

第3章 薬剤師のための医療統計とデータ解析



1. 臨床研究でのデータ解析とは

1) はじめに

臨床研究における統計解析に関しては入門書から専門的なものまで多くの書籍がある。統計手法の手順を平易に、あるいは専門的に詳しく示したもの、代表的なソフトウェアの使用法とあわせて例示を多用したもの、実際の学術論文事例を紹介し、それを解説することによって統計手法の理解を深めることを目的としたもの、など多岐にわたる。

臨床研究を志そうと勉強を始めたとき、「統計の本を買って読んだけど、いつも最初のほうで行き詰ってしまう」とか、「数式がよくわからないのであきらめた」という悩みを耳にする。統計学なのである程度の数式への理解は必要ではあるが、容易に習得できるものでもないことも事実である。本章では、解析理論が中心ではなくこれから臨床研究を志す人たちが、それぞれの目指す研究の「流れ」の中で統計解析のイメージをつかめることを目標とする。

なぜ研究をするのか？

臨床研究の目的は、臨床疑問について実際の臨床データを調査して解決を試みることである。統計的有意差を出すためとか、学会で発表するからといった目的は間違っていないが第一目標ではない。やるべきことにしっかり取り組み、疑問を科学的に解決し、結果を治療に役立て患者に還元すること、が大切だと読者は承知されているはず。普段から業務に関する知識や技能が少しでも上達するように、いろいろな勉強をし、勉強会にも参加し、経験を積んでおられることと思うが、一步進んで自分らしいクリニカルクエスチョンを着想し研究を志すことは決して難しくない。日々勉強し、試行錯誤し、コツコツと臨床研究経験を重ねて自分を成長させる、そう心に決めたら臨床研究も楽しくなるのではないだろうか。「学問に王道なし」「仇花に実は実らず」である。自分の利益や都合ばかりを優先せず、他者のために貢献するという思いさえあれば、誰でも臨床研究に取り組むことができる。

とはいえ、何事でも自分の考えを行動に移す際には十分な計画が大切である。安易な計画はうまくいかないことは筆者も痛いほど経験している。臨床研究も同様である。手順としては、まずは「骨子(シノプシス)」とよばれる研究計画概要を作成し、いろいろな立場の人たちが内容の是非、妥当性について意見交換し内容を充実させる。自分ですべてのことを理解して骨子を磨き上げることも可能かもしれないが、いろいろな立場のひとから意見を聞くことができればなおよい。研究の目的の本質を理解し、前向きに背中を押してくれるひとたちと話したいものだ。

患者さんのデータは大切に扱う

臨床研究は、患者から提供いただく大切なデータを扱い、科学的に適切な方法で解析し、その結果を広く医療にフィードバックすることが目的である。そのためには、データのもつ性質に応じて適切な解析手法を用いることが必須であり、おのずと医療統計、データ解析の正しい方法を理解する努力が必要であろう。統計やデータ解析の分野は、医療に限らず心理学、教育学、天文学、その他さまざまな領域で検討され確立されてきたものである。近年のソフトウェアの発展に伴い、誰でも解析を行う環境になり便利にはなったが、その代償として学問の本質を軽視していないだろうか。「できた気になる」という勘違いをせず、先人の努力と統計学の本質に敬意を表しながら、常に謙虚に向き合いたいものだ。

世の中にはたくさんデータがあふれているが、一人ひとりの患者さんの貢献があってこそ得られるものである。一症例だけの症例報告でも、ビッグデータでも、すべて個人個人の患者さんの「思い」があることは忘れてはならない。医療現場で働く読者には今さら言うまでもないが。

2) クリニカルクエスチョンから研究計画へ

① 最初に研究タイトルを考えてみる

研究骨子を作成する最初の段階としては、研究のタイトルを文章化してみることをお勧めしたい。いきなりだが研究のタイトルを考えてみる。ぼんやりと頭の中で考えているだけでなく、「こうなってほしい」と思うことを文章に明示することで全体を俯瞰した内容を思い描くことができる。受益者である患者に何を還元できるかを文章で明確にしてみる。例えば「オピオイド使用時の効果と副作用に関する医療者評価と患者評価の乖離に関する研究」とすると、乖離を探索してその結果を治療に生かそうという意図が見えるし、実際には医療者と患者それぞれからの評価の数値やその差異を解析したいんだな、と予想がつくと思う。

