

脳卒中慢性期における理学療法の効果検証に向けた 無作為割り付け法の確認的検討

原田和宏 井上 優* 平上尚吾** 香川幸次郎***

Properties of randomized allocation methods to
test effects of physical therapy for people late after stroke

Kazuhiro HARADA, Yu INOUE*, Shougo HIRAGAMI**, Koujiro KAGAWA***

要 旨

臨床研究における無作為化比較試験の無作為割り付け法の特徴は数理統計的に既知であるが、理学療法では実際の研究デザインの設計に役立つ情報はほとんどみられない。本研究は脳卒中発症後6か月以降の慢性期患者に対する理学療法効果の研究デザインを単施設で良質に設計することを目的に、小規模サンプルでの無作為割り付け法について割り付け数および患者特性の均質性を確認的に検討した。方法として脳卒中慢性期患者の仮想データ(n=56, 28)を作成して、臨床で実施可能な5通りの無作為割り付け(単純無作為化法、壺モデル法、置換ブロック法、層別置換ブロック法4層・6層)による2群化を各症例数データに対して5回ずつ行い、割り付け数と患者特性の群間差を評価した。5通りの方法はいずれも2群間で患者特性に差が出る可能性が既知の通りみられたが、層別置換ブロック法で相対的に均質性が担保される傾向が確認された。脳卒中慢性期を対象とする単施設研究では、割り付け数に関して統計的検出力を高め、交絡因子を均質にする観点から層別置換ブロック法が好ましく、層別化に持ち込む交絡因子の決定を慎重に図っていく重要性が示唆された。

キーワード：脳卒中慢性期、理学療法、無作為割り付け

Key words: stroke, chronic stage, physical therapy, random allocation

緒 言

現在の健康施策の流れは根拠に基づく医療・保健政策(evidenced-based medicine/evidence-based health policy)の推進にある。医学的リハビリテーションの主たる対象の脳血管障害(以下、脳卒中)においても患者を実験的単位とした質の高い科学的証拠を集め、治療ガイドライン¹⁾が作成されるに至っている。理学療法についても無作為化比較

試験を用いた効果検証は回復期を中心に始まっているが、理学療法がもたらす効果は抽出しにくいとされる。理学療法は患者個々の症候やニーズに合わせて複数の内容が患者毎にオーダーメイドし、介入のゴールも不均一となり、かつチームアプローチの中で行われるからである^{2~4)}。近年、脳卒中は疾病構造の変化で長期生存率が改善し、有病者数が増えている状況⁵⁾を鑑みると、慢性期の理学療法が一段

吉備国際大学保健科学部理学療法学科
〒716-8508 岡山県高梁市伊賀町8
*倉敷平成病院リハビリテーション部
〒710-0826 岡山県倉敷市老松町4-3-38
**倉敷リハビリテーション病院
リハビリテーションセンター
〒710-0834 岡山県倉敷市笹沖21
***岡山県立大学保健福祉学部保健福祉学科
〒719-1197 岡山県総社市窪木111

Department of Physical Therapy, School of Health Science, KIBI International University
8, Iga-machi, Takahashi-City, Okayama, 716-8508, Japan
* Department of Rehabilitation, Kurashiki Heisei Hospital
4-3-38, Oimatsu-cho, Kurashiki-City, Okayama, 710-0826, Japan
** Center of Rehabilitation, Kurashiki Rehabilitation Hospital
21, Sasaoki, Kurashiki-City, Okayama, 710-0834, Japan
*** Department of Health and Welfare, Faculty of Health and Welfare, Okayama Prefectural University
111, Kuboki, Soja-City, Okayama, 719-1197, Japan

と高い効果をもつための方策が求められよう。しかし、慢性期における質の高い理学療法エビデンスのレビューでは、得られた効果の持続性に関する知見が乏しいことが明らかにされている⁶⁾。慢性期では患者の機能自体の向上が少なく、行動形成が主たる目的となる場合も多いためエンドポイントの設定は難しい。同時に慢性期患者は在宅生活を送る対象であり、入院生活とは異なり、日頃の活動水準等が様々になりやすい。これは研究参加者の状態像の特性が多様になり交絡因子が増える状況を意味し、介入効果の検出を制約するものであろう。

一般に効果検証を果たすには多施設共同研究が勧められるが⁷⁾、行動形成のための理学療法の手続きの一定化や結果に影響するライフスタイルの把握といった要件を踏まえると、単施設における少規模サンプルでも良質な効果量を見出ししていくデザイン上の工夫が課題と言えよう。

