

初学者のための医学研究論文の書き方
(疫学研究、ならびに医学研究倫理含む)

京都大学大学院医学研究科
ゲノム医学センター
角谷 寛

- 論文の書き方・投稿
- 倫理指針
- 研究デザイン

- 論文の書き方・投稿
- 倫理指針
- 研究デザイン

アクセプトされる論文を目指して

- 良い研究
- 良い論文
- 編集委員会への対応

Uniform Requirements(統一規定)

- 生物医学論文を書くときのバイブル
- 別名「バンクーバー スタイル」
 - 1978年、医学雑誌の編集者グループがカナダのバンクーバーで原稿の形式についてのガイドラインを確立

統一規定の解説: <http://www.ronbun.jp/howto/index.html>

研究結果を科学論文にまとめる:
研究論文作成ガイドライン
—研究デザインおよび研究活動の報告—

- 「How to Report Statistics in Medicine, Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers」の要約
 - 和訳あり <http://www.ronbun.jp/howto/index.html>

(CHEST 2006; 130:1263-1268)

原稿の作成のポイント

- 編集者や査読員は読みやすく編集しやすい原稿を求めている
- 各雑誌の**投稿規定** (Instructions to Authors)をよく読むこと
 - その学術誌が好む論文のスタイルで



インパクト・ファクター: 0.82

統一規定

論文投稿書類 構成

- タイトルページ(Title Page)
- 抄録 (Abstract)
- キーワード (Key words)
- 緒言 (Introduction)
- 方法 (Methods)
- 結論 (Results)
- 考察 (Discussion)
- 謝辞 (Acknowledgements)
- 利益相反 (Conflicts of Interest)
- 参考文献 (References)
- 図表 (Tables and Figures)
- カバーレター (Cover Letter)

タイトルページ

- 論文のタイトル
- 著者全員の氏名
- 各著者の所属施設名
- 連絡者となる著者の氏名と連絡先

(注)

- 抜けがあることが多い!
- 現在所属している機関名だけでなく、研究当時に著者が所属していた機関も

統一規定

抄録 (Abstract)

- 研究の背景・目的・基本的な手順・主な所見・結論を述べる
 - 論文の内容を正確に反映するべき
- 語数制限やformatは投稿する雑誌の指示通りに
 - Structured: 見出しのある抄録
 - Unstructured: 見出しのない抄録。1パラグラフで(改行しない)

統一規定

キーワード (Key words)

- 主要トピックを示す3~10個のキーワードまたは短い句
 - 数も投稿規定に従う
- 可能な限りMeSH(Medical Subject Headings)から選ぶ
 - さもないと、検索されにくい論文に
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh>

統一規定

論文の構成

- 緒言 (Introduction)
- 方法 (Methods)
- 結論 (Results)
- 考察 (Discussion)
- その他

緒言 (Introduction)

- 役割
 - 論題を紹介して読者(査読者)の関心を引くこと
- 内容
 - 論文の「主題」
 - 主題についての「問題点」
 - なぜその問題は重要か
 - 過去にどのような研究がなされてきたか
 - なぜその問題が解明されていないのか
 - この研究の目的は何か or 研究を実施する際の仮説

統一規定

緒言 (Introduction)の注意点

- 結果や結果の解釈については書かない
- 最後に目的を明示する
 - "The preset study aims ..."
 - "The purpose of the present study is ..."
- 全体的なことから詳細へと移り、最後に研究目的を述べる
- 簡潔に(3/4~1.5ページ)

統一規定

方法 (Methods)

- 対象
 - 観察や実験の参加者の選択方法
- 研究デザイン
 - 無作為割付臨床試験、コホート研究、症例対照研究、横断的研究など
- データ取得方法
 - 他の人が研究を再現できるように
- 倫理的配慮の記載
 - 倫理委員会/動物実験委員会の承認
 - インフォームドコンセント
- データ処理法・解析法
 - 原理的には他の人が同じ解析をできるように
 - 統計処理の仕方

統一規定

方法 (Methods)の注意点

- 研究計画やプロトコールが立てられた時点で使用可能だった情報のみ
 - 研究実施中に得られる情報はすべて、Resultsに
- 使用した機器などの情報も盛り込む
 - メーカー名と所在地などの情報を括弧で記載

