医学情報誌

あいみっく

INTERNATIONAL MEDICAL INFORMATION CENTER

Vol. 25　No. 3・4

2004

特集／第28回IMIC公開セミナー

Evidence basedなリウマチ治療
―機能再建を中心に―

関節リウマチ（RA）の薬物治療における
新しい流れ

「根拠に基づく診療ガイドラインの適切な作成・利用・普及に向けた基盤整備に関する研究：患者・医療消費者の参加推進に向けて」のご紹介

（財）国際医学情報センター

CONTENTS

EDITORIAL◇消費者健康情報提供サービスの今後
細野　公男　3

特　集／第28回IMIC公開セミナー

Evidence basedなリウマチ治療
―機能再建を中心に―　米延　策雄　4

関節リウマチ（RA）の薬物治療における新しい流れ
佐伯　行彦　9

論　文

厚生労働科学研究「根拠に基づく診療ガイドラインの適切な作成・利用・普及に向けた基盤整備に関する研究：患者・医療消費者の参加推進に向けて」のご紹介　中山　健夫　13

EBM診療ガイドライン作成のステップと問題点
―作成支援の経験から―　重永　敦，他　17

ESSAY◇情報　森　亘　29

連　載●　脳卒中新時代
第2回　求められる脳卒中診療体制
―何時でも，何処でも，誰でも最善の治療が受けられるように―　中山　博文　31

新着資料紹介 ……35
編集後記 ……36

消費者健康情報提供サービスの今後

慶應義塾大学メディアセンター　所長
細野　公男

近年，健康やより良い治療への意識・関心が高まり，消費者健康情報の入手に対する市民のニーズが強まっている．「患者の学びを手助け」，「患者のニーズに応えるために医学情報を病院が提供」，「患者向け情報室が病院に」などといった見出しの新聞記事が見られるようになったのは，その現われであろう．米国に比べてわが国での消費者健康情報の提供はまだまだであると言われるが，この種の情報提供サービスに乗り出す機関が今後出現するのは，確かのように思われる．

それではどのような機関がこの新しい活動を遂行するのであろうか．その候補としてまず病院図書館（室）があげられる．実際大学病院の中には，一般市民向け病院図書館を開設し，成果をあげているところがある．また，公共図書館もその候補である．

公共図書館では，これまでは健康や医療などの分野を対象としたサービスは取り扱ってこなかったが，近頃はこうした情報の提供が求められるようになってきた．その背景として前述したような市民の意識の変化，とくに患者あるいはその家族自身が自分なりに勉強して，納得できる治療法を選択したいとのニーズが顕在化してきたことがあげられる．書店に並ぶ「健康・病気の本」と専門的な「医学書」は，多くの場合このようなニーズを的確に満たすものとは言いがたく，一般市民が直接自分の健康や治療に係わる情報を得る手段が少ないことが，その要因であろう．

現在，公共図書館が消費者健康情報の提供サービスに乗り出す動きがいろいろ見られる．また日本図書館協会は，2004年4月から「市民への医学・医療情報支援研究委員会」を発足させ，そのための活動を開始した．しかし公共図書館独自でこうしたサービスを展開するには限界があり，主題知識や経験の不足から誤った情報の提供，不的確な回答により利用者に損害を与える恐れもある．さらに，冊子体やインターネットを問わず消費者健康情報を収集する場合，有用な資料の収集や情報資源の正確性および最新さに関する評価を的確に行うことは難しい．したがって，この種の活動を行うには，他の機関の支援・協力が必要である．

国際医学情報センターは，これまで医療従事者，製薬企業に対して種々の情報サービスを提供してきた．このような事業はそれぞれの時代の影響を受けてきたが，今後の方向として，市民を対象にした消費者健康情報サービスに直接あるいは間接に乗り出すことが考えられる．そのための人材，基本的な知識・技術を持ち合わせているからである．間接的な係わり方では，病院図書館や公共図書館への支援という形態をとることになろう．その場合の活動として，各種の情報・知識の提供，図書館員を対象とした研修事業などが考えられる．

住民レベルでの健康・医療情報の提供は，今後ますます盛んになると思われる．国の施策として捉えることも必要であろう．その際，国際医学情報センターは，重要な役割を果たすことができるのではないだろうか．

EDITORIAL

特集／第28回IMIC公開セミナー（2004年10月14日，大阪開催）

Evidence basedなリウマチ治療
―機能再建を中心に―

米延　策雄

はじめに

関節リウマチ（以下RAと略す）は自己免疫疾患の1つとされており，主病変は滑膜にある．関節内で何かの自己抗原に対して抗体が産生され，免疫複合体が形成される．マクロファージや多核白血球がこれを貪食し，それらを分解するためリソゾーム酵素が細胞内に産生・蓄積される．その後，このリソゾーム酵素が細胞外に放出されるが，これが関節破壊を引き起こす（真の病因・病態は未だ不明であり，このような単純な図式で描けるものではないと考えられている）．RAをこのように捉えると，細胞あるいは分子レベルの疾患とみることになる．そして，これらの一連の流れを止めることが治療と理解でき，これを果たす薬物を用いることがRAの治療と考えることになる．

しかし，次のような見方をすると，RAは運動機能障害の疾患と理解できる．すなわち，滑膜の炎症が関節軟骨を破壊し，関節の構成要素である関節包，靭帯付着部，さらには関節軟骨下の骨を侵す．その結果，関節の機能が障害される（機能障害／impairment）．さらに機能障害により，具体的には歩行が困難になる，ものを持てないなどの能力低下（disability）となり，家庭・社会生活においては社会的不利（handicap）となる．何故なら，いったん破壊された関節軟骨は再生せず，関節軟骨が傷ついた関節では破壊が進行するためである．つまり，機能の再建が治療と考えることになる．

したがって，関節リウマチにおいては，ミクロレベルでは，免疫異常を治療するとともに，マクロレベルでは，運動機能障害の治療，すなわち機能再建が欠かせないものとなる．事実，病因・病態が不明であり，RAの経過を変える有効な薬物がなかったため，これら薬物療法，外科治療，そしてリハビリテーションが様々な目的，組み合わせで行われてきた．しかし，免疫抑制剤や生物学的製剤の導入により，薬物療法に対する基本的な考え方が変化してきた．また，evidenceに基づく治療（evidence based medicine）の考え方が医療界全体に広がってきた．これらの状況から，RA治療についてもガイドライン策定が求められ，平成12年に厚生労働省の作成研究班が設置され，すでに出されていた診療ガイドラインの改訂版として出された（第1版は，http://www.rheuma-net.or.jp/rheuma/rm140/

講演風景

Kazuo Yonenobu
独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター　副院長

講演風景

講演風景

rm140-1.html）．ここでは，新たに出された診療ガイドライン[1]を読み解くための基礎知識を，機能再建を中心に解説をする．

1．機能再建法

失われた機能の再建は基本的には手術による．その他，装具や自助具により機能補助が図られる．まず，手術の概要を紹介する．

1）関節形成術

《手術の考え方・原理》

関節破壊が進行すると，痛みが強くなるとともに，関節可動制限や支持性低下の関節機能障害が生じ，日常生活動作（Activity of Daily Living／ADLと略す）が阻害される．したがって，治療は関節の機能である可動性と支持性を関節形成術により再建する．四肢の大関節では人工関節置換により，これを行う．手足の小関節では人工関節置換による関節形成が現時点ではまだ困難な場合がある．たとえば，足の小関節では，安定性よりも痛みなく動くこと（可動性）が重要であるので，支持性再建より可動性獲得を優先して，破壊関節を取り除く関節切除的関節形成術を行う．逆に，手はつまむ，挟むなどの動作を行う．この場合，母指や示指の一部の関節では，可動性よりも支持性が重要であるので，可動性を犠牲にし，支持性再建のために，関節固定術を行う．

《治療のタイミング》

これも重要である．基本的には，進行が予想される場合には早期に治療を行う方が成績はよい．たとえば，膝や股関節で痛みや運動療法の不足から関節拘縮が生じる．これを長期間放置すれば，拘縮が高度になり，人工関節置換による関節形成術を行っても関節拘縮のために可動性の回復が悪く，荷重でのよい肢位がとれない場合には期待した結果が得られない．さらに関節置換術の長期成績も悪くなる．また，骨破壊が進展すると，人工関節のコンポーネントを受ける土台がなくなり，人工関節設置ができないか，そのための骨移植が必要となり，治療成績に影響が生じる．したがって，適切なタイミングで手術治療を受けることも重要な要因である．

《個々の手術の概略》

①人工関節置換による関節形成術

手術は破壊された関節部分を人工関節に置き換えるものである．関節の構成要素を細かくみると，関節軟骨，それを支える骨，関節を包む関節包，骨をつなぐ靭帯，骨を動かす筋・腱となる．人工的に作成可能なものは軟骨とそれを支える骨に相当する部分であり，関節包，靭帯，腱付着を含めた人工関節は未だ作成できない．したがって，これらはそれぞれの関節のものを利用するが，これらが破壊されていると再建の結果は関節によっては限定的となる．以下に，関節ごとにおおよその期待できる結果を示す．

・股関節

人工骨頭と人工臼蓋からなる人工関節を設置（置換）により，可動性と安定性の2つの機能の再建が可能である．この手術の完成度は高いので，比較的安定した成績が得られる．術後は比較的早期からリハビリテーション（起立訓練，歩行練習

会場風景

会場風景

など）を行う．長期成績を含めた手術の結果にもっとも大きく影響する因子は人工関節を受ける土台となる骨盤，大腿骨の強度である．

・膝関節

大腿骨と脛骨の2つのコンポーネントからなる人工関節設置によりこれを行う．この手術の完成度も高いので，可動性と安定性の2つの機能の再建が可能である．ただし，可動域では，完全に屈曲するまでの可動性は得られない．つまり，正座や和式トイレの利用はできない．この場合も手術成績に影響するのはそれぞれのコンポーネントを受ける骨の強度である．その他には，関節の屈曲拘縮が強いとリハビリテーションに時間を要し，成績も悪い．

・肩関節

肩関節では，人工の臼蓋と骨頭を置換するものと人工骨頭のみを置換する術式がある．肩関節は自由度の大きな関節であり，それを可能にしているのは関節包や腱である．現時点では，関節包や腱付着の再建が困難であるため，獲得できる可動域には限界がある．

・肘関節

肘人工関節も同様に上腕骨と尺骨の2つのコンポーネントからなる．肩関節と同じく，可動域の獲得の点で未だ問題がある．また，長期的にも骨と人工関節コンポーネントの間でのゆるみが生じることがある．

手関節，足関節では人工関節による関節形成は未だ限局的である．指，足指の関節も同様の傾向となっている．

②関節切除的関節形成術

破壊された関節を切除することで，炎症のある滑膜を除去して炎症の場をなくすとともに，痛みの原因となっている破壊された軟骨（関節）をも除き，除痛を図るものである．このために，可動性はある程度獲得されるが，関節の安定性は損なわれる．したがって，関節の機能として，痛みなく動くこと（可動性）が安定性より，より求められる関節，すなわち足指，特に第2～5足指に行われる．手指の関節では支持性も関節機能として重要であり，その再建を併せて行うために，インプラントや人工関節を使用する．スワンソンシリコンインプラントがよく用いられている．術後は3週間程度の固定を行うことが多い．その後に運動療法を開始する．この手術の効果で，除痛効果は比較的確実であるが，関節の運動あるいは支持機能再建は限定されたものとなる．

③関節固定術

先とは逆に，関節でも可動性よりも支持性が，より重要な関節がある．親指あるいは第1足指の指節間関節などの関節である．つまり，これらの関節ではつまみや挟みの動作を行うことが多く，その場合には関節を固定して使う．したがって，現時点での技術でこれを確実に得ようとすると，関節を動かなくさせてしまう固定術が行われる．これが有用か否かを，固定装具を用いて試すことができる．術後は，骨癒合が完成するまでの6週間前後はなんらかの固定が必要である．手術成績は，当然運動機能は完全になくなるが，除痛効果は確実であり，効果も永続する．

2）腱再建術

指の伸筋が手関節の背側で断裂することが多く，伸筋支帯の滑膜炎が強いときに生じ易い．腱断裂が生じると，当然運動ができなくなる．したがって，その縫合が必要となる．中手骨指節間関節の脱臼がある場合には断裂が生じても自覚しない場合があり，長期間放置されることもある．早期に治療が行われなかった場合，筋の退縮が生じ腱移植や腱移行などが必要となる．術後は3～6週間のギプス固定の後に装具を利用しながら，可動訓練などのリハビリテーションを行う．術後早期には再断裂の危険性があるが，これを過ぎると安定する．

3）脊椎固定，除圧術

RAでは頚椎にも高頻度に病変が生じる．特に，上位頚椎（環椎－軸椎）での頻度は高く，環軸椎亜脱臼や軸椎垂直亜脱臼が生じる．これらの病変により，脊髄が圧迫されて麻痺が生じると，関節機能障害に麻痺が加重することになり，患者の機能障害は一段と重くなる．したがって，頚椎病変の治療はRA患者の運動機能維持の観点からは重要である．さらに，この部位で神経障害は延髄下部にまで及ぶ可能性があり，その場合には呼吸麻痺など致死的な障害が生じる．すなわち，頚椎病変は関節病変とは違って生命予後にも直接に影響するものである．

外科治療の適応は，頚椎病変（環軸椎，あるいは下位頚椎亜脱臼）による脊髄麻痺である．また，装具などでとれない頸部の痛み（頑固な後頭部痛）も手術療法の対象となる．

頚椎病変は基本的に亜脱臼という状態にあるため，これを整復してその位置を維持することが必要になる．現時点では可動性を保ったまま，整復位を保持する技術がないために，固定術を行う．加えて，必要に応じて，脊髄や神経根の除圧を行う．固定術（骨癒合）が完成するまで，固定部分の安静が必要である．このために，かつては長期間の安静臥床，あるいは頭部から体幹をギプスで固めるなど術後も患者に身体的，精神的負担を強いるものであった．しかし，スクリューやロッドを用いた手術（脊椎インスツルメンテーション手術と呼ばれる）が行われるようになり，極端な場合には術後翌日から座ることや立つことが可能となった．ただ，手術が簡単になった訳ではなく，合併症としてはむしろ重篤なものも生じる可能性があり，慎重な適応が必要となっている．

頚椎病変に対する外科治療のタイミングも重要である．基本的に除圧手術の成績は罹病期間と相関する．つまり，脊髄圧迫が長期間続くと，除圧を行っても脊髄機能の回復は得られないか，少ない．したがって，脊髄の変化が，理論的には，可逆的なものである間に行う必要がある．実際には，その可逆性を検査としてみることはできないので，判断に悩むことになるが，リウマチ関節病変が重度のものでは頚椎病変も重度となるので，全体の評価を含めて，判断する[2,3]．

