

重複発表の実態
British Journal of Industrial Medicine

重複論文	
1988年(全110編)	6編(6%)
1989年(全128編)	10編(8%)
1990年(全126編)	15編(12%)

Waldron T(1992) BMJ 304:1029

重複発表は何故許されないのか

重複発表は情報洪水を助長し、読者はもちろん、審査、編集、製作、流通、抄録・索引業務など学術出版のすべての面で知的エネルギーの浪費と経済的に無用の出費になる。

喜ぶのは著者だけなのだ

32

Authorshipへの厳しい対応

Gift authorship
Gift authorshipに毒がある
ムラ(講座制)の論理からの脱却
著者と謝辞をいかに区別するか
Contributorship(貢献内容)を明記

33

BMJに掲載された「contributors」の例

Contributors: All authors conceived the idea for the study. DAL undertook the analysis and wrote the first draft of the paper. All authors contributed to the final report. DAL will act as guarantor.

Funding: DAL is an MRC research training fellow and is funded by the Medical Research Council. Views expressed are those of the authors.

Competing interests: None declared.

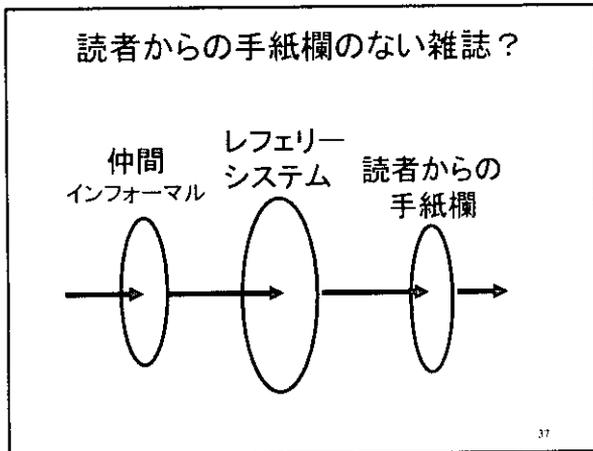
出典: BMJ 2002;325:311-312
34

- オーサーシップの定義**
- オーサーシップについてのガイドライン
 - (バンクーバーグループ: ICMJE, 1985年)
 - 1) 研究の着想やデザイン、または
 - データの分析と解釈
 - 2) 論文の執筆、あるいは内容への
 - 重要な知的改訂
 - 3) 出版原稿への最終的な同意
 - ギフトオーサーシップの禁止
- 35

Correspondence columnの重要性

すべての生物医学雑誌は、掲載論文についてのコメント、質問、または批判を掲載し、また原著者がそれに対する回答を寄せることのできるセクションが設けられるべきである。この欄がなければ、読者は記事に対する意見を寄せることができない。

Uniform Requirements
36



投稿規程の整備

不正行為への対応
重複発表
論文撤回の公告と対応

事例の共有
所属機関への報知
雑誌を通しての広報(教育)

38

掲載論文の撤回 Retraction Notice

ICMJE(UR 1988),
米国国立医学図書館(NLM 1992)
Office of Research Integrity
(Guidance document for editors 2000)
撤回ポリシーと雑誌編集者

目次に掲載する、手紙欄には掲載しない、
撤回の理由を述べる、原著者が記す

誤り情報への対応と公表

39

SADS: A new component of Fas-DISC is the accelerator for cell death signaling and is downregulated in patients with colon carcinoma.

Suzuki A, Obata S, Hayashida M, Kawano H, Nakano T, Shiraki K.

Basic Technology Research Laboratory, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo R&D Center, Kitakasai 1-16-13, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japan. LE5003730@nifty.ne.jp

Fas is the death receptor, transducing cell death signaling upon stimulation by Fas ligand. During Fas-initiated cell death signaling, the Fas-DISC (Fas-Induced Signaling Complex) is formed. The DISC which we call "small-accelerated DISC" (SADS) is composed of Fas, Fas ligand, and a polypeptide called SADS. SADS is formed as the interaction of Fas-death domain and the cytosolic tail of Fas ligand. A recombination mutant analysis has identified FADD- and caspase-8-interactive domains in SADS. Inhibition or removal of SADS delays Fas-mediated cell death. In addition, we demonstrate the deletion or mutation of SADS in patients with colon carcinoma and that exogenous SADS expression in human colon carcinoma SW480 cells that lack SADS leads to re-acquisition of Fas-mediated cell death. Here, we propose that SADS is one of the cell death-associated factors and enhances Fas-DISC formation, especially FADD and procaspase-8 recruitment.

撤回された論文

PubMed 出版タイプ

Publication Types
Retracted Publication

40

41

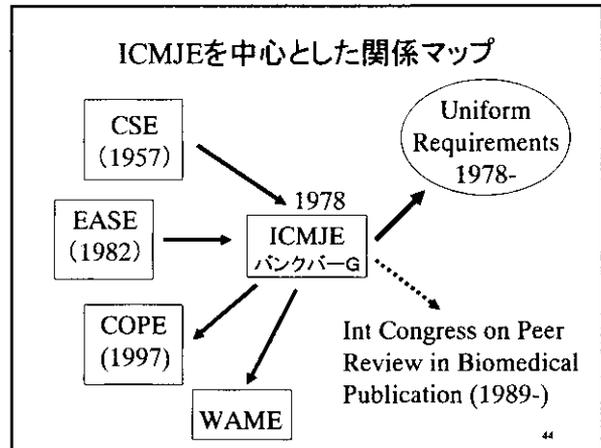
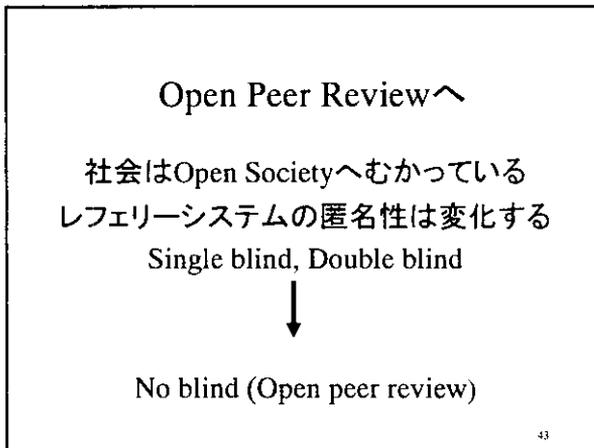
投稿規程では出版倫理について触れていない

論文の撤回・修正を行っていた
41誌の投稿規程を対象にした調査

著作権、オーナーシップ、レフェリーシステム、
ヒトを対象にした研究、財源の公開、動物実験、
文献の訂正(撤回、修正)
研究の不正行為

Scheetz MD. Promoting integrity through
Instructions to Authors. 2000

42



International Congress on Peer Review in Biomedical Publication: 1989, 1993, 1997, 2001, (2005)

45

THE COUNCIL OF SCIENCE EDITORS

www.councilscienceeditors.org

The Council of Biology Editors (CBE) became the Council of Science Editors on January 1, 2000. The new name, which was voted on by the membership during 1999, more accurately reflects our expanding membership.

