

解 説

Evidence-Based Medicine (EBM) 入門ガイド (5)

予後ならびに害/原因に関する文献の評価

東京女子医科大学 ¹⁾内分泌センター¹⁾外科・²⁾内科, ³⁾衛生学公衆衛生学 II, ⁴⁾腎センター内科,
⁵⁾循環器内科, ⁶⁾医療・病院管理学, ⁷⁾医学部学生

オカモト タカヒロ¹⁾³⁾・ソネ マサヨシ⁴⁾・ウエツカ ヨシロウ⁵⁾⁶⁾・ノムラ カオル²⁾
岡本 高宏¹⁾³⁾・曾根 正好⁴⁾・上塚 芳郎⁵⁾⁶⁾・野村 馨²⁾
ウジハラ マコト²⁾・カワイ ユキ⁷⁾・マツモト ユキコ⁷⁾
宇治原 誠²⁾・河合 由紀⁷⁾・松本有紀子⁷⁾

(受付 平成11年11月27日)

Guide for Evidence-Based Medicine (5)

Critical Appraisal on Articles about Prognosis and Harm/Etiology

Takahiro OKAMOTO¹⁾³⁾, Masayoshi SONE⁴⁾, Yoshiro UETSUKA⁵⁾⁶⁾, Kaoru NOMURA²⁾,
Makoto UJIHARA²⁾, Yuki KAWAI⁷⁾ and Yukiko MATSUMOTO⁷⁾

Departments of ¹⁾Endocrine Surgery・²⁾Medicine (Institute of Clinical Endocrinology),

³⁾Hygiene and Public Health II, ⁴⁾Medicine (Kidney Center),

⁵⁾Cardiology (The Heart Institute of Japan) and ⁶⁾Hospital Administration,

⁷⁾Medical student

Tokyo Women's Medical University

Examples of critical appraisal on articles about prognosis and harm (etiology) were presented as a practice of evidence-based medicine (EBM). EBM is useful only when it is *actually* practiced for daily clinical questions. It is such experience that enables us to understand EBM. The process of understanding will be facilitated by organizing a group in which interested clinicians share and discuss various issues on learning and practicing EBM.

はじめに

EBMは診療で生じた疑問を解決するために実践するものであり、眼の前の一人の患者のために行うものである。EBMの実践は①疑問を明確にする、②情報を検索する、③取り出した情報を批判的に吟味する、そして④情報を眼の前の患者にあてはめる、の4つの段階に分けることができる。

本稿ではEBMの実践として、予後そして害/原因に関する疑問をとりあげ、上記段階の③批判的

吟味と④患者へのあてはめ、を中心に具体例を紹介する。批判的吟味の方法はJAMAのUsers' Guide Series¹⁾²⁾に詳しいが、私たちはワーキンググループを作って検討を重ね、これに改良を加えたので併せて解説、提示する。なお、使用する2つのシナリオはいずれも臨床で遭遇した事例である。

表1 〈予後〉のシナリオに関する, MEDLINE(1966～1999年8月)での文献検索結果

検 索	結 果
1 "fibroadenoma"/	426
2 "adenofibroma"/	1,792
3 1 or 2	2,218
4 "natural history"/	28
5 "follow-up studies"/	209,248
6 4 or 5	209,276
7 3 and 6	60
8 limit 7 to evidence based medicine reviews	0
9 limit 7 to article reviews<best evidence>	0
10 limit 7 to English language	49

EBMの実践<予後>

1. <予後>：シナリオ

44歳の女性が乳房の腫瘍(径2cm)を主訴に外来を受診した。腫瘍は触診で表面平滑で可動性は良好であり, マンモグラフィでは所見はなく, 超音波検査で良性(繊維腺腫), 穿刺吸引細胞診はクラスIIであった。

