

疫学研究と実践

序論

公共健康医学（公衆衛生学）は実学である。

実学とは世の中*の役に立つことを目的とする科学のことをいう。

世の中*の役に立たないものは意味がないとする立場の科学である。

どうすれば、世の中*の役に立つのか？

* 世の中全体。病人だけを扱うのではない。

社会環境・人間行動と健康・疾患との関連を正しく調べ、
正しく活用するためには、『疫学』の知識が必須

この講義のゴール

- 疫学研究、社会医療調査などのデータを正しく解釈し、説明できる
（「介入研究だけ」とか、偏った知識や能力にならないように）
- 疫学研究の論文を正しく読める
（正しいものを選べる、正しく読める  正しく書ける）
- 社会を対象とした疫学研究・疫学調査を計画し、実行できる
（現実に即した計画を立て、実行できる）

疫学の「計算方法」ではなく、
「考え方」と「実践力」を学んでほしい。

疫学研究の目的

疫学研究の目的は、

「それは人（集団）で起こるか」

「それは現実的に意味があるか」

この2つの疑問に答えることに集約される。

お詫びとお断り

専門が「栄養疫学」のため、主に栄養を題材として講義を進めます。栄養の健康影響は極めて公衆衛生的であるため、好材料です。

興味がある分野に置き換えて聞いてください。
レポートは自分の好きな分野を対象とします。

疫学では原因と結果を並べて考えます。医療系の学部・学科では、主に結果を学ぶため、原因のほうに属する栄養を主な題材にした疫学に接することで、バランスのとれた疫学の知識が身に着くと思います。逆も真です。

Why did this patient get this disease at this time?

What is the diagnosis, and what is the treatment?



Why did this happen?



Research into diabetes looks for genetic, nutritional and metabolic reasons to explain why some people get diabetes and others do not.

#648. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 32-8.

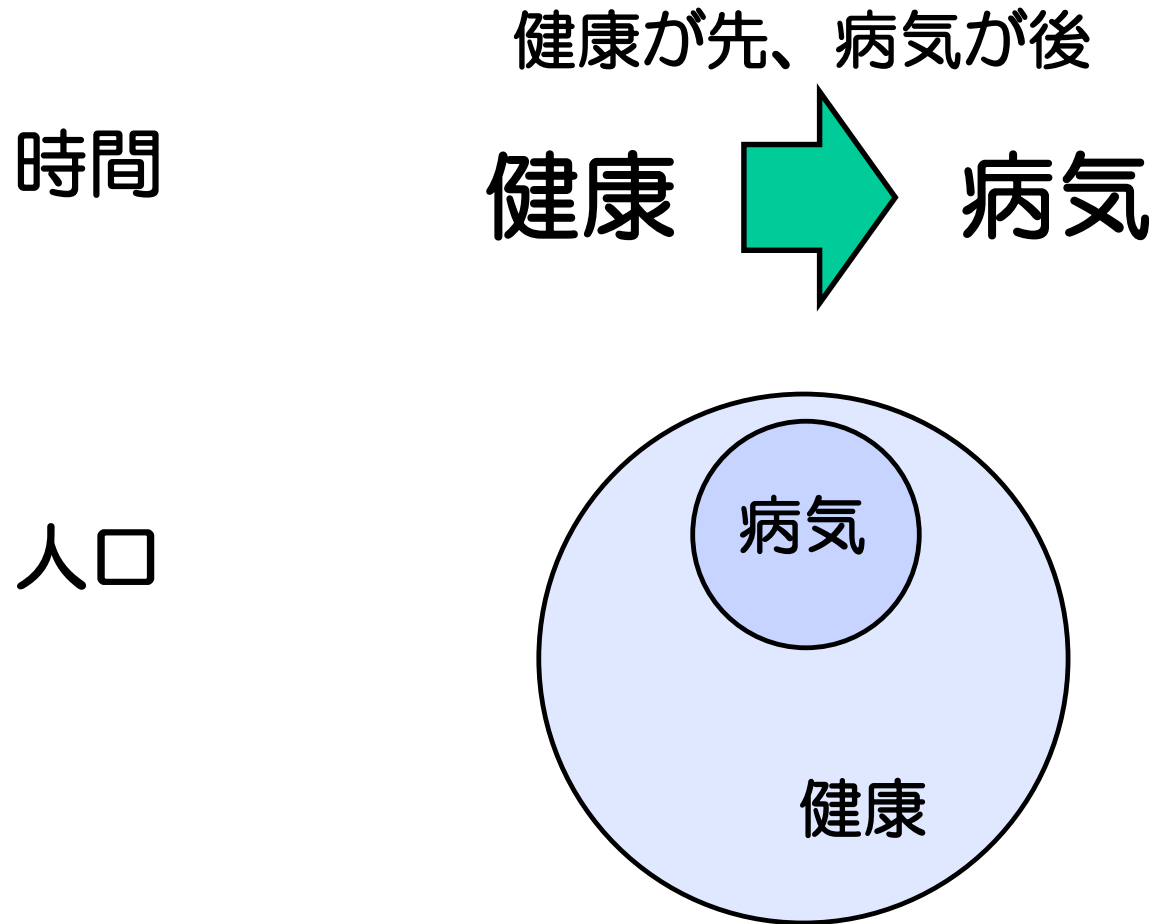
Rose's Strategy of Preventive Medicine, Oxford University Press

予防医学のストラテジー ジェフリー ローズ, 〔ほか〕 訳：水嶋春朔：(株) 医学書院

公共健康医学専攻

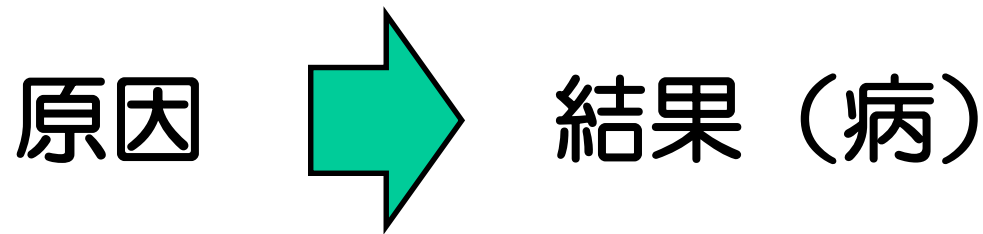
(school of public health) の文字をよく見よう。

「健康」はあるが「病」も「床」もない。



Research into diabetes looks for genetic, nutritional and metabolic reasons to explain **why some people get diabetes and others do not.**

#648. Rose G. Int J Epidemiol 1985; 14: 32-8.



原因と結果を等しいバランスで学習したい。
もっと原因を知らなくてはいけない。

原因と結果

両者の関連を検討する：結果はデータの質の低い方にひきづられる。

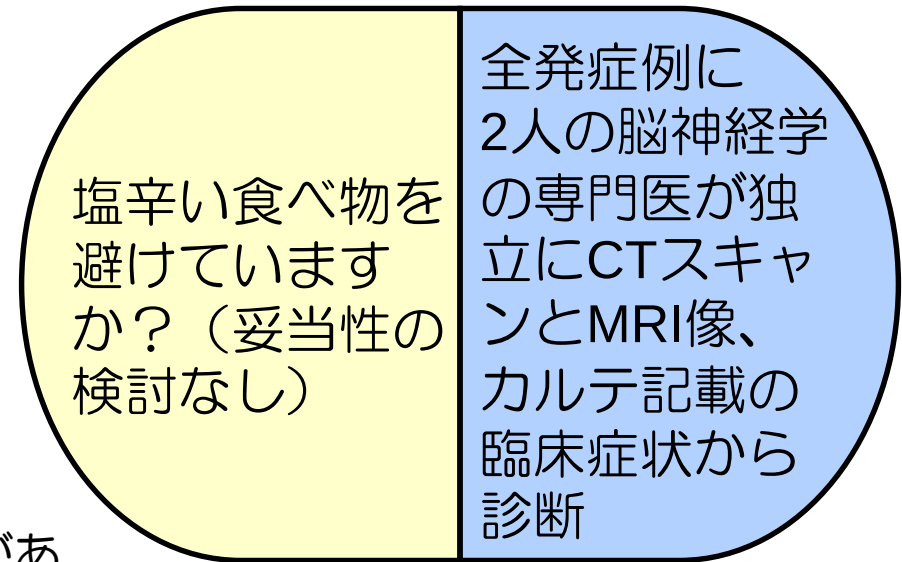
原因(X)のデータの質	結果(Y)のデータの質	関連（相関など）
低い	低い	なし*
低い	高い	なし*
高い	低い	なし*
高い	高い	真の関連

*しばしば、本当は関連がないのに、関連があるように見えることがあるので要注意。

塩辛い食べ物と脳卒中 （コホート研究）

塩辛い
食べ物

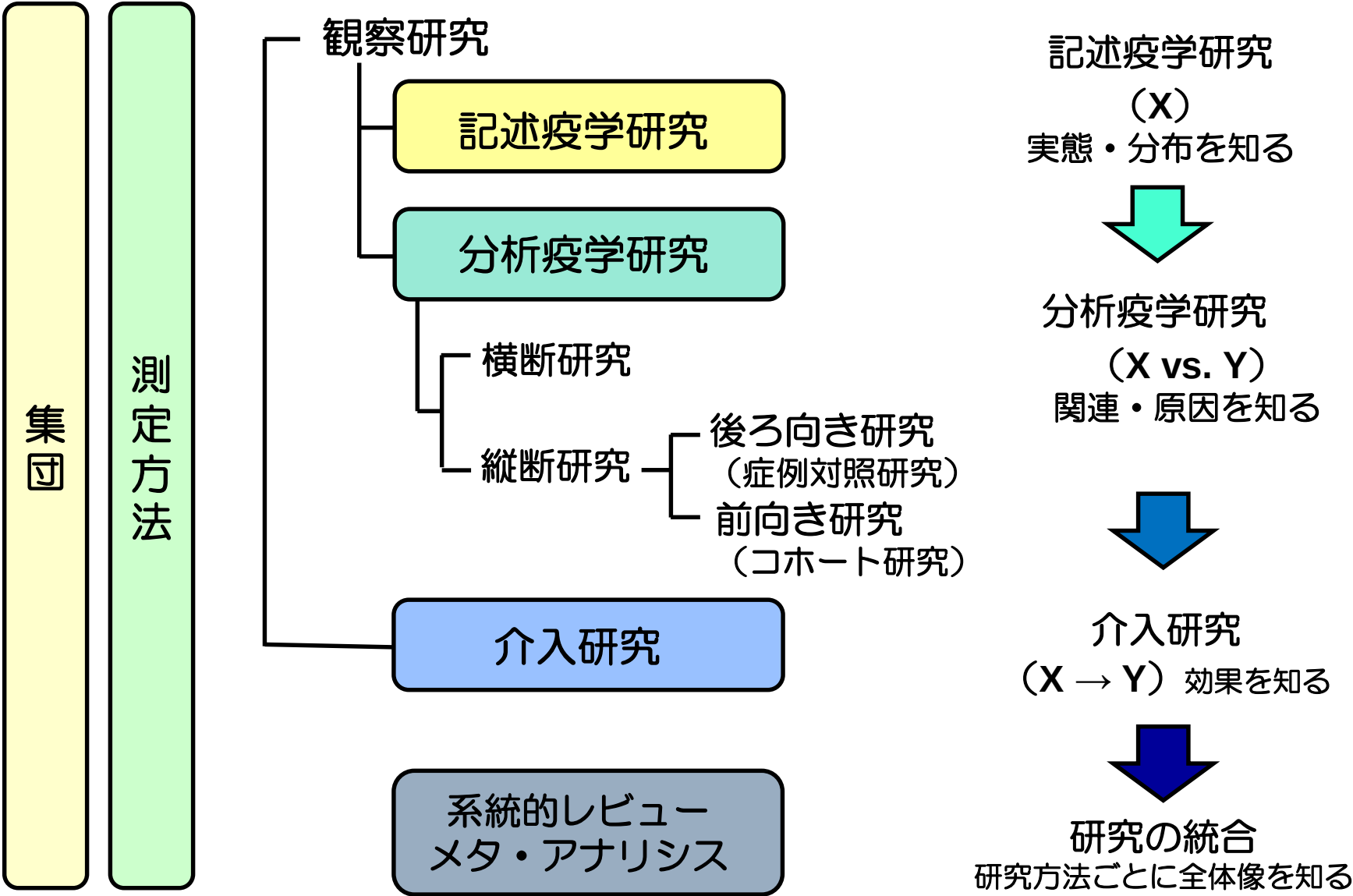
脳卒中の
発症



よく見る失敗例：結果の研究者が原因の測定方法を決める。

研究方法の種類

目的



疫学研究は社会を動かす。
疫学研究は社会を導く。

(例)

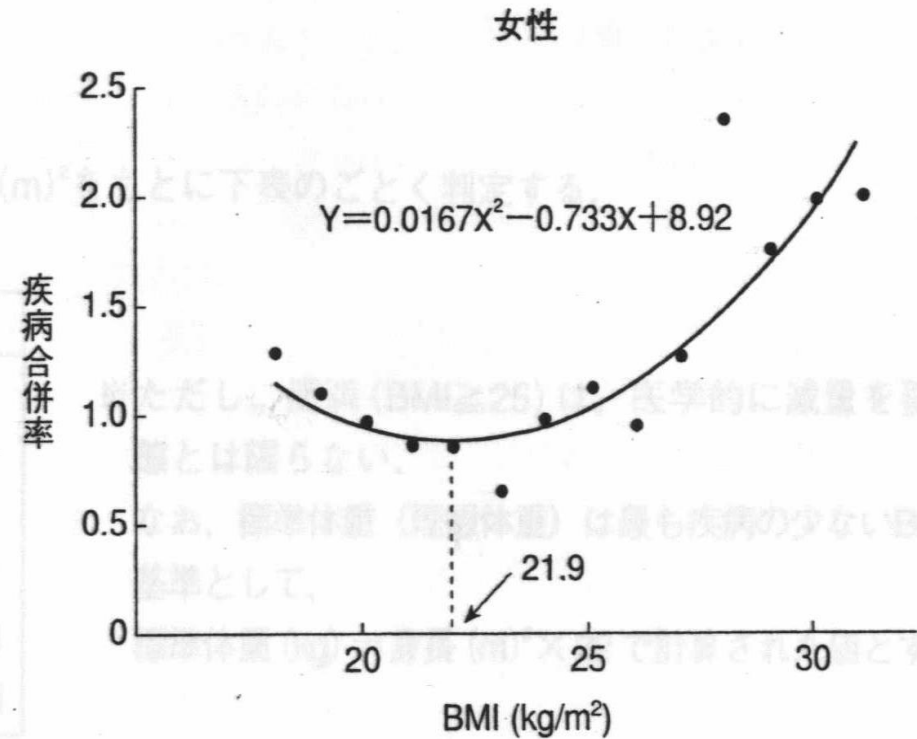
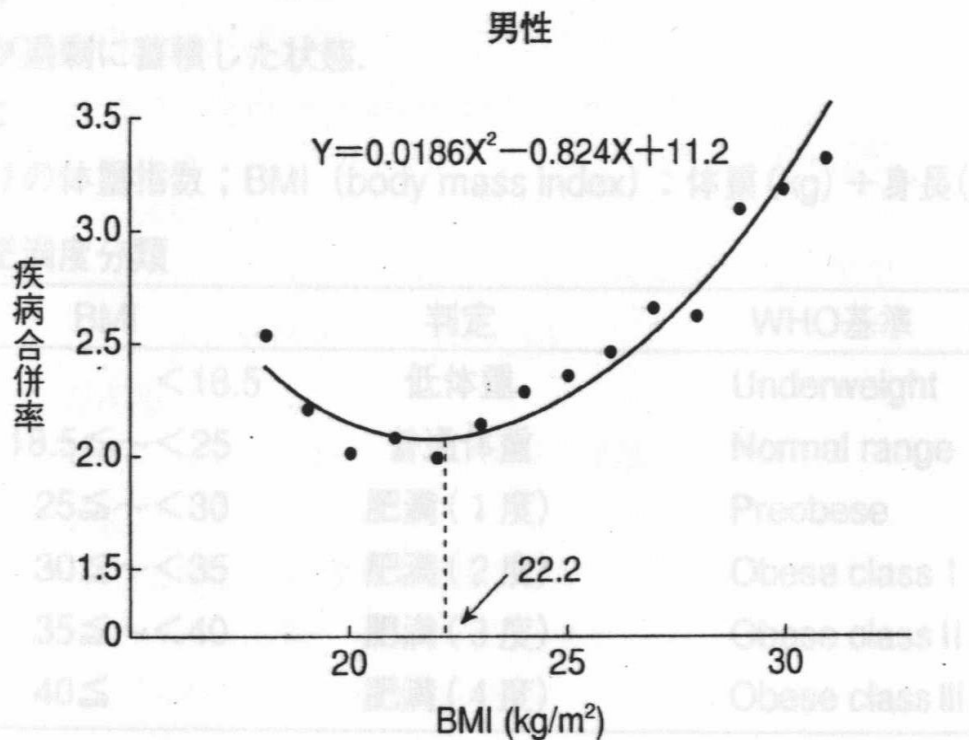
理想のBMIは？
(成人)

$$\text{BMI} [\text{kg}/\text{m}^2] = \text{BW}[\text{kg}] / \text{BH}[\text{m}]^2$$

BMI: body mass index, BW: body weight, BH: body height.

「理想のBMI=22」を決定づけた論文

#2318. Tokunaga K, et al. Ideal body weight estimated from the body mass index with the lowest morbidity. Int J Obes 1991; 15: 1-5.



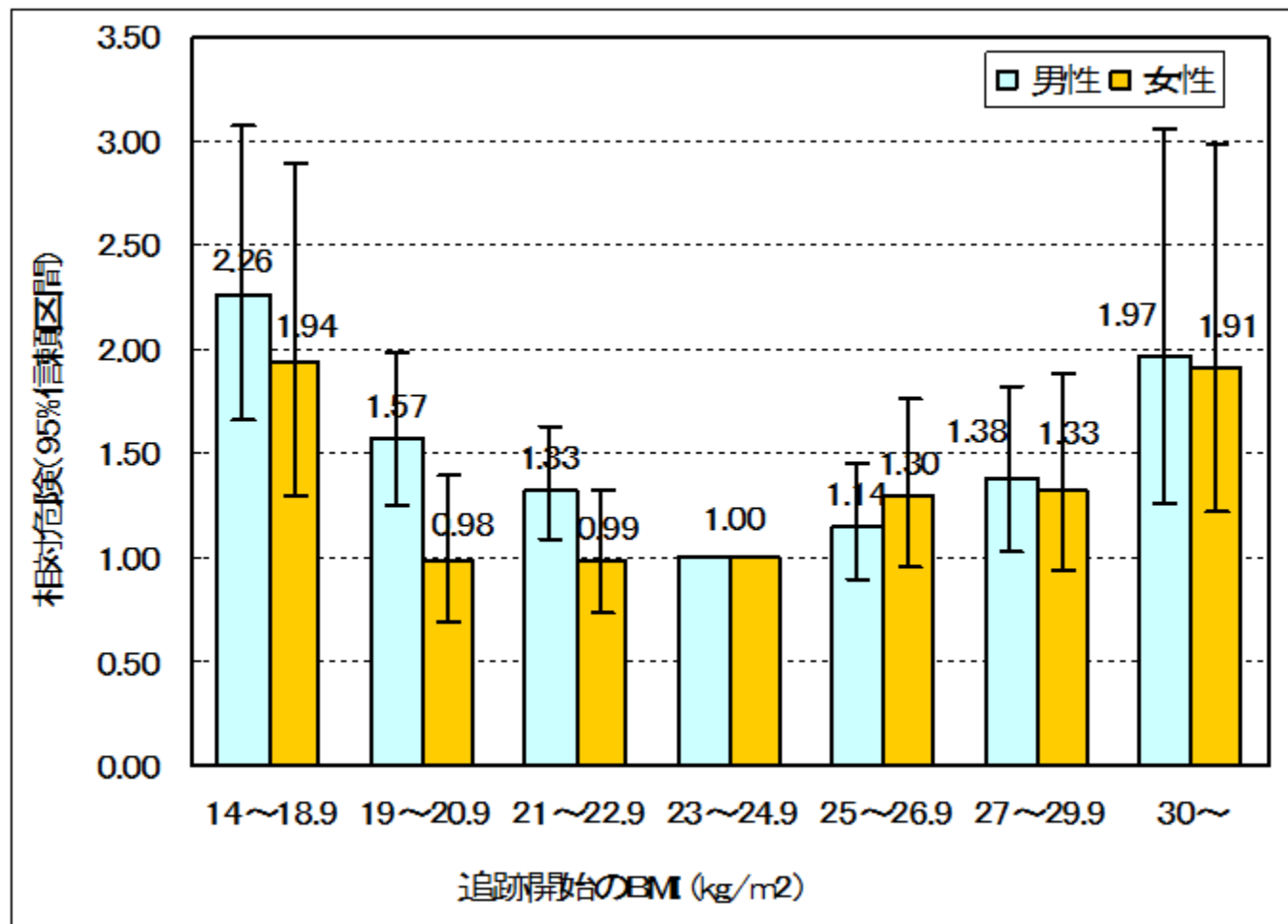
男女別BMIと疾病合併率の関係

松澤佑次, 他. 肥満研究 2000; 6: 18-28から引用

From the abstract:

We investigated an ideal body mass index with respect to morbidity in 4565 Japanese men and women aged 30-59 years. Ten medical problems served as indices of morbidity: lung disease, heart disease, upper gastrointestinal disease, hypertension, renal disease, liver disease, hyperlipidemia, hyperuricemia, diabetes mellitus and anemia.

