

厚生労働科学研究費補助金
医療安全医療技術評価総合研究事業

エビデンスに基づく骨折予防ガイドライン
の有効性評価と
効率的なエビデンスコミュニケーション
の実施方法に関する研究

課題番号（H18－医療－一般－044）

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

近畿大学医学部公衆衛生学 伊木 雅之

平成19（2007）年 4月

目 次

I. 総括研究報告書

- エビデンスに基づく骨折予防ガイドラインの有効性評価と効率的な
エビデンスコミュニケーションの実施方法に関する研究 ----- 1
伊 木 雅 之 (近畿大学医学部公衆衛生学)

II. 分担研究報告書

1. AGREE によるガイドラインの形式評価 ----- 9
伊 木 雅 之 (近畿大学医学部公衆衛生学)
2. 全国市町村の骨粗鬆症対策実施状況 ----- 17
玉 置 淳 子 (近畿大学医学部公衆衛生学)
3. 無作為割付比較試験によるガイドラインの有効性評価 ----- 39
梶 田 悦 子 (名古屋大学医学部地域在宅看護学)
4. 効率的なエビデンスコミュニケーション法に関する研究 ----- 63
池 田 行 宏 (近畿大学医学部附属病院安全衛生管理センター)

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 73

I. 総括研究報告書

エビデンスに基づく骨折予防ガイドラインの有効性評価と
効率的なエビデンスコミュニケーションの実施方法に
関する研究

伊 木 雅 之

(近畿大学医学部公衆衛生学教室)

エビデンスに基づく骨折予防ガイドラインの有効性評価と 効率的なエビデンスコミュニケーションの実施方法に関する研究

主任研究者 伊木 雅之 近畿大学医学部公衆衛生学 教授

目的 日々、生み出されるエビデンスを現場の実践者に正しく、早く、効率的に届けるため、筆者らは平成13、14年度厚生労働科学研究費補助金により「地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆所予防ガイドライン」(以下、本ガイドライン)を作成した。この有効性を形式評価、ならびにアウトカム評価すると共に、他の情報提供方法についての現場の要望を調査して、より有効で効率的なエビデンスコミュニケーションの方法を立案する。

方法

1. 本ガイドラインの形式評価 Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) Instrument、いわゆる AGREE 評価票の日本語版を用い、エビデンスに基づく診療ガイドラインに造詣の深い専門家が実施した。
2. 骨粗鬆症対策実施状況に関する全国調査 全市区町村保健センター1963 施設(調査時)を対象に、骨粗鬆症対策の実施状況と内容全国的に実施されている対策内容について郵送調査した。
3. 本ガイドラインのアウトカム評価のための無作為割り付け比較試験 本試験への協力が得られた市町村から 100 を無作為抽出し、現在実施している対策について事前評価した。その後、コントローラーである主任研究者が対象市町村を無作為に2群に分け、一方に「骨折予防ガイドライン」を必要部数無償で提供して対策を更新してもらい、他方には本ガイドライン以外の任意のじょう方に基づいて更新してもらう依頼をした。
4. 骨粗鬆症対策に関する情報提供の現状に関する全国調査 1のAGREE評価時に本ガイドラインの問題点や改善の方向についての意見を収集し、2の調査時に、対策に関する情報提供の方法、内容、更新の頻度などへの要望、現状で利用可能な情報入手経路と実際の利用度などについての資料を収集した。

結果

1. AGREE 日本語版を用いた本ガイドラインの形式評価では、本ガイドラインに該当すると考えられるほとんどの項目で高い評点を得、総合評価では評価者の94%が使用を「強く推奨する」または「推奨する」と判定し、いわゆるエビデンスに基づく診療ガイドラインとして推奨される作成経過と様式を具備していると評価された。
2. 実際に行われている対策では、検診の有効性を示すエビデンスが認められている65女性を対象とした検診実施率が低く、欧米で有効性が示されているDXAによる腰椎や大腿骨近位部測定の実施率が低かった。体重管理などの内容についても改善の余地があった。
3. 対象市区町村100地区の介入前評価が全て実施できた。その結果、2と同様に、実際に行われている対策は必ずしもエビデンスに沿ったものではなかった。その後、コントローラーである主任研究者が地域、市区町村の種別を層別因子として最小化法にて2群に無作為割り付けをし、一方にはガイドラインを必要部数無償で提供して対策を改定してもらい、他方には提供せずに改定してもらう手続きを終了した。
4. 予定通りに資料の収集ができた。対策のエビデンス準拠状況は企画時に何らかの資料を利用した場合に良くなるが、資料の内容をそのまま実施するのではなく、現場なりに改定して適用している場合にエビデンス準拠状況は良くなった。

結論 市町村で実査に行われている対策は必ずしもエビデンスに沿っておらず、最新の十分なエ

ビデンスを伝える必要がある。その1つのツールとして本ガイドラインの有効性を確認するRCTが順調に始まった。その有効性評価を完遂させると共に、ガイドラインを中心とした有効で効率的なエビデンスコミュニケーションの方法を立案実施する必要がある。

分担研究者(執筆順)

玉置淳子

近畿大学医学部公衆衛生学 講師

梶田悦子

名古屋大学医学部地域在宅看護学 教授

池田行宏

近畿大学医学部附属病院

安全衛生管理センター 講師

研究協力者

中谷芳美

浜松医科大学地域看護学 講師

小松美砂

名古屋大学医学系研究科博士後期課程

いては、老人保健法による骨粗鬆症検診が行われ、同症を集団健康教育や重点健康相談の対象疾患として扱い、さらに転倒予防教室を実施している。検診対象は40歳から5歳刻みに70歳までの女性だが、中年女性の骨密度測定による骨折予防効果は証明されていない。健康教育では骨粗鬆症予防のためにカルシウム摂取の適正化、運動習慣の形成、日光浴などが指導されているが、リスクがベネフィットを上回る可能性の高い紫外線曝露の奨励を、カルシウム摂取や運動習慣と同列に扱う現状すらある。

この状況を改善するために、筆者らは平成13～14年度厚生労働科学研究費補助金によって「地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン」(以下、本ガイドライン)を作成し、平成16年10月に日本公衆衛生協会から出版した(3)。これを活用すれば、地域における対策がエビデンスに基づくものとなり、骨粗鬆症が予防され、骨折が減少すると期待される。次なる重要なステップはこのガイドラインの有効性の証明である。加えて、最新のエビデンスを効率的に現場に伝えるために、ガイドラインの構成や内容、媒体、これ以外の情報提供の仕方、更新の方法等について、実際に活用される現場に即した方法を開発する研究が必要である。

A. 研究目的

1. 研究の背景

近年、強固なエビデンスを与える研究デザインの評価法、文献データベース、多数の文献からの知見の抽出法などが確立し、エビデンスに基づく医療(EBM)の実践が可能になった。そして、多忙な現場の医師が利用可能な形でエビデンスをまとめた診療ガイドラインが登場して、EBMは医学判断の基本的ロジックとして定着したと言ってよい。しかし、診療ガイドラインの質や形式には相当なばらつきがあるし(1)、そもそもガイドラインにしたがって診療することにより、患者の予後が改善するというエビデンスは実はない。ガイドラインの有効性評価はEBMの次なる重要な課題である(2)。

