

総 説

無作為割付介入研究と介入研究

おか やまと あきら
岡 山 明*

1.はじめに

介入研究は現在EBMの花形である。優れた疫学研究であっても無作為割付介入研究(Randomized Control Trial:RCT)の結果を前にすると成果がかすんでしまうことが多い。エビデンスのレベルからはRCTが最も高い地位を占めることはよく知られている¹⁾。では他の疫学研究よりどこが優れているのだろうか。

前向き研究や患者対照研究を総称して観察研究と表現する場合がある。対象となった集団に特別な働きかけをするのではなく、対象者の生活習慣や治療状況が予後にどのような影響を与えるかを観察し比較検討するものである。観察研究における個々人の危険因子の有無は生活信条やその他の生活習慣などの総合的な結果であり、厳密に単独の危険因子の有無のみを比較できることは少ない。どのような結果を得たにしろ、未知の因子を含む種々の交絡因子の存在を常に考慮しておく必要が生じる。

これに対して介入研究では介入群と対照群を無作為に分けるため、対象となった薬品などの摂取状況以外については、2つの群の差は偶然によるものに限られる。このことから対象要因以外の影響を極力除外することが出来るのが特徴である。従って得られた結果の議論が容易となる。一方、介入研究では観察研究とは比較にならない費用と手間がかかる。従って明瞭な仮説と成功の見込みがなければ実施することは危険となる。本稿では介入研究の基本的な構成について述べ、生活習慣病の予防のための介入研究について述べる。

2.観察研究では不十分な理由

観察研究の結果から飲酒者ほど血圧が高い(断面調査)²⁾、飲酒習慣で区分すると多量飲酒者で血圧が高くなつた(前向き研究)³⁾などの結果が得られている。多量飲酒が高血圧の原因である可能性は高い。しかしこのことから多量飲酒は高血圧の原因と断定して良いだろうか。

高血圧の原因は塩分、肥満や運動不足などが考えられる。飲酒は個人の嗜好であり特定の生活習慣や生活と関連している可能性が高い。多量飲酒の習慣を持つ者はこうした高血圧になりやすい要因を多く持っている可能性がある。多変量解析などを用いることで一部を調整することは可能だが未知の要因については調整が不可能である。

これらの要因を除去するためには実験的なデザインにより曝露群と非曝露群を無作為に割り付けるのが最も明快な解決方法である。従って介入研究は実験疫学の一分野として位置づけられる。介入研究では個人毎に割り付ける方法(無作為割付介入研究:RCT)、集団毎に割り付ける方法(地域介入)がある。

3.介入研究の概要

1)計画

介入研究の概要を図1に示した。すべての疫学研究の例に漏れず、介入研究も研究デザインと実施マニュアルの整備がきわめて重要である。何を評価しようとするかを決定することで、どのくらいの期間を実施期間とするかが決定される。また期待する効果と検査のばらつきから、実施期間中に有効な答えを得るためにには、対象

*岩手医科大学衛生学公衆衛生学

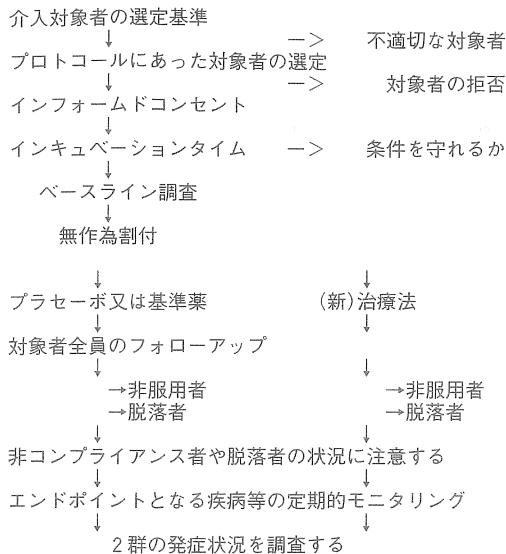


図1 介入研究の概要

者として何人必要かを計算する（標本数の推定）。他の疫学研究に比較して莫大な研究費がかかることから、研究費の調達も重要な課題である。まだそれが実施担当者になるかも研究の成否を決定する要因である。