BMIと総死亡率の関連（コホート研究）

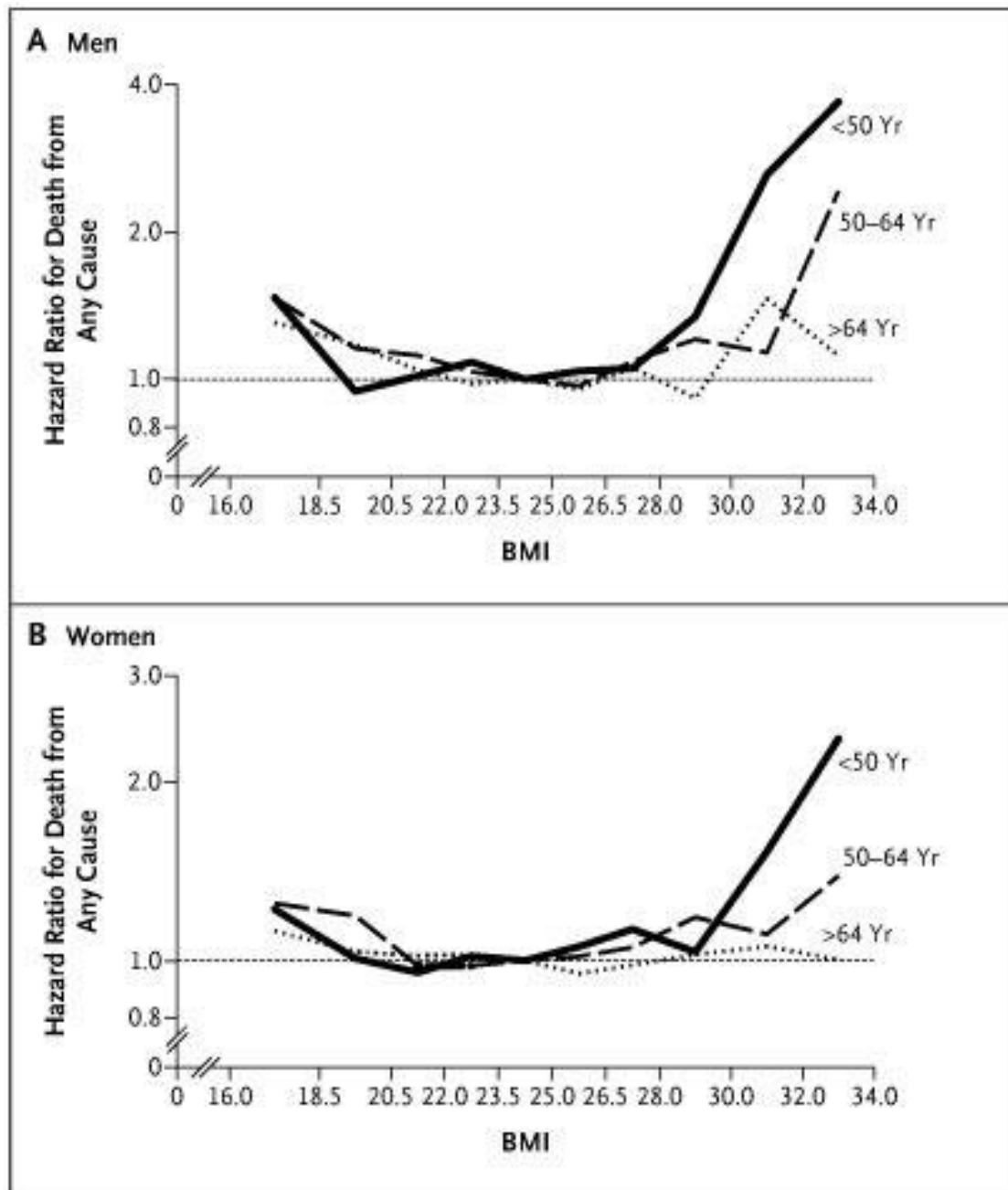


BMIが23~24.9の群に比した相対危険（95%信頼区間）

日本人男女（19500、21315人）を10年間追跡した結果

地域、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、教育歴、運動習慣、20歳以後の体重変化の影響を調整

#4917. Tsugane, et al. Int J Obes 2002;26:529-37



もっとも死亡率が低い
BMIは年齢によって異なる。

韓国人男女（30-95歳、平均BMIは23.2）を
1,213,829人を12年間追跡。

82372例の死亡、
29123例の癌死亡、
16426例の循環器疾患死亡、
3362例の呼吸器疾患死亡が
観察された。

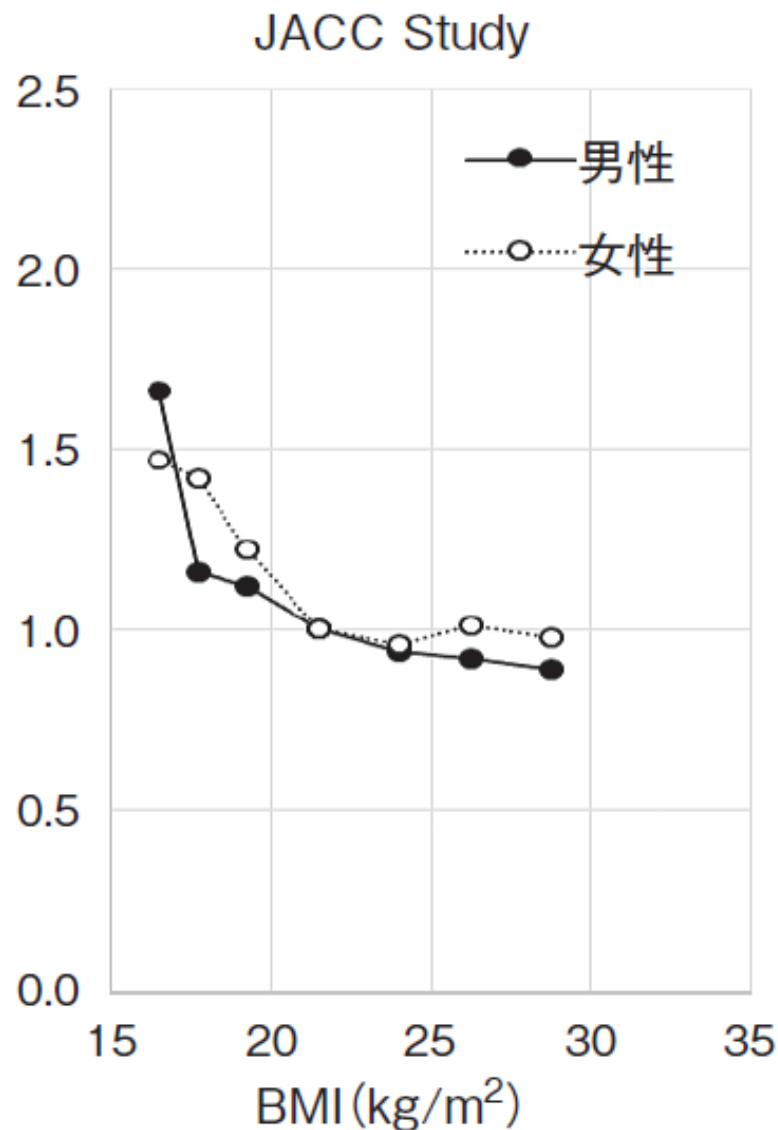
#11121. Jee, et al. N Engl J Med
2006; 355: 779-87.

コホート研究における追跡開始時のBMIとその後の死亡率との関連

追跡開始時年齢＝65～79歳

日本人の食事摂取基準（2015年版）より抜粋
#16674. Tamakoshi A, et al. Obesity 2010; 18: 362-9.

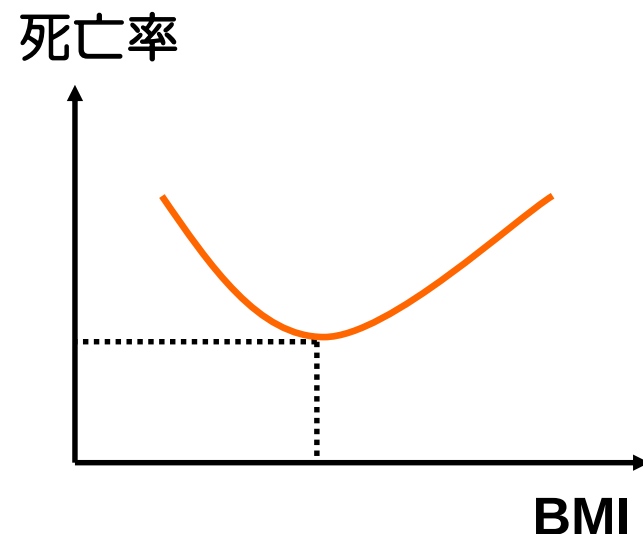
JACC Study : BMI = 20.0～22.9 kg/m² の群に比較したハザード比。追跡開始時年齢＝65～79 歳、平均追跡年数＝11.2 年、対象者数（解析者数）＝男性 11,230 人、女性 15,517 人、死亡者数（解析者数）＝男性 5,292 人、女性 3,964 人、調整済み変数＝喫煙、飲酒、身体活動、睡眠時間、ストレス、教育歴、婚姻状態、緑色野菜摂取、脳卒中の既往、心筋梗塞の既往、がんの既往。



もっとも死亡率が低いBMIを探す（日本）

男性32060人、女性61916人の10年間の生死を確認した結果（茨城県）

追跡開始年齢	男性	女性
40～49歳	23.6	21.6
50～59歳	23.4	21.6
60～69歳	25.1	22.8
70～79歳	25.5	24.1



年齢、飲酒、喫煙の影響は調整済み。

#12560. Matsuo, et al. Obesity 2008; 16: 2348-55.

もっとも生存率が高いBMIは、年齢とともに上昇していく。

高齢者のBMIはやや高めがよい...みたい。

でも、大切なことは他にもいっぱいあるはず。

年齢（歳）	観察疫学研究において報告された総死亡率が最も低かったBMIの範囲	目標とするBMI
18～49	18.5～24.9	18.5～24.9
50～69	20.0～24.9	20.0～24.9
70以上	22.5～27.4	21.5～24.9

なぜ、70歳以上は観察値と目標とする値が異なるのか？

- 日本人の体位は全体としてはやせに偏っている。運動習慣の低下などによって体重を増やすのは好ましくない。
- 肥満が重症化に関連する疾患に罹患している人が多いから。死には至らなくても病態管理が困難になる（生活の質も下がる）。
- 観察疫学研究では、因果の逆転（病気があるからやせてしまった）の可能性を完全には否定できない。

BMIと主要死因別死亡率

日本人の食事摂取基準（2015年版）より抜粋
#17866. Sasazuki S, et al. J Epidemiol 2011; 21: 417-30.

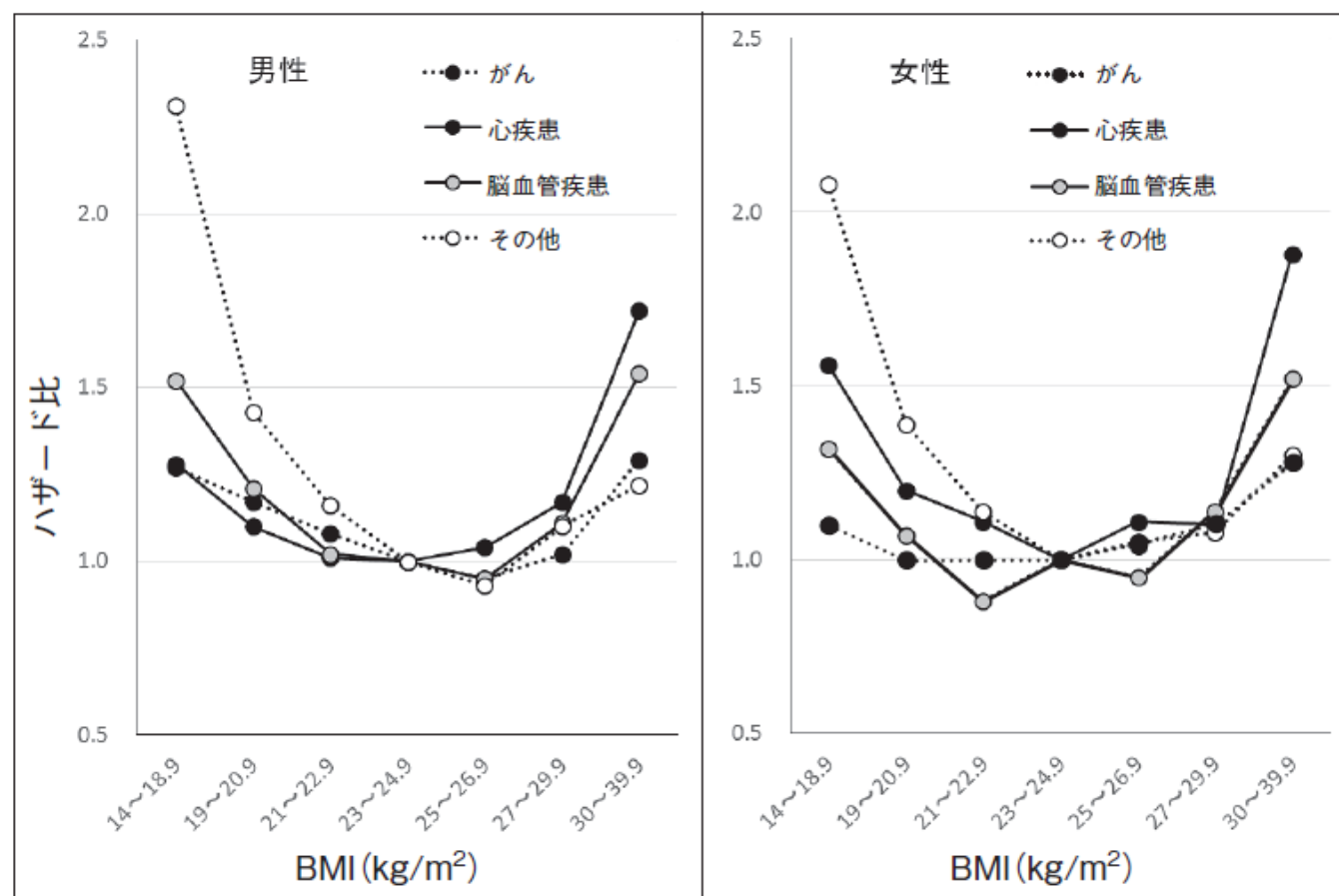
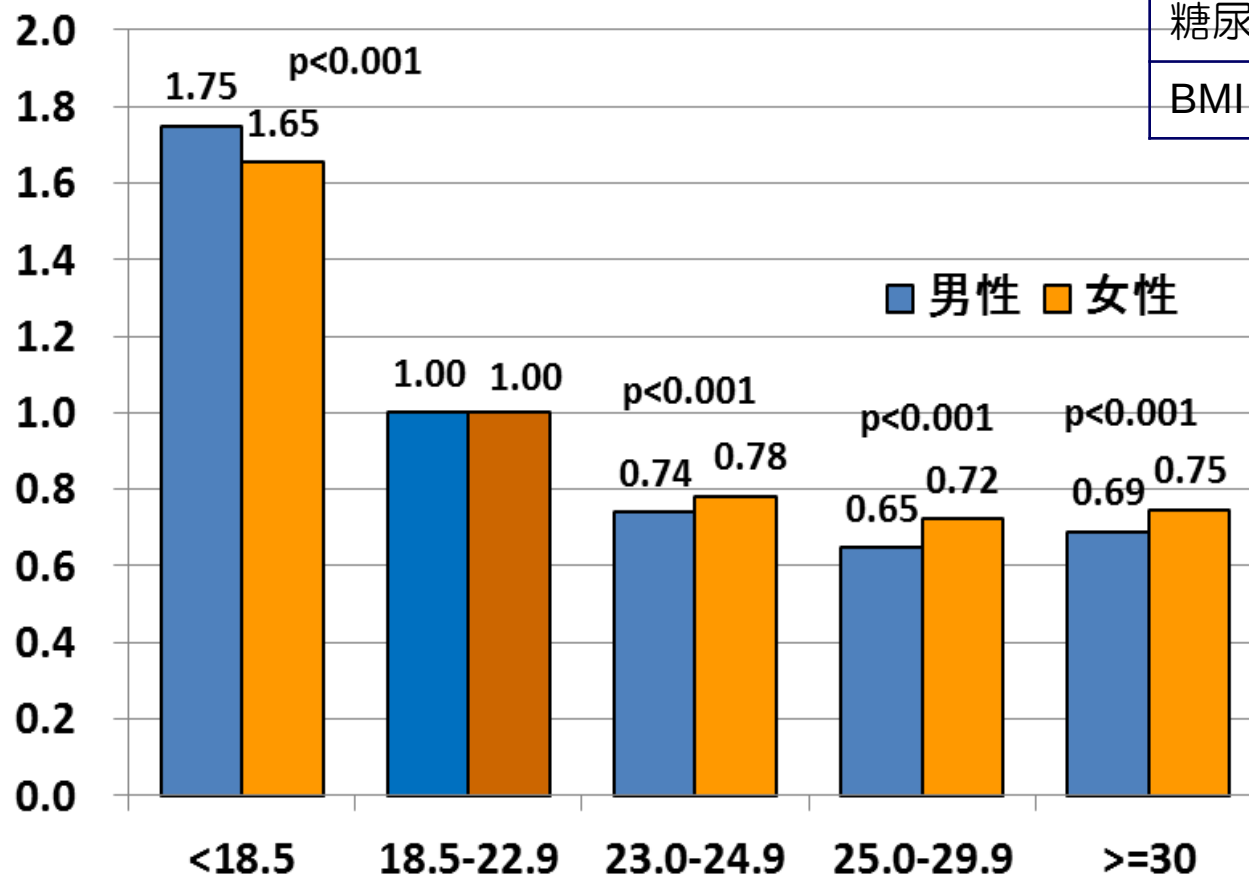


図7 主要死因別にみた BMI (kg/m²) と死亡率の関連：BMI が 23.0～24.9 の群に比したハザード比：我が国における 7 つのコホート研究のプール解析⁴⁶⁾

BMI = 23.0～24.9 kg/m² の群に比較したハザード比。追跡開始時年齢 = 40～103 歳、平均追跡年数 = 12.5 年、対象者数（解析者数） = 男性 162,092 人、女性 191,330 人、死亡者数（解析者数） = 男性 25,944 人、女性 16,036 人、調整済み変数 = 年齢、喫煙、飲酒、高血圧歴、余暇活動又は身体活動、その他（それぞれのコホート研究によって異なる）。備考 = 追跡開始後 5 年未満における死亡を除外した解析。

