

③ 薬剤疫学とメタアナリシス

—The Cochrane Library 2002 issue 4の現状—

* 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学¹⁾

秋田大学医学部公衆衛生学²⁾

** 津谷喜一郎¹⁾, 金子 善博²⁾

はじめに—エビデンスの流れの下流に
位置する薬剤疫学—

エビデンスに基づく医療 (evidence-based medicine: EBM) というエビデンスは、3つの局面に分けることができる。まず、エビデンスは種々のデザインの臨床研究によって「つくら」れる。それは種々の形態によって「つたえ」られ、そして種々のユーザーによって「つかわ」れる。

薬剤疫学 (pharmacoepidemiology) はエビデンスの流れに沿ったこの「つくる」、「つたえる」、「つかう」の3つの局面からいうと、より下流に位置する学問領域といえる。「つたえる」、「つかう」のウエイトが重くなる。エビデンスを「つくる」こともあるが、そこではランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) 以外の後向きや横断的研究デザインをとることが多い。薬剤疫学に市販後のRCTを含むこともあるが、こちらは薬の開発のプロセスからいうと下流になる。

薬剤疫学は学問領域の系譜からいうと、より上流の臨床薬理学 (clinical pharmacology) から分かれてきたともいえ、こちらではRCTなどの前向きのデザインが主になる。

エビデンスを「つたえる」局面で最もエビデンスのレベルの強いものは「システマティック・レビュー」 (systematic review: SR) である。この局面は、エビデンスを「つくる」に近いシステマ

ティック・レビューを実際に「おこなう」活動と、システマティック・レビューを「つかう」に近い活動に分けることができる。

1. メタアナリシスとシステマティック・レビュー

「メタアナリシス」 (meta-analysis) と「システマティック・レビュー」 (systematic review) の2つの用語は同様の意味に使われることもある。

近年の医学関連情報の洪水的増加とIT技術の発達により、情報へのアクセス性は飛躍的に向上した。そこで、最善の意思決定にはリサーチ・エビデンスをシステマティック (系統的) に収集し、評価し、まとめる (summarize) 手法が必要となってきた。

この手法を意味する用語についてコクラン共同計画 (The Cochrane Collaboration)¹⁾の創設者であるIain Chalmersらは、一次研究 (primary study) の定量的統合が暗示される「メタアナリシス」を、意図的に「システマティック・レビュー」と区別して用いている²⁾。システマティック・レビューの意味として、一次研究の結果を統計学的に統合することの重要性と共に、それが望ましくない状況や不可能な状況であっても、レビューにおけるバイアスをコントロールする手段が取られていることが強調されている。システマティック・レビューは、レビューが対象とした一次研究の収集や評価がシステマティック (系統的) で明示的である点で、従来のナラティブ (記述的) レビューとの対比が明確となる。

このシステマティック・レビューを世界的に「おこな」っているプロジェクトが、1992年から始まったコクラン共同計画である。その10年間の足跡

* Department of Pharmacoeconomics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo¹⁾, Department of Public Health, Akita University School of Medicine²⁾

** Kiichiro Tsutani, Yoshihiro Kaneko

表1 The Cochrane Library 2002 issue 4の各サブセットのプロファイル

サブセット名	作成管理者	システマティック・レビューを伴うか (Y/N)
(1) The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR, 2,655) Complete reviews (1,519) Protocols (1,136)	CRG	Y
(2) Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE, 3,740) Abstracts of quality assessed systematic reviews (2,940) Other reviews: bibliographic details only (800)	CC NHS CRD UKCC	Y
(3) The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 329,117)	NECC	N
(4) The Cochrane Database of Methodology Reviews (CDMR, 15)	MRG	Y
(5) The Cochrane Methodology Register (CMR, 4,002)	CMG	N
(6) About the Cochrane Collaboration (88)	CC	N
(7) Health Technology Assessment Database (HTA, 2,838)	INAHTA / NHS CRD	Y/N
(8) NHS Economic Evaluation Database (NHS EED, 10,255)	NHS CRD	Y/N

