#1248

RINSYOU EIYOU-EKIGAKU KOTOHAZIME Q&A

よくわかるデータの見方と研究のすすめ方

第17回

系統的レビュー・メタ分析の読み方

母乳哺育とアトピー性皮膚炎の関連を例にして

4月号(102巻4号，p.456〜459)に続いて系統的レビューとメタ分析（メタ・アナリシス）について考えてみます．世の中に出回っている栄養・健康情報に惑わされることなく，信頼度の高い情報を見分けるための方法について，具体例をあげて解説します．

独立行政法人国立健康・栄養研究所
佐々木敏 *Sasaki, Satoshi*

Q 疾患の診断基準や治療指針のガイドラインなどをみていますと，系統的レビュー，メタ分析ということばが最近よく出てきます．系統的レビューやメタ分析を読むときの注意点を教えてください．

A 「総説（レビュー）」はたくさんの研究成果をまとめたもので，利点は一つひとつの研究よりも信頼度が高い結果が得られるという点です．しかし，ごみをたくさん集めても粗大ごみにしかなりません．質の高い研究をどのように集めるかによって「系統的レビュー」の質は決まりますから，結果をみる前に「検討対象にした研究がどのように集められたか」をていねいに検討しなくてはなりません．「母乳哺育と小児におけるアトピー性皮膚炎の発症の関連」[1)]を検討した系統的レビューを例にとって，系統レビューを読むときに注意したい点を考えてみることにします．

文献検索・抽出の基準は明らかにされているか

研究論文の抽出には，ふつうはデータベースを使います(論文の集め方については前回(102巻4号，p.456)を参照)．データベースを使って検索を行う場合には，探したい論文の条件を検索式で表わすことが必要です．この例では，“breast feeding OR bottle feeding OR infant nutrition OR milk” AND “atopy OR allergy OR eczema OR dermatitis OR allergic OR atopic” という検索式を使っています．そして，2,190の論文が抽出されました．これらから母乳哺育とアトピー性皮膚炎の発症を検討した研究を選択し，さらに，それらの参考文献リストを調べて該当する論文を抽出した結果，208論文が抽出されました．

そして，コホート研究であること，満期出産児に限った解析結果が母乳哺育の有無による相対危険度で示されていること，さらに，**表1**のような選択基準を用いて該当する論文をさらに限定しました．その結果，18の論文が最終的に残り，解析

表1　検討に加えるべき論文を選択するために使われた規則

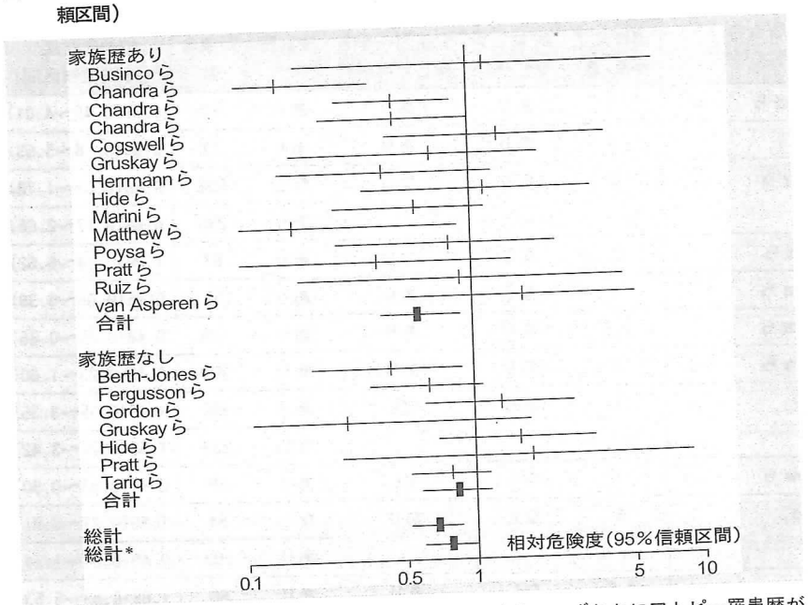
①母乳哺育に関する母親の思い出しが生後12カ月以内に行われたこと
②母乳哺育に関する質問をしたとき，調査者は結果(アトピー性皮膚炎の発症)を知らなかったこと
③母乳哺育が3カ月間以上であった場合にのみ，母乳哺育に分類されたこと
④母乳哺育期間中はほかの食物は与えられなかったこと
⑤アトピー性皮膚炎の診断基準が論文中に詳細に記述されていること
⑥結果(アトピー性皮膚炎の発症)に関する質問をしたとき，調査者は母乳哺育に関する情報を知らなかったこと
⑦アトピー性皮膚炎の発症年齢が調査されていること
⑧交絡因子(年齢，社会経済的階級，アトピーの家族歴，両親の喫煙)が統計学的に調整されていること
⑨アト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

