


開示すべき利益相反はありません。

日本疫学会ジョイントシンポジウム
臨床医の疫学セミナー

臨床研究のデザインとデータ処理 実例を通して考え方と手法を学ぶ

2015. 4. 26
京都大学健康科学センター
(医学研究科予防医療学教室)

川村 孝



Kyoto University Health Service 1

臨床研究に参加していただけませんか
～皆で医療の根拠を作りましょう～



RCTは高度先進医療機関だけのものではない!

Part 1
手づくりRCT
NSAIDで風邪は早く治るか

(イラスト: 武田浩乃)

Kyoto University Health Service 2

大感冒研究 The Great Cold Studies

- ◆ プライマリケアの現場で一番多い疾患が風邪
- ◆ しかしエビデンスは十分ではない
 - ◆ みんな自己流で予防・治療している
- ◆ ならば自分たちでエビデンスをつくらう
- ◆ 大感冒研究I～IV
 - I. うがいは風邪の予防に有効か
 - II. NSAIDで風邪は早く治るか**
 - III. 初期の葛根湯で風邪はひどくならず済むか
 - IV. 高熱を伴う風邪でも抗生剤は不要か

Kyoto University Health Service 3

背景・目的

- ◆ 風邪をひいた時に早期回復を求めて強い薬を希望される
- ◆ たしかに抗炎症薬(NSAID)で体は楽になる
- ◆ しかしNSAIDでウィルスの消滅が遅延するという実験もある
 - ◆ Graham NMH, et al. J Infect Dis 1990; 162: 1277-1282
 - ◆ Stanley ED, et al. JAMA 1975; 231: 1248-1251
- ◆ 風邪の治癒が実際に遅れるかどうかは未決着
- ◆ 抗炎症薬が風邪の回復過程に及ぼす影響を調べることを目的として、ランダム化対照試験(RCT)を実施

臨床経験に端を発し...
文献を確認

Kyoto University Health Service 4

ポイント

リサーチ・クエスチョンの定式化

- ◆ **P** 風邪(急性上気道炎)に罹患した患者に
 - ◆ 風邪の定義は? 発症からの時間は? 基礎疾患は?
- ◆ **I** ロキソプロフェンを投与すると
 - ◆ 投与量は? 投与期間は?
- ◆ **C** ロキソプロフェンを投与しない場合に比べて
 - ◆ プラセボ使う? 併用薬は?
- ◆ **O** 有症期間が短縮するか(延長するか)
 - ◆ どうやって測定する?

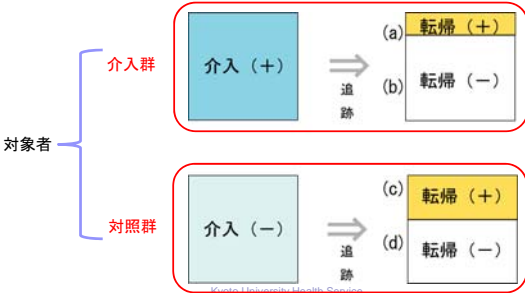
一つひとつを明確に定義
誰がやっても同じようにできる
⇒ サイエンス

Kyoto University Health Service 5

ポイント

介入試験(パラレル・デザイン)

$$\text{相対危険減少率} = 1 - \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

$$\text{絶対危険減少率} = \frac{c}{c+d} - \frac{a}{a+b}$$


対象者

- 介入群
 - 介入 (+)
 - 追跡
 - (a) 転帰 (+)
 - (b) 転帰 (-)
- 対照群
 - 介入 (-)
 - 追跡
 - (c) 転帰 (+)
 - (d) 転帰 (-)

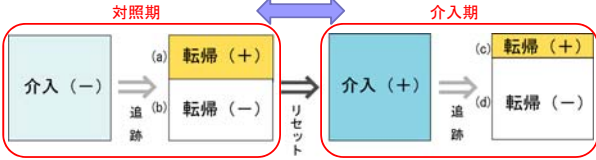
Kyoto University Health Service 6

ポイント

介入試験(クロスオーバー・デザイン)