本研究は脳卒中発症後の慢性期において理学療法の効果検証のデザインを単施設で良質に設計することを目的に、小規模サンプルに対する無作為割り付け法について割り付け数および患者特性の均質性を確認的に検討した。

方 法

1. 慢性期脳卒中仮想データの作成

仮想データ作成のために留め置き法による調査を行った。対象は吉備国際大学保健科学部理学療法学科4年次生45名であった。4年次生を対象としたのは、臨床実習教育のうち4年次の総合臨床実習(計4か月間)を経験し得た者であり、脳卒中患者の臨床像を想起しやすいからであった。調査期日は2008年10月7日であった。データ作成は脳卒中慢性期の在宅者の男女それぞれ1名ずつ計2名を依頼した。これは脳卒中発症者の性別割合が疫学的に等しい⁵⁾ ことに基づくものであり、同時に症例数を確保する工夫でもあった。具体的には「認知症と高次脳機能障害はなく、かつ慢性期(6か月以上⁸⁾)で現在は在宅で生活していると想定してください」とする仮定を指示した。さらに適格な患者像の想起を促すため、出来るだけ現実的という点、実際に

接したことのある患者を基に想起する点、および作成に当たり他の人と相談しない点について付記した。

作成する患者特性は年齢(20歳以上)、発症後月数、麻痺側(左・右)、随意運動障害として下肢Brunnstrom recovery stage(BRS)(I～VI)、麻痺側筋緊張(亢進・正常・低下)、歩行能力としてFunctional ambulation classification(FAC)⁹⁾(「歩けない/2人以上介助」～「歩ける」)、総合的移動能力尺度¹⁰⁾(「寝たきり」～「ひとりで外出できる」)、手段的日常生活活動(Instrumental activities of daily living:IADL)に関する項目(0～5点)等とした。

FACは歩行能力を介助量に応じた難度の側面から6水準に分類する指標である(補助具の使用は問わない)。水準は「歩けないか、もしくは2人以上の介助を要する」、「平地で常に1人の重度介助を要する」、「平地で常に1人の軽度～中等度介助を要する」、「言語的な指示のみを要する」、「階段と不整地に介助を要する」、「いかなる場所でも歩ける」に分類される。総合的移動能力尺度は本邦における疫学調査で頻用され^{11, 12)}、活動実態を表す内容であるため用いた。回答肢は「自転車、車、バス、電車を使ってひとりで外出できる」、「家庭内および隣近所では、ほぼ不自由なく動き活動するが、ひとりで遠出できない」、「少しは動ける(庭先に出てみる、小鳥の世話をしたり、簡単な縫い物などをするという程度)」、「起きてはいるが、あまり動けない(床からはなれている時間の方が多い)」、「寝たり起きたり(床は常時敷いてある。トイレ、食事には起きてくる)」、「寝たきり」の6件法である。IADLは地域生活を独力で行える能力を表すもので、老研式活動能力指標¹³⁾の下位尺度のうち手段的自立5項目を用いた。

なお、臨床実習において各学生が脳卒中患者と接した度合いを判断するために「接する機会は無かった」、「見学のみ行った」、「評価まで行った」、「治療まで行った」ことについて把握した。

2. 仮想データに対する無作為割り付け

作成されたデータについて信憑性を高める手続きを行った。まず総合臨床実習を未完了の学生のデータは除外した。次に、欠損値のあるデータを除外し、

「治療まで行った」と回答した学生のデータを選定した。その後、論理チェックにより総合的移動能力水準が「寝たり起きたり（床は常時敷いてある。トイレ、食事には起きてくる）」もしくは「寝たきり」にもかかわらず、IADLの「バスや電車を使って1人で外出できますか」に「はい」と回答されたデータ、反対にIADLの「バスや電車を使って1人で外出できますか」が「いいえ」にもかかわらず、総合的移動能力水準が「自転車、車、バス、電車を使ってひとりで外出できる」のデータを除外した。

選択されたデータについて、男女どちらかを第1データ、他方を第2データとした。男女どちらを第1データにするかは乱数を用いて定めたが、最終的に同数になるように調整した。無作為割り付けに用いる仮想データは第1データと第2データを合わせたもの、および第1データのみの2種類とした。

無作為割り付け法^{14, 15)}は臨床で実施可能な、単純無作為化法、壺モデル法、置換ブロック法（ブロックサイズ4例と6例の無作為）、層別置換ブロック法4層（ブロックサイズ4例）、層別置換ブロック法6層（ブロックサイズ4例）の5通りとした。層別置換ブロック法における層別化因子は、行動形成に係る結果へ影響することが既知の変数とし¹⁵⁾、本研究では年齢と総合的移動能力水準とした。