予防医学の分野でもエビデンスに基づく公衆衛生が提唱されており、健康日本21計画の柱の1つとしても科学的根拠のある施策の実施が挙げられている。しかし、すべての現行施策の有効性が科学的に証明されているわけではない。骨折・骨粗鬆症予防につ

2. 本研究の目的

ガイドラインの有効性の基礎をなす作成過程と形式を評価すると共に、市町村を対象とする無作為割付試験によって、市町村の対策がガイドラインの使用によりエビデンスに基づくものに改訂されたかどうかをアウトカムにして評価する。さらに、日々生み出されるエビデンスを効率的に現場に届ける方策をガイドラインを軸として包括的に提案し、国民に有効な予防対策を提供できるようにすることを目的とする。

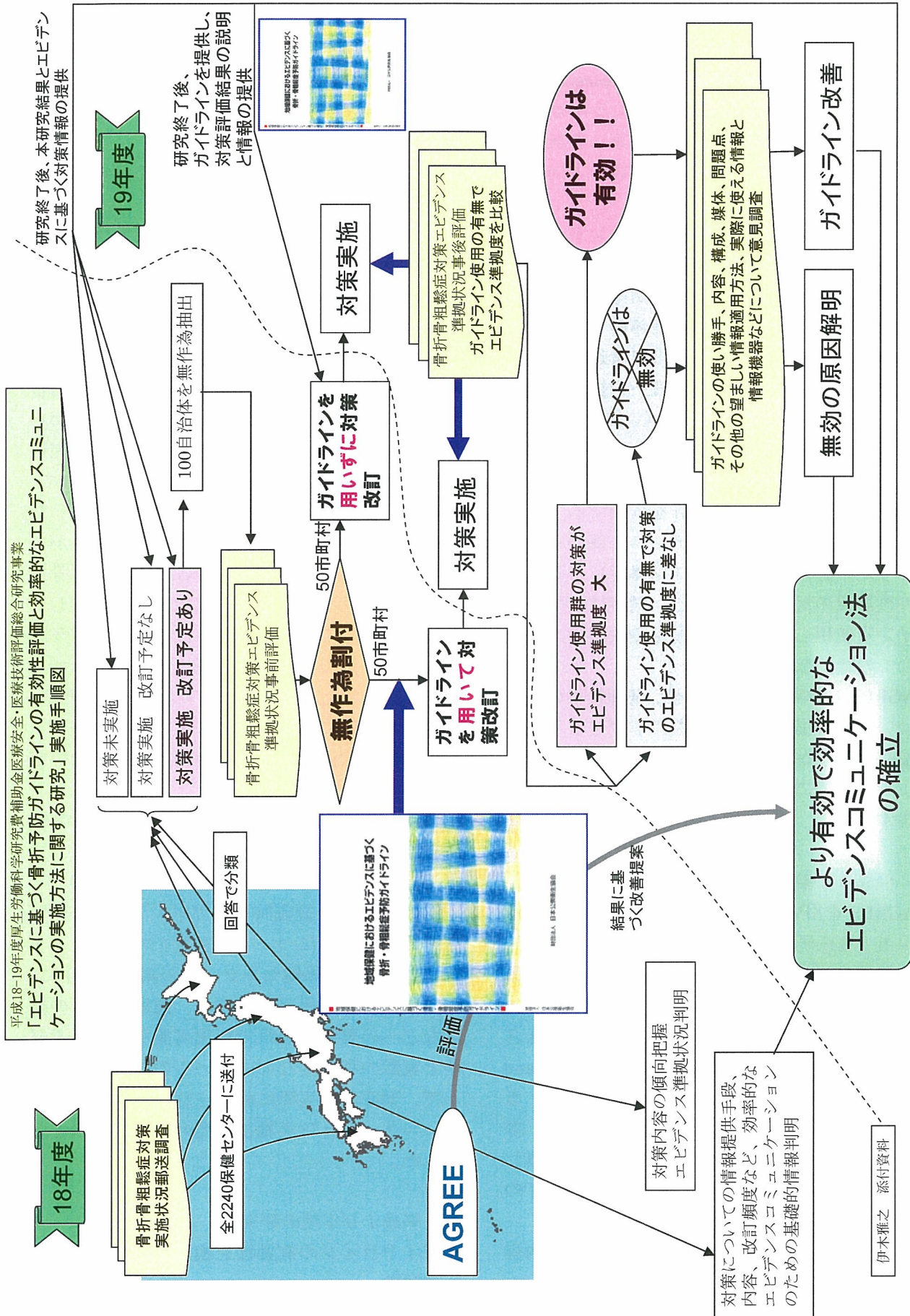


図1. 研究計画の全体像

B. 研究方法

1. 本研究の全体計画

図1に本研究の全体像を示した。

まず、Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) 日本語版による本ガイドラインの形式的有効性評価を専門家に委託して行い、同時に本ガイドラインの改善の方向についての意見を求める。

平行して、全ての市区町村保健センターを対象に骨折・骨粗鬆症対策の現状を郵送調査し、対策の実施状況と情報の提供方法等に関する意見と希望を調査する。回答自治体の中から近々対策の更新を予定している市町村を選び出し、ガイドラインの有効性評価研究への協力を依頼する。協力の得られた自治体から100を無作為抽出し、これを無作為に2群に分け、一方にはガイドラインを用いた対策の改定を、他方には他の任意の情報を用いた改訂を依頼する。主要アウトカムは、対策がエビデンスに基づくものかどうかの評価(エビデンス準拠度)とし、両群の改訂後の対策を比較する。同時に本ガイドラインを使用して感じた問題点や改善の方向についての意見を求める。

AGREE 日本語版による評価、情報提供の方法についての現場の意見、実際に本ガイドラインを使用した者からの意見を集約し、エビデンスをより効率的に現場に届ける実行可能な方法を提案する。

2. 平成18年度の研究

①AGREEを用いた本ガイドラインの形式評価 (担当：主任研究者伊木)

骨粗鬆症対策とEBMに造詣の深い医師、保健師、管理栄養士、理学療法士、計17人に、EU共同研究(BMH4-98-3669)によって開発された Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) Instrument、いわゆるAGREE評価票(4)の日本語版(5)を用いて、本ガイドラインの形式的有効性の評価を依頼した。同時に本ガイドラインの問題点や改訂の方向についての意見を求めた。

②全市区町村における骨粗鬆症対策の実施内容に関する調査

(担当：分担研究者玉置、研究協力者小松)

全市区町村保健センター1963施設(調査時)を対象に、骨粗鬆症対策の実施状況と内容全国的に実施されている対策内容について郵送調査した。同時に対策を近々改訂する予定があるかどうかを調査し、③の研究の対象地域を選定する資料とした。

