

交絡因子に対する対応

デザインの段階で考慮

- 対象者の限定

- Matching

分析の段階で考慮

- 層化(Stratified analysis)

- 統計的補正

症例対照研究の利点と欠点

- 利点

まれな疾患・アウトカムの検討に適する

短期間でできる

多くの曝露・要因について検討できる

小さい研究費でできる

小規模でできる

- 欠点

バイアスの危険性が大きい(選択、情報バイアス)

時間の前後関係が不明確

一つの疾患・アウトカムについてしか検討できない。

コホート研究の利点と欠点

- 利点

時間の前後関係が明確

曝露・要因、アウトカムの測定が正確

複数のアウトカムについて検討できる

罹患率を検討できる

- 欠点

大きな参加対象者が必要

研究期間が長い

費用が高い

交絡因子の可能性が残る

RCTの利点と欠点

- 利点

コホート研究の利点をもつ

交絡因子の影響を小さくできるため、因果関係について説明しやすい。

- 欠点

時間と費用が大きい。

倫理的に実施不可能なCQがある。

標準化された介入は実地診療と異なる可能性がある

研究参加者が極度に限定されており、結果の一般化に注意がいる。

診断：“検査特性”に関わる研究

検査の有用性や限界を、定量的に表現する。
その結果、意思決定、予測、コミュニケーション
や教育に寄与できる。

	疾患あり	疾患なし
検査陽性	真陽性	偽陽性
検査陰性	偽陰性	真陰性

感度＝真陽性/疾患あり 特異度＝真陰性/疾患なし

検査特性に関わる研究の方法

- 疾患ありと疾患なしを集め、検査結果を見る。

- (症例対照研究)

- ある疾患が疑われる患者にすべて検査を行い、またreference standardの検討を行って疾患ありと疾患なしを決める。

- (コホート研究)

通常の疫学研究との類似

- 通常の疫学研究: 曝露・要因とアウトカムの関連を検討。ORで表現
- 検査特性: 検査結果と疾患の関連を検討。SN/SP, LR, ROCで表現。
- 検査特性も ORを用いて検討可能。全く無効な検査は感度 + 特異度 = 100%であるが、これはOR=1に相当。
- 検査特性の検討でもロジスティック回帰が使える
- $\ln(p/(1-p)) = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots$
- 共変量 (他の検査結果) を調整できる

Clinical Prediction Rule (Instrument)

例

- Goldman Cardiac Risk Index
- Centor criteria for streptococcal pharyngitis
- Pneumonia Severity Index
- Ottawa Ankle Rule
- 予測する対象は疾患の有無だけではなく、何かのアウトカム

Revised Goldman Cardiac Risk Index

- 非心臓手術を受ける患者で、どのような患者が心臓合併症を生じやすいか?
 - 6つの予測因子
 - High-risk type of surgery (intraoperative, intrathoracic, or suprainguinal vascular surgery)
 - History of ischemic heart disease
 - History of heart failure
 - History of cerebrovascular disease
 - Diabetes mellitus requiring treatment with insulin
 - Preoperative serum creatinine >2.0 mg/dL
- (Circulation 1999;100:1043-9)

Revised Goldman Cardiac Risk Index

- 主要な心臓合併症の危険性は因子の数によって異なり、予測できる。心臓死、非致死的心筋梗塞、非致死的心停止の頻度は以下のよう。
 - No risk factors 0.4 percent
 - One risk factor 1.0 percent
 - Two risk factors 2.4 percent
 - Three or more risk factors 5.4 percent
- (Circulation 1999;100:1043-9)

Clinical Prediction Ruleの作り方

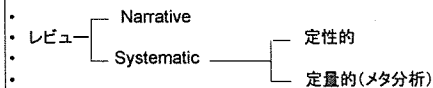
- 1) CQ(PICO)の決定、データ収集
- 2) 単変量解析で、個々の検査・所見と予測されるアウトカムの関連の有無を検討。
- 3) 関連のあった検査・所見で多重ロジスティック回帰。予測に適したモデルを決定。
- 4) 使いやすいスコアをつくる
- 5) スコアの特性をROC曲線などで検討
- 6) Validation
- 7) Impact analysis

関連と因果関係

- 関連から因果関係を推測するための基準 (Hill, 1965)
- 1) Strength: 関連の強さが大きい
- 2) Consistency: 同様の研究結果の報告
- 3) Specificity: 1つの原因が1つの結果を生じる (批判大)
- 4) Temporality: 原因が結果の前
- 5) Biologic gradient: 量反応関係がある
- 6) Plausibility: 生物学的にもっともらしい
- 7) Coherence: ほかの知識と一致
- 8) Experimental evidence: 実験的に原因を除くと結果が起きない
- 9) Analogy: ほかの因果関係の事例との類似性

系統的レビューとメタ分析

- 多量のエビデンスが散在し、整理されると有用
- 系統的レビュー(Systematic review): 既存の研究の系統的評価。Narrative(叙述的)レビューの恣意性、不透明性を排除。
- メタ分析(meta-analysis): 既存の研究結果を系統的・定量的に評価するための方法。ギリシャ語の接頭辞meta(超越する)に由来。1976年Glassの造語

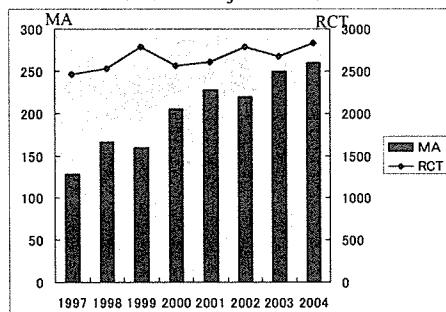


叙述的レビューと系統的レビューの差

	叙述的レビュー	系統的レビュー
臨床問題	広い	焦点が絞られる
一次研究の範囲	特定されない	広い情報源
検索	偏りがある	明瞭な検索戦略
一次研究の選択	特定されない	基準の均一な適応
一次研究の評価	恣意的	厳密
統合	定性的	定量的
結果の解釈	時に根拠に基づく	通常根拠に基づく

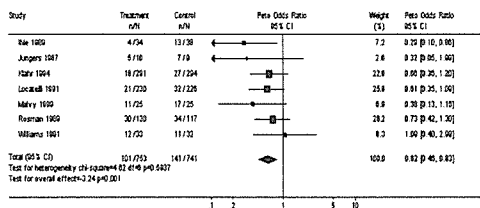
Ann Intern Med 1997;126:376

MEDLINE上のメタ分析発表数の推移:
Core clinical journalのみ



The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Fouque D, et al. Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults.

