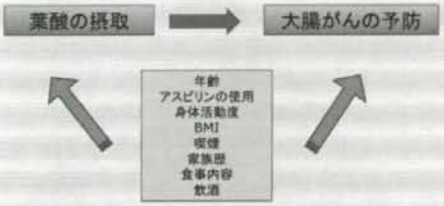
定度:偶然(chance, バラツキ)と 真度:バイアス(系統誤差)

定度((信頼性)precision
- ◆ 偶然誤差の影響を受ける
- ➢ 測定者誤差
  - 面接者の言葉づかい、測定機器を用いる時のクセ
- ➢ 測定手段誤差
  - 環境要因や機器の老朽化
- ➢ 対象者誤差
  - 対象自身に起因するバラツキ(気分の変動など)

真度(妥当性)accuracy
- ◆ バイアスの影響を受ける
- ➢ 測定者バイアス
  - 重めに評価する傾向、誘導質問をする、故意に報告しない
- ➢ 測定手段バイアス
  - ある検査で常に高めに記録
- ➢ 対象者バイアス
  - 重症患者と軽症患者での転帰
  - Selection bias
- ➢ 交絡バイアス
  - 他の因子によって影響を受ける

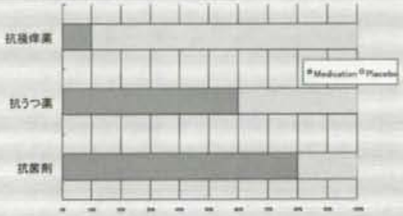
バイアスと偶然過誤

交絡バイアス confounding bias



Giovannucci E, et al. Ann Intern Med 1998; 129:517-524.

対象者・測定者バイアス Placebo効果→比較対照が必要



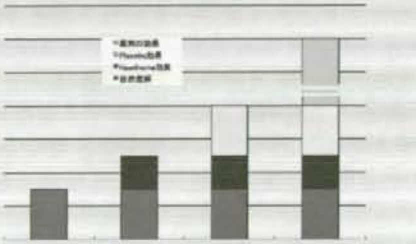
Fletcher RH. The clinical importance of placebo effects. Fam Med Rev 1983;1:40-48.

定度と真度の向上への対応

定度(信頼性)precision 偶然誤差への対応
1. 測定方法の標準化(マニュアルなど)
2. 測定者のトレーニング
3. 測定手段の改善(質問票・機器の調整)
4. 測定手段の自動化

真度(妥当性)accuracy バイアスへの対応
1. 測定方法の標準化(マニュアルなど)
2. 測定者のトレーニング
3. 測定手段の改善(質問票・機器の調整)
4. 測定手段の自動化
5. 気づかれない方法での測定
6. 盲検化(blinding)

うつ治療効果の構成要素:blindingの必要性



臨床研究のデザイン

臨床疑問の種類

臨床疑問の種類	疑問の例
診断 diagnosis	その病気の診断の検査法はどの程度、正確であろうか？
治療 treatment	その病気の治療はどのように変化を経過にもたらすのか？
リスク risk	どんな要因がその病気の発生と関係があるのか？
予後 Prognosis	その病気の転帰はどうであろうか？
予防 prevention	早期介入・治療は病気の経過を改善するか？
頻度 frequency	その病気はどのくらいの頻度で生じるのか？

