

iHope Newsletter

「はじめてのメタアナリシス」出版に寄せて

名古屋第二赤十字病院 救急・総合内科部長

野口 善令

メタアナリシスとの出会い

メタアナリシスとは、同じテーマの複数の論文を集めて統合し、解析をする研究方法のことである。ここで言う「統合」とは、データを抽出し、統計学的手法を使ってひとつにまとめることを意味する。

メタアナリシスと最初に出会ったのは、レジデンシーが終わって、ニューヨークからボストンの New England Medical Center fellow(NMEC)に移り、引っ越しと board 受験の慌ただしさも一段落した 1995 年の 10 月頃だったと思う。メンターの John Wong に負荷心工コーの診断特性のメタアナリシスをやらないかと誘われた。meta-analysis という言葉が何となくカッコよく響いたので気軽に yes と答えたのが、その後の方向性に大きな影響を受けることになった。

気安くはじめたものの、下調べをしてみるとすぐにこれが容易ならないことだと気がついた。周囲にメタアナリシスを知っている人はおらず、入門書など皆無である。難解な数式が並ぶ統計学の原著論文にいちいちあたらなければ何もわからないという恐ろしい世界だった。ちょうどそのころ香港から NMEC に移籍してきた Joseph Lau を紹介してもらい、一通りの講義は受けることはできた。しかし、疫学や生物統計学の知識がなければ meta-analysis の研究などおぼつかないということを感じた。

異質性 - メタアナリシスの永遠の呪い

臨床疫学と統計学を体系的に学ばなければという思いから、Harvard School of Public Health の MPH コースをとることに決めた。ボストンでフェローをしていれば、impact のある推薦書はいくらでも手に入るのが幸いして、早速もぐり込むことができた。

当時は統計家だけのものだったメタアナリシスに医学領域からも興味を持たれはじめた頃で、Graham Colditz, Nan Laird,

Frederick Mosteller, Constantine Gatsonis といった錚々たる講師陣によるコースを受講することができた。

勉強するにしたがって、異質性 (heterogeneity) がメタアナリシスを理解するうえでの鍵であるとともに最大の問題だということがわかってきた。最初につまずいたのは、統計学的モデルの解釈についてであった。統計学的異質性がない場合は fixed-effect model(FEM)を使用し、異質性がある場合には DerSimonian-Laird の random-effect model(REM)を適用することは理解できたが、REM から得られた結論の方が一般化 (generalize) できるという解釈が非常にわかりにくい。Petitti のテキストには、“REM では「治療法は一般的にいて効果があるか？」と解釈の対象を一般化して問うことができるのに対し、FEM では「治療法は現在までになされた研究結果の中で効果があったといえるか？」と解釈の対象が現在までに得られたデータに限定される”と記述されている¹⁾が、どうしてこういえるのかさっぱりわからない。

まあ、ご本尊の Laird がすぐそばにいたのである。直接聞かなければ損だとばかりに訊きに行ったところ、以下のように説明してくれた。

REM では、(たとえば地球人類全体からなるような) super-population の母集団を想定する。一次研究は、この super-population からサンプリングして行われた RCT である。RCT の数が十分あれば、REM によるメタアナリシスの結果は、super-population に対する効果を代表するものになるはずである。

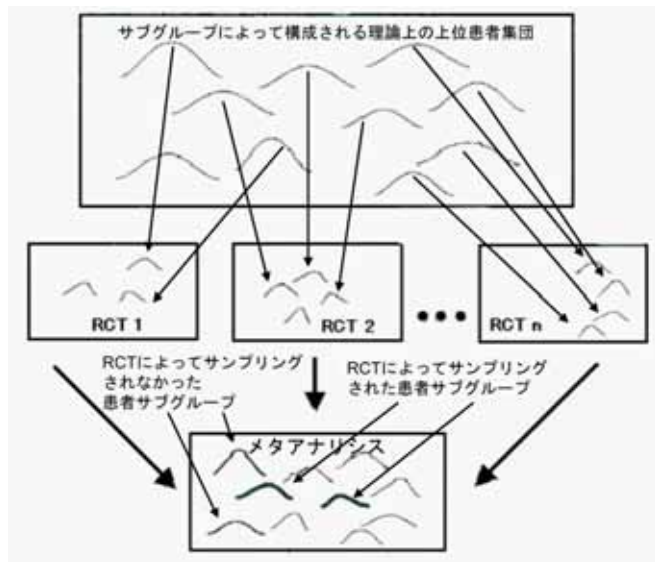
たとえば、多施設研究では施設間の異質性を処理するために、random-effect ANOVA を行う。この場合、施設毎に少しずつ異なる集団のサブグループができるが、全体の結果は想定した母集団を代表するものになる。REM によって得られる結果は、これと同じようなものである、という説明だった。

