

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

“Data! data! data!” he cried impatiently. “I can't make bricks without clay.”

From The Adventure of the Copper Beeches, The Adventure of Sherlock Holmes.

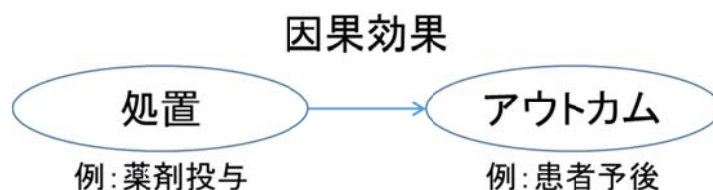
「データ！データ！データ！」ホームズはいらいらして叫んだ。「粘土が無ければレンガは作れない」

第8回 無作為化比較試験

1. 因果効果と交絡因子

今回の講義では、前回に引き続き「無作為化比較試験」を取り上げます。まず、前回の講義資料を再掲し、概念を復習します。

医学において新規薬剤が開発されたり、新たな手術技法が考案されたりしたとき、これらの新しい**処置** (= **医学的介入**) の**因果効果**を検証するための研究が行われます。



通常「処置」と「アウトカム」は、様々な**交絡因子** (= **confounding factor**, **予後因子**、**背景因子**、**共変量**) の影響を受けるため、処置を行った対象だけを検討 (**single arm**) してもアウトカムに対する効果は分かりません。因果効果の検証のための方法として、**無作為化比較試験 (Randomized Controlled Trial, RCT)** と呼ばれる方法があります。RCTにおいては、

- 新しい**処置を受ける群** (**treatment group**) と共に、標準的な処置 (あるいはプラセボ) を受ける**対照群** (**control group**) を置く。 (**control**)
- 処置群と対照群の割り付けは、**無作為割り付け**による。 (**randomization**)
- ヒトを対象とする場合、試験について十分な情報開示を行った上で、被験者から文書による同意を得る。 (**informed consent**)

RCT では、処置群と対照群の無作為割り付けを行うことにより、処置群と対照群における処置の有無以外の要因は、全て偶然の誤差によるものと解釈出来ます。このことで交絡因子の影響を除き、真の因果効果のみを検証することが出来るようになります。

因果効果とは

いま、介入の効果を計る尺度として X という検査値があるとします。第 i 番目のサンプルの、介入前の検査値を $X_i(0)$ とします。この第 i 番目のサンプルが処置群に割り付けられ介入を受けた場合と、対照群に割り付けられ介入を受けなかった場合の効果を、それぞれ $X_i(T)$, $X_i(C)$ とします。このとき、それぞれの群における、介入の有無の効果は

$$\begin{cases} \text{処置群} : X_i(T) - X_i(0) \\ \text{対照群} : X_i(C) - X_i(0) \end{cases}$$

と書くことが出来ます。結局、第 i 番目のサンプルの対照群に対する処置群の「因果効果」は、以下のようになります。

$$\text{因果効果} : (X_i(T) - X_i(0)) - (X_i(C) - X_i(0)) = X_i(T) - X_i(C)$$

ここまでの話は一つのサンプルについての議論でした。これをサンプル全体で考えると、処置群のサンプル数が n_T 、対照群のサンプル数を n_C とすれば、サンプル全体の因果効果を以下のように考えることが出来ます

$$\begin{aligned} \text{サンプル全体の因果効果} &: \frac{1}{n_T} \sum_{i=1}^{n_T} (X_i(T) - X_i(0)) - \frac{1}{n_C} \sum_{i=1}^{n_C} (X_i(C) - X_i(0)) \\ &= \frac{1}{n_T} \sum_{i=1}^{n_T} X_i(T) - \frac{1}{n_C} \sum_{i=1}^{n_C} X_i(C) = \bar{X}(T) - \bar{X}(C) \end{aligned}$$

このように介入における因果効果自体を定義することは出来るのですが、それを以下に推定するかという大きな問題があります。

因果効果の推定における問題点とは、「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」という点にあります。上の言葉で言え

