

研究データの取り扱いとメタ・アナリシス

-データの新しい評価法-

佐賀県果樹試験場 田代暢哉

E-mail tashiro-nobuya@pref.saga.lg.jp

はじめに

EBCの方法論のステップ3:「集めた情報を批判的に吟味する」を行う場合、個々の情報だけをみていては的確な判断を下すことはできない。なぜなら、情報によって程度は異なるもののデータにばらつきがあるからである。そこで、各々の情報を定量的にまとめて判断する必要が出てくるわけで、この場合に用いられる手法がデータ統合的研究のための研究デザインの一つであるメタ・アナリシス(メタ分析)である。

1. メタ・アナリシスとは

メタ・アナリシス(meta-analysis)とは、あるテーマに関してこれまでに行われてきた研究結果を集積し、定量的・統計学的にまとめて、全体として結論を導き出す研究手法で、系統的(システムティック)レビューの一部を構成している。

研究レビューには一般的レビュー(記述レビュー)と系統的レビューがあり、それらは第1表に示すような違いがある。

第1表 一般的なレビューと系統的レビューの比較

	一般的なレビュー	系統的レビュー
テーマ	広い範囲にわたることが多い。	一つの仮説にしばることが多い。
取り上げた研究成果がどのように見いだされたのか	記載のないことが多い。	データベース名や検索方法を記載する。
取り上げた研究がどのように選ばれたのか	記載のないことが多い。このため、偏り(バイアス)のある可能性がある。	選択基準を明確に設定する。
取り上げた研究の評価	様々である。	批判的に要約する。
結果のまとめ方	質的に要約する。	量的に要約する。
解釈	必ずしも根拠(Evidence)に基づくとはいえない	根拠(Evidence)に基づく。

すなわち、一般的なレビューではテーマが例えば「ブドウ病害の防除薬剤」と大きく、著者の主義・主張に基づいてこれまでに行われてきた研究が選ばれ、評価は感覚的・定性的に行われるために明確なEvidenceとはみなすことはできず、ある特定の方向へバイアスの入った記述になる可能性がある。これに対して、系統的レビューではテーマが「ブドウべと病防除に使用されるフェニルアミド系薬剤間の効果差」と極めて具体的になり、原則としてこれまでに行われてきた同様の研究すべてを取り上げ、そのなかから明確な基準によって選択した研究についてそれらの研究を要約し、その結果得られる明確なEvidenceに基づいて仮説を判断することになる。系統的レビューでは結果をまとめる際に各研究データを定量的に要約する必要があり、ここで用いられる手法がメタ・アナリシス、すなわち、複数の独立した研究結果を統合するための統計解析である。

2. メタ・アナリシスで何がわかるのか、そして何が変わっていくのか

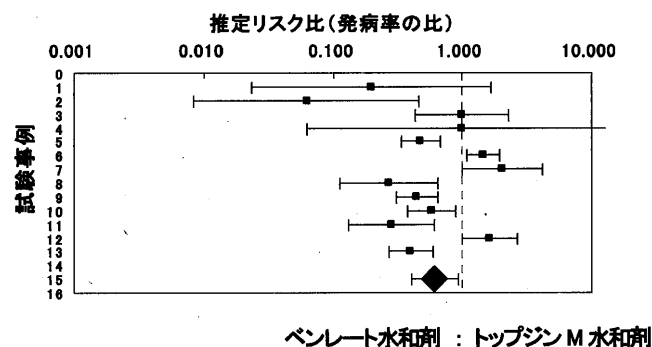
メタ・アナリシスを行うことで、これまで見えなかったものが見えてくるようになるというのが最大の利点である。すなわち、今まで、なんとなく評価していたこと、あいまいにしていたことがきっちりと数字で評価できるようになる。種々の防除技術や資材から最善のものを選び出すことができるようになる。このため、農業生産の現場にその場の状況に応じた的確な情報を伝達す

ることができ、自信をもって現場での技術指導を行うことができる。メタ・アナリシスによる防除技術や資材の評価が進むことによって、経験に基づいた防除技術の構築から科学的根拠に基づいた防除技術構築への転換が図られることになる。その結果、どのような状況にも確実に対応できる防除が可能になるとともに、これまでよりも薬剤散布回数を減らしながらも楽に、経済的に、一方では環境負荷の少ない病害管理が可能になると思われる。さらに、経験の少ない技術者であっても、また、専門機関が近くに無くても、的確な現場対応が可能になるというメリットも期待できる。

