

# SR(システマティックレビュー)

## ① 系統的な文献検索収集・管理

## ② 個々の研究報告評価

## ③ メタアナリシス

佐藤 康仁

静岡社会健康医学大学院大学 社会健康医学研究科  
日本医療機能評価機構 EBM医療情報部

Minds

1

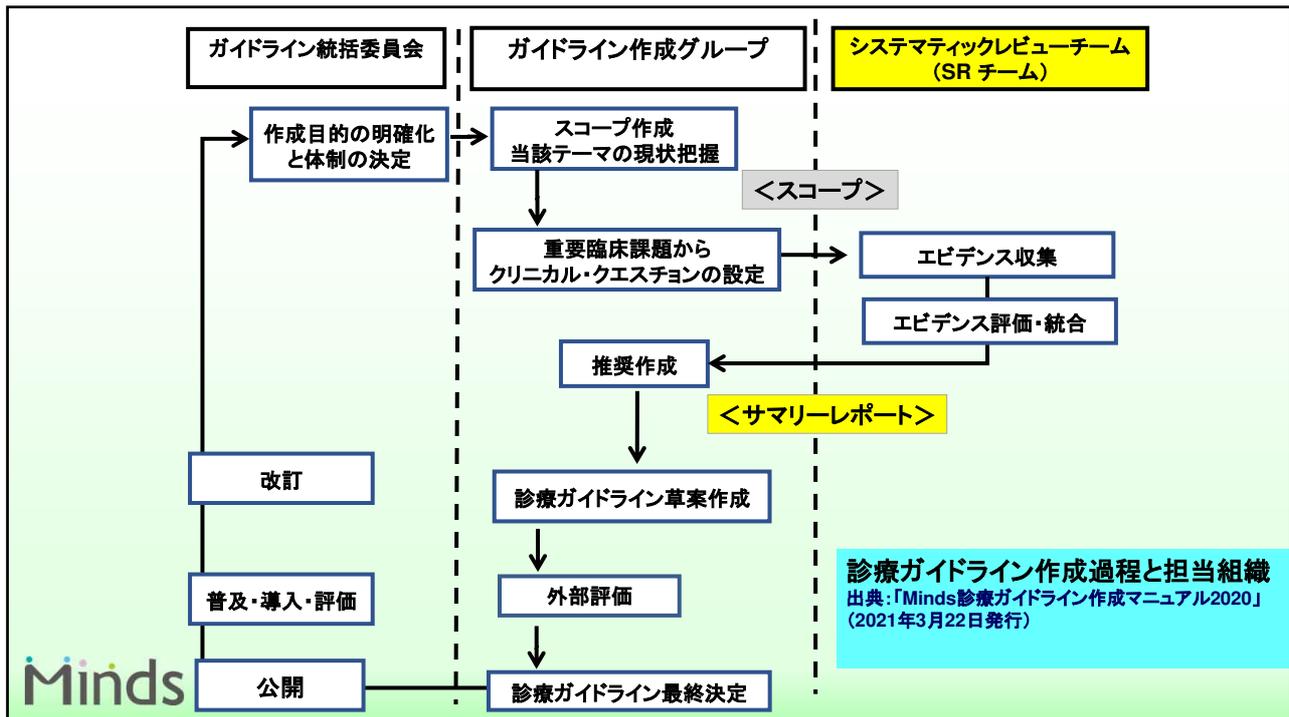
## 講演内容

- 診療ガイドライン作成のためのシステマティックレビュー
- 文献検索
- 一次・二次スクリーニング
- 個々の研究の評価
- メタアナリシス(定量的システマティックレビュー)

Minds

Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部(Minds)

2



3

## システマティックレビュー (SR)

### システマティックレビューの流れ

- ①文献検索
- ②一次・二次スクリーニング
- ③個別文献の評価
- ④エビデンス総体の評価
- ⑤定性的SR
- ⑥メタアナリシス(定量的SR)

### システマティックレビュー (SR) チーム

ガイドライン作成グループとは別グループ(中立的な立場)  
 スコープに記載してある方法に従って実施  
 2名ペアで個別に実施して結果を照合  
 (偏りを排除、1名は医学文献検索の専門家)

Minds

Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (Minds)

