

②臨床研究のデザインと統計解析

横浜薬科大学医療統計学¹，東京大学医学部附属病院薬剤部²奥田千恵子¹ Chieko OKUDA 宮田 優希² Yuki MIYATA

臨床研究のデザイン

医療分野の研究の多くは因果関係を探るものである。「薬剤師が日常業務として行っている活動が、臨床的に、あるいは、社会的に有効であるか？」という質問（リサーチクエスチョン）に対して統計学を用いて答えを出すとは、その活動が「原因」となって有効性の指標の変化という「結果」が生じたこと、つまり両者の「因果関係」を証明するということである。

因果関係を求める臨床研究は、PECO，あるいは、PICOとして知られている基本的な要素（図）をもつ典型的なデザインにより行われなければならない¹⁾。

研究の計画段階において、これらの要素を明確に定義することが求められる。

1. P : Patient

薬剤師の取り組みが臨床的価値をもつのはどのような患者なのか。

一般的な、治療法の有効性を調べる臨床研究では、「P：疾患・病態を特徴付ける因子」は、特定の疾患（例、インフルエンザ感染症）をもつ患者として特徴付けられるが、薬剤師の研究では、有効性よりは副作用や有害反応を研究目的とするものが多いため、特定の薬剤（例、抗インフルエンザ薬）を投与された患者として特徴付けられる場合もある。

2. E : Exposure / I : Intervention

臨床研究には、臨床試験に代表される実験的研究と、疫学調査などに用いられる観察的研究がある。

実験的研究では、研究者は対象を制御し、疾患や状態に対して、倫理上、利益をもたらすと期待される治療などの「I：介入」（例、吸入薬指導）を行う。一方、観察的研究では、対象を制御せず、聞き取り調査や健康診断によって、日常生活のなかで受けた利益または害をもたらす「E：曝露因子」（例、

Patient：疾患・病態を特徴付ける因子
Exposure：曝露要因[観察的研究の場合]
または
Intervention：介入[実験的研究の場合]
Control：対照
Outcome：アウトカム

図 臨床研究の基本的な要素

SARS-CoV-2感染）の影響を調べる。

薬剤師が医師に働きかけることによって、間接的に患者の疾患や状態を変化させようとする取り組み（例、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の減量提案）を「I：介入」と見なす場合、薬剤師の専門技術や施設の規模、職種間の意思疎通なども影響し得るため、取り組みを標準化し、すべての患者に一貫して適用することが難しく、介入の定義が不明瞭になりやすいことに注意をしなければならない。

3. C : Control

因果関係を求める臨床研究と、症例報告や症例集積研究などの記述的研究の最も大きな違いは「C：対照」の有無である。後者では、治癒率や患者の満足度の高い症例数がどんなに多くても、その治療法が優れていると証明したことにはならない。その治療が行われなかった場合と比較して優れていることを示さなければならないのである。治療法の有効性を検証するための研究では、対象に「何もしない」ことの非倫理性が問題となるため「別の治療」が対照となることが多い。

薬剤師による新たな取り組みの有効性を調べる研究では、取り組み前を「C：対照」として、取り組み後との比較が行われているものがよくみられるが、研究期間中に様々な職種の医療従事者や機器が入れ替わったり、技術や知識が進歩したりしている可能性がある。多くの場合、そのような要因は記録として残されていないため、取り組みの前後を比較したデザインでは、どの要因が実際にアウトカムに大きく関与したか同定することが困難である。

4. O : Outcome

研究対象に「結果的に何が起きたか」を意味するアウトカムは「転帰」と訳されることもある。アウトカムの指標は、①医療者の視点、②患者の視点、および、③社会の視点に立った指標などに分類される。①は、検査値の異常（変化）、機能の異常（変化）、生死などの客観的な指標、②は、健康関連の生活の質（quality of life：以下、QOL）、治療に対する満足度などの主観的な指標、③は総コストや利用率、対費用効果などの医療経済評価の指標である。

日常業務で得られたデータを統計解析して有意差がみられたものを指標とし、漠然と介入の有効性を論じてい

る投稿論文が少なからずみられる。医療者、患者、あるいは社会からのどのような要請に応えることを目的として、その介入が行われているのかを具体的に示す必要がある。例えば、特定の薬剤の減量提案を行う前と後で処方量が有意に変化したという結果は、①～③のいずれの視点からも評価することができるが、研究目的によっては、直接的なアウトカム指標（例、認知機能、QOL）を新たに収集しなければならないことが多い。

臨床研究におけるバイアス

どのような測定や調査にも必ず誤差が伴う。誤差には偶然誤差（ばらつき）と、系統誤差（バイアス）があり、バイアスの入ったデータを統計学的に扱うことができないことはすでに第1部で述べた。

母集団からランダム抽出した標本を研究対象とすることができる研究であれば、理論的には「バイアス」は生じない。データの誤差は主に個体差から生じる「ばらつき」のみであり、統計学を用いて解析することができる。しかし、一般的な臨床研究では、ターゲットとする母集団（例、気管支喘息患者全体）からのランダム抽出は困難であり、特定の小規模な集団（例、特定施設の気管支喘息患者）を対象とせざるを得ないことが多いため、様々なバイアスが生じる。

