

循環器診療における心臓核医学の位置付け： ガイドラインの見方・考え方・使い方

京都大学大学院医学研究科 EBM研究センター
上 嶋 健 治

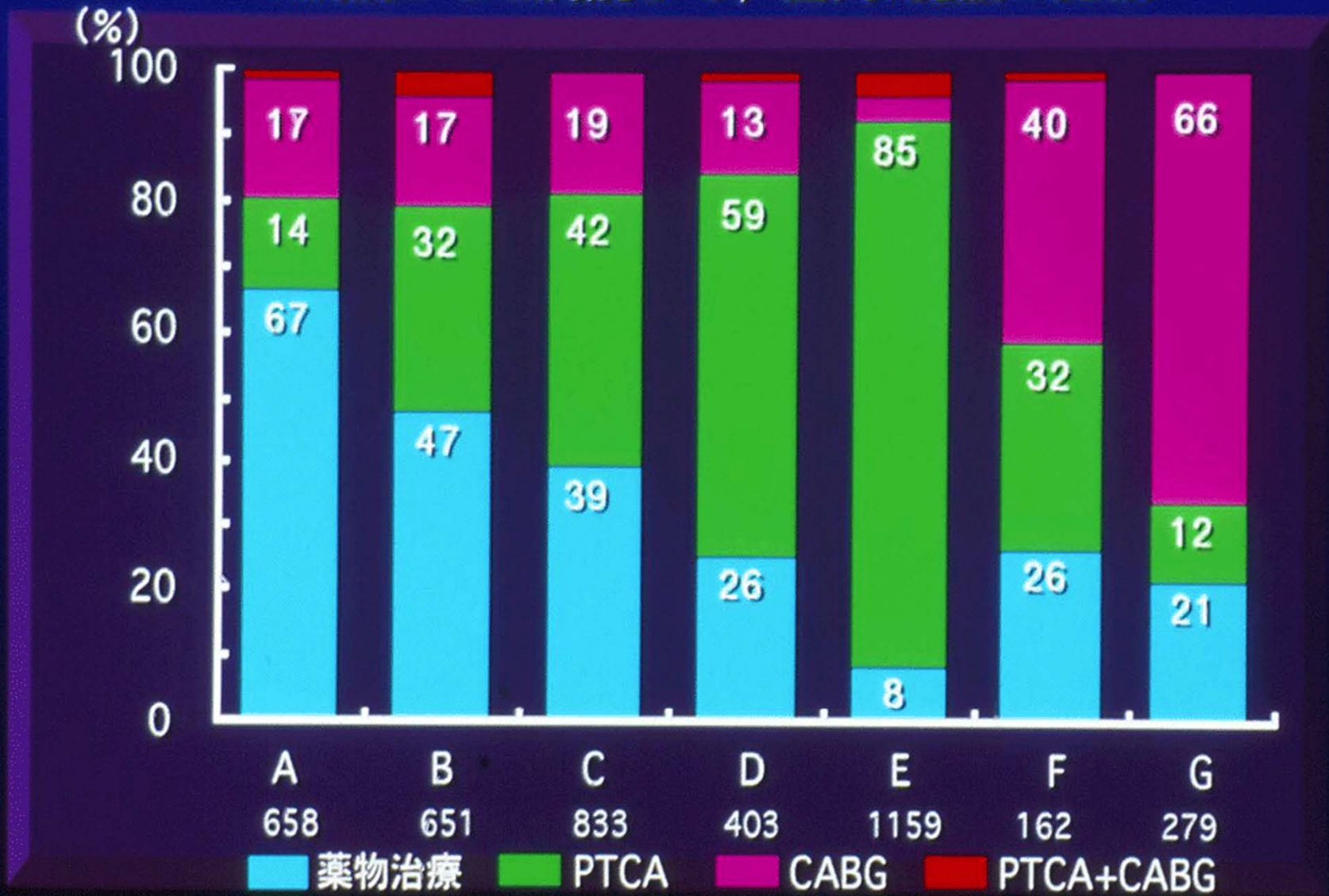


診断法と治療法の選択

- 日常診療での診断法や治療法の選択は、有効性と安全性のバランスの中で、患者に十分な情報を提示してその理解を求め、自発的な意志を前提としたインフォームド・コンセントとしてなされるべき
- 本邦では従来から医療提供者と患者側の医療情報の不均衡や医師及び患者の意識の問題もあり、治療法の決定は医師の主導下にその経験や知識を元に実施

器質的冠動脈病変のある狭心症例の治療手段の選択

—A病院からG病院まで、国内7施設の比較—



1990年 JCA総会アンケート結果から改変引用

Iwate Medical University Memorial Heart Center





標準となる治療が必要

標準:

- ① 判断のよりどころ、比較の基準・
めあて・目印
- ② あるべき形・手本
- ③ 一番普通のありかた



そうだEBM！

- EBMを実践するには
 - パソコンで文献検索
 - 英語の論文を読む
- 自分の専門領域の最新知識を常に得ていくためには、毎日17の医学論文を読み続けなければならない (Davidoff F, Sackett)
- 医師の何%が実行できるのか？
 - やはり何らかの手引きが必要

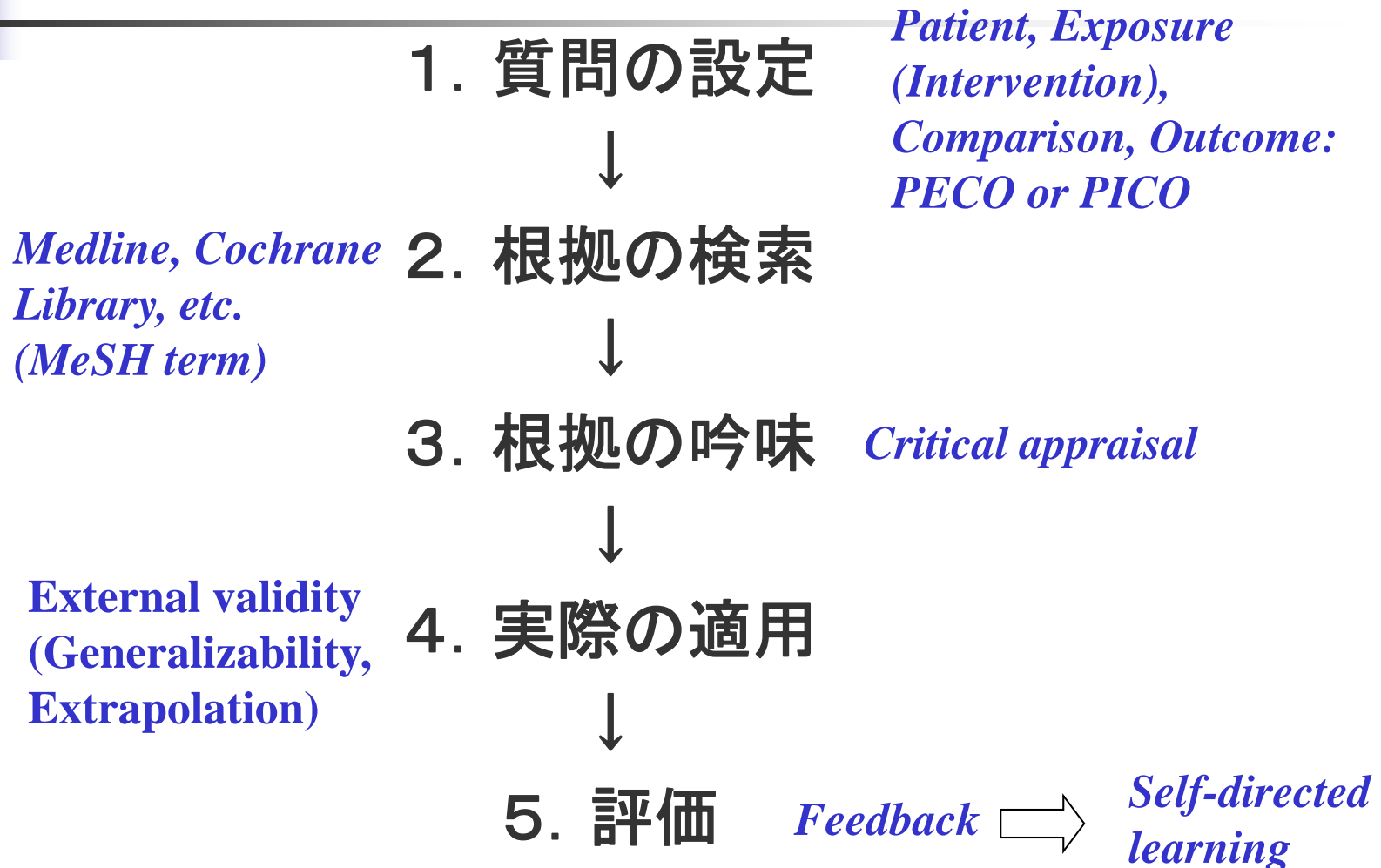
ガイドライン

「“Evidence-based” …

■ 根拠に基づく」とはどういうことか？

- 1991年 ACPジャーナルにGuyattが
“Evidence-based Medicine”と題する小
論を掲載
- EBMは医療行為の有効性を科学的に捉
え直す試み
- 鍵は「医学文献」の再吟味
- すなわち「情報の読み解き方」に注目

EBM実践のための5ステップ



EBM実践のための5ステップ

- SHEP
- HYVET
- JATOS
- CASE-Jサブ解析

- とりあえず降圧した方が良さそうだ
- 一応は150/90以下を目指して
- 140/90を最終目標

1. 質問の設定



2. 根拠の検索



3. 根拠の吟味



4. 実際の適用



5. 評価

- 85歳の高血圧患者に治療は必要か？

- 必要なら目標降圧値は？

- いったいどんな臨床試験か？

- エビデンスレベルはいかほどか？

治療開始 ⇨ 結果は？



EBM: evidence-based medicine ?

- 「臨床家の勘や経験ではなく科学的な根拠 (エビデンス) を重視して行う医療」・・・？
- “EBM is the integration
 - of **best research evidence**
 - with **clinical expertise**
 - and **patient values**”
- (“Evidence-based Medicine: How to practice and teach EBM”, Sackett et al. BMJ 1996)



Milestones on the Long Road to Knowledge (BMJ 2007)

- 歴史的に医学への貢献が大きいと考えられる15のmilestonesを掲載

BMJ 2007;334:s2 doi:10.1136/bmj.39062.570856.94 (Published 28 June 2010)

Medical milestones

Milestones on the long road to knowledge

Fiona Godlee, editor

Author Affiliations

Seeking a way to mark the launch of the new *BMJ*, we hit on the idea of looking back at the most important medical milestones since the forerunner of the *BMJ* was first published in 1840. We asked readers to nominate milestones, which you did in good numbers. A panel of editors and advisers narrowed the field down from more than 70 to 15. We invited champions to write on each one; their contributions make up the commemorative supplement we are publishing on 20 January. And we are now inviting readers to vote for which you think is the most important of these medical milestones (see bmj.com). The result will be announced on 18 January.

Medicine is about stories—the patient's account, the doctor's interpretation, the detective work of diagnosis, the research journey—and these 15 accounts are all good stories. They combine all the elements of good fiction: serendipity in the discovery of penicillin (doi: 10.1136/bmj.39021.640255.94) and x rays (doi: 10.1136/bmj.39052.527396.94); sheer determination in the development of tissue culture (doi: 10.1136/bmj.39034.719942.94); raw personal ambition—the emergence of ether as an ...



15のmilestones

- 抗生物質
- 画像診断
- 組織培養
- 麻酔
- クロルプロマジン
- 公衆衛生
- 細菌説
- ワクチン
- 経口避妊薬
- コンピュータ
- 経口水分補給
- DNA構造決定
- 免疫医学
- その他



EBM



あるEBMの定義

EBMとは患者の問題点を一定の手順で定型化するとともに、文献検索とその文献の批判的吟味を元にしてその対応策の「根拠」を検証し、患者個々の特性を考慮しつつ、時には過去の経験による修正を加えながら対応策を実践することにある。

大橋靖雄：臨床試験の進め方（南江堂）



EBMへの批判

無作為割り付け試験至上主義

- Ia ランダム化比較試験のメタ分析
- Ib 少なくとも一つのランダム化比較試験
- IIa 少なくとも一つによくデザインされた非ランダム化比較試験
- IIb 少なくとも一つによくデザインされた準実験的研究
- III 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
- IV 専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床経験

重要なことは判断根拠の質の程度を
明確にした上での意志決定



EBMへの批判

- EBM批判の中にはEBMそのものではなく、個別の質の低い臨床試験やそこから得られた質の低いエビデンスへの批判
- EBMの本質を理解しての批判??

