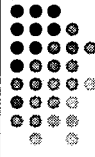


## 臨床研究デザイン研修会 STEP1

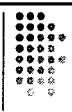
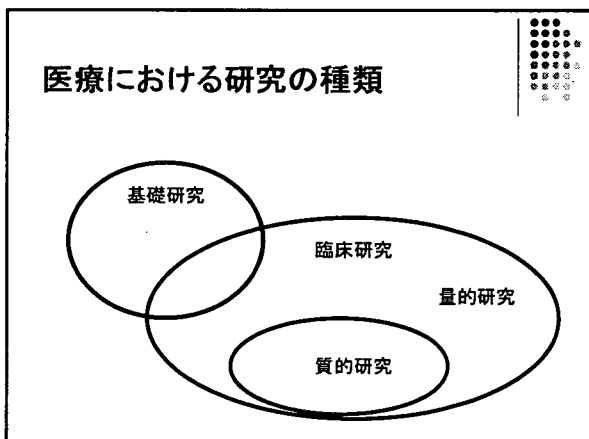
---

日常の疑問から  
リサーチ・クエスチョンへ



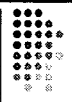
### 早速 問1

- あなたは、なぜ臨床研究をしようと思ったのでしょうか？

### 質的研究と量的研究の違い

	質的研究	量的研究
目的	仮説を生み出す	仮説を確かめる
対象 テーマ	意識・文化・行動様式	技術・行動そのもの
5W1H	What, How への答え	Which, To what extentへの答え
研究計画	構造はフレキシブル	構造が固い


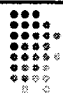


### 研究活動のデメリット

- 研究をすることによるデメリットをあげてみてください。

デメリット: 研究活動は・・・

- つらい
- つかれる
- 時間がなくなる
- 本業がおろそかになる
- 失敗する(かも)

### 臨床で、日々わきおこる疑問

“清拭、最後に拭くのは足のうら？お尻？”

“もっと早く尿カテーテル抜きちゃダメ？”

“ホントにこの人にモニター必要？”


“医長回診って無駄じゃない？”

“痛がってるのにモルヒネ使っちゃいけないの？”

“先輩が失敗したとき、怒るべき？慰めるべき？”

↓

これらのことを主張するためには、根拠が必要！



### 現場の「? (もやもや)」を明確な疑問に

こんな事があった。よくある。

↓

どんなことに合点がいかないか?

↓

具体的にそれはどんな場面か?

↓

そこでわいた疑問の種類はどんなものか?

↓

疑問を一文で言うとうなるか?

### ありがちな場面

先生、救急外来に急性腹症の女性が来ているんですけど..

あ、そう。んで、どうしたの?

いままCTとってます。あと、辛そうだったのでモルヒネ使っておきました。

何だと? モルヒネなんか使ったら所見消えちゃうじゃねーか! バカ! カス! でべそ!


...すいません。

### なぜ納得いかないのか?

- 本当にモルヒネを使うと急性腹症のおなかの所見は消えるのか?
- お腹の所見はCT所見以上に寄与するのか?
- 患者さんにとって、正確な所見の記載と痛みの早期の除去ではどっちが大切なのか?
- この指導医は、もう少し口の利き方向とかならんのか?

### EBM前後での行動

**Before EBM**



憂さ晴らし  
今日も昨日の自分と同じ

**After EBM**

↓

モルヒネを打つと急性腹症の所見は消えるのか?

救急外来を訪れた急性腹症の患者に、モルヒネを打つ場合と打たない場合では腹部所見および診断精度に差が生じるか?

情報の収集と吟味  
新しい自分へ

### 根拠(エビデンス)が臨床のスタンダードを変えている例:手術関連

- “傷は毎日消毒すべし”  
→ “傷は消毒してはいけない”
- “術前は剃毛すべし”  
→ “術前剃毛はかえって感染を増やす”
- “術前にはブラシで十分な手洗いを”  
→ “流水とウェルパス2回で問題なし”
- “術後の感染症予防のために抗生剤数日間投与を”  
→ “術後抗生剤は有害事象をむしろ増やす”

### 臨床研究の結果 = エビデンス

患者さんとあなたの臨床判断を支える情報

臨床を0とXから、“このくらい”を提示する情報

### 疑問はどのように生まれるか？

- アンテナを張る
  - 正しいとされている医療行為と、ガイドライン上の推奨度にアンテナを張る
  - 自分の専門の臨床系ジャーナルにアンテナを張る。
- 自分を疑う
  - 日常的にやっている自分の行為を疑う。
  - 先輩の「私はこうやっている」を疑う。
  - 患者の「わがまま」に対する拒否を疑う。
  - 小難しい病態生理による根拠を疑う