CC: The Cochrane Collaboration, CRG: Collaborative Review Group, MRG: Methodology Review Group, CMG: Cochrane Methods Group, INAHTA: The International Network of Agencies for Health Technology Assessment, NECC: New England Cochrane Center, NHS CRD: NHS Centre for Reviews and Dissemination, UKCC: United Kingdom Cochrane Centre

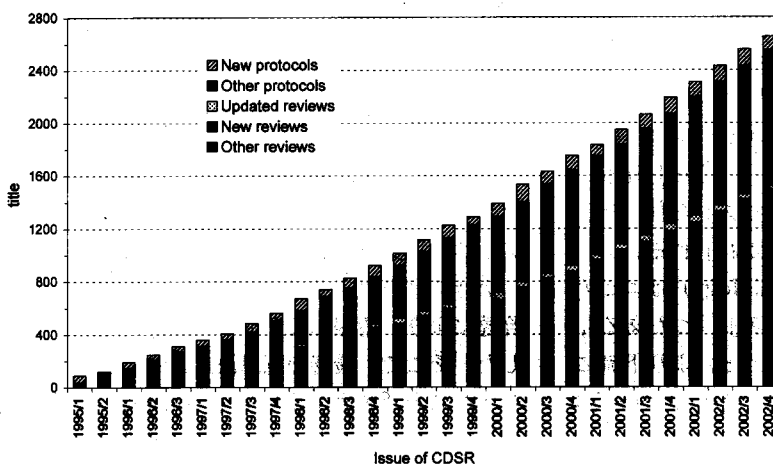


図1 Reviews and protocols for reviews on the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

は、年譜(<http://www.cochrane.de/cochrane/chronol.htm>) から見る事ができる。

コクラン共同計画は以下のキャッチフレーズをもつ。すなわち「ヘルスケアの介入の有効性をシステマティック・レビューにより、つくり、手入れし、アクセス性を高める」(Preparing, maintaining and promoting the accessibility of systematic review of the effect of healthcare intervention)である。そのアウトカムである「コクランライブラリー」(The Cochrane Library)はCD-ROMとwebで提供されて、「つかわ」れているが、徐々に進化し内容も多くなっており、初期のものとは大分様相が変わってきている。

今日では、The Cochrane Libraryにはコクラン共同計画で作成されたシステマティック・レビューだけでなく、RCT/CCT, 医療技術評価, 経済評価の論文のデータベースなどが含まれ、多面的な利用が可能である。量

も増え、当初、フロッピー3枚で始まったのが、CD-ROM 1枚, ついで2枚となり、さらにそれも一杯になってきた。ところが一方ではこの進化に伴う多様性と量が、時としてアクセス性を阻害している。システマティック・レビューが「つかい」ずらいのである。

そこで、最新のThe Cochrane Libraryについてその構造と内容を歴史的経緯を含めて、解説することとする。The Cochrane Libraryは年4回更新される。2003年1月現在、利用できるのは2002年issue 4である。これを用いて紹介する。

2. The Cochrane Library 2002 issue 4の内容

2. The Cochrane Library 2002 issue 4の内容

The Cochrane Library 2002 issue 4は、表1に示すように8つのサブセットからなる。ここでは、それぞれのサブセットの作成管理者と、それがシステマティック・レビューを伴うかどうかを含めて示す。

それぞれのサブセットについて、以下簡単に解説する。詳細については、The Cochrane Libraryとそのヘルプファイル、ユーザーガイド、およびNHS CRDのwebページ(<http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>)などを参照されたい。なおレコードの件数は、The Cochrane

Library 2002 issue 4 時点のものである。

(1) The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

Complete reviews 1,519件, Protocols 1,136件, 併せて2,655件である。ここで, Complete reviewsはすでにシステマティック・レビューが終わったもの, Protocolsは現在システマティック・レビューが進行中 (on going) で, そのプロトコールが掲載されているものである。プロトコールを公開することによって, 同じようなレビューを繰り返さなくて済み, そのレビューに協力することもできる。