② 背景および目的の文章化

タイトルができたら「背景(はじめに)」の内容を考えてみる。クリニカルクエスチョンを設定した段階で、ある程度関連する研究について自分たちの過去の経験や他者の研究論文などを参照していることと思う。研究開始時点で自分の知っている背景を整理し、今何がわかっていて、何を明らかにすべきなのかを抽出することで目的が明確になる。具体的には第2章の事例を参考にしてほしい。この段階でいくつかの論文を整理しておけば、将来自分の研究成果を発表する際の引用文献にもなる。すぐに手元に資料がなければ、PubMed、医中誌、などの検索サイトを活用して文献検索を行うことや、学会などの学術サイトを訪ねてみることも大切である。普段の調査を惜しまない地道な努力こそが良い成果につながる。

③ 具体的方法を考える手順を知る

方法には具体的に次の項目がある。いわゆる「PICO」とか「PECO」を含む内容である。

1. 対象患者の設定～「肺がんを有する患者」など
2. 選択基準～「肺がんと診断された 20 歳以上の患者」など
3. 除外基準～薬剤の効果を知りたい場合に「放射線治療患者を除外する」など
4. 試験デザイン～群分けの有無、データ収集の方法、盲検化、など
5. データ解析方法～得られるデータの量や性質に合った手法
6. その他～倫理審査対応、「説明と同意」、利益相反 (COI)、倫理教育受講、など

3) 方法を知る

ここでは具体的に方法について概説する。具体例がいちばんわかりやすい教材なので、読者自身で臨床論文をひとつ決め、「方法」の項と照らし合わせながら確認してほしい。ただし、必ず患者からのデータを得る手順が記載されている論文を参照してほしい。データベース解析などは「データありき」から研究が始まるのでここでの勉強目的にはそぐわない。

① 対象患者と患者背景、選択・除外基準

臨床試験ではまず「どのような患者」を対象とするか、例えば、胃がんの患者、終末期がん患者、高血圧治療を受けている外来患者、など目的に沿った患者を定義する。次にその患者の「選択基準」「除外基準」を明確にする。成人患者を対象とするのであれば年齢制限が必要となり、腎機能を考慮する場合にはクレアチニンクリアランスといった患者の臨床検査値範囲に制限を設ける必要があるかもしれない。思いつく条件を列挙し、それぞれ基準として設定する必要があるかどうかの検討を行ってみる。

他職種の人たちからの意見を聞くことも大切である。医師や看護師なども詳しい領域があり、併用薬に制限を設けるなら薬剤師が詳しいであろう。臨床検査値や画像診断まで言及するのであれば各検査技師の意見も聞き、これをきっかけにチーム医療がより充実すれば一石二鳥である。

② 試験デザインの概要

試験デザインとは研究を行う上でどのような方法でデータを得るのかという計画の一部で、患者をどのようにグループ分けするか、それぞれのグループでどのような治療を施すのか、どれくらいの期間の情報を得るのか、といった具体的な方法をいう。

次のような要素がある。

試験デザインを考える時の具体的項目

患者のグループ(群)分け	比較したい群を分ける、患者背景で分ける(層別する)、など。
各群の条件	治療方法の違い、プラセボ群の有無など。倫理的な面も考慮し実現可能な方法を決める。単群の場合もある。
研究期間 (データを取得する期間)	効果が見られるまでの期間、副作用発症までの期間、患者が治癒するまでの時間、など、目的に即してデータ取得期間を考える。
必要症例数	何人の患者からデータを得るのか、統計的根拠で示すべきだが、必ずしも計算で求められるものでもない。現実的な条件から設定することもある。
データ取得の方法 (前向き、後ろ向き)	前向き:これから治療等を行うときにその都度必要なデータを得る場合。後ろ向き:既にデータが得られているものを後から調査し、さかのぼってデータを集める場合。
研究の分類 介入研究か観察研究か	介入研究:研究目的で「あえて」条件を設定する場合(未承認新薬の投与、特別な治療法の施行など)。 観察研究:治療の一環として得られるデータを活用する場合。

