

drug therapy
rehabilitation
chemically induced
[Textwords]
random*
(single OR double OR triple) AND blind
double-dummy
mask
sham
placebo*
control* AND (trial* OR stud*)
efficacy
effectiveness

病因や害に関する文献をさがす

ポイント:コホート研究、ケースコントロール研究をさがす。

[MeSH]

analytic studies
case-control studies
retrospective studies
cohort studies
longitudinal studies
prospective studies
follow-up studies
cross-sectional studies
risk(explode)
odds ratio
causality
logistic methods
epidemiologic factors
age factors
comorbidity
precipitation factors
[Subheadings]
etiology
prevention and control

adverse effect
poisoning
epidemiology
toxicity
genetic
chemically induced
[Textwords]
cohort
case AND (control* OR comparison OR referent)
risk
causation OR causal
odds ratio
etiolo* OR aetiolo*

予後に関する文献をさがす

ポイント:コホート研究をさがす。

[MeSH]

cohort studies(explode)
longitudinal studies
follow-up studies
prospective studies
prognosis(explode)
medical futility
treatment outcome
treatment failure
morbidity(explode)
incidence
prevalence
mortality(explode)
cause of death
infant mortality
maternal mortality
survival rate
survival analysis
disease progression
disease-free survival

time factors

recurrence

[Subheadings]

mortality

diagnosis

[Textwords]

natural history*

inception cohort

predict*

prognos*

outcome

course

システマティック・レビューをさがす

ポイント: 全ての目的において、最もレベルの高い研究デザインと考えられる。まず最初にさがすとよい。

[MeSH]

meta-analysis

information storage and retrieval(explode)

[Publication Type]

meta-analysis

review

[Textwords]

meaanaly*

meta-analy*

metanaly*

(systematic OR quantitative OR methodologic OR collaborative OR integrative) AND (overview* OR review*)

research-integration

handsearch* OR manual search*

pooled data*

mantel haenszel

peto

derimonian OR der-simonian

fixed-effect*

(electronic OR bibliographic) AND database*

cochrane

medline

cinahl

psychinfo OR psycinfo OR psychlit OR psyclit

embase OR excerpta-medica

medlars

scisearch OR science-citation index OR isi-citation-database* OR web-of-science

ovid OR winspirls OR blaise OR bids

pubmed

以上、McKibbin A et al: PDQ Evidence-based principles and practice. Decker 1999 を河合が改変して作成。

Textwords でのフレーズのさがし方

Preview/Index 画面で選択する

ダブルクォーテーションで囲む ” “

XIV まとめ

すべての検索に有効な検索式はない。

多すぎる場合は絞り、少ない場合は広げ、何度も検索式を練り直してそのリサーチ・クエスチョンに最も確かな検索式を作り出さなくてはならない。ここに挙げたフィルターや有効なキーワードについては様々な組み合わせが可能であり、検証が必要である。新しい研究も発表されているので、そうした動向も把握しておく必要がある。また、漏れのない検索をするためには複数人が検索を担当し、お互いの検索式をつき合わせて検討し、検索式を完成する必要がある。今回は PubMed を取り上げたが、国内文献の検索については、日本人しか取り組めない課題である。まずある程度検索方法が確立されている MEDLINE 検索に習熟することが国内文献を有効に検索するための研究の土台となると考える。

表1 Asking Focused and Answerable Clinical Questions

| Question Type | Population | Intervention/Exposure | Outcome | Best Feasible Study Designs | Suitable Databases | Best Single MEDLINE Search Term for Appropriate Study Type |
|---------------|--|---|--|---|--|--|
| Diagnosis | In patients with lung cancer | What is the test performance of CT scan | For detecting mediastinal metastatic disease | Cross-sectional analytic study | Best Evidence, UpToDate, MEDLINE | Sensitivity.tw |
| Harm | In men | Does vasectomy | Cause testicular cancer | Cohort study, population-based case-control study | Best Evidence, UpToDate, MEDLINE | Risk.tw |
| Prognosis | In young men with atypical chest pain | Sent home from the emergency department, in the next 72 hours | Suffer appreciable rates of unstable angina, heart failure, arrhythmia, myocardial infarction, or sudden death | Cohort study | Best Evidence, UpToDate, MEDLINE | Explode cohort studies |
| Treatment | In patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus | Does a target DBP of 80 compared with DBP of 90 mm Hg | Lower risk of stroke, MI, cardiovascular death, and all-cause mortality | RCT or systematic review of RCTs | Cochrane Library, Best Evidence, UpToDate, MEDLINE | Meta-analysis.pt (for systematic reviews) or Clinical trial.pt(for RCTs) |

(Guyatt G & Rennie D: User's guides to the medical literature. AMA Press 2002)

EBMを支える情報の専門家のためのワークショップ
厚生労働科学研究・医療技術評価総合研究事業
「EBMを支える人材の系統的な養成に関する調査研究」
2002年12月16-18日 国立保健医療科学院

