

## 2. エビデンスを調べる

### —systematic review の現状—

津 谷 喜一郎\*

#### 1. はじめに

Systematic review は医学の領域では1970年代から使われるようになり、1990年代に急速に発展した。その歩みは「エビデンスに基づく医療」(evidence based medicine: EBM) の発展と表裏をなすものである。コクラン共同計画(The Cochrane Collaboration) を創生した Chalmers I と、Oxford 大学の医学統計学の教授の Altman DG の2名の編集による“Systematic Reviews” は、1995年にコンパクトな119ページの本として発行された。その日本語訳は「システマティック・レビュー」(サイエンティスト社、2000) として出された。

ところが原本の第2版は2001年に大幅に内容が増え、サイズも大きくなり、487ページの本として出版された。Fig. 1 にこの3冊を並べて示す。内容が増えたことがみて取れよう。第2版は、Bristol 大学の疫学・公衆衛生の Egger M, 同大学の臨床疫学の Smith GD, 先の Altman DG の3名の編集になり、Chalmers は序言(Forward) を述べているにとどまっている。ここには Chalmers の謙虚さとともに、彼が創生したコクラン共同計画や systematic review の方法が、大きなプロジェクトとして、また方法論として大きな領域になったことが反映している。

本稿では、コクラン共同計画による systematic review の歴史と方法と現状、それ以外の systematic review の現状、systematic review をサポートするソフトウェア、最後に systematic review の質管理について述べることにする。

#### 2. コクランによる systematic review の重要性の指摘

EBM の父の一人であるアーサー・コクラン (Ar-

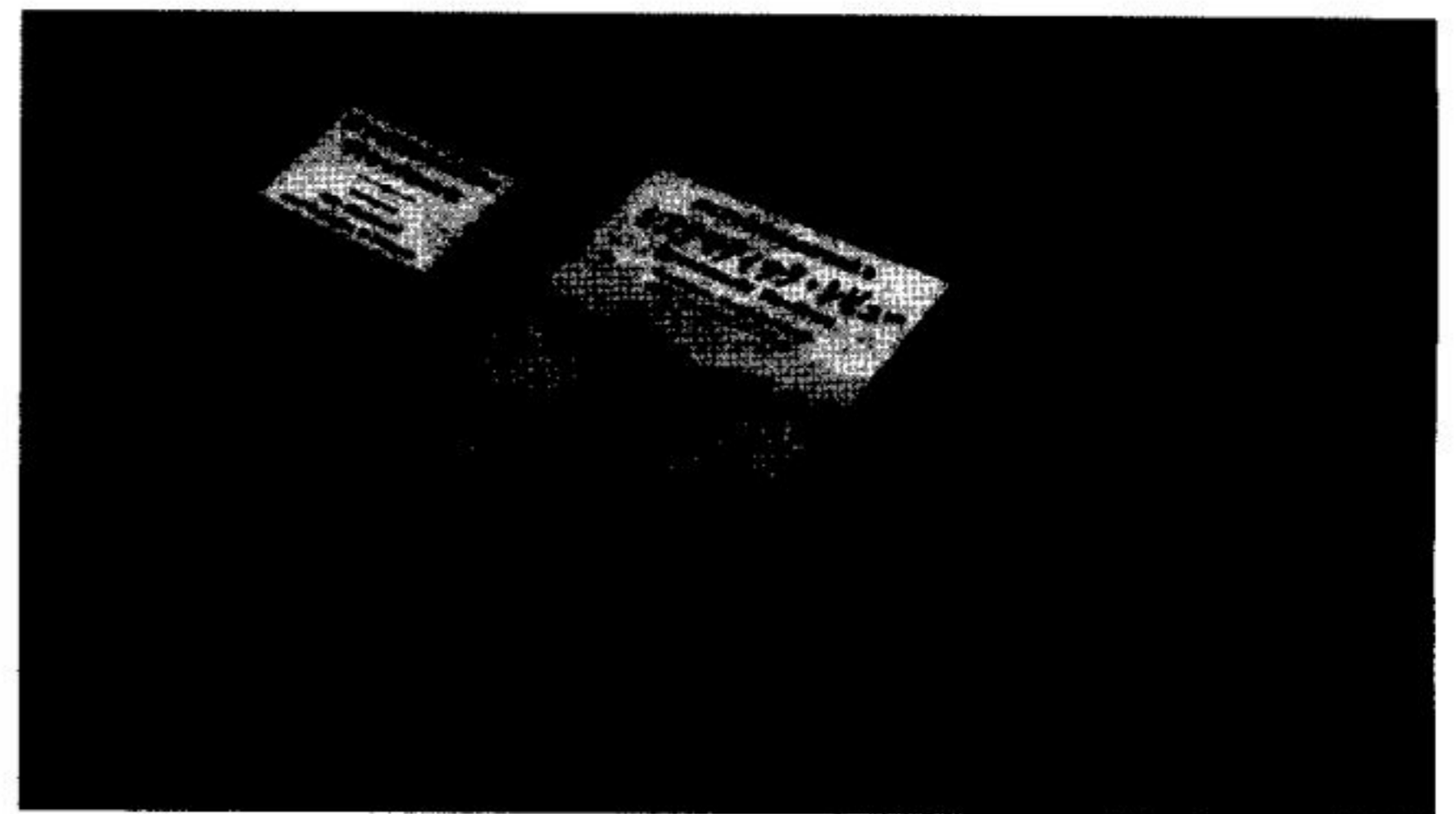


Fig. 1 “Systematic Review” の本 (左より、1995年の第1版、その日本語訳、2001年の第2版)

