

「慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患診療ガイドライン」の文献検索を担当して

石原 千尋¹⁾, 金田 佳子²⁾, 小嶋 智美³⁾

名古屋大学附属図書館医学部分館¹⁾, 富山大学附属図書館医薬学図書館²⁾, JMLA 正会員個人³⁾

I. はじめに

日本医学図書館協会（以下、JMLA）は、受託事業として診療ガイドライン作成のための文献検索を行っている。筆者らはその診療ガイドラインワーキンググループの委員として、『慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン』（以下、本診療ガイドライン）の文献検索を担当した。

文献検索作業は、リーダー1名、検索担当者2名からなるチームで行った。ここでは、検索式作成のプロセスを紹介し、作業を進める中で得られた知見を報告する。

なお、本稿はJMLA第1回学術集会において口頭発表を行った内容に対し、加筆修正をしたものである。また、本診療ガイドラインは2016年11月に刊行された¹⁾。診療ガイドラインの全容およびクリニカル・クエスチョン（以下、CQ）の検索式については、そちらを参考にされたい。

II. 受託までの経過

本診療ガイドラインは、2014年4月に厚生労働省難治性疾患政策研究事業の一環として立ち上げられた「慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患に対する診療ガイドライン作成と患者レジストリの構築」研究班により作成された。2014年6月、研究代表者から所属大学の図書館に診療ガイドライン作成のための文献検索の依頼があり、JMLAの診療ガイドライン作成支援事業を紹介した。これがきっかけとなり、今回の受託に至った。

III. 作業手順

文献検索作業の流れは以下の通りである。

2015年8月に、診療ガイドライン統括委員会（以下、委員会）から、CQ、検索用キーワード、CQ毎の代表論文、診断のアルゴリズムがリーダー宛に送付された。検索担当者はリーダーから委員会資料を受け取り、資料をもとにCQに対応する検索式の作成を行った。作業中に生じた疑問は、リーダーから助言を受けたり、リーダーを通して委員会に問い合わせる回答を得たりした。何回かのやりとりを経て検索式を完成させ、文献リストとともにリーダーを通じて委員会へ提出した。

なお、この間に生じた疑問や質問、それに関する回答、検索式作成の意図や手順等の説明は、メールおよびクラウドストレージにより、チーム内ですべての情報を共有した。大まかなスケジュールは図1のとおりである。

IV. 文献検索例

1. 予備検索：疾患領域を表す検索式の作成

1) 事前調査：WHO分類との相違

本診療ガイドラインは、慢性活動性EBウイルス感染症（CAEBV）、EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症（EBV-HLH）、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の4つの疾患領域から構成されている。これらの疾患領域は、一般的なリンパ腫分類とは若干の相違がある。2008年のWHO分類（第4版）では、EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood（小児EBV陽性T細胞リンパ増殖性疾患）として、Systemic EBV-positive T-cell Lymphoproliferative disease of childhood と Hydroa vacciniforme-like lymphomaが掲載されているが、明確な鑑別基準は記載されていない²⁾。

2) 予備検索：検索式の検討

担当する疾患領域が決まってからCQが確定するまでの約1か月間、予備検索として各疾患領域を示す検索式の作成を行った。疾患領域ごとの文献数や文献の研究デザインを把握し、CQ確定後の本検索に備えるためである。検索対象は、PubMed、The Cochrane Library、医中誌Webの3データベースであった。4つの疾患領域と

¹⁾ Chihiro ISHIHARA : 〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65. Tel.052-744-2508 Fax.052-744-2511 cishih@nul.nagoya-u.ac.jp

²⁾ Yoshiko KANEDA : ヘルスサイエンス情報専門員（基礎）
〒930-0195 富山県富山市杉谷2630. Tel.076-434-7161
Fax.076-434-4996 kmss1333@adm.u-toyama.ac.jp

³⁾ Satomi KOJIMA : ヘルスサイエンス情報専門員（上級）
satk_emblib@yahoo.co.jp (2016年12月17日 受理)

