

システマティックレビュー実践のための基礎知識

笛木賢治, 稲用友佳

Basic literacy for conducting systematic reviews

Kenji Fueki, DDS, PhD, and Yuka Inamochi, DDS, PhD

抄 録

システマティックレビュー (SR) とは、系統的で明確な方法により臨床的な疑問を定式化して、関連する研究の特定、選択、批判的吟味、および採用した研究から情報を抽出して定性・定量的に解析するレビューである。SR は、方法が明確化され透明性が高く、客観的に結果の批判的吟味を行う。そのため、結論のエビデンスレベルが高い。SR は、根拠に基づく医療 (Evidence-based Medicine) の実践と診療ガイドラインの基盤としてだけでなく、二次研究としての意義がある。本論文では、SR の特徴と実施プロセス、論文執筆のための基礎知識を概説する。

キーワード

システマティックレビュー, メタアナリシス, Evidence based medicine, 診療ガイドライン

ABSTRACT

A systematic review (SR) formulates a clinical question in a well-defined manner, identifies, selects, critically examines relevant studies, and extracts information from the included studies for qualitative and quantitative analysis. SR is significant as a basis for the practice of evidence-based medicine, clinical practice guidelines, and secondary research. This paper outlines the characteristics and essential knowledge for the SR process and paper preparation.

Key words:

Systematic review, Meta-analysis, Evidence-based medicine, Clinical practice guideline

I. システマティックレビューの定義と意義

レビュー (総説) は、特定の研究領域の情報を集約し全体像を把握する際に有用な文献資料である。システマティックレビュー (SR) はレビューの一様式で、系統的で明確な方法により臨床的な疑問を定式化して、関連する研究の特定、選択、批判的吟味、および採用した研究から情報を抽出して定性的または定量的 (メタアナリシス) に解析する¹⁻³⁾ (図 1)。

オンライン文献データベースの PubMed で検索す

ると、SR の数は年々増加しており、歯科分野では 2021 年には約 2 千本が出版されている (図 2)。その背景として、根拠に基づく医療 (Evidence-Based Medicine: EBM) へのパラダイムシフトがある。SR は、EBM のインフラとして機能し、臨床上の疑問に対して、定性・定量的な回答を導き出し、臨床決断の根拠として利用する。また、診療ガイドラインにおいて推奨度を決定するために利用される。SR は、臨床研究論文を情報源とし、方法が明確化され透明性が高く、客観的に結果の批判的吟味を行うことから、結論の確実性 (エビデンスレベル) が高い (図 3)。SR は、

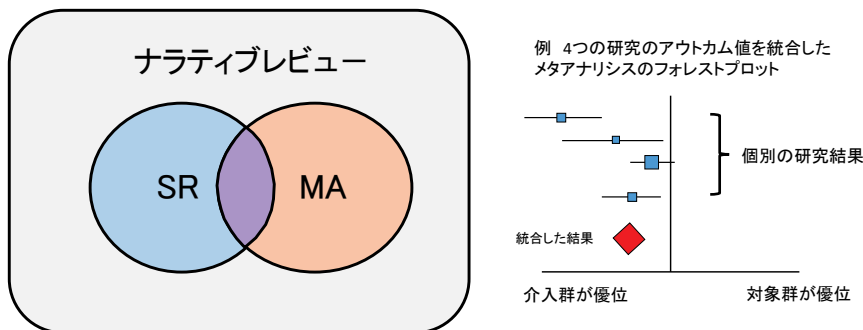


図1 システマティックレビューの総説としての位置づけ
 システマティックレビュー (SR) は、通常の総説 (レビュー) の一様式として位置づけられる。一次研究の結果を定量的に統合する研究はメタアナリシス (MA) と呼称される。MA では、採用した研究論文からアウトカムスコアの平均値、標準偏差、被験者数を抽出して数値的統合を行う。MA の実施可能性は、採用した研究方法とアウトカム評価法の異質性、結果の一貫性により判断する。SR では、定性的な分析のみ行う場合、定性的な分析に加えて MA も行う場合がある。MA では、系統的な文献検索によらず、研究者が特定した研究結果を統合する場合もある。

