

日本におけるエビデンスに基づく医療の推進 ーコクラン共同計画に注目してー

柳 元和

1. はじめに

本稿を執筆するに当たって、情報検索を仕事とする方々に医師の側から何を訴えるべきか再度考えてみた。一言にすれば、それは日本の臨床医学が発信してきた情報の「質の低さ」ということになろう。これは由々しき問題である。何となれば「間違った論文を読むぐらいなら、何もしないほうがましである¹⁾。」からで、日頃の検索業務が徒労に終わりがねない現状があるのである。それでも現状から目をそむけるわけにはいかない。この由々しき現状の一端を知っていただくこと、それに対する小さな、しかし果敢な、挑戦を伝えることが本稿の任務であると考えてる。

2. 「全般改善度」問題ー日本の臨床試験への批判

(1) 薬を飲む意味を振り返る

筆者の臨床医としての原点は、患者からの次の質問、

「この薬に副作用は無いのですか？」

「この薬は、いつまで飲むのですか？」

に、どう答えるかにあると言ってよい²⁾。言いかえると、医療を受ける側からの問題提起に適切に答えられるのか、そのための科学的方法論は確立しているのかということである。そして、その方法論は存在する。それがEBM (Evidence Based Medicine)である。しかしながら日本の臨床医学は、数々の薬害や医療

被害を生み出しながらも、「医療を受ける側からの問題提起」に対する科学的アプローチを怠ってきた^{3,4)}。それゆえ、EBMの国際的な流れからも大きく隔たってしまうという事態に陥っている。以下に、その典型的事例を示そう。

(2) 全般改善度とは

日本で販売されている医家向け医薬品は全て、治験と呼ばれる臨床試験を受けている。ところが、この治験に構造的問題があったのである。筆者が「全般改善度」問題を初めて理解したのは、医療問題研究会 (<http://www.geocities.co.jp/Athlete-Athene/2800>) の勉強会を通じてであった⁵⁾。日本の臨床試験に本質的な欠陥があるまま放置されているなどは、筆者の予期しないことであった。

全分野の薬剤に関するチェックを進めるうちに、「全般改善度」には、(1)明確な定義がない(主治医の主観的判断でよい)、(2)測定尺度としての信頼性(再現性)が検討されていない、(3)妥当性(病気の予後の改善を的確に判定できているかどうか)も検討されていない、(4)ブラインドの厳密さ(試験群と対照群に公平な判定が行えるかどうか)にも疑いがある、など、数々の問題が浮かび上がってきた。実は、これらの基本的問題点は、高橋によって以前から指摘されていた通りであり⁶⁾、それを全分野にわたってチェックし始めたのが医療問題研究会の業績と言える。

「全般改善度」は総合評価尺度にあたるが、各項目を評価する「改善度」にも同じ欠陥がある。「改善度」を用いることにより起こる

やなぎ もとかず 東大阪短期大学客員教授

E-mail: motok@msic.med.osaka-cu.ac.jp

典型的な問題は、信頼性の欠落である。たとえば、被験薬と対照薬のペアが同じ治験論文を複数入手できた、7種類の脳循環・代謝改善剤で検討したところ、「改善度」に有意差の認められた項目が1項目でも一致している薬剤は、皆無だった（一致率0%）¹⁾。

このような仕事を背景に、筆者はオックスフォードの「コクラン痴呆と認知障害グループ」のもとへ短期研修（1997年夏）に出かけたのである。

3. コクラン共同計画

(1) システマティックレビュー

コクラン共同計画(Cochrane Collaboration, 以下コクラン)については、いくつかの資料集が出版されているが、まずインターネットでJANCOG(Japanese informal Network for the Cochrane Collaboration)のホームページを見ることをお勧めする(<http://cochrane.umin.ac.jp/>)。ここにはコクランを紹介したリーフレットの日本語版など、日本語化された情報が豊富に集められている。

コクランの目的は、ヘルスケア上の介入(様々な治療や介護、トレーニング、キャンペーンなどを含む)の有効性に関する情報を、系統的に整理することにある。そのために「システマティックレビュー(Systematic Review)」と呼ばれる医学情報の統合方法が開発され利用されている。コクランとは、このシステマティックレビューを「つくり」、「手入れし」、「アクセス性を高める」ことによって、人々がヘルスケアの情報を迅速に知り、的確な判断を下せるよう支援することを目指す国際プロジェクトなのである。

共同計画を推進するために、コクランには(1)共同レビューグループ、(2)方法論作業グループ、(3)フィールド、(4)コンシューマ(消費者)・ネットワーク、(5)コクランセンター、(6)運営委員会などがある。

