

4.4-6 GRADEproとガイドライン作成ツール (Guideline development tool: GDT) : G²DT

GRADEprofiler (GRADEpro) は、エビデンスプロファイルおよび SoF テーブルなどを作成、管理、共有するためのフリーソフトウェアであり、そのヘルプファイルに相当するのが GRADE ハンドブックである^{hh}。GRADE ハンドブックは 2013 年 10 月に更新され、それに伴い GRADEpro を拡張した対話式の web ベースのガイドライン作成ツール (Guideline Development Tool: GDT) としての、GRADEpro GDT (G²DT) が開発された。

GRADEpro や G²DT を利用することにより、一連のヘルスケア・クエスチョンの定式化から各アウトカムに関するエビデンスの質の評価 (Quality assessment)、結果要約 (Summary of Findings: SoF) などを含むエビデンスプロファイル、あるいは SoF テーブルを作成することが可能である。GRADEpro における効果指標としては、相対リスク、リスク比、オッズ比、ハザード比、などが利用でき、コクラン RevMan から、利用データを取り込むことや、作成したエビデンステーブルをエクスポートすることができる⁴⁸。

4.4-6.1 G²DTの特徴

GRADEpro を利用したガイドライン作成ツール (G²DT) は、医療に関わる意思決定に必要な情報を要約・提示するための使いやすい一体型のウェブソリューションである。従来の GRADEpro の機能に加え、以下の特徴や機能がある。

- ガイドライン作成に関する学習モジュールがある。
- ブラウザベースのアプリケーションにより、複数の参加者によるオフラインでの共同作業が可能である。
- オンラインとオフラインでの作業が可能である。
- オペレーティングシステム (Windows, Mac, Linux, iOS) に無関係である。
- コクラン共同計画の Review Manager (RevMan) とのデータのやり取りが可能である。
- 既存のガイドラインとシステムティック・レビューの信頼性を評価できる。
- エビデンスプロファイルデータベース (Database of Evidence Profiles) (独立したエビデンステーブルのオンライン収納) への統合エビデンスのエクスポートが可能である。
- ソフトウェアとインプットを行う複数の人々 (例: ガイドラインパネルのメンバー) との間のインタフェースとして機能する専用ウェブサイトとの通信。保護されたウェブサイト上でフォームを生成することにより、例えば投票を実施した後、投票結果を収集するなどの操作を可能にする。
- 基本的なテキスト整形および表の作成、写真の挿入、脚注や説明の追加、ユーザー名や時

^{hh} 旧版 (version 3.2) については、著者らがハンドブックの全内容を和訳しウェブ上に一般公開しており、ダウンロード版とオンライン版がある (http://www.grade-jpn.com/grade_handbook3.2.html)。

間による変更履歴の管理, ローカルの文献管理プログラムからの引用文献の挿入などを可能にする簡単な文書編集プログラムがある。

- PubMed からのインポートに対応した基本的な引用文献管理プログラムがある。
- テンプレート作成機能。このテンプレートに基づき, 様々な文書を作成することができる。テンプレートの一部には, あらかじめ設計されたフォームに入力された情報が自動で書き込まれ (複数の異なるフォームから 1 つの文書に書き込みが行われる場合もある), それ以外の部分は, 文書に直接情報を入力するようになっている。
- 対話式結果要約テーブル (interactive SoF table) の作成

G²DT の利用手順を次項に記す。

4.4-6.2 G²DTを利用してエビデンスから推奨を導くための手順(治療介入)

G²DTの利用法について、4.2a章のシナリオ(癌患者に対するヘパリン治療)を用いて紹介する。本解説において作成される最終的なエビデンスプロファイルが、表4.4-24である。

現時点(2014年6月)では、G²DTを利用するためのブラウザとしては、Google Chromeⁱⁱが必要であり、MSインターネットエクスプローラでは動作に不具合が生じる。インストールが完了すると、デスクトップに以下のようなGoogle Chromeのアイコンができる(図4.4-26)。



