

査読者が教える

# 臨床研究の



MORIMOTO Takeshi

●著……森本 剛

臨床センスを生かした  
統計解析と論文作成

中山書店

これまで中山書店から2冊の本を上梓しています。どちらも、私が過去20年にわたって実施している臨床研究ワークショップでお話ししている講義を中心にまとめたものです。今回の3冊目は、臨床研究ワークショップの中でも、アドバンスコースでの議論をまとめたものです。アドバンスコースとは、個々の参加者が実際に行っている研究を持参し、カンファレンス形式で研究全体をブラッシュアップし、併せて多変量モデルなどの実習を踏まえて投稿論文の作成を行う合宿です。

1泊2日の1日目に、参加者は一人ひとりご自身の研究計画や結果を発表し、それに対して私が一人に約1時間をかけて研究指導を行います。他の参加者からの質問もどんどん議論に取り込みます。これを連続して、すべての参加者の研究についてコンサルティングを行ってゆきます。参加者は他の参加者の発表中も自分の作業を進めつつ、耳はダンボで自分の研究論文に参考になる話も聞くことができます。夜の個人ワークの時間にはフリーで議論することもでき、その時間にどんどん発表内容の改訂を行い、全員が翌日ブラッシュアップしたものを再度発表して論文の完成に近づけてゆきます。

新型コロナウイルスパンデミックは、一時的ですが、我々から様々なものを取り上げ、多くの業務スタイルが恒常的な変更を余儀なくされました。たった1時間の会議のために新幹線に何時間も揺られることがなくなったのは嬉しいことですが、仲間がみんな楽しみにしている宴会(Enkai-Based Medicine: EBM)のほとんどがこの数年間なくなり、その間に卒業していった大学院生には申し訳なく思います。

一方、新型コロナウイルスパンデミックで最も影響を受けそうであったにもかかわらず、頑固に従来のスタイルを継続したものもあります。それは20年間続けて来た臨床研究ワークショップです。一度だけ試しに、オンラインで2泊3日の合宿型ワークショップを実施しました。困難な状況で参加していただいた皆様には感謝しかありませんが、主催者、講師としては予想以上に不消化でした。

なぜ不消化であったのか。それは、私が展開している臨床研究ワークショップの主たるコンテンツは講義ではなく、具体的な研究プロセスを通して参加者と展

開する議論だったからです。オンライン形式でもディスカッションは可能です。しかし、参加者の手元の作業内容を見ながら、隣の参加者の関心や理解度に目配せし、別のグループで準備している異なる研究との共通点、相違点と比較しながら、質問に解説を加える、講義で説明しきれなかったロジックを補足する、という作業はオンラインでは困難でした。

拙著『査読者が教える 医学論文のための研究デザインと統計解析』（中山書店刊）にも書いたとおり、臨床研究には知識も必要ですが、知識が臨床の文脈の中で技能として使える必要があります。そのためには、やはり具体的な研究プロセスの中で、ロジックと合わせて臨床疫学や統計学の基本を学ぶことです。

本書では、臨床研究ワークショップアドバンスコースで展開された発表や議論を、ほとんど手を加えずに書籍化しました。本当は、本書を手にとった皆さんにも臨床研究ワークショップに参加して欲しいのですが、まずは本書を通じて、臨床研究の発案から論文化までのプロセスにおいて、どのようにロジックを組み立てているのか、臨場感も合わせて感じていただければ幸いです。

森本 剛



臨床研究ワークショップアドバンスコース風景

まえがき	iii
本書の利用法	v
<b>1 単施設 後ろ向きコホート研究</b> どのような児において HMS-2 添加母乳による消化器症状を より注意する必要があるか？	アルフォンソ 1
<b>2 単施設 後ろ向きコホート研究</b> 膵臓がん術後補助化学療法の S-1 投与量と 長期予後に関する検討	ベルンハルト 20
<b>3 多施設共同 後ろ向き登録研究</b> 頸椎症に対する前方固定術による 黄色靭帯肥厚面積の変化	マドハヴァディティア 39
<b>4 単施設 後ろ向きコホート研究</b> 血中の乳酸値および乳酸クリアランスが 敗血症の予後に及ぼす影響についての検討	エカチェリーナ 53
<b>5 単施設 後ろ向きコホート研究 (記述統計)</b> 重症の AS, 大動脈弁狭窄症を持った患者に対する リハビリテーション経験	ペドロ 69
<b>6 多施設共同 後ろ向きコホート研究</b> サブグループ解析① BMI の影響	ビアンカ 87
<b>7 多施設共同 後ろ向きコホート研究</b> サブグループ解析② 貧血が AF 患者に及ぼす影響	パルラディ 118
<b>8 多施設共同 後ろ向きコホート研究</b> サブグループ解析③ AF 患者で降圧剤は何かがいいのか？	フェルナンド 132
<b>9 単施設 前向きコホート研究 (時期の比較)</b> 臨床決断支援システムがステロイド性骨粗鬆症における 骨密度測定実施率を改善する	ハリール 144