③ 群分けの必要性を考える

一般には対照群を設定し群間比較を行うことが適切とされることが多い。しかしながら治験などとは異なり医療者が行う研究では、必ずしも比較が目的ではない場合もあり医療現場ならではの制限を受けることもある。

クリニカルクエストの内容によっては対照群を必要としない場合もある。第2章の例のように、患者群における倦怠感症状の程度が治療や予後日数の経過によってどのように変化するかを見たい場合、単一の患者群での症状を経時的に評価する。一方で治療法や病気の違いで結果を比較したい場合には比較群を設定する。また、倫理的側面から考えて対照群(あえてその治療を受けない患者群)を設定できない場合がある。教科書にあるデザインに縛られず、現状に応じた実施可能な試験デザイン、かつ自分の目標を達成するために必要なデザインを提案する必要がある。ただし、対照群が設定できないことはひとつの欠点ではあるので、謙虚に認めて研究限界のひとつとして受け入れる必要はある。

④ 分割表で群わけの意味を考えてみる

因果関係を解析する方法のひとつとして分割表を用いた解析がある。オッズ比による検定やカイ二乗検定などが代表的である。研究目的を達成させるために得るべき測定項目のことをアウトカムという。降圧効果なら反復投与後の血圧低下値が考えられる。

2群を設定した試験の結果を整理する方法のひとつが分割表データの解析である。表のように、例えば薬剤1と薬剤2とで一定期間内に副作用が発生した症例数を比べる場

合、カルテ調査を行って患者データを得て、薬剤1を投与された患者 A+B 人のうち

	副作用あり	副作用なし	合計
薬剤1	A	B	A + B
薬剤2	C	D	C + D
合計人数	A + C	B + D	A + B + C + D

副作用を発症した患者は A 人、といったように具体的人数を調べて数値を記入し整理する。この分割表の数値を統計的に解析することで群間比較や因果関係の強さを評価できる。

A~D の人数を得る方法は、(方法1)それぞれの群の患者の今後の治療経過を追うことで「これから」得られる副作用情報を集計する場合と、(方法2)既に治療を終えている患者の「今までの」副作用情報調べて集計する場合がある。後者では副作用があった患者、なかった患者をカルテ等で先に調べて、実際にこれらの患者はどちらの薬剤を投与していたのかをさかのぼって調べることになる。

⑤ 観察研究～ケース・コントロール研究とコホート研究

比較的实施しやすい研究のひとつとして、治療時に得られるデータを研究に活用する観察研究がある。観察研究では研究目的のために特別の処置などは行わず、日常診療・治療の中で得られるデータを活用する。一方で研究目的のために患者に特別な条件を設定する場合を介入研究という。

観察研究にはケース・コントロール研究とコホート研究とがある。ケース・コントロール研究とは、カルテ調査などの方法で評価対象となるイベント(例えば、関心のある副作用発症)が得られる症例(ケース)と、対照(コントロール)となる症例(関心のある副作用が発症しなかった症例)を選び出してそれぞれ集計して評価する方法である。治療が終わっている患者のデータを集計し条件をさかのぼって調べることが多く、通常は後ろ向き研究となる。

一方で、処置群、対照群といったコホート(集団)と呼ぶ群を設定してデータを集積し評価する方法をコホート研究という。コホート研究では多くの場合、治療開始前に計画を立てることで治療が進むにつれデータが得られることが多く、通常は前向き研究となる。既にコホートに分けられた成績を事後的に(後ろ向きに)調査するコホート研究もある。

⑥ 比較条件以外は揃えることが原則

比較試験の場合、比較したい条件以外の患者背景(年齢、疾患、使用薬剤など)は同じという前提が必要になる。ケース・コントロール研究では、コントロール群の患者を選択する際にはケース群の患者背景と同じになるような症例を選ばなければならない。実際的には、観察研究であれば、まずは選択・除外基準を満たす症例をすべて集積し、その後データを精査して採否を決めることが無難であろう。

