



# 介入研究 (RCTを中心に)

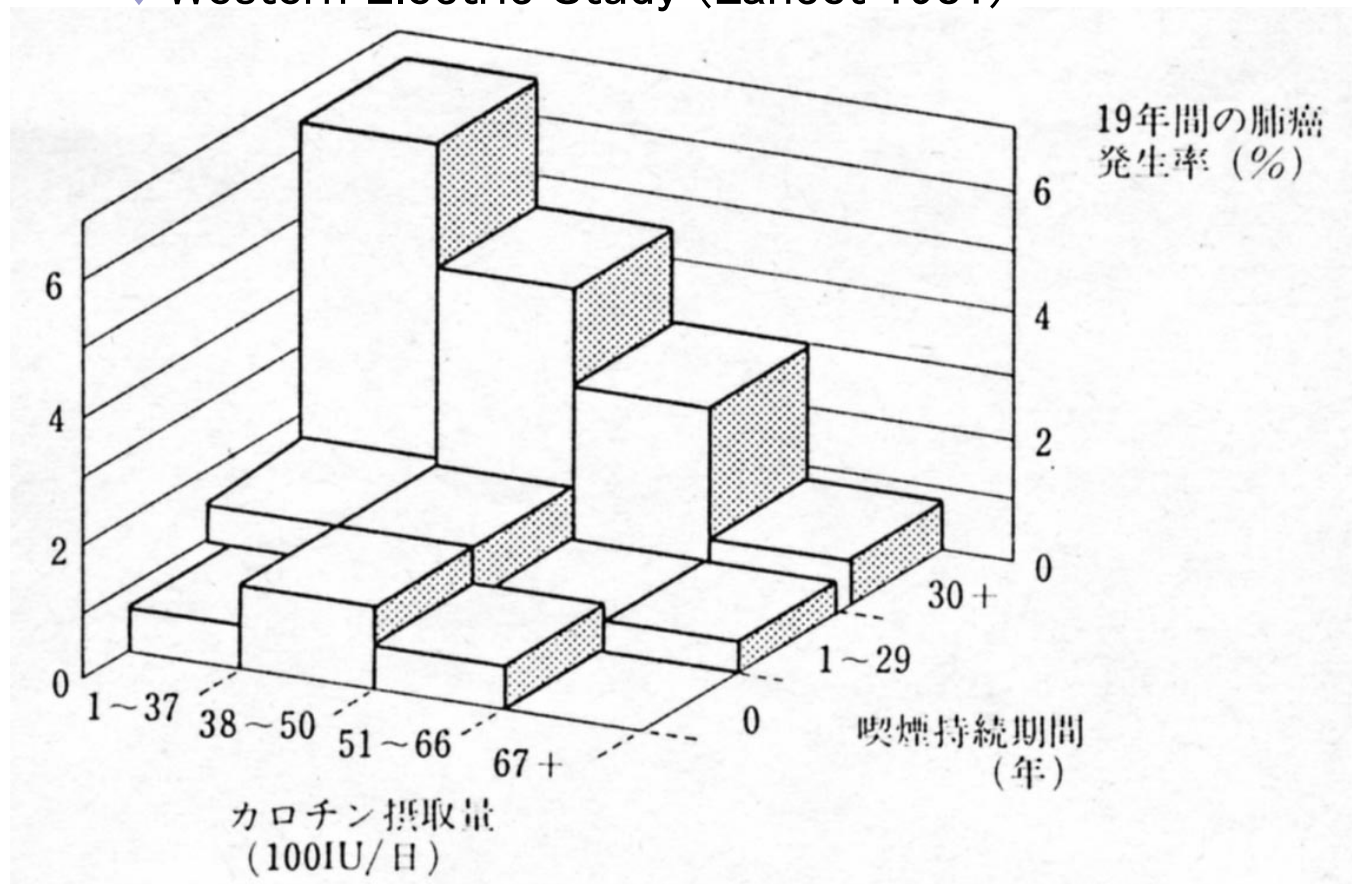
2008. 5. 16

予防医療学

川 村 孝

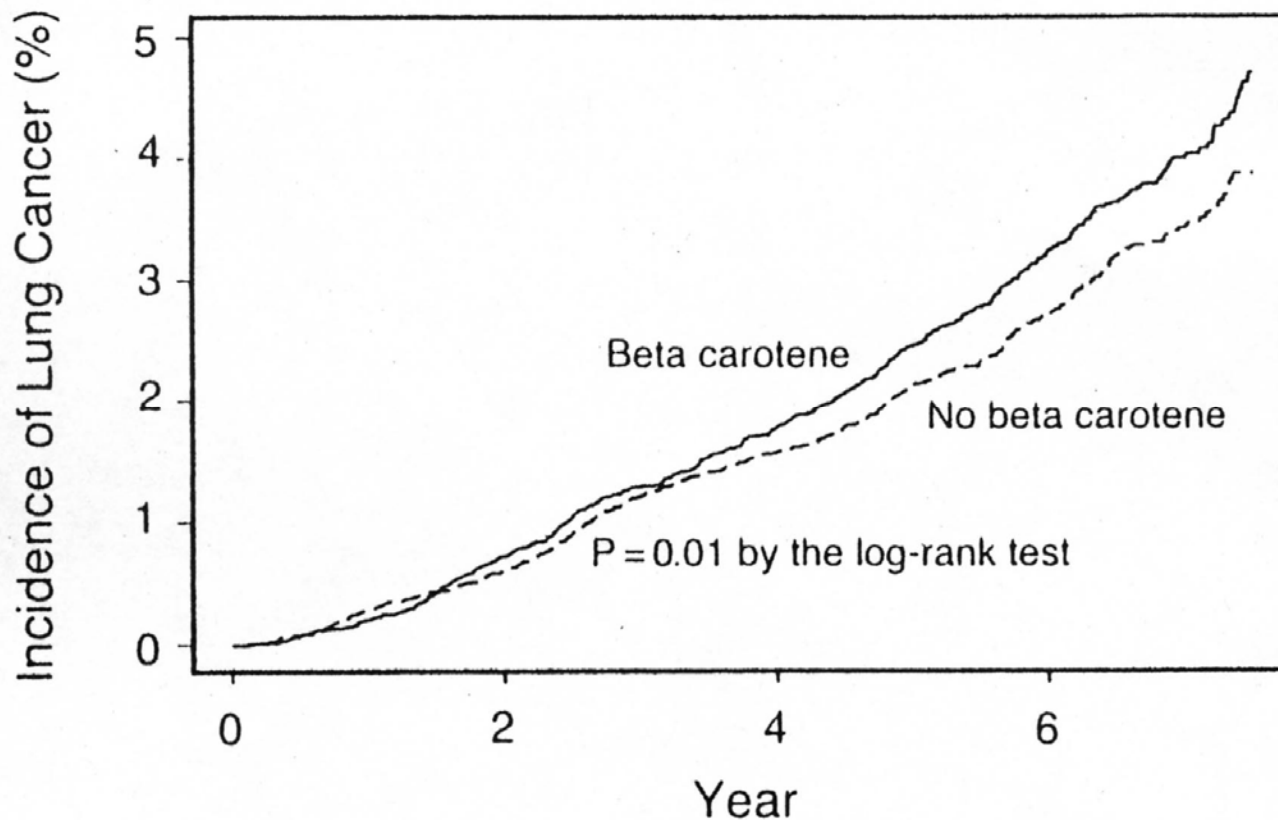
# ベータカロチンと肺がん

◆ Western Electric Study (Lancet 1981)



# ベータカロチン投与と肺がん

◆ ATBC/CPS (NEJM 1994)



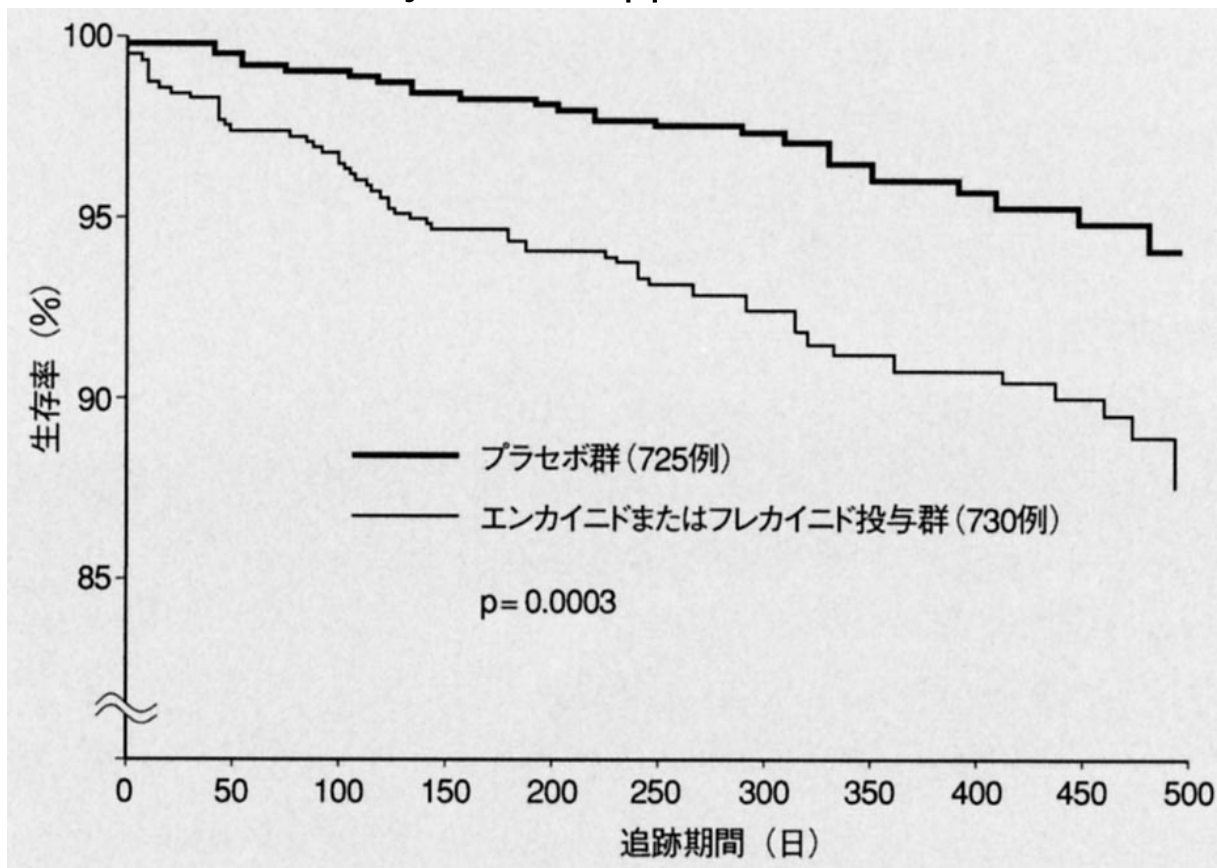
# 心筋梗塞後の心室性不整脈と死亡率

	不整脈死 ( <i>n</i> = 54)		
	患者数	死亡率*	Odds 比
VPC 頻度 (/h)			
0	112	3%	-
~ 0.9	372	5	1.7
1.0~ 2.9	90	10	3.6
3.0~ 9.9	83	12	4.4
10.0~29.9	73	11	4.0
30.0~	89	14	5.3
VPC 連発性			
VPC なし	112	3%	-
単発	476	6	2.1
2 連発	139	10	3.6
心室頻拍	92	17	6.6

