

医学統計勉強会

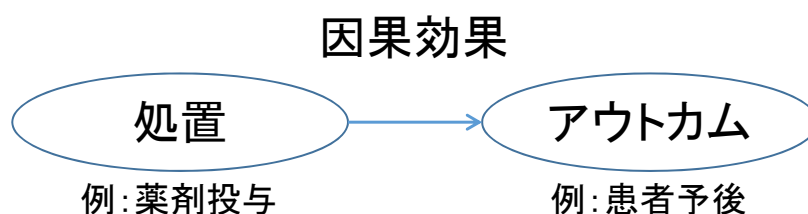
東北大学病院循環器内科・東北大学臨床研究推進センター 共催

東北大学大学院医学系研究科EBM開発学寄附講座

宮田 敏

無作為化比較試験

新しい処置 = 医学的介入の因果効果の検証



「処置」と「アウトカム」は、様々な交絡因子（予後因子）の影響を受ける。

無作為化比較試験 (Randomized Controlled Trial, RCT) では、介入のランダムな割り付けで予後因子を均等化する。

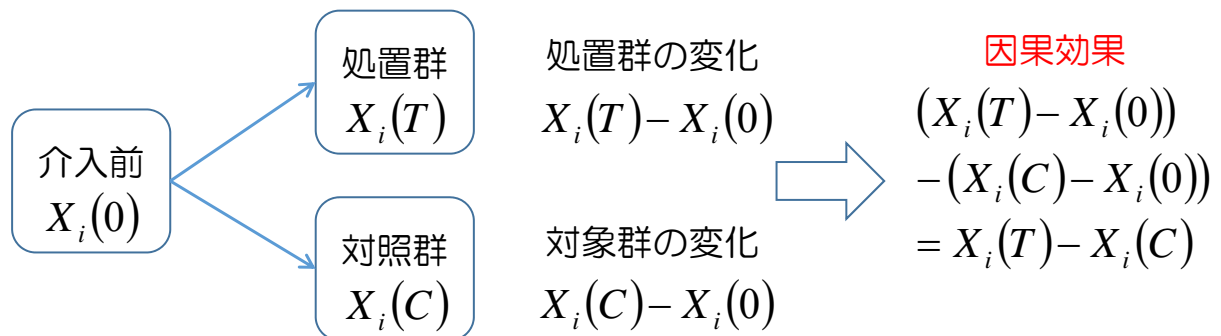
いま、ある介入を測る尺度として X という検査値があるとする。第 i 番目のサンプルに対して、

$X_i(0)$: 介入前の検査値

$X_i(T)$: 処置群における検査値

$X_i(C)$: 対照群における検査値

とする。このとき、介入の因果効果は以下の通り。



いま、処置群のサンプル数を n_T 、対照群のサンプル数を n_C とすれば、介入による処置群、サンプル群の平均的な変化は、以下の通り。

サンプル全体の因果効果：

$$\frac{1}{n_T} \sum_{i=1}^{n_T} (X_i(T) - X_i(0)) - \frac{1}{n_C} \sum_{i=1}^{n_C} (X_i(C) - X_i(0))$$

$$= \frac{1}{n_T} \sum_{i=1}^{n_T} X_i(T) - \frac{1}{n_C} \sum_{i=1}^{n_C} X_i(C) = \bar{X}(T) - \bar{X}(C)$$

問題点：

現実には、同じサンプルを同時に処置群と対照群に割り付けることは出来ない。 $X_i(T)$ と $X_i(C)$ を同時に観察することはできず、サンプル全体の因果効果 $\bar{X}(T) - \bar{X}(C)$ は定義できない。

$x_i(T)$ と $x_i(C)$ を同時に観察することはできないため、サンプルを最初から、処置群と対照群に分割する。

ただし、それぞれのサンプルは**交絡因子 (confounding factor)** の影響を受けるため、処置群と対照群には**無作為 (randomize)** に割り付ける。

無作為割り付けにより、介入の有無以外の因子については、偶然の誤差を除く質的な差が出来ないようにする。

無作為化比較試験 (Randomized Controlled Trial, RCT)

- 新しい処置を受ける群 + 対照群 (control)
- 処置群と対照群の割り付けは、無作為割り付け。(randomization)
- ヒトを対象とする場合、情報開示と文書による同意。(informed consent)