以下に、メタ・アナリシスによる評価の事例をいくつか紹介する。

1) 温州ミカン緑かび病防除においてベフラン液剤 25 に混用するベンズイミダゾール系剤の効果は同じだろうか

緑かび病を主体とした温州ミカン果実腐敗の効果的な薬剤防除法としてベンズイミダゾール系剤とベフラン液剤 25 との混用散布が普及している。しかし、ベンズイミダゾール系剤にはベンレート水和剤とトップジン M 水和剤の二種類があるので、それぞれの薬剤のベフラン液剤 25 に対する加用効果を 13 例の試験事例についてメタ・アナリシスによって解析した。その結果、ベンレート水和剤がトップジン M 水和剤にまさる効果を示すことが明らかになった(第1図)。



第1図 緑かび病を主体としたカンキツ果実腐敗に対するベフラン液剤 25 に混用するベンズイミダゾール系剤間の効果比較

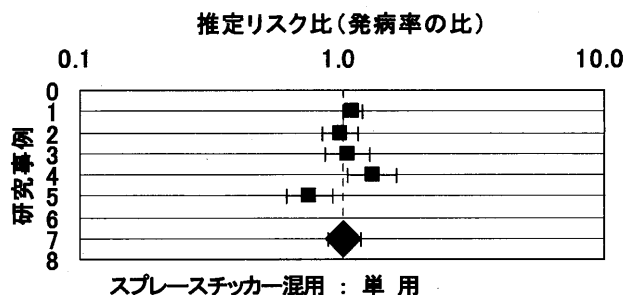
2) 樹脂酸系展着剤の混用はカンキツ黒点病に対するエムダイファー水和剤の防除効果を向上させるのだろうか

カンキツ黒点病防除の効率化を図る目的でスプレースチッカー2,500倍をエムダイファー水和剤600倍に混用した5試験事例のうち、3例では本剤の混用効果は認められず、残りは混用効果が認められる事例と混用によって効果が低下する(エムダイファー水和剤単用散布の効果が低い)事例が一例ずつであった(第2図)。そこで、これら5試験事例のメタ・アナリシスを行ったところ、推定リスク比は1.0224、その95%信頼区間は0.8860～1.11798となり、本剤を混用しても防除効果の向上は認められないという結果になった(第2図)。

ところで、現地実態調査の結果(ケース・コントロール研究)から、多雨年にはスプレースチッカーの混用によってジマンダイセン水和剤の効果が安定することが報告されている(長崎果樹試, 1981年)。この調査結果と今回のメタ・アナリシスの結果は一致しないようにも見える。しかし、調査はジマンダイセン水和剤への混用について多雨年に行われたもので、さらに現地園ではスプレースチッカーの使用以外に多くの要因が発病に関係し、さまざまなバイアスが入っていること、一方、第2図に示した結果はバイアスの少ない条件下での試験ではあるが、累積降雨量については配慮されていないことなど、それぞれに検証すべき点がある。このため、耐雨性、残効性の面からの検討を行い、混用による効果助長の有無およびその程度を明らかにしていく必要がある。

<スプレースチッカー混用の有用性を指摘したケース・コントロール研究の事例(長崎果樹試, 1981年)>

1980年は多雨年でカンキツ黒点病の発生が多かった。調査した12園中、黒点病の発病度が10以下(実用上被害が問題にならないレベル)の少発園は5園あったが、そのうち3園はいずれもスプレースチッカーを混用していた。特に早生品種園ではスプレースチッカー混用園だけが少発であった。よって、多雨年にはジマンダイセン水和剤についても固着性展着剤が必要ではないかと考察した。



第2図 スプレースティッカー2,500倍混用エムダイファー水和剤600倍とエムダイファー水和剤600倍単用散布による黒点病防除効果の比較^{a)}

a) ■がスプレースティッカー2,500倍混用エムダイファー水和剤600倍とエムダイファー水和剤600倍単用散布の発病率の比較値。値が1.0以下の場合にスプレースティッカー混用の効果が認められる。一番下の大きなマーカー◆は5研究事例の統合値。各マーカーの両側の太線はデータの95%信頼区間。

3) パラフィン系展着剤アビオンEの混用による防除効果の向上によって防除効果は向上するのだろうか

パラフィン系展着剤のアビオンEを混用することで殺菌剤の効果が向上した4事例および現時点では混用の効果が判然としない1事例を第2表に示した。今回のメタ・アナリシスによる一連の解析結果から、アビオンEの混用効果が認められたのは有機銅剤およびicボルドーとの組み合わせであった。今後、さらに多くの殺菌剤との組み合わせについてデータの蓄積を図り、本剤の混用による防除効果の向上が発現しやすい組み合わせを明らかにしていく必要がある。

