

main network by one trial only with a relatively small sample size (figure 2). In our evidence network, several combination treatments seem to have favourable point estimates of RRs for efficacy, tolerability, or acceptability. However, they were not statistically significant, with wide CrIs (figure 3; appendix pp 76–80). Therefore, further investigation is needed for these single-standing nodes to confirm or disconfirm their relative efficacy and safety.

Three systematic reviews of maintenance treatment for bipolar disorder, namely one network meta-analysis and two pairwise meta-analyses,^{29–31} have been previously reported in the scientific literature. A substantial number of important trials have been published even since the most recent of these reviews, and the results therefore cannot be directly compared with ours, but the main differences can be summarised as follows. First, in the previous reviews, lithium was reported to be better than placebo in prevention of any mood episode, but not necessarily in prevention of manic or mixed episode or depressive episode relapse or recurrence. By contrast, results of our systematic review show the superiority of lithium in all three efficacy outcomes. Our analysis seems to have had higher statistical power than previous analyses, because several new trials have been published since the previous reviews were done and because we used the network meta-analytical method. Second, we were able to delineate the efficacy profiles of some newly examined compounds including quetiapine, olanzapine, risperidone longacting injection, or lamotrigine, for which the previous reviews did not have enough randomised evidence.

This study is not without limitations. First, the evidence network in our network meta-analyses was well connected overall, but had a relatively small number of trials and participants in comparison with the other network meta-analyses previously undertaken in psychiatry.^{10–12} Second, we were unable to do separate analyses for bipolar II disorder or for rapid-cycling bipolar disorder, and different drugs might have different efficacy profiles for different subtypes. However, exclusion of the few studies that focused on these disorders or inclusion of them in the total evidence network did not materially change the results. Third, many of the studies of maintenance treatment for bipolar disorder were funded by pharmaceutical companies and used the enrichment design to select patients who responded to treatment in the acute phase (tables 1, 2), which might give clear advantage to the investigational drug and cause a sponsorship bias. The effect of these study limitations were taken into account when we assessed the quality of evidence behind major comparisons. However, sensitivity analyses taking into account the effect of potentially favouring the newest treatments across the network did not produce materially different results.

In conclusion, even though the generalisation of our study's findings to real-world clinical practice will be difficult, some important clinical implications can be

drawn. Lithium seems to be the most reasonable candidate for a first-line treatment option for the long-term treatment of bipolar disorder (it is one of the most effective treatments in the prevention of both manic and depressive episodes, with the most robust and unbiased evidence, with a higher rate of adverse events than placebo, but not substantially more dropout due to any cause). Quetiapine might also be a suitable choice, but because the quetiapine studies were heavily biased by enrichment design, the evidence supporting quetiapine should be interpreted with caution. Additionally, when a patient's dominant polarity is known, evidence suggests that olanzapine is more antimanic than is quetiapine and lithium, and lamotrigine is more effective than placebo in the prevention of depressive relapse or recurrence. The other drugs in the closed-loop network—except for imipramine and lithium plus imipramine—should be considered as third-line treatments even though they are all more effective than placebo in the prevention of any mood episode. All these drugs have very different side-effect profiles and this important clinical issue has to be taken into account at the individual patient level.

Two research implications follow. First, our results suggest that some drugs could be divided into two classes according to their relative efficacy of prophylactic activity against depressive episodes or manic, hypomanic, or mixed episodes. The relation between patients' polarity and drugs' characteristics should be more clearly recognised and researched in future trials. Second, because none of the examined and available monotherapies is clearly effective for all required aspects of bipolar maintenance therapy, and because some of the trialled cotherapies provide hopeful leads (albeit with wide CrIs), future research in this domain should focus on the above-mentioned stronger candidates and their combinations.

Contributors

TM, HN, TAF, HM, ST, GS, KM, SS-K, AC, JRG, and SK were involved in the design of the meta-analysis. TM, TAF, HM, SS, KM, and SS-K identified and acquired reports of relevant trials. TM, TAF, and HM extracted the data. TM and TAF contacted trial investigators and pharmaceutical companies to request additional information. TM, HN, TAF, HM, and ST analysed the data. TM, TAF, HN, ST, GS, KM, AC, SL, JRG, and SK contributed to the interpretation of the data. TM, TAF, HN, and ST drafted the report and all other authors critically reviewed the report. All authors saw and approved the final submitted version.

Declaration of interests

TM has received honoraria for lectures from GlaxoSmithKline, Eli Lilly Japan, Meiji Seika Pharma, Otsuka, Pfizer, Dainippon Sumitomo, Chugai Pharmaceutical, and Mochida, royalties from the Japan Council for Quality Health Care. HN has received a lecture fee from Boehringer Ingelheim, and grants from the Japan Society of the Promotion of Science KAKENHI, the Japanese Ministry of the Environment, and the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. TAF has received lecture fees from Eli Lilly, Meiji, Mochida, MSD, Pfizer, and Tanabe-Mitsubishi; consultancy fees from Sekisui and Takeda Science Foundation; and royalties from Igaku-Shoin, Seiwa-Shoten, and Nihon Bunka Kagaku-sha. HM has received honoraria from Mitsubishi Tanabe, Meiji Seika Pharma, GlaxoSmithKline, Pfizer, MSD, Astellas, Otsuka, and Dainippon Sumitomo. ST has received honoraria from AstraZeneca, Ono Pharmaceutical, and CanBas, and grant or research support from Asahi Kasei Pharma and the Japanese Ministry

of Health, Labour and Welfare. KM has received grant or research support from Ono and Eli Lilly, and honoraria from Eli Lilly, Meiji Seika Pharma, Otsuka, Pfizer, and Shionogi. SL has received honoraria for lectures from AbbVie, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, ICON, Eli Lilly, Janssen, Johnson & Johnson, Roche, Sanofi-Aventis, Lundbeck, and Pfizer; honoraria for consulting or advisory boards from Roche, Eli Lilly, Medavante, Bristol-Myers Squibb, Alkermes, Janssen, Johnson & Johnson, and Lundbeck; and Eli Lilly has provided medication for a study with SL as primary investigator. JRG is an UK National Institute of Health Research senior investigator and chief investigator on the independent, UK Medical Research Council-funded CEQUEL trial, to which GlaxoSmithKline contributed the investigational drugs. SK has received honoraria from Pfizer, Janssen, GlaxoSmithKline, Eli Lilly Japan, Eisai, Meiji Seika Pharma, Taisho Toyama, Astellas, Ono, Mochida, Otsuka, Abott Japan, Shionogi, Dainippon Sumitomo, Nippon-Chemifa, Yoshitomiya, and MSD; and has received grant or research support from Pfizer, Ono, GlaxoSmithKline, Astellas, Janssen, Yoshitomiya, Eli Lilly Japan, Otsuka, Mochida, Daiichi-Sankyo, Dainippon Sumitomo, Meiji Seika Pharma, Shionogi, Eisai, and the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. All other authors declare no competing interests.