CBE was established in 1957 by joint action of the National Science Foundation and the American Institute of Biological Sciences. Today, it enjoys close relationships with a number of scientific publishing organizations, both national and international, but it functions autonomously, relying on the vigor of its more than 1,200 members to attain the goals of the organization.

46

EASE: <http://www.ease.org.uk/>

EASE **EASE**

European Association of Science Editors

EASE welcomes editors and others working in publishing in the sciences

The association is a non-governmental and non-profit-making organization operated for scientific and educational purposes. In spite of the word 'European' in its name, EASE is international, with some 25% of its members coming from other continents. This page describes the association's aims, activities and organs. There are links to information about EASE's publications, including lists of contents for *European Science Editing*, a project for teaching *Open Peer Review*, a joint meeting with the Association of Earth Science Editors (held 14-19 September 2002, Halifax, Canada), more details to come, and EASE's next major meeting (8-11 June 2003, Bath, UK). Other links include other forthcoming meetings, membership subscription costs, an application form for membership of EASE or journal subscription, lists of related organizations, and a list of members of the Council and Editorial Board of EASE. If you aren't already a member of the association, read on to find out more!

See this page for:

- Aims and scope of EASE
- What EASE offers its members (publications, meetings, projects)
- History of EASE (history and milestones)
- EASE *Forum* (e-mail forum for members and

47

W A M E

World Association of Medical Editors

The World Association of Medical Editors (WAME, pronounced "whammy") is a voluntary association of editors from many countries who seek to foster international cooperation among editors of peer-reviewed medical journals.

WAME resources include WAME Policy Statements, a *Syllabus for Editors*, *Resources for Editors*, *Etiquette/Consultation*, and the listserve *WAME Talk* (also check out what's new!)

Membership in WAME is free and open to all editors of peer-reviewed medical journals. WAME has more than 800 members representing 65 countries and 489 journals.

WAME helps medical journal editors fulfill their responsibility to ensure that reports of medical research provide valid information in a form that is readily accessible by researchers, medical practitioners and others by providing educational resources and a forum for discussion of issues in research publication. In particular, WAME aims to assist editors in developing countries and editors of small journals, who often face difficulties obtaining high-quality manuscripts, may lack formal training in editing, and have limited finances and access to publication expertise.

48



COPE Committee On Publication Ethics

About us
Contact us
Join COPE
Guidelines
Submit a case
NEWS
COPE Report 2002
COPE Report 2001
COPE Report 2000
COPE Report 1999
COPE Report 1998
Links

Every single case of fraud and misconduct reduces public confidence, abuses the use of public and charitable funds and causes insult and frustration to the vast majority of careful honest workers. The Joint Concerns on Misconduct in Biomedical Research, Edinburgh 1999

COPE(Committee on publication ethics)?

1997年4月、不正行為について悩みを抱いていた約20名の編集者のインフォーマルなグループとして形成された
事例を共有する
対応手順を検討する
出版倫理について広く検討する
ただし、不正行為の調査は編集者の仕事ではないし、COPEの任務でもない
独立の調査機関が必要である

50

研究公正局(ORI)と編集者との協力

Managing Allegations of Scientific Misconduct: A Guidance Document for Editors. (ORI, 2000)
勧告
疑わしい論文についてORIや所属機関へ連絡する
ORIとコンタクトし、協力を得る
不正行為結果を公表する
執筆規定へ不正行為への対処方法を公表する

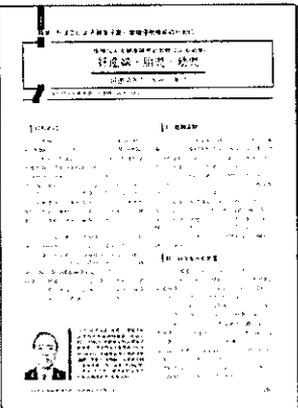
編集者は研究の公正さを推進させる使命がある

51

ORIが編集者へ提供するコンサルテーション
不正告発への対応について助言
告発事例についてのコンタクト機関の紹介

ORIが編集者へ要求する
告発調査への協力
論文の撤回・修正の公表
研究の公正さの普及 (publication ethics)

52

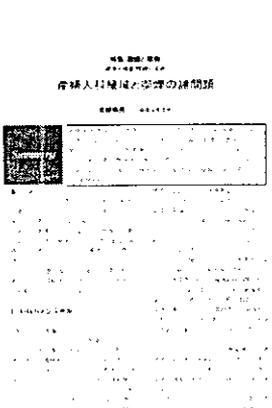


日本での事例を考える

日本医師会雑誌
2002:127(7):
1059-1062

田邊 清男・木戸 進

53



治療 82(2);
289~296, 2000

54

共同通信社：配信日 2002.04.18 13:45
記事番号 社会 066 文字数 352

東京歯科大教授が盗用 山形の開業医の論文

【編注】山形、科学部注意(30行)
東京歯科大学市川総合病院の田辺清男教授(産婦人科)らが日本医師会雑誌に掲載した論文が、山形県の開業医の論文からの盗用であることが十八日、分かった。医師会は事実関係を認め、同誌五月一日号とホームページに経緯とおわびを掲載する。
田辺教授の論文は喫煙と健康に関するもので、研究室の助手と連名で四月一日号に掲載された。その内容が山形県新庄市の三條医院(産婦人科)の三條典男院長が二〇〇〇年二月に医療雑誌「治療」に執筆した論文と酷似していたため、三條院長が日本医師会に指摘し、盗用が分かった。
田辺教授は「書いたのは助手だが、きちんと確認しなかったのは申し訳ない。管理不行き届きだった」と事実を認めた。三條院長は「論文の九割がほぼ丸写しだった。名前を出している以上、教授にも責任がある」と話している。

55

謹告：日本医師会雑誌

「日本医師会雑誌」第127巻7号...におきまして、論文の無断借用問題が発生しましたので、お知らせいたします。

上記の問題は、原作者である三條典男氏からの本会への通知によって分かったものです。早速、本会で調査したところ、類似点が極めて多いことから、田邊、木戸両氏に問い合わせ確認したところ、無断借用が判明しました。

日本医師会雑誌 127(9) 2002

編集委員長によるあとがき

「盗用」と明記

「教授が専権を振るう古い体質の医局講座制のなかから発表される論文のなかには不正投稿とみなされても仕方がないような論文がいまだに散見される.....」

あとがきは、医学中央雑誌に索引されない。ことの重要性を考えれば、論説(Editorial)記事として、論題を付して掲載されるべきである

57

「お願い」と題された日本医師会 生涯教育課からの文章

日本医師会雑誌第127巻・7号：平成14年4月1日号(特集・たばこによる健康障害—禁煙運動推進のために)1059—1062ページ掲載の「喫煙による健康障害と禁煙による効果 妊産婦・胎児・幼児」(執筆者：田邊清男東京歯科大学市川総合病院教授・木戸進東京歯科大学市川総合病院助手)は、他論文からの無断借用問題が生じたため、当該ページからの削除をお願いします。

58

国際的なスタンダードから見ると

- 1、撤回通知は、論文著者により発表する
- 2、撤回の理由が、説明されていない
- 3、「無断借用」とあるが、事前に許可をとれば可能なのか。「盗用」と明記すべき
- 4、「謹告」というタイトルでは、見出しとして不足
- 5、目次に謹告ではなく、「論文撤回のお知らせ」程度は表現すべき

