

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08564

研究課題名(和文) 生物統計学・臨床研究デザインの教育プログラムの開発と提供 - 医学研究者のために -

研究課題名(英文) Development of an educational program on biostatistics and clinical study design for medical researchers

研究代表者

阿部 貴行 (Abe, Takayuki)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：10594856

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本邦の生物統計家や臨床研究の専門家は欧米に比べ少数で、研究者に対する統計学や研究デザインの教育プログラムは限られている。本研究では、生物統計家と臨床医が協力し、多数の統計相談の内容やセミナーで得た研究者からのフィードバックアンケートの結果を精査し、更に海外機関からの最新情報も活用し、実践的で双方向の教育プログラムを開発・改良した。全体に占める統計ソフトを用いる実習の割合を50%以上とし、無作為化割付け表の作成、サンプルサイズの設定、予後予測モデル作成を含む線形モデルの解析出力の読み方等を中心に実習教材を開発した。成果は臨床学会や本研究費にて主催した国際シンポジウムを通じて情報発信した。

研究成果の概要(英文)：In Japan, the number of biostatisticians and experts of clinical trials is smaller than that in western countries, and educational programs on biostatistics and study design for clinical researchers are limited. In this research, a biostatistician and a clinician worked closely, and firstly evaluated the major topics in about 1000 biostatistical consultations and feedback information about statistics from seminar participants. We developed a practical and interactive educational program utilizing the latest information about such educational programs from overseas research organizations, and worked to improve it. The proportion of lab exercises using statistical software in our program is more than 50%, including generation of random allocation schedule, calculation of sample size, and interpretation of statistical output for analysis with linear models. We presented the research outcomes at some clinical societies and an international symposium that we organized using this grant.

研究分野：生物統計学

キーワード：生物統計教育プログラム 臨床研究デザイン 医学統計学 生物統計学

1. 研究開始当初の背景

欧米では、20世紀半ばから生物統計学が臨床研究分野に積極的に活用されはじめ、1980年代の臨床疫学手法の進歩も受け、LancetやNew England Journal of Medicineといったハイ・インパクトな臨床系医学雑誌には、新しい治療法や診断法など臨床に直結する生物統計学・臨床疫学手法に立脚した情報が発信し続けられている。こうしたエビデンスが作成される背景には、各大学医学部や公衆衛生大学院に在籍する数十名の生物統計家や臨床試験の専門家による支援、その基盤として研究者や学生への生物統計教育プログラムの実践やその教育システムの整備がある。一方、わが国においては、いまだに大学や研究機関に在籍する生物統計家の人数は欧米に比して極めて少なく、臨床研究者や学生に対する生物統計教育基盤は十分とはいえない。こうした中、わが国でも e-learning サイトや教育機関による生物統計学・臨床疫学の効率的な教育プログラムが展開されてきたものの、臨床の第一線の医療従事者や臨床研究をこれから始めようとする医学研究者を主眼とする双方向かつ実践的な教育プログラムは限られている。そこで、本研究では生物統計家と臨床医が過去および本研究中に実施した統計相談・共同研究の事例を精査・分析し、更に海外研究教育機関からの最新情報を活用し、教育プログラムに含める統計学の項目を注意深く選定しプログラムを開発した。研究者が生物統計学を習得する際、実習は必須であるため、教育プログラムの提供に際しては、統計ソフトを用いる実際のデータ解析や解析結果の解釈に用いる時間が全体の50%以上となるように配慮した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、医療従事者や医学研究者が臨床研究を科学的にデザインし、その結果をまとめる際に必要な生物統計学および研究デザインの理解を深めるための実践的な教育プログラムを開発・提供することにある。生物統計学の習得には、実際に統計ソフトを用いてデータを解析することが極めて重要であるため、コンピュータと統計ソフト (SPSS) を用いた実習・グループ討論を含む双方向の教育プログラムとした。

3. 研究の方法

本研究では、次の手順で教育プログラムを開発・ブラッシュアップし、最適な提供方法を検討した。

(1) 研究者への統計相談内容の精査

本研究終了までに継続した臨床研究者への統計相談 (累計 1000 件超) の内容を吟味し、教育プログラムに必要な統計学の内容を注意深く検討した。

(2) 海外研究教育機関からの情報収集

米国ミネソタ大学公衆衛生学大学院生物統計領域および英国ロンドン大学 Medical Research Council (MRC) 臨床試験部門等との国際的な人脈を活用し、臨床研究者に対する生物統計学・研究デザインの教育プログラムに関する最新情報を収集した。

