3

推奨の強さとエビデンスレベル

1 エビデンスレベル

本ガイドラインでは、「エビデンスレベル」を「ある治療による効果を推定した際の確信(エビデンス)が、特定の推奨を支持するうえでどの程度十分であるか、を示す指標」と定義した。エビデンスレベルは、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」『診療ガイドラインのための GRADE システム―治療介入―』を参照し、がん疼痛薬物療法ガイドライン改訂 WPG の合意に基づき、「研究デザイン」「研究の限界(limitation)」「結果が一致しているか(consistency)」「研究の対象・介入・アウトカムは想定している状況に近いか(directness)」「データは精確であるか(precision)」「バイアス」から総合的に臨床疑問ごとに判断した。

エビデンスレベルは、 $A \sim D$ の 4 段階に分けられており、それぞれ、 $A: \lceil \ominus$ 後さらなる研究を実施しても、効果推定への確信性は変わりそうにない」、 $B: \lceil \ominus$ 後さらなる研究が実施された場合、効果推定への確信性に重要な影響を与える可能性があり、その推定が変わるかもしれない」、 $C: \lceil \ominus$ 後さらなる研究が実施された場合、効果推定への確信性に重要な影響を与える可能性が非常に高く、その推定が変わる可能性がある。 $D: \lceil D: \lceil D: \rceil$ の果推定が不確実である。 $D: \lceil D: \rceil$ ことを示す (表 1)。

- 「研究デザイン」は、エビデンスレベルを決定するための出発点として使用し、**表 2** の区別をした。
- •「研究の限界 (limitation)」は、割り付けのコンシールメント (隠蔽化)、盲検化、アウトカム報告、アウトカム測定、適格基準の確立、フォローアップ期間など、

表 1 エビデンスレベル

A(高い)	今後さらなる研究を実施しても,効果推定への確信性は変わりそうにない		
В (中)	今後さらなる研究が実施された場合,効果推定への確信性に重要な影響を 与える可能性があり,その推定が変わるかもしれない		
C(低い)	つ(低い) 今後さらなる研究が実施された場合,効果推定への確信性に重要な影響 与える可能性が非常に高く,その推定が変わる可能性がある		
D(非常に低い)	効果推定が不確実である		

表2 エビデンスレベルの参考とした研究デザイン

Α	適切に実施された複数のランダム化比較試験から得られた一貫性のある結果;ランダム化比較試験のメタアナリシス
В	重要な限界を有するまたは 1 件のみのランダム化比較試験; 非ランダム化比較試験
С	複数の観察研究 (コホート研究, 症例対象研究); 重大な欠陥のあるもしくは非直接 的なランダム化比較試験; ランダム化比較試験の結果の不一致
D	対照群のない観察研究;症例集積研究・症例報告;非系統的な臨床観察;専門家の 意見;委員会合意

本ガイドラインでは、1つの臨床疑問を除き、ランダム化比較試験のみを対象に文献検索を行った。

研究の妥当性そのものを指す。

- 「結果が一致しているか (consistency)」は、複数の研究がある場合に、研究結果 (介入の効果)が一致しているかを指す。
- •「研究の対象・介入・アウトカムは想定している状況に近いか(directness)」は、研究で扱われている臨床状況・集団・条件と、本ガイドラインにおける臨床疑問で想定している内容に相違があるかを示す。具体的な評価は、研究対象集団・介入内容・アウトカム測定方法に関して行った。
- •「データは精確であるか(precision)」は、対象患者数やイベント数が十分であるかを示す。対象者数がサンプルサイズ計算に基づく予定症例数に達しているか、などが評価される。対象患者数やイベント数が少ない場合は信頼区間が大きくなり、データの不精確性が増す。
- •「バイアス」は、選択バイアス、実行バイアスなどを評価した。

以上のように、本ガイドラインでは、エビデンスレベルを研究デザインだけでなく、研究の質、結果が一致しているか、研究の対象・介入・アウトカムは想定している状況に近いかなどを含めて、総合的に判断した。

2 推奨の強さ

本ガイドラインでは、「推奨の強さ」を、「推奨に従って治療を行った場合に患者の受ける利益が害や負担を上回る(下回る)と考えられる確信の強さの程度」と定義した。推奨は、エビデンスレベルやエビデンスのなかで報告されている利益と不利益の大きさ、および臨床経験をもとに、推奨した治療によって得られると見込まれる利益の大きさと、治療によって生じうる害や負担とのバランスから、総合的に判断した。治療によって生じる「負担」には、全国のすべての施設で容易に利用可能かどうか(availability:利用可能性)も含めて検討した。

本ガイドラインでは、推奨の強さを「強い推奨」「弱い推奨」の2種類で表現した。

「強い推奨」とは、得られているエビデンスと臨床経験から判断して、推奨した治療によって得られる利益が、治療によって生じうる害や負担を上回る(または、下回る)確信が強いと考えられることを指す(**表 3**)。この場合、医師は、患者の多くが推奨された治療を希望することを想定し、患者の価値観や好み、意向もふまえたうえで、推奨された治療を行うことが望ましい。

「弱い推奨」(条件付きで推奨)とは、得られているエビデンスと臨床経験から判断して、推奨した治療によって得られる利益の大きさが不確実であるか、または、治療によって生じうる害や負担と利益とが拮抗していると考えられることを指す(表3)。この場合、医師は、推奨された治療を行うかどうか、患者の価値観や好み、意向もふまえたうえで、患者とよく相談する必要がある。