図1に1995 issue 1からの数の推移を示す。ここで, Complete reviewsは3つに分けられ, New reviewsは, そのissueで新しく掲載されたもので毎回約40件, Updated reviewは, 新しいRCTを含み再解析するなどして改訂されたもので毎回約20件, Other reviewsは, 前回と変わらないものである。同様に, Protocolsは2つに分けられ, New Protocolsはそのissueで新しく掲載されたもの, Other protocolsはその他のプロトコールである。

Complete reviewsのabstractは, 2000年5月から他の医学雑誌などと同様にMedlineに掲載されるようになった。

(2) Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)

コクラン共同計画以外の個人や組織によるヘルスケアの介入の効果に対するシステマティック・レビューのデータベースである。後記する, (7) Health Technology Assessment Database (HTA), (8) NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) と併せて, 英国の国民保健サービス (National Health Service : NHS) からの委託により, ヨーク大学にある「レビューと広報センター」(Centre for Review and Dissemination : CRD) で作成・管理されている。

DAREは, 以下の2つからなる。

Abstracts of quality assessed systematic reviews	2,940件
Other reviews : bibliographic details only	800件

前者のAbstracts of quality assessed systematic reviewは, CRDで作成されており, DAREの主体をなすものである。CRDの質評価クライテ

表2 DARE掲載のための選択プロセスとクライテリア (The Cochrane Library 2000 issue 4以降)

<p>選択プロセス レビュー候補となるアブストラクトやタイトルは, 検索によって得られ, 関連性 (relevance) の面から予備的なフィルターをかける。 1つないし複数の, 介入ないしヘルスケア組織の方法の効果や副作用のレビューと認められ, システマティック・レビューの可能性があれば, 原論文が入手される。 レビューは, 2人のレビューアにより, 以下の5つのクライテリアを用いて調べられる。そのうち1つ目と2つ目を必ず含み, 少なくとも4つを満たしたものの構造化抄録が作成される。</p> <p>クライテリア</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) レビューの疑問に対応する一次研究に関連した, なんらかの選択・除外基準が報告されているか? (2) すべての関連する研究を検索するための, 実質的な作業の根拠があるか? (3) 選択された研究の妥当性 (validity) は, 適切に評価されているか? (4) 個々の研究の十分な詳細が示されているか? (5) 一次研究は, 適切に要約されているか?

表3 DARE掲載のための選択プロセスとクライテリア (The Cochrane Library 2000 issue 3以前)

<p>選択プロセス レビュー候補となるアブストラクトやタイトルは, 検索によって得られ, 予備的なフィルターをかける。 1つないし複数の, 介入の効果や副作用のレビューである可能性があり, システマティック・レビューである可能性があれば, 原論文が入手される。 それらは, 以下のクライテリアをいくつ満たすかで評価される。少なくとも4つ以上を満たしたレビューについては, CRDレビューアによって構造化抄録が作成され, データベースに登録される。</p> <p>クライテリア</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) レビューは適切に定義された疑問に答えているか? (2) すべての関連する文献を集めるための, 実質的な努力が行われたか? (3) 選択・除外基準は報告され, それは適切であるか? (4) 選択された研究の妥当性 (validity) は, 適切に評価されているか? (5) 個々の研究の十分な詳細が示されているか? (6) 一次研究は, 適切に結合もしくは要約されているか?

