

くとも1年以上の継続的治療が必要な病気や、少なくとも3ヵ月おきに繰り返し治療する必要があるような病気を治療するために必要であると判断された場合にはOTC薬が償還されることがある。この場合、制酸薬、膨張性緩下薬、ビタミン剤、保湿剤、去痰薬などのOTC薬は、償還額の設定がなされてさえいれば償還される。

OTC薬の価格は、ベルギーとギリシア以外のすべてのEU諸国で自由に設定されている。また価格設定プロセスと同様に、OTC薬の販売には国によってさまざまな形態がある。薬局、一般店、認可されたドラッグストアのすべてでOTC薬を入手できる国もあれば、薬局でしか入手できない国もある(図6)。

医薬品の処方薬からOTC薬への切り替えは、保健当局からすれば医薬品への公的支出を制限するための手段であり、これによって診察件数も減らすこと

ができると考えられている。こういった医薬品の推移は国によって大きく異なり、医療の提供における患者責任の度合いを各国がどう捉えているかによって違ってくる。医師が処方したものであればOTC薬でも償還対象となってしまう国や、患者がいかなる自己負担をも免除されているような国では、医薬品を処方薬からOTC薬に切り替えても公的支出を大幅に減らすことはできない。

【謝辞】 日本語訳を快諾いただいた、LSEのPanos Kanavos氏にお礼を申し上げます。また訳にあたり協力を得た東京大学大学院経済学研究科博士課程・河野敏鑑、京都大学大学院経済学研究科博士課程・渡辺励の両氏に謝意を表す。本訳は一部、平成13-14年度厚生労働科学研究「EBMに基づいた必須医薬品リスト選定のガイドライン作成に関する調査研究」(主任研究者:渡邊裕司)によりなされた。

2. エビデンスを調べる —systematic review の現状—

津谷 喜一郎*

1. はじめに

Systematic review は医学の領域では1970年代から使われるようになり、1990年代に急速に発展した。その歩みは「エビデンスに基づく医療」(evidence based medicine: EBM) の発展と表裏をなすものである。コクラン共同計画(The Cochrane Collaboration) を創生したChalmers I と、Oxford大学の医学統計学の教授のAltman DGの2名の編集による“Systematic Reviews”は、1995年にコンパクトな119ページの本として発行された。その日本語訳は「システマティック・レビュー」(サイエンティスト社、2000)として出された。

ところが原本の第2版は2001年に大幅に内容が増え、サイズも大きくなり、487ページの本として出版された。Fig. 1にこの3冊を並べて示す。内容が増えたことがみて取れよう。第2版は、Bristol大学の疫学・公衆衛生のEgger M, 同大学の臨床疫学のSmith GD, 先のAltman DGの3名の編集になり、Chalmersは序言(Forward)を述べているにとどまっている。ここにはChalmersの謙虚さとともに、彼が創生したコクラン共同計画やsystematic reviewの方法が、大きなプロジェクトとして、また方法論として大きな領域になったことが反映している。

本稿では、コクラン共同計画によるsystematic reviewの歴史と方法と現状、それ以外のsystematic reviewの現状、systematic reviewをサポートするソフトウェア、最後にsystematic reviewの質管理について述べることにする。

2. コクランによるsystematic reviewの重要性の指摘

EBMの父の一人であるアーチャー・コクラン(Ar-

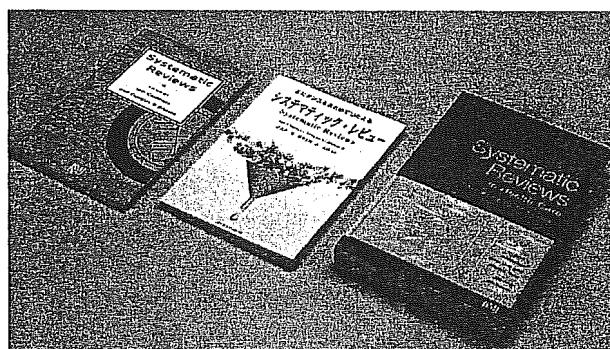


Fig. 1 “Systematic Review”の本(左より、1995年の第1版、その日本語訳、2001年の第2版)

chiebald L. Cochrane, 1909-1988) は、イギリス人の医師で疫学者である。彼は、3つのことを言っている。しばしば引用される^{1,2)}が、systematic reviewの医学における使用にとって、その歴史的意味づけがわかる重要な考え方であり、ここでも記すこととしよう。

第1は、「有効な治療はすべて無償で」(all effective treatment must be free)である。イギリスの国民保健サービス(National Health Service: NHS)は1948年に始まり、世界の保健サービスの1つのモデルとなったものであった。このシステムは保健サービスが税金でまかなわれるものであるが、そこで一種の政治的スローガンとして「治療はすべて無償で」(all treatment must be free)というものがあつた。ここでは単純に「治療」と表現されているが、予防やリハビリなどを含み、すべての保健サービスとみなしてよい。このスローガンに対しコクランは反対したのである。彼は「治療はすべて無償」ではなく「有効な治療はすべて無償」(all effective treatment must be free)、つまり「有効」なもののみが無償であるべきといったのである。ここには、限られた医療資源を「効率的」(efficient)に用いるべきだという彼の思想がでていいる。効かないものにお金を使うのは無駄とい

* 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

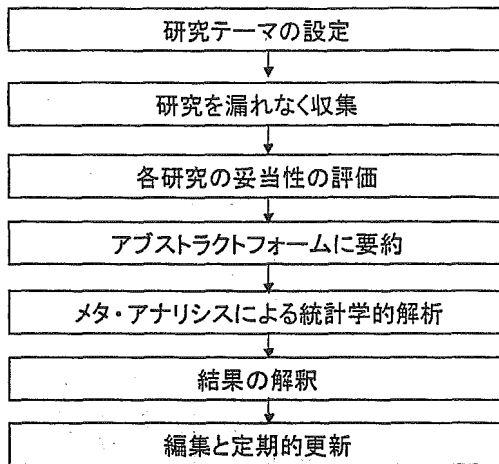


Fig. 2 コクラン・レビューの7つのステップ

うものだ。その分、効いている介入のサービスを受ける人の数が減ることになる。この彼の思想は1972年の彼の名著“Effectiveness and efficiency” (森亨訳、効果と効率、サイエンティスト社、1999)によくあらわれている。では、「有効」であることを立証するにはどうしたらよいか。

第2は、「ランダム化比較試験が重要」である。つまり、ランダム化によって群分けにあたっての選択バイアス (selection bias) を避け、両群の背景因子のバランスをとってこそ正しい比較ができ、正しい評価ができるとしたのである。これには、元々イギリスが世界で最初のランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) を行った国であること、さらにはイギリス人の経験論哲学や懐疑主義が反映している。RCTは臨床試験において使われる研究デザインのひとつであるが、より広く臨床研究としての研究デザインとエビデンスとの関係は、横浜での1999年の第6回臨床薬理学講習会で述べたので、そちらを参照していただきたい³⁾。

第3は、「各トピックごとに、それぞれのランダム化比較試験を、定期的にクリティカルにまとめていないことに関して、我々専門家は批判されるべきだ」(It is surely a great criticism of our profession that we have not organised a critical summary by speciality or sub-speciality, up-dated periodically, of all relevant RCTs.) である。

つまり、1)すべてのRCTから、2)よいものだけを、3)まとめて、4)遅れなく、5)必要な人に届ける、ということである。ここでは現在、systematic reviewと称されるものの必要性が明確に指摘されている。確かに、どんなによいものがあったとしてもそれが見

落とされていたのではなんにもならない。RCTにもよいものもあれば悪いものもある。RCTの結論が食い違ったり、はっきりしないときには、それらがまとめられていなければ意思決定できない。その結果が遅れて届けられたのでは、意思決定するものは困るというわけだ。

3. コクラン・レビュー

コクラン共同計画を始めたChalmersは、イギリスの産婦人科医である。彼はCochraneの弟子で、WHOの協力も得て、10年以上こうしたsystematic reviewを産産期領域で行っていた。これが大変有益なプロジェクトであることがわかり、すべての領域に広げ1992年からスタートしたのがコクラン共同計画である。日本語による紹介のwebsiteがある (<http://cochrane.umin.ac.jp>)。

コクラン共同計画は、“Preparing maintaining and promoting the accessibility of systematic reviews of the effects of healthcare interventions” (systematic reviewをつくり、手入れし、アクセシビリティを高める) をモットーにしている。つまりエビデンスの流通を強化しようというものだ。

コクラン共同計画でなされるsystematic reviewはコクラン・レビュー (Cochrane review) と称される。

コクラン・レビューの具体的な方法は、コクラン共同計画の「レビューアのためのハンドブック」(Reviewer's Handbook) に詳しく述べられている。コクラン共同計画のwebsiteからdownloadできる (<http://www.cochrane.org/cochrane/hbook.htm>)。このハンドブックはときどきupdateされ、現在は2003年5月のversion 4.3が最新版である。その基本はFig.2に示す7つのステップからなる。以前のバージョンをベースにした日本語の紹介がある⁴⁾。以下、その骨格を示す。

第1に、研究テーマ、リサーチ・クエスチョンを正しく設定する。答えられないようなリサーチ・クエスチョンを立て、何とかならないかということも多いのだが、回答可能 (answerable) なリサーチ・クエスチョンを立てることが大事である。EBMでの第1のステップである「問題の同定」(identification of problem) で用いられる“PECO”, すなわち patient (患者), exposure (暴露, Iとしてintervention介入とすることもある), comparison (比較), outcome (アウトカム) の4つの要素は、特定の患者についてであるが、systematic reviewにおい

