

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、臨床疑問ごとに委員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ときの確実さの程度」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、「A：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：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：結果を支持する質の高い研究がない」ことを示す（表4）。

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5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かは、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（終末期がん患者に特化していない、病態が異なる、生命予後が異なる、症状が異なるなど）、

表4 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5 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

介入（複合的な治療を含む、投与方法が異なる、輸液の組成や投与量が国内で使用されるものと異なるなど）、アウトカム（症状の緩和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、体液貯留症状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、脱水を伴った終末期がん患者を対象に症状緩和に対する皮下・静脈輸液の効果を評価した無作為化比較試験がある（エビデンスレベルB）が、この知見は生命予後を限定して輸液療法の効果判定や適切な投与量の検討までには至っておらず、全般的快適さへの有意な治療効果も示されていないため、エビデンスレベルはCとした。

介入に関しては、腹部原発の終末期がん患者に浮腫、胸水、腹水を悪化させないことを目的にした場合の輸液は、1,000 mL/日以下が望ましいとする多施設前向き観察研究がある（エビデンスレベルB）が、エネルギーやアミノ酸投与量に関して、腹水の悪化と関連する根拠が見当たらないため、エビデンスレベルはCとした。

アウトカムについては、輸液療法によりせん妄を改善するかのアウトカムとして、せん妄が主要評価項目ではないが、脱水が併存する終末期がん患者に関連する3つの無作為化比較試験、複数のコホート観察研究では、生命予後が1カ月程度で、脱水が原因と考えられる場合のせん妄に対して、輸液は蓄積した薬剤の排泄や電解質の補正の付加的な効果を通じて、せん妄を改善する可能性を示唆する研究結果がいずれも一致していることから、エビデンスレベルはBとした。しかし、生命予後が1～2週間での輸液療法のせん妄に対する効果は明らかではなく、いまだ一定の結論に至っていないことを示していることから、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。

デルファイ法の過程において、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、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、治療によって生じる害や負担を上回ると考えられることを指す（表6）。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。

例えば、「経口的に水分摂取ができない体液貯留症状（胸水・腹水・浮腫）を伴う終末期がん患者において輸液を減量することは、減量しないことに比べて、体液貯留症状による苦痛を軽減するか」の臨床疑問については、エビデンスレベルとしては大規模な無作為化比較試験はほとんどないが、無作為化比較試験の1群を前後比較研究とみなす場合も含むと多数の観察研究や横断的質問調査がある。これらの知見から、「輸液を減量することによって得られる利益」として、体液貯留症状による苦痛を軽減する可能性が見込まれる。一方、「輸液を減量することによって生じる害や負担」としては、皮膚粘膜、口渴などの脱水症状がみられる可能性もあるが、多くの場合、体液貯留症状に伴う苦痛を軽減することが患者のQOLにおいてより重要と考えられる。以上から、「輸液療法によって得られる利益は大きく、かつ、生じる害や負担を上回る」と考えられるため、推奨度を「1：強い推奨」とした。

「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は不確実である、または、治療によって生じ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6）。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。

表6 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実である、または、治療によって生じ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

以上より本ガイドラインでは、推奨の強さとエビデンスレベルから表7に示す組み合わせの推奨文がある。それぞれの臨床的意味を示す。

表7 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）が相談することが勧められる

（二村昭彦）

【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