

成育医療臨床研究基盤整備勉強会(平成19(2007)年)

趣旨:若い医師、生物統計家へ臨床研究の実際を教えるための火曜勉強会である(臨床研究の方法論、生物統計学、臨床疫学、メディカルライティング、倫理的配慮等)

初年度18年8月からは金曜勉強会も追加された。

これは火曜日が研修等と重なることが多くなったために他の時間の確保が必要になったためである。

さらにフェローから現在の診療科での臨床研究状況を知りたいとの要望に応えるためである

また、19年秋からは教科書に基づいた勉強会を、さらに薬物動態・小児薬理の抄読会もスタートさせた。抄読会では臨床研究センター以外のドクターや看護師、薬剤師などの参加も多く見られる

	日時	曜日	場所 会議室番号	演者	(所属)	Abstract担当	(所属)	題名
第31回	2007/11/13	火	21(2F)	中村秀文	治験管理室	磯島 豪	内分泌代謝科	小児薬理概論(小児は大人とどう違うか)と欧州出張の報告 (European Forum on Good Clinical PracticeのChildren's Medicines Working Party 3rd Annual conference:主に新しい EUの小児治験法令実行後の経験と今後についての話し 合いについて)
第32回	2007/11/20	火	11(1F)	磯島 豪	内分泌代謝科	前川貴伸	総合診療部	"Designing Clinical Research (3rd edition)"抄読会 Section I: Basic Ingredients 2.Conceiving The Research Question
第33回	2007/11/27	火	21(2F)	前川貴伸	総合診療部	寺町昌史	腎臓科	イソプロテノール持続吸入療法に関する研究の進捗
第34回	2007/12/11	火	21(2F)	米子 真記	治験管理室	前川貴伸	総合診療部	なぜ臨床薬物動態学が重要か?
第35回	2007/12/18	火	11(1F)	寺町昌史	腎臓科	佐古まゆみ	腎臓科	"Designing Clinical Research (3rd edition)"抄読会 Section I: Basic Ingredients 3.Choosing the Study Subjects: Specification, Sampling, and Recruitment
-	2007/12/17	月	12(1F)	Dr.Lee	NIH	-	-	生命倫理講演会 「臨床研究生命倫理と救急設定での臨床研究について」
第36回	2008/1/15	火	11(1F)	前川貴伸	総合診療部	磯島 豪	内分泌代謝科	"Designing Clinical Research (3rd edition)"抄読会 Section I: Basic Ingredients 4.Planning the Measurements: Precision and Accuracy
第37回	2008/1/22	火	21(2F)	矢作尚久	治験管理室	前川貴伸	総合診療部	診断アルゴリズムを核とした小児急性疾患の初期対応にお けるコンピュータ重症度判定の試み
第38回	2008/1/29	火	11(1F)	磯島 豪	内分泌代謝科	佐古まゆみ	腎臓科	"Designing Clinical Research (3rd edition)"抄読会 Section I: Basic Ingredients 5.Getting Ready to Estimate Sample Size:Hypotheses and Underlying Principles
第39回	2008/2/5	火	11(1F)	前川貴伸	総合診療部	寺町昌史	腎臓科	"Designing Clinical Research (3rd edition)"抄読会 Section I: Basic Ingredients 6.Estimating Sample Size and Power: Applications and Examples
第40回	2008/2/12	火	11(1F)	小村 誠	薬剤部	佐古 まゆみ	腎臓科	"Clinical Pharmacokinetics Concepts and Applications 3rd edition" Chapter 2: Basic Considerations Chapter 3: Intravenous Dose 第2章と3章の途中(分布容積、クリアランス、半減期まで)
第41回	2008/2/19	火	11(1F)	寺町昌史	腎臓科	磯島 豪	内分泌代謝科	"Designing Clinical Research (3rd edition)"抄読会 Section II: Study Designs 7.Designing a Cohort Study
第42回	2008/2/26	火	21(2F)	寺町昌史	腎臓科	磯島 豪	内分泌代謝科	日本人乳児における尿蛋白・クレアチニン比の研究
第43回	2008/3/4	火	11(1F)	磯島 豪	内分泌代謝科	前川貴伸	総合診療部	"Designing Clinical Research (3rd edition)"抄読会 Section II: Study Designs 8.Designing Cross-sectional and Case-Control Studies
第44回	2008/3/18	火	11(1F)	斉藤真梨	治験管理室	佐古 まゆみ	腎臓科	生物統計概論 "Designing Clinical Research (3rd edition)"抄読会 Section I: Basic Ingredients 6.Estimate Sample Size and Power:Applications and Examples
第45回	2008/3/25	火	21(2F)	磯島 豪	内分泌代謝科	前川貴伸	総合診療部	アロマトーゼ阻害薬による成長促進治療についての検討

Designing Clinical Research

Getting Started
The Anatomy and Physiology of Clinical Research

Naohisa Yahagi
Oct 30, 2007

Take home message

Clinical Research is curious and logical.



Today's menu

Clinical Research is curious and logical.

Anatomy of research What it's made of

Physiology of research How it works

Designing the study How to design

Anatomy - Outline of study protocol -

Element	Purpose
Research questions	What questions will the study address?
Background and significance	Why are these questions important?
Design	How is the study structured?
Subjects	Who're the subjects and how will they be selected?
Variables	What measurements will be made?
Statistical issues	How large is the study and how will it be analyzed?

Research questions

What questions will the study address?

Feasible	}	Curious and Logical
Interesting		
Novel		
Ethical		
Relevant		

Background and significance

Why are these questions important?

What is known about the topic?

Why is the research question important?

What kind of answers will the study provide?

Design

How is the study structured?

Observational designs

Cohort study	A group followed over time
Cross-sectional study	A group examined at one point in time
Case-control study	Two groups selected based on the presence or absence of an outcome

Clinical trial design

Randomized blinded trial	Two groups created by a random process, and a blinded intervention
--------------------------	--

Subjects

Who are the subjects and how will they be selected?

