特集：EBMとEBH

EBMの実践とEBH

橋　本　　淳

Evidence-based clinical practice and evidence-based health care

Atsusi HASHIMOTO

Evidence‐based Medicine（EBM）[1]は臨床疫学（Clinical Epidemiology）を基にして，カナダのマクマスター大学のD.L.Sackett教授らが中心となって確立した行動手法である．本邦においてもEBMはここ数年で急速に普及してきており，学会や医学雑誌でも流行語のように使われている．EBMは「エビデンス（根拠）に基づく医療」と訳され，従来の権威者主導の医療でなく大規模臨床試験などの客観的な根拠のある医療を行なうことと理解されがちである．しかし，その言葉から想像されるイメージと本来のEBMの姿は若干異なっている．ここではシナリオを使ってEBMとその実践について概説し，EBMとEBHの関係について述べることにする．

> シナリオ
> 55歳女性．住民健診で血清コレステロールが240mg/dlと高値のため外来を受診した．51歳にて閉経，肥満，喫煙，高血圧，心疾患の家族歴はない．外来で再検したところ血清コレステロール245mg/dl，HDLコレステロールは50mg/dlであった．
> 患者の食生活は偏食なく，肉類よりも魚類をよく摂取していた．運動についても1年ほど前からほぼ毎日1時間ほど近所の仲間とウォーキングを行っている．
> それでもコレステロールが下がらないので，薬の効果が確実なら薬を飲みたいという．

このような患者が受診した時に医師はどのように対応するのであろうか．

⑴　薬を処方する
⑵　薬を処方しない

当然このどちらかしかないが，その決定は医師間で必ずしも一致しない．それは判断する基準が異なっているからかもしれないし，判断する要素が違うからかもしれない．ガイドラインの基準に従えば行なわれる医療は均一になる．しかし，それで本当に患者の要求に答えていることになるのだろうか？

県立愛知病院　総合内科部

患者の医療に対する期待は大きく，要求は多様である．それらに応えるため医療関係者は薬を処方する，処方しないといった意思決定の際に以下のような疑問を持つかもしれない．

「本当に患者の求めている確実な効果があるのだろうか？」
「この患者が心筋梗塞になる可能性はどのくらいなのだろうか？」
「副作用にはどんなものがあって，どのくらいの患者におこるのだろう？」
「治療した場合に患者が負担することになる費用はいくら位なのだろう？」

多くの場合，このような疑問についての答えは手近にある教科書で調べたり，誰かに聞いたり，あるいは勘を働かせて診療を行なっている．この意思決定の過程が人によって異なるので，当然結果として行なわれる医療も異なるものになってしまう．

そこで時間のない臨床医が利用できる最良の根拠を使って適切な意思決定をするための方法論としてEBMが登場した．

EBMは5つのステップからなる行動指針である（図1）．それでは最初のステップから順に進めていこう．

Step1．患者の問題の定式化

EBMの最初のステップが患者の問題の定式化である．それぞれの診療の場面で最初に感じる疑問は漠然としていることが多く，時に複数の疑問点が含まれている場合もある．曖昧な疑問の答えを導き出すことは非常に困難であり，たいていは上手くいかない．自分がもっている漠然とした疑問をより具体的に整理することが解決するための第一歩である．

まずは疑問点を絞る

日常臨床での意思決定の際には複数の疑問が生じることが多い．先に述べたシナリオのケースでもいくつかの疑問が考えられたが，複数の疑問を同時に解決することは難しいため，まずどの疑問について扱うか決めなければならない．このケースでは患者が薬を飲むかどうかの判断するため「本当に患者の求めている確実な効果があるのだろうか？」という

