

Series

EQUATOR Network から得られる、
質の高い研究報告のための国際ルール ― ⑨PRISMA-IPD: メタアナリシスおよびシステマ
ティックレビューの手法の展開に対応するための
ルール (PRISMA 拡張版)

瀬田 剛史* 中山 健夫**

はじめに

1) システマティックレビューとメタアナリシス

システマティックレビューとは、ある特定のトピック(たとえば、明確につくられた臨床疑問など)に関連する研究を、あらかじめ設定した明確な方法を用いて体系的に検索、評価する臨床疫学的手法である¹⁾。さらにそのデータを合成し、適切な場合は統計的にまとめることにより、結果データのバイアスを少なくするレビュー、つまり、データの量的集積とその統計学的なデータ処理をメタアナリシスと呼ぶ¹⁾。メタアナリシスそのものは臨床決断に極めて有用であるだけでなく、診療ガイドライン作成のための基礎的データにもなり、この手法による論文報告数は国内外ともに増している。

医学領域におけるメタアナリシスの歴史は意外と長い。1904年の戦時中に腸チフスに対するワクチンの効果を検討した報告から始まる²⁾。医学領域以外では、農学、教育学、社会学、心理学で古くから用いられてきた。メタアナリシスという表現は Glass によつてはじめて使用された³⁾。メタアナリシスの接頭辞「メタ (meta)」は「包括的な」を意味するギリシア語から由来する⁴⁾。メタアナリシスのことを紹介した、わが国での総説論文は1996年ころから数多くみられるようになった^{4~9)}。当時の資料では、“meta-analysis”は「メタアナリシス」または「メタ分析」と表現されている。一方で、最近では「メタ解析」との表現が多数みられるようになった。日本語訳の表現に若干の混乱があるため、本誌では「メタアナリシス」と表すことにする。

本稿ではまず、「メタアナリシスを実践するにはどのような点を注意し、どのように研究を進めるのか、また

それを論文として報告するのか」という目線で記述し、続いて、メタアナリシス作成で重要な PRISMA および PRISMA-IBD について概説したい。

2) メタアナリシスとは

メタアナリシスとは、システマティックレビューで得られた質の高い文献を定量的に統合する研究で、野口らが示した表現が大変わかりやすい⁷⁾。それぞれの一次研究から得られたリスク比、リスク差、オッズ比などの比較パラメータを「研究対象者の数」や Jadad (ハダッド) score¹⁰⁾や GRADE システム¹¹⁾などを用いて「質による重み付け」で、平均化したもの(重み付け平均法 weighted average)と理解すればよいと説明している。研究参加者数が少ない研究には偶然の影響で結果の「ばらつき」が大きくなること、一方で研究参加者数が多い研究では「ばらつき」は小さくなる。この「ばらつき」を考慮せずに、単に平均化した結果を出すと、研究参加者数が少ない研究には結果が「有利」に働きかねない。これを補正するために、メタアナリシスでは研究参加者数が多い研究には統計学的に重くウエイトをかけ、少ない研究には軽くウエイトをかける。これが重み付け平均法そのものである。重み付け平均法は、重み付け (weight) の取り方、統計学的不均一性 (heterogeneity) の扱いに対する違いによって、固定効果モデル (fixed-effect model) と変量効果モデル (random-effect model) に分類される。

3) メタアナリシスの実践

― 研究の進め方と論文化について ―

メタアナリシスの報告数は年々増加している。メタアナリシスの題材については、一般臨床家であれば、日々の活動で感じる、身近な疑問がテーマとして最適である。これは研究の持続性が期待できるからである。多忙

* 日本赤十字社和歌山医療センター消化器内科

** 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学

な臨床家の行うメタアナリシスをひと言でいえば、「我慢との戦い」といっても言い過ぎではない。

著者のひとり (Seta) が初めてメタアナリシスに取り組んだ題材は、「急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬治療が、死亡の低下などをアウトカムにしたとき、有効かどうか」を調べた研究であった¹²⁾。毎朝のカンファレンスで診療計画を提示した際に、当時の指導医から、「急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬治療は死亡の低下などをアウトカムにしたとき、有効でない」と言われたのが、メタアナリシスに取り組んでみようと思ったきっかけだった。その結果、蛋白分解酵素阻害薬の点滴投与に有効性を証明できなかった。その後、そのアップデート版¹³⁾や ERCP 膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬の有効性をみたメタアナリシスも報告した¹⁴⁾。このように、日常的に感じる疑問をテーマにするのは最適であるが、多くですでにメタアナリシスが実践され、論文化されている可能性がある。ただし、ランダム化比較試験 (RCT) が1つ以上増えると、メタアナリシスの結果が変わる可能性があるため、メタアナリシスの更新を継続する意味でも、興味あるテーマについて、RCTの有無をマニュアルサーチすることには意義がある。PubMedに個人のアカウントを登録すれば、作成した検索式を保存して任意の期間で検索結果を指定のメールアドレスに送信する機能を使える。ただし、論文がまとまりつつあるときに、新規のRCTが1つ加わるだけで、解析を含めたすべての行程を見直す必要があるため、その点で「我慢との戦い」である。

