

コクランとメタアナリシス

2014年12月5日

(独)国立成育医療研究センター
政策科学研究部政策開発研究室
コクラン日本支部
大田 えりか

コクランレビューのプロセス

1. 質問を設定する(PICOs)

→ タイトルをレジスターする

2. 適格基準、クライテリアを計画する

3. 方法を計画する

→ プロトコルを出版する

4. 研究を検索する

5. 適格基準を適応する

6. データを収集する

7. バイアスのリスクを査定する

8. 結果を分析して表示する

9. 結果を解釈し結論を記述する

→ レビューを出版する

10. レビューをアップデートし、改善する

→ アップデート版を出版する

タイトル登録からレビュー出版まで

最初にfirst authorで書いたコクランレビュー “Behavioral interventions to reduce the transmission of HIV infection among sex workers and their clients in high-income countries”

2010年

- 2月 HIVグループにタイトル登録
- 3月 コクランプロトコールワークショップに参加
- 4月 プロトコール投稿
- 6月 ピアレビューリバイス再投稿
- 7月 プロトコール出版→文献検索依頼
- 11月 フルレビュー投稿

2011年

- 6月 問い合わせる
- 10月 査読が帰ってくる
- 11月 最終投稿→数日後出版OKとなる

どのくらいの期間で行うの？

- プロトコール（計画書）は、タイトルを登録した日から3か月以内
（6か月以上経過すると登録から外される）
- 系統的レビューは、プロトコールの最終版が出版されてから1年以内
（1年半以上経過すると登録から外される）

Review Manager (Rev Man5)

• 必須のソフトウェア

- Archie databaseから自分のレビューにアクセスする
- プロトコールとフルレビューのテンプレート
- レビューの本文を書く
- 統計分析
- エディトリアルプロセスと出版
- Archie databaseはユーザーネームとパスワードが必要
- Available from
<http://ims.cochrane.org/revman/download>

コクランレビューのプロセス

1. 質問の設定
2. 適格基準の計画
3. 方法の計画
4. 研究の検索
5. 適格基準の適用
6. データの収集
7. バイアスリスクのアセスメント
8. **結果の解析と提示**
9. 結果の解釈と結論の導出
10. レビューの改善とアップデート

質問の設定

- P participants (参加者)
- I intervention (介入)
- C comparison (比較)
- O outcomes (評価項目)
- S study design (研究デザイン)

文献検索

- P participants (参加者)
- I intervention (介入)
- ~~C comparison (比較)~~
- ~~O outcomes (評価項目)~~
- S study design (研究デザイン)

検索データベース

- データベース
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Specialised Registers
 - 可能であれば他のデータベースを追加する
- 他の情報源
 - 雑誌およびその他のデータベース
 - 未公表および進行中の研究

研究の選択

- 検索された文献は、タイトルとアブストラクトを2名で独立してスクリーニングを行う
- クライテリアに該当する研究はフルテキストを取り寄せて、研究を含めるかどうか検討

