

③ 日常業務を臨床研究に発展させるには

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

模擬事例の研究デザイン

本シリーズで提示した5つの模擬事例はいずれも因果関係を求める臨床研究であり、PECO/PICOとして知られている基本的な要素をもつ研究デザインで行う必要がある（第2部参照）。

研究目的から分類すると、模擬事例1～4はいずれも、薬剤師が何らかの活動〔原因〕を行って、その有効性〔結果〕を調べようとしている。すなわち、研究者が意図的に、対象の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処置などの「I：介入」の効果を調べる実験的研究である。介入前にランダム割り付けが行われるランダム化比較試験（randomized controlled trial：以下、RCT）と区別するために、「準実験的研究（quasi-experimental study）」と呼ばれることもある¹⁾。

一方、模擬事例5では、SARS-CoV-2既感染〔原因〕がワクチン副反応発現〔結果〕のリスク因子か否か調べようとしている。すなわち、研究者の意図とかわりなく、対象が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」の影響を調べる観察的研究である。

準実験的研究の問題点

実験的研究（準実験的研究）に分類される4つの模擬事例のデザインの違いを詳しく見てみよう。

事例4では、特定の時点で介入（プログラムを利用した吸入指導）が行われており、介入前と介入後に1回ずつアウトカム（アドヒアランス、QOLなど）の測定が行われている。さらに、他病棟で、通常業務として行われた吸入指導を対照群として設定し、介入前後の変化を両群間で比較している。

このようなデザインは「対照のある事前事後研究（controlled before-after study）」と呼ばれている。因果関係を求める臨床研究の要素（PICO）をすべて備えているが、呼吸器病棟の患者を介入群、他病棟の患者を対照群と固定しているため、研究対象の選択バイアスは避けられない。

事例1～3では、事例4と同様、特定の時点で介入（例、プロトコルを用いた推奨薬の提案）が行われており、介入前と介入後に1回ずつアウトカム（例、薬剤Aの処方量）の測定が行われているが、対照群は設定されていない。

このようなデザインは「対照のない事前事後研究（uncontrolled before-after study）」と呼ばれており、実際の投稿論文にも頻繁にみられる。「介入前」を「対照」と見なしてアウトカムを直接比較しているものが多いが、介入前後のアウトカムの差が、ほかの要因ではなく、介入のみによるものであると統計学的に判断するのは不可能であり、因果関係を求める研究デザインとは認められていない²⁾。

アウトカムの群間比較は可能か？

第1部において、これらの模擬事例では何らかの基準で分けられた群間で、直接、アウトカムの比較が行われていることを統計学的な問題点として挙げた。

動物実験などの基礎研究において群間比較に多用される検定法は、群の数や各群のデータの分散の違いなどに適切に対応する必要はあるが、いずれも対象の背景因子が均一であることを前提条件としている。従って、対象に何らかの処置をした群と非処置群の間の反応の差は、処置のみによるものと考えることができる。

バイアスの要因が少なからず存在する臨床研究において、この条件が満たされるのは各群に処置がランダム割り付けされている実験的研究に限られる。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であると保証されているため、群間の差は処置のみによるものと考えることができる。

投稿論文の大部分は模擬事例1～4と同様、ランダム割り付けが行われていないが、論文の冒頭に、診療録から得た患者の年齢、性別、疾患名や治療薬の種類などの患者背景を群間で比較した表が示されていることが多い。群間で偏りの少ない項目だけを比較すれば、一見、アウトカムの群間比較が可能に見えてしまうが、重要な交絡

因子が必ずしもデータとして収集されているわけではない。診療録の項目に群間の有意差がないことが研究対象の背景因子が均一であることの証明にはならない。

観察的研究である模擬事例5では、SARS-CoV-2既感染者と非感染者の間でワクチンの副反応の発生率を直接比較することはできないが、多変量回帰分析を行うことにより、副反応の発生率の差が既感染/非感染のみによるものかどうかを検定することができる(第2部参照)。

統計解析が可能な研究デザイン

次に、模擬事例に代表されるような臨床研究を、適切に統計解析するためには何が必要かを考えてみたい。

1. クラスタランダム化比較試験

前向きデザインで行われている模擬事例4は、事前にランダム割り付けを行うことにより、群間の差は介入のみによるものであることが理論的に保証され、非常に信頼性の高い研究となる。

