

INFORMATION

コクランの概要と日本支部の設立

大田 えりか 森 臨太郎 (国立成育医療研究センター研究所)

コクランの概要

コクラン (Cochrane: www.cochrane.org) とは、ランダム化比較試験 (RCT) をまとめることによる科学的根拠の集積の重要性を説いていた、イギリス人医師の Archibald Lemnan Cochrane (1909～88) の意志を受継ぎ、イギリス人産婦人科医師で周産期疫学者の Iain Chalmers の主導のもと、1992 年にオックスフォードで設立された国際的な非営利団体である。コクランによって、系統的レビューとよばれる、同じ研究課題に関して検討した研究を網羅的・系統的に検索し、その結果を質に応じて吟味したうえで必要に応じて統計学的な統合を行う手法が確立された。コクランは、研究を通して得られた膨大な量のエビデンスを、医療に関する意思決定に役立てるために、企業からの資金提供やその他の利害関係のない、信頼性の高い、アクセス可能な医療保健情報を生み出している。現在、53 の分野、16 の方法論のグループで行われ、130 か国以上の研究者、医療従事者、医療消費者、介護者、アドボカシー運動の支援者、保健医療に関心のある人々が参画し、5000 以上の系統的レビューを作成する世界的なネットワークである。コクランレビューの結果を診療方針に応用していくことが根拠に基づく医療 (evidence-based medicine: EBM) の同義語ともなるくらい浸透し、医療分野における 10 大発明のひとつとまで言われ、コクラン系統的レビューは国際医学英文誌のトップ 10 ジャーナルにランクインしている。世界保健機関 (WHO) とのパートナーシップをはじめ、世界中の保健医療分野に影響を与えている。

コクランが果たしてきた役割

コクランが果たしてきた役割は、主に①診療意思決定の論理化、②利益の相反への挑戦、③医療消費者の主体的参画、④臨床試験の質の向上、⑤医療以外への手法の応用、の 5 項目があげられる。コクランは系統的レビューを出版することを通して、診療現場や政策における意思決定を整理、その情報を提供することで診療の意思決定プロセスの論理化、すなわち EBM を推進してきた。

2 つ目が、利益相反への挑戦であり、コクランは医薬品・医療機器メーカーから、いっさいの資金を受け取らない方針であるため、研究者のボランティア精神と政府などの公的研究資金で運営されている。3 つ目は、医療消費者 (consumer) の主体的参画であり、コクラン系統的レビューでは、通常のアブストラクトのほかに plain language summary というわかりやすい言葉での説明がついており、一般の人が論文の内容を理解できるように情報発信することを心がけている。論文の査読者には必ず医療者ではない医療消費者が入り、わかりやすい言葉で記載されているかどうかの確認が入る。4 つ目に、臨床試験の質の向上があげられる。同じ診療課題に関する臨床試験に関して徹底的に整理することで、その研究を行うことの必然性や、研究デザインの最適化が進むことになる。

さらに、臨床研究の初学者にとって系統的レビューを経験することは大きな教育的効果をもつ。系統的レビューを行うことにより、臨床試験の質そのものの向上にも役に立つとされている。イギリスでは、臨床試験の研究費取得のための申請書に必ず系統的レビューを実施し、報告する必要がある。本当に行う必要がある研究に資金を提供するという確

認の意味もあり、限りのある資源を有効に使うために系統的レビューは役立っている。最後に、医療以外への手法の応用として、コクランの系統的レビューの手法を教育、福祉、開発、犯罪予防という医療以外の社会学的分野に応用した「キャンベル共同計画 (<http://www.campbellcollaboration.org/>)」もある。

コクランレビューのプロセス¹⁾(表1)

1 研究疑問を設定する (PICOs)

コクラン系統的レビューは、研究疑問を設定することから始まる。研究疑問の設定は、PICOsに当てはめて考えるとわかりやすい。PICOsとは、population/participants (研究の対象となるのはどのような人か?), intervention (どのような治療または予防的な介入なのか?), comparison/control (比較群は何か? 介入なし、偽薬、通常治療または他の薬剤なのか?), outcomes (どのような結果か?), study design (どのような研究デザインを含めるか?) のことである。コクランレビューのタイトルには、標準的な形式があるため、PICOsで設定した研究疑問をタイトルに変え、53のグループの中から該当するテーマのグループを探してタイトルを登録する。