Review: Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults
Comparison: 01 low protein vs free or control diet
Outcome: 01 renal death



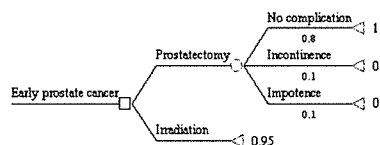
論文数の多数決に基づく判断は過つ

メタ分析の問題点

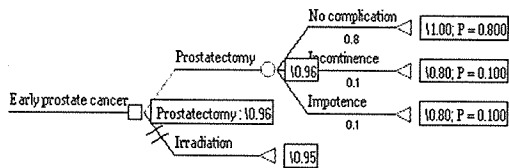
- Publication bias
- 無理に要約値を得る危険
- 不透明な一次研究の内容
- 効果に対する解釈の必要性
- メタ分析間、大規模RCTとの不一致

決断分析

- (例) 早期前立腺癌の患者にどのような治療がよいか決める必要がある。手術と放射線療法がある。手術では治癒するが、尿失禁や性功能障害がおきる可能性がある。放射線療法では、合併症の可能性はないが、再発の可能性があり、生命予後は多少短い。



それぞれの方針をとった時の、価値の期待値を計算し、高い方を選択する。



決断分析の方法

- 1) CQ、選択肢の決定
- 2) 必要なデータの入手
- 3) 選択したあと何が起こるかを決断樹に表現
- 4) それぞれの出来事がおきる確率を入力
- 5) それぞれの出来事の価値を入力
- 6) それぞれの選択肢での期待される価値を計算し、最大を選択
- 7) 感度分析

決断分析の利点と欠点

利点

- RCTが不可能な問題を考察できる。
- 思考過程を明瞭に表現できる。
- 結果に影響する重要なデータを発見できる。

欠点

- RCTではない。

Approach to the patient with incidental gallstones (UpToDate 14.3)

- **ROLE OF PROPHYLACTIC CHOLECYSTECTOMY** —
- There are no prospective trials of therapy, either surgical or medical, for asymptomatic gallstones. However, decision analysis models have shown no benefit of a prophylactic cholecystectomy.
- Ransohoff DF; et al. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. A decision analysis to assess survival. *Ann Intern Med* 1983;99(2):199-204.

医療経済分析の意義1

「資源」に関する一般的考察

- サービスや財を産み出すためには、資源(原料、人材、労働、設備など)が必要。
- あることに資源を使えば、他のことには使えなくなる。
- 欲求は無限だが、資源は有限。社会の中で、全ての人の欲求をすべてかなえることはできない。
- 社会の中の価値を高めるためには、資源が効率的に利用される必要がある。
- 資源は通常、費用という単位で通常測定される。

医療経済分析の意義2

「資源」に関するより特定の問題

政策的課題の例

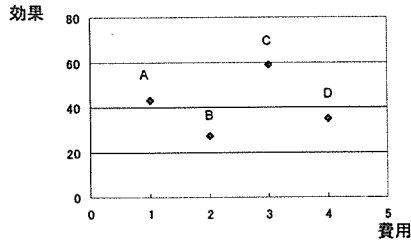
- 国の予算については、医療・福祉に配分するべきか、公共事業か、教育か、国防か、などが問題になる。
- 医療の中では、医師に配分するべきか、看護師か、製薬企業か、開業医か、予防か治療か、高齢患者か、などが問題になる。

臨床での課題の例

- 我々は、ある医療技術を受け入れるべきか? この意思決定を支援するための研究が医療経済学的分析

費用対効果

どの医療技術が選ばれるか？



明瞭な優越性の有無や、費用対効果比が意思決定を支援する。

考慮すべき費用の種類

直接医療費

入院(施設、医療スタッフ、治療、医薬品、手技、合併症治療)、外来治療

直接非医療費

通院の時間、介護者の介護の時間

生産性費用

疾病による非就労の費用

- 1) どのような費用を考慮するかは、分析の視点による。分析の視点は、社会、健康保険、病院、患者などがありうるが、社会からの視点が望ましい。
- 2) 費用の評価のためには機会費用が考慮される。病院内委員会活動の費用として、雇用されているスタッフの労働時間が費用として評価される。給与として支給されなくても費用である。

費用効果分析の方法

- いくつかの選択肢の間で効果のみでなく、費用も同時に評価する。
- タイプ1) 決断分析モデルを使用し、既存データを二次利用して分析する。
- タイプ2) RCTの中で費用も同時に測定する。

臨床研究デザインとClinical questionの領域

	有病率	検査	治療・介入	予後	有害事象	因果関係
観察研究						
症例報告・集積			△	△	△	
症例対照研究		○	○		○	○
横断研究	○	○				
コホート研究	○	○	○	○	○	○
介入研究						
RCT			○	○	○	○
データ統合型研究						
メタ分析		○	○		○	○
決断分析・費用効果分析			○			

本日のまとめ

- Clinical questionに答えるために、いろいろな研究デザインを用いる。得失を理解して選択する必要がある。
- 選択されたデザインの中で、Chance, Bias, Confoundingに影響されないよう、研究計画を立てる必要がある。
- 実際にやってみるのが、理解するための優れた方法である。