4) メタアナリシスの利点と問題点

複数の研究間に一致がみられないとき、個々の研究におけるサンプル数が小さく統計学的に有意な結論が得られないとき、大きなサンプル数の研究を待つことが現実的でないときにメタアナリシスを用いることで、新たな知見が得られることがある。ところで、このようにメタアナリシスが増えつつあると、その質的保証が求められるようになってくるのはごく自然な流れであろう。メタアナリシスでは、特定の臨床疑問に対する質の高いRCTを手元に集められること、一方で質の低いRCTは根拠をもって排除できることが極めて重要である。そうでなければ、価値のない論文をメタアナリシスの材料に加えると、統計学的に真の結果に歪みが出てくることは想像に難くない。メタアナリシスの結果に歪みを起こしかねない問題点として、バイアスの存在や研究の不均一性 (異質性) の存在が示されている^{7,15)}。一次研究の欠陥に由来するバイアスはメタアナリシスによっても解決できない⁷⁾。これに対しては、スコアリングシステムの導入や厳密な選択基準で質の低いRCTを排除するしかない。ま

た、メタアナリシスを実践する際に発生するバイアスには、選択バイアス、出版バイアス、抽出バイアスなどがあり、さまざまな方法でその排除が可能である。さらにメタアナリシスに利用予定のRCTが二重投稿されていないか、可能なかぎり対処が必要である。二重投稿 (多重出版) とは、本質的に同じ内容の論文を繰り返し出版することで、出版倫理上、問題が大きいことは広く知られている¹⁶⁾。二重投稿とは知らずにメタアナリシスに包含した場合には、解析に含まれる全研究参加者数や観察アウトカム数など結果の増大につながり、最終解析に不適切な影響をもたらしかねない。まったく同じ内容の論文の二重投稿ではなく、同一研究に由来する複数論文 (追跡期間やアウトカムなどが異なる) の可能性もあり、セッティングや対象者の特性が似ている論文がある場合は慎重な検討を要する場合がある。

また、メタアナリシスに利用する一次研究に存在する不均一性の存在にも注意を払う必要がある。透明性が高い、そして質の高い研究を再現性のある方法で、つまりシステム的に入手できることがメタアナリシスの成功に必要な不可欠である。

PRISMA 声明とは

本稿ではPRISMA-IPDについて概説する。そのためにまず「報告のためのツール」であるPRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) 声明を歴史的に振り返り、現在に至る経過を述べる。

1) QUOROM 声明と PRISMA 声明とは

どのような研究にも限界は必ず存在する。メタアナリシスでも例外ではない。たとえば、Mulrow が1985～1986年に評価した研究では、医学雑誌4誌から報告されたレビュー50件を調べたところ、採用された研究の質的評価など8つの科学的基準をすべて満たした論文は1つもなかったと示している¹⁷⁾。さらに1987年に調査した86件の英語文献のメタアナリシスでは、RCTのメタアナリシスの実施や報告に重要であると判断された項目である、研究のデザイン、結果の統合の可能性、バイアスの制御、統計解析、感度分析、および適用性を評価した¹⁸⁾。これらの6項目すべてが報告されていたメタアナリシスは全体の28% (86件中24件) しか示されていないことが報告された。その後の同様の研究でも質の向上はほとんどなされていないとわかっている¹⁹⁾。メタアナリシス報告の標準化はその質の向上に必要な不可欠であることは自明だが、当時はこれが進まなかった。そこで、RCTを使用したメタアナリシス報告の質の向上を目的に、QUOROM (The Quality of Reporting of Meta-analyses)

会議が1996年に開催された。この会議では、メタアナリシス報告の最適化とその質を評価するために、チェックリストとフローチャートが作成された¹⁾。このチェックリストは21の見出しで構成されており、さらに最終包含に至ったプロセスをフローチャートで示すことを推奨した画期的なものであった。その後、QUOROM 声明の修正と拡充に向けた検討が行われ、2009年にPRISMA 声明が公表された²⁰⁾。QUOROM 声明からPRISMA 声明に名称が変更されたひとつの理由として、システムティックレビューおよびメタアナリシスの両方を包含する必要があったと示している。PRISMA 声明は27項目のチェックリストと4段階のフローチャートで構成されている。ここでは以下の点が強調されている。

