



© 2019 Haruki MOMMA.

第74回日本体力医学会大会

つくば国際会議場 B会場

9月20日（金）9:00～10:30

AI×疫学～体力科学分野への人工知能（AI）活用の実例とさらなる可能性～

IoT、ビッグデータ、AI を活用した N-of-1 研究の可能性

－ 集団を対象としない疫学研究 －

東北大学大学院 医学系研究科

運動学分野 講師

門間 陽樹

h-momma@med.tohoku.ac.jp



TOHOKU
UNIVERSITY

COIの開示

発表者名：門間 陽樹

**本研究に関して、開示すべきCOIの関係にある
企業等は（残念ながら）ありません。**



TOHOKU
UNIVERSITY

本日の内容

□ エビデンスレベルとランダム化比較試験

□ N-of-1 試験の概要



本日の内容

□ エビデンスレベルとランダム化比較試験

□ N-of-1 試験の概要



TOHOKU
UNIVERSITY

ぼく、足が速くなりたい。



膝の痛みが軽くなるのかの。



身体を動かす時間がなくて…



この人たちにとって、最もいい方法はなんだろうか？



研究デザインとエビデンスレベル





ランダム化比較試験 | メリット・デメリット

□ メリット

- 内的妥当性は高い。

- ⇒ ランダム割付による選択バイアスの除去。
- ⇒ ランダム割付による既知および未知の交絡因子の均等化。
- ⇒ 盲検化による情報バイアス等の除去。

□ デメリット

- 外的妥当性は低い。

- ⇒ ランダムサンプリングされることは少ない。
- ⇒ 厳格な除外基準により、対象者が限定される。
 - ☞ 医学研究では平均73%の対象者がその試験から除外される。

Rothwell. Lancet. 2005. PMID: 15639683

- 個々人に対しても同様の効果が得られると想定するのは困難。



TOHOKU
UNIVERSITY

ぼく、足が速くなりたい。



膝の痛みが軽くなるのかの。



身体を動かす時間がなくて…



この人たちにとって、最もいい方法はなんだろうか？



本日の内容

□ エビデンスレベルとランダム化比較試験

□ **N-of-1 試験の概要**



概要と歴史を紹介しています。

バイオメカニズム学会誌, Vol. 42, No.1 (2018)