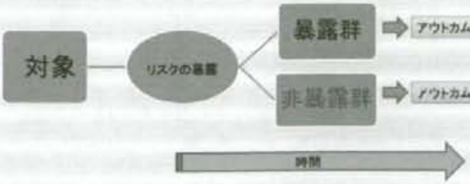
研究のデザイン

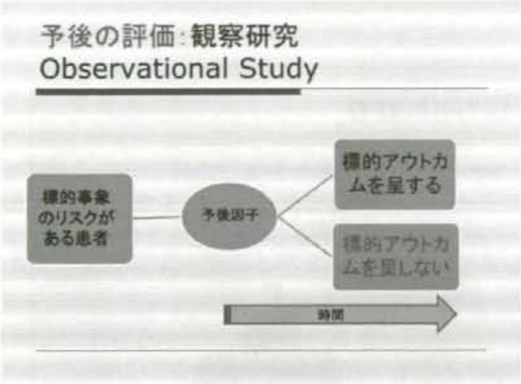
観察的研究	症例シリーズ Case series	対照群なし。類似患者の特徴 「ECT施行の患者100例の特徴」
	ケース・コントロール研究 Case-controlled study	患者と非患者間の暴露者の割合を比較し、関連性を調べる 「低コレストロール値と自殺の関係」
	横断研究 Cross-sectional study	交絡バイアスの影響あり。一点調査であり、因子間の関連を調べることができる。しかし、時間の順序が分からないので因果関係は分からない。
研究費 時間かかる	コホート研究 Cohort study	追跡期間あり。交絡バイアスの影響あり。ある事象の発生率や原因の要因を調べることができる。
実験的研究	無作為割り付け臨床試験 Randomized controlled trial	追跡期間あり。交絡バイアスの影響少ない。介入の効果を調べる。

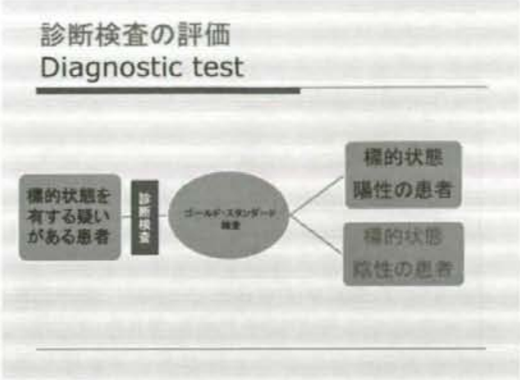
Evidenceの質

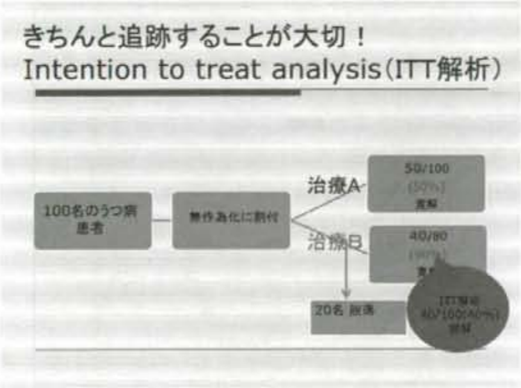
治療：無作為割り付け比較試験 Randomized controlled trial

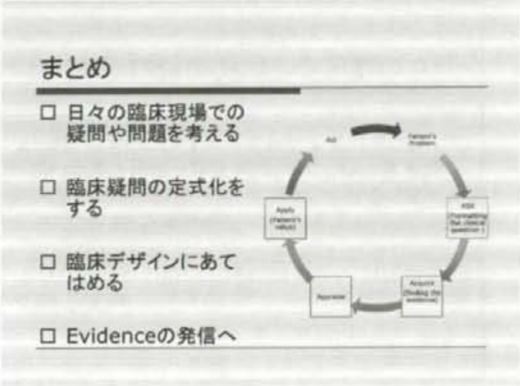
リスク・暴露の評価：観察研究 Observational Study




予後の評価:観察研究
Observational Study
標的事象のリスクがある患者
予後因子
標的アウトカムを呈する
標的アウトカムを呈しない
時間


診断検査の評価
Diagnostic test
標的状態を有する疑いがある患者
診断検査
ゴールド・スタンダード検査
標的状態陽性の患者
標的状態陰性の患者


きちんと追跡することが大切！
Intention to treat analysis(ITT解析)
100名のうつ病患者
無作為化に割付
治療A
50/100
寛解
治療B
40/80
20名 脱落