まず、システムティックレビューおよびメタアナリシスの質は採用された一次研究論文の規模とその質に大きく依存する。これまで述べてきたように、低質の一次研究がメタアナリシスに含まれると、真の結果がゆがめられたかたちで示される。その対処として一次研究の質や研究者が知りたいサブグループで解析する方法があるが、いずれの解析であっても質の低い一次研究の混入は望ましいことではない。この声明を用いて、メタアナリシスに最終包含する一次研究を可能な限り高いものに絞る工夫が必要である。

このPRISMA 声明を使用して可能な限りのバイアスの排除に取り組むが、バイアスには一次研究レベルのバイアスがある。また、報告バイアスの存在もシステムティックレビューの実施と解釈に大きな影響を及ぼす。ポジティブな結果が出版されやすい出版バイアスや、多数の評価指標のなかから統計的に有意になった指標のみを選択して発表するアウトカム報告バイアスなどの懸念や、その及ぼす影響も可能な限り考慮を要する。さらにPRISMA 声明に特徴的なのは、PICO (patient, intervention, comparison, outcome) 形式でレビューが検証する疑問の明確化、レビューのプロトコルの存在のチェック、バイアスの評価、研究資金の明示が新たに含まれたことである。現在は声明に含まれていないが、先述したように同一研究由来の複数論文に関する項目も、今後は議論される必要があるだろう。これは上述したように、同一研究由来の複数論文の存在はメタアナリシスの結果に影響を及ぼすためである。著者らが最近報告したメタアナリシスでは、連絡担当著者に直接電子メールし、同一研究由来の複数論文の有無を確認し、それをメタアナリシスのなかで結果を示した²¹⁾。なお、近年では、主要英語雑誌への投稿の際に、「PRISMA 声明のチェックリストそのものを添付するように」と指示される場合が増えてきている。

2) PRISMA-IPD 声明とは

ここまで述べてきた一般的なメタアナリシスでは、出版された論文で報告されたオッズ比やハザード比などの要約指標 (aggregate data) を、適切な統計手法によって統合し、平均的な治療効果の推定が行われる。個人レベルのデータ (individual participants data: IPD) によるメタアナリシスは、「対象となる試験における個人ごとの生データを利用するメタアナリシス」と野間らは説明している²²⁾。従来から普及している刊行された論文から読み取れるデータを利用するメタアナリシスに比べて、IPD メタアナリシスでは、データの要約による情報の損失を避けることができ、より精確に治療効果を推定できるのが利点のひとつである²²⁾。近年、IPD を用いたシステムティックレビューとメタアナリシスが増えており、これに対応する新たなチェックシステムが必要となってきた。ここで誕生したのがPRISMA-IPD 声明である。PRISMA-IPD 声明を示す前に、IPD によるメタアナリシスについて概説する。

3) IPD メタアナリシスの基本と特徴

IPD とは要約前の試験の参加者個人レベルのデータのことを指す。IPD メタアナリシスでは、利用する個々の臨床試験の個人レベルのデータを得られることが大前提である。通常のメタアナリシスでは、出版バイアスや選択バイアスが存在するが、IPD メタアナリシスではこのような潜在的なバイアスを回避できる (ただし、データを提供してもらえなければ、バイアスは残ってしまう)。このほかに、利用できる臨床試験に由来する個人レベルのデータに共通の統計解析方法を適用できること、IPD をもとに詳細な検討ができること、報告バイアスを避けて再解析できること、公表された論文では未検討のアウトカムも解析できることなどが示されている²³⁾。ただし、個々の臨床試験のIPD を入手することは、一般的には極めて困難である。その理由として、特に発表後に時間の経過している臨床試験では、データの保管期間が過ぎて破棄された、なんらかの理由でデータが損失した、論文の著者に連絡ができない、データが保管されていてもなんらかの理由でデータを提供されない、IPD メタアナリシスという新たな共同研究への参加拒否などが考えられる²⁴⁾。

解析方法には大きく分けて2つの方法、つまり2段階法 (two-stage method) と1段階法 (one-stage method) がある。後述するPRISMA-IPD のチェックリストにも出てくるため²⁵⁾、基本的な解析法をここで概説する。なお、詳細は、既出の論文²²⁾や、その他成書を参照していただきたい。

2段階法とは、まず臨床試験ごとにIPD を再解析し、

臨床試験ごとのオッズ比やハザード比などを算出した後に、得られた要約統計量を標準的なメタアナリシスの方法で統合するものである。1段階法とは、個人レベルのデータを直接モデル化して統合する方法である。1段階法はすべての臨床試験でIPDが利用できる状況でないと利用できないが、IPD そのものをモデル化するため、実現できれば柔軟な検討が可能である²²⁾。2段階法は個人レベルのデータが得られた研究と得られなかった研究が混在する場合にも用いることができる。

