あいみっく

28(4) 2007

CONTENTS

Editorial
我が国の臓器移植 …… 高久 史麿 1

シリーズ がん
分子標的治療の最前線 …… 西尾 和人 2

個人のナラティブから集合のナラティブへ
～健康と病いの語りコーパスとしてのDIPExの可能性
佐藤(佐久間) りか 5

医学統計学シリーズ 第3回
メタアナリシス Vol.1
森實 敏夫 11

「この人・この研究」
第4回 冨山 博史先生 …… 17

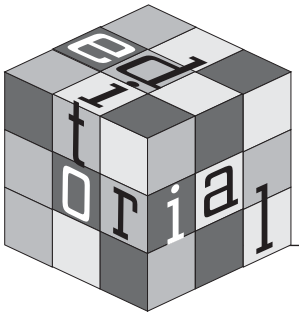
REPORT
GINと診療ガイドラインの今後の課題
濱島 ちさと 20

IMICだより …… 23

IMIC
International Medical Information Center
(財) 国際医学情報センター

表紙写真

京都の紅葉です。さて、どこのお寺の紅葉でしょう？
（ヒント：細川ガラシャのお墓があります）



我が国の臓器移植

自治医科大学　学長　高久史麿

日本医学会は2007年8月2日に開催した第132回日本医学会シンポジウムのテーマとして、「我が国の臓器移植」を取り上げた。1997年に臓器移植法案が成立、その後10年経ったにも拘らず、我が国の脳死者からの臓器提供は僅かに総数56人、年平均5件前後に過ぎず、アメリカでは1万人が脳死臓器移植を受けている事実を考えると、その差はあまりにも大きい。脳死移植法案の成立時私は脳死に関して勉強をしていなかったが、脳死の判定方法や法案を読んだ時、余りにも制限が多く、法案成立時にこの法案は脳死禁止法案ではないかという“揶揄”する声があった時、何と無く納得した事を憶い出している。

上述のシンポジウムでは、心臓移植、肝臓移植、腎移植の我が国における移植の現況を各々専門家の方々からご紹介戴き、更に脳死者からの臓器提供の場である救急医療の現場からの報告があった。引き続いて、厚生労働省と日本移植学会が共同で行なった、日本人が外国で受けている移植の状況についての報告があり、最後に衆議院議員河野太郎氏から脳死移植法の改正についての国会での議論についての詳しいお話があった。河野太郎氏は周知の如く、ご自身の肝臓を父親の河野洋平元衆議院議長に提供されて話題になった方で、現在脳死移植法の改正に熱心に取り組んでおられる。

我が国の移植医療の特徴を要約すると、移植医療の成績が極めてよい事、生体移植が大部分で脳死移植例が極端に少ない事に尽きる。又、救急医療の現場からの報告として、我が国の脳死判定基準が極めて煩雑で、その判定に平均42時間かかり、その間脳死判定医、家族共に疲労困憊の状態に陥る事、脳死移植から1年も経って脳死判定の手順についての調査班が派遣され色々聞かれるが、多くの関係者は既に忘れてしまっており、脳死判定の調査をもっと早い時期にしてもらいたい事、それでなくても超多忙な救急医療の現場に脳死判定の業務が急に割り込むと、その作業が救急の現場に対する大きな荷重となる事、等々多くの問題が提起された。最後に河野太郎議員が申された事に、本来脳死の問題は医学・医療の問題であり、基本的な事を医学・医療の職業集団が決定し、それに関する費用や法的な事等を官僚や議員が決めるべきではないかと言うご意見があった。脳死臨調が出来た時、私は未だ若い医師であったが、何故日本医学会や日本医師会がこの問題に対して職業人として決定を下さないのか疑問に思った事を河野議員のお話をお聞きして憶い出した。国会における脳死臨床の議論がなかなか進まない様であれば日本医学会として脳死移植の問題を取り上げ何らかの提案を行う必要があるであろう。

分子標的治療の最前線

西尾 和人
近畿大学医学部ゲノム生物学教室　教授

1. はじめに

がん分子標的治療の概念がでてきてからここ 10 年間の間に、がん薬物療法の中核の一つに発展した。トラスツズマブが乳がんの治療体系の中に組み込まれたのを皮切りに、多くの有望な分子標的薬が上市され、各難治性のがんの標準的治療に組みいれられている。わが国においては、米国と比べ、上市は遅れ勝ちではあるが、本年も大腸癌に対するベバスツマブや多発性骨髄腫に対するベルケードなど待ち望まれた薬剤が臨床の場で使用できるようになった。米国の FDA のデータでは、認可される薬剤の 67 %を分子標的薬が占め、その割合は今後ますます増えることが予測されている。それに伴い、わが国で実施すべき分子標的薬の臨床試験の数が多くなり、迅速な臨床試験の実施が望まれておりその体制作りの必要性も叫ばれている。

2. 分子標的薬とは

分子標的薬とは、英語では target therapy, molecular target therapy 等とよばれ、元来創薬の方法論として提唱された概念であったように思う。標的となる分子（遺伝子やタンパク質）を同定し、それに特異的に作用する化合物をスクリーニングするという考え方であって、それにより、より効率的に薬剤の開発が可能になるというものである。その手法は現在では広く製薬企業、あるいはアカデミックな研究機関で中心的な方法論となっている。したがってはじめに標的ありきである。その標的としては、がんに特異的に発現している分子にあるいは、がんの周りの微小環境に特異的な分子であり、一般的にその分子の発現あるいは機能を抑制することにより、がん細胞の増殖を抑制したり、アポトーシスを誘導したりする作用がある場合に適切な分子であると考えられる。がんの周りの微小環境に特異的な分子というのは、例えば血管新生阻害剤の例に挙げられるように腫瘍に直接作用しないが、腫瘍への栄養、酸素の供給を絶つことにより、腫瘍の増殖を押さえ込むことが期待される。

分子標的薬の臨床開発においてもいくつかの変革が生じた。臨床試験の方法論に関する多くの議論が続いている。すなわち、従来の殺細胞性の抗がん剤と同じ基準でよいのか？腫瘍縮小が適切なサロゲートエンドポイントなのか？すなわち腫瘍縮小を指標にした奏効率で分子標的薬の効果を評価してよいのか？などの議論が現在も続いており、最近では Waterfall plot という表現方法がよく用いられるようになった。一方、分子標的薬の本質である標的に対して（当初目的とした標的に）正しく、特異的に作用しているか（標的阻害作用）、そしてそれが抗腫瘍効果をもたらしているかを知ることが分子標的薬の本質であり、非臨床、臨床試験において必要であることが認識された。それはいわゆる POC（proof of concept, 原理の証明）であり、臨床試験においては、様々な**バイオマーカー**を用いた POC 研究が臨床試験の中で実施されている。逆にいえば、早期の臨床試験で従来の殺細胞性の抗がん剤に比して、腫瘍縮小の効果が明確でなくても、ヒト体内で標的の阻害効果が示されるのであれば、次の臨床開発ステージに進むべきであるということになる。

3. 標的分子の変遷

分子標的薬の開発の歴史を振り返ってみると、従来と同様に第 1 世代、第 2 世代、、、と開発の進化がみられる。例えば、チロシンキナーゼ阻害剤の開発動向を振り返ってみると、例えば EGFR、VEGFR などの受容体チロシンキナーゼに対する阻害剤が第一世代であった場合に、その次には　その阻害効果がさらにワンオーダー、ツーオーダー低い、また他チロシンキナーゼに対して阻害活性がない、スーパーセレクティブな第 2

世代チロシンキナーゼ阻害剤が開発される場合と、低いオーダーで標的に作用するが、同時に他チロシンキナーゼも作用する多標的チロシンキナーゼ阻害剤の開発がされる場合がある。現在、後者の開発が主流であるといえる。多標的の場合には臨床効果が明確になりやすく、実際、sorafenib[1], sunitinib[2]等のように多標的チロシンキナーゼが腎細胞癌や肝細胞癌などに有効性を示したという臨床研究結果が相次いだからである。多標的チロシンキナーゼ阻害剤に関しては、実は POC が達成されていないという側面もあり、今後臨床研究の中で示されていくことが望まれる。

上記のような動向の中、今後選択的な分子標的薬を併用するのがよいのか多標的分子標的薬がよいのかという議論もでてきた。個人的には各標的に最適化された薬剤、投与法は、多標的薬剤では達成しづらいと考えているが、臨床的な汎用性との兼ね合いにより開発が進められると考えている。

4. 個別化医療に向けて

がん治療の分野においては、抗悪性腫瘍薬の奏効率は他疾患に比べて低く（図１）、難治性の固形がんの治療効果の向上を目指す方法のひとつとして、より高精度な治療効果予測マーカーにより、治療選択を用いる方法が考えられる。特定の薬剤に効果を発揮する患者サブポピュレーションを見出していくアプローチは、個別化医療へ近づく方法である。分子標的薬はその中でも、最もバイオマーカーを用いた治療選別が進んでいると考えられる。すなわち、トラスツズマブや リツキサン、グリベックの例のように、各種検査により、適応患者を特定することが既に実地臨床でおこなわれている（図２）。トラスツズマブの使用にはハーセプテストによる HER2 の過剰発現、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）による HER2 遺伝子の増幅の検査

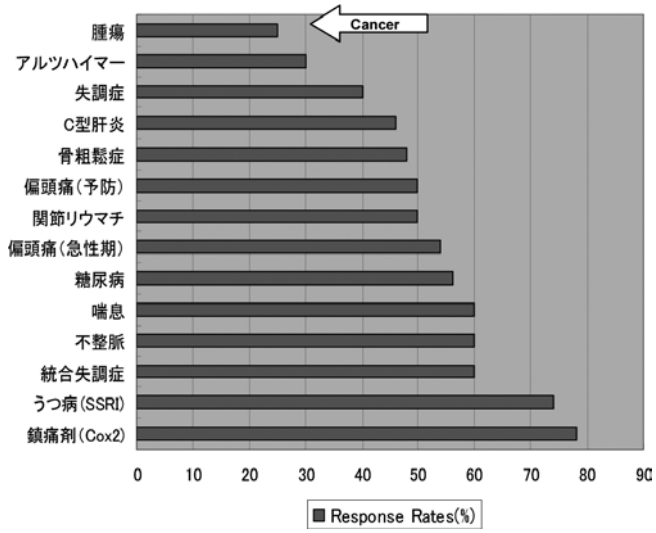


図１　がん治療分野においてより良いバイオマーカーの登場が望まれる。（Paul Warning, Genentech の図を改変）
他疾患の治療薬の奏効率に比して、抗悪性腫瘍薬の奏効率は低い。適切なバイオマーカーにより治療選択、患者選択をおこなうことが奏効率の向上、ひいては治療効果の向上の有効な手段であると考えられている。

製品名（一般名）	薬効標的	適応腫瘍	診断法
ハーセプチン（トラスツズマブ）	ヒト化抗HER2モノクローナル抗体	免疫組織染色法またはFISH法によりHER2過剰発現が確認された転移性乳癌	免疫組織染色法（ハーセプテスト） FISH法
リツキサン（リツキシマブ）	キメラ型CD20モノクローナル抗体	免疫組織染色法またはフローサイトメトリー法によりCD20陽性が確認されたB細胞型非ホジキンリンパ腫	免疫組織染色法 フローサイトメトリー法
グリベック（メシル酸イマチニブ）	bcr-abl / c-kitチロシンキナーゼ阻害剤	1.染色体または遺伝子検査により確認された慢性骨髄性白血病 2. 免疫組織学的検査によりKIT（CD117）陽性が確認された消化管間質腫瘍	染色体検査 遺伝子検査 免疫組織染色法
トポテシン（塩酸イリノテカン）	トポイソメラーゼⅠ阻害剤	非小細胞肺がん、卵巣がんなど	Invader法（UGT1A1遺伝子多型判別テスト）→投与量決定

図２　バイオマーカーと分子標的薬　（B. Chabner, AACR 2006）
前層別に用いられる valid biomarker が個別化医療に重要である。前層別に用いられるバイオマーカーはがん分子標的治療薬の適応のために用いられることが多い。

が必要であること等が代表例である。したがって分子標的薬のバイオマーカーを発展させることが個別化医療の推進につながると考えられる。そして、バイオマーカーを個別化医療に結びつけるためには治療選択のための“前層別”に用いることが重要である。その方向性は drug-diagnosis co-development として FDA コンセプトでも呈示されている。今後治療薬と診断薬が同時に開発されることが多くなり、それが個別化医療に貢献すると考えられている。標的が明確な分子標的薬は中心的な存在になると考えられる。したがって、バイオマーカー研究、ファーマコゲノミクス研究はますます重要性を帯びてきている。バイオマーカー研究の最終的な目的は、前層別のための診断である。その実施には、高い正確性、選択性、特異性が必要であり、臨床的な有用性の検証も必要である。したがって、今後バイオマーカーを用いて選択した患者サブポピュレーションに対して行う臨床試験が早期の段階から実施されることが望ましい。最近では、ほとんどの分子標的薬の臨床試験においてバイオマーカー研究が実施されている。本年度 ASCO でオーラルプレゼンテーションになった演題では、poly（ADP）リボースポリメラーゼ阻害剤 AZD2281 の遺伝子変異の臨床第一相試験を、BRCA1 ・ 2 遺伝子変異陽性の卵巣がんに対象を絞って実施して、高い抗腫瘍効果が期待できる成績を示している。

一方、現在、開発が今尚盛んな血管新生阻害剤のバイオマーカーについても必要性が論じられている。出血など重篤な有害事象に関するバイオマーカー研究は多く実施されてきているが、血管新生阻害剤の POC のための適切なバイオマーカーはあまりはっきりしない。血管新生阻害剤の効果予測マーカーについても、circulating endothelial cell CEC や circulating endothelial progenitor (CEP)や各種リガンドなどがあるが、治療選択に用いることのできるバイオマーカーはまだ見出されていない。また、血管新生阻害剤の耐性に関する基礎的研究もあまりすすんでおらず、今後の進展が待たれる。

文献

1. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 356:125-134.
2. Goodman VL, Rock EP, Dagher R, Ramchandani RP, Abraham S, Gobburu JV, et al. (2007) Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. Clin Cancer Res. 13:1367-1373.

