


実地疫学調査の進め方② 仮説の検証



2012.5.23
青森県感染症リスクマネジメント作戦講座
吉田 真紀子
亀田総合病院感染管理室
加来 浩器
防衛医科研究センター情報システム研究部門

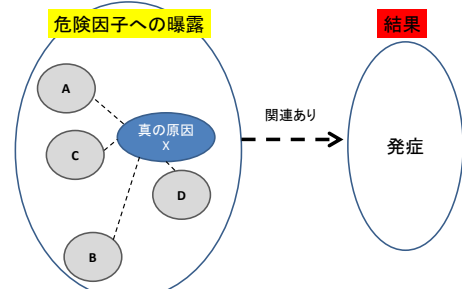
学習目標



- ◆ 疫学研究の基本を知る
- ◆ 疫学研究に必要な用語を知る
- ◆ 症例対照研究の方法と解析を知る
- ◆ コホート研究の方法と解析を知る
- ◆ バイアス、交絡を知る

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 2

解析疫学の流れ



青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 3

曝露とリスク

- **曝露**: 疾病のリスク要因にであったこと。それが病気の原因か否かは問わない。
- **リスク**: リスク要因に曝露されたときに病気を発症する統計学的確率。

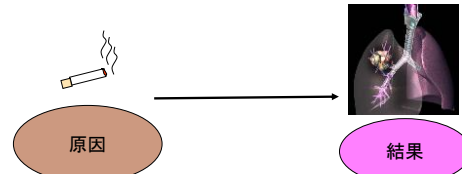
(例) 加熱不十分なステーキを食べたグループの中で数人がEHECを発症した。

リスク = $\frac{\text{問題のステーキを食べた人のうちEHECを発症した人の総数}}{\text{問題のステーキを食べた人の総数}}$


青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 4

解析疫学 (Analytic Epidemiology)

Doll と Hill によるタバコと肺がんの研究



青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 5



仮説 「喫煙が肺がん発生に関連している」

Dr. Doll & Hill によるロンドンでの疫学研究

- 症例対照研究 (1948年 4月 ~ 1952年 2月)
- コホート研究 (1951年10月 ~ 1961年10月)

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 6

研究1 (1948年 4月～ 1952年 2月)

-約4年間の研究
-肺がん患者と非肺がん患者の喫煙状態を比較

• **まず、肺がん患者をどのようにして集めるか？**

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 7

当時のロンドンでは、**肺がん患者**を以下の方法で見つけることが可能だった。

- ① 職場検診の結果
- ② 死亡証明書
- ③ 医師会
- ④ 保険関連書類
- ⑤ がん患者登録
- ⑥ 入院中の肺がん患者

問1. あなたなら、どれを選びますか？

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 8

「ロンドン市内の20の病院に入院中の肺がん患者」を症例にする利点

→診断の正確性

- ・肺がん以外の疾患の紛れ込みがない

→実施の可能性

- ・すぐに症例が見つかる(容易である)
- ・主治医を介することで喫煙状態の調査が正確
- ・さほど経費がかからない

その一方で、欠点も生じてくる。

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 9

「ロンドン市内の20の病院に入院中の肺がん患者」を症例にする欠点

→代表性に乏しい

- ・肺がんのある病期のものだけに限定

- ・経済的に入院可能な患者のみに限定
- ・ロンドン市内の特性に左右される

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 10

研究1 (1948年 4月～ 1952年 2月)

-約4年間の研究
-肺がん患者と非肺がん患者の喫煙状態を比較

• **次に、非肺がん患者をどのようにして集めるか？**

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 11

非肺がん患者を選定するときには、その人が**確実に肺がんでないこと**を確認しなければならず、**喫煙の有無**についてもしっかりと聞き取りをしなければならない。

問2. あなたなら、非肺がん患者をどのように選択するか？

- ① 症例と同性同年齢の親類又は友人
- ② 症例と同性同年齢の近隣の住人
- ③ 症例と同性同年齢で、同じ病院に他の疾患で入院中の者
- ④ 症例と同性同年齢で、住民台帳から無作為に抽出された者