筆者の様に何らかのレビューを志すものは、特定の共同レビューグループに所属して、

様々な援助・指導を受けることになっている。各地のコクランセンターはその支援に当たる。またコンシューマ・グループを重視し、医療の受け手の意見を反映させる努力をしていることが特筆されるべきところである。

短期間の研修ではあったが、筆者もレビューの一端を担うこととなった。今思えば、その出発点は日本の臨床試験に対する真摯な反省にある⁸⁻¹⁰⁾。そこで培った批判的視点がレビューグループで評価されたと言えるだろう。

(2) コクランライブラリ

コクランライブラリ(以下CL)とはコクランの主な発行物で、年4回更新され、CD-ROMやインターネットを通じて年間契約にて届けられる。CLには表に示すデータベースが収載されている。

CDSRはシステマティックレビューに関するものでCLの目玉商品であるが、DAREとCCTRも注目に値する。DAREは既存のレビューに対する評価が書かれていて参考になるし、CCTRは既存の無作為化比較試験(Randomized Controlled Trial, RCT)を記載していると思われる論文を全て網羅しようとしているデータベースである。これにはIndex Medicusに収載されていない雑誌や抄録も含まれている。あなたがレビューの方法を熟知しているなら、CDSRにレビューが収載されていなくとも、直ちにレビューを開始できる、というわけである。

以前はコンピュータのハードディスクは高価で、CD-ROMを丸ごとコピーすることなど考えにくかったが、いまや10ギガバイト数万円の時代である。正規にCD-ROMを購入された後にはハードディスクにCLを置いて活用されることをお勧めする。筆者は携帯型のコンピュータに入れて、出先でもCLが使えるようにしている。

また英語の壁についてであるが、最近ではマウスのカーソルを合わせただけで翻訳が現われるソフトも登場した。英日翻訳ソフトも

表 コクランライブラリ収載データベース（リーフレット日本語版より抜粋）

- The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
共同レビューグループが作成・更新したプロトコールとレビューを収載。その質を向上するための「コメントと批評」システムがある。
- The Database of Abstract of Reviews of Effectiveness (DARE)
英国ヨークにあるNHSレビュー普及センターが選択し更新している、批判的評価と明示的な質基準にしたがったシステムティックレビューの構造化抄録を収載。
- The Cochrane Controlled Trials Register (CTCR / CENTRAL)
25万件におよぶ比較試験の書誌情報を収載。他には未収録の、学会・研究会のプロシーディングや他の多くの情報源からの論文も含む。
- The Cochrane Review Methodology Database
レビュー研究に関する論文や書籍の書誌情報を収載。
- The Cochrane Collaboration
コクラン共同計画の共同レビューグループやその他の関係先の連絡先、その他の情報。
- その他、システムティックレビューの方法に関するハンドブック、用語集も収載。

コクランライブラリのお求め、お問い合わせ先は、Update Software Ltd (英国, e-mail: info@update.co.uk, http://www.cochrane.co.uk), または南江堂洋書部 (日本, e-mail: nkdyosho@nankodo.co.jp) 等へ

ますます機能が向上している。一般の方々が英語文献を自由に読める日も遠くないように思われる。なおCDSRの要約部分についてはJANCOOCによる翻訳が行われており、ホームページから情報を得ることが可能である。

さらに統計学用語の壁についてであるが、飛び交う意味不明の用語にうんざりする方もおられるに違いない。これについては簡単な解決策はないが、幸いなことに有用な参考書が翻訳されている¹¹⁾ので、ご覧いただきたい。

4. レビューの具体例

(1) 糖尿病性末梢神経障害の治療薬？

次に具体的なレビューの例を呈示しておく。筆者はTIP(The Informed Prescriber)誌主催の勉強会で、糖尿病性末梢神経障害の治療薬として売り出されているキネダック（一般名Epalrestat）を検討する機会を得た¹²⁾。糖尿病のつらい合併症として、しびれ感や疼痛があるが、これに効く薬が開発されたというのである。もし本当なら画期的だ。「発症メカニズムの詳細は別にして、…この仮説に基づき開発されている薬がAR阻害薬で、…」¹³⁾エ

ビデンスに基づき日本で世界に先駆けて販売されたのだと言う。さっそく治験論文¹⁴⁾に目を通したところ、驚くべきことが判った。自覚症状（上肢自発痛、下肢自発痛、しびれ感、感覚鈍麻、冷感）いずれも試験物群と対照群で有意差なしだったのである。ところが、自覚症状改善度、全般改善度では、はっきりと有意差が出ているではないか！ここでも脳循環・代謝改善剤と同じ問題が浮上して来たのである。

筆者はこの悲惨な結果をにわかには信じがたかった。しかしCLに収載されているAR阻害薬のレビュー¹⁵⁾を読んで確信に変わったのである¹⁶⁾。このような役に立たない物質の販売高がノボ・インスリンより大きいのであり、早急に栄養指導等、効果の確認されている介入に医療費を回すべきだと考えた¹⁷⁾。

