

## 構造化抄録ってなあに？

この連載でめざす，“構造化抄録”とはいったいどんなものだろう？

ナベ君はめざす道を歩き始めたばかりだが，ゴールをちょっと覗いてみよう！

JAMA (The Journal of the American Medical Association, 米国医師会雑誌，通称ジャマ)は，1883年創刊の，世界で最も広く読まれている質の高い医学雑誌で，年48回発行されている。

詳細はおいおい，ふう先生に教えてもらうとして，構造化抄録をみると，研究デザインを明示し，研究目的に適した研究デザインを選んでいるかどうか判断できるようになっている。

興味をもった人は，JAMAのサイト (<http://jama.ama-assn.org/>) および

構造化抄録を提唱した国際医学雑誌編集者会議のサイト (<http://www.icmje.org/>) を参照。【PT編集室】

海外文献も  
ちえつく!

# 米国の高齢者における 医療用医薬品, OTC医薬品, サプリメント の使用実態

Use of Prescription and Over-the-counter Medications and Dietary Supplements  
Among Older Adults in the United States

Dima M. Qato, PharmD, MPH; G. Caleb Alexander, MD, MS; Rena M. Conti, PhD; Michael Johnson, BA;  
Phil Schumm, MA; Stacy Tessler Lindau, MD, MAPP  
JAMA. 2008; 300(24): 2867-2878.

### 背景・目的 Context, Objective

薬物相互作用の危険性があるにもかかわらず，米国での高齢者での医療用医薬品と OTC 医薬品（以下，OTC）およびサプリメントの使用実態の情報は限られている。そこで Dima M. Qato（筆頭著者，PharmD かつ 公衆衛生学修士）らは，高齢者における薬剤の使用頻度と使用パターン（複数併用を含む），ならびに薬物相互作用の潜在的危険性について調査を行った。

### 研究デザイン・研究施設・参加者 Design, Setting, and Participants

57～85歳の米国内地域在住3,005人を，代表性を持ちうるように考慮してクロスセクショナル（横断的）に抽出した。調査方法は，処方記録（薬歴）情報も取り入れたうえで，の自宅聞き取り調査を2005年6月より2006年3月までの実施，とした。

薬剤の使用は医療用医薬品，OTC およびサプリメントの毎日使用あるいは1週間毎の使用などの「定期的な使用」と定義した。複数併用は「定期的」に少なくとも2つ以上の薬剤を使用した場合とした。

### 主要なアウトカム変数と統計学的手法 Main Outcome Measure

推定された薬剤の使用頻度と使用パターン，複数薬剤併用頻度ならびに薬物相互作用の潜在的危険性を主要評価項目とし，年齢，グループ，性別での層別解析を行った。

### 結果 Result

重み付けされていないアンケート回答率は74.8%で，重み付けされた回答率は75.5%であった。母集団の81%（95%信頼区間 [CI], 79.4%–83.5%）が少なくとも1種類の医療用医薬品を使用し，同42%（95% CI, 39.7%–44.8%）が少なくとも1種類以上のOTCを使用し，同49%（95% CI, 46.2%–52.7%）でサプリメントを使用していた。

さらに，29%（95% CI, 26.6%–30.6%）が医療用医薬品を5剤以上併用し，男性（37.1%；95% CI, 31.7%–42.4%）および女性（36.0%；95% CI, 30.2%–41.9%）とも75–85歳の層で最も併用率が高かった。

医療用医薬品使用者のうち46%（95% CI, 43.4%–49.1%）がOTCを併用しており，サプリメントの併用については52%（95% CI, 48.8%–55.5%）であった。

母集団の4%が薬物相互作用の潜在的危険性があり，うち半数は非医療用医薬品の使用に伴う危険性であった。

これらの（問題のある）レジメン（regimen組み合わせ，処方計画，投薬計画）は男性の高齢者で多く（10%；95% CI, 6.4%–13.7%）認められ，その半数が抗凝固薬を含んでいた。なお，（医療用医薬品の）併用禁忌は認められなかった。

### 結論 Conclusions

米国の地域社会の高齢者では一般に，医療用医薬品とそれ以外の医薬品を併用しており，25人に1人の割合で薬物相互作用を生じる潜在的危険性があった。

# PharmaTribune

なりたい薬剤師になる!

2

February  
2009

財団法人 日本薬剤師研修センター 監修

今後のアクションを考えたい!

## 規制緩和と薬剤師



臨床講座  
膀胱炎

日常業務から Research Questionへ  
研究のタネを見つけよう

医学新聞 Medical Tribuneを読む  
第30回日本手術医学会  
医薬品や医療機器のバーコード表示  
安全管理や業務効率化に有用

3分間で頭に入れる  
どうして怖い?  
新型インフルエンザの正体

# 日常業務から Research Question へ



聖路加国際病院薬剤部 渡部一宏

京都大学大学院医学研究科 医療疫学分野 福原俊一

## ② 研究のタネをみつけよう

午後3時過ぎ。都内の、とある病院の職員食堂で、薬剤師4年目のナベ君は、遅めの昼食を食べながら、頭の中では、内科医 ふう先生の宿題を考えていた。10日ほど前のこと、「いつかは専門薬剤師になりたい←そのためには学会発表や論文投稿が必要←いったいどうすればいいんだ!？」と、頭を悩ませていたナベ君に、ふう先生は、『臨床研究の意義』についてアツク語った後、「まずは、自分が実感している診療上の疑問を考えてごらん。これ、次に会うときまでの宿題!」と言いきり残して、風のように去っていったのだった。

根がまじめなナベ君は、それ以来ず〜と、その宿題を考えていて、ふと、正月に久々に会った母方の伯母のことを思い出した。60歳の伯母は2年ほど前に成人気管支喘息を発症し、吸入ステロイド薬と吸入気管支拡張薬を処方されているが、吸入器具を使っている様子を見ると、今ひとつ心許ない。そもそも「機械・器具と名の付くものはみ〜んな苦手」と言う。そこで、ナベ君が懇切丁寧に吸入器具の使い方を教えたところ、急に自信がついて、「季節の変わり目に喘息が悪化しないか心配でしかたなかったけれど、ナベ君のおかげでホントに助かった(さすが薬剤師ね!)」という葉書が届いた。

これって何か研究につながらないのかな、と白衣のポケットからメモ帳を出して書き込んでいると、頭上から元気の良い声がした。

ふう先生——おっ、ナベ君。この前の宿題は考えたかい?

ナベ君——エッ? ああ、ふう先生! 正月に伯母に会って[吸入指導のことをふう先生に斯く斯くしかじか、と話す]、それで、こういうのを思いついたんですが…

ふう先生——どれどれ…

(ナベ君のメモを見て) いいQ(クエスチョン) だねえ!

ナベ君——そうさか?! (˘▽˘)

でも何でそう思うんですか? いいのか、悪いのか、正直なところ、自分自身、確信が持てないんですが…

ふう先生——ほくはね、いいクエスチョンかどうかを見るヒミツ兵器をつくって、「FIRM<sup>2</sup>NESS(ファームネス)チェック」(表1, p.16) というのをやるようにしてるんだ。

それに照らすとね、

Interesting

Relevant

Nobel

どれもいいじゃないか!

ナベ君——そうさか!! (˘o˘)

ふう先生——ただねえ…

いいQであることと、いいリサーチ・クエスチョンであることは別なんだよね~

ナベ君——そうさか~ (˘\_˘) なぜですか?

ふう先生——なぜだと思う。

ナベ君——わかった! 統計解析のことを考えていないからですか?

ふう先生——そう来ると思ったよ。もちろん最後にはそのことが重要になるけど、まず、ナベ君のとて面白い発想を臨床研究のまな板に載せられるように「下調理」しなければなら

### 臨床研究の目的

⇒ 診療を

良い方向に変える

⇒ 患者さんのためになる!

