



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)
- ・ [1\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（前編）](#)
2018年29巻6号 p. 537-764, 2018.
 - ・ オーバービュー 1編
 - ・ 検査 14編
 - ・ 血小板・血管の異常による出血性疾患 12編
 - ・ 凝固・線溶系異常による出血性疾患 17編
 - ・ 出血性疾患の治療（血液製剤など） 8編
- ・ [2\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（後編）](#)
2019年30巻1号 p. 3-247, 2019.
 - ・ 血栓性疾患 17編
 - ・ 血栓性疾患の治療薬 13編
 - ・ 血小板減少を伴う血栓性疾患 18編

本編は次ページより掲載しております。

静脈血栓塞栓症の臨床研究とデータベース研究における統計学の役割

小椋 透*



小椋 透

The role of statistics analysis in clinical and database research on venous thromboembolism

Toru OGURA

要約： 静脈血栓塞栓症の発症割合は状況や部位によっては数%である。日本で静脈血栓塞栓症を評価項目とした並行群間比較試験は実施されているが、両群ともに静脈血栓塞栓症の発症が少なく、群間で有意差が認められないことがある。発症割合が数%の場合に、試験群は対照群に比べて発症が有意に減ることを示すためには多くの症例数が必要で実現可能性が乏しくなる。そこで、多くの症例数による研究を行うために、データベースや海外データが利用されている。データベースを用いた研究として、データベース内で群を作り群間比較する方法はあるが、群間で被験者背景等が不揃いの可能性がある。その場合に、部分集団やマッチング等で群間の被験者背景等を揃えて比較する方法がある。海外データは日本人と同様の特徴であるとは限らないため、日本データと併せて使用するためには、併せることの妥当性等の検証が必要となる。以上に関する研究を統計学の観点から検討する。

2010年

中央大学大学院理工学研究科
博士課程修了

2010年～2014年

中央大学理工学部
経営システム工学科 助教

2014年～現在

三重大学医学部附属病院
臨床研究開発センター 講師

Key words: database, foreign clinical data, matching, subgroup

1. はじめに

静脈血栓塞栓症の予防に関する臨床研究は実施されているが、それらの研究結果からエビデンスに至ることが難しい理由、データベースや海外データを用いる場合の利点や注意点について、統計学の観点から検討する。

2. 静脈血栓塞栓症の予防に関する臨床試験

日本における静脈血栓塞栓症の予防に関する臨床試験の実施状況として、UMIN (<http://www.umin.ac.jp/>)

には 10 試験以上登録されている。その中で試験が終了して結果が論文で公表されている臨床試験の一部を表 1 に示す。また、それらの論文中に記載されている静脈血栓塞栓症の結果を表 2 に示す¹⁻⁵⁾。

発症割合がある程度高い場合には、被験者を試験群と対照群の 2 群に分けて発症割合の群間比較により、試験群における予防の有効性を検証する試験デザインが立てられる。しかしながら、発症割合が低い状況下では、被験者を 2 群に分けて群間比較を行っても統計学的に有効性を示せないことがある⁴⁾。対照群の発症割合が数%であるときに、試験群の発症割合が対照群の発症割合より低いことを示すためには必要症例数が非常に多くなるためである。また、試験群の発症割合が対照群の発症割合に比べて 1～2% 下がり、統計学的に有意差がついたとしても、その差が臨床的に意味のある差であるかどうかを検証する必要がある。

*責任者連絡先：

三重大学医学部附属病院臨床研究開発センター
〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174
Tel: 059-231-5345, Fax: 059-231-5345
E-mail: t-ogura@clin.medic.mie-u.ac.jp

表1 UMINに登録されている臨床試験のうち、結果を論文で公表されている試験の一部

UMIN 試験 ID	試験名	群数	目標症例数	
			1群あたり	総数
UMIN000002444	術後深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症(静脈血栓塞栓症)予防のための血液抗凝固療法における randomized study	3	100	300
UMIN000006543	フォンダパリヌクスナトリウムの腹部手術施行患者の静脈血栓塞栓症(VTE)の予防に対する有効性と安全性の検討	1	100	100
UMIN000007073	フォンダパリヌクスナトリウムの腹部手術施行患者の静脈血栓塞栓症(VTE)の予防に対する安全性と有効性の検討	1	600	600
UMIN000009901	腹腔鏡手術後における静脈血栓塞栓症予防に対する低分子量ヘパリン(Enoxaparin Sodium)の有効性についての無作為化比較試験	2	200	400
UMIN000022444	外傷後静脈血栓塞栓症の抗凝固薬による予防	1	100	100