無作為割り付けにより、**既知**および**未知**の交絡因子に関して、処置群と対照群が確率的な誤差を除いて**同等**。

観察研究では、無作為割り付けが可能とは限らない。

- 臨床では状態の悪い患者さんに、優先して投薬。
- 割り付けの基準はときに不明確、不可解。
- 喫煙など有害な習慣。

無作為化の方法：

- 完全無作為化法
- 同数に割り付ける無作為化法
- 層別無作為化法
- 最小化法

参考文献：丹後 俊郎「無作為化比較試験—デザインと統計解析 (医学統計学シリーズ)」朝倉書店 (2003/08)
ISBN-10: 4254127553

臨床的同等性と非劣性

一般に統計的仮説検定においては、**帰無仮説**と**対立仮説**の二つの仮説が置かれます。帰無仮説は、通常「二群の平均は等しい（有意差がない）」とか、「係数（パラメター）の値は0に等しい」といった**ゼロ仮説 (null hypothesis)**になります。これに対して対立仮説は、「二群の平均は等しくない」「係数は0に等しくない」と言う**ノンゼロ仮説**になります。

帰無仮説を棄却することは、「統計的な有意差あり」を意味しますが、その差が臨床的に意味があるかは別問題。

逆に、帰無仮説が棄却されないことを持って、二群の間は同等であると主張するのは**ナンセンス**。

(サンプル数を減らせばp値は大きくなる ⇒ 帰無仮説は棄却されにくくなる ⇒ 意図的に帰無仮説を棄却せず同等性が主張できてしまう? ナンセンス)

1. 優越性 $H_0 : \delta \leq \Delta$ vs. $H_1 : \delta > \Delta$
2. 非劣性 $H_0 : \delta \leq -\Delta$ vs. $H_1 : \delta > -\Delta$
3. 同等性 $H_0 : (\delta \leq -\Delta) \cup (\delta \geq \Delta)$ vs. $H_1 : (\delta > -\Delta) \cup (\delta < \Delta)$

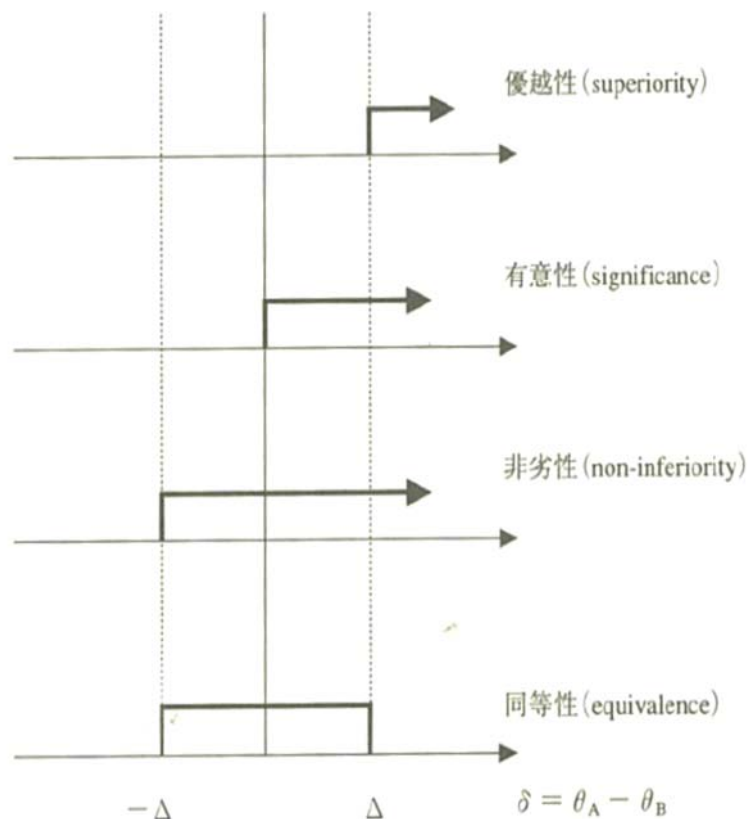


図 5.1 統計的有意性, 優越性, 非劣性, 同等性の定義

Take Home Message

1. 因果効果と交絡因子
無作為化比較試験
2. 無作為化の方法
 - i. 完全無作為化
 - ii. 同数に割り付ける無作為化
 - iii. 層別無作為化
 - iv. 最小加法
3. 臨床的同等性と非劣性

参考文献

丹後 俊郎「無作為化比較試験—デザインと統計解析 (医学統計学シリーズ)」朝倉書店 (2003/08) ISBN-10: 4254127553

木原雅子 (著, 翻訳), 木原正博 (翻訳)「医学的研究のデザイン -研究の質を高める疫学的アプローチ- 第3版」メディカルサイエンスインターナショナル; 第3版 (2009/2/28) ISBN-10: 4895925838

上記2冊は、「サンプルサイズ的设计」についても参考になります。