**「EBMに基づいた～」という話題の多くは、
実は「臨床試験の結果に基づいた～」と同義語**



医療技術評価推進検討会報告書

- 我が国での診療ガイドラインの作成基準
 - (1)患者の多さ
 - (2)その疾患の重篤度
 - (3)社会的な関心となる問題であるか
- 特に患者の関心の高い治療に力点を置いた「治療ガイドライン」を作成するべし。
 - 1位 本態性高血圧
 - 2位 糖尿病
 - 3位 喘息
 - 4位 虚血性心疾患

Minds スタANDARD

Minds プロフェッショナル

医療提供者向け

一般向け

[ホーム](#)

[ガイドライン](#)

[Minds アブストラクト](#)

[コクラン・レビュー](#)

[トピックス](#)

[CPG レビュー](#)

[ガイドライン](#)

[解説](#)

[掲載情報一覧](#)

[マイメン](#)

Minds ID

パスワード

[▶ パスワードをお忘れの方](#)

次回から入力を省略する

[ログイン](#)

ログインのメリットはこ
MindsIDの取得はこ

ホーム

[サイト内検索](#)

[▶ 検索時の](#)

掲載疾患一覧

[脳神経](#)

[眼・耳鼻咽喉](#)

[呼吸器](#)

[循環器](#)

[女性・子どもの健康](#)

[消化器](#)

[腎・泌尿器](#)

[その他](#)

[内分泌・代謝](#)

[運動器](#)

[皮膚](#)

[がん](#)

[予防・検診](#)

[ケア・介護](#)

[歯科](#)

[すべて](#)

ア行 [アキレス腱断裂](#) [アルツハイマー型痴呆](#) [胃潰瘍](#) [胃癌](#) [胃がん検診](#) [インプラント画像診断](#)

カ行 [潰瘍性大腸炎](#) [肝癌](#) [急性心筋梗塞](#) [急性膵炎](#) [急性胆管炎・胆嚢炎](#) [虚血性心疾患](#) [クモ膜下出血](#) [頸椎後縦靱帯骨化症](#)
[頸椎症性脊髄症](#) [健康診査の健診項目](#) [高血圧](#) [骨・関節術後感染](#) [骨粗鬆症](#)

サ行 [歯科](#) [子宮頸癌](#) [子宮体癌](#) [周産期ドメスティック・バイオレンス](#) [小児急性中耳炎](#) [上腕骨外側上顆炎](#) [褥瘡](#) [食道癌](#) [腎癌](#)
[膵癌](#) [前十字靱帯\(ACL\)損傷](#) [喘息](#) [前立腺癌](#) [前立腺がん検診](#) [前立腺肥大症](#)

タ行 [大腿骨頸部/転子部骨折](#) [大腸癌](#) [大腸がん検診](#) [胆道癌](#) [痛風・高尿酸血症](#) [頭頸部癌](#) [糖尿病](#) [特発性正常圧水頭症](#)

ナ行 [軟部腫瘍](#) [乳癌](#) [尿失禁](#) [尿路結石症](#) [妊娠出産ケア](#) [脳梗塞](#) [脳出血](#)

ハ行 [肺癌](#) [肺がん検診](#) [白内障](#) [鼻アレルギー](#) [皮膚悪性腫瘍](#) [不整脈](#)

マ行 [慢性心不全](#) [慢性頭痛](#)

ヤ行 [腰椎椎間板ヘルニア](#) [腰痛](#)

ラ行 [卵巣がん](#)

診療ガイドライン

- 「特定の臨床状況において、適切な判断を行なうため、臨床家と患者を支援する目的で (assist practitioner and patient decisions) 系統的に作成された文書」

(US Institute of Medicine, 1990)

「医療者・患者・家族を empower, encourage する情報源」



Shaneyfeltらの診療ガイドライン評価法

(JAMA 1999;281:1900-5)

・ガイドラインの作成方法と様式について

- (1) ガイドラインの目的が明確に述べられている
- (2) ガイドラインの作成理由と基本原理、重要性が記載されている
- (3) ガイドライン作成委員とその専門分野が記載されている
- (4) 対象となるテーマ(健康問題、医療技術など)が明確に定義されている
- (5) 対象となる患者集団が特定されている
- (6) 想定している読者、使用者が特定されている
- (7) 診断や治療、予防に関する選択肢が利用可能で主要なものを網羅している
- (8) 予期される健康上のアウトカムが記載されている
- (9) 作成したガイドラインの外部評価の結果が記載されている
- (10) 有効期限若しくは改訂の予定を記載している



エビデンスの検索・要約について

- (11) エビデンスの検索方法を明示している
- (12) どの時期(期間)のエビデンスを検索したのかを記載している
- (13) エビデンスを引用し、参考文献として列挙している
- (14) データを抽出した方法を示している
- (15) エビデンスのグレードのつけ方、分類方法を記載している
- (16) エビデンスや専門家の意見をフォーマルな方法で統合し、その方法を記載している
- (17) 診療行為の利得と害を記載している
- (18) 利得と害が定量的に記載されている
- (19) 診療行為のコストへの影響が記載されている
- (20) コストが定量的に示されている



勧告の作成方法について

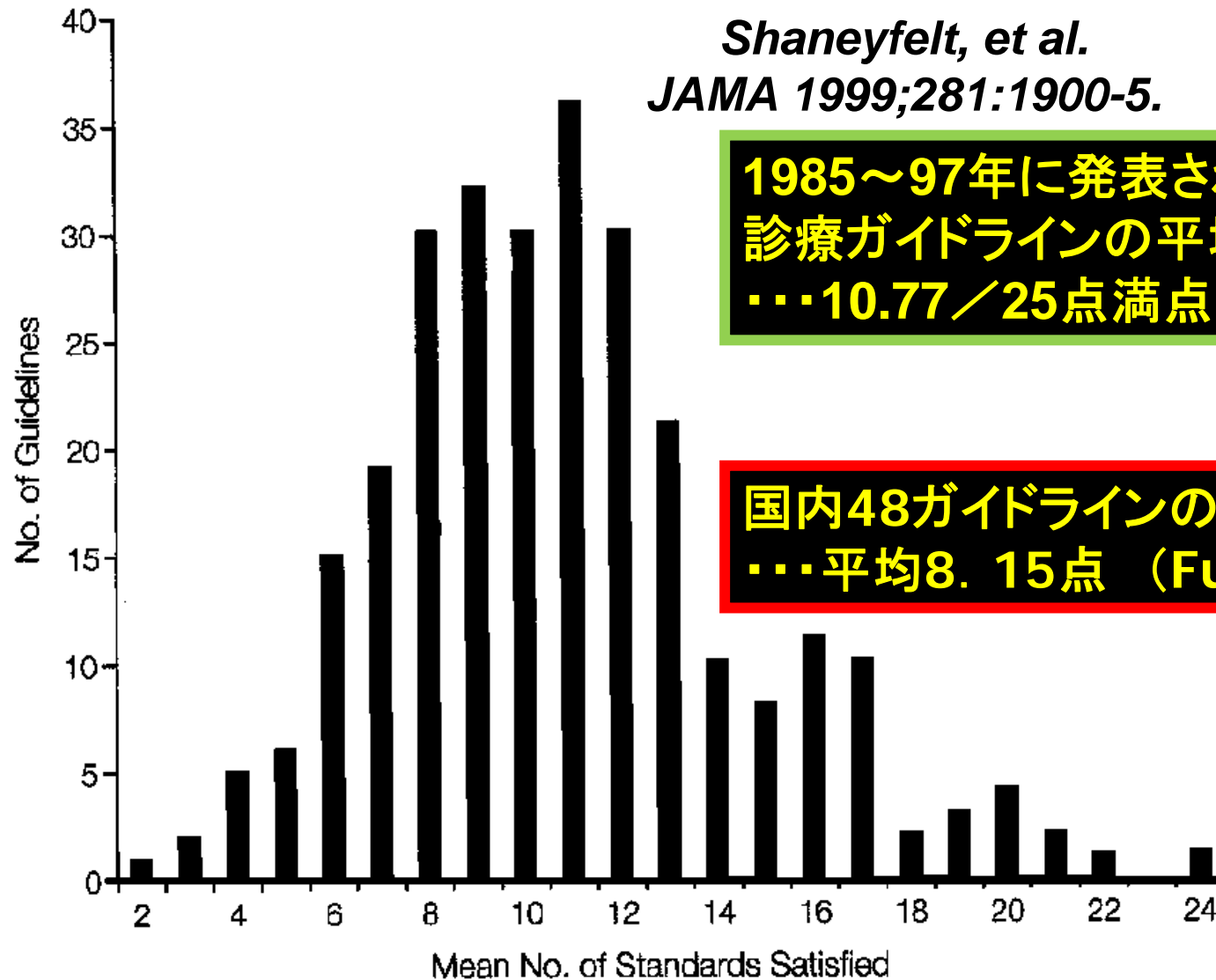
- (21) 勧告を作成する際の価値判断が明示されている
- (22) 患者の意向が考慮されている
- (23) 勧告が具体的で、ガイドラインの目的に沿っている
- (24) 勧告がエビデンスの質に応じてグレード付けされている
- (25) 勧告が柔軟性のある内容となっている

Distribution of the Mean Number of Methodological Standards Satisfied by Guidelines.

Shaneyfelt, et al.
JAMA 1999;281:1900-5.

1985～97年に発表された279
診療ガイドラインの平均点
・・・10.77/25点満点

国内48ガイドラインの評価
・・・平均8.15点 (Fukui)





EBMへの批判

■ ガイドライン至上主義

ガイドラインも公表された1論文にすぎず
当然のことながら批判的吟味の対象に



ガイドラインの位置づけ

- ガイドラインの方針は、とりあえず、「治療」の「本命（常識）」を教えてくれる予想屋である。しかし、「本命」を買っても必ず儲かるわけではないし、外れても責任をとってくれるわけでもない。

ガイドラインだけで解決できる問題は限られているので、最後は自分が蓄積した知識と経験で治療方針を決めなければ、目の前の患者さんは救えない(上嶋健治)。



専門医にガイドラインは必要ない!?

- 専門医ならばガイドラインの内容くらいは知っておくべき、知っていなければならない
- 多くの疾患を合併した患者を診るとき、例えば循環器専門医が他の領域（喘息・乳癌など）の標準的な治療を知り、薬剤の相互作用などを考慮する時には有用

米国のPCIと核医学のガイドライン(2009)

(Circulation. 2009;119:1330–1352)

(Circulation. 2009;119:e561–e587)

Appropriateness Criteria

ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization

A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness
Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions,
Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery,
American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology

ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM Appropriate Use Criteria

ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM
2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging
A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate
Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the
American College of Radiology, the American Heart Association, the
American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular
Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic
Resonance, and the Society of Nuclear Medicine



Appropriateness Criteria for ～の背景

- PCI(2001・2005)や心臓核医学検査(1995・2003)に関する米国のガイドラインがすでに公表されている
- ガイドライン上no recommendationとなっていたり、エビデンスレベルCすなわち、専門医の意見レベルという適応に対して、実際の臨床の現場では、心血管イメージングや心臓カテーテル検査、血行再建術等を行っているケースが多く存在している
- Appropriateness Criteriaを発信することにより、ガイドラインの補足となり得る



最近のAppropriateness Criteria

2005 SPECT MPI (JACC 2005; 46;1587–1605)

2006 Cardiac CT, Cardiac MRI
(JACC 2006; 48;1475–1497)

2008 Stress Echocardiography
(JACC 2008; 51;1127–1147)

2009 Cardiac Radionuclide Imaging
(JACC 2009; 53:2201–29, Circulation. 2009;119:1330–1352)

2009 Coronary Revascularization
(JACC 2009; 53:530–53, Circulation. 2009;119:e561–e587)

2010 Cardiac CT (JACC 2010; 56;1864–1894)

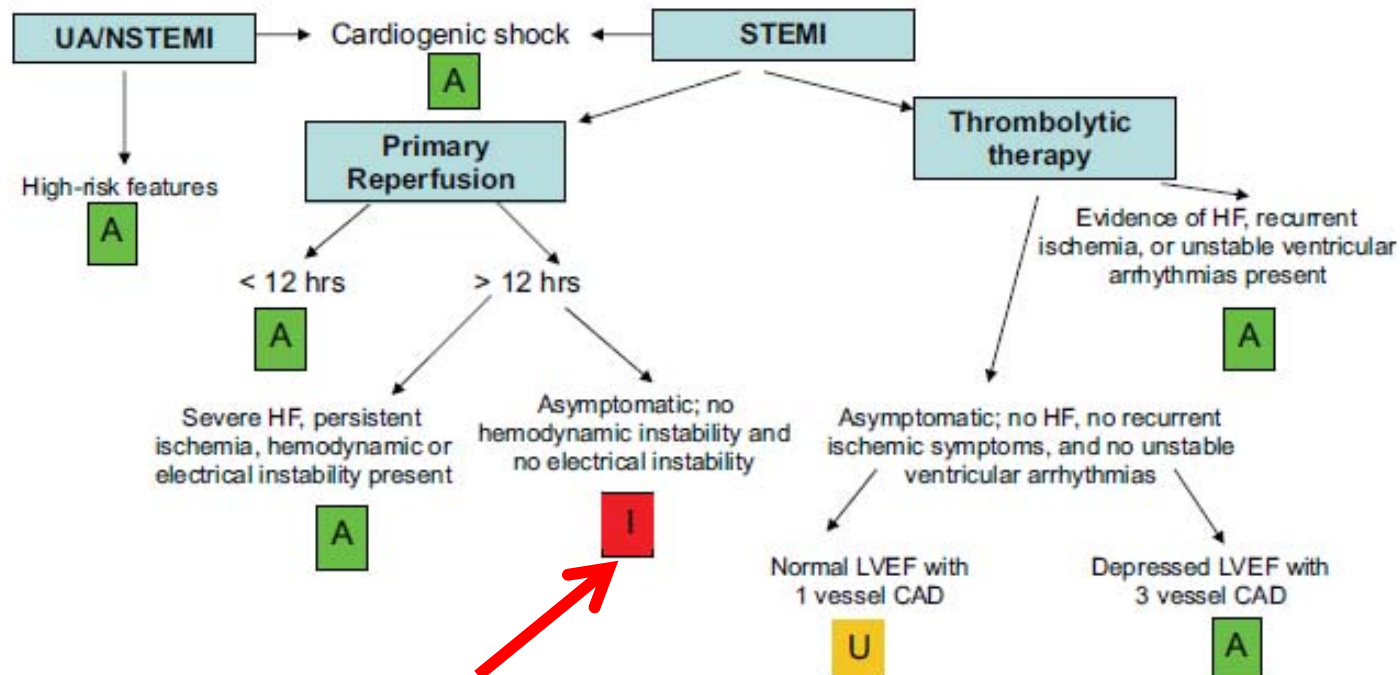


クリニカルシナリオへの適切性

**Coronary Revascularization
Appropriateness Criteria
(By Indication)**

Acute Coronary Syndrome

Acute coronary syndromes



STEMIでも
 症状出現から12時間以上経過した時点で、

- ・無症状
- ・血行動態・心電図が安定している

症例では血行再建術はinappropriate

Figure (approximate classification; U = inappropriate; A = appropriate)

used in this figure
 tive. See the
 F, heart failure;
 myocardial infarction

循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告) 急性心筋梗塞(ST上昇型)の診療に関するガイドライン

