

されることになった。

治療の決定においても、パターンリズムからインフォームド・チョイス、インフォームド・チョイスと患者も好みを選択できるようになり、患者は医師と情報を共有した上で “Shared Decision Making” が提唱されるにいたった。

個々の患者の経験の重要性は Individual Patients' Experiences (DIPEX) の設立に象徴される。英国で 2000 年に始まった患者の経験と情報をシェアするマルチメディアの試みである。このデータベースは病気と彼らの治療の範囲においてエビデンスに基づいた情報と患者の経験をリンクさせたインターネットリソースである。40-50 人のインタビューをワンセットにした定性的な解析を含んでいる。ビデオ患者が病気や治療のことについての語りのビデオやオーディオによる場面で示されている。このデータベースは、病気になったときかわるであろう疑問の解決に目的を置いており、患者のみならず、医療従事者、医薬学生、行政、研究者にとって重要な情報となるよう意図されている。

このように、患者は患者としての専門家の立場から自らの情報を発信する役割も担いつつあり、それは同時に患者の権利ともいえる。

D. 各国の患者からの副作用報告に関する状況

患者からの直接の行政への副作用報告を行われている国はまだ、限られているものの、2008 年 1 月時点で、英国、オラ

ンダ、デンマーク、米国、カナダ等で行われている。スウェーデンおよびオーストラリアは、間接報告である（表 1）。以下、各国の概要である。

1) 英国：

英国では、ADR による入院が 6.5% に上ることが大がかりな研究で報告され、その ADR の 4 分の 3 は予測できたとしている。この入院患者のうち、2.3% は死に至った (Pirmohamed M. BMJ 2004)。また、システムティックレビューでは、ADR は入院の 7% を占め、入院者数の 10 人に一人に上るとした (Wiffen P. Bandolier Extra 2002)。

サリドマイド禍により英国では、1964 年、医師による副作用自発報告が Yellow Card としてはじまり、この 10 年間で薬剤師、看護師も加わった。これまで、英国内では 50 万件の副作用報告が集積し、年間約 1 万 8 千件の新規報告がある。

英国での患者からの直接報告に対する大きなきっかけとなったのは、SSRI の安全性に関する問題である。2001 年、テレビ番組で抗うつ薬 SSRI の安全性が取り上げられ、それに対し 1374 通のメールが寄せられたが、MHRA の解析では対応できなかったという反省からである。

さまざまな検討がなされた結果、2005 年 1 月から患者報告の特定地域での小規模なパイロットが実施され MHRA へ患者から直接電子レポートで報告可能とした。2005 年 10 月からは英国全域での大規模なパイロットとして紙または電話で報告可能になった。2008 年 3 月時点で開始以来、約 7000 件の患者報告があった。

しかし、2005年以前に NHS Direct を利用した看護師の電話による聞き取り報告形式であったが、1年で MHRA への報告はたった 39 件のみであった。Independent Review of Access to the Yellow Card Scheme はこのパイロットは不成功で、患者自身から患者の考えを集めておらずステークホルダーから批判を浴びたと報告している。

MHRA は、重篤な ADR や新規に承認された▼ (black triangle) 医薬品の ADR に特に注目している。2007 年 1~5 月に MHRA に寄せられた Yellow Card 報告は 6,586 件で、そのうち患者からは 875 件で全体の 13%を占めた。報告者の内訳を図 1 に、現在の報告フォームを図 2 に示す。

2005 年 1 月に患者から Yellow Card 報告を受ける制度を導入して以来、5,563 件の患者報告があった。患者は Yellow Card のウェブサイトあるいは Yellow Card ホットラインの電話回線を通じて報告することもできる。2002 年のオンライン報告開始以来、オンラインで 3,815 件の Yellow Card 報告があった (MHRA Drug Safety Update 2007)。なお、MHRA が受ける副作用報告の約半数は製薬企業からで、残りの半数は医療従事者と患者からである。

MHRA は、効果的な医薬品安全性監視を行うために Yellow Card 副作用報告システムの強化を引き続き模索している。その一端として、2008 年に入り、開局薬剤師による患者報告に対するキャンペーンを行っている。

2) オランダ :

Lareb はオランダにおける薬剤監視センターで 1991 年に設置された。Lareb は主な業務として、国内での医療従事者および患者からの副作用自発報告の推進、副作用の評価とシグナル検出、国内の副作用データベースの管理を行っている。

1995-2001 年にかけて、患者を対象にした Lareb Intensive Monitoring (LIM) というパイロットスタディを行っており、新薬の処方を受けた患者に直接質問表を送り、それに対する患者からの報告を Web ベースで行った。患者からの報告はよくまとめられており早期のシグナル検出に寄与したという結果であった。その後、患者からの副作用報告は 2003 年に開始され、患者からの報告は現在 web でのみ受け付けている (図 3)。

患者報告の割合は、年々増加しており全報告数 (製薬企業、医師、薬剤師、患者) の中で、2004 年では 11.7%、2005 年では 18.2%、2006 年 18.9% (830 件) であった。ちなみに、2006 年の全報告数は 6,334 件で、製薬企業からの報告は全体の約 27%であった (図 4)。

Lareb において患者の副作用報告が導入された理由として、Lareb の担当者は次のように回答している。

1. 患者団体や消費者組織からの働きかけがあり、医療従事者を介さない報告を要請した。
2. Lareb は、医療従事者が ADR と気づかず報告しないケース (underreporting) に大きな懸念を抱いていた。
3. IT の発展により Web-based のフォ

ームから副作用報告が可能になった（必要な箇所を記入しないと送付できない）患者は Web からの報告のみだが、医療関係者は紙でも可能。（必須箇所を記入された報告は医療関係者の紙での報告に遜色はない。なお、現在、医療従事者からの報告も Web 報告が 90%以上である。）

4. Web 報告は直接 ADR のデータベースに入るの、エクストラのデータ処理の仕事は必要がない。

患者報告は医療従事者の報告に比べ、より重篤な副作用について報告しており、質的にも差が見られなかったとの報告もある（van Grootheet AC. Ned Tijdschr Geneesk 2005）。報告者の半数は、報告した理由として医療従事者が彼らの懸念に対し耳を傾けてくれなかったからとしている。

また、オランダには、消費者団体による報告システム（Meldpunt Medicijnen）があり、2004年に設立され、初年度は 2500 の事象に関係する約 2000 件の報告を受け取っている。

3) 米国：

米国の入院患者における 39 のプロスペクティブ研究のメタアナリシスでは、重篤な ADR の発生率は 6.7%で、致死的な ADR は 0.32%で、死因の 4-6 番目となっている（Lazarou J. JAMA 1998）。

米国での患者直接報告は、FDA の MedWatch の枠組みに含まれており、1993 年にはじまり、補助食品、化粧品と同じフォーマットを用い報告する形式を取っている（図 5）。FDA は重篤な AE について報告を求めており、Web サイト、電話、FAX、

