

に対応した研究の選定

- 2) 科学的根拠のレベルを研究デザインに応じて決定(表3)、一つ一つの研究を批判的吟味し、評価、そして一定の形式で要約
- 3) 推奨の強さを策定
- 4) 構成員の「利益の相反」について明らかにする
- 5) 科学的根拠をまとめる
- 6) 文献リストの確認
- 7) インターネットに載せる

グループの構成員は企業からの資金援助など、利益の相反については公表されている。また、科学的根拠がある程度しっかりしている場合は、特異的な推奨が策定されるが、根拠がはっきりしない場合は、一般的な推奨となる傾向がある。以上によって完成した科学的根拠のまとめと治療の推奨に基づき各国の協議会がそれぞれガイドラインを作成するが、まとめられた基本原則からは逸脱しないことが要求されている一方で、各国はこの基本原則に従う限り、独自に特異的な推奨を策定することも認められている。

新生児心肺蘇生法における科学的根拠の現状

ILCOR の新生児心肺蘇生グループにより採用され、根拠のまとめに述べられている研究を、表3の研究デザインにより分け、強さを疑問ごとに表4に示した。研究デザインや質は、臨床上の疑問により大きく差があることが分かる。また、通常の診療行為に関して重要視されるレベル1やレベル2の科学的根拠は少なく、たとえ存在していても質は低い傾向にある。また、それぞれの研究内容を読み取ると、必ずしも日常臨床で出会う状況すべてには対応していない。また、二者択一の形で評価されている科学的根拠が多く、中庸の診療行為をとること(たとえば酸素100%対21%ではなく40%)や、さらにそれを乗り越えるための工夫(たとえば酸素飽和度モニターを使用して適宜変化させるという選択肢)に関する根拠は少ない。また、速さと正確さが大きな役割を果たす、心肺蘇生という診療行為では、微妙なタイミングや医療者ひとり一人の技術レベルの差も大きいと同時に、その差が結果に大きく影響するとも考えられるが、このようなことに関する科学的根拠は多いとはいえない。

科学的根拠から推奨へ(酸素対空気を例にとつて)

新生児心肺蘇生法に関して、最初に使用するガスとして、100%酸素か、空気(21%酸素)かという議論がなされている。いち早く酸素化し、組織内の低酸素状態をできるだけ速く軽減するという意図と、一方で動物実験を基に短期であっても酸素毒性により有害事象を増やすのではないかと懸念もある。現在まで5件の対照試験が行われているが、対照試験の質も疑問視され、このような科学的根拠の限界確認したうえで、実際の臨床にどのように科学的根拠を利用するか北米と欧州を中心に活発な議論がなされている。

ILCOR の 2005 年版が出版された段階での科学的根拠として次のようにいわれている。「根拠のレベル(LOE)が6の、動物を使用した研究では21%酸素を支持する研究としない研究を認めた。LOE が2のヒトの未熟児(在胎33週未満)の研究では、80%酸素を使用した場合、21%酸素に比べ、脳血流の

低下を認めたと、LOE6の動物実験では、正反対の結果を示している。4件のヒトに関する研究のメタ解析では21%酸素使用により死亡率の低下を認めているが、有害事象に関しては差を認めていない。しかしながら、この解析に含まれている空気と酸素を比較した、もっとも大規模な二件の新生児の臨床研究は盲検化されていなかった。これらの研究では、90秒以内に反応が無い場合は酸素療法に変更されたが、酸素から空気への変更は行われなかった。こういった結果は、研究の方法論的限界（患児の選択基準、盲検化がなされなかったこと、無作為化の方法、長期予後など）にあり、その解釈には十分な注意が必要である。介入研究では1000グラム未満の児、あるいは先天的に呼吸器・心臓に異常がある児、出生時に生命を認めない児に関する効果に関しての根拠は不十分である。成熟児の酸素飽和度を継続的に観察した研究（LOE5）では動脈管前の酸素飽和度が95%に達するには10分以上かかり、動脈管後では1時間近くかかった。」

この根拠に基づき、ILCORにて専門家により積極的な議論が行われ、以下のような推奨が作られた。「新生児の蘇生において、どのような酸素濃度で始めるべきかを指し示す科学的根拠は不十分である。蘇生の初期段階後、呼吸努力が無い、あるいは不十分である場合、呼吸器の膨張や換気を優先させるべきである。一旦適切な換気が確立しても心拍が低い場合、酸素濃度を変更することを支持する根拠も、支持しない根拠もない。むしろ、胸郭マッサージとそれに合わせた換気により、心拍出量をサポートすることを優先するべきである。酸素濃度を経皮酸素飽和度に応じて調整することを進めるグループもあるが、出生以後、徐々に増加する酸素化ヘモグロビンによる交絡化の影響があり、最適な酸素飽和濃度を設定する科学的根拠は不十分である。過度な組織中酸素は酸化による損傷を起こす可能性があり、特に未熟な新生児において、避けるべきである。」とされている。残念ながら、比較的高いレベルの研究が含まれたこの臨床上の疑問ではあるが、専門家による活発な議論にも関わらず、結論がついていない。

筆者らは、新生児の蘇生を始めるにあたって、酸素濃度を比較した介入研究に関して、系統的レビューを行った。7) 上記のほか新たな研究を1件含めた。新たな研究を含めた死亡率に関するメタ解析は、21%酸素で蘇生をした群は、100%酸素に比べ、有意に($p=0.02$)死亡率が26%減ったことを示している。しかしながら、含まれた5件の研究はすべて質は低く、バイアスや交絡因子による影響ははまだ解決されてない。検索式とメタ解析の結果を別表に示す。(表5・図9)また江崎らはアプガススコア1分値が低い早産児の蘇生において、100%酸素で始め続ける場合と、経皮酸素飽和度を95%とするように酸素濃度を調整する無作為比較試験を施行しており、死亡率や長期予後に関して相違を示す根拠はないものの、調整群は100%酸素軍に比べて5分値のアプガススコアの改善や、組織の酸素毒性の軽減を示している。8)ただし、こういった無作為比較試験では盲検化が不能という限界もある。