図6 緊急PCIが施行可能な施設におけるSTEMIへの対応アルゴリズム



発症から12時間以上経過していた場合、虚血性の胸痛やST上昇の持続がない場合でも早期冠動脈造影を考慮。さらに、残存虚血・心筋生存性を評価し、治療方針を決定

心原性ショック（または進行した左心不全）の場合、発症36時間以内かつショック発現18時間以内はPCI・外科手術を検討する。



ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM Appropriate Use Criteria

ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM

2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging

A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine

Endorsed by the American College of Emergency Physicians

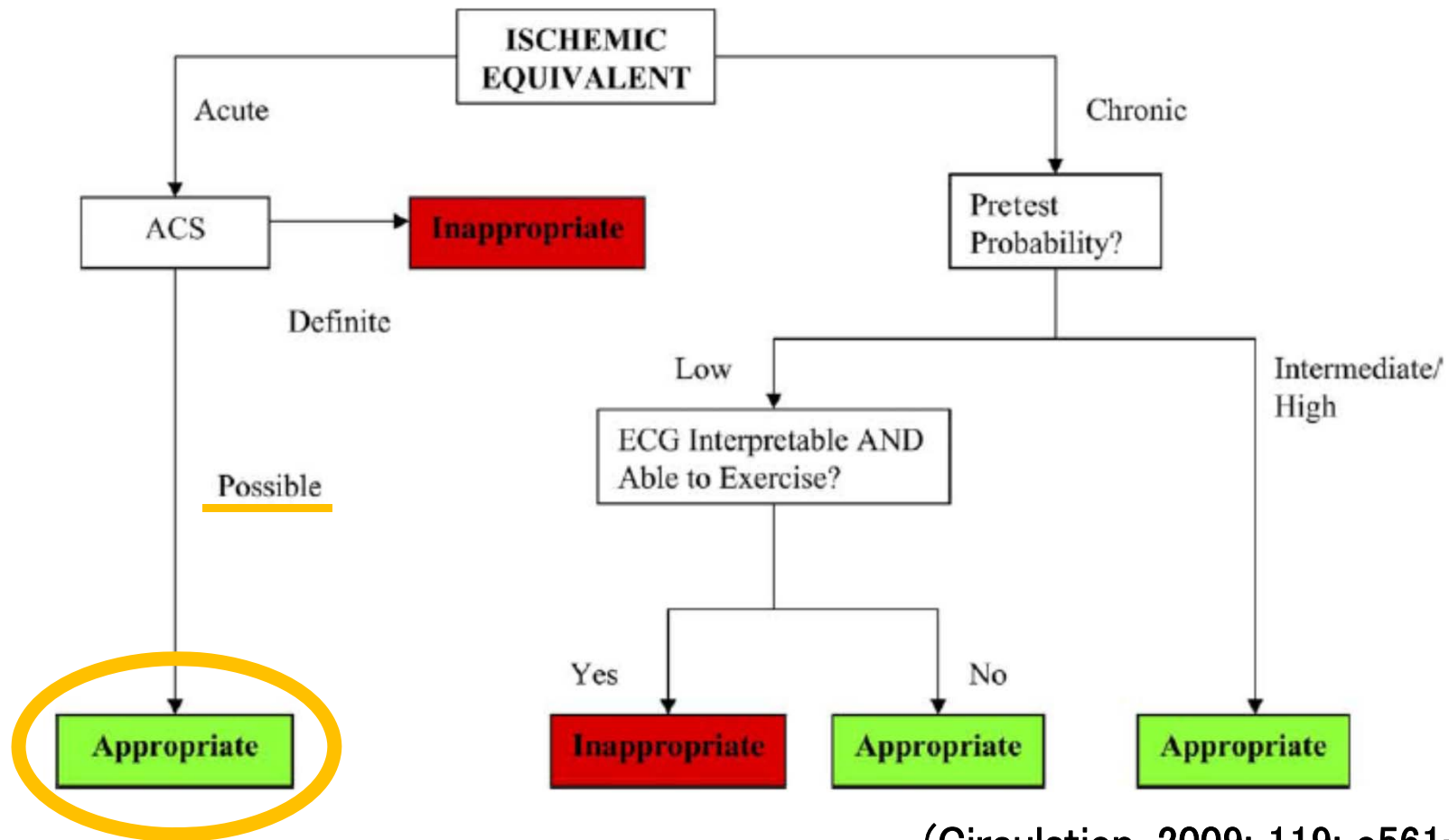
CARDIAC RADIONUCLIDE IMAGING WRITING GROUP

Robert C. Hendel, MD, FACC, FAHA, FASNC, Chair; Daniel S. Berman, MD, FACC, FAHA; Marcelo F. Di Carli, MD, FACC, FAHA; Paul A. Heidenreich, MD, FACC; Robert E. Henkin, MD, FACR; Patricia A. Pellikka, MD, FACC, FAHA, FASE; Gerald M. Pohost, MD, FACC, FAHA, FSCMR; Kim A. Williams, MD, FACC, FAHA, FASNC

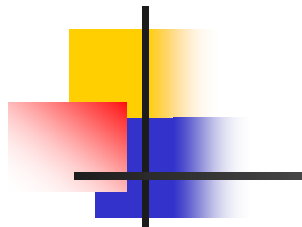
TECHNICAL PANEL

Michael J. Wolk, MD, MACC, Moderator;
Robert C. Hendel, MD, FACC, FAHA, FASNC, Methodology/Writing Group Liaison;
Patricia A. Pellikka, MD, FACC, FAHA, FASE, Writing Group Liaison; Peter Alagona, Jr, MD, FACC*;
Timothy M. Bateman, MD, FACC†; Manuel D. Cerqueira, MD, FACC, FAHA, FASNC‡;
James R. Corbett, MD, FACC‡; Anthony J. Dean, MD, FACEP§; Gregory J. Dehmer, MD, FACC, FAHA*;
Peter Goldbach, MD, FACC||; Leonie Gordon, MB ChB¶; Frederick G. Kushner, MD, FACC#;

Acute Coronary Syndrome



(Circulation. 2009; 119: e561–e587)



循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2003-2004年度合同研究班報告)

心臓核医学検査ガイドライン

Guidelines for Clinical Use of Cardiac Nuclear Medicine (JCS 2005)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本心臓病学会，日本医学放射線学会，日本核医学会，日本心臓核医学会，
日本小児循環器学会

Tc-99m 標識心筋イメージングのクラスとエビデンスレベル一覧

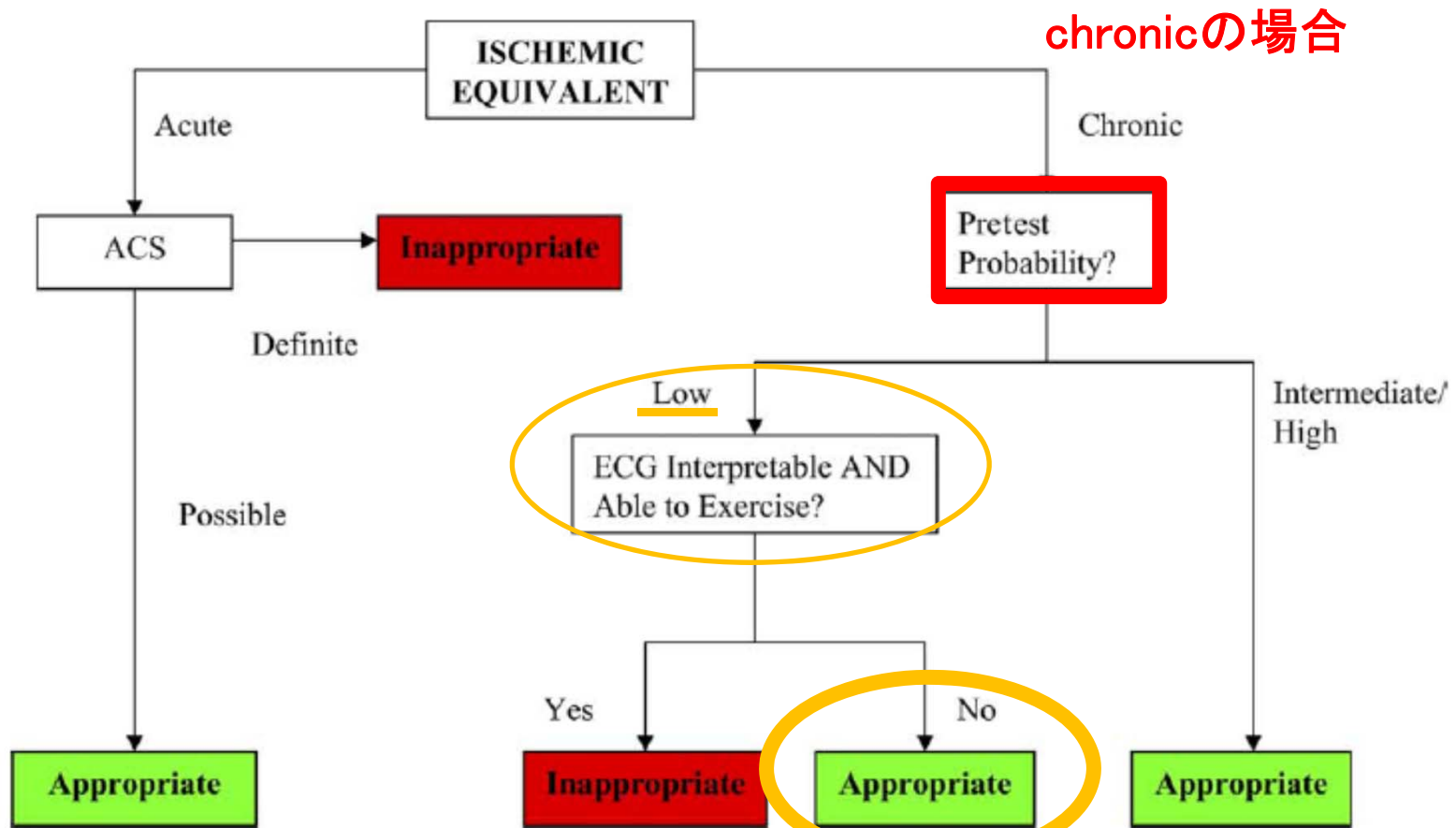
| | |
|--|--|
| 虚血性心疾患における心筋イメージング (Class I Level B) | |
| 虚血あるいは梗塞の存在診断 | |
| 虚血あるいは梗塞の部位診断および責任冠動脈領域診断 | |
| 運動できる患者における虚血評価 | |
| 左脚ブロック、ペースング、運動が不十分な患者での薬 剤負荷心筋イメージング | |
| 胸痛症例における診断 (Class II a Level C) | |
| 心筋バイアビリティ評価 (Class I Level B) | |
| 虚血と梗塞の鑑別 | |
| 血行再建後の壁運動改善予測 | |
| リスク層別化 (Class II a Level B) | |
| 急性心筋梗塞後、急性冠症候群 術前リスク評価 | |

Ⅲ. Tc-99m 標識心筋イメージング製剤の適応

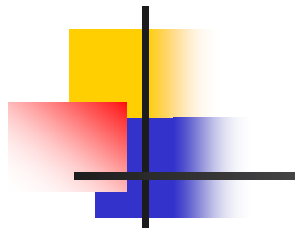
2. 胸痛症例における診断

胸痛により受診した患者において、それが虚血性心疾患であるかどうか、さらに入院の必要があるか否かを判定することは重要である。この点で、Tc-99m 製剤は Tl-201 よりも自施設で調整できるため有利である。一般的には臨床症状と病歴、心電図、心筋酵素やマーカー等が最初のステップになるが、さらに患者のリスクを的確に診断し心筋梗塞の有無、不安定狭心症の可能性、インターベンションの必要性などを診断する点で、核医学検査は有用であり^{216, 258, 272, 286)}、無作為化対照試験においても不要な入院を減らすことができるとの報告がなされている²⁸⁴⁾。とりわけ、明らかな冠動脈疾患や、リスクが低い患者よりもむしろ、急性冠症候群の可能性が疑われる中程度のリスクの患者に有用性が認められる。

Chronic Chest Pain



(Circulation. 2009; 119: e561-e587)



循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2003-2004年度合同研究班報告)

心臓核医学検査ガイドライン

Guidelines for Clinical Use of Cardiac Nuclear Medicine (JCS 2005)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本心臓病学会，日本医学放射線学会，日本核医学会，日本心臓核医学会，
日本小児循環器学会

