

## 横断研究(Cross Sectional Studies)

- 対象集団のある一時点において、危険因子と疾患の有病率 (prevalence) をみる

## 喫煙と冠動脈疾患 (CHD) の関係 1956年のFHSデータより

	CHD		合計	CHDの有病率 (prevalence)
	あり	なし		
喫煙者	86	2095	2181	$\frac{86}{2181}$ = 0.0394
非喫煙者	108	2145	2253	$\frac{108}{2253}$ = 0.0479

### どのように解釈するか？

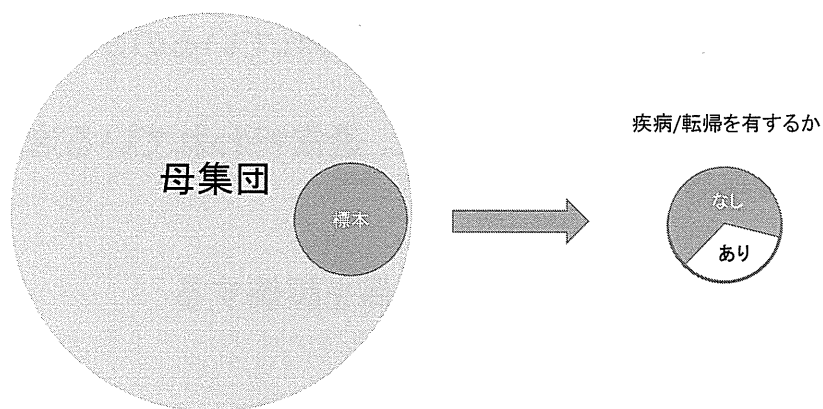
- タバコを吸うと、心血管病のリスク(発生率、incidence)が低下する？
- タバコを吸って心血管病を発症すると、早死にする？

本当のところはわからない

## 横断研究の問題点

- バイアス
- 交絡
- 偶然
  - これらの影響を受けやすい

有病率研究(prevalence study)と横断研究(Cross Sectional Studies)は同意義



有病率(prevalence)はわかるが、発生率(Incidence)は、わからない

## 実験研究 vs. 観察研究

- 疫学研究は大きく分けて2種類に分類される
  - 実験研究(Experimental Studies)
  - 観察研究(Non-Experimental Studies)
- ある治療(暴露, exposure)の効果(アウトカム, outcome)を判定する場合、

例)“低用量アスピリンを服用することで、虚血性心臓病の発症を防ぐことができるか?”  
という研究を考える

- 実験研究: ある対象集団にランダム化(無作為化)を行った後、低用量アスピリンを服用する群と、プラセボ(偽薬, placebo)を服用する群に振り分ける
- 観察研究: 低用量アスピリンを服用している人と服用していない人を見つけて、集めてくる
  - 低用量アスピリンを服用する最初のきっかけは、個人の判断、医師の勧めなど、さまざまな交絡因子(confounders)の可能性が否定できない

## ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial, RCT)

- 実験研究でもっともよくおこなわれているのが、ランダム化比較試験
- 通常は、新しい治療方法と、通常行われている治療法を比較する
- 暴露因子とアウトカムの関係性を評価する
  - 交絡因子がない
  - バイアスがない

## Austin Bradford Hill (1897-1991)

- 英国の疫学者、統計学者
- 世界初のランダム化比較試験を行った (BMJ 1948)
- 肺結核の治療
  - 当時の標準療法だったベッド上安静 (55人)
  - VS
  - 新しい治療法のストレプトマイシンを追加 (52人)

### BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

#### STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

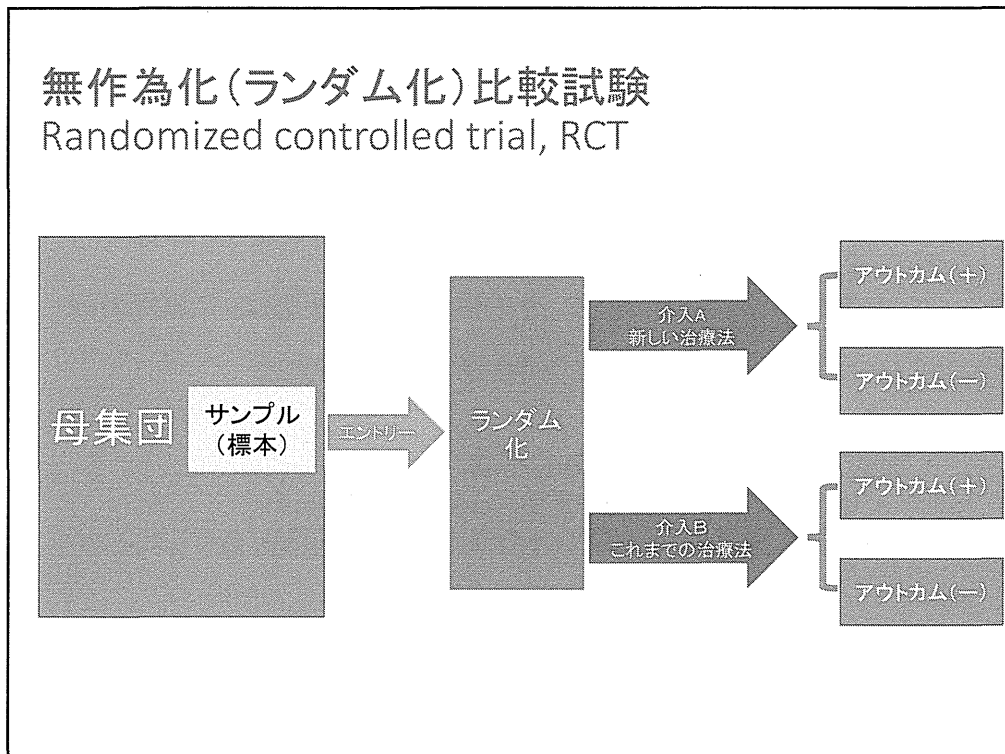
The following gives the short-term results of a controlled investigation into the effects of streptomycin on one type of pulmonary tuberculosis. The inquiry was planned and directed by the Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, composed of the following members: Dr. Geoffrey Marshall (chairman), Professor J. W. S. Blacklock, Professor C. Cameron, Professor N. B. Capon, Dr. R. Cruickshank, Professor J. H. Gaddum, Dr. F. R. G. Heat, Professor A. Bradford Hill, Dr. L. E. Houghton, Dr. J. Clifford Hoyle, Professor H. Raistrick, Dr. J. G. Scadding, Professor W. H. Tyler, Professor G. S. Wilson, and Dr. P. D'Arcy Hart (secretary). The centres at which the work was carried out and the specialists in charge of patients and pathological work were as follows:

Brompton Hospital, London.—Clinician: Dr. J. W.

Bangour Hospital, Bangour, West Lothian.—Clinician:



## 無作為化(ランダム化)比較試験 Randomized controlled trial, RCT



## RCT(ランダム化比較試験)の問題 倫理上の問題

- ランダム化比較試験を含む実験研究では、倫理上の問題が大きな課題となる
- 無作為に割り付けるため、半分に新しい治療法を行う、残り半分にこれまでの治療法を行うといったことが正当化される確信があるか？
- 無作為割り付けを行う方法が、適正であるか
- インフォームド・コンセントの取得
- 安全性とデータをモニターする委員会
  - 途中で結果が明らかになれば、中止する

## 二つの治療法について、 治療効果を比較する

- 治療効果を比較するための原則
  - 治療法の違いを除いて、その他の重要な要因は、二群間で似通っている
  - 比較する二群は、平均すると似ているということ
- 無作為化(randomization)とは
  - 患者は、どちらの治療を受ける可能性も等しい
  - 医師も患者も、どちらの治療法が、これから割り当てられるのか、知らない

## 無作為化

### 利点

- 意識下のバイアスを除く
  - 医師や患者の選択
- 無意識化のバイアスを平均化する
- 比較するグループは、平均すると似通っている
  - 不均一性が同じ

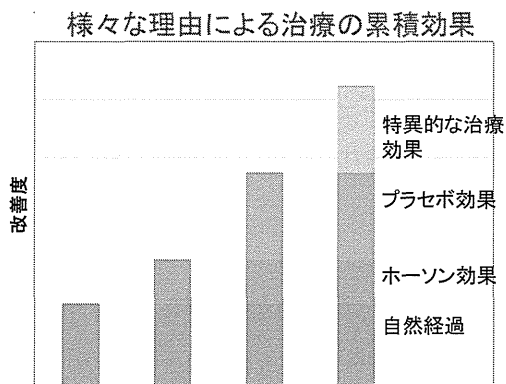
### 欠点

- 倫理的問題
- 医師患者関係の障害
- 複雑な手間
- 大抵の研究では、比較するグループは、平均すると似通っている
  - ランダム化すれば、似通ったグループになることを、保証するものではない
  - ランダム化の失敗??

