

ハンドサーチにおける RCT 採択の要点

ver.1.0 2001.12.10

津谷喜一郎^{1),2),3)}, 金子善博^{2),3),4)}, 宇山久美子^{2),5)}, 大淵直子^{2),5)}, 中山健夫^{2),3),6)}

¹⁾東京大学大学院薬学研究科 薬剤経済学

²⁾JHES, ³⁾JRCT

⁴⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

⁵⁾国際医学情報センター (IMIC)

⁶⁾京都大学大学院医学研究科 医療システム情報学

はじめに

本稿は以下に示すハンドサーチの 2 つのプロジェクトでの検討に基づき、これらのプロジェクトにおける RCT/CCT の採択の要点を示すものである。

- (1) 日本のランダム化比較試験データベース
(Japan Randomized Controlled Trial database: JRCT)
(平成 10 年度文部省科学研究補助金、平成 11 年度以降は日本学術振興会研究成果公開促進補助金で開始されたプロジェクトである。過去に発行された雑誌の RCT/CCT を雑誌単位でハンドサーチする、いわば「後向きハンドサーチ」(retrospective handsearch)である。)
- (2) 日本の既存医学データベースを EBM に生かすためのエレクトロニックサーチ・ハンドサーチの方法論の開発とデータベース改良に関する研究
(Japan Handsearch and Electronic Search project: JHES)
(平成 12 年度厚生科学研究補助金によって開始され、契約により国際医学情報センター(IMIC)の SDI サービスを利用し、さらに医学中央雑誌刊行会によりデータベース開発と入力となされているプロジェクトである。新しく発表された論文を対象に順次、ハンドサーチする、いわば「前向きハンドサーチ」(prospective handsearch)である。)

ハンドサーチがゴールとするところは、これによってデータベースを作成し、(1)システムティックレビューをする作業において、既存の書誌データベースから得られない RCT/CCT の報告を、入手できるようにすること、(2)臨床における意志決定者に comprehensive な RCT/CCT データを提供することである。

ハンドサーチの背景、基準、方法は以下のハンドサーチマニュアルに記されている。

廣瀬美智代. コクラン共同計画とハンドサーチマニュアル. In: 中島宏 (監修) 津谷喜一郎、山崎茂明、坂巻弘之 (編). EBM のための情報戦略 - エビデンスをつくる、つたえる、つかう -. 中外医学社, 2000

ハンドサーチでは、国内で発行された雑誌に掲載されたランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) 比較臨床試験 (controlled clinical trial: CCT. 準ランダム化比較試験ともいわれる) の可能性のある文献を、原著論文、学会抄録、レターなどの区別なく、採択する。既存の報告には、RCT/CCT を示すための定められた表記の規則がないため、採択にあたっては、後述する採択基準に従い、代表的なキーワードを参考にして、内容を読んで判断する。

その対象には、手術、ヘルスケア、検査法など、全ての介入の試験が含まれる。

なお、JHES の前向きハンドサーチではメタアナリシス (システムティックレビュー) も

採択する。

以下、日本における RCT、メタアナリシスの報告の現状をふまえて、1. 採択対象雑誌、2. 研究デザインの種類、3. 採択基準とキーワード、4. 採択の判断のためのフローチャートを記す。

1. 採択対象雑誌

国内発行雑誌（和・英）学会抄録集、プログラムなどを採択対象とする。著者が海外機関の所属であってもかまわない。

すべての出版物が対象とされるべきであるが、プライオリティーの高いものから行うこととした。翻訳誌（JAMA 日本語版等）業績集、annual report、ISSN 番号のない独立した学会抄録集はプライオリティーが低いものとして当面、不採択とする。いずれ resource に余裕ができたところで対象とする予定である。

2. 研究デザインの種類

RCT/CCT の前提となる、前向き比較臨床試験は以下の条件を満たす。

- 1) ヒトを対象とした試験 単位は個人だけでなく集団、ヒトの住む地域でも採択。
- 2) 前向き (prospective) 試験 被験者を、あらかじめ定めた介入に割付け、観察する。
- 3) 比較する対象が同じ条件 患者と健常人など、比較群に差があるものは不採択。
- 4) 同時比較試験 過去の、患者カルテや症例報告 論文との比較は不採択。

