

研究デザインの基礎

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター
小児集中治療科 藤原 直樹

自己紹介

- 出身：四国・松山
- 2000- 沖縄県立中部病院で臨床研修
 - 沖縄県内で一般小児科医として勤務
 - 小児救急や重症診療に興味
- 2008- 静岡県立こども病院で小児集中治療を学ぶ
- 2011- 沖縄県立こども医療センター 小児集中治療科
- 2018.7 ハーバード大学医学部 ICRTプログラム修了
 - 小児科専門医・指導医
 - 集中治療専門医
 - 日本小児救急医学会代議員
 - PALSリードインストラクター

私の興味あること・研究テーマ

- Quality Improvement
 - 重症小児患者の集約化の意義
 - rapid response system
- 乳児と睡眠関連事故
- 医療倫理

内容

- 研究デザインとは？
- デザインの分類
- 研究デザインとバイアス・交絡
- ICRTにおける実践トレーニング
～個人アサインメント

研究デザインとは・・・?

1. 効果（アウトカム）を設定
2. アウトカムの定量化 (outcome measures)
3. 対照群との比較 (measures of association)
4. 交絡・バイアスの除外

研究デザインの分類

- **記述的研究: Descriptive study**

- 症例報告
- 症例集積研究

- **分析的研究: Analytical study**

- 実験研究: Experimental study

- ランダム化比較試験
- 非ランダム化比較試験

- 観察研究: Observational study

- 横断研究
- コホート研究
- ケースコントロール研究

記述的研究: Descriptive study

- 単一症例・類似した複数の症例を評価
→事実をそのまま説明する研究
- 稀な疾患や病態、新規性のある治療を行った場合
→報告する価値がある
- データ収集が容易
- コントロール群の設定はなし
→仮説検証は不可、因果関係・相関関係は不明

e.g.西日本の方が東日本よりも人口当たりの医師数が多い

分析的研究: Analytical study

実験研究: Experimental study

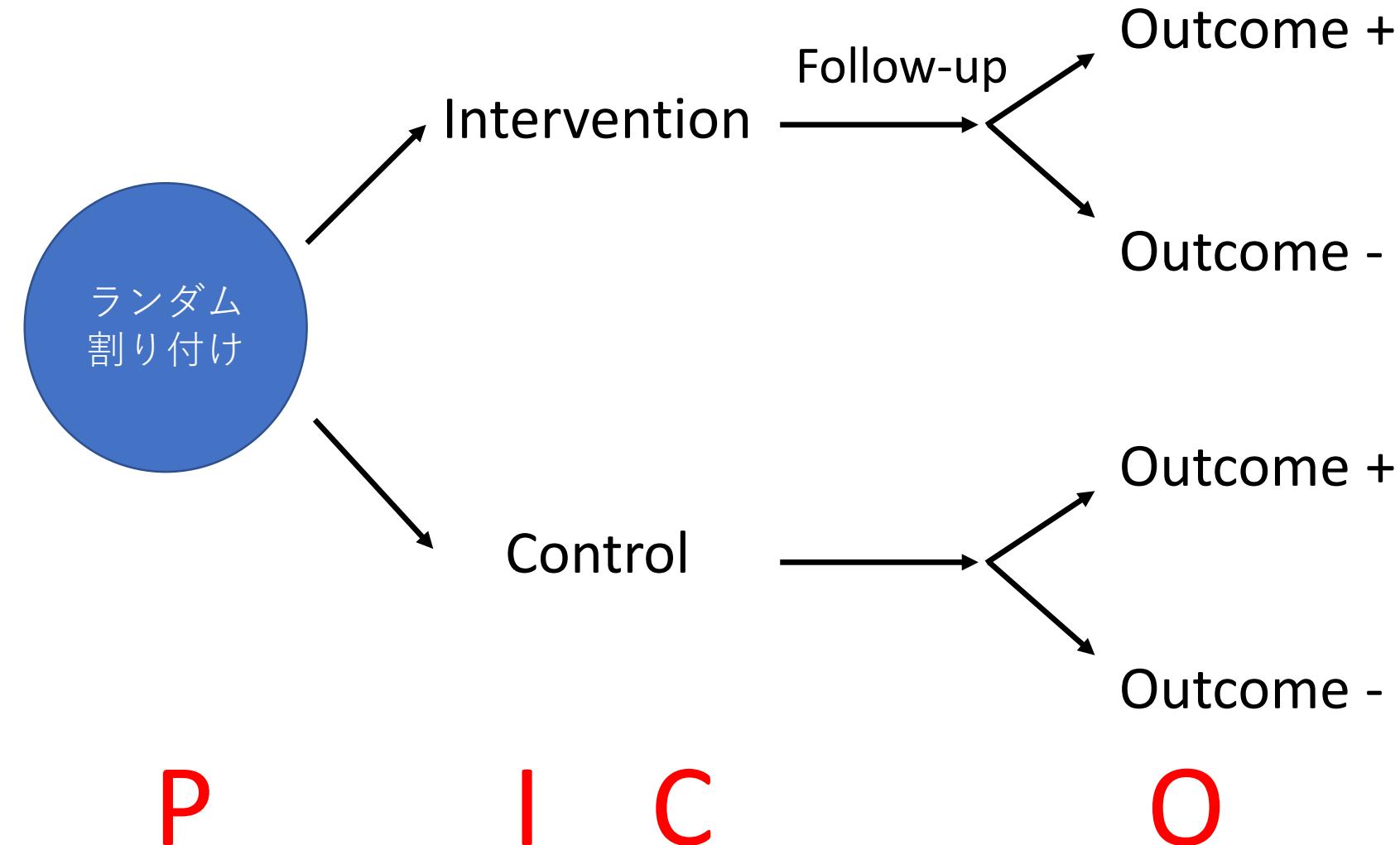
- 研究対象に対して何らかの介入（投薬や治療、予防法）を行い、一定期間観察し、その効果を検証するためのデザイン

e.g. ある降圧剤の効果を検証するために、薬投与群とプラセボ投与群との間で血圧の比較を行う

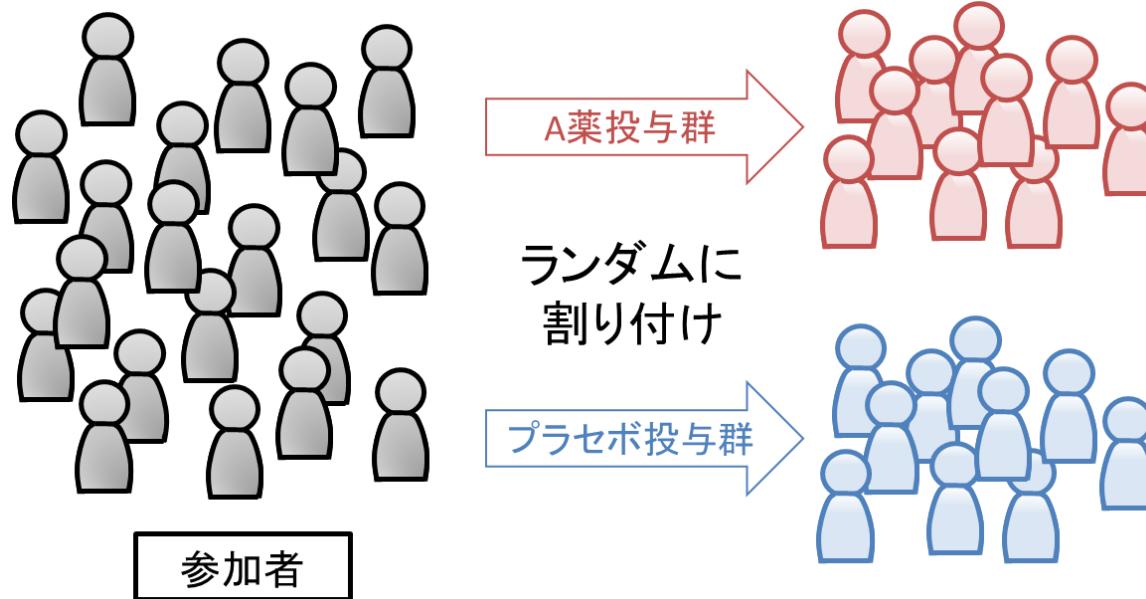
1. ランダム化比較試験 (RCT: Randomized Control Trial)

