

MIDの測定とQOL評価への活用

東北大学医学系研究科障害科学専攻肢体不自由学分野
鈴嶋よしみ
2016年8月20日

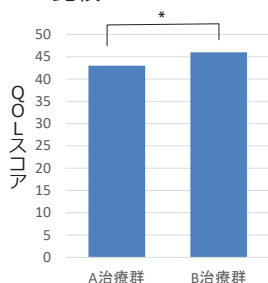


お話しすること

1. MIDとは
2. MID系統的レビューの取り組み
 - A) MIDの定義
 - B) MIDを用いた研究が多い領域
 - C) MIDの推定方法
 - D) アウトカム解釈の基準としての使用方法
3. まとめ

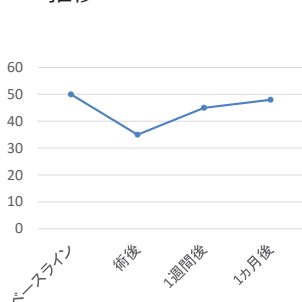
QOL/PROスコアの意味

治療後のQOLスコア比較



*: p < 0.05

AさんのQOLスコア推移



MIDとは

■ Minimal important difference

患者が、重要、有益、あるいは有害と感じ、臨床家が患者管理の変更を考慮する、関心領域の得点の最小の差

- ▶ The smallest difference in score in the domain of interest that patients perceive as important, either beneficial or harmful, and that would lead the clinician to consider a change in the patient's management (Guyatt et al. Mayo Clin. Proc. 2002)

MID系統的レビューについて

MID系統的レビューの目的

- MIDに関する国内外の研究動向と課題を、分析テーマを設定して明らかにし、研究と解釈のためのガイドラインを作成すること

患者報告アウトカム・QOLの科学的評価手法の確立ー研究と解釈のガイドライン作成 研究班

MID系統的レビュー：課題設定

1. MIDの定義
2. MIDが設定されている尺度の抽出
3. MIDが使用されている分野
4. MID決定方法
5. アウトカム解釈の基準としての使用方法
6. 包括的なQOLと特定の症状に特化したPRO指標のMIDの利用方法（臨床試験のアウトカムとしての利用）

文献抽出

- 検索エンジン：PubMed
- 検索日：2015年9月19日
- 検索用語
 - ▶ Minimal important difference
 - Minimal, minimally, minimum
 - Difference, change
 - Clinically あり/なし



1465文献抽出

“minimal clinically important difference” 初出論文

Guyatt G, Walter S, Norman G. Measuring change over time: assessing the usefulness of evaluative instruments. J Chronic Dis. 1987;40(2):171-8.

J Chron Dis. Vol. 40, No. 2, pp. 171-178, 1987
Printed in Great Britain. All rights reserved

0021-9681/87 \$3.00 + 0.00
Copyright © 1987 Pergamon Journals Ltd

MEASURING CHANGE OVER TIME: ASSESSING THE USEFULNESS OF EVALUATIVE INSTRUMENTS

GORDON GUYATT, STEPHEN WALTER and GEOFF NORMAN

McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada L8N 3Z5

(Received 18 September 1985)

9

■以下の除外基準により534文献除外→931

➢課題として言及のみ	30
➢Abstractなし	35
➢メタアナリシス	32
➢メタアナリシス以外のレビュー論文	233
➢PROでない指標	130
➢1次研究でない(プロトコル論文、ガイドライン、ケースレポート、など)	39
➢MID関連用語なし	12
➢その他(英語・日本語以外、結果の記載なし、など)	22

10

A) MIDの定義

11

King MT. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 11(2), 171-184, 2011

Review

For reprint orders, please contact reprints@expert-reviews.com

EXPERT
REVIEWS

A point of minimal important difference (MID): a critique of terminology and methods

Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res. 11(2), 171-184 (2011)

Madeleine T King
Psychology, Cognitive Research Group (PsyCRG), School of Psychology, Brennan MacCallum Building (4th), University of Sydney.

