

は悪化して、3日後に死亡した。(臨床薬理 26:207,1995)」。この症例に見られた急性骨髄性白血病とインターフェロン療法間の因果関係は明らかではありませんが、疑いなく重大な adverse event であり、今後の監視が必要だと考えます。確かに、インターフェロン治療によって、肝細胞癌の発生頻度は抑えられることが期待できますが、その他の悪性腫瘍に関しては、長期にわたる追跡調査を待つほかないわけで、本当の意味のインターフェロンの有用性については、まだ結論が出ていないのだと思います。当面の疾患に対するクスリの効果も大切ですが、新し

い治療に対しては、長期にわたる adverse events の監視が、何がなんでも必要であります。

### TIP 編集部へ情報を

TIP 誌スタッフは非常に忙しい者の集まりで、十分なことが出来ていませんが、特定の、特殊な領域の副作用報告を目にされた場合は、是非、TIP 誌編集部へ「こういう副作用報告がある」ということをお知らせいただければ、わたくしどもこのCAPSULE がもっと充実するのではないかとっております。

## 臨床現場での Evidence-Based Medicine

ふくいつくや  
福井次矢

京都大学大学院医学研究科臨床疫学、研究者

昭和 26 年生まれ。京都大学医学部卒業、ハーバード大学公衆衛生大学院卒業。聖路加国際病院、国立病院医療センター循環器科、佐賀医科大学附属病院総合診療部を経て、現職(京都大学医学部附属病院総合診療部部長併任)。著書に、『EBM 実践ガイド』(編集、医学書院、1999)、『臨床医の決断と心理 Clinical Decision Making』(医学書院、1988)など。

はじめに

京都大学の福井と申します。(医薬品を主に取り上げている今回の)医薬ビジランスセミナーの中で薬のことを直接扱わないテーマを私は用意してきております。臨床現場での EBM ということで話をするようにということですので、私の立場から Evidence-Based Medicine を日常の診療の中、臨床研修の中でどういうふうに取り込もうとしているのか、またどういう考え方なのかについて話をさせていただきます。

おそらく基本的な考え方というのは、医薬品の有効性、副作用を評価するときに用いられる臨床疫学的な考え方そのものとほとんど同じだと思います。

EBM の必要性：診療パターンの違いとその根拠  
医薬の分野だけではなくて、診療には常に不確実性を伴っております。地域や国による診療パターンの違いが1980年代から繰り返し指摘されてきております。これは手術の頻度についてですが、病気の頻度、年齢などについて標準化されたもので、なおかつ3つの国で、例えば子宮摘出術の頻度が、地域や国によって5倍も違うとか、扁桃摘出術の頻度が3倍違うというものであります。

こういう診療パターンの違いの背後にあるものは、何といたっても科学的データの欠如であります。どのような診療が一番いいのか、その根拠が分かっていないんです。個人差、自由裁量

に任されているところが非常に多いわけです。また、同じ病気で同じ治療が勧められる患者さんが複数いたとしても、価値観がさまざまに異なるために、どうしてもチョイスが異なってくることがあります。例えば扁桃摘出術が適応にならないような人でも、将来のことを考えて自分はどうしてもやってほしい、という患者さんもいるわけです。その他にも医療費の支払いシステム、文化的・社会的背景が異なるとチョイスが異なることは当然ございます。

このセミナーでもしばしば出てきていると思いますが、コクラン・センターを始めた研究者たちが、この問題に関して大がかりな調査をしました。妊娠時や分娩時の281種類の医療行為を取り上げまして、それを科学的な視点で評価すると、有効性が証明されたものは幾つあるのか、という研究です。

281のうち35%は有効性が科学的な視点からいっても証明されている。ところが21%は無効であるにもかかわらず世界中で広く行われている。43%は科学的に有効性が証明されていない。このような結果でありました。

EBMとは：信頼できる証拠に基づいて理に叶った診療を行うこと

ー昨日、ヒックスさんが Evidence-Based Medicine についてお話をされているようですが、私の立場から概略を説明させていただきます(編集部：セミナー1日目のゲスト講演：

医薬品評価の方法

その(3)

(M・N・O)

毎月11回28日発行 The Informed Prescriber 第12巻10号 1997(平成9)年10月28日発行 105

**CAPSULE**

BCGワクチンによる Reiter 症候群  
35歳の女性が膀胱癌に対して膀胱内に5回目的BCG投与を受けた後、Reiter 症候群を発症した。患者は両眼の結膜炎を来し、右手首の激しい痛み、膝眼および紅斑が出現し、その後関節障害を来した。1週間後、左膝と右手中指関節に関節炎が見られた。検査では、白血球増多、血沈亢進、CRP およびASLO値の念価を認めた。インドメタシンが投与され、2週間後には症状は消失した。  
Saperia L et al. Scand.J.Urol. & Nephrol. 31: 211,1997

インターフェロンα(スミフェロン)による Sheehan 症候群の増悪と昏睡  
54歳の女性が、C型肝炎に対するインターフェロンα治療の4日目に昏睡に陥った。昏睡は、もともと存在した Sheehan 症候群が増悪した結果、重篤な低Na血症と低血糖により起こされたものと考えられる。患者は糖尿病の既往歴を有していた。インターフェロンα100万単位/日筋注を開始して4日目に、昏睡状態となった。血糖は60mg/dl で、グルコースIV投与がなされた。血糖はすぐ回復したが、意識レベルは半昏睡程度に戻ったに過ぎなかった。インターフェロンα治療の約2週間後、他の病院へ移送された。入院時、血圧125/66mmHgで、重篤な低Na血症・低Cl血症を認めた。電解質輸液により、徐々に意識レベルは軽度程度にまで改善した。検査結果は Sheehan 症候群を示しており、ハイドロマチオンと甲状腺ホルモンにより意識レベルは改善した。  
Mahe K et al. J.Gastroenterol. & Hepatol. 12: 551,1997

