【総 説】

エビデンス：つくる・伝える・使う

中 山 健 夫

EVIDENCE: CREATE, COMMUNICATE AND UTILIZE

TAKEO NAKAYAMA

Abstract

EBM is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values. EBM has been extending to "evidence-based healthcare/practice" with wider perspectives. When considering healthcare-related evidence, it is useful to distinguish three aspects. Namely, they are "create", "communicate" and "utilize". At first, "clinical questions" are generated in real clinical settings. To create clinical evidence, "clinical questions" need to be refined as "research questions". Concerning the aspect of communication, there are lots of proposals and statements to improve the reporting of research findings. The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors has been evolved since 1979 and has become the global standard for scientific authors and editors. Concerning the aspect of "utilize", there are two problems, that is, overuse and underuse of evidence. The former is related with the problem of evidence-practice gap. Appropriate use of clinical practice guidelines are expected to reduce these gaps. The latter is linked with the confusion that evidence equals EBM. Evidence is merely evidence even if the level is high in scientific and general meaning. When clinicians make individual decisions, they are required to do them comprehensively balancing the three factors such as evidence, value and resource.

(Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med. 2010, 59 : 259~268)

key word : Evidence, evidence-based medicine, evidence-based healthcare, clinical questions, research questions, evidence-practice gap, clinical practice guidelines, resource, value

1. 根拠に基づく医療 (EBM) の原点

1991年にカナダのGuyattが提唱した根拠に基づく医療 (Evidence-based medicine: EBM)¹⁾は、質の高い医療を求める社会的意識の高まり共に、さまざまな臨床分野で普及しつつある。国内ではEBMが「臨床家の勘や経験ではなく科学的根拠 (エビデンス) を重視して行う医療」と説明される場合があるが、本来は疫学的手法を主体とする研究によって得られた最良の根拠 (best research evidence) と、臨床家の経験 (clinical expertise), そして患者の価値観 (patient values) を統合し、よりよい患者ケアに向けた意思決定を行うものである^{2,3)}。当初、臨床医に対して、新しい臨床実践の形として提案されたEBM

であるが、現在はすべての医療専門職、そして健康政策レベルまで含めた "evidence-based healthcare" として展開されている⁴⁾。本稿では健康・医療に関するエビデンスを「つくる」「伝える」「使う」の3つの視点でとらえ^{5,6)}、各領域における最近の話題を紹介したい。

2. エビデンスを「つくる」

2.1 疫学・臨床研究への注目

エビデンスを「つくる」局面で、大きな役割を担うのが疫学研究、または疫学的手法を用いた臨床研究である。疫学とは「明確に特定された人間集団 (specified population) の中で、出現する健康に関する様々な事象の頻度 (frequency) 及び分布 (distribution), 並び

にそれらに影響を与える要因(determinant)を明らかにする(因果関係の解明)科学研究」である⁷⁾。治療の有効性を評価する臨床試験は、手法上、疫学研究の中の介入研究に含まれる。ここで述べる疫学研究と臨床研究は、文脈によっていずれかの言葉が用いられるが、実質的に区別されるものではなく、相互に「入れ子」の関係と考えるのが適切である。

2000年代後半から国内で、疫学的手法を用いた臨床研究が重視されてきた背景には、3つの要因が挙げられる。第1に、基礎実験の成果を臨床に橋渡ししようとするトランスレーショナル・リサーチ(translational research 展開研究・橋渡し研究)への強い期待である。第2は、2006年9月の安倍晋三元首相の所信表明演説に盛り込まれたイノベーション戦略、すなわち国益確保に向けた治験の拡大・推進の動きである。そして第3は、2000年前後からのEBMを用いた診療ガイドライン作成の取り組みで、引用される臨床研究の大半が海外からのものであり、国内の質の高い研究報告がきわめて乏しかったことへの反省である。これは診療ガイドライン作成に関与した各学会の指導的臨床医、そして厚生労働省が、日本からのエビデンス発信を目指して、疫学的手法を活用した臨床研究を進める一つの契機となったと言える。第1の要因であるトランスレーショナル・リサーチは、基礎研究に重点をおいてきた大学などアカデミアの価値観と合致し、第2の要因である治験は経済的なインセンティブが明確である。その意味で、この二つは研究者、企業から注目しやすい。しかし、疫学研究・臨床研究の役割、可能性はそれらに限られるものではない。Hulleyらは、臨床研究を「患者を対象とした(patient-oriented)研究やトランスレーショナル・リサーチから、疫学研究、行動学的研究、公衆衛生学的研究、ヘルスサー

ビス研究まで幅広い対象を含む」と定義し、「これらの研究を強化・推進することはエビデンスに基づく医学・健康政策に必要な情報を整備するという意味から国家的な重要課題ともいえる」と述べている⁸⁾。

