

Evidence-Based Medicine



原井宏明

精神科医 行動療法士

国立療養所菊池病院 臨床研究部

Kikuti National Hospital Official Site

<http://www.hosp.go.jp/~kikutihp/>

HARAI's personal Site

<http://homepage1.nifty.com/hharai/>

EBM



⌘ '...conscientious, explicit and judicious use of current best **エビデンス** in making decisions about the care of individual patients.'

⌘ 一人一人の患者のケアにおける意思決定に際し、現在入手可能な最強のエビデンスを良心的に、明示的に、かつ賢明に応用すること

Sackett et al, 1996.

EBM – 眼前の課題



- ⌘ 多すぎる知識 – 2000万 の事実
- ⌘ 増え続けるエビデンス – 年間200万の論文
- ⌘ エビデンスは腐る – 革新 / 新しい研究
- ⌘ 課題は変わる – 社会・環境
- ⌘ 意義の乏しいエビデンス – 不適切な試験

結果



- ⌘ 革新が実際に使われるのは遅れる
- ⌘ 古いやり方がいつまでも残る
- ⌘ 新しいやり方の利点が見過ごされる
- ⌘ 医療の無駄遣い

この講義の目的



⌘ 直接目標

☑ What is EBM?

☑ 強み – 弱み

☑ 医療における意思決定

☑ 理論 – 診断

☑ コンピューターの利用

この講義の目的2



⌘ 間接的目標

- ⊡ 論文の読み方
- ⊡ 研究の行い方
- ⊡ 便利な統計
- ⊡ 論文の書き方

⌘ 雑談

- ⊡ EBMと政治
- ⊡ EBギャンブル EB投資 EB医者探し

EBM – 例

⌘ 大学1年男

- ☑ 9月中旬講義が再開して2週間後、不眠に続き急性幻覚・妄想状態になった
- ☑ 入院し、HPD20mg投与、保護室1ヶ月、3ヵ月後寛解し自宅へ退院
- ☑ 退院後15mgと睡眠薬 維持投与
- ☑ 1月「正月から時々しか飲んでいない、薬を止めたい」

⌘ 薬を続けるべきか。続けるならいつまで？

臨床的疑問

⌘ 臨床的疑問を回答可能な形にする

⌘ PECO

⌘ Patient

⌘ Exposure

⌘ Comparison

⌘ Outcome

例



- ⌘ どんな薬でも急に止めたらだめ
- ⌘ 暴れた患者だからだめ
- ⌘ やめたら絶対再発する
- ⌘ 睡眠薬だけでもつづけなさい

比較すること




⌘患者は?

⌘治療を比較

⌘結果を比較 患者の利益は何か

⌘実際はどうか

どのようなエビデンスが欲しい？



どうやって見つける？



- ⌘ 仲間
- ⌘ 日本語・訳本・英語
- ⌘ 論文
- ⌘ レビュー論文
- ⌘ 系統的レビュー
- ⌘ インターネット
- ⌘ 教科書
- ⌘ ガイドライン

仲間1

⌘ ある処方

☑ 20歳男性 国立療養所菊池病院

☑ インプロメン 20mg

☑ アキネトン 3mg

☑ レキソタン 15mg

☑ レボトミン 300mg

☑ ロヒプノール 2mg

仲間2

⌘ ある処方

⊡ 22歳男性 国立療養所菊池病院

- ⊡ コントミン 200mg
- ⊡ テグレートル 600mg
- ⊡ セレネース 8mg
- ⊡ アキネトン 3mg
- ⊡ カプトプリル 50mg
- ⊡ ダントリウム 25mg
- ⊡ ロヒプノール 2mg
- ⊡ ベゲタミンA 1錠
- ⊡ プルセニド

今日の診療00

⌘ 維持治療

- ☑ 再発をくり返している分裂病患者では治療中断1年以内に80-90%が再発する。再発は服薬中断数か月後が最も多い。3-4年間全く症状がない患者でも服薬中断すると1年間で60%が再発する。このため長期間の維持治療が必要であるが、副作用による日常生活への影響を避けるため必要最小限の投与量で維持を行う。
- ☑ 急性期治療で有効であった薬物を1/2-1/5に減量して維持治療を行うことが基本であり、経口薬ではリスパダール 1-4mgあるいはセレネース 1.5-6mg,あるいはフルメジン 2-6mgなどを1日1-2回投与で処方する。

