

## 1 研究の進め方

吉田 勝美、松木 隆央  
(新赤坂クリニック)

### 1. 序論

日常の診療を進めていく上で、種々のことに疑問を持つことは科学的なアプローチに繋がる重要なことである。疑問や関心を持つことで、その解決を図ることが日常診療の質の向上に貢献することであり、疑問や関心を持つことが科学的な問題解決の第一歩である<sup>1)</sup>。

#### 1. 1. 疑問を持つ

疑問を持つといつても、何にどのような疑問を持つか整理する必要がある。通常疑問については、5 W 1 H で表現することが簡単である<sup>1)</sup>。

ここでは、脂肪肝について疑問を持った例を挙げ、科学的なアプローチについて考えていく。

WHO： 脂肪肝を起こす受診者はどのような受診者に多いのか。

WHEN： 脂肪肝は季節変動するのか。

WHERE： 脂肪肝は国内、国際的に地域差はあるのか。

WHAT： 脂肪肝は他にどのような異常を伴うのか、

WHY： 脂肪肝の原因は何なのか。

HOW： 脂肪肝はどのように進展していくのか。

この他にも多くの疑問が出てくる可能性がある。

#### 1. 2. 疑問を解決すること＝研究

以上の疑問に答えることが、科学的な診療姿勢であり、日常の診療の質を向上させる上で欠かせないものである<sup>1)</sup>。

このような疑問が発生した時、どのような手順で疑問を解決していくか、その過程で疑問を自らの手で解決する手段が研究である。本稿では、疑問に取り組む際の事前調査、疑問の整理、具体的な計画、研究の体制、倫理的配慮について解説することとする。

### 2. 事前調査

疑問や関心がある時、第一段階で行うことは、周

囲の同僚や先輩から情報を入手することが考えられる。専門家の意見は根拠のレベルとしては公平性や正確性が保障されない可能性があり、参考意見にはなっても、十分な検証作業を経てその内容を確認することが必要である。

同様な情報源として、インターネットで閲覧できる情報を挙げることができる。インターネット web 情報は第三者の検証を得ておらず、掲載内容の公平性や正確性が担保されていない。この点が専門書や学術誌に掲載されている内容と質的に大きく異なる点である。

#### 2. 1. 成書による概略

情報入手は段階的に行なうことが効率も良く、満遍なく情報を整理できる。そのためには、まず疑問に思っている事象の全体像を把握することが必要である<sup>2)</sup>。

ここでは、脂肪肝についての議論を持っている場合、脂肪肝について教科書的知識を入手しておくことである。教科書的知識は、出版されている成書から入手することになる。教科書的知識で解決できる疑問は少ないが、どのようにその事象について考えるかを確認するためにはまず第一段階で押さえておく情報源である。

成書は企画され出版されるまで数年以上要することが多く、その内容は最新のものでないことから、それ以降の知識を補填する必要がある。

#### 2. 2. 総説による直近の論点

論文の種類に、総説 (review) という分野があり、専門家がその領域について、現時点でわかっていること、議論になっていること、今後解決すべきことについてまとめた文献である<sup>3, 4, 5)</sup>。

総説は十分な知識を持った専門家がまとめたものであり、掲載された学術誌の査読編集を経ていることから、成書で得られた全体的な知識を補正する上で有用な情報源である。

総説まで入手すると、自分が持っている疑問や関

心がどのような位置づけにあるかを確認することができる。この段階で解決される疑問もあれば、詳細にはまだ十分な情報が入手できておらず、さらに何らかの情報が必要である場合も多い。

### 2.3. 先行文献の調査

成書による全体像を把握して、総説によって最近の論点が整理されることにより、当初抱いていた疑問がどこまで解決するのか判断する必要がある<sup>6)</sup>。

まだ、解決されていない点について、個々の原著論文を探ることになる。原著論文を集めることにより、総説の論点に更に根拠を加えることが可能になる。

完全に疑問が解決されてしまえば、当初の疑問を解決するに十分な知識が得られたことになる。

多くの場合には、当初の疑問が全部解決するよりも、何か新しい疑問となって残ることが多い。

### 2.4. 当初の疑問が解決するか

先行文献を体系的に整理してもまだ解決できない疑問について、自分の環境で許される範囲で問題を解決する方法が、研究を遂行することである。

優れた研究を行うには、従来の先行研究により問題点や疑問が整理されていて、何が不明であるかが明らかになっていることが多い<sup>7)</sup>。

## 3. 疑問を整理

残された疑問を解決するために、どのような手段で解決していくかが研究計画である。従って、疑問に対して研究計画が適切に立案されていることが求められる。

本節では、どのような計画を立てたらいいのか、そのための作業仮説についてまとめてみる。

### 3.1. 何を証明すべきか

現時点で有している疑問を解決するために、何を証明すべきを明らかにする。

例えば、脂肪肝は年齢によって頻度が異なるであろうかという課題については、年齢階級別に脂肪肝の頻度（後述の疫学的な指標でいうと有病率）を求めてことで、年齢階級別の頻度が異なるのかを明らかにする研究が必要であることが理解される。