第2表 メタ・アナリシスによって推定されたアビオンEを混用した場合の防除効果の向上程度

対象病害	殺菌剤・希釈倍数	アビオンEの希釈倍数	研究事例数	アビオンE混用散布と殺菌剤単用散布との推定された発病率の比(95%信頼区間) ^{a)}
ナシ黒星病	ベルコート水和剤 1,500倍	500倍	3	0.6700 (0.3599~1.2474)
ナシ黒斑病	キノドー水和剤80 1,200倍	1,000倍	4	0.7771 (0.6996~0.8632)
ブドウべと病	icボルドー66D 50倍	1,000倍	6	0.5549 (0.4036~0.7629)
モモせん孔細菌病	icボルドー412 30倍	1,000倍	4	0.5309 (0.3717~0.7584)
リンゴ斑点落葉病	オキシドー水和剤80 1,500倍	1,000倍	4	0.5842 (0.4670~0.7307)

【注】 a) 95%信頼区間の値が1.0未満の場合にアビオンE混用の効果が認められる。

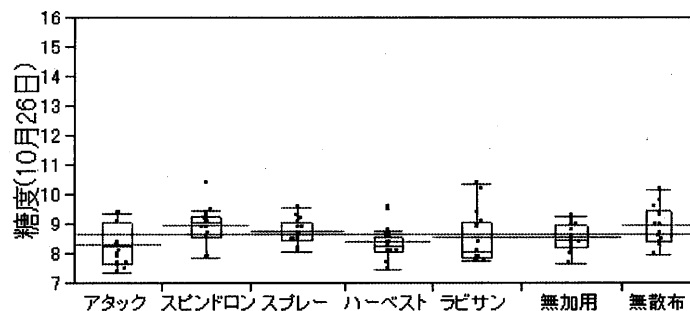
4) 5~6月の殺菌剤散布時に混用したマシン油乳剤の種類によって温州ミカンの果実品質は変わるのだろうか

カンキツ病害虫防除の合理化を図るためにはマシン油乳剤は必要不可欠な資材である。しかし、マシン油乳剤には原料の産地や精製法が異なる数種類の剤があり、それぞれの剤の性質が同一であるかどうかについては不明な点が多い。そこで、各種マシン油乳剤を5~6月にかけて殺菌剤に混用して散布した場合の病害虫防除効果および果実品質等に及ぼす影響等について解明を進め、現場で用いる場合に最も利用価値が高いマシン油乳剤を明らかにする必要がある。今回は果実糖度に及ぼす各種マシン油乳剤の影響について3試験事例のメタ・アナリシスによって解析した。

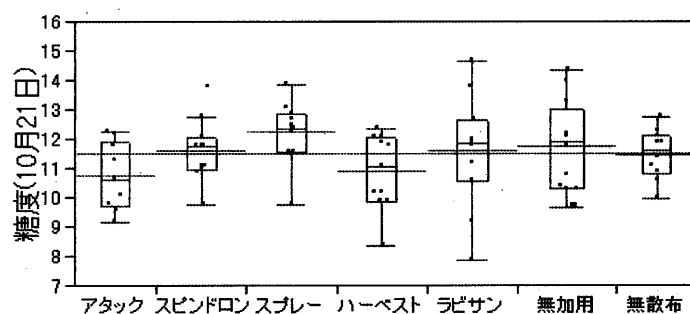
各試験ごとに得られたデータ(第3図)の多重比較検定を行った結果、各種マシン油乳剤散布が果実糖度に及ぼす影響は判然とせず、さらにこれらマシン油乳剤散布区とマシン油乳剤無加用区、薬剤無散布区との間にも統計的に有意差は認められなかった。そこで、試験Ⅰ、Ⅱ、Ⅲで得られた果実糖度データについてメタ・アナリシス(データ統合評価)を行ったところ、スプレーオイル区ではハーベストオイル区およびアタックオイル区に比べて果実糖度が高く、その95%信頼区間はそれぞれ+0.15~+0.74, +0.39~+1.02であった。一方、スピンドロン乳剤区、マシン油乳剤無加用区、無散布区との間には果実糖度に有意差は認められなかった。さらに、スピンドロン乳剤区はハーベストオイル区、アタックオイル区およびマシン油乳剤無加用区に比べて有意に果実糖度が高かった(第3表)。さらに、マシン油乳剤無加用区とハーベストオイル区、アタックオイル区、スプレーオイル区の果実糖度との間には有意差は認められなかったが、スピンドロン乳剤区の果実糖度には有意に劣つ