図4.4-26 Google Chromeのアイコン

1. G²DTを開く。

デスクトップにできたアイコンをクリックし、G²DT (www.guidelinedevelopment.org)を開く。図4.4-27は、G²DTへのログイン画面である。



図4.4-27 G²DT (<http://www.guidelinedevelopment.org/>)のログイン画面

2. プロジェクト(プロファイルグループ)を作成する。

初期画面にて、“Start New”アイコンをクリックし、“Create new project”ボックスの中のName欄に、ガイドライン名(例、Parenteral anticoagulation)を入力し、“Creat”ボタンをクリックする。

ⁱⁱ Google Chromeは、<https://www.google.com/chrome/browser/#eula>よりフリーでのダウンロードとインストールが可能である。

3. プロファイル（ヘルスケア・クエスチョン）を作成する。

治療に関する疑問（“Add management question”）と診断に関する疑問（“Add diagnostic question”）の2つからいずれかを選択する（ここでは，“Add management question”を選択）。以下のクエスチョンが表示される。

Should [intervention] vs. [comparison] be used for/in [health problem and/or population] ?

治療に関する疑問の PICO 要素を入力する（本例では，[intervention] = heparin, [comparison] = no heparin, [health problem and/or population] = patients with cancer）。入力後，右端の” Save changes and proceed to edit item” アイコン  をクリックして保存する。” Should heparin vs. no heparin be used for patients with cancer” の疑問が自動的に定式化される（[図 4.4-28](#)）。

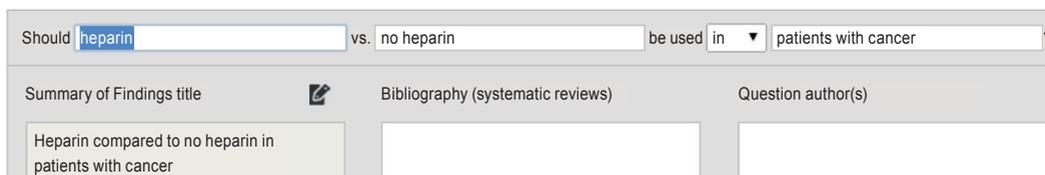
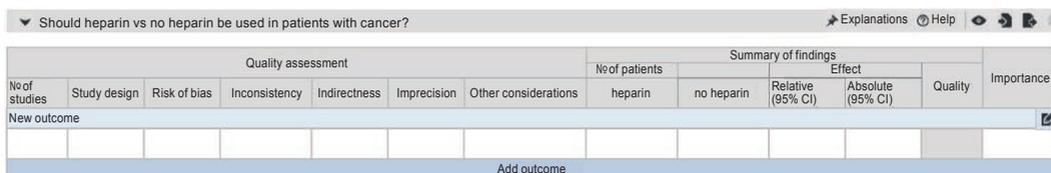


図 4.4-28 治療に関する疑問の定式化

4. アウトカムを入力する。

作成された疑問をクリックすると，エビデンスプロファイルが表示される（[図 4.4-29](#)）。入力画面の右上の“Change table view” アイコン  をクリックすると，SoF テーブル表示に切り替えることができる。



Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients	Effect				
							heparin	no heparin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
New outcome												
Add outcome												

図 4.4-29 エビデンスプロファイルとアウトカム

最下段に表示される“Add outcomes”をクリックして，アウトカム名を入力し，観察期間やアウトカムの種類（2 値，連続など）を選択して，入力ウインドウ画面右端の“Apply outcome change” アイコン  をクリックする。本例では，アウトカム「Mortality（観察期間は平均 12 か月）」と入力し，アウトカムの種類は，“dichotomous”，“pooled”を選択する（[図 4.4-30](#)）。アウトカム入力後は，“Apply outcome change” アイコンが“Edit outcome” アイコン  に切り替わり，アイコンをクリックしてその後のデータを変更することができる。アウトカムを削除する場合には，“Edit outcome” アイコンをクリック

