シンポジウム

3. 診療ガイドラインの社会的意義と問題点 4) 世界のガイドラインと日本のガイドライン ～今後の方向性を踏まえて～

浦島 充佳

Key words : ガイドライン, 小児, 喘息

はじめに

総説はあるテーマに従って、多くのエビデンス(科学的根拠)を集めて解説するものである。ガイドラインは、総説より一歩進んで臨床医の診療方針に影響を与えることを意識して作られる。そのため、ある薬剤がガイドラインで推奨されるか否かは製薬会社にとっては大きな関心事であろう。しかし、ガイドラインは病気をよりよく治し得る方法を提示して患者利益を最大化するのが目的であるはずだ。そのような観点から、ガイドライン作成過程では、委員が利益相反も含め中立を堅持し、かつエビデンスに基づいた疫学者、患者を第一に思いやる臨床医の立場からガイドラインを作成することが肝要である。そのためには「ガイドラインに含めるエビデンスがどのように抽出されたか」についての透明性が担保されなくてはならない。何故な

ら抽出するエビデンスによりガイドラインで推奨される治療方法が異なる可能性があるからである。

1999 年、米国医師会誌に「ガイドラインのガイドライン」と題した論説が掲載された¹⁾。必要な 25 のチェック項目を設定し、279 のガイドラインを調査したところ、多くは項目の半数も満たしていなかった。特に「エビデンス抽出方法が明記されていた」は 5%、「エビデンスの同定方法が明記されている」、「そのエビデンスの分類と順位づけが記載されている」「コスト計算が示されている」は 15% 程度である。この論文が発表されてから 13 年、日本のガイドラインは世界のそれと比較して十分な改善が図られたのだろうか？

以下は第 110 回日本内科学会シンポジウム「診療ガイドラインの社会的意義と問題点」の論点の 1 つとして講演した要旨である。例として小児喘息の日米比較をしたので報告する。

東京慈恵会医科大学分子疫学研究室

110th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Symposium: 3. Social Impacts and Controversial Points of Clinical Practice Guidelines; 4) Guidelines in Japan and in the world.

Mitsuyoshi Urashima : Division of Molecular Epidemiology, Jikei University School of Medicine, Japan.

本講演は、平成 25 年 4 月 14 日(日)東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

1. 方 法

喘息に関するガイドラインは先進各国および発展途上国に対してのグローバルなもの(Global Initiative for Asthma:GINA)²⁾が出されている。今回は、日本小児アレルギー学会で2012年に発行した「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン」³⁾と米国社会福祉省(US Department of Health and Human Services)が2007年に発行したExpert Panel Report 3 (EPR3)⁴⁾の特に小児喘息に対する治療にフォーカスして比較してみた。日本のガイドラインは3,500円で購入する必要があるのに対して米国のものは400ページ以上あるにも関わらず無料でダウンロードできた。

日本では小児喘息の治療方針を決める上で0～2歳未満、2歳～5歳、6歳～15歳としている。一方、EPR3では0～4歳、5～11歳、12歳以上～成人に分けている。今回、年齢が比較的重なっている日本の6歳～15歳とEPR3の5～11歳を比較することとした。

2. 重症度分類 (図1)

重症度分類は両国とも間欠型、軽症持続型、中等症持続型、重症持続型に分けており、その名称は一致していた。しかし米国の間欠型は日本の間欠～中等症持続型の一部までが含まれる、日本の中等症持続型の一部、重症持続型は米国のそれぞれ軽症持続型、中等度～重症持続型に相当するなど重症度分類の定義が大きくずれていた。

3. 重症度に合わせた管理方針

月1回未満の喘息児に対しては両国とも短時間作用性 β_2 刺激薬などの発作時治療が主体となる。しかし、日本の場合追加治療としてロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)などを処方する

ことができる。月1回から週に1回の頻度で発作を起こす喘息児に対しては、日本の場合、低用量吸入ステロイド(ICS)、LTRA、クロモグリク酸ナトリウム(DSCG)の中からどれか1つを選択する。一方、米国では、発作の治療が中心でICS、LTRA、DSCGなどによる長期管理の必要は特に推奨されていない。週2回の発作では、日本の場合中用量ICS単独か、これにLTRA、テオフィリン徐放薬、LABA(あるいはSFC)のいずれかを追加する治療が推奨されているが、米国では発作治療のみで十分ということになる。以上のように日本では週2回以下の発作であってもLTRA、低～中用量ICSなどによる長期管理を推奨しているが、米国では発作治療で十分という大きな隔たりがある。

