

RIETI BBLセミナー

エビデンスに基づく医療探訪

2017年3月31日

独立行政法人 経済産業研究所

関沢洋一

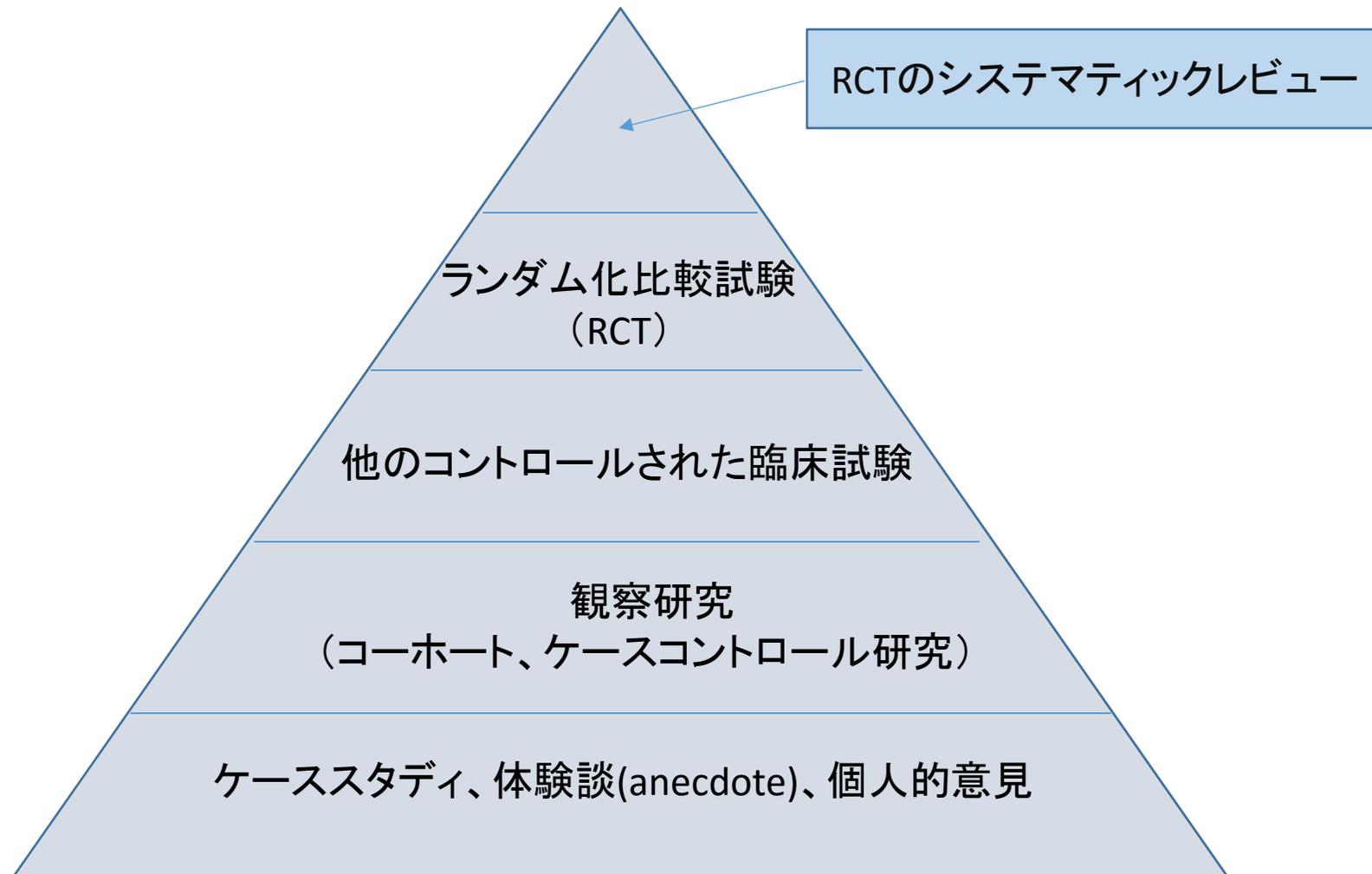
エビデンスに基づく医療 (EBM) 概観

EBM (Evidence Based Medicine) とは何か？

- 医療従事者や患者が医療に関わる意思決定（医療行為、検査、健康増進のための諸活動など）を行うに当たって、専門家の意見や主観的経験ではなく、適切に設計され実施された研究によって示されたエビデンスを重視しようとするアプローチ。
- EBMが医療の世界で新しいパラダイムとして登場したのは1992年で、比較的新しい概念[1]。EBMを推進する代表的な母体として、コクラン共同計画が1993年に立ち上げられた[2]。

