2012（平成24）年度

東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻

講義　配布資料*

疫学研究と実践

*HPでの公開に当たり一部改変したところがございます。ご了解をお願いいたします

東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 社会予防疫学分野　教授

佐々木　敏　（ささき　さとし）

疫学研究と実践

佐々木敏（社会予防疫学分野）

病院は医療の一部である。医療・健康は社会のなかに存在する。

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？

公共健康医学の専門職大学院として必須！

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」に続く

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。

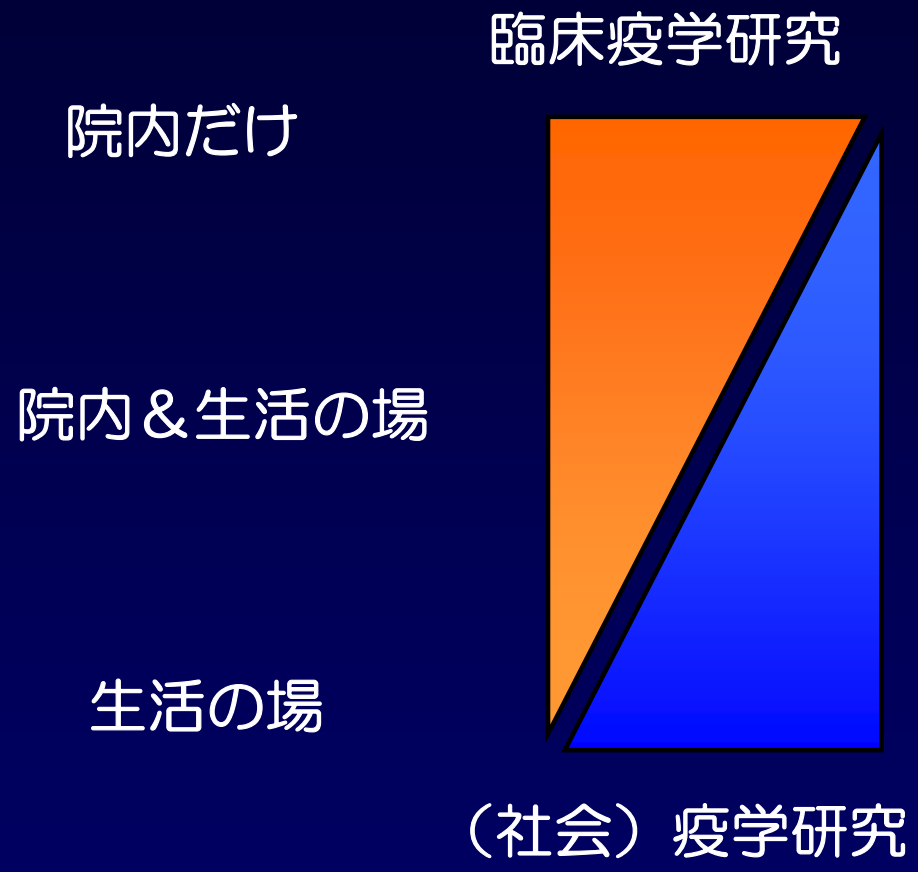
興味がある分野に置き換えて聞いてください。

たくさんの人が、「統計、統計」と言うが...

多くの場合、
研究の計画も実行も、研究結果の解釈も、
「統計学」の前に「疫学」でつまづいている。
でも、つまづいていることに気づかない。

疫学研究の研究方法から利用の方法まで、
その基本を学びます

どこまでが「臨床」で、どこからが「社会」か？



臨床疫学研究といっても、患者さんが外来受診の場合は、ほとんどの時間を院外で過ごしている。

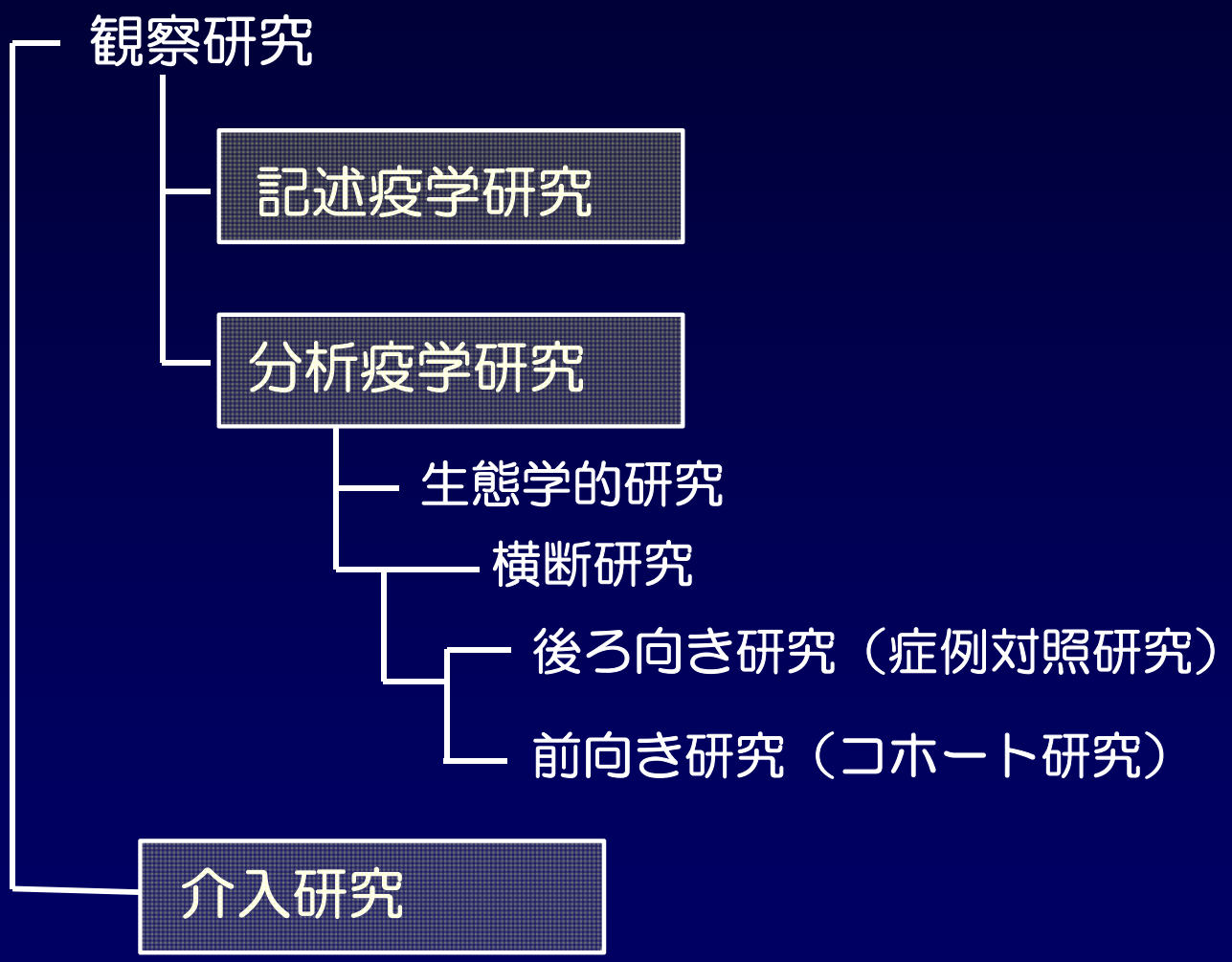
- 院外での生活が結果に影響を及ぼすことはあるか？　及ぼす要因はあるか？　その程度は？
- 何を測定するか？　血液？
- 「追跡」の阻害要因は何か？その対策は？

臨床研究の多くに「生活の場」が絡んでいる。

多くは「院内」「院外」にまたがっている。対象者の目線で見よう

疫学研究の基本分類

この順序で事実を明らかにしていくこと



記述疫学研究
（X）
実態・分布を知る

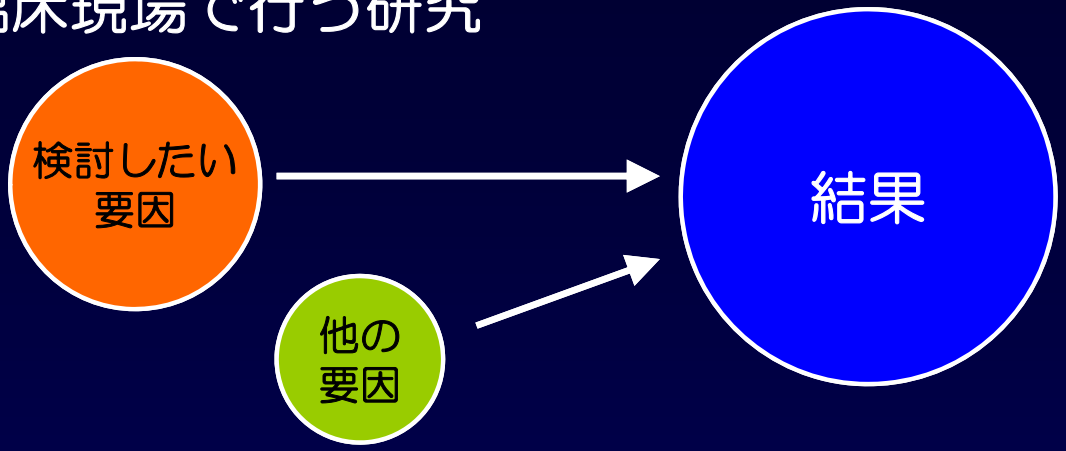
分析疫学研究
（X vs. Y）
関連・原因を知る

介入研究
（X → Y）効果を知る

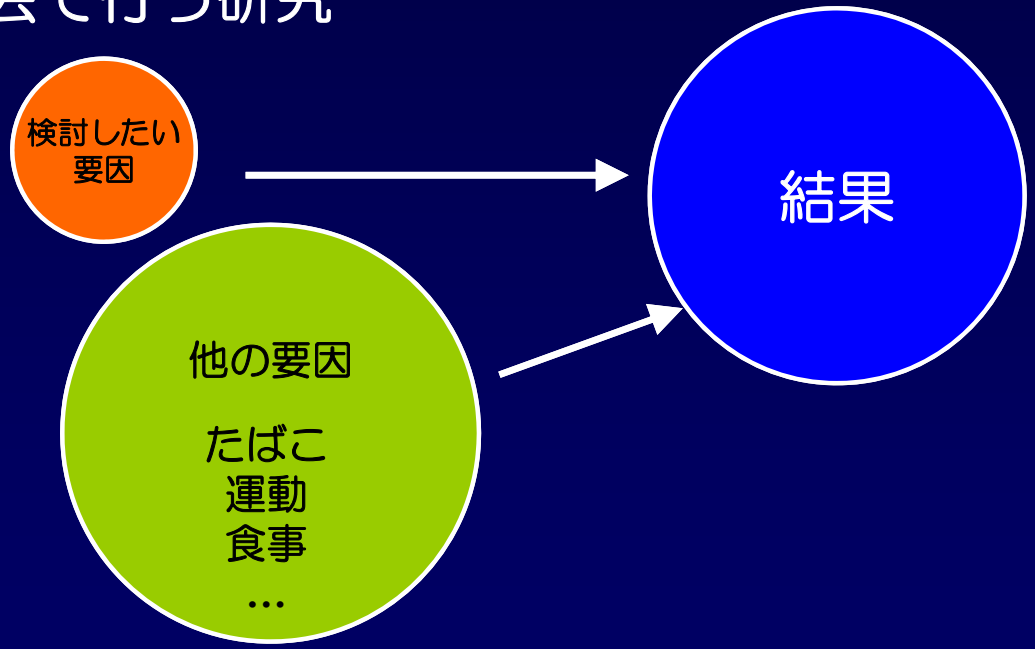
どの種類の研究を行いたいのか、行う必要があるのかをじゅうぶんに考えること

他の要因の相対的影響の大きさ

臨床現場で行う研究



社会で行う研究



明らかに院内で行う臨床研究や、明らかに社会で行う予防研究などは、それぞれの特徴をわきまえて研究計画が立てられるため、問題は少ない。

問題が生じやすいのは、臨床家が臨床研究のつもりで、社会で行う介入研究

特に、
「介入」が薬剤以外であったり、薬剤以外のものが含まれる場合は要注意。

社会で行う研究としての割合が強くなるほど、他の要因の相対的影響の大きさに注意すべきである

何をどのように測るか？

院内での測定（検査）

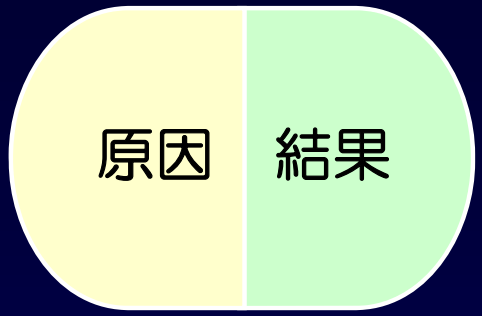
- 対象者の負担増加は少ない（スタッフの労働負担増加が中心）
- 採血：量は増えるが対象者の負担増は少ない
- 質問（聞き取り・質問票）：やや増える。基本的に診療録情報に頼ることが多い？

院外（生活の場）での測定

- 対象者の負担増加が多い
- 対象者のやる気に頼る部分が大きい（これがバイアスにもなる：やる気のある対象者を調べた研究になる）
- 質問（聞き取り・質問票）：とても増える。いわゆる簡易質問票では論文にならない
- 主治医・治験コーディネーターには見えない（精度管理が困難）

通常の診療録情報に採血量を増やせば研究になる、というわけではない。

原因と結果：（できるだけ）同じくらいの質で調べることが大切



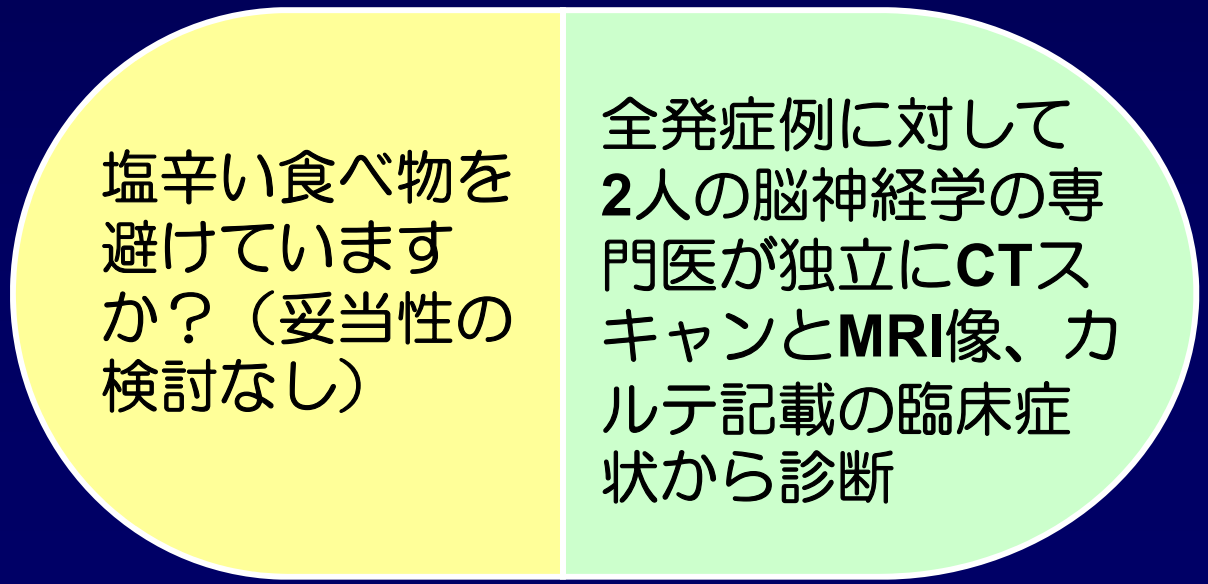
データの質・信頼度は同じまたは類似でありたい

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

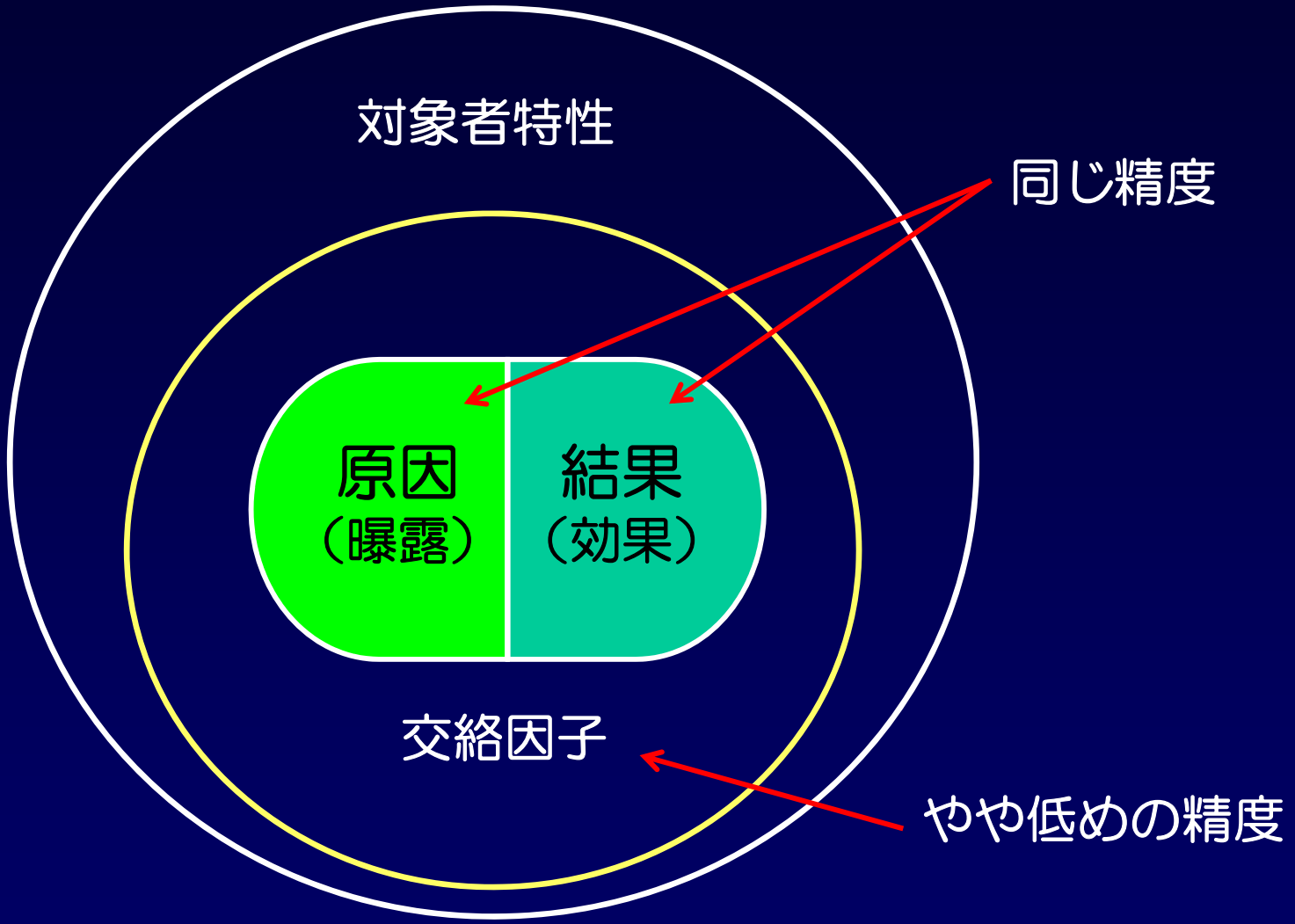
原因(X)のデータの質	結果(Y)のデータの質	関連（相関など）
低い	低い	なし*
低い	高い	なし*
高い	低い	なし*
高い	高い	真の関連

*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



相関・関連を調べる疫学研究（分析疫学研究）における４つの因子：　介入研究にも通用する



自分の専門はほとんどの場合「効果」のほう。
他の精度をどこまで高められるかで、「関連」の精度が決まる

【例１】

理想のBMIは22 (kg/m^2) ですか？

この質問に答えるために、まず何を考えるか？

一番よい　…　何に？

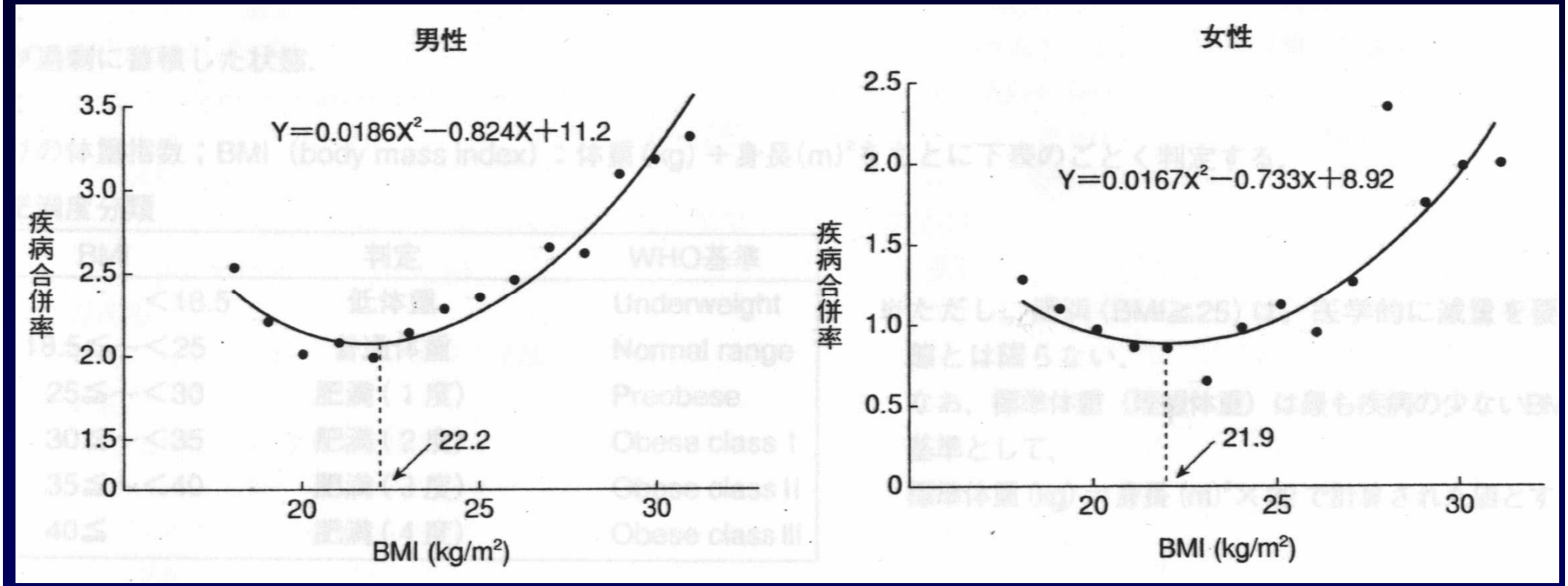
- 見た目、労働、疾病予防（…何の疾病？）　死亡
- 疫学研究（横断研究）
- 疫学研究（コホート研究）

質問者の…

- 特徴（健康状態を含む）
- 目的

「理想のBMI＝22」を決定づけた論文

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



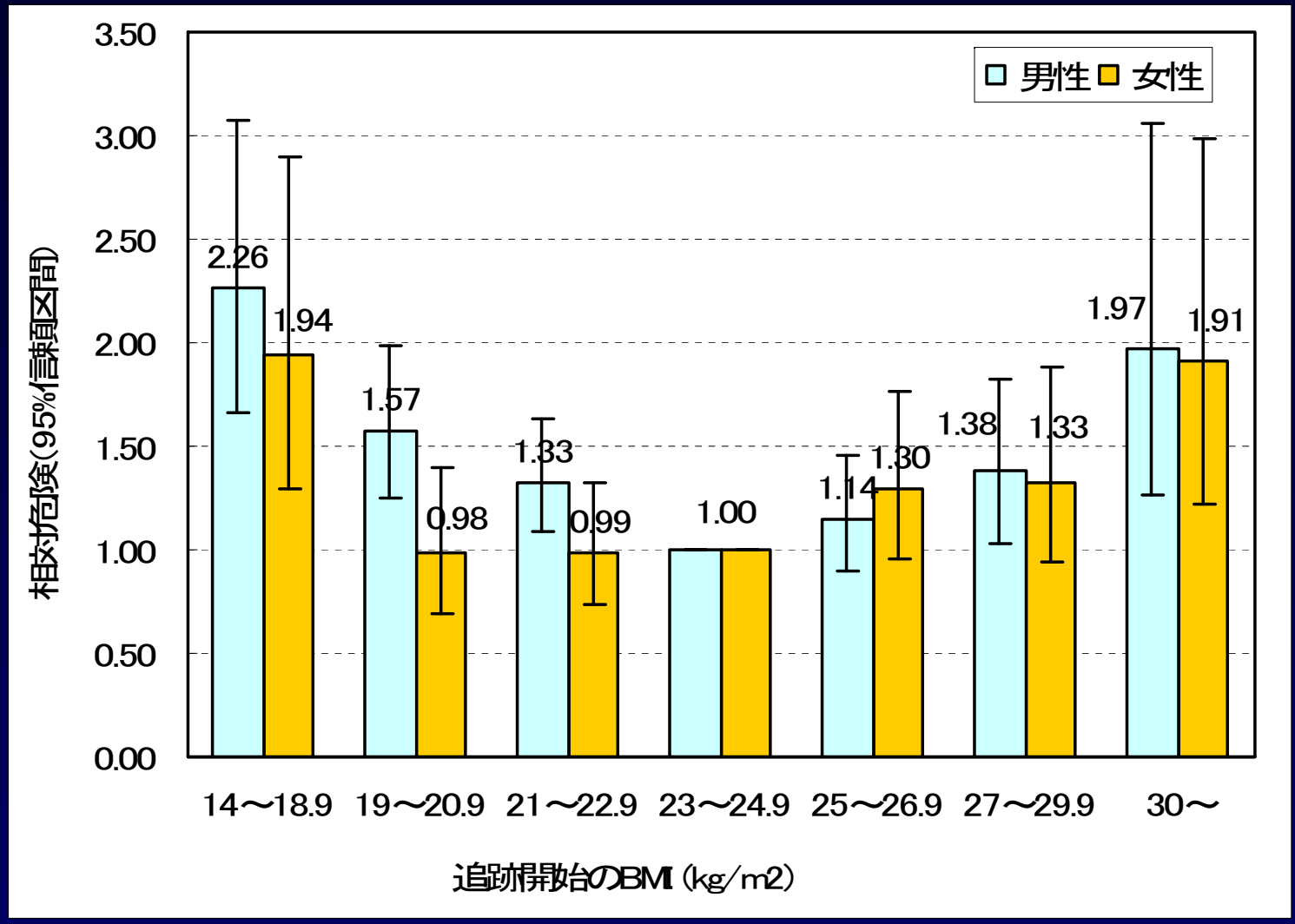
男女別BMIと疾病合併率の関係

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.

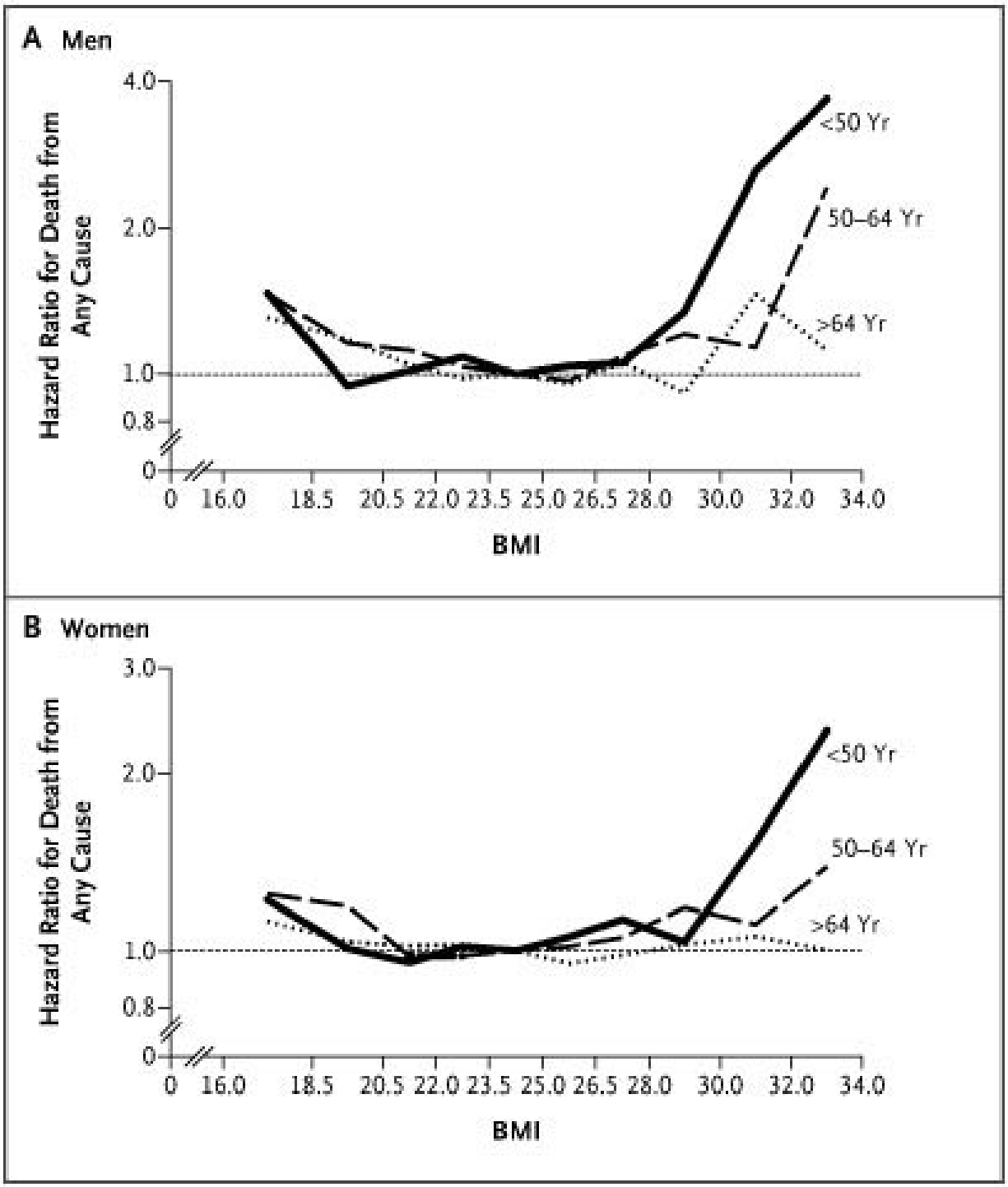
BMIと総死亡率の関連



BMIが23～24.9の群に比べた相対危険（**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

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

韓国の大規模研究



もっとも死亡率が低いBMIは年齢によって異なる。

BMIはいくつがいいとは一概にはいえない。

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。

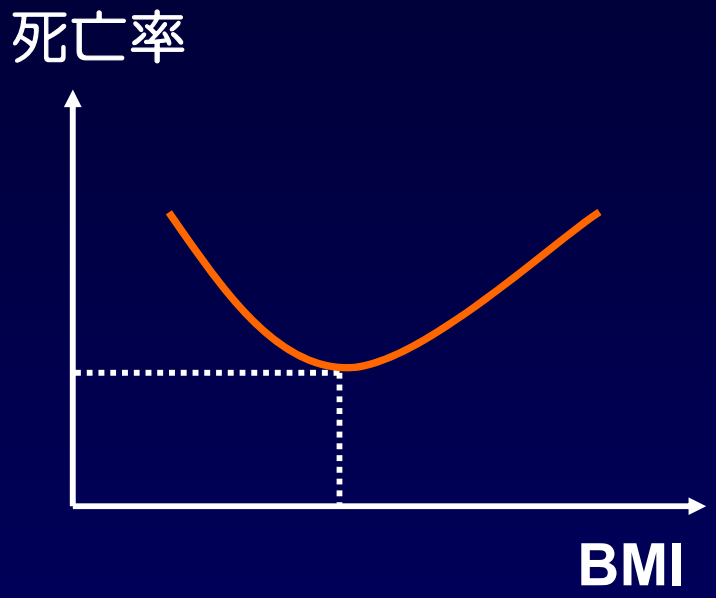
82372例の死亡、
29123例の癌死亡、
16426例の循環器疾患死亡、
3362例の呼吸器疾患死亡が観察された。

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

もっとも生存率が高いBMIを探す

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。

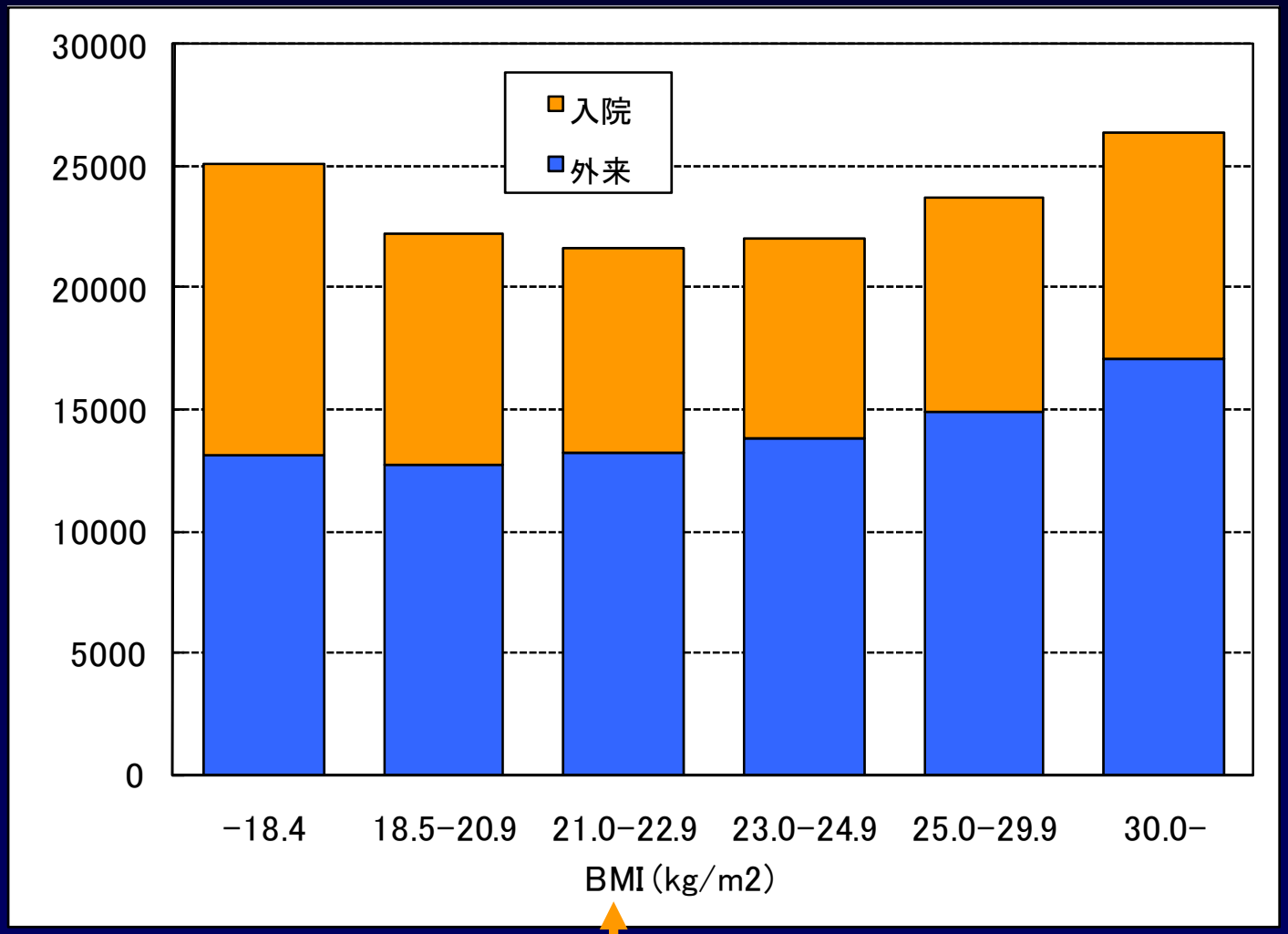
Matsuo, et al. Obesity 2008; 16: 2348-55.

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。

医療費の支出とBMI



世の中のため、他人のため

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

Kuriyama S, et al. Int J Obes 2002; 26: 1069-74 から改変の上、引用。

●理想のBMIは22 (kg/m²) ですか？

尋ねなくてはならないこと

■性別と年齢は？

■家族歴、既往歴、現病歴、主要な生活習慣、そして、いまのBMI

回答

■もっとも死亡率の低い（長生きできるであろう）BMIは、年齢とともに上がっていきます（図表を見せる）。

■BMI以外に健康を支えている（妨げている）大きな要因は他にもあります。あなたがその要因を持っていないかどうか、そちらにも目を向けてください。

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

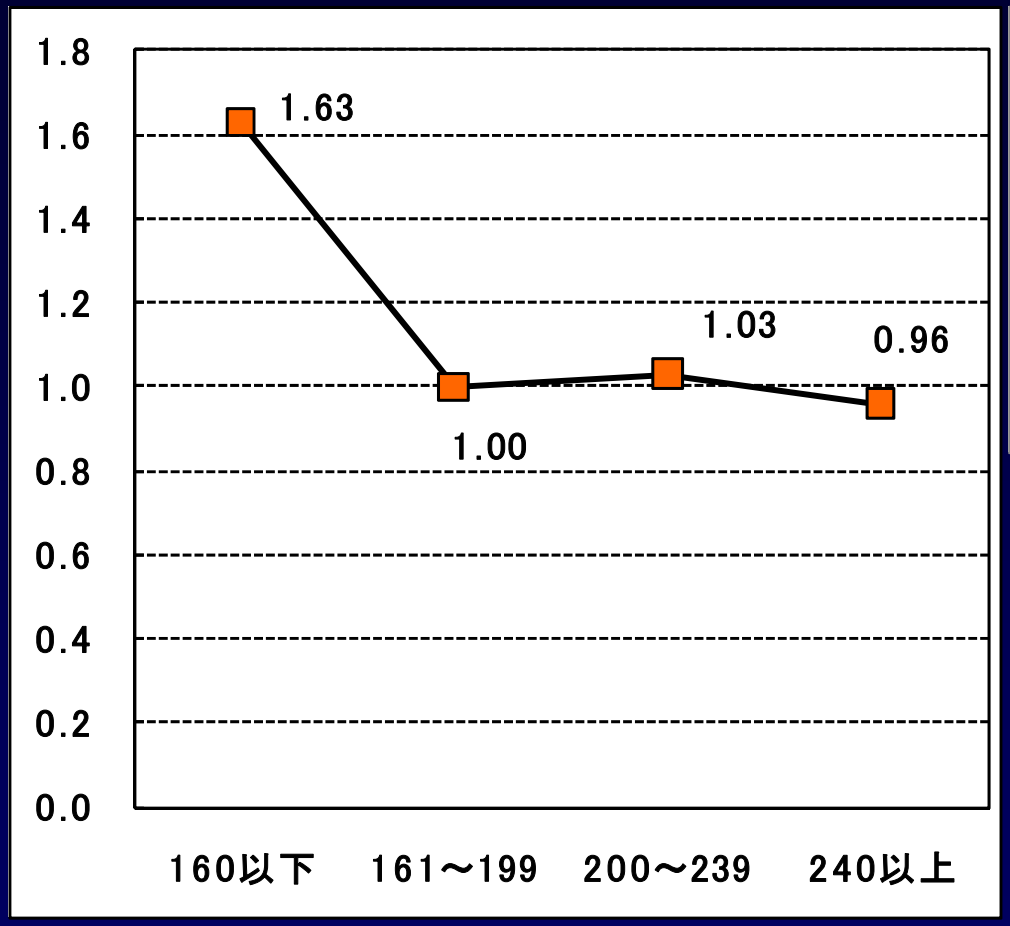
目の前の実態をよく観察し、実現可能で最良の研究・調査方法・解釈方法を提案すること。

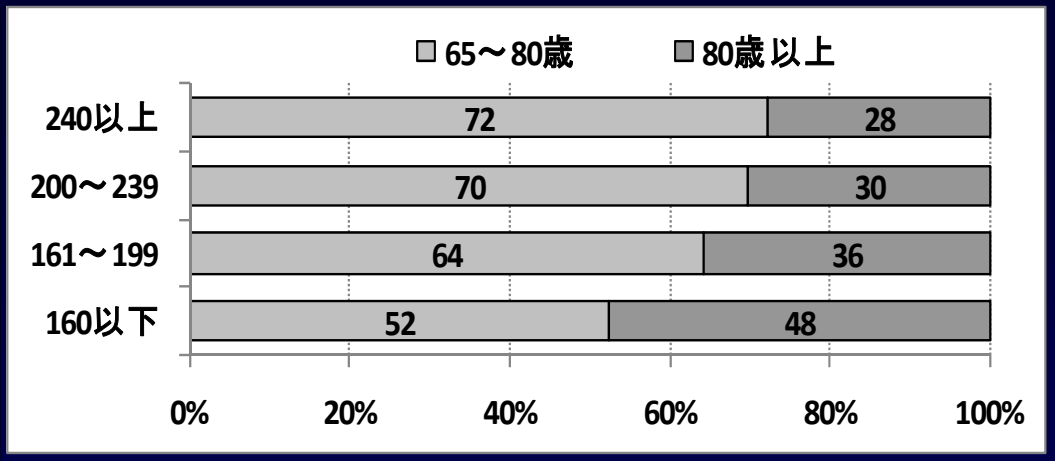
できないことは要求しない。

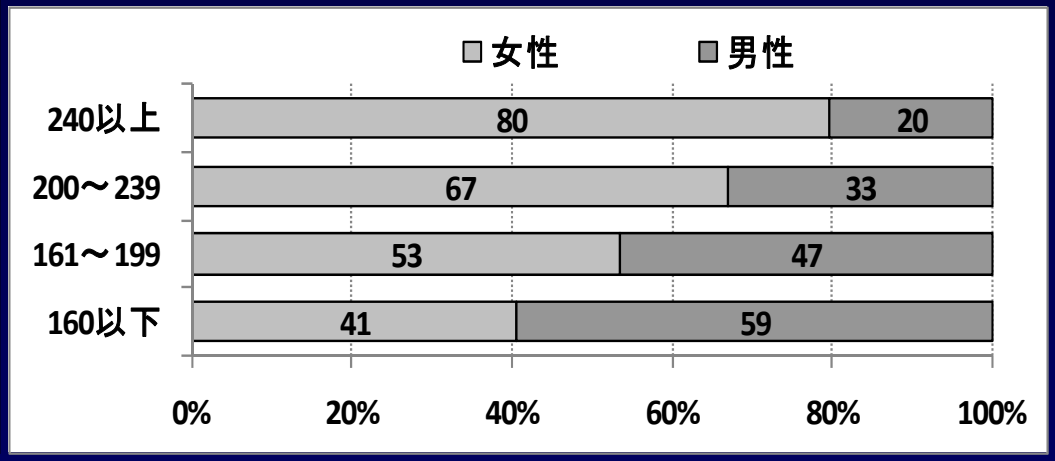
理想を追わない。

限界を自覚する。

コレステロールは高いほうが長生きか？







アメリカ在住の**65**歳以上の人：**4000**人

（左）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

（右）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

Corti, 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？

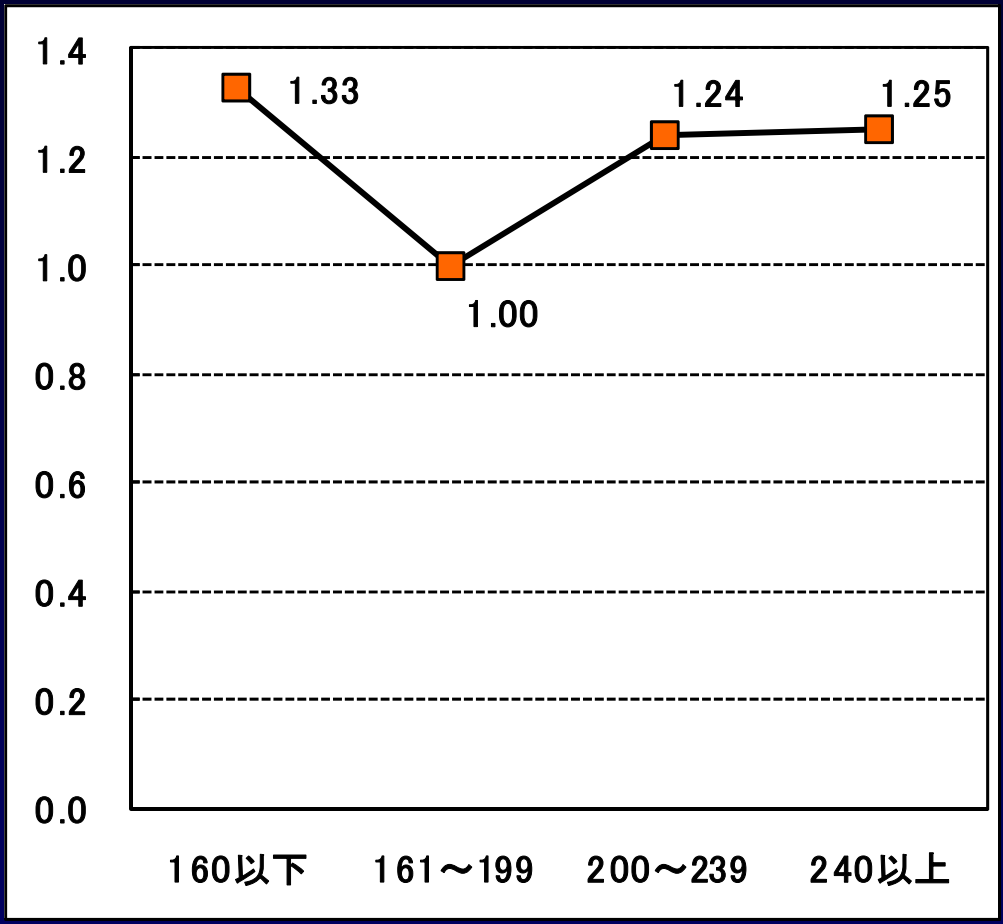
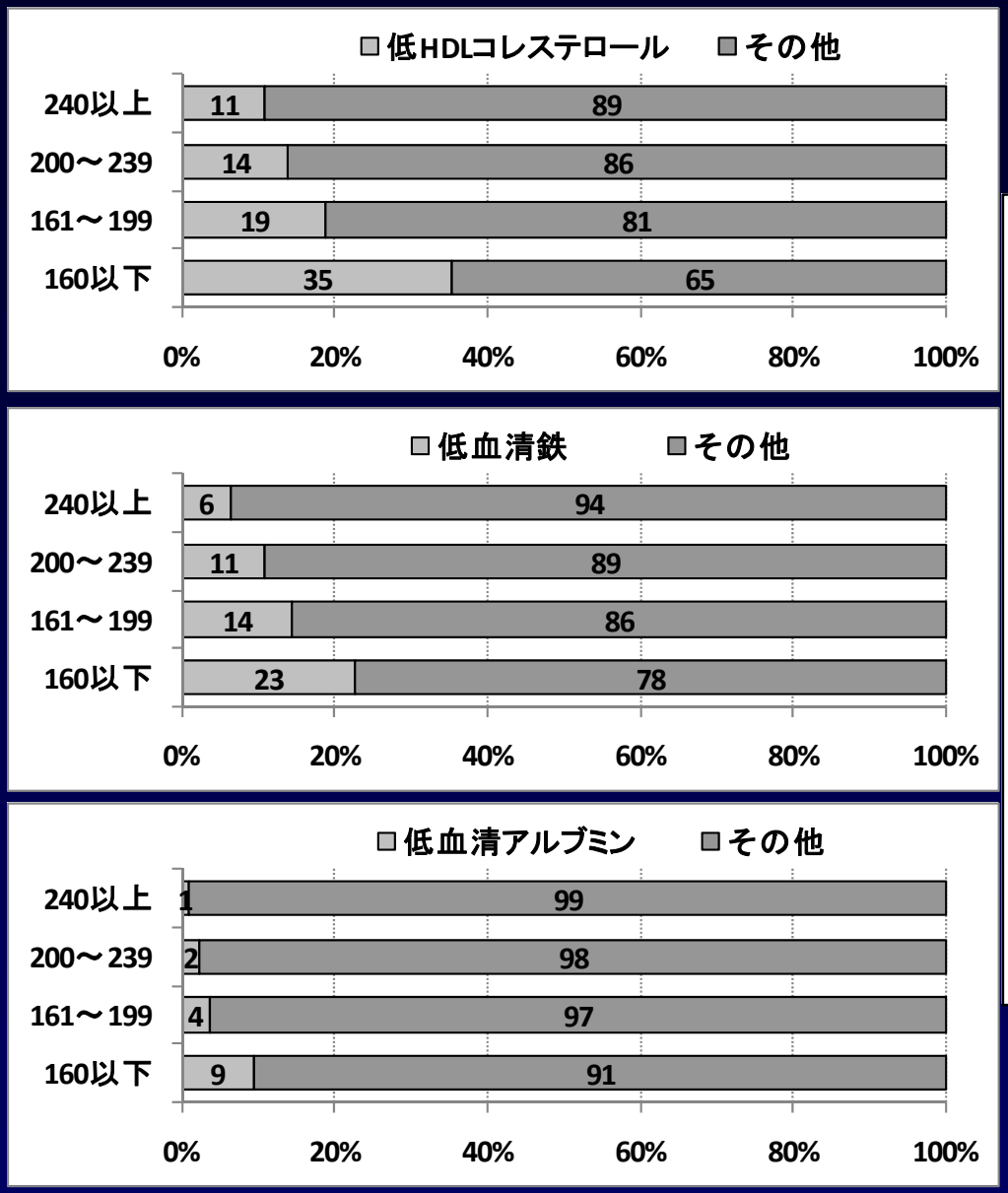
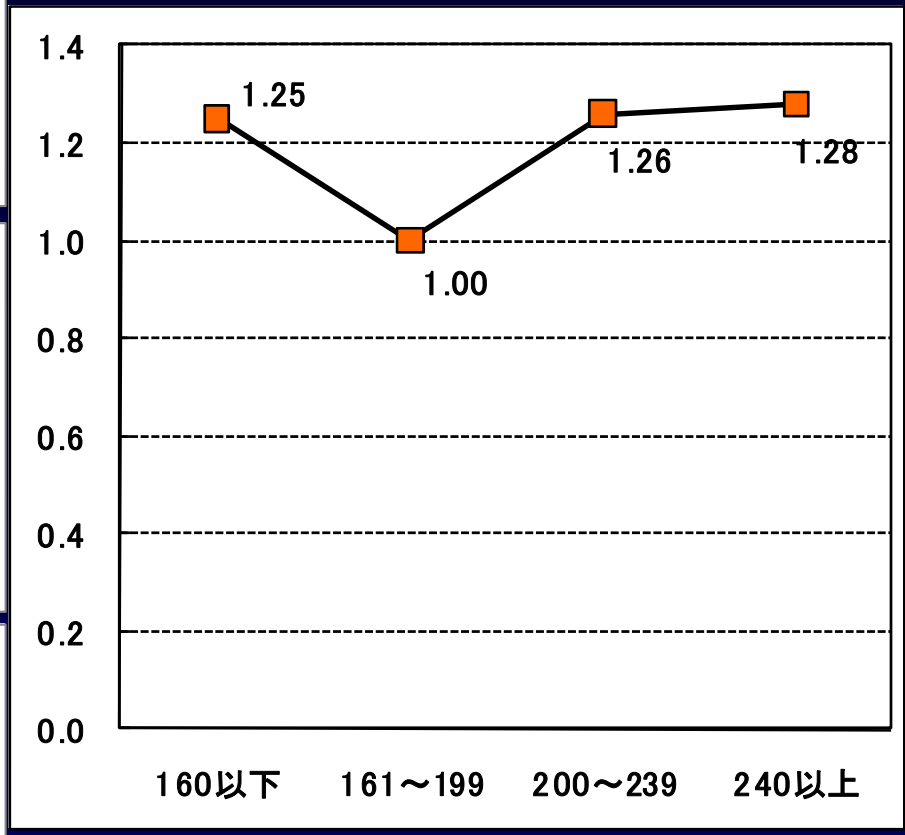


図２
研究開始時の血中コレステロールレベル別にみた5年間の死亡率のちがい。血中コレステロールが161～199mg/dlだった人たちの死亡率に比べた場合の相対的な死亡率。性別と年齢の分布が血中コレステロールで分けた４つのグループのあいだで同じだと仮定して行った再解析

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



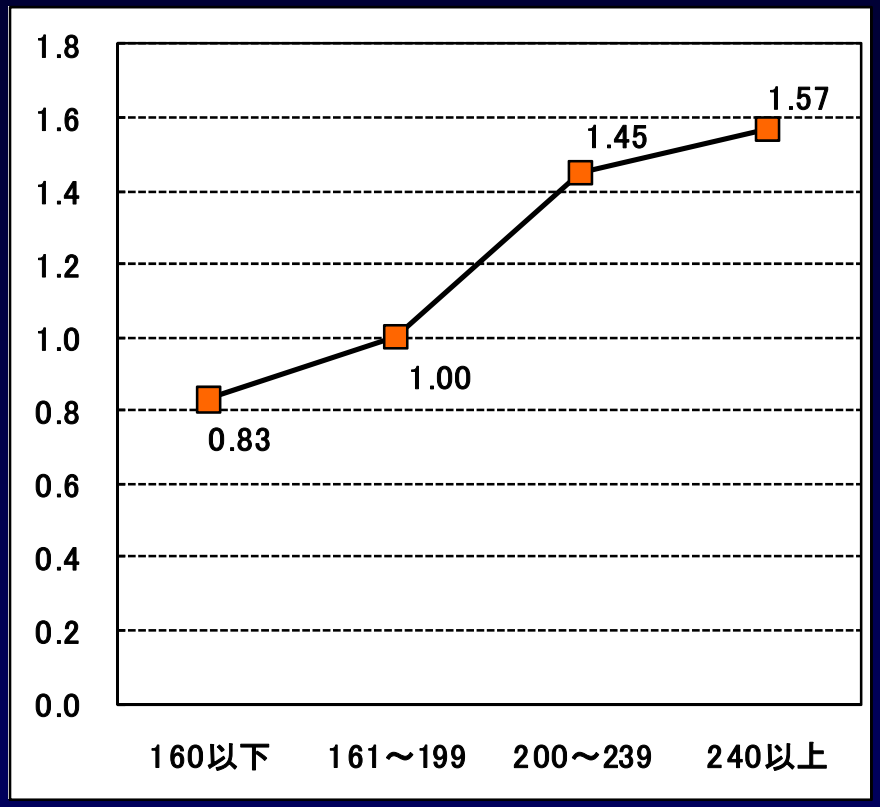


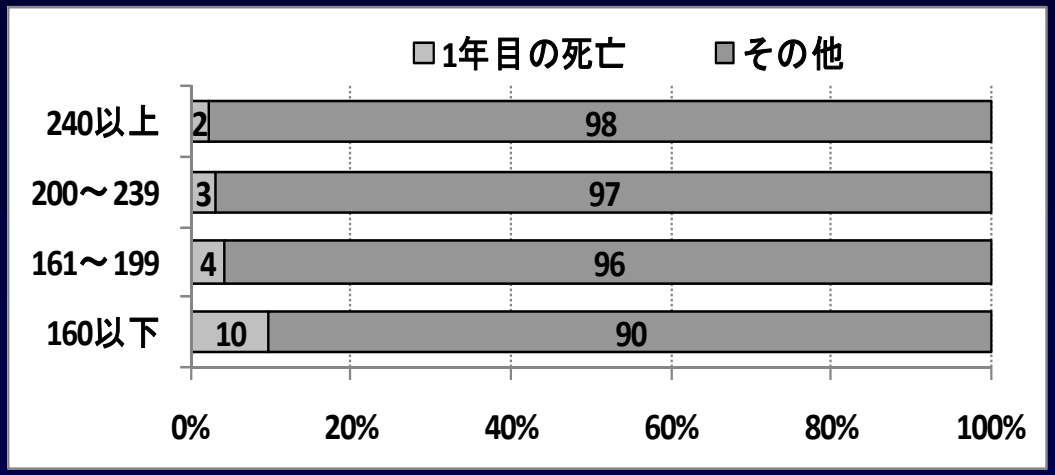
Corti, et al. Ann Intern Med 1997; 126: 753-60

（左）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

（右）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。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。性別と年齢に加えて、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分布も各血中コレステロールレベルグループ内で同じだと仮定して行った追加解析

コレステロールは高いほうが長生きか？





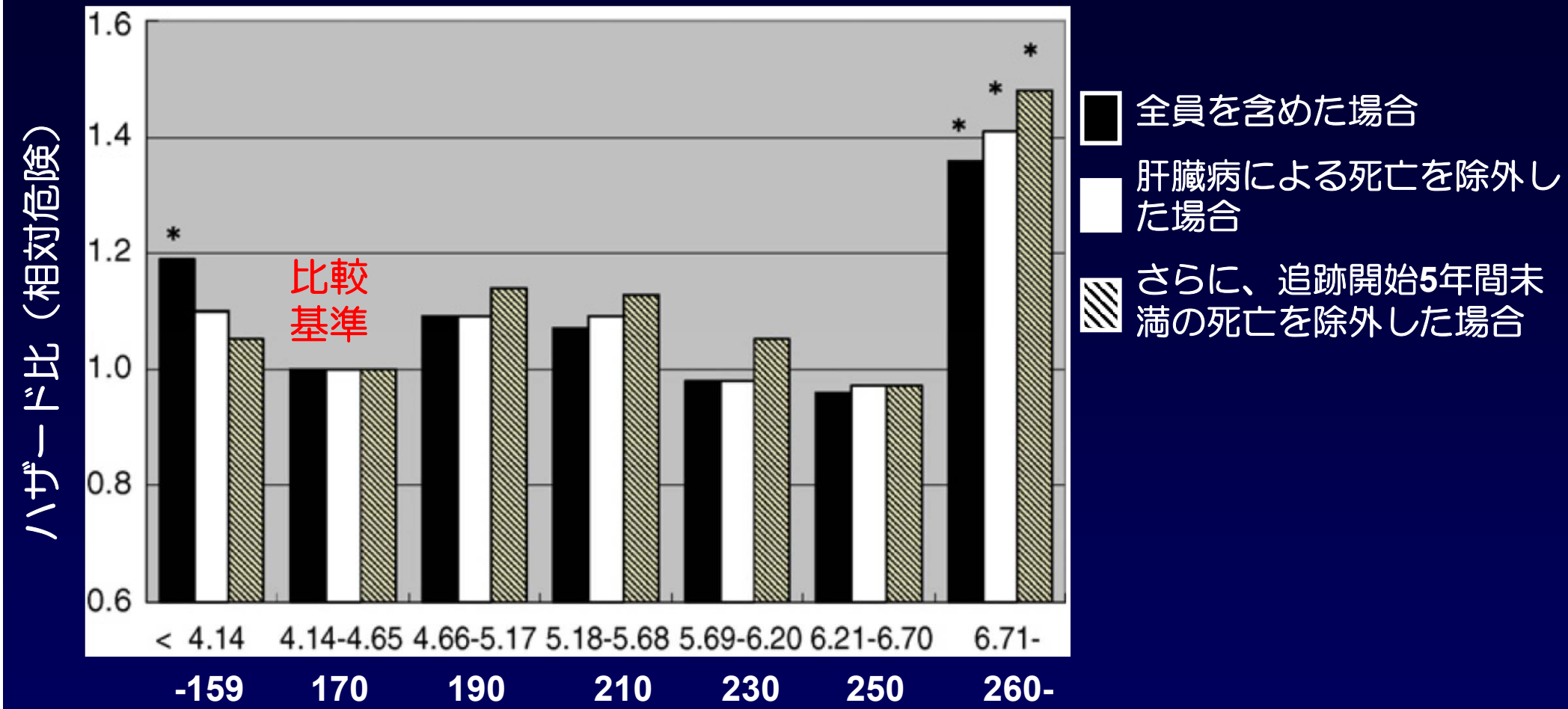
（左）研究開始時の血中コレステロールレベル別にみた5年間の死亡率のちがい。血中コレステロールが161～199mg/dlだった人たちの死亡率に比べた場合の相対的な死亡率。図３で考慮した要因に加えて、1年目に死亡した人を除いて行った追加解析

（右）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

Corti, 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・BMI・高血圧・糖尿病・喫煙・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）

コレステロールは高いほうが長生きか？

どれがホントでどれがウソかではなく、

■「単純に、血中コレステロールと寿命の関連」を知りたい場合 ... 図１
（ウケソウだけど、生活には役に立たない）

■「血中コレステロールの高い・低いが原因となって何かの致命的な病気が発生し（その逆ではなく）、その影響はどのくらい寿命に及ぶのか」を知りたい場合 ... 図４
（ウケナイけど、生活には役に立つ）

■ 日本人の場合、（他の危険因子や関連する病気を持っていないならば）血清コレステロールは**250mg/dl**くらいまで総死亡への影響はほとんどないかもしれない。
注意１）心筋梗塞に関連する危険因子や関連する病気を持っている場合は別、
注意２）これは日本人が欧米人に比べて心筋梗塞が相対的に少ないために起こる現象。遺伝的な人種差を直接に示すものではない。
注意３）心筋梗塞死亡率には大きな性差があることに注意。

質問している人（集団）に応じた回答を考えよう

あなたなら、

どのように考え、どのデータを使って、どのように答えますか？

■東日本大震災の被災地域への食料支援が炭水化物中心になっているらしいです。そのため、ビタミンB_1が欠乏する恐れがあると心配されています。

あなたが責任者だったらどうしますか？
（その決定に自信はありますか？）

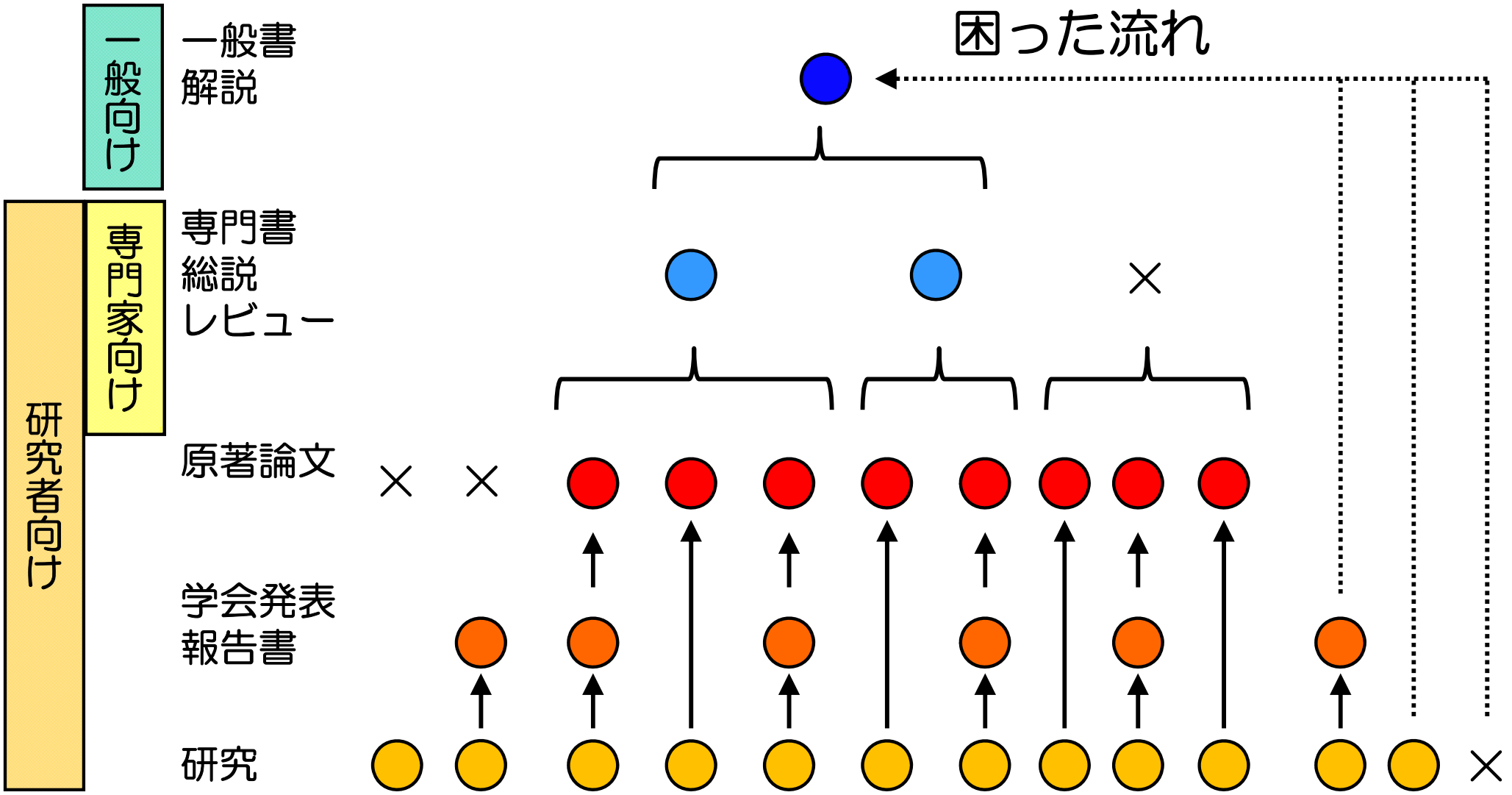
もしも何かを支給するとすれば何が適切だと思いますか？
（それはなぜですか？）

あなたが研究者ならどうしますか？
（それはどのように社会の役に立ちますか？）

原著論文に遡れる情報を使うこと

わかりやすいEBNと栄養疫学。同文書院

（注意）原著論文の存在は必要条件であって十分条件ではない。
原著論文も玉石混交だから。



現場のひとは、信頼できる専門家を知り合いに持とう。

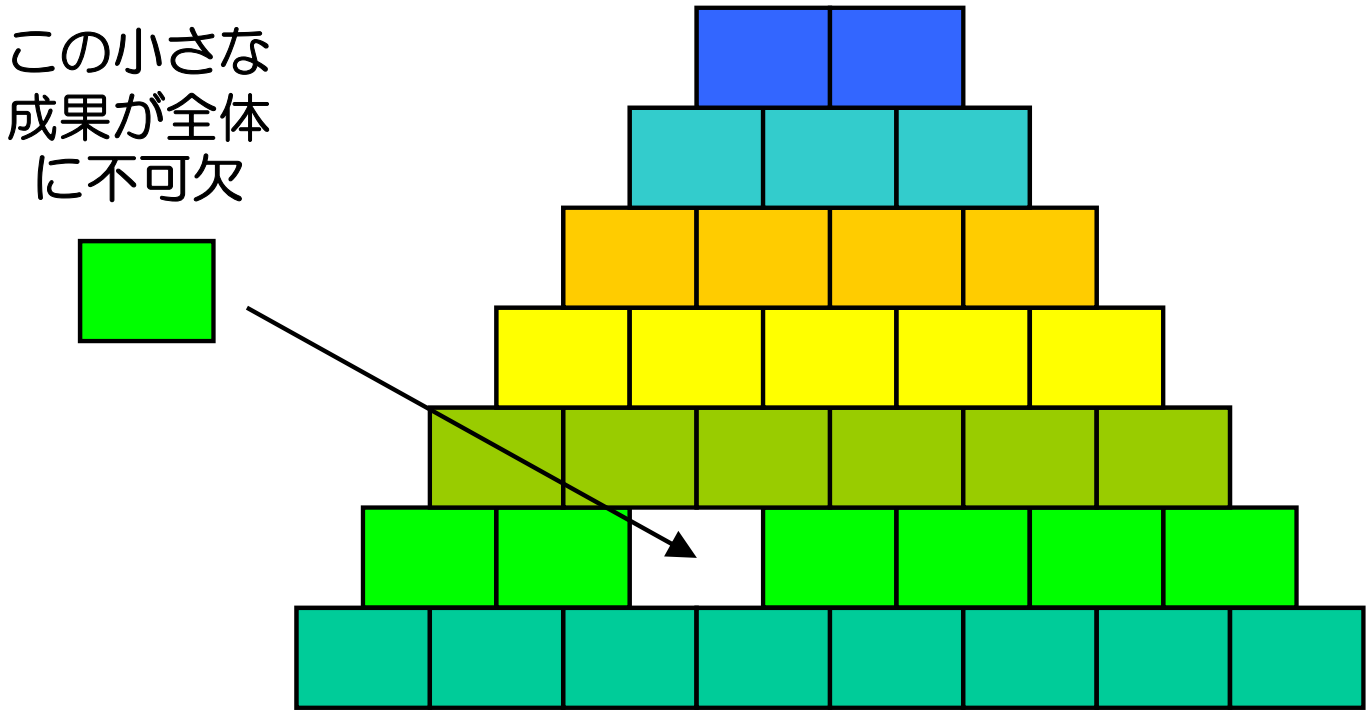
原著論文：投稿から拒否までのプロセス

佐々木の研究室：（国際誌のみ）拒否確率≒70％
お金を払ってでも、いくら拒否されても、載せたい！

研究 とは…

小さな研究がたくさん積みあがって、その領域の科学性が高まる。その領域の専門性が高まる。

ひとつの研究でできることは小さい。しかし、その小さなひとつの研究がなければ、その領域の科学性も専門性も高まらない（崩れる）。



志は大きく、
研究は小さく

レベルの低い研究（もどき）は世の中の迷惑である！

- 社会を惑わすから
- 「科学」の信頼をおとしめるから
- 次の正しい研究を妨げるから

構造化抄録

目的
デザイン
対象者
測定（方法、項目）
結果
結論

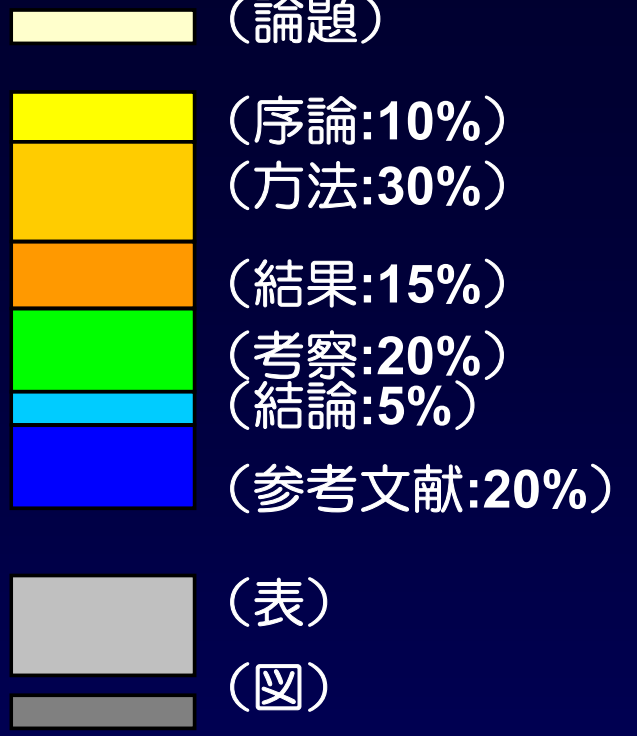
味気ないけど、わかりやすい

構造化抄録、論文本文、学会発表用資料の基本構造（概念）

構造の要素	（相対的な長さ）の目安				主な内容および注意点
	論文		学会発表		
	抄録	本文	抄録	発表*	
序論	10%	10%	10%	１枚	いままでの研究の流れ
					残されている疑問
					この研究の目的・仮説
方法	40%	30%	35%	３枚	対象者の属性ならびに特性
					調査方法
					解析方法
結果	30%	15%	35%	３枚	できるだけ簡潔で、「目的」「仮説」にも答える形式である
考察	---	20%	15%	２枚	この研究の長所
					この研究の短所、限界
					この研究で明らかになったこと
					この研究で明らかにならなかったこと
					今後の研究の方向性
結論	5%	5%	5%	１枚	１文でまとめてある
参考文献	---	20%	---**	---**	質が高く、直接に関連するものに限ってある

** 口頭発表用のスライド・パワーポイント・OHPシート、ポスター発表用のポスター構成。
** 含めることもある。

論文執筆チェックリスト



（論題）

① 具体的な用語を使っているか、
② 実施した内容が想像できるか、
③ 単純明快な文章か

~~…について~~

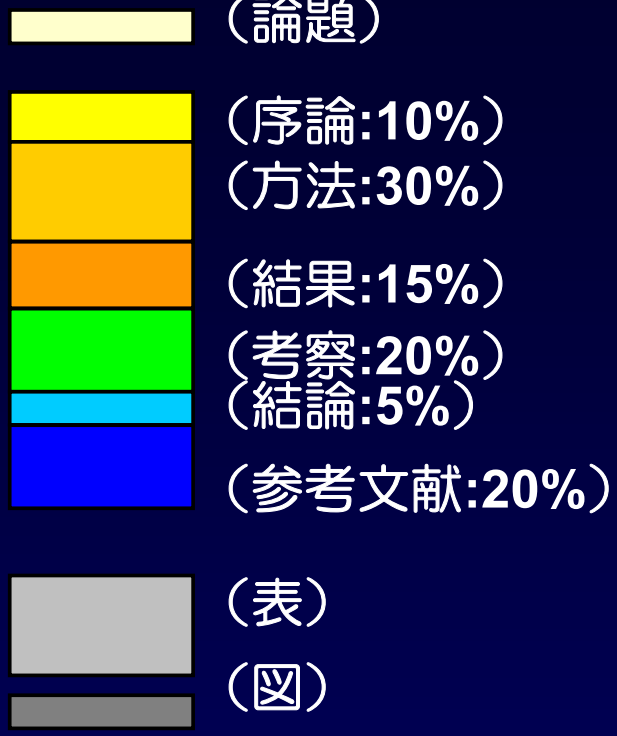
（序論）

① 背景と研究目的、仮説が書かれているか、
② 背景は研究に直結するものに限定されているか、
③ 一般論は最小限に抑えられているか、
④ 主な先行研究はもれなく引用されているか、
⑤ 研究目的は具体的か、
⑥ 「仮説」は明確でひとつだけに限られているか

仮説の設定

お客様にわかりやすいプレゼンテーションのために
世界の森林資源の保全のために

論文執筆チェックリスト



（方法）

① 短すぎないか、
② 第三者が読んで具体的にイメージできるか、
③ 「対象者」「研究デザイン」「測定方法」「解析方法」がそろっているか、
④ 測定には妥当性のある方法を使っているか（その記述はあるか）、
⑤ 解析方法は具体的に書かれているか

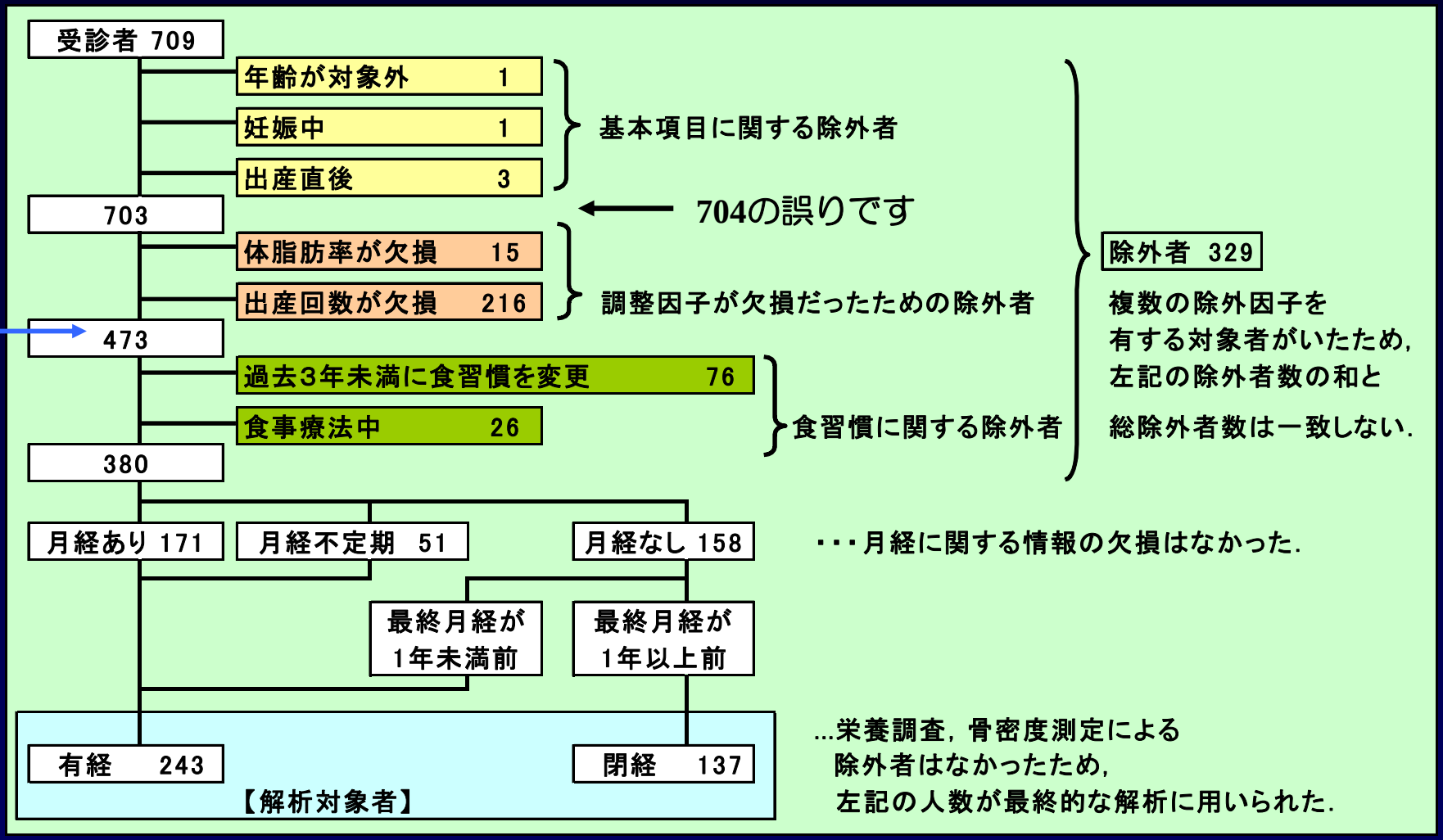
（結果）

仮説に対する回答

① 長すぎないか、
② 仮説に対する回答になっているか（それ以外は余分なことである）、
③ 方法で記述したことに限られているか、
④ 記述は具体的か（「多かった」ではなく、数値を書く）

文字数：方法＞結果

調査完了から解析までの対象者人数の流れを示す図



Sasaki, et al. J Nutr Sci Vitaminol 2001;47: 289-94.

