

コクラン共同計画とシステマティック・レビュー —EBMにおける位置付け—

津 谷 喜一郎

The Cochrane Collaboration and systematic review —its role in EBM movement—

Kiichiro TSUTANI

はじめに —EBMとコクラン共同計画をめぐる 1990年代の動き—

1990年代は、「エビデンスに基づく医療」(evidence-based medicine : EBM)とコクラン共同計画(The Cochrane Collaboration)が急速な進展をみせた時期である。日本を含めたその動きをFig. 1に示す。

EBMという用語は1991年のGuyattの論文¹⁾にはじまるとされる。それが世界的に用いられるようになったのは、1990年代後半で、特に、Sackettらの“Evidence-based medicine : how to practice and teach EBM”が1997年に発行された後である。

一方、コクラン共同計画は、1992年からスタートし、第1回のコクラン・コロキウムは1993年にロンドンで開かれた。その後、コクラン・コロキウムは毎年世界各地で開催されており、またコクラン共同計画の主たる活動であるコクラン・システマティック・レビューもこの間数多くなされるようになった。

日本では、当初、疫学、臨床疫学、臨床薬理学、情報医学などの領域の研究者、その他、特に欧米に留学したものの間でこれらの動きが知られていた。1994年10月1-4日のカナダ・ハミルトンでの第2回コクラン・コロキウムに参加した者を中心として、日本でのネットワーク(Japanese informal Network for the Cochrane Collaboration : JANCO)が同年11月5日に設立された。翌1995年10月にNifty Serveの“FDRUG”というフォーラムに「コクラン共同計画」という会議室が立ち上がった。その後この会議室は1999年2月24日に「コクラン共同計画/EBM」と名前が変えられた。

日本でのEBMの実際の動きはFig. 1に示した1997年12月7-8日の名古屋での第1回EBMセミナーが突破口で、その後数多くのセミナーやワークショップが開催されるように

なった。この年6月には厚生省の「医療技術評価の在り方に関する検討会」報告書が発表され、また、11月には『コクラン共同計画資料集ver.2.0』が出版されている。こうした意味で1997年が日本のEBM元年とあってよいだろう。翌1998年3月にはSackettらの本の日本語訳が発行された。

この経緯からわかるように、日本では「コクラン共同計画」という名称がEBMよりも先に伝えられ広がった形になったのである。

先のフォーラムの会議室の名称の追加と変更は、日本でのEBMの認知の高まりにつれて、本来の「コクラン共同計画」の会議室でのEBM全般に関する発言が増えたことに応じてなされたものであるが、ここにみられるように、コクラン共同計画とEBMは、日本では「一固り」になって認識されることが多く、一部に混乱を生じた。

そこで本稿では、まずEBM movementの中でのコクラン共同計画の位置付けを明らかにし、ついでシステマティック・レビューに対するニーズを確認し、コクランのアイデアが具体的にどうコクラン共同計画として結実したかについて述べ、最後にシステマティック・レビューの実際とコクラン共同計画の運営について紹介する。

1. コクラン共同計画とEBMの位置付け

EBMのテキストを開くと、Fig. 2のように、step 1 : 問題の同定、step 2 : 情報の収集、step 3 : 情報の吟味、step 4 : 患者への適応、という説明がなされる。すなわちEBMは、目の前の患者の問題の同定から始まり、その患者についての問題解決を目指した一連のプロセスである。

一方、エビデンスを中心に全体の流れをみると、Fig. 3のように、エビデンスを「つくる」局面、「つたえる」局面、「つかう」局面、の3つに分けられる²⁾。エビデンスを「つくる」(創る, generate)するのは、臨床試験(clinical trial)を中心とした臨床研究(clinical research)である。臨床試験は、(1)評価のために、(2)人を用いて、(3)意図的に開始される、(4)科学的実験、と定義される。

臨床研究は、前向き(prospective)のデザインや後向き

東京医科歯科大学難治疾患研究所・情報医学研究部門(臨床薬理学)