E-メールで報告可能である。MedWatch は医療従事者、消費者、ヘルスケアメディアなど 170 の組織とパートナーシップを結んでおり協力を要請している。2004 年の FDA CDER Report to the Nation の発表では、医薬品関連の AE の全報告数 422,889 件のうち個人（医療従事者および患者等）からは 21,493 件であった。文献からの報告では、そのうち 15%が患者からとしている（Herxheimer A, CMAJ 2004）。米国 MedWatch 中の企業報告には患者から企業への報告も含まれる。2005 年の CDER Report to the Nation によれば、医薬品関連の AE の報告は 464,068 件で、そのうち個人からの報告は 25,325 件で全体の約 5.5%にあたり、残りは製薬企業からの報告であった（図 6）。残念ながら、個人の区分での消費者からの報告数は明示されていなかった。

4) カナダ：

2001 年に、患者が ADR を報告するために、非営利の患者擁護団体が設立された。ヘルスカナダは、その 2 年後、フリーダイアルの消費者用のラインを開設した。現在、ヘルスカナダのサイトから、FDA の MedWatch と同様の形式で、食品からワクチン、化粧品、医薬品に至るまで報告する形式を取っている。国内 7 か所に Canada Vigilance Regional Office があり、医療従事者も患者もわからないことがあれば問い合わせができるようになっている。しかし、患者用報告は受け付けられているが、ヘルスカナダによってあまり奨励されているわけではない。消費者が副作用を報告できるということ、

またフリーダイアルの存在に対する認識は低いという報告がある (Report of the Standing Committee on Health 2004)。また、ヘルスカナダへ患者から報告された数またはタイプに関する出版物はなかった。

5) デンマーク :

デンマークでは、患者からの直接報告は 2003 年にはじまった。患者用フォームは Danish Medicines Agency(DMA)のサイトに用意されており、そこから報告可能である

(<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/include/12054/eblanket.asp>)。2003 年の報告の解析では、全報告数の 7%にあたる 149 件が、患者報告であった。また、報告の 3 分の 1 の副作用は、Summary of Product Characteristics(SPCs)に記載のないものであった。DMA は、患者報告はコーディングシステムに沿った分類がなされていないので処理に時間がかかるとしているが、医療関係者の報告と比較してどのくらい多くかかるかについては示されていない (DMA One Year with ADR Consumer Reports 2004)。

6) スウェーデン :

スウェーデンは患者からの報告は、直接行政に報告する定義からすると間接報告の形であるが、KILEN (CONSUMER INSTITUT FOR MEDICINES AND HEALTH) という患者報告システムを有している。KILEN は消費者団体により運営されており、1978 年から患者からの報告を受け取っている。KILEN の報告書

(2000) によると、「患者報告の重要性は、シグナルの検出に寄与するばかりでなく、生活における変化 (adverse changes)、非常に重要で、現実的でつらいことを提供するのにも役立っており、それは、医師にとってはわかりにくいことであり、注目されていないことでもある。」としている。

7) オーストラリア :

オーストラリアでは 2003 年 10 月に、Adverse Medicine Events(AME)の電話ホットラインを用いて、消費者が ADR を報告するシステムとして 18 ヶ月間試行した。

この AME は医療従事者による間接報告であるので、患者自発報告の基準から外れる。

初年度は、1909 件の電話があり、その半分は ADR が疑われた。電話全体の 20% は Australian Drug Reaction Advisory Committee(ADRAC)に正式に報告されたが、30%は ADRAC の報告基準を満たさなかった等、ADRAC のデータベース報告には入らなかったとしている (Australian Council for Safety and Quality in Health Care. 2005))。報告基準とは、重篤で新規の ADR で、因果関係が強く示唆されるものまたは最近上市された医薬品に関連したものであった。

E. 副作用報告制度における地域センターの役割

各国の副作用報告制度において、本部とのパイプ役、また、医療従事者や患者

からの情報の取得、交換、フィードバックに貢献している施設として、地域センターがある。この地域センターは英国、オランダ等に設置されており、特に医療従事者にとって重要な役割を果たしている。

1) 英国 Yellow Card Centre

MHRA は、Yellow Card スキームの中で、5つの Regional Monitoring Centre を擁している。名称が現在は Yellow Card Centre に変更されており、センターは報告者とのコンタクトポイントとして重要な役割を担っている。MHRA が副作用報告に対しさらなる情報が欲しい場合、MHRA はセンターに報告者から詳細な情報を得るためにセンターに依頼する。センターはそれぞれの地域で報告の追跡を主な業務とし、実際に報告の追跡率が上がっている（報告者は希望により、MHRA のフォローアップを要請することができる）。

センターは、医療従事者の質問に答えることができるが、報告者は、MHRA と直接コンタクトすることも選ぶことも可能である。

センターはそれぞれの地域において、医療従事者および国民に対して疑わしい副作用報告を出すよう奨励するため、教育的またコミュニケーションのサポートにも重きを置いている。センターは、地域の医療従事者と綿密な関係を保ち、医療従事者は地域センターでトレーニングされ、ADR 報告の改善に役立ち、結果としてシグナル検出を助ける能力を改善する。

2) オランダ Regional Office

オランダのファーマコビジランスセンター Lareb も国内に 5 か所の Regional Office を配置している。その地域には医師または薬剤師のオフィサーがそれぞれ配属されている。Lareb に集積した副作用報告は ZIP コードで各地域に振り分けられる。オフィサーの仕事は、該当地域の ADR の報告についての評価を行うが、中でも医師、薬剤師が ADR について報告するよう奨励することである。本部と Regional Office の一つがある s-Hertogenbosch 以外の Regional Office は、地域の中核病院の中に設置されている。各 Regional Office のオフィサーは、地域の医師、薬剤師にコンタクトしやすい環境におかれ、医療従事者に対して教育やトレーニングの機会を持ち副作用報告に対する啓蒙に努めている（図7）。報告に対して、医療従事者はもちろんのこと、患者も提供した情報に対する対処や検討評価のフィードバックを受けることができる。

まず、提出された報告は、オフィサーにより一次評価を受け、CIOMS 基準に沿った重篤度で分類されて、さらにスタッフ(本部)により最終的な評価を受ける(図8)。副作用報告システムは、チトクローム CYP450 による薬物相互作用がチェックできるシステムで、Naranjo のアルゴリズムの評価等が組み込まれている。また、医師、薬剤師の報告に、患者報告を加えた場合加えない場合、企業報告を加えた場合加えない場合での評価も可能である。また、医師、薬剤師は地域のオフィサーや本部のスタッフと直接電話または e-メールでコンタクトが可能である。

F. なぜ、患者からの直接報告なのか

患者からの直接の副作用報告は必要なのであろうか。

医師は患者からの関係が強く示唆される副作用の報告を受けても、報告しようとしないう傾向にあるとの調査がある。2007年の報告で、米国において、HMG-CoA還元酵素剤（スタチン製剤）の治療を受けた患者が、副作用症状の基準に合致した副作用報告を医師に行っても、医師は多くの症例でMedWatchに報告しようとしなかった。（Beatrice A. Drug Safety 2007）