- 実験群と対照群への割り付けをランダムに行い、一方には評価の対象となる介入（治療や予防）を、もう一方には異なる介入（従来から行われている治療）を行い、その効果を調べる研究
- バイアスの出現率：実験群=対照群
- 交絡を回避

Randomized Control Trial



ランダム割り付け



- 統計学的な偏りができるだけ小さくなるように
- 封筒法などのランダム化（単純ランダム化）
→ブロック・ランダム化、層別ランダム化

観察研究: Observational Study

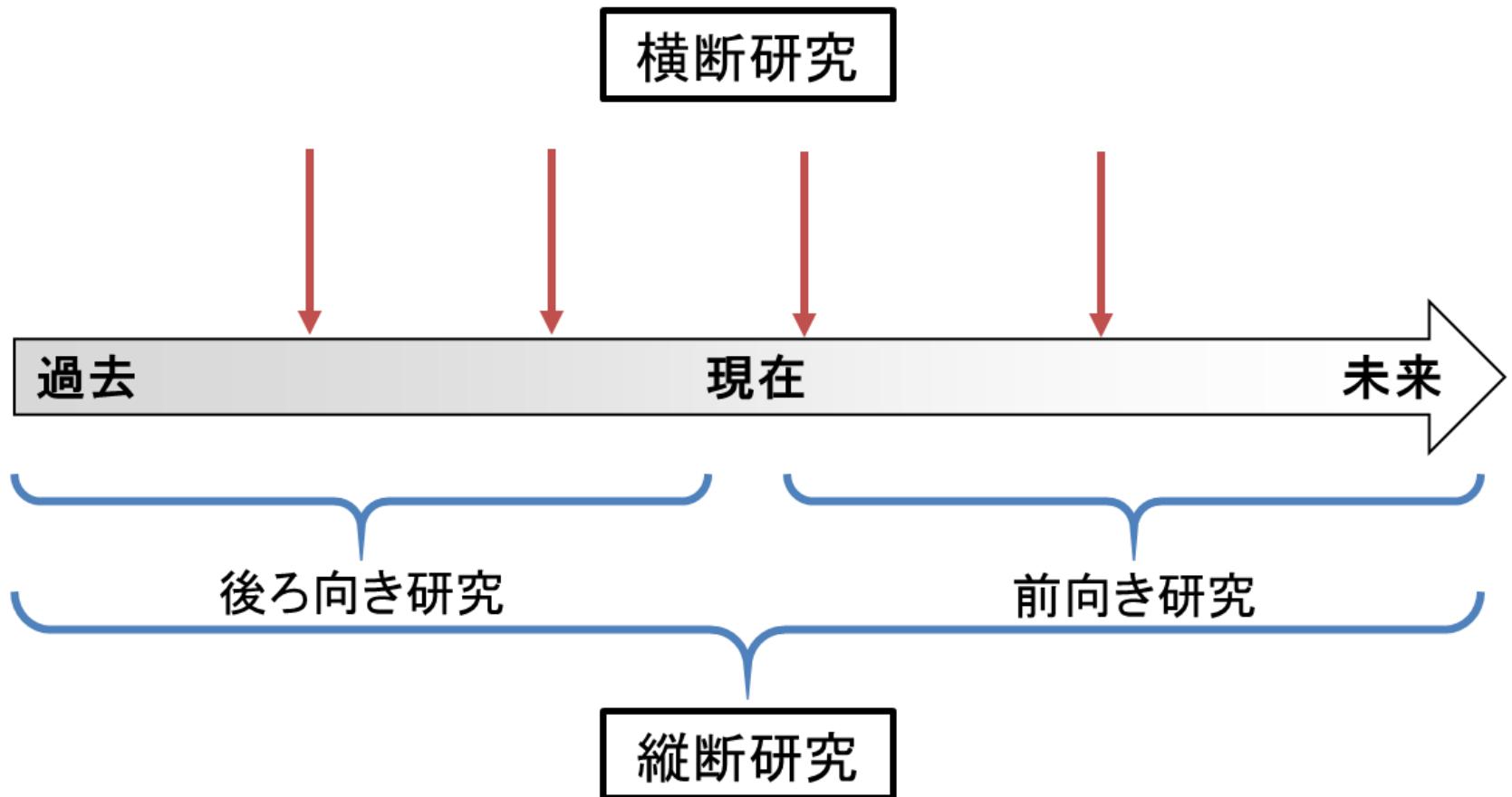
- 研究対象に対して、介入（投薬や治療など）を行わずに、観察によってデータを集めて解析を行う研究デザイン
1. 横断研究: Cross-sectional study
 2. ケースコントロール研究: Case-control study
 3. コホート研究: Cohort study

1. 横断研究 (Cross-sectional Study)

- ある1時点において断面的調査を行い (“snapshot”) 要因と結果の関連を調べる研究
- Prevalence (有病率) > Incidence (罹患率・発生率)

e.g. 日本国内のPICUにおける、決まった日時における
抗菌薬使用状況に関する多施設共同研究

横断研究 (Cross-sectional Study)



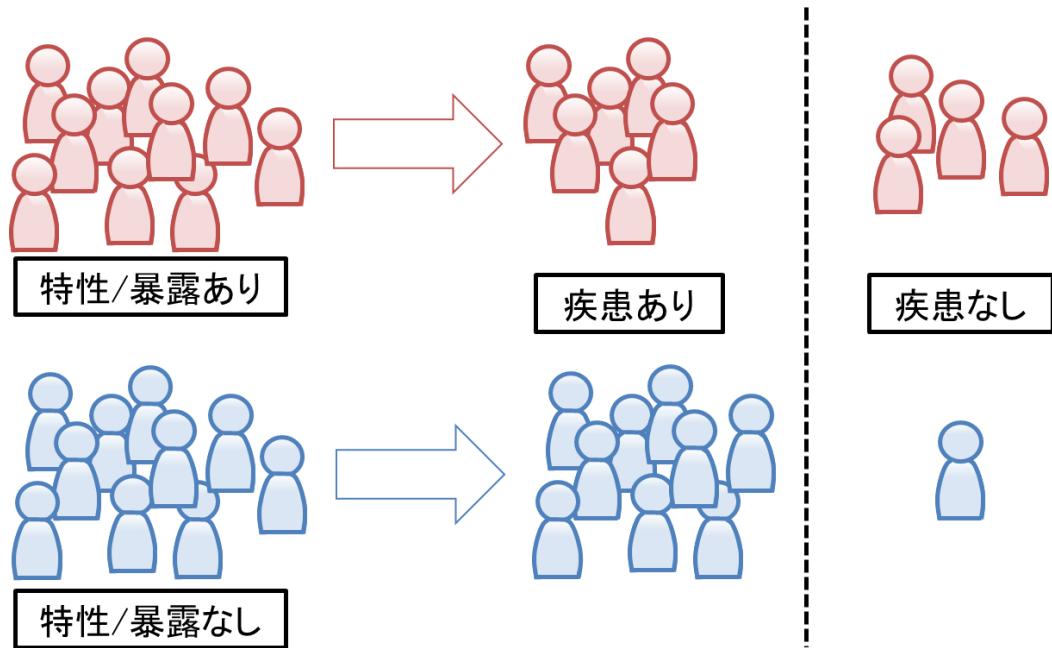
2. コホート研究 (Cohort Study)