### よくある研究発表

- 当院では、低栄養状態の高齢者にしばしば褥瘡が発生し、治療による褥瘡の改善率も思わしいものではなかった。
- そこで、当院では、平成XX年より、NSTと定期的に栄養アセスメント回診を集中的に行なうとともに、エアマットの導入率を上げ、体位交換についても看護師格差が出ないように標準化を行なった。さらに、今話題のラップ療法を導入した。
- そうしたところ、導入以前に比較し、当院で発生した褥瘡の改善率が劇的に向上した。平成XXから発生した褥瘡患者13人中、11人が12週間以内に治癒した。
- 当院はすごい！この研究もすごい！

### 臨床研究でよくやる間違い

研究目的: “メタボリックシンドローム患者に関するテーラードメイド治療を意識した、早期治療戦略法を確立する”

問題点: 研究目的が壮大(ていうか漠然)

改善点: 誰が、どのような状況にあるとき、臨床的にどんな根拠がないためにどんな判断に困っているのか問い直す。

### 臨床研究でよくやる間違い

研究の概要: 当院入院患者における、一日の生活を詳細に調査したところ、平均睡眠時間と歯磨きの回数に相関があることがわかった。

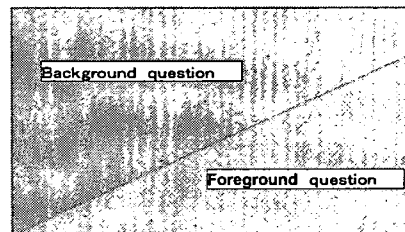
間違い: RQをたてずにデータを収集しはじめる。  
間違い: 測定が、手段ではなく目的になっている。

改善点: RQは臨床における概念の中で考える。すぐに実際の測定に入っていない。

### Backgroundレベルと foregroundレベルの疑問

- Background Question
  - 教科書レベルの疑問、質的な疑問
  - 例: 患者の発熱時に行なう処置や薬剤にはどんなものがあるか？
- Foreground Question
  - 臨床判断レベルの、量的な部分を加味した疑問
  - 例: 熱性疾患で入院した高齢者に対し、NSAIDs坐薬の投与を行なうことで、どの程度大きな有害事象が起きるか？

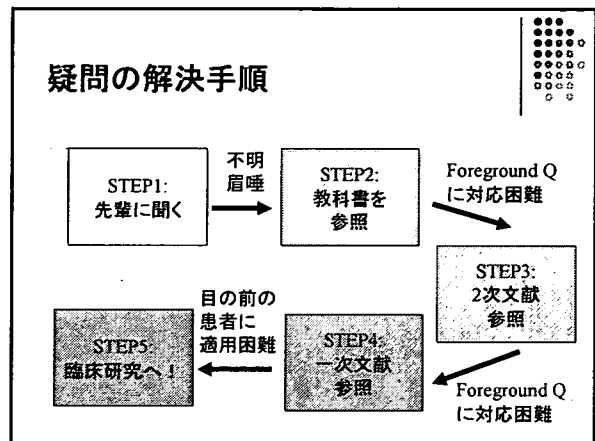
### 臨床疑問と臨床経験



学生                      若手                      ベテラン

### あなたの疑問は何に関するものか？

- 治療
  - “患者用クリティカルパスによる説明は、患者の入院生活理解度をより高めるか？”
- 診断
  - “舌苔がついているのは、胃が荒れている証拠か？”
- リスク・害
  - “月曜日は他の曜日より過失がおきやすいか？”
- 効率
  - “病状説明にNsが常にはいることについて、Nsの業務負担の増加と患者の病状理解との釣り合いはとれるか？”



### 良いリサーチクエスチョンとは？

**F**easible: 実施可能である

**I**nteresting: 興味深い

**N**ovel: 新たな知見である

**E**thical: 倫理性に問題がない

**R**elevant: 臨床上有意味がある

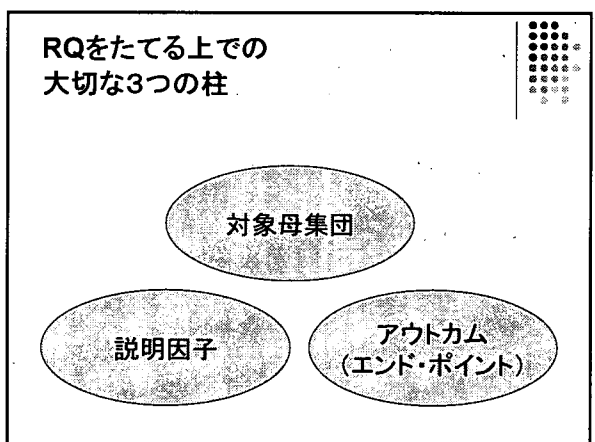
### この研究を批判してください

- 研究テーマ: II型糖尿病患者におけるHbA1cと1-5AGの相関関係に関する研究
- 方法: 当院の内科・総合内科の外来に通院しているII型糖尿病の患者合計6000人のHbA1cと1-5AGを横断的に観察しその相関関係を見た。
- 結果: 両者の間には相関係数=0.84と、きわめて高い相関関係を認めた。