英国でも、Jarernsiripornkul (2002)らの報告によると、副作用症状を患者の54%が医師に報告したが、医師はそのうちの22%のみしか記録しておらず、CSMに報告したのは0.4%のみであった。

また、2002年のC.Medaeearらの報告では、英国において、テレビ番組にSSRIの安全性が取り上げられ、消費者から約1300通のメールが寄せられたが、このメールを解析した結果、消費者の報告は、的確で新たな知見を示すことができたとしている。Paroxetineを開始時のみならず、用量変更後または中止期間中に問題が発生したことが示された。しかし、Yellow Cardの報告では暴力的なまたは自傷の行為や念慮が起こることを示すことはできなかった。Yellow Cardは医師の言葉でかかれ、患者の言ったことを医学用語に置き換える際に、しばしば誤解や誤解釈が生じる。患者報告は、医師の予想や何が報告する価値があるかというフィルターを通されることで、患者の真意が伝わらなくなることがおこる可能性が

ある。このような医師からの報告が、Yellow Card システムではコーディング（往々にしてミスコーディング）されデータベースに組み込まれることになるとしている。

英国において、2003年からMHRAとCSMはSouth East LondonのNHS Direct call centreにおいて、NHS Directを通して、看護師により患者のADRの経験を報告させるパイロットスタディを行った。しかしこの結果は、報告数も非常に少なく不成功に終わったとみられている。一番批判されたことは、患者の経験を看護師の解釈による間接報告であった点である。患者から患者自身の言葉で語られた経験、副作用に関する表現は生かされなかった。また、このシステムは、MHRA/CSMへ報告するかどうか決定するのは看護師であったため、看護師の判断で報告されないケースも数多く見られる結果であった（Mayor S BMJ 2003）。

このような研究報告やスタディから、間接報告ではミスリーディングされる可能性があり、患者自身が体験した副作用のことを患者自身の言葉で語ることに価値や意味があり、登録される医薬品の副作用の情報の質にもさらなる価値がつくであろう。

オランダでの研究では、Egbertsらの報告（BMJ 1996）では、paroxetineの上市以来、同じ副作用の報告に関して、患者のほうが医療従事者より平均273日早いという結果であった。

ITの普及により、インターネット等で患者自身が病気や薬のことを調べるこ

ができるようになり、患者の経験はADRを同定するばかりでなく、医療従事者が報告しなかったADRの特徴を報告するようになってきた。例えば、ハーブ薬に関する重篤なADRの第一報は患者からであった。患者報告は副作用報告制度の認知度をあげ、ひいては医療従事者による報告率の改善に寄与する可能性もある。

そのほか、近年、OTC薬への移行が進んでおり、セルフメディケーションの観点からも消費者からの直接の報告により安全性がより確保されると思われる。

G. 患者からの副作用報告におけるメリットとデメリット

患者からの副作用報告において、そのメリットとデメリットについて表2にまとめた。患者からの副作用報告のメリットとしては、患者は“Expert”であり、患者の体験を、自分の言葉で報告できる。患者が伝えたいことが、報告として生かすことができる。ひいては、副作用の早期発見につながり、患者からの副作用報告が増えれば、医療従事者の認識も高まると思われる。

また、デメリットとして考えられるのは、軽微なよく知られた副作用報告があまりに多くなされると、“background noise”が多くなり新たなシグナルの同定をより困難にする。システムに負荷がかかりすぎる。また、データが不十分または質が落ちる。副作用報告の二重登録が増大する。患者団体やキャンペーングループがシグナルを作り、患者報告はそれに利用されるなどである。

各国とも重篤な症例を報告して欲しいため、啓蒙活動に力を入れている。しかし、軽微、重篤、既知、未知を問わず、副作用を収集するには意義がある。それぞれの副作用発生頻度の推定に役立ち、既知の副作用でも、発生頻度が上昇すれば場合によっては未知扱いになることもある。データが不十分なことに関しては、Web入力で必須のところを記入していないと進めないような形式や、プルダウンメニューから選ぶ方式など報告者の負担を減らす工夫が必要である。また、キャンペーンでの報告数の増大などのバイアスに対しては、医療従事者の報告に患者報告を入れた場合と入れない場合など集計方法で対応可能である。また、患者からの直接報告の方法が確立するまで、医師等からの報告システムと切り離して運営するなどの選択枝の検討も必要かと思われる。

H. まとめ

患者からの副作用の直接報告は始まったばかりで、まだ、少数の国での試みである。医療従事者からの副作用報告が減少する中、患者からの副作用報告はますます重要性を帯びてくると思われる。患者からの副作用報告において、報告にアクセスしやすいような利便性の向上、基本的な項目に答えやすいように、また、患者が体験した副作用を患者の言葉で表現し、それをうまく引き出せるようにする工夫や啓蒙活動も必要であろう。患者という“Expert”としての情報をファーマコビジランスに生かすことは、今後、

2007

(Last accessed 2008年3月24日)

G. 研究発表

1. 論文発表

Michiko Yamamoto, Takeo Nakayama
A Comparative Study of the
Communication of Drug Safety
Information by Governmental Agencies
in Japan and Western Countries: the
Case of Asthma Medications, Drug
Information Journal, 2008 (*in press*)

山本美智子, 大塚文, 黒田伸子, 中山健
夫

医薬品副作用に対する一般の認知および
公的機関による一般向け医薬品安全性情
報提供の状況: 既存資料を利用した国際
比較, 社会薬学 2008 (*in press*)

2. 学会発表

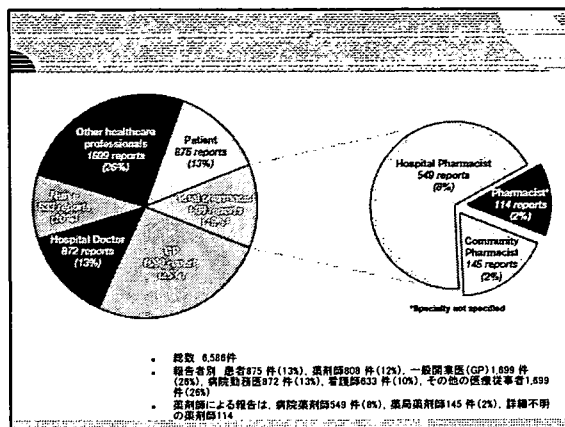
山本美智子: 欧米における医薬品情報—
患者からの副作用報告、日本薬学会第128
年会シンポジウム: 患者中心の医療—医
療者・患者間のバリア・フリーを目指し
て, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