EBMにおいて尊重されるエビデンス

EBMの世界では、概ね以下の順番でエビデンスの強さが低下すると指摘されることが多い。専門家の意見は重視されない。



(出典)Grenhalgh[3, p.18]より作成。

ランダム化比較試験とシステマティックレビュー

- ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial, RCT) では、ある介入行為を行う群と行わない群をランダムに分けて、介入行為の効果の有無を検証する。コイントスによって、2つの群のどちらにするかを決めるイメージ。
- たとえば、健康診断を受けている人と受けていない人を単純に比べると、教育水準や所得や健康志向など種々の差が群間の違いに反映され、正確な比較が難しくなる。RCTでは、このような群間の違いが小さくなる。RCTは臨床研究におけるゴールドスタンダードとしばしば呼ばれる。
- 多くの場合 (特に薬)、バイアスを生じさせないために、治療者・被験者・結果評価者・分析者に、個々の被験者がどの群に属しているかをわからないようにする (マスキング)。
- システマティックレビューは、あらかじめ決められた検索手法によって関係研究を選び出し、レビューする。抽出された複数の研究は、メタ解析という統計学的手法を使って、複数の研究の効果を束ねた結果を明らかにすることがしばしばなされる。代表的なものは、コクラン・システマティック・レビュー。

絶対リスクと相対リスク

	曝露あり (降圧剤服用)	曝露なし (プラシボ服用)
結果発生あり (脳卒中)	a (75)	b (94)
結果発生なし	c (6281)	d (6255)
合計	a+c (75+6281=6356)	b+d (94+6255=6349)

(注) データは、HOPE-3[4]という降圧剤の効果を検証したRCTにおけるもの。

$$\text{相対リスク(RR)} = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)} = \frac{75/(75+6281)}{94/(94+6255)} = \frac{1.15\%}{1.48\%} = 0.80$$

絶対リスク

- 95%CI(95%信頼区間)は、95%の確率で真の値が含まれる上限と下限。この例では下限が0.59、上限が1.08。RR (95% CI)が0.80 (0.59, 1.08)と表記。
- 数字が1を下回れば効果あり、1以上だと効果がないとされるが、95%CIに1が含まれると有意差なし(偶然であることを否定できない)とされる。
- 上記の例だと、降圧剤の服用により脳卒中のリスクが20%減少(=1-0.80)するが、95%CIに1が含まれているので、有意な減少ではない。
- 相対リスクと似た概念としてハザード比(HR)が用いられる時がある。

健康診断やがん検診は寿命を延ばすか？

健康診断は寿命を延ばすか？

- コクランレビューで、元々の症状がない人々を対象とした健康診断の効果を検証した[5]。総死亡率について9件のRCT、がんと循環器疾患について8件のRCTが抽出された。メタ解析の結果、健康診断は総死亡率を減らさず (RR 0.99, 95%CI: 0.95, 1.03)。がんや循環器疾患による死亡率も減らさなかった。
- このコクランレビューに対しては、対象となるランダム化比較試験の大部分が実施された時期が1980年以前であり、その後の医療の進歩、特に、高脂血症の治療薬であるスタチンの登場を反映していないために問題があるという批判がある[6]。
- デンマークで、介入群と非介入群をランダムに分けて、介入群の人々に対してのみ健康診断の受診案内が送られ、それに応じた人々には健康診断が行われ、不健康な生活習慣のある人々には、禁煙やダイエットや運動についてのアドバイスが行われた[7]。必要に応じて、医療機関への紹介も行われた。10年間のフォローアップの結果、虚血性心疾患 (HR 1.03, 95%CI: 0.94, 1.13)、脳卒中 (HR 0.98, 95%CI: 0.87, 1.11)、総死亡率 (HR 1.00, 95%CI: 0.91, 1.09) のいずれにおいても、介入群と非介入群の間で有意差はなかった。



健康診断を生活習慣の改善指導と組み合わせた取り組みは効果なさそう。7

乳がんについてのマンモグラフィによる検診

- コクランレビューにおいて、がんによる死亡率や総死亡率をマンモグラフィが低下させるかについて検証が行われた[8]。
- ランダム化の適切さなどで質の高いRCTと認められた研究によるメタ解析の結果、マンモグラフィは10年後のがんによる死亡率 (RR 1.02, 95%CI: 0.95, 1.10) や13年後の総死亡率 (RR 0.99, 95%CI: 0.95, 1.03) を低減する有意な効果がなかった(がんによる死亡者数は、介入群が1451人/66013人、統制群は1427人/66105人)。
- 質の低い研究も含めた場合には、乳がんによる死亡率が有意に低下するが (RR 0.75, 95%CI: 0.67, 0.83)、乳がんをアウトカム指標とする結果は信用できないとしている(他のがんによる死亡率が有意に高くなり、死因の判断におけるバイアスが疑われる)。

乳がんについてのマンモグラフィによる検診 (コクランレビューの結論)

マンモグラフィによる検診によって乳がんによる死亡率が15%減少し、過剰診断と過剰治療が30%あると仮定した場合、2000人の女性が10年間検診を受けた場合に、1人が死ななくてすむ一方で、検診を受けなければ乳がんだと診断されなかったであろう健康な女性10名が不必要に治療を受け、200人以上が偽陽性によって心理的苦痛を経験する。