インターフェロンα(スミフェロン)によるネフローゼ症候群  
54歳の男性の慢性腎臓性白血病に対するインターフェロンα治療に続いて、ネフローゼ症候群が起こった。インターフェロンαは500万単位/dayの量で開始されたが、下痢、関節痛、筋肉痛、体重減少のため300万単位/dayに減量された。約7ヶ月間のインターフェロンαによる治療の後、発熱、末梢の浮腫および右胸水貯留で入院した。検査では軽い貧血が認められた。血清クレアチニン0.8mg/dl、BUN 17mg/dl、クレアチンクリアランス96ml/min、アルブミン1.4g/dlで、24時間尿蛋白排泄量は7gであった。感染は除外され、ネフローゼ症候群と診断された。急性転化を来しインターフェロンα治療は中止され、タウノマイシン、シタラビン、チオグアニンが7日間投与されたが、翌日、尿蛋白排泄量は24時間で0.5gに

減少し、血清アルブミンは2.4g/dlに増加した。その後、利尿剤治療で浮腫減少を来し感染により死亡した。  
Iudak-Aipdon T et al. Clin.Nephrol. 48: 59,1997

ジクロフェナク(ボルタレン)による溶血性貧血  
75歳の女性が、ジクロフェナク治療中にケムス試験陽性を示す急性溶血性貧血を発症し、腎不全を来した。患者は骨関節炎の症状に対して約2年前から定期的なジクロフェナクを服用していたが、溶血性貧血を来して入院した。入院の約2週間前にジクロフェナク75mg錠を2錠服用し、症状が出現する24時間前にも1錠服用していた。入院中、腎不全による無尿が見られ、2週間後に7回の血液透析を必要とした。腎機能は改善し25日後に退院した。退院時、末梢血の所見も正常化しており、ジクロフェナクを服用しないようにアドバイスされた。  
Beugie D et al. Blood 90: 407,1997

インターフェロンα-2a(キャンフェロン)による重症筋無力症  
59歳の男性が、腎臓病の手術に引き続いて行われたインターフェロンα-2a治療の後、重症筋無力症と診断された。患者は最初、インターフェロンα-2a 300万単位/日を開始され、1週間後に300万単位ずつ増量された。2ヶ月間の治療(最終の用量は1800万単位/日)の後、白血球減少とインフルエンザ様症状のためインターフェロンα-2a 治療は中止された。中止して1ヶ月後、視覚、四肢の脱力、嚥下障害を来した。検査の結果、抗アセチルコリン受容体抗体の抗体価が7855PML(正常<400)で、チンシロン・テストが陽性を示した。ピリドスチグミン、ブレドニゾン、アザチオプリンが投与され、症状は軽減した。約6ヶ月後のfollow-upで、抗アセチルコリン抗体の抗体価は1811PMLで、状態は安定している。  
Iora I et al. Europ.Neurol. 38: 68,1997

プロピルチオウラシル(チウラジール)による ANCA 陽性の急速進行性糸球体腎炎  
甲状腺機能亢進症を有する 52 歳の女性が、プロピルチオウラシル(PTU)300mg/day投与後に、ANCA陽性の急速進行性糸球体腎炎を発症した。PTU 300mg/dayに増量した後、甲状腺機能は正常化した。両側下腿に紫斑が出現し腎機能は急速に悪化して入院した。皮膚生検では白血球破壊性血管炎が明らかで、糸球体に半月体形成を認めた。血清学的にはANCA陽性、抗核抗体(+)であった。PTUを中止してブレドニゾン投与を行い、紫斑は消滅、ANCAも陰性化して腎機能も徐々に回復した。  
Kodoh Y et al. Clin.Nephrol. 48: 41,1997

アンフォテリシンB(ファンギゾン)による低Mg血症  
17歳の男児が、アスペルギルス肺炎の疑いでアンフォテリシンB 50mg/day IVによる治療の途中で、低Mg血症を来した。患者は慢性肉芽腫性疾患を有し、肺炎の疑いで入院、入院6日目にアンフォテリシンB治療が開始された。5日後、腎臓病予防のためアンフォテリシンBは中止となった。入院16日目に服用量(20mg 1日おきに点滴投与)で再開された。この間、血清Mgは0.9mg/dlに減少し、第19日日より、アンフォテリシンBを中止して硫酸マグネシウム12.5mgが1日おきに投与された。硫酸マグネシウム補給の後、血清Mgレベルは1.4~1.7mg/dlに増加したが、第25病日に、過性の左半身の感覚異常を経験した。テタニーを認め、低Mg血症の結果と考えて硫酸マグネシウムを 25mEq/dayに増量したところ、以後テタニーのエピソードはなかった。アンフォテリシンB治療中には、テタニー、全身痙攣などを念頭に置くべきであり、その際には大量の硫酸マグネシウムを充分な期間、投与すべきである。  
Narita M et al. Europ.J.Pediat. 156: 421, 1997

