

以上曝露群では、リスク比は100WLM曝露群の約3倍以上であった(図1)。100WLM以下の曝露群では、25WLM、50WLM、100WLMの各群のリスクをメタアナリシスにより合併した場合、有意な異質性は認められなかった。さらに、各曝露群に分けてそれぞれ合併すると、100WLM群、50WLM群では異質性が低下したが、25WLM群では有意に増加した。

2. 個体レベルの分散の影響

低線量域における線量反応関係は実際にデータが存在しないために、高線量域のデータから外挿する以外に適当な方法がない。この場合、大きな不確実性を伴うことになる(図2)。そこで、個体レベルの反応指標の観測値の分布として正規分布を仮定し、シミュレーションを行った結果、個体レベルの分散の大きさによって、集団レベルの線量反応関係の形が変化することがわかった(図3)。とくに低線量域では、個体レベルの分散が大きい場合にはしきい値(threshold value)の存在が観察されないが(図3の直線A)、分散が小さい場合にはその存在が観察されることが分かった(図3の直線B)。

3. 線量率の影響

25WLM曝露群では、線量率の寄与が大きいことが示された。すなわち、低い総線量においては同じ総曝露量でも線量率が低い場合にリスクは著しく低下した。

4. 線量反応関係における直線関係

メタアナリシスにより統合した各曝露群のリスクは、100WLM以下の曝露群と200WLM以上の曝露群で、それぞれ直線性が認められたが、その回帰係数は明らかに異なっていた。すなわち、回帰直線の傾きが低線量域では大きく、高線量域では小さかった(図4)。

D. 考察

低線量放射線のリスクを推定する場合、総曝露量が同じであっても、線量率、その他の複合要因など、共変量として含まれる諸因子によってこれらのリスク推定値は当然異なる。一般に集団レベルの死亡率や個体レベルの発がんの有無をリスクの指標としている以上、多くの実験や疫学におい

て総曝露量以外の条件が完全に一致することは稀である。低線量のリスクを推定することが目的であっても他の多くの要因が異なるために結果的に様々な結論が導き出されてしまう。

研究間にこのような異質性が存在し、なおかつそれらの異質性の原因が説明されない場合には、真のリスクは確率変数に従うと仮定する変量効果モデルが有効であろう。低線量のリスクに関しては、リスクに影響を及ぼす要因の寄与の大きさを探ることが重要であり、あまり重要でないか、または制御不可能な要因については確率変数として仮定することで対応できると考えられる。また、もし異質性が曝露量で説明できるならば、線量反応関係の推定にmeta-regression modelを応用することが可能である。いずれにしても、リスク評価においてメタアナリシスを応用する際には、次のような課題が挙げられる。

まず、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、メタアナリシス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る。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。それらの原因が解明されない場合には、random effects modelの適用の可否などについて慎重に検討を行う必要がある。

異質性に影響を与える大きな要因として、線量率が挙げられる。線量反応関係の推定においては、線量率がリスクに対して複雑に関与しており、とくに低線量域ではその影響がきわめて大きいと考えられる。これまでに多く研究によって線量率効果の存在が指摘されている。われわれが行った研究では、線量率が無限に小さくなるほど、総曝露量の大きさに関わらずリスクが無限に低下することが実験的に示唆されている。

また、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、例えば正規分布に従うと仮定した

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場合も多いと考えられる。そのような場合には、直線回帰ではなく非線形の線量反応関係を考える方が適切であろう。

さらに、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ことが示唆された。この問題を解決するには、標本サイズを大きくするか、より精度の高い生物学的反応指標を用いるしかない。

一般にリスク評価はリスク管理に関する何らかの意思決定を目的として行われる科学的アプローチであり、合理的な意思決定のためには、このリスク評価において多くの研究結果が合理的に活用されている必要がある。環境要因のリスク評価においては、リスクの同定、曝露量の推定、量反応関係の推定等がリスク推定のための重要なプロセスとなる(図5)。これらのプロセスにおいて、生物学的メカニズムに関する知見はきわめて本質的な情報であるが、定量的なリスク評価を行うためには、データに関する統計学的な取り扱いが不可欠である。とくに、量反応関係の推定に関しては何らかの統計学的モデルの構築を必要とする(図6)。リスク評価の最終目的である意思決定の際には、単にリスク推定値だけでなく、その不確実性に関する情報や科学的根拠の重みが重要な意味を持つ。したがって、リスク評価に際して、リスク推定値に関する不確実性の情報を求めるという観点からメタアナリシスは有用な方法であると考えられる。

E. 結論

環境要因のリスク評価においては、様々な要因がリスク推定に影響を与える。しかし、実験や疫学において制御できない要因は、メタアナリシスにおいて変量として取り扱うことができる。

また、一定の結論が得られていない低曝露量域についてデータを蓄積することによって、リスクの推定値の信頼性は高まる。よって、推定値に関

する不確実性や根拠の重み付けなどを定量的に行うという点で、メタアナリシスはきわめて有効な方法である。

今後検討すべき主な課題として、量反応関係における共変量の選択方法や混合モデルへの拡張、リスク推定における不確実性や変動性の定量化などが挙げられる。

F. 研究発表

学会発表

なし

論文発表

なし

参考文献

- 1) COGEMA (1994). *Radon. Trente ans de recherches sur ses effets biologique à doses élevées*, COGEMA, Velizy-Villacoublay.
- 2) Inaba J ed.(1999). *Indoor Radon Exposure and Its Health Consequences*, Kodansha Scientific, Tokyo.
- 3) Kammen DM et al. (1999). *Should We Risk it?* Princeton University Press, New Jersey.
- 4) Magae J, Hoshi Y, Furukawa C, Kawakami Y and Ogata H (2003). Quantitative analysis of biological response to ionizing radiation, including dose, irradiation time and dose rate. *Radiat.Res.* 160: 543-548
- 5) Ogata H, Furukawa C, Kawakami Y and Magae J (2003). Mathematical model for evaluation of dose rate effect on biological response to low dose gamma radiation. *Proceeding of 12th International Congress of Radiation Research*: 333
- 6) Sutton AJ et al. (2000). *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*, Wiley, New York.
- 7) Stangl DK (2000). *Meta-Analysis in Medicine and Health Policy*, Marcel Dekker, New York.
- 8) Schmid CH (1999). Exploring heterogeneity in randomized trials via meta-analysis. *Drug Information J.* 33: 211-224

