



รายงานพิเศษ

บทเรียนจาก Tuskegee Syphilis Study

ในฉบับ

- 👉 จากกองบรรณาธิการ หน้า 1
- 👉 Tuskegee Syphilis Study หน้า 1
- 👉 Clinical statistics Critical appraisal and ICH Guildline หน้า 3

จากกองบรรณาธิการ

ฉบับนี้มีเรื่องการวิจัยที่ Tuskegee มาเล่าสู่กันฟัง ซึ่งเป็นกรณีศึกษาที่ได้รับการกล่าวอ้างถึงเสมอๆ ในการอบรมจริยธรรมการวิจัย ต้องขอบคุณ พญ.ธาดา รองคณบดีคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาส่งกรณีศึกษามาลงจดหมายข่าว ทางกองบรรณาธิการจะได้หาบทความที่เป็นกรณีศึกษามาลงอีก

นิมิตร มรกต
บรรณาธิการ

กรณีศึกษา



The Tuskegee Syphilis Study : วิจัยหรือวิธีทำลายล้างเผ่าพันธุ์

พญ.ธาดา สิบหลินวงศ์

หนังสือพิมพ์ NY Times เมื่อวันที่ 9 เม.ย. ค.ศ 1997 ตีพิมพ์คำกล่าว “ขอโทษ” ของประธานาธิบดี บิล คลินตันที่มีต่อชาวอเมริกันผิวดำในเมือง Tuskegee มลรัฐแอละแบมา (Alabama) และส่งผลให้

เรื่องการวิจัยในคนอเมริกันผิวดำผู้ติดเชื้อซิฟิลิส และทิ้งให้ทนทุกข์ทรมานนาน 40 ปี โดยไม่ได้รับการรักษา กลับมาเป็นที่สนใจของคนทั่วโลกอีกครั้ง แต่ก่อนจะเข้าสู่รายละเอียดของงานวิจัยซึ่งเริ่มขึ้นเมื่อปี ค.ศ.1929 อันเป็นช่วงเวลาก่อนสงครามโลกครั้งที่ 1 และทั่วโลกไม่เว้นกระทั่งประเทศสหรัฐอเมริกาต่างประสบกับภาวะเศรษฐกิจถดถอย ชบเซา การทบทวนสภาพแวดล้อมทางความคิด ความรู้ทางวิทยาศาสตร์ และการแพทย์ เจตคติของแพทย์ นักวิจัยที่เกี่ยวข้องจะช่วยให้เราเข้าใจดียิ่งขึ้นว่า การศึกษาดังกล่าวเกิดขึ้นได้อย่างไร และทำไมจึงสามารถดำเนินการต่อเนื่องยาวนานถึง 40 ปี

เหตุนำ : การเหยียดเผ่าพันธุ์และความเห็นทางแพทย์

แม้ประธานาธิบดี อับราฮัม ลินคอล์น จะประกาศให้มีการยกเลิกทาสอย่างสมบูรณ์ตั้งแต่วันที่ 9 เม.ย. ค.ศ. 1865 เมื่อกองทัพรัฐบาลฝ่ายเหนือมีชัยชนะกองกำลังรัฐฝ่ายใต้ 5 วันก่อนที่ทาสจะถูกยิงและถึงแก่อนิจกรรมในวันที่ 15 เม.ย. ค.ศ 1865 แต่จิตสำนึกของคนผิวขาวส่วนใหญ่ โดยเฉพาะผู้ที่อยู่ในกลุ่มรัฐฝ่ายใต้ในต้นศตวรรษที่ 20 ยังคงมีความรู้สึกเกลียดชัง เหยียดยามชาวอเมริกันผิวดำตลอดมา ทั้งแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักมานุษยวิทยาชาวผิวขาว ต่างแสดงหลักฐานทางวิทยาศาสตร์และการแพทย์มาสนับสนุนความเชื่อว่า ชาวอเมริกันผิวดำเป็นสิ่งมีชีวิตที่มีพัฒนาการอยู่ในระดับต่ำสุดของสายวิวัฒนาการตามทฤษฎีของ Charles Darwin มีหลักฐานว่าพัฒนาการของสมองส่วน gray matter ล้าหลังกว่าสมองคนผิวขาว 1,000 ปี และพบความผิดปกติทางร่างกายตั้งแต่กระหม่อมจรดฝ่าเท้า ข้อมูลเหล่านี้ก่อให้เกิดความเชื่อว่า ชาวอเมริกันผิวดำ หรือสมัยนั้นเรียกคนนีโกร เป็นกลุ่มคนที่มีความต้องการทางเพศสูง พฤติกรรมก้าวร้าว การศึกษาหรือเมตตาธรรมใดๆ ไม่อาจขัดเกล่าให้ดีขึ้น ติดโรคร้ายบวกกับมีโรคร้ายที่ติดมาแต่เกิด จึงไม่มียาหรือการรักษาใดๆ จะช่วยให้หายโรคได้ และชาวนีโกรจะต้องสูญสิ้นเผ่าพันธุ์ภายในศตวรรษที่ 20 ด้วยกระบวนการ degenerative evolution ซึ่งเป็นไปตามทฤษฎีของ Charles Darwin นอกจากการได้รับอิสรภาพปลดจากความเป็นทาส ยังทำให้คนนีโกรตกอยู่ในความเลวร้ายจนหมดทางแก้ไข