Selection criteria	Appropriate samples Inclusion and Exclusion
Recruitment	How to recruit enough people ?
Trade-offs	Generalizability, Cost and Difficulty

Variables

What measurements will be made?

Analytic study

Predictor variable	Many
Outcome variable	Several

Clinical trials intervention

Confounding variables

Statistical issues

How large is the study and how will it be analyzed?

Hypothesis
Statistical significance
Sample size
Power

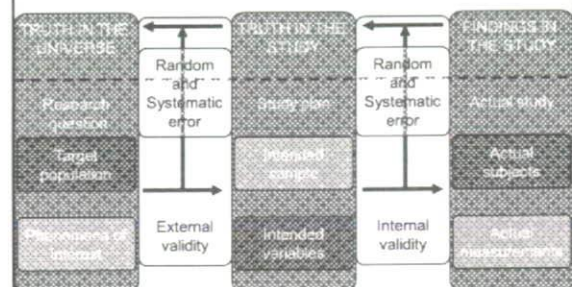
Physiology

How it works

Designing the study
Implementing the study
Causal inference
The Errors of research

Physiology

- How it works... -



The errors of research

External validity

ERROR	SOLUTION
Random error	Improve design Enlarge sample size 5 strategies to increase precision
Systematic error	improve design 7 strategies to increase accuracy

Internal validity

ERROR	SOLUTION
Random error	Quality control
Systematic error	Quality control

Designing the study

Developing the Study Protocol

Research Question	Begin with the one-sentence
Outline	1-2 pages
Study protocol	5-25 pages
Operations manual	Everything
Trade-offs	A lot

Take home message

Clinical Research is curious and logical.



医学的研究のデザイン 第2章 研究テーマ(Research Question) を考える

2007年11月20日
内分泌代謝科臨床研究フェロー
磯島 豪

本日の内容

- 研究テーマ(research question)の源
- 良い研究テーマの条件
- 研究テーマの決定と研究計画の作成
- Translational research
- まとめ

A: 研究テーマの源 Origins of a research question

自然界は無限であり、研究テーマが尽きることは無い
⇒重要、実施可能、妥当な研究計画を立てることが大切。
でもそれが難しい

⇒一般に経験不足は研究者にとって大きな障害
どのように、Research Questionを見つけるか???

- 1) Mastering the Literature
- 2) Being Alert to New Ideas and Techniques
- 3) Keeping the Imagination Roaming
- 4) Choosing a Mentor

1) Mastering the Literature

- 目的とする分野の文献を読み込み、学識 (scholarship)を養う
⇒言葉が分らないと、何が面白いのかがわからない(学会や研究会で、新しい事を見つけるには知識が必要!!)
- 研究費の申請や研究報告書を作成する際にも重要
- システマティックレビューを行うことも専門性を確立する上でも大切

2) Being Alert to New Ideas and Techniques

- 学会や研究会に積極的に参加する
- 発表している研究者に話しかける
⇒研究会の休憩時間にコーヒーに誘う。意外に若者に対しても respectを持って対応してくれるもの。
- 通説が、正しいかどうかを一度は疑問に持つ習慣をつける
⇒無症状の胆石症に対する手術適応に対する疑問から、15年に渡る無症候の胆石のフォローアップ研究(Gracie, et al. NEJM 1982)
- 画像診断の進歩、基礎医学の進歩にも敏感になり、臨床応用を念頭において勉強しておくこと
⇒MRI, MRS, DTIの検索により、先天性心疾患の新生児が、手術前から脳の発達障害がある(Steven, et al. NEJM 2007)

3) Keeping the Imagination Roaming

- 患者を注意深く観察する
(診察が長ければいいというわけではないが、...)
- 人に教えることも新しいアイデアを生み出すきっかけになる
(人に教えることで、自分の理解の程度を確認できる)
(アイデアが浮かんだらメモしておく習慣を付ける)
- 想像力と根気が必要
⇒解決したいと思う問題を常に心に留めておき、いつでもその問題に頭を切り替えられるようにしておく

4) Choosing a Mentor

- より良い「指導者」を見つけ、その指導のもとで研究する。知識が有用かどうかの判断には経験が必要!
⇒スタート地点が違えば、到達できる地点が違う
(一人の人間が走れる距離は限られている!!)
⇒スタート地点でつまづくとそこから先に進めない
(徐々に高地に慣れていった方が高山病になりにくい)
- 良い「指導者」のもとからは、たくさんの良い研究が報告される。研究チームも重要?
⇒研究チームの中に利己的な人がいない方がいいと言われている(国際誌にアクセプトされる医学論文 Daniel W. Byrne著)

B: 良い研究テーマの条件 Characteristics of a good research question

5つの備えるべき条件 FINER

- Feasible (実施可能性)
- Interesting (真の興味)
- Novel (新規性)
- Ethical (倫理性)
- Relevant (必要性)

Feasible 研究は実現可能か?

研究の早い段階で、現実的限界と問題点を把握

- Number of subjects (対象者数)
- サンプルサイズの理論値、実際に確保できる対象者の数、必要なら予備調査を考える
- 対策としては、1)取り込み基準を広くする 2)不要な除外基準を除く 3)対象者のリクルート期間を延長する 4)他からのリクルートを考慮する 5)より精度の優れた測定法を使用 6)研究デザインを変更する
- Technical expertise (必要とされる専門性)
- すでに方法論が確立され、研究者が慣れた方法を用いるのが簡便
- Cost in time and money (時間と経費)
- 実際の研究では、最初の見積もりを超過することが多い
- Scope (研究テーマの範囲)
- 研究が複雑で困難になった場合には、最重要なものに絞り込む

Interesting and Novel 研究は興味深く、新規性があるか?