臨床研究でしばしば問題になる点は、医療者(吸入指導を行う薬剤師)は各々、複数の患者を受け持っており、同じ医療者が受け持つ患者のアウトカムが似通ってくる「クラスター化」が起こり得ることである。地域や、病院、病棟などもクラスター化の原因となり得る。このような場合、介入(プログラムを利用/通常業務)を、患者ではなく、医療者にランダムに割り付けるデザインを用いる。データ解析は患者レベルで行う³⁾。

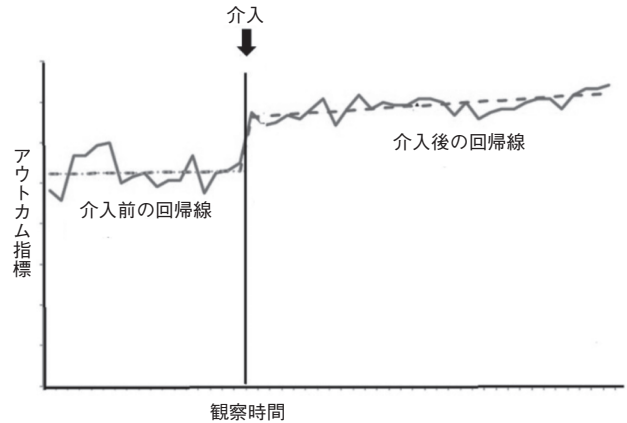
クラスタランダム割り付けは臨床研究に頻繁に用いられており、すでに、地域の薬局薬剤師による「クラスタランダム化比較試験」が国内外で報告されている^{4~6)}。

2. データベースを利用した研究

模擬事例4は吸入指導に関するデータをデータベース化して後向き観察的研究として行うこともできるが、吸入指導(プログラムを利用/通常業務)は「介入」ではなく「曝露因子」と見なされ、アウトカムに影響する要因の1つとして扱われる。模擬事例5と同様、多変量解析による交絡因子の調整(影響の除去)を行うことにより、アウトカムの差が吸入指導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(第2部参照)。

3. 中断時系列研究

対照の設定がどうしても不可能な事前事後研究の場合、このデザインの改良型として、中断時系列(interrupted time series: 以下、ITS)研究がある。ITS研究では、介入前のアウトカム指標(例、特定薬剤の処方量)の変化の傾向とパターンを知るのに十分な期間にわたって、十分な数のデータを収集し、介入後にも同程度の期間観察



実線：経時的に測定されたアウトカム指標、破線：介入前後のアウトカム指標に適合させた回帰直線

図 中断時系列研究におけるアウトカム指標の経時的変化の解析例

した縦断的データを用いる(図)。通常、回帰分析を行い、介入前後の回帰式の切片と傾きを検定する。介入前と介入後の回帰式の切片の変化は短期的な効果、傾きの変化は長期的な効果と見なすことができる²⁾。

臨床研究のデザインとエビデンスレベル

臨床研究のデザインとエビデンスレベルとは密接にかかわっており、一般には、RCT>前向き観察的研究>後向き観察的研究>記述的研究の順に信頼性が下がっていくと考えられている。そのため、論文投稿に際して、できるだけエビデンスレベルの高い研究デザインとして統計解析をしようとする傾向がみられる。

しかし、近年は、研究デザインのみに基づいてレベル付けを行うのではなく、種々のバイアスリスクや、アウトカム指標の直接性、サンプルサイズの不足による不確実性など、個々の研究の限界について検討を加え、エビデンスの強さが決定される⁷⁾。基本的な研究要素が整っていない(例、適切な対照が設定できない)研究において、推測統計の手法を用いて群間比較などを行うと重大なバイアスのリスクがあると判断される²⁾。

対照のない事前事後研究では、グラフによる視覚化や経時的変化の傾向を示すなど、記述統計の手法を活用してできるだけ信頼性の高い記述的研究とすることが求められる。記述統計は研究のどの段階においても、どのようなデータに対しても用いることができる。特定集団の全数調査に近い実態調査であれば、記述統計だけでデータがもつ情報を十分に引き出すことができるが、研究の結論の妥当性は論文の読者の判断に委ねられる。研究初期のデータ収集過程において、データ全体を探索するこ