	行政への報告 直接または間接	報告方法	開始時期 (年)
英国	直接	電子報告、FAX、電話、郵送	2005
オランダ	直接	電子報告	2003
	間接 (DGV消費者グループから)	電子報告	2004
デンマーク	直接	電子報告、FAX、電話、郵送	2003
米露	直接	電子報告、FAX、電話、郵送	1993
カナダ	直接	電子報告、FAX、電話、郵送	2003
オーストラリア	間接	電話、薬剤師へ	2003
スウェーデン	間接、KILEN *経由	電子、紙、電話、Eメール	1978

* CONSUMER INSTITUTE FOR MEDICINES AND HEALTH
http://www.kilen.org/indexe.htm



YellowCard® report

What was the suspected date of onset? (Approximate date when you first noticed the symptoms)

How long did the symptoms last? (Approximate duration of the symptoms)

What is the suspected cause? (Approximate cause of the symptoms)

What is the suspected severity? (Approximate severity of the symptoms)

What is the suspected outcome? (Approximate outcome of the symptoms)

What is the suspected action? (Approximate action taken)

What is the suspected result? (Approximate result of the action)

What is the suspected follow-up? (Approximate follow-up action)

Lareb

Medicatie-gebruiksvormulier (Medication Use Report)

Medicatie:

Medicatie-gebruiksvormulier (Medication Use Report)

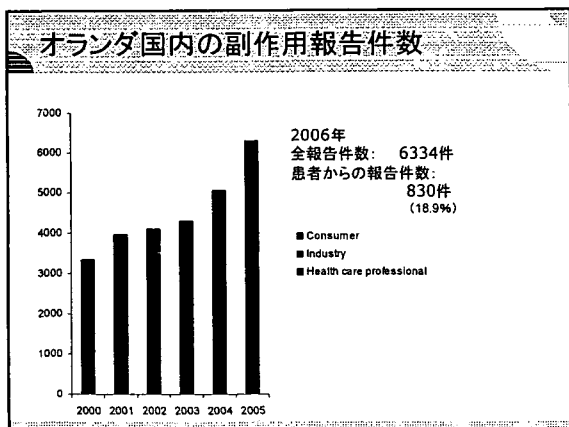
Medicatie:

Medicatie-gebruiksvormulier (Medication Use Report)

Medicatie:

Medicatie-gebruiksvormulier (Medication Use Report)

Medicatie:



U.S. Food and Drug Administration

MedWatch Online Voluntary Submission Form 3500

A. PATIENT INFORMATION

1. Patient Identifier:

2. Age or Date of Birth:

3. Sex:

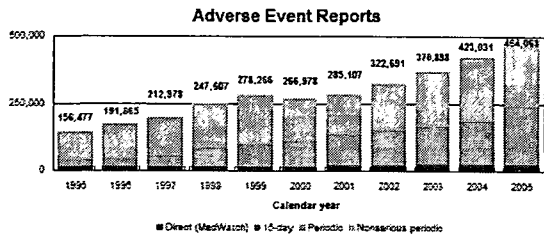
4. Weight:

5. Height:

6. Adverse Event, Product Problem or Error

7. Describe Event, Problem or Product Use Error on a scale of 1-5 (1=least serious, 5=most serious)

米国FDA MedWatchへの副作用報告数



- 5つの地域ごとに Regional Officer を1名づつ配置
 - オフィスは地域の中核病院内の薬剤部に設置
- Regional Officerの仕事
 - 担当地域からの報告を対処(評価)
 - 医師、薬剤師からの報告に対し、評価結果をフィードバック
 - フィードバックにより自発報告の活性化
 - 医療従事者への教育
 - 医学、薬学生への講義

```

    graph TD
        HQ[本部] -- 集約 --> RO[Regional Officer]
        RO --> RA[Region A]
        RO --> RB[Region B]
        RO --> RC[Region C]
        RO --> RD[Region D]
        RO --> RE[Region E]
        RA -- 報告 --> RO
        RB -- 報告 --> RO
        RC -- 報告 --> RO
        RD -- 報告 --> RO
        RE -- 報告 --> RO
        RO -- 内容の確認 / フィードバック --> RA
        RO -- 内容の確認 / フィードバック --> RB
        RO -- 内容の確認 / フィードバック --> RC
        RO -- 内容の確認 / フィードバック --> RD
        RO -- 内容の確認 / フィードバック --> RE
    
```

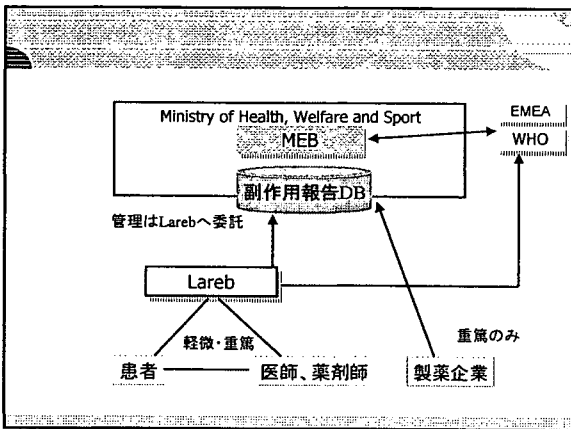


表2 副作用の疑いの患者報告について、可能性としてのメリットとデメリット

	メリット (可能性)	デメリット (可能性)
副作用の特定	医療従事者に比較して患者は、症状や徴候を副作用の疑いとして特定しやすい	患者報告では、症状を適切でない薬剤に特定する
副作用報告の質		医療従事者による報告に比較して患者報告の質が低い
新たな副作用の報告	患者が既存の製品情報で大きく扱われていない新規の副作用を報告する	患者が症状を副作用と勘違いしてしまうため、医学的に正当性が立証されず、報告の有用性がより低下する
報告数の増加によるノイズ		患者報告について、原因薬剤の特定が正しくても、重篤でない副作用や既知の副作用の割合が高い
報告の選択肢	直接関わっている医療従事者に相談したくない副作用の疑いについて、患者が報告する	患者報告が主治医との関係に悪い影響を与える
患者の経験の重視	医療従事者の選別や“解釈”を経ずに副作用経験が提出されるため、患者の経験をより理解できる	
副作用症状の表現、記述	副作用を理解する際とてもためになる語彙を患者が使用	患者報告に使用される副作用の記述が医療従事者の報告に使用されるものと異なるため、患者報告を処理するのに時間がかかる
患者の生活での副作用	患者による情報が、生活の中で何が“耐え難い”副作用かという問題を投げかける	
報告の迅速性	医療従事者に比較して患者の副作用報告が早い場合あり	
報告の重複		患者から同じ副作用報告が多数上がる可能性あり。 医療従事者からと患者からと2重に報告される可能性あり
報告の促進	患者報告が結果として医療従事者による報告を増加させる可能性	医療従事者が副作用の疑いを報告しなくなる
対象となる医薬品 (OTC薬、ホメオパシー薬) の拡大	OTC薬、ホメオパシー薬など広範な対象の安全性を直接患者から受けることができる	
報告数の増加	患者報告の結果、全体の副作用報告数が増大した場合、医療従事者により報告されない副作用の問題を穴埋めでき、医療従事者の認識が高まる	報告数の増加が“ノイズ”を増加させ、徴候探索を妨害し結果としてシステムの過負担となる