連続シリーズ　DIPEx

個人のナラティブから集合のナラティブへ
～健康と病いの語りコーパスとしてのDIPExの可能性

佐藤(佐久間) りか
Rika Sakuma Sato
お茶の水女子大学ジェンダー研究センター研究協力員

1．はじめに

前号では「健康と病いの語りデータベース： DIPEx-Japan」（www.dipex-j.org）の活動について報告した。その中で「8 月末には再び訪英の予定がある」と書いたが、今回の訪英では「質的データの取扱い」ということについて、改めて考えさせられることが多かったので、その点についてご報告したい。

訪英中は、Oxford 大学のプライマリヘルスケア部門を訪れて、英国 DIPEx ではどのようにプロジェクトを組織・運営しているか、インタビューデータの収集や分析がどのように行なわれているか、ウェブサイトの運営はどうなっているか、ということを約 1 週間かけてつぶさに調査したほか、Essex 大学に置かれた Qualidata という質的データのアーカイブも訪問して、その歴史や今日果たしている機能について取材を行なった。これらの訪問は、これまで我々が DIPEx を論ずる際に比較的曖昧な形で使ってきた「データベース」という言葉の意味を改めて問い直すきっかけともなった。そこで、以下では DIPEx や Qualidata における「質的データの取扱い」について具体的に紹介し、それが保健医療領域における質的研究の今後にとってどんな意味を持ちうるのかを検討してみたい。

2．オンライン・データベースとオフライン・アーカイブ

『広辞苑』の定義によると「データベース」とは、「系統的に整理・管理された情報の集まり。特にコンピューターで、さまざまな情報検索に高速に対応できるように大量のデータを統一的に管理したファイル。また、そのファイルを管理するシステム」となっている。この定義を踏まえて考えると、確かに DIPEx のウェブサイトは、1,500 人を超す体験者の語りの中から、疾患別はもちろんのこと、年齢・性別・受けた治療の種類などの変数を組み合わせて、欲しい情報に容易にアクセスすることができるという意味で、一種のデータベースであるといえる。

しかし、これまでの連載の中でも幾度か触れたように、DIPEx のウェブサイトにはインタビューから得られた語りのデータのほんの一部しか掲載されていない。確かに 1,500 人分の体験者の語りが収められているが、その 1 人 1 人については、それぞれが 1 時間から 2 時間、ときには 6 時間もかけて語ったインタビューのほんの数分ぶんが引用されているだけである。

それではウェブサイトに引用されていない部分の語りのデータはどうなっているのだろうか。本誌 Vol.28-1 でも紹介したが、これらのデータは学術論文の作成に用いられている。DIPEx のリサーチャーには、大きく分けて 2 種類の成果物の作成の任務が課せられている。一つはウェブサイト用のトピックサマリーであり、もう一つがピアレビューのあるような学術専門誌に投稿する論文である。

トピックサマリー作成の過程では、どちらかというとユーザー（主に患者や家族）の自己決定や病気の理解の手助けになるような情報を抽出していくことが主たる目標となるため、専門家の間ではすでによく知られているようなことでも、大事なことはすべて網羅して情報提供していくようにしなくてはならない。しかし、学術論文として専門誌に掲載されるためには、既存の研究にはない新しい知見を見つけ出す必要があるので、リサーチャーは改めてデータのコーディングをし直したり、別の疾患のデータと合わせてモジュール横断的な比較を行なったり、とさらに一歩踏み込んだ分析をすることになる。

この場合はデータを収集した本人による「二次分析」に当たるが、DIPEx ではリサーチャーが集めたデータを、DIPEx のリサーチチームに属さない第三者にも有償

で「二次利用」を認めている。そのため、学術論文の作成が終わった後も、すべてのデータ（各モジュール35～50人×平均1～2時間分のインタビューデータ）を、アーカイブに保存しているのである。この点が従来の質的研究のプロジェクトには、あまりなかった特徴であろう。

このデータ・アーカイブは、サーバー上に置かれているわけではないので、インターネットでのアクセスはできない。研究目的で利用を希望する第三者に対しては、各モジュールのテキストデータ（匿名化が行なわれ、インタビュイーの要望どおりに訂正・削除を済ませたもの）を1枚のCDに収めたものが渡される。もしその研究者が、単にテキストだけでなく、ビデオ映像や音声ファイルの利用も望んだ場合は、インタビュイーが削除希望箇所を指定したテープ起こし原稿を手がかりに、DIPExサイドですべてを編集し直してから相手に渡すことになる（その際の編集費用はすべて利用者負担となる）。

従ってDIPExのデータ・アーカイブには、一つ一つのモジュールごとに、100本近いミニDVカセットテープと、テープ起こしデータと音声データの収められたCDが、同意書やインタビュイーから戻されたテープ起こし原稿などとともに、鍵のかかるキャビネットに保管されている（写真1）。しかも、CDやDVカセットテープなどのメディアには寿命があり、その寿命も湿度や温度の影響を受けることから、保管場所には気を遣う必要があり、定期的にバックアップを取る必要がある。すでに37モジュールが完成している英国DIPExでは、この保管とバックアップだけでもかなりの場所や時間をとる。

このように、DIPExのウェブサイトでアクセスできるオンライン・データベースの背後に、オフラインの膨大なデータ・アーカイブが存在することがわかったのは、今回の訪英の一つの成果であった。

3．オンライン・アーカイブQualidataについて

こうした質的データのアーカイビングの関連で、ぜひとも訪問してみたいと思ったのが、Essex大学のQualidataである。近年、統計調査や社会調査などの量的研究においては、その個票データをアーカイブに寄託して、第三者による再利用を可能にするような動きが普及しつつある[1)]が、インタビューやフォーカスグループなど質的研究では、第三者の利用を前提としたデータの収集・保管はほとんど行なわれてこなかった。質的データは、個人情報を大量に含んでいるため、個人情報保護の観点から研究の終了後数年以内に破棄されることが多く、またデータ自体に研究者（インタビュアー）の問題関心が色濃く反映されているため、第三者による再利用に適しているかどうかを疑問視する声も少なくない。

しかし、英国では90年代半ばより質的データの保存・再利用に関心が寄せられてきた。今回訪問したQualidata（http://www.esds.ac.uk/qualidata/）は、英国内の質的データ・アーカイビングの中心的な役割を果たしているアーカイブである[2)]。QualidataはUK Data Archiveが運営するESDS(Economic and Social Data Service)に属しており、社会学、歴史学、人類学など多様な学問領域の質的データを収集・保管している。扱っているのは主に半構造化またはin-depthのインタビュー、フォーカスグループ、フィールドノートなどのデータで、やはり文書形式のものが多いが、中には写真、録音記録、ビデオ映像なども含まれる。テーマ別に「社会階層と社会変動」「犯罪と社会管理」「老年期」「健康」「ジェンダー」「家族」「施設研究」「若者文化」「オーラルヒストリー」などに分けられている。

写真1　DIPExのデータ・アーカイブ～ミニDVカセットや同意書類などが、防湿性のプラスチックケースに入れられて、鍵のかかるキャビネットで保管されている

そもそも1994年にQualidataが作られたのは、60～70年代に英国内で盛んに行なわれた質的な社会調査の貴重なデータが散逸・廃棄の危険にさらされていたからである。当時は、どこの大学にどのようなオリジナルデータが保管されているかをカタログ化することが目的だったのだが、その後実際にデータの取得・保存も行なうようになった。特に、ESRC（Economic and Social Research Council）という研究助成団体から資金援助を受けた研究は、それが量的な調査であっても質的な調査であっても、原則としてESDSのアーカイブにデータを寄託することが条件となっているので、新しいデータはどんどん入ってくる。むしろすべてを受け入れているとアーカイブがパンクしてしまうので、スタッフがデータの質を検討して収蔵に値するものかどうかを判断している[3]。

今日Qualidataが新たに収蔵する質的データの多くは、はじめからワード文書で作られたテープ起こし原稿などのデジタル化された文書だが、手書きのノートや手紙などの資料もOCRなどでデジタル化した上で保管される。すべての調査データには、タイトル、調査者の名前、調査地域、時期、サンプルサイズ、テーマなどの情報と、詳細な解説がつけられてデータベース化されており（表1）、Qualidataのウェブサイトで検索して欲しいデータセットが見つかったら、デジタル化されたデータであれば直接ダウンロードして、研究に利用できる。しかも、英国内の研究機関に所属していれば利用は無料である。

4．質的データの二次利用を阻むもの

これだけしっかりしたアーカイブが出来上がっているにもかかわらず、英国でも質的データの二次利用は、量的データのそれに比べて未だ一般的になっているとは言いがたい。Qualidataでは質的データの二次利用の仕方についてのワークショップを開催したり、データの二次利用による優れた研究をウェブ上で紹介したりして、自らが収蔵しているデータの利用の推進を図っている。Qualidataのチーフスタッフである Louise Corti らによると、質的データの二次利用を阻む問題点として、次のようなことが挙げられる[4]。

1）倫理面での問題：アーカイブ収録や著作権寄託についての同意が得られているかどうか
2）調査時点のコンテクストから切り離してしまうことへの不安：一次調査者は背景情報を持っているが、二次分析者にはアーカイブされているデータしかない。
3）量的調査に比べ質的調査の二次利用は手法が十分に確立されていない
4）データシェアリングのためのインフラが確立されていない
5）（原著者の立場から見て）誤った・偏ったデータの解釈が行なわれる危険性がある
6）（原著者の）知的所有権の侵害

これらの問題点はDIPExにおけるデータの二次利用にも共通することなので、一つずつ丁寧にみていきたい。

1）に関しては、DIPExではリクルートの段階から、語りがウェブサイトに掲載され、データベースに収録されることについての説明をしており、インタビュー協力者はインタビュー収録後に、自らの語りのテープ起こしを読み、削除希望箇所を指定した上で、その著作権をDIPExに寄託することに同意するという形をとっているので、本人が知らないうちにそのデータが第三者の目に触れる、というようなことは起こらない。

2）のコンテクストの問題については、DIPExではサンプリング方法、インタビュー方法、テープ起こし方法などはある程度定式化されているし、音声・映像データも残っているので、二次分析者にもインタビューの際のコンテクストが把握しやすくなっているといえるだろう。また、データ収集を行なったDIPExのリサーチスタッフが、共同研究の形で二次分析者の論文作成にかかわることも多いようだ。

3）の二次利用の手法という点では、DIPExのデータを二次利用した論文がすでにピアレビューのある学術誌に30本以上発表されており、今後もその数は増えていくだろう。DIPExというプロジェクト自体が質的データの二次利用の方法論開発の拠点となる可能性もある。

4）のデータシェアリングのためのインフラというのは、DIPExの場合、アーカイビングとカタログ化はされているものの、Qualidataのように簡単に全てのデータをウェブページからダウンロードできるようにはなっていないので、決して利用しやすいとはいえない。しかもデータ利用料がかなり高額である[5]ことは、二次利用を考える研究者側にとっては二の足を踏む原因になるだろう。

一方、5）に関しては当然二次利用者にも、原著者のデータの解釈を批判する権利はあるわけで、二次利用者の解釈が原著者のそれと違っていたとしても、そのこと自体には問題はないはずである。しかし、その違いが二次利用者のデータの誤用や意図的なデータの改ざんによるものである場合が問題だ。DIPExでは二次利用者が、DIPExのデータを用いて行なった研究を発表する前に、DIPExスタッフのチェックを受けることを義務付けており、2）でも述べたように、多くの場合DIPExのスタッフが論文の共著者となっている。