4

## Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver3.0

### ・第4章システマティックレビューのテンプレート

SR-1	データベース検索結果
SR-2	文献検索フローチャート
SR-3	二次スクリーニング後の一覧表
SR-4	引用文献リスト
SR-5	評価シート 介入研究
SR-5_ROB2	評価シート 介入研究 RoB2対応版
SR-6	評価シート 観察研究
SR-7	評価シート エビデンス総体
SR-8	評価シート エビデンス総体(絶対効果指標の結果を記入する場合)
SR-9	定性的システマティックレビュー
SR-10	メタアナリシス
SR-11	システマティックレビューレポートのまとめ
SR-12	結果のまとめ(SoF表)(ペア比較のメタアナリシス)
SR-13	結果のまとめ(SoF表)(ネットワークメタアナリシス:様式1)
SR-14	結果のまとめ(SoF表)(ネットワークメタアナリシス:様式2)
SR-15	Future Research Question

5

## 診療ガイドライン作成のためのシステマティックレビュー

- ・目的 益と害の判定のために効果の大きさとエビデンスの強さを明らかにする
- ・対象者(P) 属性は限定的
- ・アウトカム(O<sub>1</sub>,O<sub>2</sub>,O<sub>3</sub>...) 複数の益と害のアウトカムに対する効果を評価
- ・文献の集合 1つの介入でアウトカムごとに文献集合を作成
- ・文献の選定 アウトカム単位で実施するため、複数のアウトカムに対して同じ文献が採用されることがある

Minds

Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部(Minds)

6

## 文献検索

- 文献データベースの決定

PubMed/MEDLINE、The Cochrane Library (CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trialsを含む)、医中誌Webは必ず検索 (必要に応じて他のデータベースも検索)

検索キーワードはPICOのP、I、Cを用いる  
害の検索では観察研究についても検索する

- 一次スクリーニング

文献タイトルとアブストラクトの評価による文献選定

- 二次スクリーニング

全文の評価による文献選定 (文献集合の確定)



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBMed医療情報部 (Minds)

7

## SR-2「文献検索フローチャート」テンプレート

データベース  
検索結果

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others( )
354	415	74	204	NA	NA	NA

重複を除いた  
文献総数

Total records identified through  
database searching (n = 961 )

Additional records identified through  
other sources (n = 5 )

追加文献

1次スクリー  
ニング結果

Records screened (1<sup>st</sup> Screening)  
(n = 966 )

Records excluded  
(n = 935 )

除外文献

2次スクリー  
ニング結果

Full-text articles assessed for eligibility  
(2<sup>nd</sup> Screening) (n = 31 )

Full-text articles excluded,  
with reasons  
(n = 22 )

除外文献

定性的ま  
とめ

Studies included in qualitative synthesis  
(n = 9 )

定量的ま  
とめ

Studies included in quantitative synthesis  
(meta-analysis) (n = 3 )

注：現時点では「PRISMA 2020 フローチャート」  
が公開されている(上岡ら「PRISMA 2020声明：  
システマティック・レビュー報告のための更新版  
ガイドライン」の解説と日本語訳。薬理と治療  
2021;49:831-42.)



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBMed医療情報部 (Minds)

8

## 既存のシステマティックレビューの利用

- SRは膨大な作業となるため、**既存のSRを利用**することもできる例)
- **統合結果をそのまま利用**する
- 論文で**採択されている元の研究データ**を再評価し、元の研究からCQに適合するものを選択してSRを行う
- **同じ文献検索戦略**を用いて得られた文献で新たにSRを行う
- **新しい研究を追加**してメタアナリシスを行うか定性的な統合を行う
- **文献検索戦略の一部**を用いて得られた文献で新たにSRを行う



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (Minds)

9

## エビデンス総体の評価

- **エビデンス総体**とは、あるCQに対して収集したすべての研究報告を**研究デザイン**(介入研究、観察研究)、**アウトカム**(O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>...)ごとに評価して結果をまとめたもの
- **個別文献の評価**  
 テンプレート SR-5(介入研究)、SR-5\_ROB2(介入研究)、SR-6(観察研究)  
**アウトカム単位**で個別文献のエビデンスを評価
- **エビデンス総体の評価**  
 テンプレート SR-7(介入研究、観察研究)  
 個別文献の評価に基づいてエビデンスを**総体として評価**したもの



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (Minds)

10

## 個別文献の評価(SR-5) 介入研究

診療ガイドライン	虚血性脳卒中に対するアルテプラザー
対象	虚血性脳卒中 (79歳までの成人)
介入	6時間以内のアルテプラザー 0.6mg/kg 静注
対照	プラセボ

\*各項目の評価は「高 (-2)」、「中/疑い (-1)」、「低 (0)」の3段階。  
まとは「高 (-2)」、「中 (-1)」、「低 (0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。  
アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム1  
(アウトカム  
ごとにシート  
を作成)