59

日本医師会雑誌の対応

国際ルールに適応していない
情報流通への意識が欠如している

問題は盗用だけなのか
ギフト・オーサーシップが存在している
このことを誰も指摘していない

60



**Thomas
Wakley
(1795-1862)
Lancet創刊者**

National Library of
Medicine 61



**Lancet
瀉血用小刀**

National Library of
Medicine 62

EBM時代の学術雑誌

水質や食品の安全性をチェックする機関と同様に、知識や情報の質や安全性をチェックするシステムが、つねに機能するよう組織されていなければならない

Michael Farthing,
Chairman of COPE: May 1998
Gut Editor 63

Useful Information 1

International Committee of Medical Journal Editors: www.icmje.org
Office of Research Integrity: ori.dhhs.gov
CONSORT声明/QUOROM声明日本語版
http://www.sphere.ad.jp/cont/CONSORT_Statement/menu.html
Altman DG et al (津谷喜一郎、栗原千絵子訳). ランダム化比較試験報告のためのCONSORT声明改訂版—解説と詳細. 臨床評価 2002; 30(1): 163-208
Davidoff F et al (栗原千絵子、光石忠敬訳). 臨床研究の出資・依頼者であること、研究論文の著者であること、そして説明責任について. 臨床評価 2001; 29(1):203-209 (Sponsorship, authorship, and accountabilityの翻訳)
Jones AH & McLellan F. Ethical Issues in Biomedical Publication. The Johns Hopkins Univ Press, 2000 64

Useful Information 2

山崎茂明. Evidence-based medicineを支援するための新しい情報源とサービス. 情報管理 1999; 42: 293-302
山崎茂明・中山健夫. 非英語圏の臨床試験文献抄録はどこまで構造化されているか. 情報管理 2003; 45:666-672
山崎茂明. 不正行為にはたす編集者の役割. 臨床評価 2002; 30:109-114
山崎茂明. 科学の不正行為と出版倫理. 実験医学 2003; 21(印刷中)
山崎茂明. 科学発表倫理の確立: Schon事件. 応用物理 2003; 72(4) (印刷中)
山崎茂明 「生命科学論文投稿ガイド」中外医学社、1996年
根岸正光・山崎茂明 「研究評価」丸善、2001年
山崎茂明 「科学者の不正行為」丸善、2002年
山崎茂明 「論文投稿のインフォマティクス」中外医学社、2003年3月予定 65

構造化抄録
—その現状とこれからの課題—

中山 健夫

2003年3月3日(月)
第3回EBM時代の医学メディアのあり方ワークショップ

構造化抄録

: その現状とこれからの課題

京都大学大学院医学研究科医療システム情報学
中山健夫

EBM実施・普及の過程

1. 科学的な根拠の作成(エビデンスを作る)
2. 科学的な根拠の収集・評価・提供(エビデンスを伝える)
3. 根拠に基づく医療(エビデンスを使う)

EBMプロセスにおける 1次情報と2次情報

- 1次情報・・・ピアレビュー誌に掲載された原著論文が代表。
- 2次情報・・・(EBMのフレームワークでは)1次情報の集約によって作られた情報。システムティック・レビューや診療ガイドラインが代表。
 - －注意: 生データにアクセスはできないが、それが分析された情報をさらに加工するようなものも2次情報とされる。

1次情報と2次情報 : 構造化抄録の視点から

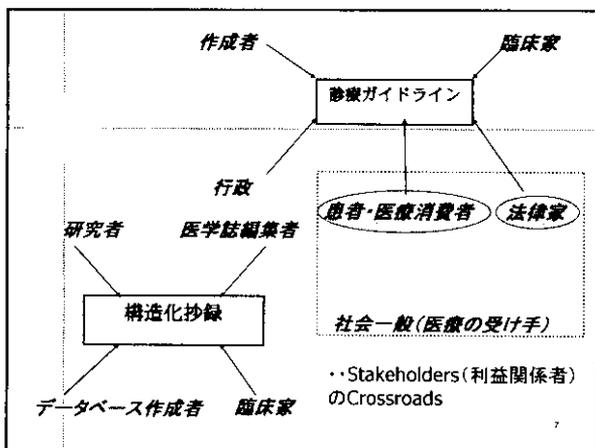
- 1次情報は・・・
 - －研究者(著者)は(原著)論文を書く際に、研究の目的・方法の明確化を求められる。
 - －ピアレビュー誌の編集委員会の役割
- 2次情報は・・・
 - －研究者が作成する場合(システムティック・レビュー、診療ガイドラインの作成など)
 - －2次情報誌のために作成する場合(商業出版社の編集者、abstractors、データベース作成者が担当)

構造化抄録の展開

- 1987 医学文献の批判的吟味のため、Ad Hoc Working Groupが7項目の構造化抄録ガイドラインを発表。Ann Intern Med 1987;106(4):598-604 同誌は107(1)から採用を開始。
- 1988 レビュー論文に対するガイドライン(6項目)発表 Ann Intern Med 1988;108(4):613-5
- 1990 Haynesら、ガイドラインの改訂版を発表→8項目版の提案 Ann Intern Med 1990;113(1):69-76
- 1993 生物医学雑誌の統一投稿規程で正式に推奨

構造化抄録(Structured Abstract)

- 抄録・・・文献情報の集約点
- 非構造化抄録からIMRADへ
 - － Introduction, Methods, Results and Discussion (目的、方法、結果、結論に相当)
- 8項目版の提案・・・ Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. Ann Intern Med 1990;113(1):69-76
- 1.目的 2.研究デザイン 3.セッティング 4.対象患者(または参加者) 5.介入 6.主なアウトカム評価 7.結果 8.結論



構造化抄録は論文の質を高めるか？(1)

- Taddio A et al. Quality of nonstructured and structured abstracts of original research articles in the British Medical Journal, the Canadian Medical Association Journal and the Journal of the American Medical Association. CMAJ. 1994;150(10):1611-5.
- 1988-1992年に3誌に発表された300論文の抄録を8領域(構造化抄録項目に対応)で評価
- quality score・・・非構造化抄録0.57、構造化抄録0.74 (p<0.001)。

構造化抄録は論文の質を高めるか？(2)

- Scherer RW & Crawley B. Reporting of randomized clinical trial descriptors and use of structured abstracts. JAMA. 1998;280(3):269-72.
- 構造化抄録採用誌Archives of Ophthalmology (1992-1994), Ophthalmology (1991-1993)と非採用誌American Journal of Ophthalmology (1991-1994)の論文本文をCONSORT声明を利用して評価。
- 「構造化抄録」の採否によって報告の質に違いなかった。
- ...全文を精読して評価された論文の質が「構造化抄録」の採否と関連していなかったとしても、「構造化抄録」によって著者は問題意識と方法論の明確化を求められ、読者は短時間に効率よく必要情報を把握できるであろう。

