

# 透析医療を向上させる臨床研究デザイン

古松慶之\*1,2 福原俊一\*1

\*1 京都大学大学院医学研究科社会医学系専攻医療疫学分野 \*2 藤井寺敬任会クリニック

key words : リサーチクエスション, エビデンスレベル, DOPPS, 分析的観察研究, QOL

## 要 旨

臨床研究を行う目的は、「日常臨床で生じた疑問（クリニカルクエスション）を解決する事」にある。しかし、いざ臨床研究を始めようとしても、具体的なやり方がわからず悩むことが多い。臨床研究始めるにさいして、先ず行うのは“データ集め（data collection）”ではなく、“研究計画の作成（design first）”である。本稿では、臨床研究を始めるうえでのデザイン（設計図）の作り方について概説する。

### 1 “臨床研究 7つの御法度”を犯していないか？

臨床研究を行う目的は、「日常臨床で生じた疑問（クリニカルクエスション）を解決する事」にある。これまでに十分に検討されてこなかった事柄や、たとえ検討がなされていても対象患者が異なる場合などには、既存のエビデンスをそのまま適用するのは適切と

は言えず、新たなエビデンスを創出する必要がある。

しかし、いざ臨床研究を始めようとしても、具体的なやり方がわからず、「とりあえずデータは集めてみたけれど……これでいいのだろうか？」というのが諸先生方の悩みであろう（闇雲にデータ収集から始めてはみたものの、思うような結果を示せずに苦労した経験を、著者自身も少なからず経験している）。臨床研究を始めるにさいして、先ず行うのは“データ集め（data collection）”ではなく、“研究計画の作成（design first）”である。あなたは、表1の7つの御法度を犯してはいないか？

ギクッとされた方は、是非読み進めたい。本稿では、具体的なデザイン作成方法について順を追って解説する。

注1) P値至上主義： $P < 0.05$ の有意（significant）であることを無条件に崇拜してしまう傾向を指し、通称 significantosis（シグニフィカントーシス）とも呼ばれる。

表1 臨床研究 7つの御法度

- ① データをとってから研究デザインを考える（泥縄）
- ② リサーチクエスションが明確・具体的でない
- ③ 対象が不明確（抽出方法、参入・除外基準を設定していない）
- ④ 主要な要因やアウトカム変数を設定していない（変数の吟味がない）
- ⑤ 変数の測定方法の信頼性と妥当性を検討していない
- ⑥ 解析計画を事前に作成していない。統計的パワー、臨床的に意味のある差（effect size）、必要なサンプルサイズを事前に検討・設定していない
- ⑦ 結果の解釈：統計的有意差のみで、臨床的・社会的に意味ある差かどうかを検討していない（P値至上主義<sup>注1)</sup>）

Study designs to improve dialysis therapy

Department of Epidemiology and Healthcare Research, Kyoto University Graduate School of Medicine/Fujiidera Keijinkai Clinic  
Yoshiyuki Furumatsu

Department of Epidemiology and Healthcare Research, Kyoto University Graduate School of Medicine  
Shun-ichi Fukuhara

本来、臨床研究の結果として伝えたいことは、要因や介入の「効果の大きさ (effect size)」であるはずなのに、効果が小さくても、サンプルサイズ (n: 対象症例数) が大きいと P 値が有意となっただけで喜びを感じてしまいがちである。具体例を示すと、1万人に実薬を投与し、他の1万人には偽薬 (プラセボ) を投与したところ、3年間の観察期間中、脳梗塞の発症割合がそれぞれ5%と6% ( $P < 0.05$ ) であったとしよう。確かにこの実薬は、脳梗塞を減らしているようだけど……本当に臨床的に意味があるのだろうか? この薬を目の前の患者に投与するかどうかを考える必要がある。

## 2 design (基本設計図) 作成への7つのステップ

図1に示すように、臨床研究デザイン (基本設計図) の作成には7つのステップを要する。その7つとは、表2に示すものであり、本稿では特に重要な第一段階: “疑問の構造化” と、第五段階: “研究の型” を