chiebald L. Cochrane, 1909-1988) は、イギリス人の医師で疫学者である。彼は、3つのことを言っている。しばしば引用される<sup>1,2)</sup>が、systematic review の医学における使用にとって、その歴史的意味づけがわかる重要な考え方であり、ここでも記すこととしよう。

第1は、「有効な治療はすべて無償で」(all effective treatment must be free) である。イギリスの国民保健サービス(National Health Service: NHS) は1948年に始まり、世界の保健サービスの1つのモデルとなったものであった。このシステムは保健サービスが税金でまかなわれるものであるが、そこで一種の政治的スローガンとして「治療はすべて無償で」(all treatment must be free) というものがあつた。ここでは単純に「治療」と表現されているが、予防やリハビリなどを含み、すべての保健サービスとみなしてよい。このスローガンに対しコクランは反対したのである。彼は「治療はすべて無償」ではなく「有効な治療はすべて無償」(all effective treatment must be free)、つまり「有効」なもののみが無償であるべきといったのである。ここには、限られた医療資源を「効率的」(efficient) に用いるべきだという彼の思想がでてくる。効かないものにお金を使うのは無駄とい

\* 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学  
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1



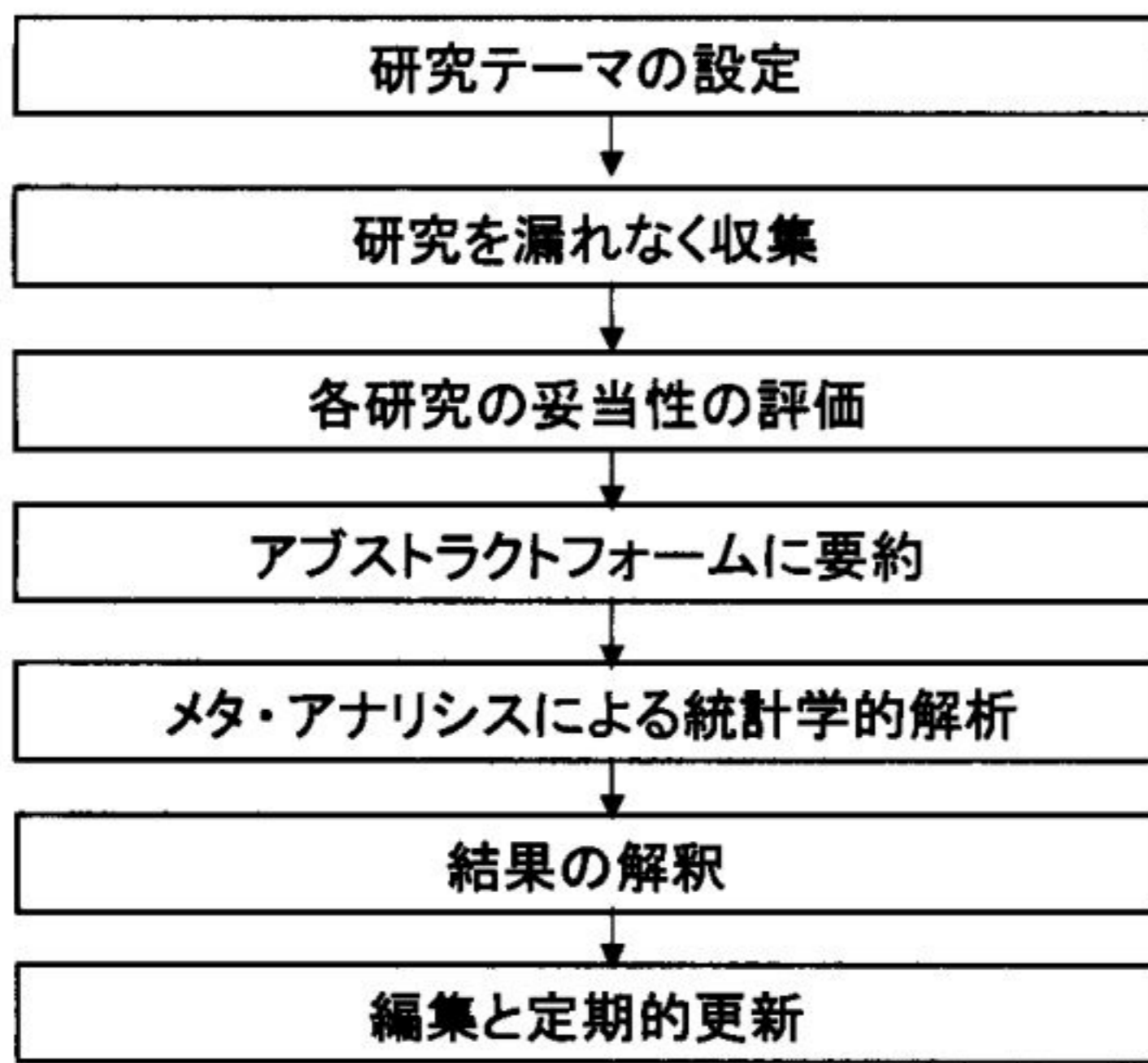


Fig. 2 コクラン・レビューの7つのステップ

うものだ。その分、効いている介入のサービスを受ける人の数が減ることになる。この彼の思想は1972年の彼の名著“Effectiveness and efficiency” (森亨訳。効果と効率。サイエンティスト社、1999)によくあらわれている。では、「有効」であることを立証するにはどうしたらよいか。

第2は、「ランダム化比較試験が重要」である。つまり、ランダム化によって群分けにあたっての選択バイアス (selection bias) を避け、両群の背景因子のバランスをとってこそ正しい比較ができ、正しい評価ができるとしたのである。これには、元々イギリスが世界で最初のランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) を行った国であること、さらにはイギリス人の経験論哲学や懐疑主義が反映している。RCTは臨床試験において使われる研究デザインのひとつであるが、より広く臨床研究としての研究デザインとエビデンスとの関係は、横浜での1999年の第6回臨床薬理学講習会で述べたので、そちらを参照していただきたい<sup>3)</sup>。

第3は、「各トピックごとに、それぞれのランダム化比較試験を、定期的にクリティカルにまとめていないことに関して、我々専門家は批判されるべきだ」(It is surely a great criticism of our profession that we have not organised a critical summary by speciality or sub-speciality, up-dated periodically, of all relevant RCTs.) である。