Acknowledgments

We thank the following authors and pharmaceutical companies for providing additional information for the included studies: Eduard Vieta, Joseph Calabrese, AstraZeneca, Otsuka, and Eli Lilly. We also thank for Vladimir Saenko for helping us to translate Russian articles into English. TM acknowledges support from the Japan Society of the Promotion of Science Grants-in-Aid for Scientific Research C (KAKENHI, grant number 24591722). SK acknowledges support from the Health and Labour Science Research Grants programme (number H24-Seishin-Jitsuyouka (Seishin)-Ippan-001). GS acknowledges support from the European Research Council Starting Grant IDEAS (project IMMA 260559). AC acknowledges support from the UK National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Cognitive Health Clinical Research Facility. JRG acknowledges support from the NIHR Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care Oxford at Oxford Health National Health Service (NHS) Foundation Trust. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the NHS, the NIHR, or the Department of Health.

References

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet* 2013; 381: 1663–71.
- Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 241–51.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness, 2nd edn. Oxford, UK: Oxford University Press, 2007.
- Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 238–45.
- Tohen M, Wateraux CM, Tsuang MT. Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1106–11.
- National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care, July 2006. <http://www.nice.org.uk/CG038> (accessed April 14, 2014).
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013; 15: 1–44.
- Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 2013; 381: 1672–82.
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011; 378: 1306–15.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746–58.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951–62.
- Higgins JP, Green S, eds. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0, updated March, 2011. www.cochrane-handbook.org (accessed Aug 5, 2013).
- Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331: 897–900.
- Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med* 1996; 15: 2733–49.
- Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23: 3105–24.
- Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods* 2012; 3: 80–97.
- Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17: 279–301.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177–88.
- Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* 2010; 36: 1–48.
- Lunn D, Spiegelhalter D, Thomas A, Best N. The BUGS project: evolution, critique and future directions. *Stat Med* 2009; 28: 3049–67.
- Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 130–7.
- Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D, Spyridonos P, Salanti G. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PLoS One* 2013; 8: e76654.
- Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med Decis Making* 2013; 33: 641–56.
- Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 857–64.
- Balslem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401–06.
- Amsterdam JD, Garcia-España F, Fawcett J, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 435–40.
- Cipriani A, Barbui C, Rendell J, Geddes JR. Clinical and regulatory implications of active run-in phases in long-term studies for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129: 328–42.
- Soares-Weiser K, Bravo Vergel Y, Beynon S, et al. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health Technol Assess* 2007; 11: iii–iv, ix–206.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2007; 9: 394–412.
- Vieta E, Günther O, Locklear J, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 1029–49.

妊産婦の保健を対象とした系統的レビューに携わる人材発掘の調整と育成

研究分担者 大槻 克文 (昭和大学江東豊洲病院 准教授)

研究要旨

臨床研究報告を系統的にレビューするコクラン計画は世界的には認知度が高く、その有用性は高い。また、その作成に携わる人材やその支援体制は確立している。一方で、日本におけるコクラン共同計画の認知度は低く、特に周産期領域での人材発掘とその育成は喫緊の課題である。本分担研究では、題目の通り『妊産婦の保健を対象とした系統的レビューに携わる人材発掘の調整と育成』を平成 25 年度に引き続き 26 年度の目的とした。

今年度は、1. コクランレビューワークショップ参加者に対する周産期領域、特に産科領域からのサポート、2. 周産期領域での学会等における「コクランレビューに関する説明会の開催」、3. 学会や医局でのロビー活動 (啓発活動)、4. 次年度の方策検討、について活動を行った。

A. 研究目的

日本におけるコクラン共同計画の認知度は低く、特に周産期領域での人材発掘とその育成は喫緊の課題である。本分担研究では、題目の通り『妊産婦の保健を対象とした系統的レビューに携わる人材発掘の調整と育成』を平成 25 年度に引き続き平成 26 年度の目的とした。

B. 研究方法

1 「コクランレビューワークショップ参加者に対する周産期領域、特に産科領域からのサポート」

本研究の主任研究者である森 臨太郎 独立行政法人・国立成育医療研究センター・研究所 政策科学研究部・部長が複数回主催するコクランレビューワークショップに出席し、本研究への理解を深めるとともに、参加者とのコミュニケーションを介して、周産期領域、特に産科領域からのサポートを行う。さらに出席者の所属施設や背景を分析することで、

人材の偏りの有無につき分析を行うこととした。

2 「周産期領域での学会等における「コクランレビューに関する説明会の開催」

本邦で開催される周産期領域、産婦人科領域での学会や研究会主催者に働きかけ、「周産期領域での学会等における「コクランレビューに関する説明会の開催」を試みることにした。

3 「学会や医局でのロビー活動 (啓発活動)」

上記 2. と共に周産期領域での各種学会や医局において、当分担研究者の知りうる限りの若手医師に対して、「日本におけるコクラン共同計画の認知度」を高めるべく、啓発活動を行うこととした。

4 「次年度の方策検討」

上記1.～3.をふまえた上で、より効果的、効率的な啓発活動のあり方を、緻密に検討することとした。

(倫理面への配慮)

本研究は人材の発掘と育成が目的であり、通常の臨床研究に求められる倫理面への配慮は前提としない。

C. 研究結果

1 「コクランレビューワークショップ参加者に対する周産期領域、特に産科領域からのサポート」

本ワークショップに出席し、本研究への理解を深めるとともに、参加者とのコミュニケーションを介して、周産期領域、特に産科領域からのサポートを行うこととした。

2 「周産期領域での学会等における「コクランレビューに関する説明会の開催」

平成27年4月に横浜で開催される第67回日本産科婦人科学会(学術集會会長:峰岸 敬教授(群馬大学))事務局に対して、日本におけるコクラン共同研究の主旨を説明し、当該学術集會内での「コクランレビューに関する説明会の開催」開催許可を依頼した。また、本邦で開催される周産期領域、産婦人科領域での学会や研究会主催者に働きかけ、「周産期領域での学会等における「コクランレビューに関する説明会の開催」を試みた。

3 「学会や医局でのロビー活動(啓発活動)」

上記2.と共に周産期領域での各種学会や医局において、当分担研究者の知りうる限りの若手医師に対して、「日本におけるコクラン共同計画の認知度」を高めるべく、啓発活動を実施した。

4 「次年度の方策検討」

上記検討結果を踏まえて、主任研究者である森臨太郎先生と問題点の抽出と協議を行い、平成27年度の方策を検討した。

D. 考察

今年度は、1.「コクランレビューワークショップ参加者に対する周産期領域、特に産科領域からのサポート」、2.「周産期領域での学会等における「コクランレビューに関する説明会」の開催」、3.「学会や医局でのロビー活動(啓発活動)」、4.「次年度の方策検討」、について活動を行った。

平成25年7月に開催された日本周産期新生児医学会学術集會期間中でのワークショップにおいては、若手医師の出席者数が決して多い状況ではなかった。コクランレビューワークショップでは当初は産婦人科医師の出席者はほぼ皆無であったが、次第に参加者が増えてきた。しかしながらこのワークショップへの出席者には周産期医療の第一線で勤務している者は少なく、本邦の医療従事者の職務環境(多忙など)が影響している可能性が垣間見られた。学会や会合で若い先生へ声を掛け、コクラン共同研究の説明を行うも、多忙と英語力への不安あるが故に興味を有することができないという意見が大多数を占めていた。

以上より、本邦でのコクラン共同研究、特に『妊産婦の保健を対象とした系統的レビューに携わる人材発掘の調整と育成』には多大の労力、時間、臨床家の職務環境整備などが必要であることが改めて認識された。