構造化抄録の普及度

- Harbourt・・・1989年から1991年のMEDLINE掲載論文からstructured abstractsをもつ3873件を識別。論文数と採用誌数の両面から増加傾向。structured abstractsを採用していた論文の方が付与されていたMeSH数が多かった。Bull Med Libr Assoc. 1995;83:190-5
- Kulkarni・・・1990年後半から1995年前半までにMEDLINEに掲載されたclinical trials論文の28.5%が何らかの形式で構造化されていることを示し、1995年にその比率が71%に上昇していることを報告。Ann Intern Med 1996 Apr 1;124(7):695-6
- 青木・・・日本医学会・分科会91学会発行の126誌の調査(1998年度発行)→原著論文すべてが構造化抄録を採用しているのは6誌(4.8%)のみ。

構造化抄録採用6誌(1998年度)

- Acta Paediatrica Japonica 1998;40(3)
- Clinical and Experimental Nephrology 1997;1(1)
- International Journal of Clinical Oncology 1996;1(1)
- International Journal of Urology 1995;2(3)
- 日本泌尿器科学雑誌 1995;86(8)
- 日本公衆衛生雑誌 1997;44(1)

(青木)

海外文献の構造化抄録採用状況 および構造化抄録の項目調査(1)

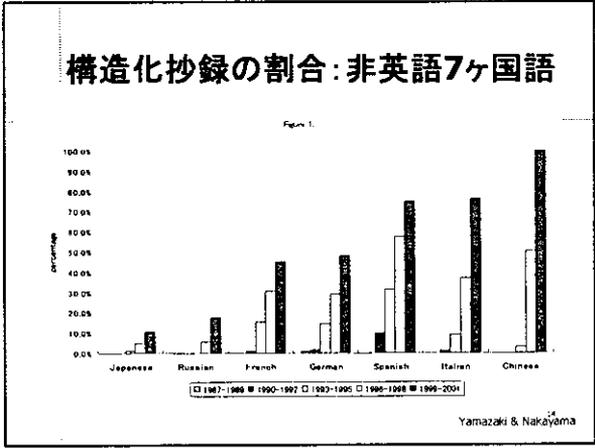
- 方法・・・ISI社のJournal of Citations Reports (2000年版)を参照し、一般臨床医学領域のインパクト・ファクター上位30誌の原著論文における構造化抄録採用状況を調査(2001年1月時点)。
- 結果・・・PubMed検索での総ヒット件数467件のうち抄録付文献は304件、うち構造化抄録は188件(62%)、非構造化抄録は116件(38%)。

(Hirai & Nakayama)

海外文献の構造化抄録採用状況 および構造化抄録の項目調査(2)

- 調査対象27誌のうち全抄録が構造化されていたのは5誌(19%)、一部が構造化されていたのは14誌(52%)、未採用が8誌(30%)。
- 構造化抄録188件のパターンに対するクラスター分析(Ward法)により、IMRAD形式125件(67%)、8項目およびそのバリエーション63件(34%)の2カテゴリーに分類された。

12



構造化抄録(原著論文) : JAMAの投稿規程から(1)

コンテキスト: その研究課題の意義を説明する1~2センテンスで開始。

目的: 報告における正確な目的または研究課題。目的が二つ以上存在する場合、どれが主要目的なのかを示した上で、重要とされる第二目的のみ記述。

研究デザイン: 研究の基礎的デザイン。研究期間、必要に応じ追跡期間。以下に挙げる用語から該当するものを全て用いる。

セッティング: 読者が報告内容の適用可能性を判断できるようにするために研究の背景について記述。その背景が一般的な地域社会か、プライマリ・ケアあるいは高次施設か、個人医院あるいは総合病院か、また通院あるいは入院による治療か。

13

構造化抄録(原著論文) : JAMAの投稿規程から(2)

患者もしくはその他の参加者
疾患、適格条件、主な社会的背景。

介入
重要な特徴は投与方法と期間も含め、すべて記述。

主なアウトカム指標
データ収集開始前に計画されたものを示す。

結果
信頼区間やP値を含め、定量的に記述。

結論
得られた結果で直接的に裏付けられる結論のみを挙げる。

14

Haynes 1990	JAMA (JAMA日本語版*)	EBM (日経メディカル)	FACT (医道の日本)	よい日本語**
1 objective	context objective	question (-)	aim 目的	目的
2 design	design 設計	design 研究デザイン	design 研究デザイン	研究デザイン
3 setting	setting 設定	setting 状況	setting セッティング	セッティング
4 patients	patients 患者	patients 患者	patients 対象者	対象者
5 intervention(s)	intervention 介入	intervention 介入	intervention 介入	介入
6 main outcome measures	main outcome measure 主要検討項目	main outcome measure 主なアウトカム	main outcome measure 主なアウトカム評価	主なアウトカム評
7 results	results 結果	results 主な結果	results 主な結果	主な結果
8 conclusions	conclusions 結論	conclusions 結論	conclusions 結論	結論

15

	JAMA (JAMA日本語版*)	EBM (日経メディカル)	FACT (医道の日本)	よい日本語**
レビュー概要				
1 purpose		questions (-)	aim 目的	目的
2 data sources		data sources データソース	data sources データソース	データソース
3 study selection		study selection 研究の選択基準	study selection 研究の選択	研究の選択
4 data extraction		data extraction データの抽出	data extraction データ抽出	データ抽出
5 results of data synthesis		main results 主な結果	main results 主な結果	主な結果
6 conclusions		conclusions 結論	conclusions 結論	結論

* JAMA日本語版には項目名の日本語訳として他の種々のものが使われている。
** 種々の考慮の後、違谷により、よい日本語として採集されたもの。

16

Continuous and intermittent sibutramine were equally effective at 44 weeks for reducing weight in obese persons

- ACP Journal Club. 2002 Mar-Apr;136:49.
- Wirth A, Krause J. **Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial.** JAMA. 2001 Sep 19;286:1331-9.
- **Question**
- In obese persons, is sibutramine effective for reducing weight?

19

■ **Design**

– Randomized (allocation concealed*), blinded (investigators and patients),* placebo-controlled trial with 44-week follow-up after randomization.

■ **Setting**

– 108 private practices and 3 hospital outpatient departments in Germany.

■ **Patients**

– 1001 patients who were 18 to 65 years of age (mean age 43 y, 77% women), had a body mass index (BMI) of 30 to 40 kg/m², and had 1 previous unsuccessful attempt at losing weight by using dietary measures. Exclusion criteria were serious cardiovascular or metabolic diseases; history of drug or alcohol abuse; need for antidepressants, β-blockers, or any drugs influencing body weight; or inadequate contraception in women of childbearing age. 79% of patients completed the study; all patients were included in the analysis.

20

■ **Intervention**

– Patients who responded (i.e., weight loss of ≥2% or ≥2 kg) to sibutramine, 15 mg/d, during a 4-week run-in period were allocated to 1 of 3 groups for 44 more weeks: continuous sibutramine, 15 mg/d (n = 405); intermittent sibutramine, 15 mg/d during weeks 1 to 12, 19 to 30, and 37 to 48 (n = 395); or placebo (n = 201).

■ **Main outcome measure**

– Weight loss.

■ **Main results**

– Analysis was by intention to treat. Mean weight loss at 44 weeks after randomization was 3.8 kg (95% CI 3.2 to 4.4) for continuous sibutramine and 3.3 kg (CI 2.7 to 4.0) for intermittent sibutramine; patients in the placebo group gained weight (mean 0.2 kg, CI -0.6 to 0.9) (P < 0.001 for the difference between each treatment group and placebo). More patients in each of the treatment groups than in the placebo group lost 5% and 10% of their baseline weight (P < 0.001 for all comparisons) (Table). The 2 treatment groups did not differ for weight loss.