このように疫学研究の質はマニュアルの質で多くが決定される。また、実際の研究のスタート前にドライランなどの形で実際に実施した上で問題点を整理することも重要である。更に研究に関連するすべての項目をマニュアルに記述しておき研究に関わる者がいつでもアクセスできるようにしなくてはならない（実施マニュアル）。

2) スクリーニング

介入研究が失敗する例の多くは、対象者が十分得られないためである。想定した患者が何人いて、何人の同意が得られるかをあらかじめ考慮する必要がある。また対象者が多くいる施設をいかに研究体制に組み込むかも重要なポイントとなる。大規模なトライアルを必要とするものの多くは単純な疾病であり、専門病院ではむしろ患者が少ない場合もある。患者数の推定と、適切な診断基準、スクリーニングの実施が研究の立ち上げを左右する。

3) インフォームドコンセント

インフォームドコンセントは文書に基づき、研究の目的、研究のメリット、デメリットについて研究対象者に説明し同意をとるものである。適正なインフォームドコンセントをとることにより患者の脱落率を軽減することが出来る。

4) インキュベーション期間

インフォームドコンセントをとった対象者について研究をすぐに開始するのではなく、一定期間の投薬などの指示が守れるか、定期的な受診が可能かどうか様子を見る場合が多い。この期間をインキュベーション期間という。こうした期間を設けることで研究開始後の脱落例を軽減できるが、健康教育などの場合では定期的な検査の実施は介入の一部である場合もあり、必ずしもインキュベーション期間をとらない場合もある。

5) 無作為割付

効能が真の効能であるかどうかを明らかにするため対照群をとる。薬を飲むか飲まないかはくじ引きで行う。くじの結果を誰が知っているかで3通りに分かれる。最も客観的な方法は2重盲検法であるが、薬を投与する医師も割付結果を知らないため、副作用のモニタリングがきわめて重要かつ困難となる。

6) マネジメントシステム

介入研究はコストがかかるので、やり直しがきわめて困難である。従って綿密な準備と万全の体制が必要となる。運用に当たっては医療以外の要素も多く含まれるため、臨床医、疫学研究の専門家（統計、例数設計）と運営の専門家の養成が重要となる。しかし日本では運営の専門知識を持った人がほとんどいないために大規模介入研究は失敗することが多い。

4. 介入研究実施の条件（倫理性）

介入研究はどんな状況で許されるか考えてみよう。すでに疫学研究などによって明らかにメリットがある場合は実施してはならない。なぜならば介入群に割り付けられた方が明らかにメリットが

あることから対照群には不利益が生じるからである。

介入研究が実施されるべき局面とは効果がある程度見込めて、決定的な証拠がない場合といえる。介入研究はどのような場合に中断すべきかも重要な視点である。介入研究では必要な標本数を見込んで実施するため、効果の有無は原則として最終的な結果を待つ必要がある。しかし、結果が予測より大きく途中で明らかに効果があると判断した場合には、この時点で研究を終了させることが望ましい。また思いがけない副作用が明らかになった場合は、即座に中止の決断が必要になる場合がある。このためには、追跡調査の際に単に治療効果のみではなく副作用に関しても定期的なモニタリングが必要となる。特に二重盲験の場合には投薬する医師も治療薬を飲んでいるか否かを知らないため、副作用かどうかの判断が出来ない。通常割付結果は主任研究者を含め秘密に管理されるが、副作用が疑われる場合には割付結果を開示して即座に対応しなくてはならない。従って研究事務局は24時間態勢で緊急事態に対応できる体制を整えることが必要となる。

5. 介入研究の評価

1) 基本的な評価法

介入研究を評価する場合には当初設定した集団に対して効果のあったものの割合を評価する。この場合脱落群は無効の群に入る（Intention to treat analysis）。脱落した群は副作用など様々な要因によって起こるものであり、もし副作用で脱落したとしたら無効群に入れるのが自然である。評価する際には最も不利な条件で比較することが基本である。

上の条件下で効果のあった場合には第2段階の評価に進むことが出来る。適切な服用が出来た群とそうでない群との比較を行うことにより最大効果を推測することが出来る（treatment analysis）。万が一当初の解析で効果が見られない場合にはこの解析結果の評価は慎重に行わなくてはならない。