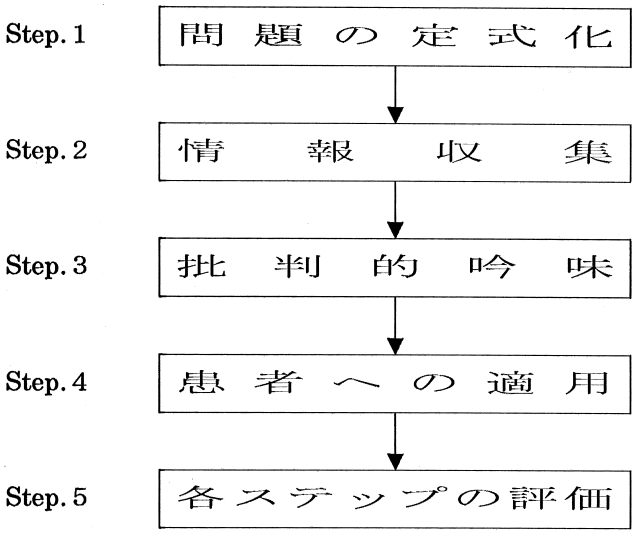


図1　EBMのステップ

疑問を扱うことにする．

カテゴリーに分類する

疑問点を絞ったら，次に行なうことはその疑問をカテゴリーに分類することである．臨床上生じる疑問は多様であるが，診断や治療などいくつかのカテゴリーに分類することができる（表1）[1, 2]．個々の疑問を解決するために必要な情報は異なっているが，カテゴリーによって探そうとする情報の種類に大よその見当をつけることができる．例えば，治療についての疑問であればランダム化比較試験（あるいはそのメタアナリシス）が最良の根拠となるが，疾患の頻度や診断についての疑問を解決するための臨床試験は異なってくる．表2に疑問のカテゴリー別の代表的な研究方法を示す．カテゴリーに分類することは，自分の疑問を解決するために最適な情報を選択する指針となる．今回の疑問のカテゴリーは「治療」となる．

疑問を定式化する

次に行なうことは疑問を主要な構成要素で定式化することである．主要な構成要素とは，患者に関するもの（Patient），治療や検査などの介入方法に関するもの（Intervention/Comparison），そして期待する結果に関するもの（Outcome）である．

Outcomeには真のOutcomeと代用のOutcomeの2種類がある．真のOutcomeというのは，心筋梗塞の発症や総死亡など患者にとって重要な健康問題の結果であり，代用のOutcomeというのは真のOutcomeと関連が強いと考えられる間接的な指標，例えば血圧や血清コレステロール値のよう

表1　疑問のカテゴリー

疑問のカテゴリー	疑問
異常、臨床所見	患者の所見は本当に異常なのだろうか？
頻度	病気はどのくらいの頻度存在するのか？
鑑別診断	考慮すべき鑑別診断は何だろうか？
原因、病因	病気の原因は何だろうか？
診断、診断的検査	診断のための検査はどのくらい正確か？
予後	病気の経過はどうなるのか？
リスク	病気を発症するリスクはどの程度だろうか？
治療	治療によって病気はどうなるのか？
予防	予防活動にどのくらい効果があるのか？
コスト	治療や予防にどのくらい費用がかかるのか？

表2　疑問のカテゴリー別の代表的な研究方法

疑問のカテゴリー	代表的な研究方法
頻度	有病率　横断研究 罹患率　コホート研究
原因	コホート研究
リスク	症例対照研究
診断	比較研究、検査特性分析
予後	コホート研究
治療	介入研究
予防	（ランダム化比較試験、メタアナリシス）
コスト	費用対効果分析

なものを指す．真のOutcomeと代用のOutcomeの例を表に示す（表3）．代用のOutcomeが改善しても真のOutcomeが改善するとは限らないので，疑問を定式化する際にはできるだけ真のOutcomeを用いる．

このシナリオでは疑問を，「高コレステロール血症患者に（Patient），スタチン系薬剤を投与すると（Intervention），投与しなかった場合と比較して（Comparison），心筋梗塞，総死亡が減少するか（Outcome）」と定式化する．

定式化できないときに考えること

疑問の中には定式化するための要素が特定できないような疑問もある．たとえば「この症状から考えられる病気はなんだろう？」とか「この疾患の治療にはどんな薬剤がよいのだろう？」といった疑問の場合である．対象者や個別の医療行為を限定しない一般的な知識についての疑問の場合，PatientあるいはIntervention/Comparisonなどの要素が特定できない．このような一般的な疑問は個別の医療行為の適用を検討する疑問とは分けて考える．一般的な疑問の場合は信頼できる最新の教科書などから診断や治療についての一般的な知識を得ることが最も良い解決方法であろう．

Step2.　問題についての情報収集

Medlineを使った情報収集

Medlineは米国国立医学図書館（National Library of Medicine：NLM）が作成している世界最大の医学文献データベースである．PubMedなどインターネットで無料で提供されており，利用しやすいように新しい機能が追加されてきている（図2）．