2.2 クエスチョン：臨床から研究へ

エビデンスを「つくる」、すなわち研究の出発点は、現場の問題意識から発せられる疑問、クリニカル・クエスチョンである。クリニカル・クエスチョンは、医療従事者・提供者がいただく臨床上の疑問であり、回答が得られると患者のアウトカムが改善する可能性がある。新しい診断法、新しい治療法の導入、新しい医学知識に伴い変化していくものである。実際の研究の立案に向けては、臨床的疑問を洗練し、研究的疑問(リサーチ・クエスチョン)として、より明確化していくプロセスが必要となる。研究的疑問とは、個々の事例に基づく臨床的疑問の最大公約数を明確化し、一般論を目指すものと言える。研究的疑問の明確化に向けて、福原は8項目からなる“FIRMNESS基準”を提案している(表1)⁹⁾。

質の高い臨床的エビデンスを得るための手法の中心は、ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)を代表とする介入研究・臨床試験とされる。しかし、臨床試験で得られた介入プログラムの有効性は限定的な条件の中で効果を発揮するものであり(efficacy)、現実世界での有効性(effectiveness)は、より広い多様な集団を対象とした観察研究で評価することが適切である。また環境的な制約や倫理的な問題から、RCTを実施することが適切でない場合、観察研究を行うことは現実的な判断であり、得られた知見を観察研究の限界を理解して過不足なく解釈し、意思決定の根拠とすることは合理的判断と言える。また実際の人間を対象とした研究(1次研

表1. クリニカル・クエスチョンからリサーチ・クエスチョンへ: “FIRMNESS”(福原)

Feasible	実施可能性
Interesting	興味深い・関心を持っている
Relevant	切実な、研究意義
Measurable	測定できる
Novel	新奇性・独自性
Ethical	倫理性
Structured	構造化された
Specific	具体的で明確に絞り込まれている

究)だけでなく、システマティック・レビューやメタ・アナリシス、決断(決定)分析などのデータ統合型研究、2次研究と呼ばれるような、既存の情報を統合、吟味、集約し、臨床的な意思決定につなげる研究手法も、その必要性、適切な活用法に関して認識が広がりつつある。

さらにShaughnessyの提唱する“POEMs”の概念も、適切なエビデンスをつくるための臨床研究の視点として重要である¹⁰⁾。これは“Patient-Oriented Evidence that Matters”の略であり、臨床研究によって研究者が求めるべきエビデンスは、「患者にとって意味があるものであること 患者がより長く、健康に、生産的に、そして症状に苦しまずに、生きることを助けること」の大切さ、そのような問題意識でのクエスチョンの提示こそ人間を対象とする研究の基本であることを強調している。介入研究や観察研究という研究デザインだけでなく、その研究で実際にどのようなアウトカム指標が、どのように測定されているかについても十分な留意が必要である。

2.3 研究デザイン再考

EBMへの関心の高まりと共に、臨床研究のデザインとしてRCTに代表される臨床試験の重要性が広く

知られるようになった。しかし、臨床試験が有用であるのは介入の有効性評価を目的とする場合であり、すべての疑問が臨床試験によって適切な回答を得られるものではない。どのような研究デザインが適切かは疑問のカテゴリーによって異なる(表2)¹¹⁾。

EBMの大きな意義の一つは、疫学的な研究デザインに応じて、因果関係を推論する妥当性に強弱があること、それをエビデンス・レベルとして、多くの臨床家にも分かりやすい形で提示したことにある。用語の定義にいくつかの不統一は残っているが、一般的にエビデンス・レベルの高い順にシステマティック・レビューまたはメタ・アナリシス、RCT、非ランダム化比較試験、そして観察研究であるコホート研究、症例・対照研究が続き、その下に対照群の無い症例集積や専門家の個人的経験に基づいた意見、エビデンスが明示されていない専門委員会の見解が置かれる(表3)。システマティック・レビューとは対象課題のエビデンスを体系的に収集・評価し、必要に応じて統計的に知見を統合して(この部分をメタ・アナリシスと呼ぶ)結論を導く手法であり、医療技術・情報評価の中核として認知されている。このように研究方法、すなわち研究デザインによって、得られるエビデンスの科学的妥当性に差が

表2. クエスチョンのカテゴリーと代表的な研究方法

クエスチョン	研究方法
● 頻度	横断研究(有病割合), コホート研究(罹患率)
● 原因・リスクファクター	コホート研究, 症例対照研究
● 診断	比較研究(横断研究), 検査特性分析
● 予後	コホート研究
● 治療	介入研究(ランダム化比較試験などの臨床試験)
● コスト	費用効果分析など
● 不確定状況での意思決定	決断分析
* いずれの研究でも知見の統合はメタ・アナリシス。	

(Fletcher)

表3. レベル・オブ・エビデンス(治療の有効性に関して)

