

社会健康医学基礎スキル「文献検索・評価法」

2005年前期

文献評価のための 疫学・EBM基礎知識

平成17年4月8日

社会健康医学系専攻健康情報学分野

中山健夫

コース名:

社会健康医学基礎スキルI 「文献検索・評価法」

前期選択、金曜日 第1時限 8:45-10:15

内容: 講義・実習・スモールグループディスカッション

場所: 新G棟3階演習室

担当講座: 健康管理学

担当分野: 健康情報学

担当教官名: 中山健夫

連絡先: 新G棟2階 健康情報学研究室

Tel 753-4488, Fax 753-4497

mail nakayama@pbh.med.kyoto-u.ac.jp

学習到達目標

- PubMed、コクランライブラリー、医学中央雑誌などの主な医学データベースを用いた文献検索技術を習得する。
- 疫学・EBM（根拠に基づく医療）の知識を活用して、各種の健康・医療情報の文献を適切に吟味し、利用する方法を習得する。

今日お話しすること

 **EBMと疫学の背景**

 **研究デザインから見た情報リテラシー**

 **確率表現の基本：オッズ比とリスク比**

 **システマティック・レビューとは何か？**

EBMにおける疫学

- 臨床問題の解決に疫学を応用 → 臨床疫学
- 医療技術・医学情報の質評価に疫学を応用
→ テクノロジー・アセスメント
- 上記に加えて、近年の情報技術(インターネット、医学文献の電子データベースなど)の進歩
- → EBMへの発展 1990年代半ばから急速に世界規模の潮流を形成。

「根拠に基づく」とはどういうことか？

- 背景・・・「医療の質」に対する意識の高まり
- 1991年 ACPジャーナルにGuyattが“Evidence-based Medicine”と題する小論を掲載。
- その後、“Evidence-based”の考え方が各領域で急速に浸透。
- EBMは医療行為の有効性を科学的に捉え直す試み。
- 鍵は「医学文献」の再吟味
- 適切に集めた情報を、適切に読み解くことが大切・・・！

Evidence-based Medicine (EBM)

- Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM (2nd Edition, 2000)における再定義

- 最善の根拠を、臨床経験、患者の価値観と統合すること

(Sackett)

なぜEBMや疫学が必要か？

- 「対策（治療方針決定を含む）」を立てるためには「予測」が不可欠。
- 適切な「予測」のためには適切な「リスク」と「確率」の評価が必要。
- リスク(Risk)・・・あるイベントが発生する確率。
ある個人が一定の期間や一定の年齢で罹患あるいは死亡する確率など (J. Last編 Dictionary of Epidemiology 4th ed. 2001)。
- 確率(Probability)・・・N回のランダムな試行において、ある事象が生じる相対頻度の極限。

「臨床現場の感覚」から「疫学研究」へ

■ 確率＝事象の起こる回数／N

- 喫煙者が肺がん罹患する確率・・・ 何人の喫煙者から何人の肺がんが生じたか？
- 高血圧者が脳卒中に罹患する確率・・・ 何人の高血圧者から何人の脳卒中が生じたか？