全体のデータセットおよび第1データセットに対する2群化は、5通りの方法それぞれで5回ずつ試行した。

3. 割り付け群の均質性の検討

各試行により得られた2群について、割り付け数を観察し、患者特性の均質性を統計的検定にて評価した。性別、麻痺側および筋緊張は名義尺度であることから2群との関連を χ^2 検定で、年齢と発症後月数は連続量であることから2群差をt検定で、随意運動障害、歩行能力、総合的移動能力およびIADL得点は順序尺度であることから2群差をMann-WhitneyのU検定で評価した。以上の検討は、全体のデータセットおよび第1データセットそれぞれで行った。解析は統計パッケージSPSS12.0J for Windowsを用いて処理した。統計的有意水準は両側

検定で5%未満とし、傾向把握のために10%未満の結果も観察した。

結 果

1. 作成された仮想データ

調査票の回収は45名中44名から得られた。そのうち、欠損値のあった学生1名と総合臨床実習が未完了者2名分のデータは除外した。残る41名分のデータについて論理チェックを行ったが、不合理なデータは見あたらなかった。各学生が脳卒中患者と接した度合いをみると「未経験」が1名(2.4%)、「見学のみ」が4名(9.8%)、「評価まで」が8名(19.5%)、「治療まで」が28名(68.3%)であった。治療まで経験した28名分のデータ（男女合わせて56名の仮想症例）を本研究における仮想データとし、全体を仮想56名データ、第1データのみを仮想28名データとした。

仮想データの患者特性の分布ないしは代表値は表1のとおりであった。仮想56名データは男女の割合は等しく、年齢は平均68.7歳（36から96歳の範囲）、発症後月数は平均29.5か月（6から240か月の範囲）であった。麻痺側は右が25名（44.6%）、下肢BRSはⅡからⅥの範囲で中央値がⅣとⅤの間となり、筋緊張は亢進31名（55.4%）、正常16名（28.6%）、低下9名（16.1%）であった。FACは「歩けない／2人以上介助」から「歩ける」までばらつき、最頻値は「階段不整地介助」で14名（25.0%）、中央値は「言語的指示のみ」であった。総合的移動能力尺度は「寝たきり」から「ひとりで外出できる」までばらつき、最頻値は「隣近所では活動する」で17名（30.4%）、中央値は「少しは動ける（庭先）」であった。IADLは0点から5点までばらつき、最頻値は0点で17名（30.4%）、中央値は2点であった。仮想28名データについても男女の割合は同数となった。年齢は平均69.3歳（36から96歳の範囲）、発症後月数は平均32.9か月（6から198か月の範囲）であった。麻痺側は右が15名（53.6%）、下肢BRSはⅡからⅥの範囲で中央値がⅣとなり、筋緊張は亢進17名（60.7%）、正常7名（25.0%）、低下4名（14.3%）であった。FACは「歩けない／2人

表 1 脳卒中慢性期患者について得られた仮想データの分布

	作成データ全体 「仮想56名データ」	第1データのみ 「仮想28名データ」
性別		
男性	28 (50.0)	14 (50.0)
女性	28 (50.0)	14 (50.0)
年齢		
〔平均±SD〕	68.7±11.8歳	69.3±13.2歳
〔最小－最大値〕	36-96歳	36-96歳
発症後月数		
〔平均±SD〕	29.5±44.4か月	32.9±42.7か月
〔最小－最大値〕	6-240か月	6-198か月
麻痺側		
右	25 (44.6)	15 (53.6)
左	31 (55.4)	13 (46.4)
随意運動障害（下肢Brunnstrom recovery stage）		
I	0 (0.0)	0 (0.0)
II	5 (8.9)	2 (7.1)
III	8 (14.3)	5 (17.9)
IV	15 (26.8)	9 (32.1)
V	20 (35.7)	8 (28.6)
VI	8 (14.3)	4 (14.3)
〔中央値〕	IV～Vの間	IV
麻痺側筋緊張		
亢進	31 (55.4)	17 (60.7)
正常	16 (28.6)	7 (25.0)
低下	9 (16.1)	4 (14.3)
歩行能力（Functional ambulation classification）		
歩けない/2人以上介助	9 (16.1)	3 (10.7)
1人重度介助	4 (7.1)	2 (7.1)
1人軽中度介助	12 (21.4)	8 (28.6)
言語的指示のみ	4 (7.1)	3 (10.7)
階段不整地介助	14 (25.0)	7 (25.0)
歩ける	13 (23.2)	5 (17.9)
〔中央値〕	言語的指示のみ	言語的指示のみ
総合的移動能力尺度		
寝たきり	4 (7.1)	1 (3.6)
寝たり起きたり	5 (8.9)	2 (7.1)
起きているがあまり動けない	9 (16.1)	8 (28.6)
少しは動ける（庭先）	14 (25.0)	6 (21.4)
隣近所では活動する	17 (30.4)	8 (28.6)
ひとりで外出できる	7 (12.5)	3 (10.7)
〔中央値〕	少しは動ける（庭先）	少しは動ける（庭先）
IADL得点（老研式活動能力指標 手段的自立5項目）		
0点	17 (30.4)	11 (39.3)
1点	4 (7.1)	2 (3.6)
2点	11 (19.6)	5 (8.9)
3点	12 (21.4)	4 (7.1)
4点	7 (12.5)	4 (7.1)
5点	5 (8.9)	2 (3.6)
〔中央値〕	2.0点	2.0点