表2　研究ごとにみた研究の質と結果(相対危険度)

著者名	研究の質					結果
	追跡終了年齢(歳)	結果のブラインド*1	交絡因子を考慮した解析*2	家族歴	対象者数	相対危険度*3 (95%信頼区間)
Cogswellら	3	あり	あり	あり	57	1.36(0.45〜4.01)
Ruizら	1	あり	あり	あり	17	0.90(0.18〜5.53)
Gruskayら	3	なし	なし	なし	502	0.28(0.01〜1.78)
				あり	280	0.68(0.17〜2.06)
Businocoら	2	なし	なし	あり	67	1.20(0.18〜6.62)
Chandraら	1	なし	あり	あり	38	0.15(0.06〜0.39)
Chandraら	1.5	あり	あり	あり	124	0.48(0.26〜0.86)
Chandraら	5	あり	あり	あり	203	0.49(0.23〜1.00)
Hideら	4	あり	なし	あり	132	1.16(0.35〜3.35)
				なし	239	1.59(0.71〜3.42)
Matthewら	1	なし	なし	あり	19	0.17(0.03〜0.90)
Prattら	5	なし	あり	なし	64	1.80(0.27〜9.01)
				あり	103	0.40(0.07〜1.54)
van Asperenら	1.5	なし	あり	あり	60	1.68(0.53〜5.53)
Poysaら	1	あり	なし	あり	44	0.81(0.27〜2.42)
Herrmannら	1	なし	なし	あり	34	0.43(0.15〜1.28)
Mariniら	3	なし	あり	あり*4	159	0.59(0.26〜1.16)
Tariqら	4	あり	あり	混在	667	0.79(0.53〜1.18)
Gordonら	2	なし	なし	混在	127	1.32(0.62〜2.81)
Fergussonら	3	なし	なし	混在	991	0.65(0.36〜1.11)
Berth-Jonesら	1	なし	あり	混在	231	0.44(0.20〜0.91)

*1結果(アトピー性皮膚炎の発症)に関する質問をしたとき，調査者は母乳哺育に関する情報を知らなかったこと．
*2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．
*3母乳哺育なしに比べた母乳哺育ありの小児がアトピー性皮膚炎を発症する相対危険度．
*4両親とも

図1　母乳哺育なしに比べた母乳哺育ありの小児がアトピー性皮膚炎を発症する相対危険度（95％信頼区間）



家族歴の有無別にみた結果．家族歴なしの解析には，家族のいずれかにアトピー罹患歴がある場合を扱った研究と，家族歴に関する情報がない場合の研究の両方を含めた．
注意：相対危険度は自然対数尺度で示してある．
＊「結果（アトピー性皮膚炎の発症）に関する質問をしたとき，調査者は母乳哺育に関する情報を知らなかったこと」という条件が満たされていた研究だけによる結果．

に用いられました．

ここで強調したい点は，信頼度の高い論文を可能な限りたくさん集めるために，いかに緻密な規則がつくられ，それに従って，いかにていねいな作業が行われたかということです．これこそが系統的レビューの結果を決定するもっとも大切な要素なのです．

検討された研究の特徴は明らかにされているか

どのように統一した規則を設けて論文を選択しても，研究にはそれぞれ特徴があります．研究の特徴を一つひとつ客観的に吟味することは，系統的レビューにおける結果の評価ではとても大切なことです．**表2**は，検討された18の研究の特徴を一覧表にしたものです．追跡は生後1歳までから5歳までと幅があります．1歳までの短期間の追跡が多いですが，人数を考慮すると，平均は4.5歳となっています．追跡した人数は，17人から991人までかなりの幅があります．合計すると4,158人でした．家族歴はほとんどの研究で考慮されています．