解 説

集団を対象とする疫学研究と $N = 1$ 研究

門 間 陽 樹^{1†}

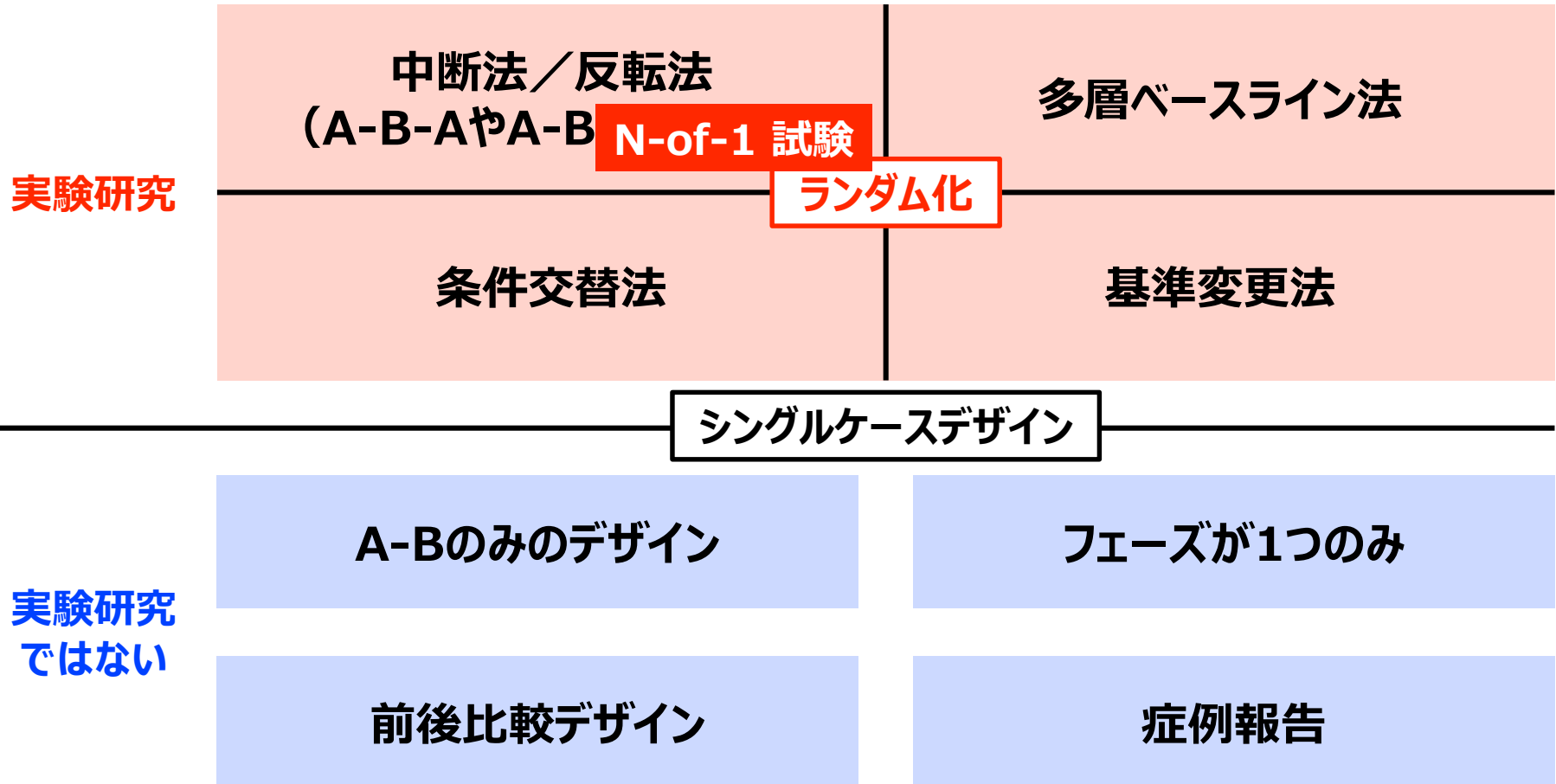
¹ 東北大学大学院医工学研究科健康維持増進医工学分野

要旨：本解説では，人を対象とする研究について，いわゆる $N = 1$ 研究から集団を対象とする疫学研究までの方法論的連続性を考えながら， $N = 1$ 研究の“ N ”の可変性について言及する．次に，疫学研究において，エビデンスレベルが最も高いとされるランダム化比較試験の限界に触れ，ランダム化比較試験の研究デザインと比較しながら，医学分野や行動科学分野で発展してきた単一の対象者に実施する N -of-1 試験の概要について解説する．その後， N -of-1 試験に関するこれまでの歴史を簡単に紹介し，今後予想される展開について述べる．最後に，集団を対象とする疫学研究と 1 人の対象者を対象とする N -of-1 試験を比較しながら，両者の関係性について考察する．