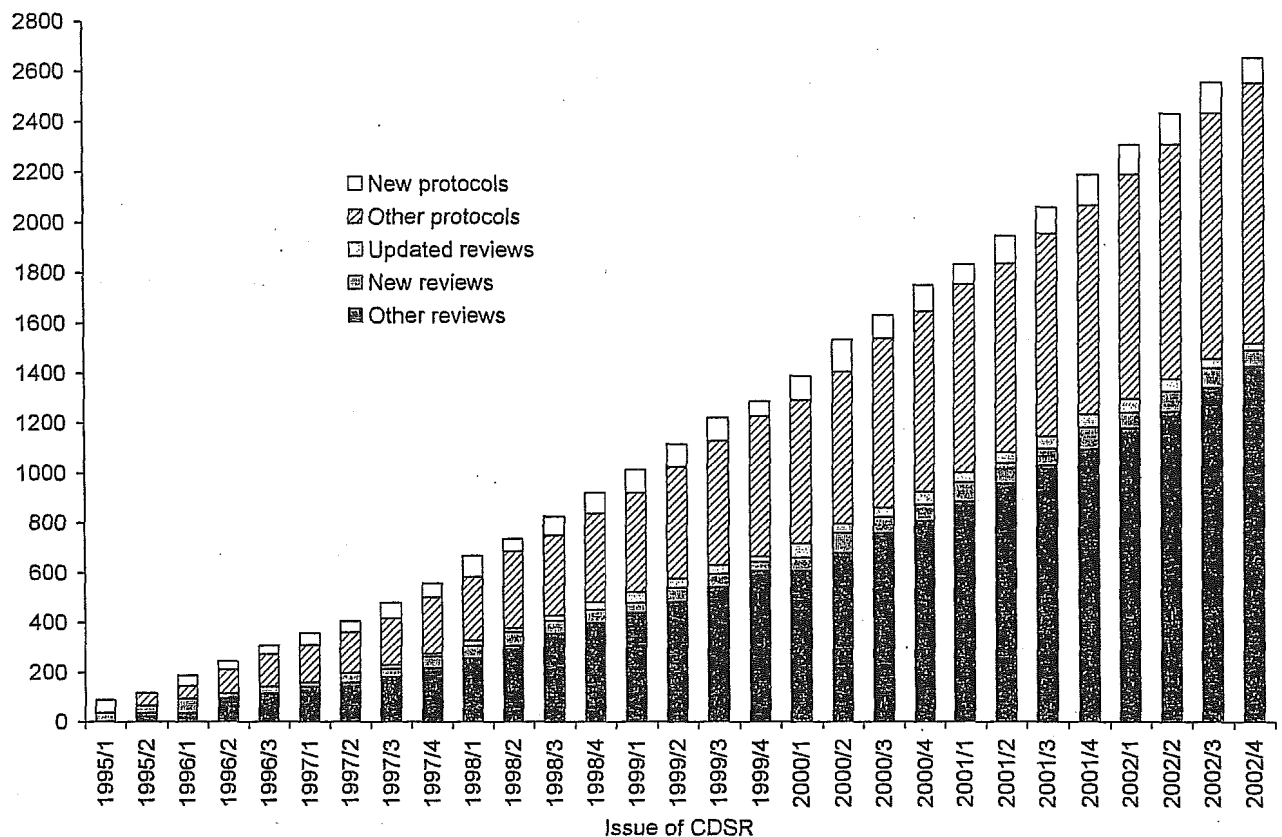


Fig. 3 コクラン・レビュー数の推移

ての問題の同定では, patient は, より一般化した「疾患名」などが対応する。他の3つの要素も同様に定める。

第2に, 研究を漏れなく収集する。出版されていないトライアルを含めて収集する。パブリケーションバイアスは systematic review において大きな問題で, 可能な限りこれを避ける。

第3に, 各研究の妥当性の評価をする。いくつかのチェックリストがある。代表的なものとして, Jadadの方法⁶⁾はランダム化とダブルブラインド化と除外・脱落の記述の3つの要素から成り立つものである⁶⁾, Schulzの方法⁷⁾は「隠蔽」(concealment)を基礎にするものである。この2つは頻用されるが, 本来, 妥当性の評価のチェックリストはリサーチ・クエスチョンによって異なるものである。たとえば, 頭痛薬のRCTではブラインドネスのウェイトは高いが, 検査項目をエンドポイントにした場合にはブラインドネスのウェイトは低くなる。

第4に, それをアブストラクトフォームに要約する。フォームの形式はほぼ決まったものができている。

第5に, メタ・アナリシス (meta analysis) による統計学的解析を行う。これは現在種々のソフトウェア

ができていいるから, 割合容易にできる。これについては後述する。

第6に, その結果を解釈する。

第7に, 最後に編集して, 定期的に更新して届ける。

ここで systematic review とメタ・アナリシスという用語は, 混同して使われることが多いのだが, コクラン共同計画では, このようなプロセス全体を systematic review と呼び, 統計学的・数学的なプロセスの部分のみをメタ・アナリシスと呼んでいる。一般には全体をメタ・アナリシスと呼んでも間違いではない。

4. コクラン・レビューの現状

コクラン・レビューの結果は, コクラン・ライブラリー (The Cochrane Library) として年に4回発行され, CD-ROM や website でつたえられる⁸⁾。

1995年の最初のコクラン・ライブラリーはフロッピー3枚で発行された。その後, CD-ROMに移り, 1枚が2枚になり, さらにそれも一杯になってきた。

Fig. 3に, 1995年から2002年までのコクラン・レビューの数の推移を示す。大きく, complete review と protocol の2つに分けられる。前者は systematic review が完了 (complete) したもので, 後者は sys-

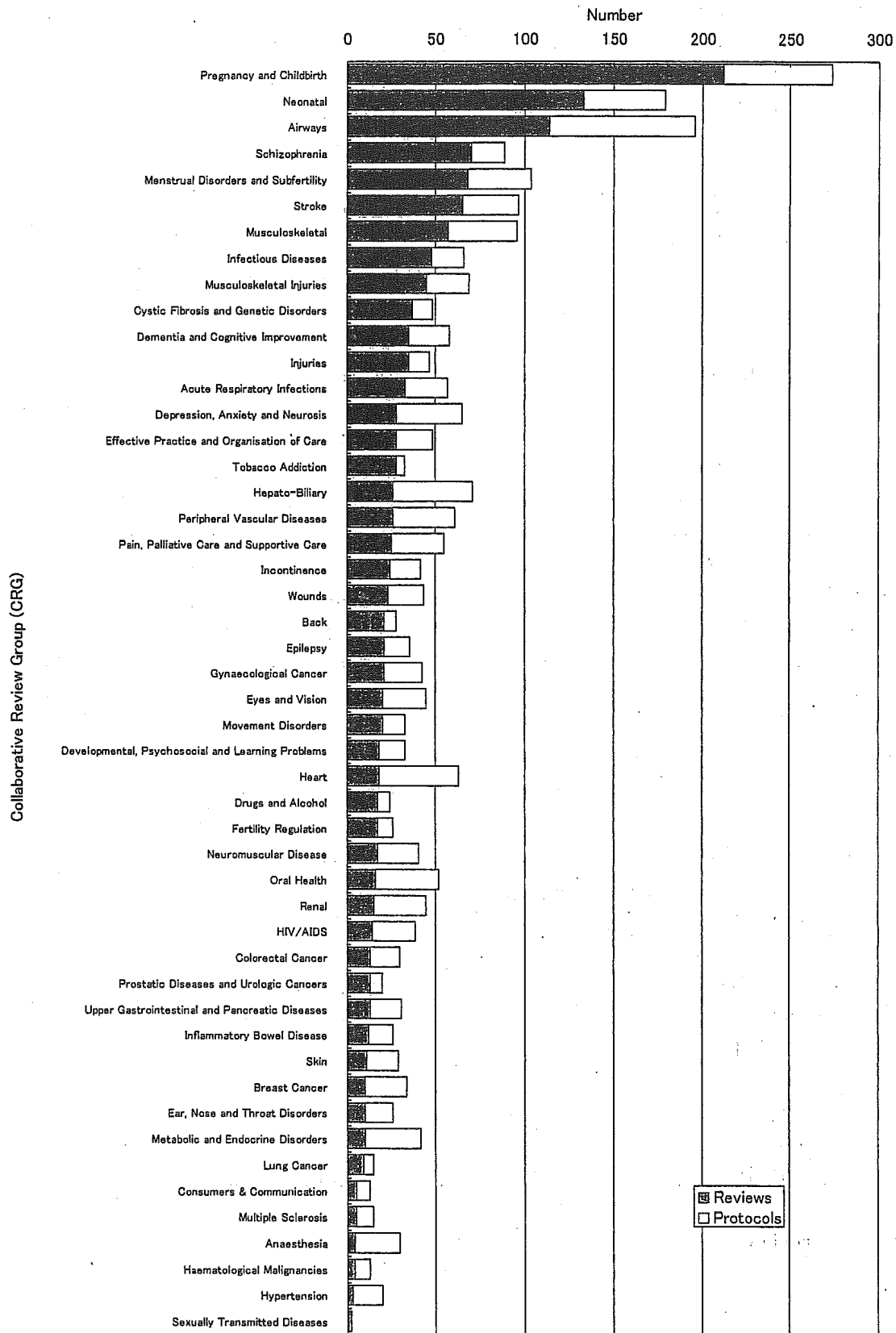


Fig. 4 コクラン・レビューのグループ別の数 (2002 issue 4)

tematic review が進行中でそのための protocol が公表されているものである。Protocol が公表されることにより、同じトピックについて systematic review を繰り返す無駄が省け、関心ある人はそのトピックの systematic review に協力することになり、「共同計画」(collaboration) の精神に沿ってプロジェクトが進行することになる。

Complete review には近年、毎回約 40 件の新しいコクラン・レビューが追加され、また新しい RCT をとり込むなどして約 20 件が update される。

Protocol も毎回約 100 件が新規に収録されている。

コクラン・レビューは、現在 49 のコクラン・グループによって分類されて作業が進行している。そのグループ別の数を Fig. 4 に示す。

Total で、2002 年 issue 4 で complete review が 1,519 件、protocol が 1,136 件である。Complete review のうちで多いのは、Pregnancy and Childbirth (妊娠と出産, 212 件), Neonatal (新生児, 133 件), Airways (気道, 114 件), Schizophrenia (統合失調症, 70 件), Menstrual Disorders and Subfertility (月経障害と妊娠障害, 68 件), Stroke (卒中, 65 件) などである。コクラン共同計画を創生した Chalmers が産婦人科であったことなどが反映している。周産期領域を合計すると 413 件となり、全体の 27% (417/1,519) を占める。がんの領域などは少ない。このためコクラン・レビューはまだ「穴」が多いともいわれる。もともと Chalmers の考えは、自らが行った周産期領域のレビューを他の領域にも拡大し、パッチワーク式に広げていけば、いずれ医学的介入すべてを多い尽くすという壮大なものである。コクラン・レビューは完成したものというより、現在進行中のプロジェクトであるとの認識が必要であろう。

なお、complete review の abstract は、コクラン共同計画の website から無料でみることができる (<http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/mainindex.htm>)。同じものは、Medline にも収録されており、PubMed からみることができる (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>)。