まとめ
□ 日々の臨床現場での疑問や問題を考える
□ 臨床疑問の定式化をする
□ 臨床デザインにあてはめる
□ Evidenceの発信へ

CRIP'Nイブニング・セミナー1st Series
「臨床研究を勉強してみよう」

CRIP'N

第4回：エビデンスを探す
「文献検索法」

国立精神・神経センター病院　治験管理室
臨床研究基盤研究　研究員　中川敦夫

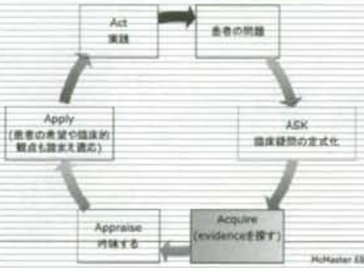
2009.2.18

悩める医療者

日々の臨床でいくつもの疑問が生じる

- □ 1980年代後半で外来患者1人につき1-2問、入院患者1人につき5問程度答えの分からない疑問が生じる
  (Covell et al., Ann Intern Med.1985)
- □ 家庭医は、1患者につき0.32個の疑問が生じる
  (Ely et al., BMJ.1999)

臨床の面から：EBM 実践の5As



McMaster EBM workshop 2007

研究の面から：
今までにどんな研究が行われてきたのかをきちんと(系統的に)調べる必要性がある

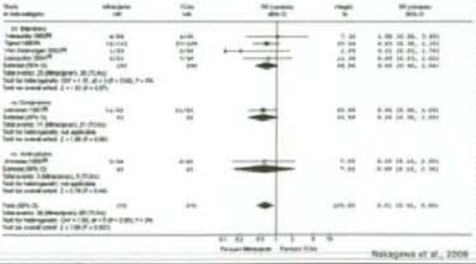
Electronic data base
- □ Medline-Pubmed

http://www.pubmed.gov/

Systematic Review
- □ Cochrane Library
  (コクラン・ライブラリー)
- □ http://www.cochrane.org/

非営利団体

有害事象による抗うつ病治療の中断率：
ミルナシプラン vs. 三環系抗うつ薬 (16RCTs, n=2277)



Nakagawa et al., 2008

情報検索をしてみよう

ACQUIRE:エビデンスを探しかた

- □ 人に聞く
- □ 教科書や総説の参考文献
- □ 一次資料をデータベースから探す
  - ■ Medline(米国),EMBASE(欧州), CINAHL(看護)
  - ■ 医中誌など
- □ 二次資料を活用する
  - ■ ガイドライン(?)
  - ■ Clinical Evidence , ACP Journal Club(ACP), UpToDate, Cochrane Library, Evidence Based Medicine (BMJ publisher group)

一次資料と二次資料

二次資料

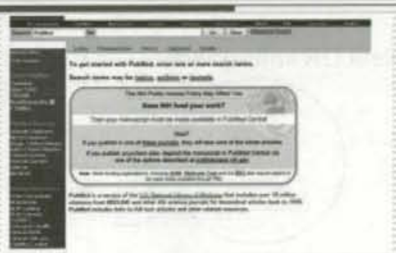
- □ 忙しい臨床の場で利用しやすいように、かつ "患者データに基づかない専門家の意見" にならないよう、一次資料をEBMの専門家がまとめたもの。
  - ■ Clinical Evidence、Best Evidence、Cochrane LibraryのCochrane Database of Systematic Reviewなど。

一次資料

- □ 個々の研究のことで、原著論文の形で発表されている。それらを検索可能な
  - ■ MEDLINE、EMBASE、Cochrane LibraryのDAREなどがある。
- □ これらのデータベースを利用するソフトとして
  - ■ OVID, PubMed, WinSpirs/MacSpirs/WebSpirsなど。

Medline (インターネット版がPubMedで無料で公開)

U.S. National Library of Medicine & National Institutes of Health



医学中央雑誌(ichushi)

