

Reference: Qureshi AI, Suarez JJ, Castro A, Bhardwaj A. Use of hypertonic saline/acetate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center. *J Trauma*. 1999 Oct;47(4):659-65.

This retrospective study of fluid management in 82 patients with isolated head injuries examines the efficacy of 2 or 3% hypertonic saline/acetate solution (50:50) in addition to the normal standard of care for reduction of cerebral edema. Thirty-six patients received the HS/acetate infusion, initiated within 24 hours of admission in 33 patients and within 24-48 hours in 3 patients; infusions continued a mean of 72 +/- 85 hours. There was no difference in frequency of use for hyperventilation, mannitol infusion, CSF drainage, and vasopressors between the two groups; however, 7 patients in the HS/acetate group required pentobarbital coma as compared with 2 patients in the control group (p=0.04). Four patients in the HS/acetate group developed cardiac failure, as compared with none of the controls (p=0.03). After adjusting for differences in patient characteristics among the two study groups, the authors note a modest increase in in-hospital mortality for patients receiving the HS/acetate regimen (odds ratio 3.1; 95% confidence interval 1.1-10.2)

Reference: Hartl R, Ghajar J, Hochleuthner H, Mauritz W. Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1997;70:126-9.

This prospective study in six patients with severe head injury (GCS < 8) examines the effect of hypertonic saline (7.5% NaCl) plus 6% hydroxyethyl starch infusion (rate=20 mL/min) after failure of routine therapy to control intracranial hypertension (head elevation, mild hyperventilation, mannitol, opioids, sedatives). An average amount of 171 +/- 74 mL (range 80-250 mL) was administered per treatment. During infusion, mean arterial pressure remained unchanged, ICP decreased from 45 +/- 15 to 25 +/- 14 mm Hg, and CPP increased from 52 +/- 18 to 72 +/- 16 mm Hg. The authors did not observe any adverse effects of infusion on electrolytes, blood gases measures, plasma osmolarity. Repeated administrations continued to cause decreases in ICP without a higher infusion volume requirement. At six months post-injury, four patients had good outcomes, one was mildly disabled, and one patient had died due to uncontrollable intracranial hypertension.

Pediatric Data:

Reference: Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med*. 1998 Jul;26(7):1265-70.

This randomized trial compares the use of lactated Ringer's (LR; Na 131 mmol/L, 277 mOsm/L) to hypertonic saline (HS; Na 268 mmol/L, 598 mOsm/L) in addition to routine care for ICP control during the first three days after severe head injury in a group of 32 pediatric patients (mean age = 87 +/- 42 mos.; range 12 to 173 mos.). Serum Na concentration of 145-150 mmol/L was the goal in the hypertonic saline group. There was no significant difference in mean ICP or CPP over time between the two groups; however, the authors observed a statistically significant inverse correlation between serum Na concentration and mean ICP. The LR group required significantly more interventions to maintain ICP < 15 mmHg, and also required significantly stronger interventions (thiopental sodium bolus or continuous infusion) than the HS group. ICU length of stay was significantly greater in the LR group; there was also a trend toward increased requirement for mechanical ventilation and number of complications in this group. The authors note that differences between the two groups in these areas became more pronounced after the first 8 hours.

Reference: Khanna S, Davis D, Peterson B, Fisher B, Tung H, O'Quigley J, Deutsch R. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000 Apr;28(4):1144-51.

This descriptive study details 10 pediatric patients (age 4 mos. to 12 yrs.) with severe head injury and refractory hypertension prospectively treated with hypertonic saline (3% saline infused on a sliding scale to achieve serum sodium target levels to maintain ICP < 20 mmHg, with a maximum increase rate of 15 mEq/L/day). Mean time from admission to enrollment was 3.2 days (range 1-6 days) and mean duration of hypertonic intervention was 8 days (range 4-18 days). The mean for highest serum sodium value was 170.7 mEq/L (range 157-187); the mean highest serum osmolarity was 364.8 mOsm/L (range 330-431). Data analysis within each individual patient revealed statistically significant decrease in ICP over time from time zero to 6, 12, 24, 48, and 72 hours (p<0.01), as well as an accompanying decrease in ICP spike frequency and increase in CPP (p < 0.01 for both values). The authors also observed statistically significant decreases in the patients' requirements for mannitol infusion at 24, 48 and 72 hours, as well as the requirement of thiopental sodium infusion at 48 and 72 hours. Two patients developed acute renal failure, concurrent with sepsis and multiple organ failure, and required hemodialysis; in both patients, renal function improved as MOF resolved and both had recovered full renal function before discharge. At six months, three patients had mild to no disability, 4 patients had moderate disability and two patients had severe disability; one patient died of uncontrolled intracranial hypertension during the initial hospital stay.

情報パッケージでの原文献へのマーケティングの例

Individual Patient Cohort Analysis of the Efficacy of Hypertonic Saline/Dextran in Patients with Traumatic Brain Injury and Hypotension

C. E. Wade, PhD, J. J. Grady, PhD, G. C. Kramer, PhD, R. N. Younes, MD, K. Gehlsen, PhD, and J. W. Holcroft, MD

Background: Resuscitation with hypertonic saline/dextran (HSD) has been suggested to be efficacious in patients who have traumatic brain injury and are hypotensive. We undertook a cohort analysis of individual patient data from previous prospective randomized double-blinded trials to evaluate improvements in survival at 24 hours and discharge after initial treatment with HSD in patients who had traumatic brain injury (head region Abbreviated Injury Score ≥ 4) and hypotension (systolic blood pressure ≤ 90 mm Hg).

Methods: All variables and end points were defined before initiation of data handling. Investigators were blind as to the treatment. Case report forms were received from six studies. Of these, 223 patients met the inclusion for traumatic brain injury. Comparisons between HSD and standard of care were made using stratified analysis and logistic regression to assess efficacy,

confounding, and interaction. Potential confounding variables of pre-fluid treatment, Glasgow Coma Scale score (3–8 vs. 9–15), injury type, and systolic blood pressure can be considered a priori factors that were known before randomization. Effects of the various trials was also considered.

Results: Treatment with HSD resulted in a survival until discharge of 37.9% (39 of 103) compared with 26.9% (32 of 119) with standard of care ($p = 0.080$). Using logistic regression, adjusting for trial and potential confounding variables, the treatment effect can be summarized by the odds ratio of 2.12 ($p = 0.048$) for survival until discharge.

Conclusion: Patients who have traumatic brain injuries in the presence of hypotension and receive HSD are about twice as likely to survive as those who receive standard of care.

Patients who sustain traumatic brain injury (TBI) often have accompanying injuries that lead to significant blood loss and hypotension. The resuscitation of these patients is complicated because volume replacement to compensate for blood loss must be tempered to attenuate cerebral edema and swelling.^{1,2} The use of isotonic crystalloid solutions (usually lactated Ringer's solution) is confounded because the volume is not retained solely in the vascular space but is distributed throughout the extracellular compartment. This distribution could result in an increase in cerebral swelling and increase intracranial pressure leading to a reduction in brain blood flow. To compensate for this reduction in blood flow, the use of hypertonic and oncotic solutions has been advocated.^{2–6} These solutions have been shown in animal models to rapidly correct hypotension, decrease intracranial pressure, and facilitate brain blood flow.⁶

In a recent multicenter clinical trial of hypertonic saline/dextran (HSD; 7.5% NaCl and 6% dextran 70), Vassar et al.⁷ found this solution to improve survival in patients who were hypotensive and sustained traumatic brain injury. The improvement in survival was in comparison with predicted survival and not a direct comparison with the standard of care. There have been eight randomized double-blinded clin-

ical trials as to the efficacy of HSD in the treatment of patients with hypotension.^{7–14} Although individual trials tend to show an improvement of survival with HSD, overall results have been inconclusive because differences were not statistically significant. However, in subgroups, significant improvements have been demonstrated.^{7,8} Of these groups, patients who had sustained TBI appeared to have the greatest benefit when administered HSD.⁷ For this reason, we undertook a prospective designed analysis of the efficacy of HSD, compared with standard of care (SOC), to improve survival for 24 hours and until discharge of patients with major traumatic brain injury.