ジゴキシン/クラリスロマイシン(クラリス、クラリシッ)併用時に見られた心電図異常と悪心・嘔吐・下痢  
78歳の女性で、ジゴキシンとクラリスロマイシン服用時に、相互作用によると思われるジゴキシン中毒が出現した。うち血清心不全に対してジゴキシン治療を始めて約3ヶ月後(0.25mg/dayまで増量)に、発熱、悪心、嘔吐などを含む感冒様の症状でクラリスロマイシン500mg1日2回の服用を開始した。クラリスロマイシンを開始した翌日、下痢が起り、悪心・嘔吐も持続して入院した。血清ジゴキシン濃度は、最後にジゴキシンを服用して8時間後の検血で4.4μg/lであった。心電図のSTの変化はジゴキシン中毒に合致した。クラリスロマイシンが中止され、ジゴキシンも中止され、まもなく症状は消失した。入院5日目に血清ジゴキシン濃度は1.5μg/Lに低下し、0.125mg/dayの用量で再開された。退院して12日後のジゴキシン濃度は0.7μg/lであった。  
Nowarskas J et al. Ann.Pharmacotherapy 31: 864,1997

Evidence-Based Medicine, Evidence-Based Healthcare とコクラン共同計画についてを参照)。

信頼できる証拠に基づいて理に叶った診療を行おうとするのが Evidence-Based Medicine、EBM という言葉の表しているところだと思います。今までそういうことをしてこなかったのか、といわれると大変心苦しいのですが、実際はつぎのような、EBM に反するパラダイムの下で臨床医は働いてきたと言われます。

EBM に反するものの中で、まず第一は、非体系的なデータや経験に基づいて判断してきたという点です。浜さんがシステムティックという言葉が使われていますように、ある基準に基づいて詳細にデータを検索して、考える、という体系的な考え方ではありますが、アン・システムティックに、自分の目の前、身の回りにあってたまたま遭遇するデータや経験に基づいて判断していた、ということです。

二番目が、全体でなく部分を見て判断してきたという点です。細胞だとか遺伝子だとか、動物実験レベルの病態生理、基礎医学的な知見、メカニズム、予測される細胞レベルでの事象に基づけば人間で何が起こるか正確に予測できるだろうという考え方がありました。しかし、それに基づいて実際にやってみると間違いがたくさん出てきました。

三番目が、信頼できる科学的証拠に基づいてではなく、特定の専門家や権威者の意見に基づいて判断してきたという点です。ある特定の病態、手技、例えば内視鏡だとか血管造影だとか手技のエキスパートが持っている個人的な意見をそのまま信頼してしまう傾向が医療の世界にはあります。エキスパートの医師が持っている意見に、科学的な裏打ちがあるかどうかということと必ずしもそうではないのですが、そのことについては、あまり批判的に見て来なかった。

これらの従来の医師の常識の枠組みをかなぐり捨てて、信頼できる科学的なデータに基づいた診療に立ち戻ろう、というのが Evidence-Based Medicine の基本的な考え方だろうと思います。

## EBM の手順

EBM のやり方については、このセミナーで何度も出てきているかもしれませんが、次の4つのステップを踏む必要があります。まず、

### (1) 疑問点の抽出

目の前の個々の患者さんを見て、まず何が分かっていないか、を抽出する作業が必要です。分かっていることと分かっていないことを仕分けて、分かっていないことを疑問としてうまく抽出し、問題の設定をします。〔編集部註：M-1、P.275 浜の講演を参照、臨床現場のEBMも、システムティックレビューのための疑問の設定も基本的には同じ〕。

### (2) 文献の検索

その疑問を解くために文献検索をする。どうすれば最も短い時間でしかもお金がかからないで信頼できる文献に遭遇することができるかということ自体が研究の対象にもなっています。

### (3) エビデンスの質の評価

次に得られた文献を批判的に評価する。信頼できるかどうかという視点を持って一人ひとりの医師が読みこなすという作業が必要になります。従来の臨床疫学では文献の批判的吟味と言われてきたものです。内的妥当性の判断とも言われます。

### (4) エビデンスの適用性の判断と適用

最後に、文献から得られた結論を、目の前の患者に応用することが適切かどうかを判断します。そして、妥当性のあるものについては患者へ応用することになります。外的妥当性の検討とも言われます。

EBM を実践するためには、以上の4つのステップを踏む必要があります。

## 文献検索と、信頼性が高く効率のよい情報源

文献検索を臨床医の立場から見てみたいと思います。あまり信頼はしていないはずなのですが、パンフレットが目の前にころがっていると、そういうものも自然に知識の一部になっている可能性があります。

## EBM に有用なインターネット上の情報源 (1999年4月現在)

### 全文をインターネットで公開している医学雑誌 (一部)

Annals of Internal Medicine	<a href="http://www.acponline.org/journals/annals/annaltoc.htm">http://www.acponline.org/journals/annals/annaltoc.htm</a>
BMJ	<a href="http://www.bmj.com/index.html">http://www.bmj.com/index.html</a>
Lancet	<a href="http://www.thelancet.com/">http://www.thelancet.com/</a>
New England Journal of Medicine	<a href="http://www.nejm.org/content/index.asp">http://www.nejm.org/content/index.asp</a>
NLM がリンクしている医学雑誌リスト	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/fulltext.html">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/fulltext.html</a>

### 教科書

Harrison's Principles of Internal Medicine	<a href="http://www.pbg.mcgraw-hill.com/medical/">http://www.pbg.mcgraw-hill.com/medical/</a>
--	---