		介入あり	計
	転帰あり	転帰なし	
介入なし	e	f	e+f
介入あり	g	h	g+h
計	e+g	f+h	N

$$Dif = \frac{e+f}{N} - \frac{g+h}{N} = \frac{f-g}{N}$$



通常は介入の順序をランダムに入れ替える

対象者と群分け

◆ 試験実施分担者(プライマリ・ケア機関)を決定

- ◆ メーリング・リストで公募+個人的に依頼

ちよつとユニーク

◆ 発症後2日以内に風邪で受診した患者を勧誘

- ◆ 書面による同意を取得
- ◆ サンプル・サイズ=170

人為的な感染の研究から算出

◆ 封筒法で2群に無作為に割付け

- ◆ 実薬群とプラセボ群
- ◆ 解析が終わるまでキー・オープンしない
- ◆ Triple blind

コンピュータで乱数を発生して割付け

ポイント

サンプル・サイズ

$$N \approx 2 \cdot \frac{SD^2 \cdot (z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{\Delta^2}$$

$$N \approx 2 \cdot \frac{\bar{p}(1-\bar{p}) \cdot (z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{\Delta^2}$$

- ◆ 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仮説を一気に検証したい
- ◆ 対象者に直接の利益はない
- ◆ 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
- ◆ 検出力は症例数ではなく転帰指標の発生数(の差)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 ⇒ 少数で済む
- ◆ 脱落を見込んで対象者数を設定する

アウトカムとしての値が優先

参考

メガ・トライアル: 大きいことはいいことか

- ◆ RCTでは事前にサンプル・サイズを計算する
- ◆ イベント発生数が少ないとサンプル・サイズを大きくしなければならない
- ◆ メガ・トライアルは仕方なくメガになるだけ...
 - ◆ “メガ”に価値があるわけではない
 - ◆ ミニ・トライアルで済めばその方がいい



介入

- ◆ 試験薬はロキソプロフェン/プラセボ
 - ◆ 実薬は研究費で購入⇒COI問題なし
 - ◆ プラセボは某製薬会社の研究所で自作
- ◆ 原則として試験薬を1日2回服用
 - ◆ 症状に合わせて増減可
- ◆ 両群とも抗ヒスタミン薬(メキタジン)を併用
 - ◆ プラセボのみにはしにくい

併用薬があると評価が難しい面も

追跡

対象者が書きやすいよう簡略に

◆ 風邪日記に風邪症状と服薬状況を記入

- ◆ 咽頭痛、鼻水、咳、発熱、...
- ◆ なし、軽度、中等度、高度(Jackson method)
- ◆ 試験薬の服用錠数、他の薬剤の使用、...
- ◆ 感冒が治るまで追跡

データの数量処理ができるよう半定量化

項目	0	1	2	3	4
頭痛	なし	軽	中	重	最重
鼻水	なし	軽	中	重	最重
咳	なし	軽	中	重	最重
のどの痛み	なし	軽	中	重	最重
のどのイガイガ感	なし	軽	中	重	最重
寒のちが	なし	軽	中	重	最重
せき	なし	軽	中	重	最重
たん	なし	軽	中	重	最重
関節・筋肉の痛み	なし	軽	中	重	最重
寒気	なし	軽	中	重	最重
胸のぼさ	なし	軽	中	重	最重
全身のたるさ	なし	軽	中	重	最重
仕事・家事・学校など おこなった活動	なし	軽	中	重	最重
全体的な体調	なし	軽	中	重	最重
併用薬(ロキソプロフェン)	0錠	1錠	2錠	3錠	4錠
併用薬(メキタジン)	0錠	1錠	2錠	3錠	4錠