SD = standard deviation、IADL = instrumental activities of daily living
数字は人数、()内は%

以上介助」から「歩ける」までばらつき、最頻値は「1人軽中度介助」で8名（28.6%）、中央値は「言語的指示のみ」であった。総合的移動能力尺度は「寝たきり」から「ひとりで外出できる」までばらつき、最頻値は「起きているがあまり動けない」と「隣近所では活動する」で各8名（28.6%）、中央値は「少しは動ける（庭先）」であった。IADLは0点から5点までばらつき、最頻値は0点で11名（39.3%）、中央値は2点であった。

2. 割り付け数と患者特性の均質性

1) 仮想56名データ（表2）

割り付け数では、「単純無作為化法」と「置換ブロック法（4例×6例）」で人数差を生じる傾向があり、それぞれ群間で8名と6名の開きの試行があった。それ以外の方法では均等になった。患者特性において5回の試行で群間に分布差が生じた変数は、「単純無作為化法」では5%水準で発症後月数（試行2）とIADL（試行4）、10%水準で麻痺側と総合的移動能力（いずれも試行2）となった。「壺モデル法」

では5%水準で発症後月数（試行2）、10%水準で発症後月数と麻痺側（いずれも試行3）となった。「置換ブロック法（4例×6例）」では5%水準で下肢BRSと総合的移動能力（いずれも試行2）、10%水準で麻痺側（試行1）、筋緊張（試行1、2）、FAC（試行2）、総合的移動能力（試行4）、IADL（試行2）となった。「層別置換ブロック法4層（サイズ4例）」では5%水準で性別（試行5）、10%水準で発症後月数（試行3）となった。「層別置換ブロック法6層（サイズ4例）」では10%水準で発症後月数（試行4）となった。

2) 仮想28名データ（表3）

割り付け数では、「単純無作為化法」で人数差を生じやすい傾向があり、群間で6名の開きの試行があった。それ以外の方法では均等になりやすかった。患者特性において5回の試行で群間に分布差が生じた変数は、「単純無作為化法」では5%水準で年齢（試行1）と下肢BRS（試行5）となった。「壺モデル法」では10%水準でIADL（試行2）となった。「置換ブロック法（4例×6例）」では5%水準で麻痺

側（試行5）となった。「層別置換ブロック法4層（サイズ4例）」では生じなかった。「層別置換ブロック法6層（サイズ4例）」では10%水準で性別（試行1）となった。

考 察

並行群間比較試験による効果検証を妥当に進めるには、介入内容を無作為に対象に割り付けることと、介入開始時点で比較群が類似していることが必要条件となる¹⁶⁾。理由は、ある介入に対する生体反応はその生体の特性によって大きく変化してしまう¹⁴⁾からで、介入法以外で効果に影響を与える因子の分布が群間でアンバランスになると、実際には存在しない効果が見かけ上現れたり、存在すべき効果が見えなくなってしまうことがある¹⁷⁾。そのために行う無作為割り付け法の特性は数理統計的には既知である。しかし、理学療法領域において実際に活用する際に役立つ具体的情報は少なかった。脳卒中慢性期では地域生活の中で理学療法がもたらす持続的な効果を吟味してマネジメント方策を見出す必要がある⁶⁾、その際の実験条件は系統的に設計して