表4 Other reviews : bibliographic details onlyに 掲載されるクライテリア (UKCCによる, 1994まで)

<ol style="list-style-type: none"> (1) システマティック・レビューであること。(臨床ガイドライン, 経済分析, 決断分析でないこと) (2) ヘルスケアに関連していること。 (3) レビューで研究を選択するためのクライテリアが明確であること。 (4) 選択された研究の少なくとも1つはRCTであること。 (5) 選択された研究の要約であること。
--

リア (quality criteria) を満たすシステムティック・レビューに関して構造化抄録が作られ、コメントが付されている。毎月更新されており、インターネットからも無料利用できる (<http://agatha.york.ac.uk/darehp.htm>)。

2000 issue 4以後収載分の選択プロセスとクライテリアのまとめを表2に示す。詳細は、(<http://agatha.york.ac.uk/faq4.htm>)でみる事ができる。それ以前の選択プロセスとクライテリアは表3のようなものであった。表2の内容を表3と比べると、質の高いレビューのみが、DAREに入るようになったことが読みとれる。

後者のOther reviews : bibliographic details onlyは、以前、英国コクランセンター (UK Cochrane Center : UKCC) で作成されていたもので、英国コクランセンターの評価クライテリアを満たしたものの書誌情報からなる。構造化抄録はついていない。1955年から1994年までの文献が含まれている。同様の作業が1995年前後からCRDに引き継がれ、前者が作成されていることになる。UKCCでの選択クライテリアは、表4の5つのクライテリアすべてを満たしたものであった (The Cochrane Library 2000 issue 3より)。

なお、以前のDAREにあったOther assessed reviews : bibliographic details onlyは、The Cochrane Library 2000 issue 2からは含まれなくなった。これは、CRDの評価クライテリアを満たさなかったシステムティック・レビューの書誌情報データベースであった。

(3) The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

CENTRALは、RCT/CCTの書誌情報データベースである。329,117件含まれる。ここでCCTはcontrolled clinical trial (比較臨床試験) のことで、曜日やカルテ番号などで割付られたもので「準ランダム化比較試験」と覚えるとわかりやすい。

Medline, EMBASE, 他のデータベース、ハンドサーチ、各CRGでの登録からのレコードが含まれている。日本からも、日本発行の雑誌中のRCT/CCTをCENTRALに収載するためのプロジェクトが進行中である³⁾。 <http://jhes.umin.ac.jp>からその活動を知ることができる。

CONTRALに収載される各レコードの末尾にCCとしてあるものは、各CRGやFieldがSpecial

Registerとして管理把握しているものである。例えばSR-PREGは「妊娠と出産」 (pregnancy and child birth) グループで10,222件、SR-COMP-MEDは「相補医学」 (complementary medicine) フィールドで5,613件である。

このCENTRALは、RCT/CCTに関して、世界で最も充実したデータベースである。あるトピックについてRCT/CCTを探すときは、Medlineではなく、まずCENTRALで探すべきである。

このCENTRALも変化してきている。

以前あったAbout CCTRは、The Cochrane Library 2000 issue 2から含まれていない。

以前は、The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR) と呼ばれていた。2000 issue 4からは、CENTRALとわかりやすくなっている。

以前は、CENTRALのうちID番号の後ろに [CCTR] とあるものは、コクラン共同計画としてRCT/CCTと確認したもの、 [Coding in progress] とあるものは、確認作業が未完成のものであったが、2001 issue 2からなくなった。

