

Evidence-based Medicine (EBM) 診療行為の根拠と情報収集

森本 剛¹
福井 次矢²

1. はじめに

従来、同じ疾患に対しても患者や医師が異なれば検査や治療の進め方が異なるのは当然であり、医師の自由裁量にゆだねられるべきと考えられてきた。そのような診療内容の違いは、以下のような原因に由来すると考えられる¹⁾。

- (1) 病気の自然歴や患者マネージメントの効果について、科学的視点から信頼できるデータがない。
- (2) 信頼できるデータはあっても、複数の選択肢の間の優劣がつけられない。
- (3) 選択肢の間の優劣は明確でも、患者個人の価値観が異なる。
- (4) 医療の供給・支払いシステムが異なり、特定の選択肢へのインセンティブが強い。
- (5) 文化・社会的規範が異なり、多くの診療行為に独特の価値観が付与されている。

医師にとって臨床判断のよりどころとなるものとしては、個人的な経験以外に、他の医師（同僚、専門医）の意見や病態生理、教科書、ガイドライン、総説論文、原著論文がある。これまでの日本の臨床医学の中では、個人的な臨床経験や病態生理学的機序が判断の根拠とされることが多く、それらの妥当性が問題となることは比較的少なかった。近年我が国においても、診療行為の有効性を検証する必要性が広く認識されるようになり、学問としての臨床疫学(Clinical Epidemiology)や臨床問題を解決するための行動指針として

のEvidence-based Medicine(EBM)が注目を浴びつつある。臨床疫学とは疫学的手法を応用して、医師の診療行為や検査法、治療法などの有効性や効率性を評価する学問である。EBMは臨床疫学をベースにした、より質の高い医療を行うための行動指針である。

本稿ではEBMの手順について概説し、EBMにおける病院図書室の役割について検討する。

2. Evidence-based Medicine (EBM)とは

EBMという言葉が初めて医学雑誌上に登場したのは1991年のACP Journal Clubにおいてであり、マクマスター大学のGuyattが鉄欠乏性貧血の患者の診断を例に挙げ、従来のショットガンのような検査の進め方と感度や特異度などの定量的データに基づいた検査の進め方を比較して、後者の科学的な根拠に基づいた、客観的かつ効率的な診療(=EBM)こそが今後の医療のあり方であろうと述べている²⁾。1990年代になってEBMの実践が可能となったのはデータベースの蓄積とコンピュータ技術の進歩による。過去約半世紀の間に、世界中で信頼性の高い根拠(エビデンス)をもたらすランダム化比較対照試験(RCT)が100万件ともいわれるほど数多く行われてきた。同時にコンピュータ技術の発展に伴い、多くの医師にとってコンピュータが大変身近なものになり、欧米先進国が集積してきた膨大な医学情報データベースへのアクセスが容易になってきたのである。

EBMの先駆者であるSackettらによればEBMとは“the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence

もりもと たけし:1 国立京都病院 総合内科
ふくい つぐや:2 京都大学大学院医学研究科 臨床疫学(総合診療部)
E-mail:morimoto@nn.ij4u.or.jp

in making decisions about the care of individual patients”（現今の最良の証拠を、良心的、明示的、そして妥当性のある用い方をして、個々の患者の臨床決断を下すこと）と定義されているが³⁾、EBMとは入手可能な範囲で最も信頼できる根拠（質の高いエビデンス）を把握した上で、患者に特有の臨床状況や意向に配慮した医療を行うための一連の行動指針⁴⁾と捉える方が分かりやすい。

3. EBMの手順

ここで、Evidence-based Medicineという言葉을分解してみると、以下ようになる。Evidence=バイアスや偶然の影響の少ない、ヘルス・アウトカムを指標とする、過去の患者群について得られているデータ。Based=眼前の患者の診療上の問題点を明確にし、その問題点に直接関係する文献を入手、批判的に吟味し、患者への適用を決定。Medicine=医療の持つ不確かさ、患者の信念や価値観、社会背景、倫理といった個別性に配慮。