確かに REM は分散分析 (ANOVA) のモデルを引いているが、何か違和感を覚えて納得できなかった。しかし明確に反論する論拠もなく、結局お説ごもつともと拝聴した。

この時感じた疑問は、後年 Joseph Lau が書いた論文を読んで氷解した²⁾。メタアナリシスの一次研究は、それぞれの研

研究者が何の打ち合わせも合意もなく勝手に行った研究を集めてきたものである。たとえ、super-population からサンプリングしていると仮定しても、この母集団をまんべんなくサンプリングはしておらず、サンプリングしない部分や何回も重複してサンプリングした部分が存在するだろう。つまり、REM によるメタアナリシスの結果は super-population を代表しているとは言い難く、母集団を想定しようとしても偶然の結果生成された性質のよくわからない集団になってしまう。多施設研究の場合はまがりなりにも患者集団を想定されている母集団に近づけようとする前提があるのに対して、メタアナリシスは後付け (ad hoc) で共通の組み入れ基準もなく、一定の母集団を担保する機能がないのである (図 1)。

図 1



このように異質性は、メタアナリシスの根幹に関わる永遠の呪いともいえる問題であるが、情報を利用するエンドユーザー (臨床医) の視点から見れば、それほど難しい問題を引き起こさない。一次研究が統計学的、概念的に同質 (図 2 の第 2 象限) であれば、メタアナリシスの結論はまあ信頼できるだろうということに尽きるからである。 の場合はメタアナリシスする意味がないという点で逆に明解である。Cochrane Library でも、『一次研究の異質性が強すぎて臨床的に意味のある結論を導くことができない』と報告されているテーマは多い。 の場合はケースバイケースであるので、結論を信用するには相当注意してかかった方が良いということになる。

ただし、研究者から見た場合、 の条件にあうテーマのみに限定すると、メタアナリシスの研究対象が激減してしまうのがよろしくない。 では素性の知れない雑多なデータをどう扱うのが悩ましいが、せっかく集積しているデータ

を捨てるのも惜しい。データを一次研究として利用できれば、研究コストを追加することなく新しい仮説 (場合によっては新しい結論) を得られるのだから、何とかならないか、というのが異質性をめぐる問題の本質なのである。

図 2

		統計学的異質性	
		同質	異質
概念的異質性	同質	重みづけ平均によるメタアナリシスで問題なし	重みづけ平均によるメタアナリシスでおそらく問題なし
	異質	重みづけ平均によるメタアナリシスでおそらく問題なし	重みづけ平均によるメタアナリシスでは不適当

- ・サブグループ分析 (subgroup analysis)
- ・メタ回帰分析 (meta-regression)
- ・メタアナリシスしない

メタアナリシスの弱点

メタアナリシスは retrospective な研究であり、たとえ一次研究が RCT であっても観察研究となるため、バイアスには脆弱である。また、数学のように厳密なものではなく、かなり恣意的な部分があり、研究者の立場、考え方に大きく影響を受ける。命題が同じで方法論が正しければ誰がやっても同じ結論が出るわけではない。この点は誤解の多いところで注意が必要である。

読者へのメッセージ

メタアナリシスがメジャーになっていく時代を研究の中心地で過ごし、帰国後いくつかのメタアナリシスを行い、入門書を出版することができたのは、幸せな経験でした。「はじめてのメタアナリシス」は、臨床研究デザイン塾で行った講義をもとにした本で、これから研究する人に対する視点で執筆していますが、実は、研究しない人 (教育者、臨床家など) にも有用な書籍になるのではないかと秘かに期待しています。メタアナリシスはエビデンスとしてのヒエラルキーが高いわりに、臨床医にとって方法論がブラックボックスになってしまっていることが多く、そのため、結構いいかげんな結論が「エビデンスでございます」とばかりまかり通っていることがあります。医学情報をエンドユーザーとして利用する立場の臨床医のメディアリテラシーを高めるお役に立つことができれば、筆者にとってこれほどうれしいことはありません。

【参考文献】

- 1) Petitti DB. Meta-analysis, Decision Analysis, and Cost-Effective Analysis 2nd Edition New York: Oxford University Press; 2000.
- 2) Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet* 1998; 351(9096):123-7.