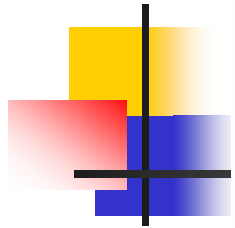
Ⅱ. 心筋 SPECT における負荷の種類と適応

運動負荷心筋血流シンチグラフィのクラスとエビデンスレベル一覧

虚血性心疾患を疑う場合の診断 (Class I Level B)
心電図評価困難である場合 (ただし、左脚ブロック、
心室ペースングを除く)
負荷心電図異常がある場合の心筋虚血診断
冠動脈疾患発症の高リスクと考えられる場合
虚血性心疾患における病態やリスク層別化
(Class I Level B)
冠動脈造影にて冠狭窄 (25~75%) を有する場合の
心筋虚血の評価
病態に変化があった場合の心事故のリスクの再評価
治療効果評価
血行再建術の評価 (Class I Level B)
薬物治療効果の評価 (Class II a Level C)

薬物負荷心筋血流シンチグラフィのクラスとエビデンスレベル一覧

虚血性心疾患を疑う場合の診断 (Class I Level B)
運動負荷が適切に施行できない場合
左脚ブロック、心室ペースング症例
負荷心電図異常がある場合の心筋虚血診断
冠動脈疾患発症の高リスクと考えられる場合
虚血性心疾患における病態やリスク層別化
(Class I Level B)
冠動脈造影にて冠狭窄 (25~75%) を有する場合の
心筋虚血の評価
病態に変化があった場合の心事故のリスクの再評価
治療効果評価
血行再建術の評価 (Class I Level B)
薬物治療効果の評価 (Class II a Level C)



循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009年度合同研究班報告)

心臓核医学検査ガイドライン (2010年改訂版)

Guidelines for Clinical Use of Cardiac Nuclear Medicine (JCS 2010)

冠動脈疾患のクラス, エビデンスレベル一覧

急性冠症候群の診断

急性心筋梗塞

(Class II b Level C)

不安定狭心症

(Class I Level B)

慢性冠動脈疾患の診断

(Class II a Level C)

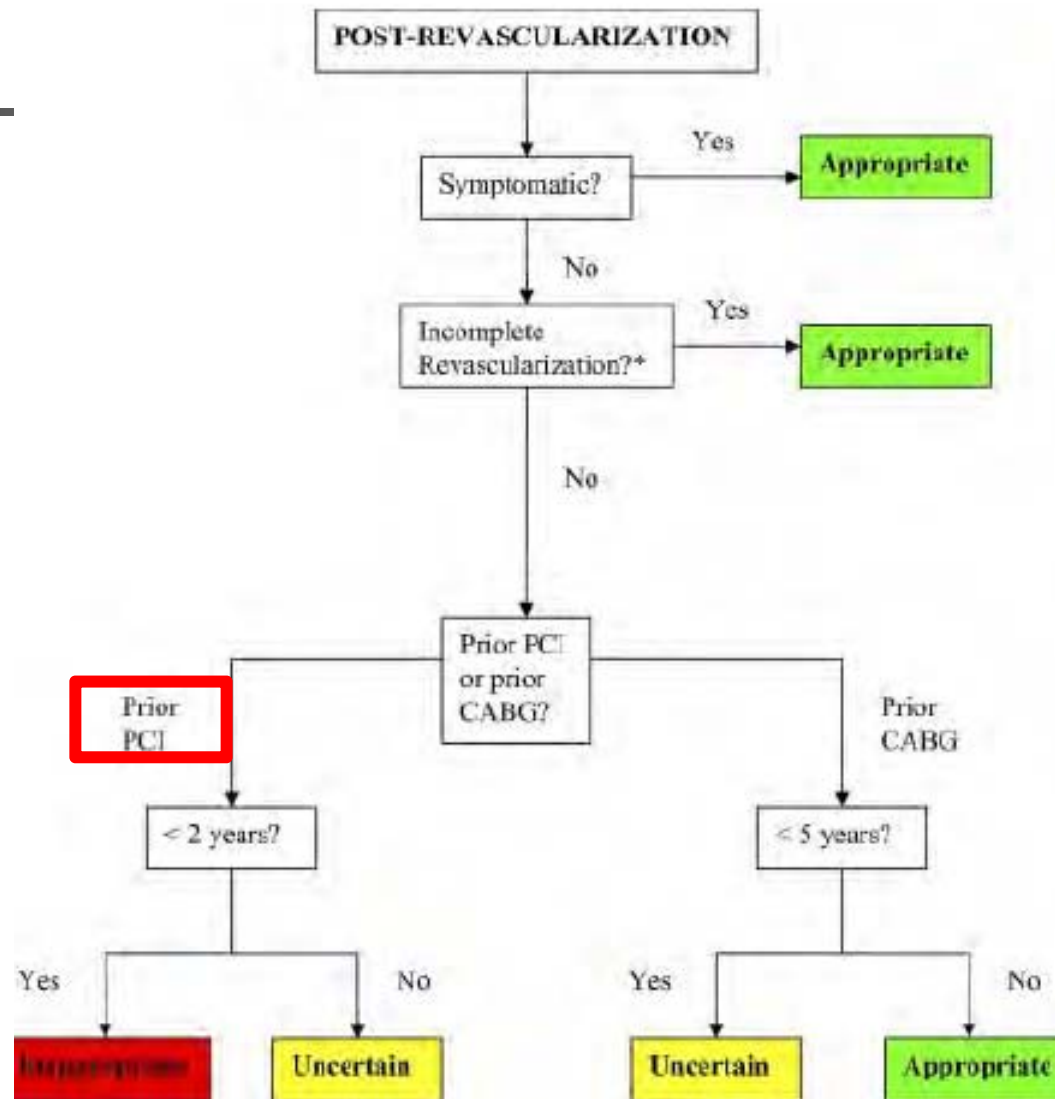
冠攣縮性狭心症の診断

(Class II a Level C)

重症度評価・予後評価

(Class II b Level C)

従来のガイドラインでは手の届かないところ



あるべき姿？

Appropriatene Criteriaへの印象

- 検査や治療といった医療行為に対して、検査前確率の概念などを用いて、適切、不適切、不確かと明確にした意義は大きい
- 個別のシナリオすべてにエビデンスがあるわけではない
- 米国で作成されたものであり、検査法や医療体制(コスト)が異なる点、虚血性心疾患の予後が異なる点を考慮して解釈する必要がある
- さらに、文化や人生観の違いなども反映されている可能性もある
- 血行再建術の適応を判断する上で、負荷心筋血流シンチの検査は依然重要である
- 本邦の疾患や医療の実情に即した基準づくりが必要である

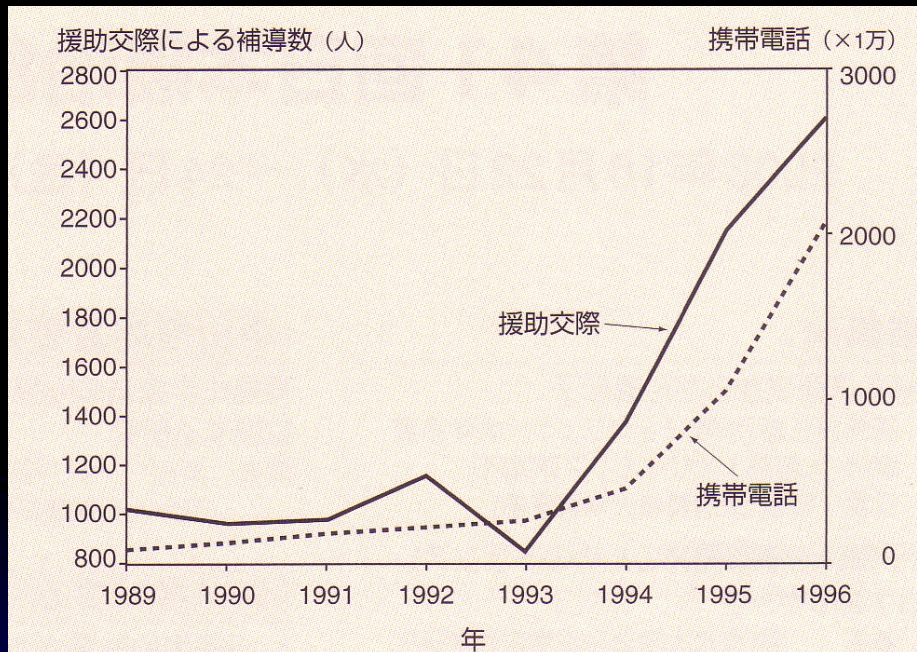


ガイドラインは臨床試験結果の 集大成

- ガイドラインの内容には臨床試験の結果が反映
- ガイドラインの質は、作成ポリシーと臨床試験の質に依存

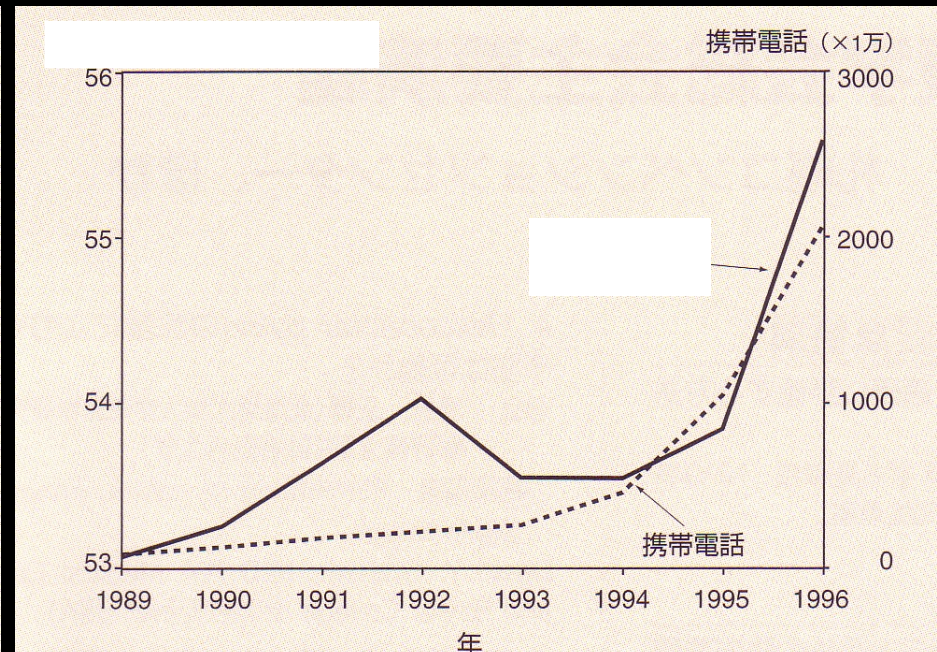
医学データの読み方 — 文献の批判的吟味

援助交際と携帯電話



$R=0.96$ 、 $p=0.001$

肺がんの罹患率と携帯電話



$R=0.91$ 、 $p=0.002$

浜田 知久馬(東京理科大学工学部助教授)JAMA<日本語版>付録2003年9月号;p16



「対照群」を考える

- 症例・対照研究 (Case-control study) という概念で考えるべきこと

- 携帯電話を持っている人と持っていない人の間で、援助交際や肺がんの頻度に差があるかを調査しなければならない



症例-対照研究の落とし穴

- スタチンは魔法の薬か？
- スタチンを飲んでいる人は癌にならない
- スタチンをきっちり内服できる患者の対照は？

スタチンは魔法の薬か？

最近のケース

「スタチンはミラクルドラッグ」

スタチンのケースの前半では「スタチンの循環器疾患予防以外の効果に関する観察研究のデータをうのみにはできない」と述べた。観察研究は臨床研究において重要な役割を持ち、正しく行われた観察研究の結果はエビデンスとして有用であるが、そのデザインや解析において複雑な問題が存在する。

臨床試験ではランダム化や盲検化によってさまざまなバイアスをコントロールし、綿密に患者をフォローしていける。それに対し、観察研究では患者のデータはコントロールができないので、どのように研究対象者をサンプルするか、どのようなデザインを使うか、どのようにして曝露因子、対照群、アウトカム、交絡因子などを定義するか、どのような解析手法を使うかなど、これらのさまざまな問題を処理して初めて有用な研究が成り立つ。つまり、これらの問題が正しく処理された観察研究でなければ、正しい答が出ない。もう1つ

問題となる。倫理問題のためRCTで観察研究のきかない疑念。これらスタチンが問題点。研究グループを代換する。そのための「質異常症」イベントを。療薬を併用して、心身リーニンがよい理由として。性や慢性の重症疾患のある患者や、死期の近い患者に対してはあまり行われない②「予防薬」の服用を遵守す

実際、われわれはがん予防効果を調べる研究で、スタチンの効果を緑内障予防薬の効果と比較するなど、スタチン使用者に見られる健康志向バイアスを防ぐ工夫をした。その結果、スタチンとがん予防の関係は見られなかった。最近ではこのような

論は今後のさらなる研究を待たなければならないが、現時点では否定的と言ってよいようである。

「乾布摩擦をする人は風邪をひかない」…？

- 乾布摩擦を毎日する人は、全くしない人よりも50%も風邪をひく確率が低かった
- また、毎日する人は週に2日する人よりも風邪をひく確率が20%も低かった
- さて…



因果の逆転

- 同じ時期の乾布摩擦の頻度と風邪ひき頻度を調べても、どちらが原因で結果か分からない
- 「乾布摩擦をしていたから風邪をひかなかった」ではなくて「風邪をひかなかったから乾布摩擦ができた」可能性がある