โครงการ Tuskegee Syphilis Study

ปี ค.ศ. 1929 หน่วยงานสาธารณสุขของรัฐบาลกลางสหรัฐ คือ U.S. Public Health Service (USPHS) ได้รับทุนวิจัยจาก Julius Rosenwald Fund จำนวนหนึ่งเพื่อทำการศึกษาความชุกของโรคซิฟิลิส

ในกรณีนี้อยู่ที่ทางรัฐฝ่ายใต้ โดยมีวัตถุประสงค์จะศึกษาความเป็นไปได้ที่จะให้การรักษาโรคซิฟิลิสแบบ mass treatment หลังจากการสำรวจพื้นที่ 6 เขตพบว่าเขต Macon County เมือง Tuskegee มลรัฐแอละแบมา มีประชากรนิโกรติดเชื้อซิฟิลิสอยู่หนาแน่น จึงได้รับเลือกเป็นเขตการศึกษาวิจัย โครงการวิจัยดังกล่าวไม่มีรูปแบบโครงสร้างวิจัยที่ชัดเจนเพียงต้องการเฝ้าสังเกตชายนิโกรซึ่งติดเชื้อซิฟิลิสระยะ latent จำนวนหนึ่งเป็นเวลา 6 เดือน โดยไม่ให้การรักษาทันที อย่างไรก็ตามมีรายงานจาก Rosenwald study สรุปว่ามีความเป็นไปได้สูงที่จะให้การรักษาแบบ mass treatment

3 ปีต่อมาใน ค.ศ. 1932 Dr. Taliaferro Clark ซึ่งเป็นหัวหน้าของ USPHS Venereal disease division และผู้เขียนรายงาน Rosenwald study ได้นำโครงการดังกล่าวมาทบทวนใหม่ พร้อมทั้งเห็นว่าเขตพื้นที่ Macon County เป็นเขตพื้นที่เหมาะสมที่สุดในการศึกษาธรรมชาติการดำเนินโรคซิฟิลิสในคน เนื่องจากการศึกษาที่เป็นไปตามแบบธรรมชาติ “study in nature” จะสามารถได้อรรถความรู้ใหม่เกี่ยวกับโรคซิฟิลิสในคนซึ่งจะมีคุณค่ามากที่สุด ยากจะมีผู้ใดกระทำเทียบได้ ข้อคิดเห็นของ Dr. Clark ได้รับการสนับสนุนจาก Surgeon General H.S. Cumming และ R.R. Moton ซึ่งเป็น Director of the Tuskegee Institute ดังนั้นจึงมีการรื้อฟื้นโครงการศึกษาขึ้นอีกครั้ง แต่ยังคงไม่มีรูปแบบการวิจัย โครงการวิจัยที่ชัดเจน ข้อมูลทั้งหมดพบได้ในจดหมายโต้ตอบระหว่างบุคคลทั้ง 3 Dr. Clark เริ่มต้นโครงการอีกครั้งในเดือน ก.ย. ปี ค.ศ. 1932 โดยส่ง Dr. Raymond Vonderlehr ไป Macon County เมือง Tuskegee เพื่อคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการซึ่งมีคุณสมบัติและให้ดำเนินการดังนี้