4）滑膜切除術

機能再建を直接の目標とした手術ではないが，リウマチの外科治療としては古くから行われているもので，炎症滑膜を切除することにより局所炎症のコントロールを行うものである．手首，肘，膝などの限られた関節に強い痛みを伴う腫れが続くときに，この手術の適応となる．関節構造が壊れていれば，この手術は適応とならない．滑膜切除自体は他の手術の際に併せてしばしば行われる．術後は，関節鏡を用いた滑膜切除術では，術後数日の局所の安静の後，関節可動訓練，また起立や歩行の練習を行う．その効果の持続は限定的なものになり，薬物療法による全身の炎症のコントロールがうまく行かなければ，滑膜の炎症は再発する．

2．外科治療に関わるEBM

RAの外科治療について，EBMの見地からは多くの問題が残されている[4]．外科治療全般についていえることであるが，臨床試験において，いわゆるrandomizationが困難である，blindが困難である，介入（手術）の均一性が確認困難であるなどいくつかの理由から，エビデンスレベルの高い試験が行われていない．したがって，RA外科治療に関しては，質の高い臨床研究の遂行が求められている段階といえる．

3．外科治療の将来

外科治療の問題点は，まずそれが侵襲性の治療であること，そして技術に依存することである．

つまり，後者について少し詳しく述べると，ある手術をそれに手慣れた術者が行った場合の治療成績は，ある意味ではその手術の成績といえる．一方，同じ手術を多くの外科医が行った場合の成績には個々の外科医の“腕“が関わってくる．しかし，1人の術者がすべての手術を行うことは不可能であり，現実としては後者での成績が一般的な成績と理解できる．

Evidence basedな外科治療をするために，努力や工夫が行われている．たとえば，“手術”の標準化である．実際に，人工関節手術では人工関節がシステムとして開発されている．つまり，手術の手順，道具いずれもその人工関節について開発，作成されたものを用い，手術の出来上がりが術者によらずに一定となるように工夫されている．これをさらに高めるためにコンピュータ支援を導入して，手術計画の標準化，さらには手術支援ロボットの導入などによる手術の一部工程の自動化，あるいは手術ナビゲーションによる手術計画の忠実な実施などである．これらの考え方や技術は，各種画像検査データ（コンピュータレントゲン断層，磁気共鳴撮像検査など）がデジタルであることから，行われているが，それをさらに進めると，術前のシミュレーションや術後のリハビリテーションにも活用可能である．さらに，これらのデータは各個人のデータであるので，これに従った外科治療はある意味でのテーラーメイド治療であり，これに治療成績に関する高いエビデンスレベルのデータが加わると，より高いレベルの外科治療が展開できるものと考える．

参考文献

1）厚生労働省研究班編．関節リウマチの診断マニュアル（改訂版）．診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン．東京：財団法人日本リウマチ財団；2004

2）藤原桂樹，米延策雄，越智隆弘，冨士武史，江原宗平，小野啓郎，膳棟造，宮本洋．慢性関節リウマチに伴う上位頚椎病変の自然経過．臨床整形外科　1989；24：551-556.

3）藤原桂樹，米延策雄，越智隆弘，小野啓郎．慢性関節リウマチに伴う上位頚椎病変―自然経過を中心として―．脊椎脊髄ジャーナル　1989；2：723-730.

4）米延策雄．関節リウマチに関する臨床エビデンス　頚椎病変とエビデンス．EBMジャーナル　2003；4：548-551.

本論文は，第28回IMIC公開セミナー（2004年10月14日，大阪千里ライフサイエンスセンターにて開催）での講演内容に沿って書き下ろした論文となっています．

特集／第28回IMIC公開セミナー（2004年10月14日，大阪開催）

関節リウマチ（RA）の薬物治療における新しい流れ

佐伯　行彦

はじめに

最近の10数年で関節リウマチ（RA）の薬物治療は大きく変わった．このRAの薬物治療における変化には，主に3つの大きな変化がある．まず，1つ目の変化は，RAの骨破壊の進行が従来考えられていた以上に早いということが判ってきたために，診断をより早くして，進行（骨破壊）をできるだけ抑えるために最初からメソトレキセートを中心とした抗リウマチ薬による強い治療をするようになったことである．2つ目は，ステロイド剤の使用に関することで，ステロイド剤を積極的に使うべきかどうかについては長年議論があったが，大規模な臨床試験の結果，現在ではステロイド剤は少量であればRAの治療においてプラスになるものと考えられている．もう1つの変化は，最も大きな変化で，モノクローナル抗体などの生物製剤を用いた分子標的治療が可能になったことである．RAの病因は現在でも，まだ完全に解明されたわけではないが，病態に関わる物質／分子が判明し，中でもTNFα，IL-1，IL-6といった，いわゆる炎症性サイトカインが病態形成において中心的な役割を果たしていることが明らかになった．そして，これらの炎症性サイトカインを標的とした分子標的治療が遺伝子工学の発達によりモノクローナル抗体などの生物製剤を用いて行えるようになった．この抗サイトカイン療法は，RAの臨床上の最も重大な問題である骨破壊を抑止するとの臨床データが最近，示され，画期的な治療として注目されている．

本稿では，RAの薬物治療における，このような新しい流れについて解説したい．

1．RAの病態形成における分子機構（図1）

RAの病因は現在でも，まだ，完全には解明されていないが，病態形成機構は分子レベルで明らかになってきた．まず，遺伝的な背景のもとに，感染（ウイルスなど）をトリガーとしてT細胞を中心とした自己免疫が生じる．そして，関節滑膜に増殖性炎症が誘導され，主として増殖した滑膜細胞や病変局所に浸潤した炎症細胞などからサイトカインを含む多種多彩なケミカルメディエーターが過剰産生され，関節を主座とした全身の炎症が生じるものと考えられている．また，RAの軟骨／骨破壊は主に破骨細胞による骨吸収の亢進により生

講演風景

Yukihiko Saeki
独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター　臨床研究部長

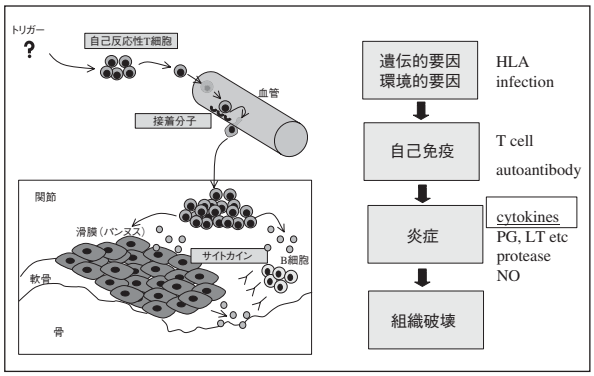


図1　RAの発症機構と治療の標的分子

じることが判明し，各病態形成における責任分子／細胞が明らかになってきた．

2．早期から積極的に治療する―メソトレキセート（MTX）を中心とした治療

つい最近まで，いわゆるピラミッド療法に代表されるように，RAの治療は非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）を中心とした，比較的副作用が少ないと考えられている薬剤を順に用いる，ステップアップ治療が主流であった．しかしながら，RAの骨破壊がこれまで考えられていた以上に早期に出現する（約70%のRA患者において発症後2年以内に骨破壊がX線上で認められる）こと，NSAIDではRAの関節破壊の予後を改善することができないこと，さらに，NSAIDも長期使用により胃腸障害や腎障害などの重大な副作用が生じることがあることなどから，できるだけ，早期に診断を確定し，確定した時点で速やかにMTXを中心とした抗リウマチ剤を用いて治療を開始するようになった．さらに，抗リウマチ剤が単独で有効でない場合には，複数の抗リウマチ剤によるコンビネーション治療が行なわれる．

3．少量のステロイド剤は積極的に使う―ステロイド剤の容認

RAの治療において，ステロイド剤を積極的に使うべきかどうかについては長年議論があった．とくに，ステロイド剤による骨粗鬆症の増悪はRAの骨破壊を促進させるとの考えから，ステロイド剤の強力な抗炎症作用は認めるものの，ステロイド剤の投与に関しては，一般的に消極的であった．

講演風景

しかしながら，Kirwanらの報告[1]に代表されるように，大規模な臨床試験の結果，ステロイド剤は少量であればRAの骨破壊の進行を抑えるとのエビデンスが示され，RA治療においてステロイド剤は少量であればプラスになると考えられるようになった．また，ビスホスフォネートの登場により，ステロイド剤による骨粗鬆症の対策／治療が可能となり，現在では，RAの治療において少量のステロイド剤は積極的に使用されるようになっている．

4．病態生理（分子機構）に基づいた治療―生物製剤による分子標的治療（とくに抗サイトカイン療法）

図1のようにRAの病態形成の分子機構が明らかされ，各ステップでの責任分子（あるいは細胞）が明らかになってきた．とくに，TNFα，IL-1，IL-6などの炎症性サイトカインは，それらのもつ生物活性や関節炎の動物モデルや遺伝子改変動物（ノックアウトマウスなど）を用いた実験[2-8]により，それらを標的とした治療の可能性が示唆されていた．一方，遺伝子工学のめざましい進歩により，臨床に実際に使用できる生物製剤を創ることが可能となってきた．このような背景で，とくにTNFα，IL-1，IL-6などの炎症性サイトカインを標的としたモノクローナル抗体などの生物製剤を用いた治療が開発され，臨床試験ですばらしい有効性が実証され，臨床の場で使用されるようになってきた．

RAにおける抗サイトカイン療法は，1993年の英国のケネディー研究所のFeldmann博士とMaini博士らのグループによる，TNFαを標的としたキメラ型のモノクローナル抗体を用いた治療試験の報告に

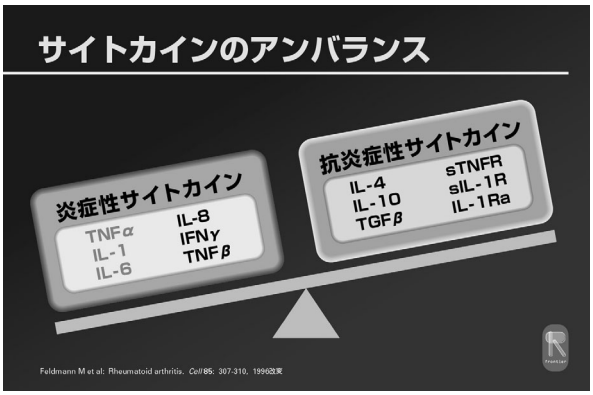


図2　サイトカインのアンバランス

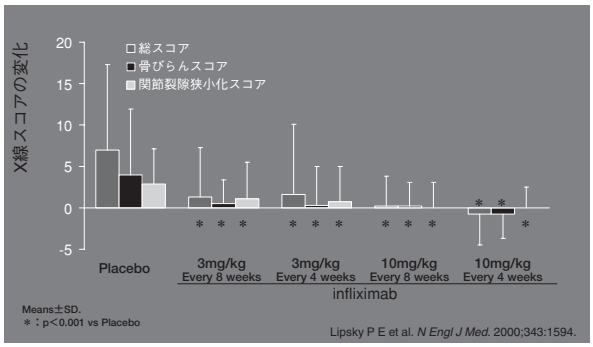


図3　54週後のX線写真上の軟骨・骨破壊スコアの変化

はじまる[9, 10]．そのすばらしい有効性により一斉に注目をあびた．その後は周知のごとく，生物製剤を用いた各種抗サイトカイン療法が開発され，臨床試験が重ねられ，すでに一部は欧米だけでなく本邦でもRAの治療薬として承認され（表1），現在では切り札的治療薬として期待されている．

この抗サイトカイン療法の基本理論は，RAにおいては炎症性サイトカイン群と抗炎症サイトカイン群とのバランスが前者に偏いているので，炎症性サイトカインを中和し，バランスを是正するという単純なシーソー理論である（図2）．当初，免疫学者やリウマチ臨床医の多くは，これらの炎症性サイトカインがもつ生物活性の多重性やサイトカイン間でのネットワークの存在から，1つのサイトカインを制御することがこれほどの効果をもたらすとは予想していなかった．しかしながら，彼らによって行われた，キメラ型のモノクローナル抗体（cA2／インフリキシマブ／レミケード）を用いた最初の臨床試験の結果は予想を大きく覆すものであった．最近，1年以上の長期大規模試験で，RAにおけるもっとも重大な臨床上の問題である骨破壊を抑止するとのデータも報告され（図3），本当の意味でのDisease Modifying Drugとして期待されている．副作用について重篤な感染症，とくに結核の発症が危惧されている．結核の発症は，抗体治療を開始して，ほとんどが6か月以内（ピークは2～3か月）で，潜在的な結核の再活性化によるものと考えられている．投与前の厳密な結核のスクリーニングやリスクのある患者では抗結核剤（イソニアジド）の予防投与も行われている．悪性腫瘍については統計学的には有意なデータは今のところ報告されていないが，注意は必要と考えられる．この他にも，自己免疫疾患（特にループス）の発症，慢性心不全や脱随疾患の増悪との関連が示唆され，留意が必要である．他のTNF阻害剤（エタネルセプト／エンブレル，アダリムマブ／ヒューミラ）でも有効性や副作用についてはほぼ同様の結果が報告されている．また，TNF以外にIL-1阻害剤（アナキンラ／キネレット）やIL-6阻害剤（MRA／アトリズマブ）についても承認に向けて治験が精力的に進められている．

表1　生物学的製剤

製　剤	標的とするサイトカイン	一般名	商品名
可溶性TNFレセプター融合蛋白	TNF α, β	エタネルセプト	Enbrel 承認予定
キメラ型抗TNF α モノクローナル抗体	TNF α	インフリキシマブ	Remicade 承認済
ヒト抗TNF α モノクローナル抗体	TNF α	アダリムマブ（D2E7）	Humira 治験中
IL-1レセプター拮抗薬	IL-1	アナキンラ	Kineret 治験中
ヒト化抗IL-6レセプター抗体	IL-6	アトリズマブ（MRA）	— 治験中（阪大／中外）

質疑応答

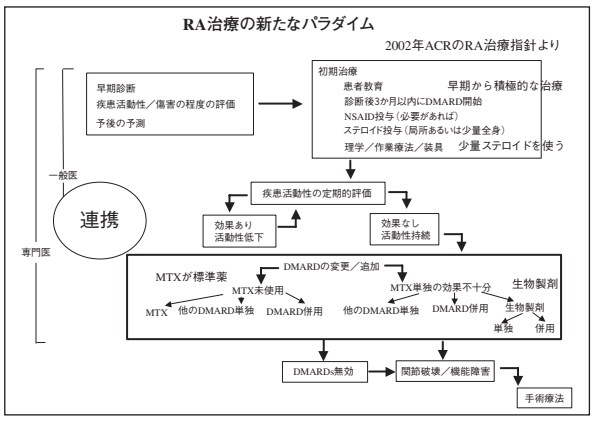


図4　RA治療のパラダイム

このように約10年前に登場した，生物製剤による抗サイトカイン療法はRAにおいて新規の治療として認知され，ACRのRA治療のガイドライン（図4）でも切り札的治療薬として位置付けられている．しかしながら，（1）長期安全性，（2）高コスト，（3）投与方法（注射薬しかない），（4）関節破壊の修復はできないこと，（5）継続投与が必要である（治癒を導く薬剤ではない）ことなど課題や限界がある．

おわりに

この10数年でRAの薬物治療は大きく変わった．実際に，RAの患者の日常生活活動性（ADL）を高レベルで維持することや骨破壊の抑止も可能となってきた．しかしながら，このような光明は得たものの，まだまだRA患者を満足させることはできていない．RAを治癒させること，また，一度破壊された骨／関節を復元することは不可能である．今後，治癒をもたらす薬剤や再生医療を応用した薬物治療により骨／関節の修復をも可能にするような薬物治療が開発されることが期待される．

参考文献

1）Kirwan JR. The effect of glucocorticoid on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. N Engl J Med　1995；333：142-146.