つまり、1)すべてのRCTから、2)よいものだけを、3)まとめて、4)遅れなく、5)必要な人に届ける、ということである。ここでは現在、systematic reviewと称されるものの必要性が明確に指摘されている。確かに、どんなによいものがあったとしてもそれが見

落とされていたのではなんにもならない。RCTにもよいものもあれば悪いものもある。RCTの結論が食い違ったり、はっきりしないときには、それらがまとめられていなければ意思決定できない。その結果が遅れて届けられたのでは、意思決定するものは困るというわけだ。

### 3. コクラン・レビュー

コクラン共同計画を始めたChalmersは、イギリスの産婦人科医である。彼はCochraneの弟子で、WHOの協力も得て、10年以上こうしたsystematic reviewを周産期領域で行っていた。これが大変有益なプロジェクトであることがわかり、すべての領域に広げ1992年からスタートしたのがコクラン共同計画である。日本語による紹介のwebsiteがある (<http://cochrane.umin.ac.jp>)。

コクラン共同計画は、“Preparing maintaining and promoting the accessibility of systematic reviews of the effects of healthcare interventions” (systematic reviewをつくり、手入れし、アクセシビリティを高める) をモットーにしている。つまりエビデンスの流通を強化しようというものだ。

コクラン共同計画でなされるsystematic reviewはコクラン・レビュー (Cochrane review) と称される。

コクラン・レビューの具体的な方法は、コクラン共同計画の「レビューアのためのハンドブック」(Reviewer's Handbook) に詳しく述べられている。コクラン共同計画のwebsiteからdownloadできる (<http://www.cochrane.org/cochrane/hbook.htm>)。このハンドブックはときどきupdateされ、現在は2003年5月のversion 4.3が最新版である。その基本はFig. 2に示す7つのステップからなる。以前のバージョンをベースにした日本語の紹介がある<sup>4)</sup>。以下、その骨格を示す。

第1に、研究テーマ、リサーチ・クエスチョンを正しく設定する。答えられないようなリサーチ・クエスチョンを立て、何とかならないかということも多いのだが、回答可能 (answerable) なリサーチ・クエスチョンを立てることが大事である。EBMでの第1のステップである「問題の同定」(identification of problem) で用いられる“PECO”，すなわちpatient (患者), exposure (暴露, Iとしてintervention介入とすることもある), comparison (比較), outcome (アウトカム) の4つの要素は、特定の患者についてであるが、systematic reviewにおい