\*死亡率は Kaplan-Meier 法による 2 年死亡率。  
(Bigger JT, et al, 1984<sup>10)</sup>)

# 心室性不整脈の治療と生存

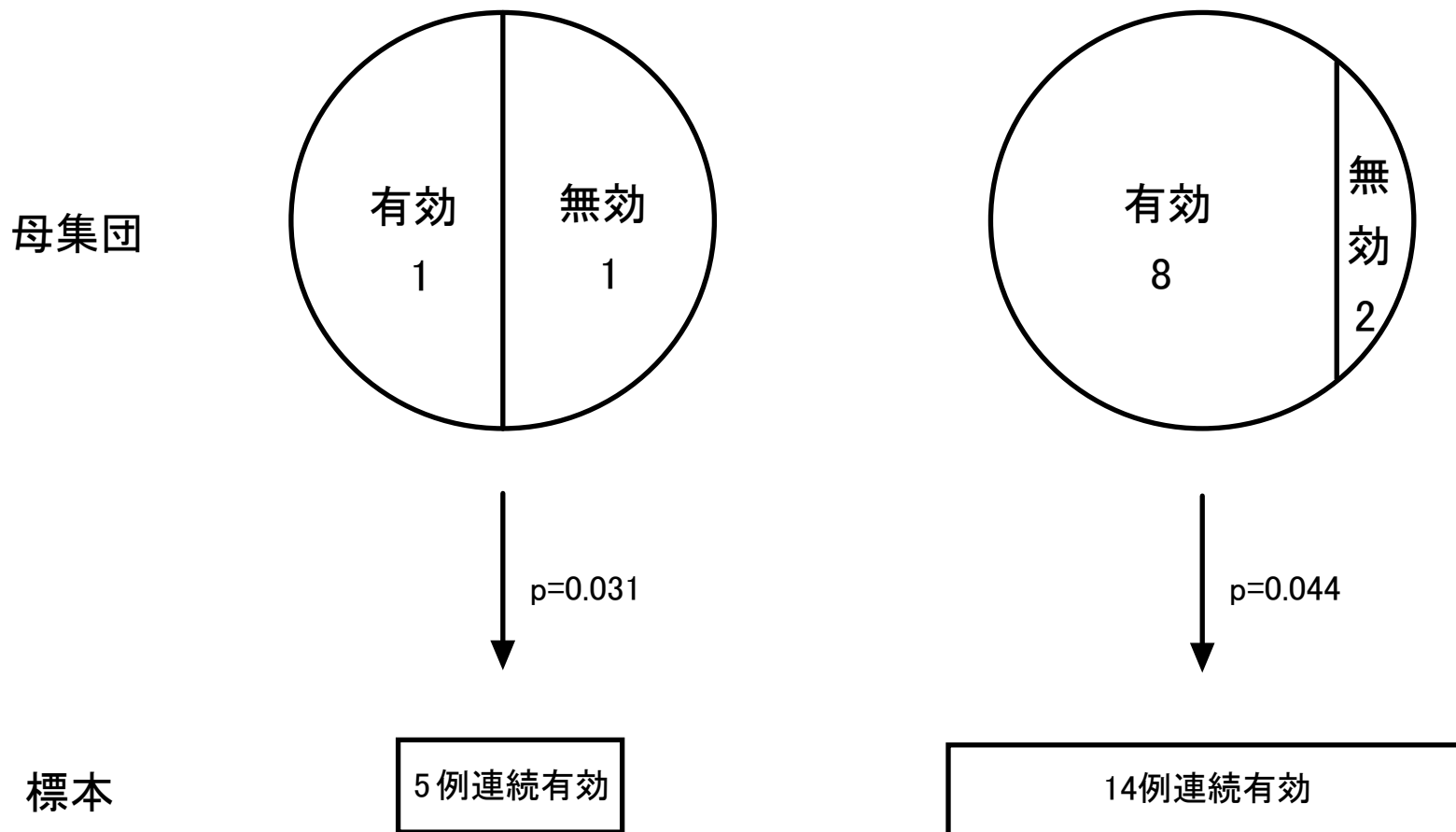
## ◆ Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (NEJM 1989)



# 少数例の経験

- ◆ 新薬が出た。5人の患者さんに投与したところ5人とも有効であった。「この薬はよく効くよ」と同僚に勧めた。

# 少数例から言えることは



畏友・浜嶋信之博士より

# リサーチ・クエスチョンを定式化

- ◆ 対象者 誰に patients/participants
- ◆ 介入 何をするか intervention/exposure
- ◆ 対照 何に比べて comparison/control
  - ◆ 無介入の場合はplaceboの利用が望ましい
  - ◆ Active controlも推奨される
- ◆ 転帰 どうなるか outcome



# アウトカムはいくつ？

- ◆ 脳循環改善剤の臨床試験を行い、検討した92項目中5項目にプラセボと比べて有意な差があったので、「脳血管疾患に伴う諸症状の改善が得られる」として承認された。

# 多仮説検定

100 項目中 5 項目以上が有意になる確率

$$\begin{aligned}
 & 1 - [100C_0 \times 0.05^0 \times 0.95^{100} \\
 & \quad + 100C_1 \times 0.05^1 \times 0.95^{99} \\
 & \quad + 100C_2 \times 0.05^2 \times 0.95^{98} \\
 & \quad + 100C_3 \times 0.05^3 \times 0.95^{97} \\
 & \quad + 100C_4 \times 0.05^4 \times 0.95^{96}] \\
 & = 0.564
 \end{aligned}$$

(自覚症状)	dizziness	-
	vertigo	*
	分類不能の眩暈	-
	頭痛	-
	頭重	-
	不眠耳鳴り	-
	:	
	焦燥感	-
	抑鬱感	*
	舌もつれ	-
:		
(ADL)	寝起き	-
	立ち座り	-
	歩行	-
	:	
	物覚え	-
	機嫌	*
	身体の調子	-
:		
(神経症状)	脳神経障害	-
	:	
	最近の記憶	-
	昔の記憶	-
	:	
	不安・苦悶・焦燥	*
	憂鬱	-
	:	
自発性低下	*	
合計	92項目	5項目がp<0.05