## 10 多施設共同 後ろ向きコホート研究

血管内治療を行った脳主幹動脈閉塞症例の転帰に、  
術前に投与している抗血小板薬が及ぼす影響 ..... ヴァチェスラフ 168

講評 ..... ピエール 185

あとがき ..... 187

索引 (略語一覧) ..... 189

### Column

症例対照研究 ..... 5	前後比較 ..... 85
後ろ向きコホート研究 ..... 7	比例性確認 ..... 95
交絡因子 ..... 9	ANOVA ..... 99
Kaplan-Meier 法 ..... 24	Kruskal-Wallis 検定 ..... 100
log-rank 検定 ..... 25	$\chi^2$ (カイ2乗) 検定 ..... 102
4 群比較 ..... 28	restricted cubic spline regression model ..... 109
ダミーコード ..... 30	正規分布 ..... 114
Cox 比例ハザードモデル ..... 35	ペアワイズ分析 ..... 116
prospective study (前向き研究) と retrospective study (後ろ向き 研究) ..... 45	サブグループ解析 ..... 119
adjuster ..... 49	interaction $p$ 値 ..... 131
リスクファクター ..... 51	Wilcoxon rank sum 検定 (Wilcoxon の順位和検定) ..... 153
n.s. .... 58	ロジスティック回帰モデル ..... 162
mutually exclusive (排他的) ... 59	assumption ..... 165
統計学的判断と臨床的判断 ..... 67	$p$ 値 ..... 165
記述統計 ..... 84	

## 血中の乳酸値および乳酸クリアランスが 敗血症の予後に及ぼす 影響についての検討

発表者



エカチェリーナ

### 初日

**エカチェリーナ** 私の研究テーマは「血中の乳酸値および乳酸クリアランスが敗血症の予後に及ぼす影響についての検討」です。1年前に付け焼き刃で一度学会発表しているんですけど、尻切れトンボすぎて見直しているテーマについて発表させていただきます。まだ論文は全然です。

まず背景です。血中の乳酸値やその推移は、敗血症の予後や規定因子、治療効果の指標として有用と報告されています。敗血症性ショックの診断基準にも乳酸値は2.0mmol/L以上とされています。またショック症例において乳酸値と乳酸クリアランスが有用な因子であったという報告もあります。ですので、自施設において乳酸値および乳酸クリアランスは敗血症の予後因子になり得るのだろうか？ということ調べてみようと思いました。

研究デザインは後ろ向きコホートだと思います。A大学病院救命救急センター単施設で、A大学病院救命救急センターに入院された敗血症症例のうち、ショックの有無にかかわらず、来院時の乳酸値が2.0mmol/L以上である症例を採用します。来院24時間以内の死亡例は除外することにしています。2016年10月から2019年8月の症例を使っていますが、これから症例を足さないといけないと思っています。

観察項目として

- 院内生存と院内死亡
- APACHE(アパッチ)IIのスコア
- 乳酸値の来院時, 6時間後, 24時間後
- 感染巣



- 乳酸クリアランスの6時間後と24時間後
- 治療内容
- 入院時のSOFAスコア

を見ています。なお、乳酸クリアランスは

$$\text{乳酸クリアランス} = \frac{\text{来院時乳酸値} - 6\text{時間後 or } 24\text{時間後乳酸値}}{\text{来院時乳酸値}} \times 100$$