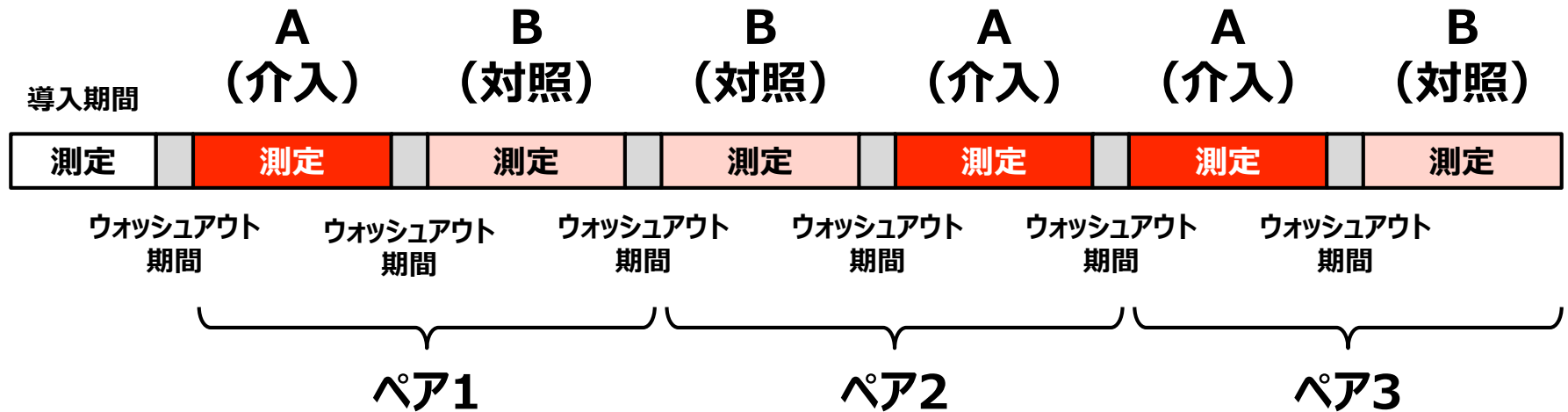
N-of-1 試験 | 症例報告とは違います。

※ A : 介入条件、B : 対照条件

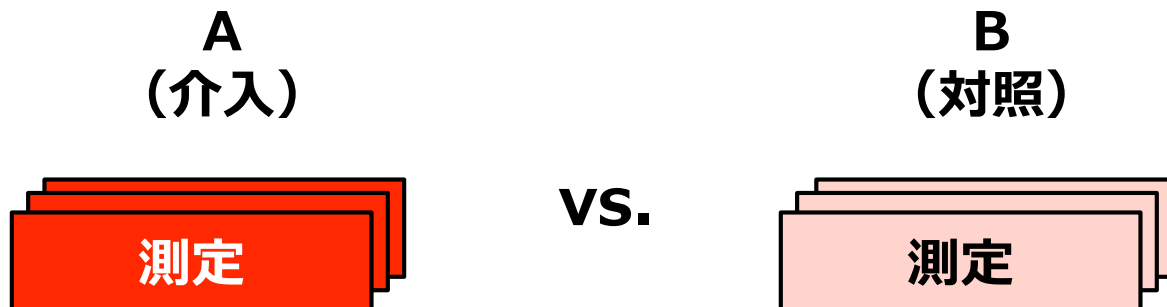




ランダム化 N-of-1 試験 | 典型的なデザイン



実施される比較





N-of-1 試験の性質

- 効果が早期に現れ、かつ、効果が早く消失するような介入内容に適している。

- 系統誤差を小さくすることができる。
 - ペア内の介入期間・対照期間の順番をランダムに割り付ける。
 - 対象者、介入者、測定者、分析者に対してブラインド化を行う。
 - 複数回のクロスオーバーにより、対象者自身がコントロールになる。
 - ⇒ 交絡の影響が除去される。

- 個々人の治療について決定を下す際、最もレベルの高いエビデンスを提供するとまで言われている。



例えば…

Guyatt et al. JAMA. 2000. PMID: 10979117 を和訳

順位	研究デザイン
1	N-of-1ランダム化比較試験
2	ランダム化比較試験のシステマティックレビュー
3	単一のランダム化比較試験
4	観察研究のシステマティックレビュー
5	単一の観察研究
6	生理学的研究
7	非組織的観察 (unsystematic observation)

