

## 連載

## ヘルスサービスリサーチ(19)

## 「診療ガイドラインとヘルスサービスリサーチ」

京都大学医学研究科薬剤疫学分野 樋之津史郎

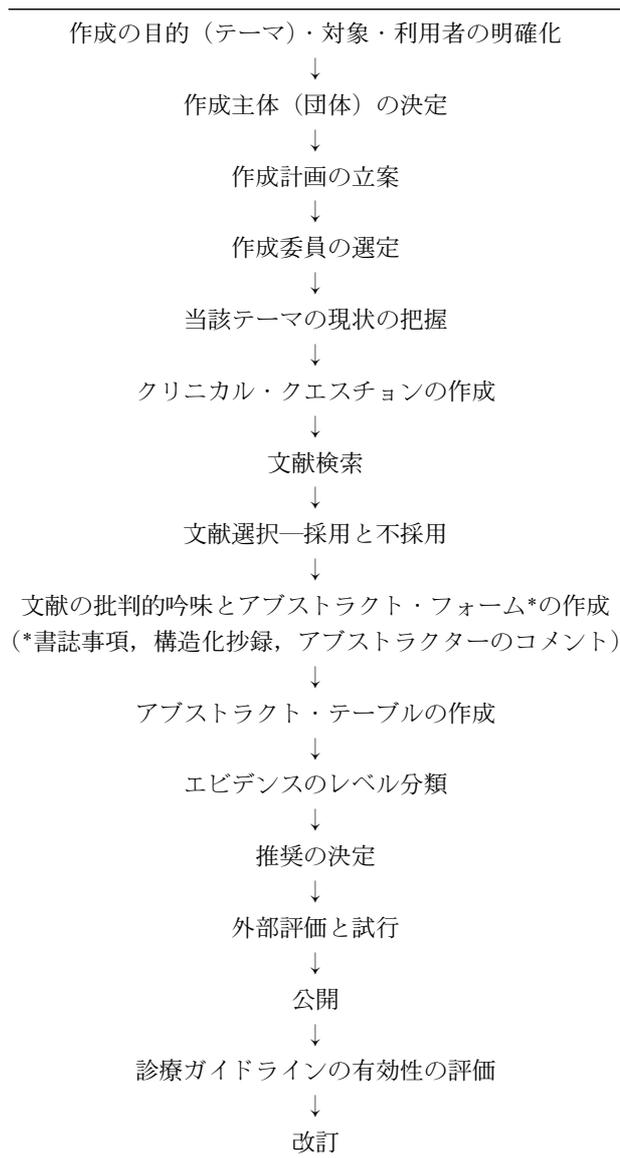
## はじめに

悪性疾患に限らず良性疾患に対しても近年多くの「診療ガイドライン」が公開されている。古代ギリシャのヒポクラテスの時代から無数の「診療の手引き」が作られてきた。しかしながら、それらはエキスパートが個人レベルで作成したものであった。1990年以後、急速に進歩したITとデータベースの技術を医療情報の分野に取り入れ、これまで手作業で行っていた文献検索をコンピュータで処理できるようになった。キーボードからコマンドを入力することによって複雑な検索式を短時間で実行し、論文のリストとして出力するようになった。その技術を利用し Evidence-based Medicine (EBM) の手法を用いて作成された「診療ガイドライン」は、診療という“ヘルスサービス”が、有効で安全に一定の水準以上で実施されるための指南書であり、サービスの質の向上のためのリサーチである“ヘルスサービスリサーチ”においても重要な位置づけになる。ガイドラインは書籍として販売されると共に、膀胱癌の診療ガイドラインのようにサマリーのみ英文にして学会の機関誌に掲載<sup>1)</sup>されることもある。またホームページ上にガイドラインの抜粋を掲載されている事も多い(各学会、癌治療学会、Mindsなど)。筆者は泌尿器科専門医、指導医であることから、泌尿器癌のガイドライン作成に複数関わってきた。これまでのガイドライン作成の経験から、この“ヘルスサービス”の作成時点の標準をどのように決めながら診療ガイドラインがいかにして作成されるかといった診療ガイドラインの作成手順を紹介し、泌尿器癌領域のガイドラインの国際比較を行う。そしてガイドラインの位置づけと限界を考察した後に、今後のガイドラインの方向性について、ヘルスサービスリサーチとの関連を含め、私見を述べたい。

