

- ・ 食事療法群のスタチン治療患者は除外して解析
- ・ 食事単独群にプラセボを服用させては
- ・ 海外の試験の内容を明記
- ・ 組み入れ時の背景を明記 又は
そうええ (食事療法の状況)

①

2/11

試験デザインは

こんな方がいいのか？

オンライン試験でいいか？

PCIの施行はDr.では？

期間延長していいか？

延長後の人数が絶対的に
少ない

アウトカムの設定

一次評価項目と二次評価項目
の設定は適切かどうか？

背景因子

食文化、体格 など考慮

それなのにかゝ

ノラセバを使っても

良か、たのめは？

DBTでもよか、たのめは？

QOL調査をしても

良か、たのめは？

背景の層を細分化

しても良かったのでは？

延長された期間、は別立って

で論文にしても？

Jグループ ~~問題点~~

気になる点

2/11

母集団

- ・ 女性の割合が高い
- ・ 平均HDLコレステロール値高い
- ・ 平均BMIが低い
- ・ 脂肪分が少なすぎる
とる習慣
- ・ 7~10年経過すると
追跡数が減少

データ

- ・ ホルモン試験でよかつた
- ・ 追跡期間あつても
total 10年あるか。
平均追跡期は5.3年
と短い

- ・ 単独食事療法群と
フロバスタチンを併用
しているか解析対象
となるのか?

- ・ 撰択患者のデータを
考慮しなかったのか?

辞けられなかった事実

- ・ 期間延長の際の同意撤回が少い
- ・ 脳卒中の発生率は、原因が高脂血症だけ
ではなく、その他に 加齢などの因子が加わり
10年経過する 発生率が上がる。

丁 グループ

まとめ

- ~~結果について気になる臭を挙げたか。~~
- 気になる臭をいくつか挙げるか...

結果について

- NNT 119 ~~が~~ 一番
- 一次エンドポイントは妥当か？
- 本当にフラバスタチン^は有効
なのか？

~~①~~ 追跡 12 年 に なる 点

- ① 女性 の 割合 が 高い。
- ② 平均 HDL コレステロール 値 が 高い。
- ③ 平均 BMI が 低い。
- ④ 脂肪 分 が 少ない 点 を 多く する 食習慣

⑤ オ-70 の 試験 で は 方, 左 の 方 ?

追跡 期間 向 あわせ と total 10 年
ある が. 平均 追跡 期間 向 5.3 年 と
短い ...

単独 食事 療法 群 も. フォロア アップ
併用 して いる が 解析 対象.

⑥ 7 年 ~ 10 年 追跡 数 ↓.

延長 の 際 の 同意 撤回 が 多い ...

2200 人 同意 OK. 2000 人 X.

△ 脳卒中 → 原因 高脂血症などでは
他の年齢と他の因子で
発生率が高くなるのでは?
(10年経過ありと...)

○ 患者さんのT-9を考慮した方がいいのでは?
検討.

- ~~脳卒中~~

① 集団

さけいんのかたの事

12月
15日
↑
① T

問題点

に グループ
2/11

① 食事療法群でステロイドの使用があること

→ ステロイドの効果は正しく評価しているのかの理由？

★ 脱落した (解析対象から除外) → 数カウント

★ 脱落率

	5%	9%
★ 原因解析	279 = 1518	115
★ 除外	279 = 520	86

★ 論文の見方を

	279 = 710	100
	279 = 1118	と見方を
	(279)	変え 710?

② 食事療法 の 遵守 出来 ている かい?

内容 (欧米 人と 同様に 出来る かい?)
NCEP Step 1 diet

* 記事 に 記載 あり

③ 70年代 まで 用 いて いた ことが 出来る かい?

* X-P- に 関連 して 記載 あり

→ 5年, 9年 長期 → 倫理的 に 問題 がある かい? パラドクス

理由

④ 評価 5年 → 9年 に 行 った (48歳 から 70歳 まで)

* 70年代 まで 途中 で 変 えて いる .