これらを満たした臨床試験の報告のうち、本プロジェクトで採択する試験デザインは以下の5つから選択する。

選択にあたっては、割付け方法がキーとなる。

なお、JHES では、システムティックレビューとメタアナリシスに関わる文献をメタアナリシスとして採択する。

- (1) RCT (randomized controlled trial): ランダム化（無作為化）臨床比較試験
- (2) CCT (controlled clinical trial): 比較臨床試験
準ランダム化（準無作為化）比較試験とも称する。
- (3) GRCT (gray RCT): RCT らしいが判断できない文献
- (4) RRCT (referred RCT): 過去に報告された RCT/CCT をもとに、そのデータセットを用いた Secondary analysis の報告。
- (5) MA (meta-analysis): メタアナリシスあるいはシステムティックレビュー。

（デザインが不明、または採択するかどうかが迷うときは）

(6) unknown design(CCT or RCT) : RCT か CCT か迷うもの。

(7) questionable to take : 採択基準に該当するかしないか不明のもの。

3. 採択基準とキーワード

ハンドサーチにより作成するデータベースの目的は、システムティックレビューの作成者や臨床における decision maker に対して、RCT/CCT の情報へのアクセス性を高める事である。

研究の最終的な評価は、システムティック・レビューアーや臨床における意志決定者によってなされるものであり、ハンドサーチの段階では、RCT と CCT を分類するために研究の質を評価する必要はない。また、ある程度の誤分類があってもかまわない。システムティックレビューにおいて個々の文献を "include study" に入れるかは、システムティックレビューをする人が決める問題である。

以下、研究デザインごとに採択基準と、採択の際に参考とするキーワードを示す。

(1)(2) RCT/CCT

1) 表題

表題にランダム化比較試験、無作為化比較試験、Randomized controlled study / trial の記載があれば RCT。タイトル中に準ランダム化、quasi-randomized study / trial の記載があれば CCT。

プログラムや表題のみであってもかまわない。

2) 割付け方法

割付け方法の記載により RCT/CCT を区別する。コンピューターや乱数表による割付けを RCT とし、それ以外（カルテ番号など）による割付けは CCT とする。割付け方法に関する記載がなければ不採択。

3) RCT

ランダム化に記載があること。ランダム化の記述のある、封筒法、単盲検、クロスオーバー法などが該当する。

「二重盲検法」はランダム化の記載がなくても RCT とする。これは、本邦における過去の臨床試験報告の実施における実態と報告のあり方により取り決めた。

以下のキーワードを参考にすること。

無作為, **random, randomized**, ランダム, ランダマイズド, **at random**, アトランダムに, **Randomized Clinical Trial**, 無作為化臨床比較試験, ラテン方格, **Latin Square**, 二重盲検, 両盲, 双盲, ダブルブラインド, **Double Blind, Blind-test**, 三重盲検, 乱数表で割付, コンピュータで割付, センター方式, コントローラーが割付

4) CCT

ランダム化の記載のない、封筒法、コインによる割付、交互法などが該当する。また「準ランダム化」のみの記載も CCT とする。

以下のキーワードを参考にすること。

準無作為, 準ランダム, Quasi-random?, 準無作為化臨床比較試験, くじ引き, コイン投げ, Controlled Clinical Trial, CCT, 封筒法, 交互に, カルテ番号の偶数（奇数）で~, 誕生日/月で

5) 一人を対象にした比較試験 (N-of-1 study) は採択する。

6) 複数の雑誌に重複して掲載されたものは、採択する。ニュースの類など、単なる論文の紹介であっても、出典が不明なものも、採択する。

他の論文の紹介であっても出典（書誌事項）が明示されているもの、他誌にすでに掲載されたもの（翻訳など）は不採択である。

総説的なもの、他験を紹介しているものは不採択とする。（JHES では meta-analysis、システマティックレビューは MA として採択する）

(3) GRCT

RCT の可能性があるが、情報が足りなくて判断できないものを、「灰色文献」(gray RCT: GRCT) として採択する。たとえば、ランダム割付けを「ランダム抽出」と記載されている場合がある。この二つは違うものだが、著者が言葉の意味を取り違えて使っている場合があり、内容を読んでランダム割付けの意味で使っていると思われるときは GRCT として採択する。まったくの抽出（選択）と思われるときは不採択とする。

