

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยในงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก

กาญจนา ชนทรสูงเนิน¹, ศิริพร คำสะอาด²

¹บัณฑิตศึกษาศาสตร์ชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²ภาควิชาชีวสถิติและประชากรศาสตร์ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Subgroup Analysis in Clinical Trials

Kanchana Chonthornsungnon¹, Siriporn Kamsa-ard²

¹Graduate student of Biotstatistics, ²Department of Biostatistics and Demography, Faculty of Public Health, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand. 40002

ผู้ป่วยแต่ละคนที่เข้าเป็นกลุ่มตัวอย่าง ในงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก จะมีลักษณะพื้นฐานบางประการ (baseline) หรือปัจจัยพื้นฐานทางด้านประวัติของโรค (prognostic factors) ที่ไม่เหมือนกัน อาจทำให้เกิดผลกระทบต่อประสิทธิผลของการรักษาที่แตกต่างกัน จึงพบว่าหลายครั้งที่มีการวิเคราะห์ความแตกต่างภายในกลุ่มย่อย โดยอาศัยปัจจัยดังกล่าวมาแบ่งกลุ่มย่อย ซึ่งเรียกว่า “การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) การวิเคราะห์นี้จะก่อให้เกิดปัญหาหลักๆ 3 ประการคือ α -error เพิ่มขึ้น อำนาจการทดสอบลดลง และช่วงเชื่อมั่นกว้างขึ้น ดังนั้นเพื่อป้องกันปัญหาดังกล่าว การวิเคราะห์กลุ่มย่อยจึงต้องมีการวางแผนก่อนการวิเคราะห์โดยการทบทวนวรรณกรรมเพื่อค้นหาตัวแปรที่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิผลของการรักษาที่แตกต่างกัน การสุ่มตัวอย่างและการกำหนดขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมสำหรับการวิเคราะห์กลุ่มย่อย การวิเคราะห์ข้อมูล และการสรุปรายงานผล

บทนำ

การวิเคราะห์กลุ่มย่อย มีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการทราบผลกระทบของ baseline หรือ prognostic factors ที่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิผลของการรักษาในแต่ละกลุ่มย่อยของปัจจัย ซึ่งจะทำให้ได้ผลการศึกษามีความถูกต้องทั้งของข้อสรุปในภาพรวมและในแต่ละกลุ่มย่อยของปัจจัยที่มีอิทธิพล ทำให้ได้ข้อเสนอแนะในการนำไปใช้ได้อย่างเหมาะสม ตัวอย่างเช่นในการศึกษาผลของยา A ต่อการรักษาโรคชนิดหนึ่ง พบผู้ป่วยที่ได้รับยา A มีโอกาสหายเป็น 3 เท่า ($RR = 3$) ของผู้ป่วยที่ได้รับ placebo แต่เมื่อพิจารณาตามความรุนแรงของโรคพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคระดับต่ำ $RR = 1.2$

(95% CI อยู่ระหว่าง 0.45 ถึง 2.2) ส่วนในผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงสูง $RR = 5$ (95% CI อยู่ระหว่าง 4.0 ถึง 6.0) หากรายงานค่า $RR = 3$ นั่นคือ ยา A ส่งผลให้ผู้ป่วยหายจากโรคคิดเป็น 3 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับ placebo แต่ในความเป็นจริง เมื่อพิจารณาตามระดับความรุนแรงของโรคกลับไม่พบประสิทธิผลของยา A ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคต่ำ หากนำยา A ไปใช้ในผู้ป่วยโรคดังกล่าวโดยไม่ได้คำนึงถึงระดับความรุนแรงของโรคก็จะส่งผลให้ผลการรักษาผิดพลาด ดังนั้นในการศึกษาลักษณะดังกล่าวหากไม่มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อย จะส่งผลให้ผลของการศึกษามีความผิดพลาดและรวมไปถึงการนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้ประโยชน์ด้วย