	Global	Japan
	The Cochrane Collaboration	EBM EBM JANCOC
1991	March/April	Guyatt. <i>ACP Journal Club</i>
1992		
1993	15-16 Oct.	1st Cochrane Colloquim (CC) at Oxford
	3 Nov.	<i>JAMA User's guides</i> to the medical literature series started
1994	1-4 Oct.	2nd CC at Hamilton
		5 <i>JAMA</i> 日本語版 医学文献を読むための 「利用者の手引き」掲載開始
		11.5 第1回 JANCOC 会議(東京)
1995	4-8 Oct.	3rd CC at Oslo
		11.5 第2回 JANCOC 会議(東京)
		12.3 第1回 SRWS(東京)
		12.3 『コクラン共同計画資料集 ver.1.0』
1996	19-23 Oct.	4th CC at Adelaide
		12.1 第3回 JANCOC 会議(東京)
		12.1 第1回 HSWS(東京)
1997		"EBM" by Sackett 6.27 「医療技術評価のあり方に関する検討会」報告書
		"EBHC" by Muir Gray 11.15 『コクラン共同計画資料集 ver.2.0』 (別府, 津谷, サイエнтиスト社)
	20-24 Oct.	5th CC at Amsterdam
		12.7 第4回 JANCOC 会議(名古屋)
		12.7-8 第1回 EBM セミナー(名古屋)
1998	22-26 Oct.	6th CC at Baltimore
		3.10 『EBM』(訳:久繁, 吉富製薬より配布)
		12.19 第5回 JANCOC 会議(自治医大)
		12.19-20 第2回 EBM セミナー(自治医大)
1999		1.10 『EBM 実践ワークブック』(名郷, 中山書店)
		2.6 第2回 SRWS(東京)
		2.26 『効果と効率』(訳:森, サイエнтиスト社)
		3.23 「医療技術評価推進検討会」報告書
		3.25 『EBM』(訳:久繁, じほう)
		6.1 『EBM 実践ガイド』(福井, 医学書院)
		9.18 第3回 SRWS(名古屋)
	5-9 Oct.	7th CC at Rome
		9.30 『EBHC』(訳:久繁, 山之内製薬より配布)
2000		1 <i>EBM</i> ジャーナル発行開始
		1.15 第6回 JANCOC 会議(名古屋)
		1.15-16 第3回 EBM セミナー(名古屋)
		5.1 『EBHC』(訳:久繁, じほう)
	25-29 Oct.	8th CC at Cape Town
		9.10 『EBM のための情報戦略』(中嶋, 中外医学社)

(EBM: evidence-based medicine, EBHC: evidence-based healthcare,
SRWS: systematic review workshop, HSWS: handsearch workshop)

Fig. 1 コクラン共同計画とEBMの世界と日本の動き

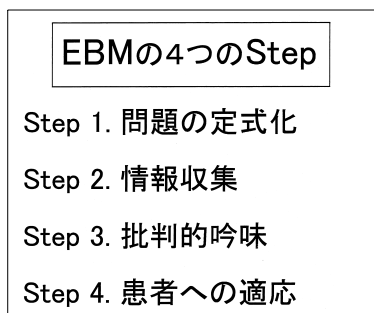


Fig. 2 EBMの4つのstep

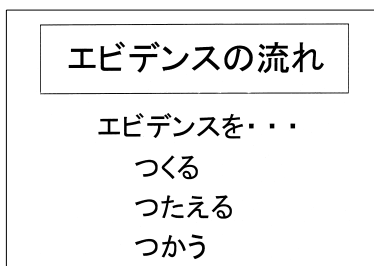


Fig. 3 エビデンスの流れ

(retrospective) のデザインをとる「縦断的デザイン」(longitudinal design) と、時間の推移を含まない「横断的デザイン」(Cross-sectional design) とにわけられる³⁾。これらの臨床研究は広く疫学研究 (epidemiological study) と称されることもある。すなわち、臨床試験は臨床研究のうち、前向きな研究デザインをとるものの一種である。また、臨床試験のうち、日本で医薬品や医療器具などの承認申請のために行われるものが「治験」である。治験に対するびったりした英語はないが強いて訳すと“registration clinical trial”となろう。この3者の関係はFig. 4のようになる。

一つ飛んで「つかう」をまず先に説明しよう。エビデンスを使うユーザーは幅広いものである。大きく3つのカテゴリーに分けられる。

第1は、臨床の場の医療従事者である。医師、薬剤師、看護師、保健婦、鍼灸師、その他多くの職種が存在する。彼らは、目の前の個々の患者の問題を解決しようとする人々である。