週3回以上の発作を起こすようになると、日本では中用量ICS単独か、これにLTRA、テオフィリン徐放薬、LABAのいずれかを追加する治療が推奨されているが、米国は低用量のICSが1st choiceである。毎日発作があるような場合、日本では高用量ICS単独か、これにLTRA、テオフィリン徐放薬、LABAのいずれかを追加する治療が推奨されている。一方米国では、低用量ICSにLTRA、テオフィリン徐放薬、LABAのいずれかを追加する、あるいは中用量ICS単独治療が推奨されている。日本での治療は米国のそれより強い傾向にある。中等症以降ICS併用薬としてLTRA、テオフィリン徐放薬、LABAのいずれかとしているが、米国は12歳以降では低用量ICS+LABAが低用量ICS+LTRAや中用量ICS単独に優るエビデンスを示しつつ、6～11歳でも「低用量ICS+LABAがよいのではないかと示唆している。実際、EPR3が作られた後の2010年、ランダム化臨床試験で6～17歳児でも低用量ICS+LABAが低用量ICS+LTRAや中用量ICS単独よりも優れていることが証明された⁵⁾。しかし2012年に発行された日本のガイドラインには、このエビデンスは採用されていない。

以上のように治療上の最も大きな相違は、日

図 1. 喘息重症度分類 日米対比

本ではLTRAの優先度が高いのに比して、米国では吸入ステロイド (ICS) の優先度が高い点である。米国がICSを 1st choiceとする根拠は、6 歳以降の小児に対して行われたICSとLTRAの効果を比較する 5つの二重盲検ランダム化試験結果で⁶⁻¹⁰⁾、いずれにおいてもLTRAに比べICSの方でより有効な喘息コントロール効果が示されたからである。一方、日本のガイドラインでは米国のものより遅く発行されたにも関わらず上記 5つのうち 1つ⁶⁾のエビデンスしか採用していない。このエビデンスでは、喘息治療を行わなかった日数を 1 次エンドポイントとし、LTRAがICSに 7% 以上劣っていないことを証明する非劣性試験が研究デザインとして採用されている。ということは仮にLTRAが統計学的にICSより劣っていても、予め設定された差の範囲内であれば、結論は「LTRAはICSに劣っていない」となる。その結果、他の 4つの論文を採用していない日本のガイドラインが推奨する管理方法は、軽症持続型喘息児に対する 1st choiceはLTRAでもICSでもよいことになる。然しながら、この論文⁶⁾では複数の二次エンドポイントにおいてICSがLTRAに優っていることは明らかである。更に注

目すべきは、本論文の著者 6 人中 4 人の所属はメルクである。他の論文ではメルク以外にもグラクソなど複数の製薬企業との利益相反が示されている。更に別の論文⁷⁾ではICSの方がLTRAより 3 分の 1 のコストで済むことが示されており、米国のガイドラインではcost effectivenessにも紙面が割かれていた。

小児喘息に対しての長期ICS投与の副作用として成長抑制：最終身長に対して 1～2cm抑制されることが示されている¹¹⁾。米国は、ICS長期使用の際、身長は注意深くモニターする必要があるものの副作用よりも喘息長期管理の利益が優るとしている。日本のガイドラインでは身長抑制作用の副作用には触れてはいるものの、だからICSよりLTRAを 1st choiceとすべきだとはしていない。

更に日本では低用量、中用量ICSの適応は、それぞれ軽症持続型、中等症持続型である。一方、日本の中等症ICSの適応基準では、米国では低用量ICSが適応である。そのため、ICSの適応が広い日本ではより多くの小児が身長抑制のリスクに曝されているとも言える。

図 2. 米国EPR3 におけるガイドラインに引用するエビデンス抽出の具体的方法

10 の委員会をつくり、それぞれの委員会には 4 ～ 7 人の査読者が入り、チーム A とチーム B に分かれ、投票してガイドラインに含めるか否かを決定した。このようにすることでエビデンスの取捨選択に 1 人の強い意見が影響しないようにしている。

日本ではエビデンス抽出方法の記述が無い。

4. 論文の選定

米国では図 2 のように 15,444 の論文を 4～7 人で構成される委員会をテーマ毎に 10 作り、エビデンスレベル (図 3) を評価しつつ論文をガイドラインに含めるか否かのスクリーニング作業を行っている。特に決定過程で、1 人の意見に左右されない工夫が成されている。しかし、日本のガイドラインには論文採択の方法、エビデンスレベルが一切記載されていない。

5. 利益相反 (図 4)