表1 計算例に用いたデータ

実験	線量(WLM)*	Year	発ガン数	合計	オッズ比	分散
1	25HDR**	1981-83	11	496	0.88	0.18
2	25HDR	1994-99	11	496	1.26	0.29
3	25HDR	1978-81	14	493	1.13	0.16
4	25LDR***	1989-92	3	497	-0.44	0.42
5	25LDR	1994-99	3	497	-0.05	0.54
6	50HDR	1975-77	11	288	1.44	0.18
7	50HDR	1981-83	19	497	1.44	0.14
8	50HDR	1994-99	19	497	1.82	0.26
9	50HDR	1996-99	6	211	1.86	2.19
10	100	1996-99	2	92	1.90	2.42
11	100	1996-99	22	240	3.21	2.06
12	100	1996-99	1	120	1.11	2.68
13	100	1996-99	13	240	2.66	2.09
14	100	1996-99	8	237	2.19	2.13
15	200	1985-87	28	200	2.85	0.13
16	500	1985-87	28	100	3.72	0.13
17	700	1972-74	4	20	3.28	0.40
18	1000	1973-75	4	25	3.01	0.38
19	1000	1985-87	35	100	4.04	0.13
20	1400	1972-74	5	20	3.56	0.35
21	1660	1972-74	7	25	3.72	0.28
22	2430	1972-74	5	25	3.28	0.33
23	3000	1977-79	10	35	3.75	0.22
24	3000	1977-79	32	40	6.04	0.24
25	3000	1977-79	7	40	3.11	0.26
26	3000	1986-88	20	50	4.26	0.17
27	6000	1986-88	8	50	3.01	0.24