5. 他の systematic review

Systematic review は、コクラン・レビューには限らない。他の多くの個人や組織が systematic review を行っている。その現状もコクラン・ライブラリーでみることができる。コクラン・ライブラリー中の、Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness

(DARE) というデータベースの subset には、他の個人やグループによる systematic review をその質を一定のクライテリアを用い吟味し、構造化された抄録が作成されている。

この DARE の構成はクライテリアが途中で変化したこともあり若干複雑で、The Cochrane Library 2002 issue 4 の数を以下に示す、2 つからなる。

Abstracts of quality assessed systematic reviews	2,940 件
Other reviews : bibliographic details only	800 件
Total	3,740 件

すなわち、すでに完成して現在世の中にある systematic review は、コクラン・レビューの 1,519 件と、それ以外の 3,740 件の合計 5,259 件ということになる。全体から見るとコクラン・レビューは 28.9% (1,519/5,259)、約 30% である。

日本では、systematic review はいくつあるであろうか? Fig. 5 に、日本の RCT と CCT を prospective に約 1,250 の雑誌から handsearch するプロジェクト (Japan Handsearch and Electronic Search project : JHES) で、同時にメタ・アナリシスの文献についても handsearch した結果を示す。2000 年 7 月から 2003 年 3 月までで、100 件近くあった。

ただしここでのメタ・アナリシスの採択のクライテリアは、日本における全体の動向や問題点を知るため、緩やかなものである。Table 1 に、「ハンドサーチにおける RCT 採択の要点 ver.1.0 2001.12.10」(<http://jhес.umin.ac.jp>) よりメタ・アナリシスの論文や抄録採択のクライテリアを示す。これに、DARE が現在用いているクライテリア⁵⁾を用いると数は大幅に少なくなる。

この他に、先のコクラン・ライブラリーには、日本人が author として関与した systematic review がコクラン・ライブラリー 2003 issue 2 までで、11 件見出しされる。このうち日本人が first author のものが 5 件である。

6. Systematic review をサポートするソフトの現状

上に述べたように、世の中にある systematic review の約 70% は、コクラン・レビュー以外のものである。Systematic review やメタ・アナリシスは、各スタディを併合し統計学的解析をする際にグラフで表示することが多い。

それらはどんなソフトウェアを用いているのであろうか? またこれから systematic review を行おうと

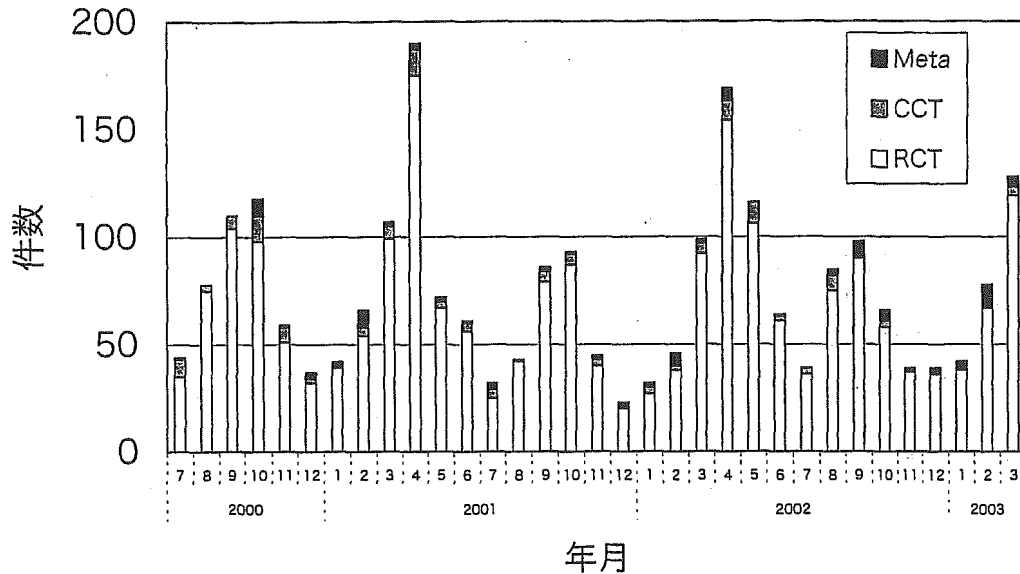


Fig. 5 JHES handsearch による採択数

Table 1 JHES におけるメタ・アナリシス採択のクライテリア (<http://jhес.umin.ac.jp>)

- 1) 著者がメタ・アナリシス (systematic review) であると明記しているもの。
- 2) メタ・アナリシス (systematic review) という言葉がなくても、複数の RCT の評価をしていて、その論文をどこから手に入れたか書いてあるもの、あるいは複数の RCT を分析した結論が書いてあるもの、論文選択の手法が明記されていることが必要である。
- 3) 他人のメタ・アナリシス (systematic review) の紹介をしているもの。ただし、そのメタ・アナリシス (systematic review) の紹介がその論文の主題であるときに限る。ただの引用や敷衍程度の記述は不要。

Table 2 Systematic review/meta analysis のソフト

- 1) Commercial
Fast*Pro, STATA, True Epistat, DSTAT, DESCARTES, Comprehensive Metaanalysis, Stats Direct
- 2) Public domain
RevMan, Easy MA, Meta-Analyst
- 3) 一般的な統計ソフト
Stata, SAS, S-Plus, StatsDirect, BUGS and Win BUGS, StatXact, True Epistat

いう人にとっては、どのようなソフトウェアが入手可能であろうか?⁸⁻¹⁰⁾

ソフトウェアは大きく、commercial (市販されているもの) と public domain (無料で用いることができるもの)、一般的な統計ソフトの中に入ったものの3つに分けられる (Table 2)。

Freely available なものは一般に DOS ベースで使いつらいが、RevMan のように優れたものもある。RevMan はコクラン・レビューで使われ、問題の設定、文献整理、bullbogram の描出など一式を含む。一般的統計ソフトの中では、StatsDirect は 2000 年に出たものであるが使い勝手がよく、値段も手ごろである。

これらを、データの入力しやすさ、統計モデル、出力形式、操作の容易性などの点からレビューした論文

が、Sterne JAC, Egger M, Sutton AJ によって “Meta-analysis software” として発表されている。冒頭に示した “Systematic Reviews” の第 2 版 (2001) の第 17 章に入っている。この論文は当初、1998 年 1 月 17 日に *eBMJ* に発表されたもの (<http://www.bmj.com/archive/7126/7126ed9.htm>) を加筆したものである。日本語によるレビューとしては、上記の Sterne らのレビューをベースに丹後によるものが報告されている¹¹⁾。

できのよいソフトを使えば、統計学的解析とメタ・アナリシスのグラフを書くことはたいした苦もなくでき、慣れてしまえばどうということはない。一度、使ってみることをお勧めする。ところがこれできてみると、systematic review の他のステップ、すなわちスタディを漏れなく収集、妥当性の評価、結果の解釈などが結構大変なことがよくわかるようになる。

7. Systematic review の質管理

先に述べたように、systematic review のための

ソフトが容易に使えるようになってきた。自ら行おうというときには、そのためのガイドラインを利用するのが賢明である。

Systematic reviewの質管理については、Moherらによって、QUOROM statementとして1999年に公表されている¹²⁾。そのチェックリストは日本語訳もできている。これを使われることをお勧めする。このsystematic reviewにおけるQUOROM statementは、RCT論文の質管理における1996年のCONSORT statement (2001年に改訂)に対応するものである。

これらのstatementは流通する医学情報の質管理を行い、エビデンスとしての質を向上させようとする大きな流れの一環である。世界的なEBMの動きの中で、1990年末からさまざまな領域で情報の質管理が行われるようになったといえよう。

8. おわりに

コクラン共同計画を主とし、その他を含めて、systematic reviewの歴史と方法と現状を紹介した。この領域は急速に進展している。日本人によるsystematic reviewのよりいっそうの実施が期待される。

文 献

- 1) 津谷喜一郎. コクラン共同計画とシステマティック・レビュー—EBMにおける位置づけ—. 公衆衛生研究 2000; 49(4): 313-9. [http://shoroku.niph.go.jp/kosyu/2000/200049040003.pdf]
- 2) 津谷喜一郎. 臨床薬理学とEBM. 日本臨床薬理学会 (編). 臨床薬理学第2版. 医学書院, 2003: 104-11.
- 3) 津谷喜一郎. エビデンスと臨床試験. 臨床薬理 2000; 31(4): 605-14.
- 4) 津谷喜一郎. コクラン共同計画とシステマティック・レビュー. 薬理と治療 1997; 25(1): 11-24. [別府宏園, 津谷喜一郎 (編). コクラン共同計画資料集. サイエンス社, 1997: 50-63. に転載されている]
- 5) 津谷喜一郎, 金子善博. 薬剤疫学とメタアナリシス—The Cochrane Library 2002 issue 4の現状—. 日本病院薬剤師学会誌 2003; 39(2): 171-7. [http://cochrane.umin.ac.jp/phepiand-meta.pdf]
- 6) Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C. Assessing the quality of reports of randomized controlled trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
- 7) Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman D. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408-12.
- 8) 津谷喜一郎. システマティック・レビューを支援するソフトウェアの現状調査研究. H 13年度厚生科学研究医療技術評価総合研究事業「医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究」総括・分担研究報告書(主任研究者: 川合眞一). 2002: 2-3.
- 9) 津谷喜一郎. メタアナリシスのグラフの容易な書き方と医薬品適応外使用の経済評価へのプレリユード. 臨床薬理 2003; 34(3): 519S-20S.
- 10) 津谷喜一郎. メタアナリシスのグラフの容易な書き方と医薬品適応外使用の経済評価へのプレリユード. 臨床薬理 2003; 34(3): 519S-20S.
- 11) 丹後俊郎. EBMのためのデータベースと連携したメタアナリシスのソフトウェアに関する調査研究と開発の試み. 平成13年度厚生科学研究費補助金21世紀型医療開拓推進「日本におけるEBMのためのデータベース構築および提供利用に関する調査研究」総括・分担研究報告書(主任研究者: 丹後俊郎). 2002: 90-107.
- 12) Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analysis of randomized controlled trials: The QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354: 1896-900. [チェックリストの日本語訳は http://www.sphere.ad.jp/cont/QUOROM_Statement/QUOROM_chk_Jap.pdf にある]

3. エビデンスを伝える —薬剤師の立場から—

川上 純 *

1. エビデンスを伝えるとは?