## 診療ガイドライン作成の手順

診療ガイドラインとは「医療者と患者が特定の臨床状況で適切な決断を下せるよう支援する目的で、体系的な方法に則って作成された文書<sup>2)</sup>とされて

いる。近年日本で作られる診療ガイドラインのほとんどは、Mindsの「診療ガイドライン作成の手引き2007<sup>3)</sup>」を参考にして作成している。このMindsの手引きに書かれている作成手順のフローチャートを表1に示す。海外のリソースを探すと、英国NICE (National Institute for Health and Clinical

表1 ガイドライン作成手順のフローチャート<sup>3)</sup>

Excellence) のホームページにガイドラインマニュアル<sup>4)</sup>が掲載されている。NICE のマニュアルでは、まずガイドライン作成委員会の委員長を決め、必要なら臨床家のアドバイザーを決めるところから始まる。次にスコープを決め、それに合わせてガイドライン作成委員を決めて会議の準備をするように書かれている。これは、Minds の手引きにある「作成の目的、対象、利用者の明確化」を行って、「作成主体(団体)の決定」を行うことに対応している。まずは、対象を明確化することが重要である。例えば、前立腺癌診療ガイドライン(2006年版)では、泌尿器科医を対象に書かれてはいるが、序に「泌尿器科以外の先生方にも活用していただける内容であると理解しています」との記載がある。つまり排尿障害などの診療されている一般臨床医も読者として想定して作成されたわけである。これに対し精巣腫瘍診療ガイドラインのように、「転移があったとしても根治の望める数少ない固形がんであるが、一部の症例は難治例となる。また化学療法後の残存腫瘍切除には高度な技術が要求されること、および複数領域の医師による「集学的治療」が必要となる事から、経験豊富な施設で系統的な治療が行われる事が望まれる」と、かなり読者を限定して作成される場合もある。この点が、NICE にあるスコープを決めるという作業になる。

次に重要な作業がテーマを決め、クリニカルエスチョンを設定してそれに対応する文献検索を行う事である。文献検索して得られたエビデンスは、「エビデンスレベル」という個々の論文を評価する指標にてらして分類していく。この評価指標は様々なものが提案されているが、Minds の手引きに掲載されているものを一つの例として示す(表2)。いずれのエビデンスレベルもメタアナリシスや複数のランダム化比較試験の結果を最も高く評価し、これに続いてランダム化していない比較研究を評価し、観察研究をそれよりも低く評価する事が一般的であ

表2 Minds の手引きに記載されているエビデンスレベル

I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験に夜
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究(コホート研究)
IVb	分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

る。これらエビデンスをまとめ、クリニカルエスチョンに答える形でアンサーを短い文章で記載し、その推奨の程度を示す。Minds の推奨グレードを表3に示す。アンサーに加えて、詳しい解説をクリニカルエスチョンごとに記載し、引用文献を示すというのが、一般的な日本のガイドラインの書式である。例えば疫学の領域のようにクリニカルエスチョンを設定しにくい部分では、総論の分量を多くし、クリニカルエスチョンは2から4程度にする事も多く行われている。このようにして本文が作成され、全体の整合性やクリニカルエスチョン間の重複、総論との記載割合のバランスなどを委員からの意見をもとに調整する。最後に診断から治療のフローチャートを付けてドラフトが完成し、外部評価を受ける。そこでの指摘をもとにガイドラインが訂正され、最終版として再度委員が確認して公開に至る。日本のガイドラインの場合、多くは医療者を対象に書かれているので、それをもとに患者用のガイドラインを作成する事もある。一度作ったガイドラインは数年で内容が古くなるので、2-4年程度の周期で改訂を繰り返す事になる。