これらの内容を考慮してEBMの手順を図示すると図1のようになる。本稿では一般的なEBMの手順である図の左の経路について概説し、EBMの応用となる決断分析や費用効果分析、メタ分析については省略する。

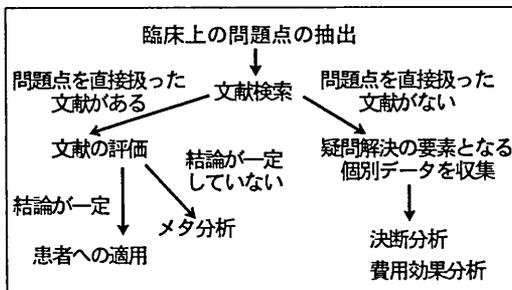


図1 EBMの手順

4. 臨床上の問題点の抽出

EBMの第1段階は眼前の患者での問題点の抽出である。臨床上の問題点は頻度、臨床所見（病歴、身体所見）、原因、病態生理、鑑別

診断、診断的検査、予後、危険因子、予防、治療、医師自身の能力の向上、費用、患者の価値観（生活の質、効用値）など多岐にわたる。まずどのような領域についての問題であるか明らかにする。後述するようにエビデンスを検索する上で、適切な研究デザインを選択する必要がある、研究デザインは領域によって自ずと決定される。

次に患者の問題点を定式化する。すなわち「どのような患者に」、「何をすると」、「結果はどうなるのか」、の3点を明確にする。ここでの結果はできるだけ患者中心のヘルス・アウトカムに設定することが望ましい。ヘルス・アウトカムとは患者が直接享受する健康上の利得であり、例えば、糖尿病の患者でHbA1cの低下そのものは、患者にとっては痛くも痒くもない。患者にとっての利得とは心筋梗塞の発生率や死亡率の低下である。HbA1cの低下は中間（代用）アウトカムであり、心筋梗塞の発生率や死亡率の低下がヘルス・アウトカムである。この問題の定式化のモチーフはEBMのどのステップでも必要である。

5. 文献検索

臨床上の問題点が抽出され、領域や定式の各要素が明示されたならば、証拠となりうる文献の検索を行う。一般に研究デザインによってエビデンスの強弱がある（表1）。強いエビデンスとは、研究の過程においてバイアスや偶然の要素が最小限になるようにデザインされた論文の結論であり、誤っている可能性の低いものをいう。できるだけ強いエビデンスを効率よく検索するためには、情報源をうまく使い分ける必要がある。臨床医学では従来教科書、雑誌などの出版物が情報源としてよく使われていたが、近年コンピュータが身近になるにしたがって、CD-ROMやインターネットを媒体とした情報源が広く用いられるようになった。これまで活字として出版されてきた教科書や雑誌もこれらの媒体を利用してより早く、より新しい情報の提供が可能になってきた。また医学中央雑誌、EMBASE、

表1 Evidenceの強さ(AHCPR)

I a.	ランダム化比較対照試験のメタ分析による
I b.	少なくとも1つのランダム化比較対照試験による
II a.	少なくとも1つのよくデザインされた非ランダム化比較対照試験による
II b.	少なくとも1つ他のタイプのよくデザインされた準実験的研究による
III.	比較研究や相関研究、症例対照研究など、よくデザインされた非実験的記述的研究による
IV.	専門委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床経験