* Working Level Month, ラドンの被ばく量の単位

** HDR (高線量率、曝露濃度 100WL)

*** LDR (低線量率、曝露濃度 2WL)

Meta Analysis

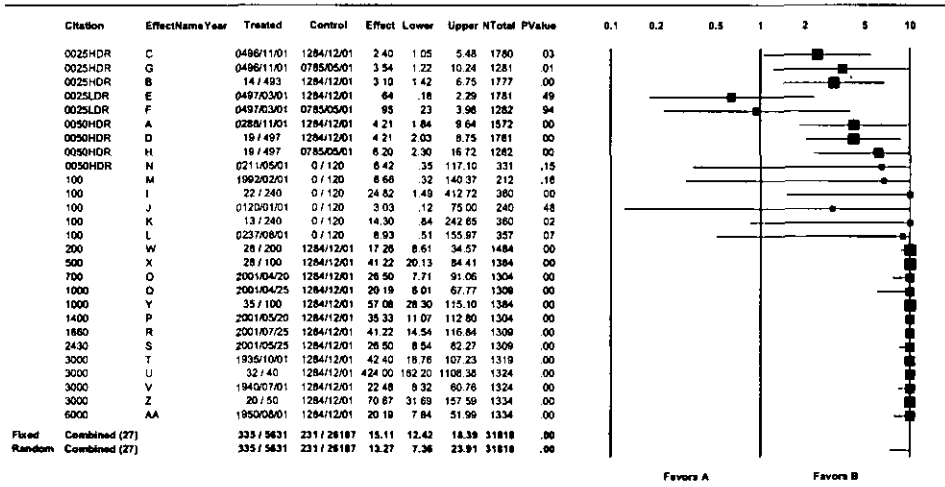


図1 メタアナリシスの結果

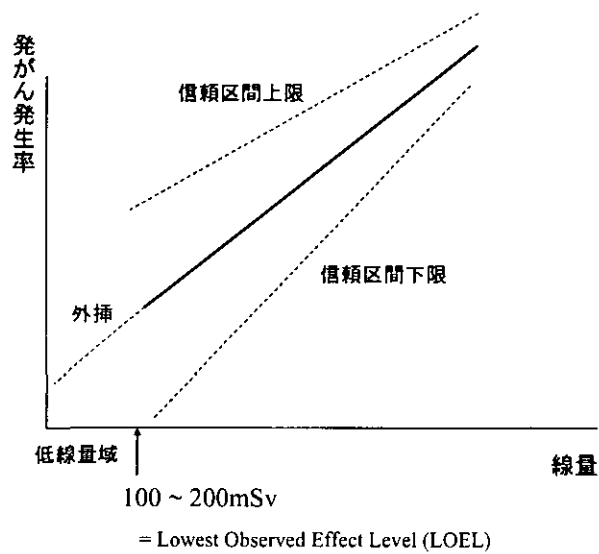


図2 放射線発がんリスクにおける線量反応関係

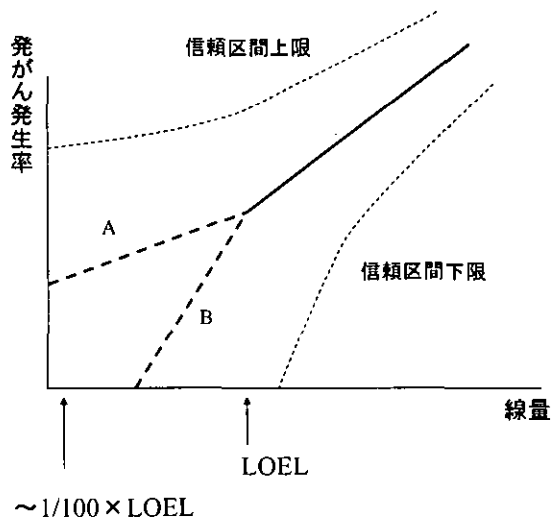


図3 放射線による発がんリスク低線量リスクの問題

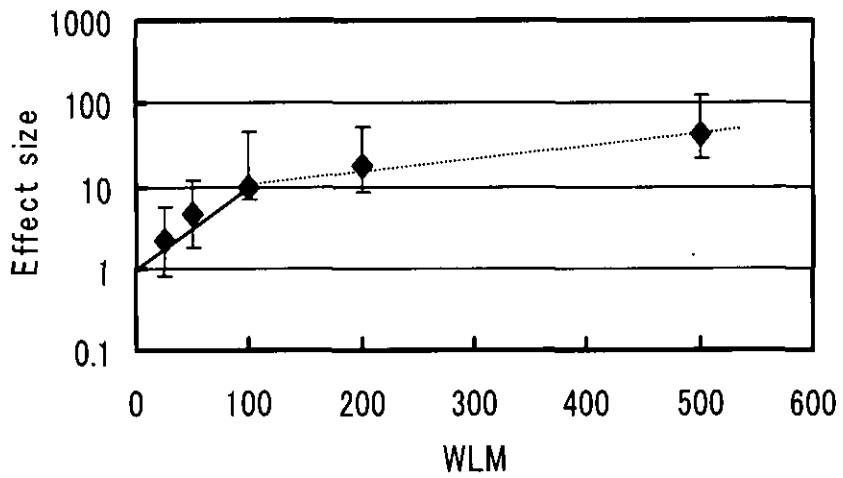


図4 曝露量(線量)とリスク(メタアナリシにより統合した値)との関係

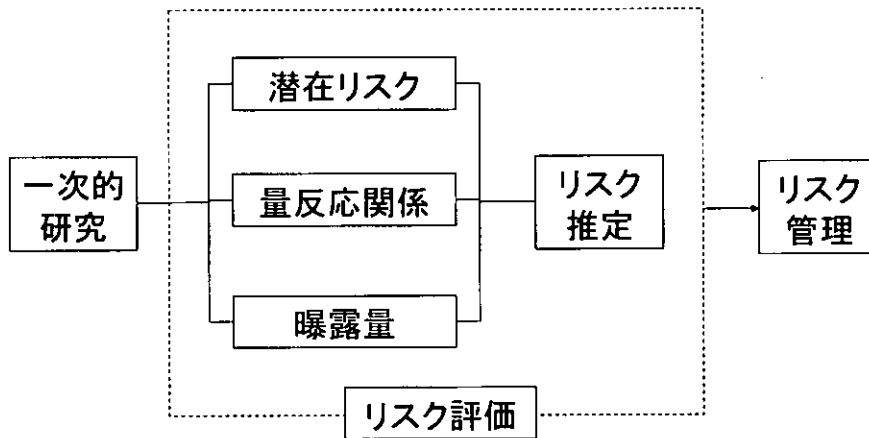


図5 リスク評価における量反応関係の解析の位置づけ

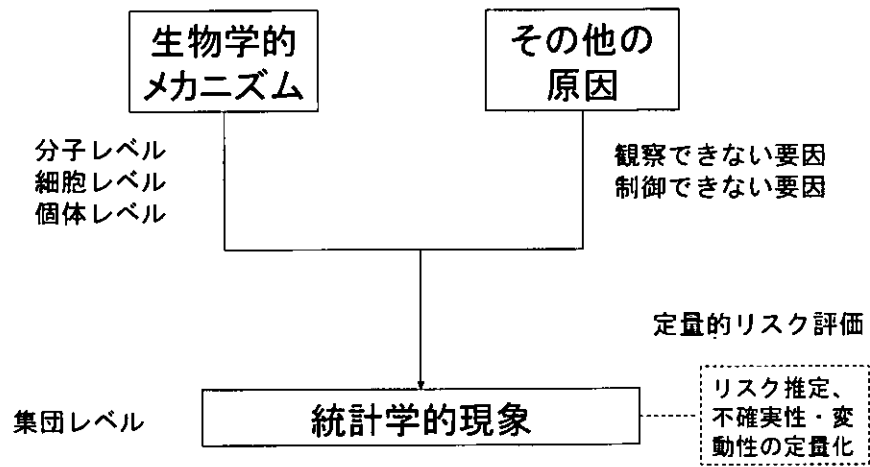


図6 生物学的メカニズムと統計学的現象

付録

メタアナリシスを容易に行うための StatsDirect マニュアル

ver. 1.0 26 December 2003

上島有加里¹⁾、五十嵐中²⁾、津谷喜一郎²⁾

¹⁾ 東京大学大学院・医学系研究科薬剤疫学講座

²⁾ 同・薬学系研究科医薬経済学講座

Meta-Analysis for Beginners by using the StatsDirect

ver. 1.0 26 December 2003

Yukari KAMIJIMA¹⁾, Ataru IGARASHI²⁾, Kiichiro TSUTANI²⁾

1) Department of Pharmacoepidemiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

2) Department of Pharmacoeconomics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
University of Tokyo

はじめに

メタアナリシス (Meta-Analysis: MA) は、コクランレビューを含めて2002年末で、世界で約5,000件報告されています¹⁾。MAは、近年システマティック・レビュー (Systematic Review: SR) と呼ばれることがあります。日本からの貢献はまだ多くありませんが、薬剤経済学的分析にも重要なツールとなるものです²⁾。

MAの統計学的解析ならびにグラフの作成をサポートするソフトがいくつか開発されており、そのレビューも存在します³⁾が、日本ではあまり知られていません。

MAを行うためのソフトには大きく3種あります。

1) commercial (市販されているもの)

Comprehensive Metaanalysis, DSAT, MetaWin, Metaxis

2) free available (無料で使用できるもの)

Easy MA, Meta, Meta-Analysist, Meta-Test, RevMan

3) 一般的な統計ソフトでMAの機能を備えているもの

Bugs and WinBUGS, SAS, S-Plus, Stata, StatXact, StatsDirect, True Epistat,

このうち、StatsDirectは、メタアナリシスをはじめ、パラメトリック、ノンパラメトリック、Kaplan-Meireの生存曲線分析など医学薬学領域において行われる統計学的解析をひととおり実施できるもので、使い勝手が良く、操作も比較的容易で、値段も手頃なうえ、アップデートも可能です。

そこで、本稿では、Chapter 1: StatsDirect ソフトウェアのセットアップ手順、Chapter 2: メタアナリシスを実施するためのStatsDirect操作方法、Chapter 3: メタアナリシスの結果の表示と解説、を紹介します。