อย่างไรก็ตามแม้ว่าในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยจะช่วยให้ผลการศึกษามีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น แต่การวิเคราะห์กลุ่มย่อยก็มีข้อจำกัดที่ควรระมัดระวัง ดังนั้นในบทความนี้จะจึงขอกล่าวถึงข้อจำกัดในการวิเคราะห์กลุ่มย่อย และขั้นตอนการวิเคราะห์กลุ่มย่อย

ข้อจำกัดในการวิเคราะห์กลุ่มย่อย

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยจะก่อให้เกิดปัญหาหลักๆ 3 ประการคือ

1. α -error เพิ่มขึ้น

เนื่องจากในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยต้องทำการทดสอบมากกว่า 1 ครั้ง (multiple testing) โดยการทดสอบมากกว่า 1 ครั้งนี้ จะส่งผลให้ α -error เพิ่มขึ้น เช่น เมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 นั่นคือ α -error เท่ากับ 0.05 หากมีการทดสอบ 2 ครั้ง จะส่งผลให้ α -error เพิ่มขึ้นเป็น 0.10 และยิ่งจำนวนครั้ง ในการทดสอบเพิ่มมากขึ้นเท่าไร α -error ก็ยิ่งเพิ่มขึ้น

ตามจำนวนครั้งของการทดสอบ และเมื่อ α -error เพิ่มขึ้น จะส่งผลให้โอกาสที่จะพบความแตกต่าง (significance) มีมากขึ้น แม้ว่าในความเป็นจริงไม่แตกต่างกัน (false positive)¹

2. อำนาจการทดสอบลดลง

โดยทั่วไปในงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกจะคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับวัตถุประสงค์หลักคือสำหรับการทดสอบประสิทธิภาพของยาต่อผลของการรักษาเท่านั้น โดยขนาดตัวอย่างดังกล่าวอาจไม่เพียงพอต่อการทดสอบประสิทธิผลของยาต่อผลของการรักษาในกลุ่มย่อย² ซึ่งส่งผลให้การทดสอบในกลุ่มย่อยไม่พบความแตกต่างแม้ในความเป็นจริงจะมีความแตกต่าง ทั้งนี้เนื่องมาจากขนาดตัวอย่างที่เล็กเกินไป ตัวอย่างเช่น ในการเปรียบเทียบสัดส่วนของการเกิด neonatal respiratory distress syndrome ระหว่างหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับ dexamethasone กับ placebo โดยการเปรียบเทียบดังกล่าวได้ทำการเปรียบเทียบในกลุ่มย่อยด้วย นั่นคือเปรียบเทียบในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ pre-eclampsia และกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีภาวะ pre-eclampsia ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มี

ภาวะ pre-eclampsia ไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปว่า สัดส่วนการเกิด neonatal respiratory distress syndrome ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ dexamethasone แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ placebo (p-value = 0.57) แต่ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีภาวะ pre-eclampsia กลับพบสัดส่วนการเกิด neonatal respiratory distress syndrome ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ dexamethasone แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ placebo (p-value = 0.021) อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาขนาดของความแตกต่างของสัดส่วนการเกิดโรคในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ pre-eclampsia เท่ากับร้อยละ 6.1 ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีภาวะ pre-eclampsia เท่ากับร้อยละ 6.2 ซึ่งพบว่าขนาดของความแตกต่างของสัดส่วนการเกิดโรคในทั้งสองกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกันแต่ผลการเปรียบเทียบสัดส่วนการเกิดโรคระหว่างหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับ dexamethasone กับ placebo ในกลุ่มที่มีภาวะ pre-eclampsia กับไม่มีภาวะ pre-eclampsia กลับให้ผลการวิเคราะห์ที่แตกต่างกัน³ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ร้อยละของการเกิด neonatal respiratory distress syndrome ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับ dexamethasone และ placebo จำแนกตามภาวะ pre-eclampsia

	หญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ pre-eclampsia		หญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีภาวะ pre-eclampsia	
	dexamethasone	placebo	dexamethasone	placebo
จำนวน (คน)	33	33	267	262
จำนวนที่เกิด neonatal respiratory distress syndrome (คน)	7	9	21	37
ร้อยละของการเกิดโรค	21.2	27.3	7.9	14.1
ความแตกต่างของร้อยละของการเกิดโรค	6.1		6.2	
p-value	0.570		0.021	

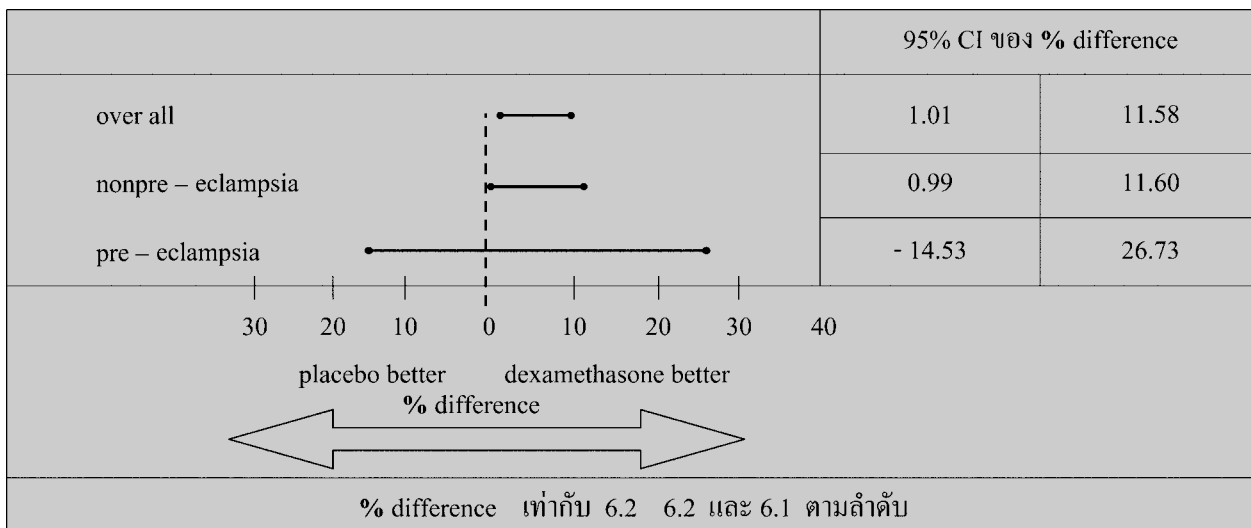
การที่ขนาดความแตกต่างมีค่าใกล้เคียงกันแต่เมื่อทดสอบความแตกต่างกลับให้ผลแตกต่างกัน นั่นคือ กลุ่มหนึ่งพบความแตกต่าง แต่อีกกลุ่มไม่พบความแตกต่าง ทั้งนี้เพราะขนาดตัวอย่างของกลุ่มย่อยกลุ่มนั้นน้อยเกินไปจึงทำให้ไม่พบความแตกต่างทั้งที่ในความเป็นจริงแตกต่างกันเรียกลักษณะนี้ว่า อำนาจการทดสอบน้อย โดยพิจารณาได้จากจำนวนตัวอย่างในกลุ่มที่มีภาวะ pre-eclampsia จะเห็นได้ว่ามีสัดส่วนที่น้อยมาก นั่นคือ 66 ราย จากจำนวนตัวอย่างทั้งหมด 595 ราย คิดเป็น 0.11 ในขณะที่จำนวนตัวอย่างของกลุ่มที่ไม่มีภาวะ pre-eclampsia มีค่าสัดส่วนเท่ากับ 0.89 ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด

3. ช่วงเชื่อมั่นกว้างขึ้น

ช่วงเชื่อมั่นที่แคบบ่งบอกถึงความแม่นยำ (precision) ในการประมาณค่าพารามิเตอร์ที่สูง วิธีที่ดีที่สุดที่ทำให้ช่วงเชื่อมั่นแคบลงอย่างมีประสิทธิภาพคือ การเพิ่มขนาดตัวอย่างให้ใหญ่ที่สุดเท่าที่จะทำได้⁴ ซึ่งปัญหาหนึ่งของการวิเคราะห์กลุ่มย่อยคือ ขนาดตัวอย่างที่เล็กลงจากการแบ่งตัวอย่างทั้งหมดออกเป็นกลุ่มย่อย ดังตัวอย่างในการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของการเกิด neonatal respiratory distress syndrome ระหว่างหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับ dexamethasone กับ placebo ที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น เมื่อคำนวณหาช่วงเชื่อมั่น

ของขนาดความแตกต่างของสัดส่วนการเกิดโรค neonatal respiratory distress syndrome ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% จะได้ดังรูปที่ 1 ซึ่งจะเห็นได้ว่าช่วงเชื่อมั่นของขนาดความแตกต่างในกลุ่มที่มีภาวะ pre-eclampsia กว้างกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะ pre-eclampsia มาก ทั้งนี้เนื่องมาจากขนาดตัวอย่างที่น้อยกว่ามากๆ (ร้อยละ 11 ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด) และด้วยช่วงที่กว้างมากจากกรณีนี้เองจึงส่งผลทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่าผลการรักษาด้วย dexamethasone ดีกว่า placebo ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ pre-eclampsia²

จากที่กล่าวมาแล้วนั้นสามารถสรุปได้ว่า การวิเคราะห์กลุ่มย่อยทำให้เกิดปัญหาหลักๆ 3 ประการ คือ α -error เพิ่มขึ้นจากการทดสอบหลายครั้ง อำนาจการทดสอบลดลง และช่วงเชื่อมั่นกว้างขึ้นจากขนาดตัวอย่างที่เล็กลง ดังนั้นหากต้องวิเคราะห์หากลุ่มย่อยจำเป็นต้องมีกรอบวางแผนไว้ล่วงหน้าตั้งแต่เริ่มต้นของการวิจัย เพื่อลดปัญหาดังกล่าว



รูปที่ 1 ช่วงเชื่อมั่นของความแตกต่างของร้อยละการเกิด neonatal respiratory distress syndrome ระหว่างการได้รับ placebo กับ dexamethasone ในภาพรวม (over all) กลุ่มที่ไม่มีภาวะ pre-eclampsia และกลุ่มที่มีภาวะ pre-eclampsia ตามลำดับ

ขั้นตอนในการวิเคราะห์หากลุ่มย่อย

เพื่อให้เข้าใจถึงขั้นตอนการวิเคราะห์หากลุ่มย่อยจึงขอยกตัวอย่างการวิจัยเชิงทดลองเพื่อศึกษาประสิทธิผลของยา statin ต่อการรักษาโรคหัวใจ (coronary heart disease ; CHD) เทียบกับ placebo^{2,5} และเพื่อป้องกันปัญหาที่จะเกิดขึ้นเมื่อวิเคราะห์หากลุ่มย่อย จึงต้องมีการวางแผนก่อนการวิเคราะห์ ดังนี้

1. ทบทวนวรรณกรรม

การทบทวนวรรณกรรมเพื่อค้นหาตัวแปรที่มีอิทธิพลเพื่อเป็นการลดจำนวนครั้งของการทดสอบให้น้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น จำนวนกลุ่มย่อยจึงควรมีให้น้อยที่สุดเท่าที่จะน้อยได้ตามที่มีหลักฐานยืนยัน การทบทวนวรรณกรรมจากงานวิจัยและองค์ความรู้ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องเพื่อค้นหาหลักฐานยืนยันว่าในการศึกษาประสิทธิผลของการรักษาโรค (response) ด้วยยา (treatment) มีตัวแปรที่คาดว่าจะมีผลต่อความสัมพันธ์ระหว่างประสิทธิผลของการรักษาโรคนั้นกับยาหรือไม่ ซึ่งเรียกดาวแปร