- 今日の診療Vol.11 (C)2001 IGAKU-SHOIN Tokyo

DSM-IV-TR

- ⌘ 精神分裂病の経過と予後に関するほとんどの研究が、その経過はさまざまであることを示しており、ある者は増悪と寛解を示すが、一方他の者は慢性の病的状態を続ける。定義と対象の決定がさまざまであるため精神分裂病の長期予後の正確な結論は不可能である。
- ⌘ 完全寛解(すなわち、完全に病前の機能状態に戻る事)はこの障害ではあまり多くないものといえる。
- ⌘ 病的状態を続ける者の中でも、ある者は比較的安定した経過をたどり、一方、他の者は次第に悪化しながら重症の能力低下を伴う。病気の早期に陰性症状が顕著に出ることがあり、それはまず前駆症状として現れる。続いて、陽性症状が現れる。
- ⌘ これらの陽性症状は特によく治療に反応するので、消失するのが普通であるが、多くの者で、陽性症状のエピソードとエピソードの間で陰性症状が持続する。人によっては病気の経過中、陰性症状がだんだんとより顕著になってくることもあるといわれる。
- ⌘ 多数の研究により、予後がよいことと関連する一連の因子が示されている。

- ⊗ 病前の適応がよい
- ⊗ 急性の発症である
- ⊗ 発症年齢が高い
- ⊗ 疾病失認(病識の乏しさ)の欠如
- ⊗ 女性
- ⊗ きっかけになる出来事があった
- ⊗ 気分の障害を伴う
- ⊗ 発症後早期の抗精神病薬治療
- ⊗ 安定した服薬コンプライアンス(すなわち, 早期の安定した治療は抗精神病薬によるその後の治療へのよりよい反応を予測する)
- ⊗ 陽性症状の持続が短い
- ⊗ エピソードの間欠期に機能状態がよい
- ⊗ 残遺症状が少ない
- ⊗ 脳の構造的異常がない
- ⊗ 神経学的機能が正常
- ⊗ 気分障害の家族歴がある, 精神分裂病の家族歴がない

Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia

- ⌘ Patients with only one episode of positive symptoms who have had no symptoms during the following year of maintenance therapy may be considered for a trial period without medication [III].
- ⌘ For patients who have experienced multiple episodes, maintenance antipsychotic medication treatment should be continued in most cases for at least 5 years and possibly indefinitely [III].
- ⌘ Continuing antipsychotic medications indefinitely should also be considered for patients with a history of serious suicide attempts or violent, aggressive behavior [III].
- ⌘ When a decision is made to discontinue antipsychotic medication, additional precautions should include slow, gradual dose reduction over many months, more frequent visits, and the use of early intervention strategies [II].
- ⌘ In this context, the psychiatrist should educate the patient and the family about early signs of relapse and should collaborate with them to develop plans for action should these signs appear.

インターネット

- ⌘ Q精神分裂病と診断されています。もう病気はすっかり良くなっているのに、どうして薬を飲む必要があるのですか。
- ⌘ A精神分裂病の治療に、お薬が非常に重要であることは別の項で述べました。お薬には、大きく分けて2つの意味があります。1つは、病気の症状を改善させる目的、もう一つは、病気が再発するのを予防する目的です。精神分裂病は、繰り返しやすい病気です。**再発を予防するのに少量の抗精神病薬を飲み続けることが非常に効果があります。**風邪薬は続けて飲んでも風邪の予防効果はありません。この点が抗精神病薬が他のお薬と違う点でしょう。我々が診療をやっていて、規則的にお薬を飲まれている方の再発率が低い事は確実だと実感できています。薬にたよりたくないと思う人がおられるかもしれませんが、逆に薬にたよることで充実した普通の生活ができる方が幸せだという考え方もできます。糖尿病や高血圧、高脂血症、喘息などお薬をずっと飲んでいる方は、たくさんおられます。「**お薬を飲む事イコールいけない事**」という考え方は捨てましょう。本人の周囲の方が「薬は良くない」と言うのに動かされて服薬を中断し、病気が悪化する例をみることはとても多いのです。また、薬を飲み続けるには、やはり飲みやすさが条件です。本当に**ピッタリと薬が合えば、服薬し続けても何も不都合を感じません。**主治医の先生との共同作業で、自分に合った飲みやすい処方を作ることが大切になってきます。