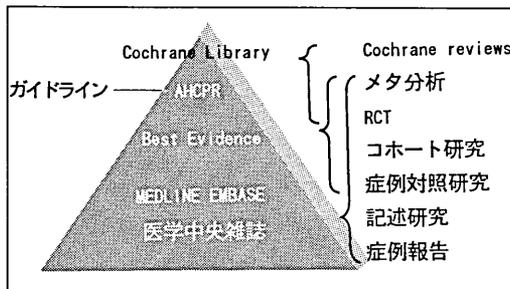


図2 情報源

MEDLINEなどの文献データベースやさまざまな二次出版物、ガイドラインもコンピュータを介して提供されている。日常の学習としては出版物の方が扱いやすい面があるが、検索に関してはコンピュータなしでは不可能である。情報源の種類と研究デザインとの関係を図2に示す。ピラミッドの頂点に向かうほどエビデンスは強くなるが、情報量は少なく、まれな問題には不向きである。場合によっては重要な研究が漏れている可能性もある。逆に底辺に向かうほど情報量は多くなり、ほとんどのテーマが網羅されるが、記述研究や症例報告などのエビデンスの弱い証拠が大部分を占めるようになる。したがって目的に応じてこれらの情報源をうまく使い分けなければならない。頻度の高い問題や既に多くの研究がなされていることが分かっているときには二次的出版物といわれるCochrane LibraryやBest Evidence、Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR: 米国医療政策局)のガイドラインから検索する方が、少ない労力で強いエビデンスが入手できる。特にCochrane Libraryは扱っている領域が治療に偏ってはいるものの、強いエビデンスが収載されているほか、The Cochrane Controlled Trials Register(CCTR)というRCTや比較対照試験だけを集めたデータベースが収載されており、RCTを素早く入手するには最適の方法である。Cochrane reviewsの要約はインターネット上(<http://hiru.mcmaster.ca/cochrane/>)からも入手できるが、このCCTRはCD-ROM(Windows版のみ)でしか提供されないの

で、各医学図書室には是非備えられるとよいと思う。

情報源を選んだら、コンピュータ上で検索式を用いて検索を行う。検索式を使った文献検索はMEDLINEだけではなく、二次的出版物でも用いられているため、その使用方法について習熟しておく必要がある。また同じMEDLINEでも提供する検索サービス(PubMed、SPIRS、OVIDなど)によって検索式で使われる書式が異なっていることに注意する⁴⁾。一般に二次的出版物では収録文献数があまり多くなく、強いエビデンスが集められているので、適切に選ばれたキーワードを「AND」や「OR」などの検索オペレーターでつなげることで、比較的容易に目的とする文献が検索できる。一方、MEDLINEなどの文献データベースでは収録数が膨大であるため、検索オペレーターによる検索だけでは得られた論文の数が多すぎて実際に読むのが不可能であったり、論文の数を絞ろうとしてキーワードを増やすと真に有用な論文が漏れたりすることがある。そのため、検索オペレーターだけではなくMeSH(Medical Subject Headings)にあらかじめ登録されたキーワードやフィールド指定を併用することが望ましい。

データベース上で検索を行い、文献リストを手に入れたら、実際に入手して読む必要がある論文を選択しなければならない。Cochrane Libraryに採用されている論文はRCTがほとんどであり、この選択は問題とならないが、MEDLINEなどでは、さまざまな研究デザインの論文が混在しているため、この時点での選択が重要なポイントとなる。論文選択時の注

目点は研究デザインである(表2)。研究デザインは論文の表題の他、MeSHや出版タイプ、そしてstructured abstractなどから推定できる。有名な雑誌のほとんどは要約の形式にstructured abstractを採用していて、研究の目的、デザイン、患者、介入、重要な結果など、論文の各要素ごとに要点が明示されている。

表2 論文選択基準

頻度	横断研究, コホート研究
原因	コホート研究, 症例対照研究
診断	感度, 特異度
予後	コホート研究, RCT
予防	RCT, 決断分析
治療	RCT, 決断分析, メタ分析
危険因子	コホート研究, 症例対照研究
費用	費用効果分析