- 「ある一定の条件で決めた対象集団・仲間（コホート）を、特定の要因を持った群と持たない群に分けて、一定期間追跡し、設定したアウトカムの発生率を比較する。それにより、要因とアウトカムの発生との関連を調査する方法」

e.g. 健常者集団で、喫煙の有無とその後の肺がん発症の関連を調査

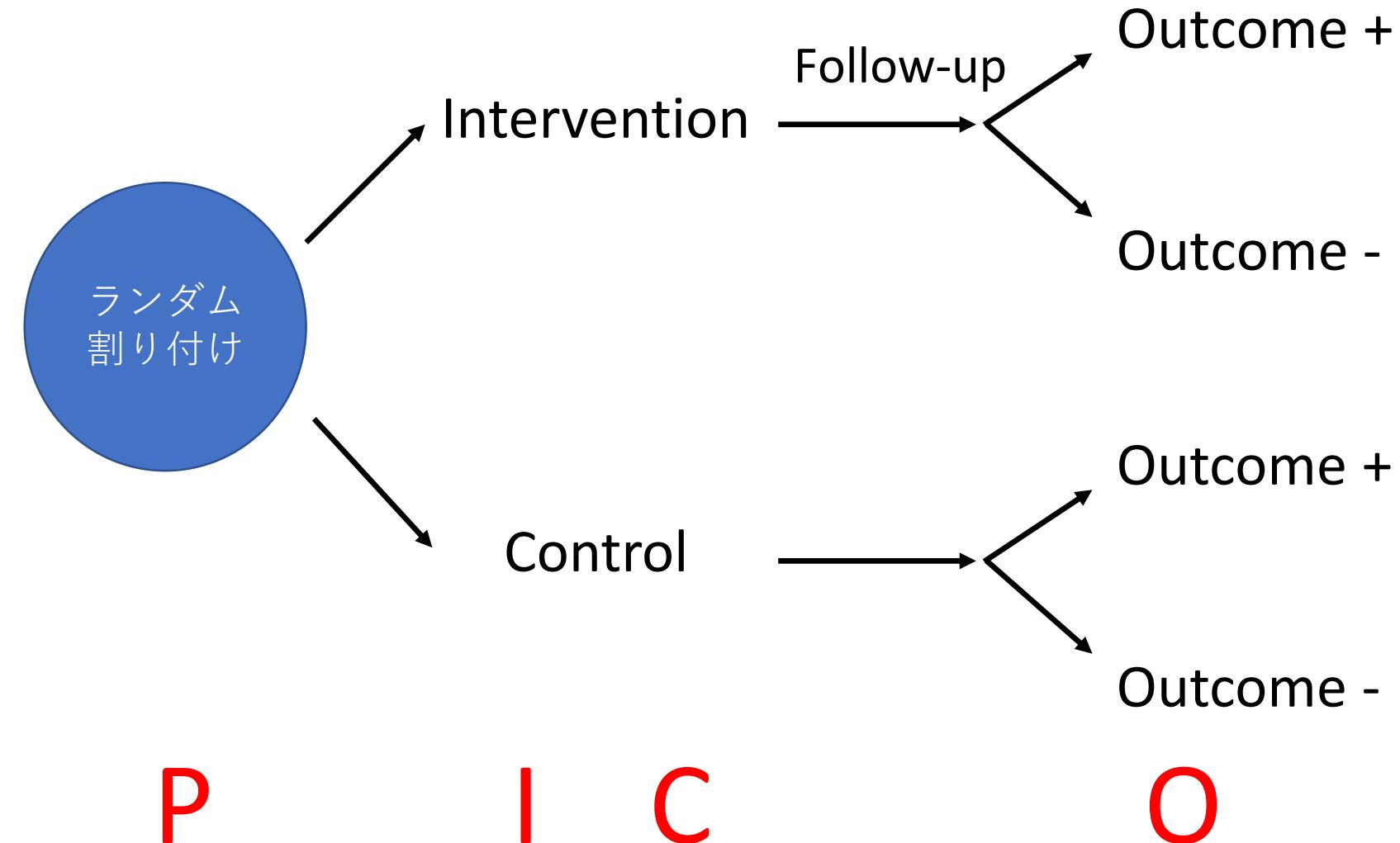
- 前向きコホート研究と後ろ向きコホート研究

2. コホート研究 (Cohort Study)



