

エラーは起こるのか？

- 多くの人は、Yes!と答えるでしょう。
- エラーの原因
 - 細かすぎるCRF
 - 誤解を呼ぶような表現
 - 入力者の疲労度...

エラーの原因と対処

- 細かなCRF
 - 「折角、研究できるから」と勇んで項目追加すると大変なことに。
- 誤解を呼ぶような表現
 - DM といえば、糖尿病が一般的か？
- 入力者の疲労度
 - 結構忘れがち。
 - 「私達は大丈夫でした」の危険性。

CRF とカルテ

- カルテ
 - 診療記録+備忘録
 - コミュニケーションツール
- CRF
 - 報告様式
 - 報告と「報告に足る基礎情報」が最低限必要
 - 例
 - 有害事象の因果関係の判断/その根拠のデータ

臨床研究・試験の実施のためには

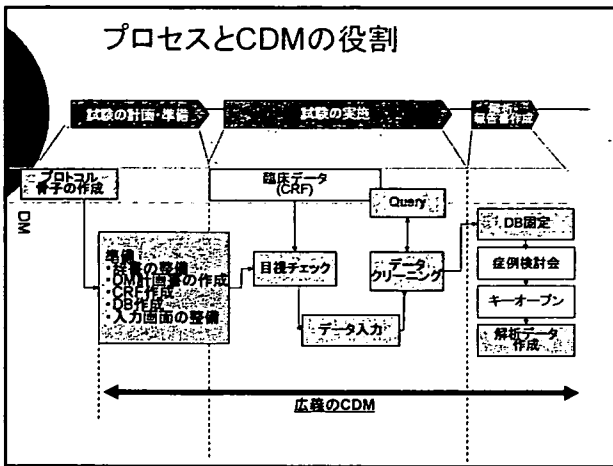
- データの取得がまず必要
 - 対象被験者の「報告」を作成する
 - カルテではない
 - 報告を行うに必要な情報を記載して、「判断に至った」理由が分かるようにしておく。
 - 必要な「判断に至った」情報は、集めて分析可能
 - これらの情報がばらばらに集められてしまうと、「分析」ができない。

Clinical Data Management の全体像

- 実施上の品質の向上を目的として
 - データ入力補助
 - IT化による補助の検討
 - 実際に入力する担当者を設ける
 - 試験の目的に合ったQuery
 - 判断に至ったデータを取得しているか？
 - 解釈が間違っていないか。など
 - 統一的なデータ整備プランの作成、実行
 - 臨床研究は、「日常診療」ではない。

Clinical Data Management の全体像

- 信頼できる分析のために
 - データの品質保証、データ構造の整備
- 効率のよい臨床試験の実施ために
 - セキュリティ面も考えたコンピュータ化の仕組みの検討
 - 試験規模、費用に応じた対応ができる用語集(辞書)などの整備、メンテナンス



参考文献

- 新たな治験活性化5カ年計画 平成19年3月30日
- 臨床研究基盤整備推進研究事業「生活習慣病領域における臨床応用のインフラストラクチャー創生とその応用に関する基盤研究」平成18年度 総括・分担研究報告書
- 平成17年度日本医師会治験推進研究事業研究報告書「治験のIT化の現状と課題」
- 臨床試験データマネジメント - データ管理の役割と重要性 - 辻井 敦著
- BIOSTATISTICS IN CLINICAL TRIALS
John Wiley & Sons, LTD
- Practical Guide to CLINICAL DATA MANAGEMENT
CRC Press book

臨床研究における データの測定と管理について

国立国際医療センター研究所
地域医療医療研究部
予防医学研究室
/国際臨床研究センター医療情報解析研究部
医療情報研究室

石塚直樹

その前に 安全性の評価の観点から

- 副作用：俗語と思っただほうが良い
- 有害事象
- 有害反応
- 薬物有害反応



毒性の評価は？

- 治療法の位置づけ
 - 有効性vs.安全性
 - リスク・ベネフィットバランス
- なぜ必要？
 - 重篤な有害事象の報告
 - 因果関係の考察

プロトコールで規定する目的

- 頻度の集計
 - 重症度、重篤性も
 - 薬剤、治療法間で比べるため
- 症例検討
 - 因果関係の考察
 - そのために必要な情報
- 規制当局の要請
 - 報告義務

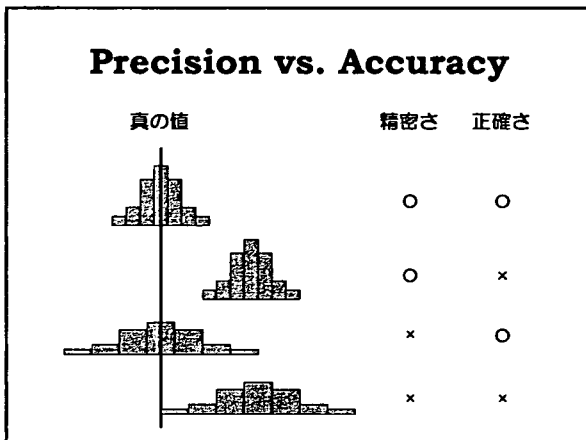
プロトコールで規定する際の観点

- 日常診療なら
 - 問題があれば検査
 - 予期する有害事象に対応して検査
 - 治療法を変えるべきなら、即実行
- 比較試験なら
 - 群間の比較可能性は？
 - 試験独自の規準でも構わない？
 - 施設独自の規準は？
- 過去のデータとの比較なら
 - 同じ規準、測定方法
 - 異なる施設、患者集団