アウトカム		発症6ヵ月後の総死亡																						
個別研究	研究タイプ	バイアスリスク*								非直接性*					リスク人数 (アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとはめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとはめ	対照群/分母	対照群/分子	介入群/分母	介入群/分子	効果指標 (信頼区間)	効果指標 (信頼区間)	信頼区間		
REF-3	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	1520	407	26.8	1515	408	26.9	RR	1.006	0.89 - 1.13
REF-102	RCT	0	-1	0	0	0	-1	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	49	7	14.3	52	13	25	RR	1.75	0.76 - 4.02
REF-103	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	391	42	10.7	409	43	10.5	RR	0.979	0.65 - 1.46



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (Minds) 出典: Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver3.0

## 個別文献の評価(SR-5) 介入研究

- アウトカムごと(O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>...)にシートを作成
- アウトカムごとの文献集合を記載
- バイアスリスクの評価とまとめ(低 0、中/疑い -1、高 -2)  
(選択、実行、検出、症例減少、その他バイアスの評価)  
RoB2対応版(ランダム化の過程、治療企図からの乖離、アウトカムデータ欠損、アウトカム測定、報告結果の選択)
- 非直接性の評価とまとめ(低 0、中/疑い -1、高 -2)  
(「CQのPICO」と「研究のPICO」の差を評価)
- リスク人数等は、文献から転記



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (Minds)

## 介入研究のバイアスリスク1

- **選択バイアス**(selection bias) (RoB2: ランダム化の過程)  
ランダム化は適切に行われているか(ランダム配列の生成、ベースライン不均衡)  
割付の隠ぺい(コンシールメント)がなされているか
- **実行バイアス**(performance bias) (RoB2: 治療企図からの乖離)  
参加者と医療者の盲検化が行われているか(二重盲検)
- **検出バイアス**(detection bias) (RoB2: アウトカム測定)  
アウトカム測定者の盲検化が行われているか



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部(Minds)

13

## 介入研究のバイアスリスク2

- **症例減少バイアス**(attrition bias) (RoB2: アウトカムデータ欠損)  
不完全アウトカムデータを報告していないか  
ITT解析(治療企図分析)を行っているか
- **その他のバイアス** (RoB2: 報告結果の選択)  
選択的アウトカム報告(一部のアウトカムのみ報告)  
早期試験中止バイアス(計画されていない早期試験中止)  
その他のバイアスの可能性(利益相反など)



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部(Minds)

14

## 個別文献の評価(SR-6)観察研究

診療ガイドライン	自己免疫性肝炎
対象	自己免疫性肝炎
介入	PSL 単独または AZP 併用療法
対照	無治療

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は「高 (-2)」、「中/弱い (-1)」、「低 (0)」の3段階。  
まとめは「高 (-2)」、「中 (-1)」、「低 (0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

\*\*上昇要因  
各項目の評価は「高 (+2)」、「中 (+1)」、「低 (0)」の3段階。  
まとめは「高 (+2)」、「中 (+1)」、「低 (0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。  
アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム1  
(アウトカム  
ごとにシート  
を作成)

アウトカム		バイアスリスク*														非直接性*				リスク人数 (アウトカム率)				効果指標 (信頼区間)	
個別研究	研究コード	選択バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	上昇要因**			まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群/分母	対照群/分子	介入群/分母	介入群/分子	効果指標 (信頼区間)	効果指標 (信頼区間)			
								量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ													対照群/分母 (%)	対照群/分子 (%)	介入群/分母 (%)
Craig 2008	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	8	7	87.5	72	33	45.8	RR	0.52	0.16-0.89
Craig 2008	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	206	76	36.9	NA	NA	NA	NA
Alchalek 2008	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1	-2	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	235	10	4.26	NA	NA	NA	NA
Feld JJ 2005	コホート研究	-2	-1	0	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	99	15	15.2	NA	NA	NA	NA



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (Minds) 出典: Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver3.0

## 個別文献の評価(SR-6)観察研究

- 介入研究と同様に記載
- 上昇要因の評価とまとめ (低 0、中 +1、高 +2)  
 グレードアップの実施  
 量反応関係 用量-反応勾配が考えられる場合  
 効果減弱交絡 調整できていない交絡因子があり、この交絡因子により効果が減弱していると考えられる場合  
 効果の大きさ 介入の効果が大きい場合  
 RR>5 または <0.2 (+2)  
 RR>2 または <0.5 (+1)



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (Minds)