第2は、集団を対象とする医療従事者である。保健医療や薬事などに携わる行政官、臨床ガイドラインを作成する人々、製薬企業や医療機器の企業で開発などに携わる人々。個々の患者を対象にはなく、マスを対象とし、その健康状態の介入 (intervention) に関わる者すべてということになる。こう考えれば、医療メディアや一般メディアで編集などに携わる者もこのカテゴリーに入る。

第3は患者である。予防や健康増進ということも考えれば一般市民すべてがここに入る。保健医療の各種の介入の受け手であり、税金や各種保険料を払って保健サービスを買う人 (purchaser) でもある。患者はある介入を受けることを1人で意思決定することもあれば、患者グループとして集団で判断することもある。

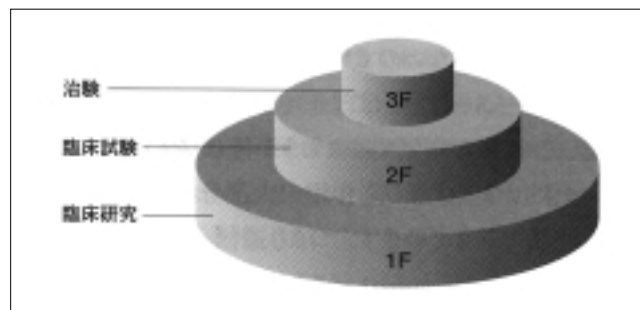


Fig. 4 「治験」と「臨床試験」と「臨床研究」の関係 (中野重行, 治験推進のための環境とその未来. Capsule 2000; No. 66: 18-21 より)

さて、エビデンスを「つくる」と「つかう」の間に入るのが、エビデンスを「つたえる」局面である。医師や医療従事者に対し、彼らがどのような情報を利用しているかという調査がいくつかなされている。それらは一般に彼らにとっての「情報源」と称されるが、情報の「源」であるその「出所」と、それが伝えられる「メディア」や「手段」などに分けて提示されることもある^{4, 5)}。この「つたえる」局面の「質」の研究はこれまであまりなされておらず研究が遅れた分野であった。そうした状況に対し1990年代に登場したのがシステマティック・レビューを行うコクラン共同計画といえる。

2. システマティック・レビューへのニーズ

上記のEBMの4つのステップと、エビデンスの3つの局面を組み合わせるとFig. 5のようになる。すなわち、EBMはエビデンスの流れからいうと、川下に属し、目の前の患者にエビデンスを「つかう」ことを主とする活動である。

ここで、マスを対象として考えれば、「エビデンスに基づくヘルスケア」(evidence-based health care: EBHC) や「エビデンスに基づく医療政策」(evidence-based health policy: EBPH) ということになる。この2つをあわせてEBHとも呼ぶ、さらにEBHと狭義のEBMを含めて広義のEBMと呼ぶこともある。

EBMにしるEBHにしる、エビデンスの流れからいえば、エビデンスがどこかで「つくら」れ、誰かが「つたえ」るプ

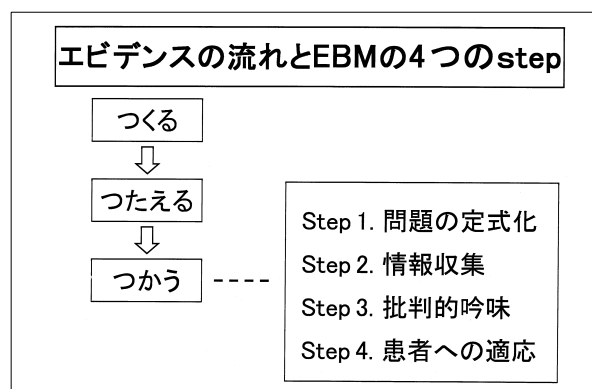


Fig. 5 エビデンスの流れとEBMの4つのstep

プロセスは同じである。違うのは最後のプロセスで意思決定を個人に対して行うのか、集団を対象として行うかということになる。

そして、意思決定に必要なエビデンスは、それが (1)バイアスが小さく、(2)バラツキが小さく、(3)遅れが小さい、ものがよい。そこでこれを捜すことになる。

ところが捜してみると、現代はむしろ情報過多な状況である。ある問題について情報を集めようとする、従来の紙媒体のものに加えて、新しい情報技術 (information technology : IT) の「おかげ」で、情報洪水ということになってしまふことが多い。また量のみならず、そこに書かれている結論がお互いにくいちがっていたり、それぞれのサンプルサイズが小さくて明確な結論となっていなかったり、中には、より最近では否定されたような陳旧化した情報がまぎれこんでいたりする。これらの、あふれるほどの情報からその一片をとりだし、それにもとづいて意思決定することはかなりリスクをとまうことである。