2）William RO, Feldmann M, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagne-induced arthritis. Proc Natl Acad Sci USA　1992；89：9784-9788.

3）Mori L, Iselin S, DeLibero G, Lesslaner W. Attenuation of collagen induced arthritis in 55 kDa TNF rceptor type 1-IgG treated and TNFR1-deficient mice. J Immunol　1996；157：3178-3182.

4）Mihara M, Kotoh M, Nishimoto N, et al. Humanized antibody to human IL-6 receptor inhibits the development of collagen induced arthritis in cynomolgus monkey. Clin Immunol　2001；98：319-326.

5）Sasai M, Saeki Y, Ohshima S, et al. Delayed onset and reduced severity of collagen induced arthritis in interleukin-6 deficient mice. Arthritis Rheum　1999；42：1635-1643.

6）Ohshima S, Saeki Y, Mima T, et al. Interleukin-6 plays a key role in the development of antigen-induced arthritis. Proc Natl Acad Sci USA　1998；95：8222-8226.

7）Bakker AC, Joosten LA, Amtz OJ, et al. Prevention of murine collagen-induced arthritis in the knee and ipsilateral paw local expression of human interleukin 1 receptor antagonist protein in the knee. Arthritis Rheum　1997；40：893-900.

8）Horai R, Saijo S, Tanioka H, et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. J Exp Med 2000；191：313-320.

9）Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to TNFa. Arthritis Rheum　1993；36：1681-1690.

10）Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double blind comparison of chimeric monoclonal antibodies to TNFa（cA2）versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet　1994；344：1105-1110.

本論文は，第28回IMIC公開セミナー（2004年10月14日，大阪千里ライフサイエンスセンターにて開催）での講演内容に沿って書き下ろした論文となっています．

厚生労働科学研究「根拠に基づく診療ガイドラインの適切な作成・利用・普及に向けた基盤整備に関する研究：患者・医療消費者の参加推進に向けて」のご紹介

中山　健夫

1．医療者を越えた診療ガイドラインの位置づけ

近年，EBMの手法による「診療ガイドライン」の作成とその動きに関連する諸問題が社会的にも注目されつつあります．しかし「診療ガイドライン」の意義や役割について関係者が十分な認識を共有しているとは言えないのが現状です．「診療ガイドライン」の本来の定義は次の通りです．

「特定の臨床状況において，適切な判断を行なうために，医療者と患者を支援する目的で系統的に作成された文書」（米国　Institute of Medicine, 1990）

このように診療ガイドラインは，医療者と患者双方の意思決定を支援することを本来の目的としていますが，その内容は一般論であり，臨床場面では固有の状況を考慮して，診療ガイドラインを参考にしながら，個別の判断が行なわれる必要があるものです．しかし，今後，診療ガイドライン情報の普及と共に，それを確固とした判断の指針と捉える医療消費者も増えていくでしょうし，医療訴訟の判断基準として社会的に認識されていくことも懸念されます．その結果，医療者が過剰な”defensive medicine”の傾向を強める可能性も否定できません．「診療ガイドライン」をどのように使っていくべきか，という問題は，医療者だけではなく，疾患を持つ人々，その介護者，一般の医療消費者，法律家，マスメディア関係者などが協力して取り組むべき社会的課題であると言えます．

2．診療ガイドライン作成方法の成熟：患者・消費者参加に向けて

診療ガイドラインの作成は従来，各領域の指導的臨床医が中心となって取り組まれてきていましたが，EBMの手法が重視されるようになり，そこに臨床疫学者や図書館員などの新たなエキスパートが参加しつつあります．診療ガイドライン作成プロセスの成熟という視点からは，これからは，実地臨床を担うプライマリケア医，そして患者・医療消費者の参加を検討する段階に入りつつあると言えるでしょう．特に後者は，「診療ガイドライン作成の手引き（福井・丹後）」でも当初から言及されていましたが，実体化された取り組みとはなっていませんでした．

（ここでは患者・医療消費者と区別していますが，患者は当然医療消費者に含まれます．医療消費者は，患者本人に加え，患者家族，今後，患者になる可能性のある人々を含む広い用語です．まだ医療関係者の間では，医療消費者という考え方が馴染まれていないため，本稿では患者と医療消費者をあえて併記しています．）

患者・医療消費者は，有効・安全，そして満足度の高い医療の実現を目指す上で大きな社会的資源と位置づけられます．現在，その力が十分に発

Takeo Nakayama
京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野　助教授

揮されていないのは，適切な形で人材・技能が育成されていないことが一因と言えるかもしれません．医療者と一般の患者の「間に入れる」ような人材を欧米では，Patient advocate, Patient representative, Mediatorなどと呼ばれています．これらの人材をわが国の土壌にあった形で育成していくことは，患者参加への関心が高まると共に，医療の有効性・安全性への信頼に疑問が投げかけられつつある今日，緊急に取り組む必要性の高い研究課題の1つです．

個々の臨床場面でも社会的な局面でも，今日の医療を巡る諸問題は必要な情報の開示・伝達不全，コミュニケーションの齟齬に起因することが少なくありません．筆者らは，平成16年度から厚生労働科学研究の一環として，診療ガイドライン作成班の専門医を含む医師，法律家，マスメディア関係者，そして患者・消費者グループの協力を得て，「診療ガイドライン」の適切な作成・利用・普及に向けた基盤整備を進めると共に，より良い医療環境の実現に向けて患者・消費者と医療者の対話型コミュニケーション推進に関する研究を開始しました．

3．本研究班の目的と必要性

筆者らの研究班は，医療関係者のみならず一般の人々からも注目されつつある「診療ガイドライン」の適切な作成，利用，普及を進めると共に，医療の質・信頼性の向上を目指して，関係者の対話型コミュニケーションを推進することを目的としています．

今日，医療の諸問題に対する社会の関心はこれまでに無い高まりを見せています．一般の人々が医療に対して抱く期待の大きさと，マスメディアが扱う医療過誤・訴訟の報道は，医療に対する社会の認識を不安定でバランスを欠いたものとする危険も否定できません．実際の医療が，最大限の努力によっても不確かな科学的根拠の上に成り立ち，最大限の注意を払っても一定の事故（エラー）は生じ得ることについて，一般の人々に理解を得ることは容易ではありません．大きな期待の反動で不信感が広まることは，医療者・患者双方にとって望ましい状況とはいえないでしょう．

根拠に基づく医療（Evidence-based Medicine：EBM）の誕生後，多くの場面で医療関係者は医療行為の有効性の再検討を迫られています．それと共に，不確実性や不可避のリスクの中に医療があるという認識は，医療関係者の中で浸透しつつあります．同時にインターネットの普及による情報伝達・人的ネットワークの変化は，医療における患者・消費者参加を進める動きも加速させました．医療に関する情報は，その不確かさやリスクも含めて，インフォームド・コンセント，そしてshared decision makingに向けて，関係者に適切な形で共有されることが求められています．しかし，準備状態にない患者に対して，その役割を期待し，一方的な情報提供を行なうことは本末転倒です．個人レベルであれ，医療関係者に対する社会一般という集団レベルであれ，両者の良好な関係構築のためには，互いの特性を知り，対話に基づいたコミュニケーションを継続する必要があるでしょう．本研究で取り組む課題のひとつとして，日本的なPatient advocateの在り方の検討を通して，診療ガイドライン作成段階に参加できる人材育成のプログラム開発にも取り組む予定です．

患者・消費者が適切な形で関与する「診療ガイドライン」作成作業は一朝一夕に進むものではありません．しかし，その過程で患者・消費者が医療の不確実性，限界，リスク，そして医療者の真摯な努力を知ることで，医療への信頼が回復されれば，短絡的な医療の質判断や法的判断の基準としての乱用されることに，適切な形で歯止めとなる可能性も十分ありえるでしょう．加えて診療ガイドライン作成に携わってきた臨床医側の受け容れ体勢について，その促進・阻害要因を明らかにすることも，患者と医療者の関係の再構築に向けて，有益な示唆を与えるものとなるでしょう．本班では，診療ガイドライン作成段階における患者・消費者の参加の可能性を広い視点で検討していくものです．実際の会議での参加・発言だけではなく，患者やその家族などを対象としたグループインタビュー，一定の患者集団を把握した上での，質問票調査，インターネットを用いたWeb調査など，それぞれの可能性と課題を整理することを目指しています．

4．海外の動向

質の高い診療ガイドライン作成と利用・普及を通じた医療の質の向上は世界的に大きな関心となっています．2000年には欧州を中心とした，AGREE（Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation）Projectが発足し，6領域23項目の評価法を提案し，2003年には米国グループによるConference on Guideline Standardization （COGS）が診療ガイドラインの作成・記述に際しての必要項目を提示しています．いずれも診療ガイドラインに患者の視点を作成・利用段階で取り入れることの意義が明記されています．2002年にはWHOを含む24カ国46組織よりなる”Guideline International Net（GIN）”が発足し，2004年にはGRADE working groupがエビデンスの評価から推奨度の決定に新しい提案を行なっています．国内におけるこれからの診療ガイドラインの在り方を考える上で，これらの国際的な動向にも適切な注意を払っていくことが必要となります．

診療ガイドライン作成・利用・普及における患者・消費者の参加は既に欧米では取り組みが進んでいます．英国（England & Wales）では医療の質向上に向けて設置されたNICE（National Institute for Clinical Excellence）が，診療ガイドライン関連の諸課題の責任を負っていますが，その中で，患者参加をコーディネートしているのが，Patient Involvement Unit（PIU）と呼ばれる組織です．筆者は2003年3月にPIUを訪問し，診療ガイドライン作成における“stakeholders（利害関係者）”の調整，患者・消費者代表の適切な選定，さらに実作業に入る前の準備としてのトレーニングセッションの開催など有益な情報を得ることができました．2005年3月にはPIUのDirectorである，Marcia Kelson先生を招聘して，公開シンポジウムを東京と京都で開催する予定ですので，ご関心をお持ちの方はぜひご参加下さい．

5.　本研究班の発足にあたって

本研究班は15名の分担研究者のうち，12名が医師（診療ガイドガイドライン作成班からの臨床医3名），3名が非医療者という構成です（表）．臨床医の立場として，脳卒中ガイドライン作成をリードして来られた篠原幸人教授（東海大学），整形外科領域のガイドライン作成の責任者を務められた松下隆教授（帝京大学），急性膵炎など肝胆膵領域のガイドライン作成を進められている吉田雅博先生（帝京大学）のご参加を得て，横断的に情報の交換と議論を進める準備を進めております．また疫学・臨床疫学の専門家だけではなく，質的研究の専門家にもご協力を頂いております．患者・医療消費者の組織として，NPO法人COML（支えあい医療人権センター）とアレルギー児支援団体アラジーポット，その他の患者会にご協力を頂く予定ですが，今後，本班の趣旨をご理解いただける他の団体ともコミュニケーションを図って行きたいと願っています．

8月30日に開催された班会議には，分担研究者，研究協力者，マスメディア関係者あわせて約30名の出席があり，3時間余りにわたって熱心な議論が行なわれました．今冬には，本年度第1回の公開フォーラムを東京で開催します（12月7日，全国町村会館で実施済）ので，多くの方々のご参加を願っております．

以上，診療ガイドラインをめぐる新しい取り組みについてご紹介させて頂きました．ご関心をお持ちの方は中山健夫（nakayama@pbh.med.kyoto-u.ac.jp）までどうぞご連絡下さい．

厚生労働科学研究「根拠に基づく診療ガイドラインの適切な作成・利用・普及に向けた基盤整備に関する研究：患者・医療消費者の参加推進に向けて」研究班

〈主任研究者〉

中山　健夫　京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学助教授

〈分担研究者〉

稲葉　一人　科学技術文明研究所特別研究員（元大阪地裁判事）

今中　雄一　京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療経済分野教授

木内　貴弘　東京大学大学院医学系研究科医療情報学教授（大学病院医療情報ネットワーク：UMIN　センター長）

篠原　幸人　東海大学医学部神経内科学教授（東海大学東京病院脳卒中・神経センター長，日本脳卒中学会理事長）
杉森　裕樹　聖マリアンナ医科大学医学部予防医学講師
高橋　　都　東京大学大学院医学系研究科健康学習・教育学助手
津谷喜一郎　東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学客員教授
野村　英樹　金沢大学医学部附属病院総合診療部総合臨床医学助教授
林　　葉子　日本医療機能評価機構医療情報サービス事業企画官
福井　次矢　聖路加国際病院副院長
松下　　隆　帝京大学医学部整形外科教授
三木　健二　大阪国際大学客員教授（元読売新聞論説委員）
山崎　茂明　愛知淑徳大学文学部図書館情報学科図書館情報学教授
吉田　雅博　帝京大学医学部外科学講師

〈事務局〉
特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会
財団法人国際医学情報センター（IMIC）

EBM診療ガイドライン作成のステップと問題点
―作成支援の経験から―

重永　敦，鈴木　博道，葉山　和美，西岡　文美，薄葉　千穂

はじめに

患者と医療従事者の臨床上の意思決定支援ツールである診療ガイドラインは現在に至るまで多数開発されてきているが，現在その方法論の主流は，EBM（Evidence-Based Medicine）の手法によるものである．