消化器外科コホート研究における前向き研究と後ろ向き研究の結果比較

研究協力者 四方 哲（蘇生会総合病院、京都大学大学院医学研究科健康情報学）

主任研究者 中山健夫（京都大学大学院医学研究科健康情報学）

研究要旨：

【目的】「前向き研究は後ろ向き研究に比べてランダム化比較試験(以下 RCT)の結果に近い」という疑問を明らかにするため、消化器外科領域におけるコホート研究の結果を比較した。**【方法】**先行研究では消化器外科領域の 18 トピックスについて RCT とコホート研究それぞれのメタアナリシス結果を比較したが、今回の研究では、コホート研究を前向き研究と後ろ向き研究に分類した後に統合し、それぞれの統合結果を RCT の統合値と比較した。**【結果】**11 トピックスにおける 29 アウトカムについて比較可能であった。289 編のコホート研究(69 前向き、220 後ろ向き)と 123 編の RCT をデータとして採用した。前向き研究は後ろ向き研究に比べて、RCT の統合結果に近い結果となる頻度が高かった(19/29 vs. 10/29, $P=0.035$)。しかし、RCT の結果と有意な乖離を生じる頻度は、両デザインともに差はなかった(5/29 vs. 6/29, $P=0.99$)。**【結論】**消化器外科領域において、前向きコホート研究は後ろ向き研究に比べて RCT の結果に近い傾向があるが、有意な違いは見出せなかった。

A. はじめに

医療において初めて RCT が実施されたのは、1948 年に肺結核に対しストレプトマイシンの効果を検証したものである[1]。その後、RCT は治療効果を検証する方法として最上級のエビデンスと位置づけられるに至った[2]。外科領域において初めて RCT が実施されたのは、1964 年に Goligher らによる十二指腸潰瘍に対する手術法の比較であった[3]。RCT には広く知られた理論的な長所があるが、外科領域においては、困難または不可能であることが多い。その一方で、コホート研究は、低コスト、時間を要さない、広範囲な患者を組み入れられるなどの長所がある[4]。一般的に、コホート研究は研究開始時期とイベント発生との順序により前向き研究か後ろ向き研究かに分類できるが[5]、倫理的あるいは現状の困難さなどの理由で、研究者は後ろ向き研究を行うことが多い。いくつかの先行研究において、後ろ向き研究は前向き研究に比べてリ

スクを低く評価しやすく、治療効果を過大評価しやすいことを指摘されてきた[6, 7, 8]。これらの先行研究は薬物治療の評価に関するものであった。薬物治療と外科治療は臨床的にも根本的な違いがあるため、これらの結果が外科領域にあてはまらない可能性がある。近年、消化器外科領域における 18 トピックスについて RCT のメタアナリシス結果とコホート研究のメタアナリシス結果を比較したシステマティックレビューが発表された[9]。この研究により、コホート研究と RCT の結果が異なるのは 25% のアウトカムのみであることが示された。今回、消化器外科コホート研究における前向き研究と後ろ向き研究との結果の違いを比較することを目的とした研究をおこなうこととした。研究疑問は、「前向き研究は後ろ向き研究に比べて RCT の結果に近い」とあり、消化器外科領域における系統的かつ網羅的な二次解析を行うこととした。

B. 研究方法

トピックスの選定

本研究は Shikata らの先行研究を基にしたものである[9]。まず、その先行研究におけるすべてのコホート研究を前向き(prospective)または後ろ向き(retrospective)に分類した。前向き研究とはイベントの発生以前に曝露や共変量の測定がおこなわれていたものと定義した。これに対し、後ろ向き研究ではこれらがイベント発生後におこなわれたものとした[10]。同じトピックスの同じアウトカムについて前向き研究のメタアナリシス、後ろ向き研究のメタアナリシスが共に存在すれば、これらの結果は比較することができる。しかしメタアナリシスが公表されていなければ、われわれがこれをおこなうこととした。研究デザインが不明な場合や統合するにはデータが不十分な場合は、できるだけ原著論文の著者に連絡をとることとした。

データの抽出、統計解析

すべての選出したトピックスのアウトカムについて前向き、後ろ向きのそれぞれのデータを統合した。不均一性の検定を行ない、母数効果モデル (fixed-effects model) である Mantel-Haenszel 法または Peto 法を用いてオッズ比などのデータ統合をおこない、不均一性が示唆された場合には DerSimonian-Laird 法などの変量効果モデル(random-effects model)を用いるのが一般的である。しかし、本研究では可能な限り同一条件におけるRCTと前向きまたは後ろ向きコホート研究との比較をおこなうことを目的としたため、前向き研究のメタアナリシスや後ろ向き研究のメタアナリシスをおこなう際にはRCTのメタアナリシスがおこなわれた方法でこれをおこなうこととした。それぞれのトピックスにおいてRCTと前向きまたは後ろ向き研究との結果が一致しているか否かを評価するために統合オッズ比の差が偶然を超えたものかどうかを

検討した。このため、次式で表す Z 値を計算した。

$$Z = [\ln(OR_{RCT}) - \ln(OR_{OBS})] / \{ \text{var}[\ln(OR_{RCT})] + \text{var}[\ln(OR_{OBS})] \}^{1/2}$$

ここで $\ln(OR_{RCT})$ は RCT のオッズ比または相対危険度の自然対数であり、 $\ln(OR_{OBS})$ は前向き研究または後ろ向き研究のオッズ比または相対危険度の自然対数を表し、var は分散を表している。Z 値が 1.96 以上または -1.96 以下の時、両デザイン間で偶然を超える違いがあることを示している(有意水準は 0.05 とした)。すべての統計解析は STATA version 9.0 (STATA Corporation, College Station, TX)を使用した。

C. 研究結果

トピックスとアウトカムの特性

上記の過程を経て、412 文献に基づく 11 トピックス 29 アウトカムを対象とした。これは 289 文献のコホート研究(69 前向き、220 後ろ向き)と 123 文献の RCT で構成されていた。29 の全アウトカムについて、前向き研究のメタアナリシスと後ろ向き研究のメタアナリシスをわれわれが施行する必要があった。すべての同一トピックスにおいて、治療方法やアウトカムの測定は同様に定義されていた。表 1 にはすべてのアウトカムについての統合値を表示した。本研究でとりあげた 29 アウトカムのうち、27 は死亡率や合併症率など手術のリスクを評価していた。

統合値の比較

19 アウトカムにおいて前向きコホート研究の点評価値は後ろ向き研究に比べて RCT 結果に近い値を示した。10 アウトカムでは逆のことが生じた。この頻度は有意な差を認めた(19/29 vs. 10/29, $P=0.035$, Fisher の正確な検定)。(図 1)