表2 デザイン作成への7つのステップ

- ①PICO (またはPECO) の型で疑問 (クリニカルクエスション) を構造化する
- ②先人に学ぶ
- ③疑問をモデル化する
- ④測定をデザインする
- ⑤研究の型を選ぶ
- ⑥比較の質を高める
- ⑦倫理的配慮

中心に概説する。

## 3 疑問の構造化

“疑問の構造化” とは、臨床上の漠然とした疑問 (クリニカルクエスション) を、誰もが理解できる言葉 (概念) で (具体的または量的に) 表現する (リサーチクエスションへ置き換える) 事である。

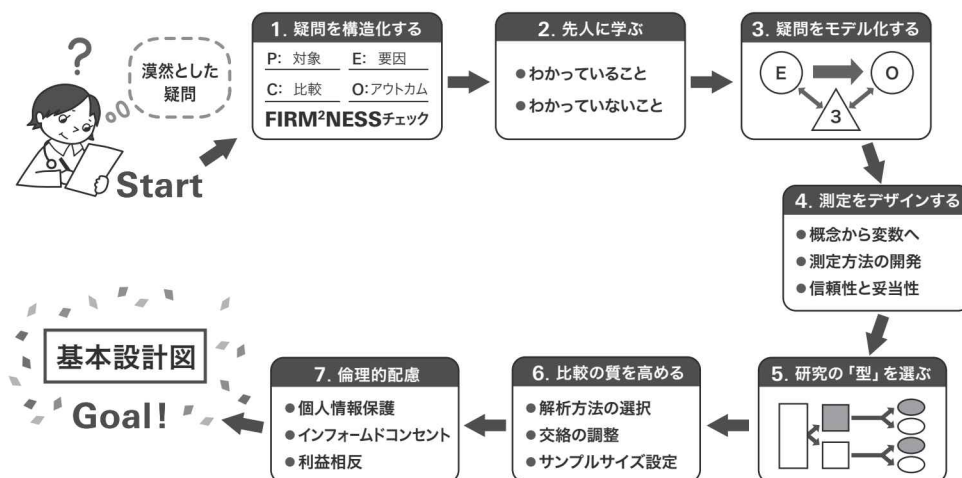
例えば、日常臨床において「透析患者の至適 Hb 濃度は?」という疑問 (クリニカルクエスション) を持ったとすれば、それに対するリサーチクエスションは、「血液透析患者に対して、エリスロポイエチン製剤 (EPO) 増量により  $11 \leq \text{Hb} \leq 12 \text{ g/dl}$  を目標に維持する場合は、 $10 \leq \text{Hb} < 11 \text{ g/dl}$  を目標に維持した場合に比べて、5年生存率が改善するか?」といった表現で置換する事ができるだろう。曖昧さを排した具体的 (specific) な表現に置き換えることで、疑問点が明確になり、誰もが問題を理解できるようになっていく。

ここで見たようなリサーチクエスションを作るには、構造化抄録を作るさいの骨格: PICO (ピコ, またはPECO) や、チェック項目: FIRM<sup>2</sup>NESS が役に立つ。

### 3-1 PICO (PECO) とは

PICO (PECO) とは、表3のように臨床研究の骨格となる要素の頭文字を表している。この表のように P

# 「漠然とした疑問」から「研究の基本設計図」へ 7つのステップ



© Shunichi Fukuhara. All rights reserved. 2008, 2010.

図1 臨床研究デザイン7つのステップ  
(文献2より引用)

表3 PICO (PECO)

|                        |                     |
|------------------------|---------------------|
| ①Patients              | 誰に (対象)             |
| ②Intervention/Exposure | 何をすると/何によって (介入/要因) |
| ③Comparison            | 何と比べて               |
| ④Outcomes              | どうなる? (効果)          |

(対象), I (介入) (またはE (要因)), C (比較), O (アウトカム) の4要素を決定すると, 曖昧だったクリニカルクエスチョンが, 構造化されたりサーチクエスチョンに置き換わる。