臨床研究デザインの種類

聖ルカ・ライフサイエンス研究所
徳田安春

臨床研究デザインの種類

観察的研究 observational study

比較対照なし

- 症例報告 case report
- ケースシリーズ研究 case series
- 横断研究 cross-sectional study

比較対照あり

- コホート研究 cohort study
- 症例対照研究 case-control study

実験的研究

- ランダム化比較試験 randomized Control Trial (RCT)
- 非・ランダム化比較試験

他の臨床研究デザイン

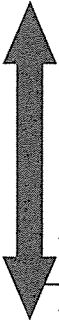
データ統合型研究

- 系統的レビュー Systematic Review
- メタ分析 Meta-analysis
- 決断分析 Decision Analysis
- 費用対効果分析 Cost Effective Analysis

質的研究 Qualitative Study

生態学的研究 Ecological Study

エビデンス・レベルの序列



複数のランダム化比較試験のメタ分析

少なくとも1つのランダム化比較試験

少なくとも1つの非ランダム化比較試験

少なくとも1つの準実験的研究

コホート研究や症例対照研究、横断研究などの研究

症例報告やケース・シリーズなどの記述研究

患者データに基づかない、専門委員会の報告や権威者の意見

横断研究 Cross Sectional Study

- ある集団に対して、ある時点で一度だけデータを収集する。
- データは、全ケース同じ時期(または短期間)に収集される。
- アンケート調査によく使われる

横断研究 Cross Sectional Study

例1) 国民国勢調査

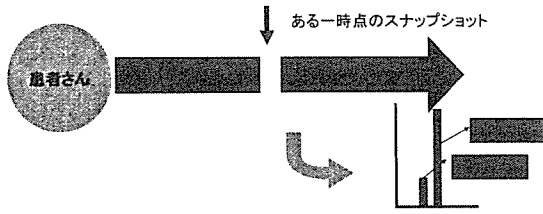
例2) 関節リウマチの有病率

例3) 患者満足度調査

横断研究 Cross Sectional Study

例：病院・患者満足度調査

調査対象(病院の患者さん)の満足度を把握するためのアンケート調査



横断研究の利点

- 比較的容易かつ時間的に早く、多数の対象者のデータを集めることができる。
- 多数の調査項目／測定項目についてデータを集めることができる
- 年齢、背景、性別など様々な種類の対象者に対してデータを集めることができる。
- コホート研究に比べて、対象者のドロップアウトが少ない。

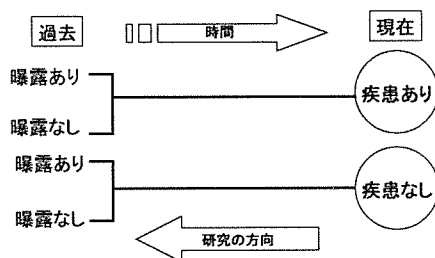
横断研究の欠点

- 時間経過の要素が含まれていないため、因果関係を検討するには適さず、どちらが原因・結果なのかわかりにくい
- 発生が稀な疾病などの有病率、存在率を調査するときは、たくさんの対象者が必要

症例対照研究

Case Control Study

症例対照研究の構造



症例対照研究の例

・スタチン服用は大腸ガンの発症を抑えるか？

	大腸ガン患者 (N=1953)	コントロール (N=2015)
スタチン服用(+)	120(6.1%)	234(11.6%)
(-)	1833(93.9%)	1781(88.4%)

Odds Ratio = $(120/1833) / (234/1781) = 0.50$
 関連なしの場合：Odds ratioは1に近くなる

Poynter JN et al. N Engl J Med. 2005; 352: 2184-92

症例対照研究の利点

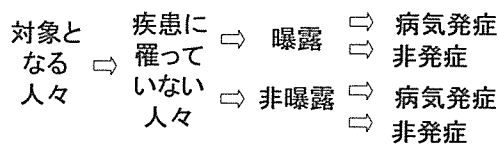
- 頻度の稀な疾患に対して利用しやすい
- 時間と費用が節約できる
- 病因についての新しい仮説を立てるのに有用

症例対照研究の欠点

- バイアスがかかりやすい
- サンプリング・バイアス
- 測定バイアス
- リコール・バイアス

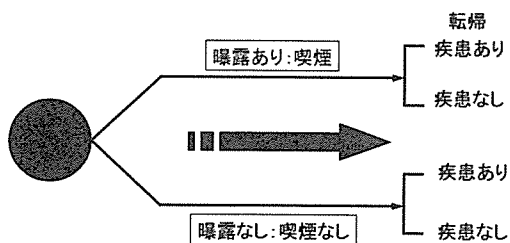
コホート研究 Cohort Study

コホート研究

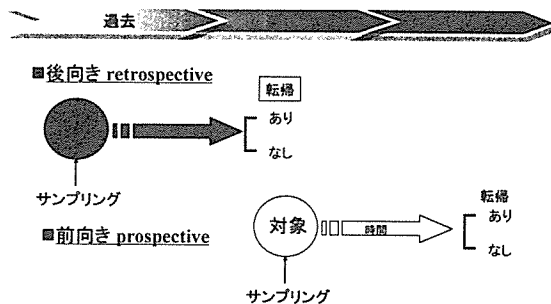


コホート cohort
 元来古代ローマ軍の一連隊をさす言葉
 前進するローマ軍の姿から
 「前向き調査研究」を意味する

コホート研究の構造



コホート研究の種類



コホート研究の利点

- 原因と結果の時間的順序が明確
- 複数のアウトカムを同時に調べられる
(例)心筋梗塞、脳梗塞、死亡
- 罹患率が計算できる
よってincidenceが計算できる
rate ratioが計算できる
(症例対照研究ではできない)