なお、StatsDirectは、すべてのメタアナリシスの統計学的解析をカバーするものではありません。

StatsDirectに含まれていない統計学的解析方法には、

1) Multivariate meta-analysis

2) Cumulative meta-analysis

3) Bayesian meta-analysis

—などがあります。

これらの統計学的解析方法を用いてメタアナリシスを実施する場合には、他の統計ソフトを利用することをお勧めします。

メタアナリシスを容易に行うための StatsDirect マニュアル

目次

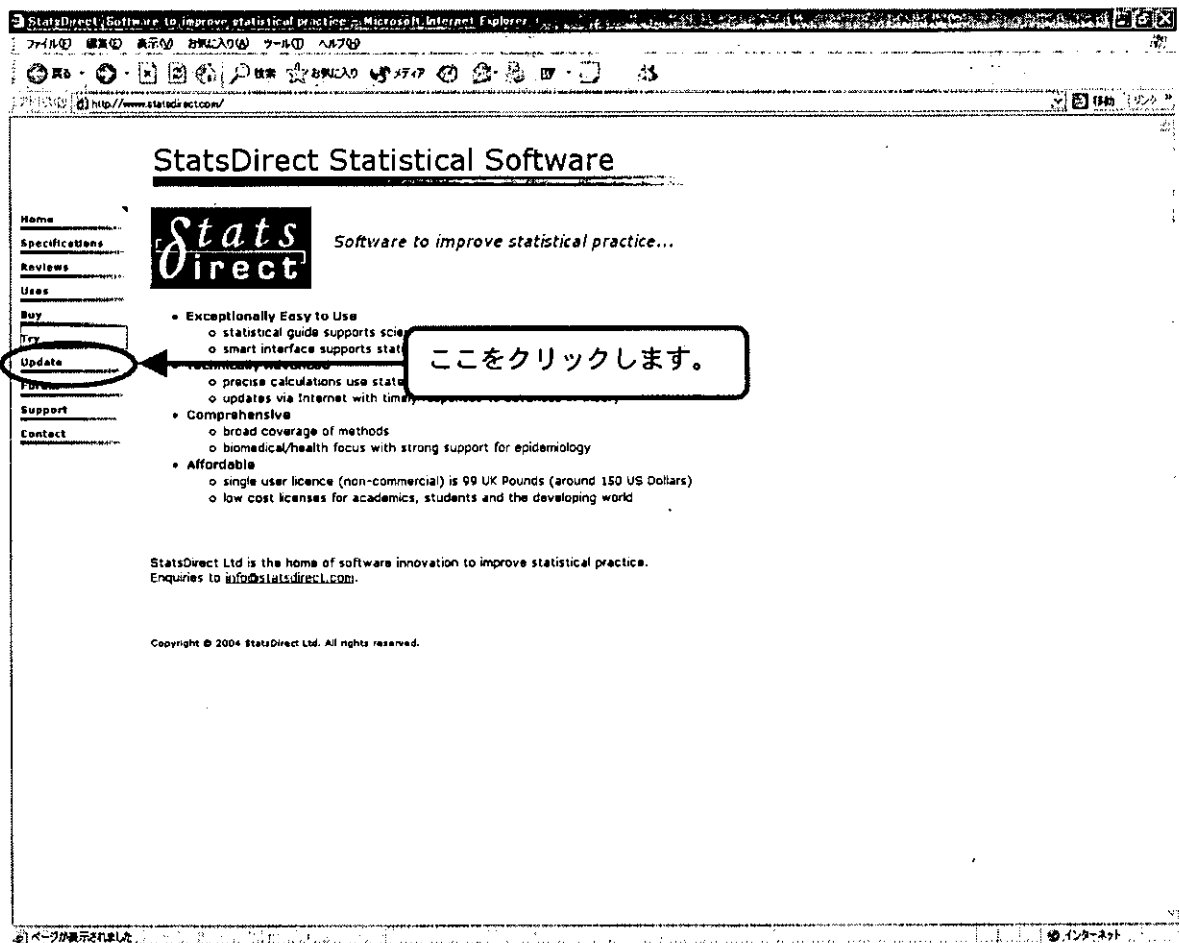
はじめに i
目次 iii
Chapter 1: StatsDirect ソフトウェアのセットアップ手順 1
Chapter 2: メタアナリシスを実施するための StatsDirect 操作方法 13
Chapter 3: メタアナリシスの結果の表示と解説 24
おわりに 34