「なし」=かぜをひく前と同じ程度
「軽」=弱かに集中すると忘れてしまふ程度
「中」=常に不眠を覚える程度
「重」=日常生活に支障をきたす程度

転帰

◆ 主たる転帰 main outcome measure

- ◆ 風邪の治癒
 - ◆ 全症状の消失

主仮説を一つ立てる

◆ 従たる転帰

- ◆ 各風邪症状の重症度
 - ◆ Jacksonのグレード

副仮説はいくつかあつてよい

結果1---参加施設および参加者

◆ 参加施設は全国から23

- ◆ 大学保健管理センター: 10
- ◆ 大学病院の総合診療外来: 5
- ◆ 開業医: 5
- ◆ 一般病院の外来: 2
- ◆ 企業の診療所: 1

参加施設の
プロフィール

◆ 参加者は189

結果2---フロー

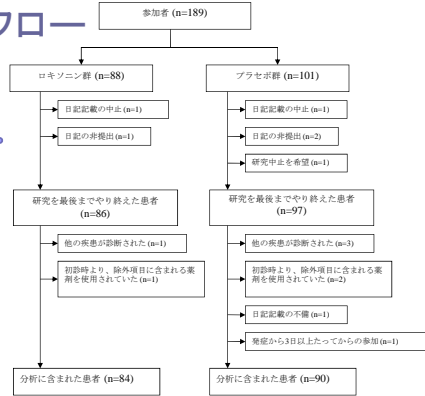


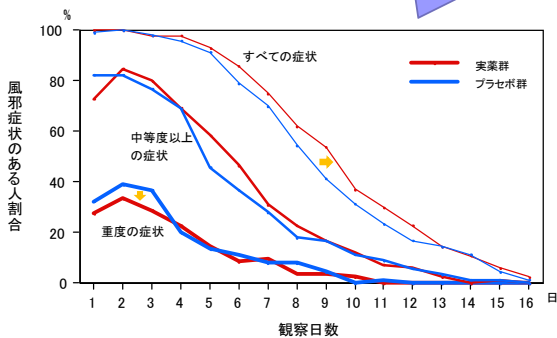
図1に
フローチャート

結果3---ベースライン・データ

	ロキソプロフェン (n=84)	プラセボ (n=90)	P値
年齢(歳)	29.3 ± 12.5	27.6 ± 11.4	0.44
性(男性、%)	65.5%	65.6%	0.81
喫煙者(%)	32.8%	26.1%	0.40
症状のスコア(0~3)			
頭痛	0.71 ± 0.83	0.78 ± 0.89	0.73
鼻汁	1.50 ± 0.88	1.67 ± 0.94	0.23
鼻閉	1.19 ± 0.94	1.35 ± 0.98	0.32
くしゃみ	0.70 ± 0.72	0.73 ± 0.79	0.94
咽喉痛	1.51 ± 0.84	1.52 ± 0.95	0.73
咽喉のイガイガ感	1.42 ± 0.91	1.38 ± 0.91	0.76
嘔声	0.86 ± 0.92	0.82 ± 0.90	0.81
咳嗽	1.15 ± 0.95	1.02 ± 1.00	0.32
喀痰	0.86 ± 0.93	0.73 ± 0.86	0.40
筋痛、関節痛	0.61 ± 0.86	0.57 ± 0.88	0.67
悪寒	0.65 ± 0.86	0.87 ± 0.89	0.10
熱感	0.93 ± 0.80	1.12 ± 0.90	0.17
全身倦怠感	1.07 ± 0.90	1.20 ± 0.99	0.36
普段の活動の制限(0~3)	0.67 ± 0.84	0.85 ± 0.92	0.17
全体的な体調(1~10)	4.70 ± 1.84	4.99 ± 1.85	0.30
体温(°C)	36.9 ± 5.93	36.8 ± 6.96	0.84