### 文献データベース

PubMed (無料)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/</a>
HealthGate (無料)	<a href="http://www.healthgate.com/res/index.shtml">http://www.healthgate.com/res/index.shtml</a>
Internet Grateful MED (無料)	<a href="http://130.14.32.47/cgi-bin/startIGM?account=&amp;password=">http://130.14.32.47/cgi-bin/startIGM?account=&amp;password=</a>
WebSPIRS	<a href="http://forge.silverplatter.com/webspirs/webspirs.htm">http://forge.silverplatter.com/webspirs/webspirs.htm</a>
OVID Online	<a href="http://www.usaco.co.jp/ovid.htm">http://www.usaco.co.jp/ovid.htm</a>
SUNMEDIA 学術情報サービス (文献送付サービスあり)	<a href="http://www.sunmedia.co.jp/">http://www.sunmedia.co.jp/</a>
JOIS (文献送付サービスあり。JMEDICINE ファイルには医学中央雑誌が含まれている)	<a href="http://www.jst.go.jp/">http://www.jst.go.jp/</a>

### 二次的出版物

コクラン共同計画関連	<a href="http://www.cph.mri.tmd.ac.jp/jancoc/homepage.html">http://www.cph.mri.tmd.ac.jp/jancoc/homepage.html</a> <a href="http://updateusa.com/cochrane.htm">http://updateusa.com/cochrane.htm</a> <a href="http://hiru.mcmaster.ca/cochrane/">http://hiru.mcmaster.ca/cochrane/</a>
CancerNet (無料)	<a href="http://cancernet.nci.nih.gov/">http://cancernet.nci.nih.gov/</a>
AHCPR (無料)	<a href="http://text.nlm.nih.gov/ftsr/pick?collect=ahcpr&amp;cc=1&amp;oldK=34464&amp;t=0&amp;t=874476543">http://text.nlm.nih.gov/ftsr/pick?collect=ahcpr&amp;cc=1&amp;oldK=34464&amp;t=0&amp;t=874476543</a>

### 文献管理ソフト

ENDNOTE	<a href="http://www.niles.com/">http://www.niles.com/</a>
GetARef	<a href="http://www.bekkoame.ne.jp/~takcm/gar/gar.html">http://www.bekkoame.ne.jp/~takcm/gar/gar.html</a>
Ref for Windows (無料, Ver.3以降は有料)	<a href="http://member.nifty.ne.jp/refwin/">http://member.nifty.ne.jp/refwin/</a>

表-1 (福井次矢編集『EBM 実践ガイド』医学書院, 1999)

教科書も重要な知識源になっています。月刊雑誌や週刊雑誌などアップ・トゥ・デイトの知見の雑誌を常にフォローするという作業は必要なのですが、多忙な臨床の間にすべての雑誌に目を通すことは実際にはなかなか困難です。

そこで、5～6年前から、質のよい重要な論文を抜き出して紹介する二次情報が何種類か出版されるようになってきました（前ページ表-1）。オリジナルの医学雑誌に出た研究を、臨床疫学あるいは Evidence-Based Medicine の専門家が目を通して、真に信頼できると思われる論文をピックアップして雑誌として発刊しているものです。アメリカの内科学会から出している雑誌として、ACP (American College of Physicians) のジャーナルクラブというものが有りますし、イギリスでサケット氏を中心として Evidence-Based Medicine という名前の雑誌も出ております。ですから、ゴミのような文献も混ざっている医学雑誌を読むのではなくて、クオリティーが検証された、「セカンダリー・ジャーナル」と言われる、あるレベルのクオリティーを満たしたものを紹介する雑誌が、最近幅広く利用されるようになってきているのです。

この ACP ジャーナルクラブを CD-ROM で提供しているものもありますし、コクラン・ライブラリーも CD-ROM で年に 4 回、今年の分については第 3 集まで来ております。オーソドックスな教科書は世界的に認められているものでも改定される間隔が 3 年から 4 年あります。出た頃には古くなったデータが入っていたりするのですが、そういう時間的なインタバルをおかずに、CD-ROM で提供するものが最近の主流になってきていると思います。

MEDLINE も使わざるを得ないことが多々あります。MEDLINE に関しては必ずしもこれは臨床医のためだけではなくて、基礎医学のデータも膨大なものがあるわけですし、ここから如何にしてクオリティーの高いものをピックアップするかとなると、それはそれである程度の手技と知識が必要になります。

### エビデンスの質の評価（批判的吟味）

次に、このような文献検索で得られた文献について、私たちは文献自体が本当に信頼できるかどうかを考えなくてはなりません。そのために、研究自体がどのようなデザインで行われているのか、どのようなバイアスが入っている可能性があるのか、また偶然性だとか、統計手法とか、いくつかのチェックすべきポイントがございます。診断の研究についてなのか、予後についてなのか、治療についてなのかでチェックポイントは微妙に異なってきますが、要は、研究デザインとバイアスが一番のポイントになります。

バイアスは、観察結果に系統的誤差を生じさせ、偶然にはバラツキを生みます。研究デザイン、データ収集、分析の各段階でバイアスと偶然を排除するための工夫がどのくらいなされたかによって、エビデンスとしての強さを段階評価します。

一例として米国の医療政策研究局 (Agency for Health Care Policy and Research: AHCPR) が採用しているエビデンスのタイプ分類を表-2 に示します。

- 1 a ランダム化比較試験のメタ分析による
- 1 b 少なくとも一つのランダム化比較試験による
- 2 a 少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験による
- 2 b 少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究による
- 3 比較研究や相関研究、症例対照研究など、よくデザインされた非実験的記述的研究による
- 4 専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床経験

表-2 エビデンスのタイプ分類 (AHCPR)

理想的なデザインによる完璧な研究というのは現実にはなかなか存在せず、倫理的理由や費用、時間の制約などが障害となって理想的でないデザインで妥協せざるを得ないことが多くあります。エビデンスの質の評価の目的は、研究の欠点をあげつらうことではなく、臨床応用に耐えうる程度の実用的な信頼性があるかどうかを判定することにあります。

