

介入研究：Intervention study (trial)

介入を行い、それが結果因子に与える効果を検証する疫学研究

介入 = 研究者が意図して対象者（群）に何かを行なう（直接的または間接的に）こと。広義には、社会や現場の変化が介入になることもある。

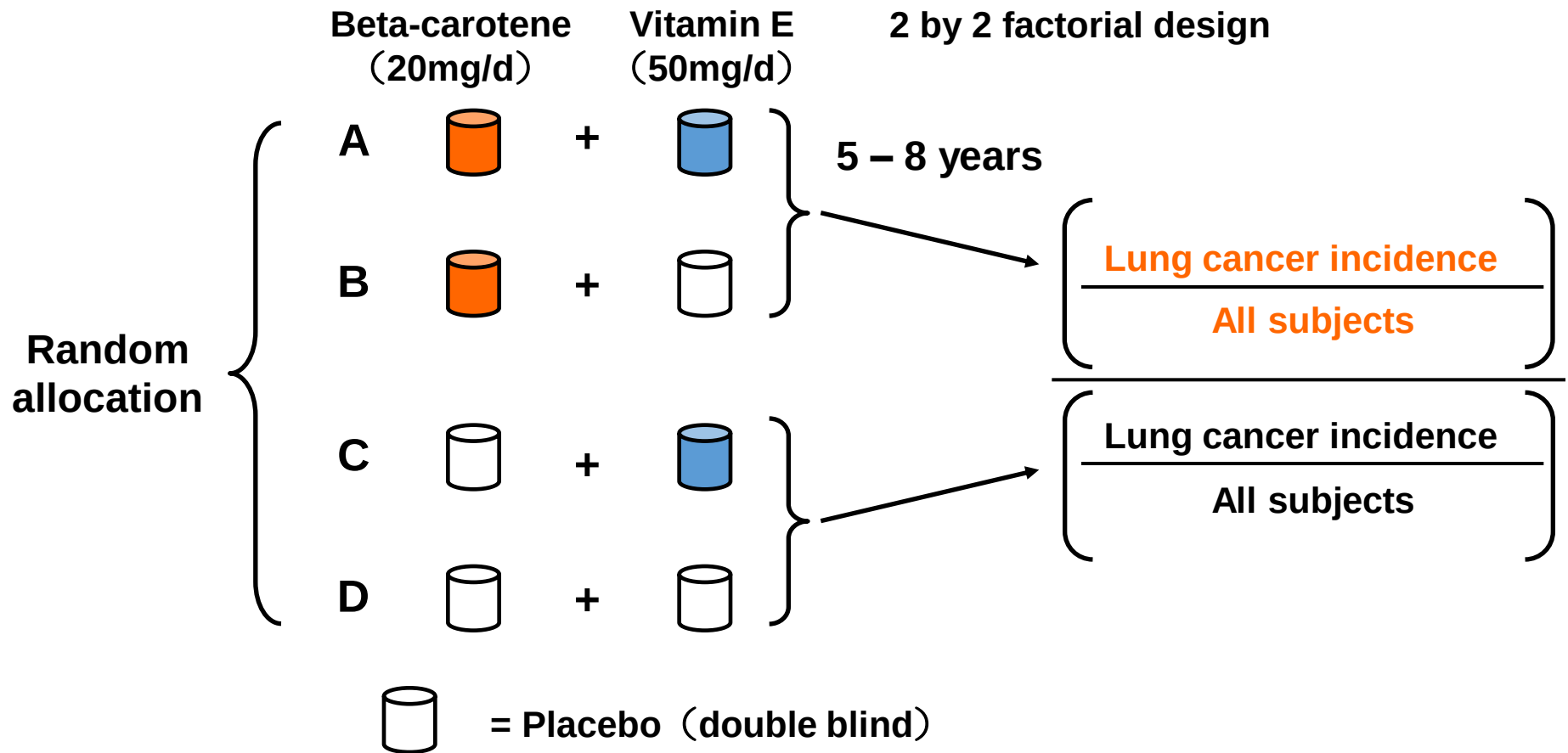
観察研究 (observational study)

└ 記述疫学研究 (descriptive epidemiologic study)

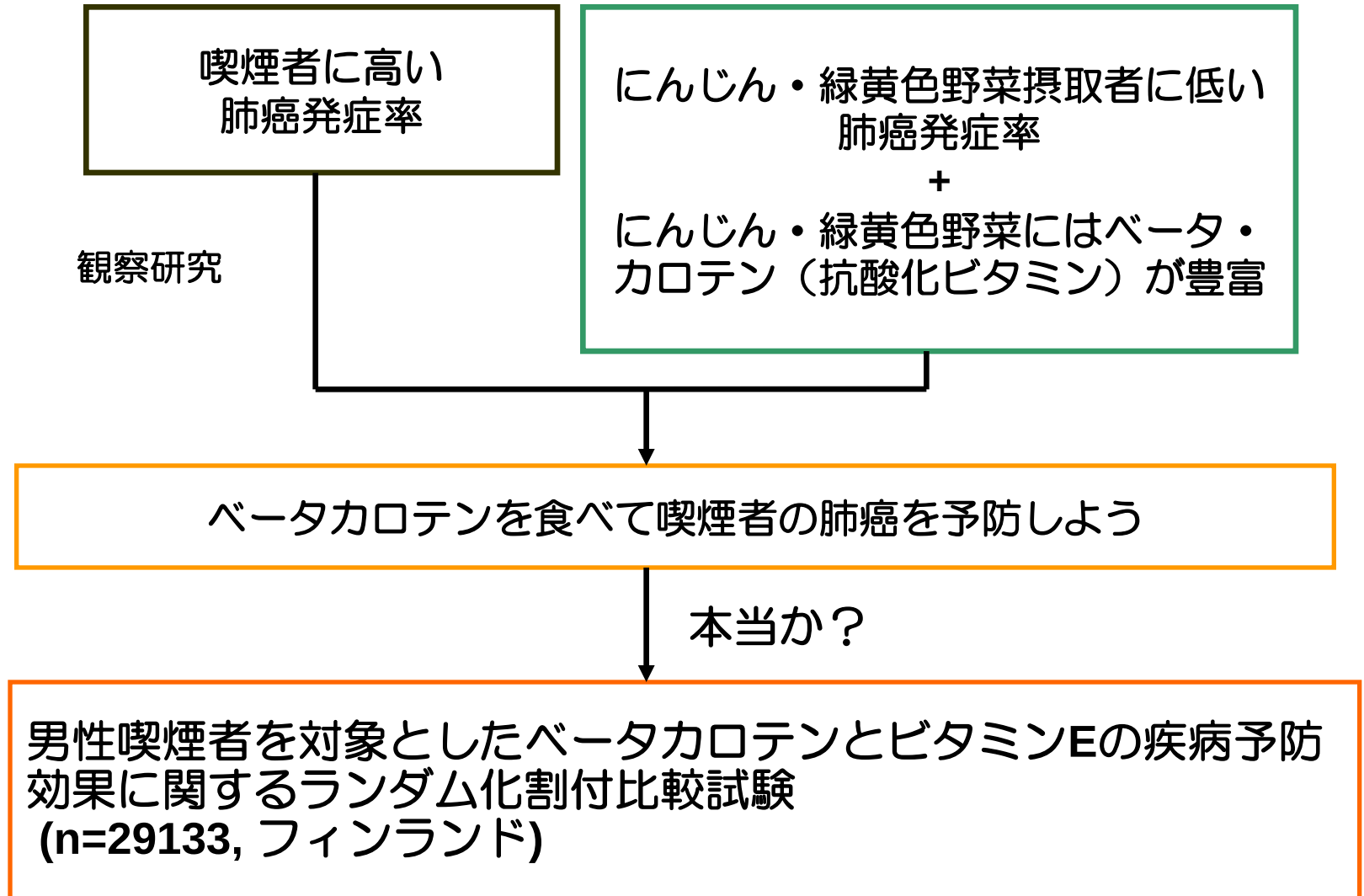
└ 分析疫学研究 (analytical epidemiologic study)

└ 介入研究 (intervention study)

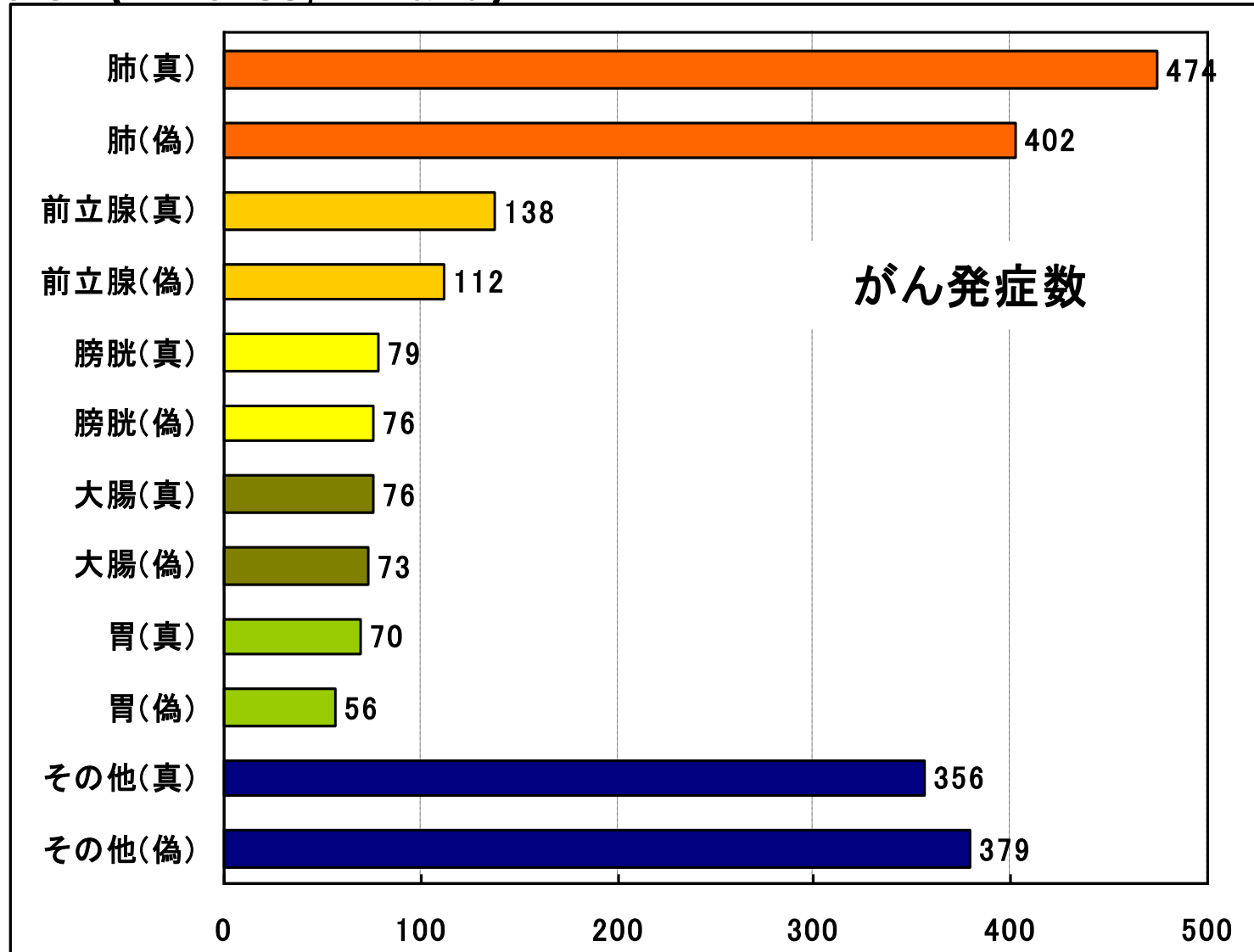
Does beta-carotene or (and) vitamin E supplement prevent lung cancer of male smokers? (n=29133, Finland)



