

Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.

- 6) c-Yes activation in hepatocellular carcinoma.
Masaki T, Han F, Yoshida S, Nakai S, Morishita A, Kita Y, Uchida N, Yokoyama F, Kimura Y, Himoto T, Deguchi A, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.
 - 7) Expression of myristoylated alanine rich C kinase substrate (MARCKS) in hepatocellular carcinoma.
Masaki T, Yoshida S, Nakai S, Morishita A, Kita Y, Uchida N, Yokoyama F, Kimura Y, Himoto T, Deguchi A, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.
 - 8) Enhanced expression of adaptor molecule p46 Shc in the nuclei of hepatocytes with high proliferating activity: study of wistar rats.
Yoshida S, Masaki T, Nakai S, Morishita A, Kita Y, Uchida N, Yokoyama F, Nonomura T, Himoto T, Deguchi A, Kimura Y, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.
 - 9) Hepatocarcinogenesis induces isoform-specific localisation of p46 Shc to nuclei: Study of LEC rats liver.
Yoshida S, Masaki T, Nakai S, Morishita A, Kita Y, Uchida N, Yokoyama F, Nonomura T, Himoto T, Deguchi A, Kimura Y, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.
 - 10) Relationship between lens culinaris agglutinin-reactive fraction of serum alpha-fetoprotein and clinical laboratory features in patients with hepatocellular carcinoma.
Yoshida S, Kurokohchi K, Nakai S, Morishita A, Kita Y, Uchida N, Yokoyama F, Nonomura T, Himoto T, Deguchi A, Kimura Y, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.
- Asian Pacific Association for the Study of the Liver Conference India 2004 2004.12.11-15, New Delhi, India**
- 1) p46 Shc over-expression in the nuclei of high proliferating hepatocytes: Study of liver regenerating of Wistar rat.
Yoshida S, Masaki T, Jin Y, Deguchi A, Nakai S, Nonomura T, Yokoyama F, Kita Y, Himoto T, Watanabe S, Uchida N, Kurokohchi K, Kuriyama S.
 - 2) Src-related tyrosine kinase in hepatocellular carcinoma cells: study of LEC rats.
Masaki T, Yoshida S, Morishita A, Nakai S, Uchida N, Kita Y, Yokoyama F, Nonomura T, Himoto T, Deguchi A, Kimura Y, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.
 - 3) Identification of p46 Shc expressed in the nuclei of hepatocellular carcinoma cells: study of LEC rat liver.
Yoshida S, Masaki T, Kurokohchi K, Kita Y, Yokoyama F, Nakai S, Deguchi A, Nonomura T, Himoto T, Watanabe S, Uchida N, Kuriyama S.
 - 4) Cyclins and cyclin-dependent kinases in hepatocellular carcinoma cell cycle: study of human and Long-Evans cinnamon rats.
Masaki T, Yoshida S, Morishita A, Nakai S, Uchida N, Kita Y, Yokoyama F, Nonomura T, Himoto T, Deguchi A, Kimura Y, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.
 - 5) Expression of G1 phase-related cell cycle molecules in hepatocellular carcinoma: study of Long-Evans Cinnamon rats.
Kita Y, Masaki T, Yokoyama F, Yoshida S, Kurokohchi K, Watanabe S, Kuriyama S.
 - 6) Inactivation of C-terminal Src kinase (Csk) in hepatocellular carcinoma: comparative study of liver cirrhosis versus cancer.
Masaki T, Yoshida S, Nakai S, Morishita A, Uchida N, Kita Y, Yokoyama F, Nonomura T, Himoto T, Deguchi A, Kimura Y, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.
 - 7) Relationship between ING1 expression and cyclin E kinase activity in hepatocellular carcinoma.
Masaki T, Yoshida S, Morishita A, Nakai S, Uchida N, Kita Y, Yokoyama F, Nonomura T, Himoto T, Deguchi A, Kimura Y, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.
 - 8) Enhanced c-Yes activity in hepatocellular carcinoma.
Masaki T, Kita Y, Yoshida S, Morishita A, Nakai S, Uchida N, Yokoyama F, Nonomura T, Himoto T, Deguchi A, Kimura Y, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.
 - 9) Enhanced expression of annexin I in hepatocellular carcinoma.
Masaki T, Kita Y, Yoshida S, Morishita A, Nakai S, Uchida N, Yokoyama F, Nonomura T, Himoto T, Deguchi A, Kimura

Y, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.

10) Reduced myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) in hepatocellular carcinoma: comparative study of hepatocellular carcinoma versus liver cirrhosis.

Masaki T, Kita Y, Yoshida S, Morishita A, Nakai S, Uchida N, Yokoyama F, Nonomura T, Himoto T, Deguchi A, Kimura Y, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.

11) Expression of cell cycle regulator p18^{INK4C} in hepatocellular carcinoma: relationship between tumor differentiation and patient survival.

Masaki T, Morishita A, Yoshida S, Nakai S, Kita Y, Nonomura T, Yokoyama F, Himoto T, Deguchi A, Kimura Y, Uchida N, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S.

12) Significant correlation between lens culinaris agglutinin-reactive fraction of serum alpha-fetoprotein and patients with hepatocellular carcinoma.

Yoshida S, Masaki T, Kurokohchi K, Nakai S, Deguchi A, Watanabe S, Nonomura T, Yokoyama F, Kita Y, Himoto T, Uchida N, Kuriyama S.

2-2. 国内学会

第 90 回日本消化器病学会総会

2004.4.21-23, 仙台

肝細胞癌患者における腫瘍関連抗原に対する自己抗体の意義

樋本尚志、出口章広、舟木利治、杵川文彦、井上秀幸、正木 勉、黒河内和貴、内田尚仁、渡辺精四郎、栗山茂樹

第 40 回日本肝臓学会総会 2004.6.3-4, 浦安

1) 肝臓に対するエタノール注入併用ラジオ波凝固療法とエタノール/リポドール注入療法の有効性に関する検討

黒河内和貴、渡辺精四郎、正木 勉、樋本尚志、舟木利治、出口章広、中井誠二、吉田周平、栗山茂樹

2) 肝臓癌および肝再生における Shc(Src homology and collagen) の局在とその増強: LEC ラットおよび Wistar ラットを用いた検討

