

◆特 集◆

PubMedで調べるEBM

山口直比古

抄録：PubMedのような文献データベースには多くの論文が収録されているが、その中から、エビデンスレベルの高い論文を選び出すためには、臨床研究の進め方や、その研究デザインについての知識が欠かせない。エビデンスを視野に入れたPubMed検索に必要な基本的な知識を概説した。

Key Words：PubMed、EBM、研究デザイン、臨床研究、文献検索

I. はじめに

医学や医療に関わる情報は、年々増加し、その中から自分に本当に必要な情報を選び出すことは、次第に難しくなっている。このことをTreweekらは「医療専門家、患者、政策決定者、一般市民は、入手可能な最良のエビデンスに基づき、医療上の決断を行うことを希望している。しかし、これまでの経緯を見るとそれが実現できていないことが多いことがわかる。この問題点の理由としては、研究論文の数が膨大であること、これらの文献の内容が時として相反していること、情報提示の仕方が研究者以外の人々にはわかりにくいことがあげられる。」と書いている¹⁾。

こうした状況の中で、私達医学情報に携わる図書館員にとっては、利用者の求める情報を、いかに上手に見つけ出していくのが大切となる。本論では、PubMedを利用した文

献検索において、科学的根拠の確かな情報を見つけていくために必要な幾つかの事柄について概説していく。

II. EBMと研究デザイン

EBM (Evidence Based Medicine) は、日本ではしばしば「科学的根拠に基づく医療」と訳されている。もちろん、科学的根拠を示していることは必要条件ではあるが、内容的には「研究結果からの最善のエビデンスと、臨床的な専門技能および患者の価値観を統合するものである。」と説明できる²⁾。すなわち、臨床研究などにより得られた科学的(医学的)な根拠に加えて、医療者の知識や経験、患者の置かれた臨床的な環境や価値観からくる判断などを統合したもの、ということができる。

これらの中で、「エビデンス」と呼ばれるものは、通常学術論文の形で雑誌に掲載され、文献検索の対象となっている。「エビデンス」を視野に入れて文献検索を行うには、その研究(臨床研究)の方法論についての知識が必要となる。

YAMAGUCHI Naohiko

元東邦大学 医学メディアセンター
naohikoy@nifty.com

1 エビデンスとは何か

エビデンスとは、一定の方法により、精密にデザインされた臨床研究により導き出された、診療における確かさの度合いの高い根拠である、と考えることができる。その根拠は臨床統計により示される数値によって評価され、同時に臨床的な効果(アウトカム)によって評価される。従ってここでは、そのアウトカムによって、エビデンスのレベルを考えることができる。

こうしたエビデンスに基づく医療というものが出来た背景には、それまでの、経験に基づく医療というものに対する反省があった。さらに、教科書などに掲載された、古い情報や誤りのあることがわかっている情報などが診療に用いられていることへの反省もある。また、患者の側から客観的で誰もが納得できる妥当性のある診療が求められているという社会的な背景もある。こうして、1990年代の初めころに提唱されたのが、EBM、すなわちエビデンスに基づく医療、ということである。

こうしたことが可能となった要件としては、エビデンスの効果的な検索と評価のための方法論が確立してきたことが大きいだろう。すなわち、5つのステップと呼ばれている、①疑問の定式化(クリニカルクエスチョンの作成)、②エビデンスの収集(文献検索)、③収集した情報の批判的吟味(論文を読んで、その妥当性や有用性について検討する)、④実際の臨床への応用、⑤①から④の過程を評価し、フィードバックを行う、という流れである。

EBMには「つくる」「つたえる」「つかう」という側面もある。「つくる」は後述する臨床研究を実施するということになる。「つたえ

る」ためには、論文という形にすることになる。論文、あるいは診療ガイドラインという形になって、臨床医は診療の現場でエビデンスに基づく医療を実践できるようになる、すなわち「つかう」のである。

2 臨床研究

臨床研究とは、「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするものをいう。」というのが厚生労働省の定義である³⁾。実際に多くおこなわれているのは、治療のための薬剤などの効果を、人間を対象として行う介入試験(実験研究)であると言ってもいいだろう。

