

臨床研究と 生物統計学



北海道大学 医学統計学
横田 勲

1

講義予定・統計解析の基礎

2

1. 臨床研究と生物統計学
2. データの記述と統計的推測
3. 推定と検定
4. 2群の比較
5. 分散分析と線形回帰分析
6. 分割表の解析
7. 生存時間解析
8. 統計モデルの作り方

2

統計学

3

- ▶ もともと国勢を検討するための学問
- ▶ 帰納的な考え方
 - ▶ 演繹的な議論を展開する数学からすれば異端
 - ▶ 最近は「データサイエンス」
 - ▶ 不確実性を扱うため確率を用いて結果を示す
- ▶ 数字自体の意味を常に考える
 - ▶ 単位を意識する

3

データサイエンス

4

- ▶ データから何か知見を得るための学問
 - ▶ 統計学は大きく貢献
 - ▶ 計算機科学、情報工学、機械学習なども貢献
- ▶ 頻度流統計学の思想
 - ▶ データ生成過程をもとに仮説をおき、得られたデータが仮説に従うかを判断する
- ▶ データサイエンスの思想
 - ▶ データから予測された内容が当たり、利益をもたらせばよしとする

4

手元にあるデータをどう活用するか

5

- ▶ 記述統計
 - ▶ どのようにデータが得られたかを明らかに
 - ▶ データのタイプに応じた要約
 - ▶ 連続量、カテゴリカル、生存時間
- ▶ 推測統計
 - ▶ 想定する源泉集団において、曝露や治療とアウトカムの関連を検討
 - ▶ 因果関係を明らかにしたい、予測を行いたい
 - ▶ 統計的検定、推定を利用

5

生物統計学 Biostatistics

6

- ▶ 「生き物」を扱う分野に応用する統計学
 - ▶ 特にヒトは異質性（個体差）が大きく、なかなか計画通りにデータを測定できないし単純な確率分布からデータは生成されない
- ▶ 臨床試験や疫学研究の計画・解析の理論的基礎となる
 - ▶ データをどう取るかが最も重要