オックスフォード大学EBMセンターのエビデンスレベル表でも
治療効果に関して最高レベルに位置づけられている。



N-of-1 試験の性質

- 効果が早期に現れ、かつ、効果が早く消失するような介入内容に適している。

- 系統誤差を小さくすることができる。
 - ペア内の介入期間・対照期間の順番をランダムに割り付ける。
 - 対象者、介入者、測定者、分析者に対してブラインド化を行う。
 - 複数回のクロスオーバーにより、対象者自身がコントロールになる。
 - ⇒ 交絡の影響が除去される。

- 個々人の治療について決定を下す際、最もレベルの高いエビデンスを提供するとまで言われている。
 - **個人におけるベストエビデンス**を提供する研究デザイン。



簡単な歴史 (1)

□ 1676年 リチャード・ワイズマン

- 浮腫に対するストッキングの効果

⇒ クロソバーデザインの先駆け

□ 1786年 カレブ・パリー

- 3種類のダイオウ（植物）の下剤効果

⇒ 計画されたクロスオーバーデザイン

⇒ 値段が高いトルコ産と値段が安いイングランド産で違いはなし。

□ 1800年 ジョン・ハイガース

- リウマチにおける金属製の“トラクター（2本の金属棒）”の治療効果

⇒ 木製のトラクターを使用したプラセボ効果の証明。



簡単な歴史 (2)

□ 1932年 ポール・マルティーニ

- 計画されたクロスオーバー試験の立案

□ 1952年 ホグベンとシム

- 今日につながる N-of-1 試験の方法論の基礎を実施。
 - ⇒ 介入のブラインド化、ウォッシュアウトを考慮した解析、クロスオーバーの多実施

□ 1986年 ゴードン・ガイアット (EBMの名付け親)

- N Engl J Med. PMID: 2936958
 - ⇒ Determining optimal therapy--randomized trials in individual patients.



Guyatt et al. PMID: 2936958

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

SUBSCRIBE
OR RENEW



This article is available to subscribers. [Subscribe now](#). Already have an account? [Sign in](#)

SPECIAL ARTICLE [FREE PREVIEW](#) [ARCHIVE](#)

Determining Optimal Therapy — Randomized Trials in Individual Patients

Gordon Guyatt, M.D., David Sackett, M.D., D. Wayne Taylor, M.Sc., John Ghong, M.D., Robin Roberts, M.Sc., and Stewart Pugsley, M.D.



Abstract

Although the treatment of an individual patient in routine clinical practice has been likened to an experiment, the method is so susceptible to bias that we have come to demand multi-patient, double-blind, randomized controlled trials on matters of efficacy. Unfortunately, such trials have not or cannot be carried out for many clinical disorders; even when they have been executed their results may be difficult to extrapolate to individual patients.

To resolve this problem, we have begun to use double-blind randomized trials in which a single patient under-goes a series of pairs of treatments, consisting of one active and one placebo or alternative treatment per pair, with the order determined by random allocation. Appropriate treatment targets (signs, symptoms, or laboratory tests) are used as the measure of efficacy, and the trial is continued

April 3, 1986

N Engl J Med 1986; 314:889-892

DOI: 10.1056/NEJM198604033141406

[Purchase this article](#)

Print Subscriber? [Activate your online access.](#)

ADVERTISEMENT

単一の対象者に対して実施するランダム化比較試験

||

N of 1 randomized control trials



簡単な歴史 (3)

□ 2014年 (アメリカ保健省)

- Design and Implementation of N-of-1 Trials: A User's Guide

□ 2015年 (BMJ)

- CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement
 - ⇒ CONSORT : 臨床試験報告に関する統合基準

□ 2016年 (J Clin Epidemiol 特集号)

- The Single-Case Reporting Guideline In Behavioural Interventions (SCRIBE) 2016 Statement

□ 現在

- A SPIRIT Extension for N-of-1 Trials (SPENT) の作成に向けて
 - ⇒ SPRIT : 臨床試験のための標準的なプロトコール項目の規定



身体活動分野における研究例 (1)

Health Psychology

© 2012 American Psychological Association
0278-6133/12/\$12.00 DOI: 10.1037/a0027337