Chapter 1: StatsDirect ソフトウェアのセットアップ手順

(1) StatsDirect のホームページ <http://www.statsdirect.com/> にアクセスします。

(2) 10 日間の試用期間があります。ホームページの左側にあるメニュータブの Try をクリックします。

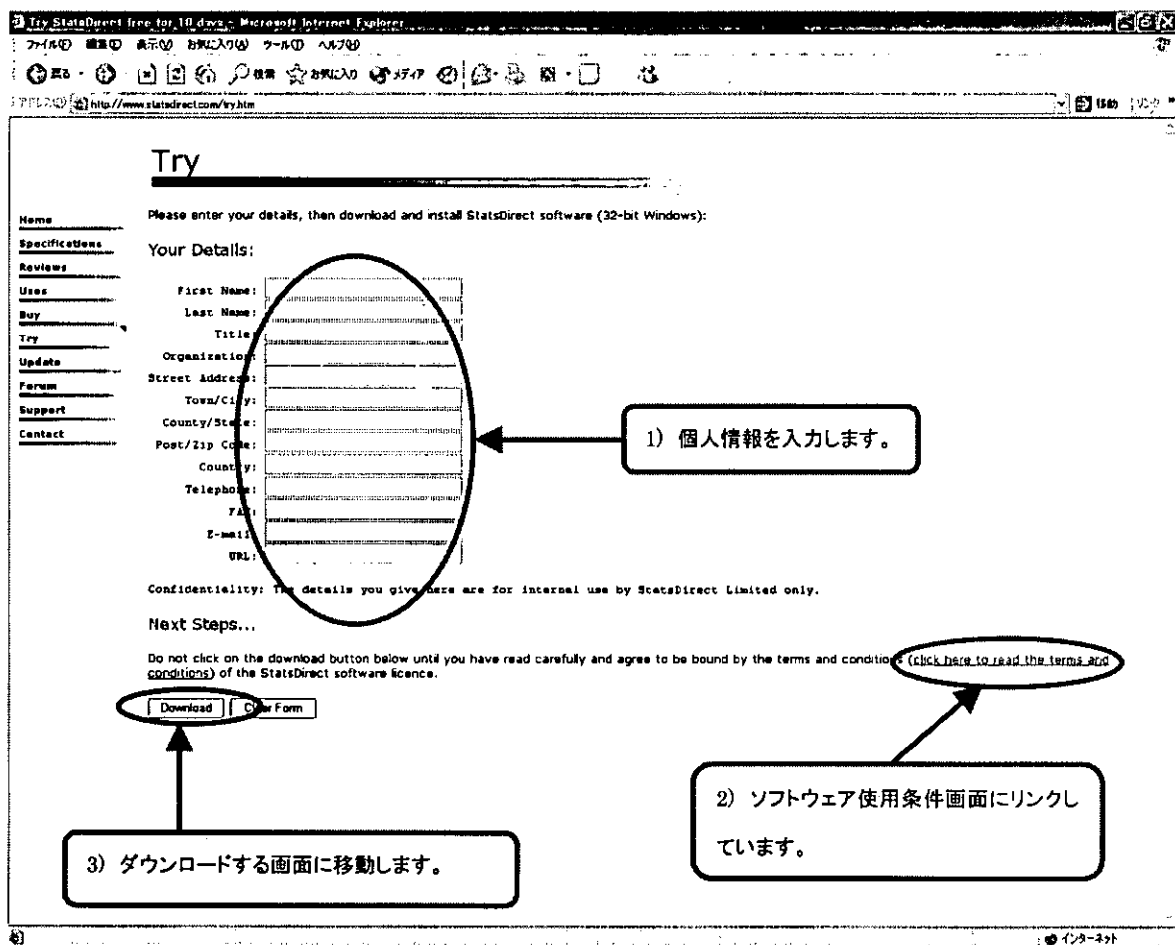
画面 1-1



(3) Try の画面で指示にしたがって、

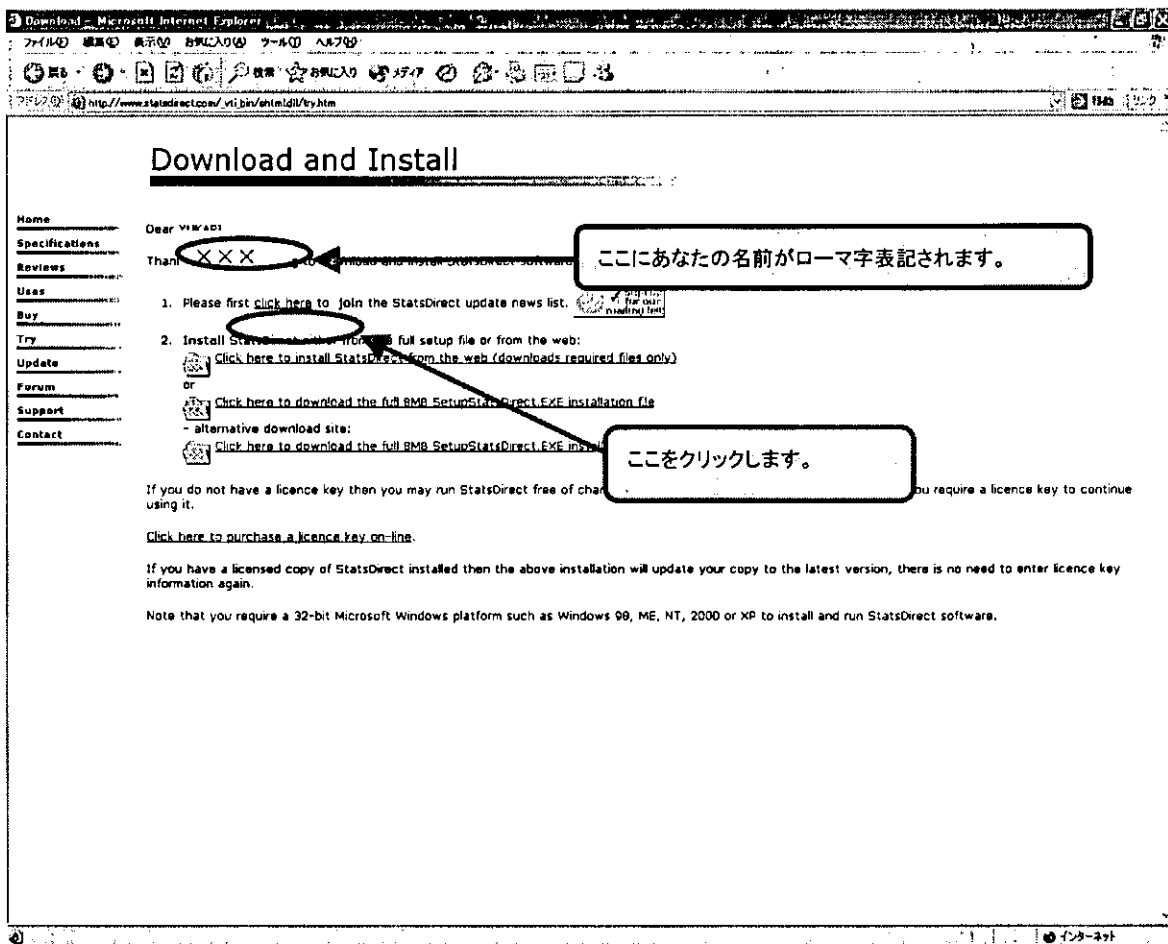
- 1) 空欄に個人情報を入力します。
- 2) [click here to read the terms and conditions]をクリックして、StatsDirect ソフトウェア使用条件に目を通します。
- 3) ブラウザーを閉じて前の画面に戻り StatsDirect をダウンロードするために、画面下の Download ボタンをクリックします。

画面 1-2



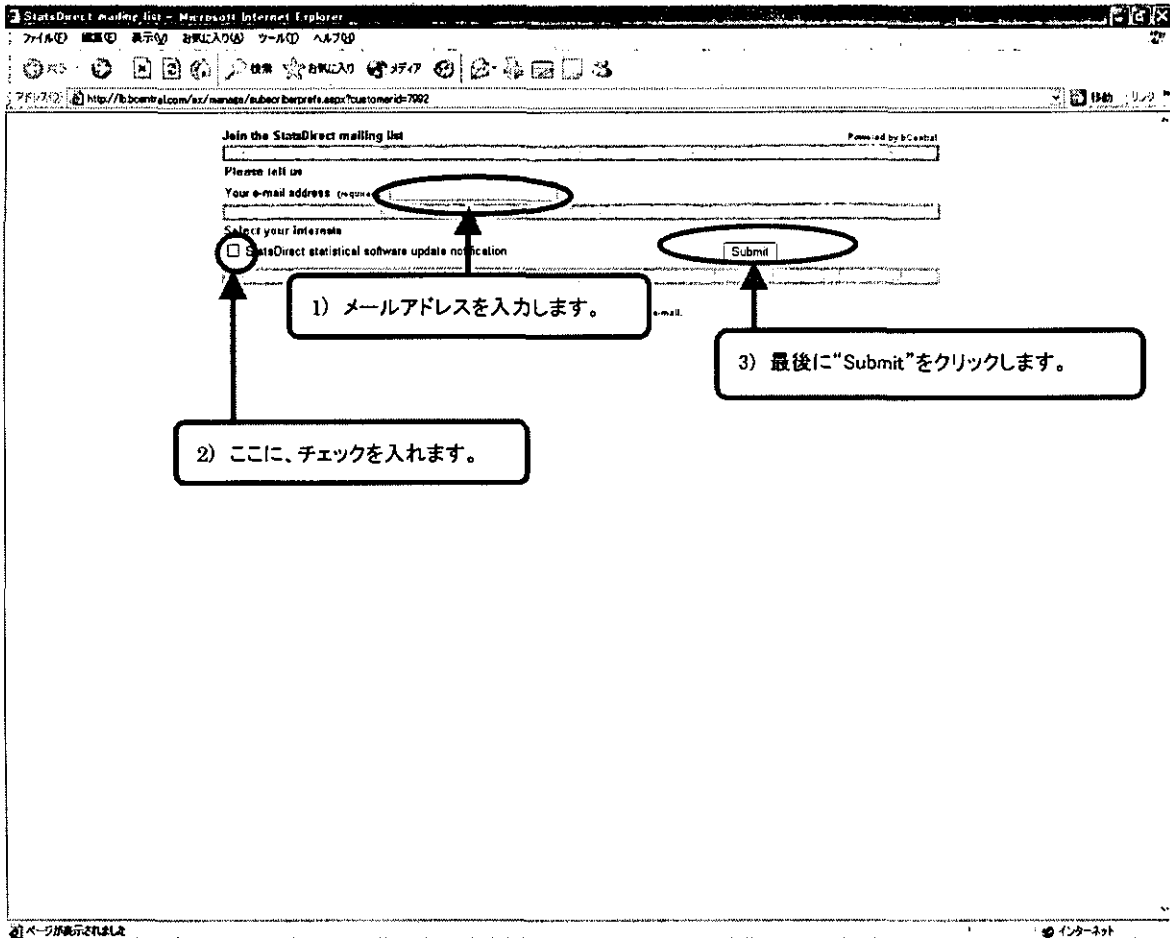
(4) 次に示すダウンロード・インストール画面が表示されます。1はアップデートのためのメーリングリスト登録画面へリンクしています。[click here]にマウスのカーソルを合わせて、クリックします。