最も警戒しなければならないのは「選択バイアス」である。研究者なら誰でも、少々迷惑な要求も聞き入れて協力してくれそうな、あるいは、目指す結果が出そうな都合のよい対象だけを選びたいという欲求があるため、研究のどの段階でも、時には無意識に、選択バイアスを発生させてしまう危険がある。

「情報バイアス」と呼ばれる別のタイプのバイアスも多数知られている。聞き取り調査においては、質問の仕方によって思い出す内容や程度が偏る想起バイアスや、プライバシーにかかわる、不快な質問に対して正直に答えられない未回答者バイアス、質問者が変わると引き出される答えも変わってしまう面接バイアスなどがある。情報バイアスはいずれも心理的要素を考慮して回避手段を講じる必要がある。

バイアスを回避する手段

1. 適格基準

選択バイアスを回避するには、研究を始める前に厳密に適格基準を決めておく必要がある。対象の性別や年齢を限定するという程度から、疾患の重症度や遺伝的要因、

生活環境などにも条件をつけるなど、様々なレベルの適格基準が考えられる。基準に合った患者は選り好みせず、原則的に全員、研究に組み入れなければならない。

2. ランダム割り付け

実験的研究において、何らかの介入をした群としなかった（あるいは、別の介入をした）群との比較をする研究では、患者の性別や年齢、併存疾患や重症度などの背景因子が、群間で偏っているとアウトカムの指標（例、治療の有効性）に影響を及ぼす。

ランダム割り付け法は非常に強力な交絡回避手段である。ランダム化比較試験（randomized controlled trial：以下、RCT）では、理論的には、測定されていない因子や機序がわからない未知の因子も含めて、すべての背景因子が均一化されている。群間の差は介入のみによるものと考えることができる²⁾。

客観的な証拠に基づく医療（evidence-based medicine：EBM）の観点から、実験的研究は信頼度が高く、RCTは薬物療法の臨床試験のゴールドスタンダードとされている。

3. 盲検化

実験的研究における情報バイアスの回避手段である。介入の内容を被験者自身、あるいは医療従事者やデータ解析者が知ってしまうと、被験者の募集や割り付け、被験者に対するケア、被験者の治療に対する態度、結果の評価などに影響を及ぼしてしまう可能性があるため、比較する処置の区別をできなくする盲検化（マスク化ともいう）が行われる。薬剤の効果を比較する試験において無処置群を設ける場合は、外見や味、匂いなどから実薬と区別できないプラセボを用いる。

全国の20施設の薬剤師が共同で実施した制吐薬のTRIPLE試験³⁾はランダム化二重盲検比較試験であり、日本病院薬剤師会雑誌（以下、日病薬誌）にもその実施の詳細が紹介されている⁴⁾。

観察的研究における交絡因子

対象の募集や研究の遂行に時間と費用がかかり、倫理面からの制限が多いRCTを日常業務のなかで行うのは大きな困難を伴うため、臨床系の雑誌の投稿論文は、必然的に、介入の内容やその結果を表すデータを要約して一覽化する記述的研究の割合が高くならざるを得なかった。

しかし、カルテの電子化、データベース化が進むにつれてこの状況が大きく変化した。既存のデータベースを利用した研究は観察的研究に分類される。カルテに記載されている特定の治療法などは「I：介入」ではなく、伝統的な疫学研究における喫煙や食事などと同様に「E：

表 交絡因子の調整に用いられる多変量回帰分析

解析法	目的変数（1つ） アウトカムを表す変数	説明変数（複数） 曝露因子および交絡因子を表す変数
線形回帰分析	連続量データ ＜例：血糖値などの検査データ＞	いずれの属性のデータでもよい ＜例：治療法A/B、年齢、性別、重症度（軽症/中等度/重症）など＞
ロジスティック回帰分析	カテゴリデータ ＜例：合併症発生/非発生＞	
コックス比例ハザード回帰分析	観察期間が測定されている2値データ ＜例：死亡/生存＞	

曝露因子」と呼ばれ、アウトカムに影響する要因の1つとして扱われる。

観察的研究において因果関係を調べる場合、上述のようなバイアスに加えて、「交絡」に注意が必要である。交絡を起こす要因（交絡因子）とは、原因（例、治療法）と、結果（例、有効性）の、両方に影響する変数のことである。2つの治療法の有効性を比較する場合に、何らかの理由で治療法Aが重症例、治療法Bが軽症例によく用いられる傾向があり、疾患の重症度が治療成績にも影響すると考えられるなら、重症度は交絡因子となっている可能性がある。交絡因子があると、治療法と有効性の指標の間に見せかけの因果関係が生じたり、逆に、あるはずの関係が検出できなくなったりしてしまう。

日病薬誌の投稿論文も診療情報や診療報酬請求を利用した研究が多くを占めている。薬剤師による取り組み（例、特定の薬剤の減量提案）と有効性の指標との間で起こりうる交絡に十分注意する必要がある。