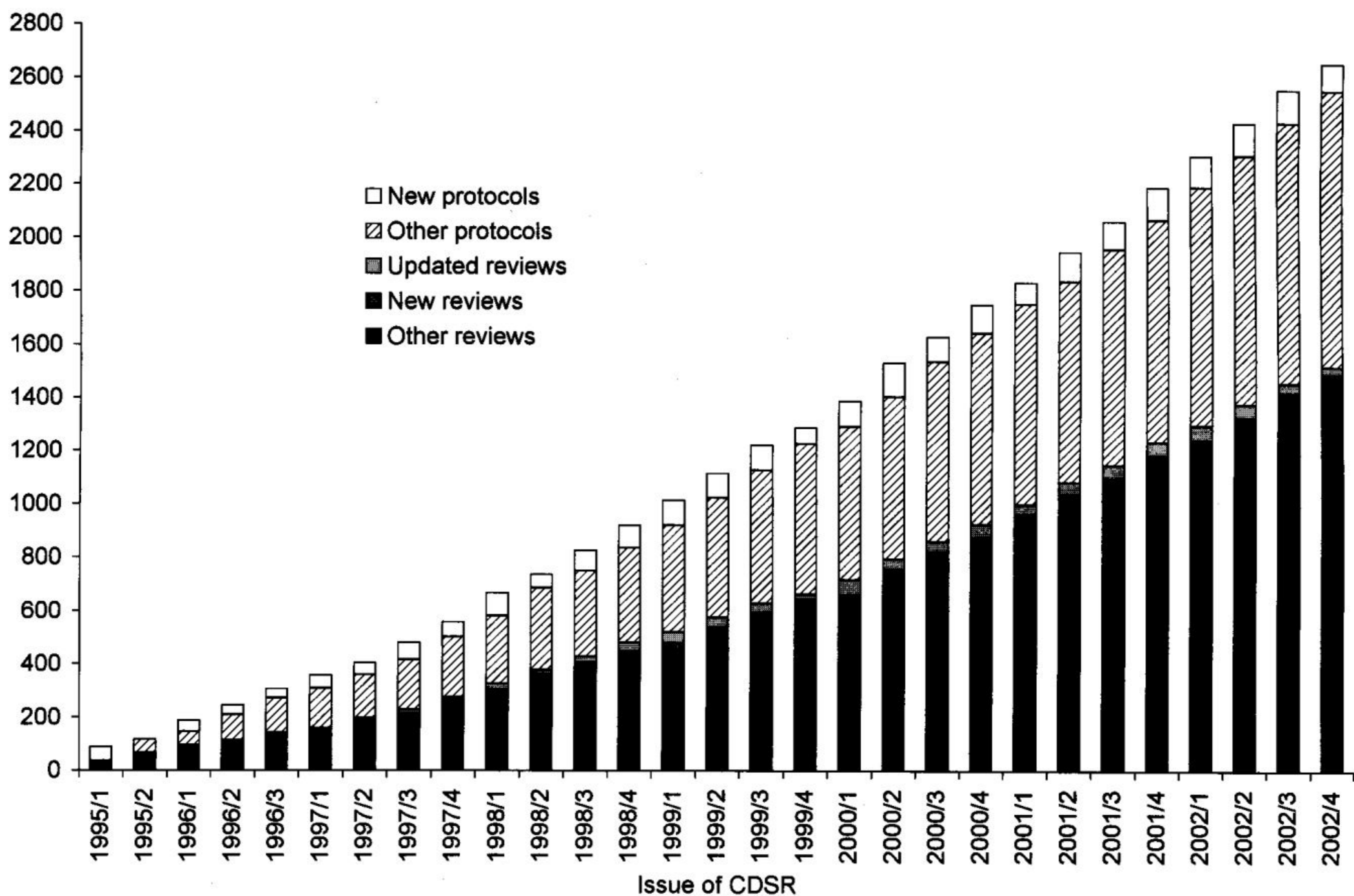


Fig. 3 コクラン・レビュー数の推移

ての問題の同定では, patient は, より一般化した「疾患名」などが対応する。他の3つの要素も同様に定める。

第2に, 研究を漏れなく収集する。出版されていないトリアルを含めて収集する。パブリケーションバイアスは systematic review において大きな問題で, 可能な限りこれを避ける。

第3に, 各研究の妥当性の評価をする。いくつかのチェックリストがある。代表的なものとして, Jadadの方法<sup>5)</sup>はランダム化とダブルブラインド化と除外・脱落の記述の3つの要素から成り立つものである<sup>6)</sup>, Schulzの方法<sup>7)</sup>は「隠蔽」(concealment)を基礎にするものである。この2つは頻用されるが, 本来, 妥当性の評価のチェックリストはリサーチ・クエスチョンによって異なるものである。たとえば, 頭痛薬のRCTではブラインドネスのウェイトは高いが, 検査項目をエンドポイントにした場合にはブラインドネスのウェイトは低くなる。