糖尿病患者にとって予後のよいBMI

	男性	女性
n	41001	48055
年齢（歳）	65.1	67.5
糖尿病歴（年）	8.7	9.5
BMI（kg/m ² ）	23.8	24.0

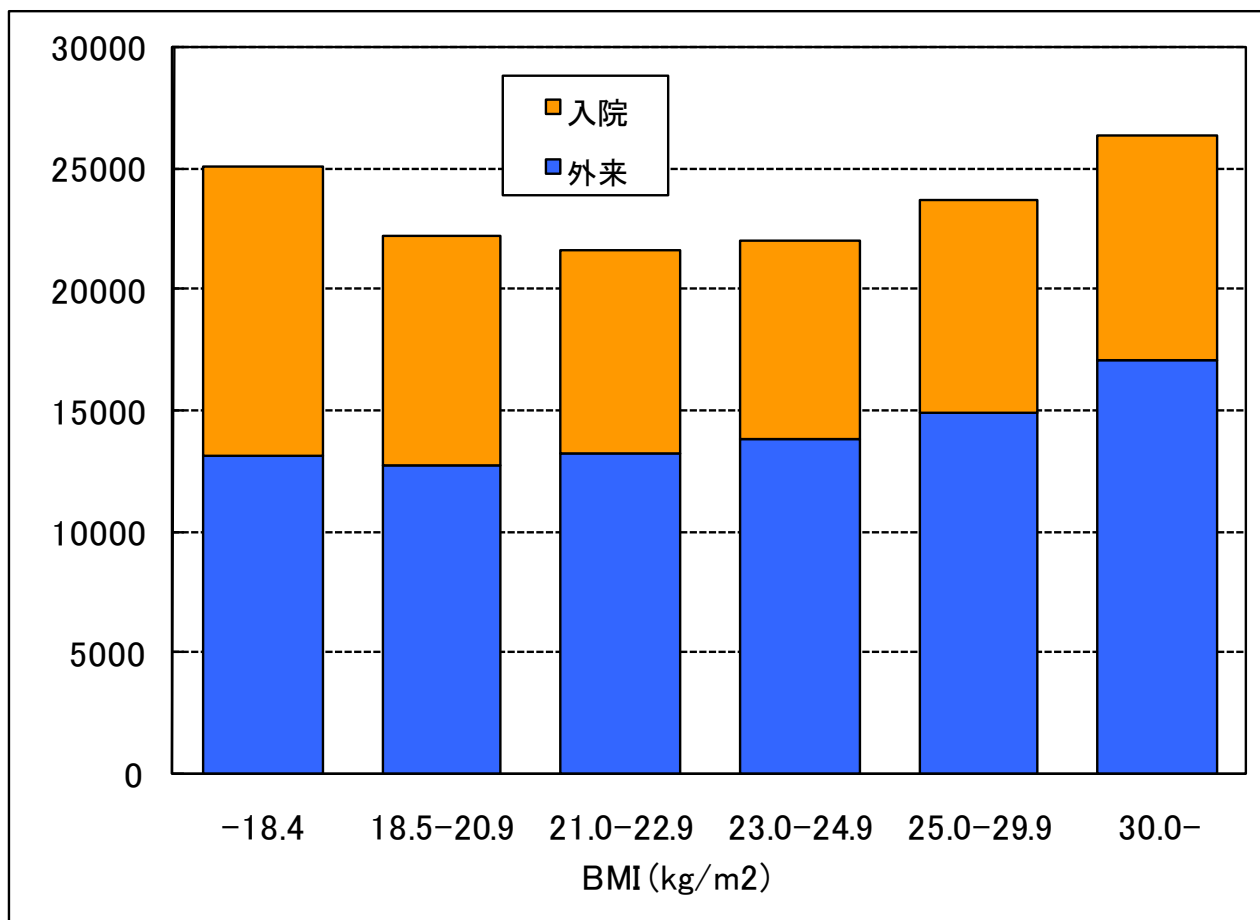


台湾の
糖尿病患者コホート
追跡：12年間

#15115. Tseng CH. Atherosclerosis 2012; 226: 186-92.

糖尿病患者も総死亡率からみれば肥満よりもむしろやせが怖い。

医療費の支出とBMI



日本人中高年（40～79歳）における肥満度（BMI）と医療費（円/年）との関連：およそ4万人を1年間追跡した結果

#7063. Kuriyama S, et al. Int J Obes 2002; 26: 1069-74.

疫学研究は社会を惑わす...こともありうる。

解析方法を読む

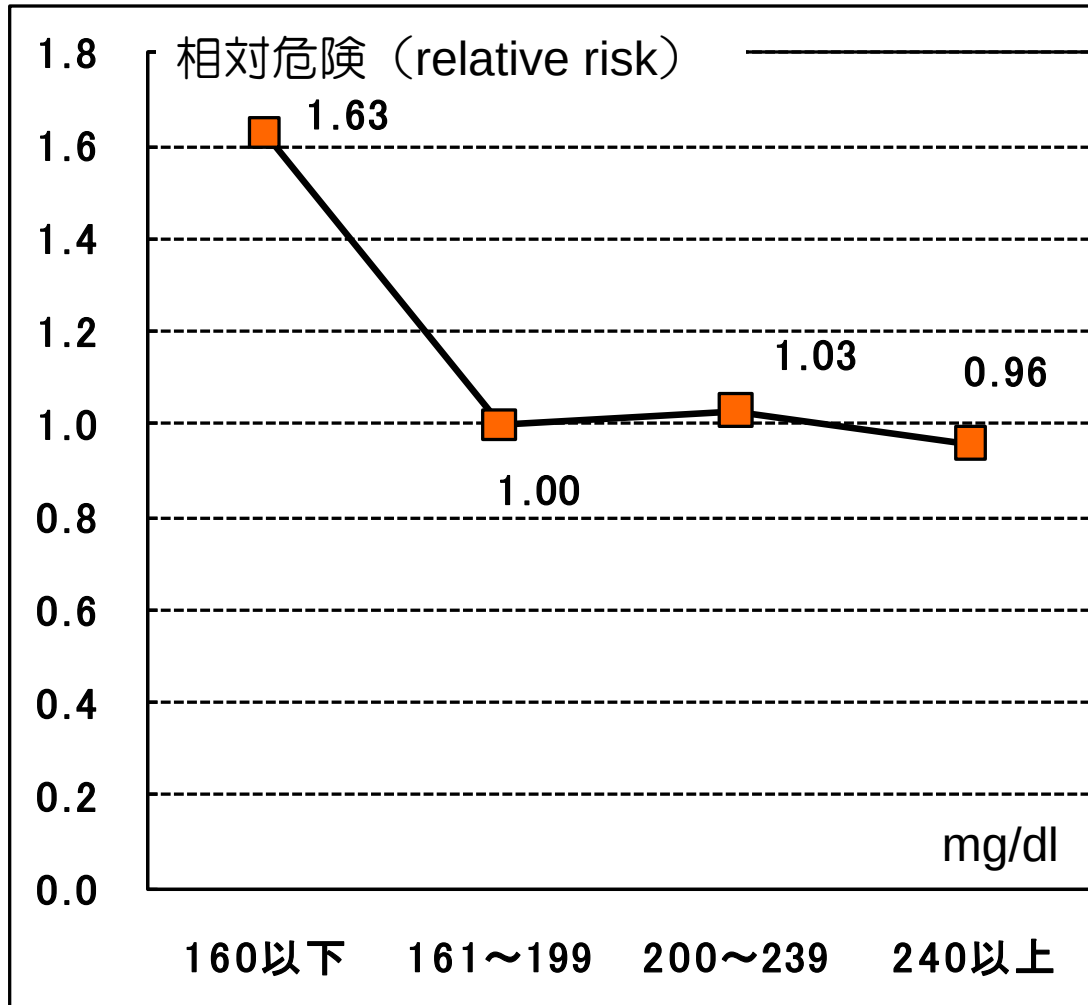
Statistical analysis

科学的かつ批判的に読む。

暖かい目で現実を想像しながら読む。

コレステロールは高いほうが長生きか？

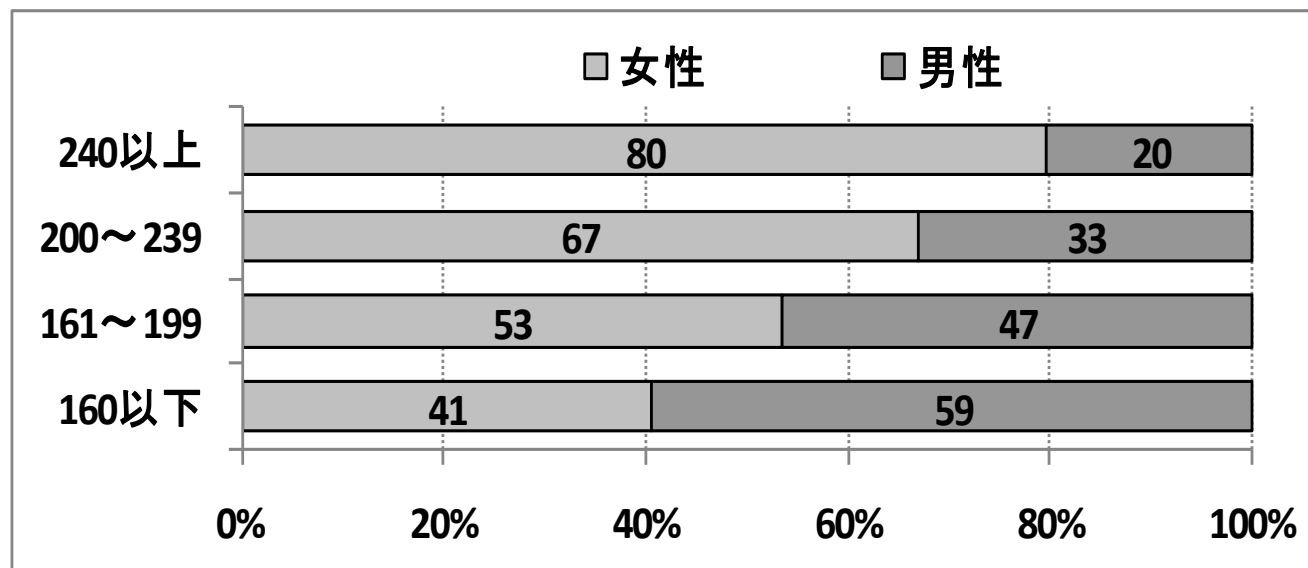
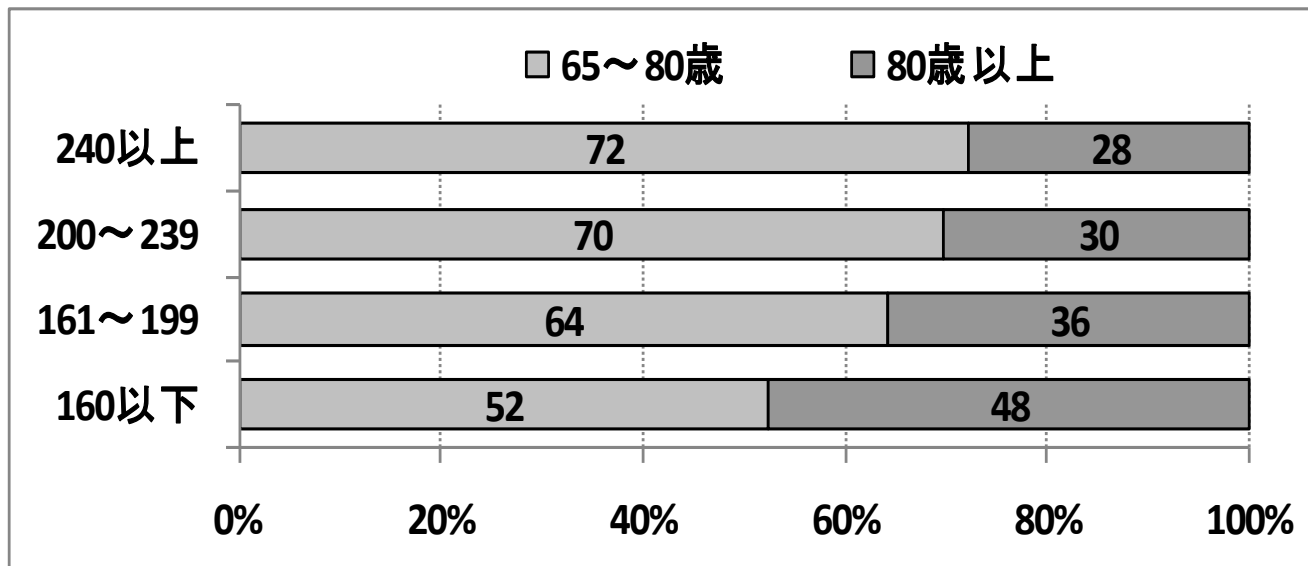
研究開始時の血中コレステロール濃度別にみた5年間の死亡率のちがい。血中コレステロールが161～199mg/dlだった人たちの死亡率に比べた場合の相対的な死亡率



アメリカ在住の71歳以上の男女：
4066人

コレステロールは高いほうが長生きか？

研究開始時における血中コレステロール濃度で4つに分けたグループ別にみた年齢と性別（％）のちがい

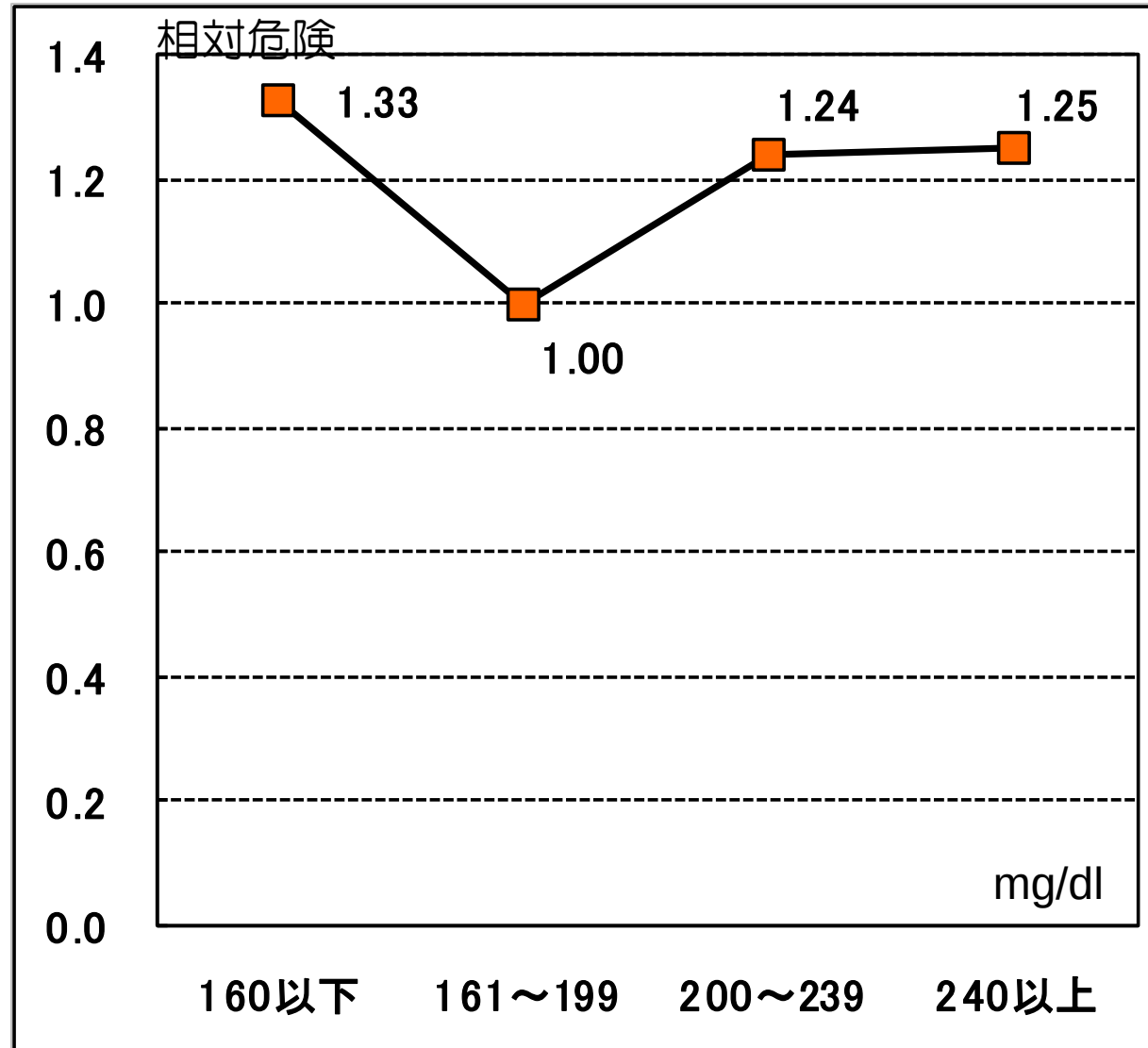


#14104. Corti MC, et al. Ann Intern Med 1997; 126: 753-60.

コレステロールは高いほうが長生きか？

研究開始時の血中コレステロールレベル別にみた5年間の死亡率のちがい。

性別と年齢を調整した解析

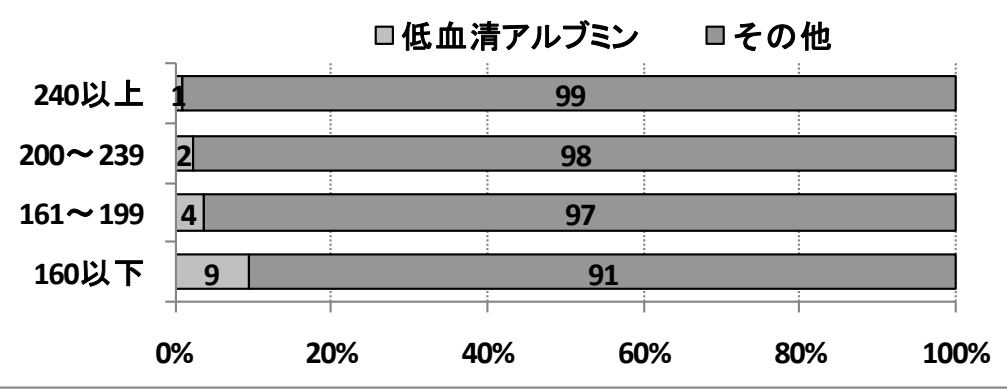
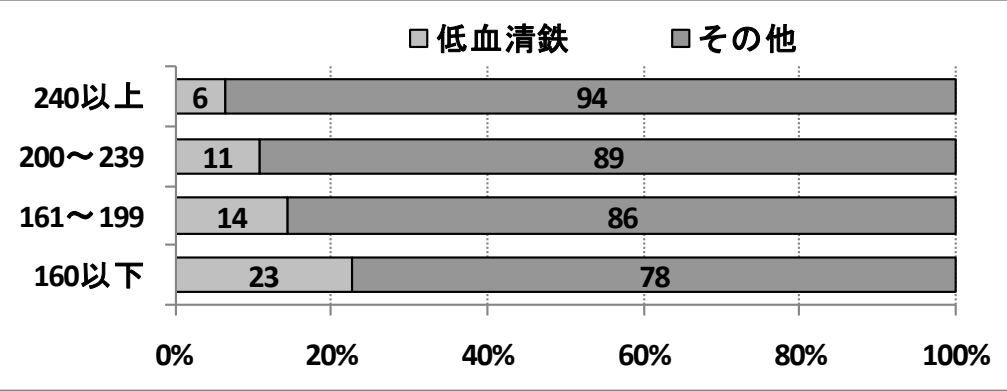
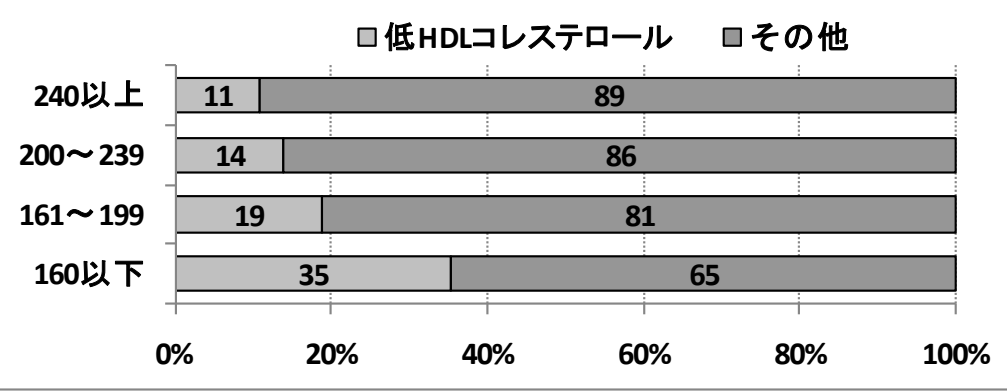
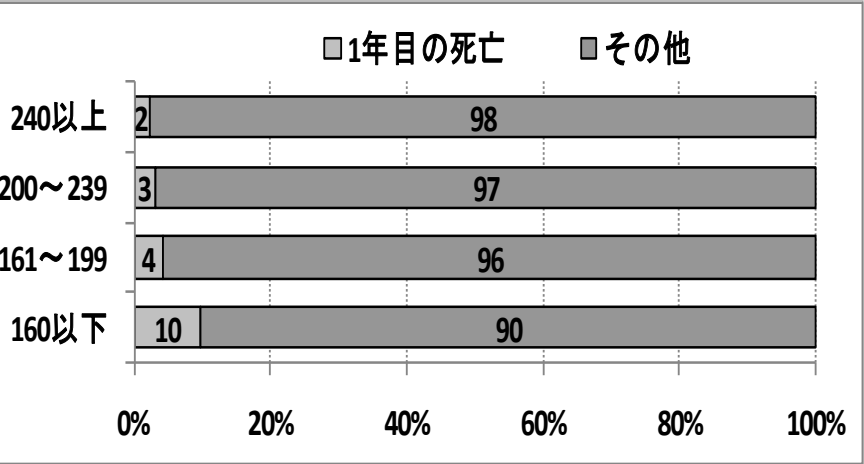


#14104. Corti MC, et al. Ann Intern Med 1997; 126: 753-60.