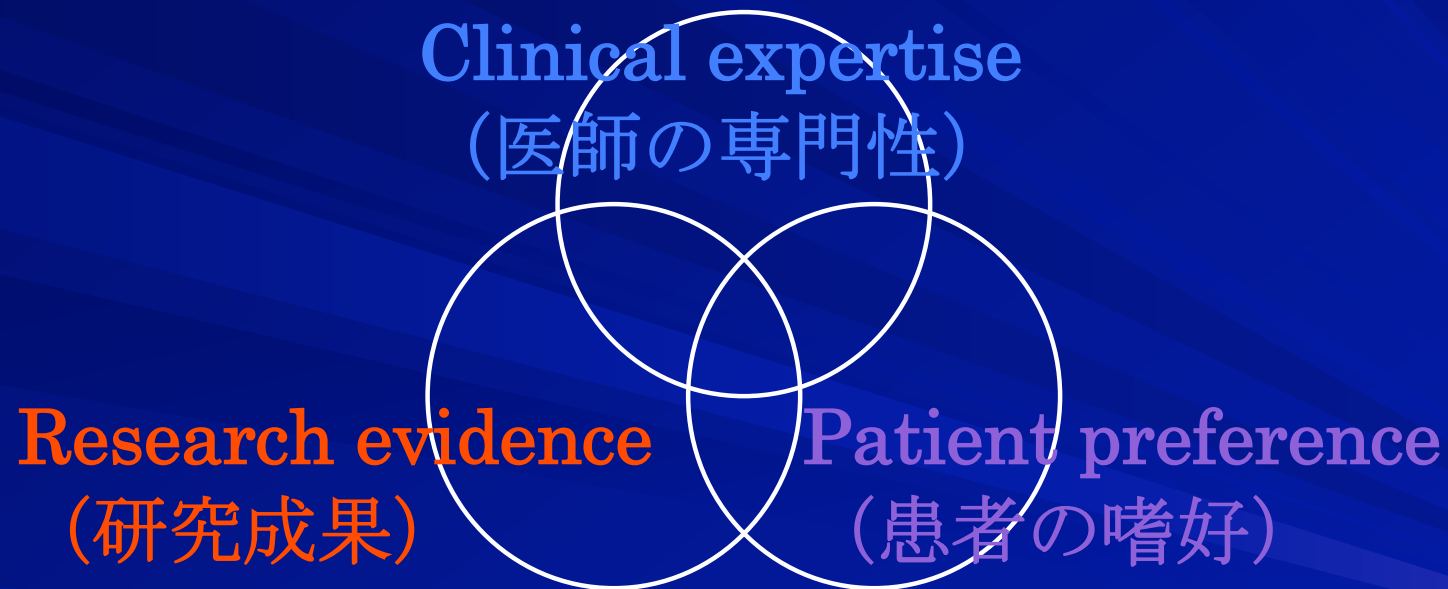
■ 臨床経験・症例報告・・・この式の分子のみ。

- イベントの起こる「確率」や、それに基づく「リスク」は推定できない。

■ 疫学研究・・・

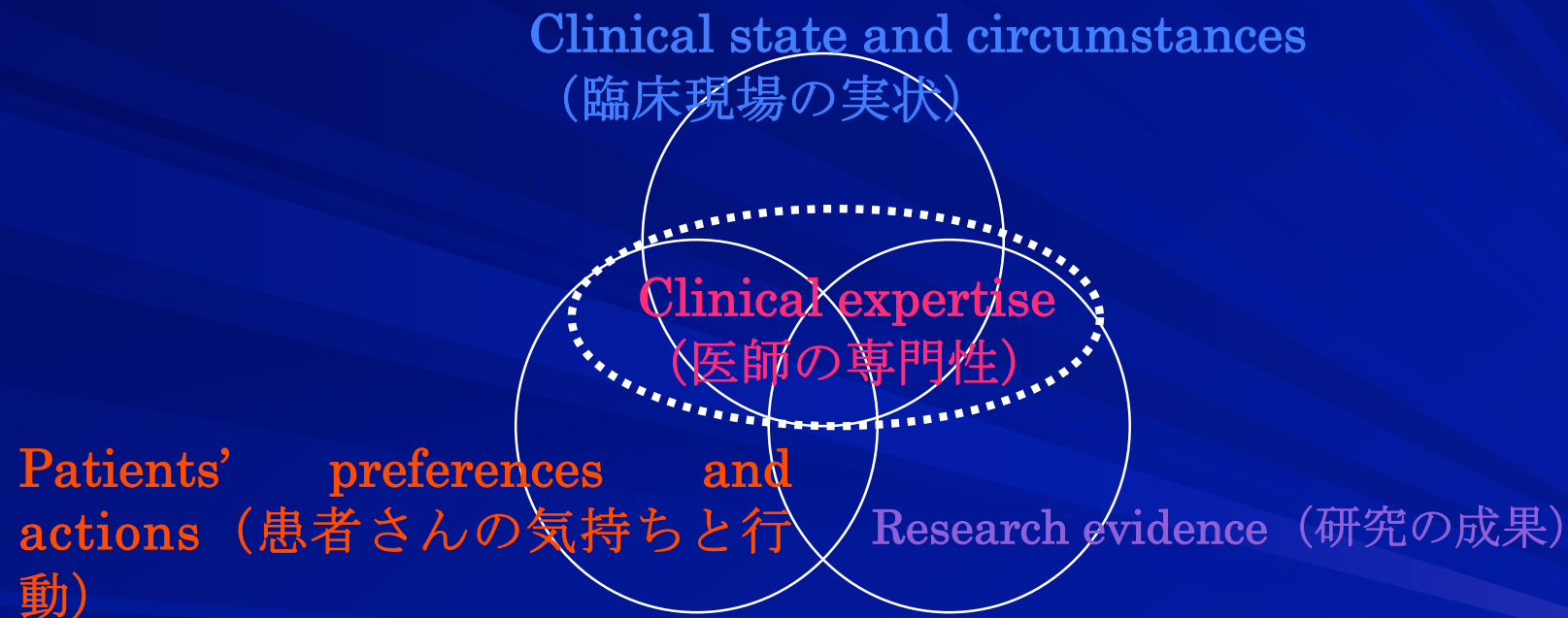
- 分子と分母の両方をできるだけ正確に把握する。
- それができない場合は「リスク」推定への影響を評価する。
- 最終的には「何をどこまで言って良いか」判断する。