4) PRISMA-IPD の特徴、内容の解説

IPD を用いたメタアナリシスはさまざまな方法論的利点があり、近年そのレビュー数は大きく増加してきている²³⁾。従来の PRISMA 声明²⁰⁾は、システマティック・レビューおよびメタアナリシスの IPD アプローチに関して、いくつかの重要な側面をカバーしきれていない。たとえば、IPD の抽出、統合に使用される方法と、IPD が利用できなかった研究の対処法などである。そこで、PRISMA 声明から発展した拡張版として、PRISMA-IPD が作成された²⁵⁾。

PRISMA-IPD 声明の開発のために、2013 年 3 月に国際的なワークショップが開催された。26 人の参加者があり、その内訳（複数回答）は、IPD 統合の経験をもつシステマティック・レビュアー（21 人）、臨床医（6 人）、方法論者（20 人）、医学雑誌編集者（10 人）であった。PRISMA の各項目が詳細にわたり議論され、範囲や用語についての合意を得た。ワークショップの期間中に草案がつくられ、チェックリストは、ステアリンググループと後に続く拡大開発グループにより、繰り返し推敲された。ワークショップでは、議論によりチェックリストの 25 項目が修正された。それらの多くは、標準となる PRISMA 声明との一貫性と、IPD に関連した報告のもつあらゆる側面を網羅することのバランスをとることが中心であった。ステアリンググループと拡大開発グループは、2014 年 9 月まで全項目のほとんどにわたる修正や改良を繰り返した。最終版 PRISMA-IPD チェックリスト（表）は、開発に加わった人々の合意を得て採用され、標準となる PRISMA 声明から拡張された。これには、特に IPD にかかわる文脈中で、IPD アプローチや、いくつかの用語の変更箇所を十分に説明するために必要な追加情報の提供も含まれていた。PRISMA-IPD には、表現を修正した 23 項目と、データの完全性をチェックする方法（A1）、効果のばらつきを探索する方法（A2）、データチェックの結果とみなされるあらゆる重要事項の報告（A3）に関して、1 つずつ、合わせて 3 項目が含まれた。さらに項目（A4）が、結果の解釈に関連して項目を再編成したのちに加えられた。

5) PRISMA 声明との相違

2009 年に PRISMA 声明が、そして既述の経緯で 2015 年にその拡張版である PRISMA-IPD 声明が公開された。PRISMA 声明と比較して、PRISMA-IPD のチェックリストは、3 つの新項目を含んでいる。それらは、①IPD の整合性をチェックする方法（ランダム化の形式、データの一貫性、ベースラインの不均衡、欠損データなど）、②明らかになった、あらゆる重要事項を報告すること、③バリエーション（他の人と比べ、介入から得られる個人的利益の種類など）を調査すること、である。さらに追加された項目は、結果の解釈に関連する標準の PRISMA の項目を再編成することによって作成された。使用される用語は、IPD を用いるアプローチを熟考して、23 項目で調整された。PRISMA-IPD 声明の主な特徴、相違点をここで示す。

2 抄録

構造化抄録に従い、情報を示すことは、PRISMA 声明と大きな相違はない。しかし、背景や方法を中心に、可能であれば詳細に記載することが推奨される。

6 適格基準

従来の PRISMA 声明の適格基準のほかに、参加包含や除外の基準を明記することが推奨される。すなわち、適格な参加者が研究に組み入れられているかどうかを記す。

7 研究の特定、情報源

発表・未発表を問わず、研究を選択する、つまり包含に至るすべての方法をここで示す。電子的検索のほかに、マニュアルサーチに関するもの、企業のデータベース、その他研究者との連絡なども含める。

10 データの抽出過程

どのように IPD を収集し、取り扱ったかを説明する。一方で IPD が得られなかった場合はその理由も述べる。

11 データ項目

収集された情報や変数がどのように選択されたかを説明する。

A1 IPD の完全性

3 つある新規項目の 1 つ。IPD のどのような観点がデータチェックの対象となるか（たとえば、臨床試験の割り付け、データの一貫性や完全さ、ベースラインの不均衡）、およびデータチェックがどのようになされたか、を説明する。

14 統合方法

IPD の統合に使用したメタアナリシスの方法を説明する。使用した統計的手法やモデルはすべて明記する。結果（issues）には次のものも含む（それらだけに制限されない）。