吉田周平、正木 勉、金 玉姫、出口章

広、中井誠二、樋本尚志、舟木利治、黒河内和貴、渡辺精四郎、栗山茂樹

3) マウス正常肝、再生肝、肝臓細胞および転移性肝臓における N 結合型糖鎖の構造解析

出口章広、中井誠二、正木 勉、黒河内和貴、渡辺精四郎、栗山茂樹

4) C 型慢性肝炎に対するリバビリンとインターフェロン a-2b 併用療法の臨床経験

舟木利治、中井誠二、出口章広、樋本尚志、正木 勉、黒河内和貴、渡辺精四郎、栗山茂樹

5) 肝硬変形成過程における細胞増殖因子の発現変化に関する検討

木田裕子、船越文美、正木 勉、中井誠二、出口章広、黒河内和貴、渡辺精四郎、栗山茂樹

6) 一般住民における抗ミトコンドリア抗体の疫学調査

柴田 実、西岡幹夫、宮川 浩、柳川達郎、宮内嘉明、栗山茂樹、黒河内和貴、正木 勉、富田忠孝、古田康夫、小林三善、井廻道夫

第 63 回日本癌学会総会 2004.9.29-10.1, 福岡

1) ワークショップ 10 「血管新生(1)」

ビタミン K2 及び ACE 阻害剤の肝臓癌・肝臓発育抑制効果: 血管新生への影響 吉治仁志、栗山茂樹、吉井純一、池中康英、野口隆一、築瀬公嗣、浪崎 正、北出光輝、山崎正晴、辻之上裕久、福井 博

2) 肝臓癌過程における線維化および血管新生の役割

吉井純一、吉治仁志、栗山茂樹、池中康英、野口隆一、築瀬公嗣、浪崎 正、北出光輝、山崎正晴、辻之上裕久、福井 博

3) 肝臓発育における血管新生に対する p53 変異の影響: インターフェロンと ACE 阻害剤による検討

野口隆一、吉治仁志、栗山茂樹、吉井純一、池中康英、築瀬公嗣、浪崎 正、北出光輝、山崎正晴、辻之上裕久、福井 博

- 4) 肝癌発育における VEGF 各受容体のシグナル伝達経路の差違
北出光輝、吉治仁志、栗山茂樹、吉井純一、池中康英、野口隆一、築瀬公嗣、浪崎 正、山崎正晴、辻之上裕久、福井 博

- 2) 原発性硬化性胆管炎(PSC)の予後：Mayo natural history model を用いた検討
内田尚仁、筒井邦彦、小川睦美、栗山茂樹

第8回日本肝臓学会大会・第46回日本消化器病学会大会 2004.10.21-23, 福岡

- 1) パネルディスカッション 3(肝臓学会・消化器病学会合同)
「自己免疫性肝疾患の長期経過と治療による修飾」(追加発言)
原発性胆汁性肝硬変における CYP2E1 c1/c2 genotype と臨床経過の関連性
木村泰彦、栗山茂樹、Gershwin ME

H. 知的財産権

特記すべきこと無し。

- 2) 肝発癌過程における細胞周期関連分子の発現変化
木田裕子、正木 勉、横山文美、木村泰彦、中井誠二、出口章広、井上秀幸、小川睦美、野々村貴子、樋本尚志、黒河内和貴、渡辺精四郎、栗山茂樹
- 3) 肝細胞癌における b-catenin の発現と cyclin D1 活性の関連性
正木 勉、吉田周平、森下朝洋、中井誠二、出口章広、木田裕子、横山文美、樋本尚志、木村泰彦、渡辺精四郎、黒河内和貴、栗山茂樹
- 4) 肝ドーム下および肝後上区域肝細胞癌に対する人工胸水注入下ラジオ波焼灼療法の検討
渡辺精四郎、出口章広、中井誠二、舟木利治、正木 勉、黒河内和貴、栗山茂樹
- 5) 肝細胞癌に対する腹腔鏡下エタノール注入併用ラジオ波凝固療法
黒河内和貴、渡辺精四郎、正木 勉、樋本尚志、出口章広、中井誠二、木村泰彦、栗山茂樹

第46回日本消化器病学会大会 2004.10.21-23, 福岡

- 1) C型慢性肝疾患に対する亜鉛補充の有用性について
樋本尚志、出口章広、中井誠二、宮内嘉明、井上秀幸、杵川文彦、木村泰彦、正木 勉、黒河内和貴、内田尚仁、渡辺精四郎、栗山茂樹

厚生労働省科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）
「末期肝硬変に対する治療に関する研究」
平成 16 年度分担研究報告書

ヒト MMP-13 発現アデノウイルスによる実験的ラット肝硬変の改善

研究分担者 渡辺 哲

東海大学医学部基盤診療学科系 公衆衛生・社会医学助教授

研究要旨：四塩化炭素投与で作製した肝硬変ラットに、ヒト MMP-13（間質性コラゲナーゼ）をアデノウイルスベクターを用いて強制発現させた。LacZ 遺伝子を導入した群や生食を投与した群に比べ、MMP-13 を導入した群では肝線維化が著明に改善し、腹水や食欲も改善した。これは、MMP-13 導入による MMP-9 の発現や、HGF の発現誘導によるものと考えられた。

研究協力者 岡崎 勲、稲垣 豊

A. 研究目的

肝硬変は種々の肝疾患の終末像であり、肝不全や肝細胞癌、食道静脈瘤などの合併症により死に至る予後不要の疾患である。我が国ではウイルス性肝炎から進展した肝硬変が多いが、原因治療（ウイルスの除去）の困難例や原因不明の肝硬変では、肝臓に蓄積した線維の溶解をはかることにより肝機能の改善を図ることが重要である。そこで本研究では、四塩化炭素慢性投与で作成したラット肝硬変に、アデノウイルスベクターを用いてヒト MMP-13 を発現させ、線維の分解と肝機能の改善をめざし、将来の患者への治療応用を図ることを目的とする。

B. 研究方法

実験的肝硬変は、体重 150g の雄性 Wistar 系ラットにオリーブオイルで 30% の濃度にした四塩化炭素を週 2 回腹腔内（1mg/kg）に 10 週間投与し作成した。四塩化炭素最終投与後 4 日目にヒト MMP-13 発現アデノウイルス RAdMMP-13 を 10^{10} pfu 大腿静脈より注入した。陰性コントロールとして、からのウイルス RAd66、LacZ 遺伝子を発現する RAdLacZ を用いた。ウイルス注入後 1 日目、3 日目、7 日目、14 日目、28 日目にラット

を屠殺し、肝臓を抽出した。組織学的検討のため、肝を細切し 4% パラフォルムアルデヒドで固定した。一部は OCT コンパウンドに封入し凍結切片を作製した。蛋白、mRNA 発現解析のため、肝組織は直ちに液体窒素中で凍結し、そのまま保存した。肝切片上の蛋白発現は ABC 法を用いた酵素抗体法で、肝組織の蛋白発現は Western blot 法で、遺伝子発現は RT-PCR 法で解析した。肝線維化の程度は、Azan 染色で陽性の部分の面積を測定し算出した。