ていた。このことから、今回、供試したマシン油乳剤を5～6月にかけて殺菌剤に混用して散布した場合、果実糖度に悪影響を及ぼすことはないと判断された。

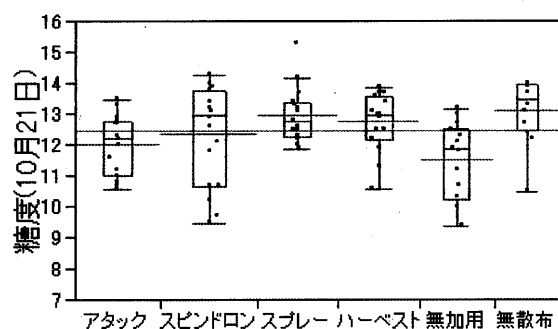
<試験Ⅰ>



<試験Ⅱ>



<試験Ⅲ>



マシン油乳剤の種類

第3図 5月～6月にかけての各種マシン油乳剤散布(3回)が極早生温州の果実糖度に及ぼす影響

第3表 各種マシン油乳剤散布が極早生温州の果実糖度に及ぼす影響の3試験のメタ・アナリシスによる評価^{a)}

供試薬剤	ハーベスト	アタック	スプレー	スピンドロン	無加用	無散布
ハーベスト		-0.09～+0.62	-0.74～-0.15	-0.80～-0.09	-0.93～+1.16	-0.89～-0.18
アタック	-0.62～+0.09		-1.02～-0.39	-1.03～-0.23	-0.50～+0.20	-1.18～-0.40
スプレー ^{b)}	+0.15～+0.74	+0.39～+1.02		-0.30～+0.34	-0.13～+1.55	-0.36～+0.28
スピンドロン	+0.09～+0.80	+0.23～+1.03	-0.34～+0.30		+0.08～+0.75	-0.46～+0.30
無加用	-1.16～+0.93	-0.20～+0.50	-1.55～+0.13	-0.75～-0.08		-1.52～+0.30
無散布	+0.18～+0.89	+0.40～+1.18	-0.74～+0.36	-0.30～+0.46	-0.30～+1.52	

a) 表中の数字は各処理間の差の95%信頼区間を示している。信頼区間が0をまたいでいる場合(-から+にかかっている場合)は処理間に差が無いことを示している。

b) 例;スプレーオイル区ではハーベストオイル区およびアタックオイル区に比べて果実糖度が高く、その95%信頼区間はそれぞれ+0.15～+0.74, +0.39～+1.02であることを示している。一方、スピンドロン乳剤区、マシン油乳剤無加用区、無散布区との間には果実糖度に有意な差がないことを示している。

c) 網掛けは+の差がある組み合わせを示している。

3. メタ・アナリシスの歴史

過去に行われた複数の独立した研究結果をまとめようとする試みは19世紀の終わり頃から医学分野で行われていた。その目的は「各研究におけるサンプルサイズが小さくて、それぞれの結果からでは明確な Evidence が得られない」からであった。その後、農業分野では Fisher (1932) が同じテーマに関して独立に行われた複数の研究結果を統合する統計的手法を解説している。しかし、これらのデータ統合ではメタ・アナリシスという言葉はまだ使われていない。初めてメタ・アナリシスという名称が提案されたのは心理学の分野で、1976年のことである。これは数多く存在する社会科学研究の要約を行う場合、記述的なレビューでは文献の選択方法とその研究結果の評価がレビューを行う研究者の興味や専門性などに強く依存し、極めて主観的になってしまうという問題があったためである。その後、1980年代半ば以降になると医学分野でメタ・アナリシスが急速に普及するようになり、薬剤や治療法の有効性について評価が行われ、それらについての明確な Evidence が得られるようになった。

一方、病害虫防除の分野においても防除手段や薬剤の効果比較は極めて重要なテーマであるにもかかわらず、個々の研究についての評価が大部分で、メタ・アナリシスによる評価はこれまで行われておらず明確な Evidence が得られていない状況にあるといえる。安定した効果が得られ、効率的で経済的負担と環境負荷が極力少ない防除を実施していくためにはこれまでに得られたデータをメタ・アナリシスによって評価し、Evidence の集約を早急に図っていく必要がある。

また一方で、メタ・アナリシスによる評価を可能にする試験設計や共同研究の推進も図っていくことが望まれる。例えば(社)日本植物防疫協会で実施されている農薬登録に関する試験では最低2年6例の試験が実施されており、これらのデータをメタ・アナリシスによって評価することはすぐに取り組めることである。ただし、この場合、試験設計で定められた対照薬剤との比較になるため、現場で必要とされている薬剤間の効果差を明らかにすることができない場合もある。せっかく試験を実施するわけなので各研究者が比較したいと考える薬剤を追加するなどして、試験の充実を図ることが必要である。これに対して、九州病害虫防除推進協議会で実施されている連絡試験では、有効であると期待される薬剤の効果比較が行われているとともに、防除体系試験も実施されている。このため、これらのデータをメタ・アナリシスによって解析することによって、現場でより有用な薬剤や防除体系についての Evidence の集積を短期間で図っていくことが可能である。

