

研究を統合する

Systematic review (系統的総説、系統的レビュー)

明確に規定した疑問に対して、あらかじめ定めた基準を用いて、それに回答を与えうる研究を客観的、網羅的に収集し、客観的に考察した文献研究

対立語： narrative review (叙述的総説)

結果を数量的に統合すれば、meta-analysis (メタ・アナリシス)

「EBM」のための実践的方法としての 系統的レビュー(systematic review)・メタ分析(meta-analysis)

いままでの研究成果を系統的に収集し、
(好きなものや入手しやすいものだけを集めるのではなく、
規則を作って、それにしたがって系統的・網羅的に収集すること)
それらの質的評価ならびに数量的合成を行う研究手法。
(結果ではなく、研究方法や報告方法の質の吟味を行い、
それにしたがって、利用可能性や利用方法を定めること)
(結果は、要約一覧表[evidence table]としてまとめられる)
(系統的レビューでは、数量的合成は行わない)

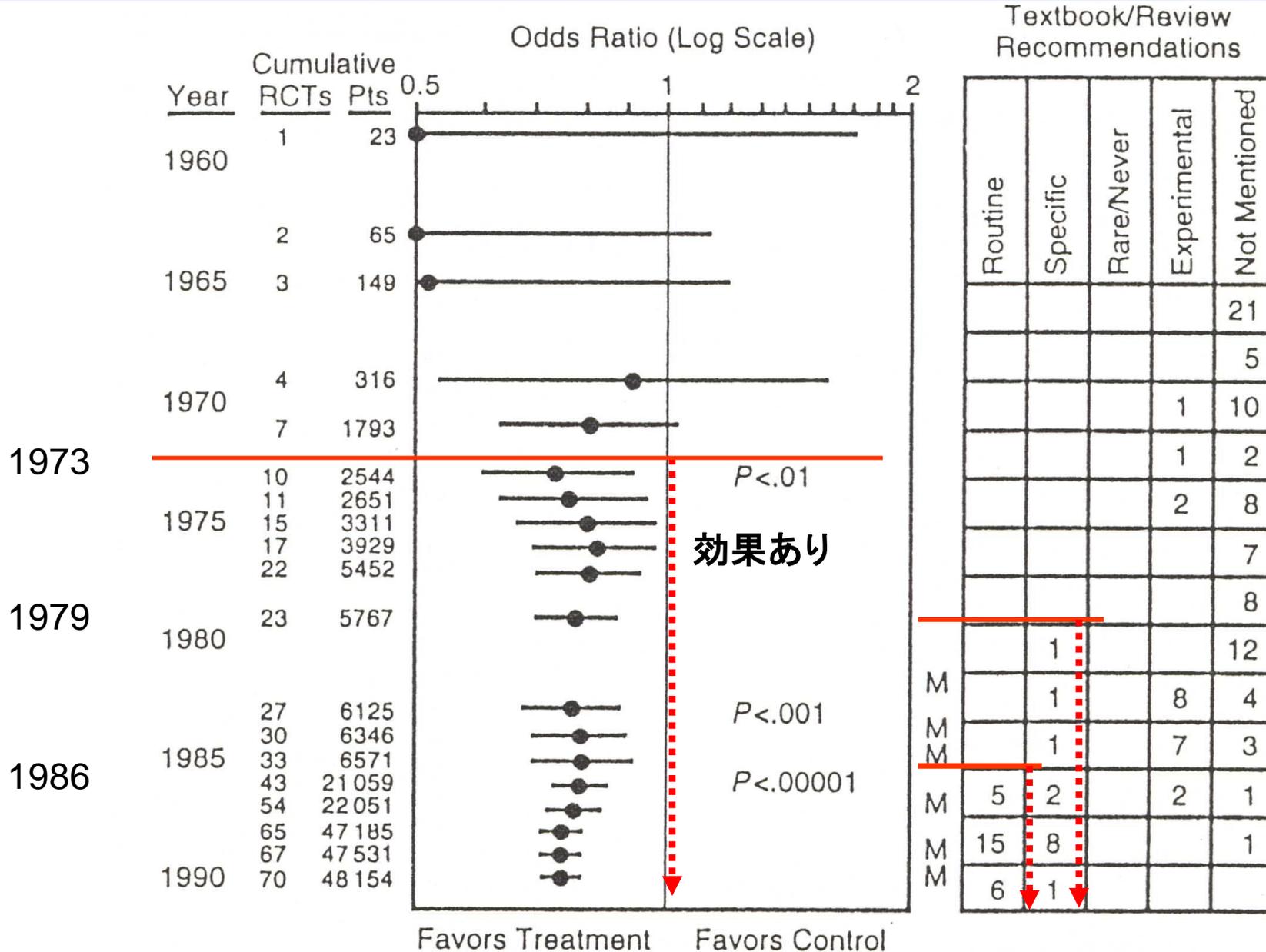
個々の研究結果（文献）を研究対象の単位とする。

よく見られる叙述的な総説（narrative review）*と異なり、体系的、組織的に研究結果をレビューしようとするその科学性に特徴がある。

* narrative reviewの危険性は、利用する研究に偏りが生じやすく、
結果（結論）がそれに依存しやすいこと。

「エビデンスの蓄積」と「専門家の勧告」との比較 急性心筋梗塞に対する血栓溶解剤の効果

#12862. Antman, et al.
JAMA 1992; 268: 240-8.



■ Narrative review（叙史的総説）

自分の研究の歴史を書くことが多い。

自分の研究を支持する研究を選んで論理を展開する傾向が強い。
いわば、「自分史」である。

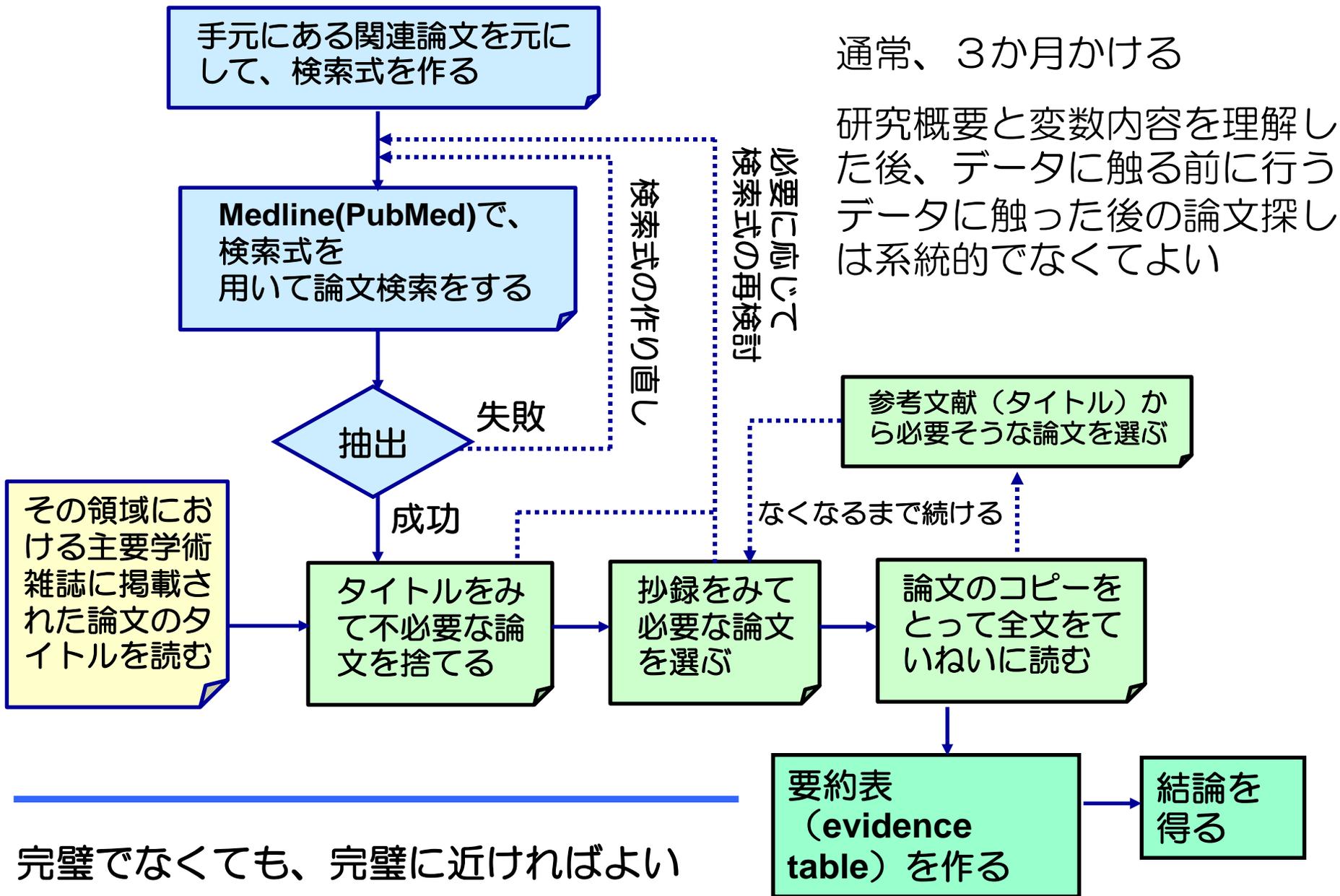
その分野の全体像を知るのに便利。
しかし、偏っているかもしれない。

■ Systematic review（系統的総説）

あらかじめ決めた課題について、
客観的に評価した研究方法の質に基づき、
公平に、網羅的に、研究を収集・分類・選択し、紹介する。
いわば、「研究史」である。

あらかじめかかげた課題についてしか知り得ない。
文章に心がこもっていないように見える。
でも、客観的。

Medlineを中心に据えた系統的レビューの基本手順



ブルーベリーは疲れ目に効くか？

| 筆頭著者名 | 雑誌、年、巻、ページ、言語 | PubMed上の抄録の有無 | 本文参照の価値* |
|----------------|---|---------------|----------|
| 1. Nakaishi H | Altern Med Rev. 2000; 5: 553-62. | あり | あり |
| 2. Muth ER | Altern Med Rev. 2000; 5: 164-73. | あり | あり |
| 3. Zadok D | Eye. 1999; 13(Pt 6): 734-6 | あり | あり |
| 4. Levy Y | Eye. 1998; 12(Pt 6): 967-9. | あり | あり |
| 5. Boniface R | Klin Monatsbl Augenheilkd. 1996; 209: 368-72. ドイツ語 | あり | なし |
| 6. Huismans H | Klin Monatsbl Augenheilkd. 1980; 177: 506-12. ドイツ語 | あり | なし |
| 7. Politzer M | Klin Monatsbl Augenheilkd. 1977; 171: 616-9. ドイツ語 | あり | なし |
| 8. Bronner MA | Bull Soc Ophtalmol Fr. 1976; 76: 157-61. フランス語 | なし | 不明 |
| 9. Buffler | Rev Corps Sante Armees Terre Mer Air. 1970; 11: 809-30. フランス語 | なし | 不明 |
| 10. Buffler | Rev Corps Sante Armees Terre Mer Air. 1970; 11: 831-42. フランス語 | なし | 不明 |
| 11. Wegmann R | Ann Histochim 1969; 14: 237-56. フランス語 | なし | 不明 |
| 12. Urso G | Ann Ottalmol Clin Ocul. 1967; 93: 930-8. イタリア語 | なし | 不明 |
| 13. Junemann G | Klin Monatsbl Augenheilkd. 1967; 151: 891-6. ドイツ語 | なし | 不明 |
| 14. Gloria E | Ann Ottalmol Clin Ocul. 1966; 92: 595-607. イタリア語 | なし | 不明 |

*抄録を読み、「ヒトを対象としたランダム化割付比較試験」である可能性が高いと判断されたもの。

J1315. 佐々木敏 食生活 2003; 97: 44-7 からの引用をもとに再検索、再構成

他に、#6879. Canter PH, Ernst E. Anthocyanosides of *Vaccinium myrtillus* (bilberry) for night vision--a systematic review of placebo-controlled trials. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 38-50.