従来の医療では、理論的背景と経験的背景に基づいた薬物治療が中心となる場合もあった。理論的背景とは、たとえば病態生理と薬理学的な理論や知識から投与薬物とその用法用量を決定するような演繹的方法が該当する。また経験的背景とは、過去に体験した治療結果から漫然と得られた印象などを意味する。しかし、EBMの概念が1990年代後半にわが国に紹介されて2000年頃より急速に普及したことは、従来の医療を見直すきっかけとなった。EBMとは、一人ひとりの患者についての疑問を解決するための行動指針を、実践的手順を伴って論理的に明確化したものである。EBMにおいては、患者の価値観・期待と臨床的な専門技術に加えて、利用可能な最善の科学的な根拠(エビデンス)の3要素が統合されることが必要である。薬物療法における最善のエビデンスとは、医薬品使用に際して治療薬剤を評価して選択するために必要な医薬品情報であり、質の高い情報が医療現場のニーズに合った形で正確に伝えられることによってエビデンスは初めて利用可能となる^{1,2)}。

「エビデンスを伝える」とは、EBMを実践するうえでの基本構造のエビデンス、「つくる」、「つたえる」、「つかう」のひとつであるが、その内容を改めて考えたい。多くの人々が最初にイメージするのは、マクロ的な医療情報のロジスティクスであろう。情報infrastructureの整備とその検索を可能にするinformation technology (IT)の進化は、医薬品情報の組織化と流通を容易にした。また、医療従事者や医学薬学研究者の一人ひとりも医薬品情報を発信している。具体的には、雑誌や書籍などの出版物や配布される資料や冊子を介して、(不特定)多数の人々を対象とした

情報提供がなされている。さらに、個々の医療現場におけるコミュニケーションも挙げられる。この多くの場合は、特定の相手に特定の内容に関して特定の情報を提供することが求められる。したがってエビデンスを伝えるとは、これらのような社会的医療環境や個々の医療現場におけるdrug informaticsの実践を意味する。

2. 医薬品適正使用と医薬品情報

薬物治療を実践するうえでは、医薬品の有効性、安全性および品質に加えて、その使用性や経済性に関するさまざまな情報が求められる。医薬品はこれらの情報に基づいて評価されて選択されることにより、適正に使用することが可能となる。日本においては、1993年に「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」の最終報告によって、「医薬品適正使用」の概念が提示されたと考えられる。そこでは、医薬品適正使用と医薬品情報との関係が以下のように記されている³⁾。「医薬品の適正使用とは、まず的確な診断に基づき患者の状態に合った最適の薬剤、剤形、適切な用法・用量が決定され、これに基づき調剤されること、次いで患者に薬剤についての説明が十分理解され、正確に服用された後、その効果や副作用が評価され、処方にフィードバックされるという一連のサイクルといえよう。こうした適正使用が確保されるためには、医薬品に関する情報が医療関係者や患者に適切に提供され、十分理解されることが必須の条件である。医薬品とは情報と一体となってはじめて、その目的が達成できるからである」。そして、「具体的な方策の1つとして、医薬品情報の収集および提供システムの充実が挙げられている。その後も、今日までの間に医薬品情報提供のあり方が議論され、具体的な提供システムも稼働している(以下の6にて後述)。

* 富山医科薬科大学附属病院薬剤部
〒930-0194 富山市杉谷 2630

3. 医薬品情報の分類と種類

1つの分類方法として、医薬品情報は一次から三次資料に分けることができる。一次資料とは、研究や調査による知見が最初に発表された記録であり、原著論文、学会予稿・講演要旨集、会議録、特許公報、学位論文などが該当する。二次資料とは、一次資料をなんらかの一定の基準で加工し、その検索を行うために作成した索引誌、抄録誌などのことであり、その多くはデータベース化される。三次資料とは、一次資料を特定のテーマに基づいて整理してまとめた専門書籍、辞典、便覧、ハンドブック、医薬品集などのことであり、医薬品添付文書やインタビューフォームもこれに含まれる。また、情報には速報性と信頼性の相反する二側面があり、一般的には一次から三次資料になるにしたがって速報性は劣るが、信頼性が高いと理解できる。これら各情報源を目的に応じて使い分けが必要であり、とくにEBMの実践では質の高いエビデンスが集められていて、その出典も明示されている二次・三次資料を手軽に使いこなすことがポイントとなる。

医療用医薬品に関する重要な情報として、厚生労働省からは医薬品・医療用具等安全性情報(毎月)、厚生省緊急安全性情報(緊急ファックス情報)、新医薬品再審査結果について、医療用医薬品再評価結果についてなどが提供される。製薬企業からは、たとえば新薬の発売に際しては医療用医薬品添付文書、医薬品インタビューフォーム、医療用医薬品製品情報概要(パンフレット類)、新医薬品の「使用上の注意」の解説、文献集(基礎編および臨床編)が、また必要に応じて緊急安全性情報、「使用上の注意」改訂のお知らせ(お知らせ文書)、患者用薬剤情報提供文書(患者向け服薬説明書)、医療用医薬品再審査・評価結果のお知らせ、その他の添付文書集や情報雑誌などが提供される。なかでも緊急安全性情報は、とくに緊急性を要する重要な副作用情報などを厚生労働省の指示で製薬企業から4週間以内に医師や薬剤師に直接配付される黄色地に赤枠の資料であり、ドクターターやイエローペーパーとも呼ばれている。最近数年間に出版された緊急安全性情報をTable 1にまとめたが、昨年より報告数が増えている。

このほかの機関から発行される公的な資料としては、Drug Safety Update(医薬品安全性情報、添付文書の改訂の速報誌)、新薬承認情報集、新医薬品承認審査概要(SBA)、新医薬品再審査概要(SBR)、医療用医薬品品質情報集(日本版オレンジブック)、

Table 1 最近数年間に発表された緊急安全性情報

2003年 3月 7日	ガチフロ®錠100mg(ガチフロキサシン水和物)による重篤な低血糖、高血糖
2002年 11月 7日	抗精神病薬セロクエル®錠(フマル酸エチアピン)投与中の血糖値上昇による糖尿病性ケトアシドーシスおよび糖尿病性昏睡
2002年 10月 28日	ラジカット®注30mg(edaravone)による急性腎不全
2002年 10月 15日	Gefinitibによる急性肺障害、間質性肺炎
2002年 7月 23日	塩酸チクロピジン製剤による重大な副作用の防止について
2002年 4月 16日	抗精神病薬ジプレキサ®錠(olanzapine)投与中の血糖値上昇による糖尿病性ケトアシドーシスおよび糖尿病性昏睡
2000年 11月 15日	インフルエンザの臨床経過中に発症した脳炎・脳症の重症化と解熱剤(ジクロフェナクナトリウム)の使用について
2000年 10月 5日	塩酸ピオグリタゾン投与中の急激な水分貯留による心不全
2000年 2月 23日	Benzbromaroneによる劇症肝炎
1999年 6月 30日	塩酸チクロピジン投与による血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)
1998年 12月 18日	ウィンセフ®注(硫酸セフォセリス)投与に伴う中枢神経症状
1998年 8月 7日	オダイン®錠(flutamide)投与に伴う重篤な肝障害
1997年 12月 1日	糖尿病治療薬 troglitazone 投与に伴う重篤な肝障害

日本薬局方(JP)、日本薬局方医薬品情報(JP DI)、医療薬日本医薬品集、日本医薬品総覧(Japan Drugs)、医師・歯科医師・薬剤師のための医薬品服薬指導情報集がある。また、海外の主な出版物や情報集の例としては、Physician's Desk Reference(PDR)、USP-DI、MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia、British Pharmacopoeia、American Hospital Formulary Service Drug Information、AMA Drug Evaluations、DRUGDEX(Micromedex, Inc.)、Facts and Comparisons、InpharmaとReactions(Adis International)、Meyer's Side Effects of Drugs、The Merck Index、The Merck Manualなどが挙げられる。

さらに、EBMの普及にも伴って1990年代からの新しい二次的文献集・データベースであるThe Cochrane Library、Clinical Evidence(BMJ Publishing Group)、ACP(American College of Physician) Journal ClubとEvidence-Based Medicine(これら2誌をCD-ROMにしたものがBest Evidence)などが登場した。以前から医薬品情報源としてMEDLINE、学術雑誌や学会抄録、総説雑誌や商

Table 2 エビデンス・レベルのタイプ分類
質の高いものから (AHCPR, USA, 1993)

Type of Evidence (エビデンスの種類)	
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials (ランダム化比較試験のメタ・アナリシスによる)
Ib	Evidence obtained from at least one randomized controlled trial (少なくとも1つのランダム化比較試験による)
IIa	Evidence obtained from at least one well controlled study without randomization (少なくとも1つのよくデザインされた非ランダム化比較試験による)
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well designed quasi-experimental study (少なくとも1つのほかのタイプのよくデザインされた準実験的研究による)
III	Evidence obtained from well designed non experimental descriptive studies; such as comparative studies, correlation studies and case control studies (よくデザインされた非実験的記述的研究による比較研究)
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities (専門家委員会のレポートや意見あるいは権威者の臨床経験)

業冊子, 製薬企業からの資料, 一般書籍, 事典や医薬品集などが汎用されてきたが, これらに加えて新しい二次資料も上手く取り入れていく必要がある。一方で, 医療現場において寄せられる医薬品に関するさまざまな疑問のうち, それら EBM 志向型のデータベースだけで解決できるものは少ないのも現実である。

4. 医薬品情報の質的評価

先の新しい二次情報データベースと並んで, EBM の普及により新しく浸透した概念として医薬品情報の質的評価がある。医薬品情報には, 薬物や製剤の物性面に関するハード的な情報と, 薬効薬理や副作用など薬の作用に関するソフト的な情報がある。医薬品情報の質的評価として, ハードの情報は物理化学的に正確であることが何よりも大切であるが, ソフトの情報に関しては評価方法・基準やその適用によって異なってくる。たとえば, 従来においては臨床試験や症例報告の場合は症例数や報告数, 学術雑誌の場合はインパクトファクター, 総説論文・記事の場合は引用文献の数や内容さらには著者の著名度のようなもので医薬品情報は評価されることもあった。もちろん現在でも, 研究・報告の規模やインパクトファクターなどは考慮すべき内容であるが, それに加えて, どのように研究が

