

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金
食品の安全確保推進研究事業 (H25-食品-指定-014)
「食品安全行政における政策立案、政策評価に資する食品由来疾患の
疫学的推計手法に関する研究」

食品由来疾患研究のための系統的文献レビュー研究手法

研究分担者 大田 えりか 東京大学大学院 医学系研究科
研究分担者 百瀬 愛佳 国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部
研究協力者 春日 文子 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

研究要旨

食品由来疾患の原因のうち、昨年度・一昨年度はカンピロバクター、サルモネラ属菌ならびに志賀毒素産生性大腸菌に焦点を当て、文献調査を行った。医学中央雑誌、MEDLINE ならびに Embase を用いて国内・海外文献の網羅的収集を行い、情報を整理した。抽出した情報をメタ分析にかけ、各続発症に占める先行感染の割合ならびに、感染症から各続発症を発症する割合を算出した。本報告書では、系統的レビューの研究方法を解説し、今後の食品班のレビュー作成に寄与する。

A. 研究目的

系統的レビューとは、ある課題に関して行われた研究を網羅的に検索し、その質を系統的に吟味し、その結果に応じて統計的に統合する手法をいい、エビデンスレベルが最も高いといわれている。本報告書では、標準的手法であるコクラン系統的レビューの研究方法を解説し、今後の食品班のレビュー作成に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

コクラン共同計画は、1992 年に最もエビデンスが少ないといわれていた妊娠出産の分野のグループから始まり、系統的レビューの手法を標準化し「コクランライブラリ」に出版した。コクランライブラリには 5000 以上ものコクランレビューがおさめられており、この数は年々増えている。標準的手法であるコクラン系統的レビューの研究手法を解説する。

C. 研究結果および考察

系統的レビューの最初のプロセスは、プロトコール（計画書）を執筆する。プロトコールには、論文でいう背景と方法の部分と同様に、系統的レビューの適格基準やレビューの実施方法、

分析方法などを記載する。プロトコールは常に“we will do this”のように未来時制で書かれる。また、“the literature will be searched”ではなく“we will search”のように能動態を使用する。PROSPERO(<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>)という系統的レビューのプロトコールを事前に登録できる制度がある。論文の背景には、以下の4つのカテゴリーを含めて記載する。

- 1) 問題の状態に関する記述：、生物学、診断、予後、有病率または発症率、罹患患者または罹患地域への影響
- 2) 治療的介入に関する記述：標準的介入あるいは代替的介入の背景
 - 1.1 薬物に関して – 薬理学、用量、代謝、選択的効果、半減期、持続時間、他剤との相互作用
 - 1.2 複合的介入に関して– 構成要素に関する記述
- 3) 治療的介入がどのように作用するか：理論的理由づけ、理由づけをサポートする経験的エビデンス
- 4) なぜレビューすることが重要なのか：合理的理由に関する簡単な説明、たとえば、不

確かさを解決するエビデンスを集めること

方法は、適格基準（対象者、介入、対照、研究デザイン）、アウトカム（主なアウトカム、副次的なアウトカム）、検索（どのようなデータベースをどのようなキーワードで検索するのか）、バイアスリスクのアセスメント、解析方法に関して記載する。プロトコールが出版されたら、系統的レビューを行う。

まず研究の検索を行う。検索式は検索の経験のある司書に依頼するとよい。システマティックレビューには広範な検索が必要である。通常介入のレビューの場合は、CENTRAL から開始し、レビューに組み入れられる研究の大部分を提供すると思われる MEDLINE や Embase など他の電子的な書誌学的データベースに移ります。また、未公表および進行中の研究なども grey literature といって検索に含める方が publication bias を防ぐことができます。その他のデータベースとしては、国や地域のデータベース（例：医学中央雑誌、AIM, LILACS）、研究テーマによるデータベース（例：AMED, PsycINFO）、学位論文データベース、grey literature 用データベース（OpenGrey, NTIS, google scholar）などがある。検索式は適格基準に基づき対象者、介入、研究デザインの 2-3 項目の最も重要なコンセプトから開始する。着目したコンセプトを記述できるすべての可能な方法について考慮する必要がある。コクラン共同計画では、研究デザインでランダム化比較試験を検索するときには以下の検索式を必ず使用している。

1. randomized controlled trial [pt]
2. controlled clinical trial [pt]
3. randomized [tiab]
4. placebo [tiab]
5. drug therapy [sh]
6. randomly [tiab]
7. trial [tiab]
8. groups [tiab]
9. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10. animals [mh] NOT humans [mh]
11. #9 NOT #10

観察研究の場合のレビューは、検索にデザインをいれないことも多い。検索結果に基づき研究を検索し、適格基準を適応し、データを収集する。基準にあう研究の質の評価（リスクオブバイアス）を行い、結果をメタ分析して表示する。結果を解釈し結論を記載し、考察を書いたら、系統的レビューを出版します。質の評価は、介入研究の場合は、risk of bias（<http://ohg.cochrane.org/sites/ohg.cochrane.org/files/uploads/Risk%20of%20bias%20assessment%20tool.pdf>）という評価を使用しますが、観察研究の場合は、New castle ottawa scale（http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf）などを使用する。系統的レビューもピアレビューのプロセスを経ます。コクラン系統的レビューの作成には、フリーソフトの RevMan5.2.3(<http://ims.cochrane.org/revman/download>) を用いて行うとよい。Meta-analysis の分析全般を行うことができる。ただし、meta-regression は RevMan5.2.3 では分析できないため、STATA という統計ソフトを用いる。STATA で meta-regression を行うときは、excel に各論文の変数をまとめて、csv 形式で保存する。prevalence(罹患率)と standard error(SE)、その他の要因となる項目の列を作成する。SE の記載が論文中にない場合は、prevalence から手計算で計算する。コマンドは metan を使用する。（例 metan y se, random label(namevar=author,yearvar=year)by(country)）y はエクセルの項目に y という列を作り prevalence を入れる。se は standard error を入れる。label はフォレスとプロットという図がでてきたときのラベルの指定ができる。by のあとは、ソートしたい変数をいれれば、ソートした結果を出すことができる。この場合は国別の結果がでる。このコマンドで、自動的にフォレスとプロットが作成される。異質性が高い場合は統合できないので、解釈には注意する。

D. 結論

系統的レビューは、網羅的な検索と、データの抽出、研究のバイアスの評価、分析という一連の流れがある。検索などは専門家の力を借りながら、

一人でやらないことがエラーを防ぐ上で重要である。また日本からのレビューではEmbaseをいれていないことが多いが、データベースに偏りが無いことも重要である。コクラン系統的レビューでは、検索から1年以内に出版することを義務づけているため、検索してから投稿までスピードが必要になる。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし