

軍艦Salisbury号での試験



- 壊血病に罹患した水兵12名
 - 同じ船内居住区へ集める
 - 同じ食事(基礎食)を提供
- 2名ずつ、6種類の追加摂取物に割り付け
 - 1リンゴジュース vs 2希硫酸錠剤 vs 3酢 vs 4海水 vs 5ナツメグ vs 6オレンジ・レモン
- 結果
 - オレンジ・レモン群が著効
 - 壊血病の原因は、後にvitamin C (ascorbic acid)不足と判明

脚気論争



高木 英克
Kanehiro TAKAKI (1849-1920)

- 当時軍隊内部で流行していた脚気について、高木は海軍医務局副長就任以来、本格的にこの解決に取り組んだ。
- 一方、脚気は細菌が引き起こす感染症であると主張していた森林太郎達と学説上の対立をみえた。

「龍驤」筑波の2つの軍艦での兵食比較実験

- 「龍驤」:白米中心
- 9か月の航海後:161名が脚気を発症、25名が死亡。



◆「筑波」:兵食を米に大麥を混ぜた
◆9か月の航海後:14名が脚気を発症、死亡者なし。

Lancet (1887) 2 86; 189 and 233.

Fisherの「実験計画法」



Ronald Fischer
(1890-1962)

Sir Ronald A. Fisher (1890-1962)

- 英国の統計学者、進化生物学者、遺伝学者
- 農業試験場における研究を題材に、現代の推計統計学 (Inferential statistics)の基礎を築いた。
- 著書
 - "Statistical Methods for Research Workers" (1925)
 - "The design of experiments" (1935)
- 主な功績
 - 分散分析 (Analysis of variance, ANOVA)の理論
 - 正規分布、Studentのt分布、Pearsonのカイニ乗分布、FisherのZ分布などの推計統計学における位置付け
 - 実験計画法 (Design of experiments)の原則を提唱

実験計画法 (Design of experiments)

Fisherが提唱した推計統計学的アプローチの原則

医学、工学、工業生産(品質管理)、実験心理学、社会調査などに広く応用されている
主なポイント

1. Comparison (比較)
介入結果は対照群(ベースライン、無治療/プラセボ群、標準治療群)と比較する
2. Blocking (ブロック化)
結果に影響する既知の因子を揃え、均質で比較可能な集団を作る。
3. Randomization (無作為化)
結果に影響し得る未知の因子を平均化する。
4. Replication (反復)
複数の結果から変動範囲と真値を推測する。
5. Orthogonality (直交性)
結果に影響する、互いに独立した要因を事前に考慮する。
6. Factorial experiments (要因分析)
複数の独立要因を効率的に評価するため、試験計画にそれらを反映させる。

臨床研究の例

慢性統合失調症患者の転倒リスク

- 統合失調症などの慢性精神疾患では薬剤性錐体外路症状の関連はよく分かっていない
- インシデント・アクシデント・レポート制度が病院で導入

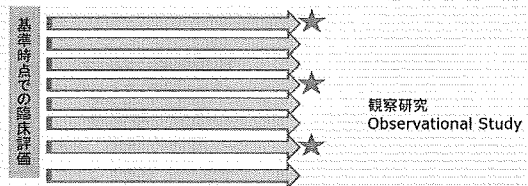
臨床疑問

- ✓ P 慢性期開放病棟入院中の統合失調症患者
- ✓ E 薬剤性錐体外路症状の重症度
- ✓ C なし
- ✓ O 転倒
- ✓ T 1年間

Nakagawa et al., 2006

予後の評価

慢性期開放女子病棟転倒リスク因子の1年追跡調査



- 慢性期開放女子病棟の入院患者 (median=13y)
- 歩行可能なDSM-IV診断:統合失調症(n=43)または統合失調感情障害(n=4) 平均年齢 65歳(41-83歳)

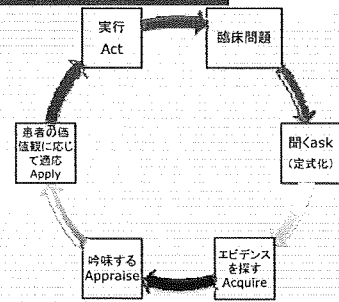
Nakagawa et al., 2006

結果

- DIEPSS (EPS重症度) が1点増えると1.91倍転倒しやすくなる
 - 2点-3.64倍
 - 3点-6.96倍
- 過体重 (BMI \geq 25) だと2.68倍転倒しやすくなる

Nakagawa et al., 2006

EBM practiceの5As



McMaster EBM workshop 2007

Evidence Based Medicineの問題点

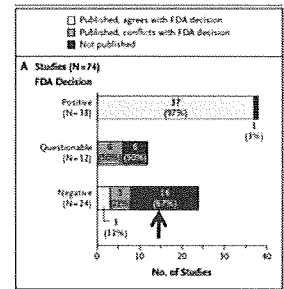
- 多忙な臨床家は情報源へのアクセスが困難
- 文献の調べ方とその吟味の仕方が難しい
- 利益相反Conflict of Interest 都合のいいデータが報告される
 - 出版バイアス
- 研究対象の大部分が、欧米の就労世代である
- 研究は、患者が望むoutcomeと必ずしも一致していない

出版バイアス

製薬会社に都合の悪いデータは報告されにくい

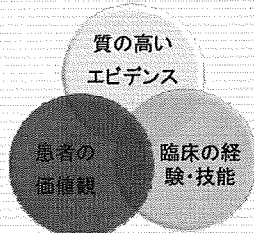
FDAでレビューされた74の抗うつ薬の治験のうち、38はpositiveな結果を示し、そのうち97% (37) が論文化されていた。

FDAのレビューで不確があるいはnegativeな結果を示されたものは、それぞれ50%、67%が論文化されていなかった。



Turner et al., Selective Publication of Antidepressants Trials and its Influence of Apparent Efficacy. NEJM 358;252-260.2008

Evidence Based Medicine



臨床判断において、

- 1) エビデンス、
 - 2) 患者の価値観、
 - 3) 臨床の経験・技能という
- 3要素を統合して、より確かな判断を行う。

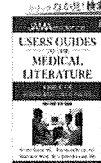
David Sackett

文献

Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. JAMA. 6732H

臨床のためのEBM入門-決定版JAMA ユーザーズガイド (増訂本) Gordon Guyatt, Drummond Rennie, 吉川 良夫 (監訳) 医学書院 (2003/08) 4200円

エビデンス精神医療-EBPの基礎から臨床まで、古川 善彦 医学書院 (2000/10)



2009年度 臨床研究基本セミナー

	EBM・臨床研究 基本	担当	前期	後期
1	臨床研究の歴史と意義	治験管理室 臨床研究基盤研究員 中川敦夫	6月3日(水)	9月9日(水)
2	臨床疑問を考える	治験管理室 臨床研究基盤研究員 中川敦夫	8月5日(水)	11月4日(水)
3	臨床研究のデザインと臨床疫学	精神保健研究所 老人精神保健科 外来研究員 木本隆裕	8月19日(水)	12月2日(水)