第4に, それをアブストラクトフォームに要約する。フォームの形式はほぼ決まったものができている。

第5に, メタ・アナリシス (meta analysis) による統計学的解析を行う。これは現在種々のソフトウェア

ができてから, 割合容易にできる。これについては後述する。

第6に, その結果を解釈する。

第7に, 最後に編集して, 定期的に更新して届ける。

ここで systematic review とメタ・アナリシスという用語は, 混同して使われることが多いのだが, コクラン共同計画では, このようなプロセス全体を systematic review と呼び, 統計学的・数学的なプロセスの部分をメタ・アナリシスと呼んでいる。一般には全体をメタ・アナリシスと呼んでも間違いではない。

#### 4. コクラン・レビューの現状

コクラン・レビューの結果は, コクラン・ライブラリー (The Cochrane Library) として年に4回発行され, CD-ROM や website でつたえられる<sup>5)</sup>。

1995年の最初のコクラン・ライブラリーはフロッピー3枚で発行された。その後, CD-ROMに移り, 1枚が2枚になり, さらにそれも一杯になってきた。

Fig. 3に, 1995年から2002年までのコクラン・レビューの数の推移を示す。大きく, complete review と protocol の2つに分けられる。前者は systematic review が完了 (complete) したものの, 後者は sys-



Collaborative Review Group (CRG)

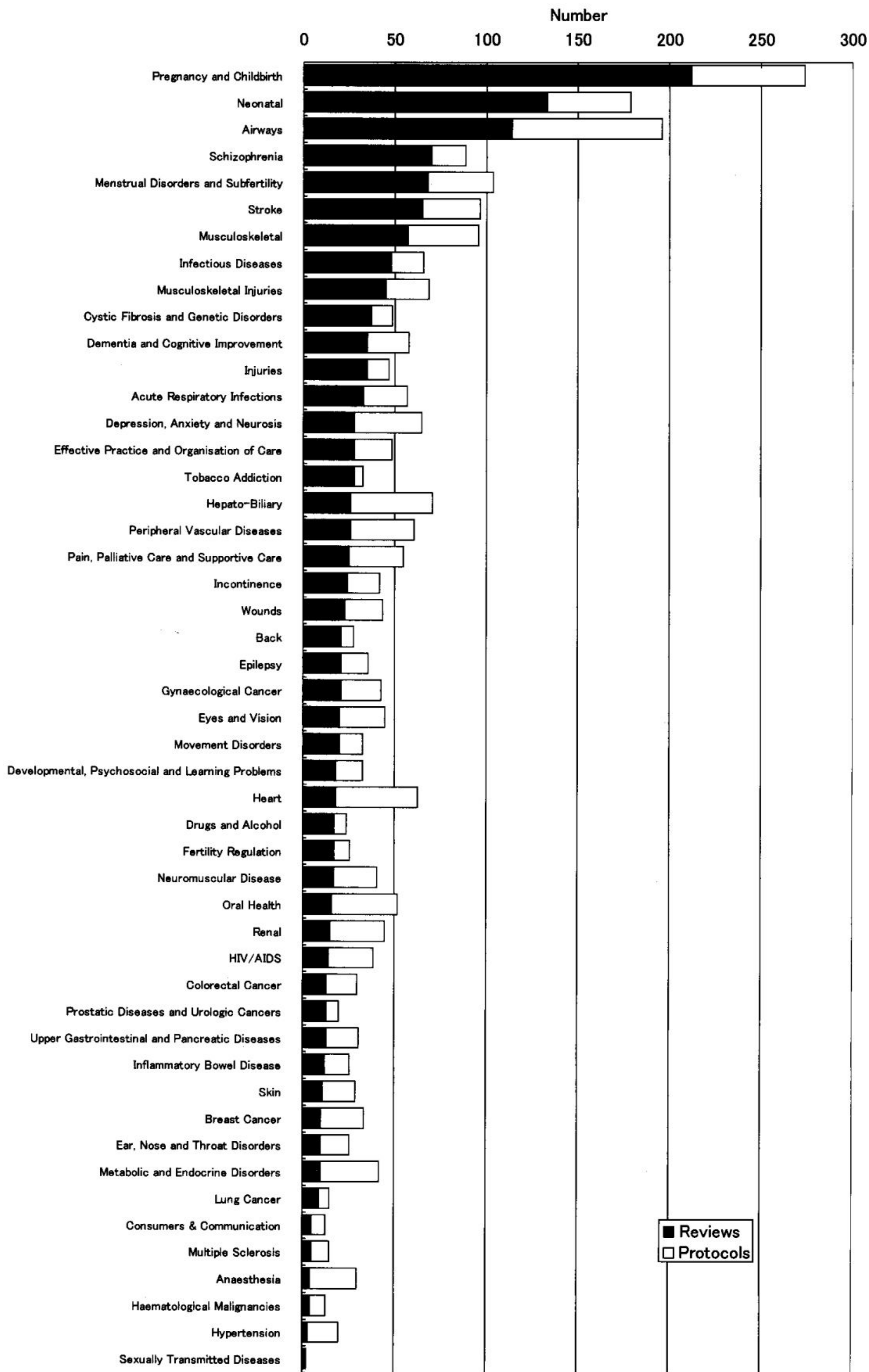


Fig. 4 コクラン・レビューのグループ別の数 (2002 issue 4)



tematic review が進行中でそのための protocol が公表されているものである。Protocol が公表されることにより、同じトピックについて systematic review を繰り返す無駄が省け、関心ある人はそのトピックの systematic review に協力することになり、「共同計画」(collaboration) の精神に沿ってプロジェクトが進行することになる。

