

JAPANESE PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS

(Jpn Pharmacol Ther)

2

薬理と治療

vol.50 no.2 2022

■TOPIC 第21回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2021 in 横浜
受賞演題

国立がん研究センター研究倫理審査委員会の一括審査体制整備
—一括審査依頼書の作成—

■TOPIC Data-driven Kampo Medicineの現状と可能性
日本東洋医学会 EBM委員会シンポジウム

■ORIGINAL ARTICLES

クロモジ熱水抽出物のコロナウイルス OC43に対する感染抑制作用

ドチヌラドの尿酸値低下作用に関する投与前血清尿酸値別の事後層別解析

Safety of long-term administration of a systemic-acting diclofenac sodium patch (HP-3150) in Japanese patients with low back pain

ケフィリ菌 (*Lactobacillus kefir* GKL2) の便通および腸内環境に及ぼす影響

Effects of kaki-tannin on reducing serum LDL cholesterol levels in volunteers with borderline and mild hyper-LDL cholestroemia

紅茶成分ホトリエノールの経口摂取が自律神経系、中枢神経機能に及ぼす影響

シークワサー由来ノビレチン、タンゲレチンを含む食品の摂取による目、鼻アレルギー反応に及ぼす影響

クワンソウ由来ヒブノカリス® 含有食品の睡眠改善効果 (第1報)

■COLUMN

COVIDとCt値と感染症対策

■INFORMATION

サンフォード感染症治療ガイド 最新情報

TOPIC

Data-driven Kampo Medicine の現状と可能性

日本東洋医学会
EBM委員会シンポジウム

(2021年8月14日, 仙台)

2021年日本東洋医学会・仙台でのEBM委員会シンポジウム 「Data-driven Kampo Medicine の現状と可能性」 オーガナイザーによる序文.....	170
日本東洋医学会 EBM 委員会アドバイザー 津谷 喜一郎	
EBM 委員会20年の歩み —2015年以降の活動を中心に—	172
日本東洋医学会理事 (EBM 委員会担当) 小松ソフィア病院 腫瘍内科・漢方内科 元雄 良治	
漢方のエビデンス —RCT とビッグデータ—	177
独立行政法人地域医療機能推進機構群馬中央病院 和漢診療科 小暮 敏明	
漢方薬の薬剤疫学研究に使えるデータベース —その概要と研究論文の動向—	182
日本薬剤疫学会・薬剤疫学とデータベース Task Force 座長 東京薬科大学薬学部 医薬品安全管理学 今井 志乃ぶ	
ビッグデータ論文を読む際の10か条.....	187
東京理科大学工学部 情報工学科 篠崎 智大	

2021 年日本東洋医学会・仙台での EBM 委員会シンポジウム 「Data-driven Kampo Medicine の現状と可能性」 オーガナイザーによる序文

日本東洋医学会 EBM 委員会アドバイザー
津谷 喜一郎

2010 年中頃以降, Big data, Data-driven, Real world data (RWD) などの用語がメディアに多く登場するようになった。表 1 にインターネットでの各用語の出現頻度を示す。

新しいものが登場すると, 飛びつく人, 嫌う人, 無関心な人——の 3 種類が現れる。飛びつく人に対し冷や水をかける論文が, 以下で 2020. 2. 13 に公表され世界的な話題を呼んだ。

Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The magic of randomization versus the myth of real-world evidence. *NEJM* 2020; 382 (7): 674-8

https://scholar.google.co.jp/scholar?hl=en&as_sdt=0%2C5&q=collins+peto+real-world&btnG=

こうした状況下で, 日本東洋医学会 EBM 委員会に何らかの活動を希望する声が存在した。

この EBM 委員会は 2001 年に設立され, 本年 20 周年を迎える。現在, 3 つのタスクフォース (TF) が活動している。結果は website で公表している。

1. 漢方治療エビデンスレポート (Evidence Reports of Kampo Treatment: EKAT)

漢方製剤ランダム化比較試験の構造化抄録の作成と公開 (2020 年現在で RCT 502 件, Systematic Review 10 件)。

<http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/>

2. 漢方製剤の記載を含む診療ガイドライン (Clinical Practice Guidelines containing Kampo

表 1 関連用語の出現頻度 (Searched on 5 March 2020)

Google "phrase" search	Wikipedia
"big data"	20,000 万
"ビッグデータ"	1,300 万
"data driven"	6,000 万
"real world data"	600 万

products in Japan: KCPG)

漢方製剤の記載を含む診療ガイドラインを検索し, 2020 年 8 月現在で全 1,619 件をその質により 3 つに分類しリストを公開。

<http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/>

3. 漢方製剤の標準英文報告 (Standards of Reporting Kampo Products: STORK)

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) 生薬部門 (DPPN) と, 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 (NIBIOHN) の薬用植物資源研究センター (RCMPR) との共同作成運営に協力するものである。日本で製造販売される 148 種の漢方製剤を用いた研究を英文で公表する際の標準スタイル作成と薬局方や添付文書へのリンクを含めた website を運営。

<http://mpdb.nibiohn.go.jp/stork/>

また学会学術総会で, これらに関連したシンポジウムなどを開催してきた。関連資料は以下から見ることもできる。

<http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/doc/index.html>

直近では2018年に特別企画「論文執筆の最新情報：漢方を世界に発信するために」を開催している。

ビッグデータを用いた研究は、用いられるデータの質、また研究デザインによって、エビデンスの強弱があるようだ。そこで今回は漢方臨床研究のソー

スとなりうるデータベースの現状と研究の留意点などを、シンポジウムのかたちで提供し、その基本を理解していただき、今後の方向性を、会員とともに考えたい。シンポジウムのタイトルには、用語としては、医学の在り方を示す data-driven を用いることとした。

シンポジウム「Data-driven Kampo Medicine の現状と可能性」

日時：2021.8.14 (土, Day 2) 9:00-11:00 (120分)

座長：元雄良治 日本東洋医学会 EBM 委員会担当理事, 小松ソフィア病院

小暮敏明 日本東洋医学会 EBM 委員会委員長, 群馬中央病院

プログラム：

1. 9:00-9:20 (20分)
元雄良治 日本東洋医学会理事 (EBM 委員会担当), 小松ソフィア病院
「EBM 委員会 20 年の歩み：2015 年以降の活動を中心に」
 2. 9:20-9:40 (20分)
小暮敏明 日本東洋医学会 EBM 委員会委員長, 群馬中央病院
「漢方のエビデンス：RCT とビッグデータ」
 3. 9:40-10:15 (35分)
今井志乃ぶ 東京薬科大学薬学部医療衛生薬学科医薬品安全管理学教室
日本薬剤疫学会・薬剤疫学とデータベース Task Force 座長
「漢方薬の薬剤疫学研究に使えるデータベース：その概要と研究論文の動向」
 4. 10:15-10:50 (35分)
篠崎智大 東京理科大学工学部情報工学科
「ビッグデータ論文を読む際の 10 か条」
 5. 10:50-11:00 panel discussion (10分)
-

EBM 委員会 20 年の歩み — 2015 年以降の活動を中心に —

日本東洋医学会理事 (EBM 委員会担当), 小松ソフィア病院 腫瘍内科・漢方内科
元雄 良治

はじめに

EBM 委員会は 2001 年に発足し, 2021 年で 20 周年を迎えた¹⁾。そこで, 第 5 期の始まった 2015 年以降の活動を中心にタスクフォース (TF) ごとに, その歩みをまとめ, EBM 委員会の意義を考察した。

EBM 委員会の歴史

図 1 と図 2 は, EBM 委員会の歴史を年表に準じてまとめてみたものである。図 1 は 2001 年度から 2013 年度まで, 図 2 は 2014 年度から 2020 年度までの活動である。最初の 2001 年から 2004 年までは

2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014		
委員長: 秋葉 哲生				津谷 喜一郎											
「漢方治療における EBM」				エビデンス・レポート タスクフォース (ER-TF) (Chair: 岡部 哲郎) EKAT				エビデンス・レポート / 診療ガイドライン タスクフォース (ER/CPG-TF) (Chair: 岡部 哲郎) EKAT, KCPG				エビデンス・ レポート / 診療ガイドライン タスクフォース (ER/CPG-TF) (Chair: 津谷 喜一郎) EKAT, KCPG			
EKAT: 漢方治療エビデンスレポート KCPG: 漢方製剤の記載を含む 診療ガイドライン KCONSORT: 漢方 CONSORT				診療ガイドラインタスクフォース (CPG-TF) (Chair: 津谷 喜一郎) WHO/WPRO による伝統薬ガイド ライン・プロジェクトへの対応 KCPG				KCONSORT タスクフォース (Chair: 津谷 喜一郎) KCONSORT							
1) 2006.6.25. シンポジウム: 漢方の EBM はどうあるべきか 2) 2007.6.16 RTD: 劇的に効いた漢方の経験 3) 2007.6.17 WS: 適切なコメント作成のために 4) 2008.6.7 RTD: 劇的に効果のあった症例をエビデンスとするために — 葛根湯の有効例から — 5) 2009.6.21 フォーラム: 漢方のエビデンスを「つたえる」															
RTD: ラウンドテーブル ディスカッション WS: ワークショップ				ベストケース タスクフォース (BC-TF) (Chair: 木元 博史) 葛根湯プロジェクト				ベストケース タスクフォース (BC-TF) (Chair: 小川 真生) 葛根湯プロジェクト				* 各年度の 開始は 6 月			
担当理事: 秋葉 哲生				杉山 貢				津谷 喜一郎				岡部 哲郎		村松 慎一	
JSOM 会長: 石橋 晃				石野 尚吾				寺澤 捷年				石川 友章			

図 1 日本東洋医学会 EBM 委員会の歴史 (2001-2013 年度*)