C. 研究結果

四塩化炭素 10 週投与でラットに全例肝硬変が作製された。RAdMMP-13 注入群では、注入後 4-5 日目から対照群に比べ食欲が旺盛になった。肝線維化の程度を Azanx 染色陽性不部分の面積で比較すると、RAdMMP-13 注入群では 7 日目には線維化の程度が軽くなる傾向があり、14 日目には有意に線維化が改善した。注入したアデノウイルスが実際にどの程度肝臓に集まるかを、RAdLacZ ウイルスを注入し、肝組織を X-gal 染色することにより判定した。正常ラットでは X-gal 陽性細胞は肝小葉に一様に分布し、主に肝細胞が陽性であった。一方肝硬変ラットでは、X-gal 陽性細胞は線維束沿って少数みられるのみで、陽性細胞は主に間葉系細胞であった。肝硬変ラット

の肝臓におけるヒト MMP-13 の発現は RT-PCR により検出された。肝組織中のヒト MMP-13 の発現はわずかに酵素抗体法で検出されるのみで、Western blot 法では検出されず、Gelatin zymography でも collagenase 活性は検出されなかった。しかし、zymography で MMP-9 酵素活性の上昇を認め、MMP-2 活性には変化なかったことより、線維化の改善に MMP-9 の関与が示唆された。それ以外に、RAdMMP-13 注入ラットでは7日後に HGF の転写活性や c-met の転写増加を認めた。組織学的検討では PCNA 陽性細胞の増加もみられた。MMP-9 陽性細胞の種類を同定するため、鏡面像切片を用いて、ED1 (マクロファージ)、ED2 (Kupffer 細胞)、 α -SMA (星細胞)、CK-19 (幼弱な胆管細胞)、c-kit (骨髄幹細胞)、 α -fetoprotein、アルブミン (肝細胞) の特異抗体を用いて検討した。一部は α -SMA 陽性細胞であったが、多くは ED1 陽性であった。肝臓以外に脾臓と腎臓を調べた。肝硬変ラットに RAdLacZ 注入したところ X-gal 染色陽性は脾臓、腎臓で著明であった。MMP-9 の発現は脾臓で著明であり、産生細胞は ED1 陽性であった。顆粒球の染色は陰性であった。

D. 考察

ラットの実験的肝線維化改善において、その初期に一過性に MMP-13 の発現がみられることをこれまで報告してきた。肝線維化において蓄積する主な細胞外マトリックスは I 型コラーゲンであり、次に IV 型コラーゲンがあげられる。従って MMP-13 の発現は I 型コラーゲンの分解には重要であるとされてきたが、その発現は非常に弱く、検出は困難であった。本研究は強制的に MMP-13 を発現させることにより肝線維化の改善が促進されることをみたものである。肝硬変ラットでヒト MMP-13 を強制発現させると確かに肝線維化の改善のみならず食欲、腹水といった臨床所見の改善もみられた。その機序として当然 MMP-13 の直接的な I 型コラーゲンの分解が考えられるが、実際には発現した MMP-13 陽性細胞はわずかで、酵素活性も検出できなかった。そこで、直接作用以外の働きが重要と考え研究を進めた。その過程で、MMP-13 強制発現ラットの肝臓では、MMP-13 注入3日目か

ら MMP-9 の酵素活性が上昇することが zymography で認められた。同時に RT-PCR でも発現が増強するので、単に MMP-9 の活性化を促進しているのではなく、転写活性をあげていると考えられた。MMP-13 が直接 MMP-9 の転写を活性化させることに関しては、ラット MMP-13 に相当するヒト MMP-1 を強制発現させたヒト肝癌細胞株 HCC-T (元来は MMP-1 非産生株) において、MMP-9 の転写や蛋白発現が認められることから十分考えられる。その機序に関しては現在検討中である。MMP-9 産生細胞に関しては、種々の細胞マーカーによる検討より、一部は活性化星細胞と考えられるが、多くは ED1 陽性のマクロファージと考えられる。MMP-9 陽性細胞は、コントロールラット脾臓にもみられるが、RAdMMP-13 注入ラットで多くみられ、肝硬変ラットではアデノウイルスが脾臓に多く接着することより、脾臓において MMP-13 が MMP-9 の転写を促進している可能性がある。MMP-9 を介する以外の肝線維化改善の機序に関しては不明であるが、HGF や c-met の mRNA が増加し、肝組織においても PCNA 陽性細胞の増加がみられることから肝細胞の増殖促進も肝硬変の改善に寄与していることが示唆される。

E. 結論

ヒト MMP-13 を肝硬変ラットに強制発現させることにより、肝線維化の著明な改善と臨床所見の改善がみられた。肝線維化改善において、MMP-13 の発現が重要であることが認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Yoshihiko Sugioka, Tetsu Watanabe, Yutaka Inagaki, Miwa Kushida, Maki Niioka, Hitoshi Endo, Reiichi Higashiyama and Isao Okazaki. c-Jun NH₂-terminal kinase pathway is involved in constitutive matrix

metalloproteinase-1 expression in a hepatocellular carcinoma-derived cell line. *Int J Cancer*, 109: 867-874, 2004

2. Shun Ito, Hiroyuki Furuta, Bang-on Theptien, Noriko Ishikawa, Tetsu Watanabe, Son-arch Wongkhomthong, Isao Okazaki. Comparative socio-cultural analysis of smoking behavior and difficulty of quitting smoking in Japan and Thailand. *Jpn J Public Health*, 51: 975-985, 2004

3. Isao Okazaki, Tetsu Watanabe, Maki Niioka, Yoshihiko Sugioka, Yutaka Inagaki. Reversibility of Liver fibrosis: Role of Matrix Metalloproteinases. In *Fibrogenesis: Cellular and Molecular Basis* (ed. By Mohammed S. Razzaque) Kluwer Academic/ Plenum Publishers, New York (U.S.A.) Landes Bioscience, 2005, Chapter 12, pp143-159

厚生労働省科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）
「末期肝硬変に対する治療に関する研究」
平成16年度分担研究報告書

わが国の肝炎・肝硬変治療に関わる医療経済学的エビデンス

研究分担者 小林 廉毅
東京大学大学院医学系研究科教授

研究要旨：わが国の肝炎・肝硬変治療に関して、(1)医療経済学的なクリニカルアクションを作成し、(2)それに関わる国内で行われた医療経済評価の実証研究を広く収集し、(3)批判的吟味を行った後、エビデンスのレベルに応じて結論の臨床的応用について考察した。その結果、想定したクリニカルアクションについて以下のような結論を得た。すなわち、「C型肝炎に対するインターフェロン治療の費用対効果は他の一般的な生活習慣病治療と同等か。」というクリニカルアクションについては、腎移植や乳がん検診などの費用対効果の値に相当し、肯定的と考えられた。もとになった研究は、過去のデータの基づくシミュレーション研究のため、エビデンスの分類としてはV相当と考えられる。「C型慢性持続性肝炎（CPH）に対するインターフェロン治療の費用対効果は、C型慢性活動性肝炎（CAH）に対するそれと同等（以上）か。」については、文献中のデータを再計算したところ、割引率が0～3%程度であれば、両者の費用対効果の大きさはほぼ同等と推定された。エビデンスの分類は前項と同様の理由でVである。