コホート研究の欠点

- 多くの対象者を必要とし、稀なアウトカムには適さない。

後ろ向きコホートの特徴

後ろ向きコホートの利点

- 前向きに比べ費用や時間が少なくすむ
- 同じ集団のケースとコントロールが比較できる

後ろ向きコホートの欠点

- データの内容や質をコントロールできない
例)データが不完全・不正確、適切な方法または基準で危険因子が測定されていない等

コホート研究の例1

麻薬常用者において、
HIV感染は結核発症のリスクを増大させるか？

	コホート群 (1年フォロー)	結核症
HIV +	215	8
HIV -	289	1

Source: Selwyn et al., New York, 1989

コホート研究の例1(続き)

曝露	コホート群 (1年フォロー)	発症	罹患率 (%)	相対 リスク
HIV +	215	8	3.7*	11**
HIV -	298	1	0.3*	

罹患率=割合(1年間フォロー中)
*8 / 215 = 3.7
*1 / 298 = 0.3
**3.7 / 0.3 = 11

コホート研究の例2

タバコと肺癌 (イギリス 1951)

	フォロー(人・年) (Person × Years)	肺癌発症
喫煙者	102,600	133
非喫煙者	42,800	3

Source: Doll & Hill

コホート研究の例2(続き)
喫煙者の曝露量を分類して解析してもよい

一日のタバコ本数	曝露した人・年	肺癌発症
> 25	25,100	57
15 - 24	38,900	54
1 - 14	38,600	22
none	42,800	3

コホート研究の例2(続き2)

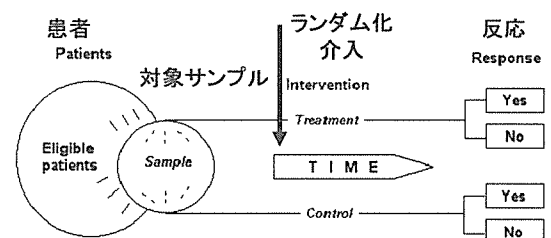
一日の本数	曝露した人・年	肺癌発症	罹患率 /1000人・年	罹患率の比 rate ratio
> 25	25,100	57	2.27	32.4*
15 - 24	38,900	54	1.39	19.8
1 - 14	38,600	22	0.57	8.1
none	42,800	3	0.07	Ref.

* 2.27 / 0.07 = 32.4

大規模コホート研究の例

- フラミンガム研究
- 久山町研究
- Physicians' Health Study
- Nurses' Health Study

ランダム化比較研究



ランダム化比較研究の対象

- | | |
|-----------|-------------|
| <u>予防</u> | <u>治療</u> |
| • ワクチン | • 薬剤 (最も多い) |
| • 薬剤 | • テクノロジー |
| • 生活習慣 | • 手術 |
| | (検査) |

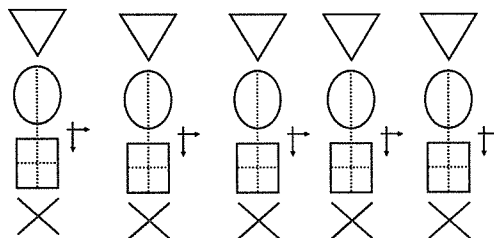
ランダム化比較研究の利点

- 治療や曝露を調整できる
- バイアスを避けるのに効果的
- 科学的に妥当な結果を得られる (適切に施行された場合)

