



この資料はこんな本達を参考に作成しました



医学研究初心者のための やっぱりわかりにくい統計道場

Shingo Hatakeyama

統計の難しさ

- ▶ なぜ、難しいのか？それは言葉が難しいからです。
- ▶ 正規分布、分散、標準偏差、対応のある・・・、パラメトリック・・・などなど、まったく意味不明ですよ。
- ▶ しかし今の医学には統計はなくてはならない手段であり、深入りしなければ、統計はそんなに難しいものではありません。理解しようと深入りすると戦意喪失します。
- ▶ まずは見た目からやる気を失う「統計用語」を受け入れ、便利な道具である統計を味方にしましょう。
- ▶ 深入りせず簡単に覚えるには、このデータにはこの解析、と1:1対応で暗記することです。
- ▶ そして最も重要なのは「必要に迫られること」ですね。
 - ▶ これを書いている私も、数年前までは統計音痴でしたが、必要に迫られ、あれこれ本を買いあさりました。統計マニアではありませんので、多少の間違いはあると思いますが、その時はお許しください。

統計解析で言えること、とその限界

- ▶ よく言われるように、統計はマジックです。同じデータでもちょっと解析を変えると有意差が出たりします。
- ▶ どんなデータにどんな解析がいいのか？それを教えてくれる人はなかなかいません。なぜなら、その人もよくわからないからです。私も自分がやっている解析以外はよくわかりません。
- ▶ 患者のデータを扱う上で最も注意すべきことは、統計とは「それが真実かどうか、をもっともらしく数学的に説得する方法」でしかないところです。数学的に正しい、と医学的に正しいはイコールではありません。細胞やマウスの実験では統計は力を発揮しますが、人体実験をしない限り人での真実はわかりません。
- ▶ しかし、現在のところこの方法しか説明する手法がないので使っています。「数学的」には間違いではありません。
- ▶ 統計での確率は、目の前の患者に治療を選択する上で便利な指標となる程度の物でしかありません。

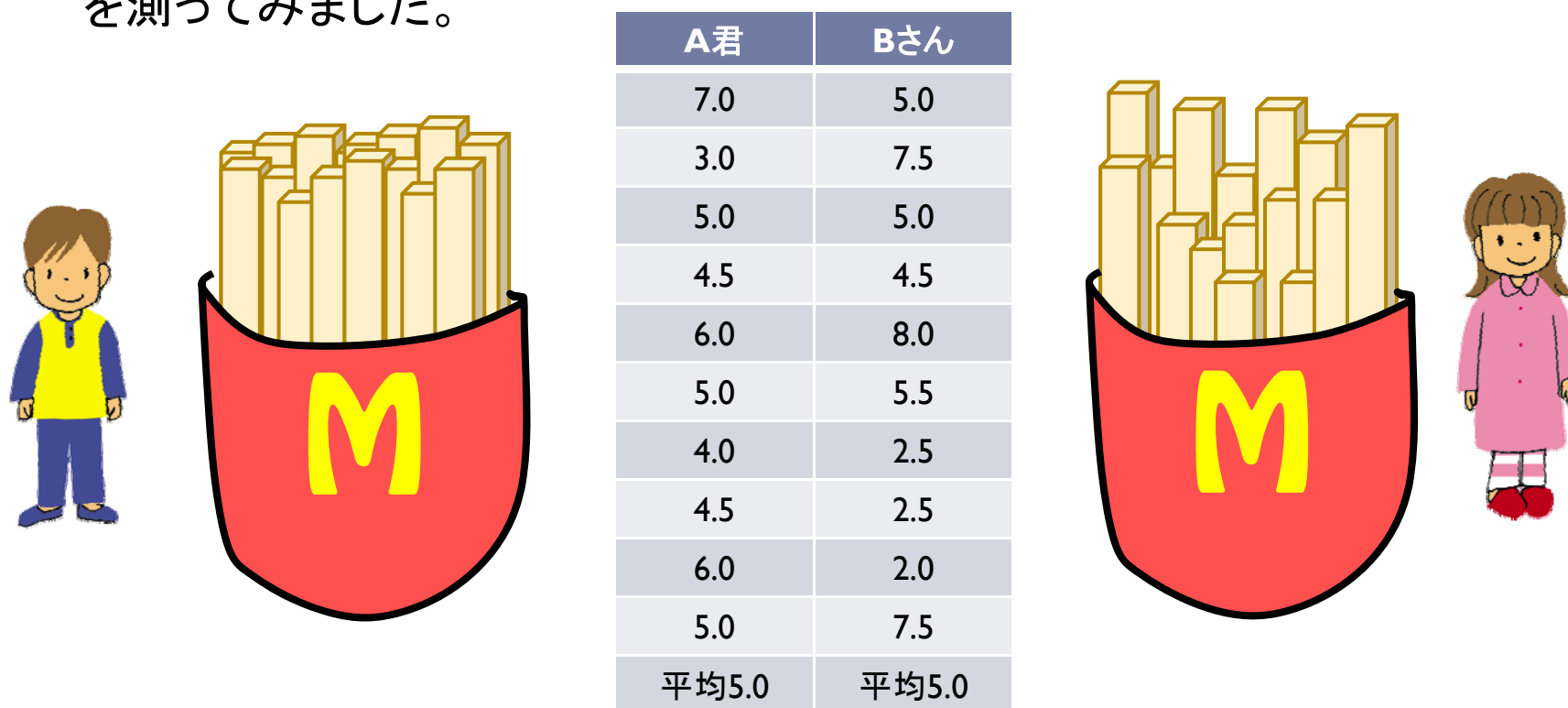
臨床データにおける統計的有意差の意味

- ▶ 仮に低身長症という病気があり、身長を延ばすA薬があったとします。極端な例ですが、臨床試験で表のような結果になったとします。
- ▶ この2群間には統計的に有意差はありますが、残念ながら、たった0.5cm伸ばす薬剤は臨床ではあまり意味のない薬です。つまり臨床的有意差のない薬です。
- ▶ 数学的な意味を臨床現場での意味に変換する作業が我々にとって重要であり、そのための道具の一つが統計なのです。統計的有意差のマジックに騙されてはいけません。

	プラセボ	A薬	<i>P value</i>
身長平均	130cm	130.5cm	$P < 0.05$

どっちのFried Potatoがお得？（平均とSD）

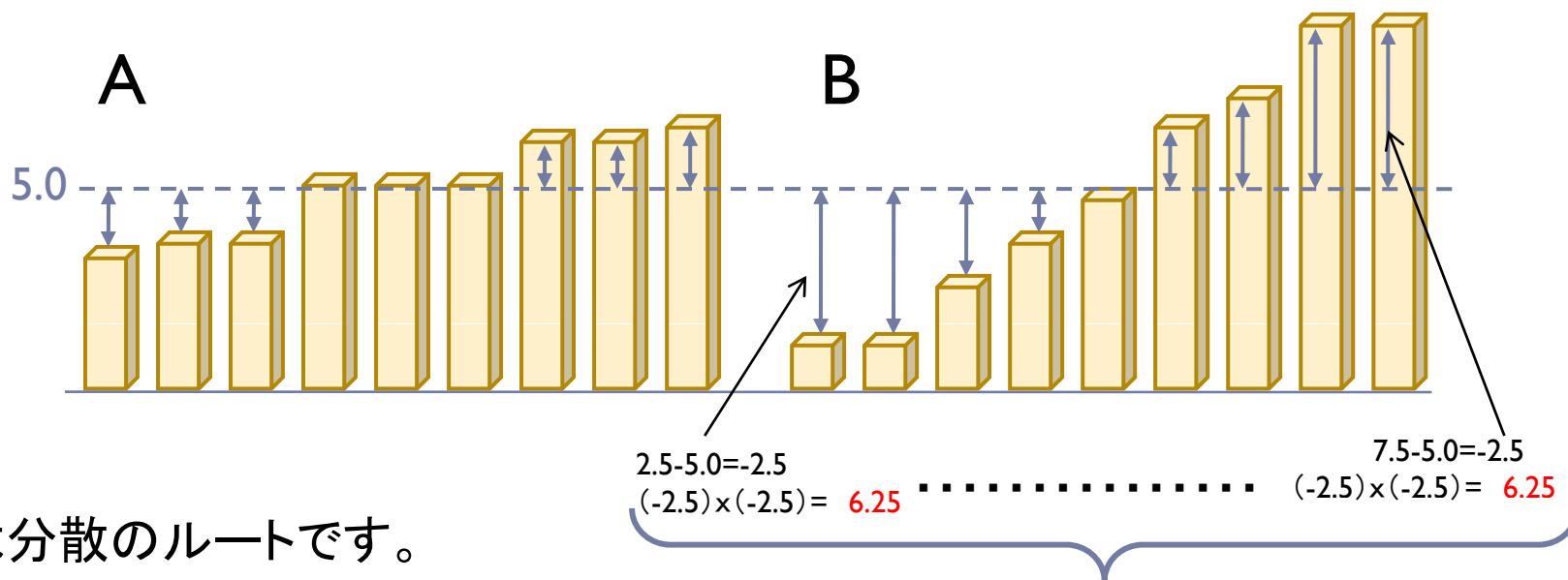
- ▶ A君とBさんが某M店でポテトを買いました。Bさんの方に長いポテトが多い気がしますが、実際はどちらが長いポテトが多く得をしたのでしょうか？長さを測ってみました。



- ▶ すると、どちらのポテトも平均は同じでした。損得は無い様に見えます。しかし、この2群は数学的には同じとはいえません。バラツキが違うからです。バラツキを表す数値が分散と標準偏差(SD)です

バラツキの指標：分散と標準偏差SD

1. 各ポテトの長さ（高さ）と平均との差を出します。（バラツキを数値化）
2. その差を2乗します（プラスにする）
3. それを合計し(n-1)で割ります（ばらつきの平均値＝分散）
4. それをルートして2乗した分を戻します（SD）