アントシアニンが目の機能に及ぼす効果を検討した介入研究のまとめ

| 著者、 発表年 | 対象者 | | 試験方法 | | | | 摂取方法 | | 眼機能検査 | |
|------------------------------|-----|------------------------|----------|-----|------------|------------------|-----------------|----------------------------|----------------------------------|---|
| | 人数 | 特性 | 二重 盲検 | 対照群 | ランダ ム割付 | 交差試 験* | 摂取期 間 | 群数 (量**) | 方法 | 結果 |
| Nakais hi, et al. 2000 | 12 | 健康な 若年～ 中年男 女 | あり | あり | あり | あり (期間 不明) | 1回を 4回 | 4群 (0, 12.5, 25, 50) | 摂取2時間 後における 暗順応 | 量・反応関 係あり。 50mg/日群 のみ、摂取 の前後で有 意な変化。 |
| Muth, et al. 2000 | 15 | 視力良 好な若 年男子 | あり | あり | あり | あり (1か 月間) | 21日 間を2 回 | 2群 (0, 40) | 暗闇での視 力 | 2群間で差 なし。 |
| Zodak, et al. 1999 | 18 | 視力良 好な若 年男性 | あり | あり | あり | あり (2週 間) | 4日間 を3回 | 3群 (0, 12, 24) | 服用期間に おける暗順 応 | 3群間で差 なし。 |
| Levy, et al. 1998 | 16 | 視力良 好な若 年男性 | あり | あり | あり | あり (2週 間) | 1回を 4回 | 4群 (0, 12, 24, 36) | 摂取 0,4,8,24時 間後におけ る暗順応 | 4群間で差 なし。 |

* () 内はウォッシュアウト期間、**アントシアノサイドとして(mg/日)。

結果

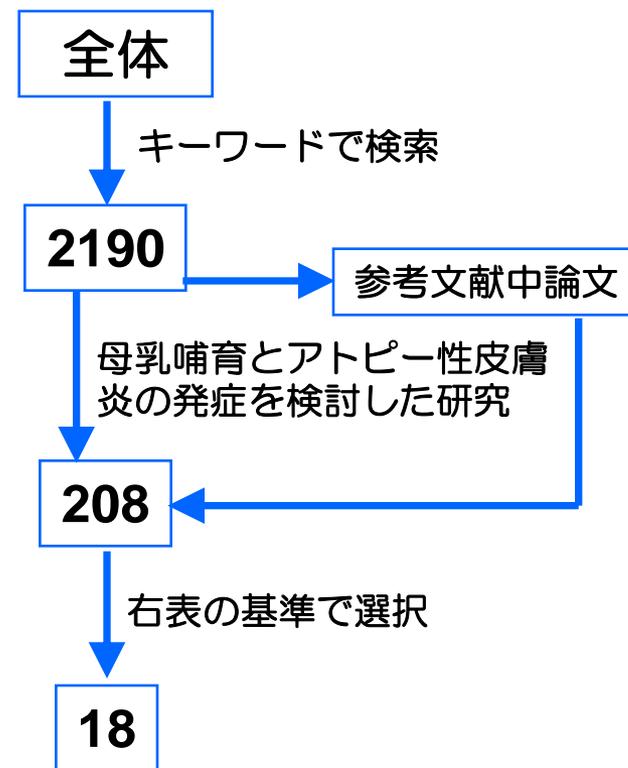
方法

系統的レビューの例

論文選択基準

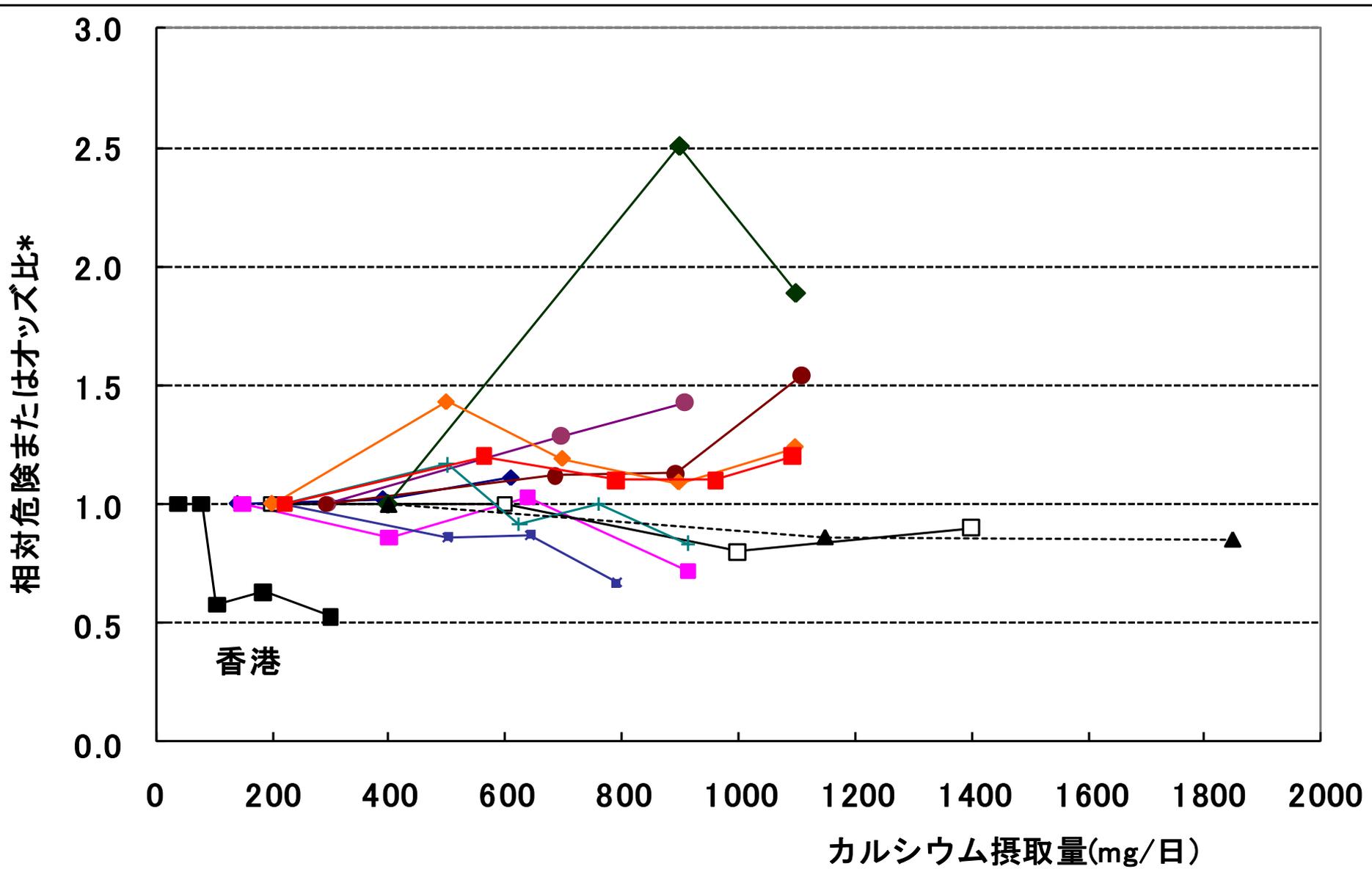
- ① 母乳哺育に関する母親の思い出しが生後12か月以内に行われたこと
- ② 母乳哺育に関する質問をした時、調査者は結果（アトピー性皮膚炎の発症）を知らなかったこと
- ③ 母乳哺育が3月間以上であった場合にのみ母乳哺育に分類されたこと
- ④ 母乳哺育期間中は他の食物は与えられなかったこと
- ⑤ アトピー性皮膚炎の診断基準が論文中に詳細に記述されていること
- ⑥ 結果（アトピー性皮膚炎の発症）に関する質問をした時、調査者は母乳哺育に関する情報を知らなかったこと
- ⑦ アトピー性皮膚炎の発症年齢が調査されていること
- ⑧ 交絡因子（年齢、社会経済的階級、アトピーの家族歴、両親の喫煙）が統計学的に調整されていること
- ⑨ アトピーの高危険度群別に層別解析がなされていること

母乳哺育とアトピー性皮膚炎発症との関連に関する研究論文のメタ・アナリシスにおける論文選択過程



#5384. Gdalevich, et al. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 520-7.

この分野（母乳哺育とアトピー性皮膚炎）の疫学研究に精通した人でないといけないことがわかる



カルシウム摂取量と大腿骨頭骨折発生率との関連に関する
コホート研究の系統的レビュー

解析に含まれた研究に対する研究の質のチェック

| Criteria | Score* |
|---|--------|
| 1. Representativeness of the exposed cohort | |
| Subjects were consecutive or randomly selected from representative group (e.g. community) or hospitalised patients in orthopaedic ward for hip fracture, and response rate $\geq 70\%$ of whole original population | 2 |
| Selected group (such as volunteers, nurses, hospital patients) or subjects were consecutive or randomly selected, but debatable whether the group is representative of elderly women (e.g. extensive eligibility criteria and no description of non-responders) | 1 |
| No description of the derivation of the cohort or response rate $\geq 70\%$ | 0 |
| 2. Selection of the non-exposed cohort | |
| Drawn from the same community as the exposed cohort | 2 |
| Drawn from a different source | 1 |
| No description of the non-exposure cohort | 0 |
| 3. Ascertainment of exposure | |
| Secure record, e.g. multiple 24 h records (at least three) | 3 |
| Structured interview (interviewed FFQ) | 2 |
| Written self report-current (self-administered FFQ) or one single 24 h record | 1 |
| No description | 0 |

全部で8項目ある。

#5913. Xu, et al. Br J Nutr 2004; 91: 625-34.