コレステロールは高い ほうが長生きか？

研究開始時における血中コレステロール濃度で4つに分けたグループ別にみた低HDLコレステロール濃度、低血清鉄濃度、低血清アルブミン濃度（％）のちがい

研究開始時における血中コレステロール濃度で4つに分けたグループ別にみた1年目の死亡率（％）のちがい

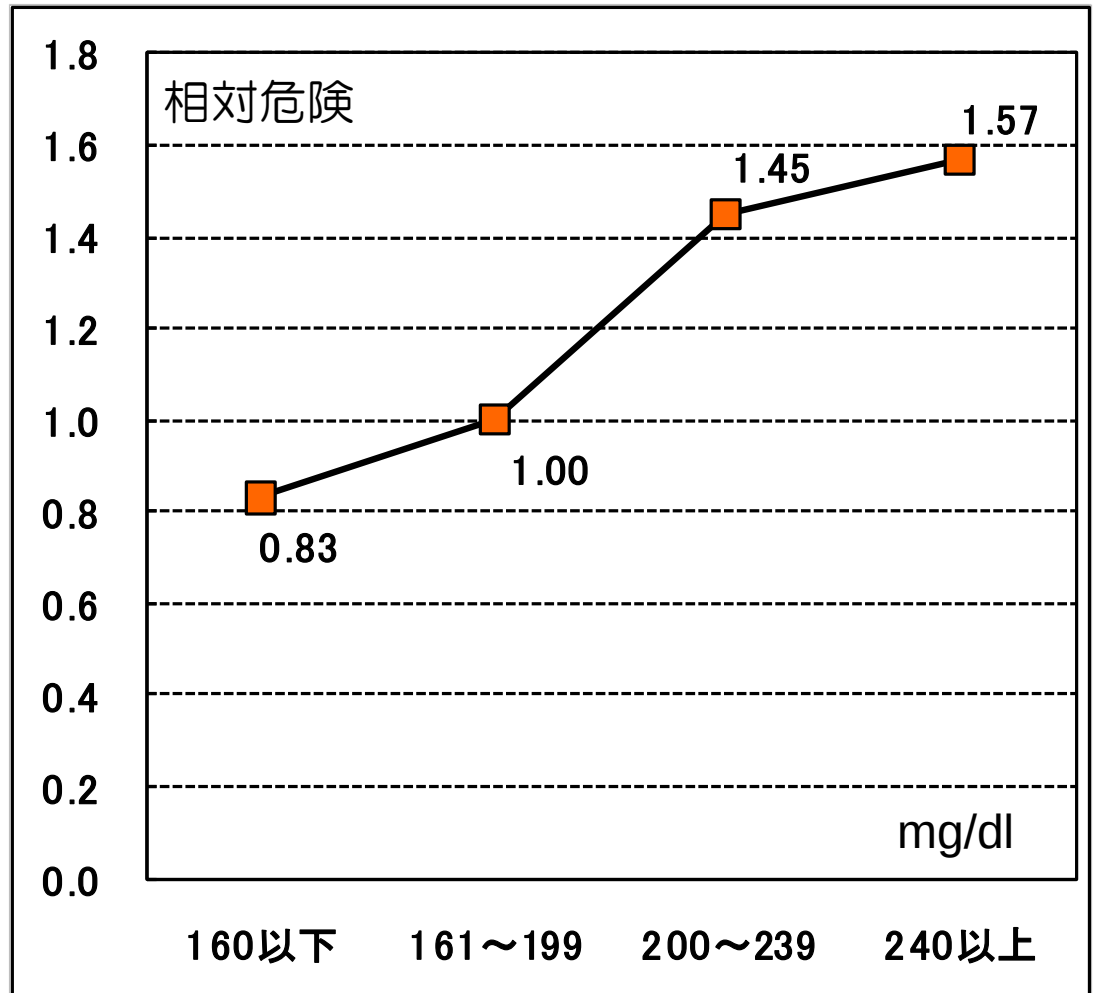


#14104. Corti MC, et al. Ann Intern Med 1997; 126: 753-60.

コレステロールは高いほうが長生きか？

研究開始時の血中コレステロールレベル別にみた5年間の死亡率のちがい。

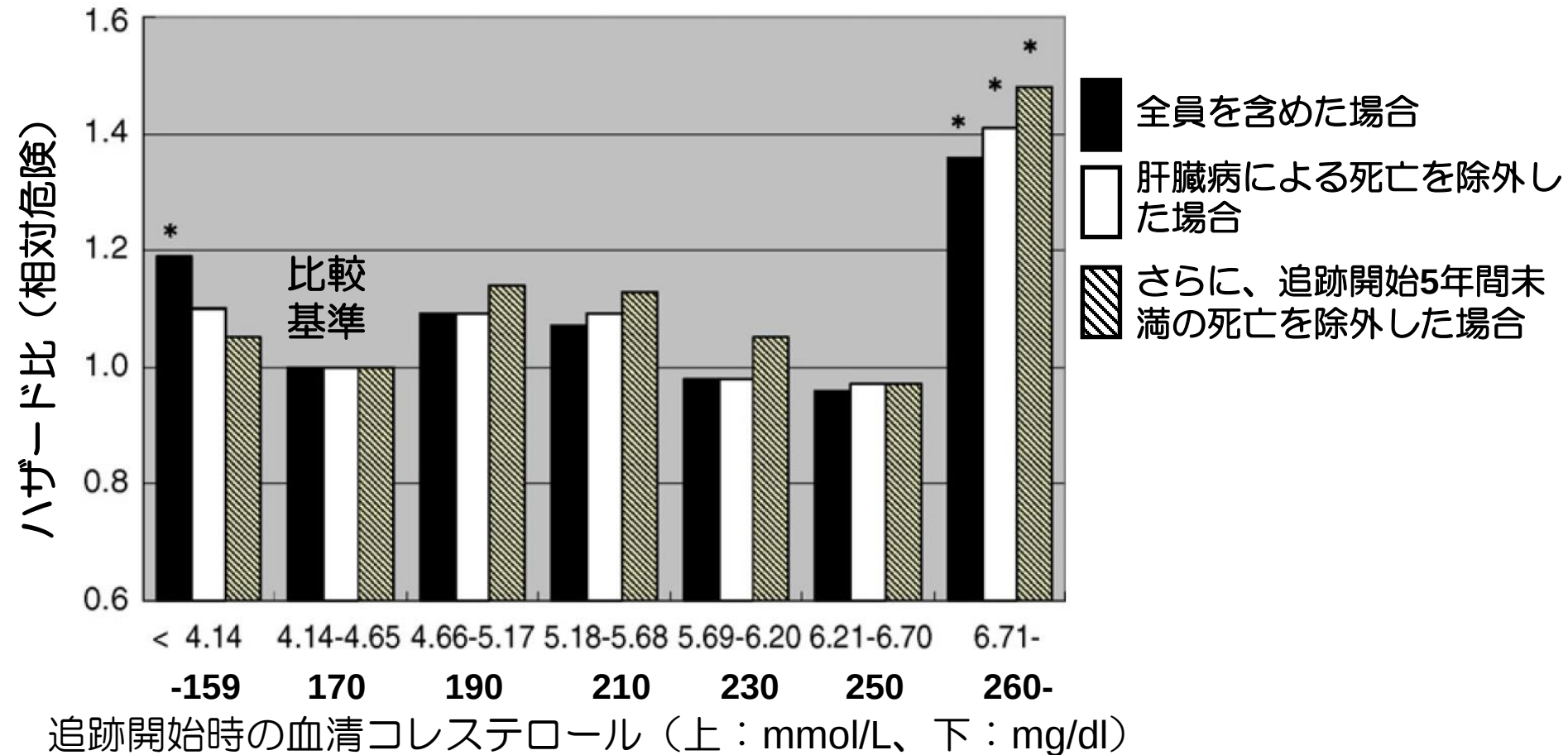
HDLコレステロール濃度、血清鉄濃度、血清アルブミン濃度で調整したうえで、1年目に死亡した人を除いた解析



#14104. Corti MC, et al. Ann Intern Med 1997; 126: 753-60.

本当でもあり、ウソでもある。

コレステロールは高いほうが長生きか？：日本の場合（17年間の追跡結果）



性、年齢、血清アルブミン濃度、BMI、高血圧の有無、糖尿病の有無、喫煙習慣、飲酒習慣の影響を調整。

#13438. Okamura, et al. Atherosclerosis 2007; 190: 216-23.

シロ・クロはつけにくい。
正しく理解し、正しく伝えるのはとても難しい（リスク・コミュニケーション）。

とにかく基本 ... 記述疫学

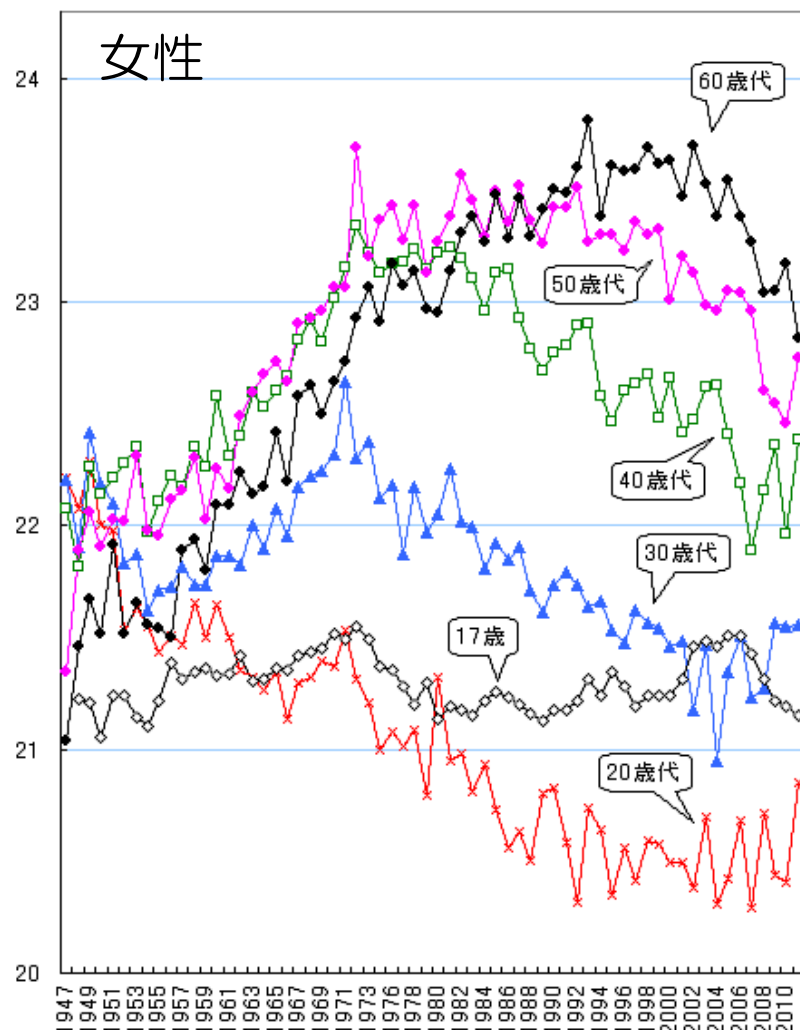
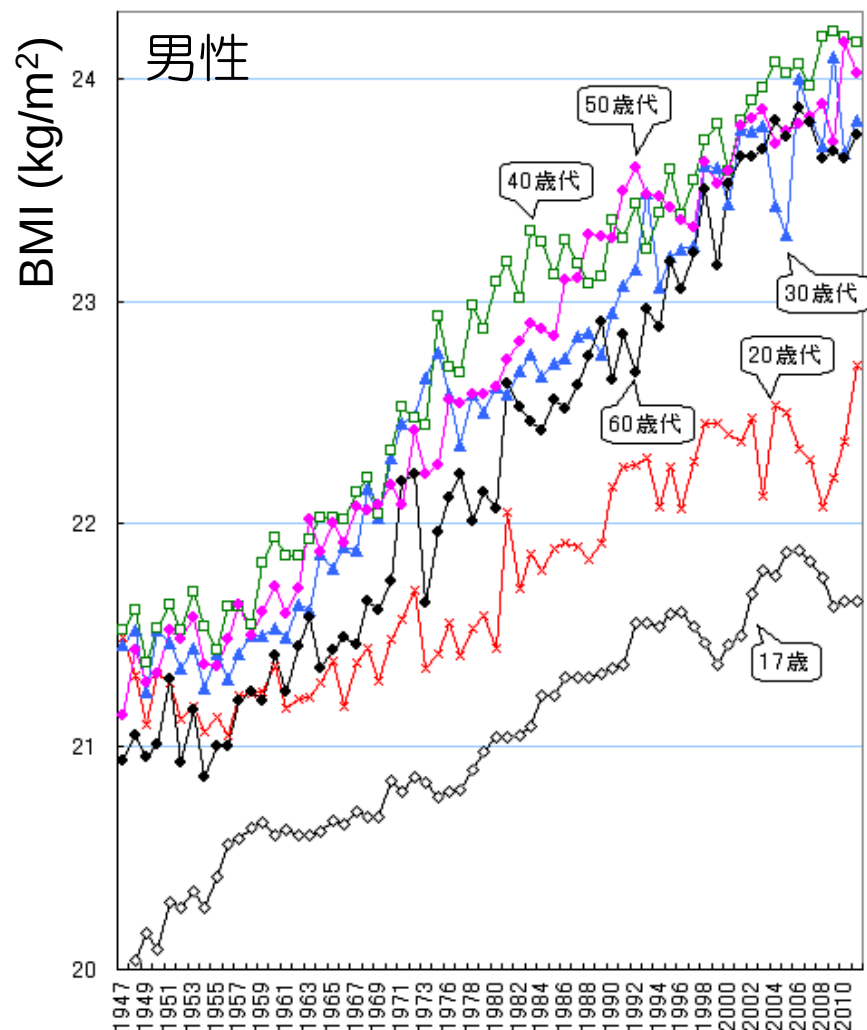
(例) さきほどの研究で、
なぜ、アメリカと日本で結果が少し異なったのか？

記述疫学！

Descriptive epidemiology

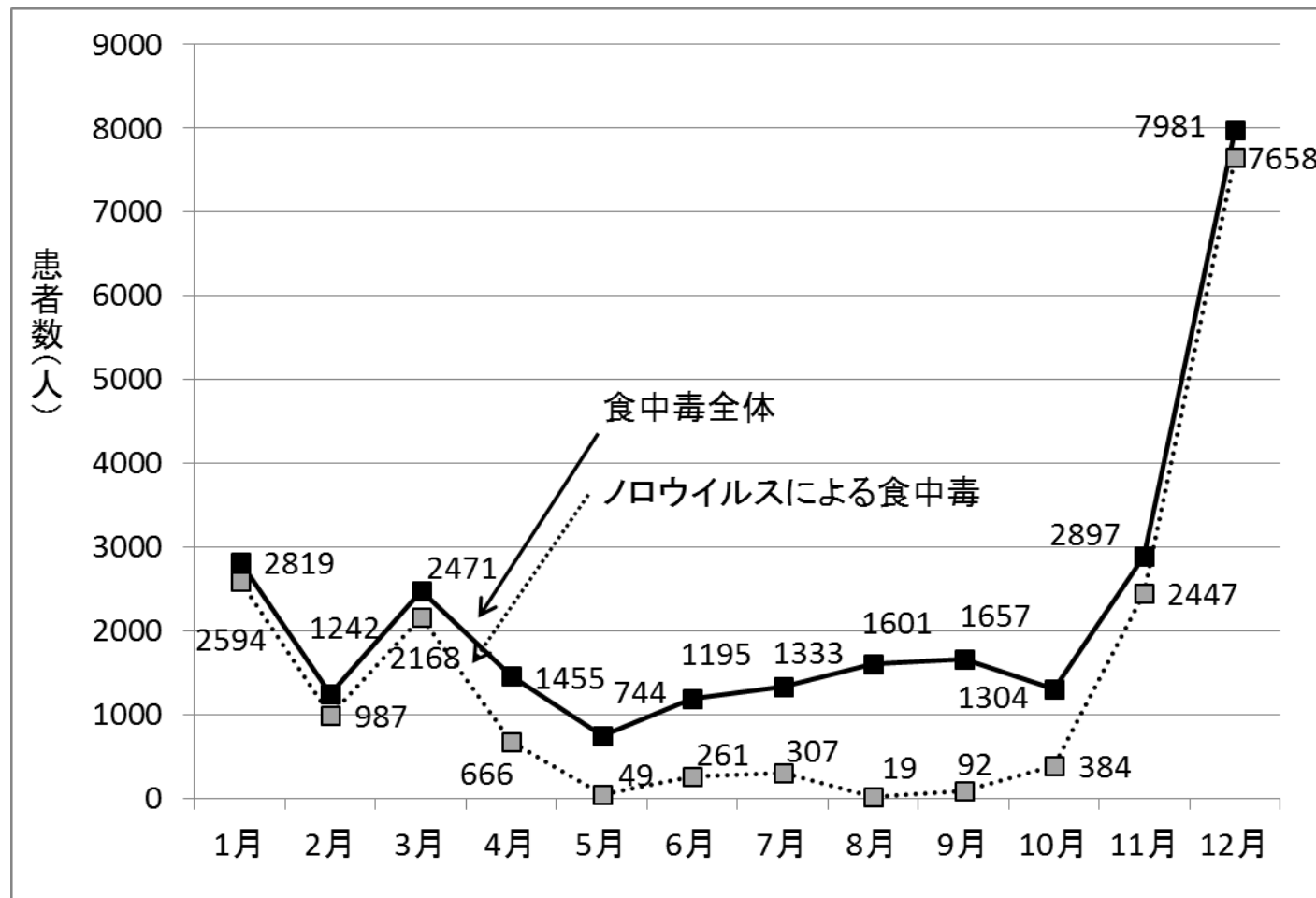
必ず初めに記述疫学を探す。読む。確認する。
集団特性、測定方法に注意！

成人：国民健康栄養調査、国民栄養調査（厚生労働省）（1974年は報告なし）
17歳：学校保健統計（文部科学省）



平均値だけで議論するのも少し危ない（分布は？）。

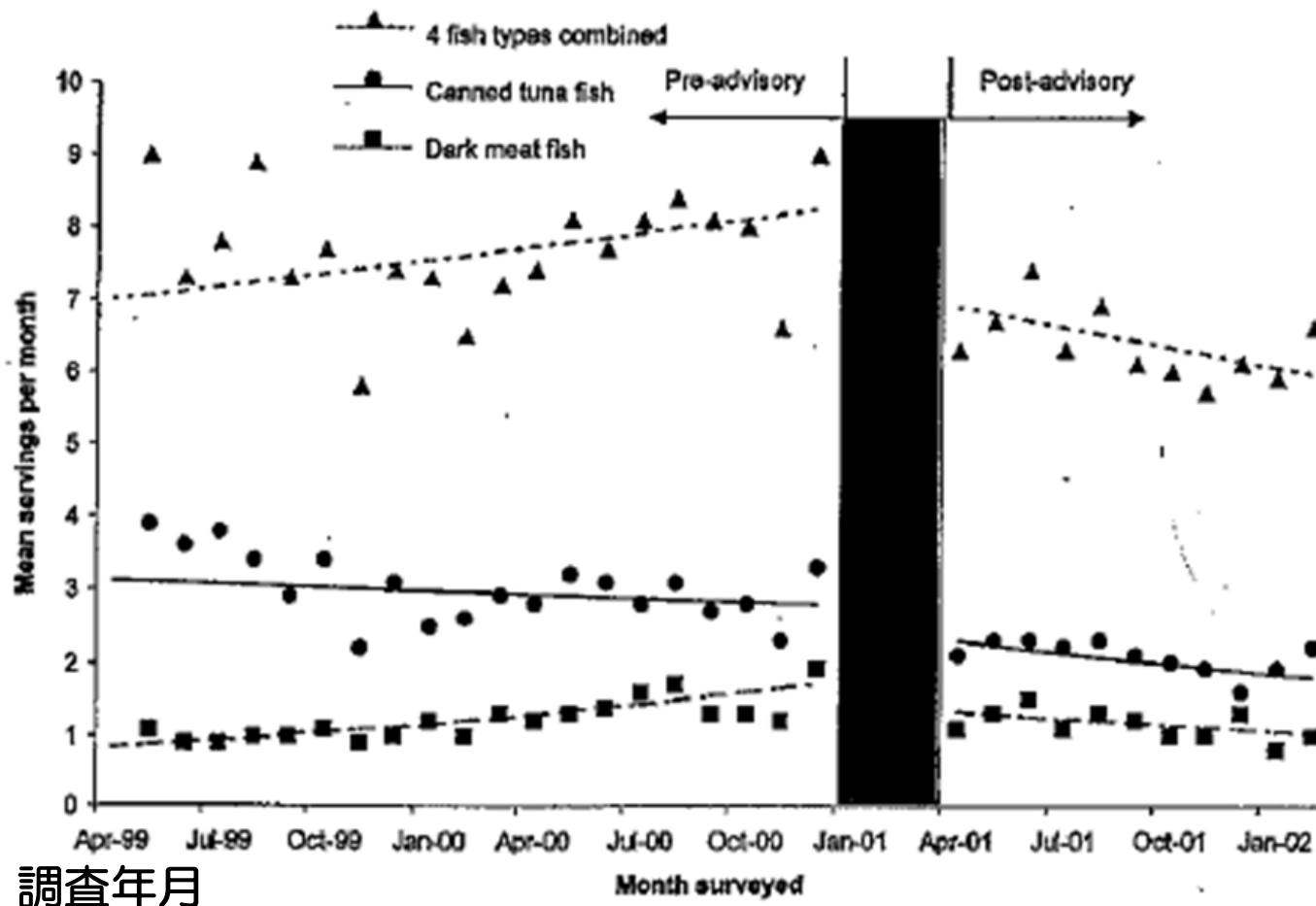
厚生労働省 ノロウイルスに関するQ & A（作成：平成16年2月4日 最終改定：平成25年11月20日）
<http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/kanren/yobou/040204-1.html>（2013年11月24日アクセス）