表1に
ベースライン・
データ

結果4---症状の経過



表か図か
• 表が第一
• 表で表しにくいものは図で

結果5---症状の持続期間

	ロキソプロフェン (n=84)	プラセボ (n=90)	P値
全症状持続期間(日)	8.94 ± 3.20	8.39 ± 3.39	0.19
個別症状持続期間(日)			
頭痛	2.65 ± 2.92	2.77 ± 3.08	0.63
鼻汁	6.73 ± 3.78	6.78 ± 3.66	0.55
鼻閉	5.71 ± 3.70	5.89 ± 4.04	0.86
くしゃみ	3.37 ± 3.12	2.56 ± 2.71	0.10
咽喉痛	5.46 ± 3.27	5.00 ± 3.12	0.28
咽喉のイガイガ感	5.39 ± 3.42	5.11 ± 3.39	0.77
嘔声	3.89 ± 3.37	3.54 ± 3.31	0.35
咳嗽	5.61 ± 4.10	4.99 ± 4.03	0.31
喀痰	4.80 ± 3.76	4.02 ± 3.73	0.16
筋痛、関節痛	1.76 ± 2.41	1.97 ± 2.67	0.34
悪寒	2.12 ± 2.59	2.40 ± 2.50	0.37
熱感	2.92 ± 2.70	2.96 ± 2.30	0.70
全身倦怠感	3.58 ± 2.93	3.56 ± 2.89	0.92
普段の活動の制限(日)	2.12 ± 2.05	2.68 ± 2.54	0.17
全体的な体調(1~10点)	6.35 ± 1.38	6.55 ± 1.32	0.39
最高体温(°C)	37.23 ± 0.79	37.15 ± 0.75	0.68

一般化線型
モデルで調整

結果6---薬剤の使用状況

	ロキソプロフェン (n=84)	プラセボ (n=90)	P値
ロキソプロフェン/プラセボの使用量(錠)	11.0±5.01	9.85±4.87	0.14
メキタジンの使用量(錠)	10.1±5.85	9.99±5.01	0.71
他の薬剤の使用(%)	10.7%	18.9%	0.11
有害事象(%)	9.5%	1.1%	0.05

有害事象
 ・ 眠気(実薬群3名、プラセボ群1名)
 ・ 口渇(実薬群2名、プラセボ群0名)

考察

- ◆ 全体に有意な結果ではなかった
 - ◆ サンプル・サイズが小さかった
 - ◆ 感染実験から対象者数を算定したが、自然感染は多様
 - ◆ 一日投与量が少なかった(1日2錠/日)
 - ◆ 薬事承認時は3錠/日だった
 - ◆ さらにRCTを行うのは非倫理的
 - ◆ 抗炎症薬の効果は限定的で、有害事象も疑われるため
- ◆ 炎症のプロセスは省略できない
- ◆ 実薬群に併用薬の副作用が多い原因は不明

まとめ

- ◆ 抗炎症薬は重い風邪症状をいくらか和らげる
- ◆ 一方で、治癒を遅らせる可能性がある
 - ◆ 早く治すことにはならない
- ◆ このtrade-off関係を理解した上で服用する
- ◆ Internal Medicine (2007年)に掲載
 - ◆ Goto M, Kawamura T, et al. Influence of loxoprofen use on recovery from naturally acquired upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Intern Med* 2007; 46: 1179-86
- ◆ Cochrane Review (2013年)に採用
- ◆ 三共製薬には事前と事後に連絡
 - ◆ 便宜供与は全くなし

コクランレビュー における評価

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Goto 2007	?	?	?	?	?	?
Graham 1990	?	?	?	?	?	?
Itih 1990	?	?	?	?	?	?
Katsu 1993	?	?	?	?	?	?
Nagaoka 1980	?	?	?	?	?	?
Ryan 1987	?	?	?	?	?	?
Sperber 1989	?	?	?	?	?	?
Sperber 1992	?	?	?	?	?	?
Winther 2001	?	?	?	?	?	?

観察研究でも
臨床に役立つ!