クロスオーバー法、単盲検法、single blind test、プラセボのみの記載で割付けが不明の場合なども該当する。

以下のキーワードを参考にすること。

Placebo, プラセボ, プラシーボ, 偽薬, クロスオーバー, 交叉, 交叉試験, 単盲, 単
純盲検, 単一盲検, 単回盲検, 一重盲検, シングルブラインド, single blind, ラ
ンダム選択(抽出)(間違えて使っているときのみ)

(4) RRCT

ハンドサーチにより RCT/CCT と判断された文献(対象文献)のうち、過去に報告された RCT/CCT のデータセットを用いた二次分析の報告であり、その引用が明確であるものを RRCT として採択する。引用元が明確でないものは単に RCT/CCT として採択する。

既報がプロトコルであれば、初めての結果の報告も RRCT となる。

Introduction や discussion での、対象文献との比較のための引用は採択しない。

臨床試験の規模の拡大とそれに伴う分析目的の多様化から、引用元の論文と対象文献の著者が一致しているか簡単に分からないので、自験、他験にとらわれる必要はない。

研究デザインは RCT/CCT のどちらでも良い。詳細は Appendix を参照のこと。

キーワードは RCT/CCT に同じ。

(5) MA

- 1) 著者がメタアナリシス(システマティックレビュー)であると明記しているもの。
- 2) メタアナリシス(システマティックレビュー)という言葉がなくても、複数の RCT の評価をしていて、その論文をどこから手に入れたか書いてあるもの、あるいは複数の RCT を分析した結論が書いてあるもの。論文選択の手法が明記されていることが必要である。
- 3) 他人のメタアナリシス(システマティックレビュー)の紹介をしているもの。ただし、そのメタアナリシス(システマティックレビュー)の紹介がその論文の主題であるときに限る。ただの引用や数行程度の記述は不要。

本項目は JHES のみに適用される。日本におけるメタアナリシス、システマティックレビューやこれらの手法を用いて作成された臨床ガイドラインは開発の途上にある。日本での現状の分析のために、メタアナリシスに関連する文献をひろく収集することを目的とする。

(6) unknown design(CCT or RCT) : RCT か CCT か迷うもの。

(7) questionable to take : 採択基準に該当するかしないか不明のもの。

冒頭に記したが、RCT/CCT の誤分類はやむを得ない。しかし、RCT/CCT/MA などの判断に迷うものは、(6),(7)を用いて 2nd Opinion を求めること。

4. 採択の判断のためのフローチャート

(1) RCT/CCT/GRCT の判断

併せて RRCT の判断が必要。

1. 人を対象とした研究である。 Yes	No	非採択
2. 表題中に RCT/CCT が明示されている。 No	Yes	RCT/CCT
3. 対象としている研究は前向き比較試験である。 Yes	No	非採択
4. 抄録、方法に割付け方法が示されている。 Yes	No Yes	非採択 GRCT
4-1. プラセボ、Single blind test、クロスオーバーの記載あり。		
5. ランダム化、random allocation、無作為化、もしくは準じた記載あり。 二重盲検法の記載あり。 No	Yes	RCT
6. 封筒法、コイン、くじ引き、カルテ番号、日付、交互などの記載あり。 No	Yes	CCT
非採択 (マッチングして割付けた、担当者が2群に割付けた、など)		

(2) RRCT の判断

RCT/CCT/GRCT の判断とは別に行い、RCT/CCT の判断は行う。

1. 対象文献の RCT/CCT の引用が示されている。 (「はじめに」、「方法」、「結果」、「表」、「図」、「脚注」などを参考に) Yes	No	RRCT でない
2. 対象文献の RCT/CCT が、既に報告された研究の、 1. 続報 (長期予後、別のアウトカムの分析) 2. サブグループ解析 (一部の症例を対象とした別の解析) No	Yes	RRCT
3. 概要 (報告書などの)、紹介である。 No	Yes	RRCT
非採択 (単なる翻訳など)		

(3) MA の判断

1. 表題中にメタアナリシス、システマティックレビューと明示されている。 No	Yes	MA
2. 複数の研究 論文を統計学的に統合 (メタアナリシス) している。 No	Yes	MA
3. 複数の研究を収集した手法が明示されている。 No	Yes	MA
4. メインテーマがそのメタアナリシス、システマティックレビューの紹介である。 No	Yes	MA
非採択		