- ▶ SDは分散のルートです。
- ▶ 分散は(各数値の平均からの差の2乗の合計)/n-1です。

合計 $43.5 / (10 - 1) = \underline{4.83}$, $\sqrt{4.83} = \underline{2.20}$

分散 標準偏差

分散と標準偏差の出し方

▶ 以上をまとめてExcelでやってみると

1. Xの平均を出す (AVERAGE)
2. X-平均を出す
3. それを2乗する
4. それを合計する
5. $(n-1) = 10-1=9$ で割る = **分散**
6. 分散をルートする = **標準偏差** となります。

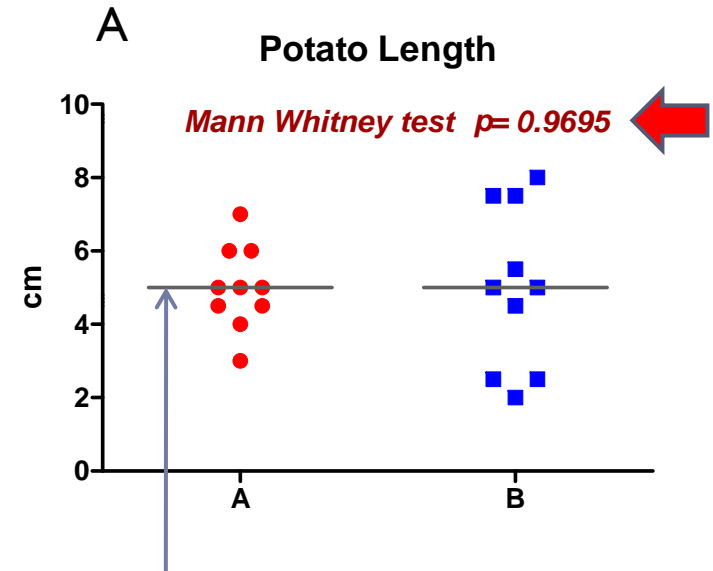
▶ 標準機能で簡単にもできます

1. SDを表示したいマスをクリック
2. 関数からSTDEVを選ぶ
3. SDを出したい範囲を選ぶ
4. リターンをおす、でお願いします。

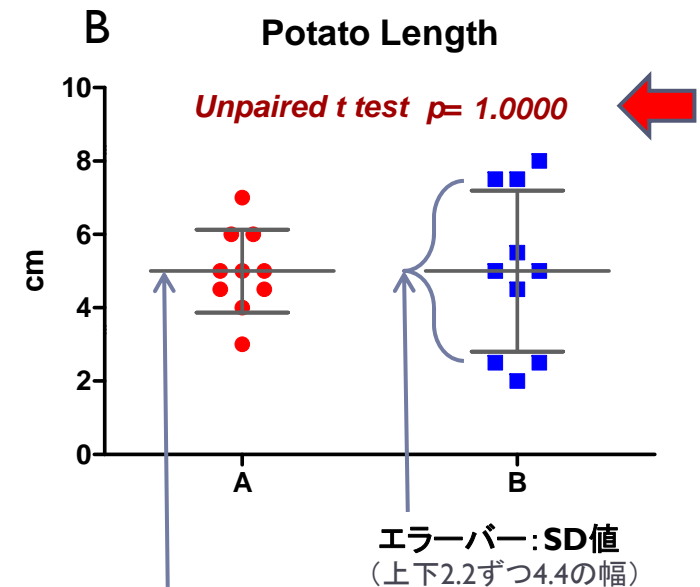
	A			B		
	x	x-5.0	(x-5) ²	x	x-5.0	(x-5) ²
	7	2	4	5	0	0
	3	-2	4	7.5	2.5	6.25
	5	0	0	5	0	0
	4.5	-0.5	0.25	4.5	-0.5	0.25
	6	1	1	8	3	9
	5	0	0	5.5	0.5	0.25
	4	-1	1	2.5	-2.5	6.25
	4.5	-0.5	0.25	2.5	-2.5	6.25
	6	1	1	2	-3	9
	5	0	0	7.5	2.5	6.25
平均	5			5		
合計			11.5			43.5
分散			1.28			4.83
SD			1.13			2.20

標準偏差はばらつきの指標

- ▶ 以上の計算により
 - ✓ Aのポテトが持つ情報(平均±SD)は 5.0 ± 1.3 、Bのポテトは 5.0 ± 2.2 となり、Bのポテトの方がばらつきが大きいという結果になります。
- ▶ さて、個々の2つのグループに差があるかどうか、を調べたいとき(検定したいとき)、2群間の比較という方法を行います。
- ▶ この場合はnが少なく母集団が正規分布するかどうかわからないので「対応のないノンパラメトリック検定」(A)を行いました。
 - ▶ 参考までに、「対応のないパラメトリック検定」(B)も記載してあります。



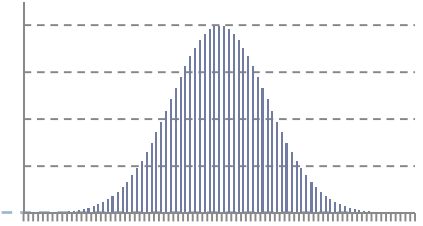
中央値表記: ノンパラメトリック



エラーバー: SD値
(上下2.2ずつ4.4の幅)

平均値表記: パラメトリック

正規分布に従うか、どうか

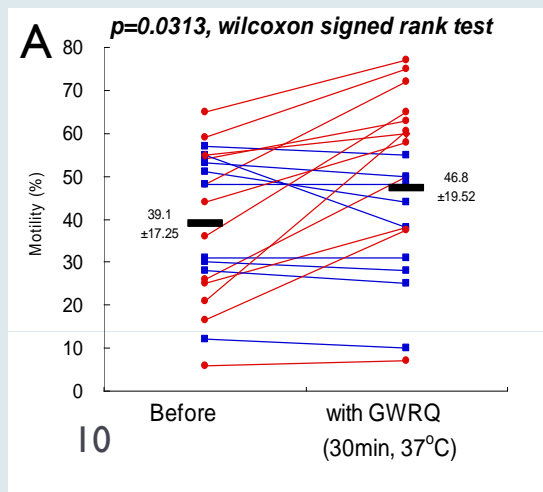


- ▶ パラメトリックは正規分布する、ノンパラメトリックは正規分布しない、という意味です。
- ▶ 厳密にはヒストグラムを描いて正規分布するかどうか、もしくは正規分布の検定をする必要があります。しかし、実際にはデータから大体は予想可能です。
- ▶ **nが少なく、ばらつきが大きければ正規分布しない**
 - ▶ ノンパラメトリックのMann-Whitney's U testやWilcoxon signed-rank testを選択
- ▶ **nが多くばらつきが少なければ正規分布しやすい**
 - ▶ パラメトリックStudent t-testやPaired t-testが使用可能(有意差がしやすい)
- ▶ しかし正規分布に従うか迷う場合はノンパラメトリック解析を選択しましょう。なぜなら有意差が出にくいノンパラ解析で、「有意差あり」なら「確実に有意差がある」からです。

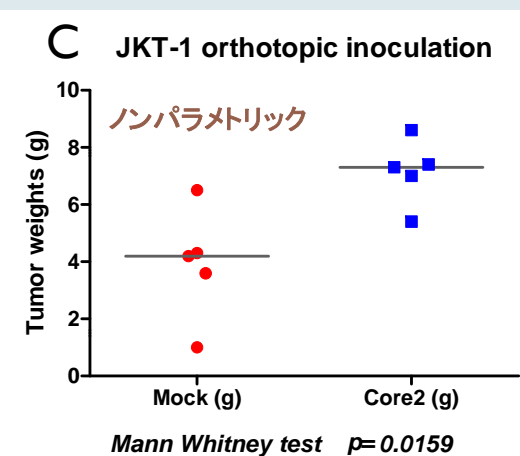
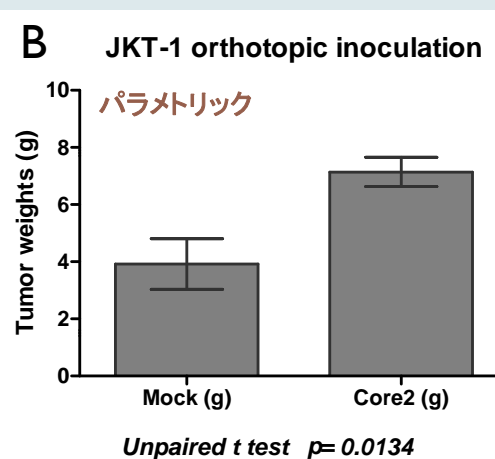
対応のない2群と対応のある2群の意味

- ▶ 「対応のある」「なし」とはどういう意味なのか難しい言葉です。
- ▶ 解りやすく言うと、**同一個体の2種類の観測値を比較検定しているかどうか**、です。していれば「対応がある」ことになります。
 - ▶ A 対応のある2群の例:精子にある薬剤を入れて前後で運動が改善するかを見た実験 (Hatakeyama S, et al. J Urol,2008)
 - ▶ B,C 対応のない2群の例:精巣腫瘍細胞をマウスに植えて大きさを比較した実験 (Hatakeyama S, et al. Int J Cancer, 2008)

対応のある2群の例



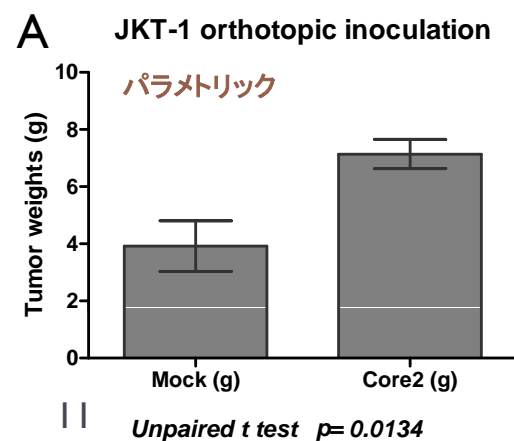
対応のない2群の例(同じデータを2つの方法で解析)