### 海外の診療ガイドライン

泌尿器癌の領域に絞って、海外のガイドラインを紹介する。ヨーロッパではEAU (European Association of Urology) の作成した診療ガイドラインが公開されている(<http://www.uroweb.org/guidelines/>)。EAU ガイドラインの書式としての特徴は、標準化した教科書的な書き方で、まずテーマ(たとえばEpidemiology and Aetiology)が示され、その解説が書かれて結論(引用した文献のエビデンスレベルも記載)と推奨(グレードの記載有り)が書かれて、それに引用文献がつづくという形式である。

これに対し、米国NCCN (National Comprehensive Cancer Network) の作成するガイドラインは特

表3 Minds 推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
B	科学的根拠があり、行うように勧められる
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

徴的な書式である。前半はフローチャート形式で診断後(一部診断プロセス)のアルゴリズムが書かれ、枝分かれしたところで、次のステップを別のページで再びフローチャートで記載するというものである。後半は解説が書かれている。NCCNのガイドラインの特徴の一つは、そのエビデンスに対する評価である。表4にEAUのエビデンスレベルとNCCNのCategories of Evidences and Consensusを示す。これを見てわかるようにEAUのエビデンスレベルは、日本のガイドライン同様に所謂EBMの実践の際に用いる一般的な評価であるが、NCCNの評価は、これにNCCNコンセンサスを取り入れ、特にCategory3は高いレベルのエビデンスがあったとしてもコンセンサスが得られなければ低く評価するという点に特徴がある。逆に低いエビデンスレベルであってもNCCNのコンセンサスがあれば2番目の評価である。NCCNのガイドラインは、新薬のFDAからの承認などに合わせて、頻繁に更新され、年に4回更新される事もある。これは、エビデンスの評価をパネルのコンセンサスを取り入れて行っている事が影響していると考えられる。

#### 海外のガイドラインと日本のガイドラインの比較

海外のガイドラインと日本のガイドラインを膀胱癌診療ガイドラインを例に比較してみる。すでに、書式に関しては日本はクリニカルクエスションとそのアンサーの形式、EAUは教科書形式で標準化した書式、NCCNは前半フローチャート、後半解説という違いは述べた。ここでは、ガイドラインに引用された論文について比較してみる。表5が2011年

末時点で最新の各ガイドラインに引用された論文数と、その中に含まれた日本からの論文数である。全体にNCCNガイドラインの引用論文数は少ないが、これは「治療ガイドライン」として作られているため診断後の記載に多くが当てられているためである。さらに、疫学の記載は少なく、疫学の部分に限ってみるとNCCNは2論文を引用するのみである。それに比べEAUガイドラインは標準的なEBMの手法を用いて網羅的に検索している事から引用する論文数も多くなっていると考えられる。197論文が引用されたその中に日本からの論文は3論文含まれている。いずれも治療に関する論文である。日本のガイドラインは、全体の引用論文数が95とNCCNガイドラインよりは多くなっているが、全体で16論文と日本の論文の引用は少ない。疫学に限ると17論文中8論文が日本の論文で、全体の半分を疫学の部分で引用している事になる。当然疫学は自国(あるいはその地域)の事情を把握する事を目的とするのでEAUやNCCNのガイドラインで日本の論文が1論文も引用されないのは当然ではある

表5 筋層非浸潤性膀胱癌の診療ガイドラインに用いられた引用文献数の比較

	日本泌尿器 科学会編	EAUガイド ライン	NCCNガイ ドライン*
全引用文献数	95	197	62
日本の論文	16	3	0
疫学	17	27	2
日本の論文	8	0	0

\* 筋層浸潤性膀胱癌も含む

表4 EAUとNCCNが用いる論文の評価

EAUのエビデンスレベル	
Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomized trials.
1b	Evidence obtained from at least one randomized trial.
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomization.
2b	Evidence obtained from at least one other type of self-designed quasi-experimental study.
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports.
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities.