毒性だけでなく有効性に関するデータでも共通

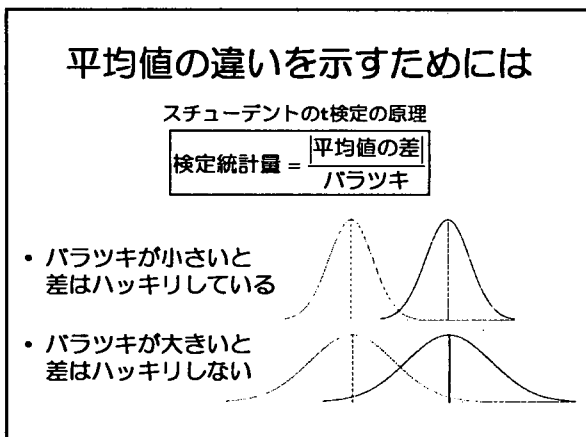
NCI-CTCAE ver3における基準値

- 好中球減少 Grade1しか基準値は用いない
 - Grade1 : $<LLN - 1500/mm^3$
 - Grade2 : $<1500 - 1000/mm^3$
 - Grade3 : $<1000 - 500/mm^3$
 - Grade4 : $<500/mm^3$
- ALT(GPT), AST(GOT) 基準値は必須
 - Grade1 : $>ULN - 2.5 \times ULN$
 - Grade2 : $>2.5 - 5.0 \times ULN$
 - Grade3 : $>5.0 - 20.0 \times ULN$
 - Grade4 : $>20.0 \times ULN$
- LLN : 施設基準値下限、ULN : 施設基準値上限
 - 施設基準値で補正できる項目と、できない項目がある
 - 施設基準値はどうやって決められている？



測定値に関する統計的な概念

- 測定値 = 真の値 + バイアス + 誤差
 - バイアス Bias : 系統の変動
 - 誤差 Random error : 誤差の変動
 - 測定に及ぼす影響で制御できるものは?
 - ・ 血圧なら?
 - ・ 血糖値なら?
 - ランダム化比較試験なら
 - ・ バイアスを系統の変動から誤差の変動に転化
- 測定値を推定値に置き換えて考えることも可能
 - 施設によってキットが違えば?
 - 施設によって管理目標が違えば?



検査値の経時変化の解析方法

Q) 時点間で変化があるか?

- ある被験者の検査値は上昇
- 別の被験者の検査値は下降
- 平均的に投与前後で差があるか?

A) 解析方法

- 対応のあるt検定
 - ✓ 被験者毎に前後差を計算する
 - ✓ 帰無仮説: 「前後の差=0」
 - ✓ 対立仮説: 「前後の差≠0」
 - ✓ 被験者をブロックとした分散分析と同じ
- 前値により影響があるか? Ex. 血清脂質
 - ✓ 変化率 = (後-前)/前
 - ✓ 帰無仮説: 「変化率=0」としてt検定
- 2群で時点間の変化に差があるのか?
 - ✓ 帰無仮説: 前後差に群間で差がない
 - ✓ 対立仮説: 前後差に群間で差がある
- 3時点以上で測定されているか?
 - ✓ 分散分析じゃないと解析できない
 - ✓ 構造モデルは測定値=真の値+誤差

ノンパラとパラだけが問題ではない

- 前後差、変化率、前後比?

前後差 = 後値 - 前値

$$\text{変化率} = \frac{\text{後値} - \text{前値}}{\text{前値}} \times 100\%$$

$$\text{前後比} = \frac{\text{後値}}{\text{前値}}$$

$$\log(\text{前後比}) = \log\left(\frac{\text{後値}}{\text{前値}}\right) = \log(\text{後値}) - \log(\text{前値})$$

パラメトリックの利点

- 減少速度としてλ: 減少率、 t_1 : 時間を考えると測定値 y_1 を

$$y_1 = \lambda_0 - \lambda t_1$$

$$\frac{y_1 - y_2}{t_2 - t_1} = \frac{(\lambda_0 - \lambda t_1) - (\lambda_0 - \lambda t_2)}{t_2 - t_1} = \frac{\lambda(t_2 - t_1)}{t_2 - t_1} = \lambda$$
- 減少比としてλ: 減少係数、 t_1 : 時間を考えると測定値 y_1 を

$$y_1 = \lambda_0 \exp(-\lambda t_1)$$

$$\frac{\log(y_1/y_2)}{t_2 - t_1} = \frac{\log(y_1) - \log(y_2)}{t_2 - t_1} = \frac{-\lambda t_1 - (-\lambda t_2)}{t_2 - t_1} = \frac{\lambda(t_2 - t_1)}{t_2 - t_1} = \lambda$$

具体的に何に影響するか?