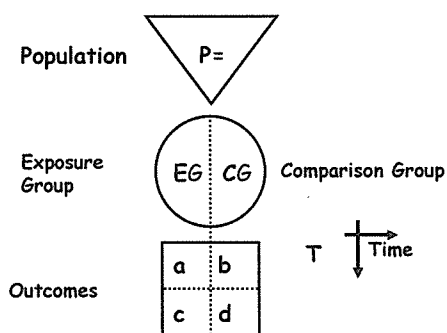
ランダム化比較研究の欠点

- 時間と費用がかかる
- 倫理的な問題で実行困難なことあり

「宇宙人GATE」で臨床研究を考える a Graphic Approach to Teaching EBM



「宇宙人GATE」で臨床研究を考える



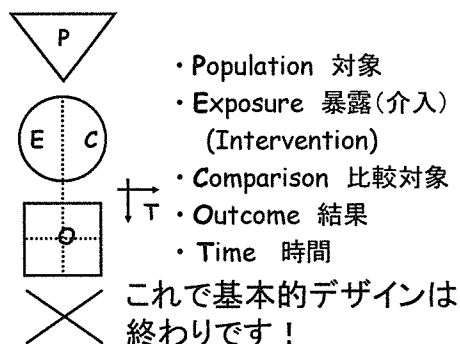
STEP 1: 5つの設問を考える

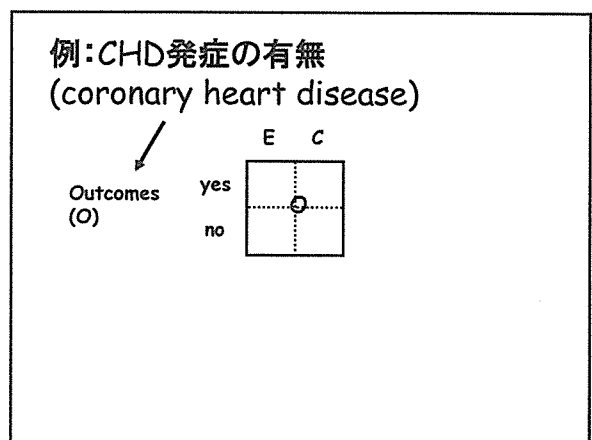
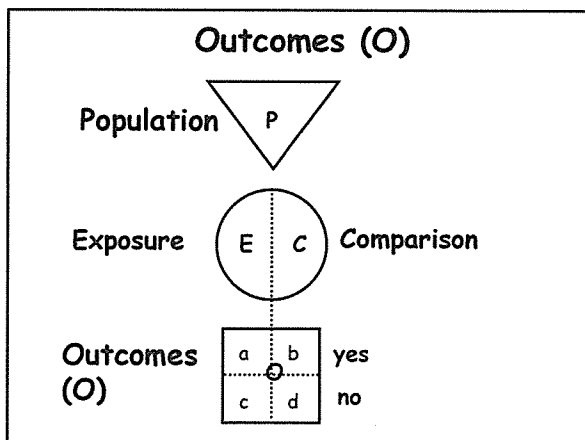
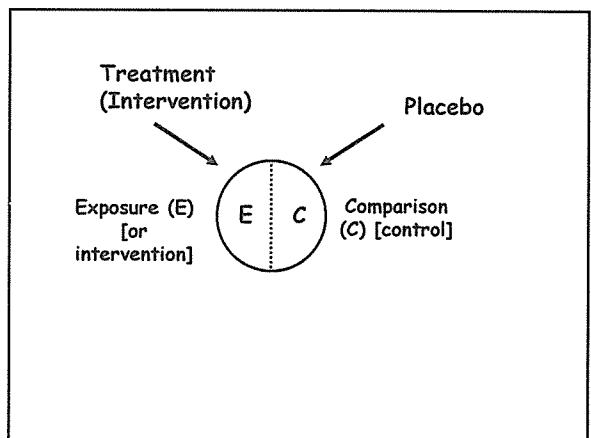
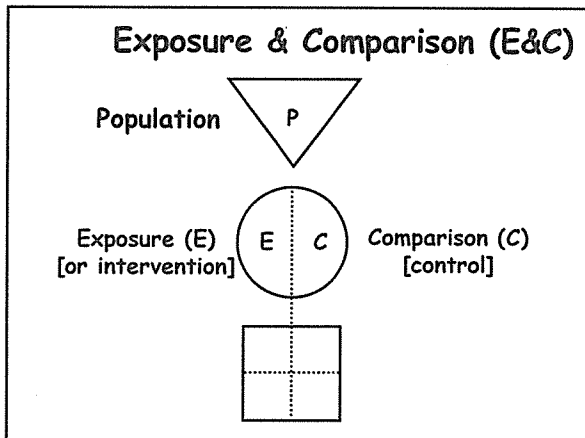
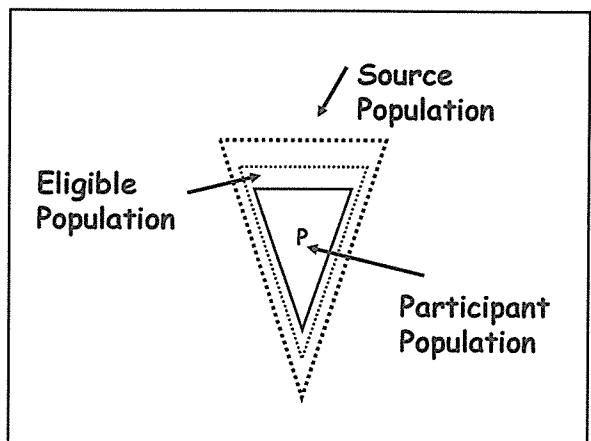
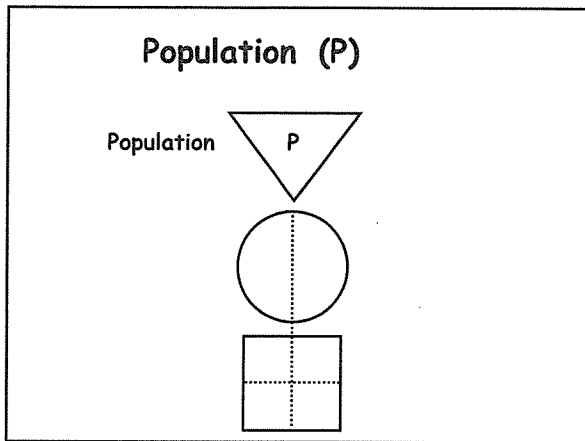
1. **P**articipants (patient/population group)
2. **E**xposure (or Intervention)
3. **C**omparison
4. **O**utcome
5. **T**imeframe