臨床現場における意思決定モデル

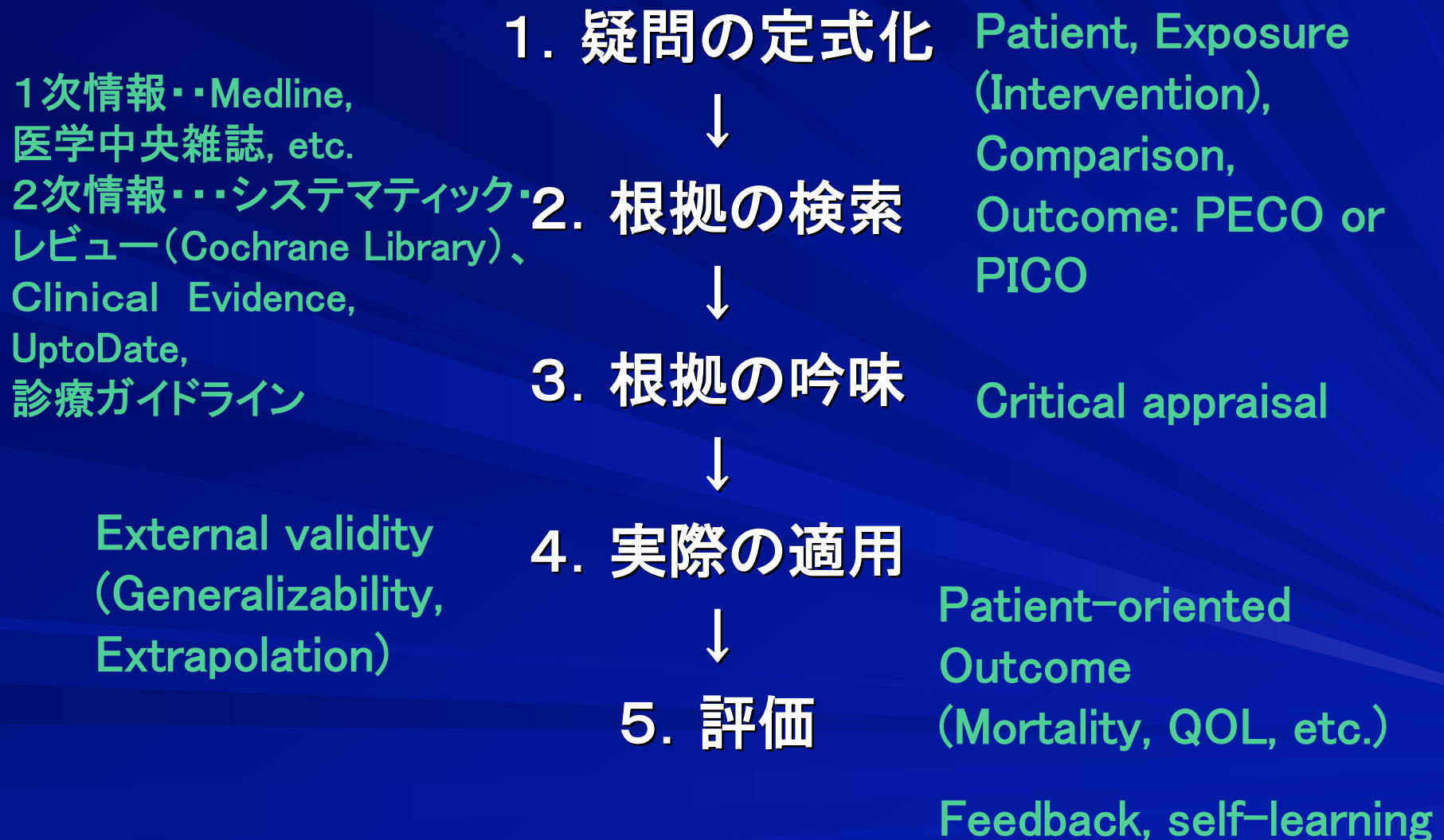


限られた資源 (limited source)

■ 臨床現場における意思決定モデル (改定版 EBM 2002;7:36-9)



EBM実践のための5ステップ



エビデンスのレベル

(診療ガイドラインの作成の手順 ver. 4.3 福井・丹後)

- I システマティックレビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IV 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による)
- V 記述研究(症例報告やケース・シリーズ)による
- VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

臨床的課題ごと(治療・病因・予後、診断・・・)のエビデンス・レベルの提案もある → Oxford EBM Centre
(http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

今日お話しすること

 EBMと疫学の背景

 研究デザインから見た情報リテラシー

 確率表現の基本: オッズ比とリスク比

 システマティック・レビューとは何か？

現代は情報社会、しかし・・・

- 「情報」を読み間違えていることが少なくない
- 「情報」の質を評価したり、その落とし穴に気づける目を持っているだろうか・・・？
- 保健医療の専門家がEBMの考え方を学ぶ意味
→ 提供者側として、サービスの質を評価し向上させる
- 一般の人々がEBMの考え方を学ぶ意味 → 現代社会の「ライフ・スキル」「ソーシャル・スキル」の一つ