The minimal important difference (MID) is a phrase with instant appeal in a field struggling to interpret health-related quality of life and other patient-reported outcomes. The terminology can be confusing, with several terms differing only slightly in definition (e.g., minimal clinically important difference, clinically important difference, minimally detectable difference, the subjectively significant difference), and others that seem similar despite having quite different

12

MIDの関連用語

① Minimal clinically important difference (MCID)	1987
② Subjectively significant difference (SSD)	1998
③ Minimal important difference (MID)	2002
④ Clinical significance	2002
⑤ Clinically important differences (CID)	2003
⑥ Clinically significant change	2005
⑦ Minimally important change (MIC)	2006
⑧ Minimally detectable difference (MDD)	2003
⑨ Minimum detectable change (MDC)	2006
⑩ Smallest real difference (SRD)	2001
⑪ Smallest statistically detectable difference (SDD)	2001
⑫ Responder definition	2009

(King MT. 2011, Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.)¹³

15

臨床的に意味のある変化

FDAガイダンスの草稿では…

- Minimum important difference :
臨床試験において、ある治療が有効であると解釈できる、患者報告式アウトカム尺度により観察された、治療群間の差や変化量

➢ Minimum important difference (MID) — The amount of difference or change observed in a PRO <Patient-Reported Outcome> measure between treatment groups in a clinical trial that will be interpreted as a treatment benefit.

(FDA: Guidance for Industry, Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009)

14

臨床的に意味のある変化

- Responder definition : 奏効例の定義
対象となる集団において、事前に定められた期間中に患者が経験する、意味のある治療ベネフィットを表す、尺度のスコア変化量

➢ Responder definition – A score change in a measure, experienced by an individual patient over a predetermined time period that has been demonstrated in the target population to have a significant treatment benefit.

(FDA: Guidance for Industry, Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009)

COSMINにおけるMID

- COSMIN
➢ (Consensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments)
健康関連尺度の選択に関する合意に基づく指針

The COSMIN initiative aims to improve the selection of health measurement instruments. As part of this initiative, the COSMIN group developed a critical appraisal tool to assist researchers in evaluating the methodological quality of studies on the measurement properties of health measurement instruments. The COSMIN checklist was developed in an international Delphi study, as a multidisciplinary, international collaboration with all relevant expertise involved. The first case on health-related Patient-Reported Outcomes (PROs), but the checklist is also useful for evaluating studies on other kind of health measurement instruments, such as performance based tests or clinical rating scales.

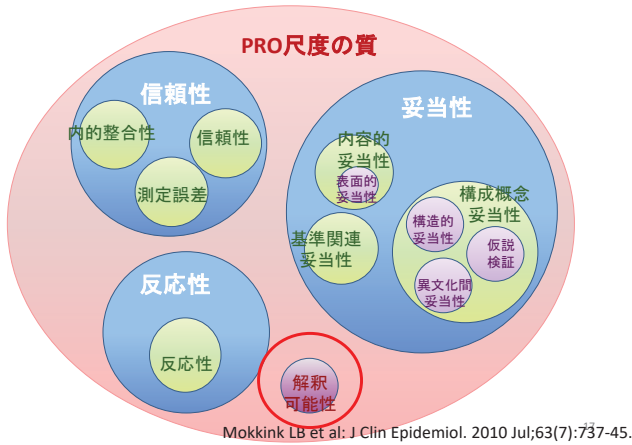
The COSMIN checklist can be used to evaluate the methodological quality of studies on measurement properties, for example in systematic reviews of measurement properties. In particular, it is important to take the methodological quality of the studies into account. If the results of high quality studies differ from the results of low quality studies, this can be an indicator of bias. The COSMIN checklist can also be used as a guideline for designing or reporting a study on measurement properties.

Students can use the COSMIN checklist when learning about measurement properties.

Researchers or authors of journals can use the COSMIN checklist to improve the methodological quality of submitted studies on measurement properties and to check whether all important design aspects and statistical methods have been properly reported.

