



# EBMとは?

津本 周作

島根医科大学医療情報学講座

E-mail: [tsumoto@computer.org](mailto:tsumoto@computer.org)

# Overview

- EBMとは?
  - EBMの背景: 臨床疫学, Clinical Evidence
  - EBMの手順
- メタ分析
  - 異なる検定で得られた結果を統合
- 共通データ
  - 肝炎

**EBM**  
**(Evidence-based Medicine)**

# EBMとは?

- Evidence Based Medicineの略
- “the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients  
(David L. Sacket)
- 入手可能で最良の科学的根拠を把握した上で、個々の患者に特有の臨床状況と価値観に配慮した医療を行うための行動指針

# EBMとは? (2)

- EBM: Gordon Guyatt (McMaster U), 1991
- 例: 貧血が疑われた場合での診断の進め方
- 従来: ショットガンのような検査・診断
  - 問診, 鑑別診断(検査), 治療, 経過観察
- 今後のありかた: sensitivity, specificityといった定量的なデータに基づいた検査・診断
  - Clinical Evidenceに基づいたガイドライン

# Clinical Evidenceの例

- 心血管イベントの一次予防
  - 有益である可能性が高い
    - 果物・野菜を多く食べる
    - 身体活動 (運動不足の解消)
    - 禁煙
  - 無効ないし有害である
    - $\beta$  カロチン
  - 降圧のための特異的介入
    - 有益である
      - 高リスク者に対する利尿剤
      - 高リスク者に対する  $\beta$ -blocker

# EBMと臨床疫学

- EBMという言葉はGuyattによって提唱されたが、もともとは臨床疫学と呼ばれていた。
- 臨床疫学: 「病気の起こりやすい状況について、研究する科学」
- Feinstein (1968): 診断, 予後, 治療などに関するデータを定量的な解析することによって, 各患者で適切な臨床判断を行うことを提唱
- 生物医学的な知識に新しい疫学的手法を統合, 患者集団の診断, 予後, 治療などに関するデータを定量的に解析する学問分野。

# EBMの背景

- 従来: 患者が異なり, 診療する医師が異なれば, 検査や治療の進め方が異なるのは当然, 決定は個々の医師の自由裁量
- 「名医」: 手術成績が地域で数倍異なる
- 診療・治療: 経験的
  - かかった医師によって, 疾患の予後が変わる。
  - 早期診断は医者有能力
- 信頼できるデータに基づく, スクリーニングの必要性
  - 検診 (血便の50%→大腸ポリープ)



# EBMの背景(2): ガイドライン

- 診療ガイドライン
  - 統一した概念に基づいて、診断・治療の標準化を行う
  - 例: 喘息 (Step1: 軽症間欠型)
    - 週1~2回の発作/ 症状は間欠的で短い
    - 吸入/経口薬: 頓用
  - EBM: 多くの研究を整理して、最良の診療行為を決定
  - EBMに基づいた最良のガイドライン作成が必要
- 米国(AHRQ)ガイドライン:  
<http://www.guidelines.gov>

## EBMの背景(2): ガイドライン(2)

- ガイドラインによる勧告とEvidenceとの対応
- A: 強く支持する根拠がある: I
- B: 中程度の強さの根拠がある: II, III
- C: 弱い根拠しかない: IV
- D: 全く、ほとんど根拠がない: V

# EBMの展望

- 偶然性の強い個人的な経験や観察に基づく医療  
→体系的に観察・収集されたデータに基づく  
医療への転換
- 基礎医学的な知識の臨床応用という立場から、  
患者から得られた観察データを重視する立場
- データに対する生物統計学的手法の実践
- 客観的なデータの生成・活用

# EBMの手順

疑問点の抽出

文献の検索: 疑問点を扱った文献があるか?

yes

no

Evidenceの質の評価:  
結論が一定しているか?

データ収集

yes

no

Evidenceの  
適用性の判断

メタ分析

決断分析・  
費用効果分析

# EBMの実際

疑問点の抽出: Problems

文献の検索: Information Retrieval

yes

no

Evidenceの質の評価:  
Evaluation

Data Acquisition

yes

no

Evidenceの  
適用性の判断

Meta  
Analysis

Decision Analysis  
Cost-Effect Analysis

# EBMの実際的な問題点

- ほとんどのEBMのガイドは:
- 文献検索とその文献の読み方(評価)中心
- 「その文献がEvidenceとなりうるか、  
読者が判断するための指針」
  
- データ収集・解析についてのガイドはほとんど  
ない
  - ただし文献の評価において、データ解析についての知識を利用。 → 文献の結果が「汎化」できるか?を判断する

# EBMの手順(1): 疑問点の抽出

- 実際の症例での疑問 → 疑問の抽出
- 疑問の領域
  - 診断, 予後, 治療, 副作用, 因果関係
- 疑問を構成する要素:
  - 対象患者, 医療技術, 結果(疾患の有無・治療効果)
- 例: ペニシリンアレルギー歴のある患者に皮内テストをした時に, どれくらいアレルギーが発生するか?
- 例2: 細菌性髄膜炎の予後は何によって決まるか?