以上の所見から繊維腺腫と診断し経過をみることを勧めたところ「大きくなるのでしょうか?」と聞かれた。

2. <予後>：疑問を明確にする

まず, 疑問の4要素(患者, 介入, 比較, そして結果)を明らかにする。このシナリオでは以下のようになる。

患者: 44歳の日本人女性, 繊維腺腫

介入: なし

比較: なし

結果: 繊維腺腫の大きさの自然歴

そして解決すべき疑問を, これら4要素を含む一つの文で表現する。

「44歳日本人女性の繊維腺腫に対して介入なしで経過をみた場合, 腫瘍の大きさはどうなるのでしょうか?」

3. <予後>：情報の検索

図書館に行ってMEDLINEの前に坐り, キーボードをたたいて関連文献を探した。使用した検索用語はfibroadenoma (MeSH), adenofibroma (MeSH), natural history (MeSH), そしてfollow-up studies (MeSH) である。

Assessment of the acceptability of conservative management of fibroadenoma of the breast.

Dixon JM, Dobie V, Lamb J, Walsh JS, Chetty U.
British Journal of Surgery 83(2):264-5, 1996.

A prospective study was performed in 202 patients with 219 fibroadenomas, diagnosed by a combination of clinical examination, ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. Patients were given the choice of excision or conservative management with regular monitoring by ultrasonography. Sixteen patients with 18 fibroadenomas opted for excision and all 18 lesions were histologically confirmed as fibroadenomas. A further 152 patients with 163 fibroadenomas were observed for a minimum period of 2 years; 13 fibroadenomas increased significantly in size (all 13 were excised and confirmed histologically as fibroadenomas), 19 decreased significantly in size, 42 resolved and the remaining 89 showed no change in size. Conservative management of fibroadenomas in patients under the age of 40 is safe and acceptable to the majority of women.

図1 <予後>のシナリオに対して選んだ文献

検索結果を表1に示した。検索用語の組み合わせで得た60文献を絞り込もうとEBMR (Evidence Based Medicine Reviews) や Best Evidence を使ってみたが0になってしまう。これらは質の高いevidenceを集めた2次資料だが入手できる情報は限られてくる。そこでMEDLINEの中で絞ることとし, 英語で書かれたものに限定して49文献となった。MEDLINEの画面で49文献に目を通し, シナリオの疑問に最も適切と判断した1つの原著論文³⁾を選んでコピーした(図1)。

4. <予後>：文献の批判的吟味

JAMAのUsers' Guide Seriesに示されたガイド¹⁾を元に改良し, ワークシートを作成したので, これにそって批判的吟味の実際を提示する(図2)。批判的吟味は原著論文に報告された研究の妥当性を検証すること, すなわち研究は信用できるものであるかどうかを問うこと, から始まる。

1) 研究の妥当性1「研究のデザインは何か?」

この論文に報告されたのは前向き追跡研究である。前向き研究では特定の疾患をもつ患者(たとえば乳癌患者)や特定の地域住民など何らかの共通項をもつ人々の集団を予め決めた基準で定義し, 予め決めた調査法で「前向き」に追跡し, 特定の事件(たとえば死亡)が起こるかどうかを調査する。

これに対して後向き研究では調査対象の選択や事件の調査に偏りが生じやすく, 前向き研究に比べて得られる結論の信用は低い。

なお, 前向き追跡研究の調査対象である「何ら

研究の妥当性 (Validity)

1. 研究のデザインは何か？	<input type="checkbox"/> 前向き追跡研究 <input type="checkbox"/> 後向き研究 <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> わからない
2. 追跡の出発点 (zero time) は何か？	
3. 研究対象者は明確な合致基準と除外基準で定義されているか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
4. 研究対象者には偏りがいないか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
5. 結果の評価には客観的な基準を用いたか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
6. 結果の評価は個々の対象者の情報を知らない者が行ったか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
7. 予後に関連する因子を報告しているか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
8. 研究対象者をいくつかのグループに分けて予後と比較している場合、グループ間の様々な相違点を補正して比較しているか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
9. 追跡の期間と率はどうか？ 追跡期間_____ / 追跡率_____ %	

研究の結果(Results)

1. 結果の発生率 Event Rate はどうか？ (点推定値、95%信頼区間)

研究結果の適用可能性 (Applicability)