- ชายผิวดำ อายุ 25-60 ปี
- ติดโรคซิฟิลิสระยะแฝง (latent syphilis)
- ให้การตรวจร่างกายอย่างละเอียด และตรวจเลือด
- X-rays
- Spinal tap เป็นการตรวจครั้งสุดท้ายเพื่อหาอุบัติการณ์ของ neurosyphilis

ผู้เข้าร่วมโครงการทุกคน จะต้องมารับการตรวจร่างกายเป็นระยะๆ นาน 6 เดือน โดยไม่ได้กินยาใดๆ ทั้งสิ้น คณะผู้วิจัยคาดว่าโครงการง่ายๆ เช่นนี้ น่าจะเสร็จตามกำหนด และไม่ต้องใช้จ่ายเงินมากนัก แต่การดำเนินงานไม่เป็นดังคาด ค่าประกาศรับสมัครไม่ได้รับความสนใจจากชาวบ้านแถบนั้น ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชาวไร่ ชาวนาฐานะยากจน ขาดการศึกษา อ่านเขียนไม่ได้ แต่เมื่อพิจารณาว่าตนไม่ได้รับสิ่งตอบแทนโดยเฉพาะด้านการรักษาพยาบาล จึงไม่ให้ความสนใจ Dr. Vonderlehr จึงต้องเปลี่ยนวิธีการใหม่ โดยจ้างพยาบาลชาวผิวดำมาร่วมงานกัน และประกาศให้การดูแล รักษาพยาบาลแก่ บุตร ภรรยา ของอาสาสมัครรวมทั้งตัวอาสาสมัครที่เป็นเป้าหมาย ซึ่งเมื่อได้รับการตรวจร่างกายและเจาะเลือดตรวจจะได้รับค่าบอกเพียงว่า เลือดของเขาไม่ดี (bad blood) และต้องมารับการเจาะเลือดออกเป็นระยะๆ ในวันที่มา ชายผิวดำเหล่านี้ได้รับอาหารร้อนและยา เช่น mercurial ointment ที่ไม่มีผลฆ่าเชื้อซิฟิลิสหรือบางรายได้ยา neoarsphenamine ไม่เต็มขนาด เมื่อได้รับการรักษาพยาบาลจึงทำให้ชาวบ้านสนใจมาร่วมโครงการ โดยที่ไม่ได้รับทราบว่าเป็นโครงการวิจัย และตัวพวกเขาเป็นผู้ถูกทดลอง เมื่อถึงขั้นตอนที่จะต้องขอเจาะหลังก็เกิดความยุ่งยาก เนื่องจากการเจาะหลังสร้างความเจ็บปวดแก่ผู้ถูกเจาะและอาการแทรกซ้อนอื่นๆ ดังนั้นทาง USPHS จึงมีจดหมายถึงผู้อยู่ในโครงการเป็นทำนองว่า พวกท่านเป็นผู้ที่ได้รับการตรวจสุขภาพ ดูแลรักษาจากองค์กรของรัฐบาลมาระยะ

หนึ่งแล้ว เนื่องจากพวกท่านมีเลือดไม่ดี และนี่จะเป็นอีกครั้งที่ท่านจะได้รับการตรวจรักษาด้วยวิธีพิเศษและครั้งนี้เป็นโอกาสสุดท้ายของท่านที่จะได้รับการตรวจรักษาพิเศษฟรี