● 科学的 ● 可視化

● 現場での共有がポイント

↑

つまり3K

### ふう先生の宿題

⇒ 診療上の疑問

喘息患者に  
薬剤師が指導すると  
よいことがある

ナベ君のメモ

ないんだよ。

**ナベ君**——なんでそんな面倒なことを？ 本体、「型」は決まっているので、投稿したい雑誌の論文を参考にして、チョチョイのチョイ、というわけにはいかないんですか？

**ふう先生**——それは「研究って何のためにやるの？」と同じ質問ともいえるね。

ほら、この前話した「原点」にかえてみよう。僕も研究のことでよく迷ったり悩んだりわからなくなったりするけど、そんな時はいつも原点にかえることにしているんだ。

臨床研究は、診療上の疑問に対して、研究を計画・実施して、できるだけ答えを見出すために行う。できれば「診療を少しでもいいほうに変える」ために行う。やるからには、できるだけ「科学的」にやる。しかも出た結果を論文のような形に「可視化する」こと、そしてそれを現場で「分かち合う」

ことにあったよね。

**ナベ君**——はい、（そう言えば）そうでした。でも具体的に、それをどうやったら実現できるのかがよくわかりません。

**ふう先生**——入試と違って正解はないんだけど、僕はこんな風にやっているよ。

まずは、ナベ君の疑問を構造化（Structuring）してみることから始めるといいんだ。

**ナベ君**——はい……（…？）

**ふう先生**——（いたずらっぽく）そうだ、ナベ君のQをもとにして、抄録のサンプル、わざと問題があるように、作ってみよう（抄録資料、p.17）。具体例で実際にやってみるとよくわかるから、あとでメールに添付して送ってあげるね（抄録資料、p.17）。

表1 良いQの要件：FIRM<sup>2</sup>NESS<sup>1)</sup>

<b>Feasible</b>	実施可能性があり
<b>Interesting ✓</b>	真に興味（関心）のあるテーマで
<b>Relevant ✓</b>	切実な問題で
<b>Modifiable</b>	（要因やアウトカムが）改善可能な
<b>Measurable</b>	（改善を）測定可能な、（可視化できる）
<b>Novel ✓</b>	独自性があり
<b>Ethical</b>	倫理的で
<b>Specific</b>	具体的で、明確な表記を用いて絞り込まれ
<b>Structured</b>	構造化された
<b>リサーチ・クエスチョン</b>	
ふう先生のヒミツ兵器(その1)	

表2 あいまいな疑問を構造化してみる：PECOとPICO<sup>1)</sup>

<b>P</b> atients (Participants)	誰に
<b>E</b> xposure / <b>I</b> ntervention	何の要因によって (E)    何をすると (I)
<b>C</b> omparison	～の要因がない（または、他の要因がある）のと比較して 何をしない（または、他のことをする）のと比較して
<b>O</b> utcomes	どうなる
ふう先生のヒミツ兵器(その2)	



ふう先生からナベ君に送られてきた抄録資料

### 薬剤師による気管支喘息患者への薬剤管理指導の効果について

**【目的】** 吸入ステロイド薬や吸入気管支拡張剤などの吸入薬の使用は、気管支喘息において最も基本的で有効な治療方法である。その際、良好な効果を得るためには、適切なピークフロー（PEF）値の自己測定、治療アドヒアランス、吸入操作などが患者に求められるが、患者によっては困難な例も少なくない。当院では吸入薬を使用している外来患者に対して薬剤師による喘息セルフケア指導を実施している。本研究では、患者が適切な吸入操作を身に付けたかどうか、それにより症状も改善されたかどうかを指導前後で比較検討した。

**【方法】** 対象は2008年1月1日～2008年12月31日に、外来受診した新規および再来患者とした。調査項目としては、薬剤師による喘息セルフケア指導の有無、ピークフローメーターの操作、PEF値、吸入薬の使用状況やアドヒアランス、吸入操作、患者の喘息症状の頻度と程度、およびQOLについて、指導前後で評価した。

**【結果】** ピークフローメーターの操作、吸入薬の使用状況やアドヒアランス、吸入操作、PEF値、患者の喘息症状の頻度と程度およびQOLは、指導前に比べ指導後で、有意に改善され、その改善の程度は通常治療のみ群に比較して有意に高かった。このことから、その病状も改善したものと示唆された。

**【考察】** 薬剤師による喘息セルフケア指導は、患者にとって有用性が高いことが示唆された。今後、さらに薬剤管理指導業務の質を向上させていくための一助としたい。

あなたも、ナベ君と一緒に考えてみてください！

シート#1 p.17の抄録で、PE(I)COを立てる

P (Patients) 誰に？
E (Exposure) 何によって？ / I (Intervention) 何をすると？
C (Comparison) 何と比較して？
O (Outcomes) どうなる？

シート#2 p.17の抄録で、FIRM<sup>2</sup>NESSをチェックする

### まずは、R, M<sup>2</sup>, SS から

- ▶ **R (Relevant)** 切実な問題か：患者・医療や社会にとって切実な研究でしょうか。  
この抄録では **E(I)** と **O** が複数ありますが、どれが患者にとって切実なアウトカムか考えてみてください。
- ▶ **M (Modifiable)** 改善可能か、**M (Measurable)** 測定可能か：**E(I)** や **O** は、改善可能な指標を選択していますか？測定可能な変数になっていますか。  
また、尺度を用いる場合は尺度の妥当性や信頼性は検討されているでしょうか。  
例えば患者の QOL を測定する尺度は妥当性や信頼性が検討されているものでしょうか。
- ▶ **S (Specific)** 明確さ、絞り込みはどうか、**S (Structured)** 構造化されているか：  
本当に知りたいことを知るためにはどのような **P** にしたらよいでしょうか。  
**E(I)** や **O** は明確にされているでしょうか。  
この抄録では、吸入方法、ピークフローメーターの操作、ピークフロー値、患者の QOL などかなり多くの評価項目を測定しています。どれが **E(I)** で、どれが **O** でしょうか。さらにどれが主要な指標でしょうか？

### 余裕があれば、FINE も

- ▶ **F (Feasible)** 実施可能性：例えば **O** の発生率があまりにも低いと研究の効率性が下がります。
- ▶ **I (Interesting)** おもしろさ：おもしろい、つまり診療に必要な真に興味（関心）のある情報を得ることができる研究か、検討してみてください。
- ▶ **N (Novel)** 新しさ：独自性がありますか。既に何がわかっている、何がわかっていないのでしょうか。
- ▶ **E (Ethical)** 倫理的：倫理的に許容される研究でしょうか。  
特に、個人情報の保護、参加の自由意思に基づき、参加の有無によって患者診療内容に影響を受けないなどがポイントとなります。

## ■リサーチ・クエスチョンは研究の屋台骨

皆さん、どうですか。ナベ君がふう先生にもらった抄録 (p.17) から、PECO (ペコ) か PICO (ピコ) が立てられましたか? 統計解析の知識がなくても、とりあえず、抄録をこれらの要素に分解することはできたのではないのでしょうか。

前は、臨床研究の意義について、お話ししました (右コラムのまとめ参照)。今回は、クリニカル・クエスチョン (臨床現場にいる人しか思いつかない漠然とした疑問) をリサーチ・クエスチョンにつなげる第一歩に入りたいと思います。そこで、自分自身の臨床研究を計画する前に、抄録の実例を見て、研究に必須の要素を考えていただくことにしました。

ペコ、ピコって?? これは、研究抄録や論文のリサーチ・クエスチョンが何なのかを理解するための道具のひとつであり、皆さんが自分で研究する立場になった暁には、研究計画を立てるときの力強い味方になるのです。

研究を家屋に例えると、リサーチ・クエスチョンは、その骨組みに相当します。骨組みがないままに家を建てても、ぐらぐらしてすぐに崩れてしまいます。一見ちゃんとした家でも、PE(I)CO という物差しをあててみると、余分な飾りがあったり、肝心の柱が一本なかったり、といった問題点を発見できるのです。