E. 結論

産科領域での人材発掘と育成に関しては、今一度今後の方策を緻密に考える必要はあることが明らかであった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tokunaka M, Hasegawa J, Oba T, Nakamura M, Matsuoka R, Ichizuka K, Otsuki K, Okai T, Sekizawa A. Decidual polyps are associated with preterm delivery in cases of attempted uterine cervical polypectomy during the first and second trimester. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Jul 30;1-3.
2. Hayakawa M, Ito Y, Saito S, Mitsuda N, Hosono S, Yoda H, Cho K, Otsuki K, Ibara S, Terui K, Masumoto K, Murakoshi T, Nakai A, Tanaka M, Nakamura T. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. ; Executive Committee, Symposium on Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine. *Pediatr Int.* 2014 Apr;56(2):215-21.
3. Otsuki K, Tokunaka M, Oba T, Nakamura M, Shirato N, Okai T. Administration of oral and vaginal prebiotic lactoferrin for a woman with a refractory vaginitis recurring preterm delivery: appearance of lactobacillus in vaginal flora followed by term delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Feb;40(2):583-5.
4. 大槻 克文. 妊娠後半期における妊娠維持機構とその破綻 日産婦データベースを用いた因子解析と多施設共同 RCT に基づく背景別早産予防対策.. *日本産科婦人科学会雑誌* 66, 2499-2511(2014)
5. 苅部 瑞穂, 安藤 直子, 野村 奈央, 奥山 亜由美, 秋野 亮介, 宮上 哲, 安水 渚, 折坂 勝, 佐々木 康, 大槻 克文, 長塚 正晃. 腹腔鏡下手術にて間質部妊娠が確定できなかった1例. *神奈川産科婦人科学会誌* 51 巻 1 号 Page44-47(2014.09)
6. 三科 美幸, 長谷川 潤一, 滝 元宏, 仲村 将光, 松岡 隆, 市塚 清健, 大槻 克文, 関沢 明彦. 腎出血により新生児死亡を来した後部尿道弁の1例. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 50 巻 3 号 Page1068-1072(2014.09)
7. 大槻 克文. 婦人科診療ハンドブック 「感染症 30. 細菌性膣症の診断と治療」 198-202 杉山徹 編 中外医学社
8. 大槻 克文. NICU マニュアル 第5版 「1 総論 リスク評価 4. 胎児心拍モニタリング」 新生児医療協議会 編 金原出版株式会社
9. 大槻 克文 『たまごクラブ』1月号「産院に行くべき“危険サイン”リスト」、風韻社 2014
10. 大槻 克文. Pre-mo [プレモ] 春号『「切迫早産」乗り越えて無事産まれました』. p88-91
11. 大槻 克文. Pre-mo [プレモ] 秋号.
12. 大槻 克文. たまごクラブの2014/08/12発売号 『おなかの赤ちゃんの不安 スッキリ解消クリニック』. P122-128
13. 大槻 克文. たまごクラブ2014/11/15発売号 『妊娠 12~36 週のママ、必読! [張り・痛み]おなかの[出血][破水]流産・早産の兆候、見逃さないで!』. P36-51
14. 大槻 克文. 【感染症診療 update】 (II 章) 主要な臓器感染症 産科感染症 絨毛膜羊膜炎. *日本医師会雑誌* 143, S236-S239(2014)
15. 大槻 克文, 神保 正利, 太田 創. 【管理法はどう変わったか?: 温故知新 産科編】 頸管無力症. *周産期医学* 44 巻 3 号 Page331-336(2014.03)
16. 太田 創, 大場 智洋, 大槻 克文, 徳中 真由美. 【ルチーンケアの根拠を答えられますか? ふりかえりの助産業務と「なぜ?」「どうして?」エビデンス】 前期破水で内診してはいけないのはなぜですか. *ペリネイタルケア* 33 巻 3 号 Page246-248(2014.03)
17. 太田 創, 大場 智洋, 大槻 克文, 徳中 真由美. 【ルチーンケアの根拠を答えられますか? ふりかえりの助産業務と「なぜ?」

- 「どうして?」エビデンス】切迫早産で安静の指示が出るのはなぜですか.. ペリネイタルケア 33 巻 3 号 Page241-245(2014. 03)
18. 宮上 哲, 大槻 克文. 【読み方がわかる! 説明できる!産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 8 章)ケーススタディ 検査はこう活用しよう! 妊婦が羊水流出感を自覚した. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page277-281(2014. 01)
 19. 奥山 亜由美, 大槻 克文. 【読み方がわかる!説明できる!産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 6 章)分娩時に必要な検査を理解しよう! Bishop スコア. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page208-211(2014. 01)
 20. 秋野 亮介, 大槻 克文. 読み方がわかる! 説明できる!産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 4 章)特別なニードがある場合の検査を理解しよう! 早産マーカー. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page193-195(2014. 01)
 21. 太田 創, 大場 智洋, 徳中 真由美, 大槻 克文. 【読み方がわかる!説明できる!産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 2 章)超音波検査を理解しよう! 子宮頸管長・内子宮口の形態. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page110-116(2014. 01)
 22. 折坂 勝, 大槻 克文. 【読み方がわかる! 説明できる!産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 1 章)妊娠中の基本検査を理解しよう! 細菌関連検査 膣分泌物培養検査. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page060-063(2014. 01)
 23. 小出 容子, 大槻 克文, 山本 松男, 関沢 明彦. 【新たな早産予防戦略】 歯周病と早産. 産科と婦人科 81 巻 1 号 Page51-54(2014. 01)
 24. 大槻 克文. 【新たな早産予防戦略】 頸管長と早産. 産科と婦人科 81 巻 1 号 Page39-45(2014. 01)
2. 学会発表
1. 大槻 克文. 妊娠後半期における妊娠維持機構とその破綻 日産婦データベースを用いた因子解析と多施設共同 RCT に基づく背景別早産予防対策. 日本産科婦人科学会第 66 回学術講演会 東京 (2014. 04)
 2. Katsufumi OTSUKI. Trial for prevention of preterm birth in Japan. 46th International Conference on Pathophysiology of Pregnancy. Tokyo (2014. 09)
 3. 大槻 克文. ラクトフェリンによる早産抑制効果について. 第 4 回臨床ラクトフェリンシンポジウム 東京 (2014. 03)
 4. 大槻 克文. 早産ハイリスク症例に対する腔内環境改善を目指したラクトフェリン (LF) による早産予防の試み. JAPAN2014(第 12 回ヘルスフードエキスポ) 日本ラクトフェリン学会セミナー 東京ビッグサイト (2014. 05)
 5. 大槻 克文. 本邦における早産予防対策の現状と今後の方策. 江戸川区産婦人科医学会 東京 江戸川区医師会館 (2014. 09)
 6. 大槻 克文. 切迫早産予知のための管理と考え方. 第 2 回江東豊洲産婦人科懇話会 東京 江東区 (2014. 12)
 7. 折坂 勝, 佐々木 康, 宮上 哲, 遠武 孝祐, 荻部 瑞穂, 野村 奈央, 奥山 亜由美, 小谷 美帆子, 安水 渚, 安藤 直子, 大槻 克文, 長塚 正晃, 高橋 諄. 子宮体部扁平上皮癌の一例. 日本婦人科腫瘍学会第 56 回学術集会 (2014. 06)
 8. 大場 智洋, 大槻 克文, 徳中 真由美,

長谷川 潤一, 松岡 隆, 市塚 清健, 関沢 明彦. 本邦の周産期センターにおける早産予防管理の多様性と問題点. 日本産科婦人科学会第66回学術集会 (2014. 04)