それで？

### “So What ?” テスト

- あなたのRQをためすテスト。
- “So What ?” が問いかける内容
  - それ(疑問)が明らかになったことで、あなたの臨床に変化があるのか？
  - それ(疑問)が明らかになったことで、患者さんの健康に利益が生まれるか？
  - それ(疑問)が明らかになったことで、患者さんの判断をサポートする情報となりうるか？



### RQはPECOの形でかく

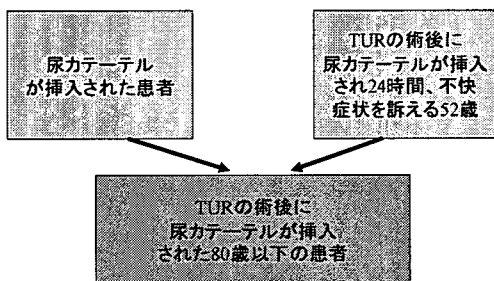
- Patient: どんな患者に
- Intervention/Exposure: 何をしたら/何があったら
- Comparison: その代案と比べて
- Outcome: 結果にどうい違いがあるか

### PECOの例

- P: 家庭を持っている女性の中で
- E: 生活をともにしている家族の誰かが喫煙者である場合には
- C: そうでない場合に比較して
- アウトカム: 肺がんになりやすくなる。

### 「P」の立てかた

“もっと早く尿カテーテル抜いちやダメ?”を例に



### E/Cのたてかた

“もっと早く尿カテーテル抜いちやダメ?”を例に

- Cがないと..
  - 術後24時間で尿カテーテルを抜いた200人中12人に再挿入することになった。
- Cがあると..
  - 術後24時間で尿カテーテルを抜いた200人中再挿入があった事例は12人、術後48時間以上たってから尿カテーテルを抜いた200人中再挿入があった事例は9人であった。12人のうち5人は72時間以内に再抜去可能であった。

### 「O」の立てかた

“もっと早く尿カテーテル抜いちやダメ?”を例に

- 临床上、医療職として何が気になっているのか?
- 患者の利益は、どこにあるのか?
  - 退院までの日数?
  - 不快感?
  - 出血?
  - 感染?

### 問: PECOを考えてみましょう

- P: 一度焼いて冷蔵庫に入っていた魚
- E: レンジでチン
- C: 焼き直す

Oは何でしょうか?いくつか出して下さい。

その中で、一番重要なOはなんですか?

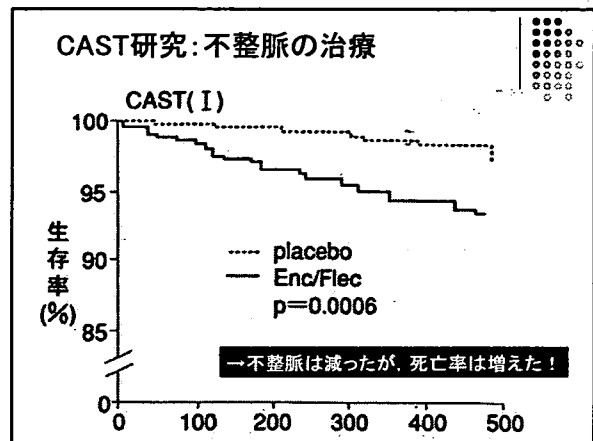
その中で、一番しっかり観察記録出来そうなOはなんですか?

その中で、一番差が出そうなOはなんですか?

### 患者に立脚した重要なアウトカム

腫瘍直径 腫瘍マーカーの値 心電図の波形 血糖値  “真のアウトカムを 間接的に反映する(かもしれない)アウトカム” =“代替アウトカム”	生存時間 QOL ADL 痛み 介護負担  “患者に立脚したアウトカム” =“真のアウトカム”
--	--

小難しくないアウトカムこそ大切！！



### 本発表のまとめ

- 良質のエビデンスは、良質のリサーチクエスションから生まれる。
- 臨床におけるカテゴリ(診断・治療・リスクなど)と、現実的な臨床判断への寄与を常に考える。
- リサーチクエスションは、PECOのフォーマットで考えると考えやすい。
- アウトカムは、患者の利益になるかどうか考える。