その 後の 症例 数 の 減 少

2,223例, 延長 に 同意

1,013例, 拒否

L グループ ^{2/11}

[問題点]

- ① 割り付けられた治療を強化しても総コレステロール値が 6.98 mmol/L を超える場合... 他の積極的な治療法 により替えられる。
- ② 食事療法は、米国 NCEP step I diet に基づいているが、日本人の食事療法と合っているのか
- ③ 「40~70歳の対象」でも 女性は閉経後 の制限がある。
- ④ 5年目以上に再同意後継続している母集団が、少ないそのと比較して有意とはたして言えるのか？

① 食事療法 (単独)

② " + フラバスタチン



食事療法 (単独) ① 単独

② " + ~~フラ~~スタチンを含む

③ " + フラバスタチン 他の治療

米 層別に解析しないと正しい評価は出来ないのではないかと??

[解決]

問題点

2/11

◎ 食事療法単独群なのにスタチンを追加している割合が高い

表2

○ 背景変更 (追跡期間の延長)

5年追加した: 意義は?

○ 海外の2試験とアジア人試験の比較

食生活の影響は? (魚 etc)

HDLが高い

女性が多い

○ 癌の発生率をみたのはなぜか

表5

○ 横紋筋融解症はなしとなっているか

CKの上昇のデータの有無は? 関係は?

- 食事療法の効果は どう判断する?
- 5年目の 冠動脈疾患 + 脳梗塞 $P=0.003$
 冠動脈疾患 $P=0.03$
 脳卒中 $P=0.03$
- この論文は日本の患者にどう使えるか?
 スタチンは 既によく使われている
 将来的に日本でのジェネリックを考慮しているか?

対策

- スタチンを併用した時点で 解析からはずす
- スタチンを併用禁止とするべきだったか.

問題点

レグルー^{3/11}

★ 「冠動脈疾患リスクを低下させた」とあるが

① ~~標準差~~ 狭心症の有意差も含め(よいのか?)
心臓死 なし

★ 食事療法群のみで5年以上続ける際に
⑤ 倫理的な問題はないのか?

他の値は平均値なのに

★ トリグリセリドは中央値をとっているが、その理由
④ が記載されていない(食事の影響があるのか??)

★ 脳卒中について5年目と試験終了時

との解析結果が異なっている理由が偶発的

な転帰の可能性を除外できないとあるが

これでよいのか??

★ LDLコレステロール低値群における詳細な
③ (リスク低下率が小さかった) 解析

臨床試験の質を見抜く -MEGA Studyを例に-

社団法人地域医療振興協会
地域医療研修センター
名郷直樹

自己紹介

- 1986年 自治医大卒
- 同年 名古屋第二赤十字病院研修医
- 1988年 作手村国保診療所
- 1992年 自治医大地域医療学
- 1995年 作手村国保診療所
- 2003年 地域医療振興協会
地域医療研修センター
- 2007年 東京北社会保険病院
臨床研修センター

このセッションの流れ

- ミニレクチャー 30分
 - PECO
 - 研究デザイン(ランダム化、マス킹)
 - 相対危険、危険率、信頼区間
- グループワーク 90分
 - MEGA Studyの論文要約の作成、発表
 - MEGA Studyの問題点を議論する
- 発表 30分

論文を鵜呑みにしないために

どこをどう読むか

情報の表す3つのもの

- 真実
- バイアス
研究デザインの吟味
- 偶然
統計学の適用法の吟味

3つの批判的吟味

- 研究方法は妥当か
 - 研究デザイン
- 結果は何か
 - 相対危険、危険率、信頼区間
- 患者に役立つか
 - 今日はやりません

まずPECOを読む

- Patient どんな患者に
- Exposure 何をすると
- Comparison 何に対して
- Outcome どうなるか

PECOの例

- Patient: 糖尿病患者で
- Exposure: Pioglitazoneを投与して
- Comparison: 投与しないのと比べて
- Outcome:
 - 血糖、HbA1cが下がるか
 - 糖尿病性合併症が減少するか
 - 心筋梗塞、脳梗塞が減少するか
 - 死亡が減少するか

UGDP研究

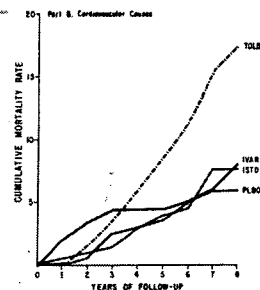
■ II型糖尿病最初の大規模試験

- P: II型糖尿病患者
- E: トルブタミドを投与して
- C: プラセボと比べて
- O: 心血管死亡が減少するか

UGDP研究の結果

■ 結果

- ト: 17.6% プ: 6.0%
- RR 2.93
 - $p=0.005$
- NNH 9人 (8年間)