「水銀汚染に関する魚摂取に関する政府勧告」の公表前後における魚摂取頻度の変化

2235人の妊娠女性を対象とした調査（アメリカ）。ツナ缶、甲殻類・貝類、背の青い魚、その他の魚、の4種類に分けて尋ね、その合計摂取頻度を示した。妊娠中3か月ごとに調査を行った。

月あたりの魚摂取頻度



嵐の海の船の上で体重を測る。

測定

数字にはなるが...

理想の測定条件は望めない

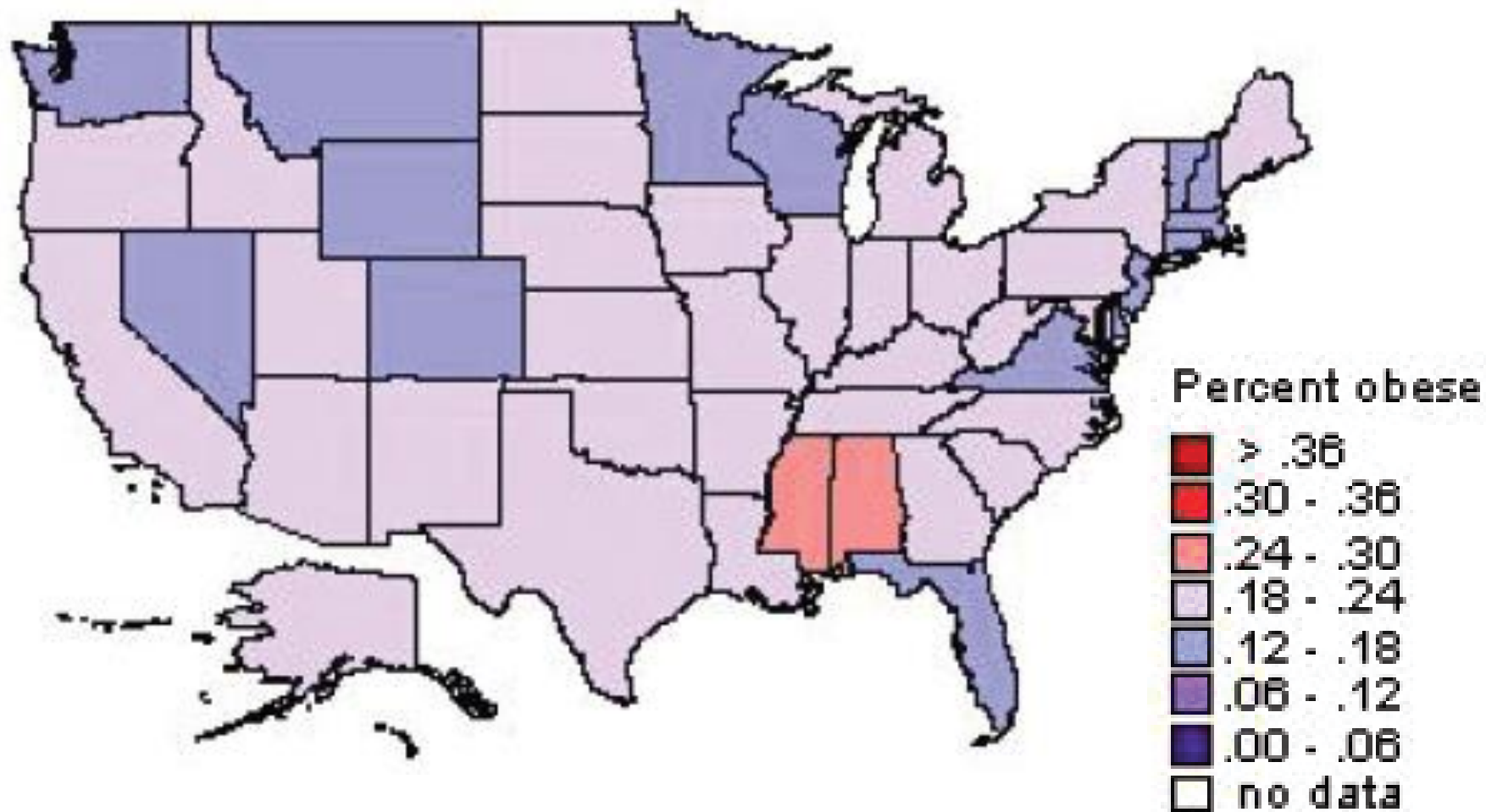


信頼度は？



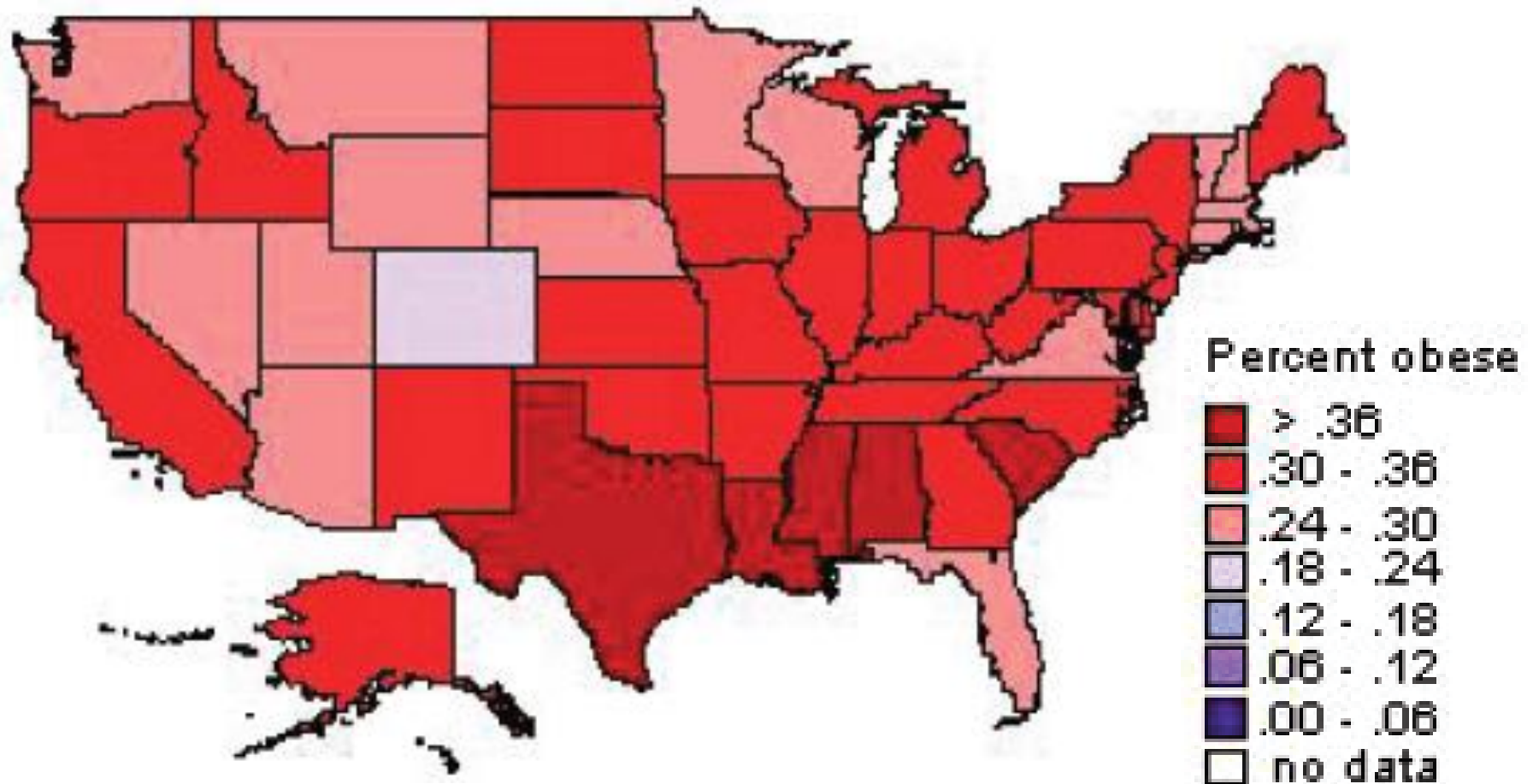
実施可能性は？

Female, self-reported, 2000



#10057. Ezzati, et al. J R Soc Med 2006; 99: 250-7.

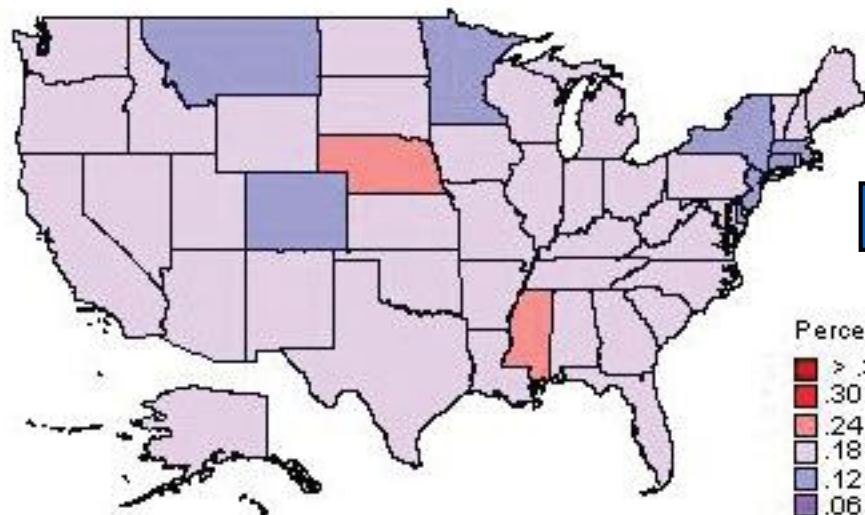
Female, corrected, 2000



#10057. Ezzati, et al. J R Soc Med 2006; 99: 250-7.

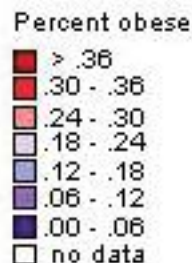
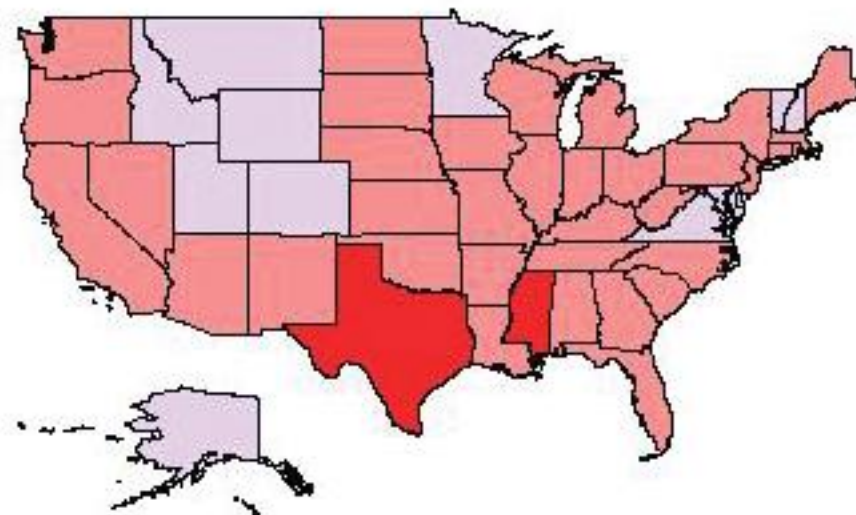
Obesity map USA, 2000. prevalence of obesity [BMI $\geq$ 30kg/m²]

Male, self-reported, 2000

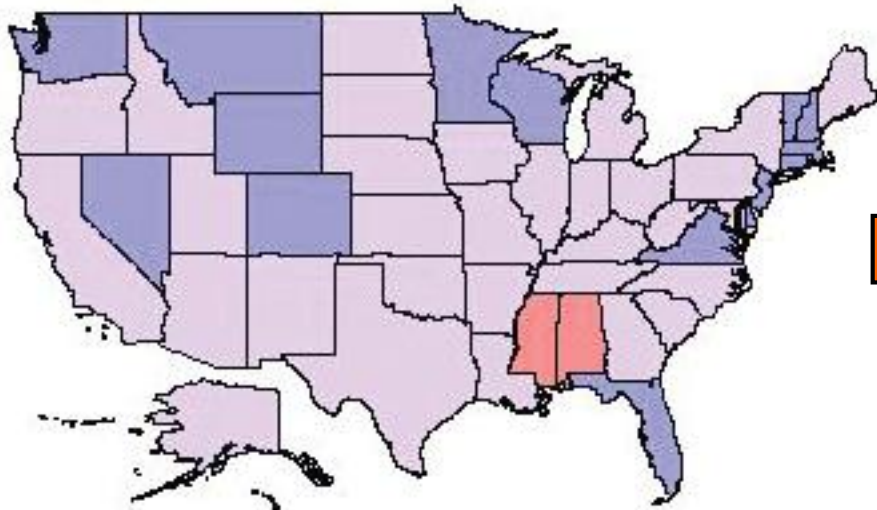


Male, corrected, 2000

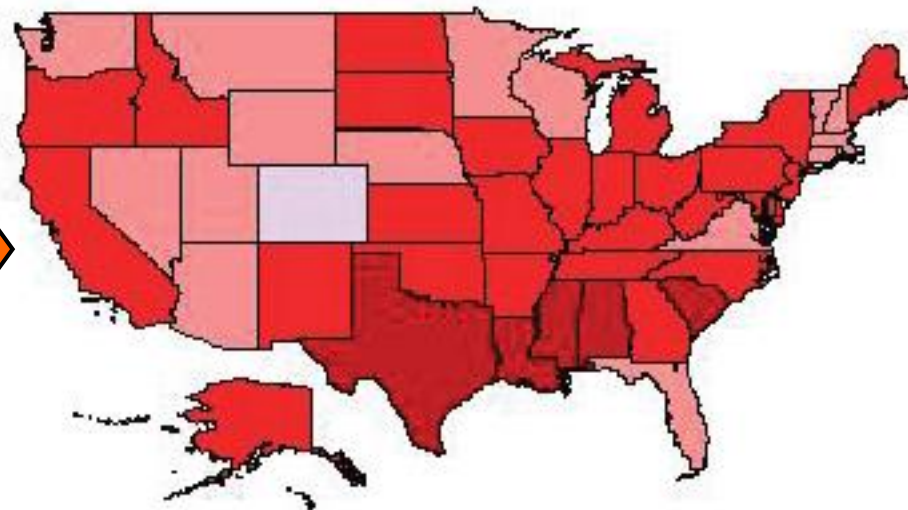
(b)



Female, self-reported, 2000



Female, corrected, 2000



自己申告の体重・身長 vs. 測定した体重・身長

NHANES 2001-2006

17176

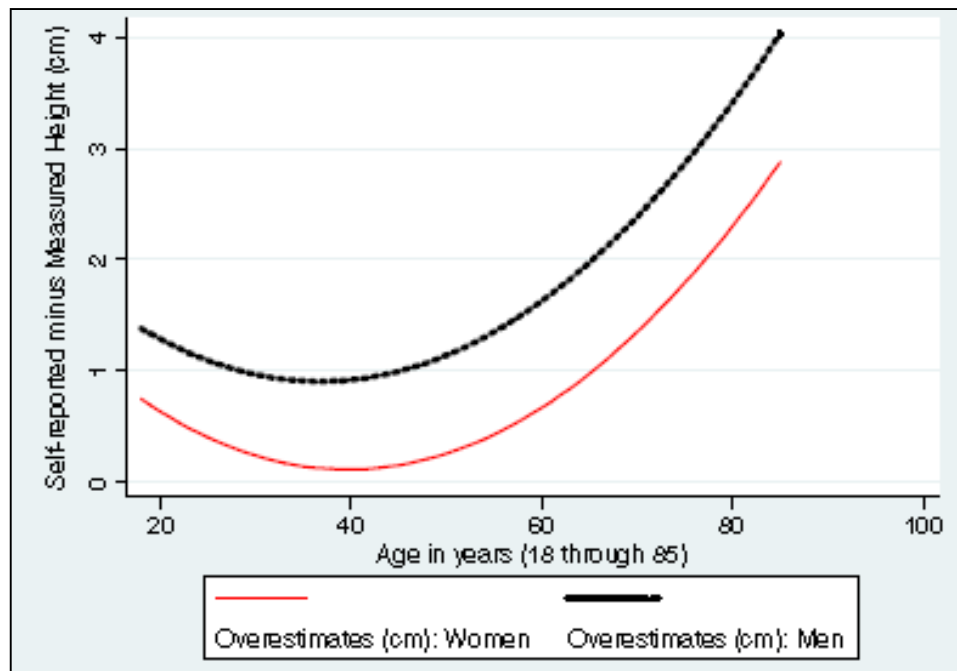
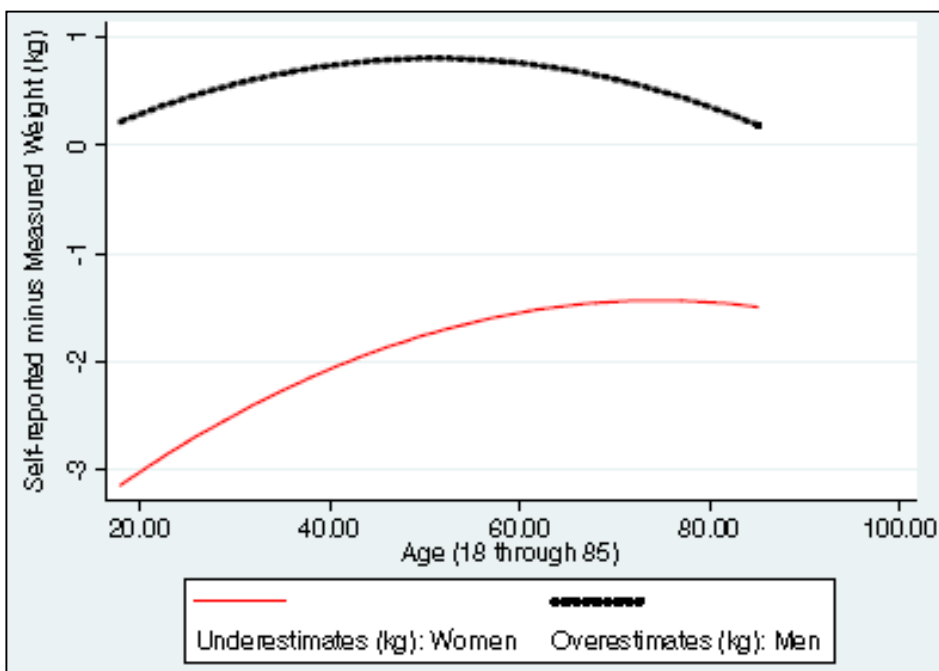
参加者

申告値・測定値
ともにあり

15161

2015

この論文では申告誤差に関連
している要因も検討していて
興味深い



#13171. Stommel, et al. BMC Public Health. 2009; 9: 421.