## 盲検化

- 被験者(患者)および/または測定者(医師)に、どの治療が施行されているかを特定されないようにしたり、検査や測定結果が知られないようにしたりすることによって、バイアスを抑える手法。
- 割り付けを無作為化しても、検査所見などを評価する人が先入観を持って判断したり、被験者が対照群か実験群かを知ると、バイアスのかかった結果となる。(盲検化と言わずにマスキング masking ということもある。)
- 盲検化とはどちらの群であるか、どちらの治療法であるかなどを、目隠しするという意味。(無作為化とは異なる。)
- 医師(測定者)は知っていて、患者(被験者)だけが知らない「単盲検」(single blind)
- 医師と患者の両者が知らない「二重盲検」(double blind)
- 試験を盲検化せず行う、開放ラベル(open label)試験もある
  - PROBE(Prospective, Randomized, Open-label, Blinded Endpoint)試験

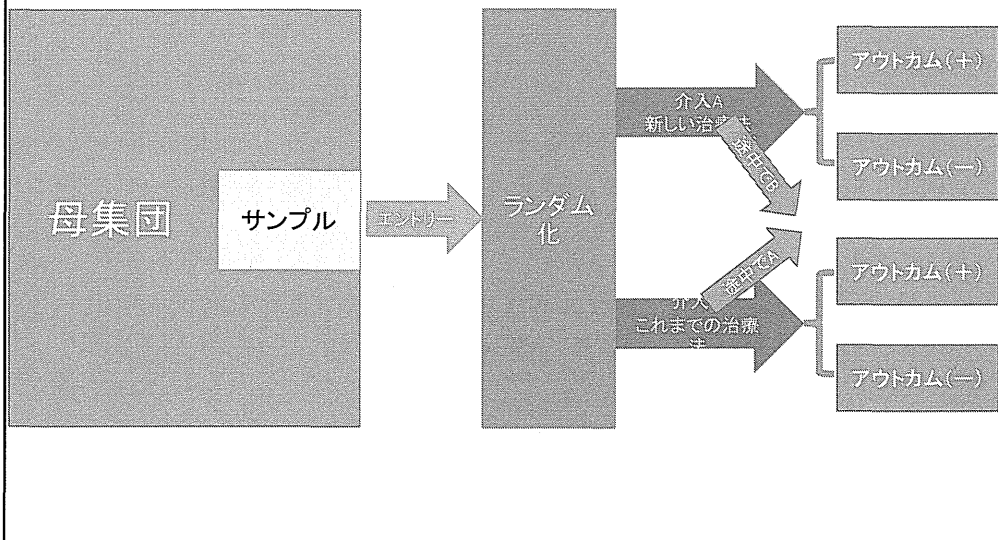
## 治療効果を評価する： ホーソン効果とプラセボ効果



- 治療効果を評価することは容易ではない
- 人間は研究対象となって観察を受けると、自分の行動を変化させる傾向がある
  - ホーソン効果(Howthorne effect)
- 糖や澱粉、生理食塩水など、薬理作用のないものによりもたらされる症状や効果もある
  - プラセボ効果(placebo effect)
- 治療効果は、様々な要因が累積したものである

## 無作為化比較対照試験

Randomized controlled trial (RCT)、どのように解析すべきか？



## データ解析にあたっての問題

治療企図分析 (Intention to treat [ITT] analysis) の原則

- データを解析するにあたって、割り付け、プロトコルを守らなかった症例を、どう扱うか？
- ITT分析
  - 最初の割り付け通りに解析、比較する
  - 治療法Aに割り付けられた症例が途中で、治療法Bに変更されていた
    - そのままA群として解析する
- 割り付けを守らなかった(守れなかった)のは、何らかの理由がある