調査に協力したことと、解析できることは別。
質の悪い調査（欠損データが多いなど）では、ここでの脱落が多い。
調査に協力してもらったのに、データを使わないのは失礼、と考えたい。
☞ 再調査ができない無記名調査にこれが多いことに注意！

都合の悪いことも隠さずに発表・報告する姿勢が大切

妥当性のある（信頼できる）方法で測定したか？

AとBの関連をみたかったとします。

A（例：新しい栄養療法）の測定の信頼度	B（例：病気）の測定の信頼度	AとBの関連（例：治療効果）	この結果は世の中の役に立つか？
不明	不明	あり	立たない
信頼できる	不明	あり	立たない
不明	信頼できる	あり	立たない
信頼できる	信頼できる	あり	立つ
信頼できる	信頼できる	なし	立つ

研究結果が世の中の役に立つか否かは、結果の良し悪しではなくて、信頼できる測定をしたか否かに完全に依存します。

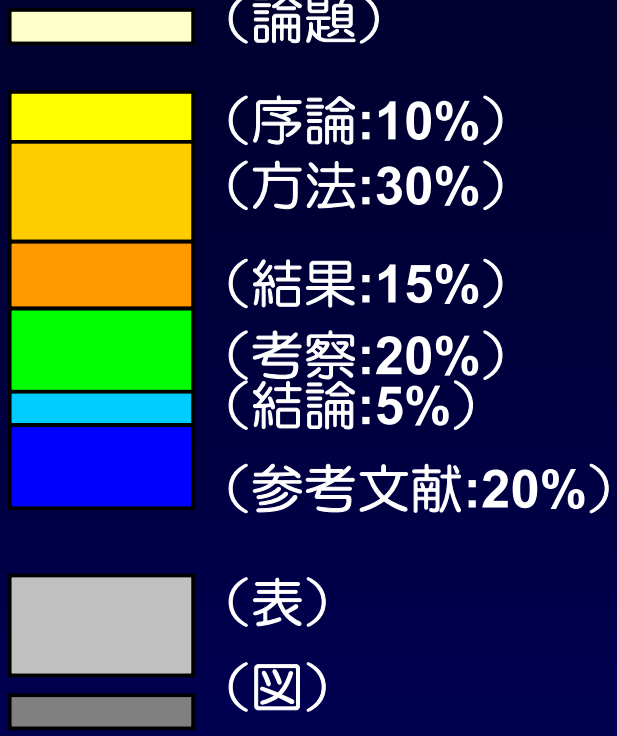
良い論文＝信頼できる測定法を使った研究

世の中で一番偉い論文とは？

信頼できる測定法を開発し、
その妥当性を見せてくれた論文！

測定なくして科学なし

論文執筆チェックリスト



（考察）

Limitation

① 先行研究との比較は書かれているか、
② 限界（弱点、欠点）は書かれているか、
③ 結果を自分にとって都合の良いように解釈していないか、
④ 得られた結果の範囲を超えた利用可能性が書かれていないか、
⑤ 残された疑問やこれからの研究の方向性が書かれているか

（結論）

① この研究から逸脱した一般論が書かれていないか、
② 結果を誇大宣伝していないか、
③ 論題との整合性はあるか（論題と文字がだぶってもよい）

「限界」の記述がたいせつ

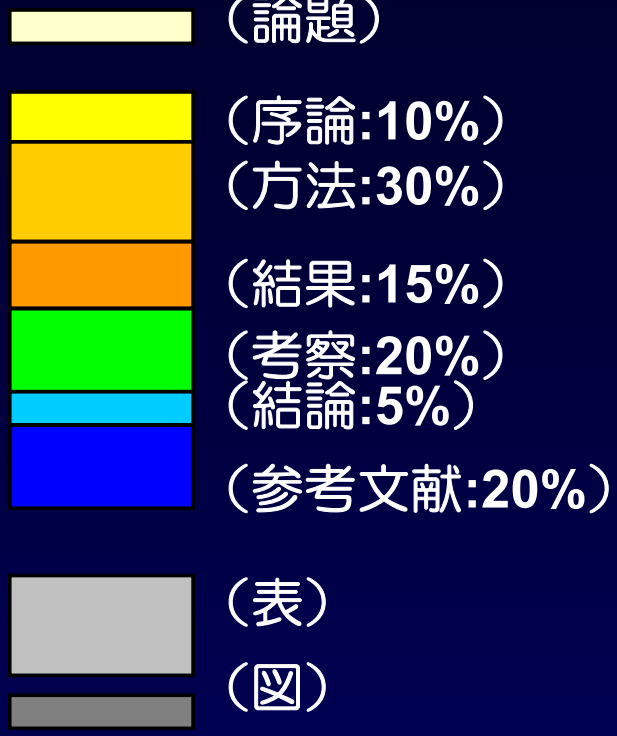
世の中でもっとも強い研究者とは？

自分の研究の限界・欠点を知っていて、
客観的・網羅的にそれらを述べられる人

限界（limitation）！

自分を知らない人間ほど怖いものはない

論文執筆チェックリスト



（参考文献）

① 質が高く、この報告内容に密接にかかわるものに限られているか、
② 原著論文に限られているか（報告書、学会抄録、書籍は使わないのが原則）

（表）

① 多すぎないか、
② 自己完結的か（本文を参照しなくても理解できるようにする：脚注を活用する、大きくなってもよい）、
③ 単位、人数は書かれているか、
④ 略号は脚注で説明してあるか、

（図）

① できるだけ使わない（表で表現できない場合にだけ用いる）

論文は表、学会発表は図
【理由】図は表から作れるが、表は図からは作れない

表　雑誌によって異なるが、罫線は3本、横だけ。太さにも注意（各雑誌の論文をまねる）

表題（長ったらしいほうがよい。懇切丁寧に。人数、方法、…）

群	（統計量の名称）
変数名、単位、人数	有効数字も要検討
単位には細心の注意を払うこと **Nutrient intakes … (g/day)** **Daily nutrient intakes … (g)**	全部で**50**人なのに、**23.6**%？

脚注：略号の説明（本文で説明してあってもまたここで説明する）。統計量の説明。交絡因子の説明など、結果を解釈するうえで重要な補足事項。

Self-explanatory：
いちいち本文に戻らなくてもある程度わかるように書こう
表が独り歩きをしてもよいように書こう

表

表１：　対象者特性（必須）

（表２：　重要測定項目の記述統計量）

表３：　結果（単変量解析など、単純な解析）

表４：　結果（多変量解析など、やや凝った解析）

表５：　サブ解析
… お勧めしない（どうしても必要なときだけ）

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
- 疫学研究の論文を正しく解釈できる
- 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

☞ 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

講義の進め方

講義+レポート*+レポート発表*　　*5月になってから

講義に出てきた疫学方法を使った論文（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。

疫学の「手法」ではなく、「考え方」を学んでほしい

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.nutrepi.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

歴史に学ぶ
昔の興味深い疫学研究の例

疫学は本来はコンピュータや統計ソフトがなくてもできる

紙と鉛筆と自分の目と自分の頭で何ができるか考えてみよう

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・最善の研究・調査方法を提案すること。

できないことを要求しない。

理想を追わない。

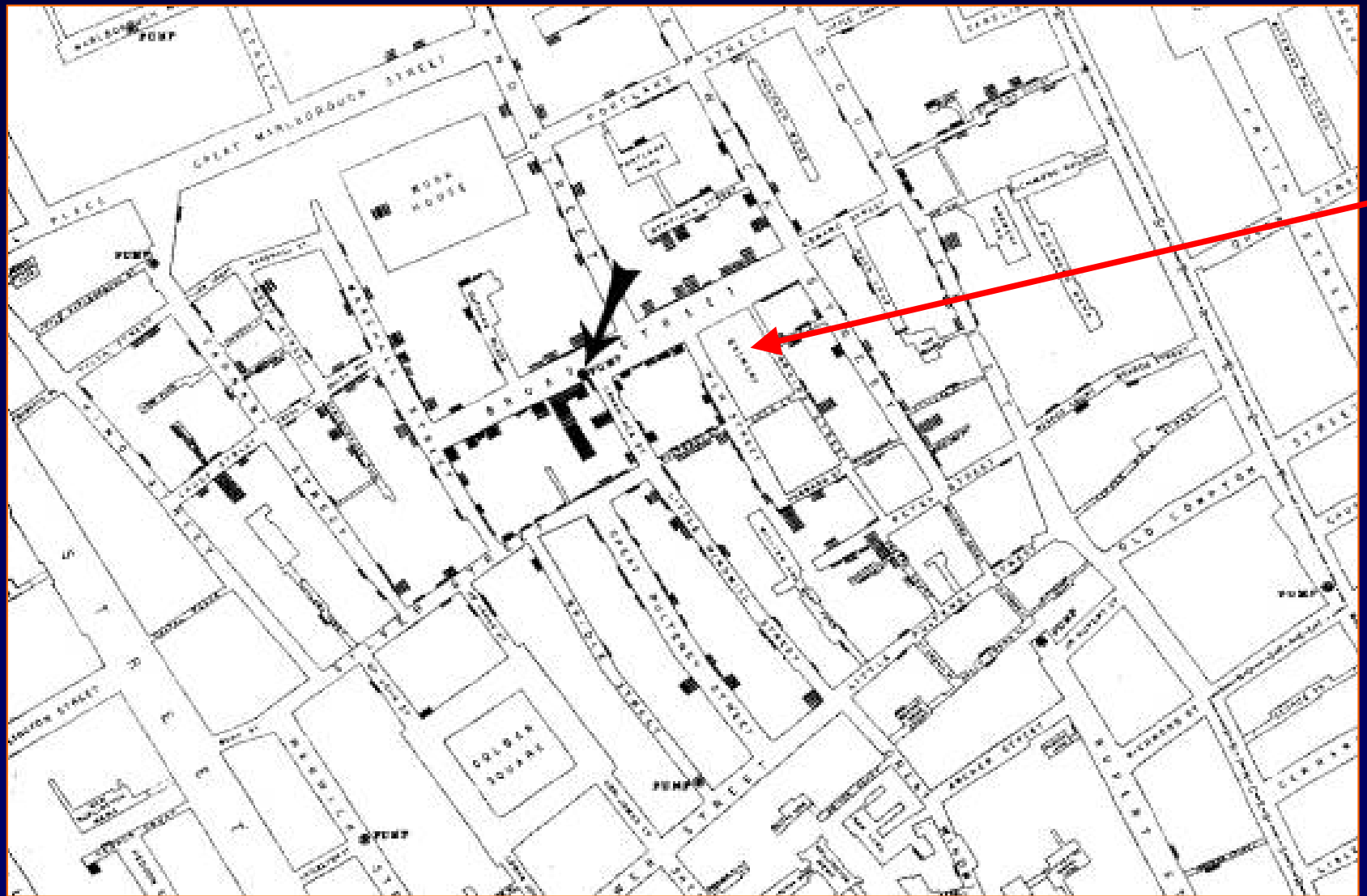
限界を自覚する。

ガンジス河流域の風土病（アジア型）

John Snow on CHOLERA

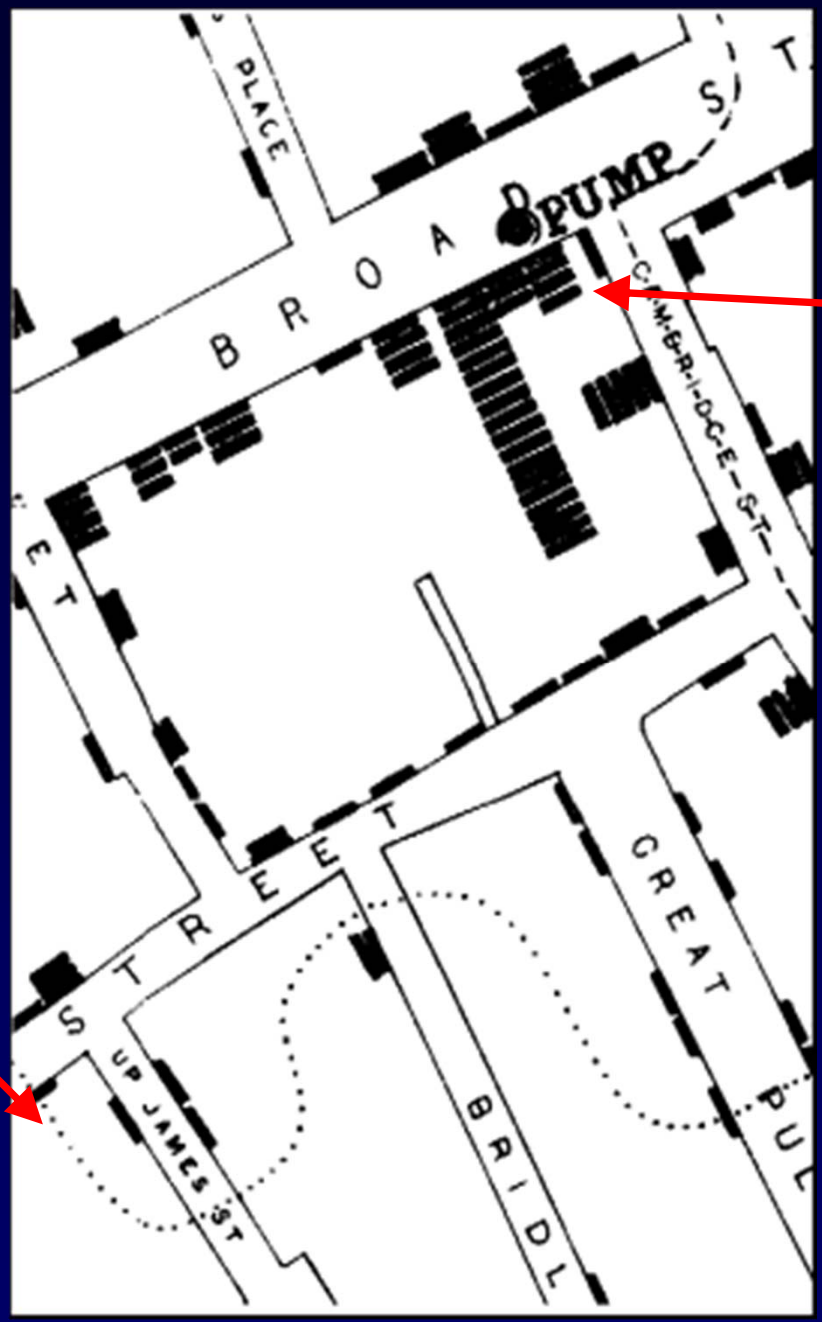
1816-1826年：最初の世界的流行
1829-1851年：第2回世界的流行（ロンドン6536人死亡、パリ2万人死亡）
1852-1860年：第3回世界的流行（ロンドン14137人死亡）
ロシアで大流行（死者100万人以上）**1853-4年**：ロンドン10738人死亡
1854年：**Snow**、汚染された水が原因と考える
1884年：コッホ（ドイツ人）によるコレラ菌の発見

矢印が**Broad Street Pump**。
＝や■は死亡を表す。



John Snow on CHOLERA

矢印がBroad Street Pump。＝や■は死亡を表す。



このあたり

John Snow Pub
39, Broadwick St,
London, W1F 9QP

最初の患者

In the early evening when walking East along the short few blocks of Broadwick Street in the Soho region of London, a pump and public house (or pub) suddenly appear.

The pump with no handle is a replica of the famous Broad Street pump. "Wick" was added to Broad in 1936 to distinguish this short road from other London streets identically named as Broad Street.

Snow のアイデアははじめは地図なしで、表で作られた…らしい。

最初の著述（**1849**）には地図はない。
1954年版に地図が登場
しかも最初の地図はポンプの位置が誤っている（**7.3m**ずれている）

問題のポンプがもっとも近い家を示す線

専門は麻酔科であった。基礎研究も臨床経験も多い
なぜ、疫学に…？

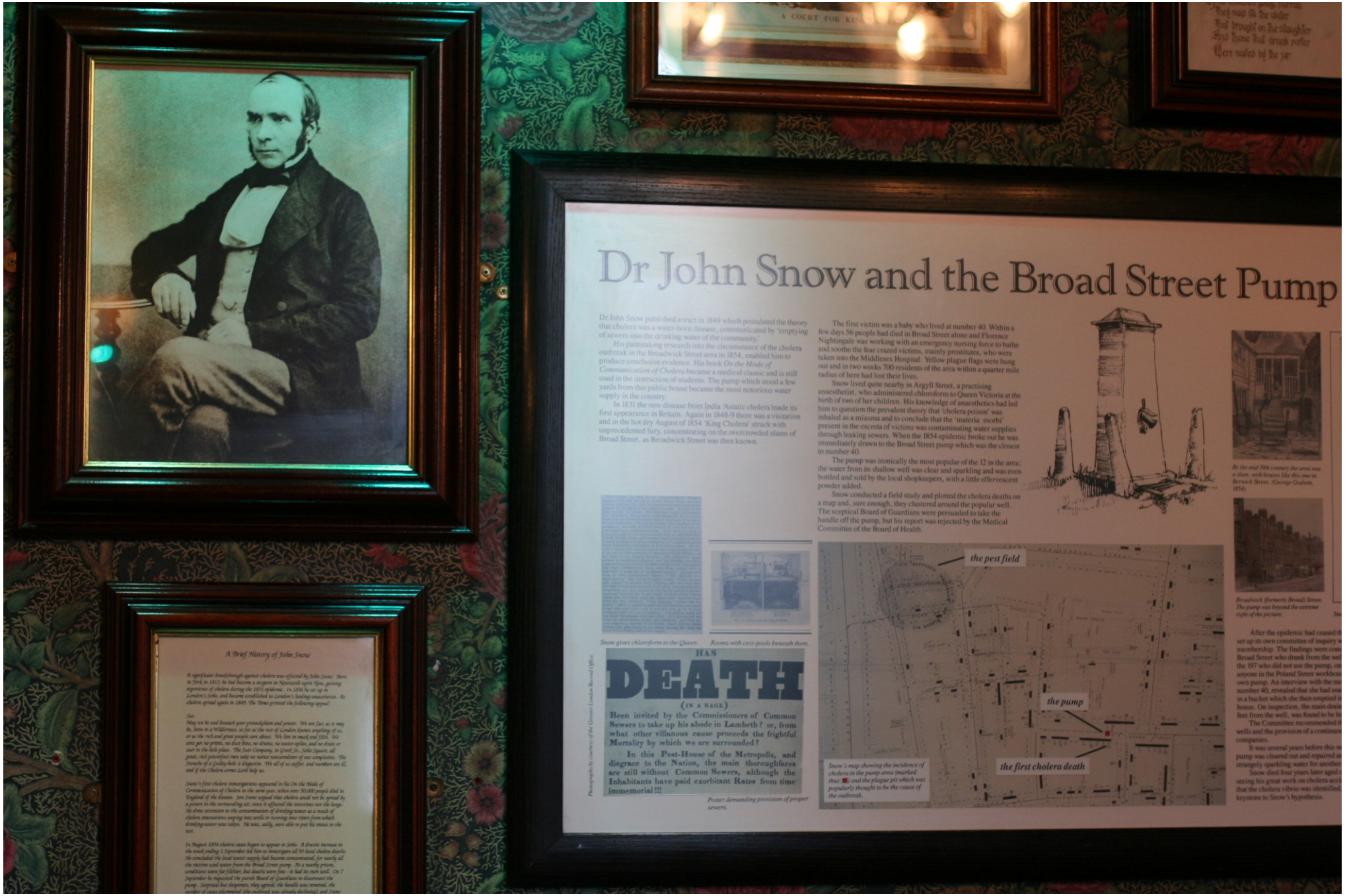
Dpt. Epidemiology SPH UCLAのサイトから

The Broad Street Pump and John Snow Pub, London, 2007/10/03

【お勧め図書】

■スティーヴン・ジョンソン.　河出書房新社.　感染地図―歴史を変えた未知の病原体--. **(The Ghost Map) 2007年.　2600円+税**

■サンドラ・ヘンペル.　日本評論社.　医学探偵ジョン・スノウ コレラとブロード・ストリートの井戸の謎. **2009年.　2800円+税**



John Snow Pub, London, 2007/10/03

John Snow Pub, London, 2007/10/03

脚気（ビタミンB_1欠乏症）の歴史

脚気：浮腫、動悸、心不全

ビタミンB_1：エネルギー代謝の補酵素

江戸患い（江戸に出てくると罹り、地方に戻ると治る）

明11（1878）海軍合格者4528人中、脚気患者1485人、死者32人。

明15（1882）朝鮮半島で清の艦隊と対峙。５隻の艦艇乗員の半数から1/3が脚気に罹患。

高木兼寛（海軍）

イギリス留学中、イギリスに脚気がないことを不思議に思う。日本船でも外国港入港中には脚気は発生しない。獄中の囚人では発生がない。

兵食の洋食化をめざす。しかし、洋食は嫌われた。予算もない。パン→小麦→大麦（麦飯）。

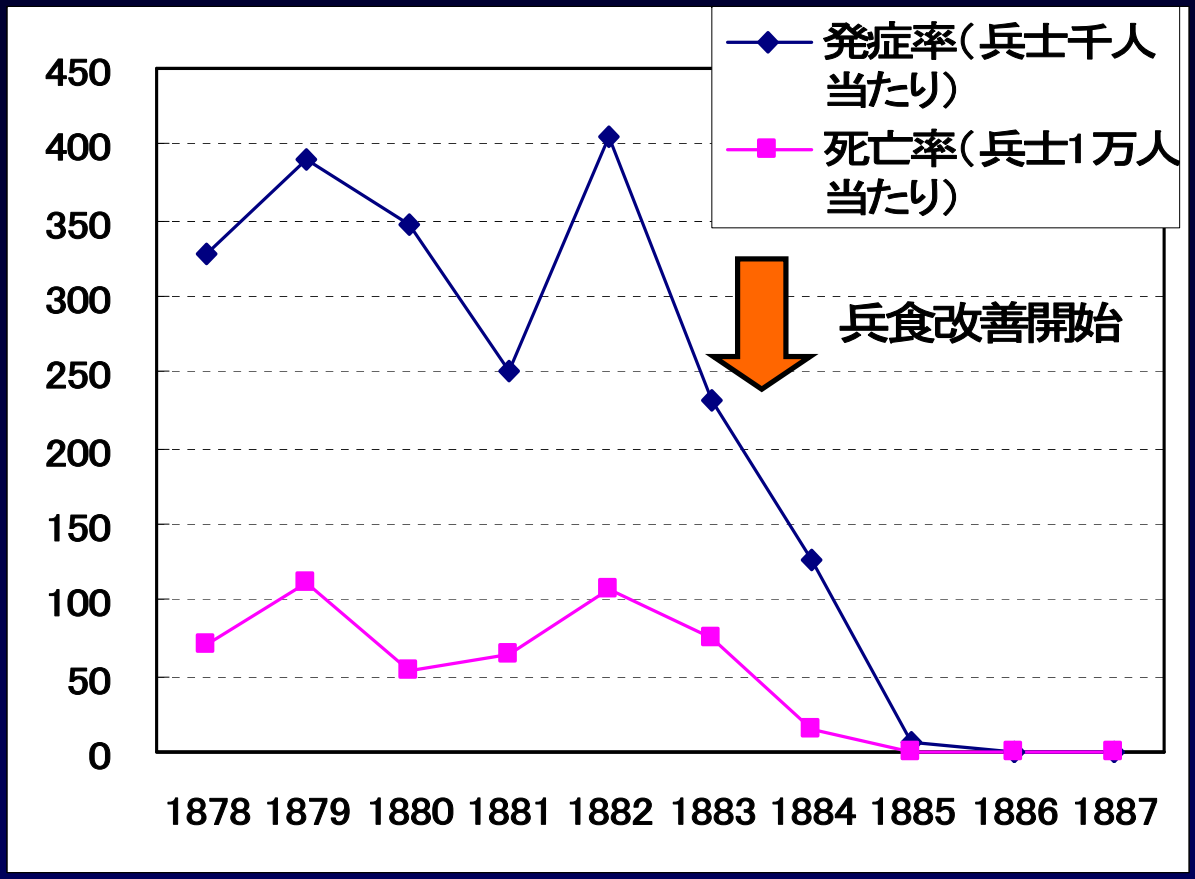
日清戦争（1894-5）：陸軍（脚気患者=4.1万、病死者=4千）、海軍（患者34、死者=1）。バイアスがあるが…。戦死者=1400？

明治43（1910）鈴木梅太郎、オリザニン（ビタミンB_1）の単離に成功。論文は1911.

大正時代：精米の発達のために脚気患者は減らず。

「リ」は誤り

日本海軍兵士の脚気患者発生率と脚気死亡率の推移



松田誠　高木兼寛の医学、東京慈恵会医科大学　1986年

高木兼寛（たかきかねひろ：**1849-1920**）

東京慈恵会医大（成医会講習所 ）を創設、看護婦教育所の設立

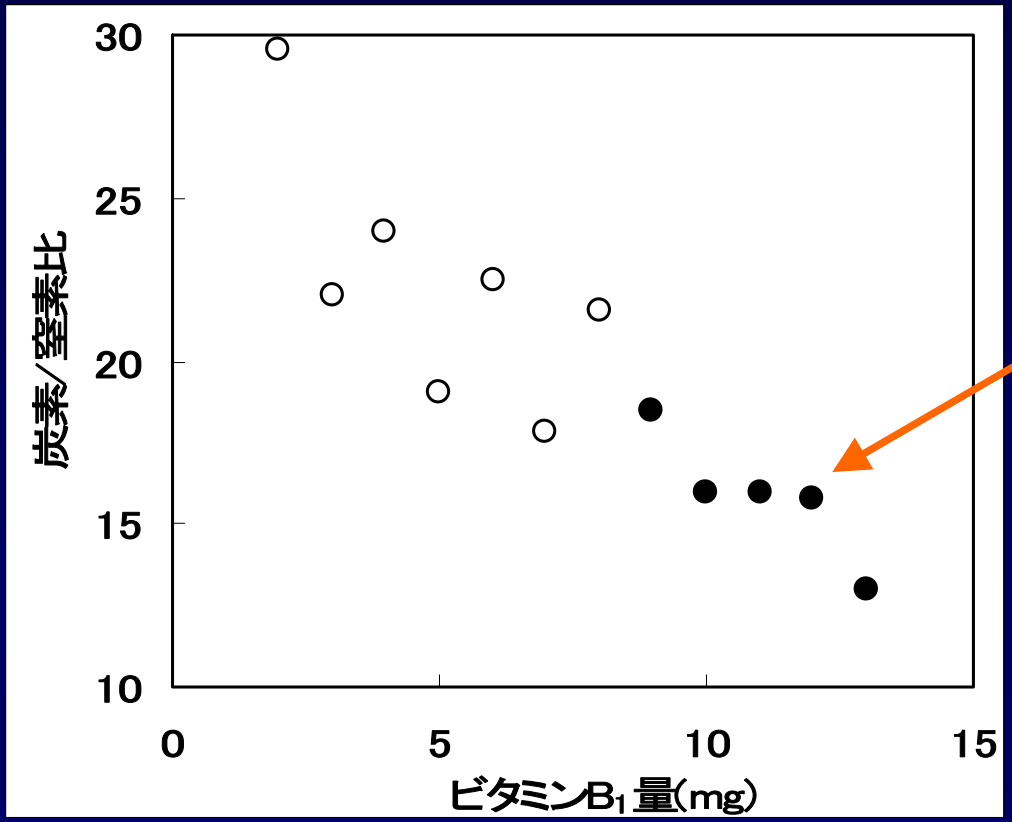
森鴎外（林太郎）、青山胤通（たねみち）、緒方正規（まさのり）、石黒忠悳（ただのり）らとの脚気菌論争は興味深い。

吉村昭　白い航跡　講談社文庫

インターネットでもかなりの数の記述が見つかる。ただし、ネット情報は、その信頼度の優劣の差が大きいため、その利用は常に注意を要する。

食事内容の異なる２つの演習艦における脚気罹患数・死亡数の比較（同一航路）

演習艦	航路	航海日数	食事内容（食事の窒素:炭素比）	乗員	脚気罹患数	脚気死亡数
龍譲 (1882)	太平洋横断（ペルー、チリからハワイを経て帰還）	272	白米中心の和食（およそ1:28）	371	169	25
筑波 (1884)		287	大麦、牛肉、大豆を多くする（1:15）	334	14	0



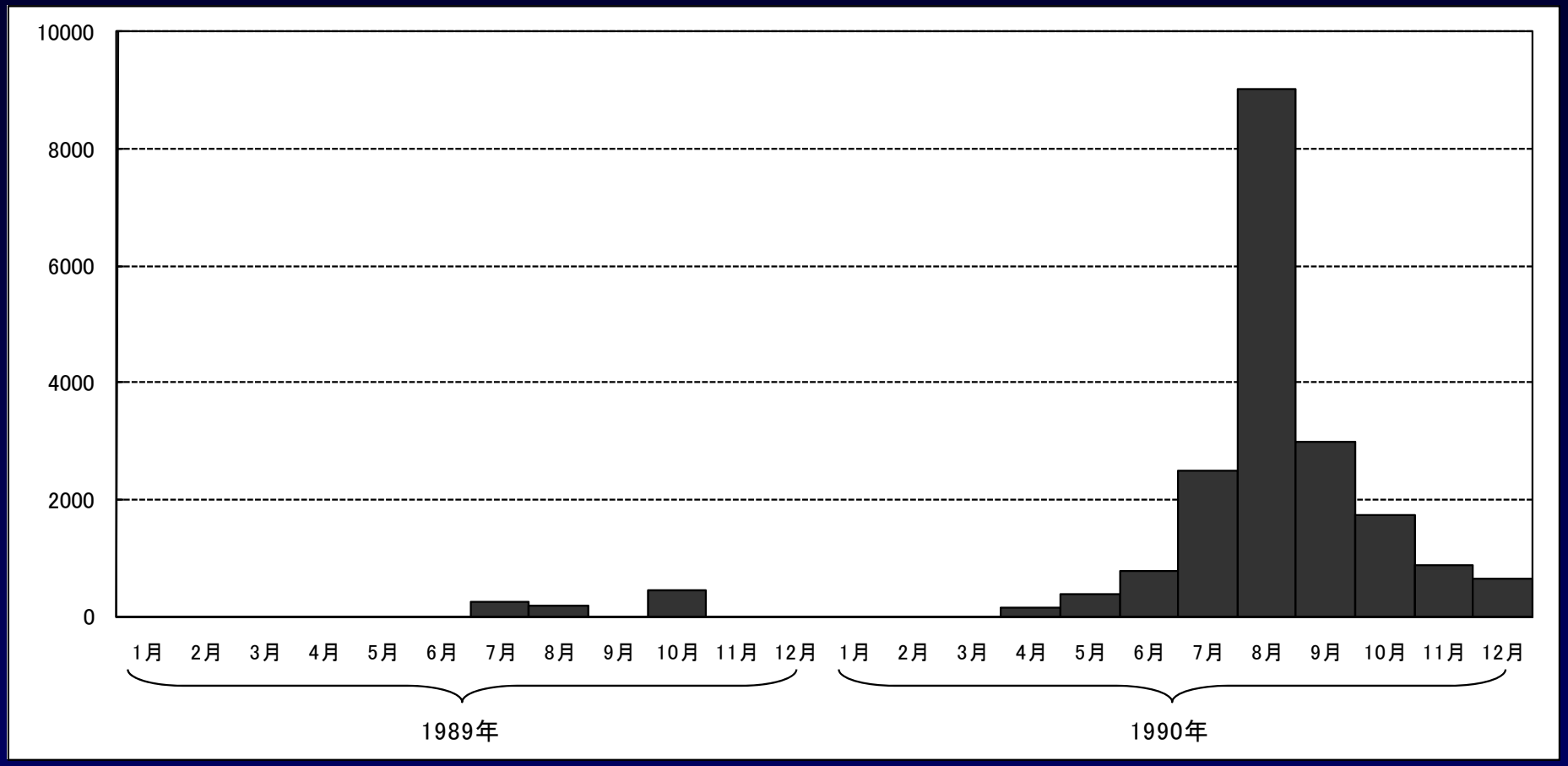
高木が論文中に示した献立における炭素/窒素比とビタミンB_1量の関連
●（黒丸）は高木が勧めた献立

松田誠　高木兼寛の医学、東京慈恵会医科大学　1986年

吉村昭　白い航跡　講談社文庫

他のお勧め図書
山下政三　鷗外森林太郎と脚気論争　日本評論社　2008年

ペラグラ（ナイアシン欠乏症： **pellagra**）　　ナイアシン＝エネルギー代謝の補酵素の一種



マラウィのモザンビーク難民（１０の難民キャンプと近辺の１地域：総人口＝**29**万人）におけるペラグラ発生数（月あたりの発生人数）

#10141. Malfait, et al. Int J Epidemiol 1993; 22: 504-11.

援助食糧＝**1900kcal/day**、とうもろこし粉（**400g/d**）、豆類（**60g/d**）、落花生（**20g/d**）、油（**40g/d**）、塩、砂糖

原因：落花生の供給量が世界市場で減少したためと推定された。

ペラグラ（ナイアシン欠乏症）の歴史

およそ**9000**年前：メキシコ付近でとうもろこしの栽培がはじまる
新大陸から旧大陸へ持ち込まれる。地中海・アフリカ・アジアへ広がる。
ペラグラ（**pellagra**）＝イタリア語で「きめのあらい皮膚」の意味

1900年はじめ：アメリカ南部で、ペラグラ多発。皮膚症状、下痢、痴呆症状を呈する。

（**1912**；**Funk,** ビタミンを提唱）

1914年：公衆衛生局の細菌学者 **Goldberger** が現地に派遣される。
患者の観察：「主食をとうもろこしに依存している」「背脂を食べている」「貧しい」
meat (fatback), meal (corn meal), and molasses = 3M
＆「病院スタッフからの発症がまれ」　細菌説に疑問を抱く（食事か何か？）

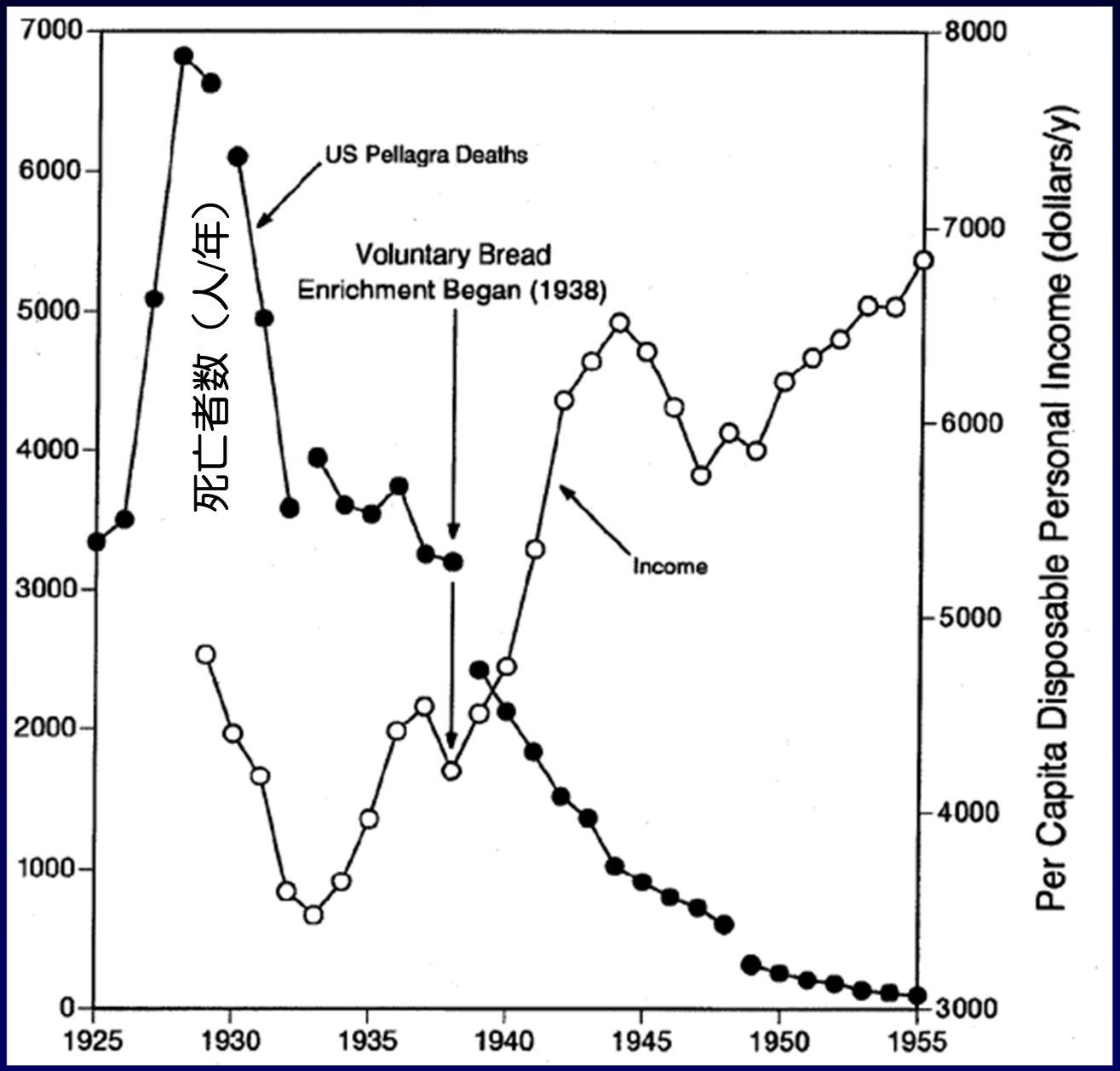
孤児院と精神病院の食事改善で、劇的な改善を見る　食事が原因であることを確信！

刑務所で患者の典型的な食事を再現。**9**か月にわたって**11**人に食べさせた。**7**人から発症。実験後囚人は釈放。　社会的に問題視される。

1916年：**16**人の成人（自分、妻など）が患者の血液を注射、患者の皮膚・唾液・鼻水・尿・便を混ぜて作ったスープ（粥）を**7**回飲む。　嘔吐・下痢が発生。ペラグラは発症せず。

1929年：**Goldberger** 、**55**歳で死亡
1937年：**Elvehjem**、ナイアシンでペラグラが治癒することを発見
1945年：**Krehl**、ナイアシンがトリプトファンから合成されることを確認
1949年：**Vilter**、トリプトファンでペラグラが治癒することを確認

#10236. Elmore JG, Feinstein AR. Joseph Goldberger: an unsung hero of American clinical epidemiology. Ann Intern Med 1994; 121: 372-5.
#10237. Klevay LM. Pellagra is not infectious! (Goldberger, 1916). J Nutr 1997; 127(5 Suppl): 1032S-1034S.
Plague of Corn: the Social History of Pellagra. Cornell University Press, 1973.



なぜペラグラは、

20世紀はじめ、アメリカ南部で大発生したのか？

なぜ昔からトウモロコシに頼っていたマヤ・アステカ（中央アメリカ人）では発生しなかったのか？

なぜ、**Goldberger** は細菌説を早期に捨てたのか？

なぜ、**Goldberger** の発見はすぐに社会応用されなかったのか？

生態学的研究（**ecological study**）時系列研究

アメリカ合衆国におけるペラグラによる死亡者数の推移（**1925～1955**年）

#10233. Park, et al. Am J Public Health 2000; 90: 727-38.

#11808. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. Br Med J 1950; 2(4682): 739-48.

肺がん死亡率が**1925**年以後急増したことを示す図

この図は年齢調整がされていないが、本文では、調整した数値も示されている。

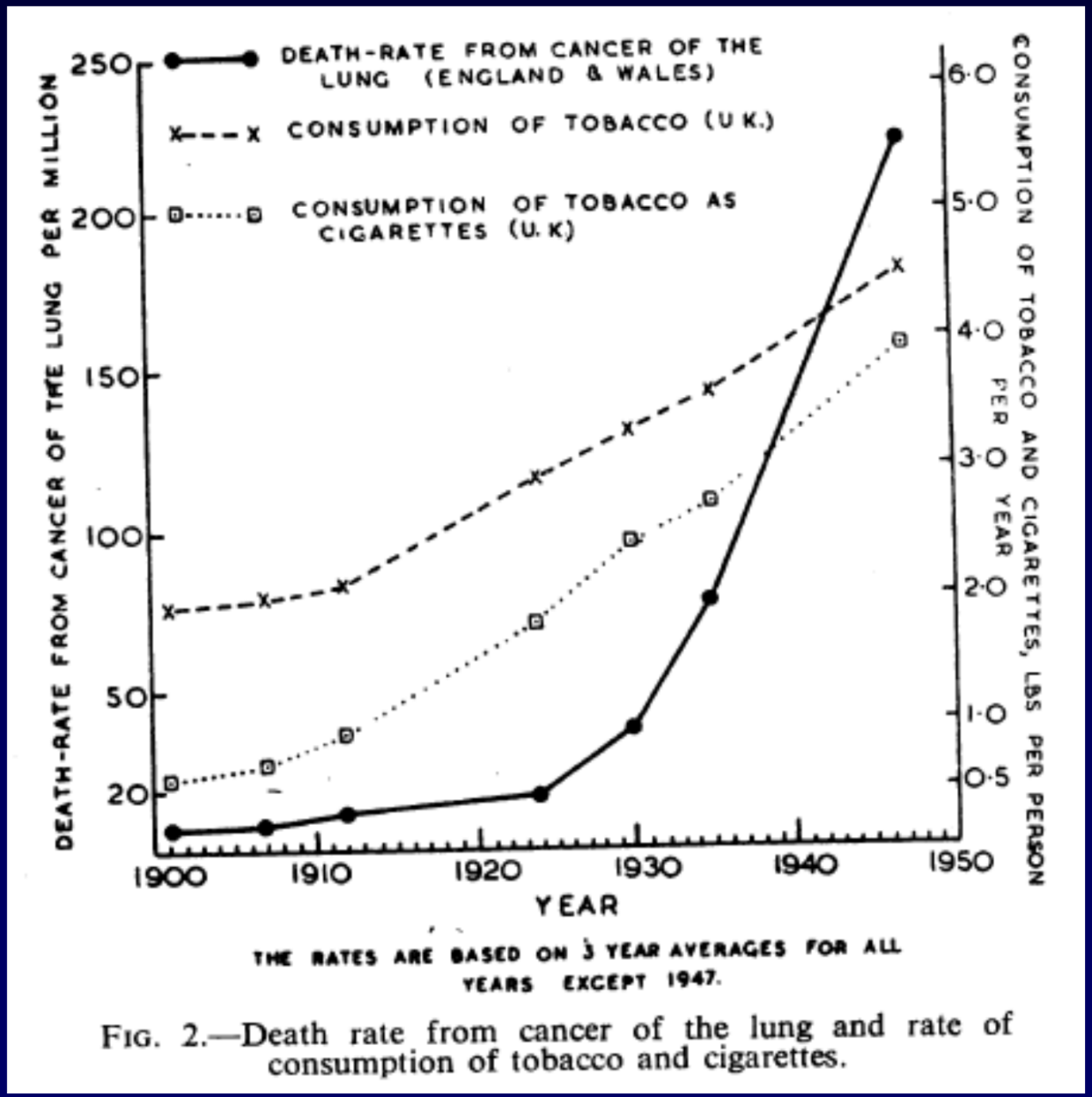


FIG. 2.—Death rate from cancer of the lung and rate of consumption of tobacco and cigarettes.

たばこ消費量の増加に伴って肺がん死亡率が増加したようすが示されている。これだけで結論を下してはならないが、この結果は、喫煙が肺がんに強く影響をしている可能性を示している。

次の研究と合わせてひとつの論文になっている。

生態学的研究（**ecological study**）時系列研究

#11808. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. Br Med J 1950; 2(4682): 739-48.

喫煙と肺がんとの関連を示す症例対照研究…他にもあるが

Sir Richard Doll (1912 – 2005)

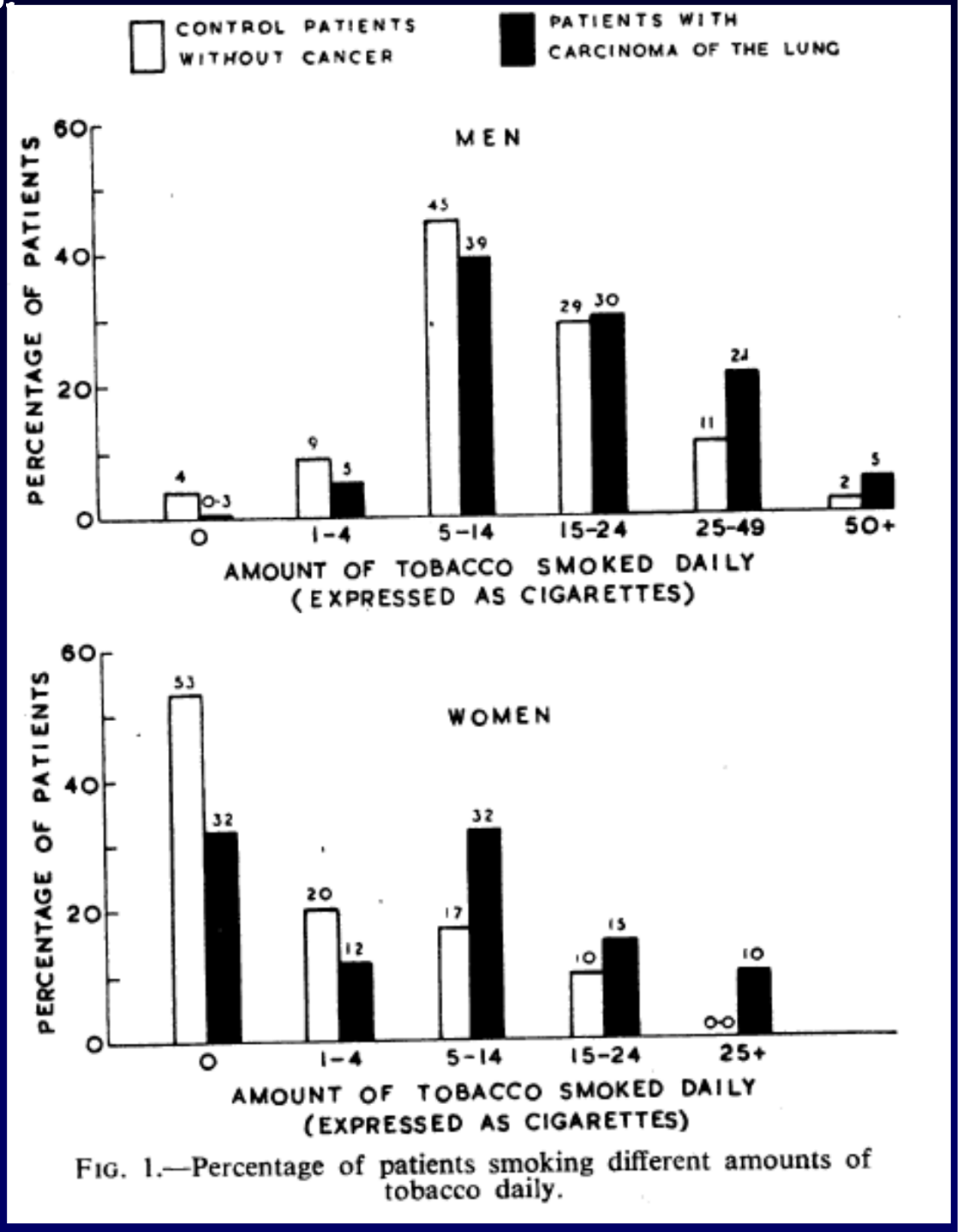


FIG. 1.—Percentage of patients smoking different amounts of tobacco daily.

たばこ関連の疫学研究の歴史はこれ。

#12719. White. Yale J Biol Med 1990; 63: 29-46.

そして、コホート研究が始まった…

#11807. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. Br Med J 1954; 1(4877): 1451-5.

From Summary,

At the end of 1951, some 40,000 men and women on the British Medical Registry replied to a simple questionary relating to their smoking habits. …

… over the ensuing 29 months. This preliminary report is confined to the deaths among the 24,389 men over the age of 35.

手書き！

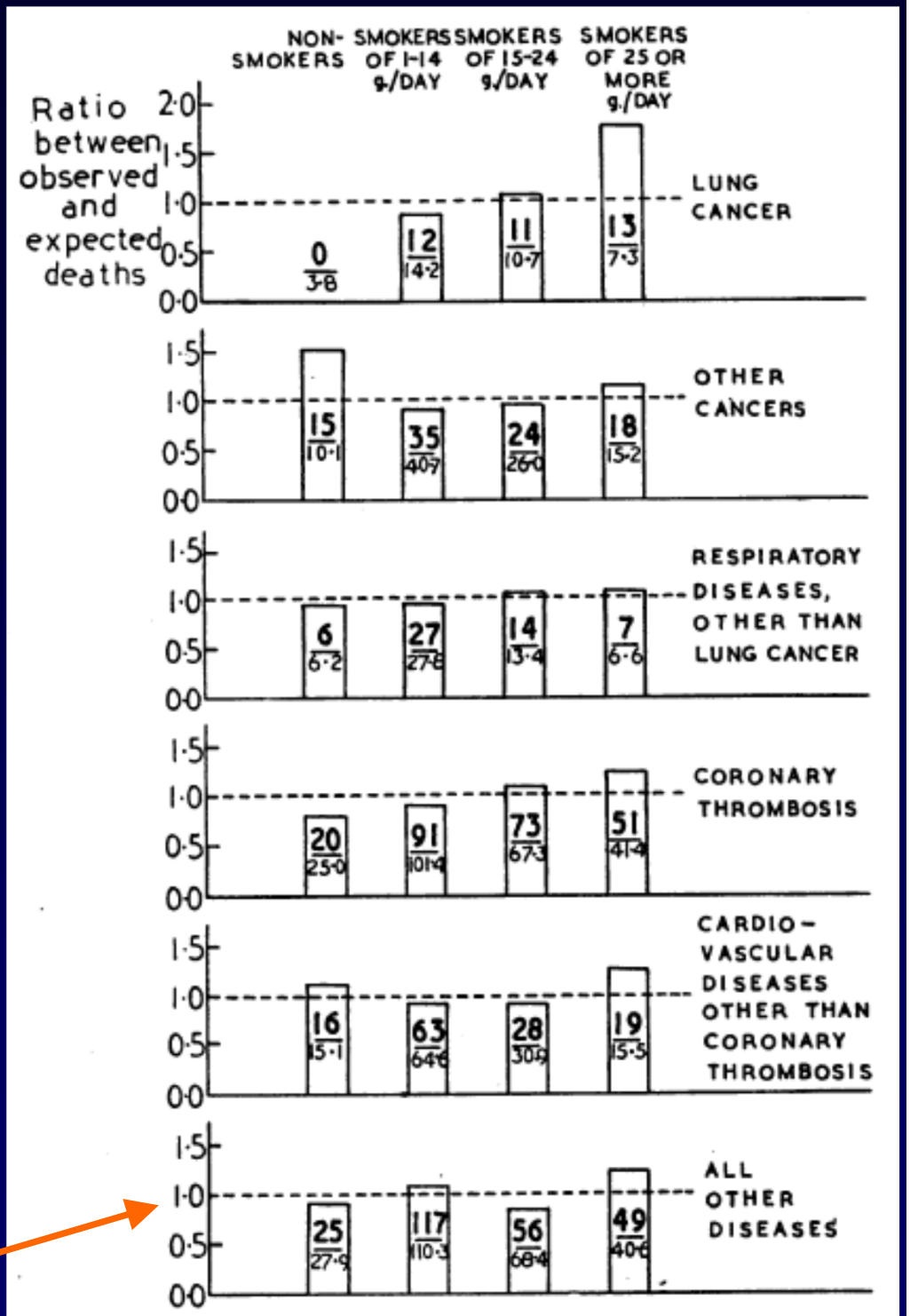
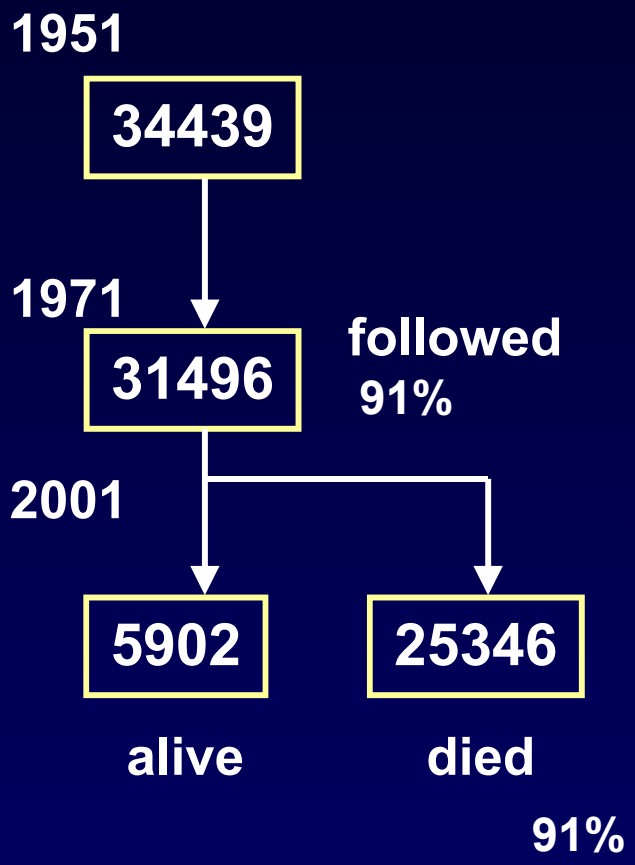
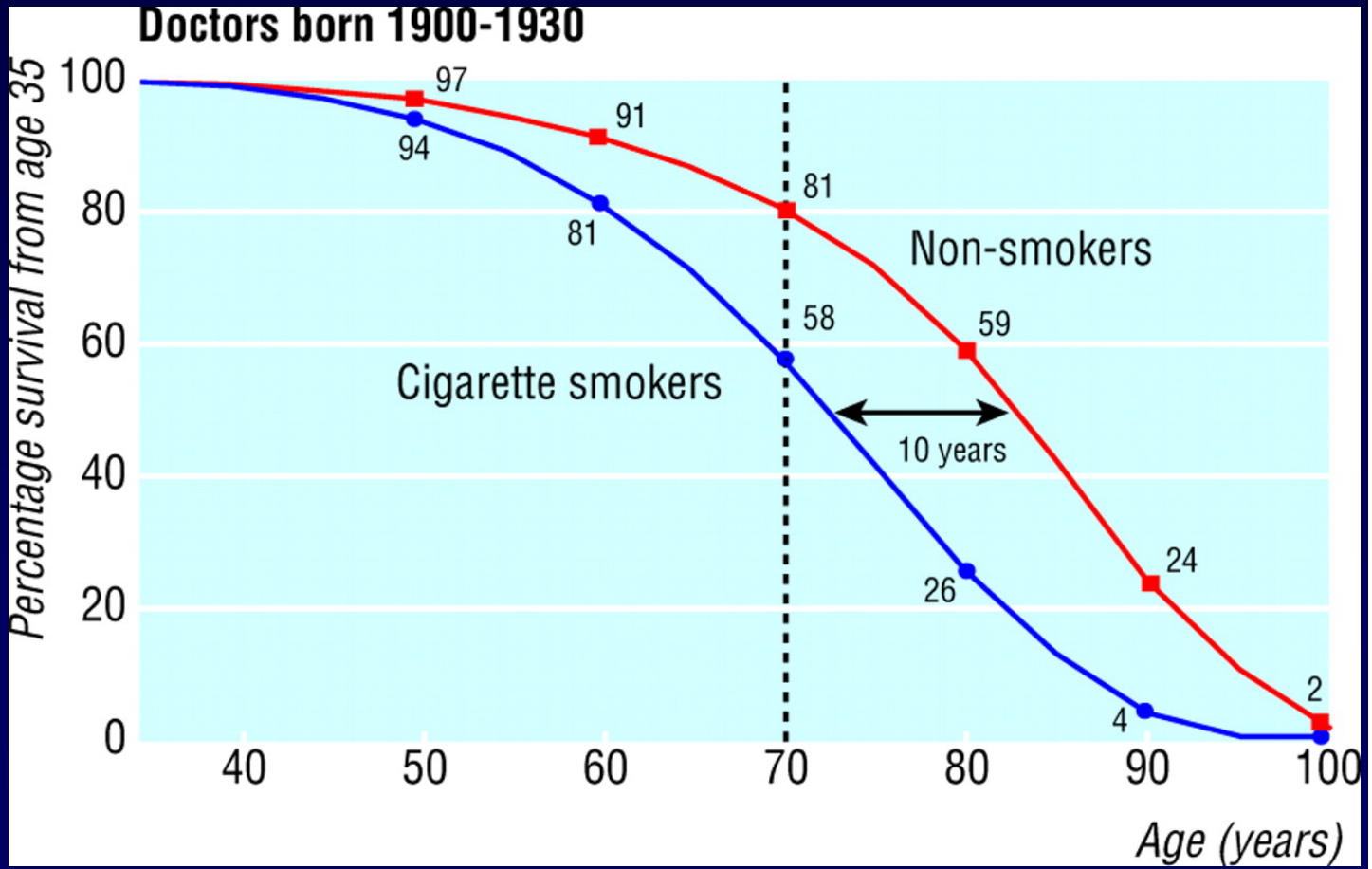


Chart showing variation in mortality with amount smoked. The ordinate shows the ratio between the number of deaths observed and the number expected (as entered in each column).

Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors.

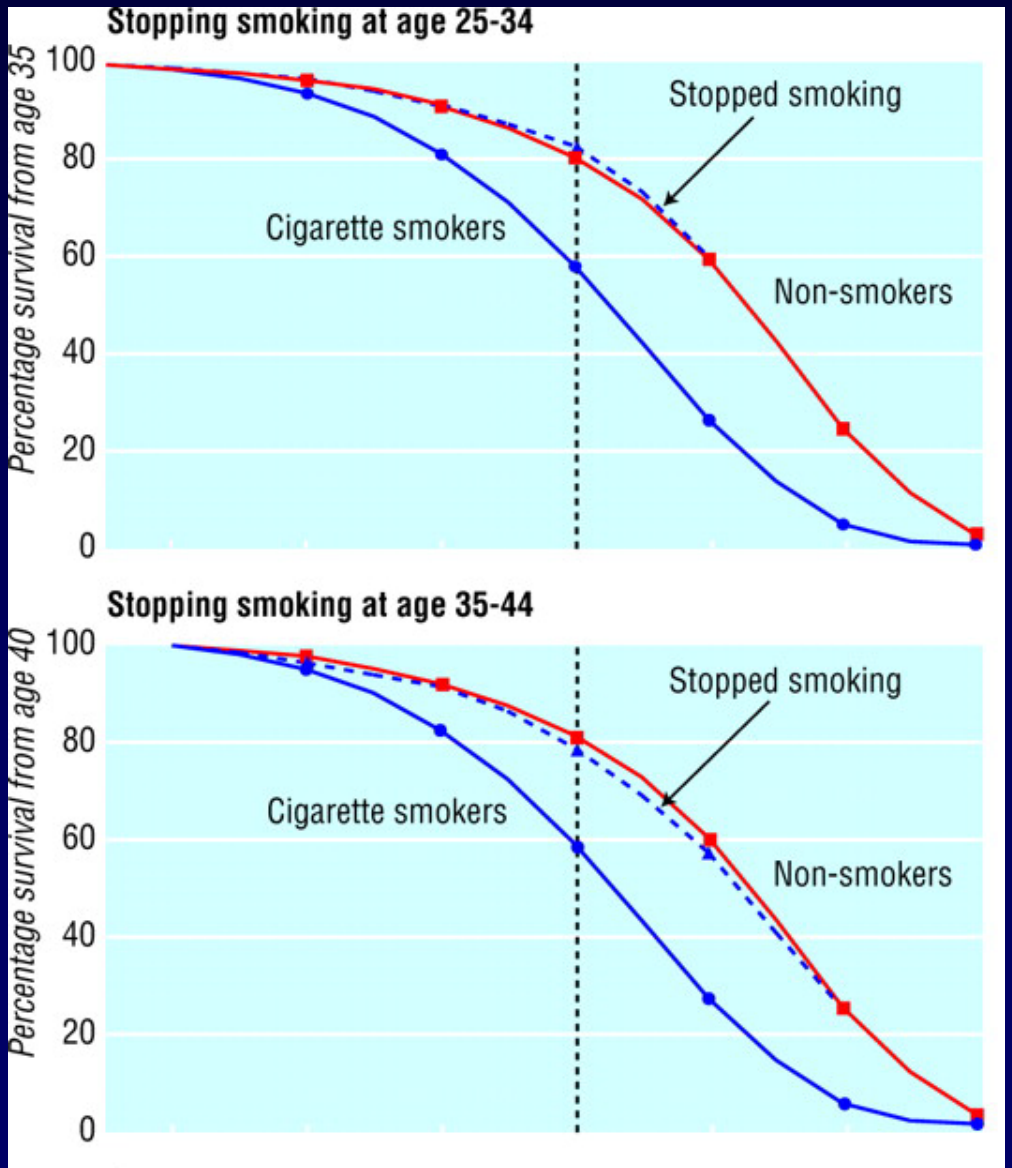


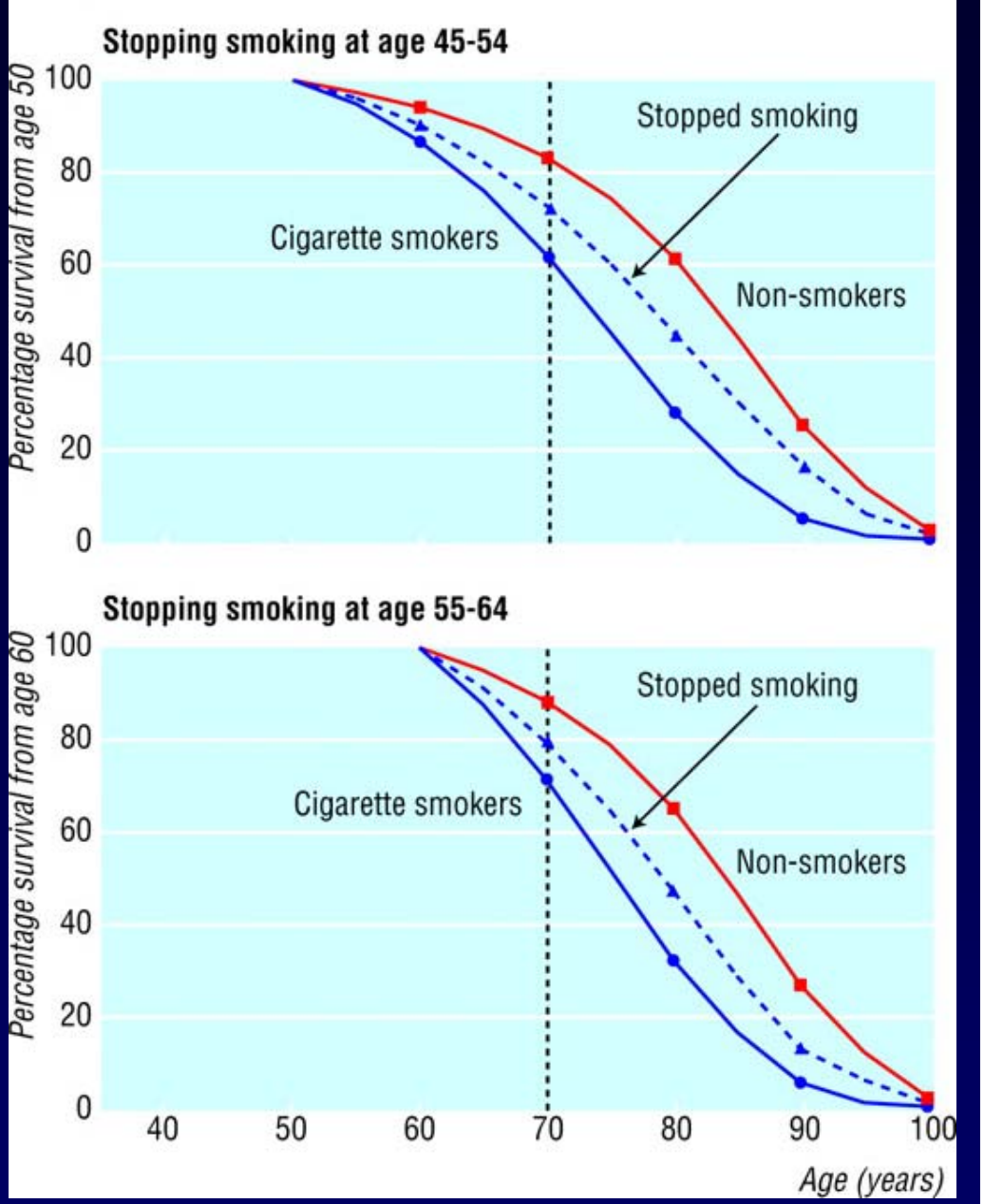
Survival from age 35 for continuing cigarette smokers and lifelong non-smokers among UK male doctors born 1900-1930, with percentages alive at each decade of age



#10244. Doll, et al. BMJ 2004; 328: 1519-27.