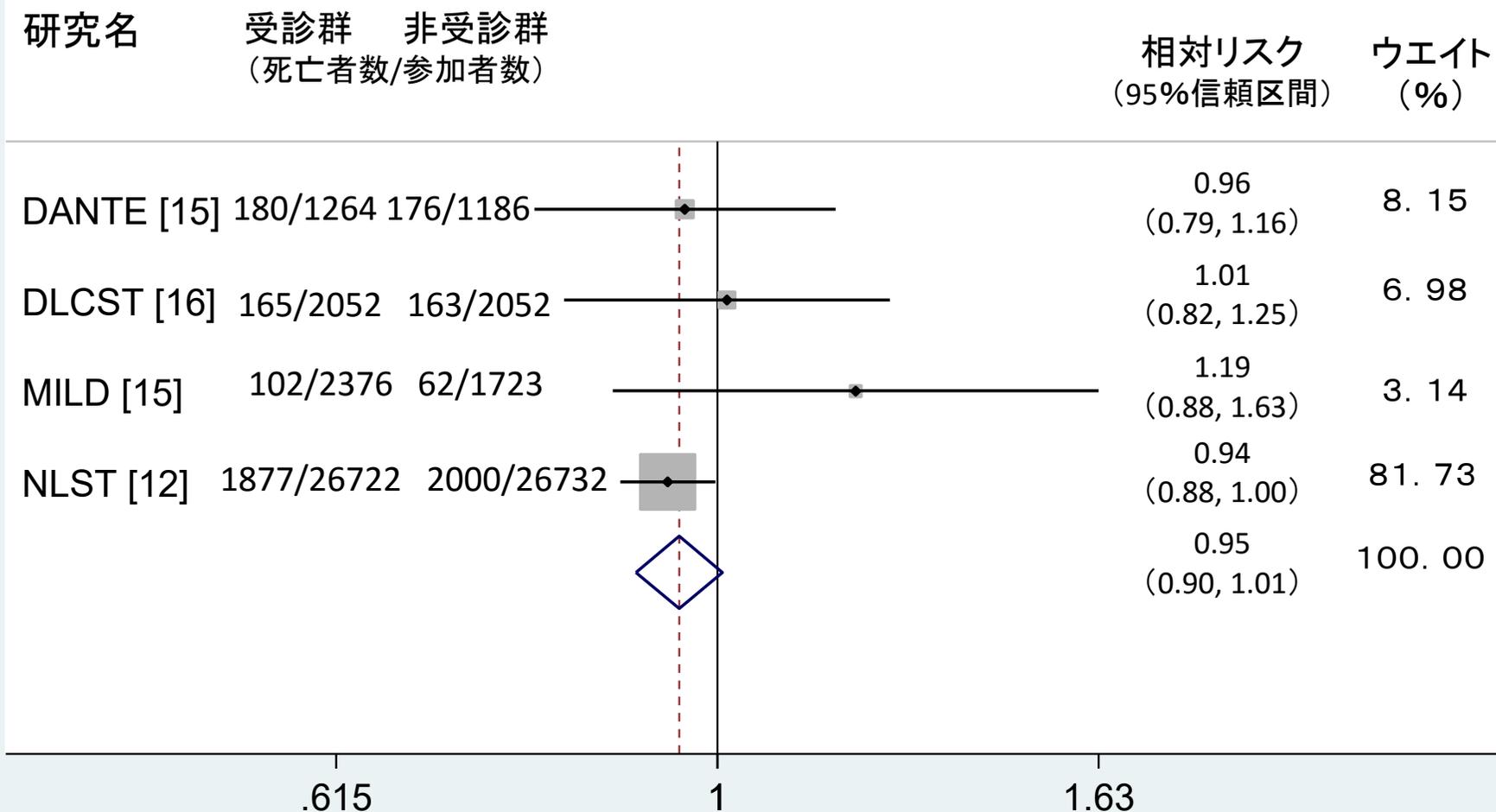
その他のがんの例

- 4年間にわたって毎年胸部X線写真による検診を実施した群は、実施しなかった群に比べて、13年後の肺がんによる死亡率を減らす効果が認められなかった(RR 0.99, 95%CI: 0.87, 1.22) [9]。
- 胸部X線写真による検診を頻繁に行った群と頻繁に行わなかった群で比べたメタ解析では、頻繁に行った方が肺がんによる死亡が多くなる傾向が見られた (RR 1.11, 95%CI: 1.00, 1.23) [10]。但し、含まれる研究の中に潜在的に方法論上の弱点を有するものがある。
- 大腸がんの便潜血検査については、大腸がんによる死亡率を減少させる効果が認められたが (RR 0.84, 95%CI: 0.78, 0.90)、総死亡率を減少させる効果は認められなかった(RR 1.00, 95%CI: 0.99, 1.02) [11]。
- 胃がんの検診については、(欧米では患者数が少ないためか)RCTによる効果検証がない模様。

胸部CTスキャン

- 肺がんの早期発見を目的とするCTスキャンの効果について、アメリカの大規模研究で(NLST)、CTスキャンvs胸部X線写真の比較によれば、CTスキャンが
 - 肺がんによる死亡率を20%減らす(95% CI: 6.8, 26.7)。
 - 総死亡率を6.7%減少させる(95% CI: 1.2, 13.6) [12]。
- 但し、この研究は、以下の点に留意した方が良さそう。
 - CTスキャンの効果为非検診群との比較で検証しておらず、2つの検診の比較である[13, 14]
 - 対象者が肺がんリスクの高い喫煙者である(期間中に亡くなった人の死亡原因は肺がんが24.1%と高い)
 - 偽陽性が多い(3回の検診で39.1%が一度は経験)。
- ヨーロッパでもRCTが行われているので、いずれメタ解析の結果が出ると思われる。