6

今回の内容

7

- ▶ 疫学研究
 - ▶ John Snowとコレラ
 - ▶ 脚気論争
- ▶ 交絡とランダム化臨床試験
- ▶ 倫理的で公正な試験実施のために

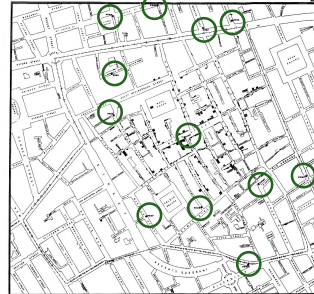
7

John Snowとコレラ

John Snow. *On the Mode of Communication of Cholera*. 1855

8

- ▶ 1854年ロンドンのBroad St.でコレラ発生
- ▶ 半径250ydの所で10日間で500人以上が死亡



住民の1割以上

ポンプの位置と死亡者を地図上にプロット

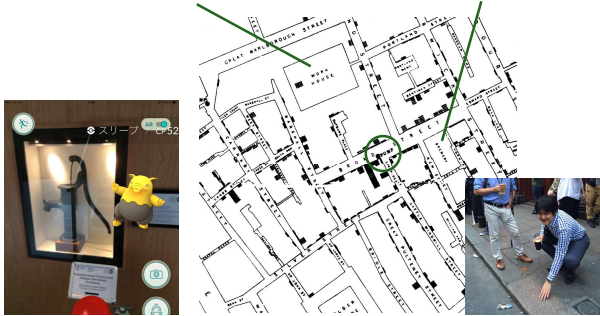
8

あるポンプに注目

9

救貧院では535人中5人(1%以下)のみ死亡
・ポンプで水は汲まず、構内井戸を使用していた

醸造所社員70人中死亡者ゼロ
・水は飲まずに
ビールを飲んでいた



本物ポンプはロンドン大学熱帯衛生医学大学院に展示

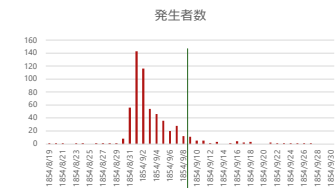
当時の縁石が1枚残されている

9

各日の発生数と死亡数

10

Month	Day	No. of Fatal Attacks	Deaths
August	19	1	1
"	20	1	0
"	21	1	2
"	22	6	0
"	23	3	0
"	24	3	0
"	25	1	0
"	26	2	0
"	27	1	0
"	28	1	0
"	29	1	0
"	30	1	0
"	31	1	0
September	1	46	2
"	2	118	107
"	3	85	71
"	4	66	57
"	5	38	45
"	6	26	30
"	7	25	22
"	8	15	17
"	9	11	14
"	10	10	13
"	11	10	15
"	12	10	12
"	13	10	13
"	14	10	11
"	15	10	8
"	16	10	6
"	17	10	4
"	18	10	3
"	19	10	2
"	20	10	1
"	21	10	0
"	22	10	0
"	23	10	0
"	24	10	0
"	25	10	0
"	26	10	0
"	27	10	0
"	28	10	0
"	29	10	0
"	30	10	0
"	31	10	0
Total		616	616



9/8にポンプの栓を除去

10

Lambeth社とSouthwark&Vauxhall社

11

- ▶ どちらも同じような水の汚さ
 - ▶ テムズ川の下流から水をひいていた
 - ▶ 水洗便所普及により下水は川に垂れ流し
- ▶ 顧客の大半は庶民
- ▶ 1852年、Lambeth社 取水地を上流に



11

コレラ死亡率の比較

12

	契約戸数	コレラ死亡者数	1万戸あたり死亡
S & V社	40,046	1,263	315
Lambeth社	26,107	98	37
その他	256,423	1,422	59

- ▶ Southwark & Vauxhall社のほうが8.5倍の死亡リスク

12

水を介して感染する

13

- ▶ 悪臭（空気感染）説
 - ▶ 同じ部屋にいただけで感染しないよ
- ▶ 標高説
 - ▶ 標高が高い地域ではコレラが少ない
 - ▶ 水供給の違いで説明
- ▶ 水道会社の選択とコレラのなりやすさは独立（交絡がない）
 - ▶ 一方の会社が取水地を変えたら死亡者減
 - ▶ ポンプ栓を抜いたらコレラ発生者減

13

交絡 confounding

14

- ▶ 曝露による効果を調べる際に、曝露が結果に影響する他の因子と関連することで、歪められた効果が観察されてしまう現象
 - ▶ 交絡因子：交絡をひきおこす因子

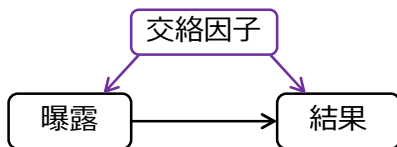


14

交絡因子の定性的必要条件

15

- ▶ 結果に影響を与える
- ▶ 曝露の有無によって分布が異なる
- ▶ 曝露から影響を受けない



15

コレラの例

16

- ▶ もしコレラにかかりやすい人が、特定の水道会社を選んでいたら・・・？
 - ▶ L社はコレラにかかりにくい人ほど選ぶ
 - ▶ S&V社はコレラにかかりやすい人ほど選ぶ
 - ▶ 水道会社の比較では、水質の影響をみるのか、かかりやすさによる影響をみるのか不明