検索語句はそれぞれの論文につけられているMeSHというキーワードを用いるとよい．シナリオのケースで生じた疑問を表4のように定式化したので，情報収集はそれらを検索語句として行なう．それぞれの語句がどのようなMeSHに対応するのかわからなければMeSH Browserを使って調べればよい．また，Clinical Queriesには，治療，診断，病因，予後の疑問について，感度あるいは特異度の高い検索式があらかじめ登録されており，誰でも簡単に利用できるようになっている．図3に検索の結果を示す．ここで得られた58文献の中から今回の疑問に対応する妥当性の高い論文を選択し評価する．PubMedを用いた情報収集については別に詳しく解説されたものがあるので参照してほしい．[3]

二次情報源の活用

Medlineの検索は簡単にできるように整備されてきているが，やはり検索の知識と経験が必要で，時間もかかる．最近ではそれらを補うため優れた二次情報源が利用できるようになっている．これらの二次情報源は情報の妥当性があらかじめ吟味されており，関連性の高い情報を得ることができれば，非常に効率的な情報収集となる．Medlineのような膨大

表3　真のアウトカムと代用のアウトカム

	代用のアウトカム	真のアウトカム
高血圧患者	血圧の低下	脳卒中の減少
高脂血症患者	血清コレステロール値の低下	心筋梗塞の減少
骨粗鬆症患者	骨密度の増加	腰椎圧迫骨折の減少
不整脈患者	不整脈の減少	突然死の減少

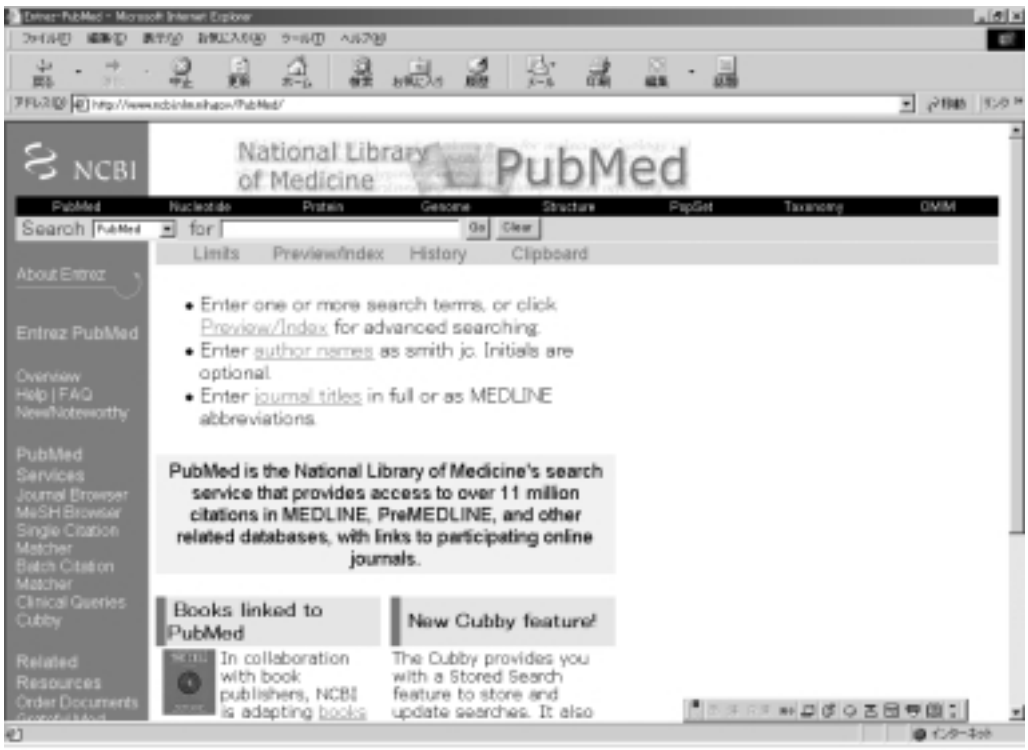


図 2　PubMed の画面

表 4　定式化した疑問

	定式化した疑問	検索語句（MeSH）
Patient	高コレステロール血症患者	hypercholesterolemia
Intervention	スタチン系薬剤	pravastatin or simvastatin or lovastatin
Comparison	プラセボ	（placebo）
Outcome	心筋梗塞、総死亡の減少	Mortality or Myocardial infarction

#1　exp Hypercholesterolemia
#2　pravastatin OR simvastatin OR lovastatin
#3　exp Mortality OR exp Myocardial infarction
#4　(double AND blind*) OR placebo
#5　#1 AND #2 AND #3 AND #4

58 文献がヒット

#4 は Clinical Queries に登録されている治療につ
#4 はClinical Queries に登録されている治療についての特異度の高い検索式（感度57%，特異度97%）