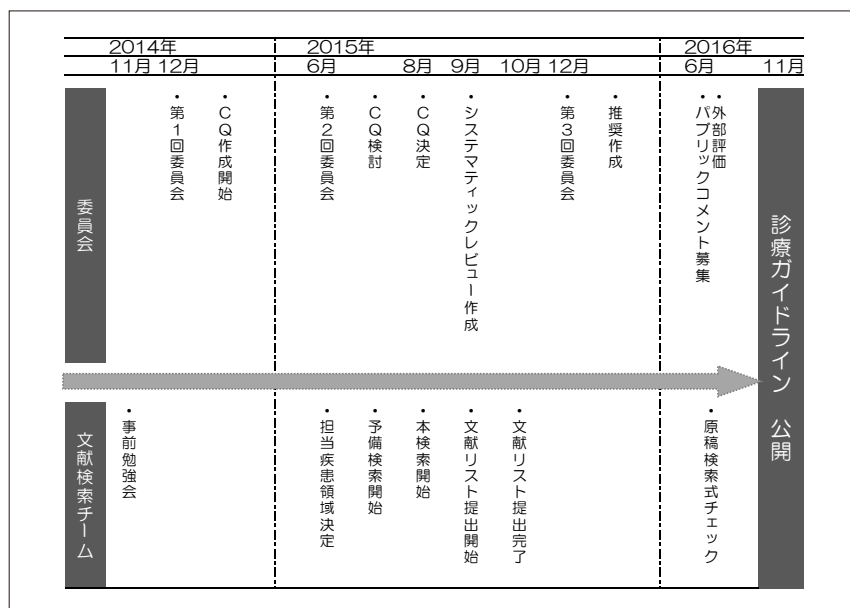


図1. 診療ガイドライン作成スケジュール

も希少疾患であるためか、疾患そのものを一つの統制語で示すことができなかった。また、代表論文に出現する疾患の名称には表記のばらつきが見られた。例えば、CAEBVについてはchronic active Epstein-Barr virus infection, chronic active EB virus infection, chronic active EBV disease, chronic EBV infection等のバリエーションがあった。したがって、これらを網羅的に収集できるよう、EBウイルスを表す統制語とフリーワードとを組み合わせる必要があった。

3) 予備検索：結果の検証

事前調査で得られた統制語やフリーワードを元にPubMedで予備検索を実行したところ、CAEBVについては427件の検索結果を得た。しかし、これらの中にはランダム化比較試験は存在せず、半数以上が観察研究であったことから、検索漏れの可能性を考えた。診療ガイドラインのための文献検索では、網羅性が重視される^{3), 4)}。このため、CAEBVについての研究が書誌情報上では別の疾患として索引されている可能性があると考え、検索語の追加を検討した。WHO分類の「リンパ増殖性疾患」を表す統制語や、フリーワードを1語ずつ追加、追加された文献の件数と内容を確認した。

検証の結果、Chronic Disease [MH]で344件、Lymphoproliferative Disorders [MH]で24,040件が追加されたが、その内容は、別の疾患（バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、伝染性単核球症、節外性鼻型NK/T細胞リンパ腫等）に関するものであった。systemic [TIAB]

では、1,442件が追加されたが、全身性エリテマトーデス等、別の疾患が検索されていた。追加された論文の中にはランダム化比較試験もあり、CAEBVと似通った症状の疾患を対象とする研究もあった。CAEBVに限定すればランダム化比較試験がなく、対象範囲を広げれば大量の論文がヒットするものの、ほとんどが別の疾患という状況であった。

検索結果の検証に有用であったのが、PubMed MyNCBIのHighlighting機能である。検索結果のAbstract表示でHighlightingを有効にすると、ヒットした検索語の位置、前後の文脈、頻度等が効率的に確認できる。また、ブラウザのページ内検索機能を使うと、ある検索語がページ内で何回ヒットしているかを一目で判断することができた（図2）（図3）。

4) 予備検索：委員会資料からわかったこと

ここで、委員会でCAEBVとEBV陽性T/NK細胞リンパ増殖性疾患は、病理学的にも鑑別が難しいとの報告があったことが想起され、委員会の資料を再確認した。診療ガイドライン企画書には、「本ガイドラインがカバーする範囲：慢性活動性EBV感染症とその類縁疾患（蚊刺過敏症／種痘様水疱症／EBV関連血球貪食性リンパ組織球症）と診断された小児（1歳以上）および成人（年齢上限無し）」と記載されていた。このことから「EBV関連リンパ増殖性疾患」や「伝染性単核球症」は、検索対象に含めなくても良いと読み取ることができた。企画書によって検索の範囲が明確になったため、