表2 表1の論文の血栓塞栓症に関する結果

UMIN 試験 ID	血栓塞栓症に関する結果(原文のまま引用)
UMIN000002444	術後3および4日に低酸素血症にて症候性VTEを2例疑い、四肢体幹造影CT検査を行った88例でもVTEは確認されなかった ¹⁾ .
UMIN000006543	There were no cases of PE ²⁾ .
UMIN000007073	There was no fatal bleeding or symptomatic VTE ³⁾ .
UMIN000009901	血栓塞栓症の発生頻度は、予防薬を投与していないNONE群で13例(6.7%)であった。一方、予防薬を投与した症例では11例(4.0%)と低下しているものの、統計学的には有意差は認めなかった ⁴⁾ .
UMIN000022444	観察期間中、455例のうち108例がスクリーニング基準を満たした。そのうち37例は除外基準の項目に合致したため造影CTは施行せず、71例で造影CTを撮影し、34例でVTEが確認された ⁵⁾ .

林他(2013年)⁴⁾の発症割合のNONE群で6.7%、予防薬で4.0%を用いて、有意水準両側5%、検出力80%として有意差が認められるための必要症例数を算出すると、ピアソンのカイ二乗検定またはFisherの正確確率検定のどちらの検定であっても1群1,000例以上である。整形外科においては静脈血栓塞栓症の発症割合がプラセボ群で60%以上の場合があり、このような場合には群間比較を行う試験デザインを立てて有効性を検証することができる^{6,7)}。

群間比較で有効性を示すことが難しい場合に、試験群の1群により発症割合を推定する臨床試験が考えられる^{2,3,5)}。発症割合が低い場合に、例えば被験者数100例に新規治療を行ったとすると、発症は0例という結果が得られることが考えられる。しかし、この結果でも母集団における発症割合が0%であると断定することはできない。発症が100例中0例という結果が得られた場合であっても、別の100例で

同じ試験を行うと最大3例程度に発症する可能性があると考えられる。これはrule of threeと呼ばれる法則である⁸⁾。この法則は症例数によらず成り立ち、1,000例中0例の臨床試験結果が得られた場合には、別の1,000例で臨床試験を行うと最大3例程度発症する可能性がある。発症が0例という結果が得られても母集団における発症割合が0%とみなせるわけではないことに注意が必要である。

3. データベース研究

データベースを用いた静脈血栓塞栓症の研究は実施されている。データベースに多くの症例が登録されていれば、静脈血栓塞栓症の発症割合が低くても発症例はある程度の数を観測できるであろう。その場合に、発症しやすい症例の特徴、発症しにくい症例の特徴が見つけられる可能性がある。データベー

ス内である治療の有無で群分けをして、群間で発症割合に有意差が認められたとしても、その結果から直ちにその治療の効果と断定することはできない。その理由として、無作為割付ではないため、被験者背景等が群間で偏っている可能性がある。

例1として、年齢が静脈血栓塞栓症の発症に影響を与えるとすると、データベース内でA薬投与は若年に多く、B薬投与は高年に多いとする。例1の場合に、そのまま群間比較をして有効性に有意差が認められても薬の影響なのか、年齢の影響なのかは判断できない。その対応方法として、部分集団やマッチング等がある。

1) 部分集団

例1の場合に、若年と高年の部分集団を作り、部分集団ごとに群間比較することで得られた結果は年齢の偏りの影響が除去されて薬の影響のみとなる。年齢と性別の2因子で群間に偏りがある場合は、男性若年、男性高年、女性若年、女性高年の4つの部分集団を作り、部分集団ごとに検討することとなる。群間で調整する因子数が多くなると、部分集団の数が増えて、各部分集団のサンプルサイズは小さくなり、症例数が多いというデータベース研究の利点が消えてしまう。各部分集団のサンプルサイズが小さいために、有意差が認められないという結果が得られる可能性が高まる。部分集団を作る際に用いる因子は十分に検討する必要がある。

