

原稿作成日： 2017年3月31日

無作為化

〈教材提供〉

AMED 支援「国際誌プロジェクト」 提供

無断転載を禁じます

草案

新谷歩 大阪市立大学医学研究科医療統計学講座教授

加葉田大志朗 大阪市立大学医学研究科医療統計学講座特任助教

査読

大門貴志 兵庫医科大学医療統計学教授

角間辰之 久留米大学バイオ統計センター教授

市川家國 信州大学特任教授

山本紘司 大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学講座准教授

石原拓磨 大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学講座特任助教

目次

はじめに

無作為化の手法

単純法

置換ブロック法

層別法

最小化法

盲検化

留意事項

無断転載禁止

はじめに

ある治療法の効果を調べるときに、その治療法を用いた群とそうでない群とに単純に2つに分けて死亡率などのアウトカムを評価するとします。このとき治療群の方が重症の患者さんばかりが入っていたりすると、その治療を受けた患者さんの予後が殊に改善されなかったという結果が出た場合、これは本当にこの治療が効かないのか、もともと治療群には重症な人が多く入っていたからなのかわかりません。このように、比較する群の間で患者さんのもともとの背景が異なってしまうと、治療の効果を正しくとらえることができなくなります。この状態を専門用語で**交絡** (Confounding) といいます。治療の効果が、治療以外の因子 (例えば重症度など) の影響と交ざり絡まってしまって、正しく評価できないという意味です。

仮に、心臓病ハイリスクの患者さんでアスピリンに延命効果があるかどうかを調べようとした研究で、アスピリンを使用した群 (アスピリン使用群) が使用していない群 (アスピリン非使用群) と比較して死亡リスクがかえって高くなるという結果が出たとします。しかし、比較された患者の背景 (下の表) をみると、アスピリン使用群では平均年齢がアスピリン非使用群に比べて高く、男性の割合も高く、また糖尿病・高血圧・冠動脈疾患などの合併症をもつ患者が多いなど生命予後の悪そうな患者が多いことが分かりました。これではアスピリンが実際、有害なのか、そもそも予後の悪い人がアスピリン使用群に多かったために、間違っアスピリンが有害であるかのような結果が出たのか分かりません。

無作為化を行わない研究の比較群間の背景

背景因子	アスピリン 使用群 (N=2310)	アスピリン 非使用群 (N=3864)
年齢 (平均)	62 歳	56 歳
男性	77%	56%
糖尿病歴	17%	11%
高血圧	53%	41%
冠動脈疾患歴	70%	20%

比較群間の背景を揃える方法にはいろいろありますが、代表的なものに誰がどの治療法を受けるかをランダムに決めるという**無作為化** (Randomization) があります。

ここでランダムというのは、例えばコインを投げて表が出たら治療あり、裏が出たら治療なし、というように、研究対象者をある一定の割合（この場合は 50%）でその効果を検証しようとしている治療群に割り付けることを言います。実際にはコインを投げるなど人が関与する方法では完全な無作為化を行うことはできないので、コンピュータで乱数を発生させて無作為化は行われます。

次はアスピリンの効果を証明するために、無作為に研究対象者をアスピリン投与群とアスピリン非投与群に割り付けた比較試験の患者背景を以下に示します。

無作為化を行った研究の比較群間

背景因子	アスピリン 使用群 (N=2226)	アスピリン 非使用群 (N=2269)
年齢（平均）	64 歳	64 歳
男性（%）	43%	42%
高血圧	69%	68%
高脂血症	41%	36%
肥満	22%	24%
糖尿病	17%	16%

無作為化されると、平均年齢がどちらの群も 64 歳、男性の割合が 43%と 42%であるように、比較群間で患者さんの特性が似通っています。無作為化を行うと、上記の表で示された年齢・性別・既往歴のような測定された背景因子のみでなく、測定されなかった背景因子も含めて、患者背景が「全体で」比較群間で似通うと考えられています。ここで「全体で」という意味は、仮に年齢がアスピリン投与群の方が 1 歳高くなり、アスピリンの効果に対して不利な背景という違いが生じたとしても、性別、体重などの他の項目ではアスピリン投与群に対して有利な違いが生じるというように、アスピリン投与群に有利・不利がそれぞれの背景因子についてランダムにおこるために、すべての背景因子を考えると全体で患者背景が比較群間で似通うという意味です。また、無作為化される研究対象者数が多いほど、患者さんの背景は比較群間で似通うと考えられています。この患者背景に群間で差がなくなると、各群が同じような患者さんで構成されていると考えられることから、試験後に観測される死亡率などのアウトカムの群間差は純粋に治療の有無に起因すると考えることができます。このため、正しく治療法の効果を検証できると考えられます。無作為化は因果関係を証明するための強力な方法です。