ดังกล่าวว่า “ตัวแปรที่มีอิทธิพล (effect modifier)” โดยตัวแปรนี้ไม่ควรจะมีเกิน 3 ตัวแปร⁶ ตัวอย่างเช่น การศึกษาประสิทธิผลของยา statin ต่อการรักษา CHD โดยทำการเปรียบเทียบระหว่างยา statin กับ placebo จากการทบทวนวรรณกรรมพบการเกิด CHD จะเปลี่ยนแปลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น⁷

ดังนั้นในการศึกษาประสิทธิผลของยา statin ต่อการรักษา CHD (ประสิทธิผลวัดออกมาในลักษณะของร้อยละการตายที่ลดลง) ต้องวิเคราะห์แยกกลุ่มตามอายุ โดยจากวรรณกรรมระบุว่าผู้ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป จะเสี่ยงต่อการตายด้วย CHD มากกว่าผู้ที่มีอายุน้อยกว่านี้⁵ ดังนั้นในการวิเคราะห์แยกกลุ่มตามอายุนี้จะแบ่งกลุ่มย่อยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ อายุน้อยกว่า 65 ปี และอายุ 65 ปีขึ้นไป แต่หากไม่ปรากฏหลักฐานว่าอายุมีความสัมพันธ์กับการตายด้วย CHD การศึกษาดังกล่าวก็ไม่จำเป็นต้องวิเคราะห์หากลุ่มย่อยเพื่อลดปัญหาการทดสอบหลายครั้ง

2. การสุ่มตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง

เมื่อทราบแน่ชัดว่าต้องมีการวิเคราะห์กลุ่มย่อยจึงต้องมีการวางแผนในการสุ่มตัวอย่างเพื่อให้จำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มย่อยเท่ากัน รวมถึงขนาดตัวอย่างที่เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเพื่อให้มีอำนาจการทดสอบที่เพียงพอและช่วงเชื่อมั่นที่แคบ

2.1 การสุ่มตัวอย่างเมื่อทบทวนวรรณกรรมจากงานวิจัยและองค์ความรู้ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องแล้วจะทราบจำนวนตัวแปรทั้งหมดที่คาดว่าจะมีผลต่อความสัมพันธ์ระหว่าง treatment และ response นำตัวแปรดังกล่าวมาจัดกลุ่ม จะได้จำนวนกลุ่มย่อยตามค่าของตัวแปรที่มีอิทธิพลและค่าของ treatment โดยทำการสุ่มตัวอย่างเพื่อให้ได้ขนาดตัวอย่างที่เท่ากันทุกกลุ่มย่อยด้วยการสุ่มตัวอย่างแบบแบ่งชั้นภูมิ ซึ่งลักษณะของตัวอย่างในแต่ละชั้นภูมิจะมีความคล้ายคลึงกัน และแตกต่างจากชั้นภูมิอื่นๆ⁶

2.2 ขนาดตัวอย่าง เพื่อให้ได้ขนาดตัวอย่างที่เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์กลุ่มย่อย นักวิจัยต้องคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการสุ่มตัวอย่างแบบแบ่งชั้นภูมินั้นคือคำนวณขนาดตัวอย่างตามจำนวนกลุ่มย่อยที่จัดไว้ตั้งแต่เริ่มต้น โดยขนาดตัวอย่างในแต่ละกลุ่มจะหาได้จาก⁷

$$n \cong \frac{2 R.E.(s-1)}{1 - R.E.}$$

โดยที่ $n_i = \frac{n}{s}$

- เมื่อ n คือ จำนวนตัวอย่างทั้งหมด
- n_i คือ จำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มย่อย
- s คือ จำนวนกลุ่มย่อย
- R.E. คือ relative efficiency

$$R.E. = \left\{ \frac{p_a + p_b}{p_a(1-p_a) + p_b(1-p_b)} \left[1 - \frac{p_a + p_b}{2} \right] \right\}^{-1}$$