こういった新しい研究を加味しても、上記の臨床上の疑問が解決されたわけではなく、残念ながら、酸素で始めるべきか、空気で始めるべきかという臨床重要な疑問は解明されていない。今後、どのような状況のときに(たとえば早産児と成熟児、仮死の程度など)こういったガスを使用するか(何%の酸素か)、そして、5分や10分といった生直後の経皮酸素飽和度モニターの妥当性など、ひとつひとつの細かい疑問を国際的共通課題として質の高い臨床疫学研究を集積して解決する必要がある。実地の臨床家による、たとえどのような酸素濃度や具体的な方法を使用していても、こういったデータを集積して、多角的に疑

問を明らかにする努力も必要である。

一方で科学的根拠はどこまで集積しても常に限界があり、この上で診療行為に至る推奨を決める際の専門家内での議論が鍵となる。そのため、この専門家内での議論にできるだけ客観性をもたせる努力が必要であると同時に、こういった議論により「結論できない」ではなく、「こういうことをするのが奨められる」というところまで踏み込んで非専門家を導いていくことも重要であると筆者は考える。

新生児心肺蘇生に関連した科学的根拠の限界と有用性、そして展望

心肺蘇生といった緊急医療では画一的な診断基準、無作為化、刻々と変化する観察・治療項目、技術や長期の転帰に関するデータ収集の難しさなど、臨床疫学研究施行を困難にする要素が多い。また、「常識的な」行為に関して無作為比較試験を施行することは倫理上の問題もある。このため、科学的根拠を診療行為へ応用する際には格別の注意が必要である。一方で、新生児心肺蘇生では密室環境で行われ、緊急性が高いため、第三者の目が入ることが少なく、唯我独尊的な診療行為にならぬよう、科学的根拠を軽視しない配慮も同時に必要である。わずかな診療行為の違いが患者(患児)の生命予後に影響すると考えられるため、過程や結果を透明化させることで標準化していく必要もある。臨床的に重要な疑問が必ずしも、根拠の強さと一致しないことや、科学的根拠に敬意を払う必要はあるものの、かならず限界があることを確認していく必要がある。一方で、科学的根拠を系統的・批判的に吟味することで、偏りのある見方を出来るだけ排するため、全体の議論がなされる前に共通の客観的な基盤を影響することに、合意形成に至りやすいと同時に、説明責任や透明性といった観点からも有用である。こういった診療行為に限らず、広い分野で、共通の客観的基盤として、限界や問題点も含めて最新の科学的根拠をしっかりと共有した上で、客観的に合意形成を促していくことは、標準的な手法として受け入れられていくと考えられる。

結論

周産期領域でのガイドラインの特徴

周産期領域はこういった「科学的根拠に基づく医療」に大きく影響を与えているコクラン共同計画の出発点でもある。コクラン共同計画の基礎を作ったイアン・チャルマー卿は、長らく英国の国立周産期疫学研究所の所長をする中で、「いかに客観的・包括的に現在まで蓄えられた知識を探しまとめるか」ということを確立するのに寄与してきた。初期の系統的レビューの多くは周産期医療に関するものであり、現在でも周産期医療に関するコクラン系統的レビューの数は他の分野に比べても多い。

一方で、周産期医療においては科学的根拠に関連して様々な特徴を有する。たとえば、周産期医療で最適な診療行為を考える上で、その対象が母と子供と必ず二人いることになる。これは系統的レビューをする上でも、決断分析をする上でも方法論を困難にしている。

また出産をするという行為は通常「正常」な行為であり、そのため日本でも保険の対象になっていない。どこまでが正常かという疑問の困難さもさることながら、正常な対象群に対する医療行為というのは単なる

科学的根拠を乗り越えた倫理的な判断が常に必要となる。

また以上のような特殊性に加えて、対象となる妊婦や赤ちゃんは生理的な動態が一般的な健康成人とは大きく違うため臨床治験の施行に困難が伴い、それにも関連して、保険適応とされていないにもかかわらず経験的に使用されている薬剤が数多く存在するため、最適な診療行為を考える上で十分な科学的根拠があるとはいえない。

また、周産期医療に参加する専門家集団は単一でなく、産婦人科医、助産師、小児科医、小児看護師、麻酔科医など多くの専門家集団を含むため、同じ診療行為でも単一の意見にまとめることに困難を伴う。

以上のような特殊性のためか、コクラン計画の出発点となったにもかかわらず、周産期医療に関する科学的根拠に基づく診療ガイドラインは世界的にもまだまだ少ない。

今後は様々な患者代表という専門家を含めて、様々な専門家集団にまたがる診療ガイドラインの開発とその経験を蓄積することで、本当の意味での国家・国民にとってよりよい医療が提供できるよう求められる。