EBMの意義

- 医療情報に「上中下」「松竹梅」がある、と言いつつ切った…！
- 「偉い先生」が言ったことが、一番正しいことではないと教えてくれた。
- 自分の頭で考えるきっかけを与えた。
- 手がかりは情報のでどころ、やや専門的には「研究デザイン」にある。

情報リテラシー

■ literacy

– 読み書きの能力； 教養

■ literate

– 読み書きのできる(人)；教育のある(人)；洗練された；学者，学識経験者。

■ the literacy rate

– 識字率

「インフォメーション(情報) リテレートな人」とは・・・

- 情報が必要となる時期を知っている人
- 問題解決にどんな情報が必要か分かる人
- 必要な情報を見つけられる人
- 問題を効果的に処理する情報をすぐに評価してまとめることができる人
(Raum 1993 小出 EBMジャーナル 2001;2:30より転載)
- 追加・・・他者に適切に情報を伝えられる人

「私は名医」と 医者は信じているが…

- 「自分の外来に来る患者さんは、みんな『先生のおかげで良くなりました、先生は名医です』と言ってくれる」
- 良くならなかつた患者さんは何も言わずに転院している。脱落例の存在。
- 目に見えているのは偏ったケースに過ぎない。
→ 選択バイアス

「私は名医」・・・？

- その医者にかからなかった患者さんはどうだったのか不明。
- そちらの方が早く良くなっていたかもしれない。
- ……対照群 (control) が無ければ、真の有効性は分からない。

どうしたら良いのか？

- 初診患者さんを登録して追跡調査を行う。
- 何人転院して、何人残り、そのうち何人良くなったか知ることが出来る（脱落例による選択バイアスの評価）。
- 自分の外来に来る患者さんの特色が分かるので他との比較も可能になる（対照群）。

「主治医に聞かれたら『良くなっていない』とは言いにくい……」

- 医者が患者さんの顔を見て、「良くなりましたね」と聞く。
- ……そう聞かれたら、「あまり良くなっていない」とは言えない。
- 本音は医者には言いにくい。
- 聞く方(医者)は良い話ばかりを耳にする。
- 測定(観察)に際して生じるバイアス。
- → 新薬の治験における二重盲検(double blind/masking)の必要性。

長生きの喫煙家？

- 「タバコは健康に良くないと言いますが、タバコを吸っていなくても早死にする人はいるし、長寿で有名だった泉重千代さんは愛煙家でした」
- → タバコを吸っていなくて早死にした人もいるが、吸っていて早死にした人はもっとたくさん居る。
- 個々の事例の結果から、一般論を言わない (overgeneralization)。
- 重千代さんは「幸運な生き残り」→ 選択バイアス

バイアス (Bias: 偏り) とは？

真の値から系統的に乖離した結果を生じせる、あらゆる段階での推論プロセス。

3大バイアス・・・

1. 選択バイアス (selection bias)
2. 測定バイアス (measurement/observation bias)
3. 交絡バイアス(交絡因子) (confounding bias/factor)

長命な喫煙家・・・もう一言

- 80歳以上の男性が10人にて7人は結構な喫煙家。
- 長生きしているのは喫煙家の方が多い。
タバコは本当に身体に悪いのか・・・？
- 分母を考える。
- 20年前は60歳(以上)の男性が100人、そのうちの80人が喫煙者、20人が非喫煙者。
- 80歳を越えるまでの生存率を見ると・・・
喫煙者: 7/80 (9%)
非喫煙者: 3/20 (15%)
- 長生きする(確率の高い)のは非喫煙者の方。

「米を食べていると胃がんになる？」

… 症例報告 (case report) の落とし穴

- 「胃がんの原因となる食べ物を探すため、胃がんの患者さん100人に綿密な食事調査を行った。その結果、ただ一つ、全員が共通して食べていたものが明らかになった。それは米のごはんだった」。
- 胃がんの原因は「米のごはん」なのか…？

もう一度、「対照群」を考える

- 「胃がんの人」はお米を食べていた。しかし「胃がんで無い人」もお米を食べていた・・・それでは何も差は無い。
- 「胃がんの人」100人は全員お米を食べていた。その中で毎日3食お米を食べている人が60人いた。
- 「胃がんでない人」100人に尋ねたところ、こちらも全員お米を食べていた。しかし毎日3食お米を食べている人は30人だった。
- →「毎日3食お米を食べていることは胃がんに関連している可能性がある」と言える。
- 症例・対照研究へ展開

「有効率80%の治療」は良い治療か？

- 有効率の定義の確認が前提。
 - 「他の治療の有効率が90%」の場合・・・
 - 「他の治療の有効率が60%」の場合・・・
 - 比べる相手によって変わる・・・！
 - 進行がんが対象なら、有効率10%でも立派な場合もあり得る。
-
- とにかく比較群 (Control: 対照群) が必要。