Complete review には近年、毎回約 40 件の新しいコクラン・レビューが追加され、また新しい RCT をとり込むなどして約 20 件が update される。

Protocol も毎回約 100 件が新規に収録されている。

コクラン・レビューは、現在 49 のコクラン・グループによって分類されて作業が進行している。そのグループ別の数を Fig. 4 に示す。

Total で、2002 年 issue 4 で complete review が 1,519 件、protocol が 1,136 件である。Complete review のうちで多いのは、Pregnancy and Childbirth (妊娠と出産, 212 件), Neonatal (新生児, 133 件), Airways (気道, 114 件), Schizophrenia (統合失調症, 70 件), Menstrual Disorders and Subfertility (月経障害と妊娠障害, 68 件), Stroke (卒中, 65 件) などである。コクラン共同計画を創生した Chalmers が産婦人科であったことなどが反映している。周産期領域を合計すると 413 件となり、全体の 27% (417/1,519) を占める。がんの領域などは少ない。このためコクラン・レビューはまだ「穴」が多いともいわれる。もともと Chalmers の考えは、自らが行った周産期領域のレビューを他の領域にも拡大し、パッチワーク式に広げていけば、いずれ医学的介入すべてを多岐に及ぼすという壮大なものである。コクラン・レビューは完成したものというより、現在進行中のプロジェクトであるとの認識が必要であろう。

なお、complete review の abstract は、コクラン共同計画の website から無料でみることができる (<http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/mainindex.htm>)。同じものは、Medline にも収録されており、PubMed からみることができる (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>)。

## 5. 他の systematic review

Systematic review は、コクラン・レビューには限らない。他の多くの個人や組織が systematic review を行っている。その現状もコクラン・ライブラリーでみることができる。コクラン・ライブラリー中の、Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness

(DARE) というデータベースの subset には、他の個人やグループによる systematic review をその質を一定のクライテリアを用い吟味し、構造化された抄録が作成されている<sup>7)</sup>。

この DARE の構成はクライテリアが途中で変化したこともあり若干複雑で、The Cochrane Library 2002 issue 4 の数を以下に示す、2 つからなる。

Abstracts of quality assessed systematic reviews	2,940 件
Other reviews : bibliographic details only	800 件
Total	3,740 件

すなわち、すでに完成して現在世の中にある systematic review は、コクラン・レビューの 1,519 件と、それ以外の 3,740 件の合計 5,259 件ということになる。全体から見るとコクラン・レビューは 28.9% (1,519/5,259)、約 30% である。

日本では、systematic review はいくつあるであろうか? Fig. 5 に、日本の RCT と CCT を prospective に約 1,250 の雑誌から handsearch するプロジェクト (Japan Handsearch and Electronic Search project : JHES) で、同時にメタ・アナリシスの文献についても handsearch した結果を示す。2000 年 7 月から 2003 年 3 月までで、100 件近くあった。

ただしここでのメタ・アナリシスの採択のクライテリアは、日本における全体の動向や問題点を知るため、緩やかなものである。Table 1 に、「ハンドサーチにおける RCT 採択の要点 ver.1.0 2001.12.10」(<http://jhes.umin.ac.jp>) よりメタ・アナリシスの論文や抄録採択のクライテリアを示す。これに、DARE が現在用いているクライテリア<sup>8)</sup>を用いると数は大幅に少なくなる。

この他に、先のコクラン・ライブラリーには、日本人が author として関与した systematic review がコクラン・ライブラリー 2003 issue 2 までで、11 件見いだされる。このうち日本人が first author のものが 5 件である。

## 6. Systematic review をサポートするソフトの現状

上に述べたように、世の中にある systematic review の約 70% は、コクラン・レビュー以外のものである。Systematic review やメタ・アナリシスは、各スタディを併合し統計学的解析をする際にグラフで表示することが多い。