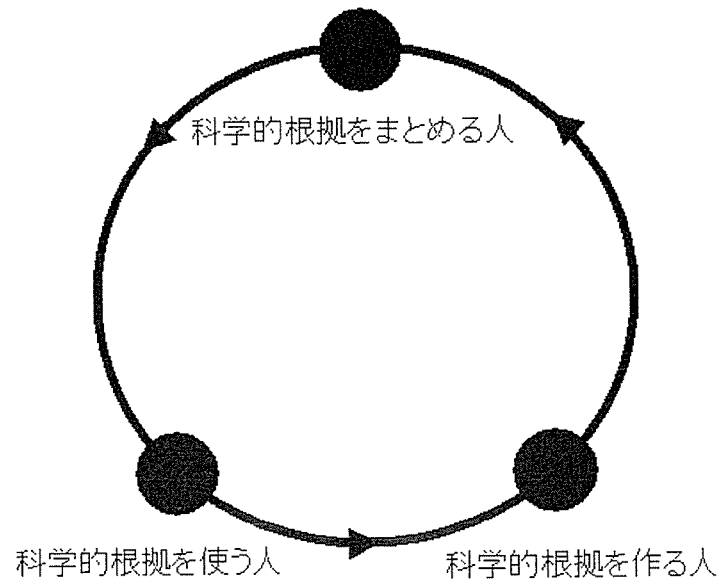
参考文献

- 1) Guyatt G, Cairns J, Churchill D, et al. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-5.
- 2) Chalmers I. The work of the National Perinatal Epidemiology Unit. One example of technology assessment in perinatal care. *Int J Technol Assess Health Care*. 1991;7(4):430-459
- 3) 森 臨太郎 「周産期医療と根拠に基づく診療ガイドライン」 小児科 Vol.47 No.4 2005
- 4) 森 臨太郎 「英国・NICE 診療ガイドラインの実際」 あいみつく Vol27 pp4-10 2006
- 5) Thompson LA, Goodman DC, Little GA. Is more neonatal intensive care always better? Insights from a cross-national comparison of reproductive care. *Pediatrics* 2002; 109: 1036-43.
- 8) National Institute for Clinical Excellence (February 2004,updated 2005) *Guideline Development Methods: Information for National Collaborating Centres and Guideline Developers*. London: National Institute for Clinical Excellence. Available from: www.nice.org
- 9) NICE Clinical Guideline “Intrapartum Care: care of healthy women and their babies during childbirth” National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health National Institute of Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.inprogress.intrapartumcare&c=91520>
In public consultation
- 10) Wailoo A, et al. Efficiency, equity, and NICE clinical guidelines. *BMJ*. 2004 Mar 6;328(7439):536-537

- 11) Sheldon TA, et al. What's evidence that NICE guidance has been implemented? Results from a national evaluation using time series analysis, audit of patients' notes, and interviews. *BMJ* . 2004 Oct 30; 329(7473):999
- 12) 森 臨太郎 「新生児心肺蘇生法における根拠に基づく医療の有用性と限界」 周産期医学 Vol.37 No.2 2007
- 13) 日本蘇生協議会ウェブサイト <http://jrc.umin.ac.jp/index.html>
- 14) Morley PT and Zaritsky A. The evidence evaluation process for the 2005 International Consensus Conference on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2005;67, 167-170.
- 15) International Liaison Committee on Resuscitation. Part 7: Neonatal resuscitation. *Resuscitation*;67, 293-303
- 16) Bajaj N, Udeni RH, Nanavati RN. Room Air vs. 100 per cent oxygen for neonatal resuscitation: A controlled clinical trial. *Journal of Tropical Pediatrics* 2005;51:206-11.
- 17) 江崎勝一、三浦真澄、和田雅樹、近藤乾、田村正徳、「早産児の仮死甦生時の酸素投与方法が血中フリーラジカルと抗酸化力に及ぼす影響の検討(第一報)」,日本未熟児新生児学会雑誌,2005;17;3(193)