16

COSMINにおけるMID



COSMINにおける解釈可能性

“量的尺度スコアもしくは変化スコアを質的な意味（臨床的もしくは一般的に理解できる意味）に割り当てることができる程度”

■ 解釈可能性の構成要素

- ① 研究標本における得点分布が示されているか
- ② 床効果と天井効果の情報が示されているか
- ③ 関連する集団のスコアと変化スコアが利用可能か（基準集団、患者グループ、一般母集団など）
- ④ 最小重要変化（MIC）もしくは最小重要差（MID）が示されているか

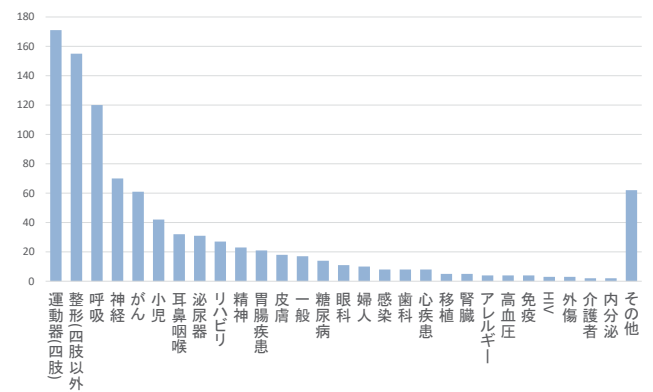
18

18

B) MIDの研究が多い領域

19

領域別MID研究論文数（931文献）



20

C) MIDの測定方法

21

臨床的に意味のある差を検出する方法

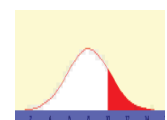
Lydick and Epstein, 1993

アンカーに基づく方法

(Anchor-Based)

分布に基づく方法

(Distribution-Based)



22

アンカーに基づく方法

- 何らかの外的基準（アンカー）に基づいてMIDを決定する方法
- アンカーの種類 (Wyrwich KW et al. Qual Life Res. 2012)
 - 自己報告評価指標
 - ・ 変化の全体的評価、健康状態の改善の程度、機能障害の程度、など
 - 他者報告評価指標
 - ・ 変化の全体的評価
 - 客観的評価指標
 - ・ 復職、予定外の受診

23

アンカーの要件

(Wyrwich KW et al. Qual Life Res. 2012)

- 直感的な意味を持つ指標であること
- MIDを推定するPRO指標よりも解釈しやすい指標であること
- MIDを推定するPRO指標と十分な関連がある（ $r = 0.3 \sim 0.5$ 以上を推奨）

24

アンカーに基づく方法

- アンカーに基づき、少し変化した患者と不変の患者に分類
 - 自己報告による変化の全体評価
 - “少し良くなった”・“少し悪くなった”/“変わらない”
 - 医療者による変化の全体評価
 - “軽度改善”・“軽度悪化”/不変
- MIDの算出
 - 平均値を用いた方法：最小限の重要な変化群の変化量の平均値をMICとする
 - ROCを用いた方法：変化した患者の割合（感度）と変化のない患者の割合（特異度）を用いたROC分析を実施。カットオフ値をMIDとする。

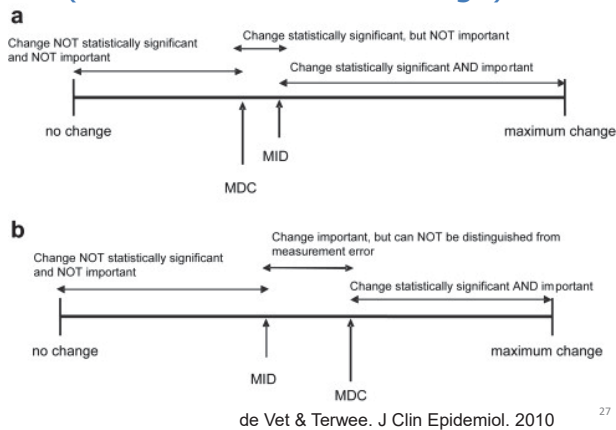
25

分布に基づく方法

- 効果サイズ (effect size)
 - Cohen's D
 - 0.2 - 0.5SD
- 検出可能な最小限の差 (Minimal Detectable Change: MDC)
 - Standard Error of Mean
 - 測定誤差を超えるような最小差
$$MDC = 1.96 \times \sqrt{2} \times SEM$$