臨床研究という名称は、臨床試験や治験という、より厳密に定義された研究の総称である。それらの関係は図1に示したような構造をしている。

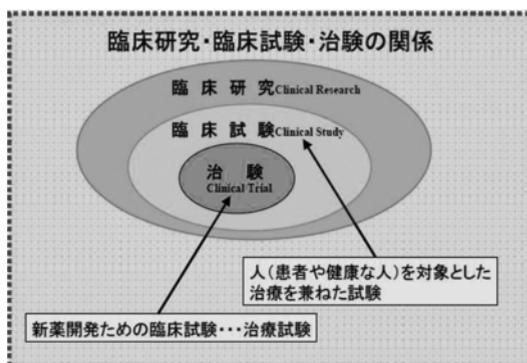


図1 臨床研究・臨床試験・治療の関係
(福井大学医学部附属病院 治験管理センターニュース Vol.3 No.3 2004年より)

臨床試験の中でも「治験」と呼ばれるものは、新薬を開発するなどを目的として行われるもので、薬事法により厚生労働省からの製造や販売の許可を得るために行われるもの

表1 治験のフェーズ

相	試験の主な内容
第Ⅰ相 Phase I	ボランティアの少数の健康人を対象とし、薬物の安全性について調べる。
第Ⅱ相 Phase II	少数の同意を得た患者を対象とし、安全性・有効性・薬物動態・用量などについて調べる。
第Ⅲ相 Phase III	同意を得た患者を対象とし大規模に実施する。安全性・有効性などについて調べる。ランダム化・盲検化・多施設研究などが行われる。
第Ⅳ相 Phase IV	製造販売後に行われ、有害事象や副作用について調べる。

で、事前の届け出が必要となる。また、GCP (Good Clinical Practice) 省令という規則により、その実施方法は厳密に規定されている。表1に示すような4段階からなり、よく**試験というような名称で呼ばれるものには、大規模に実施される第Ⅲ相試験が多い。臨床試験と治験の違いをまとめると表2のようになる。

臨床試験には、企業主導型と医師主導型の二種類がある。前者は、主に製薬企業が新薬の開発や、既存薬の適用拡大のために、医師に依頼して実施するものである。後者は、医師が自分の判断で実施するもので、平成15年に日本でも、厚生労働省に届け出ることによって実施することが可能となったものである。医師主導型の臨床試験が実施できるようになり、これまで製薬企業などが扱わなかった希少疾

患の治療についての試験も実施されるようになり、益とするところも多い。ただ、臨床試験にはGCPのような厳密なコントロールが必要であり、試験を実施する医師の側にも知識や注意深さが要求される。

欧米や、アジアの他国に比べて、日本ではまだまだ臨床試験の数が少ないとされている⁴⁾。基礎研究が重視されている日本の医学研究の環境では、臨床研究の、量的かつ質的な増加と評価が大きな課題となっている。

3 研究デザイン

臨床試験の計画(プロトコル)を立てるには、厳密な方法が取られなければならない。その手順は、図2に示したようなものである。臨床試験の最終的な目標は、エンドポイントの評価(臨床的に有用かどうか)であるので、その評価指標となる統計的な数値を合理的で正確に求めるようにデザインすることになる。

図2 臨床研究の進め方⁵⁾

1. 仮説を立てる(エンドポイントの設定)
2. 適切な研究デザインを選定し(実施計画=プロトコルの作成)、対象者を選択してデータを収集する
3. データを解析し、真の値(全体像)を統計学的に推測する(エビデンスの抽出)
4. 臨床的解釈をする(臨床への適用)

表2 臨床試験と治験

臨床試験	治験
患者や健康な人に対して行う「治療を兼ねた試験」を指すが、「新薬の開発の目的に限らない」のが特徴である。「新薬開発」だけでなく、薬の効果の追跡調査を行ったり、既存の薬の別の効能を調査・確認したりするなど、患者や健康な人に対して行う、治療を兼ねた試験の全てを指す。厚生労働省へ事前に届ける必要がない場合が多い。	承認前の薬剤(医薬品候補)を、実際に、患者や健康な人に投与することにより、安全性と有効性(効果)を確かめる必要があり、この「新薬開発」の為の「治療を兼ねた試験」をいう。厚生労働省へ事前に届ける必要あり。