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 12

問3 対照を同じ病院から選択する場合の利点と欠点は？

利点

欠点

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

13

対照を同じ病院から選択した場合に注意する事項

- 病院に入院中の患者が、一般の健康人に比較してもし喫煙率が高ければ、肺がんとの関連性が薄まってしまう。
- すなわち研究の成果として出てきた関連性の強さが過小評価されてくる可能性がある。

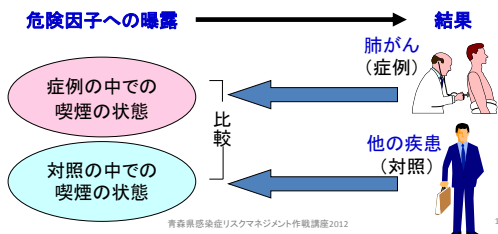
このように対照の選択性による系統的な歪みを**選択バイアス**と言う。

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

14

Doll と Hill は、症例と対照を以下のように決定した。

“**症例**”： ロンドン市内の病院に入院中の肺がん患者
 “**対照**”： 症例と同性同年齢で、他の疾患により同病院に入院中の者を、1症例につき1名を選択



青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

15

約4年間の調査の結果、症例及び対照のそれぞれ1357名の喫煙状態を調べて表1を作成した。

表1 ロンドン市内における肺がん喫煙の関係

		症例	対照
喫煙	+	1,350	1,296
	-	7	61
合計		1,357	1,357

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

16

		症例	対照
喫煙	+	1,350	1,296
	-	7	61

症例と対照におけるそれぞれの喫煙率は？

症例の喫煙率 = $1350 / 1357 = 99.5\%$ 対照の喫煙率 = $1296 / 1357 = 95.5\%$

症例と対照のオッズは？

症例のオッズ = $1350 / 7 = 192.9$ 対照のオッズ = $1296 / 61 = 21.2$

オッズ比は？

オッズ比 = $\frac{\text{症例のオッズ}}{\text{対照のオッズ}} = \frac{1350 / 7}{1296 / 61} = 9.1$

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

17

問4. 得られた結果を説明する

喫煙率：症例 99.5% 対照 95.5%

オッズ：症例 192.9 対照 21.2

オッズ比： 9.1

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

18

問5. 1日あたりの喫煙本数別にオッズ比を求める

オッズ比

1日の喫煙本数	症例	対照
1-14本	565	706
0	7	61

1日の喫煙本数	症例	対照
15-24本	445	408
0	7	61

1日の喫煙本数	症例	対照
25本以上	340	182
0	7	61

解釈:

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 19

得られた結果は信頼できるか

- 喫煙と肺がんは、9倍の関連性があるとの研究結果を得ることができたが、**選択バイアスの他に**
 - ①情報バイアス
 - ②交絡因子

の存在を考察しなければならない。

- ③観察バイアス

- 偶然や調査者の間違いも起こりうる。

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 20

情報バイアス

- 当時の英国では、喫煙は一種の社会的ステータス
- 対照の中に、見栄をはって「喫煙している」と偽って申告した者がいた場合は、……

喫煙	+	症例 1,350	対照 1,296
	-	7	61

偽りのオッズ比 = $\frac{1350 \times 61}{7 \times 1296} = 9$

喫煙	+	症例 1,350	対照 1,000
	-	7	357

真のオッズ比 = $\frac{1350 \times 357}{7 \times 1000} = 69$

→ 過小評価となっている!

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 21

交絡因子

- 当時の英国では、**加齢するほど喫煙率が高い**
- 加齢とともに、肺がんの発生率も高くなる。**

年齢は、喫煙が原因となって結果として肺がんが発生するという方向性を修飾している。

危険因子への曝露 (喫煙) → 結果 (肺がん)

年齢 → 喫煙 (加齢するほど喫煙率が増加する。)

年齢 → 肺がん (加齢とともに、肺がん発生率が増加する。)