日本東洋医学会 EBM 委員会シンポジウム (2021 年 8 月 14 日, 仙台) より

2014	2015	9月*	2016	2017	2018	2019	6月	2020
委員長：津谷 喜一郎			元雄 良治				小暮 敏明	
エビデンス・レポート/ 診療ガイドライン タスクフォース (ER/CPG-TF) (Chair: 津谷 喜一郎) EKAT, KCPG	エビデンス・レポート タスクフォース (ER-TF) (Chair: 津谷 喜一郎) EKAT		エビデンス・レポート タスクフォース (ER-TF) (Chair: 元雄 良治) EKAT				エビデンス・レポート タスクフォース (ER-TF) (Chair: 小暮 敏明) EKAT	
	診療ガイドライン タスクフォース (CPG-TF) (Chair: 元雄 良治) KCPG		診療ガイドラインタスクフォース (CPG-TF) (Chair: 新井 一郎) KCPG					
KCONSORT タスクフォース (KC-TF) (Chair: 津谷 喜一郎) KCONSORT		KCONSORT タスクフォース (KC-TF) (Chair: 袴塚 高志) KCONSORT		STORK タスクフォース (STORK -TF) (Chair: 袴塚 高志) STORK				

6) 2014.6.29 シンポジウム: ポスト EBM の時代は来たのか

7) 2015.6.13 シンポジウム: 診療ガイドラインと漢方

8) 2018.6.9 特別企画: 論文執筆の最新情報 - 漢方を世界に発信するために -

9) 2020. シンポジウム: Data-driven Kampo Medicine の現状と可能性

STORK: 漢方製剤英文標準引用法

*2015年度のみER-TFとCPG-TFの
Chair 交代は 9 月

担当理事：村松 慎一		元雄 良治
会長：石川 友章	佐藤 弘	伊藤 隆

図 2 日本東洋医学会 EBM 委員会の歴史 (2014-2020 年度)

秋葉哲生委員長のもとで「漢方治療における EBM」というタイトルの活動であった。2005 年度からは津谷喜一郎が委員長となり、エビデンスを「つたえる」観点からプロジェクトの見直しをなされ、エビデンス・レポートタスクフォース (ER-TF)、そして診療ガイドラインタスクフォース (CPG-TF) が立ち上がった。さらには、2009 年度からは、KCONSORT タスクフォース (KC-TF) も加わった。この間、シンポジウム、フォーラム、ラウンドテーブルディスカッション、ワークショップなどを開催した (図 1)。2009 年のフォーラムはこの間の新しい動きが示されている (<http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/doc/index.html>)。

タスクフォースは、その後、ER-TF, CPG-TF, そしてこの年 (2017 年) に KCONSORT から変わった STORK タスクフォース (STORK-TF) を 3 本柱として現在に至っている。その後もシンポジウム等を企画・発表し、本 2021 年の第 71 回学術総会での EBM 委員会のシンポジウムが開催された (図 2)。

EBM 委員会の活動

このように、EBM 委員会の活動は、漢方治療エビデンスレポート (Evidence Reports of Kampo Treatment: EKAT)²⁾、診療ガイドラインにおける漢方の記載 (Kampo description in clinical practice guidelines: KCPG)³⁾、漢方製剤英文標準引用法 (Standards of Reporting Kampo Products: STORK)⁴⁾ の 3 本柱にまとめられる。

1) 漢方治療エビデンスレポート (EKAT)

EKAT は、和文・英文を問わず、医療用漢方製剤を使ったランダム化比較試験 (RCT) 論文やシステマティック・レビューの構造化抄録をウェブ公開している。「エビデンスピラミッド」の頂上付近の研究デザインの成果を相手にしている。図 3 は EKAT のウェブサイトの実際の画面であるが、「EKAT, Kampo」で検索すれば、この画面に ID, パスワードなしで入れる。カスタム検索の欄があるので、キーワードを入れると、それに関する漢方の RCT が出

http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/index.html

EKAT, Kampo で検索!

1. 構造化抄録および構造化抄録作成論文リスト
(structured abstract and included references list)

EKAT Appendix 2017
EKAT Appendix 2018

1. RCT

1. 感染症 (ウイルス性肝炎を含む) (21抄録, 27論文)
2. 癌 (癌の術後、抗癌剤の不特定な副作用) (79抄録, 97論文)
3. 貧血などの血液の疾患 (8抄録, 9論文)
4. 代謝・内分泌疾患 (13抄録, 17論文)
5. 精神・行動障害 (20抄録, 24論文)
6. 神経系の疾患 (アルツハイマー病を含む) (15抄録, 18論文)

RCTのみ (症例集積研究は含まれない)

図3 EKATのウェブサイト画面

てくる。

たとえば、「食欲不振」をキーワードにして検索すると、食欲不振に対する漢方製剤を使ったRCTが出てくる。構造化抄録では、文献の書誌事項、そして前半は1.目的、2.研究デザイン等、世界的な1987年の構造化抄録の8項目⁵⁾に従った記載で統一されている。後半は漢方的考察、安全性の評価、アブストラクターのコメント、さらに、アブストラクターの氏名と日付、の4項目、合計12項目が記載されている。構造化抄録でのコメントは、positive-negative-positive、すなわち、まず評価して、そして課題・問題点を指摘し、最後に展望等をポジティブに述べるという形式で統一されている。

EKATの最近の動向を調べたところ、ほとんどが英語論文であり、各論文の質は向上していた。2020年以降、発表された論文数が減少しているのは、2018年4月の臨床研究法の施行や臨床試験登録制度などの認知が進み、以前よりも質の高い臨床試験を実施せざるを得ない環境が考えられる。

2) 診療ガイドラインにおける漢方の記載 (KCPG)

KCPGは、Appendix2020が最新のものである。そのウェブサイトは「KCPG, Kampo」で検索できる。日本で発刊されたCPGにおいて、漢方がどのように記載されているかを3つに分類した。タイプAは、引用論文が存在し、エビデンスと推奨のグレーディングが記載されているもの、タイプBは、引用論文が存在するが、エビデンスグレードと推奨のグレーディングがないもの、タイプCは、本文中に漢方という記載はあるものの、引用論文も存在せず、エビデンスグレードと推奨のグレーディングがないものである。すなわち、タイプAがもっともしっかりと漢方が記載されているCPGとなる。KCPG Appendix 2020では1,619件のCPGのうち、漢方の記載があるものは9.2%、149件で、タイプAはそのうちの41件、27.5%である。CPGにおける漢方製剤の掲載数の推移を経時的に見てみると、図4のように、着実にその数が増えており、タイプAも順調に増えている。

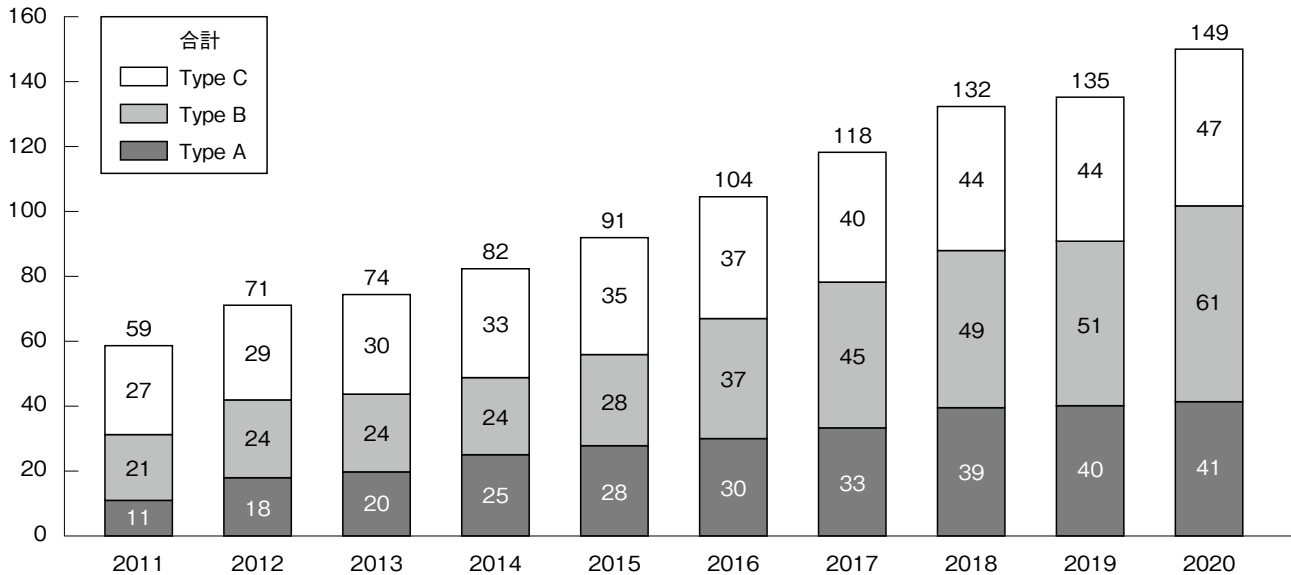


図4 診療ガイドラインにおける漢方製剤の掲載数の推移
日本東洋医学会 EBM 委員会ホームページ KCPG Appendix 2020 より

3) 漢方製剤英文標準引用法 (STORK)

STORK は漢方製剤を英語論文などで引用するときの標準的方法である⁴⁾。“Stork”は一般英語ではコウノトリを意味するが、「赤ん坊はコウノトリのくちばしで運ばれてくる」「コウノトリが住み着いた家には幸福が訪れる」という言い伝えがあるので、幸せなイメージがある。STORK のウェブサイトは「STORK, Kampo」で検索すると閲覧できる (ID, パスワード不要)。英語のネイティブの人に閲覧してもらうことを目的としているので、すべて英語で記載されている。フロントページを下にスクロールすると、「このステートメントにアグリーするか」という質問があるので、イエスをクリックすると、日本で保険承認されている 148 の漢方処方名がアルファベット順に画面に登場する。日本薬局方に記載されている処方、英文添付文書、そして右端は各処方に関する医療用漢方製剤メーカーからの情報の一覧がある。STORK の使い方は、たとえば麦門冬湯であれば、「bakumondoto, see <http://mpdb.nibiohn.go.jp/stork>」これで十分な情報が得られ、究極の簡略化と言えよう。実際に、この STORK を引用して書いた論文が次々と出ている^{1, 6-9)}。漢方製剤を使った臨床研究を英語論文で発表する際には、ぜひ STORK を引用していただきたい。