16

手術成績の比較（仮想例）①

17

- ▶ 30日死亡率を比べてみよう
 - ▶ 専門医がたくさんいる病院A：2%
 - ▶ 一般的な病院B：1%

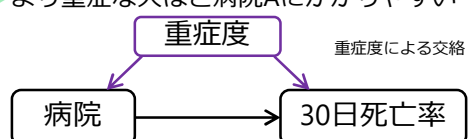
この結果だけから、あなたは病院Bを選びますか？

17

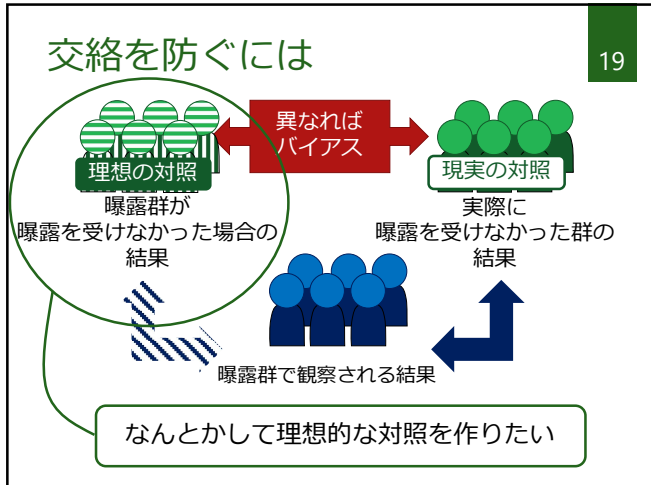
手術成績の比較（仮想例）②

18

- ▶ 30日死亡率を比べてみよう
 - ▶ 専門医がたくさんいる病院A：2%
 - ▶ 一般的な病院B：1%
- ▶ 病院Aは近隣の医療機関から紹介をたくさん受けている
 - ▶ より重症な人ほど病院Aにかかりやすい



18



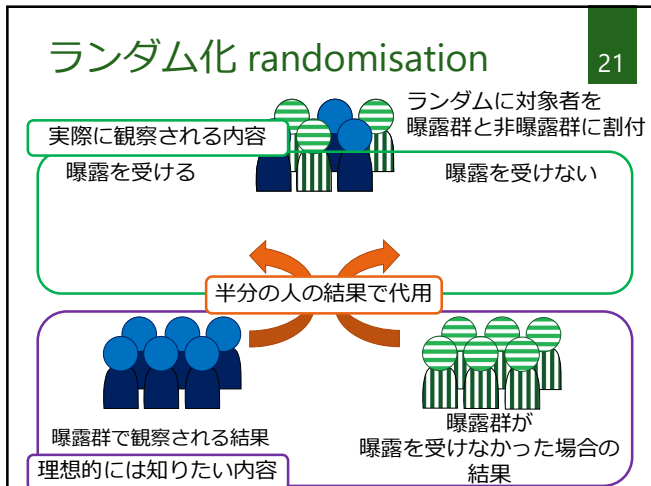
19

個人では基本的にムリ

20

- ▶ 曝露を受けた場合の結果を知った後に曝露を受けさせないことはできない
- ▶ 集団で議論することはできないだろうか

20



21

脚気論争

松田誠. 慈恵医大誌. 2002, 2003. 22

- ▶ ビタミンB1欠乏症
 - ▶ 白米ばかりの食生活
 - ▶ 大正時代は結核と並ぶ二大国民病
- ▶ 高木兼寛 (1849-1920)
 - ▶ William Willisよりイギリス医学を学ぶ
 - ▶ 海軍軍医になり、イギリス留学中(1875-80)疫学の方法論を学ぶ
 - ▶ 帰国後、脚気調査に

22

栄養欠陥説

23

- ▶ 龍驤艦 明治15(1882)～16年
 - ▶ 378名中169名が脚気に罹患、25名死亡
 - ▶ 外国で停泊中は脚気患者が減る
 - ▶ 寄港したハワイで食料を全部入れ替えて以降、誰も罹患しなかった
 - ▶ タンパク質を多くすれば予防できるのでは
- ▶ 筑波艦 明治17年
 - ▶ 食事を洋食に変え、龍驤艦と同一航路
 - ▶ 333名中14名が罹患、死亡者ゼロ
 - ▶ 14名のうち12名は洋食を拒んだ

23

海軍は麦食に

24

- ▶ 洋食はウケが悪かった

年次	食事	兵員数	脚気患者数	死亡者数
明治11(1878)年	米食	4,528	1,485	32
明治12年	米食	5,030	1,978	57
明治13年	米食	4,956	1,725	27
明治14年	米食	4,641	1,163	30
明治15年	米食	4,769	1,929	51
明治16年	米食	5,346	1,236	49
明治17年	洋食	5,638	718	8
明治18年	麦食	6,918	41	0
明治19年	麦食	8,475	3	0
明治20年	麦食	9,016	0	0
明治21年	麦食	9,184	0	0