表2 仮想56名データに対する割り付け後の群間比較

		割り付け数(人)		性別 (男女)	年齢差 (歳)	発症後 月数差 (か月)	麻痺側 (左右)	下肢 BRS (6カテ)	筋緊張 (3分類)	FAC (6カテ)	総合的移 動能力 (6カテ)	IADL (5点)
		A群	B群									
単純無作為化法	試行1	32	24		1.7	14.6						
	試行2	28	28		1.6	24.8 *	¶				¶	
	試行3	25	31		5.0	3.5						
	試行4	29	27		2.2	2.4						*
	試行5	30	26		3.2	1.5						
壺モデル法	試行1	28	28		0.1	3.7						
	試行2	28	28		4.4	27.3 *						
	試行3	28	28		1.6	20.8 ¶	¶					
	試行4	28	28		1.1	9.5						
	試行5	28	28		5.1	7.3						
置換ブロック法 (サイズ4例 × 6例)	試行1	28	28		2.4	15.8	¶		¶			
	試行2	30	26		1.7	5.7		*	¶	¶	*	¶
	試行3	25	31		1.0	10.1						
	試行4	29	27		3.3	19.7					¶	
	試行5	28	28		0.4	0.2						
層別置換ブロッ ク法(4層, サイズ4 例)	試行1	28	28		0.6	7.5						
	試行2	28	28		0.6	1.8						
	試行3	28	28		2.6	20.2 ¶						
	試行4	28	28		5.1	11.1						
	試行5	28	28	*	0.1	4.8						
層別置換ブロッ ク法(6層, サイズ4 例)	試行1	28	28		1.5	5.0						
	試行2	28	28		2.9	3.5						
	試行3	28	28		1.1	0.4						
	試行4	28	28		0.1	21.1 ¶						
	試行5	28	28		3.3	15.2						

カテ = カテゴリーの略、BRS = Brunnstrom recovery stage、FAC = Functional ambulation classification、IADL = instrumental activities of daily living

¶ P<0.1、* P<0.05、** P<0.01（名義尺度は χ^2 検定、連続量はt検定、順序尺度はMann-WhitneyのU検定）

年齢差と発症後月数差は絶対値を示す

表3 仮想28名データに対する割り付け後の群間比較

		割り付け 数(人)		性別 (男女)	年齢差 (歳)	発症後 月数差 (か月)	麻痺側 (左右)	下肢 BRS (6カテ)	筋緊張 (3分類)	FAC (6カテ)	総合的移 動能力 (6カテ)	IADL (5点)
		A群	B群									
単純無作為化法	試行1	12	16		12.4 *	15.9						
	試行2	17	11		1.1	11.0						
	試行3	17	11		8.3	27.0						
	試行4	12	16		5.1	11.0						
	試行5	12	16		2.2	12.7		*				
壺モデル法	試行1	14	14		1.8	1.9						
	試行2	14	14		4.1	23.0						¶
	試行3	14	14		1.4	26.9						
	試行4	14	14		4.6	16.3						
	試行5	14	14		2.6	1.0						
置換ブロック法 (サイズ4例×6例)	試行1	14	14		3.4	2.9						
	試行2	13	15		2.6	14.2						
	試行3	15	13		2.3	20.7						
	試行4	14	14		1.1	15.0						
	試行5	15	13		4.7	4.2		**				
層別置換ブロッ ク法(4層, サイズ4 例)	試行1	14	14		2.8	10.7						
	試行2	14	14		0.4	12.9						
	試行3	14	14		1.4	21.1						
	試行4	14	14		3.9	20.1						
	試行5	14	14		0.5	16.0						
層別置換ブロッ ク法(6層, サイズ4 例)	試行1	14	14	¶	4.4	14.6						
	試行2	14	14		5.8	24.7						
	試行3	15	13		2.9	26.0						
	試行4	14	14		1.2	1.6						
	試行5	14	14		4.4	17.3						

カテ = カテゴリの略、BRS = Brunnstrom recovery stage、FAC = Functional ambulation classification、IADL = instrumental activities of daily living

¶ P<0.1、* P<0.05、** P<0.01 (名義尺度は χ^2 検定、連続量はt検定、順序尺度はMann-WhitneyのU検定)

年齢差と発症後月数差は絶対値を示す

いくべきことは言うまでもない。本研究は臨床現場で実現可能な各種無作為割り付け法に関して、割り付け群間の比較可能性を高める情報を確認的にではあるが、シミュレーション方式にて作成した。