し、“Delete” アイコン  をクリックする。アウトカムの数によって、全てのアウトカムの入力完了するまで、上記の手順（追加や削除）を繰り返す。

図 4.4-30 アウトカムの入力

5. アウトカムを選択する。各アウトカムにつき、3つの入力セクション（質評価、SoF、アウトカムの重要性）がある。

各アウトカムについて、エビデンスの質評価、Summary of finding、アウトカムの重要性について入力する。

6. エビデンスの質評価の領域について入力する。

エビデンスプロファイルの各項目に対応する入力セルにカーソルをあてて、左クリックすると、入力ボックスもしくはドロップダウンリストが表示される。

本例においては、入力した“Mortality”アウトカム行の下の左端セルをクリックし、“No of studies”セルをクリックし、研究数として“8”を入力し、“Apply”を選択する。“Study design”列の入力セルをクリックし、ドロップダウンリストから“randomised trials”を選択する。次にエビデンスの質評価に関して、“Risk of bias”については“not serious”を選択する。“inconsistency”について“serious”を選択すると、“Explanation list”が表示され、エビデンスの質の等級ダウンとなった説明を付記しなくてはならない（図 4.4-31）。

図 4.4-31 エビデンスの質評価とその説明

“+”をクリックして、以下の2件の説明（4.4-4.4.2a章を参照）を入力し、“Save explanation”アイコンをクリックすると、表示されている“serious”の右肩に脚注説明の番号が付記される。また、参照番号を右クリックすることで、脚注の説明内容や関連するヘルプを閲覧できる。

- 1: “Vast majority of studies had allocation concealment, and used blinded outcome and adjudication. We did not downgrade although there was some concern about lack of blinding in some studies; the overall risk of bias was felt to be very low.”
- 2: “There is moderate heterogeneity among studies included in the analysis of death at 12 months ($I^2 = 35\%$). The subgroup analysis for mortality at 12 months was statistically significant and suggested survival benefit in patients with SCLC but not in patients with advanced cancer. Overall we decided to downgrade by one level when considering these issues along with imprecision.”

同じように、“indirectness”については“not serious”を選択する。“imprecision”については“not serious”を選択するが、入力セルの上で右クリックして“Explanation list”を開き、以下の説明（4.4-4.4.4a章を参照）を入力する。

- 3: “CI interval includes effects suggesting benefit as well as no benefit.”

“Other considerations”の要因においては、“Publication bias”については“Undetected”を選択し、他のグレードアップに関する3要因（大きな効果、交絡因子、用量反応勾配）については、等級がダウンとなったエビデンスであることから評価はせず“Apply”をクリックする。

エビデンスプロファイルにおいては、エビデンスの質に関する要因について入力すると、アウトカムに関するbody of evidenceの質が自動的に表示され、本例では、深刻な非一貫性のために、“High”から1段階グレードダウンし、“MODERATE”となり、表の右から2列目に、記号とともに表示される（[図 4.4-32](#)）。

Effect		Quality	Importance
Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
not estimable	not estimable	⊕⊕⊕○	
		MODERATE	

図 4.4-32 GRADE エビデンスの質

7. SoF の領域について、データを入力する。

介入群（本例では“heparin”）の患者数としてイベント発症者 735, 総数 1,464 を入力し“Apply”をクリックし、対照群（本例では“no heparin”）の患者数としてイベント発症者 594, 総数 1067 を入力し“Apply”をクリックする。対照群の入力においては、対照群リスクとして、最多で3つの対照群リスクを提示可能であり、“Low”, “Moderate”, “High” を選択できるため、ここではさらに、“low”と“high”のチェックボックスにチェックをいれ、それぞれ 41%と 71%を入力し、“Apply”をクリックする（[図 4.4-33](#)）^{jj}。

Control	with event:	Total:	Calculated Control:	Control risk
	594	1067	<input checked="" type="checkbox"/> 55.7 %	
Low:	<input checked="" type="checkbox"/>	Low	41 %	
Moderate:	<input type="checkbox"/>	Moderate	64.9 %	
High:	<input checked="" type="checkbox"/>	High	71 %	