■ **Conclusion**

– In obese persons, continuous or intermittent sibutramine were equally effective for reducing weight. (305 words)

■ **Commentary**

21

Continuous sibutramine (CS), intermittent sibutramine (IS), or placebo for obesity†

Outcomes at 44 wk	Comparisons	Event rates	RBI (95% CI)	NNT (CI)
5% weight loss	CS vs placebo	65% vs 35%	86% (54 to 130)	4 (3 to 5)
	IS vs placebo	63% vs 35%	81% (49 to 123)	4 (3 to 6)
10% weight loss	CS vs placebo	32% vs 13%	148% (71 to 266)	6 (4 to 9)
	IS vs placebo	33% vs 13%	154% (75 to 276)	6 (4 to 8)

22

Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial.

JAMA 2001;286(11):1331-9

- **CONTEXT:** Treatment of obesity requires long-term therapy, which can be hampered by difficulties in achieving patient compliance. The effectiveness of sibutramine hydrochloride in treating obesity has been shown in randomized controlled trials.
- **OBJECTIVE:** To compare the effectiveness of 2 distinct sibutramine regimens with each other and with placebo for weight reduction among obese persons. **DESIGN:** Randomized, double-blind, parallel-group placebo-controlled trial from April 1997 to September 1998. **SETTING:** One hundred eight private practices and 3 outpatient departments of university hospitals in Germany.
- **PATIENTS:** A total of 1102 obese adults (body mass index, 30-40 kg/m²) entered the 4-week open-label run-in period with 15 mg/d of sibutramine, 1001 of whom had weight loss of at least 2% or 2 kg were randomized into the 44-week randomized treatment period.
- **INTERVENTIONS:** Patients were randomly assigned to receive 15 mg/d of sibutramine continuously throughout weeks 1-48 (n = 405); 15 mg/d of sibutramine intermittently during weeks 1-12, 19-30, and 37-48, with placebo during all other weeks (n = 395); or placebo for weeks 5-48 (n = 201).
- **MAIN OUTCOME MEASURE:** Weight loss during the randomized treatment period, compared among all 3 groups.

23

■ **RESULTS:** Mean weight loss in the intention-to-treat population during the 44-week randomized treatment period was 3.8 kg (4.0%) in patients receiving continuous therapy (95% confidence interval [CI], -4.42 to -3.20 kg) and was 3.3 kg (3.5%) in patients receiving intermittent therapy (95% CI, -3.96 to -2.66 kg), vs a mean weight gain of 0.2 kg (0.2%) (95% CI, -0.60 to 0.94 kg) in patients receiving placebo. Therapeutic equivalence of the 2 active treatments could be shown. Although there was a greater weight loss in the continuous than in the intermittent group, this difference was nonsignificant (P = .28) and the 95% CIs were within the predefined range of therapeutic equivalence: 0 +/- 1.5 kg (-1.37 to 0.28 for the intent-to-treat population). Overall weight loss during the 48-week period was 7.9 kg and 7.8 kg in the continuous and intermittent groups, respectively, but was 3.8 kg in the sibutramine run-in placebo group. Waist circumference reduction, triglyceride levels, and high-density lipoprotein cholesterol concentrations were also positively influenced by sibutramine treatment. Systolic and diastolic blood pressures were stable across all 3 groups. Overall, adverse events occurred at similar frequencies across all treatment groups, but the proportion was lowest in the group receiving intermittent therapy.

■ **CONCLUSIONS:** Sibutramine, administered for 48 weeks to a typically obese population, results in clinically relevant weight loss compared with placebo. Regarding effectiveness, continuous and intermittent sibutramine therapies are equivalent and the safety profiles for both treatments are comparable. (427 words)

24

Prolonged antibiotic treatment did not relieve chronic symptoms in Lyme disease

- ACP Journal Club. 2002 Mar-Apr;136:57. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al.
- **Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease.** N Engl J Med. 2001 Jul 12;345:85-92.
- **Question**
- In patients with chronic symptoms after treatment for Lyme disease, does prolonged antibiotic treatment relieve symptoms?

25

■ Design

- 2 randomized (allocation concealed*)†, blinded (patients, physicians, nurses, study coordinators, statisticians, and outcome assessors)†, * placebo-controlled trials with 180-day follow-up.

■ Setting

- (New York, Connecticut, Rhode Island, and Massachusetts, USA.)†

■ Patients

- 129 patients who were ≥18 years of age (mean age 54 y, 53% men); had a history of acute Lyme disease acquired in the United States; had ≥1 of history of single or multiple erythema migrans skin lesions, early neurologic or cardiac symptoms of Lyme disease, radiculoneuropathy, or Lyme arthritis; had been previously treated for acute Lyme disease with antibiotics; and had ≥1 symptom (widespread musculoskeletal pain, cognitive impairment, radicular pain, paresthesias, or dyesthesias) that interfered with functioning, beginning within 6 months of the initial infection and continuing for ≥6 months but <1 year. Exclusion criteria included use of parenteral antibiotics for ≥60 days and coexisting conditions that could account for symptoms. Follow-up was 89%.

25

■ Intervention

- Patients were allocated to antibiotics ($n = 64$) or placebo ($n = 65$). Antibiotics were intravenous (IV) ceftriaxone, 2 g/d for 30 days, followed by oral doxycycline, 100 mg twice daily for 60 days.

■ Main outcome measure

- Improvement in patients' health-related quality of life (Medical Outcomes Study 36-item Short-Form General Health Survey [SF-36]).

■ Main results

- The studies were stopped early because of lack of efficacy. Analysis was by intention to treat for the 115 patients who had enrolled 180 days before enrollment was stopped. The groups did not differ for improvement on the SF-36 at 180 days (Table).

■ Conclusion

- In patients with chronic symptoms after treatment for Lyme disease, prolonged treatment with antibiotics was not better than placebo for relieving symptoms.

(285 words)

■ †Information provided by author.

■ **Commentary**

27

Antibiotics vs placebo for chronic symptoms in Lyme disease at 180 days‡

SF-36 outcome category	Antibiotics	Placebo	RBI (95% CI)	NNT
Improved by > 2 SE	40%	36%	11% (-30 to 78)	Not significant
Unchanged	28%	29%	4.2% (-69 to 46)	Not significant
Worse (decline by > 2 SE)	32%	34%	8.4% (-54 to 46)	Not significant

‡SE = standard error; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-item Short-Form General Health Survey.

Other abbreviations defined in Glossary; RBI, RRR, NNT, and CI calculated from data in article.