2) 主評価指標と副評価指標

介入研究では、当初から明瞭な仮説があり実施されるのが原則である。このため評価に関する指標は、研究開始前にあらかじめ定めておく必要がある。血圧低下による脳卒中の再発予防の研究であれば、脳卒中の発症率が主な評価指標となる。主評価指標は2-3程度であり、あまり多く設定すると研究そのものが困難となる。

副評価指標としては血圧のコントロール、QOLなどを設定できる。血圧がコントロールされても脳卒中発症率が低下しなければ効果があったとはいえないことに注意したい。副評価指標の評価は、主評価指標が適切に評価されることが前提となる。

6. 地域介入研究（community trial）とは何か

個人毎に割り付ける研究をRCTというが、地域の喫煙率低下など保健対策の効果を評価するには、地域全体を対象に介入・評価する必要がある。こうした研究を地域介入研究という。地域介入研究でも介入地域と対照地域を設定することが基本となる。地域介入研究では介入地域と対照地域を無作為に割り付けることはきわめて困難なので、性格の類似した地域を介入地区と対照地区に割り付けることが多い。

7. 介入研究の実際（健康教育の有効性を例に）

1) 健康教育の介入研究の特徴

健康教育の介入研究における効果評価の基本的な考え方は、無作為割付による介入試験RCTのそれである。薬剤の効果判定と異なる点はブラインド試験が困難であることや、また対照の扱い方が異なるが、薬剤を用いたRCTの考え方でまとめることが出来る。

ここでは、図1のような計画で実施する健康教育の効果判定について検討する。健康教育の効果がどのような要因と関連しているかを明らかにするために、まず食生活を中心とした生活習慣の把握を実施する。無作為に指導群と対照群の2群に分けて、指導群には定期的な指導を

実施し、対照群には定期的な面接と検査のみを実施するものとする。

2) 対照群設定の重要性

対照群とは、指導を実施しないで観察するのみの群である。効果判定のためには、対照群の設定は必須である。注意しなくてはならないことは指導前後の変化が研究で意図したもの以外の要因からも起りうる点である。図2は変化の要因をまとめたものである。平均への回帰については後に述べる。

1. 平均への回帰
2. 検査値の変動
3. 参加者の努力
4. 食事による変化
5. 季節の変動
6. 健康教育効果

図2 健康教育効果を評価する

ここでは、検査値の変動と季節変動について考えてみよう。検査値そのものが管理血清の変更や機種の変更などで変動する場合がある。仮に総コレステロール値で3%の変化があったとする。この約6mg/dlは個人の値としては大きな変動とはならないが、集団全体がこれだけ動くと大きな変動となる。季節変動も同様である。

このようなバイアスは、対照群をおくことで

検出が可能となる。もしこのような要因が影響しているのであれば、対照群も全く同じように変動するからである。対照群を設けない場合には、変化が真の変化か見かけ上のものかを判定することは困難である。

3) 無作為割付の重要性

無作為割付とは図3に示すような方法で、指導群と対照群を割り付けていく手法である。多くの研究では対象者が全て集まる前から割付を実施する必要がある場合が多い。

その場合には、あらかじめ「くじ」を作成しておき、その結果に基づいて指導群か対照群かを決定する。無作為割付の具体的な方法は、図4に示した。実際にはコンピュータ等を用いて実施することも多い。しかしこれらで用いられている値は厳密な意味では乱数でないことに注意したい（再現性がある）。

参加者番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
乱数表の2桁	89	57	49	92	83	48	29	73	30	61
乱数表の順位	9	5	4	10	8	3	1	7	2	6