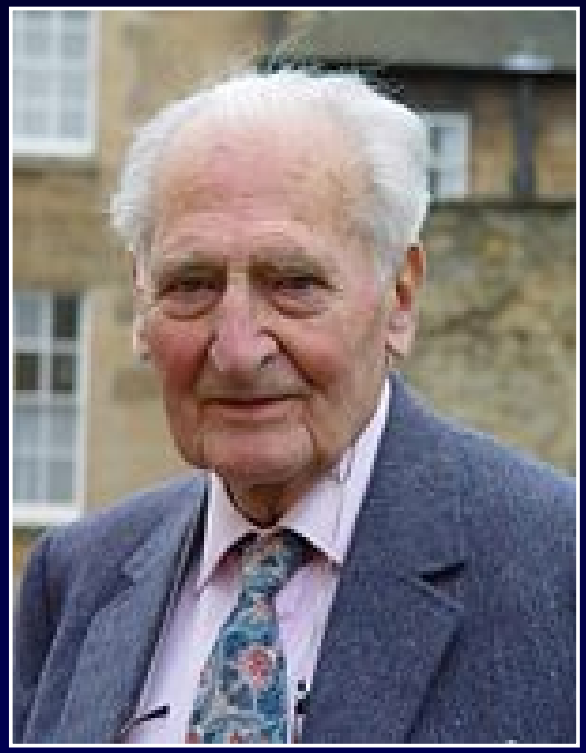
Effects on survival of stopping smoking cigarettes at age 25-34 (effect from age 35), age 35-44 (effect from age 40), age 45-54 (effect from age 50), and age 55-64 (effect from age 60)





#10244. Doll, et al. BMJ 2004; 328: 1519-27.

Richard Doll



Born: 28 October 1912 Hampton

Died: 24 July 2005 Oxford

Nationality: British

Fields: physiology

epidemiology

Known for Epidemiology of smoking

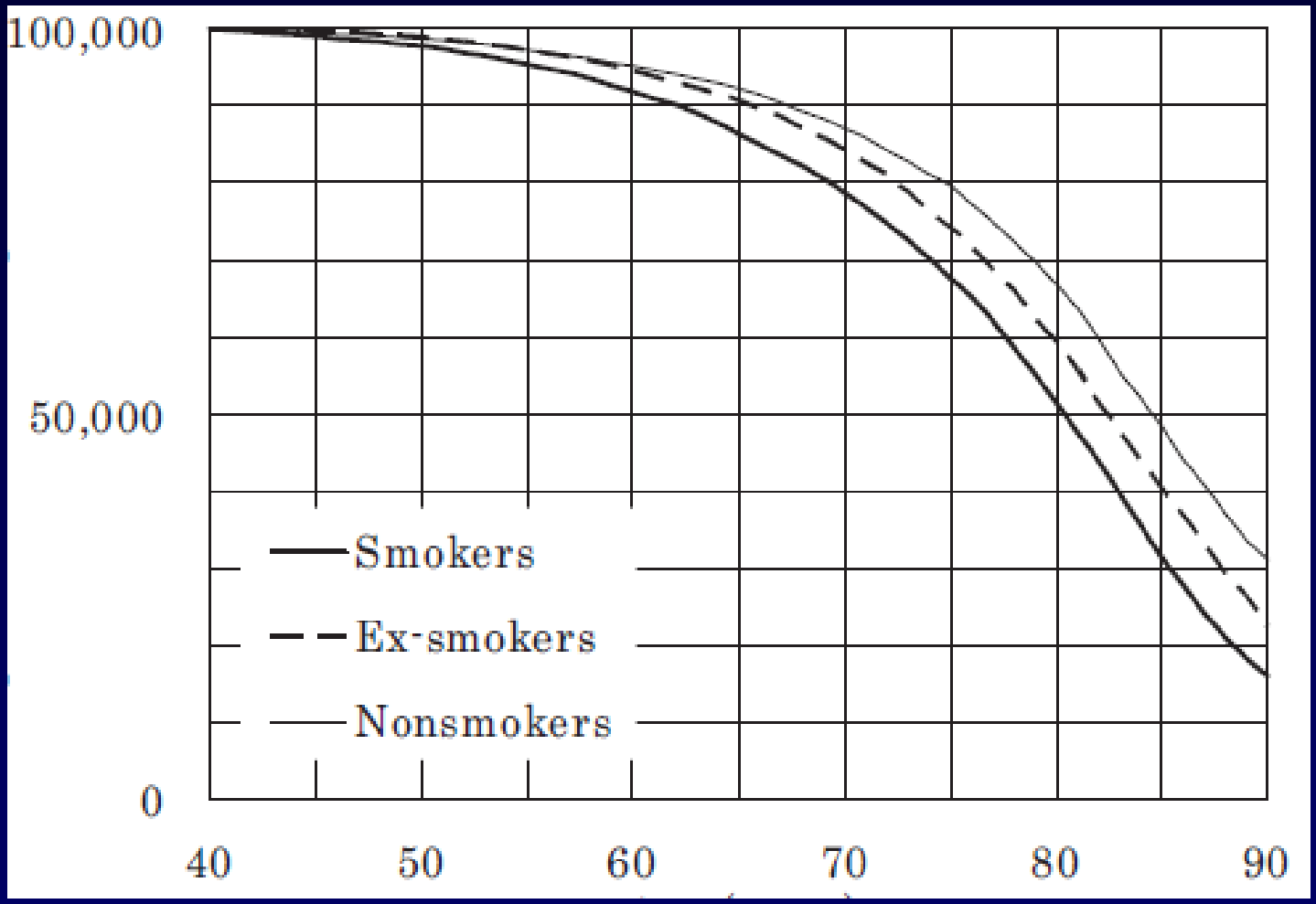
Doll failed the mathematics scholarship from the effects of drinking too much of the College's own-brewed beer the night before.

Doll himself stopped smoking as a result of his findings, published in the British Medical Journal in 1950, which concluded; …

From Wikipedia, the free encyclopedia [http://en.wikipedia.org/wiki/Richard_Doll: accessed 23/04/2009]

日本における４つの大規模コホート研究のデータをまとめた **pooled analysis**

男性：**140026**人、女性：**156810**人、**40-79**歳、平均追跡年数：**9.6**年



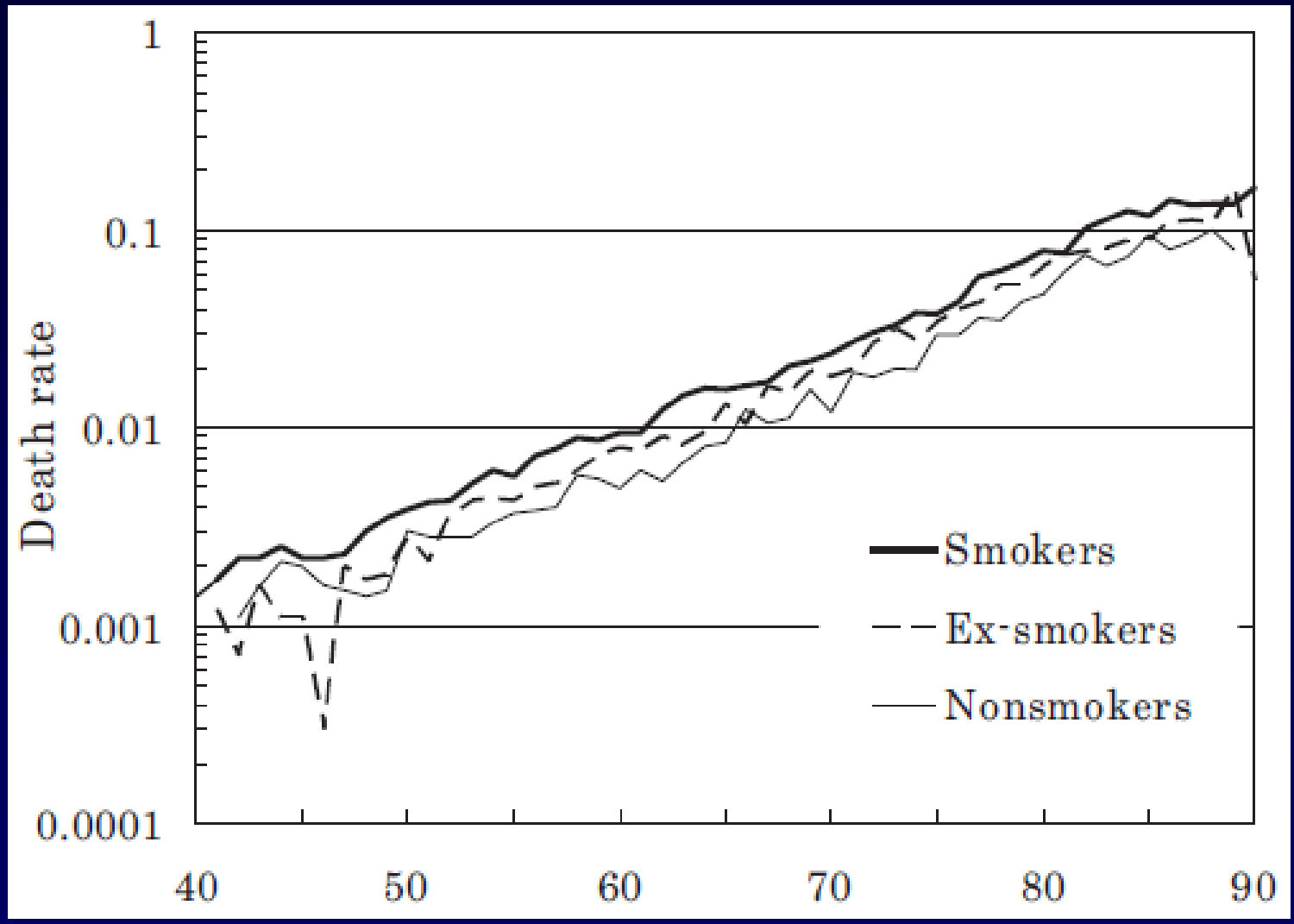
40歳以後の生存率曲線（男性）

40歳時平均余命（歳）	男性	女性
非喫煙	**42.4**	**46.1**
過去喫煙	**40.8**	**42.1**
喫煙	**38.5**	**42.4**

#12757. Ozasa, et al. J Epidemiol 2008; 18: 111-8.

日本における４つの大規模コホート研究のデータをまとめた **pooled analysis**

男性：**140026**人、女性：**156810**人、**40-79**歳、平均追跡年数：**9.6**年



年齢別にみた総死亡率（男性）

#12757. Ozasa, et al. J Epidemiol 2008; 18: 111-8.

イラクの水銀処理パンによる急性中毒の例

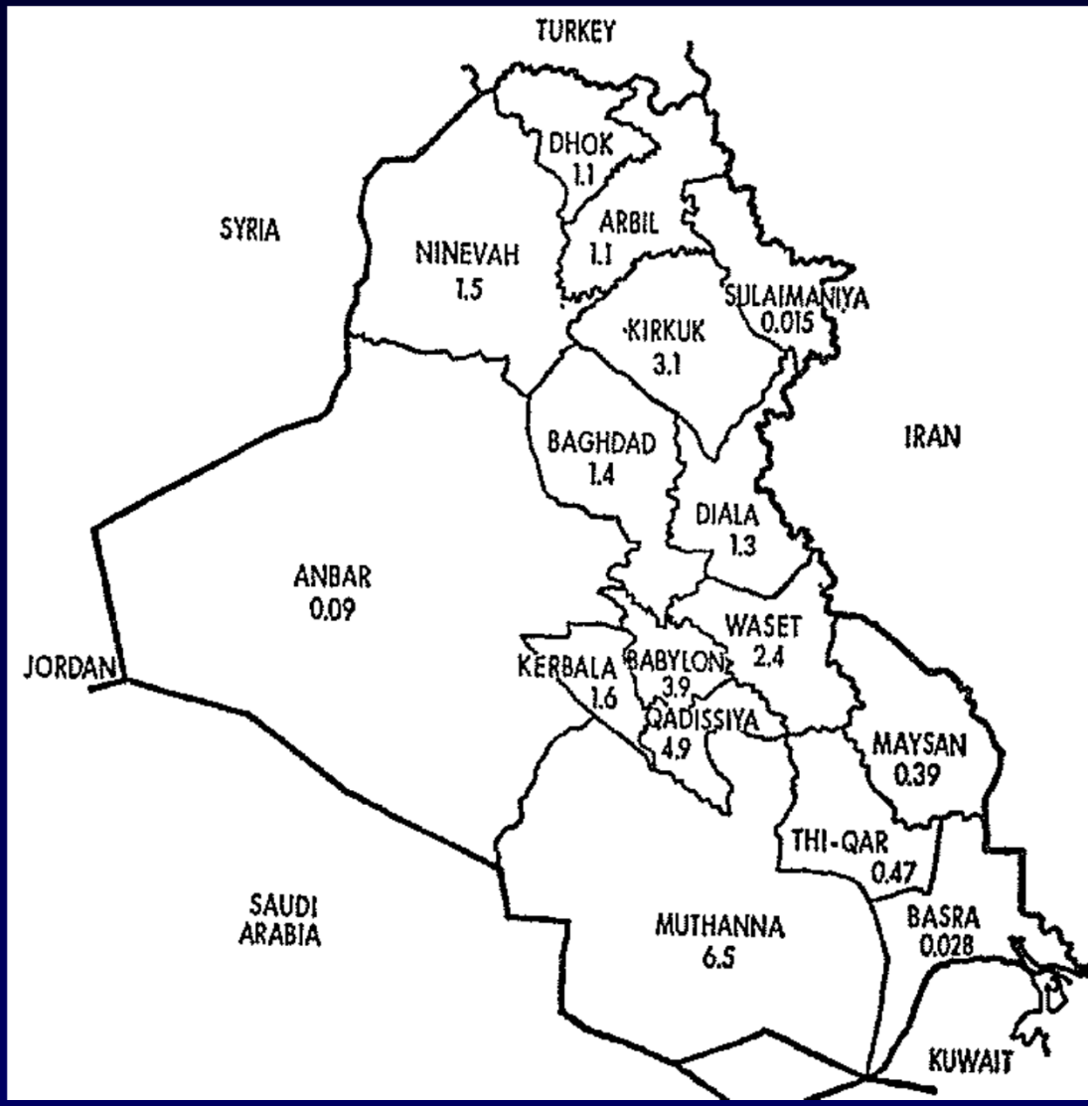
1950年代：イラク・パキスタン・グアテマラなどで急性水銀中毒事故が散発

1960年：イラクで集中発生。**1000**症例以上。**370**例が入院。

1969年：同様の発生がパキスタンでも。

1972年：イラクで大発生。**6530**例。**459**院内死。

　輸入した種用小麦に抗カビ目的のメチル水銀処理がされていた。種用小麦で自家製パンを焼いて食べた。



Incidence of hospital admission per 1000 rural population according to province during the epidemic of methylmercury poisening in 1972.

#10848. Bakir, et al. Science 1973; 181: 230-41.

イラクの水銀処理パンによる急性中毒の例

それにしても良く調べてある

医療以外のデータもたいせつである点に注意
（なぜなら、原因は医療ではないからである）

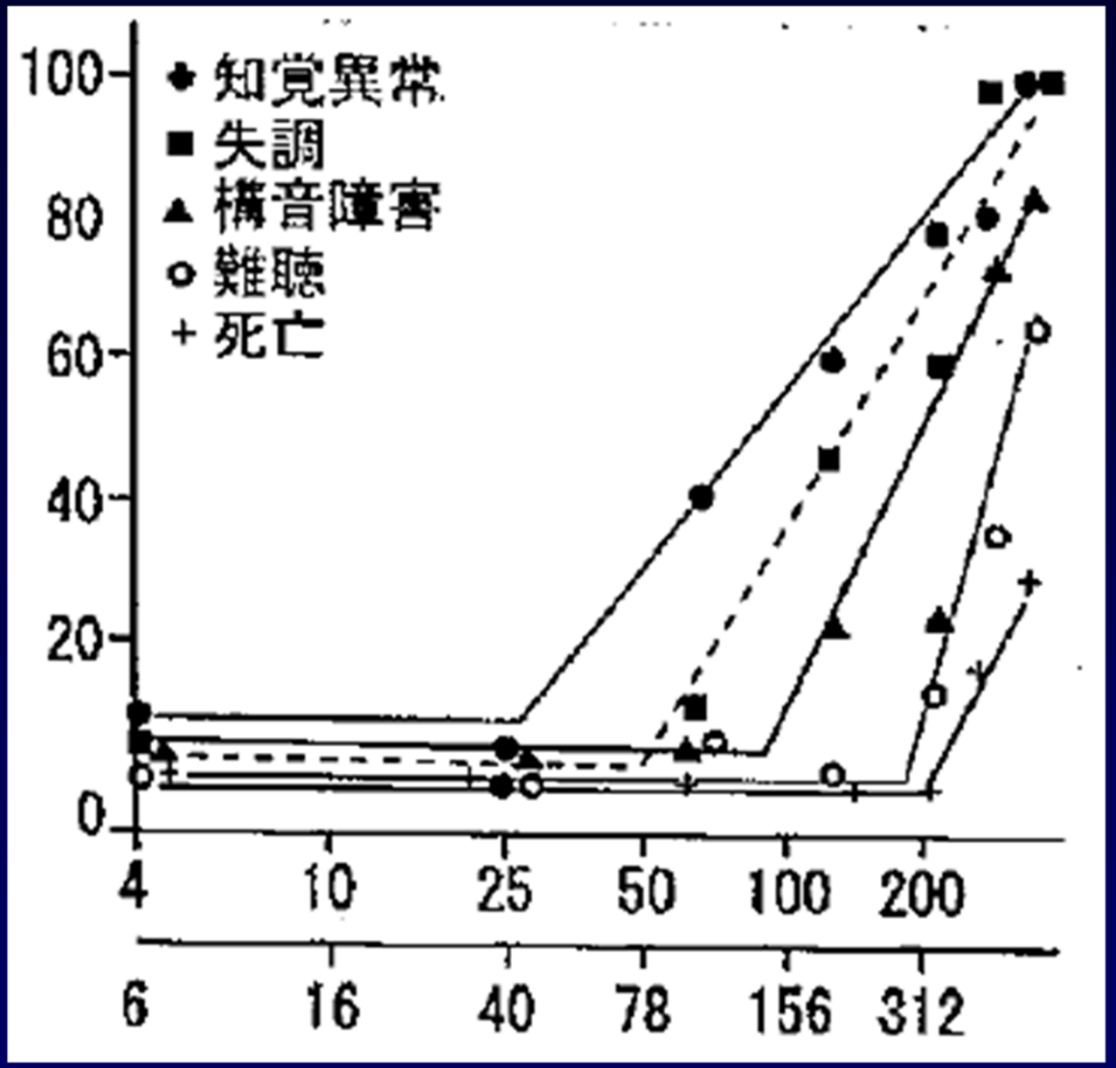
州別にみた状況

Province	Amounts of seed grain distributed				Rural population (thousands)	Cases admitted to hospitals	Cases dying in hospitals
	Wheat		Barley				
	Metric tons	Total seeds planted* (%)	Metric tons	Total seeds planted* (%)			
Ninevah	31,766	46	9,102	41	584	592	9
Kirkuk	10,659	36	4,392	40	242	814	42
Arbil	10,105	46	1,538	23	222	242	10
Baghdad	3,784	26	377	8	449	107	34
Qadissiya	3,363	51	715	24	269	1,345	73
Waset	2,741	16	511	4	231	688	11
Muthanna	1,789	47	1,665	84	92	701	79
Diala	1,627	31	962	21	262	675	12
Thi-Qar	1,456	21	382	5	366	191	30
Sulaimaniya	1,453	10	42	1	272	4	1
Babylon	1,350	21	1,095	20	284	1,083	128
Dhok	1,153	38	523	69	94	101	1
Anbar	831	16	224	18	184	16	5
Maysan	693	24	699	22	241	106	8
Kerbala	276	56	25	7	89	141	5
Basra	155	24	10	19	127	7	2
Total	73,201		22,262		35,000	6,000	500

* The percentage of all seeds planted, including those not treated with mercury.

#10848. Bakir, et al. Science 1973; 181: 230-41.

イラクの水銀中毒患者における各種神経障害発生率・死亡率と推定メチル水銀摂取量の関係

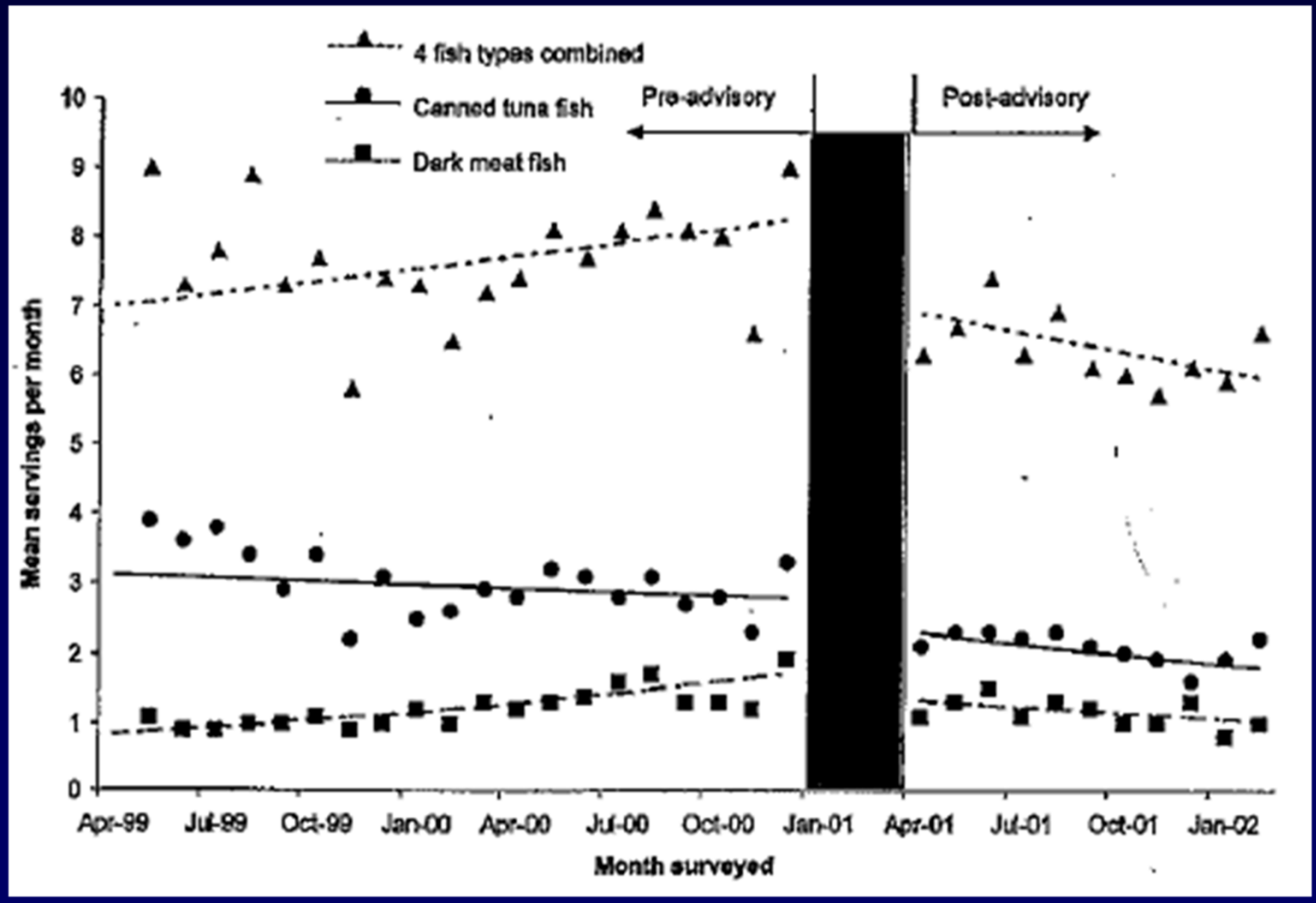


（注意）メチル水銀摂取量は２種類の方法で推定され、結果が少し異なっている。

#10848. Bakir, et al. Science 1973; 181: 230-41の図を改変

「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。

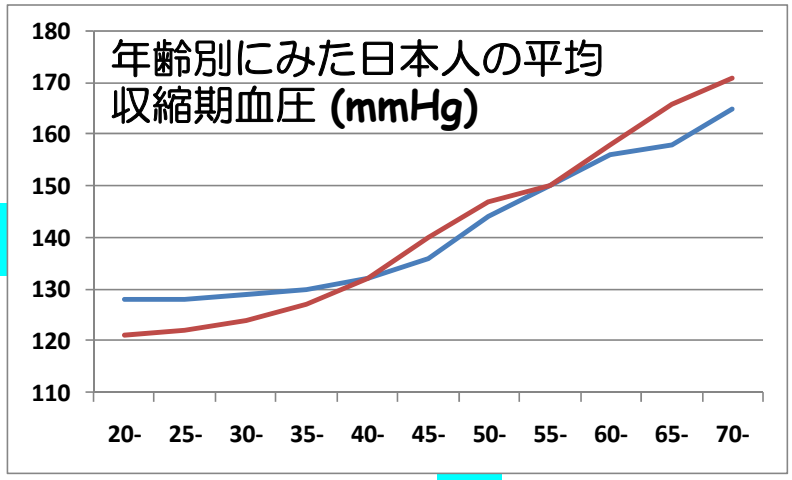


月あたりの魚摂取頻度

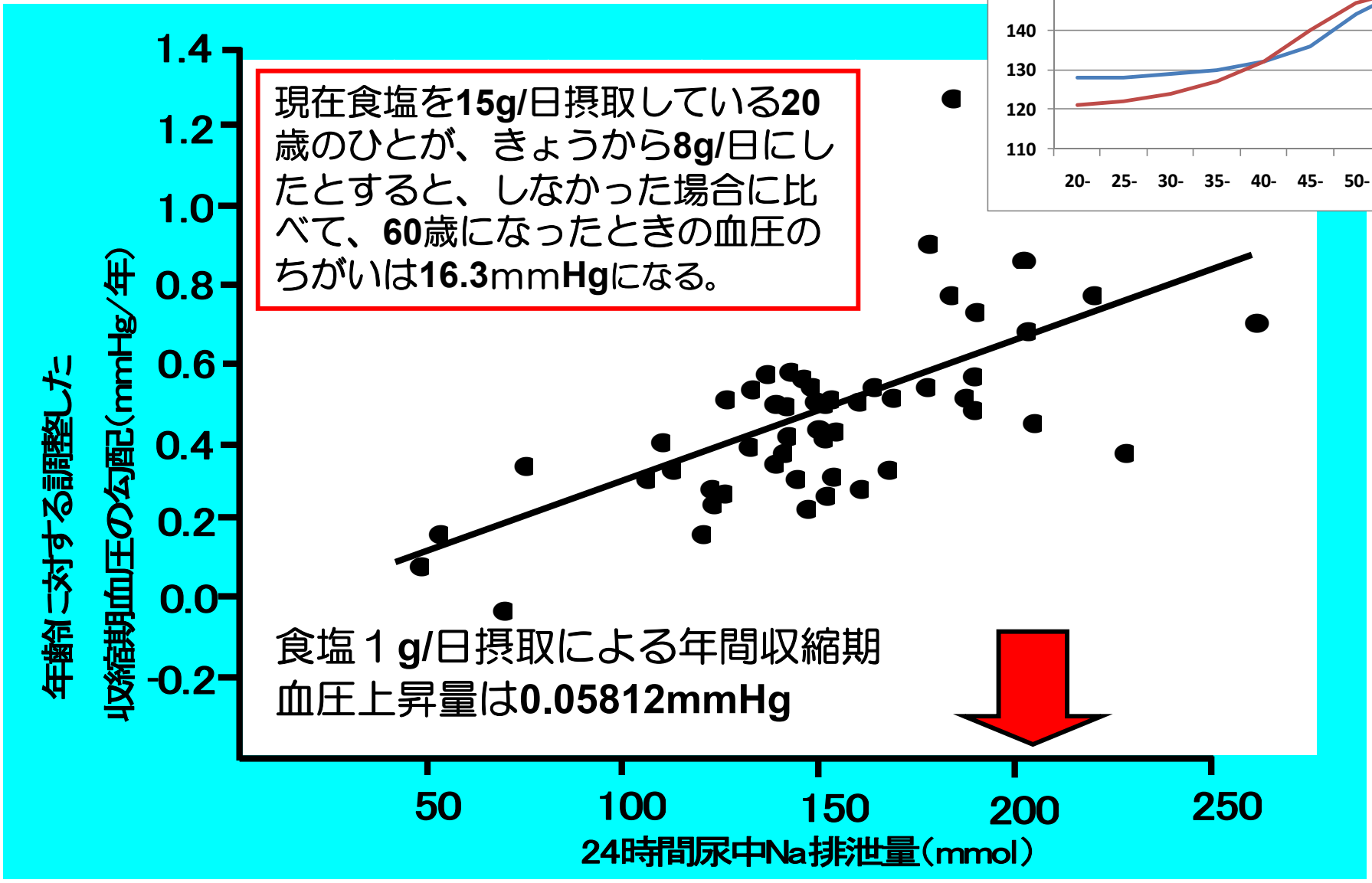
調査年月

#6049. Oken, et al. Obstet Gynecol 2003; 102: 346-51.

食塩摂取量と加齢による血圧上昇の関連
世界最大の横断研究のひとつ



現在食塩を**15g/日**摂取している**20**歳のひとが、きょうから**8g/日**にしたとすると、しなかった場合に比べて、**60**歳になったときの血圧のちがいは**16.3mmHg**になる。



24時間尿中排泄量と加齢に伴う収縮期血圧の上昇量との関連

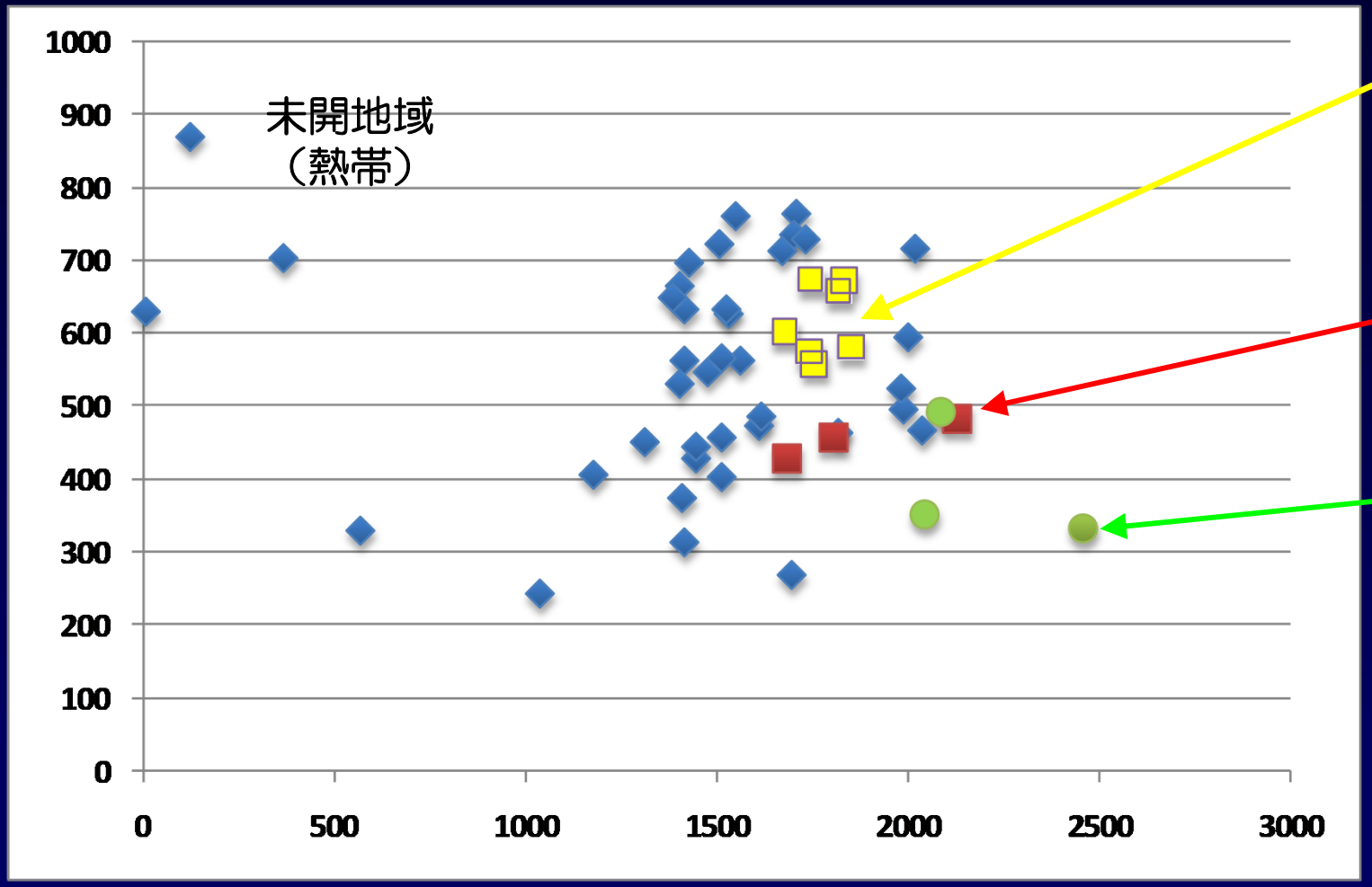
インターソルトスタディ（世界52か所、１万人で24時間尿中Na排泄量と血圧を測定）

100 mmol Na = 食塩5.85g

#195. Intersalt study group. BMJ 1988; 297: 319-28.

地域ごとにみた食塩とカリウムの摂取量の相関

24時間尿中排泄量（200人ずつの平均値）全世界52地域、10079人
ナトリウム(Na)とカリウム(K)は摂取量の8割が尿に出てくることを利用



#195. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ 1988; 297: 319-28.

文明地域の中で、
日本を含む東アジアは、高塩分、低カリウム食である点に注意
地中海食は、カリウムは豊富。しかし、食塩はけっこう多い

まとめ

疫学者には、

鋭い観察眼と、
深い洞察力と、
徹底したデータ収集能力と、
周りを引き込む人間的魅力と、
社会に流れされない強い意志が

求められる

疫学研究で、

社会に大きな貢献ができる（かもしれない）

疫学 (epidemiology)

明確に規定された人間集団に出現する健康関連のいろいろな事象の頻度と分布およびそれらに影響を与える要因を明らかにして、健康関連の諸問題に対する有効な対策樹立に役立てるための科学

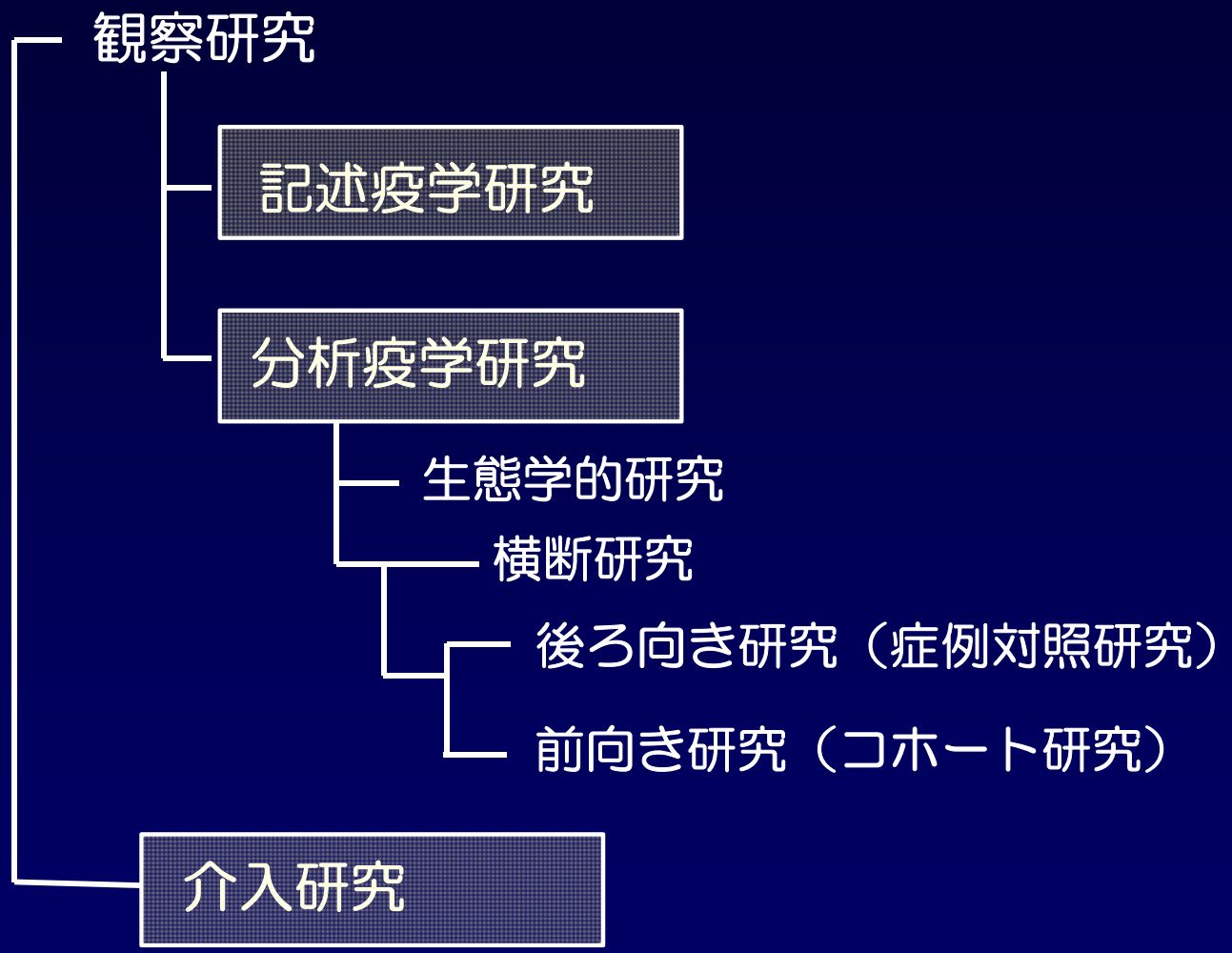
The study of the distribution and determinants of health-related status or events in specified populations, and an application of this study to control of health problems

記述疫学研究

- 観察研究 (observational study)
  - 記述疫学研究 (descriptive epidemiology)
  - 分析疫学研究 (analytical epidemiology)
- 介入研究 (intervention study)

明確に規定された人間集団に出現する健康関連のいろいろな事象の頻度と分布を明らかにための調査・研究

疫学研究の基本分類
この順序で事実を明らかにしていくこと



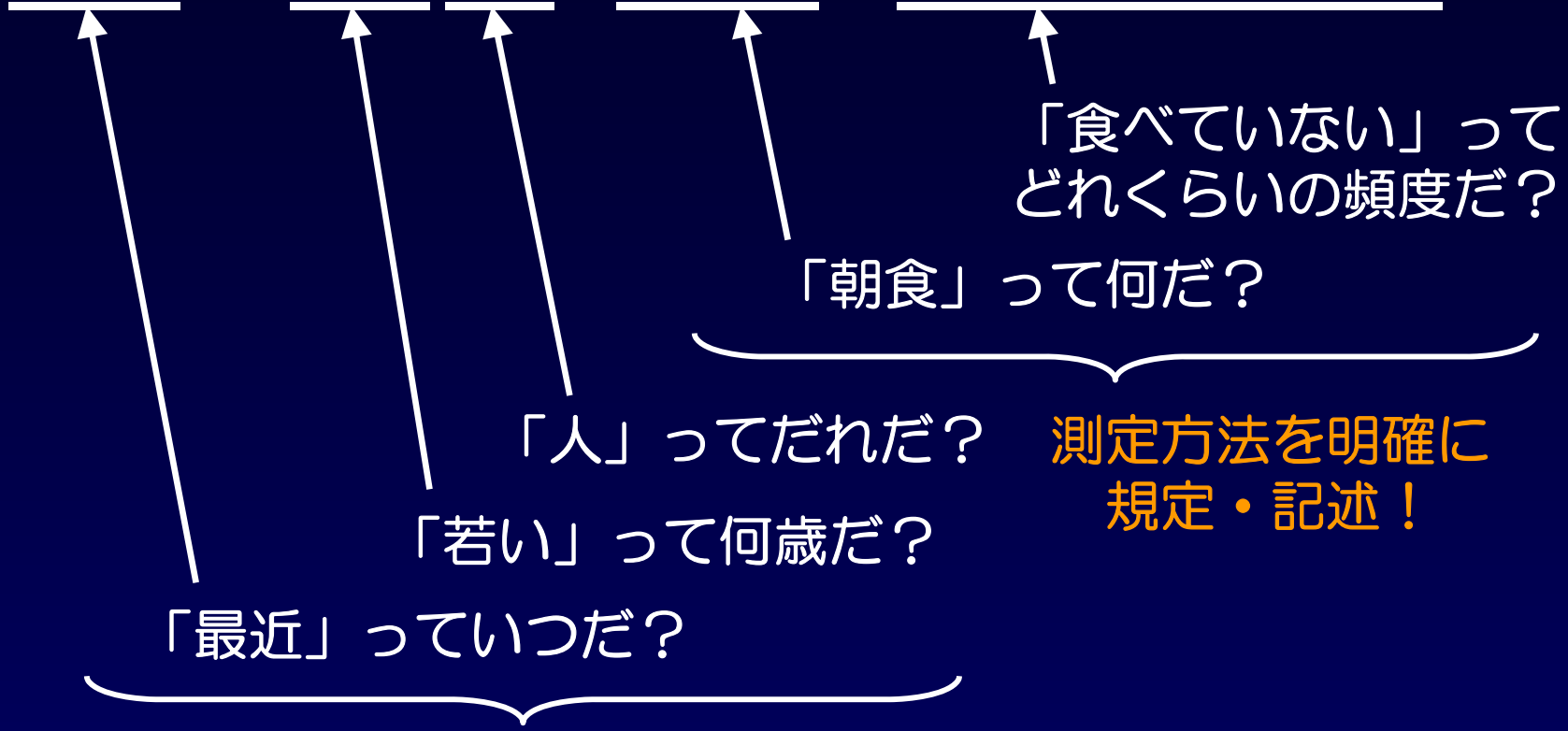
記述疫学研究
（X）
実態・分布を知る

分析疫学研究
（X vs. Y）
関連・原因を知る

介入研究
（X → Y）効果を知る

どの種類の研究を行いたいのか、行う必要があるのかをじゅうぶんに考えること

最近の若い人は朝食を食べていない



なぜ、「対象者特性を明確に規定・記述」しなければいけないのか？

なぜ、「測定方法を明確に規定・記述」しなければいけないのか？

エジプトのピラミッドのなかにも「最近の若者は…」という記述があるらしい

喫煙率　＝　45%

こども？　/　成人？
男性？　/　女性？
健康者？　/　有病者？
だれが答え、だれが拒否したのか？

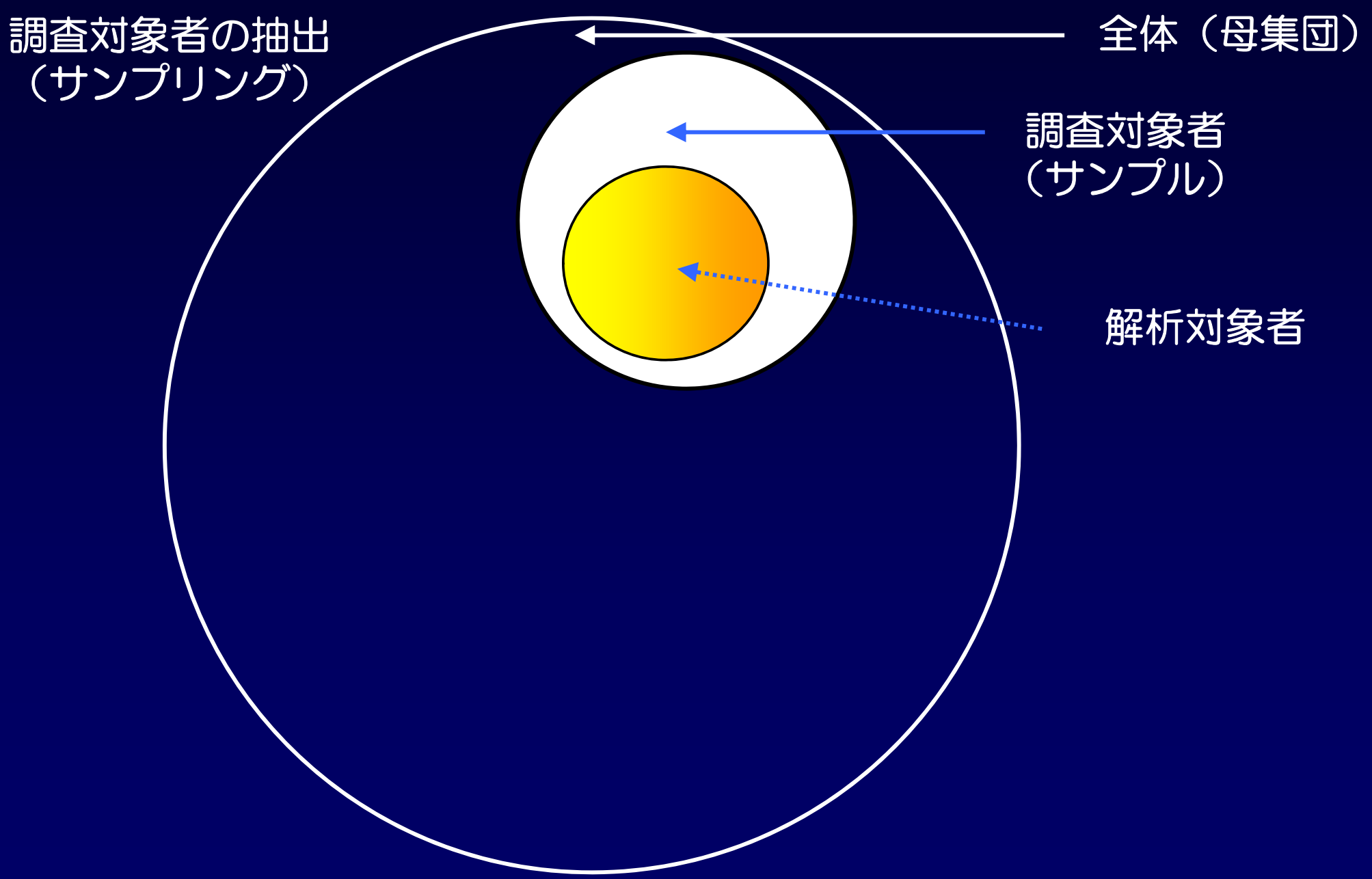
「喫煙」とは、
毎日１本以上吸っていることか？
それを１年以上休みなく吸い続けていたことか？
それとも...

...　これらのちがいで解釈と使い方は大きく異なる

結果の数字だけでは何も言えない。
何も言ってはならない

将来、
だれかが外部比較（この研究結果と他の研究の結果の比較）をするだろう。
そのとき、この結果を使ってもらうために、対象者特性と測定方法が必須。

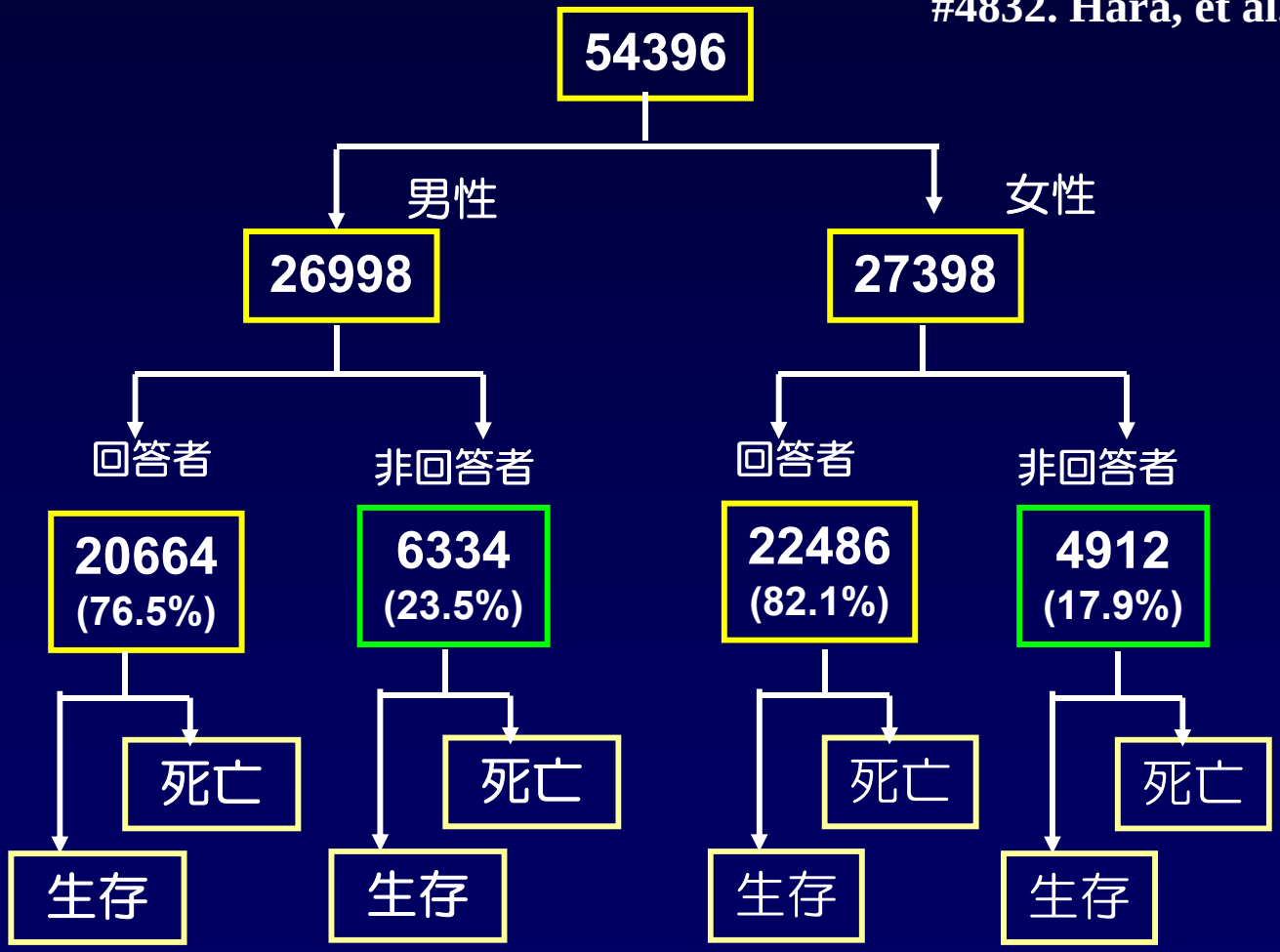
対象者特性（characteristics of subjects）、集団特性（ characteristics of population）

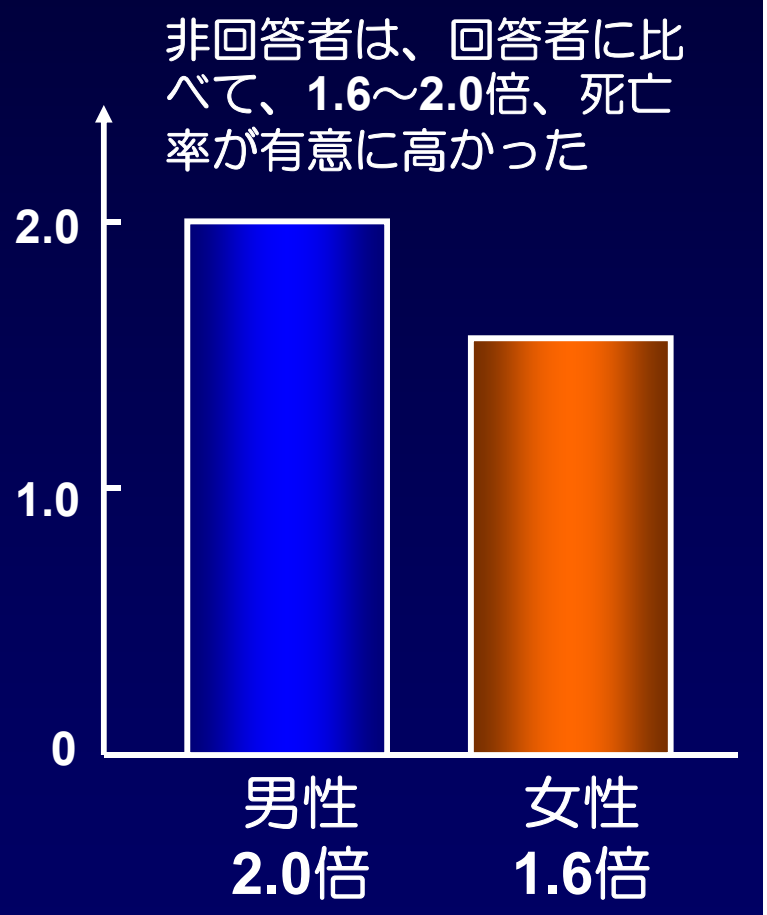


質問票調査を中年（40～59歳）5.4万人にした。
回答者4.3万人と、非回答者1.1万人について、調査後10年間の死亡率を比較した

Comparison of cause-specific mortality between respondents and nonrespondents in a population-based prospective study: ten-year follow-up of JPHC Study Cohort I.

#4832. Hara, et al. J Clin Epidemiol 2002; 55: 150-6.





（解釈）病気のない人が質問票に回答した。健康的な生活の人が質問票に回答した。

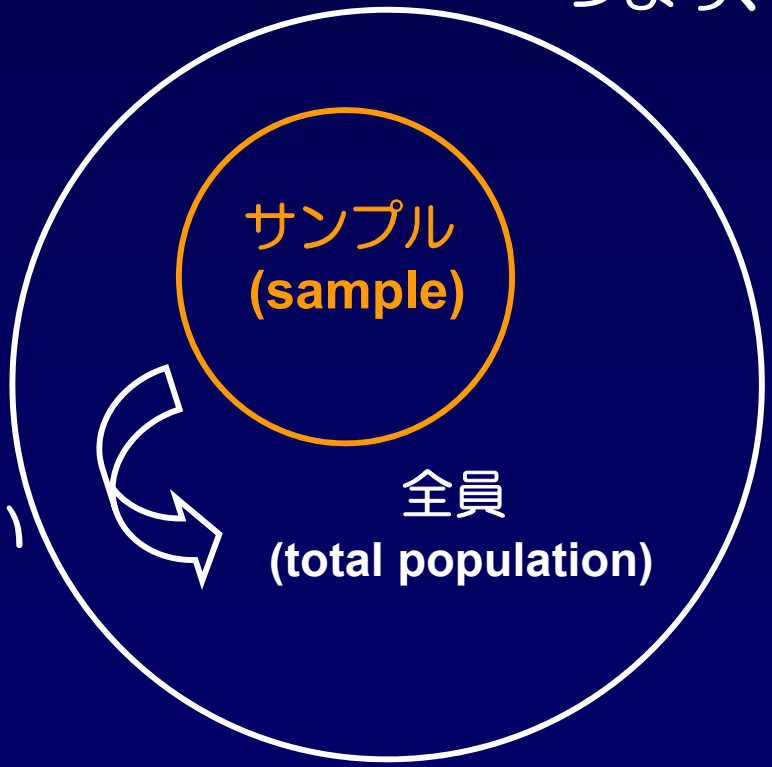
（疑問）質問票の結果と疾病発症の関連を調べた。その結果を社会全体で使ってよいか？

「集団代表性」をどこまで確保できるか？

集団代表性：　「サンプルで集団を代表できる」ということ

なぜ、集団代表性が求められるのか？

全員を調べられないから、その一部（サンプル）を調べる
　得られた結果を、集団全体から得られたものとして使いたいから。
　得られた結果を、集団全体に適用したいから。
　　つまり、一般化（**generalize**）したいから。



「一般化」
　…どこまでしたいのか？

対象集団の特性を広くとる・狭くとることの長所と短所

集団特性の広さ	広くとる	狭くとる
例	いろいろな県、20歳以上全員、男女	A市在住、40～49歳、男性、治療を受けていない
長所	結果を適用できる範囲が広い	（類似の集団特性を有する集団なら）外部集団との結果の比較可能性が高い 交絡要因が少ない（真実を見やすい、解釈が容易）
短所	（逆）	（逆）
注意点	人数が大きいことや一般化可能範囲が大きいことに目を奪われないこと	一般化の狭さを自覚しておくこと

「どちらを選ぶか」をあらかじめよく考えておくこと
シロかクロではなく、ウェイトと考えるほうが現実的。

「集団特性を広くとる」ことによる災い

「20歳以上（成人）700人を調べた結果、減塩を心がけている人は25%」という結果が得られた

（考えるべきこと）　これはこの集団にとって何か役に立つか？
これは他の集団にとって何か役に立つか？

（疑問）

「減塩を心がける」という行動は血圧の影響を受けるのではないだろうか？　すると、高血圧の有無（認知？）別にも解析しないといけない。
血圧は年齢によっても大きくちがう。
すると、「年齢階級×高血圧の有無」別に解析しなくてはならないかもしれない。☞　おそらく、700人では足りない

全体の人数よりも、もっとも細かく層別解析したときのひとつの小集団の人数に注目する。　そして、何をどのように解析したいのかをあらかじめ決めておかねばならないことに気付く。

何人必要ですか？

最低、考えなくてはならないことは、
「解析最小単位の最少人数の集団」に注目する。
「調査対象集団全体の人数」ではない。

	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70歳以上	合計
女性							
男性							
合計							

なのか？　それとも

	20-49歳	50-69歳	合計
合計			

なのか？　で、必要人数は異なる

どのくらい年齢幅を広げて解析してよいのか？　男女は区別しなくてよいのか？　と、　どれくらいの人数を確保できるか？　の双方から調査人数を決める（他にも考慮すべき要因はある：後日、説明します）

回答率・協力率・応諾率（response rate）

平成14年　国民栄養調査結果の概要について

http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/12/h1224-4a.html

Ⅰ　調査の概要

１．調査の目的

　この調査は、栄養改善法（昭和27年法律第248号）に基づき、国民の食品の摂取量、栄養素等摂取量の実態を把握すると同時に栄養と健康との関連を明らかにし、広く健康増進対策等に必要な基礎資料を得ることを目的とする。

２．調査客体

　平成14年国民生活基礎調査により設定された単位区から無作為に抽出した300単位区内の世帯及び世帯員を調査客体とした。

　調査実施世帯数は、4,246世帯であり、集計対象者数は、下記のとおりである。

	総数
総数	11491
男性	5377
女性	6114

この文章のもっとも大きな問題点は何か？

平成17年　国民健康栄養調査　調査の概要

国民健康・栄養の現状　平成17年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より　第一出版、2008.

1　調査の目的

この調査は、健康増進法（平成14年法律第103号）に基づき、国民の身体の状況、栄養素等摂取量及び生活習慣の状況を明らかにし、国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基礎資料を得ることを目的とする。

2　調査の対象及び客体

調査の対象は、平成17年国民生活基礎調査において設定された単位区内の世帯の世帯員で、平成17年11月1日現在で満1歳以上の者とした。

調査の客体は、平成17年国民生活基礎調査において設定された単位区から、層化無作為抽出した300単位区内の世帯（約5000世帯）及び世帯員（約15000人）とした。

3　調査客体の概要

無作為抽出された300単位区のうち調査の協力が得られた世帯数は、3608世帯である。

調査内容概略	対象年齢	対象者数
身体調査	1歳以上	7278
血液検査	20歳以上限定	3874
栄養摂取状況調査	1歳以上	8895
生活習慣調査	1歳以上	9137

多くの場合、母集団の特性はおろか、母集団の人数もあまりわからない

平成17年　国民健康栄養調査　調査の概要

国民健康・栄養の現状　平成17年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より　第一出版、2008.

1　調査の目的

この調査は、健康増進法（平成14年法律第103号）に基づき、国民の身体の状況、栄養素等摂取量及び生活習慣の状況を明らかにし、国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基礎資料を得ることを目的とする。

2　調査の対象及び客体

調査の対象は、平成17年国民生活基礎調査において設定された単位区内の世帯の世帯員で、平成17年11月1日現在で満1歳以上の者とした。

調査の客体は、平成17年国民生活基礎調査において設定された単位区から、層化無作為抽出した300単位区内の世帯（約5000世帯）及び世帯員（約15000人）とした。

3　調査客体の概要

無作為抽出された300単位区のうち調査の協力が得られた世帯数は、3608世帯である。

調査内容概略	対象年齢	対象者数
身体調査	1歳以上	7278
血液検査	20歳以上限定	3874
栄養摂取状況調査	1歳以上	8895
生活習慣調査	1歳以上	9137

たとえば、栄養摂取状況調査の解析対象者の身体特性（体重など）はわからない！！！

平成17年　国民健康栄養調査　調査の概要

国民健康・栄養の現状　平成17年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より　第一出版、2008.

	対象者（人）	人口（万人）#	**万人に1人
北海道	347	564	1.6
東北	642	971	1.5
関東Ⅰ	2165	3420	1.6
関東Ⅱ	792	1013	1.3
北陸	434	557	1.3
東海	1168	1496	1.3
近畿Ⅰ	935	1704	1.8
近畿Ⅱ	275	385	1.4
中国	575	769	1.3
四国	332	411	1.2
北九州	730	864	1.2
南九州	500	614	1.2

平成16年度都道府県別人口より

大都市圏で協力率が悪い。北日本で悪い。

全国平均は地方の数値に偏るのではないか？

どの程度の影響（問題）なのだろうか？

どうすればよいのだろうか？

	世帯数	対象者数
客体	5000	15000
協力	3608	8895
割合(%)	72	59

世帯数に対して対象者数のほうが協力率が悪い。

協力率が高い世帯の世帯員数が多い傾向にあるかも。

全国平均は世帯員の多い世帯の結果に偏るのではないか？

どの程度の影響（問題）なのだろうか？

どうすればよいのだろうか？

残念ながら、この種の疑問についてのコメントは
まったくない。

結果を信頼してもよいのだろうか？

調査を完全否定してはいけない。
多くの場合、仕方のない事情がある…はず。

疑問をもつこと、疑問をもって結果を解釈することが大切。

国民栄養調査（1995-2000年）

#8977. Katanoda K, Nitta H, Hayashi K, et al.
Is the national nutrition survey in Japan representative of the entire Japanese population?
Nutrition 2005; 21: 964-6.