1. この研究結果を適用できないと言えるほど、あなたの患者はこの研究の対象者と大きく違っているだろうか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
2. この研究結果はあなたの患者の診療に役立つか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない

図2 批判的吟味のワークシート「予後」

かの共通項をもつ人々の集団」のことをコホートと呼ぶことがある。ここではコホートとは「仲間」というほどの意味である。

2) 研究の妥当性2「追跡の出発点 (zero time) は何か？」

予後の調査では対象集団を追跡するのであるが、その場合追跡の出発点 (zero time) を決めておく必要がある。この論文に報告された研究では記載されていない。

ここでは出発点として乳腺腫瘍発見時、病院受

診時、あるいは診断確定時などが考えられるが、それを明確に報告していなければ信用が薄れてしまう。例えば腫瘍を発見して間もない患者と、すでに他の医療施設で数年間経過観察を受けた後に紹介で受診した患者とを一緒にして追跡しているとしたら、報告された結果には意味がない。

3) 研究の妥当性 3「研究対象者は明確な合致基準と除外基準で定義されているか？」

対象集団は予め決めた基準で定義されている必要がある。どのような人を対象に含め (inclusion criteria: 合致基準)、どのような人を対象から除外するか (exclusion criteria: 除外基準) を知ることは、研究対象の特徴を明確に認識することになるだけでなく、研究結果が自分の患者にあてはまるかどうかを判断する際にも必要である。この論文では合致基準を記載してある。

4) 研究の妥当性 4「研究対象者には偏りがないか？」

臨床研究の対象者は「何らかの理由」で選ばれる。その理由は特定の地域に住んでいるからとか、特定の病院を受診したためであることも多い。しかしそうした理由のために、手元の研究対象者(これを標本 sample という)は、研究者が知りたいと思った本来の対象集団(これを母集団 population という)の代表者とは言えない可能性がある。例えば二次・三次医療機関では重症者や病期進行例が多くなり、初めに一次医療を訪れる患者全体を反映せずに偏った集団となることがある。こうして研究対象者(標本)が本来の対象集団(母集団)から偏ることをサンプリング・バイアス sampling bias と呼んでいる。この論文の記述からは偏りがあるかどうか判断できない。

5) 研究の妥当性 5「結果の評価には客観的な基準を用いたか？」

この論文では、乳腺腫瘍の大きさを超音波検査で測定し、容積で 20% 以上増加を「腫瘍増大」、容積で 20% 以上減少を「腫瘍縮小」と予め定義してある。このように結果をどう判定するかの客観的な基準を予め決め、論文に記載すべきである。

6) 研究の妥当性 6「結果の評価は個々の対象者の情報を知らない者が行ったか？」

結果の評価を行う者は対象者(患者)の情報にブラインドである方が信用が高い。このことは血液検査のように解釈に主観的な判断の余地がない場合は問題でないが、超音波検査による大きさの評価は人が判断するのであり、患者の情報を知っているとその判断に影響(バイアス)を及ぼす可能性がある。その点について、この論文では記載がない。

7) 研究の妥当性 7「予後に関連する因子を報告しているか？」

予後は患者のさまざまな臨床的特徴(因子)と関連している場合がある。そうした因子が報告されていると患者へのあてはめの際に参考になる。この論文では年齢を取り上げており、20 歳未満では 20 歳以上に比べて腫瘍の増大する者の割合が高いと報告している。

8) 研究の妥当性 8「研究対象者をいくつかのグループに分けて予後を比較している場合、グループ間の様々な相違点を補正して比較しているか？」

この論文では 20 歳未満と 20 歳以上の 2 つのグループに分け、腫瘍増大率をそれぞれ 28%、2.8% と報告している。ここで容易に想像がつくことはこれら 2 つのグループは年齢以外の点でも異なっているということである。例えば追跡開始時の腫瘍の大きさについて、これら 2 つのグループでは分布が違ってもいいかもしれない。すなわちグループ間で予後が異なるとしても、その予後の違いを説明するものは年齢だけとは限らない。