肺がんのCTスキャンのメタ解析の例(総死亡率)



(出典)表中の4研究のデータより、発表者がメタ解析を実施した結果を記載している。

がん検診に効果があるという表現

- がん検診に効果があるかどうかと言うとき、3つの別の問いがある[17]。
 - ①検診の対象である特定のがんによる死亡率を減らすか否か？
 - ②がん全体による死亡率を減らすか否か？
 - ③総死亡率を減らす(寿命を延ばす)か否か？
- 既存のがん検診のほとんどでは、①は示されても、③は示されない。この場合、ありそうな理由は、
 - (a)被験者数が少なすぎて③の検証ができない。
 - (b)特定のがんによる死亡率は減ったが、他のがんや、がん以外の理由(自殺や循環器疾患[18]など)による死亡が増えたために、全体として相殺される[19]。
- ②は①と③の中間的なアプローチだが、上記の乳がんのメタ解析[8]以外では見当たらなかった。
- 本来は③が望ましいが、百万人規模の検診が必要らしく、現実的ではない。
- 結局、がん検診は寿命を延ばすかどうかよくわからない。その一方で、過剰診断・治療、偽陽性による心理的苦痛といった問題がある。

人口10万人当たりの死因別死亡者数(上位15位まで)

男性			順位	女性		
死因	死亡者数	割合		死因	死亡者数	割合
肺炎	107.5	(9.8%)	1	老衰	99.4	(10.2%)
気管, 気管支及び肺の悪性新生物	87.2	(8.0%)	2	肺炎	86.1	(8.9%)
胃の悪性新生物	50.5	(4.6%)	3	心不全	69.8	(7.2%)
脳梗塞	49.3	(4.5%)	4	脳梗塞	53.6	(5.5%)
心不全	44.2	(4.0%)	5	気管, 気管支及び肺の悪性新生物	32.9	(3.4%)
急性心筋梗塞	34.6	(3.2%)	6	結腸の悪性新生物	26.9	(2.8%)
老衰	34.2	(3.1%)	7	急性心筋梗塞	25	(2.6%)
肝及び肝内胆管の悪性新生物	31.1	(2.8%)	8	胃の悪性新生物	24.7	(2.5%)
脳内出血	28.7	(2.6%)	9	膵の悪性新生物	24.4	(2.5%)
結腸の悪性新生物	28	(2.6%)	10	不整脈及び伝導障害	24.3	(2.5%)
自殺	26.6	(2.4%)	11	脳内出血	22.7	(2.3%)
膵の悪性新生物	26.5	(2.4%)	12	乳房の悪性新生物	21.1	(2.2%)
不整脈及び伝導障害	24.1	(2.2%)	13	肝及び肝内胆管の悪性新生物	15.4	(1.6%)
慢性閉塞性肺疾患	20.7	(1.9%)	14	胆のう及びその他の胆道の悪性新生物	14.1	(1.5%)
前立腺の悪性新生物	18.6	(1.7%)	15	大動脈瘤及び解離	12.9	(1.3%)
死亡総数	1092.6	(100%)		死亡総数	970.1	(100%)

(出典)平成27年人口動態調査より作成。一番細かい分類を使用し、「その他の」とあったものは外した。割合は死亡総数に占める割合。

過剰診断の問題

- ウェルチによると、がんと呼ばれるものの中には、ウサギとカメと鳥がいる[19]。カメは進行スピードが遅くて治療する必要がないもの。鳥は早期発見しても助からないもの。ウサギは治療することが意味のあるがん。
- カメのがんについては、がん検診によって発見されることにより不必要に治療されるという問題(過剰診断・過剰治療)が存在。
- 現在の医療では、ウサギかカメかを識別することができず、カメも含めて治療される。このため、治療しなくても問題ないものが、あたかも治療によって治ったように見えてしまい、がん検診の弊害が便益と誤解されてしまう[19, p.77]。
- 一試算では、偽陽性、侵襲性がん、非浸潤性乳がん(DCIS)への支出がそれぞれ852ドル、51,837ドル、12,369ドルとされ、偽陽性の発生率が11%、侵襲性がんとDCISの過剰診断の割合がそれぞれ22%、86%と仮定すると、偽陽性と過剰診断の米国全体におけるコストが毎年40億ドルとされる[20]。
- ウェルチらの試算では、10万人中、マンモグラフィによって追加的に「がん」が発見される人数が162人だとすると、そのうち、その「がん」が成長して大きくなるのは30人だけで、残りの132人は過剰診断[21]。

高血圧はどの程度危険か

血圧の高低によって、循環器疾患(大まかに言えば脳と心臓の血管関連の疾患を合わせたもの)による死亡リスクがどの程度違うか。

全循環器疾患による死亡リスク (ハザード比、男女とも降圧剤を服用していない至適血圧の人々の死亡リスクを1とした場合)