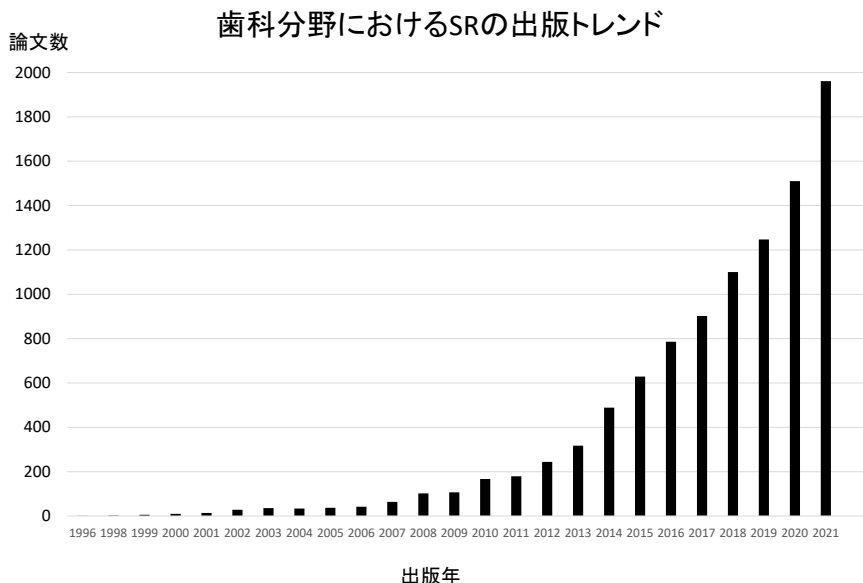


図2 SR 出版数の年次推移
 歯科分野 (dentistry) でタイトルに「systematic review」を含む論文の PubMed における検索結果 (2022 年 5 月 1 日時点)。

一次研究をもとに系統的に標準化した方法で行う、二次研究としての意義もある。

SR は原著論文よりも引用される機会が多い (図4)。このことは雑誌にとってはインパクトファクター (IF) と IF ランキングの向上、研究者にとっては被引用回数、H-index の点から出版する価値が高い。環境的な点では、SR の実施方法に関する著作物¹⁻³⁾ が出版され、論文での報告ガイドライン (PRISMA)⁴⁾ の整備が進んでいること、PubMed, google scholar など公開オンラインデータベースが充実し文献検索が誰でも容易

にできること、オープンアクセス化の潮流で論文がフルテキストで入手しやすいなど、SR の実施が容易になっている。さらに、近年では、SR は臨床研究だけでなく基礎研究も対象として拡張している。以上の背景から、SR を実施して論文にできることは多くの研究者にとって必須のスキルといえる。本論文では、SR を読む側から実践する側になるための基礎知識として、SR の特徴と実施から論文作成のプロセスを概説する。

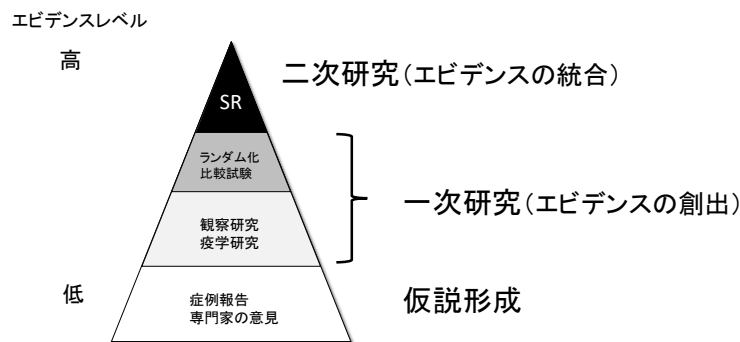


図3 SRのエビデンスレベル

先行研究の結果を統合するSR（二次研究）は、実際にデータ採得する一次研究よりも結論の確信度（いわゆるエビデンスレベル）が高い。エビデンスレベルが高いほど報告数は少なくピラミッド型を呈するとされる。