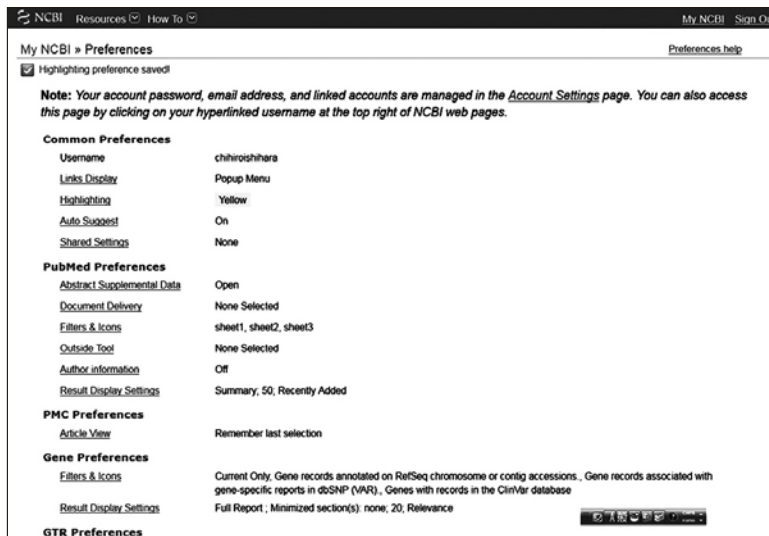


図2. PubMedのHighlighting設定

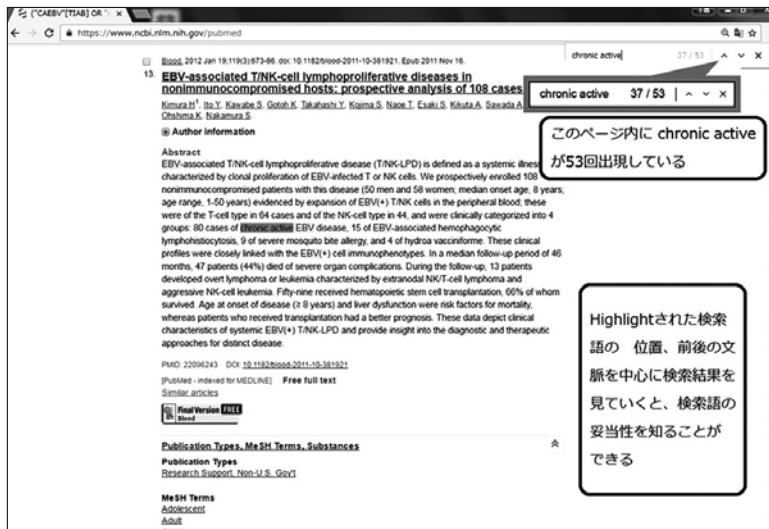


図3. Highlighting設定後の結果表示

CAEBVについては当初の式で検索を進めることとした。

このように、筆者らが予備検索として疾患領域を示す検索式を作成した際には、事前調査で診療ガイドライン作成の背景、全体の流れを把握するとともに、可能であれば委員会に出席し、委員会の資料を読み込むことが重要であった。特に希少疾患では、統制語がないことや、一般的な疾患分類と異なることがあるため、網羅的かつ的確な検索を行うためには、指定された疾患領域と検索対象を明確にすることが不可欠であった。判断に困る時は、リーダーを通し委員会へ問い合わせを行うべきであると考える。

2. 本検索：実際のCQを例に

次に、検索作業について、筆者が担当した実際のCQである「治療抵抗性のEBV-HLHの鑑別診断に対してどのように精査を進めるか？」の実例を示す。

1) PICOによる内容の整理

まず、内容を整理するため、このCQをPICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) にあてはめると、以下ようになる。

- P：治療抵抗性のEBV-HLHの患者は
- I：どのように精査を進めると
- C：(省略)
- O：鑑別診断できるか

しかし、これだけの情報では何に焦点を当てて検索すればよいのかが判断できない。この時点では「治療抵抗性」という言葉が具体的にどのようなことを指すのかが筆者にとっては不明だったということもあり、何かほかの病気と鑑別する際の診断方法についてのCQなのか、診断方法の精度についてのCQなのか混乱が生じた。

また、委員会から提示されたCQに関するキーワードは「Diagnosis (診断)」であり、代表的な論文として示されたのは「Primary immunodeficiencies predisposed to Epstein-Barr virus-driven haematological diseases. Br J Haematol. 2013;162(5):573-86」(PMID : 23758097)であった。この論文のMeSHをPubMedで確認したところ、MeSHとしてDiagnosis [MH]そのものは付与されていなかった。また、サブヘディングにもdiagnosisは付与されていなかった。したがって、検索式を立てるときに委員会から提示された「Diagnosis」という言葉をそのまま使用すると、このCQにふさわしい文献を検索できない可能性がある。ただ、この代表論文に付与されたLymphocyte Activation [MH]がDiagnosis [MH]の下位語であるため、Diagnosis [MH]をそのまま使用したとしてもこの文献は検索できる。Diagnosis [MH]より下位のMeSHを用いることも考えつつ、作業をすすめることとした。