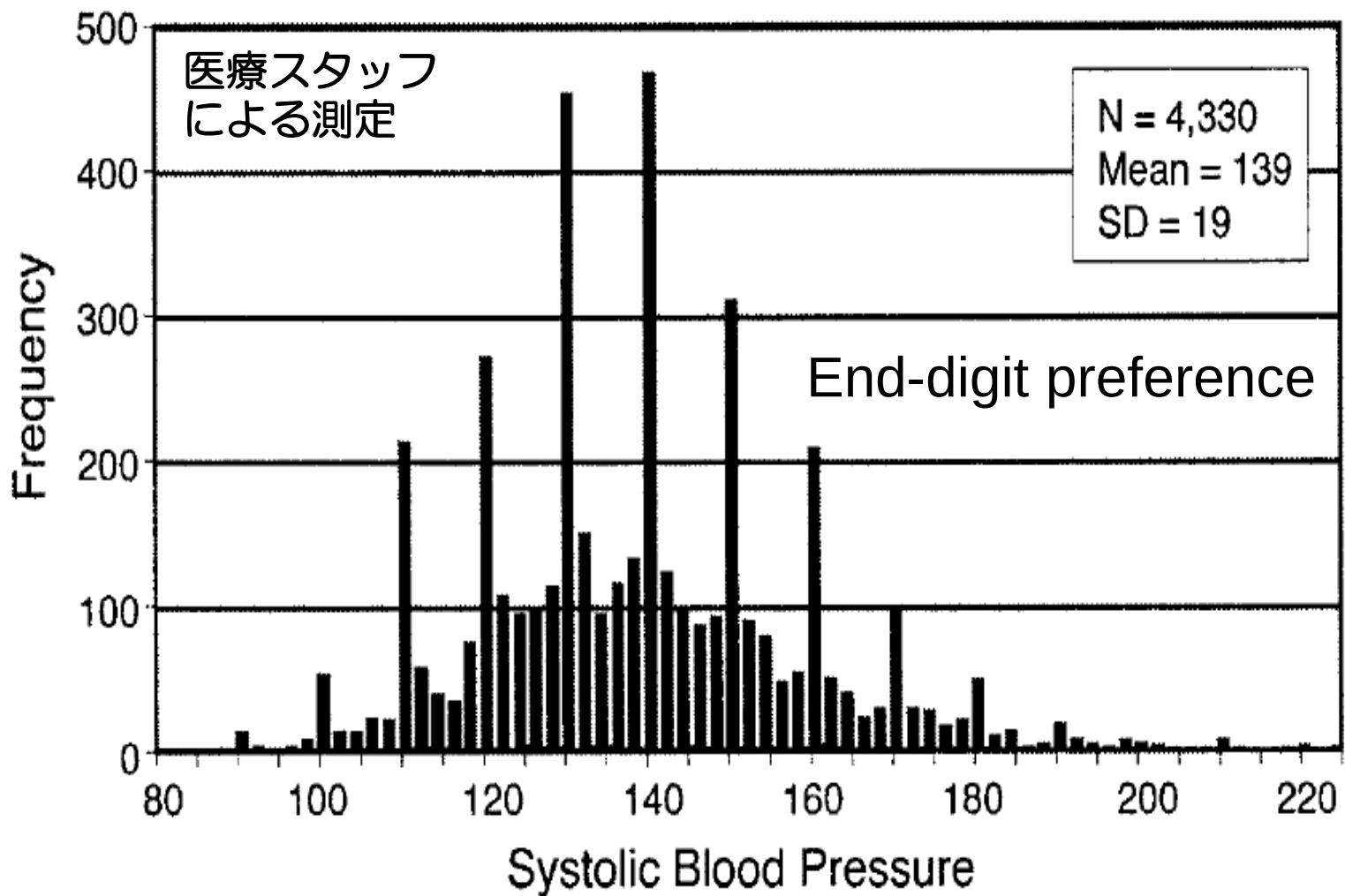
日本にはこの種の研究が乏しい。
そのために、大規模調査をしても結果を正しく解釈できない。

測定方法を読む

測ればよいというものではない
「機械よりも測定者が問題」という場合が多い

測定値は必ずしも真値とは限らない

アメリカ。医院（糖尿病患者）で測定された収縮期血圧値の分布

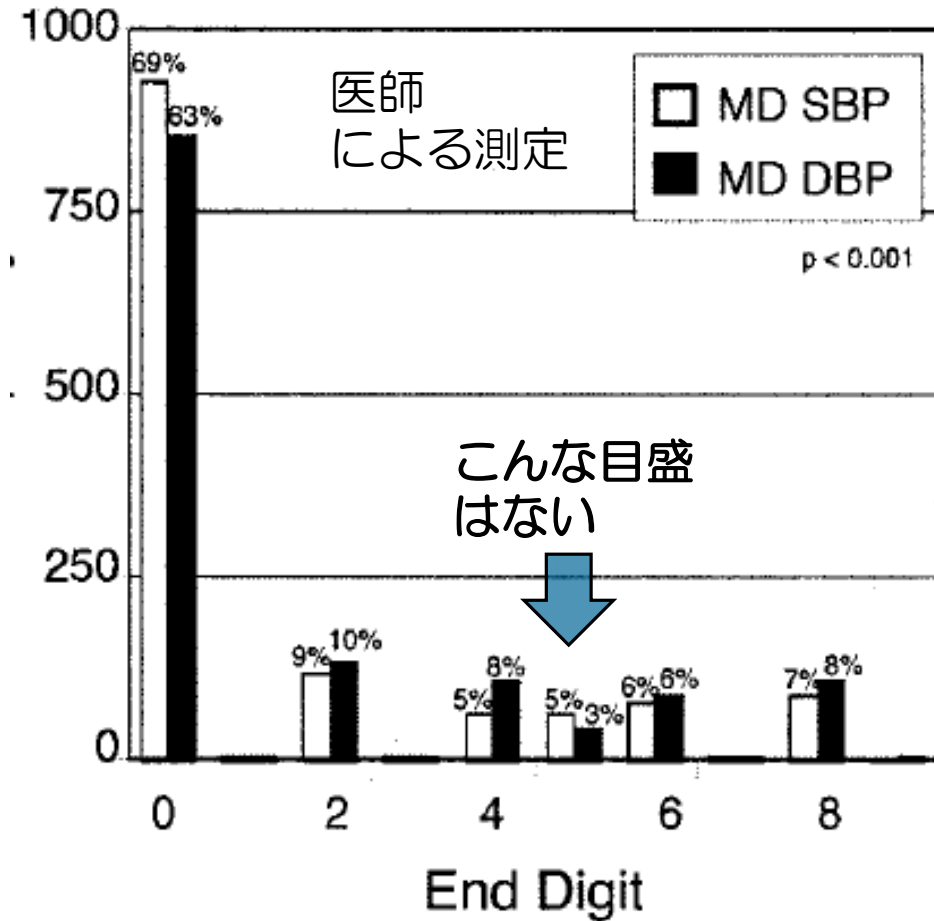
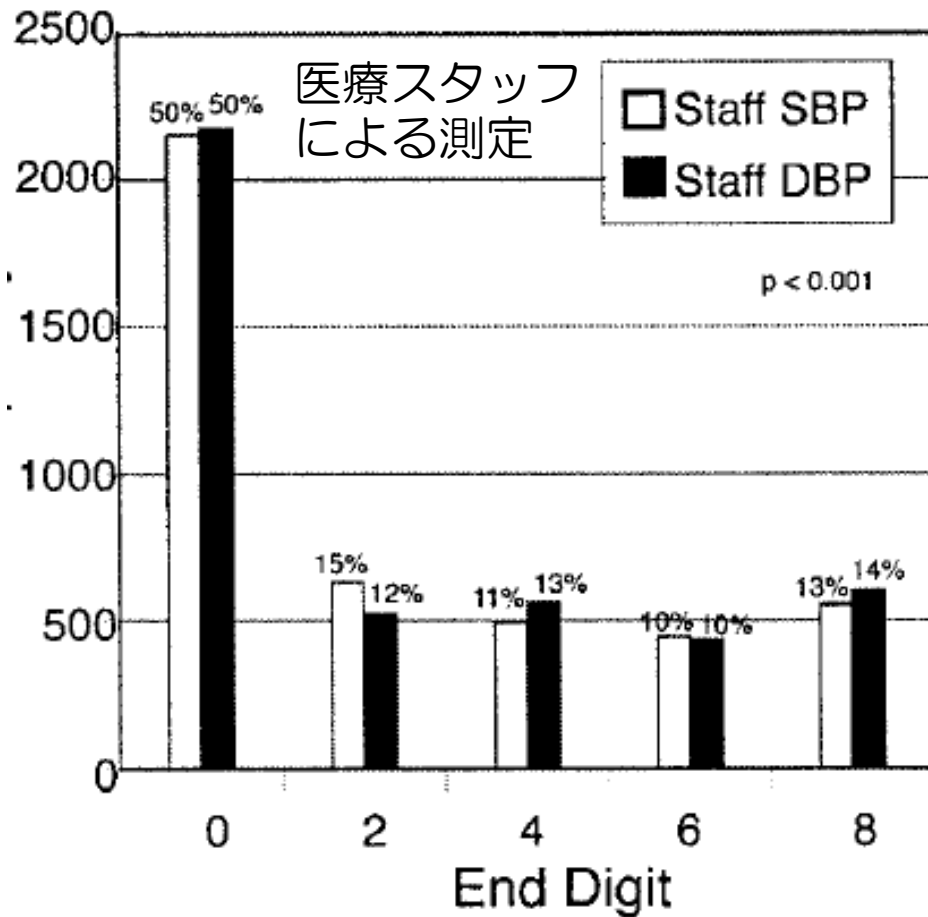


#15384. Kim ES, et al. Diabetes Care 2007; 30: 1959-63.

10mmHg刻みの目盛でじゅうぶん？

測定値は必ずしも真値とは限らない

アメリカ。医院（糖尿病患者）で測定された収縮期血圧値の分布

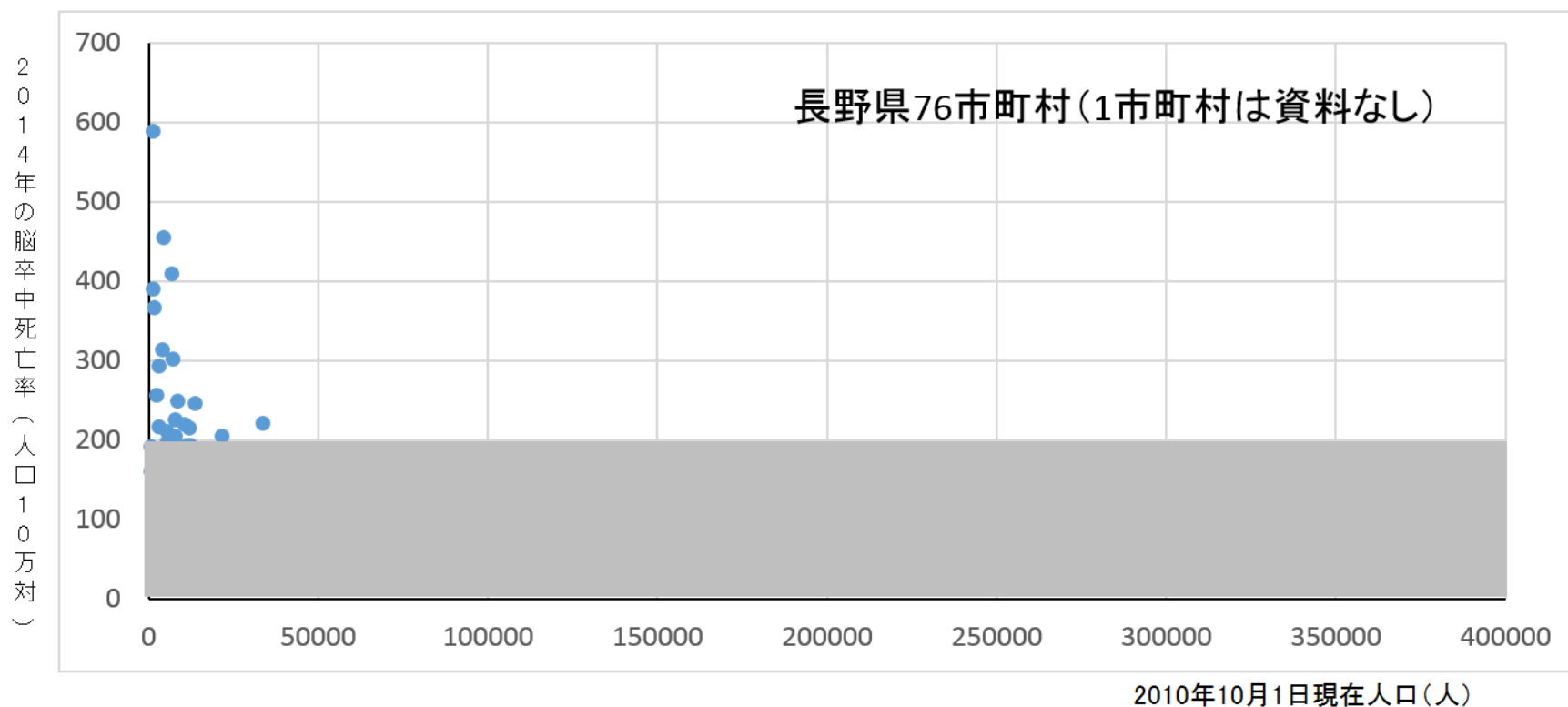
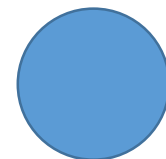


#15384. Kim ES, et al. Diabetes Care 2007; 30: 1959-63.

少なくとも、医者には測らせないほうがよい。

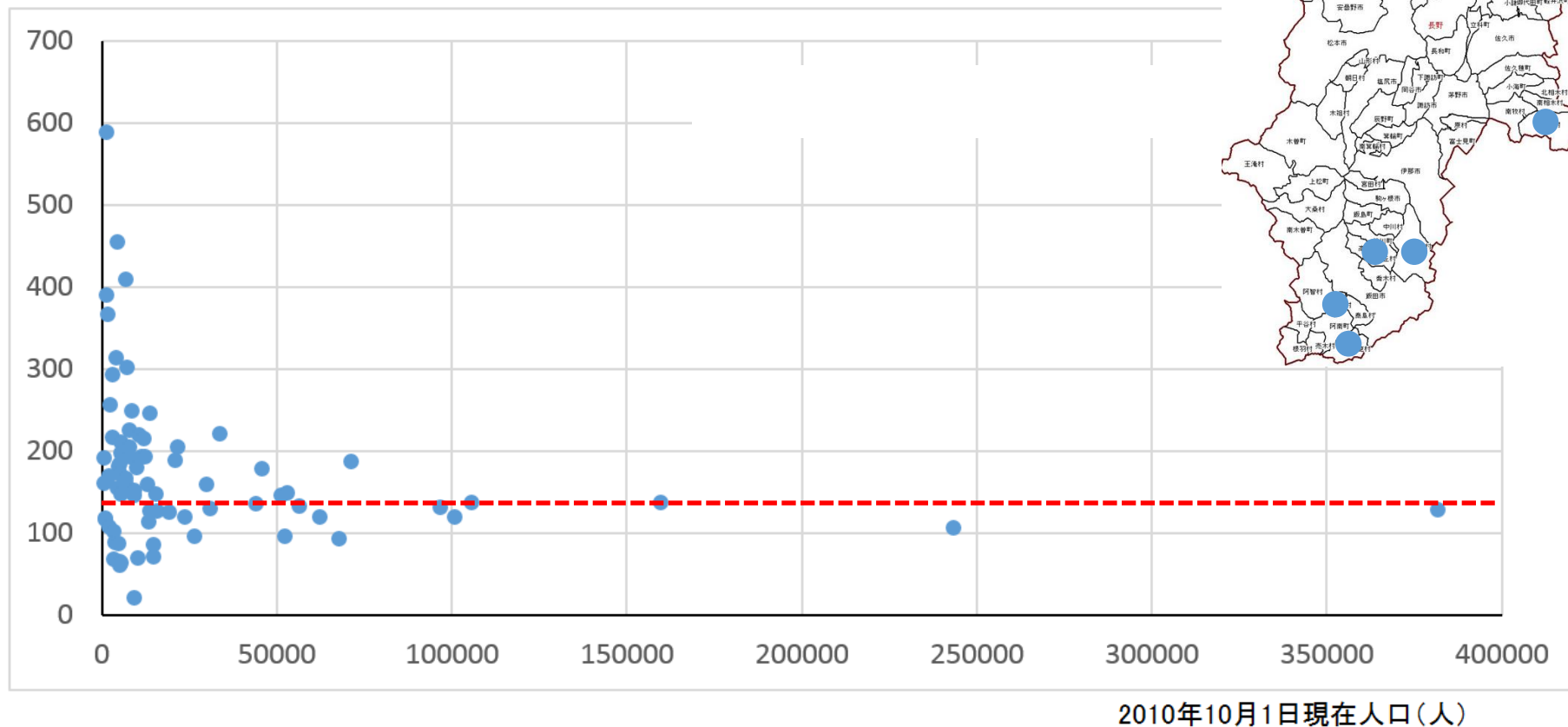
人口規模の小さな市町村に脳卒中死亡率が高い地区は集中している。
なぜか？

30秒で
お願いします。



偶然

2014年の脳卒中死亡率（人口10万対）



長野県地域別・市町村別100の指標http://www3.pref.nagano.lg.jp/tokei/1_shihyo100/100_mokuji.htm
2017/03/18アクセス