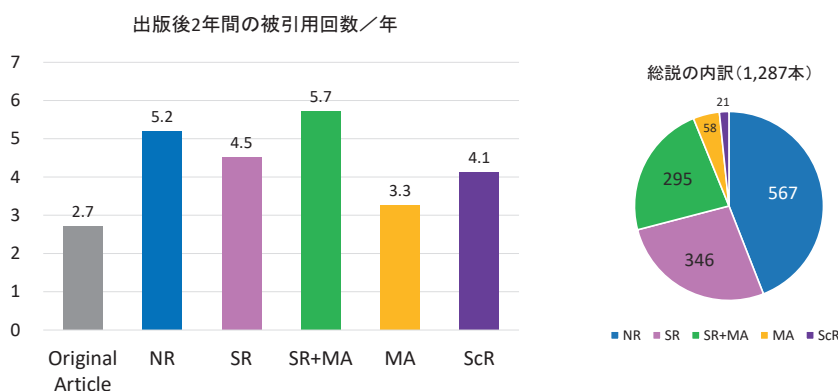


図4 歯科関連のSR被引用状況

Web of Science (DENTISTRY ORAL SURGERY MEDICINE) での検索で、2019年に出版された10,554論文の出版後2年間(2020, 2021年)の年平均被引用回数(NR:ナラティブレビュー, SR:システマティックレビュー, MA:メタアナリシス, ScR:スコوپングレビュー)。2019年に出版された総説(1,287本)のうち、約半数(641本)がSRであった。SRは、原著論文よりも1.7~2.1倍被引用回数が多かった。

II. システマティックレビューの特徴

SRと通常の総説(ナラティブレビュー:NR)とでは、実施方法、論文での記載様式で異なる点が多い⁵⁾(表1)。NRは、当該分野に通じた著名な専門家がジャーナルの依頼により執筆することが多いのに対し、SRでは、専門領域にある程度通じていれば、誰でも実施できる。SRの大きな特徴として、系統的に関連する研究が検索、選別され、客観的に評価し、透明性の高い報告をする。具体的には、総説のテーマであるクリニカルクエスチョン(CQ)の設定様式、文献検索の方法、研究の質(バイアスリスク)の評価、研究の情報と結果の要約様式、論文での記載要項がガイドラインで定められており、これに従って実施して報告する。NRでは、1名または少数の著者により執筆される

ことが多いが、SRにおいては、網羅的に文献を検索して、複数名で検索、選別、分析をダブルチェックで行うため、最低でも3名以上を要する。

III. 実施可能性の検討

SRを正式に実施する前に、論文として雑誌に出版できる可能性について検討する。SRの実施は時間と労力を要するものであるため、SRを論文としてジャーナルに掲載してもらうためには非常に重要なプロセスである。1)明らかにしたいリサーチエクションに類似した総説が出版されているか確認する。すでに類似するSRが何本も出版されている場合には、計画しているSRの新規性と優位性を確認する。既にSRが出版されていても、出版後年数を経ておりその期間に新たな研究が報告されている、またはSRのテ

表 1 ナラティブレビューとシステマティックレビューの相違点

	ナラティブレビュー	システマティックレビュー
疑問(クリニカルクエスチョン)	明記されないことが多い, 複数の一般的な疑問が検討されている	焦点を絞った疑問を明記する
検索方法	報告されないことが多い	複数のソースから網羅的に検索する
文献選択基準	報告されないことが多い	包含/除外基準を明記する
研究の質(バイアスリスク)の評価	報告されないことが多い	標準化された方法で評価する
研究結果の要約	系統的でない	系統的で標準化された方法で質的・量的統合を行う
プロトコルの登録・公開*	行わない	行うことが多い
報告ガイドライン (PRISMA)*	規定されていない	遵守する(ジャーナルの投稿規定で指定されている場合がある)
必要人員*	1 人でも可能	最低 3 名は必要