24

栄養欠陥説への批判

25

- ▶ 緒方正規「脚気病菌発見」(1885)
 - ▶ 北里柴三郎により実験不備を指摘され消える
- ▶ 大沢謙二「食物消化の試験」(1887)
 - ▶ 栄養吸収は米のタンパクのほうがよい
- ▶ 森林太郎「統計二就テノ分疏」(1889)
 - ▶ 患者の減少時期と麦食への切り替え時期が偶然一致しただけ
 - ▶ スタチスチックは科学でなく方法であり、原因を探り法則を知り得るものではない

25

ランダム化比較試験の示唆

26

- ▶ 一つの兵団を二分して、一方に麦食を、もう一方に米食を与え、両者を同一の地に住ませ、他の生活条件も同じにすべき
- ▶ もし米食者のみが脚気に罹り、麦食者は罹らなかったら、米食が原因だ
森林太郎「統計二就テノ分疏」(1889)

26

日清戦争から日露戦争

27

- ▶ 日清戦争(1894-95)
 - ▶ 陸軍：40,000+の罹患、4,000+の死亡
 - ▶ 戦死者は約300
 - ▶ 海軍：罹患ゼロ
- ▶ 義和団の乱(1900)
 - ▶ 第五師団20,000+中、2,351の罹患
- ▶ 日露戦争(1904-05)
 - ▶ 陸軍：250,000+の罹患、約28,000の死亡
 - ▶ 戦死者は約47,000
 - ▶ 海軍：若干の罹患、死亡ゼロ

27

疫学的観点から

28

- ▶ 脚気論争
 - ▶ 高木の栄養欠陥説自体は間違っていた
 - ▶ 食事に問題があることは正しかった
 - ▶ 疫学研究によって特定できた
 - ▶ 航海実験から約30年後の1911年、鈴木梅太郎によるビタミンB1発見
- ▶ John Snowとコレラ
 - ▶ 水に問題があることを疫学研究で特定
 - ▶ メカニズム解明は、約30年後の1884年、Robert Kochによるコレラ菌再発見（発見自体は1854年Filippo Paciniによる）

28

ランダム化比較試験の歴史

29

Randomised Controll Trial; RCT

- ▶ 1946年よりイギリスで計画・実施された結核薬ストレプトマイシンの試験
 - ▶ 初めてのヒトを対象としたRCT
- ▶ 1962年より米国食品医薬品局ではRCTを2回行い有効性評価(two-trials rule)
 - ▶ 背景にサリドマイド事件
- ▶ 1990年以降Evidence Based Medicine普及により多くのRCTが実施

29

臨床研究の倫理的原則

30

- ▶ ニュルンベルグ綱領 (1947)
 - ▶ ナチスの人体実験に関する軍事裁判判決文
 - ▶ 医学実験に関する最初のガイドライン
- ▶ ヘルシンキ宣言 (1964、最新は2013修正)
 - ▶ 世界医師会
- ▶ ベルモントレポート (1979)
 - ▶ 米国・生物医学・行動研究における被験者保護のための国家委員会

30

ヘルシンキ宣言 (全37項) 人間を対象とする医学研究の倫理的原則

31

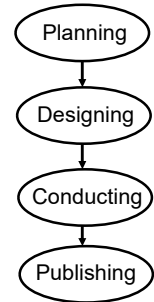
- ▶ 第8項
 - ▶ 医学研究の主な目的は新しい知識を得ることであるが、この目標は個々の被験者の権利および利益に優先することがあってはならない。
- ▶ 第16項
 - ▶ 医療および医学研究においてはほとんどの治療にリスクと負担が伴う。
 - ▶ 人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が被験者のリスクおよび負担を上まわる場合に限り行うことができる。
- ▶ 第22項前半
 - ▶ 人間を対象とする各研究の計画と実施内容は、研究計画書に明示され正当化されていなければならない。
- ▶ 第35項
 - ▶ 人間を対象とするすべての研究は、最初の被験者を募集する前に一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。