Boolean Logicによるブール検索

- □ A AND B= A かつ B
- □ A OR B= A または B
- □ A NOT B= A ではあるが、Bではない

George Boole
1815-1864

イギリスの数学者・論理学者。論理的推論を代数的演算で扱えるようにしたブール代数を完成、記号論理学の基礎を築いた。

Wildcards: 「*」(部分一致)

malig*

含む

malignancy
malignant
malign

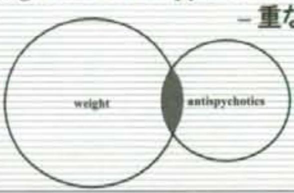
含まない

malunion
malaligned
etc

用語をBoolean演算子 ANDでつなぐ

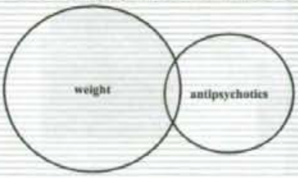
大文字

weight AND antispychotics –重なり部分



用語をBoolean演算子 OR でつなぐ

weight OR antipsychotics –両方を含む



データベースでの検索結果

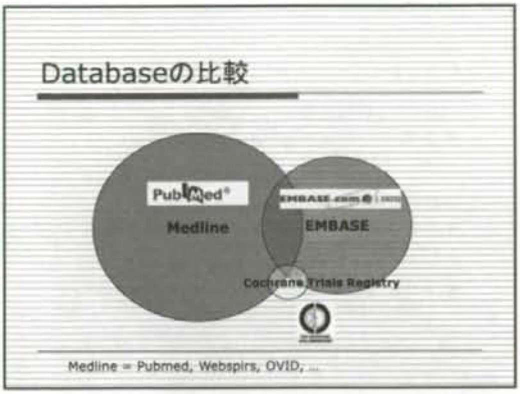
- PubMed
  - weight OR antipsychotics
    - ◆ 1,013,770件
  - weight AND antipsychotics
    - ◆ 5,617件

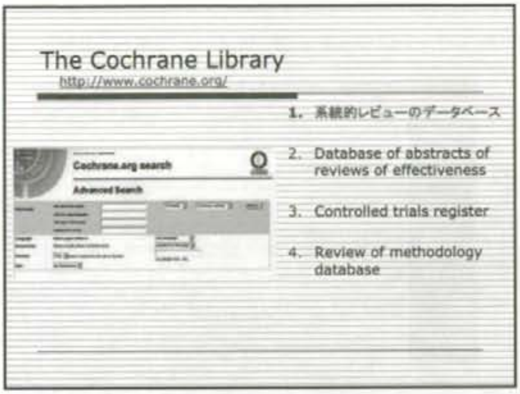
Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials):CENTRAL

- コクラン・ライブラリーに質の高いRCTが登録されている

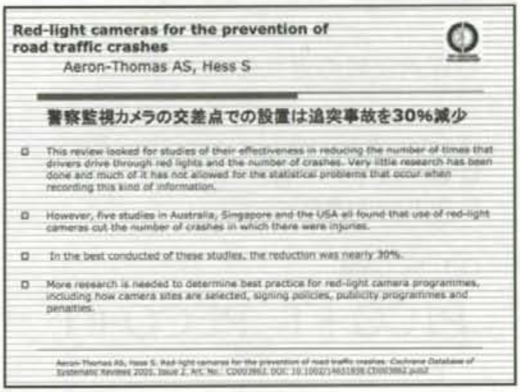
データベースでの検索結果

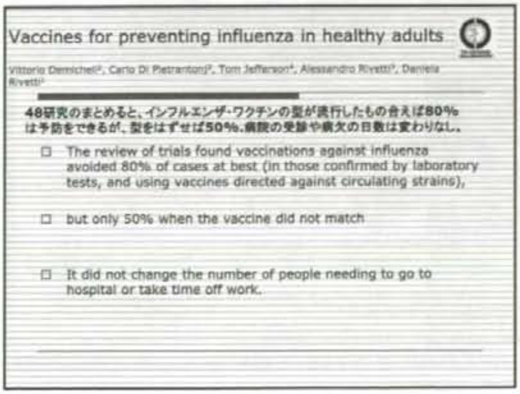
- **PubMed**
  - ✓ weight OR antipsychotics
    hit件数:1,013,770
  - ✓ weight AND antipsychotics
    hit件数:5,617
- **Cochrane Central Register of Controlled Trials** (CENTRAL)
  - ✓ weight AND antipsychotics
  - **102** out of 564,387 records