性別	降圧剤服用	至適血圧	正常血圧	正常高値血圧	I度高血圧	II度高血圧	III度高血圧
男性	なし	1.00	1.15	1.65	1.77	2.29	2.84
	あり	3.02	1.84	2.41	2.67	3.70	3.48
女性	なし	1.00	1.40	1.33	1.87	1.58	2.04
	あり	1.51	2.49	2.13	2.25	2.56	3.78

(注1)6つの地域毎の研究のデータを束ねて、40歳以上90歳未満の39,705名の日本人について、中央値で10年間の期間をとって検証している。

(注2)至適血圧(上の血圧が120未満、下の血圧が80未満)、正常血圧(上の血圧が120~129、下の血圧が80~84)、正常高値血圧(上の血圧が130~139、下の血圧が85~89)、I度高血圧(上の血圧が140~159、下の血圧が90~99)、II度高血圧(上の血圧が160~179、下の血圧が100~109)、III度高血圧(上の血圧が180以上、下の血圧が110以上)。

(注3)年齢、BMI、循環器疾患の既往歴、総コレステロール、糖尿病、喫煙、習慣的飲酒、コーホートが調整されている。

(出典) Asayama et al. [22]の、Table S3、Table S4より作成した。

血圧の高低による絶対的なリスクはどの程度か①？

年齢が50歳で血圧以外は特に問題がなさそうな人の場合。心筋梗塞と突然心臓死から成る冠動脈疾患を10年以内に発症する確率。

10年以内の冠動脈疾患の発生確率

性別	降圧剤服用	上の血圧				
		110	125	135	150	170
男性	なし	0.6%	0.8%	0.9%	1.1%	1.4%
	あり	1.7%	1.7%	1.7%	1.8%	1.8%
女性	なし	0.1%	0.2%	0.2%	0.2%	0.3%
	あり	0.3%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%

(注) 年齢が50歳で、糖尿病でなく、現在喫煙していなくて、non-HDL-Cが140mg/dl、HDL-Cが55mg/dlの場合。この研究では、10年以内に心筋梗塞や脳梗塞を発生する確率がどの程度あるかについて、血圧だけでなく、年齢・性別・降圧剤服用の有無・糖尿病の有無・喫煙習慣・コレステロール値から予測できるようになっている。心筋梗塞 (myocardial infarction) と突然心臓死 (sudden cardiac death) から成る冠動脈疾患 (coronary artery disease) を発症するリスクについて、リスク方程式が提示されている。

血圧の高低による絶対的なリスクはどの程度か②？

年齢が50～54歳、非喫煙、BMI<25、糖尿病なしの場合の10年以内の脳卒中の発生リスク。

10年以内の脳卒中の発生確率

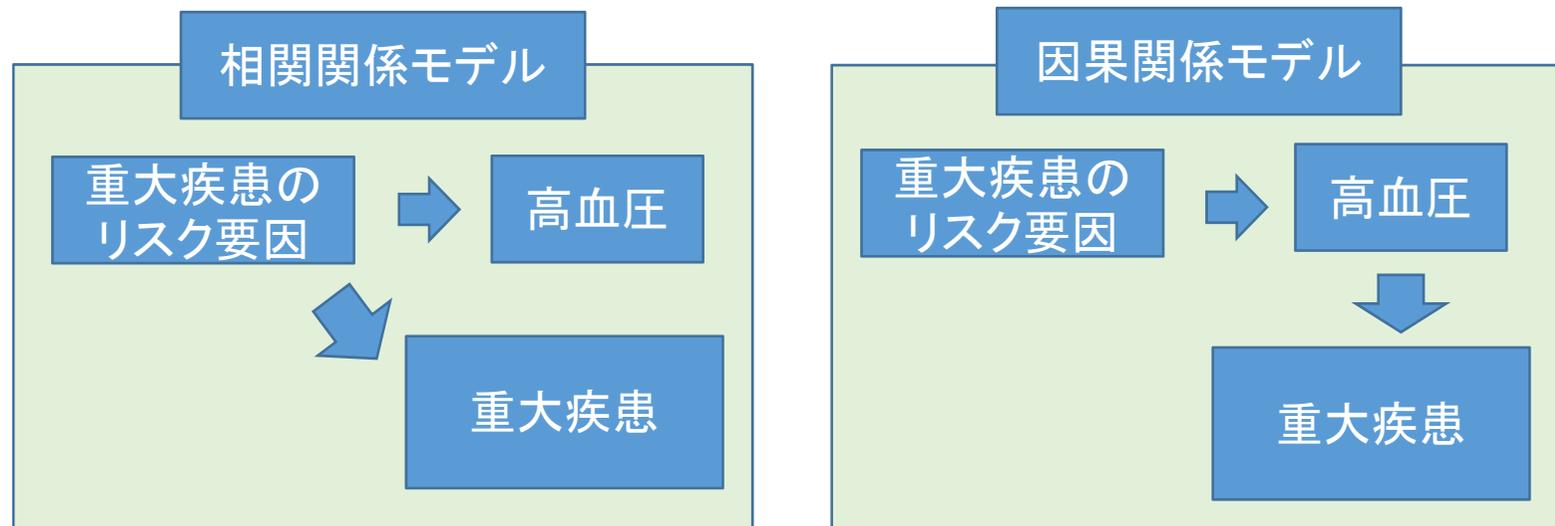
性別	降圧剤服用	至適血圧	正常血圧	正常高値血圧	I度高血圧	II度高血圧	III度高血圧
男性	なし	1～2%	1～2%	2～3%	2～3%	3～4%	3～4%
	あり	2～3%	2～3%	2～3%	3～4%	3～4%	4～5%
女性	なし	0～1%	0～1%	1～2%	1～2%	1～2%	2～3%
	あり	1～2%	1～2%	1～2%	1～2%	1～2%	2～3%