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1:	The recommendation is based on high-level evidence (e.g. randomized controlled trials) and there is uniform NCCN consensus.
Category 2A:	The recommendation is based on lower-level evidence and there is uniform NCCN consensus.
Category 2B:	The recommendation is based on lower-level evidence and there is nonuniform NCCN consensus (but no major disagreement).
Category 3:	The recommendation is based on any level of evidence but reflects major disagreement.

が、治療の部分において海外の論文に引用される日本の論文が少ない事、日本のガイドラインにおいても治療の部分の78論文のうち日本の論文が8論文ということになり、エビデンスレベルを考慮して論文を選択すると日本の論文が少なくなってしまうという現実が明らかになる。それでも筋層非浸潤性膀胱癌の領域は1980年代から全国規模での内視鏡手術後の膀胱内注入療法に関するランダム化比較試験が複数行われており、エビデンスレベルの高い研究が他の泌尿器癌の領域に比べて多い方である。実際に膀胱癌に関するEAUのガイドラインには、これら日本で行われた臨床試験の論文が2論文引用されている。

### ガイドラインの位置づけ

定義の部分でも述べたが、診療ガイドラインは治療方針などを決める際の支援をする文書であり、必ずしも個々の医師が行う診療を制限するものではない。しかしながら、たとえば医療訴訟の際の参考資料として用いられる事は少なからずある。このような場面に安易に使われないよう、たとえば腎癌診療ガイドライン2011年版に「本ガイドラインは、あくまでも我が国における現時点での最も標準的と考えられる診療法を示したものであって、強制力を持つものではありません」と明示される事も多くなった。しかし、それでも訴訟などを考え、記載してある治療を行わなければならないと考える研修医などが少なからずいるのは事実である。

また、先に述べたように、日本のガイドラインであっても、エビデンスレベルの高い論文が海外の論文に偏る傾向にあり、本当に日本の患者さんを診療する際に当てはめて良いのかという疑問も生じる。診療ガイドラインを利用する際には、さまざまな情報を総合的に判断して治療方針を決定するべきであり、それが本来のEBMの実践である。

### ガイドラインの限界と問題点

ガイドラインの作成には、日本でのガイドライン作成手順に則ると少なくとも1年、場合によっては2年以上時間を要する事がある。そうすると、ガイドラインが発行された時には、その1年以上前までのエビデンスでガイドラインが作成されたことになる。新治療や新薬が次々と開発されている領域と、そうでない領域があると思われるが、少なくともある程度のタイムラグが最新の情報とガイドラインの間に存在しているという事は認識すべきである。また、ガイドラインが対象としている読者に自分が該当するのかということも十分考慮しなければならな

い。専門外の診療を、単にガイドラインに則って診療するだけでは質の高い医療を提供出来るとは限らない。たとえば専門医と専門医以外でガイドラインの遵守割合がどの程度で、その結果としての治療効果がどのくらい違っているかなどを明らかにしていくこともヘルスサービスリサーチの今後の課題ではないだろうか。

ガイドライン作成時のエビデンスの評価において、現在広く用いられているエビデンスレベルを使う事の妥当性も良く考える必要がある。エビデンスレベルは研究デザインをもとに分類されており、必ずしも研究デザインが実験的であるからと言って質の高い研究であるとは限らないのである。たとえば、質の低い症例数20例対20例のランダム化比較試験もあれば、質の高い症例数1500例の観察研究もある。ランダム化比較試験は、介入による治療効果を評価するには適した研究デザインではあるが、治療後かなり時間経過した時期に生じる頻度の低い有害事象を見つけるのはサンプルサイズと研究期間から、ほとんどの場合困難である。そのため、精巣腫瘍診療ガイドライン作成時には作成委員会の総意として症例数がある程度多く長期間観察した観察研究の結果は高く評価するようにした。対象疾患や、そのガイドラインに記載するテーマによってはエビデンスの評価も工夫するべきである。

