科研費研究成果報告書

辻本 康

2025年5月24日

## １．研究開始当初の背景

膠原病をはじめとする希少疾患研究では、疾患の稀少性と複雑な病態により、予後因子研究において 統計解析上の重大な課題が生じている。特に、メタアナリシスにおいて、介入群または対照群の いずれかでイベントが発生しない「単一ゼロ試験（single-zero studies）」が含まれる場合、 従来の統計手法では適切な解析が困難であった。

1. 本研究分野における国内外の動向と問題点

メタアナリシスにおける単一ゼロ試験の取り扱いについては、従来から「continuity correction （継続性補正）」という手法が広く用いられてきた。この手法は、ゼロイベントを含む2×2表の 全てのセルに一定値（通常0.5）を加えることで計算を可能にするものである。しかし、シミュレーション 研究により、この手法が効果推定値にバイアスをもたらす可能性が指摘されていた。

1. 着想に至った経緯

コクラン共同計画が提供する公式ソフトウェアであるRevManは、メタアナリシスの標準ツールとして 広く使用されているが、単一ゼロ試験を含むメタアナリシスでは自動的に固定継続性補正を適用する。 この手法の問題点は理論的には認識されていたものの、実際の研究データにおいてどの程度の影響が あるのかは不明であった。

1. 関連する先行研究の状況

継続性補正に関するシミュレーション研究は複数存在したが、実際のコクランレビューのデータを用いて 異なる統計手法間の効果推定値の差異を定量的に評価した研究は存在しなかった。特に、継続性補正を 必要としない代替手法（補正なしのMantel-Haenszel法やロジスティック回帰モデルなど）との比較は 十分に行われていなかった。

1. 本研究の学術的な特色・独創的な点

本研究の独創的な点は、理論的な問題提起にとどまらず、実際のコクランレビューから抽出した 885件のメタアナリシスデータを用いて、7種類の統計手法による効果推定値の差異を実証的に 検証した点にある。これにより、継続性補正の影響を実際の研究データに基づいて定量的に 評価することが可能となった。

## ２．研究の目的

本研究は、膠原病をはじめとする希少疾患の予後因子研究における統計手法の問題点を解決し、 より信頼性の高いエビデンス構築に貢献することを目的とした。

1. 研究によって明らかにしようとした課題

コクランレビューにおける単一ゼロ試験を含むメタアナリシスについて、RevManソフトウェアの デフォルト設定である固定継続性補正を用いた場合と、継続性補正を必要としない代替手法を 用いた場合の効果推定値の差異を定量的に評価することを主要課題とした。

1. 研究の学術的意義

メタアナリシスは臨床的意思決定の重要な根拠となるため、その統計手法の選択が結果に与える 影響を明らかにすることは、エビデンスの質を保証する上で極めて重要である。特に希少疾患研究 では、単一ゼロ試験が頻繁に発生するため、適切な統計手法の選択基準を確立することは 学術的に大きな意義を持つ。

1. 期待される成果や波及効果

本研究により、継続性補正の影響が定量的に示されることで、将来のメタアナリシス研究における 統計手法選択の科学的根拠が提供されると期待された。また、RevManソフトウェアの将来的な アップデートにおいて、より適切な統計手法が実装されるための根拠となることも期待された。

1. 当初の研究計画・方法の概要

コクランレビューから単一ゼロ試験を含むメタアナリシスを抽出し、7種類の統計手法 （固定継続性補正を用いたMantel-Haenszel法、固定継続性補正を用いたランダム効果逆分散法、 Peto法、治療群継続性補正を用いたランダム効果逆分散法、補正なしのMantel-Haenszel法、 ロジスティック回帰モデル、ベイジアンモデル）で再解析し、効果推定値の差異を評価する 計画であった。

## ３．研究の方法

本研究課題では、コクランレビューのデータを用いた実証的研究手法を採用し、異なる統計手法間の 効果推定値の差異を定量的に評価した。

1. 研究の実施体制

本研究は、京都大学大学院医学研究科/社会健康医学系専攻、昭和大学医学部内科学講座 リウマチ・膠原病内科部門、および国際共同研究者（スイス・ベルン大学）との連携により 実施された。また、Scientific Research Works Peer Support Group (SRWS-PSG)の メンバーが研究方法論の検討に参加した。