会場: 研究所3号館 セミナー室
時間: 16:00-17:30 (各90分)

TMC臨床研究基本セミナー
EBM・臨床研究基礎-②

第2回 臨床疑問を考える

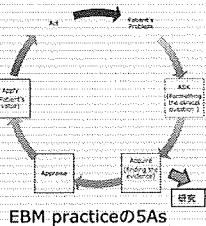
国立精神・神経センター病院 治験管理室
臨床研究基盤研究 研究員 中川敦夫

2009.8.5

医学は本質的に経験に基づく

医学研究の意義

- 新しい予防、診断、治療方法の開発や病態解明に検証が必要
 - 現在最も広く行われている治療法でさえ、特定の患者に有効か否か、さらに患者一般にとって本当に有効か否か検証が必要
- 臨床の向上のためには、臨床研究が必要



厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」および「ヘルシンキ宣言」

McMaster EBM workshop 2007

肺結核に対するストレプトマイシンの効果は？

- 1948年、Hillら英国Medical Research Council (MRC)主導の研究グループ



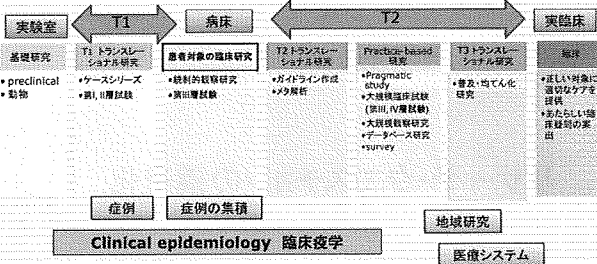
VS



ストレプトマイシン 50例

安静臥床 50例

Health Scienceの研究分野

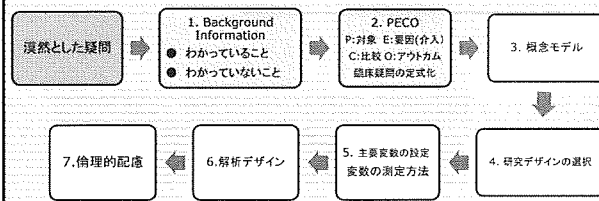


患者対象の臨床研究では
臨床疫学(clinical epidemiology)的手法が使用される

個々の患者の臨床上の予測を、その患者に似た患者群でデータを集積し、科学的手法を用いて検証していく手法

- バイアスやバラツキなどの影響を踏まえ、その検証が確かな結論であるということを検討する
- 臨床疫学は疫学研究の1つで、臨床医学clinical science(個々)と疫学epidemiology(集団)を結ぶ

患者を対象とした臨床研究実施への7つのステップ



福原俊一、「リサーチ・クエスションの作り方」臨床家のための臨床研究デザインテキスト①、NPO法人健康医療研究機構(HHOPE)、2008

「臨床研究7つの御法度」(福原、2008)

1. データをとってから研究デザインを考える(泥縄)
2. Research questionが明確、具体的ではない
3. 対象が不明確。抽出方法、組み入れ・除外基準を設定していない。
4. 主要アウトカム変数を設定していない。変数の吟味なし。
5. 変数の測定方法の信頼性と妥当性を検討しない。
6. 解析計画を事前に作成しない。サンプルサイズ、パワー、効果量を事前に設定しない。
7. 結果の解釈:統計的有意差のみで、臨床的・社会的に意味のある差がどうかを検討しない。

福原俊一、「リサーチ・クエスションの作り方」臨床家のための臨床研究デザインテキスト①、NPO法人健康医療研究機構(HHOPE)、2008

リサーチ・クエスションとは？

臨床疑問 clinical questionの種類

□ 背景疑問(科学的課題)
background question
病態生理など一般的な質問

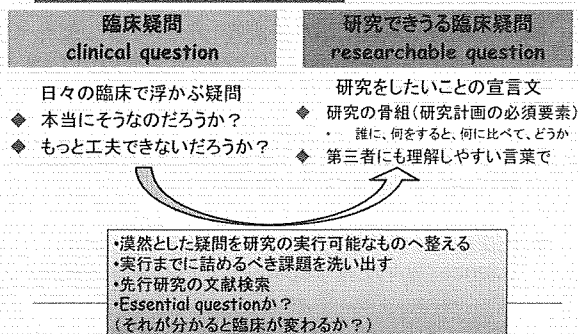
- 教科書で覚える知識
- 「アカシアって何？」

□ 前景疑問(行動的課題)
foreground question
目の前の患者さんのケアに直接

かかわるような質問

- 介入の効果は？安全性は？
(治療・予防の有効性、安全性)
- リスクは？なぜ今、この人に？
(要因・害の関連性を分析)
- これから何が起るの？
- どのくらいの同じような人がいるの？
(記述疫学研究：自然歴、予後、有病率)
- これを使うと検出はあがる？
(診断法の評価)

臨床疑問を研究の出来る形式への転換



リサーチ・クエスションの構造化

臨床疑問・研究疑問の構造化

- Patient or Clinical Problem (対象)
- Intervention (介入)/Exposure (要因)
- Comparison (比較対照)
- Outcome (アウトカム)

- Time (時間)

PICO+T **PECO+T**

PECOTとPICOTの違い

PECOT

リスク要因の同定・検証

□ 観察研究

- 対象に要因Aがあるとないものに比べて害・益が起こりやすいか?
- 対象に要因Aがあると要因Bに比べて害・益が起こりやすいか?

PICOT

治療、予防法の評価

□ 介入研究

- 対象に介入Aと介入Aなしに比べて害・益が起こりやすいか?
- 対象に介入Aをすると介入Bに比べて害・益が起こりやすいか?

King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Kiang Liu K, Lauderdale DS. Short Sleep Duration and Incident Coronary Artery Calcification. *JAMA*. 2008;300(24):2859-2866.
短時間睡眠と冠動脈石灰化の発生の関連

ORIGINAL CONTRIBUTION

Short Sleep Duration and Incident Coronary Artery Calcification

Christopher Ryan King, RN
Erin M. Knutson, PhD
Paul J. Rathouz, PhD
Steve Sidney, MD, MPH
Kiang Liu, PhD
David S. Lauderdale, PhD

Context: Coronary artery calcification is a subclinical predictor of coronary heart disease. Recent studies have found that sleep duration is associated with established risk factors for calcification including glucose regulation, blood pressure, sex, age, education, and body mass index.
Objective: To determine whether objective and subjective measures of sleep duration and quality are associated with incidence of calcification over 5 years and whether calcification risk factors mediate the association.
Design, Setting, and Participants: Observational cohort of home monitoring in a healthy middle-aged population of 495 participants from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) cohort. 474 subjects (97% black and white men and women aged 21-47 years at year 15 of the study in 2000-2001) with follow-up data at year 20 in 2005-2009. Potential confounders (age, sex, race, education, cigarette use, smoking status and mediators (glucose, blood pressure, body mass index, diabetes, inflammatory markers, alcohol consumption, depression, anxiety, self-

King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Kiang Liu K, Lauderdale DS. Short Sleep Duration and Incident Coronary Artery Calcification. *JAMA*. 2008;300(24):2859-2866.
短時間睡眠と冠動脈石灰化の発生の関連

□ 背景は?