## ■理解を助けるための“道具”

それでは、良いリサーチ・クエスチョンとは、どのようなものなのでしょうか。

二十数年前、ふう先生がカリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) 医学部の内科で研修医をしていた頃、Stephen B. Hulley 教授 (専門は心疾患の疫学。UCSF に臨床疫学・統計学講座を設置した初代の主任教授) から、臨床研究デザインの指導を受けました。Hulley 教授らが著した、“Designing Clinical Research” は、当時の教材を本にしたものであり、臨床研究デザインに関する教科書の定番になっており、現在第3版が出版されています<sup>2)</sup>。

その Hulley 教授が提示したリサーチ・クエスチョンの要件が、“FINER” (ファイナー)、つまり、**Feasible** (実施可能性がある)、**Interesting** (真に興味がある、おもしろい)、**Novel** (独自性がある)、**Ethical** (倫理的に許容される)、**Relevant** (切実な問題である) ということでした。

欧米の人は、こういう語呂合わせが好きですね。例えば、イギリスには、The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, ナイス!) という組織があります。

### ①臨床研究をはじめよう (2009年1月号)のまとめ

#### 臨床研究の意義

- 診療に直結した臨床研究を担う者: 臨床現場の医療提供者 (医師、薬剤師、看護師など)
- 臨床研究のゴール: 研究結果が「診療や日常業務を変える」こと、さらには、それが「患者のためになる」こと
- 学会発表や論文投稿の目的: 自分の研究のアイデアや方法・成果を、別の視点から批判・議論してもらい、理解・共有してもらうこと
- 臨床研究を実施するうえで最も重要なスキル: 自分の経験から生まれた漠然とした疑問を、臨床研究の計画に仕立てるデザイン力

Hulley 教授の“FINER”に、ふう先生が、**Modifiable** (改善可能である)、**Measurable** (測定可能である)、**Specific** (具体的である)、**Structured** (構造化されている) の4つを付け加えて、9つの要素とし、ちょっと順番を入れ替えたのが、“FIRM<sup>2</sup>NESS” (ファームネス) です。

9つの要素のうち、実施上の問題を問うのが **FE** (実施可能性、倫理性)、テーマ設定の意義を問うのが **IRN** (興味深さ、切実さ、独自性)、変化を問うのが **MM** (改善可能性、測定可能性)、研究の骨格を問うのが **SS** (具体性、構造化)、ということになるのでしょうか。

ふう先生も、ヒミツ兵器 (その1) (表1, p.16) に採用していますが、これを自分や仲間のリサーチ・クエスチョン、ひいては臨床研究をわいわい言いながら「揉みあう」時の道具として、ぜひ使ってみてください。

## ■さっそくチェックしてみよう!

“FIRM<sup>2</sup>NESS”の中でも、最も重要なのが研究の骨格をつくる、すなわち「疑問の構造化」(**Specific, Structured**) です。コウゾウカと聞くと、いかにも難しそうですが、要はあいまいで散漫なアイデアを整理して、具体的に明確に絞り込み、研究の骨組みにしたてるということです。

それが、皆さんに抄録 (p.17) とシート #1, #2 (p.18) を使ってやっていただいた作業ですが、もっともらしい抄録でも、構造化してみると、これでいいのかな、と腑に落ちない部分があったりしませんでしたか?

### 研究対象 (誰に?): P

研究対象を選ぶときには、一般に、研究テーマと関連のあるイベントをまだ発症していない、かつ、発症する可能性のあるリスク集団 (population at risk) を選びます。

研究の効率をあげるために、イベントを起こしやすい人を選んだりします。

抄録例の【考察】をみると、この研究では、「薬剤師による喘息セルフケア指導の有用性」を示したいようです。するとPは、セルフケアに困難を感じ、そのために何らかの問題に直面している喘息患者でしょうか？新規と再来の患者で、喘息セルフケアの指導は同じなのでしょう？現状では、PがSpecific（具体的）かについて、かなり疑問が残りますね。

### 要因（何によって？）・介入（何をすると？）：E（I）

Eを用いる場合は、要因が実際に予後に影響を与えているかどうかを調べる観察研究です。

一方、Iを用いる場合は、治療や予防等の介入を対象者に意図的・統計的に与えて、その効果を調べる介入研究です。

EやIは、Specific（具体的）でMeasurable（測定可能な）ものを設定します。観察研究の場合、EがModifiableかどうか重要なポイントです。

抄録例の【方法】をみると、EやIらしき項目が書かれています。例えば、吸入薬の“使用状況”はどのように測定するのでしょうか？

### 比較（何と比較して？）：C

比較対照とは、理想的には、調べようとするEやI以外はすべて同じである場合を指します。抄録例の【方法】にある、2008年の1年間に外来受診した新規および再来患者ですが、Specific（対象の絞り込み）は大丈夫でしょうか？

【目的】や【方法】には「指導前後で比較検討（評価）した」とありますが、【結果】をみると、その改善の程度を、薬剤師の介入群と通常治療群と比較しているということではないでしょうか？

### アウトカム指標（どうなる？）：O

リサーチ・クエスチョンを作成する際に、最も重要なポイントです。

抄録例の【結果】と【考察】を眺めてみて、Oが何だか明確にわかりますか。それは、Specific（具体的）でModifiable & Measurable（改善と測定が可能な）ですか？また、何よりも、患者および医療や社会にとってRelevant（切実な問題である）なアウトカム指標であるかをよく考えなければなりません。

## ■臨床研究も最初が肝心

以上のようにチェックしてきたPE(I)COの各要素には満たすべき条件があります。良いPE(I)COは良い研究の基礎であり、この連載の具体的目標のひとつである「研

究計画の骨組み＝構造化抄録を作れるようになる」ことにもつながります。

家屋を建ててから装飾を変えることはできても、土台を作りかえることはできません。最初が肝心です。臨床研究のご法度（表3）も参考にチェックしてみてください。

特に、Relevantであるか、つまり、研究成果が診療や日常業務を良い方向に変え、患者に還元したいという目標を、北極星のような目印にして、研究の軸がぶれないように、少しずつ進んでいきましょう！

#### 参考文献

1. 福原俊一著、リサーチ・クエスチョンの作り方、東京：NPO法人 健康医療評価研究機構（iHope）；2008。  
[ウェブサイト] <http://www.i-hope.jp/books.html> (2009年1月26日アクセス)
2. Hulley SB, Cummings SR, Bowser WS et al. Desining Clinical Research 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.  
[日本語訳]  
木原雅子、木原正博訳、医学的研究のデザイン 第2版、東京：メディカル・サイエンス・インターナショナル；2004。
3. 福原俊一、臨床研究イントロダクション、厚生労働科学研究 臨床研究フェロシップ構築に関する研究、  
[ウェブサイト] <http://www.cr-fellowship.net> (2009年1月26日アクセス)

表3 臨床研究を計画・実施するときの留意点<sup>1)</sup>

## 臨床研究 7つのご法度

1. データをとってから研究デザインを考える（泥縄）
2. リサーチ・クエスチョン(RQ)が明確・具体的でない
3. 対象が不明確。抽出方法、参入・除外基準を設定せず
4. 主要なアウトカム変数を設定しない。変数の吟味なし
5. 変数の測定方法の信頼性と妥当性を検討しない
6. 解析計画を事前に作成しない  
サンプルサイズ、パワー、effect sizeを事前に設定しない
7. 結果の解釈：統計学的有意差のみで、臨床的・社会的に意味ある差かどうかを検討せず

ふう先生のヒミツ兵器(その3)

## ②研究のタネをみつけよう（今回）のまとめ クリニカル・クエスチョンの構造化

- 研究の屋台骨はリサーチ・クエスチョン：臨床現場にいる人しか思いつかない漠然とした疑問（クリニカル・クエスチョン）を、臨床研究のためのリサーチ・クエスチョンへと整えていく必要がある
- 構造化するメリット：研究に必須の要素を含んでいるので、自分の疑問点が明確になり、共同研究者や他の研究者などとのコミュニケーションがとりやすい構造化抄録のバックボーンにもなる
- 忘れてはならない視点：自分（研究者）でなく、患者にとって、あるいは医療や社会にとって重要な切実な問題(relevant)か、という軸が、ぶれないようにする