運動する人は風邪をひかない・・・？

- アメリカのサウス・カロライナ大学の調査結果
- 平均年齢48歳の男女641人に風邪をひく頻度と日常の運動量についてインタビュー調査を行なった
- 中程度の運動を日に3時間する男性は1時間しか運動しない人よりも35%も風邪をひく確率が低かった。
- 毎日1時間半以上運動する女性は30分しか運動しない女性よりも風邪をひく確率が20%も低かった
- さて・・・

因果の逆転

- 同じ時期の運動と風邪ひき頻度を調べても、どちらが原因でどちらが結果だか分からない。
- 「運動をしていたから風邪をひかなかった」ではなくて「風邪をひかなかったから運動ができた」のかもしれない。
- 横断研究の落とし穴。
- 情報の出所が「横断研究」なのか「縦断研究（追跡研究）」なのかどうか、まず確認が必要。
- 世論調査はじめとする社会調査は、ほとんどすべて横断研究なので、一方的な結論付けに惑わされないように。

本当の「原因」は何？

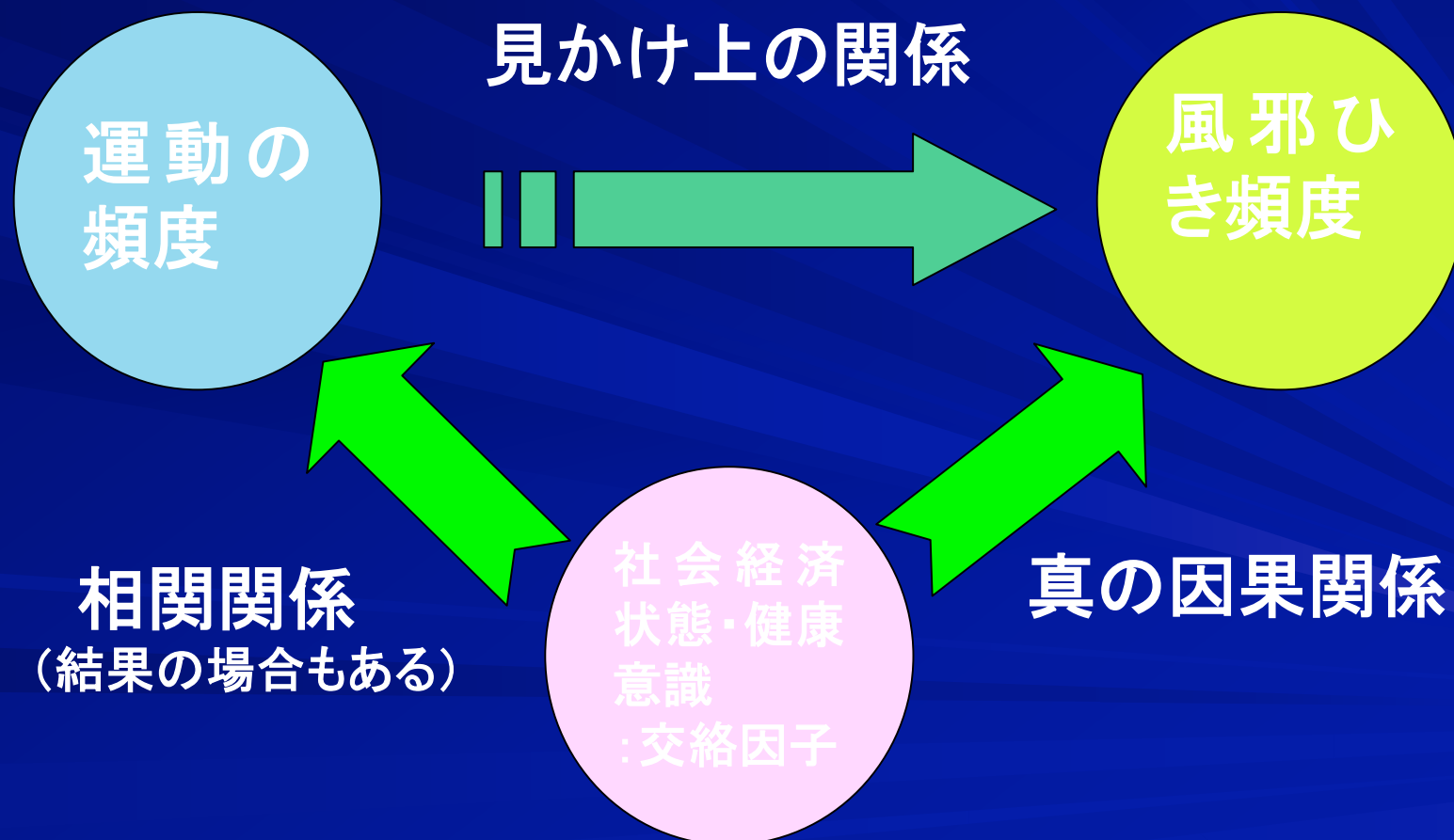
: 交絡因子 (confounding factor)