- I システマティックレビュー/メタアナリシス(データ統合型研究)
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IV 分析疫学的研究(コホート研究・症例対照研究)
- V 記述研究(症例報告やケース・シリーズ)による
- VI 患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

あるという考え方は、疫学・臨床疫学においては広く認識されていたが、それらの方法論に馴染みの薄かった多くの臨床医には大きな衝撃であったことが推測される。

エビデンス・レベルに関する誤解の一つは、米国医療政策研究庁（Agency for Health Care Policy and Research: AHCPR、現在・Agency for Healthcare Research and Quality）が提示した治療の有効性に関するエビデンス・レベルが、国内のガイドラインムーブメントの初期に広く紹介されたため、治療の有効性評価以外のクリニカル・クエスチョンについても、治療に関するエビデンス・レベルの考え方が誤って用いられてしまっている点である。英国オックスフォード大学EBMセンターでは、それぞれのクエスチョンに対して望ましい疫学的な臨床研究のデザインと、それらの研究の特性を考慮したエビデンス・レベルを付与している。その結果、介入の有効性が問題となる治療や予防のクエスチョンに関しては、RCTのシステマティック・レビューが最上位となり、予後や診断、頻度に関するクエスチョンに関しては、コホート研究などの観察研究のシステマティック・レビューが最上位とされている¹²⁾。

エビデンス・レベルの概念の明確化を通して、研究デザインの重要性や、RCTによる厳密な検証の必要性の認識が広まったことは大きな進歩であった。しかし、一方で「RCTでなければならない」あるいは「RCTでありさえすればよい」というような新たな誤解が生まれたのも確かであろう。既述の通り、RCTは一般的に何らかの介入の有効性を評価する目的で用いられる研究デザインであるが、EBMが今日のように知られる以前—そして一部は現在でも、治療に代表されるように薬物療法の評価という文脈で最も受け容れられてきた。それに対して、たとえば外科領域では、2種類の方法を施術者と患者の意図を考慮せずにランダムに割り付ける介入試験を行うこと自体が実施困難な場面が多い。そこから、「外科ではEBMを行えない」という話も時々聞かれる。EBMの実践のためには、それぞれの領域の特性を考慮して、そこで得られる最良のエビデンス、すなわち“best available evidence”を利用すれば良いのであり、RCTによるエビデンスがなければできない、というものではない^{13, 14)}。一般的にRCTは科学的妥当性の高いエビデンス、すなわち介入の有効性を評

価する際に、その評価をゆがめるようなバイアスを含むことが少ないエビデンスを提示する研究デザインとされている。一方で、ランダム配置に伴う倫理的な制約、厳密な組み入れ・除外基準によって選ばれた対象者での限定的な知見であるという一般化可能性の問題、次々と開発される新しい手技・手法の後手に回りかねない適時性の問題（ある手法の有効性についてRCTで結論が得られた時点で、その手法は陳腐化しており、次の新しい手法が現場で利用され始めている）などがある。また、費用対効果を考えれば、すべての臨床的課題をRCTで検証することは現実的とは言えない。介入（治療）の有効性を評価する目的で、エビデンス・レベルとしてはRCTに比べて低いとされている観察研究は、上記のRCTの欠点を補うものとして臨床現場で有用となる場合も少なくない。1970年から80年代にかけて国内外で、観察研究がRCTに比べて介入の有効性を過大評価することを指摘する報告が続き^{15, 16)}、観察研究は各種のバイアスを制御しきれないため、有効性評価の目的で用いるのは望ましくないという考え方が一般的に受け容れられた。臨床疫学、EBMの台頭と共に、その認識はさらに広く定着していったと言える。しかし、2000年以後、観察研究とRCTの結果をメタ・アナリシスの統合値として比較し、有効性の評価に大きな違いは見出されないとするいくつかの論文が発表され^{17~19)}、観察研究（特にコホート研究）とRCTの関係について改めて問題を提起している。治療の有効性評価における観察研究の位置づけを、統計家は方法論の原則に立ってRCTに比して厳しく見ており、臨床研究者は、現実的な臨床状況の中で観察研究の有用性を再評価しようとする傾向がある^{20, 21)}。エビデンスを作る立場としては、RCT、観察研究、いずれの方法を選ぶことが良いか、それぞれの臨床的課題の特性、意思決定に必要とされるエビデンスのレベル、それぞれの研究の実行可能性など、総合的に勘案して判断を行う必要があるだろう。

2.4 臨床倫理・研究倫理

人間を対象とした疫学研究・臨床研究を扱う上で、インフォームド・コンセントをはじめとする倫理の問題はきわめて重要である。まず、明確にしておくべきことが、臨床の場で、受け持ちの患者に最も望ましい治療を行なおうとする時の「臨床倫理」と、確