研究協力者
豊川智之（東京大学大学院医学系研究科）

A. 研究目的

前年度の分担研究により、わが国における肝疾患の年間総医療費は約5328億円と推計された。内訳は、傷病中分類別に多い順で、肝及び肝内胆管の悪性新生物（1515億円）、ウイルス肝炎（1466億円）、肝硬変（961億円）、その他の肝疾患（585億円）、慢性肝炎（510億円）、アルコール性肝炎（290億円）だった。この数値は、「国民医療費」統計における「消化器系の疾患」中の肝疾患の医療費推計値3073億円（2002年度）に比べて7割以上大きな値であった。肝疾患の一部は、感染症（ウイルス性肝炎など）、あるいは悪性新生物（肝がんなど）に分類されており、「国民医療費」における肝疾患の推計医療費では、当該疾患の総医療費を過小評価する可能性があると思われた。と

りわけ悪性新生物の医療費が高額であること、また肝炎から肝硬変、肝がんへの当該疾病の自然史がかなり解明されてきたことから、早期の治療的介入が医療費高額化を抑止できる可能性が示唆される。本年度の分担研究では、肝炎および肝硬変の治療についての医療経済学的なクリニカルアクションを想定し、わが国における当該領域のエビデンスを総括することを目的とする。なお、本研究は治療的介入に焦点を絞っているため、ウイルス性肝炎キャリアの早期発見あるいは感染予防等についての医療経済評価については扱わないこととした。

B. 研究方法

(1) クリニカルアクションの作成
現時点で推定される患者数、確立された治療法の有無、医療費への影響という観点などから、臨床的に重要と思われる医療経済学的なクリニカルアクションを検討し

た。

(2) 文献レビュー

わが国で行われた肝炎・肝硬変治療の医療経済評価論文のシステマティックレビューを行った。英文文献については、「PubMed」を用いて当該研究班のレビューの一環として行った（詳細は他分担研究を参照）。国内文献については、「医学中央雑誌」を用いて、「肝炎/TH or 肝炎/AL or 肝硬変/TH or 肝硬変/AL」 and 「医療経済学/TH or 医療経済/AL or 費用効果分析/TH or 医療費/TH or 医療費/AL」を検索式として、1990年から2004年末までの文献（会議録を除く）を検索した。検索された文献について、文献のタイトル・キーワード・抄録を手がかりにして、肝炎・肝硬変治療の医療経済評価の実証研究のみに絞った。

(3) 批判的吟味とエビデンスの分類

文献の批判的吟味としては、対象選択、研究方法、結果の提示、統計的手法、結果の解釈、臨床的意義づけなどについての適切さを吟味するとともに、当該研究班で採用したエビデンスの分類（Ⅰ：システマティックレビュー/メタアナリシス、Ⅱ：1つ以上のRCT、Ⅲ：非ランダム化比較試験CCT、Ⅳ：分析疫学的研究、Ⅴ：記述研究、Ⅵ：患者データに基づかない専門委員会や専門家個人の意見）に基づいて検討した。さらに、医療経済評価の適切さを評価するため、Drummondらの提唱するチェックリストを用いた（資料1）。以上の吟味に基づいて、クリニカルクエッションの解答への資料とした。

（倫理面への配慮）

本調査では個人情報扱っていないので、倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

(1) クリニカルクエッション

わが国の肝炎・肝硬変治療に重要と思われる医療経済学的なクリニカルクエッションを作成した（資料2）。

(2) 文献レビュー

「PubMed」では1件のみ検索された。「医

学中央雑誌」を用いた検索では、36件検索された。発表年についてみると、最近の増加傾向が特徴的であった（表1）。

表1 肝炎・肝硬変治療の医療経済評価に関わる国内文献の発表状況

| 発表年 | 文献数 | | |
|-----------|-----|-------|----|
| | 原著 | 解説/総説 | 計 |
| 1990～1994 | 0 | 0 | 0 |
| 1995 | 2 | 0 | 2 |
| 1996 | 1 | 0 | 1 |
| 1997 | 1 | 0 | 1 |
| 1998 | 3 | 1 | 4 |
| 1999 | 2 | 1 | 3 |
| 2000 | 2 | 0 | 2 |
| 2001 | 0 | 1 | 1 |
| 2002 | 4 | 5 | 9 |
| 2003 | 4 | 2 | 6 |
| 2004 | 1 | 6 | 7 |
| 15年間総計 | 20 | 16 | 36 |

このうち、肝炎・肝硬変治療の医療経済評価の実証論文には、9件が該当した（資料3）。他の文献は、解説/総説が16件、肝炎・肝硬変治療に直接関わらないもの3件、医療経済評価に直接関わらないもの4件、予防・健康教育を扱ったもの4件であった。

(3) 批判的吟味とエビデンスのレベル

「PubMed」で検索された1件は対象、方法の記載が本研究の条件をみたさなかったため、以後の分析には用いなかった。なお、当該文献は「医学中央雑誌」を用いた検索の2002年分の解説/総説に重複して数えられている。前項で見いだした文献9件（資料3）のうち、医療経済評価としての妥当性（資料1）を吟味し、3件の文献に絞った（資料3で文献記号を□で囲ったもの）。

文献Dは、わが国におけるインターフェロン（以下、IFN）治療の医療経済評価の先駆的な報告であるが、便益とQALYをダブルカウント（重複計上）していた。そこで文中の数値を用いて再計算を行ったところ、40歳時点における非IFN投与に対する慢性持続性肝炎（CPH）へのIFN投与および慢性活動性肝炎（CAH）へのIFN投与による1QALY当たりの費用は割引率0%で各々56万円以下、57万円以下、割引率3%で各々101万円以下、80万円以下となった。

文献 G は、2001 年に承認されたコンセンサス・インターフェロン（CINF）を対象にした費用効果分析であるが、50 歳時点でのベースケースにおける、非 IFN 投与群に対する CINF 投与群、IFN- α 1 投与群の増分費用効果比は、1 生存年当たり各々132 万円、247 万円としている。なお、文献 G は IFN の効果に関してかなり控えめな前提で分析を行っているため、1 生存年当たり増分費用は上記の値よりも少ない可能性がある。

文献 H は、全年齢（日本人男性）を対象にした C 型慢性肝炎の IFN 治療の費用便益分析であり、IFN 治療は、費用便益の観点から総じて妥当であること、便益は IFN 治療による治癒率がよいほど、また感染した場合に IFN 治療を早く始めたほど、大きいことが示された。