稀なアウトカム（疾患）の研究には時間・コストがかかる
→発生頻度が高く短期間に生じる対象に対する研究に有効

Randomized Control Trial



Cohort Study

前向き

Exposed

選択バイアス

Unexposed

後ろ向き

Follow-up

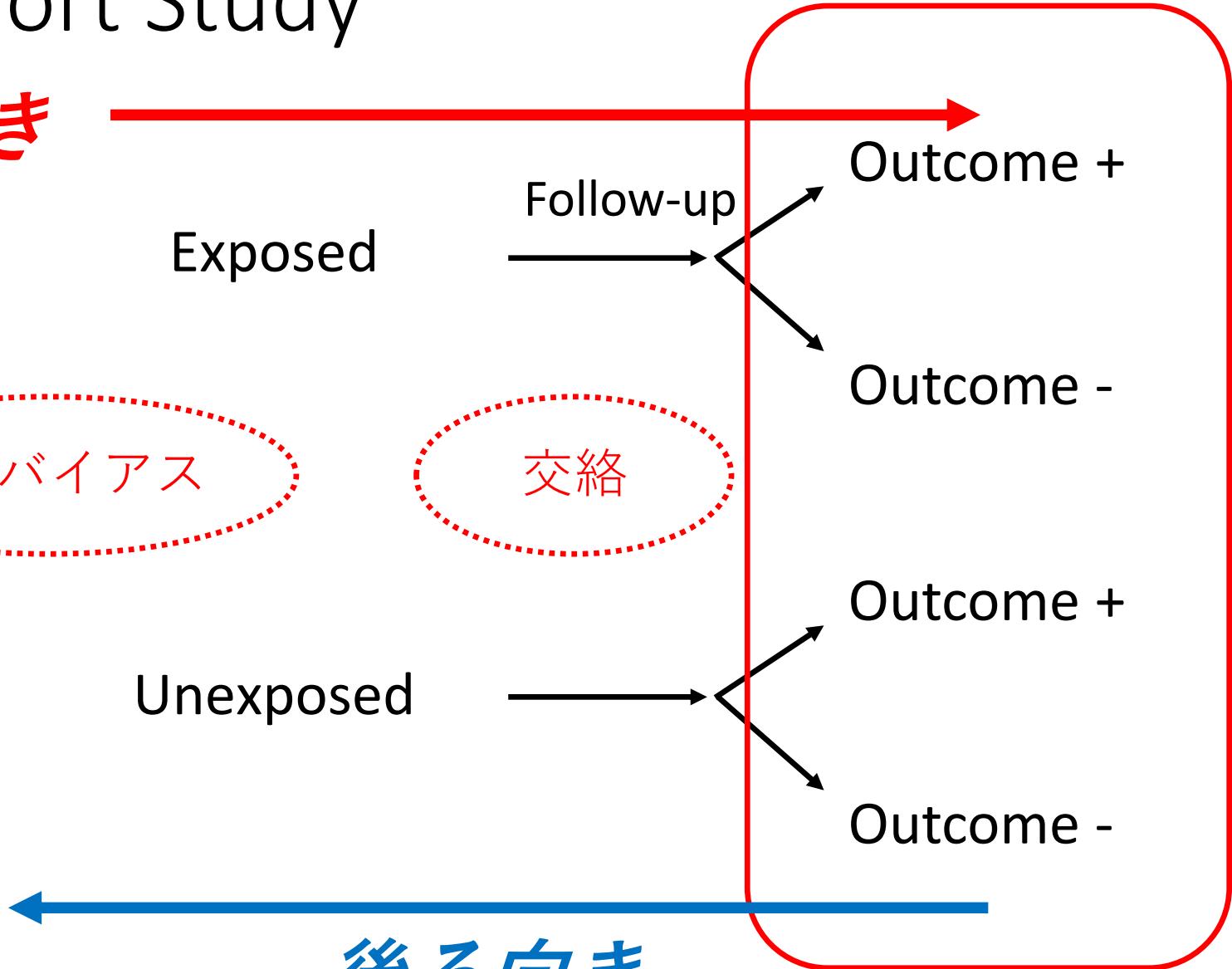
Outcome +

Outcome -

Outcome +

Outcome -

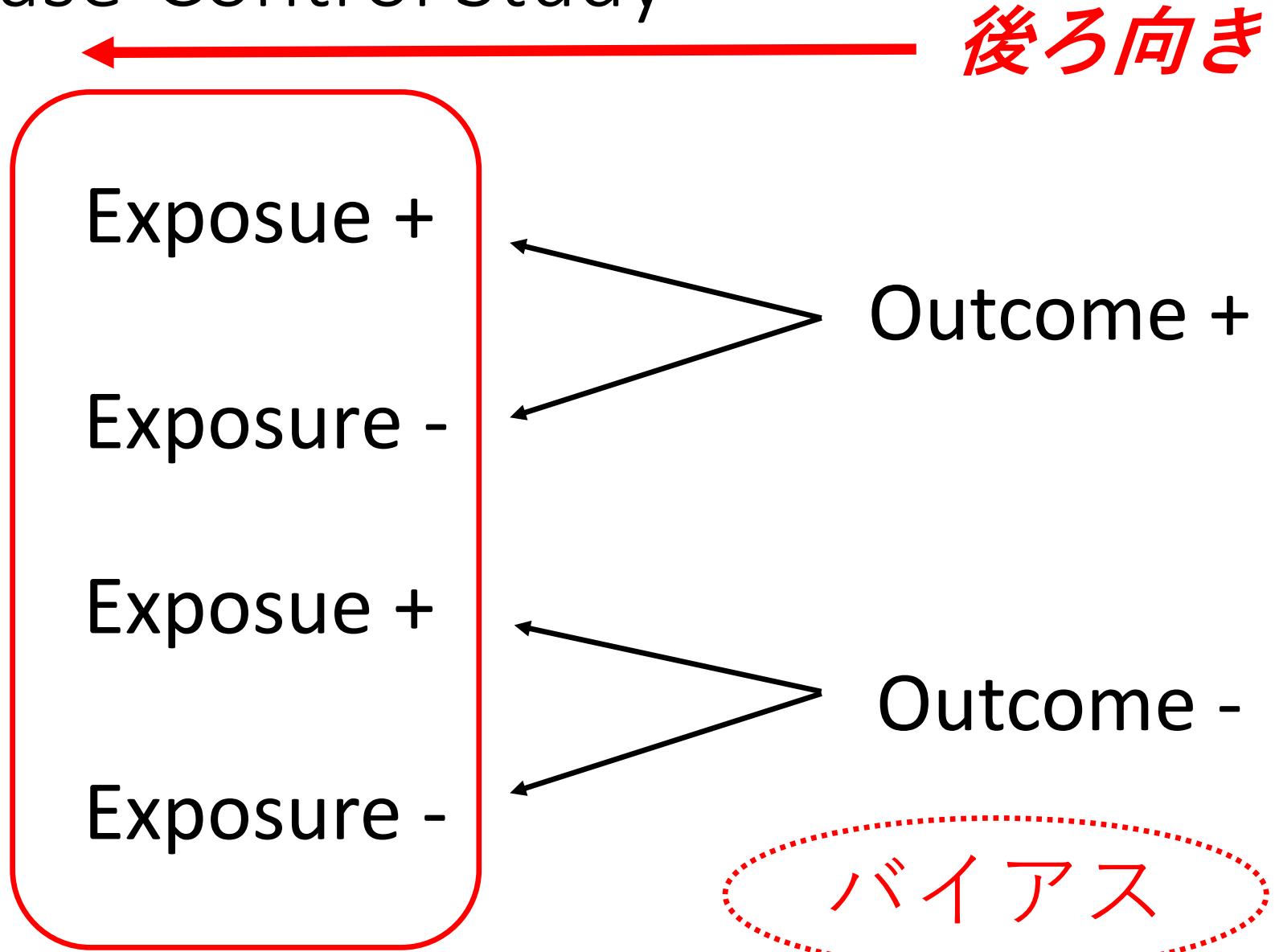
交絡



3. ケースコントロール研究 (Case-control Study、症例対照研究)

- ある病気に罹患している群（アウトカム発生）と対照群を比較して、過去にさかのぼって、暴露因子の有無との関係を調べる研究
- コホート研究に比べ、時間・コストがかからない
- 発生頻度が稀な病気の研究で実施
e.g. 乳がん患者と健常者で、遺伝子変異の発生頻度を比較
- 欠点：
 - ー 対照群の設定（選択バイアス・リコールバイアス）
→ マッチングの限界