31

臨床試験に必要なもの

32

- ▶ 研究仮説
- ▶ 試験実施計画書 (プロトコル)
- ▶ 診断・評価の基準
 - ▶ 疾患の定義、有効性・安全性の評価基準
- ▶ 実施システム
 - ▶ スポンサー、施設 (IRB, 事務局)
 - ▶ サポート体制 (ARO, CRO, SMO)
- ▶ 統計家の参画と統計解析計画書
- ▶ 症例報告書とその標準化
- ▶ データの質管理・保証システム
 - ▶ データマネジメント、モニタリング、監査



32

CREATE-X試験

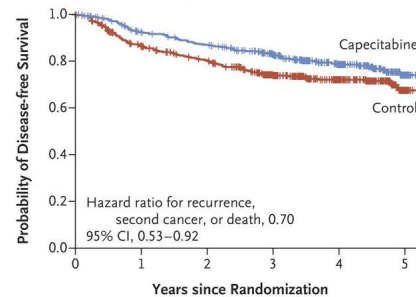
34

- ▶ 術前化学療法、原発巣手術を施行後、Non-pCR乳癌症例
- ▶ 術後補助療法としてのカペシタビンの有効性、安全性を検討
 - ▶ 主要評価項目 (有効性) Disease Free Survival
 - ▶ 目標症例数: 900例 (1群450例)
 - ▶ 臨床試験登録: UMIN000000843.

34

Kaplan-Meier曲線とハザード比

36



No. at Risk		0	1	2	3	4	5
Capecitabine		443	385	359	286	175	34
Control		444	366	328	255	158	19

36

臨床試験の計画

37

- ▶ 対照 control をどうおくか
 - ▶ 試験のタイプをどうするか
 - ▶ 並行群間、クロスオーバー、用量漸増
 - ▶ ランダム化するか単群試験か
 - ▶ ランダム化するなら盲検化 blind をするか
 - ▶ 何をもちて評価するか
 - ▶ どの程度の効果があれば有意義か
- ↓
- ▶ 統計的仮説を設定し症例数設計

37

臨床試験の科学的妥当性

38

- ▶ 再現実験が困難
 - ▶ 同条件で繰り返すことは困難
- ▶ **デザインとプロセス**の正しさを保証
 - ▶ プロトコルを定め、倫理審査を受ける
 - ▶ 標準業務手順書(SOP)等を作成し、手順書通りに実施した記録を残す

38

ディオバン事案

39

- ▶ ノバルティス社の高血圧治療薬を用いた市販後臨床試験
 - ▶ 東京慈恵会医大、京都府立医大、滋賀医大、千葉大、名古屋大が関連
- ▶ 臨床試験データ操作等があった
 - ▶ 企業の社員が身分を隠して行った
 - ▶ 試験結果の信頼性、利益相反の問題から社会問題化
- ▶ ノバルティス社を薬事法の誇大広告禁止規定違反の疑いで刑事告発

39

Jikei Heart Study論文撤回の理由

42

- ▶ 血圧データが信頼できない
 - ▶ 統計解析で何らかの操作が入った可能性
- ▶ 統計解析責任者の所属がある大学の存在しない組織
 - ▶ 企業の社員であることを隠した

42

KYOTO HEART study

43

- ▶ 京都府立医大の調査報告
 - ▶ 3031例中、223例（府立医大でカルテ閲覧可能）の主要評価項目（複合イベント）を調査

43

ディオバン事案の教訓

44

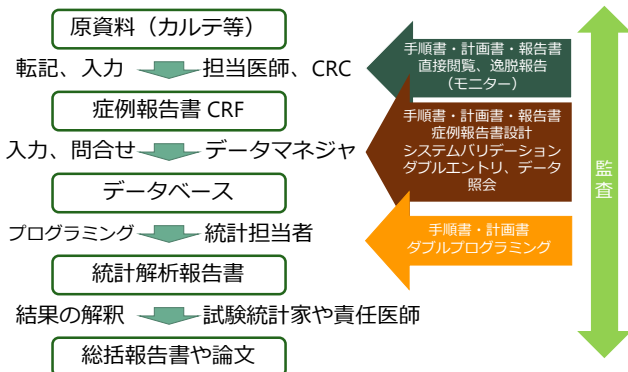
- ▶ 研究事務局（たいてい医局）でデータマネジメントを行ったことが問題
 - ▶ 試験担当医師がデータベース全体にアクセスできてはならない
- ▶ 統計解析担当者がイベント判定委員会に出席していたことが問題
 - ▶ 統計解析担当者はデータ固定されるまでデータベースにアクセスできてはならない