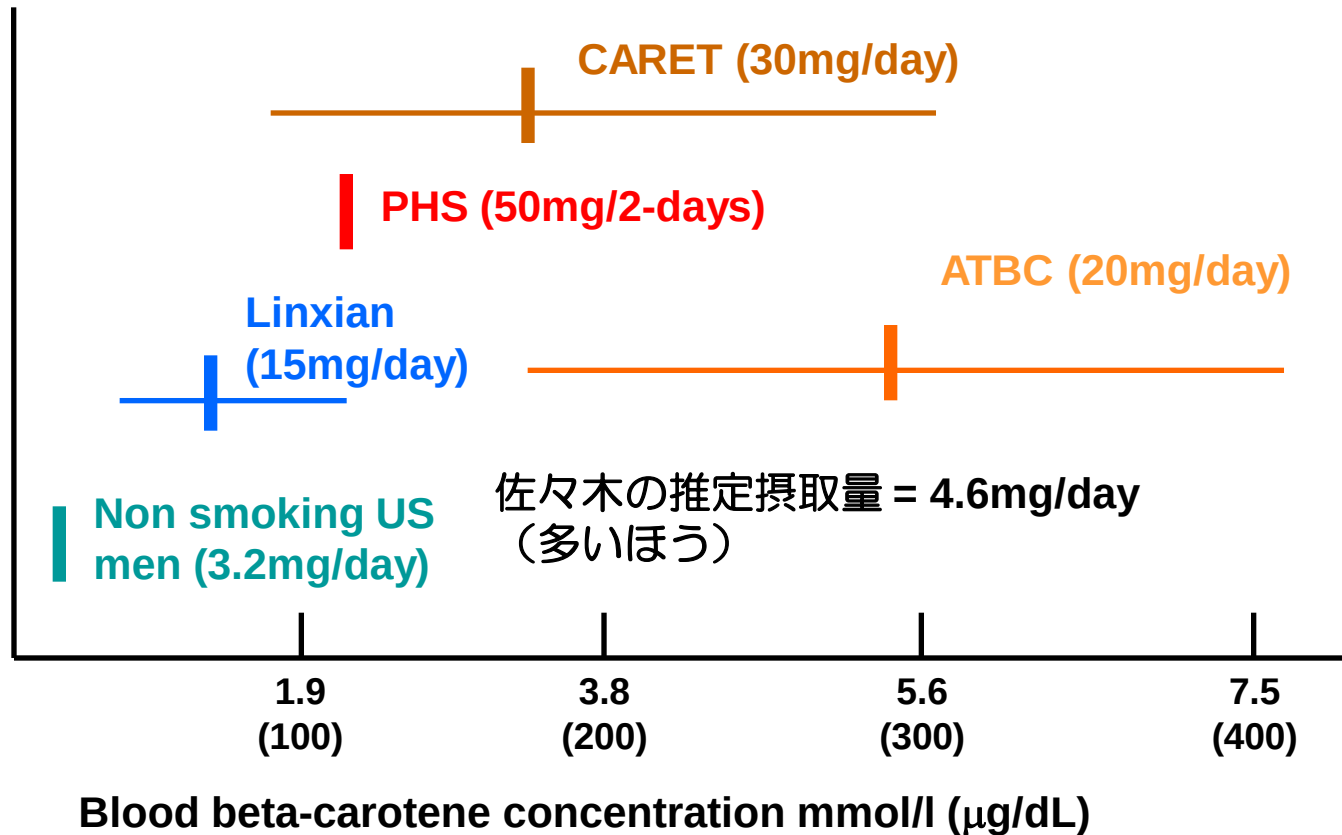
観察研究が先、介入研究は後



Does beta-carotene supplement prevent lung cancer of male smokers? (n=29133, Finland)



β -カロテンサプリメントの投与試験（ランダム化割付比較試験）における投与量と投与後血中濃度
一般アメリカ人の血中濃度との比較

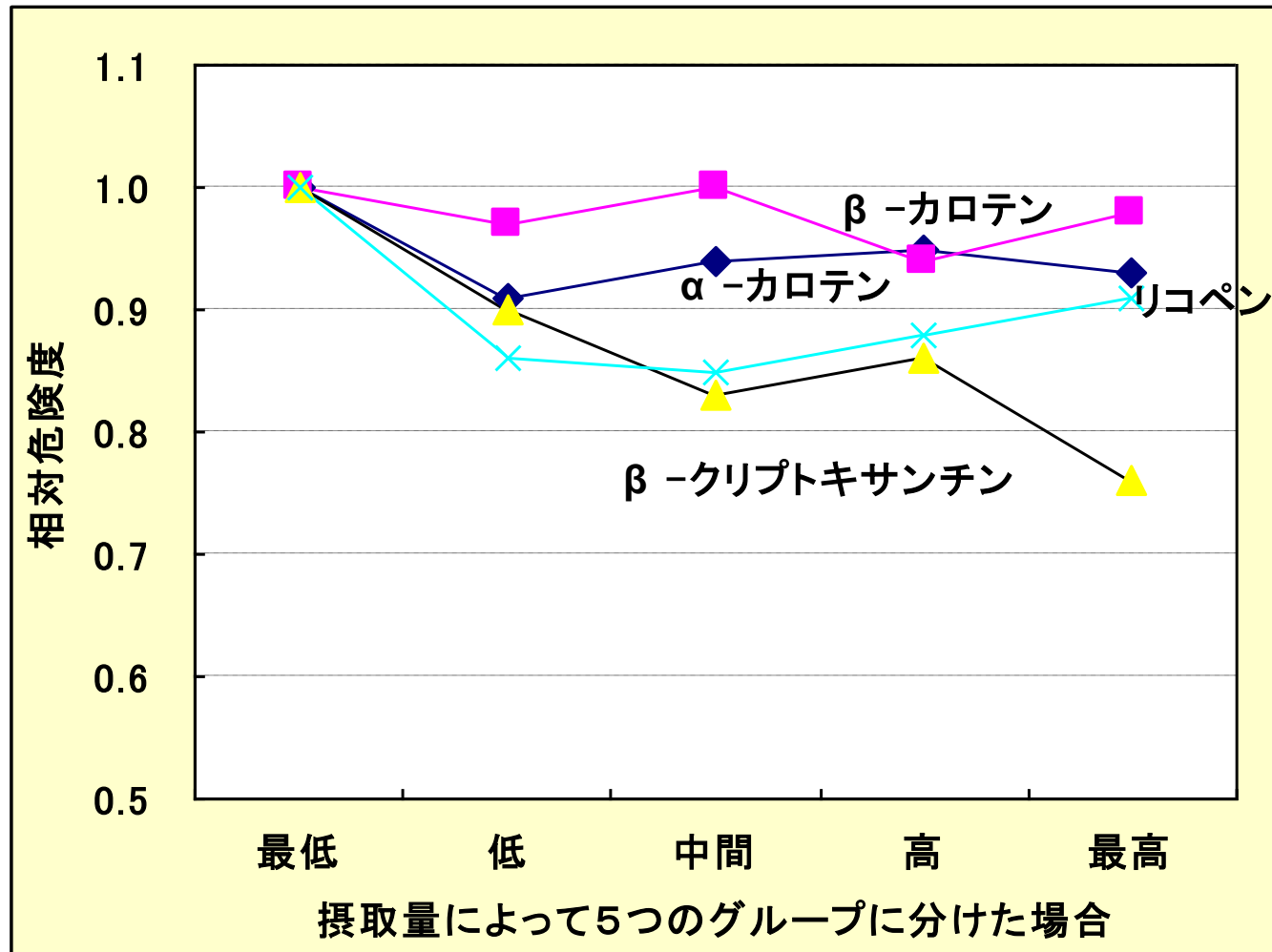


Mayne. Principles and practice of oncology. 5th ed. 1998: 12:1-5.
#6631 Wei, et al. Am J Public Health 2001; 91: 258-64.

「少し食べて健康効果が認められた栄養素なら、食べれば食べるほど健康効果が増すだろう」という幻想を覆した有名な研究
...いまだにあまり懲りていないようだが。

7つの大規模コホート研究の pooled analysis

(追跡期間=7-16年、対象者数=399765人、肺がん発症数=3155人)