〇〇〇 | 臨床研究デザイン研修会  
STEP2

概念モデルと研究仮説  
臨床研究におけるバイアスについて

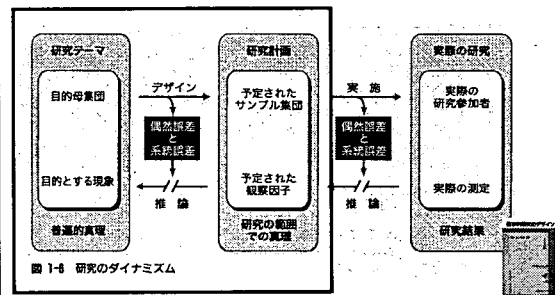
〇〇〇 | STEP1の復習

PECO  
サイコー！

〇〇〇 | STEP2の内容

- 研究テーマ・RQを基に概念モデルを作る
- 概念モデルを整理する
- 概念モデルを基に研究仮説を立てる
- 臨床研究における誤差について理解する。

〇〇〇 | 研究テーマと研究計画  
及び実際の研究との関係



〇〇〇 | 概念とは？

- 物事のAbstraction(抽象化)
- 事象・現象をあらわす
- 例



脳梗塞



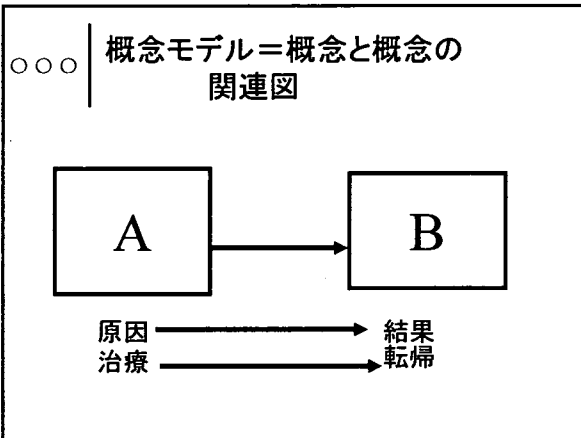
糖尿病



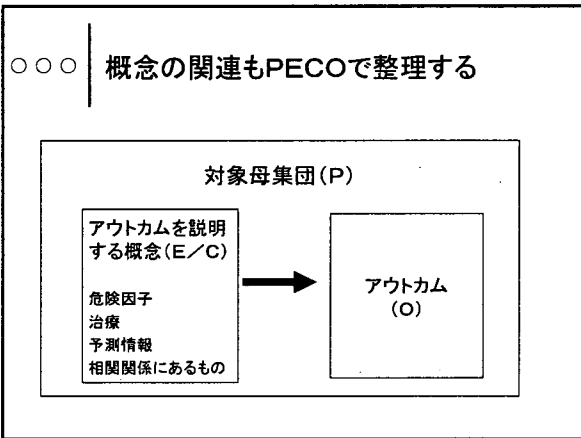
介護負担

〇〇〇 | 概念の関連(RQ)と研究

	概念	研究計画
P	対象母集団	対象サンプル
E/C	例: 過酷な労働条件	例: 労働者の連続労働時間
O	例: QOL	例: SF-36のスコア

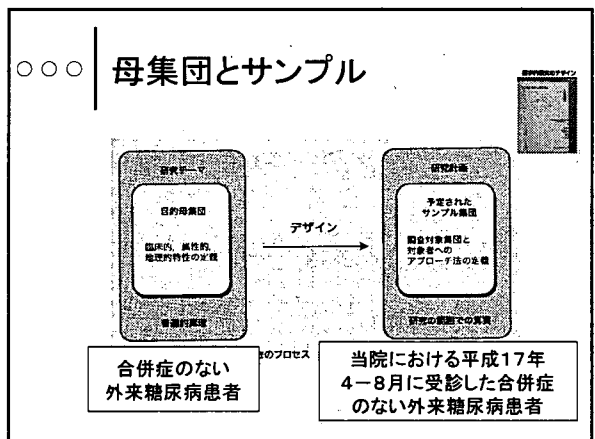
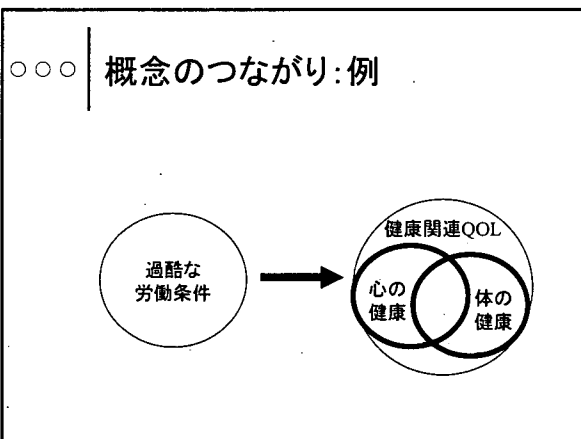


- PECOから概念モデルへ
- 母集団(P) → 誰に対して
  - 説明因子(E/C) → 何が降りかかると
  - エンドポイント(O) → どうなるか?