日本動脈硬化学会への公開質問書

2010年12月20日

日本脂質栄養学会コレステロール指針 策定委員会

委員長 浜崎智仁

長寿のためのコレステロールガイドライン 編集責任者 奥山治美

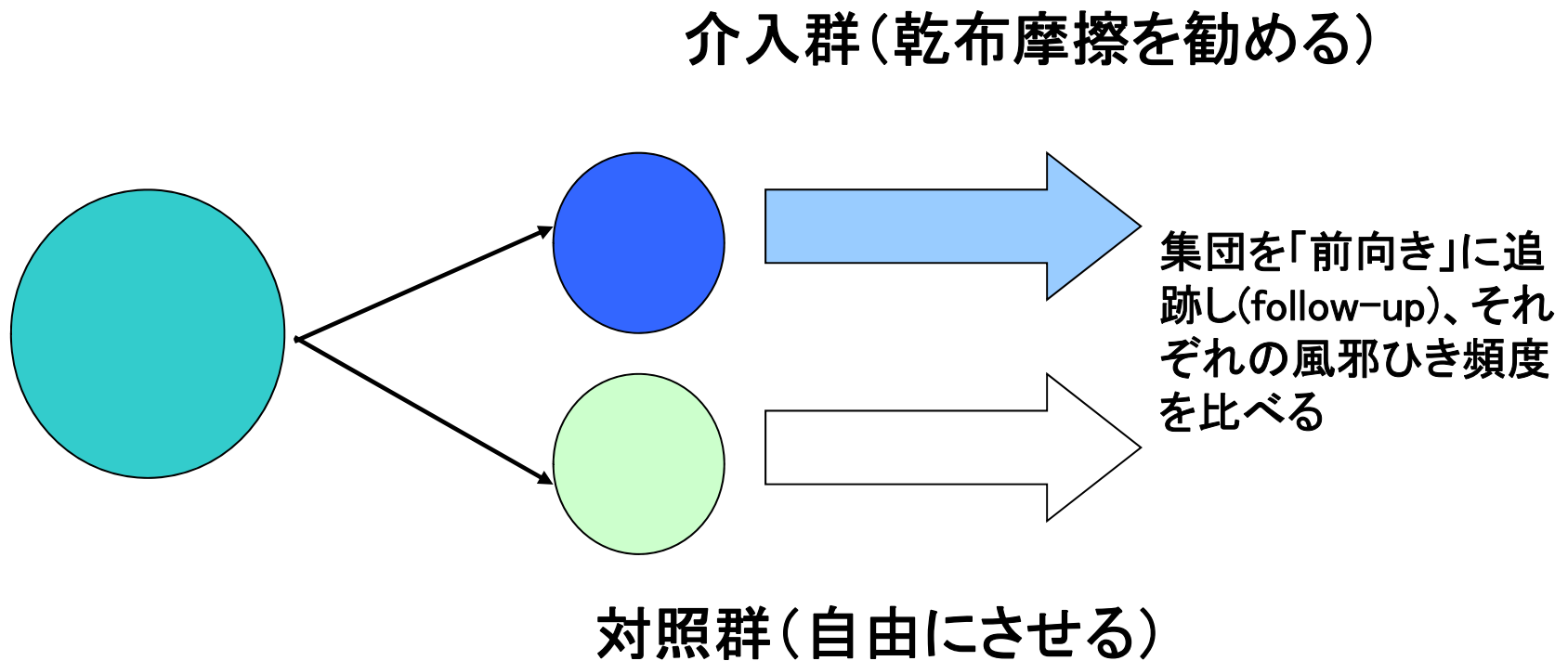
副編集責任者 大櫛陽一

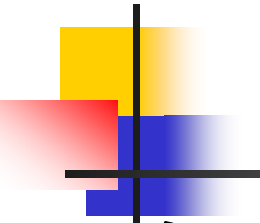


隠された真の原因は？

- 「乾布摩擦をしている人ほど風邪をひかない」という関係が見られたとしても・・・
- 乾布摩擦をしている人の特徴・・・健康づくりの意識が高い、乾布摩擦のために早起きできるくらいゆとりのある生活環境、外から帰ったらうがい・手洗いを欠かさない・・・ ”health conscious group”
- 「健康意識」や「社会経済的な要因」が、風邪に象徴される病気一般のリスクを減らしているのかもしれない

実験的研究(介入研究)





どうやって二つのグループに分けるのか？

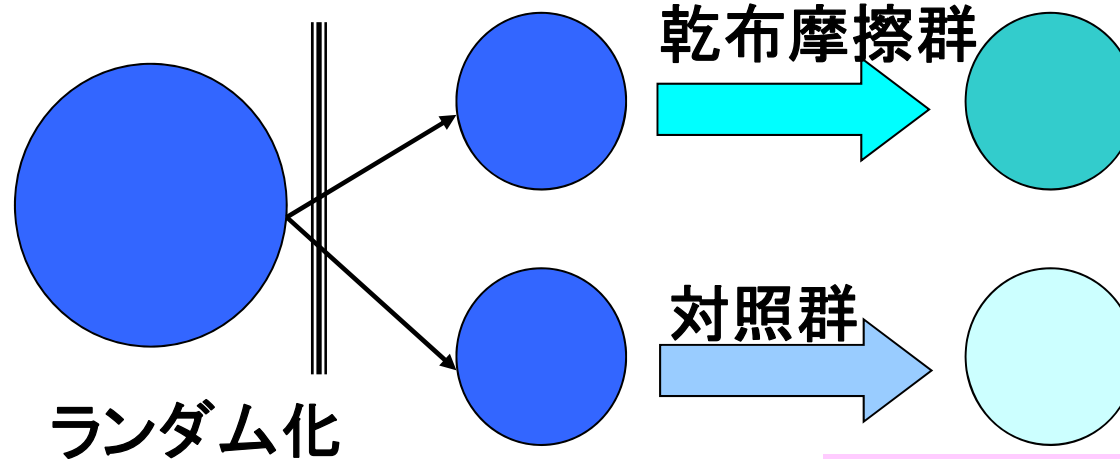
- 介入群と対照群
 - 「やる気のある人」と「あまりない人」
 - 「やる気のある人」が 乾布摩擦群に固まる
 - 「やる気のある人」は他のこともがんばる
 - 乾布摩擦だけの影響とは言えなくなる
- “Health conscious group”
- ランダム配置(無作為配置)

ランダム配置

(random allocation/randomization)

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

(Randomized Controlled Trial, RCT)



乾布摩擦したくない人も

乾布摩擦したい人も



大規模臨床試験の落とし穴

- 大規模:すべての患者をエントリー??
- 厳重な除外規定;
症例の質を揃えてきれいな結果を
- 心筋梗塞再灌流療法の多くがショック例を除外
(本当に知りたい患者のことを知ることができない)
- 心不全治療薬での年齢制限
(心不全患者の49%が80歳以上)
- 高齢者や妊婦に絞った臨床試験は殆どない



大規模臨床試験の限界

- 何を今さらという治療手段は俎上にのらない
(ペニシリンなど)
- 発症頻度の稀な疾患は俎上にのらない
(症例-対照研究)
- エビデンスになる頃には古い治療に
- $p < 0.05$ なら20に1つは嘘もある



質の高い臨床試験とは？

- 症例と割付方法（施設数と分布・ブロック）
- 登録期間と追跡率
- プロトコルの遵守
- エンドポイントの質と量
- デザイン論文と発表内容の整合性
- データの表示の妥当性
- スポンサーシップと試験システム（立案と解析）
- 独立した評価システム（イベントと安全性）
- 掲載雑誌の質

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 14, 2008

VOL. 359 NO. 7

Effect of PCI on Quality of Life in Patients

METHODS

We randomly assigned 2287 patients with stable coronary disease

ABSTRACT

BACKGROUND

It has not been clearly established whether percutaneous coronary intervention (PCI) can provide an incremental benefit in quality of life over that provided by optimal medical therapy among patients with chronic coronary artery disease.

METHODS

We randomly assigned 2287 patients to optimal medical therapy or to optimal medical therapy or to optimal medical therapy or to optimal medical therapy or to optimal medical therapy (with the use of physical and mental function (with [RAND-36]).

RESULTS

At baseline, 22% of the patients were in the PCI group and 42% in the medical-therapy group (P<0.001). Baseline mean (±SD) Seattle Angina Questionnaire scores ranged from 0 to 100, with higher scores indicating better physical limitations, 54±32 for angina frequency, 51±25 for treatment satisfaction, and 51±25 for quality of life. By 36 months, these scores had increased in the PCI group, as compared with the medical-therapy group, to 76±24 versus 72±23 for physical limitation (P=0.004), 77±28 versus 73±27 for angina stability (P=0.002), 85±22 versus 80±23 for angina frequency (P<0.001), 92±12 versus 90±14 for treatment satisfaction (P<0.001), and 73±22 versus 68±23 for qual-

From the Christiana Care Health System, Newark, DE (W.S.W., P.K., C.J., W.Z., J.B.); Mid America Heart Institute/University of Missouri-Kansas City, Kansas City, Mo. (M.A.); and the University of Michigan, Ann Arbor, Mich. (D.A.).

STUDY DESIGN

The methods used in the trial have been described previously.^{6,9,10} Between 1999 and 2004, we screened 35,539 patients with stable coronary artery disease at 50 centers in the United States

Reprint requests to Dr. Weintraub at the Cardiology Section, Christiana Care Health System, 4755 Ogletown-Stanton Rd., Newark, DE 19718, or at wweintraub@christianacare.org.

結果を一般化できるか？

ing follow-up. The PCI group had small, but significant, incremental benefits that disappeared by 36 months. (ClinicalTrials.gov number, NCT00007657.)

封筒法はどこへ行った？

封筒法による「割付け」(assignment)の結果の例

distribution of treatments

| | | |
|----------------|----|--------------|
| AAA AAAAA | 6 | |
| A | 5 | |
| AA AAAAA AAAAA | 10 | PPPP |
| AAAA | 9 | PPP |
| AAAAA | 3 | PPPPP |
| AA | 1 | PP |
| A | 12 | P |
| | 7* | |
| AAAAA | 8 | PPPPP PP |
| A | 2* | PPPPP PP |
| A | 11 | PPPPP P PPPP |
| | 4* | PP |
| 40 | | 41 |

*leading institutions?



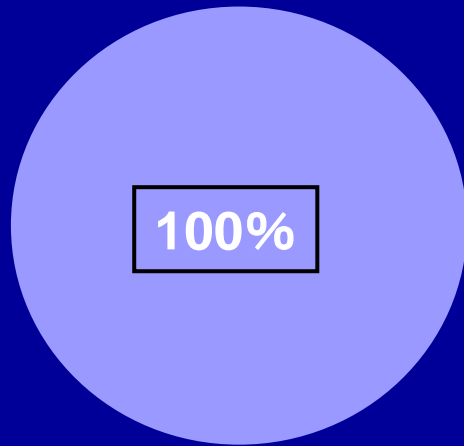
中央割付とその利点

- 割付違反を防ぐことができる
 - 選択バイアスを予防できる
- 適格条件をその都度確認できるので、不適格例が減る
 - 臨床試験の質が高くなる
- 中央割付が可能となるためには...
 - インターネット、FAXなどの通信設備
 - EBM研究センターのような中央登録システム

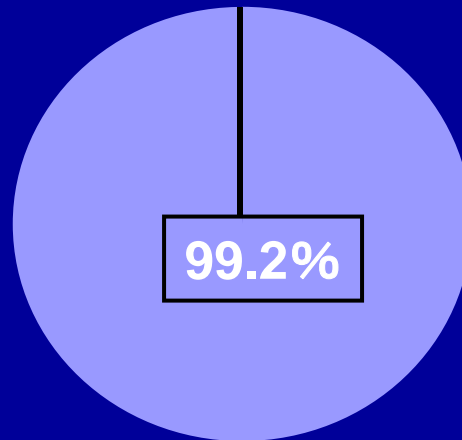
高血圧関連の臨床試験の登録期間と症例数

| 試験名 | 登録開始 | 登録終了 | 登録期間(月) | 症例数 | 月当たり症例数 |
|-----------------|-------|-----------|---------|------|---------|
| J-CHEARS | 05- 1 | 05-12(+3) | 15 | 3212 | 214 |
| JATOS | 01- 4 | 02-12 | 21 | 4508 | 215 |
| JMIC-B | 94- 1 | 97- 7 | 43 | 1650 | 38 |
| JATE (pilot) | 92-10 | 93- 2 | 5 | 97 | 19 |
| GLANT | 90- 8 | 92- 5 | 22 | 2246 | 102 |
| NICS-EH | 89-10 | 92- 4 | 31 | 429 | 14 |
| CASE-J | 01- 9 | 05-12 | 16 | 4728 | 296 |