- 選択規準・診断規準
 - プロトコルの適格性に誤差が大きい → 対象集団が違う?
 - 施設間で異なる診断規準
 - 対象集団が想定しているものと異なる
 - 診断規準の違いが施設間変動orバイアスになる
- エンドポイント
 - スケジュール通り検査を実施できない → 安全性を過大評価する
 - 頻回に検査する → 毒性を過大評価する
 - CTのスライス幅が粗い → 1cmの病変を見逃す可能性がある
 - 検体の保管方法の不統一 → 施設で感度・特異度が異なる
 - 溶血検体が多い → 安全性の評価が不十分になる
- サンプルサイズ
 - 当初の想定よりバラツキが大きい
 - 検出力不足でハッキリした結論が出せない

“EBM推進のための大規模臨床
研究”におけるデータ管理の事例
J-NHOAF研究

平成19年12月14日
大阪医療センター 是恒之宏



J-NHOAF研究

心房細動による心原性脳塞栓予防に
おける抗血栓療法の実態調査

Japanese National Hospital Organization
Atrial Fibrillation Research



心房細動なにがこわいの

- 不整脈で死ぬことはない
- 合併症がこわい

血栓塞栓症

心臓の中に血栓ができ、その血栓が
ちぎれて心臓から全身に飛んでい
く。

運が悪ければ脳の血管に詰まり、大
きな脳梗塞をおこす。



オシム監督、脳梗塞で緊急入院
自宅で倒れる

- 日本サッカー協会は2007年11月16日、日本代表のイビチャ・オシム監督(66)が同日未明に急性脳梗塞(こうそく)で倒れ、順天堂大学医学部浦安病院(千葉県浦安市)に緊急入院したと発表した。集中治療室(ICU)で治療を受けている。
- 同病院の脳神経内科・脳神経外科の医療チーム(担当・田中茂樹教授)が治療にあたる。記者会見した川淵三郎会長は「症状が不安定で、長期的展望は現時点でお話する段階ではない」と説明した。
- 川淵会長によると、オシム監督は16日午前2時ごろ、自宅でサッカーのテレビ中継を見終わり、2階に上がったときに倒れた。アシマ夫人が気づき、長男でJリーグ部「ジェフユナイテッド市原・千葉」監督のアマル氏ともに対応したという。(20:02)



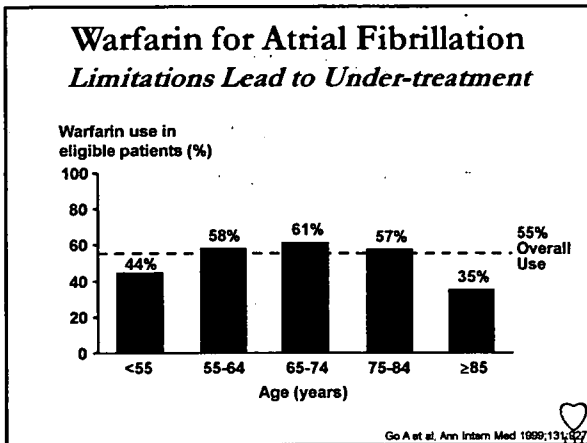
抗血栓療法が十分
おこなわれていない



COOPAT STUDY GROUP

- 大阪大学第一内科関連病院循環器専門医
- 1994年10月
- NVAF 722例 (CAF:PAF=72:28)
- 平均年齢 66.2歳(28-95) 男女比=63:37
- 脳梗塞既往症例11%
- ワルファリン使用率9%、抗血小板薬38%





NVAF患者における抗血栓療法(大学病院)

リスク因子*	n	抗血栓療法の内訳(%)			ガイドラインの推奨
		ワルファリン (INR)	抗血小板薬	なし	
あり	337	57.9 (1.87±0.82)	29.4	12.7	ワルファリン
なし					
年齢					
<65歳	88	37.5 (2.00±0.79)	35.2	27.3	アスピリン
65-75歳	62	48.4 (1.66±0.53)	32.3	19.3	アスピリン? ワルファリン
>75歳	22	22.7 (1.90±0.80)	59.1	18.2	ワルファリン>アスピリン

* 高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、うっ血性心不全
Imour H, et al. Circ J 2004; 68:417-21

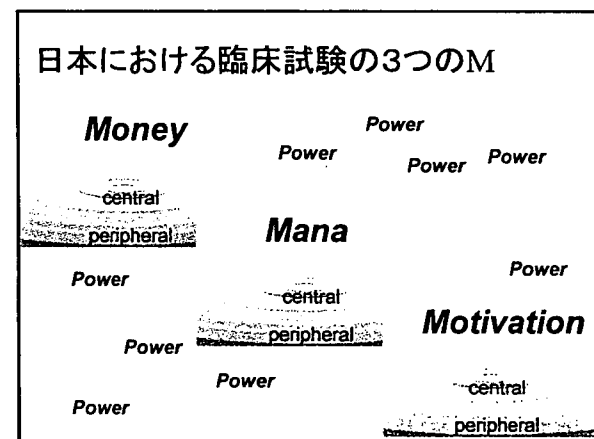
- ### 目的
- 非弁膜性心房細動(NVAF)患者における抗血栓療法の実態調査を国立病院機構で全国規模で行なうことにより、基礎疾患別、発作性・持続性別、脳塞栓リスク別、病院別、医師専門科別による抗凝固薬の使用実態を調査し、どのような理由で十分使用されていないのかを明らかにする
 - 投薬による血栓塞栓症、出血性合併症、入院、予後につき前向きに調査する

コホート研究と無作為化介入研究


	コホート研究	無作為化介入研究
利点	自然史に近い 選択バイアスが低い	最強の研究 治療バイアスがない
欠点	医学的介入のバイアス(交絡因子)がある 時間、手間、経費	選択バイアスが存在 倫理的問題 時間、手間、経費