### エビデンスの適用性の判断と適用

次に重要な EBM のステップは、得られた論文の結果を実際に目の前にしている患者さんに臨床応用できるかどうかを検討することです。そのためには、どういうところで行われた研究なのか、どういう対象患者群で得られたデータなのかを検討することが非常に重要になります。これを外的妥当性の検討といいいます。病態生理学的特徴、薬物代謝の人種差や個人差、合併症の有無、ベースラインの罹患のリスクなど、目の前の患者さんと研究対象となった患者とで同じなのか異なるか。このような情報が、目の前の患者さんの個別の診療には必要だからです。

(編集部：患者がある病気になるベースの罹患率が外国と日本の患者とで大きく異なる場合には特に重要である。たとえば欧米では心筋梗塞が死因の 40% 以上を占めるが、日本人ではわずか 6～8% であるため、コレステロールが高いことは欧米人では死亡の大きなリスク因子であるが、日本人では逆にリスク減少因子である。したがって、欧米での一次予防のデータは日本では適応できない。このように、研究が実施された対象患者や、どこで行われた研究であるかという背景は考慮すべき重要な点だということである。)

さらには実際の臨床現場では、患者のコンプライアンス、医療施設の設備、医師の能力の差も問題になります。患者さん一人ひとりの人生観であるとか、QOL を如何に理解して臨床判断に組み込むかということも重要なことです。患者さんの希望や人生観を考慮しないで、信頼できる論文の結果がこうだからと有無を言わず押しつける医師は、もはや受け入れられないと思います。

また、個人だけでなく家族や社会全体の価値観を考慮して患者さんへの適応を決定する必要も出てきます。

データの持つ臨床的価値の吟味 (RRR, ARR, NNT) ——高尿酸血症の治療を例にして——

幾つかの事例を挙げて、ちょっとした考え方

の差で、いかに臨床判断が変わるかということをお見せしたいとおもいます。尿酸値の違いによってどれくらいの頻度で痛風発作が起こるかを示したデータがあります。血液中の尿酸値が 9mg/dl 以上の人の場合には、1 年目は 2～3% の可能性で痛風発作が起きると言われています。2 年目は 11% くらい、5 年間観察すると 21～22% の可能性で痛風発作が起こるというデータです。ところが 7mg/dl 以下ですと、1% 以下の頻度でしか痛風発作が起こらない。

これは 7000 人ほどを対象にして 5 年間もフォローアップするという息の長いアメリカでの疫学研究データであります。このようなデータがある場合、ここにご参加のみなさんは尿酸値が 9mg/dl だとすると、尿酸を下げる薬を飲みたいと思われませんか。

1 年目で考えるとおそらく 2% 足らずの差しかありません。先ほどのデータとは別のデータでは、1 年目で痛風の発作の発症頻度が (尿酸値が) 9mg/dl 以上のままですと 4.8% の人に起こる。7mg/dl 以下にすると 0.1%。ということは薬を使って (発作発症の頻度を) 4.8% から 0.1% まで下げることができるということになるわけです。4.7% だけ痛風発作が起こる可能性が低くなるということです。これまでのデータの提示方法では、4.8% が 0.1% へ 4.7% 減ったので  $4.7 \div 4.8 = 97\%$ 、つまり治療効果は 97% あるという表し方をします。

4.8 が 97% 減ったといっても、減る前が 4.8% ですから、減った分はあくまで 4.7% です。このことは、21 人 ( $1 / 0.047 = 21$ ) の人が薬を飲んで、漸く 1 人だけ痛風発作を予防できるという、そういう数値になります。

97% 効果があるという言い方 [ 相対リスク減少 : RRR; relative risk reduction ] と、絶対値で 4.7% 減らすことができるという言い方 [ 絶対リスク減少 : ARR; absolute risk reduction ]、それから 21 人が薬を飲んで漸く 1 人だけ痛風発作から逃れることができるという言い方 [ 治療必要人数 : NNT; Number needed to treat ] のどれを用いるかによって、かなり薬の有効性に対する印象

が違うんですね。(編集部註：しかも薬を使用する場合には、一定の確率で重篤な害反応も起こり得ることも考慮する必要がある。)

こういうふうに数値に表すことによって、今まですごく効果があると言われてきた薬も何百人かが飲んでようやく1人で病気の予防ができるとか、何千人もの人かが飲んでようやく1人の命を救うことができるというふうな種類のデータ(NNT：1人の人を救うために、何人の方が薬を飲まなくてはならないか、または治療を受けなくてはならないかという指標)を示すことによって、案外思っているほどには効果がない、ということもわかってきております。

例えば高脂血症の薬も、飲めばほとんどの人で心筋梗塞を予防できるような印象を与えておりますが、最近のデータでは40～60人の方が飲んでようやく1人で心筋梗塞による死亡が予防できるという効果しか実際はないわけです。私が、「実際はこれくらいしか効果がないわけです」と言うと、明らかにネガティブな言い方をしているわけで、これをポジティブに、「40～60人のうちの1人、そんなに高い頻度で心筋梗塞による死亡を予防できるのか」という考え方もあります。そここのところは価値観による判断になります。

#### 直接的なデータがない場合の判断

——脳ドック、未破裂脳動脈瘤の手術を例に——

もうひとつの問題として、临床上、判断に直接役立つデータのない分野がたくさんあります。このような場合にはデータを組み合わせるしかありません。

たとえば、最近脳ドックがたくさん行われるようになり、まだ破裂していない脳動脈瘤が発見されるようになってきました。1年間に約1%程度の割合で破裂しますが99%は破裂しない、そういうデータがあるのですが、予防的に手術したほうがいいのか、頭を開けて動脈瘤にクリップをかける手術をしたほうがいいのかについては、未破裂脳動脈瘤が発見された人を2群に分けて手術した場合と、しない場合に何年間もフ