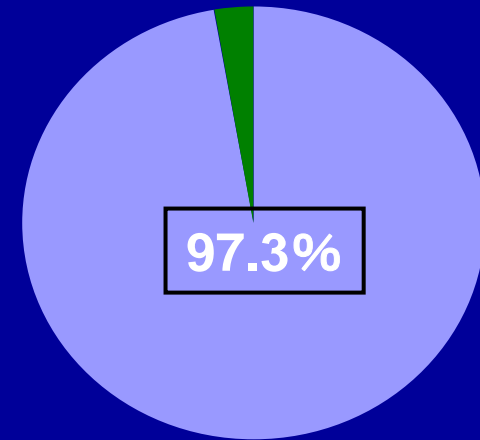
CASE-J 追跡率



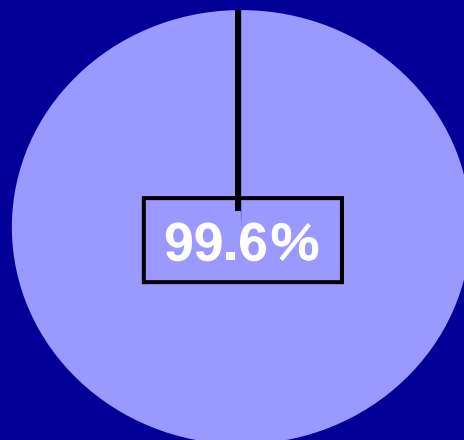
6ヶ月後調査票



1年6ヶ月後調査票

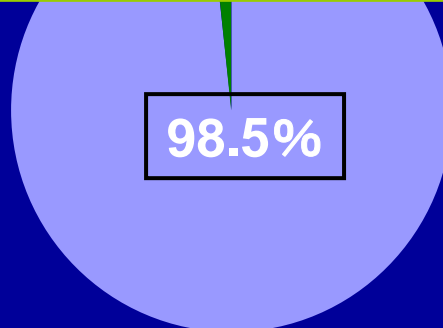


2年6ヶ月後調査票

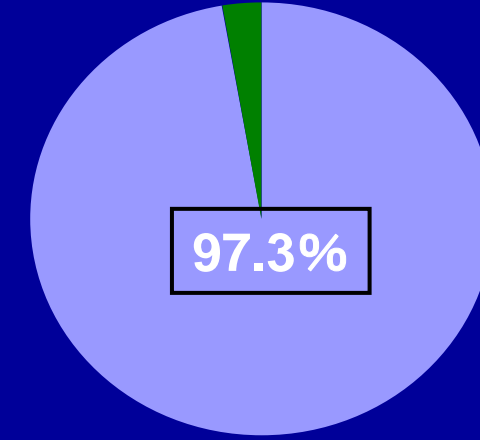


1年後調査票

3.2年後 97.1%



2年後調査票



3年後調査票

■ 済 ■ 未

大規模臨床試験と高血圧治療薬数

試験名 (達成収縮期血圧)

ALLHAT (138mmHg)

IDNT (138mmHg)

RENNAL (141mmHg)

UKPDS (144mmHg)

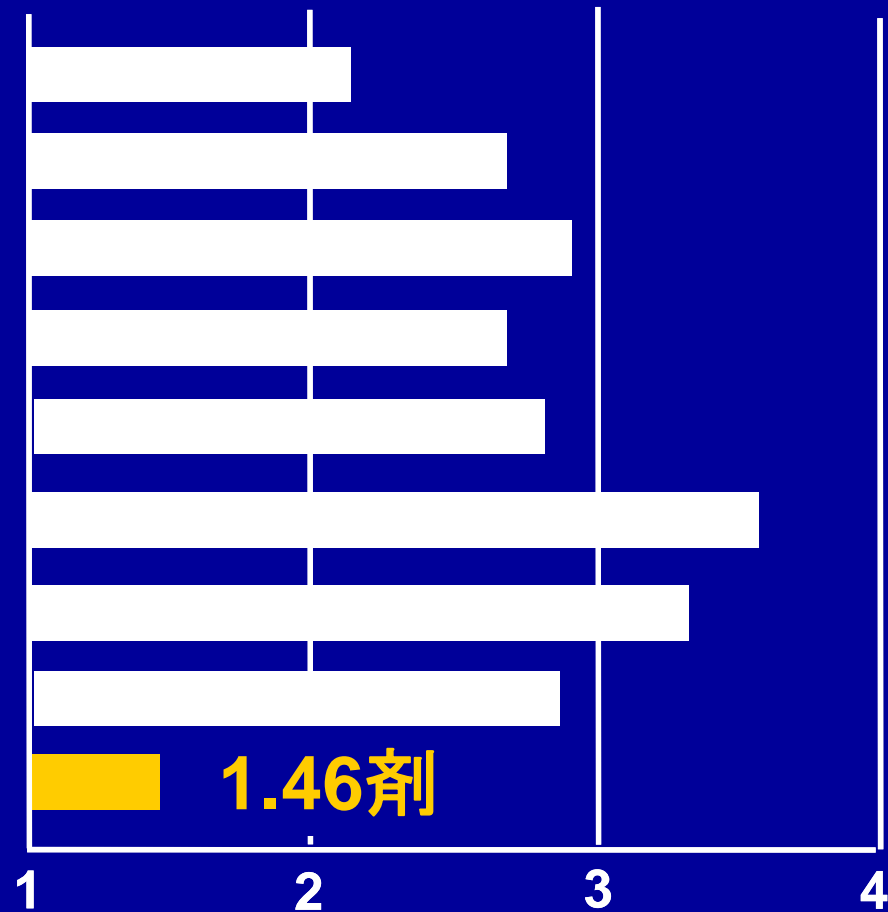
ABCD (132mmHg)

MDRD (132mmHg)

HOT (138mmHg)

AASK (128mmHg)

CASE-J (134mmHg)



高血圧治療薬の数



エンドポイントとは？

- 試験の目的に関連する仮説を検証するうえで臨床的に意味があり、客観的に評価できる観察・検査項目またはそれらの合成指標
 - 各被験者について定義されるものであり、「発生割合」や「有効割合」など、集団について定義される指標ではない
 - 主要(primary)、副次(secondary)に分ける



主要・副次エンドポイント

- 主要エンドポイント (primary endpoint)
 - その試験で最も重要な1つのエンドポイント
 - 2つ以上設定した場合は、検定の多重性を考慮する
- 副次エンドポイント (secondary endpoint)
 - 主要エンドポイント以外のエンドポイント



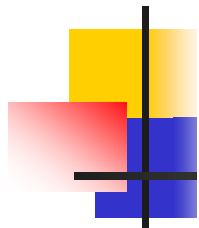
真・代替エンドポイント

- 真のエンドポイント (true endpoint)
 - 臨床イベントとほぼ同義
- 代替エンドポイント (surrogate endpoint)
 - 臨床試験の計画や解析において臨床イベントの代わりに使われる検査、計測、スコア等の変数である。その変数が関心のある臨床イベントと相関があると信じられており、治療差を検出するのに簡便であるので用いられる。(Meinert CL, 1986)



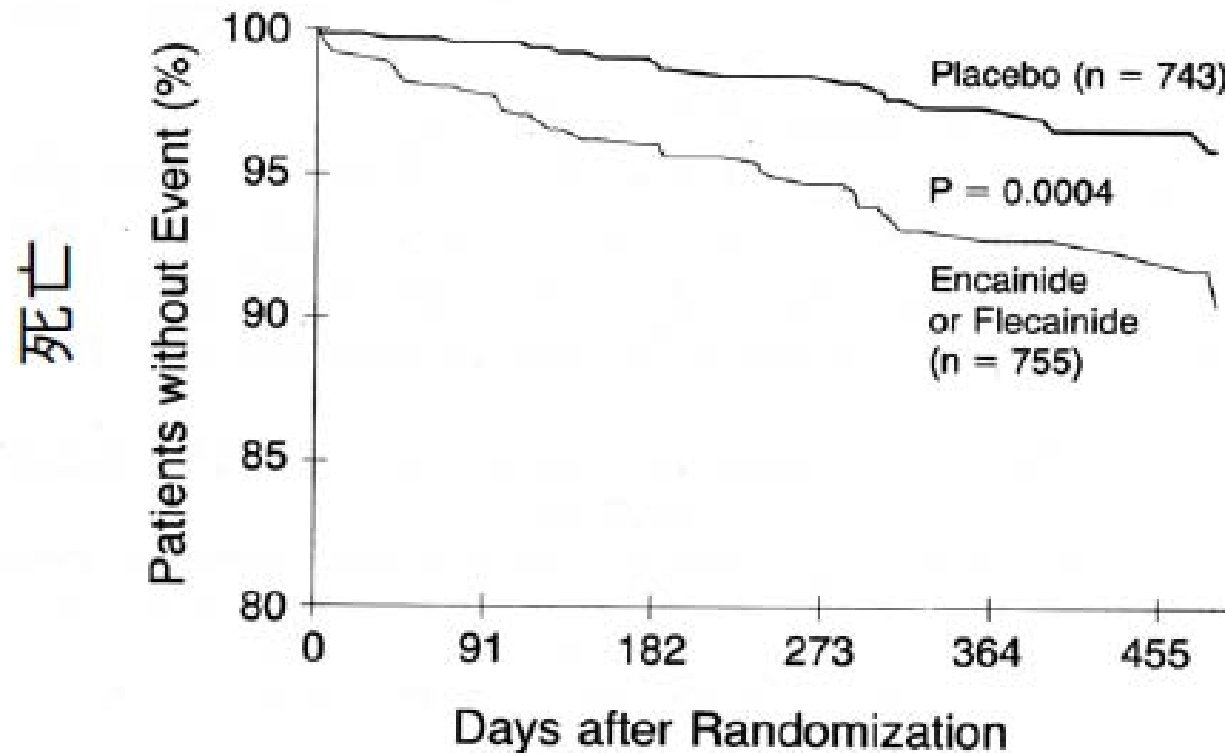
その具体例

| 代替エンドポイント | 真のエンドポイント |
|------------|--------------|
| 血中コレステロール値 | 心疾患の発生 |
| 血圧値 | 心疾患、脳血管障害の発生 |
| 血糖値 | 糖尿病合併症の発生 |
| 腫瘍縮小効果 | 癌死 |
| 不整脈 | 心臓死 |
| 心機能指標 | 心不全の発生 |
| 血管狭窄度 | 狭心症、心筋梗塞 |
| CD4リンパ球数 | AIDS死 |
| 眼圧 | 緑内障の視野狭窄 |



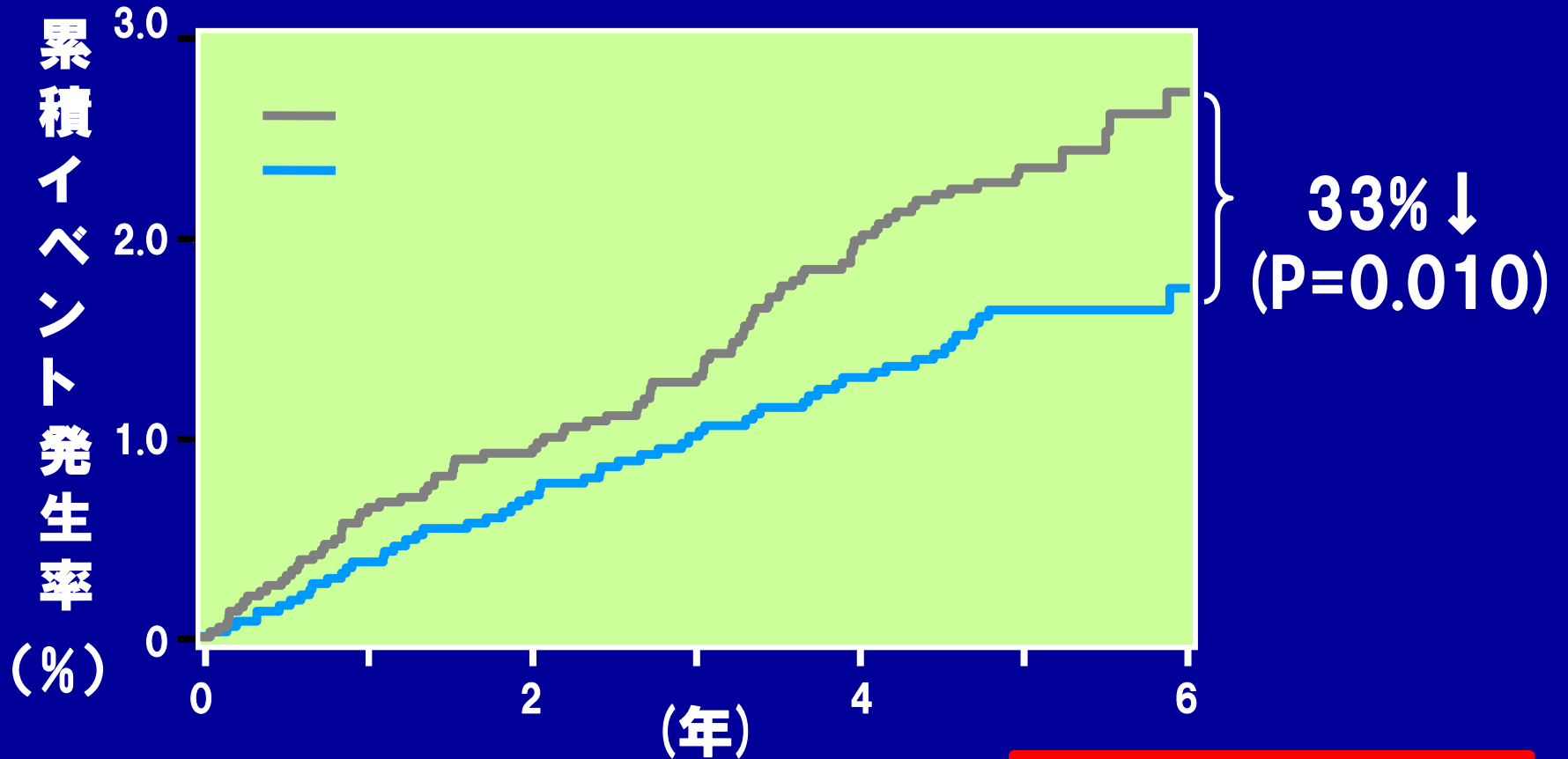
Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

Echt DS et al., N Engl J Med 324;781-8, 1991



| | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Placebo | 743 | 632 | 516 | 412 | 292 | 201 |
| Active drug | 755 | 631 | 507 | 392 | 286 | 198 |