手術リスクを評価した 27 アウトカムのうち 15 アウトカムにおいて後ろ向き研究の点評価値は前向き研究よりも高値を示した。

前向き研究または後ろ向き研究と RCT との不一致

Z 値を用いた評価にて、前向き研究と RCT とでは 5/29 アウトカムで後ろ向き研究と RCT とでは 6/29 アウトカムで有意な不一致を認めた (5/29 vs. 6/29, $P=0.99$, Fisher の正確な検定)。

D. 考察

われわれは消化器外科領域 11 トピックス 412 文献 (123 文献の RCT、69 文献の前向き研究、220 の後ろ向き研究) を分析した。前向きコホート研究は後ろ向き研究と比べて RCT の結果に近かったが、RCT 結果との不一致率は差がなかった。

本研究の中で、ほとんどの (27/29) アウトカムは手術リスクを評価したものであった。前向き研究または後ろ向き研究の統合値と RCT の統合値との不一致を評価した。

手術リスクについて評価している 27 アウトカム中 15 アウトカムにおいて後ろ向き研究の統合値は前向き研究に比べて高値になった。これは便益ではなくリスクを過大評価しているのである。したがって消化器外科領域においては従来から言われていたような、リスクを過小評価しやすいという傾向はない、といえる。

一般的に、前向き研究の主たる長所はデータ収集を監視でき、完全かつ正確に測定できる能力があることである。短所としては費用がかかり時間を要すこと、対象の脱落が生じることである。後ろ向き研究は前向き研究に比べて費用が少なく早くでき長期間の疾患に対しても有効である。後ろ向き研究の短所はカルテなどの情報が不完全あるいは不正確である可能性があることである [5]。RCT は選ばれた患者サンプルに対し理想的、人工的な環境において相対的な治療の効用を測定する。それゆえ、RCT とコホート研究では対象が異なっていることが多い。今回の解析によると、RCT 結果は後ろ向き研究

よりも前向き研究の結果に近い傾向があるが、それらのコホート研究における結果の違いに顕著な不一致はなかった。したがって、両コホート研究デザインは RCT に劣るものではなく相補的なものであると捉えられるべきである。消化器外科の臨床研究をおこなう際には、両デザインともに選択肢となりうる。

今回の研究においては 2 点の重大な限界がある。1 つめは、この研究は消化器外科というひとつの臨床科に限定されているので他の領域には当てはまらない可能性があることである。2 つめは、このメタアナリシスに含まれた研究数はわずかな差を検出するためには不十分であった可能性があることである。これらの限界はあるが、このメタアナリシス結果が今後の知見に貢献し、外科研究デザインの特徴や選択に関する視点に影響を与えるものであることを期待している。

参考文献

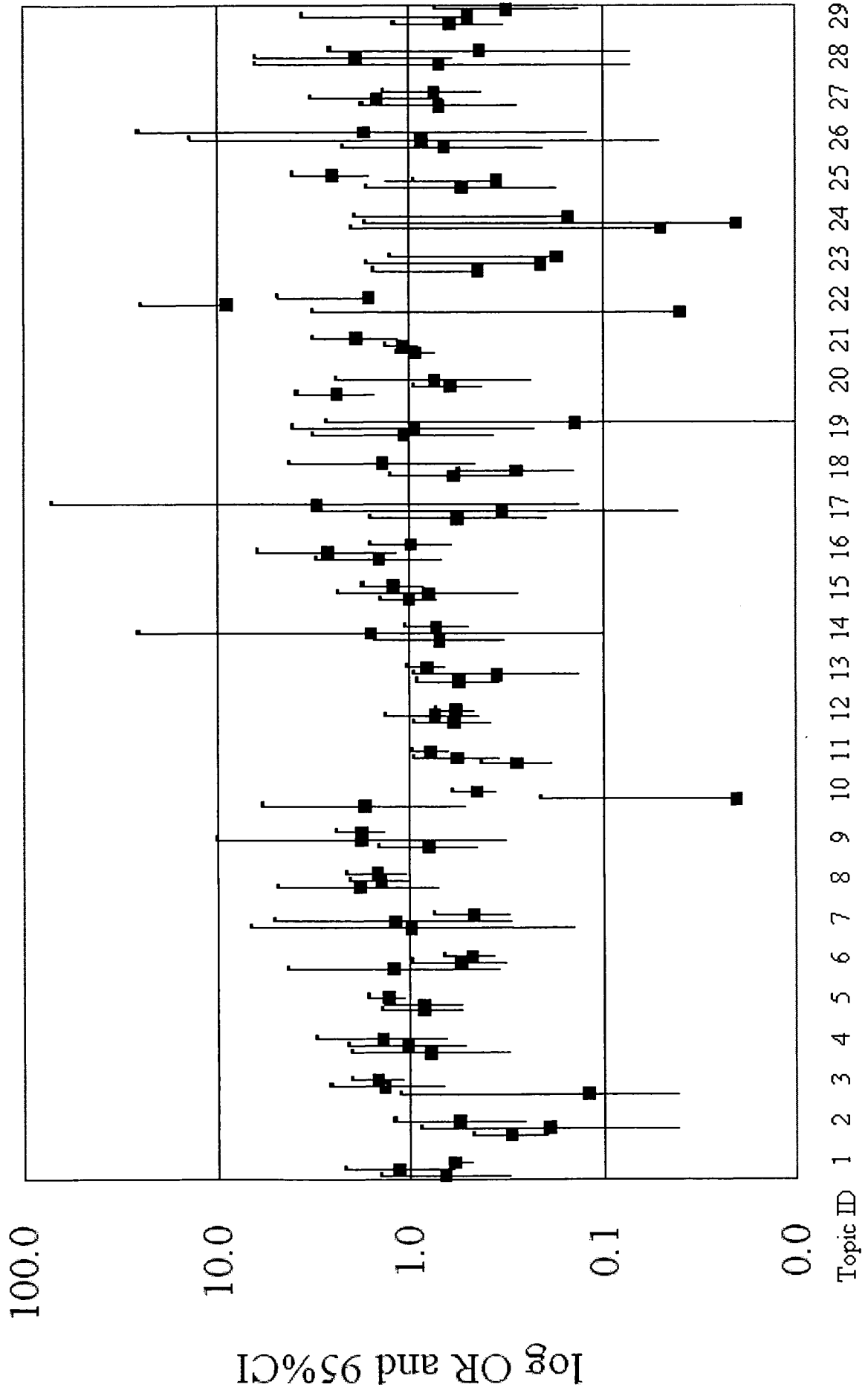
1. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *BMJ*. 1948; 2: 769-82.
2. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services: Report of the U.S. Preventive Services Task Force, Second edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
3. Goligher JC, Pulvertaft CN, Watkinson G. Controlled trial of vagotomy and gastroenterostomy, vagotomy and antrectomy, and subtotal gastrectomy in elective treatment of duodenal ulcer. Interim report. *Br Med J* 1964; 1: 455-60
4. Feinstein AR. Epidemiologic analyses of causation: the unlearned scientific lessons of randomized trials. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 481-89.
5. Portney LG, Watkins MP. Foundations of clinical research: applications to practice,