(注1) 至適血圧（上の血圧が120未満、下の血圧が80未満）、正常血圧（上の血圧が120～129、下の血圧が80～84）、正常高値血圧（上の血圧が130～139、下の血圧が85～89）、I度高血圧（上の血圧が140～159、下の血圧が90～99）、II度高血圧（上の血圧が160～179、下の血圧が100～109）、III度高血圧（上の血圧が180以上、下の血圧が110以上）。

(注2) 年齢が50～54歳、非喫煙、BMI<25、糖尿病なしの場合。

ここまでで言えそうなこと

1. 年齢や性別など様々な要因を調整してもなお、血圧が高い方が重大疾患の発生するリスクは高い。ただし、高血圧と重大疾患の間に因果関係があるかどうかはここからはわからない。



2. 降圧剤を服用している方が服用していない人よりも、重大疾患になりやすいように見える。少なくとも降圧剤の効果が明確でない。



ランダム化比較試験(RCT)による検証が必要

RCTを束ねたメタ解析から推測すると？

- 降圧剤によって血圧を下げた場合についての最近のメタ解析[25]によると、降圧剤によって上の血圧を10mmHg下げる場合に
 - 主な循環器疾患は20%減少(RR 0.80, 95%CI: 0.77, 0.83)
 - 冠動脈疾患は17%減少(RR 0.83, 95%CI: 0.78, 0.88)
 - 脳卒中は27%減少(RR 0.73, 95%CI: 0.68, 0.77)
 - 心不全は28%減少(RR 0.72, 95%CI: 0.67, 0.78)
 - 総死亡率は13%減少(RR 0.87, 95%CI: 0.84, 0.91)。
- 上の血圧が170でそれ以外にリスク要因がない男性の場合、
 - 冠動脈疾患の10年以内の発生確率は、降圧剤を服用しない場合には1.4%だとすると[23]、 $1.4 \times 0.83 \doteq 1.16$ で、降圧剤の服用によって発生確率が1.4%から1.16%へと0.24%減少。
 - 降圧剤を服用しない場合の10年以内の脳卒中の発生確率が3.5%とすると[24]、 $3.5 \times 0.73 \doteq 2.56\%$ なので、降圧剤の服用によって3.5%から2.56%へと0.94%減少。

どうしても気になる点

- 降圧剤のRCTでは、降圧剤の服用や投与の方法について厳格な管理が行われているが、治療の現場では、薬の服用をやめてしまう人や、最適でない薬の投与が行われるなど、RCTからかけ離れている可能性がある[26]。もしかしたら観察研究の方が現場の医療の状況に近いかもしれない。
- もしかしたら、古い研究には問題があるかもしれない。
 - 高脂血症の薬であるスタチンについての最近の研究で、2005年頃の欧米の臨床研究についての規制強化の前後で、臨床研究の厳密さに差があり、規制強化以前の臨床研究は信頼度が低いことが指摘されている[27]。
 - 心理療法や統合失調症の薬についての研究で、新しい研究ほど効果が低下することを示す研究が出ている[28-30]。
 - もしかしたら、同様の傾向が降圧剤についても見られないか？

既存のメタ解析のデータを使った暫定的検証

- 最近発表された網羅的なメタ解析(Ettehad et al. [25])のSupplementary appendixで、それぞれのRCTの参加者数と重大疾患の発生件数が出ている。これを使って、論文の出版年を古い順番に5つに分類して、それぞれの相対リスクを算出した。
- Ettehad et al. [25] との違いは以下のとおり。
 - Ettehad et al.が血圧の低下量を10mm Hgに標準化し、それに応じて相対リスク比を実際の数値から修正しているのに対して、本分析では、このような標準化を行わなかった。
 - 固定効果モデルでなく、ランダム効果モデルを用いた。
 - 最近の研究であるHOPE-3[4]を追加した。