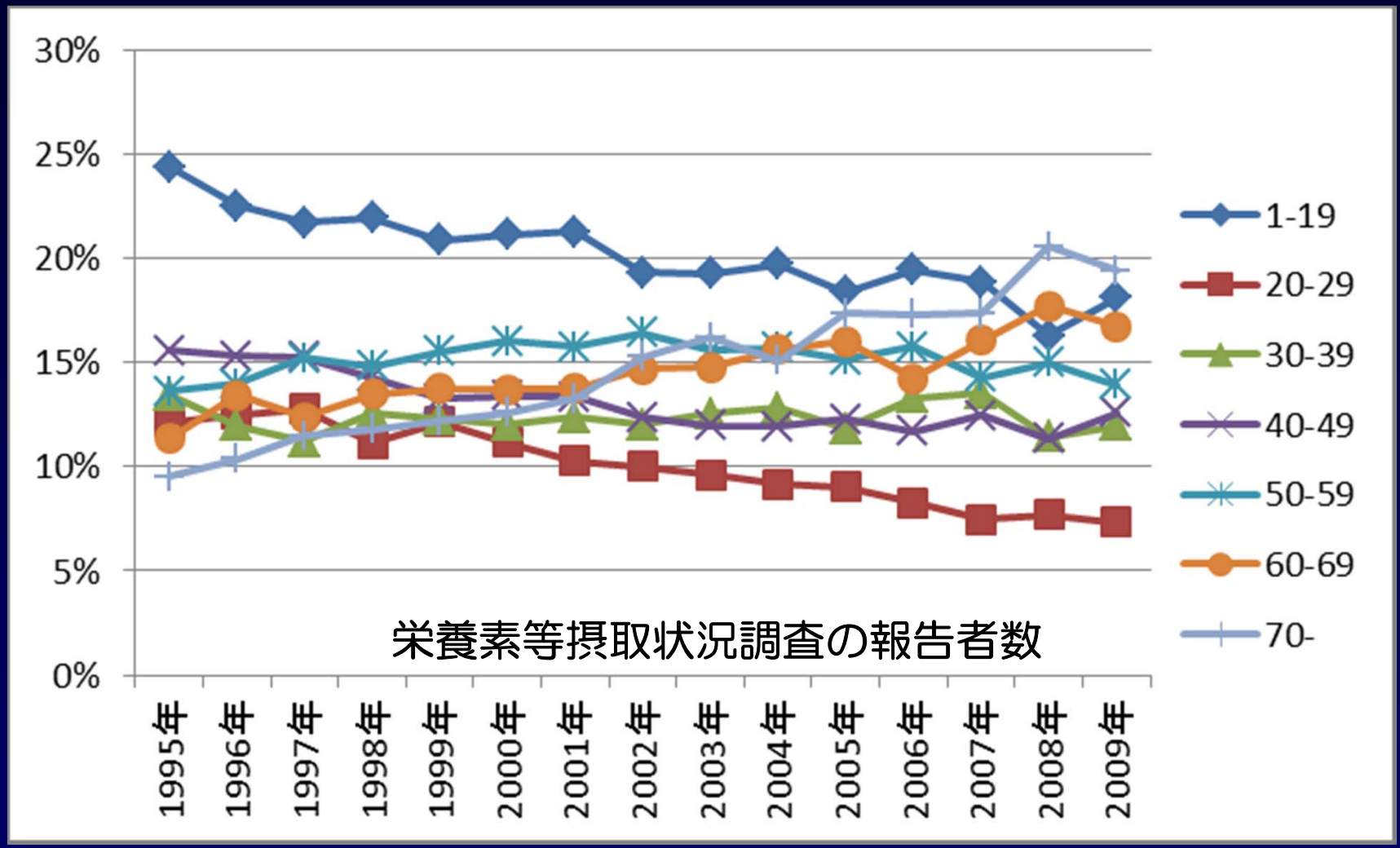
Age (y)	Total		Proportion of individuals in single-member households	
	Sample	Population	Sample	Population
1-19	21.1	19.7	1.1	1.9
20-29	11.1	14.5	10.5	20.5
30-39	12.0	13.5	5.4	11.2
40-49	13.4	13.3	4.6	8.1
50-59	16.0	15.3	6.1	9.1
60-69	13.7	11.8	10.4	10.8
70+	12.6	11.9	16.5	15.8
Total	100	100	7.1	10.4

20-39歳の参加率が低い　☞　この世代の結果が反映されにくい

独居者の参加率が、それ以外の人よりも低い　☞　独居者の結果が反映されにくい

参加者特性の推移が結果の解釈に及ぼす影響　例：国民健康・栄養調査

報告者数における年齢階級別割合（%）

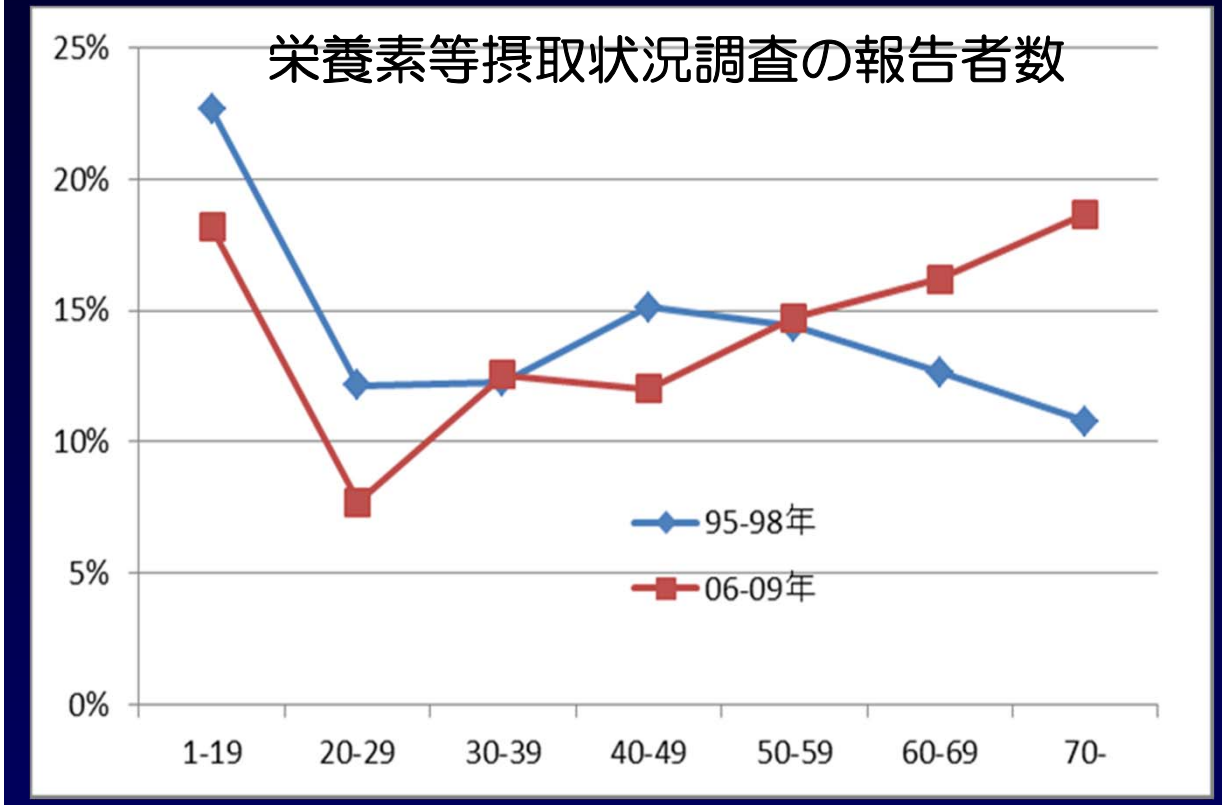


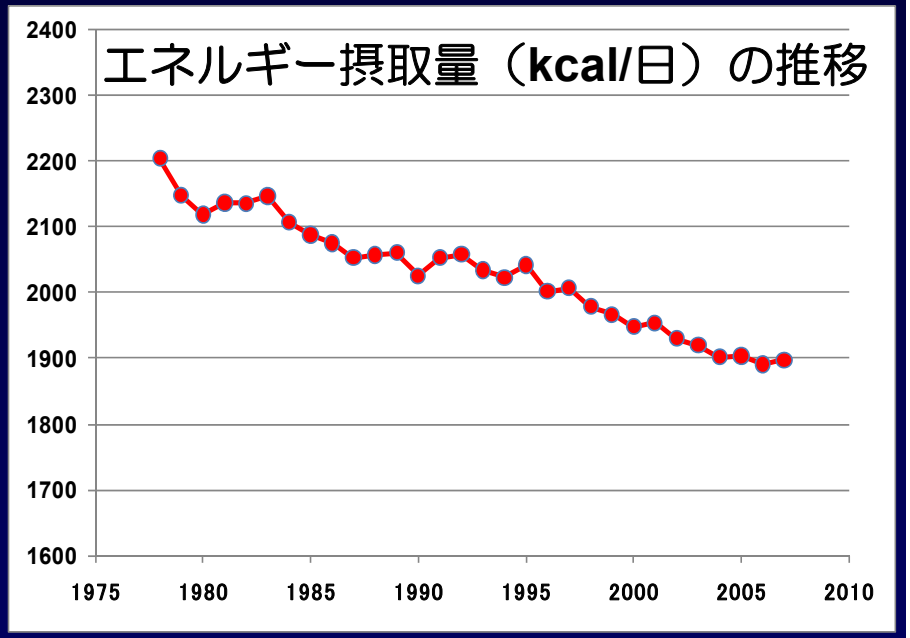
疑問：

■**1-19歳、20-29歳、40-49歳が減って60-69歳と70歳以上が増えている。この間の結果（エネルギー摂取量の平均値など）を単純に比較して良いか？**

参加者特性の推移が結果の解釈に及ぼす影響　例：国民健康・栄養調査

報告者数における年齢階級別割合（%）の変化





疑問：

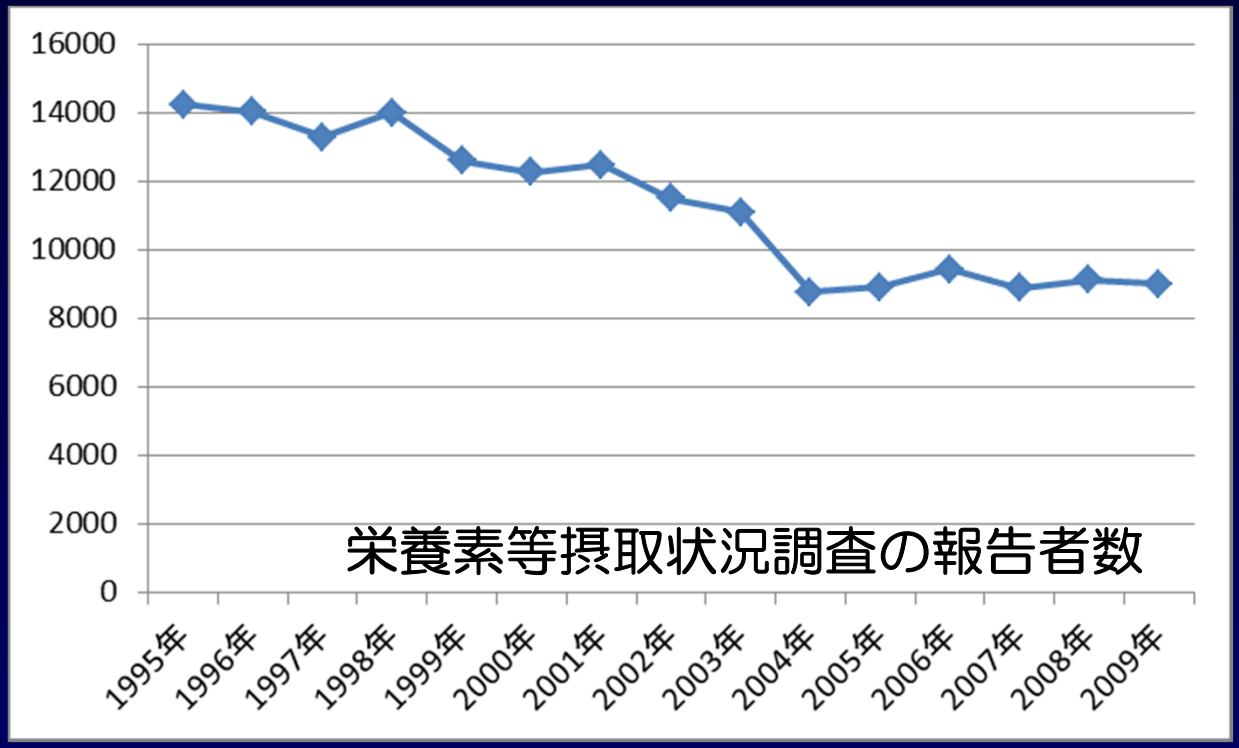
■**1-19歳、20-29歳、40-49歳が減って60-69歳と70歳以上が増えている。この間の結果（エネルギー摂取量の平均値など）を単純に比較して良いか？**

・日本人の栄養素等摂取状況の変化を知りたいだけなら、このままでよい。しかし、「なぜ？」に迫りたいなら、「なぜ」に関係していそうで変化した要因を考慮した解析をしたい。

・・・目的によって異なる。

参加者特性の推移が結果の解釈に及ぼす影響　例：国民健康・栄養調査

2006年まで：「その年の国民生活基礎調査により設定された単位区から無作為抽出した300単位区内世帯（約5000世帯）及び世帯員（約15000人）」と報告されている
2007年以後：（約6000世帯）及び世帯員（約18000人）



疑問：

■参加率が徐々に下がっている。対象者特性は変化していないか？　その可能性を無視して結果を解釈して良いか？

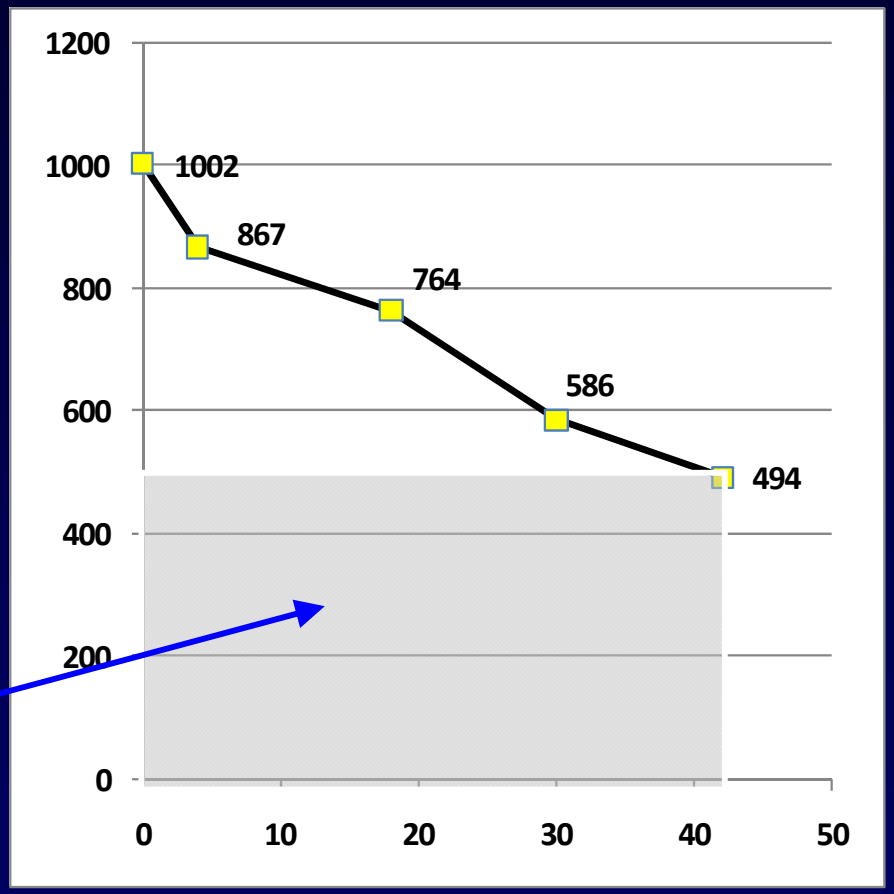
■**2006年と2007年では、母数が異なる。しかし、解析者数はほぼ同じ。なぜだろう？**

コホート研究における参加者の推移

追跡研究において脱落は避けられない。

脱落による参加者数の減少は、「集団代表性」の観点からも怖い
どのような人が残り、どのような人が脱落したのか？（それを知る方法はあまり存在しない）

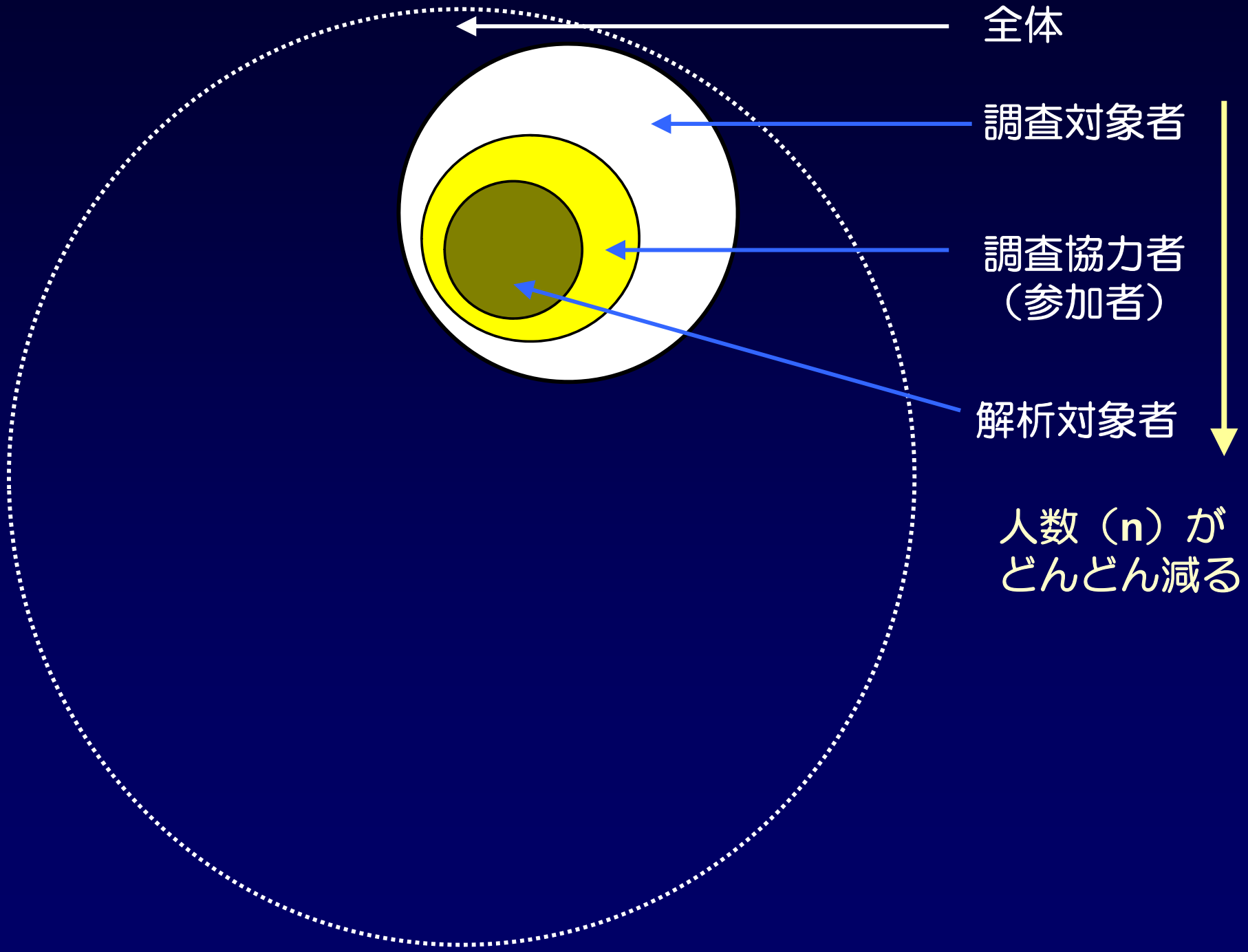
参加者数の推移（母子ペア数）：大阪母子保健研究



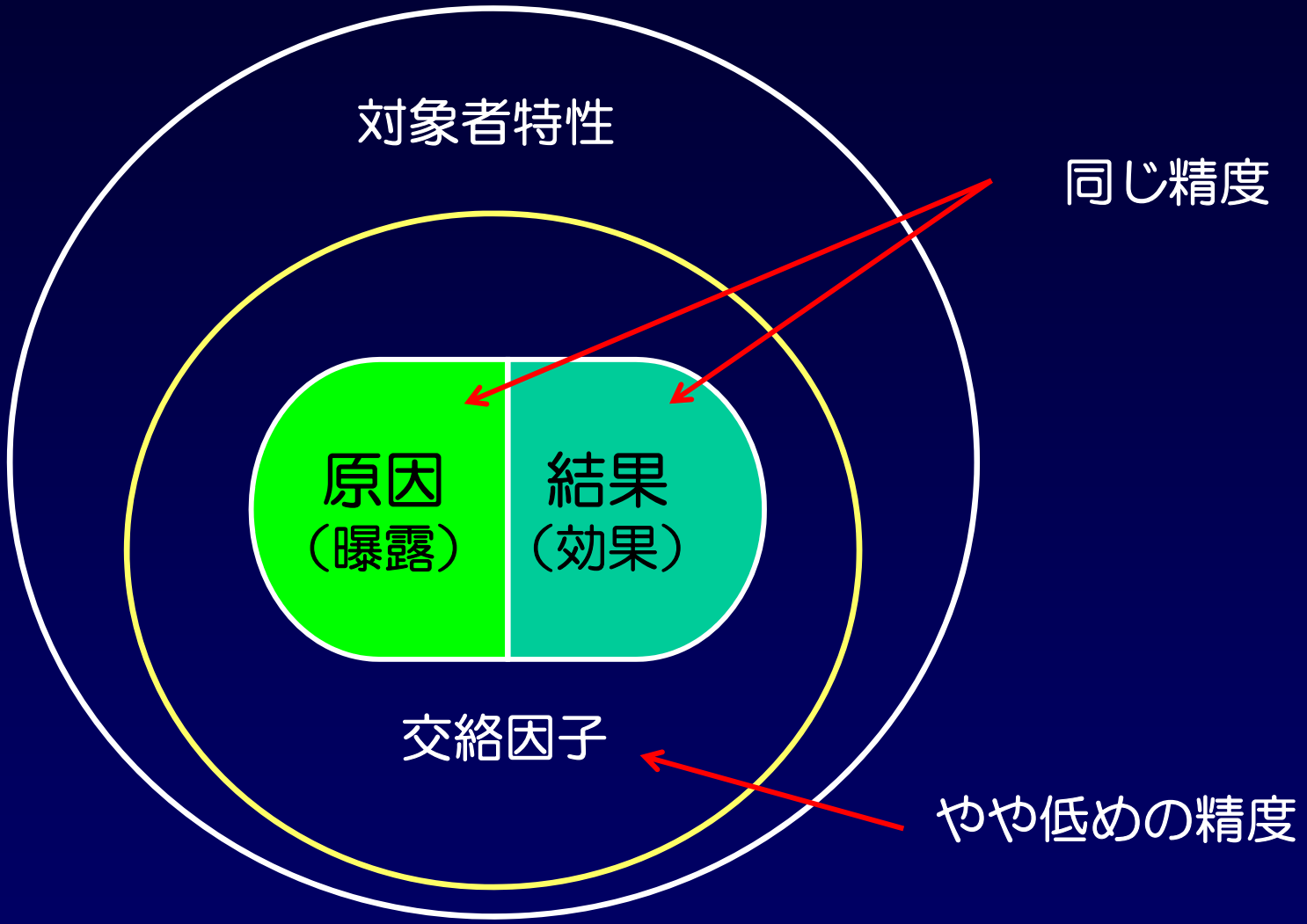
使えるデータは
これだけ

脱落した人と参加し続けた人のちがいが結果に関連していなければよいが、その保証はない…場合が多い

いろいろな「集団」



相関・関連を調べる疫学研究（分析疫学研究）における４つの因子：　介入研究にも通用する



自分の専門はほとんどの場合「効果」のほう。
他の精度をどこまで高められるかで、「関連」の精度が決まる

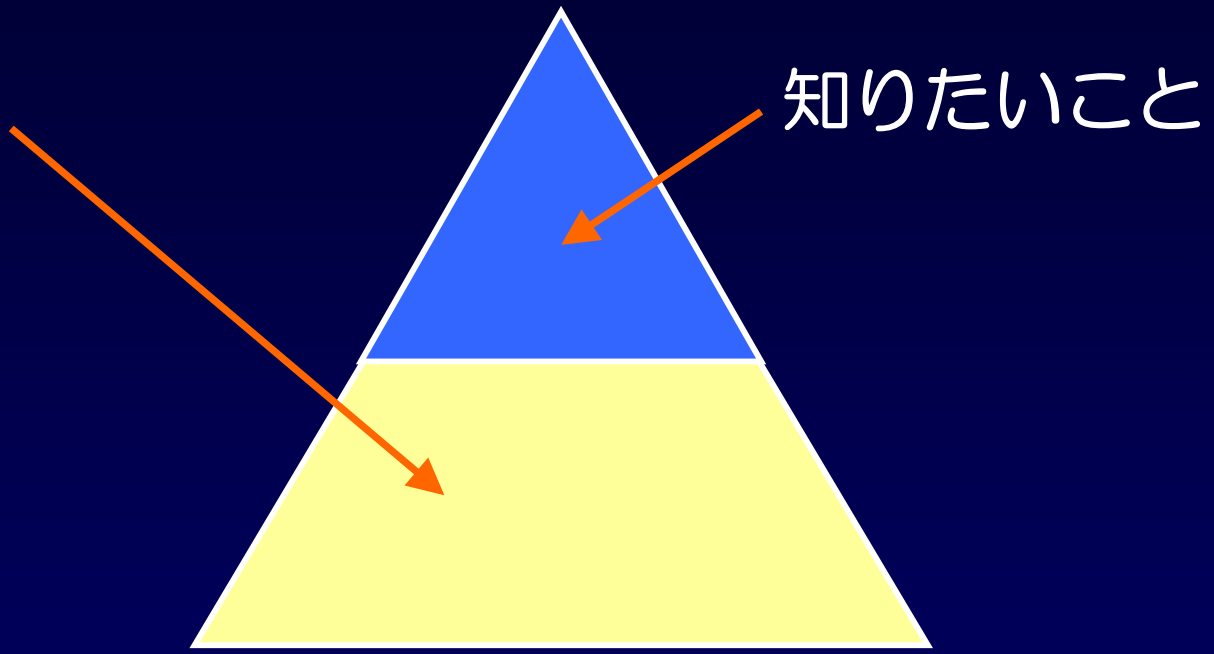
そもそも…、
対象者特性（基本属性）を知ること（見せること）がたいせつ

対象者特性（基本属性）

Basic characteristics
Subjects' characteristics

■基本
性
年齢（階級）…分け方に注意

■その他
知りたいことと強く関連し、結果を解釈するときに注意したいと考える要因。知りたいことによって異なる



基本属性があれば、他の研究（調査）結果との比較可能性が検討できる。

他の集団や、一般集団への結果の利用可能性の有無や程度も検討できる。

論文の表（Tables）：基本構成

表１：　対象者特性（必須）

（表２：　重要測定項目の記述統計量）

表３：　結果（単変量解析など、単純な解析）

表４：　結果（多変量解析など、やや凝った解析）

表５：　サブ解析
… お勧めしない（どうしても必要なときだけ）

第２次栄養関連学科新入生調査（2005/04）

#10163. Murakami, et al. Eur J Clin Nutr 2007; 61: 986-95.
#10948. Okubo, et al. Int J Obes 2008; 32: 541-9. 他

n=4679 (栄養士養成校：54 大学/短大/専門学校)

この数がわかっていることがすごい！

回答：4394人

無回答：393人

必要性を訴える
楽しみを作る（おみやげ）
負担軽減方法を考える

女性：4186人

男性：226人

現実もよく考慮する

18～20歳：4060人

他の年齢：99人

調査が5月中に完了した

食事調査データの信頼性が高い

解析に必要なすべての変数がそろっている

3931人（4679人の84%, 4060人の97%）

しなかった：98人

その他：23人

欠損あり：12人

調査のていねいさがここに現れる

#10163. Murakami, et al. Eur J Clin Nutr 2007; 61: 986-95.

Satoshi Sasaki

差出人: Jones, Verity <V.Jones@nature.com>
送信日時: 2012年4月27日金曜日 0:24
宛先: stssasak@nih.go.jp
件名: Congratulations – your article is one of our most highly cited

Dear Professor Sasaki,

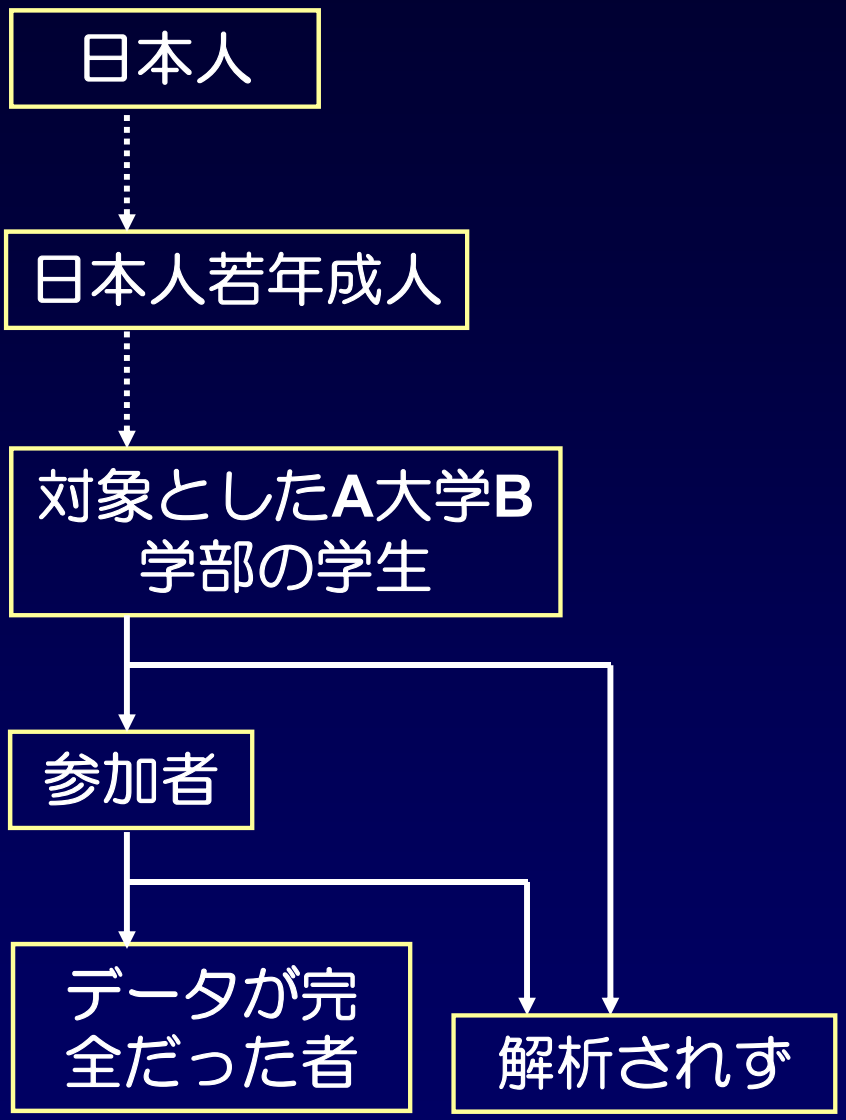
I am delighted to inform yourself and your co-authors that your article entitled "Dietary fiber intake, dietary glycemic index and load, and body mass index: a cross-sectional study of 3931 Japanese women aged 18-20 years", published in Volume 61, Issue 8 of the *European Journal of Clinical Nutrition* (*EJCN*), is one of our most highly cited articles published in the last five years. We would like to offer our congratulations on receiving a high citation count and thank you for choosing *EJCN* as the publication outlet for your research.

We look forward to receiving further articles from you in the future.

Kind Regards

Manfred J Muller
Editor-in-Chief
***EJCN* – www.nature.com/ejcn**

どこまでの集団代表性を求めるべきか？



この集団の結果が得られる

結論はどれか？

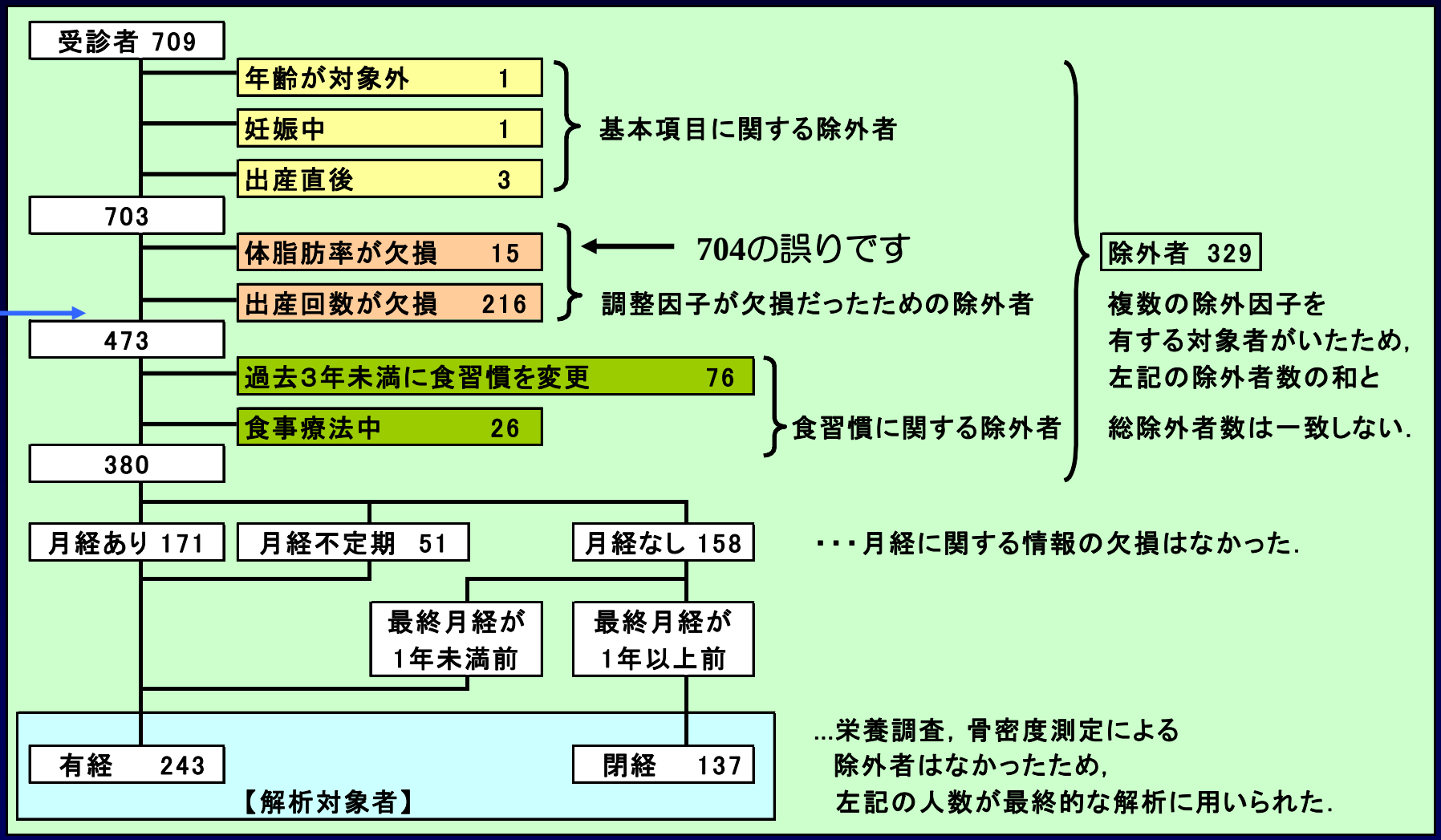
- 日本人では…
- 日本人若年成人では…
- 日本人大学生では…
- A大学B学部学生では…
- A大学B学部学生の中でこの研究に参加した者では…
- 対象としたA大学B学部学生の中でこの研究に参加し、完全なデータが得られた者では…

集団特性が徐々に変わっていく

「得られる結果を使いたいと考える集団」を代表する集団で研究すること

6-6

調査完了から解析までの対象者人数の流れを示す図



#4696. Sasaki et al. J Nutr Sci Vitaminol 2001;47: 289-94.

調査に協力したことと、解析できることは別。

質の悪い調査（欠損データが多いなど）では、このあたりでの脱落が多い。

「調査に協力してもらったのに、データを使わないのは失礼」と考えたい。

☞ 再調査ができない無記名調査で特にこの問題が大きいことに注意したい！

都合の悪いことも隠さずに発表・報告する姿勢が大切

「集団代表性の高さ」か「参加率の高さ」か？

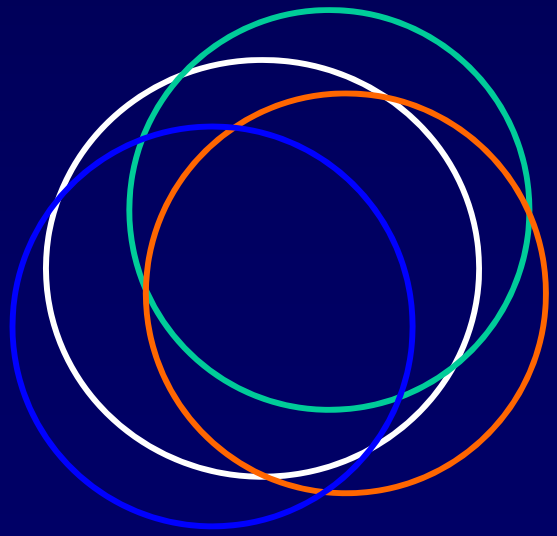
両方とも参加者は700人。どちらの研究がよいか？

Aの結果は参加意欲が高い人にしか使えない。
Bの結果は40歳代女性にしか使えない。　…こちらのほうが役に立ちそう

なんとなくたくさんの人を集めようとせずに、目的を定めて、本当に必要な人にていねいにお願いするほうがよい。　しかし、「ていねいなお願い」ができない場合も多い

除外の方法

	長所	短所	お勧め度
解析人数を固定	すべての解析で解析対象者が同じ（だれを解析したのかが明確） 結果を理解・説明しやすい	人数の目減りが多い	○
変数ごとに除外者を変える	人数の目減りが少ない	だれを解析したのかが明確でない （変数**X**と変数**Y**で異なる人たちを対象としたことになる）	×



だれを解析したのか？

回答率（参加率）は？

欠損値・はずれ値

年齢

自分が調査者になった気持ちで
みてほしい

身長

	ID	身長(cm)
1	73116	0
2	195032	14
3	101081	14.05
4	68082	15
5	65097	318.9
6	45036	1440
7	160020	1531
8	202097	9999
9	8015	9999
10	45020	9999
11	46036	9999
12	116043	15138

	年齢	ID	調査年月日			生年月日			
	（歳）		年	月	日	元号	年	月	日
1	-7993	142051	18	9	1	0	10	2	3
2	-7993	160022	18	8	20	0	3	2	25
3	-7993	69077	18	8	20	0	2	8	17
4	-7993	170013	18	8	31	0	5	10	25
5	-5	138036	18	8	17	2	100	1	5
6	37	181016	18	8	20	3	44	8	8
7	38	165012	18	8	21	3	43	3	5
8	41	4076	18	8	31	3	40	2	24
9	42	176031	18	8	31	3	39	3	24
10	42	22018	18	8	18	3	39	12	3
11	45	176088	18	8	30	3	36	11	26
12	45	42011	18	8	12	3	36	4	9
13	48	153030	18	8	11	3	33	9	18
14	123	123110	18	8	30	1	16	10	10
15	126	184058	18	8	2	1	13	9	2
16	131	187007	18	8	21	1	8	6	20
17	135	98015	18	8	1	1	4	2	26
18	135	79030	18	8	17	1	4	1	2
19	135	190008	18	8	16	1	4	10	9
20	135	145019	18	8	20	1	4	10	20
21	136	202007	18	8	1	1	3	7	12
22	137	109025	18	8	12	1	2	9	9
23	8087	89015	0	18	8	1	45	5	27

平成17年　国民健康栄養調査　調査の概要

国民健康・栄養の現状　平成17年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より　第一出版、2008.

1　調査の目的

この調査は、健康増進法（平成14年法律第103号）に基づき、国民の身体の状況、栄養素等摂取量及び生活習慣の状況を明らかにし、国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基礎資料を得ることを目的とする。

2　調査の対象及び客体

調査の対象は、平成17年国民生活基礎調査において設定された単位区内の世帯の世帯員で、平成17年11月1日現在で満1歳以上の者とした。

調査の客体は、平成17年国民生活基礎調査において設定された単位区から、層化無作為抽出した300単位区内の世帯（約5000世帯）及び世帯員（約15000人）とした。

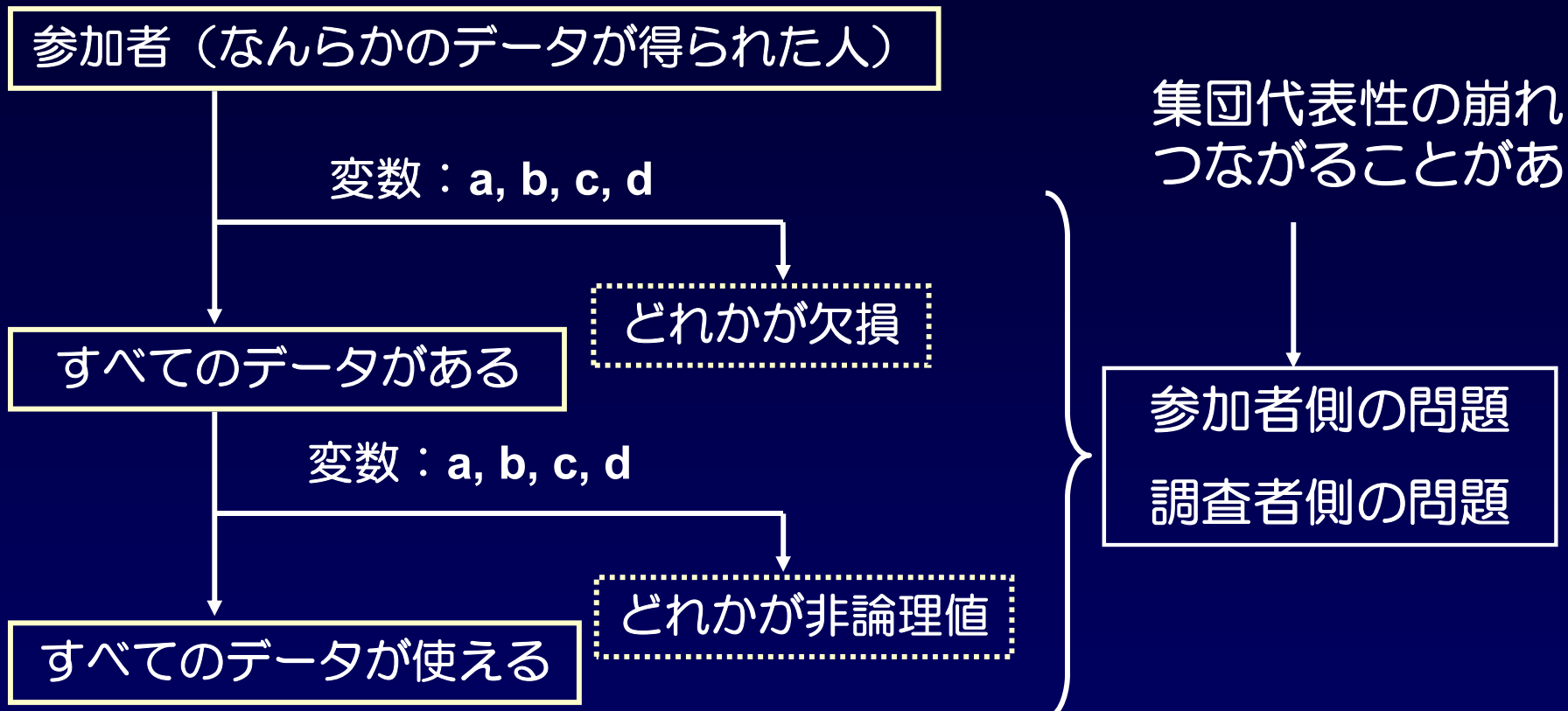
3　調査客体の概要

無作為抽出された300単位区のうち調査の協力が得られた世帯数は、3608世帯である。

調査内容概略	対象年齢	対象者数
身体調査	1歳以上	7278
血液検査	20歳以上限定	3874
栄養摂取状況調査	1歳以上	8895
生活習慣調査	1歳以上	9137

解析除外条件が書かれていない！！！

解析対象者は参加者の一部



解析除外者をできるだけ少なくする努力が大切

論文（報告）執筆時における重要注意

表１（**table 1**）は対象者特性（基本属性：**basic characteristics**）である

論文の表１は対象者特性（基本属性）を示す表である。

これがなくては、この後、どれだけ魅力的な結果を示されても、それがどのような集団から得られたものかがわからず、その結果の使い方もわからない（使えない）。
多くの論文（報告）において、集団代表性が確保されているか否かの前に、対象者特性がきちんと書かれていないものがあまりにも多すぎる。

方法（**methods**）には脱落状況のフローチャートを入れる

文章で記述する。または、図示する。

どれを分母にするかで、参加率などは異なる。フローチャート（とそれぞれの値）を書いておけば、必要に応じて計算できて便利。
数値は、率よりも実数で記述しておくほうが親切。

記述疫学 (descriptive epidemiology)：前半

対象者特性：結論

対象者特性を調べ、記述することがたいせつ。

実現可能性（最大限の努力をした上での）を考慮して行う。

集団代表性 … 確保したいが、なかなかできない。

参加率・協力率 … 高くしたいが、なかなかできない。

⇒　せめて、大切だということを知ってほしい。

} 社会の理解を得る努力（研究者・行政による）も必要

調査時にも、解釈時・説明時にも。

（実現可能性を考えて、計画し、実行し、解釈する姿勢が大切）

記述疫学は疫学の基本であり、医学・医療の基本である

次回（5月11日）は特別講義（たぶん）

岐阜大学大学院医学系研究科/医学部

Gifu University Graduate School of Medicine / School of Medicine

[HOME] [SITE MAP]

MENU

- 医学部長あいさつ
- 医学系研究科・医学部憲章
- 分野・講座紹介
- VOICE -岐大医学部から-
- 医学市民講座
- メディカルフォーラム
- 奥穂高岳夏山診療所
- 現状と課題
- 医学研究等倫理審査委員会
- 教職員募集
- 岐阜県医師育成・確保コンソーシアム

学内組織

- 医学部 医学科
- 医学部 看護学科
- 大学院医学系研究科

疫学・予防医学

[医科学専攻] >> [腫瘍制御学] >> [疫学・予防医学]

▶ 講座・分野独自のWebページ

スタッフ

教　授：	永田　知里	NAGATA, Chisato
助　教：	中村　こず枝	NAKAMURA, Kozue
助　教：	和田　恵子	WADA, Keiko

分野紹介

疫学は、疾病の原因を明らかにする学問の一つです。疾病のメカニズムを追求するためにミクロ的視点で行う研究とは異なり、疫学では疾病のメカニズムを知ることよりも、人間集団を対象に疾病とそのリスク要因との関連性の把握を重視しています。当分野ではこのような疫学研究から得られた知見を元に疾病予防への応用を進めています。

Nagata C

疫学研究にはさまざまな手法があります。

それらをうまく使って切れ味のよい研究をされている代表的な研究者です。

あらかじめ論文を検索して読んでおいて、いっぱい質問してください。

疫学 (epidemiology)

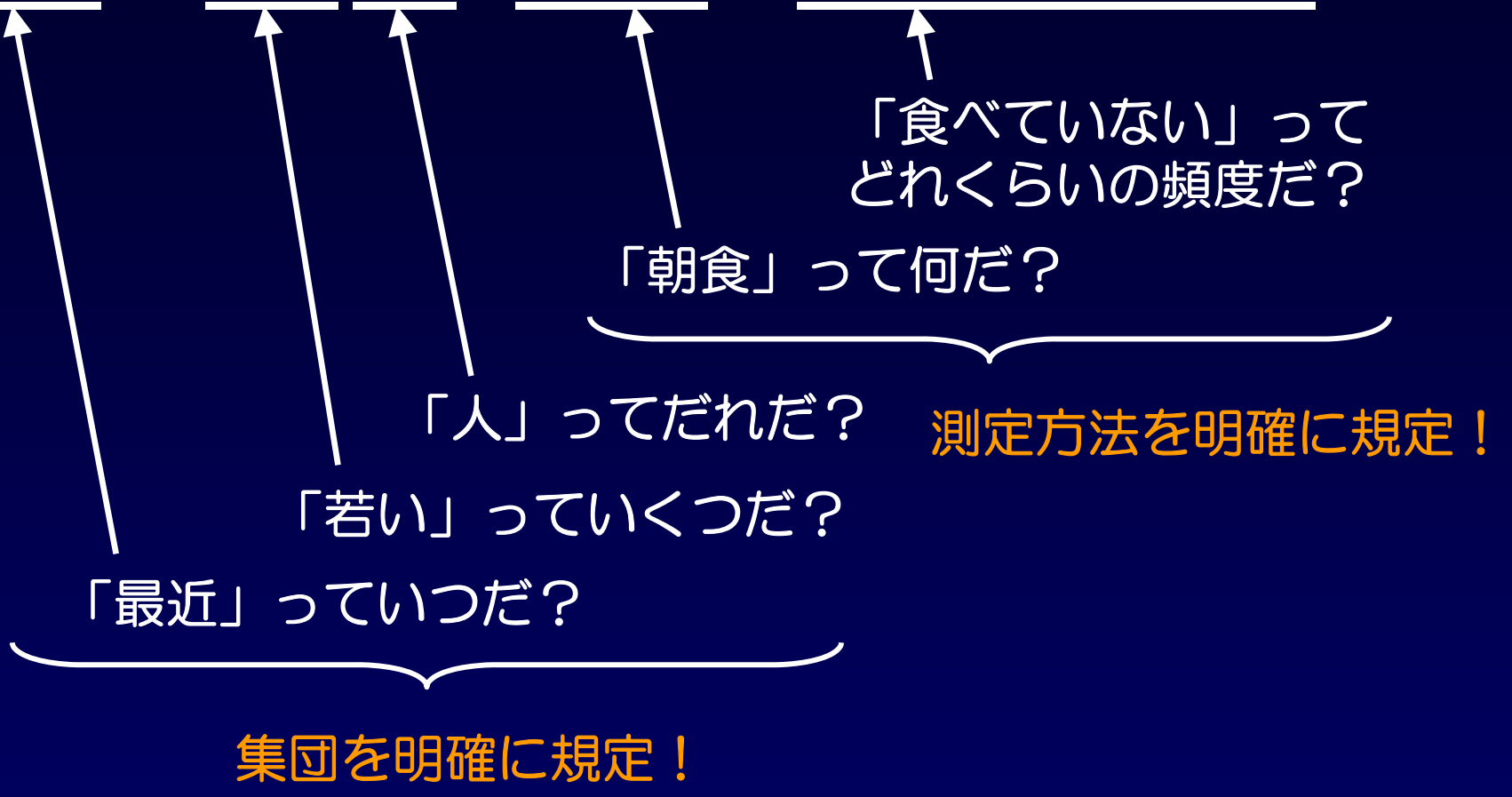
明確に規定された人間集団に出現する健康関連のいろいろな事象の頻度と分布およびそれらに影響を与える要因を明らかにして、健康関連の諸問題に対する有効な対策樹立に役立てるための科学

The study of the distribution and determinants of health-related status or events in specified populations, and an application of this study to control of health problems.

- 観察研究 (observational study)
  - 記述疫学研究 (descriptive epidemiology)
  - 分析疫学研究 (analytical epidemiology)
- 介入研究 (intervention study)

明確に規定された人間集団に出現する健康関連のいろいろな事象の頻度と分布を明らかにための調査・研究

最近の若い人は朝食を食べていない。



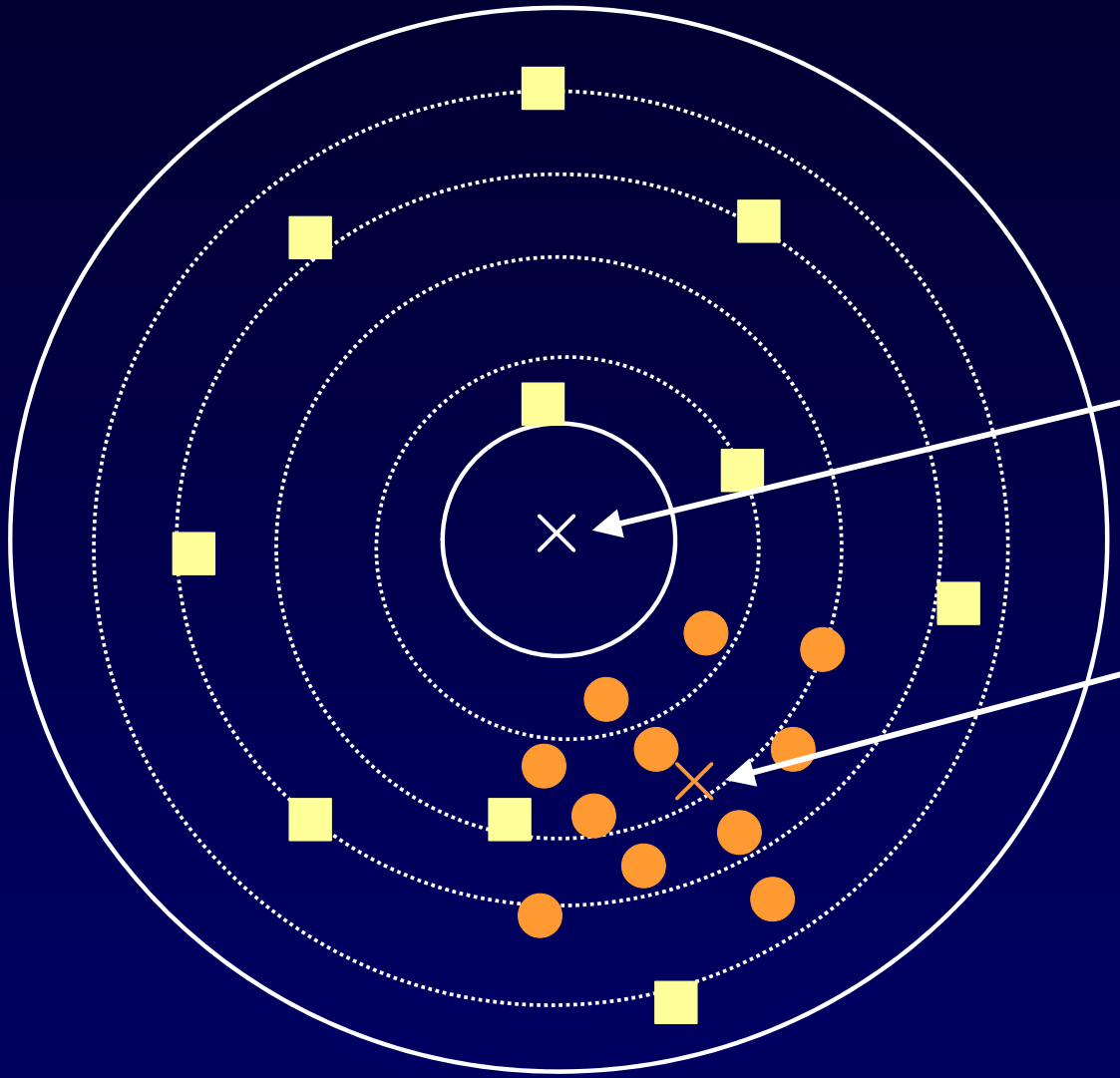
なぜ、「集団を明確に規定」しなければいけないのか？

なぜ、「測定方法を明確に規定」しなければいけないのか？

「私がこの町で開業してから、病気の人が減った」というジョークもある。

4-4

測定誤差（measurement error）
偶然誤差（random error）と系統誤差（systematic error）

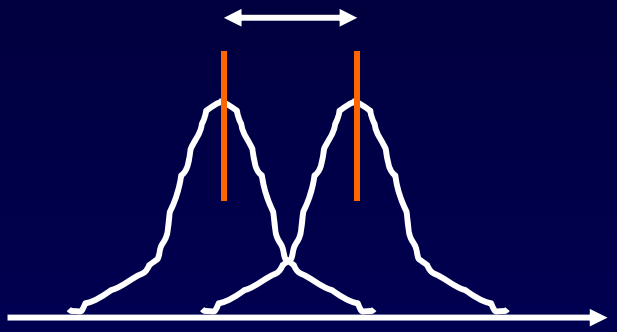


	偶然誤差	系統誤差	真値（的）はわかるか？
■	大きい	小さい	調べる数が少ないうちは的がわからない。たくさん調べればわかる。
●	小さい	大きい	たくさん調べてもわからない。　的ではないところを的だと誤解してしまう危険が大きい。

偶然誤差（random error）が大きいと…

集団代表値（平均など）の信頼度が下がる　　標準誤差　=　標準偏差 / √観察数

有意差を得にくい（2群における平均値の差の検定など）



平均値のばらつきを表す

分布のばらつきを表す

偶然誤差によって生じる問題を小さくする方法

観察数を増やす＝標準偏差は変わらないが、標準誤差は小さくなる
- 対象者数（観察数全体）を増やす
- １対象者に複数回測定し、１つの代表値を得る

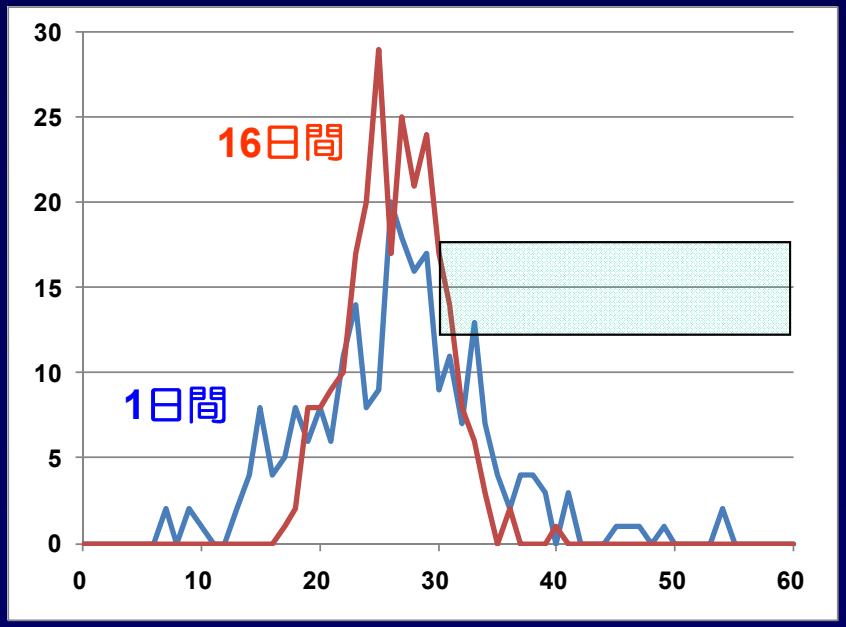
ていねいに測定する＝標準偏差が小さくなる　（お勧め）

食事調査に存在する問題（日間変動）

習慣的な摂取量の
　平均値を知りたいのか？
　分布を知りたいのか？

１日を単位としてみれば、目標量（20～25%エネルギー：日本人の食事摂取基準（2010年版））の範囲に収まっている人はほとんどいないが、16日間平均（習慣的）の摂取量ならほぼ収まっている。

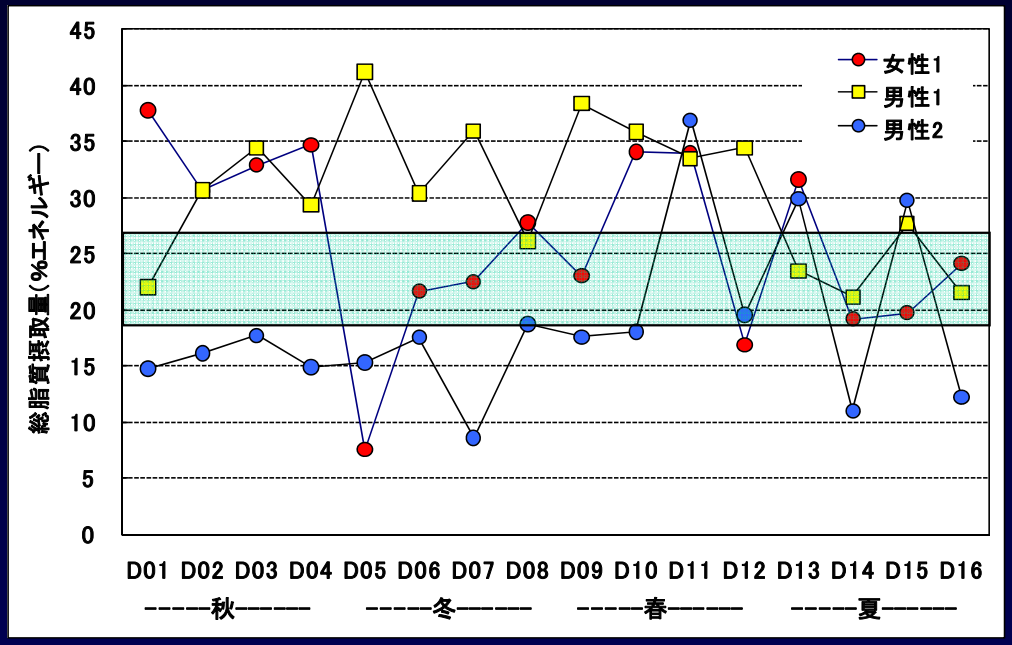
健康な成人242人の１日間・16日間調査：総脂質摂取量の分布（総エネルギーにしめる割合[%])



（人）

総脂質摂取量（総エネルギーにしめる割合[%])

ある健康な成人３人の16日間にわたる総脂質摂取量（総エネルギーにしめる割合[%]）



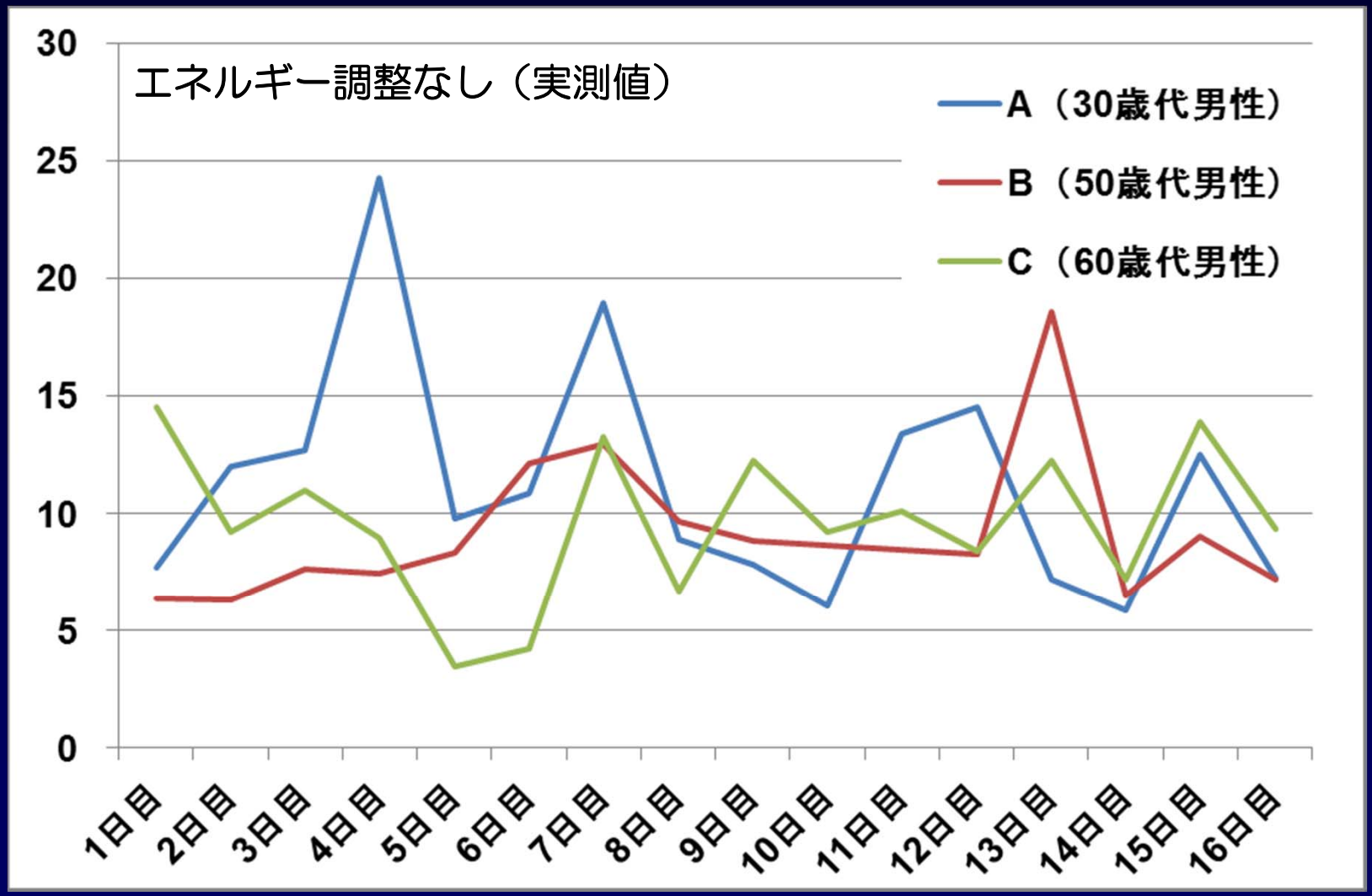
１日間（または数日間）で分布をみると、習慣的（16日間）の分布よりもひろくなってしまう。高摂取者、低摂取量を課題に見積もる恐れがある。

日間変動を取り除きたいなら、長期間の調査（複数回の測定）が必要

（追記：2日間以上の調査であれば、分散分析を用いて、「個人内変動」と「個人間変動」に分けることができる。慎重にすべき）

食塩摂取量（g/日）の日間変動

ていねいな16日間秤量式食事記録法による30～79歳の男女242人、長野・大阪・鳥取・沖縄



#9858. Okubo, et al. Public Health Nutr 2006; 9: 651-7,
#10792. Murakami, et al. Br J Nutr 2008; 99: 639-48 などで用いたデータを解析

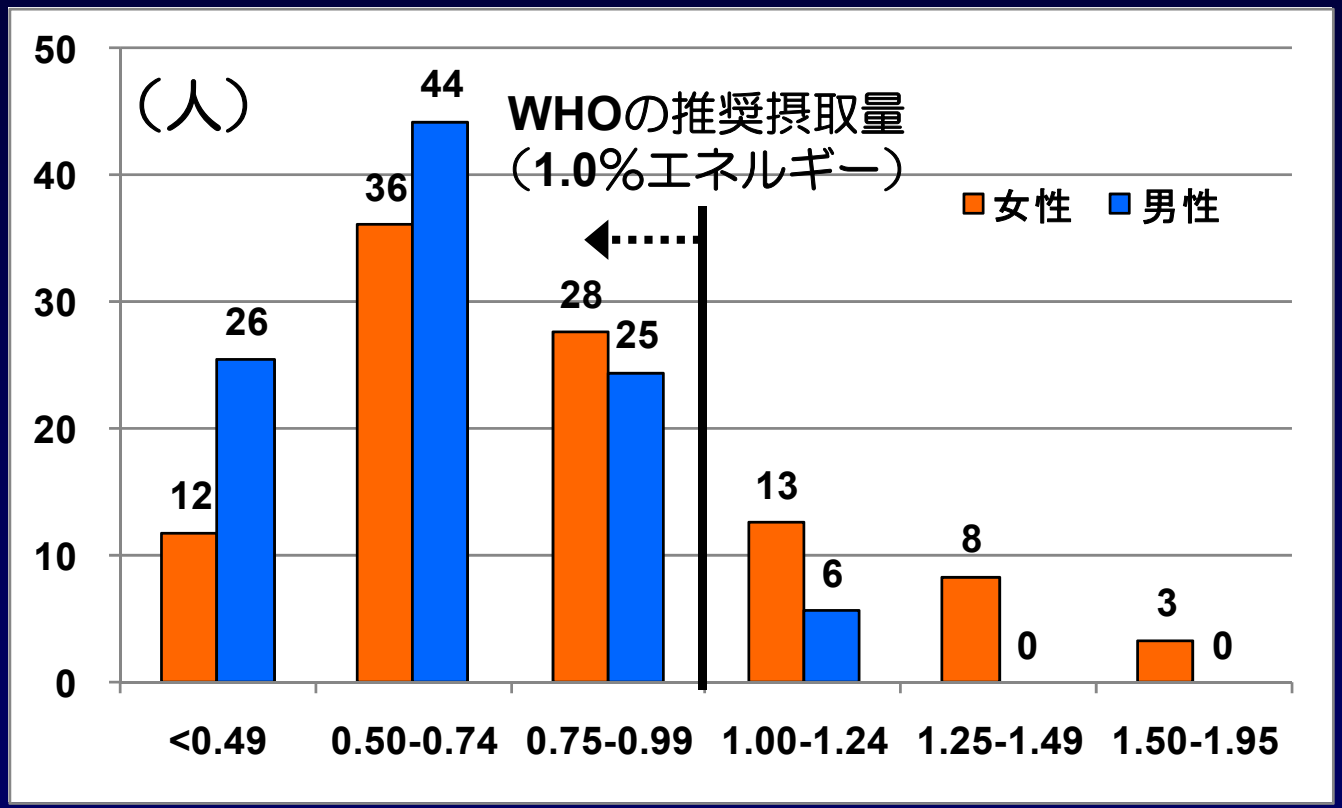
習慣的な食塩摂取量を調べるのはとても難しい。

健康な成人の習慣的なトランス脂肪酸摂取量の分布

秤量式食事記録法、2002～3年。
16日間（各季節に4日間ずつ。各季節は平日3日間・週末1日間）
年齢：30～69歳、人数：225人（女性：119人、男性：106人）
地域：4地域（都市部：2地域、その他：2地域）

もしも、1日間の食事記録で判定したらどうなっていたか？

もしも、あなたが対象者に選ばれたらどうするか？

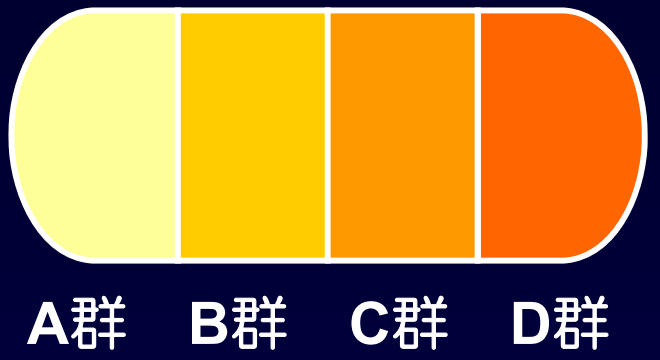


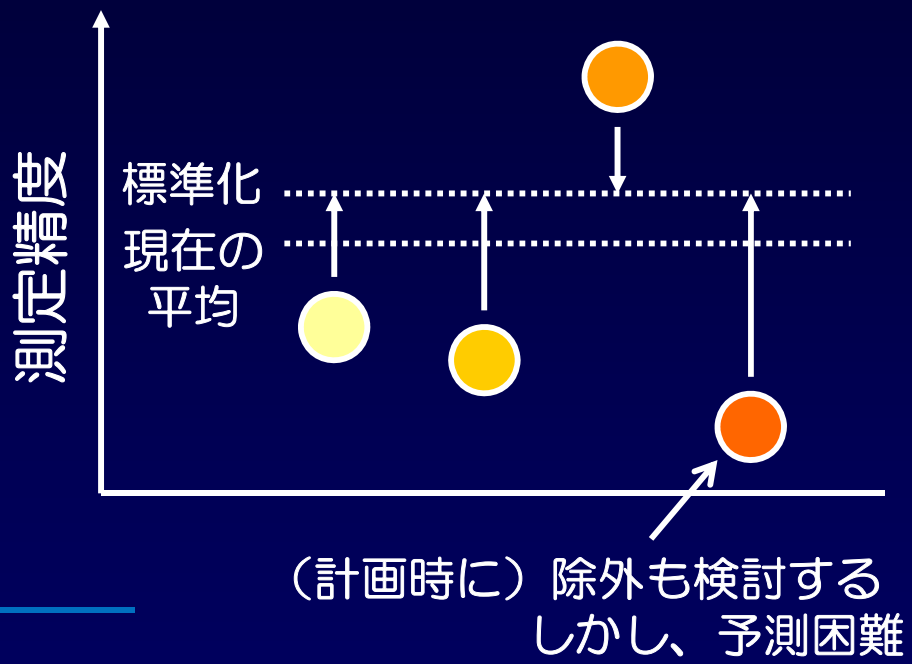
両方、考えるべき。
両方、対処すべき。

#12881. Yamada M, et al. J Epidemiol 2010; 20: 119-27.