(3) 教育プログラムの開発と適用・改善

教育プログラムを開発し、臨床研究者を対象とする実際の教育セミナーにそれを適用し、フィードバックアンケート等の情報に基づきプログラムをブラッシュアップした。

(4) 臨床関連学会での成果公表および科研費国際シンポジウムの開催

教育プログラム開発で得られた知見を臨床学会において学会発表し情報発信した。他方、国内外の第一線で活躍する生物統計家を招聘し、科研費国際シンポジウム (「臨床試験における生物統計家の貢献」, 2016 年) を主催し、臨床研究で重要な生物統計学的留意点等について、臨床研究者や生物統計家に対する情報発信および啓蒙を行った。

4. 研究成果

(1) 研究者への統計相談内容の精査

研究代表者が臨床研究者に対して実施していた統計相談 (2010 年~2017 年, 累計 1005 件) の相談内容を要約・分析し、臨床研究者がよく悩む点を明らかにした。図 1 に、各統計相談内容の割合 (%) とその両側 95% 信頼区間を示す。

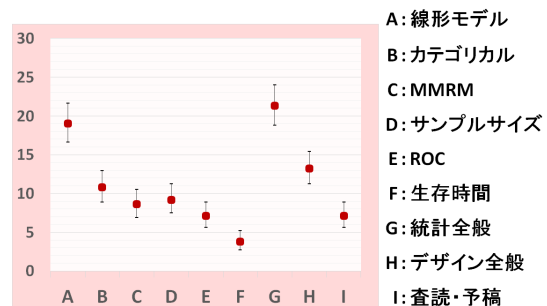


図 1. 統計相談 (2010~2017 年の 1005 件) の内容の割合 (%) と 95% 信頼区間

更に、統計相談内容のカテゴリーごとに典型的な質問を以下に整理した。ここで、MMRM と ROC は、それぞれ mixed-effects models for repeated measures と receiver operating characteristics の略である。

線形モデル (予後予測モデル構築を含む)

- ・単回帰分析と重回帰分析の使い分けと解釈
- ・重回帰分析に含める説明変数の数の目安
- ・多重共線性の評価
- ・主効果と交互作用項の解釈
- ・因子と共変量の違い

カテゴリカルデータ解析

- ・2×2 表よりも大きい表の解析 (傾向性検定や平均スコア検定)
- ・完全分離の分割表データの解析
- ・信頼性と妥当性の評価
- ・表中のスパースなセルの取り扱い

MMRM (相関をもつデータの解析)

- ・単純な分散分析を適用できない理由
- ・マルチレベルモデルとランダム効果
- ・平均構造と共分散構造の指定
- ・群と時点の交互作用の解釈

サンプルサイズの設定

- ・研究デザインごとの設定
- ・アウトカムと比較対照の選定
- ・効果の大きさ (effect size) の見積り
- ・単群試験や生存時間解析の症例数
- ・非劣性試験の症例数

ROC 解析

- ・カットオフ値の選び方
- ・ROC 曲線の AUC の推定・比較
- ・重回帰分析に基づく ROC
- ・生存時間解析に基づく ROC

生存時間データ解析

- ・Cox 回帰とハザード比
- ・観察研究における生存時間解析
- ・群間の追跡期間の不均衡への配慮
- ・重回帰における説明変数の数の目安
- ・時間依存性共変量のモデル化

その他、統計全般や臨床研究デザインに関するものが 30% 以上であった。

(2) 海外研究教育機関からの情報収集

統計学を専門としない医学研究者を対象とする教育プログラムを既に提供している英国ロンドン大学 MRC 臨床試験ユニット (医学統計) および米国ミネソタ大学公衆衛生大学院生物統計部門等を訪問し、実際に教育プログラムを開発している専門家から最新情報を収集した。ロンドン大学 MRC 臨床試験ユニットの 2 日間の教育セミナー (対面方式で定員 30 名) で扱う 7 トピックを以下に列挙する。

- ・記述統計と正規分布
- ・研究デザインとランダム化
- ・推定と仮説検定
- ・オッズ比と相対リスク
- ・重回帰分析 (生存時間のモデルを含む)
- ・サンプルサイズの設定
- ・臨床論文を用いた批判的吟味・議論