統一規定

結論 (Results)

- 主要または最重要な所見は冒頭で
- 本文や図表で論理的に順序立てて示す
 - 材料を取捨選択
 - 主張がわかりやすいように順序立てて提示
- 図表で示したデータは本文に全部は入れない
 - 重要な所見のみ強調または要約

統一規定

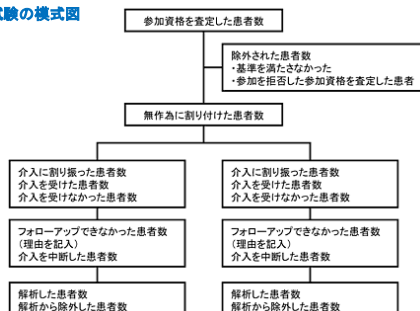
結論 (Results)の注意点

- 読者が論文とその結果を理解できる必要最小限に図表の数を抑える
- パーセント値だけでなく、実際の数字も提示
- 数値の多い表に代えてグラフを使用する
- 一つ図表を示しては、それについて必要十分な説明をして、次の図表に進むように説明
- 出てくる順番で番号をふる

統一規定

研究の各段階における被験者の数と処遇

無作為臨床試験の模式図



- 研究の各段階における被験者の数と処遇を明確に示した模式図を記載する

(CHEST 2006; 130:1263-1268)

臨床研究の結果の記載

- プロトコルから逸脱した、または研究を中止した数、理由、時期の明記
- 研究の結果を、できれば図や表で表す
- 最低限でも、群内変化や群間差異などすべてのエンドポイントの絶対値を報告
- すべてのエンドポイントの信頼区間を記載
- よく見られた副作用、重大な副作用、有害事象の特徴と頻度を各群につき記述
- 観察、被験者をすべて記載し、欠測について説明

(CHEST 2006; 130:1263-1268)

考察 (Discussion)

- 研究目的について述べる所から始める
- 実験的な研究の場合：
 - おもな所見
 - 可能性のあるメカニズム
 - 関連テーマの他の研究結果と比較
 - 研究の限界(limitation)についても言及
 - 実験結果が持つ将来の研究や臨床応用の可能性について検討

統一規定

考察 (Discussion) の注意点

- 研究の新しい点・重要な点を強調
- 推測・仮説を記載してもよい
 - 推測・仮説であることが明記
 - 科学的に有効な場合
- 未完了の研究について言及しない
- IntroductionやResultsで紹介したデータや他の資料を繰り返さない

統一規定

その他

- Acknowledgements: 研究費の出所など
- Conflicts of Interest (利益相反) は必ず入れる
 - 企業との財政上の関係
 - 研究に使用された薬剤・機器メーカーから(時には、競合メーカーからも)、なんらかの支援を受けていたか
 - これまでに学会出席の際に支援を受けたり、講演で謝礼を受け取ったりしたことがあるか
 - 少しでも疑わしいものがあれば編集局に相談し、カバーレターと利害の衝突通知ページの両方に記載
 - 投稿先の学術誌の投稿規定を必ず調べること!

統一規定

Conflicts of Interest (利益相反)

- 臨床研究の利益相反 (COI) に関する共通指針
 - 内科系14学会(日本内科学会, 日本肝臓学会, 日本循環器学会, 日本内分泌学会, 日本糖尿病学会.....)
 - は2010年4月12日より施行
- COI: 教育, 研究という学術機関, 学術団体としての責任と, 産学連携活動に伴い生じる個人が得る利益と衝突・相反する状態
 - 産学連携活動に伴い, 必然的・不可避免的に発生
 - 講演, 株保有, 研究費, 寄付講座...
- 産学連携に伴う利益相反状態そのものに問題があったのではなく, それを適切にマネジメントしていなかったことに問題がある
- 申告・公表する

参考文献

- 正確な参考文献を提供するのは著者の責任
- 可能なかぎり読者に直接原著論文の参考文献を提供
 - 総説1つで済ませることは、推奨されていない
- 抄録、私信 (personal communication) の引用は避ける
- 投稿先の学術誌のスタイルに従う