28

Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 2001;345(2):85-92

- **BACKGROUND:** It is controversial whether prolonged antibiotic treatment is effective for patients in whom symptoms persist after the recommended antibiotic treatment for acute Lyme disease.
- **METHODS:** We conducted two randomized trials: one in 78 patients who were seropositive for IgG antibodies to *Borrelia burgdorferi* at the time of enrollment and the other in 51 patients who were seronegative. The patients received either intravenous ceftriaxone, 2 g daily for 30 days, followed by oral doxycycline, 200 mg daily for 60 days, or matching intravenous and oral placebos. Each patient had well-documented, previously treated Lyme disease but had persistent musculoskeletal pain, neurocognitive symptoms, or dysesthesia, often associated with fatigue. The primary outcome measures were improvement on the physical- and mental-health-component summary scales of the Medical Outcomes Study 36-item Short-Form General Health Survey (SF-36)—a scale measuring the health-related quality of life—on day 180 of the study.

29

- **RESULTS:** After a planned interim analysis, the data and safety monitoring board recommended that the studies be discontinued because data from the first 107 patients indicated that it was highly unlikely that a significant difference in treatment efficacy between the groups would be observed with the planned full enrollment of 260 patients. Base-line assessments documented severe impairment in the patients' health-related quality of life. In intention-to-treat analyses, there were no significant differences in the outcomes with prolonged antibiotic treatment as compared with placebo. Among the seropositive patients who were treated with antibiotics, there was improvement in the score on the physical-component summary scale of the SF-36, the mental-component summary scale, or both in 37 percent, no change in 29 percent, and worsening in 34 percent; among seropositive patients receiving placebo, there was improvement in 40 percent, no change in 26 percent, and worsening in 34 percent ($P=0.96$ for the comparison between treatment groups). The results were similar for the seronegative patients.

- **CONCLUSIONS:** There is considerable impairment of health-related quality of life among patients with persistent symptoms despite previous antibiotic treatment for acute Lyme disease. However, in these two trials, treatment with intravenous and oral antibiotics for 90 days did not improve symptoms more than placebo. (350 words)

30

システマティック・レビュー及び メタアナリシス

- **コンテキスト(背景):** 抄録の書き出しは、審査問題における臨床(またはその他)の重要性を説明した1~2センテンスの文から始めること。
- **目的:** 審査における正確かつ主要な目的を述べる。このステートメントの焦点をどこに置かについては、原因、診断、予後、治療、あるいは予防などといった要因の審査における重要性によって判断するとよい。また審査対象となっている特定の母集団、介入、曝露、そして試験または結果についての情報も含めること。

31

■ データソース(データの出所):

- 検索された年を含めた、データの出所についての簡潔な概要を述べる。
- 出所の候補として挙げられるのは、コンピューター・データベース、出版されている蔵書目録、登録所、抄録の小冊子、会議録、関連する記事や書物の引用文献から明らかにされた参考文献、その分野で活躍する専門家または研究機関、そして審査対象である試験または薬品の製造会社など。
- 参考文献データベースが用いられた場合は、論文の検索に使われた正確な索引用語を述べる。
- このとき、なんらかの制約(例えば英語や人を対象に用いた場合)があればそれについて述べ、また検索の日付も示す。
- 抄録のスペースの都合により、このレベルの詳細な説明が可能でない場合は、出所については要点のみを述べ、検索されたデータベース及び日付と合わせて抄録に記載し、抄録に記載しきれなかった情報については「手法」のセクションで述べる。

32

■ 研究の選択:

- トピックに関連するとされた研究全数の中から、詳細な審査の対象とする研究を抜粋するために、包括規準及び除外基規準を用いた場合は、これについて記述する。
- 選択の詳細な説明には、特定の母集団、介入、結果、または方法論的デザインについての記述が含まれていること。
- これらの規準を適用するために用いた手法を明記すること(例えば、盲検審査、コンセンサス、複数審査員)。
- 最初に用意された研究全数のうち選択規準に合致した研究の割合を示すこと。

33

■ データ抽出:

- データを抽出し、またデータの質及び妥当性を評価するために用いられるガイドライン(原因推定のための規準等)を記述する。
- ガイドラインの適用方法を示す(例えば、複数の観察者が各自独立して行った抽出)。

■ データの総合:

- レビュー結果について、質的、量的のいずれも、その主要結果を示す。
- 結果を得るために用いられた手法についてその要点を述べる。
- メタアナリシスについては、プールされた主な結果を示す(オッズ比または有効サイズ、また可能であれば感度分析も含める)。
- 数値結果を示す際は、適切な場合は信頼区間も合わせて示し、そして正確な統計的有意水準を示す。
- スクリーニング及び診断テストの評価においては、感度、特異度、尤度、ROC曲線、そして予測値等の問題について示す。
- 予後の評価においては、生存特徴及び関連する変数について概括すること。複数の研究の間で明らかになった主なばらつきの原因を示す。
- これには、治療プロトコル、共同介入、交絡、結果指標、フォローアップ期間、そして脱落者の比率も合わせて示す。

■ 結論:

- 結論及びその応用(臨床もしくはその他)について明確に示し、その解釈については審査の範囲内に止める。
- 補足的な研究の必要性についても提案するとよい。

34

コクラン・システマティック・ レビューの構造化抄録

- BACKGROUND
- OBJECTIVES
- SEARCH STRATEGY
- SELECTION CRITERIA
- DATA COLLECTION AND ANALYSIS
- MAIN RESULTS
- REVIEWER'S CONCLUSIONS

35

コンセンサス・ステートメント

■ 目的:

- コンセンサス・ステートメントに関わる論点、趣旨、対象読者、意図された患者母集団(適切であれば)を記述。
- 論点の構成の仕方は、一連の主要問題としての構成、あるいは研究対象となっている医療問題とそれに関係する患者と医療提供者といった構成、または医療オプションと健康上及び経済上のアウトカムといったような構成の仕方がある。
- 趣旨とは、臨床業務を導き、公的方針を作成し、革新的な治療が保険でカバーされるかといった判断をしたり、診療業務の評価のための規準を設定するためのものである。
- 読者には、プライマリエリアの臨床医、専門医、研究者、健康計画担当者(ヘルス・プランナー)及び/又は一般大衆等が含まれる。

36

■ 参加者:

- 各人がどのようにして参加者となるに至ったのか説明すること(例えばスポンサー機関の社員による選任、支援団体による任命、または自選)。
- 会議は公開されたかそれとも秘密で行われたか。
- 参加者の数(特にステートメントの作成に責任を持つ委員会メンバーまたはサブグループ)及び参加者の専門分野を記述。
- 資金提供元またはスポンサーの公開。

■ 根拠:

- データの出所、選択、抽出、そして総合について記述。
- 正式な文献論評が作成されている場合は、それが誰によって執筆され、またその論評が審査を受けているかどうかについて記述する。
- 未発表のデータの使用について説明すること。また他の参加者による専門的意見及びコメントの影響について説明すること。

17

■ 合意のプロセス(コンセンサス・プロセス):

- 結論を導くための条件を記述(因果経路、意思決定規則、また別の結果への価値付けに関わるものもある)。
- グループ検索プロセス(nominal group process)などのような、合意を得るために用いられたプロセスについて説明する。
- 何時合意が得られたのかについて記述。
- 誰がステートメントの執筆にあたったのか(個人または作成委員会)、グループに提示される前にドラフトが作成されたのか、それともグループの意見を取り入れてからドラフトが作成されたのか、また執筆期間について説明する。
- 誰によってステートメントが審査され、修正案がどのように織り込まれたかについても記述。

■ 結論:

