

## (1)systematic review と情報検索 はま ろくろう 司会：浜 六郎 (JIP/TIP)

おはようございます、司会の浜です。

3日目のプログラムを始めさせていただきます。昨日まででもかなりタイトなハード・スケジュールで頭もいっぱいという方もおられるかもしれませんが、それにもかかわらず今日参加の方々は非常に熱心であるということで、主催者としてうれしく思います。天気は少し下り坂になってきておりますが、われわれの取り組みが下り坂にならないように、一所懸命やっていきたいと思っております。昨日は、どちらかということ、やさしく医薬品の良い悪いを見分けるための評価の方法(第4章)や、薬価の問題(第5章)を解説させていただきました。

今日は、本格的なコクラン共同計画のやり方について進めてまいります。日本ではわれわれがやり始めたばかりでして、まだこのコクラン共同計画のやり方によるシステムティック・レビュー、系統的なレビューをやったところは全くないのではないかと考えております。2~3の取り組みはありますので、まずその取り組みについて紹介をしていただきます。つぎに日本でこれに取り組むに際しては、世界的な方法をそのまま日本に当てはめられないと申しますが、日本独特の、クリアしなければならぬ問題がたくさんあると思っておりますので、そういう問題についてもとりあげて見たいとおもいます。

たとえば、情報の検索の仕方でも日本の検索システムは遅れておりますし、医薬品の評価のために二重遮蔽法(二重盲検法)で臨床試験がたくさん実施されていますが、果して systematic review の対象になるのかどうかという問題があります。こ

の問題では、ランダム化はほんとうにきちんと行われているのかどうか問題です。封筒法はもちろん問題ですが、最初に「薬剤」をランダム化していることになっているが、現場で何が行われているかについて中央の方でコントロールできていないというふうなことが、日本のランダム化の重大な問題です。それに介入をした結果の評価の指標の問題です。日本の臨床試験ではほとんどが「全般改善度」で評価されていますが、それでよいのか。あるいはそのようなものをどういうふう処理したらいいかということもあります。お集まりの皆様とそういうことも一緒に考えられるように進んできたらと思っておりますので、その点よろしくお願い致します。

話の順序といたしましては、まず、システムティック・レビューに入る前の課題の設定をどうするのかという話をさせていただきます。つまり、これは、いろいろと飛び交っているトピックの中から、例えば今日とりあげるトリルダンのように、世界の情報を見て、TIP 誌でいかにして重要な問題として捉えるようにしているのかというお話です。

つぎに、課題が設定できたとして、その課題に答えるため、必要な情報を収集する必要がありますが、その情報検索するためにどのようなツールがあるか、本格的なシステムティック・レビューをやっていく過程でのサーチ・ストラテジーつまり情報検索戦略をどういうふう立てるかを見てみたいと思っております。

ついで、日本でシステムティック・レビューを行った事例をお話いただきます。そ

して、その後、臨床の現場での EBM の実践、これまでに判明している臨床研究の知見を批判的に見つけた上で臨床の現場で生かす方法についてお話をいただきます。(編集部註：実際には、福井氏の時間的な都合で、臨床現場への生かし方が先に話されたが、報告集では本来の順序に配列した)

午後には、世界的な臨床試験の基準で日本の臨床試験のレベルの評価を試みます。ハダッド・スケールという簡単に評価する方法がありますが、そのスケールを用いて、日本の臨床試験を無作為抽出して評価しました。それを報告いたしますが、参加者の方々にも一緒にやっていただくことしております。

それから評価指標の問題や、都合の悪い例を意図的に脱落除外するといった日本独特の臨床試験の手法がありますので、このような問題点も考慮に入れた TIP/JIP の評価基準の案を作りました。その評価基準に

よって新薬を評価した結果どういうふうになったかということ。実際に 94 年から 96 年に承認された新薬について評価を行いましたので、その評価の結果も報告いたします。

評価に伴ってまだ十分な情報が得られない、日本はやや恵まれているといいますが、この分野に関しましては幸い、(新薬)承認に必要な書類というものは、承認に必要な臨床試験結果、毒性試験の結果も含めて、試験結果というのが公表されていなければいけないことになっています。外国では公開されておりませんので、日本は外国に比べてその面では恵まれているのですが(編集部：1999年4月にこの公表の義務規定が廃止されてしまった)しかしながらそれだけに、問題のある情報が隠されているというふうな可能性も十分あると思っております。そういう情報の公開の必要性についても、最後にお話申し上げて、締めくくりの挨拶に移っていききたいと思います。