本稿では，EBM診療ガイドライン作成支援に関わってきた経験から，ガイドラインの作成作業と付随する問題点について述べる．

1．EBM診療ガイドライン開発と当センターの取り組み

日本では1998（平成10）年度に厚生労働省（旧厚生省）が設置した「医療技術評価推進検討会」においてevidence-basedな治療ガイドラインの作成が検討された．翌1999年度からEBMの手法による疾患別診療ガイドライン開発への厚生労働科学研究費による補助が始まり，2003年度までに23疾患がその対象となっている（表1）．

（財）国際医学情報センターでは，それまでのエビデンス集作成やEBM関連業務の経験を基に，2000年よりEBM診療ガイドライン作成支援業務を開始し，上記のうち半数近くのガイドライン作成に関与している．また，厚生労働科学研究費関係以外でも，各種学会が独自に進めているEBM診療ガイドライン開発の支援を行っている．

2．作成のステップ

診療ガイドラインの開発手順については海外のガイドライン作成機関がホームページで公開しているものがいくつかあるが（表2），国内では厚生労働省のガイドライン研究班向けに作成され，何度か改訂されてきた「診療ガイドラインの作成の

表1　厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究によるEBM診療ガイドラインの作成

平成11年開始	平成12年開始	平成13年開始	平成14年開始	平成15年開始
本態性高血圧症	白内障	肺がん	脳出血	急性胆道炎
糖尿病	胃潰瘍	乳がん	腰椎椎間板ヘルニア	尿路結石症
喘息	クモ膜下出血	胃がん	大腿骨頸部骨折	前立腺がん
急性心筋梗塞	腰痛症	アルツハイマー病	肝がん	
前立腺肥大及び尿失禁	アレルギー性鼻炎			
	脳梗塞			
	慢性関節リウマチ			

Atsushi Shigenaga, Hiromichi Suzuki, Kazumi Hayama, Ayami Nishioka, Chio Usuba
財団法人国際医学情報センター　EBM支援センター

表2 診断ガイドライン開発手順に関する資料

no.	資料タイトル	資料URL	作成者	作成者/掲載元 URL	作成国	作成年	備考
1	Guidelien Resources - DEVELOPMENT TOOLS & RESOURCES	http://www.g-i-n.net/index.cfm ? fuseaction=membersarea&fusesubaction=docs&documentID=22	Guidelines International Network（G-I-N）	http://www.g-i-n.net/	国際機関	2004	GL作成のための各国のツール・資源の紹介
2	Current Care Guidelines - Programme Information	http://www.duodecim.fi/pls/kotisivut/kotisivut.duodecim.naytasivu?p_sivu=3237	The Finnish Medical Society Duodecim	http://www.duodecim.fi/	フィンランド	2004	フィンランドのGL作成手順
3	The Guideline Development Process - An Overview for Stakeholders, the Public and the NHS Guideline Development Methods	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=114268 http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=201982	National Institute for Clinical Excellence（NICE）	http://www.nice.org.uk	英国	2004	英国の国営医療機関（National Health Service）に属する医療評価機関NICEにおけるGL作成プロセス
4	Manuale metodologico per la redazione e disseminazione delle linee guida basate sulle prove di efficacia	http://www.pnlg.it/doc/manuale.htm	Programma nazionale delle linee guida（PNLG）	http://www.pnlg.it/	イタリア	2002 updated 2004	イタリアのGL作成機関（PNLG）のマニュアル
5	SIGN 50:A guideline developers' handbook SIGN Methodology	http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html http://www.sign.ac.uk/methodology/index.html	Scottish Intercollegiate Guidelines Network（SIGN）	http://www.sign.ac.uk/	スコットランド（UK）	2001 updated 2004 2002	スコットランドの大学間共同プロジェクトによるGL作成のためのハンドブック GL作成スケジュール、方法論の3つの基本原則など
6	Guidelines for WHO guidelines	http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom14/guid_for_guid.pdf	WHO - World Health Organisation	http://www.who.int/medicines/	国際機関	2003	WHOが推奨するGL作成プロセス
7	PRINCIPLES OF CLINICAL PRACTICE GUIDELINES	http://www.moh.gov.my/medical/HTA/Web％20CPG/Guideline％20for％20Clinical％20Practice％20Guidelines.pdf	HTA Unit, Ministry of Health, Malaysia（HTA-DoH）	http://www.moh.gov.my/	マレーシア	2003	マレーシア保健省によるGL作成手順
8	Handbook for the Preparation of Explicit Evidence-based Clinical Practice Guidelines	http://www.nzgg.org.nz/index.cfm ? fuseaction=evidence&fusesubaction=article&documentid=10&articleID=99	New Zealand Guidelines Group（NZGG）	http://www.nzgg.org.nz/	ニュージーランド	2003	ニュージーランドの国立保健委員会（National Health Committee）により設立されたGL作成グループのハンドブック。他に複数のGL作成支援ツールあり
9	Guideline fur Guidelines der FMH	http://www.fmh.ch/ww/de/pub/dienstleistungen/qs/gl_aktivitaeten_fmh/content1634.htm	Swiss Medical Association（FMH）	http://www.fmh.ch/ww/de/pub/homepage.htm	スイス	2003	スイス医師会（FMH）によるGL作成のためのGL（ドイツ語）
10	Guideline recommendation process	http://gacguidelines.ca/index.pl?section=process	Guideline Advisory Committee（GAC）Ontario	http://gacguidelines.ca/	カナダ	2003	カナダ医師会によるGL作成手順
11	Portuguese Guideline Manual（Development, Dissemination and Implementation of Guidelines）	http://mercurio.iqs.pt/protocolos_avalia％c3％a7％c3％a3o_cl％c3％adnica.htm#_Toc494560338	IQS（PT）- Institute for Quality in Healthcare	http://mercurio.iqs.pt/	ポルトガル	2002	ポルトガルの医療の質研究機関によるGL作成手順
12	Developing a Methodology for Drawing up Guidelines on Best Medical Practices - Recommendation of the Council of Europe	http://www.g-i-n.net/download/files/COErec1301.pdf	Committee of Ministers of the Council of Europe	http://www.g-i-n.net/	欧州各国	2001	欧州評議会の閣僚委員会で採択されたGL作成の方法論
13	診療ガイドライン作成の手順Ver.4.3	http://www.niph.go.jp/glgl-4.3rev.htm	福井次矢，丹後俊郎	http://www.niph.go.jp/	日本	2001	診療ガイドライン研究班向け厚生労働省資料
14	Methodische Grundlagen der Leitlinienerstellung（Methodical bases of guideline development）Leitlinien-Manual von AWMF und äzq（German Mannual for Clinical Practice Guideline）	http://leitlinien.net/	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften（AWMF）	http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/awmf-fr2.htm	ドイツ	2000	German Association of the Scinetific Medical Societies（AWMF）によるGL作成の方法論、マニュアル
15	Handleiding voor werkgroepleden	http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/hand-leiding-2.pdf?	Dutch Institute for Healthcare Improvement（CBO）	http://www.cbo.nl/home_html	オランダ	2000	オランダの医療の質改善研究所CBOによるGL作成マニュアル
16	Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France	http://www.anaes.fr/anaes/Publications.nsf/nPDFFile/RA_APEH-3YJ9MJ/$File/GuideRPC.pdf?OpenElement	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé（ANAES）	http://www.anaes.fr	フランス	1997 updated 1999	全国保健認定評価公社（ANAES）によるGL作成の方法論
17	A Guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines	http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/pdf/cp30.pdf	National Health and Medical Research Council（NHMRC）	http://www.health.gov.au/nhmrc/	オーストラリア	1998	オーストラリア国立保健医療研究審議会（NHMRC）によるGL作成ガイド
18	Guidelines for Canadian Clinical Practice Guidelines	http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/gccpg-e.htm	Canadian Medical Association（CMA）	http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp	カナダ	1994	GL作成方法のテクニカルなマニュアル
19	Guidelines for Clinical Practice : From Development to Use	http://www.nap.edu/books/0309045894/html/index.html	Institute of Medicine（IOM）	http://books.nap.edu	米国	1992	カナダ、オンタリオ州のGL作成委員会の推奨プロセス

情報検索日：2004/11/4

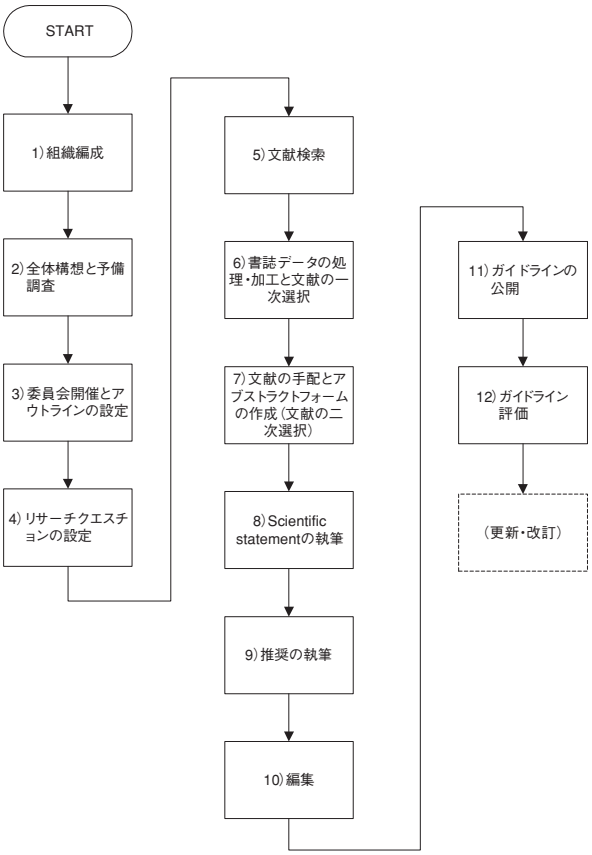


図1　EBM診療ガイドライン作製のステップ

表3　ガイドラインの作成体制例

	役割
委員長	統括
実務担当	文献選択の統括 各章間の調整
章別責任者	文献選択 アブストラクトフォームとりまとめ Scientific Statement記述
査読担当者	文献最終選択 アブストラクトフォーム作成（批判的吟味）
評価担当者	評価・点検

手順」[1]が多くの研究班で参考にされている．

当センターの開発支援の経験を基にすると，作成ステップは（**図1**）のようになる．

1）組織編成

委員長（班長），委員長直属の実務担当者（まとめ役），診断・治療等各章の責任者，文献選択担当者，文献査読（アブストラクトフォーム作成）者，レビューワなどで構成される組織の枠組みを作る（**表3**）．

作業的見地に立つと，ガイドライン作りの成功はその大部分が組織・体制作りに依存すると言っても過言ではない．委員長のリーダーシップは重

表4　海外の主な診療ガイドライン情報

	診療ガイドライン作成／収集機関	国名	URL	ガイドライン数	最終更新日*
1	CMA Infobase	カナダ	http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp	約2,000（records）	2004/2/13
2	The National Guideline Clearinghouse（NGC）	米国	http://www.ngc.gov/	1,460	2004/11/8
3	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften（AWMF）Association of the Scientific Medical Societies in Germany	ドイツ	http://www.awmf-online.de/	87 期限切れ（5年）GL 約630	2004/11/3
4	Centers for Disease Control and Prevention（CDC）Prevention Guidelines Database	米国	http://www.phppo.cdc.gov/cdcRecommends/AdvSearchV.asp	400	2004/3/10
5	Royal College of Physicians of London, Clinical Effectiveness and Evaluation Unit（CEEU）	英国	http://www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu/ceeu_guidelinesdb.asp	283	2004/9/7
6	National Institute for Clinical Excellence（NICE）, part of the National Health Service（NHS）	英国	http://www.nice.org.uk/catrows.asp？c=20034	79 published 33 in development 46	2004/11/11
7	Scottish Intercollegiate Guidelines Network（SIGN）	英国	http://www.sign.ac.uk/	78	2004/10/11
8	ACP-ASIM Clinical Practice Guidelines（American College of Physicians-American Society of Internal Medicine）	米国	http://www.acponline.org/sci-policy/guidelines/index.html	62 current 13 past（up to 1998）49	2004/10/15
9	National Health and Medical Research Council（NHMRC）	オーストラリア	http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/cphome.htm	61	2004/10/21
10	New Zealand Guidelines Group（NZGG）	ニュージーランド	http://www.nzgg.org.nz/	49	2004/11/12
11	Agence Nationale d’Accreditation et d’Évaluation en Sante（ANAES）	フランス	http://www.anaes.fr/section:<Publications>	40	2004/11/10
12	German Guideline Information Service（GERGIS）German Guidelines Clearinghouse（GGC）	ドイツ	http://www.leitlinien.de/		2004/10/26

*2004年11月12日調査時点

要である．また，役割分担を明確にして実務の取りまとめ役に集中しがちな負担を分散する一方，指示系統を絞って作業に混乱を来さないようにしなければならない．

組織の人数に関しては，ガイドラインが取り扱う疾患の規模や対象となる文献数が大きく異なるため，何名程度が適正と一概に言うことはできない．ガイドラインの作成過程においてとりわけ多大なマンパワーを要するアブストラクトフォーム作成を例に取ると，文献査読者が少ないと1人当たりの負担が過重になるが，多過ぎても質のばらつきが大きくなるのに加え管理も繁雑になり，後の処理に苦労することになりかねない．

2）全体構想と予備調査

ガイドラインの目的を明らかにして，専門医，一般臨床医，患者などの対象読者を想定し，関連する内外の既存診療ガイドライン（**表2**）やCochrane LibraryなどEBM実践のための二次資料を参考に全体の構成（章立て）を大まかに設定する．

研究デザインや年代などの要素を加味した様々なパターンで検索し，当該ガイドラインのテーマに関連する国内外文献の概数を把握する．広く一般に用いられるMEDLINE（PubMed）や医学中央雑誌（医中誌Web）の他，疾患を特定したデータベースを使用する場合もある．

3）委員会開催とアウトラインの設定

委員会を開催して主旨説明を行い，要望に応じて専門家によるEBMのレクチャーを催す．公開までのスケジュールやガイドライン全体の構成，章立て，リサーチ・クエスチョン（もしくは，クリニカル・クエスチョン，以下，リサーチクエスチョンで統一），エビデンス・スケール，推奨グレード分類を検討，大枠を決めて分担の確認をする．

次にガイドライン本体部分の様式を定める．リサーチ・クエスチョン，推奨，解説文（scientific statement），引用文献リストが基本的構成要素となるが（**図2**）[2]，様々なバリエーションがある．アブストラクト・テーブルを加えたり，アブストラクト・フォーム集を作成して根拠の明示化を図っているガイドラインもある．