表 2 肝炎・肝硬変治療に関わる医療経済学的な国内におけるエビデンス

| |
|--|
| <p>CQ1. C 型肝炎に対するインターフェロン治療の費用対効果は他の一般的な生活習慣病治療と同等か。</p> <p>結論：肯定的（40 歳時で 1QALY 延長当たり 100 万円以下） エビデンスの分類：V</p> |
| <p>CQ2. C 型慢性持続性肝炎（CPH）に対するインターフェロン治療の費用対効果は、C 型慢性活動性肝炎（CAH）に対するそれと同等（以上）か。</p> <p>結論：肯定的（両者の 1QALY 延長当たり費用はほぼ同程度） エビデンスの分類：V</p> |

以上から、「CQ1. C 型肝炎に対するインターフェロン治療の費用対効果は他の一般的な生活習慣病治療と同等か。」

については、文献 D から 40 歳時点で 1QALY 延長当たり 100 万円以下であることが示されており、資料 4 の腎移植や乳がん検診などに相当し、肯定的と思われる。過去のデータに基づくシミュレーション研究のため、エビデンスの分類としては V 相当と考えられる。この結論は文献 G、H の結果とも矛盾しない。

「CQ2. C 型慢性持続性肝炎（CPH）に対

するインターフェロン治療の費用対効果は、C 型慢性活動性肝炎（CAH）に対するそれと同等（以上）か。」については、文献 D 中のデータを再計算値から、割引率が 0~3% 程度であれば、ほぼ同等と考えられる。エビデンスのレベルは前項と同様の理由で V である。

CQ3 については国内の実証研究はなかった（文献 E が関連しているが、医療経済学的な数値データの記載がなかった）。CQ4 についても国内の実証研究はなかった（肝移植の医療費に関わる文献 10 件を電子検索してきたが、すべて解説/総説であった）。

D. 考察

文献の批判的吟味と医療経済評価の適切さを評価するチェックリストを用いた検討の結果、国内における肝炎・肝硬変治療に関わる医療経済学的な実証研究は 3 件に絞られた。3 件とも、C 型肝炎に対する IFN 治療について同じ方向の結論を導いており、対象年齢の違いを考慮すれば数値的にも近い結果を得ていた。また、文献 D における肝炎、肝硬変の各ステージにおける効用値も、前々年度の当該分担研究で得た効用値とほぼ同じであり、妥当な設定と思われた。3 論文を検討した結果、想定したクリニカルクエッションのうち 2 問について肯定的な解答を得た。3 件とも過去のデータの基づくシミュレーション研究のため、エビデンスの分類としては V 相当と考えられる。

E. 結論

国内の実証研究に基づいて、C 型肝炎に対するインターフェロン治療の費用対効果についてのエビデンスを整理した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

資料1 医療経済評価研究のチェックリスト

1. 明確に定義されたリサーチクエッションを提示しているか。
2. 競合する代替案を漏れなく提示しているか。
3. 当該医療サービス（医療技術）の効果は確立しているか。
4. 比較する医療サービス（医療技術）の重要な費用項目と効果を網羅しているか。
5. 費用と効果を適切な単位で正確に測定しているか。
6. 費用と効果の価値づけは信頼できるか。
7. 費用と効果が異なる時期に発生する場合の調整（割引）をしているか。
8. 費用と効果について増分分析をしているか。
9. 費用と効果に関わる不確実性について適切な対応をしているか。
10. 研究結果の提示と考察において臨床応用上の重要事項を網羅しているか。

（出典：Drummond MF, et al: *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 2nd edition. Oxford University Press, 1997 の Box 3.1 を和訳して作成）

資料2 肝炎・肝硬変治療に関わる医療経済学的なクリニカルクエッション（CQ）

- CQ1. C型肝炎に対するインターフェロン治療の費用対効果は他の一般的な生活習慣病治療と同等（以上）か。
- CQ2. C型慢性持続性肝炎（CPH）に対するインターフェロン治療の費用対効果は、C型慢性活動性肝炎（CAH）に対するそれと同等（以上）か。
- CQ3. 肝硬変患者における肝発がん抑制のためのインターフェロン投与は医療経済的に妥当か。
- CQ4. ウイルス性肝硬変に対する肝移植治療は医療経済的に妥当か。

（研究班でのディスカッションに基づいて当該分担研究者が作成した。）

資料3 文献レビューの結果

文献A

肝硬変における小柴胡湯のコスト・エフェクティブネス分析

(小川京子、他：薬理と治療 23: 2181-2189, 1995)

肝硬変に対する標準的治療に加えて、小柴胡湯を追加投与することについて費用効果分析を行った。肝硬変から末期肝硬変、肝がんに至る過程について、小柴胡湯投与と非投与群の費用、肝硬変に留まる期間をシミュレーション分析し、費用効果分析を行った。

文献B

C型慢性肝炎に対する戦略的インターフェロン療法の社会経済的評価

(森口尚史、他：医療経済研究 3: 169-179, 1996)

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の医療経済評価研究のレビューを行ったところ、国内外あわせて4件の文献を見いだした。さらに、もっとも安価なインターフェロン α -2aを用いたC型慢性肝炎患者治療の医療費を推定したところ、100万人当たり9.4~11.3兆円となり、インターフェロンを用いない場合の総医療費14.2兆円より大幅に削減されると予想された。

文献C

劇症肝炎における予後因子とcost-benefit-analysisからみた集中治療の限界

(石井邦英、他：肝臓 39: 68-72, 1998)

筆者らの施設における劇症肝炎12症例について、医療費、予後と予後に関連する因子を検討した(ヒストリカルコホート)。12症例中、死亡10例、生存2例であった(予後関連因子については省略)。劇症肝炎の集中治療の医療費は約1千万円を要した。特に60日以上延命できたが、結局肝不全で死亡した3例のうち、2例の総医療費は2千万円を超えており、文献的には肝移植の費用に相当、またはそれ以上と考えられた。

文献D

C型慢性肝炎に対するIFN療法の費用効用分析

(飯野四郎、他：日本医事新報 3870: 10-15, 1998)

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療について、40歳時点での慢性持続性肝炎(CPH)へのIFN投与群、慢性活動性肝炎(CAH)へのIFN投与群、非IFN投与群をシミュレーション分析で生涯にわたって比較した。各群について費用と便益、QALYを推定したところ、3%の割引率の場合、CPH群が費用対効果においてもっとも優れていた。

文献E

インターフェロン治療による肝発癌抑制

(池田謙次：臨床消化器内科 13: 1509-1517, 1998)

B型肝硬変に対するインターフェロン(IFN)治療について、IFN投与群94例と非投与群219例の経過(中央値7.0年)を比較した(ヒストリカルコホート)。多変量解析で、他の関連要因を調整したところ、IFN治療によってIFN投与群の発癌率は(非投与のそれを1とした場合)0.39(95%CI: 0.17-0.92)であった。医療経済学的観点でもっとも効率よく発癌抑制効果があるのは、HBV-DNAが10Meq/ml以上の肝硬変症例であった。

(ただし、上記を裏付ける医療経済学的な数値データは文献中に記載されていない。)