統一規定

図表

- 各表は1ページにつき1つとし、本文中で言及される順に番号をつける
- 省略形を使う場合は、正式名を脚注に載せ、記号をつぎの順序で付けること。
 - * , †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡
- 標準偏差や平均値の標準誤差など、統計学的な変数は明確に示す
- 人物の写真は、見ても身元が判明できないように処理 (要: 本人から許可書の添付)

統一規定

カバーレター

どんな原稿を投稿する場合も**必ず**付けなければならない重要な文書

- 投稿論文に類似していて、**重複出版**になってしまう可能性がある以前の業績についての情報
- **利害の衝突**の可能性がある場合はその説明
- 「**著者全員**が著者としての資格を有し、原稿の最終版に目を通して承認しており、論文の結論を支持している」ことの明記
- 代表著者の連絡先 (氏名、住所、電話番号の順)

統一規定

著者の資格

- つぎの条件を**すべて満たす**必要
 - 研究の着想やデザイン、データの獲得、分析および解釈に対する実質的な貢献
 - 論文の草稿の執筆または内容の批評・修正といった重要な知的貢献
 - 発表される原稿の最終承認
- 著者: 権利であるとともに、誤りがあった際の責任の所在

統一規定

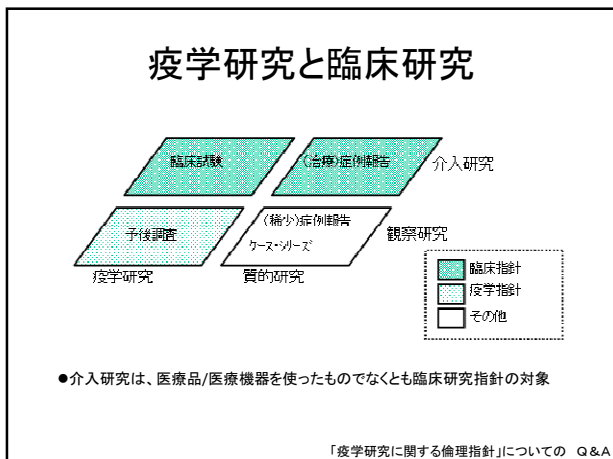
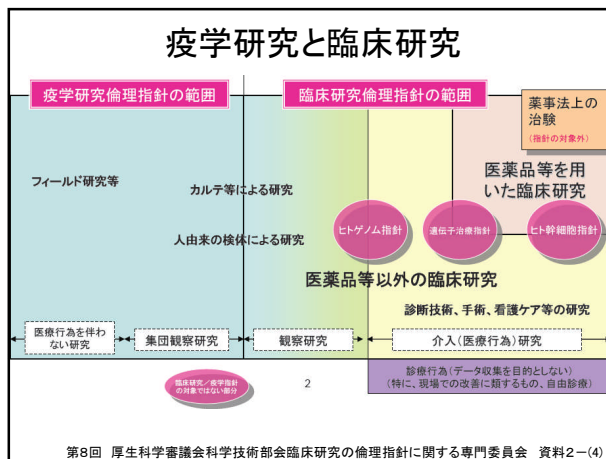
編集委員への対応

- 論文の採択についての**最終決定権あり**
 - 怒らせても百害あって一利なし
 - すべての修正要求に対応
 - 可能なら修正し、修正した旨を明記する
 - 修正できないときには、納得させる必要あり
- ボランティアで査読していることを理解
 - 原稿を隅々迄は読んでもらえないかも、、、
- 投稿規定の順守
 - 投稿する雑誌の最新号 掲載論文も参考に

- 論文の書き方・投稿
- **倫理指針**
- 研究デザイン

倫理指針・ガイドライン

- ヘルシンキ宣言: 1964年採択。2008年修正(ソウル)
- 厚生労働省
 - 疫学研究に関する倫理指針
 - 臨床研究に関する倫理指針
 - 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針....
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>
- 文部科学省
 - 疫学研究(厚生労働省と共通)
 - 遺伝子組換え実験
<http://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/index.html>
- Q&Aまで含めて読む
 - 実施に関することはQ&Aに記載