- 真理の探究という意味で興味深いものが理想的
- すでに知られていることを、そっくり真似するだけの研究はただの徒労である
BMJ グループの雑誌では、、、
- What is already known:
現在ある知見を短い文章で整理する
- What this study adds:
研究により得られる新しい知見を文章にする
⇒現在の問題点と新しい知見を明確にする

Ethical 研究は倫理的か?

- 研究は倫理的でなければいけない
- 研究テーマが倫理的か自信の無い時は、早い段階で、Institutional Review Boardに相談する
- タスキギー事件
米国南部の黒人男性約400人対象に、国立衛生研究所が治療を受けさせないで40年に渡る観察研究を行っていた事件
- 臨床研究実施に必要な8つの条件

(5th Nagasaki International Course on Research Ethics July 24-26, 2006 テキストより)

臨床試験規制までの歴史

- 第2次世界大戦中の人体実験
- ナチスの医師による人体実験(収容所で)
捕虜を使った冷凍実験、病原菌感染実験
- 旧日本軍731部隊による人体実験(専用の実験施設で)
細菌兵器開発のための実験
- 1946年 ニュルンベルグ・コード
(ナチスの人体実験に対する裁判)
- 1964年 ヘルシンキ宣言(世界医師会)
- 1970年 タスキギー事件発覚
(米国公衆衛生局による40年にわたる自然経過の研究)
→ 国家研究法(1974年)
ベルモント・レポート(1979年 人格の尊重・善行・正義)

最近の臨床試験の歴史

(臨床試験の進め方 大橋晴雄 荒川義弘編纂より一部抜粋)

- 1993年 ソリブジン事件-ソリブジンが5-FU系統の経口抗癌剤の代謝を阻害し、重篤な薬剤相互作用を引き起こしかねないことは基礎的検討の時から認識され、治験でも死亡例が発生していたにも関わらず、この事実が軽視され、15人が副作用で死亡した事件
- 1996年 ICH-GCP(E6ガイドライン) 国際合意
- 1997年 答申GCP, 省令GCP通知
- 1998年 GCP完全実施
- 1998年 ICH-E5ガイドライン「海外臨床データ受け入れにおける人種要因差」通知
- 1998年 ICH-E9ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」通知
- 1999年 「適応外使用に係る医療品医薬品取り扱い」通知
- 2002年 薬事法改定
- 2003年 「医師主導の治験の実施基準」通知
「臨床研究に関する倫理指針」通知
- 2004年 医薬品医療機器総合機構誕生

現行の臨床研究の省庁指針

臨床試験セミナー入門コース 臨床研究の倫理(佐藤恵子2007年8月2日)資料より

人間	治験	実施の基準GCP(厚97)	臨床研究に関する倫理指針(厚03)
	治験以外の薬・物質		
	手術・放射線		
	遺伝子治療研究	指針(文・厚02)	
	心理・行動科学		
	疫学	指針(文・厚02)	
人由来試料	クローン技術	クローン技術規制法(厚00)	
	特定胚・ES細胞	指針(文02)	
	ヒトゲノム遺伝子	指針(3省01)・原則(00)	
	配偶子・胚・臓器・組織・胎児・血液など		
情報	医療情報		

臨床研究実施に必要な条件 (8 Ethical Requirements)

5th Nagasaki International Course on Research Ethics July 24-26, 2006 テキスト

- 研究そのものが備えるべき条件
 - 研究自体に科学的・医学的な意義がある (Scientific Validity)
 - 目的を達成するための適切な方法が用いられている (Collaborative partnership)
- 対象者を保護するための条件
 - リスクと利益が比較考量され、リスクが最低限になっている (Favorable risk-benefit ratio)
 - 対象者が適切に選択されている (Fair subject selection)
 - 対象者のインフォームド・コンセントを得る (Informed consent)
- 研究実施の正統性を保証するための条件
 - 独立して第三者機関(倫理審査委員会)の審査・承認 (Independent review)
 - 参加者の安全を確保・第三者機関による監視 (Respect for human subject)
- その他 - 結果を社会や対象者に還元する (Social Value)

Relevant

研究は必要性が高いか?

- 医学医療の観点から、真に研究を必要とするテーマかどうか?
- 研究から得られる結果を想定し、それが科学の進歩に役立つかどうか、臨床医学や保健医療政策に影響を与えるかどうか、その後の研究の発展につながるかをよく考える
- よくわからなければ、指導者や専門家に相談する

「あなたが優れた論文と考えるのはどのような論文ですか?」という質問に対する査読者の回答

(「国際誌にアクセプトされる医学論文」Daniel W. Byrne著より)

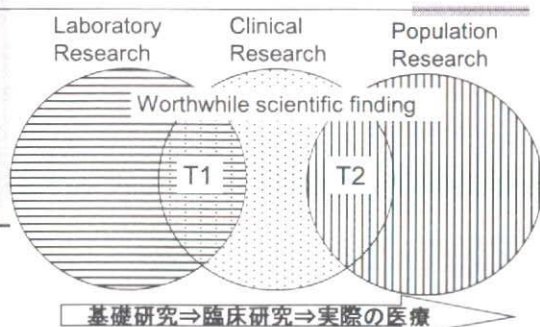
- 読者に「なぜ自分はこのことを思い付かなかったのだろうか」とうならせる論文
 - 重要で興味深く、タイムリーなテーマを取り上げたもの
 - 読者の興味に合い、臨床に関連が深いもの
 - オリジナリティーが高いもの
 - 結果の再現性が高いもの
 - 未報告の研究テーマを適切なデザインで研究したもの
 - 研究デザインや結論の問題点について適切に論じたもの
 - 簡潔で明快に構成されたもの
 - 明快で読みやすく書かれ、読者に新しいアイデアを与えたり、アイデアを刺激するもの
 - 重要なポイントが絞込まれたもの
- ⇒FINERの要素を、査読していると考えてよいのでは?