Framingham研究 AFFIRM研究

- ### マーケティング・ツール 4つのP
- 製品(Product)
 - シンプルな理解しやすいプロトコル、Q&A
 - 価格(Price)
 - 症例登録・follow-upの簡便性
 - 場所(Place)
 - Web登録
 - 販売促進(Promotion)
 - HPの活用、メール、Investigator会議




症例登録

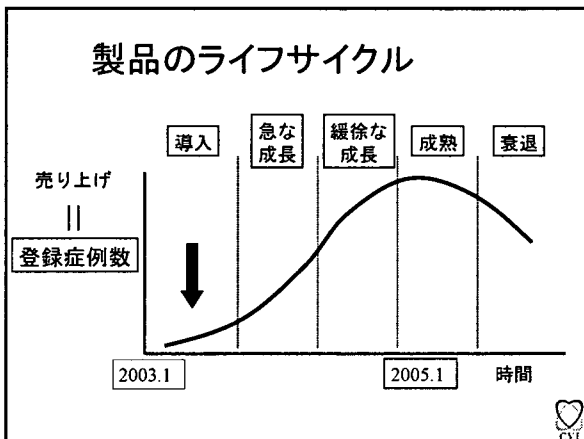



例数設計

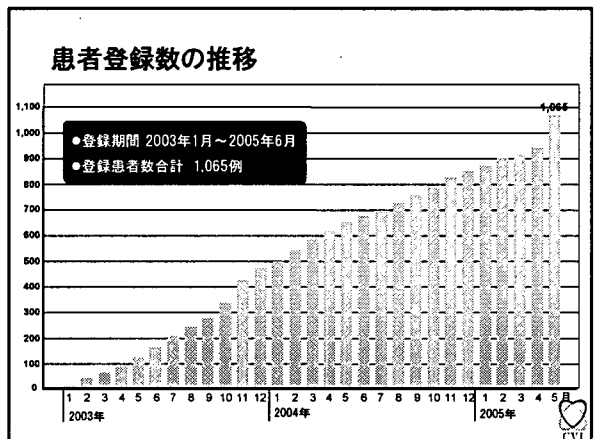

- 登録期間9ヶ月、フォローアップ期間1年間
- 脳梗塞発症4%/年
- ハザード比3.0
- 検出力90%
- 必要症例数約1300例
- 脱落症例を15%として1500例が必要



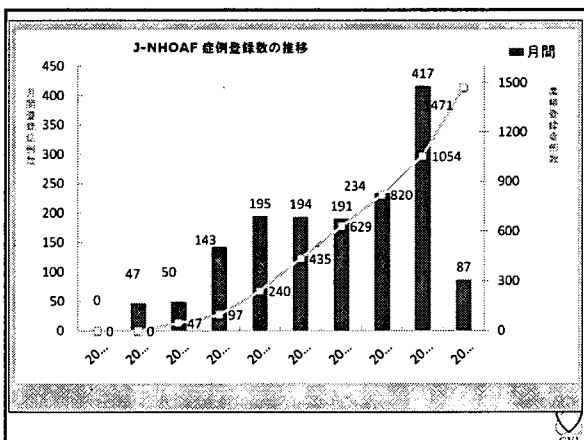

製品のライフサイクル

患者登録数の推移





J-NHOAF 症例登録数の推移

登録促進のための工夫

- 登録時のデータはできるだけシンプルに
基礎調査、検査、投薬ページを分ける
- 定義ボタンで詳細表示
- 登録数の途中経過はまめにメーリングリストで報告
- ひたすらお願い
- 欠落データについてはデータセンターから
個々の登録者へ直接問い合わせ



登録時データはほとんど数字あるいはラジオボタンでチェック

- 患者背景(匿名化No、年齢性別、同意の有無、主治医名、医師専門科)
- 心房細動の種類
- 合併疾患(心疾患、その他)
- 既往症(血栓塞栓、出血に限定)
- 非薬物治療
- 過去の抗血栓薬(現在使用中のものは省く)
- ワルファリンを使わない理由



検査項目は日常臨床で行なう範囲内に含まれるよう配慮

- 身長、体重、HR、血圧
- 登録時PT-INR、目標INR
- 心電図は登録前後3ヶ月以内
- 心エコーは登録前後6ヶ月以内
- PT-INRはワルファリン維持量でのコントロールで連続6回(フォローアップ画面で)



投薬内容

全投薬ではなく下記の項目に限定

- 抗血栓薬
- ACE-I
- ARB
- 抗不整脈薬
- 心拍調整薬
- NSAIDs
- その他の循環器用薬



田原淳からAschoff教授への手紙その1

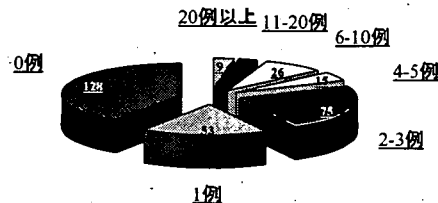
「現実に仕事がうまくいっていないことが実に惨めであります。この2年間楽しかった日は1日もありませんでした。今年の初めになって少しは希望が湧いてきました。合わせて二つの仕事を完成したいとの希望を抱いておりました。ところが、私はとんだ目論見違いをしておりました。今まで6ヶ月間、夜も昼もなくこれらの研究に打ち込んだにも関わらず、最後まで到達することができなかったばかりか、実はこの後一ヶ月のくらいの時間を必要とするのか、全くわからない状態です。事は少しも進んでいない状況であり、わたしではとても力不足と言わざるを得ません。もちろん非はすべて私にあるので、結果の責任はとるほかありません。いまの私は、切羽詰まった状況で、何とか抜け道を求めております。誰かに助けてほしいのです。」