また、脂肪肝で特徴的な生化学的所見は何であろうかという疑問を持った場合には、脂肪肝に特徴的

なことを知るために何らかの比較をする必要がある。多くの場合には、脂肪肝ではない受診者と考えるし、更に肝臓疾患の既往のない受診者に限定することが多い。

### 3.2. まずできることは何か

疑問に対して、置かれている環境でどこまで可能な解決が図れるかを考える必要がある。

自分が利用できる環境の中で検証に使えるデータは何であるか、そのデータでどこまで検証できるかを計画する<sup>8)</sup>。

通常、疑問にすべて答えられるような環境にあることは少なく、段階的にアプローチすることが必要である<sup>9)</sup>。

まず解決できる点を明らかにすることで、当初疑問と思っていた内容に修正を加えることもあるので、段階的に疑問を解決していくことが有用である<sup>6, 10)</sup>。

### 3.3. この時点では言えることは

疑問すべてを解決できるような研究計画を立てることは難しく、限られた条件下で得られた結果はその結果が得られた条件下で結果の普遍性が限定される<sup>11)</sup>。

実験研究でも、疫学研究でも限られた環境で研究を行うことになるので、その成果の活用にも条件が付されることになるが、そのことは次の段階の研究を行うきっかけにもなることから、研究の連続性の観点から研究を行う上で意識している必要がある。

## 4. 具体的な計画

本稿では、予防医学領域で用いられる疫学的手法について解説する。実験研究は、目的によって特異的な手法を使うことが多いが、臨床的な疑問を明らかにする手法として有用な疫学的手法について紹介する。

### 4.1. 疫学的研究

疫学研究は、記載疫学、分析疫学、介入疫学の大きく3つに分けることができる。

記載疫学は、健康事象について時間空間的分布や男女別、年齢階級別の頻度や家族集積性などの特徴を記述することを目的としたものである。

分析疫学は、健康事象との関わりのある要因を探

索することを目的に行われる研究で、患者対照研究とコホート研究に更に分けられる。患者対照研究は、患者群と比較対照となる群の間を比較して、要因が偏在しているか否かから、健康事象に関連している要因を明らかにする研究である。コホート研究は、要因を有する群と要因を持たない群を追跡して、健康事象の発生を比較する方法である。

介入研究<sup>12,13)</sup>では、臨床試験などで使われるよう、治療などの介入を行った場合にその有効性を比較する方法であり、二重盲検法（施療者も受療者も要因の有無について知られない）で行われる。

多くの疑問を解決するには、段階的に行われる必要があり、第一段階として現状を把握するための記載疫学が行われる。この段階で、関心ある健康事象の多寡、偏りなどを把握することになり、詳細な研究に入る前に有用な情報を提供してくれる<sup>14)</sup>。

健康事象の記載疫学をしていく段階で、関連すると疑われた要因について検討を加える研究が分析疫学である。

#### 4. 2. 単一施設か、多施設か

何れの研究を行う際にも、十分なサンプル数を確保する必要がある。医学は生物事象であり、健康事象も確率的に発生する。

従って、その確率が信頼性を確保するためには、一定のサンプル数が必要である。

必要なサンプルを確保するためには、自施設だけで十分なサンプルを確保できず、複数の施設からサンプルを確保することが求められる。

多施設調査を行うには、単一施設での調査と異なり、調査前に施設間で調整すべきことがある。その一つが、均質なサンプルを確保することである。均質なサンプルであるためには、診断基準を一定にすることや検査値の精度管理を確保するなどの前提が必要である。