情報・資料の網羅的収集、検索、集積、評価
－「集積」：文献のデータベース化について
小田中徹也（国立京都病院）

EBMの実践において、根拠（情報）の検索は、ライブラリアンにとって最も重要な役割であり、先ずその方法を理解し習得することが、EBMへの第一歩になります。また、検索は幅が広く奥が深いため、それだけ難しさと楽しさもあります。

臨床の場では、目的とするテーマについて、エビデンスレベルの高い文献を3～10文献に絞り込み、臨床家に提供することで目的の大半は果したといえるでしょう。検索結果は、的を得た唯一の文献であればあるほど、忙しい臨床家からは喜ばれます。このような場合、検索結果の文献データを管理する必要はありません。結果画面の印刷、あるいは、抄録付き文献データ（例：Citation Format）のテキストファイルをメールに添付して報告することで、目的を達成してしまいます。

ところが、あるテーマについてエビデンスレベルの高い文献を網羅的に検索し、数百件単位の文献データを扱う場合があります。こうした、いわばドキュメンテーション的な利用においては、データを整理し効率よく柔軟に管理・利用できるような図る必要があります。その好例は診療ガイドライン作成における文献検索とそのデータ管理です。また、個人的なレベルにおいても、論文執筆をはじめ研究や臨床の遂行において、独自の「文献データベース」は有用なツールになります。

ここでは、診療ガイドライン作成における経験を材料に、PubMed(MEDLINE)、EndNote、FileMaker Proの操作法を解説し、文献検索結果の「データベース化」の例を紹介したいと思います。

ワークショップでは、デスクトップの画面を示して操作法を説明しますが、以下にその工程概要を挙げておきます。

1: 情報・資料の網羅的収集における「集積」

- ・ 文献検索結果を組織化する意義
研究遂行や論文執筆に際しての活用
文献レビュー集などの作成
- ・ 「診療ガイドラインの作成と評価の手順」 ver.3.1
- ・ 福井次矢、丹後俊郎 (2000年11月27日 厚生省指針発表)
- ・ ver.4.3 (2001年11月7日 改定)
- ・ 採用した文献一つひとつについて、研究デザインの項目を含むあらかじめ作成したチェック項目 (Abstract Form) に則って批判的吟味を行う。
- ・ 採用する文献については、一定のフォーマットで一覧表 (Abstract Table) を作る。

2: PubMed による検索結果

- ・ Display Formats
Summary - Brief - Abstract - Citation - MEDLINE - ASN.1 - XML - Text
- ・ Display Order (初期値は PubMed 登録順)
- ・ Sort (並び替え)

3: MEDLINE Format

- ・ Two character tagged field format for the complete record.
 - ・ Use this format to download records into reference management programs.
 - ・ 全データ表示、文献データ管理ソフトで活用
- ⇒ [Save]

4: EndNote による検索結果の整理とデータ加工

- ・ reference management programs
- ・ 論文の参考文献管理
- ・ 文献データベース管理

5: Menu / File ⇒ Import Filter ⇒ Open Filter Manager

- ・ MEDLINE(NLM)形式の選択

6: Menu / File ⇒ Import ⇒ Dialog / Choose File

- ・ Import Option: MEDLINE
- ・ Duplicate: Import All
- ・ Text Translation:

⇒ [Import]

7: Menu / File ⇒ Output Styles

- ・ New Style (新規書誌情報形式の作成)
- ・ Edit "EBM-ATAF" (目的の書誌情報形式の編集)
- ・ Open Style Manager (書誌情報形式選択)

8: Edit "EBM-ATAF"

- ・ Abstract Form & Abstract Table 用の形式を作成
- ・ Dialog / Bibliography ⇒ Templates
 - Generic
 - Journal Article
 - Book
 - Edited Book

9: Menu / Export

- ・ Dialog / 保存ファイル名とフォルダの指定
- ・ タグ区切りのテキストファイル保存

10: テキストデータのソフト間互換性

- ・ 表計算ソフトとデータベース・ソフト間
- ・ Excel の行と列
- ・ データベース・ソフトにおけるレコードとフィールド
- ・ テキスト・エディタの活用

11: FileMaker Pro による文献データ管理

- ・ 汎用データベース・ソフト (Windows & Macintosh)
- ・ Abstract Form & Abstract Table 作成に使用
- ・ Key Questions 指定
- ・ 研究デザイン判定
- ・ 臨床系研究班員によるレビュー作成
- ・ 複数国内文献データベースの統合整理