③ガイドラインの有効性を検証する無作為割付比較試験

(担当：分担研究者梶田、主任研究者伊木、研究協力者中谷、小松)

実施されている対策がエビデンスに基づくものかどうかを評価する評価票を開発した。

②の研究結果から対策改訂を予定する市町村に無作為割付比較試験(以下、RCT)への参加協力を依頼した。協力が得られた市町村から100を無作為抽出し、分担研究者、または研究協力者が訪問し、現在実施している対策について、本研究で作成した評価票を用いて事前評価した。その後、コントローラーである主任研究者が対象市町村を無作為に2群に分け、一方に「骨折予防ガイドライン」を必要部数無償で提供して対策を更新してもらい、他方には本ガイドライン以外の任意のじょう方に基づいて更新してもらい依頼をした。評価者バイアスをさけるため、平成19年度に実施する介入後評価が終了するまで、割付状況を分担研究者には知らせない盲検試験となっている。

④効率的なエビデンスコミュニケーション実施法立案のための研究

(担当：分担研究者池田、主任研究者伊木)

①のAGREE評価時に本ガイドラインの問題点や改善の方向についての意見を収集した。また、②の市町村保健センター宛の調査票の中に、対策に関する情報提供の方法、内容、更新の頻度などへの要望、現状で利用可能な情報入手経路と実際の利用度などについての項目を盛り込んで、効率的で実際に利用されるエビデンスコミュニケーション実施法立案のための資料を収集した。

3. 平成19年度の研究

①ガイドラインの有効性を検証する無作為割付比較試験

(担当：分担研究者梶田、主任研究者伊木、研

究協力者中谷、小松)

参加市町村が改訂後の対策を一通り実施し終わった段階で、事前調査と同様の評価票に基づき、改訂された対策の事後評価を実施する。事前評価に比べてどれほどの項目がエビデンスに基づくものに変更されたかをガイドライン使用群と非使用群で比較し、本ガイドラインが対策をエビデンスに基づくものにする上で効果があったかどうかを検討する。

ガイドライン使用群については、ガイドラインの使い勝手、必要な追加項目、別の媒体、情報提供方法などの要望事項を併せて調査し、②の研究の資料とする。

ガイドライン非使用群については事後評価の後、本ガイドラインを必要部数提供し、ガイドラインの使い方、新たなエビデンスの入手方法、実施されている対策で改善すべきものの指摘と改善の方向などについて、必要な情報提供や指導を行う。

②効率的なエビデンスコミュニケーション実施法立案のための調査

(担当：主任研究者伊木)

18年度のAGREEによる評価結果、全市町村保健センターの調査結果、19年度のRCT介入後調査でのガイドライン関連の要望事項などを総合して、実際に現場で使われるためのガイドラインの改訂の方向とガイドライン以外の情報提供法を含め、より総合的で効率的なエビデンスコミュニケーション実施法を検討、提案する。

C. 研究結果

1. AGREEによる形式評価

- ①依頼した17人全員から評価が得られた。
- ②AGREE評価項目の内、本ガイドラインに該当すると考えられるほとんどの項目で高い評点を得た。
- ③総合評価では評価者の82%が使用を「強く推奨する」と評価し、「推奨する」を含めると94%となった。

以上より、本ガイドラインはいわゆるエビデンスに基づく診療ガイドラインとして推奨される作成経過と様式を具備していると評価された。

2. 骨粗鬆症対策の実施状況に関する全国調査

- ①1932施設に調査票を送り、1319箇所から調査票の回答を得た(回収率66.7%)。
- ②骨粗鬆症検診の実施率は72%で、内、有効性が推定される65歳以上の女性、70歳以上の男性を検診対象とした検診の実施率は各々36%、16%と低かった。
- ③骨粗鬆症予防のための健康教育は約6割の施設が実施しており、内容別にみると牛乳製品・カルシウムの摂取、運動、転倒予防に関する指導の実施率は高かったが、カルシウム以外の栄養素、適正体重の維持を含めた体重管理、嗜好品に関する実施率は低かった。

以上より、検診の有効性を示すエビデンスが認められている65歳以上女性を対象とした検診実施率が低く、欧米で有効性があるDXAによる腰椎や大腿骨近位部測定の実施率が低いことが明らかとなった。また、体重管理など健康教育の内容についても改善の余地があり、今後エビデンスに基づいた対策の普及が必要と考えられた。

3. 本ガイドラインの有効性に関するRCT

- ①本研究への協力の同意が得られた市区町村から無作為に選んだ100すべてを訪問し、介入前評価を実施した。
- ②骨粗鬆症検診を実施していたのは83%で、検診が有効と考えられる65歳以上の女性を対象にDXA法による骨密度測定を実施していたのは34.9%であった。
- ③骨粗鬆症予防のための健康教育を実施していたのは76%で、カルシウム摂取については半数以上がエビデンスに基づく指導を実施していたが、カルシウム以外の栄養素、運動、日光浴、体重管理、嗜好品、転倒予防については必ずしもエビデンスのある指導がなされてはいなかった。
- ④骨粗鬆症検診、骨粗鬆症予防教育のエビデンス準拠状況は保健事業の企画に資料を参考にしたか否かが関連していた。
- ⑤評価後、コントローラーである主任研究者が地域、市区町村の種別を層別因子として最小化法にて2群に無作為割り付けをし、一方にはガイドラインを必要部数無償で提供して対策を改定してもらい、他方には提供せずに改

定してもらう手続きを終了した。

以上より、本研究の介入前評価は予定通り終了した。現状では必ずしもエビデンスが高い保健事業が行われているわけではなかったが、事業の企画に資料を使用することがエビデンス準拠状況を改善することが示唆され、エビデンスに基づくマニュアルやガイドラインを提供することが保健事業の質を高めると考えられた。

4. より有効で効率的なエビデンスコミュニケーション法に関する研究

①AGREE 評価票による本ガイドラインの形式的有効性評価を実施した専門家からの意見によれば、本ガイドラインは、現場へのエビデンスコミュニケーションのツールとしてはやや難解であり、解説版を併用するなどの使用方法の工夫の必要性和改訂時の課題が示された。

②市区町村が骨折・骨粗鬆症予防対策の企画時に参考にした資料では「老人保健法による骨粗鬆症予防マニュアル」がもっとも多かった。

③資料を参考にした場合、ほぼ資料通りに実施した場合が約3割、一部改変して実施した場合が約5割あった。

④資料の利用は実施された対策のエビデンス準拠度を高める傾向にあったが、骨粗鬆症検診については「各都道府県で作成した指導マニュアル」がエビデンスを低くする要因となっていた。

⑤資料の利用方法としては、そのまま実施に移すよりも一部改変して実施している場合の方がエビデンス準拠状況はよかった。

⑥市町村の担当者が望む情報提供の方法はホームページ、ガイドライン出版、定期的なニュースの順で、それらによる情報は随時更新され、随時入手できることが望ましいとされた。