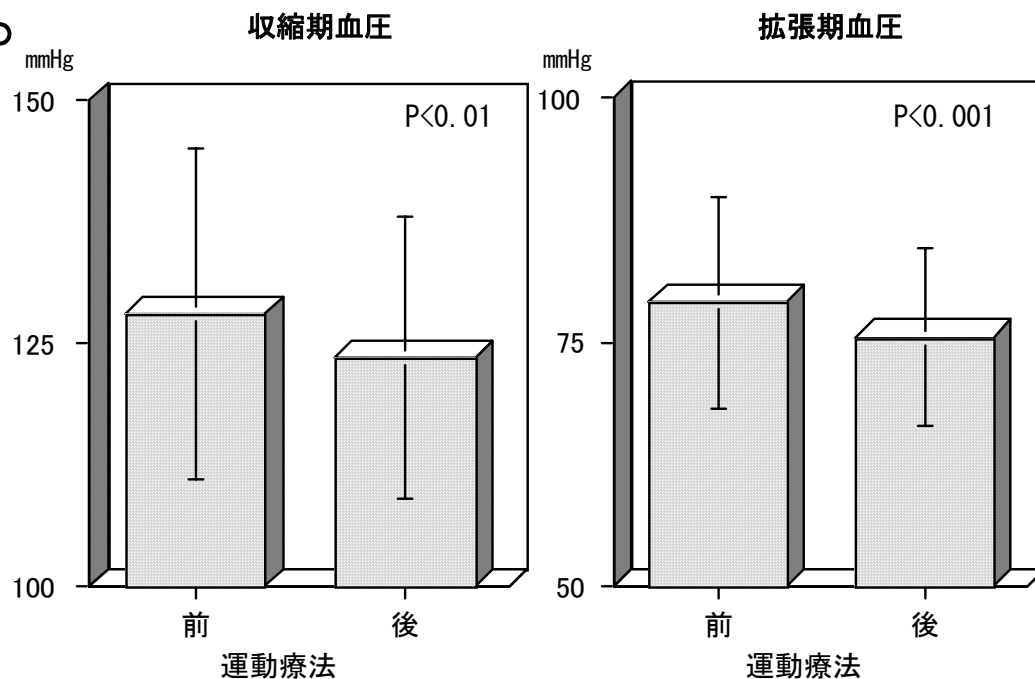
# 仮説

- ◆ 主たる仮説を1本
  - ◆ 副次的な仮説をいくつか立ててもよい
- ◆ 介入試験は必ず「仮説検証型」
  - ◆ 観察研究は「仮説検証型」または「仮説形成型」

# 前後で比較

- ◆ 健康診断で血圧の高かった50人を集めて運動教室を行い、その前後で血圧を測定して有意差を検定した。

何もしなくてもよくなったかもしれない



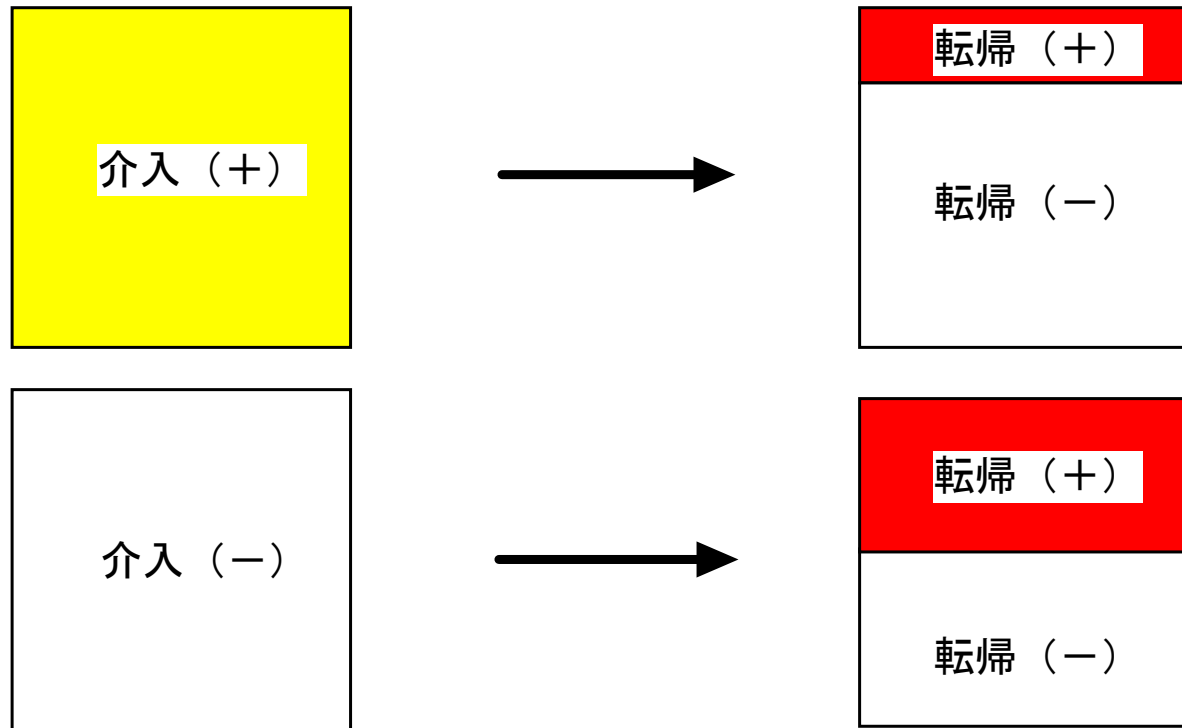
# 対照の取り方(1)