- 睡眠時間と睡眠の質が、冠疾患の危険因子である冠動脈石灰化や高血圧、性別、年齢、教育歴、肥満等との関連が示されている。
- CTによって検出される冠動脈石灰化は、冠疾患のリスクである。

□ 研究者らは、何を明らかにしたいと考えたか?

- 主観的・客観的に評価した睡眠の量と質は、冠動脈石灰化の発生に関係するのだろうか?

□ 研究者らは、何をしましたか?

- 観察(追跡)研究を実施した。

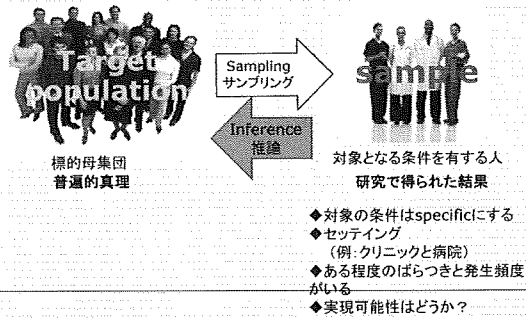
King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Kiang Liu K, Lauderdale DS. Short Sleep Duration and Incident Coronary Artery Calcification. *JAMA*. 2008;300(24):2859-2866.
短時間睡眠と冠動脈石灰化の発生の関連

- P Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Studyに参加した、シカゴ在住の健康な中年男女495人
- E 睡眠時間(より長い)
- C 睡眠時間(より短い)と比べて
- O CTで確認できる冠動脈の石灰化の発生率を調査
- T 5年間の観察期間にて

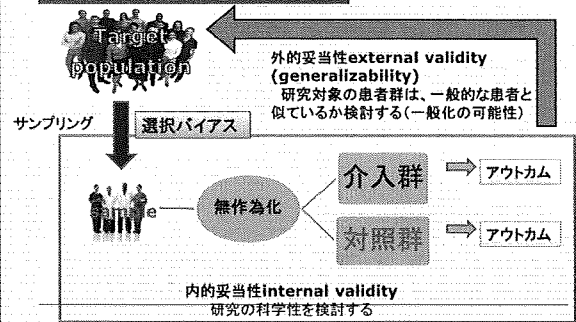
睡眠時間が1時間延長すれば石灰化発生は、0.67倍であった
—睡眠時間が1時間短くなると、リスク1.5倍あがる
【人種、性別、年齢、喫煙、教育歴、無呼吸リスクで調整しても】

対象 (PICOT, PECOT)

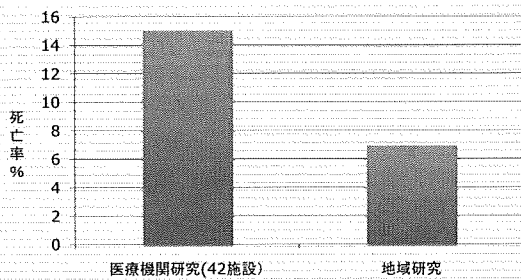
標的集団とサンプル



内的妥当性と外的妥当性



選択バイアスの例 拒食症Anorexia Nervosaの30年間死亡率



Sullivan PF et al. Mortality in anorexia. *AJP* 1995; 152:1073-1074
 Korndorfer Sr et al. Long-term survival of patients with anorexia nervosa: a population based study in Rochester, Minn. *Mayo Clinic Proceedings* 2003, 78: 278-284.

King CR, Knudson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Kiang Liu K, Lauderdale DS. Short Sleep Duration and Incident Coronary Artery Calcification. *JAMA*. 2008;300(24):2859-2866. 短時間睡眠と冠動脈石灰化の発生の関連

□ P Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Studyに参加した、シカゴ在住の健康な中年男女495人

- E 睡眠時間(ト)
- C
- O
- T
- 睡眠
- 健康な18-30歳(1985-1986年時)の心血管リスクの自然転帰に関する多施設コホート研究参加者のうち、シカゴ・コホートにて冠動脈石灰化を認めない者
 - ✓CT撮影を、開始時(2001年)と5年時(2005年)の2点実施
 - ✓開始時874名の対象のうち670名が睡眠に関する本調査への参加に同意、670名中535名が2回両方の撮影を行い、535名のうち495名が開始時に冠動脈石灰化を認めなかった
 - ✓参加者は、詳細ごとに50ドルが支払われた

介入・曝露要因 (PICOT, PECOT)

介入と曝露要因

- アウトカムとの関係を明らかにしたいもの
- (最初に思いついたものであることが多い)
- 具体的に
- 実施できるか? (feasibility)
 - 再現できるか?
 - 他の人も分かるか?

King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Kiang Liu K, Lauderdale DS. Short Sleep Duration and Incident Coronary Artery Calcification. *JAMA*. 2008;300(24):2859-2866.
短時間睡眠と冠動脈石灰化の発生の関連

P Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Studyに参加した、シカゴ在住の健康な中年男女495人

E 睡眠時間と質(良い)

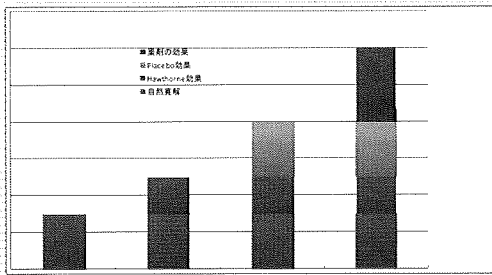
- 睡眠調査は、研究開始から3-4年目に実施
- アクチグラフ(睡眠時間計測機)を水-土の6夜計測
- 睡眠の質に関する3質問紙
 - ・Pittsburg quality index,
 - ・Epworth sleepiness scale
 - ・Berlin questionnaire

睡眠
 = 睡眠時間が1時間短くなると、リスク1.5倍あがる
 [人種、性別、年齢、喫煙、教育歴、無呼吸リスクで調整しても]

比較対照 (PICOT, PECOT)

治療効果の構成要素

I(介入)の効果を示すために比較対照が必要



比較対照

比較対照の定義・要件

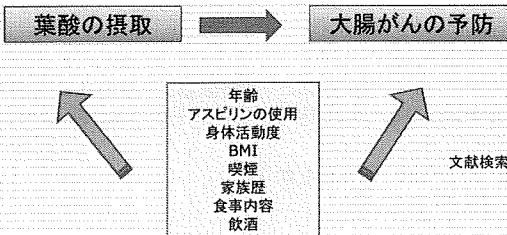
- E(曝露要因)やI(介入)なし
- もしくは、E(曝露要因)やI(介入)と異なるもの
 - 例)標準治療

それ以外はできるだけ同じ条件

交絡因子の調整が必要

交絡因子 confounder

E(曝露要因)の影響を検討するために必要



Giovannucci E, et al. *Ann Intern Med* 1998; 129:517-524.