おわりに

以上のように、EBM 委員会の活動はエビデンスに基づく漢方医学の確立にとって歴史的な意義を有すると考えられる。EKAT は、日本の診療現場や基礎的・臨床的研究にとって漢方製剤の信頼できるエビデンスの情報源となっている。KCPG により、日本の CPG における漢方製剤の記載の現況を知ることができる。そして、STORK は漢方に関する英語論文執筆の際に漢方製剤の標準的引用法になることが期待される。

【謝辞】 EBM 委員会の活動にご貢献いただいた皆様に心より感謝致します。

文献

- 1) Motoo Y, Arai I, Kogure T, Tsutani K. Review of the first 20 years of the Evidence-Based Medicine Committee of the Japan Society for Oriental Medicine. *Trad Kampo Med* 2021; 8: 123-9.
- 2) Motoo Y, Arai I, Tsutani K. Use of Kampo diagnosis in randomized controlled trials of Kampo products in Japan: a systematic review. *PLoS One* 2014; 9: e104422.
- 3) Motoo Y, Arai I, Hyodo I, Tsutani K. Current status of Kampo (Japanese herbal) medicines in Japanese clinical practice guidelines. *Complement Ther Med* 2009; 17: 147-54.

- 4) Motoo Y, Hakamatsuka T, Kawahara N, Arai I, Tsutani K. Standards of Reporting Kampo Products (STORK) in research articles. *J Integr Med* 2017; 15: 182-5.
- 5) Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts. *Ann Intern Med* 1987; 107 (5) : 790-1.
- 6) Yanase T, Kikuchi A, Sasagawa M. Efficacy and safety of the traditional Japanese herbal medicine kamikihito for bone marrow suppression, particularly thrombocytopenia, during chemotherapy for advanced recurrent ovarian cancer. *Trad Kampo Med* 1997; 5: 33-7.
- 7) Takemoto H, Takahashi J, Hyuga S, Odaguchi H, Uchiyama N, Maruyama T, et al. Ephedrine alkaloids-free ephedra herb extract, EFE, has no adverse effects such as excitation, insomnia, and arrhythmias. *Biol Pharm Bull* 2018; 41: 247-53.
- 8) Takayama S, Arita R, Ohsawa M, Kikuchi A, Yasui H, Makino T, et al. Perspectives on the use of ninjin'yoeito in modern medicine: a review of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 9590260.
- 9) Motoo Y, Tomita Y, Fujita H. Prophylactic efficacy of ninjin'yoeito for oxaliplatin-induced cumulative peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer receiving postoperative adjuvant chemotherapy: a randomized, open-label, phase 2 trial (HOPE-2) . *Int J Clin Oncol* 2020; 25: 1123-9.

漢方のエビデンス — RCT とビッグデータ —

独立行政法人地域医療機能推進機構群馬中央病院 和漢診療科
小暮 敏明

はじめに

今回のシンポジウム「Data-driven Kampo Medicine の現状と可能性」の中で、元雄先生がこれまでの Randomized Controlled Trial (RCT) 等での実績を提示された。これを受けた東洋医学会側の基調講演ということで、「漢方のエビデンス：RCT とビッグデータ」という非常に幅の広い領域をカバーするタイトルとさせていただいた。

RCT あるいは今回のテーマである医療ビッグデータ解析という手法によって、実臨床の標準化あるいは効率化という命題が、およそ 20 年間、医療の重要な論点となっている。今後さらに普及すると考えられているビッグデータ解析を東洋医学に応用する前に、漢方の臨床の特徴を念頭に置くことが肝要と考えて、いわゆる“西洋医学の方法論との相違点”を中心に議論することとした。

まずは漢方の臨床の特徴、続いてこれまで漢方薬で RCT を実践するために行ってきた工夫を提示し、最後に漢方の臨床を実践する側からビッグデータ解析へ期待することに触れたいと考えている。

漢方の臨床の特徴

西洋医学は西洋の自然科学を基盤としていることから、要素還元的、すなわち科学的であって、実臨床において Evidence-Based Medicine (EBM) を実践することに、方法論の矛盾が少なく、非常に合理的と考えられている。

これに対して、漢方医学は東洋の二元論を基盤としていることから、その臨床は多元的で標準化することが困難であることが知られており、“個の医療”というように表現されることがある¹⁾。漢方医学と西洋医学の臨床とその臨床試験を図 1-A に提示する。西洋医学では、単一成分である西洋薬を、自然科学をベースとした西洋医学での診断で評価・認識し、そのアウトカムを観察するという臨床が行われている²⁾。すなわち、多元的な要素は排除する方法論と位置づけられ、科学的と言われるゆえである。

一方、漢方医学では、無論のこと治療手段として漢方薬を処方する。この漢方薬が、単一の漢方方剤でありながら、それ自体が複合薬物であることから要素還元的な評価が困難となる。さらに、複合薬物を西洋医学的な診断以外に伝統医学的な病理概念で患者の病態を認識する、すなわち“証”に則って漢方薬を投与し、そのアウトカムを観察するという臨床が行われている。したがって、多元的な要素が多いということになり、自然科学の考え方に照らすと科学的ではないということになる。

漢方医学の臨床において、伝統医学的な診断である“証”を西洋医学での診断（疾病）で評価・認識すると、1つの疾病の中に散在する伝統医学的病態の多様性から、複数の漢方薬が投与の候補となり、単一方剤での臨床試験が困難となるわけである（図 1-B）。

アトピー性皮膚炎は漢方薬のよい適応とされており、さまざまな漢方薬が投与されることが知られて

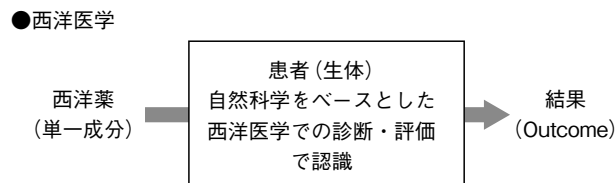
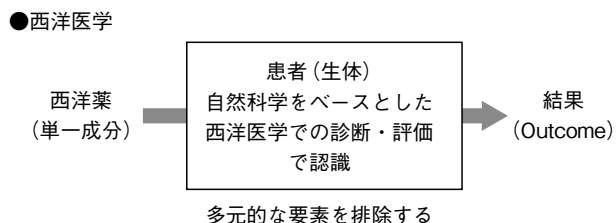
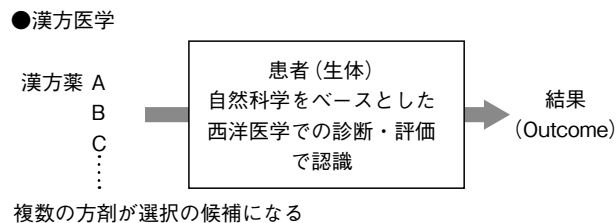
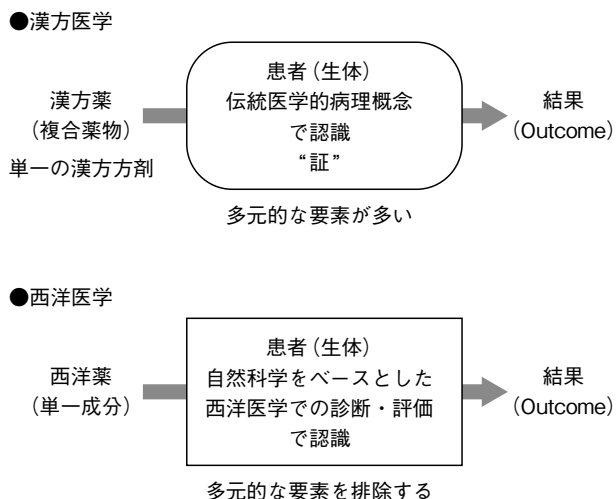


図 1-A 漢方医学と西洋医学の臨床と臨床試験

図 1-B 漢方医学と西洋医学の臨床と臨床試験

いる³⁾。アトピー性皮膚炎という西洋医学の疾病で括った患者群の中に、温清飲、荊芥連翹湯、当帰飲子、白虎加人参湯などさまざまな方剤が投与される患者群が存在するわけである。したがって、アトピー性皮膚炎に対する荊芥連翹湯の有効性と安全性を評価する臨床試験をデザインすると、もともと他の方剤が投与される患者群も試験対象に含まれることになり、有効性の評価が不十分となる。

ただし、そのような状況の中でも、臨床試験が多数行われている方剤が存在することが知られている。大建中湯はこれまでに多くの臨床試験が実施されているが、なぜそれが可能であったのかという理由を考えると、漢方的な考え方で診る大建中湯の適応病態（腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの）と、いわゆる腸閉塞症や術後腸蠕動運動低下の病態がオーバーラップするためと考えられている。西洋医学的病態（腸閉塞症）を対象として漢方薬の臨床試験を実施することができる、そのような方剤の代表の一つが大建中湯であると言える。

日本東洋医学会 EBM 委員会による EKAT (Evidence Reports of Kampo Treatment) 2016 の時点で（現在、EKAT2019 が公開されている: 2021.12.10）、RCT が 10 論文以上存在する漢方薬は 25 処方であり、もっとも多い方剤は六君子湯で、大建中湯は 3 番目に多い方剤であった。六君子湯は、Non-Ulcer Dyspepsia と古典的な六君子湯の適応病態