1. 奥山 亜由美, 大槻 克文, 野村 奈央, 秋野 亮介, 宮上 哲, 苅部 瑞穂, 安水 渚, 折坂 勝, 安藤 直子, 佐々木 康, 長塚 正晃. 妊娠中の子宮頸管ポリープ切除と病理診断及び妊娠予後に関する検討. 日本産科婦人科学会第 66 回学術集会 (2014. 04)
2. 秋野 亮介, 安藤 直子, 野村 奈央, 奥山 亜由美, 宮上 哲, 安水 渚, 苅部 瑞穂, 折坂 勝, 佐々木 康, 大槻 克文, 長塚 正晃. 帝王切開分娩後多量出血に対する子宮動脈塞栓術施行により子宮筋層壊死・子宮留膿症をきたし子宮腔上部切断術を余儀なくされた重症妊娠高血圧腎症の一例. 日本産科婦人科学会第 66 回学術集会 (2014. 04)
3. 宮上 哲, 安藤 直子, 秋野 亮介, 苅部 瑞穂, 野村 奈央, 奥山 亜由美, 安水 渚, 折坂 勝, 佐々木 康, 大槻 克文, 長塚 正晃. 腹腔鏡下子宮全摘出術の標準化と若手への教育. 日本産科婦人科学会第 66 回学術集会 (2014. 04)
4. 大場 智洋, 大槻 克文, 仲村 将光, 長谷川 潤一, 関沢 明彦. 早産ハイリスク症例に対する腔内環境改善を目指したラクトフェリン (LF) による早産予防の試み. 第 31 回日本産婦人科感染症研究会学術集会 神戸(2014. 06)
5. 神保正利, 西 健, 内山心美, 小山恵子, 太田 創, 前田雄岳, 岡崎美寿歩, 荒木美智子, 大山 香, 大槻克文. 新規開院した大学附属病院における医師勤務体制構築への新たな取り組み. 第 128 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 松本 (2014. 10)
6. 西 健, 内山心美, 小山恵子, 太田 創, 前田雄岳, 岡崎美寿歩, 荒木美智子, 大

山 香, 神保正利, 大槻克文. クラウドシステムを用いた医師勤務管理と業務効率化の試み. 第 128 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 松本 (2014. 10)

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

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業))
「母子保健に関する国際的動向及び情報発信に関する研究」分担研究報告書

国際蘇生法連絡委員会(International Liaison Committee on Resuscitation: ILCOR) ガイドライン策定におけるコクランレビュー活用の検討

研究分担者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究要旨

目的：国際蘇生法連絡委員会(International Liaison Committee on Resuscitation: ILCOR)では 2015 年のコンセンサスの改定にむけ GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)システムを導入し、蘇生に関するガイドライン策定予定である。今回 ILCOR の旧論文評価法の改善のため、GRADE システムを採用した既存のコクランレビューを活用することが有用かを検討する。2012 年 12 月の ILCOR の会議においてコクランレビューを活用した GRADE evidence profile および GRADE finding table を例として発表、会議参加意見を収集した。その結果を踏まえさらにコクランレビューには含まれない非ランダム化比較試験 3 文献も加え 2014 年 12 月の ILCOR の会議において再度発表し、意見を収集した。

結果：コクランレビューを活用することにより、質の高い評価表を速やかに作成でき、その評価結果は ILCOR 会議において受け入れは良好であった。

考察：コクランレビューを活用することにより ILCOR ガイドライン作成において、その質を改善し、また作業をスムーズとなり得る。

研究協力者:

研究協力者 杉浦崇浩
静岡済生会総合病院 新生児科

A. 研究目的

国際蘇生法連絡委員会(International Liaison Committee on Resuscitation: ILCOR)では 2015 年のコンセンサスの改定に向け GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)システムを導入し、蘇生に関するガイドラインを策定する予定である。今回 ILCOR の旧論文評価法の改善のため、GRADE システムを採用した既存のコクランレビューを活用することが有用かを検討する。

B. 研究方法

2012 年 4 月 28 日にアメリカ合衆国、ボストンにて開催された ILCOR 新生児部門会議で幾つかのクリニカルクエッション候補が選考され、その際同時に GRADE システムを採用したワークシートを作成し、例示する事が決定された。そこで既存のコクランレビュー (Rabe H, Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;8:CD003248) を活用し GRADE evidence profile および GRADE finding table を作成し、2012 年 10 月 18 日のオーストリア、ウィーンでの ILCOR 全体会議および 2012 年 12 月 2 日のアメリカ合衆国、ワシントン D.C での ILCOR 新生児部門会議において発表した。その結果を踏まえ 2014 年 12 月 7 日のアメリカ合衆国、ワシントン D.C での ILCOR 新生児部門会議においてコクラン

レビューには含まれない非ランダム化比較試験3文献も加え発表した。またその会議において参加者よりその発表に対し意見を収集した。

C. 研究結果

今回の ILCOR ワークシートの1例作成にあたり我々は網羅的文献検索、1次、2次スクリーニングを実施し、最終的に12文献を採用した。ここで既存のコクランレビュー (Rabe H, Cochrane Database Syst Rev. 2012: CD003248) の採用文献と比較したところ、コクランレビューでは16文献を採用しており、うち11文献は一致していた。今回我々の採用文献に含まれなかった5文献の内、臍帯ミルキングの文献(Hosono et al, 2008)はPICOの観点から除外されて妥当と考えられた。またコクランレビューで採用されていたOhらの文献(Oh et al, 2002)に代わり、その後アップデートされた論文(Oh et al, 2011)が採用されており採用文献として内容的には一致していることが確認できた。その他の4論文はILCORのPICOのOutcomeにそぐわず除外されていたことが確認できた。その後コクランには含まれていない非ランダム化試験3文献を採用し、各論文につきGRADEシステムに従いコクランレビューと照らし合わせながらアウトカム毎に基づいたGRADE bias table およびGRADE finding table を作成し、2014年12月7日のアメリカ合衆国、ワシントンD.CでのILCOR新生児部門会議にて発表した(表1, 2)。会議参加者よりその作成過程でのコクランレビューの有用性が認められ、多くの賛同が得られた。

D. 考察

国際蘇生連絡協議会(International Liaison Committee on Resuscitation: ILCOR)は1992年に蘇生ガイドラインとその実践についての国際的な協同作業のための機会として設立され、その使命を『国際的レベルでの

緊急心循環管理に関する Science と Knowledge を集約し、解析して合意された意見を発信する』と宣言している。ILCORは新しい Science が蓄積したらガイドラインを改訂することも謳っており、これまで論文毎にその根拠の質等を評価していたが、2015年の改定に向け、GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)システムを採用する事を決定している。GRADEシステムとはエビデンスの質と推奨の強さを系統的にグレーディングするアプローチで、アウトカム毎にエビデンスの質評価がなされている。現在コクラン, WHO, NICE, など多くの学会や学術関連グループで採用され、システムティックレビューや診療ガイドラインの作成や理解のための標準的なアプローチとなっている。今回GRADEシステムを採用しているコクランレビューを活用することによってILCORのワークシート作成に必要なGRADE bias table およびGRADE finding table を容易に作成でき、質の高いエビデンス評価をスムーズに実施することができた。さらに今回は、前回の経験を生かし、コクランに含まれない非ランダム化試験を加えることができた。