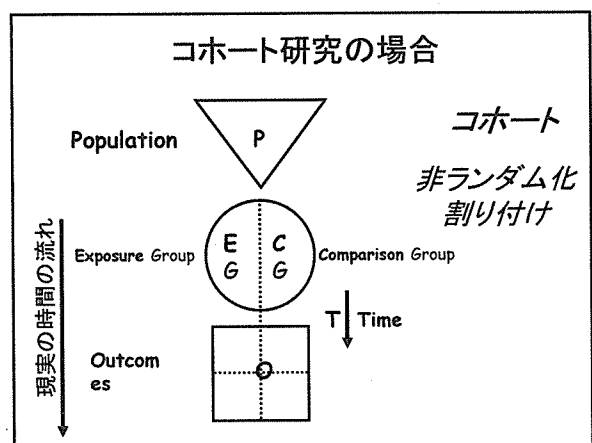
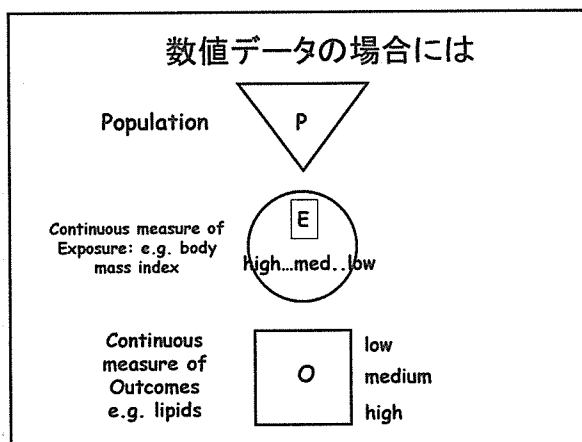
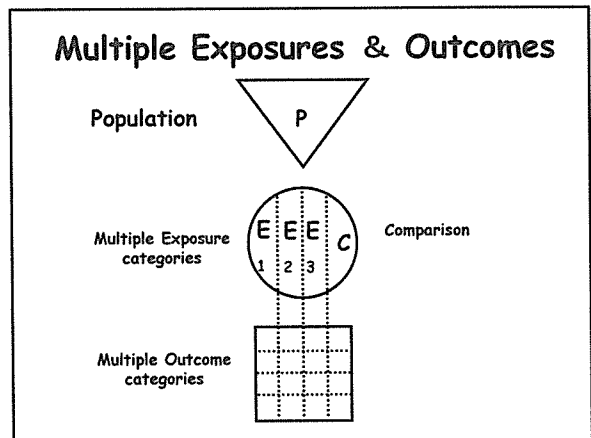
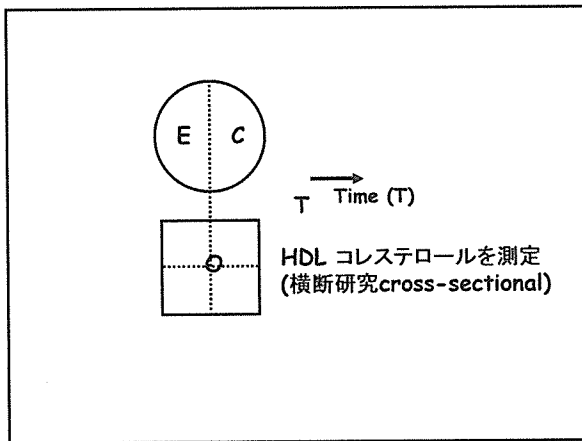
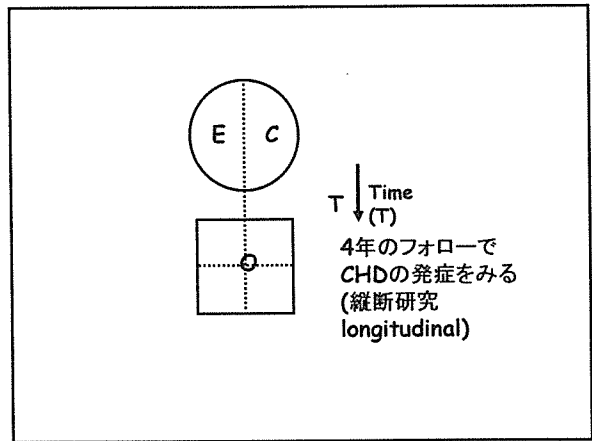
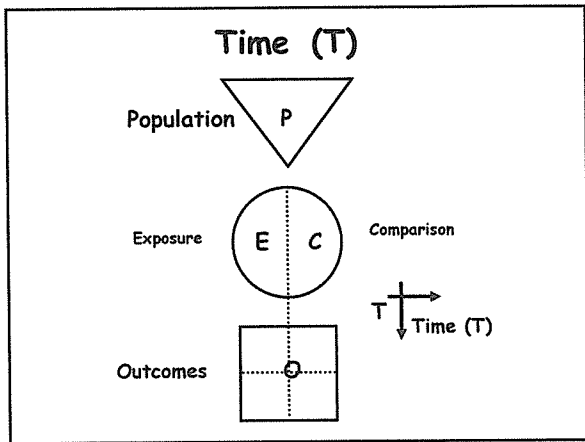
STEP 2: 3つの設問から文献検索

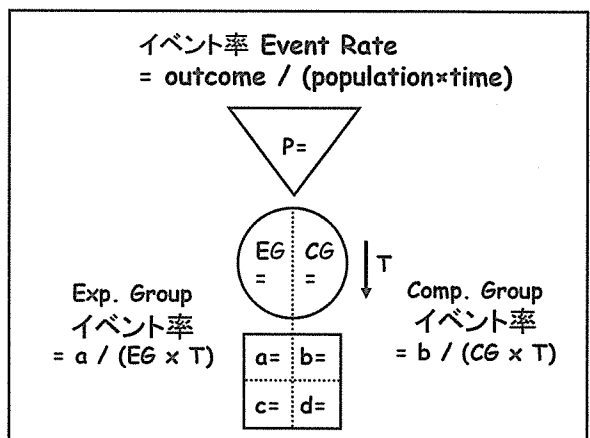
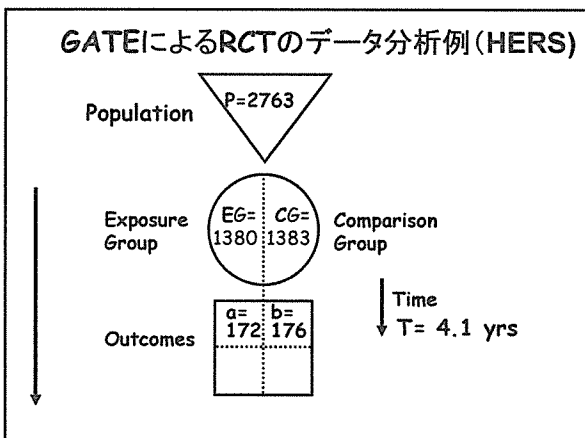
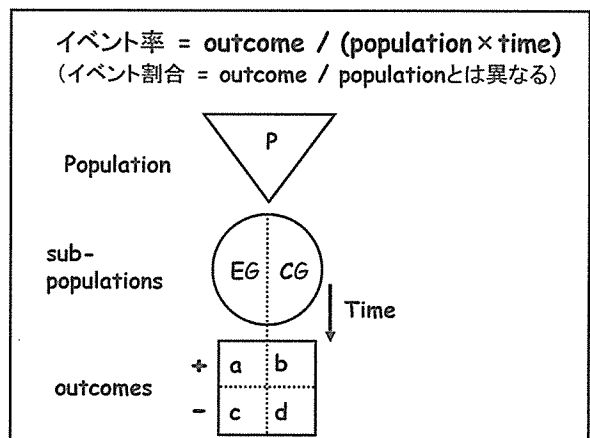
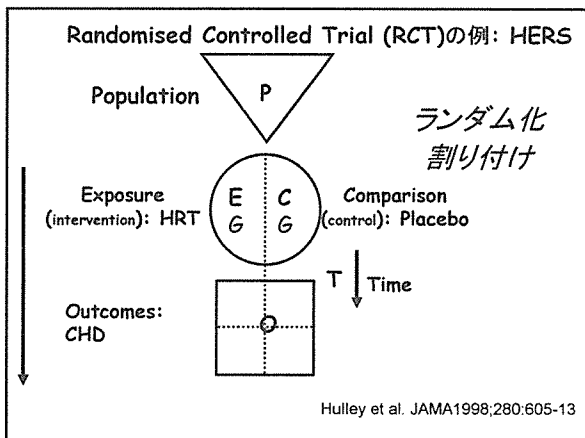
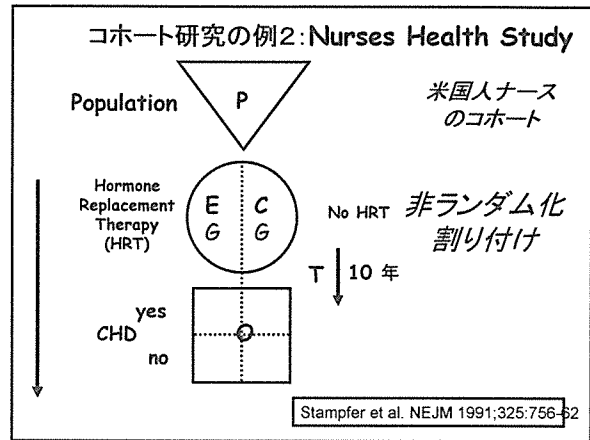
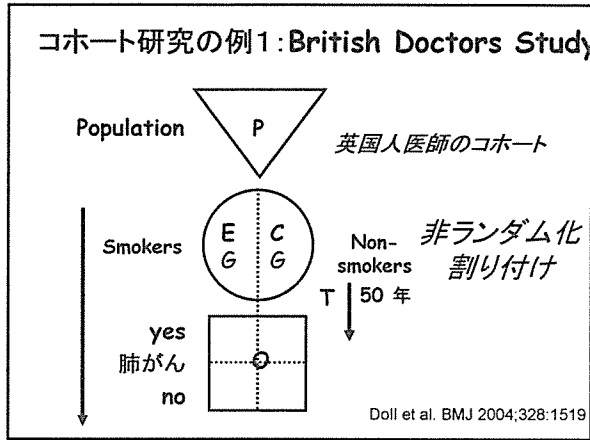
1. **P**articipants (patient/population group)
2. **E**xposure (intervention if about therapy)
3. **O**utcome