図 3　検索結果

なデータベースから関連性の強い情報を選び，さらにそこから妥当性の高い情報を選択するよりも，あらかじめ妥当性の高い情報だけが集められた情報源から関連性の強い情報を選び出すほうが労力が少なく短時間でできる．

情報の有用性は図 4 のような関係で示されている．情報は関連性が強く，妥当性が高く，得るための労力，コストが少ないほど有用と考えられる．EBM を実践するためにはなるべく簡単に信頼できる情報が得られるほうがよい．情報収集に何時間もかかるようでは日常生じる多くの疑問を解決することはできない．目安としては情報収集にかける時間は10分以内，そのためにはこうした二次情報源を適切に利用することが必要となる．筆者がよく利用する二次情報源とその特徴を表 5 に，それらを使って情報収集をする際のストラテジーを図 5 に示す．

今回のケースは治療に対する疑問であるため Clinical Evidence[4]を調べた．するとその中に疑問の解決に役立ちそうな情報があった．

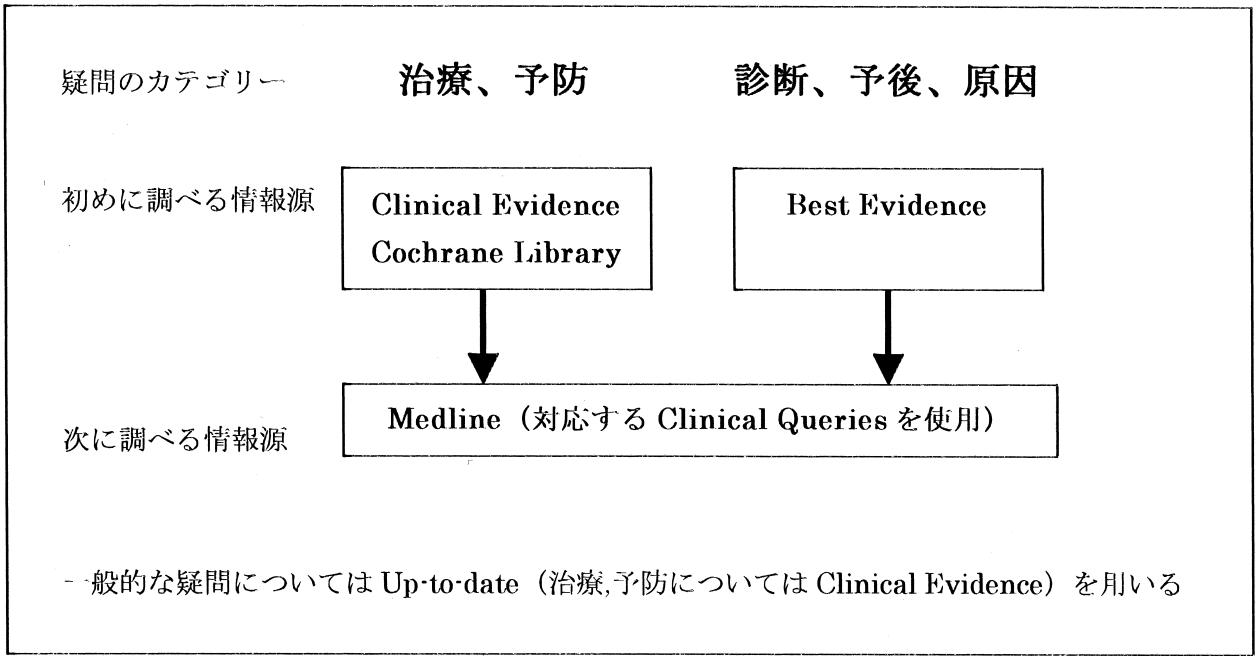
$$\text{情報の有用性} = \frac{\text{関連性} \times \text{妥当性}}{\text{労力} \times \text{コスト}}$$