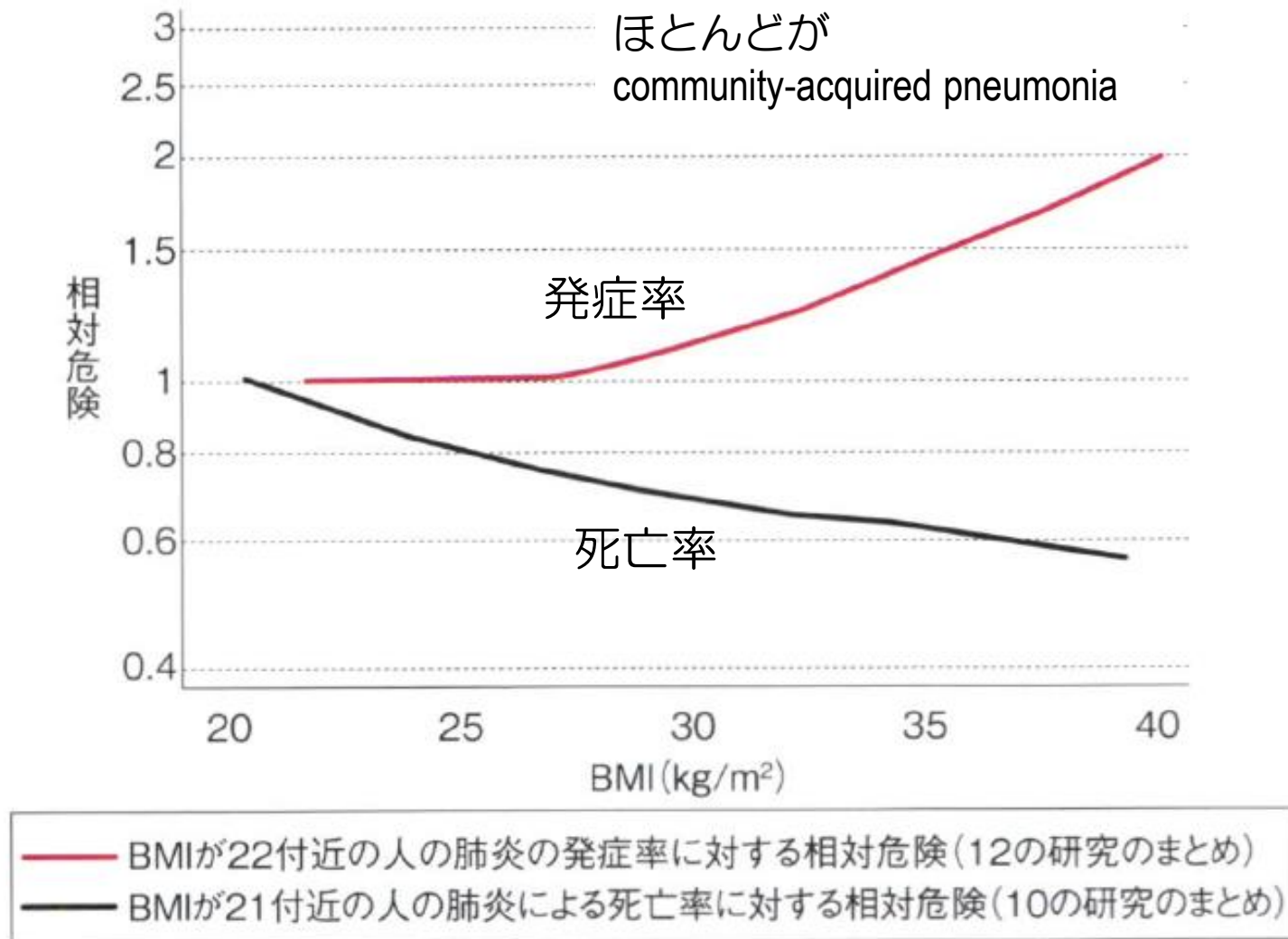
人口規模の小さな市町村に、脳卒中死亡率が高い地区も低い地区も集中している。

BMIと肺炎の関連：発症は正、死亡は負。なぜ？

45秒で
お願いします。



肺炎の発症率ならびに死亡率と体格との関係（meta-analysis）



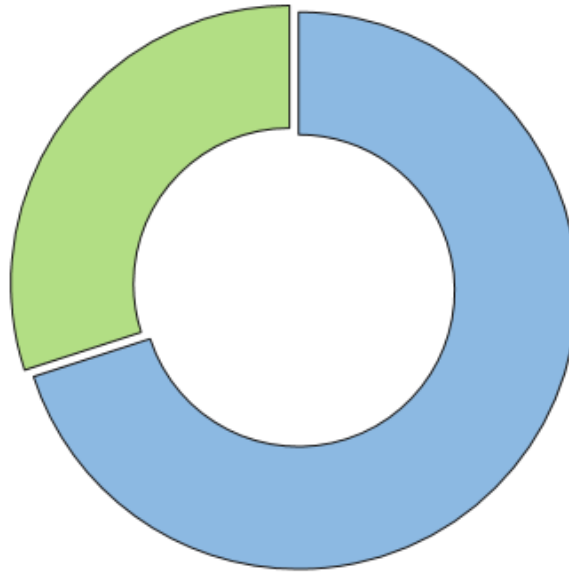
#18484. Nie W, et al. BMC Med 2014; 12: 61.

J3762. 佐々木敏. 特集高齢者の食事と栄養 高齢者の食事と栄養の現状と課題 Aging&Health 2015; 24(3): 12-5.

疫学研究の解釈

測定の信頼度（疫学的考察） ... 7割

メカニズムによる考察 ... 3割



疫学的に完璧な研究だけが、メカニズムの考察に耐える。

① 疫学的考察 ➡ ② メカニズム的考察

ガイドライン（指針）

参照される研究のほとんどが疫学研究である。

疫学研究を知らない者には作れない。

疫学研究を知らない者は正しく使えない。

本ガイドラインの読み方

ステートメント

グレード（推奨の強さ）

A	行うように強く勧める
B	行うように勧める
C	行うように勧めるだけの根拠が明確でない
D	行わないよう勧める

根拠となる研究 1

根拠となる研究 2

⋮
⋮
⋮

コンセンサス*

* 研究はないものの
広く認知されている
もの

エビデンスレベル（研究デザインの水準）

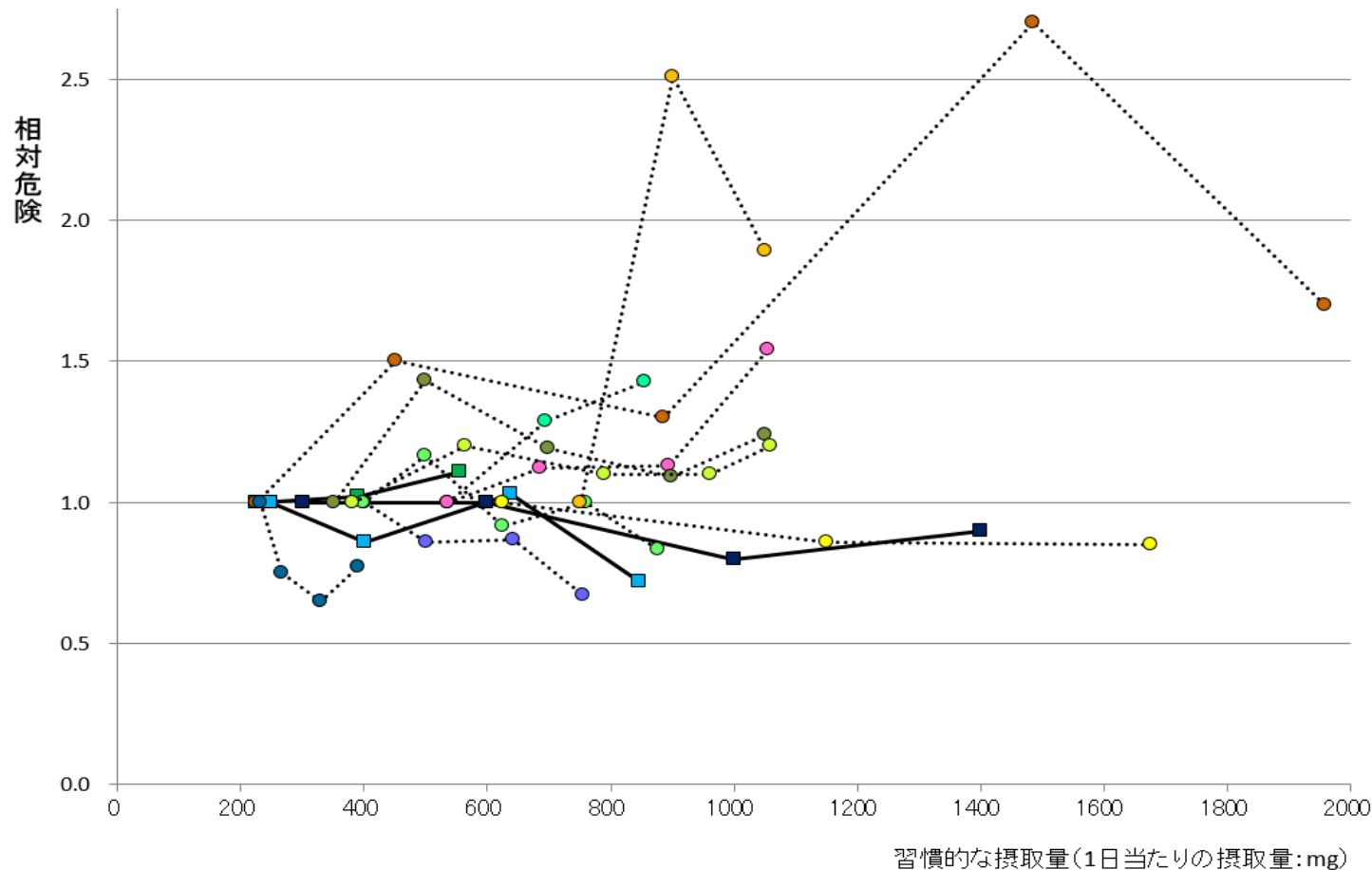
1+	RCTのメタ分析
1	十分な症例数のRCT
2+	
2	小規模な症例数のRCT
2-	
3	非RCT、コントロールのあるコホート
4	他コホート、症例対照研究
5	症例集積
6	症例報告

参照されるのはほとんど疫学研究である。

カルシウム神話・牛乳神話はいつまでつづくのだろうか？

カルシウム摂取量と大腿骨近位部骨折との関連に関するメタ・アナリシス (コホート研究と症例対照研究)

#5913. Xu L, et al. Br J Nutr 2004; 91: 625-34.



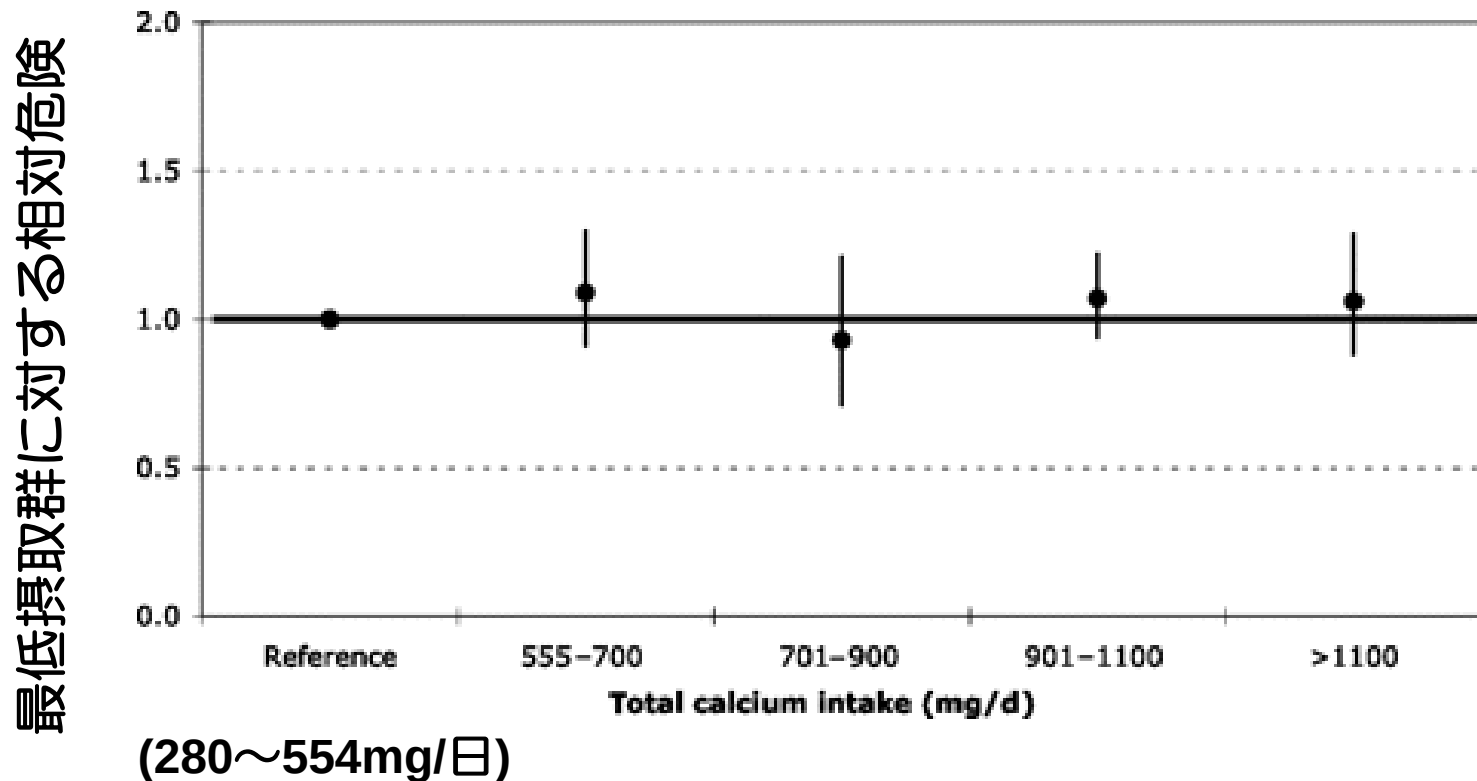
他のメタ・アナリシス
骨密度とは関連するが骨折とは関連しない。

#18678. Tai V, et al. BMJ 2015; 351: h4183.

#11820. Bischoff-Ferrari HA, et al. Am J Clin Nutr 2007; 86: 1780-90.

Ca摂取量と大腿骨頸部骨折の関係（女性）

世界の代表的な7つのコホート研究（41～72歳、合計170991人、骨折数2954）を用いたメタ・アナリシス



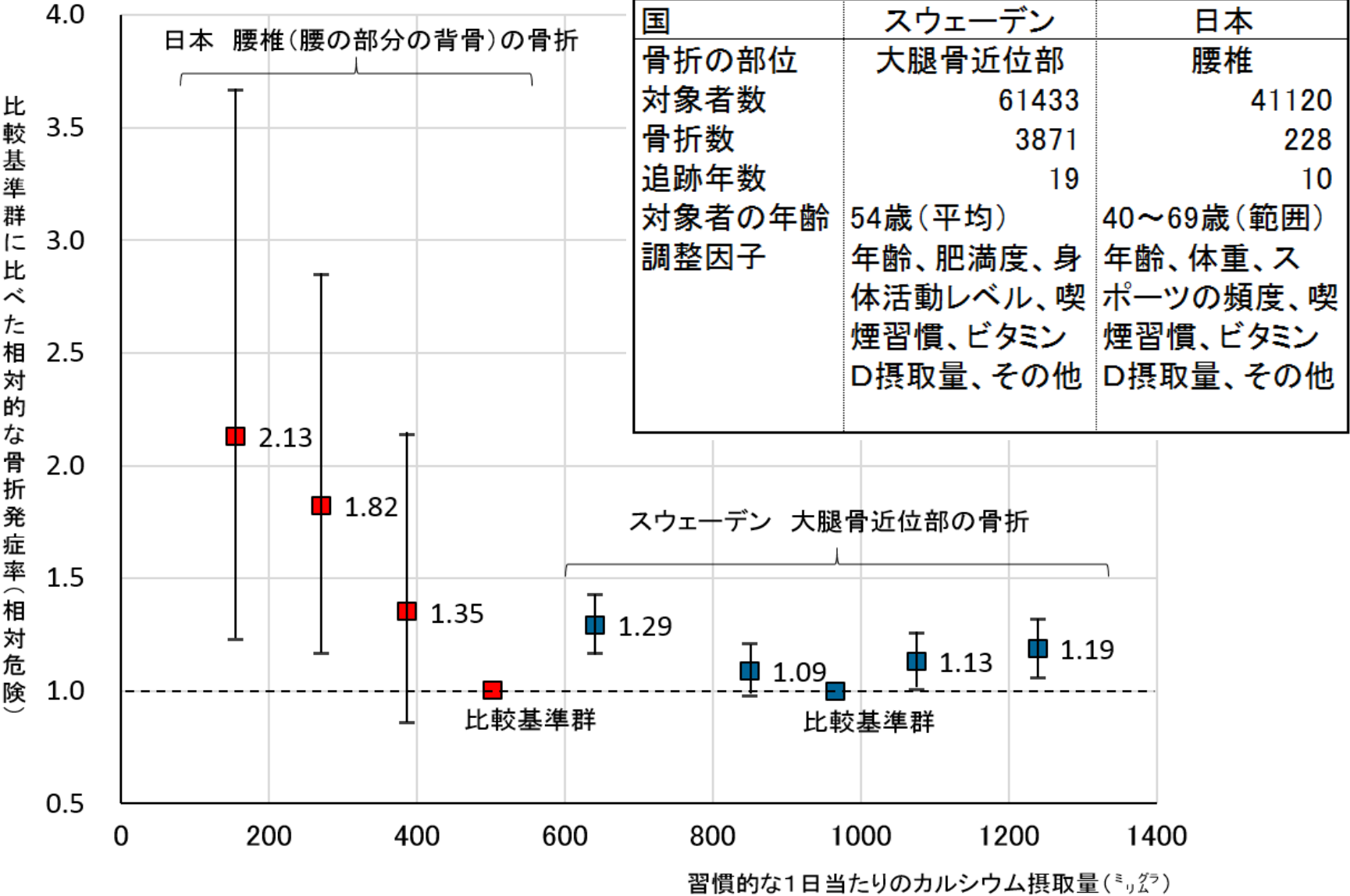
#11820. Bischoff-Ferrari, et al. Am J Clin Nutr 2007; 86: 1780-90.

Ca摂取量が280mg/日未満のリスクは不明。そんな人はいるのか？
どのくらいいるのか？



記述疫学に戻れ！

カルシウム摂取量とその後の骨折発症率（コホート研究）

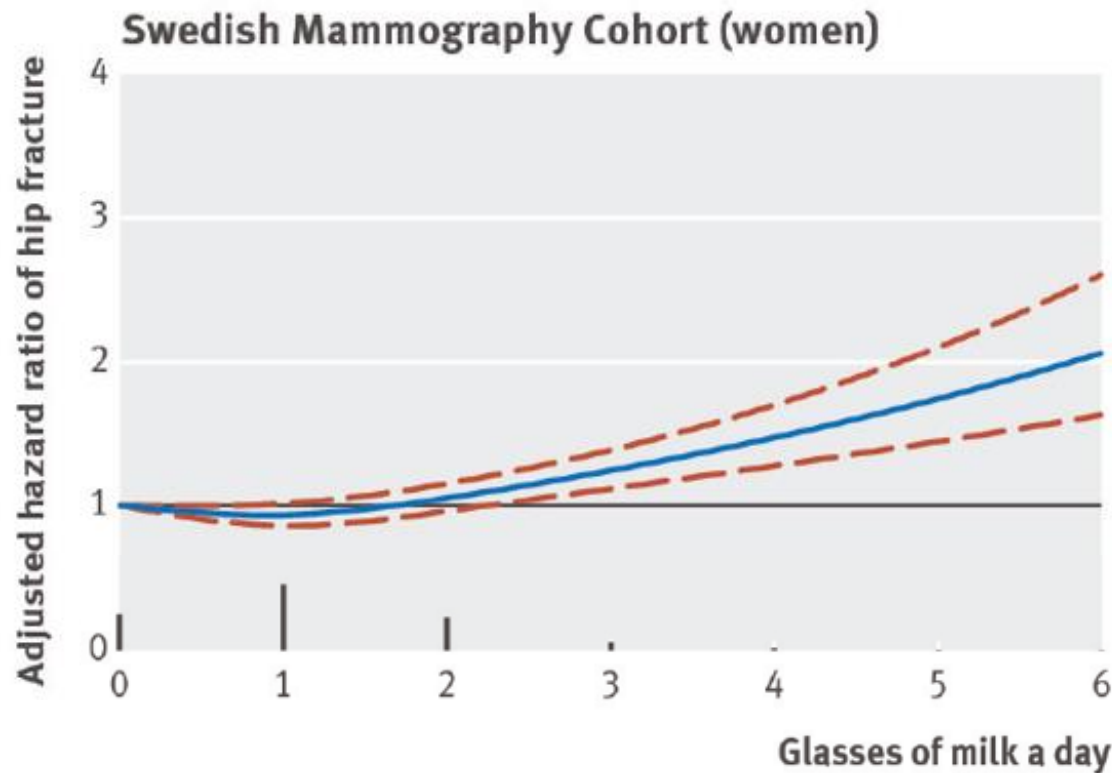


#14546. Warensjo E, et al. BMJ 2011; 342: d1473.
#12195. Nakamura K, et al. Br J Nutr 2009; 101: 285-94.