照 指 指 照 照 指 指 照 指 照
順位数の小さいほうから半分を指導群にする

図4 無作為割付の方法

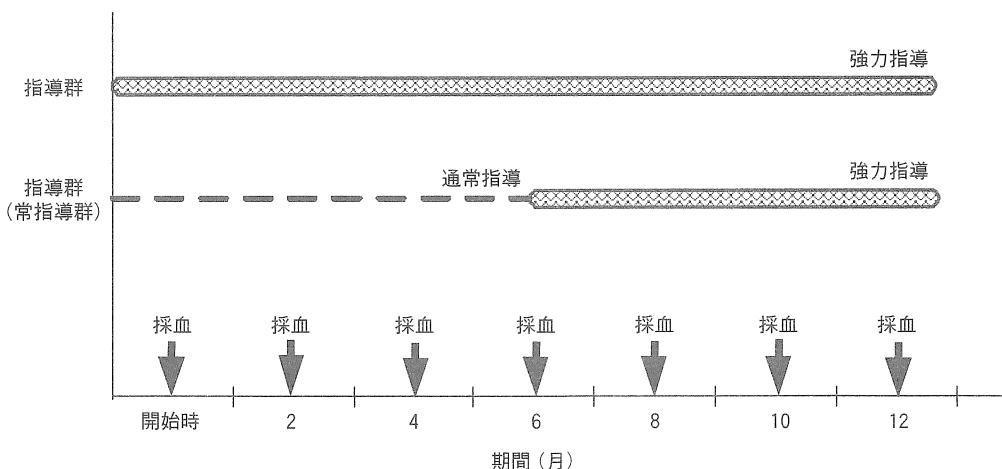


図3 保健指導プログラムの流れ

4) 薬物による介入試験との比較

RCTは割付の方法により3種類に区分できる。最も単純な方法はopen RCTである。このときは指導者も対象者も、指導群なのか対照群のかを知っている。その結果、態度が変わることによりRCTの結果に影響を及ぼす可能性がある。BlindTestはこのような問題点をなくすために開発されたもので、single blind, double blindの2種類がある。現在薬物療法の有効性の検討はdouble blind testで行われるのが普通である。

しかし、健康教育では対象者も指導者も、割付結果を知っていることが普通であり、open RCTにならざるを得ない。ただ、この場合一般的に指導効果を薄めるように作用するので、指導効果の判定には不利となるが科学的な評価にとって問題ではない。

また、このような方法によって検出された効果とは、健康教育全体の効果ではなく「対象者の努力」、「定期的な検査結果の通知」等による効果を差し引いた指導効果の上積み分であることに注意したい。

5) 平均への回帰と測定の慣れ

平均への回帰とは、ある集団から一定の基準で対象者を選定する（スクリーニング）場合には、選定した部分集団の平均値は、本来の値より高めになるということである。図5にその例を示した。図では血清コレステロールが260mg/dl以上の人たちを選定したのが下の図である。

翌年の値を右に示した。集団全体の平均値は変化していないが、部分集団の平均値は低下している。このように、平均値より高い部分集団

を選定した場合、測定し直すとスクリーニングの際の値より低下して全体集団の平均値に近づく。逆に低い部分集団をスクリーニングで抽出すれば再測定の際には高くなる。

従って、健康教育の効果を判定する際にはスクリーニングの値を用いてはいけないことになる。指導の前に再度測定した値からの変化を基準にしなくてはならない。平均への回帰は「測定値別の指導効果」を検討する際にも起こることがある。開始前の値で区分した場合、高い人ほど低下しやすくなり、低い群ではむしろ増加する場合もある。

このように平均への回帰を考慮することは健康教育の効果を適正に評価するためにきわめて重要であるといえる。更に血圧の場合には「測定への慣れ」の現象も考慮する必要がある。これは繰り返し測定していると指導していないのに血圧が徐々に低下する現象を指す。繰り返し測定により、対象者の緊張度が血圧測定の際に低下することによると考えられる。血圧の低下効果を適正に評価するには、対照群と指導群の血圧測定の回数を出来る限り同じ回数にすることが望ましい。これが出来ない場合には指導による血圧の低下が多めに見積もられることになる。

6) INTENSION TO TREAT ANALYSISと

TREATMENT ANALYSIS

健康教育の効果判定の際には、薬物治療域に入った人や途中で脱落した人の扱いが重要になる。脱落の無いことが最も望ましいが、実際に必ず起こるものである（転勤や家族の病気等）。やむを得ない事情の脱落者をどう扱うかは、微妙な問題となるが、計画に無理があって脱落した場合には、評価対象となっているプログラムは脱落者にとって効果がないと考えることが適切であろう。このような場合、最も不利な条件での効果も判定を最初に行なうことが望ましい。つまり薬物治療域に入った人や脱落例は指導効果のなかった群として扱い、指導群と対照群で有意差の有無を比較するのである。これを