■ 無作為割付試験には、**CONSORT**声明*

* #12854. Moher, et al. JAMA 2001; 285: 1987-91 など

■ 観察疫学研究には、**STROBE**声明*

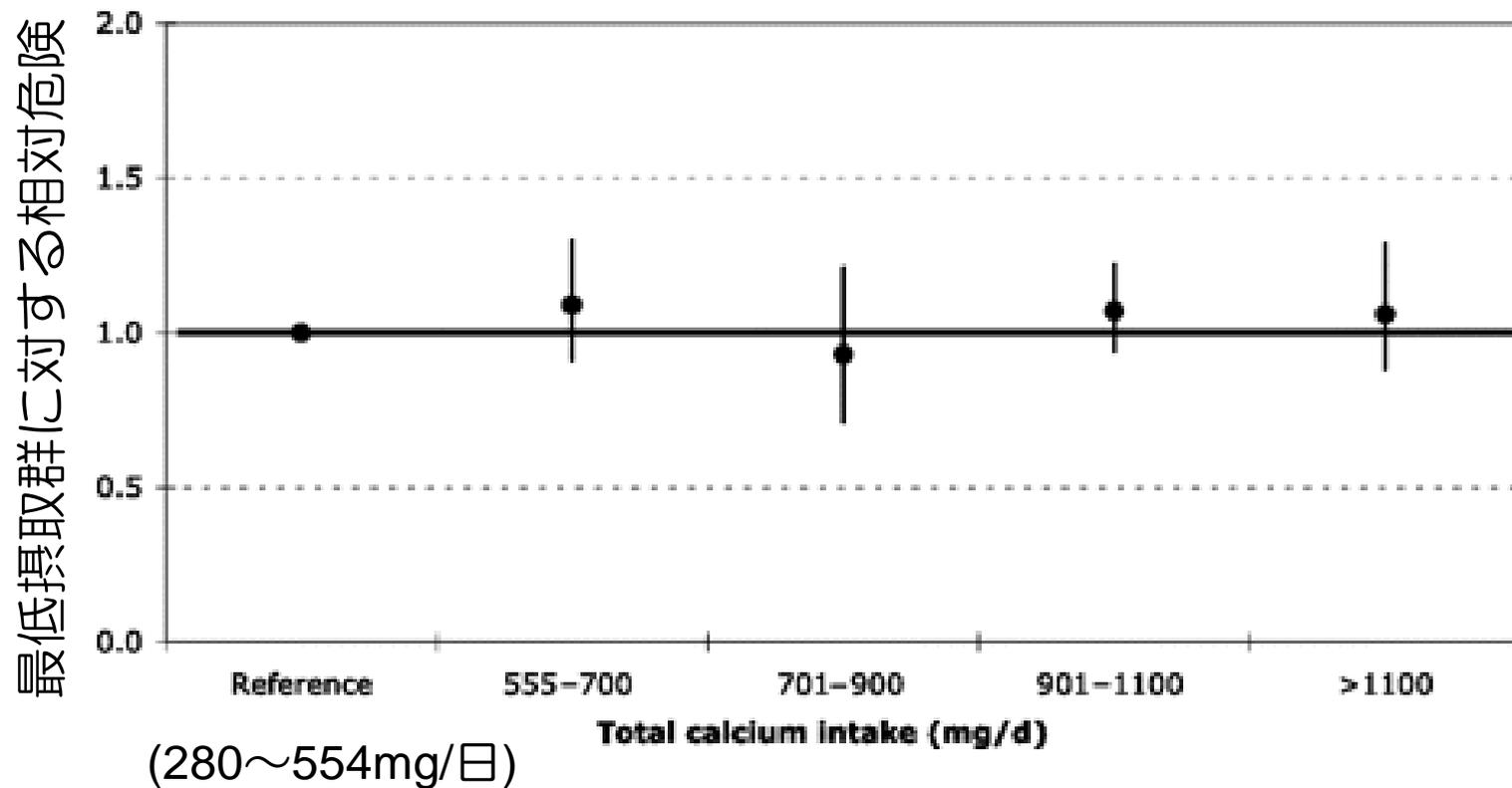
しかし、社会で行われる疫学研究では研究の質を評価する統一した指標を作成するのは困難。

* #12857. Vandembroucke, et al. Epidemiology 2007; 18: 805-35.

* #12859. Vandembroucke, et al. Ann Intern Med 2007; 147: W163-94.

Ca摂取量と大腿骨頸部骨折の関係（女性）

世界の代表的な7つのコホート研究（41～72歳、合計170991人、骨折数2954）を用いたメタ・アナリシス



#11820. Bischoff-Ferrari, et al. Am J Clin Nutr 2007; 86: 1780-90.

他のさまざまな要因の影響を取り除くと、Ca摂取量と大腿骨頸部骨折とのあいだには関連が認められない。

甘味飲料摂取と体重増加のあいだに関連はあるか？

メタ・アナリシスのメタ・アナリシス

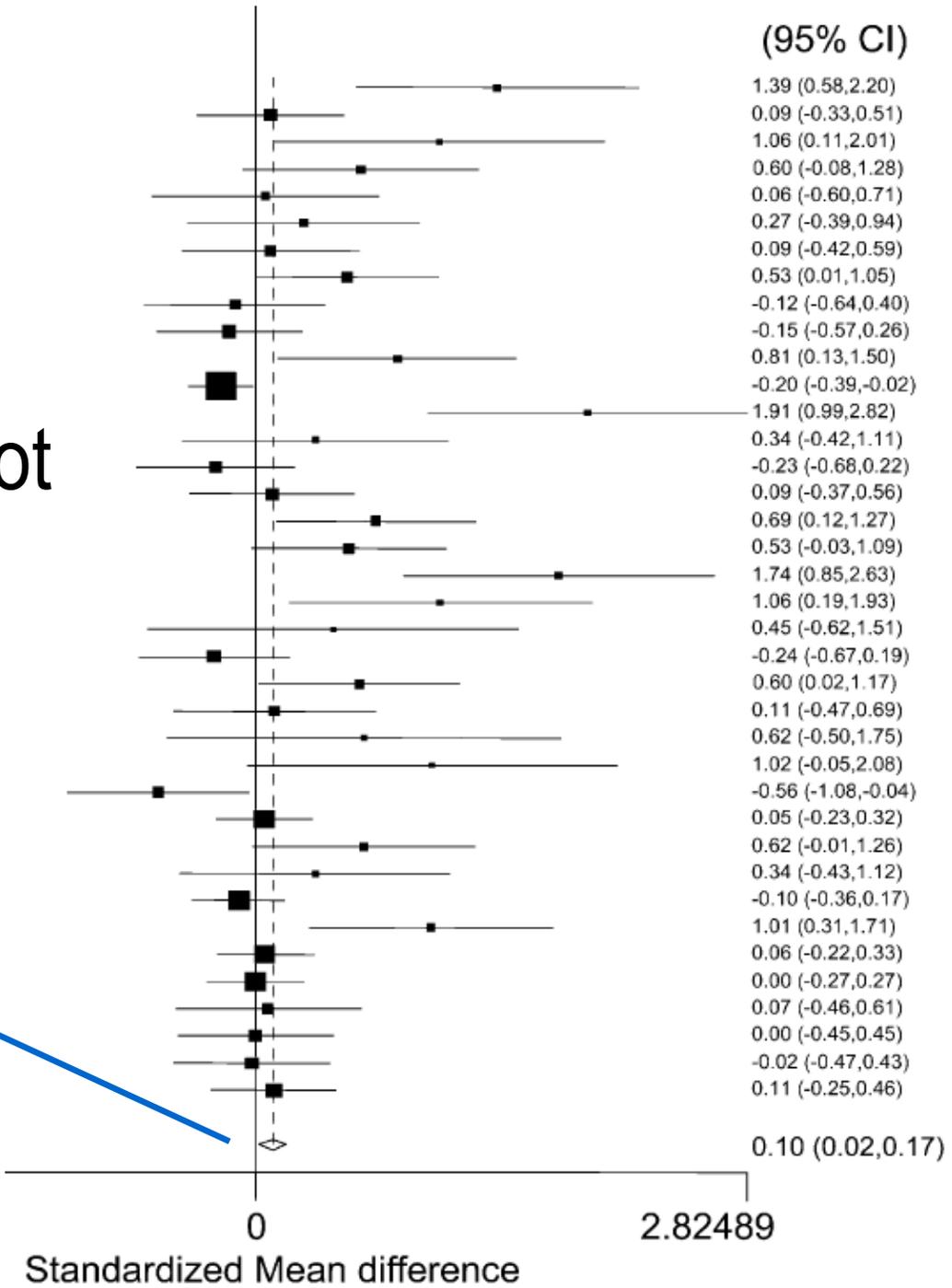
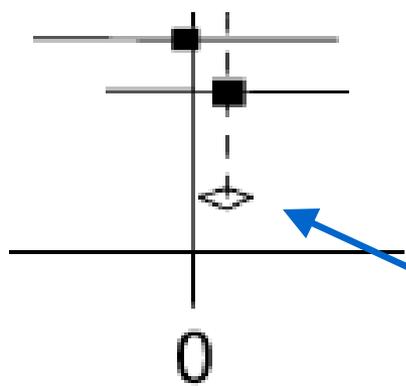
この課題を扱った18のメタ・アナリシスの結果を研究費の出所別に集計
(数字は論文数)

| 企業からの研究費で行われた研究か？ | 甘味飲料の摂取と体重増加のあいだに ... | |
|-------------------|--------------------------|---------|
| | 正の関連がある | 正の関連はない |
| はい | 1 | 5 |
| いいえ | 10 | 2 |

#17890. Bes-Rastrollo M, et al. PLoS One 2013; 10: e1001578.