書籍「はじめてのメタアナリシス」のご案内

野口善令 著

「はじめてのメタアナリシス」

定価 3,150 円

NPO 法人 健康医療評価研究機構、

京都, 2009.

ISBN : 978-4-903803-13-5



詳細およびご注文については、

<http://www.i-hope.jp/books.html> をご覧ください。

デザイン塾事務局からのお知らせ

第1回「腎臓・透析ディレクターによる臨床研究デザインフォーラム」を開催しました

第1回「腎臓・透析ディレクターによる臨床研究デザインフォーラム - 腎臓・透析医のための臨床研究デザイン塾を考える - 」を、平成21年11月22日～11月23日に開催いたしました。

「腎臓・透析医のための臨床研究デザイン塾」は、わが国に臨床家による新しいリサーチ・コミュニティーを創造することを主な目的とした、約1週間の合宿形式で若手30代の腎臓・透析医を育成するプログラムです。今回は彼らの上司にあたるディレクタークラスの先生方にお集まりいただき、30歳代の当塾の参加者が何をどのように学んでいるのか、どのような成果を達成し、また悩んでいるのかを紹介すると同時に、当塾をより良いものにするためどのような支援が必要か、忌憚ないご意見をいただく機会として開催いたしました。

ご参加いただいた先生方からは、臨床研究を系統的に学ぶことのできる機会が圧倒的に不足しており、今後も臨床研究の底上げを促進する活動が必要とされていること、さらに実際に臨床研究を実施する上で直面する問題に対する対応も必要とされているとのご意見をいただき、身の引き締まる思いでした。また、若手の先生方の育成には協力を惜しまないという力強い声をたくさんの方からいただき、スタッフ一同大変嬉しく感じました。いただいたご意見は今後の検討課題として受け止め、真摯に取り組んで参りたいと存じます。

教育支援には塾長の京都大学医学研究科医療疫学の福原俊一教授をはじめ、腎臓・透析デザイン塾の一期生である柴垣

有吾先生、当機構上席研究員の大西良浩先生が講師としてご協力くださいました。ここに感謝申し上げます。

第1回「整形外科医のための臨床研究デザイン塾」を開催しました

当機構では腎臓・透析領域においては2003年から、プライマリ・ケア領域においては2005年から、そして2007年からは透析看護師を対象とした「臨床研究デザイン塾」を開催してまいりました。本塾の修了生のみなさまの活躍はめざましく、腎臓・透析領域におきましては58編の英文論文が出版されています。

整形外科領域においても同様の企画をしてほしいという多数のご要望にお応えして、30歳代の若手整形外科医の先生方を対象に、第1回「整形外科医のための臨床研究デザイン塾」を平成22年1月16日～17日に開催いたしました。

教育支援には、塾長の福島県立医科大学の菊地臣一学長兼理事長をはじめ、アドバイザー・コミッティの福島県立医科大学整形外科学講座の紺野慎一教授、京都大学医学研究科医療疫学分野の福原俊一教授、そして福島県立医科大学整形外科学講座・京都大学医学研究科医療疫学分野の先生方に講師・ファシリテーターとしてご協力をいただきました。多大なお力をいただきましたことに感謝申し上げます。

塾生の皆様には、クリニカル・クエスチョンからリサーチ・クエスチョンへの構造化、研究プロトコル作成のプロセスの一部を講義と実習で学んでいただきました。全員が夜遅くまで熱心にディスカッションを行い、発表の場でも活発な議論がなされ、充実した時間を過ごすことができました。

菊地学長からは「腰痛の診療ガイドライン - 価値と課題」というタイトルでご講演をいただき、良質な研究デザインに基づく臨床研究、および心理的・社会的な因子への注目の重要性を、具体的な研究結果の紹介を織り交ぜてお話いただきました。これから臨床研究を担う若手の先生方にとって全体的な視野を展望させてくれる内容であり、参加者に大きなインパクトを与えました。