## 観察研究のバイアスリスク1

- **選択バイアス** (selection bias)  
比較される群間の背景因子の差 (交絡の可能性)
- **実行バイアス** (performance bias)  
比較される群間のケアの差 (群間で介入・曝露が一定でない)
- **検出バイアス** (detection bias)  
不適切なアウトカム測定 (アウトカム測定者が介入・曝露を予見できる)



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (Minds)

17

## 観察研究のバイアスリスク2

- **症例減少バイアス** (attrition bias)  
不完全なフォローアップが行われていないか
- **その他のバイアス**  
不十分な交絡の調整 (交絡の調整は十分か)  
その他のバイアスの可能性 (選択的アウトカム報告)



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (Minds)

18

## メタアナリシス

- 定性的システマティックレビューを実施して、研究が複数あり数量的に統合できる場合には、メタアナリシス(定量的システマティックレビュー)に進む
- **メタアナリシスは必須ではない**
  - ① 定性的にエビデンスの強さが保証できる場合  
(例: 対象とした論文のすべてが同じ結果)
  - ② 同じ研究デザインの研究報告が1つしかない場合
  - ③ 既存のメタアナリシスがある場合



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (Minds)

19

## メタアナリシス

- **ソフトウェア** 多数存在する、使いやすいものを使用  
RevMan, R, EZR, SAS, JMP, SPSSなど
- **効果指標** メタアナリシスでは複数研究の効果指標を統合する  
リスク比(RR)、オッズ比(OR)、リスク差(RD)、平均値差(MD)、標準化平均値差(SMD)、ハザード比(HR)など
- **統合のモデル**
  - 固定効果モデル**: 統合の対象となった研究以外の研究は想定しない
  - ランダム効果モデル**: 統合の対象となった研究以外の研究を想定し、すべての研究(母集団)からランダムに選択された研究を統合すると仮定(ランダム効果モデルを使用することを推奨)



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (Minds)

20

## メタアナリシス (SR-10)

アウトカムごとに統合を実施

CQ	成人の急性虫垂炎において抗菌薬投与による保存的治療は外科的虫垂切除術と比べ1年以内の再発を伴わない治癒が改善するか？		
P	成人の急性虫垂炎	I	抗菌薬投与による保存的治療
C	外科手術	O	1ヵ月以降1年以内の再発
研究デザイン	RCT	文献数	4
コード	Salminen P 2015 Vons C 2011 Styrud J 2006 Eriksson S 1995		
モデル	ランダム効果モデル	方法	分散逆数法
効果指標	リスク比 (RR)	統合値	41.399 (10.260-167.05) P=<0.0001
効果指標	リスク差 (RD)	統合値	0.221 (0.14-0.303) P=<0.0001

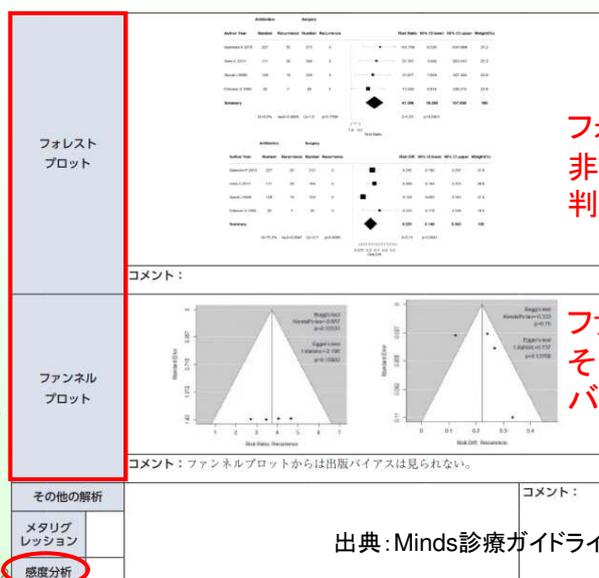
Minds

Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (Minds)

出典：Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver3.0

21

## メタアナリシス (SR-10)



フォレストプロット：  
非一貫性、不精確性の判定

ファンネルプロット：  
その他バイアス(出版バイアス)の判定

感度分析：  
仮定や選定を変えた場合に結果がどのように変動するか観察

Minds

Copyright© 2023

出典：Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver3.0

22

## まとめ

- SRはSRチームが2名のペアとなり作業を進める
- 文献検索、一次・二次スクリーニング、個々の研究の評価の実施
- エビデンス総体の評価、定性的SRの実施(次の動画で解説)
- 数量的統合ができる場合にはメタアナリシス(定量的SR)を実施
- 最終的に、SoF表、SRレポートを作成してガイドライン作成グループに提出



Copyright© 2023 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (Minds)