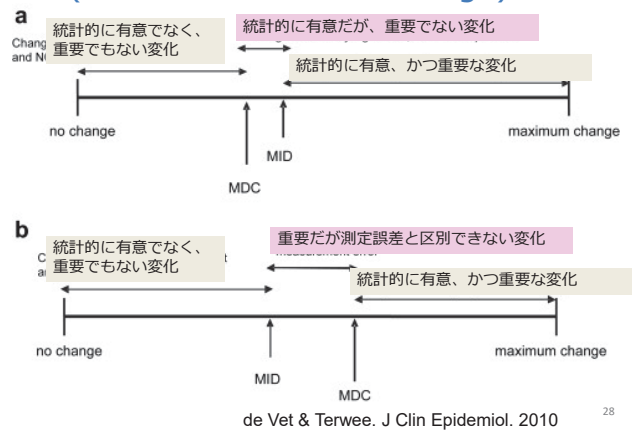
26

MID (minimal important difference)とMDC (minimal detectable change)



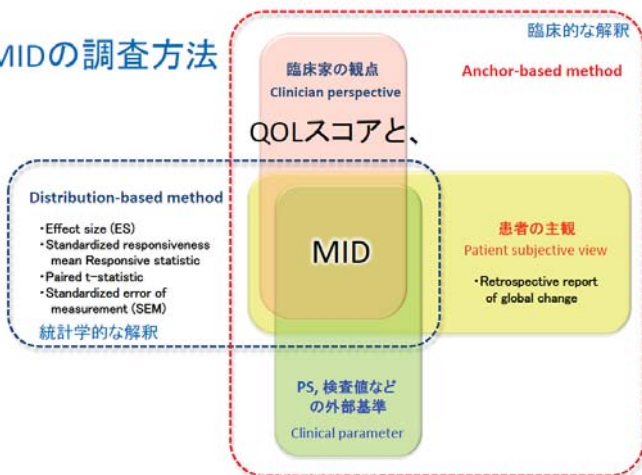
27

MID (minimal important difference)とMDC (minimal detectable change)



28

MIDの調査方法



29

“アンカーに基づく方法”と“分布に基づく方法”の利点と欠点

	アンカーに基づく方法	分布に基づく方法
利点	<ul style="list-style-type: none"> 臨床家にとって解釈が容易 患者の評価と臨床家の評価をトライアングレーション(複数手続きの併用)することで、改善が可能 	<ul style="list-style-type: none"> 大きな集団の代表値と患者のスコアを比較することが可能 測定の標準誤差は、集団内測定範囲において比較的一定
欠点	<ul style="list-style-type: none"> 過去の健康状態の評価は、現在の健康状態から影響を受けることが推測され、全体的な変化をとらえられているかどうかの問題がある 患者集団から求められたMIDを個人に適用することは、測定誤差が大きいため問題がある 	<ul style="list-style-type: none"> 臨床家にとって直感的にわかりにくい(アンカーに基づく方法を組み合わせることで改善できる) 小・中・大の基準は恣意的であるとの批判あり SEMによるMIDは、尺度の信頼性(0.9以上)に大きく影響されるが、この基準を満たす質問票はほとんどない 患者集団から求められたMIDを個人に適用することは、個人の測定における測定誤差が大きいため問題がある

国際QOL研究学会「臨床における患者報告アウトカム(PRO)評価のためのユーザーガイド」(2015)