私たちスタッフも、若手の先生方の熱意に応えることができるような教育プログラムの開発に一層取り組んで参りたいと思います。

臨床研究デザイン塾（腎・透析）研究グループの研究成果が学会誌に掲載されました

「腎・透析医のための臨床研究デザイン塾」の第4期生の研究グループの研究成果が、論文として学会誌に掲載されま

した。1991年に開発された腎不全患者の透析導入基準が臨床家によってどのように使われているかを調べた研究です。この研究プロジェクトは、臨床研究デザイン塾の卒業生グループが主導し、成果が可視化された最初の例です。「日常診療を変えるようなインパクトのある臨床研究を日常診療に携わる臨床家から発信する」という臨床研究デザイン塾のゴールが形になった記念すべき第一号といえます。臨床家としての自分たちの疑問を課題にして研究を完遂された塾生プロジェクト研究グループの皆様に敬意を表します。

・土井俊樹, 佐田憲映, 西野克彦, 木村友則, 森永貴理, 山本卓, 富永直人, 柴垣有吾, 長谷川毅, 大西良浩, 福原俊一. 透析導入基準を透析医はいかに使用し, また評価しているか? *日本透析医学会雑誌* 2009; 42(11): 879-884.

臨床研究デザイン塾(腎・透析)第4期生 木戸亮先生の論文がアクセプトされました

「腎・透析医のための臨床研究デザイン塾」第4期生である木戸亮先生の論文が, *American Journal of Transplantation*(in press)にアクセプトされました。

・Kido R. et al. Persistent glomerular hematuria in living kidney donors confers a risk of progressive kidney disease in donors after heminephrectomy. *American Journal of Transplantation* 2010 (in press).

iHope からのお知らせ

iHope が認定 NPO 法人としての活動を国税庁より 認められました(健康医療関連では2番目)

特定非営利活動法人健康医療評価研究機構(iHope International)は国税庁による審査の結果, 2010年1月1日より「認定NPO法人」として認定されました。

iHope は NPO 法人に認められた 17 活動分野のうち

1. 保健, 医療又は福祉の増進を図る活動 および
17. 前各号に掲げる活動を行う団体の運営又は活動に関する連絡, 助言又は援助の活動

における特定非営利活動法人として2003年11月25日に設立認証を受け, 昨年1月, 設立5周年記念報告会を機に認定NPO法人を目指して, 国税庁に申請いたしました。その結果「事業活動, 組織運営が適切に行われており, 広く一般から支援を受け, 公益に資することについて一定の要件を満たすもの」として国税庁長官の認定を受けるに至りました。日本に

は約5万のNPO法人がありますが, そのうち認定NPO法人は110団体しかありません。この度当法人は111番目(健康医療関連では「国境なき医師団」に次ぎ2番目)として認められました。これまで皆様方からいただきましたご支援, ご指導に厚く御礼申し上げます。

認定NPO法人の認定を受けたことにより, 個人・法人様からの寄附金, および相続財産の寄附が税制上の優遇措置を受けられるようになりました。

引き続き, 新生の認定NPO法人健康医療評価研究機構へのご高配を賜りますようよろしくお願いいたします。

iHope 関連研究者の業績

iHope 関連研究者による研究論文掲載

- ・ Higashi T, Nakayama T, Fukuhara S, Yamanaka H, Mimori T, Ryu J, Yonenobu K, Murata N, Matsuno H, Ishikawa H, Ochi T. Opinions of Japanese Rheumatology Physicians Regarding Clinical Practice Guidelines. *International Journal for Quality in Healthcare* 2009 (in press).
- ・ Kakudate N, Morita M, Yamazaki S, Fukuhara S, Sugai M, Nagayama M, Kawanami M, Chiba I. Association between self-efficacy and loss to follow-up in long-term periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology* 2009 (in press).
- ・ Kakudate N, Morita M, Fukuhara S, Sugai M, Nagayama M, Isogai E, Kawanami M, Chiba I. Development of the outcome expectancy scale for self-care among periodontal disease patients. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2009 (in press).

お問い合わせ・ご連絡先

ご意見・ご感想 ... news@i-hope.jp

配信停止・アドレス変更 ... i-hope@i-hope.jp

認定 NPO 法人 健康医療評価研究機構 iHope International

〒604-0931

京都市中京区二条通寺町東入榎木町 82

宮崎ビル 3 階

TEL: 075-211-5656 FAX: 075-211-4762

WEB: <http://www.i-hope.jp/>