そうした研究デザインは、試験の目的により、いくつかの手法の中から、最も適切な方法がえらばれる。大きくは、観察研究と実験研究に分けることができ、一般的には実験研究の方が観察研究よりエビデンスがしっかりとしているとされている。しかし、研究の目的により、観察研究の適している試験もある。研究デザインの種類には表3に示したようなものがある。

表3 研究デザインの種類

-
1. 観察研究
 - 1) 記述研究：症例報告や症例集積研究(ケース・シリーズ) など
 - 2) 分析疫学的研究：コホート研究や症例対照研究など
 2. 実験研究
 - 1) ランダム化比較試験
 - 2) 非ランダム化比較試験
 3. データ統合型研究：メタ分析、決断分析など
-

これらの研究デザインの中では、ランダム化比較試験とコホート研究が重要なものである。

ランダム化比較試験とは、治験及び臨床試験等において、データの偏り(バイアス)を軽減するため、被験者を無作為(ランダム)に処置群(治験薬群)と比較対照群(治療薬群、プラセボ群など)に割り付けて実施し、評価を行う介入試験(実験研究)である。このような研究により、治療の効果を比較できるので、統計的にも明確に数値化できるという特徴を持っている。患者さんを治療群と対照群にランダムに割り付ける方法が厳密でなければならないとか、患者さん自身や治療を行う医師が、自分がどちらの群に割り付けられているかが隠されていなければならない、数年間にわたり研究が継続されなければならない

ないなど、研究を実施する上での難しさもあるが、その分しっかりとしたエビデンスを得ることができる。

一方、コホート研究とは観察研究の一種で、特定の患者集団などの経過を観察するものである。例えば、タバコと肺癌の因果関係についての、長期にわたる観察により、タバコが肺癌の重要な危険因子であることが判明した、というような研究デザインである。

この他にも、単独の症例を紹介した症例研究や、複数の症例をまとめた症例集積研究、また現時点での有病率などを見る横断研究、暴露の有無と疾患の発症などを調査する症例対照研究など、数多くの研究デザインがある。それらは、診断や治療、病因、予後といったような、調べる観点からも選択される。例えば、治療についてはランダム化比較試験が重要であり、予後についてはコホート研究が効果的である、などである。

4 研究デザインとエビデンスレベル

エビデンスは、確かさの度合いによりレベル分けすることができる。それは、診断や治療といった観点で多少異なるが、一般的には次のようなことが言える。

特定の仮説を検証するために行われる実験研究の結論のほうが観察研究の結論よりも真実を反映する可能性が高い。実験研究のうち、ランダム化比較試験の結論のほうが非ランダム化比較試験による結論よりも真実を反映する可能性が高い。観察研究のうち、記述研究の結論よりも分析疫学的研究の結論のほうが真実を反映する可能性が高い。観察研究の結論のほうが、生物医学的原理に基づいた推測や専門家個人の意見、専門家委員会の報告などに比べて真実を反映する可能性が高い。

このような視点から、エビデンスレベルに

については、図3に示すようなピラミッド型の図がよく紹介されている。



図3 エビデンスレベルのピラミッド

実験研究ではないが、エビデンスレベルの最も高いのは、ランダム化比較試験のメタアナリシス（もしくはシステマティックレビュー）であるとされている。これは、複数のエビデンスのある論文（臨床試験の論文）を統合して解析するもので、個々の臨床試験の結果はバラつくことが多いが、それらを集めて、より総合的に、臨床的な妥当性についての判断を行うものである。

III. PubMed でエビデンスを検索するには

1 MeSH と Publication Type

研究デザインとエビデンスレベルがわかれば、PubMed で文献検索を行う際に、よりエビデンスを意識した検索が可能となる。具体的には、Publication Type（以下PT）というMeSHを利用するのだが、実際にはFilters というものを利用して、MeSH などによる検索結果を絞り込むことになる。また、PTにはなっていない研究デザインを表すMeSHもあるので、それらも知っておくとよいだろう。いずれにしろMeSH やPT は英