STEP 3 宇宙人GATEに PECOTを記入

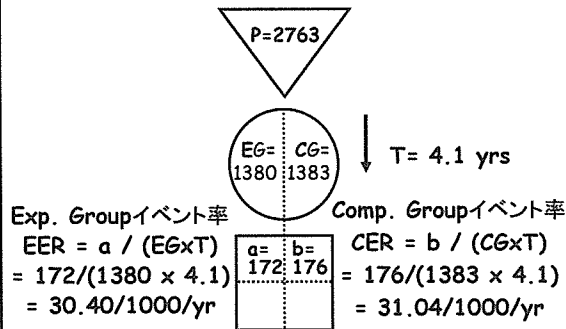








例: HERSのイベント率



イベント率 = $outcome / (population \times time)$

$EER = Exposure\ Group\ Event\ Rate\ (a / [EG \times T])$
 $= 30.40 / 1000\ persons\text{-}year$

$CER = Comparison\ Group\ Event\ Rate\ (b / [CG \times T])$
 $= 31.40 / 1000\ persons\text{-}year$

効果の判定1: イベント率を比較する

Relative Risk (RR) = $\frac{EER}{CER}$
 (risk ratio, prevalence ratio, incidence ratio)

Absolute Risk Difference (ARD) = $EER - CER$
 (risk difference, absolute risk)

Number Needed to Treat (NNT) to prevent/cause 1 event
 $= 1 / ARD$

効果(関連性)の判定2

曝露とアウトカムの両者とも数値データの場合:
 相関係数 Correlation coefficient
 (Pearson, Spearman)

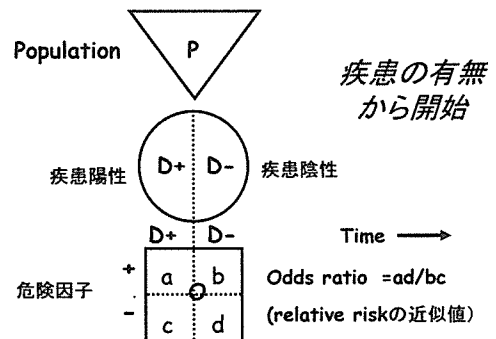
アウトカムが生存時間(time to event data)の場合:
 生存分析 Survival analysis
 (Kaplan-Meier Analysis, Life table Analysis)

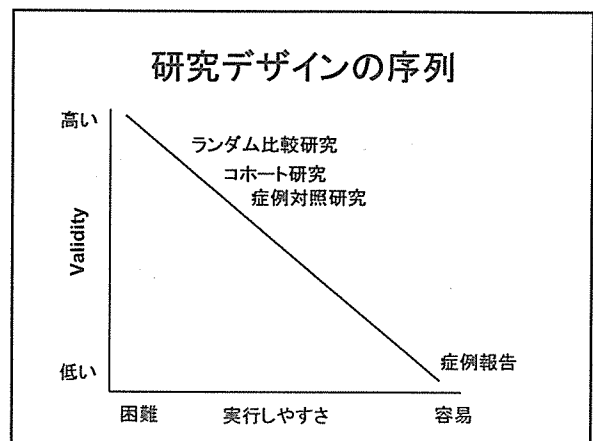
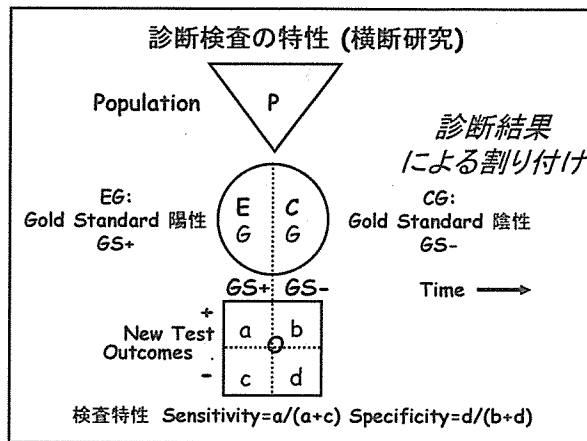
効果(関連性)の判定3