以上より、多くの自治体で骨粗鬆症対策が実施されていたが、そのエビデンス準拠度は必ずしも高くはなかった。その要因の1つは正しい情報が伝わっていないことで、古い情報や誤った情報をそのまま利用しているなどのエビデンスコミュニケーションに問題があることが明らかになった。その対策としては正しいエビデンスに基づくガイドラインを作成することがもつ

とも大切だが、それを冊子体だけでなく、随時アクセスできる形のホームページなどで公開すること、正しい情報に基づく具体的な対策マニュアルを作成することなども考慮すべきと考えられた。

D. 考察

近年、洋の東西を問わず、骨折、骨粗鬆症予防の研究は活発に行われ、骨折予防のための知見は日々蓄積している。しかし、これらを批判的に吟味し、各対策のベネフィットとリスクを科学的に総括して現場に適用するのは、多忙な現場スタッフにはあまりにも重い課題である。このためのツールの1つが本ガイドラインのようなエビデンスに基づく診療ガイドラインの予防医学版である。本ガイドラインを活用すれば、地域における対策がエビデンスに基づくものとなり、骨粗鬆症が予防され、骨折が減少すると期待される。しかし、必ずそうだと証明されているわけではない。それをきちんと証明する、それがエビデンスに基づいて予防医学を実践する者の勤めであろう。本研究は我が国で初めてのガイドラインの有効性を証明せんとするもので、その研究が順調に滑り出したことは極めて意義深いことと言わねばならない。

本ガイドラインの形式的有効性評価では、伊木(6)が報告したように、AGREE 評価票により十分に高い評価を得た。少なくとも作成過程やガイドラインとしての様式は整っていると判断される。

玉置ら(7)が報告した骨粗鬆症対策の実施状況についての全国調査によれば、検診の有効性を示すエビデンスが認められている65女性を対象とした検診実施率が低く、欧米で有効性があるDXAによる腰椎や大腿骨近位部測定の実施率が低いこと、体重管理など健康教育の内容についても改善の余地があった。現場にきちんとしたエビデンスを伝えることが何よりも必要である。

そのエビデンスコミュニケーションのツールの1つが本ガイドラインである。梶田ら(8)が報告したように、その有効性をRCTで証明するのが本研究のもっとも重要な点である。目標とした対象市区町村100箇所を抽出し、介入前評価が終了した。その結果によれば、実際に行わ

れている対策は玉置らの全国調査と同様で、必ずしもエビデンスに基づくものにはなっていない。この状況が本ガイドラインの使用によって、他の情報に基づく改訂よりも改善されるかどうか来年度の介入ご評価によって明らかになる。

本ガイドラインの有効性が確認できれば、エビデンスをガイドラインという媒体で現場に届けることが可能であるというエビデンスとなり、この種のガイドラインを整備することにより実際に住民に有効な対策を提供でき、またガイドラインの整備を政策的に推進することの根拠となる。さらには、地域保健スタッフが住民に有効な対策を提供しているという自信を持つようになり、更なる改善へのモチベーションを高め、骨粗鬆症を越えて多くの分野でより良質なサービスを住民に提供することにつながる。また、サービスを受ける住民にも市町村に対する信頼感が醸成され、地域保健活動への参加意欲を高め、健康日本21運動の推進力となることが期待される。

ただし、本ガイドラインは AGREE 評価の際の評価者の意見にもあるように、やや難解であり、単独では十分に理解されないかも知れない。池田ら(9)の報告によれば、市町村の担当者が望む情報提供の方法はホームページがもっとも多く、情報は随時更新され、随時入手できることが望まれている。情報の提供の方法も冊子体だけでなく、ホームページや電子メールなどの電子情報も考慮する必要がある。

平成19年度は本ガイドラインの介入後評価を実施する。いよいよこれによってガイドラインの有効性が評価される本研究の最も重要なステップとなる。加えて、最新のエビデンスを効率的に現場に伝えるために、ガイドラインの構成や内容、媒体、これ以外の情報提供の仕方、更新の方法等について、実際に活用される現場に即した方法を開発する予定である。

E. 結論

市町村で実査に行われている対策は必ずしもエビデンスに沿っておらず、最新の十分なエビデンスを伝える必要がある。その1つのツールとして本ガイドラインの有効性を確認する RCT が順調に始まった。その有効性評価を完遂させ

ると共に、ガイドラインを中心とした有効で効率的なエビデンスコミュニケーションの方法を立案実施する必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

学会発表

伊木雅之、玉置淳子、小松美砂、梶田悦子。骨粗鬆症疫学の研究結果と現場での活用における課題。第17回日本疫学会総会シンポジウム、広島、2007。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事項はない。

I. 引用文献

- 1 Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. JAMA. 1999;281:1900-5.
- 2 Grol R, Dalhuijzen J, Mokkink H, Thomas S, Veld C, Rutten G. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. BMJ 1998;317:858-861.
- 3 伊木雅之編.地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン.日本公衆衛生協会,2004.
- 4 The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. <http://www.agreecollaboration.org>
- 5 長谷川友紀.平成14年度厚生労働科学研究費補助金「医療技術総合研究事業(診療ガイドラインの評価に関する研究)」<http://www.mnc.toho-u.ac.jp/mnc/guideline/AGREE-final.pdf>
- 6 伊木雅之. AGREE によるガイドラインの形式評価.伊木雅之編:平成18年度厚生労働科学研究費補助金「医療安全・医療技術総合研究事業」エビデンスに基づく骨折予防ガイドラインの有効性評価と効率的なエビデンスコミュニケーションの実施方法に関する研究報告書,2007.

-
- 7 玉置淳子、他. 全国市町村の骨粗鬆症対策実施状況. 伊木雅之編: 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金「医療安全・医療技術総合研究事業」エビデンスに基づく骨折予防ガイドラインの有効性評価と効率的なエビデンスコミュニケーションの実施方法に関する研究報告書, 2007.
 - 8 梶田悦子、他. 無作為割付比較試験によるガイドラインの有効性評価. 伊木雅之編: 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金「医療安全・医療技術総合研究事業」エビデンスに基づく骨折予防ガイドラインの有効性評価と効率的なエビデンスコミュニケーションの実施方法に関する研究報告書, 2007.
 - 9 池田行宏. 効率的なエビデンスコミュニケーション法に関する研究. 伊木雅之編: 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金「医療安全・医療技術総合研究事業」エビデンスに基づく骨折予防ガイドラインの有効性評価と効率的なエビデンスコミュニケーションの実施方法に関する研究報告書, 2007.