つまり状況として、個人がある問題について、「くまなく」情報を探し、それを批判的吟味 (critical appraisal) することは、限られた時間内には不可能ということになる。

ここでFig. 2に示したEBMの4つのステップをみても、EBMの実践における多くの労力は、step 2のエビデンスを収集することと、step 3の情報吟味につやされていることがわかる。

そこで、この2つのステップをあらかじめ誰かが行ってくれる、すなわち“pre-appraised review”してくれる。またその結果を遅れなく最近の情報技術を用いて届けてくれるシステムが求められる。

こうしたニーズに答えられるものがコクラン共同計画に代表されるシステマティック・レビューなのである。

すなわちEBMは、情報洪水の時代には“pre-appraised review”と“information technology”を用いて、より“user friendly”な形で提供されるべきもので、またそれが可能な時代になってきているのである。

システマティック・レビューはEBMのインフラ

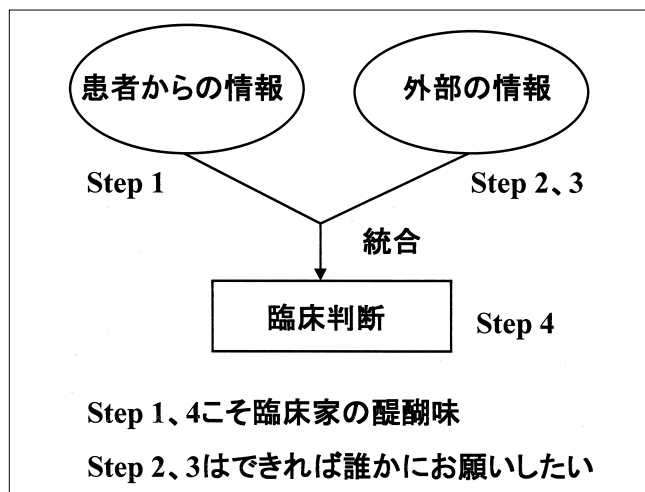


Fig. 6 意思決定者はstep 1とstep 4に専念できるのが理想 (本図は、名郷直樹氏による)

(infrastructure)といえる。これが充分整えば、医療について意思決定するものは、EBMやEBHのstep 1の問題の同定と、step 4の個人や集団へのエビデンスの適応に労力を集中できるようにする。そのあり様はFig. 6であらわされる。

3. コクラン共同計画のアイデアと展開

現在のEBMには3人の父がいるとされる。1人はアーチボルド・コクラン (Archiebald L. Cochrane : 1909-88) である。コクラン共同計画は彼の名前を冠にしたものである。2人目は、アルバン・ファインシュタイン (Alvan R. Feinstein: 1925-) である。EBMの方法論的裏づけとなる臨床疫学 (clinical epidemiology) の開祖の一人ともいえる人である。米国・イエール大学の内科の教授で大変頭のよい人である。頭がよすぎて他人があまりついていけないというような感じの人である。3人目はデビット・サケット (David L. Sackett : 1934-) である。

コクランはすでに亡くなっているが、ファインシュタインとサケットを比べてみると、ファインシュタインは冷たい感じがして「分かる人には分かる」といった風であるのに対し、サケットは、彼の人柄と組織能力により、ある面理解するのが難しい臨床疫学に“EBM”という心地よい「衣」を着せて、世界に広めることに成功したといえよう。

さて、コクラン共同計画が名を冠するコクランは3つのことをいっている。

第1は、「有効な治療はすべて無償で」(all effective treatment must be free) である。イギリスの国民保健サービス (National Health Service: NHS) は1948年に始まり世界各国の保健サービスの一つのモデルとなったものであった。このシステムは保健サービスが税金でまかなわれるものであるが、そこでの一種の政治的スローガンとして「治療はすべて無料で」(all treatment must be free) というものがあつた。ここでは単純に「治療」と表現されているが、予防やリハビリなどを含みすべての保健サービスとみなしてよい。