図4　情報の有用性

表5　有用な二次情報源

	Cochrane Library	*Clinical Evidence*	*Up To Date*	*Best Evidence 4*
媒体	CD-ROM または インターネット	印刷物	CD-ROM または インターネット	CD-ROM
特徴	コクラン共同計画による システマティックレビュ ーのデータベース、治療 と予防に関する介入試験 を網羅したデータベース など4つのデータベース より構成されている	BMJ と ACP が共同で 出版した一般医向けの EBM スタイルの情報 源 臨床介入の意思決定に 役立つ情報をエビデン スレベルに基づいて一 目でわかりやすく提供 している	米国の主要な学会が共 同で制作した CD - ROM 版の教科書 膨大な内容（40,000 頁、 画像も 8,000 以上）を 簡単に検索でき、参考 文献の MEDLINE 抄録 （約 100,000 件）も閲 覧可能	主要な医学雑誌（150 誌以上）から一定の基 準を満たした質の高 い臨床研究だけを選 び抄録を収載 雑誌 ACP Journal Club と Evidence-Based Medicine のデータ
改訂	3ヶ月	6ヶ月毎	4ヶ月	不定期
URL	http://www.update-soft ware.com	http://www.evidence.o rg	http://www.uptodate.c om	http://www.acponline .org/catalog/electroni c/best_evidence.htm

図5　情報収集のストラテジー



Step.3　情報の批判的吟味

情報の批判的吟味では，情報自体が信頼できるものかどうかを判断し，信頼できる情報であれば，結果がどのようなものか評価する（信頼できない情報であれば結果の評価は行なわない）．まず情報収集で得られた論文のなかで，対象者（Patient）や介入方法（Intervention），そして評価項目（Outcome）が自分の疑問にあっている研究の中から，妥当性の高い情報を選び出す．情報が信頼できるかどうかは批判的吟味の公式に当てはめて検討する（表6）．いくつかのチェックポイントを評価するだけなので通常の原著論文なら5分程度で判断可能であるが，論文数が多いとなかなか大変な作業である．

しかし妥当性が吟味された二次情報源の情報であれば，信頼できるかどうかという吟味は必要なく，結果がどのようなものであるかという解釈をするだけでよい．

先に述べたClinical Evidenceには以下のような記載があった．

Clinical Evidence issue3
　Cardiovascular Disorders
　　Primary Prevention

無症状患者に対するコレステロール低下療法の効果
－死亡全体を減らすかどうかについての直接的な根拠はない
－RCTの結果から見た治療効果はコレステロール濃度の絶対値より，心血管疾患のベースラインでのリスク，コレステロール低下の程度に依存する
－システマティックレビューでは，ベースラインのリスクが高いグループで効果があることを示している

Clinical Evidenceの中で引用されている臨床研究の中で，高脂血症患者での一次予防効果を調べたWOS-COPS[5]での介入効果をみると表7のようになっている．この中の治療必要数という指標は絶対危険減少の逆数であり，何人の患者を治療すると1人の心血管事故が予防できるかという値になっている．介入の効果を示す場合に相対危険が用いられることが多いが，効果の程度を見積もるためには，割合で示される相対危険だけでなく，差で示される絶対危険減少や治療必要数を用いたほうが実感しやすい．WOS-COPSでは42人の患者を治療しようとして1人心血管事故が予防できたことになる．

表6　批判的吟味の公式

1.	患者の割付はランダムか、そして割付の隠蔽されているか
2.	追跡は十分な期間で完全であったか
3.	すべての患者が割付けられた群で解析されているか
4.	患者、医師に対して治療内容のブラインドが保たれているか
5.	対象となった介入以外の治療は等しく行なわれているか
6.	研究開始時に両群の背景はそろっているか

表7　WOS-COPSの結果のまとめ

プラセボ群における心筋梗塞の発症	7.9	% /	5年
介入群における心筋梗塞の発症	5.5	% /	5年
相対危険度（Relative risk）	69	%	
絶対危険減少(Absolute risk reduction)	2.4	%	
治療必要数（Number needed to treat）	42	人	

Step.4　患者への適用

ここまで評価した情報をどのように患者の診療に役立てるかというステップである．論文などに記載されている研究対象者と目の前の患者は当然異なっている．その差がどのようなもので，結果をどのように適用するか判断しなければならない．対象者があまりに違いすぎていて研究結果をどうしても活用することができないと判断した場合にはここまでの苦労を諦めざるを得ない．また，治療を始めるかどうかは薬剤の効果だけでなく，安全性やコストなどもあわせて検討しなければならない．

Clinical Evidenceの高脂血症の介入でも記載されていたが，研究対象者と実際の患者のベースラインのリスクの違いは考慮すべき重要な点である．この差は研究対象者と実際の患者でのアウトカムとなる対象疾患の罹患率の比で補正する

ことができる．日本人は欧米に比較して虚血性心疾患の罹患率が低く，観察研究における日本人の虚血性心疾患の罹患率は，中年男性で0.99／1000人年，中年女性で0.24／1000人年と報告されており[6]，欧米の1/5以下である．仮に罹患率が1/5とすると治療必要数は5倍となり，日本人で虚血性心疾患の予防をするためには5倍の治療対象者が必要になる．