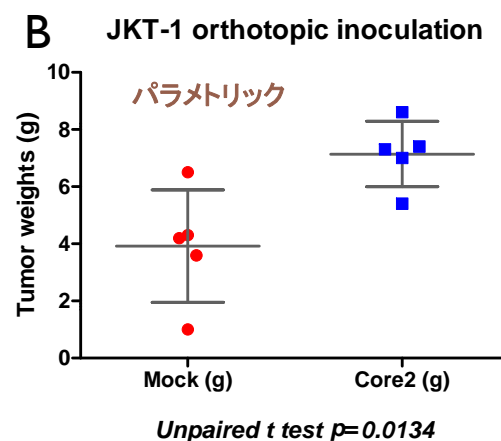
データの表記法について

- ▶ 平均、標準偏差(SD)は正規分布の用語であり、(A)のように棒グラフにエラーバーを表記する場合は集団は正規分布する、という意味なので、パラメトリックのt testが適切です。
- ▶ データのばらつきも表現したいときは(B)のように点グラフにして平均とSDを表示します。
- ▶ データのばらつきが大きく、ある異常値に平均が大きく影響を受けるときは中央値を使います。このときはノンパラ解析をします。
- ▶ 下図の例はどちらでも有意差があり、おそらくnを増やせば正規分布する集団となることが示唆されますが、n=5なので、点グラフ、ノンパラ解析のMWU test(C)が適切です。

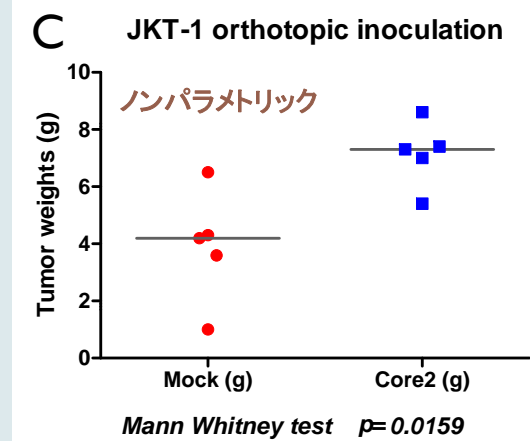
棒グラフのパラメトリック



点グラフのパラメトリック



点グラフのノンパラメトリック



対応のない2群の比較検定

- ▶ 独立した2群のデータに有意差があるか？(棒や点グラフが適切)
- ▶ **Parametric: Student t-test** : スチューデントのt検定
 - ▶ 平均値を比較して検定します。Excel関数で計算可。平均値とSDの棒グラフで表記します。nが多く、ばらつき(2群の分散が一緒)が均一なとき使えます。
- ▶ **Non-parametric: Mann-Whitney's U test** : マン・ホイットニ検定(MWU)
 - ▶ 中央値を比較して検定します。Excelマクロで計算可。中央値と分布図の点グラフで表記します。nが少なく、ばらつき(2群の分散が一緒)が異なるとき使います。正規分布の適合性が面倒くさいときは、とりあえずこっちで計算できます。

Mann-Whitney's U testを使うとき

- ▶ MWU testは出番が多いのでここで解説。
- ▶ MWU testは、母集団の分布がわからない場合に、データの分布形態を問わずに使うことができる方法です。
- ▶ パラメトリックなデータに対してノンパラを使っても問題はないようです。
 - ▶ MWUはt-testも包括して解析できる方法です。
 - ▶ ただし、データが正規分布とみなすことができる場合は、t-testのほうが、有意差が出やすいようです。
- ▶ Mann-Whitney's U testで、「有意差あり」なら「確実に有意差がある」と言えるようです。
- ▶ しかし、MWUで「有意差なし」でもt-testで有意差が検出されることがあるので、そういう場合は、母集団の正規分布の検討が必要です。

対応のある2群の比較検定

- ▶ 同一個体に、ある刺激による変化(=差)に有意差があるか？(折れ線グラフが適切)
- ▶ **Parametric: Paired t-test : 対応のあるt検定**
 - ▶ 対応するデータの差の平均値が0からどの程度偏っているかを検定する方法です。Excel関数で計算可。nが多いときには、「対応するデータの差が正規分布」でなくても、使うことができます。極端な値や離散値であり、明らかに前提条件(正規分布に従う連続変数)から離れている場合を除いて、問題が生じることは少ないようです。
- ▶ **Non-parametric: Wilcoxon signed-rank test : ウィルコクサン符号付順位検定**
 - ▶ データの分布形態を問わずに使うことができます。データの分布形態を問わずに使うことができます。しかし、データが正規分布みなすことができる場合は、Paired t-testのほうが、有意差が出やすいようです。n>6は必要。正規分布の適合性が面倒くさいときは、とりあえずこっちで計算できます。

解2乗検定： χ^2 test (chi-square test)

- ▶ 2群間が0-1型の(あり、なし)データの場合、 χ^2 testを用います。
 - ▶ 男女比(男=1、女=0)や免疫染色の結果(陽性=1、陰性=0)など。
- ▶ 2x2分割表に記載できるデータです。
- ▶ Excelマクロでも可能だし、Webでも公開プログラムがあります。
- ▶ お手軽統計マクロ集 Stat macros for Excel (Excel2007でもOKでした)
 - ▶ <http://sci.kj.yamagata-u.ac.jp/~columbo/Stat/>
- ▶ 多機能**WEB** 計算機
 - ▶ http://aoki2.si.gunma-u.ac.jp/calculator/chi_sq_test.html

Control群とAST120群の男女比の検定

男女差	女=0	男=1	合計
Control群	39	66	105
AST120群	37	81	118
合計	76	147	223

$p=0.36279$ 、この2群間に男女比の有意差はない

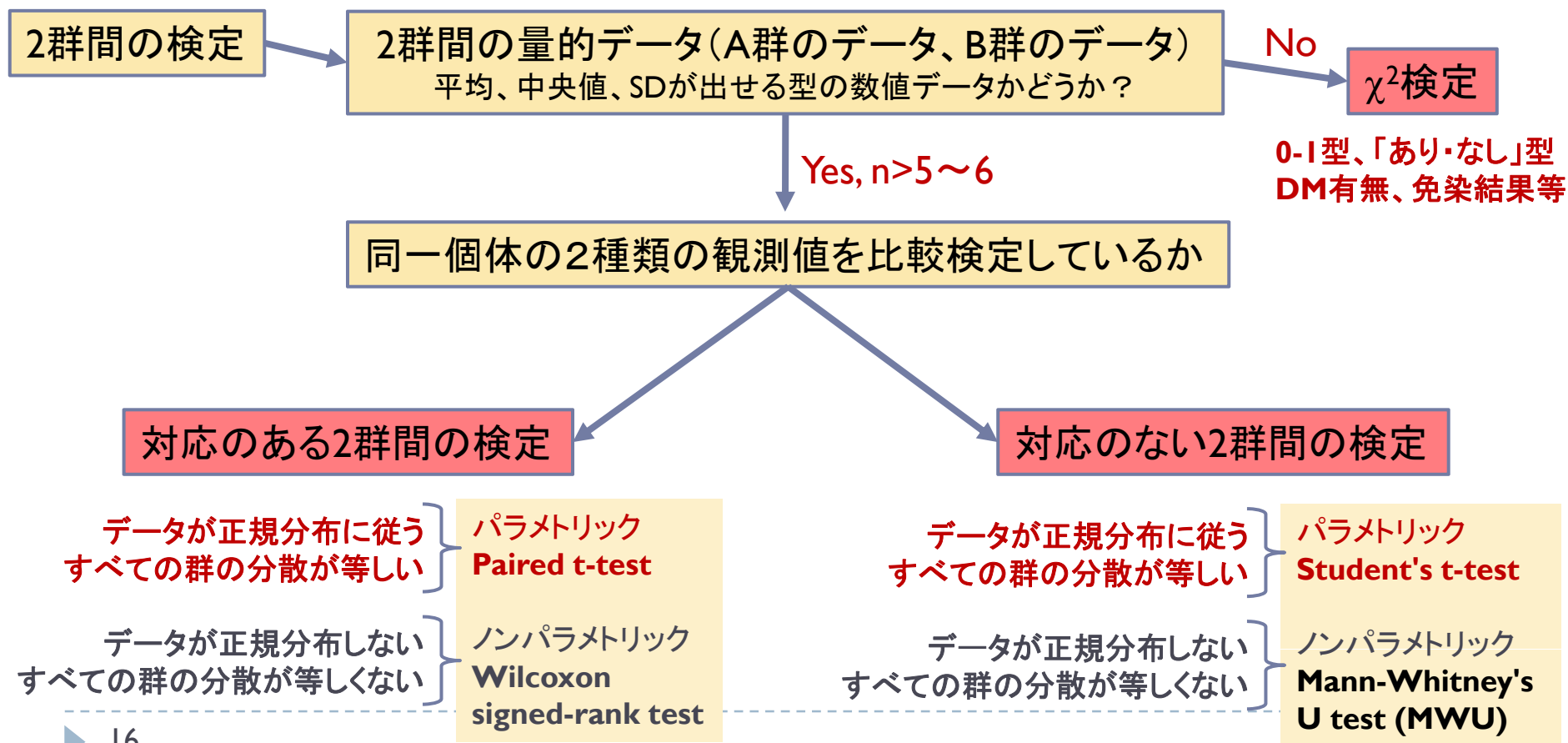
精巣腫瘍におけるStage IとStage II+IIIのC2GnT1免疫性の検定

免疫染色	陰性=0	陽性=1	合計
Stage I	19	9	28
Stage II+III	3	34	37
合計	22	43	65

$p<0.001$ 、この2群間に染色性の有意差はあり
= Stage II+IIIでよく染まっている!