一方、6）の調査データを原著者の知的財産とみなすかどうか、という点については、DIPExのデータの著作権はあくまでも非営利法人であるDIPEx Charityと Oxford大学に帰属することになっており、リサーチャー本人には著作権はないものとされている。

5．二次利用に適したDIPExのデータ

逆に質的データを二次利用することのメリットはどうであろうか。Corti らによれば、二次利用の目的には

表1 Qualidataが保有する保健医療領域の質的データの一覧 http://www.esds.ac.uk/support/guides/Q6.pdf

ESDS Qualidata

Economic and Social Data Service

Summary of selected qualitative health studies

Title	Principal Investigator	Dates of fieldwork	Key themes	Final sample size	Profile	Geographical area	Data collection method	Type of data	Format	Data source
SN 4943 Mothers and Daughters: Accounts of Health in the Grandmother Generation, 1945-1978	Blaxter, M	1977-1978	• child care • childbirth • elderly • family life • gender role • health	46	women in a Scottish city who had a child between 1950-1953	Scotland	• face-to-face interviews • transcriptions of existing materials • audio recordings	• textual data • in-depth interview transcripts	• download	ESDS Qualidata
SN 4886 Doctors and Nurses: Allies or Adversaries? 1985-1990	Soothill, K. Mackay, L.	1989-1990	• medical care • medical training • nurses • physicians	162	doctors and nurses working in UK hospitals	United Kingdom	• interviews	• textual data • interview transcripts	• paper	Wellcome Library
SN 5057 Critical Incidents and the Health-related Behaviour of Schoolchildren, 1997	Denscombe, M.	1997	• accidents • age • health • illegal drugs • social class	19	school pupils in Year 11, aged 15-16 years	Leicester, England	• interviews • self-completion	• textual data • numeric data • interview transcripts • focus group transcripts	• download	ESDS Qualidata
SN 5069 Presentation of Genetically Modified (GM) Crop Research to Non-specialists, 1997-2002 : A Case Study	Cook, G. Robbins, P.T.	1997-2002	• agricultural research • health risks • public opinion • scientists • trust	29	GM scientists, non-specialists, external consultants	Reading, England	• interviews • compilation of existing material	• textual data • interview transcripts • press releases • summaries	• download	ESDS Qualidata
SN 4523 Mental Health of Chinese Women in Britain, 1945-2000	Green, G. Bradby, H. Lee, M. Eldridge, K.	1999-2000	• cultural identity • gender • health • immigrants	42	women of Chinese origin, aged 29-60	England	• interviews	• textual data • interview transcripts	• download	ESDS Qualidata
SN 4410 Urban Regeneration, Mental Health and Quality of Life in Wythenshawe, South Manchester, 1998-2000	Huxley, P.J. Thomas, R. Rogers, A. Robson, B.	1999-2001	• age • crime • ethnic groups • health services	20	simple random sample	Manchester, England	• interviews • clinical measurements	• textual data • numeric data • interview transcripts • clinical measurements	• download	ESDS Qualidata
SN 4572 Understanding Health Variations and Policy Variations, 1999	Exworthy, M. Powell, M.A.	1999	• attitudes • health services • local government • policy making	44	stakeholders in health authorities and health policy groups	Great Britain	• interviews	• textual data • interview transcripts	• download	ESDS Qualidata
SN 5029 Indirect Harm and Positive Consequences Associated with Cannabis Use, 2001-2003	Terry, P. Cochrane, R. Wright, K.	2001-2003	• drug abuse • emotional states • health • sexual behaviour	68	regular, infrequent and ex-cannabis users	England	• interviews • self-completion	• textual data • numeric data • interview quotes • questionnaires	• download	ESDS Qualidata

以下のようなものがある。

1) 記述的利用～他の研究成果と組み合わせて、それをより具体的に記述するものして、質的なデータを利用する
2) 比較研究やフォローアップ研究～別の地域や対象に同じテーマでインタビューを行なうとか、30年前に行なわれた調査を再度行なって時系列的な比較をするなど
3) 二次分析～原著者の分析とは異なる新たなテーマや手法で分析を行い、データに異なる角度から光を当てる
4) 調査・研究手法の方法論的発展を目ざした研究に用いる
5) 研究内容の検証～オリジナルのデータにアクセスできるようにすることで、研究に対する客観的評価や批判を可能にする（データの捏造も難しくなる）
6) 教育的利用～学生が調査手法やデータ分析の授業などで生のデータに触れられる

DIPExのデータを二次利用した論文の多くは、これらのうちの2) と3) である。たとえば9月にリバプールで開かれた英国医療社会学会では、DIPExのデータを第三者が二次利用した研究の報告が2件あったが（DIPExのリサーチャー自身による報告も3件あった）、そのうちのMedical Research CouncilのKate Huntによる報告は、DIPExの複数のがんモジュールのデータを横断的に分析して、化学療法の副作用で生じる脱毛症状に対する受け止め方が、男性と女性でどのように異なるかを調べるというものであり、上記で言えば2) の比較研究に当たるであろう。ここではこれまでの研究では十分に検討されてこなかった、化学療法が男性患者に与える精神的なダメージについての新たな知見が提示された。

もう一つは、Brunel大学のClive Sealeによるもので、彼はDIPExから900人分を超すインタビューデータを取得しており、今回の報告ではそのうち、職業などから社会階層が特定できる200あまりのインタビューを使って、病いの語りにおける階層とジェンダーの相互関係を明らかにしようとしている。もちろん、200人分のインタビューを自分で読み込んで分析するのではなく、100万語超のインタビューのテキストを一種の「言語コーパス」（言語研究などの目的で収集された電子データの言語資料のことをいう）として扱い、Wordsmithなどのコーパスデータ分析ソフトを用いて単語の出現頻度をみることにより、社会階層やジェンダーなどの変数が病いの語りにどのような影響を及ぼすかを量的に探ろうという、ものである。上記の二次利用の目的の中で言えば、3) の原著者の分析とは異なる手法による分析と見ることができよう。

この二つの例から見てもわかるように、DIPExのデータは二次利用·二次分析に適している。自由に自らの病い体験について語らせるというopen-endedな（構造化されていない）インタビューの形式を取っていることで、内容的に非常に豊かなものになっているため、様々な角度からの分析が可能であり、しかもすべてのモジュールに共通のサンプリング方法、インタビュー手法がとられていることから、横断的な比較がしやすいということが、二次利用において大きな利点となっている。

さらにDIPExのデータの二次利用の目的として、今後特に注目されるのが6) の教育的利用である。医学教育で実際に患者に接したことがない学生に語りのビデオを見せて患者の気持ちを理解させるツールとして用いる、異なるモジュールの服薬に関するデータを抽出して薬剤師の卒後教育としてより効果的な服薬指導のプログラムを開発する、といったことが考えられるほか、看護学や医療社会学などの領域で学生に質的調査と分析を教える際にも、いきなりフィールドに出て患者を対象とした調査をさせるのではなく、その前に必ずDIPExのデータ分析を経験させるなど、調査協力者となる患者の負担を減らすために利用していくこともできるだろう。英国DIPExでは、主に患者やその家族をターゲットとしてデザインされている現在のウェブページとは別に、専用の教育用ウェブページの立ち上げを検討している。

6．集合的なナラティブとしてのDIPEx

筆者が、最初にこのDIPExという新しい情報ツールについて知ってから3年近くになる。この間、たびたびDIPExについてご報告する機会を得、その都度聴衆からいろんな疑問が寄せられたが、その中でも特に重要だと思われる疑問が、本稿の焦点である「質的データの取扱い」に関連しているので、改めてここで振り返ってみたい。

まず患者の立場にある人々から提起された疑問として、「一人一人の語りを研究者の視点から細切れにして、それぞれわずか数分しか紹介しないというのはいかがなものか」ということがある。各人の物語を細切れにしてしまうDIPExの情報提供のあり方は、質的データにおける物語性（ナラティビティ）を重視する立場に立てば問題がないとは言えない。一人の患者の「生きられた経験」を知ろうとするのであれば、DIPExのウェブサイトを読むよりは、個人の患者の闘病記をブログや書籍で読むほうが効果的であろう。しかし、DIPExでは「より深い」語りではなく「より多様な」語りを紹介するために、あえてこういう形を取っているのである。

また「1度限りのインタビューでどこまで本音を聞き出すことができるのか。リサーチャーとインタビュイーの間に十分なラポールが形成されず、表層的なインタビューにとどまってしまうのではないか」という疑問が研究者サイドから出されることもある。確かにインタビューは原則として1回限りであり、リサーチャーが分析中に新しいトピックが浮上してきたとして

も、もう 1 度同じ人にそのトピックについてインタビューしなおすことはしない。これは 13 ヵ月という限られた時間内で英国中に散らばる 40 人から 50 人の患者をほとんど一人のリサーチャーがインタビューしなくてはならない、という DIPEx のプロジェクト体制の物理的な制限によるところが大きいが、同時にそれは「より深く」ではなく「より多様に」をめざす DIPEx 創設者たちの選択でもある。

DIPEx のウェブサイトは、個人の物語を見せるためにあるのではない。あくまでも DIPEx は経験の多様性を見せるためのデータベースなのである。DIPEx のサーバーには、それぞれが 1 ～ 2 分程度に編集されたビデオクリップと音声ファイルが、 1 モジュールにつき約 200 ～ 250 個ずつ（中にはビデオはなくて音声だけ、テキストだけというものもあるが）入っていて、 1 モジュール分のビデオを全部見たら 7 ～ 9 時間もかかる。DIPEx のウェブサイトはそのような見方をするためのものではなく、「今の自分が直面している問題を先輩患者はどのように解決したのか」という視点でアクセスしたときに、一人ではなく大勢の患者さんの顔がモニター上に現れて自分を迎えてくれるような、いわばあるコミュニティの集合的な物語（ナラティブ）を提示してくれるサイトなのである。

DIPEx のインタビューテキストを元に作られるデータ・アーカイブも、もちろん個々のモジュールごとに、トピックを絞り込んで二次分析を行なうことも十分に可能だが、データ・コレクション自体を「健康と病いをめぐる語りのコーパス」として捉え、モジュール横断的な比較研究に生かしていくことで、その真価が発揮されるものなのかもしれない。そういう意味では、DIPEx の可能性はまだまだこれから開かれていくものだといえるだろう。

7．おわりに

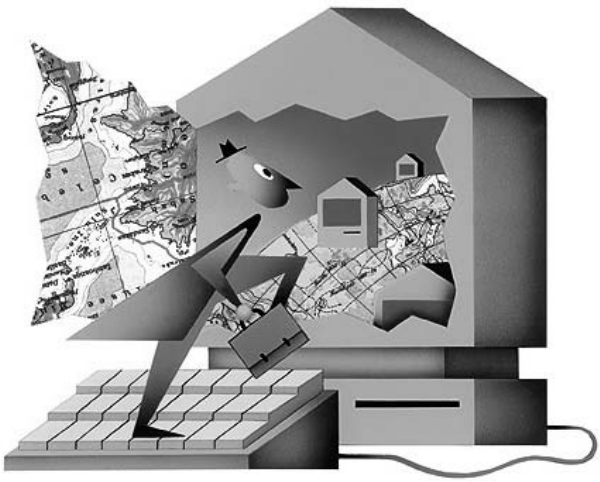
今日保健医療領域で「ナラティブ」という言葉がもっともよく使われるのは、「ナラティブ・ベイスド・メディシン（NBM）」の文脈においてであろう。エビデンス・ベイスド・メディシン（EBM）が注目される中で、NBM をその対抗概念であるかのように捉える向きもあるようだが、実際はそうではないと筆者は考えている。そもそも David Sackett の定義によれば EBM の実践とは、「臨床的専門技能と患者の価値観を最良の研究に基づく根拠と統合すること」である[6]。「エビデンス（科学的根拠）」に依拠することで排除しようとしているのは、治療を行おうとする医師の思い込みや独善であって、患者の価値観や経験ではない。集団をベースとして得られたエビデンスを個々の患者に適応する際には、当然一人一人の患者の語りに耳を傾ける必要があるはずである。

しかしながら、患者が物語る主観的な「病い」経験に目を向け、医療者と患者がともにその物語（ナラティブ）を再構築していくような、全人的な医療としての NBM の実践は、必ずしも今日の日本の保健医療体制のなかで容易なことではないだろう。DIPEx のような「健康と病いの語りデータベース」は、医療者と患者の双方に、医療や病気の体験をめぐる複数の物語の可能性を提示して、両者の物語の摺りあわせを手助けするツールとなるはずである。量的なエビデンスのデータベースとして Cochrane Library があるように、質的エビデンスのアーカイブとして DIPEx があるのである。

今回でこの連載は終了するが、今年度から厚生労働科学研究がん臨床研究事業の一環として始まった、乳がんと前立腺がんの体験をめぐる語りのデータベース作成プロジェクト（www.dipex-j. org/research/index.html）を、日本ならではの独自性のある健康と病いの語りデータベースの構築へと発展させていくために、努力を続けていく所存である。今後とも引き続き、様々な領域の方々にご協力をお願いしたい。

1）日本では 1998 年から東京大学社会科学研究所附属日本社会研究情報センターが、SSJ データアーカイブ（Social Science Japan Data Archive）を構築・運営している。https://ssjda.iss.u-tokyo.ac.jp/を参照。
2）米国ではハーバード大学の Murray Research Center に質的データのアーカイブがある。
3）Qualidata ではよりよい質的データの収集のために、ウェブ上で、二次利用を前提とした同意文書の作り方やアーカイビングに適したデータの保存形式などについての情報提供を行なっており、寄託を希望する研究者の質問への個別対応も行なっている。
4）Corti, L. and Thompson, P. 'The secondary analysis of archived qualitative data' in C. Seale et al. (eds.) Qualitative research practice, London: Sage 2003.
5）定価がいくらと決まっているわけではないが、テキストデータの使用だけでも 1 モジュール数十万円から百万円の単位であるらしい。研究費の確保をめぐる諸事情が異なる日本においては、高額な課金は 2 次利用の活性化を阻む原因となりかねないので、日本版を構築する際には十分な検討が必要である。
6）Sackett DL,. Strauss S, Richardson S, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 2nd ed. London: Churchill Livingstone. 2000.