E. 結論

コクランレビューを活用することにより、質の高い評価表を作成でき、その作業は順調なものとなった。またその評価結果はILCOR会議において受け入れ良好であった。このことからコクランレビューを活用することによりILCORガイドライン作成において、よりその質を改善し、また作業をスムーズにしようと推測された。

謝辞

文献の網羅的検索にご協力下さった大阪大学附属生命科学図書館 諏訪敏幸様に深謝いたします。

引用文献・出典

1) 相原守夫ら 「診療ガイドラインのための GRADE システム」 凸版メディア社出版、2010 年

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

2) Rabe H, Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;8:CD003248

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

F. 研究発表

表 1. GRADE system を利用した Risk of Bias table

Study	Year	Design	Total Patients	population	Duration of DCC (sec.)	Industry Funding	RCT bias assessment						
							Allocation: Generation	Allocation: Concealment	Blinding: Participants	Blinding: Assessors	Outcome: Complete	Outcome: Selective	Other Bias
Alagandy	2006	RCT	46	24-32w	30-90	Unclear	Low	Low	High	Unclear	Low	High	Low
Baenziger	2007	RCT	39	24-32w	60-90	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	High	High	Unclear
Hofmeyr	1988	RCT	38	<35w	60	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear
Hofmeyr	1993	RCT	86	<2000	60-120	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear
Kinmond	1993	RCT	36	27-33w	30	Unclear	Unclear	Unclear	High	High	Low	Unclear	Unclear
Kugelmann	2007	RCT	65	24-35w	30-45	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear
McDonnell	1997	RCT	46	26-33w	30	Unclear	Unclear	Unclear	High	High	Unclear	Unclear	Unclear
Mercer	2003	RCT	32	<32w	30-45	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear
Mercer	2006	RCT	72	<33w	30-45	Unclear	Low	Low	High	Low	Unclear	Unclear	Low
Oh	2011	RCT	33	24-27w	30-45	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Rabe	2000	RCT	40	<33w	45	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low
Strauss	2008	RCT	158	<36	60	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Unclear	High	Unclear	Unclear

Study	Year	Design	Total Patients	Population	Duration of DCC (sec.)	Industry Funding	Non-RCT bias assessment			
							Eligibility Criteria	Exposure/Outcome	Confounding	Follow up
Aziz	2012	Non-RCT	236	23-32	45	Unclear	High	Low	High	Unclear
Kaempff	2012	Non-RCT	494	<35w	45	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Unclear
Meyer	2011	Non-RCT	30	<30w	30-45	Unclear	High	Low	Unclear	Unclear

表 2. コクランレビューを利用した GRADE PROFILE TABLE

<RCT>

Author(s): NASANGRI TAHURA, TAKAHIRO SUGIURA
Date: 2014.12.04
Question: Should DCC vs ICC be used for infant death?
Settings:
Bibliography: TAHURA N, SUGIURA T. Delayed cord clamping for outcomes in preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews (Year), Issue (Issue)

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DCC	ICC	Relative (95% CI)	Absolute		
11	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency ¹	no serious indirectness	serious ²	none	3261 (2.6%)	1431 (4.5%)	OR 0.6 (0.26 to 1.56)	18 fewer per 1000 (from 33 fewer to 15 more)	MODERATE	CRITICAL
										11 fewer per 1000 (from 21 fewer to 10 more)		

¹ I²=0%
² Pooled effect not significant, with wide CI

<Non-RCT>

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DCC	ICC	Relative (95% CI)	Absolute		
2	observational studies	serious ¹	no serious inconsistency ²	no serious indirectness	serious ³	none	3319 (2.6%)	719 (3.7%)	OR 0.6 (0.33 to 2.43)	4 fewer per 1000 (from 24 fewer to 43 more)	POOR VERY LOW	CRITICAL
										4 fewer per 1000 (from 24 fewer to 43 more)		

¹ Non-RCT
² I²=30%
³ Pooled effect not significant, with wide CI

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業))
「母子保健に関する国際的動向及び情報発信に関する研究」分担研究報告書

分担課題名 人材育成および助産ケアに関する科学的根拠

研究分担者 堀内 成子 (聖路加国際大学・教授)

研究要旨

コクラン活動に関連するセミナー、シンポジウム開催およびコクラン・システムティック・レビュー作成を通して、看護・助産分野におけるコクラン・コラボレーション活動に関する知識の普及と人材育成を行うことを目的とする。コクラン・システムティック・レビューワー育成を目指した基礎セミナーを 2 回開催し、大学院生等 52 名の参加者を得た。

レビュー活動の進捗状況では、【分娩第 3 期における出血に対するホメオパシーの効果】に関するコクラン・システムティック・レビューのタイトル登録申請が受理され、プロトコル査読後の修正をおこなっている。また新たなタイトル登録申請に向けての 2 つの課題が進行中である。

研究協力者:

八重ゆかり (聖路加国際大学・准教授)

片岡弥恵子 (聖路加国際大学・准教授)

江藤宏美 (長崎大学・教授)

目指す。さらに、研究分担者と研究協力者がコクラン・システムティック・レビュー作成を実際に行うことにより、コクラン活動に直接的に寄与するとともに、新たなレビューワー育成のための基盤となる経験を蓄積する。(倫理面への配慮)

特になし。

A. 研究目的

コクラン活動に関連するセミナー、シンポジウム開催およびコクラン・システムティック・レビュー作成を通して、看護・助産分野におけるコクラン・コラボレーション活動に関する知識の普及と人材育成を行う。

B. 研究方法

研究分担者が所属する聖路加看護大学において聖路加コクラン塾を設立し、コクラン活動およびシステムティック・レビューの手法を紹介するセミナーや勉強会を開催することにより、看護・助産分野におけるコクラン・コラボレーション活動の普及とシステムティック・レビューを実施できる人材の育成を行う。また、看護・助産の関連学会においてもセミナー、シンポジウムを開催し、コクラン・コラボレーション活動に関する知識の普及を

C. 研究結果

看護・助産分野におけるコクラン・コラボレーション活動に関する知識の普及とコクラン・システムティック・レビューワー育成を目指した「聖路加コクラン塾 (代表 八重ゆかり)」を 2012 年より立ち上げ活動を継続している。2014 年度は、11 月 18 日と 12 月 6 日に開催した。

第 1 回は「メタアナリシスの方法について」講師は八重ゆかり、「GRADE system と Summary of findings について」講師に大田 えりか氏をお迎えして開催した。参加者は、34 名であり、大学院生をはじめとした若手研究者や臨床実践家や管理者の参加が多かった。

第2回は「メタアナリシスのソフトウェア Review manager を使って-フォレストプロットを書いてみよう!」には、大学院生等の若手研究者や教員 18 名が参加した。

何回かコクラン塾に参加している人もあれば、初めて参加の研究者もあった。コクラン・システマティック・レビューの実際やプロトコル完成までの手順、その後のプロセスを知る機会となったが、長期間にわたる研究プロセスを自分一人で進めるには困難があるとの感想であった。

助産学分野でのコクラン・コラボレーション活動普及の一環として、2014年3月21日に第28回日本助産学会学術集会(長崎)¹⁾において、プレコングレス・セミナー「楽しく読もう!最新の助産ケアのエビデンス」を行い、参加者は30名であった。シナリオを用いて EBM のステップを学んだ。日本助産学会の学術集会のプレコングレスで毎年開催している研修会であり、長崎に集まった多くの助産師にコクラン・コラボレーション活動を紹介し、助産ガイドラインの実践への適用を呼びかけた。