日本脂質介入試験（Japan Lipid Intervention Trial：J-LIT）は血清コレステロール値220mg/dl以上の男女を対象にsimvastatinを投与して虚血性心疾患の発症について調査している．それによれば一次予防の対象者における心筋梗塞の発症は0.91／1000人年であった[7]．介入によってWOS-COPSと同等の効果があったと仮定して日本人での介入の効果を推計してみると治療必要数は一年間に2439人となる（図6）．

このシナリオのケースでは，薬物療法には患者が期待するほどの効果がないことがわかった．しかし，患者は自分が高脂血症と診断されたことについて不安を感じており，その不安にも対応しなければならない．すぐに高脂血症に対する治療をするのではなく，薬剤の副作用やコスト，そして女性の高脂血症患者の予後について調べ，次回の受診時にもう一度話し合いを持つことにした．

一次予防例で発症した心筋梗塞患者（EER）　0.91／1000人年

介入しなかった場合の推計発症患者（CER）　1.32／1000人年

WOS-COPSと同等の介入効果があったと仮定して算出　（相対危険度69%）

一人の虚血性心疾患の発症を予防するために治療する高脂血症患者数（治療必要数；NNT）

$$NNT = 1 / (CER - EER) = 2439 \text{人／年}$$

図6　日本脂質介入試験（Japan Lipid Intervention Trial；J-LIT）のNNTの試算

Step.5　各ステップの評価

コレステロールは動脈硬化の危険因子であることは今や世間での常識となっており，この患者も動脈硬化を心配して薬を飲みたいと考えていた．実際の介入の効果が不確実だからといって薬を処方しないだけではこうした患者の不安には対応していない．自分は果たして患者の不安に対しても対応できていただろうか？次回は高脂血症を放置するとどのくらいの人が心筋梗塞になるのか，治療した場合にはどうなるのかについて説明できるようにしよう．

このように自分自身が行なっている診療を振り返って評価することが最後のステップである．著者らは1995年からEBMスタイルの勉強会を行なっていたが，勉強会に参加している医師が勤務する診療所において勉強会開始時（1995年）と開始後（1997年）に高脂血症患者に対してどのくらい薬剤を処方しているか調べてみた．その結果2つの診療所とも高脂血症治療薬の処方が大幅に減少していることがわかった（図7）．

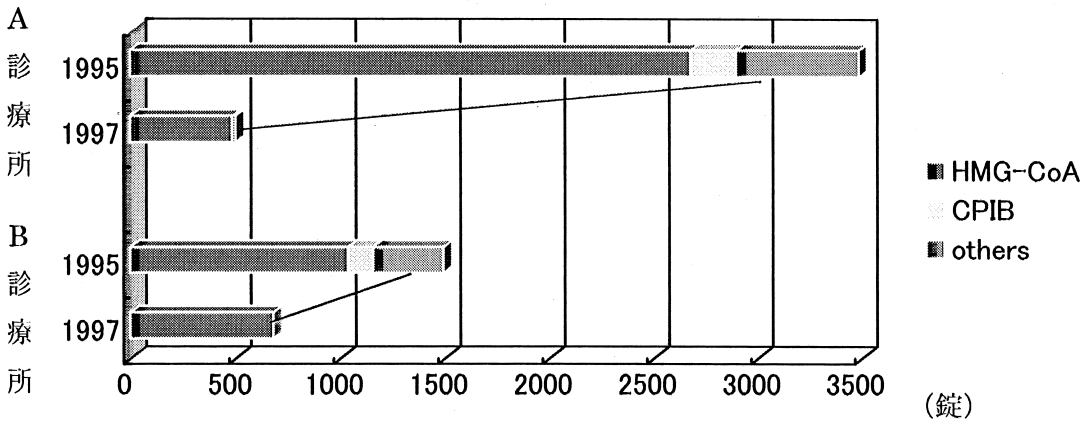
EBHの視点から考える

地域住民全体に対してどのような介入をしているか考えてみる．平成10年の国民栄養調査[8]によると総コレステロール値の分布は図8のようになっている．血清コレステロール値が220mg/dl以上あるのは男性で28.8%，女性で35.5%となる．仮に全て男性であると仮定すると1000人の住民に血清総コレステロールのスクリーニングを行なっても心筋梗塞を予防できるのは0.12人しかいない（図9）．小規模な自治体では，脂質代謝異常の患者はたくさん見つけてはいるが，実際には心筋梗塞の予防はほとんどできていないことになる．また，脂質代謝異常を指摘された住民にとっては「コレステロールが高い」というラベリングをされていることになり，そのために蒙る住民の不利益も考慮しなければならない．