・1 段階（1-stage）または 2 段階（2-stage）アプロー

表 各個人の生データ (IPD) を用いたシステムティック・レビューまたはメタアナリシスを報告する際に含めるべき項目のチェックリスト^{a)}

PRISMA-IPD 章・トピック	項目 番号 ^{b)}	チェックリスト項目	報告頁
タイトル (Title) タイトル	1	各個人の生データを用いたシステムティック・レビューまたはメタアナリシスであることを明示する。	
抄録 (Abstract) 構造化抄録 (Structured summary)	2	もしあれば、下記を含む構造化抄録を提供する。 背景 (background): リサーチクエスチョン (research question) および主要な目的 (objective) を、参加者 (participant)、介入 (intervention)、コンパレーター (comparator)、アウトカム (outcome) とともに述べる。 方法 (methods): 適格基準 (eligibility criteria), IPD が探索されたことを記述した書誌上または抽出の最新日などの情報源、バイアス・リスク (risk of bias) 評価に用いた方法を報告する。 結果 (results): 確認できた研究および参加者の数とタイプ、その比率 (%), および信頼区間 (confidence interval) と統計学的異質性 (statistical heterogeneity) の尺度とともに、主要アウトカム (利益または害) の要約効果の推定量 (summary effect estimates) を提供する。知見を実際に運用する人々に有意義になるよう、傾向 (direction) や要約効果のサイズ (size of summary effect) を説明する。 考察 (discussion): エビデンスのおもな強さや限界、結果の全般的な解釈、重要な意味合い (implication) をすべてを述べる。 その他 (other): 主要な資金源 (funding source), 登録番号 (registration number), システムティック・レビューまたは IPD メタアナリシスの登録名を報告する。	
はじめに (Introduction) 論拠 (Rationale) 目的 (Objectives)	3 4	3 レビューの論拠を、既知の事実に照らして説明する。 4 対処すべき明確なクエスチョン (question) のステートメントを、もしあれば、参加者、介入、比較 (comparison), アウトカム, 研究デザイン (study design) の PICOS 形式で提供する。参加者レベルのサブグループが特定のタイプと関連するとする仮説はすべて含める。	
方法 (Methods) プロトコールおよび登録 (Protocol and registration) 適格基準 (Eligibility criteria)	5 6	5 プロトコールがあるか、どこでアクセスできるかを明示する。登録番号や登録名などの登録情報があれば、それらを提供する。発表されていれば、発表の詳細を提供する。 6 参加者、介入、比較、アウトカム、研究デザイン、特性 (たとえば、開始年度、必要な最短追跡期間) に関係するものなど、組入れおよび除外の基準を明記する。それらの基準が、その研究または個人レベルに適合しているか否か、すなわち、レビューの組入れ基準によって特定されるより、さらに広範囲な母集団を含む研究から、適格な参加者が組み入れられているか否か (不適格な参加者が除外されているか否か) を記す。基準の論拠を述べる。	
研究の特定-情報源 (Information source)	7	発表および未発表を問わず、研究を同定するすべての方法を説明する。もしあれば、それらには、文献データベースとその対象期間、会議議事録を含む手動検索すべての詳細、研究登録および研究関連局または企業データベースの利用、オリジナルの研究チームおよびその領域の専門家との連絡、公開募集、調査などが含まれる。最終検索日あるいは最終確認日を示す。	
研究の特定-検索 (Search)	8	検索を再現できるよう、少なくとも 1 つのデータベースについての電子的な検索式 (search strategy) を、用いたすべての制限も含めて詳細に提示する。	
