

2005年6月10日(金)

社会健康医学基礎スキルI

文献の批判的吟味

(Critical Appraisal 入門)

京都大学大学院医学研究科健康情報学
中山健夫

Definition of Quality of a Trial (or Study)

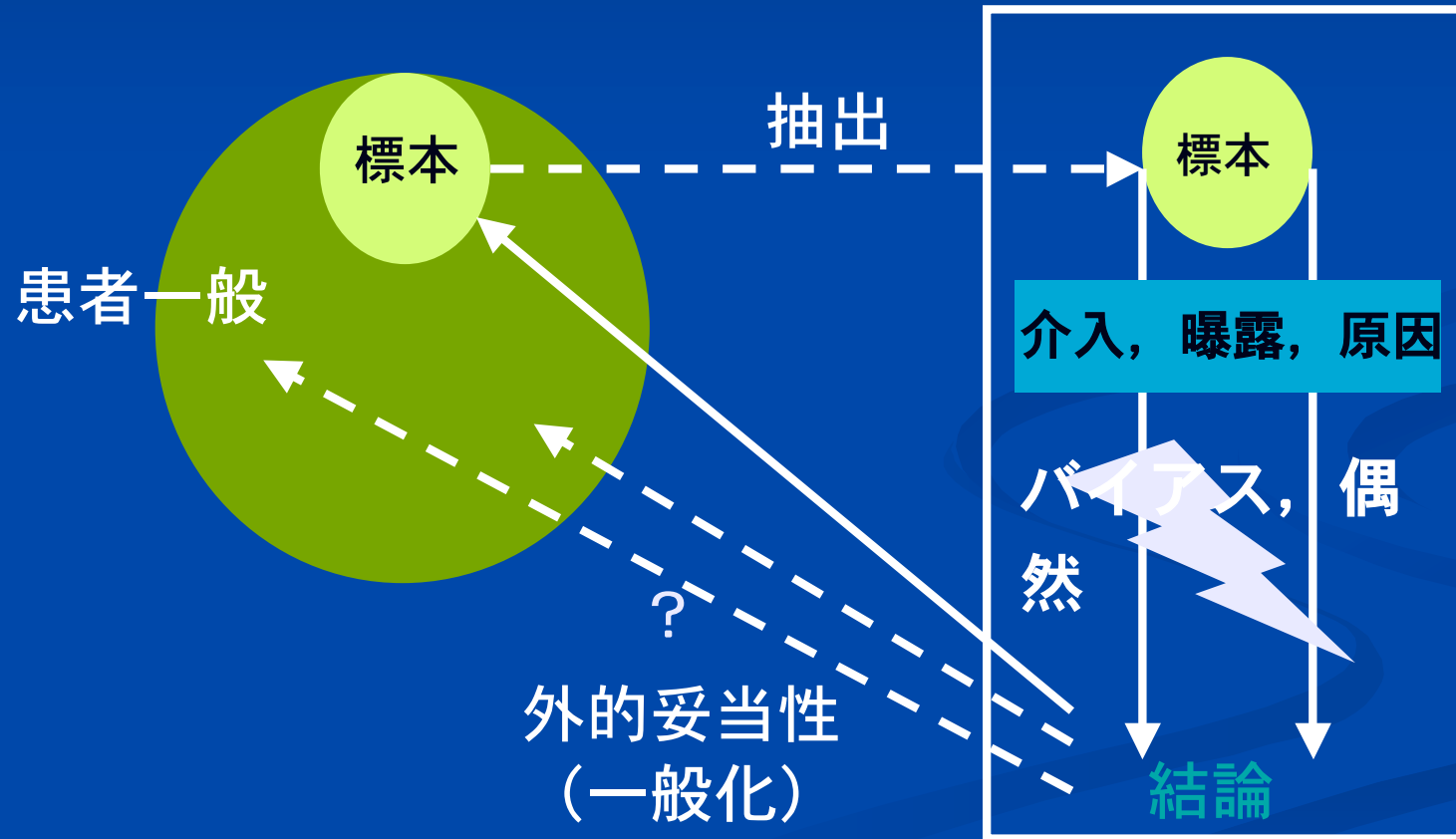
- “The confidence that the trial design, conduct, and analysis has minimized or avoided biases in its treatment comparison.” (Moher et al Controlled Clin Trials 1995;16:62-73)
- バイアス (bias: 偏り)・・・真の値から系統的に乖離した結果を生じせる、あらゆる段階での推論プロセス。
(Last J ed. A Dictionary of Epidemiology 4th)
 - 疫学における3大バイアス
 - 選択バイアス selection bias
 - 測定バイアス measurement bias
 - 交絡バイアス(交絡因子) confounding bias
- バイアスに対する知識と注意が足りないと、因果関係を誤って推測してしまう(本当はあるものを無い／本当は無いものをある と誤解してしまう)

Assessing the quality of controlled clinical trials (BMJ 2001;323:42-6)

- *Internal validity*: extent to which systematic error (bias) is minimised in clinical trials
 - Selection bias (選択バイアス): biased allocation to comparison groups
 - Performance bias (実行バイアス): unequal provision of care apart from treatment under evaluation
 - Detection bias (検出バイアス): biased assessment of outcome
 - Attrition bias (症例減少バイアス): biased occurrence and handling of deviations from protocol and loss to follow up
- *External validity*: extent to which results of trials provide a correct basis for generalisation to other circumstances
 - Patients: age, sex, severity of disease and risk factors, comorbidity
 - Treatment regimens: dosage, timing and route of administration, type of treatment within a class of treatments, concomitant treatments
 - Settings: level of care (primary to tertiary) and experience and specialisation of care provider
 - Modalities of outcomes: type or definition of outcomes and duration³

2つの妥当性(validity)

- 内的妥当性(論文内)



Summary points (BMJ 2001;323:42-6)

- Empirical studies show that inadequate quality of trials may distort the results from systematic reviews and meta-analyses
- The influence of the quality of included studies should routinely be examined in systematic reviews and meta-analyses
- The use of summary scores from quality scales is problematic ▪ ▪ ▪ it is preferable to examine the influence of key components of methodological quality individually
- Based on empirical evidence and theoretical considerations, the generation and concealment of the allocation sequence, blinding, and handling of patient attrition in the analysis should always be assessed

臨床試験の質の評価: Jadadスケール

(Control Clin Trials. 1996;17:1-12.)

■ ランダム化

- 各研究参加者がどの介入においても割り振られる確率が等しく、研究者には次にどの治療が割り振られるか予測できなかった場合に、ランダム化は適切とする。生年月日、入院日、院内番号を用いて、あるいは交互に割り振る方法は適切としない。

■ 二重盲検

- 「二重盲検」という言葉が使われていた場合。評価者も研究参加者も評価されている介入を同定できない場合、あるいはそのような記載がなければ活性化プラセボ、同様なプラセボ、ダミーの使用が記されている場合、(二重盲検化の)方法は適切とする。

■ 脱落

- 研究に含まれたが観察期間の終了までいなかった、または解析には含まれなかった参加者は記述されなければならない。各グループの脱落人数と理由を記載。脱落がなければ、それも論文中に記載。脱落に関する記載がなければ、この項目についての点は得られない。

■ 採点について

- 記載があって、適切であれば、2点。記載はあるが適切でない場合は1点。質問3は記載があれば1点、無ければ0点。計5点満点。

観察研究・介入研究

- 観察研究 (observational study)か？・・・関連要因、危険因子、予後、時に治療の有効性
 - 横断研究 (cross-sectional study)
 - 症例対照研究 (case-control study)
 - コホート研究 (cohort study)
- 介入研究 (intervention study) か？
 - ・・・ 治療の有効性、危険因子
 - 臨床試験 (clinical trial)
 - 野外試験 (field trial)
 - Population/Community-based intervention trial

CASP

(Critical Appraisal Skills Programme, UK)



The screenshot shows a Microsoft Internet Explorer browser window displaying the CASP Japan homepage. The browser's address bar shows the URL <http://caspjp.umin.ac.jp/pages/home.html>. The page title is "CASP Japan Homepage".

