3%、136 件で何らかの検索語の記述があったが、検索式を明示したものは 21.3%、39 件にすぎなかった。また検索文献の研究選択基準に沿って選択している過程を QUOROM 提案のごとくフロー・チャートとして図示したものは 20 件、全体の 10.9% に止まった。

#### 3) 検索文献と採用研究数

メタ・アナリシスのために採用された文献数は、最小6件から最大370件と記述されていたが、図6で示すように1件から10件までのケースが64文献と全体(183件)の34.9%を占めていた。また11件から20件で53文献、21件から30件までで23文献であった。1件から30件の範囲で140文献、全調査対象の76.5%を示した。これらの解析対象となった文献から抽出され、実際にメタ・アナリシスとして統計分析された研究の数は、1件から10件のものが67文献、11件から20件で49文献、21件から30件が22文献であった。対象研究数は30件以下で全体の75.4%であった。また100件以上の研究を用いた例が3文献(108件、111件、130件)で認められた(図7)。

#### D. 考察

メタ・アナリシスはその研究手法からも対象とするテーマについての研究論文をすべて検索・収集することが要求されているが、ここには以下のような様々なバイアスが存在している。すなわち、研究が論文として発表されるか否かという公表バイアス(publication bias)、論文が主に英語で書かれたものになるという言語バイアス、使用したデータベースによるバイアス、あるいは引用バイアス(citation bias)が考えられる。

本研究では、まず調査対象となるメタ・アナリシス文献をMEDLINEデータベースから抽出した。ここにすでに第1次のデータベースバイアスが存在する。MEDLINEデータベースは全世界の医学雑誌4,600種をその情報源としているが、そ

れ以外の雑誌に掲載された論文は収録されない。

調査対象となった183論文のうち、95.1% 174論文が文献検索のツールとしてMEDLINEを使用していた。これはもちろんPubMedによって無料でこのデータベースが容易に使えることと、臨床分野でのMEDLINEの知名度の高さであろう。しかし、MEDLINE(1997年-2001年)に収録された文献データのうち52%が米国で出版された雑誌論文であり、89%の論文は英語で書かれている<sup>4)</sup>。しかしながら、本研究でMEDLINEのみで文献を探索した例は30%程度であり、多くは他の複数のデータベース、そしてまた、データベース以外の情報源(参考文献、図書、会議録、未公刊資料)を併用していることは、データベースバイアス、言語バイアスを少なくしようとする努力の表れであろう。そして、MEDLINEとCochrane Libraryの併用例も76例であったことは、Cochrane Libraryのevidence-based medicineにおける情報源としての信頼性が評価され、多くのメタ・アナリシスに利用されたのであろう。

検索過程の記述はQUOROMのチェックリストにも示されている通り重要であるが、多くは検索語の提示のみに止まっており(74.3%で記述)、検索式の記述までなされたものは21.3%にすぎなかった。これはMEDLINEデータベースとそのWeb版であるPubMedを用いて検索を実行した例が殆どであることの一つの要因であろう。すなわちPubMedの検索では複数の検索語をスクリーンに入力するだけで、システム側で自動的に統制語(MeSHシソーラス用語)、関連語を選択し検索式を作成して、検索を

実行する。このため利用者は検索式についてあまり知識も、関心も持たなくとも検索が可能であることがこの数字の低さを示しているであろう。また、文献の選択プロセスをフローチャートとして図示した例は10.9%であった。

検索された文献の数については、データシート記入の際の基準が明確でなかったためデータにばらつきがあった。すなわち、文献検索にまず最初に得られた文献数が記述された文献と、メタ・アナリシスに関連あり (potentially relevant: 多くは RCT 文献) とされた文献の数の記述との区分が明確ではない例が多くみられたためである。そのためこの分析では、何らかの選択を受けてメタ・アナリシスに採用された文献数と、研究数のみを集計した。その結果、全体の34.9%の例で1件から10件の文献でメタ・アナリシスが行われ、30件以下でみると76.5%を占めた。また、研究数では1件から30件で全体の75.4%であった。

#### E. 結論

本研究で対象となった文献の掲載雑誌についての詳細な分析は行っていないが、文献検索の記述には雑誌による大きな差異が見られた。すなわち、いわゆる評価の高い雑誌、インパクト・ファクターの高い雑誌、確固たる編集委員会のある雑誌における記述はQUOROMチェックリストをおおよそ満足するものであった。