2群間の検定法をまとめると・・・

- ▶ 2群間の検定にはデータの種類に応じた解析法があります。以下に模式図として記載します。



3群間の検定

- ▶ 2群間どうしの検定をそれぞれでやってはいけません。
- ▶ 理由は割愛しますが、有意差が出やすくなるからです。
- ▶ 便宜的にやるとすれば、2群同士の検定を各々やり、そのp値を3倍しても $p < 0.05$ なら、有意差があるとされています。
- ▶ きちんとやるには以下の方法があります。
 - ▶ 対応のない3群間の検定
 - ▶ パラメトリック: **One way ANOVA**
 - ▶ ノンパラメトリック: **Kruskal-Wallis test**
 - ▶ 対応のある3群間の検定
 - ▶ パラメトリック: **One way repeated measures ANOVA**
 - ▶ ノンパラメトリック: **Friedman test**
- ▶ ここではそこまで説明しません。必要なときに調べましょう。

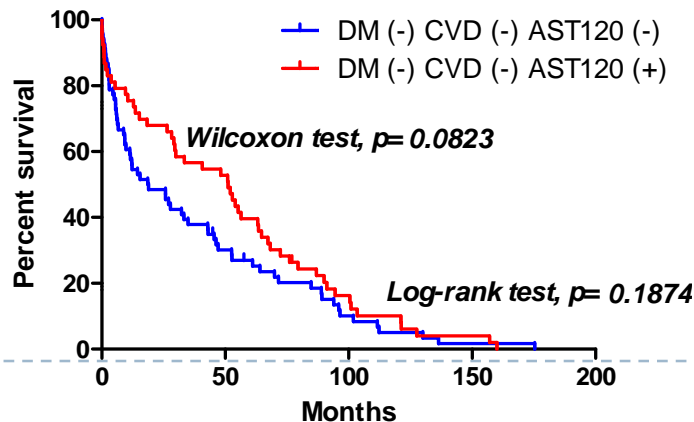
生存分析：Kaplan-Meier法の生存曲線

- ▶ 生存分析は、因子の有無と時間の関係を見ることができる統計法です。
- ▶ Kaplan-Meier法の生存曲線は、ある因子の有無で分けた2群において、死亡までの期間(or 観察打ち切りまでの期間)と、その状態変数(0か1のエンドポイント)を入力すれば作成できます(後述)。
- ▶ 死亡(=1)するまでの時間だけでなく、イベントが発生(=1)するまでの時間(癌再発や脳梗塞発生など)にも応用できます。また、打ち切りが扱えるのが生存分析の利点です。
- ▶ 打ち切り例とはエンドポイントに至っていない追跡症例のことで、たとえば
 - ▶ 観察期間を終わった時点で生存している症例
 - ▶ 他の原因で死亡した症例
 - ▶ 消息不明例、など。
- ▶ 打ち切りが多いと問題があり、観察期間が短い例や、他の原因で死亡した症例の場合には問題ないのですが、消息不明例の場合には死亡の可能性も含み、データの信頼性が低くなることがあります。

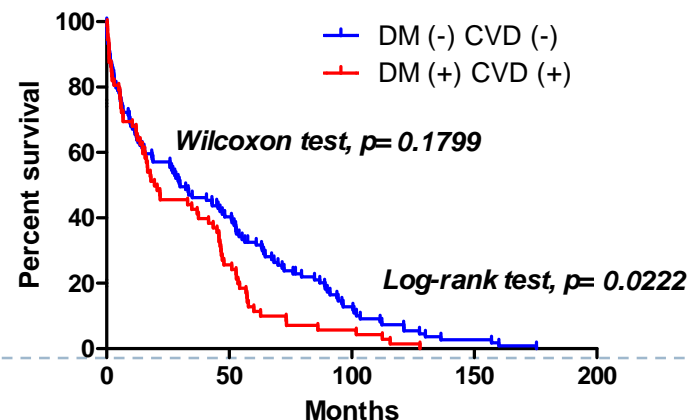
Log-rank testと一般化Wilcoxon検定

- ▶ Kaplan-Meier法において、2群間の差は、Log-rank testか一般化Wilcoxon検定で行われます。
- ▶ Log-rank testは後期の死亡に重みを置き、一般化Wilcoxon検定は早期の死亡に重みを置いて解析しているため、目的に合った解析法を選択します。
- ▶ また、比例ハザード性が成立する場合に、つまり、比較する2群のハザード比がどの時間でも等しいとき、最も検出率が高くなるようです。
- ▶ 難しく言うとグループ間の生存曲線が一定の比率で変化している＝簡単に言うと、Kaplan-Meier法でカーブが交錯していない、ことが必要です。交錯している場合にはその因子は有意にならないことが多いようです。

Survival of HD patients (DM-, CVD-, AST120 -/+)

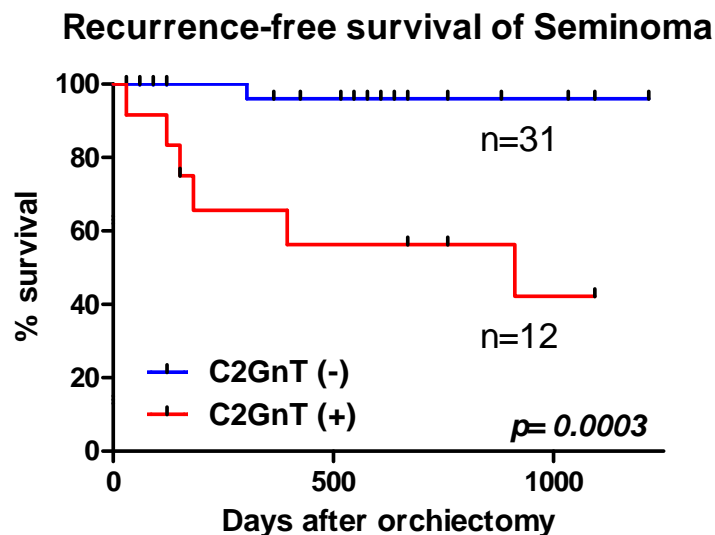


Survival of HD patients (DM +/-, CVD +/-)



データの入力の仕方

- ▶ GraphPad Prism[®]における入力法を示しますが、基本的に同じ感じですが、
- ▶ この場合、精巣腫瘍Stage I 患者の術後再発をイベント発生=1とし、C2GnT1免疫染色の(+, -)で群分けしています。
- ▶ 明らかにC2GnT1陽性例で再発が多い、といえます。



X	A	B
Days after orchiectomy	C2GnT (-)	C2GnT (+)
X	Y	Y
121.6	0	
1094.4	0	
1094.4	0	
1094.4	0	
1094.4	0	
30.4	0	
760.0	0	
1094.4	0	
1094.4	0	
1094.4	0	
1094.4	0	
1094.4	0	
1094.4	0	
304.0	1	
30.4	0	
60.8	0	
608.0	0	
91.2	0	
1033.6	0	
1216.0	0	
1094.4	0	
881.6	0	
668.8	0	
30.4	0	
638.4	0	
608.0	0	
577.6	0	
547.2	0	
516.8	0	
425.6	0	
425.6	0	
364.8	0	
1094.4		0
1094.4		0
1094.4		0
395.2		1
121.6		1
182.4		1
152.0		0
152.0		1
912.0		1
668.8		0
760.0		0
30.4		1

多変量解析 (Multivariate analysis)

- ▶ 「多くの個体について、2つ以上の測定値(身長や体重、年齢、病期、採血値など)がある場合、これらの変数の相互関連を分析する方法の総称」です。
- ▶ 10種類以上の方法があり、データの様式により使い分ける必要があります。
- ▶ 従属変数:yとは結果の値です。例:点数、生死の有無、転移の有無など
- ▶ 独立変数:xとは結果:yに影響を及ぼすと考えられる因子です。

手法 (一部抜粋)	独立変数(x)		従属変数(y)	
	質的データ	量的データ	質的データ	量的データ
重回帰分析	(一部可能)	複数		単数
判別分析		複数	(0-1)の2値型	
ロジスティック回帰分析	複数	複数	(0-1)の2値型	
比例ハザード分析	複数	複数	(0-1)の2値型	
分散分析	複数			単数
主成分分析		複数		
因子分析		(複数)		複数
クラスター分析		複数		

多変量解析の用語

- ▶ 独立変数: x 、従属変数: y という言葉がでてきます。
 - ▶ 独立変数: x とは、学歴、TNM分類、ステージなど結果: y に影響を与える因子のことをさします。
 - ▶ 従属変数: y とは、合計点数、生存の有無、転移の有無など、 x の影響による結果の値、結果の状態をさします。
 - ▶ これらの x と y は知りたい関心に応じて解析者が選ぶものです。
- ▶ 結果の値(従属変数: y)に対して複数の因子(独立変数: x)の影響を知りたい場合に多変量解析を使います。
- ▶ 解析法はデータの様式により使い分けます。
- ▶ 主に使うのは(Cox回帰)比例ハザード分析、ロジスティック回帰分析、重回帰分析などです。