ガイドラインが作成された後に問題になる事の一つがガイドライン-プラクティスギャップである。ガイドラインで推奨されたとしても、実際の診療に生かされないことが少なからずある点である。たとえば、Taiwanで「うつ病の患者に対するベンゾジアゼピン系薬剤の単独投与は勧められない」とガイドラインが警鐘をならしても、医師の処方動向はほとんど変化しなかったというレセプトデータを用いた研究<sup>5)</sup>もある。この研究では、精神科専門医と一般内科医でベンゾジアゼピン系薬剤の単独投与割合を比較しているが、精神科専門医はガイドラインの前後のいずれの時期も一般内科医よりも単独投与割合が低い。このことから、一般内科医には更にきめ細かな情報提供が必要になる。こうした研究は、ヘルスサービスリサーチの一例である。ガイドラインを作成する側は、可能な限り最新の情報を取り入れて実際の診療に役立つガイドラインを作成するべきであり、ガイドラインを使用する側は、最新のガイドラインを参照するようにし、そこに書かれている「強く勧められる」治療や「勧められない」と書かれている治療に関しては、自分の診療に十分生かすようにしなくてはならない。

### 診療ガイドラインとヘルスサービスリサーチ

すでに述べたように、診療ガイドラインは作成プロセスから考えて公開された時点ですでにある程度古くなっているという点と、ガイドラインが公表されたとしても実際の診療の場での処方行動や検査計画などと乖離が生じている可能性があるという点において問題点がある。つまり、現実に行われているヘルスサービスがどの程度ガイドラインに則って行われているのか、どの分野、どの疾患領域にそのギャップが大きいのかを知る事は重要な事であると考ええる。そして、その乖離が大きい理由が何に起因しているのかを分析する事によって、今後ギャップを少なくする事が可能になってくる。単純に新知識が広まるのに時間がかかっているだけなのか、ガイドラインに記載されている内容が海外のエビデンスを参考にしていないために日本の現状に合わないのか、リソースの問題で行いたいのに行えないのか、様々な理由が存在すると思われる。それらを少しずつでも明らかにしていく事が重要であると考ええる。

試みに、ヘルスサービスリサーチの主要雑誌である Health Services Research および BMC Health Service research における clinical guideline をキーワードに含む論文 Pub-Med で検索したところ、Health Services Research では17件、BMC Health Service research では89件あった(検索式を表6に示す)。そのうち、日本からの論文は、白内障のガイドラインとの関係を考察した Sekimoto M, Imanaka Y らの質的研究<sup>6)</sup> 1つのみであった。海外の論文も、まだ探索的な研究の域を出ていないものが多い。一例をあげると、スペインの Kotzeva A らの研究<sup>7)</sup>は Mixed methods を用いて一般医のガイドラインに対する認知と行動について研究するデザインペーパーである。そのため、まだ結果は得られていない。また、Chapman NH らの研究<sup>8)</sup>は、静脈血栓塞栓症の予防についてのガイドラインが発症リスクにあわせて予防薬の投与や弾性ストッキングの

使用などを推奨しているが、それらの適用実態を半構造化面接を行って調査する研究を行った。少しづつ、こうした研究が緒に就いてきた感がある。今後の発展が期待される。

### これからの日本の診療ガイドライン

最後に、今後の診療ガイドラインについて、私見を述べたい。

まず、日本で行われた研究の論文が日本のガイドラインにも、海外のガイドラインにも多く引用されていない点についてであるが、これは、可能な領域で臨床試験(特にランダム化比較試験)を行っていく努力をしなくてはならない。基礎研究と違い、臨床研究は計画にも実施にも時間がかかり、特にランダム化比較試験であれば同意取得率が研究遂行のペースを決める重要な因子になる。広く一般の人々に医療の不確実性や、現在の医学が多くの疾病に対する最適な治療法を見いだすに至っていない事を知ってもらう努力をし、臨床研究、臨床試験の必要性を理解してもらう土壌を作っていく必要がある。