Individual patient data were made available by the principal investigators or obtained from the New Drug Application for HSD by a pharmaceutical company (Medisan Pharmaceuticals AB) to the Food and Drug Administration. Access to the original case report forms (CRFs) of patients who were randomly assigned to HSD or SOC for the initial treatment of trauma allowed for covariate analysis using individual patient data of the efficacy of HSD. An overall synthesis of the information across trials allowed for both stratified analysis and model-based methods to be applied to the data. These methods allow the efficacy of HSD in improving outcome, compared with SOC, to be assessed taking into account confounding influences and interaction between treatment and covariates.

METHODS

We identified all of the controlled trials of HSD through published manuscripts and by surveying the research com-

From the Medisan Pharmaceuticals Inc. (C.E.W.), Uppsala, Sweden. Departments of Biostatistics (J.J.G.), and Anesthesiology (G.C.K.), University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, Trauma Service and Department of Surgery (R.N.Y.), University of Sao Paulo School of Medicine, Sao Paulo, Brazil. Sidney Kimmel Cancer Center (K.G.), San Diego, California, and Department of Surgery (J.W.H.), School of Medicine, University of California, Davis Medical Center, Sacramento, California.

Address for reprints: Dr. Charles Wade, 109 Pearl, Sausalito, CA 94965.

munity in this field for unpublished data. We then requested permission to evaluate original data records from all controlled trials in which HSD was a treatment regimen. In eight trials, a "standard-of-care" isotonic crystalloid solution, usually lactated Ringer's (LR), was compared with HSD.⁷⁻¹⁴ All trials were prospective and double-blinded, with randomization of initial treatment to hypotensive patients subjected to major trauma. All studies were of trauma and hypovolemic shock, generally caused by motor vehicle accidents, gunshot wounds, stab wounds, or beatings. All studies used the same dose, 250 mL of 7.5% NaCl/6% dextran 70. Study fluids were generally given as initial fluid therapy in the five pre-hospital trials,^{7,8,10-12} and as the first fluid given in the emergency department in the three in-hospital studies.^{9,13,14} Of the eight trials, data were obtained from six, because the original records of the two earliest^{8,13} were no longer available. Individual patient data was made available by the principal investigators or obtained from the Food and Drug Administration New Drug Application for HSD.

The plan was to prospectively state end points, set inclusion/exclusion criteria, perform a cohort analysis using individual patient data, and determine the effects of confounding variables such as the type of injury, blunt or penetrating. The specific objective was to evaluate the efficacy of HSD in improving survival at 24 hours and discharge in patients with traumatic brain injury, in the presence of hypotension.

We received 1,395 CRFs from six studies.^{7,9-12,14} The number of CRFs for each study usually exceeded the number of patients in the published trials. The higher number of CRFs reflects that we received records of patients that did not meet either the inclusion or exclusion criteria for the original study. Of the CRFs received, 238 were for patients treated with solutions different from those of interest in the present study. CRFs and the codes of solution identity were received in separate files and separate forms. All records of treatment codes and solution identities were kept at a different site than that of the investigators performing the cohort analysis. This separation was to ensure a proper blind protocol of those performing the data transcription and the initial statistical analysis. All CRFs were transcribed to a standard form. All entries were independently cross-checked against original CRFs, discrepancies resolved, and data entered to create a database. Once the cohort database was complete and cross-checked, it was locked and the two databases (cohort and solution) were merged. Preliminary analysis on the two treatment groups was performed in a blind fashion with the two groups only indicated by a 1 or a 2. Thus, it was necessary to analyze all CRFs. Of these, there were 233 patients who meet the criteria of traumatic brain injury. ^{22 3}

Patients were defined as have traumatic brain injury if the Abbreviated Injury Score (AIS) for the head region was equal to or more than 4.¹⁵ A patient with a systolic blood pressure of 90 mm Hg or less was considered to be hypotensive. When blood pressure was not recorded, presence of a pulse was used to estimate blood pressure according to criteria established by the American College of Surgeons.¹⁶ Glasgow Coma Scale score (GCS) was recorded as noted in the records.¹⁷ Two types of injury, blunt and penetrating, were

differentiated. When both penetrating and blunt injuries were present, the patients were classified according to the primary cause. The test solutions were to be evaluated as the initial therapy. More than 100 mL of fluid administered before infusion of the test solution was considered as prior fluid therapy having been given. Patients received basic maintenance of respiration and control of bleeding before the establishment of an intravenous line and the administration of the test solution. The completion of the test solution was followed with additional care, including fluids, as deemed necessary by attending medical personnel. Mortality was noted as occurring in the first 24 hours after admission to the hospital and subsequently before discharge.

Statistical Approaches

The overall association of treatment and survival (24 hour and discharge) was assessed using χ^2 test in which the average rate across all studies was compared for the two treatment groups. Additionally, stratified analysis were performed at each level of the explanatory variables, for example, separate χ^2 analysis were computed for survival versus treatment for each injury type. This analysis, although less powerful than the regression model, was used to uncover any increased efficacy in specified subgroups that might be masked by focusing only on the overall result.

Model-based methods are assumed to be appropriate for this study because the connection between the sample of patients in the six studies and the target population of all trauma patients receiving SOC is well defined. There is no reason to suspect that patients enrolled in these studies are different from trauma patients in general. The three kinds of studies (ambulance, helicopter, and emergency department) cover most kinds of trauma treatment and further support generalization of results. These probability models were used under the assumption that the patients enrolled in the six trials are equivalent to a random sample from some larger population of trauma patients.

A logistic regression was used to describe the relationship between the dichotomous response variable of survival or not (24 hour and discharge) and a set of explanatory variables (e.g., trial, treatment group, GCS score).^{18,19} This analysis was effective for the evaluation of HSD effects as well as interaction effects of HSD with other explanatory variables. All analyses were performed using SAS statistical procedures Proc Freq and Proc Logistic.²⁰

RESULTS

Of the 223 patients with TBI, 103 patients were treated with HSD and 120 received SOC. Of these patients, 56 were treated in an ambulance, 80 in emergency departments, and 87 on Life Flight helicopters. Demographics were similar between the two treatment populations (Table 1).

Overall Analysis

Those patients treated with HSD had a 24-hour survival rate of 58.3% compared with 47.5% for patients receiving SOC (Table 2). Survival until discharge was 37.9% for patients

TABLE 1. Demographics of the treatment groups

	HSD	SOC
Number	103	120
Age (year)	34 ± 15.0 (103)	32 ± 14.6 (119)
Systolic pressure (mm Hg)	70 ± 27 (102)	64 ± 31 (120)
GCS score	6 ± 4.1 (99)	6 ± 4.1 (116)
Injury type (penetrating/blunt)	19/84	19/97
RTS ^a	3.5 ± 1.8 (83)	3.2 ± 2.1 (104)

Values are mean ± SD with the number of subjects in parentheses. GCS, Glasgow Coma Scale score.

^a In one study, revised trauma score was derived from the recorded Trauma Score.²¹

administered HSD and 26.9% with SOC. Whereas, treatment with HSD tended to improve survival, a statistical significant difference ($p > 0.05$) was not noted.

Stratified Analysis

The intent of the study was to evaluate the efficacy of HSD as the initial fluid treatment for patients with traumatic injuries. For this reason, patients receiving fluid (>100 mL) before randomization to a test solution were considered to be protocol deviations. Ninety-nine patients received fluid before randomization to a test solution, and in three others prior treatment was not noted. One hundred twenty-one patients were properly randomized receiving HSD or SOC as initial fluid treatment. Administration of fluids before treatment with a test solution was associated with a lower survival until discharge, 18.2%, significantly less than that observed patients that did not receive pre-fluids, 44.2%. For patients receiving a test solution as the initial treatment, survival for 24 hours was 67.8% with HSD and 54.8% with SOC (Table 3). Survival until discharge for patients treated with HSD was 50.9% compared with 37.7% with SOC. There was no significant association of treatment with survival after stratification for pre-fluid status.