• <http://www2.cc22.ne.jp/~hiroki/a30.htm>

Pubmed Clinical Queries

☒ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinical.html>

- 1: [Kane JM, Davis JM, Schooler N, Marder S, Casey D, Brauzer B, Mintz J, Conley R.](#)
A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia.
Am J Psychiatry. 2002 Apr;159(4):554-60.
- 2: [Curran MP, Perry CM.](#)
Spotlight on amisulpride in schizophrenia.
CNS Drugs. 2002;16(3):207-11. Review.
- 3: [Burns T, Bale R.](#)
Clinical advantages of amisulpride in the treatment of acute schizophrenia.
J Int Med Res. 2001 Nov-Dec;29(6):451-66.
- 4: [Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R.](#)
A comparison of risperidone and haloperidol for the 有病率entention of relapse in patients with schizophrenia.
N Engl J Med. 2002 Jan 3;346(1):16-22.
- 5: [Curran MP, Perry CM.](#)
Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia.
Drugs. 2001;61(14):2123-50. Review.
- 6: [Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, Ventura J, Mintz J, Fogelson DL, Bartzokis G, Aravagiri M.](#)
Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia.
Am J Psychiatry. 2001 Nov;158(11):1835-42.
- 7: [Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC.](#)
A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment.
Br J Psychiatry. 1986 Feb;148:120-7.

Outcome following discontinuation in schizophrenia

- ⌘ OBJECTIVE: The goal of this report was to examine the clinical course following neuroleptic discontinuation of patients with recent-onset schizophrenia who had been receiving maintenance antipsychotic treatment for at least 1 year.
- ⌘ METHOD: Fifty-three volunteer patients with recent-onset schizophrenia who had been clinically stabilized on a maintenance regimen of fluphenazine decanoate for a mean of 16.7 months had their antipsychotic medications withdrawn under clinical supervision. Participants initially entered a 24-week, double-blind crossover trial in which fluphenazine and placebo were administered for 12 weeks each. For those who did not experience symptom exacerbation or relapse during this period, fluphenazine was openly withdrawn; participants were then followed for up to 18 additional months. RESULTS: When a low threshold for defining symptom reemergence was used, 78% (N=39 of 50) of the patients experienced an exacerbation or relapse within 1 year; 96% (N=48 of 50) did so within 2 years. Mean time to exacerbation or relapse was 235 days. When hospitalization was used as a relapse criterion, only six of 45 of individuals (13%) experiencing an exacerbation or relapse who continued in treatment in the clinic were hospitalized, demonstrating the sensitivity of the psychotic exacerbation criterion.
- ⌘ CONCLUSIONS: The vast majority of clinically stable individuals with recent-onset schizophrenia will experience an exacerbation or relapse after antipsychotic discontinuation, even after more than a year of maintenance medication. However, clinical monitoring and a low threshold for reinstating medications can 有病率ent hospitalization for the majority of these patients.

数学

- ☒ Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. Related Articles
 - ☒ A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment.
- ☒ Br J Psychiatry. 1986 Feb;148:120-7.
- ☒ $ARR = CER - EER = 50/66 - 27/54 = 0.76 - 0.52 = 0.26$
- ☒ $RRR = (CER - EER) / CER = 0.26 / 0.76 = 0.34$
- ☒ $NNT = 1 / 0.26 = 3.9$

| | エントリー 時人数 | 再燃なし | 再燃あり | |
|-----------|--------------|------|------|---------------|
| 実薬群 | 54 | 27 | 27 | EER= 27/54 |
| プラセボ 群 | 66 | 16 | 50 | CER= 50/66 |