交絡因子の作用

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 22

問6. バイアス・交絡因子を考える

設定	判断
①がんによく水の効果の研究のため、がん患者から希望者を集めた	
②飲酒は咽頭がんの原因となっている、という研究結果がでた	
③糖尿病診断後10年以上の人を対象に、診断時の食生活を調査する	
④高齢者の服薬率を調べるため、老人クラブの参加者を対象にした	
⑤新薬の効果を見るときに、「この薬、効果がなければすぐに中止しますので、とりあえずしばらく飲んでみてください」と説明した	
⑥ランチバイキングの食中毒で、コーヒーのオッズ比が高かった	
⑦新薬の効果を見るときに、婦人サークルのメンバーを対照とした	
⑧ある疾患の患者数の調査を行うのに、検診に来た人を対照とした	
⑨高齢者のコーヒー多飲者は心筋梗塞の発症者が多い	
⑩がんの生命予後の調査を行うため、患者を集めやすいがんセンターを対照にした	
⑪食中毒の喫食調査で、疑わしい刺身について、しっかり聞き取りした	

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 23

研究方法2(コホート研究)

-10年間の研究
-肺がんでない者を追跡調査
-喫煙歴の違いによる肺がんの発生状況を比較

危険因子への曝露

調査対象母集団

- 喫煙歴あり (10年)
- 喫煙歴なし (10年)

結果

- 肺がん発生状況
- 肺がん発生状況

「比較」

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012 24

研究方法2(コホート研究)

-調査対象母集団の選定

- 医師仲間に協力を要請
- アンケートにより喫煙状況と健康状態を確認

危険因子への曝露

10年

「比較」

10年

結果

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

アンケート結果

- ・ 医師59,600名中40,637名から回答(回答率68.2%)
- ・ 喫煙歴により3つのコホートに分類
 - 現在喫煙中
 - 過去に喫煙していた
 - 喫煙歴なし

-10年後の各コホートの肺がん発生率を比較

現在喫煙中

10年後

肺がん発生率(%)

○%

問題発生!

- ・肺がんを発症!
- ・観察期間終了前に、行方不明!

過去に喫煙

10年後

肺がん発生率(%)

×%

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

人・年 person・year

研究の途中で脱落した人を含めて、それぞれの観察対象者の観察期間を合計する

観察対象者

Aさん

Bさん

Cさん

Dさん

観察開始

観察終了

観察できた期間

10年

7年

5年

8年

10+7+5+8= 30人・年

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

「人・年 person-year」: 研究の途中で脱落した人を含めて、それぞれの観察対象者の観察期間を合計する

観察対象者

Aさん

Bさん

Cさん

Dさん

観察開始

観察終了

観察できた期間

10年

7年

5年

8年

10+7+5+8= 30人・年

「死亡率 mortality rate」コホート研究で得られた観察「人・年」の合計で発症した人の数を割る

死亡率 $2 \div 30 = 0.067 / \text{人} \cdot \text{年}$

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

まとめ: 相対危険度Relative Risk と 率比 Rate Ratio

危険因子があると何倍その結果因子が起きやすくなるかを表す指標

相対危険度Relative Risk: ある期間の累積発生率
 (例)2001年から10年間の曝露された群の死亡率と曝露されなかった群の死亡率の比

率比 Rate Ratio: ある期間の単位時間あたりの発生率の比
 (例)曝露された群の人・年単位の死亡率と曝露されなかった群の人・年単位の死亡率の比

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

相対危険度Relative Risk と 率比 Rate Ratio

		発症		発症率
		+	-	
曝露の有無	+	a	b	a / (a+b)
	-	c	d	c / (c+d)

相対危険度 = 曝露(+)の発症率 ÷ 曝露(-)の発症率
 $= a / (a+b) \div c / (c+d) = a(c+d) / c(a+b)$

曝露の有無		症例数	ヒト・年リスク	発症率	
		+	a	b	a / b
		-	c	d	c / d

率比 = 曝露(+)の人年単位の発症率 ÷ 曝露(-)の人年単位の発症率
 $= a / b \div c / d = ad / bc$

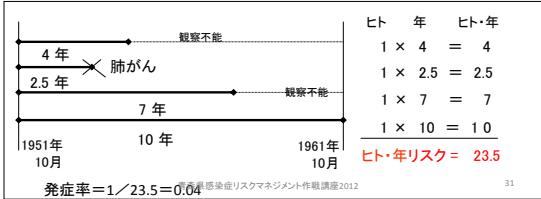
青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