แม้ว่าการคาดการณ์ถึงผลการศึกษาในเรื่องความชุกของโรคซิฟิลิสไม่ตรงกับวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้เดิม อีกทั้งค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น แต่ในปี ค.ศ. 1933 USPHS กลับตัดสินใจขยายเวลาดำเนินการศึกษาต่ออีก 5-10 ปี เพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงซึ่งจะเกิดขึ้นกับผู้ติดเชื้อซิฟิลิสที่ไม่ได้รับการรักษาให้ถึงที่สุดนั่นคือติดตามจนกระทั่งผู้ติดเชื้อเสียชีวิต Surgeon General H.S. Cumming ซึ่งมีอิทธิพลใน USPHS เขียนจดหมายถึง R.H. Moton ผู้อำนวยการ Tuskegee Institute Hospital เพื่อขอความร่วมมือในการผ่าศพ (autopsy) และตัดชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา ทั้งนี้ด้วยต้องการจะศึกษาพยาธิสภาพในอวัยวะต่างๆ ของผู้ตายจากการติดเชื้อซิฟิลิสให้ได้ผลครบสมบูรณ์ที่สุดนั่นเอง ในทางปฏิบัติการขอตรวจศพผู้ตายเป็นเรื่องยากลำบากยิ่งด้วยเหตุผลหลายๆ ประการ เช่น ความกลัวและความเชื่อบางประการ นอกจากนี้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งเสียชีวิตที่บ้านนั้นญาติพี่น้องยอมไม่นำศพมาผ่าที่โรงพยาบาลเป็นแน่ การให้ข้อเสนอรับตัวผู้ป่วยหนักเข้ารับการรักษาฟรีที่โรงพยาบาลก็ไม่ได้ผล เพราะเกรงว่าผู้เข้ารับรักษาฟรีจะต้องถูกผ่าศพและอาจทำให้ผู้คนอพยพหนีจาก Macon County ไปจนหมด USPHS จึงวางแผนดำเนินการหลายๆ อย่างเพื่อให้ประชาชนไว้วางใจและให้ความร่วมมือได้แก่

- แต่งตั้ง Dr. Dibble ผู้อำนวยการ Tuskegee Institute Hospital เข้าไปอยู่ใน USPHS เพื่อให้ประชาชนไว้วางใจว่า Dr. Dibble เป็นเจ้าหน้าที่ของรัฐบาลกลาง
- ชักชวนให้ผู้ป่วยที่เจ็บหนักเข้ารับการรักษาฟรีที่โรงพยาบาล ด้วยข้อเสนอว่าถ้าเสียชีวิต จะให้เงิน US\$ 50 สำหรับเป็นค่าจัดพิธีศพ ปากกว่าข้อเสนอนี้เป็นเครื่องล่อ (inducement) ที่ได้ผล และใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1935 เป็นต้นมา ทั้งนี้เนื่องจากการจัดพิธีศพมีความหมายยิ่งต่อคนผิวดำในชุมชน แต่แน่นอนที่สุดคือทางโรงพยาบาลปกปิดเรื่องผ่าศพตัดชิ้นเนื้อไปตรวจไว้เป็นความลับ
- เป็นที่น่าสังเกตว่า ผู้ติดเชื้อซิฟิลิสชาวเมือง Tuskegee ทำไม่จึงไม่ได้รับการรักษาด้วยยา แม้จะเจ็บหนักเป็นเวลานานหลายสิบปี ทั้งที่มียาเพนนิซิลลิน ซึ่งได้ผลชะงัดในการรักษาซิฟิลิสออกมามีใช้กันแพร่หลาย ทำไม่ไม่มีผู้ป่วยเหล่านี้ไปหาแพทย์ที่อื่นในละแวกใกล้เคียงกันเลยหรืออย่างไร ทำไม่จึงเชื่อฟัง USPHS และเจ้าหน้าที่ Tuskegee Institute Hospital ได้ยาวนานถึง 40 ปี มีข้อสังเกตที่อาจเป็นคำตอบดังนี้
- ผู้อำนวยการโครงการวิจัย Tuskegee Syphilis Study ทำทุกวิถีทางที่จะให้ผู้ป่วยในโครงการไม่ได้รับการรักษา ด้วยการส่งจดหมายพร้อมรายชื่อผู้อยู่ในโครงการไปถึงแพทย์ในละแวกนั้น ไม่ให้ทำการรักษา อ้างเหตุผลว่าผู้ป่วยเรื้อรังเหล่านี้ ไม่มียาใดจะรักษาให้หายได้
- ชาวบ้านที่อยู่ในโครงการนั้นส่วนใหญ่ยากจน อ่านเขียนไม่ได้ จึงขาดโอกาสรับรู้ข้อมูล
- เข้าใจว่าตนได้รับการรักษาฟรีจากหน่วยงานสาธารณสุขของรัฐบาลกลางน่าจะดีอยู่แล้ว
- ไม่เคยรับรู้ว่าเป็นเครื่องมือทดลองในโครงการวิจัย
- ความยากจน ทำให้ไม่อาจแสวงหาการรักษาที่ดีกว่าที่ได้รับทางกลุ่มผู้วิจัย USPHS ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานเป็นระยะๆ เช่น
 - ปี ค.ศ. 1936 รายงานการตรวจสอบพบอาการแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งพบอุบัติการณ์สูงใน latent syphilis ในที่ประชุม American Association Annual Meeting