Part 2

臨床予測モデル

目の前のIG-A腎症患者の透析確率はどれほどか



背景・目的

- ◆ IgA腎症の予後はよいと習ったが...
 - ◆ 本当はあまりよくないかもしれない
- ◆ 何が透析導入を左右するのか
以上は一般論
- ◆ 私のIgA腎症患者は透析になるのだろうか...
個々の症例の疑問に答える

ポイント

もとになるコホート研究の

リサーチ・クエスチョンの定式化

- ◆ **P** IgA腎症の患者に
 - ◆ 診断は？ 重症度は？ 合併症は？
- ◆ **E** どんな臨床所見があると
 - ◆ 項目は？ 連続量/ありなし？
- ◆ **H** どのくらい高率に
 - ◆ 閾値あり？ 連続的？ Jタイプ？ (⇒量反応関係)
- ◆ **O** 透析に導入されるか
 - ◆ どうやって把握する？ (PEHOは川村発案)

Kyoto University Health Service 25

ポイント

コホート研究

コホート

要因 (+)

要因 (-)

追跡

(a) 転帰 (+)

(b) 転帰 (-)

(c) 転帰 (+)

(d) 転帰 (-)

追跡

$$\text{相対危険度} = \frac{a/b}{c/d}$$

$$\text{寄与危険度} = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$$

Kyoto University Health Service 26

もとになるコホート研究

- ◆ IgA腎症の10年後透析導入のリスク因子を探索
- ◆ 全国疫学調査の二次調査(記述疫学研究)をベースライン・データに
- ◆ 予後調査(患者コホート研究)を実施
 - ◆ 2、4、7、10年後に
 - ◆ 死亡、透析導入、Crのみ調査
- ◆ 打ち切り例 censored case を考慮
 - ◆ 消息不明、遅い登録、競合転帰
 - ◆ 追えるところまで使う
 - ◆ その後は転帰有無から除外
- ◆ Cox比例ハザードモデルで解析

欲張らない！ 27

Kyoto University Health Service

ポイント

リスク因子研究と予測モデル研究

リスク因子を探索する研究

- ◆ 事象に対するリスク因子の種類と寄与度を解明
- ◆ 事象発生を減らすべく、主要リスク因子を除去・削減
- ◆ 社会(行政、事業者)の対応
- ◆ 大まかな影響の程度がわかればよい
 - ◆ 相対危険度や寄与危険度
 - ◆ 人口寄与危険割合

臨床予測モデルをつくる研究

- ◆ リスク因子から個別患者の転帰事象の発生確率を算定
- ◆ リスク因子は所与のものとし、確率に応じて次の方策をとる
- ◆ 一人ひとりへの対応
- ◆ 個別に正確に予測できなければ使えない
 - ◆ ROC-AUC ≥ 0.8くらい

環境・食品の規制も同じ ⇒ 厳密な量反応関係が必要 (Regulatory science)

Kyoto University Health Service 28

予測モデル作成の手順

- ◆ コホート研究などでリスク因子を探索
 - ◆ 単変量解析、そして多変量解析
- ◆ 予測モデルに投入する因子を抽出
 - ◆ 有意水準高めに (p<0.2など)
 - ◆ 最良を求めて何度も繰り返す (stepwise)
- ◆ 予測方式を選択
 - ◆ スコアリング
 - ◆ 決定木 decision tree
 - ◆ 因子の数
- ◆ 予測モデルを作成
- ◆ 妥当性を検証