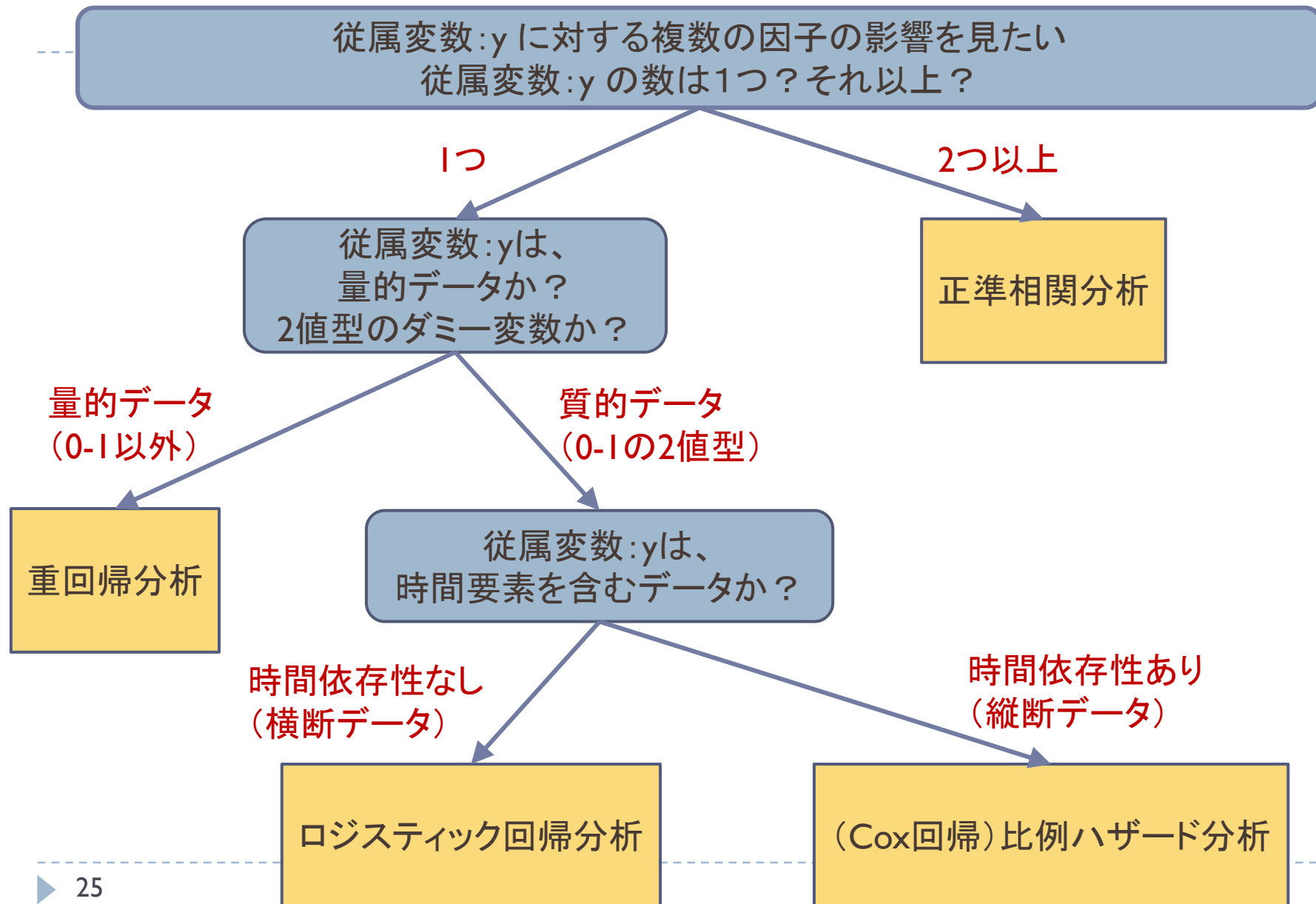
多変量解析の使い分け

- ▶ 時間的要素を考慮しなければならず、従属変数が0-1の2値型の場合は(Cox回帰)比例ハザード分析です。
- ▶ 時間的要素がなく、従属変数が0-1の2値型の場合はロジスティック回帰分析です。
- ▶ 時間的要素がなく、従属変数が点数、身長、採血値などの量的データ、独立変数も量的データの場合は重回帰分析です。
- ▶ という具合に、データの様式により使い分けます。これ以上の説明は成書を参照してください。私も説明不可...

データ尺度の扱い方：質的と量的データ

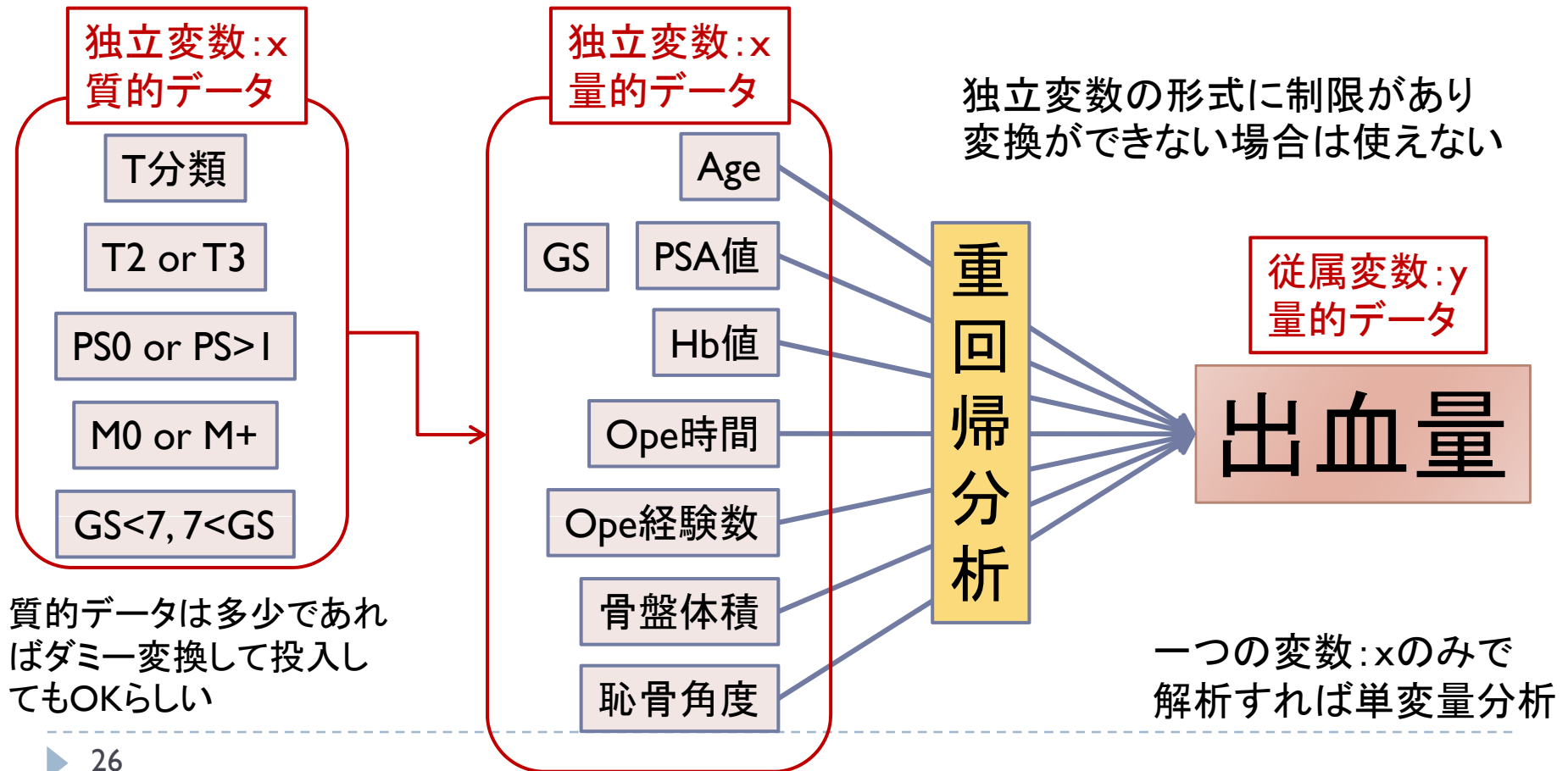
- ▶ **名義尺度(質的データ=カテゴリーデータ)**
 - ▶ 質的データとは男=1、女=0や生存=0、死亡=1などダミー変数へ変換したデータをさす。カテゴリーデータとも言う。数値の計算は意味を持たない。
- ▶ **順序尺度(質的データ=カテゴリーデータ)**
 - ▶ 数値が大小関係のみを表す。T分類でT1~4の大小関係が $1 < 2 < 3 < 4$ と保障されている時、T1=1、T2=2、T3=3、T4=4と割り当てれる。数値の計算には意味がなく、順序にのみ意味がある。
- ▶ **間隔尺度(量的データ)**
 - ▶ 測定対象における量の差を表す尺度。例として、年齢、温度など。
- ▶ **比率尺度(量的データ)**
 - ▶ 間隔尺度に似ているが、原点(0値)が定まっているものをさす。長さcm、重さkg、時間minなどである。
- ▶ 尺度の扱い方で意味が変わる(測定者次第です)
 - ▶ A:鉛筆、B:筆、C:万年筆としたとき、長さをA=16cm、B=15cm、C=14cmとした時は比率尺度、長い順にA=1、B=2、C=3、としたら順序尺度、名前でA=1(鉛筆)、B=2(筆)、C=3(万年筆)としたら名義尺度である。年齢も年代(10代、20代...)とするとカテゴリーとなり質的データとなる。
- ▶ 「名義と順序」尺度を質的データ、「間隔と比率」尺度を量的データとして扱う