しかし、すべての領域、すべての臨床的疑問に答える方法がランダム化比較試験であるかと言えば、そうではない。領域によっては、よくデザインされた観察研究を行う事によって最も質の高いデータを得る場合も少なからずある。

こういった研究を積み重ねて、質の高いガイドラインを作成しなければならず、一度作成したガイドラインは、適切なタイミングで改訂が必要である。現在の日本のガイドラインの作成過程は、手間と時間がかかり、改訂作業にも1-2年を要する。これは私見であるが、1年に何回か当該領域の学会集会などの時にガイドライン作成委員が集まり、その時点でガイドラインに追記すべきポイントをエビデンスとコンセンサスを用いて記載し、マイナーな改訂を行ってはどうかと思う。その改訂は必ずしも冊子の改訂までに行わず、学会や Minds のホームページに掲載して手間とコストを節約する。それらが2年から3年してまとまった時期に大幅な改訂を行い、冊子も新しくして発行すれば良いのではないかと考えている。今後も泌尿器領域においては引き続きガイドライン作成に関わっていくと思われるので、一つの改善点として今後提案していきたいと考えている。

### まとめ

診療ガイドラインについて、日本でのガイドライン作成過程と海外のガイドラインとの比較を行った。また、現在の診療ガイドラインの位置づけと問

表6 検索式

Search	Query	Item found
#1	Search 0017-9124 [is]	2,615
#2	Search 1472-6963 [is]	1,830
#3	Search clinical guideline	41,522
#4	Search #1 AND #3	89
#5	Search #2 AND #4	17

注：0017-9124は BMC Health Service research の ISSN, 1472-6963は Health Services Research の ISSN. PubMed で ISSN を指定して雑誌を限定した検索をする場合は ISSN のあとに [is] をつける。

題点を, 泌尿器癌の診療ガイドラインを例に述べた。ヘルスサービスリサーチとの接点としては, ガイドライン-プラクティスギャップの存在と, それを埋めるために必要な情報収集手段としてのヘルスサービスリサーチについて述べた。診療ガイドラインは, 扱う領域や想定する読者によってそれぞれ程度は違うが, 限界や問題点が存在することをガイドライン作成者は十分認識している。今後その問題点を解決すべく作成プロセスも含めて改善が進んでいくと期待している。

## 文 献

- 1) Committee for Establishment of the Clinical Practice Guidelines for the Management of Bladder Cancer and the Japanese Urological Association. Evidence-based clinical practice guidelines for bladder cancer (summary-JUA 2009 Edition). *Int J Urol* 2010; 17(2): 102-124.
- 2) Field MJ, Lohr KN. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1990.
- 3) 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人, 編. *Minds 診療ガイドライン作成の手引き* 2007. 東京: 医学書院, 2007.
- 4) National Institute for Health and Clinical Excellence. *The Guidelines Manual 2009*. 2009. <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/developingniceclinicalguidelines/clinicalguidelinedevelopmentmethods/GuidelinesManual2009.jsp> (2012年 2月10日アクセス可能)
- 5) Lai IC, Wang MT, Wu BJ, et al. The use of benzodiazepine monotherapy for major depression before and after implementation of guidelines for benzodiazepine use. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36(5): 577-584.
- 6) Sekimoto M, Imanaka Y, Kitano N, et al. Why are physicians not persuaded by scientific evidence? A grounded theory interview study. *BMC Health Serv Res* 2006; 6: 92.
- 7) Kotzeva A, Sola I, Carrasco JM, et al. Perceptions and attitudes of clinicians in Spain toward clinical practice guidelines and grading systems: a protocol for a qualitative study and a national survey. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 328.
- 8) Chapman NH, Lazar SP, Fry M, et al. Clinicians adopting evidence based guidelines: a case study with thromboprophylaxis. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 240.