という式から求める値です。

主たるアウトカムは院内生存と院内死亡です。

**ピエール** 院内生存と院内死亡は違うの？

**エカチェリーナ** あっ、一緒です。生存しているかどうかですもんね。すみません。

**ピエール** そうだよな。ゾンビになる人はいないよね。

**エカチェリーナ** はい。その他のアウトカムとしては、

- 乳酸値の来院時、6時間後、24時間後
- 乳酸クリアランスの6時間後と24時間後
- 入院時のSOFAスコア
- APACHE II のスコア

を考えています。

予測される交絡因子としては、

- アドレナリン刺激
- 薬剤性（プロポフォール、 $\beta_2$  刺激吸入薬、リネゾリドなど）
- 肝不全

を考えています。

統計解析は、生存群と死亡群について乳酸値および乳酸クリアランスとSOFAとAPACHE IIのスコアについて行うことにしています。

図4.1がフローチャートです。すみません、フローチャートがよくわかりませんでした。

**ピエール** 今回は同じ研究機関の敗血症症例全部でいいと思います。その中で登

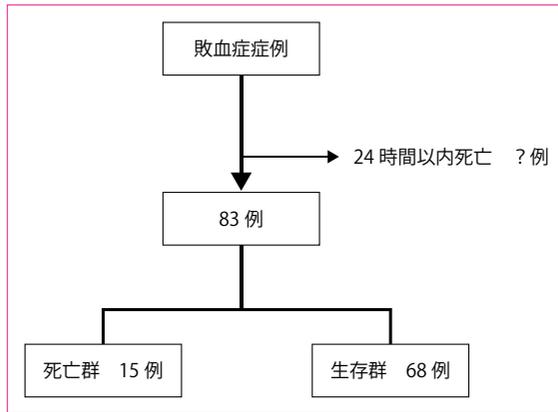


図 4.1 研究フローチャート (Figure 1)

録したのは乳酸が上がっている人ってことだね？ ある研究機関で敗血症症例をまず集めて、すぐに亡くなった人は除外だろうし、プラスやっぱり適格基準である乳酸が上がってない症例を除外して、残り 83 例が乳酸が上がっている敗血症症例ですね。それでいい……と言いたいところなんだけど、一番下の死亡と生存は当たり前の話だから、こんなのなくてもいいと思います。どっちかと言ったら、乳酸クリアランスの高い群/低い群というのがわかりやすい。時間の流れとしては乳酸クリアランスが高い群と低い群があって、それが予後にどう影響するかじゃないかな。

■ Mutually exclusive だったら  $p$  値は 1 個

**エカチェリーナ** なるほど。ありがとうございます。

対象の疾患は図 4.2 のとおりです。基本的には生存例と死亡例には有意差はなく、菌血症だけ有意差が出ました。

**ピエール** ストップ。ここの n.s. \*コラム はよくないよ。  $p$  値を書かないとダメです。0.5 とか 0.6 とかでも、数値を書いてください。あと原疾患は全部 mutually exclusive (排他的) \*コラム なの？ 死亡群 15 例はこのどれかになるんですか？

**エカチェリーナ** はい。

**ピエール** 生存群も 68 例がこのどれかになるんだね？ Mutually exclusive だっ



	死亡群 (15 例)	生存群 (68 例)	<i>p</i> 値
年齢, 歳	71.6±13.1	72.0±16.3	n.s.
男性, % ( <i>n</i> )	71.4% (10)	57.4% (39)	n.s.
原疾患, % ( <i>n</i> )			
肺炎	37.5% (5)	45.6% (31)	n.s.
腹腔内感染症	14.3% (2)	26.47% (18)	n.s.
尿路感染症	0% (0)	2.94% (2)	n.s.
皮膚・軟部組織感染症	7.14% (1)	8.82% (6)	n.s.
化膿性脊椎炎	0% (0)	2.94% (2)	n.s.
菌血症	21.4% (3)	1.47% (1)	0.0147
胆道感染症	7.14% (1)	4.41% (3)	n.s.
前立腺炎	7.14% (1)	0% (0)	n.s.
肝膿瘍	7.14% (1)	0% (0)	n.s.
特発性食道破裂	0% (0)	1.47% (1)	n.s.
頰部膿瘍	0% (0)	1.57% (1)	n.s.