エビデンスレベル

⌘ 臨床家のためのエビデンスの序列（上ほどエビデンスレベルが高い）

1. N-of-1 RCT
2. RCTのメタアナリシス
3. RCT
4. コホート研究
5. 症例対照研究
6. 基礎医学
7. 非系統的臨床経験

患者の利益は？

⌘ 数量化する

☑ 治療によって受ける利益の大きさ

☒ NNT

☑ 治療によって受ける害の大きさ

☒ NNH

臨床における意味・患者の価値観

Numbers Needed to Treat

⌘ 患者ひとりを救うためには何人の患者を治療すれば良いか。

⌘ NNTの比較表

| 治療 | 予防しえたイベント | CER | EER | 観察期間 | NNT |
|----------------------|---------------|-----|-----|------|-----|
| 強化インスリン | 糖尿病性腎症 | 9.6 | 2.8 | 6.5年 | 15 |
| ストレプトキナーゼ注射, アスピリン服用 | 死亡 | 13 | 8.1 | 5週間 | 19 |
| | | 22 | 17 | 2年 | 24 |
| 低分子量ヘパリン | 死亡, 心筋梗塞 | 23 | 20 | 30日 | 29 |
| 血圧降下剤 | 死亡, 脳卒中, 心筋梗塞 | 13 | 1.4 | 1.5年 | 3 |
| 血圧降下剤 | 死亡, 脳卒中, 心筋梗塞 | 5.5 | 4.7 | 5.5年 | 128 |
| リチウム/プラセボ | 躁症状半分 | 25 | 49 | 3週間 | 4.2 |
| イミプラミン200mg/ プラセボ | 再発 | 67 | 18 | 2年間 | 2.1 |

EBMを診断に応用する



⌘ 治療よりも難しい


⌘ これからの発展領域

⌘ 重要なところ

☑ 医療経済

☑ 臨床 - 治療につながる

基本的な考え



- ⌘ 感受性
- ⌘ 特異性
- ⌘ 有病率
- ⌘ 予測価値
- ⌘ 尤度

感受性 + 特異性

| | | Test | |
|---------|-----|-------|-------|
| | | T + | T - |
| Disease | D + | 真陽性TP | 偽陰性FN |
| | D - | 偽陽性FP | 真陰性TN |

$$\text{Sensitivity} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN})$$

$$\text{Specificity} = \text{TN} / (\text{FP} + \text{TN})$$

感受性

⌘ 疾患を見つける能力

$$\text{Sensitivity} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN})$$

特異性

⌘ 除外診断をする能力

$$\text{Specificity} = \text{TN} / (\text{FP} + \text{TN})$$

予測する能力

- ⌘ Positive Predictive Value 陽性反応適中度: '検査結果が陽性の者のうち, 真に病気であるものの割合'

$$\frac{TP}{\text{Total positive test}}$$

- ⌘ Negative Predictive Value 陰性反応適中度: '検査結果が陰性である者のうち, 真に病気でないものの割合'

$$\frac{TN}{\text{Total negative test}}$$

有病率の影響

$$\text{陽性反応適中度} = \frac{\text{有病率} \times \text{感受性}}{(\text{有病率} \times \text{感受性}) + ((1 - \text{有病率}) \times (1 - \text{特異性}))}$$

$$\text{陰性反応適中度} = \frac{((1 - \text{有病率}) \times \text{特異性})}{((1 - \text{有病率}) \times \text{特異性}) + (\text{有病率} \times (1 - \text{感受性}))}$$

Comparison Exercise

Test A.

感受性 95% : 特異性 95% : 有病率 20%

陽性反應適中度 = _____

陰性反應適中度 = _____

Test B.