先ほどの例を用いると,

“P (対象)”は「血液透析患者」であり,

“I (介入)”は, 「EPO 増量により  $11 \leq \text{Hb} \leq 12 \text{ g/dl}$  を目標に維持した場合」であり,

“C (比較)”は, 「 $10 \leq \text{Hb} < 11 \text{ g/dl}$  を目標に維持した場合」であり,

“O (アウトカム)”は, 「5年生存率改善」に相当する。

本来なら, 対象も「20歳から80歳までの透析歴5年以内の日本人」等, 細かく設定する必要があるが, おおよその骨格はこのようになる。

### 3-2 良いサーチクエスチョンを作るための

check 項目: FIRM<sup>2</sup>NESS

PICO (PECO) で骨格を作った後は, リサーチクエスチョンをさらにブラッシュアップするための条件:

表4 良いサーチクエスチョンの条件 (FIRM<sup>2</sup>NESS)

|              |                   |
|--------------|-------------------|
| ①Feasible    | 実行可能性があり          |
| ②Interesting | 真に興味のあるテーマで       |
| ③Relevant    | 切実な問題を扱い          |
| ④Measurable  | 測定可能な, 「見える化」ができる |
| ⑤Modifiable  | 改善可能で             |
| ⑥Novel       | 新規性があり            |
| ⑦Ethical     | 倫理的で              |
| ⑧Specific    | 具体的・明確な表記を用いた     |
| ⑨Structured  | 構造化されたりサーチクエスチョン  |

FIRM<sup>2</sup>NESS (表4) に照らし合わせてチェックすると良い<sup>2)</sup>。表4のすべてを満たせない場合もあるが, 多くを満たしていれば, 臨床上有用なエビデンスを創出できる可能性が高い。

透析医療に特殊な臨床研究の手法というものがあるわけではないが, 透析医療では他の患者群とは異なる表5のような特徴があり, これらを意識する事も, 良い設計図を描く助けとなる。

注2) patient-reported outcome (PRO): 患者の視点に基づく主観的アウトカム指標。急速に進む高齢化と医学の進歩により慢性疾患の割合が増加し, 患者のQOL向上が治療の目的とされるようになったこと, 患者中心の医療が進み, 医療の受け手である患者のQOLに対する意識が高まったことなどから, 従来の死亡率などの客観的アウトカム指標のみでは, 医療評価が不十分となり, PROが重要視されるようになった<sup>3)</sup>。PROを代表するものとして, 健康関連QOL (health related QOL; HRQOL) がある。HRQOLとは, 医療介入以外の外的な要因に大きく影響されるいわゆる overall QOL (生きがい, 経済状態, ソシアルサポート, 満足度) は含めず, 疾患や健康状態に起因し, 医療介入によって改善できる可能性のある領域に測定範囲は限定されている。HRQOLは曖昧な概念ではなく, 測定目的と測定する構成概念が明確に規定され, 計量心理学的手法により信頼性・妥当性が担保された尺度により定量的に測定可能である。HRQOLは, 疾患が個人や社会に及ぼす負担を定量化する方法として, 治療効果の評価指標として, 将来の予後を予測する要因として, など多様な目的に利用可能である<sup>4)</sup>。

## 4 研究の型

次に, 図1の第五段階に当る“研究の「型」を選ぶ”を概説する。

表5 透析医療の特徴

|   |
|---|
| ①透析患者は長期にわたり頻回に定期通院する。そのために患者の追跡とアウトカムの測定がほぼ全員に可能である点で, 臨床研究の実施可能性が高い (feasible, measurable)                            |
| ②死亡や心血管イベントなどの主要なアウトカムの発生頻度が一般住民に比較して高いため, 必要サンプルサイズが減少し, 臨床研究の効率性が高まる (feasible)                                       |
| ③保存期治療により透析導入を遅延させ, 導入後の適切な予防的治療により心血管イベントを抑制するなどのアウトカムの改善が可能である (modifiable)   |
| ④疾患や病態の進行が年余にわたるため, 生命予後だけでなく quality of life (QOL) などの patient-reported outcome (PRO) <sup>注2)</sup> も重視される (relevant) |