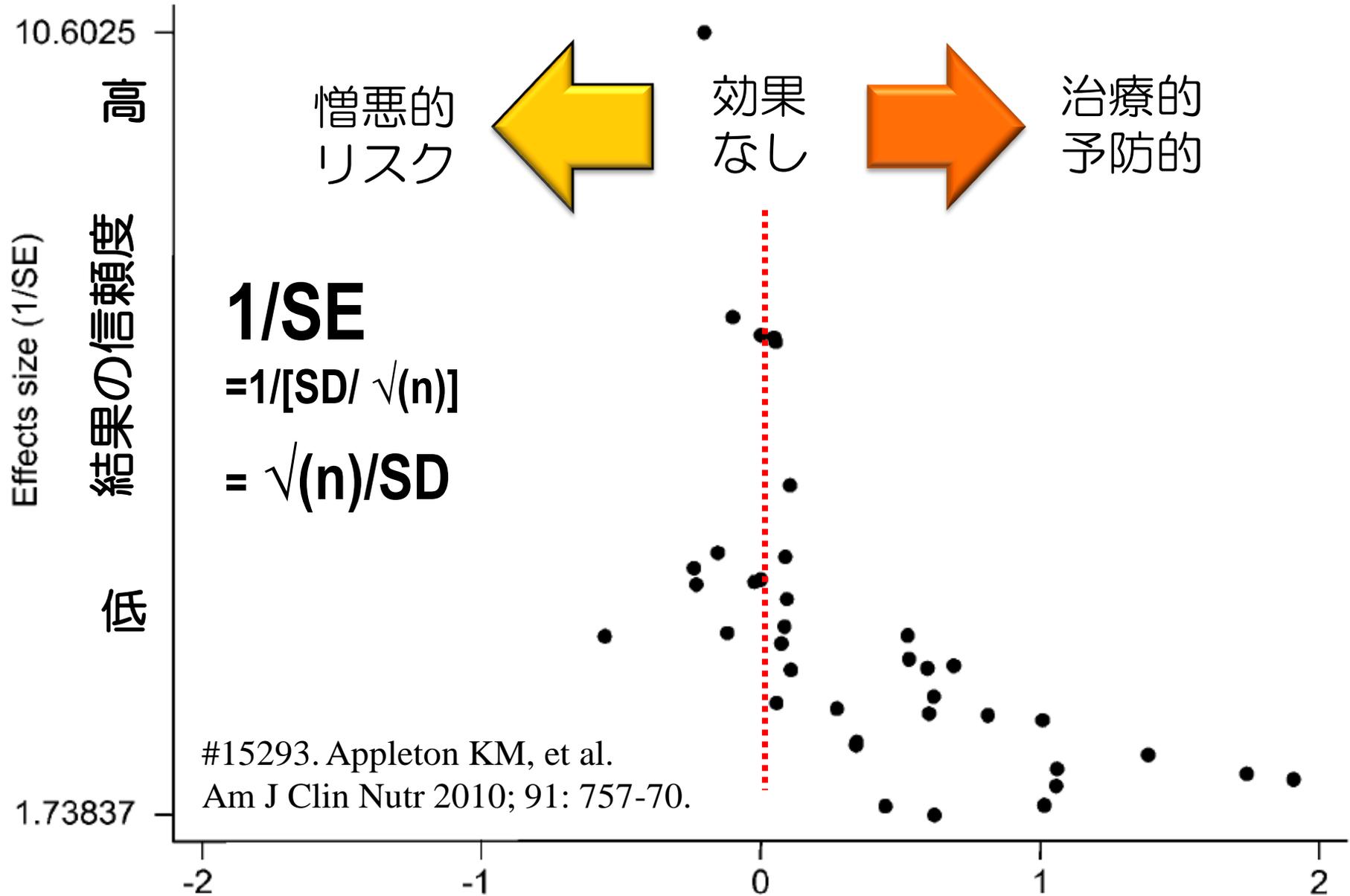
魚類由来長鎖脂肪酸（EPA、DHA）はうつ症状の改善や予防に効果があるか？（ランダム化割付比較試験の系統的レビュー） 1999～2009

Forest plot



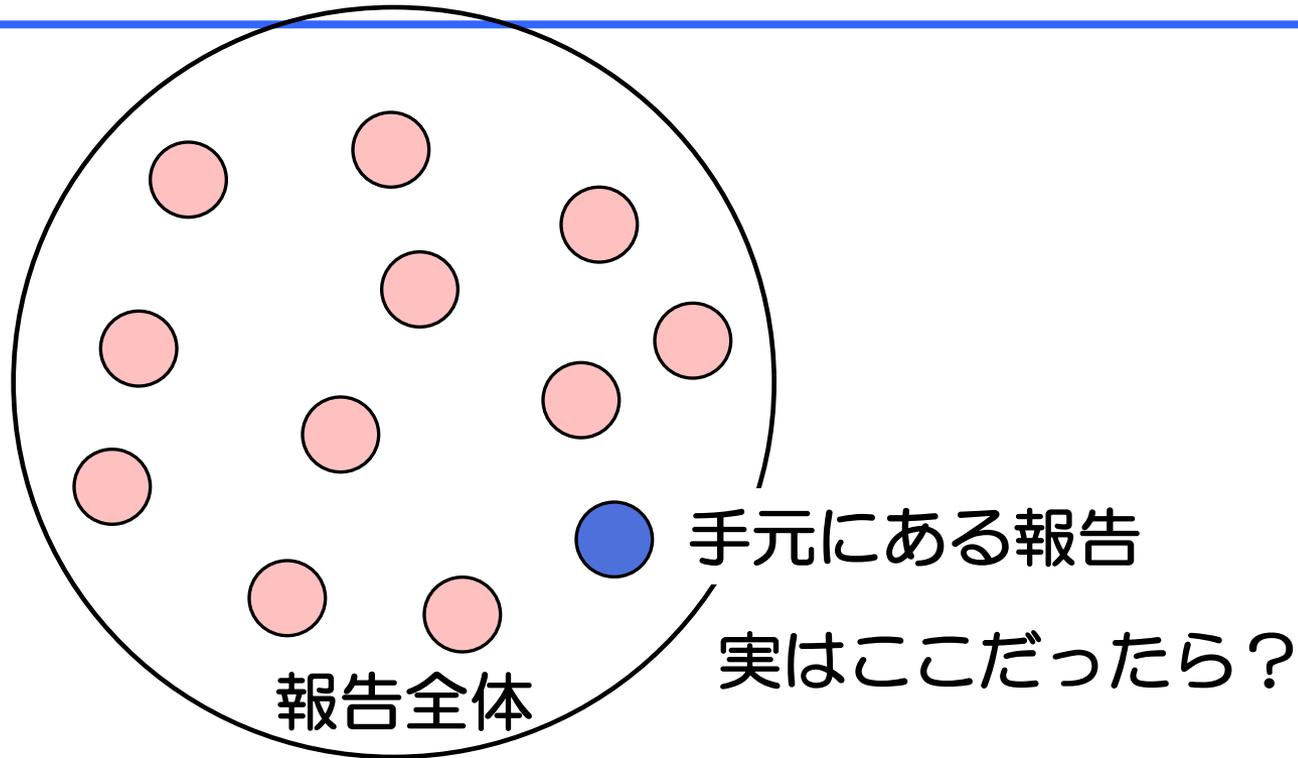
#15293. Appleton KM, et al. Am J Clin Nutr 2010; 91: 757-70.

魚類由来長鎖脂肪酸（EPA、DHA）はうつ症状の改善や予防に効果があるか？（ランダム化割付比較試験の系統的レビュー） 1999～2009



意図せず世の中に迷惑をかけてしまうかもしれない

偏った情報を世の中に広めないために



Counter-evidence（反証）の検索

全体像を見ておくことがとても大切

大規模研究の長所と短所

系統的レビュー（メタ・アナリシス）の長所と短所

WHI (Women's Health Initiative)

Ca+VDサプリメントは

閉経後女性の骨折予防に有効とはいえない

#10747. Jackson, et al. N Engl J Med 2006; 354: 669-83. 2006/02/16

vs.

Meta-analysis

Ca+VDサプリメントは

閉経後女性の骨折予防に有効である

#11073. Tang, et al. Lancet 2007; 370: 657-66. 2007/08/25

アメリカは大規模研究が、ヨーロッパはていねいな小規模研究が、好きな傾向がある

CONCLUSIONS / INTERPRETATION

■ WHI (Women's Health Initiative)

Among healthy postmenopausal women, calcium with vitamin D supplementation resulted in a small but significant improvement in hip bone density, did not significantly reduce hip fracture, and increased the risk of kidney stones.

[Ca = 1000 mg/d, VD = 400 IU]

■ Meta-analysis

Evidence supports the use of calcium, or calcium in combination with vitamin D supplementation, in the preventive treatment of osteoporosis in people aged 50 years or older. For best therapeutic effect, we recommend minimum doses of 1200 mg of calcium, and 800 IU of vitamin D (for combined calcium plus vitamin D supplementation).

WHI (Women's Health Initiatives)

研究の基本計画

- 閉経後女性の健康問題の予防・コントロールに対する世界最大の介入研究である。
- 50-79歳閉経女性。
- 介入研究（64,500人）、観察研究（100,000人）。
- 全米40施設。
- 1992年開始、2007年終了。
- ホルモン補充療法・食事改善（脂質減・食物繊維増）・サプリメント（Ca+VD）の効果
- 循環器疾患、癌、骨折。

628 million USD = $628 \times 1,000,000 \times 115 = 722$ 億円

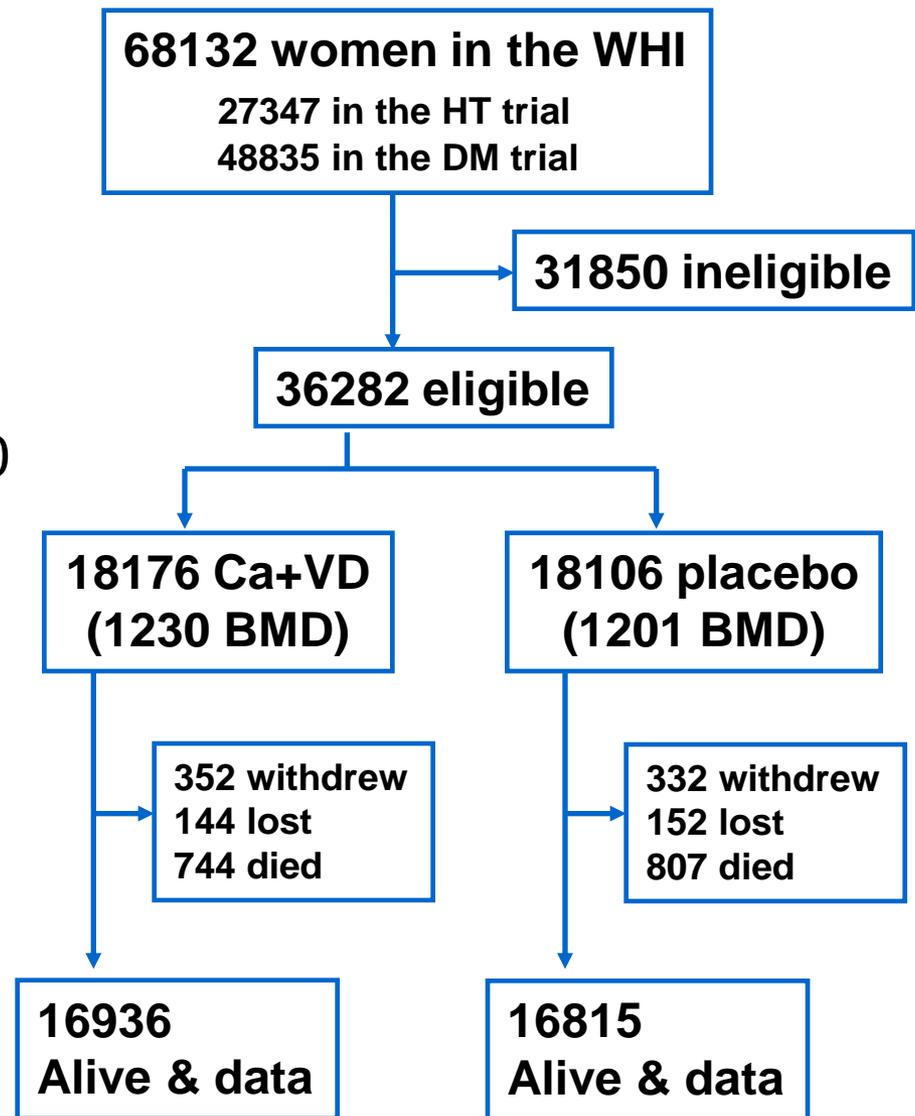
#10988. The Women's Health Initiative Study Group.
Controlled Clinical Trials 1998; 19: 61-109.

WHI (Ca+VD supplementation trial)

■ 36,282 postmenopausal women, 50 to 79 years of age in a Women's Health Initiative (WHI) clinical trial (68,132 women).