牛乳摂取頻度（量）は大腿骨近位部骨折と有意な正の相関を認めた。
日本人成人女性は牛乳を控えるべきか？（他の疾患への影響は無視してください。）

スウェーデンのコホート研究

牛乳摂取頻度と骨折のあいだに有意な正の関連を示したため、話題となった。



本論文（スウェーデン） で用いられた牛乳摂取 頻度のカテゴリー	日本のあるコホート研 究で用いられた牛乳 摂取頻度のカテゴリー
日に1回未満	飲まない
日に1回以上2回未満	月に1～2回
日に2回以上3回未満	週に1～2回
日に3回以上	週に3～4回
	ほぼ毎日

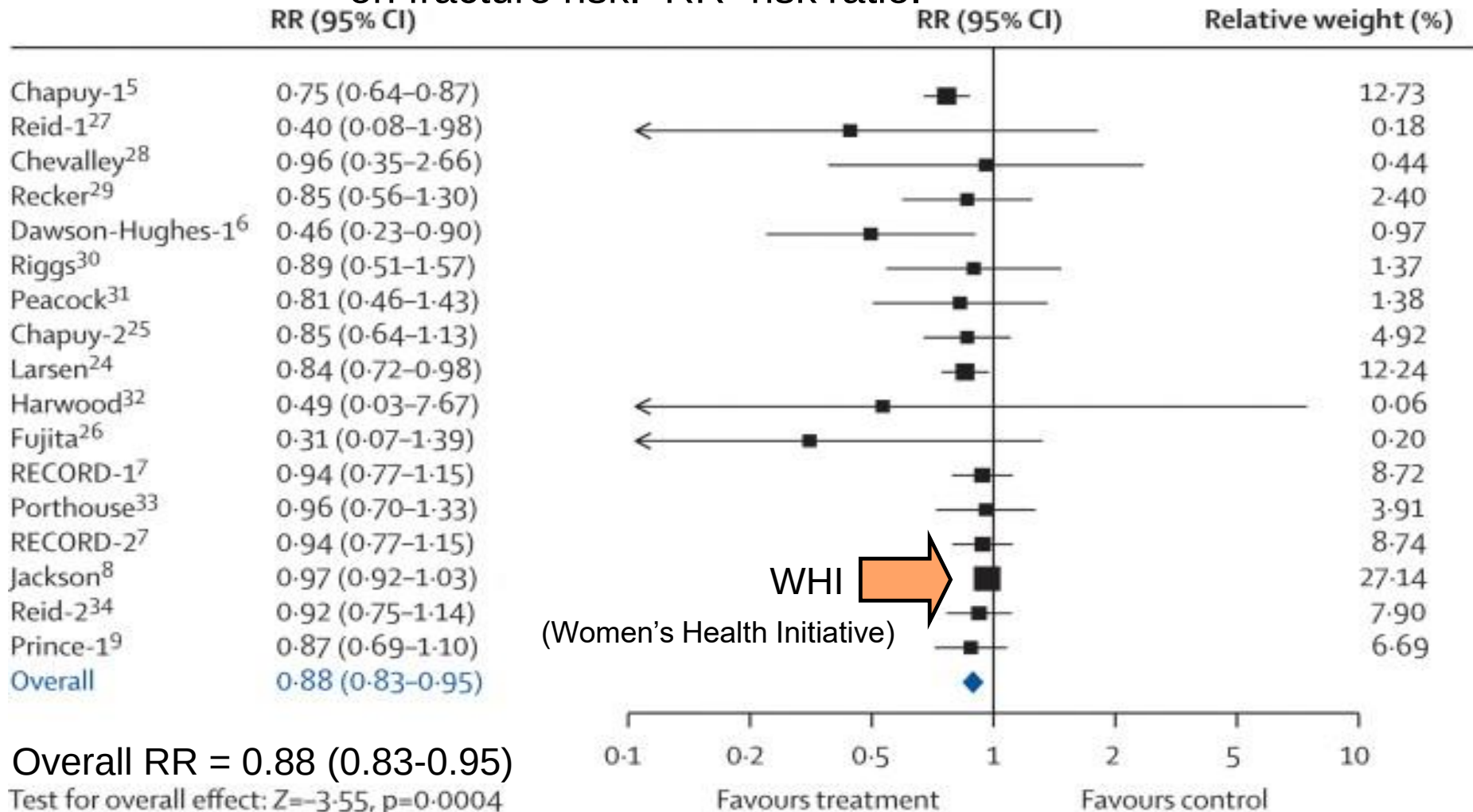
図 本論文(左)と日本のあるコホート研究⁶で用いられた牛乳摂取頻度のカテゴリーの比較

#18299. Michaelsson K, et al. BMJ 2014; 349: g6015.

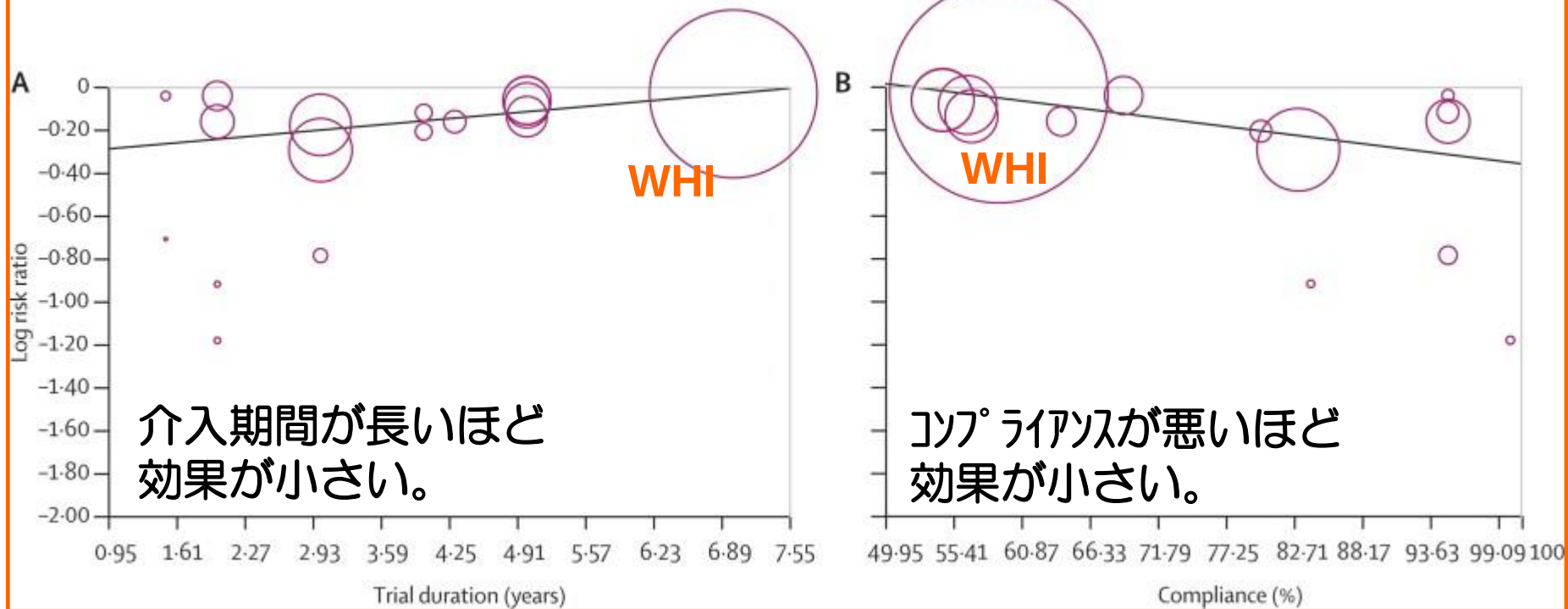
徹底的に方法を読もう。

CQ：閉経後女性の骨折予防のためにカルシウムサプリメントを勧めるか？

Meta-analysis Effect of calcium and calcium in combination with vitamin D on fracture risk. RR=risk ratio.

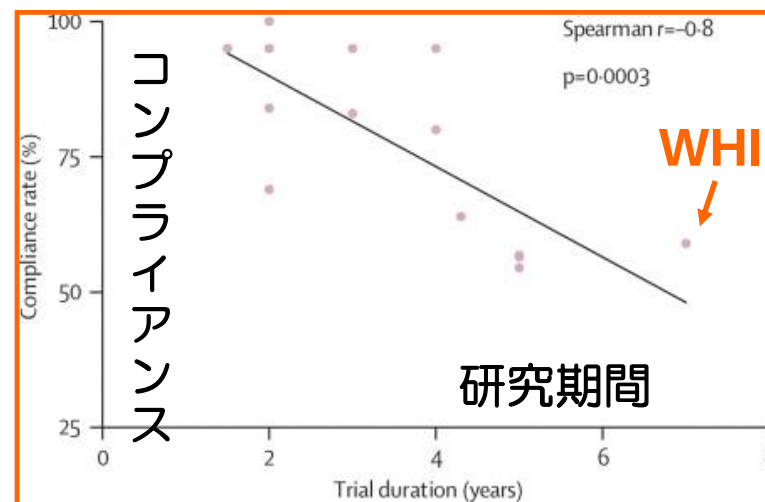


#11073. Tang, et al. Lancet 2007; 370: 657-66.



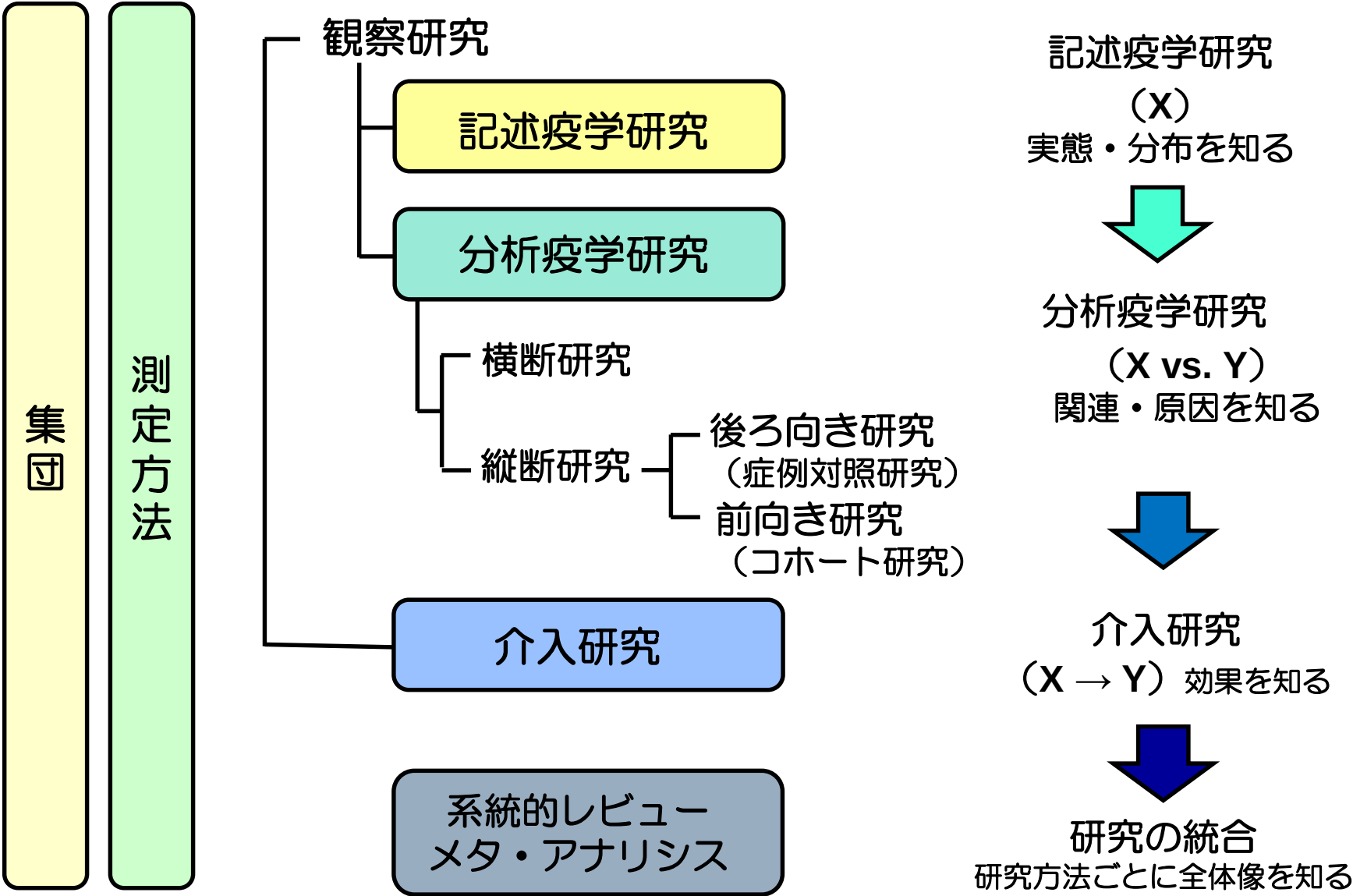
Meta-regression analysis of trial duration (A) and compliance (B)
Size of the circles corresponds to the weight of each study.

Relation between compliance rate and trial duration



研究方法の種類

目的



疫学研究と社会

疫学研究は、社会の求めによって行われるものである（学問的興味ではない）。

ただし、社会の求めを社会自身が自覚していない場合もある。

自覚されていない社会の求めに先駆けて、それに答えを与えておくことこそ、疫学者の仕事である。

「〇〇がわかれば、世の中の××に△△くらい役に立つ。」とあらかじめ言えなくてはならない。

疫学者の仕事

目の前の実態をよく観察し、実現可能で最良の研究・調査方法・解釈方法を提案する。

できないことは要求しない。

理想を追わない。

限界を自覚する。

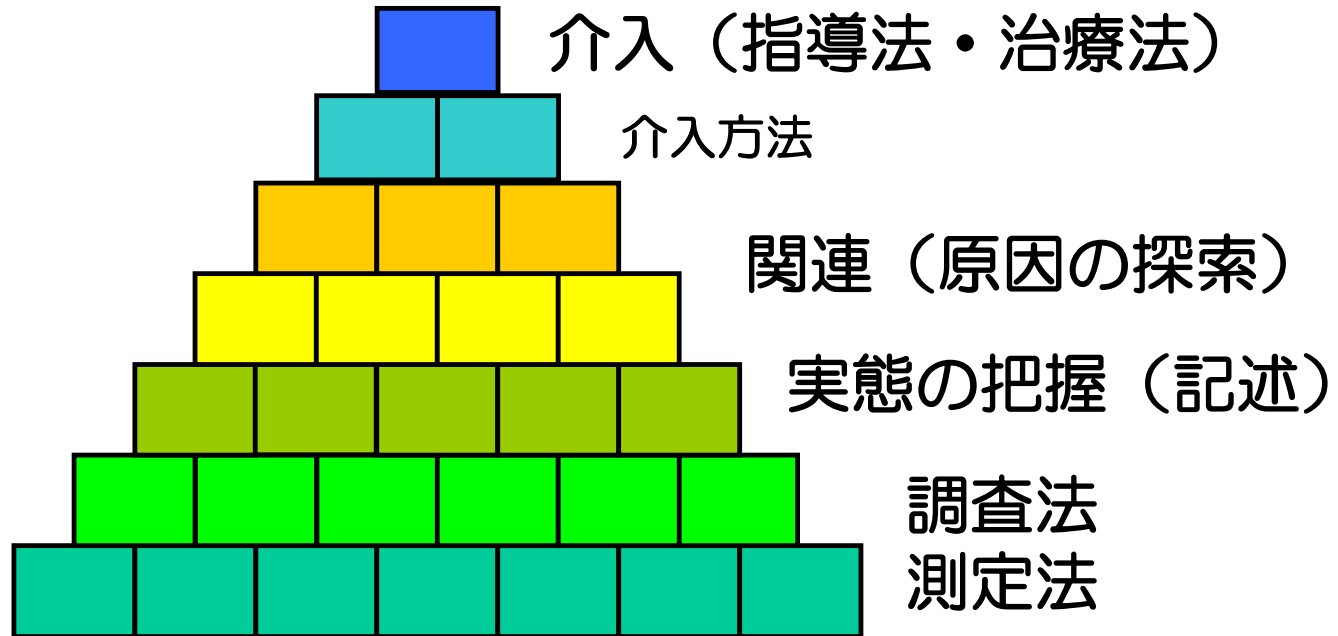
社会環境・人間行動と健康・疾患との関連を正しく調べ、
正しく活用するためには、『疫学』の知識が必須

この講義のゴール

- 疫学研究、社会医療調査などのデータを正しく解釈し、説明できる。
（「介入研究だけ」とか、偏った知識や能力にならないように。）
- 疫学研究の論文を正しく読める。
（正しいものを選べる、正しく読める ☞ 正しく書ける。）
- 社会を対象とした疫学研究・疫学調査を計画し、実行できる。
（現実に即した計画を立て、実行できる。）

☞ 夏季休業期間集中講義（選択）
「予防保健の実践と評価」（8/6-8/10）に続く。

疫学のブロック



ブロックは下から積み！

講義の進め方

講義+レポート*+レポート発表

講義に出てきた疫学方法を使った興味ある論文（英文）をPubMedで検索して、ひとつの論文について、和文または英文（英文：abstractのコピーではなく、自分で書く）で簡単にまとめる。

基本的には、疫学の方法論別に順に紹介するが、単にそれを頭で理解するのではなく、それぞれの方法を用いて行われた研究を正しく理解できるようになること、正しい方法を用いた研究を計画し、実施できるようになることを目的とします。

「計算方法」ではなく、
「考え方」を学び、「実践力」を身につけてほしい。

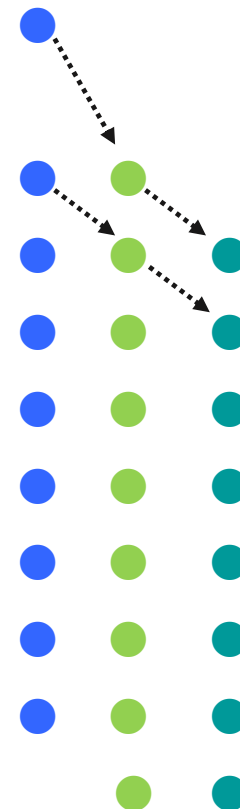
評価は、出席回数+（レポート提出回数+レポート発表回数）

<http://www.nutrep.m.u-tokyo.ac.jp/>

研究室：2号館（本館）2階北側（三四郎池側）... 研究室訪問歓迎します。

- 1) 4/6序論
- 2) 4/13疫学の歴史と社会的役割
- 3) 4/20 記述疫学の目的と方法
- 4) 4/27 生態学的研究の目的と方法
(注意) 5/4は休講
- 5) 5/11 横断研究の目的と方法
- 6) 5/18 測定誤差とその具体的な対策 (1)
- 7) 5/25 測定誤差とその具体的な対策 (2)
- 8) 6/1 症例対照研究の目的と方法
- 9) 6/8 コホート研究の目的と方法
- 10) 6/15 介入研究の目的と方法 (1)
- 11) 6/22 介入研究の目的と方法 (2)
- 12) 6/29 レビュー・メタ・アナリシスの目的と方法
- 13) 7/6 疫学研究の保健活動への活用
(注意) 7/13は予備日

レポート
(課題・提出・発表)



(課題・提出=9回、発表=8回)

8月 6・7・8・9・10日 10:25～16:40

（予定）

8/6 実社会の中での介入試験計画と実践（沖縄の例）

8/7 予防保健の理論・実践・評価方法（たばこ）

8/8 行政調査の理論・実践・過大（国民健康栄養調査など）。

8/9 諸外国における予防保健実践活動と評価（アメリカ合衆国）

8/10 地域における医療・予防保健実践活動（理論・数字を超えた現実の尊さ）

（適宜）予防保健分野における個人・集団レベル

原則としてすべての日で、担当教員による基礎知識に関する講義、外来講師（実践者・研究者）による講義、外来講師を交えた討論を行う。

（注意）講義順序ならびに内容は変更がありうる。公共健康医学専攻以外の学生は、必要に応じて、7月下旬に担当教官宛に事前に確認をされたい。

どの講義もととてもお勧めです。
講義中の質問（量と質）で成績を決めます。

お楽しみに♪
聴講も歓迎（要事前連絡）

疫学のエビデンスを伝える技術を学ぶ

<https://twitter.com/dataeiyouosusume>



A5判336ページ
定価2500円（税別）
2160円（著者割引・税込）

A5判368ページ
定価2600円（税別）
2246円（著者割引・税込）

購入希望者は、佐々木または当研究室所属の学生までどうぞ。