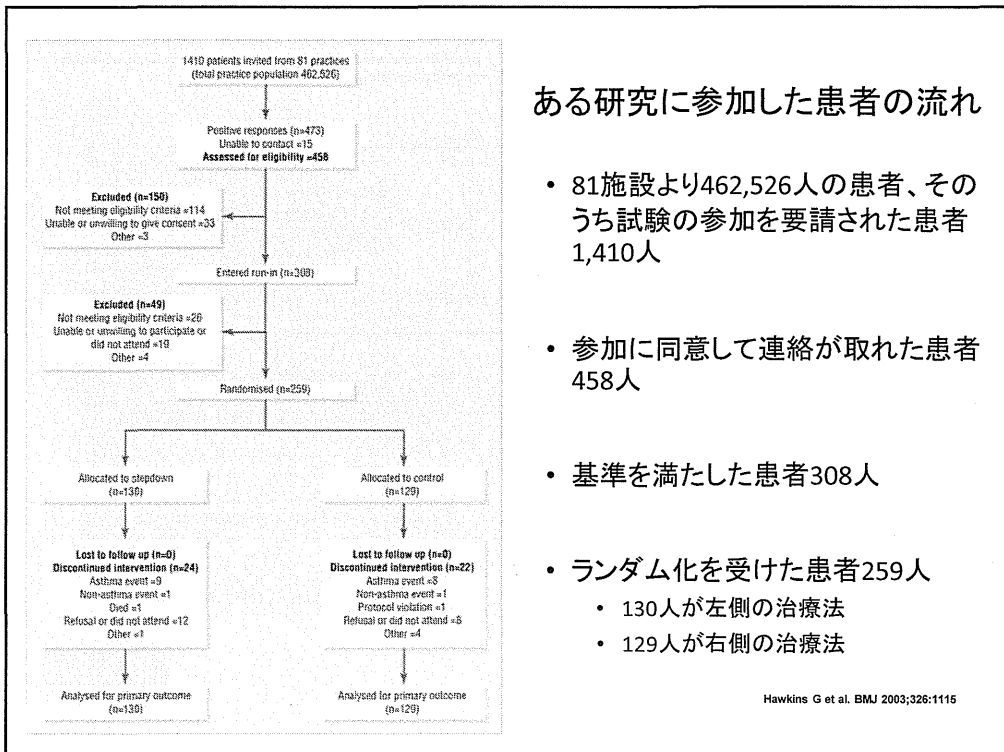


## 内的妥当性(internal validity)と外的妥当性(external validity)

- 実際に試験に参加する患者は、かなり限られた対象となっている
  - さまざまな除外基準を設ける
  - 患者自身の同意が必要
- 適切な研究デザイン、データの集計、解析
- 研究対象となる患者の同一性を確保する
  - “内的妥当性”を強める
- 臨床試験に参加する患者は、バイアスのかかったサンプル
  - 得られた結果の“外的妥当性”の問題

この研究内で、得られた結果がどれだけ正しいと言えるか

結果が正しいとして、他の患者(自分の患者)に適用できるか?



### ある研究に参加した患者の流れ

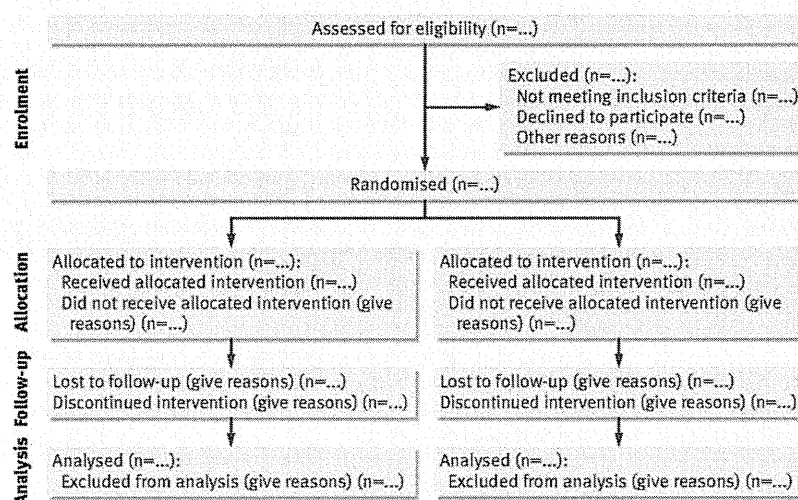
- 81施設より462,526人の患者、そのうち試験の参加を要請された患者1,410人
- 参加に同意して連絡が取れた患者458人
- 基準を満たした患者308人
- ランダム化を受けた患者259人
  - 130人が左側の治療法
  - 129人が右側の治療法

Hawkins G et al. BMJ 2003;326:1115

# CONSORT声明

- CONSORT(Consolidated Standards of Reporting Trials: 臨床試験報告に関する統合基準)
  - ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)の報告を改善するために、世界中で広く用いられている。
  - 最新版は、CONSORT 2010
  - RCTは、適切に計画され、実施され、報告されれば、介入試験の評価におけるゴールド・スタンダードとなる
  - しかし、方法論的な厳格性を欠いた場合、バイアスの入った結果を生み出すことになる
- 
- 25項目のチェックリストとフローチャートよりなる
  - チェックリストの項目をきちんと埋めることで、報告の明快さ、完全性、透明性が高くなる

Fig 1 Flow diagram of the progress through the phases of a parallel randomised trial of two groups (that is, enrolment, intervention allocation, follow-up, and data analysis) 52 53 54.