## 並行対照介入試験

対象集団（コホート）設定

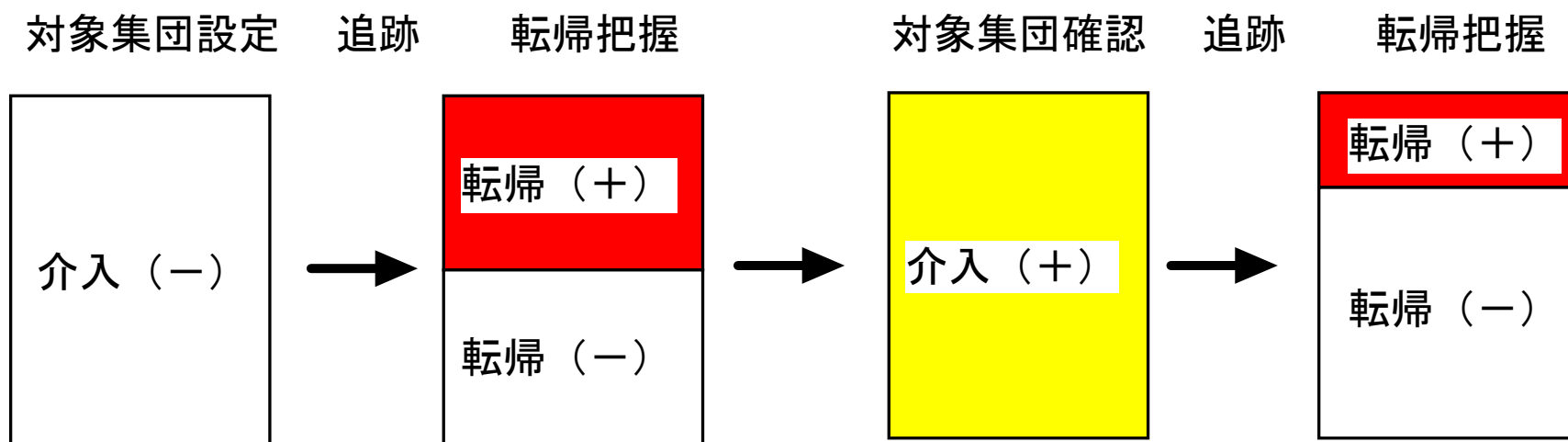
追跡

転帰把握



# 対照の取り方(2)

## 自己対照介入試験



- ◆ 多くはクロスオーバー・デザイン
  - ◆ 順序を無作為化

# クロスオーバー・デザインの解析法

	第1介入	第2介入	効果の差	効果の和
A群(m人)	$A_1 = T_X + P_1 + O_A$	$A_2 = T_Y + P_2 + O_A$	$D_A = A_1 - A_2$ $= (T_X - T_Y) + (P_1 - P_2)$	$S_A = A_1 + A_2$ $= (T_X + T_Y) + (P_1 + P_2) + 2O_A$
B群(n人)	$B_1 = T_Y + P_1 + O_B$	$B_2 = T_X + P_2 + O_B$	$D_B = B_1 - B_2$ $= [-(T_X - T_Y)] + (P_1 - P_2)$	$S_B = B_1 + B_2$ $= (T_X + T_Y) + (P_1 + P_2) + 2O_B$

◆ 治療効果の差は  $\bar{T}_X - \bar{T}_Y = \frac{\bar{D}_A - \bar{D}_B}{2} = 0?$

◆  $D_A$ と $D_B$ に対して「対応のない2群の検定」を行う。

◆ 時期効果の差は  $\bar{P}_1 - \bar{P}_2 = \frac{\bar{D}_A + \bar{D}_B}{2} = \frac{\bar{D}_A - (-\bar{D}_B)}{2} = 0?$