作業を円滑に進め，作成過程で生じた問題点を解決するためにも，少なくとも2～3カ月に1回は会

3．手術術式間に予後の差はあるか？

【要約】

・術式による治療成績は通常のヘルニア摘出術と顕微鏡下ヘルニア摘出術は同等である（グレードA）。
・chemonucleolysis（本邦未承認）はこれら手術療法よりも劣り、さらに経皮髄核摘出術はchemonucleolysisよりも劣っている（グレードA）。

【背景・目的】

腰椎椎間板ヘルニアの手術としては、通常のヘルニア摘出術の他に、顕微鏡使用のヘルニア摘出術があり、椎間固定を併用される事もある。また、手術と保存治療の中間的な治療法として椎間板内に酵素を注入するchemonucleolysisや経皮的髄核摘出術がある。また、近年は内視鏡下脊椎手術やレーザーによる椎間板組織の蒸散法も行われている。

これら手術の術式による長期成績がいかなるものであるかを知ることは、医師側が術式を選択する際や、患者に対するインフォームドコンセントにおいては必須である。

【解説】

手術術式間の差については、1966年から1998年までに腰椎椎間板ヘルニアの手術療法について発刊されたRCT論文26編のmeta-analysisが行われているが、結論としては通常のヘルニア摘出術と顕微鏡下ヘルニア腫瘤摘出術は同等で、通常のヘルニア摘出術はchemonucleolysis（本邦未承認）より有効で、経皮髄核摘出術はchemonucleolysis（本邦未承認）よりも劣るとしている[1]（level 1）。エビデンスレベルの低い手法で術式間の比較検討した報告[2) 3) 4) 5) 6) 7) 8)]（level 5）においても同様の結果であり、術式間の臨床症状に対する成績は「通常のヘルニア摘出術≒顕微鏡下ヘルニア摘出術＞chemonucleolysis（本邦未承認）＞経皮髄核摘出術」ということになる。

固定術の併用に関してRCT論文は認められないが、non-RCTで比較検討した報告によれば、全般的に見た場合には成績の差がないものの、固定術を併用したほうが腰痛の遺残が有意に少ないとの報告もある[9) 10)]（level 7）。

内視鏡下脊椎手術やレーザーによる椎間板組織の蒸散法については、長期成績の報告は認められない。

【参考文献】

1）DF00705　Gibson JN, Grant IC, Waddell G. The Cochrane review of surgery for lumbar disc prolapse and degenerative lumbar spondylosis. Spine 1999; 24 (17): 1820-32
2）DF02431　Tregonning GD, Transfeldt EE, McCulloch JA, Macnab I, Nachemson A. Chymopapain versus conventional surgery for lumbar disc herniation. 10-year results of treatment. J Bone Joint Surg Br 1991; 73 (3): 481-6
3）DF02582　Barrios C, Ahmed M, Arrotegui J, Bjornsson A, Gillstrom P. Microsurgery versus standard removal of the herniated lumbar disc. A 3-year comparison in 150 cases. Acta Orthop Scand 1990; 61 (5): 399-403
4）DF02843　Alexander AH, Burkus JK, Mitchell JB, Ayers WV. Chymopapain chemonucleolysis versus surgical discectomy in a military

図2　診療ガイドライン本文例（腰椎椎間板ヘルニアガイドライン）

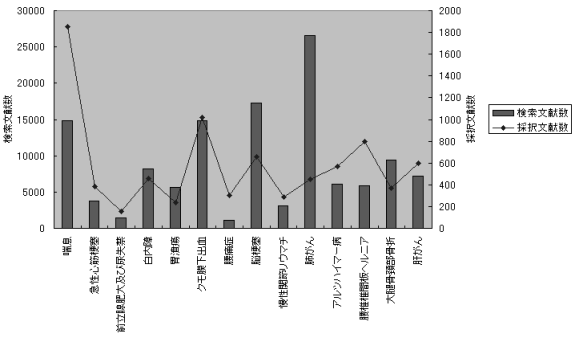


図3　検索・採択文献数（厚生労働省科学研究報告書）

議を開催することが望ましい．設定された章立て，リサーチ・クエスチョン，各種グレーディングスケールなどの事項も見直しが必要になる場合がある．

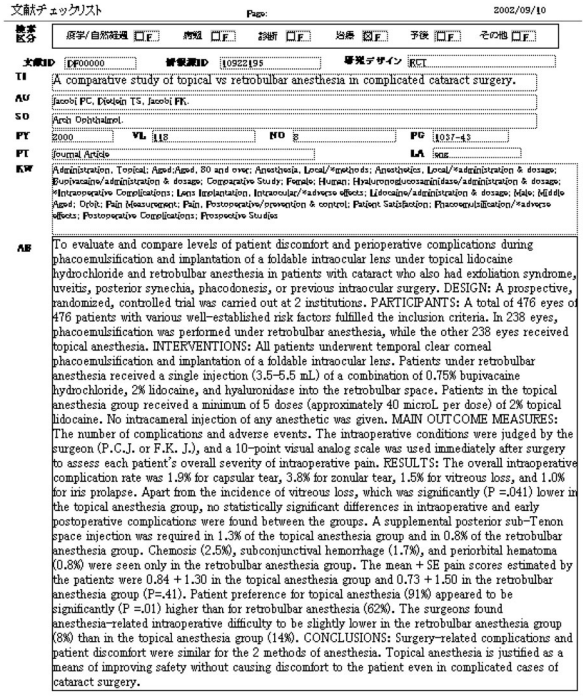
4）リサーチ・クエスチョンの設定

リサーチ・クエスチョンには質の高いエビデンスが既に存在するevidence-drivenなものと，臨床家の知りたいと言うnecessity-drivenなものとがあるが，いずれにせよ解答となる推奨を導きやすいような疑問文にするとポイントが明確になり，ガイドラインとして使い易くなる．設定したnecessity-drivenなリサーチ・クエスチョンに関連するエビデンスがなかったり不十分な場合，それがそのまま将来の研究課題となる．

5）文献検索

予備調査の結果を踏まえて検索式を見直し，必要であればキーワードやデータベースの追加・変更を行い，ガイドライン更新時や他者が検索する場合の再現性を考慮してMEDLINE（PubMed），医中誌Webなどの各種データベース，Cochrane Libraryなどを用い系統的に，また重要文献が漏れないよう網羅的に検索する．これまで厚生労働省の医療技術評価総合研究費補助金により作成された診療ガイドラインでは，1つの疾患で数千件から数万件の文献が検索されている（図3）[3]．

検索はリサーチ・クエスチョンもしくは診断・治療などの章単位で行う．前者の場合，文献がよりテーマに即して絞り込まれる半面，検索の手間が相当増え，文献が複数のリサーチ・クエスチョンにわたって重複する可能性が増加する．他方後者の場合，検索の内容が広くなるため，文献選択者がチェックする文献数が多くなり，各々のリサ


文献チェックリスト　Page:　2002/09/10

検索区分　原著/自然観察 □F　解説 □F　診断 □F　治療 ☒F　予後 □F　その他 □F

文献ID　DF00000　情報源ID　10922195　研究デザイン　RCT

TI　A comparative study of topical vs retrobulbar anesthesia in complicated cataract surgery.

AU　Jacobi PC, Dietlein TS, Jacobi FK.

SO　Arch Ophthalmol.

PY　2000　VL　118　NO　8　PG　1037-43

PT　Journal Article　LA　eng

KW　Administration, Topical; Aged;Aged, 80 and over; Anesthesia, Local/*methods; Anesthetics, Local/*administration & dosage; Bupivacaine/administration & dosage; Comparative Study; Female; Human; Hyaluronoglucosaminidase/administration & dosage; *Intraoperative Complications; Lens Implantation, Intraocular/*adverse effects; Lidocaine/administration & dosage; Male; Middle Aged; Orbit; Pain Measurement; Pain, Postoperative/prevention & control; Patient Satisfaction; Phacoemulsification/*adverse effects; Postoperative Complications; Prospective Studies

AB　To evaluate and compare levels of patient discomfort and perioperative complications during phacoemulsification and implantation of a foldable intraocular lens under topical lidocaine hydrochloride and retrobulbar anesthesia in patients with cataract who also had exfoliation syndrome, uveitis, posterior synechia, phacodonesis, or previous intraocular surgery. DESIGN: A prospective, randomized, controlled trial was carried out at 2 institutions. PARTICIPANTS: A total of 476 eyes of 476 patients with various well-established risk factors fulfilled the inclusion criteria. In 238 eyes, phacoemulsification was performed under retrobulbar anesthesia, while the other 238 eyes received topical anesthesia. INTERVENTIONS: All patients underwent temporal clear corneal phacoemulsification and implantation of a foldable intraocular lens. Patients under retrobulbar anesthesia received a single injection (3.5-5.5 mL) of a combination of 0.75% bupivacaine hydrochloride, 2% lidocaine, and hyaluronidase into the retrobulbar space. Patients in the topical anesthesia group received a minimum of 5 doses (approximately 40 microL per dose) of 2% topical lidocaine. No intracameral injection of any anesthetic was given. MAIN OUTCOME MEASURES: The number of complications and adverse events. The intraoperative conditions were judged by the surgeon (P.C.J. or F.K. J.), and a 10-point visual analog scale was used immediately after surgery to assess each patient's overall severity of intraoperative pain. RESULTS: The overall intraoperative complication rate was 1.9% for capsular tear, 3.8% for zonular tear, 1.5% for vitreous loss, and 1.0% for iris prolapse. Apart from the incidence of vitreous loss, which was significantly (P =.041) lower in the topical anesthesia group, no statistically significant differences in intraoperative and early postoperative complications were found between the groups. A supplemental posterior sub-Tenon space injection was required in 1.3% of the topical anesthesia group and in 0.8% of the retrobulbar anesthesia group. Chemosis (2.5%), subconjunctival hemorrhage (1.7%), and periorbital hematoma (0.8%) were seen only in the retrobulbar anesthesia group. The mean + SE pain scores estimated by the patients were 0.84 + 1.30 in the topical anesthesia group and 0.73 + 1.50 in the retrobulbar anesthesia group (P=.41). Patient preference for topical anesthesia (91%) appeared to be significantly (P =.01) higher than for retrobulbar anesthesia (62%). The surgeons found anesthesia-related intraoperative difficulty to be slightly lower in the retrobulbar anesthesia group (8%) than in the topical anesthesia group (14%). CONCLUSIONS: Surgery-related complications and patient discomfort were similar for the 2 methods of anesthesia. Topical anesthesia is justified as a means of improving safety without causing discomfort to the patient even in complicated cases of cataract surgery.

図4　書誌情報テンプレート例

ーチ・クエスチョンに文献を関連づける手間が生じる．

文献が多数ある場合は，システマティック・レビューやランダム化比較試験（RCT）のようなエビデンスレベルの高い研究デザインで件数を絞り込むが，データベースの索引付けは必ずしも完全ではないため注意が必要である．

章単位（一般に，疾患×診断，疾患×治療など）で検索を行い，特定のリサーチ・クエスチョンに該当する文献が少ない場合は，クエスチョン主体に再検索したり，既存の評価の高いガイドラインの引用文献等から採択文献候補を探す．いずれにせよ検索条件や対象範囲を明確にし，記録を残す．

6）書誌データの処理・加工と文献の一次選択

検索・ダウンロードした書誌事項，抄録等をEndNoteやテキストエディタのマクロを利用して変換し，データの検索や整理・加工が容易に可能なファイルメーカーなどのソフトウェアで作成したテンプレート（図4）に取り込み，重複チェックを行い一連番号を付与して文献を管理する．

採択候補文献選択のためのチェックリストを作成し，選択担当者がタイトルと抄録を読んで一定基準のもとに論文を取捨選択する．ここでは明らかに不要と思われる文献をふるいにかけ除外することを目的とするが，その際選択基準の明示と複

数でのチェックが必要である．クロスチェックを行うことにより選択バイアスを減少させ，選択基準を明示することによりガイドライン更新時に同一基準での採択が可能となる．

7）文献の手配とアブストラクトフォームの作成（文献の二次選択）

「診療ガイドライン作成の手順」を基に，必要に応じて入力項目を適宜追加・変更したアブストラクトフォーム入力用のテンプレートを準備する（図5）．これを6）の書誌データ用テンプレートと連携させ，フォーム記入から引用文献リストやアブストラクト・テーブルの作成までを行う．

チェックリストで選択された文献（複写）を取り寄せ，アブストラクトフォーム作成用のテンプレートとともに査読担当者に配布する．

査読担当者はオリジナル文献を読んで内容の批判的吟味を行う．研究デザインなどからエビデンスレベルを判定し，ガイドラインに引用すべきエビデンスの質の高い論文を選択して，アブストラクトフォームを作成する．エビデンスレベルの判定はなるべく複数で行い，難しい場合にはEBMの専門家に判断を仰ぐ．

エビデンスレベルは研究デザインを基に決定されることが多い．Agency for Healthcare Research and Quality（AHRQ）や「診療ガイドライン作成の手順」，Oxford EBM Centerのエビデンス・スケール[4]が参考となる．大腿骨頚部骨折ガイドライン研究班[5, 6]のように，危険因子に関する論文や診断章について他と別個のエビデンス・スケールを導入しているガイドラインもある（表5，6，7，8）．

図5　アブストラクトフォーム入力テンプレート例

表5　エビデンススケール（AHCPR）

I　ランダム化比較試験のメタアナリシスによる
II　少なくとも1つのランダム化比較試験による
III　少なくとも1つのよくデザインされた非ランダム化比較試験による
IV　少なくとも1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
V　比較試験や相関研究、ケース・コントロール研究など、よくデザインされた非実験的、記述的研究による
VI　専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床試験

表6　エビデンススケール（診療ガイドラインの作成の手順 ver 4.3）

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

表8　エビデンススケール（大腿骨頚部骨折診療ガイドライン）

Evidence level 分類
Ia　全体で200例以上のRCTのMeta-AnalysisまたはSystematic Review
Ib　全体で200例以上のRCT
Ia　全体で200例未満のRCTのMeta-AnalysisまたはSystematic Review
Ib　全体で200例未満のRCT
II　CCTおよびCohort Study
III　Case-Control Study
IV　Case Series
V　Case Report
VI　その他
診断章（横断的研究）のEvidence level 分類
CIa　分析的横断研究のメタアナリシスまたはシステマティックレビュー
CIb　十分な数(数はあとで決める)の分析的横断研究
CII　分析的横断研究
CIII　記述的横断研究
リスクファクターに関する論文のEvidence level分類
RI　Cohort StudyまたはCase-Control StudyのMeta-AnalysisまたはSystematic Review
RII　Cohort Study
RIII　Case-Control Study
RIV　Case Series
RV　Case Report
RVI　その他

