

META とは何か

— 未公表臨床試験を探す「アムネスティ」の試み —

柳川 敏彦¹⁾ Ian Roberts²⁾ 津谷喜一郎³⁾

Finding out about unpublished trials through META

— A challenge for evidence-based medicine —

Toshihiko Yanagawa¹⁾ Ian Roberts²⁾ Kiichiro Tsutani³⁾

1) Department of Pediatrics, Wakayama Medical College.

2) Department of Epidemiology and Public Health, Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital for Children, NHS Trust.

3) Department of Clinical Pharmacology, Division of Information Medicine, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University.

Abstract

Background : Substantial numbers of randomized controlled trials are never submitted for publication. The existence of large numbers of unreported trials is a potent source of bias in the medical scientific literature and has the potential to adversely affect patient care.

Objective : To introduce the fact that the editors of several international medical journals called an amnesty for unpublished trials, i. e., medical editors trial amnesty (META) in an attempt to find out about as many unpublished trials as possible.

Results and Conclusion : It is becoming clear that investigators with unreported trials are urged to register these trials so that information about their existence can be made publicly available.

Key words

evidence-based medicine, randomized controlled trials, publication bias, systematic review, medical editors trial amnesty

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2000 ; 27 : 503-8.

1) 和歌山県立医科大学小児科学教室

2) グレート・オーモンド・ストリート小児病院小児保健学部公衆衛生学教室

3) 東京医科歯科大学難治疾患研究所・情報医学研究部門(臨床薬理学)

はじめに

適切に実施されたランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) の報告は、蓄積されて知識ベースを構成し、エビデンスを明らかにするのにすることによって、安全で有効なヘルスケアの基礎となる。しかし、その中でかなりの割合が投稿されておらず、この知識ベースに寄与していない^{1,2)}。これらは出版バイアス (publication bias) と呼ばれ、患者の健康管理にとって重要な意味を持つてくる。

第1に、治療効果がポジティブである試験ほど投稿される可能性が高い。このため、出版された試験のみにもとづき研究を統合することは、治療効果についての結論を誤る可能性があり、患者を無効であるばかりか有害ですらある治療に晒すことになる³⁾。

第2に、試験の報告が少ないと、中等度ではあるが臨床的に重要な治療効果を検出するためのシステマティック・レビュー (systematic review) の検出力を減ずることになる。結果として、患者が効果的な種類のヘルスケアを受けられないことが起こりうる。

第3に、試験を報告しないことは、研究の参加者に対する研究者の倫理義務に反するものである。

第4に、試験が報告されないがために、患者はすでに答えが得られている疑問に答えるための新たな試験に参加を要請されるかもしれない⁴⁾。

本稿では、まず出版バイアスの簡単な紹介、ついでそれを見出すためのファンネル・プロット法、さらに未公表の試験を捜して登録する amnesty の試みについて、紹介する。

1. 出版バイアス

有意な結果を報告している臨床試験が出版され

やすいことはすでに報告されている。Dickersin と Min は、臨床試験の有意な結果とその出版の有無についての関連を調べた4つの研究のメタアナリシスを行った¹⁾。結果が有意な試験は、有意でない試験に対して約3倍出版されていた。彼らは他の要因は、出版とは明確な関連がないことに気付いた。割付法の隠蔽 (allocation concealment) や intension-to-treat 解析 (ITT 解析) のような研究方法論の点については、出版の有無との関連はなかった。このメタアナリシス研究では、質の低い試験が出版されない試験であるということは明らかではなかった。その代わりに Dickersin と Min は、試験が報告されない最も一般的な理由は、研究者が「結果が面白くない」、あるいは「十分な時間がなかった」と考えるからであることを見出した。