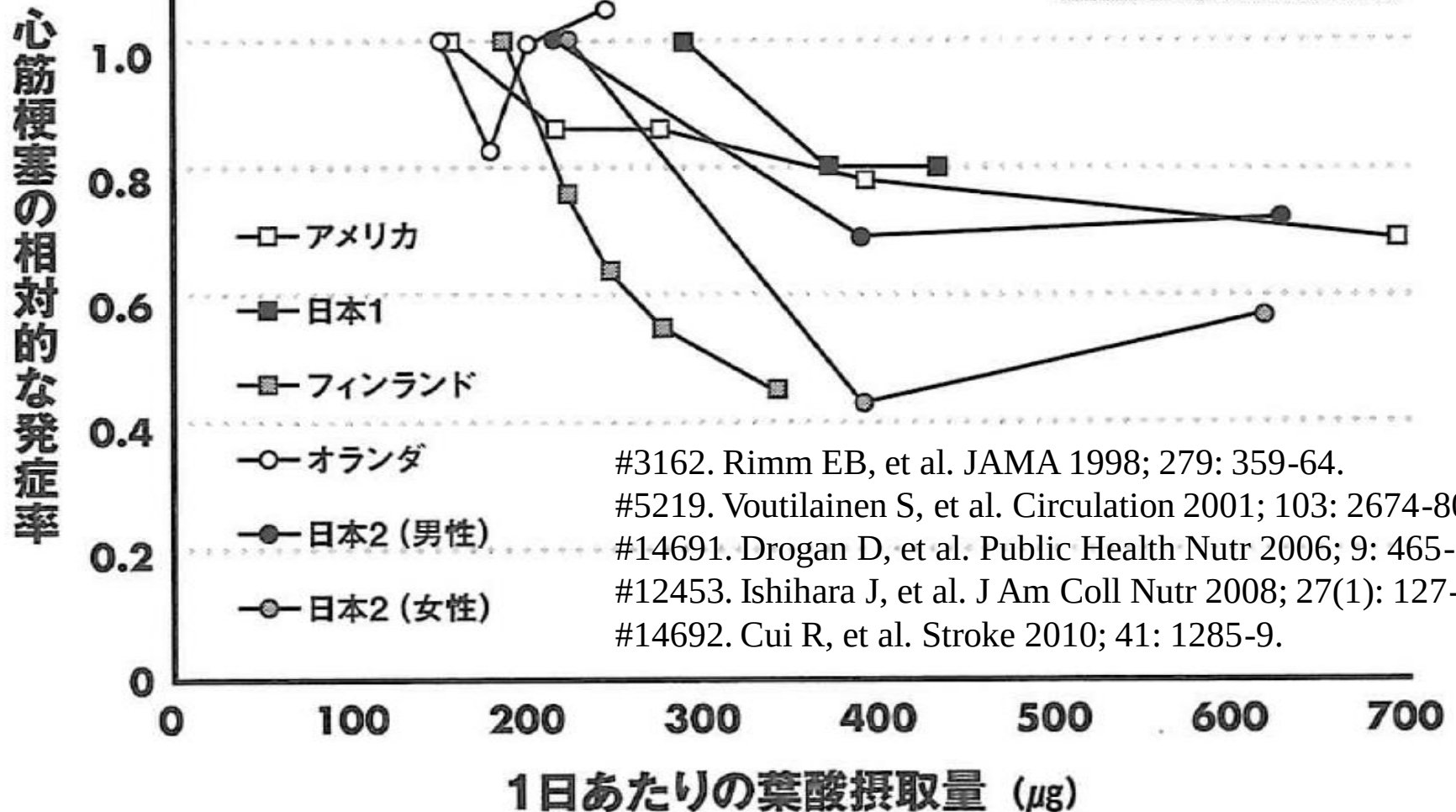
肥満度、飲酒習慣、喫煙習慣などの影響を調整済み。

葉酸摂取量と心筋梗塞発症率との関係を検討したコホート研究のまとめ

健康なときの葉酸摂取量とその後の心筋梗塞発症率との関連

4か国で行なわれた5つの研究のまとめ。それぞれの研究において、最も葉酸摂取量が少なかった群の発症率に比した他のそれぞれの摂取量の群における相対的な発症率を縦軸にとってある。アメリカの研究のみ、サプリメントからの葉酸も含む。ほかの4つの研究は食事由来の葉酸のみで検討している。

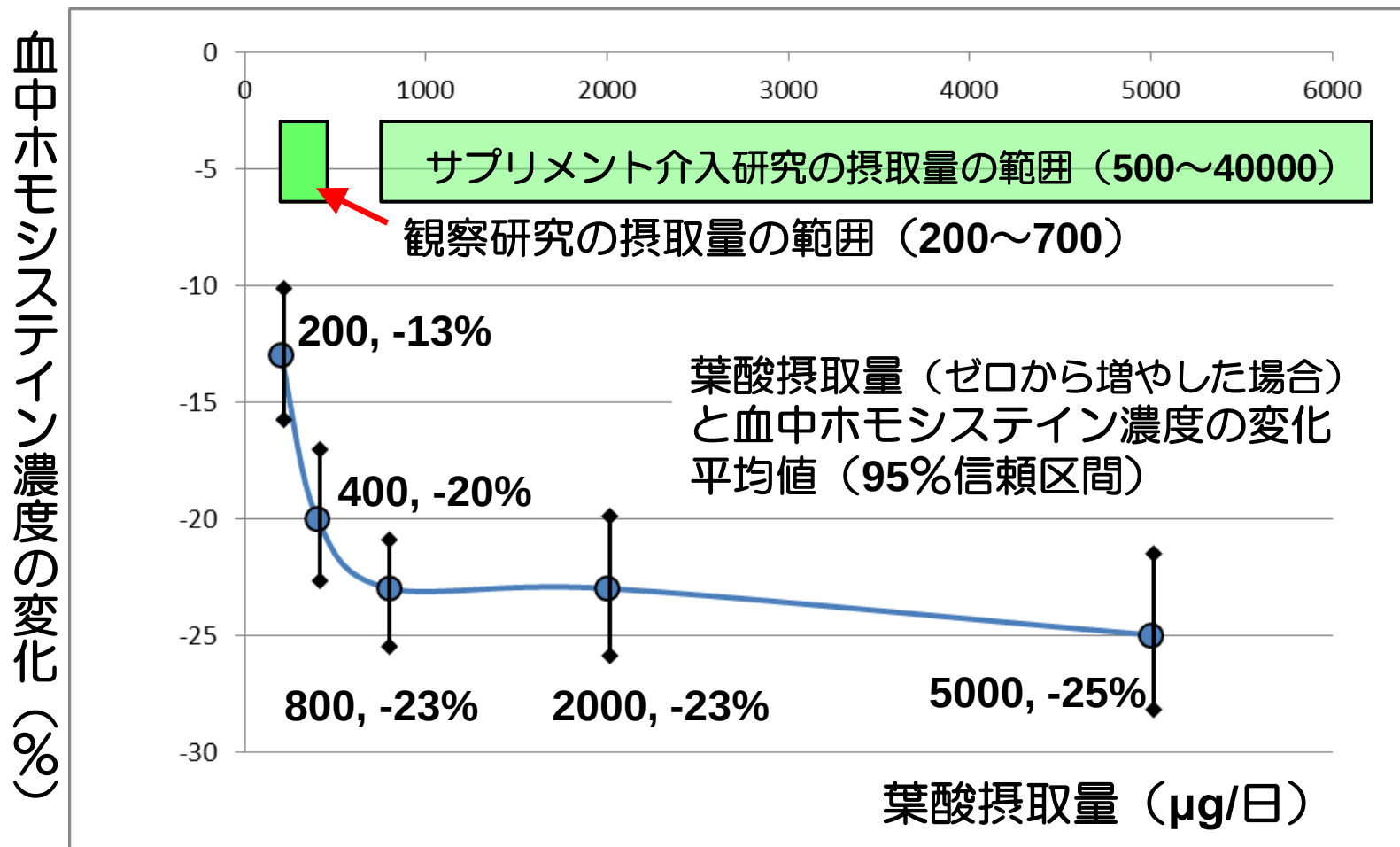
出典 133②③④⑤⑥



「介入の程度」を決める

葉酸摂取量を増やしたときの血中ホモシステイン濃度の低下の割合（％）

縦軸：葉酸摂取量がゼロの状態に比したときの血中ホモシステイン濃度の低下の割合
25の研究のまとめ。



#14689. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Am J Clin Nutr 2005; 82: 806-12.

効果発現までに要する時間も考慮すること。

「介入の程度」は適切か？

葉酸のサプリメントが心筋梗塞と脳卒中の発症（または再発）予防に与える効果を検討した無作為割付比較試験：研究の方法のまとめ

研究番号	研究開始前に持っていた病気	対象者数 (人)	平均年齢 (歳)	葉酸サプリメントの 量(1日あたり μ g)	摂取した期間 (年)	研究の質 (ランク)*
研究1	糖尿病性腎症	238	60	2500	3.0	5
研究2	脳卒中	8164	63	2000	3.4	4
研究3	高ホモシステイン血症	506	61	5000	3.1	3
研究4	心筋梗塞	2319	62	800	3.2	4
研究5	心筋梗塞	5442	63	2500	7.3	3
研究6	進行慢性腎疾患・終末期腎疾患	2056	66	40000	3.2	3
研究7	終末期腎疾患	186	49	4286	2.0	3
研究8	心筋梗塞	2815	63	800	3.5	4
研究9	心筋梗塞	5522	69	2500	5.0	4
研究10	慢性腎疾患	315	56	15000	3.6	3
研究11	冠動脈狭窄	553	63	1000	1.0	3
研究12	食道形成不全	3318	54	800	6.0	2
研究13	心筋梗塞	593	65	500	3.5	2
研究14	心筋梗塞	12064	報告なし	2000	6.7	4
研究15	人工透析	114	64	5000	2.4	4
研究16	冠動脈ステント手術施行後	636	61	1000	0.7	3
平均		2803	61	5355	3.6	3.4

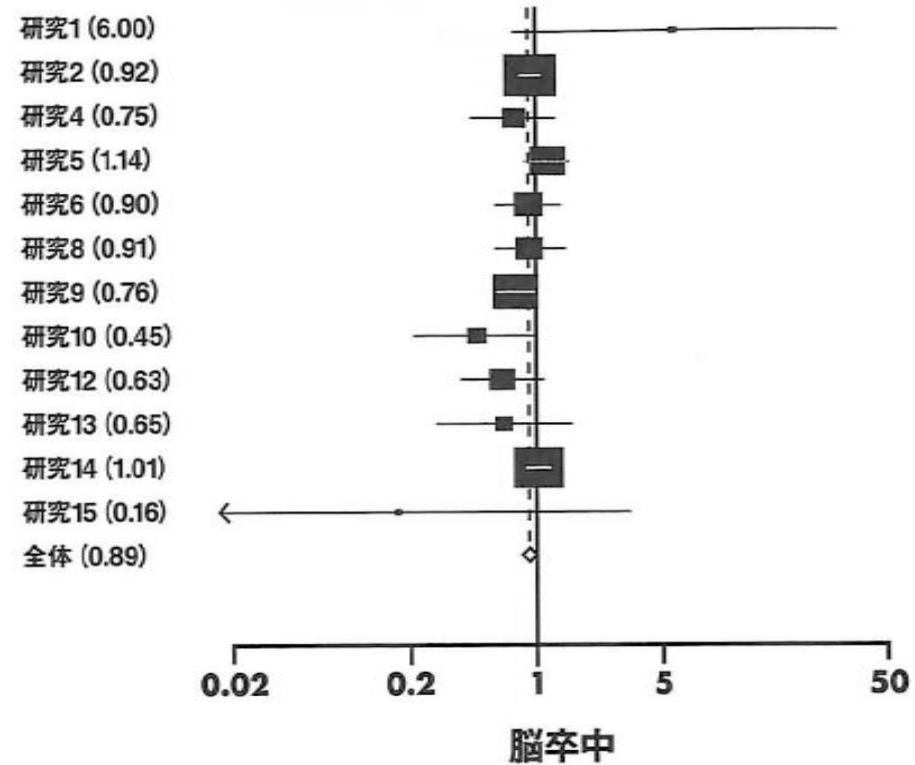
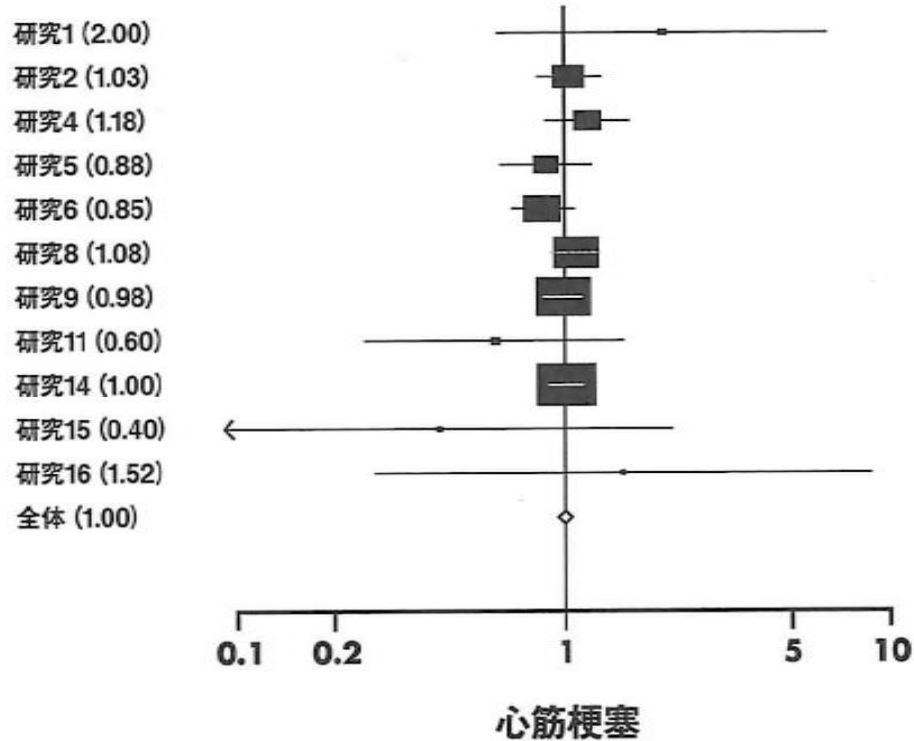
* Jadadのスコア：研究の信頼度を評価するスコアで5段階で評価。数字が大きいほど研究の信頼度が高い。

