

## 医療情報学II

2009.04.20 - 5

### 情報にもとづく意志決定

治療のデータを「読む」  
その結果をもとに、どうするか決める

次回、4月24日(金)には、ノートPCをご持参下さい。

## シナリオ

- あなたは、最近、知り合いのおじさん(73歳)から質問を受けた。
- おじさんは、健康診断で血圧が高いことを指摘され、近くの医院へ受診したところ、本態性高血圧と診断された。糖尿病や腎疾患はなかったが、血圧は170 mmHg / 70 mmHgで、服薬を勧められた。
- おじさんは、あなたが医学生だということを知っていて、どうしたらいいのか、あなたに尋ねた。

### 「おじさん」の問題の定式化の例(復習)

- **Patient:** 収縮期血圧の高い高齢の男性。  
(73歳の男性。血圧170/70 mmHg)
- **Exposure:** 降圧薬を投与すると  
(食事の塩分を制限すると)
- **Comparison:** 投与しない場合とくらべて  
(制限しない場合とくらべて)
- **Outcome:** 脳卒中になりにくいか  
(血圧が下がるか)

### 治療効果を検討するための研究

#### Question 1:

風邪の患者10人に新薬Aを投与したところ、一ヶ月後には全員の風邪が治っていた。新薬Aは有効?

- 1) はい、有効です。
- 2) いいえ、有効とは言えません。
- 3) いいえ、有効ではありません。

- 対照(control)の重要性
- ランダム化(処置群と対照群の間で調べる要因以外の要因を同じにする)。

### 治療のデータを「読む」時に..

- **臨床研究**  
人間を対象とした研究で、その目的が患者中心に立てられているもの
- **臨床研究の弱点**
  - 1) 集団についての結果を、目の前の患者さんに適用できるかは限らない?
  - 2) 求めるデータが、必ずあるとは限らない。
  - 3) データが信頼できるものか、判断する必要がある。

信頼できるデータか?(真実?偶然?それともバイアス?)  
研究のデザインや評価方法が適切かどうか重要。

### 治療の研究におけるランダム性の維持 (ITT Intention to Treat)

Question 2: ある疾患について、調査対象として実験群1000人、対照群1000人のRCTを実施しました。

10年後にエンドポイントを評価する際、実験群で200名、対照群で300名の所在がわからず、連絡が取れません。

あなたは、これら500名を統計処理するためのデータに含めますか? 除きますか?

- 1) データに含める
- 2) データから除く

## ランダム化比較試験 (RCT)

- 同一の背景を持つ2群について、片方を実験群、もう片方を対照群とします。
- すべての背景を同じにするため、未知の因子についても同一化します → ランダム化(割り付け時のバイアスとなる要因を排除)

実験群には実薬(評価対象となるおくすり)、対照群には偽薬(placebo: 実薬と同じ形状の無害無益な物質: たとえば小麦粉など)を投与します。これらの個人(ボランティア)を経時的に追跡し、エンドポイントを評価します。

当初意図した治療にもとづく解析(Intention to treat (ITT) analysis)を実施します。(解析の段階でも、当初のランダムな割り付けを維持させることが重要)

時間とともに追跡 → 「前向き」研究

## 予後・因果関係を検討するための研究 (観察研究)

### ・コホート研究:

まず、予後因子を収集し(酒を飲む、飲まない など)、次に経時的に患者を追跡しエンドポイント(肝硬変が発症したか、しなやか など)を評価します。

時間とともに追跡 → 「前向き」研究

### ・症例対照研究(ケースコントロールスタディ):

まず、エンドポイント(例: 肝硬変)について発症した患者と発症していない患者を先に設定しておき、それらの患者をさかのぼって予後因子がどうであったか(酒を飲んでいいたか、飲んでいなかったか など)を調べます。

さかのぼって追跡 → 「後向き」研究

## 観察研究で注意すること

# バイアスと交絡

## 観察研究で問題となるバイアス

Question 3.M市の定期胃癌検診受診者から発見された胃癌の5年生存率は90%であったが、非受診者から発見された胃癌の5年生存率は60%であった。

このデータから胃癌検診は役立っていると言えると思いますか？

- 1) そう思う 2) そうは思わない

## 観察研究でのバイアス

### 1)リードタイムバイアス

- 癌の生存期間は発見から死亡まで。早期に発見されれば、症状が出て発見される時に比べてその分生存期間は長くなる(検診が無効であっても、生存期間が長くなる)

### 2)レン(グ)スバイアス

- 進行の早い悪性癌は1年ごとの検査では発見し難く、進行の遅い悪性度の低い癌は1年ごとでも発見しやすい(検診で発見される癌には低悪性度のものが多くなる)