研究の選択プロセス (Study selection process) データ収集プロセス (Data collection process)	9 10	9 研究が組入れに適格であると決定したプロセスを述べる。 10 どのように IPD を要求し、収集し、取り扱ったかを説明する。それには、研究実施者とともにデータを照会し確認していくプロセスすべてが含まれる。IPD が適格な研究から得られなかった場合には、その理由を (研究ごとに) 述べる。IPD を利用できなかった研究があれば、それをどのように取り扱ったかについて説明する。その説明には、要約統計量 (aggregate data) を研究報告や発表 (データ抽出は、独立して行われたか、二重に行われたかなど) から探索したか否か、または抽出したか否か、それはどのように行われたか、どのような要約統計量であったか、さらに、研究実施者とともにこれらのデータを手し確かめたプロセスすべてを含める。	
データ項目 (Data item)	11	収集された情報や変数がどのように選択されたかについて説明する。ベースラインや追跡期間情報を含め、研究レベル、参加者レベルの探索されたデータすべてをリストアップし定義する。もしあれば、研究間で共通の基準あるいは尺度を保証するため、IPD データセットのなかで変数を標準化したり解釈したりした方法を説明する。	
IPD の完全性 (IPD integrity)	A1	IPD のどのような観点がデータチェックの対象となるか (たとえば、系列生成 sequence generation, データの一貫性 consistency や完全さ completeness, ベースラインの不均衡 imbalance), およびデータチェックがどのようになされたかを説明する。	
個別研究のバイアス・リスク評価 (Risk of bias assessment in individual studies) アウトカムや効果尺度の明記 (Specification of outcomes and effect measures)	12 13	12 個別の研究においてバイアス・リスク評価に用いた方法、および各アウトカムに別々に適用されたか否かについて説明する。もしあれば、IPD チェックの調査結果をどのようにその評価に利用したかを説明する。あらゆるデータ統合において、バイアス・リスク評価を使用したか否か、また、どのように使用したかを報告する。 13 対象となる治療比較をすべて述べる。明らかになったアウトカムをすべて述べ、詳細に定義する。それらのアウトカムはレビューで事前に指定されていたか否か、指定されていたなら、プライマリー/主要あるいはセカンダリー/副次のアウトカムであったかについて述べる。各アウトカムに使用された主要な効果尺度 (measures of effect) (リスク比 risk ratio, ハザード比 hazard ratio, 平均差 difference in mean など) を示す。	
統合方法 (Synthesis methods)	14	IPD の統合に使用したメタアナリシスの方法を説明する。使用した統計的手法やモデルはすべて明記する。結果 (issues) には次のものも含まれる (ただし、それらだけに制限されない)。 ・ 1 段階 (1-stage) または 2 段階 (2-stage) アプローチを使用したこと ・ どのように、効果評価 (effect estimates) が各研究で別々に創出され、研究間で結合されたか (該当箇所があれば) ・ 研究に参加した患者のクラスター分析がどのようになされたかを含む 1 段階モデル (該当箇所があれば) の明記 ・ 固定効果モデルあるいは変量効果モデル、および比例ハザード分析 (proportional hazards) など、そのほかに前提にしたモデルの使用 ・ (要約) 生存曲線 (survival curves) をどのように作成したか (該当箇所があれば) ・ (I^2 統計量あるいは I^2 統計量といった) 統計学的異質性の量を定める方法 ・ IPD が提供された研究とされなかった研究をどのように一緒に解析したか (該当箇所があれば) ・ IPD の欠測データをどのように扱ったか (該当箇所があれば)	
効果のばらつき探索 (Exploration of variation in effects) 全研究のバイアス・リスク (Risk of bias across studies) 追加的解析 (Additional analyses)	A2 15 16	A2 該当するなら、(効果 effect と共変数 covariates 間の相互作用の評価など) 研究レベルあるいは参加者レベルの特性によって、効果のうちからばらつきを探索するために使用したすべての方法を説明する。潜在的な効果修飾因子 (effect modifiers) として解析した参加者レベルのすべての特性、およびそれらが事前に指定されていたか否かについて述べる。 15 特定の研究、アウトカム、あるいはその他の変数に関して、IPD を得られなかった関係すべてを含め、エビデンスの集積体 (accumulated body) に関連するバイアス・リスクの評価すべてについて明記する。 16 感度分析を含む追加的解析すべての方法を説明する。それらのいずれかが事前に指定されていたことを述べる。	