EBMは目の前の患者に最善の医療を提供するための意思決定のための方法論であるが，その論理的，客観的な考え方は行政が健康政策を決定する際にも役立てることができる．基本的には政策決定に関わる問題点について，問題を定式化し，関連する情報を収集し，それらの情報を吟味して政策決定の根拠とする．政策を決定する場合，当然個人を対象とするEBMとは考慮する因子が異なる．EBMでは患者の期待，効果，安全性，コストなどが重要な因子となるが，EBHでは社会の需要，効率，公平性，利用できる資源などを考慮する必要がある（表8）．

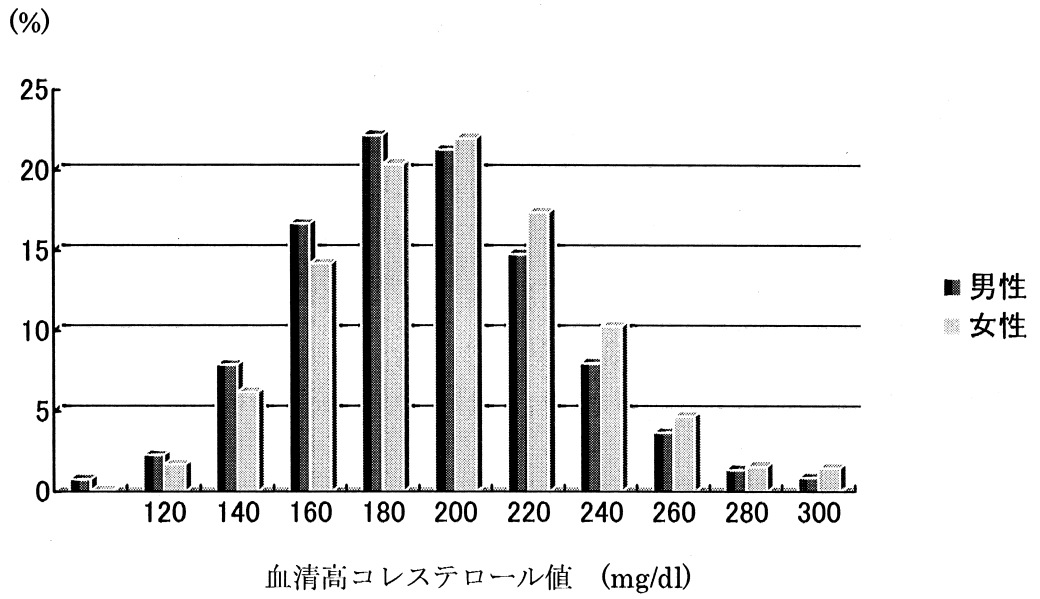
例えばこれまでの一連の話から「高脂血症のスクリーニングは本当に有用か？」という疑問が浮かんだとしよう．EBMのステップに従っていくと以下のように定式化される．

Patient　一般住民に対して
Intervention　血清総コレステロール値のスクリーニングを行なうと



高脂血症治療薬月間処方量

図7　医師の処方行動の変化



血清高コレステロール値　(mg/dl)