このスローガンに対しコクランは反対したのである。彼は「治療はすべて無料」ではなく「有効な治療はすべて無料」(all effective treatment must be free), つまり「有効」(effective) なもののみが無料であるべきといったのである。ここには、限られた医療資源をより効率的 (efficient) に用いようという彼の思想があらわれている。効かないものにお金をつかうのは無駄というものだ。この彼の思想は1972年のかれの名著“Effectiveness and Efficiency” [森 亨訳『効果と効率』。サイエンティスト社、1999] によくあらわれている。では、「有効」であることを立証するにはどうしたらよいだろうか。

第2は、「ランダム化臨床試験が重要である」である。つまり、ランダム化によって群分けにあたっての選択バイアス (selection bias) を避け、両群の背景因子のバランスをとってこそ、正しい比較ができ、正しい評価ができるとしたのである。これには元々イギリスが世界で最初のランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) を行った国であること、さらには、イギリス人の経験論哲学や懐疑主義が反映

している。

第3は、「各トピックごとに、それぞれのランダム化比較試験を、定期的にクリティカルにまとめていないことに関して、われわれ専門家は批判されるべきだ」(It is surely a great criticism of our profession that we have not organised a critical summary by speciality or subspeciality, up-dated periodically, of all relevant RCTs).⁹⁾

つまり、1)すべてのRCTから、2)よいものだけを、3)まとめて、4)遅れなく、5)必要な人に届けるべきだ、ということである。確かに、どんなによいものがあったとしてもそれが見落とされていたのではなんにもならない。RCTにもよいものもあれば悪いものもある。RCTの結論がくいちがったり、はっきりしない時にはそれらがまとめられていなければ意志決定できない。その結果がおくれて届けられたのでは、意思決定するものは困るというわけだ。

Fig. 7はコクラン共同計画のロゴである。ここに、“Preparing, maintaining and promoting the accessibility of systematic reviews of the effects of healthcare interventions”とある。「システムティック・レビューを、つくり、手入れし、アクセス性を高める」、つまり流通を強化しようというものだ。

このロゴは、新生児の呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome : RDS) という病気があり、呼吸不全で亡くなることがあるのだが、分娩中にステロイドを投与すると、それが予防できることが明らかとなったメタ・アナリシスをベースにしている。Fig. 7の中央の縦線はオッズ比1、つまりプラセボと同じしか効かない、左へ行くほど介入、つまりここではステロイドが効くということなのだが、それぞれのトライアルでは結論がはっきり分らなかった。そこで

システムティック・レビューを行って見たところ、下にダイヤ形で示すように効くことが明らかとなったというものである。その図をThe Cochrane Collaborationの2つの「C」で囲んだデザインが、このロゴである。

このコクラン共同計画を始めた人はIain Chalmersというイギリスの産婦人科医である。Fig. 8に1998年10月にロン



Fig. 7 コクラン共同計画のロゴ



Fig. 8 RCT50周年記念シンポジウム (1998.10.29-30, 後列右から2人目がDr. Chalmers, その左が生物計学者のDr. Peto)

ドンで開催されたRCT50周年シンポジウムでの写真を示す。彼はコクランの弟子で、WHOの協力も得て10年以上こうしたシステマティック・レビューを周産期領域で行っていた⁷⁾。これが大変有益なプロジェクトであることが分かり、すべての領域に広げ1992年からスタートしたのがコクラン共同計画である。

4. システマティック・レビューの実際とコクラン共同計画の運営

システマティック・レビューの具体的な方法は、Fig. 9に示すステップとなっている。第1に、研究テーマ、リサーチ・クエスチョンを正しく設定する。答えられないようなリサーチ・クエスチョンを立て、何とかならないかということも多いのだが、回答可能 (answerable) なリサーチ・クエスチョンを立てることが大事である。第2に、研究をもれなく収集する。出版されていないトライアルを含めて収集する。第3に、各研究の妥当性の評価をする。第4に、それをアブストラクトフォームに要約する。第5に、メタ・アナリシスによる統計学的解析を行う。これは現在ソフトができてきているから、割合容易にできる。第6にその結果を解釈し、第7、最後に、編集して、定期的に更新して届ける、というわけである。