- スクリーニングに有用なソフト
 - ✓ Endnote
 - ✓ EPPI-Reviewer4
 - ✓ abstrackr

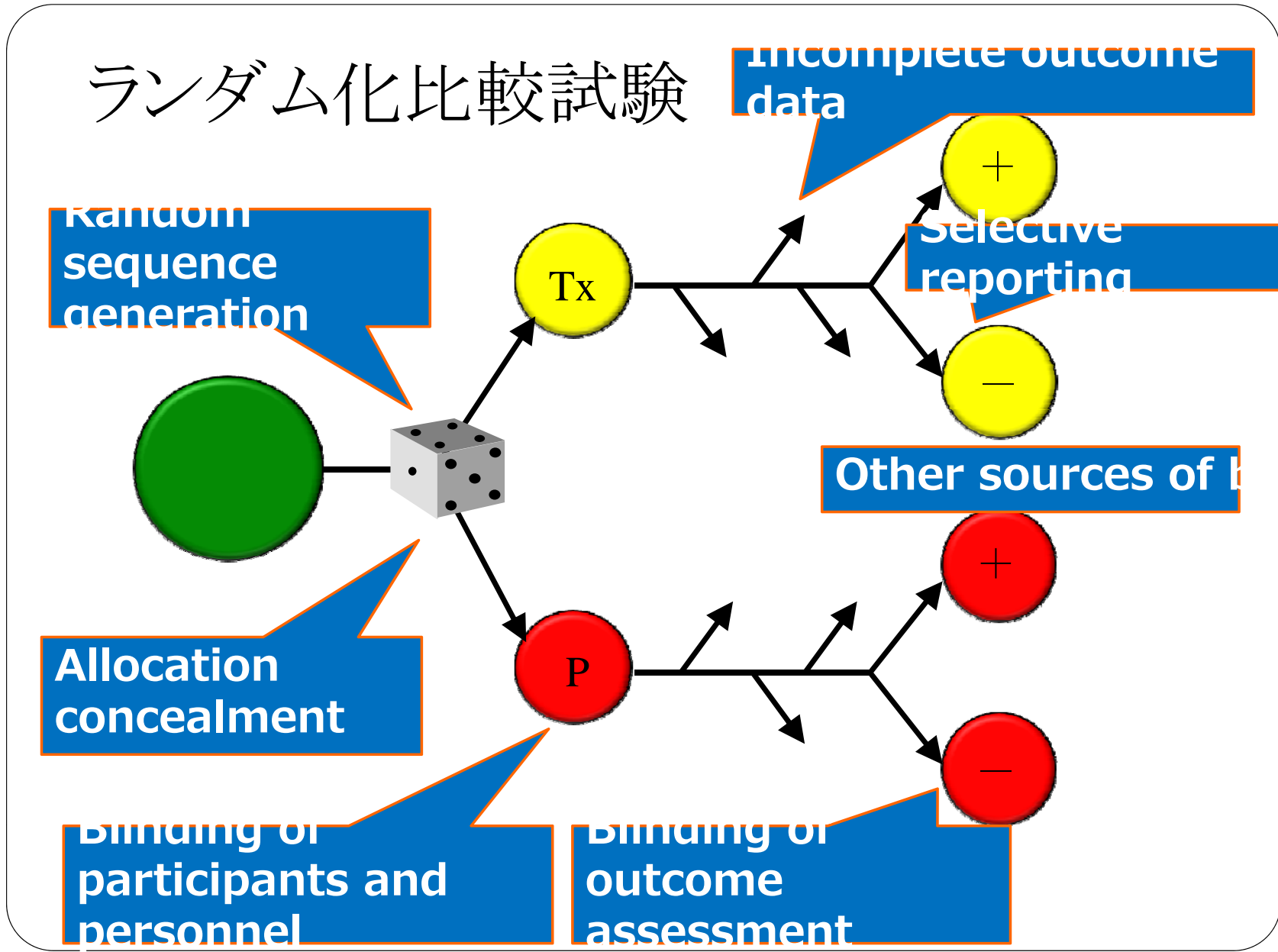
リスクオブバイアスの評価

- ✓ Random sequence generation
- ✓ Allocation concealment
- ✓ Blinding of participants and personnel
- ✓ Blinding of outcome assessment
- ✓ Incomplete outcome data
- ✓ Selective reporting
- ✓ Other sources of bias

Risk of bias (RoB)

Figure 1. 'Risk of bias' summary - mortality at 12 months review authors' judgements about each methodological quality item for each included study that evaluated mortality

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding of patients?	Blinding of providers?	Blinding of data collectors?	Blinding of outcome adjudicators?	Blinding of data analysts?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?	Intention to treat analysis?
Agnelli 2009	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Atinbas 2004	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Kakkar 2004	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Kleek 2005	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
1994	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2009	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2010	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Sideras 2006	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Weber 2008	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●



なぜメタアナリシスを行うのか？

- 治療効果とその不確実性を定量化する
- 検出力を高める
- 精度を高める
- 研究間の相違を調べる
- 矛盾する研究の論議を解決する
- 新しい仮説を生み出す

出典: Julian Higgins

いつメタアナリシスが実施できるか？

- 二つ以上の研究がその効果を測定している
- それらの研究は十分に類似しており、意味のある有用な結果を生じている
- アウトカムが類似する方法で測定されている
- データは利用可能な形式で入手できる

メタアナリシスのプロセス

- 実施すべき比較を特定する
- 報告すべきアウトカムと使用すべき統計量を特定する
- 関連するそれぞれの研究からデータを収集する
- 効果の要約を得るために結果を統合する
- 研究間の相違を探求する
- 結果を解釈する

比較すべきものを選択する

仮説的レビュー： 昼間の眠気に対するカフェインの効果

カフェイン入りコーヒー VS カフェイン抜きコーヒー

- 論題を一対比較に分解する
- それぞれのレビューには一つあるいは多くの比較が存在する
- 何をグループ化し、何を別々に比較すべきかを決定する判断をする

アウトカムと効果測定指標を選択する

仮説的レビュー： 昼間の眠気に対するカフェインの効果

カフェイン入りコーヒー VS カフェイン抜きコーヒー

- 試験終了時の眠り（リスク比）
- 頭痛（リスク比）

- 各比較に関して：アウトカムを選択する
- 各アウトカムに関して：効果測定指標を選択する
- 組み入れた研究から入手しうるデータに依存する可能性がある

データを収集する

- 効果測定指標と分散のために必要な4つの数値：

	頭痛あり	頭痛なし	総数
カフェイン	17	51	68
デカフェ	9	55	64
総数	26	106	132

各測定時点におけるそれぞれのアウトカムに関して実際に測定された数値を収集するよう努める

例

頭痛	カフェイン	デカフェ	重み
Amore-Coffea 2000	2/31	10/34	
Deliciozza 2004	10/40	9/40	
Mama-Kaffa 1999	12/53	9/61	
Morrocona 1998	3/15	1/17	
Norscafe 1998	19/68	9/64	
Oohlahlazza 1998	4/35	2/37	
Piazza-Allerta 2003	8/35	6/37	

例

頭痛	カフェイン	デカフェ	重み
Amore-Coffea 2000	2/31	10/34	6.6%
Deliciozza 2004	10/40	9/40	21.9%
Mama-Kaffa 1999	12/53	9/61	22.2%
Morrocona 1998	3/15	1/17	2.9%
Norscafe 1998	19/68	9/64	26.4%
Oohlahlazza 1998	4/35	2/37	5.1%
Piazza-Allerta 2003	8/35	6/37	14.9%