Case-Control Study

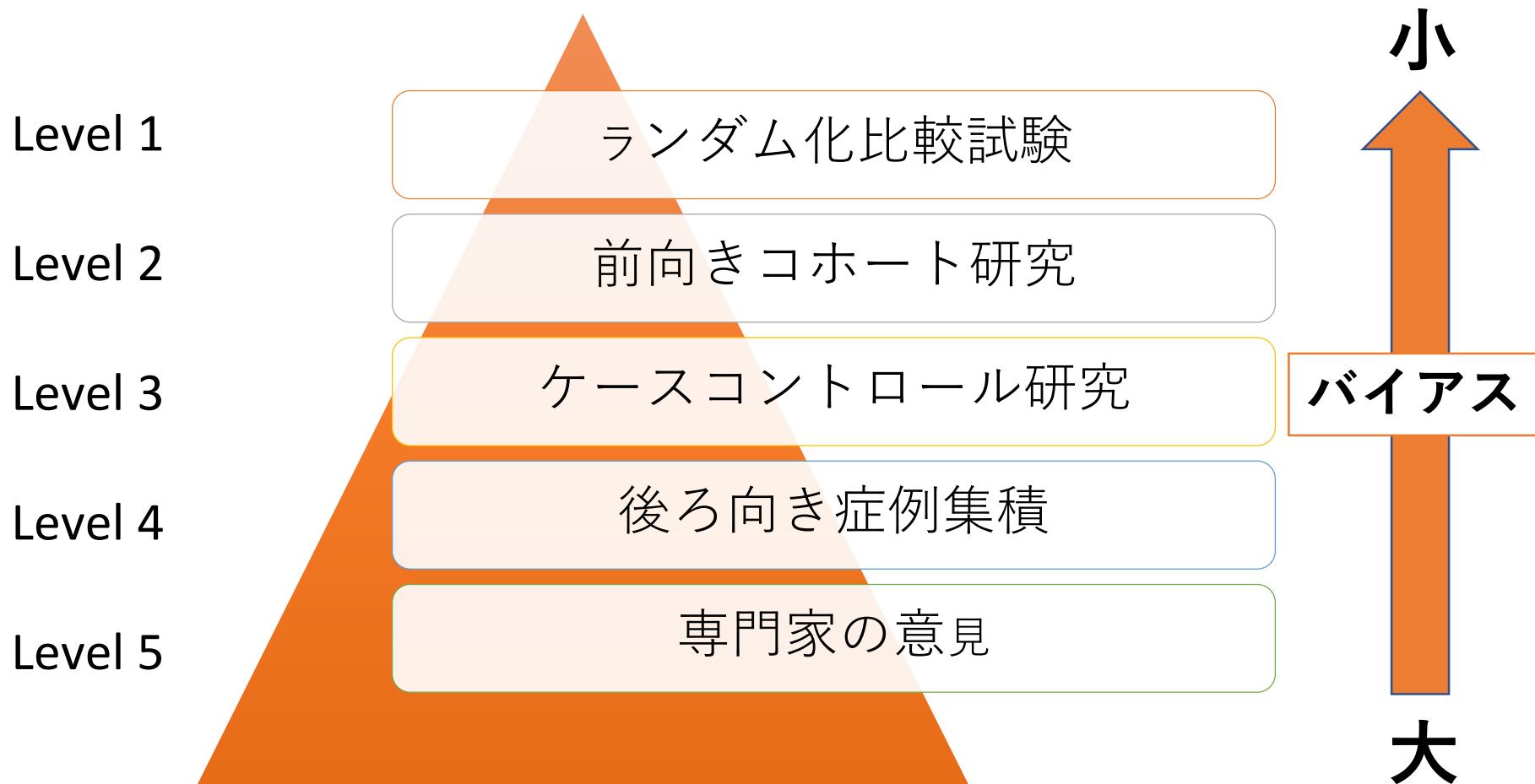


妥当性の評価

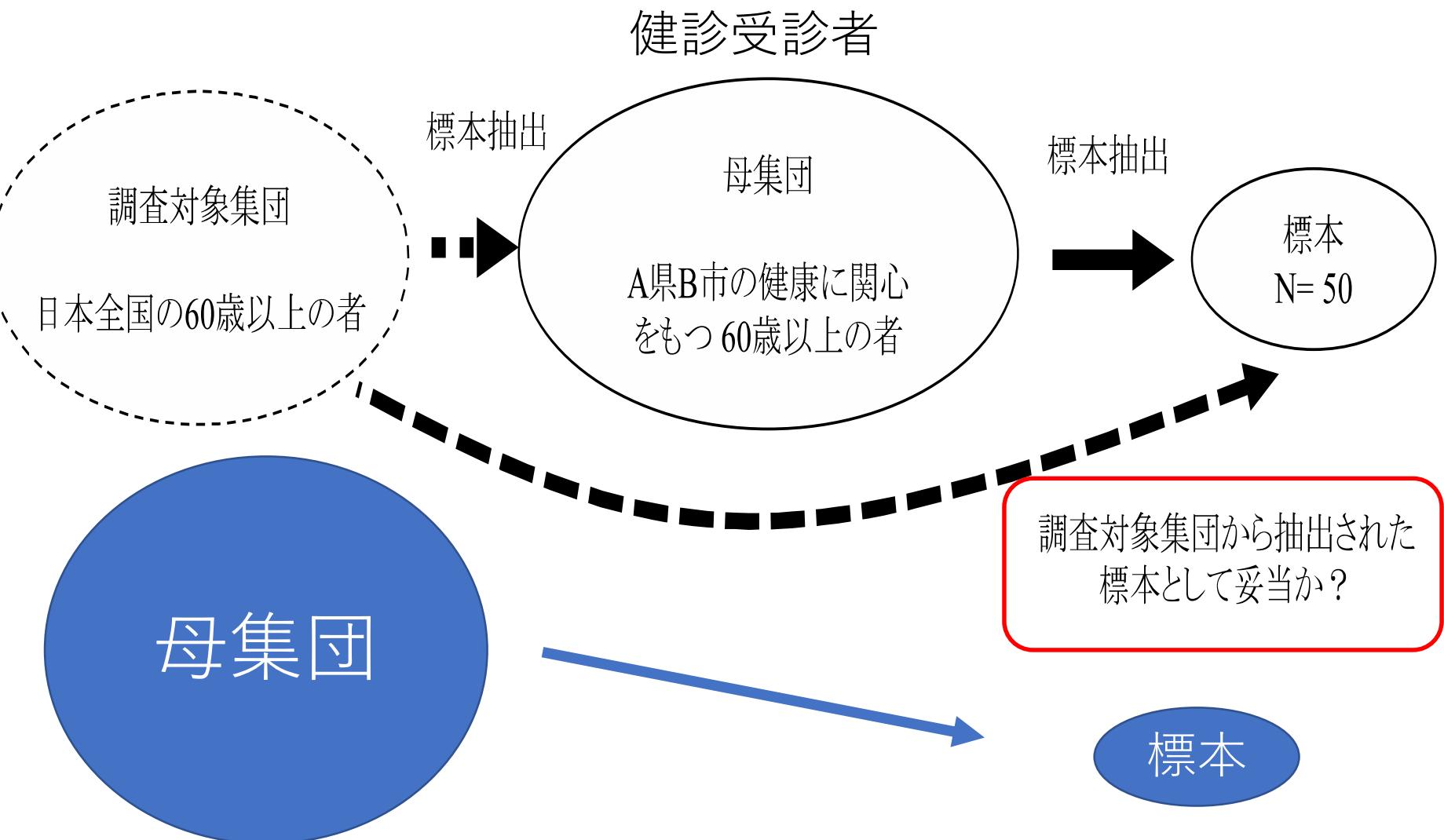
バイアスと交絡

研究デザインのヒエラルキー（階層）

メタアナリシス

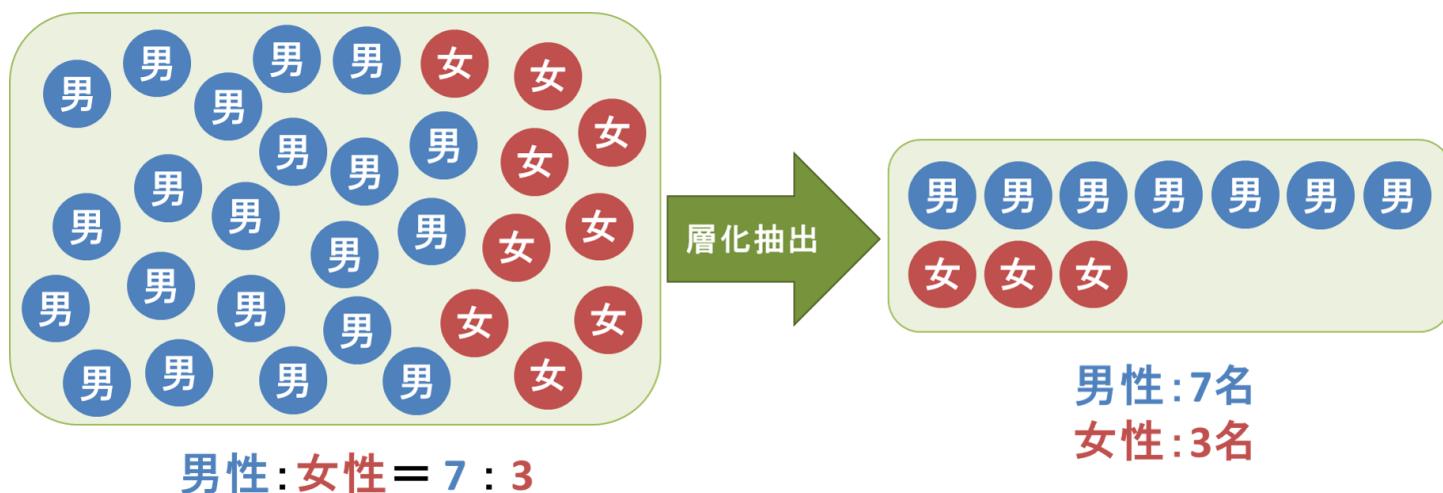


選択バイアス



層別サンプリング

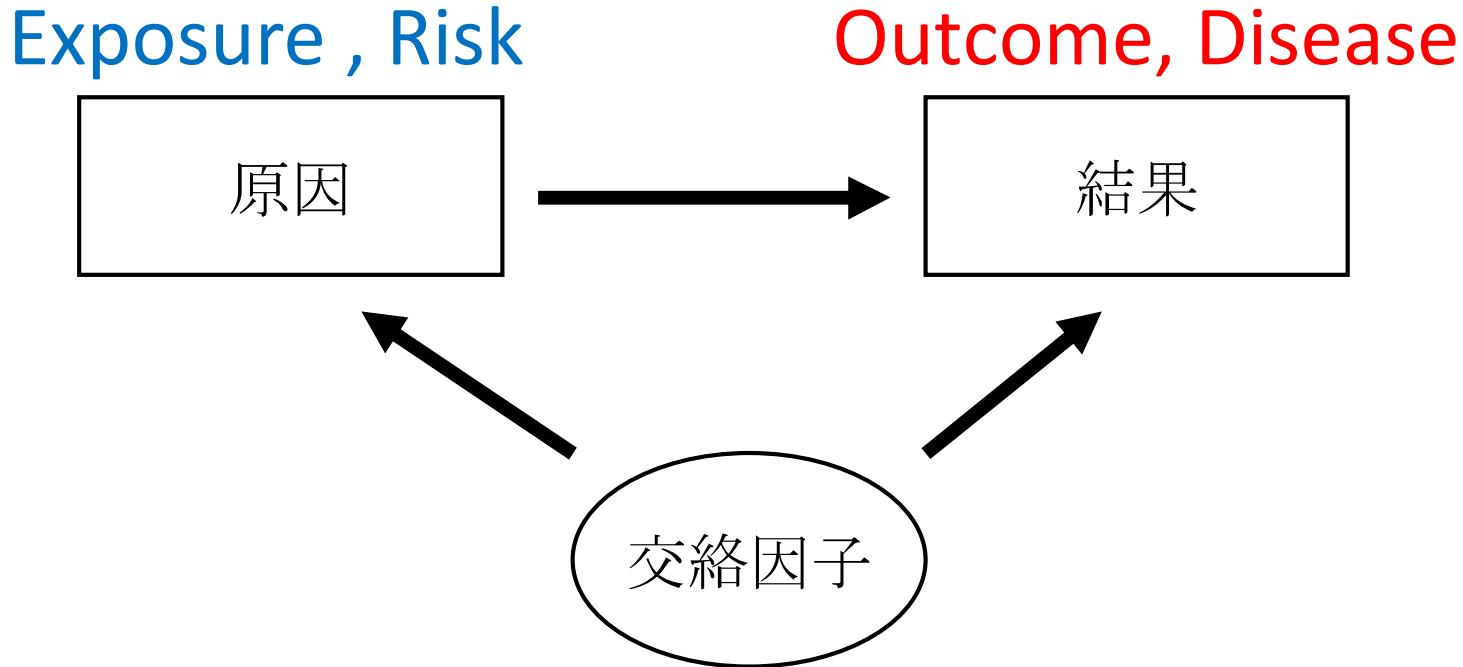
- 母集団をいくつかの層（グループ）に分けて、各層の中から必要な数の調査対象を無作為抽出する方法