仮想データは理学療法の臨床実習を終えた学生により作成され、信憑性を高める選定によって得られた。その結果、仮想56名データの平均年齢は68.7歳となった。慢性期脳卒中を対象とした単施設研究で著者ら¹⁸⁾が収集したサンプル(60名)の調査時年齢は71.4歳であったことから、本研究の仮想データは実際に病院で介入機会をもつ患者群と比較的に近いイメージで構成されたと考える。

仮想56名データにおける5回の割り付け試行後の群間比較から、「単純無作為化法」と「置換ブロック法(4例×6例)」では割り付け数が不均等になる危険性が示唆された。因子の層化を行わないそれらは、今回の試行では総合的移動能力尺度やIADL得点において不均質を生じやすいことも観察され、割り付け群の比較可能性を損ねる事態が容易に起こることが示唆された。特に、「置換ブロック法(4例×6例)」の試行2では下肢BRSと総合的移動能

力尺度に群間差が生じ、FACやIADLにも差が生じる傾向があった。これは疾患の重症度が能力や活動と共変動している関係性が示唆されることから、特定の因子に着目して層別化して他の関連変数も間接的に均質化していく手段を講じる必要があると考えられた。なお、この点については実際の診療記録を基にした患者データを用いてシミュレーションを行い、因子間の相関構造を調べて重要な因子を特定して研究デザインに反映させるべき課題と考える。「層別置換ブロック法」については割り付け数が均等になり、かつ分布差を生じる蓋然性が減少したため、統計的検出力と比較可能性の両観点から相対的に望ましい方法であると考えられた。この特徴は数理統計的にも指摘されてきた^{19), 20)}。ただし、性別の分布差と発症後月数の差が生じ、層別因子と関連度の低い因子では不均質となる得ることが確認された。無作為割り付けは理論的には無限の割り付け数により均質となるものであり、標本が有限数でかつ小規模である場合には因子の分布の偏りは避けられないため、データ収集後にも解析で調整し得る手続きを予め想定しておく必要性が再認識された。

仮想 28 名データにおいては、因子の不均質は減った。このことは一見、比較可能性が得られやすいとも解されるが、単に標本数の影響で統計的検出力が低下したためと推測できる¹⁵⁾。その状況においても、層別化を行わない方法では年齢差や下肢 BRS の分布差が生じるので、層別化の手続きが重要なことを裏付けていると考えられた。なお、サンプル数の少なさによる統計的検出力の低下は各群の変化量に対しても同様と考えられるため、真の効果に対する正しい判断¹⁵⁾を損ねる危険性にも留意をすべきであろう。

以上の試行結果を概観して、単施設で小規模の連続サンプリングを実施する場合に示唆される無作為割り付け法の考慮点を、数理統計的に既知の特徴に照らして表 4 にまとめた。連続サンプリングは臨床サンプルを確率的サンプリングに近づける²¹⁾ために必至になることから想定した。「単純無作為化法」は割り付け数と因子の均質性において比較群の設定が不成功に終わる危険性が高い。「壺モデル

法」では同数割り付けは出来るが、患者登録の状況が変わりやすい単施設で協力者数の減少が余儀なくされる場合に対応できない。「置換ブロック法（4 例×6 例）」は割り付けのスタッフを 1 名設ける検討が必要になり、かつ因子の不均質性は避けることができない。「層別置換ブロック法 4 層（サイズ 4 例）」は結果に影響する重要な交絡因子を特定する必要は生じるが割り付け数と層別因子（本研究では 2 個）の均質性は確率的に得られやすい。「層別置換ブロック法 6 層（サイズ 4 例）」は 4 層と同様であるが、1 つの因子についてはさらに均質性を得られやすい。つまり、比較可能性を保つのは層別置換ブロック法で、重要な交絡因子を層別化因子に持ち込む手順が要件となる。また、単施設における限られた小規模サンプルでは、統計的検出力を最大限に高くするために割り付け数を同数にする要件も欠かせない。したがって、単施設で同時対照群を作成するなら、割り付け数に関して統計的検出力を高め、交絡因子を均質にする観点から「層別置換ブロック