解析法の選択法：Cascade Figure



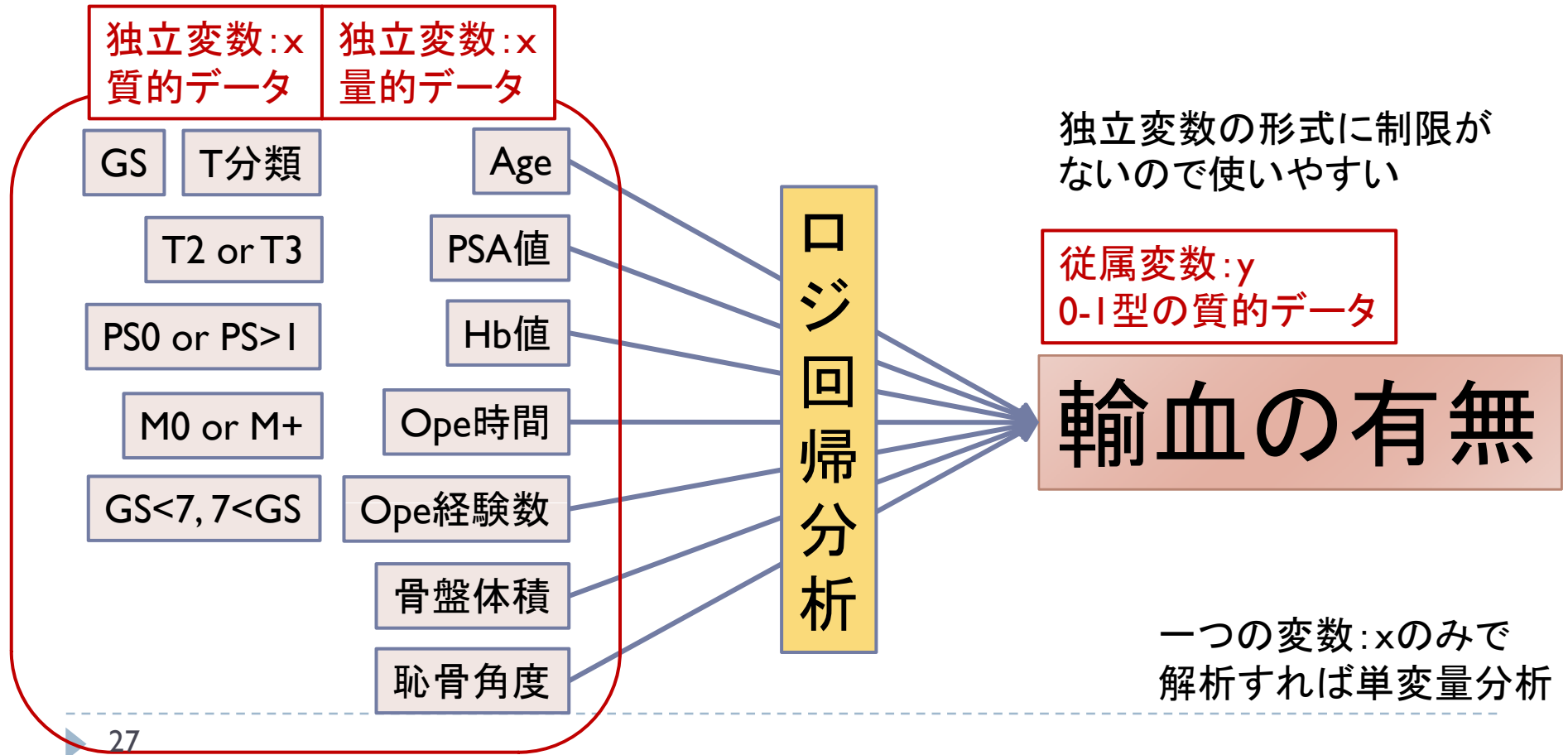
重回帰分析:前立腺癌編

- ▶ 1つの従属変数: y (量的データ)に対して複数の独立変数: x (量的データ)の影響度合いを解析する方法



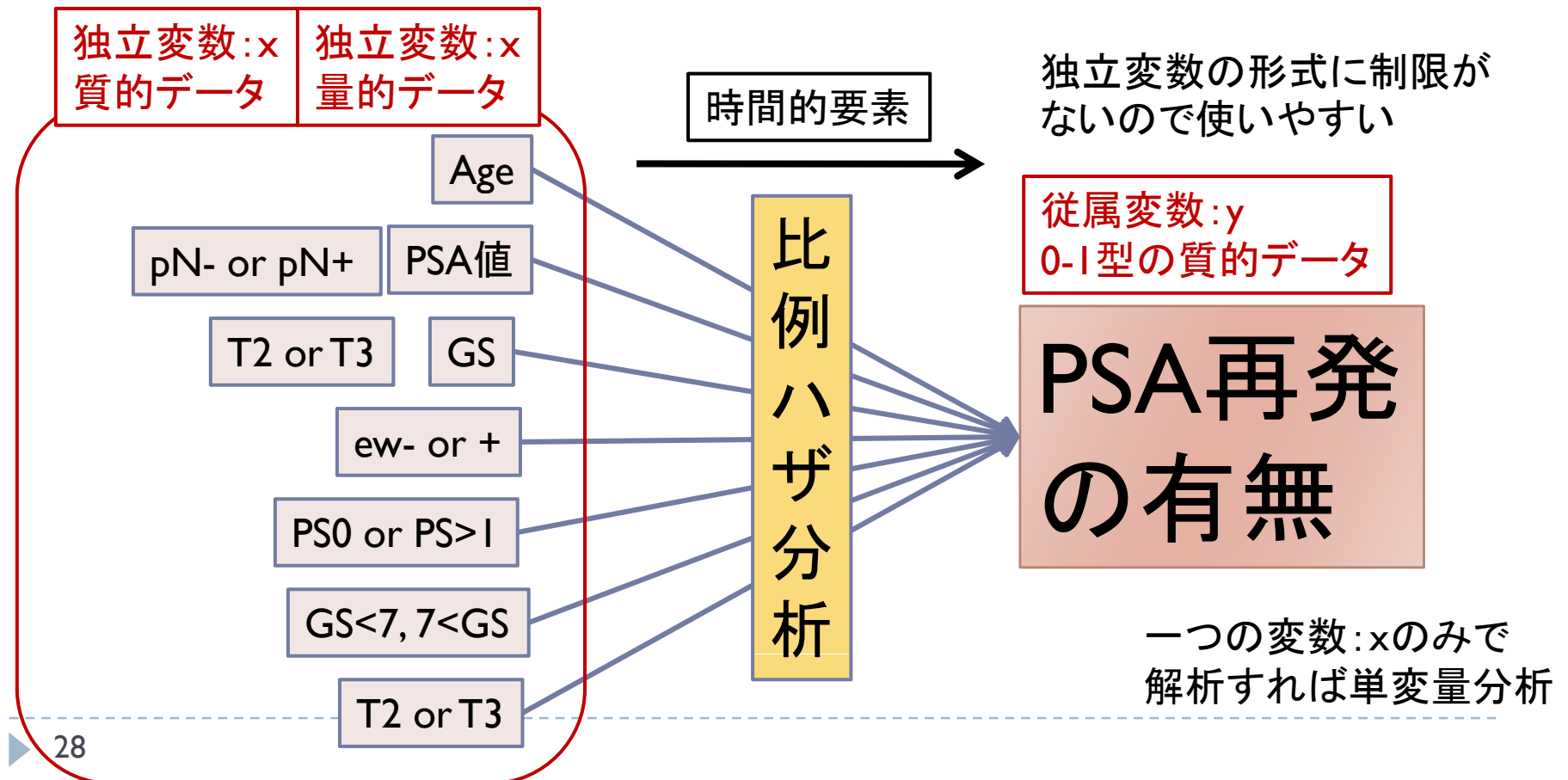
ロジスティック回帰分析:前立腺癌編

- ▶ 1つの従属変数: y (0-1型データ)に対して複数の独立変数: x (質・量的データ)の影響度合いを解析する方法



Cox回帰比例ハザード分析:前立腺癌編

- ▶ 従属変数: y (0-1型データ): イベントが起こった群(1)と起こらない群(0)の2群: に対して、**時間的要素も考慮**して複数の独立変数: x (質・量的データ)の影響度合いを解析する方法



単変量と多変量の使い分け

- ▶ 多変量の独立変数: x は何でもかんでも投入すればいい訳ではない。「なるべく少ない変数: x を投入」が原則。
- ▶ よくある手法としては、まずは単変量解析で独立変数: x 1つ1つの有意差を検定。
- ▶ その後、有意な独立変数: x 数個を多変量解析に投入する。

▶ 例: 透析導入を遅らせる因子の解析(後ろ向き観察研究)
Cox回帰比例ハザード分析

因子: x	ハザード比	95%CI	P value
Gender	1.115	0.843 - 1.474	0.447
Age	0.990	0.978 - 1.003	0.128
DM	0.831	0.634 - 1.089	0.180
CVD	1.179	0.902 - 1.541	0.277
ACEI/ARB	1.343	1.012 - 1.783	0.041
AST120	1.467	1.116 - 1.93	0.006

因子: x	ハザード比	95%CI	P value
ACEI/ARB	1.275	0.957 - 1.698	0.097
AST120	1.415	1.073 - 1.867	0.014

Winner!

95% CIの意味（オッズ比、ハザード比）

- ▶ 95%の確率で母集団の平均値が含まれているような範囲を95%信頼区間(95% CI)という
- ▶ ロジスティック分析ではオッズ比、比例ハザード分析ではハザード比という言葉がでてきます。
- ▶ オッズというのは、事象がどのくらい確実に起こるかの度合いを表現する方法で(詳しくは割愛)、ある疾患などへの罹りやすさを2つの群で比べる統計学的な尺度となります。
- ▶ オッズ比やハザード比が1とは、ある疾患への罹りやすさが両群で同じということであり、1より大きいとは、疾患への罹りやすさがある群でより高いことを意味します。逆に比が1より小さいとは、ある群において疾患に罹りにくいことを意味します。
- ▶ 信頼区間に1が入るということは、その比率が1 = 同じということもありうる、という意味になるので、有意差はなくなります。



この資料はこんな本を参考に作成しました



臨床研究初心者のためのやっぱり わかりにくい臨床研究デザイン

その簡単な理解のための要点集

臨床研究はデザインですべてが決まる

- ▶ 臨床研究デザインの型は偉い先人のおかげですでに確立しています。我々はそれを選ぶだけです。たとえば、
 - ▶ 観察するのか、介入するのか
 - ▶ 過去にさかのぼって調べるのか、これから調べだすのかなどなどさまざまあります。
- ▶ また、自分が組む組まないにかかわらず、臨床研究デザインを知ることは論文を読むときに深い理解ができるようになります。
- ▶ 他人の仕事がいい仕事なのか解るためにも、基本的なことだけでも理解しましょう。統計よりは解りやすいです。