- ラテン語のconfundere・・・「一緒に混ぜる」
- 「まごつかせる」「混同する」「のろう」
- Confounded・・・「いまいましい」
- 「運動の程度」と「風邪ひきの頻度」という2つの出来事
の関係に影響を及ぼす第3の要因。
- 「2人のかきまわす“オジャマ虫”(昔風・・・)」

隠れた真の原因か？

- 「運動している人ほど風邪をひかない」という関係が見られたとしても・・・。
- 運動をしている人の特徴・・・健康づくりの意識が高い、運動を十分出来るくらい元気で丈夫、生活にゆとりのある、生活環境がよい、外から帰ったらうがい・手洗いを欠かさない・・・。”health conscious group”
- 社会経済的な要因 (socioeconomic factor) ← 交絡因子
- 「健康意識」や「社会経済的な要因」が、風邪に象徴される病気一般のリスクを減らしているのかもしれない。

第3の要因 「交絡因子」



前後比較法



雨乞い”3た”理論

「祈った→降った→だから効いた…？」

「病気になりました → (段々重くなりました) → 薬を飲みました
→ 亡くなりました」

「病気になりました → 薬を飲みました → 良くなりました」

…薬はどういう意味があったのか?? 本当のところは分からない。
しかし個人の経験だと因果関係に結び付けやすい。
本当は比較群がないと一般論に展開しにくい。

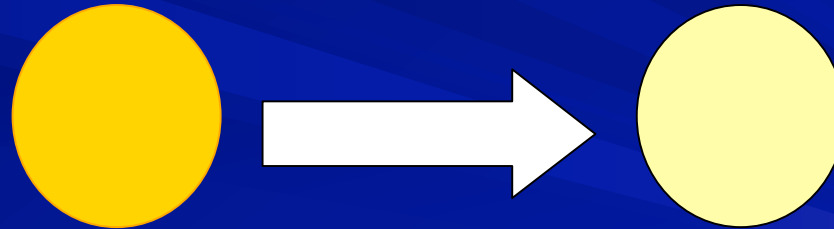
比較群(対照群, control)が大切・・・！

グループ分けが

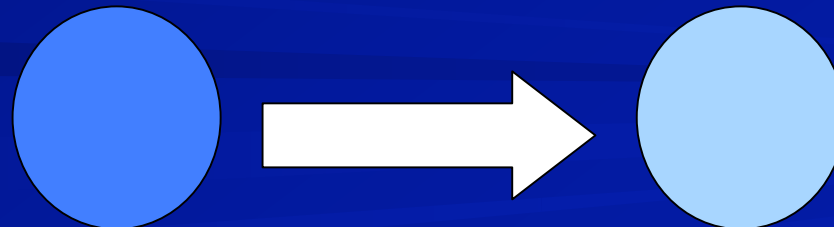
自然のままなら「観察研究」→ コホート研究

人為的なら「介入研究」 → 比較臨床試験

介入群



対照群

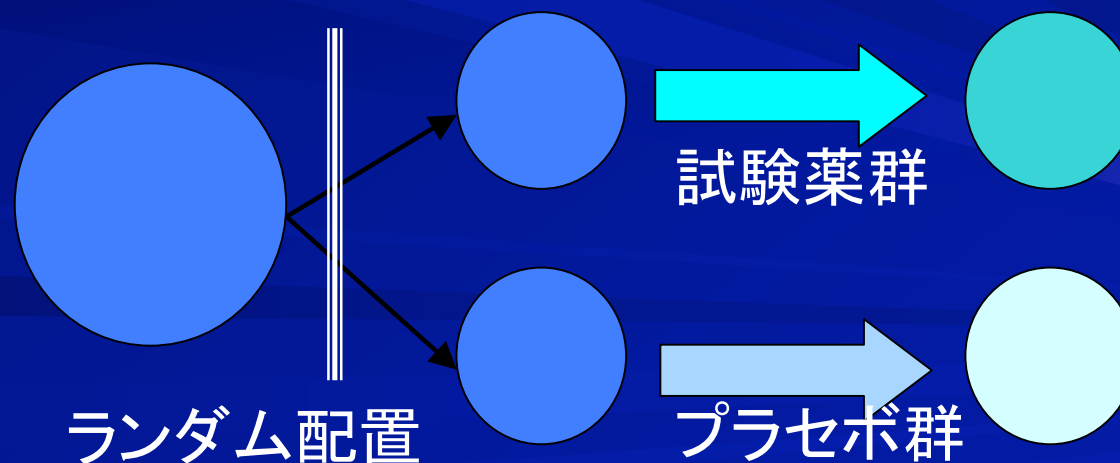


ランダム配置

(random allocation / randomization)