- Second edition. Boston: Prentice Hall; 2000.
6. Whitty C, Jones RJ. A comparisons of prospective and retrospective diary methods of assessing alcohol use among university undergraduates. *J Public Health Med* 1992; 14: 264-70.
 7. Aseltine RH Jr, Carlson KJ, Fowler FJ Jr, Barry MJ. Comparing prospective and retrospective measures of treatment outcomes. *Med Care* 1995; 33: 67-76.
 8. Nagurney JT, Brown DF, Sane S, Weiner JB, Wang AC, Chang Y. The accuracy and completeness of data collected by prospective and retrospective methods. *Acad Emerg Med* 2005; 12: 884-95.
 9. Satoru Shikata, Takeo Nakayama, Yoshinori Noguchi, Yoshinori Taji, Hisakazu Yamagishi. Comparison of effects in randomized controlled trials with observational studies in digestive surgery. *Annals of Surgery* 2006; 244: 668-76.
 10. Rothman KJ, Greenland Sander, Modern Epidemiology, Second edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.

トピックス	ID	アウトカム	RCT		すべて(前向き+後ろ向き)		前向き		後ろ向き	
			研究数	総合OR (95%CI)	研究数	総合OR (95%CI)	研究数	総合OR (95%CI)	研究数	総合OR (95%CI)
			トピックス		トピックス		トピックス		トピックス	
急性胆嚢炎術後の閉鎖式ドレーンなし vs 開腹手術	1	死亡率	4	0.30 (0.19 - 0.47)	8	0.59 (0.41 - 0.85)	2	1.14 (0.57 - 2.16)	6	0.59 (0.47 - 0.59)
	2	創傷発率	16	0.30 (0.19 - 1.12)	7	0.43 (0.21 - 0.84)	2	0.19 (0.04 - 0.87)	5	0.55 (0.25 - 1.19)
	3	死亡率†	3	0.12 (0.04 - 1.12)	20	1.43 (1.08 - 1.89)	3	1.35 (0.66 - 2.57)	17	1.46 (1.07 - 1.99)
	4	心合併症†	2	0.77 (0.30 - 1.99)	5	1.19 (0.70 - 2.01)	1	1.02 (0.51 - 2.07)	4	1.38 (0.63 - 3.02)
	5	肺合併症†	2	0.85 (0.53 - 1.38)	10	1.20 (0.99 - 1.46)	2	0.84 (0.53 - 1.33)	8	1.30 (1.05 - 1.62)
	6	縫合不全†	3	1.20 (0.34 - 4.25)	14	0.49 (0.38 - 0.64)	2	0.54 (0.31 - 0.96)	12	0.48 (0.36 - 0.65)
	7	声帯麻痺†	2	0.98 (0.14 - 6.59)	9	0.51 (0.33 - 0.78)	1	1.19 (0.29 - 5.00)	8	0.47 (0.30 - 0.74)
	8	3年生存率†	1	1.83 (0.70 - 4.78)	8	1.44 (1.12 - 1.86)	2	1.40 (0.98 - 2.00)	6	1.47 (1.03 - 2.11)
	9	縫合不全†	5	0.79 (0.44 - 1.42)	10	1.77 (1.22 - 2.56)	2	1.77 (0.31 - 10.0)	8	1.78 (1.32 - 2.41)
大腸穿孔に対する一期的吻合 vs. ストマ造設	10	死亡率	5	1.70 (0.51 - 5.70)	25	0.43 (0.33 - 0.55)	3	0.06 (0.02 - 0.21)	22	0.45 (0.35 - 0.59)
	11	合併症率	5	0.28 (0.18 - 0.42)	20	0.73 (0.60 - 0.90)	3	0.56 (0.34 - 0.93)	17	0.77 (0.62 - 0.96)
	12	腹腔内感染症	5	0.59 (0.38 - 0.94)	20	0.60 (0.49 - 0.74)	4	0.75 (0.43 - 1.31)	16	0.58 (0.46 - 0.72)
	13	創傷発率	5	0.55 (0.34 - 0.89)	18	0.78 (0.62 - 0.98)	3	0.35 (0.13 - 0.94)	15	0.81 (0.64 - 1.03)
	14	死亡率	7	0.69 (0.32 - 1.49)	12	0.74 (0.51 - 1.07)	1	1.60 (0.10 - 25.3)	11	0.72 (0.49 - 1.05)
	15	縫合不全	9	0.99 (0.71 - 1.40)	11	1.16 (0.82 - 1.64)	1	0.80 (0.27 - 2.36)	10	1.21 (0.83 - 1.75)
	16	創傷発率	6	1.43 (0.67 - 3.04)	5	1.28 (0.83 - 1.97)	2	2.66 (1.17 - 6.08)	3	0.97 (0.59 - 1.61)
大腸吻合手法、器械 vs. 手縫い	17	血管性外瘻核†	2	0.56 (0.19 - 1.61)	2	0.71 (0.14 - 3.58)	1	0.33 (0.04 - 3.17)	1	3.00 (0.13 - 71.5)
	18	排便障害†	3	0.59 (0.28 - 1.24)	3	0.41 (0.23 - 0.72)	2	0.28 (0.14 - 0.55)	1	1.37 (0.45 - 4.17)
	19	肛門狭窄 (2-6 週間)†	2	1.07 (0.36 - 3.17)	3	0.55 (0.16 - 1.83)	2	0.93 (0.22 - 3.94)	1	0.14 (0.01 - 2.68)
胃癌手術、拡大vs縮小リンパ節郭清	20	死亡率	2	2.39 (1.50 - 3.82)	2	0.63 (0.43 - 0.93)	1	0.62 (0.41 - 0.93)	1	0.74 (0.23 - 2.40)
	21	5年生存率	2	0.92 (0.72 - 1.17)	2	1.17 (0.97 - 1.42)	1	1.08 (0.88 - 1.33)	1	1.88 (1.13 - 3.12)
	22	大合併症率	1	0.33 (0.04 - 3.13)	9	1.54 (0.70 - 3.40)	4	14.8 (8.95 - 24.7)	5	2.81 (1.63 - 4.85)
	23	小合併症率	2	0.82 (0.44 - 1.54)	6	0.52 (0.26 - 1.05)	4	0.59 (0.21 - 1.67)	2	0.45 (0.17 - 1.23)
	24	開腹移行率	2	0.32 (0.05 - 1.96)	6	0.43 (0.16 - 1.21)	3	0.18 (0.02 - 1.70)	3	0.53 (0.15 - 1.89)
急性胆嚢炎手術 早期vs晩期	25	死亡率	9	0.53 (0.17 - 1.66)	13	1.73 (0.89 - 3.37)	1	0.35 (1.31 - 0.93)	12	2.51 (1.59 - 3.96)
	26	総胆管狭窄	9	0.68 (0.20 - 2.17)	3	1.35 (0.24 - 7.61)	1	0.86 (0.05 - 13.6)	2	1.71 (0.12 - 25.2)
	27	合併症率	3	0.69 (0.27 - 1.73)	11	0.98 (0.53 - 1.80)	5	1.46 (0.66 - 3.24)	6	0.75 (0.41 - 1.36)
	28	総胆管狭窄	3	0.70 (0.07 - 6.19)	11	1.27 (0.56 - 2.87)	4	1.89 (0.58 - 6.17)	7	0.43 (0.07 - 2.55)
	29	開腹移行率	3	0.62 (0.32 - 1.19)	16	0.39 (0.14 - 1.07)	6	0.50 (0.69 - 3.55)	10	0.31 (0.13 - 0.72)

表1. すべてのアウトカムにおける統合値
OR, オッズ比; CI, 信頼区間; M-H, Mantel-Haenszel法; D-L, DerSimonian-Laird法; Peto, Petoのオッズ比法.