（証）が一致しているために臨床試験が実施しやすかったと思われる。

漢方薬で RCT を実践するための工夫

漢方における臨床の特徴を念頭に置いたうえでの臨床研究デザイン、すなわち“証”を考慮した RCT の工夫についておもな手法を 3 つ述べる。

まず初めに、“証”を考慮して対象を限定する、層化割りつけ (stratification) デザインという方法がある。これは西洋医学的診断で括られた対象患者の中で、陰証の患者あるいは陽証の患者というように、“証”を考慮して対象患者を限定するという方法である。漢方薬に特別な方法ではなく、結果への影響因子が既知の場合に用いる方法で、西洋医学的には、対象疾病を軽症、中等症、重症に分けて、中等症にのみ対象を限定するなどのデザインがこれに該当する。

2 番目に、試走期間を設ける方法がある。実薬とプラセボに割りつけて臨床試験を開始する前に、対象患者に対して実薬である漢方薬を実際に内服してもらい、コンプライアンスが良好な人、あるいは内服すると調子がよいという人のみを限定して RCT を実施する方法で、対象を限定したうえで、実薬かプラセボにあらためてランダムに割りつけて臨床試験を開始するという方法である。西洋医学的には個人差が大きい場合に用いられる方法で、特に心療内

科などの領域で用いられることのある方法とされる。このデザインの長所にプラセボに反応する人を除外できる点がある。

上述した1, 2の方法で対象患者を限定すると、実際に割りつけた後の臨床試験にエントリーする対象患者の数が少なくなることが理解できると思う。この場合に、大規模な2群間での比較試験は困難となるため、3番目の方法論として、自己対照臨床比較試験というデザインを選択する手法がある。いわゆるN of 1 design というもので、エントリー数が少ない場合にもエビデンスが得られやすいデザインと考えられている。

以上のように提示した、1, 2, 3の方法を交えながら、私どもは漢方の臨床において、RCTを実践し、エビデンスを作ってきた経験がある⁴⁾。しかしながら、このような証を考慮したRCTを実践することは、経済的・倫理的に実施することが困難になっている現状がある。

“証”を考慮して対象を限定する層化割りつけとは、単一の漢方方剤を、西洋医学的な診断の患者群の中で伝統医学的な診断である“証”に当てはまる患者のみを対象として選択する方法である。すなわち、漢方医学で重要な“証”を考慮しつつ、西洋医学の客観性を担保しておくことになる。しかしながら、“証”を考慮して層化割りつけを行うという方法論を行う以前に、投与する漢方薬が単一の化学成分ではなく、複合薬物(単一の漢方方剤であっても)であるという問題が存在している。CONSORT声明(2010)では、25項目の臨床試験報告に関する統合基準声明がなされており、漢方医学で問題となるのは介入に関する記述であった⁵⁾。複合薬物である漢方薬について“品質・規格”を記述することが困難であり、漢方薬を構成する生薬や煎じる方法の詳細な記載、HPLCを用いて有効成分量を提示する、など多大な労力を要していた。この問題をクリアするための方法論として、STORK (Standards of Reporting Kampo Products)というプロジェクトがある。漢方処方引用元として、STORKの中の各医療用漢方エキス製剤のウェブサイト (<http://mpdb.nibiohn.go.jp/stork;2021.12.10>) を引用すれば、単一の漢方方剤として、その品質と規格を記述できるようになった。

漢方の臨床においてビッグデータの解析へ期待すること

ビッグデータの解析へ期待することを論じる前に、西洋医学、漢方医学にかかわらず、一般論としてビッグデータ解析への認識が高まっている背景について提示しておきたい。

まず1つ目は、RCTを実施することが物理的に困難になっているという現状がある。臨床研究費は莫大になっており、RCTを実施するための資金が不足しているという問題である。加えて、倫理上のハードルが高いということがある。この2点において、実際にRCTを実施することが困難な状況にある。

2つ目に、RCTの対象から外される高齢患者が実臨床で増えているという問題がある。RCTの対象を70歳以下で臓器病変がない人と限定すると、実臨床では70歳以上・何らかの臓器病変を合併している患者が実際には多いことから、RCTの結果と実臨床とで整合性が得られない(外的妥当性が低い)可能性がある。

3つ目は、治療の選択肢や患者のニーズが多様化し、すべてをRCTで検証することが困難となっている点である。この問題に関しては、“患者のニーズが多様化している”がキーワードである。

4つ目は、限られた結果しか得られないRCTでは、実臨床に横たわるエビデンスの隙間を埋められないという点である。

以上の中で、漢方の臨床で、RCTが困難となっていた問題点は、治療の選択肢や患者のニーズが多様化し、すべてをRCTで検証することが困難という3つ目の問題に類似している。この点に関しては、漢方の臨床ではRCTを実践し始めた1990年代から言及されていた^{6,7)}。“証”という病態認識のために、一つの疾病に対して多彩な方剤が選択される、すなわち、同病異治(一つの疾病に対して異なった治療が行われること)が運用されており、このことは、患者のニーズが多様化していると捉えることができる。これを解決する方略としてビッグデータ解析への意識が漢方医学の立場からも高まっていると考えられる。

あらためて、この問題を図1-Bで説明すると、一つの疾病を漢方治療する場合には複数の方剤が選択

の候補となるために、そのおのおのの漢方方剤について RCT で検証することが困難であるということであり、多様なニーズによる問題と言える。この点については、ビッグデータ解析では、複数の漢方方剤が選択される実臨床を、“漢方治療”として解析した例がある⁸⁾。

妊娠悪阻の患者に対して西洋薬治療群と漢方薬治療群で予定外入院の頻度を調査すると、漢方治療群が有意に低かったというデータである。注目することは、小半夏加茯苓湯、二陳湯、当帰芍薬散など、複数の漢方方剤が選択されて投与されているが、漢方治療として評価されている点にあると考えている。RCT では当然として、ケースシリーズ研究であっても単一の漢方方剤での評価が求められるが、ビッグデータでは漢方治療された患者群が実臨床でうまくいっているということを提示できることになる。

4 番目に記述した、限られた結果しか得られない RCT では実臨床に横たわるエビデンスの隙間を埋められないという論点は、漢方の臨床にあてはまる。漢方薬のエビデンスは増えてきたといってもまだ少なく、実臨床ではまさにエビデンスの隙間を埋めるのが困難と言わざるをえない。実際に、エビデンスがある方剤が無効の場合、証に従って他の方剤が選択されるという臨床が日常的に行われていると推測される。漢方診療の多様な診療形態の現状を大まかに図 2 に示した。

疾病 / 症候に対してエビデンスのある漢方薬 A を投与して有効であった場合には継続もしくは廃薬となる。無効であった場合には漢方治療を断念する医師がいる一方で伝統医学的な方法論に則って漢方薬を B, C, D…と有効か否か判定しつつ転方していく医師も多いと察せられる。漢方に従事する立場からは、後者を含めて包括的に漢方治療の臨床効果と考えているが、その評価は困難であった。しかしながら、このような多様な医療に対しては、漢方の実臨床を記述することができれば、問題解決の糸口になるかもしれないと考えている。漢方の臨床の一端を記述する論文としては、過去に康永らの Internal Medicine の論文がある⁹⁾。現状の保険診療下での漢方薬の外来処方 (使用) を記述するというもので、おもな結果としては、450 万人の登録者のうち

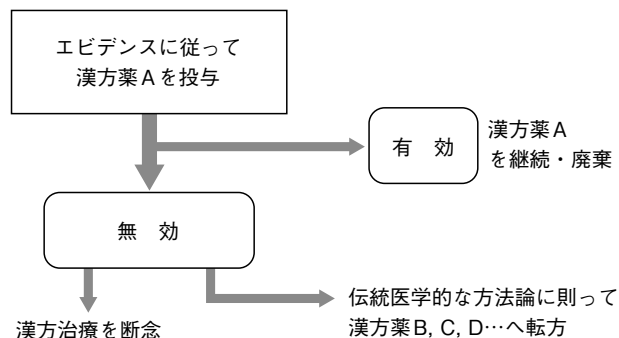


図 2 漢方の臨床—多様な診療形態—

13.5%が医療用漢方エキス製剤を処方しており、もっともよく処方された方剤は葛根湯、小青竜湯、麻黄湯であったなどが記述されている。この方法論を理解したうえで、疾病等に焦点を絞って漢方の実臨床を記述するなどの展開が期待される。

ビッグデータの解析によって進展が期待される問題点をまとめると、

a) 漢方の臨床において明確な回答が用意されていない疑問点について、実際の臨床現場でどのように対処されているのかを調査する、b) 漢方の臨床がうまくいっていないようだが、どこに問題点があるのかわからない、がある。

a) については現在でも可能になっていると思われる。b) については、自験例だけでは問題点が把握できないため、より大きなデータを見ながら課題を具現化することが可能になってくる。翻って、b) については、漢方の臨床がうまくいっているように思うのだが、本当にうまくいっているのかがよくわからないという疑問点も存在する。この場合にも、より大きなデータを解析することによって課題を明らかにすることができると考えている。この方法論は、一例報告から症例集積研究 (いわゆるケースシリーズ研究) さらに前向きレジストリ研究への展開を考えれば理解しやすいと思われる。

まとめ

医療ビッグデータが注目を浴びる中、「漢方のエビデンス: RCT とビッグデータ」というタイトルで漢方薬のエビデンスの特徴について述べた。今後、漢方の臨床においても RCT, あるいはビッグデータ解析が注目を浴びていくことは間違いないが、それ