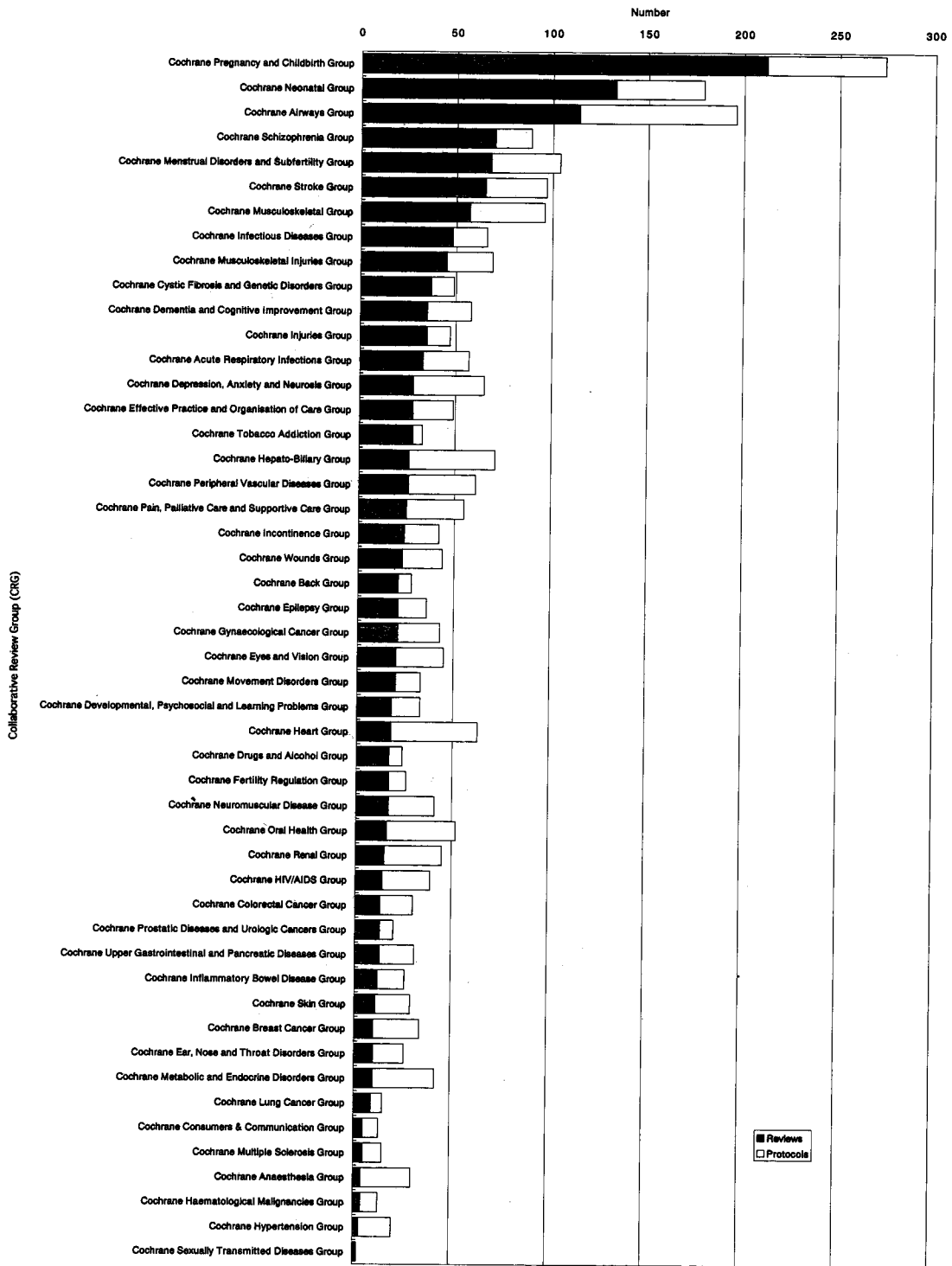
また以前あったMedical Editors Trial Amnesty (META) もThe Cochrane Library 2001 issue 2から含まれていない。METAは、医学雑誌編集者の呼び掛けで始まった未公開臨床試験情報のデータベースであった⁴⁾。また、Trial Amnestyの説明がついており、未公開臨床試験のトピックと連絡先が150件列挙されていた。このプロジェクトは“current controlled trials”プロジェクトにひきつがれた (<http://www.controlled-trials.com/>)。

(4) The Cochrane Database of Methodology Reviews

システムティック・レビューの方法論を検討している全部で10あるCochrane Methods Group (CMG) のうちの1つのMethodology Review Group (MRG) が行ったComplete reviews 4件とProtocols 11件が含まれている。臨床試験報告時期など興味深いものが多い。