ここでメタ・アナリシスと、システマティック・レビューという用語は、混同して使われることが多いのだが、コクラン共同計画では、このようなプロセス全体をシステマティック・レビューと呼び、統計学的・数学的なプロセスの部分をメタ・アナリシスと呼んでいる。一般には全体をメタ・アナリシスと呼んでも間違いではない。

1999年にはこうしたシステマティック・レビューやメタ・アナリシスの論文の質を高めるためのチェックリストが作成され公表された⁸⁾。

具体的なコクラン共同計画の運営は、(1)共同レビューグループ、(2)方法論作業グループ、(3)フィールド、(4)コンシューマー・ネットワーク、(5)コクランセンター、の5つのコ

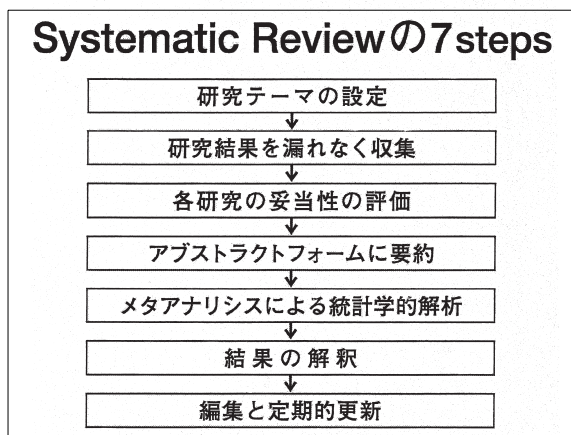


Fig. 9 システマティック・レビューの7つのstep

ンポーネントからなる⁹⁾。これら全体を調製・運営は運営委員会 (Steering Committee) が行っている。全体像をFig.10に示す。各コンポーネントの機能について以下に簡単に述べる。

(1) 共同レビューグループ (Collaborative Review Group : CRG)

2000年現在、基本的には疾患領域別の約60のCRGが存在し、コクラン・システマティック・レビューが、作られ、手入れ (maintain) されている。グループは、研究者、保健医療従事者、コンシューマによって構成される。CRGはコクラン共同計画の目的にどのように貢献するかまず簡潔に述べたプランを用意し、グループ作業の計画、コーディネーション、モニタリングの責任者を明示する。またグループが対象とする分野に関連する可能な限り多くの研究を見出し、特定のレジスタに収集する方法、そしてそのレジスタにある研究を用いてレビューを継続的に作成する責任者も同時に明らかにする。

(2) 方法論作業グループ (Methods Working Group : MWG)

コクラン共同計画が用いる多様な研究成果の統合手法はまだ揺籃期にあり、急速に発展しつつある。MWGは新しい方法論を開発し、コクラン共同計画に対しシステマティック・レビューの妥当性や精度を改善する方法を提言する役割を担う。現時点では「適応性と勧告」「保健経済学」「情報検索」「前向きメタ分析」など11グループが活動中である。

(3) フィールド (Field)

フィールドは疾病別の課題ではなく、ケアの設定 (例えばプライマリ・ヘルス・ケア)、コンシューマのタイプ (例えば小児保健)、介入のタイプ (例えば代替医療) に焦点をあてたものである。フィールドのメンバーは、関連する研究の専門家の情報検索、そのフィールドでの優先度と見通しがレビュー・グループの作業に反映されるような支援、特別なデータベースの編集、外部の関連団体との活動を調整、各領域に関連したシステマティック・レビューへのコメントなどを行なっている。

(4) コンシューマー・ネットワーク (Consumer Network)

コンシューマー・ネットワークは、コクラン共同計画に参加しているコンシューマに情報とネットワークのフォーラムを提供し、世界中のコンシューマ・グループの連絡係となっている。その目的とするところは、コクラン共同計画内部で、コンシューマの発言を促進するような環境を作ることであり、コンシューマ・グループのシステマティック・レビューへの参加、その利用を推進することである。

(5) コクランセンター (Cochrane Center)