実は，この研究では，「検討に加えるべき論文を選択するために使われた規則」を完全に満たしていなくても検討に加えています．「結果（アトピー性皮膚炎の発症）に関する質問をしたとき，調査者は母乳哺育に関する情報を知らなかったこと」という規則を守っていた研究は七つだけで，残りの研究では守られていなかったか，その記述が論文中にありませんでした．また，「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」については，これを考慮した解析結果を示していた論文は10だけで，残りの研究では考慮されていませんでした．表2をみると，調査方法も解析方法も質が高く，家族歴も考慮されていて，たくさんの人数を調べたという研究は意外に少ないことがわかります．追跡期間が長いほどアトピー性皮膚炎の累積発症率があがるため，追跡期間は長いほうが研究の質という面からは望ましいと考えられますが，何歳ごろのアトピーの問題を考えたいのかによって，この部分の評価は異なるでしょう．

結果を統合する

ここでやっと結果が登場します．表2の右端は母乳哺育なしに比べた，母乳哺育ありの小児がアトピー性皮膚炎を発症する相対危険度と，その95％信頼区間です．ヒトを用いた研究では，人数が少ないと安定した結果が得られません．95％信頼区間とは，95％の確率で相対危険度が存在する幅を示す数値です．たとえば，Businco らの研究では，相対危険度は1.20であり，「母乳哺育のほうがアトピー性皮膚炎にかかりやすい」という印象を受けますが，信頼区間をみると0.18から6.62と幅が広く，信頼区間が1.0をまたいでいることから「増えるとも減るともいえない」ことを示しています．つまり，この研究の結論は「母乳哺育のほうがアトピー性皮膚炎にかかりやすいとは結論できない」なのです．これは，この研究の対象者数が67人と少ないことに由来します．

これらの結果を数量的に統合して，一つの相対危険度とその信頼区間を計算することができます．これがメタ分析です．家族歴別に，それぞれの研究の相対危険度を数量的に統合した結果，家族歴ありの場合の相対危険度（95％信頼区間）は0.58（0.41〜0.92），家族歴なしの場合の相対危険度（95％信頼区間）は0.84（0.59〜1.19），家族歴を問わない場合は0.68（0.52〜0.88）となりました．複数の研究の結果を統合することによって，人数が増え，それが結果を安定させる方向に働き，家族歴ありの場合，母乳哺育なしの小児に比べた母乳哺育ありの小児がアトピー性皮膚炎にかかる確率は4割程度低下すること，結果の不安定さを考慮しても，95％以上の信頼度で「危険は低下する」といえることが明らかになりました．**図1**に家族歴別に相対危険度と，その95％信頼区間を図示しました．この図をみると，それぞれの研究結果のばらつきはかなり大きいことと同時に，メタ分析によって信頼区間が狭くなり，結果の信頼度が大きく向上していることが視覚的に理解できます．

調べられていないものはわからない：系統的レビュー・メタ分析の限界

この研究結果に基づくと，「母乳哺育はアトピー性皮膚炎に予防的に働く可能性が高い」といえるのでしょうか．答えはノーです．いえることは「母乳哺育は4歳半くらいまでに発症するアトピー性皮膚炎に予防的に働く可能性が高い」です．母乳哺育と13歳以後におけるアトピー発症との関連を検討した最近の研究によると，母乳哺育はアトピーの危険を上げるという結果になっています．

この点についてはまだ結論が得られていませんが，系統的レビュー・メタ分析の特徴は「検討に含められた研究で調べられた以上のことはわからない」ということです．これは当たり前のことですが，研究の検索条件や選択条件，研究の質の検討を注意深く理解したうえで結果をみるという習慣がついていないと犯しがちな失敗なので，注意したいところです．

文献

1）Gdalevich, M., Mimouni, D., David, M. et al.: Breast-feeding and oset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 45: 520-527, 2001.
2）Sears, M.R., Greene, J.M., Willan, A.R. et al.: Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*, 360: 901-907, 2002.