Moher D et al. BMJ 2010;340:bmj.c869

©2010 by British Medical Journal Publishing Group



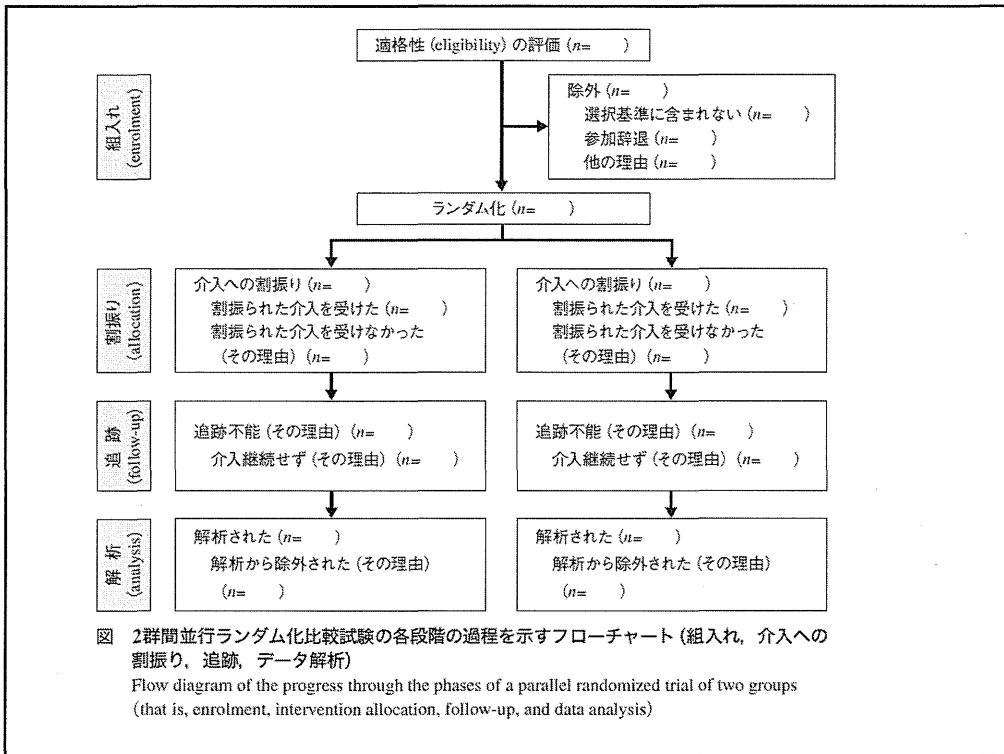


表 ランダム化比較試験を報告する際に含まれるべき情報の CONSORT 2010 チェックリスト\*

CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomized trial

章/トピック (Section/Topic)	項目番号 (Item No)	チェックリスト項目 (Checklist Item)	報告頁 (Reported on page No)
タイトル・抄録 (Title and Abstract)	1a	タイトルにランダム化比較試験であることを記載。	
	1b	試験デザイン (trial design), 方法 (method), 結果 (result), 結論 (conclusion) の構造化抄録 (詳細は「雑誌および会議録でのランダム化試験の抄録に対する CONSORT 声明」 <sup>21,33</sup> を参照)。	
はじめに (Introduction) 背景・目的 (Background and Objective)	2a	科学的背景と論拠 (rationale) の説明。	
	2b	特定の目的または仮説 (hypothesis)。	
方法 (Method) 試験デザイン (Trial Design)	3a	試験デザインの記述 (並行群間, 要因分析など), 割付け比を含む。	
	3b	試験開始後の方法上の重要な変更 (適格基準 eligibility criteria など) とその理由。	
参加者 (Participant)	4a	参加者の適格基準 (eligibility criteria)。	
	4b	データが収集されたセッティング (setting) と場所。	
介入 (Intervention) アウトカム (Outcome)	5	再現可能となるような詳細な各群の介入。実際にいつどのように実施されたかを含む。	
	6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。いつどのように評価されたかを含む。	
症列数 (Sample size)	6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。	
	7a	どのように目標症列数が決められたか。	
ランダム化 (Randomization) 順番の作成 (Sequence generation)	7b	あてはまる場合には, 中間解析と中止基準の説明。	
	8a	割振り (allocation) 順番を作成 (generate) した方法。	
割振りの隠蔽機構 (Allocation concealment mechanism)	8b	割振りのタイプ: 制限の詳細 (ブロック化, ブロックサイズなど)。	
	9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構 (番号付き容器など), 各群の割付けが終了するまで割振り順番が隠蔽されていたかどうかの記述。	
実施 (Implementation) ブラインディング (Blinding)	10	誰が割振り順番を作成したか, 誰が参加者を組入れ (enrollment) たか, 誰が参加者を各群に割付けた (assign) か。	
	11a	ブラインド化されていた場合, 介入に割付け後, 誰がどのようにブラインドかされていたか (参加者, 介入実施者, アウトカムの評価者など)。	
統計学的手法 (Statistical method)	11b	関連する場合, 介入の類似性の記述。	
	12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法。	
	12b	サブグループ解析や調整解析のような追加的解析の手法。	