J-RHYTHM参加施設(ID発行314施設)

は何ができたか？
オープン臨床試験の現実

患者登録数別施設数

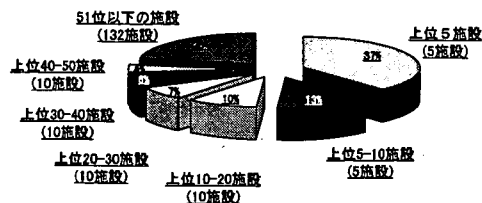


棄手された施設の約半数は患者登録数0/1



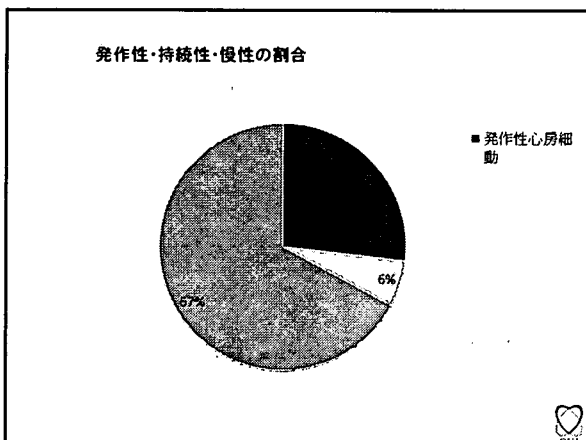
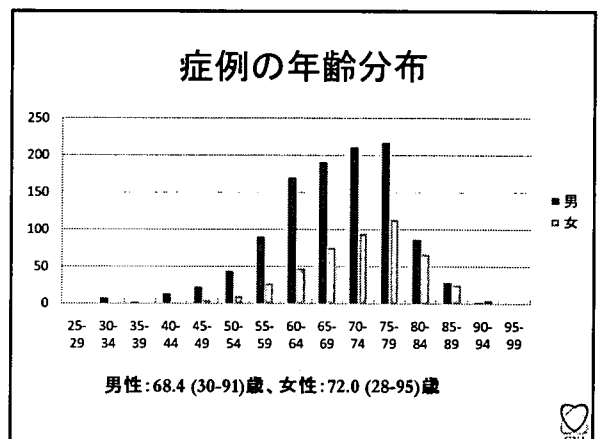
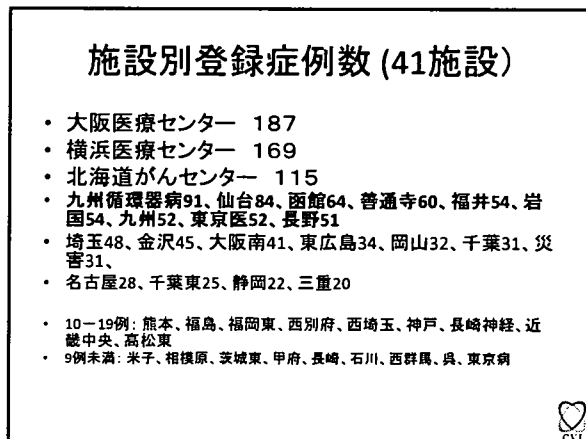
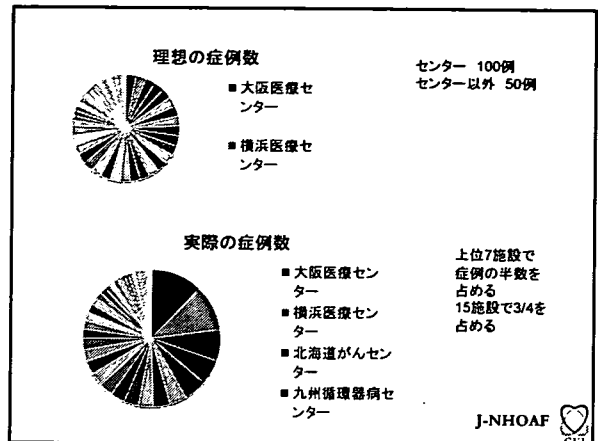
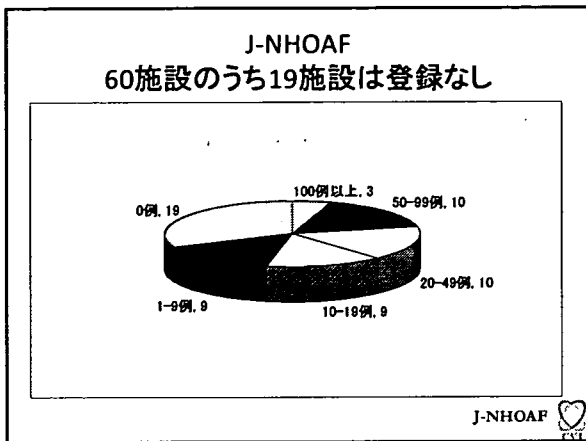
J-RHYTHM登録患者の由来は？