無作為化の手法

無作為化にはいろいろな手法がありますが、ここでは次の4つの手法：①単純法、②ブロック法、③層別法、④最小化法について紹介していきます。①～③は通常静的な割り付け、④は動的な割り付けと分類することができます。

単純法

無作為化の手法の中で最も単純な方法で、A群とB群にすべての患者を同じ確率で割り付ける方法を単純法（Simple Method）と呼んでいます。以下に単純法で50%の確率で治療あり群（A群）と治療なし群（B群）に順に割り付けた例を見てみます。



- 1番の研究対象者は「A群」に割り付けられた
- 2番の研究対象者は「B群」に割り付けられた
- 3番の研究対象者は「B群」に割り付けられた
- 4番の研究対象者は「B群」に割り付けられた
- 5番の研究対象者は「B群」に割り付けられた
- 6番の研究対象者は「B群」に割り付けられた
- 7番の研究対象者は「A群」に割り付けられた
- 8番の研究対象者は「A群」に割り付けられた

この例でみられたように、この方法の問題点は、比較群間で研究対象者数に偏りが生じ得ることです。例えば、この試験が6番目の研究対象者で終了した場合、治療あり群（A）に1名、治療なし群（B）に5名と研究対象者数に比較群間で大きな差が生じることになります。（注：平均年齢や、男性の割合など、背景が似通っている場合には比較群間で研究対象者数が異なること自体は誤った結論へと直接つながりませんが、比較群間で研究対象者数が揃うほど、統計的な意味での効率がよくなり、検出力が高まります。）

置換ブロック法

単純法で比較群間の研究対象者数が揃いにくいという欠点を補うのが置換ブロック法です。置換ブロック法では最初にブロックのサイズを定義し、試験に参加する患者さんを順にブロックに入れていき、そのブロックの中でAとBそれぞれに割り付けられる研究対象者

の数を揃える方法です。以下にサイズ（ブロック内の研究対象者数）が4と2であるときの割り付けの例を示しています。

ブロック1 (サイズ4)	
1 番目の研究対象者	(A 群)
2 番目の研究対象者	(B 群)
3 番目の研究対象者	(B 群)
4 番目の研究対象者	(A 群)
ブロック2 (サイズ2)	
5 番目の研究対象者	(B 群)
6 番目の研究対象者	(A 群)
ブロック3 (サイズ4)	
7 番目の研究対象者	(B 群)
8 番目の研究対象者	(A 群)
9 番目の研究対象者	(B 群)
10 番目の研究対象者	(A 群)

上の例では、ブロック1には4人の研究対象者が入り、1番目をA群、2番目と3番目をB群、4番目をA群に割り付けています。最初のブロック内ではA群とB群に割り付けられた人の数はそれぞれ2人となり、A群とB群の間で研究対象者数が同じです。このようにブロック法を利用すれば、比較群間の研究対象者数を揃えることができます（厳密には最後のブロックが対象者で埋まらない場合は数例の差が群間で生じることはありますが、単純法に比べ、例数が揃いやすくなります）。

ブロック法の欠点は、研究者にブロックのサイズを知られてしまうと、ブロック内の最後の研究対象者がA群かB群のどちらに割り付けられるかが、研究者に事前に知られてしまう恐れがあります。上の例でブロックサイズが4だと研究者に知られてしまうと、3番目までの研究対象者においてA群が1人、B群が2人と知られてしまった時点で、4番目はA群に割り付けられることが分かかってしまいます。このように次に組み入れられる研究対象者が割り付けられる群の予見ができてしまうと、状態の良さそうな人を効果を期待している方の群に意図的に割り付けるなどの人為的な操作が入る可能性が出てしまいます。このような予見可能性を小さくするために、通常はそれぞれのブロックについて、ブロックサイズを2・4・6などからランダムに設定する置換ブロック法が用いられます。また予見可能性を小さくするためには、プロトコルなどへのブロックサイズの明記は避けるなどの対策を講じる必要があります。

層別法

無作為化は研究対象者数が多ければ多いほど群間の背景が全体で似通ってきますが、研

研究対象者数が少ない研究の場合には、無作為化を行っても特定の背景因子で比較群間に差が出てしまう場合があります。例えば死亡率を比べる研究において、年齢などアウトカムに強く影響する因子について比較群間に差が出てしまった場合には、群間比較が正しく行えなくなります。そのような事態を避けるために、特に**比較群間で差が絶対に出てほしくない背景因子**については「層別」を行うことによって無作為化を行います。