- ปี ค.ศ. 1946 รายงานถึงอัตราการตายของผู้ป่วย latent syphilis ซึ่งมากกว่าคนปกติ 2 เท่า และ life expectancy สั้นกว่ากลุ่มควบคุม 20%

- ปี ค.ศ. 1955 รายงานว่า 30% ของ latent syphilis เสียชีวิตจากพยาธิสภาพที่เกิดในสมอง หัวใจและหลอดเลือดเมื่อเข้าสู่ซิฟิลิสขั้นรุนแรง

แม้จะมีรายงานถึงพยาธิสภาพร้ายแรงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยชาวอเมริกันผิวดำที่ติดเชื้อ ซิฟิลิสในโครงการวิจัยซึ่งไม่ให้การรักษายา-บาลผู้ป่วยเหล่านี้ในวารสารทางการแพทย์เป็นระยะ แต่ดูเหมือนนักวิทยาศาสตร์ และแพทย์ผู้มุ่งแต่จะศึกษาค้นคว้าวิจัยหาองค์ความรู้ใหม่ทั้งที่อยู่ในประเทศสหรัฐอเมริกา และในประเทศอื่นทั่วโลก กลับไม่มีผู้ใดให้ความสนใจถึงที่มาของการทำวิจัย ไม่ได้สนใจถึงจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ที่เกิดขึ้นในโครงการ Tuskegee syphilis study แม้เมื่อเกิด Nuremberg code ขึ้น และมี ethical code อื่นๆ เกิดขึ้นอีกมากมาย ตั้งแต่สิ้นสุดสงครามโลกครั้งที่ 2 เมื่อปี ค.ศ. 1948 ก็ตาม ที่เป็นดังนี้ อาจเนื่องมาจากปัจจัยหลายประการ

- โครงการวิจัยดังกล่าวดำเนินการมานาน จนคนในวงการวิทยาศาสตร์ ไม่ใส่ใจถึงการได้มาซึ่งองค์ความรู้ มุ่งแต่จะกอบโกยความรู้ และชื่อเสียงในการค้นพบ
- ความเชื่อและเจตคติฝังใจว่า คนผิวดำไม่ตอบสนองต่อการรักษาใดๆ ทั้งสิ้น
- คาดว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวอยู่ในระยะเรื้อรัง หนักเกินกว่าจะเยียวยาได้
- ทุกคนมุ่งประเด็นว่าโครงการวิจัยดังกล่าวเป็นโครงการที่มีคุณค่า สร้างองค์ความรู้ใหม่มากมายครบวงจรทั้งคลินิก และพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อระบบต่างๆ อย่างที่ไม่อาจจะทำ โครงการลักษณะดังกล่าวได้ซ้ำอีก

จุดสิ้นสุดของ Tuskegee Syphilis Study

เดือน ก.ค. ค.ศ. 1972 (พ.ศ. 2515) มีนักข่าวนำเรื่องราวที่เกิดขึ้นในเมือง Tuskegee พิมพ์เผยแพร่ในหนังสือพิมพ์ National Press ข่าวดังกล่าวก่อให้เกิดเสียงวิพากษ์วิจารณ์การทำงานของหน่วยงานสาธารณสุขของรัฐบาลกลางและบุคลากรที่เกี่ยวข้องเกิดขึ้นอย่างรุนแรง ดังนั้น Department of Health, Education and Welfare (HEW) จำต้องตั้งคณะกรรมการ Tuskegee Syphilis Study Ad Hoc Advisory Panel ขึ้นในเดือน ส.ค. ค.ศ. 1972 เพื่อสอบสวนกรณีดังกล่าว โดย คณะกรรมการมีทั้งหมด 9 คน 5 คน เป็นชาวอเมริกันผิวดำ 4 คน เป็นผิวขาวและมุ่งประเด็นสอบสวน 3 ข้อ