6. 文献の評価

臨床上の疑問点を扱っている文献が得られたら、その文献の結論が真に信頼できるかどうか批判的に吟味する。論文の結論は真実かもしれないし、バイアスや偶然のために誤っているかもしれない。バイアスとは標本から得られた値を真の値から一定方向へゆがめる要因であり、頻度の多いバイアスを表3に示す。それらは研究デザインの不備に原因のあることが多く、データを集積した後はどんな高度な統計解析を行っても取り除くことはできない。偶然は自然界の現象が常にある幅をもって生起することであり、統計解析によってその影響を推し量ることができる。文献の信頼性を評価するためには臨床疫学や生物統計学の基本概念を理解しておく必要がある。EBMの第3段階はさまざまなバイアスや偶然の影響を評価し、文献の結論が信頼できるかどうかを検討する。この文献の結論が信頼できるかどうかを論文の内的妥当性といい、論文の結論が患者一般や眼前の患者にも当てはまるかどうかを外的妥当性という(図3)⁵⁾。

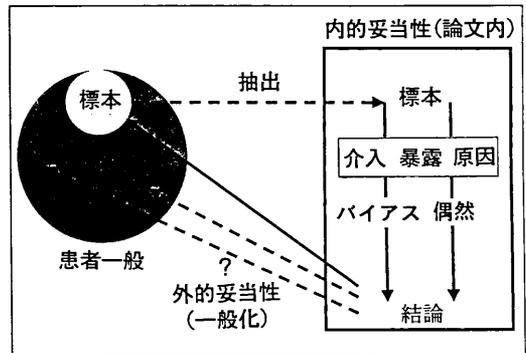


図3 妥当性

文献の評価ではまず研究デザインと統計学的解析が適切かどうかを評価する。そのためには文献のMethodsから以下の情報を読みとらなければならない。まず、臨床上の問題に対して適切な研究デザインが使われているかどうか(表2)。次に、先述した「どのような患者に」=対象患者、「何をすると」=影響をみたい変数(介入、危険因子、診断的検査)「結果はどうなるのか」=アウトカム、のモチーフが明確であるかどうか。対象患者の重症度が不明であったり、影響をみたい変数以外にも潜在的にアウトカムに影響を与える因子があったり、影響をみたい変数やアウトカムの測定が独立に行われていなかったりすると、バイアスの原因となり、得られた結論は信頼できないものとなる。

表3 バイアスの種類

1. 選択バイアス
2. 情報バイアス
3. 観察者バイアス
4. 面接者バイアス
5. 出版バイアス
6. 入院率バイアス
7. リードタイムバイアス
8. レンクスタイムバイアス

文献のResultsも吟味する。Resultsの書き出しは対象患者の属性を表で明示することが多い。特に比較対照研究やコホート研究、症

例対照研究では対象患者の相似性を確認する必要がある。そして適切な統計学的用語（p値、95%信頼区間）を使って結論が明示されているかどうかを検討する。全体の結論では有意でない結論がグループ分けをして解析すると有意になったり、同時に行った研究の中で比較対照する組み合わせがいくつもあるもの（多群間比較）は統計学的解析としては適当でないことが多い。p値とは両群に差がない（帰無仮説）確率を意味し、 $p \leq 0.05$ とは「100回同じ研究を行っても、偶然差が出る確率は5回以下」を意味している。したがって「20回研究したら、1回は偶然の結果で“有意”となることもある。また統計学的に有意であっても、その差が臨床的に意味があるかどうかを検討しなければならない。逆に統計学的に有意でない場合には、研究規模が十分であったかどうかも大切である。特に臨床試験の規模は治療効果を判定するための必要最小規模で行われるため、効果に比べて頻度の低い重篤な副作用については統計学的パワーが十分でないことが多い。

文献の評価の最後には得られた結果を再検証する。過去の研究成果と比較してみたり、病態生理学的に説明可能かどうか検討する。臨床現場のセンスと大きくずれていないかどうかも重要である。ここでの検証で大きな隔たりがある場合には、時代の先駆けとなる全く斬新な研究がなされたのか、研究をデザインするときには気付かれなかった大きなエラーがあるか、のいずれかである。主な研究領域毎の文献チェックポイントを以下に示す。

(1) 診断の文献

- ①至適基準（Gold Standard）は明確か。
- ②臨床の現場に即した患者か。
- ③感度・特異度が正確に求められているか。
- ④診断法は至適基準とは独立的かつ盲検的に行われているか。
- ⑤至適基準は診断法とは無関係に対象者全員に施行されているか。