Ⅱ. 分担研究報告書

1. AGREE によるガイドラインの形式評価

伊 木 雅 之 (近畿大学医学部公衆衛生学)

2. 全国市町村の骨粗鬆症対策実施状況

玉 置 淳 子 (近畿大学医学部公衆衛生学)

3. 無作為割付比較試験によるガイドラインの有効性評価

梶 田 悦 子 (名古屋大学医学部地域在宅看護学)

4. 効率的なエビデンスコミュニケーション法に関する研究

池 田 行 宏 (近畿大学医学部附属病院
安全衛生管理センター)

AGREE によるガイドラインの形式評価

主任研究者 伊木 雅之 近畿大学医学部公衆衛生学 教授

- 目的** 平成13、14年度厚生労働科学研究補助金により作成した「地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆所予防ガイドライン」(以下、本ガイドライン)の作成過程と様式を形式評価する。
- 方法** Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) Instrument、いわゆる AGREE 評価票の日本語版を用いた本ガイドラインの評価を、エビデンスに基づく診療ガイドラインに造詣の深い医師4人、保健師5人、管理栄養士3人、理学療法士5人の計17人に、第3者を介して依頼した。
- 結果**
1. AGREE 日本語版を用いた本ガイドラインの評価を17人(医師人、保健師人、管理栄養士人、理学療法士人)の専門家に依頼し、全員から評価結果を得た。
 2. AGREE 評価項目の内、本ガイドラインに該当すると考えられるほとんどの項目で高い評点を得た。
 3. 総合評価では評価者の82%が使用を「強く推奨する」と評価し、「推奨する」を含めると94%となった。
- 結論** 本ガイドラインはいわゆるエビデンスに基づく診療ガイドラインとして推奨される作成経過と様式を具備していると評価された。ただし、現場へのエビデンスコミュニケーションのツールとしてはやや難解という評価もあり、解説版を併用するなどの使用方法と、改訂時の課題も示された。

A. 研究目的

1. 研究の背景

多忙な現場の医師が利用可能な形でエビデンスをまとめた診療ガイドラインの登場は、エビデンスに基づく医療(E BM)の普及の決定打となった。しかし、実は、ガイドラインを使用することによって、本当に患者の予後が改善したり、疾病が予防できるかどうかというガイドラインの有効性評価は臨床医学でも極めて不十分な現状がある(1)。

予防医学の分野でもエビデンスに基づく公衆衛生が提唱されており、健康日本21計画の柱の1つに科学的根拠のある施策の実施が挙げられている。しかし、すべての施策がエビデンスに基づいて実施されているわけではなく、骨折・骨粗鬆症予防についても同様である。これを改善するために、筆者らは平成13～14年度厚生労働科学研究費補助金によって「地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン」(以下、本ガイドライン)を作成し、平成

16年10月に日本公衆衛生協会から出版した(2)。これを活用すれば、地域における対策がエビデンスに基づくものとなり、骨粗鬆症が予防され、骨折が減少すると期待される。次なるステップはこのガイドラインの有効性の検証である。

海外では多くの疾患に対して診療ガイドラインが作成されており、その質や形式的なばらつきが問題になっている(3)。そこで、診療ガイドラインを形式的に評価するツールとして EU 共同研究(BMH4-98-3669)によって Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) Instrument、いわゆる AGREE 評価票が開発された(4)。AGREE 評価票は診療ガイドラインが作成体制や作成過程を評価するものだが、今や診療ガイドラインが具備すべき形式の標準モデルを提供することになっている。日本においてはこのような評価票の開発は行われていないが、AGREE 評価票の日本語版が厚生労働科学研究によって作成されている(5)。本研究では本ガイドラインをこの

AGREE 評価票日本語版によって評価することにした。

2. 本研究の目的

筆者らが作成した「地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン」(以下、本ガイドライン)を AGREE 評価票日本語版によって形式評価することである。

B. 研究方法

1. 対象

評価する対象ガイドラインは、筆者らが作成した「地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン」である。

2. 方法

(1) 評価法

AGREE 評価票日本語版を用いる。AGREE 評価票は 23 項目からなり、それらは 6 つの観点で構成されている。各観点はガイドラインの質をそれぞれ別個の軸で評価するものである。

- ①対象と目的(項目 1-3)は、当該のガイドライン全体の目的、取り扱う臨床上的の問題、その対象とする患者に関する事項である。
 - ②利害関係者の参加(項目 4-7)は、ガイドラインの利用者として想定した人々の意向をどの程度反映するものであるかに焦点を当てている。
 - ③作成の厳密さ(項目 8-14)はエビデンスを集積し統合するのに用いられた手順・推奨を導き出す方法・改訂に関する事項である。
 - ④明確さと提示の仕方(項目 15-18)はガイドラインの言葉遣いや形式に関する事項である。
 - ⑤適用可能性(項目 19-21)はガイドラインを利用する際の、制度面・組織面・行動面・費用面への影響に関する事項である。
 - ⑥編集の独立性(事項 22-23)は、推奨の独立性、もしくはガイドライン作成グループの利害の衝突について記載しているかどうかに関する事項である。
- 評価者は各項目について、4 の“強く当てはま

る”、3 の“当てはまる”、2 の“当てはまらない”、1 の“全く当てはまらない”の 4 段階で評価する。標準化スコアは各軸それぞれについて以下の方法で計算する。

$$\text{最高評点} = 4 \text{ (強く当てはまる)} \times \text{項目数} \times \text{評価者数}$$

$$\text{最低評点} = 1 \text{ (全く当てはまらない)} \times \text{項目数} \times \text{評価者数}$$

標準化スコア

$$= (\text{総獲得評点} - \text{最低評点})$$

$$/ (\text{最高評点} - \text{最低評点}) * 100$$

(2) 評価者

評価者はエビデンスに基づく診療ガイドラインに造詣の深い医師 4 人、保健師 5 人、管理栄養士 3 人、理学療法士 5 人の計 17 人に、第 3 者を介して依頼した。

C. 研究結果と考察

1. 評価者数

17 人の評価者全員が評価結果を提出した。評価者の現職種の平均経験年数 15.6 年のベテランであった。

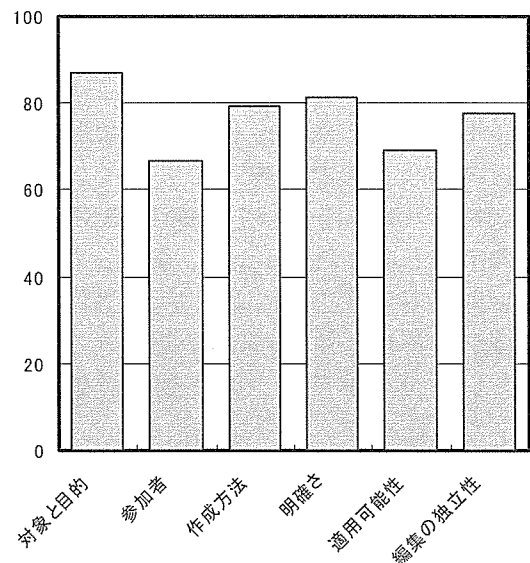


図1. AGREE 評価票の下位尺度の標準スコア

2. AGREE の軸別標準スコア

6 軸の個々について標準スコアを出したのが図1である。①対象と目的(項目 1-3)は 86.9 点。②利害関係者の参加(項目 4-7)は 66.7 点、③作成方法の厳密さ(項目 8-14)は 79.3 点、④明確さと提示の仕方(項目 15-18)は 81.4 点、