The type of injury could possibly confound outcome because blunt injury could result in a higher increase in intracranial pressure. Injury type was recorded in 220 patients. Of these patients, 38 patients had penetrating injuries, and 182 patients had blunt injuries. At 24 hours, there was a difference in survival between injury types, being 42% for patients with penetrating injuries and 55% for blunt injuries. There was no association of treatment on with outcome at 24 hours after stratifying for injury type (Table 4). In patients with penetrating TBI, treatment with HSD did not have an effect, with

TABLE 2. Effect on 24-hour and discharge survival in patients with TBI

	HSD	SOC	Odds Ratio	p-value
24-hour survival	58.3% (60/103)	47.5% (57/120)	1.54	0.109
Discharge survival	37.9% (39/103)	26.9% (32/119)	1.66	0.080

TBI, traumatic brain injury; HSD, hypertonic saline/dextran; SOC, standard of care.

TABLE 3. Percent survival (24-hour and discharge) in patients with TBI considering pre-fluid status

	HSD	SOC	Odds Ratio	p-value
24-hour survival				
No pre-fluid	67.8% (40/59)	54.8% (34/62)	1.73	0.144
Yes pre-fluid	44.2% (19/43)	41.1% (23/56)	1.14	0.756
Discharge survival				
No pre-fluid	50.9% (30/59)	37.7% (23/61)	1.71	0.147
Yes pre-fluid	20.9% (9/43)	16.1% (9/56)	1.38	0.534

HSD, hypertonic saline/dextran; SOC, standard of care.

survival until discharge being 36.8% when treated with HSD compared with 26.3% for SOC. For patients with blunt injury, survival was similar to those patients with penetrating injuries, being 38.1% with HSD and 25.8% with SOC.

The use of an a priori measure of cerebral function was evaluated by assessing efficacy of treatment in those TBI patients who had a GCS equal to or less than 8. There were 167 patients with a GCS score ≤ 8 and 48 with a score equal to or more than 8. Patients with lower GCS scores had a reduced survival until discharge of 19.9% compared with those with higher values, 77.8%. In those patients with a GCS score ≤ 8, the 24-hour survival was 47.4% when treated with HSD and 36.3% with SOC (Table 5). Discharge survival was 26.3% for HSD and 14.4% with SOC.

Logistic Regression Analysis

To assess the association of treatment and survival in the presence of potential interaction and confounding variables, a

TABLE 4. Percent survival by injury type for patients with TBI

	HSD	SOC	Odds Ratio	p-value
24-hour survival				
Penetrating	47.4% (9/19)	36.8% (7/19)	1.54	0.511
Blunt	60.7% (51/84)	49.0% (48/98)	1.61	0.113
Discharge survival				
Penetrating	36.8% (7/19)	26.3% (5/19)	1.63	0.485
Blunt	38.1% (32/84)	25.8% (25/97)	1.77	0.075

HSD, hypertonic saline; SOC, standard of care.

TABLE 5. Percent survival of patients with TBI and Glasgow Coma Scale scores ≤ 8

	HSD	SOC	Odds Ratio	p-value
24-hour survival	47.4% (36/76)	36.3% (33/91)	1.58	0.147
Discharge survival	26.3% (20/76)	14.4% (13/90)	2.12	0.056

TBI, traumatic brain injury; HSD, hypertonic saline/dextran; SOC, standard of care.

TABLE 6. Odds ratios and 95% confidence limits for 24-hour survival of patients with traumatic brain injury

Factor	p-value	Odds Ratio	Lower Limit	Upper Limit
Treatment	0.06	1.93	0.97	3.84
Pre-fluid	0.85	1.11	0.37	3.29
GCS score ≤ 8	0.0001	0.04	0.01	0.17
Injury type	0.07	2.36	0.92	6.04
Systolic BP	0.01	1.02	1.00	1.03

GCS, Glasgow Coma Scale; BP, blood pressure.

ogistic regression analysis was performed. There were 209 patients with complete data records for all variables. The potential confounding variables of pre-fluid, GCS score (3–8 vs. 9–15), injury type (penetrating vs. blunt), and systolic blood pressure can be considered a priori factors that are known before randomization. The analyses were run in parallel for 24-hour and discharge survival. The five indicator variables for trial were kept in all models to control for trial effects. The trial with the most subjects was used as the reference group. There were no significant interactions (all $p > 0.25$) of the treatment with any of the variables, or trials. Estimation of the odds ratios and 95% confidence intervals from the logistic regression for both 24-hour and discharge survival are shown in Tables 6 and 7. The treatment effects are summarized by the odds ratios of 1.92 for 24-hour survival and 2.12 for survival until discharge. These odds ratios can be interpreted as patients who have traumatic brain injuries in the presence of hypotension and receive HSD are about twice as likely to survive as those who receive SOC. This treatment effect ($p = 0.048$) holds after adjusting for trial and potential confounding variables.

DISCUSSION

Patients with traumatic brain injury (TBI) with concomitant hypotension represent a difficult preoperative management problem.^{1,2} The restitution of blood pressure to correct for hypovolemia may result in an increase in cerebral edema and swelling leading to an increase in intracranial pressure.¹ An increase in intracranial pressure could compromise brain blood flow. For this reason, resuscitation of blood volume in patients with TBI has been tempered. The use of hypertonic/hyperoncotic solutions has been suggested but not extensively investigated.^{1,2}

The difficulty of managing the patient with combined TBI and hypotension is reflected in the poor survival of this

population. In previous studies of patients with hypotension caused by traumatic injuries, survival has ranged from 60 to 80%, irrespective of the type of treatment. In the Major Trauma Outcome Study of 80,544 patients, the overall survival rate of patients with a head AIS ≥ 4 was 60%.²² In the present study where the population was defined as subjects with a traumatic brain injury (head region AIS ≥ 4) and a systolic blood pressure less than 90 mm Hg, the survival until discharge for all subjects irrespective of treatment was 32%. The deleterious affect of hypotension in patients with severe head injury is well established.^{1,2,7}

The present study is limited by a number of factors. First the assessment of TBI uses a measure, Abbreviated Injury Score, that is determined after the administration of the intervention.¹⁵ Furthermore, this type of measure is influenced by evaluations in the hospital (e.g., by information obtained by computer-assisted tomographic scans of the head) and by findings at autopsy in those patients who die. Second, the present study uses data from a number of trials in which there was no consistency of the investigators as to the measures obtained. Third, there were no measures of functional outcome in this population, leaving quality of life of the patient that survives still in question. Fourth, none of the studies was specifically designed to address the efficacy of HSD in the treatment of patients with TBI. For these reasons, a double-blind study of the efficacy of HSD for TBI treatment may still be warranted. However, if proposed, such a study would be severely constrained by confounding factors, associated with emergency field medicine, that limit assessment of which patients would be eligible for enrollment.

Investigation of therapeutic interventions of TBI have been hampered by a relative low incidence and difficulties in making the diagnosis at the time of initial intervention. In the present study, the incidence rate was 21%. The efforts of Vassar et al.⁷ suggested HSD improve outcome of patients with TBI in the presence of hypotension. In their study, survival was 14% (2 of 14) when patients were treated with HSD, significantly exceeding the predicted survival of 4%. However, a direct comparison to patients who received the standard of care (lactated Ringer's), in whom survival was 15% (2 of 13), suggests no difference between HSD and SOC. In addition, in an earlier study, this group did not demonstrate an effect of HSD compared with SOC.¹² In the present study, we directly compared HSD with SOC. Although not statistically significant ($p = 0.08$) with stratified analysis, there was an 11% higher survival until discharge when patients were treated with HSD compared with SOC.