2. ファンネル・プロット

ファンネル・プロット (funnel plot) は、システマティック・レビューにおいて出版バイアスや他

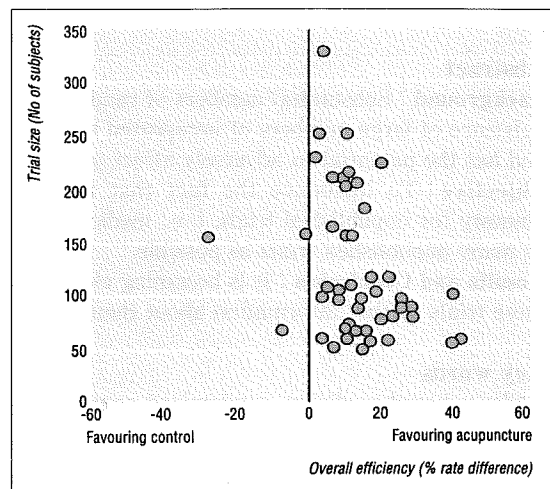


Fig. 1 Funnel plot of overall efficacy of acupuncture in treatment of stroke (49 trials), according to trial size [Tang JL, Zhan SY, Ernst E. Review of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine. *BMJ* 1999; 319: 160-1. より]

の選択バイアスの存在を評価するために使われている。Fig. 1 の例に示すように、ファンネル・プロットは通常、横軸に試験の治療効果、例えばオッズ比や有効率の差などを示し、縦軸には治療効果の精度(precision)、それは多くは標本の大きさの関数として表されるが、この2次元上に臨床試験の結果がプロットされる。プロットの形は通常、逆さまの漏斗のようになるはずである。しかし、期待される治療効果が小さければ小さいほど、試験は投稿される可能性が低くなる。その結果、出版バイアスが存在する場合、ファンネル・プロットの下方の片側は空白となる。本来そこには利益を示唆しない少数例の試験の結果が存在しているべきものである³⁾。

Egger らは、ファンネル・プロットの非対称性に関する回帰分析法を開発した⁵⁾。その分析法の妥当性は、メタアナリシスの結果と大規模臨床試験の結果とを比較して評価された。彼らは回帰分析法が有意である時、つまり出版バイアスや選択バイアスが存在している可能性が高い時は、メタアナリシスの結果が大規模臨床試験の結果と一致しないことを示した。出版バイアスや他の選択バイアスのため、心筋梗塞の患者はマグネシウムで長らく不適切に治療され、また心不全の患者も硝酸塩で治療されてきたが、いずれの薬剤も効果的でなく、副作用をもつ治療であるということを Egger らの結果は示唆している。また、*Annals of Internal Medicine*, *BMJ*, *JAMA*, *The Lancet* の4つの主要な医学雑誌のメタアナリシスの38%、そしてコクランライブラリのメタアナリシスの13%で有意なファンネル・プロットの非対称性を見いだした。

3. Medical Editors Trial Amnesty (META) とは

3-1 META の発足と方法

1997年の秋に、幾つかの国際的な医学雑誌の編

集者らが、出版されない臨床試験の救済(amnesty)を求めるために会議をチェコのプラハで開催した。そのアイディアは単純なものである。この amnesty に参加している医学雑誌は、読者である研究者に対し、報告されていない試験を登録フォームに記載し、返送することを強く勧める論説を発表した。登録フォームの例を Fig. 2 に示す。

このプロジェクトは医学雑誌の編集者(medical editor)による臨床試験(trial)の救済(amnesty)であるところから Medical Editors Trial Amnesty(医学雑誌編集者による臨床試験の救済: META)と呼ばれる。

試験の登録は可能な限り単純にし、最小限の情報(連絡先、試験参加者数、被験者のタイプ(病気の種類)、介入の種類)とされた。こうして、たとえ実際のデータを送ることが不可能であるとしても、登録に関する情報を送ることは誰でも可能となった。重複登録の程度も予測された。登録フォームは、論説を掲載している雑誌の編集事務局に、郵送、ファクスあるいは電子メール(meta@ucl.ac.uk)で送られる。その雑誌の編集部は返送された用紙をチェックし、それらを amnesty のオーガナイザーへ送る。