BRIEF REPORT

Testing Self-Regulation Interventions to Increase Walking Using Factorial Randomized *N*-of-1 Trials

Falko F. Sniehotta, Justin Presseau, Nicola Hobbs, and Vera Araújo-Soares
Newcastle University

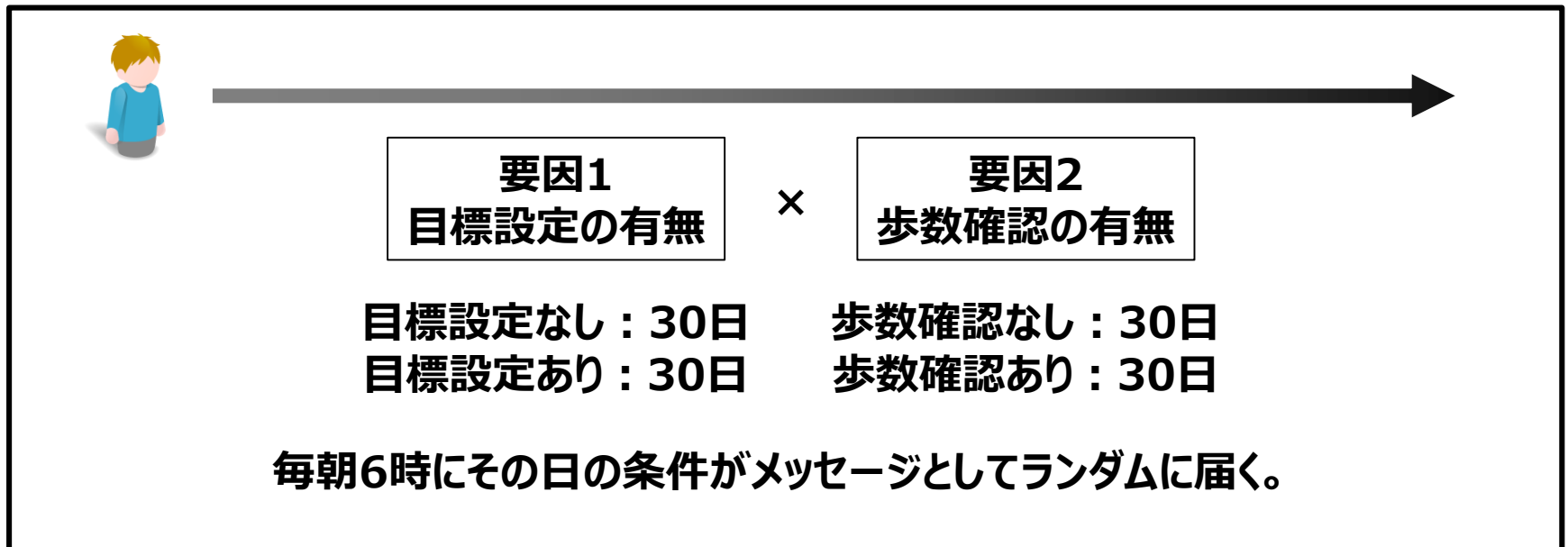
Objective: To investigate the suitability of *N*-of-1 randomized controlled trials (RCTs) as a means of testing the effectiveness of behavior change techniques based on self-regulation theory (goal setting and self-monitoring) for promoting walking in healthy adult volunteers. *Method:* A series of *N*-of-1 RCTs in 10 normal and overweight adults ages 19–67 ($M = 36.9$ years). We randomly allocated 60 days within each individual to text message-prompted daily goal-setting and/or self-monitoring interventions in

Sniehotta et al. Psychol Health. 2012. PMID: 22353025



研究の概要 | PMID: 22353025

アウトカム：歩数（歩数計）



× 6人（19-67才）

全体の分析（マルチレベル分析）と個人毎（回帰分析）で検討。



結果の示し方 (1)

Table 1
 Descriptive Statistics Between and Within $\bar{M} \pm SD$ (SD, steps)