Vassar et al.⁷ have suggested that in patients with low GCS scores (≤ 8) that treatment with any 7.5% saline solution will be beneficial. For patients with GCS ≤ 8 treated with HSD, survival was 27% (7 of 26), and was increased compared with those who received lactated Ringer's solution 12% (3 of 25). In the present study of the patients who had a GCS score ≤ 8 , survival until discharge in the patients given HSD was increased by 11.9%, compared with those patients who received SOC. In patients with TBI, it appears that the initial GCS score could be a good indicator of the extent of injury. In the present study, 48 patients with TBI had a GCS > 8 .

TABLE 7. Odds ratios and 95% confidence limits for discharge survival of patients with traumatic brain injury

Factor	p-value	Odds Ratio	Lower Limit	Upper Limit
Treatment	0.048	2.12	1.01	4.49
Pre-fluid	0.55	1.49	0.41	5.49
GCS score ≤ 8	0.0001	0.12	0.05	0.29
Injury type	0.55	1.35	0.51	3.56
Systolic BP	0.07	1.01	0.99	1.03

GCS, Glasgow Coma Scale; BP, blood pressure.

This is a 22% false-negative rate. Furthermore, in the overall population of trauma patients, GCS scores are influenced by alcohol consumption, use of drugs, as well as the extent of injury, all of which would contribute to a high incidence of false positives. These factors may limit the use of GCS as an a priori determinate of the extent of TBI.

In our stratified analysis, we investigated the treatment of HSD on survival at each level of each covariate. Such an analysis asserts that the treatment effect is unequal at the different levels of the covariate. Described in statistical terms, a stratified analysis makes the assumption of statistical interaction between treatment and the covariate, preventing inference from the overall results. Stratified analyses, however, result in statistical tests based on smaller sample sizes, because the sample is divided by categories (e.g., blunt vs. penetrating injuries), which results in a loss of power. For these reasons, stratified analyses and the results from logistic regression, which uses all subjects, can sometimes appear to disagree. Our stratified analyses showed no strong evidence of statistical interaction, by inspection of the odds ratios, except in the case of pre-fluid status where the odds ratios differed. Although it can be argued that the stratified analysis was unnecessary, it provided a thorough description of the data. The strong association from the logistic regression model is explained by the fact that it included all subjects with complete data, providing an analysis with added power, and an odds ratio adjusted for potential confounding variables. The models indicate that after these adjustments, patients with traumatic brain injury and hypotension who are treated with HSD are about twice as likely to survive compared with those receiving only the standard of care.

Acknowledgments

This work was supported by Medisan Pharmaceuticals who hold the marketing rights to hypertonic saline dextran. Drs. Kramer and Holcroft, through the University of California Davis, hold rights to a patent that describes the composition and use of combined hypertonic/hyperoncotic solutions for the resuscitation of patients in shock.

REFERENCES

- Zornow MH, Prough DS. Fluid management in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 1995;3:488-498.
- American Association of Neurological Surgeons. *Guidelines for the Management of Severe Head Injury.* New York, Brain Trauma Foundation, Inc., 1995.
- Bullock R. Mannitol and other diuretics in severe neurotrauma. *Crit Care Med.* 1995;3:448-452.
- Feldman JA, Fish S. Resuscitation fluid for a patient with head injury and hypovolemic shock. *J Emerg Med.* 1991; 9:465-468.
- Freshman SP, Battistella FD, Matteucci M, Wisnerd H. Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries. *J Trauma.* 1993;35:344-348.
- Walsh JC, Zhuang J, Shackford SR. A comparison of hypertonic to isotonic fluid in the resuscitation of brain injury and hemorrhagic shock. *J Surg Res.* 1991;50:284-292.
- Vassar M, Fischer RP, O'Brien P, et al. A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% NaCl: the effect of added dextran. *Arch Surg.* 1993;128:1003-1013.
- Maningas PA, Mattox KL, Pepe PE, Jones RL, Feliciano DV, Burch JM. Hypertonic saline-dextran solutions for the prehospital management of traumatic hypotension. *Am J Surg.* 1989;157:528-534.
- Vassar MJ, Perry C, Holcroft J. Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock. *Arch Surg.* 1990;125:1309-1315.
- Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, Holcroft JW. 7.5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. *Arch Surg.* 1991;126:1065-1072.
- Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. *Ann Surg.* 1991; 213: 482-491.
- Vassar JJ, Perry CA, Holcroft JW. Pre hospital resuscitation of hypotensive trauma with 7.5% NaCl versus 7.5% NaCl with added dextran: a controlled trial. *J Trauma.* 1993; 34:622-633.
- Younes RN, Aun F, Accioly CQ, Casale LPL, Szajn bok I, Birolini D. Hypertonic solutions in the treatment of hypovolemic shock: a prospective, randomized study in patients admitted to the emergency room. *Surgery.* 1992; 111:70-72.
- Younes RN, Aun F, Ching C, et al. Prognosis following the administration of hypertonic/hyperoncotic solutions in hypovolemic patients. *Shock.* 1994;1(suppl):2. Abstract.
- American Association for Automotive Medicine. Committee on Injury Scaling. *Abbreviated Injury Scale. Revision.* Arlington Heights, IL: American Association for Automotive Medicine; 1990.
- American College of Surgeons. *Advanced Trauma Life Support Program for Physicians, Instructors Manual.* Chicago, IL: American College of Surgeons; 1993.
- Jennet B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *Lancet.* 1975;1:480-484.
- Agresti A. *Categorical Data Analysis.* New York: Wiley; 1990.
- Hosmer DW Jr, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression.* New York: Wiley; 1989.
- SAS Institute, Inc. *SAS/STAT User's Guide*, vol 1 and 2, version 6. Cary, NC: SAS Institute; 1992.
- Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME. A revision of the trauma score. *J Trauma.* 1989;29:623-629.
- Champion HR, Copes WS, Sacco WJ, et al. The major trauma outcome study: establishing national norms for trauma care. *J Trauma.* 1990;30:1356-1365.

情報パケットの作成サンプル

「熱傷の輸液療法」に関するサマリー 2003-02-08 作成

免責事項：本サマリーは臨床に関する質問に答える材料として、様々な視点の臨床研究を収集、選択し、X 大学医学情報センターの図書館員が抄録を作成したものです。臨床研究収集のため網羅的な文献検索を心がけましたが、万が一検索もれがある場合もあります。また、本サマリーは質問者の便宜をはかるためのコンパクトな情報です。医療に適用する場合は、必ず添付した元の文献を参照してください。また、いかなる医療を推薦するものではないこと、意思決定の代替とはならないことをご承知おきください。

質問：

熱傷患者の初期輸液療法に関するエビデンスはあるか？

サマリー：

伝統的なリンガー液を含むクリスタロイド輸液に対し、アルブミンなどのコロイド輸液の有効性ないしは安全性を検定する臨床試験が数多く実施されているが、コンセンサスが得られていない。最もエビデンスが強いとされている、複数研究の結果を分析するシステムティックレビューも多いが（文献サマリーの1,2,3,5）、結論は、安全である（1）、いずれともいえない（2, 3, 5）に分かれている。また、いずれのレビューも熱傷以外の重症患者（外傷や外科手術など）に対する研究も含めて分析している。他の患者と分けた数値が2つのレビュー（1, 2）では算出されているが、熱傷に焦点をあてた分析の記述はない。それぞれのレビューはさらにレビューやエディトリアルなどでコメントが寄せられているが、その中でもコンセンサスが得られないのは、様々な患者の研究を一緒に分析している点、質に問題のある研究も含めている点が指摘されている。熱傷患者を対象とした個々の一次研究も研究方法の評価表でみると、ランダム化の手法、年代の古さなどの問題が散見される。

文献4は高張と等張クリスタロイド輸液の比較のシステムティックレビュー、文献6はアスコルビン酸投与による輸液量の減少に関する日本の研究者によるRCT論文である。

文献サマリー：

1.

Wilkes MM, Navickis RJ.

Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials.

Ann Intern Med. 2001 Aug 7;135(3):149-64.