セミナーでは時間に限りがあるため、統計学や臨床研究デザインの原理原則 (principles) に焦点を当てている。これらの内容 (特に 2~6 番目の内容) は、ミネソタ大学での調査でも同一の結果が得られており頑健 (robust)

な結果であった。また、臨床研究では、実際にデータに触れてデータを解析し結果を解釈することが必須であるため、統計ソフトなどを用いる実習の重要性が強調されていた。講義 + PC 実習に占める講義の割合は、60% ~ 50% がよいという意見が多かった。更に、参加者の集中力を維持するために、講義を長く続けず途中で休憩を入れ、PC 実習およびクイズ (2 択問題のような全員が参加できるものも有用) などを含めることが効果的であると考えられた。他方、ロンドン大学大学院の臨床試験学 (デザインを含む) に関する修士課程の重要なモジュールは、

- ・研究デザインと医薬品開発
- ・統計的原則と批判的評価
- ・倫理と規制
- ・臨床試験のセットアップと実施
- ・研究デザインとアウトカムの代案
- ・疾患領域への研究デザインの適用
- ・臨床試験のマネジメントと結果の公表

であった。ここでも前半の生物統計学および研究デザイン入門の教育を基盤とし、後半の研究デザインの詳細の検討に関する実習が行われていることがみてとれる。

(3) 教育プログラムの開発と適用・改善

前述の大学医学部における医学研究者を対象とする約 1000 件の統計相談の内容の吟味と海外の大学の最新情報を参考にして、医学研究者への生物統計および研究デザインの教育プログラム (半日コース用) を開発した。その際の基本コンセプトは、次の通りである。

- ・講義時間を全体の 50% 以下にする (統計ソフトを用いる実習を 50% 以上に)
- ・講師と参加者間の会話を増やす
- ・講義で重要な点を単純化する
- ・講義内容を少数に絞る

そして、2015 年~2017 年に研究者に対する一般的な統計教育セミナーにおいて、実際に教育プログラムを適用した。参加者に対して匿名アンケート調査を実施し (n = 156, 臨床試験実施計画書 (プロトコール) 作成経験なし: 55%, 臨床研究の経験: 平均 3.7 年), 内容の改善に活用した。まず、教育プログラムの日数は、参加者の大半が診療と研究を両立していることから 61% の参加者が 1 日で完結する形態がよいと回答した。期待する講義のレベル (初級, 中級, 上級) は、それぞれ 41%, 46%, 13% であった。初級~中級の比較的基础的な内容を期待する参加者が 87% であった。受講者が知りたい統計学のトピックの順序は下記であった (重複回答あり; 総件数に占める割合を提示)。

- ・重回帰を含む線形モデル : 27.0%

- ・メタ・アナリシス : 11.9%
- ・ノンパラメトリック法 : 11.5%
- ・サンプルサイズ設定 : 9.8%
- ・検定や推定 : 8.3%
- ・MMRM : 7.7%
- ・生存時間データ解析 : 6.8%
- ・多重比較法 : 5.7%
- ・カテゴリカルデータ解析 : 4.7%

以上の検討結果や海外の情報を総合的に勘案し、最終的に教育プログラム（半日）で扱う内容は、

- ・研究デザインとランダム化
- ・検定と推定
- ・サンプルサイズの設定
- ・オッズ比と相対リスク
- ・線形モデル（生存時間の解析を含む）
- ・欠測データへの対処法（MMRMを含む）

の6点とした。3, 6番目はセミナーごとになんれかを扱う。6の欠測データへの対処法は、人間を対象とする臨床研究では欠測データ（missing data）は不可避であり、近年、世界的に議論されており（Little RJA et al (2012), NEJM）、臨床試験のための統計的原則に関する国際ガイドラインも近年更新されたため（ICH E9 (R1), 2017）、欠測が生じるメカニズムの分類や研究の推測対象とメカニズムごとに適切な解析が変わる点を解説した。それらの成果を書籍に出版した（阿部 (2016)）。

以下に、本教育プログラムの中核をなす統計ソフトを用いた実習における3つの代表的な事例を紹介する。

無作為割付け表の作成

質の高い臨床研究では、研究デザインを十分に吟味し、ランダム化研究であれば、独立な第三者が無作為割付け表を適切に作成し、保管する必要がある。実習では、エクセルの乱数を用い、完全ランダム化とブロックランダム化の2種類の割付け表の作成を体験するプログラムとした（図2を参照）。

乱数	ID	群	乱数	順位	ID	群
0.629058	1	C	0.968267	1	1	T
0.317424	2	T	0.763833	3	2	T
0.319431	3	T	0.201611	5	3	C
0.094047	4	T	0.092735	6	4	C
0.494569	5	T	0.947737	2	5	T
0.246422	6	T	0.685312	4	6	C
0.21909	7	T	0.118222	4	7	C
0.928079	8	C	0.006259	5	8	C
0.712195	9	C	0.676357	1	9	T
0.274591	10	T	0.005855	6	10	C
0.373737	11	T	0.12151	3	11	T
0.360989	12	T	0.252544	2	12	T
0.246848	13	T	0.300108	4	13	C
0.116616	14	T	0.888392	1	14	T
0.791106	15	C	0.690448	2	15	T
0.048692	16	T	0.232646	6	16	C
0.653365	17	C	0.289155	5	17	C
0.580883	18	C	0.507916	3	18	T
0.981644	19	C	0.950742	1	19	T
0.872052	20	C	0.863317	3	20	T
0.793103	21	C	0.913158	2	21	T
0.667332	22	C	0.698093	4	22	C
0.418107	23	T	0.323422	5	23	C
0.295491	24	T	0.30292	6	24	C
	T群	14		T群	12	
	C群	10		C群	12	

図2. 無作為割付け表の作成実習の例（完全ランダム化とブロックランダム化）

特に前者では群間で症例数の不均衡が大きくなることを経験する。この実習は、臨床研究におけるランダム化あるいはサンプリング誤差を理解する上で有用な教材である。

サンプルサイズの設定

臨床研究デザインの中で、必要症例数を適切に設定することは最重要課題の1つである。エクセルを用い、シングルアーム試験、並行群間比較試験、アウトカムが連続型およびイベント発生有無のような2値変数、生存時間データの場合のサンプルサイズ設定のソフトを構築し、様々な研究デザインに対するサンプルサイズ設定を参加者が体験し、治療効果の大きさ等のパラメータと症例数の関係等を体感するものとした。図3にエクセルを用いたシステムを例示した。

1) 必要症例数の計算			
・例数比(対照群/試験群)	1		
・平均値の差(試験群-対照群)	1		
・標準偏差	2		
・効果の大きさ	0.5		
・有意水準(両側)	0.05		
・検出力	0.8	必要症例数/群	63

注:黄色が症例数の計算で指定するパラメータ

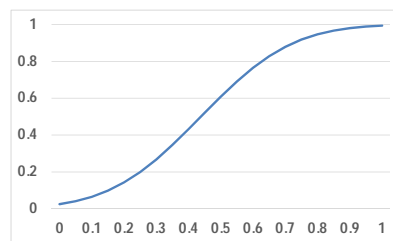


図3. 症例数と検出力計算の実習の例（上図：症例数の計算，下図：検出力曲線）

線形モデルの解析出力の読み方

研究者からの統計相談で最も件数が多かった重回帰や患者の予後予測モデル構築を含む線形モデルの解析出力の読み方について、図4のような回帰パラメータを視覚化した教材を用い、統計ソフト（SPSS）の回帰係数の出力の意味を理解する実習とした。これにより線形モデル解析のモデル式や仮定を直感的に理解でき、統計手法の誤用を減らす効果があると考えられる。

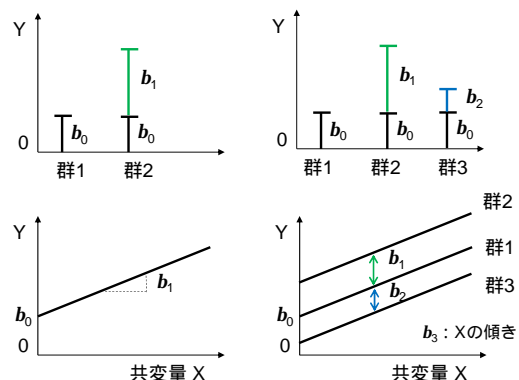


図4. 線形モデルの回帰パラメータの図示

図2の4つのモデルの平均構造は、それぞれ、2標本 t 検定、分散分析 (ANOVA)、単回帰分析、共分散分析 (ANCOVA) に対するものである。単回帰分析と重回帰分析での回帰係数の解釈の違いを説明する際にもこの教材は有用であった。更に、交互作用項を含む MMRM の図も作成し実習で活用した (詳細は略す)。なお、データ解析の実習では線形モデルよりも仮定の少ない層別解析の内容も含めた。