(5) The Cochrane Methodology Register

システムティック・レビューの方法論に関する書誌情報のデータベースである。4,002件が含まれている。



2 Number of Cochrane Systematic Reviews and Protocols in the Cochrane Library (2002 issue 4)

(6) About the Cochrane Collaboration

コクラン共同計画の構成や、計画への支援状況が分かる。従来からの構成に変化はない。表5に示す7つの要素からなる。

表5 About the Cochrane Collaborationの内容

The Cochrane Collaboration
Collaborative Review Groups - CRGs
Fields
Methods Groups
Networks
Centres
Sources of support

この中で2つ目の“Collaborative Reviews Group - CRGs”には、まず“Summary of CRG output”があり、現在のレビューグループごとのレビューの現状がわかる。レビューの数1,519の内訳を図2に示す。領域によって数がばらついていることが読み取れよう。Reviewが終わっているもののうち数の多い上位のグループとしては、Pregnancy and Childbirth (妊娠と出産, 212), Neonatal (新生児, 133), Airways (気道, 114), Schizophrenia (統合失調症, 70), Menstrual Disorders and Subfertility (月経障害と妊娠障害, 68), Stroke (卒中, 65)などが挙げられる。

コクラン共同計画を創設したIain Chalmersは産婦人科医で、長年、周産期領域のレビューを行ってきたことがこの数の分布に反映されている。周産期領域を合計すると413件となり、全体の27% (417/1,519) を占める。がんの領域などは少ない。このためThe Cochrane Libraryは、まだ「穴」が多いともいわれる。

もともと、Chalmersの考えは自らが行った周産期領域のシステムティック・レビューをモデルとし、同じ方法を他の領域でも行い、パッチワークを広げていけば、いずれはすべての医学的介入を覆い尽くすという壮大なものである。The Cochrane Libraryは完成したものというより、現在進行中のプロジェクトであるとの認識が必要であろう。

図2中のprotocolとして示された部分を見ると、いずれレビューができ上がる様子がわかる。“Summary of CRG output”にはレビューが現在進行中の“protocol”もリストされており、一度眺めてみられることをお奨めする。

“Collaborative Review Group - CRGs”には、ついで、各レビューグループの紹介があり、あるトピックのレビューをやってみたいという人は、ここから関連するレビューグループの活動と連絡先を知ることができる。

(7) Health Technology Assessment Database (HTA)

2,838件が掲載される。毎月更新されており、インターネットからも無料利用できる (<http://agatha.york.ac.uk/hta/hp.htm>)。

The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) やその他の技術評価機関で行われた、もしくは進行中 (on going) の医療技術評価の構造化抄録である。このHTAは、CDSRやDAREと異なり、介入以外の診断や検査なども含む。単一の一次研究によるものと、システムティック・レビューを用いるものの両方がある。NHR CRDが管理しているがCRDによって質評価されたものではない。

(8) NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

NHS EEDもDAREと同様に、NHS CRDで作成、管理されているデータベースであり、DAREの姉妹データベースといえる。Evidence-based medicine, evidence-based healthcare, evidence-based mental health, evidence-based nursingなどの表現に例えれば、evidence-based healthcare economic evaluationといえよう。

1994年1月から開始され、Current Contents Clinical Medicine (weekly), Medline, CINAHLなどの既存のデータベースの電子的検索 (electronic search) と関連領域雑誌などのハンドサーチが対象となっている。clinical evidenceとして単一の一次研究とシステムティック・レビューが両方ありうるのは(7)のHTAと同じである。インターネットからも無料利用できる (<http://agatha.york.ac.uk/nhsdhp.htm>)。

2002 issue 3から以下の2つに分けて掲載されている。

Critically appraised economic evaluations	3,842件
Other economic studies : bibliographic details	6,413件

前者には、経済評価論文としてクライテリアを

満たした文献に対して作成された構造化抄録とコメントが含まれる。後者には、検索されたものでクライテリアを満たさない疾病のコストや方法論、経済評価に関する有用な総説などの書誌情報が含まれている。