■ Random assignment of 1000 mg of calcium carbonate and 400 IU of vitamin D₃ daily or placebo.

■ Average follow-up period of 7.0 years.
Bone density measurement for a part of subjects.

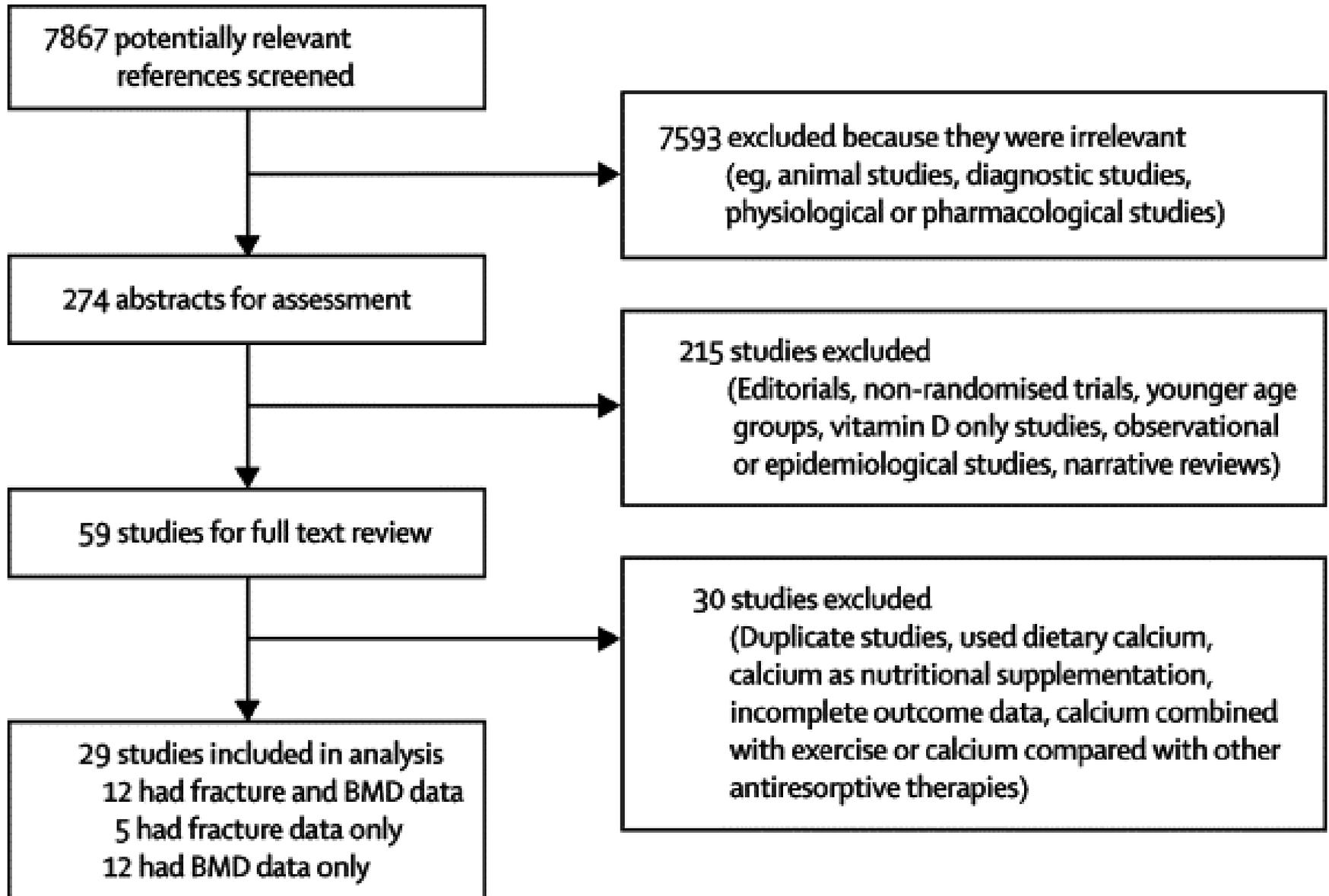


骨折の結果 (介入期間=7.0年±1.4年)

| 部位 | 骨折発生数 (%/年) | | ハザード比 (95%信頼区間) |
|----------|--------------------|-----------------|--------------------|
| | Ca+VD (n=18176) | 偽薬 (n=18106) | |
| 大腿骨頭 | 175 (0.14) | 199 (0.16) | 0.88 (0.72-1.08) |
| 脊椎 (臨床的) | 181 (0.14) | 197 (0.15) | 0.90 (0.74-1.10) |
| 前腕・手首 | 565 (0.44) | 557 (0.44) | 1.01 (0.90 – 1.14) |

WHIの短所・問題点は、次の meta-analysis の中で、紹介します。

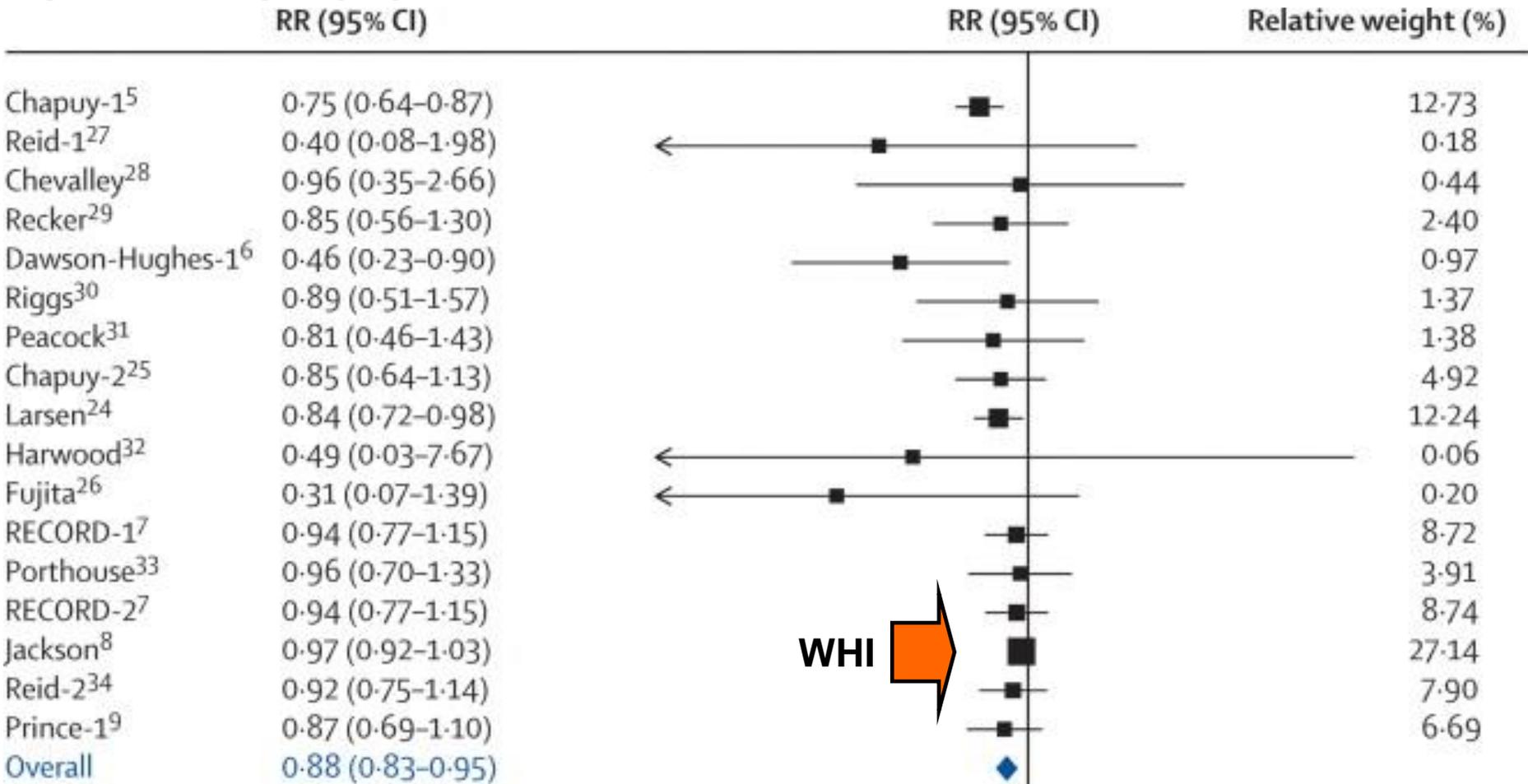
Meta-analysis



29 randomized trials (n=63897). 50 years or older were eligible.

Meta-analysis

Effect of calcium and calcium in combination with vitamin D on fracture risk. RR=risk ratio.



Overall RR = 0.88 (0.83-0.95)

Test for overall effect: $Z=-3.55$, $p=0.0004$

Test for heterogeneity: $p=0.20$, $I^2=20\%$

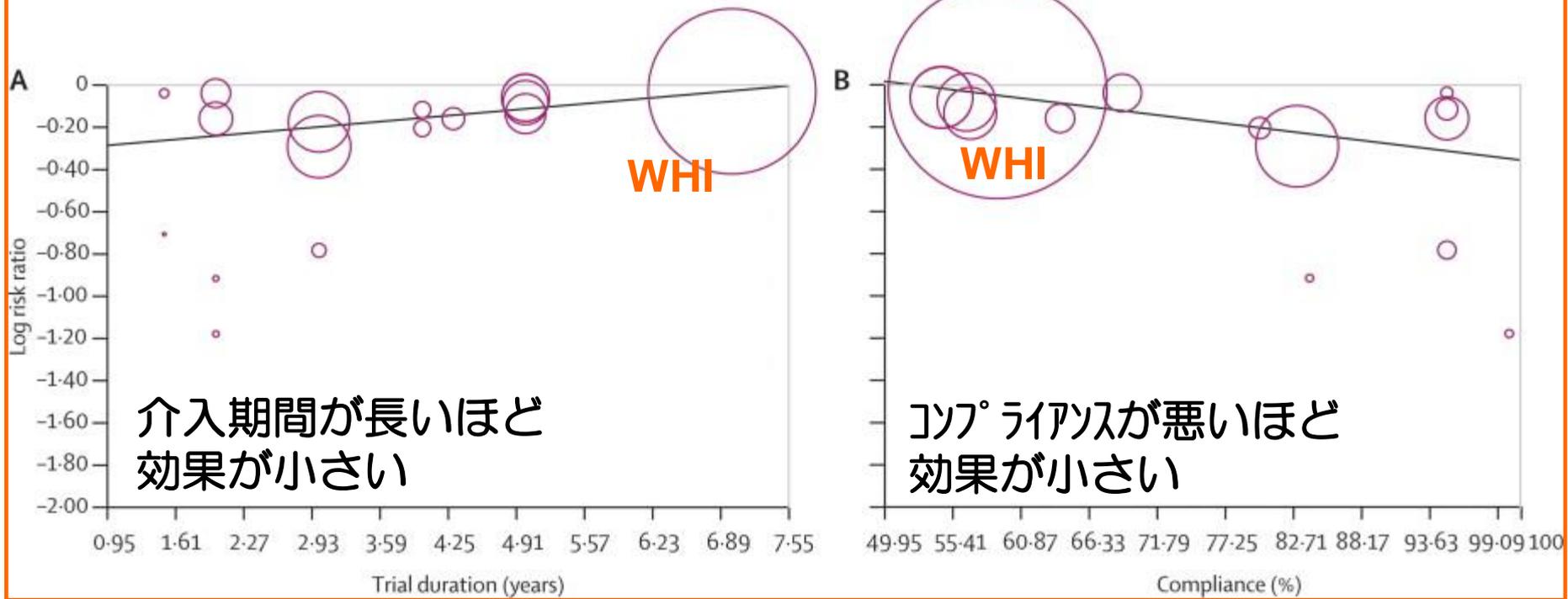
WHI

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10
Favours treatment Favours control