4. メタ・アナリシスの実際

メタ・アナリシスの手順は以下になる。

メタアナリシスの手順

- ① 研究テーマの決定と仮説の設定
- ② 研究デザインと評価指標の決定
- ③ 研究資料の収集
- ④ 採用基準にそったデータの抽出
- ⑤ 抽出データの統合
- ⑥ 統合データの検討

1) 研究テーマの決定と仮説の設定

研究テーマは明確な結論が出ていないためにきっちりとした防除対応ができずに困っていることや、よりよい防除技術を開発するためのデータを得ることなどを取り上げるべきである。例えば「ナシの生育初期に使用する DMI 剤間に効果差はあるのか」、「落葉果樹の病害防除において発芽前の殺菌剤散布は意義があるのか」、「ベンレート水和剤とトップジンM水和剤の効果差はどの程度あるのか」、「ジェネリック農薬は先発剤と同等の防除効果が得られるのか」など、どのような疑問でもテーマになる。この場合、現場における防除に直ちに貢献できるようなテーマを選ぶことが重要である。このためには EBC のステップ1:「現場の訴えをよく聞いて、問題点を整理し、明確にしておくこと」が必要であることは言うまでもない。この場合、ここに示しているようにテーマは具体的で絞ったものにしておく必要がある。「ナシの病害防除剤の効果比較」のようなテーマでは使用されているすべての薬剤について病害毎に得られている効果を比較することになり、複雑すぎて結論を得るのは困難であ

る。

テーマを決めると次に仮説を設定することになる。仮説とは経験や推論から作り出される「正しいと仮定された考え」のことである。あくまでも仮説なので、その内容は実際には誤りであってもかまわない。「ベンレート水和剤とトップジンM水和剤の効果差はどの程度あるのか」というテーマの仮説は「ベンレート水和剤の効果はトップジンM水和剤にまさる」または「ベンレート水和剤の効果はトップジンM水和剤に劣る」となる。

2) 研究デザインと効果指標(エンドポイント)の設定

テーマを決め、仮説を設定したら、次に仮説をどのようにして証明するのかを考えることになる。この場合、評価指標(エンドポイント)の設定が必要になる。薬剤や防除手段の効果を比較する指標として、リスク差とリスク比がある。

個々の研究、いわゆる一次研究ではそれぞれの薬剤の発病率や防除価を求め、それらの統計処理を行って効果の比較を行うのに対して、メタ・アナリシスでは前述の各指標を用いる。これは各研究結果の単純な統合では誤った結果が生まれる可能性が高いからである。各々の研究において試験設計が統一されていても、試験地の環境条件、気象条件、作物の生育状況、病害虫の発生状況などが異なるのは当然であり、防除効果もこれらの特性に依存して変化する。実際にはあり得ないことではあるが、これらの特性が各々の研究において同一であれば得られた結果の単純な統合でことたりることになるが、現実はいかならない。しかし、防除効果の差、例えば発病率の差の程度(リスク差)や発病率の比(リスク比)は異なった研究でも共通していると仮定できる。メタ・アナリシスの基本的な考え方は防除効果を計測するための効果指標(エンドポイント)として、各々の研究で一定と考えられる発病率の差(リスク差)、発病率の比率(リスク比)、相関係数などの「効果の大きさ(エフェクト・サイズ effect size)」を統合するということである。すなわち、エフェクト・サイズはメタ・アナリシスの中心的概念であり、メタ・アナリシスではエフェクト・サイズを一つにまとめる作業が行われ、その結果によって母集団に本当に差があるのかどうかを判定することになる。このため、ばらつきの大きな研究結果はエフェクト・サイズが小さくなり、その結果、重み付けが小さくなる。一方、ばらつきの小さな研究結果はエフェクト・サイズが大きくなり、重み付けが大きくなる。

ここで、前述の効果指標の用語の意味を整理しておこう。

リスク: リスクとはある事象が起きる確率のことで、防除試験では発病率や発生率、減少率などを示している。

第4表 2×2 分割表(薬剤散布などによって発生した事象のデータ)

	発病(発生) 個体数	無発病(無発生) 個体数	調査個体数
薬剤 A	a	b	a+b
薬剤 B	c	d	c+d

リスク差: リスク差とは二つのリスクの差、すなわち A 剤と B 剤の発病率の差を示すものである。すなわち、リスク差 = $a/(a+b) - c/(c+d)$ となる。このため、

リスク差 = 0	: 薬剤 A と薬剤 B の発病率は同じ
リスク差 < 0 の場合	: 薬剤 A の発病率は薬剤 B より低い
リスク差 > 0 の場合	: 薬剤 A の発病率は薬剤 B より高い