メタ・アナリシスの入口となる文献検索については、データベースとしてMEDLINEが最も多く利用され、EMBASE、Cochrane Libraryがそれに続いた。また、MEDLINEとCochrane Libraryあるいは

EMBASEとの併用が40%を超えた。解析対象に採用された文献数は30件以下で全体の76.5%を占めた。

本研究での分析対象文献はMEDLINEデータベースで抽出した英語論文であり、ここにデータベースバイアス、言語バイアスがすでに存在する。今後は、EMBASE、CINAHLなどの他のデータベースの利用、日本で生産されるメタ・アナリシス文献での分析を考える必要があるだろう。

#### 参考文献

- 1)丹後俊郎. メタ・アナリシス入門: エビデンスの統合をめざす統計手法. 東京, 朝倉書店, 2003年.
- 2)Moher, D., et al. Improving the quality of reports meta-analysis of randomised controlled trials : the QUOROM statement. Lancet. 1999 ; 354 : 1896-1900.
- 3)Stroup, D.F., et al. Meta-analysis of observation studies in epidemiology : a proposal for reporting. JAMA. 2000 ; 283 : 2008-2012. (中山健夫訳. 疫学分野における観察研究のメタアナリシス—報告のための提案. JAMA 日本語版 2002年10月 ; 23(10) : 52-58.
- 4)National Library of Medicine. Fact Sheet – MEDLINE. Sep. 18, 2002.