【ノート】比較群間で差が出て欲しくない因子は、交絡を生じうる因子です。交絡はアウトカムへ影響を及ぼす因子（例えばがん患者さんを対象に全生存率を比較する研究では、研究開始時点での病期などが挙げられます）が比較群間で似通っていない場合に生じます。このような因子を層別因子として選べば、その因子については比較群間で似通ってきます。

例えば層別法を用いて、比較群間で性別の割合の差をなくそうとする場合は、**男性と女性で別々に無作為化**を行います。以下に置換ブロック法による無作為化表を男性と女性で別々に作成しています。

男性	女性
<u>ブロック1 (サイズ2)</u> 1 番目の研究対象者 (A 群) 2 番目の研究対象者 (B 群)	<u>ブロック1 (サイズ4)</u> 1 番目の研究対象者 (A 群) 2 番目の研究対象者 (B 群) 3 番目の研究対象者 (B 群) 4 番目の研究対象者 (A 群)
<u>ブロック2 (サイズ2)</u> 3 番目の研究対象者 (B 群) 4 番目の研究対象者 (A 群)	<u>ブロック2 (サイズ4)</u> 5 番目の研究対象者 (B 群) 6 番目の研究対象者 (A 群) 7 番目の研究対象者 (B 群) 8 番目の研究対象者 (A 群)
<u>ブロック3 (サイズ4)</u> 5 番目の研究対象者 (B 群) 6 番目の研究対象者 (A 群) 7 番目の研究対象者 (B 群) 8 番目の研究対象者 (A 群)

多施設共同研究の場合は、施設も層別因子として設定します。ある施設は他の施設よりも治療成績が良いなど、施設間で治療効果に大きな違いがある場合があります。多施設共同試験ではこの点を注意せねばならないことがあります。というのは、例えば、A 群に割り付けられた患者さんが一般的に治療成績の良い施設の患者さんばかりになってしまうと、A 群の治療がもう一方の B 群の治療よりも効果があるという結果が得られたとしても、A 群の治療に効果があるのか、A 群の患者さんが治療成績の良い施設の患者さんばかりであったからなのか判断できないといった交絡が発生してしまいます。そのため、通常は、施設を層別因子として設定し、**施設ごとに無作為化**を行います。

また年齢などの連続データについて層別するときには、65歳未満と65歳以上というようにカテゴリ分けして層別します。

通常は、以上の方法を全て組み合わせた層別置換ブロック法を利用します。この方法は、研究開始前に割り付け表をあらかじめ作成できるので、静的な割り付け法と呼ばれています。

最小化法

動的割り付け法と呼ばれるものもあります。これは研究対象者が入るたびに、ある特定の背景因子の比較群間の不均衡の程度をチェックし、次に割り付けられる研究対象者の背景を考慮して、その不均衡を小さくする方向に割り付けを行う方法です。動的法の中でよく用いられる方法が最小化法です。以下に簡単な例で最小化法がどのような方法かを説明します。

例えば、10人の研究対象者がすでに割り付けられているとします。

割り付け結果		性別	年齢
1 番目	治療あり	男性	47 歳
2 番目	治療なし	男性	22 歳
3 番目	治療あり	女性	45 歳
4 番目	治療なし	男性	23 歳
5 番目	治療あり	女性	27 歳
6 番目	治療あり	女性	43 歳
7 番目	治療なし	男性	19 歳
8 番目	治療なし	女性	30 歳
9 番目	治療あり	女性	38 歳
10 番目	治療あり	女性	35 歳

10 人の患者の背景比較

	治療あり (A 群)	治療なし (B 群)
平均年齢	39 歳	23 歳
男女の割合	17%	75%

それではここで 11 番目の人を割り付けてみましょう。11 番目の人は 18 歳の男性だったとします。10 人目までのデータにおいて、A 群は男性が少なく、平均年齢が高いので、11 番目の男性が A 群に割り付けられれば、比較群間のこれら背景因子の差は小さくなるのが分かります。とはいえ、100%の確率で 11 番目の人を治療あり群に割り付けてしまうと、次の研究対象者へどちらの治療を割り付けるかが予見できてしまいますので、それを防ぐために割り付けを実際に行う際には、11 番目の人は高い確率（例えば、80%）で A 群に割り付けられるように設定します。

この方法では研究対象者が 1 人研究に参加するごとに比較群間で背景因子に関する集計を行い、その結果を踏まえて次の研究対象者の割り付け確率を変更せねばなりません。そのため、一般に、このような動的法は、静的割り付け法よりも、その実行が技術的にかなり複雑になり、その手順も煩雑になります。これらの理由から、動的法を用いる際には、割り付けシステムをあらかじめ構築し、研究開始後に割り付け確率の変更などに間違いの起こらないような仕組みを作ることが大切です。また動的法を実行するときは、次の研究対象者がどちらの群に割り付けられるかを予見できないように工夫する必要もあります。