立していない治療法を、患者に適用してその有効性を調べようとする「研究倫理」の違いである²²⁾。前者は、既存のエビデンスを使う立場であり、臨床家の目はその患者自身に向いている（個別倫理“individual ethics”）。しかし後者では、研究者でもある臨床家の目は、目の前の患者を通して、その視線は将来の多くの患者に向けられている（集合的倫理“collective ethics”）。臨床家として行うことを望む行為と、研究者として行わなければならない行為に葛藤が生じる場合がある。このような場合、「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」いわゆる「ヘルシンキ宣言」（1964年）の序言第5項に「ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない」という記述があるように、基本的には「臨床倫理」が優先される。しかし、同時にまたヘルシンキ宣言は、「医学の進歩は実験（experimentations）に依拠している」ことも明記している。すなわち、この葛藤からの着地点を見出そうとする努力がエビデンスの創り手の倫理である²³⁾。RCTなどの介入研究は、観察研究よりも留意すべき倫理的要件は一般的に厳しい。そのRCTによって得られるエビデンスは、介入群・対照群に何らかの負荷を実験的に与えることが正当化され、それを上回るほど十分な価値のあることなのか？ エビデンスの妥当性はやや劣るかもしれないが、緻密な観察研究を実施し、その結果を慎重に解釈することの方が、倫理的な視点からより適切ではないか？ 研究者は人間（患者）にとって意味のあるクエスチョンを立て、それに回答を与えるために、科学的・倫理的に最も適切な方法を慎重に検討し、選択する必要がある。前述したような「RCTありき」の議論は本末転倒であることを改めて強調したい。

1990年代以降、国内外で、疫学研究・臨床研究の倫理指針が整備された。その背景にある大きな2つの流れの一つがニュールンベルグ綱領（1947年）やヘルシンキ宣言を基点とした「弱者保護」であり、もう一つがOECD 8原則（1980年）から始まる「個人情報保護」である。今日、運用されている各種医学研究倫理指針は、これら2つの流れをまとめた「参加者保護」、さらに倫理審査、研究者の説明責任などを骨子としている²⁴⁾。研究倫理指針の中で明示されていないが、米国のベルモント・レポート（1979年）²⁵⁾

で強調された倫理の3原則—人間の尊重（respect for persons）、善行（beneficence）、正義（justice）—も人間を対象とする研究を行う際に十分留意すべき内容と言える。

国内では2001年の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省・経済産業省）策定に続き、2002年に「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）、2004年に「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省）が発表された。その後、「個人情報の保護に関する法律（個人情報保護法）」が2003年に成立し、2005年4月に全面施行されたのに対応して、各指針が相次いで改定された。さらに「疫学研究に関する倫理指針」は2007年10月に新たな改訂版が公表され、「臨床研究に関する倫理指針」も2008年7月に全面改正が行われている。

3. エビデンスを「伝える」

3.1 学術活動の公正さと不正：もう一つの研究倫理

国内では研究倫理を考える上で、前項で述べたような参加者保護を主体とする領域が一般的に想定されているが、これと共に海外では“research integrity”と呼ばれる領域にも大きな関心が寄せられている²⁶⁾。両者は重なる部分もあり、また補完的とも言えるが、前者がこの2000年以後、実際の各種指針、施設内の倫理審査委員会設置が進み、関係者も一定の認識を持つようになったのに対して、後者については2006年に日本学術会議が「声明・科学者の行動規範について」を発表しているが²⁷⁾、国内研究者の間で話題となる機会は限られている。参加者保護に関する事項を狭義の研究倫理とすると、それに“research integrity”を加えた内容は、広義の研究倫理と言える。

“research integrity”とは「科学・研究活動への誠実さと真実、公正な良き科学活動」を意味する言葉であり、その明確な反義語は“scientific misconduct（科学上の不正行為）”である。ここで言う「不正」は、研究によって得られた知見を「伝える」局面、すなわち論文執筆を巡って、さまざまな形で問題が明らかにされることが多い。それゆえ“research integrity”または“scientific misconduct”は、研究者による学術論文の執筆・出版を巡る倫理、“publication ethics（出版倫理）”として言及されることが多い。米国科学アカデミーは「科学の不正行為は、捏造・偽造・盗用、

あるいは科学で研究の申請・実行・報告等の際に一般的に受け入れられている共通事項からの著しい逸脱行為を意味する」とし、論文執筆に際して存在しないデータの作成することが「捏造 (Fabrication)」, データの変造, 偽造することが「改ざん (Falsification)」そして, 他人のアイデアやデータや研究成果の適切な引用なしで使用することを「盗用 (Plagiarism)」と定義し, 各語の頭文字から“FFP”と総称している。米国では, 1992年に研究公正局“Office of Research Integrity”を発足させ, 研究上の不正行為の発生状況のモニタリングと対応, 研究者を対象とした啓発活動を進めている²⁸⁾。