12: Menu / 新規データベース ⇒ Dialog / フィールドの定義

- ・ フィールド名とタイプを指定

- ・タイプ：テキスト、数字、日付、時刻、オブジェクト、計算、集計、グローバル
- ・必要フィールド分を作成
- ・「フィールドの定義」は後で編集・追加も可能

13: Menu / ファイル ⇒ レコードのインポート ⇒ Dialog / ファイル指定

- ・ファイルメーカー・ファイル (*.fp5, *.fmj, *.fp3)
- ・タブ区切りテキスト (*.tab, *.txt)
- ・コンマ区切りテキスト (*.csv, *.txt)
- ・dBASE ファイル (*.dbf)
- ・MS-Excel ファイル (*.xls, *.xlw)

14: Menu / 表示 ⇒ レイアウトモード

- ・グラフィカル・インターフェースによる自在な画面レイアウトの設計
- ・入力用、表出用のそれぞれの目的に応じて設計
- ・ラジオボタンによる機能登録
- ・表示形式
 - フォーム形式
 - リスト形式
 - 表形式

15: Abstract Form

16: Abstract Table

17: 国内文献データベースの場合

- ・医中誌 Web と JMEDICINE のデータ内容が不一致
- ・医中誌 Web は、MEDLINE 形式を提供
- ・JMEDICINE は、独自の形式のみ ⇒ RT (Mac 用フリーソフト) でデータ変換

18: まとめ

- ・文献を網羅的に検索した結果は、データベース化によって効率よく管理できる。
- ・データベース化には、MEDLINE 形式のテキストデータを用いる。
- ・汎用データベース・ソフトを用いて、Abstract Table のような指定された形式の文献情報管理も容易になる。
- ・文献検索結果のデータベース化によって、エンドユーザーの効果的な利用にも結びつく。

PubMed: Citation Format

J Rheumatol 2000 Apr;27(4):841-50

Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy.

Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, Braakman T, Lipsky P.

University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, USA.

OBJECTIVE: To evaluate the safety and efficacy of single and multiple doses of a chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody (infliximab) in patients with rheumatoid arthritis (RA) who had active disease despite therapy with methotrexate (MTX). **METHODS:** Twenty-eight patients with active RA despite receiving therapy with 10 mg/week of MTX were randomized to receive a single, blinded infusion of either placebo or 5, 10, or 20 mg/kg infliximab. Twenty-three patients who completed the blinded study entered an open, multiple dose extension study in which they received up to 3 additional infusions of 10 mg/kg infliximab at Weeks 12, 20, and 28. Safety, efficacy, and pharmacokinetics were evaluated during the blinded and open trial. **RESULTS:** There were no serious infusion related reactions. In the blinded phase, 17 (81.0%) of 21 patients receiving infliximab achieved an American College of Rheumatology (ACR) 20% response at some point during the 12 weeks of followup compared to one (14.3%) of 7 patients receiving placebo ($p = 0.003$). Clinical improvement was evident by the first week and was sustained through Week 12. For the 19 patients who received infliximab during the blinded part of the trial and continued into the open label trial, 53% maintained an ACR 20% response with multiple infusions of 10 mg/kg infliximab through Week 40. Three patients withdrew from the trial during the open continuation phase because of adverse events: cellulitis, infusion related dizziness and headache, and vasculitic rash. Infliximab in doses of 5 to 20 mg/kg had a mean terminal half-life ranging from 9 to 12 days and was detectable in sera from most patients 8 to 12 weeks after dosing. **CONCLUSION:** Infliximab is generally well tolerated during 40 weeks of therapy. A single infusion of 5 to 20 mg/kg infliximab significantly decreases the signs and symptoms of RA compared to placebo in patients with active disease receiving MTX. Multiple doses of infliximab produce sustained clinical benefit for up to 40 weeks.

Publication Types:

Clinical Trial

Randomized Controlled Trial

MeSH Terms:

Adult

Antibodies, Monoclonal/pharmacokinetics

Antibodies, Monoclonal/administration & dosage*

Antirheumatic Agents/pharmacokinetics

Antirheumatic Agents/administration & dosage*

Arthritis, Rheumatoid/immunology

Arthritis, Rheumatoid/drug therapy*
Autoantibodies/blood
Chimeric Proteins/immunology
Double-Blind Method
Female
Human
Male
Methotrexate/administration & dosage*
Middle Age
Pilot Projects
Severity of Illness Index
Support, Non-U.S. Gov't
Support, U.S. Gov't, P.H.S.
Tumor Necrosis Factor/immunology*
Tumor Necrosis Factor/genetics

Substances:

Methotrexate
monoclonal antibody cA2
Tumor Necrosis Factor
Chimeric Proteins
Autoantibodies
Antirheumatic Agents
Antibodies, Monoclonal

Grant support:

MO1-RR-30/RR/NCRR

PMID: 10782805 [PubMed - indexed for MEDLINE]