P_a คือ สัดส่วนของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจในกลุ่มทดลอง เมื่อยังไม่ได้แบ่งกลุ่มย่อย

P_b คือ สัดส่วนของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจในกลุ่มควบคุม เมื่อยังไม่ได้แบ่งกลุ่มย่อย

สำหรับการศึกษาประสิทธิผลของยา statin ต่อการรักษา CHD เมื่อกำหนดค่าต่างๆ ดังนี้⁸

P_a คือ สัดส่วนของการตายด้วย CHD สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา statin เมื่อยังไม่ได้แบ่งกลุ่มย่อยเท่ากับ 0.068

P_b คือ สัดส่วนของการตายด้วย CHD สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา placebo เมื่อยังไม่ได้แบ่งกลุ่มย่อยเท่ากับ 0.083

$$R.E. = \left\{ \frac{0.068 + 0.083}{0.068(1 - 0.068) + 0.083(1 - 0.083)} \times \left[1 - \frac{0.068 + 0.083}{2} \right] \right\}^{-1}$$

R.E. = 0.9992

ดังนั้น $n \cong \frac{2 R.E.(s-1)}{1 - R.E.}$

$n \cong \frac{2(0.9992)(4-1)}{1 - 0.9992}$

$n \cong 7,433.6$

$n \cong 7,434$ ราย

ดังนั้น $n_i = \frac{7,434}{4} = 1,859$ คนต่อกลุ่ม

จำนวนกลุ่มย่อยมีค่าเท่ากับ 4 กลุ่ม เพราะแบ่งตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม และตัวแปรที่มีอิทธิพล 1 ตัวแปร คือ อายุ โดยค่าน้อยกว่า 65 ปี และตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป

ในการศึกษาครั้งนี้จึงทำการสุ่มตัวอย่างมากลุ่มละ 1,860 ราย

3. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเริ่มต้นนั้นนักวิจัยต้องทำการวิเคราะห์ผลในภาพรวมเสียก่อน เพื่อนำผลดังกล่าวมาเปรียบเทียบกับผลที่ได้จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อย สำหรับการศึกษาระสิทธิผลของยา statin ต่อการรักษา CHD มีขั้นตอนการวิเคราะห์ ดังนี้

3.1 วิเคราะห์ภาพรวมโดยเริ่มต้นจากหาสัดส่วนของผู้ป่วย CHD ที่ตายด้วย CHD โดยผู้ป่วยที่ได้รับ statin มีสัดส่วนการตายเท่ากับ 0.11 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ placebo มีสัดส่วนการตายเท่ากับ 0.16 ผลการวิเคราะห์จึงพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ statin ตายน้อยกว่า placebo ร้อยละ 5 (95% CI อยู่ระหว่าง ร้อยละ 3.5 ถึง 6.6) จากนั้นคำนวณหาขนาดของความเสียหายว่า statin สามารถลดการตาย CHD ได้ร้อยละ 18 (95% CI ของค่า RR อยู่ระหว่าง 0.76 ถึง 0.89)

3.2 การวิเคราะห์กลุ่มย่อย

3.2.1 กลุ่มอายุน้อยกว่า 65 ปี จากผลการวิเคราะห์พบสัดส่วนการตายด้วย CHD ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ statin มีสัดส่วนเท่ากับ 0.108 ในผู้ป่วยที่ได้รับ placebo มีสัดส่วนการตายเท่ากับ 0.201 ผลการวิเคราะห์จึงพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ statin ตายน้อยกว่า placebo ร้อยละ 9.3 (95% CI อยู่ระหว่างร้อยละ 7.7 ถึง 10.9) จากนั้นคำนวณหาขนาดของ

ความเสี่ยง พบยา statin สามารถลดการตายจาก CHD ได้ ร้อยละ 30 (95% CI ของค่า RR อยู่ระหว่าง 0.62 ถึง 0.79)