画面 1-3



- (5) メーリングリストの登録画面で指示にしたがって、
- 1) メールアドレスを入力し、
 - 2) 空欄にチェックを入れ、
 - 3) Submit ボタンをクリックします。

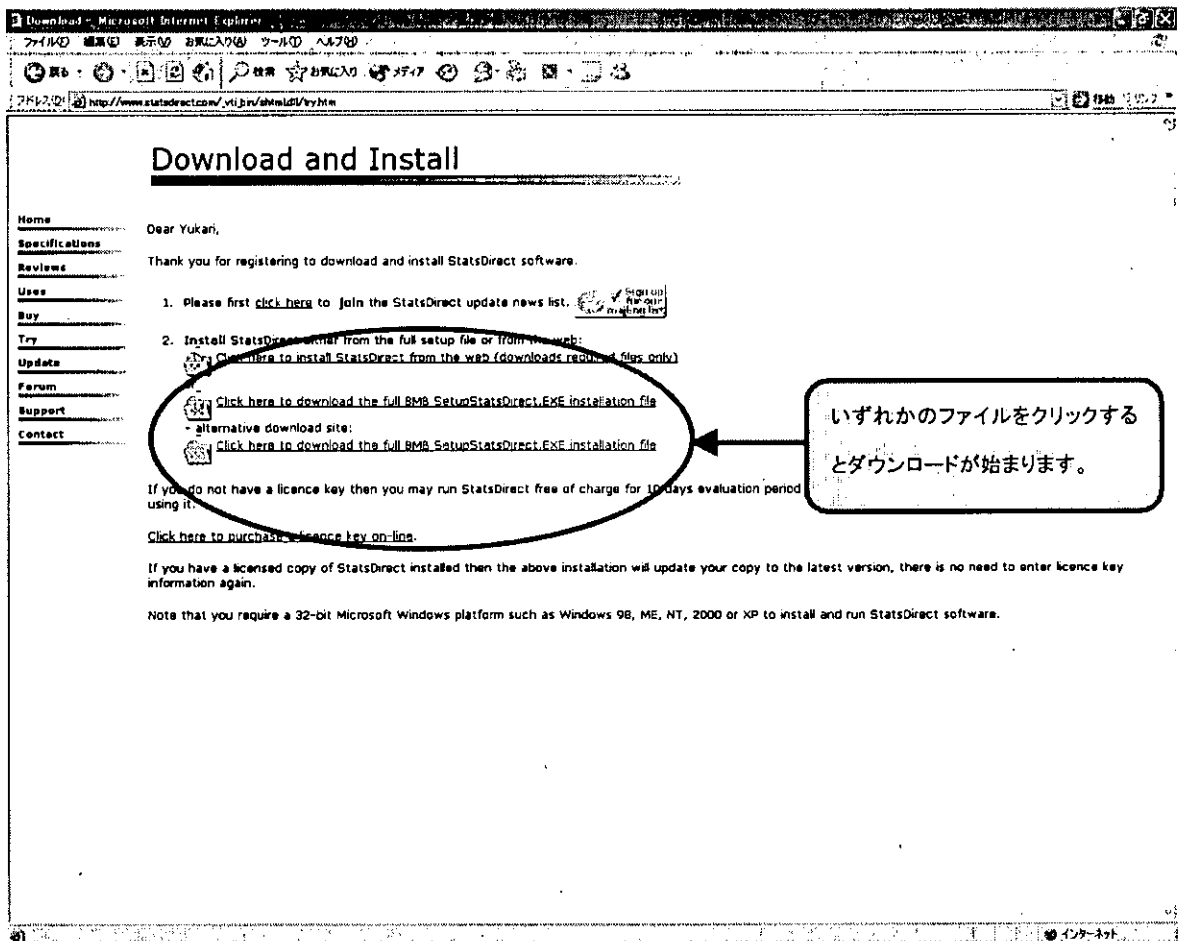
画面 1-4



(6) 2 で、ダウンロードするファイルの種類を選択します。ウェブ上でのインストールを希望する場合には、一番上のファイルを選択します。自分のパソコンにセットアップファイルも含めてダウンロードしたい場合には、2 番目もしくは3 番目のファイルを選択します。一番上のファイルは容量が小さいので、比較的ダウンロードしやすいですが、インストール中はインターネットに接続している必要があります。2 番目3 番目のファイルは、容量が大きいので、ダウンロードするのに時間がかかることがあります。インストール中にインターネットに接続する必要はありません。

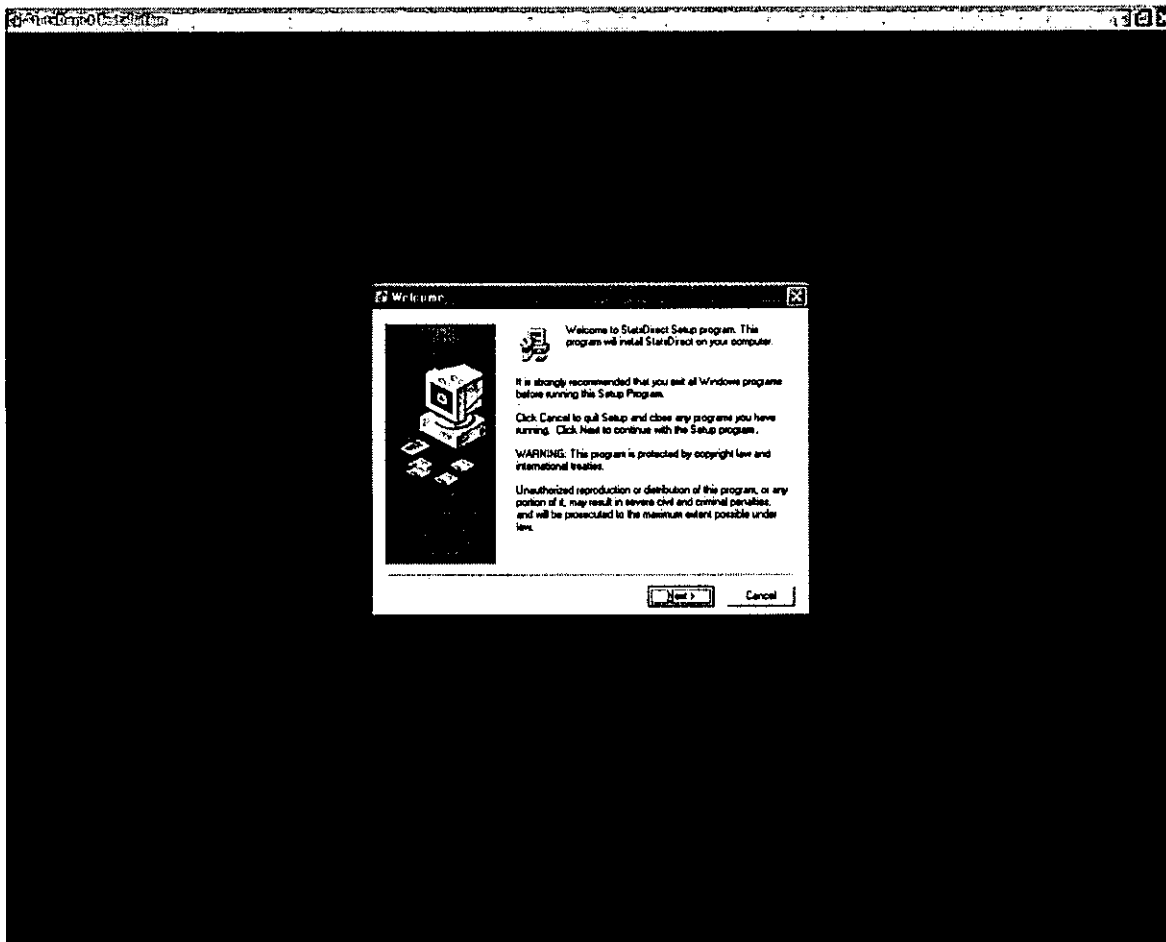
いずれかのファイルをクリックして、表示される指示にしたがいファイルをダウンロードします。