### 3)セルフセレクションバイアス

- 検診を受診する人達は、もともと健康に関する意識が高く、検診以外にも健康に良いことを行っている可能性が高い。

検診の観察研究では、効果が過大評価される危険性が高い

## 対象の設定時に問題となるバイアスの例 (選択バイアス)

### 1)Prevalence-incidence (Neyman) bias

発症早期の致死率が高い疾患で生存者のみが対象になってしまう場合など。

### 2)Admission rate (Berkson) bias

入院患者を調査対象としたとき、予後因子を持っている患者の入院率が異なる時など。

### 3)Non-respondent (volunteer) bias

調査に参加する人とならない人で、予後因子を保有する割合が異なる場合など。

### 4)Membership bias

対象者が一般と異なった健康状態の特定集団を含む場合など。

## 治療の研究におけるバイアスとその対策

### 1) 治療割り付け時の背景要因のバイアス

-> ランダム化 (RCT)

### 2) 結果の解析時

-> ランダム性の維持 (ITT)

### 3) 情報評価時

-> 独立した評価(多重盲検)

## Question 3-2(では、今度は?)

M市の定期胃癌検診受診者から発見された胃癌の5年生存率は90%であったが、非受診者から発見された胃癌の5年生存率は60%であった。

このデータから胃癌検診は役立っていると言えると思いますか?

1) そう思う 2) そうは思わない

## 評価時に問題となるバイアス (測定バイアス)の例

### 1) Diagnostic suspicion bias

診断する者が要因の暴露(例えば大酒飲みである)を知っており、それに診断結果が引きずられる場合など。

### 2) Exposure suspicion bias

患者が治療群か対照群かを知っていて、そのことが調査に影響する場合など。

## 測定バイアスの排除 (二重盲検、多重盲検)

解析時に入り込むバイアスを排除。情報を独立して評価するためにエンドポイントの評価を第三者がおこなう(「親の欲目バイアス」の排除)。

- 患者がどの治療を受けているか知らない(一重盲検)
- 患者だけでなく医師も知らない(二重盲検: Double blind)
- さらにエンドポイント評価者を別にして評価(三重盲検)
- エンドポイント評価者にどちらが対照か教えない(四重盲検)

## 交絡と交絡因子 (confounding factor)

Question: 高齢者のコーヒー多飲者では心筋梗塞の発症率が高いことが判明しました。

高齢者のコーヒー多飲は心筋梗塞発症の予後因子と言えるでしょうか?

- 一般に、高齢のコーヒー多飲者では喫煙の割合が高い。コーヒーの多飲は喫煙を介して心筋梗塞の発症に関与しているだけで、直接の関係は(多分)ない。

コーヒー(関係あり) -> 喫煙(関係あり) -> 心筋梗塞

- このようなコーヒー多飲と心筋梗塞の関係を交絡と言い、喫煙を交絡因子と呼びます。

## 交絡因子への対処方法 1

### 研究デザイン段階でできる事

#### • 対象者の限定:

対象者を選ぶ際に交絡因子を持った例を除くようにする方法。たとえば、喫煙の交絡を避けるために非喫煙者だけで調査する。ただし、非喫煙者だけを対象にコーヒー摂取と心筋梗塞の関係を調べた場合、喫煙者ではコーヒーが心筋梗塞の原因になっているという可能性を排除できない(喫煙者には非喫煙者の結果を適用できない)ことに注意。

#### • マッチング:

投与群と対照(コントロール)群で、あらかじめ交絡因子が同じになるようにコントロールを選ぶ方法。ケースコントロールスタディで使われるが、実際にはマッチング項目の数が限られてしまうので、信頼性の高い結果を得るのは容易でない。

## 交絡因子への対処方法 2

### データ解析の段階でできる事

- **層別化:** 比較する群間で、交絡因子のレベルによって対象をサブグループ=層=Strataに分けて比較する。層別化する因子が多い場合には一つの層に含まれる対象者数が少なすぎて解析が出来なくなり、層の数が少なすぎると交絡の除去が不十分になる。
- **多変量解析:** 多数の変数を持つデータを使って、変数間の相互の関連性を調べる。ある変数(従属変数:たとえば死亡)について、他の複数の変数(独立変数:たとえば年齢、性別、左室駆出率...)との関係を調べる時に、変数相互の間の関係(相関)をしらべてその関係に重みを付けて補正し、ある独立変数が、他の独立変数と関与せずに従属変数と関係しているかどうかを解析する。共分散分析、重回帰分析、ロジスティック解析、Coxの比例ハザードモデルなどがある。