降圧剤の効果（相対リスク）の時期別の違い（メタ解析による）

	主な循環器疾患	冠動脈疾患	脳卒中	心不全	総死亡率
～1990年	0.78 (0.71 - 0.87)	0.78 (0.70 - 0.86)	0.65 (0.50 - 0.85)	0.72 (0.46 - 1.15)	0.81 (0.74 - 0.89)
1991年～95年	0.77 (0.62 - 0.96)	0.85 (0.71 - 1.02)	0.68 (0.57 - 0.81)	0.48 (0.36 - 0.63)	0.87 (0.68 - 1.11)
1996年～2000年	0.77 (0.67 - 0.88)	0.80 (0.73 - 0.88)	0.71 (0.57 - 0.89)	0.75 (0.59 - 0.95)	0.82 (0.72 - 0.94)
2001年～05年	0.88 (0.82 - 0.93)	0.85 (0.76 - 0.95)	0.78 (0.70 - 0.88)	0.79 (0.71 - 0.87)	0.94 (0.89 - 1.00)
2006年～10年	0.94 (0.91 - 0.98)	0.97 (0.90 - 1.04)	0.86 (0.78 - 0.94)	0.93 (0.80 - 1.07)	0.98 (0.92 - 1.04)
2010年～	0.93 (0.85 - 1.02)	0.98 (0.88 - 1.10)	0.93 (0.84 - 1.02)	0.85 (0.76 - 0.94)	0.99 (0.91 - 1.08)
全体	0.87 (0.83 - 0.90)	0.88 (0.84 - 0.92)	0.80 (0.75 - 0.85)	0.81 (0.75 - 0.88)	0.92 (0.89 - 0.96)

(注)ランダム効果モデルを使用。カッコ内は95%信頼区間。データはEttehad et al. [25] による。効果の標準化は行っていない。

新しい研究は効果が小さく見えるのはなぜか？

- 理由はよくわからない。
 - 一般論として、古い研究ほど公表バイアスが大きいことが指摘されている[31]。もしかしたら、古い研究で効果が小さかったものが公表されなかった？？？
 - 古い研究では研究の設計に問題があった？？？
 - 古い研究と新しい研究では、実際には行っている研究が異なっている？？？-----降圧剤の効果のメタ解析と一口に言っても、対象となった研究は使っている薬も被験者のタイプも介入方法も千差万別（同じような研究はあまりない）。
 - 新しい研究の方が効果の出にくいチャレンジングな課題（元々の血圧があまり高くない人など）に向き合っている？？？
- 本件は降圧剤の費用便益分析にも関わる重要な話なので、早く誰かが解明してほしい……。

エビデンスに基づく医療がハイジャックされている？

EBMを巡る問題

1. 公表バイアス[32]

- 臨床研究の結果は全てが公表されているわけではなく、介入の効果がなかった研究を中心として、公表されにくい傾向がある[33]。公表バイアスが生じるのは、研究実施者やスポンサーの事情による面が多い[34]。
- 例えば、抗うつ薬の効果を検証した研究のうち、効果があるという38個の研究のうち37個は公表されたが、効果がないという36個のうち、公表されたのは14個だけだった[35]。
- 公表バイアスはメタ解析の結果を歪め、本当は効果がないものが効果ありとされる可能性がある。しかし、公表バイアスの有無を正確に知ることは難しい[36]。この問題に対応するため、近年は臨床研究を事前に登録することが求められている。ただし、依然として公表されない研究は多い[37]。

2. 企業がスポンサーになった臨床研究[32]

企業がスポンサーになった臨床研究では、その企業の製品に有利になる結果が出やすい[38]。米国の登録件数で見ると、国立衛生研究所(NIH)が資金拠出した研究が減少する一方(2006年:1376件、2014年:1048件)、企業が資金拠出した研究は増加している(2006年:4585件、2014年:6550件) [39]。

3. 結果を知って行うメタ解析

メタ解析は、対象とする研究を選ぶ基準を事前に決めるのが原則だが、実際には、対象となり得るRCTの多くはすでに行われているので、研究実施者やスポンサーの都合のいいように基準を決めて、その基準を中立的に作ったかのように操作できる可能性がある[40]。



エビデンスに基づく医療が本来の目的から乖離して、広告代わりに使われるリスクがある。

・・・「エビデンスに基づく医療がハイジャックされている。」[41]

この発表を踏まえた今後の医療政策のあり方、医療への関わり方についての私見

- 政府が関与した予防医療(症状のない人への医療による介入)を縮小する。
- 予防活動は特定疾患や特定の臓器を対象とするよりも全体的な健康増進を目指す(特定疾患のリスクが特に高い場合は別)。
- 公衆衛生的な取り組みを強化する。喫煙、飲酒、塩分や糖質の過剰摂取などについて、制度的対応、キャンペーン、信頼できるエビデンスに基づく情報提供などを推進する。
- 自己責任、自己決定をもっと尊重する。
- 運動、特定の食事法、マインドフルネスなど薬や医療機器以外の健康増進法について、中立的なRCTを積極的に行って、効果的なものを抽出していき、国民にアナウンスする。
- 「〇〇は危険だ」と抽象的に言うのではなく、「〇〇がある場合、▲▲年以内に死亡する確率は××%で、□□という取り組みを行った場合、その確率は■■%に減る」という見方を尊重する。また、それぞれの数値がどこまで信頼できるかも吟味する。
- 何をやっても不確実性は残る。ほとんどの場合、確率はゼロにできない。誰もいつかは死ぬことは避けられない。このことを受け入れるよう努める。