らを実施する場合、あるいは結果を解釈する場合には、自然科学的な目線とともに、漢方医学的な考え方を考慮する重要性をここでは指摘しておきたいと思う。

文 献

- 1) 小暮敏明. "証"の現代医学的解釈. 医学のあゆみ 2001; 202: 477-9.
- 2) 小暮敏明, 寺澤捷年. 複雑系医学としての東洋医学. 医学のあゆみ 2001; 197: 863-7.
- 3) Yamashita H, Tanaka H, Inagaki N. Treatment of the chronic itch of atopic dermatitis using standard drugs and kampo medicines. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1253-7.
- 4) Kogure T, Sato N, Tahara E, Sakai S, Shimada Y, Ochiai H, et al. Assessment of effects of traditional herbal medicines on elderly patients with weakness using a self-controlled trial. *Geriatr Gerontol Int* 2004; 4: 169-74.
- 5) 津谷喜一郎, 元雄良治, 中山健夫. CONSORT 2010 声明 ランダム化並行群間比較試験報告のための最新版ガイドライン. 薬理と治療 2010; 38: 939-49.
- 6) 寺澤捷年, 嶋田豊, 小暮敏明, 酒井伸也. 生活習慣病に対する漢方方剤の臨床的有用性の客観的評価: 高齢者に対する補剤の有効性に関する臨床試験. 平成 13 年度科学技術総合研究委託費地域先導研究 研究成果報告書: 2002; 30-1.
- 7) 寺澤捷年, 嶋田豊, 小暮敏明. 生活習慣病に対する漢方方剤の臨床的有用性の客観的評価. 科学技術振興調整費第 II 期成果報告書. 生活・社会基盤研究 伝統医学活用による生活習慣病克服と健康増進 平成 12 年度~14 年度 文部科学省: 2003; 55-60.
- 8) Michihata N, Shigemi D, Sasabuchi Y, Matsui H, Jo T, Yasunaga H. Safety and effectiveness of Japanese herbal Kampo medicines for treatment of hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145: 182-6.
- 9) Yamana H, Ono S, Michihata N, Jo T, Yasunaga H. Outpatient Prescriptions of Kampo Formulations in Japan. *Intern Med* 2020; 59: 2863-9.

漢方薬の薬剤疫学研究に使えるデータベース

—その概要と研究論文の動向—

日本薬剤疫学会・薬剤疫学とデータベース Task Force 座長

東京薬科大学薬学部 医薬品安全管理学

今井 志乃ぶ

はじめに

わが国では、患者が診療サービスを受けると保険医療機関が請求書を支払機関に提出し、支払いを受けるという仕組みになっている。本稿では、この制度下でつくられる診療データの二次利活用と、漢方薬の事例について述べる。

診療データの種類

診療データを用いた研究を行うにあたっては、診療データそれぞれの特徴を捉えておく必要がある。

レジストリーは、患者単位で収集される疫学的な分析を行うためのデータベースで、がん登録など長きにわたり能動的に収集される場合が多い。電子カルテデータは、医師が記入するカルテを中心に収集されるデータベースで、さまざまな帳票を集めている。退院サマリーは、患者の退院時に医師が作成するサマリーである。DPC データの様式 1 は退院サマリーを形取ったものになっている。

医療機関や開業医、調剤関係のデータベースは診療報酬請求データが基本となっている。医療費の支払い、その保険医療に伴って作成されるデータであり、DPC レセプトも含まれている。これらはそれぞれの区別が難しく、流通している診療データはこれらの複合形であり組み合わせもデータベースを提供する組織に依存する。特に電子カルテデータはオーダーリングシステムの一部に診療報酬データを含んでいるがデータベースとして提供している組織はわず

かしかない。

診療データで何か研究をしたい場合は、日本薬剤疫学会のホームページで公開されている一覧表を参考にすることもできる (<https://www.jspe.jp/committee/020/0210/>)。たとえば国立病院機構本部で収集している 141 病院のデータベースには、NCDA (NHO Clinical Data Archives) と MIA (Medical Information Analysis Databank) の 2 種類のデータベースがある。NCDA は電子カルテデータで、MIA は DPC データと診療報酬請求データが含まれるデータベースであるといった情報が得られる。日本薬剤疫学会の一覧表では、医療機関ベースと保険者ベース、調剤薬局ベースといった分類でまとめている。つまり、多数の医療機関から情報を集めたデータベース、あるいは保険者、健康保険組合のデータを集めたデータベース、または調剤薬局から集めたデータベースという分類である。それぞれのデータを使って研究するときに、どのような分類でデータの特徴はどう違うのかという視点にも留意が必要である。

すでに 15 年以上になるが、2003 年に DPC に基づく包括医療制度がスタートし、それに伴い、この制度の影響評価を目的としたデータ収集が始まっている。日本における診療データの利活用の広がり、ここが出発点である。産業医科大学の松田晋哉教授、東京医科歯科大学の伏見清秀教授を中心とした DPC 研究班がこの制度を牽引しており、当初から厚生労働省 (以下、厚労省) が病院から収集するだけでなく、この研究班で DPC データを収集して制

度設計や診療報酬の改定等に貢献している¹⁾。日本の急性期病院を網羅したデータと言えるが、ここで収集したデータは研究班での利活用に限られている。

公的な診療データ、MID-NET[®]は、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が管理している DPC データと電子カルテのデータを収集した医療機関ベースの診療データである。現在、23 の大学病院などが含まれているが、今後、徳洲会系列の 10 病院と国立病院機構の 141 病院のデータを統合することが発表されている。これにより、より症例数の多い分析が期待されている。

ナショナルデータベース (NDB) は診療報酬支払い機関である、社会保険診療報酬支払基金 (社保) と国民健康保険団体連合会 (国保) の 2 つのデータソースからなるものである。NDB は、これらの診療報酬請求データと特定健診の情報をまとめたものになり、厚労省で管理している。2020 年の秋にガイドラインが改定され、これらのデータは企業や研究者に開放されているが、現状では申請から利用まで約 1 年かかっている。このデータは日本の人口全体を網羅しているので、そういった視点での研究が必要な場合は利用を検討していただきたい。

参考までに海外のデータベースの一例を紹介すると、米国では Medicare などのデータベース以外にも保険者ごとのデータベースを構築している。一方、北欧では保険制度自体が税金によって運用されているので、保険者は国である。国民にはパーソナルアイデンティティナンバーが提供され、全国民のレジストリーが蓄積されている。たとえば、スウェーデンのナショナルレジストリーは、1946 年から電子化されており、現在は膨大なデータが蓄積されている。

診療データを研究応用する際の留意点

研究には、計画立案から始まり、データクリーニング、記述的あるいは分析的な統計を行い考察するというステップがあるが、診療データを用いた研究を行う場合は、研究計画時にデータ定義書を作成することが推奨される。これは研究チームの中で必要な変数定義と、データクリーニングの流れを共有するためのツールである。

また、論文における分析に関する考察が他の研究以

上に必要になってくる。たとえば、研究に際して必要な変数がデータベースになく、他のデータで代替することが必要だったのか、妥当性がある変数が使われたのかといった診療データ研究の限界点の記述である。

研究計画時にあまりお勧めできないことをまとめておく。データありきで研究デザインを考える、あるいはデータを見てからリサーチ・クエスチョンを模索すると、研究の目的がずれてしまうことがある。また、N数の多い対象を抽出することや有意差が出るアウトカムを選ぶと、すでに存在しているデータの範囲でのリアルワールドしか考察できないかもしれない。もちろん、統計的な有意差と臨床的・社会的意義とは、科学的に切り離して検討されるべきなのは言うまでもない。他の研究も同様であるが、まず理想的な研究計画を立て、そこからどのような変数で代替できるのか等をチームで検討する必要がある。

診療データの選択が研究内容にどう影響しているのか

一般的に診療データを用いた研究は、すでに大きなエビデンスがある中で、まだエビデンスギャップの見られるところを埋めていくことが多いだろう。

たとえば、心房細動治療による頭蓋内出血発生後のハイリスク患者に対する抗凝固薬の投与について、脳梗塞等の発症抑制から有効性の評価を行い、さらに再出血イベントの発生を観察するところから安全性の評価を行う場合、リスクとベネフィットのバランスを考えて抗凝固薬を投与しなければならないが、すでに頭蓋内出血を起こした患者に対して抗凝固薬をいつ始めたらいいいのかといったことがまだエビデンスとして埋まっていないエビデンスギャップである。この研究を行う際には、すでに多くの心房細動患者を対象とした研究があるため、だいたい 72 歳～73 歳の患者が対象となることがわかっている²⁾。

このようなアウトカム発症年齢が高齢の場合、データベースを使う際の注意点がある。まず医療機関のデータベースを使う場合である。長期間にわたって服薬状況を追跡しなければならないが、医療機関から診療所の医師に紹介されて、患者がデータ

の外に出るといふことがある。医療機関の患者識別コードによる追跡しかできないデータが一般的で、当該医療機関が外来でフォローしている患者のデータしかないという限界がある。その点、保険者のデータベースでは患者を保険者の識別コードで追跡することができるので、追跡可能であるものの、65歳の退職と同時に加入する保険が変更になる。あるいは75歳では確実に後期高齢者の医療制度に入るので、保険者のデータベースからは出ていくことになる。72歳、73歳といったアウトカムの好発年齢は、保険者ベースのデータではアウトカムを正確に捉えられない可能性があるためデータベースの選択には注意が必要である。

DPC データを使った研究

わが国の外科手術における抗菌薬予防投与の適正使用要因を検討した研究がある。3種類の外科手術、ヘルニア、虫垂炎、腹腔鏡下胆嚢摘出術といった、一般的な外科手術を行った患者を抽出し、その診療がガイドラインに従っているかを確認したもので、DPCデータの2004年と2005年の7月～10月の4ヵ月のデータを使っている³⁾。当時、DPCデータはこの4ヵ月分の収集しなく、対象症例は2年分で6,823症例しかなかった。今では少ない症例数だが、当時は1病院か2病院程度のデータベース研究が始まったばかりだったので、数千の症例は大きなポピュレーションであった。DPCデータは入院患者を基本としたデータになっており、当初は外科系の評価をするためにつくられていたので、対象手術が抽出しやすかった。