1. การทำวิจัยซึ่งเริ่มตั้งแต่ ค.ศ. 1932 นั้น ผู้เข้าร่วมโครงการได้รับ informed consent หรือไม่ งานวิจัยดังกล่าวสมควรเกิดขึ้นหรือไม่
2. ผู้ติดเชื้อที่อยู่ในโครงการสมควรได้รับการรักษาตั้งแต่ ค.ศ. 1950 ด้วยยาเพนิซิลลินหรือไม่ เมื่อทราบฤทธิ์ของยาที่ฆ่าเชื้อซิฟิลิส และสามารถจัดหายาได้
3. โครงการวิจัยดังกล่าวสมควรยุติลงโดยสิ้นเชิงหรือยังในสถานการณ์เมื่อปี ค.ศ. 1972

ผลการสอบสวนซึ่งสรุปไว้ใน HEW Final report มีสั้นๆ เพียงว่าการไม่ให้การรักษาคือผิดศีลธรรม เมื่อมียาเพนิซิลลินเกิดขึ้นแล้วนั้น ถือเป็น major ethical misjudgement เท่านั้น โดยไม่ได้ลงในรายละเอียดในแง่จริยธรรมการวิจัยในคน และไม่ได้เปิดเผยความจริงที่ว่า USPHS ทำการวิจัยด้วยการหลอกลวงและล่อลวงให้มีผู้มาร่วมโครงการด้วยกลเม็ดต่างๆ ซึ่งไม่สมควรจะเกิดขึ้น

ผลกระทบจาก Tuskegee Syphilis Study ต่องานวิจัยในคน

แม้โครงการวิจัย Tuskegee syphilis study จะยุติตั้งแต่ ค.ศ. 1972 หรือกว่า 30 ปีมาแล้ว และประธานาธิบดี บิล คลินตัน จะกล่าวคำขอโทษชาวเมือง Tuskegee เมื่อ ค.ศ. 1997 ก็ตาม ทุกวันนี้ถ้าสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล เช่น PubMed จะยังคงพบงานวิจัยมากมาย ซึ่งออกแบบสอบถาม สัมภาษณ์ ฯลฯ ชาวอเมริกันผิวดำในเมืองต่างๆ มลรัฐต่างๆ ในสหรัฐอเมริกา ถึงความคิดเห็นต่อกรณี Tuskegee syphilis study และเมื่อสอบถามความสมัครใจที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยทดสอบยาโดยเฉพาะยาต้านมะเร็ง ยาต้านไวรัสเอดส์ และโครงการวิจัยทางคลินิกอื่นที่จำเป็นต้องศึกษาในคน ผลการสำรวจจะมีทั้งที่ยังสมัครใจและยินดีเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยทางการแพทย์ ถ้าหากได้รับทราบข้อมูลและวัตถุประสงค์ของการวิจัยชัดเจน อีกทั้งยินดีจะร่วมโครงการถ้าพิจารณาเห็นว่าโครงการวิจัยดังกล่าวจะเป็นประโยชน์ต่อเพื่อนมนุษย์ แต่รายงานหลายฉบับก็ให้ผลลบโดยสิ้นเชิง

อ้างอิง

บทความข้างต้นนี้ ผู้เขียนแปล เรียบเรียงและตัดตอนจากเรื่อง Racism and Research : The case of the Tuskegee Syphilis Study โดย Allan M. Brandt ซึ่งตีพิมพ์ใน Hasting Center Report, December 1978 หน้า 21-29

“Clinical Statistics, Critical Appraisal and ICH Guideline”
ระหว่างวันที่ 2-3 มิถุนายน 2546
ณ ห้องประชุม ทวีตมราศินัน ชั้น M อาคาร อ.ป.ร.
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตติกา กาญจนรัตน์
งานบริหารงานวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วิทยากรในการประชุมครั้งนี้ คือ

1. Dr. Ian Marschner, Director, Asia/Africa/Middle East Biometrics, Pfizer, Sydney
2. Dr. Andrew Martin, Senior Biostatistician, Pfizer, Sydney