○○○ 概念の関連(RQ)と研究

	概念	研究計画
P	対象母集団	対象サンプル
E/C	例: 過酷な労働条件	例: 労働者の連続労働時間
O	例: QOL	例: SF-36のスコア

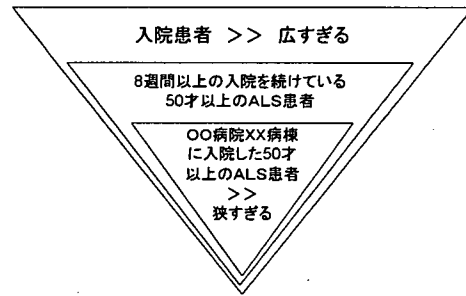




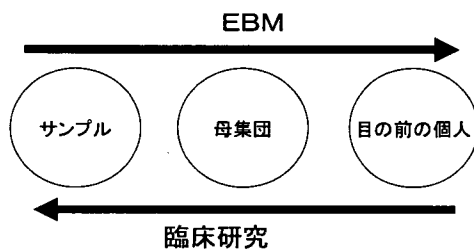
1 対象母集団を決める

- 例:「外来で糖尿病患者に対する足の診察を長い間忘れてしまい、痛い目にあうことを何とかしたい。」
  - すべての糖尿病患者を対象としているのか?
  - 重症の人を対象にしているのか?
  - コントロール不良の人?
  - 怪我しそうなリスクの高い人?

PECOの“P”



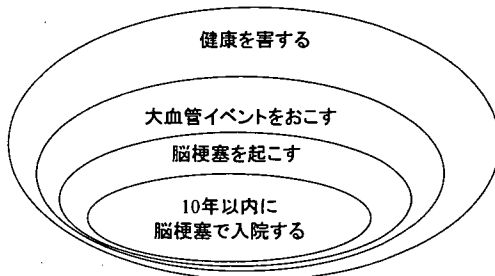
臨床研究とEBM



2 アウトカムを決める

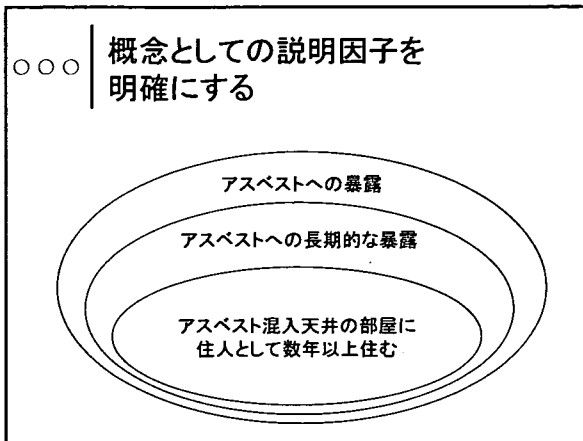
- 例:「外来で糖尿病患者に対する足の診察を長い間忘れてしまい、痛い目にあうことを何とかしたい。」
  - 痛い目って何だ?
  - 足切断?
  - 感染症?
  - 不満足?
  - 専門医から怒られること?

概念としてのアウトカムを明確にする。



3 アウトカムを説明する因子を考える

- 例:「外来で糖尿病患者に対する足の診察を長い間忘れてしまい、痛い目にあうことを何とかしたい。」
  - 足の診察ってなんだ?
  - 視診? それとも触診? 神経診察?
  - それとも全部?
  - 「しない」こと? それとも「不十分」なこと?

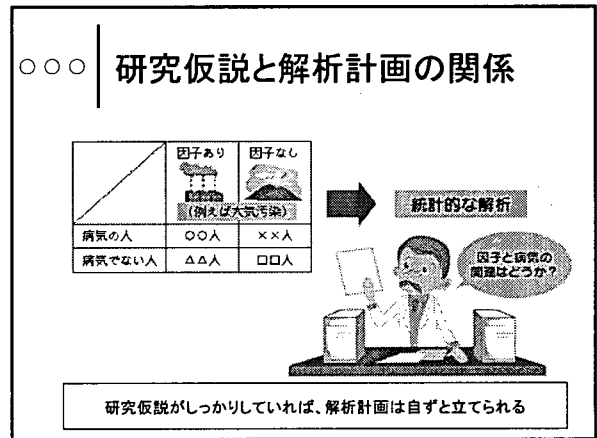


〇〇〇 |

概念モデルから  
研究仮説設定へ

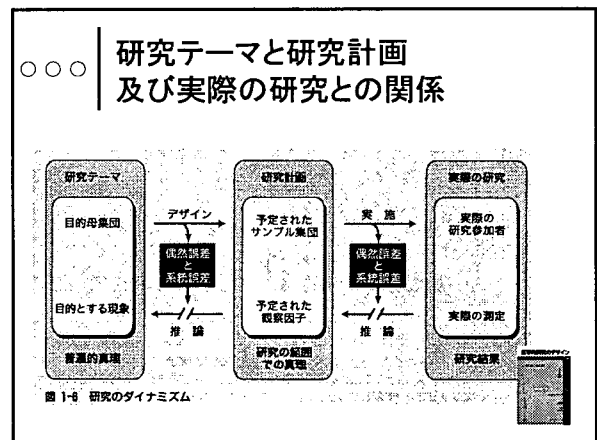
〇〇〇 | 研究仮説のフォーマット

〇〇〇〇の集団(母集団)において、説明因子AがXXXである群は、そうでない群(もしくはYYYYである群)に比較して、アウトカムZZZの度合い(もしくは頻度)が(有意に)高い。