図 4.4-33 SoF とベースラインリスクの入力

相対効果 [Relative (95% CI)] の列においては、相対効果指標の種類と効果推定値^{kk}および 95%信頼区間の値として、相対リスク (RR) 0.93, 0.85 ~ 1.02 を入力し、“Apply”をクリックする。G²DTにおいては、相対効果に関するデータを入力すると、絶対効果の値が 1,000 人あたりのリスクとして、事前に設定した異なるベースラインリスク（例、41%と 71%）を反映した値を含めて、自動的に算出表示される（絶対効果の計算のための分母としては、100, 1000, 10000, 1000000 が利用できる）。

^{jj} 全死亡に関しては、8 件の研究における対照群リスクのうち、下から 2 番目に低いものを“低リスク”、上から 2 番目に高いものを“高リスク”のベースライン推定値とした。

^{kk} GRADEpro はメタアナリシスのソフトではないため、入力する効果推定値は RevMan などの他のツールを使って算出する必要がある。

8. アウトカムの重要性を決定する。

アウトカムの重要性は、ドロップダウンリスト（評価 1～9）から選択できる。本例では、“9”を選択すると、セル内には“critical”に変換表示される（図 4.4-34）。

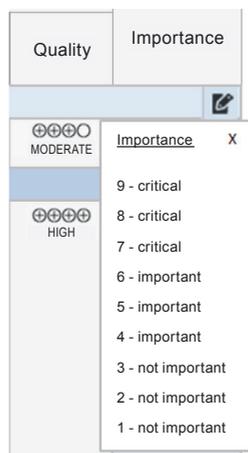


図 4.4-34 アウトカムの重要性

9. プロファイル内のすべてのアウトカムについて、ステップ 6 と 7 を繰り返す。

10. 重要な比較が 1 つ以上ある場合は、別のエビデンスプロファイル作成のため再び手順 4 から 8 を行う。

この場合、画面左のアウトライン・ペインの、“COMPARISONS” をクリックし、治療に関する疑問の PICO 要素を入力する。

11. GRADE エビデンスプロファイルをプレビューし、必要であれば編集を加える。

このステップを省かないこと。“Change table view” アイコン  をクリックすると、エビデンステーブルをプレビューすることができる。エビデンステーブルの様式としては、GRADE エビデンスプロファイル、SoF テーブル、GRADE プロファイル (v2)、SoF テーブル (v2) の 4 種類のいずれかを選択することができる（図 4.4-35）。また、作成したエビデンステーブルを SoF テーブルとしてエクスポートし、RevMan にインポートすることができるが、この際にはアウトカムの数を 7 個までとする必要がある。

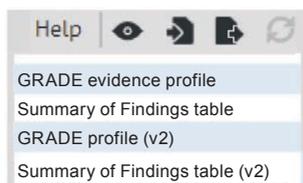


図 4.4-35 エビデンステーブルの表示

12. 推奨を作成する。

エビデンスプロファイルが完成した後は、推奨の作成である。

画面左のアウトライン・ペインで、“RECOMMENDATIONS” をクリックして、Evidence to Decision (EtD) テーブルと Evidence to Recommendation (EtR) テーブルを表示し、必要項目に入力する。この EtD テーブルや EtR テーブルは、DECIDE 計画¹¹ のひとつとして開発されたものである^{102, 128}。EtD テーブルには、上記の手順で入力されたアウトカムの重要性や、各アウトカムに関するエビデンスの質、SoF などのデータが自動的に表形式で取り込まれている (図 4.4-36)。

Should Heparin vs. no heparin be used for patients with cancer who have no other therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation?