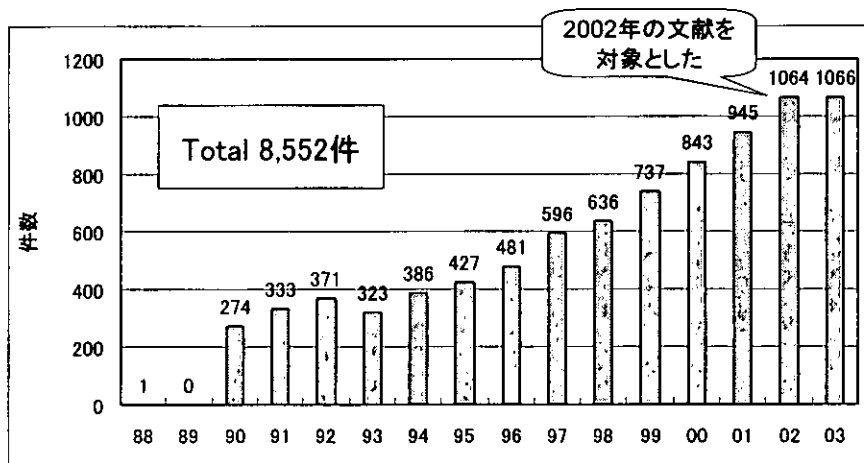


図1 MEDLINEでPublication Typeとして Meta-analysisが付与された文献

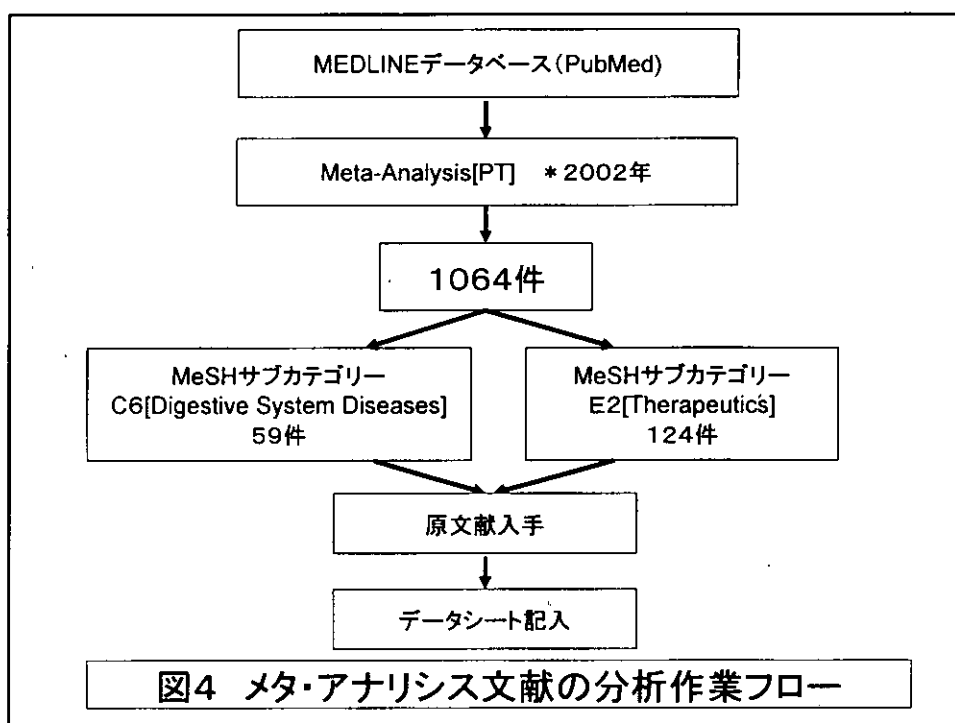


図4 メタ・アナリシス文献の分析作業フロー



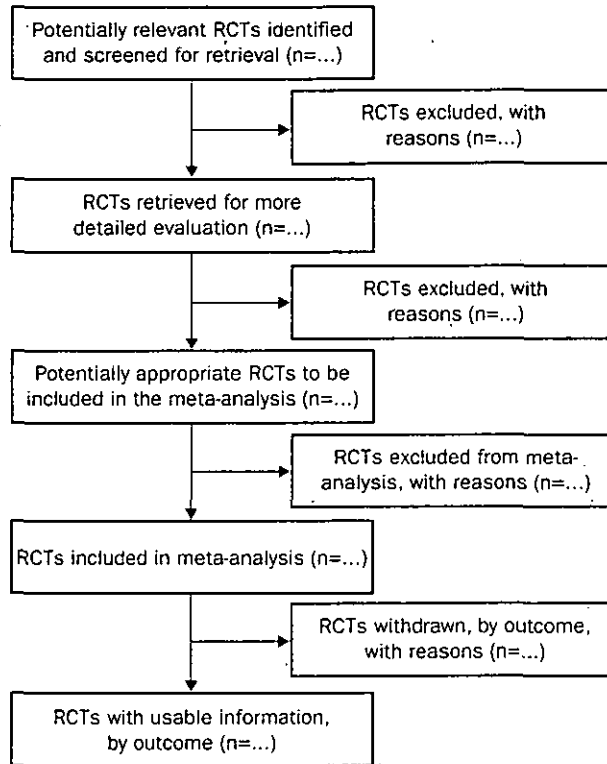
Meta-Analysis 文献チェックリスト - ver.1 - 情報検索

Jan. 2004

文献番号	No. D / T -
著者	
雑誌	
vol. (no.) page	( ) -
発行年	2002
情報源	(検索期間) 年数
使用 DB	MEDLINE (PubMed / OVID) ( - ) ( )
	EMBASE ( - ) ( )
	Cochrane Library ( - ) ( )
	PsycINFO ( - ) ( )
その他の情報源	参考文献 / 書籍 / 図書 / 会誌録 雑誌のハンドサーチ (リスト Y / N, 種) 専門家 / 未公開資料 論文著者へのコンタクト ( Y / N )
検索語	Y / N ↳ リスト

検索式	Y / N ↳ リスト
文献の選択 (study selection)	検索の限定条件 ( Y / N ) 言語 (ENGのみ) 基準 - Y / N reviewers - Y / N ( 名 ) フローチャート - Y / N
文献の採用不採用	検索文献数 _____ 採用文献数 _____ 不採用文献数 _____ 不採用の理由 Y / N MA 対象の研究数 _____
採用文献リスト	Y / N ↳ 論文の参考文献として 他の箇所 ( Web site /
不採用文献リスト	Y / N
コメント	

(図2) メタ・アナリシス文献の分析用データシート



(図3) メタ・アナリシス用の研究の選択フロー  
 チャート (QUOROM の提案<sup>2)</sup>)