⑤適用可能性(項目19-21)は69.3点、⑥編集の独立性(事項22-23)は77.5点であった。①対象と目的が6軸の中で最高、②利害関係者の参加が最低、③適用可能性も60点台となった。評点が低かった項目については個々の項目別に原因を検討した。

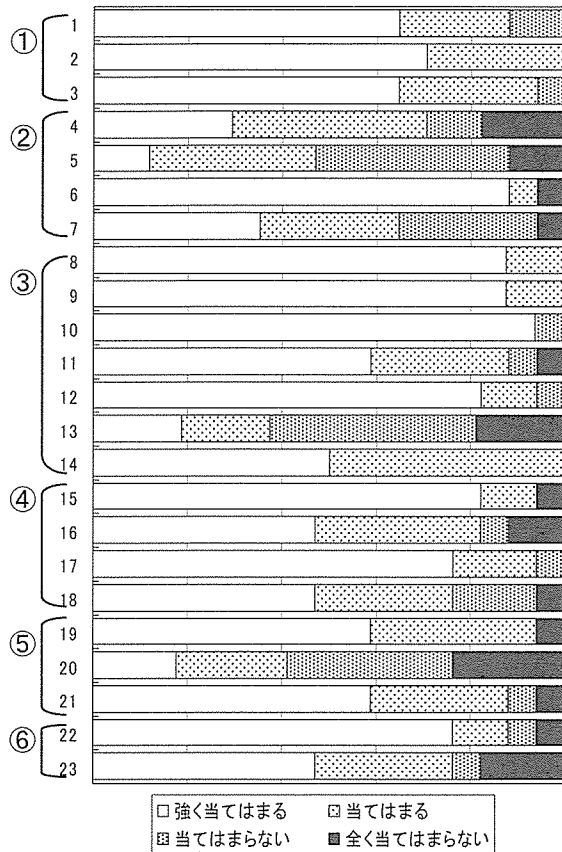


図2. AGREE 評価票の項目別評点分布

3. AGREE 評価項目別の検討

項目別の評点分布を図2に示した。おおむね「強く当てはまる」の4点の評点を得た項目が多いが、項目4、5、7、13、20の評点が低い傾向にあった。以下、個々に検討する。

(1) 対象と目的(項目1-3)

① ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている。[84.3]

評価者の内、64%が「強く当てはまる」、24%が「当てはまる」と評価し、標準化スコアは84.3であった。しかし、「目的」の項を起こしていなかったため、不明瞭になったとの指摘があった。

② ガイドラインで取り扱う臨床上的の問題が具体的に記載されている。[90.2]

これは骨粗鬆症、およびそれによる骨折を扱うことが明確なので、全員が「当てはまる」以上の評価を下した。

③ どのような患者を対象としたガイドラインであるかが具体的に記載されている。[86.3]

対象を若年成人男女、へ系周辺期女性、高齢期の男女と分けて対策の有効性を検討した点が明確であると評価された。しかし、本ガイドラインは予防を目的としているので、対象は健常者を多く含んでいる。AGREE 日本語版では対象を「患者」としているため、内容との齟齬があるという指摘があった。本調査用に AGREE 日本語版の用語を若干変更すべきであったかも知れない。

(2) 利害関係者の参加(項目4-7)

④ ガイドライン作成グループには、関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている。[60.8]

これは比較的低い評点となった項目であり、「まったく当てはまらない」と評価した者が3人あった。その理由は、著者の所属の記載はあるが、職種の記載がない、運動を扱っているのに理学療法士が含まれていない、骨折を扱っているのに整形外科医が含まれていない(実は1人は含まれている)であった。臨床医も含めるべきだとの意見もあった。確かに、職種の記載がない、理学療法士が含まれていないのは事実で、今後の重要な改善点である。ただし、運動の評価は運動療法に造詣の深い予防医学専門の医師と整形外科学医師とで行ったので、評価そのものには問題はないと考えている。また、本ガイドラインは治療を直接扱ってはいないので、臨床医が整形外科医1人のみとなっているが、予防対策の勧告を策定する際に同時に治療を必要とする者も多いので、臨床医に意見を求めることも必要だと考えられた。

⑤ 患者の価値観や好みは十分に考慮されている。[49.0]

今回の評価でもっとも低い評点の項目の1つである。ガイドラインの策定に患者・対象者の意見を直接反映するプロセスがなかったのは事実である。ただし、骨折・骨粗鬆症予

防の対策項目を網羅的に扱ったのは、対象者の価値観や好みに合わせて対策を選択できるようにするためであった。本ガイドラインには患者が望む項目を調べ、それに重きを置いて記述にはなっていないが、対策の現場で患者の意向に対応できるものにはなっていると考えている。

⑥ ガイドラインの利用者が明確に定義されている。[92.2]

これは「本書を活用してほしい人」なる項目で明確に定義してあるので、高い評点が得られた。「まったく当てはまらない」が1人あるのは無回答を0の評点と扱ったからである。

⑦ ガイドラインの想定する利用者で既に試行されたことがある。[64.7]

ガイドラインの作成段階で、日本公衆衛生学会の自由集会を開催し、そこで一部のガイドラインを公開して評価を求めた。しかし、自由集会で公開したのは一部であるので、実際に試行したというレベルではなかったのは事実である。なお、筆者らは試行のプロセスはガイドライン本体には掲載する必要があるとは考えていなかった。

(3) 作成の厳密さ (項目 8-14)

⑧ エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている。[88.2]

(3)の各項目はエビデンスに基づくガイドラインの生命線である。幸い、本項目は満点に近い評価が得られている。「文献の選択時の恣意性を排除する努力がなされているのか」というコメントがあったが、これには努力はし、その影響についても考察したが、完全には除去できないのも事実である。

⑨ エビデンスの選択基準が明確に記載されている。[88.2]

この評点は満点に近かった。

⑩ 推奨を決定する方法が明確に記載されている。[88.2]

この評点もまた満点に近かった。

⑪ 推奨の決定にあたって、健康上の利益、副作用、リスクが考慮されている。[80.4]

この項目については評価者の意見が分かれた。確かに骨折予防に有効かというベネフィット中

心の議論で、リスクについての記述は少なかった。しかし、カルシウムの過剰摂取、高脂血症者への乳製品摂取奨励時の注意、ビタミンD確保のための日光浴の不奨励、運動時の注意など各項目において必要に応じ、論じている。しかし、論じ方に統一性を欠いたことは否めないし、リスクがない場合に「ない」とは明記しなかった。したがって、改訂時にはベネフィットを中心とする勧告だけでなく、必ずリスクについてのコメントを付けるべきと考えられた。

⑫ 推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である。[92.2]

エビデンスレベルと勧告のグレードを半ば機械的に結びつけたので、対応関係は明確で、評価もたかかった。しかし、対策にリスクが伴う場合には簡単ではない。患者の好みや考えを反映させるためにも前項の記載が重要と考えられる。