観察研究と介入研究

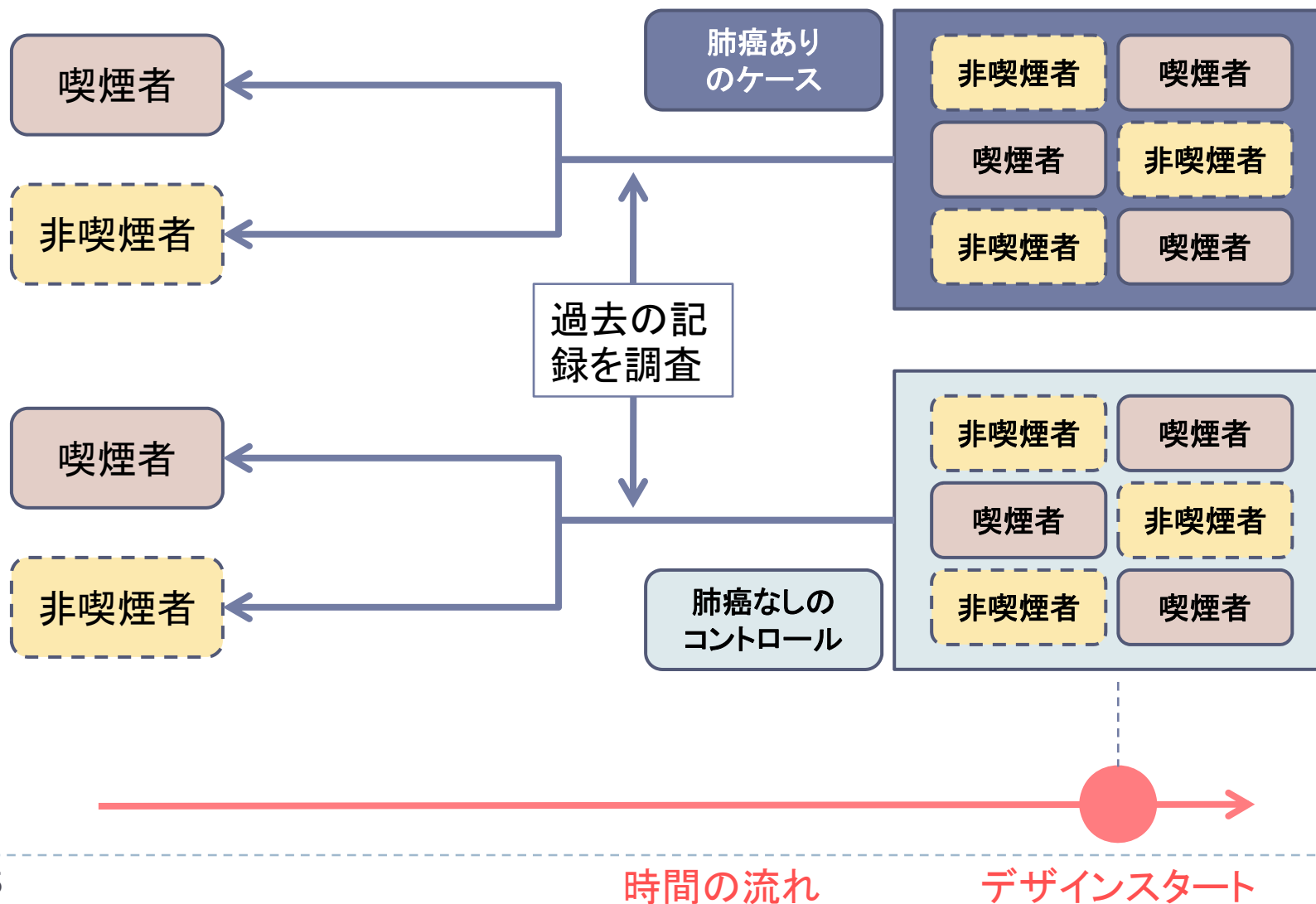
- ▶ 大きな分類として観察か、介入か、に分けられます。じっと見つめて観察するだけか、何か薬を飲ませて介入するかの違いです。
- ▶ 観察研究は仮説を形成するのに向いている、介入研究は仮説を検証するのに向いています。
- ▶ 観察研究はやりやすい利点がありますが、こじつけが可能な点からEvidence Levelは低くなります。
- ▶ 介入研究は比較試験です。最強なのはランダム化比較試験(RCT)ですが、そう易々とできるものではありません。NEJMなどでは1000人規模でのRCTの結果が華々しく一世を風靡しています
 - ▶ 今はこれをやらないと効果を語れない時代になっています。

観察研究	介入研究
横断研究(時間経過なし)	クロスオーバー研究(前向き)
症例対照研究(後ろ向き) (ケースコントロール研究)	ランダム化比較試験(前向き)
コホート研究(前向き)	

横断研究のエッセンス

観察研究	Evidence Level: 記載なし
特徴	現時点でのデータを集めるタイプ 時間経過を伴わない
目的	現状把握ができる 何らかの因果関係が見いだせる
利点	長期の追跡がいらないので簡単、 気軽にできる、お金がかからない
難点	因果関係の検証はできない 思いこみがバイアスになる可能性あり 医学研究には不向き
例	内閣支持率、国勢調査、 インフルエンザの感染率、日本人の平均寿命、 etc...

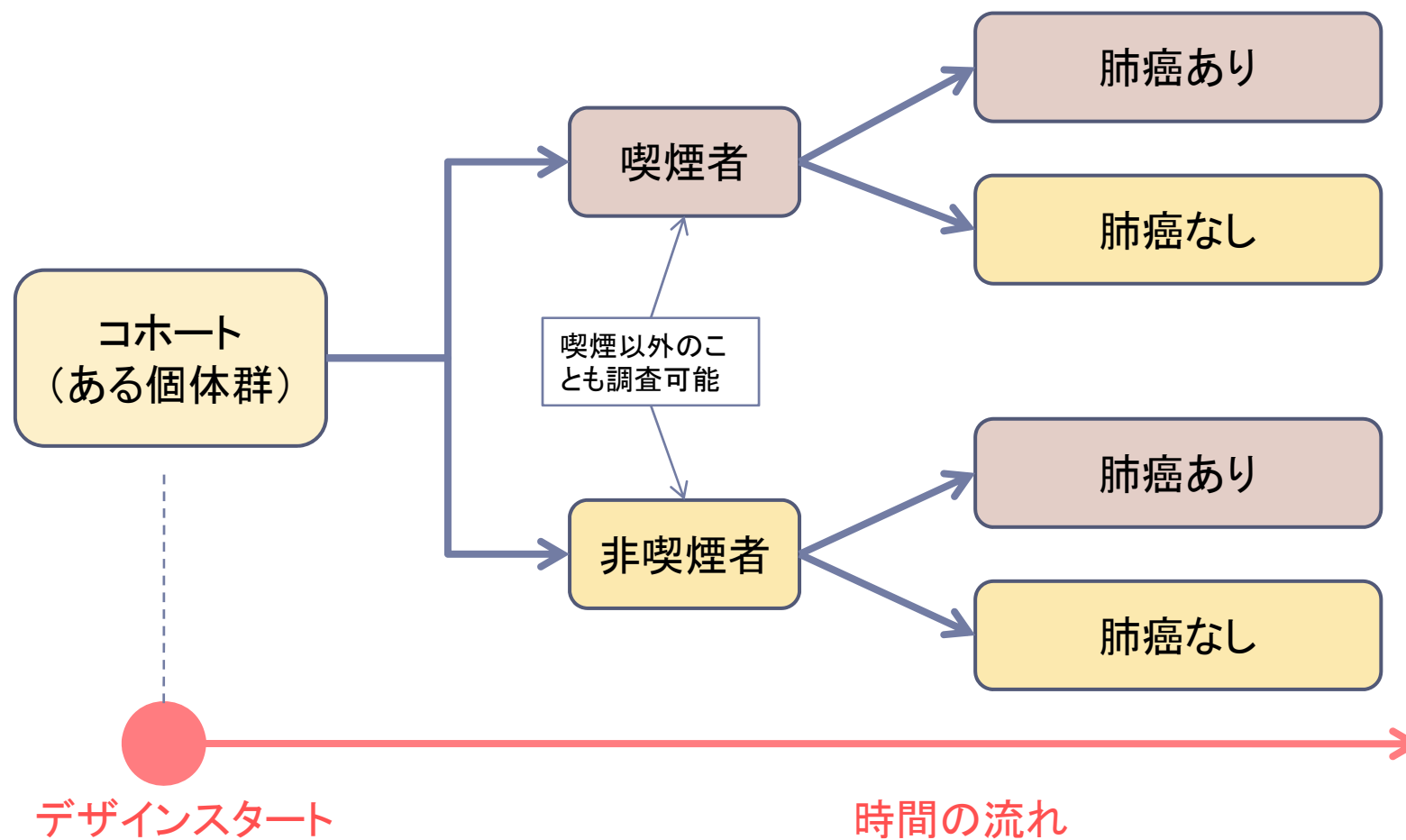
ケースコントロール研究（後ろ向き・観察研究）



ケースコントロール研究のエッセンス

観察研究	Evidence Level: III~IV
特徴	現時点の患者に対し、その原因を過去にさかのぼって調査する(後ろ向き)
目的	原因不明な因果関係を見いだす
利点	カルテを見返すだけなので簡単、気軽にできる、お金がかからない
難点	過去の記録に頼るしかなく、過去のカルテ記載にバラツキがあるとアウト コントロールの選択にバイアスがかかる可能性あり、結果をこじつけることができる
例	癌の原因、まれな疾患の原因究明、コホートやRCTを組むための動機付け

コホート研究（前向き・観察研究）

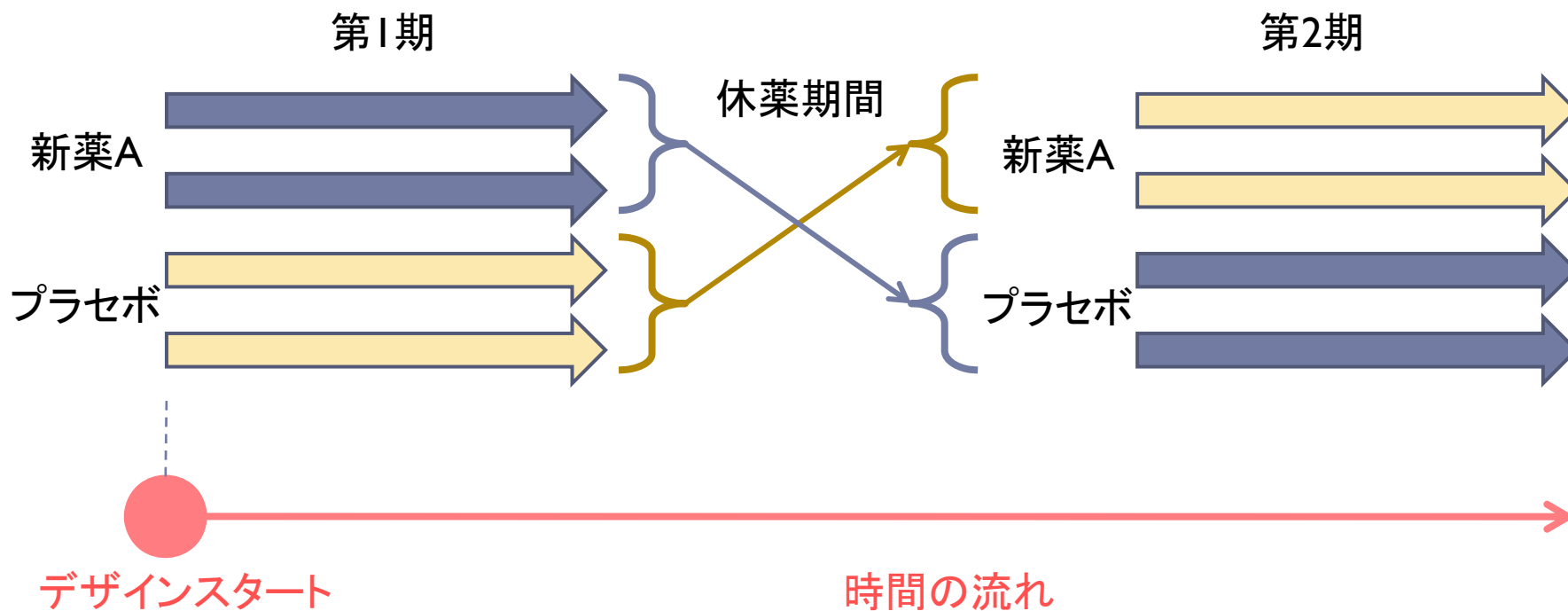


コホート研究のエッセンス

観察研究	Evidence Level: III~IV
特徴	ある個体群を対象に、時間の流れに従って追跡調査をしていく観察研究(前向き)
目的	特定の因子がある病気のRisk Factorかどうかを見いだす。
利点	広く情報を集めることができる。倫理的に安全である。ケースコントロールと比してバイアスが少ない。
難点	時間もかかるしお金がかかる。患者の脱落がおこる。病気になったかどうかわからないことがある。長いので調査の質を保つのが難しい。結果のこじつけが可能。
例	癌などの疾患の原因究明、RCTを組むための動機付け