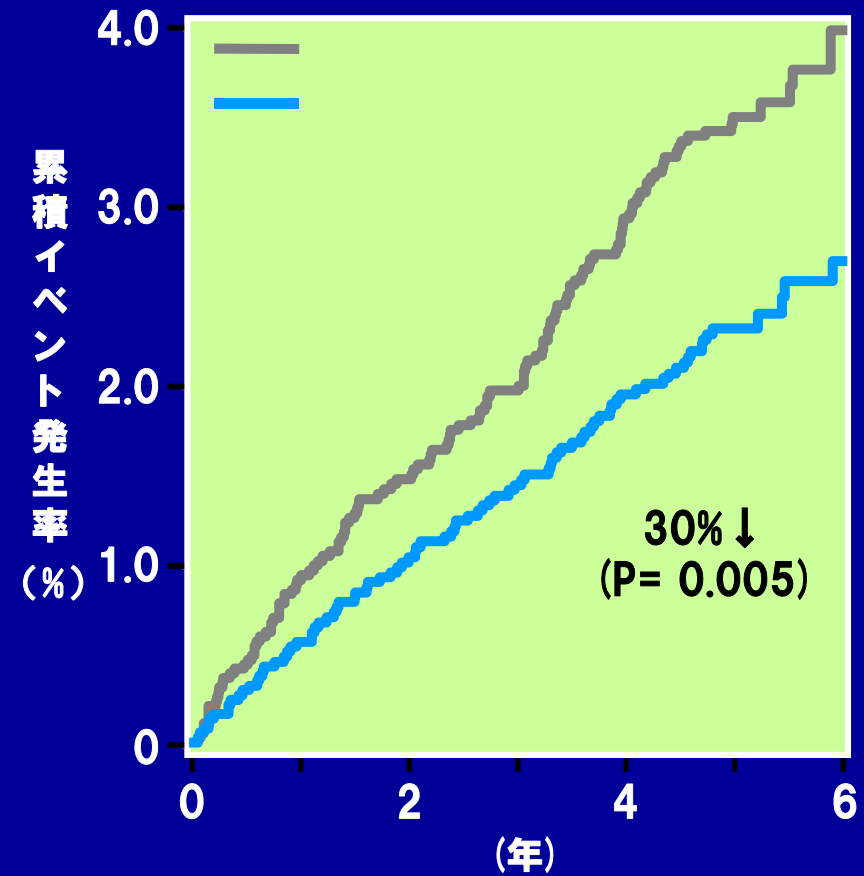
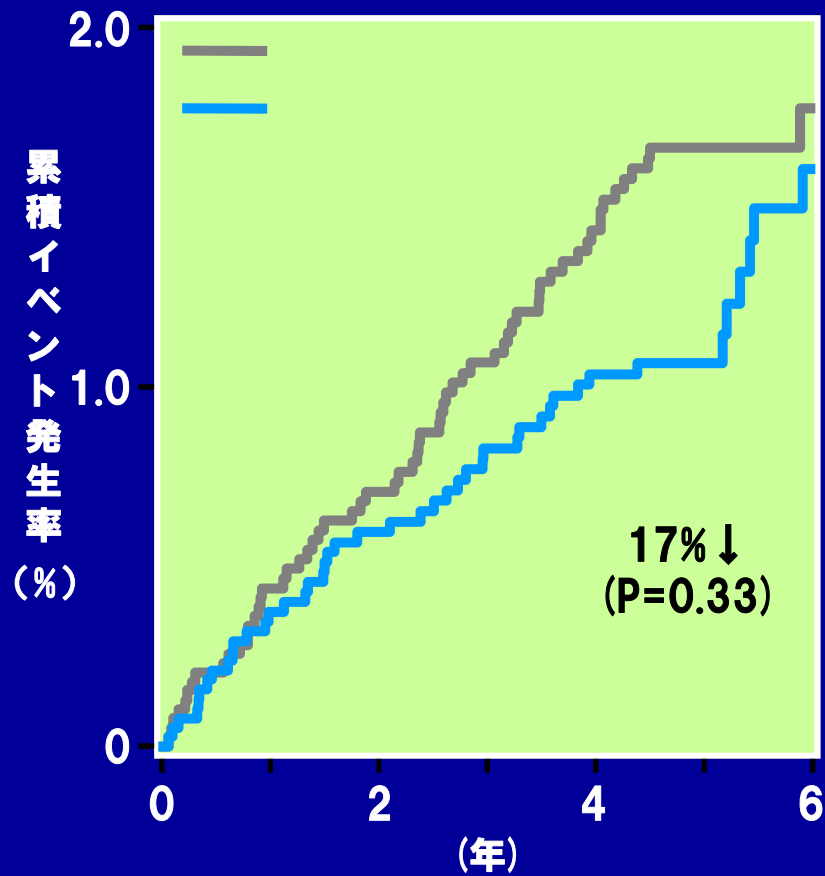
ある試験の一次評価項目



対象症例数

| | 0 | 1y | 2y | 3y | 4y | 5y | 6y | 7y | 8y | 9y |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|-----|
| | 3,966 | 3,758 | 3,648 | 3,529 | 3,430 | 2,476 | 830 | 442 | 349 | 223 |
| | 3,866 | 3,642 | 3,490 | 3,385 | 3,307 | 2,434 | 859 | 454 | 376 | 249 |

二次評価項目



二次エンドポイントやサブ解析の考え方



The screenshot shows a clinical trial data table with columns numbered 1 through 9, and additional columns labeled R, H, and E. The data is as follows:

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | R | H | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | | 1 | 5 | 0 |
| L | 1 | 0 | 0 | 2 | | | | | | 3 | 4 | 0 |

Below the table, there are two columns of names, each with a header row: 8 6 3 0H 7 5 9 2 4 P and 8 7 6 3 0H 5 9. The names listed are: 大小福本佐初セ清酒藪, 柴大松カ鈴マ小, 多坂満多藤芝一将井田, 田友井ら健し間.

- 二次エンドポイントを対象に例数設定や試験の検出力を考えていない
- 二次エンドポイントやサブ解析の結果は、新たな仮説が提唱されたにすぎない
- 新たな仮説はそれを一次エンドポイントとした臨床試験により改めて検証されねばならない

二次エンドポイントやサブ解析の考え方： とはいうものの

- そもそも二次エンドポイントに設定したということは、Research Questionとしての興味がその程度のもの
- それを新たな一次エンドポイントとして臨床試験を実施するほどモチベーションは高くない
- 一つの臨床試験には多くの二次エンドポイントやサブ解析があるので、臨床試験はネズミ算式に増えてしまう
- 結果の傾向に関わらずメタアナリシスの材料を提供（一次エンドポイントの結果を踏まえて）

臨床試験批判 1

二重盲検試験でない

- 二重盲検ということ
- プラセボの費用はどうするの？
- 保険診療ができなければ混合診療？
- 混合診療がだめならそれは治験に
- 治験ということとはGCPに対応



GCPとは

- GCPとは、「Good Clinical Practice」の略で、日本語では「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」
- 治験を実施する際の遵守事項を定め、被験者の人権、安全面を保護し、科学的な質と成績の信頼性を確保する事を目的