一般的に臨床研究でグループ間の比較をする場合、無作為臨床比較試験でない限り、グループ相互はさまざまな点で異なっていると考えるのが妥当である。そうすると結果の差を説明する要因は 1 つではないことになる。仮に 1 つを取り上げても、その要因が結果に及ぼす効果にはさまざまな因子の影響があるとみなければならない。このため、ある要因が結果へ及ぼす効果の評価では他の因子の影響を補正することを目的として多変量解析などの統計手法を使うのである。この論文ではそうした補正は行っていない。

9) 研究の妥当性 9「追跡の期間と率はどうで

あったか？」

この論文では追跡期間 2 年、追跡率は 152/186 人=82% であった。追跡期間が十分長期であるかどうかは疾患（結果）の内容によるのであり、読者の判断を必要とする。追跡率については、追跡できなかった対象者に最悪の事件が起こったと仮定して分析し結果にどう影響するかを検討するのが一つの評価法である。この論文では 34 人が追跡できなかったため、これら全員で腫瘍が増大したと仮定するとどうなるかを検討する。

10) 研究結果「結果の発生率 Event Rate はどうであったか？（点推定値、95% 信頼区間）」

この論文では追跡の単位 Unit は「人」ではなく「腫瘍」である。研究開始時点の対象者は 186 人いたが 34 人が追跡できず、2 年目に評価できたのは 152 人の 163 腫瘍であった。論文ではこれら 163 腫瘍の追跡結果を増大 13, 不変 89, 縮小 19, 消失 42 と報告している。したがってそれぞれの率は 8, 55, 12, そして 25% であり、これらを点推定値と呼んでいる。

ところでこれらの数値は 1 回のコホート研究で「標本」から得た観測値であり、「母集団」における真実の率に対する“推定の値”である。ここでもう一度別の対象者を選んでコホート研究を実施し、同じように 163 腫瘍を追跡したと考えてみよう。2 年後の追跡結果が今回と全く同じということは期待できない。観測にはつねに誤差 random error がつきまとう、すなわち「観測値=真実の値+誤差」だからである。そこでこの誤差を推定するのが 95% 信頼区間である。

仮に同様のコホート研究を 100 回行ったとする。点推定値は 100 回得られるわけであるが、このうち両端の 5 回を除く 95 回が入る範囲が 95% 信頼区間である。しかし、現実には 1 回しか研究を行っていないのであり、そのデータから 95% 信頼区間を推定しなければならない。

この場合、正確な区間推定には二項分布を用いた計算が必要であるが容易でないので代わりに正規近似法を使う。それでも手計算は繁雑である。最近は信頼区間を報告している論文も比較的良好に見受けられるようになったが決して多くはない。

このシリーズの「治療編」でも紹介したが³⁴⁾、そうした時に読者が手元で計算できるよう表計算ソフト EXCEL でマクロを組んだものを私たちは使っている。ちなみに増大する可能性 (8%) の 95% 信頼区間は 4~12% である。

さて、研究結果の適用可能性である。ここでは、読者は臨床家として自らの経験を生かして判断することが求められる。

11) 研究結果の適用可能性 1「この研究結果を適用できないといえるほど、あなたの患者はこの研究の対象者と大きく異なっているだろうか？」

研究結果があなたの患者にあてはまるためには、あなたの患者と研究対象者とが似ていなければならない。研究対象者の年齢、性別、人種をはじめとして合致基準や除外基準を参照し、あなたの患者が似ているほど、研究結果をあてはめやすい。しかし、全く同じということはないのが普通である。そこで結果を適用できないと言えるほど、あなたの患者と研究対象者とがかけ離れているかどうかと考えることを勧める。

12) 研究結果の適用可能性 2「この研究結果はあなたの患者の診療に役立つか？」

研究結果は検査や治療の方針決定に役立つだろうか？あるいは患者や家族が知りたいと望むことにきちんと答えられるだろうか？本シナリオではこの論文の結果を患者に説明し、納得してもらうことができた。