1999年3月に中国・成都に中国コクラン・センターが開設され、またいくつかのセンターの統廃合があり、2000年末で13カ国に14カ所のコクラン・センターが活動を行なっている。これらのセンターは上記の各組織の作業を円滑化す

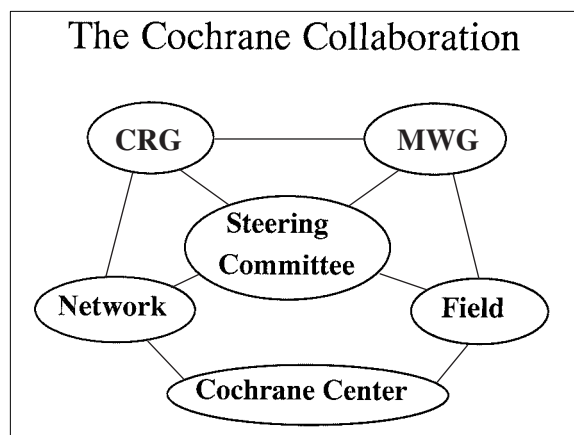


Fig. 10 コクラン共同計画の5つのコンポーネント

るために様々な調整を行っている。センターは教育研修などの分野でコクラン共同計画のメンバーを支援し、各国・地域におけるコクラン共同計画の目的達成を推進する役割を担っている。

おわりに

EBMの中でのコクラン共同計画の位置付けを中心にのべた。コクラン共同計画は進展が早いのが特徴である。コクラン共同計画を手っ取り早く理解するにはやはり The Cochrane Library を使ってみることであろう。この入手先を含めて日本での動きは <http://cochrane.umin.ac.jp/> また世界の動きはそこからもリンクが張られているが <http://hiru.mcmaster.ca/cochrane/> が最新の情報を届けてくれる。20世紀の最後の10年弱の期間のEBMとコクラン共同計画の動きは、21世紀の医療への胎動となったものである。

[本稿は、2000年9月21日(木)に国立公衆衛生院で開催されたシンポジウム「EBMとEBH」で、「コクラン共同

計画とシステマティックレビュー」と題して報告した原稿に加筆修正したものである。]

参考文献

- 1) Guyatt GH. Evidence-based medicine. ACP Journal Club March/April 1991: A-16.
- 2) 津谷喜一郎. コクラン共同計画とは－日本的展開へ向けて－. In: 厚生省健康政策局研究開発振興課医療技術情報室(監修). わかりやすいEBM講座. 厚生科学研究所, 2000: 120-35
- 3) 津谷喜一郎, 医学研究デザインの基本. In: 中嶋宏(監修), 津谷喜一郎, 他(編). EBMのための情報戦略.－エビデンスをつくる, つたえる, つかう－. 中外医学社, 2000: 22-47
- 4) 阿部信一, 諏訪部直子, 平吹佳代子, 他. 日本における臨床医に対する情報サービスの現状. In: 平成11年度厚生科学研究費補助金特別研究事業・「21世紀の保健・医療・福祉分野におけるEBMによる新しい情報提供機能の確立のための調査研究」(主任研究者: 丹後俊郎) 報告書. 2000: 51-65
- 5) 泉峰子, 柳律子, 磯野威, 他. 公衆衛生従事者における情報サービスの現状. In: 平成11年度厚生科学研究費補助金特別研究事業・「21世紀の保健・医療・福祉分野におけるEBMによる新しい情報提供機能の確立のための調査研究」(主任研究者: 丹後俊郎) 報告書. 2000: 67-72
- 6) Cochrane Al. 1931-1971: a critical review, with particular reference to the medical profession. In: Medicines for the year 2000. London: Office of Health Economics, 1979: 1-11
- 7) 津谷喜一郎. EBMとコクラン共同計画. In: 矢野栄二(編). 医療と保健における評価－Toward Evidence Based Medicine－. 南江堂, 1999: 195-217
- 8) Mohar D, Cook DJ, Eastwood S, et. al. Improving the quality of reports of meta-analysis of randomized controlled trials: the QUOROM statement. The Lancet 1999; 354: 1896-900. [日本語訳は, <http://jhes.umin.ac.jp/> から見ることができる]
- 9) 中山健夫, 津谷喜一郎. コクラン共同計画の現状と展望. 日本臨床 2001; (近刊)