C: 研究テーマの決定と研究計画の作成

Developing the research question and study plan

- 最初に研究テーマとプロトコルのアウトラインを1-2ページに書き下ろす
- ⇒考えや研究計画を明確に出来る
- 問題と解決策
- よいアドバイスをもらうことが重要(積極的に専門家へ相談する!)
- 見直し、予備調査、修正を何度も繰り返す(FINERを考慮する!)
- 主要なテーマと副次的なテーマ
- 最も重要な研究テーマを明確にして、それを中心にして研究計画やサンプルサイズの推定を行う
- 主要テーマを決定した上で、副次的な研究テーマを付け加える

D: Translational Research



Translating Research from the Laboratory to Clinical Practice (T1)

- 基礎的研究の成果を患者に応用し、その検証を行うもの(Nature Medicine)。日本では国内6施設より出された、「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」が存在する(臨床評価 2004;31:489-495)
臨床研究者⇒基礎研究の知識を理解できている人が多い
基礎研究者⇒臨床研究には特別な技能はいらないと思っている人が多い
- 良いトランスレーショナルリサーチを行うには、多種の専門家の協力が必要である

Translational Research from Clinical Studies to Populations (T2)

- 臨床研究を、さらにたくさんの多様な集団への応用
 - リスクを同定、スクリーニングと診断の違いの理解、医療計画の実行の仕方の知識といったことが必要となることが多い
 - 多くのT2研究では、主要評価項目としてproxy "process"が使われることが多い
- ⇒例えば、敗血症による死亡率を減少させる研究が確立された場合、T2研究では、主要評価項目として死亡率を必ずしも使用しなくてもいい、様々なプロトコルでの敗血症の割合を主要評価項目とすることができる

本日のまとめ(1)

- 研究は、研究テーマを設定することから始まる
- 研究テーマ設定で大切なのは、学識と経験、そして学識と経験豊かな指導者を得ることである
- 日常から、既知のことと未知のことの整理をしておく、積極的な姿勢が新しいアイデアにつながる
- 研究に取り掛かる前に、研究テーマや計画が Feasible, Interesting, Novel, Ethical, Relevantを満たしているかを検討する

本日のまとめ(2)

- 詳細な研究計画を立てる前に、1ページの簡単な計画書を作成して、必要な対象者数、リクルート方法、測定方法を記載する
- 研究テーマを、現実の研究とするためには、根気、判断力、創造力を必要とする
- 研究には、複数のテーマが存在するが、最も重要なものを明確にして、計画を立てる
- トランスレーショナルリサーチは、基礎研究から臨床研究に応用するT1研究と、臨床研究を実際の医療を改善するT2研究があり、多分野の協力が必要である

臨床研究のデザイン 第3章
研究対象者を選ぶ
 (Choosing the Study Subject)

対象者の定義とサンプリング、リクルート

2007年12月4日
 腎臓科臨床研究フェロー 寺町 昌史

本日の内容

- 基本的な用語と概念
- 選択基準
- サンプリング
- 研究対象者のリクルート

はじめに

- サンプルを選ぶときに・・・
 - 母集団における真理をどれくらい反映できるか？
 - 十分な数を確保
 - 偶然誤差の影響を制御
 - 代表性のある対象
 - 系統誤差(バイアス)の排除
 - 経費・時間

基本的な用語と概念

- 目的母集団とサンプル
 - 母集団・・・ある特性をもつすべての人間の集合
 - サンプル・・・母集団からとられた一部の人
- 研究結果の一般化
 - Framingham Studyの例
- 研究対象者を決定するまでのプロセス

目的母集団とサンプル

- 目的母集団(target population)
 - 臨床的特長や各種の属性をもつすべての人
 - 喘息の患者
 - 小児
 - 日本人(アジア人)
- サンプル
 - 母集団から取り出された一部の人
 - 具体的に研究対象とすることができる一部の集団
 - 10代で東京在住の喘息患者

研究結果の一般化

- Framingham Study
 - 高血圧と冠動脈疾患との関連についての研究
 - マサチューセッツ州 Framingham 町
 - 1948年から現在まで
 - 5209人の30-62歳の男女が参加
 - 全成人のリストから1人おきにサンプリング
 - 詳細な診察・ライフスタイルの調査
 - 2年おきに病歴聴取・診察・検査
 - 心血管系のリスク(食事・喫煙・血圧・コレステロール)や閉経後の女性のエストロゲン補充療法

研究結果の一般化

- Framingham Study
 - 3分の1の予定対象者が研究への参加を拒否
 - ボランティアで補う
 - 参加拒否者には健康に問題のある人が多く
 - ボランティアには健康な人が多い傾向
- 予定されたサンプル集団を正確に代表していない可能性
 - 「高血圧が冠動脈疾患のリスクファクターである」という結論に影響を与えるほど大きなものではない
 - そのような誤差のないほかの研究でも同様の知見
 - 「質的判断 (qualitative judgment)」

研究結果の一般化

- 久山町研究 1961年～
 - 脳梗塞・虚血性心疾患などを研究
 - 前向きホコート研究
 - 調査開始後1000人の自然増のみ
 - 年齢構成・職業構成は全国平均
 - ・ 雇りの少ない平均的な日本人
 - 40歳以上の住民(約7000人)
 - 受診率80%以上
 - 追跡率99%以上
 - 剖検率80%以上

研究対象者を決定するまでのプロセス



選択基準

- 取り込み基準
- 除外基準
- サンプル集団
 - 臨床サンプル
 - 一般集団サンプル

取り込み基準

- 目的母集団の主な特性の定義
 - 「一般健康状態が良好な者」をどう定義するか？
 - 定義はできるだけ明確でなければならない
- 一般化可能性と研究の効率
 - 各種属性(年齢・性別・人種)
 - 臨床的特性
 - 地理的条件
 - 時間的条件