EBM の実践<害/原因>

1. <害/原因>：シナリオ

乳癌の手術を受けた 64 歳の女性が手術後初めて外来を受診した。診察の最後に彼女が質問をした。「私、以前からビタミン E を飲んでいました。でも乳癌になったのがそのせいじゃないかと思っているのですが、どうなのでしょう？」

2. <害/原因>：疑問を明確にする

まず、疑問の 4 要素（患者、曝露、比較、そして結果）を明らかにする。このシナリオでは以下のようになる。

患者：64 歳の日本人女性

曝露：ビタミン E 摂取

比較：ビタミン E 非摂取

表 2 <害/原因>のシナリオに関する, MEDLINE (1966 ~ 1999 年 6 月)での文献検索結果

検 索	結 果
1 "vitamin e" /	2,479
2 "breast neoplasms" /	15,451
3 1 or 2	39
4 limit 3 to human	39
5 limit 3 to English language	36

Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer.

Zhang S. Hunter DJ. Forman MR. Rosner BA. Speizer FE. Colditz GA. Manson JE. Hankinson SE. Willett WC. Journal of the National Cancer Institute. 91(6):547-556, 1999.

BACKGROUND: Data on intake of specific carotenoids and breast cancer risk are limited. Furthermore, studies of vitamins A, C, and E in relation to breast cancer risk are inconclusive. We have conducted a large, prospective study to evaluate long-term intakes of these nutrients and breast cancer risk.

METHODS: We examined, by use of multivariate analysis, associations between intakes of specific carotenoids, vitamins A, C, and E, consumption of fruits and vegetables, and breast cancer risk in a cohort of 83234 women (aged 33-60 years in 1980) who were participating in the Nurses' Health Study. Through 1994, we identified 2697 incident cases of invasive breast cancer (784 premenopausal and 1913 postmenopausal).

RESULTS: Intakes of beta-carotene from food and supplements, lutein/zeaxanthin, and vitamin A from foods were weakly inversely associated with breast cancer risk in premenopausal women. Strong inverse associations were found for increasing quintiles of alpha-carotene, beta-carotene, lutein/zeaxanthin, total vitamin C from foods, and total vitamin A among premenopausal women with a positive family history of breast cancer. An inverse association was also found for increasing quintiles of beta-carotene among premenopausal women who consumed 15 g or more of alcohol per day. Premenopausal women who consumed five or more servings per day of fruits and vegetables had modestly lower risk of breast cancer than those who had less than two servings per day (relative risk [RR] = 0.77; 95% confidence interval [CI] = 0.58-1.02); this association was stronger among premenopausal women who had a positive family history of breast cancer (RR = 0.29; 95% CI = 0.13-0.62) or those who consumed 15 g or more of alcohol per day (RR = 0.53; 95% CI = 0.27-1.04).

CONCLUSIONS: Consumption of fruits and vegetables high in specific carotenoids and vitamins may reduce premenopausal breast cancer risk.

図 3 <害/原因>のシナリオに対して選んだ文献

結果：乳癌の発生

そして解決すべき疑問を, これら 4 要素を含む一つの文で表現する。

「日本人女性でビタミン E の継続的な摂取は乳癌を引き起こすのだろうか？」

3. <害/原因>：情報の検索

図書館の MEDLINE で vitamin e (MeSH) と breast neoplasms (MeSH) を使って検索した。検索結果を表 2 に示した。検索用語の組み合わせで得た 39 文献を英語で書かれたものに限定して 36 文献となり, これらを MEDLINE の画面で目を通して, シナリオの疑問に適切と判断した 1 つの原著論文⁵⁾を選んだ (図 3)。

4. <害/原因>：文献の批判的吟味

<害/原因>のワークシートを図 4 に示した。批判的吟味における妥当性の検証は<予後>の場合と基本的に同じである。ただし害や原因を明らかにしようとする研究で特に考慮すべきことは、「関連あり」と「因果関係あり」とは同じではないという点である。「因果関係がある」なら「関連はある」はずである。しかし「関連がある」ことは「因果関係がある」ことを必ずしも意味しない。このことはタバコの健康被害を例に考えてみればわかりやすい。タバコが健康被害を引き起こすのかどうかは「タバコを吸う/吸わない」を無作為に割り付ける臨床試験を行えば決着がつく。しかしそうした臨床試験の実施は不可能である。