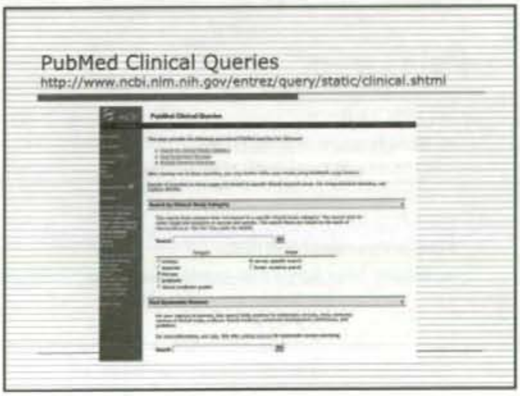

Databaseの比較
PubMed
Medline
EMBASE.com
EMBASE
Cochrane Trials Registry
Medline = Pubmed, Webspirs, OVID, ...


The Cochrane Library
http://www.cochrane.org/
Cochrane.org search
Advanced Search
1. 系統的レビューのデータベース
2. Database of abstracts of reviews of effectiveness
3. Controlled trials register
4. Review of methodology database

Evidenceの質
N-of-1 RCT
系統的レビュー・メタ解析
RCT
無作為割付のない臨床試験
コホート研究
症例対照研究
Case Series
基礎医学研究
非系統的臨床経験 / エキスパートの意見


Red-light cameras for the prevention of road traffic crashes
Aeron-Thomas AS, Hess S
警察監視カメラの交差点での設置は追突事故を30%減少
This review looked for studies of their effectiveness in reducing the number of times that drivers drive through red lights and the number of crashes. Very little research has been done and much of it has not allowed for the statistical problems that occur when recording this kind of information.
However, five studies in Australia, Singapore and the USA all found that use of red-light cameras cut the number of crashes in which there were injuries.
In the best conducted of these studies, the reduction was nearly 30%.
More research is needed to determine best practice for red-light camera programmes, including how camera sites are selected, signing policies, publicity programmes and penalties.
Aeron-Thomas AS, Hess S. Red-light cameras for the prevention of road traffic crashes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD003862. DOI: 10.1002/14651858.CD003862.pub2


Vaccines for preventing influenza in healthy adults
Vittorio Demicheli, Carlo Di Pietrantonj, Tom Jefferson, Alessandro Rivetti, Daniela Rivetti
48研究のまとめると、インフルエンザ・ワクチンの型が流行したもの合えば80%は予防をできるが、型をはずせば50%.病院の受診や病欠の日数は変わりなし。
The review of trials found vaccinations against influenza avoided 80% of cases at best (in those confirmed by laboratory tests, and using vaccines directed against circulating strains),
but only 50% when the vaccine did not match
It did not change the number of people needing to go to hospital or take time off work.


PubMed Clinical Queries
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinical.shtml

Medline (インターネット版がPubMedで無料で公開)

U.S. National Library of Medicine & National Institutes of Health

論文を探したくなったときに論文を検索する手順

- 目的となる課題を明らかにする。
  - patient, intervention, comparison, outcome, time
- それぞれの項目をkeywordsとして検索する。
  - さらに、質の高い論文を選ぶために、clinical trial, cohort study, などのkeywordを加える。
  - 検索した論文の内容によっては、さらにlimit a searchを利用して、human, abstract, といった制限を加えて絞っていく。

臨床的疑問の定式化

- **P**atient or Clinical **P**roblem(患者)
- **I**ntervention(介入) **E**xposure(暴露)
- **C**omparison(比較)
- **O**utcome(帰結)
- **T**ime (時間)