図1 科学的根拠に基づく医療の輪

科学的根拠に基づく医療の輪



(図2) 一般的な科学的根拠に基づく 診療ガイドラインの方法論

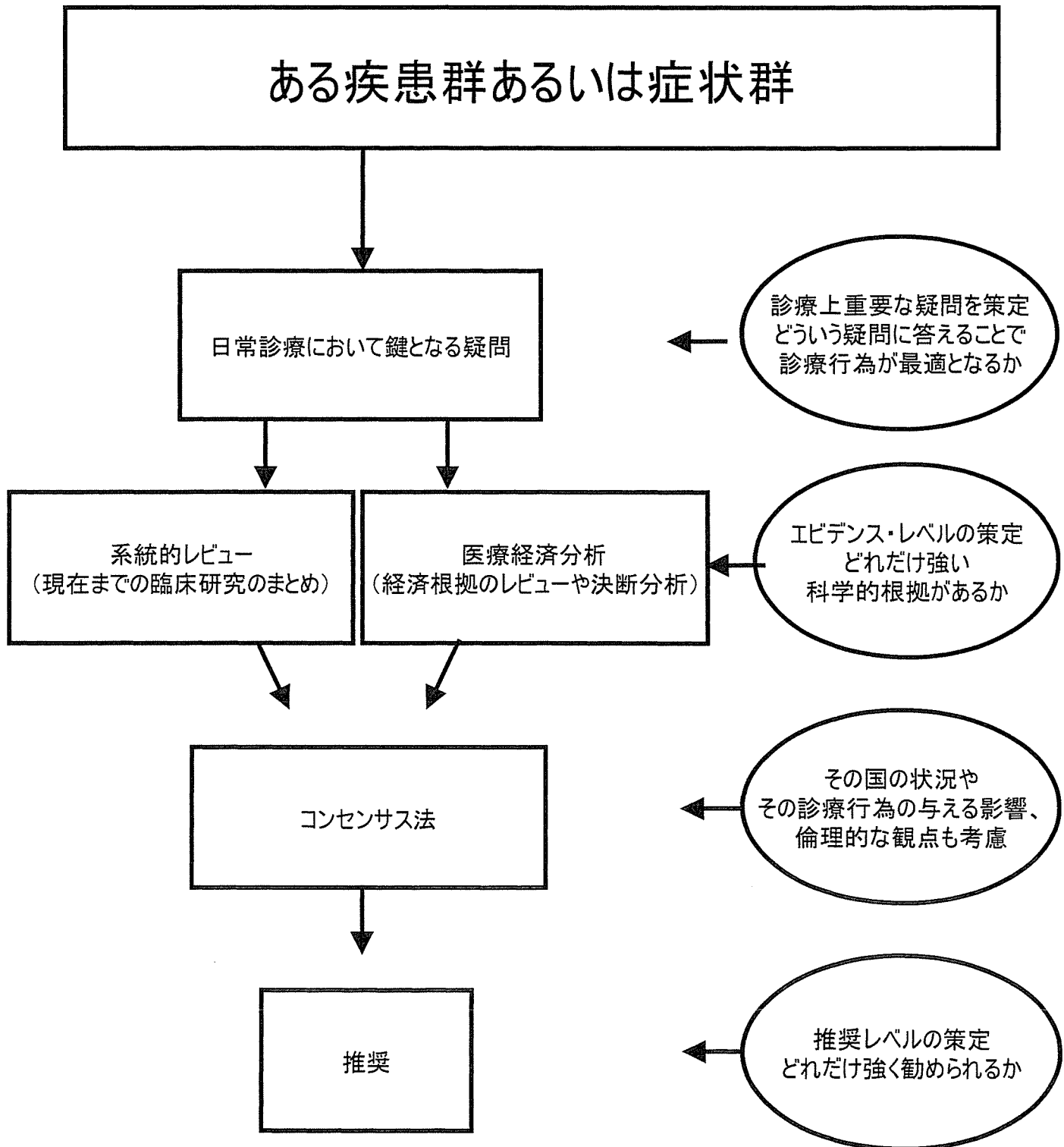


図3 診療ガバナンス

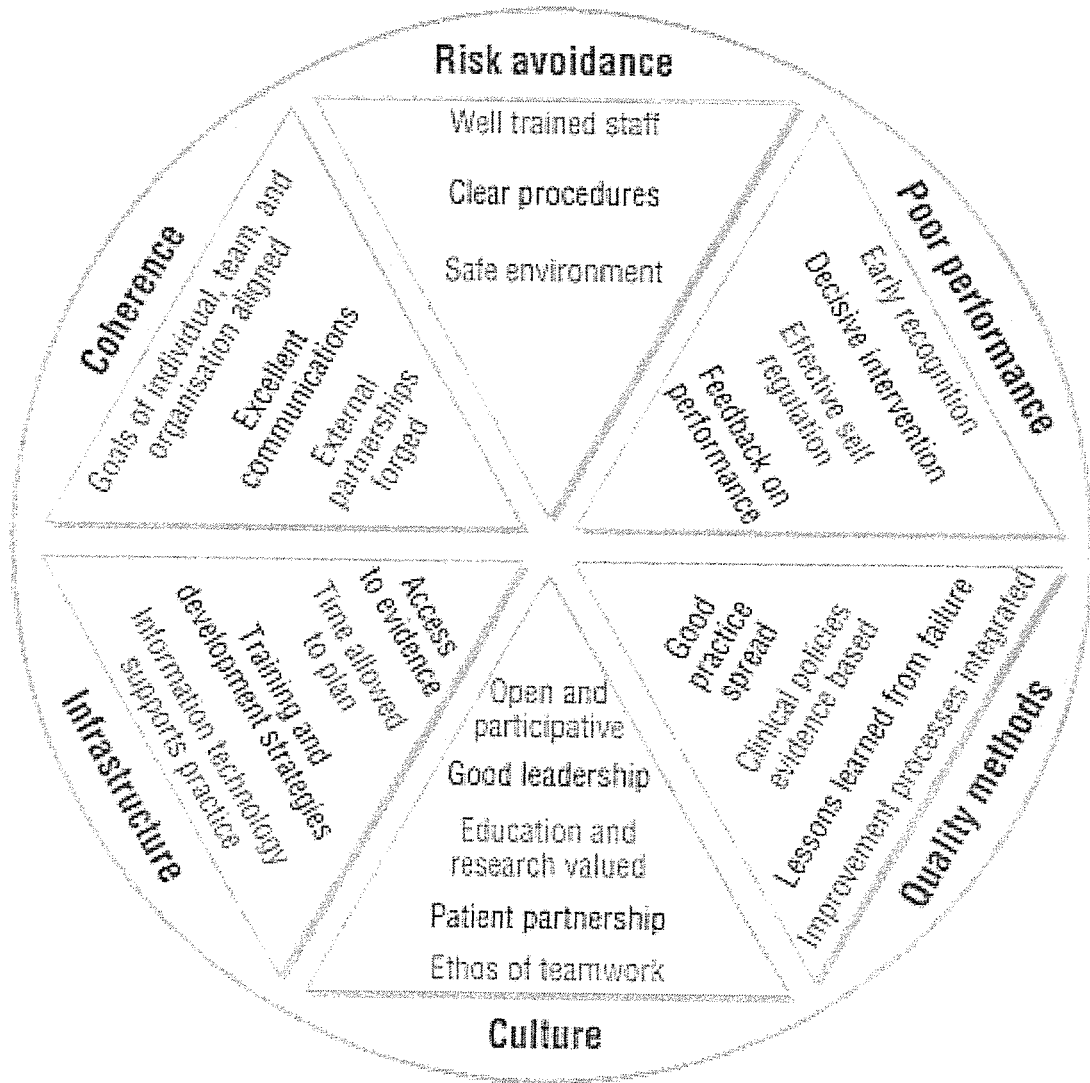