表 4 割り付け法に関する特徴と臨床サンプリングに関する考慮点

割り付け法	数理統計的に既知の特徴 *		単施設で連続サンプリングする場合の考慮点
	利点	欠点	
単純無作為化法	・完全な予測不可能性	・同数割り付けが不可能	<ul style="list-style-type: none"> ・同時対照群の設定が不成功に終わる可能性が高い ・両群の比較可能性が担保されない可能性が高い
		・患者特性の分布が不均質	
壺モデル法	・同数割り付けが可能	・割り付けの途中では不均衡が生じる	<ul style="list-style-type: none"> ・標本サイズの見直しができないため、目標標本数を事前に定めておかねばならない ・研究期間を設けなければならない場合、期間中の参加登録患者数を予測できない ・研究期間の変更が余儀なくされ、登録者数が制限されると同数割り付けは保証されない
		・全体の割り付け数を変更できない	
		・二重盲検でない限り、終わりに近づき完全に予測可能	
		・患者特性の分布が不均質	
置換ブロック法 (サイズ 4 例 × 6 例)	・治療法の盲検化が不可能な場合、確率的にサイズを変える方法が採れる	・第三者が割り付けをしない場合、サイズ 4 例のブロック毎の最後の割り付けは完全に予測される	<ul style="list-style-type: none"> ・症例数が少ない場合には割り付け者は第三者とする
		・サイズ 6 例が選択された場合、5, 6 番目の割り付けをしないことで、割り付け数に不均等が生じる	
層別置換ブロック法 (4 層, サイズ 4 例)	・割り付け数が比較的に均等	・多くの患者特性の層別は、過剰層別 (割り付け数の不均等) となり難しい	・結果に影響する重要な交絡因子を予め特定する必要がある
	・いくつかの重要な患者特性を均質に出来る可能性		
層別置換ブロック法 (6 層, サイズ 4 例)	・割り付け数が比較的に均等	・多くの患者特性の層別は、過剰層別 (割り付け数の不均等) となり難しい	・結果に影響する重要な交絡因子を予め特定する必要がある
	・いくつかの重要な患者特性の 1 つを 4 層よりもさらに均質に出来る可能性		

* 文献 14 より作成

法6層（サイズ4例）」が選択されるべきであるが、その場合には脳卒中慢性期の機能予後に影響を与える因子のうち特に重要なものを研究モデルに照らして少数個に定める事前検討が条件になると考えられた。

臨床研究では研究結果の一般化可能性を高めるために無作為サンプリングで、かつ大規模の多施設共同研究が望ましい。ただし、現実には手続き、費用、労力などの点で困難である。事実、本邦では脳卒中を対象とした多施設共同研究は少なく、回復期の入院患者を対象とした取り組み²²⁾だけがみられた。特に慢性期となると理学療法は介入手続きやライフスタイルの統制が複雑になると予想され、小規模で良質な知見を生み出すデザインが求められると考える。同時に、臨床研究は倫理上の制約が少なくない。研究が不適切なデザインでなされるならデータの信憑性が低く、結果的に参加者の協力が無益となる。脳卒中慢性期の理学療法研究のデザイン設計に先立って具体的情報を作成した本研究は一定の意義があるのでないかと考える。

本研究の制限は、割り付けの試行回数が少なく、特徴の比較においても統計量を基にした判断が得られていない点であろう。

今後の課題は、非ランダムではあるがコンピュータ制御により、層別置換ブロック法と同等の均質化を行うとされる最小化法 (deterministic minimization method)²⁰⁾ の特徴を確認することと考える。最小化法は新規の患者を登録の度に層別因子毎に症例数の均等化を図り、かつ全体の症例数の均等も図る方向に逐次的に割り付ける¹⁴⁾ ため、層別化する因子数が多いときには統計的検出力において優れるとされる^{23, 24)}。小規模サンプルで層別化因子が3個以上でも有効に比較群が作成できるかどうかシミュレーションが必要と考える。

本研究は2008（平成20）年度文部科学省科学研究費補助金若手（B）〔20700452〕および吉備国際大学2008（平成20）年度共同研究費を受けて実施した。

謝 辞

仮想データを作成し、無作為割り付けを試行した吉備国際大学保健科学部理学療法学科4年生（2008年当時）の上野篤司氏と押領司由江氏に深謝いたします。

Abstract

In a randomized clinical trial of physical therapy intervention late after stroke, random allocation is applied for small-scale trial. We describe properties of different random allocation procedures used in clinical trials, in relatively small sample size. Data of imaginary sample were made by university students majoring in physical therapy. Total numbers of the sample were 28 and 56 outpatients, defined as community-dwelling adults with a more than 6-month history of stroke, who did not have any cognitive dysfunction. The performance of 4 allocation methods, i.e. simple (complete), urn (adaptive biased-coin) model, permuted-block, and stratified random blocks, were compared with respect to the number of sample allocated in two interventions and the near-even distribution of important parameters. When several trials of allocation were conducted, better balanced groups were provided by stratified random blocks method. This report confirmed that stratified random blocks method can lead to least imbalance on predefined factor that influence intervention responsiveness or functional prognosis, if the number of important factors is small, and suggested that the possible confounding factors should be thoroughly investigated before a research design is set. A further simulation using actual sample is needed on non-random dynamic allocation, such as minimization.