The main content area is divided into two columns. The left column is a yellow sidebar with navigation links:

- ホーム: Home
- お知らせ・新着情報: News
- CASP Japan 紹介: What's CASP?
- 資料集: Materials
- EBM講習会用資料
- リンク集: Links
- お便り: CASP ML 登録: CASP Japan ML
- CASP Japanメンバー: Who's Who?
- SimTrial: RCT simulator

The right column has a blue background and contains the following text:

CASP JAPANはあなたを支援します。

- 1) ワークショップを提供します。
- 2) 教材を提供します。
- 3) 質問に答えます。

初めてこのサイトを訪れる方は、まず[CASP紹介ページ](#)をチェック！

主な内容

お知らせ: CASP JAPANの紹介、CASPやEBHCに関する情報を提供します。また、このサイトの更新記録も示されています。

CASP紹介: CASP JAPANの紹介、利用にあたっての注意点、守っていただいたこと。さらにワークショップの形式、情報、記録など

資料集: 自己学習、ワークショップ開催のための教材・資料を提供します。また、ワークショップに参加する心構え、チュータの秘訣集も掲載しています。

リンク集: EBHCの自己学習や実践に役立つインターネットサイトを紹介します。

Intention-to-treat analysis (1)

- Hollis S, et al. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*. 1999;319:670-4.
- Fergusson D, et al. Post-randomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis. *BMJ* 2002;325:652-654
- 降圧薬による脳卒中予防の仮想例
- 200人の対象者が新薬A群と標準薬B群にランダム配置(各100人)。
- 5年間での脳卒中発症率・・・
A群 0.075(7.5%) B群 0.200(20.0%)
- 新薬A群は標準薬B群より脳卒中予防効果が高い・・・?

Intention-to-treat analysis (2)

- A群の75歳以上20人が副作用のためA薬を中止、B薬へ
- A群の報告はプロトコール通り試験完了した80人だけが対象。そのうち発症は6人(発症率7.5%)のみ
- A群から脱落した20人中14人が発症
- ハイリスク群が選択的に標準薬B群に移行した

- 標準薬B群は100人全員プロトコール通り試験完了
- 発症は10人
- A群からの脱落・転入20人をB群として解析したため、試験終了時、B群は120人、発症24人(オリジナルB群10人+変更後B群14人)・・・発症率は20%!

Intention-to-treat analysis (3)

- ITT解析では・・・
- A群 100人中 発症は20人(オリジナルA群6人+脱落してA→B群14人)
- B群 100人中 発症は10人(オリジナルB群10人)
- 有効性は逆転
- ITT解析のPrinciple・・・
「 α (あわてんぼ)エラー」より「 β)ぼんやりエラー」の方がまし
- 脱落をどう扱うのが良いのか？
 - 1.「AからBに移行」 現実にはあっているように見えるが、A薬にかなり有利
 - 2.「単にAの解析から除外」 もっともらしい対処法に思えるが、やはりA薬有利
 - 3.「そのまま(はじめのランダム配置のまま)」 すっきりはしない、しかしA薬への有利さは消える

ITT解析からFull Analysis Set (FAS)解析へ

- Intention-to-treatの原則に可能な限り近づけた被験者集団
- 最大の解析対象集団は、ランダム化が行われた全被験者から、除くべき理由のある最低限の被験者を除外した集団（臨床試験のための統計的原則. 医薬審第1047号 平成10年11月30日）
- バイアスを導入する可能性なく除外可能な例
 - 前立腺肥大の試験で女性が登録された。
 - 試験に登録したが一度もその薬を飲まなかった
 - 割付後、データが全くない

CONSORT声明

- 並行群間ランダム化比較試験の報告様式の標準化
- Standard of Reporting Trials (SORT)グループ 1993.3
- Asilomar Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature 1994.3
- …両グループの合同会議 1995.9
- CONSORT statement 1996 チェックリスト、フローダイアグラム 2001修正版発表
- Lancet 2001;357:1191-1194, Annals of Internal Medicine 2001;134:657-662, JAMA 2001;285:1987-1991
- <http://www.consort-statement.org/>
- 別紙資料参照。
http://www.sphere.ad.jp/cont/CONSORT_Statement/menu.html

盲検化するのは誰・・・？

- Participants
- health care providers
- data collectors
- judicial assessors of outcomes
- data analysts
- personnel who write the article.
- Etc.

(Devereaux PJ, et al. Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. JAMA. 2001;285(15):2000-3.)