そこで事実の究明は, コホート研究やケース・コントロール研究などの観察研究に頼らざるを得ない。疫学の研究者たちは観察研究の限界を認識した上で, 「関連あり」から「因果関係あり」を推定するための努力を重ねてきた⁶⁾。ワークシートにある「因果関係のクライテリア」はこうした先達の努力からうまれたものである。

1) 研究の妥当性 1 「研究のデザインは何か？」

この論文で報告されているのはコホート研究である。害や原因の調査としてよく使われる研究のデザインはコホート研究とケース・コントロール研究である。コホートという言葉については前に触れたが, コホート研究とはある特定の集団を追跡して特定の事件 (たとえば乳癌) が起こるかどうかを調査し, 特定の要因 (曝露, たとえばビタミン E 摂取) の有無によって事件発生の割合に違いがないかどうかを比較検討する調査研究をいう。

これに対し, すでに事件が起こった人 (ケース) とまだ起こっていない人 (コントロール) を集め, これら 2 つのグループの間でさまざまな要因 (曝露) に違いがないかどうかを比較するのがケース・コントロール研究である。

2) 研究の妥当性 2 「研究対象者は明確な合致基準と除外基準で定義されているか？」

対象コホートの合致基準は, 調査を開始した 1976 年に米国の 11 州に住んでいた 30~55 歳ま

<研究結果の妥当性>

1. 研究のデザインは何か？	<input type="checkbox"/> コホート研究 <input type="checkbox"/> ケース・コントロール研究 <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> わからない
2. 研究対象の各グループは明確な合致基準と除外基準で定義されているか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
3. グループ間で比較をしている場合、各グループは曝露以外の重要な要因について同じと言えるだろうか？同じと言えない場合、相違点を補正して比較しているか？	<input type="checkbox"/> 同じである <input type="checkbox"/> 同じでない。(補正あり/補正なし) <input type="checkbox"/> わからない
4. 曝露と結果の調査測定は、各グループにおいてすべて同じ方法で行われたか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
5. 追跡の期間と率はどうか？ 追跡期間 _____ / 追跡率 _____ %	
6. 因果関係のクライテリア	
6-1. 曝露があって、それから結果が発生したという時間の前後関係が明確であるか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
6-2. 曝露の量と結果の量との間に関連(用量-反応関係)があるか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
6-3. 曝露中止そして再曝露を試みて結果が変化することを示した研究(「非曝露-再曝露」研究)であるか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
6-4. 曝露と結果の関連性は、複数の研究で一貫して存在しているか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
6-5. 生物学的知識からみて問題の関連性は因果関係として説明がつくか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない

<研究結果>

		曝 露	
		曝露あり	曝露なし
結 果	イベントあり	a	b
	イベントなし	c	d
計		a+c	b+d

関連の強さはどうか？	点推定 (95%信頼区間)
1. 相対リスク $\{a/(a+c)\} / \{b/(b+d)\}$ (コホート研究または RCT)	
2. オッズ比 $a*d/b*c$ (ケース・コントロール研究)	
3. Number Needed to Harm (NNH)	

※NNH:コホート研究または RCT では $NNH = 1 / [\{a/(a+c)\} - \{b/(b+d)\}]$ 、ケース・コントロール研究では $NNH = [PEER*(OR-1)+1] / [PEER*(OR-1)*(1-PEER)]$ 、ただし PEER は非曝露群の罹患率(Patient's Expected Event Rate)

研究結果の適用可能性 (Applicability)

1. この研究結果を適用できないと言えるほど、あなたの患者はこの研究の対象者と大きく違っているだろうか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない
2. この研究結果はあなたの患者の診療に役立つか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> わからない