3.2.2 กลุ่มอายุ 65 ปีขึ้นไป จากผลการวิเคราะห์ พบสัดส่วนการตายด้วย CHD ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ statin เท่ากับ 0.113 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ placebo มีสัดส่วนการตาย เท่ากับ 0.116 ผลการวิเคราะห์จึงพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ statin ตายน้อยกว่า placebo ร้อยละ 0.3 (95% CI อยู่ระหว่างร้อยละ -1.1 ถึง 1.7) จากนั้นคำนวณหาขนาดของความเสี่ยง พบว่า ยา statin สามารถลดการตายจาก CHD ได้ร้อยละ 1 (95% CI ของค่า RR อยู่ระหว่าง 0.89 ถึง 1.09)

3.3 เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ในภาพรวมกับการวิเคราะห์หากลุ่มย่อย ซึ่งผลการศึกษาในภาพรวมสามารถสรุปได้ว่ายา statin ลดการตายจาก CHD ได้ร้อยละ 18 (95% CI ของค่า RR มีค่าอยู่ระหว่าง 0.76 ถึง 0.89) เมื่อวิเคราะห์แยกตามกลุ่มอายุ พบว่ากลุ่มอายุน้อยกว่า 65 ปี ยา statin สามารถลดการตายจาก CHD ได้ ร้อยละ 30 (95% CI ของ RR อยู่ระหว่าง 0.62 ถึง 0.79) ในผู้ป่วยที่อายุ 65 ปีขึ้นไป ลดได้ร้อยละ 1 (95% CI ของ RR มีค่าอยู่ระหว่าง 0.89 ถึง 1.09) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2 ซึ่งเห็นได้ว่า ผลการวิเคราะห์ในภาพรวมต่างจากผลการวิเคราะห์หากลุ่มย่อยและผลการวิเคราะห์ในแต่ละกลุ่มย่อยก็มีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 2 ร้อยละของการตายด้วย coronary heart disease ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม statin และ placebo จำแนกตามกลุ่มอายุ (น้อยกว่า 65 ปี / 65 ปีขึ้นไป)

ข้อมูล	ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี		ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป		ทั้งหมด	
	statin	placebo	statin	placebo	statin	placebo
จำนวน (คน)	1860	1860	1860	1860	3720	3720
จำนวนผู้ป่วยที่ตายด้วยโรค CHD (คน)	201	373	211	215	412	588
สัดส่วนของการตายด้วยโรค CHD	0.108	0.201	0.113	0.116	0.11	0.16
ขนาดความแตกต่างของสัดส่วน	0.093		0.003		0.050	
p-value for test diff.	< 0.0001		0.6845		< 0.0001	
RR	0.70		0.99		0.82	
(95 % CI)	(0.62 ถึง 0.79)		(0.89 ถึง 1.09)		(0.76 ถึง 0.89)	

4. การสรุปและรายงานผล

เนื่องจากผลการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย นั้นคือ กลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี และกลุ่มที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป แตกต่างกัน ดังนั้นการสรุปและรายงานผลให้นำเสนอผลในภาพรวมและรายงานแยกในแต่ละกลุ่มย่อย ดังนี้

จากการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่ายา statin สามารถลดการตายด้วย CHD ได้ร้อยละ 18 (95% CI ของ RR อยู่ระหว่าง 0.76 ถึง 0.89) ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปี สามารถลดการตายด้วย CHD ได้ร้อยละ 30 (95% CI ของ RR อยู่ระหว่าง 0.62 ถึง 0.79) ในผู้ป่วยที่อายุ 65 ปีขึ้นไป ลดได้ร้อยละ 1 (95% CI ของ RR มีค่าอยู่ระหว่าง 0.89 ถึง 1.09)

การพิจารณาว่าจะรายงานผลการวิเคราะห์แยกในแต่ละกลุ่มย่อยหรือไม่ ขึ้นอยู่กับผลการทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (test of heterogeneity)⁹ แต่อย่างไรก็ตามควร