## EBMの手順(2): 文献の検索

- 文献検索: Online Journal, PubMed (Medline)
  - PubMed: Webベースの検索システム
- 情報源: Textbook, Journal, 文献データベース



# EBMの手順(3): エビデンスの質の評価

- 原著論文の妥当性・信頼性の評価
- 文献の妥当性: 内的妥当性・外的妥当性
  - 内的妥当性:
    - 文献中での患者データに関する結論がどれだけ正確か?
    - Bias, 偶然
    - Bias: systematic Error, 偶然: random error
  - 外的妥当性:
    - 得られた結論が直接研究の対象となった患者群以外の患者にどれくらい普遍的に適用できるか?
- Step3: 内的妥当性の評価

## EBMの手順(3): エビデンスのタイプ

- I a: ランダム化比較試験のメタ分析による
- I b: 少なくとも1つのランダム化比較試験による
- I c: 対象者がすべて死亡または死亡者なしの場合
- II a: 少なくとも1つのよくデザイン化された非ランダム化比較試験のメタ分析による
- II b: 少なくとも1つのよくデザイン化された非ランダム化比較試験による
- II c: 少なくとも1つの他のよくデザイン化された準実験的研究による

## EBMの手順(3): エビデンスのタイプ(2)

- Ⅲa: 比較研究や相関研究, 症例対照研究等よくデザインされた非実験的記述研究のメタ分析
- Ⅲb: 比較研究や相関研究, 症例対照研究等よくデザインされた非実験的記述研究
- Ⅳ: 症例研究/質の低いコホート, 症例対照研究
- Ⅴ: 専門家委員会の報告や意見, あるいは  
権威者の臨床試験

## EBMの背景(2): ガイドライン(2)

- ガイドラインによる勧告とEvidenceとの対応
- A: 強く支持する根拠がある: I
- B: 中程度の強さの根拠がある: II, III
- C: 弱い根拠しかない: IV
- D: 全く、ほとんど根拠がない: V

# EBMの手順(3): 研究デザイン

- 証明力の強さ
  - ランダム化比較試験 > コホート研究 > 症例対照研究 / 横断研究 > 症例報告
- ランダム化比較試験(RCT)
  - 適格症例を無作為に治療群と対照群とに割り付ける方法
  - 試験群比較性が優れている
  - 必要な症例数が理論的に得られている
  - 例: 2群Event
    - 発生確率(0.4, 0.45): 3486例 ( $\alpha:0.01, \beta:0.95$ )
    - 発生確率(0.3, 0.7): 52例 ( $\alpha:0.01, \beta:0.95$ )

## EBMの手順(3): 研究デザイン(2)

- コホート研究
  - 何らかの共通要因(患者群, 職業等)をもった集団を追跡, Event(死亡, 疾病等)の発生を観察し, Eventと要因との関連を検索する方法
  - 原因→結果: 前向き研究(prospective study)
- 症例対照研究 (← Data Mining)
  - ある疾患に関して, 危険因子候補を限定し, 交絡因子をマッチングしたケースとコントロールについて危険因子候補と疾患との関連を検索する方法
  - 結果→原因: 後向き研究(retrospective study)

# EBMの手順(3): 研究デザイン(3)

- 横断研究 (← Data Mining)
  - 観察集団においてある時点での疾病の有無と要因との関連を記述する方法
- 証明力の強さ
  - ランダム化比較試験 > コホート研究 > 症例対照研究 / 横断研究 > 症例報告

## EBMの手順(3): エビデンスのタイプ

- I a: RCTのメタ分析
- I b: RCT
- I c: 対象者がすべて死亡または死亡者なしの場合
- II a: Cohort Studyのメタ分析
- II b: Cohort Study
- II c: Outcome study
- III a: Case-control studyのメタ分析
- III b: Case-control study
- IV: Case-study / Low-quality Case-control study
- V: Experts' comments