測定誤差　を回避するひとつの方法

測定の標準化（standardization）





複数の地点で、複数の対象者に対して、
複数の測定者が測定する場合、

みんなが同じように同じ方法で同じ精度で測定すること。

これで、この研究（調査）内での比較は可能（信頼できる）

必ずしも、最高水準に合わせるものではないことに注意（実施可能性が下がることによる損失を考える！）

「系統誤差」は除外できないことに注意！

腹囲

立位でへその高さで測定する。その際、被調査者には、両足をそろえ、両腕はからだの横に自然に下げてもらい、腹壁に力が入らないようにする。なお、できるだけ飲食直後の測定を避けるようにする。

測定者は、被調査者の正面に立ち、巻き尺（合成樹脂製JIS規格のもので伸縮による目盛りの狂いの少ないもの）を腹部に直接あてる。巻き尺が水平面できちんと巻かれているかを確認し、普通の呼吸で呼気の終わりに、**0.5cm**までの単位で目盛りを読み取る。

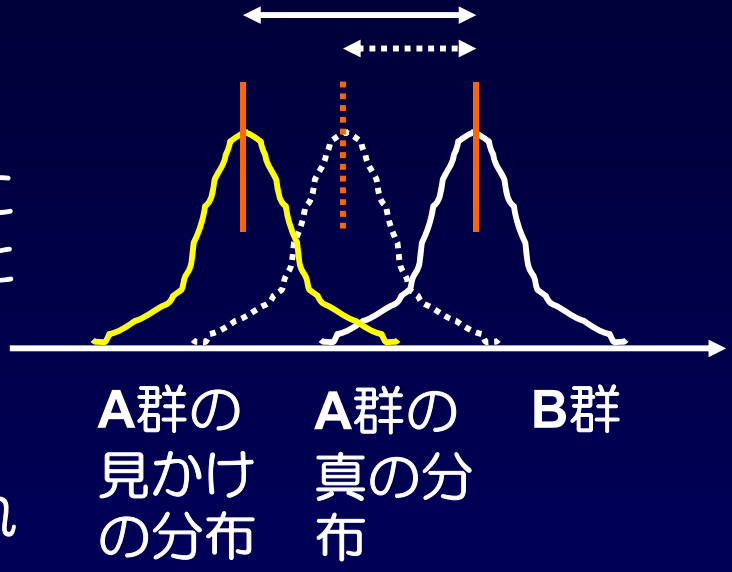
正確な計測を行うため、下着などは着用しないことが望ましいとするが、被調査者の負担にならないように配慮すること。

系統誤差（systematic error）が大きいと…

集団代表値（平均など）を見誤る

検定への影響：有意になりやすいことがある

（例）完全に分布が同じA群とB群でも、A群の測定に系統誤差があり、観察数をどんどん増やしていくといつかは有意な差が得られる



研究者にとって仮説を指示する結果が得られたとき、「系統誤差のためかもしれない」と冷静に考えられる研究者は意外に少ない

系統誤差の問題を小さくする方法

系統誤差の理由を考える・想像する

「検出したい差」と「系統誤差」の相対的な大きさを常に頭に入れて研究計画を組む

最も大切なこと

… いつでもどこにでも系統誤差がありうることを常に頭に置いておく

系統誤差（**systematic error**）を測定する

同時に、「真」を測定できる究極の測定法（**gold standard**）で測ってみて、
その差を比較する。

とても難しい。
そもそも、真など測定できない

そこで、
「真」にかなり近いものが測定できる、とてもていねいな（めんどうな）方法
で測ってみて、その差を比較する

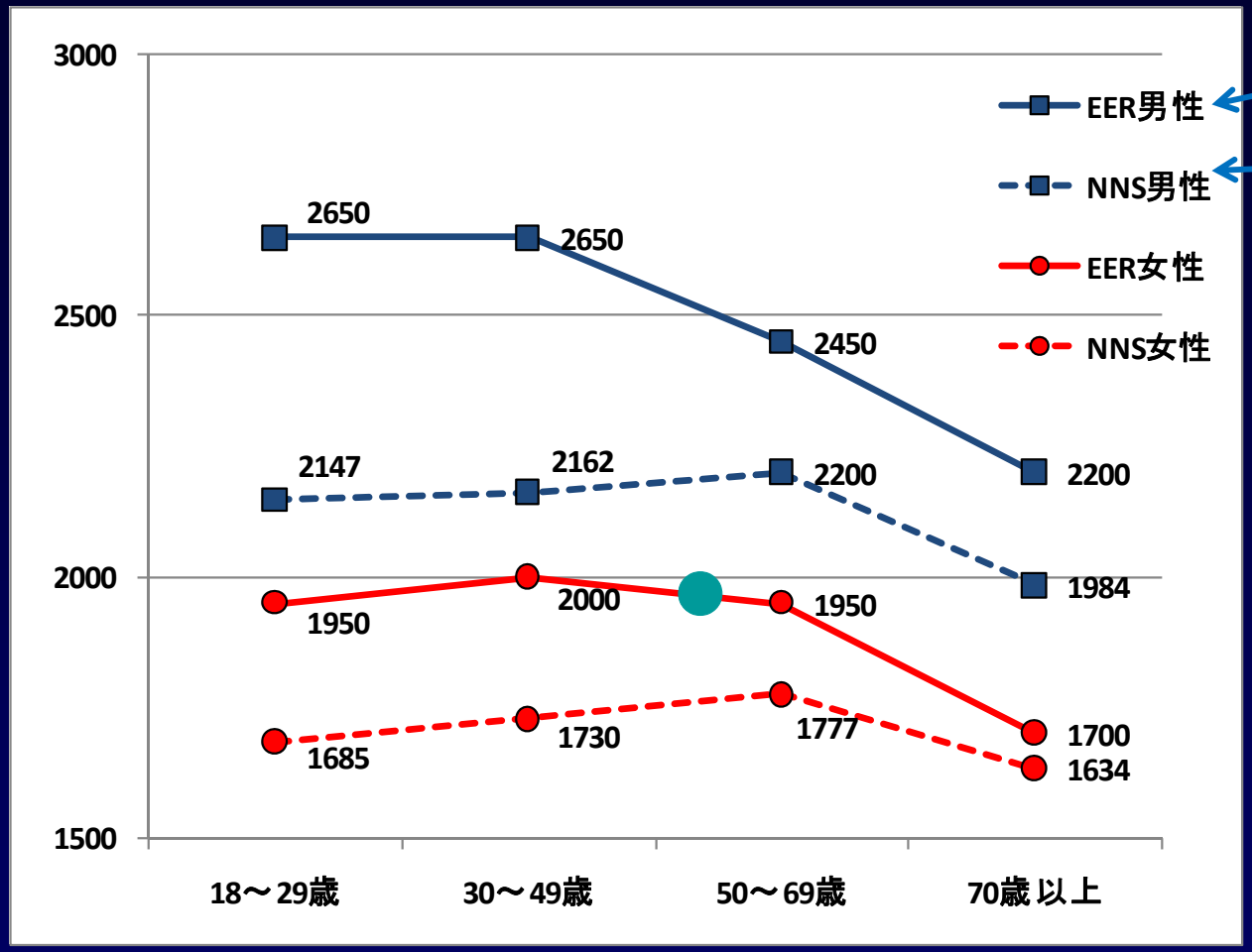
自己申告の体重　**vs.**　信頼度の高い体重計できちんと測定した体重

測定機器が高価ならよいというわけではないことにも注意！
自己申告より機械で測るほうがよい、とは必ずしもいえない。

こういうことをやってくれた論文が存在すると、その後の人はとても便利

過小申告

成人男性における　国民健康・栄養調査で得られた年齢階級別のエネルギー摂取量の平均値と日本人のための食事摂取基準（2010年版）の推定エネルギー必要量（身体活動レベル：ふつう）の比較



二重標識水法で測定

対象者による食事記録法

無視できない系統誤差は、いろいろな調査でけっこう起こる。要注意！

しかし、同時に、「実施可能性」も考えるべき。できない理想を押しつけてはならない！

過小申告（系統誤差）の存在を知ること、認めることが大切。
調査法や調査者を批判してはならない！

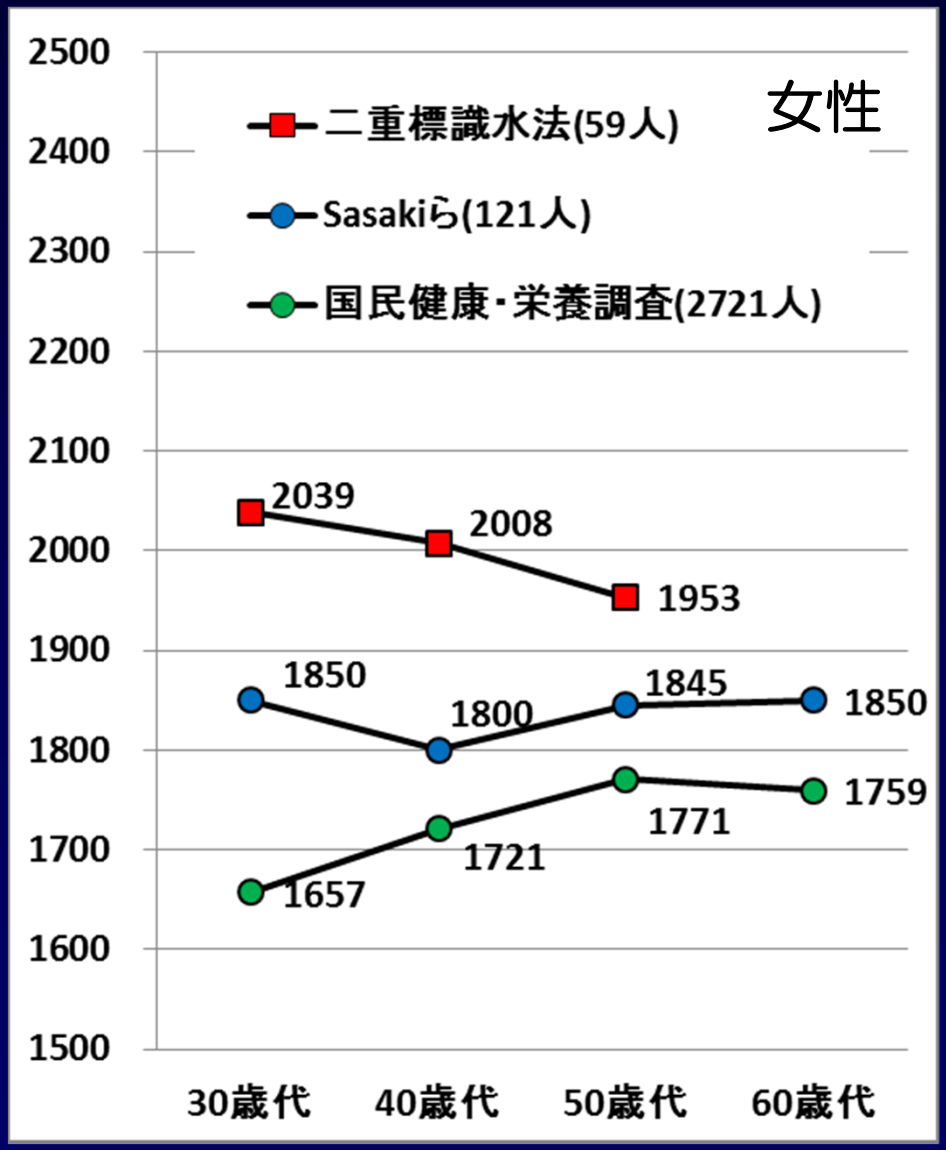
（科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 南江堂）
摂取エネルギーの決定：

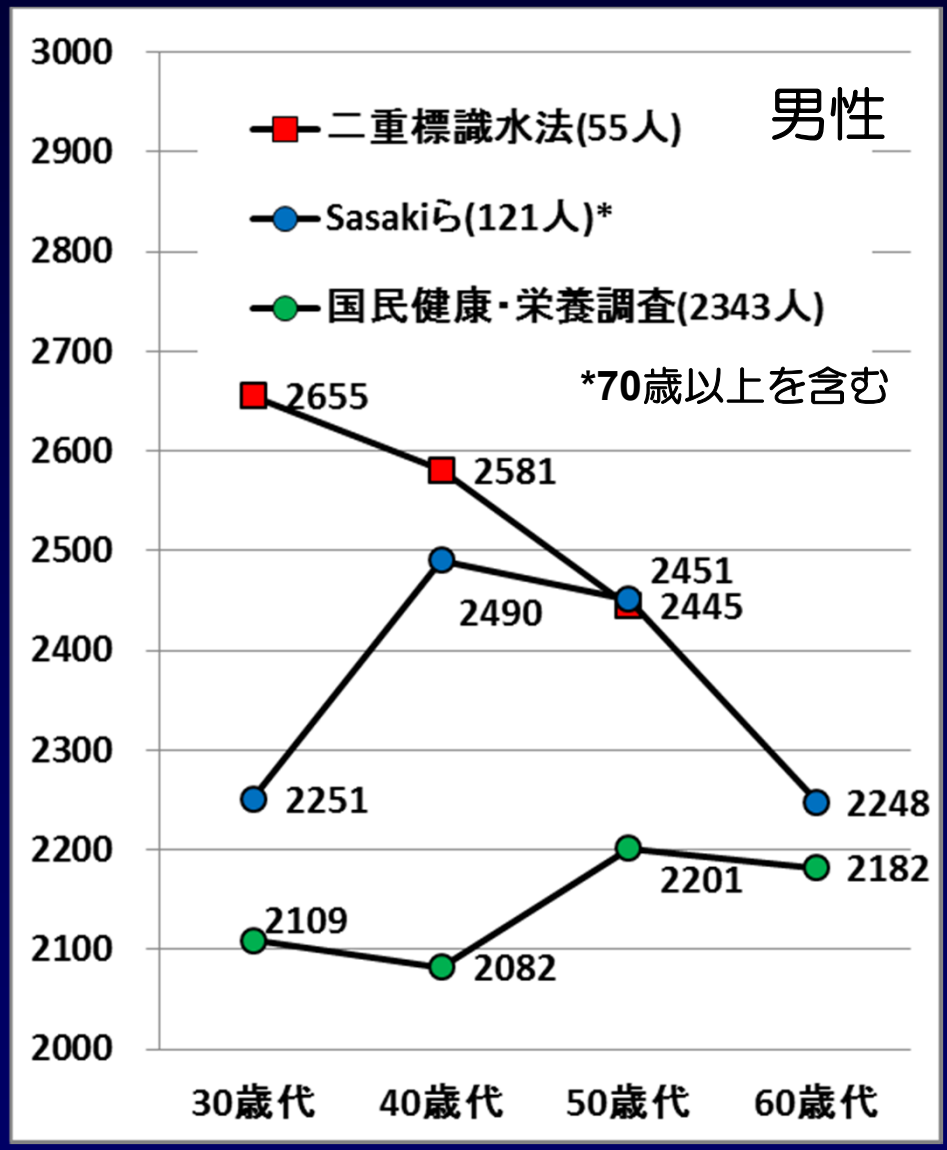
32.5kcal/理想体重（BMI=22）とすると、32.5×60＝1950kcal/日

32.5＝普通の労作（立ち仕事が多い職業）

エネルギー摂取量（kcal/日）の平均値：過小申告

Sasakiら：半秤量式のていねいな**16**日間食事記録
国民健康・栄養調査：**1**日間食事記録





#10685. Ishikawa-Takata K, et al. Eur J Clin Nutr 2008; 62: 885-91.
#9858. Okubo, et al. Public Health Nutr 2006; 9: 651-7 などで用いたデータを解析

エネルギー摂取量（kcal/日）：ガイドラインへの活用

3 摂取エネルギー量の決定 グレードA コンセンサス

血糖値，血圧，血清脂質のコントロール，体重の推移，年齢，性別，合併症の有無，エネルギー消費（身体活動）や従来の食事摂取量などを考慮して，医師が摂取エネルギー量を決定する．

摂取エネルギー量算定の目安

摂取エネルギー量＝標準体重×身体活動量

標準体重(kg)＝[身長(m)]^2 × 22

身体活動量（kcal/kg 標準体重）

＝25～30 軽労作（デスクワークが主な人，主婦など）

30～35 普通の労作（立ち仕事が多い職業）

35～ 重い労作（力仕事の多い職業）

肥満者や高齢者では少ないほうにとるなど，症例ごとの病態も考慮する．

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2010（南江堂） p.31.

標準体重を使うと、（1.65^2×22）×30＝1797 kcal/日

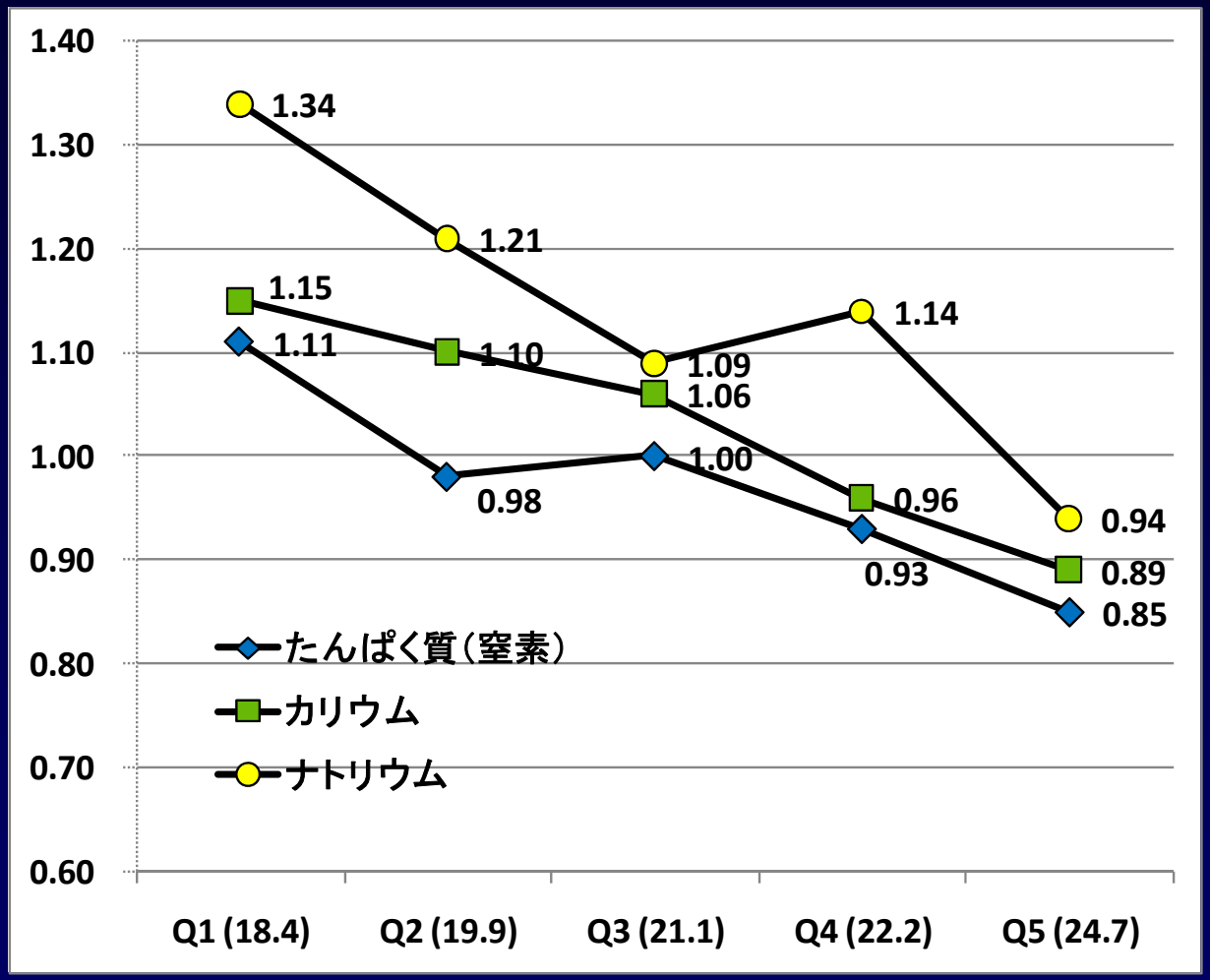
現体重を使うと、 59×30＝1770 kcal/日

59－（（2450－1979）×365÷7.0÷1000）＝34.4 kg

471kcal/日　　24.6kg

「過小過大申告」は肥満度に大きく依存する

栄養素の24時間排泄量を用いた申告誤差に関する研究　　解析対象者=18～20歳女性353人



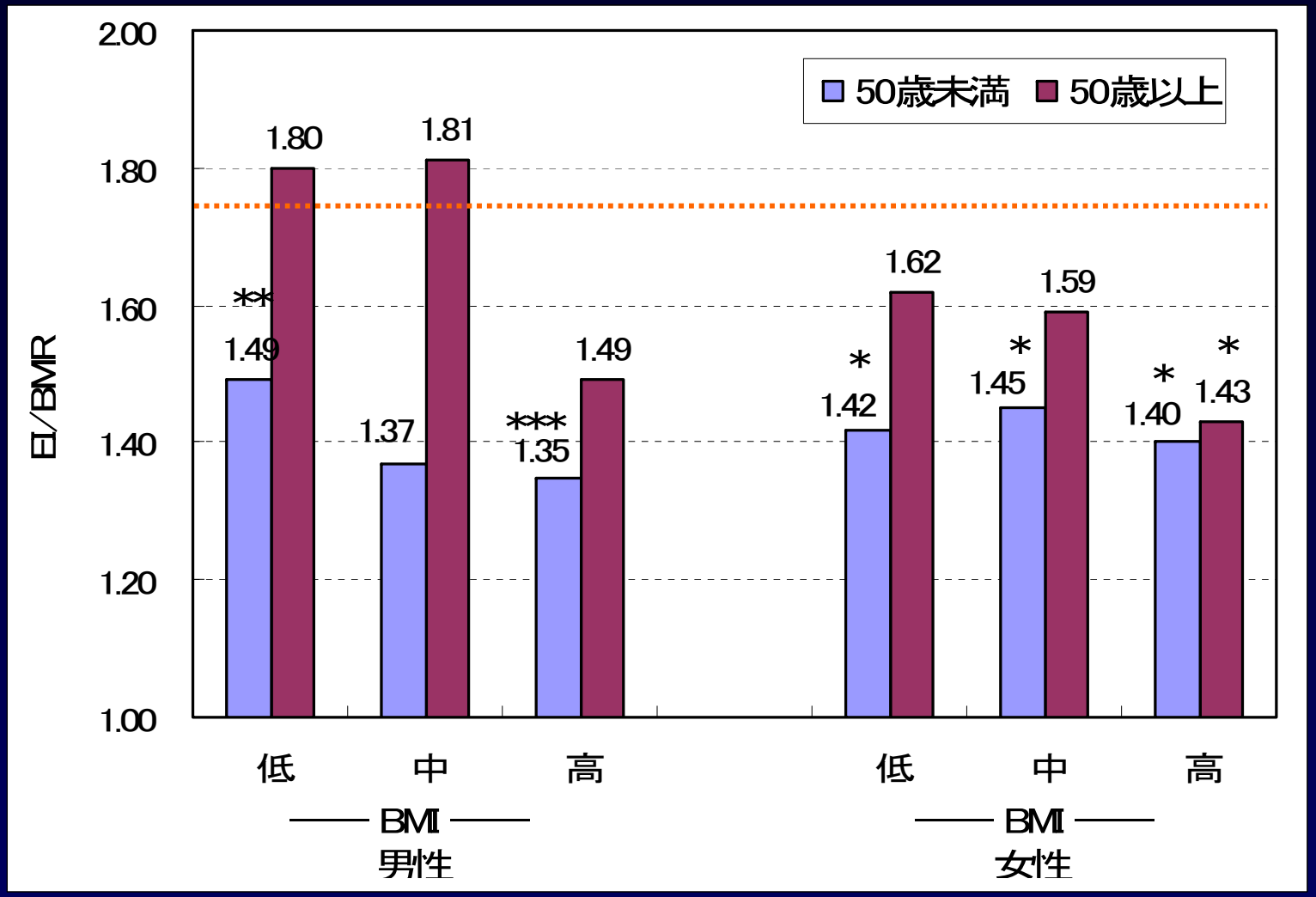
食事調査

（申告摂取量）/（24時間尿中排泄量からの推定摂取量）
各群の平均値

肥満度（BMI）によって人数が均等になるように５つの群に分けた
（ ）内は中央値

Murakami, et al. Eur J Clin Nutr 2008; 62: 111-8.

代表的な生活活動レベルの場合
1.75



16日間秤量食事記録によるエネルギー摂取量（申告量：EI)と年齢と体重から推定した基礎代謝量（BMR)との集団平均値（男女それぞれ91人）
BMI(kg/m^2)の分類：男性：低＝17.4-20.6、中＝21.2-24.1、高＝24.1-30.9、女性：低＝17.9-21.1、中＝21.2-24.0、高＝24.1-29.8。
BMIが低かつ50歳未満群に比べた差の有意性：* p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05。**

#9858. Okubo, et al. Public Health Nutr 2006; 9: 651-7.

自己申告の体重・身長　vs.　測定した体重・身長

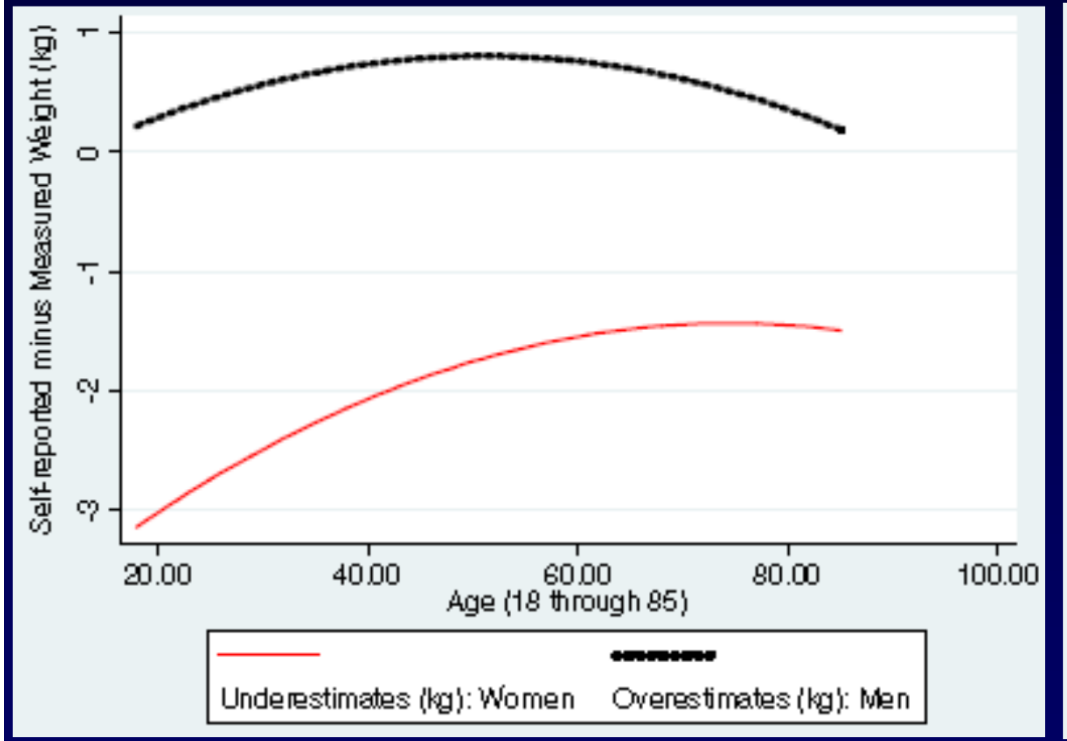
NHANES 2001-2006

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.

さて、日本人ではどうだろう？
この種の研究は、国（文化など）ごとに行わねばならない

質問文

（例）「朝食欠食」の質問

朝食を食べないことはありますか？　（はい）（いいえ）

朝食を食べない日は週に２回以上ありますか？　（はい）　（いいえ）

主食のない朝食を食べない日はありますか？　（はい）　（いいえ）

朝食の欠食はありますか？　（はい）　（いいえ）

今朝、朝食を食べましたか？　（はい）　（いいえ）

それぞれ少しずつちがう質問です。

これらを使った調査結果を比較して良いか？

これらを使った調査データをまとめて集計して良いか？

（対策）　目的を明確にする（狭く考えるほうがよい）

既報に従う（しかし、悪い先輩のまねはしないように）

大規模研究・国の調査には要注意

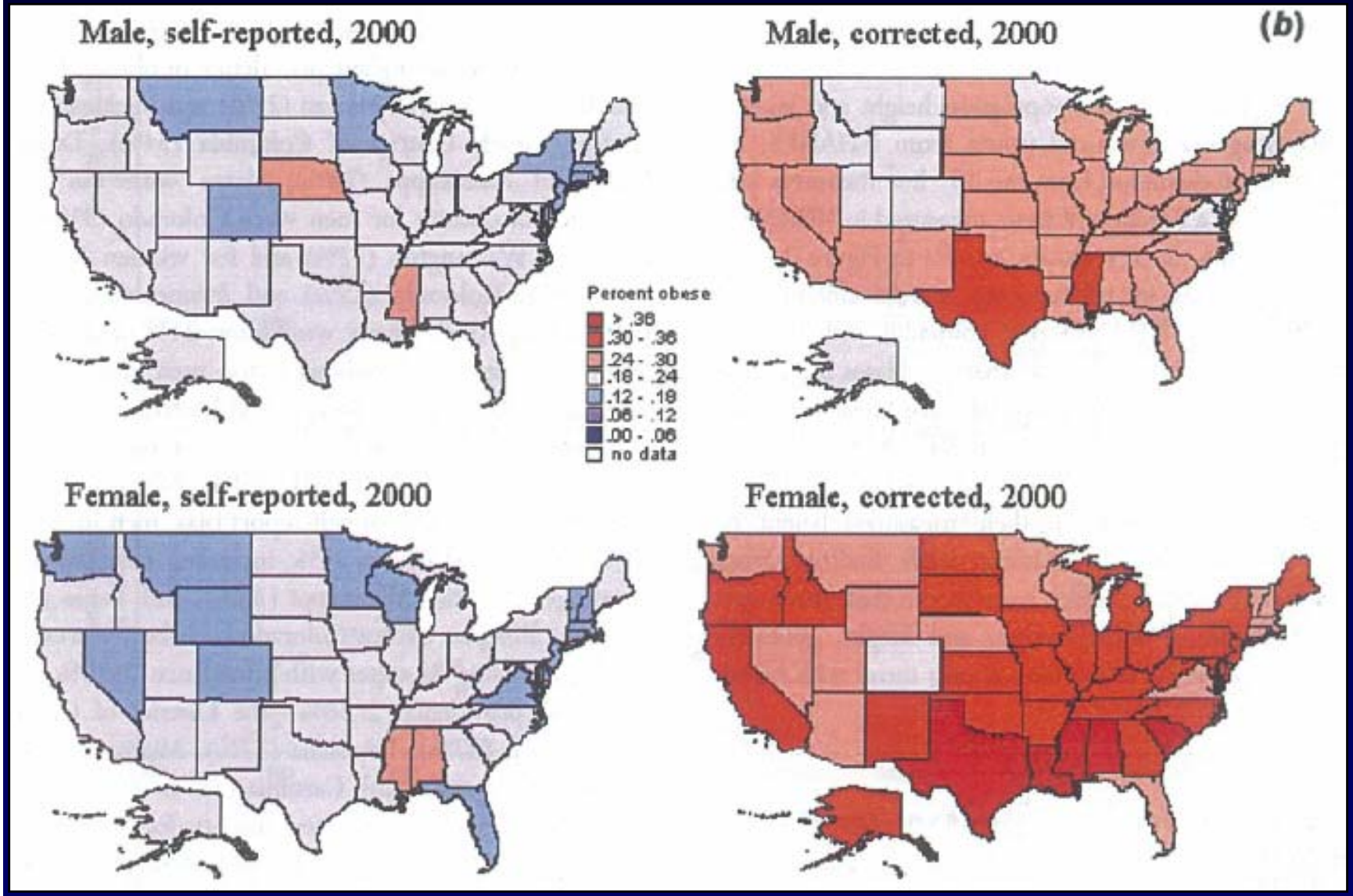
妥当性の報告のある質問を使う！

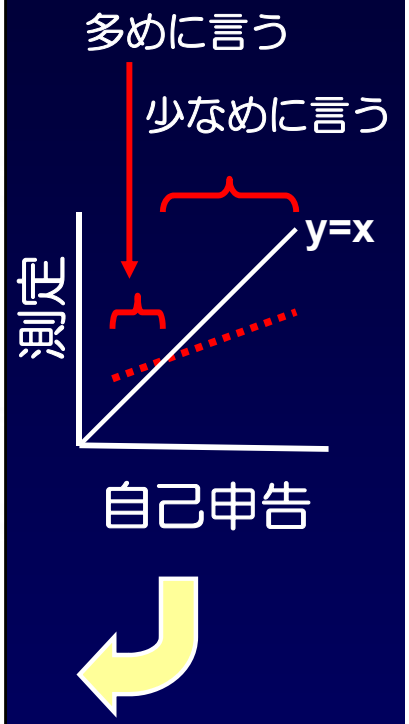
妥当性が悪いという質問でもそれを使うほうがよい

系統誤差は怖い！

Obesity map USA, 2000. prevalence of obesity [BMI>=30kg/m^2]

アメリカ肥満地図（2000）　肥満症の有病率



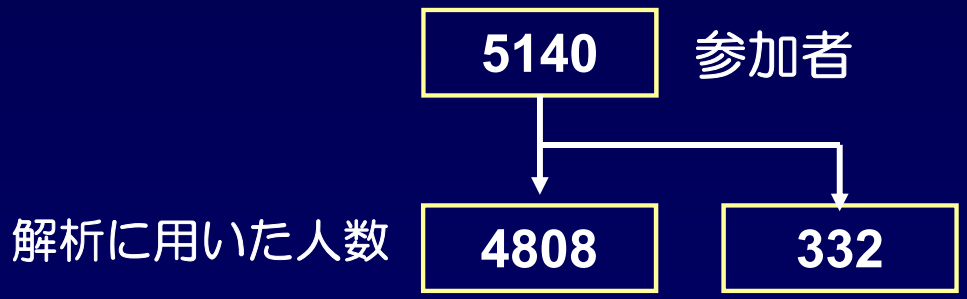


#10057. Ezzati, et al. J R Soc Med 2006; 99: 250-7.

自己申告の体重・身長　vs.　測定した体重・身長　　EPIC-Oxford

【測定の標準化】
Within a few weeks of completing the questionnaire, … a nurse measured their height and weight, following a standard protocol. Height was measured without shoes and recorded to the nearest cm, weight was measured with light clothing and recorded to the nearest 0.1 kg.

【入力の誤りの確認】　解析の前にすること！
Discrepancies between self-reported and measured height of over 10 cm and between self-reported and measured weight of over 5 kg were checked for data-entry errors.



【除外基準】　解析の前にすること！

男性
身長100cm未満 or
231cmより大
体重30kg未満

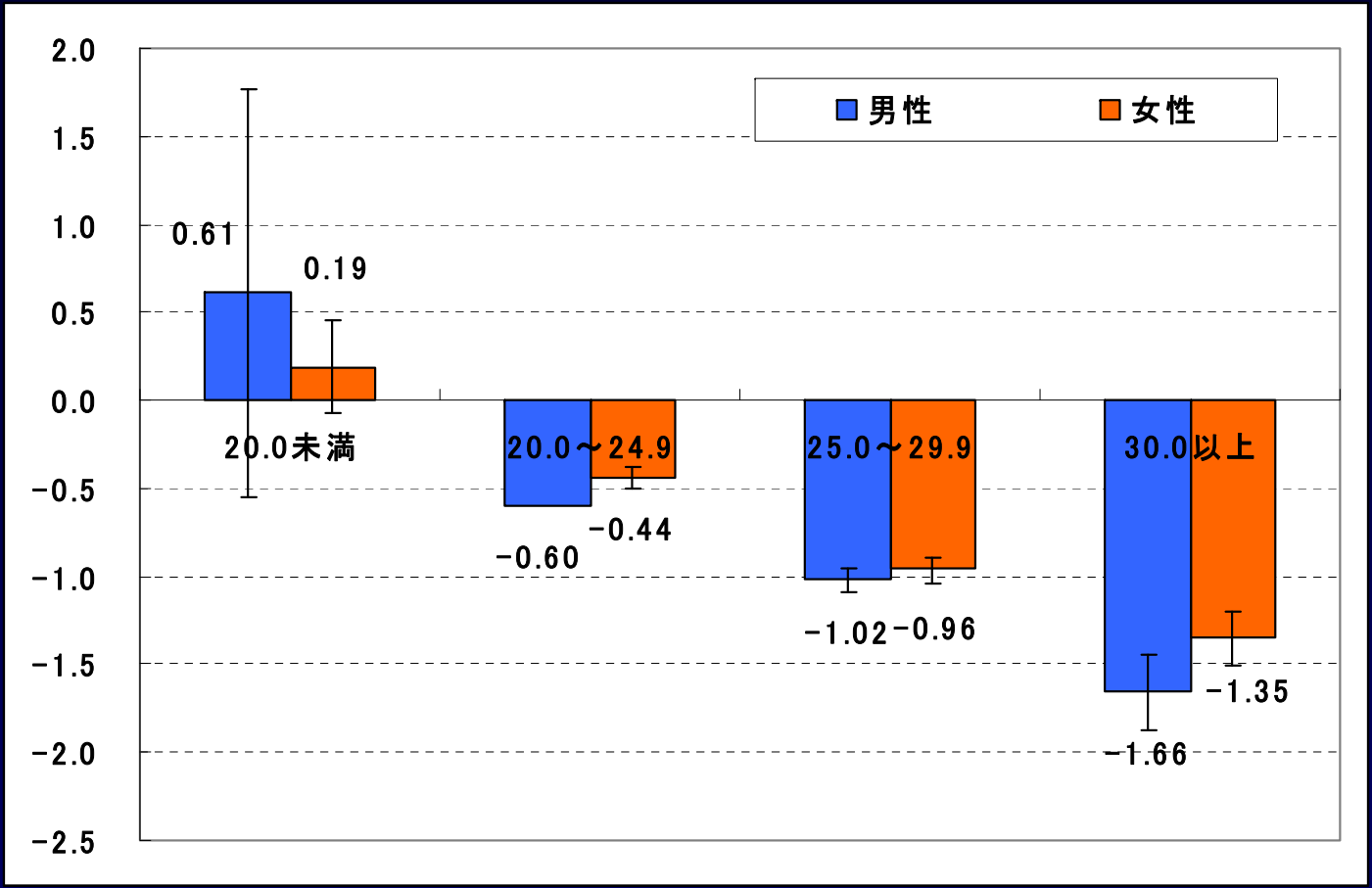
女性
身長100cm未満 or
198cmより大
体重20kg未満

#5391. Spencer EA, et al. Public Health Nutr 2002; 5: 561-5.

当たり前のことしかやっていない。
でも、とても大切な研究

BMI　自己申告　vs.　測定値

EPIC-Oxford



解析対象者数

BMI (kg/m^2)	男性	女性
20.0未満	17	129
20.0～24.9	625	140
25.0～29.9	949	972
30.0以上	27	433

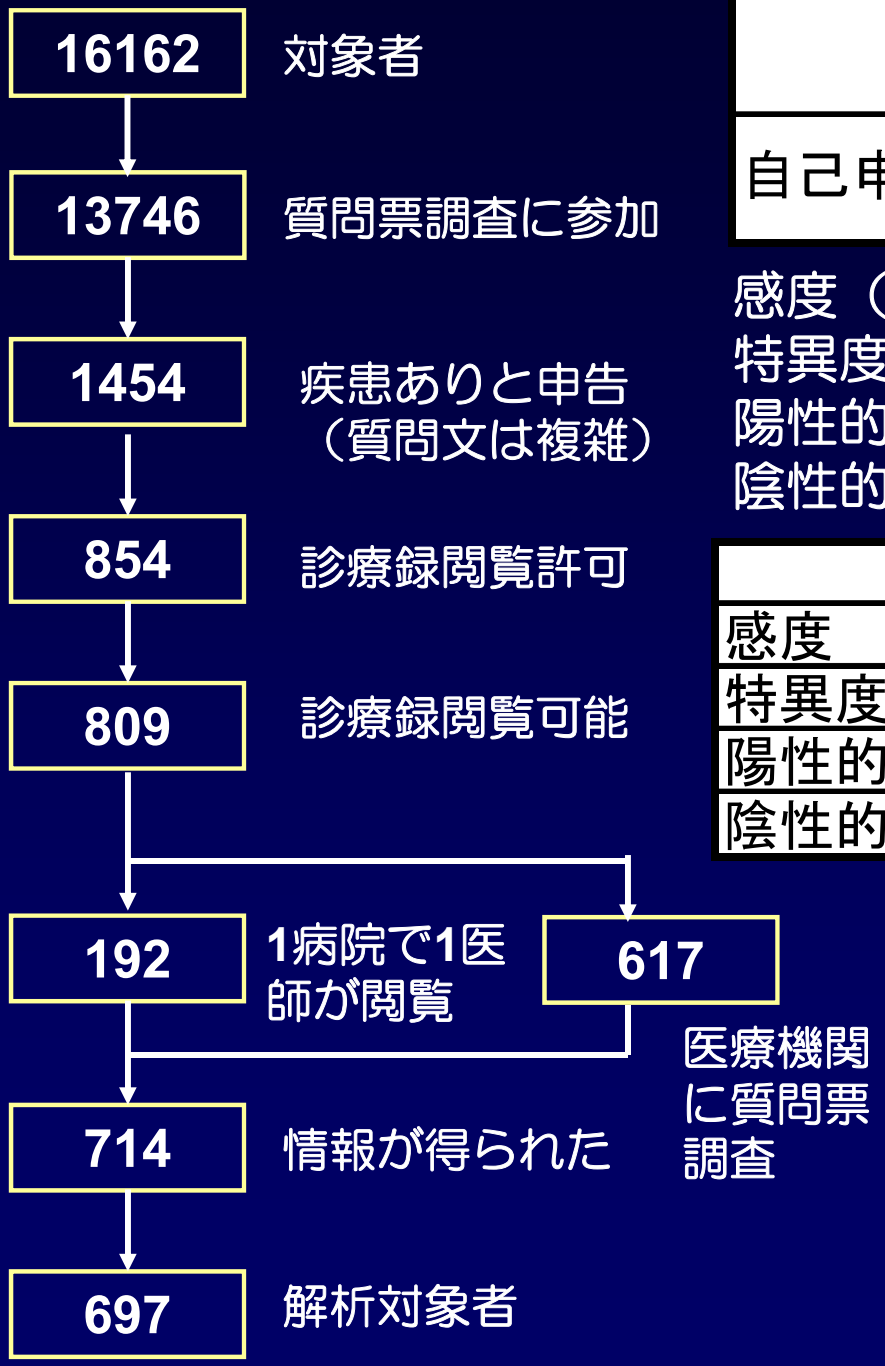
（注意）
男性のBMI=20.0-24.9には95%信頼区間を入れていない。論文の値が明らかに誤植と思われたため

BMIで群分けした場合の申告値と測定値の差（平均、95%信頼区間）

#5391. Spencer EA, et al. Public Health Nutr 2002; 5: 561-5.

当たり前のことしかやっていない。
でも、とても大切な研究

疾患名　自己申告　vs.　診療録　　愛知県職員



		診療録	
		+	−
自己申告	+	a	b
	−	c	d

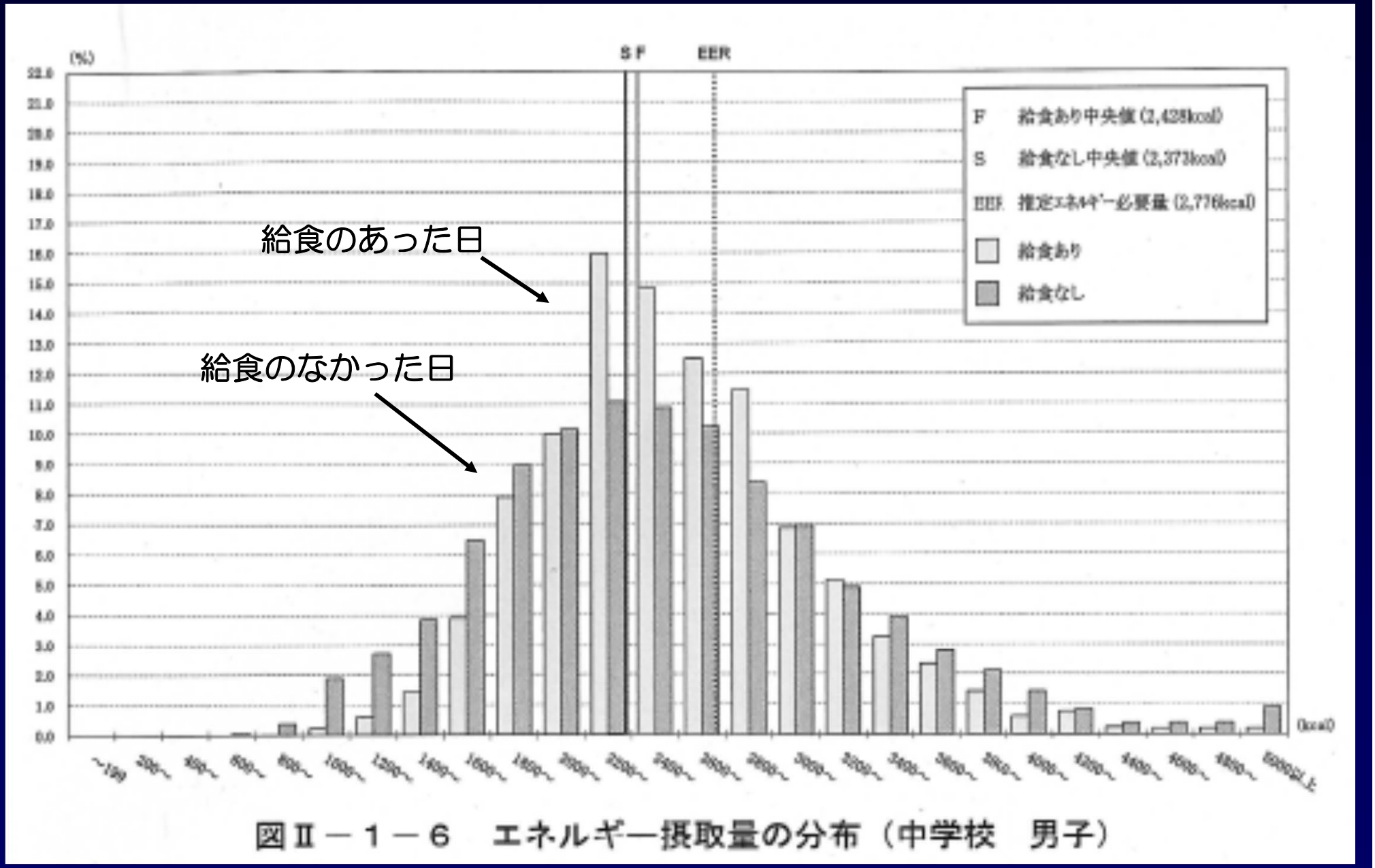
感度（sensitivity）= a / (a+c)
特異度（specificity）= d / (b+d)
陽性的中度（positive predictive value）= a / (a+b)
陰性的中度（negative predictive value）= d / (c+d)

	高血圧	糖尿病	高脂血症	高尿酸血症
感度	95.3	80.8	67.7	82.5
特異度	95.9	99.3	97.4	98.2
陽性的中度	97.4	96.3	94.5	95.0
陰性的中度	92.8	95.7	81.9	93.1

#13317. Wada, et al. J Clin Epidemiol 2009; 62: 306-13.

それぞれ１日間ずつの食事記録法

推定エネルギー
必要量（EER）



図Ⅱ－１－６　エネルギー摂取量の分布（中学校　男子）

平成19年度児童生徒の食事状況等調査報告書.　独立行政法人日本スポーツ振興センター.
学校安全部食の安全課.　2009.3.31.

解釈と対策に及ぼす測定誤差（系統誤差）の影響

1年間後の予想体重（概算）

（2776-2428）×5/7 ＋（2776-2373）×2/7）×365/7/1000≒18.97kg

生徒の体重の中央値が**49.8kg**だったので、

49.8－19.0＝30.8kg　くらいになるかもしれない。

【報告書の記述】
エネルギー摂取量については、推定エネルギー必要量を充たしていない児童生徒が約**75%**いた。

【考えられる解釈と対応（学校給食をどうすべきか）】

【A】推定エネルギー必要量を充たしていない児童生徒が多い　→【対応】給食の量を増やす。

【B】推定エネルギー必要量が本当の値よりも高い　→【対応】食事摂取基準は無視する、または、食事摂取基準に文句を言う。

【C】摂取量が過小に申告された　→【対応】中学生の食事調査における過小申告の程度を詳しく調べた研究結果を探して、それを参考にして今回の結果を解釈する。

測定誤差　疫学の根幹に関わる重大な課題

結果を問うのではなく、
測定方法の良否を問う姿勢がたいせつ

どんな疫学者が偉いのか？
結果（**A**と**B**の関連）を出した疫学者よりも、
測定方法（**methodology**）を確立した疫学者（**methodologist**）

批判的に考えるとこうなる＝計画時に考えるべきこと

３．調査項目

１）身体状況調査票

ア．身長、体重（満1歳以上）

イ．血圧測定（満15歳以上）

ウ．血液検査（満20歳以上）

エ．１日の運動量（歩行数）（満15歳以上）

万歩計：張り切る？

オ．問診〈喫煙、飲酒、運動〉（満20歳以上）

２）栄養摂取状況調査票　世帯員各々の食品摂取量、栄養素等摂取量、食事状況〈欠食・外食等〉

３）食生活状況調査票

満15歳以上を対象。体重管理及び食生活を中心とした生活習慣の実践状況を把握する。

４．調査時期

日曜日の食事は平日の食事とちがう。除く？　加える？

１）身体状況：平成14年11月

２）栄養摂取状況：平成14年11月の特定の1日（日曜日及び祝日は除く）

３）食生活状況：栄養摂取状況調査と同日

11月は1年を代表しうるか？

５．調査方法

暇人？

１）身体状況：被調査者を会場に集めて、調査員である医師、保健師、栄養士等が測定した。

２）栄養摂取状況：世帯毎に被調査者が摂取した食品を秤量記録することにより実施した。
調査員である栄養士が調査票の説明、回収及び確認を行った。

３）食生活状況：留め置き法による自記式質問紙調査を実施した。

６．調査系統

調査系統は次のとおりである。

厚生労働省ー都道府県・政令市・特別区ー保健所ー国民栄養調査員

小さなことはいいから…

この調査結果に掲載している数値は、四捨五入のため、内訳合計が総数に合わないことがある。

http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/12/h1224-4a.html

推移（trend）

集団代表性の確保、測定の標準化など、極めて困難

推移に関するデータは、その信頼度にかなり慎重にならないと結果を読み誤ることがある。

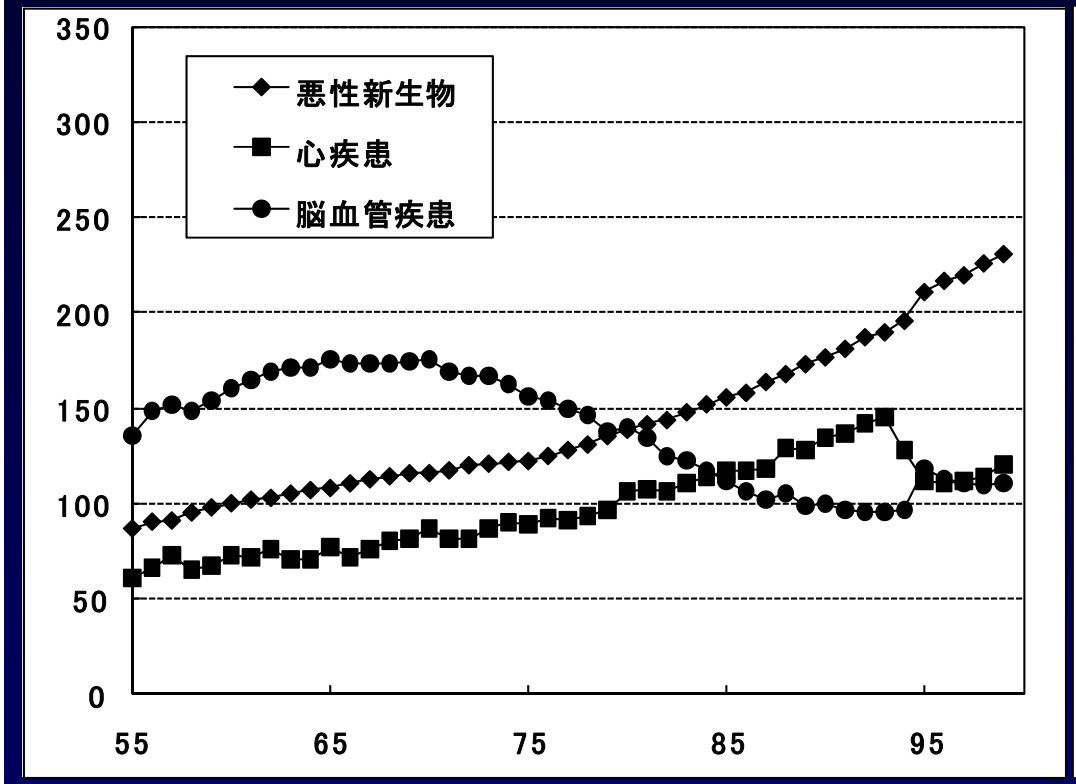
集団代表性　…　調査協力率は不変か？　協力者の特性に変化はないか？

測定方法の変化　…　測定技術は不変か？（向上しては困る）、
診断基準は不変か？（国際疾病分類**[ICD10]** など）

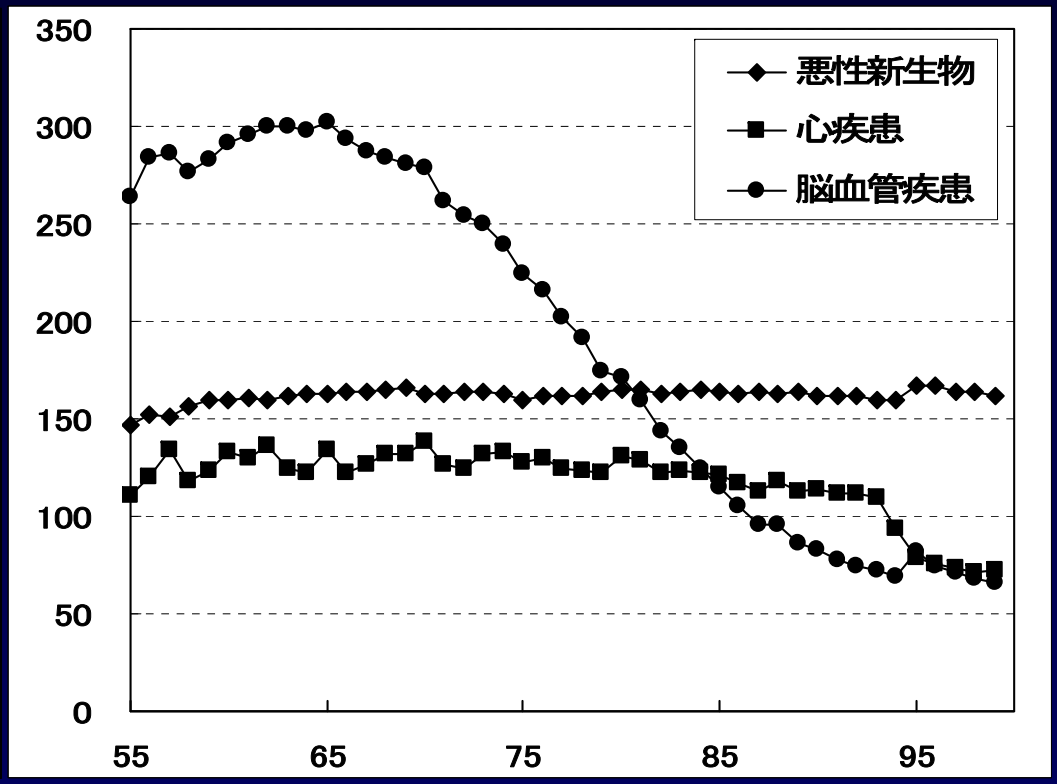
解析方法の変化　…　解析方法は不変か？（比率の場合、分母を何にするか？）

3-2

日本人の３大生活習慣病（悪性新生物[がん]、脳血管疾患[脳卒中]、心疾患）の死亡率（男女計）の推移（1955～99年）　死亡率（人/人口10万）



粗死亡率

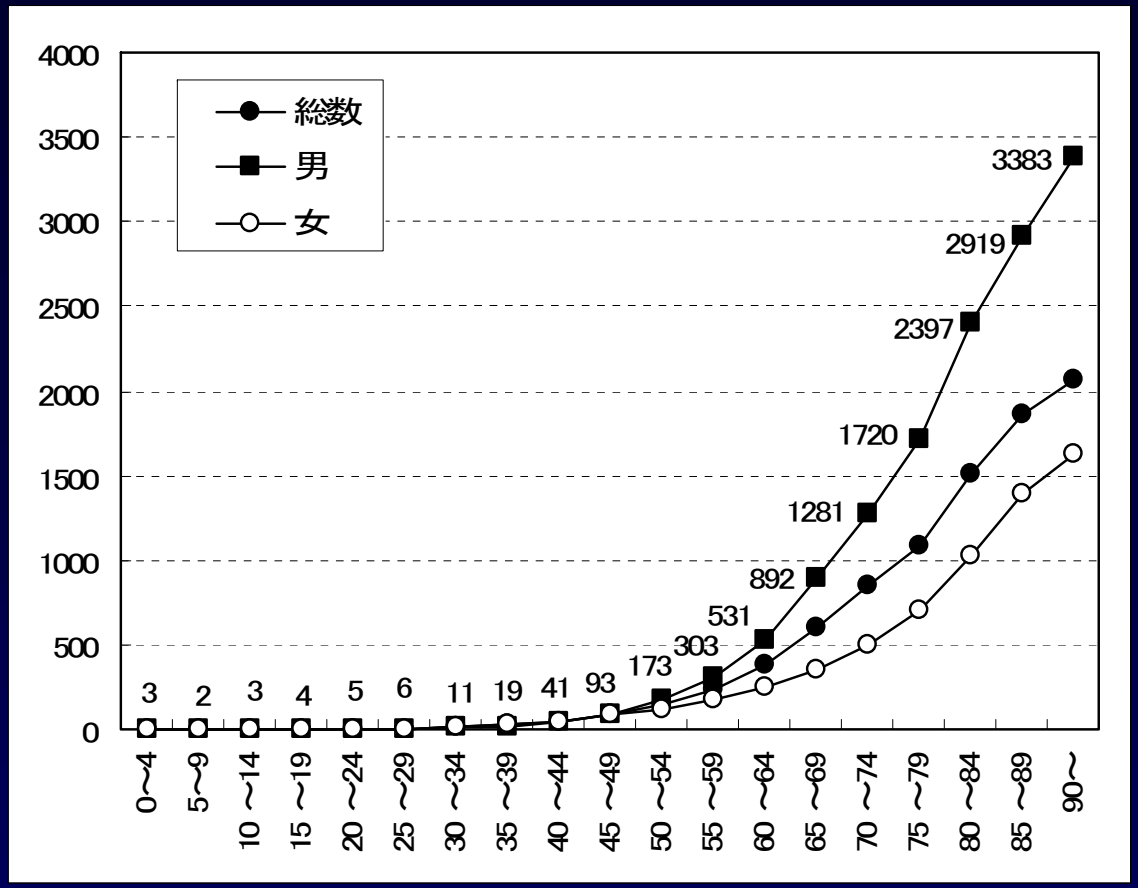


年齢調整率

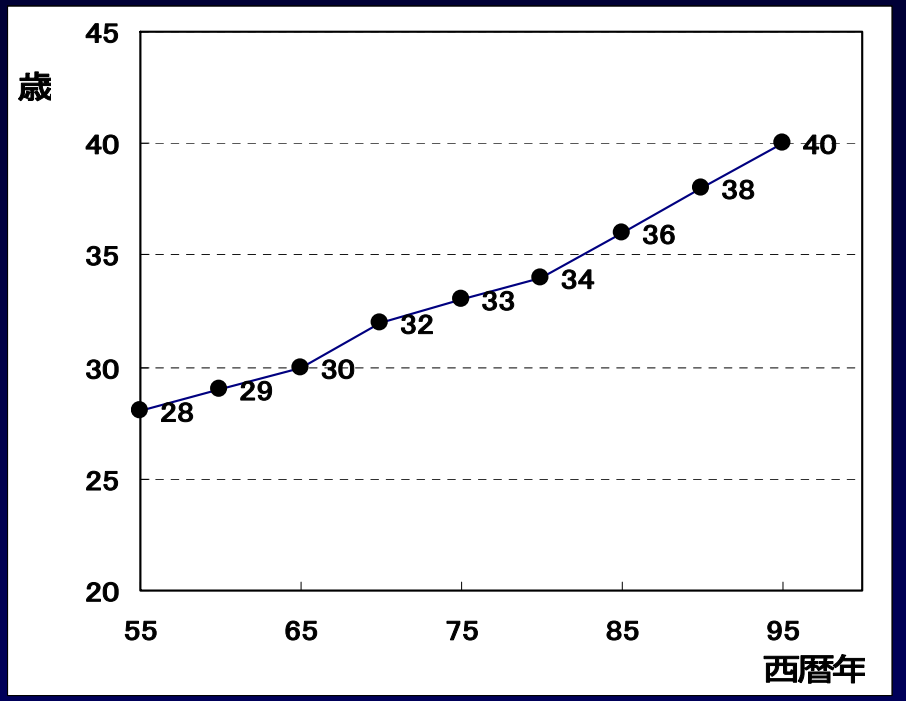
年齢調整死亡率の計算には、1985年モデル人口が基準人口として用いられている。

国立がんセンターのホームページ（http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2001/figures/f1_j.html）のデータから作成

年齢階級（歳）別にみた日本人の癌死亡率（1999年）



日本人の平均年齢（歳）の推移（1955～95年）



国立がんセンターのホームページ（http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2001/figures/f1_j.html）のデータから作成。

$$\text{年齢調整死亡率（旧訂正死亡率）} = \frac{\left\{\left[\text{観察集団の各年齢（年齢階級）の死亡率}\right] \times \left[\text{基準人口集団のその年齢（年齢階級）の人口}\right]\right\} \text{の各年齢（年齢階級）の総和}}{\text{基準人口集団の総人口}}$$

あくまでも、相対的な値であることを忘れてはならない。
基準によって変わる。

罹患率（incidence）、有病率（prevalence）

罹患率

一定期間内に新たに発生した患者の単位人口に対する割合

追跡期間中に疾病に罹患する可能性のある人々に限られる（例えば、一度かかったら免疫の働きにより二度とかからないような伝染病の場合には、すでに免疫のある人は除外しないといけない）

リスクをもつ観察集団（**population at risk**）

疾病罹患期間や致死性かどうかに影響を受けない

有病率

一時点における疾病異常者の単位人口に対する割合

感染症に興味がある人は、
感染症疫学　**Modern Infectious Disease Epidemiology**
Giesecke J. 山本太郎、門司和彦訳　昭和堂

推移：測定方法の進歩・変化の影響

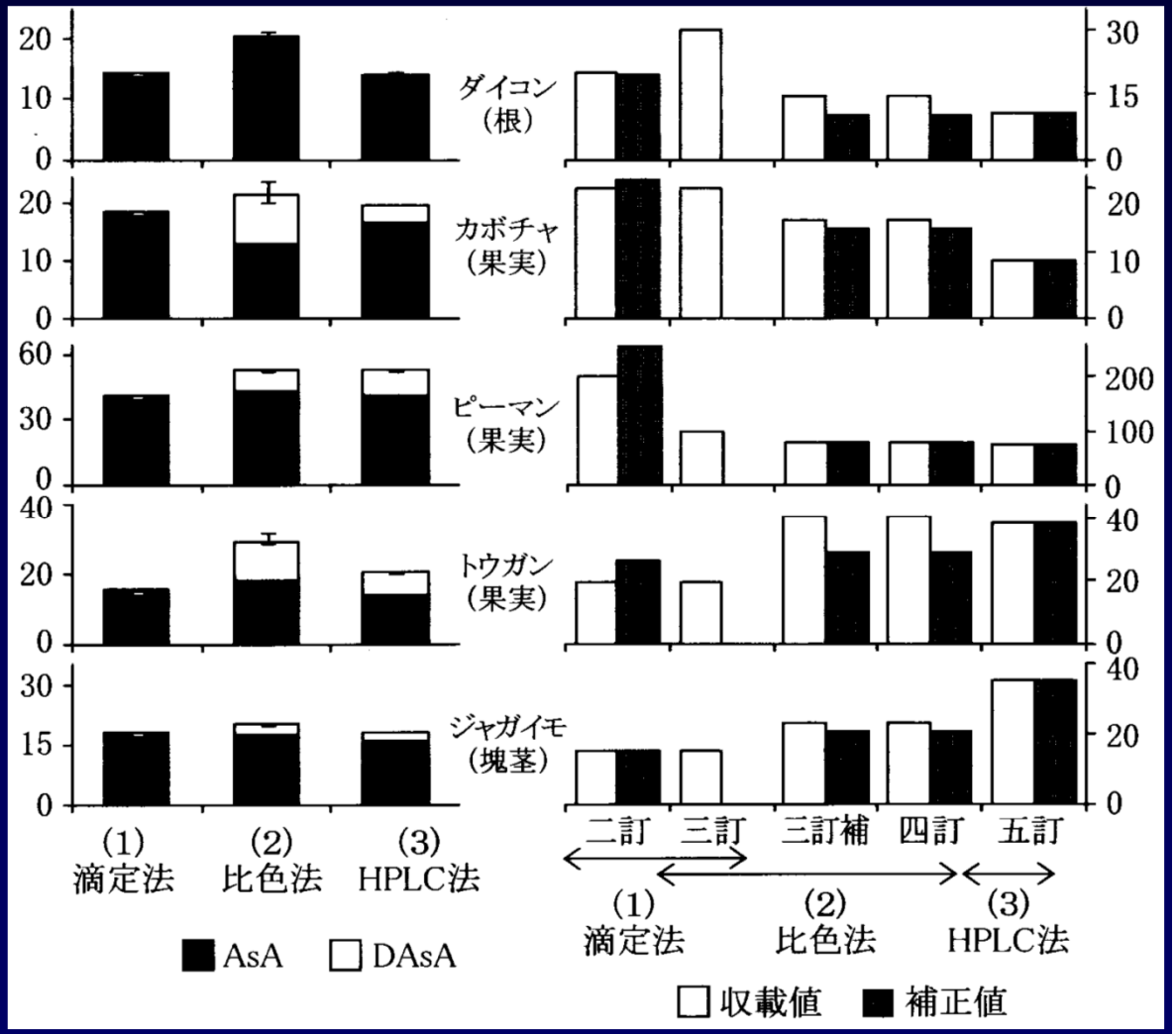
「昔の野菜は栄養があった」と安易に言っていないか？
☞　野菜のビタミンCは少なくなっているか？　☞　測定法の変化のためか？

【方法】いまの野菜を昔と今の両方の測定法で測定してみた

日本標準食品成分表の変遷

版	年	収載値	分析法
二訂	1954	AsA	滴定法
三訂	1962	AsA	滴定法+比色法
三訂補	1980	AsA+DAsA	比色法
四訂	1982	AsA+DAsA	比色法
五訂	2000	AsA+DAsA	HPLC法

AsA：アスコルビン酸、
DAsA：デヒドロアスコルビン酸

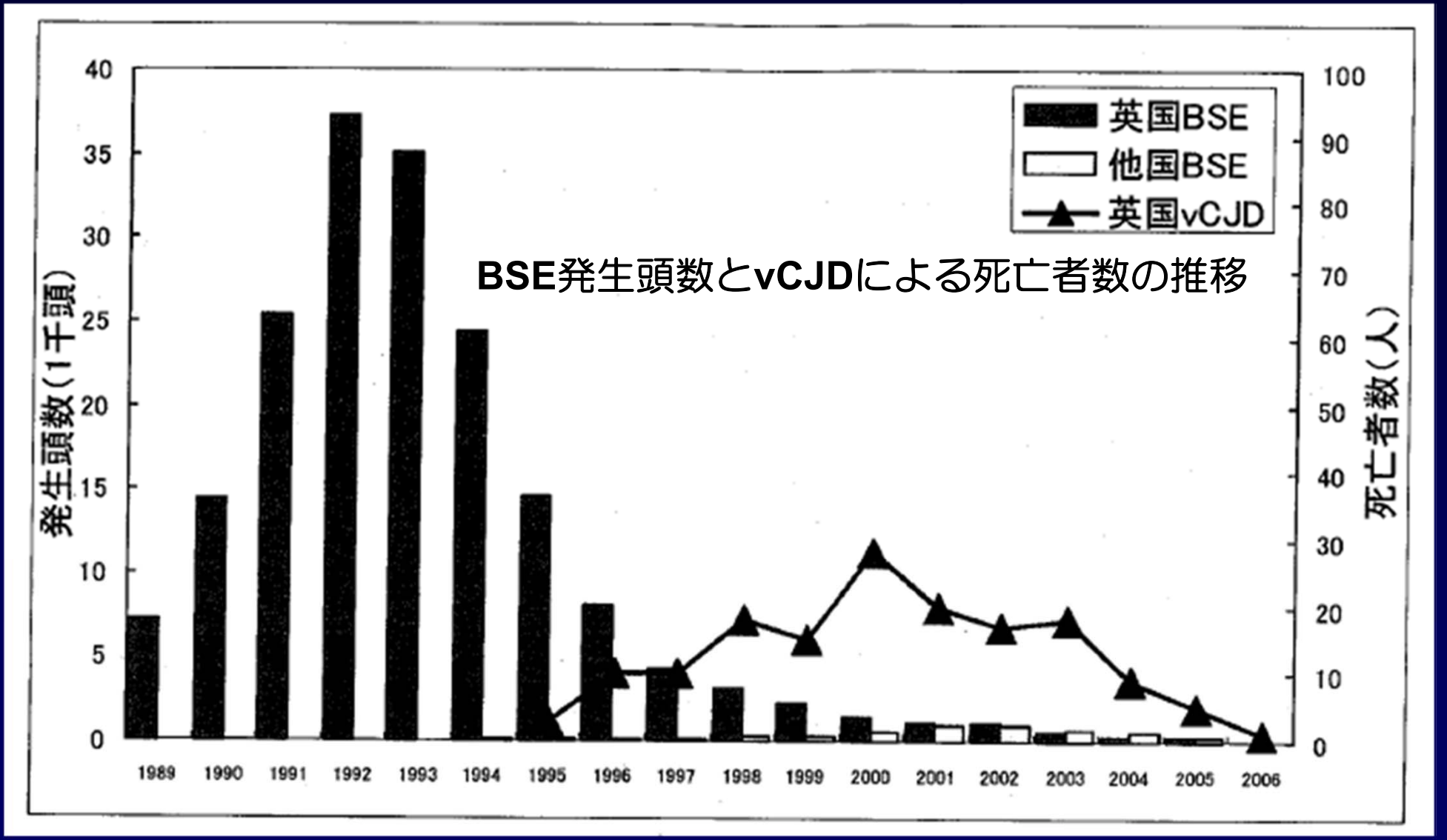


だからといって、わざわざ古い測定法を使うわけにはいかない。比較可能性の研究を別に行っておく

HPLC法測定値に補正

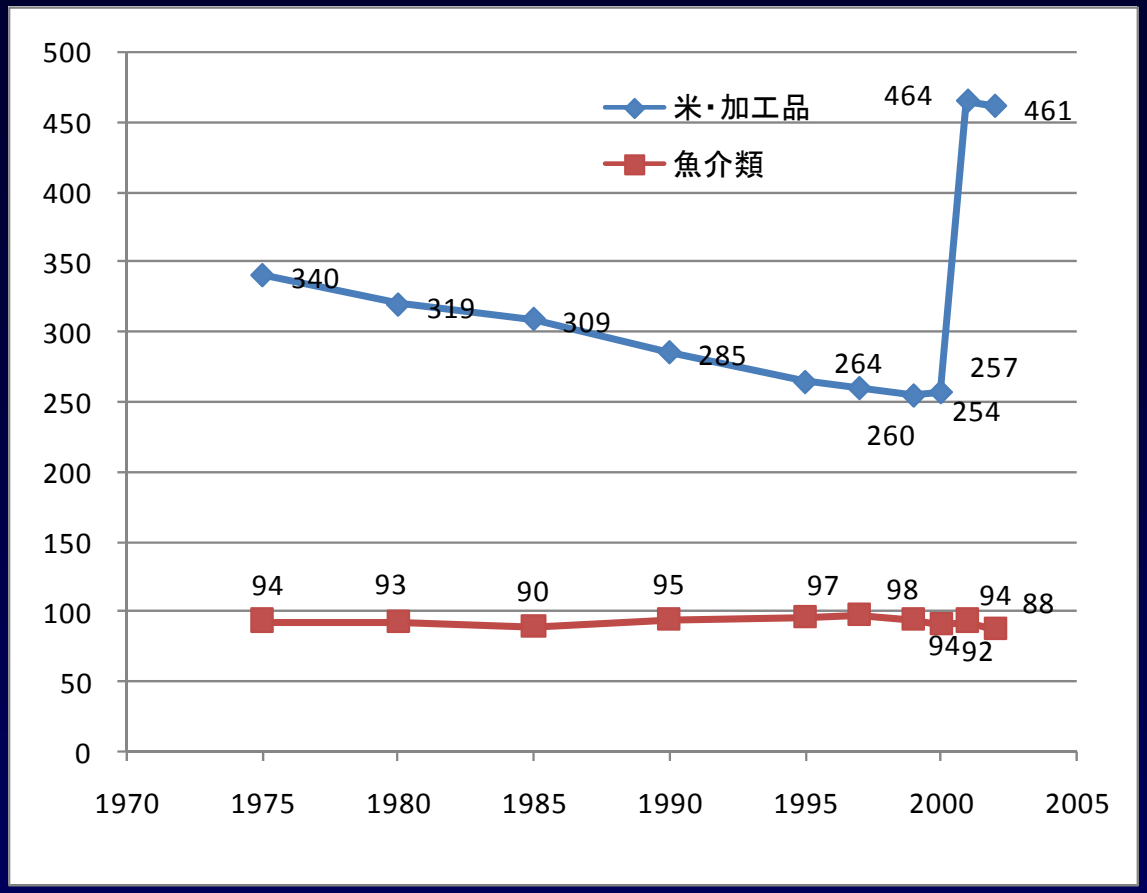
小島ら. 栄養学雑誌 **2010; 68: 141-5.**

「調べる」...それ自体がたいへんな作業
必要経費・労働量　vs　必要性　をよく考えよう



食品安全委員会.「牛海綿状脳症（BSE）と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）」について（Q&A）（平成18年12月12日更新）牛海綿状脳症（BSE）と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）について.　http://www.fsc.go.jp/sonota/qabse1.pdf　から引用。

2000年まで続いた日本人の米離れは、2001年に突如解消した！？



平成14年厚生労働省国民栄養調査

注）平成13年（2001年）より分類が変更された。・・・また、平成13年から調理を加味した数量となり、「米・加工品」の米は「めし」・「かゆ」など、・・・で算出している。

データ内容や集計方法のニーズは時代とともに変わる。調査方法・測定方法は向上する。

推移を見るためには、同じ方法でないといけない！

…どうすればよいのだろうか？

さらに、行政機関では保管期間が過ぎた書類の保存は難しい場合が多い。

性器クラミジア感染者数の推移　と　検査数の推移

しかし、「検査数」のほうは報告されにくい。

図 12-1　1983 年から 1989 年にかけてスウェーデンで報告された
性器クラミジア感染者数（実験室的診断）

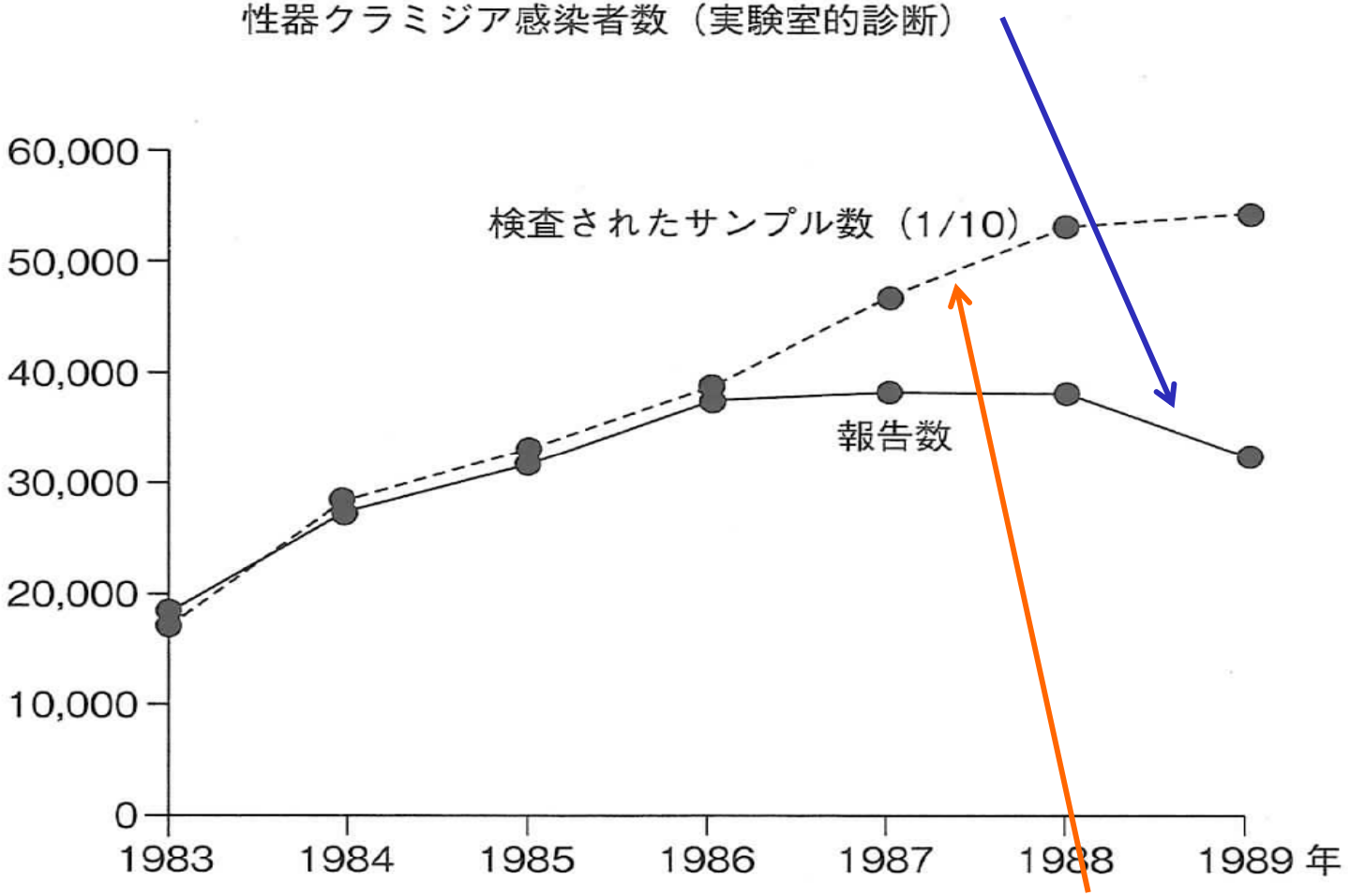


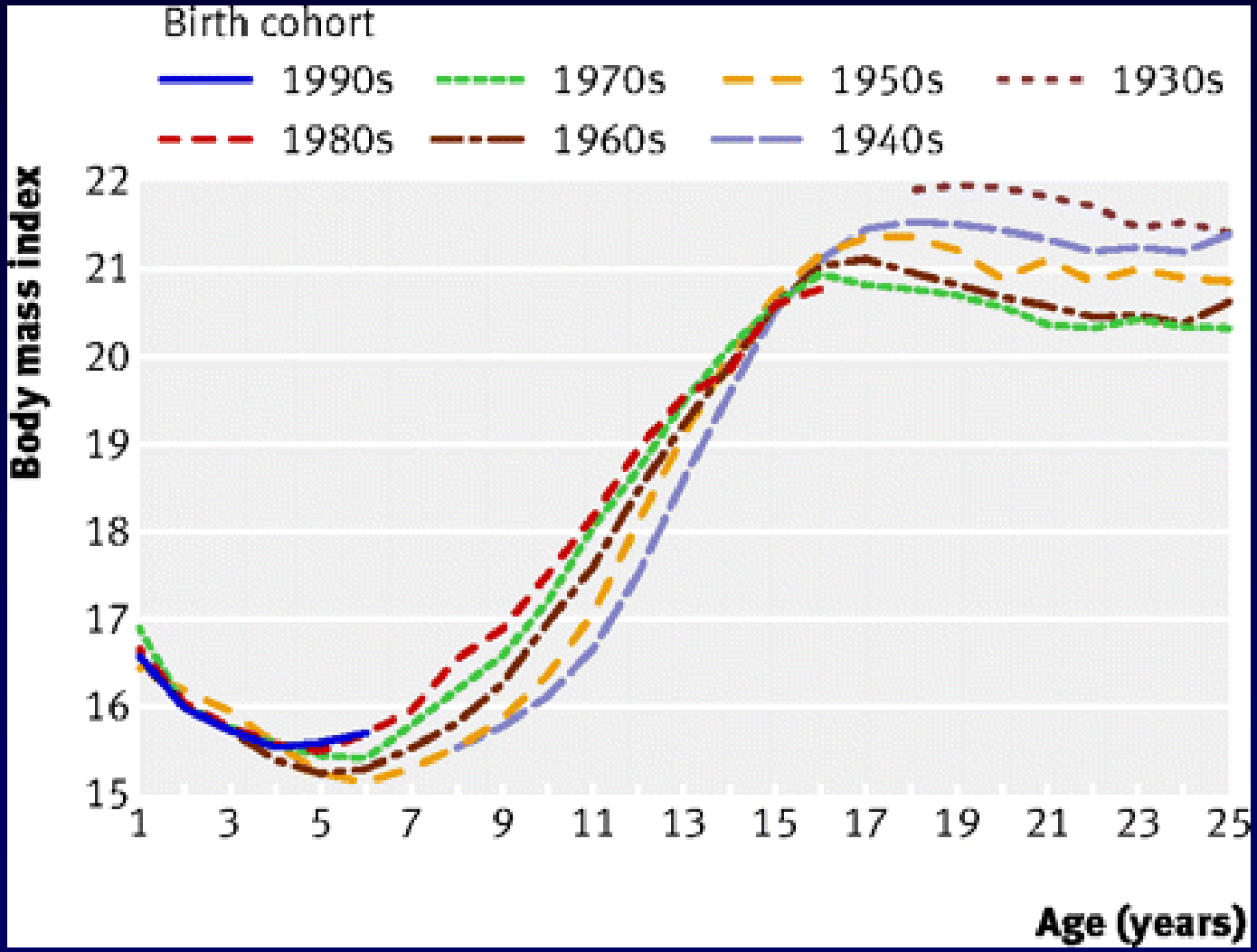
図 12-2　図 12-1 に検査数（1/10 にしたもの）を加えたもの

感染症疫学：感染性の計測・数学モデル・流行の構造　**Johan Giesecke.** 山本太郎・門司和彦訳　昭和堂、**2006. p.133**

残念ながら初出が不明

独立になされた記述疫学研究（調査）のデータを活用した例

調査方法や対象者特性が同じでないと批判もできるが、ないよりずっと良い。



Do overweight children necessarily make overweight adults? Repeated cross sectional annual nationwide survey of Japanese girls and women over nearly six decades.