ォローアップしてどうなったかを比較するという研究はまだ行われておりません。

ですから、実際にそういう場面に遭遇したときに、手術するかしないかをどういうふうに決めているのかは、私はその分野の専門家ではありませんので分かりませんが、現実的には、日本では非常に多くの予防的手術が行われているようです。

ただ、断片的なデータはございます。私たちは臨床的なデータを見まして、あるテクニックを用いまして予防的手術をやったほうが望ましいのか、やらないほうが望ましいのかをガイド線的に分析することは出来ます。

たとえば、破裂した患者さんについてのさまざまなデータはよく集められています。破裂したら最終的には43%の方が死亡する。全く症状を残さないで治る人は20%足らず。残りの40%近くの方は命は取り留めませんが、何らかの神経症状を残します。おそらく患者さんもそういうふうな話だけを聞けば、「インフォームド・コンセント」で「手術をやってください」と言われる方が多くなるのではないのでしょうか。

未破裂脳動脈瘤の方が予防的手術を受けた場合、一つの施設(北里大学)でのデータです。数が少ないのですが、23人について、死んでいる方はいない。全く後遺症なく回復している人が91.3%、軽い後遺症を残していますが日常生活には全く差し障りなく過ごせる人が2人(8.7%)で手術成績はいいんですね。

1年間にどれくらいの可能性で破裂するかということは、日本だけではなく欧米にもデータは幾つかありまして、数%から0.何%というところに分布しています。ここではとりあえず1%にとっています。この数値を高いと思うのか低いと思うのかはそれぞれ考え方がありと思うのですが、この1%という数字だけを見せて、手術をやりませんか、やりませんか、と決めるのは、ちょっとまずいと思います。

放置した場合にどういうことが起こるか、手術した場合にどういうことが起こるかを、全部組み合わせ判断しなければならぬのですが、

たった一種類のデータだけを見て、手術をやりませんか、やりませんか、というのは理に叶っていないのです。

手術をしても、神経症状を残すことがあり得ます。それをどういうふうに価値付けするかも重要で、人によっては全く寝たきりでも自分は健康なときと同じだけの価値を認めるという人もいれば、自分で電車に乗ったり車に乗ったりして活動できなければ死んでも同様だと感じるようなアクティブな人もいるわけです。そういうさまざまな神経症状について価値付けするといった研究が重要になります。临床上は何らかの方法で行っているわけですね。これをユーティリティと言います。

このようなデータを何十人かの人からインタビューをし、死亡をゼロとし、完全に健康な状態を1.0として価値付けをいたします。

こういうデータを得て、決断分析(decision analysis)という分析を行います。基本的には期待値計算であります。期待値計算というのは、サイコロを今から投げましょうというときに、サイコロは1から6までの目のどれかが6分の1の可能性で出てきますので、期待値は3.5になります。サイコロの目に3.5はないのですが、期待値は3.5という架空の数値になります。

ある特定の手法に則って、先ほどの脳動脈瘤につきましても、枝分かれ図が複雑になるのですが、それに一つひとつのデータを入れて期待値を計算します(数学的にはマルコフプロセスを用います)。経過観察した場合と経過観察した場合は、40歳の人で、神経症状を価値付ける操作をした上で約1年間余命が長くなると計算できます。70歳近くの人でも0.2年、1ヵ月以上長くなると計算できます。

ただし、これは、放置した場合の年間死亡率を1%くらいで計算しているのですが、この放置した場合の年間死亡率が0.2%以下になれば、予防的手術よりも手術せずにフォローしたほうがより期待される余命が長くなることになるわけです(編集部註：最近のデータでは、直径が10mm以下のmmHg破裂動脈瘤の1年間の破裂の

確率は0.05%、手術による合併症(死亡および障害発生)は、十数%となっているので、このデータからすれば、10mm以下の未破裂脳動脈瘤は手術せずに経過を見た方がはるかに安全ということの意味している。]

#### EBMに則った診療ガイドラインの重要性

もうひとつの重要な問題は診療ガイドラインです。EBMは一人ひとりの患者さんを対象に臨床医が行うことですが、これを一人ひとりの患者さんで終わらさないで、診療上頻回に出会う問題点についてはあらかじめガイドラインを作っておこうという動きは当然出てきます。このような診療ガイドライン作りはかなり精力的に行われるようになってきております。

欧米で活発で、アメリカではガイドライン作成を主たる業務としているような国の施設もあり、二百数十人のスタッフを抱えて非常に重要なガイドラインを出してきております。これまでに18のガイドラインを作成してきております。

EBMは、いろいろなレベル、やり方で活用されるわけで、目の前の患者さんの例は先ほど出しました。院内での頻度の高い病気につきましてはマニュアルを作ったり、国レベル、国際的なレベルでのガイドライン、また最近では看護婦さんの分野でケア・マップという考え方が入ってきておりますが、このケア・マップも実際は一つひとつの医療・看護行為についてEBMに基づいて評価したものが最も望ましいのですが、残念ながらエビデンスのない事柄も多くあり、とりあえずの項目を入れる場合が多々あるようです。

最近になって診療ガイドラインがどれくらい診療上有用なのかも研究され結果が報告されるようになってきております。これはイギリスの人たちがレビューしたのですが、ガイドラインを用いることによって医師の診療内容が変わったかどうかをみています。59のガイドラインのうち、55については医師の診療内容が統計学的に有意に変化したという結果が得られています。