米国研究厚生局は, 研究者が共有すべき価値観として, 次の4つを挙げている。

1. 誠 実...正直に情報を伝え, 責任をもって行う
2. 正 確...正確に知見を報告し, 誤りを避けるように注意する
3. 効 率...資源をうまく利用し, 浪費を避ける
4. 客観性...事実に語らせ, 誤った先入観を避ける

上記のうち特に1, 2, 4は, 研究成果を「伝える」局面, そして出版倫理と深く関連している。

3.2 生物医学雑誌の統一投稿規程と各種声明

「伝える」局面に関しては, 医学・健康関連研究の報告の向上, 標準化に向けた多くの提案がなされている²⁹⁾。国際医学雑誌編集者委員会 (International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE) が1979年に発表された「生物医学雑誌の統一投稿規程 (以下, 統一投稿規程)」は, その後も新たな課題に対応する形で発展を続け, 現在, 2008年10月が最終版としてweb上に公開されている (<http://www.icmje.org/>)。統一投稿規程は, 世界の生物・医学誌の多くが準拠するグローバル・スタンダードであり, 学術出版に関する充実した倫理規定とも言えるが, 国際的な認知に比して国内では, 和文誌はもちろん, 近年急増した英文誌においても, 統一投稿規程に準拠する動きは限定的である。

上述のように統一投稿規程の誕生は, Guyatt によるEBMの提案 (1991年) に先立つが, エビデンスを「伝える」プロセスの改善, すなわち学術論文の質向上に向けた声明の多くは, EBMの発展と歩調を合わせてきた。RCT報告に関するCONSORT声明は, 世界の疫学者, 統計学者, 編集者, メディカルライターの

継続的な活動の成果であり, 1996年の初版後, 改定・拡張が続けられている。他にも, PRISMA (旧称 QUOROM: メタ・アナリシス), MOOSE (観察研究のメタ・アナリシス), AGREE (診療ガイドライン), STARD (診断研究), TREND (公衆衛生的観察研究), STROBE (観察研究), STREGA (遺伝子関連研究) などが発表されている。いずれも世界中のエキスパートが緻密なディスカッションを経て到達したコンセンサスであり, 臨床研究・疫学研究のエッセンスと言える。これらの各種声明をまとめて, さらに新しい声明の作成や改訂を支援する目的で, equator networkが2008年6月に設立した。Equator, すなわち「赤道」と称するこの新しい動きは, 「健康・医療研究の透明で正確な報告を促進することにより, 医学研究論文の信頼性を高めることを目指す新しい取り組み」を目指すものとされている³⁰⁾。

専門的知見をいかに患者, 一般市民に伝え, またその理解, 反応を研究者へフィードバックさせていくかも, 人間を対象とする科学に求められる大きな課題である。対面コミュニケーションをはじめ, 双方向の意見交換の場を設定するフォーラム, ライティング, マスメディアとの連携, インターネットの活用など, それぞれの特徴を持つ。このような「伝える」領域は, 近年, 「ヘルス・コミュニケーション」として国内外で急速に関心が高まりつつある³¹⁾。

3.3 利益相反

利益相反 (conflicts of interest) は学術活動の公正さに対する脅威として認識されている。研究者, 学会, 学術論文の編集者・出版社が利益相反をどのようにマネジメントしているかは, 計画・実施・発表に至る一連の研究活動の公正さに深く関連する。前述の統一投稿規程では, 「著者, 査読者, 及び編集者といった査読及び出版過程に関わる関係者が, 自らの判断に不適切な影響を与え得る活動に関わっている場合, それが現実に影響を与えるかどうかは別として, 寄稿された原稿に関する『利益相反』が存在する」としている。企業との財政上の関係は, 直接的なものでも直系の家族を通じたものでも, 通常最も重大な利益相反と見なされる。利益相反が研究者の学術活動, 成果の発表にどのような影響を与えているか, 海外では実証的な研究も多く報告されている。Barnes は, 受動喫煙の害に関する106の論

文を分析し、その危険性を認めていなかった³⁹論文の著者のうち29人(74%)がタバコ会社から研究資金を受け取っていたこと、タバコ会社から研究資金をもらった研究者は、そうでない研究者に比べて圧倒的に多く受動喫煙の害を否定する論文を書いていたことを報告した³²⁾。その知見から、研究者は論文執筆時に研究資金源を明らかにし、読者もそれを知った上で論文の正当性を判断すべきと結論付けている。Yankは降圧薬のメタ・アナリシスと製薬会社の資金提供との関係を調べ、メタ・アナリシスの約4割が企業資金で行われていること、企業との関係は統合値自体を偏らせてはいないが、結論を「好意的(favorable)に記述する」ことと強く関係していたと報告している³³⁾。