デザインされているのかによる評価がなされるようになった。代表的なものとして, 米国の AHCPR (現 AHRQ) による研究手法に基づいたエビデンス・レベル (Table 2) のような臨床研究・文献の信頼性の判断基準が普及した。エビデンスのレベルを明確化することによって, 提供される医薬品情報の質的評価はより強固なものになる。さらに, 臨床ガイドラインなど治療方針における勧告の強さは, 単純にエビデンスのレベルだけではなく, それに加えてエビデンスの数と結果のバラツキ, 臨床的有効性の大きさ, 臨床上の適用性, および害やコストに関するエビデンスなどの要素を勘案して総合的に判断されるといった考え方も EBM によって示された。

5. 医薬品情報の収集と提供

「本当に必要な医薬品情報をどのように伝えるか?」ということについて考えたい。エビデンスを「伝える」という言葉には, 医薬品情報を「伝達する」と「提供する」の2つがある。伝達するとは, 単に情報を次に伝えることであり, 内容の正確さや伝えるスピードは問われるかもしれないが, 情報を届けることを示している。一方, 提供するとは情報を受ける側にとって役に立つように供することであり, どんな情報がどんな形で提供されることが受け手から求められているのかを理解することが求められる。医薬品情報の提供に際しては, 薬物治療や最終的な医薬品使用を決定するための判断に役立つように, 相手の立場に立ってエビデンスをより判断しやすい形で伝えなければならない。

本当に必要な情報は何かを考える具体例として, 「A という薬の副作用について教えてください」という医師からの問合せを薬剤師が院内で受けたことを想定する。この場合に, 薬剤 A の有害事象を単に羅列した回答を返しても, その有益性は低いであろう。なぜなら回答に際しては, 薬剤 A の

投与前: 「A を投与する予定だが, その前に副作用を確認したいのか?」

「薬の選択に際して副作用について A を他剤と比較したいのか?」

「当該患者において特定の副作用が問題となるケースなのか?」

投与後: 「ある副作用に似た症状について A による薬剤性を否定したいのか?」

「明らかな副作用症状について原因薬剤を A なのか特定したいのか?」

Table 3 医薬品情報の収集と評価の方法

ステップ1	質問者(医療スタッフまたは患者)からの医薬品に関する質問・問題点の聞き取り
ステップ2	質問・問題点の内容と意図に対する的確な理解, 確認
ステップ3	質問・問題点の内容の分析, 分類 <ul style="list-style-type: none"> ・当該薬に関する一般的な内容か? ・患者個人に関する特有のものか?(背景情報の収集) ・真の問題点や検討すべき事項は何か?
ステップ4	医薬品情報の調査範囲と方法の決定
ステップ5	医薬品情報の検索, 資料の収集(基本的資料→二次→一次)
ステップ6	検索・収集した情報に対する批判的吟味, 評価, 検討
ステップ7	情報の取捨選択・加工による提供情報の作成
ステップ8	質問者への医薬品情報の提供(電話, 面談, レポート)
ステップ9	提供後の医薬品情報の評価, 提供した情報の蓄積

「すでにAによる副作用が起きており, 処置方法を知りたいのか?」

その他:「目の前の診療(患者)とは無関係にその薬について知りたいのか?」

など, さまざまなシチュエーションがあることが考えられるからである。薬剤Aの副作用という問合せでも, その状況に応じて回答内容や方法も変わってくる。

医薬品情報の提供には, 寄せられた質問に回答する受動的な提供と, 法的な規制や情報としての重要性・緊急性・一般性などから質問を受けなくても伝えなければいけない能動的な提供がある。能動的な情報提供は, 対象が不特定多数なのか特定の人なのか, 1回でよいのか繰り返し伝えることが必要なのかなど, 状況に応じて最適な提供内容や方法(メディアの活用など)を選ぶ必要がある。

医薬品情報の収集と評価方法に関して, 細分化して定式化を試みた1例をTable 3に示した。医薬品に関する質問を受けた場合の, 一般的な対応や取組みの流れになっている。全体を9つのステップに分けたが, 情報検索や資料収集に入る前までにいくつかのステップが必要なことがわかるであろう。EBMの手順は, 1)患者の問題の定式化, 2)問題についての情報収集, 3)情報の批判的吟味, 4)情報の患者への適用, 5)1)~4)のプロセスの評価, の各ステップから構成される。Table 3をこれと対応させると, 医薬品情報の収集と評価のプロセスはEBMと同じような手順に沿って行われることが理解できる。

● 医薬品情報提供ホームページ

医薬品情報提供 ホームページ 医薬品機構

提供情報	【情報提供者】	お薬を服用(使用)されている方へ(注意事項)
医療用医薬品の添付文書情報	【製薬企業】	本ホームページについて 本HPは, 医薬品等の安全な使用に役立てていただくため, 医薬品等に関する最新の情報を提供しています。 提供される情報について ・本HPは, 各情報提供者(厚生労働省及び各製薬企業)の責任において作成された情報を提供しています。 ・情報の掲載の際には細心の注意を払っていますが, 必ずしもその確実性が保証されるものではありません。 ・情報の利用により不都合が生じても情報提供者は責任を負えないことをご了承願います。 本ホームページの管理について 本HPは, 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)が管理を行っております。 (調査指導部医薬品情報課 TEL: 03-3506-9003)
副作用が疑われる産物報告に関する情報	【厚生労働省】	
以下の情報は全文検索が利用できます。→【検索方法】		
提供情報	【情報提供者】	
厚生労働省から出された安全性情報	【厚生労働省】	
緊急安全性情報(ドクターレター)に関する	(H15.3.7)	
厚生労働省発表資料		
使用上の注意の取扱い	(H15.3.19)	
医薬品・医療用具等安全性情報	(H15.3.27)	
医薬品等温度医療事故防止対策	(H12.11.30)	
厚生労働省発表資料	(H15.1.30)	
製薬企業から出された安全性情報	【製薬企業】	
緊急安全性情報(ドクターレター)	(H15.3.7)	
新薬の承認に関する情報	【厚生労働省/製薬企業】	
【関連情報】この情報は全文検索対象外です		
医療用医薬品製薬情報 目録リスト【品質再評価結果】		厚生労働省から医療関係者の皆様へ 【医薬品・医療用具の安全性情報掲載のお問い合わせ先】
医薬品等の回収に関する情報	【製薬企業】	ご意見・ご感想/リンクを希望する方へ

Fig. 医薬品情報提供ホームページのメニュー画面

6. 医薬品情報提供のあり方とインターネット・データベースの活用

2001年に「医薬品情報提供のあり方懇談会」が, 医療用医薬品を主としてその医薬品情報の提供のあり方について最終報告を取りまとめた。その情報提供をめぐる環境の変化とその課題の中では, 国民向けの信頼できる医薬品情報の不足と, 医療関係者向け情報の急増や情報源の散在が挙げられている。そして基本的な考え方として, 製薬企業や行政などは医療関係者に対して効能や副作用等の医薬品に関する情報を適切に提供すべきであり, また患者や国民の医薬品情報に対するニーズに適切に応えていくとともに, 教育・啓発にも努めていくことが必要と提言している。その具体的な方策としては11項目が挙げられているが, その1つに「医薬品総合情報ネットワーク」がある。これは, ITを活用した3つのコンセプト(総合的な情報提供, 最新情報の提供, 国民への情報提供)により, 現行の「医薬品情報提供システム」を拡充・強化して医薬品総合情報ネットワークを構築するものである。

その現行のシステムとは, 1999年より稼働している「医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pharmasys.gr.jp>)」である⁹⁾。なお, 最近デザインが変更された(Fig)。このホームページは, 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)が管理を行っており, 厚生労働省と各製薬企業から出された医療用医薬品に関する情報が提供されている。添付文書情報をはじめ, 種々の安全性情報などが検索可能であり, 新薬の承認に関しても審査報告書と申請資料

概要が公開されている。現行のシステムでは誰でもアクセスは可能であるが、あくまで医師・歯科医師・薬剤師などの医療関係者が対象であるため、今後は患者や国民に広く利用可能なわかりやすく使いやすいシステムが構築されることが望まれる。

医薬品に関する文献情報を検索できるデータベースや資料集は各種紹介されている。代表的なものとしては、海外ではPubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), EMBASE (<http://www.embase.com>), The Cochrane Library, Clinical Evidence, Best Evidence など、国内では医学中央雑誌刊行会 (医中誌 Web, <http://www.jamas.gr.jp>), JAPIC-DOC (日本医薬情報センターのデータベース, <http://jois.jst.go.jp> または <http://www.fineplaza.jp>), JMEDICINE (科学技術振興事業団科学技術情報事業本部 JICST 作成ファイルに医中誌 Web を合わせたもの, <http://jois.jst.go.jp>) がある。

また、情報検索の種類としては Retrospective Search (現在から過去のある時点までに発表された情報を検索、二次資料を用いて過去に遡って網羅的に調査) だけではなく、Current Awareness (現在発生している新しい情報を継続的に追跡する調査) も必要となる。特定のテーマについて雑誌の最新号を通覧するには、電子ジャーナルのフルテキストを活用するとよい。無料公開されている医学雑誌を収録・リスト化したものには HighWire Press (<http://www.highwire.org>, 約 150 誌) や Free Medical Journals.com (<http://freemedicaljournals.com>, 約 1,020 誌) が、商業データベースでは Elsevier Science B. V. の Science Direct (<http://www.sciencedirect.com>, 約 1,700 誌), Blackwell Synergy (<http://www.blackwell-synergy.com>, 約 406 誌), ProQuest Medical Library (<http://proquest.sunmedia.co.jp/proquest.html>, 約 200 誌) など多数ある。

7. 医薬品情報の収集・提供の工夫と実際

情報収集や提供の工夫や留意点として、以下に 5 項目を挙げたい。

1) 客観的評価の根拠となる情報の重要性: 期待する結果と反対の内容を示す情報や調べたい内容や医薬品以外の情報など、周辺情報も包括的に検索してみる。

2) 調査プロセスの明示: 調べた結果としてよいエビデンスがなくてもそれは無駄ではなく、よいエビデンスがないことを積極的に示すことも大切である。また、調査結果を再考したり、後輩職員や研修者への教

育にも過程を示すことは有用である。

3) Garbage in, Garbage out: 情報処理の基本概念として、情報 (自分が調べる情報と自分が提供する情報の両方) の信頼性を考えることが重要である。