通常は事前に決めたやり方で1回だけ

Kyoto University Health Service 29

スコアリング

	Hazard ratio	95% CI	P-value
Male sex	1.73	1.25-2.38	0.001
Age < 30 years	3.41	2.13-5.46	<0.001
Family history of chronic renal failure	2.49	1.20-5.17	0.015
Family history of chronic glomerulonephritis	2.07	1.07-4.02	0.031
Systolic blood pressure (mmHg)			
≤130	1.00	-	-
131-160	1.46	1.06-2.00	0.020
>160	3.13	1.63-6.03	0.001
Urine protein (mg/d)			
(-)	1.00	-	-
(+)	3.41	1.29-9.06	0.014
(++)	8.12	3.22-20.5	<0.001
(+++)	12.4	4.91-31.3	<0.001
Mild haematuria (1-29 RBC/HPF)	2.34	1.64-3.33	<0.001
Serum albumin < 4.0 g/dL	1.94	1.41-2.66	<0.001
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²)			
≥90	1.00	-	-
60-90	2.31	0.98-5.41	0.055
30-60	9.46	4.12-21.7	<0.001
15-30	76.2	31.6-183.7	<0.001
<15	800.3	326.9-2370.5	<0.001
Histological grade III or IV at initial renal biopsy	1.70	1.12-2.56	0.012
			30

予測因子を絞り込む

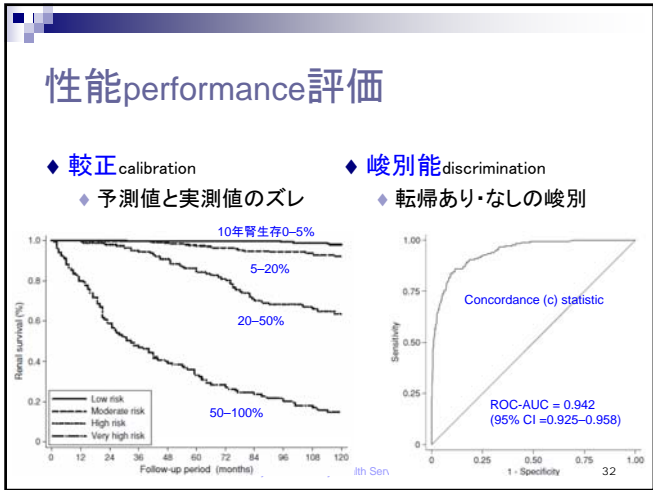
Kyoto University Health Service

スコアリング

	Score	Total score	Estimated 10-year risk of ESRD (%)
Male sex	6	0-26	0-1
Age <30 years	12	27-43	1-5
Systolic blood pressure (mmHg)		44-50	5-10
≤130	0	51-58	10-20
131-160	4	59-63	20-30
>160	11	64-70	30-50
Urine protein (-), (±)	0	71-75	50-70
(+)	12	76-82	70-90
(++)	21	83-140	90-100
(+++)	25		
Mild haematuria (1-29 RBC/HPF)	8		
Serum albumin <4.0 g/dL	7		
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²)			
≥90	0		
60-90	7		
30-60	22		
15-30	42		
<15	66		
Histological grade III or IV	5		

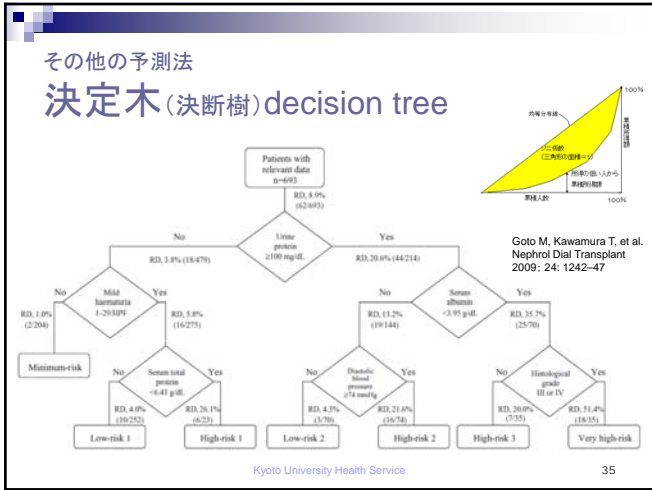
臨床的に使いやすい区切りとスコア値を採用

Kyoto University Health Service 31



- ### スコアリングの妥当性 validity 評価
- いずれも手技を数百回以上繰り返す
- ◆ 自標本内 ⇒ 擬似的に外部標本を作り出す
 - ◆ Bootstrap法
 - ◆ 元の標本から復元抽出してモデルを作成、元の標本で検証
 - ◆ Jackknife法
 - ◆ 一人だけ除いた標本でモデルを作成、元の集団で検証
 - ◆ Split-sample validation (Repeated random sub-sampling validation, hold out法)
 - ◆ 元の標本の2/3でモデルを作成、残り1/3で検証
 - ◆ K-fold cross validation
 - ◆ 元の標本をK個に分割し、1つを除いてモデルを作成、除いた1つで検証
- Cross validation
- Kyoto University Health Service 33