葉酸サプリメントと心筋梗塞・脳卒中の発症・再発予防を検討したRCTのまとめ

図3 葉酸サプリメントの摂取と心筋梗塞・脳卒中の発症・再発予防との関係

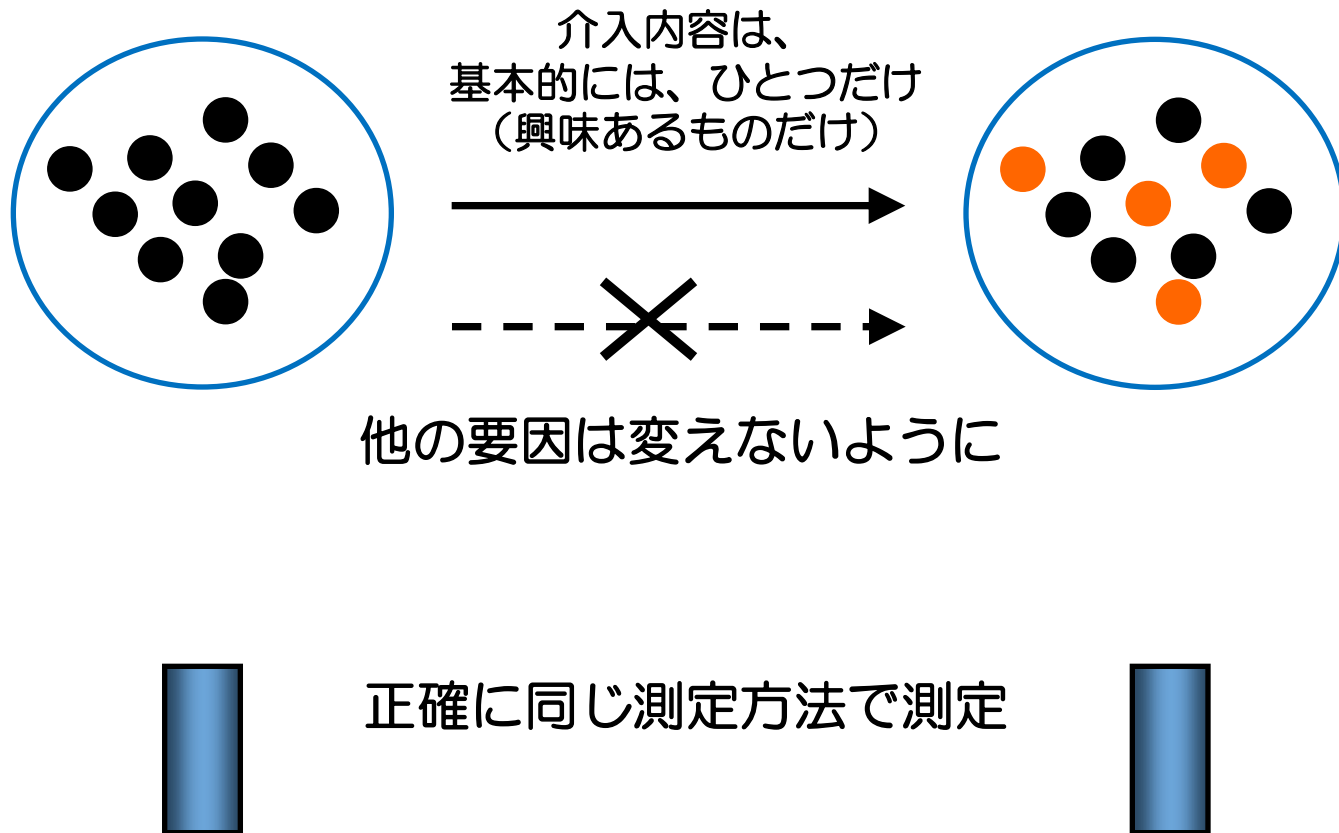
出典 133 ⑦

心筋梗塞や脳卒中に一度かかった人や血中ホモシステイン濃度が高い人たちを対象として、
葉酸のサプリメントが心筋梗塞と脳卒中の発症（または再発）の予防に与える効果を検討した無作為割付比較試験：研究の結果のまとめ



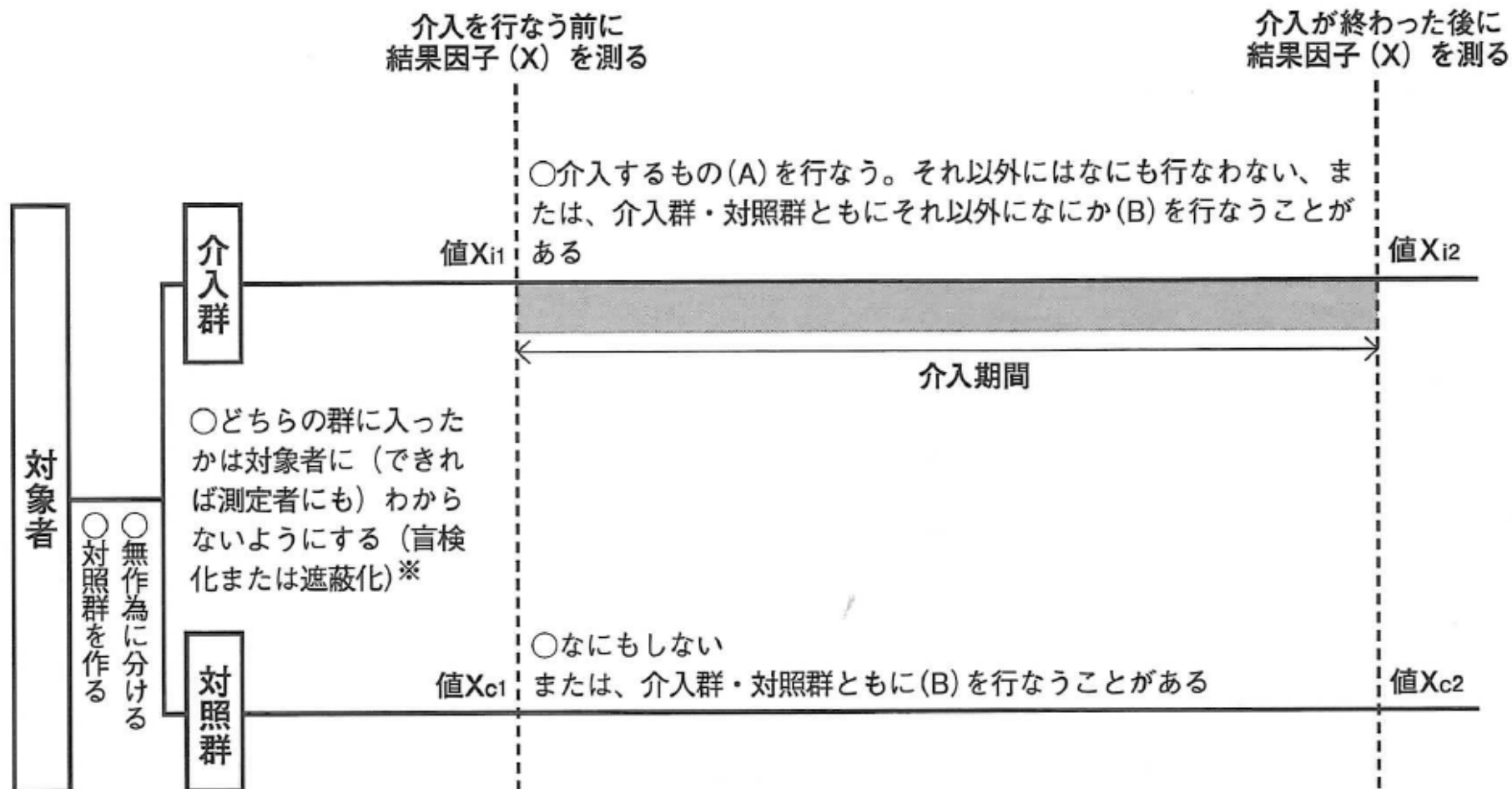
関連はまったく認められない

介入研究と認識されていない介入研究（っぽいもの）はかなり多い



介入試験の基本構造

(A)を導入して、結果因子(X)の変化を測る。介入群、対照群の両方に(B)を行なうことがある。



※介入するものに対応したくふうが必要である。

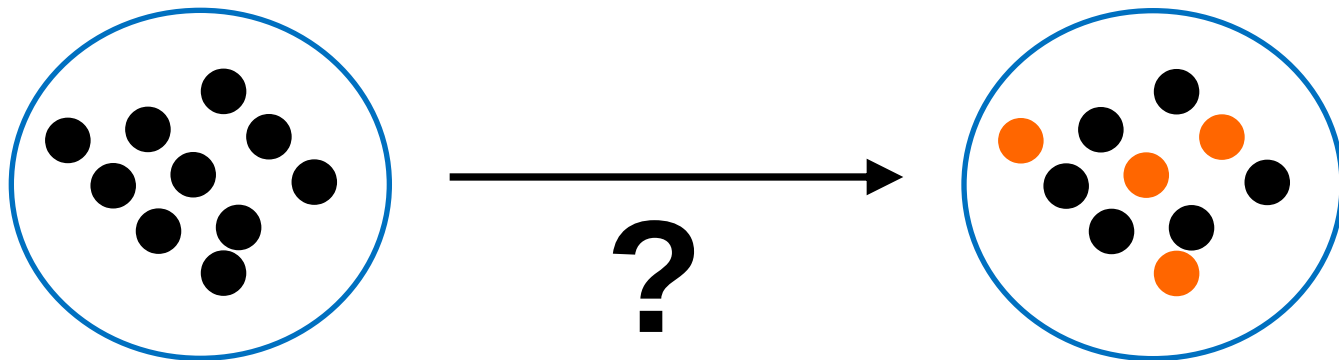
効果は、 $(X_{i2} - X_{i1}) - (X_{c2} - X_{c1})$ として計算する。