#### 4-1 研究デザインの種類

リサーチクエスションの種類に基づいて、デザインを分類するならば、表6の4種類に大別することができる。

透析医療における臨床研究で、これら4種類の型からエビデンスが創出されている具体例として、Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) があげられる<sup>5)</sup>。DOPPSは、世界の透析診療実態、すなわち practice pattern のばらつきを記述・測定すること、死亡・入院・シャントトラブル・QOLを4つの主要なアウトカムとして直接測定すること、そしてこの practice pattern とアウトカムとの関連性を分析すること、これらの施設間・国家間の比較をすることを主要な目的としている。DOPPSの概念モデルは図2のようになる。

DOPPSにおいて検討されたりサーチクエスションを、前述の4種類に従い例示すると、以下のようなものがあげられる。

- ① 記述研究：血管アクセス種類の選択について、日本では動静脈婁 (A-V fistula) が大半を占める (93%) のに対して、米国では人工血管 (58%) とカテーテル (18%) が多く、国家間で大きなばらつきがあることを示した<sup>7)</sup>。
- ② 診断法を評価する研究：SF-36<sup>注3)</sup>の2項目を利用して鬱の診断を行い、担当医による鬱の診断と比較した<sup>8)</sup>。
- ③ 要因とアウトカムの関連を調べる研究：SF-36により診断された鬱は将来の死亡の危険因子とな

表6 リサーチクエスション別に分けた研究デザイン

- |                    |
|--------------------|
| ①記述研究              |
| ②診断法を評価する研究        |
| ③要因とアウトカムの関連を調べる研究 |
| ④治療法を評価する研究        |

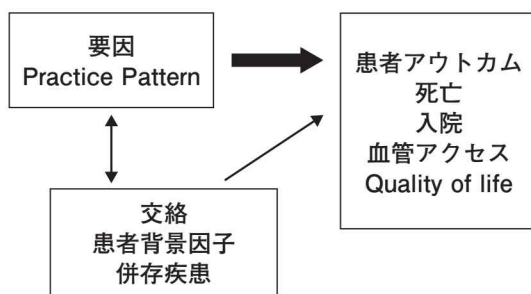


図2 DOPPSの概念モデル

(文献6より引用)

っていることを示した<sup>9)</sup>。

- ④ 治療法を評価する研究：人工血管やカテーテルと比較して、動静脈婁が患者に最善のアウトカムをもたらすことを示した<sup>10)</sup>。

DOPPSは、これら4種類のリサーチクエスションすべてに答えている点で、画期的な研究と言える。

注3) SF-36：DOPPSでは、包括的HRQOL尺度としてSF-36 (short-form 36-item health survey)、腎疾患特異的尺度としてKD-QOL (kidney disease quality of life) が用いられている。SF-36では、身体機能、日常役割機能 (身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康の8つの下位尺度ごとに得点が得られる。DOPPSは透析患者のHRQOLに関して多くの知見をもたらした。

#### 4-2 研究デザインの種類

実際に臨床研究が進められていく過程を考えると、仮説検証のステップに従って記述疫学、分析疫学、介入研究に分類することもできる (表7)。

記述研究で立てられた仮説は、分析疫学でふるいにかけてられ、可能であれば介入研究によって検証され、エビデンスが作られていく。図3のような“逆ピラミッド”を思い浮かべれば理解しやすいだろう。randomized controlled trial (RCT) により得られた結果は、内的妥当性が高いが故に高いエビデンスを保証する。しかし、介入研究が不可能な研究では、分析疫学のエビデンスレベルが最も高くなるという事実は認識しておかなければならない。例えば、喫煙の有害性を証明しようとするRCT (「喫煙群」と「非喫煙群」とに無作為に割り付け) は倫理的に不可能であり、このような場合は、分析疫学が最高のエビデンスレベルを有する事になる。“RCT至上主義<sup>注4)</sup>”に陥らぬように注意されたい<sup>11)</sup>。