除外基準

- 取り込み基準を満たす人の中で…
 - データの質を低下させる、結果の解釈を複雑にする、倫理的に問題のある人を除外
- むやみに除外基準を設けるのは避ける
- 例として…
 - 骨粗鬆症の研究にアルコール常飲者を含めるか？
 - ・ 含める場合⇒アルコールの過剰摂取と骨の脱灰化との関係を検討できる。反面フォローアップが困難。
 - ・ 含めない場合⇒データの信頼性は増すが、アルコール常飲者とはどういう状態かを明確に定義する必要がある。
- 研究結果を一般化する場合の妥当性 (Validity) を検討する必要がある

サンプルサイズ

- くわしくは第5・6章で
- サンプルサイズは多ければ多いほどよい？
 - 小児科医の当直回数と忙しさについて調べる
 - 調べる病院は？
 - 専門病院・大学病院・基幹病院・市中総合病院
 - 当直の形態
 - 医師数

サンプル集団

- 臨床サンプル
 - 実際の患者さんを対象とする
 - 利点・集めるのが容易でコストが少なくてすむ
 - 欠点・医療施設により選択バイアスがかかる
- 一般集団サンプル
 - コミュニティーを代表するサンプル
 - 利点・地域や社会集団の公衆衛生にかかわる重要な情報が得られる。
 - 欠点・集めるのが困難でコストがかかる

サンプリング

- 簡易サンプリング
 - 簡易サンプリング
 - 取り込み基準を満たしアクセスが容易な人を選ぶ
 - 連続サンプリング
 - すべての人を連続的にサンプリングする
- 確率的サンプリング
 - すべての人がランダム(無作為)に、等しい確立で対象者に選ばれる方法
 - 単純ランダムサンプリング
 - 層化ランダムサンプリング
 - クラスターサンプリング
 - 系統的サンプリング

確率的サンプリング

- 単純ランダムサンプリング
 - 目的母集団の全員からランダムにサンプリングする
 - 乱数表(やコンピューター)を用いて行う。
- 層化ランダムサンプリング
 - 目的母集団を性別、人種などの特性にもとづく層に分け、それぞれの層からランダムにサンプリングする。

確率的サンプリング

- クラスターサンプリング
 - 母集団の中の部分集団(クラスター)を1つ1つのサンプル単位としてクラスターをランダムにサンプリングする方法
- 2段階クラスターサンプリング
 - クラスターサンプリングを行った集団の中でさらにランダムにサンプリングする方法
- データ解析が複雑になる

確率的サンプリング

- 系統的サンプリング
 - 母集団全員に番号をつけ、あらかじめ決められた周期性をもってサンプリングする方法
 - 臨床研究にはふさわしくないサンプリング方法

サンプリングデザインのまとめ

- 臨床研究で確率的サンプルを用いることができることはきわめてまれ
- ほとんどの臨床研究では、簡易サンプルで行われることが多く、連続サンプルが現実的にもっとも適したサンプル方法

研究対象者のリクルート

- リクルートの目標
 - 代表性のあるサンプルの獲得
 - 必要な数の対象者を獲得する
- 現実的に可能か？

代表性のあるサンプルの獲得

- 目的母集団やサンプリング法を適切に選ぶ
- 取り入れ基準(除外基準)を明確に設定
 - 研究者ごとで誤差が出ないように
- その基準が研究の全プロセスで遵守されているかモニタリングが必要
- 記述研究の場合は参加率が代表性を左右
 - 参加率をあげる努力

代表性のあるサンプルの獲得

- 参加率をあげるためには……
 - 何度も接触をこころみる
 - 複数の接触方法(電話・手紙・メール・訪問)
 - 侵襲性や不快を伴うような研究デザインを避ける
 - 不安を和らげるためにパンフレットを用意したり直接説明する
 - 交通費を負担する
 - 検査結果を伝えるなどの特典

必要な数の対象者を獲得する

- 予定された対象者が確保できないことはよくある
 - 予備調査を行う
 - 不参加率を見込んで対象者を多めに設定
 - 不足が明らかになった時点で適切な対応
 - 研究期間の延長など
 - リクルートの進み具合を綿密にモニターする
 - 不参加となった対象者の割合と理由を把握しておく
 - 対象者を増やす工夫
 - 関係者・機関の協力、健康診断・郵便・テレビ・新聞・ホームページなど

まとめ

- 母集団を代表するサンプル
- サンプリングの利点は研究効率を高めるが一般化可能性に留意
- 目的母集団の概念を明確にし、取り込み基準を設定、除外基準は最小限に
- 連続サンプリングが最も適切な方法であることが多いが、サンプル数が多すぎるときは確率的サンプリングを組み合わせる
- 研究に必要なサンプル数が確保できるようなリクルート法をデザインする

Planning the Measurements: Precision and Accuracy

Designing Clinical Research 3rd Ed
Chapter 4

National Center for Child Health and Development
臨床研究センター勉強会 2008/1/15
臨床研究フェロー 前川貴伸

今日理解していただきたいこと

- Measurements 測定とはなにか。
- Variables 変数にはどのような種類があるか。
- Precision 精度とは？
- Accuracy 正確性とは？

Measurements

- 測定=知りたいことを具体化すること

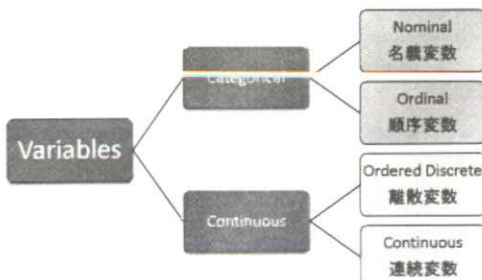


- 低身長 身長 "身長(cm)"
- 喫煙習慣 喫煙量 "喫煙(本/day)"
- QOL 人間的充足感、睡眠の質 "SF-36"
- "尿中コチニン(ニコチンの代謝産物)"
- 本当に知りたいことが、的確に具体化されているか？