#### 4. 3. 期間

均質なサンプルを確保する手段を確保できた段階で、どの位の調査期間を設定するかが次の課題となる。

一定の受診者数のある施設が参加して、対象としている健康事象の頻度も確保できる場合には、比較的短期間の調査で必要なサンプルを確保することができる。

一方、頻度が低く、受診者数も少ない施設では、

調査期間を長くしてサンプルを確保することになるが、調査期間が長くなってしまって信頼性を確保するよう努力が必要である<sup>15)</sup>。

#### 4. 4. どの位の差があれば良いか

研究計画を立てる上で、どの位の差を検出すべきかという点を明らかにすることが必要である<sup>16)</sup>。

通常、健康事象と対照群の間でどの程度の差があることが医学的に意味があるのかという作業仮説を立てることが必要である。この部分は統計学が決定するものではなく、結果の解釈にかかる医学的な解釈から求められるものであり、研究者の医学的知識を反映するものである<sup>17)</sup>。

#### 4. 5. 症例収集の安全率

比較対照とどの位の差を観察したいのか、集団間の分布の期待値を前提にして、比較解析に必要とする症例数が決定される<sup>18)</sup>。

現実には症例の脱落や資料不備などの不測の事態により、最終の解析まで使用できない症例が出てくることから、安全率を見込んで必要症例数を算出して研究計画を立てることになる。

### 5. 研究体制

より客観的な研究を行うには、組織として研究を実施できるように、計画を立案する。組織として、個人では安易に妥協することが無いように配慮する。

#### 5. 1. 責任者、実施者

責任者は研究計画を立案して、研究者を組織して、計画の監督を行う。

実施者は研究の遂行に必要な役割を分担して、研究に参加する。分担された業務に支障がある場合には、責任者に速やかに報告して改善策を立てる。

研究中に、当初予定していないような問題点が発生した場合には、責任者に報告して、事後策を検討する。

#### 5. 2. データ管理者

データ管理者の役割は、収集されたデータを管理し、必要なデータを解析者に提供する。

収集されたデータには、個人情報が含まれることが多いことから、個人情報をマスキングして提供す

る。

管理者はデータ解析が終了した段階で、解析者からデータを回収する。

管理者は研究計画に従って、研究終了時にデータの消去を行い、研究責任者に報告する。

### 5.3. 解析担当者

データ管理者から必要なデータを受け取り、研究計画に則って解析を行う。

解析は計画に指定された内容で進めることが原則であり、変更が必要になる場合には責任者に報告して対策を考える。

## 6. 倫理的配慮

研究計画を立てる段階で、

### ① 研究の妥当性

研究の科学的必要性について、先行研究からみた研究の連続性や関連性を説明する。

研究者の単なる好奇心ではなく、結果がどのように受診者に還元されるかという点でも説明する。

### ② 個人情報保護

解析を通して、個人情報が漏洩されることが無く、個人が特定されることが無いように配慮する。

少数例解析の際には、個人が特定されることが無いように集計結果にも配慮する。

### 6.1. 介入試験

健診後の保健指導など参加者に何等かの働きかけを行い、その効果を見る研究であることから、参加意志の確認を行う必要がある。

受診者に研究の意義を説明して、研究への参加を求める。文書による意思確認を求める必要がある。

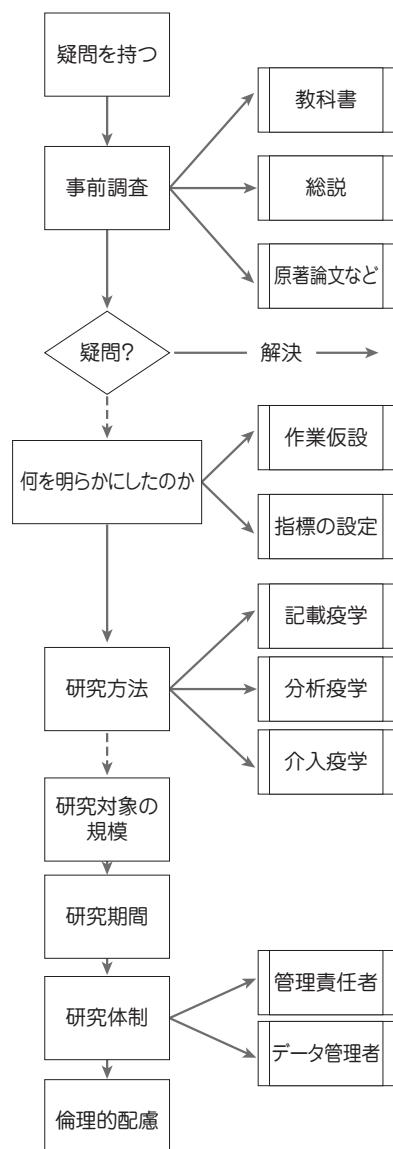
### 6.2. 観察研究（付加検査）

総合健診や人間ドックにおいて契約で予め定められている項目以外に研究で追加して検査をする場合には、受診者に検査の意義を説明して参加の意志を確認する必要がある。

### 6.3. 観察研究（標準検査）

当初から定められた総合健診や人間ドックの検査項目のみを用いて解析を行う際、個別に了解を取らずに、研究計画の目的などを経時により、受診者に説明をして、必要に応じて更なる説明をするとと