結論

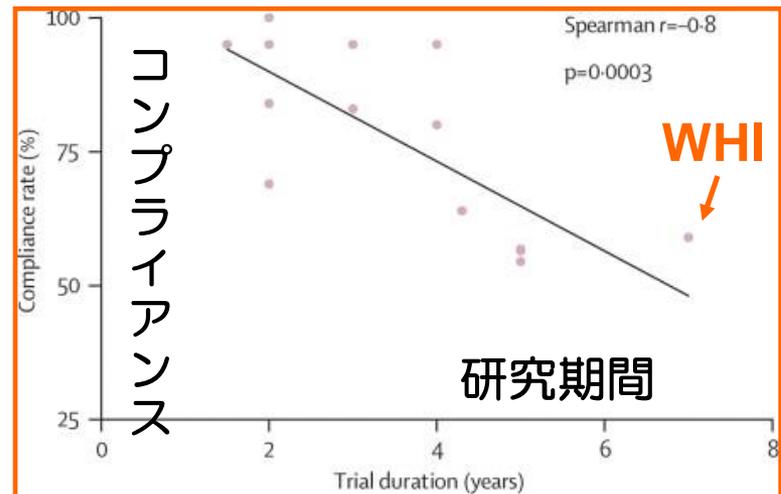
Evidence supports the use of calcium, or calcium in combination with vitamin D supplementation, in the preventive treatment of osteoporosis in people aged 50 years or older.

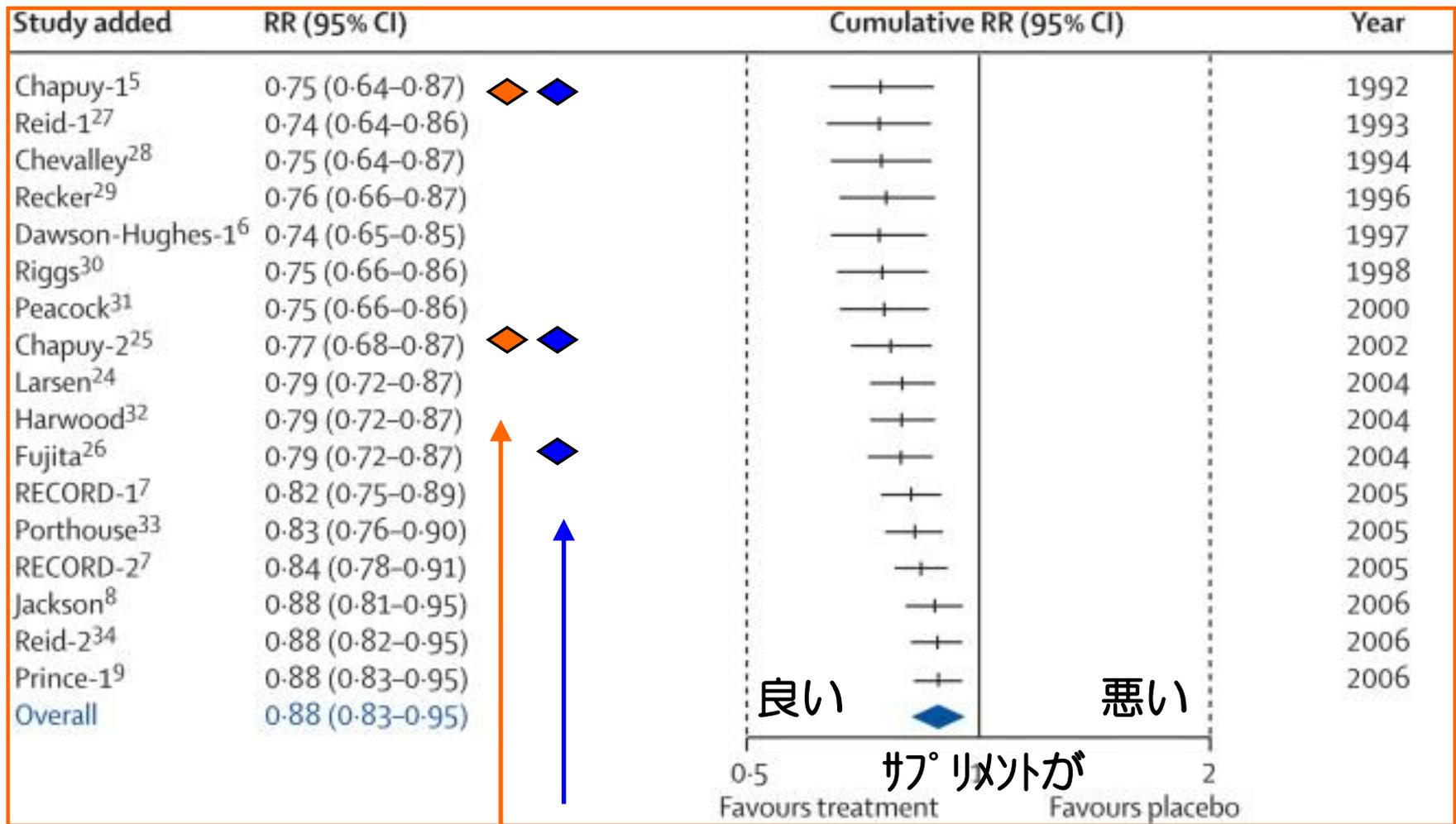
For best therapeutic effect, we recommend minimum doses of **1200 mg of calcium, and 800 IU of vitamin D** (for combined calcium plus vitamin D supplementation).



Meta-regression analysis of trial duration (A) and compliance (B)
Size of the circles corresponds to the weight of each study.

Relation between compliance rate
and trial duration





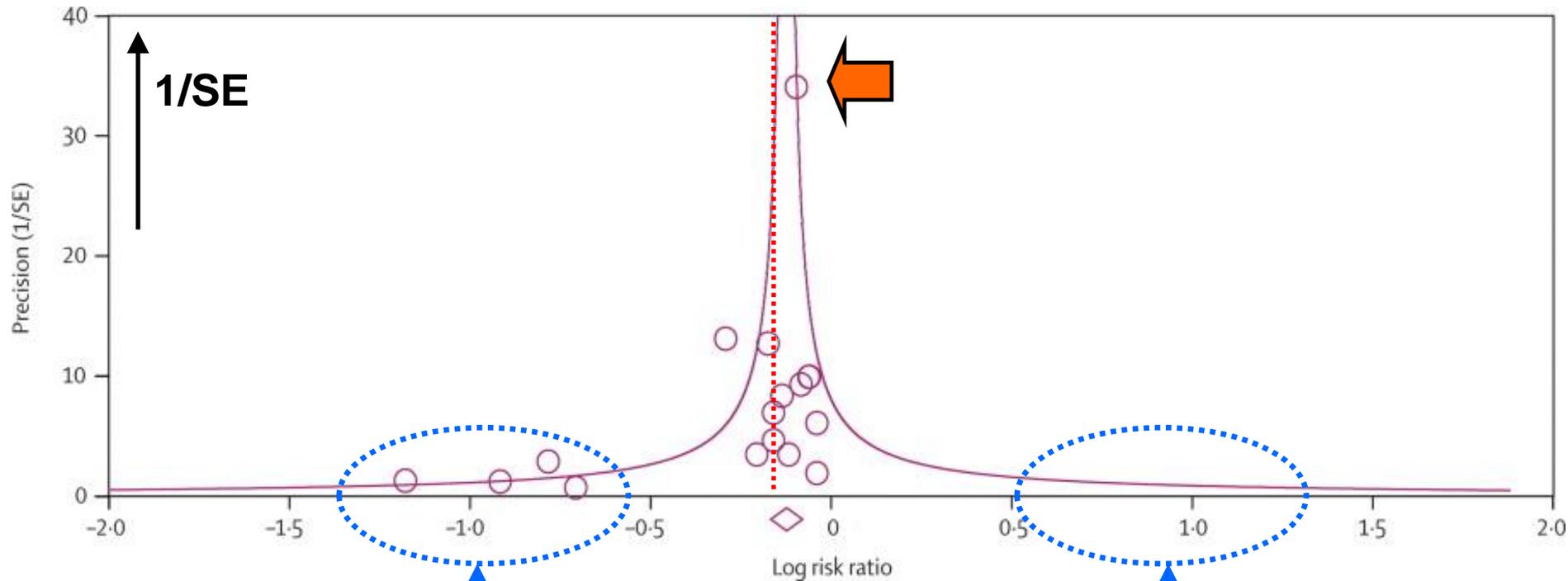
施設入所者 } これらは効果がよい。用量か集団特性か？
 Ca \geq 1200 & VD \geq 800

Cumulative meta-analysis

古い研究ほど、効果が大きい
 新しい研究ほど、効果が小さい ... なぜ、こんなにきれいに並ぶのだろう？

漏斗プロット (funnel plot)

出版バイアスの有無・程度を検討する



発表バイアス？
質の高い介入の効果？

しかしながら...、「効果はない」と結論するためには、「非有意な結果を認めた研究が100」、または、「リスクが有意に上がるとする研究が22」必要。15年以内に発表された研究は30以上ではないため、これは非現実的、と考えられる。