2) マッチング

例1の場合に、A群の症例とB群の症例で同年齢の症例同士をペアとして、ペアとなった症例を解析対象とする方法がマッチングである。ペアとならなかった症例は解析対象から除外する。この解析対象集団の年齢構成は両群で一致することから、その集団による比較結果は年齢の影響が除去されて薬の影響のみとなる。しかし、群間で年齢構成が大きく異なるとペアとなる症例が少なくなり、その集団の解析結果は全体を反映していると言えないことがある。また、多くの因子を群間でマッチングさせようとする場合は、ペアとなる症例が少なくなりやすい。マッチングさせる因子は十分に検討する必要がある。

複数の因子を一つずつマッチングさせるのではなく、プロペンシティスコアを用いてマッチングさせる方法がある⁹⁾。被験者背景の因子を群間で調整す

るために、ロジスティック回帰分析を用いて、被験者背景因子から各被験者の確率(プロペンシティスコア)を算出する。そのプロペンシティスコアを用いてマッチングさせる方法である。プロペンシティスコアを小数第何桁まで同じ場合にマッチングさせるかは重要である。小数桁の下位の位までの一致を条件とすると、マッチングできない症例が多くなり、小数桁の上の位までの一致を条件とすると、マッチングできない症例は減るが、群間でプロペンシティスコアが不揃いとなる可能性がある。ロジスティック回帰分析に用いる因子やプロペンシティスコアで用いる小数桁は十分に検討する必要がある。

3) 実例

Kohsaka et al.(2017年)¹⁰⁾は、WarfarinとApixaban 5/2.5 mg BIDの比較として、データベースに登録されているWarfarin 14,037例、Apixaban 5/2.5 mg BID 10,234例の中から、プロペンシティスコアマッチングによりWarfarin 5,977例、Apixaban 5/2.5 mg BID 5,977例を解析対象としていた。マッチングでペアとなる症例は、症例数の少ない方の群に合わせられて減少するが、症例数の少ない方のApixaban 5/2.5 mg BID群においても、解析対象から除外された症例数は $1-5,977/10,234 \approx 41.6\%$ であり、全体において、解析対象から除外された症例数は $1-(5,977+5,977)/(14,037+10,234) \approx 50.7\%$ であった。報告内容として、time on therapy(days)は、全例ではWarfarin 152.4±150.0、Apixaban 5/2.5 mg BID 140.7±137.5であり、プロペンシティスコアマッチングによる解析対象例ではWarfarin 122.1±135.2、Apixaban 5/2.5 mg BID 150.5±143.3であった。全例とプロペンシティスコアマッチングによる解析対象例でtime on therapyの平均値の大小関係が逆転していることがわかる。プロペンシティスコアマッチングによる解析対象例でmajor bleedingおよびany bleedingはApixaban 5/2.5 mg BID群の方が少なかったと報告されている。もし、time on therapyが評価項目に影響を与えるならば、プロペンシティスコアマッチングされた各群5,977例でApixaban 5/2.5 mg BID群が優れているという結果が得られても、Apixaban 5/2.5 mg BIDに要因があるか、time on therapyが長いことに要因があるかは判断できないこととなる。

4. 海外データの利用

日本国内のみの治験や臨床試験では真に有効であってもサンプルサイズが不足で有効性が示せないことがある。そこで、海外データを利用する方法として主に次の2つが考えられる。1)海外で終了した臨床試験データを日本で利用、2)国際共同治験。海外データを利用する場合にはICH-E5 民族的要因¹¹⁾、ICH-E17 国際共同治験¹²⁾に準ずることが必要である。国際共同治験を含む臨床データパッケージの詳細調査によると静脈血栓塞栓症患者を対象とした治験として、国際共同治験(CV185030)¹³⁾に関する記載では「国際共同治験の被験者数は合計18,140例で、日本人は336例(1.9%)であった」、国際共同治験(Hokusai VTE 試験)¹⁴⁾では「被験者数は合計8,292例で、日本人は209例(2.5%)だった」と報告されており、日本人だけではサンプルサイズが不足するところを国際共同治験に参加することでサンプルサイズを増やしてエビデンスにすることに成功している。海外データを無条件に日本データと同様に扱うことはできず、国内外での薬物動態の比較、内因性・外因性民族的要因の検討、全集団/日本人集団の一貫性評価などを行い、海外データを用いることの妥当性についての検証結果も報告されている。