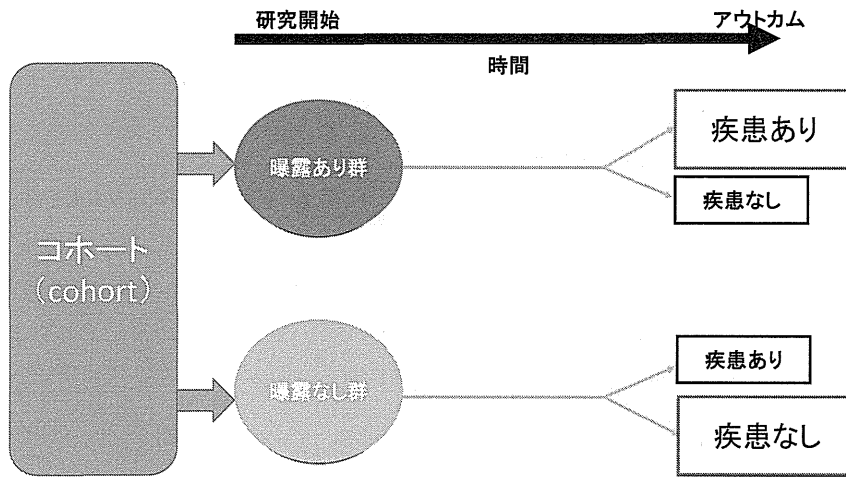
## コホート研究(Cohort Studies)

- コホート(cohort): ある期間追跡される、特定の目的のために選ばれた個人の集まり、共通するものがある人たち
- コホート研究では、コホートを一定期間観察する
  
- 暴露集団(exposed group)、非暴露集団(unexposed group)
  - 時間を追って追跡観察していくと、疾患の発症に違いがあるか？
  
- 別の呼び方
  - 縦断研究(longitudinal study)
  - 前向き研究(prospective study)
  - 発生率研究(incidence study)

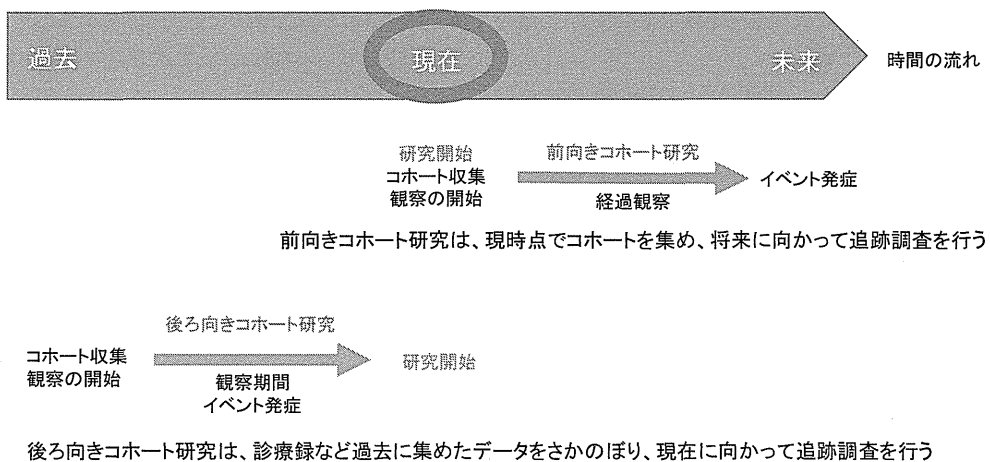
## コホート研究

- コホート研究の基本構造
  1. アウトカムを発症する可能性のある人を集める
  2. 暴露について測定する
  3. 経過観察を行う
  4. アウトカムを記録する
  
- 前向きコホート研究、後ろ向きコホート研究の、二つの形がある
  
- RCTとコホート研究の違い
  - RCTはコホート研究の特殊な形、介入を行う“実験研究”
  - コホート研究ではランダム化を行わない、観察するのみの“観察研究”

## コホート研究 (cohort study)



## “後ろ向きコホート研究”と“前向きコホート研究”

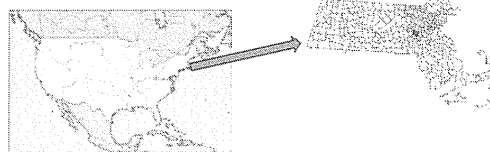


## コホート研究、長所と短所

長所	短所
一つの暴露因子に対して、複数のアウトカムについての関係を調べることができる	頻度が低い稀な疾患には、適さない(多くの対象者が必要な上に、長期間の観察が必要であるため)
暴露因子と疾患の関係を示すことができる(暴露した結果、病気になるか? ケースコントロール研究とは異なる)	多くの費用と時間がかかる(多くの人々を長期にわたり追跡するため)
発生率を直接示すことができる唯一の方法	暴露と疾患の関係性は、記録されている要因についてのみ、評価できる
暴露群と非暴露群の発生率を直接比較することができる	
バイアス(交絡因子)の影響を除いて、危険因子の影響を調べることができる	