- コンセンサス・ステートメントにおける推奨事項を概括。
- 結論には推奨事項が実行された場合に生じ得る利点、害、及び費用についての記述を含める。
- 重要な少数意見を含める。

18

まとめ

- 構造化抄録は質の良い情報の流通に有用である。
- 原著論文を主とするピアレビュー誌と、読者へのサービスを主とする2次情報誌とでは、構造化抄録の作成プロセスが異なる。
- 構造化抄録の認知は高まりつつあるが、より良い形(特に原著では8項目版の提案)での一層の普及が望まれる。

19

研究デザインを理解する
— 疑問から研究へ 研究から疑問へ —

福岡 敏雄

研究デザインを理解する 疑問から研究へ、研究から疑問へ

名古屋大学大学院医学研究科
救急・集中治療医学
福岡敏雄

1

今日のメニュー

- ✓医療情報の質を決定づける「研究デザイン」について学ぼう
 - 疑問に合った「研究デザイン」を見極める
 - その上で、その研究デザインの良し悪しを見極める
- ✓おまけ: 医療情報は医療現場に影響力を持っているのか

2

研究デザインの基礎

3

臨床・現場での疑問とは

- ✓医療の現場では、どのような疑問があると思いますか。
- ✓なるべく現場で働く者や、患者など立場から切実と思えるものを、2つ以上考えてみましょう。

4

臨床・現場での疑問とは2

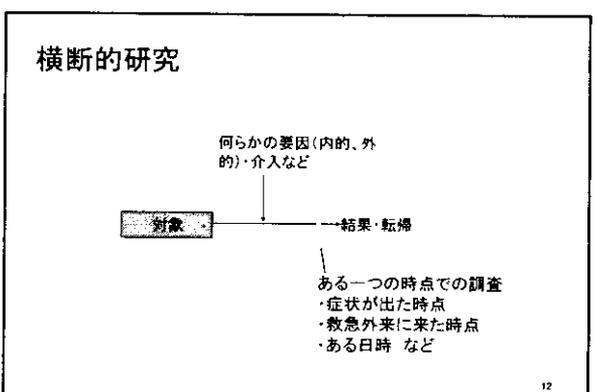
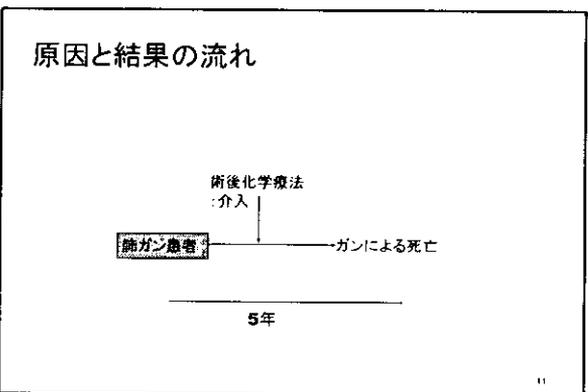
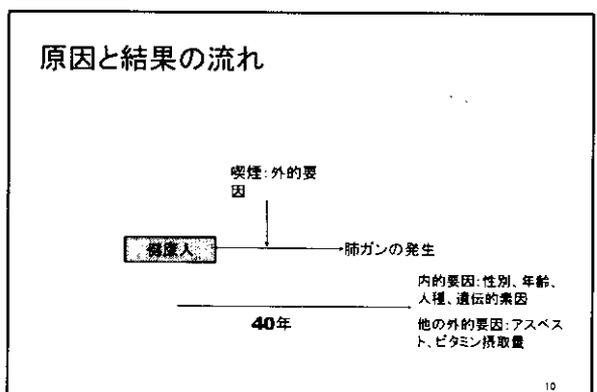
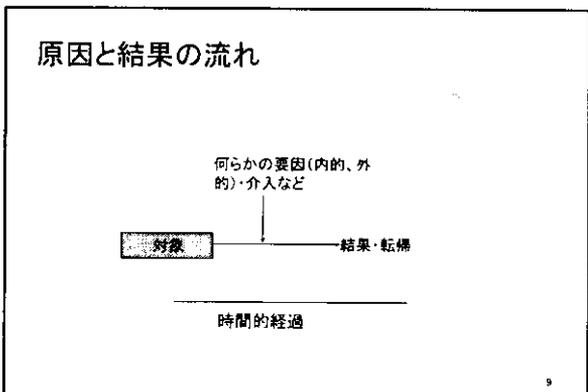
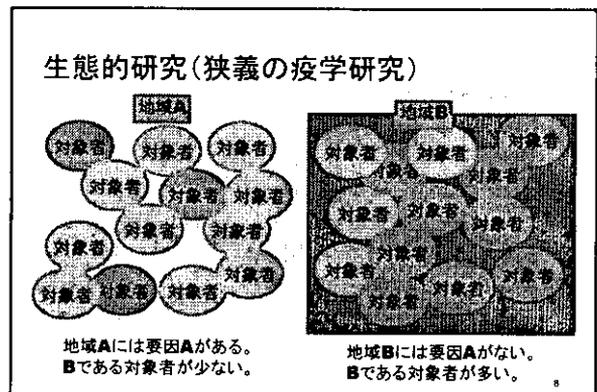
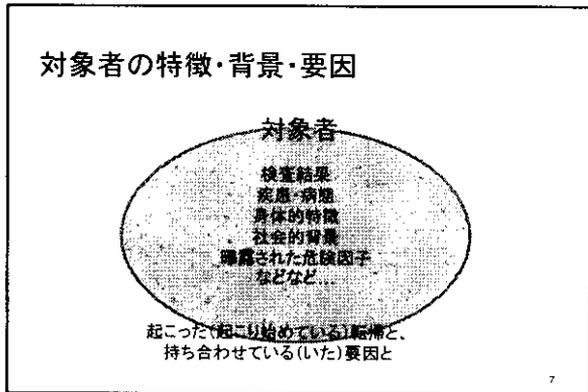
- ✓その内容を、あなたの周りで2-3人のグループを作って、お互いに話し合ってみましょう。
- ✓そのグループで考えて疑問のうち、特に重要と思われるものを1つ2つ選んでおきましょう。