全登録患者数1065例から見た施設寄与度



J-RHYTHM登録患者の半数は10施設でまかなわれ、75%は上位50施設でまかなわれた。





年齢以外のリスクなし(443例 28%)

	n	全症例中の%
60歳未満	94	5.8
60-75歳	215	13.6
75歳以上	134	8.5

J-NHOAF

年齢以外のリスクあり

	n	%
脳梗塞の既往	238	15.3
TIAの既往	55	3.5
末梢塞栓症の既往	41	2.6
【脳梗塞 or TIAの既往】	280	18
【脳梗塞 or TIA or 末梢塞栓症の既往】	308	19.8
高血圧	760	48.8
心不全	108	6.9
糖尿病	271	17.4
狭心症	123	7.9
心筋梗塞	96	6.2
【狭心症 or 心筋梗塞】	202	13

医師の専門別患者登録数

	n
循環器科	1535
脳神経外科	1
内科(循環器科以外)	20

リスク別抗血栓療法の投与率

	ワルファリン	アスピリン	その他	不明	合計
脳梗塞の既往	224	94.1	56	23.5	238
TIAの既往	54	98.2	14	25.5	55
末梢塞栓症の既往	37	90.2	10	24.4	41
【脳梗塞・TIAの既往】	265	94.6	65	23.2	280
【脳梗塞・TIA・末梢塞栓症】	291	94.5	71	23.1	308
高血圧	582	76.6	226	29.7	760
心不全	89	82.4	36	33.3	108
糖尿病	218	80.4	75	27.7	271
狭心症	90	73.2	63	51.2	123
心筋梗塞	85	88.5	61	63.5	96
【狭心症・心筋梗塞】	161	79.7	110	54.5	202

年齢以外リスクのない症例での
年齢別抗血栓療法の割合

	ワルファリン		アスピリン		症例数
60歳未満	51	54.3	22	23.4	94
60-75歳	137	63.7	62	28.8	215
75歳以上	91	67.9	30	22.4	134

NVAF患者における抗血栓療法(大学病院)

リスク因子 [※]	n	抗血栓療法の内訳(%)			ガイドラインの推奨
		ワルファリン (INR)	抗血小板薬	なし	
あり	337	57.9 (1.87±0.82)	29.4	12.7	ワルファリン
なし					
年齢					
<65歳	88	37.5 (2.00±0.79)	35.2	27.3	アスピリン
65-75歳	62	48.4 (1.66±0.53)	32.3	19.3	アスピリン? ワルファリン
>75歳	22	22.7 (1.90±0.80)	59.1	18.2	ワルファリン>アスピリン

※ 高血圧、糖尿病、高脂血症の既往、うっ血性心不全

Inoue et al. Circ J 2004; 68:417-22

リスクのある症例でワルファリンを
投与しない理由

ワルファリンを投与しない理由	n	%
ハイリスクではないため	81	7.3
出血性疾患の合併あるいは既往のため	12	1.1
重篤な肝障害のため	2	0.2
服薬コンプライアンス不良のため	32	2.9
コントロールが煩雑であるため	17	1.5
その他	82	7.4

75歳以上のリスクのない症例においてワルファリンを投与しない理由

ワルファリンを投与しない理由	n	%
ハイリスクではないため	11	8.2
出血性疾患の合併あるいは既往のため	0	0
重篤な肝障害のため	1	0.7
服薬コンプライアンス不良のため	8	6.0
コントロールが煩雑であるため	3	2.2
その他	18	13.4



意外にワルファリン投与率が高い

- リスク(+) 77-95%
1115例
- リスク(-) 60歳未満 54%
443例 60-75歳 64%
75歳以上 68%

ワルファリンコントロールの程度は??



フォローアップのデータ記録

- 治験の方法が参考になる
- カルテの1号用紙に押す小さなゴム印
- 必須項目チェック漏れを防ぐには
PT-INRとワルファリン投与量
手作りスタンプ(治験シールの代わり)



Motivationの向上

- ① 登録症例に応じた研究費の配分
- ② 機構本部での活動実績評価
- ③ 論文や学会発表の際に、登録症例の多い施設のDrを優先的にco-authorにする



2008年日本循環器学会

- シンポジウムに応募、採択 3月末発表予定
シンポジウム6: 心房細動の総合的マネージメント

Attitude of Japanese Cardiologists for the management of anti-thrombotic therapy for patients with non-valvular atrial fibrillation

大阪医療センター 是恒之宏
横浜医療センター 岩出和徳
北海道がんセンター 竹中孝



入院データからの臨床指標の抽出
米国AHRQの
Hospital Cost & Utilization Project (HCUP)データを例に

岡本悦司
 国立保健医療科学院

OECD医療の質指標プロジェクト

1st expert meeting in NY, USA in October 2003
 2nd expert meeting in Paris, France in December 2004
 3rd expert meeting in Paris, France in November 2005
 4th expert meeting in Paris, France in September 2006
 5th expert meeting in Paris, France October 25 2007

**臨床指標(clinical indicator)
 vs.
 質指標(quality indicator)**


- 臨床指標は医療機関の評価
- 質指標は一国全体の評価
- 質指標 = Σ (臨床指標)

国際比較可能な指標の条件

- 妥当性(face, content validity)
- 科学的合理性(scientific soundness)
- 代表性(その国全体を代表するか? 高度医療機関のみ, 研究参加施設のみは×)
- 入手可能性(特別な調査なしに最低10か国が提供可能)
- 比較可能性(共通の定義)