(4) 臨床関連学会での成果公表および科研費国際シンポジウムの開催

本教育プログラムについては、開発の過程で得た知見も含め臨床学会 (中川ら(2016)、阿部ら(2017)、中川ら(2017)等)において学会発表し情報発信した。その際、教育プログラムの内容を中心に、臨床研究において重要だと思われる点を小冊子にまとめ、学会にて配布した。小冊子では、ユーモア溢れる研究テーマを掲載することで有名な BMJ (British Medical Journal) の Christmas issue に掲載された論文を例示し、読者が興味をもつように工夫した。他方、国内外の第一線で活躍する生物統計家を招聘し、科研費国際シンポジウム (「臨床試験における生物統計家の貢献」, 2016年)を主催し、臨床研究で重要となる生物統計学的留意点等について、臨床研究者や生物統計家に対する情報発信および啓蒙を行った。

本研究では、多数の統計相談および共同研究 (後述の雑誌論文を参照)、セミナーでの匿名アンケートの情報を整理・吟味し、臨床研究者が実務で悩む点を明らかにし、海外研究者からの最新情報も加味し、プログラムに含める生物統計学および研究デザインの内容を注意深く選定した。特に、全時間の50%以上を占める実習の教材に工夫を重ね、研究者のための実践的かつ双方向的教育プログラムを開発した。本プログラムにより、プロトコルや論文作成の際に統計手法を正しく適用でき、臨床論文を読む際に結果を正しく解釈できる効果が見込まれる。今後の課題は、本研究で扱えなかった内容 (プロトコルを作成する際に必要となるより詳細な事項等) に本教育プログラムを拡張することである。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計46件)

1. Kinoshita T, Uyama I, Terashima M, ..., Abe T (10名中10番目). Long-term Outcomes of Laparoscopic Versus Open Surgery for Clinical Stage II/III Gastric Cancer: A Multi-Center Cohort Study in Japan (LOC-A study). *Annals of Surgery* 査読有 2018; doi: 10.1097/SLA.0000000000002768.
2. Nakashoji A, Hayashida T, Yokoe T, ..., Abe T, ... (12名中11番目). The updated network meta-analysis of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 査読有 2018; 62, 9-17. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.10.009.
3. Abe K, Narumi S, ..., Abe T, ... (9名中8番目). Association between monoallelic TSHR mutations and congenital hypothyroidism: a Statistical approach. *Eur J Endocrinol* 2018 Feb;178(2):137-144. 査読有, doi:10.1530/EJE-16-1049.
4. Shiraishi Y, Kohsaka S, Abe T, ... (17名中3番目). Impact of Triggering Event on Outcomes of Acute Heart Failure. *American Journal of Medicine* 査読有, 2018-02-01, 131,2,156-164. doi:10.1016/j.amjmed.2017.09.008.
5. Yamada Y., Shiomi E, Hashimoto M, Abe T, Matsusako M, Saida Y, Ogawa K. The Added Value of a Computer-aided Detection System Based on Chest Tomosynthesis Imaging for the Detection of Pulmonary Nodules. *Radiology* 査読有 2017, doi: 10.1148/radiol.2017170405.
6. Naganuma M, Sugimoto S, ..., Abe T, ... (25名中21番目). Efficacy of Indigo naturalis in a Multicenter Randomized Controlled Trial of Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 査読有 2017 Nov. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.024.
7. Yasuda H, Sanui M, Abe T (21名中3番目). Comparison of the efficacy of three topical antiseptic solutions for the prevention of catheter colonization: a multicenter randomized controlled study. *Critical Care* 査読有 2017 Dec 21;21(1):320. doi: 10.1186/s13054-017-1890-z.
8. Shigeta K, Kikuchi E, Hagiwara M, ..., Abe T, ... (10名中6番目). The Over Time Conditional Survival and Evaluation of Intravesical Recurrence in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *The Journal of Urology* 査読有 2017, 16(10):e2807, doi: https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.06.073.
9. Yasuda H, Nishimura T, Kamo T, Sanui M, Nango E, Abe T, ... (9名中5番目). Optimal plateau pressure for patients with acute respiratory distress syndrome: A protocol for a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *BMJ Open* 査読有 2017

May 29;7(5):e015091. doi:
10.1136/bmjopen-2016-015091.