(2) 予後の文献

- ①対象患者は正確に定義されていて、代表性が高いか。
- ②病期が明示されているか。
- ③追跡期間、追跡率は十分か。
- ④情報評価（予後因子、エンドポイント）は独立になされているか。
- ⑤交絡因子の補正はなされているか。

(3) 原因、危険因子の文献

- ①対象患者は正確に定義されていて、代表性が高いか。
- ②追跡期間、追跡率は十分か。
- ③関連の一貫性、時相関係、容量依存性はあるか。
- ④情報評価（原因、危険因子、エンドポイント）は独立になされているか。
- ⑤交絡因子の補正はなされているか。

(4) 治療の文献

- ①無作為割付（ランダム化）がなされているか。
- ②両群の患者背景は相似しているか。
- ③評価対象の介入以外の治療は均等か。
- ④Intention-to-treat analysisが行われているか。
- ⑤追跡率は十分か。
- ⑥患者、医師、研究者は独立に評価されているか（盲検）。

Intention-to-treat analysisとは、RCTにおいて結果の解釈を、最初に割り付けた患者群について行うことである（図4）。比較対照試験においては患者が治療途中で服薬をやめたり、追跡できなくなったり、他の治療群に移ることがある。最後まで割り付けられた治療にしたがった群だけで解析すると（on-treatment analysis）、一般的に、脱落群はある特定の性質を持っていることが多く、バイアスの原因となる。

交絡因子とは、2つの因子がお互いに関連し合っていて、そのうちの一方の因子（変数

1) がアウトカムと関連がある場合に、他方の因子(変数2)も一見アウトカムと関連があるようにみえてしまう現象をいう。あらかじめ交絡因子が分かっている場合にはマッチング(症例と対照の間で交絡因子の保有状況が等しくなるようにする)や多変量解析(関連する因子のアウトカムへの寄与度を統計学的に算定する)を行うことによって、交絡因子の影響を取り除くことが可能であるが、未知の交絡因子についてはその影響を取り除くことができず、誤った結論を導き出す可能性がある。さまざまな研究デザインのうちRCTが最も強いエビデンスをもたらすとされているのは、未知の交絡因子やバイアスまで両群に均等に割り付けられるため、その影響を最小限にできるからである。

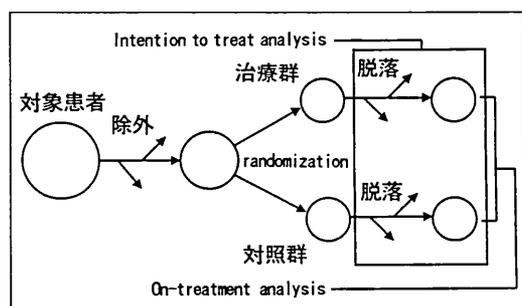


図4 Intention-to-treat analysis

7. 患者への適用

文献の内的妥当性を検討した後は、外的妥当性の検討である(図3)。文献の研究が行われた医療環境と実際に我々が診療している医療環境の違いを認識しなければならない。このステップを抜きにして、文献で証明された治療や検査をそのまま患者に適用することは厳に慎むべきである。

まず、対象患者の病態生理に違いがないかどうか検討する。同じ疾患の患者であっても細かな疾患分類や重症度が異なっている場合は、文献の結果をそのまま適用できない。次に、薬物代謝などでの人種差や個人差を検討する。薬物によっては体内酵素の活性の違いの影響を受けることがある。そして、患者コンプラ