### 医薬品評価のために必要な考え方と準備 はま ろくろう 浜 六郎

問題の設定——何をレビューするか

今までがあいさつでして、今日の最初の項目であります、医薬品評価のためのシステムティック・レビューの話の導入をさせていただきます。

少し前後するかもしれませんが、午前中のセッションはシステムティック・レビューが中心でして、その前に情報誌に必要な、あるいはトピックの検索を行います。システムティック・レビューのやり方について少し説明させていただきます。

まず何をシステムティック・レビューするかという問題の設定、「日本における薬剤疫学の課題」(第3章)として何を重要な問題として捉えるかが問題です。それぞれの人の価値判断と言いますか、ゲストのヒックスさんもヴァリユー・ベイスト・ヘルス・ケアという話をされておりましたが、今、問題なのは何かということそれぞれの人がそれぞれの分野で問題点を捉えて、それをシステムティック・レビューしていくということになるかと思っております。

システマティック・レビューの具体例

わたくしはたまたま医療裁判に係わっております。実は膜性腎症あるいは、フォーカル・セグメンタル・グロメルロ・ネフロスクレローシス（巣状分節状糸球体硬化症）という、病名も難しいですが、病気も実際難治性の腎臓病があります。この病気に対して、ステロイドのパルス療法を行ったところが、重篤な感染症などを起こされて亡くなられました。セシルなど外国の代表的な内科の教科書を開いてみると、膜性腎症に関しては、効くというのと効かないのとの意見が別れている。巣状分節状糸球体硬化症に関しては、ほとんど効かないということになっている。ところが日本の文献では、効くという報告もある。本当はどうなのか、どのように臨床試験がやられて、どのように報告され、どう評価されているのかということに疑問を持ちました。

もう一つは、急性喉頭蓋炎という、これも喉頭が閉塞して窒息死することもあるたいへん重い病気ですが、ステロイド療法が実施され（しかも非ステロイド抗炎症剤も併用されていて）、この場合は出血性の胃潰瘍を起こして最終的に患者さんが亡くなられた。そこで、急性喉頭蓋

炎のような感染症にステロイド剤は本当に安全で効果があるのか、世界的にはどのように評価されているか疑問を持ちました。

そこで、情報検索の専門家であり、大津さんや八重さんにこれらの文献の検索を依頼いたしました。どこまで出来たのか不明ですが、できたところまでお話いただけることになっております。

仮説の立て方

何事も仮説が大切でありまして、どういうふうな仮説を立てるかということで、そのレビューが決まってくる。それとシステマティック・レビューの概念を非常に端的に表した言葉として、このシステマティック・レビューというのはサーベイである、ということです。疫学的なサーベイであるという概念として捉えていただきたいと思えます。従って、あらゆる関連する情報をきちんと集めて、それをバイアス（偏り）を少なくして本当の姿というものを見つけ出そうというふうな大規模なサーベイ、調査であります。

その調査では仮説、仮説が大切であります。いかにうまく仮説を設定するかによってその調査の成否が決まってくるくらいであります。

仮説を設定する前に、調査で明らかにしようとしている問題をうまく設定する必要があります。例えば図-1はそのような問題をうまく設定した例、Well formulated question ウェルフォーミュレイティド・クエスチョンです（適切な疑問の定式化ともいう）。調査で明らかにしたいことを一行の文