厚生労働省は「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」を作成し、2008年3月に施行を通知している。国内では国立大学法人化を一つの契機として、企業の資金提供によって大学が研究を進め、その成果を企業活動に活用していく形の産学連携が普及しつつある。利益相反の問題は、研究者に「企業からの資金を受け取ってはならない」ことを一方的に求めるものではない。研究者が社会から、その学術活動や成果、発言の信頼を損なわないように、資金管理の透明性と研究者としての公正さを保つ形でのマネジメントやルール作りの必要性という新しい課題を提起するものと言える。

3.4 臨床試験登録

2004年、抗うつ薬の小児・若年者を対象とした試験で、有効性が示せなかった結果の隠蔽が発覚し、広い範囲の関係者を巻き込んだ議論となった³⁴⁾。これを受けて、ICMJEとBMJ誌が共同声明を発表し、「一定の基準を満たした登録機関に、あらかじめ臨床試験の内容を登録すること、2005年7月1日以降に参加者登録が始まる臨床試験は、最初の患者登録までに登録すること」を結果論文の掲載の必要条件として提示した³⁵⁾。2005年には、オタワグループが2004年10月のコクラン・コロキウムでの議論をもとに、臨床試験の登録と公開に関する国際的原則の確立を目指してオタワ声明をBMJ誌に発表した³⁶⁾。臨床試験登録をする理由として、試験参加者や社会に対する倫理的義務を果たすために、臨床試験で得られた情報を還元することを第一に掲げている。一方、世

界保健機関(WHO)は、2003年10月、健康問題の解決における科学的情報の共有を強調。臨床試験の登録と公開をWHOの課題と位置付け、国際的臨床試験登録プラットフォーム(International Clinical Trials Registry Platform: ICTRP)プロジェクトを開始している。上記の動きは別個のものではなく、相互に連携を取りつつ、進められている。

国内でも大学病院医療情報ネットワーク「University Medical Information Network(UMIN)」が臨床試験登録システムとして、2005年6月に「UMIN Clinical Trials Registry(UMIN-CTR)」を開始させた。研究者主導による臨床試験を中心に、現在(2010年5月5日)、3465件の臨床試験がUMIN-CTRに登録されている。また2005年7月から財団法人日本医薬情報センター(JAPIC)が、主に製薬企業の実施する臨床試験を対象に臨床試験登録システム(JapicCTI)、日本医師会が、2006年から主に医師主導型治験を対象に臨床試験登録サイトを立ち上げている。以上の世界的な動向、国内のインフラ整備と共に、臨床試験(介入研究)を計画した際に、その概要を事前登録することは、研究者にとって、ごく一般的な研究の一手順になりつつあると言える。

4. エビデンスを「使う」

4.1 二つの問題：「使われなさ過ぎ」と「使われ過ぎ」

エビデンスを「使う」局面では、適切に利用すれば現場の問題解決に役立つはずのエビデンスが活用されていない、いわば「使われなさ過ぎ」の問題と、一般論であるエビデンスを個々の臨床判断に無理に押し込もうとする「使われ過ぎ」の問題が併存している。前者は「エビデンス診療ギャップ(evidence-practice gap)」と呼ばれ、McGlynnらは米国ではエビデンスに照らして適切な医療が提供されている患者の割合は約5割に留まることを報告している³⁷⁾。一方、「使われ過ぎ」の背景には「エビデンス=EBM」という混同があることが推測される。臨床の場において、常に一般論であるエビデンスが優先され、経験ある臨床家の判断を不当に低く見るような傾向がこれに当たる。レベルが高いとされる研究によるエビデンスであっても、あくまでも一般論として質が高いものであり、個々の臨床では、臨床家の経験・専門性、そして患者の価値観と併せた総合的判断が

必要とされる．Muir Grayが指摘するように，患者個人や人間集団における根拠に基づく意思決定には，“evidence（エビデンス），value（価値観），resource（利用可能な資源）”の3つの視点の調和が不可欠である^{4）}．

4.2 診療ガイドラインの可能性と課題

意思決定のエビデンスとなる良質の情報を現場に「伝える」ツールとして注目されているのがEBMの手法による診療ガイドラインである^{38～40）}．診療ガイドラインは「特定の臨床状況のもとで，臨床家や患者が，適切な判断や決断を下せるように支援する目的で体系的に作成された文書」であり，エビデンス・診療ギャップを埋める一法としても期待されている．近年の診療ガイドラインは，EBMの手法を活用して，論文文化された質の高い臨床的エビデンスを系統的に収集・評価し，その結果に基づいて臨床家が自らの専門性や経験に照らして，推奨（recommendations）を明示する．あるテーマについて，複数の論文のエビデンスが一致しない場合や，海外のエビデンスが日本の状況に当てはまりにくい場合もあるが，診療ガイドラインを作成する専門家は，これらのエビデンスを重視しつつ，他の要因（コスト，安全性，利用可能性など）も考慮して推奨を決める．適切な方法で作成された診療ガイドラインを臨床家が適切に活用することで，エビデンス・診療ギャップが改善され，効率良く，より高い確率で望ましい臨床アウトカム（死亡率低下，生存期間延長，自覚症状の緩和，生活の質向上など）を得られる診療行為が普及していくことが期待される．