一次17指標 (2006年3月)

**医療の質
 国際指標**
OECD医療の質指標
 プロジェクト報告書
 OECD 44 頁 4章 2節



OECD Health Care Quality Indicators HCUP Project

心筋梗塞入院後30日以内死亡率

Country	Value (%)	Data year
New Zealand	8.4	2005-2006
Australia	6.4	2004-2005
Iceland	8.4	2006
Denmark	6.42	2005
Norway	6	2005
Poland	8	2004-2005
Sweden	5.01	2005
Switzerland	5.1	2004
Czech Republic	5.9	2004
Italy	9.15	2004
Canada	9.28	2004-2005
Spain	10.3	2004
Japan	10.5	2005
Finland	11.1	2005
Portugal	11.6	2005
Slovak Republic	11.9	2004
Austria	12	2004
Lithua	15.8	2005
Korea	16.03	2004
Mexico	24.47	2005

臨床評価指標の測定と運用

1. 医療の質とEBM
2. 患者満足度の測定
3. 満足してもらえる医療を目指した対応
4. Quality Indicatorの測定
5. Quality Indicator改善のための試み

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 1

「医療過誤」と「高い質の医療」

- 「医療の質」というスペクトラムのどちらを向いているのか、による視点の違い
- 医療過誤は「組織」の問題、高い質の医療は「神の手」?

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 2

Avedis Donabedian (Science, 1978)によると

医療の質

||

ストラクチャー(構造)

+

プロセス(過程)

+

アウトカム(結果)

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 3

診療の質を高めるために行っていること

1. 勉強会: 記憶に残るのはわずか5%?、方法
2. 院内マニュアル: 質、作成の手間、活用方法
3. (エビデンスに基づいた)診療ガイドライン: 作成の手間、活用方法
4. クリニカルパス: 多い利点(説明と同意、チーム医療、病院経営、社会的効用)、発展の余地
5. デイジーズマネージメント: 施設を超えた視点
6. リマイダー: 記憶を呼び覚ます、方法、コスト
7. Pay-for-Performance: 診療行為自体への報酬

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 4

不確実性: 個別性、重症度、施設要因等

診療内容(プロセス)

結果(アウトカム)

患者の納得・満足

Clinical Indicator

EBM

勉強会
院内マニュアル
診療ガイドライン
クリニカルパス
デイジーズマネージメント
リマイダー
Pay for Performance
⋮

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 5

医療の質とは?

- Quality of care can be defined as 'the degree to which health services for individuals and populations increase the likelihood of desired health outcomes and are consistent with current professional knowledge'. [Lohr KN (ed.) Medicine: A Strategy for Quality Assurance. Vols I and II. Washington, DC: National Academy Press, 1990]
- 医療の質とは、「個人や集団を対象とした医療が、望ましい健康アウトカムをもたらす可能性の高さであり、その時々専門知識に合致している度合い」である。
- 「望ましい健康アウトカムをもたらす可能性の高い診療」、「その時々専門知識に合致した医療」とは、とりもなおさず「エビデンスに基づいた医療(EBM)」

エビデンスに基づいた「標準医療」

Evidence-based Standard of Care

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 6

EBM(Evidence-based Medicine)
— 初出論文 —

Gordon H. Guyatt
ACP Journal Club, March/April, 1991

病歴と身体所見から鉄欠乏性貧血が疑われた患者での
診断の進め方:従来の進め方 vs 新しい進め方(EBM)

— 定義 —

入手可能な最良の研究成果(エビデンス)と患者に
特有の病状や意向(個性)、医師の経験や医療環境
(状況)に配慮した医療を行うための一連の行動指針

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 7

《EBMの手順》

```

    graph TD
      A[①診療上の疑問の定式化] --> B[②二次情報の検索]
      B -- なし --> C[②一次情報の検索]
      B -- あり --> D[④適用性の判断]
      C --> E[③批判的吟味]
      E --> D
    
```

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 8

研究デザイン Research Designs

1. 観察(記述)研究	Observational (Descriptive) Studies
1) 症例報告	Case Report
2) 群間比較	Group Comparison
3) 症例対照研究	Case-control Study
4) コホート研究	Cohort Study
5) 時系列研究	Time-sequence Study
6) 質的研究(面接法、コンセンサス法など)	Quality Study
2. 実験(介入)研究	Experimental (Interventional) Study
1) ランダム化比較試験	Randomized Controlled Study
2) 非ランダム化比較試験	Non-randomized Controlled Study
3) 1患者でのランダム化比較試験	N-of-1 Randomized Controlled Study
3. 統合型研究	Synthetic Study
1) メタ分析	Meta Analysis
2) 決断分析	Decision Analysis
3) 費用効果分析	Cost-effectiveness Analysis

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 9

エビデンスの質(レベル)

- I a 複数のランダム化比較試験のメタ分析による
- I b 少なくとも1つのランダム化比較試験による
- II a 少なくとも1つの非ランダム化比較試験による
- II b 少なくとも1つの他の準実験的研究による
- III コホート研究や症例対照研究、横断研究などの分析疫学的研究による
- IV 症例報告やケース・シリーズなどの記述研究による
- V 患者データに基づかない、専門委員会の報告や権威者の意見による