シリーズ　第3回



メタアナリシス *Vol.1*

森實　敏夫
Morizane Toshio
神奈川歯科大学 内科

メタアナシリスとは

本シリーズの第1回 「偶然によるばらつきとは：論文のデータをシミュレートする」で述べたように、同じ母集団からのランダムサンプルであっても、研究ごとにリスク比、オッズ比などの効果指標の値がばらつき、サンプルサイズが小さいほどそのばらつきが大きくなる。したがって、同じ疾患を対象にした研究で異なる結果が報告され、ある治療法が有効であるという報告の後に、無効であるという、まったく逆の結果が報告されることがありうる。サンプルサイズが小さい1つの研究だけでは、その効果指標の値が、間違っている可能性を否定できない。しかし、もし同じ疾患を対象に、同じ介入の効果を調べた研究が複数あれば、それらをまとめることによって、より確実な効果指標の値を知ることができる。その方法が、メタアナリシスである。

介入だけでなく危険因子の効果についても同様にメタアナリシスの適用が可能であり、ランダム化比較試験、コホート研究、症例対象研究、横断研究、いずれもメタアナリシスの対象となる。メタアナリシスの論文を書く際のガイドとしてQUOROM[1]が、また、観察研究のメタアナリシスのガイドとしてMOOSE[2]が発表されている。

第2回「信頼区間の意味： FrequentistとBayesian」で述べたように、1つの研究で得られた、効果指標の値に対して、95％信頼区間を提示することが可能で、その値の不確実性の指標と受け取られている。ばらつきの指標はサンプルサイズにより変動し、サンプルサイズが大きいほど小さく、サンプルサイズが小さいほど大きくなる。メタアナリシスでは、サンプルサイズによって変動するばらつきの指標、実際には分散varianceによって重み付けをして、複数の研究から得られた効果指標の値の統合値と95％信頼区間を算出する。したがって、異なる結果の複数の研究をすべてまとめることができ、より真の値に近づくことができるので、エビデンスとして最もレベルが高いとされている。

実際の方法としては、それぞれの研究が1つの母集団からのランダムサンプルであって、効果指標の値のばらつきは、サンプリングの偶然のずれによると考える、固定効果モデルと、それぞれの研究の効果指標の値は、サンプリングの偶然のずれ以外の何らかの要因が加わっていて、研究間に余分なばらつきがあると考えるランダム効果モデルがある（表1）。余分なばらつきとは、たとえば、ある研究では病期の進んだ者が多く、効果が出にくい集団を対象にしたとか、別の研究では、その逆に効果の出やすい集団を対象にした、というような場合に生じる。そのような場合、母集団の病期の構成と異なる集団なので、母集団の効果指標の値とはずれが生じる。これらアウトカムに影響を与えうる因子は共変量covariateと呼ばれる。それぞれの研究の効果指標の値のばらつきが、どのような要因＝共変量によって生じたかを知ることができれば、それらの要因で調整したうえで、統合値を求めることが可能かもしれないが、そのためには元のデータが必要となり、それは困難なことが多いので、効果指標の値の研究間のばらつきの程度を統計学的に求め、重み付けの際に、その分も取り込んで統合値を算出することが行われる。実際の論文では1つの研究で、固定効果モデルとランダム効果モデルの両方が行われている場合もある。

また、固定効果モデルでは、母集団の効果指標は一つの値に固定されていると考えるが、ランダム効果モデルでは、効果指標の値がある一定の分布に従うと考えるともいうことができる。固定効果モデルではサンプルサイズの大きな（症例数の多い）研究は分散が小さくなるので、その結果が重要視され、ランダム効果モデルではサンプルサイズが大きくても全体からはずれている結果は軽く扱われることになりサンプルサイズの小さな研究と同じように扱われる傾向になる。そのために、対象とする研究がばらばらの結果を出している場合、すなわち同質性が低い（異質性が高い）場合には、ランダム効果モデルでは統合値に対する信頼区間が幅広くなり有意になる可能性が低くなり、固定効果モデルでは有意となってもランダム効果モデルでは有意ではないという結果になることがある。従って、固定効果モデルに比べてランダム効果モデルの方がよりconservative 控えめな方法であり、その結果が有意になる可能性がより低い方法といえる。また、研究間のばらつきが小さい場合にはいずれのモデルを用いても同じ結論に達することになる[3]。

また、Bayesian statistics ベイズ統計学の手法を用いるメタアナリシスも次第に行われるようになってきている。ベイズ統計学では、効果指標に対する仮説、あるいはモデル、たとえば、治療薬 X のプラセボに対するリスク比は 0.01 ～ 999 の間のどこかにあるという仮説 H を設定して、あるサンプルサイズの 1 つの研究でリスク比 0.5 というデータ D が得られた場合、その仮説の元でそのような値が得られる尤度 likelihood、すなわち、P(D|H)を算出して*、データ D が得られた際のリスク比の確率密度分布を P(H|D)=P(D|H)P(H)/P(D)のベイズの定理（あるいはベイズ規則）に基づいて、算出することができる。この場合、真の値は未知であるとの考えに基づいている。なお、P(H)は事前確率、P(D|H)P(H)は同時確率 joint probability、P(H|D)は事後確率と呼ばれる。P(D)はありうるすべての仮説のもとでの同時確率の合計になる。その仮説が正しいか間違っているかの 2 つの場合もあれば、いくつかの仮説が設定されうる場合もあり、無数の仮説を立てることも可能である。たとえば、連続確率密度分布を考える場合には、無数の仮説があるという考え方もできる。

さて、ベイズ統計学によるメタアナリシスの手法では、主観的な確信度も含めその時点で得られるすべてのデータを正式に取り込んで、研究間のばらつきの要素も含めて、解析する方法が考案されている[4]。この方法で得られる、事後確率密度分布はその次の 1 人目の患者がどのような応答を示すかを、確率として表している。さらに、次の n 人の患者での応答率も求めることができる。実際、メタアナリシスの結果が得られた後も、さらに患者が追加されて行き、その結果が得られるたびに、症例は追加されていくべきである。そして、症例数が増えるにしたがって、真の値に近づけるはずである。

また、症例選択バイアス、出版バイアスなどを取り込んで、統合値を求めることも試みられている。研究を研究の質や、対象者の特徴、などでいくつかの層に分類し、層の間のばらつき、層内の研究間のばらつき、そして研究内のばらつきの 3 つの要素を効果指標のばらつきの評価に取り込んで統合する階層ベイズモデルを用いる方法も考案されている。

表 1．メタアナリシスの方法と統合される効果指数

モデル	方法	効果指標
固定効果モデル	Peto 法	オッズ比
	Mantel-Haenszel 法	オッズ比
	General variance-based 法	リスク比、絶対リスク減少、オッズ比、平均値、平均値の差、相関係数など
ランダム効果モデル	DerSimonian-Laird 法	オッズ比
	General variance-based 法	リスク比、絶対リスク減少、オッズ比、平均値、平均値の差、相関など

以上より、メタアナリシスでは、1）研究間に不一致がある場合それを解決する、2）サンプルサイズを大きくして検出力を高める、3）エフェクトサイズを改善する、つまり、より真の値に近い効果指標の値をえられる、4）研究の最初には分からなかった問題に答えることができる[5]。

また、システマティックレビューという言葉も用いられておりメタアナリシスとの使い分けについてわかりにくい点があるので、述べておく。多くの読者も知っているとおり、たとえば、コクランライブラリー（http://www.thecochranelibrary.com）はシステマティックレビューを提供していることで有名である。コクランライブラリーでは、システマティックレビューをサポートする Review Manager (RevMan)と呼ばれるソフトウェアを公開しており(http://www.cc-ims.net/RevMan)、その中にメタアナリシスを行うツールが含まれている。システマティックレビューとは臨床的な疑問を明確にし、データ源と検索法を明記し、レビュー方法（選択基準・除外基準,主要アウトカム,妥当性評価の方法など）が明確に示されているレビューを言い、複数の定量的データがある場合、メタアナリシスを行って、統計学的に効果指標の統合値を算出している。したがって、多くのシステマティックレビューはメタアナリシスを含んでいるが、そうでない場合もありうる。また、メタアナリシスが必ずしもシステマティックレビューに準じた方法で行われているわけではないが、システマティックレビューに準じた方法で行われたメタアナリシスはシステマティックレビューと呼ばれる。

効果指標

メタアナリシスで統合される効果指標にはさまざまなものがあるが、四分表 2 × 2 table で表すことができるデータから算出される。詳細は第 2 回「信頼区間の意味： Frequentist と Bayesian」を参照していただきたい。

表2．四分表

	アウトカム（＋）	アウトカム（－）	
要因曝露または介入（＋）	a	b	e*
要因曝露または介入（－）	c	d	f
	g	h	n

＊e = a + b, f = c + d, g = a + c, h = b + d, n = e + f = g + h

イベント発生率がゼロの場合のメタアナリシス

経口糖尿病薬 rosiglitazone の心血管系に対する副作用が 42 件の臨床試験のメタアナリシスによって証明され、心筋梗塞が 43 %、心血管死が 64 %増加することが 2007 年 5 月 New England Journal of Medicine に Nissen らにより報告された[6]。一流医学雑誌に掲載されたセンセーショナルな内容の論文である。ところが、このメタアナリシスには問題があり、実際には rosiglitazone には心血管系疾患のリスクを増加させることはないであろうというメタアナリシスの結果が 2007 年 10 月 Annals of Internal Medicine に Dlamond らにより発表された[7]。また、米国の食品医薬品局が、この間どのように対応したかは Editorial で述べられており[8]、それもなかなか興味深い内容である。

Nissen らは Peto 法を用いており、その理由として、イベント発生率が低く、研究間の異質性が無かったこと（すなわち固定効果モデルが適用でき、ランダム効果モデルを用いたとしても同じ結果が得られること）、また、Bradburn らのシミュレーション研究[9]によって、Peto 法がまれなイベントのメタアナリシスに適していることが示されていることを述べている。しかし、Dlamond らは、異質性の有無が Q 統計値で検討されていないこと、Bradburn らの研究では、Peto 法がまれなイベントに適していることは示されているが、比較される群の症例数が同じである場合であり、rosiglitazone の研究は多くが、サンプルサイズが群間でバランスがとれておらず、2 ～ 3 倍異なる場合もあることから、Peto 法が最適の方法とはいえないとしている。

また、もう 1 つの大きな問題を Dlamond らは指摘している。治療群と対照群の両群ともイベント発生率が 0 の場合（zero-total-event trials の場合）、発生率について評価することが困難なため、メタアナリシスの対象から除外することが一般的に行われてきた。Nissen らも同様に、イベント発生率が 0 の研究を解析対象から除外していた。しかし、たとえば、100,000 例ずつの 2 群のランダム化比較試験でいずれの群でもある副作用の発生率が 0 の場合、常識的に考えても、その治療に伴って多くても 10 万に 1 回しか起きないイベントであろうと考えることは正しいように思われる。これほど大きなサンプルサイズのデータが除外されることは適切とは思えないであろう。また、Peto のオッズ比は

$$OR_{Peto} = \exp\left[\sum_{i=1}^{k}(O_i - E_i) / \sum_{i=1}^{k} V_i\right]$$

で算出されるので、対照群のイベント発生率が 0 の研究が、治療群のイベント発生率がゼロの研究より多い場合には、オッズ比の統合値は本当の値より過大になると考えられる。*Oi* は *i* 番目の研究における治療群でのイベント発生例数、*Ei* は治療群での期待値、*Vi* は(*Oi* − *Ei*)の分散であり、*k* は研究数である。