目標設定の有無による歩数 — **目標確認の有無による歩数**

対象者 年齢、性、BMI

Participant	Age, sex, BMI	Goal-setting condition		Self-monitoring condition	
		Intervention	Control	Intervention	Control
Overall		8,500 (5,102)	7,956 (5,105)	8,630 (5,238)	7,826 (4,947)
1	24, M, 28.1	8,498 (3,972)	7,376 (3,148)	8,350 (3,647)	7,525 (3,562)
2	43, F, 23.9	11,181 (3,226)	9,209 (3,618)	9,844 (3,319)	10,546 (3,774)
3	50, F, 24.7	6,361 (2,203)	6,279 (1,958)	6,441 (2,083)	6,198 (2,079)
4	67, M, 26.0	4,863 (1,902)	4,566 (1,646)	5,441 (1,851)	3,988 (1,361)
5	19, F, 22.8	14,420 (7,044)	14,321 (7,048)	16,398 (6,982)	12,345 (6,484)
6	20, M, 28.7	8,158 (3,763)	8,159 (4,165)	7,908 (3,814)	8,409 (4,103)
7	24, F, 23.3	5,090 (1,695)	4,810 (1,935)	5,103 (1,723)	4,797 (1,908)
8	53, M, 24.0	12,350 (5,577)	12,397 (5,075)	12,477 (5,177)	12,270 (5,480)
9	20, F, 26.3	9,806 (4,324)	9,194 (4,853)	10,292 (4,227)	8,708 (4,825)
10	49, F, 26.3	4,273 (2,724)	3,251 (2,274)	4,050 (2,652)	3,474 (2,434)

Note. M = male; F = female; BMI = body mass index.



結果の示し方 (1)

Table 1
Descriptive Statistics Between and Within Participants

Participant	Age, sex, BMI	Mean (SD) steps			
		Goal-setting condition		Self-monitoring condition	
		Intervention	Control	Intervention	Control
Overall	全体	8,500 (5,102)	7,956 (5,105)	8,630 (5,238)	7,826 (4,947)
1	24, M, 28.1	8,498 (3,972)	7,376 (3,148)	8,350 (3,647)	7,525 (3,562)
2	43, F, 23.9	11,181 (3,226)	9,209 (3,618)	9,844 (3,319)	10,546 (3,774)
3	50, F, 24.7	6,361 (2,203)	6,279 (1,958)	6,441 (2,083)	6,198 (2,079)
4	67, M, 26.0	4,863 (1,902)	4,566 (1,646)	5,441 (1,851)	3,988 (1,361)
5	19, F, 22.8	14,420 (7,044)	14,321 (7,048)	16,398 (6,982)	12,345 (6,484)
6	個人 20, M, 28.7	8,158 (3,763)	8,159 (4,165)	7,908 (3,814)	8,409 (4,103)
7	24, F, 23.3	5,090 (1,695)	4,810 (1,935)	5,103 (1,723)	4,797 (1,908)
8	53, M, 24.0	12,350 (5,577)	12,397 (5,075)	12,477 (5,177)	12,270 (5,480)
9	20, F, 26.3	9,806 (4,324)	9,194 (4,853)	10,292 (4,227)	8,708 (4,825)
10	49, F, 26.3	4,273 (2,724)	3,251 (2,274)	4,050 (2,652)	3,474 (2,434)

Note. M = male; F = female; BMI = body mass index.