## Framingham Heart Study

- 結核の研究に引き続き参加者を募り、1948年に始まった
- フラミンガム: 米国ボストンの近郊、西へ約30km
  - 白人、中流階級
  - 5029名(30歳から52歳までの男性、女性)、20年にわたって観察予定
- どのような人がCVDを発症するのか?
  - 高齢者では、すでにCVDの前兆を持つ人が多く含まれていた
- 二年に一回、検査センターで検査、調査を受けた
  - 喫煙、高血圧、脂肪摂取と肥満、運動、コレステロール、LDL、HDL etc.
- 生活習慣と心血管病(CVD)の関係を示した
- 危険因子"risk factor"は、この研究で用いられるようになった
- 現在もスピノフ研究として、継続している
  - 子供の世代 1972年より、5124人
  - 孫の世代 2002年より、4095人
- Framingham Heart Studyは、古典的な"コホート研究(cohort study)"の例



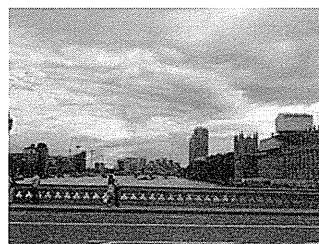
## Research Milestones from Framingham Heart Study

<http://www.framinghamheartstudy.org/>

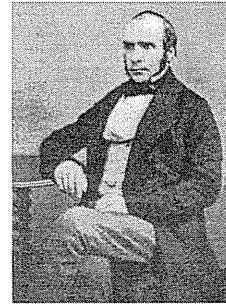
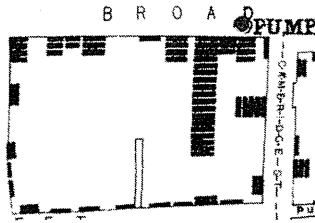
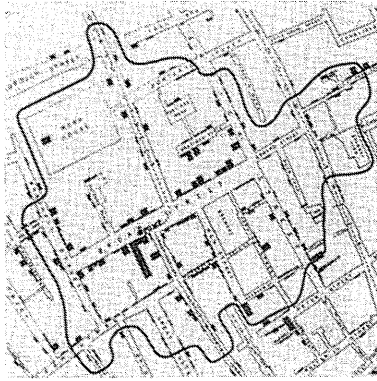
- 1960 Cigarette smoking found to increase the risk of heart disease
- 1961 Cholesterol level, blood pressure, and electrocardiogram abnormalities found to increase the risk of heart disease
- 1967 Physical activity found to reduce the risk of heart disease and obesity to increase the risk of heart disease
- 1970 High blood pressure found to increase the risk of stroke
- 1970 Atrial fibrillation increases stroke risk 5-fold
- 1976 Menopause found to increase the risk of heart disease
- 1978 Psychosocial factors found to affect heart disease
- 1988 High levels of HDL cholesterol found to reduce risk of death
- 1994 Enlarged left ventricle (one of two lower chambers of the heart) shown to increase the risk of stroke
- 1996 Progression from hypertension to heart failure described
- 1998 Framingham Heart Study researchers identify that atrial fibrillation is associated with an increased risk of all-cause mortality.
- 1998 Development of simple coronary disease prediction algorithm involving risk factor categories to allow physicians to predict multivariate coronary heart disease risk in patients without overt CHD
- 1999 Lifetime risk at age 40 years of developing coronary heart disease is one in two for men and one in three for women
- 2001 High-normal blood pressure is associated with an increased risk of cardiovascular disease, emphasizing the need to determine whether lowering high-normal blood pressure can reduce the risk of cardiovascular disease.
- 2002 Lifetime risk of developing high blood pressure in middle-aged adults is 9 in 10.

## コレラのアウトブレイク、1854年ロンドン

- Southwark-Vauxhall社: ロンドンの下水に汚染されたテムズ川の水を汲んでいた
- Lambeth社: 1852年にHungerford Marketの取水場より、上流のThames Dittonの取水場に、取水場を変更していた
- 水道会社が活発な競争をしていて、ほとんどの家庭はいずれかの水道会社から供給を受けていた
- 性別、年齢、職業、貧富の差など、違いがなかった
- 知らない間に、似通った2群に分けられていた