## 観察研究の限界

### 観察研究:

わかっている交絡因子については**対象者の限定、マッチング、層別化、多変量解析**で対処できるが、**未知の因子**については考慮できない

交絡を本当に排除しようと思うと**ランダム化比較試験**が必要となる。

## 治療の研究における有効性の指標

- **RR (Relative risk) 相対リスク比** 治療した場合のリスク/治療なしの場合のリスク(EER/CER)
- **RRR (Relative risk reduction)** 治療によって発症や死亡が何%減少するか(1-RR)
- **ARR (Absolute risk reduction)** 治療によって発症や死亡が何人減少するか(CER-EER)
- **NNT (Number Need to Treat)** 何人治療すると1人の発症(死亡)が防げるか(1/ARR)

EER=experimental event rate 治療群の発症率  
CER=control event rate 対象群の発症率

## 文献検索

**次回、4月24日(金曜日)に、文献の検索演習をします。  
ノートパソコンをご持参ください。**

**今日は、こちらが検索した文献に触れていただきます。**

## 検索した文献を読んでみる

### 渡辺の検索

Query:

"isolated systolic hypertension" (AND) stroke

Limits:

Age 65+, Randomized Control Study (RCT),  
Core Clinical Journals

17: [No authors listed](#)

[Related Articles, Links](#)

Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991 Jun 26;265(24):3255-64. PMID: 2046107 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP).**

SHEP Cooperative Research Group.  
JAMA. 1991 Jun 26;265(24):3255-64.

**OBJECTIVE(研究目的 アウトカムと合致するか?)**

To assess the ability of [antihypertensive drug treatment](#) to reduce the risk of nonfatal and fatal (total) [stroke](#) in [isolated systolic hypertension](#).

**DESIGN(研究デザイン 適切か)**

Multicenter, [randomized, double-blind, placebo-controlled](#).

**SETTING(設定 適切か)**

Community-based ambulatory population in tertiary care centers.

**PARTICIPANTS(どんな患者さんに Patients:)**

4736 persons (1.06%) from 447,921 screenees [aged 60 years and above](#) were randomized (2365 to active treatment, 2371 to [placebo](#)). [Systolic blood pressure ranged from 160 to 219 mm Hg and diastolic blood pressure was less than 90 mm Hg](#). Of the participants, 3161 were not receiving antihypertensive medication at initial contact, and 1575 were. The average systolic blood pressure was 170 mm Hg; average diastolic blood pressure, 77 mm Hg. The mean age was 72 years, [57% were women](#), and 14% were black.

**INTERVENTIONS.(介入:何をすると/何に較べて)**

Participants were stratified by clinical center and by [antihypertensive medication](#) status at initial contact. For step 1 of the trial, dose 1 was chlorthalidone, 12.5 mg/d, [or matching placebo](#); dose 2 was 25 mg/d. For step 2, dose 1 was atenolol, 25 mg/d, or matching placebo; dose 2 was 50 mg/d.

**MAIN OUTCOME MEASURES(何が?)**

**Primary.** [Non fatal and fatal \(total\) stroke](#). **Secondary.** Cardiovascular and coronary morbidity and mortality, all-cause mortality, and quality of life measures.

**RESULTS(どうなったか)**

Average follow-up was 4.5 years. The 5-year average systolic blood pressure was 155 mm Hg for the placebo group and 143 mm Hg for the active treatment group, and the 5-year average diastolic blood pressure was 72 and 68 mm Hg, respectively. The 5-year incidence of total [stroke was 5.2 per 100 participants for active treatment and 8.2 per 100 for placebo](#). The [relative risk](#) by proportional hazards regression analysis was [0.64 \(P = .0003\)](#). For the secondary end point of clinical nonfatal myocardial infarction plus coronary death, the relative risk was 0.73. Major cardiovascular events were reduced (relative risk, 0.68). For deaths from all causes, the relative risk was 0.87.

**CONCLUSION(結論)**

In persons aged 60 years and over with isolated systolic hypertension, antihypertensive stepped-care drug treatment with low-dose chlorthalidone as step 1 [medication reduced the incidence of total stroke by 36%](#), with 5-year [absolute benefit of 30 events per 1000 participants](#).

**研究目的** [antihypertensive drug treatment](#) to reduce the risk of nonfatal and fatal (total) [stroke in isolated systolic hypertension](#)

**DESIGN** [randomized, double-blind, placebo-controlled](#)

**PARTICIPANTS** [aged 60 years and above](#) :Systolic blood pressure ranged from 160 to 219 mm Hg and diastolic blood pressure was less than 90 mm Hg

**MAIN OUTCOME** [Non fatal and fatal \(total\) stroke](#)

**RESULTS(どうなったか)**

total [stroke was 5.2 per 100 participants for active treatment and 8.2 per 100 for placebo](#). [relative risk](#) by proportional hazards regression analysis was [0.64 \(P = .0003\)](#).