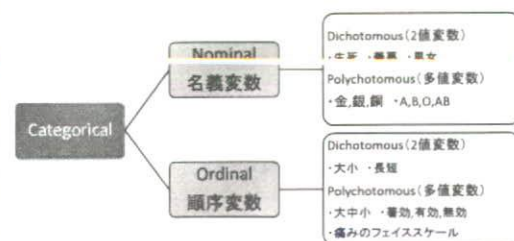
Measurements

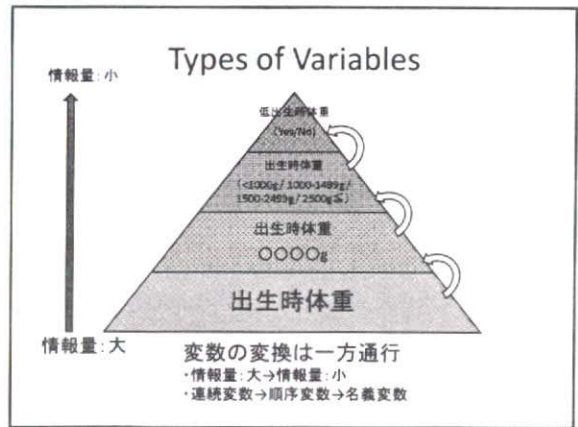
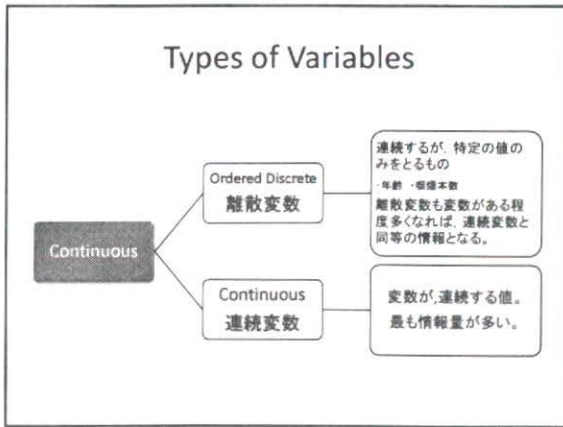


Types of Variables



Types of Variables





どの尺度を使って測定するか

【原則】 連続変数が望ましい

- 情報量が多い
- 検出力が高く、サンプルサイズを少なくできる。
- ・ 研究者の関心により、順序尺度を選択する
 - 例) 個々の体重より、発達に影響を与える低出生体重児 (BW<2500g) の割合に関心がある場合
- ・ その場合も、連続データ(生データ)を残しておく。
- ・ 順序尺度を選択する場合、区切りを細かくしておく。

測定法の要件

本当に知りたいことが、正確に測定されること

- Precision 精度
- Accuracy 正確度
- Validity 妥当性

Precision 精度

- ・ Degree of refinement in measurement

Minimum Random Error
偶然誤差が小さい!

Good Reproducibility
再現性が高い
測定を反復してもばらつかない

Variability
ばらつき

Precision 精度に影響を与えるもの

- ・ Random Error 偶然誤差
 - まったく偶然によって生じる誤差
 - 両方向に均等にばらつく
- ・ Variability
 - Observer variability 測定者によるバラツキ
 - Subject variability 対象者によるバラツキ
 - Instrument variability 測定方法によるバラツキ

Precision 精度を評価する

Precision
精度の評価

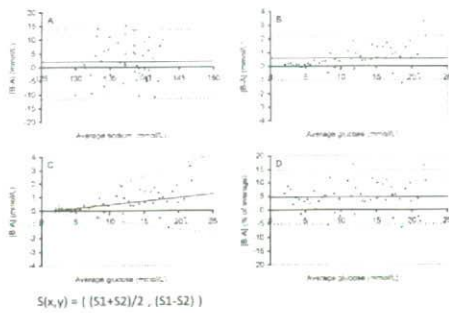
Reproducibility
再現性を評価
反復してバラツキが少ない

- Observer Variability 評価者によるばらつき
 - 同一評価者が反復測定したときの再現性
 - 異なる評価者が測定したときの再現性
- Instrument Variability 測定方法によるばらつき
 - 同じ測定方法で反復測定したときの再現性
 - 異なる測定方法で測定したときの再現性

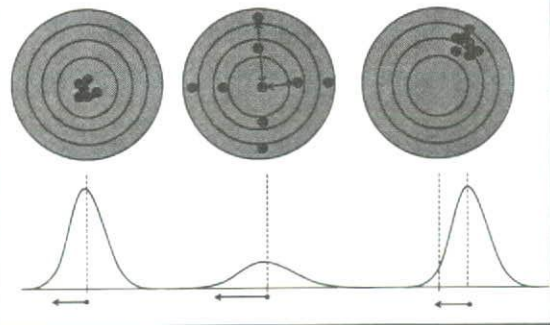
Precision 精度を評価する

- 再現性の指標
- 連続変数
 - 標準偏差 (Standard Deviation)
 - 平均値とSDに相関がある場合は、相関係数ではなく、変動係数 (SD/mean) を用いて評価する。
- カテゴリー変数
 - 一致率, κ係数が用いられる

Bland-Altman Plot



Precision 精度を評価する



Precision 精度を高める工夫

1. 測定方法の標準化
2. 測定者の訓練
3. 測定方法の改善
4. 測定方法の自動化
5. 測定の反復

Strategy to Reduce Random Error	Source of Random Error	Example of Random Error	Example of Strategy to Reduce the Error
1. Standardizing the measurement	Observer	Observer may not use consistent landmarks. Observer may use different angles or different devices.	Specify the site of the landmark of the observer.
2. Training and practice the observer	Observer	Observer may not use consistent landmarks.	Specify the site of the landmark of the observer.
3. Improving the instrument	Observer	Observer may not use consistent landmarks.	Specify the site of the landmark of the observer.
4. Automating the measurement	Observer	Observer may not use consistent landmarks.	Specify the site of the landmark of the observer.
5. Repeating the measurement	Observer	Observer may not use consistent landmarks.	Specify the site of the landmark of the observer.