ということになる。もっとも、リスク差が 0 でなくても発病率が統計学的に有意に異なるとは限らない。そこで、リスク差の 95%信頼区間(95% C.I.)を求め、その区間が 0 を含まない場合、リスク差を次のように解釈することができる。

リスク差の 95%信頼区間 : 統計学的有意に、薬剤 A の発病率は薬剤 B よりも低い。すなわち、
(95% C.I.) < 0 の場合 薬剤 A の効果は薬剤 B にまさる (危険率 5%)。

リスク差の 95%信頼区間 : 統計学的有意に、薬剤 A の発病率は薬剤 B より低い。
(95% C.I.) > 0 の場合 すなわち、薬剤 A の効果は薬剤 B に劣る (危険率 5%)。

リスク比: リスク比とは二つのリスクの比のことである。第 2 表を例にとると、薬剤 A のリスクは $a/(a+b)$ 、薬剤 B のリスク比は $c/(c+d)$ となるので、リスク比は $(a/(a+b))/c/(c+d) = a(c+d)/c(a+b)$ になる。すなわち、これによって求められるリスク比は「薬剤 A の発病率は薬剤 B の発病率の $a(c+d)/c(a+b)$ 倍である」と表すことができる。このため、

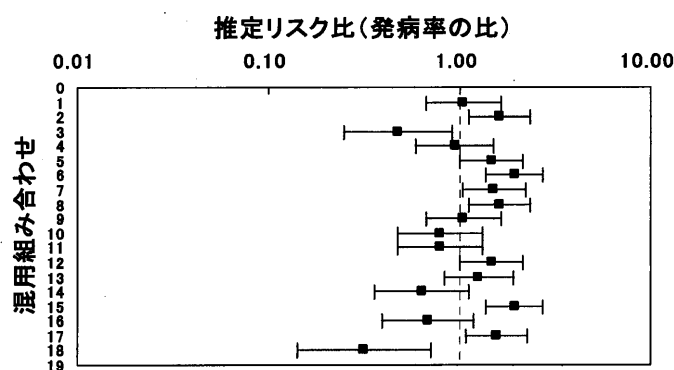
リスク比=1 の場合	: 薬剤 A と薬剤 B の発病率は同じ
リスク比<1 の場合	薬剤 A の発病率は薬剤 B より低い
リスク比>1 の場合	薬剤 A の発病率は薬剤 B より高い

ということになる。もっとも、リスク比が 1 でなくても発病率が統計学的に有意に異なるとは限らない。そこで、リスク比の 95%信頼区間(95% C.I.)を求め、その区間が 1 を含まない場合、リスク比を次のように解釈することができる。

リスク比の 95%信頼区間 : 統計学的有意に、薬剤 A の発病率は薬剤 B よりも低い。すなわち、
(95% C.I.) < 1 の場合 薬剤 A の効果は薬剤 B にまさる (危険率 5%)。

リスク比の 95%信頼区間 : 統計学的有意に、薬剤 A の発病率は薬剤 B より低い。
(95% C.I.) > 1 の場合 すなわち、薬剤 A の効果は薬剤 B に劣る (危険率 5%)。

第 4 図にジマンダイセン水和剤 400 倍に各種殺虫剤(18 種類)を混用した場合のカンキツ褐色腐敗病に対する防除効果の変動をジマンダイセン水和剤単用散布の効果に対するリスク比とその 95%信頼区間(95% C.I.)で図示した例を示した。混用によって効果が低下するのは 6 剤、向上するのは 2 剤、残り 10 剤では混用による効果の変動はみられないが、このうち、5 剤では向上する傾向にあることがわかる。



第 4 図 ジマンダイセン水和剤 400 倍に各種殺虫剤(18 種類)を混用した場合のカンキツ褐色腐敗病に対する防除効果の変動
注) 散布 14 日後の果実を採取し、病原菌を接種して効果を判定、具体的な薬剤名は省略

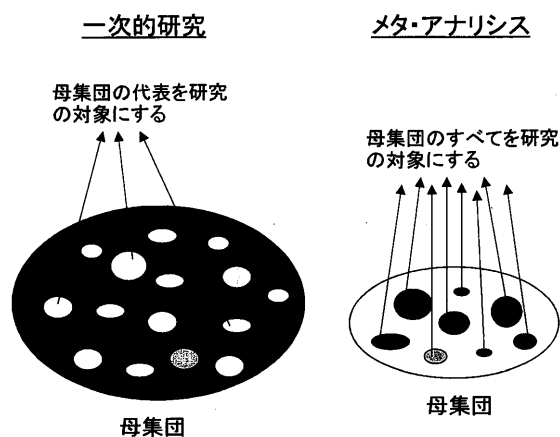
なお、95%信頼区間の求め方は参考資料を参照のこと。

以上, 説明したようなリスク差, リスク比およびオッズ比が, メタ・アナリシスにおける主要な効果指標として用いられている。この他に, 平均値の差や相関, 割合なども効果指標として利用される。