感受性95% : 特異性 95% : 有病率 5%

陽性反應適中度 = _____

陰性反應適中度 = _____

Answer to Exercise

| | 有病率 | |
|-----|------|-------|
| | 20% | 5% |
| PPV | 0.82 | 0.5 |
| NPV | 0.82 | 0.997 |

Assuming a test with
95% Sensitivity / 95% Specificity

Likelihood Ratios 尤度比

陽性尤度比

$$= \frac{\% \text{ positive tests in diseased patients}}{\% \text{ positive tests in healthy patients}}$$

$$= \frac{\% \text{ 感受性}}{100 - \% \text{ 特異性}}$$

Likelihood Ratios



陰性尤度比

$$= \frac{\% \text{ negative tests in disease free patients}}{\% \text{ negative tests in diseased patients}}$$

$$= \frac{100 - \% \text{ 感受性}}{\% \text{ 特異性}}$$

Likelihood Ratios : Use



⌘ Combining clinical information with test information:

$$\text{Post-test probability of disease} = \text{LR} \times \text{Pre-test probability of disease}$$

Used intuitively by experienced clinicians but can be a useful guide to test selection and protocol design

Downs Syndrome - Trisomy 21

⌘ First described 1866 - JLH Down

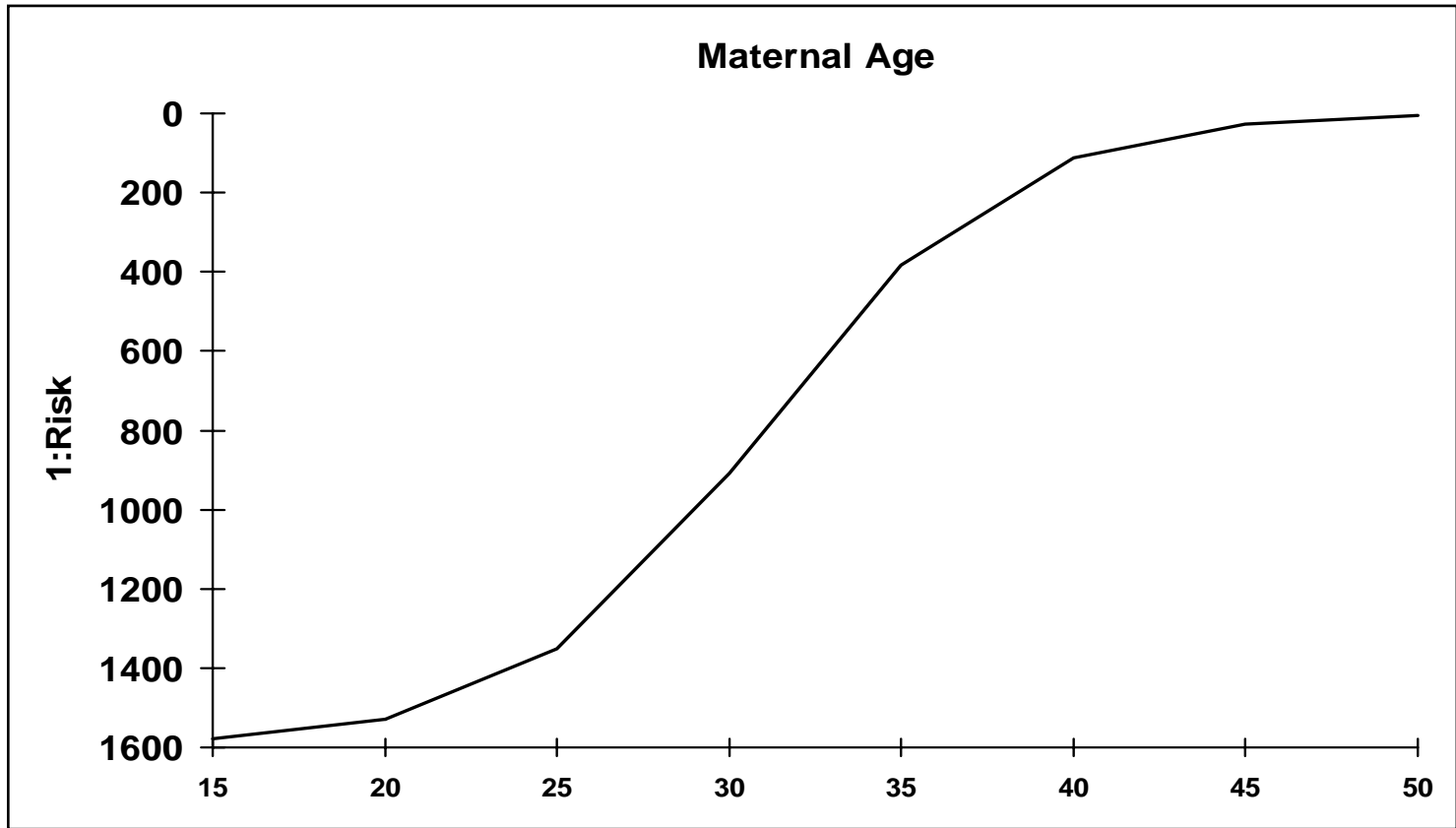
⌘ Clinical Features

- ⊞ Average life expectancy 30 years
- ⊞ Characteristic phenotype
- ⊞ Learning disability (IQ 20-60)
- ⊞ Developmental delay / Hypotonia
- ⊞ Delayed puberty / Early menopause

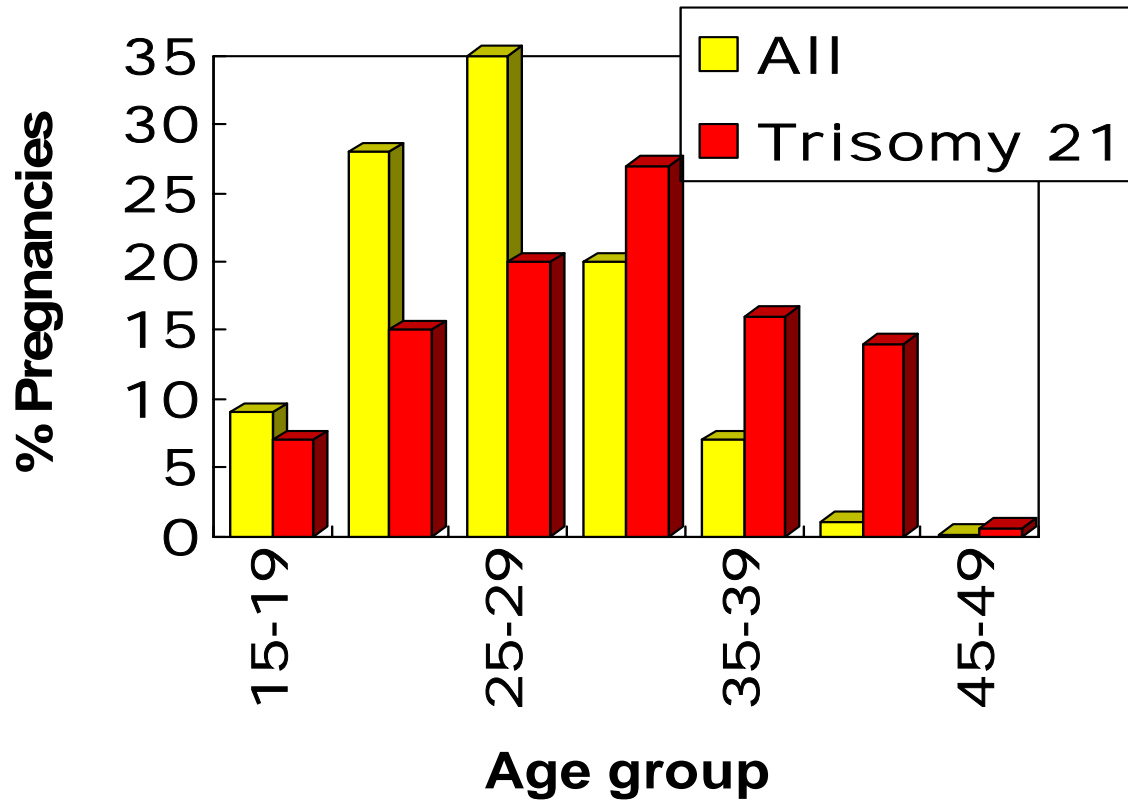
⌘ Major Causes of Morbidity & Mortality

- ⊞ 96% portal tract anomalies / Duodenal atresia
- ⊞ 50% congenital cardiac lesions
- ⊞ 60% Pre-senile dementia
- ⊞ 8% amyloidosis
- ⊞ 1% acute leukaemia (3x)