注4) RCT至上主義：EBMブームにより、エビデンスレベルを教条的にとらえ過ぎてしまう弊害が生じている。(例えば、若手臨床医が、エビデンスレベルや診療ガイドラインだけを盲信して、目の前の患者の特性を考慮しないで治療選択を行ってしまうような場合がそうである。また臨床医が研究をしようとしても、RCTデザインのみには拘泥しているうちに、実施可能性の低い研究計画を策定して研究が停滞してしまうことも稀ではない。)従来、観察研究はRCTに比べて効果を過大評価することが多いといわれてきたが<sup>12,13)</sup>、良くデザインされた観察研究の場合、RCTとほぼ同様の結果が得られるというメタアナリシスも存在する<sup>14)</sup>。介入が困難でRCTの実

表7 仮説検証の段階に沿った分類

| 介入の有無 | 研究デザイン  | 対象 | 仮説の段階           |
|-------|---|----|-----------------|
| 観察研究  | 生態学的研究 (ecological study)                           | 集団 | 仮説を立てる<br>記述疫学  |
|       | 症例報告 (case report)                                  | 個人 |                 |
|       | 症例集積 (case series)                                  |    |                 |
|       | 横断研究 (cross-sectional study)                        |    |                 |
|       | 症例対照研究 (case-control study)                         |    |                 |
|       | コホート研究 (cohort study)                               |    |                 |
| 介入研究  | 無作為割付していない介入研究<br>(non-randomized controlled trial) |    | 仮説を分析する<br>分析疫学 |
|       | 無作為割付した介入研究<br>(randomized controlled trial)        |    | 仮説を検証する<br>介入研究 |

(参考 URL †1 より)

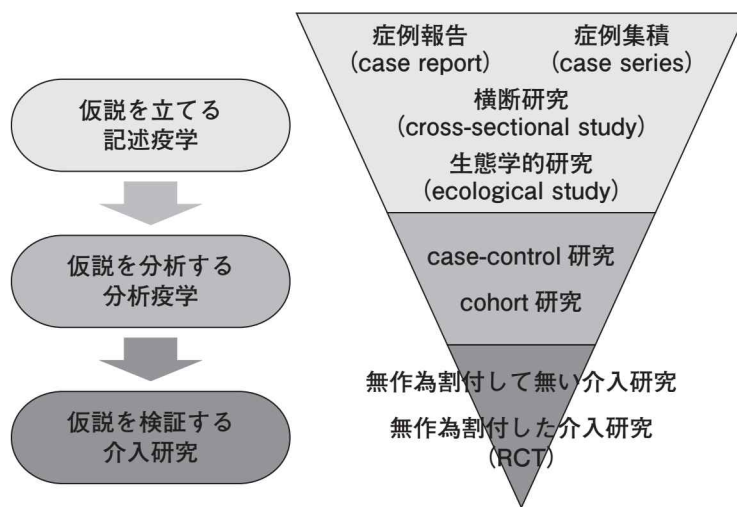


図3 疫学研究ピラミッド

現可能性が低い場合には、分析的観察研究こそが評価されてよい。有害事象について長期的な追跡が必要である場合には、(RCTよりも)コホート研究が有用であるし、もし、その有害事象の発生がきわめて稀な場合には、症例対照研究 (case-control 研究) が有用である。目的に応じた研究の型の選択が重要である。

### 5 最後に

本物の“major leaguer physician”とは、「既知のエビデンスに基づいた適切な診療を行えるだけでなく、新たなエビデンスを創出し、患者アウトカムや practice pattern, 医療政策を変えていける医師」だと思ふ。

DOPPS から得られた practice pattern 比較研究によると、透析患者を週1回以上診察する頻度は、アメリカで68%、欧州で82%なのに対して、日本では94%であり<sup>15)</sup>、日本の透析医が患者をよく診ているのは間違いない。世界で最も予後が良いと言われる日本の透

析医療は、単に患者のコンプライアンスがよいことや、移植医療が進まない事(海外なら腎移植を行うであろう元気な患者が透析治療を継続している)だけで説明がつくわけでは無いだろう。その背後に潜む、現場の臨床医にしか気づく事のできないエビデンスを掘り起こし、患者にフィードバックできることこそが透析医療における臨床研究の醍醐味であろう。