4) 試験デザインと統計

① 必要症例数(目標症例数)

臨床研究では、計画時に目標とするデータ数、すなわち必要症例数をあらかじめ算出する。これは解析的な面からだけでなく、被験者(患者)への配慮の意味も込められている。必要症例数とは目的とする「差」を統計的に適切に見出すために必要かつ最小限の患者数のことで、症例数が少なければ統計的な結論が明確にならず試験の目的が達成できないことがあり、一方症例数が多すぎると試験に参加する必要のない患者にまで負担をかける可能性がある。適切な症例数をあらかじめ計算しておくことが必要とされ、例えば2群間比較を行う場合の必要症例数は、(1) 想定されるデータのばらつき、(2) 「効果あり」などと判断するときの差(検出差という)、(3) 有意水準、(4) 検出力、を定めて計算する。

医療現場で行う研究では、事後的にカルテ等を調査して可能な限りの症例数のデータを得ることにする、あるいは対照群を設けた比較検定を行わない、という理由で必要症例数を算出できない場合もある。また、必要症例数を設定できたとしても治療が最優先であり思い通りにならないこともあろう。実際の都合、例えば、対象患者がその施設で年間何例か、調査期間を長くすれば十分な症例数を確保できるか、といったことも考慮して設定根拠を示す場合もある。比較試験ではない場合には、過去の論文報告などを参考に現実的かつ統計的にも妥当だと思えるような必要症例数を理由とともに示すこともある。

数式通りには進まないことは特に医療にはよくあることで、計算が必須なのではなく症例数の設定理由が合理的であると説明できることが大切である。

② 解析方法と欠損値の扱い、データどうしの相関

具体的な解析方法も計画の段階で決めておくべき事項のひとつである。目的に応じて、またデータの質、検査値などの連続的な値なのかカテゴリスコアといった離散的な値なのか、やその量も考慮した上で手法を正しく選択する必要がある。具体的な手法の選択についてはその都度調べる必要があるが、少なくとも計画段階で「自分はどんなデータを得て、どんな評価をしたいのか」を整理・理解しておくことは必要であろう。なんとなくデータを取ってみて、あとから専門家に相談するとなると、専門家も苦労が増してしまうし、そもそも科学的とは言えない。

臨床研究を進める上では、必ずしも必要なデータがすべての患者から得られるとは限らず、「欠損値」の問題は避けられないことが多い。理想的には被験者全員からすべての必要なデータが得られることが望ましいが、一部の検査値の測定値が正しくないとか、カルテ等の記録に残っていないこともある。欠損値がある場合、その症例を用いない(削除)、他の症例から推測して埋め合わせる(補完)といった操作がある。補完には、欠損した数値を他の被験者の同じ項目の平均値や中央値で代用する方法、直前に同じ患者で得られたデ

ータを欠損値に代用する方法、などがある。どの対処方法を取ったとしても本来得られる情報からは「欠損」した内容になるので、必ずバイアスが生じることを認めた上で計画の段階で欠損値の扱い方についてもきちんと定めておくべきである。

臨床研究ではデータ間に相関性があることが多い。新生児の年齢と体重の相関、検査値どうしの相関、患者間でのデータの相関、などがあり、具体的には実測値をプロットして視覚的に確認した上で相関係数を調べる。

③ その他計画段階で考慮すべきこと

臨床研究では必ず倫理委員会の承認を得る必要がある。病院内か薬剤師会等の団体かなど、実施可能で「信頼できる」倫理委員会を調査・選択し、審査に必要な資料を作成することが計画段階で必要になる。特に患者へのインフォームド・コンセントを得るための資料や、個人情報の保護については具体的な行動方針を明確に示さなければならない。

◇ **練習問題**

設問1) 試験デザインを決める上での具体的項目を列挙してみよう。

設問2) これから取り組んでみたいCQを設定し、それに必要な統計解析を考えてみよう。