引用文献

- 1 脳卒中合同ガイドライン委員会（2004）脳卒中治療ガイドライン2004. 協和企画 東京
- 2 Wade DT, Collen FM, Robb GF, Warlow CP (1992) Physiotherapy intervention late after stroke and mobility. BMJ 304 : 609-613

- 3 千田富義 (2001) リハビリテーション医学の検討－治療効果の検討－脳血管障害. 総合リハ 29 : 895-901
- 4 De Weerd W, Feys H (2002) Assessment of physiotherapy for patients with stroke (Commentary). Lancet 359 : 182-183
- 5 原田和宏, 齋藤圭介, 香川幸次郎, 中嶋和夫 (2002) 脳卒中の長期機能予後についての文献的検討: 研究成績とその方法論. 理学療法学 29 : 200-208
- 6 原田和宏 (2008) 第3章エビデンスに基づく理学療法の実践 Part 1 疾患・病態別 2 脳血管障害 (慢性期から維持期). エビデンスに基づく理学療法－活用と臨床思考過程の実践 内山靖 編 医歯薬出版 東京 p.135-158
- 7 細田昌孝, 松田雅弘, 高柳清美 (2008) 理学療法におけるエビデンスのつくり方と今後の課題. 理学療法 25 (5) : 764-770
- 8 van Peppen RP, Kwakkel G, et al (2004) The impact physical therapy on functional outcomes after stroke: What's the evidence? Clin Rehabil 18 (8) : 833-862
- 9 Wade DT (1992) Measurement in Neurological Rehabilitation Oxford University Press Oxford England
- 10 古谷野亘, 柴田 博, 芳賀 博, 須山靖男 (1984) 地域老人における日常生活動作能力－その変化と死亡率への影響－. 日本公衛誌 31 : 637-641
- 11 藺牟田洋美, 安村誠司, 藤田雅美, 他 (1998) 地域高齢者における「閉じこもり」の有病率ならびに、身体・心理・社会的特徴と移動能力の変化. 日本公衛誌 45 : 883-892
- 12 新開省二, 渡辺修一郎, 熊谷 修, 他 (2001) 地域高齢者における「準ねたきり」の発生率、予後および危険因子. 日本公衛誌 48 (9) : 741-752
- 13 古谷野亘, 柴田 博, 中里克治, 他 (1987) 地域老人における活動能力の測定－老研式活動能力指標の開発－. 日本公衛誌 34 : 109-114
- 14 丹後俊郎 (2003) 無作為化比較試験－デザインと統計解析. 朝倉書店 東京 p.31-42
- 15 折笠秀樹 (1995) 臨床研究デザイン－医学研究における統計入門. 真興交易医書出版部 東京 p.63-94
- 16 Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-Based Medicine Working Group (1993) Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? JAMA 270 (21) : 2598-2601
- 17 丹後俊郎, 山岡和枝, 高木晴良 (1996) ロジスティック回帰分析－SASを利用した統計解析の実践. 朝倉書店 東京 p.1-20
- 18 原田和宏, 齋藤圭介, 津田陽一郎, 他 (2003) 発症後1年以降の脳卒中患者におけるADL能力の低下量の予測に関する検討. 理学療法学 30 (6) : 323-334
- 19 Kernan WN, Viscoli CM, Makuch RW, et al (1999) Stratified randomization for clinical trials. J Clin Epidemiol 52 (1) : 19-26
- 20 Weir CJ, Lees KR (2004) Comparison of stratification and adaptive methods for treatment allocation in an acute stroke clinical trial. Stat Med 22 (5) : 705-26
- 21 スティーブン・B・ハリー, スティーブン・R・カミングス (1997) 医学的研究のデザイン: 研究の質を高める疫学的アプローチ 木原正博 (監訳) メディカル・サイエンス・インターナショナル 東京 p.20-33
- 22 内山靖, 白田滋, 新谷和文, 他 (2003) 多施設間無作為化比較対照試験による脳血管障害後片麻痺に対するバランス効果－第1次集計報告－. 理学療法学 30 (suppl 2) : 2
- 23 Birkett NJ (1985) Adaptive allocation in randomized controlled trials. Control Clin Trials 6 (2) : 146-155
- 24 Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, Campbell MK (2002) The method of minimization for allocation to clinical trials: a review. Control Clin Trials 23 (6) : 662-674