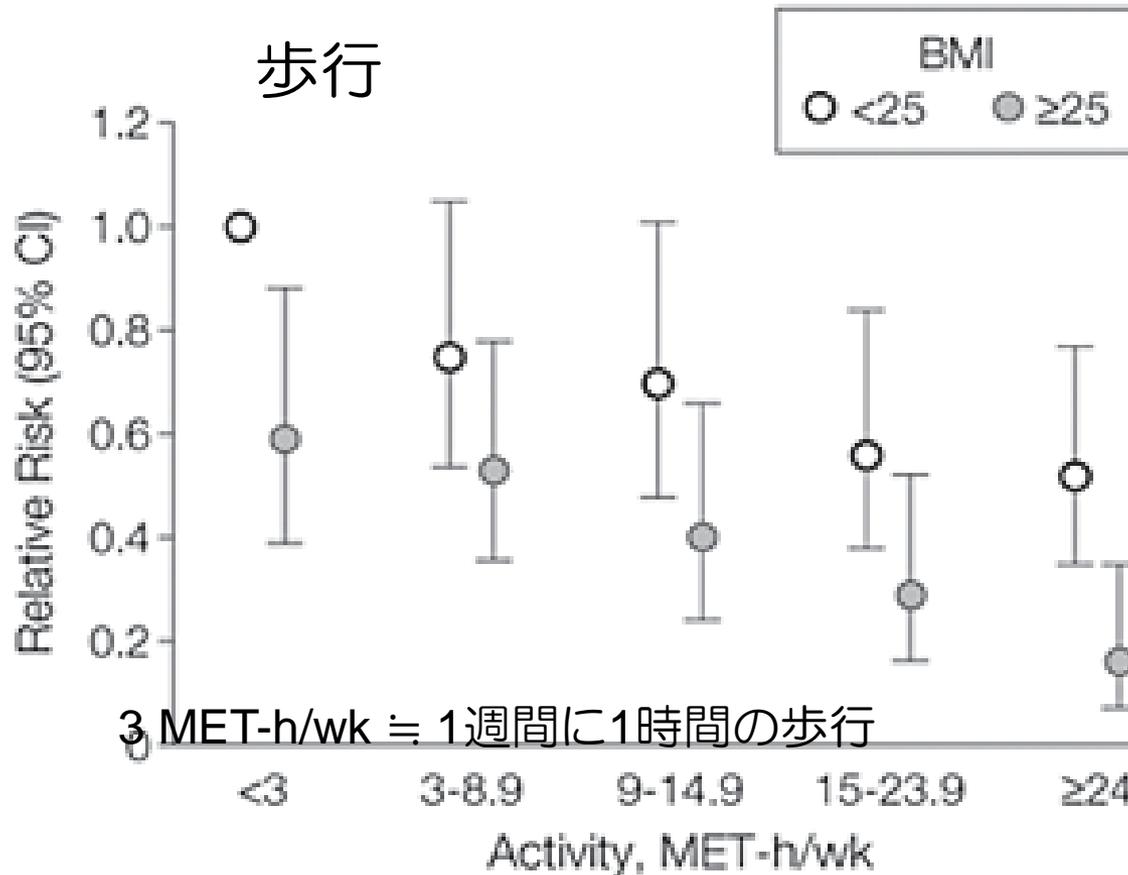
WHIとmeta-analysisの比較（まとめ）

| | WHI | Meta-analysis |
|------------|--|--|
| 標準化 | +++ | ? (いろいろな条件でされた研究が入っている。この問題への考慮は不十分(不可能)) |
| 期間 | 介入研究としてはじゅうぶんに長い しかし、観察研究と比べるとこれでも短い? | 全体的に短い |
| ｺﾝﾌﾟﾗｲｱﾝｽ | あまりよくない | よくない～よい |
| 集団特性 | 健康 | 施設入所者～健康 |
| 引用する場合の注意点 | ｺﾝﾌﾟﾗｲｱﾝｽが100%でない点 | 最近の注意深い研究で効果が低い点が気になる(なぜか?) やや恣意的な解釈になっている気がする(特に、sub-analysisに注意すべき) 通常の食事からのCaとVDの影響は? Ca \geq 1200, VD \geq 800が勧める根拠とすべき、じゅうぶんな研究がないのではないか? |

ところで...

観察研究で、他のリスクについて見てみよう

The Nurses' Health Study cohort (61,200 postmenopausal women: 40-77y, 12y follow-up)



#7857. Feskanich, et al. JAMA. 2002; 288: 2300-6.

「Caサプリ」よりも「少しだけ歩く」のほうが予防効果が大きい

2つの論文から導かれる結論

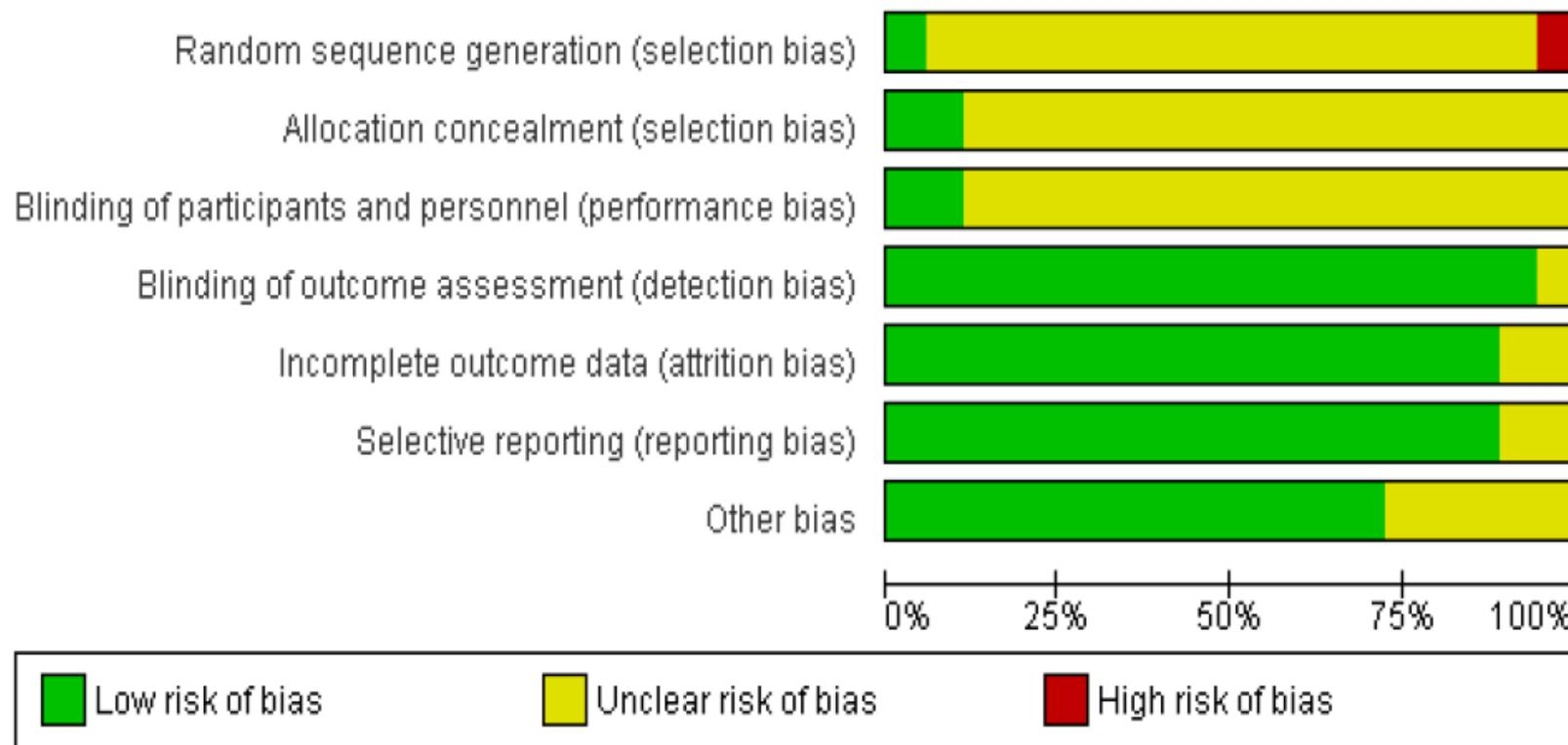
- Ca+VDサプリメントが閉経後女性の骨折リスクを下げる可能性はある...かもしれない。
 - 12% (meta-analysis) ほど大きくはなく、4% (WHI) よりは大きめか？
 - このリスク低下は、他の生活習慣改善で得られるものよりそれほど大きくない (やせすぎ予防、運動、禁煙、...) 。
 - (ところで) このように巨大な研究 (WHI) を予防目的に行うアメリカの国家方針と、これに参加する市民意識、分野を超えた研究者の連携は尊敬すべき。残念ながら、まだ日本ではすべて乏しい。
-

コクラン共同計画によるメタ・アナリシス 「緑茶カテキンによる減量効果」

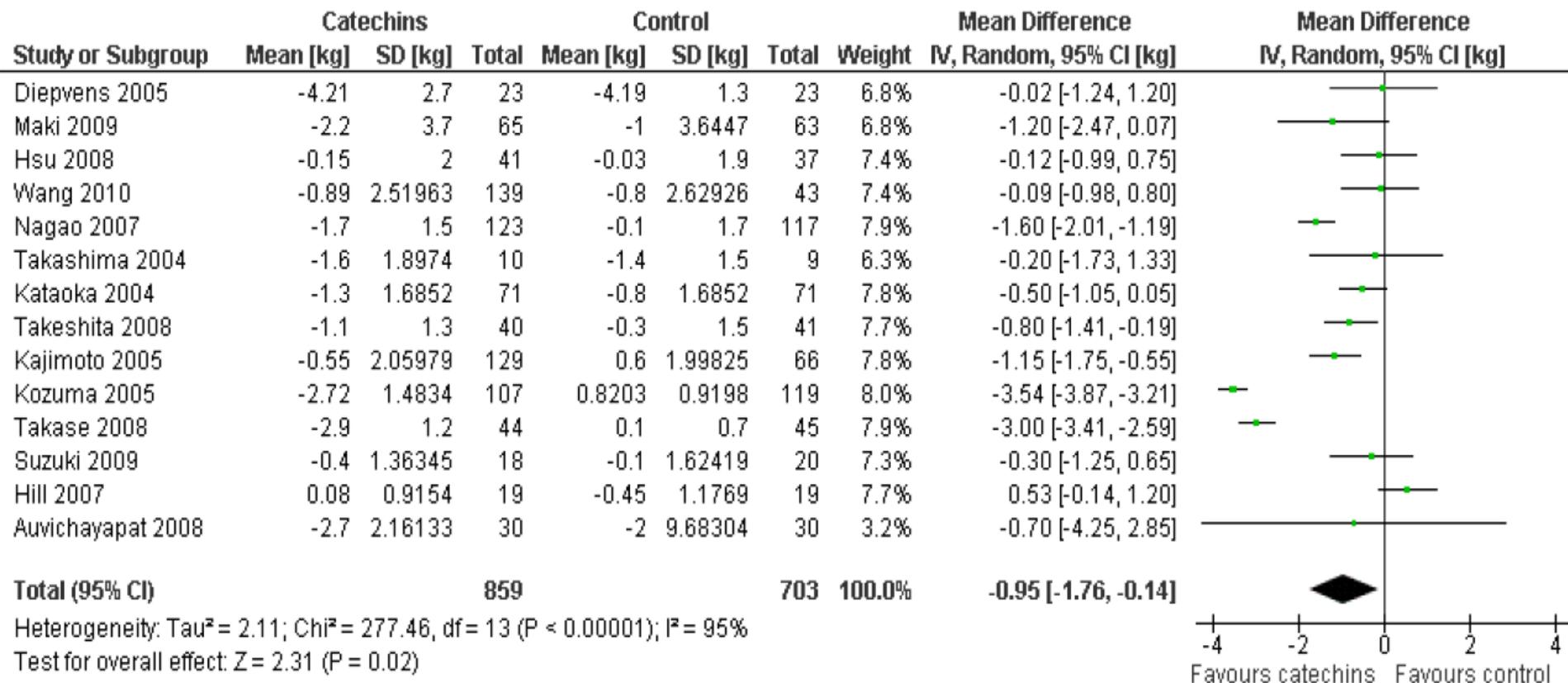


THE COCHRANE
COLLABORATION®

Green tea for weight loss and weight maintenance
in overweight or obese adults (review).