一方で、この研究を行うにあたり入院患者の電子カルテデータを使った研究も考えられる。電子カルテデータでは細菌検査の結果がわかり、抗菌薬が予防投与なのか治療投与なのか、あるいは術後の細菌感染に関して何か抽出できるのではないかと考えられる。しかし、前述したように多数の病院で整備されている電子カルテデータがなかったため、DPCデータを使うという選択肢が有効かと思われた。

参考までに紹介すると、この研究の10年後に、2014年から2015年の2年分のDPCデータを使って同じ研究を行っている⁴⁾。先ほど紹介した研究では2年で8ヵ月分だったが、こちらは2年で24ヵ月分

となり、30万2,233症例が同じ手術で抽出可能であった。この10年の間に外科系の予防投与のガイドライン等の推奨が進んだこと、また入院患者の入院日数を短くするという社会的な動きもあって、この投与日数に関しては、ガイドラインに従っている症例がほとんどで、従わない症例は1%程度であった。これは10年前の研究で50%前後だった遵守率に比較し大きな改善であった。このように、DPCデータでは、20年近いデータの蓄積があるので、過去と現在を比較する研究では有用である。

われわれは、AMEDの研究班でB型肝炎ウイルス再活性化の研究を行った。B型肝炎ウイルスに既往感染のある患者に生物学的製剤を投与すると再活性化が起こり、劇症肝炎を起こして亡くなる事例が報告されている。臨床ではガイドラインに従って、まずHBs抗原のスクリーニングを行う。もしHBs抗原が(+)ならすぐ核酸アナログが投与されるが、HBs抗原が(-)の患者にも劇症肝炎が発生することがある。それが再活性の*de novo*と言われる種の肝炎であるということがわかり、何年もかけて対策が検討されてきた。おおよそ100人の患者を1年観察し、1%、つまり1人いるかないかといった発生率になっているので、どちらかという大規模に収集されたデータで随時発生率をモニタリングするのがふさわしい研究であった。われわれは検査結果を利用するため、電子カルテデータで研究することにしたものの、対象症例の妥当性を確認するために、やはり医療機関のカルテに戻って、どれだけその患者がいるかを確認しようということで、4年分の患者を追い、カルテでもその発生率を確認した⁵⁾。そして、最終的には症例の規模を大きくする必要がありDPCデータで、その発生率を算出することになった。この研究の弱点は、B型肝炎ウイルスの検査頻度が一生に一回行う程度ということであった。すでにB型肝炎ウイルスがある患者に関しては、さらに検査をすることは少ない。そのため、医療機関ベースのデータではその追跡ができず、一方、保険者ベースのデータでは検査の実施が追跡できても、検査結果はわからないのである。われわれの研究でも、やはりエビデンスギャップが埋まっていない部分があり、今後さらなる検討を考えている。

以上のように、研究目的と診療データのマッチン

グは、研究の計画段階できちんと考えておくべきである。スウェーデンのように国民一人一人のデータがあり、患者のレジストリーや疾患別に集められたコホートもある国ではいろいろな研究が考えられるが、日本はデータベースがばらばらに存在しているので、その特徴を生かしながら研究をしていく必要があるだろう。

漢方の臨床での目的

漢方の臨床での投与目的としては、主となる治療に対して相乗効果を期待して投与する場合と、主となる治療に対して副作用の軽減を期待して投与する場合、あるいはQOLを向上させる目的で投与する場合などがある。ここでは、相乗効果を期待して投与した研究例について紹介する。

まずわれわれは、急性期関節リウマチにおけるメトトレキサートと漢方薬併用の有用性を検証するために、データベースを用いた研究を検討した。漢方薬の併用によって、関節の痛みが軽減できるのではないかという仮説に対して、多くの前向きな研究が行われているが、例数がそんなにあるとは言えない状況である⁶⁾。実際にリアルワールドではほとんど報告されていない。われわれは、さまざまな薬が併用される臨床での検証を行いたかった。そこで、過去のさまざまな研究、特に中国の研究を参考にしてPECOを組んだ。急性期の関節リウマチ症例でメトトレキサートに漢方薬を併用する群と、メトトレキサートだけの群を比較して、関節の痛みが軽減するかどうかを検討する、というところがPECOになる。

では、「急性期」をデータベースで代用するとどうなるのかというと、たとえば急性期の入院では関節の痛みがかなりあり、炎症があるだろう。その際、たとえばESRやCRPを計って、炎症反応があることがわかると、より急性期という状況が抽出できるだろうと考えた。そう考えると、検査値がわかるデータベースがいいということになる。あるいは、関節リウマチの症例を病名から抽出することもできるので、病名のコードをICD-10で抽出しようと考えられる。そうであれば、DPCデータでも研究ができる。しかし、そのICD-10で抽出されるのは本当に関節リウマチの患者だろうか、慢性的にケアされている患者と急性期の患者が同時に抽出さ

れるのではないかと考えられる。これは、過去に日本のデータベースで関節リウマチの病名をバリデーションした研究が手助けとなるだろう。さらに、漢方薬については過去の研究からステロイド骨格を持つ構成生薬がいいだろうと考えたが、リアルワールドでの併用の割合も検討しなければならない。あまりにも併用されていない場合、比較が成り立たないからである。基本となる主薬をメトトレキサートに置いたが、DMARDsやNSAIDsの併用も考えられる。そして、長期にわたって使われているのであれば、入院だけではなく外来のフォローアップに関するデータも必要になってくる。もっとも重要なアウトカムは、関節の痛みを軽減することである。関節リウマチの痛みに関するアウトカムはDASの比較で行われることが多く、前向きな観察・研究でもDASが使われていることが多い。そうするとわれわれがこの研究をするにあたり、DASが入力されているものはレジストリーしかないということになる。仮に、代替のアウトカムを、「補助的に投与されるプレドニゾロンの追加の投与量が減少すること」とするならば、臨床的にも意義のある報告になるかもしれない。補助的にステロイドが投与されるので、外来でフォローされその投与量が軽減した患者を関節の痛みが少なくなったと仮定することで研究が成り立つわけである。

漢方薬については、有用性を示すために多数の症例が必要であり、投与される患者の状況も一樣ではないことから診療データで研究するメリットが沢山ある。一方、必要な情報がデータベースに存在しないなど課題も多い。今後もデータベース研究のメリットを活かし、臨床に有用な情報を報告していきたい。

文 献

- 1) Hayashida K, Murakami G, Matsuda S, Fushimi K. History and profile of diagnosis procedure combination (DPC) : development of a real data collection system for acute inpatient care in Japan. *J Epidemiol* 2021; 31 (1) : 1-11.
- 2) Lee SR, Choi EK, Kwon S, Jung JH, Han KD, Cha MJ, et al. Oral anticoagulation in asian patients with atrial fibrillation and a history of intracranial hemorrhage. *Stroke* 2020; 1 (2) :416-23.
- 3) Imai-Kamata S, Fushimi K. Factors associated with

- adherence to prophylactic antibiotic therapy for elective general surgeries in Japan. *Int J Qual Health Care* 2011; 23 (2): 167-72.
- 4) Imai S, Kiyomi A, Sugiura M, Fushimi K. Healthcare utilisation associated with adherence to antibiotics for abdominal surgeries in Japan: cross-sectional analysis of administrative database. *Int J Qual Health Care* 2021; 33 (1): mzab017.
 - 5) Imai S, Yamana H, Inoue N, Akazawa M, Horiguchi H, Fushimi K, et al. Validity of administrative database detection of previously resolved hepatitis B virus in Japan. *J Med Virol* 2019; 91 (11): 1944-8.
 - 6) Xing Q, Fu L, Yu Z, Zhou X. Efficacy and safety of integrated traditional Chinese medicine and western medicine on the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020; 2020: 4348709.

ビッグデータ論文を読む際の 10 か条

東京理科大学工学部 情報工学科
篠崎 智大

はじめに

レセプトデータや診断群分類別包括評価方式（通称 DPC）データに代表される「医療ビッグデータ」の研究応用が進みつつあり、漢方研究においても例外ではない¹⁾。医療ビッグデータには明確な定義づけが存在しないが、①日常診療から網羅的に記録された情報群であること、②特定集団（がん患者登録等）から悉皆的または標本抽出によって得られた大規模調査データであること、といった特徴づけができる。

①の「日常診療を反映している」という観点では、厳しい適格基準が設けられたランダム化臨床試験（RCT）とは比較にならないほど多様な患者データが含まれ、かつ実臨床で実際に行われている治療方針の下でデータが得られていることから、リアルワールド・データ（RWD）の名の下に大きな期待が寄せられている。一方、①と②の「網羅性」「悉皆性」に着目すると、集団代表性を持つ大量データという強みがある。特に、希少疾患や、一般的ではない処方パターンでもデータをある程度集めることができることは、医療ビッグデータならではの特長だと言える。

研究応用の観点からは、データの種類（変数・測定項目）と患者数が多いことに加え、半自動的にデータが記録されることでデータ数あたりの測定コストが安価であることも大きな魅力である。一方で、医療ビッグデータは研究目的に収集されたもの

ではないため、研究仮説（リサーチクエスション）を検討するのに必要なデータが都合よく含まれているとは限らない。さらに、上記の「日常診療」や「大規模調査」から直接得られる医療ビッグデータは、原理的に実験的な介入を含まない。これは「実臨床に直結するリアルワールド・エビデンス（RWE）」の提供源として前向きに捉えられることもある。しかし後述するように、RWEとは、扱うデータがRWDかどうかとは別次元で設定されるべき研究目的である。