そこで、Dlamond らは、いわゆる連続性の補正を行った。カイ二乗検定の際のイエーツの連続性補正と同様に、四分表の各セルの値に固定値 0.5 を加算する方法と、治療群と対照群のサンプルサイズに応じて補正値を加算する Treatment arm correction (TAC)と呼ばれる方法が用いられた。TAC の場合、イベント（＋）群とイベント（－）群のそれぞれに合計 1 が加算されるように、さらに、治療群と対照群にはそれぞれの群のサンプルサイズに反比例する値を加算するようにする。すなわち、R= 症例数の多い群の総症例数/症例数の少ない群の総症例数とし、加算される合計値を S とすると、症例数の多い群に R/S × (R + 1) を、症例数の少ない群に 1/S ×(R + 1)を加算する。

Nissen らは、表 3 のようなデータの場合、表 4 あるいは表 5 のように補正を行った。

表3．イベント発生率が 0 のデータが含まれる例

	イベント（＋）	イベント（－）	
治療群	1	231	232
対照群	0	116	116
	1	347	348

表4．固定値 0.5 を加算する連続性の補正

	イベント（＋）	イベント（－）	
治療群	1.5	231.5	233
対照群	0.5	116.5	117
	2	348	350

表5．Treatment arm correction (TAC)による連続性の補正

	イベント（＋）	イベント（－）	
治療群	1.67	231.67	233.34
対照群	0.33	116.33	116.66
	2	348	350

さらに、Dlamond らは、Peto 法だけでなく、Mantel-Haenszel 法、DerSimonian-Laird 法、General variance-based 法（論文中では Table 1 で inverse variance と書かれている結果）でも解析を行った。解析に含める研究からイベント発生率がいずれかの群で 0 の研究は含め両群とも 0 の研究を除外して上記の 2 種類の補正を加えた場合と、両方とも含め上記 2 種類の補正を加えた場合である。

その結果、両群ともイベント発生率が 0 の研究を除外し、Peto 法で心筋梗塞をイベントとした場合、38 研究が含まれ、オッズ比 1.43 (95 %信頼区間 1.03 − 1.98)、心血管系疾患による死亡をイベントとした場合 23 研究が含まれ、オッズ比 1.64 (0.98 − 2.74)となり、確かに心筋梗塞はオッズ比の 95 %信頼区間の下限

が 1 を超えているので有意に増加し、心血管系疾患による死亡もオッズ比の 95 %信頼区間の下限が 1 を下回っているが、1 に近い値なので、増加する可能性が高いであろうという結果が得られた。

しかしながら、同じ研究を対象に General variance-based 法で、固定値 0.5 を加算する方法では、心筋梗塞に対しオッズ比 1.29 (0.94 − 1.76)、心血管系疾患による死亡に対して、1.31 (0.80 − 2.13)、同じく General variance-based 法で、TAC による補正を加えた方法では、心筋梗塞に対しオッズ比 1.34 (0.97 − 1.84)、心血管系疾患による死亡に対して、1.46 (0.88 − 2.42)であった。そのほか、イベント発生率がいずれかが 0 の研究もすべて含め、Mantel-Haenszel 法で、固定値 0.5 を加算する方法では、心筋梗塞に対し 42 研究を対象とし、オッズ比 1.26 (0.93 − 1.69)、心血管系疾患による死亡に対して 42 研究を対象とし、1.17 (0.77 − 1.77)となった。同様に、TAC による補正を加えた方法では、心筋梗塞に対し 42 研究を対象とし、オッズ比 1.35 (1.00 − 1.82)、心血管系疾患による死亡に対して 42 研究を対象とし、1.39 (0.91 − 2.13)となった。

これらのオッズ比の 95 %信頼区間はすべて 1 を含んでいるので、連続性の補正を加えて、解析可能なすべての研究を含めてメタアナリシスを行った結果、rosiglitazone で治療を受けた糖尿病患者で心筋梗塞および心血管系疾患による死亡のリスクが高まるとはいえないという結果が得られた。

メタアナリシスの方法論

メタアナリシスは次の 4 つのステップからなる： 1）そのテーマを扱った、つまりこの仮説の検定に関係した研究を収集する、2）研究の採用基準を決めて適格な研究を選択する、3）データを抽出する、4）抽出したデータを統計学的に解析する。研究の収集はコクランライブラリーのように、多言語を対象にし、出版雑誌以外の学会発表やプロシーディングスなどあらゆるソースを含める方が出版バイアスを小さくできる。しかし、一方で、質の悪い研究が入り込む可能性が高くなるので、質の評価で重み付けをするなどの対処が必要になる。

メタアナリシスのより詳細な手順について、表 6 に示す。

表 6．メタアナリシスの手順

1	まず臨床的疑問を明確にし、メタアナリシスを行う意義を明らかにする。
2	情報ソースを選択する。MEDLINE、医学中央雑誌、学会発表など。検索式など、検索の方法を明確にする。
3	採用基準と除外基準を設定する。Verhagen ら、Chalmers、Downs and Black らのチェックリストなどを用いて、スコアによって採用を決めても良い。また、0 から 1 に値を変換したスコアを効果指標合成の際の重み付けに用いることも可能である。
4	採用のプロセスを決める。独立して二重に行うなど。
5	対象者の特性、介入の詳細、アウトカムの定義、などの臨床的異質性を評価する。
6	最終的な研究採用までのプロセスを明らかにする。（研究数の変移を記述する。QUOROM のフローダイアグラムなどを利用する）。
7	各研究の特性（年齢、症例数、介入、用量、介入期間、追跡期間）と共に、効果指標のデータを抽出する。
8	統計学的解析法を決める。
9	解析を行う。
10	結果をグラフや表にまとめる。
11	結果のレビュー：内的・外的妥当性の検討、入手可能なエビデンス全体の中での結果の解釈、出版バイアスなどのバイアスの検討（漏斗図の作成など）。

ここでは、メタアナリシスの実際の計算の手順がどのようなものか知ってもらうために、General Variance-based Method の 1 つを紹介する。その他の方法については、すでに書籍[10,11]に紹介したのでそちらを参照していただきたい。実際の計算も Microsoft Excel などの表計算ソフトを用いて行うことが容易であり、実際の計算表も拙著に記載してある。

固定効果モデルによる General variance-based method

General variance-based method の手順を見ることにしよう。まず固定効果モデルについて述べる。下の式で T は効果指標値のことであり、T.はその統合値のことである。

効果指標の統合値 T. =

$\mathrm{sum}\ (\mathrm{weight}_i \times T_i)/\mathrm{sum}\ \mathrm{weight}_i$

* すなわち各研究の効果指標値に重みを掛け算して合計し、重みの合計で割り算する。

$\mathrm{weight}_i = 1/\mathrm{variance}_i$

$\mathrm{variance} = SE^2$ なので、

$\mathrm{weight}_i = 1/\mathrm{variance}_i = 1/SE_i^2$

なお、SE の算出は、それぞれの効果指標に対して異なる式が用いられるがその後の扱いは同じである。

* 各研究の重みは variance の逆数であり、SE の二乗に相当する。SE はサンプルサイズが大きいほど、すなわちサンプル数 n が多いほど小さくなるので、サンプル数が多いほど variance は小さくなり、その逆数である weight は大きな値になる。従って、サンプル数の多い研究ほど重要視されることになる。（なお、SD の二乗を variance と呼ぶのと同じように、メタアナリシスでも SE の二乗を variance と呼んでいる。）

variance の統合値 variance. =

$1/\mathrm{sum}\ \mathrm{weight}_i = 1/\mathrm{sum}\ (1/\mathrm{variance}_i)$

*95 %信頼区間を算出するために variance の統合値 variance.を計算する必要があるが、重みの合計の逆数として求める。

効果指標の統合値 T.に対する 95 % confidence interval 信頼区間

$\mathrm{lower\ limit} = T. - 1.96\sqrt{\mathrm{variance.}}$

$\mathrm{upper\ limit} = T. + 1.96\sqrt{\mathrm{variance.}}$

*variance の平方根は SE であるから、1.96 に SE を掛

け算することになる。

効果指標がオッズ比やリスク比の場合には 95 %信頼区間が 1.0 をはさんで広がる場合には、その統合値は有意ではないと判断する。これら比の指標は exponential をとるまえの値 ln T.が 0 の場合に e^0 = EXP(0) = 1 なので、変換前の値が 0 をはさんだ場合には有意ではないといえる。また、効果指標が差の場合には 95 %信頼区間が 0 をはさんで広がる場合には同様に有意ではないと判断する。

さらに、母集団における統合値θが 0、すなわち差がないという帰無仮説に対する Z 値を算出して、Z 値が 1.96 を超えれば P<0.05（Two-tail）で有意という判定をすることもできる。

$Z = |T.| / \sqrt{\text{variance.}}$

さて、上記のチェックリストなどを用いて各研究の重み付けを統計学的解析の前に行って、その重み付けも取り入れたい場合にはその重み付け q を 0 から 1.0 までの値にしておく。すなわち、特に問題を認めずすぐれた研究と判断されれば q = 1.0、取り入れるに値しないと判断されれば q = 0 である。たとえば、Chalmers のスコアシステムであれば、各項目の合計点は最高で 100 点であるから、各研究の点を 100 で割り算した値を q として用いる。そして、効果指標の統合値 T.の計算と variance の統合値 variance.の計算の際に weight に q を掛け算する。

$T. = \text{sum}(q_i \times \text{weight}_i \times T_i)/\text{sum}(q_i \times \text{weight}_i)$

$\text{variance.} = 1/\text{sum}(q_i \times \text{weight}_i) = 1/\text{sum}(q_i/\text{variance}_i)$

なお、q がすべて 1 の場合には上記の式と同じ結果が得られる。

さて、最後に test of homogeneity 同質性のテストに用いる statistic 統計値 Q の算出は次の式で行う。

$Q = \text{sum}[(T_i - T.)^2/\text{variance}_i] = \text{sum}[\text{weight}_i \times (T_i - T.)^2] = \text{sum}(\text{weight}_i \times T_i^2) - [\text{sum}(\text{weight}_i \times T_i)]^2/\text{sum weight}_i$

* すなわち Q は効果指標の統合値と各研究の統合値の差の二乗をそれぞれの variance で割り算する、つまりそれぞれの weight を掛け算して、それを合計したものである。Q は自由度が研究の数- 1 のχ二乗分布に従い、同質性の解析に使われる統計値である。

以上から分かるように、General variance-based method を用いてメタアナリシスを行う場合、それぞれの効果指標値の SE の値を計算する必要がある。95 %信頼区間が報告されていれば、その値と効果指標の値の差を 1.96 で割り算することによって、SE の値を求めることができる。また、症例数がわかっている場合には、すでに述べた効果指標の 95 %信頼区間の計算法を用いて、自分で計算することもできる。SE の二乗すなわち SE^2 を variance としてその逆数を weight として、各研究の効果指標値に weight を掛け算した値すなわち重み付けされた効果指標値を合計し、その値を weight の合計値で割り算すると効果指標の統合値がえられる。weight の合計値の逆数が variance の統合値となるので、その平方根すなわち SE の統合値に 1.96 を掛け算した値が 95 %信頼区間の上下の幅になる。

ただし、オッズ比、リスク比、などの場合には T_i を一度自然対数に変換してから同様の手順を踏み、合算した値が統合値 T.の自然対数に相当するので、最後に Exponential を求めて再度変換する。その場合には、95 %信頼区間の計算も同じく統合値 T.の自然対数を用いて計算して、最後に Exponential を求めて変換する。Q の計算も同じく T_i、T.の自然対数を用いて計算する。Q の算出の場合には最後に Exponential に変換する必要はない。また、Z 値の計算も自然対数に変換した値の統合値を用いて行う。

ランダム効果モデルによる General variance-based method

ランダム効果モデルでは、研究間のばらつき、すなわち研究間の variance を加算することが行われる。したがって、variance は 2 つの variance 要素の合計となる。研究内の variance は within-study variance あるいは conditional variance と呼ばれ、研究間の variance は between-studies variance あるいは variance component と呼ばれる。これら 2 つの variance を合計した値は unconditional variance と呼ばれる。研究間の variance の計算のためには、すべての研究の効果指標の統合値をまず求める必要があり、その統合値とそれぞれの研究の効果指標の統合値の差を計算してそれを合算する必要がある。そのために第一段階で、まず固定効果モデルによって統合値を算出し、次に第二段階で各研究の統合値との差を算出して合算して、上記の variance component を算出し、その上でそれを加算した unconditional variance によって再度統合値を計算する手順を踏むことになる。そして 95 %信頼区間が算出される。

また、研究間 variance すなわち variance_{bs} の計算法にはいくつかの方法が用いられており、その一つは Q 統計値を用いる方法である。同質性の解析に用いられる Q 統計値は、研究間のばらつきすなわち variance の指標であるから、研究間の variance の計算に用いることが可能である。