RA-GL Abstract Table

| Article Code | Patients | Intervention | Outcome |
|--|--|---|---|
| <p><u>Randomized Controlled Trial (RCT)</u></p> <p>UI: 20242899</p> <p>Kavanaugh, A., St. Clair, E. W., et al.</p> <p>J Rheumatol</p> <p>2000 ; 27 (4): 841-50.</p> <p>松田祐子/山中寿(東京女子医科大学)</p> | <p>MTX 10mg/wで使用途中でACR criteriaを満たす active RA 28例 (M:F=4:24)。RA罹病期間<15年, 腫脹関節数>6 & 疼痛関節数>8。</p> | <p>Placebo(P)群7例 vs anti-TNF-α monoclonal Ab:Infliximab(Tx)群: 5mg/kg群7例, 10mg/kg群7例, 20mg/kg群7例。介入期間40週間。</p> | <p>ACR 20% response</p> <p>1)during12w: P群1/7 (14.3%), Tx群: 17/21 (81%), p=0.003.</p> <p>2)until 40w:11/19 (58%)がACR 20% responseを維持。</p> <p>副作用3例: cellulitis, dizziness and headache, vasculitic rash</p> |
| <p><u>Randomized Controlled Trial (RCT)</u></p> <p>UI: 20271388</p> <p>Kerstens, P. J., Boerbooms, A. M., et al.</p> <p>J Rheumatol</p> <p>2000 ; 27 (5): 1148-55.</p> <p>松田祐子/山中寿(東京女子医科大学)</p> | <p>active definite or classical RA 64例 (M:F=21:43)。</p> | <p>MTX群 31例 (F: 26) vs Azathioprine(AZA)群 33例 (F: 17)。</p> <p>介入期間4年。</p> | <p>4年薬剤継続率: MTX 18例(58%), AZA 7例(21%)</p> <p>switch: AZA to MTX 21例, MTX to AZA 5例</p> <p>X-P score: MTX vs AZA: 1yr 1.8 vs 5.3(p=0.002), 2yrs 3.5 vs 6.5(p=0.05), 4yrs 6.8 vs 10.8(p=0.09)</p> |
| <p><u>Randomized Controlled Trial (RCT)</u></p> <p>UI: 20148228</p> <p>Kim, W. U., Cho, M. L., et al.</p> <p>J Rheumatol</p> <p>2000 ; 27 (2): 324-31.</p> <p>山中寿(東京女子医科大学)</p> | <p>ACR criteriaを満たす active RA 40例 (M:F=3:37)。20 - 59歳 腫脹関節数>6 or 疼痛関節数>6。MTX 15mg/wでもACR response < 50%</p> | <p>Placebo + MTX群(P群) 20例(F:19) vs Cyclosporine + MTX群(Cy群) 20例(F:18)。</p> <p>介入期間16週間。</p> | <p>16週後,腫脹関節数,疼痛関節数,patients global assessment, patient self- assessed disability, CRPはCy群で有意に減少。Cy群/P群(p value):IL-2 -61/7(0.004), IL-12 -313/-14(0.002), TNF-α -55/5(<0.001), IFN-γ -21/5(0.003), IL-10 55/-12(0.001) . IL-10の増加とIL-12の減少との相関: 0.572, p=0.016.</p> |
| <p><u>Randomized Controlled Trial (RCT)</u></p> <p>UI: 20358555</p> <p>Kosinski, M., Zhao, S. Z., et al.</p> <p>Arthritis Rheum</p> <p>2000 ; 43 (7): 1478-87.</p> <p>沢田哲治・伊藤健司(東京大学)</p> | <p>2件のDouble blind RCT (misoprostol vs. diclofenac sodium vs. placebo (詳細不明)と3 different dose of celecoxib vs. placebo)に参加したRA患者693例</p> | <p>試験開始時と6週の時点でのShort Form 36 (SF36) scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ) disability indexの結果と5種のRA重症度指標(患者による全体評価、医師による全体評価、患者による疼痛評価、腫脹関節数、圧痛関節数、)とを比較。</p> | <p>SF36 scale, HAQ disability indexの変化は慢性関節リウマチの活動性の変化が異なる場合に違った結果を示し、腫脹関節数、圧痛関節数の変化よりも、患者自身と医師による全体評価の変化とより強い相関を示した。</p> |

疫学研究によるエビデンス

八重ゆかり

I 疫学研究デザインの分類

<一次研究>

1. 記述的研究 (descriptive study)

- A 症例報告 (case study)
- B 症例集積研究 (case-series study)
- C 焦点群研究 (focus group study)
- D 横断研究 (cross-sectional study), 有病率研究 (prevalence study), 相関研究/生態学的研究 (ecological study)
- E 記述的疫学研究 (descriptive epidemiological study)

2. 分析的研究 (analytical study)

(1) 観察研究 (observational study)

- A 横断研究 (cross-sectional study), 有病率研究 (prevalence study), 相関研究/生態学的研究 (ecological study)
- B 縦断研究 (longitudinal study)
 - 1) ケースコントロール研究 (case-control study)
 - 2) コホート研究 (cohort study)
 - (a) 前向き (prospective)
 - (b) 後ろ向き (retrospective, historical)