図8　血清総コレステロール値の分布　（平成10年国民栄養調査）

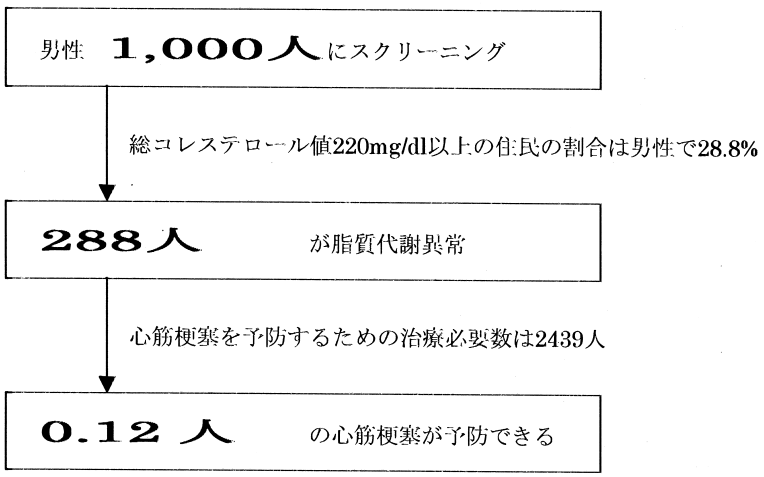


図9　総コレステロールのスクリーニングの効果

表8　EBMとEBHで考慮すべき因子の違い

	EBM	EBH
対象	個々の患者	住民あるいは患者集団
考慮すべき因子	患者の考え	社会の需要
	効果	効率
	安全性	公平性
	費用	資源

Comparison　行なわない場合と比較して
Outcome　虚血性心疾患の罹患率，死亡率が減少するか？

この疑問について，情報収集を行い，批判的吟味をし，その他の政策決定に重要な因子を考慮して最終的な決定をする．この一連の流れがEBHということになる．このような取り組みは各国で行なわれており，特にスクリーニングの効果については米国やカナダで組織的に有効性について検討おり，その成果を公表しているので参考にしてほしい[9, 10]．

EBMとEBHの共生

個々の患者に最善の個別の医療を提供しようとするEBMと集団に対して最善の保健医療を提供しようとするEBHは根本的なジレンマがある．ほとんどの介入の効果は不確実であり，100％効果があるということはあり得ない．効果がない人もいるだろうし，別の介入の方が効果がある人もいるかもしれない．集団に対して最大の効果が認められた介入が個別の患者にも最善とは言えない．しかし，個別性を容認するほど集団に対する介入の効率は悪くなり，公平性も保たれない．

EBHの例としては，高脂血症患者全体に対して最も効率的な介入を行なうために，最新の根拠に基づく診療ガイドラインを作成し，その普及を図ることなどが考えられる．診療ガイドラインにより医師の診療行為が変化し，より適切な介入がなされるようになれば住民集団全体としてはメリットとなるだろう．しかし，この介入は平均的な患者集団にとってはメリットとなるが，中にはガイドラインの治療がメリットにならない患者もいるだろう．それらを踏まえて判断し，個別の患者に最善の医療を提供するのがEBMの役割である．EBMが普及し，それを実践しようとする医師が増えてきた今日では，ガイドラインは従うべき根拠ではなく、検討すべき情報の一つとなっている。ガイドラインは従うべき根拠ではなく，検討すべき情報の一つとなっている．EBHとEBMが提携して機能するためには，ガイドラインについても批判的吟味に耐えられ，患者への適用を検討できる情報であることが望まれる。

おわりに

EBM、EBHは根拠に従うのではなく，根拠に基づく意思決定のための方法論である．その方法論には学問的な裏づけがなされているが，あくまでも実践するための方法論がEBMでありEBHである．知識として知っていること，実践しようとする態度，そして実践することの間にはそれぞれ障壁がある．それは情報収集などの技術的なことかもしれないし，周囲の環境や自分自身の意欲かもしれない．しかし，EBHやEBMを知識として知っているだけではほとんど意味がなく，実践することで初めて意味のあるものになる．そして，EBHとEBMが相互に協力し補完することにより質の高い保健医療が患者や住民に提供されるようになるものと考える。

参考文献

1）(Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based Medicine : How to practice and teach EBM (2nd ed.). Churchill Livingstone, 2000
（初版の日本語訳　久繁哲徳監訳　根拠に基づく医療 EBMの実践と教育の方法.OCC株式会社, 1998）
2）Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical Epidemiology : The Essentials(3rd ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1996
（日本語訳　福井次矢監訳　臨床疫学　EBM実践のための必須知識.医学書院MYW, 1999）
3）中嶋宏監修.EBMのための情報戦略　エビデンスをつくる，つたえる，つかう.中外医学社,2000
4）Clinical Evidence issue 3. BMJ Publishing Group, 2000
5）Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Eng J Med 1995; 333: 1301-1307
6）Tanaka H, Date C, Chen H, Nakayama T, Yokoyama T, Yoshiie N, et al. Research activities of epidemiology in Japan cardiovascular disease. A brief review of epidemiological studies on ischemic heart disease in Japan. J Epidemiol 1996; 6: S49-59
7）松崎益徳．一次予防群における解析．J-LITシンポジウム，2000 Dec. 6；大阪
8）国民栄養の現状.第一出版株式会社,2000
9）Guide to clinical preventive services. Report of the U.S. Preventive Services Task Force (2nd ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1996
10）Canadian Task Force on Preventive Health Care. Available from: URL:http://www.ctfphc.org/