統合される研究の数を k とすると以下の式で variance_{bs} が算出される：

$\text{variance}_{bs} = [Q - (k - 1)]/c$

$c = \text{sum weight}_i - \text{sum weight}_i^2 / \text{sum weight}_i$

もう一つの方法が効果指標の統合値 T. と各研究の効果指標値 T および各研究の variance_i から直接計算する方法である。k は研究の数である：

$\text{variance}_{bs} = \text{variance}_t - (\text{sum variance}_i)/k$

$\text{variance}_t = \text{sum}[(T_i - T.)^2 / (k - 1)]$

* なおオッズ比、リスク比の場合には統合値および効果指標値は自然対数を用いて計算を行う。

これら 2 つの方法で算出される variance_{bs} の値はまったく同じ値になるわけではないが、結果的には統合値

および 95 %信頼区間はほぼ同じ値になる。

いずれの方法を用いた場合にも個々の研究に対して算出された $variance_i$ にそれぞれの $variance_{bs}$ を加算した値 $variance_i^*$ を重み付けに用いて再度、効果指標の統合値と 95 %信頼区間を算出する。この過程は General variance-based method としてすでに述べたそれぞれの方法と同じである。また、$variance_{bs}$ は研究間のばらつきの指標であり、マイナスの値をとらないはずであるが、計算上マイナスの値になった場合にはそのまま足し算しないで（つまり $variance_i$ より研究間のばらつきを考慮した $variance_i^*$ の方が値が小さくなってしまうので）$variance_{bs}$ を 0 にして計算を進めるのが慣習的に行われている。

$variance_i^* = variance_{bs} + variance_i$

$weight_i^* = 1 / variance_i^*$

従って、$variance_{bs}$ を加味した統合値 T．* は：

$T.^* = sum\ (weight_i^* \times T_i) / sum\ weight_i^*$

そして、95 %信頼区間は：

$lower\ limit = T.^* - 1.96\sqrt{variance.^*}$

$upper\ limit = T.^* + 1.96\sqrt{variance.^*}$

$variance.^* = 1/sum\ weight_i^*$

である。

また、有意かどうかの検定に用いる z 値の算出はすでにすでに述べてきた同じ式を用いることができる。

$z = |T.^*| / \sqrt{variance.^*}$

すでに述べたようにオッズ比、リスク比を用いる場合にはそれぞれの効果指標値を自然対数に変換してから同様の手順をふみ最後に統合値の Exponential に変換を行う。

文献

1） Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896-900.

2） Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB: Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting Meta-analysis OF Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000;283:2008-12.

3） Berlin JA, Laird NM, Sacks HS, Chalmers TC: A comparison of statistical methods for combining event rates from clinical trials. Stat Med 1989;8:141-151.

4） Stangl DK, Berry DA, eds.: Meta-analysis in medicine and health policy. 2000, Marcel Dekker, Inc., New York, NY, USA.

5） Sacks HS, et al: Meta-analysis of randomized controlled trials. N Engl J Med 1987;316:450-455.

6） Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007;356:2457-71. PMID: 17517853

7） Diamond GA, Bax L, Kaul S: Uncertain Effects of Rosiglitazone on the Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Death. Ann Intern Med 2007;147:578-581. PMID: 17679700

8） Mulrow CD, Cornell JE, Russell Localio AR: Rosiglitazone: A Thunderstorm from Scarce and Fragile Data. Ann Intern Med. 2007;147:585-587.

9） Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A: Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26:53-77. PMID: 16596572

10）森實敏夫：わかりやすい医学統計学。2004 年、メディカルトリビューン、東京。

11）森實敏夫：臨床医のための EBM アップグレード。2002 年、医学書院、東京。

12）Woodworth GG:Biostatistics: A Bayesian introduction. 2004, John Wiley & Sons, Inc., Heboken, New Jersey, USA.

＊ P(D|H)は仮説 H が正しい場合にデータ D を得る確率という意味である。この表記は条件付確率を表している。この場合、この確率が H を変化させた場合の関数と考えて、尤度と呼ぶ。

次回は

「メタアナシリスで用いられる ソフトウェアとグラフ表示」 について 詳しくお話致します。 お楽しみに！

この人この研究

冨山 博史先生

Profile

とみやま　ひろふみ先生

生年月日:昭和34年3月17日

1983年	日本大学医学部卒業
1983-1985年	聖路加国際病院内科研修医
1987-1989年	米国Henry-Ford病院、高血圧研究所Fellow
1992年	医学博士
1994年	帝京大学第三内科講師
2005年	東京医科大学第二内科助教授
2007年	東京医科大学第二内科准教授

動脈機能の臨床評価

はじめに

“あいみっく”編集部担当の方から原稿依頼をいただいた当初は、何かのマチガイかと考えました。理由は、これまで就筆された先生方があまりにご高名な研究者であったからです。再度、電話で確認をし、この依頼原稿を就筆させていただくこととなった次第です。私には、人に知られるような診療実績・研究実績はありませんが、大学病院に勤務しておりますと臨床・基礎いずれの分野においても研究を実施する機会を持つこととなります。私は現在、動脈硬化関連血管障害の臨床研究を主に実施しています。この依頼原稿では、臨床研究を実施する者のひとりとして、現在の研究に至った背景と現在の状況を述べさせていただこうと思います。

私は 1983 年日本大学医学部を卒業し、1985 年まで聖路加国際病院で内科初期研修を行い、その後、駿河台日本大学病院循環器科に勤務しました。基礎実験研究は 1987-1989 年の米国留学時と 1991-1993 年の駿河台日本大学病院での期間しかありません。1994 年から帝京大学市原病院第三内科、2001 年からは東京医科大学第二内科に勤務しており、循環器疾患診療と臨床研究を平行して行いながら現在に至っています。

留学先（米国 Detroit 市 Henry Ford 病院：高血圧研究施設）では腎臓と kallikrein-kinin 系の研究を実施していましたが、留学 2 年目後半、師事していた Dr. Carretero から“この先、米国で研究を継続発展させる気はないか”と声をかけられました。自分は帰国して臨床に従事したいと話しますと、“お前は physician だから日本に帰ったら physician にしかできない研究に力を入れなさい”と励まされました。帰国後、明確な臨床研究のテーマを持てない時期がしばらく続きましたが、運動負荷試験の血圧反応で学位を習得することができました。運動で血圧が上昇する度合いは個々の患者さんで大きく異なります。その要因のひとつに後述します動脈機能障害があり、動脈機能が障害され動脈弾性が低下した患者さんでは運動負荷に伴い過剰な血圧上昇を認めます。1994 年頃から、徐々にこの動脈機

能の臨床研究を実施しようと考えるようになりました。

まず、動脈の機能について記載します。動脈は、心臓から駆出される血液を末梢臓器に送血する管です。しかし、内膜・中膜・外膜の 3 層構造からなるこの管は、1．血液の適切な臓器への送血の分配、2．心臓からの血液駆出の衝撃の緩和、3．心臓から駆出された血液を収縮期に貯留し、拡張期に末梢臓器に送血することでの定常的血流の維持（第二の心臓）、4．血管内膜障害の修復や血栓形成制御、などの作用を有します。こうした機能を評価することが動脈機能検査です。

現在、日本人の死因の第二位、第三位の心臓疾患、脳血管疾患はいずれも動脈硬化がその病態の主因です。動脈硬化性心血管疾患では疾患発症後の二次予防も重要ですが、一次予防はさらに重要です。そして、動脈硬化性心血管疾患の一次予防は、動脈硬化危険因子の薬物治療もさることながら、生活習慣の改善が重要です。しかし生活習慣指導実施の対象症例数は非常に多いので、潜在的な動脈硬化重症度を評価し、効率的な一次予防を実施するための検査方法が必要とされています。こうした評価方法には動脈硬化性血管障害を形態的に評価する頚動脈超音波検査法、血管 CT/MRI などがあります。一方、動脈硬化進展に伴って、上述しました血管機能が障害されますので、その機能の障害を評価する方法として内皮機能検査、動脈伸展性検査、脈波速度、中心動脈圧測定などがあります。

この形態的評価方法と機能的評価方法の利点・欠点を対比しますと、前者は心血管疾患発症の直接の原因となる粥状硬化巣を直接可視化するため血管障害の重症度評価に有用です(図 1)。一方、後者は粥状硬化巣を直接評価しませんが、動脈弾性の低下は血液を駆出する左室の負荷を増大させ、また、弾性の低下した血管内の送血は乱流が生じ血管内膜障害を増悪させます。ゆえに、動脈機能障害は疾患発症時の病態増悪および疾患の今後の進展の危険性を反映します。すなわち、血管機能評価は現時点の血管障害重症度評価と同時に、予後予測指標として有用と考えられています(図 2)。また、薬物治療や生活習慣の改善の治療効果は評価には形態的評価方法より機能的評価方法の方が適しています。

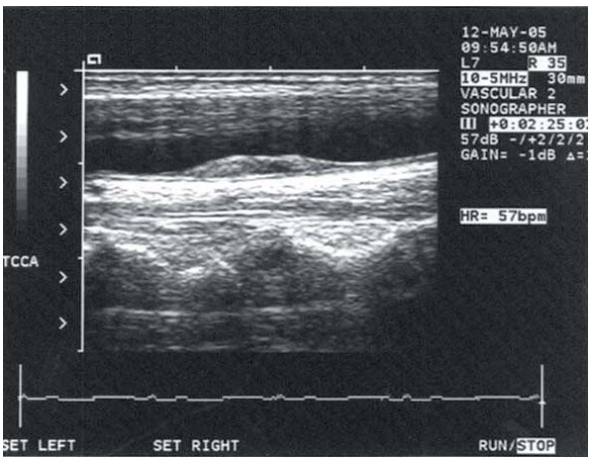


図 1　頚動脈超音波での粥状硬化巣

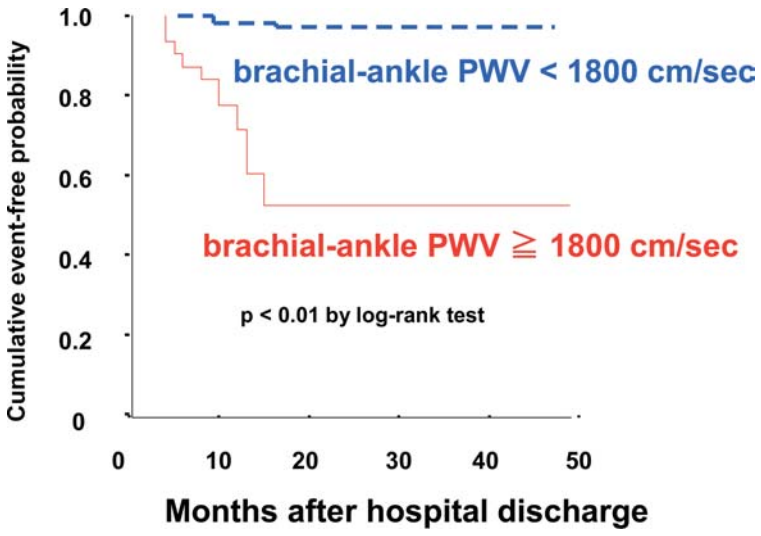


図 2　急性冠症候群症例では上腕一足首間脈波速度 1800cm/sec 以上は予後不良

血管機能評価検査はおよそ100年の歴史を有する検査です。つい最近までは超音波、CT、MRIなどの形態評価検査を充分臨床応用ができず、機能検査が動脈硬化重症度評価の主要検査方法でした。しかし、医療機器の向上によって重症度評価は形態的評価方法にとって変わられ、一時的に機能評価法はあまり臨床使用されていない時がありました。こうした状況でもフランス・オーストラリアの臨床研究者たちが研究を継続し、機能評価方法の予後予測指標としての有用性およびその理論的背景を確立させるに至っています。

私が血管障害評価の臨床研究を積極的に実施するようになって10年も経過していません。先人の研究を参考に研究を実施しているのが現況です。新しい分野を開拓し研究を実施するには勇気が要りますが、その勇気は自身が蓄積した研究成果によって成り立つものと考えます。今後は、基礎研究も取り入れた新たな分野を開拓するような研究ができればと考えています（図3）。

図3　研究スタッフ

Profile

専門医　内科専門医、循環器内科専門医

委　員　Fellow of America Heart Association、日本高血圧学会評議員
Editorial Board of Hypertension (American Heart Association Official Journal)
Editorial consultant of Clinical Science

賞　罰　国際脈管学会奨励賞　三越医学研究助成　東京都医師会奨励賞　東京都医師会グループ研究賞

REPORT

GINと診療ガイドラインの今後の課題

濱島ちさと
(国立がんセンター　がん予防・検診研究センター 検診技術開発部 室長)

はじめに

診療ガイドラインは、特定の臨床的な状況下で、臨床医や患者が適切な医療を行うための判断を支援するために、系統的な方法で作成されたものと定義される[1)]。診療ガイドラインは古くから存在していたが、Evidence-based Medicine(EBM)の普及に伴い、1990年から、諸外国でも根拠に基づく診療ガイドライン作成が急速に普及した。わが国では、1996年に厚生省（当時）の医療技術評価の在り方に関する検討会でEBMが取り上げられ、1999年からは厚生労働省研究班を主体とした診療ガイドラインの作成が開始された[2)]。