画面 1-5



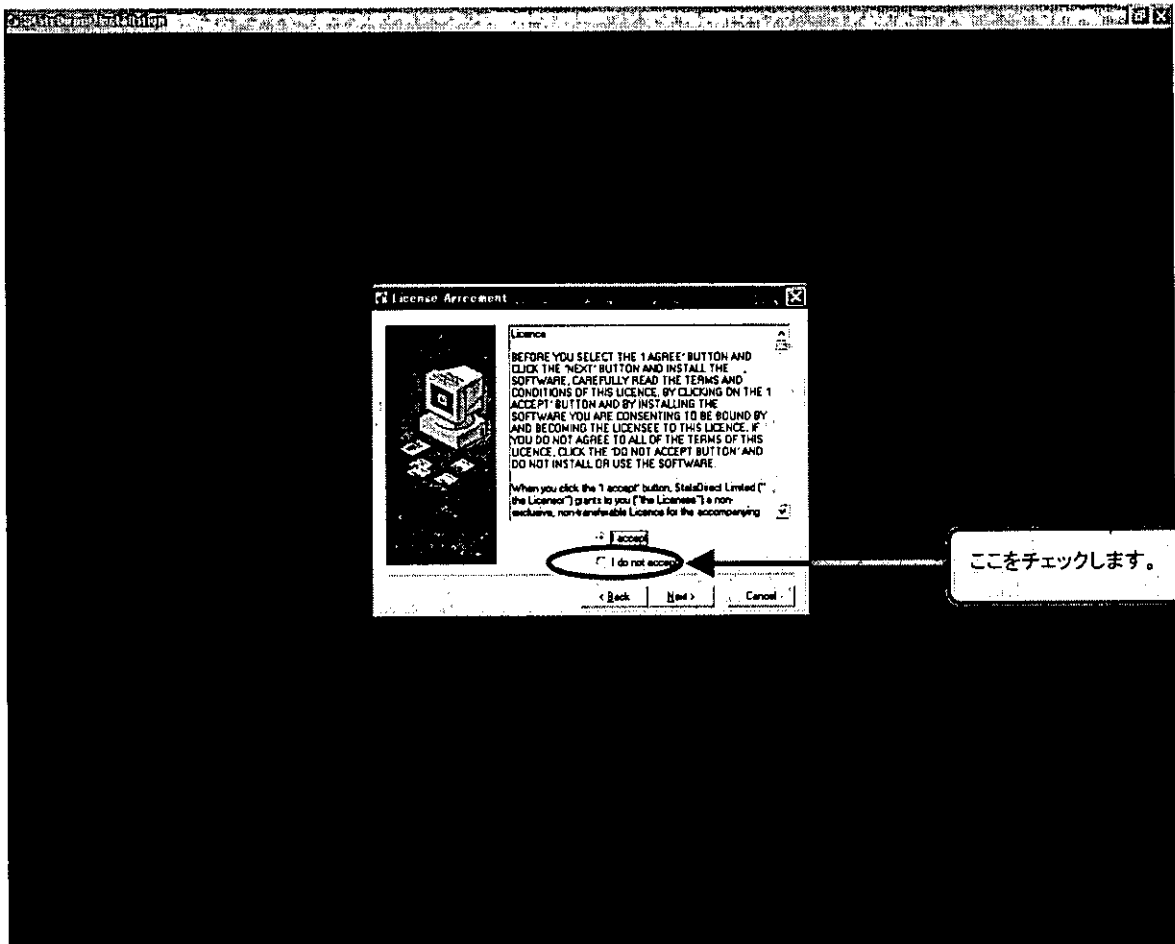
(7) ダウンロードしたフォルダ内にある WSetupStatsDirect.EXE (一番上のファイルを選択した場合) あるいは SetupStatsDirect.EXE (2番目もしくは3番目のファイルを選択した場合) というアプリケーションファイルを開くと、自動的に以下のセットアップ画面になります。[Next]をクリックしてつぎに進みます。