本稿では、このような医療ビッグデータの「陽」の面（大量・安価・「リアルワールド」のデータ）と「陰」の面（非研究用途・「リアルワールド」ゆえの非実験性）を前提として、医療ビッグデータを用いた研究を読み解く上での論点を「10 か条」として説明していく（なお、ここでの「陰陽」は東洋医学会を意識して洒落こもうとした表現である）。

1. ビッグデータがあれば RCT が不要になるわけではない

以下の1から4までは医療ビッグデータの安易な利用に対して注意を喚起する内容である。

1つめの論点は、医療ビッグデータの限界を知るために、RCTの価値を再認識すべきというものである。RCTを構成する要素はいくつかあるが、たとえば、①厳格な適格基準を満たした患者だけを登録、②治療のランダム割り付け先は前もってわからないようにする（隠匿化 concealment という）、③必要に

応じて、割り付け結果も患者または医師（またはその両方）にはわからないままとしておく（盲検化 blinding という）、④患者は一定期間（数日～数年間）の追跡中に多くの臨床項目が定期的に（たとえば3カ月おきに）測定され、特に試験で最終的な評価対象となる「エンドポイント」については非常に厳密な測定が行われる。このように、RCTは、

- ・ランダム化によって似たようなグループを作り上げることで、比べたい治療を偏りなく比較できる
- ・綿密な測定スケジュールと治療レジメンの計画に沿った試験実施が行われれば質の高いデータが得られる

という特長を備えている。一方で、

- ・コストあるいは倫理面で実施可能な介入が限られる（たとえば、喫煙行動を促すような介入や、処方方を差し控えることが致命的となる薬剤を実験的に割り付けることはできない）
- ・適格基準により患者の均質化が図られ、追跡期間も限られるが、結果を出すまでには確実に時間を要する

点はRCTに課せられた制約ともいえる。

医療ビッグデータはこの裏返しだと言われることが多いが、「RCTとRWDは一長一短」のような見方はやや楽観的かもしれない。というのも、

- ・データあたりの測定コストが安価で、患者の多様性の大きなデータを含み、既存データベース内で患者ごとの「追跡」時間を長くとることもできることはこの上なく魅力であるが、
- ・比較したい治療の有無で患者背景が大きく異なるだけでなく、疾患自体が治療の有無に影響してしまう「適応による交絡（confounding by indication）」が生じやすく、それを説明するようなデータを取ることも解析に活かすことも難しい
- ・データの測定精度がRCTに及ばないだけでなく、測定間隔が患者ごとに異なったり、興味のあるエンドポイントがそもそも測定されていなかったりする
- ・プロトコル規定の治療レジメンのようなものが存在せず、医師によって異なる治療方針が寄せ集めとなったデータとなっている

という点からは、「RCTの裏返し」というには医療ビッグデータの限界を過小評価し過ぎているように

思われる。特に最後の「医師によって異なる治療方針の寄せ集め」は医療ビッグデータをRWDたらしめる利点のように言われることもあるが、データ解析の観点からは手放しで持ち上げられるようなものではなく、むしろ比較する「治療」の定義を不明確にする厄介ものの一つである。

1) RCTとRWEの対立？

2020年のNEJM誌に「ランダム化のマジックとRWEの神話」と題する論説が掲載され物議を醸した²⁾。この論説に対する主な批判は、「ランダム化を通して得られたエビデンスしか価値を認めないような主張は時代錯誤的な考えだ」というものであった。言っていること自体はもっともである。しかし、批判としては的外れとまではいかななくても、扇情的なタイトルに反応して主張の一面、言葉尻を捉えたものとなってしまっている（炎上案件とはこういうものである）。

著者らの主張は、①昨今の臨床研究を取り巻く過度な規制のせいでRCTがますますやりにくくなっている、②その垣根を下げてもっと広い状況でRCTを実施できる環境を作っていくべきである、③RCTができないからといって「RWE」の名の下にデータベース解析に安易に解を求めてはいけない、というものである。確かにRCTには上述のようにさまざまな制約があり、現場の臨床的疑問を即時解決できる代物ではない。しかし、こうした制約の中で誰もが納得できる現状最善の医学的証拠（エビデンス）を積み上げていくことが医学・医療の進歩にとってむしろ近道だというのが、この30年で根付いてきた「エビデンスにもとづく医療」の思想ではなかったか^{3, 4)}——論説の主旨は、RCTを取り巻く環境の硬直化という問題から目を背け、耳に心地よいが実体があるかどうかかわからない「RWE」が跋扈することへの警鐘である。決してデータベース研究が無駄だと切り捨てているわけではない。

2. ビッグデータで相関を示せば因果を示す必要がなくなるわけではない

データ解析の原理原則は統計学にある。統計学とは、標本（手許のデータ）から母集団（データの背後に想定する、結果を適用したい患者集団）の特性を知るための方法論ということができる。「木を見

て森を知る」ような推論体系とも言えるかもしれない。

医療ビッグデータの悉皆性（全数調査）を思い出すと、われわれは「母集団」をビッグデータとして手にしているなら、もはや治療と結果の因果関係を示すために統計学に基づいたデータ解析などする必要はないのではないか、と楽観視する人がいる。しかし、これは2つの観点から誤解である。

1つめの理由は、因果と相関の区別は、データ数やデータの悉皆性とは関係がないことである。因果と相関について現在広く受け入れられている考え方は、

- ・因果：ある患者集団がある治療を受けた結果 vs. 同じ集団が別の治療を受けた結果の比較（同じ集団の異なる状態の比較）
- ・相関：異なる状態にある異なる集団の比較（たとえば、データ内で治療を受けたグループと受けていないグループは異なる患者から成っている）

というものである^{5,6)}。医療において「治療効果」と言ったとき、上の区別で言うと「因果」の方を意図していることは多くの人に納得してもらえないだろうか。しかし、因果は現実の研究でデータとして測定することができないので、われわれはデータとして得られる「相関」から因果を知ろうとする。このような、相関と因果をつなぐ作業はデータの量や悉皆性でスキップできるようなものではなく、不確実さを伴う因果推論（causal inference）のためのデータ解析が必要となる。

2つめの理由は一般化可能性に対する考え方である。論文の「限界 (limitations)」によく書かれる「ランダムサンプリングしていないのでこの結果は一般化可能ではない」という常套句がある。これは逆に言うと、「ランダムサンプリングしていれば、あるいは全数調査であれば、一般化可能性は担保される」ということである。これは、ある研究目的ではそうだろう（たとえば、処方実態を明らかにするプラクティス・パターン分析）。しかし、それ以外のほとんどの研究では、素朴過ぎる言い分である。たとえば、多様な患者を含む大規模データで「治療を受けている集団で疾患が少なくなっていた」ことだけが示されても、現実にはあまり役に立たないだろう。「どんな人に治療をすればよいか」を知るためには、たと

えば患者の性別・年齢や重症度などの特性に応じて結果が変わるかという「効果の異質性」に着目しなければいけない。さらに、科学的な一般化とはそのような異質性に対する臨床的な説明可能性からなされるべきである⁷⁾。医療ビッグデータが、こうした実装上あるいは科学的な一般化に直結するわけではないのである。

3. データ数が多ければ、研究者の思いつくほとんどの関連は「統計学的には」有意になる

関連の有無に対する「統計学的な」判断根拠として、 P 値がよく用いられる（かぎ括弧を付しているのは、 P 値が関連の有無を統計学的に証明するものではないのに、そういうものだと思われて運用される慣習がはびこっているためである⁸⁾）。たとえば、治療群間の比較においては

$$\frac{\text{疾患の群間差}}{\text{群間差のばらつき}} \text{ が大きい} \Leftrightarrow P \text{ 値が小さい}$$

という関係性がある。 P 値が小さいと「差がある」とか「有意」と言うわけである（繰り返すが、このような判断自体が科学的には問題である。ここでは、このような問題のある行為がビッグデータによって増長される可能性を指摘している）。

上式の分子部分の「群間差」はデータ数に応じて系統的に大きくなったり小さくなったりするものではない。一方で分母の「群間差のばらつき」すなわち、データを取り直して計算した群間差の値どうしのずれは、データ数を増やすほど0に近づけることができる（特に、全数調査の場合はデータを取り直してもまったく同じものが得られるので、ばらつきは理論上0となる）。分子が動かずに分母が0に近づけば、この分数はいくらでも値が大きくなる。結果、 P 値が小さくなってめでたしめでたし……ではない。この特性が次の論点4と絡むと、研究の解釈を大きく歪める危険につながる。

4. データを眺めた後で考えられたりサーチクエスチョンは割り引いて解釈する

ビッグデータに限らず、結果のいいところ取り（cherry picking）をしたり、結果を見た後に仮説を考えた（“hypothesizing after the results are known”

を縮めて HARKing とよぶ) することは、科学者として欺瞞的で不健全な行為であり避けなければならない。

データを見ていけば、群間差が 0 でない関連というのはいくらかでも見つかるものである (本当に効果があるのかもしれないし、バイアスの影響かもしれない)。これがビッグデータになると、その群間差のばらつきをいくらかでも小さく見せることができるので、「有意差」をつけようと思えばつけられてしまう (論点 3)。性悪説に立った見方ではあるが、HARKing を行うような研究者にとっては、医療ビッグデータでは自分のストーリーに合ったリサーチクエスチョンを仕立て上げるハードルが低いわけである。もちろん、研究の読み手目線では、実際にリサーチクエスチョンがデータを見る前に設定されたのかどうかを知る術はない。だからこそ、医療ビッグデータ論文では、後付けされた論理によって研究の流れや結果の解釈に無理がないか、いっそう注意を払うのがよいだろう。