米国では委員だけでなく、外部委員の利益相反についても開示されており、ガイドラインを公にする前にパブリックコメントも募っているが、日本では利益相反が明記されていないだけでなく、外部委員も存在しない。

おわりに

今回、小児喘息しか比較していないが、国内ガイドラインでは特にエビデンスの評価過程の透明性を担保するべきと思われた。

- Evidence Category A : Randomized controlled trials (RCTs), rich body of data. Evidence is from end points of well-designed RCTs that provide a consistent pattern of findings in the population for which the recommendation is made. Category A requires substantial numbers of studies involving substantial numbers of participants.
- Evidence Category B : RCTs, limited body of data. Evidence is from end points of intervention studies that include only a limited number of patients, post hoc or subgroup analysis of RCTs, or meta-analysis of RCTs. In general, category B pertains when few randomized trials exist ; they are small in size, they were undertaken in a population that differs from the target population of the recommendation, or the results are somewhat inconsistent.
- Evidence Category C : Nonrandomized trials and observational studies. Evidence is from outcomes of uncontrolled or nonrandomized trials or from observational studies.
- Evidence Category D : Panel consensus judgment. This category is used only in cases where the provision of some guidance was deemed valuable, but the clinical literature addressing the subject was insufficient to justify placement in one of the other categories. The Panel consensus is based on clinical experience or knowledge that does not meet the criteria for categories A through C.

図 3. EPR3 では科学的根拠の分類と準備 (Level A-D) づけが記載されている。
日本ではエビデンスの順位づけが成されていない。

Acknowledgements and Financial Disclosures

August 28, 2007

Dr. Camargo has served on the Speakers' Bureaus of AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck, and Schering-Plough ; and as a consultant for AstraZeneca, Critical Therapeutics, Dey Laboratories, GlaxoSmithKline, MedImmune, Merck, Novartis, Praxair, Respiroics, Schering-Plough, Sepracor, and TEVA. He has received funding/grant support for research projects from a variety of Government agencies and not-for-profit foundations, as well as AstraZeneca, Dey Laboratories, GlaxoSmithKline, MedImmune, Merck, Novartis, and Respiroics.

Acknowledgements and Financial Disclosures

August 28, 2007

CONSULTANT REVIEWERS

The Expert Panel acknowledges the following consultants for their review of an early draft of the report. Financial disclosure information covering a 12-month period prior to the review of the guidelines is provided below for each consultant.

Andrea J. Apter, M.D., M.Sc.
University of Pennsylvania Medical Center
Philadelphia, Pennsylvania

Dennis R. Ownby, M.D.
Medical College of Georgia
Augusta, Georgia

Noreen M. Clark, Ph.D.
University of Michigan School of Public Health
Ann Arbor, Michigan

Gary S. Rachelefsky, M.D.
University of California-Los Angeles, School of Medicine
Los Angeles, California

Anne Fuhlbrigge, M.D., M.S.
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Brian H. Rowe, M.D., M.Sc., C.C.F.P. (E.M.), F.C.C.P.
University of Alberta Hospital
Edmonton, Alberta, Canada

Elliott Israel, M.D.
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

E. Rand Sutherland, M.D., M.P.H.
National Jewish Medical and Research

図 4. EPR3 では委員だけでなく、外部委員の利益相反についても、個人個人で示されている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：浦島充佳；報酬 (エーザイ), 研究費・助成金 (GSK), 寄付金 (小野薬品工業), 旅費・贈答品 (興和)

文 献

- 1) Shaneyfelt TM, et al: Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice

- guidelines in the peer-reviewed medical literature. JAMA 281 (20) : 1900–1905, 1999.
- 2) <http://www.ginasthma.org/>
 - 3) <http://www.jspaci.jp/modules/membership/index.php?page=article&storyid=18>
 - 4) <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/>
 - 5) Lemanske RF Jr, et al : Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med 362 (11) : 975–985, 2010.
 - 6) Garcia Garcia ML, et al : Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma : the MOSAIC study. Pediatrics 116 (2) : 360–369, 2005.
 - 7) Ostrom NK, et al : Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. J Pediatr 147 (2) : 213–220, 2005.
 - 8) Szefer SJ, et al : Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 115 (2) : 233–242, 2005.
 - 9) Sorkness CA, et al : Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma : the Pediatric Asthma Controller Trial. J Allergy Clin Immunol 119 (1) : 64–72, 2007.
 - 10) Zeiger RS, et al : Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 117 (1) : 45–52, 2006.
 - 11) Kelly HW, et al : Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. N Engl J Med 367 (10) : 904–912, 2012.
-