それらはどんなソフトウェアを用いているのであろうか? またこれから systematic review を行おうと



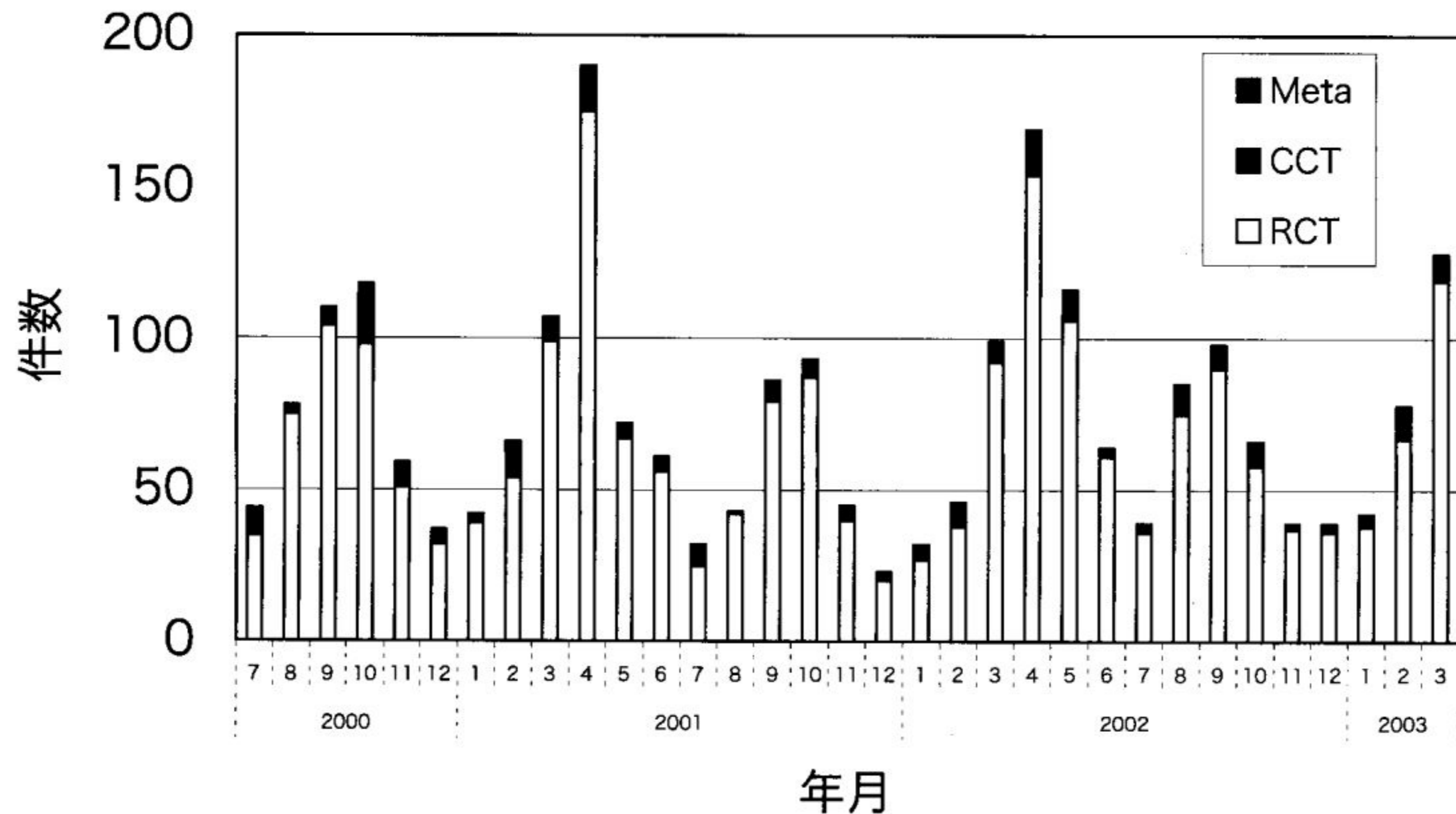


Fig. 5 JHES handsearch による採択数

Table 1 JHES におけるメタ・アナリシス採択のクライテリア (<http://jhес.umin.ac.jp>)

- 1) 著者がメタ・アナリシス (systematic review) であると明記しているもの。
- 2) メタ・アナリシス (systematic review) という言葉がなくても、複数の RCT の評価をしていて、その論文をどこから手に入れたか書いてあるもの、あるいは複数の RCT を分析した結論が書いてあるもの、論文選択の手法が明記されていることが必要である。
- 3) 他人のメタ・アナリシス (systematic review) の紹介をしているもの。ただし、そのメタ・アナリシス (systematic review) の紹介がその論文の主題であるときに限る。ただの引用や数行程度の記述は不要。

Table 2 Systematic review/meta analysis のソフト

- 1) Commercial  
Fast\*Pro, STATA, True Epistat, DSTAT, DESCARTES, Comprehensive Metaanalysis, Stats Direct
- 2) Public domain  
RevMan, Easy MA, Meta-Analyst
- 3) 一般的な統計ソフト  
Stata, SAS, S-Plus, StatsDirect, BUGS and Win BUGS, StatXact, True Epistat

いう人にとっては、どのようなソフトウェアが入手可能であろうか？<sup>8-10)</sup>

ソフトウェアは大きく、commercial (市販されているもの) と public domain (無料で用いることができるもの)、一般的な統計ソフトの中に入ったものの3つに分けられる (Table 2)。