シート#1 ふう先生にもらった抄録 (p.17) からつくった、ナベ君のメモ

<p><b>P (Patients) 誰に?</b>                  2008年1月1日~12月31日に当院に外来受診した新規及び再来患者                  両方? 喘息の患者? いったい何人?</p>
<p><b>E (Exposure) 何によって? / I (Intervention) 何をすると?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●薬剤師による喘息セルフケア指導 (の有無?)</li> <li>●ピークフロー値 ← ●ピークフローメーターの操作</li> <li>●吸入薬の使用状況やアドヒアランス</li> <li>●吸入操作 ← 現状の? 薬剤師が指導するということ?</li> <li>●患者の喘息症状の頻度と程度</li> <li>●QOL ← 何で測る?</li> </ul>
<p><b>C (Comparison) 何と比較して?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●指導前後 と ●通常治療のみ群</li> </ul>
<p><b>O (Outcomes) どうなる?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●指導後 ぜんぶ? 有意に改善 ⇒ 病状も改善したものと示唆された ← これは推測?</li> </ul>

「喘息患者に 薬剤師が指導すると よいことがある」  
 ことを示す新たなリサーチ・クエスチョンをつくろう!

シート#3

<p><b>P (Patients) 誰に?</b></p>
<p><b>E (Exposure) 何によって? / I (Intervention) 何をすると?</b></p>
<p><b>C (Comparison) 何と比較して?</b></p>
<p><b>O (Outcomes) どうなる?</b></p>

あなたのリサーチ・クエスチョンをお送りください!

返信先: メディカルトリビューンPT編集部 FAX: 03-3239-7277 メールアドレス pt-info@medical-tribune.co.jp  
 ご返信いただいた内容は、本誌該当企画以外の目的には一切用いません。内容を編集部で拝見し、本誌で紹介させていただくことはございます。さしつかえなければ、ハンドルネーム (希望される場合は実名) を下の欄にお書きください。

[ ]



臨床研究のABC 第13回

## EBMの実践と臨床研究を対応させて



社団法人地域医療振興協会 地域医療研修センター、東京北社会保険病院 臨床研修センター 名郷直樹

### 今回のポイント

- ・臨床研究とEBMのステップは似ている
- ・どちらも臨床上の疑問がスタートになる
- ・臨床研究では網羅的な情報収集、批判的吟味が必要になる
- ・EBMにおいては能率的な情報収集、批判的吟味が必要になる

### 2年目のはじめに

「臨床研究のABC」と題して始めたこの連載も、2年目を迎えた。臨床研究を行うためには、耐震偽装にならないようしっかりした土台が重要である、というところからスタートしたが、ようやく道半ばである。これまでの1年で、他人の研究をいかに収集し要約し整理するかについて述べてきた。ここからの1年では、臨床研究の視点に立った臨床現場での情報収集と蓄積、さらに個々の患者と向き合っているときの情報収集、最終的には実際のリサーチクエスチョンの設定、プロトコル作成と続いていく予定である。

そこで今回は、これまでの1年とこれからの1年をつなげるために、臨床現場でのEBMの実践と臨床研究のつながりについて取り上げてみたい。

### これまでのまとめ

これまでのまとめをまずやっておこう。第1回から取り上げてきたことを、それぞれの回の目標として箇条書きにしてみる(表1)。番号は連載開始からの回数に一致する。

ひたすら他人の研究を相手にして、それをいかに探るか、それをいかに読むか、そんなことを1年間にわたってやってきた。なんとなく全体を眺めてみると、さまざまな臨床研究論文の吟味ができるようになり、論文のイントロダクションを把握できるようになるという内容である。その勉強を日常診療に生かすことはできても、それがどう臨床研究につながるのかわからない。それは臨床研究への道とは少し違うのではないか、そういう意見があると思う。確かに臨床研究をしたいという人の興味は、人の研究ではなく、自分がどう研究計画をし、どうそれを実践するかにある。そのとおりである。しかし、臨床研究にとっても、日常臨床を積み重ねる臨床医としての活動が最も重要なのである。それが最も大きな土台になる。日々の臨床を高いレベルで実践できなければ、高いレベルの臨床研究はできない。逆に、日々の臨床の質が担保された中で出てくる疑問は、必然的により臨床研究の課題となる。

日常臨床は、自分自身の経験だけで行えるよう

表1 この1年間の連載のまとめ

1 臨床研究の定義を述べることができ、研究開始前の準備の重要性を指摘できる
2 論文のイントロダクションを読み、重要な点を指摘できる
3 MEDLINE検索の歴史について述べるができる
4 MEDLINEで網羅的な文献検索ができる
5 検索された論文を大まかに整理できる
6 横断研究と症例対照研究が区別でき、それぞれの論文要約が作成できる
7 コホート研究の概要を理解し、論文要約を作成できる
8 生態学的研究の概要を理解し、論文要約を作成できる
9 介入研究の概要を理解し、論文要約を作成できる
10 メタ分析の概要を理解し、論文要約を作成できる
11 連続変数を取り扱ったメタ分析の結果を読むことができる
12 イントロダクションに引用された論文を整理し、研究仮説に至る道筋を述べるができる

なものではない。他人の経験をそこに付け加えて、独りよがりにならない医療を提供しなければならない。そのためには、他人の経験を直接話に聞いたりするだけでなく、これまで行われてきた過去の臨床研究もきちんと勉強する必要がある。しかし、それは並大抵のことではない。忙しい多くの臨床家は、自分自身で過去の研究を勉強するより、先輩から聞いたり、医局のやり方に従ったり、マニュアル本や自分自身がよく使っている教科書を利用して、臨床上の困難を何とか乗り越えてきた。たぶんそれがこれまでの臨床研究にきちんと基づいているのだろうと信頼して、あるいはそんなところまで全く考えが及んでいないのかもしれない。とにかく何かを頼りにして現実の臨床をこなしていくより仕方ない。私自身はそうであった。そこへEBMが登場した。

## EBMの登場と臨床研究

EBMは、過去の研究について調べたくても調べられないようなへき地の診療所でも、電話回線さえつなげば、最新の研究が手に入る環境を実現した。さらにEBMの手法を身に付けて、その最新の研究を探し出して吟味することにより、へき地診療所であっても、最新の臨床研究に基づいた医療提供が可能になった。それがEBMのひとつの功績である。しかし、EBMの功績はそれだけではない。最新の臨床研究にアクセスでき、それを把握することができれば、その次にあるのは、まだ研究さ

れていない臨床上の重要な課題である。つまり臨床研究である。へき地診療所を含む、ありとあらゆる臨床家に臨床研究の道を開いた、それがEBMのもうひとつの大きな功績である。そして、それは別々に実践されるようなものではない。EBMを実践することにより、その2つがいつも対になって実践される(図1)。どちらもEBMの5つのステップに沿って進行する。問題を明らかにし、情報収集し、吟味し、適用する。その適用の部分が、臨床では患者への適用、研究では研究の実施、という違いになるだけである。

質の高い医療の提供と臨床研究は、本来ひとつのものである。わかっているとは、わかっていることだけから構成されるわけではなくて、わかっていないことと対になって構成されている。わかっているとは、ただわかっているというだけでなく、わかっていないことが何か、きちんと把握できているということでもある。わかっていることとわかっていないことが、別に存在するわけではない。その2つはいつも一緒に存在する。何かをわかるときには、その周囲に潜在するわからないことが同時に浮かび上がってくる。わかっていることとわかっていないことは、同じことの表裏なのである。このことは、わかるの3段階として表2のように定式化している。

論語にもある。「知らざるを知らずとす。これ知れるなり」。わからないということがわかれば、わかっても同然である。何も新しいことではない。EBMもそうした古くからの教訓に基づいている。EBMの実践により、何がわかっている、何がわ