血糖は下がったが心血管死亡は増加した！

真のアウトカム

- 陳旧性心筋梗塞患者
 - 代用のアウトカム: 不整脈
 - 真のアウトカム: 突然死、死亡
- 糖尿病患者
 - 代用のアウトカム: 血糖
 - 真のアウトカム: 糖尿病性合併症、心血管疾患
- 真のアウトカムの論文でないと臨床の決断につながらない

批判的吟味パート1

研究方法は妥当か？

3つのバイアス

- 情報
- 選択
- 交絡

ランダム化

- 交絡因子を避ける
- 治療群と対照群の背景因子をそろえる

マスキング

- 情報バイアスを避ける
 - 患者がどの治療かを知らない
 - 医者が知らない
 - アウトカムの評価者が知らない
 - 解析者が知らない

批判的吟味パート2

結果は何か？

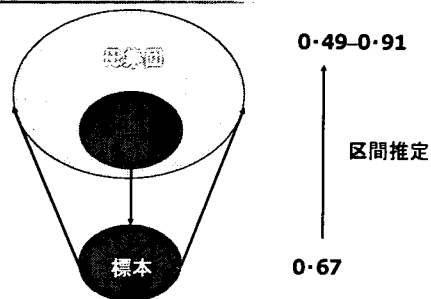
結果を評価する指標

- 相対指標：相対危険 (Relative Risk: RR)
 - 割り算の指標
- 絶対指標：治療必要数
(Number Needed to Treat: NNT)
 - 引き算の指標

RRとNNTでの治療効果の評価

- 各群での脳卒中の発生率(例)
 - 治療群 5/1000 プラセボ群 10/1000
 - 治療群 25/100 プラセボ群 50/100
 - RRはどちらも 0.5
 - NNTは 200と4
- 両方での評価が重要

標本から母集団を類推する



危険率(p値)

- まぐれで勝った可能性
- 優れていない薬も、まぐれでプラセボに勝つ
- まぐれで勝った可能性が小さいとき、本当に勝ったと判定
- 難しくいうと
 - 危険率が有意水準より小さいため、帰無仮説を棄却し、差があると判定

危険率と信頼区間の読み方

- Pの見方
 - まぐれで勝った可能性が小さいから本当に勝った
 - 0.05未満なら有意差あり
- 95%信頼区間の見方
 - 上限・下限のチェック
 - 有意な差あり→上限でも評価
 - 有意な差なし→下限でも評価
 - 相対危険の場合、95%信頼区間が1を含まなければ統計学的に有意な差あり

結果の例

- 22%のイベントを20%に減らす
- 相対危険 0.91 (0.82~1.09)
- 信頼区間が1を含む
 - 有意差なし
 - 治療効果の上限:18%減らすかもしれない
- 治療必要数 50 (有意差なし)

グループワーク1

実際の論文に挑戦しましょう

3分間で論文を読む

- まず5分で論文を読んで見ましょう
- 隣同士で、内容を確認をしましょう
- グループで論文要約を作りましょう
 - 10項目以内で

発表

全グループやれるかな？

論文要約

- 研究方法は妥当か？
 - 論文のPECOを読む
 - ランダム化かどうか読む
 - マスキングについて読む
- 結果は何か？
 - 一次アウトカムの結果を読む

論文のPECOを読み込む

- P: 日本人の40-70歳の高コレステロール血症患者
E: 食事療法+プラバスタチン10-20mg投与した場合
C: 食事療法単独と比べて
O: 冠動脈疾患(心筋梗塞、突然死、不安定狭心症、カテーテル治療、バイパス手術)が減少するか

ランダム化とマスキング

- ランダム化
 - 表題に記載あり(無作為化)
- マスキング
 - オープンラベル
 - エンドポイントはマスキング
 - 割付を知らされていない評価委員会による評価
 - PROBE法
 - Prospective Randomized Open Blinded Endpoint

結果を読む

- 一次アウトカム(冠動脈疾患)
 - 対照群 0.5%
 - プラバスタチン群 0.33%
 - RR 0.67 (0.49-0.91) p=0.01
 - NNT 119 (5.3年間)

ちょっと休憩