◆  $D_A$ と $-D_B$ に対して対応のない2群の検定を行う。

◆ 順序効果は  $\bar{O}_A - \bar{O}_B = \frac{\bar{S}_A - \bar{S}_B}{2} = 0?$

◆  $S_A$ と $S_B$ に対して対応のない2群の検定を行う。

# サンプル・サイズ(1)

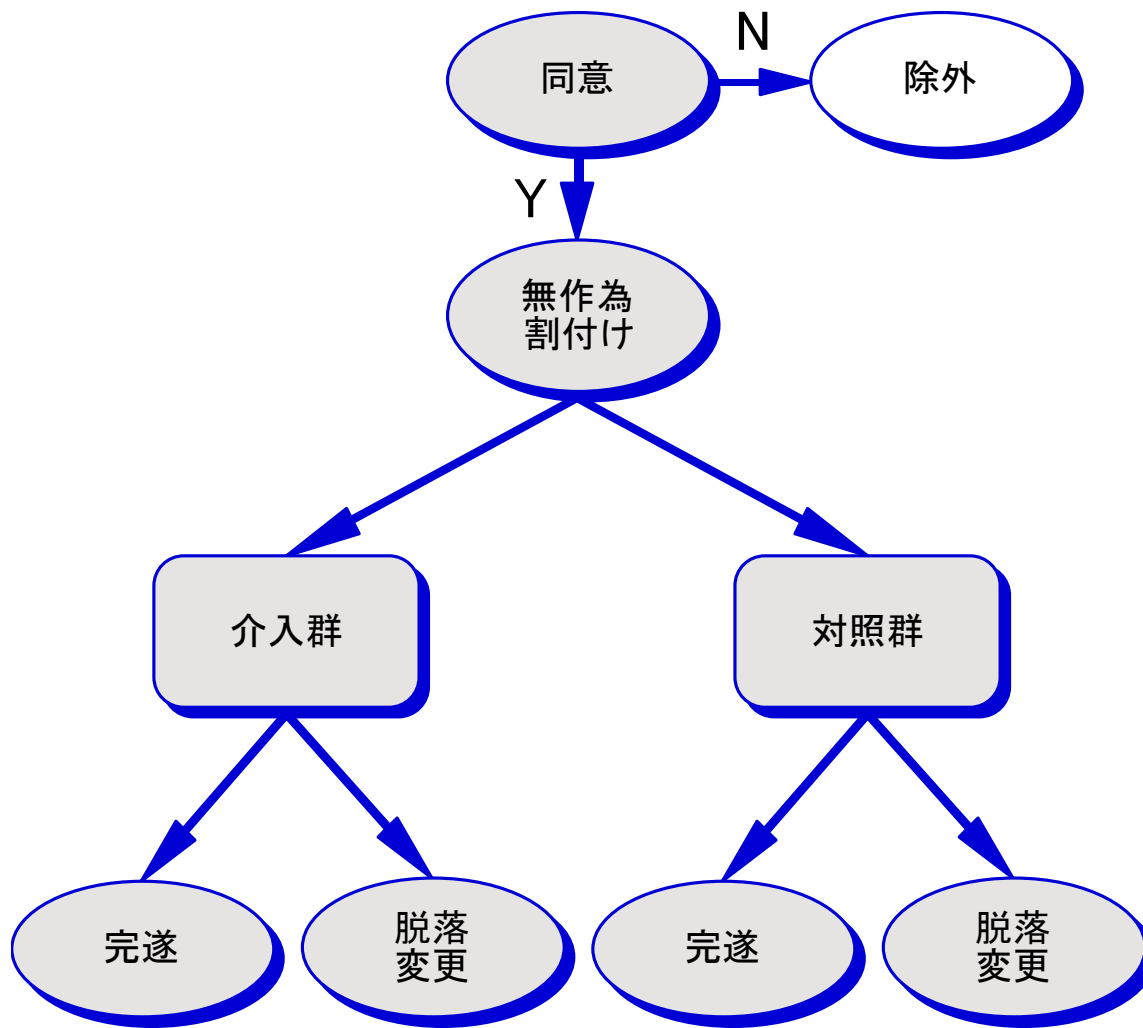
- ◆ 疫学研究においては「数は力なり」
  - ◆ できるだけ多くの症例を動員することによって、内々思っている仮説を一気に検証したい
- ◆ 対象者に直接の利益はない
  - ◆ 観察研究でもその対象者に対して個人情報の利用という「余計なこと」をする
- ◆ 研究に巻き込む人数は最小限でなくてはならない
  - ◆ 経費や手間の面でも無制限にできるものではない



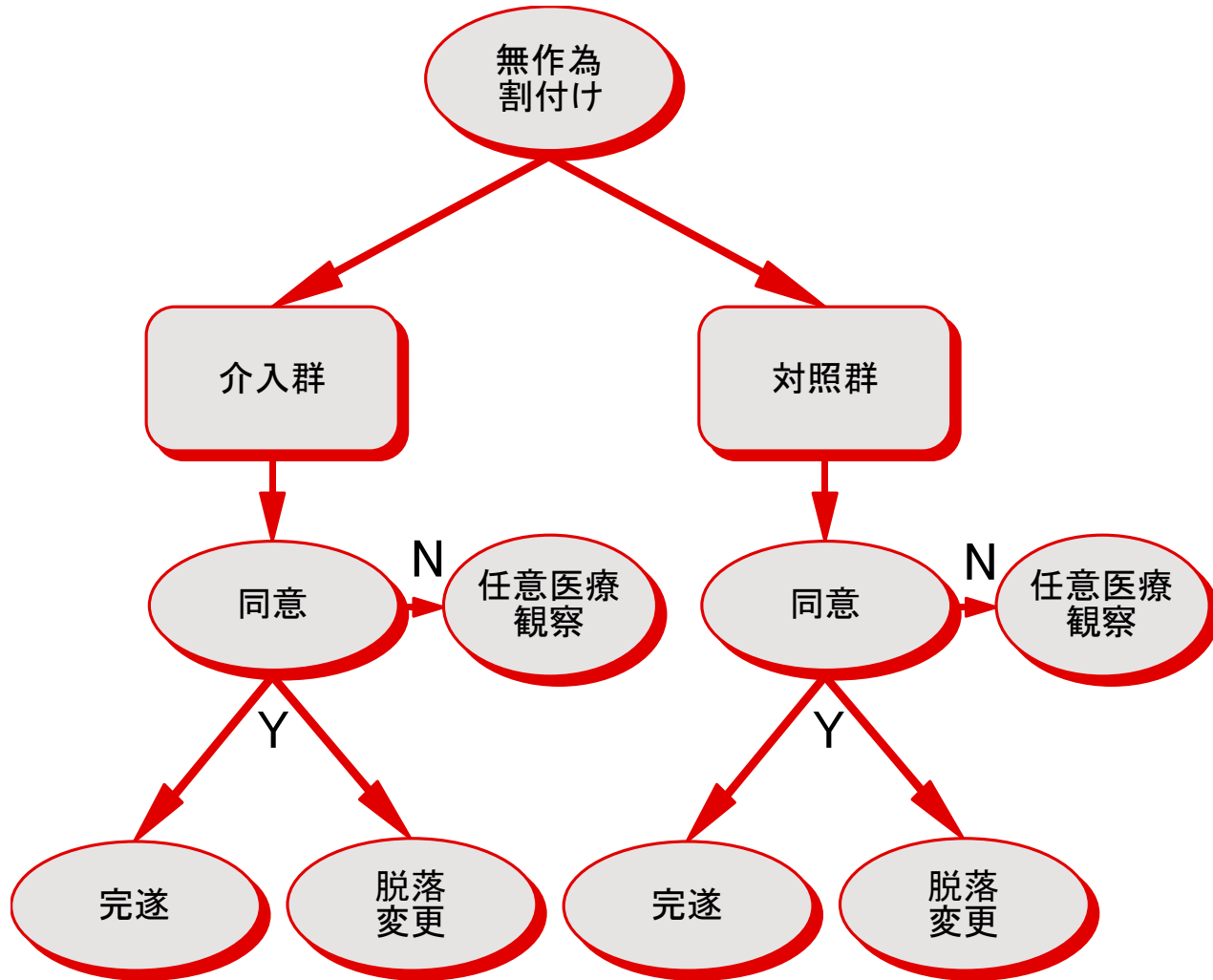
# サンプル・サイズ(2)