5. おわりに

静脈血栓塞栓症の予防に関するエビデンスに向けて並行群間比較試験が実施されているが、サンプルサイズが小さいために統計学的に有効性を示せないことがある。試験群と対照群の発症割合が数%の場合に、有意水準両側5%、検出力80%として有意差が認められるための必要症例数は1群1,000例以上となり実現可能性が乏しくなる。データベース研究は、データベース内で群を作った場合に、たいていは群間で被験者背景等が異なる。そこで、部分集団やマッチング等で被験者背景の偏りを調整する方法はあるが、全部の因子の偏りをなくすことは難しく、データベース研究のみでエビデンスに至ることは難しいと考えられる。しかし、データベース研究で発症の有無に影響を与える可能性が高い因子を絞ることは可能であり、その因子が本当に影響を与えるか

どうかについては、並行群間比較試験で検証が必要となる。探索的に影響を与える因子を探すより、データベース研究の結果を用いることで効率的に並行群間比較試験を実施できる。海外データを利用することで日本人の被験者数が全体の数%であっても、エビデンスとなる可能性がある。ただし、海外データを日本人データと併せて利用するためには、様々な検討が必要である。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) 栗田信浩, 島田光生, 岩田貴, 佐藤宏彦, 吉川幸造, 東島潤, 近清素也, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 松本規子, 江藤祥平: 術後深部静脈血栓症予防のための血液抗凝固療法における randomized study. 日腹部救急医学会誌 **33**: 1119-1124, 2013.
- 2) Tokuhara K, Matsushima H, Ueyama Y, Nakatani K, Yoshioka K, Kon M: Efficacy and safety of thromboembolism prophylaxis with fondaparinux in Japanese colorectal cancer patients undergoing laparoscopic surgery: a phase II study. *Int J Surg* **42**: 203-208, 2017.
- 3) Hata T, Yasui M, Murata K, Okuyama M, Ohue M, Ikeda M, Ueshima S, Kitani K, Hasegawa J, Tamagawa H, Fujii M, Ohkawa A, Kato T, Morita S, Fukuzaki T, Mizushima T, Sekimoto M, Nezu R, Doki Y, Mori M; Multi-Center Clinical Study Group of Osaka, Colorectal Cancer Treatment Group (MCSGO): Safety of fondaparinux to prevent venous thromboembolism in Japanese patients undergoing colorectal cancer surgery: a multicenter study. *Surg Today* **44**: 2116-2123, 2014.
- 4) 林洋毅, 森川孝則, 元井冬彦, 吉田寛, 岡田恭穂, 中川圭, 水間正道, 内藤剛, 片寄友, 海野倫明: 肝胆膵外科手術における VTE 予防薬の安全性, 有効性の評価. 日腹部救急医学会誌 **33**: 1157-1164, 2013.
- 5) 井山慶大, 猪熊孝実, 佐藤俊太郎, 山野修平, 田島吾郎, 平尾朋仁, 田崎修: D-dimer を用いた外傷後静脈血栓塞栓症の新たなスクリーニング基準に関する検討. 日救急医学会誌 **28**: 134-144, 2017.
- 6) Fuji T, Ochi T, Niwa S, Fujita S: Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *J Orthop Sci* **13**: 442-451, 2008.
- 7) Fuji T, Fujita S, Ochi T: Fondaparinux prevents venous thromboembolism after joint replacement surgery in Japanese patients. *Int Orthop* **32**: 443-451, 2008.
- 8) Hanley JA, Lippman-Hand A: If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. *JAMA* **249**: 1743-1745, 1983.

- 9) Rosenbaum PR, Rubin DB: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* **70**: 41–55, 1983.
- 10) Kohsaka S, Murata T, Izumi N, Katada J, Wang F, Terayama Y: Bleeding risk of apixaban, dabigatran, and low-dose rivaroxaban compared with warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: a propensity matched analysis of administrative claims data. *Curr Med Res Opin* **33**: 1955–1963, 2017.
- 11) 医薬発第 739 号厚生省医薬安全局長通知：外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針, 1998.
- 12) ICH harmonized guideline: General principles for planning and design of multi-regional clinical trials, 2017.
- 13) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会：国際共同治験を含む臨床データパッケージの詳細調査, 2014 年度.
- 14) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会：国際共同治験を含む臨床データパッケージの詳細調査, 2016 年度.