文献F

アルコール性臓器障害患者における医療費の検討

(山田千里、他：日本アルコール・薬物医学会雑誌 35: 206-207, 2000)

筆者らの施設におけるアルコール性肝硬変 1 例とアルコール性脂肪肝 1 例について、医療費を算出し、考察を加えた。

文献 G

日本におけるジェノタイプ 1b・高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するコンセンサス・インターフェロンの費用対効果

(手良向聡、他：薬剤疫学 7: 1-11, 2002)

わが国における臨床試験等のデータを用いて、ジェノタイプ 1b・高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するコンセンサス・インターフェロン (CINF) 投与群、IFN- α n1 投与群、非 IFN 投与群の費用対効果をシミュレーション分析した。その結果、CINF 投与群の費用対効果がもっとも優れていた。50 歳時点でのベースケースについて、非 IFN 投与群に対する CINF 投与群、IFN- α n1 投与群の増分費用効果比は、1 生存年当たり各々 132 万円、247 万円であった。

文献 H

The natural history model of hepatitis C virus infection and the economic evaluation of alpha interferon treatment

(Hayashida K, et al.: Journal of Epidemiology 12: 22-32, 2002)

マルコフ・モデルを応用して、わが国における過去のデータから、日本人男性を対象に C 型慢性肝炎のインターフェロン (IFN) 治療の費用便益分析をシミュレーション分析した。その結果、C 型慢性肝炎の IFN 治療は、費用便益の観点から総じて妥当であること、便益は IFN 治療による治癒率がよいほど、また感染した場合に IFN 治療を早く始めるほど、大きいことが示された。

文献 I

肝疾患医療費の済生会 9 病院間比較

(糸島達也、他：済生 883: 38-41, 2003)

済生会 9 病院のウイルス性肝疾患 (急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、非代償性肝硬変、肝癌) の医療費をレセプトから算定し、比較検討を行った。

資料4 種々の予防・治療サービスの医療経済評価の比較 (League table)

| 種々の医療行為 (予防を含む) | IQALY 延長当たり費用 (英ポンド) (Cost / QALY) |
|-----------------------------|--|
| コレステロール検査と食事療法 (対象 40~69 歳) | 220 |
| 頭部外傷に対する脳外科治療 | 240 |
| プライマリケア医による禁煙指導 | 270 |
| クモ膜下出血に対する脳外科治療 | 490 |
| 脳卒中予防のための降圧療法 (対象 45~64 歳) | 940 |
| ペースメーカー挿入 | 1,100 |
| 大腿骨頭置換術 | 1,180 |
| 心臓バイパス手術 (左冠動脈主幹部狭窄、重症) | 2,090 |
| 腎移植 | 4,710 |
| 乳がん検診 | 5,780 |
| 心臓移植 | 7,840 |
| コレステロール検査と治療 (対象 25~39 歳) | 14,150 |
| 心臓バイパス手術 (1 枝狭窄、中程度の症状) | 18,830 |
| 人工透析 | 21,970 |
| 脳腫瘍に対する脳外科手術 | 107,780 |

(Drummond MF, et al: Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, 2nd edition. Oxford University Press, 1997 の Table 9.1 を一部改変して作成)

厚生労働省科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）
「末期肝硬変に対する治療に関する研究」
平成 16 年度分担研究報告書

末期肝硬変診療ガイドライン作成のための戦略

研究分担者 森實 敏夫
神奈川歯科大学付属病院内科教授

研究要旨：進行肝硬変は腹水、食道静脈瘤、肝性脳症など合併症に対する診断・治療が重要である。QOL の改善と、生存の延長のために有効な診断・治療の確立が望まれる。そのために、肝硬変診療のフローチャートを作成し、各フローの中で、臨床決断の必要な点を明らかにした。次に、それぞれの点における選択肢、その選択基準、得られる効果などに関して、临床上生じうる疑問（クリニカルクエスチョン、CQ）を作成し、それに基づいた検索式を作成した。CQ 作成時点で、CQ の各要素の定義づけ、その範囲の設定をし、文献選定の基準として用いた。文献検索は包括的であるべきであり、CQ の 4 つの要素、すなわち、P(atient), I(ntervention), C(ontrol), O(utcome) (PICO)あるいは、P(atient), E(xposure), C(ontrol), O(utcome) (PECO)とそれに解答を与えうる研究デザインと全部で 5 つの要素を表現する語句をできるだけ多く想起し、それらを組み合わせることによって検索式を作成した。MEDLINE 検索には、PubMed を利用するが、PubMed のフィールドタグ、Automatic Term Mapping などの検索アルゴリズムを熟知する必要がある。試験検索を繰り返し施行し、最適の検索式を作成する必要があるが、その作業を効率化するためには、検索式を構成する語句を AND、OR、NOT で結合し、検索式を作成し、さらに PubMed ホームページを開き、検索式データを渡し、検索し、Details 情報を取り込み、それらの記録ができるコンピュータプログラムが望まれる。

分担研究者
なし。

A 研究目的

進行肝硬変診療ガイドライン作成のための作業を明確化し、作業を効率化する戦略を明らかにする。それぞれの作業を支援し、効率化するコンピュータプログラムの必要要件を明らかにする。

B 研究方法

1) 進行肝硬変診療のフローチャート

進行肝硬変診療のフローチャートを作成することによって、臨床決断 clinical decision making が必要とされる点を明らかにする。

2) クリニカルクエスチョンの作成

臨床決断を必要とする点において、発生するクリニカルクエスチョン（Clinical question, CQ）を作成する。CQ は P(atient), I(ntervention), C(ontrol), O(utcome) (PICO)あるいは、P(atient), E(xposure), C(ontrol), O(utcome) (PECO)とそれに解答を与えうる研究デザインと全部で 5 つの要素を明らかにし、それから一般的な日本語として文章を形成する¹⁾。

3) 検索式の実行

クリニカルクエスチョンの構成要素を表現する語句を組み合わせる検索式を作成するが^{2,3,4)}、その組み合わせ方を明らかにする。効率的な検索式作成の方法を明らかにする。