イアンスの違いについても検討を要する。また、検査や治療の有効性に影響を与える合併症の有無を検討する。合併症によっては文献で有効とされた検査や治療が眼前の患者に適用できない場合がある。治療に関する文献の場合、罹患率の差の認識も重要である。患者1人が利得を得るために何人の患者を治療する必要があるかを示す数をNNT(Number Needed to Treat)という。NNTが小さければ小さいほど有用性の高い治療法ということになるが、元々の罹患率が10分の1である集団では同じ治療を行っても、NNTは10倍になり、有用性は低下する。以上は眼前の患者の個人差に関する検討事項であるが、提供する医療の側についても検討する事項はある。文献で用いられている診療内容が同じレベルで行えるかどうか、検討する。薬物療法については、海外での用量と、国内で認められている用量とはかなり異なることが多い。また患者に侵襲を加える多くの手技の精度や危険は、術者の経験症例数に大きく依存している。日米の外科医の1人あたりの年間経験症例数は桁違いである。

最後に最も重要な要素の検討が残っている。患者個人の健康観や価値観、社会生活、医療倫理などである。EBMのこのステップは、将来ともコンピュータがとって替わることでできない、人間でなければできない作業であろう。

8. EBMの適用

EBMが医療界に広まっていくにしたがって、以下のような影響、効果があるであろう。

(1) 個別の患者における診療の改善

偶然性の強い個人的経験や観察に基づくこれまでの医療では、医師個人の経歴や過去の学習機会によって診療行為が規定されていた。ときにはヘルス・アウトカムではなく血液データの改善などの中間的指標の改善を目指して医療が行われたり、他の疾患での経験を基に病態生理が似ている疾患の治療が行われることもあった。体系的に観察・収集された

データに基づく医療を医師個人が行うことによって、個別の患者はヘルス・アウトカムに基づく標準的な医療を、いつでもどこでも受けられるようになり、患者の益するところは大きいと考えられる。

(2) 標準的な医療の教育

我が国ではまだ標準的な卒後教育システムが構築されておらず、施設間や指導医間のばらつきが大きく、そのような場で訓練を受けた医師の診療行為の差異も大きい。医学は日進月歩であり、適切とされる医療は短期間で更新されることも多い。毎日のように出版される各種医学雑誌や講演会では新しい知見や治療が数多く紹介されているが、それらの中にはまだエビデンスとして確立されていない医療やある権威者の個人的経験に基づく診療行為が大きく取り上げられることもある。EBMを臨床教育や生涯教育の場に導入することによって、医師は標準的な医療の実践方法を習得し、生涯にわたる学習方法を身に付けることができる。我が国では、日本医学教育学会臨床疫学ワーキンググループが臨床疫学カリキュラムを提案している⁶⁾。卒前教育のみならず、卒後教育や生涯教育の参考になるものと思われる。

(3) 医療訴訟への“予防薬”

近年医療過誤や医療訴訟が増加してきており、1つの社会現象とさえなっている。単純なケアレスミスは別として、診療行為の選択や妥当性が問われることも増えてきていて、これからは、医師も医療訴訟を念頭に置いた診療行為を行わなければならない時代になってきている。選択した診療行為が適切であったかどうか、ということはその時点で標準的かつ患者にとって最適な医療を提供したかどうか、ということである。これはとりもなおさずEBMの目的そのものである。EBMを医師の標準的な行動規範とし、患者の診療をできるだけ標準化されたものにできれば、とりもなおさず医療訴訟を恐れる必要のない診療になると思われる。

(4) 院内マニュアルやクリティカルパスの作

成、実施

近年、医療の適正化と効率化を目的に、院内マニュアルやクリティカルパスの作成が盛んに行われている。これらのマニュアルを作成するにあたって、権威ある医師や施設の推奨する診療行為を無条件で受け入れるのではなく、推奨される診療行為の根拠を知る必要がある。施設によって来院する患者層は異なり、提供する診療行為の内容も異なる。このような施設や患者の個別性に配慮し、かつエビデンスに基づいたマニュアルを作る上で、EBMは必須のプロセスである。

(5) ガイドラインの作成

診療行為の根拠を大規模な患者集団に応用しようとする、官庁や各種学会が提案するガイドラインになる。ガイドラインの作成においても権威者の個人的な経験や病態生理に根拠をおくのではなく、ヘルス・アウトカムに基づいた臨床研究から、そのガイドラインが対象にする患者層に合った結論を導き出すことが必要である。EBMの手法を応用して作成されたガイドラインでは、ガイドラインの導入前後で医師の診療行為が改善されたものは93.1%であり、実際のヘルス・アウトカムまで改善したものは82.4%であったとの報告がある⁷⁾。