*Cook et al, Ann Intern Med 1997 に著者が追加

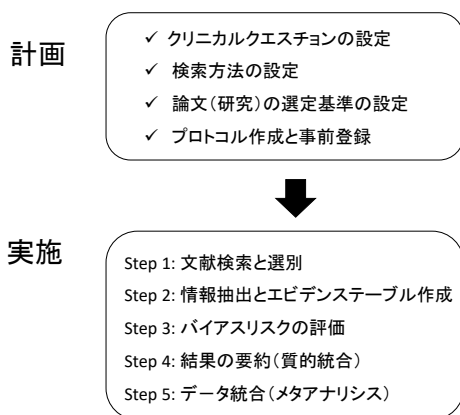


図 5 SR の計画と実施プロセス

マと方法上でアドバンテージがあれば SR を実施する意義がある。2) 予備的に文献検索を行い, SR に組み込む研究(論文)の数, 研究デザインと研究の質を精査する。ここでヒットした論文が正式に SR を実施する際のコア論文となる。一方, 論文がほとんどない場合には, 時期尚早のため SR 実施を断念する。3) SR プロトコルの登録サイト (PROSPERO[®]) などで, 現在進行中の SR の有無を確認する。類似した CQ を考えている研究者が存在する場合には登録ができない場合がある。

IV. 実施計画の立案

SR の計画と実施ステップの概要を図 5 に示す。SR のテーマと研究領域の広さ(対象となる論文の数)にもよるが, CQ を着想して SR 計画, 実施完了までには数か月~6 か月程度を要する。その後に論文を執

筆して雑誌に掲載されるまでに 2 年程度を要することもある。SR の実施に際して CQ に関して高度に専門レベルに達している必要はないが, 基本的なレベルでの知識, 論文を読みこなす能力は当然求められる。また, 臨床研究であれば研究デザインの理解は必須である。

1. クリニカルクエスチョンの設定

SR では明らかにしたい臨床上の疑問(クリニカルクエスチョン:CQ)を定式化して明示する。CQ の内容は, 臨床的意義と新規性の点から十分に吟味する。定式化の方法は, 実験群とコントロール群をランダムに割り付けた臨床研究(ランダム化比較試験)を対象とした SR であれば, PICO 様式(P:患者, I:実験群での治療, C:コントロール, O:アウトカム)を用いる。例. 無歯顎患者(P)において, インプラントオーバーデンチャーによる補綴治療(I)は, 全部床義歯(C)とくらべて, 咀嚼能力(O)が高いか? 観察研究(コホート研究, 横断研究)であれば PECO 様式(P:患者, E:暴露因子, C:比較対象, O:アウトカム)で記載する。例. 部分歯列欠損患者(P)において, 咬合支持の喪失(E)は, すべて残存している場合とくらべて(C), 咀嚼能力(O)が低下するか? CQ を定式化することで, 対象として選別する論文が明確化され, 研究者(読者)が知りたい答えが明確になり, 臨床への適用範囲も明確になる。

2. 文献検索方法の設定

1) ソースの選定

文献検索を網羅的かつ系統的に行うため, 電子データベースとハンドサーチを組み合わせる。現在

は、オンラインで提供されている各種の電子データベース (PubMed/ MEDLINE, Cochrane Database (CENTRAL), Web of Science, EMBASE, Scopus, 医中誌 Web など) を複数用いて検索範囲を十分に確保する。ただし、有料のデータベースもあるので常に使用できるとは限らない。歯科臨床系の SR であれば PubMed でほぼ網羅されているため実用上十分である。ハンドサーチは論文の引用文献リストを参考にして行う。系統的な検索ではマイナーな雑誌に掲載された論文が漏れる場合もあるので、重要である。