- ◆ 検出力は症例数ではなく、転帰指標の発生数に依存
  - ◆ 転帰が「あり／なし(2値)」の研究に比べてスコアや数量で評価する研究の方が検出力が高い
- ◆ 計算結果は解析時に必要な数
  - ◆ 脱落を見込んで予定対象者数を決める
- ◆ 精度や検出力の設定次第でサンプル・サイズはかなり動く
  - ◆ 「無茶なことはしていません、慎重にやっています」という姿勢の表明

# 無作為割付



# 割り付け後に同意を得る方法 (Zelen)



# 割付の手法(1)

- ◆ 単純無作為割付

- ◆ 全体を一塊として

- ◆ ブロック割付(置換ブロック法)

- ◆ 少人数だとしばしば人数にアンバランス

- ◆ ブロックごとに人数のバランスをとる

- ◆ ABAB/AABB/BAAB/---

- ◆ ブロックの人数がわかっていると割付結果が読めてしまう

- ◆ ブロック・サイズを変動させる

# 割付の手法(2)

## ◆ 層別割付

- ◆ 少人数だとしばしば対象者の特性にアンバランス
- ◆ 転帰に大きな影響を与える因子で層に分ける
  - ◆ 性(男/女)、年齢層(若年/老年)、施設(A/B/C/D)
- ◆ それぞれの層で無作為割付

## ◆ 動的割り付け

- ◆ それまでの割付状況考慮して割付する
- ◆ 転帰に大きな影響を与える因子で調整

# 最小化法

		介入群	対照群	合計
性別	男	8	5	13
	女	7	10	17
年齢層	青壮年	4	6	10
	老年	11	9	20
重症度	軽症	4	6	10
	中等症	5	4	9
	重症	6	5	11

31例目 = 男性 + 老年 + 重症

介入群 =  $8 + 11 + 6 = 25$

対照群 =  $5 + 9 + 5 = 19$

31例目 = 対照群

# 無作為割付？

- ◆ 生活指導の効果を検証するRCTで、月水金に来院した人は介入群に、火木土に来院した人は対照群に割り付けた。

# ConcealmentとMasking

- ◆ 割付結果が予測できてはいけない
  - ◆ Concealment
- ◆ 割付結果が対象者や判定者にわからないのが望ましい
  - ◆ Masking (blinding)
    - ◆ Placeboやsham operationを用いる
    - ◆ 生活習慣の介入では無理