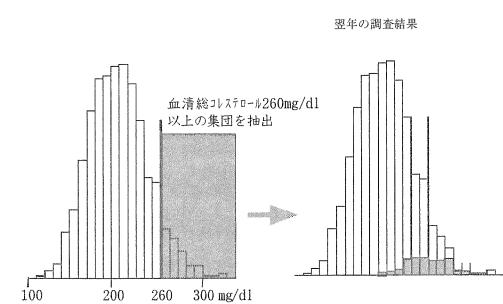
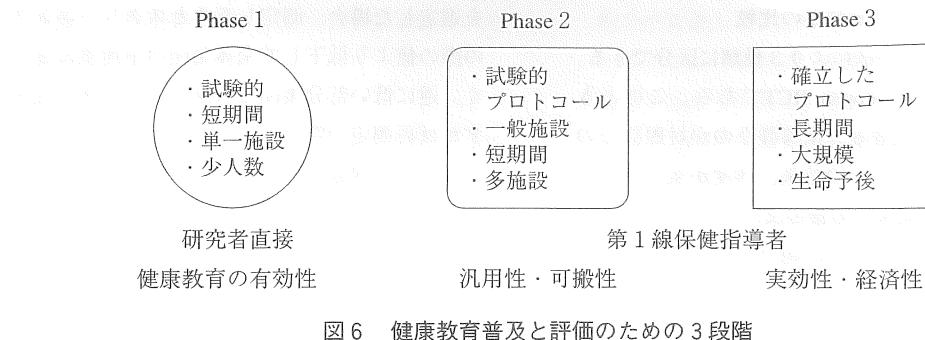


図5 平均への回帰の例（血清総コレステロール）



INTENSION TO TREAT ANALYSISという。この段階で効果ありと判定できることが最も重要なである。

更に指導に沿った行動変容等により低下の差を見る検討も可能である。これをTREATMENT ANALYSISという。この解析はINTENSION TO TREAT ANALYSISで効果があったことが前提となる。

7) インフォームドコンセント

無作為割付によるRCTの実施にはインフォームドコンセントが重要となる。そもそも対象者は、自分が指導群なのか対照群なのかをよく認識していることが普通であり、本人の了承なしには実施は現実的ではない。我々は全てのRCTで書面によるインフォームドコンセントをとってきた。我々の経験では、十分な説明をしたうえで了解を求めることでトラブルはほとんど回避することができた。蛇足であるが介入研究では割り付けた後のインフォームドコンセントは意味がない。あくまでもインフォームドコンセントをとった後に割付を行わなければならない。

8) 指導プロトコールの標準化と事務局の重要性

保健指導の有効性を統計的に評価するには、一定の例数を確保する必要がある。この段階を例数設計という。ここでは例数設計の具体的な手順にはふれないが、耐糖能異常の効果判定のためには指導群と対照群の差を3 mg/dlとする1群60例程度が必要となる。対照群を含めるとスクリーニング後の人数でも120名に達する。このような多数を対象とすることは、融通の利

きやすい1~2カ所で行うことはきわめて困難と考えられる。

従って、指導者や施設も複数となることが多い。このような場合には指導の内容の統一や進度管理がきわめて重要となる。このためには、教材を整備し進度管理専門の組織を作る必要が生じる。

9) 保健プログラムの段階

保健プログラムを研究の目的や規模で区分すると図6のようになる。我が国の研究の多くは、研究者が自ら行う介入研究が主で、統一したプロトコールを用いた研究は非常に少ない。しかし、今後長期の介入効果を明らかにする研究を実施するには、プロトコールの整備や研究体制の整備が重要になるのは明らかである。介入研究は、人的資源と時間を要する研究であるが、今後の保健医療政策はこうした研究成果なしには、方向付けが困難な時代になった。今後は、研究者相互の連絡を取り研究の基盤を整備することが重要と考えられる。

受付	2003. 8. 7
受理	2003. 9. 3

文 献

- Le Lorier J, et al.: Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized controlled trials. N Engl J Med 337(8): 536-542, 1997
- Ueshima H, Takahashi S, Iida M, et al.: Alcohol intake and hypertension among urban

and rural Japanese populations. J Chron Dis 37 :
585-592, 1984

3) Fuchs FD, et al. : Alcohol consumption and
the incidence of hypertension : The atherosclerosis
risk in community study. Hypertension 37(5) :
1242-1250, 2001.

岡山 明

住所 〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1
岩手医科大学 衛生学公衆衛生学講座
TEL 019-651-5111 内線 3373
FAX 019-623-8870