本年度のコクラン・システマティック・レビュー作成の進捗状況は、研究協力者の片岡が代表となって、【分娩第3期における出血に対するホメオパシーの効果】に関するコクラン・システマティック・レビューのタイトル登録申請を行った結果アクセプトされ、プロトコル査読結果を受け取り、現在修正中である。

また、コクラン塾の代表の八重が、博士課程の大学院生とともに2つのタイトル登録申請の準備を行っている。

毎年開催しているコクラン塾から、徐々にレビューワー育成の可能性が広がっていると考える。

また、研究分担者および研究協力者が中心メンバーとなって作成した「日本助産学会エビデンスに基づく助産ガイドライン:分娩期2012」の改訂作業を進めている。

同時に、「ガイドライン-妊娠期」の作成準備が始まっている。妊婦健診では、助産師健診も増加しており、さまざまな妊婦の疑問に回答できるよう、適切な情報提供ができるようなガイドラインの作成を目指している。日本産婦人科学会のガイドラインの横に助産学会ガイドラインが並び、多様な CQ に対するエビデンスの紹介ができるよう作業を進めている。

助産・周産期領域のケアに携わる専門職が、エビデンスに基づく情報提供やケアを選択していく文化を醸成していくためにも助産ガイドラインの存在は欠かせない。

D. 考察

聖路加コクラン塾によるセミナーによるコクラン・システマティック・レビューの紹介と普及、レビューワーの発掘が定着してきた。

看護・助産学分野においてもコクラン・コラボレーション活動の認知は高まってきたが、しかしレビュー結果を臨床現場の実践に適用することや、研究者として作成するまでには至っていない。

今後、レビューワー育成プロジェクトを継続していく必要がある。

E. 結論

看護・助産分野におけるコクラン・コラボレーション活動に関する知識の普及とレビューワー育成を目指したセミナーを開催し、レビューワー育成のプロジェクトを進行中である。

【分娩第3期における出血に対するホメオパシーの効果】に関するレビューのプロトコル作業が進行中である。

謝辞

引用文献・出典

- 1) 八重ゆかり、堀内成子、片岡弥恵子.楽しく読もう！最新の助産ケアのエビデンス. 日本助産学会誌、27.3.2014.
- 2) 江藤宏美, エビデンスにもとづく助産ケア, 近畿ブロック助産師職能合同研修会 (シンポジウム), 2014年10月26日, 京都.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 竹内翔子、堀内成子.何故妊婦は会陰マッサージをしないのか？－実態調査から探る－、日本助産学会誌.28.2.173-182. 2014.

- 2) 前田菜穂子、片岡弥恵子、岡田智恵、堀内成子、江藤宏美、分娩後出欠のリスク因子の検討-後方視的多変量解析を用いて-、保健学研究、27巻29-34.2014.

- 3) 予防接種の意思決定支援：文献レビューと意思決定支援ツールの紹介、日本助産学会誌、28.1.5-15.2014.

- 4) 堀内成子、エビデンス・ギャップ、感じていますか?、助産雑誌、68.5.413-415.2014.

- 5) 清水かおり、片岡弥恵子、江藤宏美、浅井宏美、八重ゆかり、飯田真理子、堀内成子、櫻井綾香、田所由利子、エビデンスに基づく助産ケアガイドライン；病院、診療所、助産所における分娩第I期ケア方針の調査. 日本助産学会誌, 27(2), 267-278, 2013. (2014.02.04 発刊)


2. 学会発表

- 1) Deborah Davis, Caroline Homer, Nyaradzai Edith Kurewa, Hiromi Eto, Meta-WHAT! Cochrane reviews and other research stuff for dummies (Workshop), 30th Triennial Congress, ICM (International Confederation of Midwives), 2014. 6. 1-5, Prague. (Final Programme, ICM 30th Triennial Congress, p100.)

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

※ 図表は報告論文の末尾にまとめて掲載



St. Luke's Cochrane School



コクランって知ってますか？

最もエビデンスレベルの高い研究と言われる“システムティック・レビュー”の方法論を網羅し、かつ質の高い“システムティック・レビュー”を輩出し続けている国際的な組織です。特にこの活動の中心は、妊娠・出産に関する介入効果を確認するための研究にあります。そして、権威主義によらない、真の科学性にもとづいた研究、患者参加、を活動の中心に置いています。コクランって聞いたことがある人も無い人も、ぜひこの機会にコクランの事を知ってみませんか？

コクラン・レビューのルールをマスターしよう！ 聖路加コクラン塾2014

オープンセミナー
メタアナリシスを知る・体験する

参加無料

11/8 Sat 13:00-16:00 2号館講義室1
・メタアナリシスの方法について
講師：八重ゆかり
・GRADEシステムとSummary of Findingsについて
講師：木田えりか（産科成育医療研究センター）

12/6 Sat 9:30-12:00 本館301教室
・メタアナリシスのソフトウェアReview Managerを使って、フォレストプロットを書いてみよう！
(各自PCを持参してください)

お申込み方法：
下記申込フォームにて1週間前までにお申込み下さい。
<https://www.slcn.ac.jp/event/cochrane/form.html>

◆開催場所
聖路加聖路加大学
東京都中央区明石町10-1

◆お問い合わせ先
八重ゆかり y-yaju@slcn.ac.jp

◆主催
聖路加コクラン塾
代表 八重ゆかり (聖路加聖路加大学)

◆共催
産生労働科学研究所
母子健康に関する国際的動向および
情報発信に関する研究

代表：
成育医療研究センター 森 謙太郎
分担研究：
聖路加聖路加大学 堀内 成子

メタアナリシスの方法について

八重 ゆかり
聖路加コクラン塾代表
聖路加国際大学

1

今日の内容

- メタアナリシスの方法
(理論編)
- RevManの使い方
(次回のために)

2

メタアナリシスの方法 (理論編)

3

メタアナリシスで使う主な統計学手法

- (1) 統計モデル
(Fixed-effect, Random-effect)
- (2) 統合するStudyの結果の異質性を検討する
(Q統計量、I-squared)
- (3) 出版バイアスを見分ける
(funnel plot, regression method, trim-and fill)

4

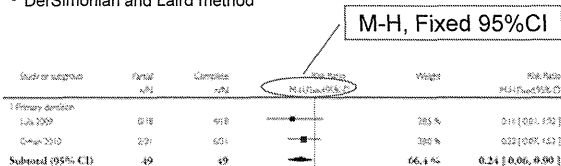
(1) 統計モデル

Fixed-effects model(固定効果モデル/母数モデル)

- Peto's method
- Mantel-Haenszel method
- Inverse variance method (variance-based method、漸近分散法ともいう)

Random-effects model(ランダム効果モデル/変量モデル)

- DerSimonian and Laird method



5

(1) 統計モデル

Fixed-effects modelとRandom-effects modelに共通すること
「重み付け平均を求める」

$$\text{統合値: 重み付け平均} = \frac{(\text{各研究の重み} \times \text{各研究の効果の平均値})\text{の和}}{(\text{各研究の重み})\text{の和}}$$