Growth curves of body mass index by female birth cohorts (1930s to 1990s), from national nutrition survey, Japan, 1948-2005

#12793. Funatogawa, et al. BMJ 2008; 337: a802.

ある健康支援サイト…っぽいもの　http://www.***.html
Accessed 2008/04/30

増加する糖尿病

（前略）でも、まだ糖尿病は「他人事」と とらえている方が多い様に思います。

日本での糖尿病患者数は、約 **740**万人以上と推定されています。
40歳以上の方にしぼって見てみますと、糖尿病の患者さんはなんと 約 **9**人に **1**人にもなります。これは驚くべき割合ですね。

では、なぜ糖尿病の患者さんはこれほど増加してしまったのでしょうか？
まずは終戦後から変化してきた「食生活」にあるでしょう。食べ物がとても豊かになり、肉などの脂っこいものや、高カロリーのものなど、食が欧米化したことも原因の一つと言えます。
さらに、運動不足もあります。今では一家に一台は当たり前となった自動車は、歩く機会を減らしました。交通が便利になるというメリットに引き起こされたデメリットですね。
そして、ストレスも大きな原因です。ストレスによる過食や、お酒などの量が増えたりするのも、糖尿病の方の増加に大きく関わったと言えるでしょう。
糖尿病が「生活習慣病」といわれるのは、このような日々の生活に関わる病気だからです。

注意すべきことば使い

増えた・減った　・・・　集団内。時間に伴う変化・推移
高い・低い　・・・　集団間の差。時間は不問

} ともに、「比較基準」があることにも注意

増加する糖尿病　のからくり？　（日本糖尿病学会の資料より糖尿病と診断するための手順）

1. 空腹時血糖値≧126mg/dl，75gOGTT２時間値≧200mg/dl，随時血糖値≧200mg/dlのいずれか（静脈血漿値）が，別の日に行った検査で２回以上確認できれば糖尿病と診断してよい＊.これらの基準値を超えても，１回の検査だけの場合には糖尿病型と呼ぶ.

2. 糖尿病型を示し，かつ次のいずれかの条件がみたされた場合は，１回だけの検査でも糖尿病と診断できる.

    1. 糖尿病の典型的症状（口渇，多飲，多尿，体重減少）の存在

    2. HbA1c≧6.5%　（ストレスのない状態での高血糖の確認が必要である）

    3. 確実な糖尿病網膜症の存在

3. 過去において上記の１．ないし２．がみたされたことがあり，それが病歴などで確認できれば，糖尿病と診断するか、その疑いを持って対応する.

以上の条件によって，糖尿病の判定が困難な場合には，患者を追跡し，時期をおいて再検査する.

糖尿病の診断に当たっては，糖尿病の有無のみならず，分類（成因，代謝異常の程度），合併症などについても把握するように努める.

疫学調査：

糖尿病の頻度推定を目的とする場合は，１回の検査だけによる「糖尿病型」の判定を「糖尿病」と読み替えてもよい．なるべく75gOGTT2時間値≧200mg/dlの基準を用いる.

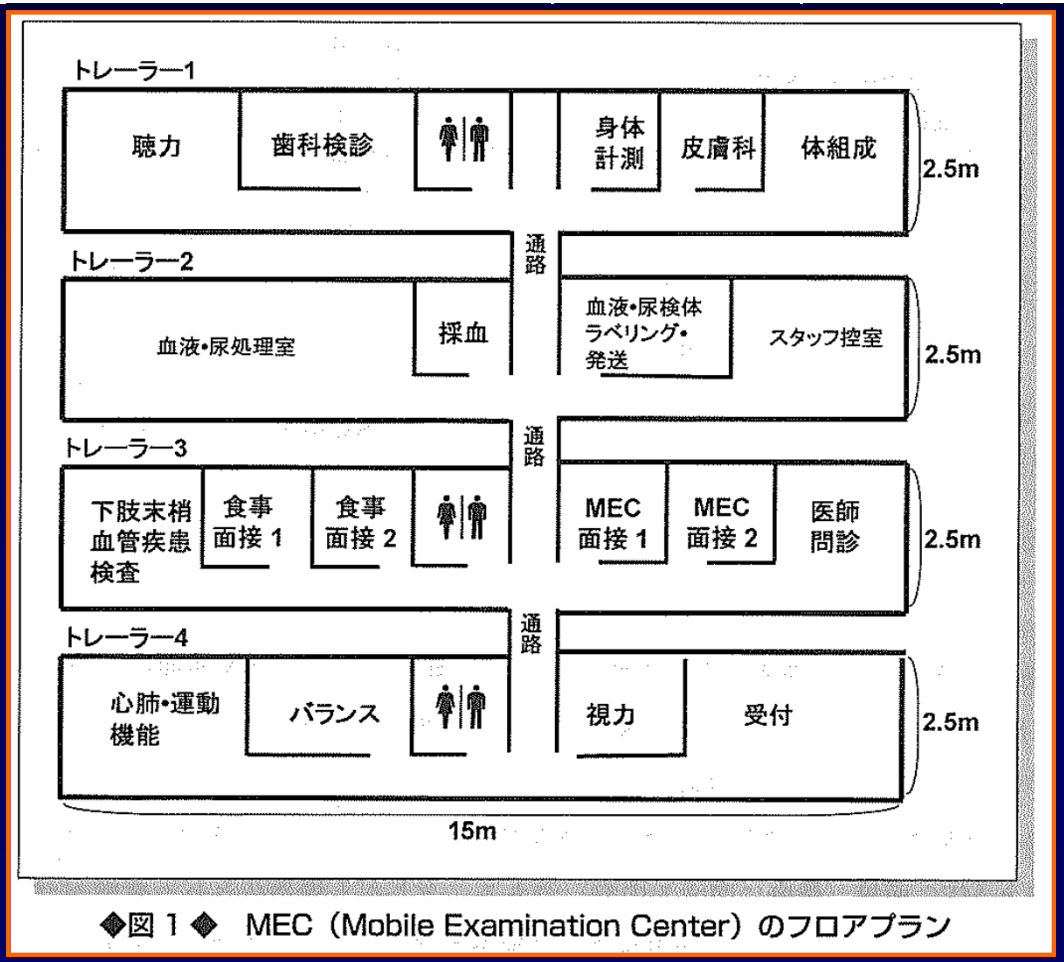
検診：

糖尿病を見逃さないことが重要である．スクリーニングには血糖値の指標のみならず，家族歴，肥満などの臨床情報も参考にする.

検査受診者が増えれば必ず増える

NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, USA) の調査方法

	NHANES I	II	III	continued			
Surveyed year	1971-4	1976-80	1988-94	1999-2000	2001-2	2003-4	2005-6
Area number	65	64	81	27	30	30	30
Target age	1-74y	6m-74y	2m-	All	All	All	All
Subjects	28043	27801	39695	12160	13156	12761	12771
Response (interview)	82%	91%	86%	82%	84%	79%	78%
Response (measurements)	76%	73%	78%	76%	80%	76%	75%



◆図 1◆　MEC（Mobile Examination Center）のフロアプラン

年間を通じて全国各地で常に行っている。夏は北部、冬は南部。

他に、被験者宅での追加調査がある
Diet history questionnaire（郵送回答）
24時間思い出し（**3-10**日後に電話で）

国民健康・栄養の現状--平成17年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より--　第一出版、2008

NHANESの調査方法（トレーラーでの調査項目のみ）

4時間くらいかかるらしい

測定場所	検査・測定項目
トレーラー1	聴力、歯科、身体計測（皮下脂肪厚など）、皮膚科、体組成（骨密度、体脂肪）
トレーラー2	生化学検査（血液・尿検査）
トレーラー3	下肢末梢血管疾患、食事摂取状況（24時間思い出し法）、健康関連項目（健康状態、薬物、タバコ、精神健康、妊娠・出産に関する項目）、医師問診（血圧測定など）
トレーラー4	心肺・運動機能（トレッドミル）、バランス、視力

国民健康・栄養調査の調査項目（平成17年）

栄養摂取状況	1日の食事の状況、料理名、摂取した食品の名称、数量
身体状況	体位、腹囲、血圧、血液検査、問診
運動量	歩数計による1日の運動量
生活習慣（アンケート調査）	食習慣、運動習慣、休養習慣、喫煙習慣、飲酒習慣、歯の健康保持習慣、その他

かなりたくさんの項目を調べている

国民健康・栄養の現状--平成17年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より--　第一出版、2008

規模の大きい記述疫学研究（調査）は行政で行われることが多い
質の高い調査が行政レベルで行われ、広く活用される（解析される）ことが大切

検索式： **national AND nutrition AND survey AND (Japan or Korea)**　　**2008/04/30　集計**

アメリカのみ：**NHANES**

National Health and Nutrition Survey, Japan
Korean National Health and Nutrition Examination Survey.
National Health and Nutrition Examination Survey, I, II, III. (USA)

検索式で抽出された論文数　（粗データを用いた論文、集計後の公開された統計量を用いた解析）[抄録を読んで判断]

論文掲載年	日本	韓国	USA
2005-7	**27 (8, 6)**	**56 (47, 1)**	**2206***
2007	**9 (5,2)**	**17 (15, 0)**	**856**
2006	**10 (3,0)**	**18 (17, 0)**	**711**
2005	**8 (0,3)**	**21 (15, 0)**	**721**

*3年間の合計数が、各年での検索結果と合わない（理由不明）。あまりに多いので抄録を読むのを諦めました、ごめんなさい。

日本はエビデンスが少ない、といわれる。

少ない、というよりも、有効活用していない、というほうが正しい、かもしれない。

NHANESのデータ（粗データ）は公開され、自由に用いることができる。

データの集計・公開

食事摂取頻度以外の全てのデータは面接または測定時に入力され、ネットワークを通じて**CDC**の一機関である**National Center for Health Statistics (NCHS)**に集められる。**24**時間思い出し法による食事以外のデータは**NCHS**で処理され、一般に公開される。**24**時間思い出し法による食事摂取データは、アメリカ農務省（**USDA)**の**Food Survey Research Group (FSRG)**がデータ処理、公開を行う。研究者はデータ入手だけばかりでなく、作為的な客体抽出法によるデータの偏りを補正する手法や、食品や栄養素の習慣的摂取量を推定するための個人内変動を調整する手法についての詳細な解説を**NCHS**や**FSRG**のホームページより入手できる。

NHANESの**HP**

http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm

アメリカ農務省の**HP**（**24**時間思い出しなど）

http://www.ars.usda.gov/Main/site_main.htm?modecode=12-35-50-00

国立がんセンターの**DHQ (diet history questionnaire)**

http://www.cancer.gov/

http://riskfactor.cancer.gov/diet/FPQ.English.June0304.pdf

記述疫学 (descriptive epidemiology)

本日の結論

集団代表性 … 確保したいが、なかなかできない。
参加率・協力率 … 高くしたいが、なかなかできない。
} 社会の理解（研究者・行政の努力が必要）

標準化 … 確保したいが、なかなかできない。
系統誤差 … なくしたいが、なかなかなくならない。
（測定方法の統一）
} 研究者・調査者の努力で解決できるものが多い

⇒　せめて、大切だということを知ってほしい。

調査時にも、解釈時・説明時にも。

（実施可能性を考えて、計画し、実施し、客観的に解釈する姿勢が大切）

記述疫学は、
社会の基礎情報を与えてくれるとてもたいせつな疫学手法です。

でも、その重要性への認識は低い。困難さの認識も低い。

記述疫学にもっと光を！

本日の宿題：記述疫学研究（**descriptive study**）または疫学分野で用いる測定に関連した基礎的な事柄を扱った論文（疫学でなくてよい）を1つ選ぶ。興味のある分野で。

A4、1～2枚程度にまとめて次回の講義はじめに提出。

読んだ論文のコピーを添える。

日本語または英語。英語論文を読んで日本語でレポートを作ることをお勧めします。

推奨論文：　レベルの高い論文またはレベルの低い（ちょっと問題のある）論文

読み方：　必ず本文も読む。自分が研究実施者だったら、という気分で読む。批判的に読む。一方、非現実的なコメントはしない。

提出期日（**2012/05/*****）

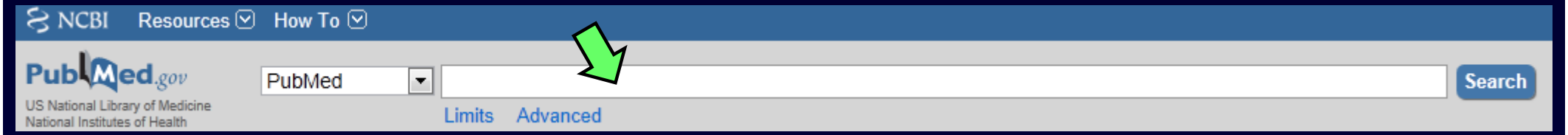
興味深いレポートは提出の翌週に発表していただきます（成績に加算します）

学籍番号　氏名

文献情報（著者名、タイトル、雑誌名、巻名、ページ名）

を忘れずにはじめに書いてください

PubMedを使った論文検索　http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/



論理語	機能	使い方の例
AND	前後の単語が両方ある論文を探す	metabolic AND prevalence
OR	前後の単語が少なくともひとつある論文を探す	prevalence OR incidence
“ “	複数の語をひとつの語として扱う	“Sasaki S”
( )	カッコ内の論理式を優先して実行する（数学で使うカッコと同じ働き）	(prevalence OR incidence) AND anemia

他にもっと要領のよい方法はあるが、最低限、これだけを正しく使えればほとんどの検索が正しくできる。

検索例：　**“Sasaki S” AND (diet OR dietary OR intake OR food OR consumption) AND (validity OR validation OR value)**

検索結果（**2012/04/26**）　**57**件。目視の結果、そのなかでぼくの論文は**49**件。

↑― たいせつ！

（例）

キーワードに **descriptive** と入れてもダメ。
関連する単語を具体的に考えること
Visual search（目視法）　も有効

Rugg-Gunn, et al. Changes in consumption of sugars by English adolescents over 20 years. Public Health Nutr 2007; 10: 354-63.

（この論文を選んだ理由：*****）必須ではないが…。

目的：**1980**年と**90**年に用いられたものと同じ方法を用いて**2000**人の砂糖摂取量を調べること。

研究方法：過去の調査で対象となった同日の学校（７校）の**11**～**12**歳の児童を対象として**3**日間の食事記録を実施した。**1980**、**90**、**2000**年の対象者数は、それぞれ**405**、**379**、**424**人であり、これらの全対象者の**60**～**70**％であった。

結果：概略を記述。

コメント（重要！　自分のことばで書く）：砂糖摂取量という一見簡単に調べられそうに見えることをていねいに調べて報告した点がすばらしい。**20**年の間隔を経て、同じ学校で、同じ方法で調査をするのはたいへんだっただろうと思う。砂糖摂取量の計算も同じ方法（別の論文で報告されている）を用いて、測定方法のちがいによる精度の低下を防いでいる。参加率もほぼ同じであるので、集団代表性の低下のちがいが結果に及ぼす影響も問題が少ないと思われる。

生態学的研究 (ecological study)

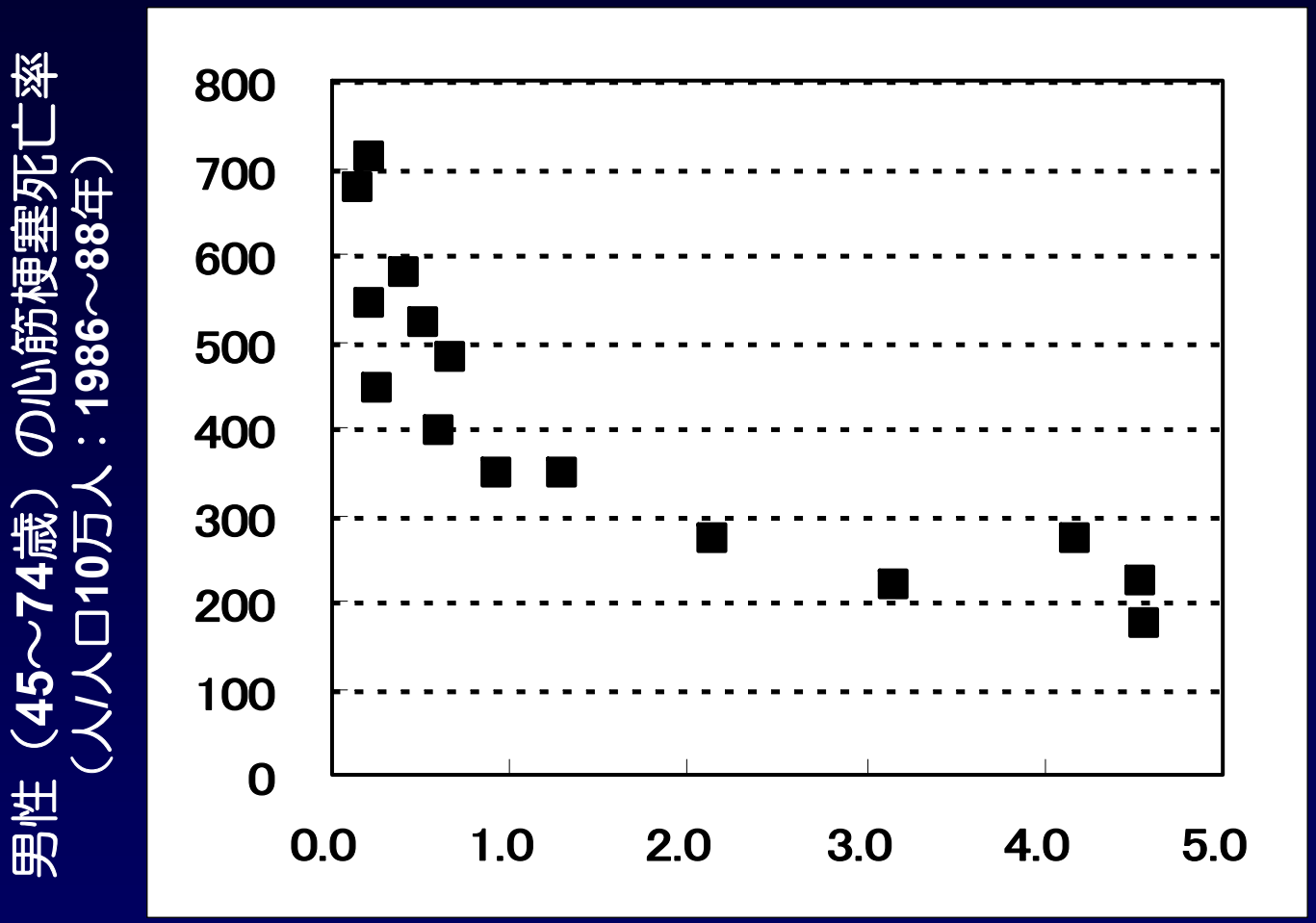
集団を単位として、原因と結果の関連を検討する疫学研究

Epidemiologic studies examining an association between cause and effect with “population as measurement unit”

２つの記述疫学研究の結果を組み合わせて行うことが多い。

- 観察研究 (observational study)
  - 記述疫学研究 (descriptive epidemiologic study)　分布を知る
  - 分析疫学研究 (analytical epidemiologic study)　因果を探る
    - 生態学的研究（ecological study）
    - 横断研究（cross-sectional study）
    - 症例対照研究（case-control study）
    - コホート研究（cohort study）
- 介入研究 (intervention study)

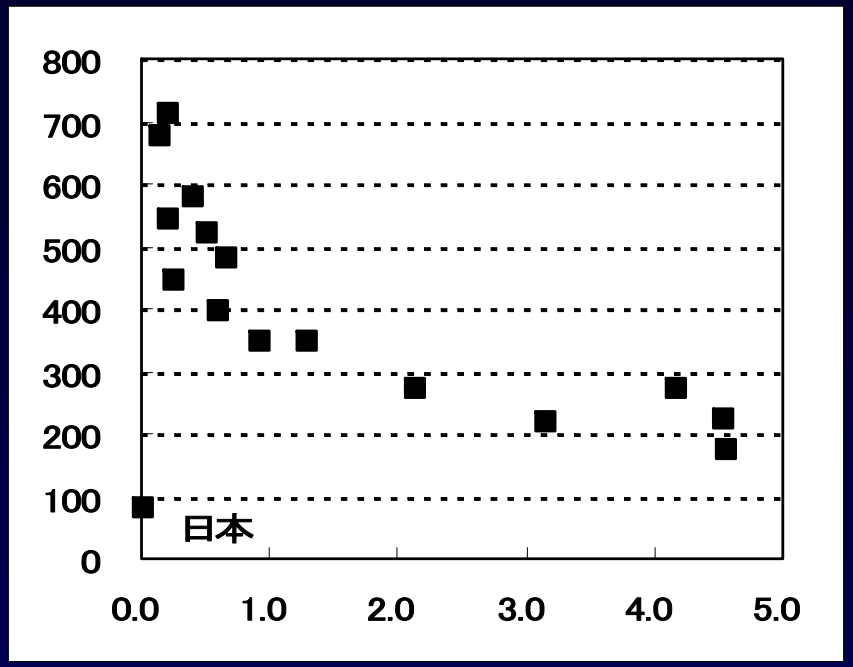
ワイン消費量と心筋梗塞死亡率の関連：欧米諸国15か国



#959. Sasaki S, et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1994; 4: 177-82 .

国家レベルで収集されている資料を有効活用した例
同時に、原因を測定した集団内個人と結果を測定した集団内個人が一致していない例

ワイン消費量と心筋梗塞死亡率の関連：欧米諸国15か国＋日本



#959. Sasaki S, et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1994; 4: 177-82 .

日本を含めるべきか除くべきか？　　…　一長一短がある

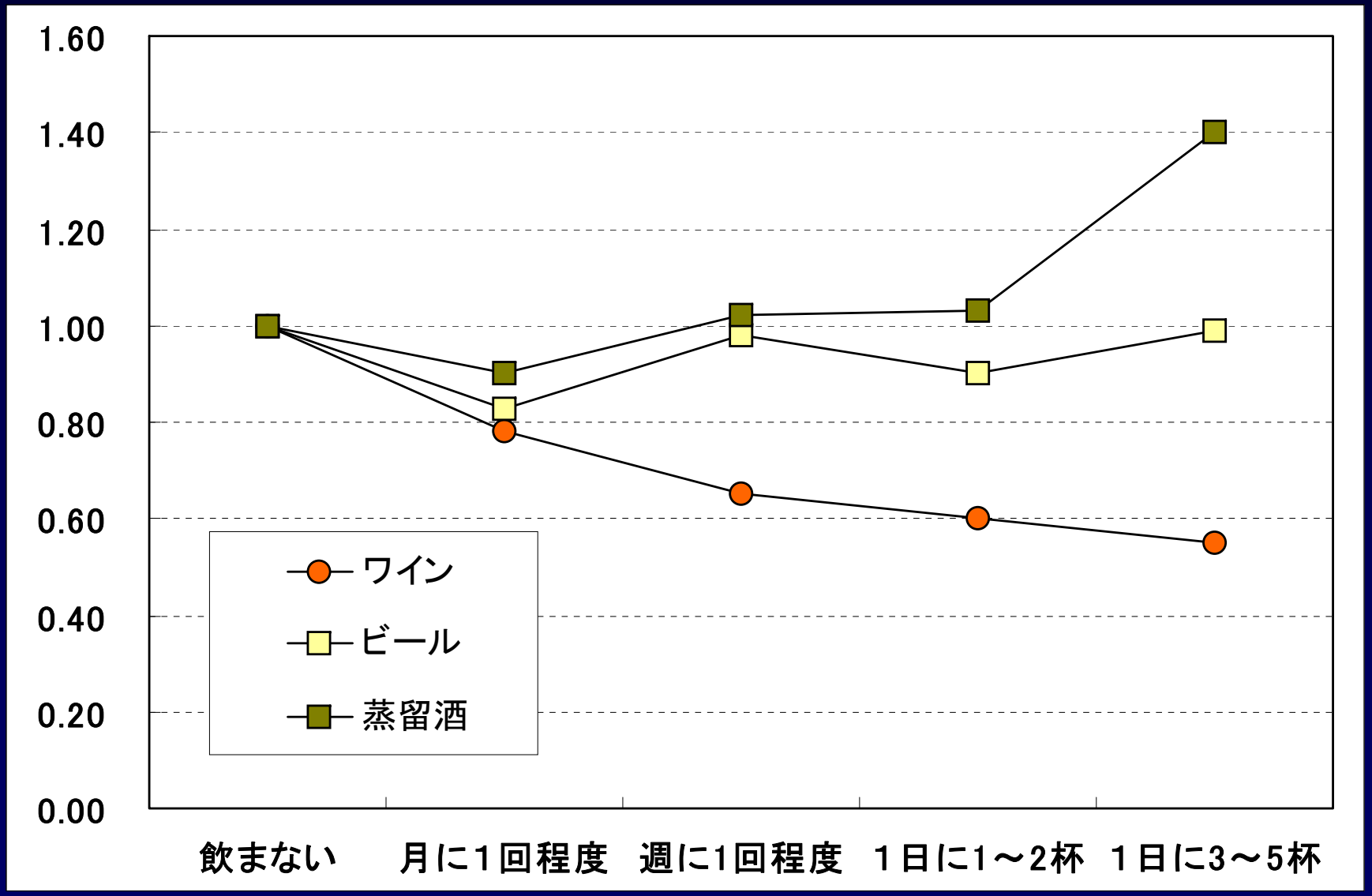
- ワイン以外に強く心筋梗塞に関与している何らかの要因が混入して結果を見えにくくする恐れがある
- ワイン以外に強く心筋梗塞に関与する何らかの要因の存在を発見できるかもしれない

絶対にやってはいけないこと

- （研究時）結果を見てから含めるか除くかを決めること
- （解釈時）背後にある集団特性を無視して結果を解釈したり、利用したりすること

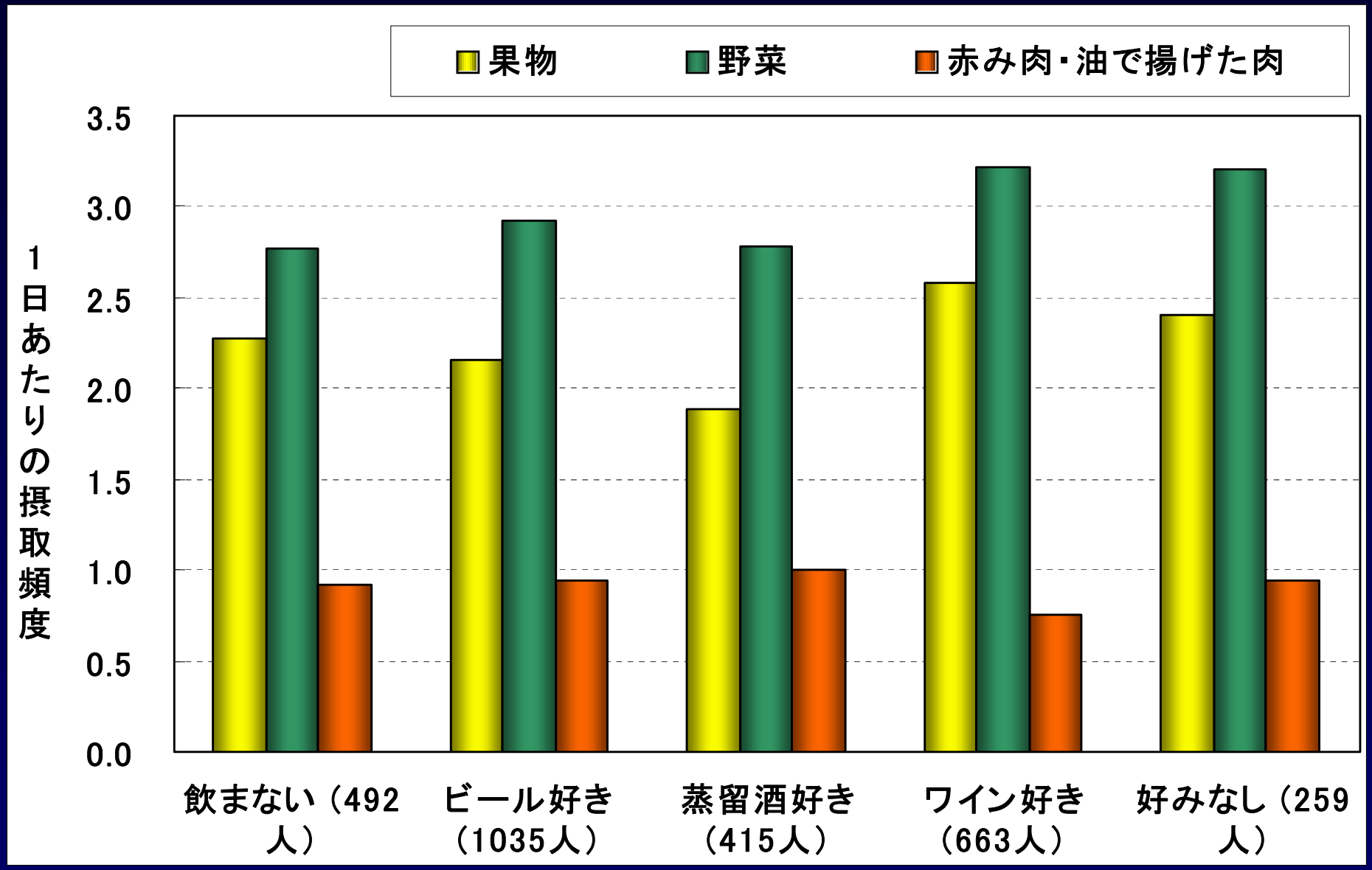
ワイン摂取頻度と総死亡率：コホート研究も出た

種類別のお酒摂取頻度と、その後１１年間の死亡率の関連：　お酒を飲まない人たちの死亡率に対する相対値。　デンマークでのコホート研究の結果。



#4192. Groenbaek, et al. BMI 1995; 310: 1165-9.

お酒の好みと野菜・果物・肉摂取頻度

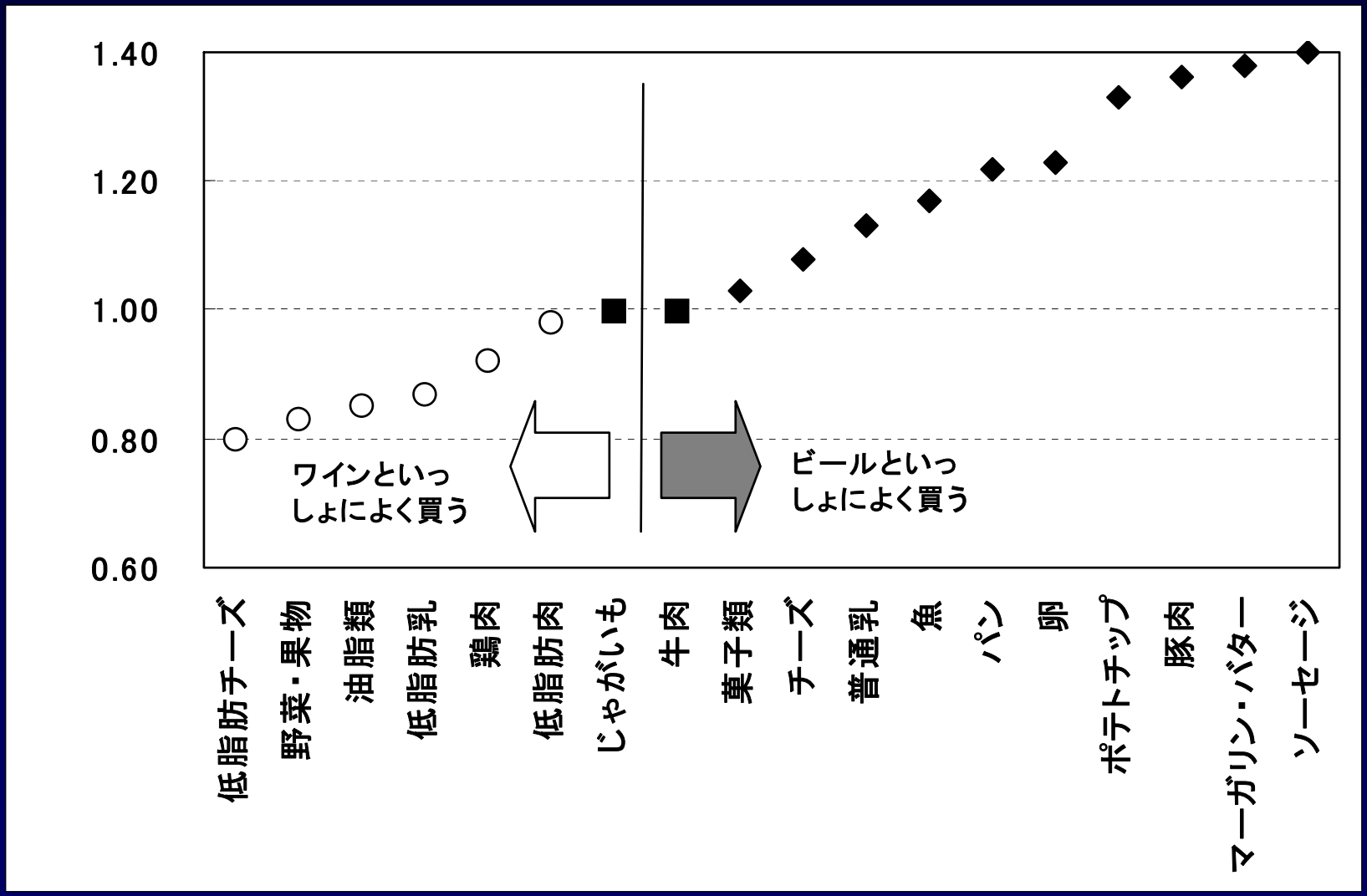


#9017. Wannamethee, et al. Int J Obes 2005; 29: 1436-44.

生態学的研究ではありませんが...

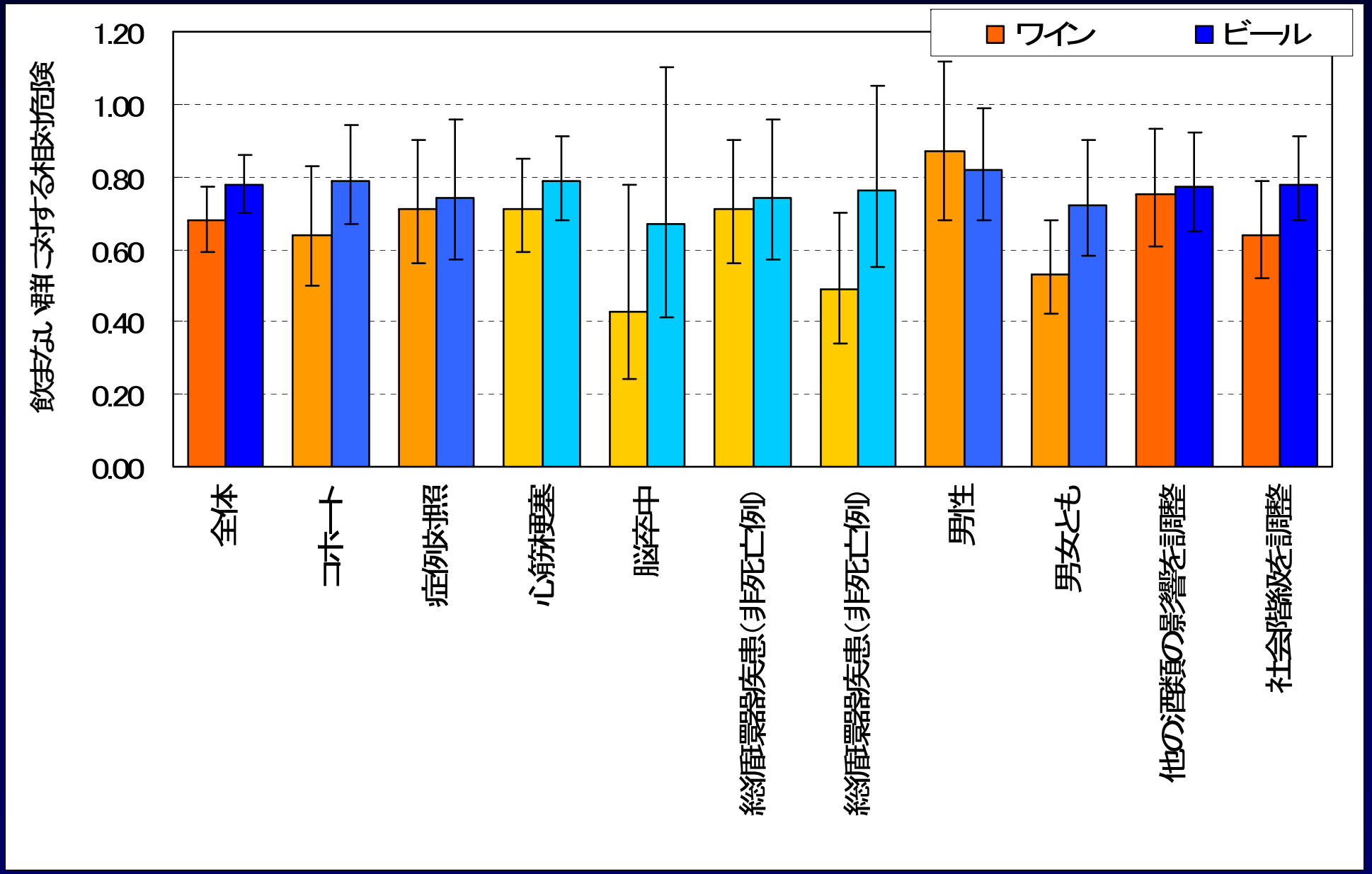
スーパーマーケットの**300**万件以上の売り上げ情報を分析し、ビールを買った人とワインを買った人がそれぞれどのような食品をいっしょに買っていたかを比べた結果（デンマーク）。

1.0より数値が小さい食品はワインといっしょに買われやすく、**1.0**より大きい食品はビールといっしょに買われやすいことを示す。



#9410. Johansen D, et al. BMJ 2006; 332:519-22.

ワインとビールで比べた飲酒者の循環器疾患リスク（非飲酒者に対する相対危険）
（コホート研究13*と症例対照研究１５を用いたメタ・アナリシス）



#7609. Di Castelnuovo , et al. Circulation 2002; 105: 2836-44.

■ワイン（赤）は心筋梗塞に関係する物質を含んでいる
■ワイン消費量の多い国は少ない国よりも心筋梗塞死亡率が低い傾向にある
■ワインを飲む人はビールやウィスキーを飲む人よりも心筋梗塞発生率が低い傾向にある
■ワインを買う人はビールを買う人よりも心筋梗塞予防になる食品を買う傾向がある

「ワインと心筋梗塞」について、一般の人にどのように伝えるか？

疫学を知っている者は研究だけに終わってはならない。

それでは、疫学研究の結果がじゅうぶんに活かされない。

良き解説者、良き教育者でもあってほしい。

2007/10/01 13:15（日本時間） JL421 from Narita to London

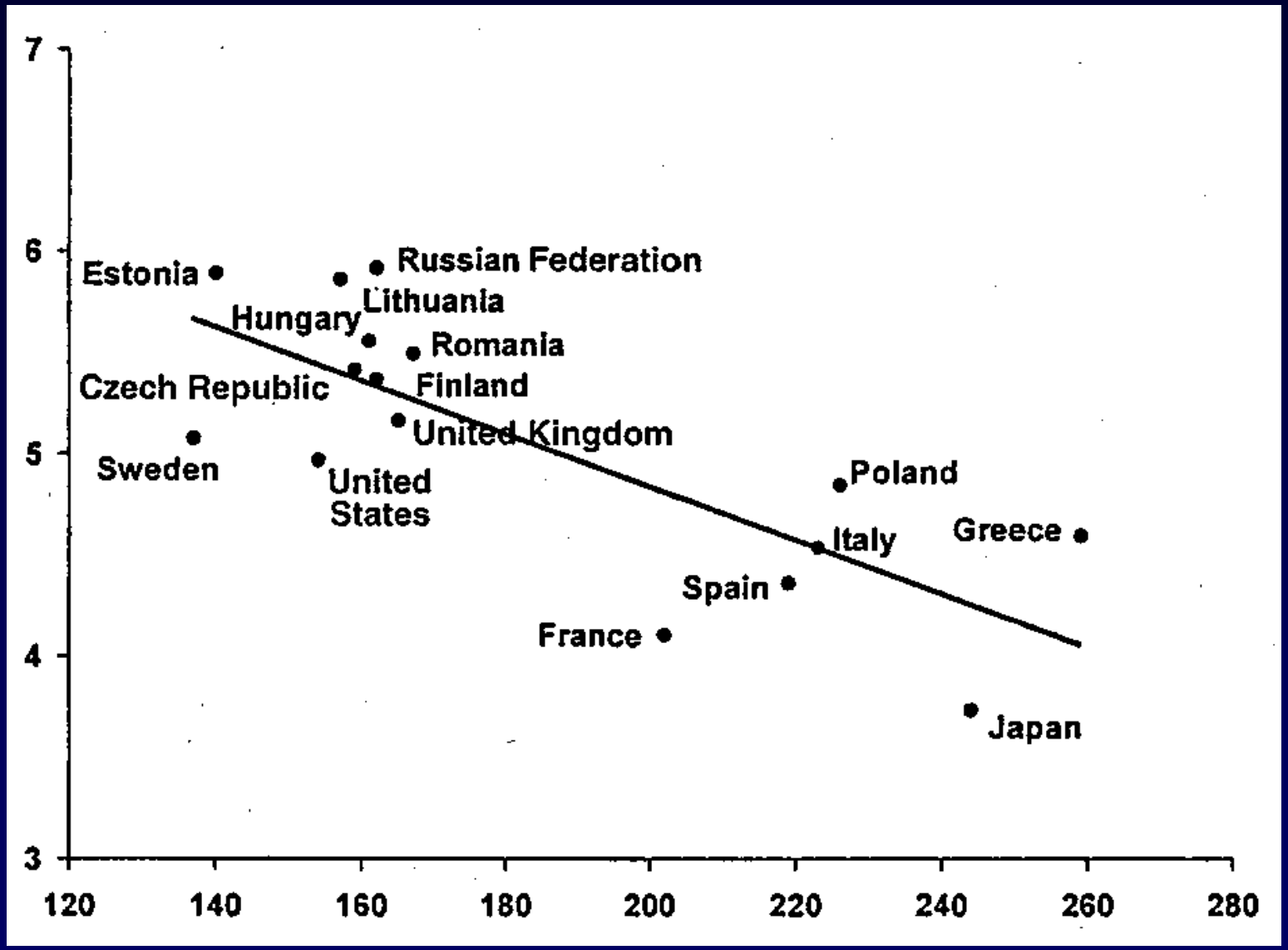
ひみつは、

ワインの中によりも、むしろ、…

LES CHAPELLES
BERGERAC
APPELLATION BERGERAC CONTRÔLÉE
187 ml
12% alc./vol.
MIS EN BOUTEILLE PAR BORIE MANOUX
À BORDEAUX - FRANCE
PRODUCT OF FRANCE
むしろ、
ワインのまわりにある。

というか…、
ワインのある食卓にある。

葉酸消費量と男性心筋梗塞死亡率の相関



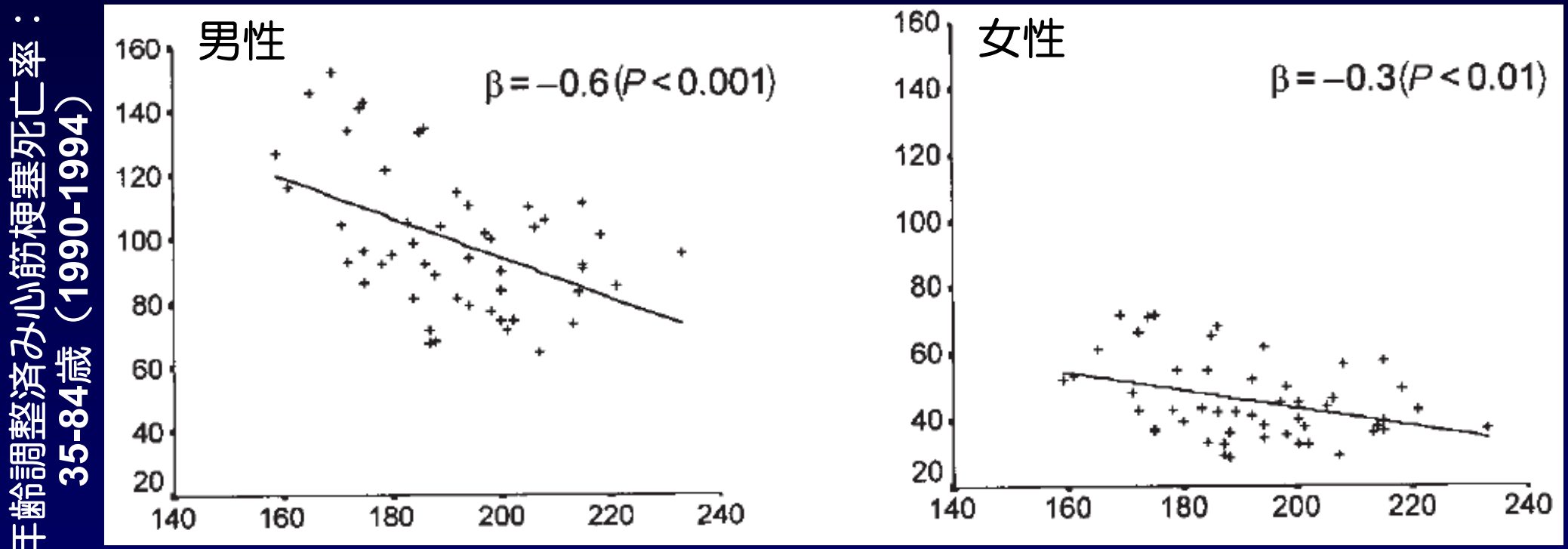
* 対数変換値

#7083. Connor SL, et al. J Am Diet Assoc 2004; 104: 1793-9.

他の研究結果も見る：ひとつだけで結論付けない

集団が異なると、考慮されなかった（考慮できなかった）他の要因が異なるため、結果が異なるかもしれない。類似の結果が得られたら結果の普遍性は高い。しかし、研究方法や測定方法、解析方法が類似の場合、同じ問題を持っている場合もあるので注意が必要

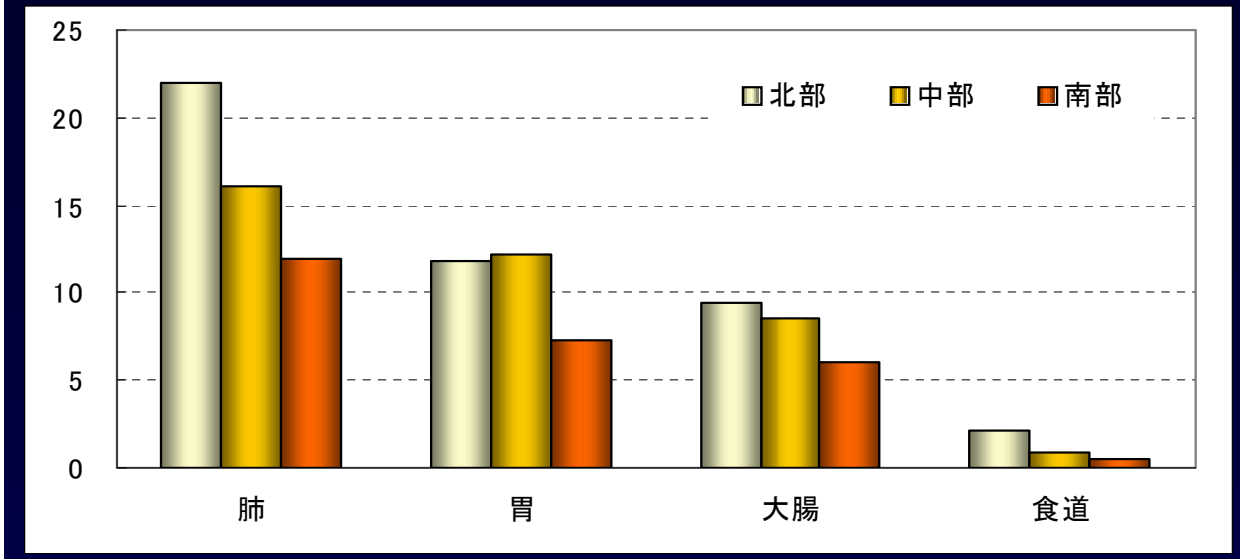
スペイン



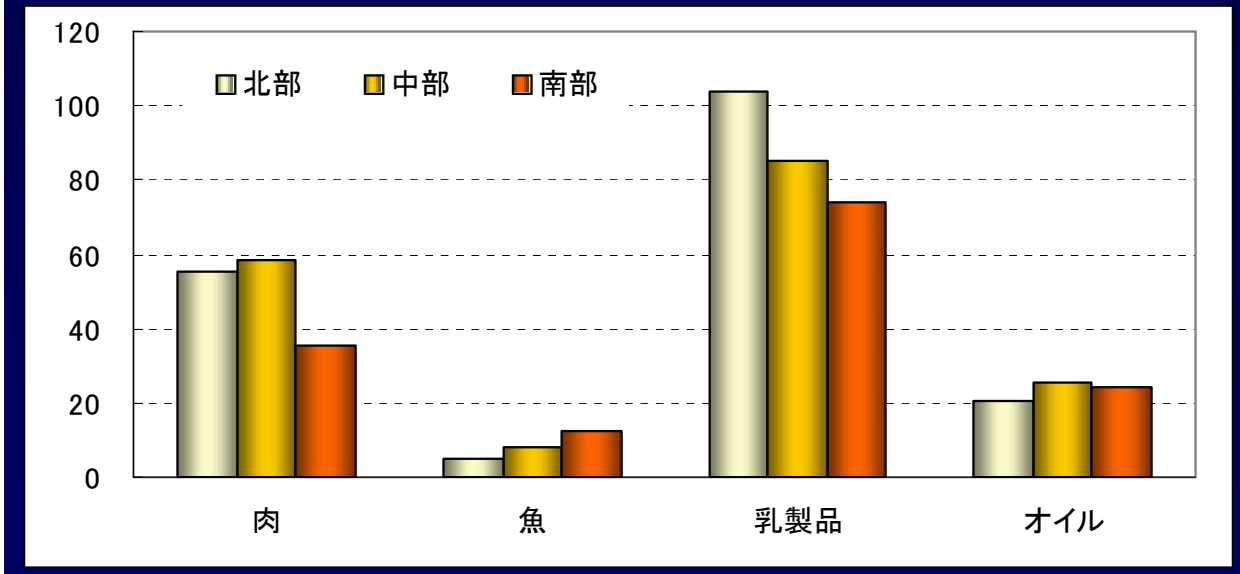
ひとり１日当たり葉酸摂取量（国民栄養調査：**1990**、**26821**世帯、**1**週間食事記録）
(mg/1000kcal)

図は単相関だが、解析では多変量回帰分析が行われている

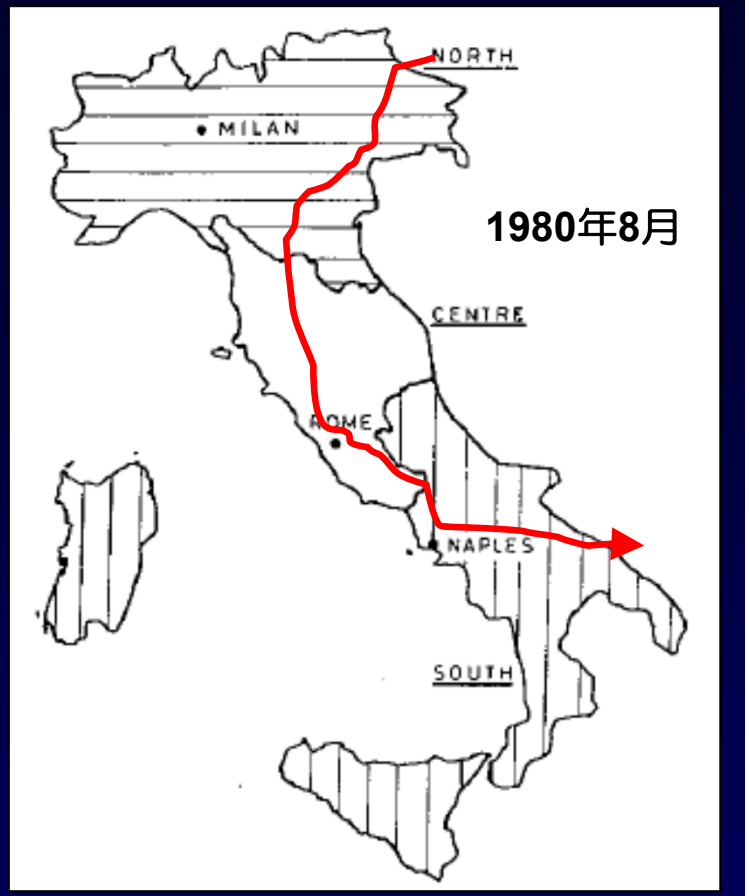
#13354. Medrano, et al. Am J Public Health 2000; 90: 1636-8.



癌死亡率の地域差（10万当たりの死亡者数：40～49歳、男女平均、1969～73年の統計より）



推定年間消費量（ひとり１年当たり、kg）



「２つの記述疫学研究の結果を並べると、人は自然に生態学的研究を発想する」という例。

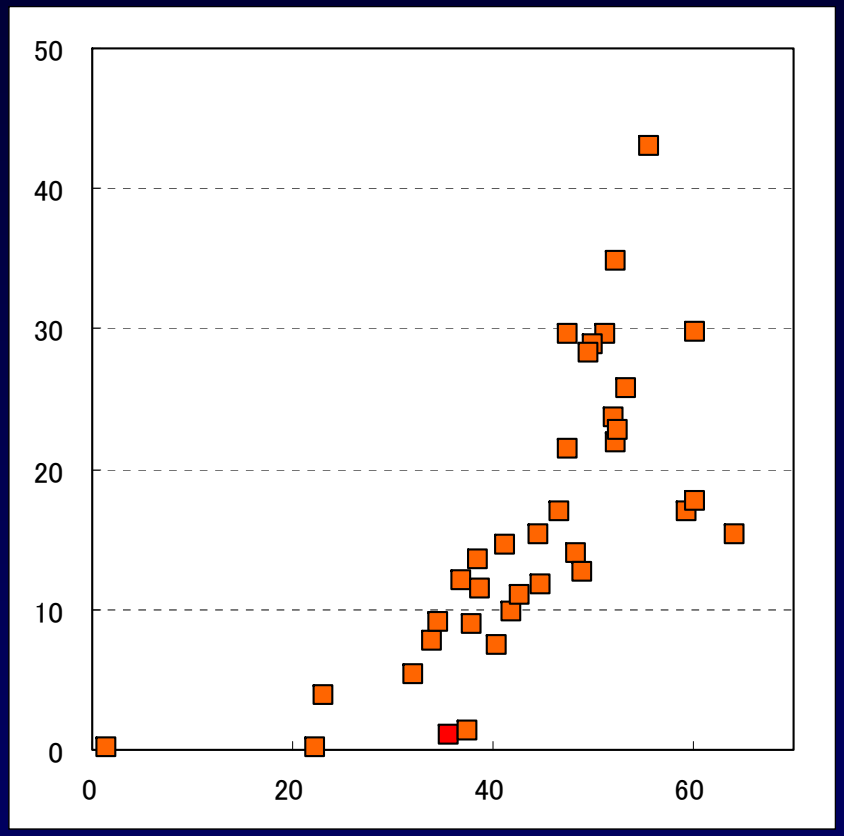
うまく使おう。悪用・乱用は避けよう。

#1385. Facchini U, et al. Int J Epidemiol 1985; 14: 538-548 .

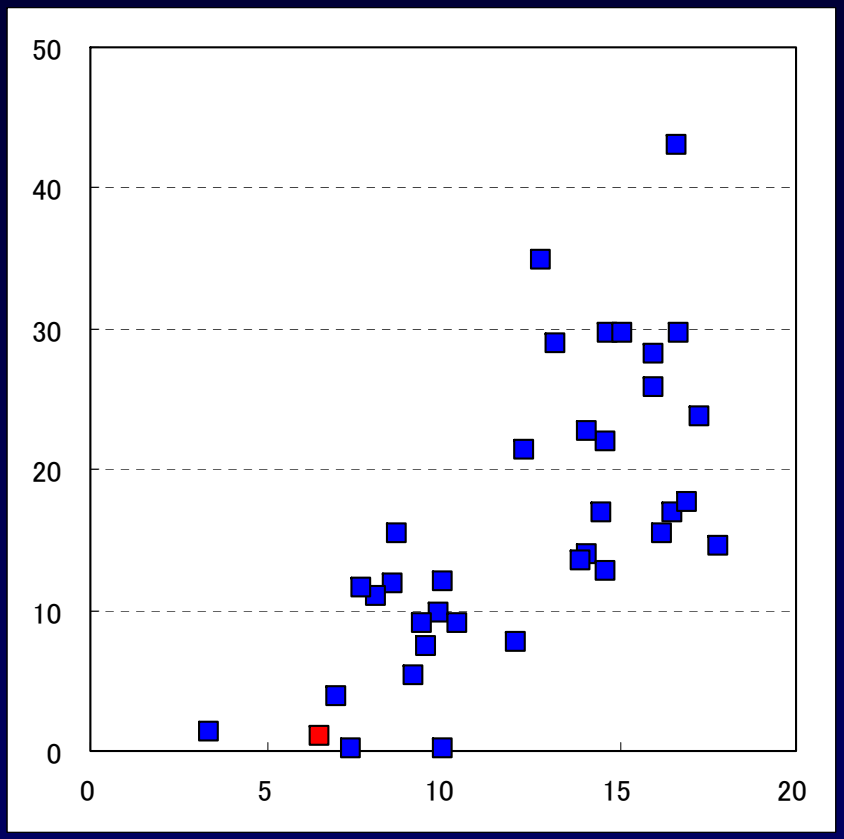
生態学的研究の主な目的のひとつ：仮説を作る（generating hypothesis）

多発性硬化症、緯度、飽和脂肪酸摂取量

死亡率 = 年齢調整済み（45-74歳） (/10万人/年)



緯度



FAO食糧需給表から推定した飽和脂肪酸消費量 (% energy)

日光照射

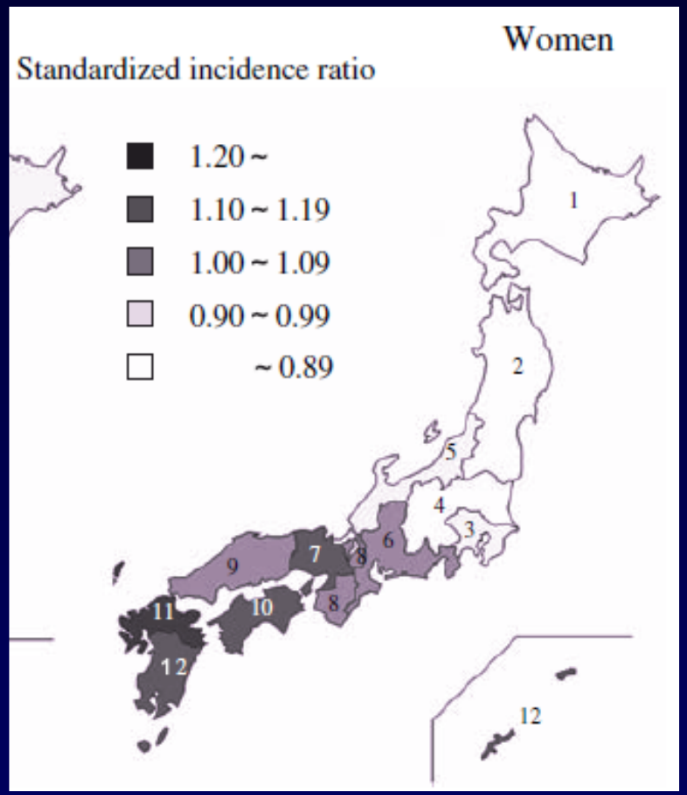
ビタミンD合成？

脂肪酸？

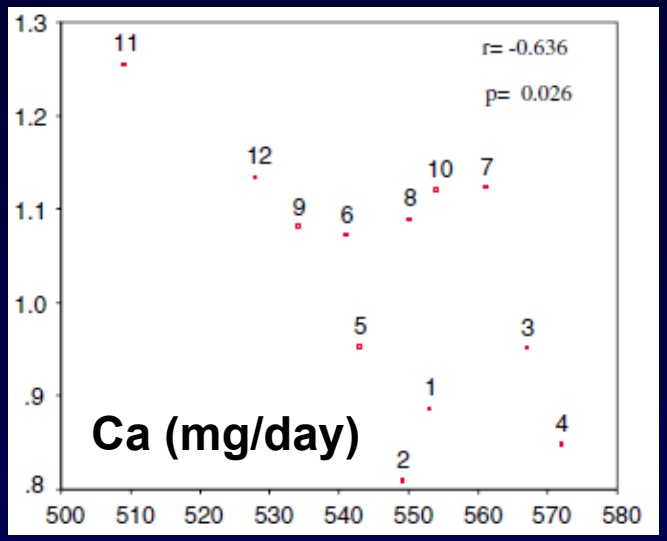
#1827. Esparza, et al. Am J Epidemiol 1995; 142: 733-7.