1. 研究手法・アプローチ

コクランデータベースから2300件のコクランレビューを特定し、そのうち二値アウトカムの メタアナリシスを含む1540件のレビューを対象とした。さらに、単一ゼロ試験を含む メタアナリシスを抽出し、最終的に885件のメタアナリシスを詳細分析の対象とした。

1. データ収集方法

コクランレビューのデータは、RevMan 5.4.1ソフトウェアを用いて抽出した。各メタアナリシスの 原データ（2×2表データ）を収集し、異なる統計手法による再解析のための基礎データとした。

1. 分析手法

7種類の統計手法を用いて各メタアナリシスを再解析した：

* RevMan MH：固定継続性補正（0.5）を用いたMantel-Haenszel法
* REIV：固定継続性補正（0.5）を用いたランダム効果逆分散法
* REIV TACC：治療群継続性補正を用いたランダム効果逆分散法
* Peto法
* MH：補正なしのMantel-Haenszel法
* ロジスティック回帰モデル
* ベイジアンモデル

各手法間の効果推定値の差異は、オッズ比の比（Ratio of Odds Ratios: ROR）として 定量化した。RORが0.8未満または1.25を超える場合を「実質的な差異あり」と定義した。 全ての分析はR（バージョン4.1.2）のmetaパッケージ（バージョン2.4-0）を用いて実施した。

1. 倫理的配慮

本研究は公開されたコクランレビューのデータのみを使用しており、個人情報は含まれていない。 そのため、倫理委員会の承認は不要であった。

## ４．研究成果

本研究により、メタアナリシスにおける統計手法の選択が効果推定値に与える影響について、 重要な知見が得られた。

1. 主要な研究成果の概要

コクランレビューから抽出した885件のメタアナリシスを7種類の統計手法で再解析した結果、 RevMan MHと補正なしのMHまたはロジスティック回帰モデルとの間で、約30%のケースにおいて オッズ比が25%以上変化することが明らかとなった。特に、参加者数やイベント数が少ない メタアナリシスでは、手法間の差異がより顕著であった。

1. 研究成果の学術的意義

本研究は、継続性補正の影響を実際のコクランレビューデータを用いて初めて定量的に評価した 点で学術的に重要である。この成果により、単一ゼロ試験を含むメタアナリシスにおいて、 統計手法の選択が結果の解釈に大きな影響を与える可能性があることが実証された。

1. 国内外の関連研究との比較

先行研究ではシミュレーションに基づく理論的検討が中心であったのに対し、本研究は実際の コクランレビューデータを用いた大規模な実証研究である点が特徴的である。また、7種類の 統計手法を包括的に比較した点でも、より実践的な知見を提供している。

1. 成果の社会的・経済的・文化的意義

本研究の成果は、膠原病をはじめとする希少疾患の予後因子研究における統計解析の質的向上に 貢献するものである。より適切な統計手法の選択により、エビデンスの信頼性が高まり、 臨床的意思決定の質が向上することが期待される。

1. 今後の研究の発展性・応用可能性

本研究の知見は、RevManソフトウェアの将来的なアップデートにおいて、より適切な統計手法が 実装されるための科学的根拠となる。また、希少疾患研究における統計手法選択の指針として、 今後の研究方法論の発展に寄与することが期待される。

1. 当初の計画からの変更点とその理由

当初は膠原病患者のリアルワールドデータを用いた予後因子研究も計画していたが、 メタアナリシスの方法論的課題の重要性が明らかになったため、統計手法の比較研究に 重点を置いた。この変更により、より普遍的な方法論的知見を得ることができた。

1. 予期せぬ発見や副次的成果

Peto法が他の全ての手法と一貫性が低いことが明らかとなった。これは、Peto法が大きな 効果量を持つ場合に信頼性が低下するという先行研究の知見と一致するものであり、 Peto法の適用範囲に関する重要な示唆を提供している。

## 参考文献

1. Tsujimoto Y, Tsutsumi Y, Kataoka Y, Shiroshita A, Efthimiou O, Furukawa TA. The impact of continuity correction methods in Cochrane reviews with single-zero trials with rare events: A meta-epidemiological study. Research Synthesis Methods. 2024;15:769-779.
2. Efthimiou O. Practical guide to the meta-analysis of rare events. European Journal of Epidemiology. 2018;33(6):545-555.
3. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Statistics in Medicine. 2007;26(1):53-77.