本文中にマルチレベル分析の結果が記載されている。
(集団を対象とした通常の分析と同じもの)



結果の示し方 (2)

Table 2
Main Effects by **目標設定による影響** and **目標確認による影響** **時間経過に伴う変化**

Participant	Goal-setting condition				Self-monitoring condition				Time trend (linear)			
	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>p</i>	95% CI	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>p</i>	95% CI	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>p</i>	95% CI
1	1157	873	.19	−554, 2867	699	875	.42	−1016, 2413	−53	25	.04	−102, −3
2	1947	859	.02	263, 3632	−544	875	.53	−2259, 1171	24	25	.35	−26, 73
3	66	527	.90	−967, 1098	159	541	.77	−901, 1219	11	15	.50	−20, 40
4	314	413	.45	−494, 1123	1434	413	<.01	625, 2243	−5	12	.69	−28, 19
5	−66	1721	.97	−3439, 3306	4183	1714	.02	824, 7542	−35	50	.49	−132, 63
6	24	985	.98	−1906, 1954	−574	986	.56	−2506, 1357	46	29	.11	−10, 102
7	297	459	.52	−621, 1182	326	459	.48	−596, 1207	9	13	.50	−17, 35
8	839	1371	.54	−1848, 3526	483	1312	.71	−2088, 3054	84	40	.03	6, 162
9	82	1135	.94	−2142, 2307	1317	1115	.24	−867, 3502	70	33	.03	6, 135
10	1392	613	.02	191, 2593	257	609	.67	−936, 1450	49	18	.01	13, 84




Note. Polynomial time trends were also tested, but linear time trends, where observed, were consistently stronger than polynomial trends.

**個人毎に時間に対して歩数を回帰し、
各要因をダミー変数としてそれぞれ別モデルに投入している。
(*B*の値は「その要因があることで *B* だけ歩数が増減する」と解釈できる)**



身体活動分野における研究例 (2)

Increasing walking among older people: A test of behaviour change techniques using factorial randomised *N*-of-1 trials

Samuel R. Nyman^{a,b*} , Kelly Goodwin^c, Dominika Kwasnicka^d  and Andrew Callaway^c 

^a*Faculty of Science and Technology, Department of Psychology, Bournemouth University, Dorset, UK;* ^b*Bournemouth University Dementia Institute, Bournemouth University, Dorset, UK;* ^c*Faculty of Management, Department of Sport and Physical Activity, Bournemouth University, Dorset, UK;* ^d*Faculty of Medical Sciences, Institute of Health and Society, Newcastle University, Fuse - UKCRC Centre for Translational Research in Public Health, Newcastle Upon Tyne, UK*

(Received 9 April 2015; accepted 21 August 2015)

Nyman et al. Psychol Health. 2016. PMID: 26387689

先ほどの研究デザインを高齢者に適用した研究。

欠損値や自己相関への対応を実施。



さらなる研究の発展例 (3)

Research

JAMA Internal Medicine | [Original Investigation](#)

Effect of Mobile Device-Supported Single-Patient Multi-crossover Trials on Treatment of Chronic Musculoskeletal Pain A Randomized Clinical Trial