จากการเข้าร่วมอบรมฯ 2 วัน ดังกล่าวได้รับความรู้ในหัวข้อต่างๆ ได้แก่

1. ทราบการใช้เทคนิคสถิติในการนำเสนอข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยการทดสอบสมมติฐานและการใช้ประโยชน์จากค่า Confidence Interval ในการพิจารณาถึงผลของความแตกต่างของยาหรือสิ่งทดลองว่ามีขนาดความแตกต่างมากน้อยเพียงใด นำไปสู่การตัดสินใจของผู้วิจัยในการเลือกใช้ยาหรือสิ่งทดลองที่เหมาะสม ทั้งนี้ผลการวิจัยที่สรุปได้นั้นจะได้คุณภาพหรือไม่ ต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ ดังต่อไปนี้ คือ
 - เทคนิคทางสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ (Statistical analysis)
 - ขบวนการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเพื่อใช้ในการศึกษาวิจัย ว่ามีการสุ่มเลือกอย่างมีความลำเอียง (Randomization)
 - คุณภาพของขบวนการบริหารจัดการข้อมูล (Data management)

โดยในขั้นตอนของการวิเคราะห์ข้อมูลได้คำนึงถึงประเภทของตัววัดหลักที่ใช้ในการศึกษา (Outcomes) ว่าเป็นประเภทใด ตัวแปรเชิงคุณภาพ (Response or non response) ตัวแปรเชิงปริมาณแบบ

ต่อเนื่อง (Continuous outcome) หรือตัวแปรที่ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่เกิดเหตุการณ์ (Time until an event occurs) รวมทั้งสิ่งที่ทดลองนั้นว่ามีกี่กลุ่ม ซึ่งแต่ละประเภทของตัวแปรจะมีเทคนิคทางสถิติที่เหมาะสมเฉพาะแต่ละแบบ ทั้งนี้ยังได้ให้ความหมายของค่า p (p value), ค่าระดับนัยสำคัญ (significance level) รวมทั้งการแปลผลที่ได้ว่าควรจะนำไปสู่การสรุปผล เช่นไร

นอกจากนี้ยังมีการนำตัวอย่างของการใช้ประโยชน์จากค่า Confidence interval ในการอธิบายถึงความหมายของการมีนัยสำคัญทางคลินิกเทียบกับการมีนัยสำคัญทางสถิติว่าจะสามารถสรุปผลได้ในทิศทางเดียวกันหรือไม่

2. การพิจารณาถึงรูปแบบการวิจัยและขนาดของตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย (Study Design and Sample Size)

ชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของการมีขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมซึ่งจะทำให้ผลการศึกษาที่ได้มีความแม่นยำ (precision) สามารถนำผลที่ได้ไปใช้อ้างอิงในวงกว้างได้

การคำนวณขนาดตัวอย่างมีองค์ประกอบที่ต้องพิจารณาคือ

1. Size of the Treatment Effect
2. ขนาดของ Type I and Type II error

ซึ่งได้มีการอธิบายความหมายของทั้ง 2 องค์ประกอบ และการนำค่าทั้ง 2 นั้นมาใช้เป็นเกณฑ์ในการหาขนาดตัวอย่างที่เหมาะสม ในที่นี้ผู้บรรยายได้สาธิตการใช้โปรแกรมสำเร็จรูปชื่อว่า nQuery ในการคำนวณหาขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมด้วย

3. Advanced Statistical Topics

กรณีที่มีการวิเคราะห์ผลเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาหรือการรักษาแบบต่าง ๆ ในลักษณะของ

- Subgroup analysis
- Interim monitoring
- Repeated measures

สำหรับกรณี subgroup analysis และ interim analysis ซึ่งเป็นกรณีวิเคราะห์ที่ต้องคำนึงถึงการปรับระดับนัยสำคัญ (adjusted significance level) ก่อนที่จะสรุปผลว่าจะมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ ในส่วนของ Repeated measure นั้น ได้เสนอแนวทางสำหรับการใช้เทคนิคทางสถิติว่าจะวิเคราะห์ในแนวทางใด เช่นใช้ longitudinal statistical methods, short-term effect comparison หรือ Long-term effect comparison ฯลฯ เป็นต้น