10. Nakagawa A, Mitsuda D, Sado M, Abe T, ... (9 名中 4 番目). Effectiveness of Supplementary Cognitive Behavioral Therapy for Pharmacotherapy-resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 査読有 2017 Sep/Oct;78(8):1126-1135. doi: 10.4088/JCP.15m10511.
11. Honda M, Hiki N, Kinoshita T, Yabusaki H, Abe T, ... (13 名中 5 番目). Long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for clinical stage I gastric cancer: The LOC-1 study. *Ann of Surgery* 2016; 264(2):214-22, doi: 10.1097/SLA.0000000000001654.
12. Shiraishi Y, Kohsaka S, Abe T, ... (17 名中 3 番目). Validation of the Get With The Guideline-Heart Failure risk score in Japanese patients and the potential improvement of its discrimination ability by the inclusion of B-type natriuretic peptide level. *American Heart Journal* 2016 Jan, 171(1):33-9. doi: 10.1016/j.ahj.2015.10.008.

〔学会発表〕(計 29 件)

1. 阿部貴行. シンポジウム: 臨床研究を計画・実施する際の生物統計学的な留意点. 第 26 回日本逆流性腎症フォーラム, 2018.
2. 阿部貴行. 臨床研究における階層データの欠測への補完法の性能評価. 日本計算機統計学会第 31 回シンポジウム, 2017.
3. Abe T and Iwasaki M: An evaluation of multiple imputation methods for hierarchical data. Joint Statistical Meetings, 2017.
4. 阿部貴行, 須藤亜紗実, 増淵颯, 中川敦夫: 質の高い臨床研究を目指して: 臨床研究の立案・実施において研究者が悩む生物統計学的事項. 日本認知療法学会第 17 回学術集会, 2017 年.
5. 中川敦夫, 須藤亜紗実, 増淵颯, 阿部貴行: 治療への期待と治療効果の検討: 米国 REVAMP データの 2 次解析. 日本認知療法学会第 17 回学術集会, 2017 年.
6. 中川敦夫, 新良貴敏公, 須藤亜紗実, 増淵颯, 阿部貴行: 生物統計学・臨床研究デザインの教育プログラムの開発. 日本認知療法学会第 16 回学術集会, 2016 年.

7. Abe T, Shiosakai K, Roberts R, Sano F, Iwasaki M: Evaluation of sensitivity of statistical methods that assume missing at random. Joint Statistical Meetings, 2016.
8. 阿部貴行: アカデミアにおけるメタ・アナリシスの実践. 医学統計研究会・特定主題シンポジウム「臨床評価におけるデータの蓄積その活用: メタ・アナリシスとその実際」, 2016 年.
9. 阿部貴行: 特別セッション「医療機関に所属する統計家の現状と課題」: 医学部・大学病院における統計家の役割 - 海外との比較 -. 日本計算機統計学会第 29 回シンポジウム, 2015 年.
10. Abe T, Sato Y, Iwasaki M: Imputation models for longitudinal zero-inflated count data with dropouts. International Society of Clinical Biostatistics, 2015.
11. Abe T, Shiosakai K, Sano F, Roberts R, Sato Y, Iwasaki M: Multiple imputation for longitudinal count data with dropouts - A methodological evaluation. Joint Statistical Meetings, 2015.
12. 阿部貴行: ワークショップ 精神療法の臨床研究計画立案から実施まで: これから実証研究を始めたい方にむけて (サンプルサイズを考えよう-検出力と実施可能性のバランスをどうする). 日本認知療法学会第 15 回学術集会, 2015.

〔図書〕(計 1 件)

阿部貴行. 欠測データの統計解析. 2016 年, 朝倉書店 (190 頁).

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 貴行 (Abe, Takayuki)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号: 10594856

(2) 研究分担者

中川 敦夫 (Nakagawa, Atsuo)
慶應義塾大学・医学部・特任講師
研究者番号: 30338149