(2) 介入 (実験) 研究

[intervention (experimental) study]

- A 比較対照試験 (controlled trial)
 - 1) パラレルまたは同時対照 (parallel or concurrent controls)
 - (a) ランダム化 (randomized)
 - a) ランダム化比較試験 (randomized trial)

b) 群ランダム化比較試験 (group randomized trial)

c) クロスオーバー試験 (crossover trial)

(b) 非ランダム化 (non-randomized)

2) 逐次対照 (連続的対照) (sequential controls)

(a) 自己対照 (self-controlled)

a) 前後比較試験 (before-after trial)

b) 時間シリーズ試験 (time series trial)

(b) クロスオーバー (crossover trial)

3) 外部対照 (既存対照を含む) を持つ試験 [external (historical) control]

B 対照なしの研究 (no controls)

(森實敏夫: 臨床医のための EBM アップグレード. 医学書院. 2002. 田中平三: 疫学入門演習 第3版. 南山堂. 1998)より

<二次研究>

メタアナリシス (meta-analysis)

システマティック・レビュー (systematic review)

II 疫学研究デザインとエビデンス レベル

様々な Grading 方法が提唱されている。研究者グループとして発表しているもの、ガイドライン開発グループや組織が発表しているものなどさまざまである。組織から出されているもので主なものを以下に示す。

Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (1979)

Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. Can Med Assoc J. 1979;121:1193-1254.

U.S. Preventive Services Task Force(1996)

U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services, 2nd Ed. Alexandria, Va.: International Medical Publishing, Inc.; 1996.

AHCP(1997)

U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. An Assessment of the Effectiveness of 169 Interventions. Williams & Wilkins, Baltimore, 1989.

Working Party for Guidelines for the Management of Heavy Menstrual Bleeding(1999)

Working Party for Guidelines for the Management of Heavy Menstrual Bleeding. An evidence-based guideline for the management of heavy menstrual bleeding. N Z Med J. 1999;112:174-177.

New Zealand Guidelines Group(2000)

New Zealand Guidelines Group. Tools for Guideline Development & Evaluation. Accessed July 10, 2000. Web Page. Available at: <http://www.nzgg.org.nz/>

NHS Centre for Evidence Based Medicine(2001)

NHS Research and Development Centre of Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence. Accessed January 12, 2001. Web Page. Available at: <http://cebm.jr2.ox.ac.uk>

SIGN(2001)

Harbour R, Miller J. A new system [Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)] for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ. 2001;323:334-336.

III エビデンス grading の例

•Canadian Task Force on the Periodic Health Examination(1979)

- I Evidence from at least 1 properly randomized controlled trial
- II-1 Evidence from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than 1 center or research group
- II-2 Evidence from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments could also be regarded as this type of evidence.
- III Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees.

•NHS Centre for Evidence Based Medicine(2001)

(治療, 予防, 病因, 害の研究の場合)

- 1A SR with homogeneity of RCTs
- 1B Individual RCT with narrow CI
- 1C All or none (this criteria met when all patients died prior to the treatment becoming available and now some survive or some died previously and now none die)
- 2A SR with homogeneity of cohort studies
- 2B Individual cohort study (including low quality RCT; e.g. <80% follow-up)
- 2C "Outcomes" research; Ecological studies
- 3A SR with homogeneity of case-control studies
- 3B Individual case-control study
- 4 Case-series and poor quality cohort and case-control studies
- 5 Expert opinion without explicit critical appraisal or based on physiology, bench research or "first principles."

IV 主な研究デザインのポイント

話題の研究から

- ・4人の同性愛者に発症したカリニ肺炎の報告
.....症例集積研究 例1)
- ・受動喫煙が肺がんの危険を上昇させる
.....症例-対照研究 例1)
- ・喫煙により死亡率増加.....コホート研究 例1)
- ・ホルモン補充療法(HRT)で冠動脈疾患死が半減
.....コホート研究 例2)
- ・ホルモン補充療法(HRT)に冠動脈疾患の一次
予防効果なし ...ランダム化比較試験 例1)
.....メタアナリシス 例1)
- ・自己検診は乳がん死亡率を減少させない
.....ランダム化比較試験 例2)
- ・三環系抗うつ剤低用量と標準用量の効果は同じ
.....メタアナリシス 例2)

1. 症例集積研究(case-series study)

対照群のない研究であり、数例から数十例の症例の報告。薬剤の治療効果の集積、副作用報告など。薬剤と効果または副作用の間の相関性研究や因果関係研究のきっかけになることもある。

例1) 4人の同性愛者に発症したカリニ肺炎報告

「Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency」
N Engl J Med 1981 Dec 10; 305(24): 1425-31.