ば、第 i 番目のサンプルに対して処置群に割り付けられた場合の $X_i(T)$ 戸、対照群に割り付けられた場合の $X_i(C)$ を同時に観察することは出来ず、どちらか一方は必ず欠測するということです。このためサンプル全体の因果効果 $\bar{X}(T) - \bar{X}(C)$ もうまく定義することが出来ません。

そこで考えられるのは、「処置群、対照群のどちらか一方しか観察出来ないのであれば、最初から、処置群に割り付けられるサンプルと、対照群に割り付けられるサンプルに分けてしまえば良い」ということです。

しかし、これでもまだ不十分です。

なぜなら、それぞれのサンプルは異なる背景因子を持ち、**交絡因子 (confounding factor)** によって影響を受けているからです。従って、漫然と処置群、対照群の割り付けを行った場合、片方の群に特定の傾向を持ったサンプルが集まってしまう危険があります。この危険を避けるために行われるのが、処置群と対照群には**無作為 (randomize)** に割り付ける**無作為化比較試験**になります。

処置群と対照群に無作為に割り付けることにより、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起こらないようにすることが出来ます。

2. 無作為化の方法

前節において、処置群と対照群の比較において、背景因子を均質化するためには無作為化が重要であることを指摘しました。実際の臨床試験においては、以下のようにいくつかの無作為化の方法が用いられています。

2.1 完全無作為加法

計算機によって生成した乱数を用いて、処置群と対照群に割り付けていく。単純無作為加法ともいう。乱数を用いるため、処置群と対照群二割り付けられるサンプル数は厳密には一致しないが、あまり問題にならない場合が多い。

2.2 同数に割り付ける無作為加法

処置群と対照群が、必ず同数になるようにした無作為加法。単純に言えば「壺の中に同数の赤玉と白玉を入れ無作為に取り出したとき、赤玉が出れば処置群、白玉が出れば対照群に割り付ける」といった割り付け法。これにより、無作為に同数を割り付けることが出来る。一方で、一つの群が規定数に達してしまえば、残りのサンプルは統べてた方の群に割り付けられることが分かってしまうのが、難と言え難である。

2.3 層別無作為加法

多施設共同の試験を行う場合など、「施設」のような層が存在する場合がある。そのときは、層ごとに無作為化を行うことで層の影響を排除することが出来る。

2.4 最小加法

層別無作為加法において、特に目標症例数が少なく、層の数が多い場合場合、層によって処置群、対照群の割合が極端に偏る場合がある。この点に対して、層別員仕事に症例数を均衡化するように修正されたモデル。

上に上げた4つの方法の他にも、無作為化の具体的な方法について提案されている手法があります。詳細については、以下の参考文献を参照してください。

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

3. 臨床的同等性と非劣性

無作為化比較試験において処置群と対照群を比較する場合、最初の興味の対象となるのは二群の間に**有意差**があるかどうかを検定すること、であると思います。

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。

このとき重要なのは、仮に帰無仮説が棄却され対立仮説が採択されたとしても、それは「**統計的に有意な差が認められた**」ことを意味するだけで、「その差が**臨床的に意味があるか**」といった問題には答えていない、と言う点です。

また、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**であると主張する統計学の**誤用**が問題になることもあります。サンプル数を少なくすればp値は大きくなりますので、サンプル数を減らせば帰無仮説は棄却されにくくなりますが、そのことを持って**同等性を主張することはナンセンス**です。

このように臨床的な**優越性（superiority）、同等性（equivalence）、非劣性（non-inferiority）**を積極的に主張するためには、**臨床的に意味のある最小の差 Δ （effect size）**を導入する必要があります。二群の差 δ に対して、以下の検定を行います。

1. 優越性

$$H_0 : \delta \leq \Delta \text{ vs. } H_1 : \delta > \Delta \quad \text{あるいはその逆}$$

2. 非劣性

$$H_0 : \delta \leq -\Delta \text{ vs. } H_1 : \delta > -\Delta$$

3. 同等性

$$H_0 : (\delta \leq -\Delta) \cup (\delta \geq \Delta) \text{ vs. } H_1 : (\delta > -\Delta) \cup (\delta < \Delta)$$

以上

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