これらの試験情報をインターネットウェブ上に詳細に掲載したり、コクランライブラリに収載したりして、公的に利用可能となるようにするのである。システマティック・レビューを行う人、あるいは新しい研究をデザインする人が、もし特定の試験データが必要ならば、レビューアーは試験リストから直接この情報を探し出し、それを登録した人に連絡をすることが可能となった。

3-2 META のインパクト

現時点(1999年12月)で、amnestyに関する論説は50以上の医学雑誌で発表されている。コクランライブラリには35,000人以上の被験者を含むおよそ180のランダム化比較試験が登録されてい

Unreported trial registration form

Register any controlled trial that has not been published in full, including trials that have only been published as an abstract. Registration can be undertaken by anyone able to provide the registration information, even if they are unable to provide the actual trial data. Please complete one form for each trial being registered.

Contact details

Surname :

Forename(s) :

Postal address :

Phone (with country codes) :

Fax (with country codes) :

E-mail:

Trial details

Approximate number of participants in the trial: _____

Type of participants (e.g. people with head injury, women at risk of breast cancer):

Type of intervention

(e.g. steroids versus placebo, annual mammography versus standard practice):

versus

Please post or fax completed registration forms to:

Medical Editors Trial Amnesty
BMJ, BMA House
Tavistock Square
London WC1H 9JR
Fax: +41-171-383-6418

Alternately, the above information
can be sent by E-mail to:
meta@ucl.ac.uk

Fig. 2 Unreported trial registration form

る。

また、この amnesty は未公表試験の問題全般に注意を引くこととなった。例えば、この amnesty に応えて英国医療研究評議会(Medical Research Council : MRC)は、結果を公的に利用可能にする範囲を評価するために、MRC がスポンサーした全ての試験を調査追跡することとなった。いくつかの国では、製薬産業がスポンサーした臨床試験の出版率は公的スポンサーのもとに比して低いことが指摘されている。

この amnesty は、非企業分野また企業分野の研究者にも、共により機会を提供することになる⁶⁾。英国では、英国製薬工業協会(Association of British Pharmaceutical Industry : ABPI)がこの amnesty の活動に応えるよう要請されている^{7, 8)}。保健省と ABPI の間の任意協定である薬価調整システムにおいて、製薬産業の研究開発に対する政府助成金が効果的に使われるべきことを考慮すれば、この amnesty を用いることは特に適切なものとなる。

おわりに

META は、出版バイアスの問題への完全な解答というわけではない。これはすでに実施された臨床試験を「後ろ向き」に救済するものである。1948年に報告された世界で最初の RCT 以降、過去半世紀蓄積されてきた偏った報告による、患者への有害な影響を防ぐことは、大きな課題であろう。これに対応するのが amnesty である。

研究資金提供者、倫理委員会、研究者、雑誌編集者の amnesty に対する支持は、報告されない試験の課題に対処するために、重要な要因である。

一方、臨床試験の開始時にそれを「前向き」に登録公開することは、将来の出版バイアスを避けるためには、大きい可能性を持つ。コクラン共同計画¹⁰⁾の、出版されているもの、未出版のものを問わずすべてのランダム化比較試験を集積する努

力は、こうした過去の試験、将来の試験の登録に関して、すでにある程度の影響を持ちつつあるといえる。

ひるがえって、日本の現状を考えてみよう。これまで日本では出版バイアスに関する議論はあまりされてこなかった。唯一、「臨床評価」誌が1972年の創刊から、いわゆるネガティブトリアルも掲載する編集方針を持っており、「発刊の辞」に「本誌は薬効判定に止まらず、商品価値がないとされている無効論文や副作用報告、および臨床のほかの分野の地味な研究を中心に組み、…(中略)…とくにスポンサーが消極的なために報告されるべくして、埋もれている貴重なデータを可能な限り掲載し、一部の専門家による情報独占の弊害を主体的に減少させる場として行きたい」とある。このことは、世界的にも歴史的にもより注目されているものである。現在のようなシステムティック・レビューやメタアナリシスの方法が開発され、そこで出版バイアスの弊害が論議される時代に、この編集方針は再びその意義をもつものである。