1. 多変量解析による交絡の調整

交絡はバイアスとは異なり、事後的に、統計学な調整（影響の除去）が可能である。多変量回帰分析が交絡因子の調整に広く用いられている。単変量回帰分析では、アウトカム（例、有効性）を目的変数、曝露因子（例、治療法）を説明変数とする。多変量回帰分析では曝露因子に加えて、交絡因子となり得る複数の背景因子も同時に説明変数とする。目的変数が連続量データか、カテゴリデータかなどによって使い分ける（表）。

例えば、「治療法Aは治療法Bより血糖値を下げるか？」という問いに答えるには、治療前後の血糖値の変化量（ Δ ）をアウトカム（目的変数）、治療法A/B、年齢、性別、重症度などを説明変数とする線形回帰分析を用いることにより、 Δ の平均値の差が治療法の違いのみによるものかどうかを検定することができる。

2. 説明変数の選択

多変量解析の説明変数として、交絡因子となり得る変数をすべて投入することができれば理想的であるが、現実にはどの変数が交絡因子であるかを決定するのは容易ではない。そのため、アウトカムを目的変数、各背景因

子を説明変数とする単変量解析を個別に行い、回帰係数のp値が一定値以下の因子を選択したり、統計ソフトの自動選択機能を利用したりすることが多いが、先行研究や医学的見地から、交絡因子の可能性の高い変数を優先するべきである。

注意すべきことは、解析に含める説明変数の数に応じてサンプルサイズを増やす必要があるということである。実用的な目安として、説明変数が1つ増えるごとに、線形回帰分析では約15～20例、ロジスティック回帰分析では、イベントの少ないほうのカテゴリの人数が約10例、コックス比例ハザード回帰分析ではイベントありと設定するカテゴリの人数が約10例必要である⁵⁾。

最近の日病薬誌でも多変量解析を用いた論文が増加しつつあるものの、一般に、症例数が少なく、単施設の診療録などの限られたデータを変数としているため交絡因子の調整が不十分である。

投稿論文の研究デザイン上の問題点

第1部で提示した模擬事例にみられるように、日病薬誌の投稿論文の多くは、最終的な結論を導くための「検証的研究」へと向かう途中段階、あるいは予備的調査として行われている研究であると思われる。日常業務で生じた漠然とした疑問を、研究で答えを出そうとできる構造をもつリサーチクエスチョンに変換するには、どのような取り組みを研究テーマとすべきか、どのような対象を選ぶべきか、比較可能な対照が設定できるか、何をアウトカムとするか、何が交絡因子となり得るか…などを試行錯誤しながら探索している段階にある。

第3部では、初期段階にある研究を、正式なエビデンスとすることができる検証的研究へと発展させるには、具体的に何が必要かを探る。

引用文献

- 1) 福原俊一：“臨床研究の道標”，健康医療評価研究機構，東京，2013，pp.15-51.
- 2) DE Grobbee, AW Hoes (著)，福井次矢 (監訳)：“臨床疫学 臨床研究の原理・方法・応用”，インターメディカ，東京，

- 2011, pp.173-211.
- 3) K Suzuki *et al.* : Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy : TRIPLE study, *Ann Oncol*, **27**, 1601-1606 (2016).
- 4) 鈴木賢一 : ③RCTの実践, 日本病院薬剤師会雑誌, **57**, 165-168 (2021).
- 5) MH Katz (著), 木原雅子, 木原正博 (監訳) : “医学研究のための多変量解析 一般回帰モデルからマルチレベル解析まで”, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2008, pp.25-120.

お知らせ

令和4年度第2回警視庁特別捜査官採用選考

専門知識・技術・資格と民間の職歴等を持つ人を特別捜査官として採用。

種別 (一例) : 科学捜査官 (化学) 警部補 若干名 ※種別によって実施しない場合があります。

職務内容 : 医薬品の製造工程・流通経路の解明, 医療・美容・毒物劇物・感染症事案における違法行為の解明, 関係者の取調べ等, 医事・薬事・公衆衛生事犯の捜査等。

第1次選考日 : 令和5年1月29日 (日)

第2次選考日 : 令和5年2月25日 (土)

申込受付期間 : 12月16日 (金) ~ 令和5年1月5日 (木)

最新情報は, 警視庁採用サイト (<https://www.keishicho.metro.tokyo.lg.jp/saiyo/2022/>) をご確認ください。

特別捜査官 採用情報



経口そう痒症改善剤 薬価基準収載 劇薬、処方箋医薬品*

ナルフラフィン塩酸塩OD錠 2.5 μ g「フソー」

ナルフラフィン塩酸塩口腔内崩壊錠

高リン血症治療剤 薬価基準収載 処方箋医薬品*

炭酸ランタンOD錠 250mg・500mg「フソー」

炭酸ランタン水和物口腔内崩壊錠

高リン血症治療剤 薬価基準収載 処方箋医薬品*

炭酸ランタン顆粒分包 250mg・500mg「フソー」

炭酸ランタン水和物顆粒剤

*注意—医師等の処方箋により使用すること

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、製品の添付文書をご参照ください。



製造販売元

扶桑薬品工業株式会社

大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

2021年11月作成