質管理・質保証システム全体の不備

44

臨床試験の質管理・質保証

45



45

品質

46

- ▶ 顧客の要求をどれだけ満たせるか
 - ▶ 研究ごとに目標を定めよう
- ▶ 治験の場合・ICH-E6(R2)
 - ▶ 被験者保護
 - ▶ 治験結果の信頼性保証

46

出口管理からプロセス管理に

47

- ▶ 出口管理
 - ▶ 成果物から事後的にチェック
 - ▶ エラーが見つかったから対処を考える
 - ▶ いまさら遅い、なんていうことも・・・
- ▶ プロセス管理
 - ▶ 成果物が作られるプロセスを明確に
 - ▶ 誰でも実施できるような手順書を作成
- ▶ 品質マネジメントシステムの構築

47

データマネジメント

48

- ▶ 研究目的に関して、必要かつ十分な質の高いデータを効率よく収集する行為
- ▶ 試験開始前; データの最終的な質を決める
 - ▶ 収集方法、収集すべき内容を決める
 - ▶ 何でもかんでも収集することが質が高いとはいえない（むしろ質は下がる）
- ▶ 試験終了後; データ固定し、統計家へ提供

48

そのデータ使いますか？

49

- ▶ プロトコル遵守を確認する内容
 - ▶ 選択基準・除外基準のチェック
- ▶ 主要評価、副次評価、安全性評価項目
- ▶ 参考情報
 - ▶ 全時点の服薬状況

49

データをとれていますか？

50

- ▶ PDはCTもしくはMRIで判定
- ▶ 治療中止時に追加でCTをとった
- ▶ 中止時CRF（症例報告書）にCTやMRIの記載欄がない
- ▶ イベントの取りこぼしに・・・
 - ▶ 自由記載欄は必ずしもイベント判定に利用されるとは限らない
 - ▶ クエリ発生、CRFの再設計、記載やり直し

50

CRFの設計

51

- ▶ プロトコルからCRFをデザイン
 - ▶ データマネージャーが行う
- ▶ できたCRFをレビュー
 - ▶ 臨床家、統計家、CRCが行う
- ▶ プロトコルの不明瞭な部分を洗い出せる
 - ▶ CRF設計時に、プロトコルの修正箇所も見つかる

51

モニタリング

52

- ▶ 試験の進行を監視し、試験が計画書、手順書、規制要件等に従って実施、記録、報告されていることを保証する行為
- ▶ 目的は次のことを確認すること
 - ▶ 被験者の人権と福祉が保護されていること
 - ▶ 報告された試験データが正確かつ完全で、原資料から検証できること
 - ▶ 試験が最新のプロトコル、GCP、および適用される規制要件を遵守して実施されていること

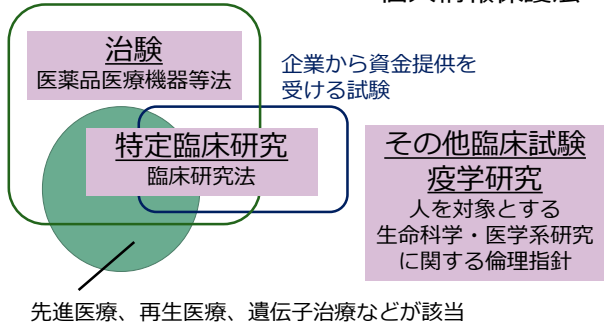
52

臨床研究・疫学研究の法規制

53

未承認・適用外の臨床試験

個人情報保護法



53

まとめ

54

- ▶ 疫学研究や臨床試験の例や歴史
- ▶ 交絡という現象
 - ▶ ランダム化比較試験による制御
- ▶ 公正な医学研究のために

54