情報バイアス

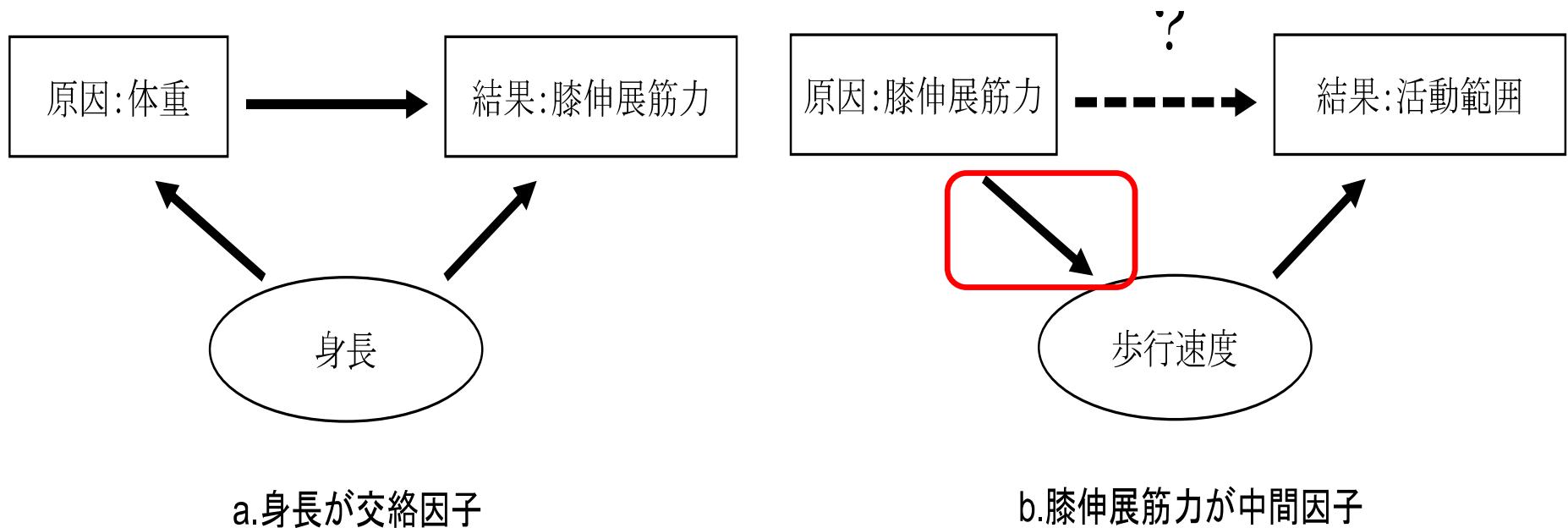
- ・データなどの情報を得る際に生じるバイアス
- ・思い出しバイアス（リコールバイアス）

交絡



1. アウトカムと因果関係をもつ
2. リスクファクターと関連
3. 中間因子(mediator variable)ではない

交絡因子と中間因子



交絡が疑わしいとき

- RCT→自動的に交絡を回避
- その他の研究デザイン
→マッチング、多変量解析 など

ICRT個人課題

与えられたデータベースを用いて、観察研究を行う

Elevated red cell distribution width at hospital discharge as a prognostic marker in sepsis survivors

Introduction: Sepsis is a life-threatening clinical condition and its long-term prognosis is reported to be bad. An independent association was demonstrated between high red cell distribution width (RDW) and mortality, but it is not known if RDW at hospital discharge following sepsis can predict subsequent risk of all-cause mortality.

Objective: We hypothesized that an increase in RDW at hospital discharge in sepsis patients who survived to discharge following critical care would be associated with increased postdischarge mortality.

Methods: We performed a two center observational cohort study of patients treated in medical and surgical intensive care units in Boston. We studied sepsis patients, age ≥ 18 years, who received critical care between 1998 and 2012 and survived hospitalization. Sepsis was defined by ICD-9 codes, three days prior to critical care initiation to seven days after. The exposure of interest was RDW at hospital discharge and we categorized the patients into tertiles based on RDW as follows: $\leq 14.5\%$, 14.5 to 17.3%, $> 17.3\%$. The primary outcome was all-cause mortality in the 90 days following hospital discharge. Adjusted odds ratios were estimated by multivariable logistic regression models with inclusion of covariate terms for age, race, gender, Deyo-Charlson Index, patient type (medical versus surgical), and number of organs with acute failure.

Results: A total of 661 patients were included, and overall 90-day postdischarge mortality was 18.2%. The cohort patients were 59.5% male, 22.2% nonwhite, 33.9% surgical and the mean age was 58.2 years. RDW at hospital discharge was a strong predictor of all-cause postdischarge mortality and remained so following multivariable adjustment. Patients with a discharge RDW 14.5 to 17.3% or RDW $> 17.3\%$ have an adjusted OR of 90-day postdischarge mortality of 4.04 (95%CI, 1.53-10.70; P=0.005), 8.79 (95%CI, 3.36-22.99; P<0.001) relative to patients with a discharge RDW $\leq 14.5\%$. Estimating the receiver-operating characteristic area under the curve (AUC) showed that discharge RDW had moderate discriminative power for 90-day mortality (AUC = 0.75) Further, similar significant associations on postmultivariable adjustments are seen with death by day 365 postdischarge.

Conclusion: In ICU survivors of sepsis, an elevated RDW at hospital discharge is a strong predictor of all-cause patient mortality after discharge. RDW may be useful as a long-term prognostic marker for sepsis.