表7　エビエンス・スケール（Oxford EBM Center）

Level	治療／予防，病因／害	予後	診断	鑑別診断／病状保有率（symptom prevalence）研究	経済・決断分析
1 a	ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー（均質性＊あり）	コホート研究のシステマティック・レビュー（均質性＊あり）：複数の異なる集団で妥当性が検証された臨床決断則（Clinical Decision Rule：CDR）†	レベル１bの診断的研究のシステマティック・レビュー（均質性＊あり）：複数の異なる医療施設で行われたレベル１b研究を基にした臨床決断則†	前向きコホート研究のシステマティック・レビュー（均質性＊あり）	レベル１bの経済研究のシステマティック・レビュー（均質性＊あり）
1 b	個々のランダム化比較試験（信頼区間‡の狭いもの）	追跡率80%より大きい個々の開始（または発端）コホート研究（訳注：疾患の初期段階で把握された対象集団を追跡して予後をみる研究．疾患の発生から時間が経って研究に組み入れられると患者の状態が変化する）：ある一つの集団で妥当性が検証された臨床決断則†	適切な†††参照基準[1]（reference standard）を用いた妥当性確認目的のコホート研究：あるいは一つの医療施設で試みられた臨床決断則†	よい追跡がなされている＊＊＊＊前向きコホート研究	臨床的に意味が認められる（sensible）コストまたはコストの代理指標となるもの（alternatives）に基づいた分析で：エビデンスのシステマティック・レビューであり：多元感度分析（multi-way sensitivity analyses）をしているもの
1 c	治療群以外すべてが亡くなっている場合または治療群はすべて生存している場合§	対象全員が生存しているか，あるいは全員が死亡しているような症例集積	絶対的な特異度で検査陽性のとき診断が確定できるもの（SpPins）や，絶対的な感度で検査陰性のとき診断から除外できるもの（SnNouts）††	対象全員が生存しているか，あるいは全員が死亡しているような症例集積	絶対的better-value分析または絶対的worse-value分析††††
2 a	コホート研究のシステマティック・レビュー（均質性＊あり）	後ろ向きコホート研究やランダム化比較試験の非治療の対照群におけるシステマティック・レビュー（均質性＊あり）	レベル２bおよび，より優れた２bの診断的研究のシステマティック・レビュー（均質性＊あり）	レベル２bおよび，より優れた２bの研究のシステマティック・レビュー（均質性＊あり）	レベル２bまたは２cの経済研究のシステマティック・レビュー（均質性＊あり）
2 b	個々のコホート研究（質の低いランダム化比較試験を含む：（例）追跡率が80%未満）	後ろ向きコホート研究あるいはランダム化比較試験の非治療群における追跡；研究結果から導かれた臨床決断則，あるいは折半法§§§のみで妥当性が検証されたもの	適切な†††参照基準を用いた探索的＊＊コホート研究：コホート研究：研究結果から導かれた臨床決断則，あるいは折半法§§§，もしくはデータベースのみで妥当性が検証されたもの	後ろ向き，または追跡に問題があるコホート研究	臨床的に意味が認められる（sensible）コストの代理指標となるもの（alternatives）に基づいた分析で：限定的なエビデンスのレビューあるいは単独の研究で，多元感度分析をしているもの
2 c	アウトカム研究：生態学的研究	アウトカム研究		生態学的研究	監査（Audit）あるいはアウトカム研究
3 a	症例対照研究のシステマティック・レビュー（均質性＊あり）		レベル３bとより優れた３bの研究のシステマティック・レビュー（均質性＊あり）	レベル３bとより優れた３bの研究のシステマティック・レビュー（均質性＊あり）	レベル３bとより優れた３bの研究のシステマティック・レビュー（均質性＊あり）
3 b	個々の症例対照研究		研究対象となる患者を連続的に組み入れていない研究，または基準診断法が対象者すべてには行われていない研究	研究対象となる患者を連続的に組み入れていない研究（Non-consecutive），あるいは極めて限られた集団で行われたコホート研究	限定的なコストやその代理指標に基づいた分析：データによる推定値の質は低いが，臨床的に意味のある変数を組み合わせて感度分析を行っているもの

（表7の続き）

Level	治療／予防，病因／害	予後	診断	鑑別診断／病状保有率（symptom prevalence）研究	経済・決断分析
4	症例集積（および質の低いコホート研究や症例対照研究§§）	症例集積（および質の低い予後コホート研究＊＊＊）	症例対照研究で，不適切なあるいは非独立的な参照基準を適用しているもの	症例集積，または当該検査法評価に基準診断法ではなく代理の基準診断法（訳注：確定的な基準診断法でないもの）が適用されているもの	感度分析が行われていない分析
5	明確な批判的吟味が行われていない，または生理学や基礎実験，原　理（“first principles”）に基づく専門家の意見	明確な批判的吟味が行われていない，または生理学，基礎実験，原理に基づく専門家の意見	明確な批判的吟味が行われていない，または生理学，基礎実験，原理に基づく専門家の意見	明確な批判的吟味が行われていない，または生理学，基礎実験，原理に基づく専門家の意見	明確な批判的吟味が行われていない，または経済学理論，原理に基づく専門家の意見

1998年11月にBob Phillips，Chris Ball，Dave Sackett，Doug Badenoch，Sharon Straus，Brian Haynes，Martin Dawesによって初版が作成され，現在に至る．

＊	均質性とは，システマティック・レビューにおいて，個々の研究間の結果の方向性や結果の程度に危惧を与えるばらつき（異質性）がないことを意味する．統計学的に有意な異質性があるからといって，すべてのシステマティック・レビューを危惧する必要はなく，また危惧すべき異質性がすべて統計学的に有意であるとは限らない．上記のように危惧を与える異質性を示す研究は，表記レベルの後に“－”を付けるべきである。
†	臨床決断則（これらは予後推定あるいは診断群を導くアルゴリズムあるいは重症度判定基準である）．
‡	信頼区間が広い臨床試験や他の研究をいかに理解し，レベルを付け，用いるかについては，上記の注釈＃2[2]を参照．
§	その治療がなかったときには患者全員が死亡したが，その治療が行われるようになって生存する患者が出てきた場合や，その治療がなかったときには死ぬ患者もいたが，その治療が行われるようになって死亡する患者がなくなった場合．
§§	質の低いコホート研究とは，比較群の定義が明確でない，かつ／または，曝露とアウトカムうの測定が曝露群と非曝露群間で同じ客観的方法で（望ましくは盲検化して）行われなかったもの，かつ／または，既知の交絡因子の同定や適切な調整ができなかったもの，かつ／または，患者を十分長く完全に追跡しきれなかったものをいう．質の低い症例対象研究とは，比較群の定義が明確でない，かつ／または，曝露とアウトカムの測定が曝露群と非曝露群間で同様の客観的方法で（望ましくは盲検化して）行われなかったもの，かつ／または，既知の交絡因子を同定や適切な調整ができなかったものをいう．
§§§	折半法による妥当性検証（Split-sample validation）は，ある部分の情報をすべて収集したうえで，人為的に対象群全体を派生群（検証対象群以外の群）と仮説検証対象群（ある仮説検証をするために恣意的に選択された群）に分割し，その選択された仮説検証対象群で検証するものである．
††	Absolute SpPinは，診断法の特異度が十分高く検査が陽性の場合に疾患ありと判定でき，Absolute SnNoutは，診断法の感度が十分高く検査が陰性の場合に疾患なしと判定できる．
❖	Good，Better，Bad，Worseは，臨床的な有効性とリスクの視点からの治療間の比較である．
†††	「適切な」参照基準とは，研究対象とした検査とは独立で，かつ盲検的・客観的に患者全員に適用されるものである． 「不適切な」参照基準とは，厳格に適用されていない（盲検的・客観的に患者全員に適用されていない）が，研究対象とした検査とは独立名ものである．独立でない参照基準（当該検査法での評価と参照基準の評価方法に内容的にだぶる部分があったり，当該検査法の結果と参照基準の結果が似る可能性があるような場合）を用いれば，その研究はレベル 4 である。
††††	より価値の高い治療とは，明らかにより安価でありながらよい治療，あるいは等価またはコストを削減した状態における，より良い治療のことである．より価値の低い治療とは，よいがより高価な治療，あるいは等価またはより高価でありながらより劣る治療を示す．
＊＊	検証的研究（validating study）とは，既に妥当性が証明された検査法を基準にして特定の診断法の質を分析するものである．探索的研究（exploratory study）とは，情報を収集し，どの因子が「有意」であるかをみつけるため，（例えば回帰分析を使用して）データをさまざまな角度から探ろうとするものである．
＊＊＊	質の低い予後コホート研究とは，対象となるアウトカムが既に判明している患者に偏ったサンプリングバイアスが存在するものや，アウトカムの評価が研究対象の80％未満のもの，アウトカムが盲検化されず，非客観的な方法で決定されているもの，あるいは交絡因子の調整がなされていないものを指す．
＊＊＊＊	鑑別診断に関する研究でのよい追跡とは，追跡率が80％より高く，代替の診断が出現するのに十分な期間を具備したものである（例えば急性疾患であれば 1 ～ 6 カ月，慢性疾患であれば 1 ～ 5 年）．

表9　勧告の強さの決め方（診療ガイドラインの作成の手順 ver 4.3）

以下の要素を勘案して総合的に判断する
1. エビデンスのレベル
2. エビデンスの数と結論のバラツキ（同じ結論のエビデンスが多ければ多いほど、そして結論のバラツキが小さければ小さいほど勧告は強いものとなる。必要に応じてメタアナリシスを行う）
3. 臨床的有効性の大きさ
4. 臨床上の適用性
5. 害やコストに関するエビデンス

表10　推奨グレード分類（AHCPR）

A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C	行うよう勧めるだけの根拠が明確でない
D	行わないよう勧められる

8）Scientific statementの執筆

リサーチ・クエスチョン毎に関連する採択文献のアブストラクトフォームに記載されている事実をまとめ，解説文（scientific statement）を記述する．引用箇所にはエビデンスレベルを明記する．ここには，あくまでも報告された事実のみを記述し，査読者のコメントや解説は入れない．同様の研究結果が複数存在する場合は，それらを個々に記述するのではなく，簡潔にまとめた方が分かりやすい．

9）推奨の執筆

Scientific statementを基礎としつつ，倫理的・社会的・経済的，その他様々な因子を考慮してリサーチ・クエスチョンの解答となる推奨を導き出す．推奨にはグレードをつける．

推奨グレードは，エビデンスレベルだけで機械的に決定されるものでないことに留意する（**表9**）．例えば，代替手段が無い治療法の場合は高レベルのエビデンスがなくても推奨グレードは高くなるし，質の高いエビデンスで治療効果が裏付けられていても副作用のリスクや経済性評価によってはグレードが低くなることもある．推奨およびそのグレードは委員会で合議により決定される．

文献吟味の結果補うべきと思われたリサーチ・クエスチョンがあれば追加し，逆に設定したリサーチ・クエスチョンに関連するエビデンスがなかったり不十分な場合は，その旨を記述する．こちらは将来の研究課題となる．

表11　推奨グレード分類（脳卒中合同ガイドライン委員会）

A	行うよう強く勧められる（少なくとも1つのレベルIの結果）
B	行うよう勧められる（少なくとも1つのレベルIIの結果）
C1	行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠が無い
C2	科学的根拠が無いので、勧められない
D	行わないよう勧められる

表12　推奨グレード分類（日本整形外科学会）

A	行うよう強く推奨する 強い根拠に基づいている
B	行うよう推奨する 中等度の根拠に基づいている
C	行うことを考慮しても良い 弱い根拠に基づいている
D	推奨しない 否定する根拠がある
I	推奨を決定する事ができない 肯定もしくは否定するに足る根拠がない

AHCPRの推奨グレード分類（**表10**）が「診療ガイドライン作成の手順」でも採用されていたため，従前はこれを使用しているガイドラインが多かったが，Grade Cを肯定的なものと否定的なものと分けている脳卒中合同ガイドライン委員会[7]や，Canadian Task Force on Preventive Health Careの提案[8]を参考に，独自の形でGrade Iを導入した日本整形外科学会の分類（未発表）のように，現状を考慮して工夫された分類が近年見受けられるようになっている（**表11，12**）．

10）編集

可能であれば，書き方や用語の統一について事前にある程度ルールを定めておくと後の編集・校正作業が軽減される．作業を出版社など他機関に委託する場合でも進行がより円滑になる．

ガイドライン本文とアブストラクトフォームの記載内容（エビデンスレベルも含めて）の整合性，同一文献に対してアブストラクトフォームが複数作成されている場合はその整合性もチェックする．

11）ガイドラインの公開

従来ガイドラインは冊子体としての出版が主であったが，本文やアブストラクトフォームを電子化して冊子の附録CDに入れたり，学会のホームペ

表13　診療ガイドラインで利用した情報源（厚生労働省科学研究報告書）

	MEDLINE	Cochrane	Cancerlit	CINAHL	PsychLIT	医中誌	JMED	OPAC	UpToDate	Clin Ev	既存CPGL
本態性高血圧症	△						△				
糖尿病	□					□					○
喘息	◎										
急性心筋梗塞	◎					◎	□				
前立腺肥大及び尿失禁	△	◎									○
白内障	◎	◎				◎					
胃潰瘍	◎					◎	□				
クモ膜下出血	◎	◎				◎					
腰痛症	◎					△					
アレルギー性鼻炎	記載無し					記載無し					
脳梗塞	◎	◎				◎					○
慢性関節リウマチ	◎	◎				◎	□				
肺がん	◎	△				△					
乳がん	○	○	○	△	○	○			○	○	○
胃がん	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー
アルツハイマー病	○	△		△	△	△		△			
脳出血	◎	◎				◎					
腰椎椎間板ヘルニア	◎					◎					
大腿骨頚部骨折	◎					◎					○
肝がん	◎					◎					

◎ 全体　○ 章により　△ 部分的、一部　□ 一部年代　ー 未確認

ージなどWeb上で公開しているものもある他，PDA（personal digital assistant）上での利用も試みられている．[9)]

12）ガイドライン評価

作成したガイドラインをオーソライズしたり，改訂の際使い勝手を改善するため，公開前後に関連学会や医療従事者などガイドラインの使用者として想定した者の評価を受ける．評価には委員会独自の設問の他，Shaneyfeltらが提唱しているチェック項目やAGREE，COGSなどの評価基準が用いられているが[10-12)]，同時にこれらは作成上のチェックポイントであると言える．

AGREEを例に取ると，質の評価は①対象と目的，②利害関係者の参加，③作成の厳密さ，④明確さと提示の仕方，⑤適用可能性，⑥編集の独立性などの点から判断される．これまで国内で作られているガイドラインの場合，対象と目的，明確さと提示の仕方については比較的満足される場合が多いものの，その他の項目についてはあまり遵守されていないようである．[13)]