⑬ ガイドラインの公表に先立って、外部審査がなされている。[41.2]

これはもっとも評点の低い項目の1つである。しかし、我が国はガイドラインの外部審査をする機関はないのだから、客観的な審査を受けることは不可能である。近年、(財)日本医療機能評価機構が医学情報サービスと称して診療ガイドラインをインターネット経由で公開しており、公開に先立って内部で審査をしている。本ガイドラインも公開を求められているので、その審査を通過したことになるが、ガイドラインとして公表する前に客観的な審査をし、その結果をふまえた上で修正して発行できる体制が望ましいと考えられる。

⑭ ガイドラインの改訂手続きが予定されている。[76.5]

3年という目処を述べ、それまでに重要なエビデンスが登場した場合の対応を記載したが、具体的スケジュールは記載しなかった。実際、費用やマンパワーの問題もあり、執筆の段階でこれ以上具体的な改訂計画に言及するのは困難である。

(4) 明確さと提示の仕方 (項目 15-18)

⑮ 推奨が具体的である、曖昧でない。[90.2]
これはできるだけ、具体的な勧告を作るこ

とを心がけ、実際に各著者にもそのような努力を強く求めたので、ほぼ達成されたものと思われる。評点0が1人あるが、「まったく当てはまらない」ではなく、これは無回答であった。

⑩ 患者の状態に応じて、可能な他の選択肢が明確に示されている。[72.5]

対象者の価値観や好みの考慮と同様に、評価が分かれた項目である。本ガイドラインでは可能性のあるあらゆる対策を盛り込んだので、可能な選択肢は十分に含まれている。ただし、対象者の状態によってどの選択肢が望ましいかまでは示していない。それは千差万別であるし、価値観や好みの問題もあるからである。これには、リスクを明確にすることで選べる選択肢を絞る、といった対応が必要かも知れない。

⑪ どれが重要な推奨か容易に見分けられる。[90.2]

これは勧告の1つ1つにグレードを付けたので、容易に見分けられると評価されている。しかし、実際には「エビデンスは十分ではないが、実施を考慮してもよい」というC1が多いので、その中ではいずれが重要かはわかりにくい。しかし、これは執筆者によっても判断しきれない部分は多いと思われる。今後の課題である。また、文章中に「推奨する」「奨励する」「望ましい」などの記載があり、用語が不統一という指摘があった。改訂時には統一すべきと考えられた。

⑫ 利用のためのツールが用意されている。[72.5]

本ガイドラインでは各勧告を現場で用いるための利用例のマニュアルにかなりのページを割いている。しかし、約1/4の評価者は不足と判定した。ガイドラインはマニュアルではない。両者は分けて考えるべきものと思っているが、科学論文を読み慣れていない現場の実践者が利用するには記載が難解で、より具体的な記述を望むというコメントもあった。今後は、ガイドライン本体とそれを具体化するためのツールを別に付けることが望まれているようだ。

(5) 適用可能性 (項目 19-21)

⑬ 推奨の適用にあたって予想される制度・組織上の障害が論じられている。[82.4]

1人を除き、「強く当てはまる」「当てはまる」と評価された。骨折・骨粗鬆症予防の場合、組織上の障害となるのは対象や項目が定められた骨粗鬆症健診である。厚生労働省からの指針がエビデンスに沿わない内容があるからだ。この点については十分に論じてあるので、それが評価されたものと思われる。

⑭ 推奨の適用に伴う付加的な費用(資源)が考慮されている。[45.1]

これはもっとも評価の低い項目の1つである。実際には費用についてはほとんど論評していない。現段階では有効性の評価が限界で、経済分析には踏み込まなかった。経済分析は各国の保健医療制度に負うところが大きい。我が国ではもっとも遅れている分野でもある。現段階では、経済評価そのものの研究を進める段階と考えている。

⑮ ガイドラインにモニタリング・監査のための主要な基準が示されている。[80.4]

骨折・骨粗鬆症予防の効果のモニタリングに用いるべきアウトカム指標としては短期的なものとしての受診率、中長期的な骨密度、長期的な骨折率などがあり、それは論じてある。そのため、「強く当てはまる」「当てはまる」が88%との評価を得た。しかし、個々の予防対策毎にモニターすべき指標を指定することも、難しいが、必要かも知れない。今後の検討課題である。

(6) 編集の独立性 (事項 22-23)

⑯ ガイドラインは編集に関して資金源から独立している。[86.3]

本ガイドラインは厚生労働科学研究費補助金などの外部資金を得て編集、執筆された。これらの外部資金は骨粗鬆症の予防や治療に関連した営利事業を営む団体からのものではない。したがって、筆者らは編集は資金源から独立しているのは明らかだと考えており、多くの評価者も同様に評価した。しかし、独立していることを表明しておくべきであった。

⑰ ガイドライン作成グループの利害の衝突が記載されている。[68.6]

22と同様のことは本項にも当てはまる。本ガイドラインの策定と執筆者に利害の衝突は一切ないのだが、そのように明記すべきであった。

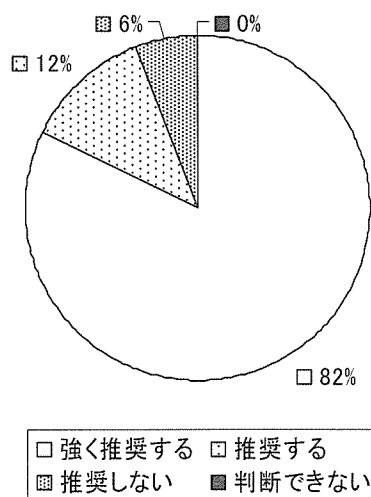


図3. 本ガイドラインの全体評価

(7) 全体評価

㉔ あなたはこのガイドラインを地域保健の現場で用いることを推奨しますか。[90.2]

本項目についての評価を図3に示す。82%が「強く推奨する」とし、「推奨しない」は1人だけであった。推奨しないとした理由はあきらかでないが、全般的コメントの中に「十分なエビデンスがないのでこの評価は厳しいと思われる」との記載があり、現段階でガイドラインを作成するほど十分なエビデンスはないという判断かも知れない。実際に各項目の勧告のグレードに「十分なエビデンスはないが、実施してもよい」というC1が多いのは事実である。しかし、実施を推奨するAやBのついた勧告もあるし、少数だが、「十分なエビデンスはなく、実施を推奨しない」C2や「実施しないことを推奨する」Dもある。骨粗鬆症検診の対象年齢や日光浴のように、実施状況とエビデンスの指し示す方向とが異なっている場合も存在している。骨折・骨粗鬆症予防の全体を見渡して、どのように対策を進めていくかを考える際に、幅広く対策を評価した本ガイドラインは収容であると考えている。もちろん、今後、さらなるエビデンスに蓄積によってC1を減らしていく努力を研究者と現場の実践者が連携して