診療ガイドラインの作成方法

EBMの観点からは、すべての医療サービスは適切な根拠に基づくことが理想的である。しかし、その根拠を適切かつ効率的に導き出し、診療ガイドラインを作成するには、かなりの労力が求められる。

通常の診療ガイドラインは、図1のような段階を経て、作成される。しかし、文献検索を例にとっても、キーワードの選定や検索方法の選択から、それに費やす時間や人的資源の確保も容易ではない。さらに、抽出された文献をレビューし証拠となりうる論文を選択する作業には、EBMと共に各専門分野の知識も要求される。その後も、エビデンス・テーブルの作成やメタ・アナリシス、また証拠の吟味と最終的な推奨に至るまでの過程は、少なくとも1年以上を要し、この間、関係者の負担も多大なものとなる。さらに、診療ガイドラインの必要性や期待とあいまって、証拠となるべき研究も増加しており、それらをどのように効率的に取り入れていくかは、診療ガイドライン作成者にとって切実な課題である。

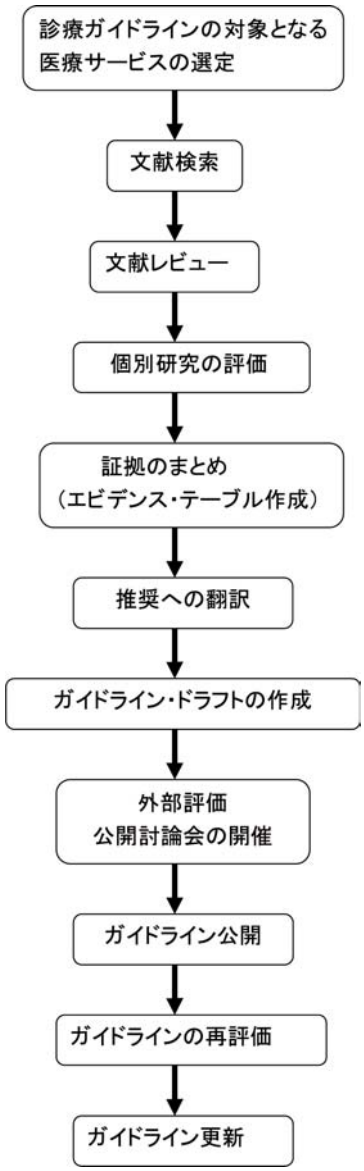


図1　診療ガイドライン作成過程

診療ガイドラインの問題点

診療ガイドラインにおいて、作成方法の効率化と同時に問題とされたのは、質の確保である。診療ガイドラインはEBM固有のものではなく、古くから作成されてきたものであり、その多くは専門家の意見に基づく教科書的なものであった。こうした伝統的な診療ガイドラインは作成期間の短縮化が可能であり、作成メンバーさえ適切に選定されれば、EBMに基づく診療ガイドラインと類似したものを作成できる。しかし、証拠の選択や評価にはバイアスが入ることになり、証拠のレベルや推奨グレードなどにも一貫性が欠ける。

急速に普及する診療ガイドラインの質を一定し、国際的な標準化をはかるために作成されたのが、診療ガイドラインのチェックリストAGREE（Appraisal of Guidelines Research and Evaluation）である(表1)[3]。AGREEは診療ガイドラインの基本条件を提示することで、診療ガイドラインの質を確保するだけでなく、その作成方法を明確にすることが求められるようになった。このため、2000年以降には、診療ガイドライン作成母体となる組織の多くは、その作成方法を公開している。

GINとは

GIN（Guideline International Network）は、診療ガイドラインにおける国際協調を目的に2001年に設立された[4]。診療ガイドラインに特化した情報交換や研究討議の場はなく、個々の専門分野やHealth Technology Assessmentなどの関連分野トピックとして取り上げられる状況に留まっていた。しかし、諸外国において多く診療ガイドラインが公表されることにより、検討すべき課題が明らかになってきた。診療ガイドラインにおける推奨は、科学的根拠に基づくことが理想的ではあるが、各国の医療制度や資源に応じた結論が導き出されることになる。しかし、推奨に至るまでのプロセスには共有できる部分もある。たとえば、証拠となる文献検索結果や科学的根拠をまとめたエビデンス・テーブルなどである。ただし、こうした情報を共有するためには、各国における診療ガイドラインに関する情報を交換し、その作成方法を標準化していく必要がある。GINは、まさにその中心的な役割を担っており、諸外国における診療ガイドラインの紹介（Guideline Library）、国際会議や教育ワークショップの開催などを行っている。

表1　AGREE（診療ガイドラインのためのチェックリスト）

1. 対象と目的
1) ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている 2) ガイドラインの検討課題が具体的に記載されている 3) ガイドラインの対象者が具体的に記載されている
2. 利害関係者の参加
4) ガイドライン作成グループには関連団体のメンバーがすべて含まれている 5) 患者の価値観や嗜好が反映されている 6) ガイドラインの利用者が明確に定義されている 7) ガイドラインの利用者に対して試行調査が行われている
3. 作成の厳密性
8) 科学的根拠を検索するために系統的な方法が行われている。 9) 科学的根拠を抽出する方法が明確に記載されている。 10) 推奨を作成する方法が明確に記載されている 11) 推奨決定する際に、利益、副作用、リスクについて考慮されている 12) 推奨とそれを支持する科学的根拠に明確な関連がある 13) ガイドラインの公表に先立ち、外部の専門家からの評価を受けている 14) ガイドラインの更新の手続きが記載されている
4. 明確な記載と提示
15) 推奨は具体的に記載されており、不明確ではない。 16) 患者の状況に応じて、選択可能な別の方法が提示されている 17) どの推奨が重要であるかが容易に判断できる 18) 利用者のためのツールが用意されている
5. 適用の可能性
19) 推奨された方法を実施するにあたっての障害について検討している 20) 推奨された方法を実施するため費用（資源）が考慮されている 21) ガイドラインのモニタリングや審査のための主要な基準が示されている
6. 組織の独立性
22) ガイドライン作成は資金源と独立している 23) ガイドライン作成グループの利害の衝突が記載されている

GINの活動

GINには、現在36か国74組織が加入している。わが国からは、MINDS（Medical Information Network Distribution Services）が参加している。GINでは、診療ガイドライン関連の様々な情報をホームページで公開している[5]。Guideline Libraryには、参加国における4,700に及ぶガイドラインが公開されている。その利用はGIN加入者（組織）に限定されてはいるが、関連組織とのリンクから情報を収集することも可能である。

国際会議は、2002年のエジンバラで第1回会議が開催されて以来、年1回行われている。また、国際会議の開催にあわせ、診療ガイドライン関連の教育プログラムが設定されている。2006年10月には、ハンガリー・ブタペストにおいてWHOとの共催でワークショップが開催され、26か国から50人が参加した。スコットランドSIGN（Scottish Intercollegiate Guideline Network）のプログラムに準じた診療ガイドラインの作成方法をベースに、図1とほぼ同様の作成手順をたどりながら、各段階について講義と討論をもとに進められた。参加者に事前に対象論文を送付した上で、さらにスモールグループによる実習（肺がん化学療法関連論文の批判的吟味、エビデンス・テーブルの作成や推奨基準の議論など）や発表を通しての検討が行われた。

第4回GIN国際会議の概要

GINは、ガイドライン作成者間の情報交換や研究討議の場を提供することを目的の一つとしている。2007年8月には、第4回国際会議がカナダのトロントで開催された。今回は、Guideline Advisory Committee of the Ontario Ministry and Long-term Care、Ontario

Medical Association、University of Toronto であり、カナダ・オンタリオ州におけるガイドライン作成に関与する組織が主催した。この会議の主要テーマは「診療ガイドラインの協同」であり、これまで開催された4回の会議の中では最大の32か国415人の参加があった。参加者が最も多かったのは北米の235人（57％）で、アジアは日本、中国、香港、台湾、韓国などからの20人（5％）であった。

3日間の会議のなかで、Plenary 6題、Workshop18題の他に、58の口演課題（講演15題、一般演題115題他）、ポスター78題の発表が行われた。本会議の特徴の一つとして、開催国におけるガイドライン作成に従事者への教育が重要視されていることから、通常の学会とは異なり教育関連のプログラムが充実している。

第4回GIN国際会議のトピックス

Plenaryの主題は、医療従事者へのガイドラインの普及、政策決定者に向けてのガイドラインのあり方、ガイドラインの実施プログラム：成功事例に学ぶ、ガイドラインを現状にどのように適応させたものにしていくかなどが取り上げられた。従来の会議と比べ、「ガイドラインをどのように作るか」ということから「どのように使うか」ということに力点が移ってきたのが、今回の特徴であった。GINの参加施設の多くは少なからず診療ガイドラインの作成を経験していることから、科学的根拠に基づく医療サービスをどのようにしたら現実の医療に取り込んでいけるかが関心事になっている。ガイドライン普及の段階で、患者団体やメディアのバッシングを受けながらも、徐々に信頼性を得た英国NICEの事例も紹介された。一方、ガイドライン作成時の課題としては、作成時から患者を参加させる、いわゆるpatient involvement（ガイドライン作成の患者参加）や、関係者と利害関係に関するconflict of interest（利害の衝突）などがあげられている。

ガイドラインの実施プログラムとしては、NICEの事例の紹介やプランニングツールなどが提示された。NICEでは、各地域におけるガイドライン利用を促進するために、ホームページ上に教育啓発ツールや医療資源配分のためのcosting toolなどの現場の意思決定に有用なツールを準備することで、ガイドラインの普及を図っている[6]。ガイドライン実施の際の障害をあきらかにするためのツールとして、エール大学Schiffmanらが開発したGuideLine implementability appraisal (GLIA)が紹介された[7]。GLIAはガイドライン・ドラフトの段階で、使用されるチェックリストであり、10分野31項目で構成される。実施を見据え、実施上の問題点を明らかにした上で、現実に適合した推奨を形成することに利用できる。

診療ガイドラインの新たな課題

診療ガイドラインの課題は作成方法だけではなく、更新や普及・実施の推進にひろがりつつある。このための基礎情報として、GINはエビデンス・テーブルの共有を初めとする国際協同をすすめており、また推奨の標準化という点ではGRADE[8]が注目されている。

わが国では、専門学会を中心とした診療ガイドラインが進められていることから、専門知識の紹介に重点があり、ガイドラインそのものの理論的構築が脆弱である。しかし、質の高い診療ガイドラインの作成のためには、その基本的理論の構築・整備の必要性が認識されることに期待するものである。

文献

1. Field MJ, Lohr KN(eds). Clinical Practice Guidelines: Direction foe New Program. Washington, DC: National Academy Press: 1990.
2. 中山健夫著．EBMを用いた診療ガイドライン．金原出版．東京．2004.
3. The AGREE Collaboration. Writing Group. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Quality and Safety in Health Care 2003; 12(1): 18-23.
4. Öllenschlager G, Marshall c, Qureshi S, et al. Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guideline International Network (G-I-N). Qual Saf Health Care 2004; 13:455-460.
5. Guideline International Network. http://www.g-i-n.net/
6. Schiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. The GuideLine implement ability appraisal(GLIA): development an instrument to identify obstacles to guideline implementation. BMC Med Inform Decis Mak 2005;5:23.
7. NHS National Institute of Health and Clinical Excellence. Using guidance. http://www.nice.org.uk/usingguidance/using_guidance.jsp
8. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ.2004;327:1490-1497.