(2) 糖尿病用食品交換表

しかし筆者には少々気になる点が残っていた。それは本当に日本でエビデンスに基づく栄養指導が実施されているのだろうか、ということである。ある日、栄養士の方々と糖尿病の指導について学習する機会を得たが、食品交換表なるものが金科玉条のごとく扱われ

ているのを知って大いに疑問を感じた。確かに古いハリソン内科学書には糖尿病用交換表が記載されている。しかしそれは日本のように80kcalを1単位とするシステムではない。どうもおかしい。そこで早速CLによる検索を試みた。

すると完成したレビュー(Complete Review)こそなかったものの、CTTRに関連する数件のRCTが見つかった。Gallagherらは、やせ型の成人糖尿病患者で、厳密な計量なし群と交換表使用群で差が無かったと報告している(1984年)。Wingらは過体重のII型糖尿病患者に、カロリー計算主体法と交換表利用法を割り付け、有意差を認めなかったと報告している(1986年)。さらに、Kellerらは交換表群よりカロリー計測群のほうが血糖コントロールが良かったと報告しているのである(1991年)。

そこでハリソン内科学書の最新版(14版)の記述を読み直してみても驚いた。

「この方法はアメリカ糖尿病学会により現在は捨てられてしまい、変わって...食習慣やライフスタイルを考慮して個別に検討されるべきである。」

彼らはRCTを実施することで、実践的な食事指導とは何かを科学的に究明していたのである。どれほど整合性のある理論体系であろうと、もし実践性が乏しければ、我々はその妥当性を疑ってみななければならない。EBMは、論理的整合性に安住し続ける医学に対しては、今後も容赦ない批判を向けることであろう。

5. EBMの前に立ちはだかるもの

EBMは急速に有名となったが、決して歓迎されているわけではない。その辺りの事情はGreenhalghが的確に解説しているの、詳しくはその著書をご覧ください¹⁾。ここでは、その内容をいくつか簡単に紹介しておく。

(1) "evidence based medicine" とは単に「医学論文を読むこと」を意味するのか?

もちろん、そうではない。なぜなら正しく

ない情報源が氾濫しているからである。科学的データの提供方法や臨床試験の解析方法、統計的手法の中身は、細心の注意を持って検討する必要がある。でないと誤った結論に基づいて誤った治療をすることにつながる。また理論と実践の乖離はしばしば起こるので、人間での臨床データに基づいた判断を下すべきであり、実行可能性が検証されていることを確認しなければならない。ところが、このような批判的態度は、必ずしも全ての医学者に歓迎されてはいないのである。

(2) EBMに悩む理由

予想される非難:「evidence based medicineは、一次データを主観的に選別し、勝手に要約し、データの出所を隠し、バイアスをかけ、妥当性や完全性をいかにげんまままにして、結論をすりかえようとしている。」

「能力や経験、技術をどれだけ持っているのかわからない人々が、一次データの評価を落とすような不透明な方法を用いてevidence based medicineを行っている。」

このような非難が起こるのは偶然ではない。もしEBMの手法を受け入れることになれば、「evidence based medicineについて職務上知らなかった。」「知っていても、公表されている医学的証拠を故意に無視していた。」という指摘を避けられないからである。

しかしながら、一方でEBMを熱烈に歓迎する人々が存在する。その代表が患者であり、コンシューマ・グループである。臨床診断、治療を計画し、実行するとき、患者の希望を取り入れるための、もっと実際的な方法論の開発を目指して、EBMを支持する患者運動が急速に進歩してきているのである(要約終り)。

6. 今後の日本の臨床試験

(1) 新「臨床試験のための統計的原則」

これまで日本の臨床試験は1992年に通知された「臨床試験の統計解析に関するガイドラ

価に関する一般指針について」(6月)に基づいて実施されてきた。これらの抱えていた問題点は上述の通りである。しかし日・米・EU三極医薬品規制調和国際会議(ICH)が組織された後、内外からの批判に遭い、システム上の変更を余儀なくされて行った。そして1998年11月には「臨床試験のための統計的原則(Statistical Principles for Clinical Trial)」(以下、新統計原則)が通知されたのである(ICH news:<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/eindex.html>)。