「健康教育の効果」

どの健康教育の効果？（あいまいなものが多い）

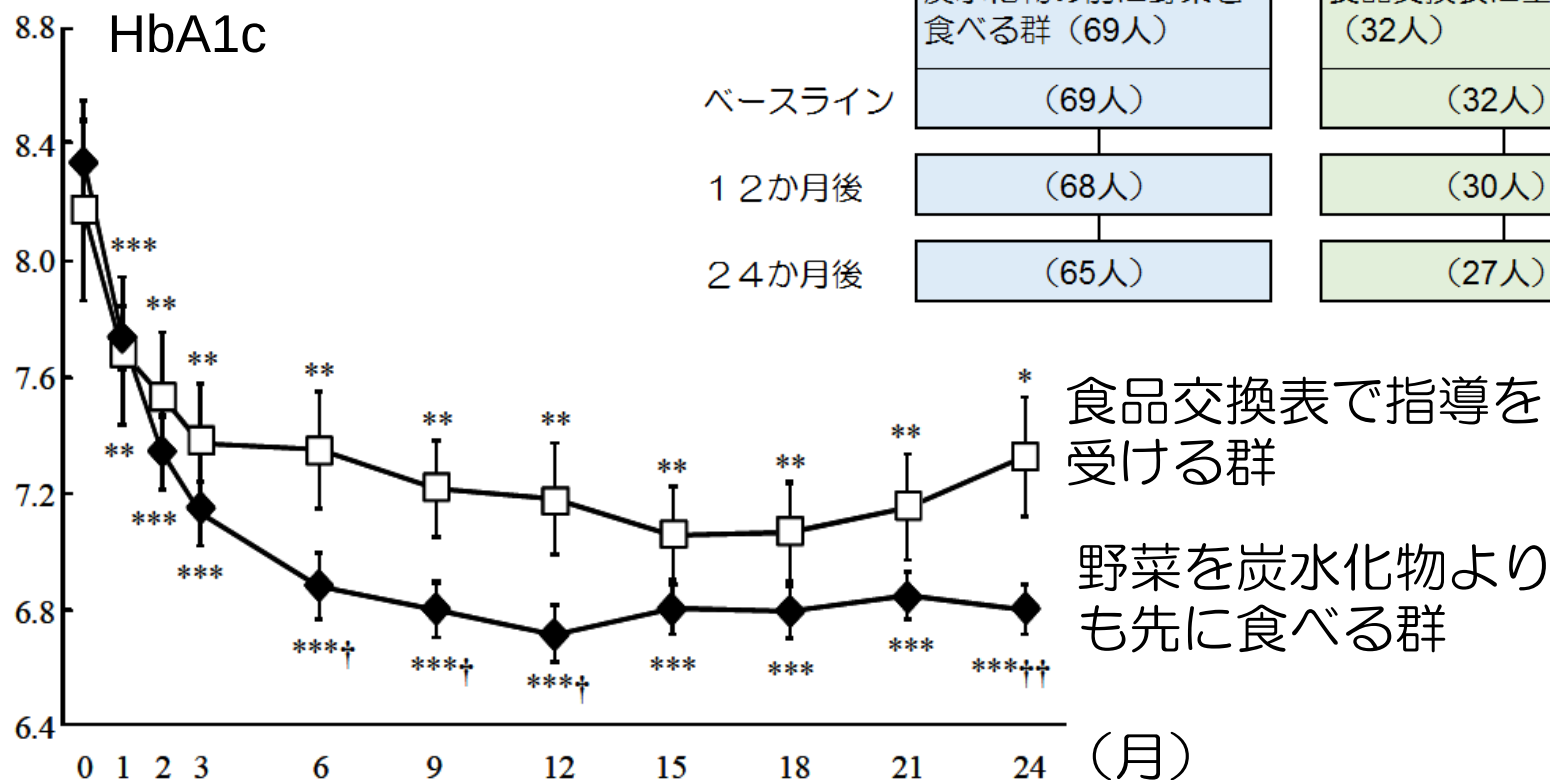
薬剤開発における臨床試験では、そこに至るまでに薬剤開発の長い歴史がある。
健康教育でも同じ、であるべき。

健康教育では、安易な介入研究（ぽいもの）が多すぎる？



介入の前に、教育法の開発にもっと努力するべきである

野菜は先に食べる？

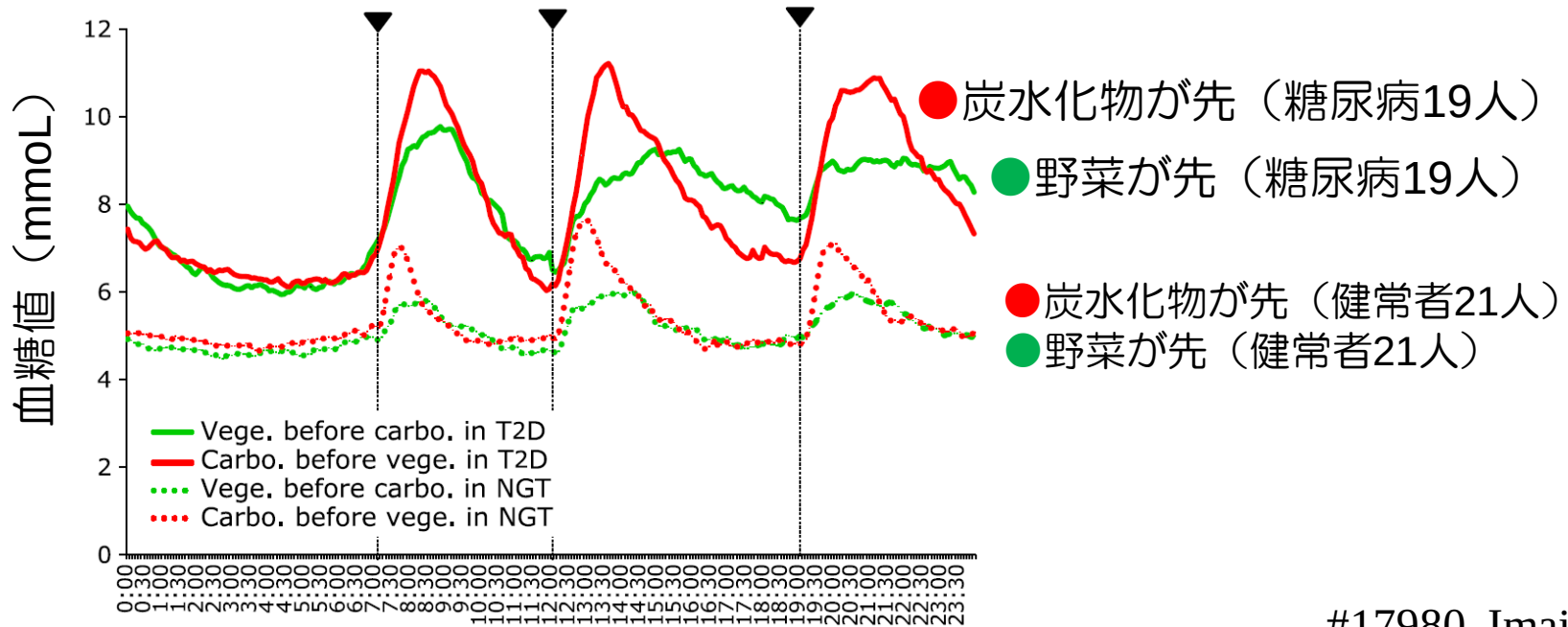


#17981. Imai S, et al. Asia Pac J Clin Nutr 2011; 20: 161-8.

野菜を先に食べた群でHbA1cの改善が有意によい。

介入研究（介入試験） intervention trial

野菜は先に食べる？



#17980. Imai S, et al.

野菜を先に食べるほうが食後血糖は上がりにくい。 J Clin Biochem Nutr 2014; 54: 7-11.

介入試験は研究のブロックの上層。
基礎を固める研究を必ず行う（または参照する）こと。

研究方法をていねいに見てみると....

■ 101人を、野菜先食べ指導群（VBC群）69人、食品交換表指導群（EXB群）32人に無作為割り付け。

■ 2年間の介入試験。月1回カウンセリングとHbA1c等の検査を受ける。

■ VBC群：食事順の指導の他、緑黄色野菜の摂取、果物の摂取控え、20回咀嚼、低GI食を奨励。指導時間は初回30分、2回目以降20分。

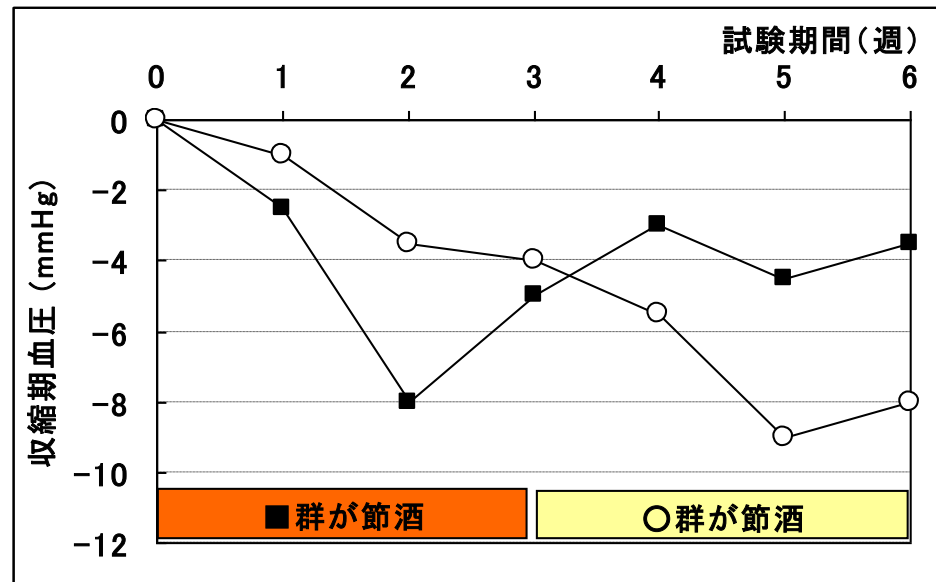
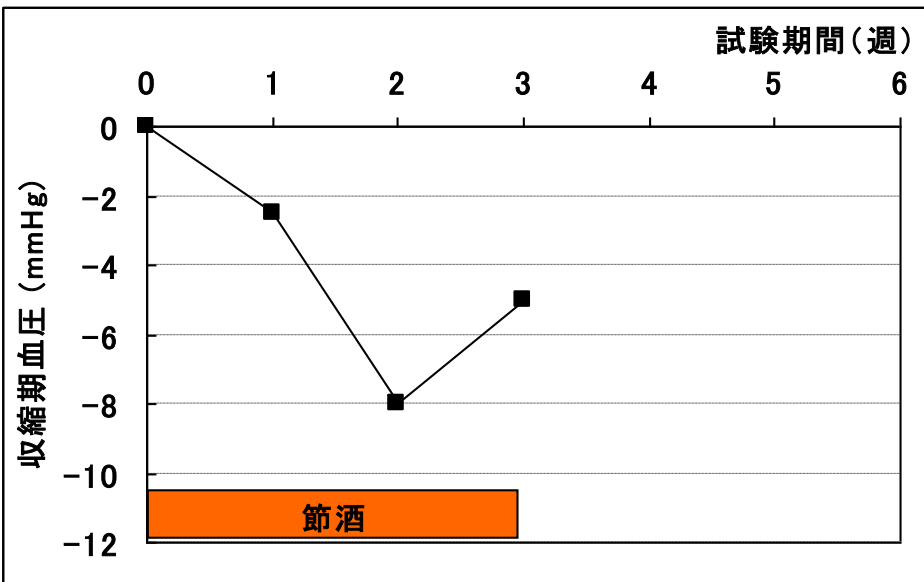
■ EXB群：食品交換表を用いて指導。一日野菜350g、果物80g摂取を奨励。指導時間は初回60分、2回目以降40分。