メタ・アナリシスでは前述のように種々の効果指標のエフェクト・サイズが一つにまとめられることになるため, 様々な研究に対して適用できるが, 病害虫防除技術開発の分野では防除効果の比較試験, すなわち, 防除手段や薬剤の有効性の判定を目的にして行うことが多くなると思われる。

3) 研究資料の収集

メタ・アナリシスを行う場合, 収集対象になるのは対象とする母集団に存在するすべての研究資料である(図)。研究の対象が母集団の一部であるか, すべてであるかが一次的研究(直接, 生データを取ってその結果をまとめる研究)とメタ・アナリシスとの大きな違いである。このため, テーマに関係があると思われる論文をもれなく見つけ出す必要がある。特定の研究者や研究機関に偏った資料ではなく, すべての資料を用いることによってバイアスを小さくすることができる。この場合, どのような資料でもいいというわけではない。メタ・アナリシスの精度を保つためには精度の高い研究のみを対象とすることが重要になってくる。内的妥当性の低いような精度の悪い研究を対象とすることはできない。このため, すべての研究資料を収集するといっても, テーマや目的に応じた母集団を決めておかなければならない。



第5図 一次的研究とメタ・アナリシスにおける研究対象の違い

しかし, 現実問題として, 目的とする病害虫防除技術についてすべての研究資料を見つげ出すことができるのだろうか。一般にメタ・アナリシスで資料収集の対象になる母集団としては第1表に示すようなものがある。

第5表 メタ・アナリシスで資料収集の対象になる母集団

- | |
|--|
| 1. 学術雑誌に掲載されたすべての原著論文, 短報 |
| 2. 1.に加え, 学会や研究会での発表, 専門書, 専門雑誌, 成績概要集に発表されたあらゆる研究 |
| 3. 2.に加え, 未発表ではあるが既に終了しているあらゆる研究 |

これらの母集団で問題になるのが, メタ・アナリシスによる分析を実施することになっているテーマに関して実際には研究が行われているにもかかわらず, それらが何らかの理由によって公開されていないことによって生じるバイアス, すなわち公開バイアスである。なぜこのようなことが起こるのかというと, 研究者は有意差のある結果を発表する傾向にある, 逆に言えば有意差が生じなかった結果は公表しない傾向にあるからである。その結果, 有意差が認められる研究結果ばかりがメタ・アナリシスの分析対象になり, 統合結果にバイアスを生じることになる。

公開バイアスを小さくするためには第1表に示す母集団のなかで3を用いるのがいちばん理想的ではある。しかし、収集には多大の労力を要し、完全に行うことはまず不可能であると言ってよい。このため、真の意味のメタ・アナリシスを可能にするためには現在実施されている病害虫の防除技術開発に関する研究すべてを研究デザインから解析結果まで登録しなければならず、まずはそのシステム作りが必要になってくる。

現場における病害虫の防除技術開発に関する研究が学術雑誌に載っていることは少ない。最も多いのは成績概要集であろう。しかし、過去数十年にわたって蓄積されてきた膨大な成績概要集の中から目的とする研究結果を探し出すのは容易なことではない。

そこで、果樹病害防除研究の分野では関係試験研究機関の若手研究員と独立行政法人生物系特定産業技術研究機構果樹研究所病害研究室とが中心になった企画「みんなで作ろう概要書目次」のもと、全国の試験研究機関75名の方が過去40年間分の概要集目次を入力し、現在、広く役立っている。また、耐性菌関連では殺菌剤耐性菌研究会による「殺菌剤耐性菌関連文献データベース」が APPINES 21 一般公開データベースで利用できるし、土壌病害関連では「土壌病害に関する国内文献集」が発行されている。一方、害虫防除分野では KTSOS 害虫関連文献データベースが我が国の害虫防除に関するデータベースとして整備されつつある。本データベースは旧大阪府立農林技術センター元環境部長木村裕氏が1994年当時、カード型DBMSのNinjaで害虫関連文献のデータベースを作成したことに始まり、その後1997年に同センター病虫室(現名称:大阪府立食とみどりの総合技術センター都市農業部)田中寛氏と柴尾学氏がこのデータベースをMicrosoft Accessに移植し、現在も両氏を中心に文献データの追加入力が進められているもので、現在ではインターネット上で誰でも検索できるようになっている。本データベースの特長は、日本国内の農林業害虫関連の文献について、学会誌、総説誌(植物防疫など)、研究会誌(関東病虫研報など)のほか、都道府県試験場報告、業界誌(今月の農業、農薬、農薬春秋、農薬ガイドなど)等、1万件以上が収録されていることで利用価値が高いものである。