4人の同性愛男性がカリニ肺炎にかかっていることを報告。後に AIDS として知られる最初の症例報告。この後、AIDS に関する疫学研究が行われるようになった。

2. 症例-対照研究(case-control study)

ある疾患をもつ患者とその疾患を持たない患者の2群で、その疾患の原因と思われる因子への過去の暴露状況を比較する。原因と結果(暴露と疾患)の前後関係がはっきりせず、また暴露状況の確認を過去の記録に頼るためデータの正確性が落ちる。コホート研究よりは証明力が弱い。

例1) 受動喫煙が肺がんの危険を上昇させる

「Lung cancer and passive smoking: conclusion of Greek study」

Lancet 1983 Sep 17; 2(8351): 677-8.

「Lung cancer and passive smoking」

Int J Cancer 1981 Jan 15; 27(1): 1-4.

肺がん女性と非肺がん女性の受動喫煙(夫が喫煙していたかどうか)を調べると肺がん女性での受動喫煙率は高かった。

3. コホート研究(cohort study)

ある因子への暴露の有無を同定して2群を選び、その2群それぞれで、ある結果が生じるかを追跡する。暴露以外の要因が2群で等しくならぬ可能性があるため、ランダム化比較試験よりは2群の比較可能性は低い。しかし、暴露が結果発生より前にあることは保証されるので、症例-対照研究よりは原因と結果の相関性、因果関係の証明力は強い。

例1) 喫煙により死亡率増加

「Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors」
BMJ 1994; 309: 901-11.

34,439人のイギリスの医師を対象にして、1951年から71年まで追跡したところ、喫煙者は非喫煙者に比べて、死亡率は2~3倍だった。

例 2) ホルモン補充療法(HRT)で冠動脈疾患死が半減

「Postmenopausal hormone therapy and mortality」(Nurses' Health Study)

N Engl J Med 1997 Jun 19; 336(25):

1769-75.

30～55歳の看護師 12万 1,700人を対象にして1976年から94年まで追跡したところ、女性ホルモン使用者は非使用者に比べて冠動脈疾患死が半減した。

例 2) 自己検診は乳がん死亡率を減少させない

「Randomized trial of breast

self-examination in Shanghai: final results」

J Natl Cancer Inst 2002 Oct 2; 94(19):

1445-57.

26万 6,064人の上海の工場労働者を対象にして、乳がん自己検診する群としない群に無作為に2群に分け、10～11年追跡。乳がん死亡率で両群に差はなかった。

4. ランダム化比較試験

(randomized controlled trial)

被験者を治療群と対照群にランダムに割付け、治療の結果を2群で比較する。ランダムに割付けることの意味は、比較したい治療介入以外の条件が2群間で等しくすること。2群の比較可能性を保証する。原因と結果の因果関係についての仮説を検証する。

例 1) ホルモン補充療法(HRT)に冠動脈疾患の一次予防効果なし

「Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal

women: principal results From the

Women's Health Initiative randomized

controlled trial (WHI) 」

JAMA 2002 Jul 17;288(3):321-33.

16,608人の閉経後の女性を卵胞ホルモン+黄体ホルモン投与(HRT群)(8,506人)とプラセボ群(8,102人)に無作為に分けて冠疾患発症率をみた。15年間追跡予定だったが、5年2ヶ月後の2002年5月時点で、HRT群の方が冠疾患・乳がん等の発症率が高くなることがわかったため、試験を中止した。

5. メタアナリシス(meta-analysis)

ランダム化比較試験を統計学的に統合する。

例 1) ホルモン補充療法(HRT)に冠動脈疾患の一次予防効果なし

「Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of

Cardiovascular disease」

Ann Intern Med 2002 Aug 20; 137(4):

273-84.

HRTの冠疾患一次予防効果に関する研究のメタアナリシス。HRT群と非HRT群で一次予防効果に差はなかった。

例 2) 三環系抗うつ剤低用量と標準用量の効果は同じ

「Meta-analysis of effects and side effects of low dosage, tricyclic antidepressants in depression: systematic review」

BMJ 2002; 325: 991.

35のRCT(2013人)と6つのRCT(551人)を用いたメタアナリシス。三環系抗うつ剤低用量(75-100mg)はプラセボに比べて効果があるが、標準用量(>100mg)と低用量では効果に差がなかった。

各研究の抄録

症例集積研究 例 1)

4 人の同性愛者に発症したカリニ肺炎の報告
N Engl J Med 1981 Dec 10; 305(24): 1425-31.
「Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.」
Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A.
Four previously healthy homosexual men contracted Pneumocystis carinii pneumonia, extensive mucosal candidiasis, and multiple viral infections. In three of the patients these infections followed prolonged fevers of unknown origin. In all four cytomegalovirus was recovered from secretions. Kaposi's sarcoma developed in one patient eight months after he presented with esophageal candidiasis. All patients were anergic and lymphopenic; they had no lymphocyte proliferative responses to soluble antigens, and their responses to phytohemagglutinin were markedly reduced. Monoclonal-antibody analysis of peripheral-blood T-cell subpopulations revealed virtual elimination of the Leu-3 / helper/inducer subset, an increased percentage of the Leu-2 + suppressor/cytotoxic subset, and an increased percentage of cells bearing the thymocyte-associated antigen T10. The inversion of the T/ helper to suppressor/cytotoxic ratio suggested that cytomegalovirus infection was an important factor in the pathogenesis of the immunodeficient state. A high level of exposure of male homosexuals to cytomegalovirus-infected secretions may account for the occurrence of

this immune deficiency.