# EBMの手順(3): 臨床カテゴリー別研究分類

## 1. 臨床研究

1. 診断・検査の特性
2. 患者の予後
3. 治療の有効性
4. 危険因子または医療障害
5. 頻度

## 2. データ統合型研究

1. 決断分析(Decision Analysis)
2. 費用効果(Cost-Effective Analysis)
3. 定量的総説(Meta Analysis)

## EBMの手順(3): 研究分類と適切な研究デザイン

1. 診断・検査の特性: 検査特性分析, ROC
2. 患者の予後 : cohort, RCT, meta
3. 治療の有効性 : RCT, meta, decision analysis
4. 危険因子 : 症例対照, cohort, RCT
5. 頻度 : 横断, cohort
6. 治療方針 : decision analysis
7. 費用 : 費用効果分析
8. 総説・文献報告 : meta analysis

# EBMの手順(3): 臨床研究の質の評価

1. 研究の目的?
2. 患者への説明・同意の取得方法?
3. 結果の評価項目(endpoint)は適切か?
4. 副作用等の評価項目は適切か?
5. 比較対照の治療方法の選択は適切か?
6. Bias、交絡因子への考慮はなされているか?
7. 対象選定方法は適切か?
8. 必要症例数の検討はなされているか?
9. 患者追跡の方法や打ち切り基準は明確?
10. 統計的手法の選択は適切か?
11. 結論の臨床応用の可能性は?