「ヒト血清アルブミン投与は死亡率に影響しない」という仮説を検証するためのRCTのメタアナリシス。

対象とした研究は 55 件のうち 4 件 (Recinos 1975; Jelenko [Critical Care]1979; Goodwin 1983; Greenhalgh 1995) が熱傷患者を被験者とした研究である

55 研究 (被験者総数 1,502) の RR は全体で 1.11(95%CI は 0.95-1.28)、盲化研究(7 件)、死亡率が一次エンドポイントの研究(17 件)、クロスオーバーがない研究 (35 件)、100 人以上の被験者の研究(10 件)ではより RR が低い。

以上の結果から、アルブミン投与は死亡危険率に有意な影響を与えていない、この結果はアルブミンの安全性を支持していると結論づけている。

なお、熱傷の 4 研究 (被験者総数 102 で、重みは 5.5%) の死亡の RR は 1.76(95%CI=0.97-3.17)だが、個々の結果では 0.57-3.58 と巾がある。また、盲化、ランダム化の手法、エンドポイントに死亡がない、クロスオーバーなどの研究手法の問題点が表に現れているが、記述中には詳細にとりあげられていない。

このシステマティックレビューについては、多く反響があり、アルブミンの安全性を支持するという結果の解釈について問題の指摘 (NHS-CDR 2001, Cook 2001, Gibney, 2001, Cook 2002) と、著者の反論がある (Wilkes, 2002)。

2.

The Albumin Reviewers (Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WP, Li L, Roberts I, Schierhout G.)

Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2003.

重症患者へのヒトアルブミンと血漿蛋白分画製剤投与の死亡率への影響を数量化するための 2001 年 11 月 26 日に作成されたシステマティックレビュー。

RCT31 研究を対象とし、熱傷は Goodwin 1983; Greenhalgh, 1995; Jelenko, 1978-79(Wilkes のレビューにも含まれている)の 3 研究である。

1,519 名の被験者のうち死亡は 177 例。RR と 95% の CI は、血液量減少例では 1.46(1.11-5.19)、熱傷例では 2.40(1.11-5.19)、アルブミン欠乏例では 1.38(0.94-2.03)で、全体では 1.52(1.17-1.99)である。死亡危険率はアルブミン投与グループで 14%に対しコントロールグループで 9%、死亡危険率の増加率は 5%である。この結果から、アルブミン投与が重症患者の死亡危険率を下げるというエビデンスはなく、むしろ死亡危険率を上げるかもしれないということを示している。死亡危険率をエンドポイントとした洗練された RCT によるアルブミン製剤のデータの必要性和、そのデータが明らかになるまでアルブミン製剤の使用にライセンスを設けるなどの検討が必要であると結んでいる。

先の Wilkes のレビューと結論が逆であることがコメント欄で取り上げられている。著者たちは、対象研究の選択基準の違いに起因するものとし、Wilkes が Plasma Protein Therapeutics Association の助成を受けている点を指摘して、コロイド製剤に有利な結果を導いているとの含みを持たせている。また、ACP journal club のレビューでも、Wilkes のレビューとの見解の相違が同様に取り上げられている (Choi, 2001)。この中で Choi は、同時に複数のシステマティックレビューで同じトピックをとりあげることは二重の努力で、かつ混乱を

招いていると批判している。さらに、臨床プラクティスが異なる古い臨床研究を含めることの影響についても警告している。

3.

Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2003

重症患者に対する輸液療法における、コロイド製剤とクリスタロイド製剤の死亡への影響を評価するために実施された、2000年2月16日に作成された比較コントロール研究のシステマティックレビュー

1999年11月までのコントロール研究（ランダム化または準ランダム化）48を選んでいる。熱傷患者を対象としているのは3件（Goodwin 1983; Hall 1978; Jelenko, 1978）で、上記の Wilkes と The Albumin Reviewers がレビューに含めている Greenhalgh, 1995 は対象から除外している。

各製剤別の死亡危険率比較は下記のとおり。

<コロイド製剤とクリスタロイド製剤の比較>

- ・ アルブミンまたは血漿蛋白分画製剤（18 臨床試験、被験者 641）：
RR は 1.52(95%CI は 1.08-2.13)、アルブミン投与グループはクリスタロイドグループより 6%死亡危険率が高い（それぞれ 1%、11%）。
- ・ ヒドロキシエチルスターチ（7 臨床試験、被験者 197）
RR は 1.16(CI 0.68-1.96)
- ・ 変性ゼラチン（4 臨床試験、被験者 95）
RR は 0.50(CI 0.08-3.03)
- ・ デキストラン（8 臨床試験、被験者 668）
RR は 1.24(CI 0.94-1.65)

<高張クリスタロイドと等張クリスタロイド中のコロイド製剤の比較>

- ・ デキストラン（8 臨床試験、被験者 1,283）
RR は、0.88(CI 0.74-1.05)

これらの結果から、重症患者に対してコロイド製剤がクリスタロイド製剤より死亡危険率を減らすというエビデンスはないと結論づけ、さらに、コロイド製剤はクリスタロイド製剤に比べ非常に高価であると添えている。将来的にはコロイド製剤が効果的と予測される特定の患者グループに焦点を絞った臨床試験が必要であることを示している。

UpToDate (Morgan, 2002)で「コロイド製剤は高価で、クリスタロイド剤より生存率をあげるものでないから勧めない」としてその根拠とされている研究である。

4.

Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. Hypertonic versus isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2003.

外傷、熱傷および外科手術中の重症患者に対し、高張クリスタロイド製剤が等張輸液より蘇生に効果的であることを見極めるための2001年11月27日作成のシステマティックレビュー。

17のRCT(被験者869名)が対象研究で、うち4件(Bortolani 1996, Caldwell 1979, Gunn 1989, Jelenko 1978)が熱傷患者を被験者としている。死亡のデータがあるのは12研究。熱傷患者の死亡のRRは1.49(95%CI 0.56-3.95)、外傷患者0.84(0.61-1.16)、外科手術患者0.62(0.08-4.57)で、全体のRRは状態の異なる患者のデータを総合すべきでないとして算出していない。この結果から、高張製剤の方が等張製剤より効果的と言うに足りるエビデンスはなく、さらに臨床試験が必要であると結論づけている。

熱傷の4研究は、フォローアップ率、ランダム化の手法にそれぞれ問題があり、1研究は小児を対象としている、1例は死亡をエンドポイントとしていないなど、多様な研究である。

なお、このレビューはさらに抄録にコメントが添えられ紹介されており(Brown, 2002)、出版されていない臨床研究を検索していない点が指摘されている。

5.

Schierhout G, Roberts I.

Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials.

BMJ. 1998 Mar 28;316(7136):961-4.

コロイド輸液の死亡危険率への影響をクリスタロイド輸液と比較するためのシステマティックレビュー。1997年6月までのRCTを収集している。

37の候補のうちコロイド輸液とクリスタロイド輸液のみを比較した26の臨床試験(被験者1,315)がレビューの対象で、4件(被験者416で39.2%の重み)の熱傷患者を対象とした試験(Bocanegra 1966, Hall 1978, Jelenko 1978-79, Goodwin 1983)を含んでいる。より古い年代のBocanegra 1966を選択している一方、新しい年代のGreenhalgh 1995は選択していない。

死亡をエンドポイントとした試験は19で、この結果を総合すると、死亡のRRは1.19(95%CI 0.98-1.45)で、コロイド製剤投与グループの死亡危険率が24%に対しクリスタロイド製剤グループは20%、コロイド製剤の死亡危険の絶対増加率は4%である(0%-8%)である。ランダム化のためのConcealmentが適当な4研究に限定すると、RRは1.29(0.94-1.77)で絶対増加率は7%(-1%-15%)である。

これらの結果から、コロイド製剤の有効性は認められず、むしろランダム化が不適当な研究を除くと死亡危険率が1.29と増加している。

このレビューはコクランのDARE(NHS-CRD, 2001)に収録され、質の良いレビューであるとコメントされている。

6.

Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S.
Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study.
Arch Surg. 2000 Mar;135(3):326-31.

「重症熱傷患者へのアスコルビン酸の投与により脂質酸化、輸液容量、浮腫を減少させることができる」という仮説を検定するためのRCT。

熱傷面積30%以上、病院到着後2時間以内の37名をランダムにアスコルビン酸投与とコントロールグループに分け、LR輸液で血行動態、排尿量を保持し(0.5-1.0mL/kg/hr)ながら、19名の実験グループには24時間以内にアスコルビン酸を注射、コントロールグループには何もしなかった。

コントロールと実験グループの24時間のデータ比較結果はそれぞれ以下のとおりである。

- ・ 輸液総量 STBA%あたり 5.5+/-3.1 vs. 3.0+/-1.7 mL/kg (45.5%減少)
- ・ 輸液停留 STBA%あたり 3.8+/-2.7 vs. 1.2+/- 1.2 mL/kg(68.5%減少)
- ・ 体重増加 17.8%+/-6.9% vs. 9.2%+/-8.2%
- ・ 熱傷組織の含水量 6.1+/-1.8 vs.2.6+/-1.7mL/g (57.4%減少)

いずれも有意な減少を認めているが、被験者が少ないため、この結果は予備調査の結果として受け止めるべきであるとしている。

サマリー中の関連文献：

* のコメント論文はフルテキストを元論文に添付

Bocanegra M, Hinostroza F, Kefalides NA, Markley K, Rosenthal SM. A long-term study of early fluid therapy in severely burned adults. 3. Simultaneous comparison of saline solution alone or combined with plasma. JAMA 1966;195:268-74.

Bortolani A, Governa M, Barisoni D.
Fluid replacement in burned patients. Acta Chir Plast. 1996;38(4):132-6.

Brown MD. *

Hypertonic versus isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients.
Ann Emerg Med 2002; 40:113-114.

Caldwell FT, Bowser BH.

Critical evaluation of hypertonic and hypotonic solutions to resuscitate severely burned children: a prospective study.

Ann Surg. 1979 May;189(5):546-52.

Choi, P. *

Review: albumin increases mortality in critically ill patients.

ACP J Club. 2002 Sep-Oct;137(2):51.

Cook D, Guyatt G. *

Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin (Editorials)

Ann Intern Med 2001 Aug 7;135(3):205-8.

Gibney EM. *

Albumin meta-analysis. Ann Intern Med 2001 Dec 4;135(11):1008-9.

Goodwin CW, Dorethy J, Lam V, Pruitt BA Jr. Randomized trial of efficacy of crystalloid and colloid resuscitation on hemodynamic response and lung water following thermal injury.

Ann Surg. 1983 May;197(5):520-31.

Greenhalgh DG, Housinger TA, Kagan RJ, Rieman M, James L, Novak S, Farmer L, Warden GD. Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial.

J Trauma. 1995 Jul;39(1):67-73; discussion 73-4.

Gunn ML, Hansbrough JF, Davis JW, Furst SR, Field TO.

Prospective, randomized trial of hypertonic sodium lactate versus lactated Ringer's solution for burn shock resuscitation.

J Trauma. 1989 Sep;29(9):1261-7.

Hall KV, Sorensen B.

The treatment of burn shock. A comparative controlled trial of treatment by colloid infusion (dextran-saline), and by exclusively electrolyte infusion (Ringer lactate).

Scand J Plast Reconstr Surg. 1973;7(1):67-73.

Hall KV, Sorensen B.

The treatment of burns shock. In: Vrabec R, Konickova L, Moserova J, editor(s). Basic problems in burns. Berlin: Springer-Verlag, 1975.

Hall KV, Sorensen B. The treatment of burn shock: results of a 5 year randomized controlled clinical trial of dextran 70 v ringer lactate solution. Burns 1978;5:107-12.

Jelenko C 3rd.

Fluid therapy and the HALFD method. J Trauma 1979;19(11 suppl):866-7.

Jelenko C 3rd, Wheeler ML, Callaway BD, Divilio LT, Bucklen KR, Holdredge TD.

Shock and resuscitation. II: Volume repletion with minimal edema using the "HALFD" (Hypertonic Albuminated Fluid Demand) regimen. JACEP 1978;7(9):326-33.

Jelenko C 3rd, Solenberger RI, Wheeler ML, Callaway BD.
Shock and resuscitation. III. Accurate refractometric COP determinations in hypovolemia treated with HALFD. JACEP 1979;8:253-6.

Jelenko C 3rd, Williams JB, Wheeler ML, Callaway BD, Fackler VK, Albers CA, Barger AA.
Studies in shock and resuscitation, I: use of a hypertonic, albumin-containing, fluid demand regimen (HALFD) in resuscitation.
Crit Care Med. 1979 Apr;7(4):157-67.

Morgan ED, Miser WF. Primary care of burns. UpToDate 2002; 10(3). *

NHS Centre for Reviews and Dissemination. *
Fluidresuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials (Structured abstract). The Cochrane Library, Issue 1, 2003.

NHS Centre for Reviews and Dissemination. *
Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized, controlled trials (Structured abstract). The Cochrane Library, Issue 1, 2003.

Recinos PR, Hartford CA, Ziffren SE. Fluid resuscitation of burn patients comparing a crystalloid with a colloid containing solution: a prospective study.
J Iowa Med Soc. 1975 Oct;65(10):426-32.

Wilkes MM, Navickis RJ. *
Colloid use in the critically ill (Letters).
Ann Intern Med 2002 Sep 3;137(5 Part 1):370-1; author reply 370-1

サンプル作成：酒井 由紀子

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

2. フランスにおける EBM 教育

主任研究者 緒方 裕光 国立保健医療科学院研究情報センター情報評価室 室長

分担研究者 磯野 威 国立保健医療科学院研究情報センター図書館サービス室 室長

研究要旨：フランスでは、近年 EBM の重要性が認識されつつあるものの、実践方法や人材養成などの課題に関しては、日本の現状との共通点も多い。本研究では、フランスにおいて EBM の中心的役割を担っているクロード・ベルナル・リヨン第 1 大学医学部を訪問し、フランスにおける EBM の現状や課題について調査を行うとともに、同大学における研究会開催を通じて、主に EBM を支える情報専門家の養成プログラムや教育方法について検討を行った。

A. 研究目的

科学的に信頼できるデータ（エビデンス）に基づいた保健医療（EBM または EBPH）を実践するためには、保健医療分野における様々な専門家の協力が必要である。とくに、システムティック・レビューやメタアナリシスなどを行いうる専門家の存在は不可欠であり、EBM の普及のためにはこれらの人材育成は急務であるといえる。しかしながら、わが国では教育方法や教育内容の確立が不十分なため、これらの EBM を支える人材が育っていないという現状がある。このような EBM のための教育に関しては、欧米諸国では既に多くの経験があり、それらの実例から学ぶべき点は多いと思われる。

EBM の先進国であるアメリカやイギリスと比較すると、フランスは EBM の実践方法、人材養成などの面において日本の現状と共通する課題も多い。本研究では、フ

ランスにおいて EBM の中心的役割を担っているクロード・ベルナル・リヨン第 1 大学（Université Claude Bernard Lyon 1、以下 UCBL と略）医学部を訪問し、EBM に関する教育の内容や方法について検討することを目的とした。

B. 研究方法

フランスにおける EBM について、とくに「EBM の実践に必要な人材の養成」の観点から現状を把握するため、2003 年 3 月 25 日から 2 日間にわたって、フランス・コクラン・センター（2001 年 11 月から休止中）の代表者でもある UCBL 医学部 J.P. ボワセル教授（Pr J.P. Boissel）を訪問した。同 3 月 26 日には、同大学医学部で EBM に関連する教育担当者らと「EBM に関する教育」をテーマに研究会を開催し、EBM を支える人材養成に関する課題や問題点などを