図4 診療ガバナンス

BMJ 1998;317:61-65

- システムとして、質・安全性を高めること

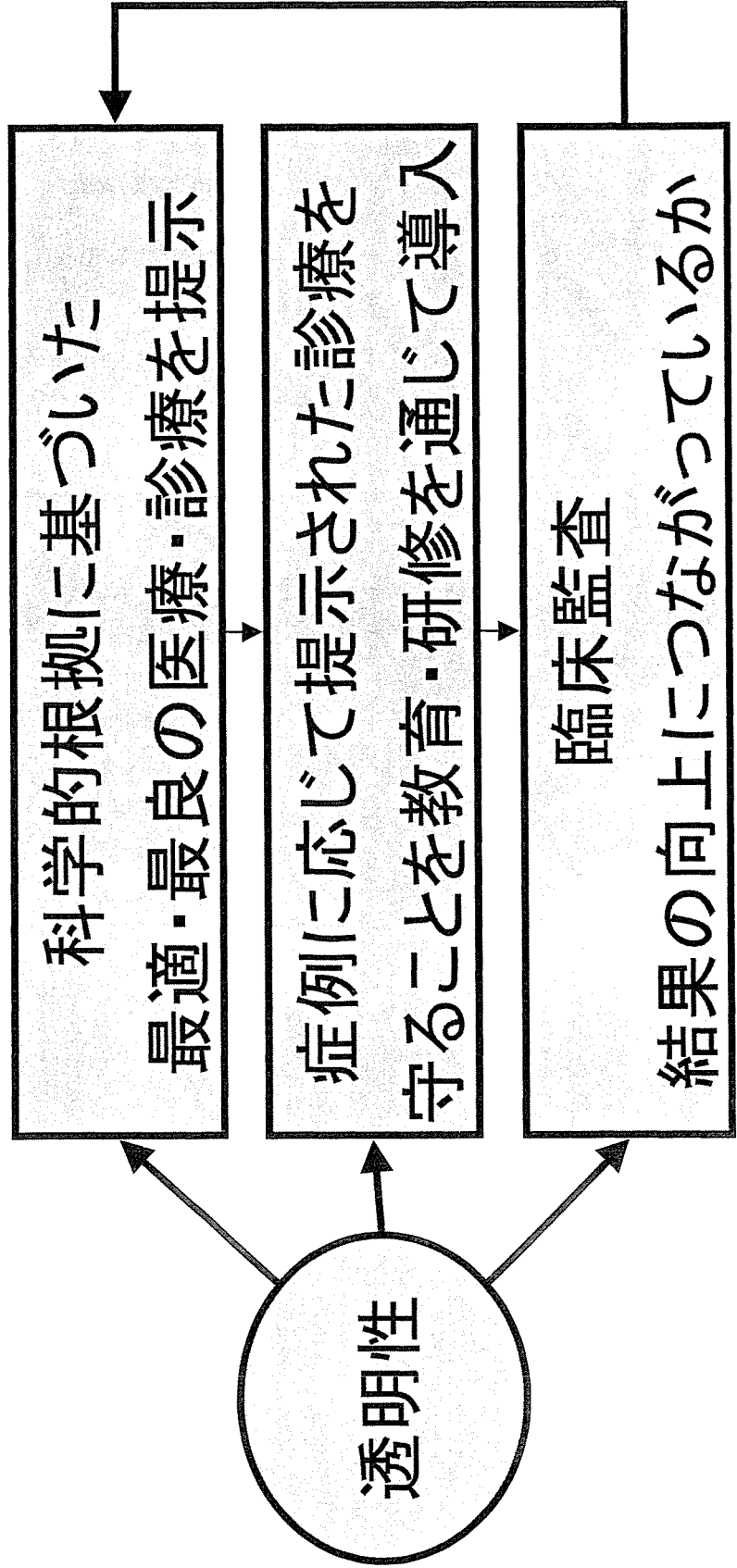


図5 英国国営医療サービス(NHS)の年度予算推移

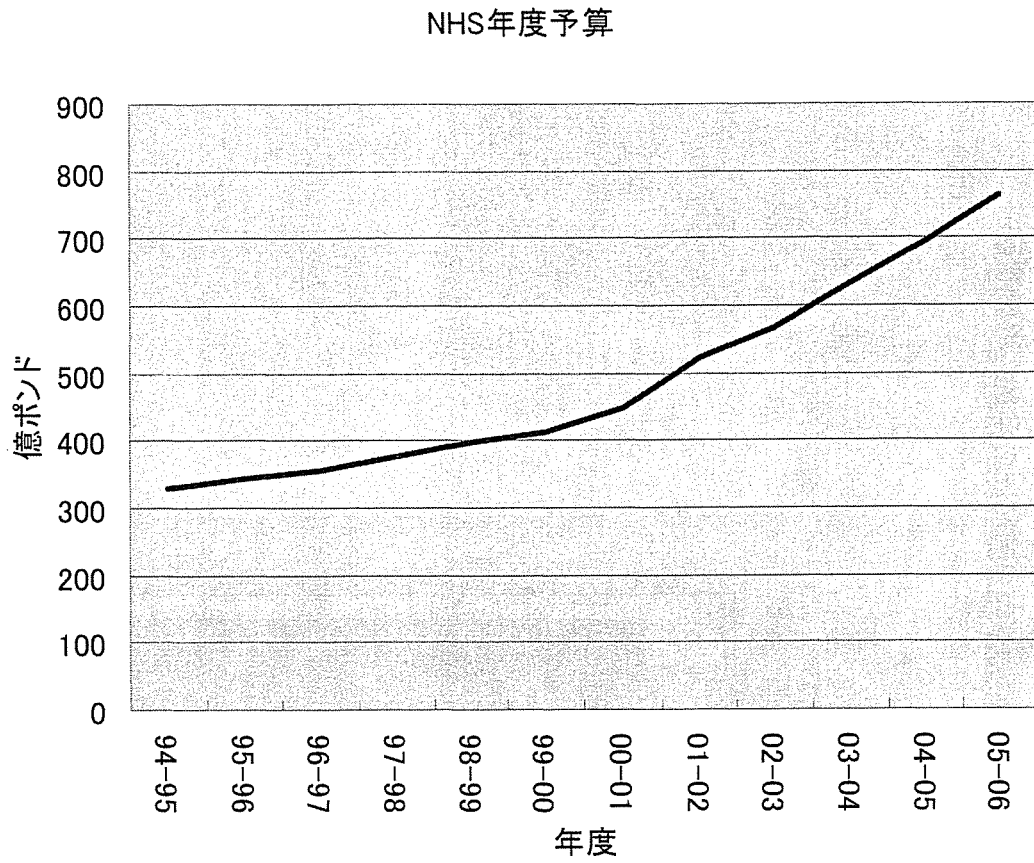