King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Kiang Liu K, Lauderdale DS. Short Sleep Duration and Incident Coronary Artery Calcification. *JAMA*. 2008;300(24):2859-2866.
短時間睡眠と冠動脈石灰化の発生の関連

P Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Studyに参加した、シカゴ在住の健康な中年男女495人

E 睡眠時間(より長い)

C 睡眠時間と比べて(他の因子の影響を加味しても)

O CTで冠動脈石灰化の発生率を調べ

T 5年間

睡眠時間

- 交絡因子
 - ・属性:人種、性別、年齢、教育歴
 - ・飲酒歴、喫煙歴、
 - ・既往歴(甲状腺機能障害、心疾患、末梢血管疾患など)
 - ・無呼吸リスク
 - ・理学的所見など

= 睡眠時間が1時間短くなると、リスク1.5倍あがる
 [人種、性別、年齢、喫煙、教育歴、無呼吸リスクで調整しても]

アウトカム (PICOT, PECOT)

アウトカム outcome of disease

アウトカム		
死亡	death	
疾患	disease	症状、臨床化学検査値異常など
不快	discomfort	痛み、吐き気、呼吸苦、掻痒、耳鳴
障害	disability	日常生活の機能、就労や余暇
不満	dissatisfaction	疾患やその介護に伴う感情(悲しみ、怒り)
貧困	destitution	個人や社会の疾患に伴うコスト

The six D's
意味があるかどうか？

- ## アウトカム
- 妥当か？
 - 測定可能か？
 - 差は出るか？
 - 発生頻度は低すぎないか？
 - なるべく絞ること-primary outcome

- King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Kiang Liu K, Lauderdale DS. Short Sleep Duration and Incident Coronary Artery Calcification. *JAMA*. 2008;300(24):2859-2866.
短時間睡眠と冠動脈石灰化の発生の関連
- P Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Studyに参加した、シカゴ在住の健康な中年男女495人
 - E 睡眠時間(より長い)
 - C 睡眠時間(より短い)と比べて
 - O CTで確認できる冠動脈の石灰化の発生率を調査
 - T 5年
- 睡眠時間

 - CTはGE社C-150で撮影
 - 撮影は、対象を知らない者が中央センターで施行
 - 石灰化はAgaston score(石灰化の計量指標)>0と定義
 - 2週に1度施設間で測定機器のバラツキがないように校正

[人種、性別、年齢、喫煙、教育歴、無呼吸リスクで調整しても]

看護研究の例

擦式アルコール製剤vs.抗菌石鹸手洗い

Quality Improvement

Handrubbing with an alcohol based solution reduced healthcare workers' hand contamination more than handwashing with antiseptic soap

Background
Healthcare workers' hands are a major source of nosocomial infections. Hand hygiene is essential to reduce the risk of infection. Alcohol based hand rubs are more effective than antiseptic soap for hand hygiene.

Objective
To determine the effect of handrubbing with an alcohol based solution on reducing hand contamination during routine patient care.

Design
A randomized controlled trial was conducted in a tertiary care hospital in Japan.

Setting
A tertiary care unit in a university hospital in Japan.

Participants
Clinical nurses and physicians who were performing routine patient care.

Intervention
The study was conducted in a tertiary care unit in a university hospital in Japan. The study was conducted in a tertiary care unit in a university hospital in Japan.

Measures and Main Results
The study was conducted in a tertiary care unit in a university hospital in Japan. The study was conducted in a tertiary care unit in a university hospital in Japan.

- Moralejo D, Juli A. Handrubbing with an alcohol based solution reduced healthcare workers' hand contamination more than handwashing with antiseptic soap. *Evid. Based Nurs.* 2003;6:54
- 背景は？
感染予防に最も効果のある単一の方法は、水洗手洗いであるが、そのコンプライアンスは悪い。
 - 臨床疑問は？
日常ケアにおいて、擦式アルコール製剤での手指消毒は、標準的な抗菌石鹸による水洗手洗いと同じくらい手の汚染を減らすか？
 - 研究者らは、何をしたか？
無作為化割り付け試験

Moralejo D, Jull A. Handrubbing with an alcohol based solution reduced healthcare workers' hand contamination more than handwashing with antiseptic soap. *Evid. Based Nurs.* 2003;6:54

- P フランスの3つ大学病院の集中治療室に勤務する23名の研究に参加を希望した看護師
 - 5人の患者に直接に接触する看護ケアを1セッションとして観察
 - I (水洗手洗いなし)擦式アルコール製剤での手指消毒-12名
 - C 抗菌石鹸による水洗手洗い-11名
 - O 手の表在菌の48時間培養での菌数を測定をケア前後に施行
 - 59セッション(擦式アルコール)vs.55セッション(抗菌石鹸)
 - ✓ 菌数の減少 83% (擦式アルコール) > 58% (抗菌石鹸)
- p=0.012

臨床疑問の作成

23歳の男性が「自殺しろ」という幻聴を認め、急性期病棟に入院となった。入院後、統合失調症の診断が確定した。大麻使用の既往あり。父が統合失調症の家族歴。

- 治療？
- 予後？

背景質問
「統合失調症とは何か？」

PICO/PECOの例

治療に関する臨床疑問の例

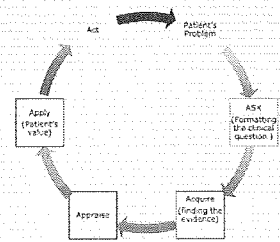
PICO	
患者 Patient	統合失調症患者において
介入 Intervention	ECTは
対照 comparison	ECTをしないことと比べて
アウトカム outcome	ECT後に入院期間の短縮化と関連する

予後に関する臨床疑問の例

PECO	
患者 Patient	急性期統合失調症患者において
暴露 Exposure	暴露 大麻の中毒は
対照 comparison	対照 大麻中毒のない患者に比べて
アウトカム outcome	アウトカム 再入院率の上昇と関連する

まとめ

- 日々の臨床現場での疑問や問題を考える
- 臨床疑問を研究できる形へ転換
- PICOT/PECOT

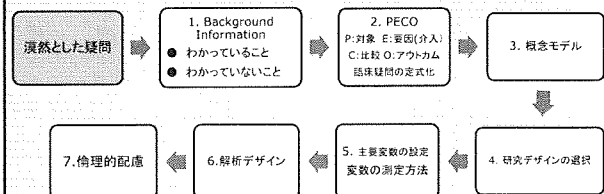


「臨床研究7つの御法度」(福原, 2008)