Freely available なものは一般に DOS ベースで使いつらいが、RevMan のように優れたものもある。RevMan はコクラン・レビューで使われ、問題の設定、文献整理、bullbogram の描出など一式を含む。一般的統計ソフトの中では、StatsDirect は 2000 年に出たものであるが使い勝手がよく、値段も手ごろである。

これらを、データの入力しやすさ、統計モデル、出力形式、操作の容易性などの点からレビューした論文

が、Sterne JAC, Egger M, Sutton AJ によって “Meta-analysis software” として発表されている。冒頭に示した “Systematic Reviews” の第 2 版 (2001) の第 17 章に入っている。この論文は当初、1998 年 1 月 17 日に *eBMJ* に発表されたもの (<http://www.bmj.com/archive/7126/7126ed9.htm>) を加筆したものである。日本語によるレビューとしては、上記の Sterne らのレビューをベースに丹後によるものが報告されている<sup>11)</sup>。

できのよいソフトを使えば、統計学的解析とメタ・アナリシスのグラフを書くことはたいした苦もなくでき、慣れてしまえばどうということはない。一度、使ってみることをお勧めする。ところがこれができるみると、systematic review の他のステップ、すなわちスタディを漏れなく収集、妥当性の評価、結果の解釈などが結構大変なことがよくわかるようになる。

## 7. Systematic review の質管理

先に述べたように、systematic review のための



ソフトが容易に使えるようになってきた。自ら行おうというときには、そのためのガイドラインを利用するのが賢明である。

Systematic reviewの質管理については、Moherらによって、QUOROM statementとして1999年に公表されている<sup>12)</sup>。そのチェックリストは日本語訳もできている。これを使われることをお勧めする。このsystematic reviewにおけるQUOROM statementは、RCT論文の質管理における1996年のCONSORT statement (2001年に改訂)に対応するものである。

これらのstatementは流通する医学情報の質管理を行い、エビデンスとしての質を向上させようとする大きな流れの一環である。世界的なEBMの動きの中で、1990年末からさまざまな領域で情報の質管理が行われるようになったといえよう。

## 8. おわりに

コクラン共同計画を主とし、その他を含めて、systematic reviewの歴史と方法と現状を紹介した。この領域は急速に進展している。日本人によるsystematic reviewのよりいっそうの実施が期待される。

## 文 献

- 1) 津谷喜一郎. コクラン共同計画とシステマティック・レビュー—EBMにおける位置づけ—. 公衆衛生研究 2000; 49(4): 313-9. [http://shoroku.niph.go.jp/kosyu/2000/200049040003.pdf]
- 2) 津谷喜一郎. 臨床薬理学とEBM. 日本臨床薬理学会(編). 臨床薬理学第2版. 医学書院, 2003: 104-11.
- 3) 津谷喜一郎. エビデンスと臨床試験. 臨床薬理 2000; 31(4): 605-14.
- 4) 津谷喜一郎. コクラン共同計画とシステマティック・レビュー. 薬理と治療 1997; 25(1): 11-24. [別府宏園, 津谷喜一郎(編). コクラン共同計画資料集. サイエンティスト社, 1997: 50-63. に転載されている]
- 5) 津谷喜一郎, 金子善博. 薬剤疫学とメタアナリシス—The Cochrane Library 2002 issue 4の現状—. 日本病院薬剤師学会誌 2003; 39(2): 171-7. [http://cochrane.umin.ac.jp/phepiand-meta.pdf]
- 6) Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C. Assessing the quality of reports of randomized controlled trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
- 7) Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman D. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408-12.
- 8) 津谷喜一郎. システマティック・レビューを支援するソフトウェアの現状調査研究. H 13年度厚生科学研究医療技術評価総合研究事業「医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究」総括・分担研究報告書(主任研究者: 川合眞一). 2002: 2-3.
- 9) 津谷喜一郎. メタアナリシスのグラフの容易な書き方と医薬品適応外使用の経済評価へのプレリユード. 臨床薬理 2003; 34(3): 519S-20S.
- 10) 津谷喜一郎. メタアナリシスのグラフの容易な書き方と医薬品適応外使用の経済評価へのプレリユード. 臨床医薬 2003; 19(8)(掲載予定).
- 11) 丹後俊郎. EBMのためのデータベースと連携したメタアナリシスのソフトウェアに関する調査研究と開発の試み. 平成13年度厚生科学研究費補助金21世紀型医療開拓推進「日本におけるEBMのためのデータベース構築および提供利用に関する調査研究」総括・分担研究報告書(主任研究者: 丹後俊郎). 2002: 90-107.
- 12) Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analysis of randomized controlled trials: The QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354: 1896-900. [チェックリストの日本語訳はhttp://www.sphere.ad.jp/cont/QUOROM\_Statement/QUOROM\_chk\_Jap.pdfにある]