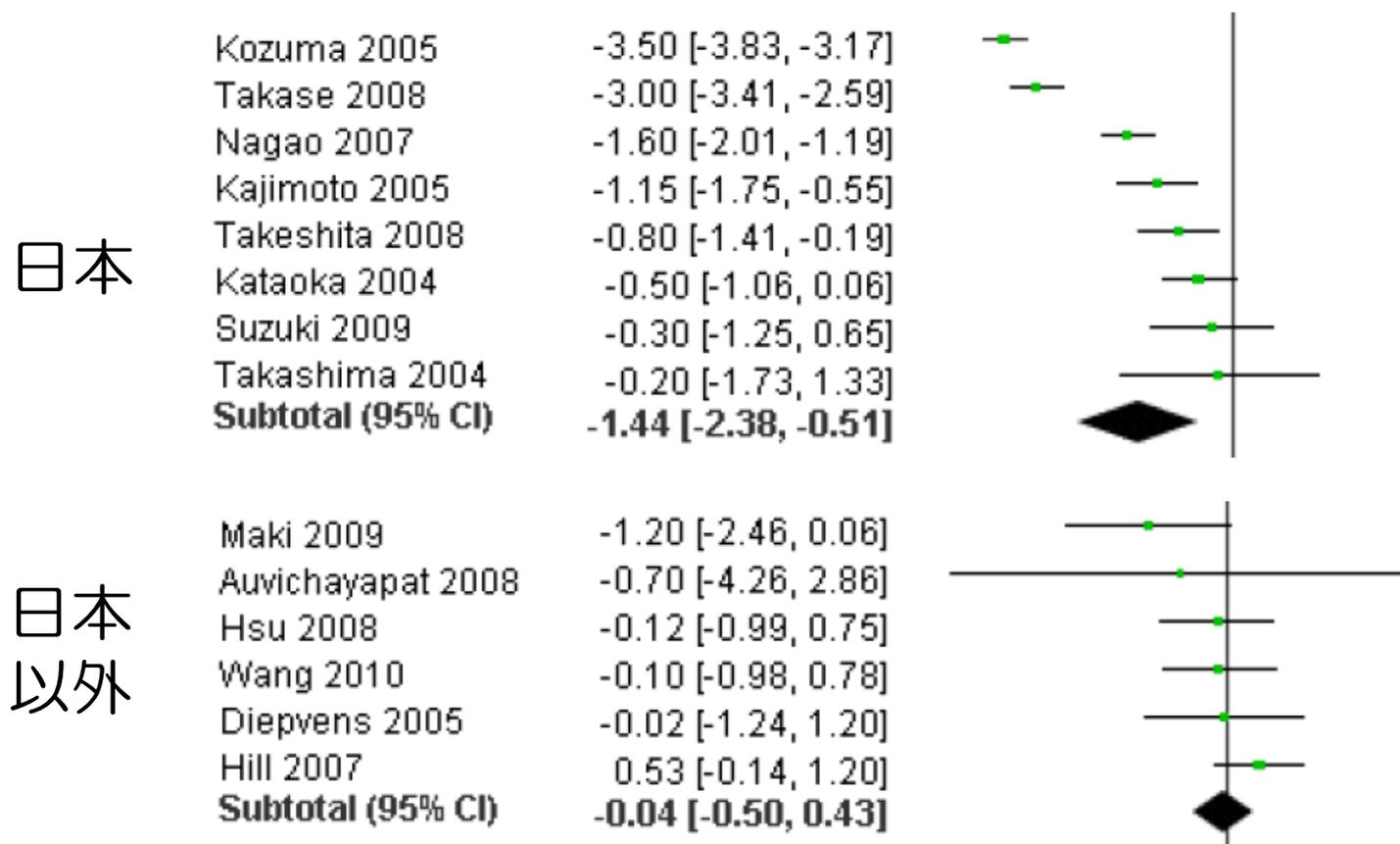
Weight loss (sorted highest to lowest total daily dose of catechins).

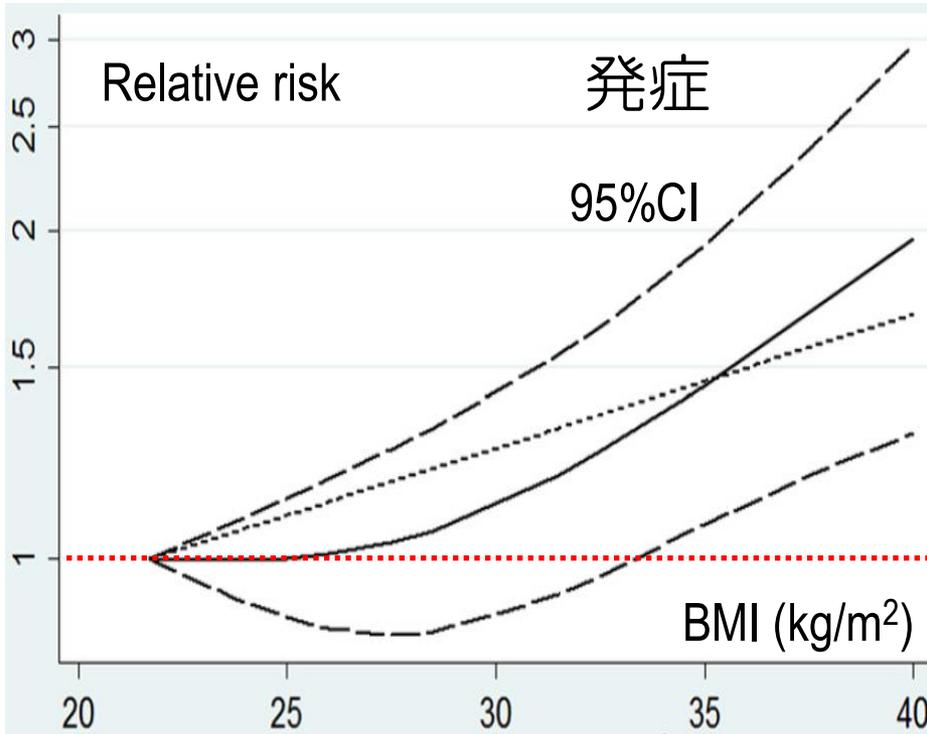


Authors' conclusions

Green tea preparations appear to induce a small, statistically non-significant weight loss in overweight or obese adults. Because the amount of weight loss is small, it is not likely to be clinically important.

日本の研究を除外して再計算すると…

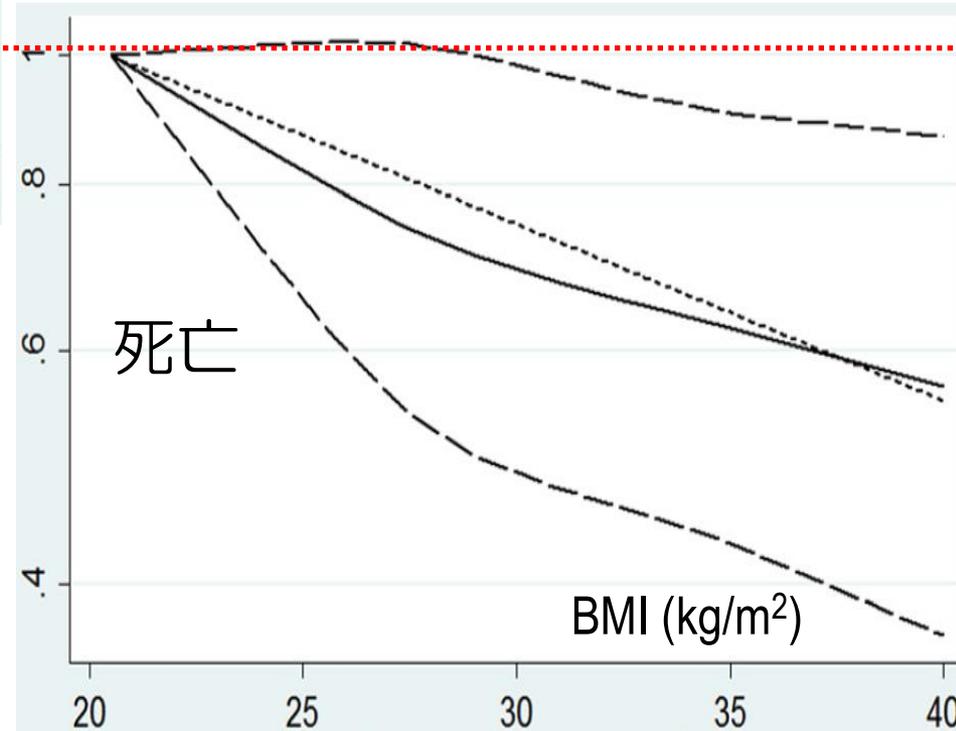




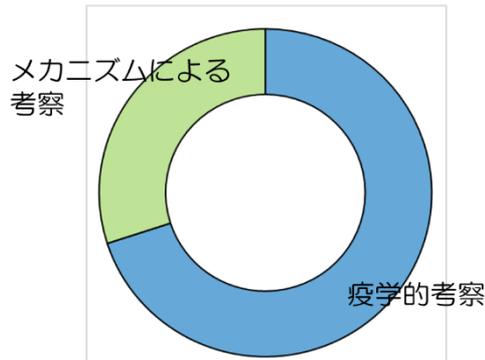
BMIと肺炎の関連

ほとんどの研究が、community-acquired pneumonia を扱っていた。

考察してみてください。



1. 測定の信頼度（疫学的考察） ... 7割
2. メカニズムによる考察 ... 3割



疫学的に完璧な研究だけがメカニズムによる考察に耐えることに注意したい

本日の結論

数量的統合（meta-analysis）は比較的容易で、自分で大規模な研究を行わなくてもできるために、流行っているが、

むずかしいのは、計算ではなく、論文の抽出方法と論文の読解能力。その分野の研究の経験がない人（計算もできるし、英語も読めるけど）が行うと危ない。

さらに、系統的レビューが成立するためには、類似の、しかも、かなり明確な研究デザインで行われた複数の研究が存在することが条件。社会で行われる疫学研究で、これが保障されることはまれ。また、その記述も困難なことが多い。

質の低い論文（研究）をいくら統合しても質は上がらない（というか、粗大ゴミ）。一見、結果が重く（信頼できるように）見えるので要注意。

結果よりも、研究の質に目を向けよう！

自分が研究を始める前には、必ず、系統的レビューに近いものを行い、先行研究から学ぼう！

疫学研究と実践

(まとめ)

疫学は『真実』を見るために存在します。
疫学は常に社会を見ています。

人間の健康問題はほぼ、
疫学研究でしか、観察できず、
疫学研究を通じてしか、解決できません。

『真実』を知っているものは何者よりも強いです。

その一方で、
「まだ真実は見えていないかもしれない」と、
いつも謙虚でいましょう。

疫学は医療において社会を見るための道具です。
道具は使わなければ、存在意義がありません。
でも、良い道具でないと使う意味がありません。

本日：レポートはなし。
レポート未提出者は、8/31までに提出。

お疲れさまでした♪