図1



各IDにおいてlog OR and 95% CIの統合値を左側から順にRCT、前向き研究、後ろ向き研究で示した。

日本の診療ガイドラインの評価—利害衝突の開示状況を中心に—

研究協力者 奥村晃子

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野
財団法人日本医療機能評価機構医療情報サービスセンター

主任研究者 中山健夫

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野

研究要旨

【背景・目的】 日本では1999年以降、EBM(Evidence based Medicine)の手法に基づく診療ガイドラインの作成が厚生労働省の働きかけによって進められてきた。近年は各学会が主体となって診療ガイドラインの整備が行われ、その刊行数も増加が著しい。一方1990年代より、国内外では医学研究における利害衝突についての関心が高まっており、海外では研究者に対して資金源や利害衝突の開示について厳しく要請されるようになってきた。EBMの手法による診療ガイドラインにおける資金源や利害衝突の開示も当然重要であるといえるが、日本においてはまだそれほどこの問題について認識されていない現状がある。そこで本研究では、日本で作成、刊行された診療ガイドラインにおける利害衝突や資金源の開示状況の実際を調査し、現状を明らかにすることを目的とする。

【方法】 日本で作成、刊行されている、EBMの手法に基づく診療ガイドライン(書籍)を調査対象とした。海外で作成されたガイドラインの翻訳版や診療関連以外のガイドラインは除外対象とした。評価方法は、AGREE 共同計画によって開発された診療ガイドライン評価ツールである Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument(以下 AGREE)および評価補助ツール、AGREE Instrument Training Manual(以下 Manual)を用いて行った。23項目から成る6つの観点に沿って得点を集計し、観点別平均値および項目別評点分布を算出した。本研究で特に注目した観点は「編集の独立性」であり、資金源および利害衝突状況の開示を問う項目より成る。これらの項目別得点状況と実際の診療ガイドラインの記述内容も併せて分析を行った。

【結果】 本研究の評価対象として選定した診療ガイドラインは68冊であった。標準化スコアの平均値は、「対象と目的」(76.5%)、「明確さと提示の仕方」(72.9%)、次いで「作成の厳密さ」(58.9%)の順で高値となった。今回特に目的とした「編集の独立性」は15.4%と6つの観点の中で最も低い値を示した。また項目別評点分布では、資金源の開示を問う項目(最高評点:15%、最低評点:51%)、利害衝突の開示を問う項目(最高評点:4%、最低評点:94%)となり、資金源よりも利害衝突の開示がより低い値となっていた。68の診療ガイドラインのうち、資金源と利害衝突の両方について十分な開示を行っているのは3ガイドラインのみであった(3/68=4.4%)。

【考察】本研究により日本で作成、刊行されている診療ガイドライン(書籍)における資金源および利害衝突の開示状況はきわめて低いことが明らかになったが、その要因までは十分に探ることができなかった。今後の課題としてはその要因を明らかにし、どのようにすれば EBM の手法に基づく診療ガイドラインにおいて利害衝突の開示が進むのかを検討していくことが求められる。また、診療ガイドラインは 3~5 年を目途に改訂されるべきものであることから、ガイドラインの作成が適正に継続して行われていくためにも、社会的なルールの整備と共に、診療ガイドライン作成への支援システムの構築も強く望まれるだろう。

1. 背景と目的

日本では 1999 年以降、厚生労働省の取り組みとして根拠に基づく医療 (Evidence based Medicine: EBM) の手法による診療ガイドラインの作成が進められてきた¹⁾。現在では、厚生労働省の研究事業として作成された診療ガイドラインの改訂作業も含め、各学会が主体となって診療ガイドラインの作成を担っている。学会以外にも独自に研究会を発足させ、診療ガイドラインの作成に取り組むグループも現れ、近年は診療ガイドラインの刊行数は増加傾向にある。出版物やインターネットを通して誰もが診療ガイドラインにアクセスできる今日¹⁾、その質や社会的影響についての慎重な検討が不可欠である。特に EBM の手法による診療ガイドラインは、臨床上の疑問 (Clinical Question) の明確化、エビデンスの検索・評価、推奨の決定がその要となり¹⁾、信頼性の高い情報源として医療現場を中心に広く社会に認識されることから、作成過程の厳密さやその透明性の担保はきわめて重要である。

また一方で、1990 年代より、臨床研究における利害衝突、利益相反 (Conflict of Interest, Competing interest) に対する関心が高まっており、海外では医学研究と利害衝突の関連についての研究も多数報告されている²⁾。利害衝突、利益相反とは、「研究者等が研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために

その専門的な判断を曲げてしまう(もしくは曲げたと判断される)ような状況³⁾を指す。国際医学雑誌編集者委員会 (International Committee of Medical Journal Editors) による「生物医学雑誌への投稿のための統一規程」(2006 年 2 月改訂)において、著者が原稿を投稿する際には、資金源を明らかにし、研究を偏向した可能性のあるすべての財政的個人的関係を潜在的衝突の有無を含めて開示する責任があると明言されている⁴⁾。

診療ガイドラインは、公共性の高い出版物であり、医療現場へ与える影響も大きいことから資金源や利害衝突状況を明示する必要が特に高い。海外ではガイドライン上での推奨度の引き上げと学会や医師への企業献金の関連を問う報告など⁵⁻⁷⁾をはじめとし、診療ガイドラインにおける利害衝突に対する関心はすでに高まっている。

2001 年に Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Project により、6 つの観点、23 項目と総合評価からなる診療ガイドライン評価ツールが開発され⁸⁾、以来この AGREE を用いた診療ガイドラインの評価結果が多数報告されるようになった⁹⁻¹¹⁾。2005 年には Boluyt らにより、AGREE を用いた小児科領域の診療ガイドラインの評価結果が発表されたが、6 つの観点のうち、資金源や利害衝突の開示状況に関する「編集の独立性」の評点は、下位から 2 番目の 40%と報告されている¹²⁾。国内では 2006 年