4) 情報の中立性: 言い過ぎてはいけませんが、片寄った情報は一見して信頼性が高いように装っていることが多い。

5) 情報の有用性: エビデンスのレベルと勧告の強さは異なるのだが、情報の有用性もまた異なる。

また医薬品の副作用に関する EBM は、通常のアプローチとは異なる。たとえばエビデンスのレベルは、ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究、症例報告と序列がつけられているが、頻度の少ない副作用では症例対照研究や症例報告が重要となる。また通常の薬物治療では、情報収集は効率的に、批判的吟味は厳密に、患者への適用については情報が疑わしい場合には採用しない。一方、副作用に関しては、情報収集は網羅的に、批判的吟味は簡単に、患者への適用については情報が疑わしい場合には採用するというように、全く逆の考え方が求められる⁹⁾。

8. エビデンスを伝える立場として

実際には、個々の医師・薬剤師は、自分以外の医師・薬剤師に対する数多くの医学薬学・医薬品情報の発信や流通を担っている。その中でもいくつかの取り組みは可能であろう。

たとえば、出版物などを介して多数の人々への情報提供の場合 (例: 有用性の高いと思われる臨床・基礎研究やシステマティックレビューなどの海外文献を日本語に訳して解説を加えた内容など)、時に著者以外には短時間で理解しにくいケースもある。構造化抄録 (Structured Abstracts) を採用することで、忙しい医療従事者でも短時間で読み取れるようになる。また、対個人への特定の内容に関する情報提供の場合 (例: 個々の問合せへの回答など)、内容としての回答に検索方法や二次情報源も付加することで、回答内容の質的保証、調査依頼者も含めた情報検索手法の向上、さらには利便性の高い情報検索環境作りにも役立つ。情報提供後には、臨床的判断と経過のフィードバックを調査依頼者から得るように努力する、すなわちエビデンスを提供した結果のエビデンスをフォローすることも大切であろう。

さらに、医薬品や医療用具によって発生する健康被害情報を国が収集する制度である医薬品・医療用具安全性情報報告制度においては、報告者はすべての医療

機関と薬局の医師、歯科医師および薬剤師である。個々の医療従事者は情報を伝えてもらうだけでなく、自らも伝えることが求められている。その報告用紙は以下よりダウンロード可能である (<http://www.pharmasys.gr.jp/info/houkoku.html>)。

患者への医薬品情報の提供については、興味深いアンケート結果がある⁷⁾。首都圏および京阪神圏に居住する満20歳以上の男女2,000人(回収率70.3%)を対象にしたアンケート(2002年7月実施)で、入手したい処方薬情報については、最も多かった回答が薬の副作用で68%、次いで薬の効能・効果が65%であるのに対して、実際に医療・医薬関係者から説明を受けたとの回答は、効能・効果は72%であるが、副作用は23%である。相互作用に関しても同様であり、入手したい情報としては49%だが、説明を受けたとの回答は16%しかない。医療従事者の立場としては伝えるべき情報を伝えていないはずはないのだが、消費者である患者にとってはまだ伝わり方や説明の仕方が不十分との印象なのかもしれない。

9. まとめ

今日は薬の専門家以外の誰もが医薬品情報に対して

accessibilityを持つ時代であり、情報を入手できるだけではその専門性は確保できない。医薬品に関する真の専門性は、医薬品情報の検索・収集、解釈・評価(批判的吟味)、提供・適用の能力と実践(医薬品情報が取り扱えるかどうか)にあると考えられる。そして、薬の正しい情報(根拠)を適切に伝えることは、より質の高い薬物治療を提供することになる。

文 献

- 1) 川上純一. 薬剤師が行うEBM, 薬物療法におけるEBMの実践—医薬品情報を集め、吟味し、活用する. 薬事新報2002; 2229: 938-41.
- 2) 川上純一. Personal DrugとEBM, EBM(エビデンスをつくる, つたえる, つかう)と薬剤師の役割. 医薬ジャーナル2003; 39: 794-9.
- 3) 21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会最終報告. 厚生省薬務局, 1993.
- 4) 医薬品情報提供のあり方に関する懇談会最終報告. 厚生労働省医政局, 2001.
- 5) 折井孝男. 薬剤師の実務に生かせる情報検索 [改訂版]. エルゼビア・サイエンスミクス, 2002.
- 6) 名郷直樹. 続EBM実践ワークブック. 南江堂, 2002.
- 7) 第3回くすりと製薬産業に関する生活者意識調査結果概要. 日本製薬工業協会, 2002.

4. エビデンスを使う

1) 循環器領域 —臨床決断とエビデンス—

渡邊裕司*

1. はじめに

Evidence based medicine (EBM) とは、個々の患者に対して診断や治療法の選択などの臨床決断を下す際に、その手引きとして現時点で最良のエビデンス (the best available evidence) を適切に、かつ注意深く用いることにより、患者に質の高い医療を提供することである。本稿では、高脂血症の症例を題材に「循環器領域で臨床決断の手引きとしてエビデンスを使う」とはどういうことかを考えていきたい。

2. 臨床決断の3因子

臨床決断は、Fig. 1 に示すように科学的に得られたエビデンスのみで決定されうるものではなく、患者の価値観や医師の技量など、患者/医師側の要因や患者・医師が属するコミュニティの状況によっても左右される。医師に経験や適切な技術が備わっていなければ、最良のエビデンスも患者にうまく適用できず、不適切に用いられてしまうかもしれない。逆に、臨床技能が備わっていたとしても、最良のエビデンスが入手できないような状況では、治療は時代遅れのものとなり患者に不利益をもたらす恐れがある。EBM は、最良のエビデンスと臨床技能が両輪となってはじめて実践されうるものである。

3. RRR, ARR, NNT の理解

臨床試験の結果を表す指標として用いられる相対リスク減少率 (relative risk reduction: RRR), 絶対リスク減少率 (absolute risk reduction: ARR), number needed to treat (NNT) について、以下のケースを通して理解しておきたい。

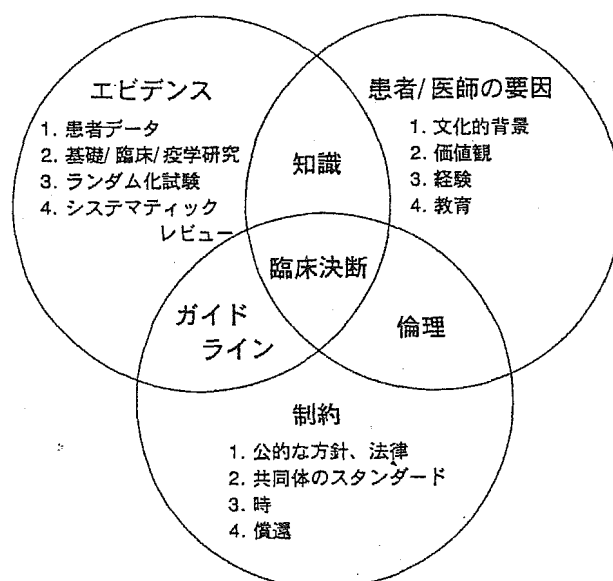


Fig. 1

ケース 1:

コントロール群でのイベント発生率	50人/100人
介入群でのイベント発生率	30人/100人

ケース 2:

コントロール群でのイベント発生率	50人/10,000人
介入群でのイベント発生率	30人/10,000人

RRR は、コントロール群と介入群でリスクが相対的にどの程度減少したかを示す指標である。ケース 1 とケース 2 の RRR は、ともに $(50-30)/50=0.4$ すなわち 40% である。この指標の場合、ケース 1 ではケース 2 に比べてイベントが 100 倍発生しやすいというベースラインの発生率の差は反映されず、介入行為の重みづけがなされない。

ARR は、コントロール群でのイベント発生率と介入群でのイベント発生率の絶対的な差を示したもので、治療効果とともに RRR で欠けていたベースライ

* 浜松医科大学臨床薬理学

〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

ンの発生率も反映されている。ケース 1 とケース 2 の ARR は、ケース 1 では $(50/100) - (30/100) = 20/100 = 0.2$ すなわち 20% であり、ケース 2 では $(50/10,000) - (30/10,000) = 20/10,000 = 0.002$ すなわち 0.2% である。このように ARR は、ベースラインのイベント発生率を内包したより客観的な指標といえる。

NNT は、ARR の逆数をとったもので、1 つのイベント発生を抑制するために介入しなければならない患者数を示している。ケース 1 とケース 2 の NNT は、ケース 1 では $1/0.2 = 5$ 人であり、ケース 2 では $1/0.002 = 500$ 人である。ケース 1 では極めて効率の高い治療となるが、ケース 2 では 500 人に同じ治療を行ってはじめて 1 人のイベントを抑制できるわけで、499 人にとっては治療をしてもしなくてもイベント発生は変わらないことを意味している。このように ARR に比べ、より直感的に介入の効果を伝える点で優れており、医療経済学的な効果を検討するうえでも重要な指標である。

4. EBM 実践のための 5 つのステップ

EBM を実践するためのステップとして、名郷氏は以下の 5 つを挙げている。

- 1) 患者の問題の定式化
- 2) 問題についての情報収集
- 3) 情報の批判的吟味
- 4) 情報の患者への適用
- 5) 1)~4) のプロセスの評価

ここでは、3) 情報の批判的吟味、および 4) 情報の患者への適用を中心に、以下の症例の治療を検討しよう。

症例 1: 64 歳、女性。生来健康だったが、高齢者検診で下記のような高コレステロール血症を指摘され来院した。冠動脈疾患の既往はなく、血圧値は正常であり、糖尿病も認められない。喫煙歴はなく、体重は適正であり、運動も行っている。担当医は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) を用いた脂質低下療法を開始すべきか考えている。

総コレステロール 260 mg/dL
LDL-コレステロール 160 mg/dL
HDL-コレステロール 50 mg/dL
トリグリセリド 250 mg/dL

症例 2: 47 歳、男性。2 年前に心筋梗塞の既往歴があるが、現在は胸痛等の自覚症状はない。血圧値は正常であり、糖尿病も認められない。喫煙歴はなく、体重は適正であり、運動も行っている。担当医は、スタ

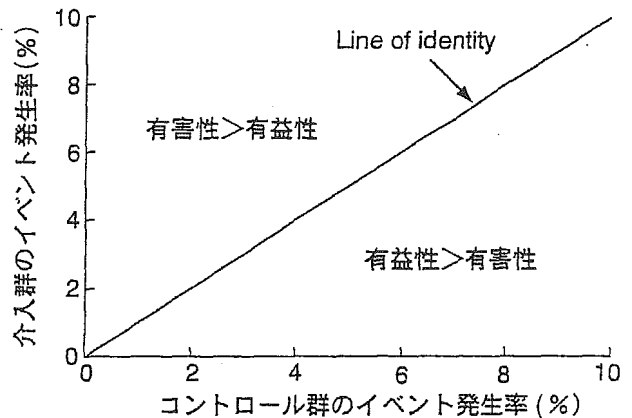


Fig. 2

チンによる脂質低下療法を再度の冠動脈疾患発症を予防するために開始すべきと考えている。

総コレステロール 230 mg/dL
LDL-コレステロール 160 mg/dL
HDL-コレステロール 40 mg/dL
トリグリセリド 150 mg/dL

5 つのステップに従い症例の治療方針を検討してみる。

1) 患者の問題の定式化

症例 1: 高コレステロール血症の 64 歳、女性患者に対し、

- スタチン治療を行うと、
- 死亡率が低下するのか?