1. データをとってから研究デザインを考える(泥縄)
2. **Research question**が明確、具体的ではない
3. 対象が不明確。抽出方法、組み入れ・除外基準を設定していない。
4. 主要アウトカム変数を設定していない。変数の吟味なし。
5. 変数の測定方法の信頼性と妥当性を検討しない。
6. 解析計画を事前に作成しない。サンプルサイズ、パワー、効果量を事前に設定しない。
7. 結果の解釈: 統計的有意差のみで、臨床的・社会的に意味のある差がどうかを検討しない。

福原優一, 「リサーチ・クエスションの作り方」(臨床家のための臨床研究デザインテキスト), NPO法人健康医療研究機構(HOPE), 2008

患者を対象とした臨床研究実施への7つのステップ



福原優一, 「リサーチ・クエスションの作り方」(臨床家のための臨床研究デザインテキスト), NPO法人健康医療研究機構(HOPE), 2008

参考書籍

リサーチ・クエスチョンの作り方

福原 俊一 (著)

定価: 2,100円(本体価格2,000円+税)

単行本: A5版 112ページ

出版社: NPO法人健康医療評価研究機構
(iHope): (2008/8/13)

ISBN-13: 978-4903803029



第3回 臨床研究のデザインと臨床疫学

TMC 臨床研究基本セミナー (EBM・臨床研究基礎)
2009.08.19

米本 直裕

はじめに

- 臨床研究ってなんですか？
- 臨床研究で大事なことはなんですか？

臨床疫学の方法論、特に「研究デザイン」

2

臨床研究ってなんですか？

- 質問紙調査、アンケート調査、実態調査
- 医療行為、公衆衛生・保健活動の報告
- 疫学研究
- 臨床試験
- Evidence Based Medicine (EBM)
- 治験 ...

3

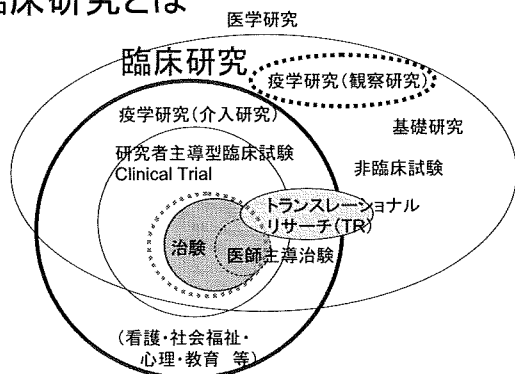
臨床研究って？

- 医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的
- 医学系研究であって、人を対象とするもの
 - 「医学系研究」には、医学に関する研究とともに、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、予防医学、健康科学に関する研究が含まれる

(臨床研究に関する倫理指針)

4

臨床研究とは



5

臨床研究において大事なこと

- 疫学・統計的な問題
 - どんな人を、いつ、どうやって評価するの？
 - どのくらいの数の人を調べる必要があるの？
- 倫理的な問題
 - 守るべきガイドラインは？
 - 行うべき手続きは？
- 運営的な問題
 - どんなスタッフ、組織が必要？

6

研究計画書の必要性

- 研究計画書を書く
 - 「臨床研究を行うために必要なこと」全て
 - 情報の整理し、記録に残す
 - 研究に関する情報を共有する
 - 事前に決められることは全て決めておく
 - 研究で起こりうる問題を防ぐ
 - 倫理審査を受けるために必要

7

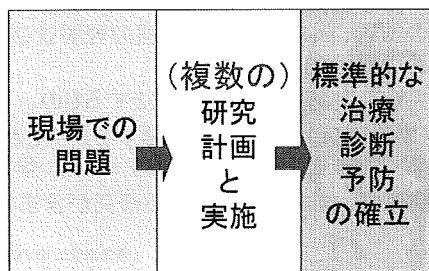
研究計画書になにを書くの？

- 研究の概要
- 研究の背景
- 研究の目的
- 実施期間、実施時期、実施場所
- 対象集団の設定
- 倫理的配慮
- 目的に対応したエンドポイント
- 研究実施手順
- 統計解析の方法
- 必要な参加者数
- 研究組織

研究計画書は大事なことを網羅している

8

臨床の疑問から実践へ



9

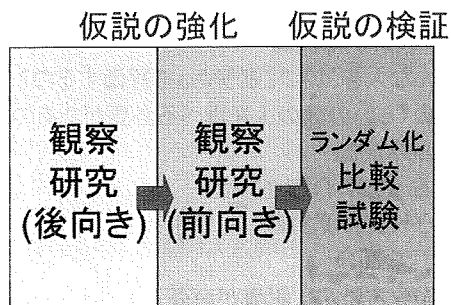
臨床研究の目的とデザイン

- 探索的, 仮説生成型
 - 観察研究(後向き, 前向き)
 - 仮説を生成, より強い証拠の仮説を作る
- 仮説検証型
 - 介入研究(ランダム化比較試験)
 - 仮説が正しいかを検証する

研究の目的とデザインは対応している

10

臨床研究のステップとデザイン

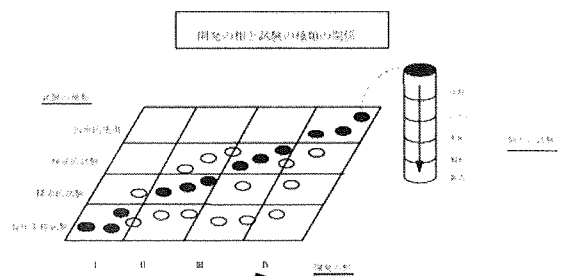


11

医薬品の開発(治験)

図1

(ICH E8 臨床試験の一般指針から)



12

臨床研究において大事なこと

- 疫学・統計的な問題
 - どんな人を、いつ、どうやって評価するの?
 - どのくらいの数の人を調べる必要があるの?
- 倫理的な問題
 - 守るべきガイドラインは?
 - 行うべき手続きは?
- 運営的な問題
 - どんなスタッフ、組織が必要?

13

研究計画書になにを書くの?