東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学講座は、2001年から日本の臨床経済論文をデータベース化するJEED (Japan Economic Evaluation Database) プロジェクトを進めており、NHS-EEDと協力関係にある。

おわりに

The Cochrane Libraryの最近の構造と内容を解説した。そこには、システマティック・レビュー、RCT/CCT、医療技術評価、経済評価、システマティック・レビューの方法論の書誌情報など、多様な情報が含まれる。

日本を含めて一時のEBMに対する過大な期待や夢は覚めたといえる。日本の臨床の現場では、容易に利用できる情報とその集積が求められているが、それらは未だ十分でないことが明らかになってきた。日頃、書誌情報データベースとして利用するMedlineや医学中央雑誌(医中誌)も、一足で現在の内容になったわけではない。それらの多くは人々の努力により、徐々に改善してきたものである。The Cochrane Libraryもその過程の中途にあるといえよう。

日本では個人・組織合わせて約1,000の契約したThe Cochrane Libraryのユーザーがいると推定される。その中には、大学のシステムにのせて内部の学生や職員が使用可能なところもある。現在、CD-ROM版から徐々にweb版のユーザーが増えている。これらの理由により、実際のユーザーの数はもっと多いものとなる。

だが、The Cochrane Libraryは、「知っている人は知っているが、知らない人は知らない」というのも現実である。データベースとは元来そのようなものかも知れないが、本稿によって内容の概略を知ることによって、さらに広く種々の目的で適切に用いられることを期待する。

昨年2002年に、The Cochrane Libraryへのアクセス性の向上の点から特筆すべき変化が起こった。2002年1月以降、順に、アイルランド、フィンランド、ノルウェー、イングランド、オースト

ラリア、ウェールズなどで国内や地域内の誰からでも無料でアクセスできる体制が確立した。イギリス全体としては高等教育機関からは無料でアクセスできる。発展途上国では、世界銀行(World Bank)が途上国と認めた国や、国連開発計画(United Nations Development Program: UNDP)が認めた国では、登録すれば無料でアクセスできるようになった(<http://www.update-software.com/cochrane/provisions.htm>)。これは関係機関の協力があって成り立ったものである。日本を含めて、今後の医療情報の提供の在り方のロールモデルとして大きな意味をもつであろう。

本稿の作成は、一部、平成14年度厚生労働科学研究・医療技術評価総合研究事業・「臨床研修医を対象としたEBM普及支援システムの開発に関する研究」(主任研究者:小泉俊三)と、同「根拠に基づく医療(Evidence-based Medicine)の手法を用いた医療技術の体系化に関する調査研究」(主任研究者:福井次矢)によってなされた。

引用文献

- 1) 津谷喜一郎. コクラン共同計画とシステマティック・レビュー—EBMにおける位置づけ—. 公衆衛生研究 2000; 49(4): 313-9. [<http://shoroku.niph.go.jp/kosyu/2000/200049040003.pdf>] [コクラン共同計画の日本語での紹介は<http://cochrane.umin.ac.jp>にある]
- 2) Chalmers I, Altman DG (eds). Systematic Reviews. London: BMJ Publishing Group, 1995. [津谷喜一郎・別府宏暉・浜六郎監訳: システマティック・レビュー. サイエンティスト社, 2000. 原本は, Egger M, Smith GD, Altman DG(eds). Systematic reviews in health care: meta-analysis in content. London: BMJ Publishing Group, 2001として第2版が出ている.]
- 3) 津谷喜一郎, 廣瀬美智代, 栗原千絵子, 他. 日本のRCT論文をThe Cochrane Library/CENTRALに収載するには, 医学図書館 2000; 47(1): 68-76. [<http://jhesis.umin.ac.jp/documents/4/report4.htm>]
- 4) 柳川敏彦, Ian Robarts, 津谷喜一郎. METAとは何か—未公表臨床試験を探る「アムネスティ」の試み—, 臨床評価 2000; 27(3): 503-8. [http://www.sphere.ad.jp/cont/27_3/META/report.html]