作業に入る前に、依頼者にこのCQの焦点は何であるのか、リーダーを通じて質問したところ、次のような回答があった。

「治療抵抗性のEBV-HLHは、原発性免疫不全、悪性リンパ腫、膠原病などの基礎疾患があり、続発性の

EBV-HLHを起こしている可能性があるため、これらの鑑別診断を進めるという流れを期待している。キーワードは厳密にはDifferential Diagnosis (鑑別診断) だが、ほとんど文献が出ないと考え、Diagnosisとした」

この回答によって、CQの内容をより明らかにすることができた。そこでPICOとキーワードを以下のように変更した。

P : 治療抵抗性のEBV-HLHの患者は

I : どのように精査を進めると

C : (省略)

O : 初感染EBV-HLHと続発性EBV-HLHの鑑別診断ができるか

キーワードとしては、Diagnosis [MH]に加えて、Diagnosis, Differential [MH] (これはDiagnosis [MH]の下位語でもある) と、代表論文に付与されたMeSHからEpstein-Barr Virus Infections/complications [MH] に注目した。これは、依頼者からの回答によって、基礎疾患からの続発性のEBV-HLHという内容には、MeSHのサブヘディングのcomplications (合併症) が付与されるのではないかと考えることができるようになったからである。

2) 検索式作成

最終的な検索式は図4のようになった。この検索式は、まず先に注目した3つのMeSHのなかから順に疾患領域を示す検索式にかけあわせ、ヒットした件数や内容を見てDiagnosis, Differential [MH]をMeSHとして、Epstein-Barr Virus Infections/complications [MH] をMeSH Major Topicとして採用した。次に、疾患領域を

CQ: 治療抵抗性のEBV-HLHの鑑別診断に対してどのように精査を進めるか?
PubMed検索式

("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein- barr"[TIAB] OR "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND ("Lymphohistiocytosis,Hemophagocytic"[MH] OR hemophagocytic[TIAB] OR haemophagocytic[TIAB] OR "ebv-hlh"[TIAB] OR hlh[TIAB] OR hps[TIAB])	}	疾患領域を示す検索式
AND ("Diagnosis, Differential"[MH] OR "Epstein-Barr Virus Infections/complications"[MAJR] OR differential[TW] OR complication[TW] OR complicated[TW] OR secondary[TW] OR suspicion[TW])	}	このCQのために作成した検索式
AND ("Cohort Studies"[MH] OR "Comparative Study"[PT] OR "Randomized Controlled Trial"[PT] OR systematic[SB] OR "Support of Research"[PT]) AND "Humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[PDAT] : "2015/06/30"[PDAT])	}	研究デザインと検索期間の絞込みのための検索式

図4. CQのPubMed検索式

示す検索式から落ちた文献を確認し、このCQに関連する文献をさらに拾うため、differential・complication・complicated・secondary・suspicionを検索語に追加した。疾患領域を示す検索式から落ちた文献を確認し、追加する検索語を決める方法は、検索チームメンバーのやり方を参考にしたが、文献の母数が少ない希少疾患ならではのやり方であった。

3) 検索式作成作業のポイント

メンバーへの検索式送付のメールでは上述のような作成の意図も簡単に説明し、送付した。どのような意図で検索式をつくり、なぜこの言葉を選んだのか（または選ばなかったのか）、ということメンバー間で共有することで、お互いに検索式作成のヒントを得ることができた。また、当ガイドラインにはPICOのPの部分の違ってもIやOが同じCQが複数あり、他のメンバーが検索式を作成した意図がわかると、自分の検索式の作成に大いに参考にすることができた。

特にこのCQでは、依頼者とのメールのやりとりによってキーワードを選択・採用でき、他メンバーの作成手順をヒントに自分の検索式に応用した。このことから、直接依頼者に質問し回答を得ることは、検索式を作成するうえでのヒントが多く含まれているため、重要であるということを実感した。また、文献検索担当者間でメールを共有しながら作業を進める方法は、お互いの疑問・質問・回答や他の担当者が作成した検索式などをすべて読むことができ、このような情報共有が自身の検索作業にも応用できること、他のメンバーと違うMeSHを採用してしまい検索式を再作成しないといけないという危惧から解放され、安心して作業ができるということがわかった。

V. おわりに

今回の診療ガイドラインの文献検索を経験して、わかったことは2つある。

第一に、委員会の指定する疾患領域や検索対象を明確にすることの重要性である。不明な点は、検索者からリーダーを通し委員会へ問い合わせを行い、様々なやりとりの中から検索式を構築していく必要があると感じた。