図1 臨床研究の実施とEBMの実践

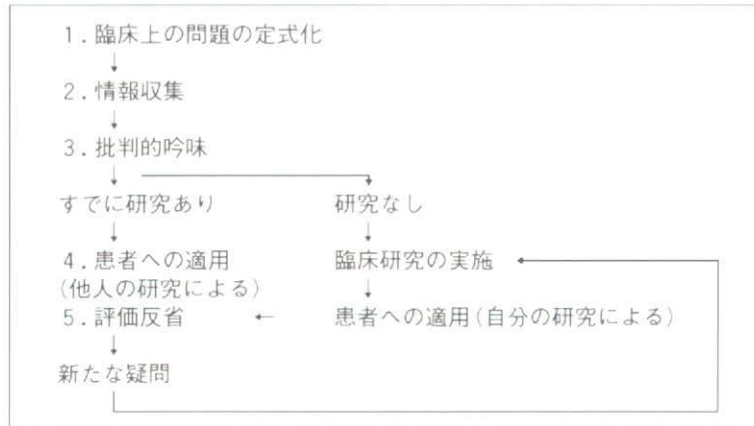


表2 わかるの3段階

わかっていないことをわかっていない
↓
わかっていないことをわかる
↓
わかっているとわかる

わかっていないのかがわかる。前者に基づき臨床を行い、後者に基づき臨床研究を行う。そして、それが別々のことでなく、ひとつのことだと認識できること。日々の臨床と研究をひとつのこととして実践できるようになることが、臨床医としてのひとつの大きな目標になる。

私自身は、JMSコホート研究<sup>1</sup>に中央事務局の一人として参加したことと、へき地診療所での日々のEBMの実践したことで、その2つをひとつのものとして学ぶ貴重な機会を得ることができた。ただ私自身もまだそれを学んだだけという状況で、それが一体化して実践できているわけではない。これは私自身の大きな課題のひとつでもある。

## EBMの実践から臨床研究へ

EBMの実践は多くの臨床医を自然と臨床研究へと導く。EBMの実践により、いかにあいまいな根拠に基づいて日常診療を行っているかが明らかにされる。そういう日々が続くと、多くの医師はどうしても研究がしなくなってくる。そのあいまいな部分を自分自身の研究により明らかにして、もうワンランク上の臨床家を目指したいと思うのである。そうしたときにも、やはりEBMの5

つのステップが役に立つ。先ほどは、EBMの5つのステップは、臨床の実践においても、臨床研究においても、ほとんど同じであると書いた。しかし、ここでは臨床実践と研究実施するときの違いに焦点を当てて、EBMの5つのステップを見てみよう。そうすると、どういうことになるだろう。

問題の定式化は基本的に同じである。スタートは全く同じなのだ。しかし、次の情報収集と批判的吟味が決定的に違う。EBMの実践においては、患者に迷惑をかけないように、最大のエネルギーを患者に注ぐことができるように、能率的な情報収集、批判的吟味を心がける必要がある。それに反し、臨床研究では網羅的な情報収集と一つひとつの論文の詳細な読み込みが要求される。これまでの1年では、その一部を取り上げてきたわけである。この網羅的な情報収集はEBMの手法だと思った方がいるかもしれないが、そうではない。この1年で紹介してきたような網羅的な情報収集は、EBMでは患者に迷惑をかける無理な方法として、むしろ禁じられている。ここが決定的な違いである。批判的吟味も同様である。EBMの実践においては、公式に沿った簡略化した論文の批判的吟味、あるいはエビデンスベースの情報源を使って、批判的吟味のプロセスは省略するのが現実的なやり方だったりする。それに対して、臨床研究のためには、先行研究の厳しい批判的吟味が必要である。徹底的な論文の読み込みが必要な場合が多い。これについてはまだ十分紹介できていないが、今年の後半で取り扱う予定である。

まとめておこう。EBMの実践と臨床研究は

EBMの5つのステップで整理することができる。大枠は同じであるが、臨床研究では情報収集の網羅性と徹底的な批判的吟味が必要な点で、このプロセスは大きく異なる。その違いを認識して、情報収集の網羅性と徹底的な批判的吟味が行えるようになることが、臨床研究への道である。

## （私自身の経験から

最後に、私自身の経験から、臨床研究への道のりを整理しておきたい。

一人前の臨床医になるために長い道りがあるように、一人前の臨床研究者になるためにはもっと長い道りが必要である。なぜなら、そのような臨床研究者育成のコースやプログラムはほとんどなく、専門医研修のように道が示されているわけではないからである。さらに、臨床と研究が一体化して示されるようなプログラムが必要である。私自身もそうした正式のコースを修了したわけでもなく、実は学位さえ取得していない。ただ日々の臨床と、長寿社会作りソフト事業というバブル時代の超太っ腹な研究資金を受けての我流の臨床研究の経験、少し臨床を離れた自治医大地域医療学教室での後期研修におけるEBM実践法の習得と自治医大コホート研究への参加を経て、その後のへき地診療所の専門になろうとした2度目の臨床の日々と、その臨床を続ける中で臨床研究の取り組みがあるだけである。そうした自分自身の体験を元に、この連載を書いている。しかし、そういう正式なコースで学ばなかったがゆえに、アドバンテージがあったように思われる。臨床実践と臨床研究が一体化して提供されるまれな場所として、へき地診療所が機能したのである。それは本当に、血湧き肉躍る、貴重な体験で

あった。

その経験を一般化して書くと、以下のようになるだろうか。現時点での臨床研究者への最短の近道は、臨床の現場に張り付きながらたくさんの患者に向き合い、その合間を縫って、臨床研究の論文をたくさん読むなど、地道な勉強を続けること、勉強を続けながら、不完全な形でもいいので、研究を実施してみること。さらには多くの研究者が協力して行うような大規模な臨床研究や多くの人が参加する臨床研究のネットワークに参加すること。そして似たようなことをしている多くの仲間を持つこと。その仲間と情報交換をすること。そこで厳しい査読がある雑誌に投稿し、採用されるような論文を書くこと。

そして、それを振り返って、専門医育成のプログラムと同様な、臨床研究者育成のプログラムにつなげていくこと。そのための「臨床研究のABC」である。

## （終わりに

ややあいまいで情緒的な話になった。しかし、情緒的なものから自由になって、臨床を行うことも、研究を行うことはできない。臨床の原動力も、研究の原動力も、もとはそうした情緒的なところにあると思う。

次回からは、他人の研究を離れていよいよ臨床現場での情報収集というところへ入って行きたい。

### 参考文献

- 1) Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, et al: Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Group. The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study : design, baseline data and standardized mortality ratios. J Epidemiol 2002 ; 12 : 408-417.



ランバーサポートは在宅介護従事者の反復性の腰痛を予防する

地域医療へのインパクト ★★★★★	原著論文: Lumbar supports to prevent recurrent low back pain among home care workers. Roelofs PD, Bierma-Zeinstra SM, van Poppel MN, et al: Ann Intern Med 2007;147:685-692.
論文の種類: 予防・ランダム化比較試験 (RCT)	