- 研究の概要
- 研究の背景
- 研究の目的
- 実施期間、実施時期、実施場所
- 対象集団の設定
- 倫理的配慮
- 目的に対応したエンドポイント
- 研究実施手順
- 統計解析の方法
- 必要な参加者数
- 研究組織

14

質の高い臨床研究のために

- 偏り(バイアス)を小さくする
 - 妥当性の確保
 - 比較の妥当性
- 広い対象に適用できる結論を得る
 - 外部妥当性、一般化可能性
- バラツキを小さくする
 - 精度を高くすること(偶然誤差の影響を除く)
 - 適切なサンプル数

研究デザインによって決まる

15

研究のデザインの種類

- 研究の統合: システマティックレビュー, メタアナリシス
- 実験研究: 介入研究
 - ランダム化比較試験
 - クラスターランダム化比較試験
 - (非ランダム化の)比較介入試験
- 観察研究: 疫学研究
 - 前向きコホート研究
 - 後向きコホート研究
 - ケースコントロール研究
 - 症例集積(ケースシリーズ)
 - 実態調査, アンケート調査

質が高い
↑
エビデンスの強さ

16

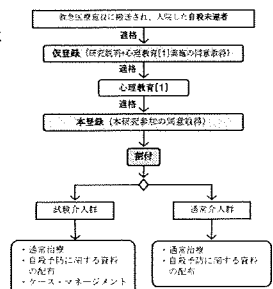
King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Kiang Liu K, Lauderdale DS. Short Sleep Duration and Incident Coronary Artery Calcification. *JAMA*. 2008;300(24):2859-2866. 短時間睡眠と冠動脈石灰化の発生

- P Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Studyに参加した、シカゴ在住の健康な中年男女 495人
 - E より長い睡眠時間(アクチグラフで計測)
 - C より短い睡眠時間と比べて
 - O CTで確認できる冠動脈の石灰化の発生率の比較
 - T 5年間の観察期間 コホート研究
- 1時間睡眠時間が延長すれば石灰化発生は、0.67倍になる(1時間睡眠時間が短縮すれば1.5倍リスクがある)。
[人種、性別、年齢、喫煙、教育歴、無呼吸リスクで調整]

17

ACTION-J: 自殺企図の再発防止に対する複合的ケースマネジメントの効果 ~多施設共同による無作為化比較研究~

- 目的
救急医療施設に搬送された自殺未遂者に対して、試験介入としてケースマネジメントを行い、試験介入が通常介入と比較して自殺企図再発の防止に効果があるかどうかを検証する
- 評価項目
1) 主要評価項目
・自殺企図(自殺既遂、及び未遂)の再発
2) 副次評価項目
・全死亡(死因を問わない死亡)
・自殺企図再発の回数
・精神的状況の評価における各尺度スコア
- 目標対象者数
(各群 560例、合計1120例)
各群 421例、合計842例



18

介入の比較:ランダム化

- ランダム化
 - 個人を介入(治療)群と非介入群にある乱数に従ってランダムに割りつけ:実験研究(介入研究)
 - 比較の妥当性が最も高く確保する方法
 - 医療者,患者はどちらの治療か決められない
 - Equipoise の必要: どちらの介入がよいかわからない
- 非ランダム化
 - 対象者を2つの群(介入)にわけ比較(介入研究)
 - 1つの群を介入(介入研究)[過去とのデータ等と比較]
 - 治療した群としていない群の比較(観察研究)

19

なぜランダム化が必要か

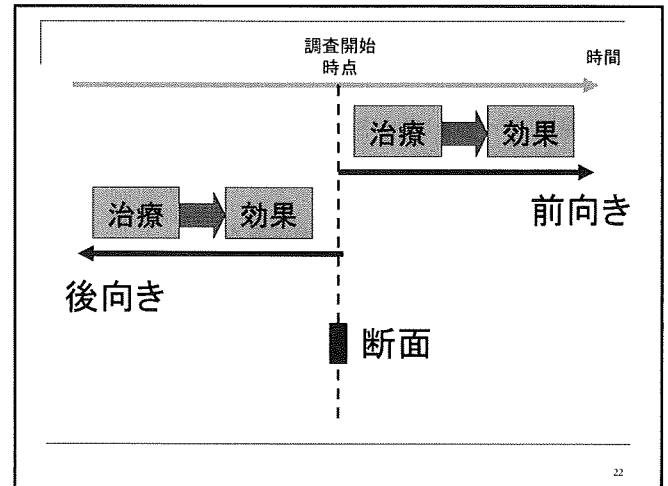
- 比較の妥当性を確保する
 - 最もよいコントロール
 - わかっているリスク因子だけでなく、わかっていないリスク因子についても、比較可能なグループを作成する
- 仮説検定
 - ランダム化は仮説検定(P値)の方法が妥当である根拠を与えてくれる

20

前向きと後向き:研究のデザイン

- データをどのように集めるか?
- 時間の向き
 - 前向き Prospective
 - 今はない資料をこれからデータ入手する
 - 後向き Retrospective
 - すでにある資料からデータ入手する
 - 一時点(断面) Cross-sectional
 - 時間軸(因果関係)は無視、実態を把握する
 - 実態調査, 一般的なアンケート調査

21



22

研究デザインの違い:研究の質

- 介入の比較方法
 - 介入群と対照群の比較方法に「比較の妥当性」があるか?
 - 質の高い妥当性にはランダム化が必要
- 前向きか後向きか
 - データの精度,確からしさ
 - 必要な目的のために,そろった基準でデータが得られるか?,データの欠測
 - データの取り方によるエラー(バイアス)

23

エンドポイント(アウトカム)

- 研究で調べたい評価項目のこと
 - 主要なエンドポイント Primary Endpoint
 - 目的に対応、通常ひとつ
 - 探索的に複数調べたい場合は
 - 副次的エンドポイント Secondary Endpoint
- 評価時期:ある時点での、時間経過
- 評価目的:安全性 Safety,有効性 Efficacy,有用性 Effectiveness

24

統計解析の方法を選ぶ

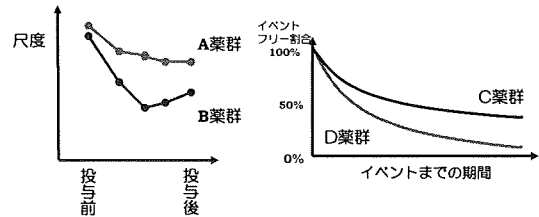
- 研究のデザイン
 - いつ,どのように集めているか, サンプルング
 - エンドポイントの種類
 - マーカー等の測定値の値 (0, 1, ... 50 ... 100..)
 - 発症や死亡の有無
 - 重症度やQOL尺度 (なし(0), 軽症(1), 中等度(2), 重度(3) ...)
 - 発症や死亡までの時間

研究デザインによって統計解析も決まる

25

エンドポイント(アウトカム)とデザイン, 統計解析

- 評価の方法によって, デザインも統計解析の方法も異なる



Repeated ANOVA, Mixed Effect Model Survival Analysis, Log-rank test

26

何人調べないといけないの?