図1 研究の進め方



もに、研究に不参加の場合への対応を掲示して了解を得る方法がある。

## 7. 研究開始

研究計画が倫理審査委員会の承認を得た後に、研究が開始され、データ収集が始まる。

データ収集中は、個人情報保護に十分配慮をして、保存管理を行う。

研究遂行上発生した問題点については、研究責任者に適時報告し、必要な内容は関係者に周知されるとともに、重要な問題点発生の場合には研究の中止も行う。

〈続く〉

## ▶▶▶ 参考文献

- 1) Nicholson LJ, Warde CM, Boker JR. Faculty training in evidence-based medicine: improving evidence acquisition. *J Contin Educ Health Prof.* 2007;27:28-33.
- 2) Burke A. Spreading the message. Building a general consensus on the environment. *Acta Oncol.* 1991;30:35-42.
- 3) Murillo H, Reece EA, Snyderman R, Sung NS. Meeting the challenges facing clinical research: solutions proposed by leaders. *Acad Med.* 2006;81:107-12.
- 4) Mickenautsch S. Systematic reviews, systematic error and the acquisition of clinical knowledge. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:53.
- 5) Haase A, Follmann M, Skipka G, Kirchner H. Developing search strategies for clinical practice guidelines in SUMSearch. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:28.
- 6) du Prel JB, Rohrig B, Blettner M. Critical appraisal of scientific articles: part 1 of a series on evaluation. *Dtsch Arztbl Int.* 2009;106:100-5.
- 7) West CP, Ficalora RD. Clinician attitudes toward biostatistics. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:939-43.
- 8) Miles S, Price GM, Swift L, Shepstone L, Leinster SJ. Statistics teaching in medical school: opinions of practising doctors. *BMC Med Educ.* 2010;10:75.
- 9) Milne DJ, Krishnasamy M, Johnston L, Aranda S. Promoting evidence-based care through a clinical research fellowship programme. *J Clin Nurs.* 2007;16:1629-39.
- 10) Elnicki DM, Halperin AK, Shockcor WT, Aronoff SC. Multidisciplinary evidence-based medicine journal clubs: curriculum design. *Am J Med Sci.* 1999;317:243-6.
- 11) Pruitt RH, Privette AB. Planning strategies for the avoidance of pitfalls in intervention research. *J Adv Nurs.* 2001;35:514-20.
- 12) Farewell VT, Cook RJ. Clinical trials: planning and analysis. *Endocr Dev.* 2010;18:1-22.
- 13) Peduzzi P. General statistical design considerations of randomized clinical trials. *Prog Clin Biol Res.* 1988;264:61-70.
- 14) Pihlstrom BL, Barnett ML. Design, operation, and interpretation of clinical trials. *J Dent Res.* 2010;89:759-72.
- 15) MacLehose RR, Reeves BC, Harvey IM, Sheldon TA, Russell IT, Black AM. A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised study designs. *Health Technol Assess.* 2000;4:1-154.
- 16) Onken JE, Brazer SR. Clinical trials. How should they be designed?. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1994;4:423-34.
- 17) Muth C, Gensichen J, Beyer M, Hutchinson A, Gerlach FM. The systematic guideline review: method, rationale, and test on chronic heart diseases. *BMC Health Serv Res.* 2009;9:74
- 18) Friede T, Kieser M. Sample size recalculation in internal pilot study designs: a review. *Biom J.* 2006;48:537-55.

## ABSTRACT

### How to make appropriate medical article

Katsumi Yoshida<sup>1)</sup>, Takao Matsuki<sup>1)</sup>

1) Shin Akasaka Clinic

To make appropriate medical article is important to improve quality of medical knowledge. First step is to query about the findings from scientific interests. Next step is to conduct systematic review of previous articles and to focus on the scientific problem which they will solve by proper research strategy.

Proper medical study requires to define proper hypothesis and scientific indicator, subjects and sample size, research method and duration and research organization.

Medical research should be under control of right scientific interests and ethical attention.