画面 1-6



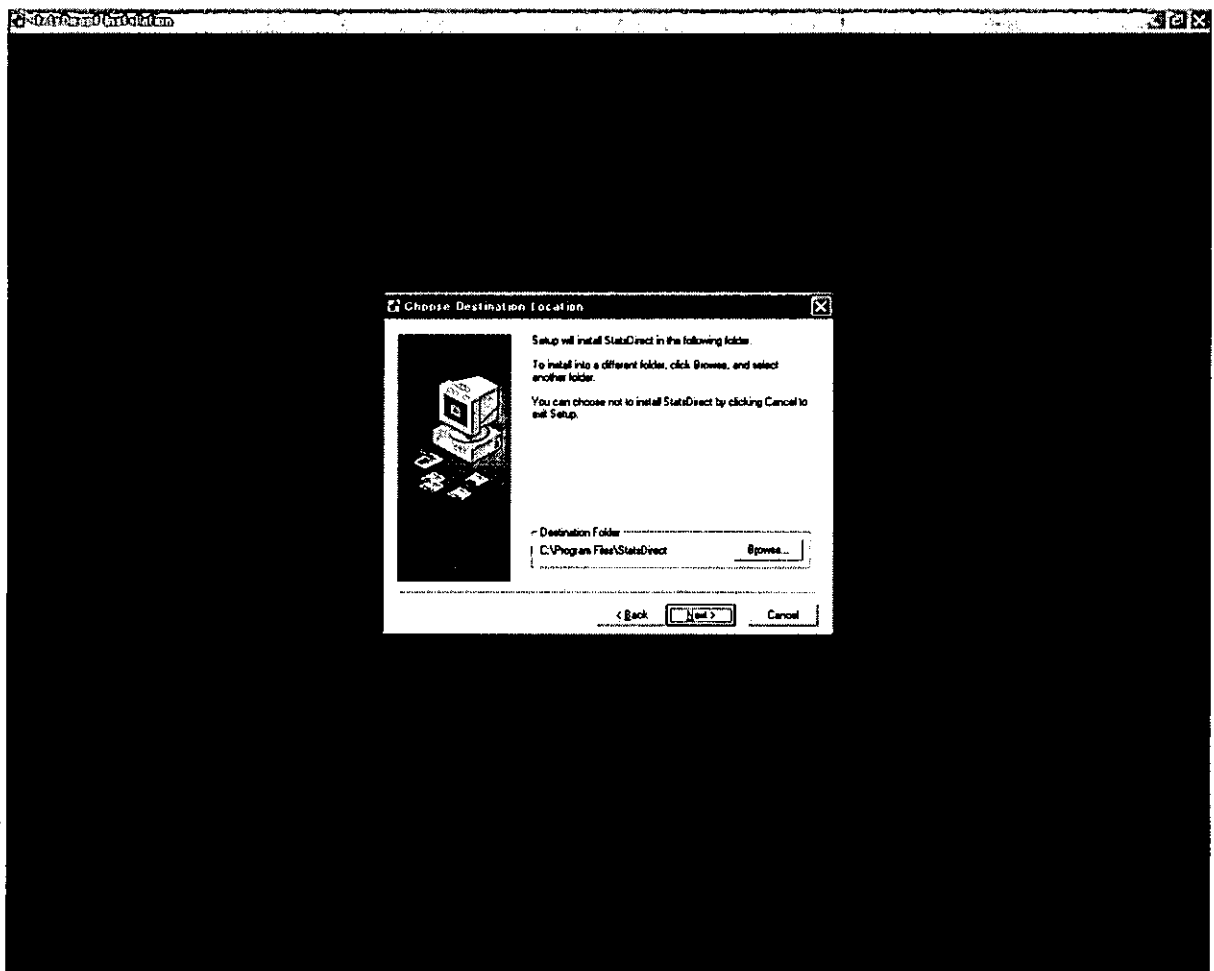
(8) 以下の画面が表示されるので、「ライセンス使用条件を承諾する」[I accept]にチェックを入れて、つぎに進みます。

画面 1-7



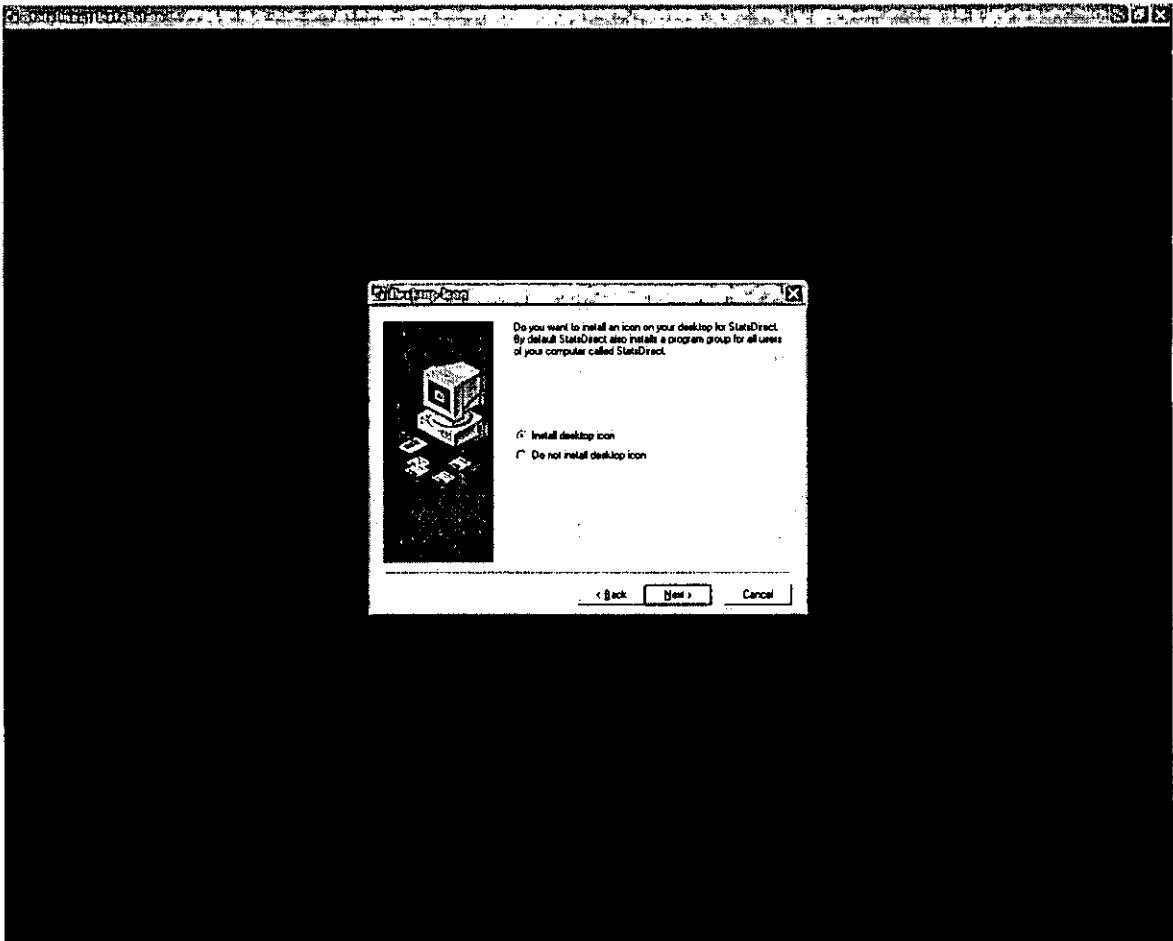
(9) プログラムを保存する場所を指定し、つぎに進みます（特に指定しなければ、自動的に Program Files フォルダに保存されます）。

画面 1-8



(10) つぎの画面で、デスクトップに StatsDirect のアイコンを置きたい場合には上のボタンを、必要ない場合には下のボタンにチェックを入れて、つぎに進みます。その後は、指示にしたがって先に進みます。

画面 1-9



(11) これでセットアップは終了です。セットアップが終了すると、以下の画面になります。[OK]をクリックすると、自動的にコンピューターが再起動します。デスクトップあるいはスタートメニューから StatsDirect を選択し、起動させます。

画面 1-10