- ### まとめ
- ◆ IgA腎症患者の10年以内の透析導入を高い精度で予測できる
 - ◆ 論文刊行
 - ◆ Goto M, Kawamura T, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3068-74
 - ◆ 公表後にノルウェーで妥当性(外的妥当性)を検証
 - ◆ The Japanese prognostic model is applicable to predict 10-year risk of ESRD in Norwegian IgAN patients.
 - ◆ Bjørneklett R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1485-91
- Kyoto University Health Service 34



その他の予測法 因子の数

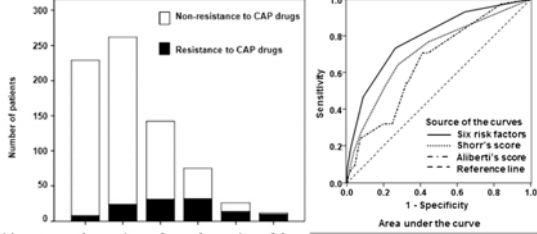
有意項目のオッズ比がほぼ2だった

Variables	Yes	No	Univariable Analysis OR (95% CI)	Multivariable Analysis OR (95% CI)
Complementation for >2 at during the preceding 90 d	47	537	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 442)	51	90	4.63 (2.60-7.85)	2.66 (1.70-4.10)
No (n = 595)	78	521	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 142)	40	104	2.58 (1.48-3.98)	1.13 (0.43-2.92)
None/intermittent therapy (including antibiotics and chemotherapy)	197	372	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 497)	12	55	1.37 (0.40-2.22)	0.84 (0.46-1.62)
No (n = 214)	3	9	1.78 (0.47-6.46)	2.20 (0.76-6.46)
Home-related ops during the preceding 90 d	112	414	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 202)	7	13	2.94 (1.14-7.54)	1.44 (0.43-4.39)
None/intermittent	394	585	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 472)	15	32	2.48 (1.40-5.13)	2.22 (1.05-5.11)
No (n = 603)	46	435	1 (ref)	1 (ref)
Use of proteinuria within the previous 90 d	71	192	3.80 (2.40-5.40)	2.22 (1.71-2.94)
Yes (n = 242)	39	438	1 (ref)	1 (ref)
Chronic lung disease	42	193	1.23 (0.81-1.82)	1.13 (0.48-1.85)
Yes (n = 232)	97	558	1 (ref)	1 (ref)
Compulsive blood transfusion	23	58	3.80 (2.40-5.40)	1.46 (0.70-3.03)
Yes (n = 54)	73	481	1 (ref)	1 (ref)
CNS disorder	44	146	2.08 (1.37-3.14)	1.36 (0.80-2.26)
Yes (n = 192)	53	209	2.47 (1.40-3.61)	1.36 (0.80-2.26)
Albumin <1.0 g/dL	53	155	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 246)	43	209	2.47 (1.40-3.61)	1.36 (0.80-2.26)
Use of gastric acid suppressive agents (H2 blocker or PPI)	44	478	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 493)	55	148	2.78 (1.84-4.17)	2.22 (1.39-3.52)
Male smoking	94	401	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 493)	23	58	6.13 (3.41-11.14)	2.42 (1.6-3.60)
Non-smoking status	51	427	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 228)	48	160	3.89 (2.40-5.94)	2.42 (1.49-4.10)
No (n = 227)	19	9	6.20 (2.50-15.84)	2.42 (0.76-7.95)