# 追跡

- ◆ 在宅運動療法の効果を検証するRCTで、介入群は毎週来院してもらって診察と検査を行い、対照群は特にすることがないので3ヶ月後の来院とした。

# 共介入 co-intervention

- ◆ 検証したい介入とは別の介入
- ◆ 目的の介入以外は同じ条件とする
  - ◆ 来院回数、検査内容、記録方法、費用負担、付随的なサービスなどを同一に

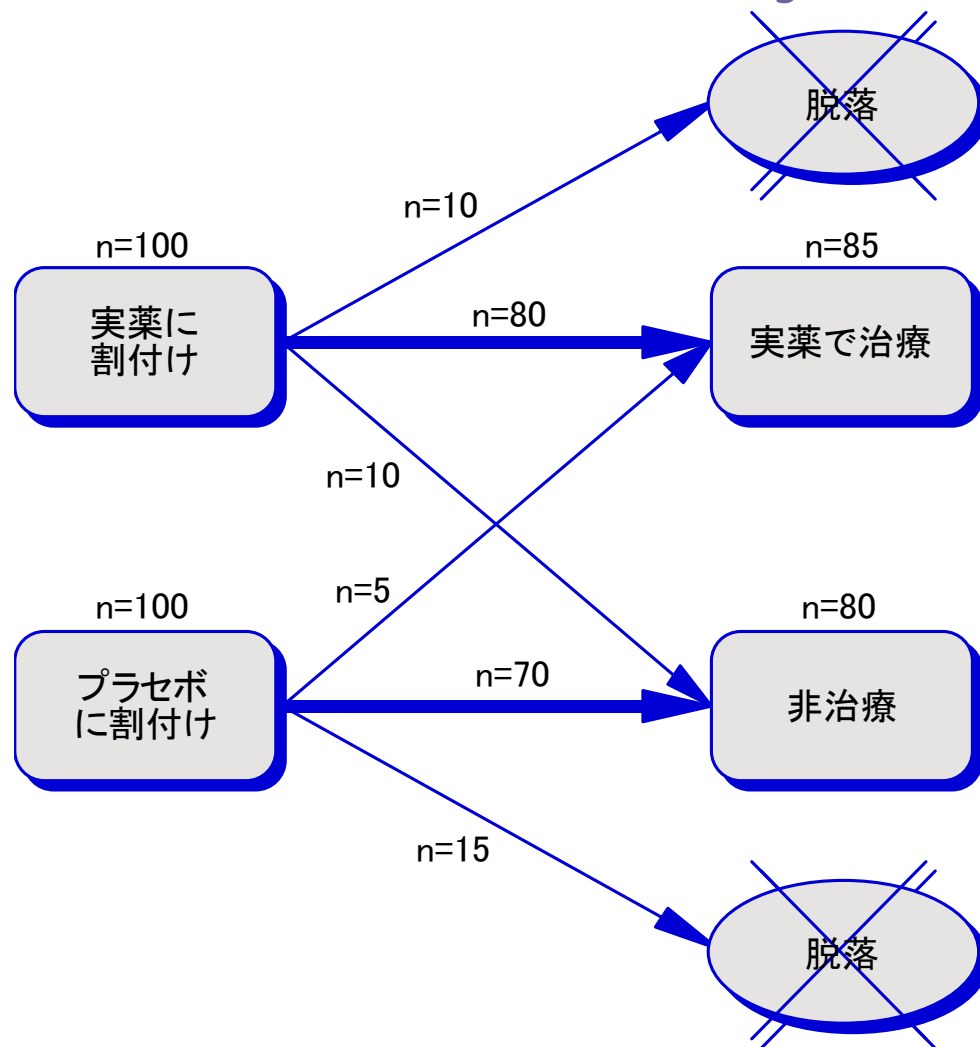
# 脱落の防止

- ◆ きめ細かな診察・助言
- ◆ 役立つ資料の配付
- ◆ 無料化、謝礼
  - ◆ 対照群に気を遣う！

# プロトコール違反

- ◆ 無作為割付け臨床試験で、実薬群と偽薬群にそれぞれ100人ずつを割り付けたが、実薬群の10名が薬を飲まなかったので除いて解析した。

# Intension-to-treat analysis



# 倫理面の手続き

- ◆ 十分な説明
- ◆ 個別の同意
  - ◆ 集団単位の介入の場合は必須ではない
    - ◆ 情報公開と拒否機会の提供
  - ◆ 侵襲のある介入は必ず文書で
    - ◆ 侵襲がない場合は口頭でよいが記録を残す
- ◆ 個人情報情報の保護
  - ◆ 解析時には個人特定情報ははずす
- ◆ 倫理委員会の承認

# 参加時の説明

- ◆ 研究の目的
- ◆ 研究の方法、予定期間
- ◆ 予想される利益や不利益
- ◆ 他に取りうる医療の方法
- ◆ 参加の任意性、途中離脱の保証
- ◆ プライバシーの保護
- ◆ 費用負担や謝金

# RCTの強みと弱み

- ◆ 群間の比較性が高い
  - ◆ 介入以外は偶然の要素のみ
    - ◆ 他の因子の交絡が入らない
  - ◆ 内的妥当性が高い
    - ◆ エビデンスレベルは最も高い
- ◆ 参加者が限定される
  - ◆ 医療に親和性が高い人のみ
  - ◆ 外的妥当性は低い
    - ◆ “Placebo is better than no treatment.” (NEJM 2001)



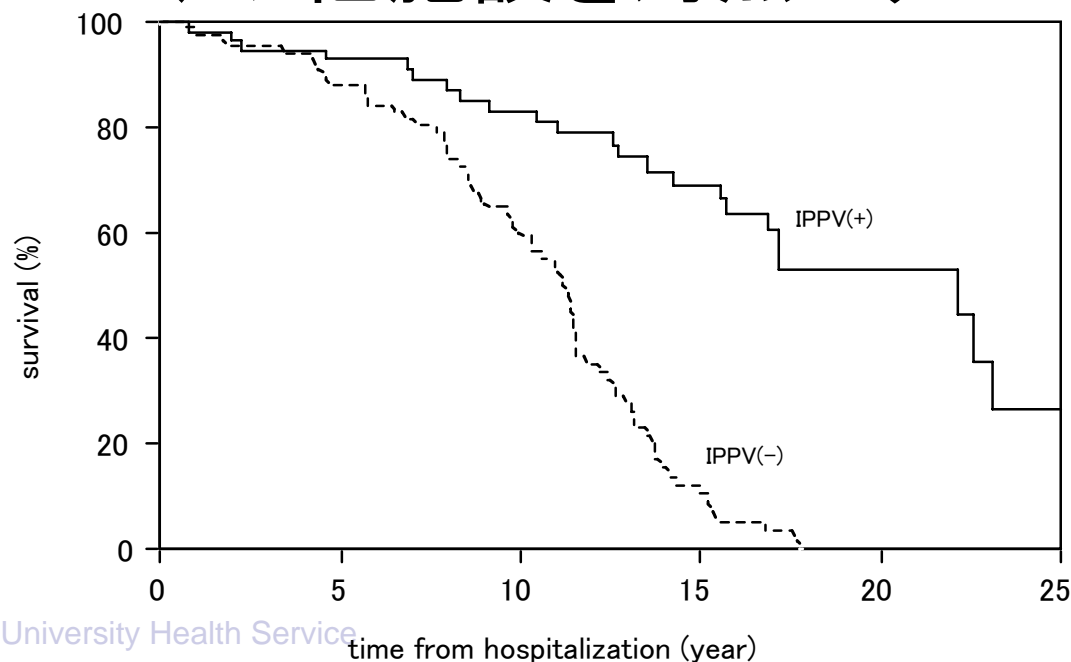
# RCTの亜型

- ◆ Cluster randomization
  - ◆ 施設単位で割付
- ◆ N-of-1 trial
  - ◆ 個人レベルでの検証

# RCT以外の介入試験

- ◆ One-armの介入試験
  - ◆ 治験の第1相・第2相試験
- ◆ 過去 (historical control) や他施設を対照とする介入試験

Duchenne型筋ジスに対する  
間欠的陽圧呼吸の効果.  
Yasuma, Kawamura, et al.  
Am J Med 2004



# まとめ

- ◆ 介入試験は医療行為や保健行動の有効性を検証する
  - ◆ “Whether … or not?” に答える
  - ◆ 観察疫学研究では “What … ?” もできる
  - ◆ 質的研究では “How … ?” がわかる
- ◆ 研究のために特別なことをする
  - ◆ 倫理面に十分な配慮

# 参考文献