- 2群の背景因子(性・年齢のように既知の要因、未知の要因)を均等化 → 治療・介入の効果を純粋に評価できる。
- ランダム化比較試験

(Randomized Controlled Trial , RCT)



エビデンスのレベル

- I システマティックレビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IV 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による)
- V 記述研究(症例報告やケース・シリーズ)による
- VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

臨床的課題ごと(治療・病因・予後、診断・・・)のエビデンス・レベルの提案もある → Oxford EBM Centre
(http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

今日お話しすること

 EBMと疫学の背景

 研究デザインから見た情報リテラシー

 **確率表現の基本: オッズ比とリスク比**

 システマティック・レビューとは何か？

世の中は「有りか無し」の「決定論」が好き。しかし・・・

- 良い治療はいつも効き、良くない治療はいつも効かない・・・？
- 一度でも効けばそれは良い治療、一度でも効かなければそれは良くない治療・・・？
- → 実際には効いた人もいれば、効かなかった人もいる。
- 全体を見て、どれくらい効いている人が多いか、その割合(確率)を調べて、その治療をしていない場合と比べて、治療の有効性が決まる。

オッズ比 (Odds Ratio:OR)

- 治療Aを行なう・・・2人良くなるが、4人は良くな
らない。
- 治療Aで良くなるオッズ $=2/4=0.5$
- 治療Bを行なう・・・1人良くなるが、3人良くな
らない。
- 治療Bで良くなるオッズ $=1/3=0.33$
- 治療Aと治療Bを比べて良くなるオッズ比は 0.5
 $/0.33=1.5$

・2×2表（4分表）

	改善+	改善-	計
治療A	②	④	6
治療B	①	③	4
計	(3)	(7)	(10)

$$\text{オッズ比} = (2/4) / (1/3) = 2 \times 3 / 4 \times 1 = 1.5$$

“たすきがけ”

リスク比 (*Risk Ratio:RR*)

- 前向き研究(コホート研究と臨床試験)で計算可(症例対照研究では計算できない)。
- 例・・・治療Aを6人に行なったら2人良くなり、治療Bを4人に行なったら1人良くなった。
- それぞれの治療を受けた全対象者の中で、良くなった者の割合を比べる。
- 率比(Rate Ratio)

リスク比 (Risk Ratio:RR)

	改善+	改善-	計
治療A	②	4	⑥
治療B	①	3	④
計	(3)	(7)	(10)

$$\text{リスク比} = (2/6) \div (1/4) = \frac{2 \times 4}{6 \times 1} = 1.33$$

■ オッズ比の長所

- 前向き研究（コホート研究、臨床試験）でも、症例対照研究でも計算可能。
- 厳密な意味で「全体」が分かっているなくても使用できる。

■ リスク比の長所

- 解釈しやすい。
- 「リスク比が1.5」であれば、治療Aが治療Bに比べて1.5倍の有効性を持つと言える。

95%信頼区間 (Confidence Interval:CI)

- 1つの研究(1つの標本)結果から、真の値は正確に決められない。
- 1つの研究結果は、1点だけの推定値(点推定値)。
- 偶然の変動(ばらつき)を考慮して、真の値が存在する幅を推測する(区間推定)。
- 100の標本で分析を繰り返し、そのうちの95回の結果(点推定値)がおさまる範囲が「95%信頼区間」。
- 「95%信頼区間」は100回研究を繰り返さなくても、1回の研究で分析された標本(数)から計算できる。

・オッズ比の信頼区間の求め方

	改善+	改善-	計
治療A	2	4	6
治療B	1	3	4
計	(3)	(7)	(10)

- ・ オッズ比 = $OR = (2/4) / (1/3) = 2 \times 3 / 4 \times 1 = 1.50$
- ・ 95%信頼区間 $\exp(\log(OR) \pm 1.96 \sqrt{(1/2 + 1/4 + 1/1 + 1/3)}) = [0.09, 25.39]$
- ・ 1回の分析で $OR = 1.5$ が得られたが、信頼区間は 0.09 から 25.39 の間と幅広い。
- ・ $OR > 1$ であれば、治療Aの方が治療Bより効いている 確率が大きいと言える。
- ・ この結果では信頼区間の下限が 1 より小さいので、治療Aが勝っているとは言えない。

▪ 標本数(サンプルサイズ)が大きくなると...