<b>論文のPECO</b>	<b>P Patient</b> 腰痛の既往歴のある在宅介護従事者 (360例) <b>E Exposure</b> ランバーサポートを使用して仕事を行う (183例) <b>C Comparison</b> ランバーサポートを使用せずに仕事を行う (177例) ※介入群, 対照群の両群すべての対象者が, 健康な労働習慣についての短期講習を受けた。 <b>O Primary Outcome</b> 12カ月の期間で, 腰痛があった日数と, 欠勤した日数 ● 二次アウトカムは, 腰痛の強度や機能状況。																																			
<b>論文の妥当性</b>	<b>ランダム化か?</b> されている <b>ITT解析か?</b> 追跡率は12ヶ月で79%だが, 補正解析されている <b>マスキング</b> されていない																																			
<b>結果</b>	<b>一次アウトカムの結果</b> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>使用群</th> <th>非使用群</th> <th>両群の差 (95% 信頼区間)</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腰痛のあった日数</td> <td>71.7</td> <td>124.4</td> <td>-52.7 (-59.6~-45.1)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>欠勤日数</td> <td>38.5</td> <td>43.5</td> <td>-5.0 (-21.1~6.8)</td> <td>0.45</td> </tr> </tbody> </table> <b>二次アウトカムの結果</b> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>使用群</th> <th>非使用群</th> <th>両群の差 (95% 信頼区間)</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腰痛の強度<sup>*1</sup></td> <td>4.0</td> <td>4.6</td> <td>-0.6 (-1.0~-0.1)</td> <td>0.020</td> </tr> <tr> <td>機能状況<sup>*2</sup></td> <td>26.2</td> <td>30.3</td> <td>-4.1 (-7.5~0.8)</td> <td>0.017</td> </tr> <tr> <td>腰痛に関連する欠勤日数</td> <td>3.2</td> <td>8.0</td> <td>-4.8 (-6.2~-2.2)</td> <td>0.003</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">                     ※1: 全く痛みのない状態を0, 最も痛みの強い状態を10としている。                      ※2: Quebec Back Pain Disability Scale (機能障害が全くない状態を0, 全く機能できない状態10とする)を使用。                 </p>		使用群	非使用群	両群の差 (95% 信頼区間)	p値	腰痛のあった日数	71.7	124.4	-52.7 (-59.6~-45.1)	<0.001	欠勤日数	38.5	43.5	-5.0 (-21.1~6.8)	0.45		使用群	非使用群	両群の差 (95% 信頼区間)	p値	腰痛の強度 <sup>*1</sup>	4.0	4.6	-0.6 (-1.0~-0.1)	0.020	機能状況 <sup>*2</sup>	26.2	30.3	-4.1 (-7.5~0.8)	0.017	腰痛に関連する欠勤日数	3.2	8.0	-4.8 (-6.2~-2.2)	0.003
	使用群	非使用群	両群の差 (95% 信頼区間)	p値																																
腰痛のあった日数	71.7	124.4	-52.7 (-59.6~-45.1)	<0.001																																
欠勤日数	38.5	43.5	-5.0 (-21.1~6.8)	0.45																																
	使用群	非使用群	両群の差 (95% 信頼区間)	p値																																
腰痛の強度 <sup>*1</sup>	4.0	4.6	-0.6 (-1.0~-0.1)	0.020																																
機能状況 <sup>*2</sup>	26.2	30.3	-4.1 (-7.5~0.8)	0.017																																
腰痛に関連する欠勤日数	3.2	8.0	-4.8 (-6.2~-2.2)	0.003																																
<b>補足</b>	対象者を盲検化できないことが, 本研究の結果に影響しているかもしれない。																																			

作成日, 評価者: 2008年3月18日 岩佐 紘

**コメント** 船越 樹

へき地などでは介護スタッフのマンパワーが限られていることから, 職業に起因する健康問題のコントロールは大きなテーマの一つである。結果からは欠勤日数に寄与しないものの, 自覚的な疼痛の緩和の効果は高い。問題になるのはランバーサポートのコストで, 現地価格でも日本円換算で2万円を超えるため, 敷居がどうしても高くなっている。



## 肥満の2型糖尿病患者に対する早期メトホルミン投与は、合併症および死亡リスクを減少させる

地域医療へのインパクト

★★★★★

原著論文： Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 854-865

論文の種類：治療・ランダム化比較試験 (RCT)

論文のPECO

- P Patient** 新規に2型糖尿病と診断された肥満糖尿病患者(1,704例)  
●平均年齢53歳,3ヵ月の食事療法後,体重が標準体重の120%以上,空腹時血糖108~270mg/dLで高血糖症状のない1,704例。
- E Exposure** メトホルミン投与群(342例)  
●空腹時血糖108mg/dLを目標に850mg 1×/日 → 1,700mg 2×/日 → 1,700mg 1×朝,850mg 1×夕の順に増量,最大2,550mg。
- C Comparison** 1 食事療法群(411例)  
●食事療法で空腹時血糖270mg/dL以下を目標にした群。  
2 他の強化コントロール群(951例)  
●クロロプロパミド,グリベンクラミド(SU剤)かインスリンで空腹時血糖108mg/dLを目標にした強化コントロール群。
- O Primary Outcome** 糖尿病合併症,糖尿病関連死,全死亡  
※糖尿病合併症:突然死,高血糖・低血糖による死亡,心筋梗塞,狭心症,心不全,脳梗塞,腎不全,下肢切断,硝子体出血,光凝固を必要とする網膜症,片眼失明,白内障。  
※糖尿病関連死:心筋梗塞,脳梗塞,末梢血管病変,腎症,高血糖・低血糖による死亡,突然死。

論文の妥当性

- ランダム化か? されている
- ITTか? されている

結果

肥満の2型糖尿病患者に対するメトホルミン投与は,食事療法群,SU剤やインスリンを用いた強化コントロール群と比較して,糖尿病合併症,糖尿病関連死,全死亡のいずれをも減少させた。

## ①メトホルミン対食事療法のみ

結果	メトホルミン	食事療法のみ	相対危険	治療必要数
糖尿病合併症	29.8%	43.3%	0.68	7
糖尿病関連死	7.5%	12.7%	0.52	19
全死亡	13.5%	20.6%	0.67	14

## ②メトホルミン対他の強化コントロール群

結果	メトホルミン	他の強化コントロール群	相対危険	治療必要数
糖尿病合併症	29.8%	40.1%	0.74	9
糖尿病関連死	7.5%	10.3%	0.72	35
全死亡	13.5%	18.9%	0.71	18

補足

- ①平均HbA<sub>1c</sub>値は,メトホルミン群で7.4%,食事療法群で8.0%,強化コントロール群とメトホルミン群での差はほとんどなかった。
- ②体重は,メトホルミン群と食事療法群での変化にはほぼ差がなかった。しかし,強化コントロール群では増加した。
- ③低血糖発作の起こった率は,食事療法群で0.7%,SU剤投与群で1.0~1.2%,インスリン投与群で2.0%,メトホルミン投与群で0.6%とメトホルミン投与群で低かった。

作成日,評価者: 2008年3月21日 上田亜紀

コメント

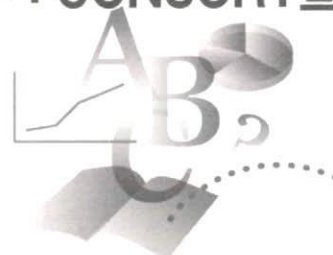
船越 樹

ビッグアナイトはかつては乳酸アシドーシスの報告によって日本でもほとんど使用されなかったが,この研究によって見直され,いまでは内服治療の中心に位置するものとなっている。現在糖尿病治療は内服,インスリン製剤とも多様化しているが,実際の治療ではそれぞれコンプライアンス,副作用が問題になることが多い。患者のコンプライアンス,意向などにも注意しながらベストな治療を患者自身と構築していくことが重要かと考える。



臨床研究のABC 第17回

論文の書き方から研究デザインを学ぶ(1)  
治療の論文の書き方ガイド：CONSORT宣言



社団法人地域医療振興協会 地域医療研修センター，東京北社会保険病院 臨床研修センター 名郷直樹

はじめに

今回からは、論文の書き方から研究デザインを学ぼうというシリーズである。臨床研究を実施するためには、臨床研究のデザインについてよく勉強する必要がある。以前にも、臨床研究に対して、日々のEBMの実践が最も良いトレーニングになることを臨床研究とEBMの実践を対比させながらまとめた。しかし、EBMの実践の中で学ぶ研究デザインは、忙しい臨床の中でいかに効率よく勉強するかという視点が強調される中で、臨床研究にとって重要な部分が犠牲になる。

今回からのシリーズでは、EBMの効率性を考えた勉強の仕方を超えて、臨床研究を実施する立場で、もう一度研究デザインを詳しく検討していきたい。またそのために重要な情報源となる、臨床研究を報告するためのガイドラインを、介入研究、観察研究、メタ分析、診断についての研究など、研究デザインごとに紹介していく予定である。