PICO+T　PECO+T

治療に関する臨床疑問の例

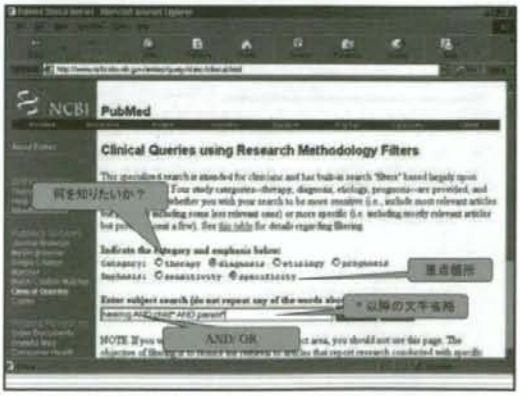
Therapy (治療)

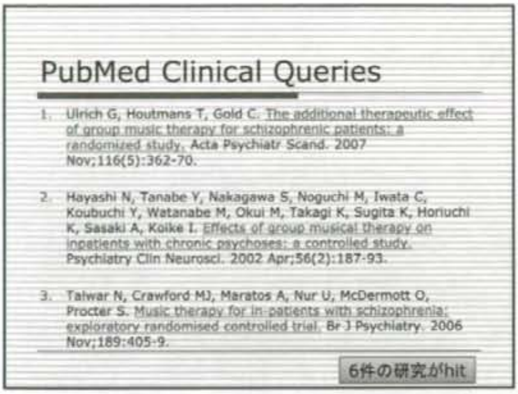
PICO		keyword
患者 Patient	統合失調症患者において	schizophrenia
介入 Intervention	音楽療法は	Music therapy
対照 Comparison	音楽療法をしないことに比べて	
アウトカム Outcome	陰性症状が改善する	Negative symptom

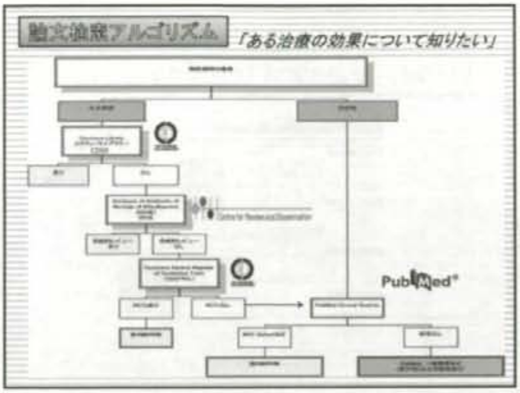
検索のステップ

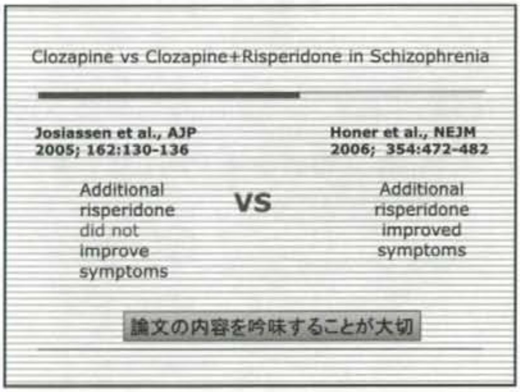
- #1 PICO item
  - **Schizophrenia (統合失調症)**
    - **"Clinical Queries"**: ***therapy (治療)***
- #2 PICO item

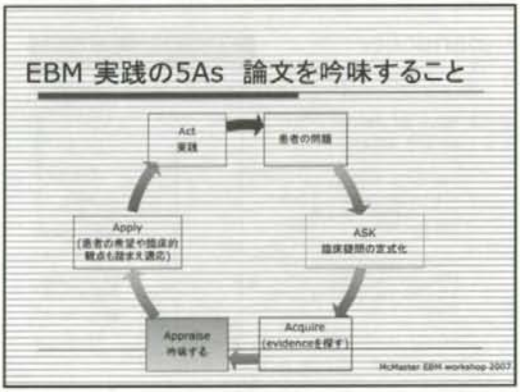
  Music therapy(音楽療法)
  - **Music therapy** AND **schizophrenia**