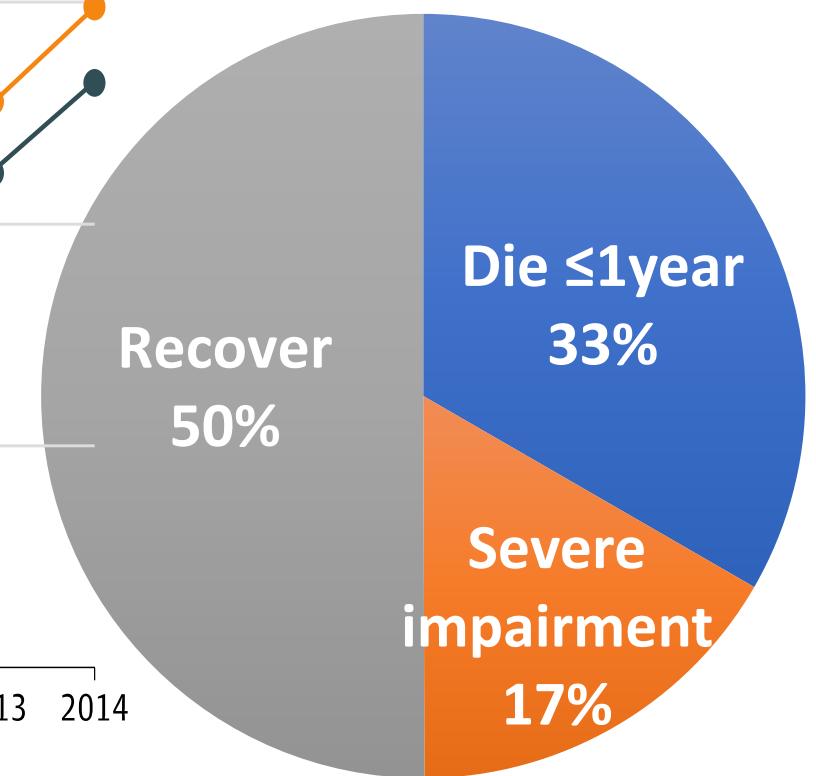
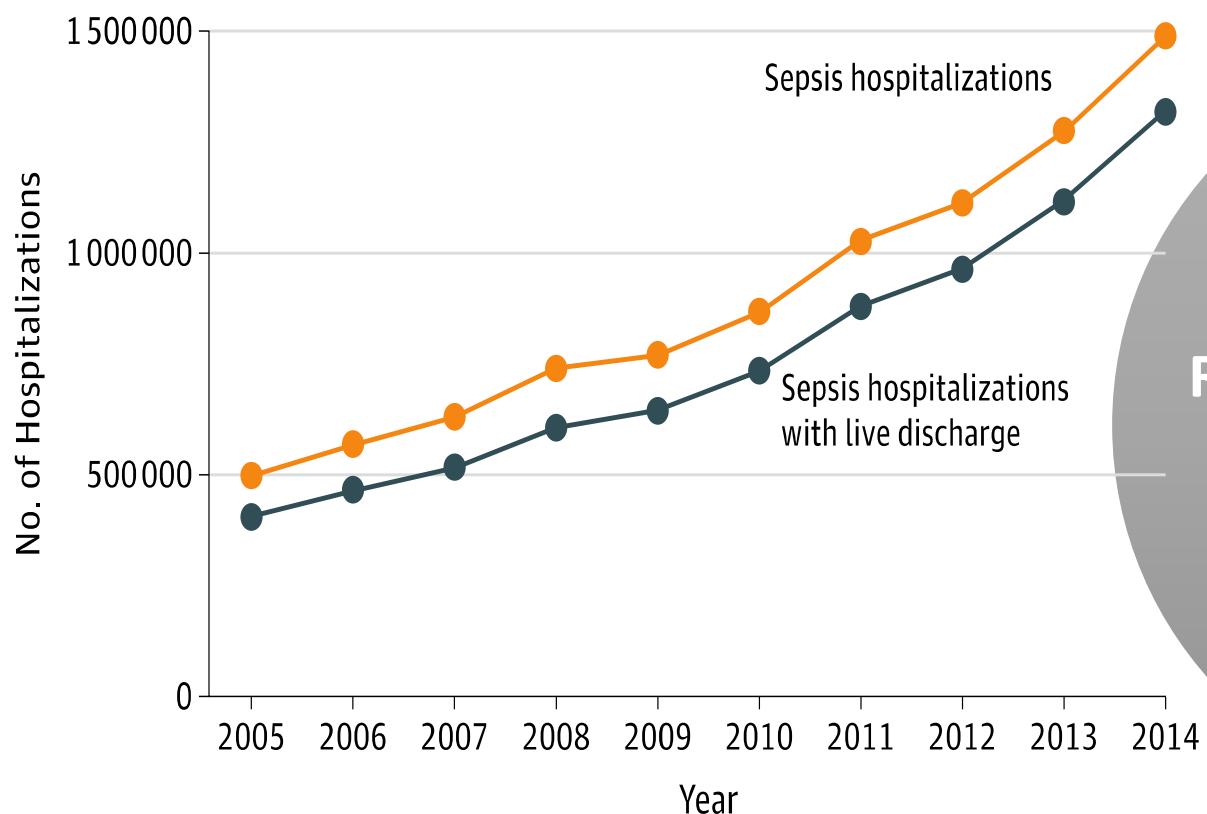
Elevated red cell distribution width at hospital discharge as a prognostic marker in sepsis survivors

Naoki Fujiwara, MD.

Chief, Division of Pediatric Critical Care Medicine
Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center & Children's Medical Center

Introduction

Prognosis in Sepsis Survivors



JAMA. 2018;319(1):62-75.

RDW: red cell distribution width

- RDW has been found as a predictor of mortality in the several conditions including:
 - heart failure – myocardial infarction
 - pulmonary embolism – peripheral arterial disease
 - acute renal failure required RRT etc

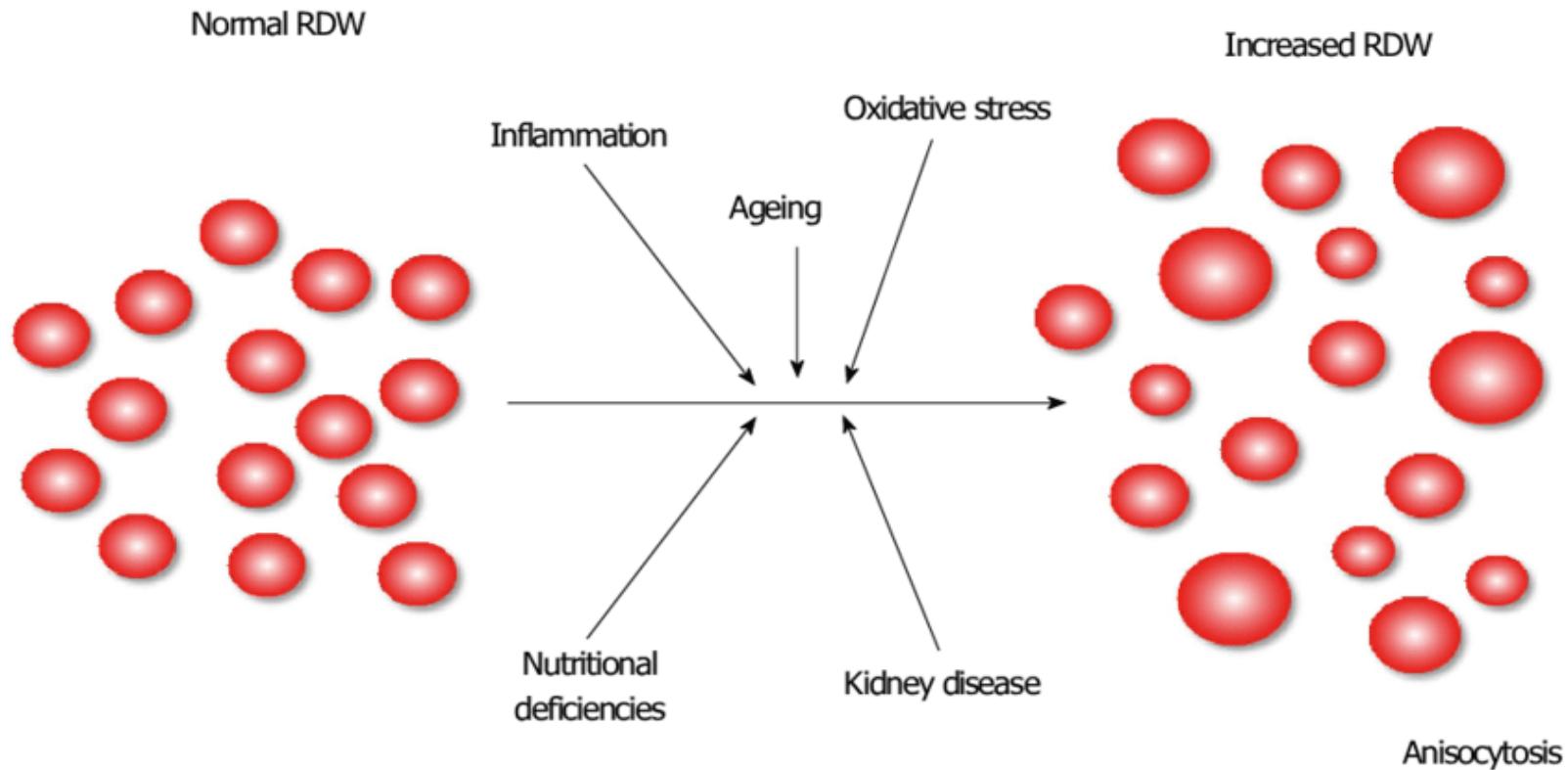
Tekce H. Int J Nephrol. 2014; 2014:754370.

- RDW at ICU admission is associated with mortality.

Crit Care Med 2011; 39:1913–1921

Elevated RDW may be associated with multiple disease processes

Crit Care Med 2011; 39:1913–1921



Hypothesis

An increase in RDW at hospital discharge in sepsis survivors would be associated with increased postdischarge mortality.