■ 食事調査はベースライン（3日間食事記録）と介入開始2ヶ月後（7日間食事記録）。

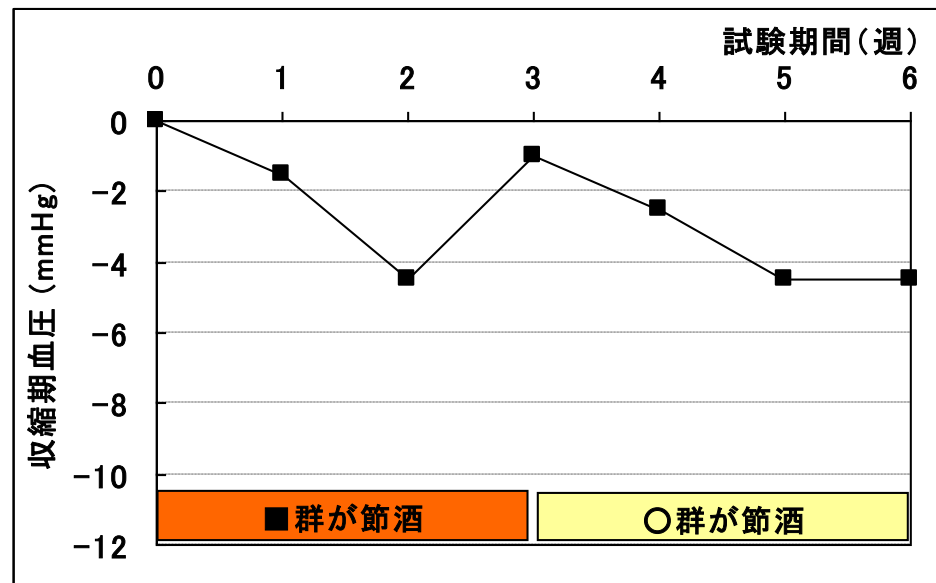
#17981. Imai S, et al. Asia Pac J Clin Nutr 2011; 20: 161-8.

得られた結果は野菜を先に食べたからと言えるだろうか？

対照群の価値



血圧の差

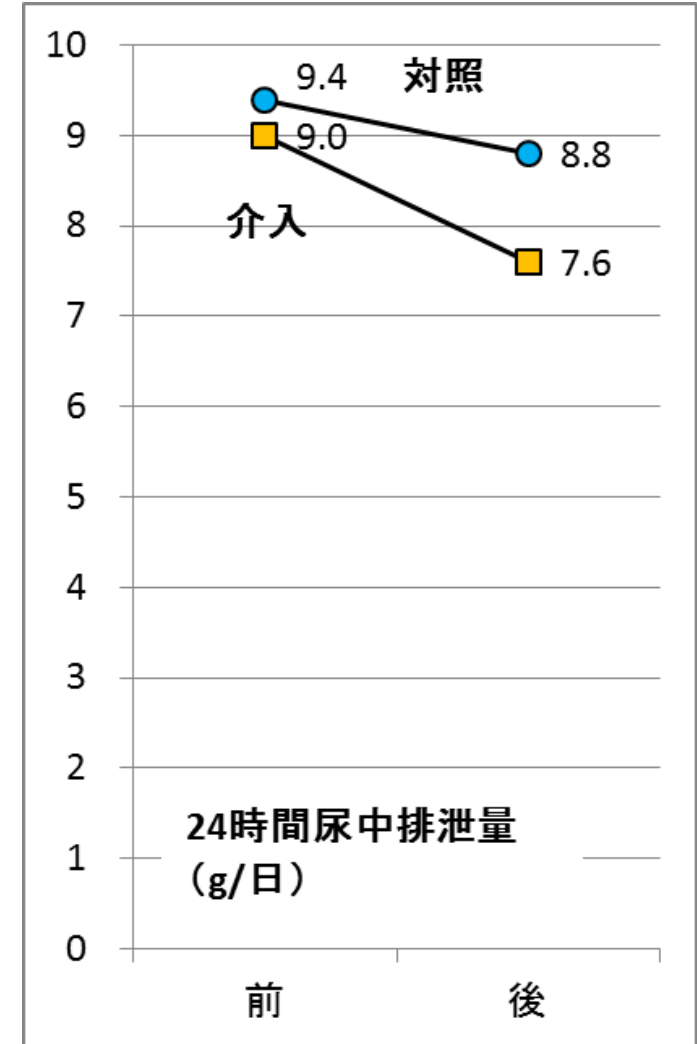
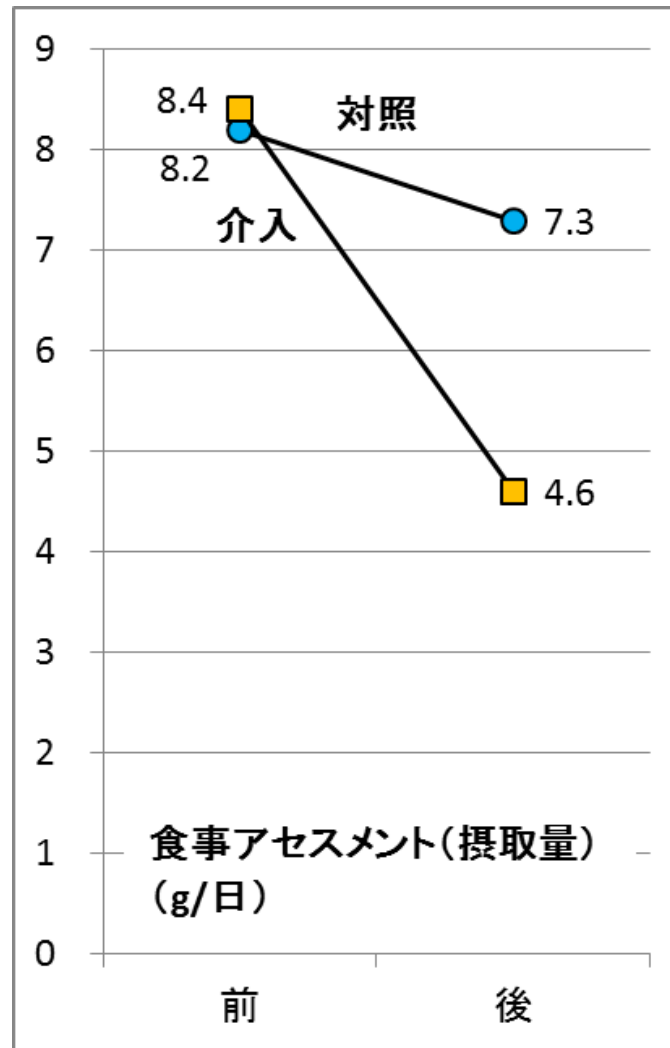


研究期間を通じて、血圧は同じ医師（循環器専門医）が測定した

Over-adherence（過度な忠誠心：良い子ちゃん効果）

6か月間の食事指導。前後での1日間食事記録法、1日（24時間）蓄尿。

介入群：前（194人）、後（172人）、対照群：前（195人）、後（190人）

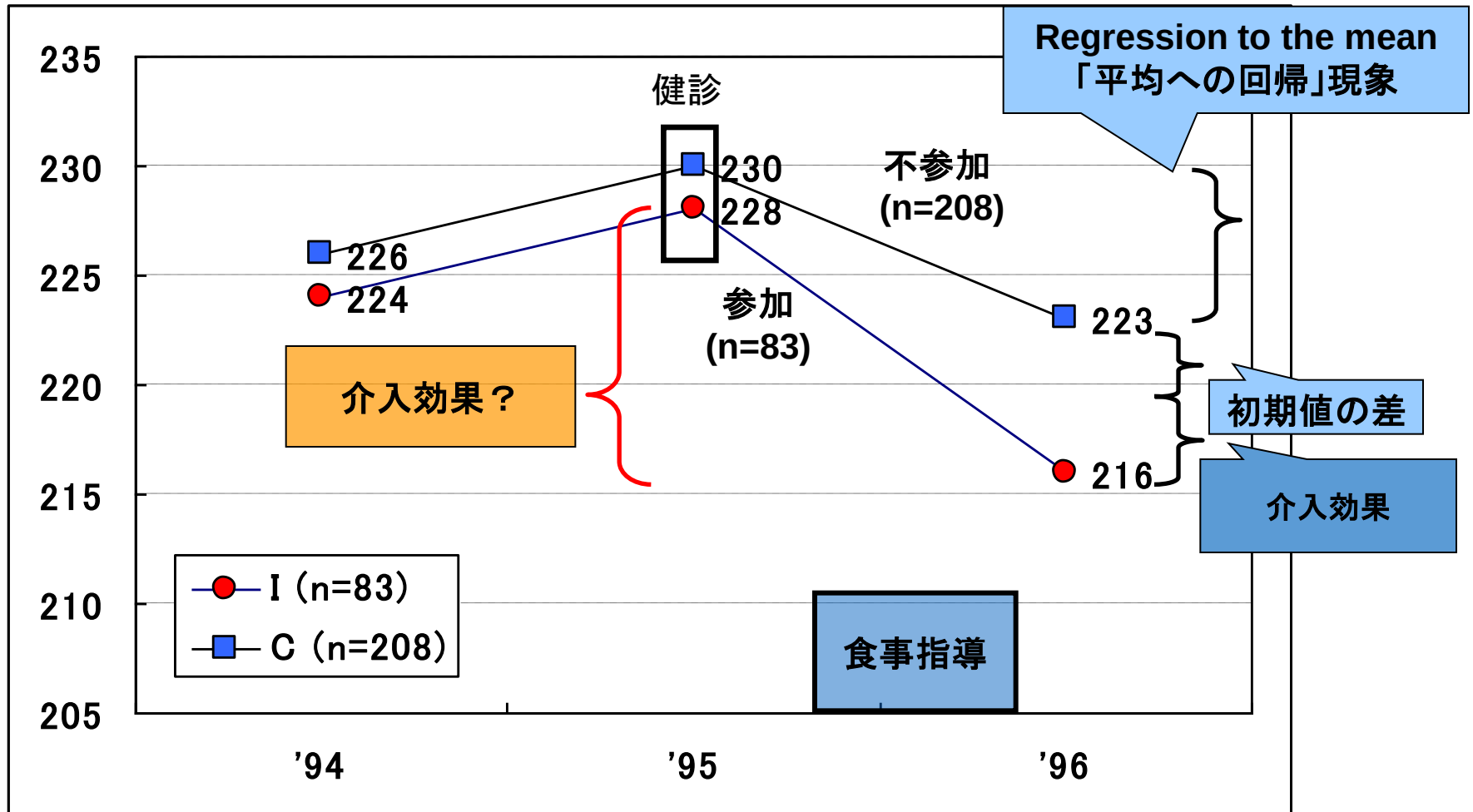


How was the diets of the day for 2nd dietary record different from your habitual diets (self-reported)?