交絡因子の調整が必要な場合: 多変量解析を行う

- Outcomeが数値データ
→ 多重線形回帰
- Outcomeが2項データ
→ ロジスティック回帰
- Outcomeがカウントデータ
→ ポアソン回帰
- Outcomeが生存時間
→ コックス比例ハザードモデル

症例対照研究の場合





変数の考え方と種類について

東京慈恵会医科大学 総合診療部・臨床研究開発室
松島雅人

実習での課題

- Q13 取得すべき臨床データを、アウトカム(エンド・ポイント)、2次アウトカム(2次エンド・ポイント)、説明因子、調節因子に分けて列記してください。
- Q14 その中で、アウトカムと説明因子を、「アウトカム変数」「説明変数」という測定および定量が可能な形に定義してください。
- Q15 それらは、カテゴリ変数、順序変数、連続変数のどれにあたりますか？
- Q16 「アウトカム変数」「説明変数」を実際にどのような方法を用いて、いつ、だれが測定するかについて決定してください。

変数 variable

- 量的研究では、何らかの変数を用意しそれを測定することによって結果outcomeとして表現することになります。
- つまり変数を測定measurementするのです。
- 変数を測定するために、まず変数の尺度について言及しなければなりません。

変数の種類(データの尺度)

- カテゴリ変数 Category (Nominal)
 - 名義尺度
 - 例 性別, 学校のクラス
- 順序変数 Ordinal
 - 順序尺度
 - 例 尿蛋白定性
- 連続変数 Continuous
 - 間隔尺度
 - 例
 - 比尺度
 - 例 温度, そのほかありません

さてどの尺度を使って測定しますか？

- 連続変数で測定できるものは、順序変数、カテゴリ変数で測定できる
- 順序変数で測定できるものは、カテゴリ変数で測定できる。
- カテゴリ変数としてしか測定できないものは、順序変数や連続変数で測定できない

どの尺度で測定するのか？

- 高コレステロール血症のための薬Aと薬Bの効果を比較したい。
 - さて結果としての変数は何を用いますか？
 - 血清コレステロールの測定値を使うことにした場合、
 - さてどの尺度の変数として測定しますか？
 - それは何故ですか？
 - そのほかに結果として使用できる変数はありますか？

連続変数 vs. カテゴリー変数

- 仮説を証明する研究における大原則は
 - まず第一に自分が何を知りたいのか？どのような結果を仮説で設定したかによる。
 - もし薬Aと薬Bの心血管イベント予防効果で評価したいのならば、心血管イベントを生じたか、生じなかったかのカテゴリー尺度の測定となる

連続変数 vs. カテゴリー変数

- 単純に統計学的な情報量は？
 - どちらの尺度でも測定でき、その測定の困難さに違いがなければ、普通は...
 - 薬Aと薬Bの薬効の評価をコレステロールの低下で評価したいとき
 - 連続変数として扱うのが、順序変数あるいはカテゴリー変数で扱うのか？
 - 連続変数として測定できるのに、カテゴリー変数として扱うことはあり得るのだろうか？

変数の種類

- アウトカム変数
- 曝露変数(説明変数)
- 交絡変数(調節変数)

アウトカム変数, 説明変数

曝露 → 結果

測定するのは

説明変数 → アウトカム変数

交絡因子(調節変数)

曝露 → 結果

交絡因子 (影響を及ぼす)

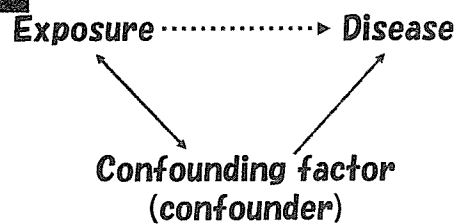
説明変数 → アウトカム変数

調節変数 (影響を及ぼす)

交絡(confounding)とは？

- 曝露と疾病の関連が、「その曝露因子と関連していて、かつその疾病の別の危険因子」によって影響をうけること。

交絡が生ずる場合



交絡の例

	白髪	白髪なし
死	21	9
生	29	41

交絡の対処法

- データ収集前
 - ランダム化(randomization)
 - 制限(restriction)
 - マッチング(matching)
- データ収集後
 - 層化分析(stratification)
 - 調整(adjustment)
 - 一つの交絡因子
 - 頻度の比較: Mantel-Haenszel 法
 - 平均値の比較: 共分散分析
 - 複数の交絡因子
 - 多変量解析

研究計画書とケースカードのフォーマットについて

多施設共同研究の難しさ



研究責任者の意図が伝わりにくい！

研究計画書は万人が理解できるものでなければいけない。

研究計画書

1. 研究仮説（リサーチ・クエッション）
2. 研究背景
3. 研究目的
4. 研究デザイン
5. 対象患者
6. 研究方法（調査項目、エンドポイント、研究期間等）
7. インフォームド・コンセントのための手続
8. 統計解析法
9. 倫理的事項（個人情報保護の方法）

研究計画書の作成

一番大切なことは、研究仮説の背景を良く調べること。

本当にその研究を行なう価値があるのか！

情報の収集

- ガイドラインの点検
- PubMed、EmBaseの検索
- 二次情報源の検索

IVH挿入時の高度無菌/バリアプレコーションは有効か？