介入研究とは

- 予防、診断、治療、看護ケア及びリハビリテーション等について、次の行為を行うこと
 - 通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施
 - 通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者を2群以上に分けて、治療方法、診断方法、予防方法などを割りつけて、その効果などをグループ間で比較

臨床研究 研究者の責務

- 医薬品、医療機器を用いた**介入研究**では、**保険**その他の必要な措置を講じなければならない。
- 研究者は、臨床研究に先立ち、臨床研究に関する倫理その他必要な知識についての**講習等必要な教育**を受けなければならない。
- 侵襲性を有する介入研究では、あらかじめ**公開データベースに臨床研究計画を登録**しなければならない
 - 採血も「侵襲性あり」に分類
 - UMIN (www.umin.ac.jp) など
- 毎年研究機関長に経過報告。

指針に応じた倫理審査

- 所属機関などで倫理審査を受ける必要性
- 倫理委員会が無いとき
 - 倫理委員会がある組織と共同研究
 - <http://office.med.kyoto-u.ac.jp/rinnriinkai/rinriindex.html>
 - 学会倫理委員会の利用
 - <http://www.soc.nii.ac.jp/jea/rinri/index.html> (日本疫学会)
 - 日本睡眠学会にても検討中

インフォームドコンセントの手続き

研究の種類		インフォームドコンセント	
介入研究		文書同意	
観察研究	人体試料あり	侵襲性あり	文書同意
		侵襲性なし	説明の内容と同意に関する記録を作成
	人体試料なし	必ずしも必要としない	

対象者への説明文書に記載すべき事項

1. 研究の意義(背景および目的)
2. 介入や観察の方法および対象者に依頼する事項
3. 研究によってあらたに加わる侵襲と予想される有害事象
4. 個人情報(個人の同定が可能なもの)の保護の方法
5. 検査・薬剤等の費用負担
6. 謝礼
7. 対象者本人には直接の利益がないこと(将来の患者さん等のために行うこと)
8. 参加・中途離脱の任意性および不参加・離脱時の医療等の内容
9. 責任者および連絡先

京都大学医の倫理委員会

- 論文の書き方・投稿
- 倫理指針
- 研究デザイン

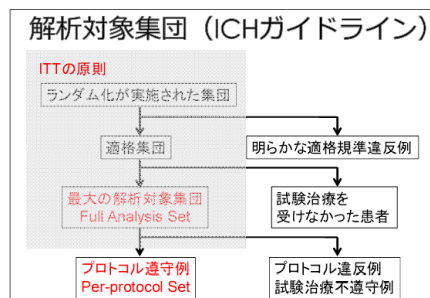
研究デザイン

- デザインは統計解析に優先する(Fisher, 1938)
 - 同じだけの時間と労力をかけたとしても、**データの収集の過程、または実験計画を厳密に検討しているか**否かによって、得られる収穫は10倍から12倍にもなる
- デザインの目標
 - バラツキの最小化
 - バイアス(偏り)の排除(ランダム化)
 - 一般可能性の向上(広い集団に適応可能に)

疑問の定式化のフォーマット

- PICO あるいは PECO
 - **どんな患者に:** Patient(患者), Participant(参加者), Problem(問題)
 - **何をすると:** Intervention(介入) または Exposure(暴露)
 - **何と比べて:** Comparison(比較対象)
 - **どうなるか:** Outcome(転機、結果)
- 定型化することで研究課題を明確化する
- EBM(エビデンスに基づいた医学)について考える際の手がかり

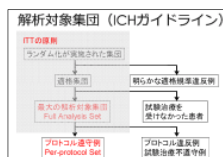
ITT (Intention-To-Treat)の原則



- 一つの試験治療グループに割付けられた**被験者は、予定した試験治療のコースを遵守したかどうかにかかわらず**、割付けられたグループのまま追跡され、評価され、解析される
- ICH (日米EU医薬品規制調和国際会議)ガイドライン