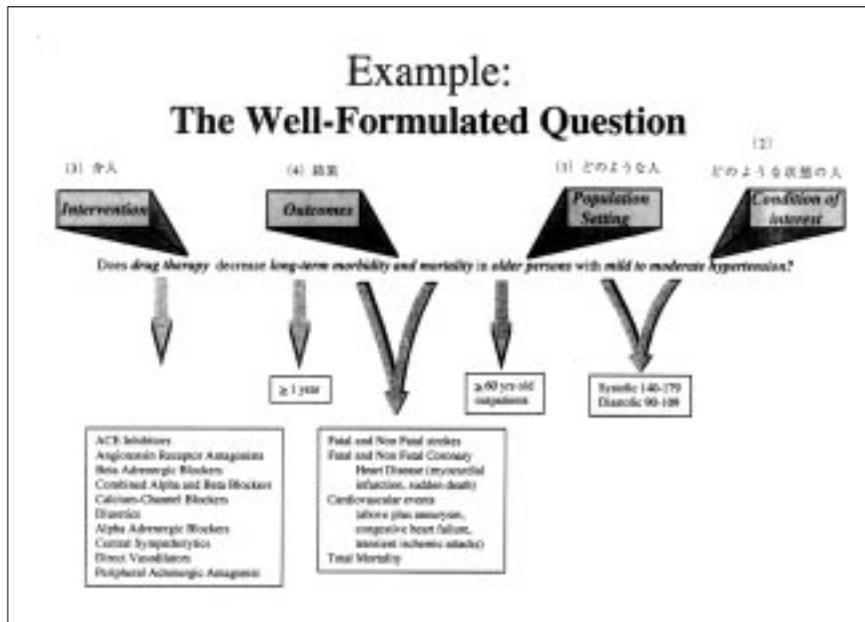


図-1 コクラン共同計画：システマティック・レビュー・ハンドブック第3版より

章の中に凝集するのです。ふつう、このように1行の中に十分に盛り込むことができます。第1の例でいいますと、まず最初に、

(1) どのような人 (population setting) に使うのかです。たとえば、60歳以上の外来患者の人を考えます。つぎに

(2) どのような状態の人か (condition of interest) たとえば収縮期血圧が 140mmHg から 179mmHg もしくは拡張期血圧が 90 から 109 という軽症ないしは中等症の高血圧の人を対象として、

(3) どのような介入 (intervention) をするか、これはたとえば薬剤、高血圧の場合には降圧剤ですね。これを使ったら、

(4) 結果 (outcome) はどうなるか？ つまり、長期使用後の合併症や死亡を減らすことができるのか。

ということの問題点として、これから調べようとするわけです。

これを一行で表すと、  
 「高齢者の『軽症～中等症の高血圧』に『降圧剤』を長期に使用後の『合併症や死亡が減るか？』となります。

別の「適切な問題の設定」の例は  
 「成人患者の『虚血性脳卒中の初期』に、『抗凝固剤』を使用して、『予後は改善するか？』

私が疑問に思い、解決しようとしている問題を設定してみます。

「成人の『ネフローゼ患者』に対する『ステロイドパルス療法』は、『透析導入や死亡を減らすか？』

「小児と成人の『急性喉頭蓋炎』に対する『ステロイド療法』は、『要挿管や死亡を減らすか？』

ということで、無事、ほぼ適切な問題設定（疑問の定式化）ができました。

やってはいけないこと  
 その場合のやるべきことと、やってはいけないことがあります。やるべきことというのは、こういうきちんとした仮説を立てることであり、特に、やってはいけないことを少し強調しておきます。アポイド、やってはいけないことは、まず、あなたの質問という問題をあまり狭い範囲にしすぎないように、また逆に、あまり広すぎないようにということが一つ。それから、いったん設定したら、途中で変更しないように、ということです。それぞれ非常に重要な問題であります。

私が設定した問題でも、この点は問題になりました。例えば、巣状分節状糸球体硬化症は、ネフローゼの特別な型で、腎臓病のある種の特別な病態ですが、そういう特別のものに限ってしまうと、出てくる臨床試験論文は非常に少なくなる。また、急性喉頭蓋炎ということでやっても、狭くてあまり論文が出てこないのですが、呼吸器感染症となりますと、今度は非常に広すぎて、今度は逆に論文が多すぎてのが絞れない。そういう問題あります。このようなことをいろいろ考えてチェックリストを作って、それで最初にプロトコールを書きなさい、ということでもあります。

そういうことが決まって、それぞれの仮説を検定するために必要な項目が決まってきたら、文献検索を行う。いったん決めたら文献検索を始めたなら、設定した問題はあまり変えない。その前に瀬踏みと申しますか、予備的な調査が大切なのです。

少し長くなりました。では、次に情報の検索に移っていききたいと思います。次から別府さんに司会を移らせていただきます。