問題発生！

- ・観察期間終了前に、肺がんを発症する人がいる
- ・観察不能者が出て、10年後の発症を確認できない

→ 率比を比較

- ・それぞれのコホートごとの“**人・年リスク**”を計算
- ・それぞれのコホートごとの肺がん**新規患者発生数**を調査
- ・率比 = **肺がん新規患者発生数 / ヒト・年リスク**



各コホートにおける人・年リスクと発症率比

喫煙歴	症例数	ヒト・年リスク	発症率比
現在も喫煙	133	102,600	18.5
過去に喫煙	17	48,941	5.0
喫煙歴なし	3	42,800	—

喫煙歴がないヒトに比して、

現在も喫煙しているヒトは**18.5倍**

過去に喫煙していたヒトは**5.0倍**

肺がんになりやすいことが判明した。

次に、量依存関係を明らかにするために、一日あたりの本数別に率比を計算してみた。

表5 一日あたりの本数と率比

1日当たりの本数	症例数	ヒト・年リスク	率比
1-14	22	38,600	
15-24	54	38,900	
25以上	57	25,100	
喫煙歴なし	3	42,800	—

問7. 率比を計算してください。

タバコをやめてからの年数と率比の関係も調べてみた。

表6 禁煙後からの年数と率比

喫煙状態	症例数	人・年リスク	率比
禁煙後5年以内	5	7,463	
禁煙後5-9年	7	14,286	
禁煙後10-19年	3	16,667	
禁煙後20年以上	2	10,526	
喫煙歴なし	3	42,800	—

問8. 率比を計算してください

このコホート研究により得られた**率比**と以前の症例対照研究で得られた**オッズ比**とを比較した結果、表7のようになった。

表7 一日の喫煙本数ごとにみた率比とオッズ比

1日当たりの喫煙本数	コホート研究 (率比)	症例対照研究 (オッズ比)
1-14	8.1	7.0
15-24	19.8	9.5
25以上	32.4	16.3
全喫煙者	18.5	9.1

問9. 得られた結果を解釈してください

このように、DollとHillは2つの異なる疫学研究を通じて、喫煙と肺がん発生との強い関連を証明した。また、**因果関係を示す6つの要素のうち、4つを証明している**ので、かなりの確度で因果関係があるといえる。

表8 因果関係の証明

	あり	なし
関連性の強さ	○	
他の研究でも一貫した結果	○	
曝露が疾病に先立つ	○	
量依存関係がある	○	
効果の特異性		○
生物学的な検証		○

Hillの因果関係の9つの基準

- 時間的關係: temporal relationship
 - 原因と考えられる要因は、疾病の発生の前に曝露されている
- 強固性: strength
 - 適切な統計的なテストでの関連性の強さが大きいこと
- 量依存關係: dose response relationship
 - 曝露量が多ければ、発生率が高くなること
- 一貫性: consistency
 - 他の研究方法や異なる設定での研究でも、一貫して同様の結果が得られること
- 妥当性: plausibility
 - 現在の病理学・生物学の知識に矛盾していない
- 代替説明の考察: consideration of alternative explanation
 - これまでに判明している原因論とよく一致していること
- 実験: experiment
 - 適切な実験によって、予防できたり改善できたりすることを確認できる
- 特異性: specificity
 - 単一の推定要因が特定の結果を導くこと。要因と結果が1:1であれば特異性が高い
- 整合性: coherence
 - 要因と結果の關係が、現在の理論と知識と矛盾していないこと

37

そして、50年後

- 1951年から始まったコホート研究は、その後、10年、20年、30年、40年、50年と、全て論文にまとめられた。
- 2004年、50年のコホート研究の結果がBritish Medical Journalに掲載された。
- 喫煙者は10歳若く死亡する。
- 60歳、50歳、40歳、30歳で禁煙した人は、それぞれ3年、6年、9年、10年、寿命が延びることが期待できる。

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

38

参考文献

- 「感染症疫学」ヨハン・ギセック(昭和堂)
- DOLL R, HILL AB. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. Br Med J. 1952 Dec 13;2(4797):1271-86.
- DOLL R, HILL AB. MORTALITY IN RELATION TO SMOKING: TEN YEARS' OBSERVATIONS OF BRITISH DOCTORS. Br Med J. 1964 May 30;1(5395):1399-410.
- DOLL R, HILL AB. MORTALITY IN RELATION TO SMOKING: TEN YEARS' OBSERVATIONS OF BRITISH DOCTORS. Br Med J. 1964 Jun 6;1(5396):1460-7 CONCL.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004 Jun 26;328(7455):1519. Epub 2004 Jun 22.