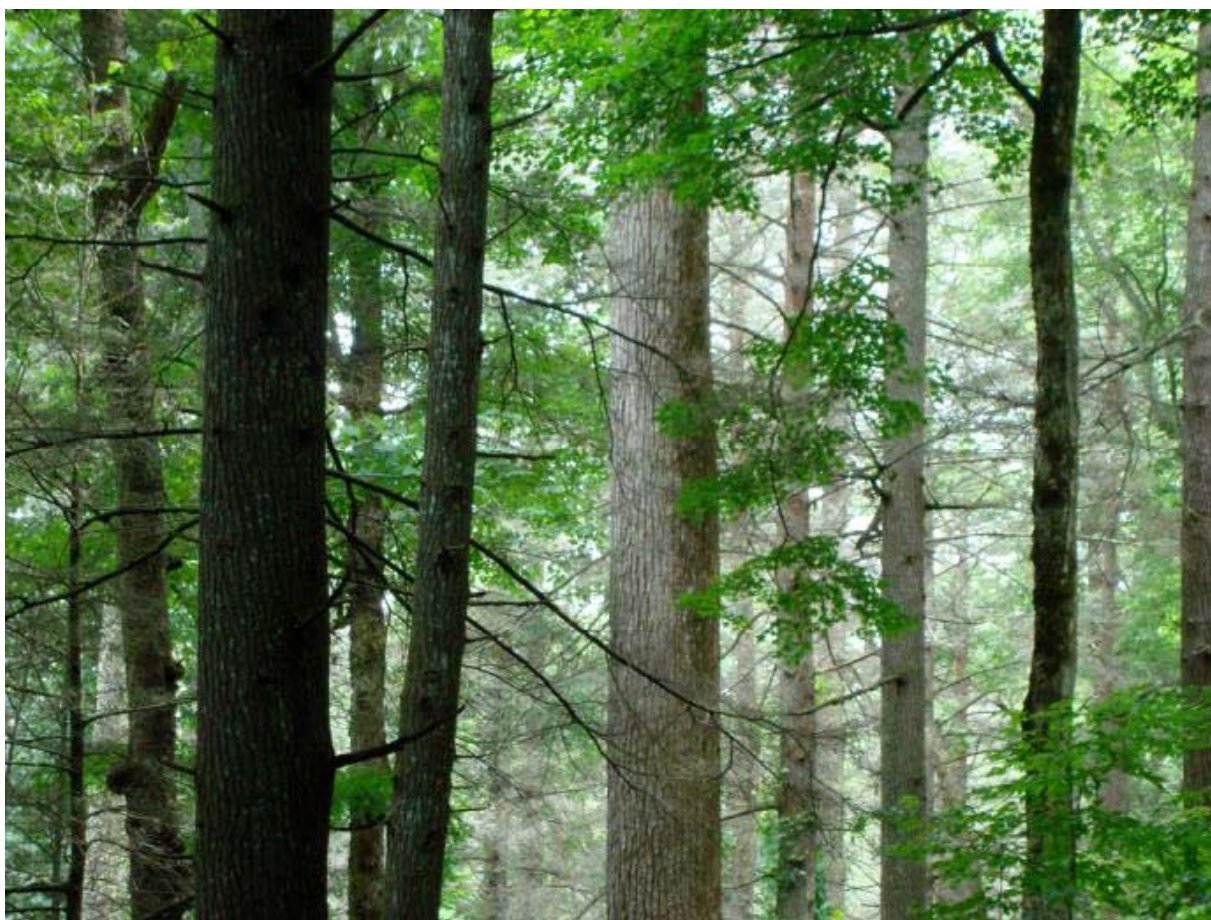
重み付け平均

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

$$\boxed{\text{各研究の重み}} = \text{各研究の平均の分散（ばらつき具合）の逆数}$$

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

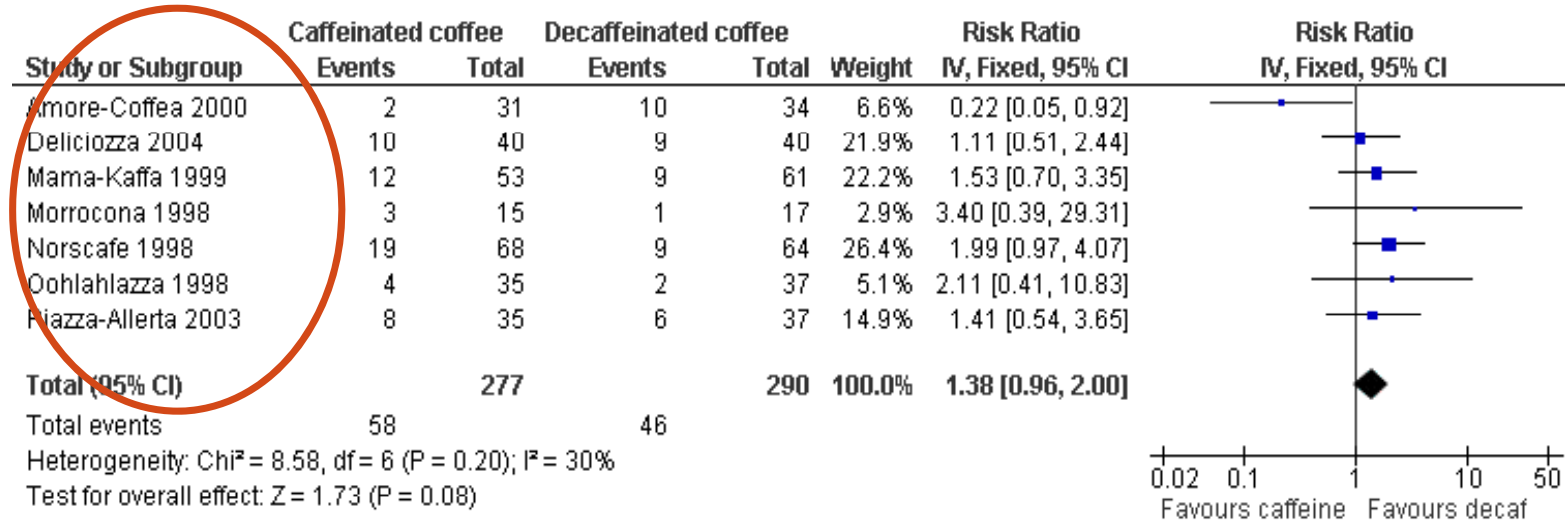
木立



Trees Joyce Kilmer Forest by charlescleonard <http://www.flickr.com/photos/charlescleonard/3754931947/>