พิจารณาขนาดของความแตกต่างร่วมด้วย¹ ในส่วนของการรายงานผลการวิเคราะห์หากลุ่มย่อยนั้น องค์ประกอบที่สำคัญนอกเหนือไปจากผลการวิเคราะห์ที่ต้องรายงานแยกระหว่างกลุ่มหรือรายงานผลในภาพรวมแล้วนั้นควรจะต้องระบุจำนวนกลุ่มย่อยทั้งหมดที่ใช้ในการพิจารณา ผลการวิเคราะห์จากจำนวนเหตุการณ์ที่สนใจและจำนวนเหตุการณ์ทั้งหมดรวมไปถึงแสดงให้เห็นว่าผลของการวิเคราะห์หากลุ่มย่อยดังกล่าวมาจากการวิเคราะห์ที่มีการวางแผนไว้ตั้งแต่เริ่มต้นเพื่อให้ง่ายต่อการพิจารณานำผลการศึกษาไปใช้อย่างถูกต้องและเหมาะสม

สรุป

ในการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก เมื่อนักวิจัยเกิดความสงสัยว่าเมื่อปรับเปลี่ยนใดมีผลกับ treatment และ response ที่ต้องการทดสอบ โดยความสงสัยนั้นต้องตั้งอยู่บนหลักฐานทาง

คลินิกและทางสถิติที่ยืนยันผลดังกล่าว ในกรณีเช่นนี้ นักวิจัยจำเป็นต้องมีการควบคุมผลกระทบของตัวแปรนั้น โดยทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย แต่เนื่องจากการวิเคราะห์กลุ่มย่อยอาจก่อให้เกิดปัญหาสำคัญหลักๆ 3 ประการ คือ α -error เพิ่มขึ้นจากการทดสอบหลายครั้ง อำนาจในการทดสอบลดลง และช่วงเชื่อมั่นที่กว้างจากขนาดตัวอย่างที่น้อยลง ดังนั้นหากต้องทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย นักวิจัยจำเป็นต้องวางแผนไว้ตั้งแต่ต้น โดยเริ่มจากการสุ่มตัวอย่าง คำนวณขนาดตัวอย่าง วิเคราะห์ ข้อมูล และรายงานผลการศึกษาที่เหมาะสมกับการวิเคราะห์กลุ่มย่อย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รศ.อรุณ จิรวัดมนกุล ที่เสียสละเวลาอ่านบทความพร้อมทั้งให้ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ในการเขียนบทความ จนสามารถสำเร็จได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Cook DI, Gebski VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. Med J Aust 2004; 180: 289-91.
2. Simes RJ, Gebski VJ, Keech AC. Subgroup analysis : application to individual patient decisions. Med J Aust 2004; 180: 467-9.
3. Matthews JN, Altman DG. Interaction 2: Compare effect sizes not P values. BMJ 1996; 313: 808.

4. อรุณ จิรวัดมนกุล, บรรณานิการ. ชีวสถิติ. ขอนแก่น : ภาควิชาชีวสถิติและประชากรศาสตร์ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2540.
5. Hunt D, Young P, Simes J, Hagve W , Mann S, Owensby D, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients. Ann Intern Med 2001; 134 : 931- 40.
6. ภิรมย์ กมลรัตนกุล, มนต์ชัย ซาลาประวรรตน์ และทวีสิน ต้นประยูร. หลักการทำวิจัยให้สำเร็จ. กรุงเทพฯ ฯ : เท็กซ์ แอนด์เจอร์นัล พับลิเคชั่น 2543.
7. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe.Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Europe Heart Journal 1997; 18: 1231-48.
8. William F. Rosenberger, John M. Lachin. Randomization in clinical Trials : Theory and Practice. New York : A Wiley-interscience Publication. 2002
9. Altman DG, Matthews JN. Interaction 1 : Heterogeneity of effects. BMJ 1996; 313: 486.