出版バイアスは、世界的レベルで考えられるべきものである。2,500以上の医学雑誌が日本で出版されているが、MedlineあるいはEMBASEのどちらかに収載されているのはわずか約300誌にすぎない。日本には約1万のRCTが存在するが、コクランライブラリには約2,000が収載されているにすぎない。この状況を打開すべく日本のRCTをコクランライブラリに収載するプロジェクトが進行中である¹¹⁾。そのうちには、「臨床評価」誌に載ったネガティブトリアルも含まれる。しかし日本においてネガティブな結果が発表されるのは、おそらくまれなことであろう。

日本のRCTを世界的に活用するための活動と同時に、日本においてこれまで実施されたもののうち未公表臨床試験を、組織的に捜す必要がある。また臨床試験の前向きの登録・公開を含めて、日本の行政、医療従事者、企業、雑誌編集者のこの方面への貢献が世界的にも求められているのであ

る^{12, 13)}。

日本の雑誌編集者でこのMETAに参加したところはまだないようである。日本でこれまでに臨床試験に関わり、この領域に関心ある方は、しばらくはFig. 2に示した英文のフォームを用い、*BMJ*などに送付してもらいたい。近いうちに日本の医学雑誌編集者でMETAに参加するところがあらわれることが望まれる。

謝 辞

METAに参加した医学編集者に謝意を表する。

文 献

- 1) Dickersin K, Min YI. NIH clinical trials and publication bias. *On-line J Curr Clin Trials* [serial on-line] 1993; Apr 28: Doc No 50.
- 2) Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991; 337: 867-72.
- 3) Egger M, Davey Smith G. Misleading meta-analysis. *BMJ* 1995; 310: 752-4.
- 4) Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ* 1996; 313: 1390-3.
- 5) Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-34.
- 6) Wise P, Drury M. Pharmaceutical trials in general practice: the first 100 protocols. A audit by the clinical research ethics committee of the Royal College of General Practitioners. *BMJ* 1996; 313: 1245-8.
- 7) Roberts I. Pharmaceutical industry is invited to respond to amnesty for unreported trials: *BMJ* 1997; 315: 683.
- 8) Maynard A, Bloor K. Regulating the pharmaceutical industry. *BMJ* 1997; 315: 200-1.
- 9) Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA* 1990; 263: 1405-8.
- 10) 津谷喜一郎, 中山健夫, 柳 元和, 金子善博. コクラン共同計画: その展開と今後の展望. *薬剤疫学* 1999; 4(2): 185-98.
- 11) 津谷喜一郎, 廣瀬美智代, 栗原千絵子, 平田智子, 他. 日本のRCT論文をThe Cochrane Library/CENTRALに収載するには. *医学図書館* 2000; 47(1): 68-76.
- 12) 津谷喜一郎. うまい話には気をつけよ—sound criticismの形成を—。In: シンポジウム「高度先進医療とEBM」(1999.2.26). 高度先進医療 平成11年度号 2000: 265-77.
- 13) 津谷喜一郎. 公表要件廃止問題と承認申請資料に関する日米欧三極の状況～公表要件廃止問題. ICHとCTD～。In: 薬害オンブスパースタイヤアップグループ設立二周年記念シンポジウム(1999.11.3)報告書. 「薬の情報公開～日米の比較を通じて～」. 薬害オンブスパースタイヤアップグループ, 2000: 7-15. レジューメは, (<http://www.yakugai.gr.jp/news/tsutani.html>).

* * *