診療ガイドラインは，一般論，平均値的な情報であり，すべての患者に適用できるものではなく，経験豊かな臨床家の個々の判断を抑制するものではない．Eddyは，guidelineは60～95%の患者をカバーするに留まり，95%以上の患者に行うべきstandardや50%の患者に考慮されるoptionと用語の区別を述べている^{41）}．また英語圏では一般に「指令（directive）は推奨（recommendation）より強く，推奨は指針（guideline）よりも強い．北米では指針と推奨は同等」とされている^{42）}．国内で診療ガイドライン作成が本格化した2000年前後は，「診療ガイドラインは拘束力を持つ」と考える医療関係者が多かったが，近年では診療ガイドラインの示す推奨は，個別の臨床場

図1 財団法人日本医療機能評価機構の医療情報サービス“Minds”

面における意思決定の支援であり，直接的な拘束力を持つものではないこと，すべての患者に無批判に適用すべきものではないことが認識されつつある．そのような特性を踏まえた上で活用すれば，医療者，そして患者自身にとって意思決定の拠り所となる有用な情報源となるであろう．国内では財団法人日本医療機能評価機構Mindsが，医療者・非医療者問わず無料で，EBMの手法で作られた各診療ガイドラインや関連情報，一般向け解説を提供している（図1）^{43）}．

診療ガイドラインにおける推奨の決定やその表現には多くの要因が影響する．多くの論文情報が集約され，推奨が提示される診療ガイドラインにおいて，利益相反がどのような影響を与えるか，関係者の思慮深い対応が必要とされる．Lenzerはガイドライン上での血栓溶解薬の「格上げ」に米国心臓学会や医師への企業献金が影響していた可能性を指摘し^{44）}，Choudhryらはガイドライン作成者の58%は研究資金供出を受けていたことを報告している^{45）}．国内でも2008年以後，マスメディアの関連報道など社会的関心の高まりを受けて^{46,47）}，各学会も利益相反のマネジメント・ポリシー策定を進めており，健康情報学の立場からもその取り組みを推進している．

5．エビデンスを適切につくり，伝え，使うために

以上，エビデンスを「つくる」「伝える」「使う」

3つの局面から最近の話題を紹介した。

近年、個々の人間や集団を対象とした健康・医療に関する意思決定に資することを目指して、質の高いエビデンスを提示し得る研究が多く実施されている。一方で、個別性を求められる判断における一般論としてのエビデンスが過大視されたり、現実の問題解決の志向とは異なる方向で研究が進められる懸念もある。EBMのパイオニアであるHaynesは、BMJ誌上で“Evidence does not make a decision, people do”ことを強調している³⁾。Shaughnessyの“POEMs”の視点と共に、私たちは臨床家、研究者、どちらの立場でも十分に銘記しておく必要があるだろう。