論文の書き方ガイドの必要性

EBMが登場し、臨床研究、とりわけランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial：RCT)の重要性が強調される中で、報告されるRCTの質に

大きな問題があることが明らかになってきた<sup>1)2)</sup>。そこで、医学雑誌の編集者、臨床試験にかかわる研究者、疫学者、生物統計学者が集まり、RCTの質を上げるために、RCT報告のためのガイドラインが作成され、Standardized Reporting of Trials Statement (SORT宣言)<sup>3)</sup>、the Asilomar Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature, convened in Asilomar (Asilomar Proposals)<sup>4)</sup>という2つのRCT報告のためのチェックリストが発表された。

1996年、この2つのチェックリストが統合され、Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT宣言)として出版された<sup>5)</sup>。その後、2001年、2008年に改訂が行われたが<sup>6)7)</sup>、RCTを報告する際には、このCONSORT宣言のチェックリストに基づいて論文を書くように推奨されるようになり、現在に至っている。

CONSORT宣言のあと、メタ分析報告のための

表1 論文の書き方ガイドの一覧

介入研究	
薬物治療	CONSORT
非ランダム化試験	TREND
メタ分析	QUOROM
観察研究	
個々の観察研究	STROBE
メタ分析	MOOSE
診断	STARD



表2 チェックリストの入手先

CONSORTのホームページ	<a href="http://www.consort-statement.org/?o=1014">http://www.consort-statement.org/?o=1014</a>
アメリカ内科学会誌	<a href="http://www.annals.org/shared/author_info.html">http://www.annals.org/shared/author_info.html</a>
アメリカ医師会雑誌	<a href="http://jama.ama-assn.org/misc/ffora.dtl">http://jama.ama-assn.org/misc/ffora.dtl</a>
Equator Network	<a href="http://www.equator-network.org/index.aspx?o=1032">http://www.equator-network.org/index.aspx?o=1032</a>

ガイドであるQUOROM宣言<sup>6</sup>、観察研究を報告するためのガイドSTROBE宣言<sup>7</sup>、MOOSE宣言<sup>8</sup>、診断の研究を報告するためのガイドSTARD宣言<sup>9</sup>、RCT以外の介入研究を報告するためのガイドTREND宣言<sup>10</sup>が相次いで発表されている。これまでに発表された論文の書き方ガイドの一覧を表1に示す。<http://www.equator-network.org/index.aspx?o=1032>などのWebサイトからそれぞれのチェックリストを簡単に手に入れることができる(表2)。

## 研究デザインを勉強する際のガイドの利用

まだ研究もしていないのに、論文の書き方のガイドの勉強というと、少し順番が違うのではないかと思われる人がいるかもしれない。しかし、そうではないのである。研究を始めてから書き方を学ぶのでは遅いのである。ましてや、研究があらかた終わって書き方を勉強していたのでは、もうどうしようもないのである。そして、EBMの実践の延長で、研究を始める前に、これらの論文の書き方ガイドを一通り勉強しておくのが一番良いのである。

それでは、まずRCT報告のガイドであるCONSORT宣言から始めよう。

## CONSORT宣言

現在2001年の改訂版が最新のものである。2008年になって拡大CONSORT宣言として、非薬物療法についてのものが追加されているが、今回はまず、日本語訳のある2001年版をもとに薬物療法についてのRCT報告のガイドを見ていこう。このCONSORT宣言は、表3に示すような22項目からなるチェックリストである。

「タイトルと抄録」、「はじめに」、「方法」、「結果」、「考察」の5項目に分けて、報告すべき内容が細かく記述されている。「タイトルと抄録」には、介入群の割付がいかになされたか、つまりランダム割付なされたかどうかを記載しろとある。タイトル、抄録を見ただけで、ランダム化比較試験かどうか判断できるようにせよというわけである。「はじめに」については、この連載の前半で詳しく取り扱った。ここでは、科学的背景と合理的な根拠について述べよとある。方法の部分には、参加者、介入、目的、アウトカム、症例数、ランダム割付の順番の作成法、割付の隠蔽、割付の実施法、マスキング、解析に用いる統計学的手法の10項目が挙げられている。結果には、参加者の流れ、募集期間と追跡期間を特定する日付、ベースライン時の参加者の背景、解析された人数、それぞれのアウトカムについてのエフェクトサイズと精度、サブグループ解析の結果や多変量解析の結果、有害事象の7項目、考察では、結果の解釈と一般化可能性、これまでのエビデンスに照らした結果の包括的解釈の3項目、以上22項目である。

臨床研究の実施のために特に重要な部分は、方法の部分の10項目である。まずこの10項目について、見ていこう。

## 参加者、介入、アウトカム、目的

これはEBMでいうPECOである。論文の報告事項も、EBMと同じでまずPECOである。アウトカムは、「明確に定義された主要、副次的なアウトカム」と表現されているが、前者を一次アウトカム、後者を二次アウトカムと呼んだほうが一般的だろう。前もって計画されたアウトカムを明確に記述することが重要である。目的的部分は、仮説と言ったほうが的確かもしれない。一次アウトカムを含むPECOがその研究の目的、研究仮説である。

表3 CONSORT宣言によるランダム化比較試験報告のガイド  
改訂版CONSORT(2001)チェックリスト<sup>1)</sup>  
(ランダム化比較試験を報告するときに含まれるべき項目のチェックリスト)

章とトピック Section and Topic	no	記述項目 Descriptor	報告頁
タイトルと抄録 Title and Abstract	1.	参加者はどのように介入群に配置されたか〔例,「ランダム割振り」(random allocation),「ランダム化された」(randomized),「ランダムに割付けられた」(randomly assigned)〕.	—
はじめに Introduction 背景 Background	2.	科学的背景と合理的根拠 (rationale) の説明.	—
方法 Methods			
参加者 Participants	3.	参加者の適格条件とデータが収集された状況 (setting) と場所.	—
介入 Interventions	4.	各群に意図された介入の正確な詳細と実際にいつどのように実施されたか.	—
目的 Objectives	5.	特定の目的と仮説.	—
アウトカム Outcomes	6.	明確に定義された主要および副次的なアウトカム評価項目, あてはまる場合には, 測定の本質を向上させる方法 (例, 複数の観察, 評価者のトレーニング).	—
症例数 Sample size	7.	どのように目標症例数が決められたか, あてはまる場合には, 中間解析と中止基準の説明.	—
ランダム化 Randomization			
順番の作成 Sequence generation	8.	割付け順番を作成した方法. 割付けに制限を加えている場合 (例, ブロック化, 階層化) はその詳細を含む.	—
割付けの隠蔽 Allocation concealment	9.	ランダム割付けの実施法 (例, 番号付容器, 中央電話登録), 各群の割付けが終了するまで割付け順番が隠蔽されていたかどうかの明記.	—
実施 Implementation	10.	誰が割付け順番を作成したか, 誰が参加者を組入れ (enrole) たか, 誰が参加者を各群に割付けたか.	—
ブラインディング /マスキング Blinding/masking	11.	参加者, 介入実施者, アウトカムの評価者に対し群の割付状況がブラインド化されていたかどうか, ブラインド化されていた場合, 成功していたかをいかに評価したか.	—
統計学的手法 Statistical methods	12.	主要アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法, サブグループ解析や調整解析のような追加的解析の手法.	—
結果 Results			
参加者の流れ Participant flow	13.	各段階を通じた被験者の流れ (フローチャート図を強く推奨). 特に, 各群ごとに, ランダム割付けされた人数, 意図された治療を受けた人数, プロトコルを完了した人数, 主要アウトカム項目の分析に用いられた人数の報告. 計画された研究のプロトコルからの逸脱について, その理由も含めて記述.	—
募集 Recruitment	14.	参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付.	—
ベースラインのデータ Baseline data	15.	各群のベースライン (試験開始時) における人口統計学的, 臨床的な特性.	—
解析された人数 Number analyzed	16.	各解析ごとに, 各群の参加者数 (分母), ITT解析かどうか, 可能ならば結果を実数で記述 (例えば, 50%ではなく10/20).	—
アウトカムと推定 Outcome and estimation	17.	主要および副次的アウトカムのそれぞれについて各群の結果の要約. 介入のエフェクトサイズとその精度 (例, 95%信頼区間).	—
補助的解析 Ancillary analyses	18.	サブグループ解析や調整解析を含め, 実施した他の解析を報告することで多重性に言及する. また, 解析は事前に特定されたものか探索的なものかを示す.	—
有害事象 Adverse events	19.	各群でのすべての重要な有害事象ないし副作用 (side effect).	—
考察 Comment			
解釈 Interpretation	20.	結果の解釈は, 研究の仮説, 可能性のあるバイアスや精度低下の原因, そして解析やアウトカムの多重性に関連する危険を考慮して行う.	—
一般化可能性 Generalizability	21.	試験結果の一般化可能性 (外的妥当性).	—
全体としてのエビデンス Overall evidence	22.	現在入手可能なエビデンスに照らした成績の包括的解釈.	—