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 10

カナダ政府厚生省支援の健診評価
(Can Med Assoc J 1979;121:1193-1254)

- 疾患の「負担」を2つの側面から評価した
 - ① 個人への負担: 失われた生存年数、障害期間、痛みや苦痛、治療に要する費用、家族への負担
 - ② 社会への負担: 死亡率、罹病率、治療に要する費用
2. 健診項目の有効性を示す証拠の強さを分類した
 - I : 少なくとも一つのランダム化比較試験
 - II - 1 : コホート試験あるいは症例対照試験
 - II - 2 : 複数の時点・場所での比較試験
対照のない試験でドラマチックな結果が出た試験(ペニシリンなど)
 - III : 臨床経験や記述研究、専門委員会報告などに基づく権威者の意見
3. 推奨(勧告)の強さを分類した
 - A: 健診項目として考慮されるべき十分な(good)根拠がある
 - B: 健診項目として考慮されるべきかなりの(fair)根拠がある
 - C: 健診項目とするだけの根拠はないが、他の理由でそうすることもある
 - D: 健診項目から削除するだけのかなりの根拠がある
 - E: 健診項目から削除するだけの十分な根拠がある

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 11

EBMの時代背景

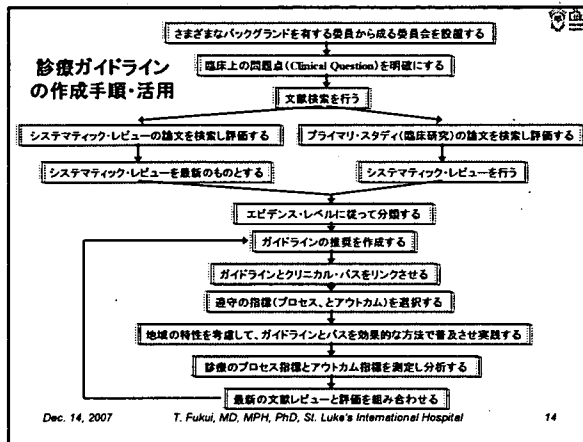
- 質の高いエビデンス(研究結果)の集積
(1948年のストレプトマイシン以来、30~50万件ものRCT)
- 研究デザインとバイアス(研究の結論が誤っている可能性)の関連性
(Campbell & Stanley, 1963年)
- エビデンス(一次情報)のデータベース化開始(1960年代)
- カナダ政府主導の検診プログラム評価(1979年)
- 一般内科・臨床疫学グループの台頭(1980年代)
- IT(コンピュータ、インターネット)の普及(1990年代)
- 診療ガイドライン、Cochrane Libraryなどの二次情報の整備
- 情報開示、医療の質に関する認識・関心の高まり
(診療バリエーション、安全性・有害性、有効性・効率性、経済、倫理、法律、訴訟)

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 12

EBMの活用場面

1. 眼前の患者での疑問点解決
2. 院内マニュアルの作成
3. クリニカル・パスの作成
4. 診療ガイドラインの作成
5. デイジーズ・マネージメントの作成
6. 生涯教育の手段(抄読会、症例報告)
7. 検診項目の有効性決定
8. 医療政策の決定

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 13



推奨の強さ(グレード)を決める考え方

これらの要素の総合判断

1. エビデンスの数と質
 - ①論文が一つのみとき
 - その論文のエビデンス・レベルがCQのエビデンス・レベル
 - ②論文が複数あるとき
 - ・異なる研究デザインの論文
 - 最も質の高い研究デザインの論文のエビデンス・レベルがCQのエビデンス・レベル
 - ・RCTの結論が異なる → 可能であればメタ分析を行う
2. 研究論文ごとの結論のパラツキ
3. 有効性の大きさ
4. 臨床適用性
5. 害やコストに関するエビデンス

Evidence-based Consensus Guideline

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 15

推奨の強さ(グレード)の分類

- A 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
- B 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 16

科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2004年版、日本乳癌学会

1 早期乳癌に対する術後療法としてタモキシフェンは有用か

推奨A ホルモン感受性早期乳癌に対して術後5年間のタモキシフェンは有用である。

【背景・目的】 早期乳癌における術後タモキシフェン投与…… (Level 1b)。

【解説】 1つのシステマティックレビューは5年間の……

【検索式・参考にした二次資料】 Cochrane Library 2003、

【参考文献】 1) Early Breast Cancer Trialists' Collaboration……

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 17

臨床指標(Clinical Indicator)とは

- 診療の構造(structure)と過程(process)、結果(outcome)を測定できる、明確に定義された数値
[McGlynn EA, Aach SM. Developing a clinical performance measure. Am J Prev Med 1998;14:14-21.]
一医療の質を知る目印
- さまざまな分類方法がある
 - 活動指標(activity indicator): 手術件数、予防接種の頻度など
 - 業務指標(performance indicator): 業務監視のための統計数値、病院資源の活用
[Buck D, Godfrey C, et al. Performance indicators and health promotion targets York: Center for Health Economics, University of York, 1996. (Discussion Paper)]
 - Rate-based Indicators vs. Sentinel Indicators
 - Generic Indicators vs. Disease-specific Indicators
 - 質指標(quality indicator): 提供されている診療の質について判断のできる指標
[Lawrence M, Olsen F. Indicators of quality health care. European Journal of General Practice 1997;3:103-108.]

Dec. 14, 2007 T. Fukui, MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital 18