(6) 臨床研究への展望

実際にEBMを日常診療に適用しようとする、とすぐに分かることではあるが、日常診療上のさまざまな問題点についてヘルス・アウトカムを指標にした質の高いエビデンスが必ずしもあるわけではない。どちらかといえば根拠が明らかではないが、病態生理学的機序や他の疾患からの類推、中間アウトカムを指標とした研究データをもとに行われている診療行為が少なくない。そのような場合、未解決な問題を放置したまま、これまでの慣習にしたがって、同じ診療行為を続けることは望ましくない。EBMが日常診療に根ざしていくことによって、根拠の曖昧な診療行為の多くが明らかになってくる。根拠が明らかでない臨床上的問題点がまず行うべき臨床研究のテー

マとなる。

9. EBMと病院図書室

本稿ではEBMの手順とその適用について概説した。今後EBMが多くの医療機関に普及するにしたがって、病院図書室には、旧来の雑誌・教科書を整理し保存するという役割に加え、院内における医学情報の発信基地としての役割が要求されるようになるであろう。設備としては共用のスペースにコンピュータ（システムはWindowsが望ましい）を備えて、医学中央雑誌やMEDLINEなどの文献データベースがCD-ROMかインターネットを介して常に検索できる必要がある。二次的情報源であるCochrane LibraryやBest Evidenceも情報収集の効率といった面では有効である。AHCPRや各種学会・雑誌のホームページはインターネット経由となるので、インターネットへのアクセスも不可欠である。検索の結果、必要な文献が素早く入手できる環境も必要である。

EBMの手順は診療行為を行うすべての医師に求められる技能であるが、多忙な臨床医にとってはコンピュータ・リタラシーに習熟したり、検索に十分な時間を割くことが困難なことが多い。したがって病院司書には、文献検索のステップを担うよう要求される可能性が高い。したがって、医師から文献検索を依頼された折には、医師が問題点としている具体的内容を、コンピュータ検索に有用なキーワードを使って表現できることが必要となる。また、批判的吟味の手順も十分に理解しておけば、弱いエビデンスは検索段階で除外できるようになり、より効率的に多くの文献検索が行えるようになるであろう。

また、病院が院内マニュアルやクリティカ

ルパスを作成する際には、是非作成メンバーに加わるべきである。院内マニュアルやクリティカルパスで用いられようとしている診療行為（薬剤や手技、処置など）がどのようなエビデンスに基づいているのか、どのようなヘルス・アウトカムや費用効果を指標にしているのかなど、EBMの手順に基づいて客観的に検証する必要がある。

臨床研究の盛んな病院においては、臨床上の問題点を解決するべく文献検索を行う中で、エビデンスが明らかでないさまざまな問題に遭遇する。そのような未解決の問題について、臨床現場の役に立つ研究を臨床医と協力して計画し、実践することも将来の病院司書の役割になるかも知れない。

【参考文献】

- 1) 福井次矢 : Evidence-based Medicineの手順と意義。日内会誌87 : 2122-2134, 1998
- 2) Guyatt GH : Evidence-based Medicine. ACP Journal Club, March/April, A-16, 1991
- 3) Sackett, et al : Evidence-based medicine : what it is and what it isn't. BMJ 312 : 71-72, 1996
- 4) 福井次矢 : EBM実践ガイド。医学書院, 東京1999
- 5) Fletcher RH, et al : Clinical Epidemiology. The Essentials. Third ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996
- 6) 福井次矢, 他 : 臨床疫学カリキュラム(案)。医学教育 29 : 73, 1998
- 7) Grimshaw JM, et al : Clinical practice guidelines-do they enhance value for money in health care? British Medical Bulletin 51 : 927-940, 1995