各研究の重み = 各研究の効果の平均値の
分散(ばらつき具合)の逆数

平均値の推定精度が良い(データの分散が小さい)試験→大きい重み
推定精度が悪い(データの分散が大きい)試験→小さい重み

6

(1) 統計モデル

固定効果モデルとランダム効果モデル の考え方の違い

Fixed-effects modelの考え方

各研究の効果の大きさ = 研究間に共通する真の効果

+ 研究ごとの偶然誤差
(各研究の効果 - 真の効果:
偶然/確率的にデータの変動として起こる)

Random-effects modelの考え方

各研究の効果の大きさ = 研究間に共通する真の効果

+ 研究ごとの偶然誤差
(各研究の効果 - 真の効果:
偶然/確率的にデータの変動として起こる)

+ 各研究の効果の偏り
(各研究の効果 - 真の効果:
介入の違い、患者の違いなどで生じる)

7

(1) 統計モデル

考え方の違いを重みの計算式に反映すると

Fixed-effects modelで考える重み

$$\text{各研究の重み} = \frac{1}{\text{各研究の効果の平均値の分散(ばらつき具合)}}$$

Random-effects modelで考える重み

$$\text{各研究の重み} = \frac{1}{\text{各研究の効果の平均値の分散(ばらつき具合)} + \text{各研究の効果の偏りの分散(ばらつき具合)}}$$

研究間のばらつきを考慮する

8

(1) 統計モデル

Fixedを使うべきか、Randomをつかうべきか？

Fixed-effects model(固定効果モデル/母数モデル)

- Peto's method
- Mantel-Haenszel method
- Inverse variance method

Random-effects model(ランダム効果モデル/変量モデル)

- DerSimonian and Laird method (Inverse variance methodの一種)
- (• Mantel-Haenszel method)
- (• Inverse variance method)

9

(1) 統計モデル

Fixedを使うべきか、Randomをつかうべきか？

...というよりは、どちらの結果がより妥当かを考える

- 統合する試験間の均質性(異質性)の程度が、結果の妥当性に影響する。
- 統合した試験間の異質性がない場合には、どちらでやっても結果は同じになる。
- 異質性の理由を考えて、できるだけ異質性の少ない試験集団を統合する。
- Random効果モデルのほうが、統合値の信頼区間は広めになり、統計学的に有意な結果は出にくい。
- 両方やってみて、結果が大きく違わないほうがよい。

10

(1) 統計モデル

効果指標	主な統合方法	モデル
OR (オッズ比)	Peto's method	Fixed-effect model
	Mantel-Haenszel method	
	Inverse variance method	
RR (リスク比)	DerSimonian and Laird method	Random-effect model
	Mantel-Haenszel	
	Inverse variance method	
RD (リスク差)	DerSimonian and Laird method	Random-effect model
	Mantel-Haenszel	
	Inverse variance method	
その他 平均値、ハザード比、相関係数、などでも行えます		

11

(1) 統計モデル

Peto's methodを使うときには注意が必要

- RCTの統合用である(観察研究の統合には適さない)。
- 2群の症例数が不均衡な試験の統合には適さない。
- イベント数が少ない試験の統合に適している。
- ただし、
対照群でイベント0の試験数 > 介入群でイベント0の試験数
このような場合には、効果を過大評価する傾向にある。
- 主にORの推定に適用される。HRにも拡張可能。

12

メタアナリシスで使う主な統計学手法

- (1) 統計モデル
(Fixed-effect、Random-effect)
- (2) 統合するStudyの結果の異質性を検討する
(Q統計量、I-squared)
- (3) 出版バイアスを見分ける
(funnel plot、regression method、trim-and fill)

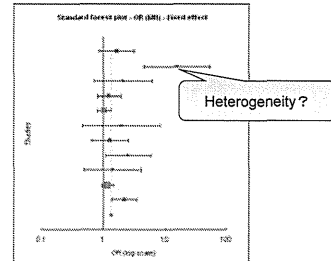
13

(2) 統合するStudyの結果の異質性を検討する

(まずはグラフでながめる)

互いに95%信頼区間が重なり合っていない試験があるか？

(クラスタリング=重なり合う試験集団が統合値以外のところに存在する)は起きていないか？



14

(2) 統合するStudyの結果の異質性を検討する

1. “CochraneのQ統計量”を用いた Chi-square(Chi²)検定のP値で評価する
2. I-square(I²)値で評価する

15

(2) 統合するStudyの結果の異質性を検討する

1. “CochraneのQ統計量”を用いた Chi-square(Chi²)検定のP値で評価する
 - Cochrane's Q: (各研究結果が統合値からどれくらいずれているか)² の和
 - Chi-square(Chi²)検定のP値<0.1で有意(異質性あり)と判断する。
- この方法の弱点
- ... 併合する研究数が少ないと十分検出できない。
 - 併合する研究数が多すぎると検出しすぎる。
(研究数が多いほどP値は小さくなる)
- そこで考えだされたのが I-squared (I²) 値

16

(2) 統合するStudyの結果の異質性を検討する

2. I-squared (I²) 値で評価する

研究数-1

$$I^2 = 100\% \times \frac{Q \text{ 統計量} - (\text{自由度})}{Q \text{ 統計量}}$$
 - I² 値の利点: 研究数の影響を受けなくなる。
(CochraneのQ統計量”を用いた Chi-square(Chi²)検定のP値との違い。)
 - I² 値の見方 (検証しているわけではない点に注意)

I ² %	0-40	30-60	50-90	75-100
heterogeneity	not important	moderate	substantial	considerable

 - I² 値にも95%信頼区間を示すべき。

- Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ*. 2007; 335(7626): 914-6.
 - Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327(7414): 557-60.
 - Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002; 21(11): 1539-58.

17

メタアナリシスで使う主な統計学手法

- (1) 統計モデル
(Fixed-effect、Random-effect)
- (2) 統合するStudyの結果の異質性を検討する
(Q統計量、I-squared)
- (3) 出版バイアスを見分ける
(funnel plot、regression method、trim-and fill)

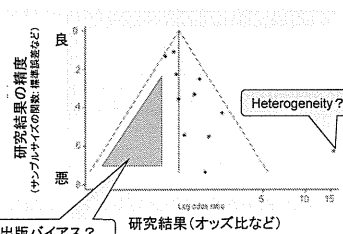
18

(3) 出版バイアスを見分ける

(まずはグラフでながめる)

Funnel plot

Analyzed by MIX



・出版バイアスなし
→プロットは統合値に対して左右対称になるはず

・出版バイアスあり
(効果に消極的な試験が投稿・出版されにくい)
→プロットの片側(より消極的な効果の結果の試験がプロットされる部分)に空白あり

出版バイアス?