Publication Types: Journal Article

症例-対照研究 例 1)

受動喫煙が肺がんの危険を上昇させる
Lancet 1983 Sep 17; 2(8351): 677-8.
「Lung cancer and passive smoking: conclusion of Greek study.」
Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L.
Publication Types: Letter
Int J Cancer 1981 Jan 15; 27(1): 1-4.
「Lung cancer and passive smoking」
Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B.
Fifty-one women with lung cancer and 163 other hospital patients were interviewed regarding the smoking habits of themselves and their husbands. Forty of the lung cancer cases and 149 of the other patients were non-smokers. Among the non-smoking women there was a statistically significant difference between the cancer cases and the other patients with respect to their husbands' smoking habits. Estimates of the relative risk of lung cancer associated with having a husband who smokes were 2.4 for a smoker of less than one pack and 3.4 for women whose husbands smoked more than one pack of cigarettes per day. The limitations of the data are examined; it is evident that further investigation of this issue is warranted.

Publication Types: Journal Article

コホート研究 例 1)

喫煙により死亡率増加
BMJ 1994 Oct 8; 309(6959): 901-11.
「Mortality in relation to smoking: 40 years'

observations on male British doctors.]
Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I.
OBJECTIVE: To assess the hazards associated with long term use of tobacco. DESIGN: Prospective study of mortality in relation to smoking habits assessed in 1951 and again from time to time thereafter, with causes sought of deaths over 40 years (to 1991). Continuation of a study that was last reported after 20 years' follow up (1951-71). SUBJECTS: 34,439 British male doctors who replied to a postal questionnaire in 1951, of whom 10,000 had died during the first 20 years and another 10,000 have died during the second 20 years. RESULTS: Excess mortality associated with smoking was about twice as extreme during the second half of the study as it had been during the first half. The death rate ratios during 1971-91 (comparing continuing cigarette smokers with life-long non-smokers) were approximately threefold at ages 45-64 and twofold at ages 65-84. The excess mortality was chiefly from diseases that can be caused by smoking. Positive associations with smoking were confirmed for death from cancers of the mouth, oesophagus, pharynx, larynx, lung, pancreas, and bladder; from chronic obstructive pulmonary disease and other respiratory diseases; from vascular diseases; from peptic ulcer; and (perhaps because of confounding by personality and alcohol use) from cirrhosis, suicide, and poisoning. A negative association was confirmed with death from Parkinson's disease. Those who stopped smoking before middle age subsequently avoided almost all of the excess risk that they would otherwise have suffered, but even those who stopped smoking in middle age were subsequently

at substantially less risk than those who continued to smoke. CONCLUSION: Results from the first 20 years of this study, and of other studies at that time, substantially underestimated the hazards of long term use of tobacco. It now seems that about half of all regular cigarette smokers will eventually be killed by their habit.

Publication Types: Journal Article

コホート研究 例 2)

HRTにより冠動脈疾患死が半減

N Engl J Med 1997 Jun 19; 336(25): 1769-75.

「Postmenopausal hormone therapy and mortality」
Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Channing Laboratory, Boston, MA 02115, USA.

BACKGROUND: Postmenopausal hormone therapy has both benefits and hazards, including decreased risks of osteoporosis and cardiovascular disease and an increased risk of breast cancer. METHODS: We examined the relation between the use of postmenopausal hormones and mortality among participants in the Nurses' Health Study, who were 30 to 55 years of age at base line in 1976. Data were collected by biennial questionnaires beginning in 1976 and continuing through 1992. We documented 3637 deaths from 1976 to 1994. Each participant who died was matched with 10 controls alive at the time of her death. For each death, we defined the subject's hormone status according to the last biennial questionnaire before her death or before the diagnosis of the fatal disease; this reduced bias caused by the discontinuation of hormone

use between the time of diagnosis of a potentially fatal disease and death. RESULTS: After adjustment for confounding variables, current hormone users had a lower risk of death (relative risk, 0.63; 95 percent confidence interval, 0.56 to 0.70) than subjects who had never taken hormones; however, the apparent benefit decreased with long-term use (relative risk, 0.80; 0.67 to 0.96, after 10 or more years) because of an increase in mortality from breast cancer among long-term hormone users. Current hormone users with coronary risk factors (69 percent of the women) had the largest reduction in mortality (relative risk, 0.51; 95 percent confidence interval, 0.45 to 0.57), with substantially less benefit for those at low risk (13 percent of the women; relative risk, 0.89; 95 percent confidence interval, 0.62 to 1.28). CONCLUSIONS: On average, mortality among women who use postmenopausal hormones is lower than among nonusers; however, the survival benefit diminishes with longer duration of use and is lower for women at low risk for coronary disease.