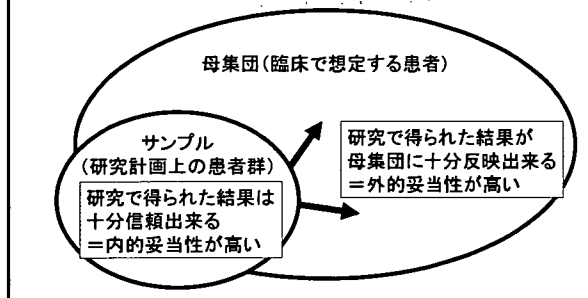


〇〇〇 |

概念モデルを説明する上での  
バイアスについて



〇〇〇 内的妥当性と外的妥当性



〇〇〇 結論を鵜呑みにしない！

論文の結果は

- 真実
- バイアス(系統的に起こる誤り)
- 偶然(ランダムに起こる誤り)のどれか

ここを見分けないとイケない

〇〇〇 偶然が生む誤差

- 統計上の誤差

○ 例:

- サイコロを12回振って、4回5の目が出た。5の目が出る確率は  $4/12=33\%$
- 120回振ったら、5の目は18回だった。5の目が出る確率は  $18/120=15\%$
- 1200回振ったら、5の目は206回だった。5の目が出る確率は  $206/1200=17\%$
- 無限大に振れば16.7%



〇〇〇 必然(バイアス)が生む誤差 = 系統誤差

**BIAS**

〇〇〇 バイアスと交絡

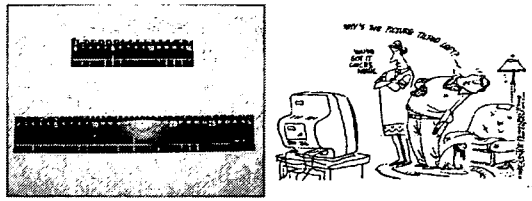
- 選択バイアス
- 測定バイアス
- 交絡

〇〇〇

バイアスについて

〇〇〇 | 選択バイアス

〇〇〇 | 測定バイアス



質問紙も立派な「物差し」  
その正確さは？

測るとき、測る人の  
目は大丈夫？

〇〇〇 | 情報バイアス

は  
とっても健康にいいのよ！

〇〇〇 | バイアスについて考えてみて下さい

- 研究目的: 外来待ち時間が患者満足度に与える影響について調査する。
- 研究デザイン: 横断的調査研究
- 対象患者: ○○医療センター内科を2007年10月に受診した患者1000名
- アウトカム: 患者満足度 (NHOでやってるやつ)
- 説明因子: 外来待ち時間
- データの収集方法: 外来の受付で受診患者に調査用紙を配布し、各科の外来ブースに投函箱を設置する。待ち時間についても、「今日は受付から受診まで何分待ちましたか？」という質問を設定し、分単位で記入してもらう。

〇〇〇 | 概念整理:  
「関連」と「因果」の違い

説明因子 A → ?      ? ← アウトカム B

ニワトリと卵、どちらが先？

〇〇〇 | どっちが先？

専門か知らんが  
あなたの病院より  
うちのほうが  
成績いいもんね！

逆だよ！  
うちは専門病院だから  
厄介な患者が  
集まって来るの！

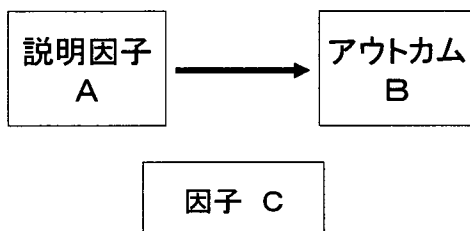
他にも考えてみてください

因果関係 (Hill, 1965)

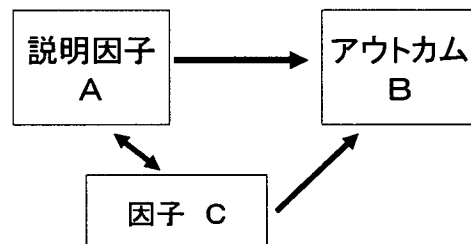
- 強固な関連 (リスク比大)
- 一致した関連 (異なる集団でも)
- 特異的な関連 (アスベストくらい?)
- 時間的な関連 (原因と結果)
- 生物学的傾きのある関連 (量反応関係)
- もっともらしい関連 (生物学的常識)
- 整合性のある関連 (既存知見との比較)
- 実験的な証拠 (動物実験)
- 類似の関連の存在 (類似した要因と結果の既存知見)