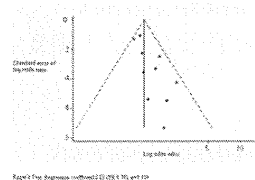
研究結果(オッズ比など)

19

(3) 出版バイアスを見分ける

Eggerのregression method

Analyzed by MIX



funnel plotの「対称性の検定」
「対称である(出版バイアスがない)」
という帰無仮説

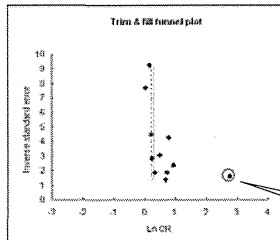
検定

帰無仮説が棄却された場合に
「対称ではない(出版バイアスがある)」

20

(3) 出版バイアスを見分ける

Trim-and-fill 法



・funnel plotの形
・regression methodの検定

出版バイアスが疑われる。

出版バイアスの影響を調整した効果の大きさの推定値を計算しなおす。

まず一番外側のプロットを除く(trim)
Eggerの検定をする。

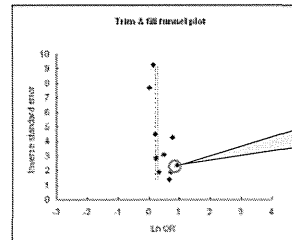
この点線は今は無視してください
Trim-and-fillをする前

Analyzed by MIX

21

(3) 出版バイアスを見分ける

Trim-and-fill 法



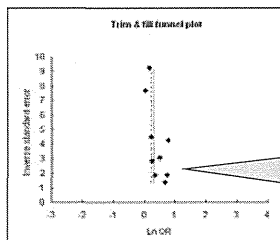
検定でheterogeneityありの場合
つぎに外側にあるプロットを除く(trim)
Eggerの検定をする。

Analyzed by MIX

22

(3) 出版バイアスを見分ける

Trim-and-fill 法



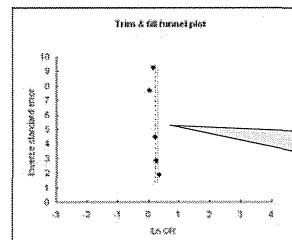
検定でheterogeneityありの場合
つぎに外側にあるプロットを除く(trim)
Eggerの検定をする。
Heterogeneityなしになるまで
繰り返す。

Analyzed by MIX

23

(3) 出版バイアスを見分ける

Trim-and-fill 法



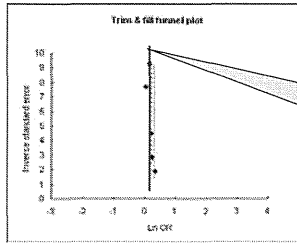
ここまで trim した場合
Heterogeneityなしになったと
する。
残りの試験で統合値を求める。

Analyzed by MIX

24

(3) 出版バイアスを見分ける

Trim-and-fill 法



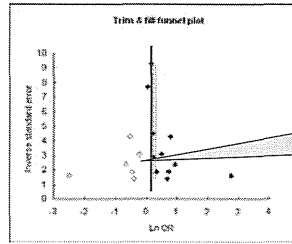
残った試験での統合値
↓
この線に対して対称の位置に
これまで trim した試験の値を
プロットする (fill)。

Analyzed by MIX

25

(3) 出版バイアスを見分ける

Trim-and-fill 法



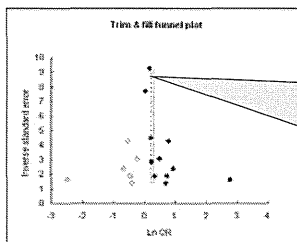
残った試験での統合値
↓
この線に対して対称の位置に
これまで trim した試験の値を
プロットする (fill)。

Analyzed by MIX

26

(3) 出版バイアスを見分ける

Trim-and-fill 法



Fill した後の、全体の試験の統合値を
求める。
↓
Trim-and-fill する前の統合値
と比較することで、出版バイアス
の影響をみる。
・両者が大きくずれていれば、出版
バイアスの影響ありと疑う。

----- Trim-and-fill をした後
————— Trim-and-fill をする前

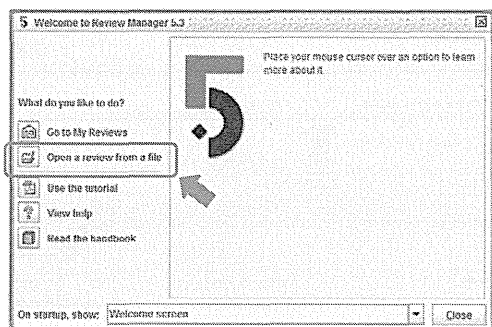
Analyzed by MIX

27

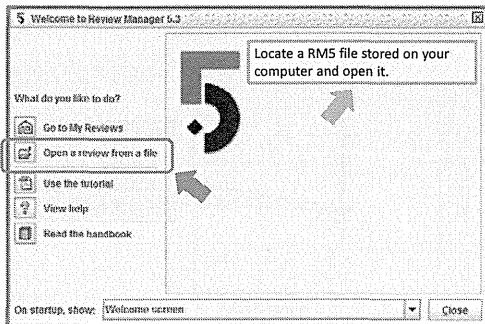
RevManの使い方 (来週のために)

RevManを立ち上げる

RevManを立ち上げる

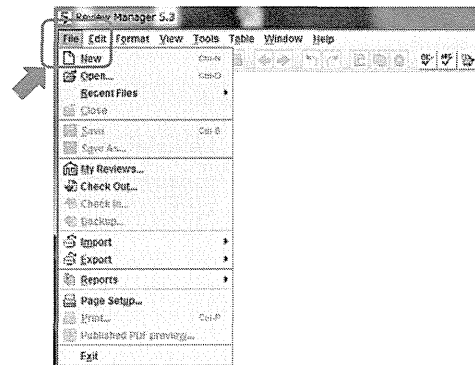


作成済みのFileを開く



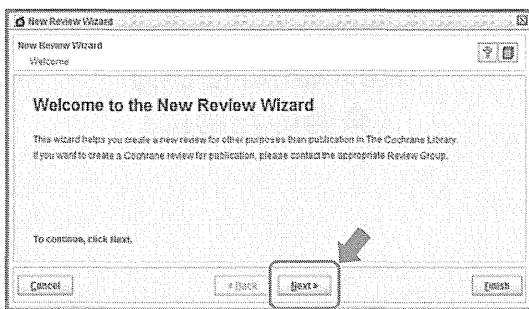
31

新しくFileを作成する



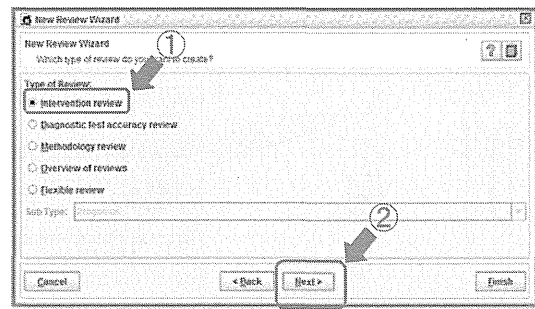
32

New Review Wizardが始まる



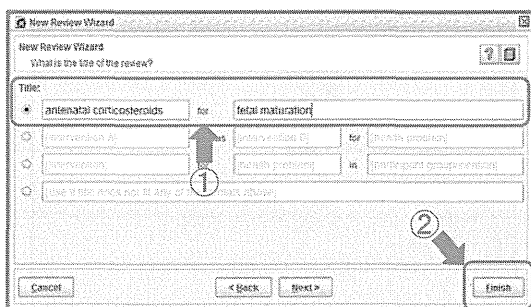
33

Intervention Reviewを選択



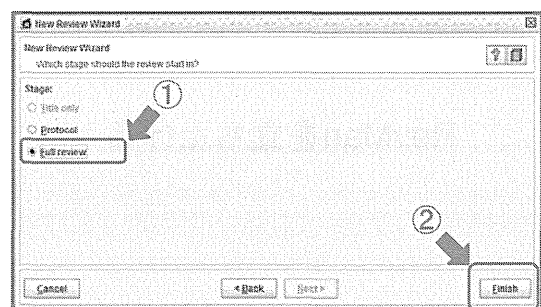
34

レビューTitleを入力



35

Full reviewを選択



36