	改善+	改善-	計
治療A	20	40	60
治療B	10	30	40
計	30	70	100

- ・ オッズ比 $= (20/40) / (10/30)$
 $= 20 \times 30 / 40 \times 10 = 1.50$
- ・ 95%信頼区間 [0.61, 3.67]

	改善+	改善-	計
治療A	200	400	600
治療B	100	300	400
計	300	700	1000

- ・ オッズ比 $= (200/400) / (100/300)$
 $= 200 \times 300 / 400 \times 100 = 1.50$
- ・ 95%信頼区間 [1.13, 1.99] \longrightarrow 統計的に有意

「統計的に有意」であるには・・・

- 95%信頼区間が“1”をまたがない。
- ORの下限が1以上あれば、治療Aは治療Bに勝る。
- ORの上限が1未満であれば、治療Aは治療Bより劣る。

- OR=3.0 (95%CI:1.2-4.2)
 - OR=0.7 (95%CI:0.3-0.9)
 - OR=3.0 (95%CI:0.8-5.0)
 - OR=0.7 (95%CI:0.3-1.1)
- 統計的に有意

今日お話しすること

 EBMと疫学の背景

 研究デザインから見た情報リテラシー

 確率表現の基本：オッズ比とリスク比

 システマティック・レビューとは何か？

論文によって言っていることが違うけれど・・・

- あるテーマについてエビデンスを調べたら、自分の考えを支持するRCTが1本あった。
- これを引用して、「エビデンスレベルの高いRCTで言われている」と主張すれば何の問題ない(・・！？)
- あるテーマについて「きちんと」エビデンスを調べたら10のRCT論文が見つかった。
- 内容を見ると自分の考えを支持する論文が4本ある。
- これを全部引用して、「複数のRCTで証明されている」と言えば何の問題もない(・・！？)

システマティック・レビューの必要性

- 自分にとって「都合の良い」エビデンスだけ選んで取らないように(現実にはよくやられている)。
- システマティック・レビュー・・・「都合の悪い」エビデンスもきちんと見て、両方のエビデンスの質を評価して、全体としてどちらが優勢か判断する作業。
- 可能な場合は、メタ・アナリシスでデータを統合する。
- メタ・アナリシスはシステマティック・レビューの一部。
- 情報評価で大事なのはメタ・アナリシスではなくてシステマティック・レビュー。

「メタ・アナリシス」と「システマティック・レビュー」

■ **Meta-Analysis** : A quantitative method of combining the results of independent studies (usually drawn from the published literature) and synthesizing summaries and conclusions which may be used to evaluate therapeutic effectiveness, plan new studies, etc., with application chiefly in the areas of research and medicine. (Medline MeSH term)

■ **Systematic review (synonym: systematic overview)**

A review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies.

(<http://www.cochrane.org/cochrane/glossary.htm#PS>)

Review & Systematic Review

Review

Systematic Review

テーマ・疑問	幅広い	的を絞った疑問に変換
情報源と検索法	特定しない、バイアスあり	広範な情報源で明確な検索法
選択基準	特定しない、バイアスあり	あらかじめ設定した基準
批判的吟味	さまざま	決められた基準
結果の統合	しばしば質的な統合	(可能であれば)定量的統合 (meta analysis)
結論	ときにevidence-based	evidence-based

コクラン・ライブラリー

- コクラン共同計画(The Cochrane Collaboration)の成果 ← 英国国民保健サービスの一環として1992年に開始され、世界的展開されつつある医療技術評価プロジェクト
- ランダム化比較試験(randomized controlled trials: RCT)を中心に、世界中の臨床試験のシステマティック・レビューを実施。
- その結果を保健医療関係者、政策決定者、医療の受け手(コンシューマー)に届けて、合理的な意思決定を支援。

コクラン・ロゴ



引用先 : <http://www.sunmedia.co.jp/e-port/cochrane/cochrane1.html>

“コクラン・ロゴ”のエピソード

- ステロイド投与による妊婦の早産予防に関するRCT
- 1972年の最初の報告後、7件の報告
- システマティック・レビューの結果・・・未熟児合併症での死亡リスクは、ステロイド投与によりオッズ比で30~50%減少。
- システマティック・レビューの発表は1989年。それまで産科医に有効性が認識されなかった
- その結果、未熟児1000人中10人が余計に死亡したと推定される。

(別府宏国・津谷喜一郎編. コクラン共同計画資料集 サイエントリスト社 1997)

実際の論文の例

Antibiotics for the common cold.

Arroll B, Kenealy T

Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000247

- People receiving antibiotics did not do better in terms of cure or improvement than those on placebo (OR 0.95, 95%CI 0.70 to 1.28.)
- Patients treated with antibiotics had a significant increase in side effects (OR 2.72, 95%CI 1.02 to 7.27.)
- REVIEWER'S CONCLUSIONS: There is not enough evidence of important benefits from the treatment of upper respiratory tract infections with antibiotics. There is a significant increase in adverse effects associated with antibiotic use.

今日お話ししたこと

 EBMと疫学の背景

 研究デザインから見た情報リテラシー

 確率表現の基本: オッズ比とリスク比

 システマティック・レビューとは何か？