フォレストプロット

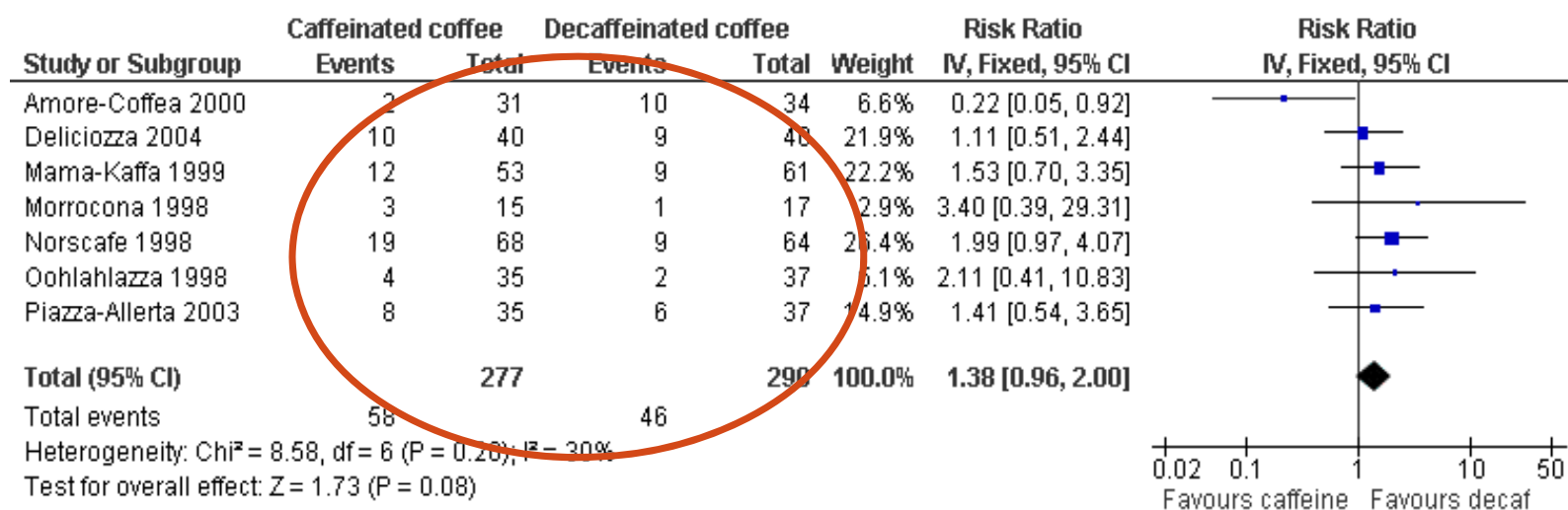
24時間における頭痛



- サークル内は組み入れられた研究のリスト

フォレストプロット

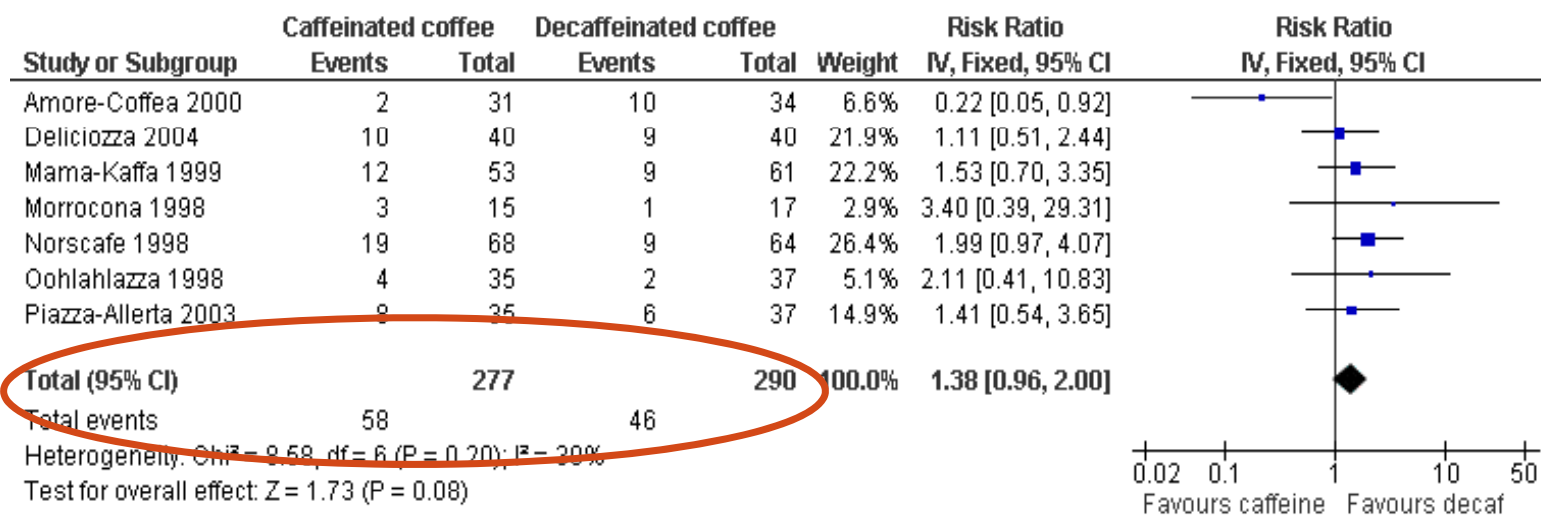
24時間における頭痛



- サークル内は生データ

フォレストプロット

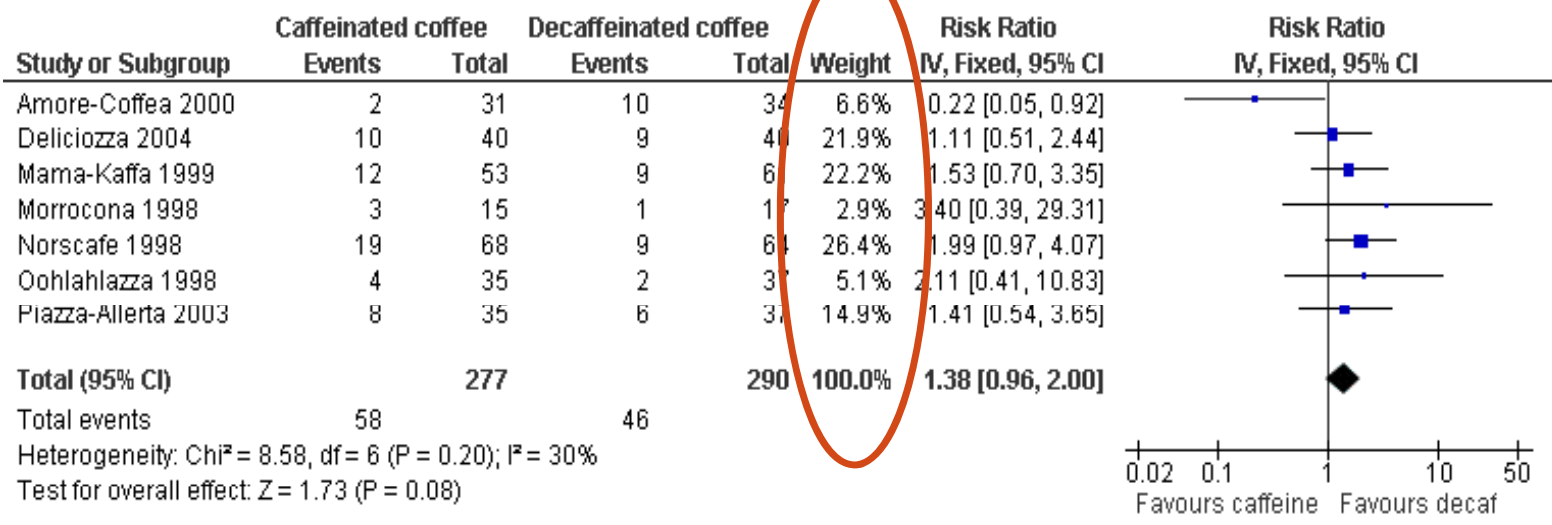
24時間における頭痛



- サークル内はすべての研究の全データ

フォレストプロット

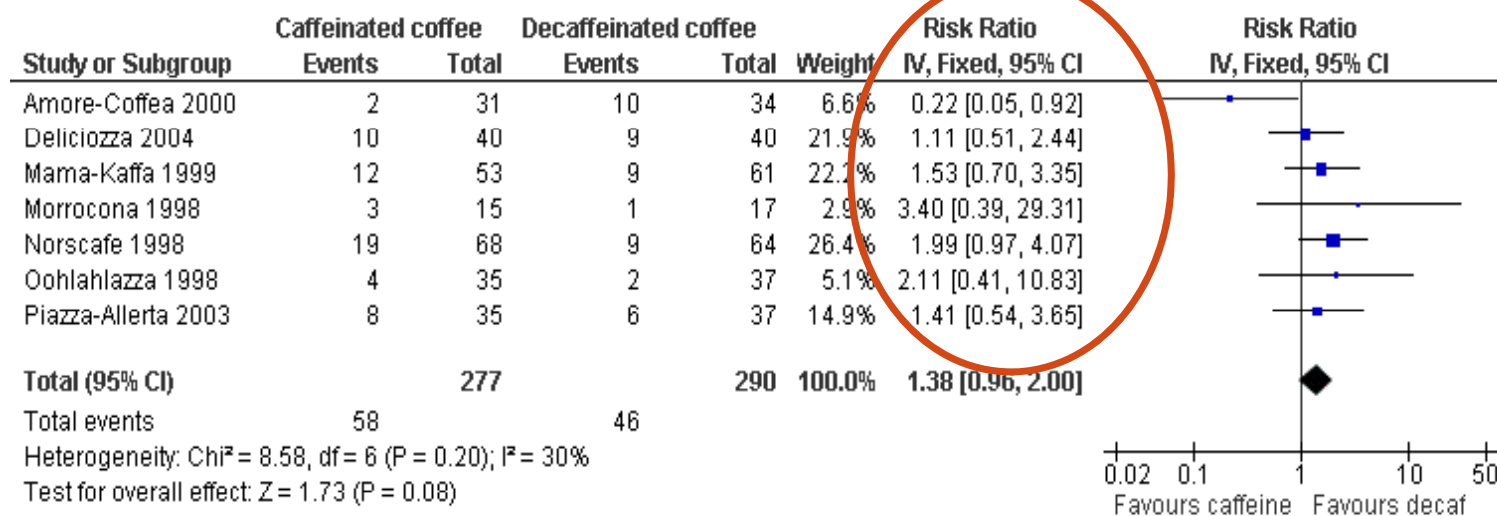
24時間における頭痛



- サークル内はそれぞれの研究の重み付け

フォレストプロット

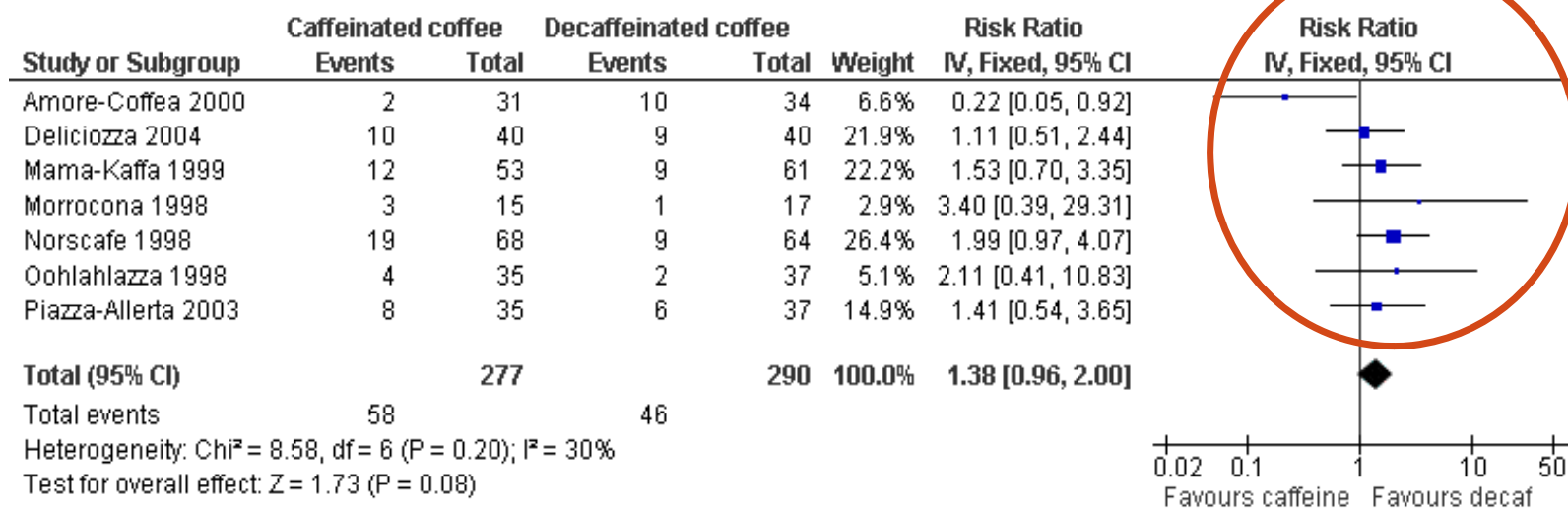
24時間における頭痛



- サークル内はそれぞれの研究の効果推定値と信頼区間

フォレストプロット

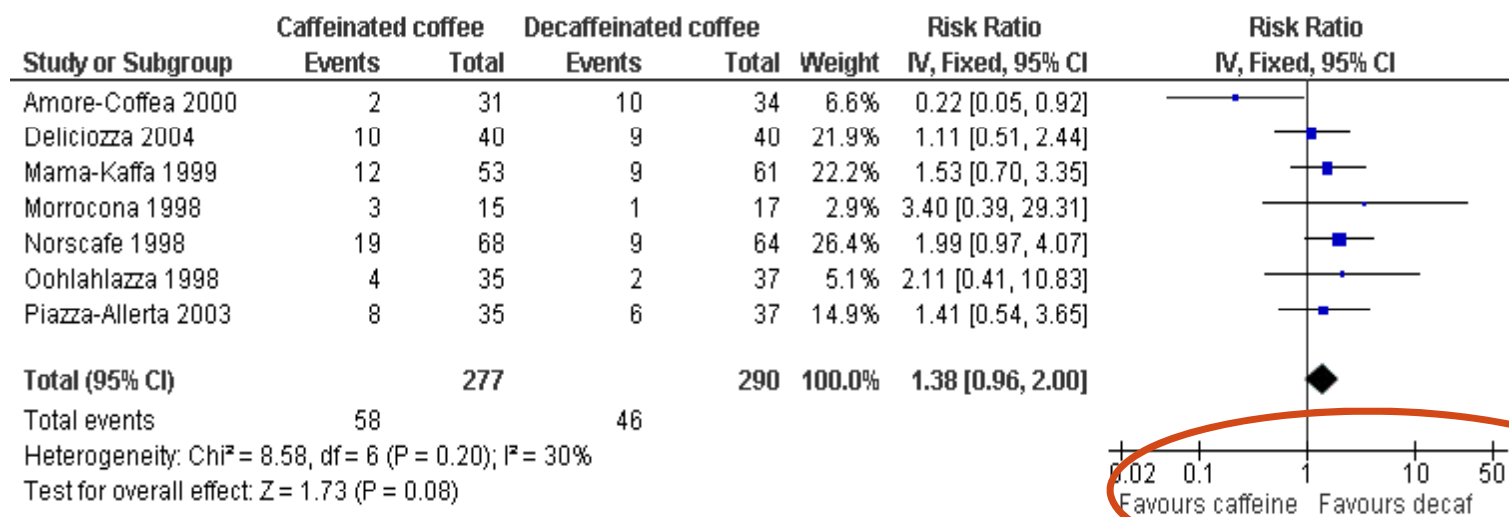
24時間における頭痛



- サークル内はそれぞれの研究における効果推定値と信頼区間

フォレストプロット

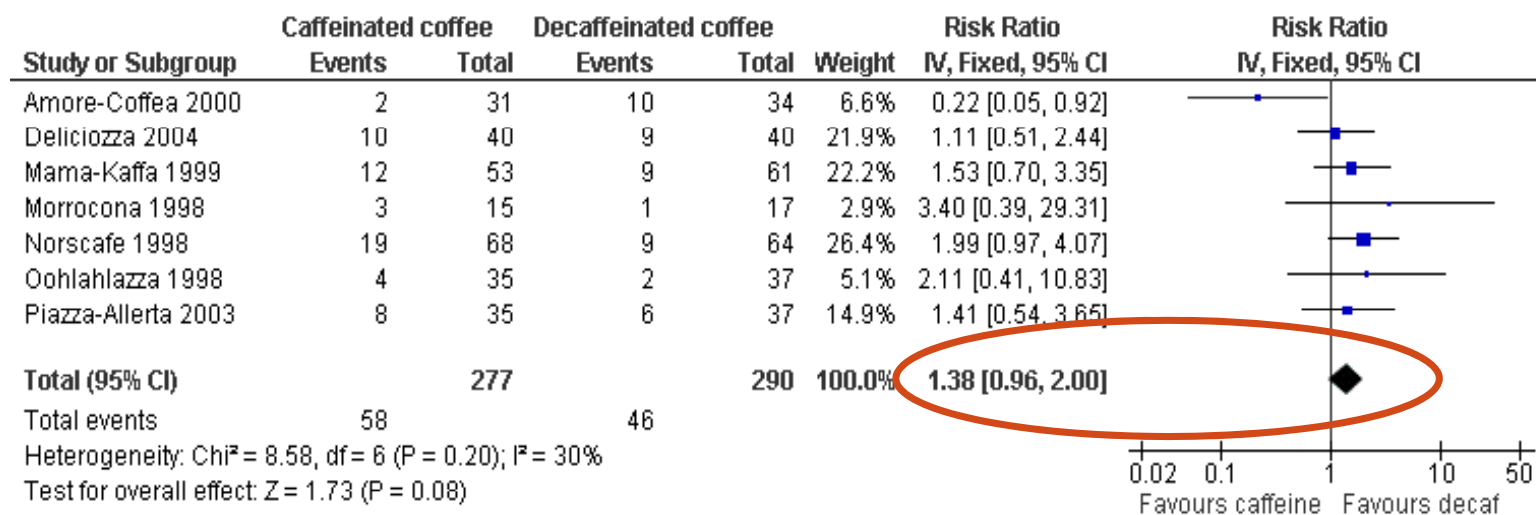
24時間における頭痛



- サークルは便益の尺度と方向

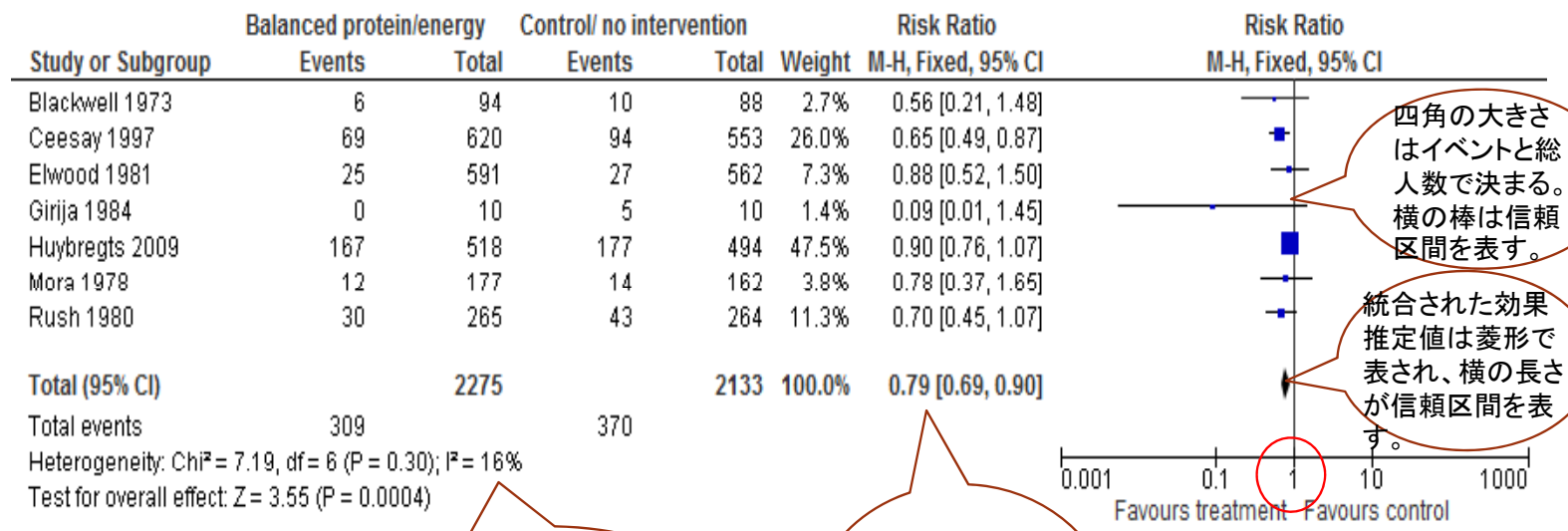
フォレストプロット

24時間における頭痛



- サークルはすべての研究をプールした効果推定値とその信頼区間

結果の読み方：例) メタ解析リスク比



四角の大きさはイベントと総人数で決まる。横の棒は信頼区間を表す。

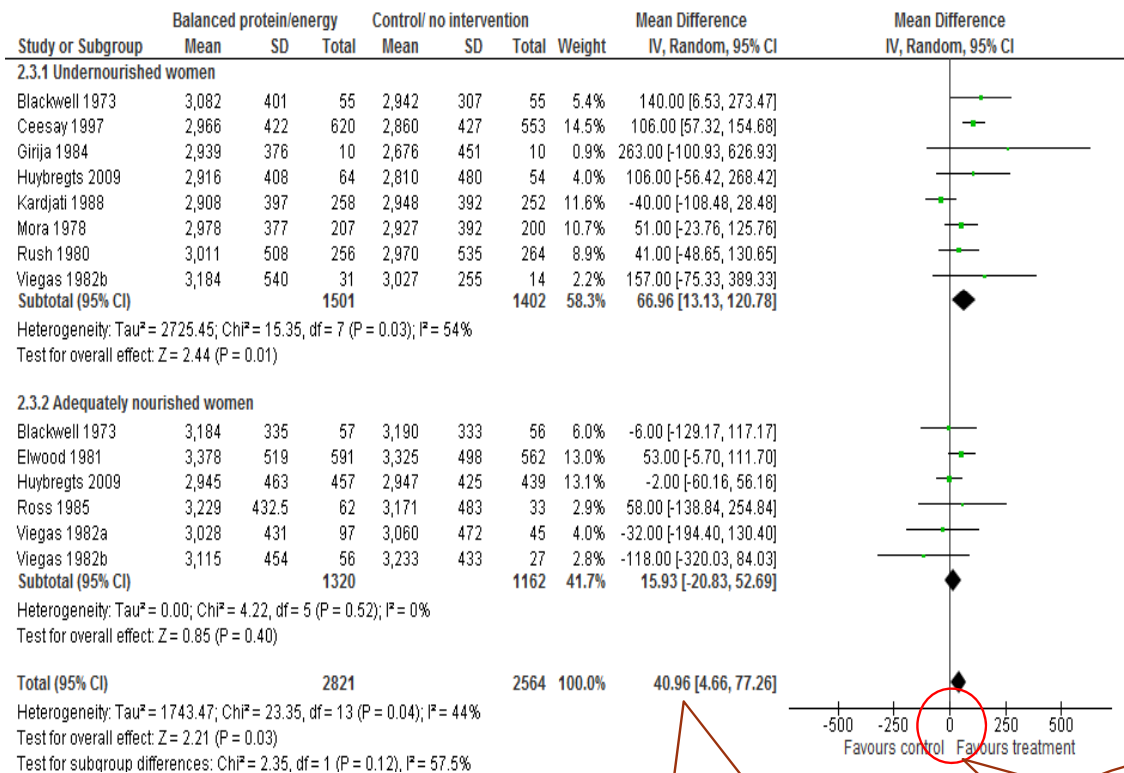