C. 研究結果

1) 進行肝硬変診療のフローチャート

進行肝硬変診療のフローチャートを図 1 に示す。このフローチャートの中で、それぞれの臨床決断を必要とする点は①から⑫と

なる。各点において必要とされる、エビデンスは次のようになる：

①肝硬変におけるさまざまな症状の陽性率(感度)およびそれぞれの症状の特異度。

②各肝機能検査の感度、特異度

③肝硬変の診断：肝生検、US、CT、MRI など画像検査の感度。血液化学検査の感度、特異度。

④肝硬変における以下の検査あるいは所見の感度、特異度：HCV Ab、HCV RNA、HBsAg、HBV DNA、飲酒量、PBC 診断基準、その他。

⑤過去の治療の効果、肝硬変進行、肝細胞癌発生、生存、QOL に対する影響。

⑥ステージと予後（生存、合併症の発生、QOL）の関係。

⑦飲酒の予後への影響。

⑧肝硬変段階の治療効果：生存、肝細胞癌発生、合併症発生、QOL、進行。

⑨それぞれの合併症の診断法の感度、特異度。

⑩それぞれの合併症に対する適応と効果。

⑪血液検査の選択と施行間隔。

画像検査の選択と施行間隔。

2) クリニカルクエスチョンの作成

上記の点に関するクリニカルクエスチョンの例をあげる。

たとえば、⑩の点では食道静脈瘤の治療に関するクリニカルクエスチョンが考えられる。

例：食道静脈瘤の治療で EVL と硬化療法はどちらがすぐれているか。

P: 肝硬変で食道静脈瘤を有する患者で出血のリスクが高い者。

I: EVL

C: 硬化療法

O: 食道静脈瘤出血、生存、脳症

D: ランダム化比較試験

この例でもわかるように、クリニカルクエスチョンは一般的な言語表現を用いなければ、理解が困難となるが、一方で、クリニカルクエスチョンを構成する PICOD あるいは PECOD の各要素は厳密に定義する必要がある。たとえば、以下のごとく、それぞれの要素について定義する。

P: 肝硬変で食道静脈瘤を有する患者で出血のリスクが高い者。

- ・ 食道静脈瘤の診断は内視鏡で行われており、Red Color Sign など出血のリスクが評価されており、リスクがある一定以上の患者を対象としている。
- ・ もし、最初の食道静脈瘤からの出血に対して行われた治療の研究が多い場合には、それらは別のクリニカルクエスチョンを作成して対処する。
- ・ 肝硬変の病因は C 型、B 型肝炎ウイルスによるものだけでなく、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝硬変も含めるが、対象者のこれら病因の構成は問わない。

I: EVL

- ・ 通常の内視鏡下の Ligation。

C: 硬化療法

- ・ 硬化剤の内容は問わない。

O: 食道静脈瘤出血、生存、脳症

- ・ 最も重要なアウトカムは生存である。出血あるいは脳症のみをアウトカムとした研究は含めない予定であるが、文献が少ない場合には、これらも含める。
- ・ 統計解析法として生存分析が用いられ、ハザード比が算出されていること。
- ・ できれば平均余命延長期間が算出されていること。

D: ランダム化比較試験

- ・ ランダム化比較試験のみを対象とする。非ランダム化比較試験や、非比較試験、症例集積研究は除く。

これら一連のクリニカルクエスチョン作成および各要素の定義づけの作業を効率的に行うには、2003 年度本研究班の報告書にあるような、Microsoft Word のテンプレートとして表を作成し、一定の形式で書くことが有用と考えられた⁵。

さらに、各要素の定義づけをチェックするために表 1 に示すような、研究デザイン別のチェックリストを利用することも有用と考えられる。

3) 検索式の作成

上記の例では、次のような検索式に含める語句が考えられる。これらの語句は PubMed の MeSH Database を検索し、どの

ように扱われているかについても予備的調査を行う。

P :

liver cirrhosis [mh]
cirrhosis of the liver
liver fibrosis
esophageal varix
esophageal and gastric varices [mh]
esophageal varices
esophagus AND varix
esophagus AND varices

I :

ligation [mh]

C :

sclerotherapy [mh]

O :

mortality [sh]
mortality [mh]
survival [mh]

D :

randomized controlled trial [pt]
multi-center study [pt]
controlled clinical trial [pt]
meta-analysis [pt]
Cochrane database syst rev [ta]

これらの語句を組み合わせて検索式を作成するが、その組み合わせは膨大な数になり、検索式の作成、試験検索に要する時間が長くなる。したがって、さまざまな語句の組み合わせによる検索式を簡単に作成でき、試験検索が簡単にでき、検索結果からPubMedのDetailsの情報を簡単に得られ、なおかつこれらの作業が記録として保存できるコンピュータプログラムが望まれる。

たとえば、一例として、Microsoft Excelの各セルに検索用語を入力し、フィールドタグを選択したうえで、検索式に含む語句を選択して、検索式を自動作成するマクロプログラムが考えられる。これにさらに、PubMedのホームページを開いて、検索式データをブラウザに渡すプログラム、検索後のDetailsのデータを取り込むプログラムが望まれる(図2)。

D 考察

診療ガイドラインの作成のためには、1) 肝硬変診療のフローチャートの作成、2) 臨床決断の必要な点の同定、3) それぞれの点において発生するクリニカルクエスションの作成、4) クリニカルクエスションを構成するPICOあるいはPECOと研究デザインの5つの要素の作成、5) それぞれの要素を表現する語句の想起、6) それらを組み合わせた検索式の作成、7) 検索の繰り返しという一連作業を効率的に行う必要がある。これらの作業を支援するコンピュータプログラムが望まれる。

また、CQの作成を厳密に行うためのチェックリストの使用は、CQ作成に続く最適な検索式の作成、文献検索を効率的に行うためにも有用と考えられる。

E 結論

1. 診療ガイドラインの作成のためには、1) 肝硬変診療のフローチャートの作成、2) 臨床決断の必要な点の同定、3) それぞれの点において発生するクリニカルクエスションの作成、4) クリニカルクエスションを構成するPICOあるいはPECOと研究デザインの5つの要素の作成、5) それぞれの要素を表現する語句の想起、6) それらを組み合わせた検索式の作成、7) 検索の繰り返しという一連作業を効率的に行う必要がある
2. CQの作成を厳密に行うためのチェックリストの使用が望まれる。
3. 以上の作業を効率的に行うためのコンピュータプログラムが望まれる。

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

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

文献

- 1) 森實敏夫、福岡敏雄、中山健夫、山口直比古、宮木幸一、星佳芳：EBM 実践のための医学文献評価選定マニュアル。2004年、ライフサイエンス出版、東京。
- 2) Villanueva EV, Burrows EA, Fennessy PA, Rajendran M, Anderson JN: Improving question formulation for use in evidence appraisal in a tertiary care setting: a randomised controlled trial [ISRCTN66375463]. *BMC Med Inform Decis Mak* 2001;1:4.
- 3) Hersh WR, Crabtree MK, Hickam DH, Sacherek L, Rose L, Friedman CP: Factors associated with successful answering of clinical questions using an information retrieval system. *Bull Med Libr Assoc* 2000;88:323-31.
- 4) 森實敏夫：診療ガイドラインおよび Minds における医学関連文献の評価選定基準について。 *医学図書館* 2004;51:51-56.
- 5) Ely JW, Osheroff JA, Ebell MH, Bergus GR, Levy BT, Chambliss ML, Evans ER: Analysis of questions asked by family doctors regarding patient care. *BMJ* 1999;319:358-61.

