

## Randomized Clinical Trial は何故必要か？

国立公衆衛生院・疫学部

丹後俊郎

だれしも、乱数で自分の運命が左右されたのではたまったものではないと感じるであろう。その患者に有効なはずの（担当医師が経験的にそう思っているだけにすぎない）治療を受ける機会が奪われるとって無作為化臨床比較試験は倫理上問題があり実施できないと主張する臨床医が多い。一方で、ある治療法を2-3人の患者に実施して成績が続けて良かったりするとその治療法が良いと思いついてしまう主観的判断が問題である。そこで、図1を見てみよう。統計ソフトSPLUSを利用して500個の0,1の乱数列を表示したものである。それぞれの生起確率は等確率(=1/2)である。確かに、500個の中で0は251個、1は249個、とそれぞれ約半数出現している。ところが、Xで示した10個の数列では0が8回現れている、またYで示したところは逆に1が8回連続している。つまり、2回に1回の出現が期待される事象であっても、一方が何度も連続して出現することがよくあることを示している。つまり臨床医の経験がこの乱数列のどの局面にいたかで治療法に対する「思い」が大きく変化してしまうのである。

また、治療法には、すべて、それを支持する人、批判的な人、無関心な人がおり、中立的な立場の人は少ないものである。したがって、その治療法が有効であると主張する客観的な証拠を提示しない限り、その治療法に熱心な集団を除いては、誰も評価はしてくれない！

1. 対照も置かず、無作為割り付けもせずに実施された研究（オープン試験）では当該治療法に都合よい方向に偏った結論を導いたが、
2. 後にきちんと対照群を置いて比較試験を実施した結果、対照群に比較して有意に劣ってしまった

いたという事例は、公表バイアス(publication bias)を考慮するとかなりの頻度にのぼるものと推測される。

Glantzは治療法に対する執着度と試験デザインとの関連を、1950年代に肝硬変治療として実施されていた門洞静脈吻合術を評価した51の論文で調査した<sup>1</sup>。結果は表2に示すように熱心な研究者ほど対照群すら置かずに、また対照群を設置していても無作為割り付けを実施していないことが分かる。

<sup>1</sup>Glantz(1992) Primer of Biostatistics, 3rd edition, McGraw-Hillからの引用

表 1. 門洞静脈吻合術を評価した 51 の論文の評価 (Glantz, 1992)

試験デザイン	手術に対する執心度			計
	高い	中位	なし	
対照群なし	24	7	1	32
対照群あり (非無作為化)	10	3	2	15
対照群あり (無作為化)	0	1	3	4

対照群を置かない研究でこれほどまでこの手術に支持が偏った理由はまさに観察者側の偏向と患者側のプラセボ効果 (効果の如何にかかわらず手術を受けたというだけで回復する効果) の何者でもない。事実、この手術は現在行われていない。したがって、次のように宣言できる。

**統計学のセンス**

治療法 A と治療法 B のどちらが有効かが誰も分からない  
無作為化比較臨床試験には倫理上の制約はない

むしろ、比較可能性が乏しいデータに「正しい統計手法」を適用して誤った結果を導くことのほうがはるかに倫理上の問題があるように思われる。将来、その結果に基づいて発生するであろう不必要な研究に費やされる不幸な研究者と研究協力者、費用、時間の地球規模の損失、不必要でかつ不適切な治療を受けることになる最も不幸な患者群を考えてみてほしい。なにが正しいか理解できるだろう。

本講演では、このような観点から RCT の重要性について述べたい。

```
> b<-runif(500)
> round(b)
[1] 1 0 0 0 0 1 1 0 1 1 1 1 0 1 0 0 1 0 1 0 1 1 0 0 0 0 0 0 1 1 1 0 0 0 1 0 1 1
[38] 1 1 0 1 1 1 0 0 1 1 1 1 0 1 0 1 1 1 0 0 0 0 0 0 1 0 1 1 1 0 1 0 1 1 0 0 1 1 0 1
[75] 0 0 1 1 0 1 1 1 0 0 1 1 0 0 1 0 0 1 0 0 0 0 0 0 1 0 1 0 1 0 1 0 0 0 0 0 1 0 1 0
[112] 1 0 0 1 1 1 1 0 0 0 0 0 1 0 1 1 0 0 1 0 1 1 1 1 0 1 0 0 0 0 1 0 1 1 0 0 1 0 1
[149] 0 1 1 1 0 0 1 0 0 0 1 0 0 1 0 0 1 1 0 0 1 1 0 1 1 0 1 1 0 1 0 1 1 1 1 1 1 0 1 1 0
[186] 0 1 1 1 0 1 1 1 1 1 0 0 1 0 1 1 1 0 1 1 1 0 1 1 0 0 0 0 1 1 1 1 1 1 0 0 1 1 0
[223] 0 1 0 0 1 1 1 1 0 1 0 1 1 1 0 1 0 0 1 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 1 0 0 1 0 0 0 1
[260] 1 0 1 0 1 1 0 0 0 0 1 0 0 1 0 1 1 1 1 1 1 0 1 0 1 0 1 0 1 1 1 1 1 1 0 0 1
[297] 0 1 0 1 0 1 0 1 1 1 1 0 1 1 0 1 1 0 1 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 1 1 1 0 0 1 0 0 0 1 0 0 0
[334] 1 0 0 0 1 0 1 0 1 0 0 1 1 1 0 1 0 0 1 1 1 0 0 0 1 1 1 0 0 0 1 1 0 0 0 1 0 0 1 0 1 1 0
[371] 1 0 1 0 1 0 1 1 0 0 0 0 1 0 1 1 1 0 0 0 1 1 1 0 1 1 1 1 1 1 1 0 1 0 0 0 0 0 1
[408] 1 1 1 0 0 0 0 1 1 1 1 0 1 1 0 1 1 1 1 0 0 1 1 1 0 1 0 0 0 1 0 0 0 1 0 0 1 1 1 0 0
[445] 0 1 0 0 0 0 1 0 0 1 1 0 1 1 1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 1 1 0 0 1 0 1 0 0 1 0 0 1 1 1 0
[482] 1 0 1 0 0 1 1 1 1 1 1 1 0 1 1 1 0 0 1
> a<-hist(b, breaks=c(0, 0.5, 1), plot=F)
> a$count
[1] 251 249
>
```

図 1. 統計ソフト S-PLUS により生成された 0-1 乱数列 500 個