統合された効果推定値は菱形で表され、横の長さが信頼区間を表す。

異質性はI²の%の値で判断する。
 0-40% 低度
 30-60% 中程度
 50-90% 高度
 75-100% 極めて高度

信頼区間が1未満であり、介入群の方が比較群と比べて21%少ない結果となる。つまり介入の効果がある。

アウトカムが比(2値の場合)は1をまたぐと、有意な差はない

結果の読み方：例) メタ解析平均差、サブグループ解析



サブグループ解析の交互作用 interactionをみている。統計的には P<0.05 (または臨床的にP<0.10) であればサブグループは有意に異なるので、別々に解釈して統合できない。

介入群の方が、サブグループの差にかかわらず比較群と比較して、40.96g平均出生体重が大きかった、と解釈できる。

アウトカムが連続値(平均差)の場合は0をまたぐと、有意な差はない

Summary of Findings (SoF)

heparin compared to no heparin for patients with cancer who have no other therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation						
Patient or population: patients with cancer who have no other therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation Settings: outpatient Intervention: heparin Comparison: no heparin						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	no heparin	heparin				
Mortality Follow-up: 12 months	Medium risk population		RR 0.93 (0.85 to 1.02)	2531 (8 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,2,3}	
	649 per 1000	604 per 1000 (552 to 662)				
Symptomatic VTE Follow-up: 12 months	Medium risk population		RR 0.55 (0.37 to 0.82)	2264 (7 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ¹	
	29 per 1000	16 per 1000 (11 to 24)				
Major bleeding Follow-up: 12 months	Medium risk population		RR 1.3 (0.59 to 2.88)	2843 (9 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,4}	
	7 per 1000	9 per 1000 (4 to 20)				
Minor bleeding Follow-up: 12 weeks	Medium risk population		RR 1.05 (0.75 to 1.46)	2345 (7 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,4}	
	27 per 1000	28 per 1000				

結果の質の評価と解釈