クロスオーバー研究（前向き・介入研究）

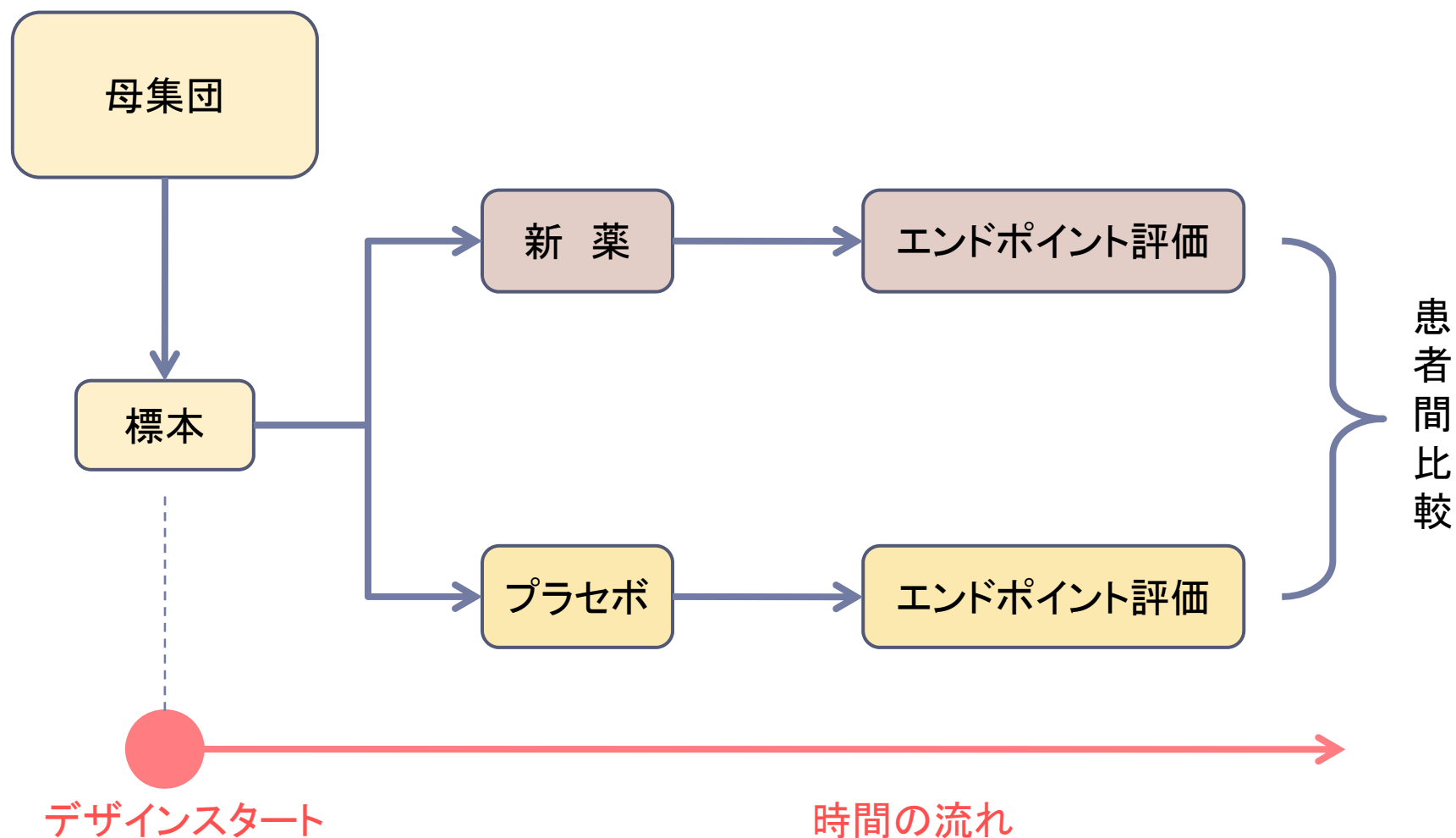
Good; サンプル数が少なくても数が稼げる
Bad; 治る病気には使えない



クロスオーバー研究のエッセンス

介入研究	Evidence Level: II~III
特徴	比較したい介入を期間を入れ替えて調査する介入研究(前向き)
目的	個人差の大きい因子の調査に効果的。新薬の第1相試験でよく使う。
利点	標本数が少なくて済む。患者内比較なので誤差が少ない。説得力がある。
難点	治る病気には使えない。死亡の調査には使えない。Washoutの時間が必要。持ち越し効果があるとバイアスになる。
例	新薬開発の第1相試験(副作用のチェック)

ランダム化比較試験（前向き・介入研究）



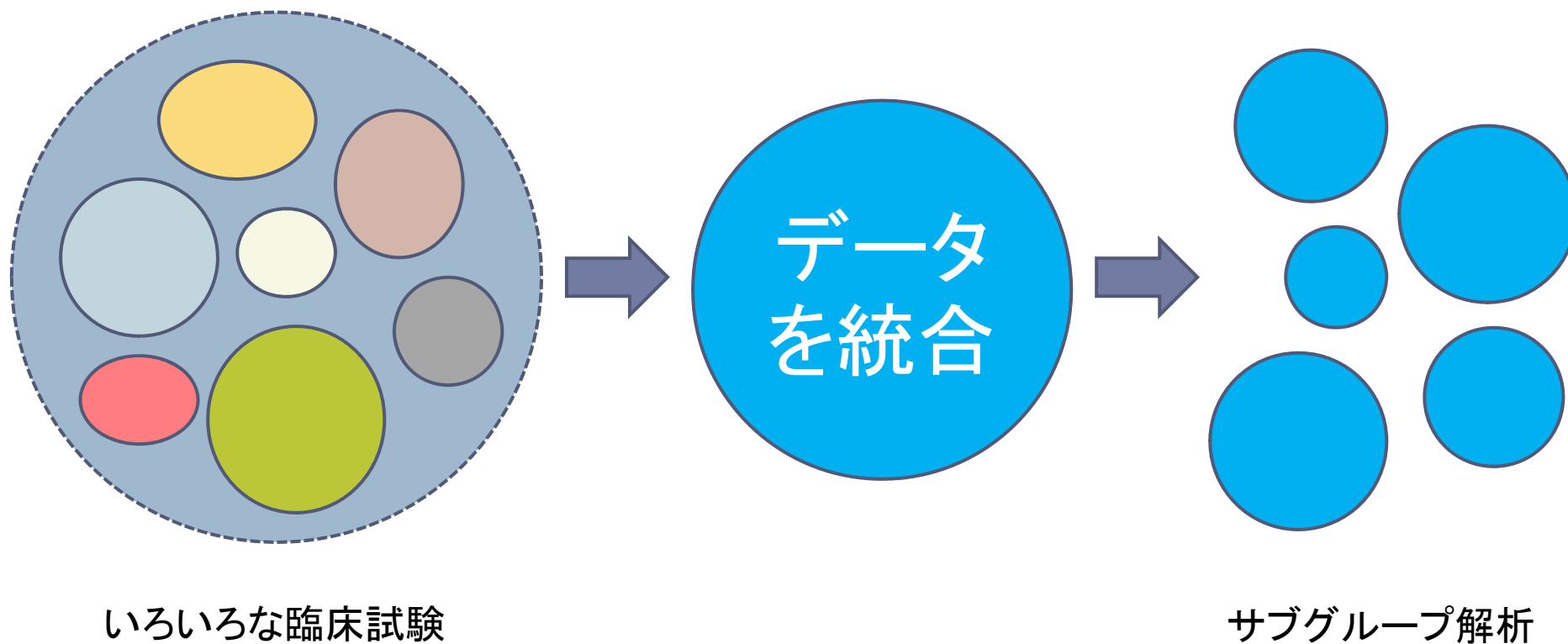
ランダム化比較試験のエッセンス

介入研究	Evidence Level: I~II
特徴	比較したい介入を2つのグループにランダムに分けて調査する介入研究(前向き)
目的	治療の効果を検証するのに最適である
利点	統計分析に非常に強い
難点	コストがかかり過ぎる。ランダム化やマスク化に手間がかかり過ぎる。ベストとは限らない。介入研究に共通する倫理的問題が大きい。
例	新薬開発の第3相試験(効果のチェック)など

メタアナリシス

- ▶ 過去に独立して行われた臨床試験のデータを掘りなおしてまとめて解析する方法です。生データを使ってやることもできるし、代表値(症例数、平均値、SDなど)だけでも可能です。
- ▶ データさえそろえば比較的簡単でEvidence Levelは高いのですが、限界もあります。
- ▶ データ、方法論、結果の均一性、同質性の点検が必須
- ▶ 過去のデータのまとめなので「後ろ向き」である
- ▶ 後ろ向きは、都合のいい論文を集め、後付け解析を100もやって、都合のいいデータだけを論文にできてしまう、という欠点があります。
- ▶ 弊害をなくすため「前向き」のメタアナリシスもありますが、WHOと国際高血圧学会主導というレベルでしかできないのが現状です。

メタアナリシスのイメージ



いろいろな臨床試験

サブグループ解析