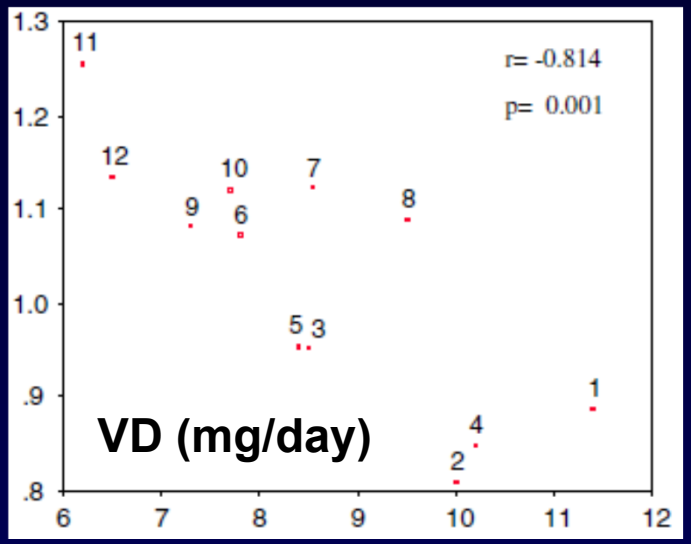
大腿骨頭骨折の原因は？

大腿骨骨頭骨折の全国調査（2002年）

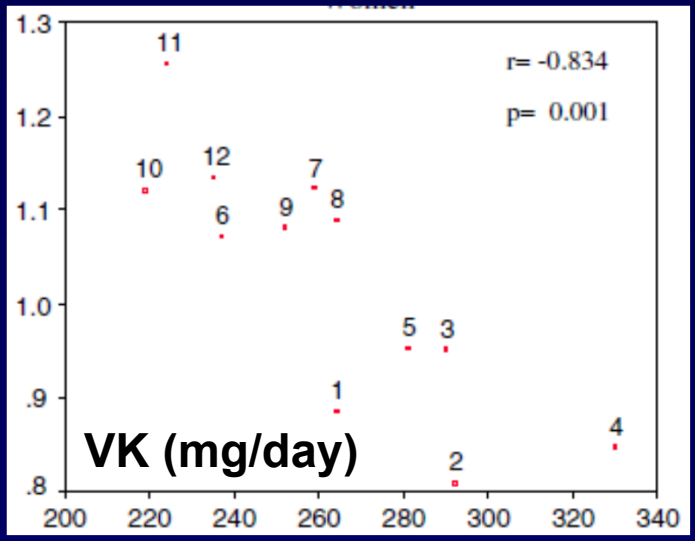


国民栄養調査（2001年） 全年齢・男女計





Ca
VD
VK
→ 骨折



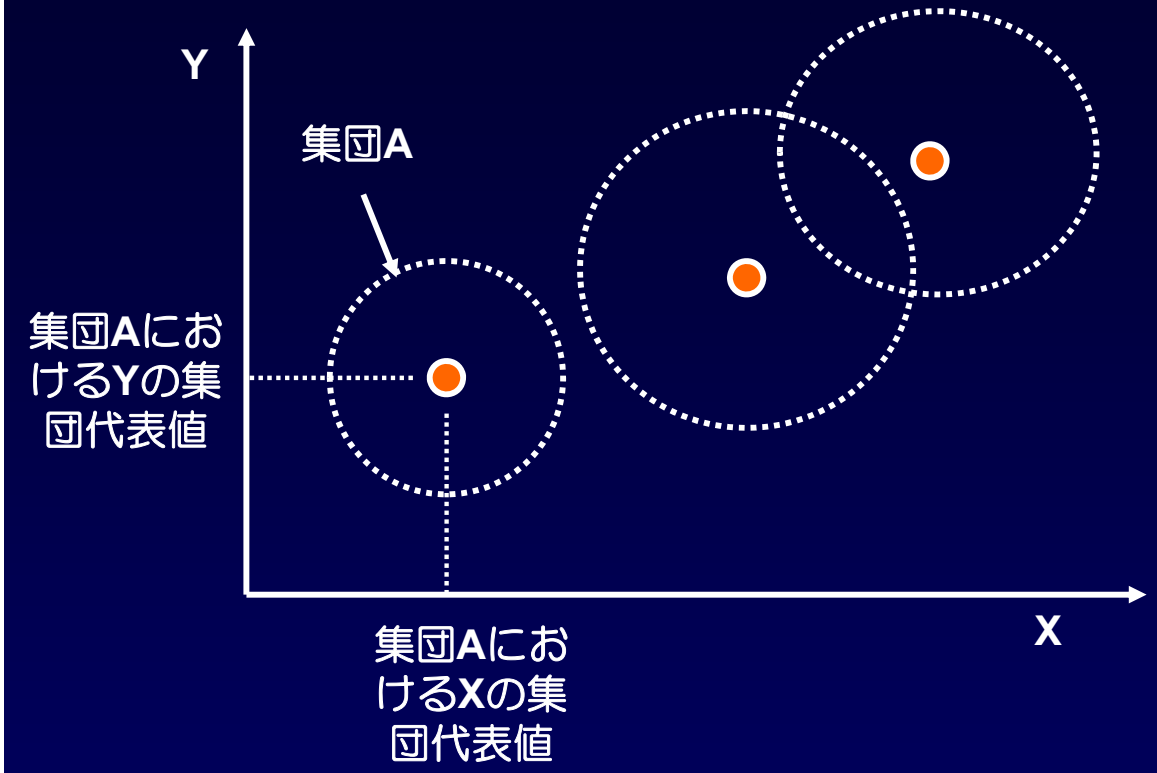
どの栄養素の影響がもっとも大きいかを調べた。

この後、多変量解析もある。

VDは紫外線照射によって皮膚で合成されるが、その影響は？

#11422. Yaegashi, et al. Eur J Epidemiol 2008; 23: 219-25.

生態学的研究（Ecological study）



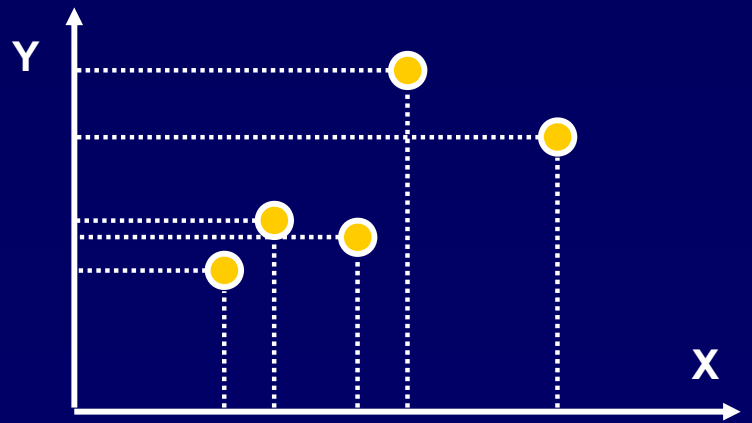
集団を観察単位として、原因と結果の相関を調べる。

（注意）

ひとつの集団の中で、「原因の変数を測る個人」と「結果の変数を測る個人」は必ずしも同一人ではない（ことが多い）

「集団Aの一部」で集団AのXやYの代表値を調べる場合がある（本来は、それは集団Aの代表値とは言えないのだが…）

比較：Cross-sectional, case-control, and cohort studies



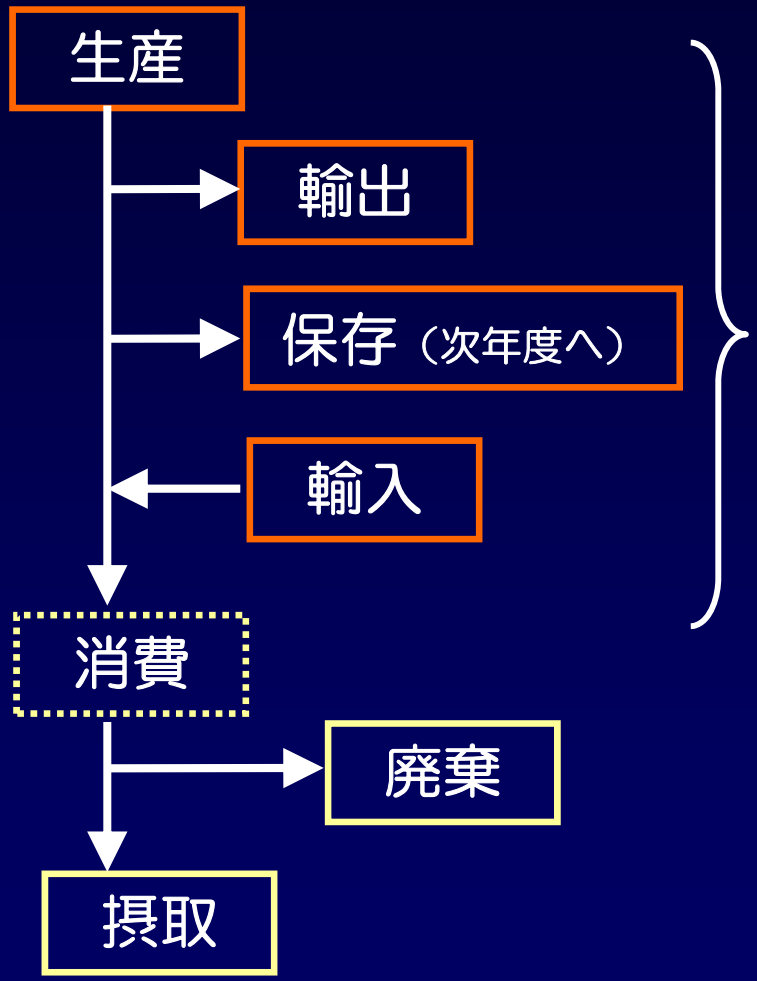
個人に対して必要なすべての変数を測る。これをたくさんの個人に対して行う

片方が欠けている人は解析対象にならない点に注意

XとYを別々に測る場合、個人識別情報（ID）が必要

（データの信頼性・利用時の注意点）

生態学的研究で用いるデータは、自分が収集したものではなく、既存データであることが多い（公的に収集されたデータが多い）。それだけに、データの信頼度には厳しい目を向けるべきである。ただし、できない注文をつけてはいけない。



「そこに数字があるから使う」ではなく、数字の作られ方、長所・短所を熟知しよう

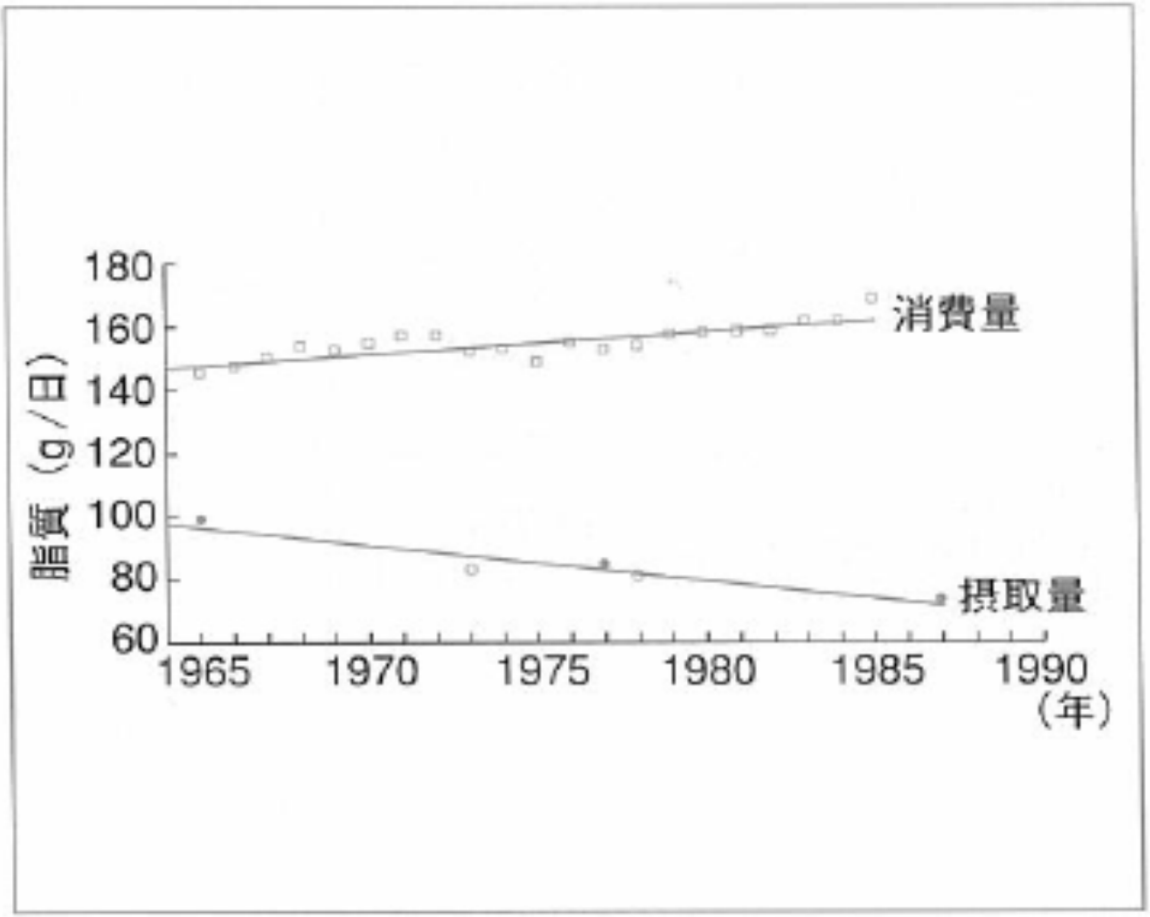


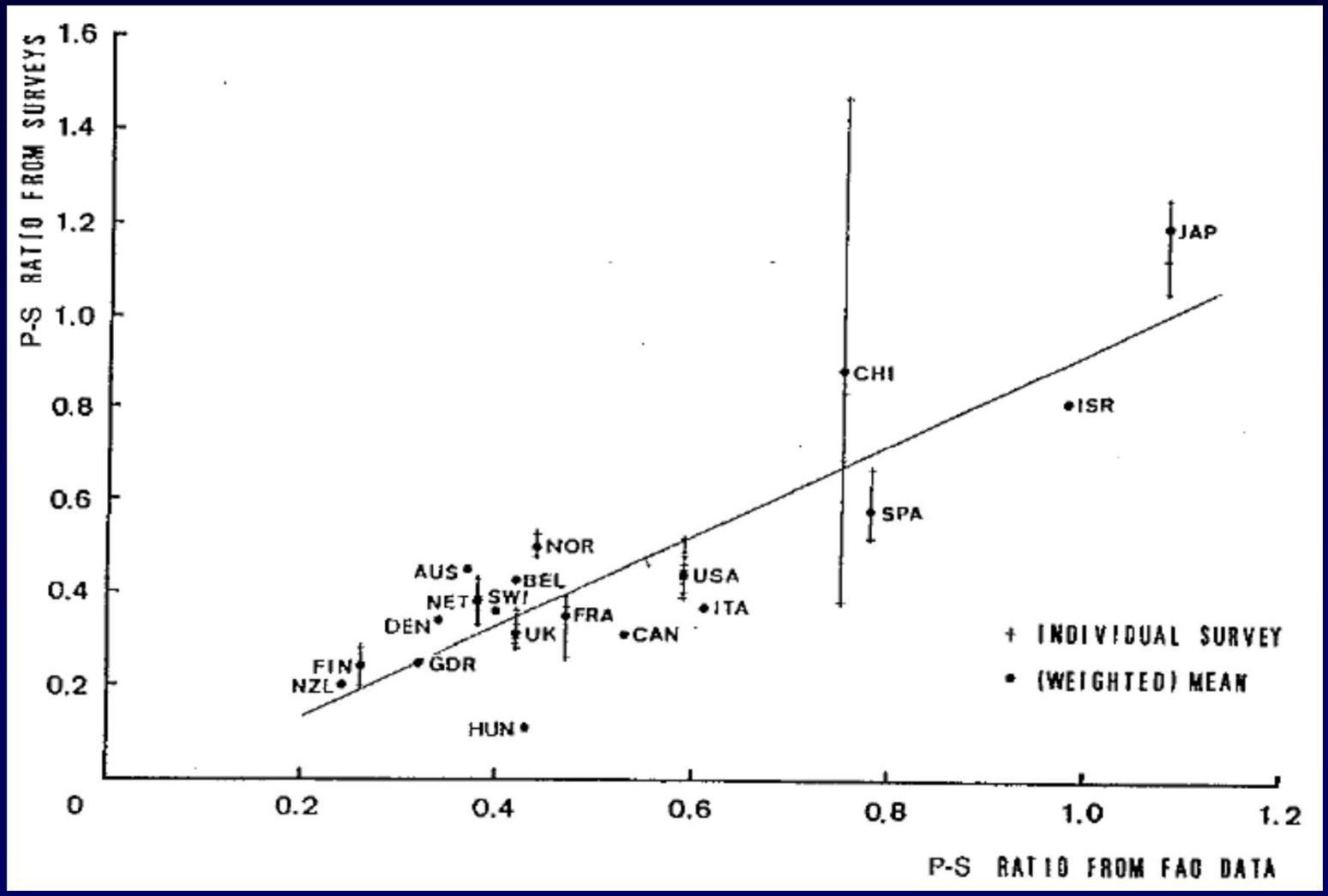
図3-20　アメリカ農務省発表の消費量と，栄養調査による摂取量の年次推移が逆方向を示した例

(Cane et al.: *Am J Public Health*, **82**: 862-866, 1992. より改変引用)

佐々木敏.　EBN 栄養調査・栄養指導の実際　医歯薬出版、2001: 46.

生態学的研究で用いるデータも信頼度チェックが必要

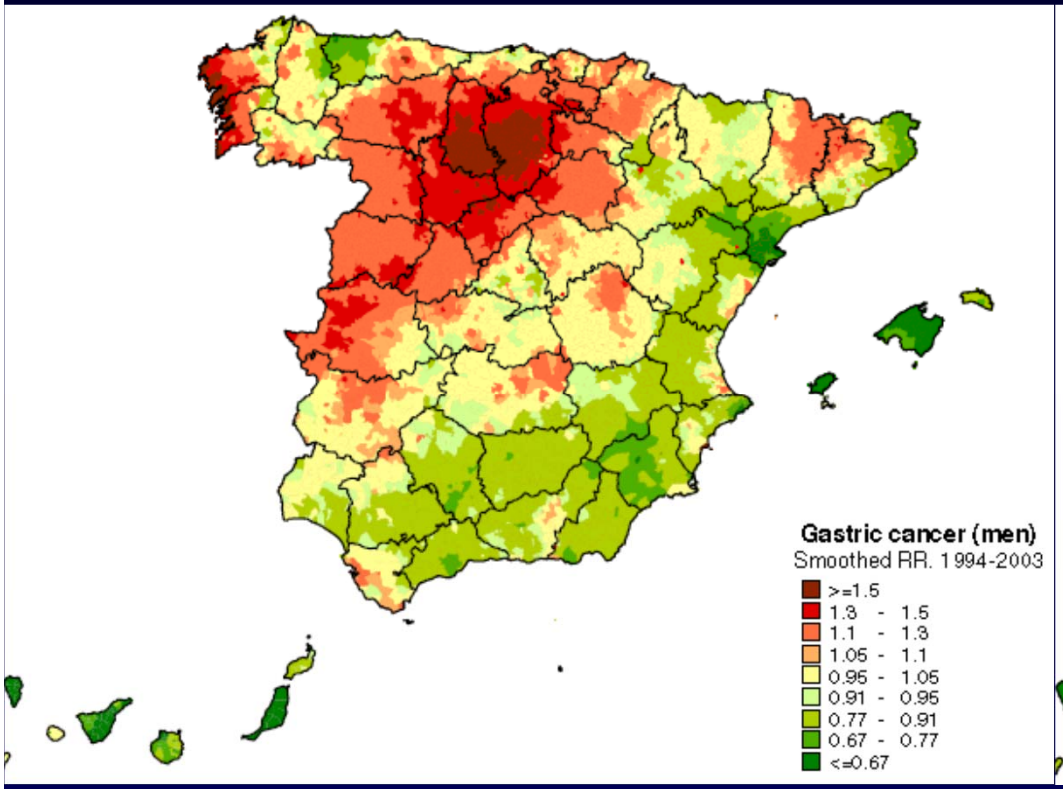
世界農業機構（**Food and Agriculture Organization**：**FAO**）の食糧需給表（**food balance sheet**）から食品成分表を利用して計算した飽和脂肪酸（**S**）と多価不飽和脂肪酸（**P**）の消費量の比（**P/S**比）の信頼度を検討した例（**19**か国）

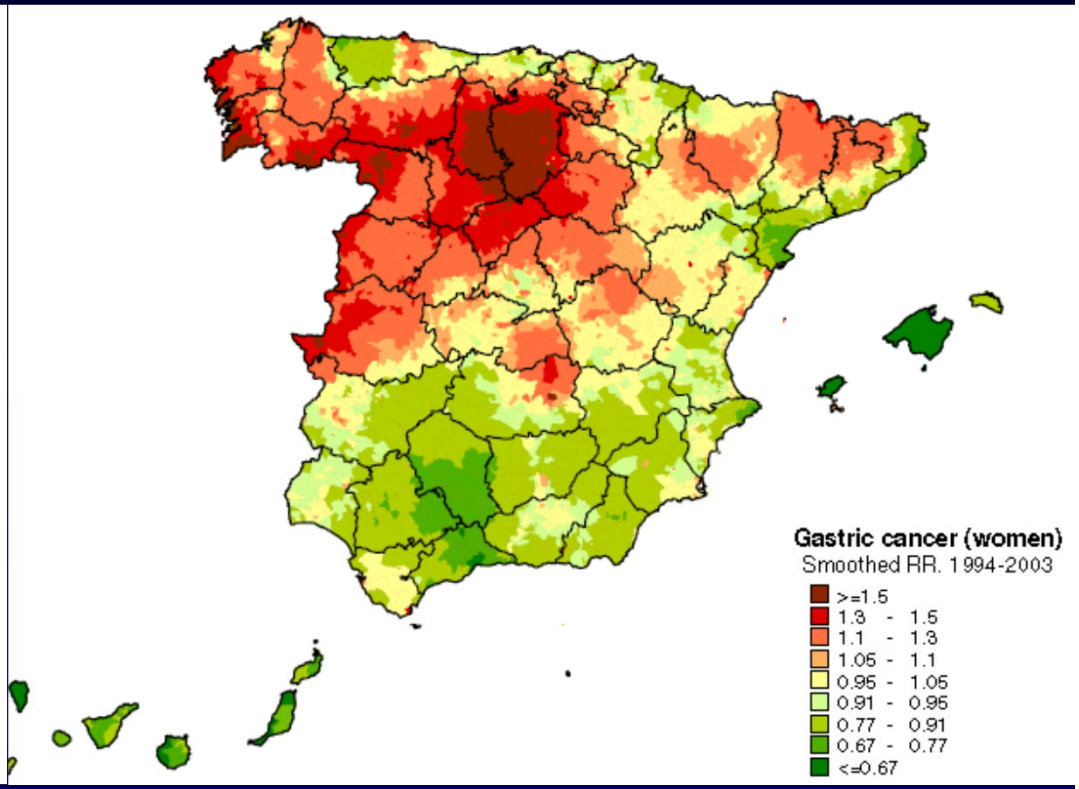


Food Balance Sheet by FAO

#953. Sasaki S, et al. Am J Clin Nutr 1992; 56: 716-23.

胃がんの死亡率（年齢調整済み死亡比）の地理的分布：スペイン、1994-2003年





#13066. Aragone's, et al. BMC Cancer 2009; 9: 316.

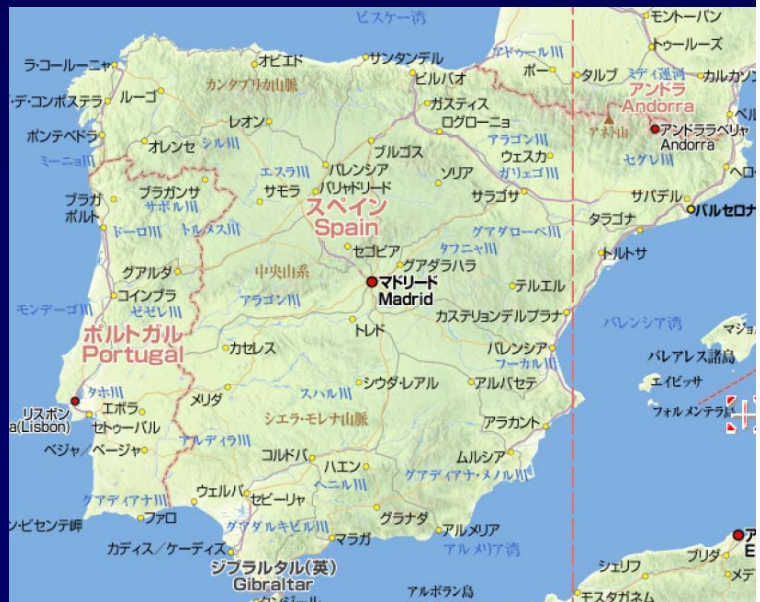
胃がんの関連因子を推定したい

次に何を知りたいか？

（どのような資料を探すか？）

このデータの信頼性

このデータから想像される原因（どのような資料を探すか？）



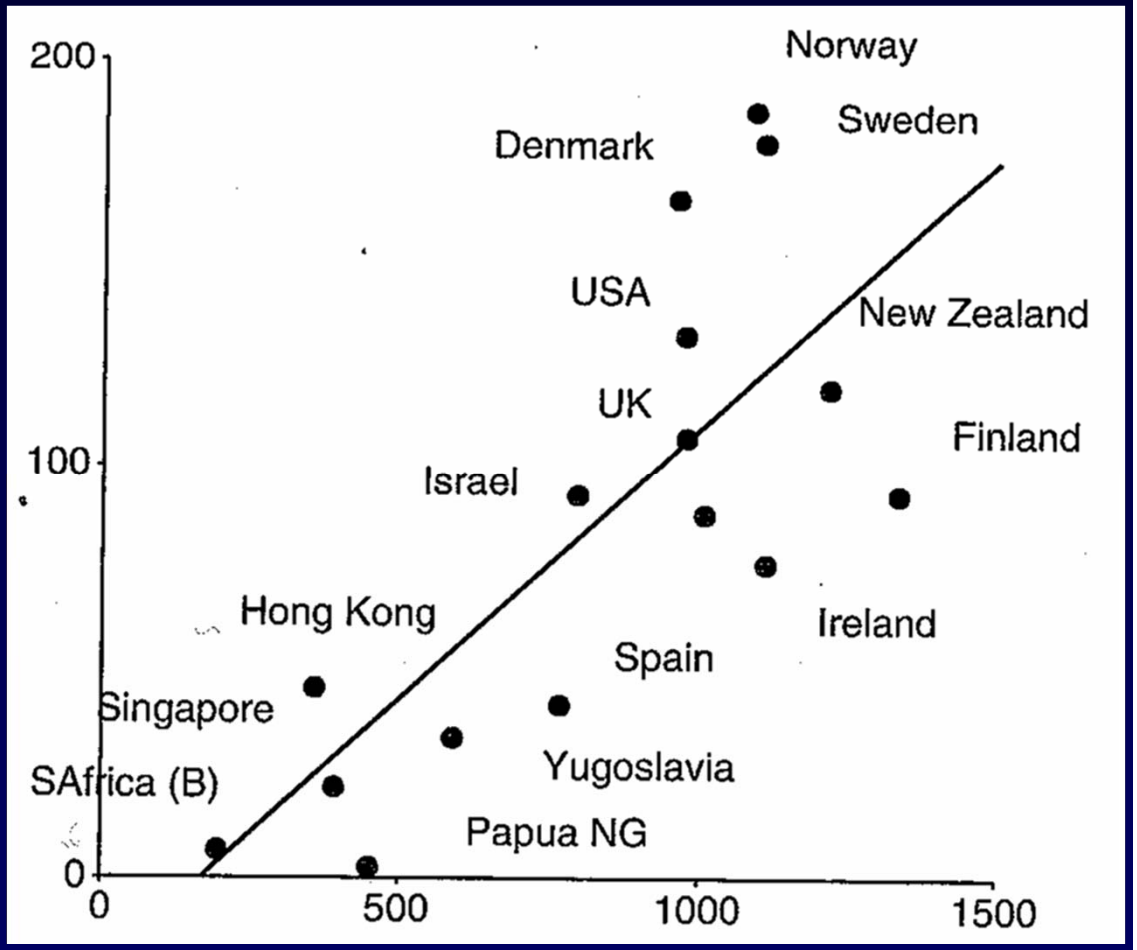
カルシウム摂取量と大腿骨頭骨折発生率との関連

なぜ、こうなるのだろうか？
- 骨折発生率の信頼度・問題点
- カルシウム摂取量の信頼度・問題点
- その他の要因の考慮

「非科学的だ」と笑って済ましてはいけない：

「日本人が１年間に飲む牛乳は１人平均約**35**リットル。デンマークやオランダなどは優に**100**リットルを超える。チーズなど乳製品を含めると、その差は**4**倍前後にもなる。しかし、高齢者の大腿骨頸部（だいたいこつけいぶ）（太ももの付け根）の骨折率は北欧諸国の方が日本より高い。このため「牛乳は防止策にならない」との指摘がある。」

毎日新聞・夕刊**2006**年**8**月**18**日



（正しくは消費量だと思われる）

Nordin, et al. Calcium in human biology. London, Springer-Verlag, 1988.

骨粗しょう症の原因は牛乳・乳製品だった

私たちは「牛乳を飲まなければ骨が弱くなって満足に歩けなくなりますよ」というメーカーのおどし文句をよく耳に
ここで事実を指摘しましょう。

多くの高齢者が骨粗しょう症を患っている原因は、牛乳・乳製品の摂取なのです。

どの科学的研究をとっても、牛乳・乳製品が骨粗しょう症を引き起こすと示しています。
牛乳・乳製品には動物性たんぱく質が多く含まれています。
ところが、動物性たんぱく質は強酸性であり、人体は弱アルカリ性を保つために骨のカルシウムを使って中和し
したがって、牛乳・乳製品のように動物性たんぱく質が多く含まれる食品を摂取すればするほど、骨から多くの

中国健康プロジェクトでわかったことのひとつに、中国には骨粗しょう症が存在しない、ということがありました。
あったとしても、それは極めて稀です。
実際、中国語には【骨粗鬆症】に相当する単語がありません。
中国人は牛乳・乳製品を嫌います。はきけをもよおすような味がするというのです。

世界中で骨粗しょう症の発症率がもっとも高いのは肉食・乳製品の摂取の最も多いアメリカです。
次いでイギリス、スウェーデン、フィンランドとつづきます。
牛乳・乳製品の摂取量が最も少ないアジアとアフリカの諸国では、骨粗しょう症がほとんど存在しません。

私たちはカルシウムをとらなければ骨がスカスカになるから、牛乳・乳製品を摂取しなければならないと思い込
です。
植物が成長する条件のひとつは、カルシウムです。
植物は土の中からカルシウムを吸い上げて成長するからです。
果物と野菜を充分に食べていれば、カルシウムが不足することはありません。

（参考文献：Discover出版「ナチュラルダイエット／ハーヴィー・ダイアモンド著」）

生態学的研究は、（一般人でも結果を読みやすいために）誤って利用されやすいという例

「牛乳は良質なカルシウム供給源」の嘘

http://kenshoku-style.net/contents/5-49.html

アクセス期日：**2012/05/24**

牛乳はカルシウム豊富で骨粗しょう症予防に良いといわれますが本当にそうでしょうか？確かに牛乳を飲むと血中カルシウム濃度が急激に上がります。が、それは血中カルシウム濃度が上がるというだけで、体内に吸収されて骨になるという訳ではありません。体には恒常性があり、血中のカルシウム濃度が高くなり過ぎると腎臓から排出されてしまうのです。その上、排出するときに余剰カルシウムだけ排出されれば良いですが、マグネシウムや亜鉛、鉄などの他のミネラル、さらにビタミン類も一緒に尿から排出されてしまうため始末が悪いのです。

実際、アメリカ、デンマーク、フィンランド、スウェーデンといった酪農がさかんな乳製品を大量に摂取している国に骨粗しょう症や股関節骨折が多く、牛乳がカルシウムの吸収に役立っていないことを証明しています。最近になって(2001年)、ハーバード大学でも7万8000人を対象に12年間調査した結果、牛乳を飲めば飲むほど骨粗しょう症になると結論づけています。

→（さらに…）

#5901. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2003; 77: 504-11.

OBJECTIVE:

We assessed relations between postmenopausal hip fracture risk and calcium, vitamin D, and milk consumption.

DESIGN:

In an 18-y prospective analysis in 72 337 postmenopausal women, dietary intake and nutritional supplement use were assessed at baseline in 1980 and updated several times during follow-up. We identified 603 incident hip fractures resulting from low or moderate trauma. Relative risks (RRs) from proportional hazards models were controlled for other dietary and nondietary factors.

RESULTS:

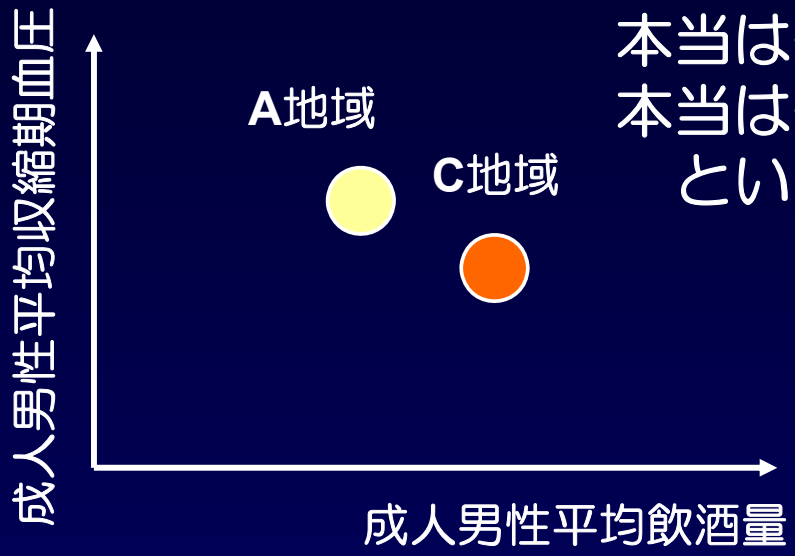
Women consuming > or = 12.5 microg vitamin D/d from food plus supplements had a 37% lower risk of hip fracture (RR = 0.63; 95% CI: 0.42, 0.94) than did women consuming < 3.5 microg/d. Total calcium intake was not associated with hip fracture risk (RR = 0.96; 95% CI: 0.68, 1.34 for > or = 1200 compared with < 600 mg/d). Milk consumption was also not associated with a lower risk of hip fracture (P for trend = 0.21).

CONCLUSIONS:

An adequate vitamin D intake is associated with a lower risk of osteoporotic hip fractures in postmenopausal women. Neither milk nor a high-calcium diet appears to reduce risk. Because women commonly consume less than the recommended intake of vitamin D, supplement use or dark fish consumption may be prudent.

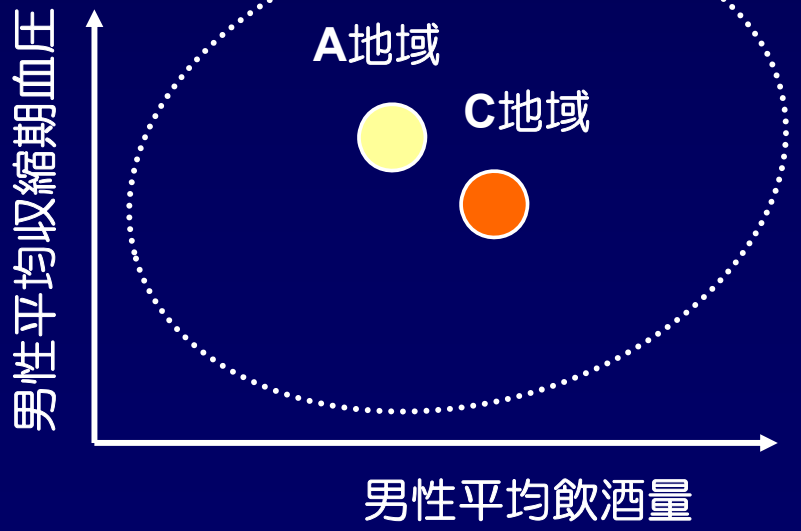
Ecological fallacy

「集団の中のすべての人が集団を代表しているわけではない」ために生じる問題



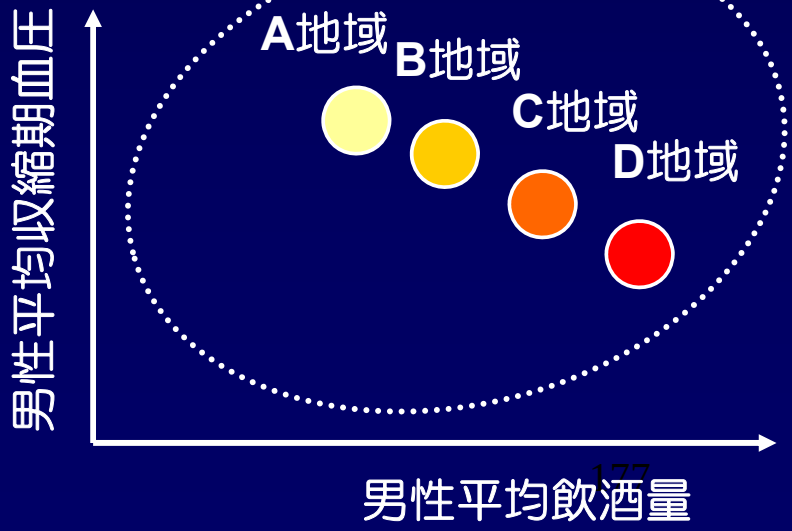
本当は差がないのに、差があるように見える、
本当は差があるのに、差がないように見える、
ということはありうるか？

「真の分布」は同じでも、異なる人が抽出されれば、ありうる。



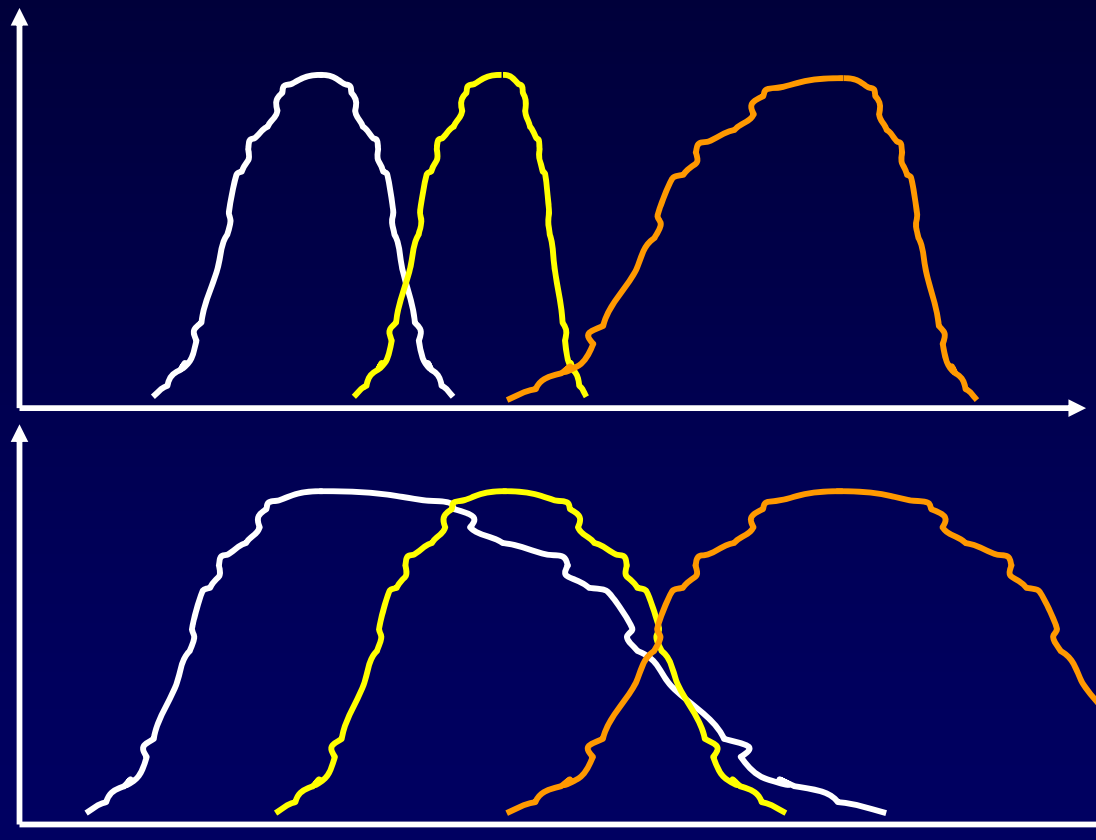
逆もありうる。

観察点が増えると、確率的に起こりにくくなる



Ecological fallacy

「集団の中のすべての人が集団を代表しているわけではない」ために生じる問題



生態学的研究

可能

困難

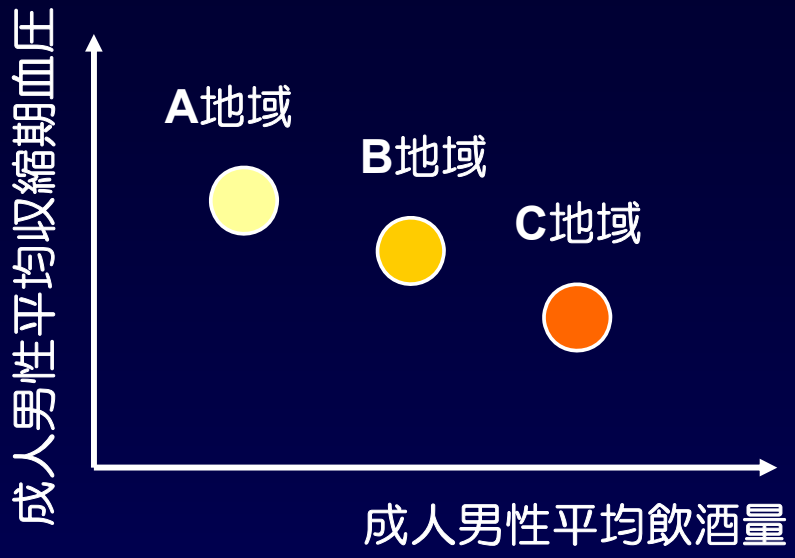
時代はこちらに動いているのではないだろうか？

集団間差は小さく、

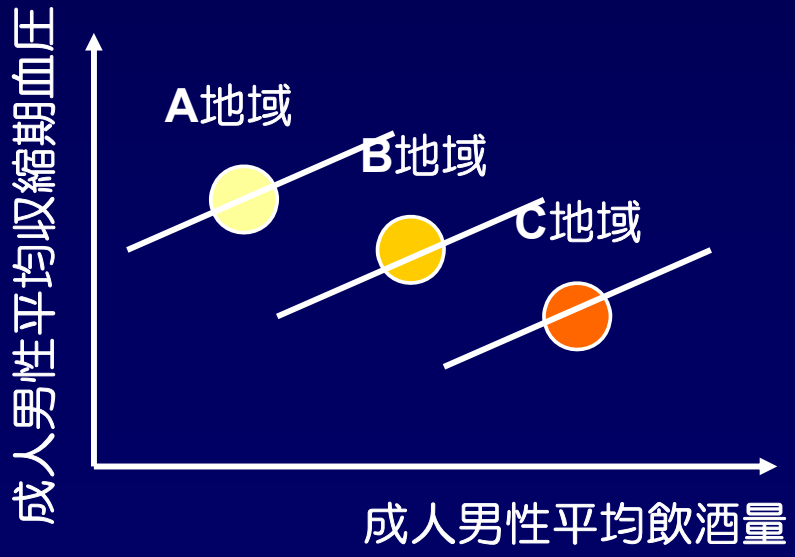
集団内個人差は大きくなっている

Ecological fallacy

「交絡因子の存在」の問題



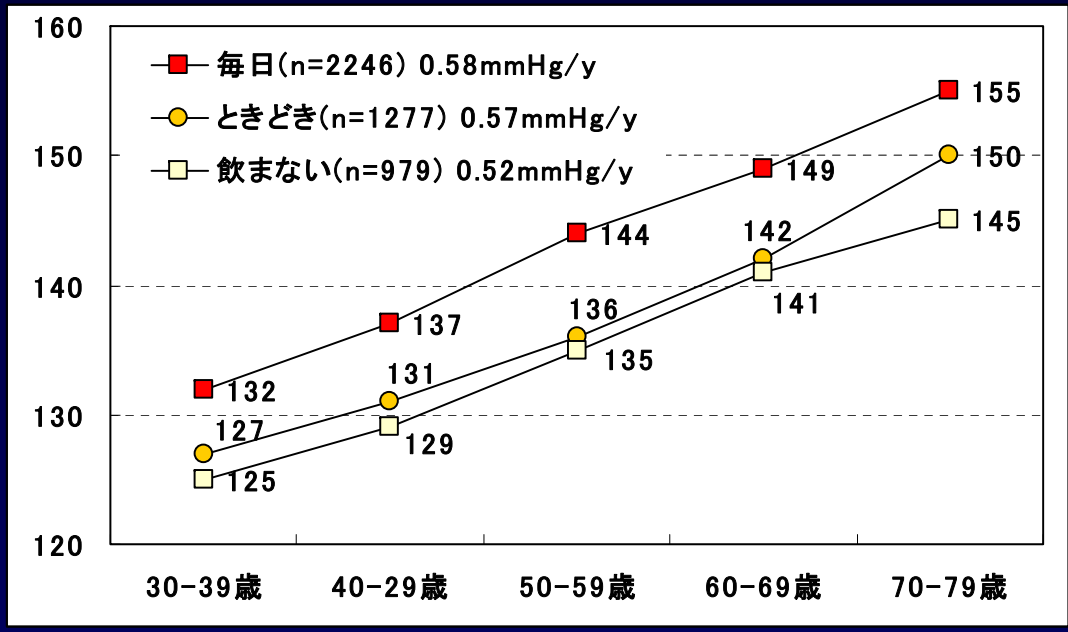
ということはありうるか？



ありうる

加齢と血圧（収縮期：集団平均値, mmHg）

（循環器疾患基礎調査、1980年）



#462. Ueshima H, et al. J Clin Epidemiol 1992; 45: 667-73.

平均年齢がA>B>Cで、

加齢とともに血圧が上昇し、
加齢とともに飲酒量が減少する場合

Simpson's paradox

複数の群がまとめられると、それぞれの群とは逆の結果になること

	治療A			治療B		
	治癒	症例	治癒率	治癒	症例	治癒率
小結石	81	87	93%	234	270	87%
大結石	192	263	73%	55	80	69%
合計	273	350	78%	289	350	83%

Wikipedia, accessed 2008/05/15

治癒率は、小結石でも大結石でも、治療**A**のほうがよい。

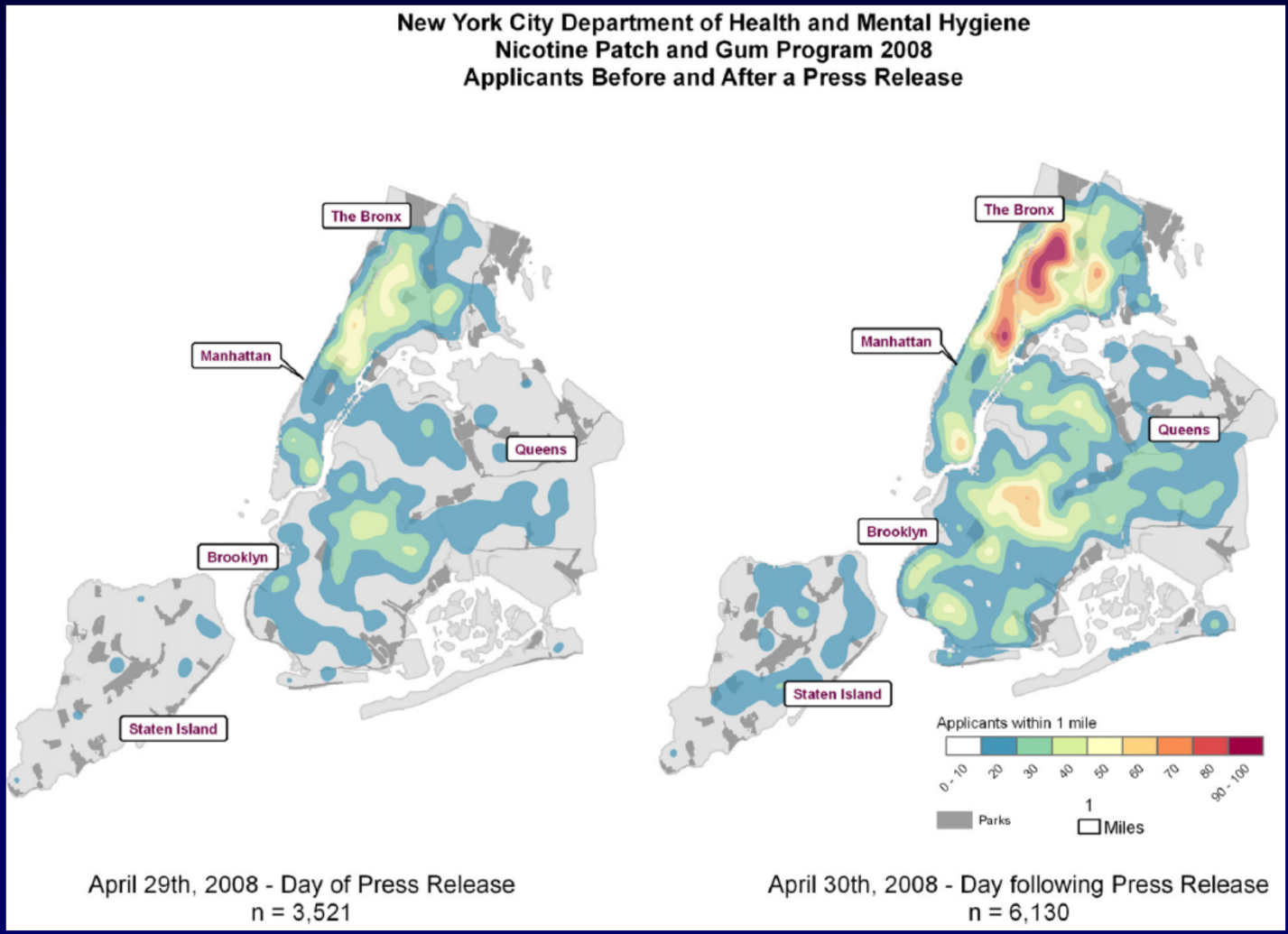
ところが、合計では、治療**B**のほうがよい。

小結石と大結石で治療の割り当て症例数が大きくちがっていることに注意

生態学的研究 （ecological study）の今後の流れ

比較的発生率の小さい疾患の環境要因を推定するために汎用されてきた。しかし、大人数の個人データの収集と管理、解析が可能になるにつれて、その役割は小さくなった。

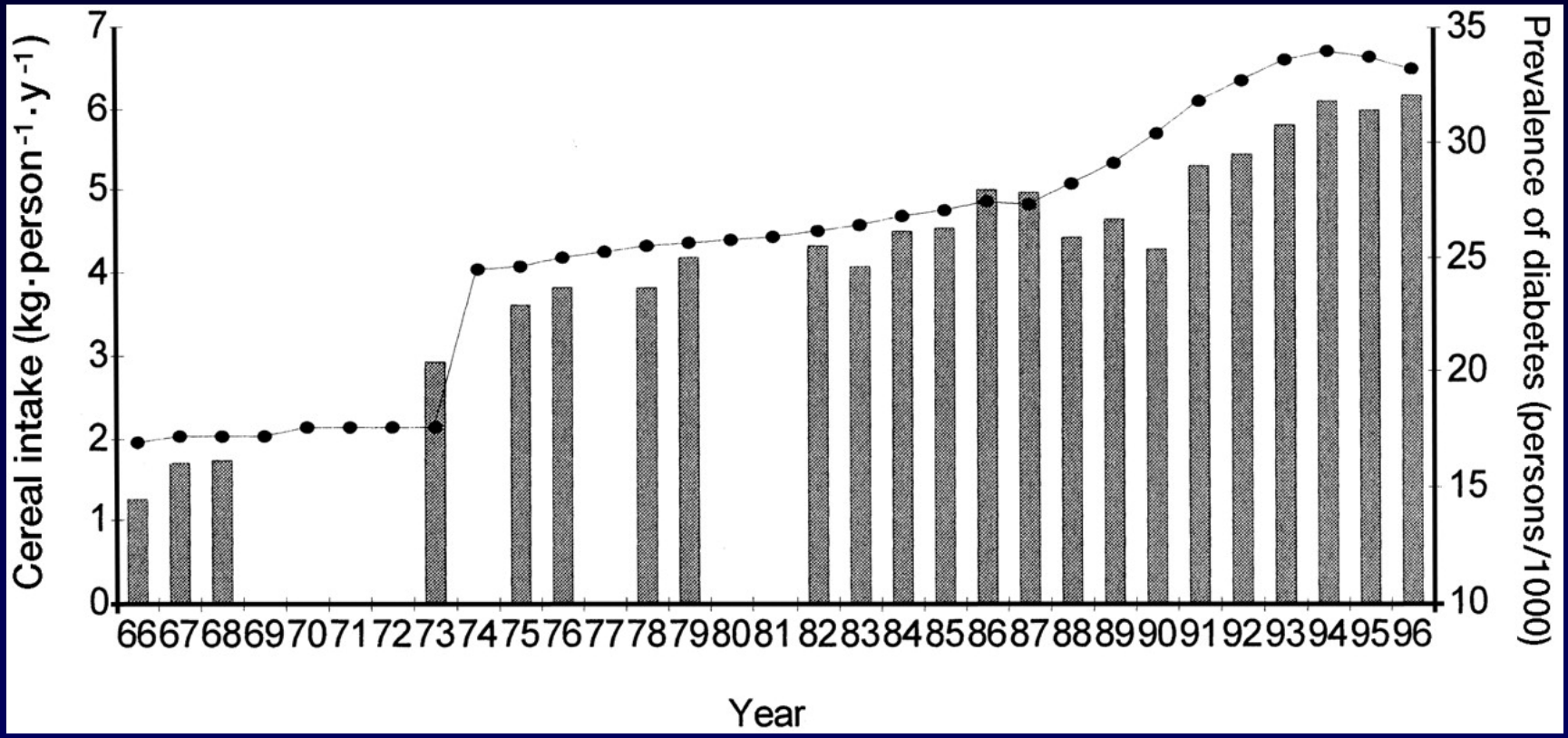
しかし、要する時間と経費を考えると、仮説の提案のためには今でも有効な方法である。同時に、「社会実験」の効果検証のためには有効な方法である。特に、近年、**GIS（geographical information system）**の利用が簡便になり、この領域は増えつつあるように思われる。



#13355. Czarnecki, et al. Prev Med 2010; 50: 288-96.

時系列研究（time series analysis）

糖尿病有病率の推移と精製穀類消費量の推移の関連：アメリカ合衆国

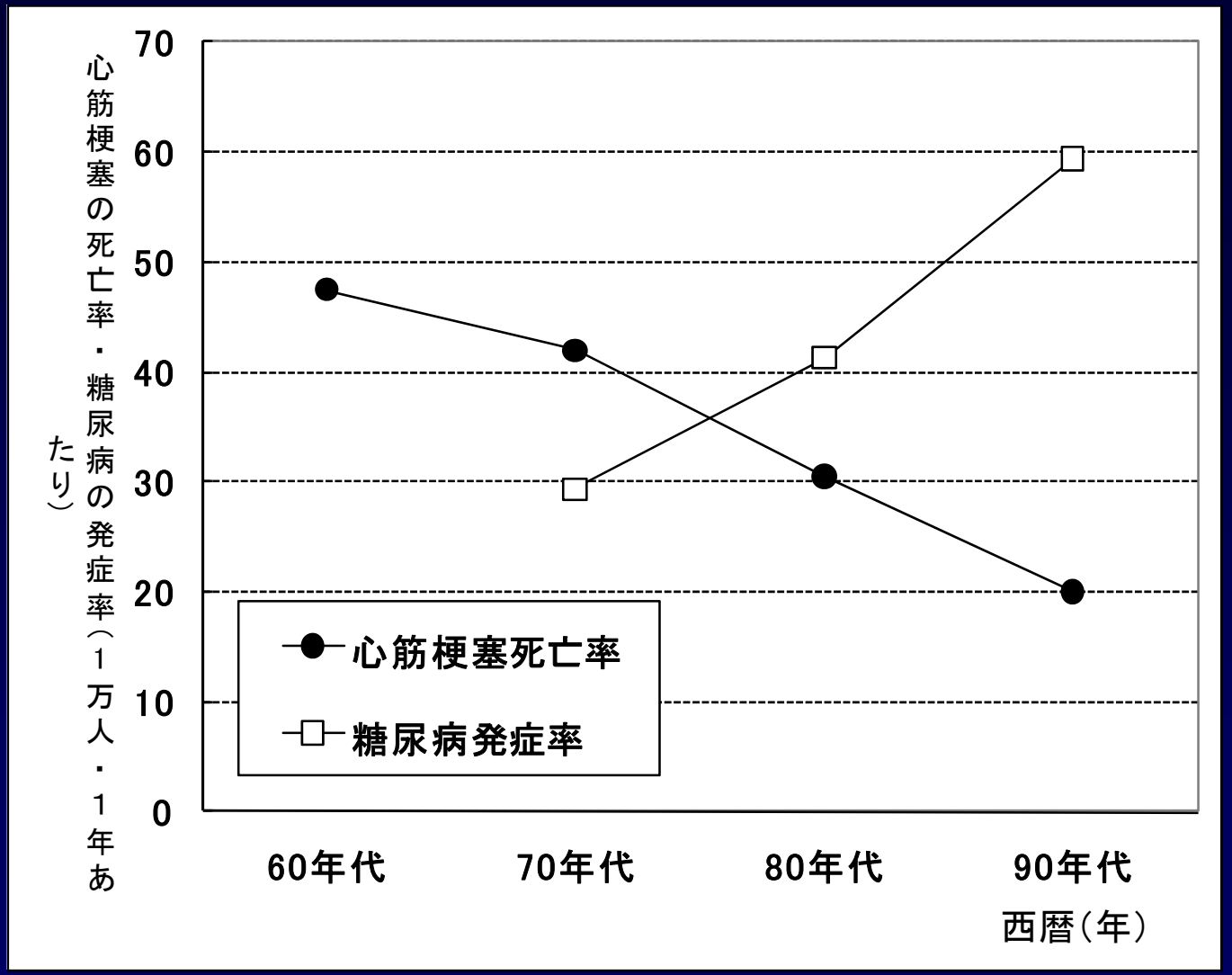


1966-1997年のアメリカ合衆国における**2**型糖尿病罹患率の増加（棒グラフ）とシリアル類中の精製済み穀類消費量の増加

#7893. Gross LS, et al. Am J Clin Nutr 2004; 79: 774-9.

この時期、脂質摂取量は減少している。糖尿病と脂質、炭水化物、食物繊維摂取量に因果関係はあるのか？

Framingham Heart Study（アメリカ北東部ボストン郊外）
心筋梗塞死亡率と糖尿病発症率の推移

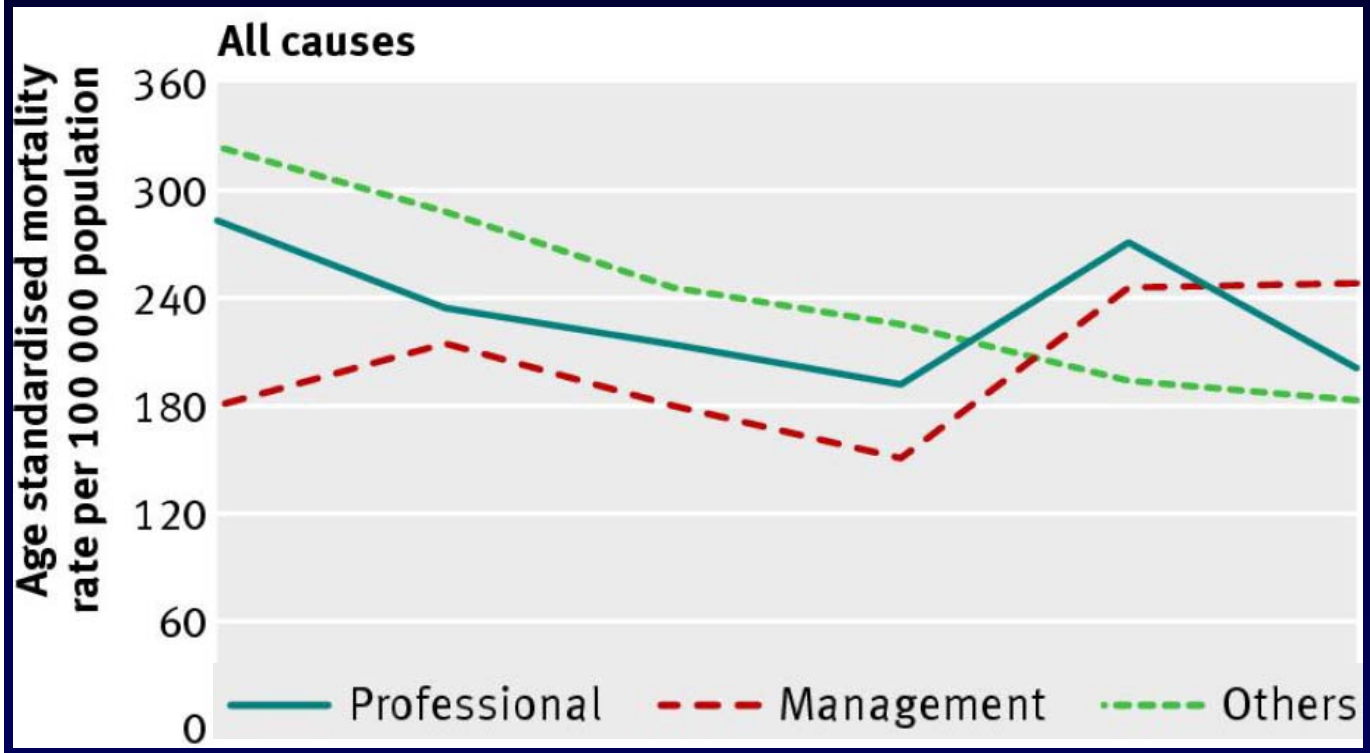


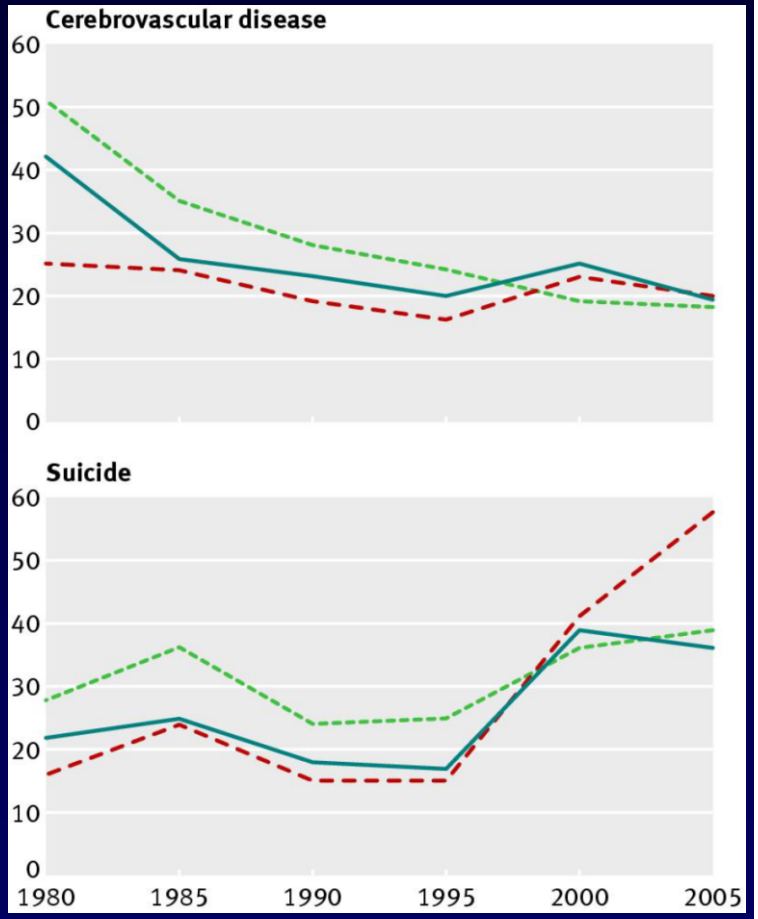
この図から何を考えるか？

#10065. Fox CS, et al. Circulation 2004; 110: 522-7.
#10066. Fox CS, et al. Circulation 2006; 113: 2914-8.

時系列研究（time series analysis）

職業別にみた死亡率の推移：日本（1980～2005年）





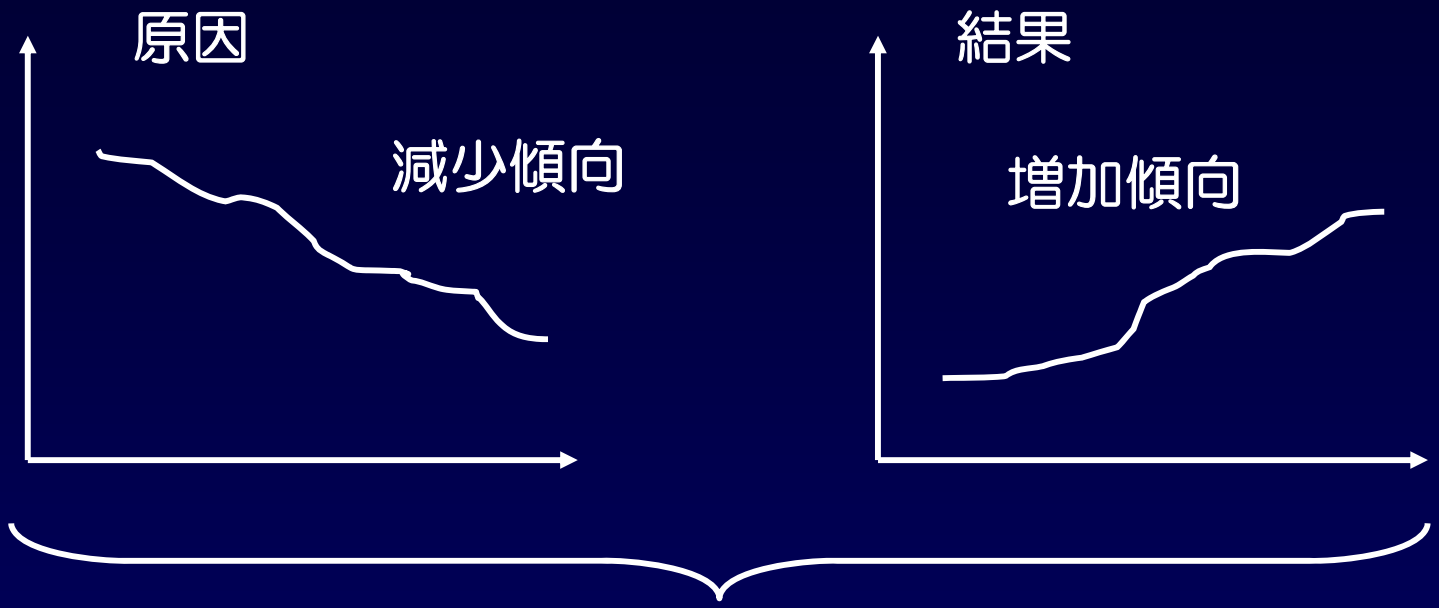
Temporal trends and comparison of age standardized mortality rates (per 100 000) from all caused and five leading causes of death, 1980-2005, among men aged 30-59 in Japan

#14746. Wada K, et al. BMJ 2012; 344: e1191.