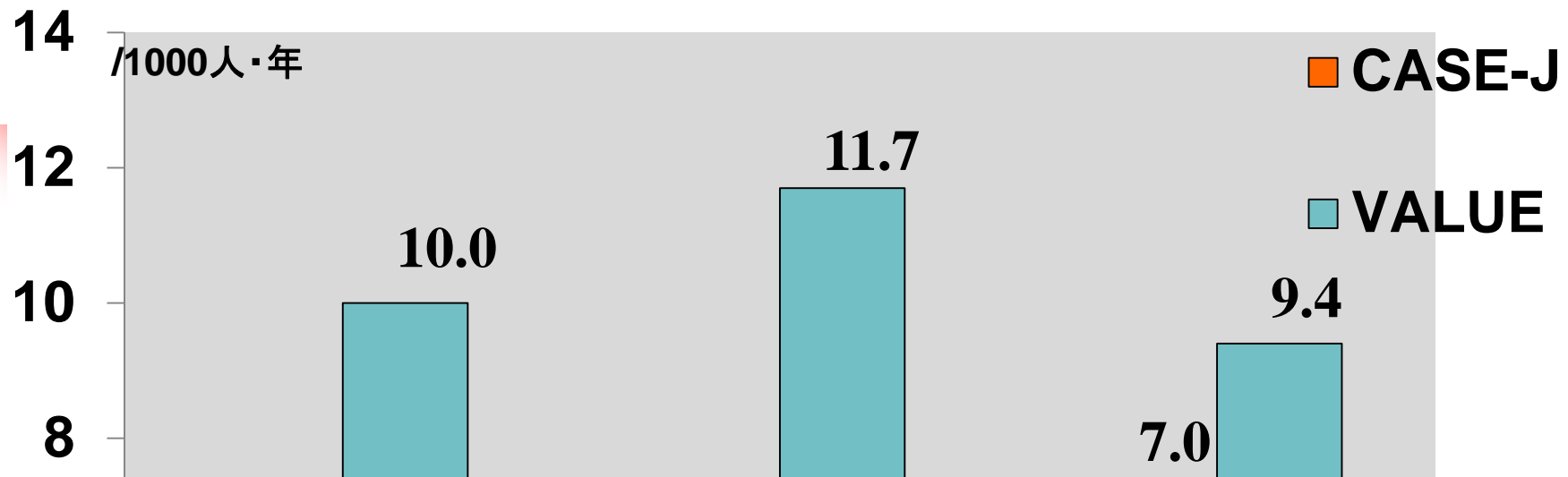
- 安全性と科学性の担保
- 省令による規制



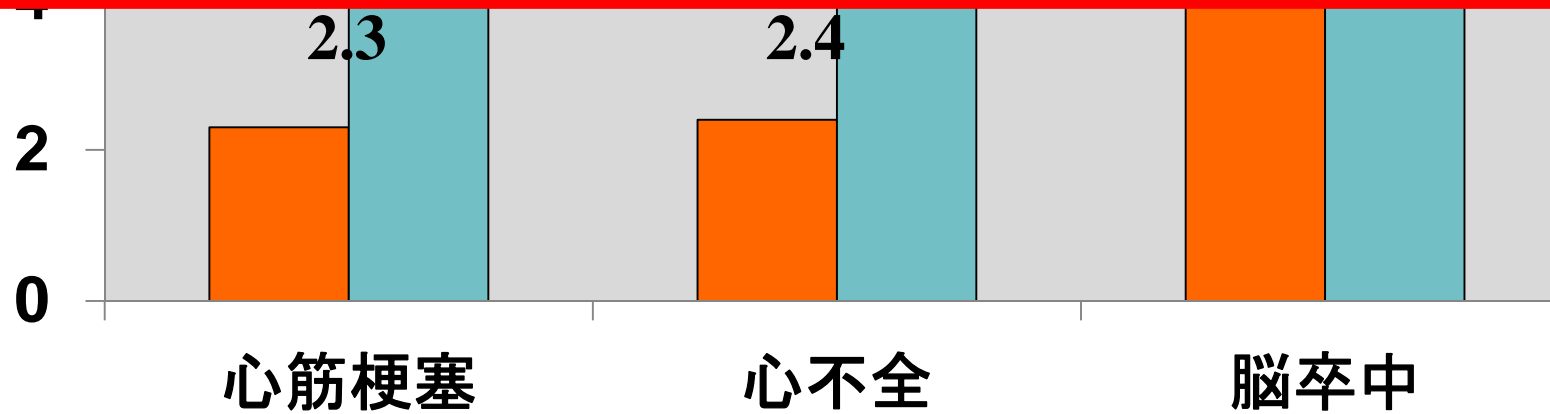
二重盲検はオールマイティか？

- 薬剤によっては臨床効果から実薬が判明
- β 遮断薬や利尿薬など・・・

CASE-JとVALUEにおける心血管イベントの頻度

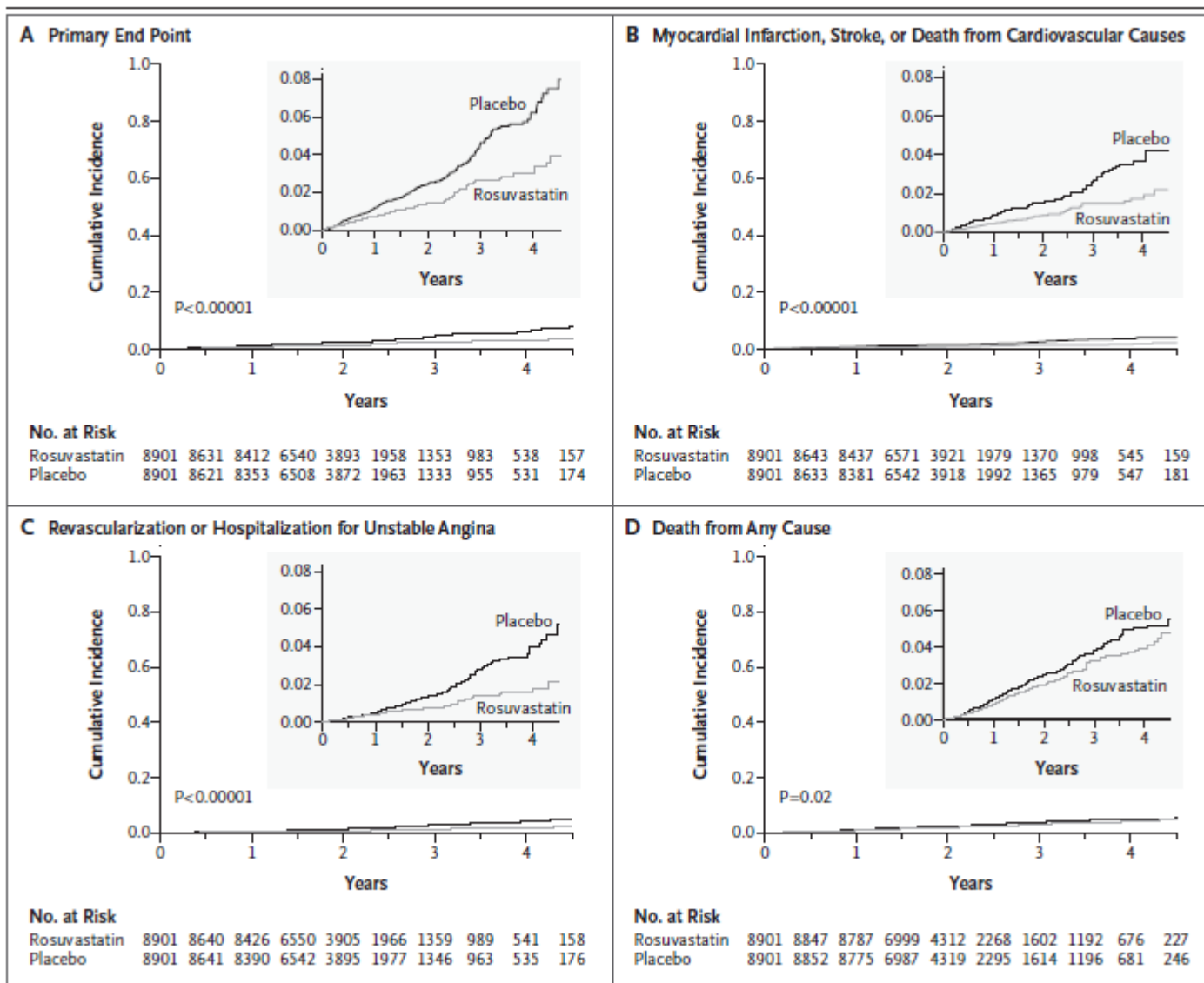
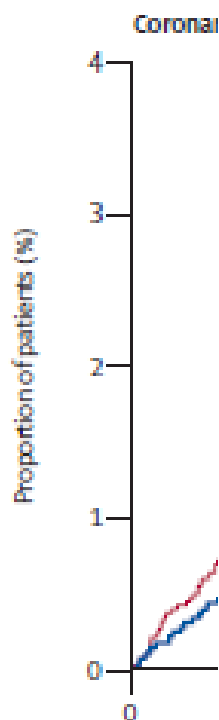


本邦でVALUEレベルの臨床試験を実施すると
70,000例規模の登録が必要



データの表示方法

JUPITER



Placebo

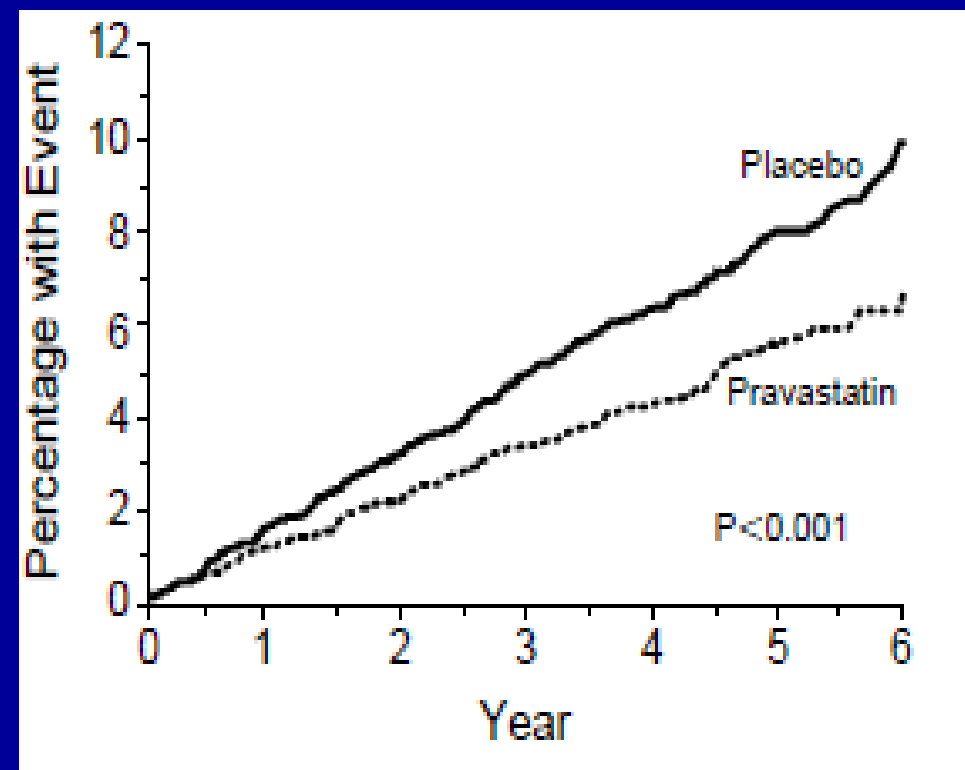
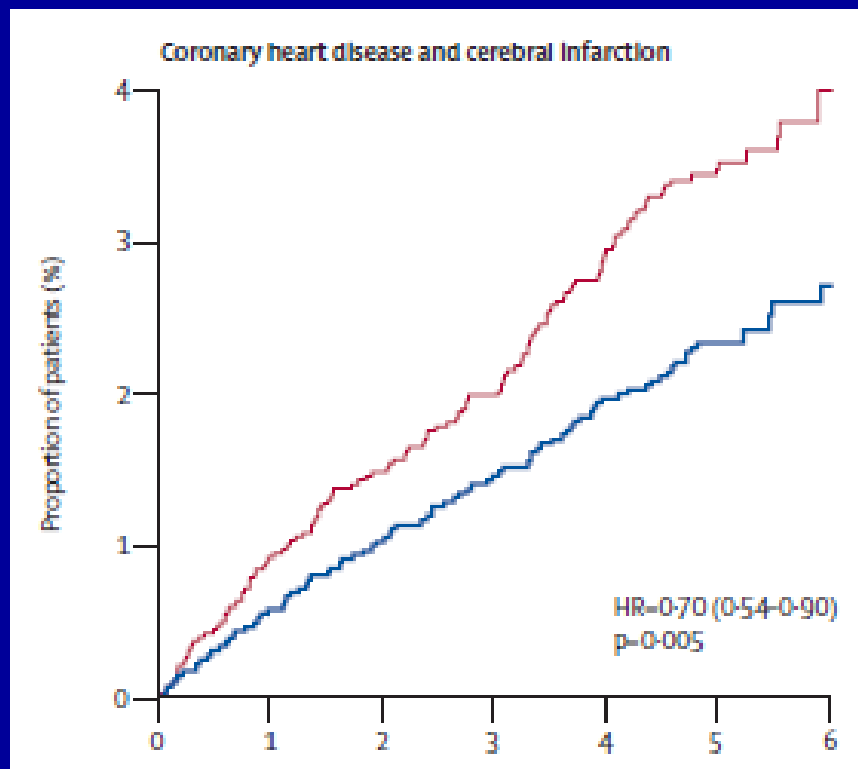
Rosuvastatin

101

6

Figure 1. Cumulative Incidence of Cardiovascular Events According to Study Group.

データの表示方法



- Number at riskがない



質の高い臨床試験とは？

- 症例と割付方法（施設数と分布・ブロック）
- 登録期間と追跡率
- プロトコルの遵守
- エンドポイントの質と量
- デザイン論文と発表内容の整合性
- データの表示の妥当性
- スポンサーシップと試験システム（立案と解析）
- 独立した評価システム（イベントと安全性）
- 掲載雑誌の質

Role of funding source

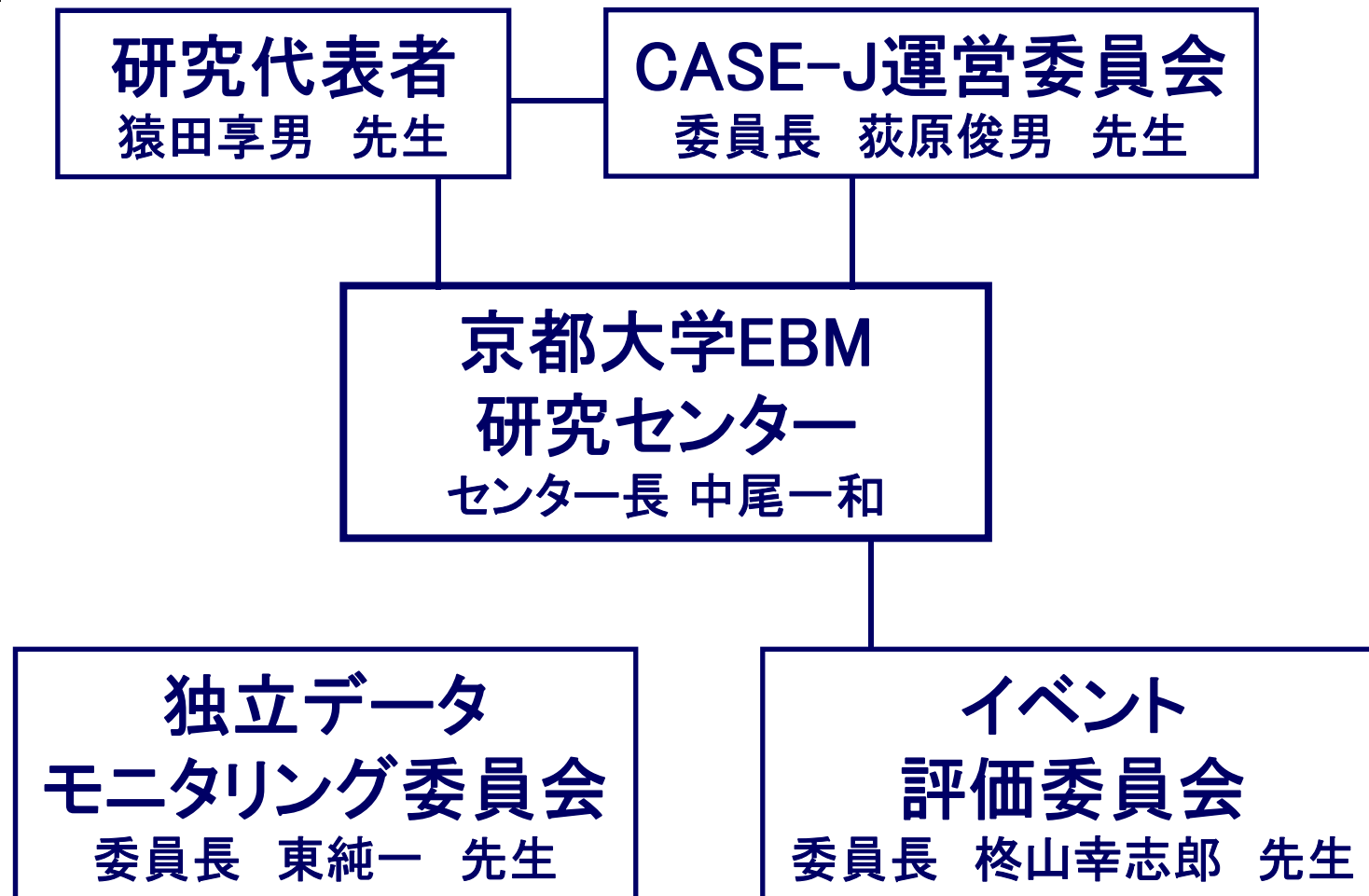
The sponsor of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Role of the funding source

The study was designed interactively between an advisory board (later the [REDACTED] executive committee) and the sponsor. The sponsor managed the data and did all final analyses. The executive committee had full access to all data and the statistician of the executive



CASE-Jの組織図





論文は巻末まで しっかり熟読

Appendix

Study organization

H.M. supervises the KYOTO HEART Study as the chief investigator, and several staffs have been appointed to support the management of the study.

Executive committee

H.M., Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine is the study chairman. B.D., Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital/Östra, Göteborg, Sweden, is the honorary supervisor of the logistics, and conducts the reporting of the study.

Steering committee

Kyoto Prefectural University of Medicine—T.S. (Main Steering Committee Member), H.Y., and Tomosaburo Takahashi.

Endpoint committee

Jitsuo Higaki, Department of Integrated Medicine and Informatics, Ehime University Graduate School of Medicine; Shokei Kim-Mitsuyama, Department of Pharmacology and Molecular Therapeutics, Kumamoto University School of Medicine; Toshihiro Ichiki, Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University School of Medicine, Japan.

Safety committee

Masafumi Kitakaze, National Cardiovascular Center; Tetsuro Sugiura, Department of Clinical Laboratory Medicine, Kochi University School of Medicine; Hiromi Rakugi, Department of Geriatric Medicine, Osaka University School of Medicine, Japan.

Data and safety monitoring board

Katsumi Yagi, Louis Pasteur Center for Medical Research; Keiichi Kanda, Chouhei Sakakura, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan.

Statistical analysis organization

Katsumi Yagi, Louis Pasteur Center for Medical Research, Japan.

Data monitoring board

Marika Miki, Sachiko Toyoda, Kyoto Prefectural University School of Medicine, Japan.



EBMに思い入れが入る

Evidence Based Medicine

愛情が入ってしまう・自分 = “I”が入ってしまう

Evidence Biased Medicine