図6 一病院あたりの小児科医数（日英比較）
 （註：トラストは地域の病院運営体でひとつのトラストは1-3の病院を持つが、トラスト内で医師は日常的に移動する）

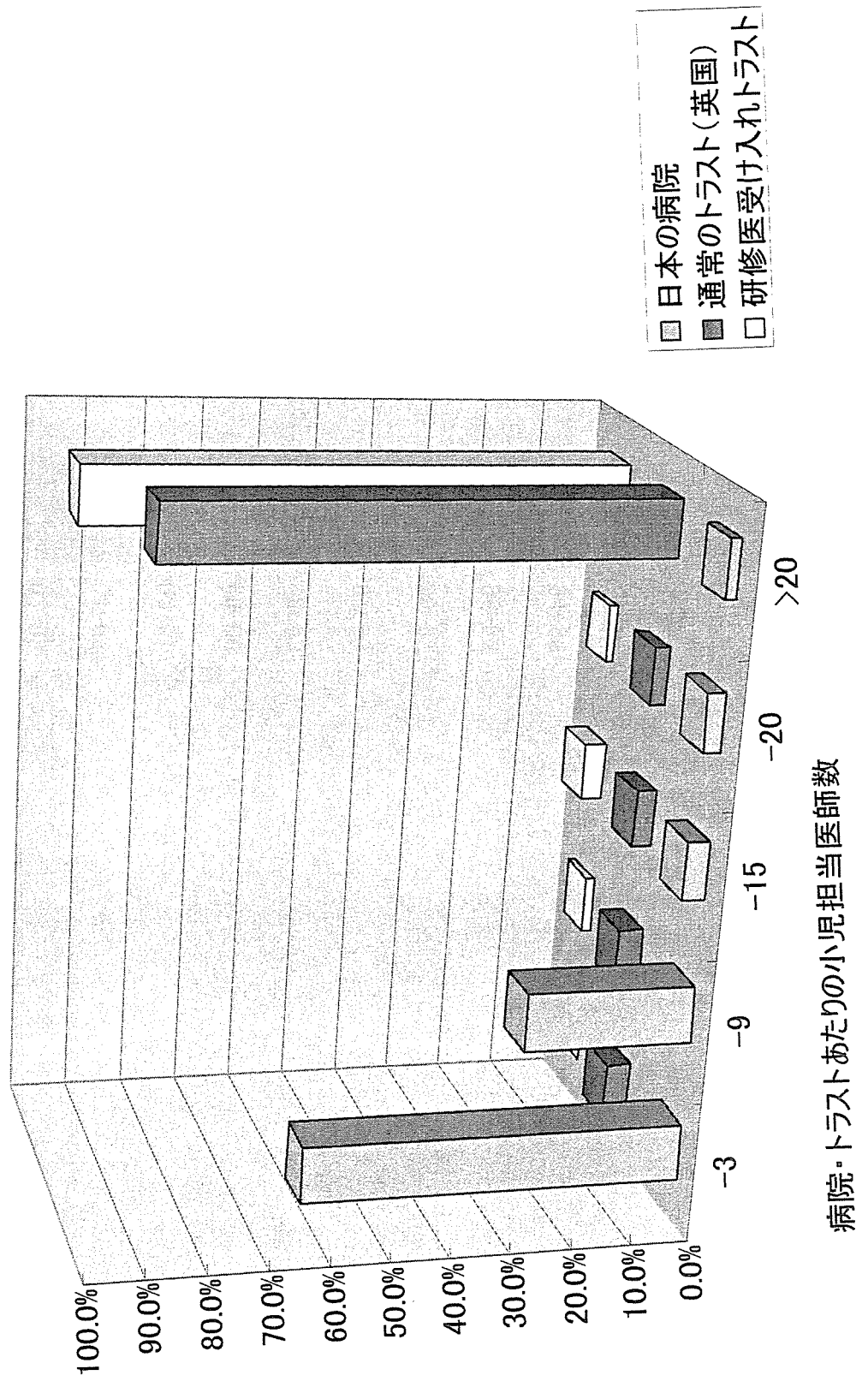
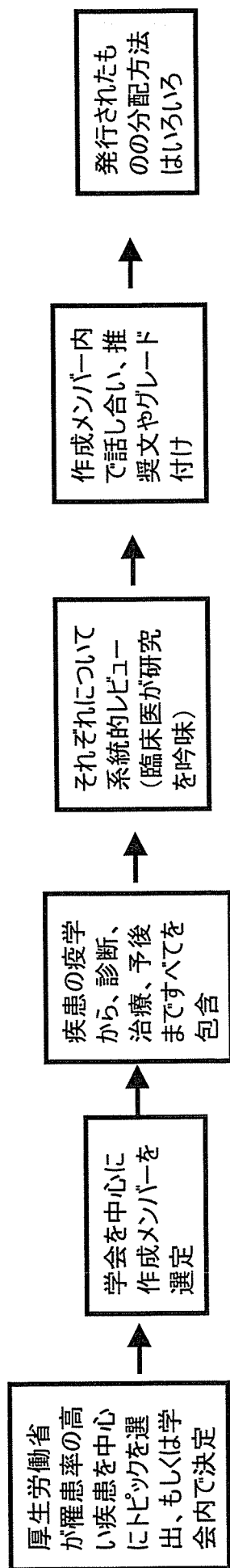