นอกจากนี้หากมีการเปรียบเทียบผลการศึกษาจากหลาย ๆ สถาบันสามารถใช้ Systematic reviews และ meta-analysis มาช่วยในการวิเคราะห์และสรุปผล

เนื้อหาต้นของ ICH Guideline และ Statistical Principles ได้กล่าวถึง ICH Guideline ว่าครอบคลุมในด้านคุณภาพ (Quality), ความปลอดภัย (Safety) และความมีประสิทธิภาพ (Efficacy) สำหรับการศึกษาดลองทางคลินิกได้มีการกำหนดข้อบัญญัติไว้ในประเด็น

E8 : General Considerations for Clinical Trials

E9 : Statistical Principles for Clinical Trials

E10 : Choice of Control Group in Clinical Trials

ซึ่งสามารถสรุปเนื้อหาของ ICH Guideline ต่อแนวทางการใช้เทคนิคทางสถิติในการศึกษาทดลองทางคลินิกได้ดังนี้

1. การวางแผนการศึกษาทดลองและการนำเสนอเอกสาร : Planning (pre-specification) and documentation
2. การเลือกใช้วิธีการออกแบบการศึกษาที่ถูกต้องเหมาะสม : Use of appropriate designs and methods
3. การคำนึงถึงและการป้องกันการมีอคติในขั้นตอนต่าง ๆ ของการศึกษาวิจัย : Steps to minimize bias
4. การตระหนักถึงคุณภาพของผลการศึกษา : Step to ensure quality
5. การใช้วิธีการทางสถิติที่เหมาะสมในขั้นตอนการวิเคราะห์และการสรุปผล: Expertise in statistical principles in the planning execution, and reporting of clinical Trials

นอกจากนี้ได้มีการกล่าวถึงความน่าเชื่อถือของผลการศึกษาก็มีการสรุปผลและนำเสนอในวารสารต่าง ๆ ว่ามีมากน้อยเพียงใด ผู้อ่านวารสารสามารถจะนำผลการศึกษาที่ได้ไปประกอบการตัดสินใจได้อย่างสบายใจ หรือไม่โดยได้มีการสร้าง Critical Appraisal Guidelines สำหรับนำไปใช้เป็นแนวทางในการดูความน่าเชื่อถือของผลการศึกษาวิจัยต่าง ๆ ซึ่งเป็นประโยชน์สำหรับผู้อ่านวารสารเป็นอย่างมาก โดยในช่วงท้ายของการอบรมได้มีการฝึกทำ Critical appraisal กับกรณีตัวอย่างที่เลือกมาจากวารสารทางการแพทย์ 2 เรื่อง โดยฝึกทำเป็นกลุ่มย่อย ทำให้ผู้เข้าอบรมได้มีความรู้ความเข้าใจในประเด็นนี้มากขึ้น

ข้อเสนอแนะจากการเข้าร่วมประชุมในครั้งนี้

1. เนื้อหาของการประชุมมีประโยชน์ต่อผู้ทำวิจัยที่จะได้ตระหนักถึงความสำคัญของการใช้วิธีการทางสถิติที่ถูกต้องเหมาะสมกับวัตถุประสงค์การวิจัย รูปแบบการวิจัยและโดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้สถิติที่ถูกต้องจะสอดคล้องกับแนวปฏิบัติของ ICH Guideline ที่ได้กำหนดไว้ในการทำวิจัยในมนุษย์

2. เนื้อหาการประชุม เน้นความเข้าใจในหลักการ (Concept) และการแปลผลมากกว่าการมุ่งให้ความสำคัญในการคำนวณเชิงสถิติ อีกทั้งมีการให้ความสำคัญของสถิติใน ICH Guideline ทำให้ผู้เข้าอบรมที่มีใช้เป็นประจำ เช่น นักวิจัยคลินิก กรรมการพิจารณาจริยธรรม การวิจัยในมนุษย์ มีความรู้ความเข้าใจในเนื้อหาทางสถิติได้ง่ายขึ้น ส่งผลถึงการนำไปประยุกต์ใช้ในการทำงานได้มาก

หากมีการจัดประชุมในลักษณะเช่นนี้อีก ควรส่งเสริมให้บุคลากร เข้าร่วมอบรมซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการทำวิจัยของคณะฯ

ชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กทม.10330

กรุณาส่ง