図 4.2 対象 (疾患)

たら、*p* 値は 1 個です。男性の *p* 値と女性の *p* 値を分けて出すのはナンセンスでしょ。同じことを見ているだけの話だから。

**エカチェリーナ** 今回のデータだと 1 つなんですけれど、今後感染巣が 2 つ以上という症例が出てくると思うんです。

**ピエール** 出てくるんだったら別々です。例えば高血圧ありと糖尿病ありと高脂血症ありとかは、二重三重になることはあるから、その時はそれぞれ別の *p* 値です。

**エカチェリーナ** はい。ありがとうございます。

行ったおおまかな治療を図 4.3 に挙げました。これはそれぞれ別に分類され、同じ患者が同時に幾つもの治療を受けることがあります。

**ピエール** 別々に分類するならこれで OK です。n.s. さえなかったら大丈夫。

**エカチェリーナ** 結果 (図 4.4) ですが、乳酸値と乳酸クリアランスでそれぞれ *p* 値を出しますと、6 時間後の乳酸値と 24 時間後の乳酸クリアランス、SOFA に有意差が出ました。

すみません、このあとがどうしたらいいかわからなくて、以上です。

治療, % (n)	死亡群 (15 例)	生存群 (68 例)	p 値
ステロイド	50% (7)	48.5% (33)	n.s.
昇圧剤	85.7% (12)	66.2% (45)	n.s.
CRRT	57.1% (8)	17.6% (12)	0.0033
PMX	21.4% (3)	7.35% (5)	n.s.
PTCD/PTGBD	7.14% (1)	2.94% (2)	n.s.
手術	14.3% (2)	29.4% (20)	n.s.
ECMO	14.3% (2)	2.94% (2)	n.s.
IABP	21.4% (3)	0% (0)	0.0041
抗 DIC 治療	57.1% (8)	23.53% (16)	0.0158

図 4.3 対象 (治療)

		死亡群	生存群	p 値
乳酸値 (mmol/L)	来院時	6.4±4.16	4.9±3.42	0.1648
	6 時間	5.83±6.40	2.9±2.18	0.0241
	24 時間	7.2±7.1	1.9±1.40	0.001
乳酸クリアランス (%)	6 時間	-12.5±121.8	32.9±37.7	0.5459
	24 時間	-32±138	51.1±140	0.0003
SOFA	来院時	11.9±3.7	8.4±3.43	0.0007
APACHEII		31.9±7.35	28.5±7.11	0.1135

図 4.4 結果

**ピエール** ありがとうございます。まあ SOFA は重症度だから、高い人が亡くなるのは当たり前だね。乳酸値も下がったということは、クリアランスが高いわけでしょ？ 同じことを言っているだけなので、どちらかでもいいと思います。それか、この表 (図 4.4) は図にしちゃうとか。

**エカチェリーナ** 乳酸値の値そのものと乳酸クリアランス、どちらかなあっていうのも調べてみようかと思っているんです。

**ピエール** ん？ エカチェリーナ先生は、元々の論文のテーマでは、クリアランスで解析したかったんじゃないの？

**エカチェリーナ** いえ。乳酸値とクリアランスどちらもです。

**ピエール** 元々乳酸値が上がっている人が対象だから、クリアランスを見るのか



と思ってました。もし乳酸値の絶対値を解析したいのであれば、乳酸値が低い人も含めて全例入れたらいいんじゃないの？ 乳酸値 2.0mmol/L 未満の低い人も入れたらいいと思うけれど、なんでこれ 2.0mmol/L 以上の高い人だけを対象にしたんですか？

**エカチェリーナ** それがショックの診断基準なので。

**ピエール** あー、ショックの診断基準だからか。乳酸クリアランスを見るためじゃ

## Column

### n.s.

私が研修医の時、日本海に面したある病院で診療をしていた。当時の処方箋はすべて手書きであった。朝から数十人分のカルテファイルに、その日のオーダーを指示棒と一緒に挟むのが日課であった。その際に、少しでも指の疲れを減らそうと、抗菌薬のオーダーには略語を使って以下のように記入していた。

CEZ 1g

NS 100ml

div 8h ごと

CEZは抗菌薬のセファメジン<sup>®</sup>（セファゾリン、Cefazolin）のことであり、略語としては今でも認められている。divは点滴のこと。特に指定しなければ看護師さんが1時間くらいで落として、8時間おきにつなぎ替えてくれていた。NSはnormal saline、生理食塩水のことである。先輩医師からの口頭伝承で伝わってきた。が、今から考えたらなんの定義も根拠もない記載だったように思う。NSをnot specified（指定なし）と判断されてたらどうなっていただろう。こちらの意図どおり、生理食塩水と解釈してくれてよかったよかった。

で、論文でよく見かけるn.s.のお話。not significantの意味だと思うのだが、使うのは止めておきましょう。p値が0.05より大きいことはわかる。けれど0.06なのか、0.8なのか、それなりに意味があるのです。略さずきちんと数字を記載しましょう。JAMAはNA（= not available）が好きだけどね。