盲検化

せっかく無作為化を行って比較群間の研究対象者の背景が似通っても、研究対象者自身が新薬を処方されたと知ってしまった場合、新薬自体の効果とは無関係に、心理的な影響によって効果が出る場合があります。また、担当医師が研究対象者に新薬を処方していると知ってしまった場合、新薬以外の治療を上乗せするなどの人為的な操作が入る恐れがあります。また治療効果の評価者が、研究対象者に新薬が処方されていると知ってしまった場合には、新薬だから効果があるはずだと、対照薬を処方された研究対象者よりも詳しく治療薬の効果を調べてしまう、あるいはアウトカムの測定時に新薬群に有利になるように測定してしまうかもしれません。このような人為的な操作を防ぐために盲検化が必要となります。

盲検化は誰が盲検されているかによって下記のように分類されます。

研究対象者・担当医師・評価者のすべてが盲検化されている状態を **3重盲検**

研究対象者・担当医師が盲検化されている状態を **2重盲検**

研究対象者のみが盲検化されている状態を **単盲検**

研究対象者も担当医師も盲検化されていない状態を **非盲検**

と呼びます。

留意事項

- 割り付け表の割り付け結果は一度利用されたら、別の研究対象者には使えません。例を挙げます。

4人の研究対象者が順にA群、B群、B群、A群の順に割り付けられたとします。

5番目の研究対象者が現れる前に、B群に割り付けられた3番目の研究対象者が研究参加を辞退したとします。このとき、穴が開いた3番目の研究対象者の代わりに、5番目の研究対象者をB群に割り付けることは、5番目の研究対象者の割り付け結果が予見可能となるため、避けなければなりません。3番目の研究対象者が研究を辞退してもしなくても、5番目の研究対象者は5番目の割り付け結果に従って割り付ける必要があります。

- 静的割り付け法の場合、研究対象者は、試験に組み入れられた順に、割り付け表に従って、割り付けが行われていく必要があります。例えば、5番目の研究対象者を、6番目の割り付け結果に割り付けてはいけません。殊に盲検化が行われていない場合、割り付けが順次行われていなかったとすると、研究者が比較的状态の良い研究対象者を治療効果を期待する方の群に作為的に割り付けているのではないかと、研究自体の妥当性が疑われることになりかねません。

盲検化が行われる研究では、しばしば、データ収集システムにどちらの群がどのような治療を行っているのか（例えば、試験薬による治療か、プラセボによる治療か）分からないようにするため、例えば、A群、B群といった情報を入れることがあります。これは推奨できません。試験中に何らかの事情で特定の研究対象者の割り付け結果を明らかにする必要がある場合、どちらの群がどのような治療を行っているのかが分かってしまうため、その他の研究対象者に対する盲検化が崩れてしまうこととなります。このため、研究対象者には、群に関する情報を避け、そのような情報をもたない番号を振り付け、一方でその番号と治療群とを関連づける情報を研究者の目に触れない場所に保管しておくことが推奨されます。

本単元は、日本医療研究開発機構：研究公正高度化モデルである「医系国際誌が規範とする研究の信頼性にかかる倫理教育プログラム」（略称：AMED 国際誌プロジェクト）によって作成された教材です。作成および査読等に参加した専門家の方々の氏名は、冒頭に掲載されています。

無断転載禁止

この単元に関する国際誌におけるチェックポイントをいくつか紹介します。
(内容は解釈を助けるために一部意識している部分もあります)

①Nature

(<http://image.sciencenet.cn/olddata/kexue.com.cn/upload/blog/file/2010/12/2010128212513557501.pdf>; visited on 2018.02.11)

②New England Journal of Medicine (<http://www.nejm.org/page/author-center/manuscript-submission#electronic>; visited on 2018.02.11)

③Science (<http://www.sciencemag.org/authors/science-editorial-policies>; visited 2018.02.11)

④The EMBO Journal (<http://emboj.embopress.org/authorguide#embargopolicy>; visited on 2018.02.11)

⑤JAMA (<http://jamanetwork.com/journals/jama/pages/instructions-for-authors>; visited on 2018.02.11)

①Nature

- ランダム化の手順、あるいはバイアスを取り除くために用いた方法について記載すること (特に動物実験において)
- 割付方法とその理由と妥当性について明記すること

②New England Journal of Medicine

- 無作為化臨床試験の結果の報告に際しては、コンソート (CONSORT) で指示された様式で被験者のフローチャート図を載せること。またコンソートのチェックリストで求められている項目についても報告に含めること。必要であれば Appendix など、論文本体とは別の文書として用意すること。コンソート声明、チェックリスト、流れ図については CONSORT のウェブサイト参照のこと。