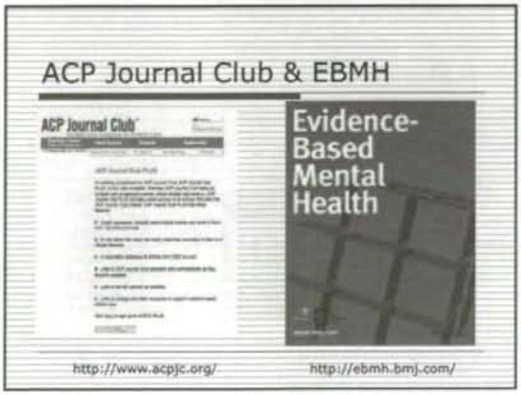



PubMed Clinical Queries
1. Ulrich G, Houtmans T, Gold C. The additional therapeutic effect of group music therapy for schizophrenic patients: a randomized study. Acta Psychiatr Scand. 2007 Nov;116(5):362-70.
2. Hayashi N, Tanabe Y, Nakagawa S, Noguchi M, Iwata C, Koubuchi Y, Watanabe M, Okui M, Takagi K, Sugita K, Horiuchi K, Sasaki A, Koike I. Effects of group musical therapy on inpatients with chronic psychoses: a controlled study. Psychiatry Clin Neurosci. 2002 Apr;56(2):187-93.
3. Talwar N, Crawford MJ, Maratos A, Nur U, McDermott O, Procter S. Music therapy for in-patients with schizophrenia: exploratory randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2006 Nov;189:405-9.
6件の研究がhit


論文検索アルゴリズム
「ある治療の効果について知りたい」
PubMed


Clozapine vs Clozapine+Risperidone in Schizophrenia
Josiassen et al., AJP 2005; 162:130-136
Honer et al., NEJM 2006; 354:472-482
Additional risperidone did not improve symptoms
VS
Additional risperidone improved symptoms
論文の内容を吟味することが大切


EBM 実践の5As 論文を吟味すること
Act 実践
患者の問題
ASK 臨床疑問の定式化
Acquire (evidenceを探す)
Appraise 吟味する
Apply (患者の希望や臨床的観点も踏まえ適応)
McMaster EBM workshop 2007


ACP Journal Club & EBMH
ACP Journal Club
Evidence-Based Mental Health
http://www.acpjc.org/
http://ebmh.bmj.com/

看護師による介入プログラムは躁うつ病治療を改善しうるか？
http://ebmh.bmj.com/
EBMH

Evidence based Nursing

http://ebn.bmj.com/

ACP Journal Club

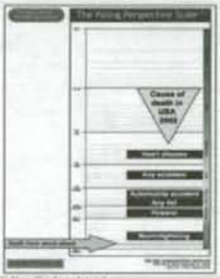
Bandolier

Oxford大学 グループ

- **Risk of death from shark attack**

✓ The risk of dying from a shark attack anywhere in the world in 2004 was 1 in 913,200,766.

✓ You are 93 times more likely to be killed by contact with a hot water tap than in a shark attack.



http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/index.html

Clinical Evidence & Up To Date

Clinical Evidence

BMJ Publishers Group

- 臨床での課題から情報を検索し、RCTと系統的レビューの「結果」をまとめて示したもの。
- あくまでも、臨床で役立つ情報をまとめ、根拠からのギャップを減らすことを目的にしている。

ClinicalEvidence

BMJ

UpToDate

UpToDate社

- 年3回改訂される電子教科書。オンライン版も整備された。
- ちょっと値段が高い

http://clinicalevidence.bmj.com/　http://www.uptodate.com

どう活用するか？ 臨床家の判断の一助になりうる

David Sackett

臨床における、診断や予後判定、治療効果や副作用などに関する判断において、1)エビデンス、2)患者の価値観、3)臨床の経験・技能という3要素を統合して、より確かな判断を行うこと。

Sackett DL et al, 1996

文献

Evidenced-based Mental Health Care. Simon Hatcher, Rob Butler, Mark Oakley-Browne. 176ページ. Churchill Livingstone (2005/01) ¥6229

Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. JAMA. $59.95

エビデンス精神医療—EBPの基礎から臨床まで 古川 壽亮 医学書院 (2000/10)