図 4 批判的吟味のワークシート「害/原因」

での看護婦である。除外基準も詳細に記載してある。

3) 研究の妥当性 3「研究対象者をいくつかのグループに分けて予後を比較している場合、グループ間の様々な相違点を補正して比較しているか？」

本研究では乳癌罹患患者と非罹患患者に分けて比較し、ビタミンE摂取量による乳癌発症の相対リスクを表示している。当然のことながら、乳癌罹患群と非罹患群とはビタミンE摂取以外の要因でも相違点があるので、そうした要因の影響を補正した相対リスクを求める必要がある。この論文ではロジスティック・モデルを使った補正を行っている。

4) 研究の妥当性 4「曝露と結果の調査測定は、各グループにおいてすべて同じ方法で行われたか？」

乳癌罹患群と非罹患群とで曝露や結果の調査方法が異なっていたら、推定した相対リスクは「的外れ」である。この論文では曝露の調査法として、信頼性と妥当性が既に検証されている「食物頻度質問票 food-frequency questionnaires」を使って4年ごとに調査したので両群で同じであるといっている。

一方、結果（乳癌罹患の有無）の調査は自己申告である。この Nurses' Health Study は健康のさまざまな予後を調べたコホート研究であり、乳癌罹患はそれら予後の一つに過ぎない。したがって対象者全員に乳腺の検査を定期的に行ったのではなく、2年ごとのアンケートで自己申告することになっていた。これを両群で同じと考えるかどうかは論議があるだろう。

たとえばビタミン剤を飲む人は、飲まない人に比べて健康に対する意識が高いと思われる。そうすると前者は後者に比べて乳癌の検診をより積極的に受けるかもしれない。そうだとすると前者では乳癌が見つかりやすく、罹患率は見かけ上“真実”よりも高くなる。この場合報告された相対リスクは過大評価となってしまう。

ただし、のちに「研究の結果」で見るようにこの論文で報告された相対リスクは1以下であり、

仮にこの偏り bias があったとしても、結論（ビタミンEの継続摂取は乳癌の発生を増やさない）は変わらない。

5) 研究の妥当性 5「追跡の期間と率はどうかあったか？」

この論文では追跡期間14年、追跡率は95%であった。この場合も追跡期間が十分長期であるかどうかは読者の判断を必要とする。またこの論文では追跡率を罹患密度 incidence density から算出しており、追跡不十分の5%が相対リスクの推定にどう影響するかを論文の内容から知ることはできない。

6) 研究の妥当性 6

6-1) から 6-5) では「因果関係のクアリティ」を満たしているかどうかを吟味する。

6-1)「曝露があつて、それから結果が発生したという時間の前後関係が明確であるか？」

因果関係があるなら、まず曝露があつて、そのあと結果が起こるはずである。逆に研究でこの時間の関係（これを temporality という）が確かなら、因果関係を示唆するといえる。この論文のようにコホート研究ではこの時間関係を証明することが可能である。これに対してケース・コントロール研究では証明できない。

6-2)「曝露の量と結果の量との間に関連（用量-反応関係）があるか？」

因果関係があるなら、曝露が増えるほど結果も起こりやすい。この論文ではビタミンE摂取量を5段階に分けて相対リスクを報告しているが、用量-反応関係はない。

6-3)「曝露中止そして再曝露を試みて結果が変化することを示した研究（「非曝露-再曝露」研究）であるか？」

例えば薬の副作用に関する調査では、曝露を止めて症状や所見が消失し、再曝露で再度出現するなら因果関係があるといっていよう。この論文はそうした研究ではない。

6-4)「曝露と結果の関連性は、複数の研究で一貫して存在しているか？」

複数の研究で一貫して同じ結果が得られているなら、因果関係である可能性が高くなる。この質

問は読んだ論文が複数の研究を集約した系統的レビュー⁷⁾である場合のみ回答可能であり、本研究のように1つの調査を報告した論文を読んでもこれには答えられない。論文の考察欄には他の研究の結果を記載してあることも多いが、考察欄(“Discussion”)における論文の引用は系統的である保証がないので、そうした記載があってもこの質問の答えにはならない。