新統計原則での主な変更点は、(1)主要変数が明確に定義された、(2)総合評価尺度の定義が変わった(全般改善度の本質的否定)、(3)ランダム化手続きが明記された、の3点に要約される。詳しくは別稿¹⁷⁾をご覧ください。筆者が特に強調しておきたいのは、主要変数(primary variable, 'target' variableやprimary endpointとも呼ばれる)の明確化である。主要変数とは、試験の主要な目的に直結した、臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与えうる変数のことで、通常ただ一つ設定される。例えば、結核の治療では、胸部レントゲン読影より喀痰結核菌検出がより病気の予後に直結している。高コレステロール血症に対する薬物療法なら、血清総コレステロール値より脂肪を測定することのほうが直接的で妥当性が高い。経口抗アレルギー剤¹⁸⁾など全分野にわたる薬剤で用いられてきた全般改善度は、この時点で失格となったと言って良いだろう。我々に問われているのは、まず新統計原則の水準を達成することである。

(2) 今後の課題

最後に、1999年8月21日カナダのバンクーバーで開かれたコクラン痴呆と認知障害グループ年次総会に、日本から別府、橋本、柳の3名が参加した時の発表、「Pharmacological interventions in Japan」を要約して紹介することで、本稿を終えたいと思う。

上記3名を含む日本の共同研究者達は日本の薬剤認可システムに問題があることを繰り返

返し訴えてきた。その主要な批判は「全般改善度」の問題に集約される¹⁹⁾。効能書きと臨床試験結果の乖離も指摘してきた¹⁸⁾。これらの問題に対する批判を各方面から受けて、厚生省はシステムの変更を開始した。その一つの現れが1998年5月25日に行われた脳循環・代謝改善剤の一部承認整理、事実上の販売中止・回収である。

また1998年11月30日にはICHに基づく新しい「臨床試験のための統計的原則」が通知された。これによると「全般改善度」を始めとする総合評価変数は、信頼性・妥当性の検討を抜きに使用することができなくなったと言える。

しかし事態は楽観を許さない。政府は新薬の承認制度から論文公表要件をはずすことを閣議決定してしまった¹⁹⁾。今後、重要な臨床試験データを迅速に検索できるかどうか、自由に入手できるかどうか、新統計原則が守られているかどうか、監視機構を一層充実させることが問われている。

【参考文献】

- 1) Greenhalgh T. How to read a paper.; 今西二郎, 渡邊聡子訳. EBMがわかる 臨床医学論文の読み方. 金芳堂, 京都, 1999.
- 2) 柳元和. 日本の臨床試験のレベルは世界的にみてどうか? 月刊保団連 596:14-17, 1998.
- 3) 高橋暁正. 新しい医学への道(復刻版). 紀伊國屋書店, 1994.
- 4) 浜六郎. 薬害はなぜなくなるらないか. 日本評論社, 1996.
- 5) 医療問題研究会. 「効かない、危ない」日本の薬. 医療問題研究会, 1996.
- 6) 高橋暁正. 漢方薬は効かない. KKベストセラーズ, 1993.
- 7) 柳元和, 梅田忠斉. 脳循環・代謝改善剤の治験における「改善度」を用いた評価の問題点—信頼性の欠如に関する文献的検討—臨床薬理 27(1):313-314, 1996.

- 8) Hayashi K, Hama R. Evaluation of oral anti-allergic drugs in Japan. *Lancet* 347:477, 1996.
- 9) Hayashi K, Hashimoto K, Yanagi M, Umeda T and Hama R. Drug approval in Japan questioned. *Lancet* 352:491, 1998.
- 10) 柳元和. 心理的因子への介入研究を実施する際の問題点. *Type A* 8:3-8, 1997.
- 11) 福井次矢他監訳. EBMのためのデータ統合型研究 メタ分析、決断分析、費用効果分析の理論と実際. *MEDSI*, 1999.
- 12) 柳元和, 浜六郎, 別府宏圀, 他. アルドース還元酵素阻害剤の問題点 *薬剤疫学* 2 (Suppl):S38-S39, 1997.
- 13) 堀田鏡. エビデンスに基づく内科疾患の治療戦略 *糖尿病性神経障害*. *内科* 79(6):1619-1623, 1997.
- 14) 後藤由夫, 繁田幸男, 坂本信夫, 他. 糖尿病性神経障害に対するエパルレスタット (ONO-2235) の臨床的研究. *医学のあゆみ* 152:405-416, 1990.
- 15) Airey M, Bennett C, Nicolucci A, Williams R. The efficacy of aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
- 16) 柳元和. 糖尿病用剤キネダックに関して.; 浜六郎他編. くすりのチェックは命のチェック pp.237-239, 日本評論社, 1999.
- 17) 医薬品治療研究会臨床試験統計検討グループ. 新「統計原則」の変更点. *TIP* 14: 15-19, 1999.
- 18) 梅田忠斉, 橋本健太郎, 林敬次, 他. 脳循環・代謝改善剤: 効能書きの「効能・効果」は臨床試験の結果と一致しない. *臨床薬理* 28(1):253-254, 1997.
- 19) Beppu H. Japan's loss of leadership role in access to drug data. *Lancet* 353:1992, 1999.