参考文献

1. Group E-BMW. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268:2420.
2. Chandler J, Hopewell S. Cochrane methods—twenty years experience in developing systematic review methods. *Systematic reviews*. 2013;2:76.
3. Greenhalgh T. *How to read a paper: The basics of evidence-based medicine*: John Wiley & Sons; 2014.
4. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009-20.
5. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Larsen CG, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e7191.
6. Himmelstein DU, Phillips RS. Should we abandon routine visits? There is little evidence for or against. *Ann Intern Med*. 2016;164:498-9.
7. Jørgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glümer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ*. 2014;348:g3617.
8. Gøtzsche P, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6.
9. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Reding DJ. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011;306:1865-73.
10. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, Campbell D. Screening for lung cancer. *The Cochrane Library*. 2013.
11. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1541-9.
12. Team NLSTR. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;2011:395-409.
13. Saquib N, Saquib J, Ioannidis JP. Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Int J Epidemiol*. 2015;44:264-77.
14. Prasad V, Lenzer J, Newman DH. Why cancer screening has never been shown to “save lives”—and what we can do about it. *BMJ*. 2016;352:h6080.
15. Infante M, Sestini S, Galeone C, Marchianò A, Lutman FR, Angeli E, Calareso G, Pelosi G, Sozzi G, Silva M. Lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography: evidence from a pooled analysis of two Italian randomized trials. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2016.
16. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Hansen H, Larsen KR, Mortensen J et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:542-51.

17. Gigerenzer G. Full disclosure about cancer screening. *BMJ*. 2016:h6967.
18. Fang F, Fall K, Mittleman MA, Sparén P, Ye W, Adami H-O, Valdimarsdóttir U. Suicide and Cardiovascular Death after a Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1310-8.
19. Welch HG. *Less Medicine, More Health: Beacon*; 2016.
20. Ong M-S, Mandl KD. National expenditure for false-positive mammograms and breast cancer overdiagnoses estimated at \$4 billion a year. *Health Aff (Millwood)*. 2015;34:576-83.
21. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *N Engl J Med*. 2016;375:1438-47.
22. Asayama K, Satoh M, Murakami Y, Ohkubo T, Nagasawa S-y, Tsuji I, Nakayama T, Okayama A, Miura K, Imai Y. Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population participant-level meta-analysis. *Hypertension*. 2014;63:1189-97.
23. Yatsuya H, Iso H, Li Y, Yamagishi K, Kokubo Y, Saito I, Sawada N, Inoue M, Tsugane S. Development of a risk equation for the Incidence of coronary artery disease and ischemic stroke for middle-aged Japanese: Japan public health center-based prospective study. *Circ J*. 2016;80:1386-95.
24. Yatsuya H, Iso H, Yamagishi K, Kokubo Y, Saito I, Suzuki K, Sawada N, Inoue M, Tsugane S. Development of a point-based prediction model for the incidence of total stroke: Japan public health center study. *Stroke*. 2013;44:1295-302.
25. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387:957-67.
26. Brunström M, Dahlström J, Lindholm LH, Lönnberg G, Hallström S, Norberg M, Nyström L, Persson M, Weinehall L, Carlberg B. From efficacy in trials to effectiveness in clinical practice: The Swedish Stroke Prevention Study. *Blood Press*. 2016;25:206-11.
27. de Lorgeril M, Rabaeus M. Beyond confusion and controversy, can we evaluate the real efficacy and safety of cholesterol-lowering with statins? *Journal of Controversies in Biomedical Research*. 2016;1:67-92.
28. Johnsen TJ, Friborg O. The effects of cognitive behavioral therapy as an anti-depressive treatment is falling: A meta-analysis. *Psychol Bull*. 2015;141:747-68.
29. Hofmann SG, Sawyer AT, Korte KJ, Smits JA. Is it beneficial to add pharmacotherapy to cognitive-behavioral therapy when treating anxiety disorders? A meta-analytic review. *Int J Cogn Ther*. 2009;2:160.
30. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull*. 2012:sbs150.
31. Kicinski M, Springate DA, Kontopantelis E. Publication bias in meta-analyses from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Stat Med*. 2015;34:2781-93.
32. Every-Palmer S, Howick J. How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. *J Eval Clin Pract*. 2014;20:908-14.

33. Chalmers I, Glasziou P, Godlee F. All trials must be registered and the results published. *BMJ : British Medical Journal*. 2013;346.
34. Dickersin K, Chalmers I. Recognizing, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the WHO. *J R Soc Med*. 2011;104:532-8.
35. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. *N Engl J Med*. 2008;358:252-60.
36. Kicinski M. How does under-reporting of negative and inconclusive results affect the false-positive rate in meta-analysis? A simulation study. *BMJ Open*. 2014;4:e004831.
37. Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, Oeller P, Cabrera L, Bassler D, Schwarzer G, Scherer RW, Antes G, von Elm E et al. Extent of Non-Publication in Cohorts of Studies Approved by Research Ethics Committees or Included in Trial Registries. *PLoS One*. 2014;9:e114023.
38. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
39. Ehrhardt S, Appel LJ, Meinert CL. Trends in National Institutes of Health Funding for Clinical Trials Registered in ClinicalTrials.gov. *JAMA*. 2015;314:2566-7.
40. Ioannidis J. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *The Milbank Quarterly*. 2016;94:485-514.
41. Ioannidis JP. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *J Clin Epidemiol*. 2016;73:82-6.