	Intervention (n=186)	Control (n=190)
Different		
Chose foods easy to record	16	20
Increased foods rich in potassium	1	1
Reduced the number of foods	9	13
Chose low-salt foods, reduced salt intake, or reduced salty foods	13	4
Avoided eating at restaurant, having processed foods, fast foods, or ready-cooked foods	5	3
Reduced snacks	3	5
Reduced calorie, chose foods with artificial sugar, and reduced sweets	3	3
Increased fresh fruits and vegetables (salads)	2	2
Others	6	8
Not so different	56	54

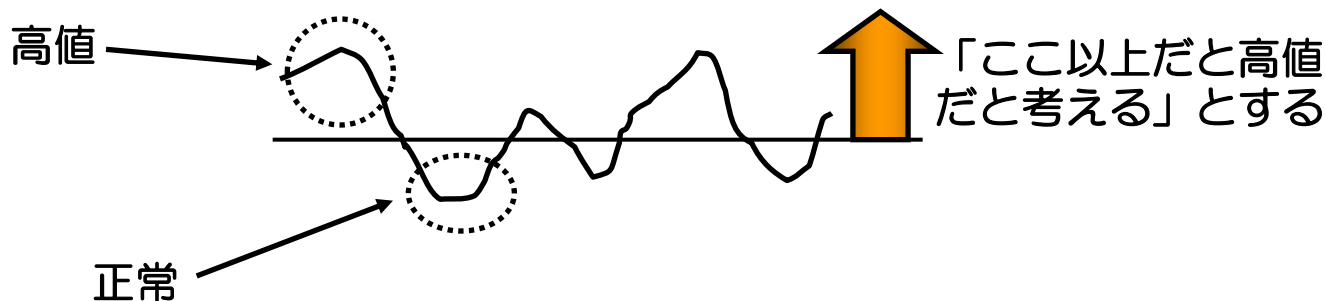
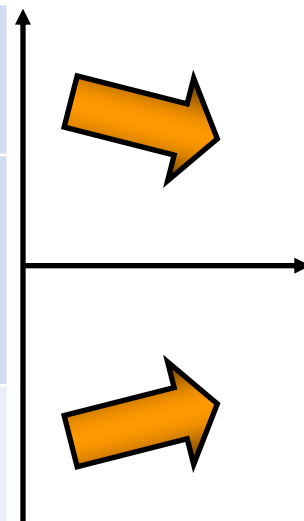
食事指導による血清コレステロールの低下（群平均値）

降下量の半分以上が、介入効果ではなく、平均への回帰によるものであった

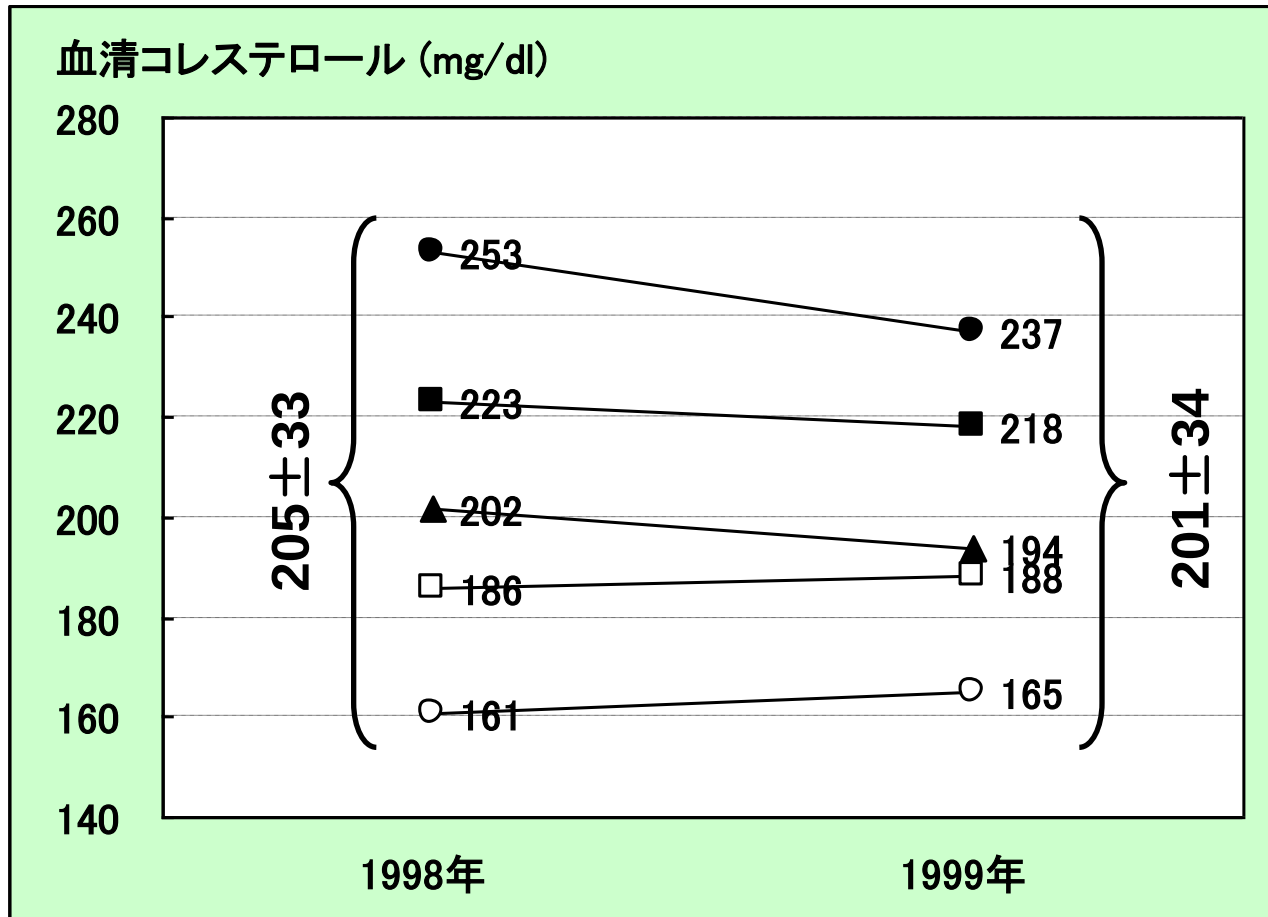


平均への回帰 (regression to the mean)

1 st measurement (measured) [screening]	True status	2 nd measurement (expected)	
High	High	High	Slightly high
	Mean	Mean	
Mean	High	High	Mean
	Mean	Mean	
	Low	Low	
Low	Mean	Mean	Slightly low
	Low	Low	



平均への回帰



中年男性547人を1998年の測定によって、5群に分け、それぞれの群について、1998年時の平均値と1999年時の平均値を図示した

【ある教員の教育法】

成績が良かった学生をほめてはいけない。
成績が悪かった学生を叱るべきだ。

なぜなら、
ほめると次回の成績は下がり、
叱ると次回の成績が上がるからだ。

あなたは、ある百貨店チェーンで売上げ予想を担当しています。各店舗の面積と品揃えはほぼ同じですが、他店との競合その他ランダムな要因により売り上げは異なります。

あなたは2011年の実績データを渡され、2012年の各店舗の売上げを予想するよう指示されました。

なお、専任のエコノミストの予想によれば総売上高は前年比10%増になるとのことで、この数字を前提として予想しなければいけません。

あなたは各店舗の売上高をどのように予想しますか？

店舗	2011年(万ドル)	2012年(万ドル)
1	1100	
2	2300	
3	1800	
4	2900	
合計	8100	8910

介入研究の評価デザイン

前後比較
(介入群のみ)

変化量を検定

(介入群・対照群)
非無作為割付

(介入群・対照群)
無作為割付
(randomized)

変化量の群間差を検定

並行試験
(parallel)

交差試験
(cross-over)