Age Distribution of Risk



Age Related Screening



Modification of Age Risk

$$\text{Risk} = \text{Age related risk} \bullet \frac{f^{normal}}{f^{downs}}$$

Combining Risk Information

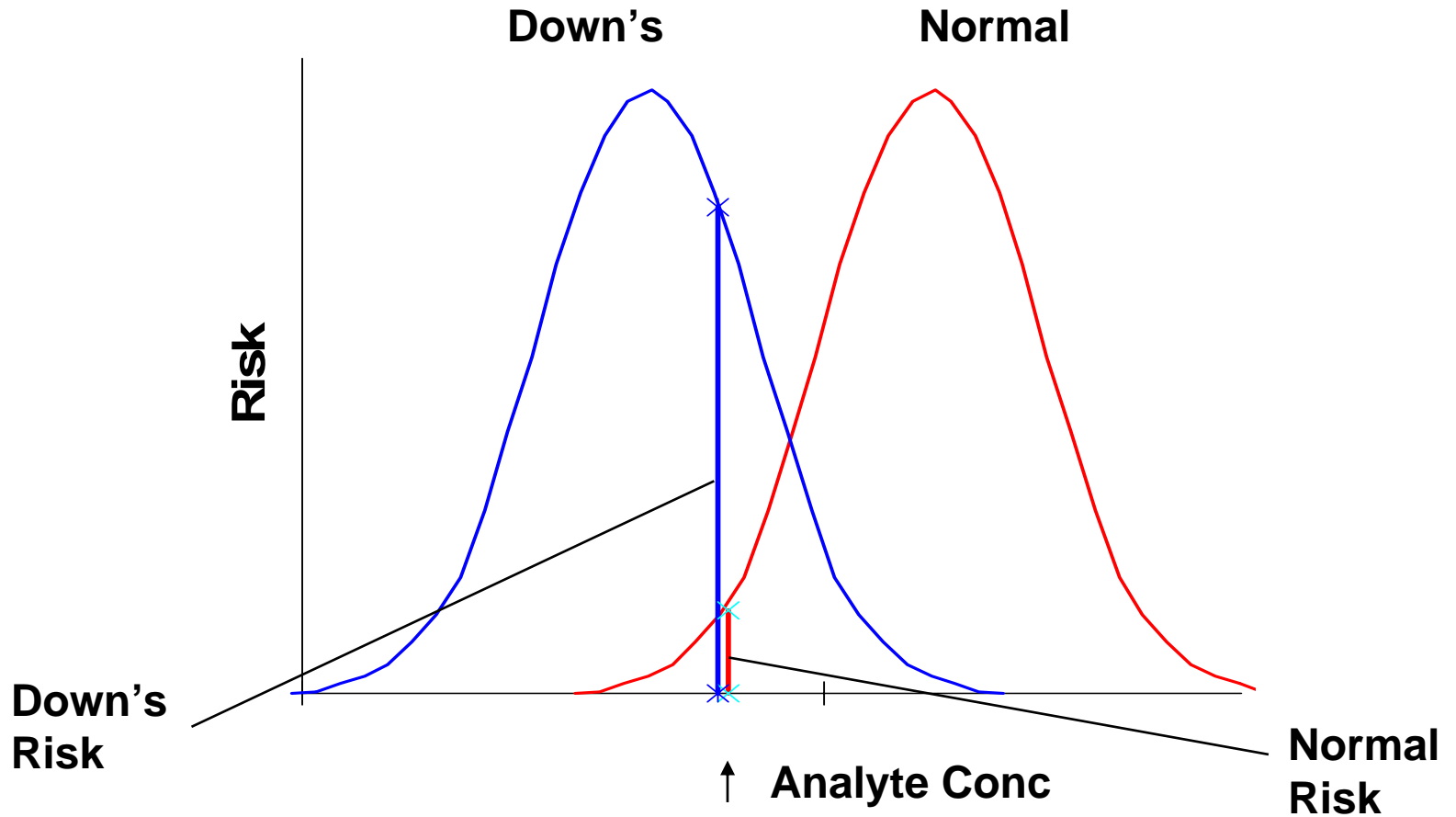
Can improve predictive power by
combining information