議論した。同研究会のテーマ及び発表者を表 1 に示した。なお、研究会の参加者名は以下のとおりである。

【UCBL】

Pr Jean-Pierre Boissel

Pr Denis Vital-Durand

Pr René Ecochard

Dr Michel Lièvre

Pr François Gueyffier

Dr Patrice Nony

Pr Gilbert Kirkorian

Dr Michel Cucherat、他 2 名

【NIPH (国立保健医療科学院)】

Dr Hiromitsu Ogata

Mr Takeshi Isono

C. 結果

1. フランスにおける医学教育と EBM

フランスでは、日本の高校生の大学受験

に相当する大学入学資格 (Baccalauréat) を取得後、2 年間の第 1 サイクル (Premier Cycle d'Études Médicales、通常 PCEM と略される) を修める。この第 1 サイクルの第 1 学年の終わりに進級試験があり、この試験に合格した学生のみが第 2 学年に進級できる。この試験の合格率は一般に半分以下であり、大学によっては 10 分の 1 以下とも言われている。第 2 サイクル (Deuxième Cycle d'Études Médicales、通常 DCEM と略される) は 4 年間であり、ここでより専門的な医学教育を受ける。その後一般医希望者は約 2 年間のレジデント実習、専門医希望者は 4~5 年間のインターン実習を受ける。フランスの大学における医学教育の一般的システムを図 1 に示した (このシステムは 2005 年には一部改革される予定)。

表 1 EBM 教育に関する研究会のプログラム (2003 年 3 月 26 日)

Enseignement de la médecine factuelle ("EBM")

Mercredi 26 mars 2003

EBM au point de vue de l'enseignement au Japon	Dr Hiromitsu Ogata
La réforme des études médicales : introduction à la médecine factuelle	Pr Denis Vital-Durand
Enseignement des biostatistiques	Pr René Ecochard
Apprentissage de la lecture critique : le certificat optionnel de la faculté Lyon-Sud	Pr François Gueyffier
Apprentissage de la lecture critique : position du problème	Dr Michel Lièvre
Enquête sur l'enseignement de la thérapeutique en cardiologie	Dr Patrice Nony
Enseignement de la cardiologie à la faculté Lyon-Sud	Pr Gilbert Kirkorian
Les objectifs éducationnels de la pharmacologie selon une perspective de médecine factuelle	Pr Jean-Pierre Boissel
Discussion générale	Participants

注) 各テーマの日本語訳概略: 教育の観点から見た日本の EBM、医学教育の再編 (EBM 序論)、生物統計学の教育、批判的吟味の実習 (Lyon-Sud での選択科目、問題点)、心臓病治療の教育に関する調査、Lyon-Sud における心臓病学の教育、EBM の観点からの薬理学教育の目的、総合討論 (なお、Lyon-Sud は医学部キャンパスの一部)

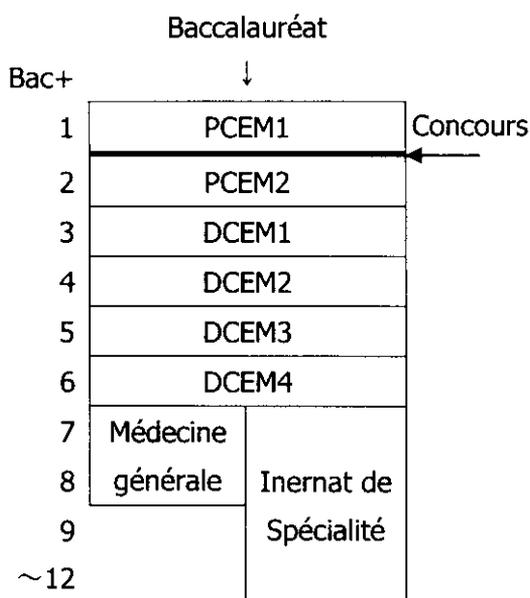


図1 フランスの大学における医学教育

Baccalauréat : バカロレア (大学入学資格)
 Concours : 進級試験
 Bac+ : 入学後年数
 PCEM : Premier Cycle d'Études Médicales 第1サイクル
 DCEM : Deuxième Cycle d'Études Médicales 第2サイクル
 Médecine générale : 一般医になるための研修
 Inernat de Spécialité : 専門医になるためのインターン研修

フランスでは、近年これらの課程の中で正式に EBM 関連の授業を取り入れているところが多くなってきている。2000年に医学教育プログラムの見直しがあり、UCBLでは第2サイクルで、「論文の批判的吟味」、「EBM」などが正式にカリキュラムに取り入れられるようになった。これらの講義では、医師が、1) 公衆衛生的な意思決定を合理的に行えるようにすること、2) 臨床試験(薬剤、治療法など)の結果を個々のケースに応用できるようにすること、3) 根拠の

レベルに応じて個々のケースに関して判断を下せること、さらに患者が、4) 諸々の医学的意思決定に参加できること、などを目的としている。言い換えれば、従来の医学教育では上記の点に関する教育が不十分であったことを示唆している。

医学教育における EBM 教育の特徴としては、第2サイクルでより実践的な教育を目指していること、教育担当者と学生の両者が教育の有効性を常に意識していること、研究方法とその成果の応用方法までを問題として取り上げること、継続的な教育を目指していること、などが挙げられる。

このように、フランスにおいて EBM 教育の重要性は次第に認識されつつあり、現実に教育プログラムの中に取り入れられてきている。しかしながら、現実的にはまだいくつかの問題が残されている。まず、EBM の概念の中には、従来の医学分野ではあまり教育されていない概念が多く含まれている。例えば、研究情報の評価と有効利用、メタアナリシス、薬効評価モデル、リスク・ベネフィットの予測、科学的根拠のレベル、などである。これらの概念については、学生側にとって新しいものであると同時に、教える側にとっても比較的新しい概念であると言える。その他、医療現場における数量的概念の適用や教育技法に関しても、これまでの医学教育では十分に行われていない。さらに、不確実性、エビデンス・レベル、リスクなどを考慮して情報を扱うことに習熟している医学関係者はあまり多くはない。したがって、これらの内容を学生に講義できる素養を持った教育者を養成することが当面の課題となっている。

2. EBM の基本に関する教育

UCBL では第 2 サイクルの第 3 学年に EBM に関して最初のまとまったコースを実施している。このコースでは EBM の定義から現実的な問題点まで、EBM 全般について入門的な講義を行っている。以下にその主なテーマとその中でとくに重視されている点を示した。

1) EBM とは：EBM の定義として、「治療や予防およびその結果が現時点における科学的なデータに基づいていること」が強調されている。その他、EBM のフランス語表現、EBM の必要性、など基本的な考え方が示される。

2) 科学的知見と実際の医療との差：科学的根拠と実際に行われている医療との差を客観的に認識することは一般に難しく、治療や予防の有効性の過大評価や過小評価を生み出している。このような現状の認識とそ

の原因について考える。

3) 治療目的：治療方法の選択がどのような根拠（患者のニーズ、患者の病歴、臨床的症状、臨床検査結果、患者の意見、など）に基づいてどのようなプロセスで決められるべきかについて考える。

4) 医療における情報：科学的データとしての医学情報は EBM の礎石ともいえる。したがって、EBM がうまくいくかどうかはこれらの情報の質とその使用方法にかかっている。そこで、EBM における情報とその使い方、さらにエビデンス・レベルなどの重要性が強調される。