とで研究計画を見直し、今後の方針を立てるために記述統計を利用することもできる。

臨床的価値の高い記述的研究とは

本シリーズで提示した模擬症例に関して、PECO/PICOの要素を確認したうえで、どのような視点から捉えれば新規性がある記述的研究になり得るか考えてみよう。

模擬症例 1 薬剤師による副作用リスク回避のための減量提案の効果

P：ベンゾジアゼピン系睡眠薬を服用している患者
I：主治医に新規機序睡眠薬への変更を提案
C：設定なし
O：ベンゾジアゼピン系睡眠薬の合計錠数の変化

対照が設定されていないため、現時点では症例集積研究として再構成することが推奨される。

医師に働きかけて、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を研究テーマとする研究では、医師との協議内容の詳細を報告することが不可欠である。不適切な処方が漫然と続けられている理由（例、有害作用に対する認識の欠如、患者の依存状態や不満に対する懸念、多忙）の解明に繋がり、今後の取り組みの効果を上げることができる。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の合計錠数の変化から、この取り組みがある程度効果を発揮した可能性はあるが、医療者の視点：認知機能や運動機能、転倒転落、骨折の発生や、患者の視点：健康関連のQOL、治療に対する満足度の評価などを個々の症例のアウトカムとして加えれば、介入の効果を検証することのできる研究へと発展させることができると思われる。

模擬症例 2 手術前中止薬の確認における薬剤師の介入の効果

P：入院前に術前外来を受診した全患者
I：？
C：設定なし
O：休薬指示不備に対する薬剤師の介入率？

模擬事例 1 と同様、薬剤師が、医師を介して、手術前の休薬を確実に実施する取り組みであるが、術前外来での常用薬の確認は、医師や薬剤師だけでなく看護師も関与していることが多い。他職種による介入の有無や指示確認のタイミングの情報がなく、薬剤師の介入内容が明確に定義されていないためアウトカムもまた不明瞭となっている。

本事例はPICOの構造をもっていない実態調査と考えられる。実臨床において価値の高い情報を提供するには、医師との協議内容や薬剤師の提案が不採択となった理由、面談時に手術日が確定していたか否か、術後の経過などの詳細を症例ごとに示す必要がある。

模擬症例 3 薬剤師の処方提案が処方動向へ与える影響

P：抗インフルエンザ薬の処方が必要な患者
I：院内に院内感染制御チーム（infection control team：ICT）による抗インフルエンザ薬の選択基準を周知
C：設定なし
O：薬剤Aの処方量の変化

本事例はITS研究として発展させることができる研究デザインである。まず、介入前の月ごとの薬剤Aの処方量の数シーズンにわたる経時的变化パターンを示し、介入後も、同様の調査を行うことにより、上図に示したような明確な縦断的データが得られれば回帰分析により介入の効果が検証できる。ただし、直線回帰ではなく、季節性の変化に適合するモデルを用いるため高度な解析が必要となる。

一般に、対照のない事前事後研究では、介入前後の回帰式の切片や傾きの有意差が検出できる程の経時的データを収集するのは困難な場合が多いため、グラフによる経時的变化の傾向を示すなど、できるだけ信頼性の高い記述的研究とすることが望ましい。本事例に関しては、介入以外の要因（例、各学会の提言）の関与の有無をアンケート調査などによって確認することも求められる。

模擬症例 4 薬剤師の薬学的介入を標準化するためのプログラムの構築とその有用性

P：吸入薬を処方された呼吸器疾患患者
I：吸入支援プログラムによる吸入指導
C：通常の吸入指導
O：吸入療法の理解度、QOL、アドヒアランス

本事例は、すでに述べたようにクラスターランダム化比較試験としてデザインできれば最もエビデンスレベルの高い研究となる。しかし、地域の薬局薬剤師による先行研究^{4~6)}とは異なり、各病棟に固定して配置されている薬剤師に介入（プログラム利用/通常業務）をランダム割り付けする必要があるが、業務遂行上様々な困難が予想される。また、介入群と対照群の薬剤師およびその患者が同じ病棟に混在することによる情報バイアスに対処する必要もある。