2) 検索式の作成

電子データベースで検索を行う上での検索式を作成する。通常 Key word を組み合わせて作成する。一般論として、アウトカムが多種類である医科系診療ではアウトカムを検索してしまうことで検索漏れを生じる可能性があるため CQ における C, I の用語を組み合わせる。しかし、この方法では、ヒットする論文数が多くなり一次検索の労力が大きくなる。歯科臨床系の SR では、アウトカムも検索式に組み込むことは一次論文の数を絞りこむためには有効である。ただし、アウトカムの用語にバリエーションがある場合 (例、咀嚼能力) には効果的に一次論文数を絞ることは難しい。

3) 対象論文の選定基準の作成

対象とする論文を選定するための含包基準を作成する。包含基準は、CQ をもとにしてこれに研究デザイン、サンプルサイズ、論文言語などの条件も必要に応じて選定する。除外基準についてはさまざまであるが、総説は通常除外する。この条件を明確にすることで SR の客観性と再現性が担保される。

3. プロトコルの策定と登録

SR を実施するために必要なプロトコルを作成する。プロトコルを策定することは SR を系統的に複数人で実施するために必須である。また、SR の論文が、国際的な雑誌にアクセプトされるためには必須ではないが、プロトコルが公開サイト (PROSPERO[®] など) に登録、公開されている方が望ましい。

V. 実施方法

SR 実施のプロセスは標準化されており、プロトコルを元に確実に実施することで質の担保された SR を策定できる。この方法は、SR だけでなく通常の研究においても、先行研究を網羅的に検索する手法として有用である。

1. 文献検索と論文の選定

データベースとハンドサーチにより、文献を検索する。一次スクリーニングでは、複数のデータベースで同一の論文または研究がヒットすることがあるので、タイトルと著者名または DOI で確認して重複する論文は除外する。次に、タイトルと抄録の情報をもとに CQ には明らかに関係しない研究を除外する。二次スクリーニングでは、論文を入手してフルテキストで含包基準に従い適格性を診査して選別を行う。この作業は 2 名の研究者が独立して行い、選別結果を照らし合わせる。結果が一致しない場合は協議により最終決定する。論文で報告するため一連の過程の論文数と二次スクリーニングでの不採択理由は記録を残す。文献の検索日から選別、分析が完了するまでに一定の期間を要することが多いため、できるだけ最新の情報にするため論文作成を開始する時点で最終的な検索を再度行い、文献検索を確定する。

2. 文献からの情報抽出

採択された論文を再度通読して、文献情報、研究方法とアウトカムの代表値と分布に関する指標を抽出する。抽出した情報は規格化したスプレッドシートに入力してダブルチェックを行う。不足情報、不明確な内容は、論文の責任著者に問い合わせを行う。しかし、回答が得られない場合も多い。その場合にはスプレッドシートを空白にせず情報が欠損していることを記載する。

3. バイアスリスクの評価

研究の質については、真の結果の偏り (バイアス) を生じるリスクを評価する。評価には標準的な方法がある。ランダム化比較試験では、Cochrane の評価ツールが標準として使用されている³⁾。(1) 選択バイアス (Selection bias), (2) 実行バイアス (Performance bias) (3) 検出 (測定) バイアス, [Detection (measurement) bias], (4) 報告バイアス (Reporting bias), (5) 減少バイアス (Attrition bias)。バイアスリスクの評価は 2 名の研究者が独立して行う。評価結果に相違がある場合には、第 3 者の意見も参考にしてすり合わせを行う。バイアスリスクが高いと判断された場合には、結論の信憑性については一定の制約下で解釈し、メタアナリシスからは除外することも検討する。