3. 生物統計学に関する教育

上述のように EBM の教育においては情報の質や利用方法に大きな重点が置かれている。その基本になるのは、生物統計学や疫学である。これらの科目は第 1 サイクル

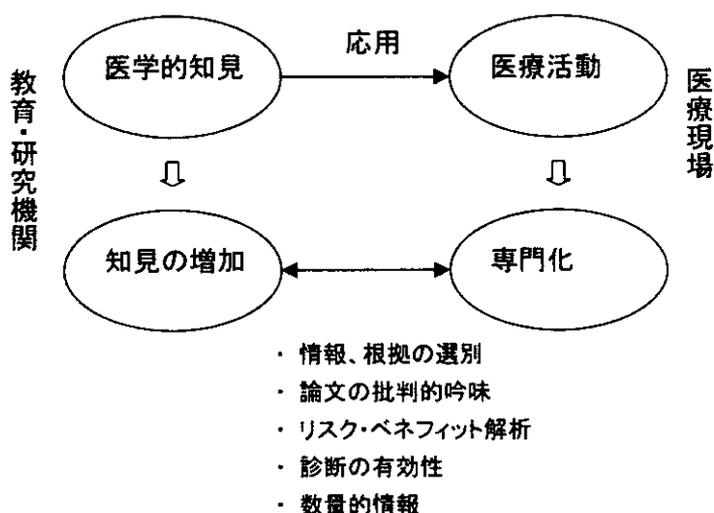


図 2 教育研究機関と医療現場との関係

科学的知見の増加にともない教育研究機関と医療現場の互いの情報交換や議論が重要になってきている。

の第 1, 2 学年において講義が行われている。しかし、前述のように第 1 学年から第 2 学年への進級試験はきわめて厳しく、この時期における生物統計学に関する教育は、その他の一般科目に比べれば現実的にはあまり十分であるとはいえない。UCBL では、論文の批判的吟味を念頭においたより実践的な教育が第 3 サイクルで行われている。その実例として、半年間で計 15 回の講義として行われる選択科目の内容を以下に示す。まず、前半では基礎的な方法論または考え方として、1) 論文の批判的吟味の概要、臨床研究の分類、交絡因子、エビデンス・レベル、2) バイアス、ランダム化、二重盲検、3) コホート研究、ケースコントロール研究におけるバイアス、4) 診断テストの評価、5) p 値の意味、信頼区間、仮説検定、6) 有効性の判断、リスク・ベネフィット解析、7) 治療方法評価の基準、8) 治療の正当性、を講義している。さらに、後半ではより具体的な応用例として、9) 動脈硬化、高血圧、10) 発がん、11) 知覚、運動、12) 身体障

害、13) 免疫、炎症、14) 血液、代謝、などの各論的な応用についての講義があり、最終日 (15 回目) には試験が行われる。その他にも、第 2 サイクルの 1 年次に行われる薬理学の講義では、薬効評価 (バイアス、研究倫理など)、治療効果の評価 (評価基準、評価指標など)、メタアナリシスなどを教えている。

D. 考察

フランスにおいても EBM の重要性は認識されつつあり、大学医学部の正式な教育プログラムの中に取り入れられてきている。特に UCBL ではカリキュラム上さまざまな試みが行われており、フランス国内では EBM に関する教育が最も進んでいる大学の 1 つであると思われる。とくに教育の場である大学と医療活動の場である病院との間で密接に連携を保って EBM の教育及び実践を試みている (図 2 参照)。しかし、一般には医学部の中でも EBM を教えることができる教員や医師の数はあまり多くは

表 2 「EBM」の訳語

英語	フランス語	日本語
Evidence	Fait empirique Données actuelles de la science	(科学的) 根拠
Evidence-based medicine	Médecine factuelle Médecine fondée sur les preuves Médecine fondée sur les données probantes Médecine fondée sur des fait prouvés “Evidence-based medicine”	根拠に基づく医療 (EBM)

注) EBM の分野に限らず、一般に英語とフランス語とでは、全く同じ (または類似の) 綴りであっても意味の異なる単語は多い。例えば、英語の “evidence” とフランス語の “évidence” ではニュアンスが異なる。フランス語の “évidence” は英語で言えば “obviousness” や “clearness” の意味が強い。

ない。また、EBMを支える情報の専門家に関する教育もあまり行われていない。すなわち、フランスにおいても、日本と同様にいわゆる「教育者の養成」が急務であると言えよう。また、EBMには従来の医学の考え方にはない概念が多く含まれており、フランスの文化的・歴史的背景の中で、多くの医師や医学教育者にとってEBMの本質的意義を理解することは必ずしも容易ではないようである。

一方、フランスでは開業医も含めて、医師がインターネットを利用できる環境にあることが義務付けられており、医療現場における情報へのアクセス環境は十分に整備されている。しかし、EBM実践のためにデータベースとして利用できるのは主に英語のデータベースである。したがって、フランス語で書かれた医学的知見を有効利用するためには、日本と同様にEBMを指向した自国語の文献データベースの構築が待たれる。

なお、フランスでは英語圏から入ってきた概念はしばしばフランス語らしい表現に置き換えられる。参考までに、「EBM」の訳語を表2に示した。

E. 結論

フランスでは、アメリカのように全国規模でEBMのシステム化が進展しているとはいえない。また、EBMを支える情報の専門家や医師以外の職種の専門家に対する教育もあまり行われていないようである。したがって、フランスにおいても日本と同様に、人材の養成が重要課題の1つであると言える。今後、日本においてEBMを推進

するためには、様々な形でフランスと日本とで今後の経験を共有していくことは意義があると思われる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

3. 研究会

Ogata,H. EBM au point de vue de l'enseignement au Japon. Enseignement de la médecine factuelle ("EBM"), Lyon, March, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

参考文献

- 1) Perrier,A., Similowski,T. Une série sur la médecine factuelle : mais pour quoi faire? *Rev Mal Respir* . 2002 ; 19 : 395-398
- 2) Boissel,J.P. *et al.* L'information thérapeutique : comment transmettre les données actuelles de la science. *Thérapie*. 1994 ; 49 : 299-311
- 3) Boissel,J.P. Point de Vue. *Bulletin de l'Ordre des Médecins*. 2002 ; n° 301

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合事業）
分担研究報告書

3. 医学図書館員に対する EBM 関連教育効果の評価

分担研究者 津谷 喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学

研究協力者 金子 善博 秋田大学医学部公衆衛生学

研究要旨

医学図書館の臨床支援活動の改善を目的とした医学図書館員に対する EBM 教育プログラムの効果の評価するために、1998 に厚生科学研究費特別研究で始まり、1999 年から 2001 年にかけては医療技術評価総合事業として実施された「EBM を支えるリサーチライブラリアン養成のための研究」班が開催したワークショップに参加した医学図書館員、およびその同僚をコントロール群としたアンケート調査を行った。ワークショップ参加者からはその後の活動に有用であったとの回答が多かった。また、EBM に関連する日常業務、教育活動への関与、EBM に関連する知識の正確性は参加者が非参加者に比べて高かった。図書館司書への EBM の教育と参加者の周囲への知識の波及に関して、開発された教育プログラムが一定の効果を果たしていると考えられた。

A. 研究目的

本研究の目的は、医学図書館司書を対象とした EBM 全般の理解と業務の改善を目的として開発された教育プログラムの効果の評価し、今後の EBM の実践を支援する人的資源の養成に資する事である。

B. 研究方法

「EBM を支えるリサーチライブラリアン養成のための研究」により医学図書館員を対象とした EBM 教育プログラムが開発された。同プログラムを用いて 1998 年から 2001 年に医学図書館員を対象としたワークショップが行われた。同ワークショップに参加した医学図書館員を対象とし、69 施設 86 名にアンケートを郵送配布した。調査は、2002 年 7 月～9 月にかけて行った。コントロール群として、参加者と同じ勤務先でワークショップに参加していない同僚の

医学図書館員にアンケートへの記入を求めた。

アンケートの調査項目は、回答者の経験、ライブラリアン WS への参加の有無、他の EBM 関連ワークショップへの参加の有無、参加年度、業務への有用性、文献検索業務、教育活動、EBM の知識を問う設問、所属図書館の概要であった。EBM の知識を問う設問は、各ライブラリアン WS の最後に参加者を対象に行っている設問に準じた。

（倫理面への配慮）

対象者に対しては書面により調査の目的を説明し、インフォームド・コンセントを得た。なお、本研究では遺伝子診断や血液採取は行っておらず、この点での倫理面での問題は無かった。

C. 研究結果

ワークショップ参加者 50 名、非参加者