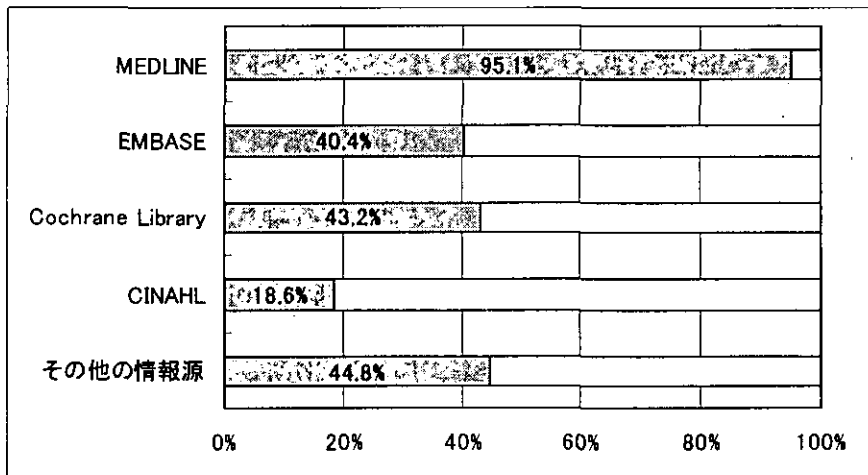


図5 メタ・アナリシスに使用されたデータベース (N=183)

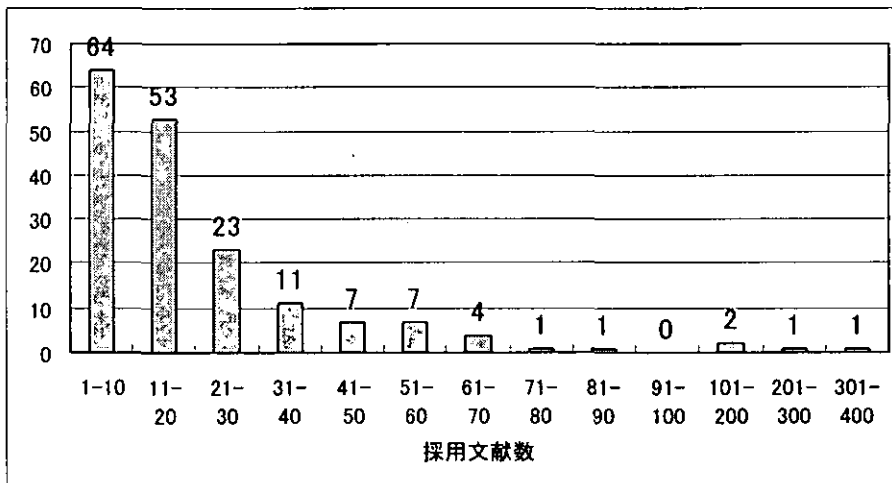


図6 メタ・アナリシスに採用された文献数 (N=183)

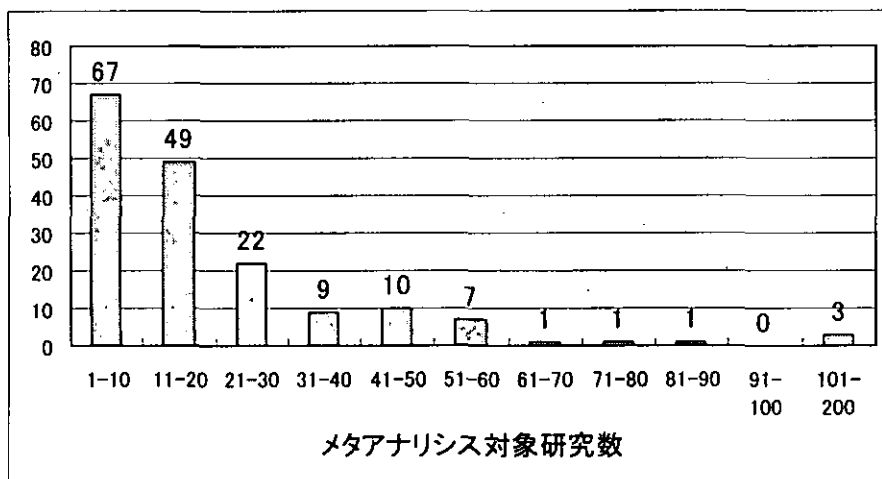


図7 メタ・アナリシスの対象となった研究数(N=183)