CRITERIA	JUDGEMENTS	RESEARCH EVIDENCE															
Is there a problem priority?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies																
What is the overall certainty of this evidence?	<input type="radio"/> No included studies <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High	The relative importance or values of the main outcomes of interest: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Relative importance</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortality</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕⊕ MODERATE</td> </tr> <tr> <td>Symptomatic VTE</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕⊕ HIGH</td> </tr> <tr> <td>Major bleeding</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕⊕ MODERATE</td> </tr> <tr> <td>Health related QOL</td> <td>IMPORTANT</td> <td>⊕⊕⊕⊕ MODERATE</td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	Relative importance	Certainty of the evidence (GRADE)	Mortality	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	Symptomatic VTE	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Major bleeding	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	Health related QOL	IMPORTANT	⊕⊕⊕⊕ MODERATE
Outcome	Relative importance	Certainty of the evidence (GRADE)															
Mortality	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ MODERATE															
Symptomatic VTE	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ HIGH															
Major bleeding	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ MODERATE															
Health related QOL	IMPORTANT	⊕⊕⊕⊕ MODERATE															
Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?	<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty of variability <input type="radio"/> No important uncertainty of variability <input type="radio"/> No known undesirable	Summary of findings: no heparin <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Without Heparin</th> <th>With Heparin</th> <th>Difference (95% CI)</th> <th>Relative effect (RR) (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortality</td> <td>557 per 1000</td> <td>518 per 1000 (473 to 568)</td> <td>39 fewer per 1000 (from 11 more to 84 fewer)</td> <td>RR 0.93 (0.85 to 1.02)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	Without Heparin	With Heparin	Difference (95% CI)	Relative effect (RR) (95% CI)	Mortality	557 per 1000	518 per 1000 (473 to 568)	39 fewer per 1000 (from 11 more to 84 fewer)	RR 0.93 (0.85 to 1.02)					
Outcome	Without Heparin	With Heparin	Difference (95% CI)	Relative effect (RR) (95% CI)													
Mortality	557 per 1000	518 per 1000 (473 to 568)	39 fewer per 1000 (from 11 more to 84 fewer)	RR 0.93 (0.85 to 1.02)													
	<input type="radio"/> No																

図 4.4-36 推奨に関する Evidence to Decision (EtD) テーブルと Evidence to Recommendation (EtR) テーブル

¹¹ DECIDE: Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence. GRADE と DECIDE に関しては、翻訳記事 [128] と解説論文 [129] を参照のこと。

13. データの保存とエクスポート

エビデンスプロファイルや SoF, あるいは Evidence to Decision テーブルのデータを個人のパソコンに保存することができる。エビデンスプロファイルや SoF を保存する場合は、画面左のアウトライン・ペインで、“EVIDENCE TABLE” をクリックして、エビデンステーブルを表示し、画面右上の“Export question” アイコン  をクリックする。“Export GRADE evidence profile” の画面が表示され、RevMan へのインポートのためのアウトカムと 4 種類の様式 (sof, MS WORD, HTML, PDF) により、エクスポート保存できる (図 4.4-37)。

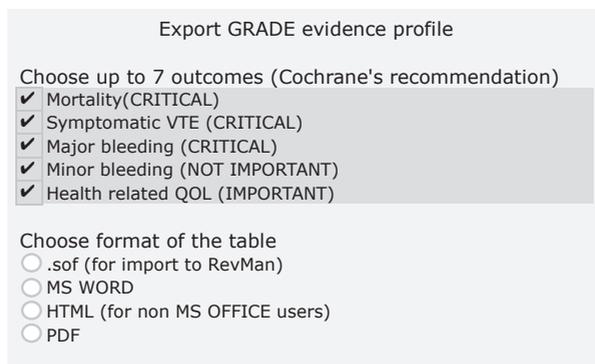


図 4.4-37 エビデンスプロファイルの保存

図に示すアウトカムは 4.4-5.4 章, GRADE エビデンスプロファイル (表 4.4-24) を利用したものである。

Evidence to Decision テーブルを保存する場合は、アウトライン・ペインで、“RECOMMENDATIONS” をクリックして、3 種類の様式 (MS WORD, HTML, PDF) のいずれかでエクスポートする。エクスポートしたデータは、パソコンの「ダウンロード」フォルダ内に保存されている。

14. データの利用

ガイドライン作成グループは、この EtD テーブルと EtR テーブルを利用して、結論となる表を完成させる。これらのテーブルを使った具体的な推奨決定に関する評価は、次章 (4.5 章「エビデンスから推奨へ」) において概略に解説するが、詳細は既報の論文^{62, 128}を参照していただきたい。