Accuracy 正確性

- Confirming exactly with the truth or a standard (Pocket Oxford)
- 測定したいと考えている真の値をどれだけ忠実に表現できているか。

- What is the Truth?
- Golden standard

Accuracy 正確性に影響を与えるもの

- System Error 系統誤差
 - 系統的に起こる誤り
- Bias
 - Observer bias
 - Subject bias
 - Instrument bias

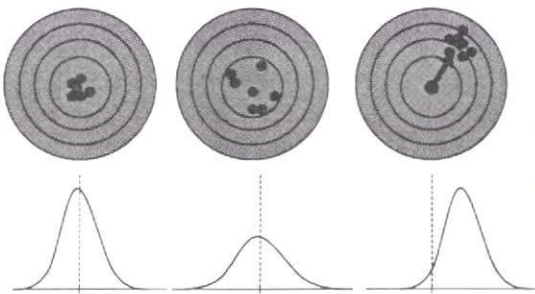
Accuracy 正確性を評価する

Accuracy
正確性

Golden Standardとの比較
(仮想)真値と一致しているか

- 連続変数
 - (測定値-真値)を評価する
- カテゴリー変数
 - 真値に対する、感度と特異度を測定

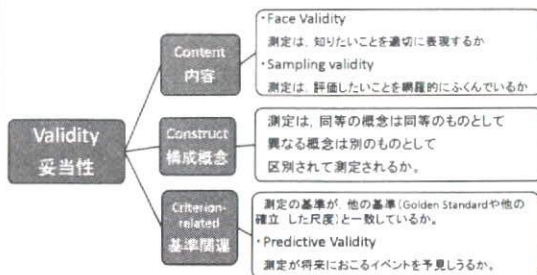
Accuracy 正確性



Accuracy 正確性を高める工夫

1. 測定方法の標準化
2. 測定者の訓練
3. 測定方法の改善
4. 測定の自動化
5. 対象者に気づかれない方法での測定
6. 盲検化
7. 測定方法のキャリブレーション

Validity: 測定の妥当性



測定方法の要件: その他

- 感度 (sensitivity)
 - 特異度 (specificity)
 - データの適切な分布 (Distribution)
 - 客観性 (objectivity)
 - 客観的な指標を絞りこむことは大切。
 - しかし、視野が狭くなりすぎて、得られる情報が限定されてしまう。あるいは予想外の知見を見逃してしまう可能性に注意する。
- > ひとつの妥協策
- 主観的で質的な評価も付け加えておく。

まとめ

- 測定
知りたいこと(=変数)を数値化すること。
- 測定の要件
 - 精度 Precision
 - 正確性 Accuracy
 - 妥当性 Validity

まとめ Precision & Accuracy

	Precision 精度	Accuracy 正確性
定義	与 Reproducibility 反復して測定した測定値のバラツキの少なさ	測定値が、目的とする真の値と一致する度合
最良の評価法	反復測定値と比較	Golden standardと比較
研究にとっての意義	効果判定の検出力↑ サンプルサイズ↓	結果の妥当性↑
影響する因子	Random Error 偶然誤差	Systematic Error 系統誤差

2008年1月29日 臨床研究センター勉強会
医学研究のデザイン 第5章
サンプルサイズを見積もるための準備

国立成育医療センター
内分泌代謝科 臨床研究フェロー
磯島 豪

はじめに

医学研究における統計手法の利用

(2006年7月13日 臨床試験方法論 第7回統計解析の基礎 松山裕資料より)

- 統計手法の種類:探索的か検証的か
 - 探索的 (exploratory)
 - データは何を語るか? 分布の形,外れ値
 - グラフ手法の応用
 - 仮説の創設
 - 検証的 (confirmatory)
 - 仮説の検証を目的
 - 統計的推測:検定・推定
 - 解析計画
- ⇒今回と次回(前川・斉藤先生担当)は,検証的な手法についての勉強会です。

臨床試験・比較試験を例に取れば

(2006年7月13日 臨床試験方法論 第7回統計解析の基礎 松山裕資料より)

- データのクリーニング
- 集計、分布状態の記述
- 単純な群間比較
- 交絡要因の補正・調整
- 回帰モデルの当てはめ

・種々の段階で,種々の統計手法が活躍する

・今回は,仮説検定の基本事項について概説します

本日の内容

- 仮説
 - 帰無仮説・対立仮説
- 仮説検定の統計学的基礎とその他の基本事項
 - α エラー(偽陽性)と β エラー(偽陰性)
 - 有意水準と検出力(パワー)
 - P値
 - 効果量
 - データの変動度
 - 多重仮説検定と事後仮説

サンプルサイズの見積もりは研究に欠かせない

- サンプルサイズが小さいと,結論を出しにくい
 - サンプルサイズが大きいと,実施が難しくなる
 - 研究が動き出したら,途中の変更は難しい
- ⇒研究対象・研究デザインが決まったら,早い段階で行う

具体的な方法論は,次回以降。

今週は,概念を理解してサンプルサイズ計算の理解を深められるようにすることが目標。

仮説をたてる

- 研究テーマは,最終的にはある研究仮説という形にまとめられる
- 研究テーマへの答えを「有意差検定」という統計学的手続きに置き換える基礎を作る
- 記述的研究には必要ないが,比較を伴う研究には必要である
- 仮説は,「簡潔に」「的確に」「実施前に立てる」のが良い

研究をまとめたものが論文であり,今週の内容については,先週のランセットの論文を具体例に,仮説と統計学的解析について説明してみる

Effect of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal loss and infant death in Indonesia: a double-blind cluster-randomised trial

Background: Multiple micronutrient supplementation (MMS) is a promising approach to improve maternal and infant health in low-income countries. However, the effect of MMS on fetal loss and infant death remains unclear. We therefore undertook the SUMMIT—a double-blind cluster-randomised trial in Indonesia—to examine the effect of maternal supplementation with MMS, compared with iron-folate (IFA), on fetal loss and infant death in the setting of routine prenatal care.