6-5)「生物学的知識からみて問題の関連性は因果関係として説明がつくか？」

「関連あり」から「因果関係あり」を推定する一つの方法として、生物学的な(病態生理学的な)知識に照らしあわせて納得がゆくかどうかを考えてみる。ただしこの質問には論文は直接答えてくれない。読者に知識がなければ他の基礎医学的研究の結果を参照する必要がある。

7) 研究結果「関連の強さはどうであったか？(点推定値, 95% 信頼区間)」

関連の強さを表わす指標として相対リスクとオッズ比がある。いずれも曝露群は非曝露群に比べ、結果の発生(罹患率)が何倍になるかを表わすものである。いずれを使うのかは研究のデザインによって決まる。

コホート研究や無作為比較試験などの前向き調査では相対リスクを、ケース・コントロール研究ではオッズ比を指標とする。この論文ではビタミンEの摂取量を5段階に分け、最も摂取量の高い群の、最も摂取量の少ない群に対する相対リスクは0.84(95% 信頼区間: 0.72~0.96)であった。

なお、治療の有効性を示すNNT(number needed to treat)と同じように、一人に結果を起こすのに何人が曝露する必要があるかを示すNNH(number needed to harm)もあるが、この論文では計算できない。

さて研究結果の適用可能性は、＜予後＞の場合と同様、読者の判断が求められる。

8) 研究結果の適用可能性1「この研究結果を適用できないと言えるほど、あなたの患者はこの研究の対象者と大きく異なっているだろうか？」

研究対象者と異なるのは人種(西洋人と日本人)である。しかしこのために研究結果をあてはめる

ことができないとする明確な理由はない。

9) 研究結果の適用可能性2「この研究結果はあなたの患者の診療に役立つか？」

この論文を読んで患者が知りたいと望むことに答えることができた。

おわりに

EBMに興味をもつ臨床家にとっても、その実践はチャレンジである。例えば臨床上の疑問が初めから明確であるとは限らない。どんな治療法を考慮するか、あるいはどんな結果を重視するか、などが最初は漠然としていることもある。むしろそうした状況が少なくないので、ここで紹介したように情報を探す前に疑問の要素を明確にする必要がある。

またEBMの要である情報の批判的吟味については、JAMAのシリーズや実践のための参考書^{8)~10)}がよい道しるべとなるが、これらのガイドは絶対的なものではない。誰が使っても同じように吟味ができるか(ガイドの再現性)、そして研究の妥当性を本当に過不足なく吟味できているか(ガイドの妥当性)についてはこれまでに検証されていないからである¹¹⁾。

私たちはEBMを実践する中からこうした問題を解決し、忙しい臨床家が短時間に効率良く吟味を行うことができるよう、使いやすいガイドを作り上げる必要があると考えている。ここでご紹介した内容についても読者からご批判、ご意見をいただくことができれば幸いである。

文 献

- 1) Laupacis A, Wells G, Richardson S et al: Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA 272: 234-237, 1994
- 2) Levine M, Walter S, Lee H et al: Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA 271: 1615-1619, 1994
- 3) Dixon JM, Dobie V, Lamb J et al: Assessment of the acceptability of conservative management of fibroadenoma of the breast. Br J Surg 83: 264-265, 1996
- 4) 小島原典子, 岡本高宏, 香川 順: Evidence-based Medicine (EBM) 入門ガイド(4): 治療に関する文献の評価. 東女医大誌 70: 115-121, 2000
- 5) Zhang S, Hunter DJ, Forman MR et al: Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of

- breast cancer. J Natl Cancer Inst **91** : 547–556, 1999
- 6) **Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service** : Smoking and Health. Public Health Service Publication No. 1103, 1964
 - 7) **Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH et al** : Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA **272** : 1367–1371, 1994
 - 8) **Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W et al** : Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone, New York (1997)
 - 9) **名郷直樹** : EBM 実践ワークブック : よりよい治療をめざして. 南江堂, 東京 (1999)
 - 10) **福井次矢編** : EBM 実践ガイド. 医学書院, 東京 (1999)
 - 11) **Feinstein AR, Horwitz RI** : Problems in the “evidence” of “evidence-based medicine” . Am J Med **103** : 529–535, 1997
-