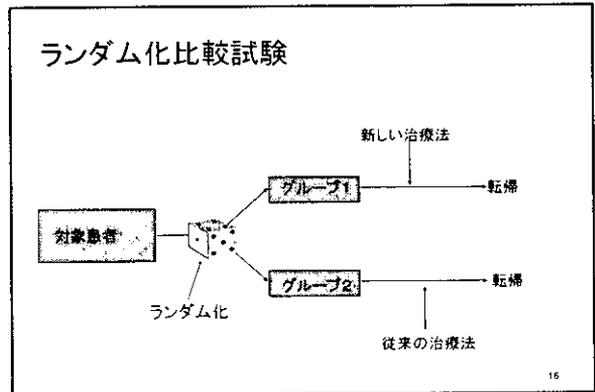
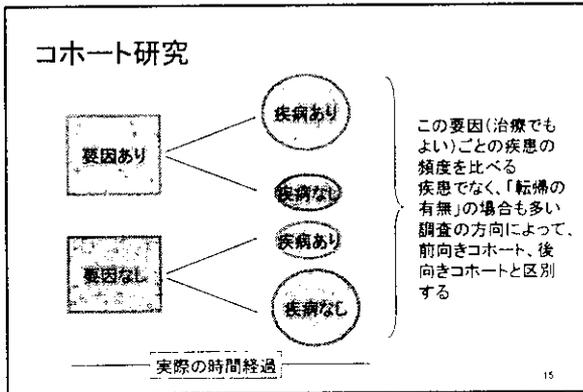
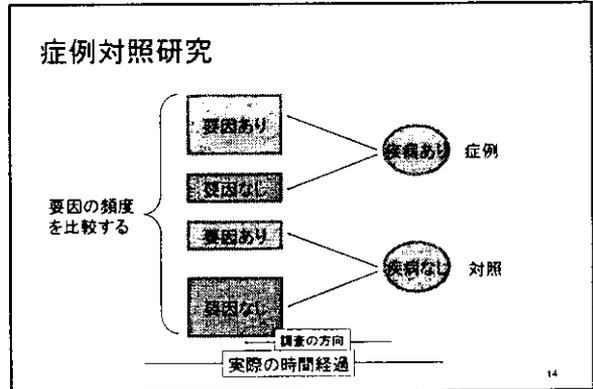
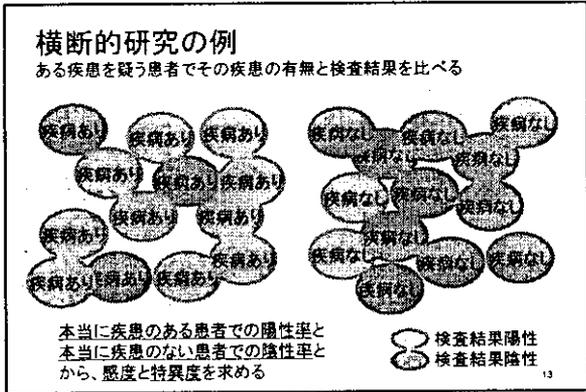
5

研究デザインの一例

- ✓ Ecological Study: 生態的研究 (狭義の疫学研究)
- ✓ Cross Sectional Study: 横断的研究
- ✓ Case Report: 症例報告
- ✓ Case Control Study: 症例対照研究
- ✓ Cohort Study: コホート研究
- ✓ Randomized controlled trial: ランダム化比較試験
- ✓ Qualitative Study: 質的研究 (本当の意味は、定性的研究)
- ✓ Review: システマティックレビューとその他

6





質的研究(定性的研究)

- ✓ 関連性や臨床での影響に関して定量的な評価(危険率、リスク比、オッズ比などの算出)が行いにくい場合に行われる
- ✓ 患者の望みや願いなども対象とする
- ✓ 定量的な研究の先行研究として行われることもある
- ✓ 特徴: アンケート調査、構造化インタビュー、focus groupといった手法が用いられることが多い
- ✓ 注意: 必ずしも、医療内容などの「質の善し悪し」を検討する研究ではない。「関連がありそうか、なさそうか」という、目安を得るための研究である。

研究デザイン演習

✓ いくつかの事例から、適切な研究デザインを考えてみましょう

- 携帯電話は脳腫瘍の原因か
- 急性心筋梗塞となった就労者の、職場復帰を妨げる要因としては、どのようなものがあるか
- ふつうの子供が熱性けいれんになる頻度はどれくらいか
- 老人ホームではインフルエンザワクチンを打つべきか
- 成人検診の検尿で糖尿病が診断できるか
- 指を切ったときに、縫うべきか、テープですませるか

レビューの種類

19

レビューの種類

- ✓体系的でないレビュー
 - エディトリアル、白書など
 - ◇問題点:意見が先にある。バイアス。どうやってその結論に至ったかが示されない
- ✓システマティックレビュー
 - コクランセンターなどのもの
 - ◇どうやって行ったかが示され、追試も可能
- ✓メタアナリシス
 - 複数の研究結果を1つにまとめ上げる手法

20

レビューの落とし穴

- ✓「最近の医学レビューには、情報を集め、評価し、まとめ上げるときに、必ずしも科学的手法が用いられていない」 Mulrow, 1987
- ✓4つの主要雑誌に掲載された50のレビューのまとめ 1985-1986

➢方法の記載がない	49
➢まとめが不適切	47

21

システマティックレビュー

- ✓網羅的な検索
 - データベース検索、学会抄録誌・記録誌のチェック、主要雑誌のハンドサーチ、専門家への問い合わせ、製薬企業などへの問い合わせ
- ✓検索した論文の吟味、ふるい落とし
 - 「光ものすべて金にあらず」
- ✓定量的な結果の統合化:メタアナリシス
 - 過去の研究の総まとめ

22

レビューの種類

レビュー=複数の研究から結論を導いたもの

23

出版バイアス

- ✓研究者や雑誌の編集者、論文の評価者にありがちな、統計学的に意味のある研究が尊重される傾向により、研究の発表や論文の採択に一定方向のゆがみが生じたもの
- ✓「冷静で思慮深い者達による、多くの秀でた考えや研究が抑制されていた」 Sir Robert Boyle, 1661

24

どうすれば今の現状が改善するか?

- ✓もっと良いレビューを(質が高く、臨床で使えるもの)
 - コクラン共同計画
- ✓レビューの入手方法を簡単に
 - データベースの整備、解放 NHS DARE
- ✓読み手が、レビューの意味、質を判断できるようになる
 - CASP

25

医療情報は、どのように医療現場に反映されているのか

26

RCTの結果が治療内容を変えた: 急性心筋梗塞

- ✓ Lamas GA et al. NEJM 327: 241-247, 1992.
 - AMI後のアスピリンの投与: 38.8%→71.9% (ISIS-2の前後)
 - AMI後のカルシウムchannel 拮抗薬の投与: 57.1%→33.1% (Multicenter Diltiazem Postinfarction trialの前後)
- ✓ Thompson PL et al. Med J Aust 157: 87-92, 1992.
 - AMI後のアスピリンの投与: 25%→88%
 - AMI後のβ遮断薬の投与: 52%→76%
 - AMI後のstreptokinaseの投与: 2.4%→32.4%

27

ここ5年間で私の周り(ICUで)で起きた変化

- ✓栄養投与が静脈ではなく経腸栄養になった
- ✓抗生物質の投与を止める症例がみられるようになった
- ✓手術室で抗生物質を投与する症例が増えた
- ✓少くらの貧血は輸血しないで様子を見るようになった
- ✓低用量のドーパミンの使用が減った
- ✓心筋梗塞患者でアスピリンがほとんど投与されている
- ✓だったら、タンパク製剤を投与する症例が減った
- ✓グロブリン製剤は積極的に使うようになった
- ✓複数の抗生剤を同時に使う症例が減った
- ✓ などなど、挙げきれない

28

情報が同じなら、判断は同じ?

- ✓情報だけでは判断できない
 - 患者の好みは?
 - 社会の価値観は?
 - リスクは? コストは?
 - 医療を担当する者の技術は、経験は?

29

生存率は改善する。でも...

- ✓あなたは、ある疾患に罹患しました。この疾患には特別な治療薬があります。
- ✓この治療薬を毎日3回5年間飲み続けると、生存期間が平均約一カ月延びることが知られています。

それがあなたの子供だったら?

30