表 各個人の生データ (IPD) を用いたシステマティック・レビューまたはメタアナリシスを報告する際に含めるべき項目のチェックリスト^{a)}(つづき)

PRISMA-IPD 章・トピック	項目 番号 ^{b)}	チェックリスト項目	報告頁
結果 (Results)			
研究の選択と得られた IPD (Study selection and IPD obtained)	17	スクリーニングした研究, 適格性を評価した研究, システマティック・レビューに含めた研究の, 各段階での件数と除外理由を示す。IPD を探索して IPD を得られた, 研究件数および参加人数を明示する。IPD を得られなかった研究については, 要約指標が得られた, 研究件数および参加人数を示す。IPD を得られなかった理由を報告する。フローチャートも含める。	
研究の特性 (Study characteristics)	18	各研究について, 鍵となる研究と参加者特性 (介入の説明, 参加者人数, 人口統計学的データ, アウトカムの利用不可能なこと, 資金減, 追跡した場合にはその期間など) に関する情報を提示する。各研究に対して (主要な) 出典を提供する。IPD を得られなかった研究で共通する研究特性も, もしあれば, 報告する。	
IPD の完全性 (IPD integrity)	A3	IPD をチェックするなかで確認された重要事項すべてを報告する。あるいは, 確認されなかったことを報告する。	
研究内のバイアス・リスク (Risk of bias within study)	19	バイアス・リスク評価のデータを提示する。もしあれば, データチェックがこれらの評価の重み付けを上げたり下げたりするか否かについて説明する。潜在的なバイアスがメタアナリシスの結論の頑強性にどのように影響するかを考える。	
個別の研究の結果 (Results of individual studies)	20	各比較やそれぞれの主要なアウトカム (利益または害), および個別の研究それぞれについて, データが得られた適切な参加者人数を報告し, 各介入群 (イベント件数があれば, その件数も) の単純な要約データ (simple summary data), 効果の推定量, 信頼区間を示す。これらは, 表形式にするか, あるいはフォレスト・プロット (forest plot) を含めるとよい。	
結果の統合 (Synthesis of results)	21	実施した各メタアナリシスの要約効果を, 信頼区間と統計学的異質性の尺度も含めて提示する。その解析が事前に指定されていたか否かを述べ, 研究件数や参加者人数を報告して, もとになったイベント件数があれば, その件数も報告する。	
		患者や研究の特性を求めて効果の量を探索する際に, 精査された各特性の要約相互作用の推定量 (summary interaction estimates) を, 信頼区間と統計学的異質性の尺度も含めて提示する。その解析が事前に指定されていたか否かを述べる。相互作用がトリアル間で共通しているか否かを述べる。	
全研究のバイアス・リスク (Risk of bias across studies)	22	知見を実際に運用する人々に有意義になるよう, 傾向 (direction) の説明や効果のサイズ (size of effect) を提供する。エビデンスの集積体に関連するバイアス・リスク評価すべての結果について, 利用した研究の使用可能性および代表性, アウトカム, あるいはその他の変数との関連も含め, 提示する。	
追加的解析 (Additional analyses)	23	(感度分析など) 追加的解析すべての結果を示す。該当するなら, IPD がいない研究の要約指標を組み入れた解析もすべてを含める。該当するなら, IPD を使用できなかった研究を組み入れた後あるいは除外後の, 主要なメタアナリシスをまとめる。	
考察 (Discussion)			
エビデンスの要約 (Summary of evidence)	24	各主要アウトカムのエビデンスの強さを含めて, おもな知見をまとめる。	
強さと限界 (Strength and limitation)	25	IPD にアクセスする利点と IPD を利用できなかったことから生じる限界すべてを含め, エビデンスのもつ重要な強さと限界すべてについて議論する。	
結論 (Conclusion)	26	その他のエビデンスと照らし合わせた全般的な知見の解釈を提供する。	
得られた示唆 (Implications)	A4	鍵となるグループ (政策決定者, サービス提供者, サービス消費者など) との関連性 (relevance) を考える。今後の研究に関して得られた示唆 (implications) を考える。	
資金源 (Funding)			
資金源	27	資金源とその他の支援 (IPD の供給など), そのような支援提供者のシステマティック・レビューにおける役割を説明する。	

略語 PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

a) シェアと再利用を奨励している PRISMA-IPD グループの許可を得て掲載。

b) A1~A3 は, 標準となる PRISMA の項目に追加した新項目を示す。A4 は, IPD を使用したシステマティック・レビューやメタアナリシスが報告される方法に合わせ, 標準となる PRISMA 声明の内容を再構成した結果, 生まれたものである。

本稿は, Stewart LA, Clarke M, Roovers M, et al; PRISMA-IPD Development Group. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data: The PRISMA-IPD Statement. JAMA 2015; 313: 1657-65. について, 瀬田剛史らが解説したものである。チェックリストの掲載にあたって, American Medical Association より許可を得た。 Copyright © 2015 American Medical Association

チを使用したこと

- どのように, 効果評価が各研究で実施され, 研究間で結合されたか (該当箇所があれば)
- (該当箇所があれば) 研究に参加した患者のクラスター割り付けがあったかどうかを含む 1 段階モデルの明記
- 固定効果モデルあるいは変量効果モデル, および比例ハザード分析のような, 使用したモデルについて
- (要約) 生存曲線をどのように作成したか (該当箇所があれば)
- (I^2 統計量や I^2 統計量といった) 統計学的異質性 (statistical heterogeneity) の定量的な検討方法
- IPD が提供された研究とされなかった研究をどのように一緒に解析したか (該当箇所があれば)

・ IPD の欠測データをどのように扱ったか (該当箇所があれば)

A2 効果のばらつきの探索

該当するなら, (効果 effect と共変数 covariates 間の相互作用の評価のような) 研究レベルあるいは参加者レベルの特性によって, 効果のうちからばらつきを探索するために使用したすべての方法を説明する。潜在的な効果修飾因子として解析した参加者レベルのすべての特性, およびそれらが事前に指定されていたか否かについて述べる。