1) Moher D, Schulz KF, Altman D, et al : The CONSORT statement : revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 2001 ; 285 : 1987-1991. (津谷喜一郎, 小島千枝, 中山健夫, 訳. CONSORT声明:ランダム化並行群間比較試験報告の質向上のための改定版勧告. JAMA<日本語版>2002年6月号:119-124)による. 原文は, <http://www.consort-statement.org/>. 津谷喜一郎・熊井智子作成 CONSORT checklist in Japanese [pdf版] ver.1.0 (22 Jul 2002)

一次、二次というように研究開始以前にアウトカムを明確にしておかなければいけない、それはなぜなのか、少し考えてみよう。

研究結果は統計学的に検討される。その際に、有意水準を0.05に設定したとしよう。この有意水準0.05を適用できるのは、一つの仮説についてである。たくさんの仮説を立てると、偶然有意差が出る確率が高くなり、有意水準が0.05より高くなる。少し分かりにくいかもしれないが、以下のような計算をしてみると明確になる。

検定するアウトカムが2つ以上になると、2つの事象が互いに独立事象だと仮定した場合、その2つのうちいずれかが偶然有意に出る確率は、 $1 - 0.95^2 = 0.1$ となり（一つも偶然の差が出ない確率が0.95、一つも有意に出ないのはその補集合であるため $1 - 0.95^2$ となる）、有意水準は0.1相当ということになる。二次アウトカムを含め、5つの検定をしたとなると、同様に5つのうち少なくとも一つ有意に出る確率は、 $1 - 0.95^5 = 0.23$ となっており、実際の有意水準の約5倍になってしまっている。

このような偶然の影響をできるだけ避けるために、少数の、できれば一つの仮説を立て、それを検定する、という研究デザインが求められるのである。

## （症例数

症例数は多ければ多いほどいいと考えているかもしれない。しかし、実際はその逆なのである。症例数は少なければ少ないほどいい。臨床試験は、人体実験である。人体実験に参加する人は最小限にとどめなくてはならない。治療の効果が明らかになれば直ちに研究を中止しなければならないのである。治療効果が明らかになったあと、対照治療を続けることは倫理的に許されない。

また研究のデザインを計画する際も、治療効果を統計学的に有意と言うための最小規模で設定されるのである。研究規模は、治療しない場合のイベント率、予想される治療効果、アルファエラー、ベータエラーの4つから計算される。その

4つをどう設定し、症例数を決めたのか記載する必要がある。

## （ランダム化

ランダム化は、介入群、対照群の背景をそろえ、交絡因子を制御するために重要であるが、ランダム化について、割付順を作成した方法、ブロック化、層別化について報告し、割付の隠蔽がなされているか、誰が割付表を作成し、誰が参加者を組み入れ、誰が各群に割り付けたのか報告するように記載されている。割付順の作成方法としては、コンピュータを用いた乱数発生により、独立した中央の割付センターが行った、とあればかなり妥当な割付表の作成方法である。

ここで最も問題になるのが、次項で述べるマスキングと、隠蔽化の違いである。マスキングとは、割付以降に、誰がどちらの治療を受けているのか、伏せることである。隠蔽とは、実際の患者の割付前に、どちらの群に割り付けるのか伏せることである。一つ例を出そう。すでに治療が始まっていて、プラセボを使用しているために、誰がどちらの治療をしているか分からない、これがマスキングである。それに対し、個別の患者の割付前に、最初に作成した割付表が伏せてあるため、次に組み入れる患者がどちらに割り付けられるのか分からないというのが隠蔽化である。封筒法の封筒を透かしてみても、次はプラセボ群だからこの次の患者はより軽症者を割り付けよう、というような不正を防ぐのが、隠蔽化の目的である。中央割付であっても、割付センターに侵入して、割付表を手に入れれば、同様な不正を行うことができる。

上記の例のように、マスキングがなされていない場合、隠蔽化は特に重要になる。中央割付でプラセボ対照試験であれば、隠蔽化もマスキングもどちらも達成されているとあってよい。

## （マスキング

盲検化、blindingとも呼ばれるが、マスキングと

いう言葉が最もよく使われる。マスキングは、情報バイアスを避けるために行われるが、患者、研究者が介入群と対照群のどちらであるのか、分からないようにすることである。患者が知らなければ一重盲検、医師も知らなければ二重盲検、アウトカムの評価者が知らなければ三重盲検、解析者も知らなければ四重盲検である。最近では、患者、医師をマスキングせず、アウトカムの評価者のみマスキングする、PROBE法 (Prospective Radomized Open Blinded Endpoint) がよく用いられる。

## 統計学的手法

データにあった方法で解析されているかどうか問題となる。RCTの多くは、参加者によって追跡期間が異なり、人年法データの場合で解析される。またランダムに割り付けても偶然、背景因子に差が出ることもあり、多変量解析が用いられる。人年法データの場合コックスの比例ハザードモデルが最もよく用いられる。

## まとめ

研究の背景を書き、PECOを書き、仮説を明確にして、症例数を計算し、ランダム化の方法を決定し、マスキングをどのレベルで行うか決め、解析手法を決定すれば、おおよそランダム化比較試験の研究デザインを立てることができる。ぜひCONSORT宣言の原著論文に当たってほしい。研究デザインについてとても勉強になる。

次号では、実際の論文でCONSORTのそれぞれの項目がどのように書かれているのか見てみることにしよう。

ではまた来月。

## 文献

- 1) Pocock SJ, Hughes MD, Lee RJ : Statistical problems in the reporting of clinical trials. A survey of three medical journals. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 426-432.
- 2) Altman DG, Dore CJ : Randomisation and baseline comparisons in clinical trials. *Lancet* 1990 ; 335 : 149-153.
- 3) The Standards of Reporting Trials Group : A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. The Standards of Reporting Trials Group. *JAMA* 1994 ; 272 : 1926-1931.
- 4) Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature. Call for comments on a proposal to improve reporting of clinical trials in the biomedical literature. Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature. *Ann Intern Med* 1994 ; 121 : 894-895.
- 5) Begg C, Cho M, Eastwood S, et al : Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996 ; 276 : 637-639.
- 6) Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al ; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials) : The revised CONSORT statement for reporting randomized trials : explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 663-694.
- 7) Boutron I, Moher D, Altman DG, et al ; CONSORT Group : Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment : explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008 19 ; 148 : 295-309.
- 9) Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al : STROBE initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) : explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2007 ; 147 : W163-W194.
- 10) Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al : Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology : A Proposal for Reporting *JAMA* 2000 ; 283 : 2008-2012.
- 11) Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al : Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy : explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : W 1-W12.
- 12) Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N ; TREND Group : Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions : the TREND statement. *Am J Public Health* 2004 ; 94 : 361-366.