## Doctor John Snow Blames Water Pollution for Cholera Epidemic

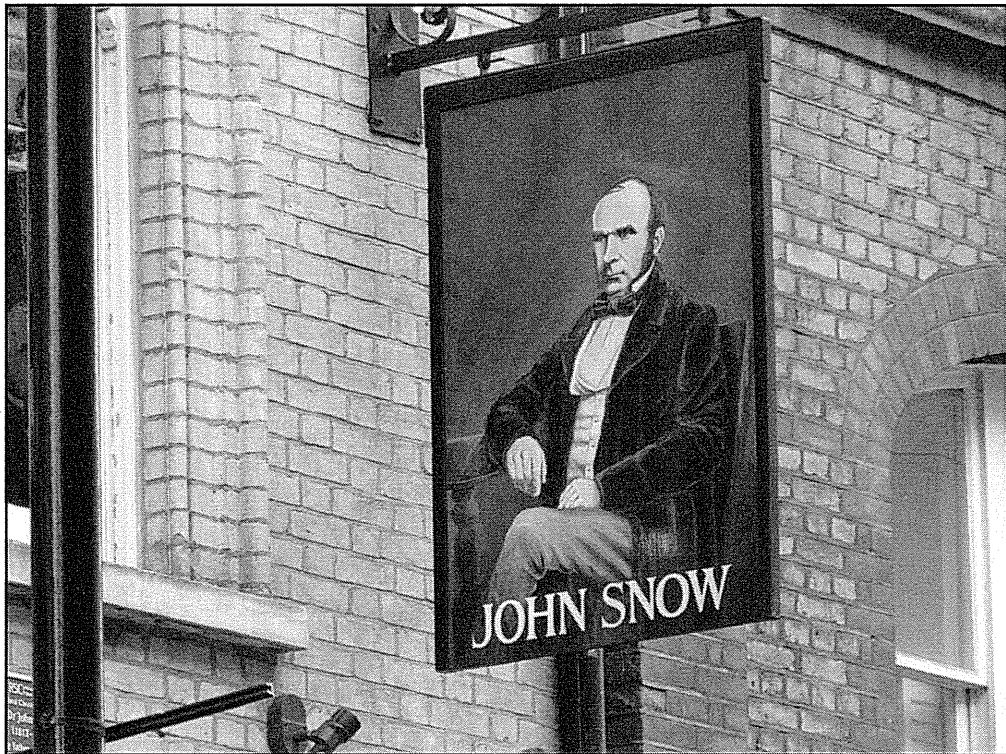


John Snow (1813-1858)

<http://www.ph.ucla.edu/epi/snow.html>







S社の給水(暴露)とL社の給水(非暴露)における  
致死的コレラ発症率

1854年 ロンドン

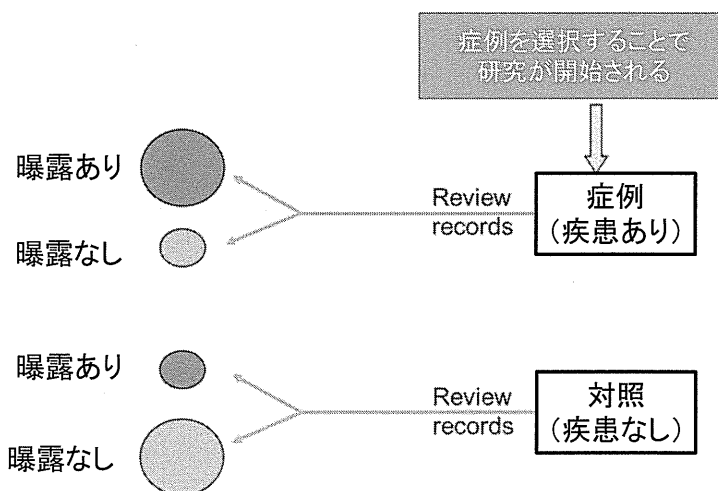
	水道会社	
	S社	L社
コレラ死亡	4,093	461
人口	266,516	173,748
発症率	0.0154	0.0027

S社はL社に比べ、5.8倍の発症率

## 症例対照研究(Case - Control Studies)

- ケースコントロール研究では、既にアウトカムを生じているため、経過観察を行わなくともよい
- 疾患を持たない人から多くのデータを集める必要がなく、効率的
- 暴露から結果の発現まで待つ必要がない
  - (コホート研究は、経過観察を行い、アウトカムの出現を待つために、お金と時間がかかる、稀な疾患には向いていない)
- バイアスの管理が難しい
- Alvin Feinsteinは、case-control studyを trohoc といった
- 直接の危険度を算出することは出来ない

### 症例・対象研究(ケース・コントロール研究、Case-control study)





## 研究は、サンプル集団を観察して行う

- 研究結果はサンプル集団から得られたもの
- 母集団での推論を行っている

### 二つの疑問

- 得られた結果は、サンプル集団に対して正しいものなのか？
- 得られた結果が正しいとして、その結果を目の前の患者に当てはめることができるのか、サンプル集団は患者群を代表していると言えるのか？