ITTの利点

- ランダム化試験で
 - 真に被験薬が有効なとき
 - 服薬非順守例を解析に含める
 - 服薬しないと効果はない
 - 被験薬の効果が薄まる方向でバイアス
 - 真に被験薬が有効でないとき
 - 服薬非順守例を解析に含める
 - 服薬しないと効果はない
 - 服薬しても効果はない
 - 正しく効果は「ない」と言える
- ランダム化のもとで統計学的に正しく比較できる
 - 効果がないときに、正しく効果がないと言える
- 臨床現場で生じうる、治療不順守や、副作用による中止の影響も含めた評価



モニタリングと中間解析

- モニタリング
 - 進捗状況管理(登録、イベント発生状況)
 - 品質管理
 - 安全性モニタリング
- 中間解析
 - 有効性又は安全性に関して、試験途中で群間比較解析すること
 - 試験治療の優越性が疑いなく立証された場合、
 - 適切な試験治療の差を示す見込みのないことが判明した場合
 - 許容できない有害作用が明らかになった場合に試験を早期に中止するため
 - プロトコル作成時に決定しておく(好きなときしていいわけではない)

正式な中間解析が必要な理由

- 統計的多重性の問題
 - 繰り返し検定を行うと、 α エラーの増大を調整する必要
- 研究の完全性(Integrity)の問題
 - 利害関係のある企業/研究者が結果を知ると、研究の運営/解析/公表に支障
 - 独立データモニタリング委員会
 - 継続/中止の判断を行ない、主任研究者に勧告

エンドポイント

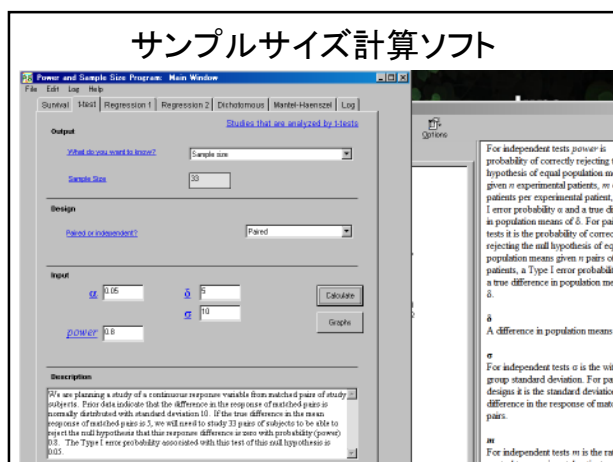
- 仮説を検証するうえで臨床的に意味があり、客観的に評価できる観察・検査項目または、それらの合成指標
- 主要と副次に分ける
 - 主要エンドポイントは通常一つ

エンドポイントの選択

- 真のエンドポイント vs. 代替エンドポイント
 - 例: コレステロール改善薬
 - 真: 心血管イベント
 - 代替: HDL-Cの増加
- ソフトエンドポイント vs. ハードエンドポイント
 - 例: 不安定狭心症
 - ソフト: 入院 (医師の主観が影響)
 - ハード: 死亡
- 複合エンドポイント
 - 複数の主要エンドポイントは解釈困難
 - 例: 心筋梗塞は減ったが、脳梗塞位は増えた
 - 複合することで、統計的な多重性が避けられる

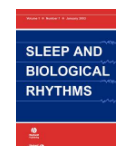
サンプルサイズ

- 研究開始時に、有意水準(α)、検出力(Power: $1 - \beta$)や先行する類似した研究などから、必要なサンプルサイズを考慮する必要
 - 1000例調べないと分からない研究を100例で行う
 - 100例調べれば分からない研究を1000例で行う
 - いずれも倫理的に許容できるか?!
- 専用ソフトウェア
 - PS Power and Sample Size Calculations
 - <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/PowerSampleSize>



まとめ

- 論文の各要素を解説
- 臨床研究/疫学研究の区分と各ガイドライン紹介
- 研究デザインの重要性



資料

- 論文の統一規定
 - <http://www.ronbun.jp/howto/index.html>
- 厚生省ガイドライン
 - <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>
- 文科省ガイドライン
 - <http://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/index.html>
- 京大医 倫理委員会
 - <http://office.med.kyoto-u.ac.jp/rinnriinkai/rinriindex.htm>