吸入指導に関するデータをデータベース化して後向き

観察的研究とすることもできるが、解析に際して注意すべき点は、研究目的とする活動が特定の背景因子とびつたり重なっている、すなわち、本事例のように、プログラム利用は呼吸器病棟のみで、通常業務としての指導はその他の病棟のみで行われている場合は、その因子（病棟の環境など）が交絡因子となっていたとしても、統計学的手法による調整ができないことである。病棟を固定せずに、どちらの指導法も各病棟に適度に分散して行われていれば多変量解析による交絡因子の調整が可能である。

未だ初期段階ではあるが検証的研究として発展が期待される研究であり、記述統計を効果的に活用して外来受診時の治療効果や薬局薬剤師による継続的なフォロー体制、退院後の長期的な経過の評価などを行い、新たな視点を加えることにより研究の幅を広げることができると思われる。

模擬症例 5 SARS-CoV-2ワクチン接種による副反応に影響する因子の検証

P：院内クラスター発生後にワクチンを接種した入院患者
E：SARS-CoV-2既感染
C：SARS-CoV-2非感染
O：ワクチンの副反応の発現率

本事例は、副反応の発生をイベントとして、研究目的の因子（SARS-CoV-2既感染）と交絡因子となり得る複数の背景因子を説明変数とする多変量ロジスティック回帰分析により解析が可能である。しかし、説明変数の数に従ってサンプルサイズを増やす必要があり、単施設の症例だけでは交絡因子の十分な調整が難しいため、今後、多施設共同研究へと発展させることが望まれる。主観的な副反応発現の評価を標準化する方法や、精神科病院入院中の患者を対象としていることの特異性を詳細に報告することにより、様々な疾患の入院患者を含む共同研究の予備的研究として貴重な記述的研究となり得る。

一般に、治療法の有効性よりは副作用や有害反応をイベントとすることが多い薬剤師の研究では、症例数のみならずイベントの発生頻度の低さも統計解析を困難にする。近年は、治療薬による頻度の低い副作用の研究のために、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）により作成されている有害事象自発報告データベース（Japanese Adverse Drug Event Report database：JADER）を利用した研究も増えてきている⁸⁾。今後、SARS-CoV-2ワクチンによる有害事象に関しても国際的な有害事象データベースの作成が予想されることや、本事例には院内クラ

スター発生後に行われたという希少性があり、現時点で発表する必要性の高い研究である。

最後に

優れた症例報告や症例集積研究は、新たな事象を捉える最前線の研究としてその存在価値を示してきた⁹⁾。病院薬剤師の日常業務から生まれた研究においても、融通の利く記述統計の手法を用いて徹底したデータ探索を行い、今後の発展が期待される知見を詳細に報告すれば臨床的価値が高い研究となり得る。

引用文献

- 1) BC Reeves *et al.* : Quasi-experimental study designs series- paper 5 : a checklist for classifying studies evaluating the effects on health interventions- a taxonomy without labels, *J Clin Epidemiol*, **89**, 30-42 (2017).
- 2) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3, 2022. Chapter 25 : Assessing risk of bias in a non-randomized study. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-25>, 2022年12月22日参照
- 3) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3, 2022. Chapter 23 : Including variants on randomized trials. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-23>, 2022年12月22日参照
- 4) P Martin *et al.* : Effect of a pharmacist-led educational intervention on inappropriate medication prescriptions in older adults : The D-PRESCRIBE randomized clinical trial, *JAMA*, **320**, 1889-1898 (2018).
- 5) H Okada *et al.* : Effects of lifestyle intervention performed by community pharmacists on glycemic control in patients with type 2 Diabetes : The Community Pharmacists Assist (Compass) project, a pragmatic cluster randomized trial, *Pharmacology & Pharmacy*, **7**, 124-132 (2016).
- 6) H Okada *et al.* : Effects of lifestyle advice provided by pharmacists on blood pressure : The COMMunity Pharmacists ASSist for Blood Pressure (COMPASS-BP) randomized trial, *BioScience Trends*, **11**, 632-639 (2017).
- 7) Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020, ver 3.0, 第4章, システムティックレビュー. https://minds.jcqh.or.jp/docs/various/manual_2020/ver3_0.pdf, 2022年12月22日参照
- 8) 酒井隆全 : 自発報告データベース活用の可能性と留意点 2. JADERを用いた研究発表の際に留意すべきチェックリストの提案, *薬剤疫学*, **25**, 64-72 (2020).
- 9) DA Grimes, KF Schulz : An overview of clinical research : the lay of the land, *Lancet*, **359**, 57-61 (2002).