交絡について

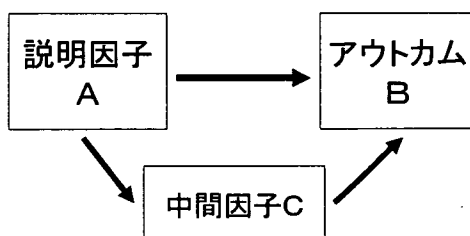
交絡因子: シンプルな関係性に横槍を入れるもの



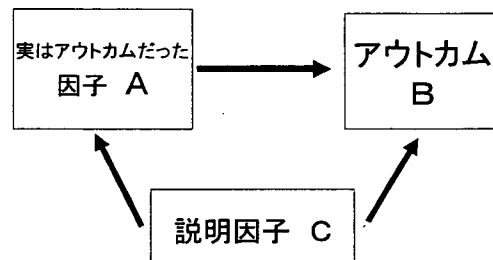
パターン1: バイアスとしての交絡因子



パターン2: 中間因子のある関係



パターン3: 共通の因子と関連する2つのアウトカム



〇〇〇 | **どんなバイアスと交絡があるでしょうか？**

〇〇〇 | **概念モデルと研究計画**

図 1-3 研究のデザインに伴う偏見。予定されたサンプルや観測因子が目的母集団や目的とする現象を代表していないと、偏見が系統的誤差の源となる原因となります。

〇〇〇 | **概念図の設定**

概念図をつくった後、個々の概念を「変数」として位置づける

〇〇〇 | **概念図の設定: 例**

〇〇〇 | **もう一度おさらい  
概念と、研究計画と、実施の関係**

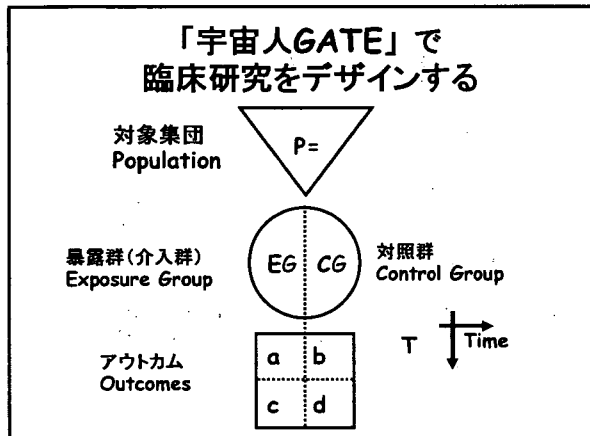
	<b>概念</b>	<b>研究計画</b>	<b>実際の研究</b>
P	対象母集団	サンプル 適格集団基準 除外基準	実際の 研究参加者
E/C O	E/C→O についての 概念的仮説	アウトカム変数 ・説明変数 の定義	カルテの内容 治療 質問紙記録

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  
臨床実践研究推進センター  
徳田安春

「宇宙人GATE」で  
臨床研究をデザインする

a Graphic Approach to Teaching EBM



STEP 1: 5つのコア・アイテムを考える

1. Participants (patient)
2. Exposure (or Intervention)
3. Control
4. Outcome
5. Timeframe

STEP 2: コア・アイテムの3つで文献検索

1. Participants (patient/population group)
2. Exposure (intervention if about therapy)
3. Outcome

【例】  
P: non-small cell lung cancer  
E: gefitinib  
O: survival  
の3つをPUBMEDへ入力して検索  
→317 papers hit

STEP 3: 基本的デザインを指定

観察的研究 observational study

比較対照なし

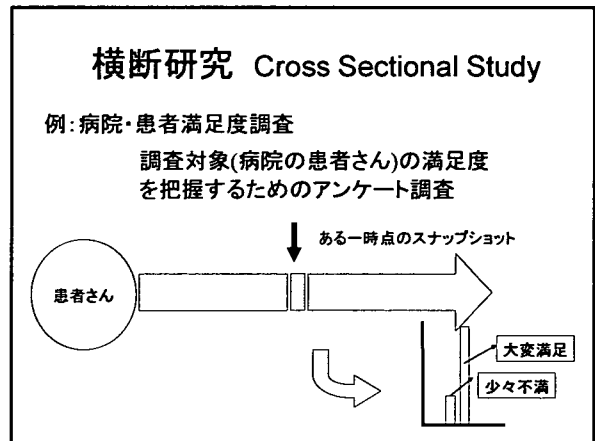
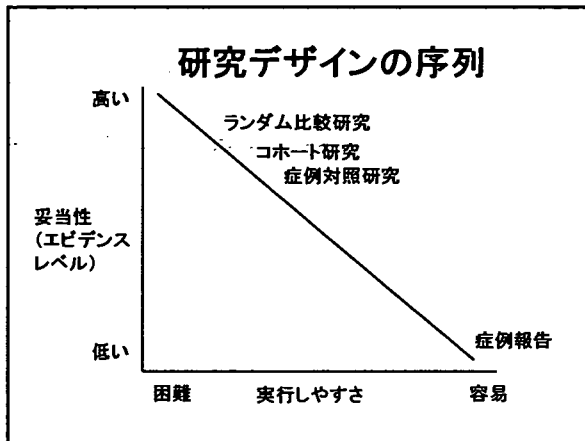
- 症例報告 case report
- ケースシリーズ研究 case series
- 横断研究 cross-sectional study