Publication Types: Journal Article

ランダム化比較試験 例 1)

HRT に冠動脈疾患の一次予防効果なし

JAMA 2002 Jul 17; 288(3): 321-33.

「Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial」

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen

JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.

CONTEXT: Despite decades of accumulated observational evidence, the balance of risks and benefits for hormone use in healthy postmenopausal women remains uncertain.

OBJECTIVE: To assess the major health benefits and risks of the most commonly used combined hormone preparation in the United States.

DESIGN: Estrogen plus progestin component of the Women's Health Initiative, a randomized controlled primary prevention trial (planned duration, 8.5 years) in which 16608 postmenopausal women aged 50-79 years with an intact uterus at baseline were recruited by 40 US clinical centers in 1993-1998. INTERVENTIONS: Participants received conjugated equine estrogens, 0.625 mg/d, plus medroxyprogesterone acetate, 2.5 mg/d, in 1 tablet (n = 8506) or placebo (n = 8102). MAIN OUTCOMES

MEASURES: The primary outcome was coronary heart disease (CHD) (nonfatal myocardial infarction and CHD death), with invasive breast cancer as the primary adverse outcome. A global index summarizing the balance of risks and benefits included the 2 primary outcomes plus stroke, pulmonary embolism (PE), endometrial cancer, colorectal cancer, hip fracture, and death due to other causes. RESULTS: On May 31, 2002, after a mean of 5.2 years of follow-up, the data and safety monitoring board recommended stopping the trial of estrogen plus progestin vs placebo because the test statistic for invasive breast cancer exceeded the stopping boundary for this adverse effect and the global index statistic supported risks exceeding benefits. This

report includes data on the major clinical outcomes through April 30, 2002. Estimated hazard ratios (HRs) (nominal 95% confidence intervals [CIs]) were as follows: CHD, 1.29 (1.02–1.63) with 286 cases; breast cancer, 1.26 (1.00–1.59) with 290 cases; stroke, 1.41 (1.07–1.85) with 212 cases; PE, 2.13 (1.39–3.25) with 101 cases; colorectal cancer, 0.63 (0.43–0.92) with 112 cases; endometrial cancer, 0.83 (0.47–1.47) with 47 cases; hip fracture, 0.66 (0.45–0.98) with 106 cases; and death due to other causes, 0.92 (0.74–1.14) with 331 cases. Corresponding HRs (nominal 95% CIs) for composite outcomes were 1.22 (1.09–1.36) for total cardiovascular disease (arterial and venous disease), 1.03 (0.90–1.17) for total cancer, 0.76 (0.69–0.85) for combined fractures, 0.98 (0.82–1.18) for total mortality, and 1.15 (1.03–1.28) for the global index. Absolute excess risks per 10 000 person-years attributable to estrogen plus progestin were 7 more CHD events, 8 more strokes, 8 more PEs, and 8 more invasive breast cancers, while absolute risk reductions per 10 000 person-years were 6 fewer colorectal cancers and 5 fewer hip fractures. The absolute excess risk of events included in the global index was 19 per 10 000 person-years. CONCLUSIONS: Overall health risks exceeded benefits from use of combined estrogen plus progestin for an average 5.2-year follow-up among healthy postmenopausal US women. All-cause mortality was not affected during the trial. The risk-benefit profile found in this trial is not consistent with the requirements for a viable intervention for primary prevention of chronic diseases, and the results indicate that this regimen should not be

initiated or continued for primary prevention of CHD.

Publication Types: Clinical Trial, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial

ランダム化比較試験 例 2)

自己検診は乳がん死亡率を減少させない

J Natl Cancer Inst 2002 Oct 2; 94(19): 1445–57.

「Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results」

Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, Porter P, Hu YW, Zhao GL, Pan LD, Li W, Wu C, Coriaty Z, Evans I, Lin MG, Stalsberg H, Self SG.

BACKGROUND: Among women who practice breast self-examination (BSE), breast cancers may be detected when they are at an earlier stage and are smaller than in women who do not practice BSE. However, the efficacy of breast self-examination for decreasing breast cancer mortality is unproven. This study was conducted to determine whether an intensive program of BSE instruction will reduce the number of women dying of breast cancer. METHODS: From October 1989 through October 1991, 266,064 women associated with 519 factories in Shanghai were randomly assigned to a BSE instruction group (132,979 women) or a control group (133,085 women). Initial instruction in BSE was followed by reinforcement sessions 1 and 3 years later, by BSE practice under medical supervision at least every 6 months for 5 years, and by ongoing reminders to practice BSE monthly. The women were followed through December 2000 for mortality from breast cancer. Cumulative risk ratios of dying from breast cancer were estimated