7つの御法度(表1)を捨てて、7つのステップ(図1, 表2)を踏めば、数年後には臨床研究もできる“clinician-investigator”が透析医学会から多数輩出され、良いロールモデルとなり、世界で活躍していくものと期待する。

### 謝辞

筆者が6年前に参加した“臨床研究デザイン塾<sup>注5)</sup>”や、大学院生として所属する“京都大学大学院 MCR

コース<sup>注6)</sup>”は、次世代の医師を育成するコースのひとつである。臨床研究を志す若者や、臨床研究に理解を示す指導医が増えれば望外の喜びである。

注5) 臨床研究デザイン塾：診療実践に従事している臨床家が、みずから診療上の疑問（クリニカルクエスチョン）を検証可能な仮説（リサーチクエスチョン）に変換・構造化し、解析するために必要な一連の理論・知識・スキルを学ぶためのプログラム。（<http://www.i-hope.jp/activities/academy/rinshou.html>）

注6) MCR コース：臨床研究者養成コース（master of clinical research; MCR）は、京都大学医学研究科社会健康医学系専攻（school of public health; SPH）の特別コースで、臨床医を対象とした1年制の専門職学位（修士，master of public health; MPH）課程である。臨床研究者を育成するための、わが国で初めての本格的な教育課程。（<http://www.mcrkyoto-u.jp/index.html>）

## 文 献

- 1) 福原俊一：臨床研究に必要な Study Design 臨床研究のご法度（会議録）。日本整形外科学会雑誌，78；S941，2004。
- 2) 福原俊一：リサーチ・クエスチョンの作り方；NPO 法人健康医療評価研究機構（iHope），東京，2008。
- 3) Fukuhara S, Yamazaki S, Hayashino Y, et al. : Measuring health-related quality of life in patients with end-stage renal disease : why and how. *Nat Clin Pract Nephrol*, 3; 352-253, 2007.
- 4) 竹上未紗：誰も教えてくれなかった QOL 活用法；NPO 法人健康医療評価研究機構（iHope），東京，2009。
- 5) Port FK, Pisoni RL, Bommer J, et al. : Improving Outcomes for Dialysis Patients in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 1; 246-255, 2006.
- 6) 福間真悟，福原俊一：透析医療における臨床研究方法の進歩。EBM 透析療法 2010-2011；深川雅史，秋澤忠男編，中外医学社，東京，pp.14-18，2010。

- 7) Young EW, Dykstra DM, Goodkin DA, et al. : Hemodialysis vascular access preferences and outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int*, 61; 2266-2271, 2002.
- 8) Lopes AA, Bragg J, Young EW, et al. : Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int*, 62; 199-207, 2002.
- 9) Fukuhara S, Green J, Albert J, et al. : Symptoms of depression, prescription of benzodiazepines, and the risk of death in hemodialysis patients in Japan. *Kidney Int*, 70; 1866-1872, 2006.
- 10) Pisoni RL, Arrington CJ, Albert JM, et al. : Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: an instrumental variable analysis. *Am J Kidney Dis*, 53; 475-491, 2009. (<http://www.i-hope.jp/activities/academy/rinshou.html> (2010/02/21))
- 11) 福森則男，福原俊一：エビデンス・レベルの再考—「RCT 至上主義」を超えて。総合臨床，59；679-683，2010。
- 12) Benson K, Hartz AJ : A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med*, 342; 1878-1886, 2000.
- 13) Paul G, et al. : Assessing the quality of research. *Br Med J*, 328; 39-41, 2004.
- 14) Concato J, Shah N, Horwitz RI : Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*, 342; 1887-1892, 2000.
- 15) 川口武彦，福原俊一，秋澤忠男，他：医師による透析患者の診察回数・診察時間と予後との関連—Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS)（会議録）。透析会誌，42(Suppl. 1)；452，2009。

## 参考 URL

- †1) 古松慶之，山本陵平：「疫学研究デザインの分類」<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kid/clinicaljournalclub5.html> (2010/2/21)