ところで、医師の診療内容が変わることはあくまで中間的な指標でしかなく、本当の最終目標は、患者さんのアウトカム、健康状態が改善したかどうか、病気を予防する可能性が高くなったかどうかなど、患者さん自身の健康アウトカムの改善が最終指標です。

この患者さんのアウトカムを指標としたものにつきまして、今まで11の診療ガイドラインが評価されております。11のうち9の診療ガイドラインは患者さんの健康が有意に改善されていると発表されていて、診療ガイドラインの有効性は確実ではないかと私は考えております。

次にケアマップです。ある病気で入院した人について、検査、処置、患者と家族への説明や教育など、医師や看護婦（士）だけでなくソーシャルワーカーなど他のすべての職種も含めて、患者さんが入院した時にやるべきことを全部ピックアップして、1日目にやるべきこと、2日目、3日目、あるいは手術が終わったらその日にやるべきこと、術後2日目にやるべきことというように全部表にします。

今までは、医師は医師同士で、看護婦さんも別個にやっていて、話し合いをすることがあまりなかったのですが、ケアマップは職種間のコミュニケーションをよくするという効果もあるわけです。1人の患者さんに関わる職種の人がそれぞれ何をするかを全部書き出したものです。例えば手術の前後で予防的に抗生物質をやるといふときも、こういう表にのせるときには、本当にそれが効果があるかどうかを白日のもとで検討されることになります。看護婦さんとも、予防的に抗生物質を投与することが本当に効果があるかどうか、ディスカッションせざるを得なくなるわけです。

アメリカではケアマップを用いることで入院日数は明らかに短くなってきております。患者さんのアウトカムはいいというデータとよくなり、変わらないというデータが錯綜しておりますが、少なくともアメリカでのケアマップの医療経済効果は大きいと言われております。

日本では、これがどういう形で作成し用いる

ようになるのかわかりませんが、少なくとも職種間で、それぞれの医療行為を再確認、エビデンスがあるかどうかを再確認するためには重要な手だてになってくるのではないかと思います。

おわりに

医師にとっても看護婦（士）さんにとっても、優れた臨床能力は5つの要素から成る言われています。患者さんを診る上で、知識があればいいというものではなくて、ヒューマンリスティックな態度も重要ですし、コミュニケーションできるかどうか、それから注射ができる、内視鏡ができるという手技的な側面も非常に重要です。今までお話ししたことは証拠に基づいて定量的に物事を考えられるかどうか、あくまでも確率統計的な考え方なのですが、倫理的側面や患者さんの価値観を組み合わさなくてはならないという意味で、数値化されたデータのみが一人歩きするのは危険だと思います。患者の意向・価値観を取り入れるという側面についてはどれだけ情報検索が簡単になっても臨床医にとって代わることができない部分であり、情報科学がどれだけ発展しても、医師にとって最終的に残る重要な部分と私は思っております。

以上で私の立場からのEvidence-Based Medicineに関わる話をさせていただきました。

## 質疑／討論

**別府**：どうもありがとうございました。EBMの原理から基本構造そしてそれによって起こる効果を非常に具体的な例を通してご説明いただきまして、私も含めて参加者のみなさんの中にも非常に具体的なイメージが湧いてきたのではないかと思います。短い時間ですが質問を。

**近藤**：（医師、放射線科）いいお話ありがとうございました。コメント一つと、質問一つです。今の脳外の脳動脈瘤の話は、北里大学で手術すればいいのかもしれないけれど、世の中には非常に技量の劣った人も手術をやって訴訟も起きてきているというので、こういうところでお話するにはあまりいい例ではないのではないかと。むしろ解説をしていただくのならば、脳ドックをすることの意味、それ自体が問われているのではないかと思います。

質問は、これも初日に薬の治験について質問したのと同じになるのですが、外国のトライアルのデータを日本で使いたくなる状況があるのだと思うのですが、外国でのトライアルの結果を日本で適用することの当否についてどう考えていらっしゃるかとということ、その理屈付けをお聞きしたいです。

**福井**：はい。最初の脳ドックのことですが、確かに最終的には脳ドックそのものの意味を問うべきですし、そのような研究をしたいと思っています。ただ脳ドックでは未破裂脳動脈だけでなくさまざまな病気が見つかること、異常を見つけること以外の健康教育的な役割もあると思いますし、有効性が多岐に渡っているため、とりえず扱いやすい未破裂脳動脈瘤を扱っているというのが実情です。

確かに施設による手術成績の差もございませぬ。あくまでも私たちの研究は北里大学のデータを使わせて貰っているもので、例えばこ

ういうデータがコンピューターで簡単に使えるようになればそれぞれの施設のデータをモディファイすることで、自分の施設ではどの治療法が望ましいのかという個別性にまで踏み込んだ判断ができるのではないかと、将来的にはそうなるのではないかと考えています。

次に外国のトライアルを日本で使うことのは是非ですが、確かに人種がどうなのかは常に頭に引っ掛かっている問題であります。一つひとつの薬については私はよく存じませんが、アメリカ国内でも白人と黒人でいろいろな医療の有効性が違うと言われていますが、その大部分は実は人種差ではなくて社会的な貧困状態、教育レベルの違いなどで説明できるのではないかと論文がいくつか出てきております。人種差というのは思っているほどには大きくはないのではないかと。ただ薬によりましては、明らかに代謝酵素に人種差があるものもございませぬので、そこのところは一つひとつ詰めていかなければならないと私は思っています。

ただし、データがないときは、動物実験とか細胞レベルのデータに基づいて日本人に直接やるよりも、同じ人間ですので、外国人のデータを基盤にして考えるのがより正当性があり、妥当性があるのではないかと考えています。