図7 根拠に基づく診療ガイドライン作成手順（日本典型例と英国NICE例）

日本における典型的な根拠に基づく診療ガイドライン作成手順



英国NICEにおける診療ガイドライン作成手順

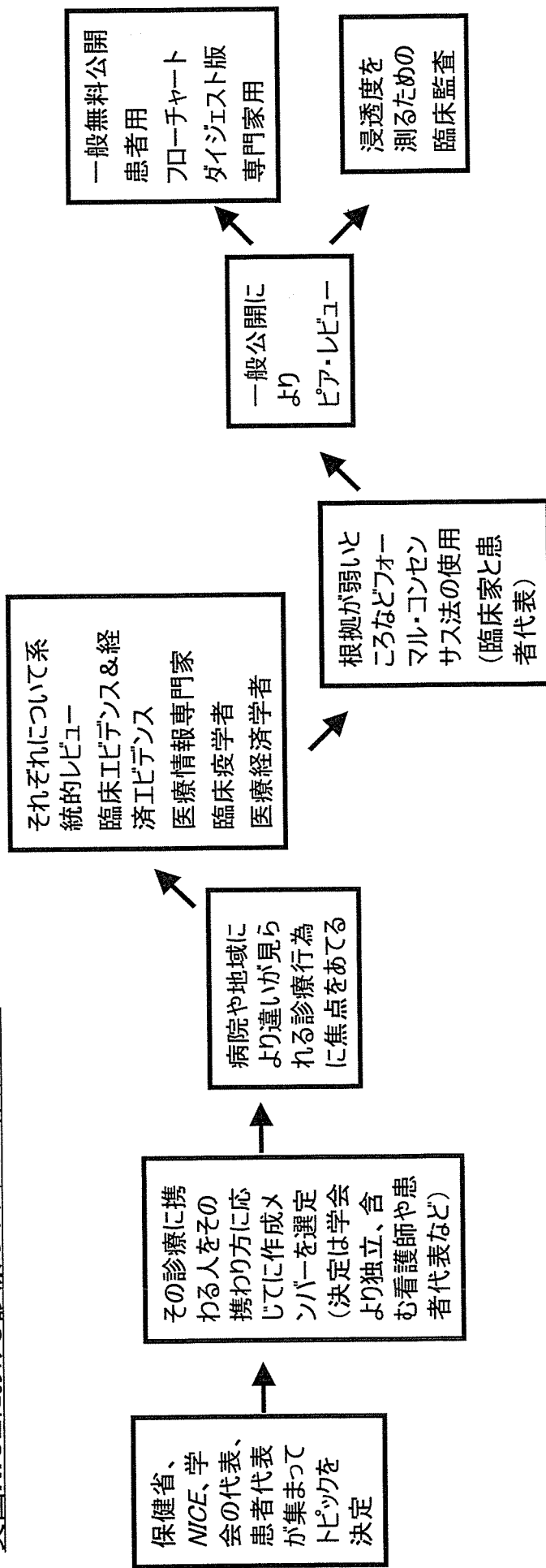


図8 根拠の強さと推奨グレード

根拠の強さ

研究デザインと質	非常に質が高く、そのまま利用可能な研究	利用可能だが、すこし注意が必要な研究	質やその他の理由で利用可能な研究
ランダム化比較試験あるいはランダム化比較試験のシステマティック・レビュー	1++	1+	1-
非ランダム化比較試験あるいはそれ以外の観察研究	2++	2+	2-
症例報告あるいは学会などからの専門家意見	3++	3+	3-

推奨グレード(根拠になる情報の確かさ・強さを示すものであり重要度を示すものではない)

根拠の強さ	推奨グレード
	A
	B
	C
研究の根拠の強さが「-」の場合は推奨策定の上では参考にしない	

図9 新生児心肺蘇生を21%酸素で始めるか、100%ではじめるかのメタ解析(結果はフォローアップ時の死亡)

Review: Room air versus 100% Oxygen
 Comparison: 01 Room air versus 100% oxygen
 Outcome: 01 Death at follow up

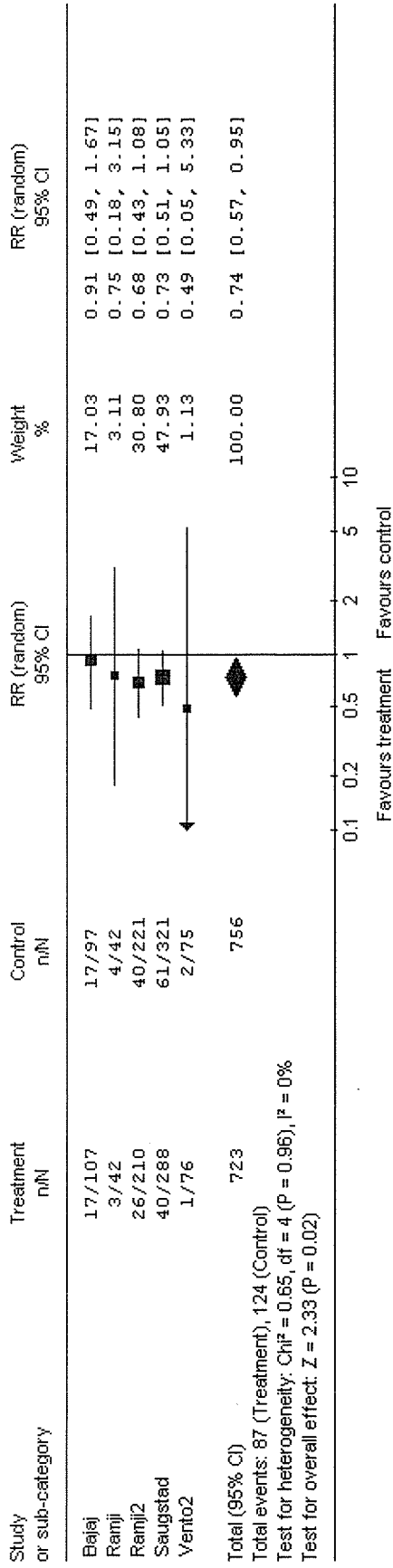


表1 周産期関連のNICE診療ガイドラインとその他の参考文献

発行済み診療ガイドライン	発行月	リンク
胎児監視装置 (Electronic fetal monitoring)	2001年5月	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=20051
分娩誘発 (Induction of labour)	2001年6月	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=20054
妊娠中ケア (Antenatal care)	2003年10月	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=89310
不妊 (Fertility)	2004年2月	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=104435
帝王切開 (Caesarean section)	2004年4月	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=113190
長期作用型避妊具 (Long acting reversible contraceptives)	2005年10月	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=33918
出産後ケア (Postnatal care)	2006年7月	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=63357
現在作成中診療ガイドライン	発行予定	リンク
出産時ケア (Intrapartum care)	2007年2月	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=63356
妊娠前後の精神の健康 (Antenatal and postnatal mental health)	2007年2月	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=98575
妊娠中の糖尿病 (Diabetes in pregnancy)	2008年2月	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=98537
その他の参考文献	リンク	
ガイドライン国際ネットワーク ホームページ		http://www.g-i-n.net/
Minds ホームページ		http://minds.icqhc.or.jp/to/index.aspx
米国 National Guideline Clearinghouse		http://www.guideline.gov/
英国 NICE ホームページ		http://www.nice.org.uk/
方法論マニュアル 技術編 (Technical Manual)		http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelinetechmanual
過程編 (Process Manual)		http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelinesprocess
国立母子保健共同研究所ホームページ		http://www.ncc-wch.org.uk/
上記の NICE 診療ガイドラインはすべて無料でダウンロードできるが、完全版は国立母子保健共同研究所が、完全版は国立母子保健共同研究所が、推奨版および方法論マニュアルは NICE が著作権を所有するため、参照される場合には充分留意いただきたい。		