比較対照あり

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

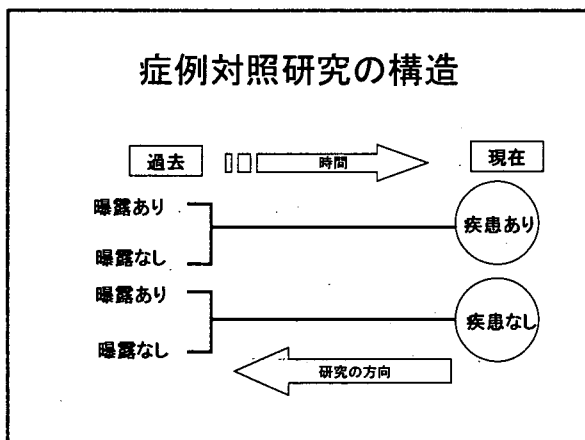
実験的研究 experimental study

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



- ### 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。

- ### 横断研究の弱点
- 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、どちらが原因でどちらが結果なのか判断が困難
  - 発生が稀な疾病などの有病率や存在率を調査する場合には、多くの対象者が必要



### 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 =  $(120 \times 1781) / (1833 \times 234) = 0.50$   
 関連ありの場合: Odds ratioは1より大きくなる

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



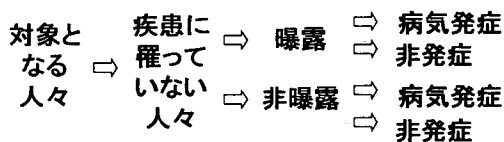
### 症例対照研究の利点

- 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

### 症例対照研究の弱点

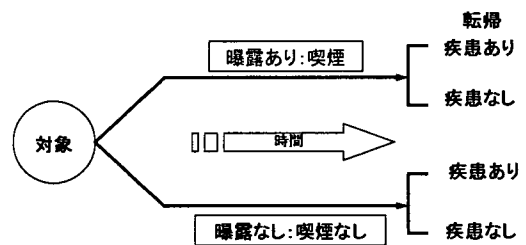
- バイアスがかかりやすい
  - サンプリング・バイアス
  - 測定バイアス
  - リコール・バイアス

### コホート研究

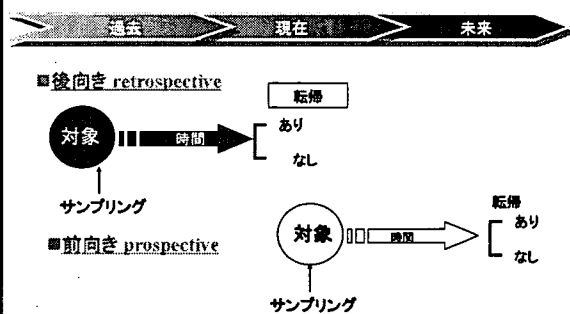


コホート cohort  
 元来古代ローマ軍の一連隊をさす言葉  
 前進するローマ軍の姿から  
 「前向き調査研究」を意味する

### 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)

### コホート研究の弱点

■多くの対象者を必要とし、稀なアウトカムには適さない。

### コホート研究の例

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

フォロー年数は個々人で異なることが多いのでperson-yearsを使用する。  
Source: Doll & Hill

### コホート研究の例(続き)

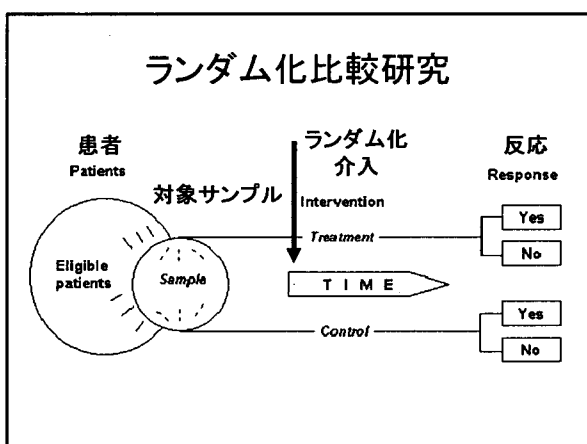
喫煙者の曝露量を分類して解析

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(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	<u>2.27</u>	32.4*
15 - 24	38,900	54	1.39	19.8
1 - 14	38,600	22	0.57	8.1
none	42,800	3	<u>0.07</u>	Ref.

\* Rate Ratio of Heavy Smoker to Non-smoker  
2.27 / 0.07 = 32.4



### 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弱点

- 時間と費用がかかる
- 倫理的な問題で実行困難なこともあり

### STEP 4 宇宙人GATEに PECOTを記入

- ・Population 対象
- ・Exposure 暴露(介入) (Intervention)
- ・Control 比較対照
- ・Outcome 結果
- ・Time 時間

### Population対象 (P)

### Exposure & control (E&C)

