

3

推奨の強さとエビデンスレベル

本ガイドラインは、すでに発表された日本緩和医療学会「緩和医療ガイドライン作成委員会」編集による、『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版』で用いたエビデンスレベル、推奨の強さに基づいて作成された。エビデンスレベルと推奨の強さは、臨床疑問ごとに本ガイドライン委員が全員の意見が一致するまで討議を行い決定した。

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「治療による影響がどれくらいかを推定した時の確実さの程度」と定義した。エビデンスレベルは、委員会の合意に基づき、研究デザイン、研究の質、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（directness）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～Cに分けられており、それぞれ、「結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われたとしても結果が大きく変化する可能性は少ない」「結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が新しく行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある」「結果を支持する質の高い研究がない」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。

研究の質は、割り付けのコンシールメント（秘匿）、盲検化、フォローアップ期間など研究そのものの質を指す。

結果が一致しているか（consistency）は、複数の研究がある場合に、研究結果が一致しているかを指す。

研究の対象・介入・アウトカムが想定している状況に近い（directness）は、本ガイドラインの根拠となる研究を評価する際には特に問題となった。すなわち、対象（がん患者を対象としていない、症状の種類が異なるなど）、介入（同じ種類の

表1 エビデンスレベル

A（高い）	結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われたとしても結果が大きく変化する可能性は少ない
B（低い）	結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が新しく行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある
C（とても低い）	結果を支持する質の高い研究がない

表2 エビデンスレベルの参考とした研究デザイン

A	質の高い、かつ、多数の一致した結果の無作為化比較試験；無作為化比較試験のメタアナリシス
B	不一致な結果の無作為化比較試験；質に疑問のある、または、少数の無作為化比較試験；非無作為化比較試験 ^{*1} ；多数の一致した結果の前後比較試験や観察研究 ^{*2}
C	少数の前後比較試験や観察研究；症例報告；専門家の意見

*1 クロスオーバー比較試験を含む

*2 無作為化比較試験の治療群、または、対照群を前後比較試験や観察研究として評価したものを含む

薬物での試験はあるが同じ薬物での試験はない、投与量が国内で使用される投与量と異なるなど）、アウトカム（症状の改善以外がアウトカムの研究結果を症状緩和の根拠としてよいか）の点について、結果を推奨の直接の根拠とすることができない場合が多かった。特に、対象については、緩和ケアの領域では、呼吸困難の原因や病態による分類が確立していないため、均一の病態を対象とした研究は非常に限られていた。これらの研究をすべて除外して検討する選択もあるが、本ガイドラインでは、より適切な推奨を行うためには、類似のまたは均一ではない対象から得られた結果を問題に適用できるかを個々に検討することが望ましいと考えた。

例えば、対象に関しては、がん患者の呼吸困難を対象としてベンゾジアゼピン系薬とモルヒネを併用することにより呼吸困難を緩和させる無作為化比較試験がある（エビデンスレベル A）が、この知見は対象症例が生命予後 1 週以内の終末期に限られており、研究結果をすべての患者に対して普遍的にあてはめられるかは不明であるため、エビデンスレベルは B とした。慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease ; COPD）、慢性心不全患者といった非がん患者の呼吸困難に対してジヒドロコデインとモルヒネが有効であるとのメタアナリシスがある（エビデンスレベル A）が、がん患者には必ずしもあてはまるわけではないと考え、コデインの全身投与のエビデンスレベルは C とした。

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と考えられる確実さの程度」と定義した。推奨は、エビデンスレベルや臨床経験をもとに、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、利益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（利用可能性、availability）も含めて検討した。

デルファイの過程において、ガイドライン委員が各推奨文を「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。しかし、エビデンスレベルが「低い」「とても低い」であっても、ガイドライン委員が全員一致して「1：強い推奨」と判断した場合には、その決定を反映した。

「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大きく、かつ、治療によって生じうる害や負担を上回る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」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

表3 推奨の強さ

1：強い推奨 (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上回ると考えられる
2：弱い推奨 (suggest)	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確定である、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

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。

例えば、「低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行う」ことは、エビデンスレベルとしては、適格する患者のみを対象とした臨床試験はほとんどないが、適格する患者を含む無作為化比較試験が複数ある。「治療によって得られる利益」として、酸素投与を受けることで呼吸困難の緩和が得られるという結果は不一致である。一方、「治療によって生じうる害や負担」としては、わずらわしさ、行動制限、気道の乾燥といった軽度の負担であることから、患者の価値観や好みに応じて、低酸素血症がなく呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うとよいだろう（推奨度「2」：行う、弱い推奨）と結論した。

また、「呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入や、フロセミドの吸入を行う」ことは、それぞれ少数の無作為化比較試験を含む結果に効果が認められなかったこと、複数の系統的レビューで効果がないと一致した結果であったことから、「治療によって得られる利益」は不確定である。一方、「治療によって生じうる害や負担」として、モルヒネの吸入の実施可能性が低いこともあることから、本ガイドラインでは、推奨度を「2」とした（行わない、弱い推奨）。

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、「行う」推奨と「行わない」推奨に対して、それぞれ「強い推奨」と「弱い推奨」を組み合わせた。さらに英語圏では、強い推奨を「recommend；推奨する」、弱い推奨を「suggest；提案する」と表現するが、日本語翻訳により本質的な意味が損なわれる可能性がある。したがって、推奨文の表記を本ガイドライン委員会で討論後決定した文言を、外部のガイドライン作成の方法論の専門家に評価を依頼し、さらに評価をふまえて再度ガイドライン委員会で討論した後に確定した。

すなわち、「行う」強い推奨を「（介入を）行うことを推奨する」、弱い推奨を「（介入を）行うとよいだろう」とした。「行わない」強い推奨を「（介入を）行わないことを推奨する」、弱い推奨を「（介入を）行わないほうがよいだろう」と表記した。

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。

（新城拓也）

表 4 推奨度，記号，表現の対応

推奨度	記号	表現
強い推奨 (recommend)	1	「実施する」 行うことを推奨する 「実施しない」 行わないことを推奨する
弱い推奨 (suggest)	2	「実施する」 行うとよいだろう 「実施しない」 行わないほうがよいだろう

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	根拠のレベルが高く，治療によって得られる利益は大きく，かつ，生じうる害や負担を上回ると考えられる したがって，医師は，推奨した治療を行う（または行わない）ことが勧められる
1B 1C	根拠のレベルは低い（B），または，とても低い（C）が，治療によって得られる利益は大きく，かつ，生じうる害や負担を上回ると考えられる したがって，医師は，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（または行わない）ことが勧められる
2A 2B 2C	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。根拠のレベルは，高い（A），低い（B），とても低い（C） したがって，医師は，治療を選択肢として呈示し，患者と治療を行う（または行わない）か相談することが勧められる

【参考文献】

- 1) 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-31S (Erratum in: Chest 2008 ; 134 : 473)
- 2) 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) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会 編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版, 東京, 金原出版, 2010