翻訳課　プロフィール

(財) 国際医学情報センター　翻訳課
櫻木　容子

翻訳課ではユーザーの皆さまのご希望に応じてさまざまな文書の翻訳や英文校正のサービスを提供しています。設立当初からかれこれ30年以上も続いている息の長いサービスなのですが、じつはあまり知られておらず、他のサービスのご紹介の折に「IMICさんは翻訳もやっているんですか？初めて知りました。」と寂しいお言葉をいただくこともあります。一方、繰り返しご利用いただいている方々、とくにベテランの研究者の先生方のなかには「昔はよく論文の校正を頼んだよ。懐かしいなぁ。それに○○の仕事も手伝ってもらってね。」など、私が入職するずっと以前のことを懐かしくお話しくださることもあり、それをきっかけに打ち解ける場面もあります。そのような時には改めてIMICと翻訳課の歴史の長さに感じ入り、これまで支えてこられた諸先輩方のご尽力に敬服しております。今回はそんな歴史を振り返りつつ、この課に深く関わった方々をご紹介してみたいと思います。

財団設立（1972年）当時のことについて、翻訳課の“生みの親”とも言うべき高田宣美顧問に当時の思い出をお聞きしました。その頃はまだ翻訳課という名前ではなく「国際協力室」という前身の部署が、海外機関との交渉、契約、事務全般、および大学研究者の方々の英語論文の校正や翻訳の仕事を担当していました。その後、それぞれの業務の量が増え、また規模も大きくなったため、1係（翻訳業務）、2係（海外交渉の窓口）として業務を切り分け独立しました。この1係が現在の翻訳課になります。その頃は近くの慶應義塾大学医学部の若い先生方が週に一度、翻訳の監修のために来てくださり、アットホームな交流があったそうです。その流れは今に続いており、現在でも多くの先生方が当課の業務を専門家としてサポートしてくださっています。1係として翻訳業務が独立してからはさまざまなプロジェクトを受託してきました。なかでも昭和51年～56年までの5年間にわたり国際協力の一環として行った米国国立がん研究所（NCI）の国際がん研究データバンク（International Cancer Research Data Bank, ICRDB）の入力データの作成は、日本国内のがんに関する情報を国外に向けて発信するという重要な責務を負ったプロジェクトでした。国内で発表されたがん情報を雑誌記事や学会抄録から収集し、各がん領域の専門家の先生方で構成する委員会とコンサルタントグループで文献を選択し、それらの文献から英文抄録を作成・入力しNCIに送るというのが一連の作業です。5年間におよぶプロジェクトの終了時の入力文献数は約7000件にのぼりました。今でこそ海外とのデータのやりとりはeメールで瞬時にできますが、当時のデータの受け渡しは国際郵便で行っていたため、集荷時間ギリギリまで時計をにらみながら分刻みで作業を仕上げていたこと、またワープロがなかったため、入力データはすべて英文タイプで打っていたことなどは、現在の便利さに慣れた私たちには想像もつかないような大変な作業だったそうです。このICRDBプロジェクトには、テクニカルリバイザーとして海外の専門家の方も加わっていました。そのお一人がDr.ロビンスです。Dr.ロビンスはワシントン大学で微生物学の教授をされていた方で、このプロジェクトがご縁で日本に関わり、この国を大変気に入られ、後にIMICのリバイザーとして勤務され10年ほど前に帰国されるまでリバイザーとして当課に勤務されてました。同時期に国立がんセンターで英会話のクラスもお持ちでしたので、Dr.ロビンスをご存知の先生が、がんセンターにはたくさんいらっしゃるそうです。私自身は、ちょうど新入社員の頃に英訳の指導をしていただいたのですが、優しい老婦人といった面持ちでおしゃべりが好きな楽しい先生でした。一方、指導においてはあれこれ細かく説明をされる方ではなく、必要最低限の指摘のみで、後は自分で考えさせるというスタイルだったので、新人の私など言われたことを理解するまでに大層な時間がかかり悶々としていたのを記憶しています。また、ご自分の専門や論文のスタイルについては確固たる意思を貫かれており、今でも印象的に覚えているのが「あなたは患者さんをcaseと訳すけれど、患者さんはモノではありませんよ。patientと訳しなさい。」と注意されたことです。論文執筆の倫理面についても一家言ある方でした。最近では「患者、症例＝case」と訳すのが当たり前になり、私もそれに倣っておりますが、それでも

「case」と訳すときは今でもDr.ロビンスの厳しい顔が浮かび、少し申し訳ないような気持ちを覚えます。ちなみにDr.ロビンスの指導のエッセンスは参考書「Dr.ロビンスの上手な医学英語論文の書き方」（医学書院）」で覗くことができます。ぜひご一読ください。

さて、もうお一人ご紹介したいのが、現在コンサルタント兼リバイザーとしてさまざまな面でサポートしてくださっているMcCormick氏です。IMICにいらしてからもう20年以上も経ちますので、翻訳課のスタッフの誰よりも長くこの課の歴史とともに歩んでこられたことになります。来日する前には米国国立図書館（National Library of Medicine, NLM）でMEDLINEのインデクサーをされた経験もお持ちで、日本語をはじめとする多種の言語に通じた方です。ご専門は基礎医学ですが臨床や漢方までカバーされる広い知識でいつも多大なサポートをいただいております。当課の英文校正サービスを定期的にご利用いただく方のなかには「ぜひMcCormick氏に校正をお願いしたい。」と指名される方も多くいらっしゃり、翻訳課の大きな柱として私たちスタッフが寄せるも信頼も絶大です。仕事には厳しい方ですが、好奇心がとても旺盛な方で、日本の文化に対する理解も深く、ときどきは日本の文化について示唆に富むお話を聞かせてくださることもあります。今回の部署紹介のエッセーを書くにあたり「何か思い出に残っていることはありませんか？」と尋ねたところ、ちょうど私と同期のスタッフ（松本さんという方）が入社した時のことを思い出されて「松本さん（pine-tree）と櫻木さん（cherry-tree）の二つの木（two trees）として紹介されましたね。」と15年以上も前のことを懐かしく話してくれました。当時の上司がそんなユニークな紹介をしてくれたことを私自身はすっかり忘れてしまっておりました。McCormick氏はこんな風に昔も今も変わらずに翻訳課を見守ってくださっています。

今回の原稿を書くにあたり、高田顧問とMcCormick氏とともに昔を振り返り、改めてこの課の歴史の長さとそれを支えてこられた内外の方々の存在の大きさに気づくことができました。日々の仕事に目を向けているとどうしても現在～未来にしか考えが及ばないのですが、今のこの環境やユーザーの方々からの信頼が長い時間をかけて築かれたものだということを忘れてはならないと、心から思いました。高田顧問とMcCormick氏にはお忙しいなか貴重なお時間を割いていただきましたことに、この場で感謝の意を表したいと思います。

現在、翻訳課では10名のスタッフが諸先輩方の歴史を引き継いでおります。既存の翻訳サービスはもちろんのこと、新規のサービスも増え、ユーザーの方々の多様なご要望にお応えすべく日々励んでおります。

お問い合わせは、翻訳課　TEL: 03-5361-7083、E-mail: honyaku@imic.or.jp までお気軽にお寄せください。

翻訳課　スタッフ　櫻木さんと高田顧問

あいみっく図鑑

作・絵
A. K.

編集後記

■「あいみっく」今年最後の号です。無事4号まで発行する事ができました！毎号毎号出すたびに内容が充実し、それと比例して編集会議も長くなりがちな今日この頃です。
さて、2007年も残すところあと1ヶ月。私にとって今年は20代最後の1年（これでももうそんな年齢なんですよ、編集長！）だったのですが、前半はかなり低迷、暗い日々でした。後半でなんとか良い1年と言えるように持ち直してきたところです。下着泥棒に遭ってしまったり(2号参照)、中国出張があったり、初めての異動があったり・・・、色々な事がありました。そんな私が今年覚えたこと、それは「お一人様上等！」。某SNSの参加コミュニティも「THE　お一人様」。見つけた時は、一人で食事は当たり前、映画・ライブ・旅行など何でも一人ですけど何か？といった一匹狼的な人が集まっているのかと思っていたけれど、ふと気付けばただマイペースなあまり集団行動が苦手で、一人で行動してしまうタイプの集まりで・・・。参加資格を満たしていたんです、私。来年もマイペースに（でも締め切りは守りつつ）良い1年にできたらいいな。（ぱんだ）

■IMICの機関誌「あいみっく」は内容・体裁を一新してから本号をもって1年が経ちました。モデルチェンジを施した新「あいみっく」のご感想は如何でしょうか。
小誌編集委員会は5人のIMIC職員で構成していますが、編集のプロは一人もいません。皆が初めての編集業務ということで、他に多忙な（？）本業を抱えながら、闇の中の手探り状態さながらに漸くここまでに辿りついたというのが正直な感想です。拙い編集技術に忸怩たる思いがある一方で、IMICらしい企画や内容で読み応えのある機関誌を作りたいという当初の情熱だけは持ち続けることができました。これも偏に、執筆をお願いした先生方のご協力と断片的ながらも漏れ伝わってくる読者の皆様からの励ましの声があったればこそと、編集委員会一同心から感謝致しております。
来年もより内容の充実につとめ堅実に刊行できるよう鋭意努力して参りますので、引き続きご一読下されますようお願い申し上げます。
それでは皆様、良いお年をお迎え下さい。（加藤）

あいみっく Vol.28-4

発行日　2007年11月30日
発行人　朝倉　均
編集人　「あいみっく」編集委員会　編集長　加藤　均、田子智香子、原　千延、林　拓也、松前 奏子
発行所　財団法人国際医学情報センター
〒160-0016　東京都新宿区信濃町35番地 信濃町煉瓦館
TEL 03-5361-7093 / FAX03-5361-7091　E-mail henshu@imic.or.jp
（大阪分室）
〒541-0043　大阪市中央区高麗橋1-6-10 豊田日生北浜ビル
TEL 06-6203-6643 / FAX 06-6203-6676

（財）国際医学情報センター　サービスのご案内

（財）国際医学情報センターは慶應義塾大学医学情報センター（北里記念医学図書館）を母体として昭和47年に発足した財団です。医・薬学分野の研究・臨床・教育を情報面でサポートするために内外の医・薬学情報を的確に収集・分析し、迅速に提供することを目的としています。
医学・薬学を中心とした科学技術、学会・研究会、医薬品の副作用などの専門情報を収集し企業や、病院・研究機関へ提供しています。またインターネットなどを通じて一般の方にもわかりやすいがん、疫学に関する情報を提供しています。
昨今では医薬品、医療機器に関する安全性情報の提供も充実させております。また、学会事務代行サービスや診療ガイドライン作成支援、EBM支援なども行っております。

Pharmacovigilance

■ 受託安全確保業務
GVP省令に定められた安全管理情報のうち、「学会報告、文献報告その他の研究報告に関する情報」を収集し、安全確保業務をサポートするサービスです。

■ Medical Device Alert
医療機器製品の安全性（不具合）情報のみならず、レギュレーション情報、有効性までカバーする改正薬事法対応の市販後安全性情報サービス。

■ SELIMIC Web
SELIMIC　Webは、医薬学術誌の採択範囲を国内最大級にカバーする医薬品副作用文献データベースです。

■ SELIMIC Web Alert
大衆薬(OTC)のGVPに対応した安全性情報をご提供するサービス。

■ SELIMIC-Alert（国内医薬品副作用速報サービス）
医薬品の安全性に関する国内文献を速報（文献複写）でお届けするサービスです

■ 生物由来製品感染症速報サービス
改正薬事法の「生物由来製品」に対する規制に対応したサービスです。

Document Supply & Literature Search

■ 文献複写サービス
医学・薬学文献の複写を承ります。IMICおよび提携図書館所蔵資料の逐次刊行物（雑誌）、各種学会研究会抄録・プログラム集、単行本などの複写物をリーズナブルな料金でスピーディにお届けします。

■ 文献検索サービス（データベース検索・カレント調査）
医学・薬学分野の特定主題や研究者の著作（論文）について、国内外の各種データベースを利用して適切な文献情報（論題、著者名、雑誌名、キーワード、抄録など）をリスト形式で提供するサービスです。

Translation & Revision

■ 翻訳:「できるだけ迅速」に「正確で適切な文章に訳す」
医学・薬学に関する学術論文、雑誌記事、抄録、表題、通信文。カルテなど、あらゆる資料の翻訳を承ります。和文英訳は、English native speakerによるチェックを経て納品いたします。

■　英文校正:「正確で適切な」文章を「生きた」英語として伝えるために
外国雑誌や国内欧文誌に投稿するための原著論文、学会抄録、スピーチ原稿、スライド、letters to the editorなどの英文原稿の「英文校正」を承ります。豊富な専門知識を持つEnglish native speakerが校正を行います。

ハンドサーチサービス

■ 国内医学文献速報サービス
医学一般（医薬品以外）を主題とした国内文献を速報（文献複写）でお届けするサービスです。

■ 国内医薬品文献速報サービス
ご指定の医薬品についての国内文献の速報（文献複写）をお届けするサービスです。

データベース開発支援サービス

■ 社内データベース開発支援サービス
的確な検索から始まり文献の入手、抄録作成、索引語付与、そして全文翻訳まで全て承ることが可能です。

■ 抄録作成・検索語（キーワード）付与サービス
各言語から抄録を作成致します。日本語から英語抄録の作成も可能です。

■ 医薬品の適正使用情報作成サービス
医薬品の適正使用情報作成サービスは「くすりのしおり」「患者向け医薬品ガイド」等の適正使用情報を作成するサービスです。

学会・研究支援サービス

■ 医学・薬学学会のサポート
医学系学会の運営を円滑に行えるように事務局代行、学会誌編集などのサポートを承ります。

■ EBM支援サービス
ガイドライン作成の支援など、経験豊かなスタッフがサポートいたします。

出版物のご案内

■ SELMIC国内医薬品副作用文献集（隔週）
医薬品の安全性に関する国内情報です。賛助会員のお客様は、内容をこのホームページで検索することが可能です（無料認証を配付しています）。

■ 医学会・研究会開催案内(季刊)
高い網羅性でご評価いただいております。

財団法人国際医学情報センター
http://www.imic.or.jp
お問合せ電話番号
渉　　外 :03-5361-7094
大阪分室 :06-6203-6646