デルファイラウンドの過程において、ガイドライン作成-WG 員が各推奨文を「1:強い推奨」と考えるか、「2:弱い推奨」と考えるかについての集計後、不一致が生じた際には討議を行った。推奨の強さに対する意見が分かれた場合には、「専門家の合意が得られるほどの強い推奨ではない」と考え、「弱い推奨」とすることを原則とした。

表3 推奨の強さ

1:強い推奨(推奨) (recommend)	推奨した治療によって得られる利益が大きく、かつ、治療に よって生じうる害や負担を明らかに上回る(あるいは下回る) と考えられる
2:弱い推奨(条件付きで推奨) (suggest)	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である, または, 治療によって生じうる害や負担と拮抗していると考えられる

3 推奨の強さとエビデンスレベルの臨床的意味

本ガイドラインでは、推奨の方向性として、「行う」推奨と「行わない」推奨を設けた。それぞれに対しての推奨の強さが「強い推奨」と「弱い推奨」が組み合わされるため、最終的な推奨は4種類で表現した。実際の推奨文においては、強い推奨を「recommend:推奨する」、弱い推奨を「suggest:条件付きで推奨する」と表現した。また推奨の方向性を決定するためのエビデンスが不足し委員会内でも結論が出せない場合には検討課題を示すとともに「明確な推奨ができない」と表現した。

推奨の強さとエビデンスレベルから,**表4**に示すような組み合わせの推奨文がある。それぞれの推奨文の臨床的解釈についても**表5**にまとめた。

表 4 推奨度, 記号, 表現の対応

推奨度	記号	表 現	対 象
強い推奨 (recommend)	1	「実施する」ことを推奨する	大部分の患者
弱い推奨 (suggest)	2	「実施する」ことを条件付きで推奨する; (conditional)	条件に合う一部の患者

表 5 推奨度とエビデンスレベルによる臨床的意味

	臨床的意味
1A	推奨は、多くの状況において、大部分の患者に対して適応できる。根拠のレベルが高く、 したがって、推奨した治療を行うことが勧められる
1B	推奨は、多くの状況において、大部分の患者に対して適応できる。ただし、根拠のレベルが十分ではなく、今後の研究結果により効果推定の確信性に影響が与えられる可能性があり、その推定が変わるかもしれない。したがって、根拠が十分ではないことを理解したうえで、推奨した治療を行うことが勧められる
1C	推奨は、多くの状況において、大部分の患者に対して適応できる。しかしながら、根拠のレベルは低く、今後の研究により効果推定の確信性に影響が与えられる可能性が高く、その推定が変わる可能性が多分に存在する。したがって、根拠が不足していることを理解したうえで、推奨した治療を行うことが勧められる
1D	推奨は、多くの状況において、大部分の患者に対して適応できる。ただし、根拠は非常に限られるもしくは臨床経験に基づくのみであり、今後の研究結果により推定が大きく変わる可能性がある。したがって、根拠は不確実であることを理解したうえで、推奨した治療を行うことが勧められる
2A	推奨による利益と不利益の差は拮抗しており、患者もしくは社会的価値によって最善の対応が異なる可能性がある。しかし、ある条件に合う一部の患者に対しては、推奨できる。ただし、推奨の方向に関する根拠のレベルは高く、効果推定に関する確信性は高い。したがって、推奨内容を選択肢として呈示し、患者と推奨内容を行うかに関して相談することが勧められる
2B	推奨による利益と不利益の差は拮抗しており、患者もしくは社会的価値によって最善の対応が異なる可能性がある。しかし、ある条件に合う一部の患者に対しては、推奨できる。また、推奨の方向に関する根拠のレベルは十分ではなく、今後の研究結果により効果推定の確信性に影響が与えられる可能性があり、その推定が変わるかもしれない。したがって、推奨内容を選択肢として呈示し、患者と推奨内容を行うかに関して相談することが勧められる
2C	推奨による利益と不利益の差は拮抗しており、患者もしくは社会的価値によって最善の対応が異なる可能性がある。しかし、ある条件に合う一部の患者に対しては、推奨できる。また、推奨の方向に関する根拠のレベルは低く、今後の研究により効果推定の確信性に影響が与えられる可能性が高く、その推定が変わる可能性が多分に存在する。したがって、推奨内容を選択肢として呈示し、患者と推奨内容を行うかに関して相談することが勧められる
2D	推奨による利益と不利益の差は拮抗しており、患者もしくは社会的価値によって最善の対応が異なる可能性がある。しかし、ある条件に合う一部の患者に対しては、推奨できる。さらに、推奨の方向に関する根拠は非常に限られるもしくは臨床経験に基づくのみであり、今後の研究結果により推定が大きく変わる可能性がある。したがって、推奨内容を選択肢として呈示し、患者と推奨内容を行うかに関して相談することが勧められる

【参考文献】

- Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 123S-131S (Erratum in: Chest 2008; 134: 473)
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al.; GRADE Working Group. GRADE; an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336 (7650): 924-6
- 3) 小島原典子,中山健夫,森實敏夫,他. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部,2017
- 4) 相原守夫, 三原華子, 村山隆之, 他. 診療ガイドラインのための GRADE システム―治療介入一, 凸版メディア, 青森, 2010