30

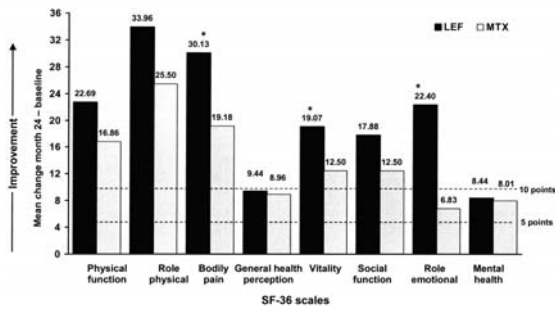
D) MIDの研究活用

- MIDを推定した論文 561件
- 推定されたMIDを活用した論文 370件

31

32

MID活用 例1) 変化スコアの解釈にMID利用



Strand V, et al. Physical function and health related quality of life: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine, or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32(4):590-601. 33

MID活用 例2) MID 奏効例の定義にMID利用

	Placebo + MTX (n = 201)	Rituximab + MTX (n = 298)	P
FACIT-F†	67 (33.3)	199 (66.8)	< 0.0001
HAQ DI‡	65 (32.5)	190 (63.8)	< 0.0001
PCS§	37 (31.9)	178 (69.0)	< 0.0001
PCS¶	27 (23.3)	148 (57.4)	< 0.0001
MCS§	50 (43.1)	138 (53.5)	0.0632
MCS¶	43 (37.1)	116 (45.0)	0.1533

* Values are the number (percentage) unless otherwise indicated. See Table 2 for definitions.
† Decreased at least 3.56. Last observation carried forward.
‡ Decreased at least 0.22. Last observation carried forward.
§ Increased at least 3.
¶ Increased at least 5.

Keystone E, et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum. 2008;59(6):785-93. 34

MID活用 例3) ケースレポートの解釈にMID利用

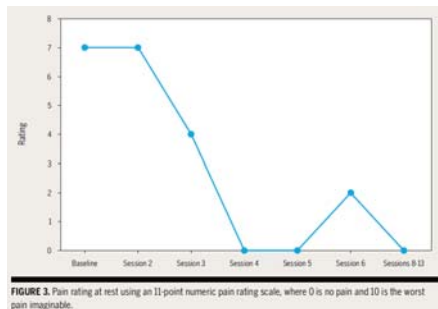


FIGURE 3. Pain rating at rest using an 11-point numeric pain rating scale, where 0 is no pain and 10 is the worst pain imaginable.

セッション2から3への変化がMIDを超えているとの記述あり。

Clewley D, et al. Trigger point dry needling as an adjunct treatment for a patient with adhesive capsulitis of the shoulder. J Orthop Sports Phys Ther. 2014;44(2):92-101 35

MID系統的レビューからみえた傾向と課題 1

■用語の混在

- “difference”と“change”は意図的に使い分けられている論文と使い分けしていない論文がある
- “Minimum detectable change (MDC)”と “Minimal important change”も同様
- MCIDからMIDに

■PROでない指標でのMID論文が少ない

- 例：6分間歩行距離のMID

■MIDを推定・活用している研究が多い領域は整形・COPD・リウマチ

36

MID系統的レビューからみえた傾向と課題 2

■個人と集団のMID

- 集団で推定されたMIDを個人に使用する際の問題
- サンプル数が少ないデータをMIDで解釈している論文が少ない

■一部の指標は複数の方法によってMIDを推定

■ある集団のサブグループのMID

- 集団の定義により同じPRO尺度でもMIDが異なる (例：重症群のMID、軽症群のMID)

■意味のある差は“最小”差だけか？

37

まとめ

■MIDに関する用語

- 類似の表現で定義が少しだけ異なるものと、大きく意味が異なるものがある
- 多くの研究では定義のニュアンスが無視されて使われている

■MID研究領域

- 整形、呼吸器領域で多くの研究

■MIDの推定方法

- アンカーに基づく方法と分布に基づく方法
- 推定方法によって値は異なる
→ 複数の方法と範囲を考慮して、研究の条件 (対象者や治療、アウトカムの特性など) を考慮した活用を

■QOL評価への活用

- 変化量の解釈、群間差の解釈、奏効例の定義

38