3．作成に絡む諸問題

以上のような手順でEBM診療ガイドラインは作成されるが，問題も種々存在する．

1）情報源の限定

当然の事ではあるが，診療ガイドラインは限られた期間と費用および人員で完成させなければならないため，情報源や抽出件数を現実に作業可能な範囲に限定せざるを得ない．

厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究費の助成を受けた20ガイドライン（研究報告書）の大半が国外文献の検索にMEDLINEを利用しているが（**表13**）[3)]，これはMEDLINEが医学分野のデータベースとして最も一般的であることや，PubMedにより検索が容易で費用も抑えられるためと考えられる．また，PubMedではデータのダウンロードに関する制限が比較的緩やかなことも理由として挙げられるかも知れない．国内文献については医中誌とJMEDICINE（JST）が利用されているが，医中誌の利用が多い．

MEDLINE，医中誌以外の情報源で比較的利用されているのは，Cochrane Libraryや欧米の既存診療ガイドライン程度で，他のデータベースや二次資料の使用が明示されている例はごく少数となっており，情報源に偏りがあることが窺える．実際，検索範囲外の文献を文献選択者の判断で追加する例が多いことも，この裏返しかも知れない（これにはデータベースの収録年代や，検索の際の年代限定から生じる問題もある．また，ダウンロードに伴う権利処理問題とも関連していると思われる）．

また，使用言語に関しても，本文が日英以外の言語で書かれた論文を批判的吟味の対象としていることは，当センターの経験上皆無に近い．

2）エビデンスレベル判定

エビデンスレベルに関して言えば，例えばRCTの

メタアナリシスを最上位に置くAHRQのエビデンス・スケールを用いる場合，RCTでなくコホート研究や症例対照研究（case-control study）を対象にしたメタアナリシスや，RCTのメタアナリシスでも結果にばらつきのあるようなものをどこに位置づけるべきか等，判定に苦慮することがしばしばある．一方，治療・予後・診断などに分けてエビデンスレベルが詳細に設定されているOxford EBM Center分類の場合，臨床疫学の知識が十分でないと文献を正確に分類することが困難と思われる．

文献選択やアブストラクトフォームの作成とエビデンスレベルの判定については，二重チェックの体制をとることが望ましいが，こちらも人員の確保が困難であることが多い．アブストラクトフォームの作成が非常に良い経験となったという感想を述べていた医師が例外的にいたことも事実ではあるが，多くは構造化抄録の作成経験が少ないか全くなく，診療など日常の多忙な業務の合間を縫って作業を強いられているのが実情である．

3）作業進行上の問題

前述の問題同様マンパワーの問題が根底にあるが，作業の締切が守られることが稀で全体を概観するのが困難であることや，指示系統が統一されておらず調整に手間取り混乱を来すことなどが，支援サイドから見た進行上の問題点として挙げられる．

4）国内におけるエビデンス不足

どこのガイドライン作成現場でも言われていることだが，日本人でのエビデンスの不足が挙げられる．診療ガイドライン作成だけの問題ではないが，欧米と比較して国内では質の高い臨床研究の報告が少ないため，日本人を対象とした診療ガイドラインでありながら，根拠となる文献の大半を海外文献に頼らざるを得ないのが現状である．エビデンスレベルが低くとも日本人のデータであれば重視するという方針をとっている作成班もあるが，結局この問題に関しては大規模臨床試験など「エビデンスをつくる」ための研究が必須となる．また，出来上がったガイドラインを英訳し積極的に海外へ情報発信することも重要と思われ，一部にはその動きもある．

5）作成委員会の構成

現在，多くのガイドラインの作成委員会メンバーのほとんどは対象疾患の専門医（一部臨床疫学者を含む）により構成されているが，EBMの重要な要素である患者の価値観や意向を反映させるため，患者や介護者など患者の利益を代表する者やガイドラインの利用者として想定される一般臨床医，医学情報・医薬翻訳の専門家，さらには法律家，哲学者，宗教学者などを作成メンバーに加えることで，より充実したガイドラインができると思われる．

患者・介護者等医師以外のガイドライン参画については，現在厚生労働科学研究費医療技術評価総合研究「『根拠に基づく診療ガイドライン』の適切な作成・利用・普及に向けた基盤整備に関する研究：患者・医療消費者の参加推進に向けて」（主任研究者中山健夫）が進行中であり，成果が期待される．

6）経済評価

これまでに当センターが関与したガイドライン作成研究班（或いは委員会）で，推奨を決定するにあたり診療コストについて検討されたことはほとんど無く，従って国が医療費抑制のために診療ガイドライン作成を支援しているのではないかとの危惧の声が多く聞かれた．胃潰瘍診療ガイドライン[14]のように，費用対効果について述べられている診療ガイドラインは稀である．

国によって医療制度が異なるため，海外文献が多数を占めるエビデンスを基に経済評価を行うことは困難であるが，今後はガイドラインにより診療行為が変化したり，患者の健康改善がもたらされたかを評価することも重要となろう．

7）UsabilityとAccessibility（利用と入手のしやすさ）

現時点において診療ガイドラインの使い勝手は必ずしもよいとは言えない．

利用者は単一のガイドラインだけを見るとは限らず，個々のガイドラインによって記述形式が不統一で各種スケールやグレーディングが異なると，利用の際に混乱が生じる．

記述に関しては，教科書形式だと探し求めている解答が見つけにくく，単純なQ&A形式では個々の疑問に対する解答はすぐ得られるが，そのトピ

ックの他の事項との関連や全体の中での位置づけが解りにくい．リサーチ・クエスチョンを基本単位とした上で，疫学・診断などの章でまとめて解説をつけ索引を充実させると，使い勝手が向上し解り易いガイドラインになると思われる．さらに，フローチャートのような視覚に訴える図によって診断や治療の手順を示すことも有効であろうし，海外のガイドラインで見られるクイック・リファレンスのように手軽に参照できるツールも必要であろう．患者や家族にとって切実な問題である入院期間や治療費についての記載も求められよう．

また，様々なレベルの情報が氾濫する今日，一般市民が真に信頼できる医療情報を探し当てる困難さは想像に難くないし，作り手の意図に反してエビデンスレベルや推奨グレードが独り歩きするおそれもあるため，ホームページでの公開などを浸透させ簡単にアクセスできるようにすると同時に，各種メディアを通じた広報活動をすることも重要である．

最近は研究報告書として提出されたガイドラインの多くが出版される傾向にある．また，厚生労働科学研究費で支援されたクモ膜下出血，脳梗塞，喘息，糖尿病の各ガイドラインは，（財）日本医療機能評価機構が医療情報提供サービスの一環として行っているMindsにおいて，現在公開されている．

8）作業の標準化

特定の研究者がEBM診療ガイドライン作成を複数経験する例はあまりないため，多くの研究班や委員会では試行錯誤しつつ作業に取り組んでいるのが現状である．実際に作業を経験してみないと分からない点も多々ある半面，事前に知っていれば踏まずに済ませる余計なステップも少なくないと思われる．

平成16年度開始の厚生労働科学研究費医療技術評価総合研究事業「診療ガイドライン構築支援システムの開発研究」（主任研究者朝倉均）では，ガイドライン作成支援ツールの開発が試みられており，今後このような研究によって作業の標準化・省力化が実現すればガイドラインの質向上にも繋がるものと思われる．

おわりに

以上，EBMの手法による診療ガイドラインの作成と問題点について，開発支援に関わった者の立場から述べた．今後開発・更新されるガイドラインがより一層有用なものとなり，医療に寄与するよう願ってやまない．

参考文献

1） 福井次矢，丹後俊郎．診療ガイドラインの作成の手順．http://www.niph.go.jp/glgl-4.3rev.htm

2）平成15年度厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究（主任研究者四宮謙一）．腰椎椎間板ヘルニアのガイドライン作成に関する研究　平成15年度総括研究報告書．2004．

3）葉山和美，鈴木博道，重永敦，西岡文美，薄葉千穂．EBMに基づく診療ガイドライン開発－ケースレポート－：情報プロフェッショナルシンポジウム（INFOPRO2004）；2004．

4）中山健夫．EBMを用いた診療ガイドライン作成・活用ガイド．東京：金原出版；2004．P.82-84．

5）平成14～15年度厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究（主任研究者松下隆）．大腿骨頚部骨折の診療ガイドライン作成に関する研究　平成14～15年度総合研究報告書．2004．

6）鈴木博道，松下隆，萩野浩，他　エビデンス・ベースな診療ガイドライン開発の経験　－大腿骨頚部骨折診療ガイドラインを中心に－　第24回医療情報学連合大会論文集2004：367．

7）篠原幸人，吉本高志，福内靖男，石神重信編集．脳卒中合同ガイドライン委員会．脳卒中治療ガイドライン2004．東京：協和企画；2004．

8）Canadian Task Force on Preventive Health Care New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care．CMAJ　2003；169：207-8．

9）平成15年度厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究（主任研究者篠原幸人）．脳卒中診療ガイドライン策定とデータベース化に関する研究　平成15年度総括研究報告書．2004．

10）Shaneyfelt TM，Mayo-Smith MF，Rothwangl J．Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature．JAMA　1999；281：1900-5．

11）The AGREE Collaboration．Appraisal of guidelines for research&evaluation. http://www.agreecollaboration.org/ http://www.agreecollaboration.org/pdf/agreeinstrumentfinal.pdf

12）Shiffman RN，et al．Standardized reporting of clinical practice guidelines: A proposal from the Conference on Guideline Standardization．Ann Intern Med　2003；139：493-8．

13）長谷川友紀．診療ガイドラインを取り巻く状況－欧州AGREE Collaborationの動向　EBMジャーナル　2003；4：294-7．

14）平成12年度厚生科学研究費補助金医療技術評価総合研究（主任研究者菅野健太郎）．科学的根拠（evidence）に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究　平成12年度総括・分担研究報告書．2001．

E·S·S·A·Y

情　報

東京大学名誉教授

森　亘

電車に乗って徒然のままに周囲を見渡していたら，1つの広告が目に止まった。「あらすじで読む名著シリーズ」とある。実物を見た訳ではないので何ともいえないが，想像するに古今の文学作品が，例えば，題名・著者・あらすじといった具合のセットとして羅列されているのであろうか。とすれば，一体どのような人たちが，どのように利用するのであろうか。そこには私などの想像をはるかに越えた，いろいろな使い道があり，それらの中には有用で，世のため人のためになるものも多かろう。だがいろいろと思いを巡らしているうちに，このような使い方だけは，とくにこれからの日本を背負う若い人々には，してほしくないとの思いが強く浮かんできた。その，「このように」とはおおよそこんな次第である。

文学作品をこうして，ある意味で情報化すると，そのような「情報を手にする」ことと「作品そのものを読む」ことが時に混同される恐れなしとしない。ましてや最近のように，やたら理屈が重んじられ，高校でも日本流に考えた「ディベイト重視」などと騒がれて，単なる発表力の向上ではなく，とにかく相手を言い負かすことが大切だといわんばかりの教育が行われる昨今，その武器としては深く感銘を受けた1冊の書物よりは一応名前だけ知っている100冊の書物のほうが有力な場合も少なくない。若い人たちが，本当の意味での読書，それによって得られる収穫を理解せず，情報としての名作を形だけ知り，一応の知識人として振舞うことがあれば，それは問題である。

何十年も前に外国で，「旅に出るとき日本人はカメラをもって行くが，イギリス人は双眼鏡をもって行くよ」と言われたことがある。彼が意味したものは多分，由緒ある場所，素晴らしい景色に遭遇したとき，イギリスにはそれをつぶさに眺め，そのときの感動を楽しみ，それを将来の糧とする人が多いのに，彼が出会った日本人は，恐らく私も含めて，その場の「なま」の雰囲気を楽しむよりはむしろ，ただただ記録を残すことに夢中だと皮肉ったのであろう。これがもし，正しい見方だとすれば，日本人にはもともと実感よりも情報，記録を大切にする習性があるのかもしれない。

文学作品がもつ値打ちにはいろいろの要素があろう。もちろ

ん，あらすじによって代表されるような「話しの流れ，筋」もその1つである。しかしそれは，決して総てではない。全体の筋も大切であろうが，時には筋を超越した，1つの情景の描写，1つの会話の表現にこそその作品の神髄があり，それらは到底，「あらすじ」の中に読み取れるものではない。「あらすじ」を読んでその作品を理解したと思うことは大きな間違いであり，作者に対して失礼ですらあるように思う。むしろ「あらすじ」など忘れてしまっても，とくに印象深い1ページが心に刻まれ，その人の教養をかたち造る一助となるならば，それだけでも十分，その作品を読んだことになるかもしれない。

情報を取り扱う人間が陥りやすい危険の1つは，情報がすべてであると誤解することであると自戒している。ましてや今日この頃のように，理屈一点張りの世の中では，文字や数字であらわせないこと，理屈で説明できないことの値打ちをつい忘れてしまうことがある。結果として，情報化されたもののみが重んじられ，情報化されていない，ましてや情報化され得ない事柄に対する敬意を失いかねない。この世の中，すべてが情報で動いているわけではあるまい。情報や武力が決定的な力をもつと信じられている戦争でさえ，圧倒的な情報力，戦力だけでは必ずしも楽勝とはいかないことは，今や世界中の人々が観ている。また古くから日本では，7，80年前に流行った言葉でたいへん恐縮であるが，「かくすればかくなるものと知りながら，やむにやまれぬ大和魂」といった，あえて情報・知識に反して行動するような「こころ」も，人間の中には存在するのである。

脳卒中新時代

第2回　求められる脳卒中診療体制
―何時でも，何処でも，誰でも最善の治療が受けられるように―

中山　博文

1．新時代の治療を実現するために

第1回は，治療方法及び疫学の観点から脳卒中事情の変化について概説し，脳卒中新時代に入りつつあることを述べた．

本稿では，既に有効性が認められている脳卒中専門病棟（stroke unit，以下SUと略す）を普及させ，組織プラスミノーゲンアクチベーター（t-PA）による血栓溶解療法を導入し，わが国において何時でも，何処でも，誰でも最良の脳卒中診療を享受できるような診療体制を整備するために解決すべき課題について，概説したい．

2．脳卒中専門病棟

2-1　脳卒中専門病棟（SU）とは

SUは，脳卒中患者を特定の病棟に集め，専門的知識と治療経験を有する学際的チームが診療を担当するシステムである．SUにおいては，多職種から成るスタッフが，チームの脳卒中管理指針に従って患者の包括的評価を行い，協調的に治療を行う．特定の病棟を設置せずに脳卒中診療チーム（mobile stroke team）を作り，病院内の種々の病棟に入院した脳卒中患者を診療する移動チーム方式もある．

SUを担当する医師に関しては，内科医，脳神経外科医，脳血管内科医，神経内科医，老年科医，など国や地域によって様々である．医師に加えて，看護師，理学療法士，作業療法士，言語聴覚士，メディカルソーシャルワーカー等でチームは構成される．

2-2　死亡率低下効果

1993年，SUの生命予後改善効果に関するランダム化比較試験（RCT）のメタ分析がLanghorneらによって発表され[1]，SUにおける初期治療が発症後早期（3ヶ月以内）の死亡リスクを28%，発症1年以内の死亡リスクを21%低下させることを示した．更に1995年には，筆者らによるコペンハーゲン脳卒中研究（Copenhagen Stroke Study）によって，SUにおける初期治療が発症1年以内の死亡リスクを41%減少させることが示された[2]．

加えて1997年には，Stroke Unit Trialists' Collaborationが18件のRCTのメタ分析を行い，SUにおける初期治療が発症1年以内の死亡リスクを20%減少させることを示した[3]．同グループによる最近のCochrane Reviewによると，1999年までに発表された20のRCTのメタ分析においても，SUが発症1年以内の死亡リスクを17%減少させるという結果であった[4]．

この効果は，発症6週間以内に現れており[4, 5]，その機序として合併症の減少が推測される．

2-3　自宅退院率，ADL，QOLの改善

Langhorneらはメタ分析により，SUで初期治療を受けると発症1年以内の死亡リスクのみならず，死

Hirofumi Nakayama
中山クリニック　院長

亡と施設入所を合算したリスクも34%低下することを示した[6].