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

39

当時のロンドンでは、**肺がん患者**を以下の方法で見つけることが可能だった。

- ① 職場検診の結果
- ② 死亡証明書
- ③ 医師会
- ④ 保険関連書類
- ⑤ がん患者登録
- ⑥ 入院中の肺がん患者

答1. あなたなら、どれを選びますか？

2人は、医師仲間に協力を求めて、「ロンドン市内の20の病院に入院中の肺がん患者」を「症例」とした。

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

40

答3 対照を同じ病院から選択する場合の利点と欠点は？

利点

- 症例と同じ地域から入院してくる
- 症例と経済状況が似通っている
- 症例と生活環境が似通っている

欠点

- 喫煙・飲酒者が多く含まれるかもしれない

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

41

答4. 得られた結果を説明する

喫煙率: 症例 99.5% 対照 95.5%

オッズ: 症例 192.9 対照 21.2

オッズ比: 9.1

- 喫煙率は似通っている
- 喫煙率はどちらも高い
- 肺がんのリスクは、喫煙者は喫煙しない人に比べて9倍高い

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

42

答5. 1日あたりの喫煙本数別にオッズ比を求める

1日の喫煙本数	症例	対照	オッズ比
1-14本	565	706	$\frac{565 \times 61}{7 \times 706} = 7.0$
0	7	61	
15-24本	445	408	$\frac{445 \times 61}{7 \times 408} = 9.5$
0	7	61	
25本以上	340	182	$\frac{340 \times 61}{7 \times 182} = 16.3$
0	7	61	

解釈: たばこの本数が多いと肺がんのリスクは高くなる

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

43

答6. バイアス・交絡因子を考える

設定	判断
①がんによく水の効果の研究のため、がん患者から希望者を集めた	選択バイアス
②飲酒は咽頭がんの原因となっている、という研究結果がでた	交絡バイアス
③糖尿病診断後10年以上の人を対象に、診断時の食生活を調査する	情報バイアス
④高齢者の服薬率を調べるため、老人クラブの参加者を対象にした	選択バイアス
⑤新薬の効果を見るときに、「この薬、効果がなければすぐに中止しますので、とりあえずしばらく飲んでみてください」と説明した	情報バイアス
⑥ランチバイキングの食中毒で、コーヒーのオッズ比が高かった	交絡バイアス
⑦新薬の効果を見るときに、婦人サークルのメンバーを対照とした	選択バイアス
⑧ある疾患の患者数の調査を行うのに、検診に来た人を対象とした	選択バイアス
⑨高齢者のコーヒー多飲者は心筋梗塞の発症者が多い	交絡バイアス
⑩がんの生命予後の調査を行うため、患者を集めやすいがんセンターを対照にした	選択バイアス
⑪食中毒の喫食調査で、疑わしい刺身について、しっかり聞き取りした	観察バイアス

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

44

次に、量依存関係を明らかにするために、一日あたりの本数別に率比を計算してみた。

表5 一日あたりの本数と率比

1日当たりの本数	症例数	ヒト・年リスク	率比
1-14	22	38,600	8.1
15-24	54	38,900	19.8
25以上	57	25,100	32.4
喫煙歴なし	3	42,800	—

答7. 率比を計算してください。

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

45

タバコをやめてからの年数と率比の関係も調べてみた。

表6 禁煙後からの年数と率比

喫煙状態	症例数	人・年リスク	率比
禁煙後5年以内	5	7,463	9.6
禁煙後5-9年	7	14,286	7.0
禁煙後10-19年	3	16,667	2.5
禁煙後20年以上	2	10,526	2.7
喫煙歴なし	3	42,800	—

答8. 率比を計算してください

青森県感染症リスクマネジメント作戦講座2012

46