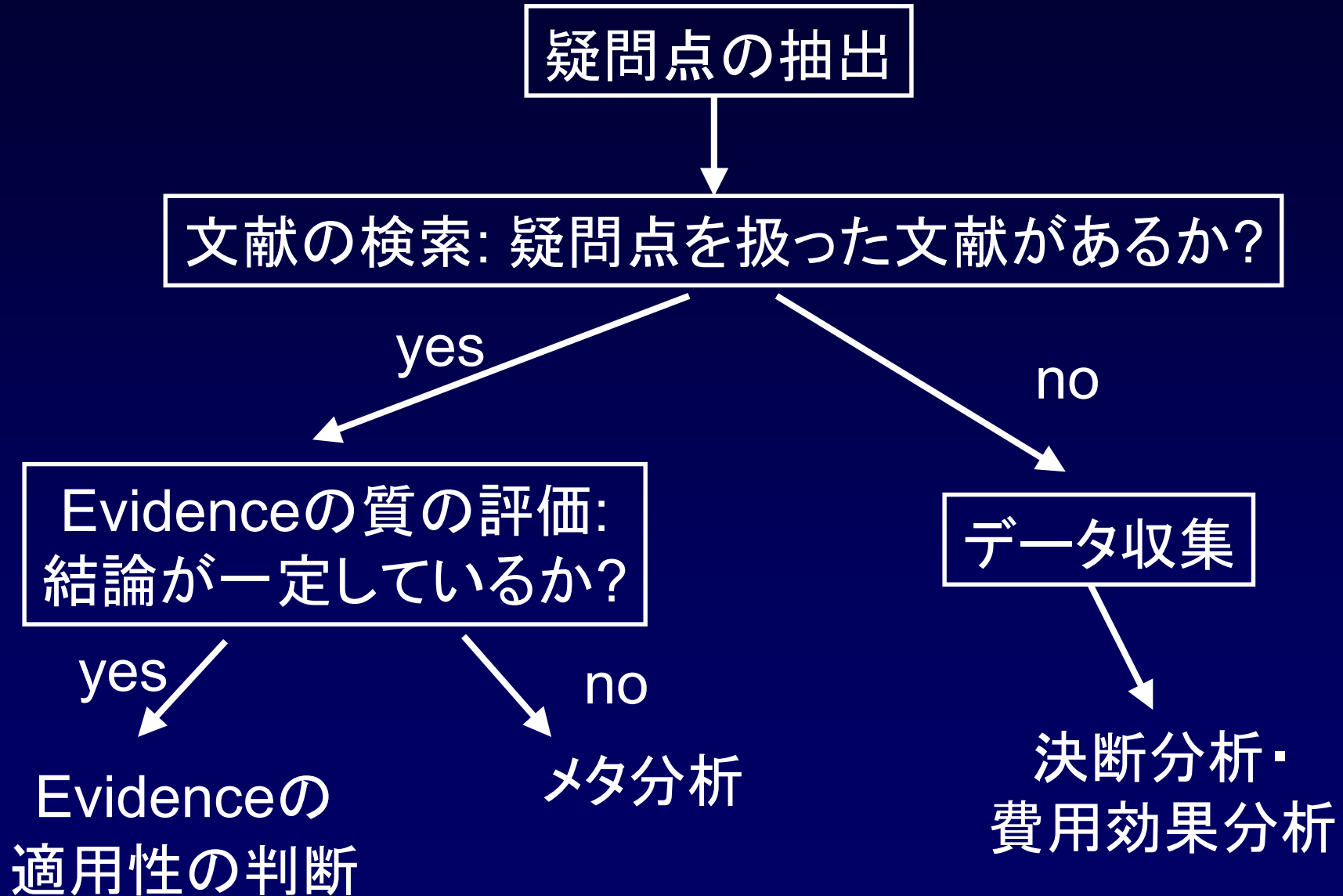
# 臨床研究の質の評価: 統計学的な視点

1. Design: RCT, cohort, meta-analysis
2. 結果の評価項目(endpoint)
3. Bias、交絡因子への考慮はなされているか?
4. 対象選定方法は適切か?
5. 必要症例数の検討はなされているか?
6. 患者追跡の方法や打ち切り基準は明確?

## EBMの手順(4): エビデンスの適用性判断

- 病態生理に違いはないか？
- 薬物代謝などの人種差・個人差はないか？
- 患者コンプライアンスに違いはないか？
  - 治療指示にしたがっているか？
- 医療施設・医師の能力に違いはないか？
- 診断・治療の有効性, リスクに影響を与える併発疾患はないか？
- ベースライン・リスクの程度に違いはないか？
- 患者・家族の意向は？
- 倫理的な問題点はないか？

# EBMの手順



# EBMの適用例

- 痛風発作の症例
  - 高尿酸血症→痛風→痛風発作
- Step1: 疑問の定式化
  - 無症候性高尿酸血症に予防治療すると、痛風発作の発生が減るだろうか？
- Step2: Evidenceの収集 → 文献収集
- Step3: Evidenceの質の評価
  - Cohort study:
  - UA>9: 年間発症率 0.049 / 累積(5年) 0.22
  - 7.0<UA<8.9: 0.005 / 0.03
  - UA<7.0 0.001 / 0.005
- Step4: 適用性判断
  - UA>9 の患者 → 予防治療の必要性

# EBMとアクティブライニング

- Step1: 疑問の定式化
- Step2: Evidenceの収集
  - 情報源からのEvidence
  - データからのEvidence
- Step3: Evidenceの質の評価
  - 得られたEvidenceの「客観的」評価
- Step4: 適用性判断
  - 得られたEvidenceの「主観的」評価



# 臨床研究の質の評価: 統計学的な視点

1. Design: RCT, cohort, meta-analysis
2. 結果の評価項目(endpoint)
3. Bias、交絡因子への考慮はなされているか?
4. 対象選定方法は適切か?
5. 必要症例数の検討はなされているか?
6. 患者追跡の方法や打ち切り基準は明確?

# まとめ

- EBMをアクティブマイニングの立場から眺める:
  - いまだにData Scienceの立場からのアプローチは十分でない
  - 情報検索等の手法の導入がなされていない
- 今後の展望
  - EBMとアクティブマイニングの研究の対応づけ

## 参考文献

- 福井次矢: EBM実践ガイド, 医学書院
- 梶俊彦: EBM –医学研究・診療の方法論, 中外医学社
- EBM Journal, 中山書店
- Clinical Evidence, 日経BP社

# メタ分析

# 系統的レビュー(Systematic Review)

- ある問題に対して、これまでなされた研究成果を集積し、全体として結論を導くアプローチ
  - 一般的なレビューと異なり、仮説を1つに絞る
  - どのデータベース、検索方法を用いたか詳細に記載する。
  - 論文の選択基準を明確にする。
  - とりあげた論文は批判的に評価する。
  - 結果を量的に要約する。
  - 解釈・評価はEvidenceに基づく

# メタ分析(Meta Analysis)

- 系統的レビューの一種
  - 一般的なレビューと異なり，仮説を1つに絞る
  - どのデータベース，検索方法を用いたか詳細に記載する.
  - 論文の選択基準を明確にする.
  - とりあげた論文は批判的に評価する.
  - 結果を量的に要約する.
  - 解釈・評価はStatistical Evidenceに基づく

# メタ分析(Meta Analysis)の手順

- 関係のある論文をもれなく見つけ出す(検索)
- どの論文を解析に含めるか決定する(選択)
- 各論文について要約する
- 解析
  - 均一性の検定
    - 均一: random effect model, 非均一: fixed effect model
  - Fixed effect model: Mantel-Haenzel, Peto  
general variance-based  
(オッズ比, 相対リスク, 差)
  - Random effect model: DerSimonian-Laird  
(比, 差)
  - 不均一性の理由の検討