表1. クリニカルクエスチョンのチェックリスト

A. 介入研究用クリニカルクエスチョンのチェックリスト

| | | 項目 | 定義づけ* | 範囲設定 |
|-----|----|----------------|-------|------|
| P** | 1 | 疾患・病態の診断法 | | |
| | 2 | 診断基準 | | |
| | 3 | 疾患・病態の重症度 | | |
| | 4 | アウトカムに影響を及ぼす因子 | | |
| | 5 | 研究実施場所 | | |
| I | 6 | 介入 | | |
| | 7 | コンプライアンス | | |
| C | 8 | 対照 | | |
| O | 9 | 測定法 | | |
| D | 10 | 研究デザイン | | |

B. 観察研究用クリニカルクエスチョンのチェックリスト

| | | 項目 | 定義づけ | 範囲設定 |
|---|----|----------------|------|------|
| P | 1 | 疾患・病態の診断法 | | |
| | 2 | 診断基準 | | |
| | 3 | 疾患・病態の重症度 | | |
| | 4 | アウトカムに影響を及ぼす因子 | | |
| | 5 | 研究実施場所 | | |
| E | 6 | 危険因子 | | |
| | 7 | 測定法 | | |
| C | 8 | 対照 | | |
| O | 9 | 測定法 | | |
| D | 10 | 研究デザイン | | |

C. 診断法に関する研究用クリニカルクエスチョンのチェックリスト

| | | 項目 | 定義づけ | 範囲設定 |
|---|----|---------------|------|------|
| P | 1 | 疾患・病態 | | |
| | 2 | 至適診断基準 | | |
| | 3 | 疾患・病態の重症度 | | |
| | 4 | 新診断法に影響を及ぼす因子 | | |
| | 5 | 研究実施場所 | | |
| I | 6 | 新診断法 | | |
| | 7 | 実際の測定法 | | |
| C | 8 | 対照 | | |
| O | 9 | 診断能 | | |
| D | 10 | 研究デザイン | | |

* それぞれの項目の定義づけをしてあれば○、範囲設定は、定義事項の範囲を設定してあれば○とする。

** P: patient, I: intervention, C: control または comparison, O: Outcome, D: Study design.

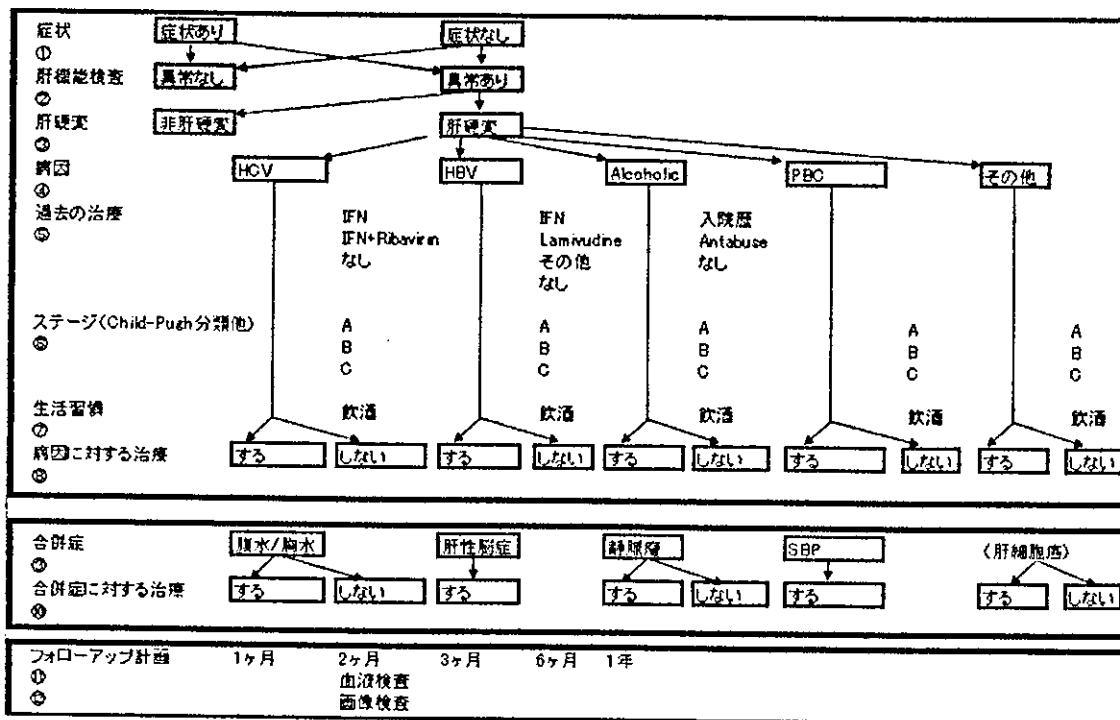


図1 肝硬変診療フローチャート。

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N | O | P | Q |
|----|-----------------------------|----|---|---|-----------------------------|----|---|------------------|----|---|-----------|----|---|---|---|---|---|
| 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | P(patient) | | | | I(Interim title/E(posure) | | | D(ontrol) | | | O(utcome) | | | | | | |
| 5 | liver cirrhosis | mh | | | liver | mh | | chemotherapy | mh | | mortality | mh | | | | | |
| 6 | cirrhosis of the liver | | | | | | | | | | mortality | mh | | | | | |
| 7 | liver fibrosis | | | | | | | | | | survival | mh | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 21 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 23 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25 | Designs | | | | AND (OR others) | | | AND (AND others) | | | NOT | | | | | | |
| 26 | randomized controlled trial | pt | | | esophageal varic | | | human | mh | | | | | | | | |
| 27 | controlled clinical trial | pt | | | esophageal and gastro varic | | | hasabstract | tw | | | | | | | | |
| 28 | meta-analysis | pt | | | esophageal varices | | | | | | | | | | | | |
| 29 | cochrane database syst re | re | | | (esophageal AND varic) | | | | | | | | | | | | |
| 30 | clinical trial | pt | | | (esophageal AND varices | | | | | | | | | | | | |
| 31 | case reports | pt | | | | | | | | | | | | | | | |
| 32 | review | pt | | | | | | | | | | | | | | | |
| 33 | prospective studies | mh | | | | | | | | | | | | | | | |
| 34 | retrospective studies | mh | | | | | | | | | | | | | | | |
| 35 | risk factors | mh | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36 | case-control study | tw | | | | | | | | | | | | | | | |
| 37 | case-control studies | mh | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38 | comparative studies | mh | | | | | | | | | | | | | | | |
| 39 | multicenter study | pt | | | | | | | | | | | | | | | |
| 40 | cohort study | tw | | | | | | | | | | | | | | | |
| 41 | clinical trials | tw | | | | | | | | | | | | | | | |
| 42 | journal article | pt | | | | | | | | | | | | | | | |

図2 検索式作成のためのプログラム想定画面。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表