4. 研究結果の統合

質的な統合では、採択した研究の結果を総体的にま

とめた解釈を記載する。量的な統合を行う場合には、研究ごとのアウトカムの数値を統合分析（メタアナリシス）して、統合値と信頼区間を算出する。メタアナリシスには Cochrane が無料で提供している Review Manager⁷⁾ が簡単に計算結果とグラフィカル出力を得られるので便利である。メタアナリシスを行う際には、各研究のバイアスリスク、研究方法の異質性、結果の一貫性を精査して統合の妥当性が担保されているか留意する。必要に応じて、感度分析（異質性が高い／結果の一貫性を低下させる／バイアスリスクが高い研究を除外した場合の統合値を算出して照らし合わせる）を行い、メタアナリシスの結果の安定性（堅牢性）を検証する。統合の結果に影響する因子の存在が仮定される場合に、これを因子とした回帰分析、サブグループ解析、メタ回帰分析を行うこともある。最近では、3群以上のアウトカム値を比較する方法としてネットワークメタアナリシスが注目されている⁸⁾。

VI. 論文執筆

1. 報告ガイドライン

SR を実施し論文を執筆する際には、まず、報告ガイドラインのチェックリスト^{9,10)}を参照する。PRISMA は国際標準のガイドラインである。ガイドラインの目的は、SR 論文の標準化、論文の質の向上、実施プロセスの透明性の担保を目的としている。国際的英文雑誌では投稿規定に組み込まれていることが多い。(公社)日本補綴歯科学会の英文機関誌 Journal of Prosthodontic Research でも採用されている。ジャーナルに投稿する際には、査読者が確認するためにチェックリストを添付する。なお、PRISMA は質の高い SR を実施するためにも有用であるため、初心者は SR を計画する際にも参照することを推奨する。

2. 論文の構成

NR 論文の本文構成と書式は基本自由だが、SR では原著論文と同じ様式で緒言、方法、結果、考察、結論で構成される。SR では結果のパートが主体となり、緒言と方法は簡潔に記述する。検索式などの情報は必要に応じて補足資料として提示する。結果では、文献検索と選別のフローダイアグラム¹¹⁾、採択された論文の研究情報とアウトカムなどを表にまとめて提示する。メタアナリシスを実施した場合には、結果の図

(フォレストプロット)を提示する。出版バイアスを分析した場合はファンネルプロットも提示する。方法では、プロトコルの内容を簡潔に記載する。プロトコルを登録、公開している場合には、登録サイトと登録 ID も記載する。

利益相反開示

本論文の内容に関して、著者に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 相原守夫. 診療ガイドラインのための GRADE システム 第3版. 東京: 中外医学社; 2018.
- 2) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0. 第4章 システムティックレビュー. <https://minds.jcqh.or.jp/docs/various/manual_2020/ver3_0/pdf/chap4_manual_2020ver3_0.pdf>; 2020.
- 3) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3, <<https://training.cochrane.org/handbook/current>>; 2022 [accessed 22.12.22].
- 4) PRISMA, <<https://www.prisma-statement.org/>>; 2022 [accessed 22.12.22].
- 5) Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med 1997; 126: 376-80.
- 6) PROSPERO, <<https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>>; 2022 [accessed 22.12.22].
- 7) Cochrane Review Manager (RevMan). <<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>>; 2022 [accessed 22.12.22].
- 8) 神田善伸. ネットワークメタアナリシス. 日本造血細胞移植学会誌 2020; 9: 72-6.
- 9) PRISMA チェックリスト, <<http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%20Japanese%20checklist.pdf>>; 2022 [accessed 22.12.22].
- 10) 上岡洋晴, 金子善博, 津谷喜一郎, 中山健夫, 折笠秀樹. 「PRISMA 2020 声明: システムティック・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.
- 11) PRISMA Flow Diagram <<http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>>; 2022 [accessed 22.12.22].

著者連絡先: 笹木 賢治

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
咬合機能健康科学分野
Tel & Fax: 03-5803-5514
E-mail: kunfu.rpro@tmd.ac.jp