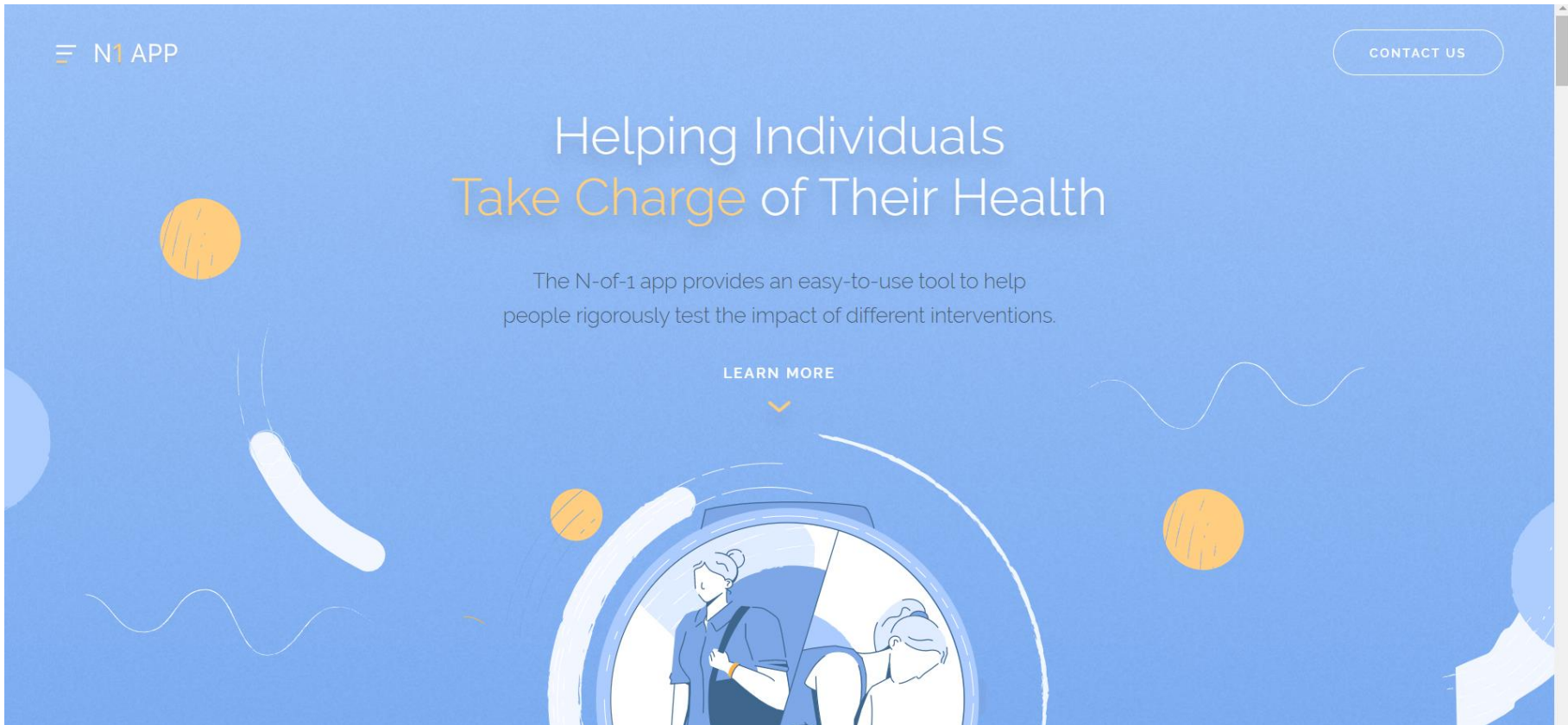
Richard L. Kravitz, MD, MSPH; Christopher H. Schmid, PhD; Maria Marois, PhD, MPH; Barth Wilsey, MD; Deborah Ward, PhD, RN; Ron D. Hays, PhD; Naihua Duan, PhD; Youdan Wang, MS; Scott MacDonald, MD; Anthony Jerant, MD; Joseph L. Servadio, MSc; David Haddad, MSc; Ida Sim, PhD, MD

Kravitz et al. JAMA Intern Med. 2018. PMID: 30193253

**モバイルヘルスアプリを用いた N-of-1 デザインの治療効果を検討。
(N-of-1 による治療が介入内容となっている)**



n-of-1 試験用のアプリ



Guide to N-of-1 Studies

検索



まとめ

- **N-of-1 試験はシングルケースデザインに含まれており、条件をランダムに割り付ける場合と割り付けない場合がある。**
- **N-of-1 試験は個人に対する効果を明らかにし、介入に対して反応しやすいアウトカムを設定することが望ましい。**
- **N-of-1 試験を用いるための合理的な説明は必須。**
 - なぜ、わざわざ N-of-1 試験を適用しないといけないのか？
 - そもそも、グループに対する効果は認められているのか？
 - ⇒ 人数が集まらなかった“言い訳”にはならない。
- **時代の流れに相まって、N-of-1 試験は今後身近な研究デザインになっていく可能性がある。**
 - 時代は集団のベストエビデンスから**個人のベストエビデンス**へ？



TOHOKU
UNIVERSITY

教養としての疫学

Epidemiology as a liberal art.