**CONCLUSION(結論)**

[medication reduced the incidence of total stroke by 36%](#), with 5-year [absolute benefit of 30 events per 1000 participants](#).

Q 4 配布資料(SHEPの抄録)を参考にして、降圧治療した場合の5年間の脳卒中発症率について下記の値を計算してみましょう。

治療なしの場合のリスク(X)	治療した場合のリスク(Y)	相対リスク (RR=Y/X)	相対リスク減少 (RRR=1-RR)	絶対リスク減少 (ARR=X-Y)	NNT = 1/ARR
0.082	0.052				

total [stroke was 5.2 per 100 participants for active treatment and 8.2 per 100 for placebo](#).

**X=CER (control event rate) = 8.2/100 = 0.082**  
**Y=EER (experimental event rate) = 5.2/100 = 0.052**

Q 4 配布資料(SHEPの抄録)を参考にして、降圧治療した場合の5年間の脳卒中発症率について下記の値を計算してみましょう。

治療なしの場合のリスク(X)	治療した場合のリスク(Y)	相対リスク (RR=Y/X)	相対リスク減少 (RRR=1-RR)	絶対リスク減少 (ARR=X-Y)	NNT = 1/ARR
0.082	0.052				

**X=CER (control event rate) = 8.2/100 = 0.082**  
**Y=EER (experimental event rate) = 5.2/100 = 0.052**  
**RR = EER/CER = Y/X = 0.052/0.082 = 0.63(or 0.64)**  
**RRR= 1-RR = 1- 0.63( or 0.64) = 0.37 (or 0.36)**

[relative risk](#) by proportional hazards regression analysis was [0.64 \(P = .0003\)](#).

[治療した場合のリスク/治療なしの場合のリスク =0.64 \(有意差あり\)](#)

Q 4 配布資料(SHEPの抄録)を参考にして、降圧治療した場合の5年間の脳卒中発症率について下記の値を計算してみましょう。

治療なしの場合のリスク(X)	治療した場合のリスク(Y)	相対リスク(RR=Y/X)	相対リスク減少(RRR=1-RR)	絶対リスク減少(ARR=X-Y)	NNT=1/ARR
0.082	0.052	0.63	0.37		

$X = CER \text{ (control event rate)} = 8.2 / 100 = 0.082$   
 $Y = EER \text{ (experimental event rate)} = 5.2 / 100 = 0.052$   
 $RR = EER / CER = Y / X = 0.052 / 0.082 = 0.63 \text{ (or } 0.64)$   
 $RRR = 1 - RR = 1 - 0.63 \text{ (or } 0.64) = 0.37 \text{ (or } 0.36)$   
 $ARR = CER - EER = X - Y = 0.082 - 0.052 = 0.030$   
 $NNT = 1 / 0.030 = 33.33$   
 medication **reduced** the incidence of total **stroke by 36%**,  
 with 5-year **absolute benefit of 30 events per 1000 participants**

Q 4 配布資料(SHEPの抄録)を参考にして、降圧治療した場合の5年間の脳卒中発症率について下記の値を計算してみましょう。

治療なしの場合のリスク(X)	治療した場合のリスク(Y)	相対リスク(RR=Y/X)	相対リスク減少(RRR=1-RR)	絶対リスク減少(ARR=X-Y)	NNT=1/ARR
0.082	0.052	0.63	0.37	0.030	33.3

**RRR 治療で発症が何%減少するか 37(36) %**  
**ARR 治療で発症が何人減少するか 1000人あたり30人**  
**NNT 何人治療すると1人の発症が防げるか 33.3人**

### データを基にあなたの意志を決める

Q5 あなたのおじさん(73歳)は、本態性高血圧と診断されています。糖尿病や腎疾患はないものの、血圧は170 mmHg / 70 mmHgで、医師から服薬を勧められました。おじさんは、どうしたらいいのか、あなたに尋ねています。

1. それぐらいの血圧の人は、いっぱいいるので、あまり気にせずほっといたらいい、という。
2. すぐに治療は開始せず、自分であるいは近医での定期的な血圧計測を勧める。
3. すぐに治療開始を勧める。
4. その他( )

### 意思決定の根拠を説明し、理解を得る

1. それぐらいの血圧の人は、いっぱいいるので、あまり気にせずほっといたらいい、という。
2. すぐに治療は開始せず、自分であるいは近医での定期的な血圧計測を勧める。
3. すぐに治療開始を勧める。
4. その他

Q6 では、そのお勧めの根拠は？

### 通知事項

**次回、4月24日(金曜日)に、文献の検索演習をします。**  
**ノートパソコンをご持参ください。**

お疲れさまでした。