コクランで新しいタイトルを登録するには、以下の3つのポイントがある。①登録・出版されているコクランレビューとPICOsが重複していないこと。すでに登録・出版されているものは登録できないので、Cochrane library (<http://www.cochranelibrary.com/>)²⁾を検索し、既存のコクランレビューで出版されていないかを確認する必要がある。②RCTがいくつか出版されていること。Cochrane libraryのtrialsというところをクリックして、自分の考えた研究疑問のRCTがあるかどうか確認する必要がある。最低2つ以上の研究がないと、メタ解析することができない。③臨床で実際に行われている介入であり、重要なトピックであること。各グループのホームページにタイトル登録の方法が記載されている。タイトルを登録したチームが、出版をする権利を取得する。これは、同じ系統的レビューを同時期に重複して作成して資源を無駄にしないために実施されている。タイトルが登録されると、プロトコル(計

表1 コクランレビューのプロセス

1. 質問を設定する (PICOs)	
2. 適格基準を計画する	
3. 方法を計画する	▶ タイトルを登録する
4. 研究を検索する	
5. 研究を選択する	
6. データを収集する	
7. バイアスのリスクを査定する	
8. 結果を分析して表示する	
9. 結果を解釈し結論を記述する	
10. レビューをアップデートし、改善する	▶ プロトコルを出版する
	▶ レビューを出版する
	▶ アップデート版を出版する

画書)を作成する。

2 研究の選定基準を計画する

レビューに組み入れる、または除外する研究を決定するための基準をつくる。上記で設定したPICOsに沿って、基準を作成することが勧められる。P (対象者): 対象者の健康状態および背景を明確に定義する。I (介入): 処方、要領、供給方法、頻度、機器、単独あるいは他の介入との組合せなど、詳しく記述する。C (比較群): 具体的な比較群 (介入なし、偽薬、通常治療など) を介入群と同様に、詳しく定義する。O (結果): 通常、結果が研究の選定基準の一部となることは稀である。着目した結果を測定していない研究がレビューに組み込まれることはあるが、それらの研究は結果の解析に寄与することはないため、文献の全体像を提示するために、それらの研究を組み入れることは重要である。S (研究デザイン): 介入や予防の効果をみる系統的レビューの場合は、RCTの研究デザインを採用する。

RCTには、individual RCT (個人単位で、治療や検査を受ける群と受けない群などの2つ以上のグループに症例割付を行う方法)、cluster RCT (施設などの集団で、症例割付を行う方法)、quasi-randomized RCT (交互割付のような、ほぼランダムであるが完全にはランダムではない割付法)、cross-over trial (2つの治療法の効果を比較する際、途中で治療法1から治療法2に切り替える試験)があり、どれをレビューの適格基準に入れるかは研究疑問により考慮する。

表 2 バイアスのリスク (ランダム化比較試験: RCT 用) 7つの項目

- | |
|--|
| 1. ランダム系列の生成 (Random sequence generation) |
| 2. 割付の隠蔽化 (Allocation concealment) |
| 3. 参加者とスタッフの盲検化 (Blinding of participants and personnel) |
| 4. アウトカムアセスメントの盲検化 (Blinding of outcome assessment) |
| 5. 不完全なアウトカムデータ (Incomplete outcome data) |
| 6. 選択的報告 (Selective reporting) |
| 7. その他のバイアス (Other sources of bias) |

3 方法 (研究デザイン) を計画する

研究疑問に対する最も適切な方法を選択する。コクラン系統的レビューでは、論文の背景と方法を記載し、プロトコル (レビューの計画書) を作成、投稿する。方法は未来形 (will) を使って記載する。プロトコルは査読を経て Cochrane library に出版される。

4 研究を検索する

コクラン系統的レビューでは、各グループに所属する情報検索の専門家が、検索を実施する。系統的レビューには広範な検索が必要であるため、複数のデータベースによる、検索式を用いた系統的で網羅的な検索が求められる。コクランレビューの場合、MEDLINE, EBMASE と The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) の3つのデータベースは必ず検索することになっている。研究疑問のテーマに応じてデータベースを追加して検索する。

5 研究を選択する

研究の選択は判断を必要とし、レビューの成果に多大な影響を与える。検索された研究を事前に設定した適格基準に照らし合わせて比較する。ここで注意しなければならないのは、適格基準は主に P と I と C と S であり、基本的にはアウトカム (O) で選定はしない。ただ、アウトカムを適格基準に含める場合は、グループにプロトコルの段階で相談し、プロトコルにアウトカムを適格基準とする理由を記載しておく必要がある。2人の著者が個別に研究を選択し、意見の相違がある場合は、議論あるいは第三の著者へ相談し、解決する。

6 データを収集する

効果測定指標を計算するため、各測定時点における、それぞれの結果に関して実際に測定された数値

を収集する。このデータの収集に関しては、データ収集フォームを各レビューチームで作成して、使用することが多い。データの入力ミスがないように、2人で別々に入力して確認することが多い。