Methods: We conducted a double-blind cluster-randomised trial in 10 health centres in Indonesia. Pregnant women were randomised to receive either MMS or IFA. The primary outcome was fetal loss and infant death. We used a per-protocol analysis to assess the effect of MMS on fetal loss and infant death.

Results: In the MMS group, the rate of fetal loss was 3.55% (35.5 deaths per 1000 live births) compared with 4.3% (43 deaths per 1000 live births) in the IFA group. The difference was statistically significant (p=0.04).

Conclusions: Maternal supplementation with MMS, compared with IFA, significantly reduced fetal loss and infant death in the setting of routine prenatal care in Indonesia.

SUMMIT Study Group. Lancet. 2008; 371:215-25

仮説は、題名でわかることも多い

仮説は、背景の最後の方に書いてあることが多い

Thus, additional findings from studies of maternal MMN supplementation on infant outcomes such as fetal loss and mortality are needed. Moreover, findings obtained in the context of prenatal care delivery systems would provide greater relevance compared with those obtained with unsustainable methods. We therefore undertook the Supplementation with Multiple Micronutrients Intervention Trial (SUMMIT)—a double-blind cluster-randomised trial in Indonesia—to examine the effect of maternal supplementation with MMN, compared with IFA, on fetal loss and infant death in the setting of routine prenatal care.

論文から逆に仮説を1つの文章にしてみると

「日常診療において、母体への多種微量栄養素 (MMN) 投与は、鉄剤と葉酸(IFA)投与と比較して、胎児死亡や乳児死亡を減らす」

SUMMIT研究の仮説の証明はどのようにするか?

「ランダム化の手続きにより選ばれたサンプルを調べること、対象者全体に対して仮説が正しいかどうかを調べる」時、
対象者全体(母集団)での仮説が真ならば、サンプル内でも真であるから
サンプル内での結果
MMN群: 35.5死亡/1000出生(3.55%)
IFA群: 43死亡/1000出生(4.3%)
を比較して、3.55% < 4.3%とMMN群の方が低いので、
仮説は証明できた!!
としていいのだろうか?

ある医師の反論

「私たちの経験では、IFA投与では死亡者は0人ですが、MMN群では2人死亡者がいたのでMMN投与の方が死亡率を下げるとはどうも思えません」
⇒これもまた事実であり、必ずしも間違っているとは言えない
1つの反例を呈示することで、一般化した仮説は簡単に否定できる!!!
⇒一般化した仮説を、直接証明するのは非常に難しい
自分の都合のいいデータだけを出して喜んでいてもまわりの人は納得してくれない
仮説を反証し、それがどの程度受け入れられるかを考える

「白鳥は白い」は真実か?

Black swanの発見

仮説を示すための推論の第一歩 -研究仮説から検定仮説へ-

- 仮説A:「対象者全体に対するMMN投与は、IFA投与よりも胎児死亡・乳児死亡は少ない」
が正しいとすると
- 予測B:「サンプル内において、MMN投与群の方が、IFA投与群よりも、胎児死亡・乳児死亡は少ない」
は正しい

命題として簡単に示すと、A:真⇒B:真

昔,数学で習った内容の復習

A:真⇒B:真が正しい時,次のうち正しいのはどれ?

- 1) B:真⇒A:真 (逆)
- 2) A:偽⇒B:偽 (裏)
- 3) B:偽⇒A:偽 (対偶)

答えは,3)の対偶

「サンプル内での2つの死亡率が予測通り(B:真)だったから,対象者全体に対する仮説が正しい(A:真)」と導く推論は,「逆」の推論過程であり,証明したい命題の真偽と必ずしも一致しない。

死亡率だけを比較して,結論を導けない理由

そこで,「命題と対偶の真偽が一致すること」を利用して,帰無仮説を立てる

予測B:「サンプル内において,MMN投与群が,IFA投与群よりも胎児死亡・乳児死亡は少ない」が,否定できれば

仮説A:「対象者全体に対するMMN投与は,IFA投与よりも胎児死亡・乳児死亡は少ない」は誤っていることを証明できる。

でも,証明したいのは,仮説Aであり,誤っていることを証明したいのは,仮説Aを否定する仮説である。そこで,帰無仮説Aを立てる。

基本用語の説明 帰無仮説と対立仮説

- 帰無仮説:検定で棄却するための仮説
「予測因子とアウトカムの間には関連がない」
- 対立仮説:研究者が示したい仮説
「予測因子とアウトカムの間には関連がある」

仮説検定の手順

帰無予測B:「サンプル内において,胎児死亡・乳児死亡は変わらない」が誤り

帰無仮説A:「対象者全体において,MMN投与とIFA投与では胎児死亡・乳児死亡は変わらない」が誤り

仮説Aを受け入れる(対立仮説) (P値を考慮する)

受け入れた結果が偶然生じる確率がどの程度であるかを評価する。俗な言い方をすると,「仮説をどの程度妥協して受け入れるか?」

片側仮説と両側仮説

- 対立仮説にも2種類ある
 - 両側仮説
関連・効果の向きを限定しない
例:「井戸水を飲む人と飲まない人では胃潰瘍の頻度が異なる」
「MMN投与群とIFA投与群では,乳児死亡率は違う」
 - 片側仮説
関連・効果の向きを一方向に限定
例:「井戸水を飲む人は飲まない人よりも胃潰瘍が多い」
「MMN投与群の方が,IFA投与群よりも乳児死亡率が低い」
- 統計学的厳密性という観点から片側か両側かを選ぶべきである。一般的には,よほどの根拠がない限り両側の事が多い(SUMMIT研究でも両側検定)

仮説検定のまとめ

- 仮説は,母集団を対象とし,実際の研究は,母集団の中の一部のサンプルである。
⇒命題と対偶の真偽が一致することを利用して,サンプルから母集団のことを示す
- 一般に,差の存在を,直接示すことは難しい
⇒帰無仮説を立てて,差が無いことを示す。その際に統計を利用して,対立仮説を受け入れる確率を考える