症例 2: 心筋梗塞の既往歴を持つ高コレステロール血症の 47 歳、男性患者に対し、

- スタチン治療を行うと、
- 再度の冠動脈疾患発生率が抑制され死亡率が低下するのか?

2) 問題についての情報収集

(1) 高コレステロール血症は問題か?

高コレステロール血症が冠動脈疾患発症と関連することについて、国外ばかりでなく、国内においても疫学的データが蓄積されている。多くの研究で、血清コレステロール値が上昇するに従い、男女を問わず冠動脈疾患発症リスクは増加することが示されている。

(2) 血清コレステロール値を低下させれば冠動脈疾患発症リスクは低下するのか?

冠動脈疾患の既往歴を持つ人では、スタチンによる血清コレステロール値の低下が心血管イベント発生率や冠動脈疾患死亡率、さらに総死亡率を低下させることが示されている。冠動脈疾患の既往歴のない人では、血清コレステロール値の低下は心血管イベント発生率を低下させ、冠動脈疾患死亡率や総死亡率を低下

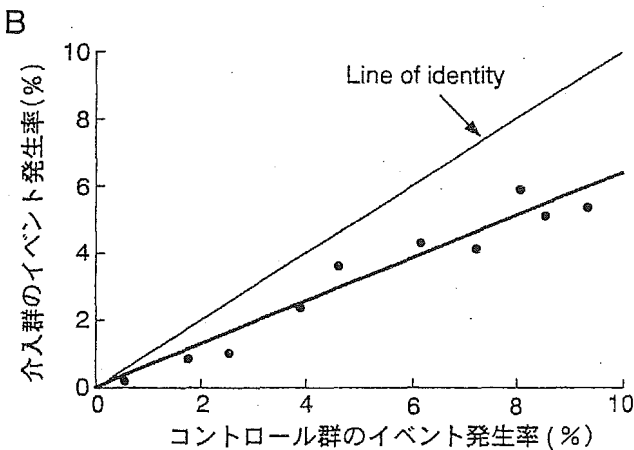
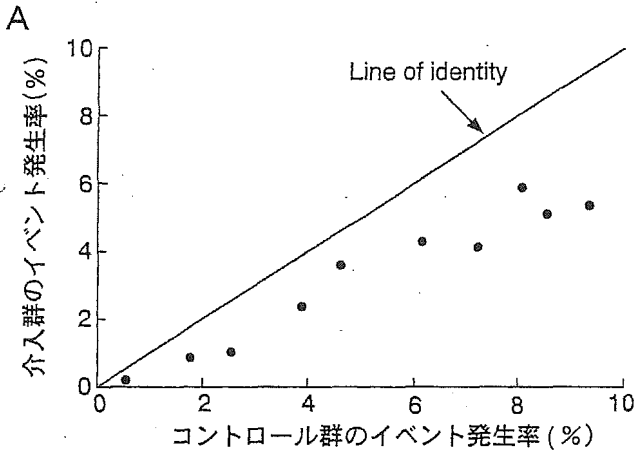


Fig. 3

させる傾向にあるが、その利益は二次予防に比べ減少する。

3) 情報の批判的吟味

(1) L'Abbe plot

Fig. 2は L'Abbe plot (lah-bay と発音するらしい) と呼ばれる scatterplot で、コントロール群でのイベント発生率を横軸に、薬物投与などの介入群におけるイベント発生率を縦軸にとり、臨床試験から得られた結果をプロットして、介入行為が有益であるのか、あるいはむしろ有害であるのかを判断する指標となるものである。y=x 線上に結果がプロットされる場合は、コントロール群と介入群でイベント発生率に差がないことを意味しており、y=x を the line of identity と呼ぶ。薬物投与などの介入が有効である場合には $y < x$ 領域にプロットされ、有害性が有益性を上回る場合には $y > x$ 領域にプロットされることとなる。

このようにして、いくつかの臨床試験の結果をそれぞれプロットすることにより、どのようなイベント発生率を持つ対象に対して介入がなされるべきかを判断する重要な手がかりとなる。Fig. 3のように、どの点

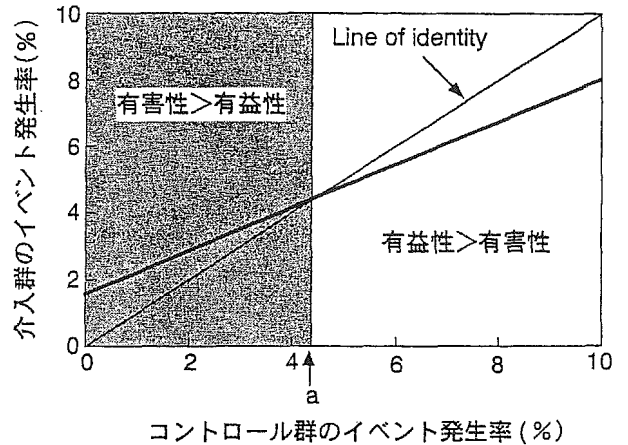


Fig. 4

も the line of identity より下に位置するときは、「介入行為が有益である」と判断することができる。全プロットに対する回帰直線を求めたとき、その傾きが小さいほど有益性は増し、この回帰直線が原点を通るとすれば、コントロール群でのイベント発生率が0%であるような対象に対して薬物を投与しても、有害ではないことを意味する。しかし、現実的には薬物投与時に有害作用出現を0%とすることは多くの場合困難であり、Fig. 4で示すように y 軸の正の部分に切片を持つことが多い。多くの臨床試験の結果から得られた回帰直線が、the line of identity である $y=x$ と交差するとき、交点の x 値を a とすると、コントロール群でのイベント発生率が a よりも大きい場合には介入行為の有益性が有害性に勝っており、コントロール群でのイベント発生率が a よりも小さい場合には介入行為がむしろ有害であることを示している。

(2) どのような個人に対してスタチン治療が有益か？

それでは、この L'Abbe plot を使い、どのような患者に対して高脂血症治療を考慮すべきか考えてみたい。これまでに行われた高脂血症にスタチンを使用した大規模試験の成績を、コントロール群での全死亡率を横軸、薬物投与などの介入群における全死亡率を縦軸にとりプロットしたのが Fig. 5 である。二次予防効果を検討した試験では、当然コントロール群での全死亡率は高い傾向にあり、WOS のような一次予防試験では低い全死亡率である。ここに回帰直線を引いてみると、10年間の予想される死亡率が 4.5% 以下であるような対象には、スタチン治療が無益であることを示唆している。

しかし、このような L'Abbe plot による解析は、

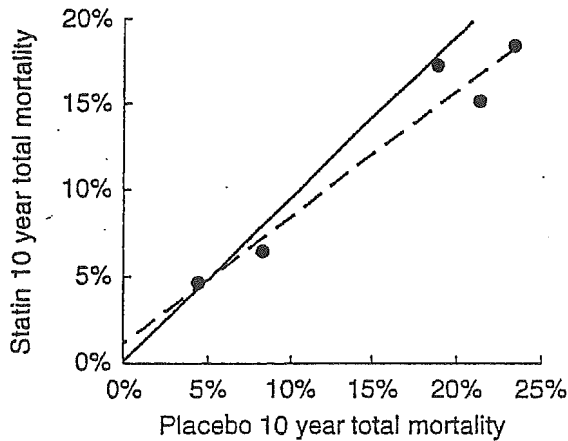


Fig. 5 The L'abbe plot for the statin outcome trials (4S, WOSCOPS, CARE, AFCAPS/TEX-CAPS, LIPID). The line of best fit intersects with the line of identity at a 10 years death risk of 4.5%. This estimate may be biased by regression dilution. (Jackson PR, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 439-46. より引用)

regression dilution のバイアス等の問題点が指摘されている。JacksonらはL'Abbe plotによる解析にAltmanらの方法を取り入れ、10年間のイベント発生率をGroverの公式より計算し再検討したところ、10年の心血管イベント発生率が13%の点でスタチン治療の有益性と有害性がつり合うと報告している (Fig. 6)。複数のシステマティックレビューにおいても、スタチン治療の利益は個人のコレステロール濃度の絶対値よりも個人の心血管イベントのベースラインリスクと、コレステロールの低下の程度に依存することが示唆されている。

(3) わが国の疫学データ

昨年、わが国でJ-LITの結果が発表された。日本人を対象とした5万例、6年間にわたる大規模臨床研究であり、スタチン使用時の血清脂質値と虚血性心疾患の発症頻度に関して、極めて貴重な疫学的データを提供している。この研究は、総コレステロール値が220 mg/dL以上の高脂血症患者を対象とした一次予防試験であるが、プラセボ対象は持たず、全例にsimvastatinが投与されている。登録時の平均総コレステロール値は270±34 mg/dLであり、同じく一次予防を目的としたWOSCOPSの登録時の平均総コレステロール値の272±23 mg/dLと近似している。この試験の結果、プライマリーエンドポイントである冠動脈疾患死と非致死性心筋梗塞の発生率は0.91/1,000人・年と、WOSCOPSの治療群 (pravastatin投与) の13.6/1,000人・年 (6.8%/5年より計算) に

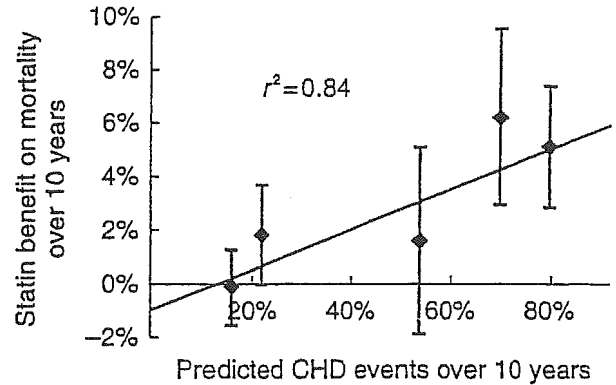


Fig. 6 Plot of statin net mortality benefit against predicted CHD event risk of 13%. The line of best fit intersects the x-axis at a 10 years CHD event risk of 13%. People at lower risk may not benefit, and might even suffer harm. (Jackson PR, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 439-46. より引用)