7 バイアスのリスクを査定する

系統的レビューは、組み入れられた研究の質に依存する。質の低い研究は間違ったレビューの解釈へと導くため、各研究のバイアスリスクを査定する必要がある。コクランでは、エビデンスに基づく7つのドメインについて、2名のレビュー著者が独立して別々に評価し、合意のもとに評価 (低バイアスリスク, 高バイアスリスク, リスクの程度不明) を行う。評価の理由を必ず記載する (表 2)。

8 結果を分析して表示する

2つ以上の研究が特定の効果を測定し、それらの研究が類似していると判断されたとき、効果の要約を得るために、各研究の結果を統合する。複数の研究の効果の指標を統計的に統合する手法をメタ解析と言う。グラフ (フォレストプロット) を用いて、各研究と統合の効果測定値および信頼区間と効果の要約を視覚的に表示する。必要に応じて、研究間の相違を探索する (サブグループ解析, 感度解析など)。また、近年必須となった項目としては、レビューで重要な7つ以内のアウトカムの質を GRADE という手法で評価し, summary of finding table (SoF 表) を作成する。

9 結果を解釈し結論を記述する

メタ解析の効果推定値とバイアスのリスクを考慮しながら、臨床的な意味があるのか解釈を考える。結果をまとめ、レビューを出版する。

10 レビューをアップデートし、改善する

コクランのレビュー著者は、2~3年ごとに新たなに出版された RCT を取り込み、レビューを更新す

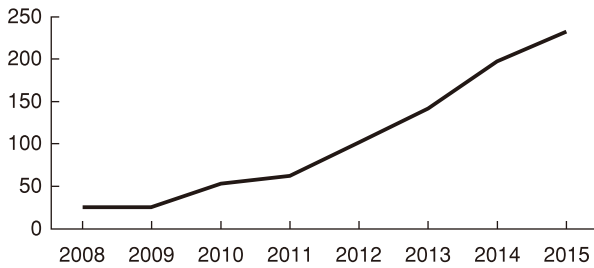


図 日本国内のコクラン系統的レビューの著者数の推移

ることが義務付けられている。

コクラン日本支部とは

日本でのコクラン系統的レビュー出版・著者へのトレーニングの功績が認められ、平成 26 年 2 月末日にコクラン豪州コクランセンターから、正式な日本支部として国立成育医療研究センターを本部とすることを国内で初めて認可された。コクラン日本支部では、コクラン系統的レビューの新規著者を増やすために、トレーニング・ワークショップの実施、出版のためのサポート、またコクラン系統的レビューを使用するユーザーの日本におけるコクラン・ライブラリの利用の促進、およびコクラン系統的レビューのサマリーの推進など、主に次の 5 つの活動を柱としている。

ミッション 1)

EBM の浸透による研究や診療の質向上、それによる患者アウトカムの向上のために、①新規著者の増加、②トレーニング・ワークショップの実施、③出版のためのサポート、の 3 つの活動を行う。

ミッション 2)

医療者と患者双方に、よりバランスの取れた確かな情報の提供と共有による関係性の向上のために、④コクラン系統的レビューを使用するユーザーの日本におけるコクラン・ライブラリの利用の促進、および⑤コクラン系統的レビューのサマリーの推進という 2 つの活動を行う。

系統的レビューのトレーニング・ワークショップは、毎年計 5 回ほど開催しており、毎回、満員となっている。日本人著者の育成は、2004 年ころまで



写真 国立成育医療研究センターで行われたコクランワークショップの様子

の 10 名程度から 2016 年 2 月末には約 250 名以上に飛躍的に増加している (図)。現在、日本人が著者として貢献しているレビューグループは 53 グループ中 26 グループに上る。

日本支部では、国内の診療ガイドラインや系統的レビュー作成を推進する組織とともに、レビュー著者、トレーニング・ワークショップのチューター、文献検索専門司書の人材育成に取り組んでいる。

おわりに

近年、臨床試験実施前、実施後に系統的レビューを求められる機会も増えてきた。コクラン系統的レビューの手法を学ぶことによって、実施すべき臨床試験の検証や、実施する臨床試験の質の向上などに貢献することができる。

コクラン系統的レビューに関するトレーニング・ワークショップ (写真) の開催日程については、コクラン日本支部の HP (<http://square.umin.ac.jp/cochranejp/index.html>) を参照していただきたい。HP からメーリングリストの登録も行っており、定期的にワークショップなどの案内が届く。

文 献

- 1) Higgins, Julian PT, ed. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester. England: Wiley-Blackwell; 2008. vol. 5. p.196.
- 2) Cochrane Library. About the Cochrane Library. <http://www.cochranelibrary.com/about/about-the-cochrane-library.html> (最終アクセス日: 2016/03/04)