Appendix

Note for the record

ハンドサーチにおいて referred study が見つかった場合の RCT 論文の扱い
2000.1.19 館山寺での討議による合意

津谷喜一郎、中山健夫、金子善博

2001.10.28

1. Referred study とは

ハンドサーチで把握された、論説、紹介論文、総説、解説などを「対象文献」と呼び、対象論文に引用されている文献を"referred study"(RS)と呼ぶ。

2. JHES/JRCT での referred study に対する方針

Referred study を含む文献を RCT として当面、採択する。

将来の分析を容易にするため、comment 欄に、"RRCT" (referred RCT)と記載しておく。

3. 理由

対象論文が RS の純然たる解説、紹介であれば、RS のみ登録対象とし、対象論文は登録しない、という選択も可能である。

しかし現実には同一研究に由来して、異なる目的（明らかにすべき research question）で複数の論文が発表されることも多い。同一研究が、異なる research question に答える場合として、主として次の3つが考えられる。

(1) 時間の要因の違い（短期予後、長期予後）

(2) アウトカムの違い（有効性<生命予後、機能予後、QOL 予後>、安全性、経済性）

(3) 層別解析（性別、年齢層別、重症度別）

この相互の関係は Figure 1 に示される。

これらの research question の違いを対象論文と引用されている RS から明確に判断することは困難である。

すなわち対象論文とその引用文献として挙げられている RS だけから research question の違いは即断できないので、対象論文はそのまま採用するのが妥当と思われる。

この方針により、対象論文が RS の単純な解説、紹介などのケースは、重複して登録される可能性があるが、重複の判断は今回のプロジェクトではない。

4. 将来の展望

一定期間の後に、作成されたデータベースを分析し、その結果に応じて以下の行動を行う可能性がある。

(1) project のコスト・エフェクティブネを考慮し、RS は採択しない。

(2) より細分化した採択基準を採用する。

(3) 各臨床試験に、unique identification number (IDN)をつけるなどの提言を行う。

それまでの期間は、重複などの判断は、文献データベースの使用者に任せる事となる。

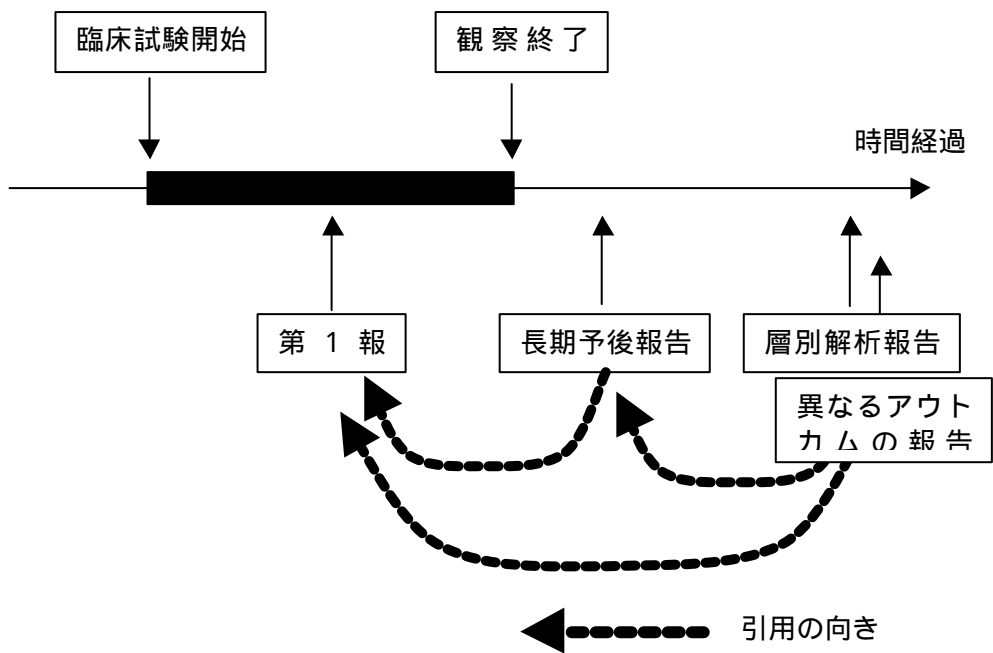


Figure 1. 同一研究が、数回、報告される例