⌘ Modification of prior risk by a likelihood
ratio

For a given AFP level:

Likelihood ratio = $\frac{\text{risk of normal fetus}}{\text{risk of Downs fetus}}$

Basis of Risk Calculation



Result



- ⌘ Compared to screening using age alone improves 感受性itivity from 30 to 70-80%.
- ⌘ Allows application of screening to younger population.

Another example - TFTs



⌘ 甲状腺疾患の既往のない1500人.

☑ All had TFTS

☑ All had definitive diagnosis made

☑ All had full clinical history analysed

Predicting Disease

| No of signs + symptoms | N | Thyroid Disease +ve | % | LR +ve |
|------------------------------|-----|---------------------------|------|--------|
| ≥ 5 | 23 | 18 | 78.3 | 82 |
| ≥ 3 | 58 | 19 | 32.7 | 11 |
| ≥ 2 | 442 | 2 | 0.45 | 0.1 |

分裂病を診断すること

⌘ 50年前

⊡ 梅毒, 覚せい剤, 精神分裂病

⌘ 30年前

⊡ 精神科にくる患者のほとんどは精神分裂病

⌘ 10年前

⊡ うつ病, アルコール依存症

⌘ 今

⊡ 軽症外来精神障害 分裂病は半分以下

Lesson



- ⌘ 検査を相手かまわずすることは無駄.
- ⌘ 検査に関する論文を見るときは、対象の患者の性質をよく見定めること
- ⌘ 事前病率によって、まったく検査の意味が違
う。

まとめ



⌘ EBMの紹介

- ⊡ EBMとは? / なぜEBM?

⌘ 個別の症例への適用

⌘ 数字に慣れること

⌘ 今後の学習

- ⊡ エビデンスを探し, 選び, 利用する上級技術

- ⊡ ITの使い方

おまけ



⌘ 政治としてのEBM

- ☒ 医療改革運動としてのEBM
- ☒ 厚生労働省のスローガン
- ☒ 既存の権威の反応
 - ☒ ガイドライン
 - ☒ コンセンサスガイドライン
- ☒ EBMを乗っ取る薬品会社
- ☒ 誤解されるEBM

おまけ2

⌘ 直感，非系統的觀察，病態生理学的機序あるいはエキスパートのオピニオンのみでは臨床判断の十分な基盤とならない，臨床判断は適切に施工された臨床研究によるエビデンスに基づかななくてはならない」と主張する。しかし，ここで明記しておかねばならないことは，エビデンスのみで治療指針を決定することはできない，という点である。EBPの，ある意味で皮肉な結論のひとつは，エビデンスだけでは臨床実勢には不十分であるということであった。エビデンスと価値観が治療指針を決定する。EBPを実践するということは，あなた（読者である医師）の豊富な臨床経験と，系統的研究に基づいた最強のエビデンスとを統合することにより，一人一人の患者さんの価値観を最大限に尊重することを意味するのである。

おまけ3

⌘ 患者さん

- ⊡ 「完全に治してください」
- ⊡ 「何でもいから、どんなきつい苦しい治療にも耐えますから、ぱっと治してください」
- ⊡ 「催眠とかなんとかという凄い治療法があるらしいから、それをやってください」
- ⊡ 「前の先生は、私が何か言えば、すぐ薬を変えてくれました。薬を追加してくれました。どうして先生はそうしてくれないのですか。」
 - ⊡ 自分が治るか治らないか vs 確率

⌘ 個人的体験

おまけ4




⌘ 科学の大きな悲劇は---うるわしい仮説を醜い事実によって圧殺することである。TH Huxley

⌘ Occam's razor

⌘ Sutton's law

⌘ Buridan's ass

おまけ5



⌘ 原井の宣伝

☑ 行動療法

☑ 強迫性障害

☑ 社会恐怖

☑ 菊池アディクション治療サービス KATS