15 全研究のバイアス・リスク

あらゆるバイアス・リスクの評価について明記する。

17 研究の選択

スクリーニングした研究, 適格性を評価した研究, シ

ステマティック・レビューに含めた研究の、各段階での件数と除外理由を示す。IPDを探索してIPDを得られた、研究件数と参加人数を明示する。IPDを得られなかった研究に関しては、要約指標が得られた研究件数と、その参加人数を示す。IPDを得られなかった理由を報告する。フローチャートも含める。

A3 IPDの完全性

IPDのチェックで確認された重要事項をすべて報告する。あるいは、確認されなかったことを報告する。

23 追加的解析

あらゆる追加的解析の結果を示す。該当すれば、IPDがない研究の要約指標を組み入れた解析もすべて含める。該当すれば、IPDを使用できなかった研究の組入れ、または除外したメタアナリシスをまとめる。

25 強さと限界

IPDにアクセスする利点とIPDを利用できなかったことから生じる限界すべてを含め、エビデンスのもつ重要な強さと限界すべてを議論する。

A4 得られた示唆

鍵となるグループ(政策決定者、サービス提供者、サービス消費者など)にどのように役立つかを考察する。今後のどのような研究が必要とされるか、今回の得られた示唆を考える。

ま と め

本稿では、IPDメタアナリシスで重用できるPRISMA-IPD声明について、これまでのPRISMA声明との相違点を中心に概説した。IPDメタアナリシスは、従来のメタアナリシスと比較して知名度でも、報告数でも、歴史的にも発展途上の段階にある。しかしながら、その特徴を生かしたIPDメタアナリシスは、メタアナリシスのゴールドスタンダードと称されるように、メタアナリシスの理想形ともいえる。データ収集の点で制限があるものの、適切なかたちで実施できれば従来のメタアナリシスで支持されていた結果が、覆される可能性を含んでいる。このレビューが読者の臨床研究の一役を担うことを期待する。

文 献

- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999; 354: 1896-900.
- 丹後俊郎. メタアナリシス入門: エビデンスの統合をめざす統計手法. 朝倉書店; 2002.
- Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. Educ Res 1976; 5: 3-8.
- 西信雄. メタアナリシスの理論と実際. 日循協誌 1996; 3: 193-200.
- 山本和利, 大橋靖雄, 折笠秀樹. 糖尿病と臨床疫学 5 メタアナリシスの評価. Diabetes Frontier 1997; 8: 613-9.
- 山本和利. メタ分析. 診断と治療 1998; 86: 1905-11.
- 野口善令, 福井次矢. メタアナリシス Meta-analysis の基礎と応用. 神経治療 1999; 16: 19-27.
- 名郷直樹, 津谷喜一郎. メタ分析の方法論と内科疾患—糖尿病合併高血圧患者の治療を例に—. 日内会誌 1999; 88: 355-61.
- 野口善令. 臨床研究の読み方・使い方 3 メタ分析. 薬局 2013; 64: 108-13.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17: 1-12.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Tating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011; 64: 407-15.
- Seta T, Noguchi Y, Shimada T, et al. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 1287-93.
- Seta T, Noguchi Y, Shikata S, Nakayama T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors administered through intravenous infusion: an updated systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2014; 14: 102.
- Seta T, Noguchi Y. Protease inhibitors for preventing complications associated with ERCP: an updated meta-analysis. Gastrointest Endosc 2011; 73: 700-6.
- 安達絵美, 中山健夫. EQUATOR Network から得られる、質の高い研究報告のための国際ルール⑤ MOOSE: 観察研究のメタ解析報告のためのルール. 薬理と治療 2015; 43: s206-10.
- 北村聖. 医学雑誌編集者のためのガイドライン. 情報管理 2013; 56: 363-73.
- Mulrow CD. The medical review article: state of the science. Ann Intern Med 1987; 106: 485-8.
- Sacks HS, Berrier J, Reitman D, et al. Meta-analyses of randomized controlled trials. N Engl J Med 1987; 316: 450-5.
- Sacks HS, Reitman D, Pagano D, Kupelnick B. Meta-analysis: an update. Mt Sinai J Med 1996; 63: 216-24.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009; 6: e1000097.
- Seta T, Takahashi Y, Noguchi Y, et al. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy asymptomatic people: A systematic review and meta-analysis comparing risk ratio with risk difference. PLoS One 2017; 12: e0183321.
- 野間久史. Individual Participant Data に基づくメタアナリシス. 統計数理 2014; 62: 313-28.
- Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. BMJ 2010; 340: c221.
- Smith CT, Riley RD. Statistical methods for individual participant data meta-analysis. 2011; 19th Cochrane Colloquium, Spain.
- Stewart LA, Clarke M, Rovers M, et al; PRISMA-IPD Development Group. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-Analysis of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement. JAMA 2015; 313: 1657-65.