表2 NICE 診療ガイドラインにおける推奨の強さ

推奨の強さ	科学的根拠
<A>	1 ⁺⁺ レベルのランダム化比較試験もしくは、そのメタ解析か系統的レビューに基づき、対象集団に直接適用可能な科学的根拠か、 1 ⁺ レベルのランダム化比較試験もしくは、その系統的レビューに基づき、対象集団に直接応用可能で、一貫性のある科学的根拠か、 NICE の医療技術評価からの科学的根拠
	2 ⁺⁺ レベルの研究に基づき、対象集団に直接適用可能で、一貫性のある科学的根拠か、 1 ⁺⁺ か 1 ⁺ レベルの研究の結果からの推測
<C>	2 ⁺ レベルの研究に基づき、対象集団に直接適用可能で、一貫性のある科学的根拠か、 2 ⁺⁺ レベルの研究の結果からの推測
<D>	3 もしくは 4 レベルの研究に基づく科学的根拠か、 2 ⁺ レベルの研究の結果からの推測か、 フォーマル・コンセンサス法に基づく根拠
<GPP>	GPP(Good Practice Point)はガイドライン作成メンバーの経験に基づき、最適の診療と考えられる推奨
科学的根拠のレベル	根拠の基になる研究等
1 ⁺⁺	質の高い、バイアスの可能性の非常に低いランダム化比較試験、もしくはそのメタ解析や系統的レビュー
1 ⁺	よくできた、バイアスの可能性の低いランダム化比較試験、もしくはそのメタ解析や系統的レビュー
1 ⁻	バイアスの可能性の高いランダム化比較試験、もしくはそのメタ解析や系統的レビュー
2 ⁺⁺	質の高い、症例対照研究かコホート研究の系統的レビュー、もしくは 質が高く、交絡・バイアス・偶然性の可能性が非常に低く、その関係が真の原因の可能性が高いと考えられる、症例対照研究かコホート研究
2 ⁺	よくできた、交絡・バイアス・偶然性の可能性が低く、その関係が真の原因の可能性が中程度あると考えられる、症例対照研究かコホート研究
2 ⁻	交絡・バイアス・偶然性の可能性が高く、その関係が真の原因とは考えにくい症例対照研究かコホート研究
3	非分析的研究(症例検討、ケース・シリーズなど)
4	専門家の意見もしくはフォーマル・コンセンサス法
<p>[⁻]が付く研究は推奨を作成するための根拠とすることは勧められない。 対象集団はその診療ガイドラインの対象で、NICE で言えば、イングランド・ウェールズの住民である。 NICE 診療ガイドライン方法論(技術編)マニュアル¹より著者が翻訳、一部改編。</p>	

表3 ILCOR で使用された独自の科学的根拠のレベル分け

科学的根拠のレベル	研究デザイン
LOE1	無作為化臨床試験かしっかりした治療効果のある複数の臨床試験のメタ解析
LOE2	より少ないかより重要でない治療効果を示す無作為化臨床試験
LOE3	前向き非無作為化コホート研究
LOE4	歴史的な非無作為化コホートあるいは患者対照研究
LOE5	症例集積研究: 対照群のない、一連の方法でまとめた患者群
LOE6	動物試験もしくは機械的モデル研究
LOE7	他の目的のために集められた存在しているデータからの補外法、理論的分析
LOE8	合理的な推測(常識); 根拠に基づくガイドライン前に受け入れられていた一般的な診療

表4 ILCOR、コンセンサス2005で採用された新生児心肺蘇生に関する科学的根拠の強さ

項目	臨床上の疑問	科学的根拠の強さ(LOE:表1を参照)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
酸素療法	酸素対空気	■	■			■	■			
胎便の管理	出生直前の吸引(ILCOR)	■		■						
呼吸管理	気管内吸引	■				■				
	最初の呼吸					■	■			■
	呼吸補助器具				■					
	Laryngeal mask airway		■							
	未熟児での呼吸管理戦略					■	■			
	CPAPもしくはPEEP		■							
	呼気 CO ₂ モニター						■	■		
薬品	高濃度エピネフリン					■	■			
	Crystalloids and colloids							■	■	
	ナロキソン							■	■	
ケア	体温の維持					■				■
蘇生後の管理	高体温					■				
	低体温療法					■				
	血糖の管理					■				
一般的な治療	臍帯の結さつ									
	治療の継続・中止の決定	■								
倫理的考察										

註: ILCOR による根拠のまとめと AHA によるまとめは多少異なり、また研究の数は研究一つ一つの大きさも考慮するべきなので、ILCOR の科学的根拠のまとめの文章に採用されている研究の強さからのみ、黒色で推奨の基になった根拠を示した。

表 5 新生児蘇生に関するシステマティックレビューの検索式

Ovid MEDLINE(R) 1966 to October Week 1 2005

IPC_neonatal_resuscitation_medline_131005

#	Search History	Results
1	INFANT, NEWBORN/	358200
2	neonate\$.tw.	39110
3	or/1-2	368400
4	RESUSCITATION/	15834
5	exp CARDIOPULMONARY RESUSCITATION/	5268
6	RESPIRATION, ARTIFICIAL/	24643
7	RESPIRATORY THERAPY/	4346
8	or/4-7	48576
9	and/3,8	6143
10	ASPHYXIA NEONATORUM/	4678
11	or/9-10	10266
12	AIR/	9567
13	OXYGEN/	91642
14	OXYGEN INHALATION THERAPY/	8118
15	or/12-14	106682
16	and/11,15	1007
17	limit 16 to human	1000

資料編