語での用語なので、個々のPTがどのような研究デザインを表しているのかを理解しなければならない。主なPTを、日本語訳と対照して示しておく（図4）。

図4 Filters に出てくる Publication Type

Meta-Analysis	メタアナリシス
Randomized Controlled Trial	ランダム化比較試験
Controlled Clinical Trial	比較臨床試験
Clinical Trial	臨床試験
Case Reports	症例報告
Multicenter Study	多施設研究

なお、次の語はFiltersではなくMeSHとして使用する

Cohort Studies	コホート研究
Cross-Sectional Studies	横断研究
Case-Control Studies	症例対照研究

2 臨床のカテゴリーごとの検索の違い

以下では、病因・疫学、診断、治療、予後といったカテゴリーごとに、MeSH やPTを用いた検索の要点を示す。ポイントとなるのは、① MeSH をうまく使う、② Subheading をうまく使う、③ PT をうまく使う、④ フリータームをうまく使う、ということである。

(1) 病因・疫学

MeSH Risk、Risk Factors などの利用を考える。疫学的な観点であれば、Epidemiologic Studies（およびその下位語）も考慮する

Subheading 疾患のMeSH/etiology epidemiology [SH]

研究デザイン Cohort studies [MeSH] など

(2) 診断

MeSH 特定の診断方法（MRI など）の他に診断の性能を表すSensitivity and Specificity やLikelihood functionの利用を考慮する

Subheading 疾患[MeSH]/diagnosis(下位

語もある)

研究デザイン RCT、Cohort studies

(3) 治療

MeSH 特定の治療方法 (Cisplatin など) の他に、Treatment outcomes などの利用を考慮する

Subheading 疾患 [MeSH]/therapy (下位語もある)

研究デザイン Meta analysis、RCT、CT、CPG Multicenter study など

(4) 予後

MeSH Prognosis、Follow-up studies、Treatment outcomes、Mortality、Morbidity、Disease progression など

Subheading 特になし

研究デザイン Cohort studies [MeSH]

カテゴリーごとのフィルター候補語については、Yale 大学図書館のサイトが参考となる⁶⁾。

IV おわりに

「エビデンス」という言葉が、新聞やテレビなどのマスコミで普通に使用されていることに、ある種の驚きを覚える。いわば、医学における専門用語として登場してきた言葉が、患者さんや一般市民に知られるようになり、その意味が理解されるようになってきたことの反映であろう。そのこと自体は喜ばしいことなのだが、科学的根拠を得るための手段についての理解にまでは及んでいないだろうと思われる。医学に限らず、何かの結果について説明する時に、その根拠となるものを示す「エビデンス」という言葉が、まるでものごとの原因と結果を紐解く魔法の呪文のように用いられているにすぎない、ということなのではないだろうか。多くの場合、臨床研

究やその結果としての論文までは紹介されることが無いからである。

「エビデンス」という言葉が「魔法の呪文」でも良いのだが、私達医学図書館員は、それが導き出される臨床研究の過程や結果の示し方を知っており、多くの医学論文の中から適切にそれ (エビデンス) を選び出すことができる能力を持っている、ということが大切なのである。

引用文献

- 1) Treweek S et al. Developing and evaluating communication strategies to support informed decisions and practice based on evidence (DECIDE): protocol and preliminary results.

〈日本語訳〉

エビデンスに裏付けられた情報に基づく決断と診療を支援するコミュニケーション戦略の策定と評価 (DECIDE) : プロトコルと予備的結果 相原守夫訳 臨床評価 2013 ; 41(2) : 431-461.

[引用 2014.09.02]. http://homepage3.nifty.com/cont/41_2/p431-61.pdf

- 2) Sackett DL 他 Evidence-based Medicine-EBM の実践と教育. 第2版. 東京 : エルゼビアサイエンス ; 2003.
- 3) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針 平成15年7月30日.
[引用 2014.09.02]. <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>
- 4) 福井次矢編. 臨床研究マスターブック. 東京 : 医学書院 ; 2008.
- 5) 能登 洋. 2週間でマスターするエビデンスの読み方使い方のキホン. 東京 : 南江

堂；2013.

- 6) Finding Evidence in PubMed. [引用
2014.09.03]. [http://library.medicine.
yale.edu/tutorials/577](http://library.medicine.yale.edu/tutorials/577)