Blind されていないことで 生じるバイアス

- 観察バイアス
 - Detection bias (検出バイアス)
 - ハロー効果
 - ホーソン効果
- Performance bias (実行バイアス)
 - co-intervention (共介入)
 - confounding factor (交絡因子)

「盲検化されている」と書かれていても、「達成された」とは限らない

- Fergusson D, et al. Turning a blind eye: the success of blinding reported in a random sample of randomised, placebo controlled trials. BMJ. 2004;328(7437):432.
- % correct guesses (Active / Placebo)
- 97試験中7試験のみが、盲検の成功程度を報告、そのうち5試験は盲検は不十分であった。
- 臨床試験で盲検の成功程度がほとんど報告されていない
→盲検が保たれていると考える根拠は乏しい。
- 研究者、編集者は、盲検の成功程度について、そしてその影響について論文で記述されるよう努力する必要がある。

PROBE法の問題点

- Prospectively Randomized, Open, Blinded Endpoint
- 介入提供者、対象者は盲検化できない状況
 - 市販後の臨床試験(医師主導型治験)
 - 非薬物療法(外科、リハビリテーション、伝統医学的治療)
 - 最近良く使われる手法であるが、PROBEと明記されていないことも多い
- アウトカムの評価者を盲検化
 - 「独立のイベント判定委員会」など
- イベントの報告をするのは介入提供者(主治医)であり、盲検化されていないので、Detection bias(検出バイアス)が生じる可能性がある。
- 「不定の胸痛」・・・ 比較群では介入群よりもdetectされやすく、reportされやすい(?)

Composite outcomes の問題点

- Freemantle et al. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? JAMA. 2003;289(19):2554-9.
- 最近の臨床試験では、単一のアウトカム指標ではなく、複合的なアウトカム指標を用いることが多い。
- ソフトなアウトカム指標・・・狭心症の発生、入院など
- ハードなアウトカム指標・・・循環器疾患での死亡、総死亡など
- 内訳を見るとハードな指標には差がなく、ソフトな指標の差で、全体の複合指標に有意差が生じている場合も多い。
- ソフトな指標の判定に観察バイアスが生じている？

Blinding / Masking と Concealment

- Blinding (盲検) / Masking (遮蔽)・・・
観測(測定)バイアス(observation / measurement bias)を防ぐために行われる。
- Concealment (隠蔽／隠蔽)・・・介入の提供者
(多くは主治医)に、割付の順番を知らされないようにするもの。
- 主治医による対象者の選択バイアスを防ぐために行われる。

Concealmentが保たれていないと・・・

- 次が新薬か対照薬か予測できてしまう
- → 対照薬が来ると分かっていたら、目の前の患者さんを試験から除外することも起こりうる
- 選択バイアスの危険
- 次にくるものが分かっている、組み入れたとすると盲検が保たれなくなる
- 中央割付が行なわれていない単一施設の小規模研究、外科療法等、盲検化が困難な場合に問題となりやすい

“Clinical Relevance” : 患者立脚型アウトカムを考える

- 主要なアウトカム指標（構造化抄録の項目）
- 臨床的意義を検討
- 病態生理学的な指標であれば、臨床的意義は限定されたものになる。
- 「代理のエンドポイント」と「真のエンドポイント」・・・患者立脚型アウトカムか？

エンドポイントの強さ : がん臨床試験の場合

1. Total mortality (or overall survival from a defined point in time)
2. Cause-specific mortality (or cause-specific mortality from a defined point in time)
3. Carefully assessed quality of life
4. Indirect surrogates...Disease-free survival, Progression-free survival, Tumor response rate

(<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/levels-evidence-adult-treatment>)

利害の衝突 (conflicts of interest) の影響

- Barnes DE, Bero LA. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. JAMA. 1998;279:1566-1570
- 受動喫煙の害に関する106の論文を分析。
- その危険性を認めていなかった39論文の著者のうち29人(74%)がタバコ会社から研究資金を受け取っていた。
- 多変量解析の結果、タバコ会社から研究資金をもらった研究者は、そうでない研究者に比べて圧倒的に多く受動喫煙の害を否定する論文を書いていた(オッズ比88)。
- 研究者は論文執筆時に研究資金源を明らかにし、読者もそれを知った上で論文の正当性を判断すべき。
- ……Grant / Sponsorship bias への関心の高まり。

主なバイアスとその防止法 (主に臨床試験の場合)

- 1. Selection bias
 - random allocation (assignment)
- 2. Observation (Measurement) bias
 - blinding
- 3. Analysis bias
 - intention-to-treat analysis / “full analysis set” (FAS) analysis
- 4. Publication bias
 - registry of clinical trials