# メタ分析(Meta Analysis)の測定基準

- 有意水準:  $p$ 値,  $Z$
- 効果サイズ:  $r$ ,  $Z$ (Fisher),  $d$
- 決定指数:  $r^2$
  
- 有意水準 = 効果サイズ  $\times$  研究サイズ
  
- メタ分析では, 有意水準と効果サイズをそれぞれ「測定値」とみなし, 統計解析を行う
  - 有意水準, 効果サイズの不均一性:
    - カイ2乗検定



# メタ分析での解析手順

- 各論文で使用された検定, 標本数(N), 期待された効果の方向,  $Z$ ,  $p$ 値を抽出する.
- 抽出された $N$ ,  $Z$ ,  $p$ より,  $r$ ,  $r^2$ ,  $r$ のFisher補正值,  $d$ を算出.
- これらの指標の他, 出版年等必要なデータを加えた表を作成
- 表に基づいて解析を行う
  - $Z$ ,  $r$ ,  $Z(\text{fisher})$ を重み付けして結合する。

## 有意水準の指標

- Z, Fisherの補正值(Z(fisher)),  $r$ ,  $r^2$ ,  $d$  は検定で用いられた推測統計値から変換
- Z: 標準正規偏差
- 例: t検定, カイ二乗検定

$$t: \quad Z = \left( df \left( \log \left( 1 + \frac{t^2}{df} \right) \right) \right)^{\frac{1}{2}} \left( 1 - \left( \frac{1}{2df} \right) \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$\chi^2(1): Z = \sqrt{\chi^2}$$

# 積率相関係数への変換

- $r$  : 積率相関係数,  $r^2$  : 決定指数

$$t : r = \left[ \frac{t^2}{(t^2 + df)} \right]^{\frac{1}{2}}$$

$$\chi^2(1) : r = \left( \frac{\chi^2}{N} \right)^{\frac{1}{2}}$$

# 効果サイズの指標

- Z(fisher):  $r$ に関するFisherの補正值(Z(fisher))
  - 推測統計量が極端な値をとった場合,  $r$ の分布が歪む. この歪みを補正.

$$Z(\text{Fisher}) = \frac{1}{2} \left( \log \left( \frac{1+r}{1-r} \right) \right)$$

- $d$ : 2グループ間の平均の「差」(標準化)

$$d = \left( \frac{4r^2}{1-r^2} \right)^{\frac{1}{2}}$$

# メタ分析(Meta Analysis)

- Z(Fisher),  $r$ ,  $r^2$ ,  $d$  によって, 各論文の検定が異なっているにもかかわらず比較できる.
- $N=10$ ,  $r=0.500$ 
  - $Z(\text{Fisher})=0.549$ ,  $d=1.155$
  - $t(8)=1.633$ ,  $F(1,8)=2.667$ ,  $\chi^2(1)=2.500$

共通データ

# 共通データ：肝炎

- Data Providerとの交渉中 → 高林Dr.
  - 千葉大第一内科第二研
  - 成果報告会への専門家の出席
- Data
  - 病院情報システム：電子化
  - Protocolデータシート：電子化？
  - 退院時サマリ：電子化

## 共通データ：肝炎

- データマイニングによるHBs抗原陽性患者、HCV陽性患者の予後に関する研究
- B型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルス陽性患者は、肝炎を経てその後肝硬変、肝癌へと進行する。しかしここでどのような因子がこれを増悪するのか、またそれぞれの時期と相関するのか、必ずしもわかっていない。また治療による効果についても検討する必要がある。



# 共通データ：肝炎

1. 症例の選択
2. 千葉大学医学部附属病院に受診している患者のうち
  1. HBs抗原、HCV抗体陽性患者の選択
  2. 病理所見をとらえている症例の選択
  3. 予後の明らかな患者（入院情報、最終診療日）

# 共通データ：肝炎

1. 検査データ
2. 個人情報（飲酒歴、家族歴、その他）
3. 輸血データ
4. 治療法
5. 予後に関するデータ（病理、入院、最終診療日）

# 共通データ：肝炎

- 検討内容
  - 病期と関連する検査データの経時的変化
  - 病期を推定する検査データの検索
  - 個人データ（飲酒など）の予後に及ぼす影響
  - 治療法による予後の検討

# まとめ

- EBMをアクティブマイニングの立場から眺める:
  - いまだにData Scienceの立場からのアプローチは十分でない
  - 情報検索等の手法の導入がなされていない
- 今後の展望
  - EBMとアクティブマイニングの研究の対応づけ
  - メタ分析