Methods

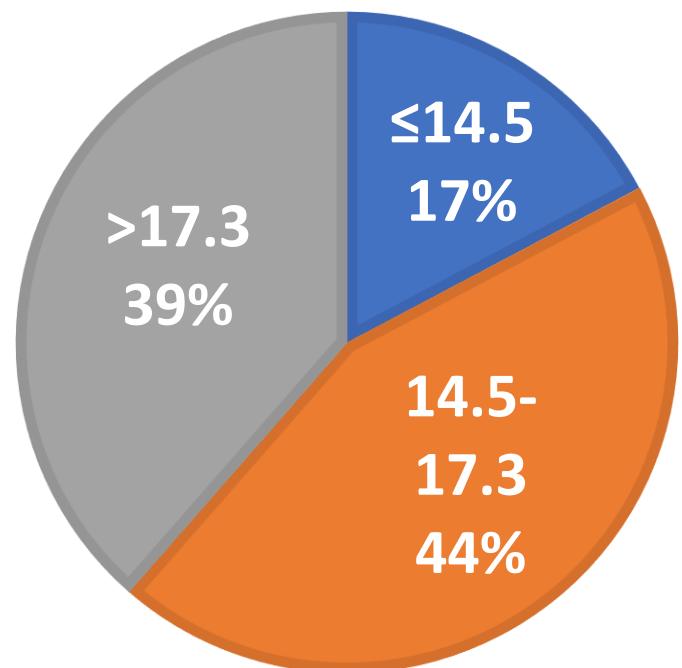
- **Study design**
 - Two-center observational cohort study
(retrospective)
- **Patients**
 - sepsis with chronic liver disease
 - age ≥ 18 years, received ICU care and survived hospitalization
 - Data on all patients admitted to ICUs between 1998 and 2012

- **Exposure**
 - RDW at hospital discharge, categorized into $\leq 14.5\%$ (normal), 14.5 to 17.3% (high), $> 17.3\%$ (very high)
- *J Am Coll Cardiol 2007; 50: 40 – 47*
Ind J Crit Care Med 2017; 21(9): 552-562
- **Outcome**
 - Primary: 90-day mortality following hospital discharge
- **Confounders**
 - age, gender, race, patient type (medical versus surgical), Deyo-Charlson Index, number of organs with acute failure
- **Statistical analysis**
 - multivariable logistic regression
 - Kaplan Meier methods

Table 1. Patient Characteristics of the Study Population (n=661)

Age, mean(SD)	58.2(14.2)
Male, n(%)	393(59.5)
Nonwhite, n(%)	147(22.2)
Surgical, n(%)	224(33.9)
Deyo-Charlson Index*	1.8(0.9)
Number of failed organs*	2.4(1.2)
90-day mortality, n(%)	120(18.2)
365-mortality, n(%)	202(30.6)

RDW(%) at hosp. discharge



*mean(SD)

TABLE 2. Unadjusted Associations between RDW at hospital discharge and mortality

Variables	$\leq 14.5\%$	14.5-17.3%	> 17.3%	p*
n	114	292	255	
90-day mortality, n(%)	5(4.4)	43(14.7)	72(28.2)	< 0.001
365-day mortality, n(%)	16(14.0)	79(27.1)	107(42.0)	< 0.001

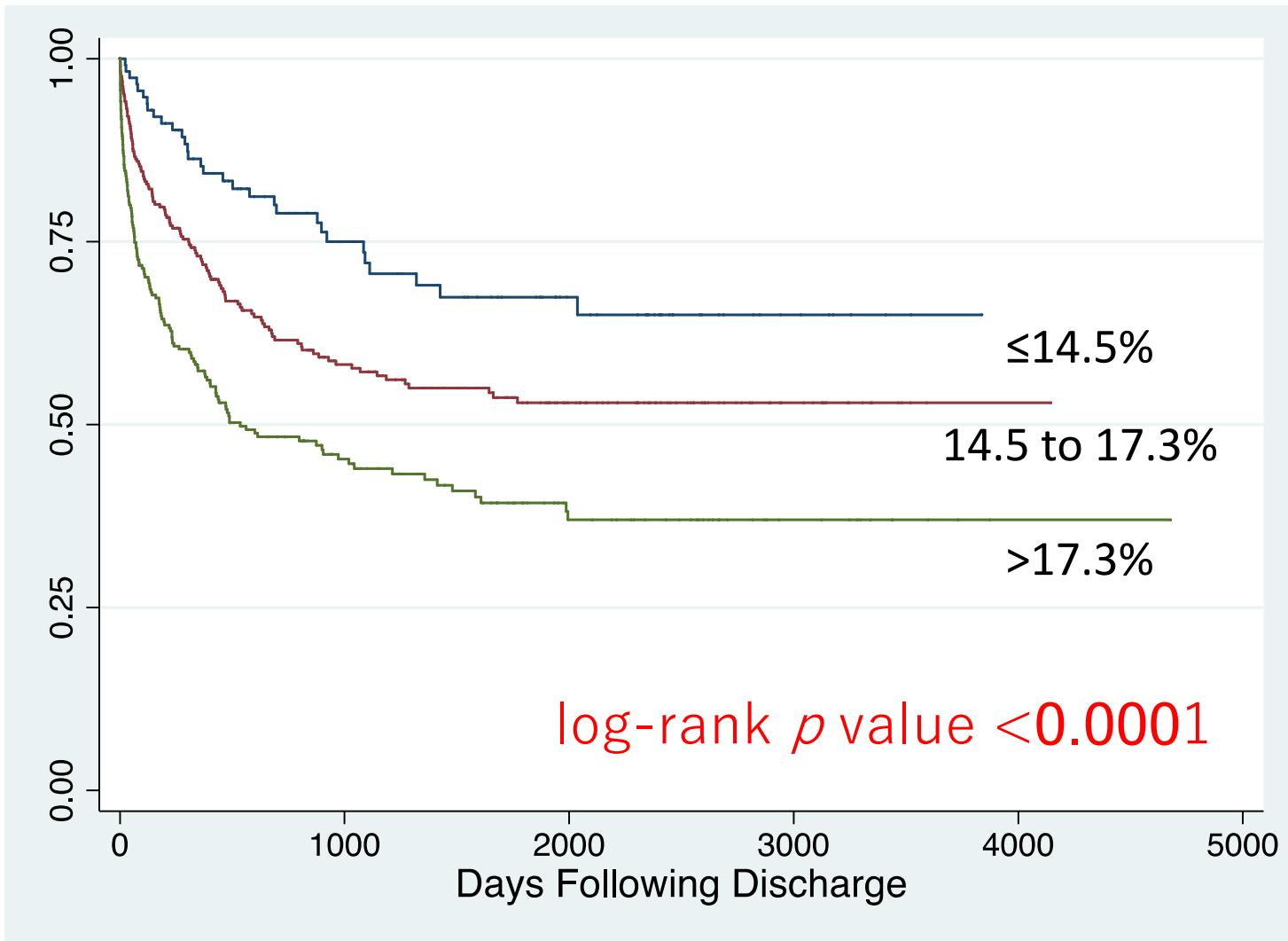
*Chi-square test

TABLE 3. Multivariable-Adjusted Associations between covariates and 90-day mortality following discharge

variables	OR	95% CI	p
RDW			
≤14.5%	1	Reference	
14.5-17.3%	4.17	1.57-11.07	0.004
>17.3%	9.22	3.50-24.29	<0.001

Controlling for AUC 0.72
 –*age*, gender, race, patient type (medical/*surgical*) ,
 – Deyo-Charlson Index, number of organs with acute failure

Fig 1. Kaplan-Meier survival estimates



Discussion

- **Findings**

- Shows significant associations between RDW at hospital discharge and long-term mortality in sepsis survivors with chronic illness
- Increased RDW at discharge may reflect the presence of persistent inflammation in sepsis survivors

- **Limitation**

- Other possible confounder
(e.g.Iron/folate/vitamineB12/transfusion…)
- Need to improve power

Conclusion

- In ICU survivors of sepsis with chronic liver disease, an elevated RDW at hospital discharge is a strong predictor of all-cause mortality after discharge.
- Elevated RDW at hospital discharge may identify sepsis survivors who have the unresolved process and are risk for adverse outcomes.

Take Home Message

- デザイン分類
- Exposure/Intervention—Disease/Outcome
- バイアス・交絡に留意
- ICRTは新たな可能性への扉を開いてくれる！！
- 個人的には・・・
非常に質が高いコース・かなりオススメです
英語頑張らねば・・・と思いました