- サンプルサイズ Sample size
 - 主要なエンドポイントで設定
 - 今までの情報から効果の程度を予想
 - データから誤って差がある/なしとしてしまう可能性を考慮 (α エラー, β エラー)
 - 統計学的に妥当な差が認められる人数を計算することができる
 - どんな研究デザインか, 統計解析を使用するかで計算方法は違う

27

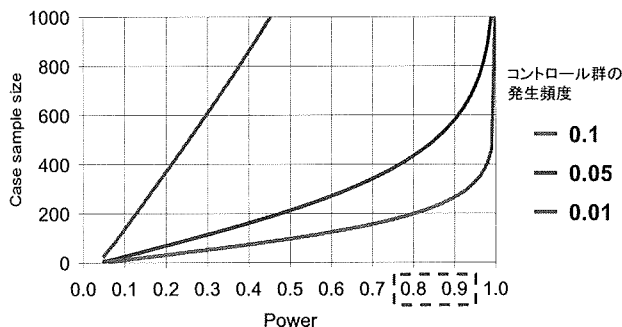
サンプル数の設定: 2つのエラー

- α エラー: あわてんぼう
 - 本当は差がないのに, あわてて「差がある」とする間違い
 - 有意水準: 通常, 両側5%
- β エラー: ぼんやりもの
 - 本当は差があるのに, ぼんやりして「差がある」ことを見逃す間違い
 - 検出力: Power ($1 - \beta$ エラー): 80-90% で設定
事前のサンプルサイズの設定でのみ確保可能

28

疾患の発生頻度と必要なサンプル数

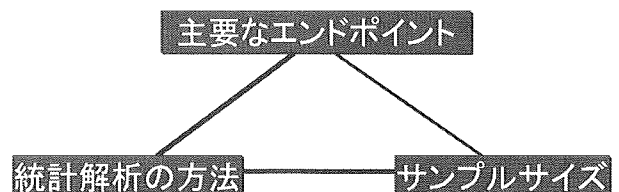
介入効果が2倍(リスク比2)の検証に必要な1群のサンプル数と統計学的検出力



検証的な研究では大規模なデータが必要

29

計画時に決めておく



最初に決めましょう

30

精神・神経領域の臨床研究

- 薬剤・機器だけでなく, CBTなどの行動介入もあり
 - 治療のコンプライアンス, 状態による治療の変化
 - 集団単位での介入, 種類の違う介入同士の比較
 - 追跡調査の難しさ
 - アウトカムの評価: 尺度, 操作的診断
 - 評価のばらつき, 信頼性の検討
 - 時点ごとの繰り返し測定
- 身体疾患の臨床研究よりもバイアスの影響を受けやすく, デザインや評価も難しい

31

臨床研究において大事なこと

- 疫学・統計的な問題
 - どんな人を、いつ、どうやって評価するの?
 - どのくらいの数の人を調べる必要があるの?
- 倫理的な問題
 - 守るべきガイドラインは?
 - 行うべき手続きは?
- 運営的な問題
 - どんなスタッフ、組織が必要?

32

研究計画書になにを書くの?

- | | |
|------------------|------------------|
| ■ 研究の概要 | ■ 目的に対応したエンドポイント |
| ■ 研究の背景 | ■ 研究実施手順 |
| ■ 研究の目的 | ■ 統計解析の方法 |
| ■ 実施期間、実施時期、実施場所 | ■ 必要な参加者数 |
| ■ 対象集団の設定 | ■ 研究組織 |
| ■ 倫理的配慮 | |

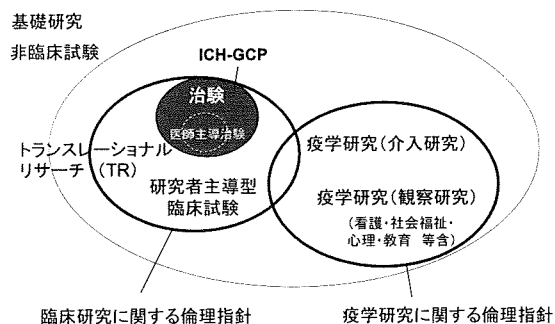
33

臨床研究と倫理

- 患者と研究者を守るための規則
 - ヘルシンキ宣言
 - 薬事法
 - GCP Good Clinical Practice
 - ガイドライン
 - ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)ガイドライン
 - 臨床研究に関する倫理指針
 - 疫学研究に関する倫理指針
 - 遺伝子治療臨床研究に関する指針
 - ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

34

人を対象とする医学系研究



35

臨床試験登録の必要性

- 出版バイアスの防止
 - 期待した効果, 結果がでなかった研究は公表されにくい
- 研究計画, 実施の妥当性
 - 期待した結果になるよう, 都合よく結果をまとめていないか
- 研究倫理上の義務
 - 「ヘルシンキ宣言」(2008改訂)
 - 臨床研究に関する倫理指針
 - 日本の厚生労働科学研究費補助金では(平成19年度以降)は登録が義務化

36

ヘルシンキ宣言[2008改訂] (B.すべての医学研究のための諸原則)

17. 不利な立場または脆弱な人々あるいは地域社会を対象とする医学研究は、研究がその集団または地域の健康上の必要性と優先事項に応えるものであり、かつその集団または地域が研究結果から利益を得る可能性がある場合に限り正当化される。
18. 人間を対象とするすべての医学研究では、研究に関わる個人と地域に対する予想するリスクと負担を、彼らおよびその調査条件によって影響を受ける他の人々または地域に対する予見可能な利益と比較する慎重な評価が、事前に行われなければならない。
19. すべての臨床試験は、最初の被験者を募集する前に、一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。
20. 医師は、内在するリスクが十分に評価され、かつそのリスクを適切に管理できることを確信できない限り、人間を対象とする研究に関与することはできない。医師は潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合は、直ちに研究を中止しなければならない。

37

臨床研究に関する倫理指針 -第2 研究責任者の責務等(臨床試験登録)

5. 研究責任者は、第1の3(1)①及び②に規定する研究であって、侵襲性を有するものを実施する場合には、あらかじめ、登録された臨床研究計画の内容が公開されているデータベース(国立大学附属病院長会議、財団法人日本医薬情報センター及び社団法人日本医師会が設置したものに限る。)に当該研究に係る臨床研究計画を登録しなければならない。ただし、知的財産等の問題により臨床研究の実施に著しく支障が生じるものとして、倫理審査委員会が承認し、臨床研究機関の長が許可した登録内容は、この限りではない
- UMIN-CTR 臨床試験登録システム
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

38

小児・青年期への抗うつ剤SSRI投与と 重篤な有害事象の関連性

- 抗うつ剤SSRI(選択的セロトニン阻害剤)
 - 欧米で1980-90年代に販売承認
 - 日本は1999年以降
- 重篤な有害事象
 - 重篤な離脱反応:2001年以降に患者団体から
 - 英国BBCが特集番組
 - 2003年 18歳未満の大うつ病では禁忌、勧告
- 2004年6月 米国NY州検事総長Spitzer氏がパロキセチンの小児臨床試験データ隠蔽を提訴、和解
 - 臨床試験の登録と公開が条件

39

臨床試験登録の開始:ICMJEの発表

- 2004年9月,医学雑誌編集者国際会議(ICMJE: International Committee of Medical Journal Editors)および British Medical Journal の声明
 - 世界的に高名な雑誌が声明を掲載
 - NEJM, JAMA, Lancet, ...
 - その後,約660誌が採用
- 臨床試験データベースに登録していない研究は掲載せず!
 - 当初は検証的介入試験(ランダム化比較試験)が対象だったが,現在はすべての介入試験が対象に
 - 観察研究等でも登録