**革島**：（医師、外科）一つ、意地悪な質問ですが、診療ガイドラインの有効性の報告があるとのことですが、しかしあれはちゃんとしたコントロールのない研究のようなので、福井さんのようにランダム化比較試験がベストだという立場からすると、これは診療ガイドラインを導入するグループとそうでないグループとに無作為に分けて比較するべきではないかと思いますが。

**福井**：論文のうちの幾つかはそういうふうになっているわけです。あるグループについてはガイドラインに則ってやる、あるグループ



については全く従来の診療を続けてもらう。ものによっては施設が違うものもありますし、同じ施設内で両群をとるといってもやっておりません。時間的にガイドラインを導入する以前と導入後との比較という、そういう研究デザインだけではないのです。

**革島：**(医師、外科)もう一つは、無批判に無作為化比較試験がベストであると述べておられましたが、これにはちょっと問題があると思います。と言いますのは、確かに有効性の検定のためには、理論上はベストですが、先ほど村井さんがおっしゃったように、副作用情報に関してはこれは「3た論法」でもいいから迅速に出せといった意見もありますし、有効性の検定に関しましても無作為割り付けの欠点に関してもう少し意識するべきではないかと思えます。もう一つの欠点としては、倫理上の問題があります。アメリカでも実際、貧困層が対象になっていたり、国内では無理だからと外国に出向いて臨床試験したりしている。そういう事実があるということを見無視してはいけません。

それから日本で臨床試験をする時のインフォームド・コンセントをどうするのかという問題です。特に無作為割り付けに関してですね。それをきっちりやると脱落例が増えてくる。脱落例が増えてくると結果が正しくない。そういう非常に大きな問題を抱えているのに無作為化比較試験がベストであると最初から言い切るのはいかかなものでしょうか。

**福井：**全くそれはおっしゃる通りでして、スライドに全てを書き込むことはできませんので、一般的にデータそのものの信頼性という立場で、特に治療法についてはランダム化・コントロール・スタディが最も信頼できるという意味で書いたものです。

治療法だけでなく、検査がどれくらい役に立つかということを見たりする場合は、ケース・コントロール・スタディが好ましいとか、

それはテーマによって全く違うものですから、決して、あらゆる臨床試験は無作為化比較試験でなくてはならない、ということを申し上げてはおりません。倫理上もいろいろな問題があって、行われない場合は次のグレードの研究方法によるデータを用いるのはそれはそれで全く構わないわけです。繰り返すですが、EBMはランダム化・コントロール・スタディでなくてはならないということを主張しているものではありません。ただし、データとしてあった場合には、無作為化比較試験がより信頼できるデータであることが多いという意味です。

**編集部：**講演内容は、講演そのものに加えて、福井次矢氏の許可を得、福井次矢編集「EBM実践ガイド」を参考に編集部で一部手を加えさせて頂きました。詳細は福井次矢編集「EBM実践ガイド」(1999年6月、医学書院)を参照下さい。

## インターネットによる医薬品情報検索 医薬品安全性情報の入手とその利用

やまもと み ち こ  
山本美智子



薬剤師(研究員)

インターネットによる医薬品情報(Drug Info Guide)サイトの運営  
日本病院薬剤師会 放送企画委員(1996年5月-現在)  
厚生省「医薬品情報システムの高度化に関する研究班」ワーキンググループ委員 1998年1月-1999年3月  
医薬品機構「新薬のブリッジング試験のための国際比較研究」喘息班班員(1998年4月-現在)

はじめに

この数年において、インターネットは、情報伝達交換の手段として急速に普及してきました。インターネットは、情報の流通、質、処理などに大きな変革をもたらそうとしています。医薬品情報の分野においても、インターネットは有用なソースとしてどの程度活用できるのでしょうか。具体例を用いて情報の検索を行い、インターネットによる情報入手のメリットとデメリットを理解した上で、有効な活用方法を探ってみます。

ネットワーク

インターネットは、簡単に言うと、強力な通信手段となり、豊富な情報源を有するコンピューターネットワーク間を結ぶネットワークです(図-1)。ネットワーク上に国内外から必要な情報が提供されることにより、またネットワーク上から情報を取り出すことが容易になります。

今回は、医薬品安全性情報の観点から、主に海外からの情報収集を試みますが、テルフェナジンの副作用(QT延長)についての具体例で示しながら、実際にどのような医薬品の情報ソースがあり、それらをどのように収集、利用できるのかみてみましょう。

インターネット上の情報収集方法

情報収集の方法について、

1. 各国各機関の安全性情報
2. 医薬品集、ファクトデータ
3. 検索
  - 検索エンジン(AltaVistaなど)
  - 文献検索(Medline, 各ジャーナルのサイト)の

順序でお話します。

まず、各国各機関の安全性情報には、

- 1) FDA-MedWatch、
- 2) NIH (Clinical Alerts)
- 3) CDC (MMWR,EID)
- 4) NCI (CancerNet)
- 5) Center Regional de Pharmacovigilance、
- 6) Australian adverse drug reaction bulletin
- 7) WHO Adverse Reaction Report Database- Adverse Reaction Newsletter、その他に、
- 8) FIP (World Drug Alerts)
- 9) ATSDR (National Alerts-Toxic Substances)などがあります。

1)のFDA-MedWatchは後で述べます。非加熱血液製剤のエイズへの感染の可能性を指摘したCDCのMMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)は、Web上でも入手可能ですが、メーリングリストに登録すると、海外の利用者に対しても、目次のみ、Acrobat pdfファイル、またはasciiファイルで毎週配送するシステムを取っ