Kyoto University Health Service 36

因子の数

Shindo Y, Kawamura T, et al.
Am J Respir Crit Care Med
2013; 188:985-95



Number of risk factors	0	1	2	3	4	5-6
Number of patients, n (%)	229 (30.7)	262 (35.1)	142 (19.0)	75 (10.1)	26 (3.5)	12 (1.6)
With CAP drug resistance, n/N (%)	8/29 (27.5)	24/62 (38.7)	31/142 (21.8)	32/75 (42.7)	14/26 (53.8)	10/12 (83.3)

Test result variable(s)	Area	95% CI
Six risk factors	0.79	0.74-0.84
Shorr's score	0.71	0.66-0.77
Aliberti's score	0.66	0.61-0.71

Kyoto University Health Service

37

全体のまとめ

- ◆ 身近なテーマで臨床に役立つ研究ができる
- ◆ RQを立て、個々の要素をしっかり定義
- ◆ 適切なデザイン、適切なデータ処理(統計解析)
- ◆ 計画したことは必ず論文発表
- ◆ 最初は指導者につく、指導者を招く

京都大学の臨床研究者養成コース(MCRコース)

- 1年間の特訓
- 博士課程からも受講可能

Kyoto University Health Service



38

付録

臨床研究のピットフォール

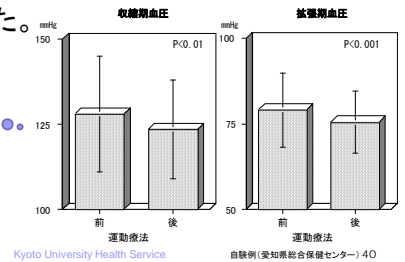
Kyoto University Health Service

39

例題1

- ◆ 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。

何もなくてもよくなった...
かもしれない



Kyoto University Health Service

自験例(愛知県総合保健センター) 40

前後比較

- ◆ 介入して改善したから介入は有効、か
 - ◆ 介入しなくてもよくなった、かもしれない
- ◆ 異常値は再測定すると正常に近づく
 - ◆ 平均への回帰 regression to the mean
 - ◆ 測定値が高い
 - ||
 - ◆ 必然的に高い(本質+バイアス)
 - +
 - ◆ 偶然高く出た(偶然誤差)



Kyoto University Health Service

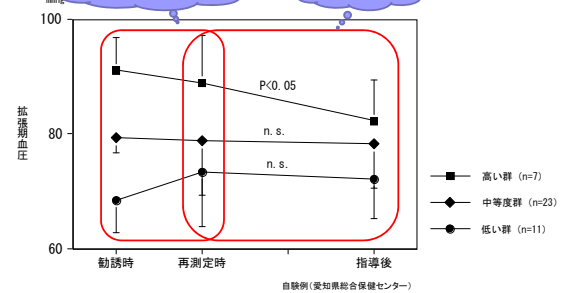
(イラスト: 武田浩乃)

41

“平均への回帰”現象

何もしていない...

正味の効果



Kyoto University Health Service

42

例題1 (前後比較問題) 解答

- ◆ 効果の有無を判定するためには、比較の物差し (control = 対照群、対照期間) を置く
- ◆ 正味の変化量を見るためには、介入前にもう一度測定し、そこからの変化量で表現する
 - ◆ 「群分けの測定」と「介入前値の測定」を分ける

例題2

- ◆ 多数例のデータを集めたが、ところどころ欠損値があったので、もっともらしい数値を入れてデータを整えた



例題2 (欠損値問題) 解答

- ◆ 原因を調べる
 - ◆ 可能であれば修正・追加する
- ◆ 外れ値には棄却検定も
 - ◆ 推奨しない
- ◆ 欠損値は解析から除外
 - ◆ 対象者が減る
 - ◆ 対象者が偏る
- ◆ 欠損値は適正な方法で補完
 - ◆ 集団全体の平均値
 - ◆ 回帰式による計算値
- ◆ 一部からしか集まらないデータは、最初から集めない