5. ビッグデータがデータ解析を自動化・透明化するわけではない

論点 5 から 7 はデータ解析に関する内容である。

機械学習や人工知能技術など、大規模データで真価を発揮する手法の実装ハードルが下がっていることにより、医療ビッグデータ解析の一部が自動化して行われることがある。たとえば、従来は回帰モデルをああでもない、こうでもないといじり倒していたところを、機械学習は複雑なモデル推定をデータ駆動的に (人間に相談せずに) やってのける。このような「自動化」は解析手順を透明化し、解析者の恣意性や意図を排除して「客観的な」結果につながると期待されることがある。

ビッグデータを用いることで、解析手順内で自動化・透明化される部分が増えることは事実である。しかし医療ビッグデータであっても、データ前処理や解析に用いる変数選択は人の手で行う必要がある。ここで専門分野のドメイン知識を動員して行わなければ、臨床的に説明可能な結果を得ることは難しい。つまり、責任あるデータ解析結果を報告するためには、むしろ解析者の恣意性や意図は排除すべきものではない。これらを安易に不要として「自動

化」できることがビッグデータの恩恵ではない。

6. ビッグデータに最新の手法を応用したからといって目くらましされてはいけない

最近では、回帰モデル以外にも傾向スコア解析・二重ロバスト推定・操作変数法といった、やや応用的な手法を用いた医療ビッグデータ研究も増えている^{5,9,10)}。しかし、こうした解析手法を使うことが結果の正しさや妥当性を保証するわけではない。

たとえば、「因果推論をしたいなら回帰モデルではなく傾向スコアを使うべき」とか「この論文は操作変数を使っているから因果推論をきちんとできている」という主張を目にすることがある。これらは解析手法という「手段」を、その手法を用いて何をしようとしているかという「目的」と取り違えている⁹⁾。

複雑な解析手法を用いることは、結果の信頼性を高めるといふより、むしろ知りたい効果が示される「理想の状況」と「現実で得られているデータ」とのギャップの大きさを反映しているとも見られる。理想と現実が近ければ (たとえばよく計画され実施された RCT など) シンプルな解析方法が説得力のある結果を与えてくれる。この乖離が大きくなるほど、複雑な解析方法が必要とされることになる。

7. RWD から RWE が得られるとは限らない

論点 6 は、RWD を使ったからといって RWE が得られるとは限らないという形で掘り下げることができる。RWD として実臨床の何らかの側面を記録してあっても、実臨床にそのまま適用できるデータである RWE として解釈できるとは限らない¹⁰⁾。RWD と RWE は互いの必要条件でも十分条件でもなく、① RWD を使ってもバイアスマミれのデータ処理や解析方法では RWE は得られないし、② RWE は RWD の専売特許というわけではなく実験的研究からも得ることができる。

1) RWD から RWE を得るために

RWD を正しく使うためには、仮想的な臨床試験を組めるとしたらどう計画するかを考えるのが一つの有用なアプローチである。具体的には、自ら RCT を計画するように「適格基準」「治療方針」「ランダ

ム化」「追跡方法」「エンドポイント」「解析方法」の6項目を定める。あとはこの仮想RCTに従うよう、データベースの個々のデータを取り扱っていく¹¹⁾。ただし、データベースでは実際にランダム化することはできないので交絡変数による層別と因果的な「仮定」で置き換えたり、傾向スコアによる重み付けなどの交絡調整手法で元の解析方法を置き換えたりする。このような標的試験を模倣 (target trial emulation) するアプローチは、最近ではイスラエルの新型コロナウイルス感染症ワクチンの有効性を検証した一連の医療ビッグデータ研究でも活用されている¹²⁾。

2) RWE を得るのに RWD は必須ではない

RCTにも実践的な試験 (pragmatic trial) という考え方は古くからあり^{3,4)}、適格基準をゆるく設定し、さらに医師の裁量を許した試験治療方針を比較することが目的とされる。まさに現代で言うRWE志向の臨床試験と言える。

近年では、医薬品開発・規制の文脈で行われる「堅い」臨床試験 (治験) でも、患者の脱落や治療変更といったプロトコル逸脱を前提とした試験計画が求められるようになってきている。日米欧の規制当局と製薬業界の代表者による医薬品規制調和国際会議 (通称ICH) の策定した統計ガイドライン補遺 (ICH E9 (R1) とよばれている) は、従来の薬効評価にもとづく承認可否の意思決定だけでなく、臨床的に解釈できる比較を求める内容を含む¹³⁾。RWE志向はRWD外でも着実に広がっている。

8. ビッグデータでしか検討できない 研究仮説がある点で、特有の価値を有する

最後の3項目 (8から10) は、ビッグデータの優位性、重要性を示す側面を改めて確認する。

まず、医療ビッグデータでなければ検討できない研究仮説がある。たとえば、希少疾患や一般的でない処方パターンは、悉皆的な調査で初めて明らかにできることがあるだろう。あるいは前述のイスラエルのワクチン研究¹²⁾の例のように、全国的な大規模介入の効果検証にもビッグデータは威力を発揮する。

ただし、元が数百万～数千万件のビッグデータとはいえ、条件を絞っていけば数十例、数百例、ある

いはきわめて少数のデータしか残らないこともある。特に希少疾患の場合には、病名自体が個人情報となることもあり、匿名加工されたビッグデータであったとしても扱いに注意が必要となることもある。しかし、他のデータでは代替できない医療ビッグデータの活用は、今後も間違いなく広がっていくであろう。

9. ない情報を取り上げて研究自体を切り捨てるのではなく、limitation (s)を許容した結果解釈を

医療ビッグデータは研究目的に収集されていない以上、臨床的に関心のあるアウトカムが測定されていないなかったり、交絡調整に必要な変数が含まれていなかったりすることは常である。しかし「データがないからこのデータベース研究自体に価値がない」と研究自体を切り捨てるような短絡的な批判はナンセンスである。医学に建設的に貢献したいのであれば、上記の限界 (limitations) を認めたくえで、結果を解釈するために何が必要かを考えるべきであろう。具体的には、たとえば「どのような変数が測定されているべきだったのか」「その変数の影響でどの方向に結果がバイアスされていると考えられるか」ということを念頭に論文を読む。解析者は、このような「バイアス」を明示的に解析モデルに組み込んで、結果の変化を確認することもできる¹⁰⁾。また、解析モデルや解析対象データを変えながら結果を確認する感度解析 (sensitivity analysis) も、結論の頑健性を見るうえで重要な視点である。

10. データベースの解析は誰でも すぐに始められると考えるはいけない

データベース研究とは、解析プログラムを都度調整してデータを流し込み、結果が出れば終わり、というものではない。データベースの構造を知り、データベースに含まれる情報を把握し、測定情報を適切にリサーチクエスチョンに翻訳し、実際にデータを解析する技術は、一朝一夕に見様見真似で身に付くものではない。このような専門技能をもつ研究者たちとの、互いにリスペクトを持った協働が望まれる。

おわりに

本稿で取り上げた「10か条」は網羅的でもなければ構造的でもない。すべて日頃から頭に入れておく必要もない。そこで全体のまとめに代えて特に重要だと考えるいくつかの論点を最後に繰り返しておきたい。まず、論点1に述べたように、RWDとRCTの対比は過度に単純化されやすく、特にこれらを二項対立させることは不毛である。論点7で述べたように、RWDである医療ビッグデータが無条件にRWEを創出できるわけではなく、たとえばRWDからRCTを模倣する方法が必要となることがある。逆に、RCTでもRWE志向の近年の潮流は無視できず、不完全なプロトコル完遂を前提とした意味のあるリサーチクエスション、因果推論などの観察研究方法論に立脚した研究デザインの設定が議論になっている。

このように、本稿で取り上げた「10か条」に従うと、RWD（医療ビッグデータ）とRCTデータを相補的に用いるだけでなく、お互いを手本にしながらデータの解釈を目指すのが、ビッグデータ時代の新しい研究との向き合い方ではないだろうか。

【謝辞】 有益なご助言と貴重な資料提供をいただきました津谷喜一郎先生（生存科学研究所）、岩上将夫先生（筑波大学）、山名隼人先生（東京大学）、道端伸明先生（東京大学）に心より感謝いたします。

文献

- 1) 康永秀生. 医療ビッグデータを用いた漢方研究. 産科と婦人科. 2019; 8(3): 951-5.
- 2) Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The magic of randomization versus the myth of real-world evidence. *N Engl J Med* 2020;382(7):674-8.
- 3) Peto R, Collins R, Gray R. Large-scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials. *J Clin Epidemiol* 1995;48(1):23-40.
- 4) Peto R, Baigent C. Trials: the next 50 years. large scale randomised evidence of moderate benefits. *BMJ* 1998;317(7167):1170-1.
- 5) Hernán MA, Robins JM. *Causal Inference: What If*. CRC Press; 2020.
- 6) 篠崎智大. 治療経過に応じて決まる治療方針の因果効果. 医学のあゆみ 2022; 280(5): 508-16.
- 7) Rothman KJ, Gallacher JE, Hatch EE. Why representativeness should be avoided. *Int J Epidemiol* 2013;42(4):1012-4.
- 8) Wasserstein RL. ASA statement on statistical significance and p-values. *Am Stat* 2016;70(2):131-3. 佐藤俊哉 (訳). 統計的有意性とP値に関するASA声明. At: <https://www.biometrics.gr.jp/news/all/ASA.pdf>.
- 9) 篠崎智大. 傾向スコア解析の考え方. 整形外科 2020;71(6):571-6.
- 10) 佐藤俊哉, 山口拓洋, 石黒智恵子(編). これからの薬剤疫学: リアルワールドデータからエビデンスを創る. 朝倉書店; 2021.
- 11) Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol* 2016;183(8):758-64.
- 12) Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernán MA, Lipsitch M, Reis B, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021;384(15):1412-23.
- 13) 篠崎智大, 菅波秀規. 臨床研究におけるエスティマンド. 医学のあゆみ. 2022;280(5):473-9.