今後、このような取り組みが増えていき、病害虫防除分野における研究成果のデータベース化がいつそう図られていくものと思われる。そして、後述する構造化抄録によるデータベース化が進むことによってメタ・アナリシスによるエビデンス統合の取り組みが進展していくものと期待される。

4) 採用基準にそったデータの抽出

テーマに関係する研究資料を収集したら、次にその内容を詳しく検討する。検討のポイントはその情報が問題解決の根拠として妥当であるのかどうかという点である。すなわち、情報が示している事実は「真実」であるか「チャンス(偶然)の結果」であるか、それとも「バイアス(偏り)の結果」であるのかを判断しなければならない。この場合、「チャンス(偶然)の結果」については統計的手法が正しく適用されているのかによって判断され、「バイアス(偏り)」についてはどのような研究デザインが組まれているのかを検証することによって判断する。

検討の結果、解析の対象になる研究資料が決まったら、それぞれの論文を要約する。研究デザイン、試験の規模、試験区の設定と反復数、調査基準、試験方法、実施時期、結果・効果、結論などを記録する。この場合、先に示した研究資料の抄録(abstract)が構造化抄録(structured abstract)になっていると手間が省けて便利である。構造化抄録とは一定の書式、すなわち研究目的、研究デザイン、試験の規模・・・などの統一された書式に従ってそれぞれの項目の見出しをつけて書かれた抄録のことである。これまでの抄録とは異なって若干、長くなりスペースを取るが、論文検索が簡単にできる上に、短時間で効率的に論文のポイントを把握できるメリットがある。今後は病害虫分野で公表される学術雑誌の抄録ではぜひ構造化抄録の取り組みが必要であると思われる。一方、成績概要書はどちらかといえば構造化抄録の形をとっている点で利用しやすいが、今後さらに統一した書式とそれに対応した的確な記述が望まれる。

5) 抽出データの統合

論文の要約が終わると、結果の統合を行う。

データ統合の第一段階は均一性の検定である。データの母集団に均一性があるとはそれぞれの研究結果がある一つの母集団からの標本による研究であると考えてよい、ということである。検定方法は χ^2 乗検定による。なぜ均一性を検定するのかというと、均一性が成り立つか否かによって結果を統計学的に統合するモデルが違って来るからである。

メタ・アナリシスで用いる統計学的モデルには母数効果モデル(fixed effect model)と変量効果モデル(random effect model)の二種類があり、均一性が成り立つときには二つのモデルはほぼ同様な結果を示す。しかし、均一性が成り立たないとき、すなわち研究間のばらつきが大きいときには変量効果モデルでは母数効果モデルよりも差が出にくい結果になる。というのは、変量効果モデルは研究間のばらつきも考慮に入れて取り扱うからである。このように均一性が成り立たないときには変量効果モデルを用いることになるが、ばらつきが非常に大きい場合には用いることは適切ではないとされている。

それぞれの統計学的モデルには多くの計算方法が提唱されている(第2表)。分析のために利用する研究結果が「2×2分割表」で示されるタイプ(例:薬剤の防除効果のあるなしをみた研究)の場合には第2表に示したすべての方法を統合できる。一方、研究結果が「値の差」として示されるタイプでは General variance-based method または DerSimonian-Laird method を用いる。

なお、計算法の理論や計算式等の詳細については参考資料を参照されたい。「ここからはじめるメタ・アナリシス Excelを使って簡単に」(増井健一著, 真興交易(株)医書出版部, 2003年)にはCDが添付されており, すぐに計算でき, 便利である。「わかりやすい医学統計学」(森實敏夫著, (株)メディカルトリビューン, 2004年)にも詳細な計算式とExcelを用いた具体的な手法が記述されている。

第6表 メタ・アナリシスに用いられる研究データとその統合方法

収集した研究データ	データ統合の方法	モデル
2×2分割表	Mantel-Haenszel method	母数効果モデル (fixed effect model)
	Peto method	
値の差	general variance-based method	変量効果モデル (random effect model)
	DerSimonian-Laird method	

6) 統合データの検討

最後に統合したデータが適正であるかどうかを検討する。検討の方法としては感度分析, 公開バイアスの検出, 公開バイアスへの対応がある。詳細については文末の参考文献を参照されたい。

参考資料

1. 増井健一(2003年)ここからはじめるメタ・アナリシス Excelを使って簡単に;真興交易(株)医書出版部
2. 丹後俊郎(2002年)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
3. 森實敏夫(2002年)臨床医のための EBM アップグレード;医学書院
4. 森實敏夫(2004年)わかりやすい医学統計学;メディカルトリビューン