比較して1/15近い低頻度であることが判明した (Table)。さらに、J-LITの副作用発現頻度は年間0.96%であることも明らかにした。WOSCOPSでのプラセボ投与群の冠動脈疾患死と非致死性心筋梗塞の発生率は9.3%/5年であり、RRRは29%と報告されている。J-LITでは先に述べたようにプラセボ対象を持たないため、ベースラインリスクは不明であり、スタチン治療の有用性を検討することも不可能である。システマティックレビューによると、これまでのスタチン治療によるRRRは平均31% (95%信頼区間26~36%)と報告されており、この数値をもとにかなり乱暴だがJ-LITのスタチン治療で40%のRRRが得られたと仮定し、ベースラインリスクを推定すると1.52/1,000人・年となり、この場合のNNTは1,500人/年以上となる。ベースラインリスクが13/1,000人・年以下では、有害性が有益性を凌駕するとしたJacksonらの解析に従うと、日本人に対するスタチン治療の必要性は、少なくとも一次予防に関しては検討の余地が大であるといわざるを得ない。

4) 情報の患者への適用

症例1は、高コレステロール血症以外に糖尿病や高血圧、喫煙といったリスク因子を持たない症例であり、冠動脈疾患発症リスクは極めて低いことが予想される。J-LIT後、金沢大学馬淵教授らによりJ-LITチャートが作成された。これはスタチン治療が行われているという前提で、性別、年齢、LDL-コレステロール値、HDL-コレステロール値、糖尿病・高血圧・喫煙の有無の組合せにより虚血性心疾患発症数を

Table 一次予防試験 J-LIT と WOSCOPS の比較

	治療前の総コレステロール値	治療群のイベント発生率 (冠動脈疾患死+非致死性心筋梗塞)
J-LIT	270±34 mg/dL	0.91/1,000人・年
WOSCOPS	272±23 mg/dL	13.6/1,000人・年

1,000人・6年間で具体的に示したもので、個人の心血管イベントのリスクを推定するうえで臨床的意義が極めて高い疫学的データである。このチャートを利用すると、症例1でスタチン治療を行った場合の虚血性心疾患発症リスクは、 $4/1,000人・6年=0.67/1,000人・年$ となる。スタチン治療によりイベント発生率が半減したと仮定しても、Jacksonらの警告した「スタチン治療の有益性と有害性が釣り合うポイントである心血管イベント発生率=13/1,000人・年」と比較し、極めて低い発生率である。このようにベースラインリスクが低い症例では、スタチン治療の有益性は証明されておらず、よりきめこまかな食事指導や運動療法の継続を優先するべきで、スタチンを含む薬物療法は必要ないのかもしれない。

一方、症例2の場合には、同じLDL-コレステロール値であっても、心筋梗塞の既往歴があり、HDL-コレステロール値も40 mg/dLと低値である。J-LITチャートによる症例2のスタチン使用時の虚血性心疾患発症リスクは $117/1,000人・6年=19.5/1,000人・年$ となり、非投与時の発症リスクはそれ以上と思われる。このような個人に対してスタチン治療は十分有益であると考えられる。

このように、同じLDL-コレステロール値を持つ症例であっても、患者個人の背景により治療方針は異なる。スタチン治療は、心血管イベントのベースラインリスクの高い個人においては、心血管疾患を予防する極めて有効な治療法と考えられる。わが国においても二次予防目的での投与や、いくつかのリスクファクターを合わせ持つ個人などには積極的に使用すべきであろう。

5. まとめ

臨床決断は、予想される有益性と有害性の両者を常に勘案して下されるものである。我々は大規模臨床試験の結果から、つい有益性だけに注目してしまいがち

である。介入によりリスクが減少したという事実があっても、それが対象とする患者個人に対してどの程度のインパクトを持つものなのかを、有害性とてんびんにかけながら十分吟味しなければならない。はじめに述べたように、臨床決断は属するコミュニティの環境によっても左右され、コミュニティの破綻は適切な医療の提供を不可能としてしまう。医療経済的にも国民医療費が保険財政を圧迫しているわが国の現状を考慮すると、「適切なくすりを、必要とする人に、必要なだけ」という基本姿勢を再確認することが重要であり、EBMの実践はそのための有効な手段だと思われる。

参考文献

- 1) Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine: How To Practice and Teach EBM*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
- 2) 名郷直樹. *EBM 実践ワークブック*. 南江堂, 1999.
- 3) 黒川清, 福井次矢, 福原俊一. *Clinical Problem-Solving Collection from NEJM*. 南江堂, 1999.
- 4) 中嶋宏, 津谷喜一郎, 山崎茂明, 坂巻弘之. *EBM のための情報戦略*. 中外医学社, 2000.
- 5) 名郷直樹. *続 EBM 実践ワークブック*. 南江堂, 2002.
- 6) Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU, Ramsay LE. Statins for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 439-46.
- 7) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
- 8) West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339-42.
- 9) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H and the J-LIT Study Group. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia—primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)—. *Circ J* 2002; 66: 1087-95.
- 10) 日本クリニカル・エビデンス編集委員会. 2002-2003 クリニカルエビデンス日本語版. 日経 BP 社, 2002.

厚生労働省科学研究費補助事業による 20の診療ガイドラインがカバーする 医療費の推計

津谷喜一郎* 菊田健太郎*

【目的】厚生労働省科学研究費補助金を用いた診療ガイドラインは、1999年度から計20疾患について作成され、公開されつつある。診療ガイドラインは合理的な診療をサポートするものであり、日本の医療に大きな影響を与えると考えられる。平成11年度の患者調査報告のデータを用いると、この20のガイドラインで、入院患者の32%、外来患者の26%をカバーするとされる。では、日本の医療費のどの程度を占めるであろうか？

【方法】平成11年度の患者調査から、疾患別、入院と外来別、一般と老人医療別の推計患者数を用いて、年間延べ利用日数を算出した。同年の社会医療診療行為別調査報告から、1日あたりの医療費を算出した。上記の手順で求められた、年間延べ利用日数と1日あたりの医療費を乗じることにより年間医療費を推計した。疾患分類としては厚生労働省による傷病中分類(119分類)を用いた。ただしガイドラインの課題名としての疾病名と傷病中分類とが対応しない5疾患(急性心筋梗塞、脳梗塞、胃潰瘍、関節リウマチ、大腿骨頸部骨折)については、傷病小分類の患者数で比例配分した。

【結果】119分類としての総医療費は21兆7,975億円、総薬剤費は5兆6,929億円である。ここでは医療費の多い順に5疾患を示す。()の中は医療費と薬剤費。高血圧症(1兆4,147億円, 6,584億円)、脳梗塞(1兆1,462億円, 3,028億円)、糖尿病(8,172億円, 2,837億円)、急性心筋梗塞(5,362億円, 1,743億円)、喘息(3,895億円, 1,557億円)。20疾患全体として医療費は計7兆386億円、総医療費の32.3%、薬剤費は2兆3263億円、総薬剤費の40.9%を占める。求めた疾患別の医療費を疾患毎の総患者数で除したものを1人当たりの医療費とする。1人当たり医療費として高額なものは、大腿骨頸部骨折(322万円)、肺癌(232万円)、肝癌(205万円)、アルツハイマー(187万円)、脳出血(154万円)であった。

【考察と結論】医療費では32.3%、薬剤費では40.9%と、20のガイドラインがカバーする疾患は経済学的にも大きなウェイトを占めた。高血圧症は医療費中最も高額を占めた疾患だが、患者数が719万人と多く、1人あたりの医療費

年間医療費

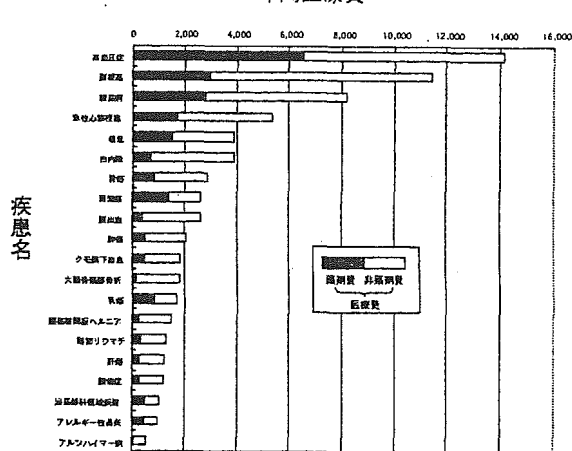


図 20ガイドラインがカバーする疾患の薬剤費と医療費

を考えると高額な疾患ではない。

今回分析した医療費は、医療保険でカバーする直接コストのみであり、カバーされない直接コストや間接コストは含まれない。傷病中分類はレセプトを基礎としており、「主疾患名」が用いられ、他疾患への併用薬などが混入している可能性がある。また、分類についても、傷病中分類のカテゴリーは解析や今後の方針を立てるにはやや広い。分類法の再検討、ICDとの対応、包括化におけるDPC (Diagnosis Procedure Combination) との対応などが望まれる。風邪や花粉症などのような季節変動が大きい疾患などにも対応できる通年的なデータベースの開発も望まれる。

医療費において相当の額をカバーする診療ガイドラインの質管理、特に薬物療法についての質管理が求められる。また、経済評価のための情報基盤の一層の整理が望まれる。さらに、診療ガイドライン中に、臨床経済学、薬剤経済学分析の結果をどうとりこむのか、アルゴリズムに関する研究と議論の活性化が期待される。

【謝辞】

研究にあたって協力を得た厚生労働省医政局研究開発振興課・医療技術情報推進室に謝意を表す。

【参考文献】

- 1) 武末文男. 診療ガイドラインを取り巻く状況—日本：作成状況、活用・評価のシステム作り. EBM ジャーナル 2003; 4 (3): 307-9.
- 2) 橋本英樹. 既存統計を用いた保険ポートフォリオ作成の試み. 社会保険旬報 2003, No. 2181: 17-22.
- 3) 菊田健太郎, 福田敬, 島村治子, 津谷喜一郎. 疾患別年間医療費の推計. 病院管理 2003; 40 (Suppl.): 260.
- 4) 津谷喜一郎, 菊田健太郎, 福田敬. 疾患別年間医療費からみた医療経済. 毎日ライフ 2004年1月号: 47-51.