第二に、ガイドライン作成に関わる情報をチーム内で最大限に共有・活用することにより、作業の効率を上げることができたことである。診療ガイドラインの文献検索は、依頼された図書館員1人1人の単なる分担作業ではなく、委員会と検索チームの共同作業であることを実感した。

診療ガイドラインは、刊行の数年後には改訂が行われ

ることが多い。今後は、一層質の高い文献検索を行うために、担当した疾患についての最新情報の収集を継続し、検索スキルの向上をはかっていきたい。医学図書館員としての日常業務の中で、国内外の最新の研究に関する情報に触れる機会は多くある。2016年5月、米国血液学会発行誌『Blood』にWHO分類改訂の概要が掲載された。改訂版の疾患分類は、今回のガイドラインの疾患領域に近いものになっているようである⁵⁾。また臨床試験データベースにはCAEBVの臨床試験が登録されている⁶⁾。こうした進行中の研究の動向もフォローしていきたいと考える。

米国では、clinical librariansと呼ばれる図書館員が、利用者の環境に自らを埋め込み (embedded)、治療方針や意思決定に関する情報を医師や看護師に提供する、コメディカルのような役割を果たしていると聞く^{7), 8)}。この方法がそのまま日本にも応用できるとは考えにくいですが、医学図書館員として、自分の所属機関の研究を知り、研究者とのコミュニケーションを大切にすることで専門性を高め、将来的には診療や臨床研究のチームの一員として医療に貢献できればと、今回の経験を通し考えることができた。診療ガイドラインが臨床の現場で活用され、病気で苦しんでいる人に少しでも早く適切な診断や治療が行われることを願って、これからも努力していきたい。

謝辞

学術集会での発表および本稿の執筆については、本診療ガイドライン統括委員会委員長である名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学教授の木村宏先生を通し、ご快諾いただいた。また、文献検索作業においては木村先生をはじめ、統括委員会の先生方にご指導・ご協力をいただいた。ここにあらためて厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 日本小児感染症学会. 慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン2016. 東京:診断と治療社;2016.
- 2) Quintanilla-Martinez L, Kimura H, Jaffe ES. EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood. In: Swerdlow SH, editor. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon:IARC Press;2008;278-80.
- 3) 福井次矢, 山口直人. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 東京:医学書院;2014.
- 4) 諏訪敏幸. 看護研究者・医療研究者のための系統的文献検索概説. 大阪:近畿病院図書室協議会;2013.

- 5) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* [internet]. 2016;127(20):2375-90. <http://www.bloodjournal.org/content/127/20/2375> [accessed 2016-12-15]
- 6) ClinicalTrials.gov[internet]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00032513> [accessed 2016-12-15]
- 7) 鎌田均. 動向レビュー :「エンベディッド・ライブラリアン」 : 図書館サービスモデルの米国における動向. *カレントアウェアネス* [internet]. 2011;309. <http://current.ndl.go.jp/ca1751> [accessed 2016-12-15]
- 8) David S. *Embedded Librarians in the Health Science. (The Embedded Librarian: Innovative Strategies for Taking Knowledge Where It's Needed;Chapter4)*. Medford: Information Today;2012.p.69-92.

Literature Search for Clinical Practice Guidelines: Experience with “Clinical Practice Guideline for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection and Other Related Diseases (CPG-EBV)”

Chihiro ISHIHARA¹⁾, Yoshiko KANEDA²⁾, Satomi KOJIMA³⁾

¹⁾ Medical Library, Nagoya University, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466-8550

²⁾ Medical and Pharmaceutical Library, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama, 930-0195

³⁾ JMLA Individual Member

Abstract: This report presents examples and insights obtained through the activities of JMLA Expert Searching Working Group for Clinical Practice Guidelines. The literature search team for systematic reviews of CPG-EBV consisted of 1 leader and 2 searchers. Based on information presented by the CPG drafting committee, a literature search using PubMed, The Cochrane Library, and Ichushi-Web was conducted. Because Chronic Active Epstein-Barr virus infection and other related diseases are rare diseases, controlled vocabulary expressing these diseases does not exist in the Medical Subject Headings (MeSH). Therefore, a search strategy that combined related MeSH terms and free terms while checking the search results

one-by-one was required. During this process, cooperation and communication between the committee and the search team were essential. The search team members shared questions, answers, and search strategies for each clinical questions, and this cooperation proved to be efficient. Sharing information enabled a better understanding of methods for creating appropriate search strategies.

Keywords: Practice Guidelines as Topic; Librarians; Information Storage and Retrieval
(*Igaku Toshokan*. 2017;64(1):11-16)