研究デザイン (Study design)	エビデンスの質 (Initial quality of a body of evidence)	グレードを下げる 5要因 (Lower if)	グレードを上げる 3要因 (Higher if)	総体エビデンスの質 (Quality of a body of evidence)																	
RCT	High	<ul style="list-style-type: none"> ・バイアスのリスク (Risk of bias) -1 Serious -2 Very serious ・非一貫性 (inconsistency) -1 Serious -2 Very serious ・非直接性 (indirectness) -1 Serious -2 Very serious 	<ul style="list-style-type: none"> ・効果が大きい (large effect) +1 Large effect RR > 2 あるいは < 0.5 +2 Very large RR > 5 あるいは < 0.2 ・用量-反応勾配 (dose-dependent gradient) +1 あり 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">エビデンスの質</th> <th colspan="2">表記</th> </tr> <tr> <th>記号</th> <th>文字</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>高</td> <td>⊕⊕⊕⊕</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>中</td> <td>⊕⊕⊕○</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>低</td> <td>⊕⊕○○</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> <td>⊕○○○</td> <td>D</td> </tr> </tbody> </table>	エビデンスの質	表記		記号	文字	高	⊕⊕⊕⊕	A	中	⊕⊕⊕○	B	低	⊕⊕○○	C	非常に低	⊕○○○	D
エビデンスの質	表記																				
	記号	文字																			
高	⊕⊕⊕⊕	A																			
中	⊕⊕⊕○	B																			
低	⊕⊕○○	C																			
非常に低	⊕○○○	D																			
観察研究	Low	<ul style="list-style-type: none"> ・不精確さ (imprecision) -1 Serious -2 Very serious ・出版バイアス (publication bias) -1 Likely -2 Very likely 	<ul style="list-style-type: none"> ・全ての交絡因子 (plausible confounder) +1 提示された効果を減弱 させている +1 効果が観察されなかつ た場合に、効果を増加 させる方向に働いてい る 																		

覚えてほしい必須事項

- メタアナリシスを実施することにはいくつかの利点があるが、常に可能（あるいは適切）ではない
- 比較、アウトカムおよびメタアナリシス解析法を含め、解析については慎重に計画する
- フォレストプロットはメタアナリシスの結果を図表で表示する
- 結果を注意深く解釈する

今後のワークショップ予定

- 平成27年2月5日（木）・6日（金）
コクランフルレビューワークショップ開催予定