40

臨床試験登録データベース:登録項目

- 最小限登録が必要な項目 Minimum data set
 - 試験識別番号,2次識別番号,簡略名,正式名
 - 対象疾患,介入と対照,主要評価項目,副次評価項目,適格・除外基準,研究デザイン
 - 登録日,開始予定日,目標参加者数
 - 倫理委員会の承認,研究費提供元,試験実施責任組織,共同実施組織,試験の問い合わせ先,試験責任者の連絡先,進捗状況

研究デザイン等情報の登録が必要

41

各国の臨床試験登録データベース

- 米国 Clinical.gov
 - <http://clinicaltrials.gov/>
 - 67000件157カ国から登録(2009年1月末)
- 欧州,カナダ ISCTRN
 - <http://www.controlled-trials.com/isrctn/>
 - 7724件(2009年6月)
- 日本 UMIN
 - <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
 - 1971件(2009年6月)

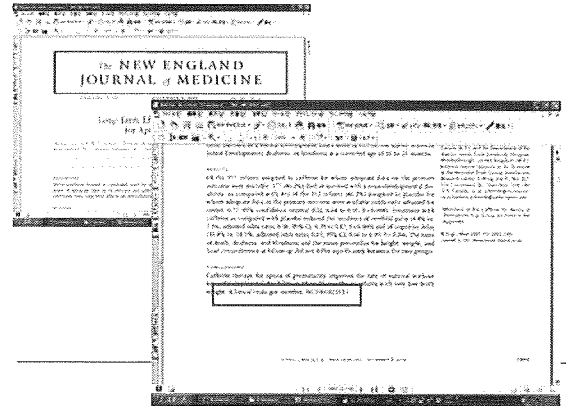
42

臨床試験登録と公開をめぐる動き

- 2007年9月 米国FDA法改定 (Section 801)
 - 全ての臨床試験(第II相試験以降,小児は市販後調査も)は開始前に臨床試験登録データベースに登録義務
 - 結果,重篤な有害事象も登録義務(2010年まで移行措置)
 - 罰則規定(10000\$の罰金,罰則対象者の公開)
- 2008年11月 臨床試験登録簿およびデータベースを介した臨床試験情報の開示に関する共同指針改定:国際製薬団体連合会(IFPMA)
 - 全ての検証的試験に加え,有効性を見る全ての探索的介入試験に拡大

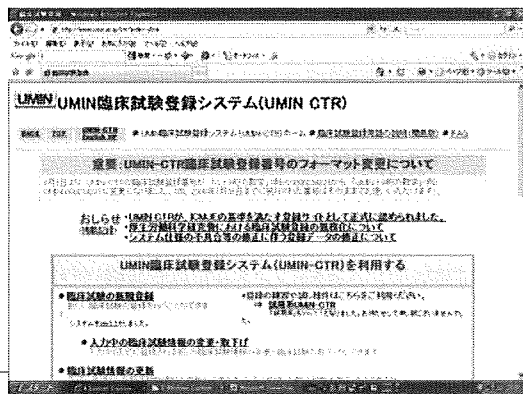
43

最近の論文の例:登録IDの記載



44

UMIN-CTR 臨床試験登録システム



45

臨床研究において大事なこと

- 疫学・統計的な問題
 - どんな人を、いつ、どうやって評価するの?
 - どのくらいの数の人を調べる必要があるの?
- 倫理的な問題
 - 守るべきガイドラインは?
 - 行うべき手続きは?
- 運営的な問題
 - どんなスタッフ、組織が必要?

46

研究計画書になにを書くの?

- 研究の概要
- 研究の背景
- 研究の目的
- 実施期間、実施時期、実施場所
- 対象集団の設定
- 倫理的配慮
- 目的に対応したエンドポイント
- 研究実施手順
- 統計解析の方法
- 必要な参加者数
- 研究組織

47

臨床研究に必要な組織

- 主任研究者 Chairman, Principal Investigator
- 運営委員会 Steering Committee
- 各実施施設 Participating Unit
- 独立データモニタリング委員会
Advisory Board / Data Safety Monitoring Board
- コーディネーティングセンター /
データセンター/ 臨床研究センター
Coordinating Center / Clinical Research Institute

48

臨床研究に関わる人材

- 主任研究者 Chairman, Principal Investigator
- 施設責任者 Site Managers
- プロジェクトマネージャー Project Manager
- CRC: Clinical Research Coordinator
 - リサーチナース Research Nurse
- 生物統計家 Biostatistician
- 疫学者 Epidemiologist
- データマネージャー Data Manager etc...

49

臨床研究における生物統計家の役割

- 研究計画書, 作業手順書の作成, 改編
 - 事前の研究デザイン, アウトカム, 統計解析の検討, 研究目的との整合性の確認
 - 対象の選定やサンプルサイズの妥当性
 - 倫理委員会への対応
- 研究進捗管理: データセンター, 事務局への指示
 - イベントモニタリング, イベント判定
 - データ安全性委員会の準備
- 統計解析: 解析計画書の作成, 中間解析, 最終解析

50

なぜ研究組織を記載するのか

- 誰が研究者として参加していますか?
 - 大規模, 多施設になればなるほど...
- 研究の責任者は誰ですか?
- それぞれの役割は?
 - 誰が患者さんに接触するか
 - データの入力, 管理は誰がするか
 - データの解析は誰がするか ...
- 客観的な外部からの評価は?

研究デザインも関係する

51

これからの臨床研究に求められるもの

- 多施設の大規模なランダム化比較試験
 - 迅速に検証的で実践的な結果を得るには
 - トランスレーショナルリサーチとの関連
- 大規模な前向きのコホート研究
 - 研究組織と運営管理, 試験専門家の関与
 - 事前の周到な研究計画, 研究のモニタリング, プロジェクト管理
 - 研究は1つの「プロジェクト」: 研究者個人だけでなく, チームや組織として取り組むことが必要

52

ライフコースの臨床疫学研究

- 母体, 出生前後の要因が青年, 成人期以降の精神健康に影響することが注目されている
- 青年, 成人期から老年期への影響も
 - 諸外国では出生コホート研究を用いた成果が発表されている
 - 数千~万人規模の大規模な出生コホート研究が必要
 - 数年~数十年の追跡が必要

53

最後に: 良い臨床研究とは

- 良い研究は「介入が有効であった」ことを示した研究ではなく...
 - 「今までわからなかった問題が何かわかった」研究
- そのためには、質の高い研究、「研究デザイン」の検討が必要です

54

参考文献

- ロスマンの疫学-科学的思考への誘い 矢野栄二, 橋本英樹訳 篠原出版新社.
- 宇宙怪人しまりす 医療統計を学ぶ 佐藤俊哉 岩波科学ライブラリー114.
- NIH臨床研究の基本と実際 井村裕夫監修 丸善
- 医学的研究のデザイン第2版 木原雅子,正博訳
メディカルサイエンスインターナショナル
- 臨床疫学-EBM実践のための必須知識第2版 福井次矢監訳
メディカルサイエンスインターナショナル

55