勧めていくことが望まれる。

(8) 自由記載欄より

AGREE 評価票には各項目と最後にコメント欄があり、各評価者からは貴重な意見をいただいた。その主なものを概括する。

①全般的な内容

「書式や文章表現が学術的であり、現場のスタッフ向きでない」

「内容的には専門化向きで、臨床疫学的な知識を多少有していないと使用しにくい」

地域保健の現場で用いる場合、疫学的知識の不足が問題になることはもちろん予想していた。そのために「個別対策の有効性評価の進め方」や付録に「EBM 関連用語解説」を入れたが、もとよりこれだけで、疫学やEBMがマスターできるものではない。これを機会に基本的な疫学の素養を全ての地域保健にかかわるスタッフは身に付けて欲しいと切望している。ただし、文章表現が論文的であることは確かで、この点に改善の余地はあろう。

②対象として治療医学従事者も視野に

「骨折・骨粗鬆症予防は地域保健だけの問題ではない。高齢者施設、病院などの専門職がその認識を持つことで違ってくる」

本ガイドラインは治療を評価の対象からはずしたが、その理由は日本骨粗鬆症学会が治療ガイドラインを作成しているからである。しかし、骨折・骨粗鬆症予防はけっして臨床家に無関係な者ではない。患者の生活指導のために、本ガイドラインは十分に役立つものと考えている。しかし、「地域保健における・・・」というタイトルや骨密度測定ではなく、骨粗鬆症検診の評価を中心に据えたなど、臨床家には入りづらいものになったことは否めない。改訂の際の課題としたい。

③エビデンスコミュニケーションへの対応

「現場でガイドラインを活用していくにあたり、もう少し読みやすく要約されているタイプのものもあると、便利」

「現場の看護職としては対策マニュアルの部分を重点的に活用することに。さらに具体的な方法を記して」

「実践向き、または対象者向きの、よりコンパクトで平易な小冊子などがあると現場では活

用しやすい」

「ポイントを載せた対象者向けリーフレットが作成できれば即現場で活用できる」

本来、ガイドラインはエビデンスに基づく勧告を出すもので、対策マニュアルではない。しかし、勧告が実際の対策に直接結びつく治療ガイドラインと違い、予防ガイドラインでは勧告に基づいてできあがる対策の幅がひろく、今刻と具体的対策の間に距離があるのは事実である。したがって、AGREE 評価票の 18 にあるように、利用のためのツールが必要である。それを意識して、本ガイドラインには栄養、運動、健診についてマニュアル的部分を執筆し、挿入した。しかし、これでは十分とは言えないようだ。十分なエビデンスコミュニケーションのためには、上記のコメントにあるような要約的リーフレット、対策マニュアル、対象者用リーフレットなどのツールを充実させることが必要と考えられた。

④構成の工夫

「エビデンスの総括表はとても有用。本の最初にこれを提示して、この表の中に詳細なエビデンスの解説のページを入れる」

「臨床家にとって大変重要な表や解説（治療ガイドラインの要約、EBM 関連用語解説、骨密度測定法）が付録に詳記されているが、本文との関連が不明瞭」

いずれも極めて理にかなった指摘である。改訂時にはぜひ考慮したい。

⑤対策の内容について

「栄養に比べ、運動のページが少なかった」

「骨粗鬆症予防としては理解できるが、生活習慣予防などの視点も含めて考えると、指導が難しい場合があるようです。具体的には、カルシウム 800mg/日を食事から取ろうとすると、乳製品が多くなるなどして脂肪摂取が多くなりがちになってしまうことや、サプリメントを奨めにくい方も少なからずおられる」

「骨折を予防するために、継続的に守るべき具体的な指標をより具体的に記載すべきで、例えば、「年に 1 回以上、骨密度を測定すべき」とか「年齢別標準骨密度表を掲載し、この 80%以上を保つべき」など。

確かに運動のページは少なかった。その理由

は、栄養は栄養素別に文献検索できたことのだが、運動は運動の種類を細分化して検討できなかったからである。これは AGREE 評価票 4 で指摘されたように理学療法士が執筆陣に入っていないことの表れかも知れない。改訂の際には理学療法士や運動の専門家も加えて検討したい。

栄養関係は栄養素毎に検討できたのだが、逆に個別栄養素の問題に入りすぎ、他の栄養素や他の対策との相互作用、他の疾患対策との関連まで十分には検討できなかった部分もある。地域保健では骨粗鬆症だけを予防できればいいのではない。他の生活習慣病を含めて全体として罹患や死亡を減らしたいわけだから、対策全体の中での位置づけと個々の対策の首尾一貫性を保障する必要があるだろう。これも今後の課題である。

さらに、個々の対策についてのモニター項目を具体的に示すことは、対象者の管理を適切、確実に行うためには重要である。その 1 つは同然骨密度だが、これは急速には変化しない。骨密度測定は誤差の少ない測定法だが、それでも誤差範囲を超える変化が現れるには 2 年はかかる。それはあまりにかかり過ぎなので、もっと短期的に効果を示せる指標の開発をすべきであろう。骨代謝指標の予防医学への応用は期待ができると思われる。

以上の AGREE 評価票に基づく形式評価の結果、本ガイドラインはいわゆるエビデンスに基づく診療ガイドラインとして推奨される作成経過を経、必要とされる様式を具備していると評価された。この結果は、本ガイドラインの形式から見た有効性を示唆している。すなわち、本ガイドラインを用いることによって、実施されている対策がエビデンスに基づくものとなり、その結果として、骨粗鬆症や骨折が予防されると期待される。

ただし、現場へのエビデンスコミュニケーションのツールとしてはやや難解という意見が強く、現場実践者への解説版や対策実施マニュアル、簡潔なリーフレットなどを作成し、併用するなどの使用方法、さらには改訂時のさまざまな有益な課題も示された。

D. 結論

本研究により以下の結果が得られた。

1. AGREE 評価項目の内、本ガイドラインに該当すると考えられるほとんどの項目で高い評点を得た。
2. 総合評価では評価者の 82%が使用を「強く推奨する」と評価し、「推奨する」を含めると 94%となった。

本ガイドラインはいわゆるエビデンスに基づく診療ガイドラインとして推奨される作成経過と様式を具備していると評価された。ただし、現場へのエビデンスコミュニケーションのツールとしてはやや難解という評価もあり、解説版を併用するなどの使用方法と、改訂時の課題も示された。

E. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

F. 研究発表

未発表。

G. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事項はない。

H. 引用文献

- 1 Grol R, Dalhuijzen J, Mekkink H, Thomas S, Veld C, Rutten G. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:858-861.
- 2 伊木雅之編.地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン.日本公衆衛生協会, 2004.
- 3 Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA*. 1999;281:1900-5.
- 4 The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. <http://www.agreecollaboration.org>
- 5 長谷川友紀. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補

助金「医療技術総合研究事業（診療ガイドラインの評価に関する研究）」
<http://www.mnc.toho-u.ac.jp/mmc/guideline/AGREE-final.pdf>