以上、今後の体力医学研究の一層の発展を祈念しつつ、本稿を閉じたい。

文 献

- 1) Guyatt G. Evidence-based medicine. ACP Journal Club. 1991; 114:A-16.
- 2) Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. How to Practice and Teach EBM (3rd ed), Churchill Livingstone 2005.
- 3) Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ. 2002; 324:1350.
- 4) Muir Gray JA著 (津谷喜一郎・高原亮治 監訳), 根拠に基づく保健医療. 東京: エルセビア・ジャパン, 2005.
- 5) Nakayama T. Evidence-based healthcare and health informatics: derivations and extension of epidemiology. J Epidemiol. 2006;16:93-100.
- 6) 中山健夫. 健康情報を読み解く: 健康情報学への招待. 東京: 丸善出版, 2008.
- 7) Porta M 編集. A Dictionary of Epidemiology. Oxford University Press, 2008.
- 8) Hulley SB, 他著 (木原雅子・木原正博 訳). 医学的研究のデザイン: 研究の質を高める疫学のアプローチ (第3版). 東京: メディカルサイエンスインターナショナル, 2009.
- 9) 福原俊一. リサーチ・クエスションの作り方. 京都: NPO法人健康医療評価研究機構, 2008.
- 10) Shaughnessy AF, Slawson DC. What happened to the valid POEMs?: A survey of review articles on the treatment of type 2 diabetes. BMJ. 2003; 327:266.
- 11) Fletcher RH, Fletcher SW. 著 (福井次矢 訳). 臨床疫学: EBM実践のための必須知識 (第2版), 東京: メディカルサイエンスインターナショナル, 2006.
- 12) 中山健夫. EBMを用いた診療ガイドライン: 作成・活用ガイド. 東京: 金原出版, 2004.
- 13) 中山健夫. 診療ガイドライン作成・活用ガイド. 臨床雑誌外科. 2006; 68(2):125-137.
- 14) 中山健夫. 臨床研究から診療ガイドラインへ: 根拠に基づく医療 (EBM) の原点から. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 2010;113:93-100.
- 15) 砂原茂一. 抗炎症薬に関する有効報告: RCTとhistorical controlled studyの比較. 日本内科学会雑誌. 1970; 9:588.
- 16) Sacks H, Chalmers TC, Smith H Jr. Randomized versus historical controls for clinical trials. Am J Med. 1982;72:233-40.
- 17) Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl J Med. 2000;342:1878-86.
- 18) Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs. N Engl J Med. 2000;342: 1887-92.
- 19) Shikata S, Nakayama T, Noguchi Y, Taji Y, Yamagishi H. Comparison of effects in randomized controlled trials with observational studies in digestive surgery. Annals of Surgery. 2006;244:668-676.
- 20) Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. JAMA 2001;286:821-30.
- 21) Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? N Engl J Med. 2000;342:1907-9.
- 22) 津谷喜一郎. 臨床試験における倫理的課題. 中島宏監修 (津谷喜一郎・山崎茂明・坂巻弘之編) EBMのための情報戦略. 東京: 中外医学社. 2000.
- 23) 中山健夫. エビデンスを創る: 患者立脚型研究における倫理的問題. EBMジャーナル. 2001; 3(1):108-12.
- 24) Nakayama T, Sakai M, Slingsby BT. Japan's ethical guidelines for epidemiologic research: a history of their development. J Epidemiol. 2005;15(4):107-12.
- 25) 津谷喜一郎, 光石忠敬, 栗原千絵子 (訳). ペルモント・レポート. 研究における被験者保護のための倫理原則とガイドライン. 生物医学・行動研究における被験者保護のための国家委員会. 臨床評価. 2001; 28(3): 559-68.
- 26) 山崎茂明. 科学者の不正行為: 捏造・偽造・盗用. 東京: 丸善. 2002.
- 27) 日本学術会議. 声 明: 科学者の行動規範について. 平成18年(2006年)10月3日. <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-s3.pdf> (last accessed 2010/05/05)
- 28) 山崎茂明訳. ORI 研究倫理入門: 責任ある研究者になるために. 東京: 丸善出版, 2005年
- 29) 中山健夫, 津谷喜一郎編集. 臨床研究と疫学研究のための国際的ルール集. 東京: ライフサイエンス出版, 2008.
- 30) Altman DG, Simera I, Hoey J, Moher D, Schulz K.E. QUATOR: reporting guidelines for health research. Lancet. 2008;371(9619):1149-50.
- 31) 米国立がん研究所編集, 中山健夫監修, 杉森裕樹・高橋吾朗・別府文隆監訳. ヘルスコミュニケーション実践ガイド. 東京: 日本評論社, 2008.

- 32) Barnes DE, Bero LA. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA*. 1998;279(19):1566-70.
- 33) Yank V, Rennie D, Bero LA. Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ*. 2007;335:1202-5.
- 34) Kondro W. Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children. *CMAJ* 2004; 170:783.
- 35) International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2004;351(12):1250-1, *JAMA*. 2004;292(11):1363-4, *Ann Intern Med*. 2004;141(6):477-8.
- 36) Krleza-Jerić K, et al. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1) *BMJ*. 2005;330(7497):956-8.
- 37) McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al. The Quality of Health Care Delivered to Adults in the United States. *N Engl J Med*. 2003 ;348:2635-45.
- 38) Minds診療ガイドライン選定部会(監修). 福井次矢・吉田雅博・山口直人(編集). *Minds診療ガイドライン作成の手引き*. 東京:医学書院, 2007.
- 39) Nomura H, Nakayama T. The Japanese healthcare system: The issue is to solve the "tragedy of the commons" without making another. *BMJ*. 2005;24:648-9.
- 40) Nakayama T. What are "clinical practice guidelines"? *J Neurol*. 2007;254 Suppl 5:2-7.
- 41) Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. Designing a practice policy. Standards, guidelines, and options. *JAMA*. 1990;263:3077,3081,3084.
- 42) Nakayama T, Budgell B, Tsutani K. Confusion about the clinical practice guidelines in Japan: on the way to a social consensus. *Int J Qual Health Care*. 2003;15:359-60.
- 43) 特集Minds入門:インターネットによる診療ガイドライン活用方法. 医事新報. 2004;4184:1-15.
- 44) Lenzer J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the "brain attack" campaign. *BMJ*. 2002;324:723-9.
- 45) Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA*. 2002;287:612-7.
- 46) 読売新聞(朝刊). 指針作成医 9割に寄付金. 2008年3月30日
- 47) 読売新聞(夕刊). 診療指針「医師に資金」開示3疾患:68疾患厚労省調べ 「寄付金なし」の記述も. 2008年4月10日