また，Stroke Unit Trialists' Collaborationのメタ分析により，SUが自宅退院の可能性を1.4倍増やすことが示さている[3]．更に発症5年後もその効果が認められることがIndredavikらによるRCTで示されており，発症5年後の自宅生活者の比率は，初期に一般病棟で治療を受けた場合は18%であるのに対し，初期にSUで治療を受けた場合35%であった[5].

加えてIndredavikらは，SUで急性期治療を受けた患者は発症5年後のADL（日常生活動作）能力が高く，より社会性の高い生活を営み，QOL（生活の質）が高いことを報告している[7].

2-4　入院期間の短縮

入院期間についてもSU治療による短縮効果が認められており,コペンハーゲン脳卒中研究では，SUにおける入院期間は一般病棟に比べて3割短かった[2].

2-5　SU導入における課題

SUには，1）基本的設備，2）脳卒中に精通したスタッフによるチーム医療，3）24時間・365日対応，が不可欠である．

基本的設備としては，脳梗塞・脳出血・くも膜下出血の病巣診断に不可欠なX線CT（computed tomography），MRI（magnetic resonance imaging），血管病変を評価するためのMRA（magnetic resonance angiography），頚部血管エコー，脳血管造影，CTA（computed tomographic angiography），脳循環を評価するためのSPECT（single photon emission computed tomography），MRI灌流強調画像，脳梗塞の原因となる心疾患を評価するための心エコー，心電図などの検査を実施できることが必要である．

チーム医療については，脳卒中診療に関与する脳神経外科，脳血管内科，神経内科，リハビリテーション科の医師，看護師，理学療法士，作業療法士，言語聴覚士などが連携して治療にあたることが重要で，そのためには，チームカンファレンスや病院内での治療指針の統一が不可欠である．例えば，国立病院機構九州医療センター脳血管センターでは，毎朝，脳血管内科医，脳神経外科医，神経放射線科医，救急部医師，放射線技師，臨床検査技師，薬剤師によるミーティングが行われ，看護師，理学療法士との緊密なコミュニケーションがもたれている[8].

24時間・365日対応については，医師・看護師はもちろん，CTやMR検査を行う技師についても交代勤務体制で臨む必要がある．リハビリテーションスタッフについては，夜間対応の必要はないが，365日交代勤務することが求められる．リハビリテーションは高密度・高強度であるほど回復が良く，わが国において2000年10月～2001年12月に行われた全国調査によって，休日の多い期間，すなわちリハビリテーション実施日の少ない期間（この調査に参加した病院では土日祝祭日，年末年始の休日にリハビリテーションは行われていない）に入院した脳卒中患者の死亡率が高く，退院時の日常生活における自立度が低く，自宅退院率も低いことが明らかになったからである[9].

平成16年から厚生労働科学研究費の補助による「わが国におけるStroke unitの有効性に関する多施設共同前向き研究」（主任研究者：峰松一夫）[10] が開始されており，今後わが国においてSUが具備すべき条件が明確化され，SU普及が加速されることが期待される．

3．t-PAによる血栓溶解療法

3-1　t-PAによる血栓溶解療法の効果

米国NINDS（国立神経疾患脳卒中研究所）が行ったRCTによると，発症3時間以内にt-PAを投与された脳梗塞患者は，偽薬を投与された患者に比べて，発症1年後に障害が全くないか最小である可能性が最低30%高いという結果であった[11].

t-PA投与群と偽薬群には発症1年後の死亡率の有意差はなかったが，t-PA投与群において症状を伴う脳出血の合併が多く，合併症の危険性を減らすためには，厳重にt-PAの適応条件を守ることが重要である．以下の場合はt-PAの適応外である[12]：①神経症状が急速に改善している場合，②神経症状が単独かつ軽度な場合，③症状からくも膜下出血が疑われる場合，④発症後3時間以上過ぎている場合，⑤直近3ヶ月以内に頭部外傷や脳卒中を経験している場合，⑥直近3ヶ月以内に心筋梗塞を経験している場合，⑦直近3週間以内に消化管出血あるいは尿路出血があった場合，⑧直近2週間以内に大きな手術を受けた場合，⑨直近1週間以内に圧迫止血困難

な部位の動脈穿刺を受けた場合，⑩頭蓋内出血の既往，⑪血圧上昇（t-PA治療開始時に収縮期血圧＞185mmHgまたは拡張期血圧＞110 mmHg），⑫アクティブな出血や急性外傷（骨折）がある場合，⑬抗凝固薬を内服しておりPT-INR＞1.5の場合，⑭直近48時間以内にヘパリン投与を受け，aPTTが延長している場合，⑮血小板数＜10万／mm³，⑯血糖＜50mg/dl，⑰発症時に痙攣発作があり，発作後の神経学的障害が残っている場合，⑱CTにて大脳半球の1／3を越える広範な低吸収域が認められる場合[12]．

3-2　わが国における現状と課題

わが国においても，2002年～2003年にかけてNINDS試験にほぼ準拠した試験（Japan Alteplase Clinical Trial，J-ACT）が実施され，米国NINDSとほぼ同様の結果が得られている[13]．

今後t-PAによる血栓溶解療法を導入するにあたり，米国心臓協会（American Heart Association，以下AHAと略す）が作成したガイドラインの要点「7つのD」：①detection（発見），②dispatch（出動），③delivery（搬送），④door（救急外来），⑤data（情報），⑥decision（決定），⑦drug（薬剤）が参考になる[14]．

発見（detection）：発症3時間以内にt-PAの投与を開始するには，遅くとも発症2時間以内に病院に到着している必要がある．脳梗塞は24時間いつでも発症する可能性があるが，1999年5月～2000年4月にかけてわが国で行われた全国調査である厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究」（主任研究者：山口武典）[15]によると，自宅で発症することが多く（約8割），患者本人以外に家族が発症時に居合わせる可能性が高い．自分自身のみならず家族やまわりの人がなった場合に適切な対応ができるよう，広く一般市民に知識を普及することが大切である．

発症から病院受診までの時間については，上記全国調査によると発症3時間以内の来院は37%である[15]．国立循環器病センターの診療圏である大阪北部地域における研究[16]では，発症3時間以内の来院を阻む要因として，他の医療機関を経由すること，非活動時の発症，高度な麻痺がないこと，救急車で来院しないこと，が明らかにされている．米国[17]，英国[18]など海外における研究においても，救急車の使用が発症から来院までの時間を短縮することが報告されている．上記全国調査によると，わが国における救急車による来院は43%であった[15]．

脳卒中救急医療における開業医の役割については認識を改める必要がある．なぜなら，開業医を受診してから専門病院に紹介される場合は時間の遅れが生じ[16, 18]，また，開業医（大阪北部地区）は神経症状の軽い患者の24%をその日のうちに専門病院に紹介しないで外来で経過観察している，という問題点が指摘されているからである[16]．かかりつけ医の脳卒中救急診療における重要な役割は，発症する前に，脳卒中発症リスクの高い患者に，脳卒中の症状と発症時に救急車を呼ぶことを教育し，地域の脳卒中専門病院について情報を提供しておくことであろう．

今後は，救急車を利用することと，開業医を経ないで直接専門病院に搬送してもらうことを，一般市民のみならず開業医にも呼びかけなければならない．

出動（Dispatch）：米国AHAのガイドライン[14]では，救急電話センターの電話の応対で脳卒中が疑われた場合，できるだけ早く脳卒中に対応できる救急隊を派遣し，救急隊が現場に到着するまでの間の対応を電話で指示することが推奨されている．t-PAをわが国において導入するには，救急電話センター職員の訓練，脳卒中患者に発症からの時間を考慮して優先的に救急車を派遣できるシステムを作ることが必要である．

搬送（Delivery）：米国AHAのガイドライン[14]では，救急隊員が現場に到着次第，簡単なテストを用いて脳卒中の可能性をスクリーニングし，可能性があれば脳卒中センターに連絡して迅速に搬送することが推奨されている．t-PAをわが国において導入するには，救急隊員の訓練，病院到着後1時間以内に血栓溶解療法を実施できる地域の専門病院と救急隊との連携が必要である．

発症2時間以内に専門医療機関に搬送できない地域においては，近隣の病院で，遠隔医療による専門家の指導のもとに治療を行う必要がある．既に日本脳卒中協会には，八丈島の脳卒中患者会から，「東京の専門病院にヘリコプターで搬送しても2時間以内にたどりつくことができないので，なんとかして欲しい」との意見が届いている．離島や豪雪地帯などに共通する問題であり，行政を中心に対応方法を検討していただく必要がある．

救急外来（Door）：米国AHAのガイドライン[14]では，到着10分後までに血圧・呼吸状態などの全身状態の評価，脳卒中診療チームへの連絡を済ませ，到着25分後までに神経学的評価と頭部X線CT検査を終え，到着45分後までにCTの読影を済ませることが推奨されている．わが国の実情は，「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究」[15]によると，来院後頭部CT・MRIまでの時間は30分以内が65%であった．

情報（Data）：CTの結果，麻痺などの神経学的評価，発症からの時間，t-PAの禁忌事項について検討する．

決定（Decision）：治療方針を決定．

薬剤（Drug）：患者・家族に治療に伴うリスクとベネフィットを説明し，同意が得られればt-PAの投与を開始する．

おわりに

SUやt-PAを提供できる脳卒中診療体制の実現には，病院内の改革のみならず，地域社会全体の取り組みが必要である．

2004年7月1日に放送されたNHKのクローズアップ現代「脳こうそく　迅速治療で救え！」で紹介された米国テキサス州ヒューストンにおける取り組みを簡単に紹介したい．市民教育として，テレビに有名俳優が登場し，「Time lost is brain lost（時間の損失は脳の損失）」というキャッチフレーズとともに，発症時に救急車を利用するよう呼びかけている．加えて，市民を対象とした脳卒中の症状を教える小集会が開催されている．救急医療体制としては，救急電話センター（日本で言えば119番電話センター）の応対において，簡単な問診が行われ，コンピューターが脳卒中の可能性があると判断すると，優先的に救急車が手配される．救急隊員は患者を診察して脳卒中のスクリーニングを行い，脳卒中の可能性が高い場合は，対応可能な専門病院に搬送する．その病院の専門医，看護師，検査技師にはポケットベルで脳梗塞患者が来院することが知らされる．来院後，診察，CT検査が行われ，血栓溶解療法の適応があればt-PAが投与される．

わが国において，これらの一連の対応を実現するには，市民教育，救急隊の教育，救急医療システム，病院での受け入れ体制などの整備が必要であり，市民，行政，医療従事者，医療機関管理者の理解と協力が不可欠である．本稿がその一助となれば幸いである．

参考文献

1）Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, et al. Do Stroke Units save lives? Lancet 1993；342：395-398.
2）Joergensen HS, Nakayama H, Raaschou HO et al. The effect of a stroke unit：reductions in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay, and cost. A community-based study, Stroke　1995；26：1178-1182.
3）Stroke Unit Trialists' Collaboration. How do stroke unit improve patient outcomes? Stroke　1997；28： 2139-2144.
4）Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organized inpatient（stroke unit）care for stroke. Cochrane Library　2000 v4.
5）Indredavik B, Sloerdahl SA, Bakke F et al. Stroke unit treatment. Long-term effects. Stroke　1997；28：1861-1866.
6）Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, et al. A formal overview of stroke unit trials. Rev Neurol（Barc）1995；23：394-398.
7）Indredavik B, Bakke F, Sloerdahl SA et al. Stroke unit treatment improves long-term quality of life．A randomized controlled trial. Stroke　1998；29：895-899.
8）岡田靖. 脳卒中救急施設紹介. Brain Rescue 2003；4：24-27.
9）長谷川泰弘. 急性期リハビリテーションとSroke Unit：脳卒中の新たな治療戦略. 循環器病研究の進歩 2003；43：28-33.
10）http://stroke-unit.jp/
11）Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. N Engl J Med　1999； 340：1781-1787.
12）Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke　2003；34：1056-1083.
13）峰松一夫. 急性期脳血管障害の治療戦略―Brain Attack時代のプロローグ―4）超急性期血栓溶解療法のEBMと我が国の現状. 日内誌　2004；93：93-98.
14）American Heart Association. Part 7；The era of reperfusion. section 2：Acute stroke. Circulation　2000；102（Suppl I）：I204-I216.
15）山口武典. 平成12年度厚生科学研究費補助金による健康科学総合研究事業研究報告書．脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 大阪：国立循環器病センター；2001.
16）古賀正利, 木村和美, 峰松一夫, 他. 急性期脳卒中患者の受診動向とその関連因子―大阪北部地区における検討―. 脳卒中 2000；22：301-306.
17）Lacy CR, Suh D-C, Bueno M et al. Delay in presentation and evaluation for acute stroke. Stroke time registry for outcomes knowledge and epidemiology（S.T.R.O.K.E.）. Stroke　2001；32：63-69.
18）Salisbury HR, Banks BJ, Footitt DR, et al. Delay in presentation of patients with acute stroke to hospitals in Oxford. QJ Med　1998；91：635-640.