社会で行う研究では
理想は実現できない
場合が多い。

しかし、努力は怠ら
ないこと

不必要なことはやら
せないこと

介入研究の3大要素（どれもとてもたいせつ）

介入方法

対象者

評価方法

介入方法

特性

対照群の設置

期待効果量

人数

並行試験か交差試験か

実現可能性は？

（期待脱落率）

評価指標の選択

対象者への負荷

（期待有効対象者数）

メインとサブ

労働者への負荷

環境

妥当性

コスト

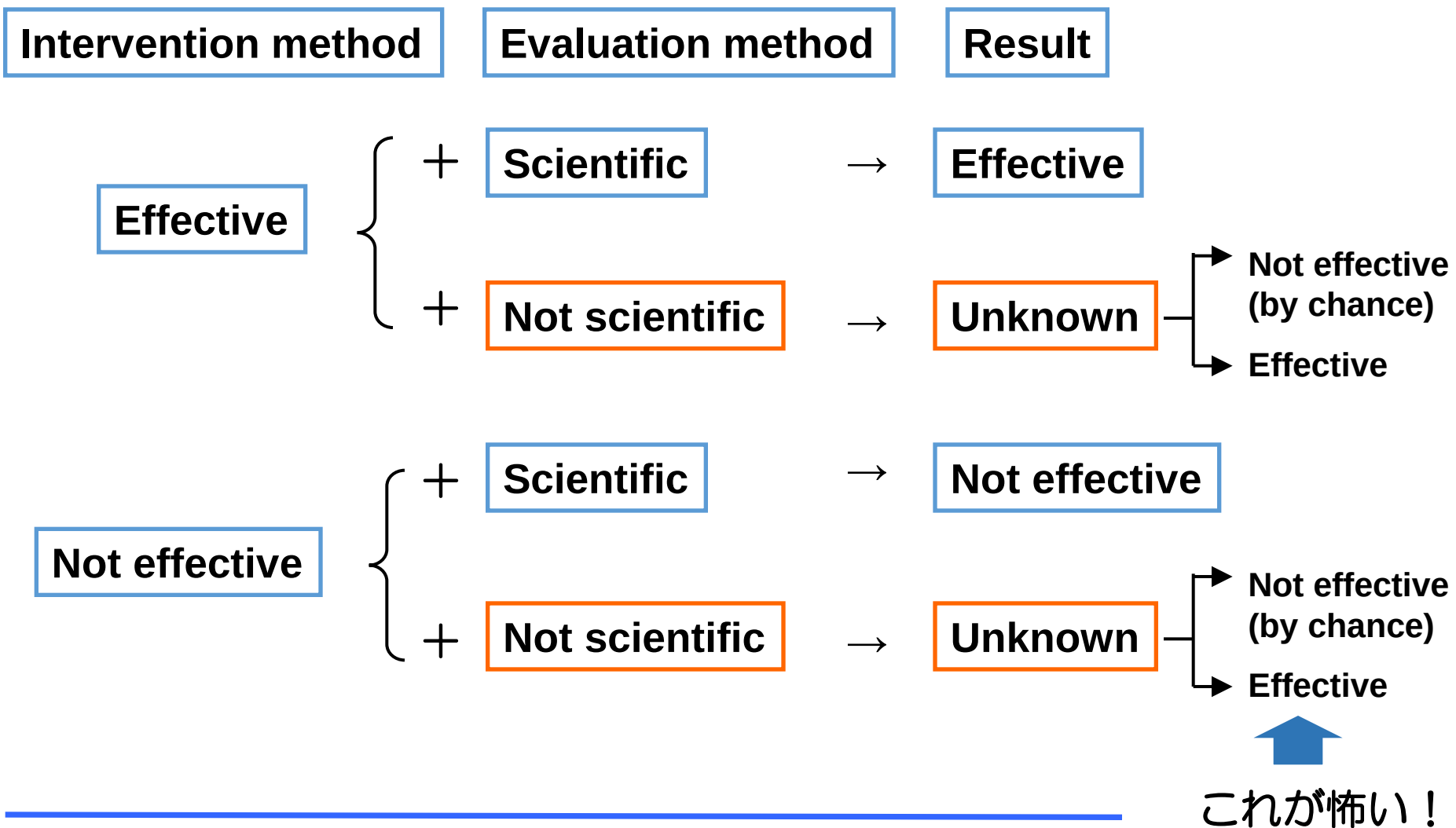
介入前後にまつわる問題

盲検化の可能性

IDの付け方

介入者と評価者の区別

介入効果は科学的に適切な評価方法によってのみ評価される



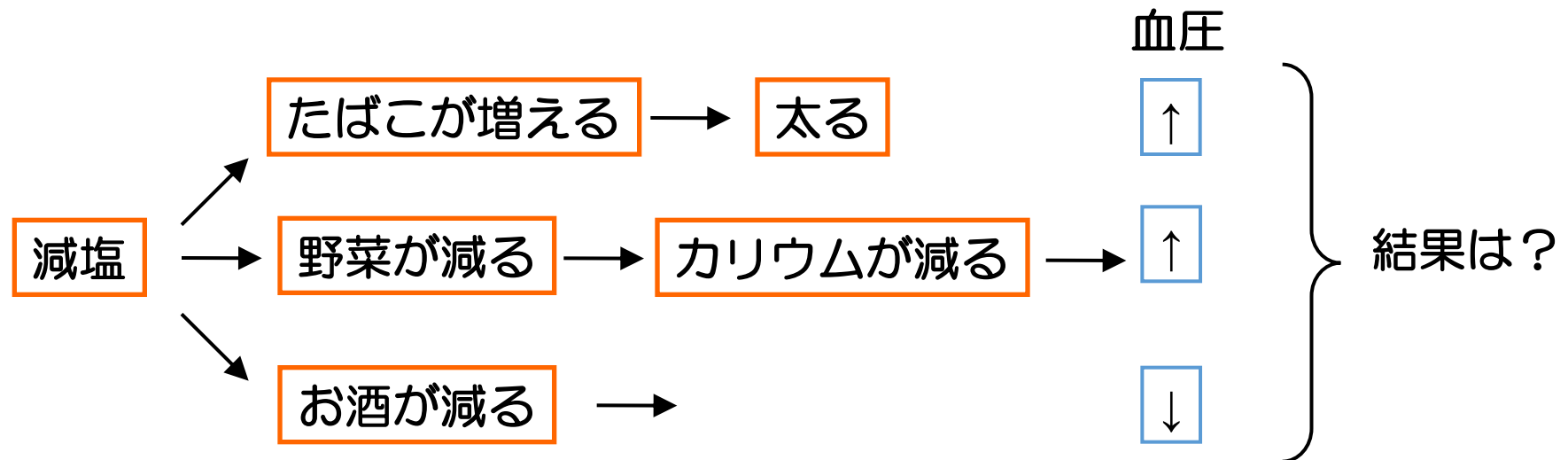
臨床疫学・薬剤疫学分野ではさすがに少ない（と思う）が、
保健・公衆衛生分野ではとても多い

あらかじめ考えること

他の危険因子は？（減塩にリンクしないもの、食事以外）...無作為割り付けで解決したい

他の危険因子は？（減塩にリンクしないもの、食事関連）

他の危険因子は？（減塩にリンクするもの、食事関連）



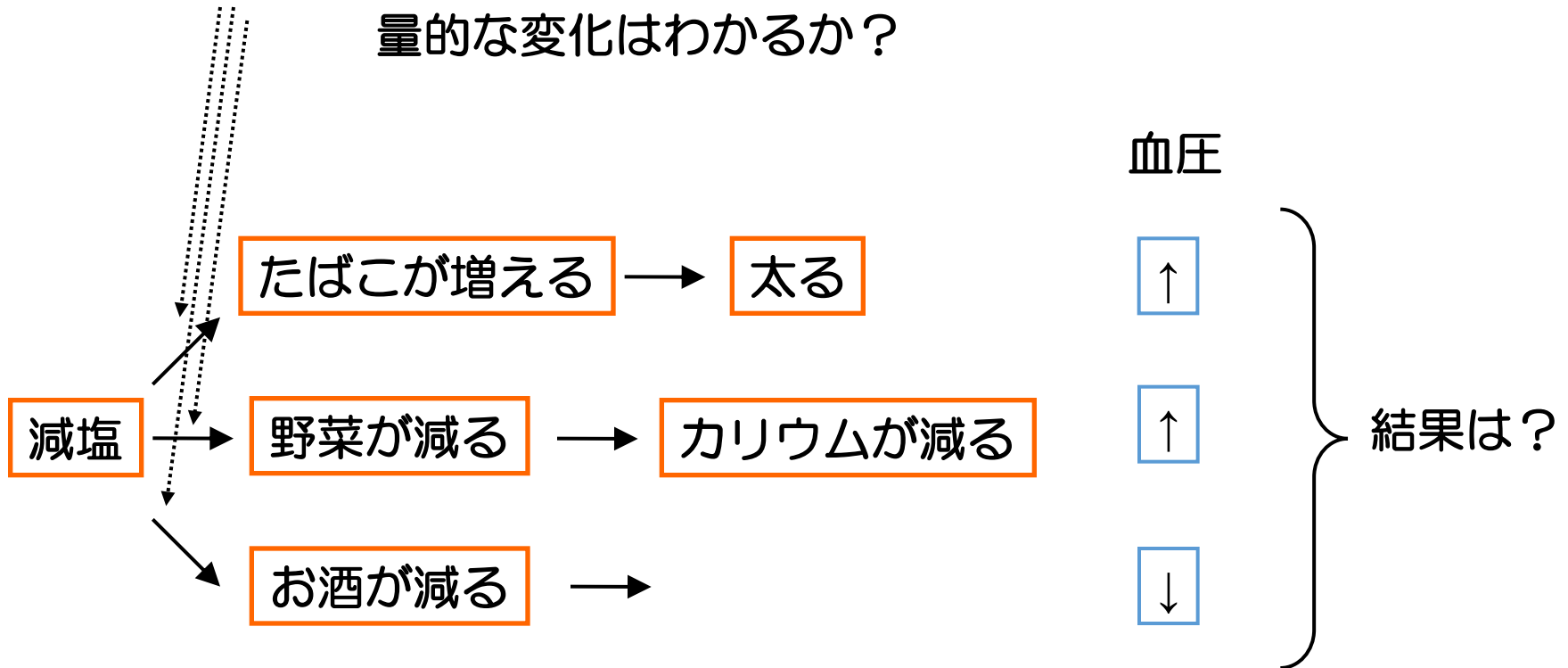
作業仮説は？（working hypothesis?）

- ① 食塩摂取量の変化（減少）が血圧に与える影響 ... 生理学的興味
- ② 減塩という生活習慣の変化が血圧に与える影響 ... 予防医学的興味

あらかじめ考えること（つづき）

こんな研究（文献）はあるか？

量的な変化はわかるか？



結果を予想するのは極めて難しい。

対象者数の計算など、ほとんど無理。

対象者から、「この機会にたばこを止めたい」といわれたらどう答えるか？

『減塩教育による降圧効果』を検証する介入研究

保健・公衆衛生分野の介入研究において特に注意すべきこと

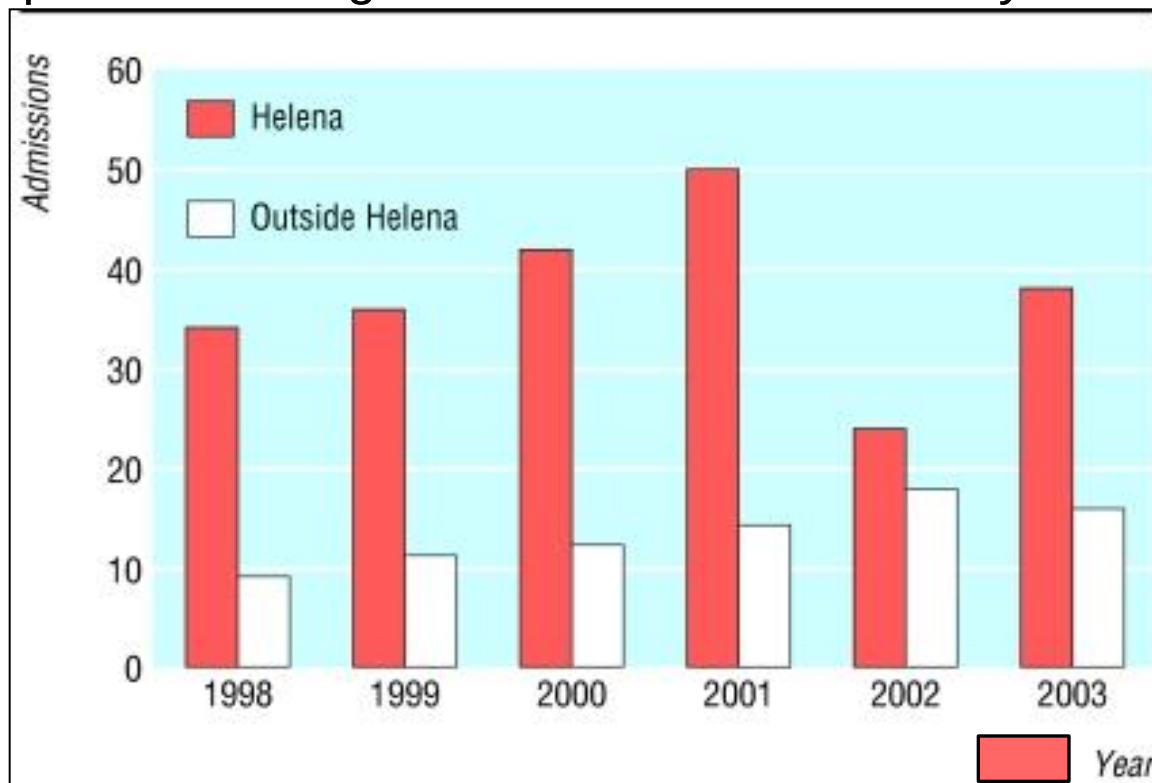
- 介入方法を念入りに開発すること
...薬剤開発ではここに膨大な時間と巨額の費用を投じる
- 介入方法には、人材開発も含む

介入研究における3つの鍵

- 科学的に信頼できる研究デザイン
- 実現可能な研究デザイン
- 参加したくなる研究デザイン

こんな介入研究もあります（介入か観察かの区別はむずかしいが...）

Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study.



アメリカ、モンタナ州、Helena（地理的に孤立した地域、人口68140人に対して病院がひとつ）。

公共の場所での喫煙を禁止する条例が、2002/06/05-12/03まで実施された。

#11793 Sargent, et al.
BMJ 2004; 328: 977–980.

Admissions for acute myocardial infarction during six month periods June-November before, during (2002), and after the smoke-free ordinance (ordinance did not apply outside Helena). The law was implemented on 5 June 2002

研究者以外がやってくれた介入を利用した例
研究デザインには難が残るが賢い。

本日のまとめ

介入研究における3つの鍵

- 科学的に信頼できる研究デザイン
(Scientifically sound study design) ... researchers' view
- 実現可能な研究デザイン
(Feasible study design) ... field-workers' view
- 参加したくなる（魅力的な）研究デザイン
(Attractive study design) ... subjects' view

重要！！！！

「ちょっとやってみたい的介入研究」は絶対に止めてほしい！

本日の宿題： 介入研究

(intervention, education, clinical trial, controlled trial, ...)