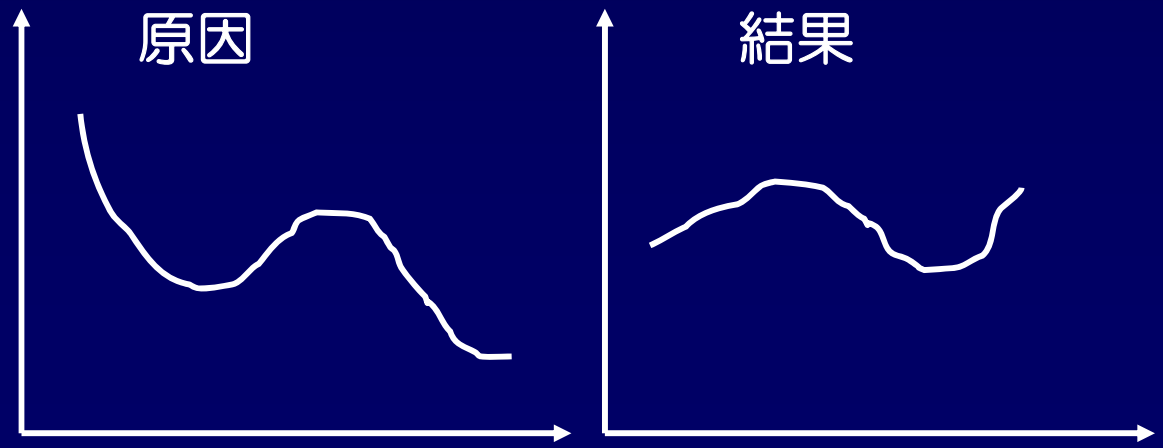
３種類の主な職業群で死亡率の推移を比較したところがすばらしい。管理職だけの結果を示しても意味は乏しい。

時系列研究の弱点

原因の推移と結果の推移が偶然に同じ方向をもつことがある



理由はともかく…相関する

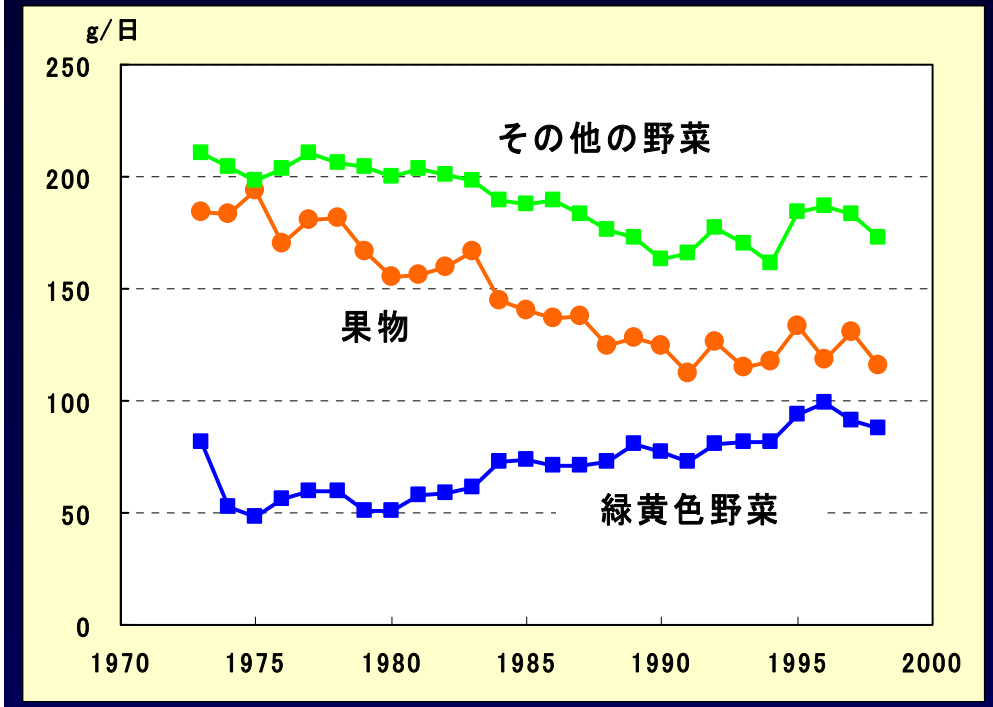


こういうことが観察されれば、関連が真実である可能性は高いが、こういう推移は実際には起こりにくい。

曝露と結果の時間のずれにも注意。

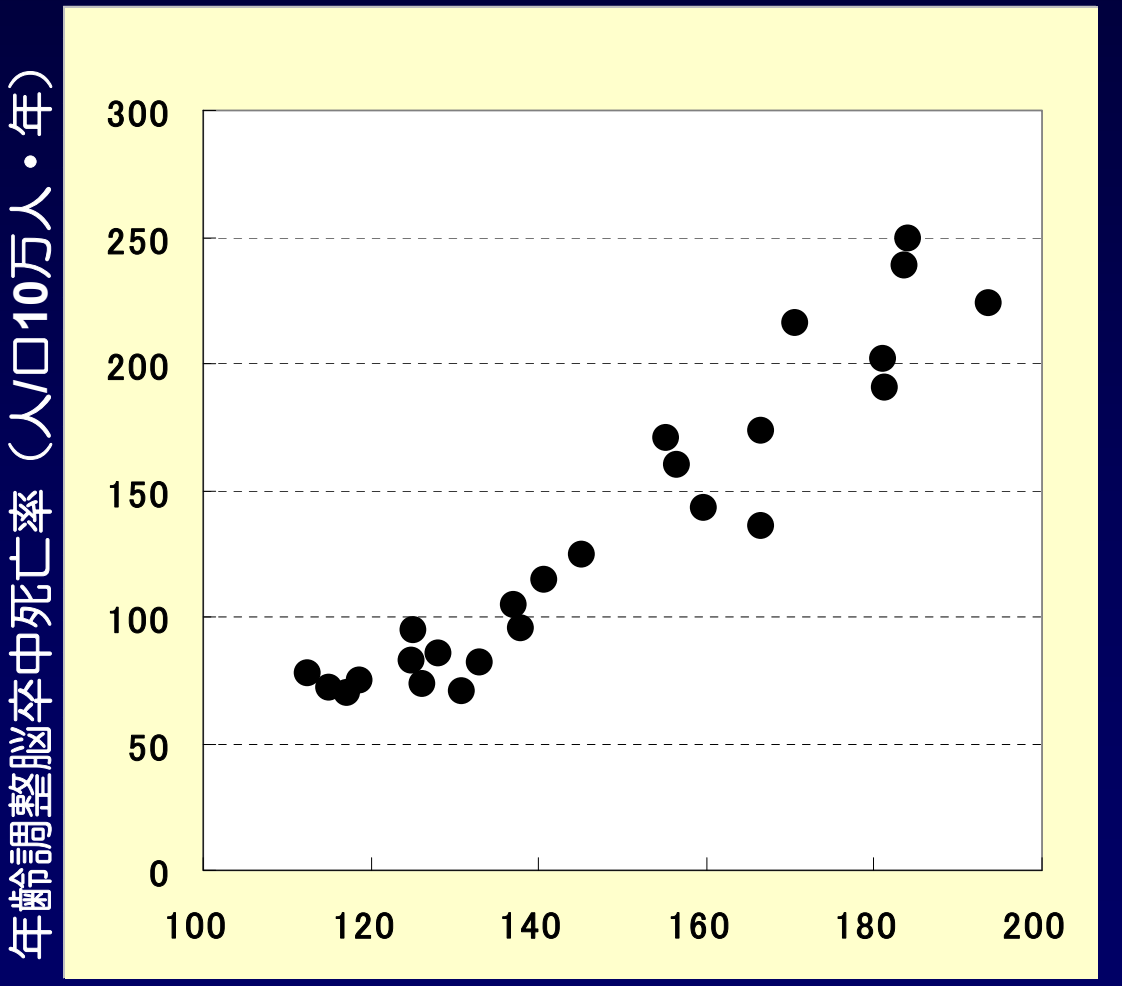
時系列研究の危うさ

積率相関係数 = 0.95



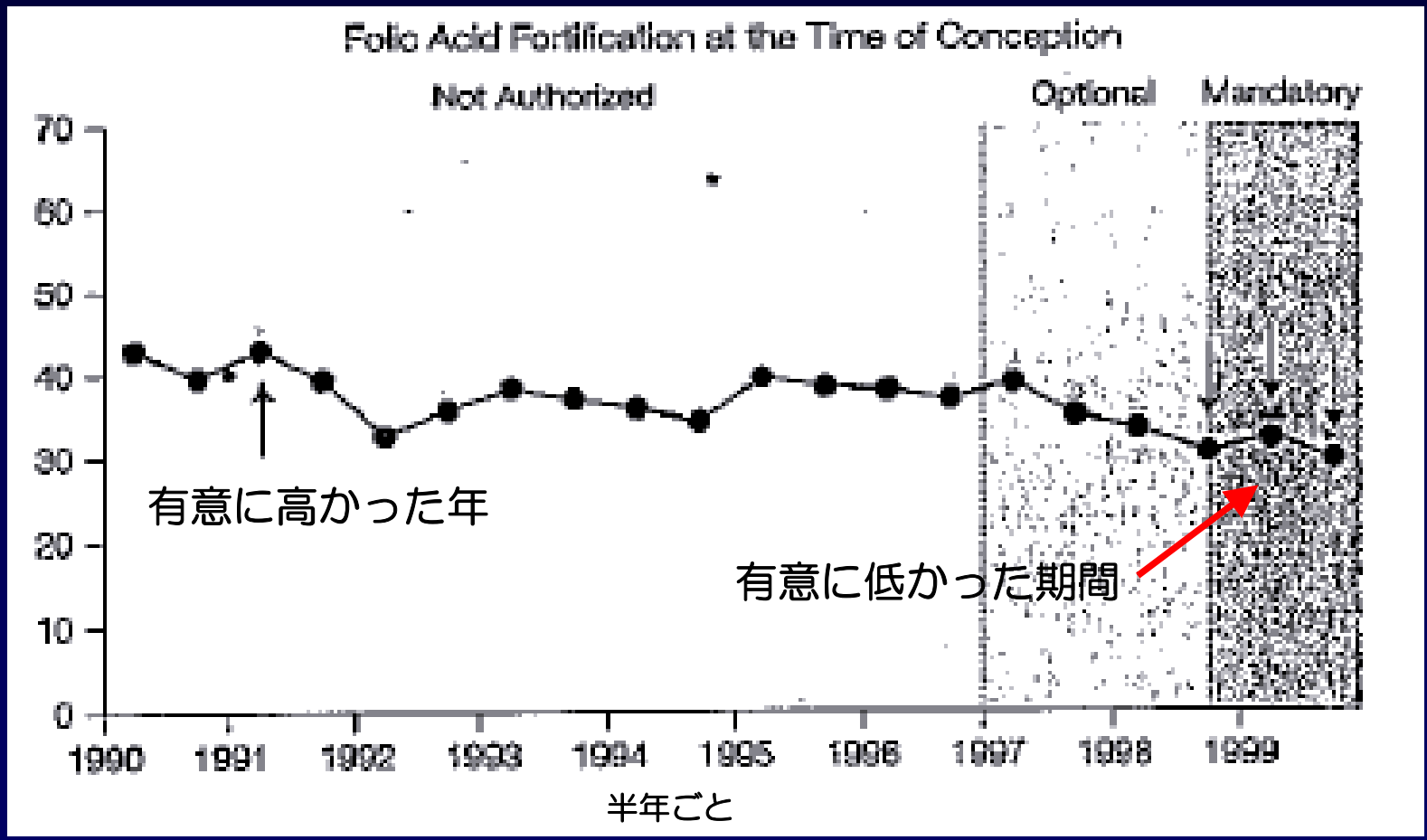
日本人の摂取量の推移（国民栄養調査）

果物摂取量の推移と脳卒中死亡率の推移の相関（日本：**1973-1997**年）



仮説を作るだけでなく…、
大規模な社会への介入や社会の変化が起こったとき、それが目的とする健康問題にどのくらい影響を及ぼしたかを検証するためにも用いられる

穀類への葉酸添加によって、
アメリカにおける神経管欠損症児の出生率は低下したか（**1990～99**年）？



#4746. Honein MA, et al. JAMA 2001; 285: 2981-6.

これだけで結論を下してはならないが…、重要な傍証となりうる。
（注意）効果を検証するために計画された介入試験だけでは…、結論は下せない。

生態学的研究 (ecological study)

本日の結論

既存のデータを用いて、壮大な地球規模の研究や、時代を超えた研究が、比較的に短期間・安価にできる点が魅力的かつ有用。

行政が公開しているデータの多くがあまり活用されていないのは残念。粗データ（生データ）は公開されにくいが、公開されている集計済みデータは生態学的研究に利用できるものが多い。もっと活用したいところ。

行政で調査を行っている部署に、生態学的研究に詳しい人が少ないという実態もある、かもしれない。そのため、生態学的研究に（すら）使えないデータの場合もある。

（重要！）仮説の検証のためではなく、仮説の提案のために有用

For hypothesis-generating, not for hypothesis-testing

使うときの注意：

他のタイプの疫学研究の結果や基礎研究の結果に反しないものであること。
そうでない場合は、あくまでも仮説であることを強調すること。
一般の人にも理解しやすい図を描きやすいため、利用したいが、使い方はかなり難しい。

本日の宿題：

生態学的研究（**ecological study**）、推移（**trend**）を扱った論文。興味のある分野で。

横断研究 (cross-sectional study)

個人を単位として、原因と結果の関連を検討する疫学研究
原因（と考えている要因）と結果（と考えている要因）を同時に測定する

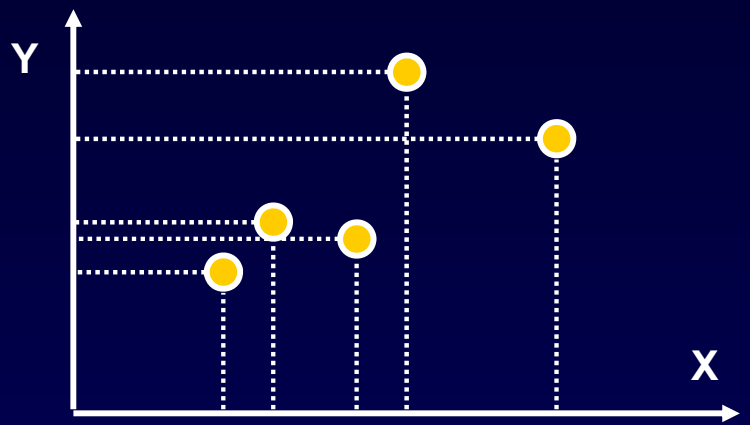
Epidemiologic studies examining an association between cause and effect with “individual” as unit. The factors are measured at one time both for the causes and the effects.

- 観察研究 (observational study)
  - 記述疫学研究 (descriptive epidemiologic study)
  - 分析疫学研究 (analytical epidemiologic study)
    - 生態学的研究（ecological study）
    - 横断研究（cross-sectional study）
    - 症例対照研究（case-control study）
    - コホート研究（cohort study）
- 介入研究 (intervention study)

Unit: Group / Individual

分析疫学研究　＝　X（原因）とY（結果）の関連をみる研究

横断研究、症例対照研究、追跡研究など

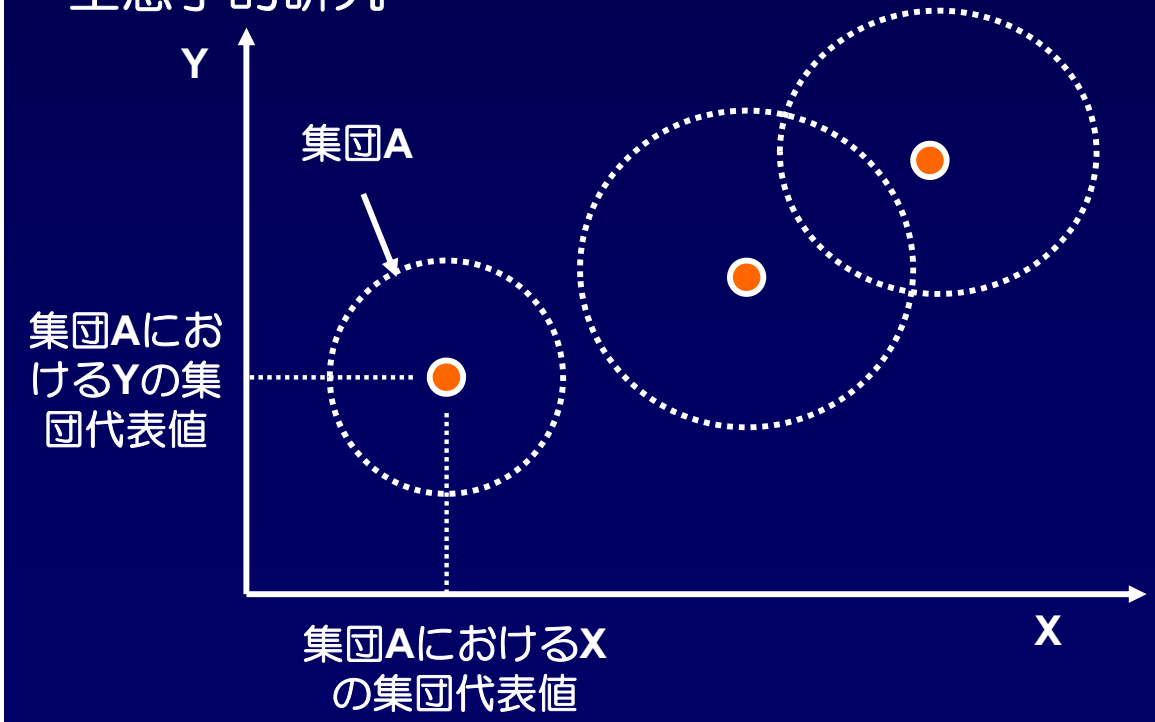


個人に対して必要なすべての変数を測る。これをたくさんの個人に対して行う

片方が欠けている人は解析対象にならない点に注意

XとYを別々に測る場合、個人識別情報（ID）が必要

生態学的研究

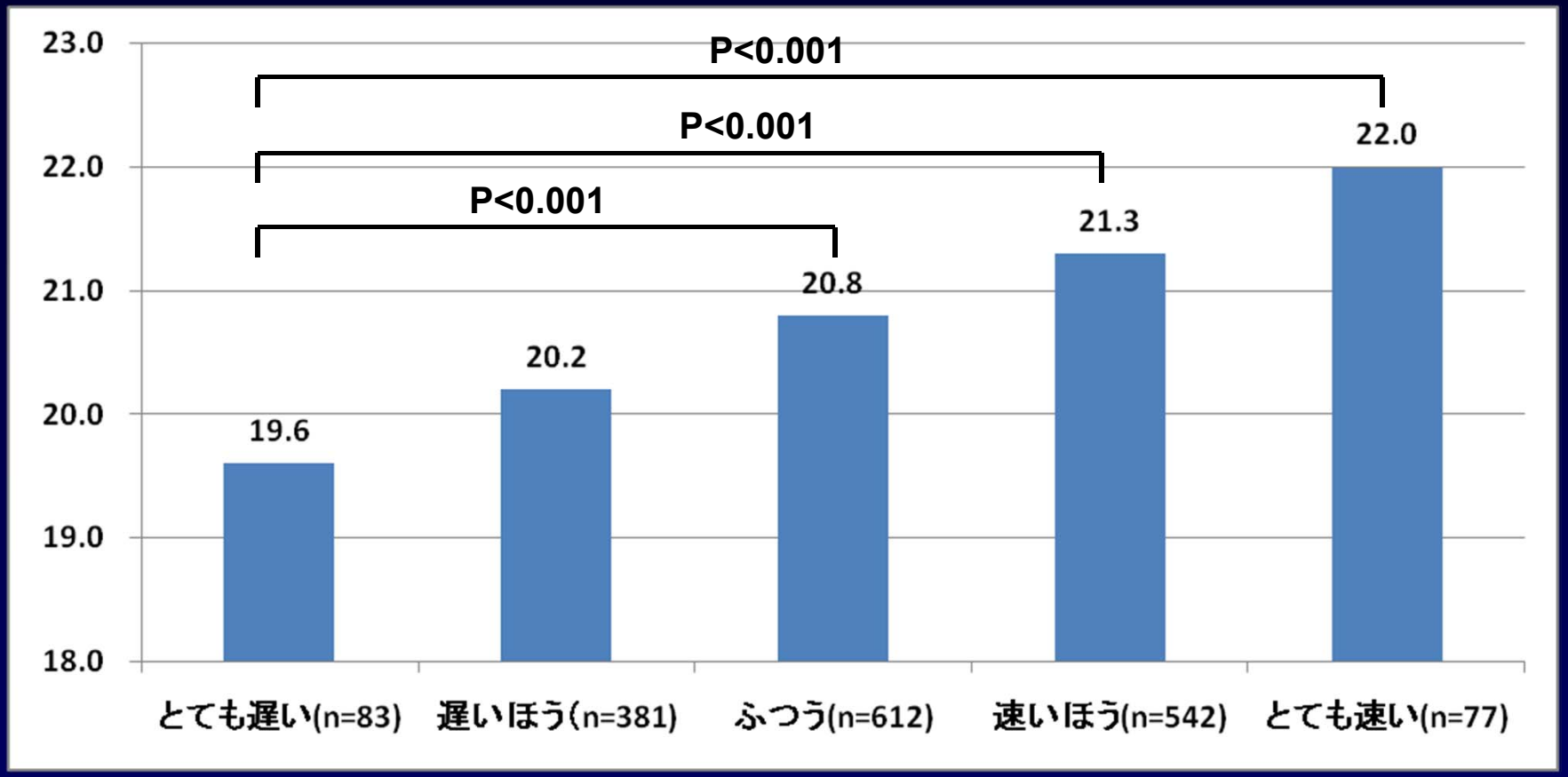


集団を観察単位として、原因と結果の相関を調べる。

（注意）ひとつの集団の中で、「原因の変数を測る個人」と「結果の変数を測る個人」は必ずしも同一人ではないことが多い

「集団Aの一部」で集団AのXやYの代表値を調べる場合がある（本来は、それは集団Aの代表値とは言えないのだが…）

3-9

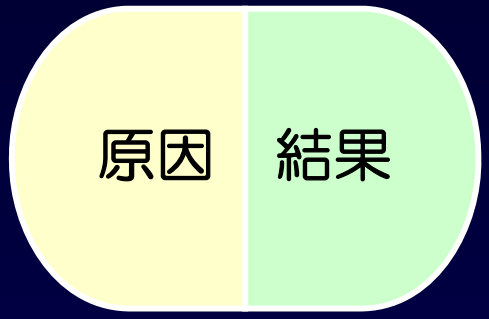


自己申告による「食べる速さ」と肥満度の関連 (kg/m^2) (n=1695)

#5585. Sasaki, et al. Int J Obes 2003; 27: 1405-10.

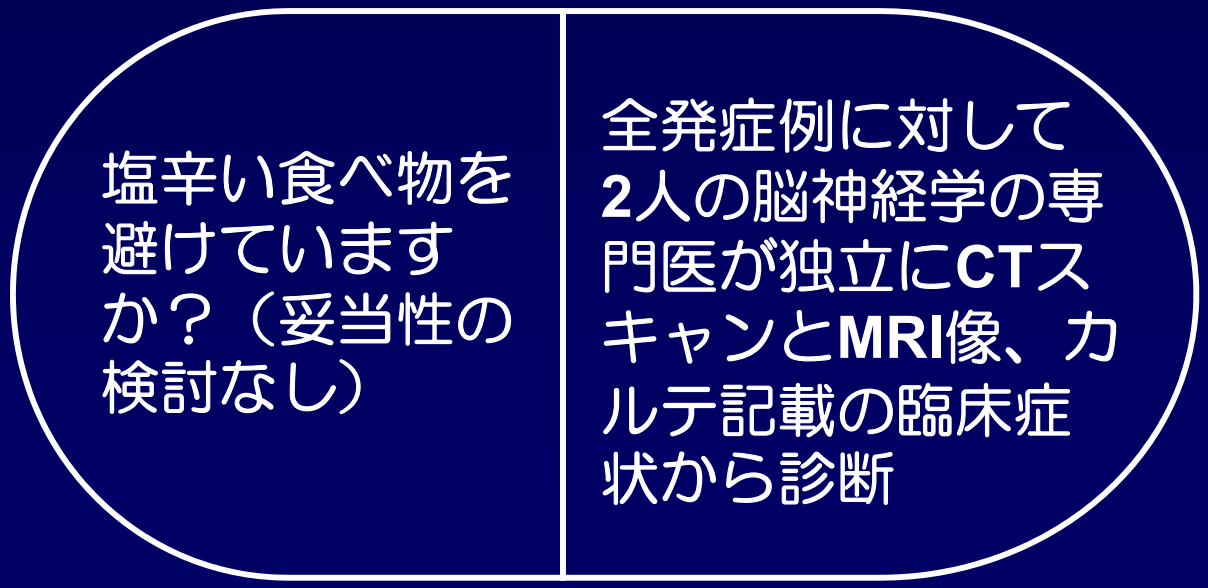
因果の方向はわからない。理論的、経験的に推論する

原因と結果：（できるだけ）同じくらいの質で調べることが大切



データの質・信頼度は、同じまたは類似でありたい

食塩摂取　　脳卒中



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

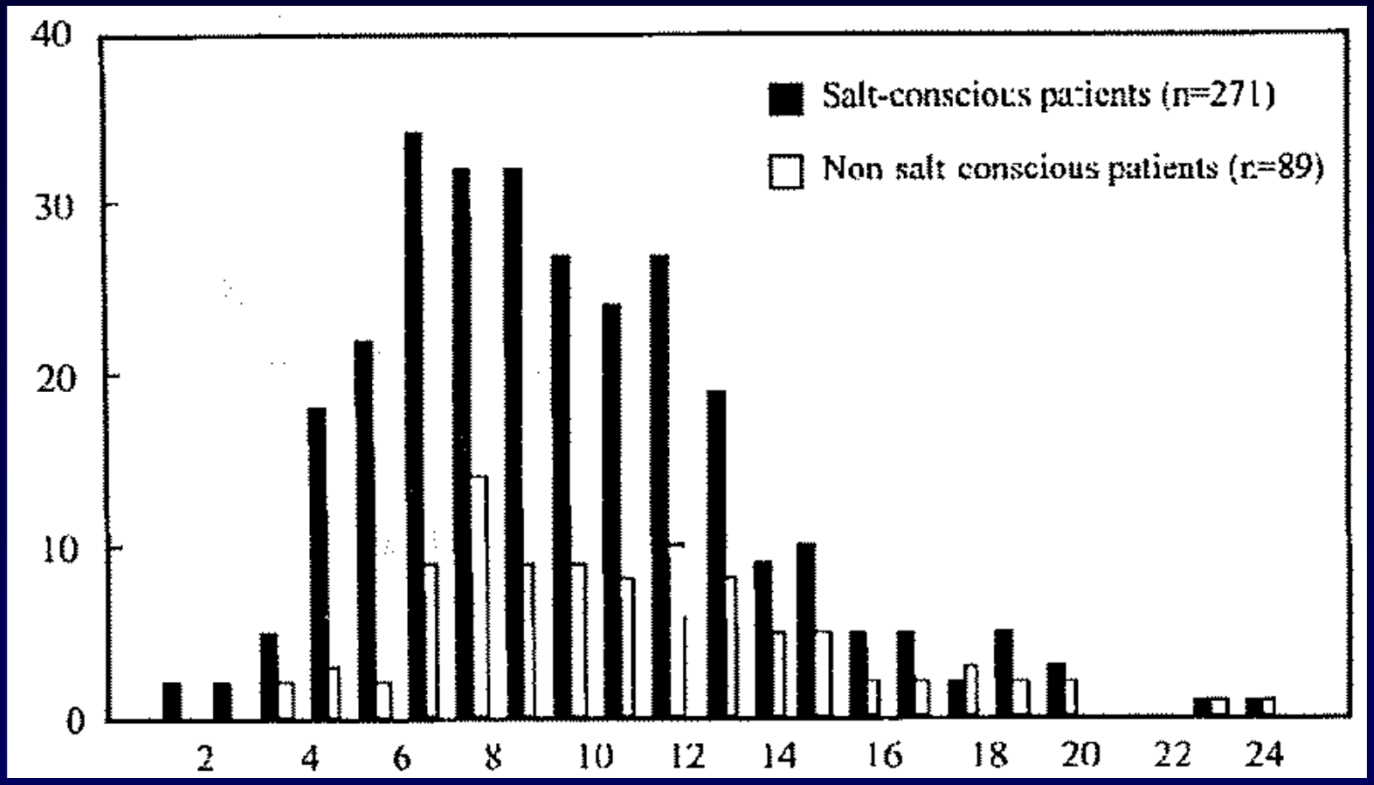
原因(X)のデータの質	結果(Y)のデータの質	関連（相関など）
低い	低い	なし*
低い	高い	なし*
高い	低い	なし*
高い	高い	真の関連

*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

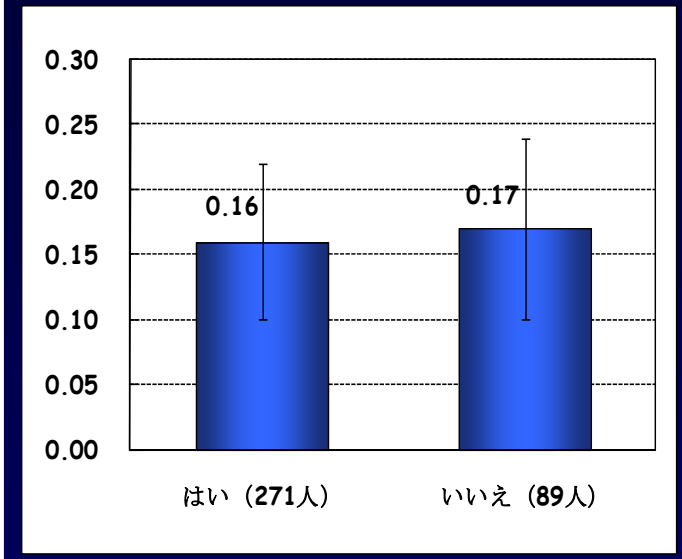
測定誤差（認識のあいまいさ）

「食塩に気をつけていますか？」

高血圧患者



24時間尿中食塩排泄量（g/日）の分布



平均値（±標準偏差）
g/kg体重/日

#11183. Ohta, et al. Hypertens Res 2004; 27: 243-6.

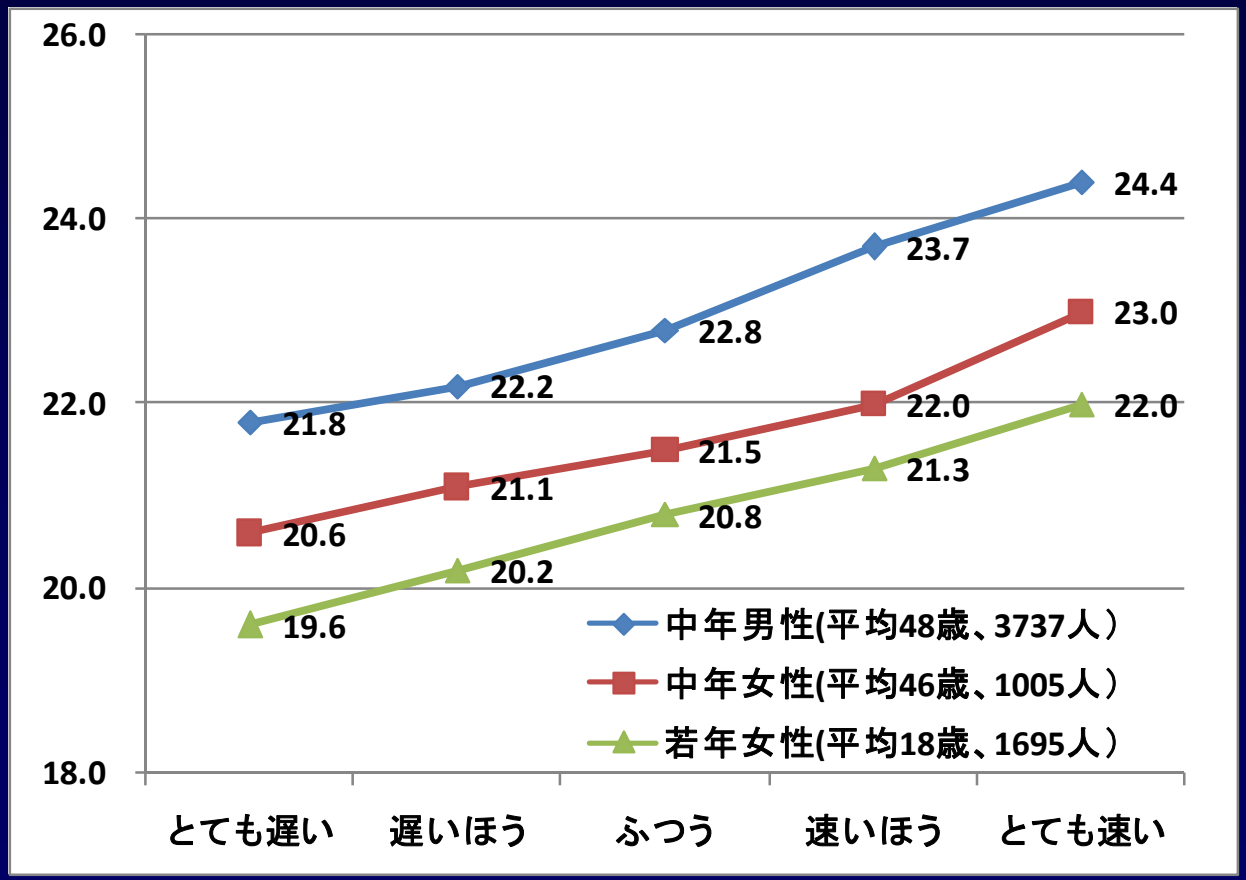
食塩に気をつけているかどうかを尋ねても、食塩摂取量が多いか少ないかはわからない…だろう
あまりに簡単な質問（アンケート）では無理っぽい

同じ方法の研究を異なる集団で行い、結果を比較することが大切

結果が一致したら（類似であったら）、結果の信頼度は高くなる*

*同じ（類似した）測定誤差の存在のために類似した結果が
得られる場合があることにも要注意

自己申告による「食べる速さ」と肥満度（BMI)



#5585. Sasaki, et al. Int J Obes 2003; 27: 1405-10.
#9305. Otsuka, et al. J Epidemiol 2006; 16: 117-24.

「あなたの食べる速さは？」

食べる速さについての質問の妥当性（女子大学生222人の結果）

親友申告	自己申告					
	とても遅い	比較的遅い	ふつう	比較的速い	とても速い	合計
とても遅い	7	5	2	0	0	14
比較的遅い	4	41	28	6	0	79
ふつう	2	82	138	50	7	279
比較的速い	2	11	41	38	12	104
とても速い	1	1	4	11	5	22
合計	16	140	213	105	24	498

完全に一致した者は46%、１カテゴリーずれた者は47%。２つの合計は93%。
残りは7%。

#5585. Sasaki, et al. Int J Obes 2003; 27: 1405-10.

こんなものにも妥当性が要求される・完璧でなくてもよいが…

「明らかにしたいことを明らかにするための最適の研究方法は何か」をよく考えること

肥満予防に「ゆっくり食べる（遅食い）」は有効か？

介入研究	コホート研究	症例対照研究	横断研究
遅食いで肥満していない集団を無作為に2群に割付けて一方に速食いを指示するか、速食いで肥満の集団を無作為に2群に割り付けて一方に遅食いを指示して、体重の変化を群間で比較する	肥満していない集団に対して、摂取速度を調べて、その後の体重の変化を観察する	肥満群と非肥満群に対して、肥満群が肥満していなかった頃の摂取速度を調べる	摂取速度と肥満度を同時に調べる

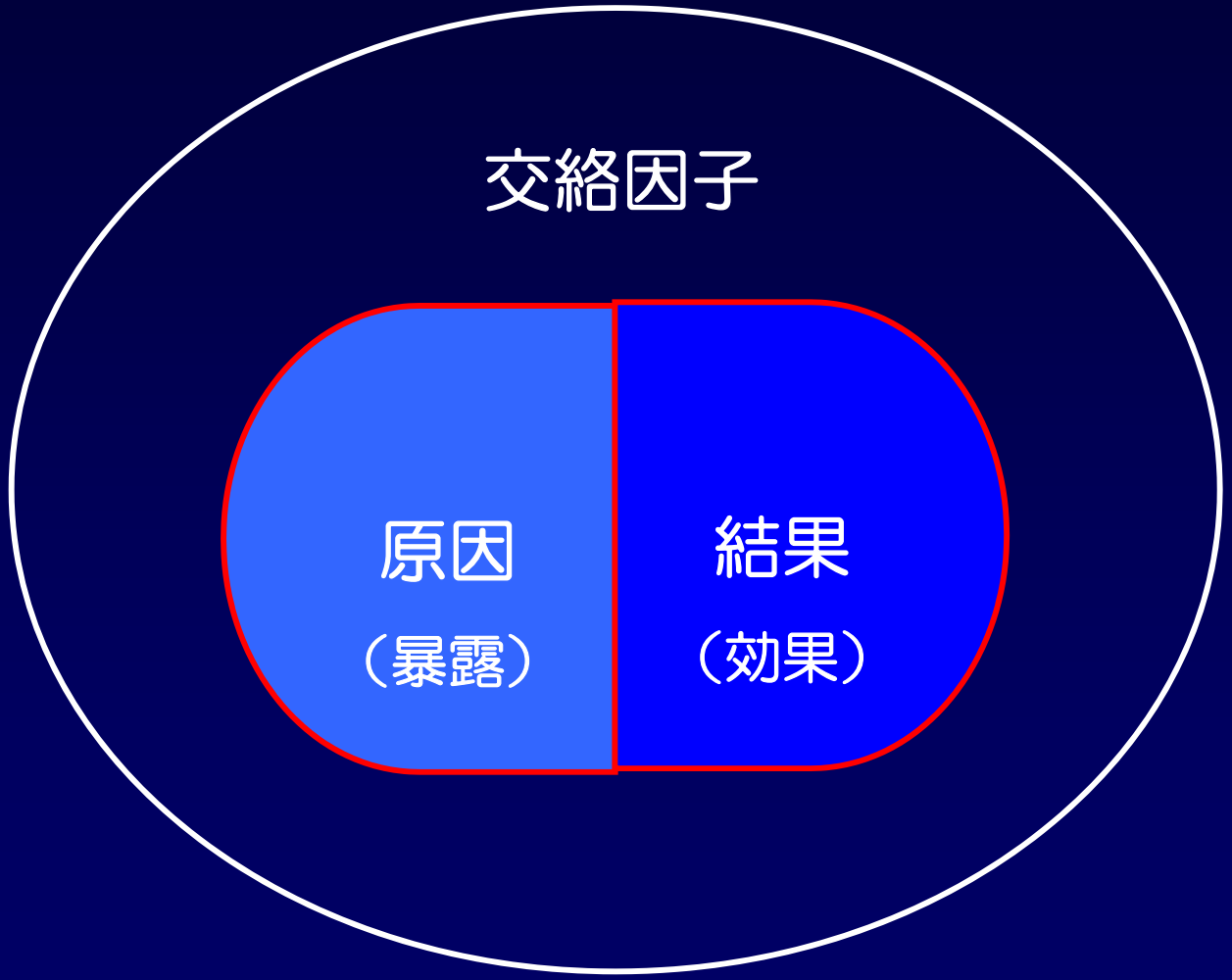
科学性　**vs.**　実行可能性

結果を総合的に判断するのが最良の方法

ただし、できない研究方法を追い求めないことも大切

結果に影響しているのは、1つの原因ではないことが多い

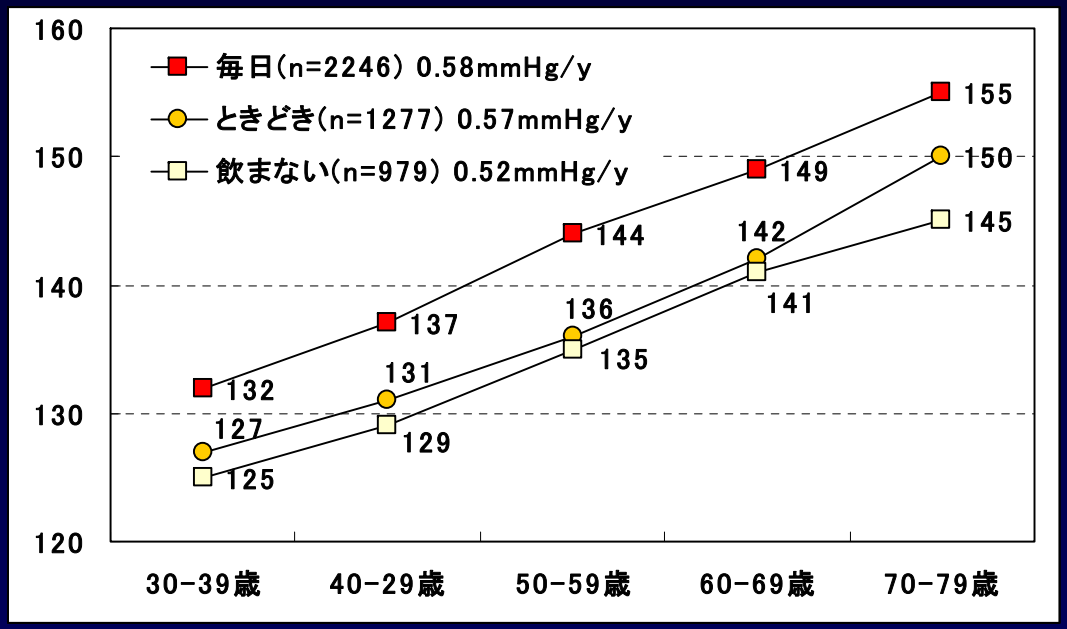
いま、注目していない原因　＝　交絡因子



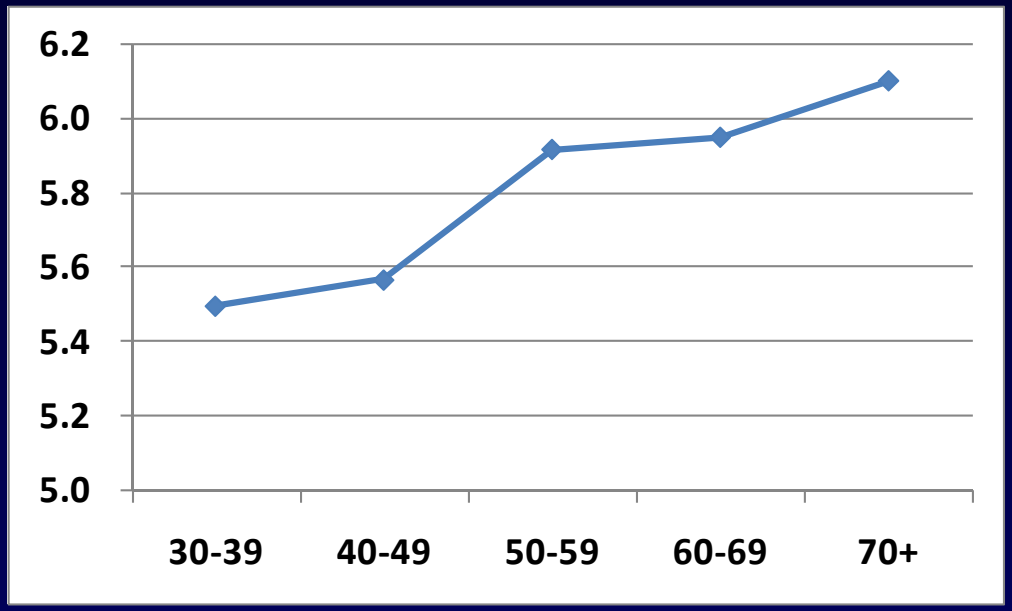
交絡因子　Confounding factors

加齢と血圧（収縮期：集団平均値, mmHg）

（循環器疾患基礎調査、1980年）

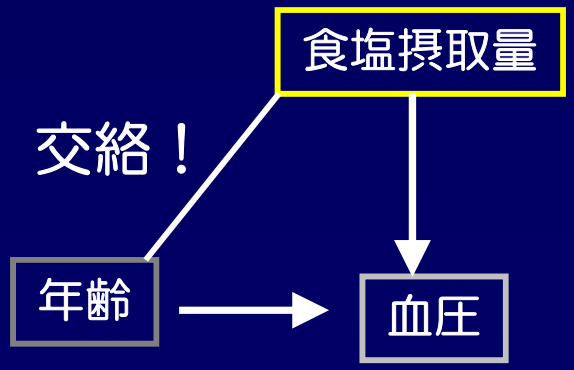


Ueshima, et al. J Clin Epidemiol 1992; 45: 667-73.



年齢階級別食塩摂取量平均（g/1000kcal）

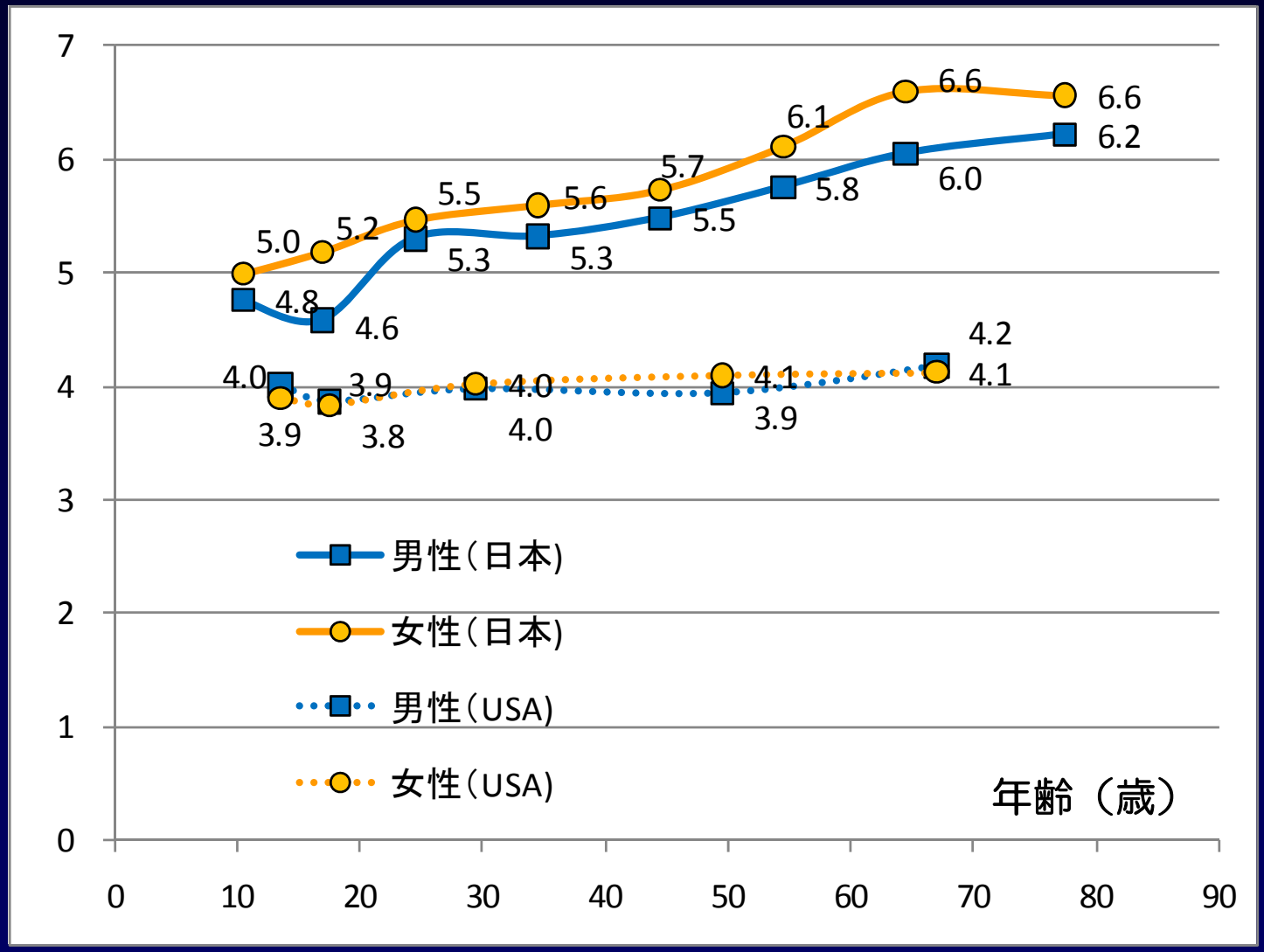
国民健康・栄養調査（2005年）男性



年齢を考慮せず、食塩摂取量と血圧の相関を調べたらどうなるか？

食塩摂取量と血圧とのあいだに正の相関があるように見える…かもしれない。そこには年齢が介在している。

食塩摂取量の日米比較：　1000kcal摂取あたりグラム数（平均値）

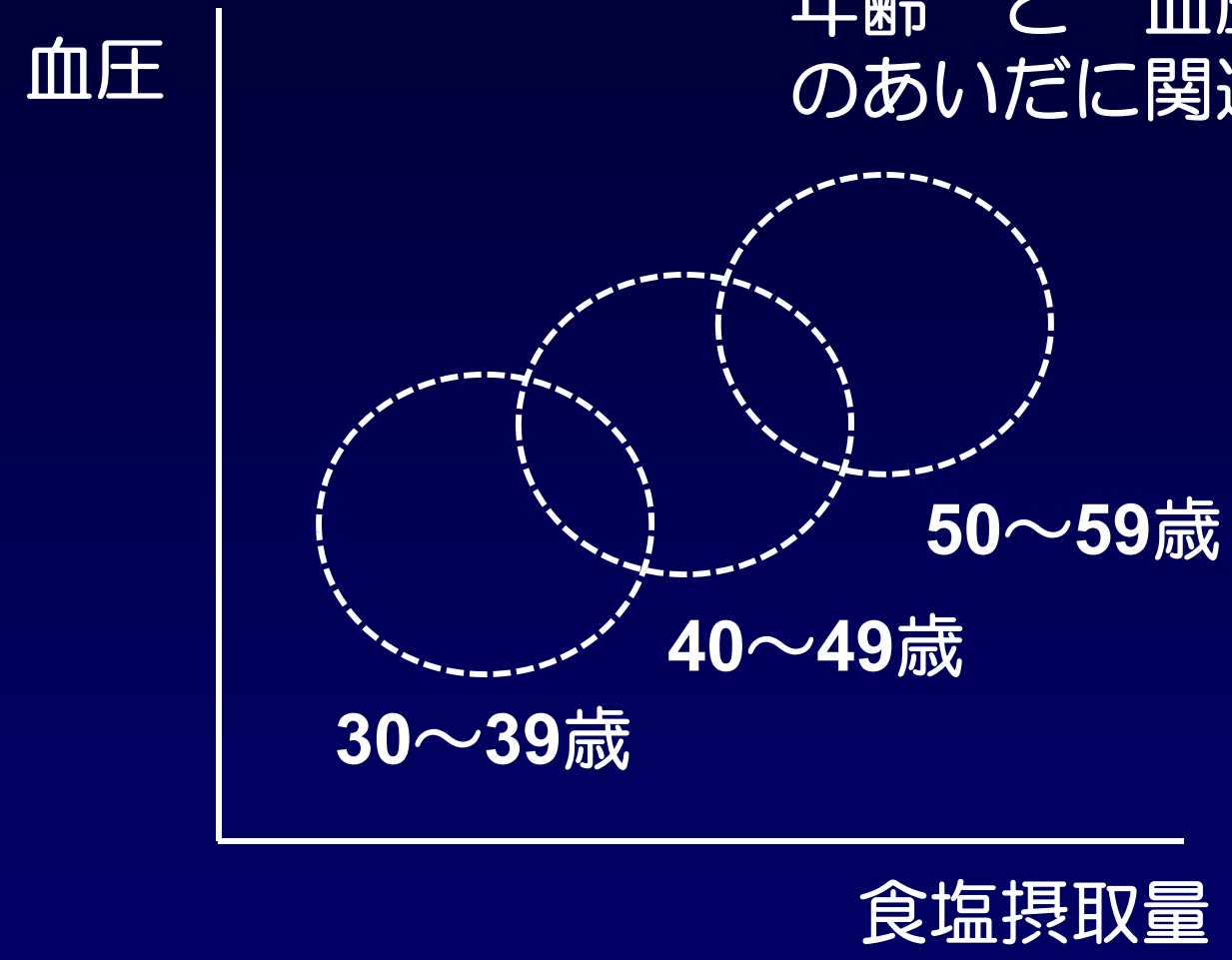


日本：国民健康・栄養調査 2006 （n=8864, 1日間記録法による）
USA: NHANES 2003-2006（n=16822, 24時間思い出し法による）

#14054. Institute of Medicine (US) Committee on Strategies to Reduce Sodium Intake. Strategies to Reduce Sodium Intake in the United States. 2010: 1-493.

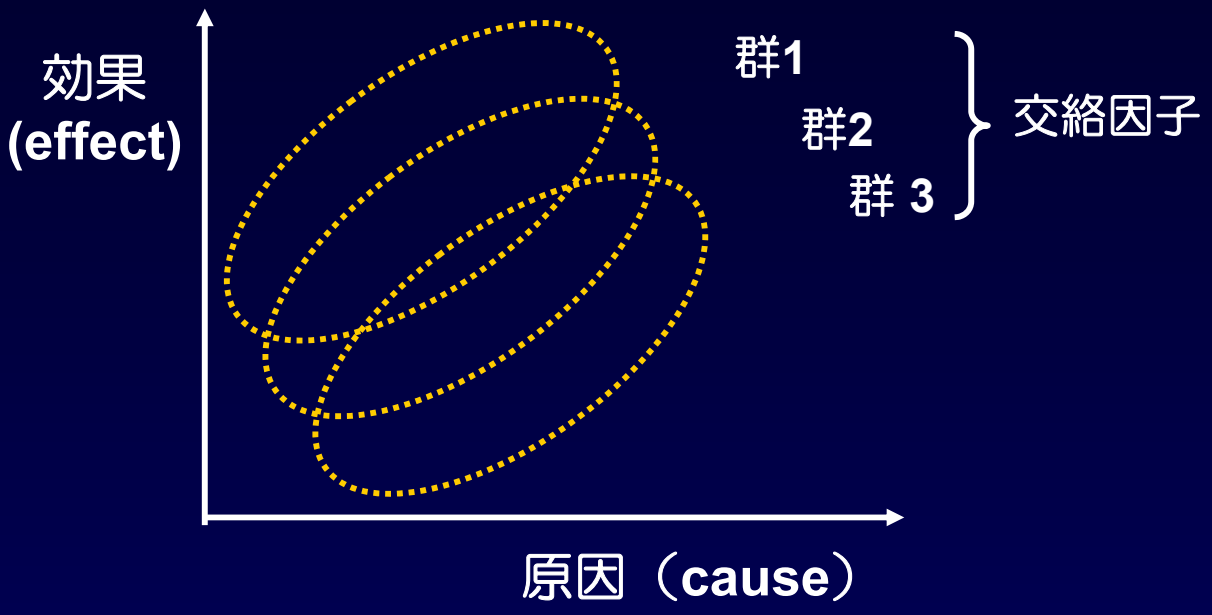
交絡因子　Confounding factors

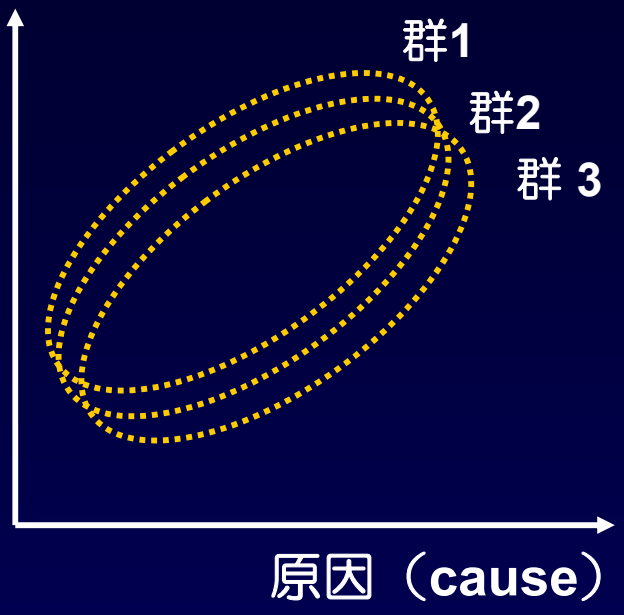
年齢　と　食塩摂取量
年齢　と　血圧
のあいだに関連があると…



本当は関連がなくても、関連があるようにみえてしまう

関連を検討するためには、「交絡因子」に要注意





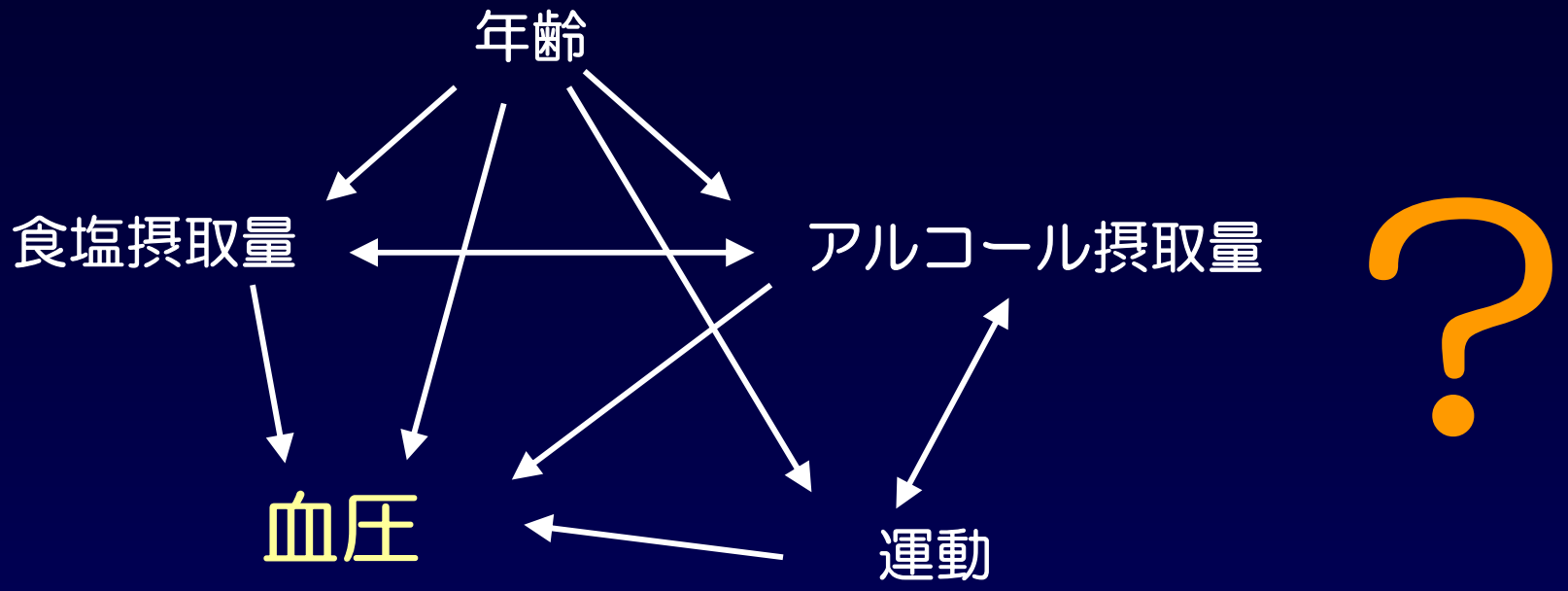
研究計画時に、先行研究を読んで、可能性のある交絡因子をチェックしておくこと（さまざまなタイプの分析疫学研究が参考になる）

注目している変数による効果よりも大きな効果を与えそうな変数に特に注意すること。効果が相対的に小さいとわかっている変数は無視する。

交絡因子は自分が注目していない（興味も知識もない）変数のことが多いため、軽く考えがち。自分に厳しく、かつ、広く知識を得ておくこと。

「考察」では、「〇〇を測定できず、これが交絡因子であった可能性を否定できない。」と具体的に指摘したいところ、

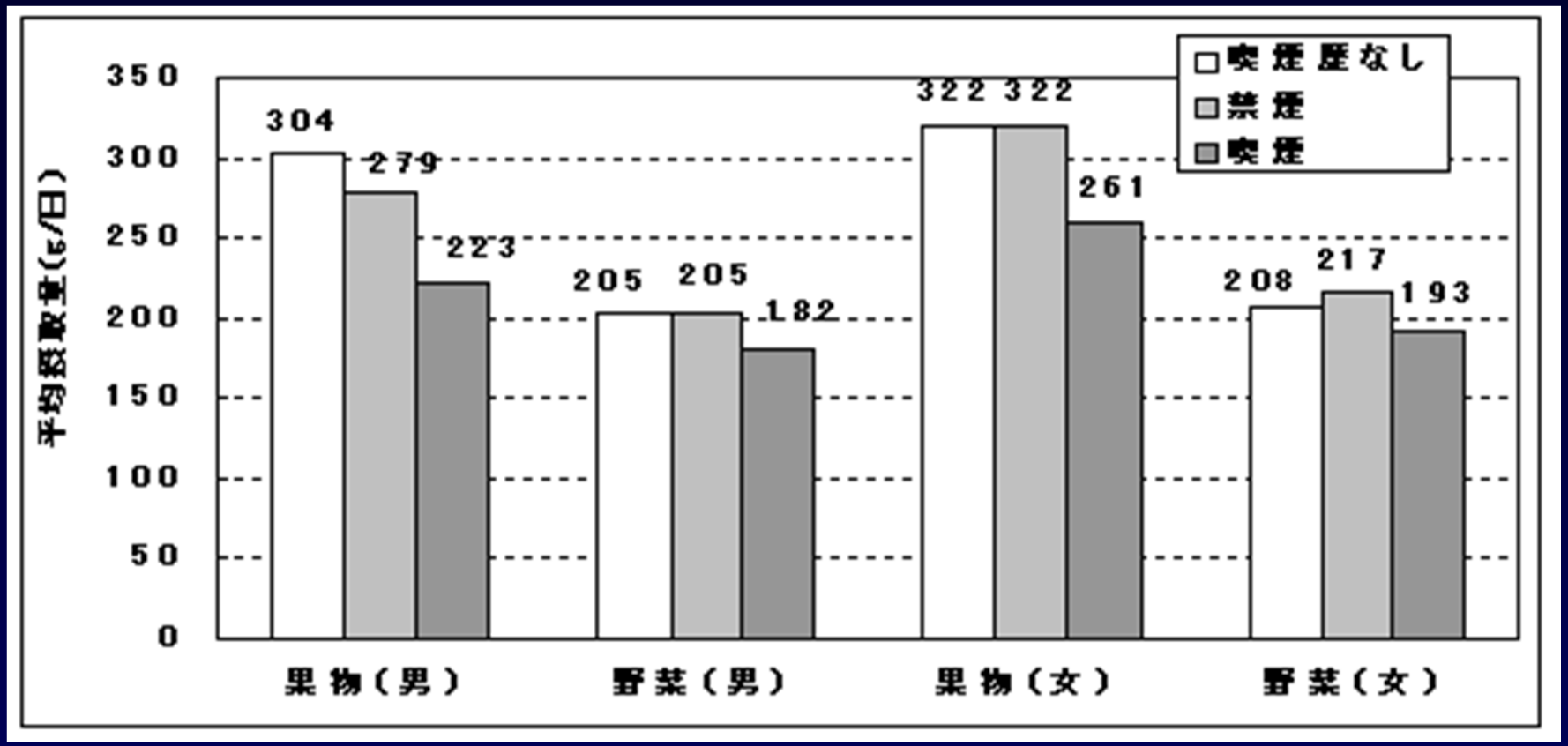
交絡因子 (confounding factors)　…　実際にはかなり複雑



調べなければわからない。後悔先に立たず。

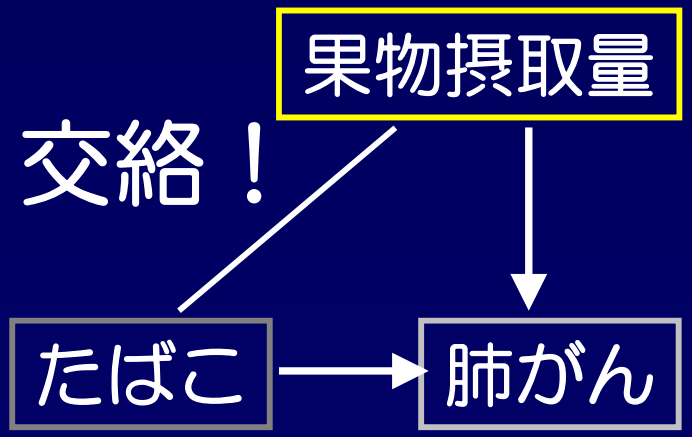
どんな交絡因子があるか、その程度は大きいか（無視できるか）、を先行研究でしっかり調べることがたいせつ。

自分以外の領域の論文こそ、しっかり読もう。または、専門家に尋ねる。
（自分の領域の論文が読めてから、の話ですが）

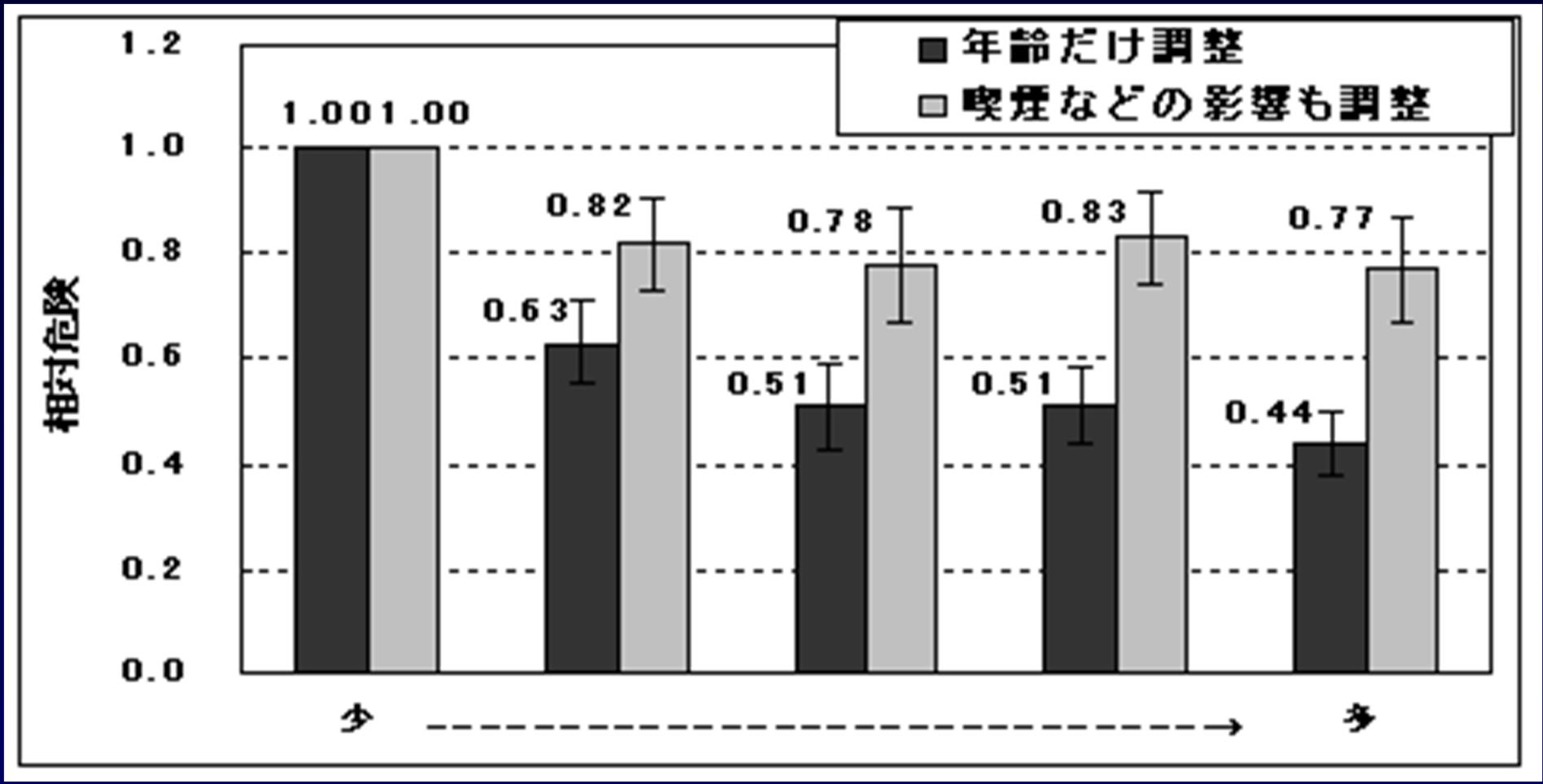


喫煙歴別にみた平均果物・野菜摂取量。ニューヨーク州コホート研究

#6855. Smith-Warner, et al. Int J Cancer 2003; 107: 1001-11.



3-12



果物摂取量によって集団を５つに分けた場合の肺がん発生率の比較
摂取量が「もっとも少なかった」人に対する相対危険（上下線は**95**%信頼区間）

#6855. Smith-Warner, et al. Int J Cancer 2003; 107: 1001-11.

交絡因子か中間因子か？

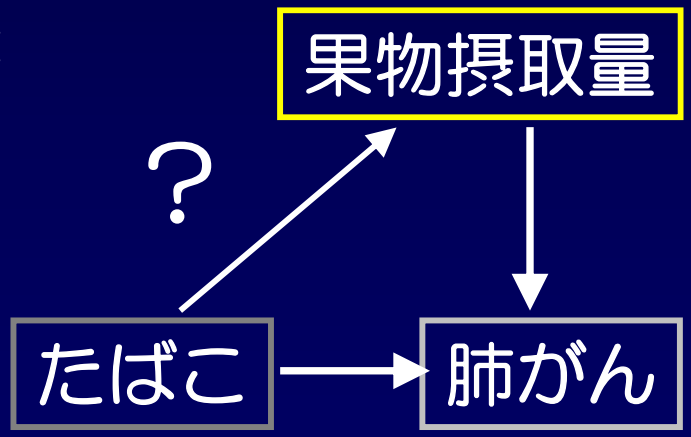
■たばこと肺がんの関連を知りたい場合：

「喫煙だけ」（果物摂取量の影響を除いて）との関連を知りたいなら、果物摂取量を調整する

「喫煙という行為」との関連を知りたいなら、果物摂取量は調整しない、のも一つの方法

■果物摂取量と肺がんの関連を知りたい場合：

喫煙習慣は調整する



たばこは食欲を抑制する。

喫煙習慣をもつ集団の特徴・・・健康行動の特徴、教育歴の特徴、その他

交絡因子への対処方法

事前の処理は、事後の処理に勝る

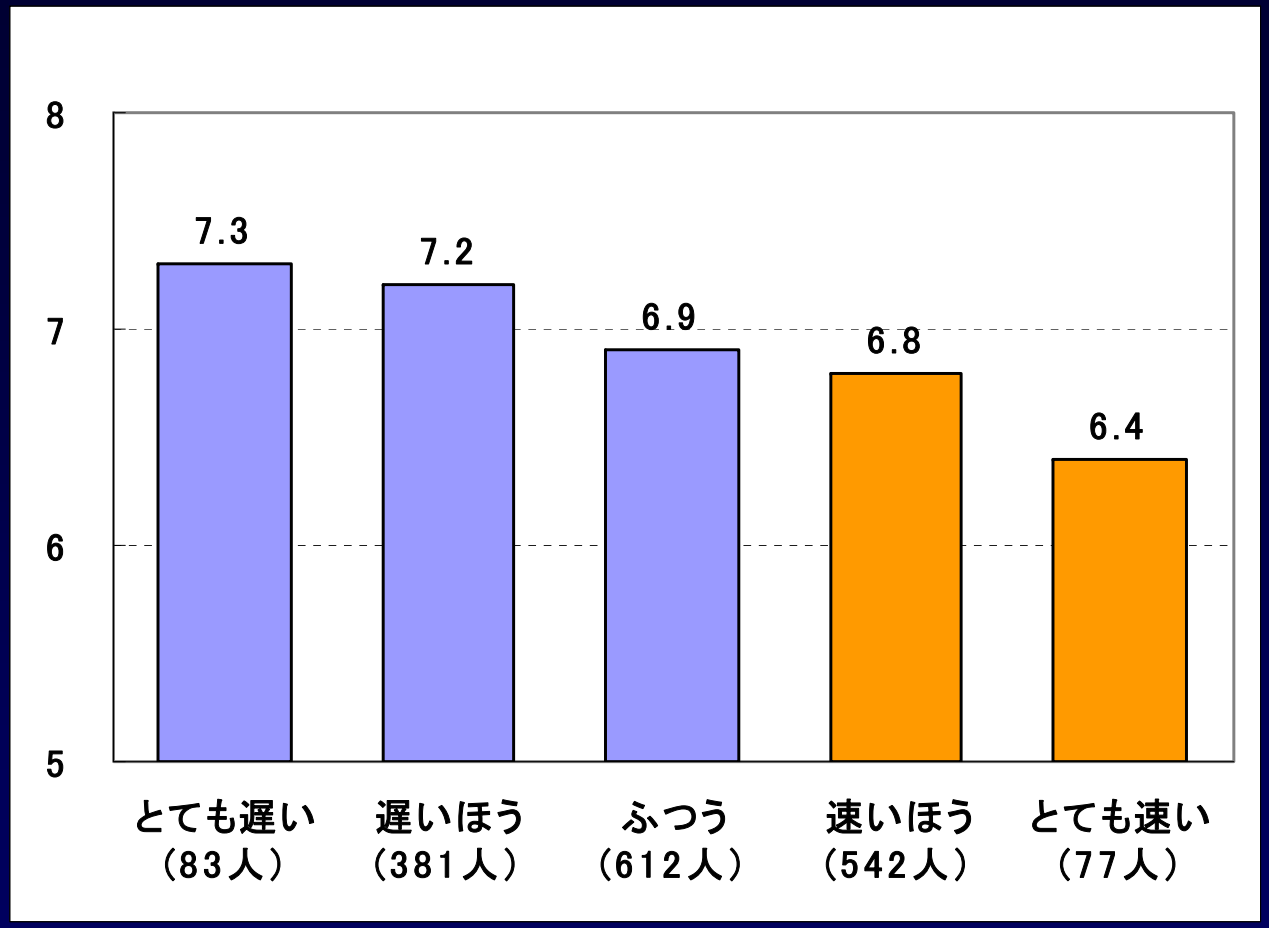
事前の処理	事後の処理	
限定	層別解析	多変量解析
交絡因子が同じ対象者を選べば、交絡因子は交絡因子でなくなる 対象者数が減る 集団代表性が減る	交絡因子が同じ対象者に対象者を分けて解析する 必要な対象者数が多くなる	生物統計学の知識・技術が必要 適切な数学モデルがないことがけっこう多い

何が交絡因子なのかを知らない限り、手も足も出ない

交絡因子を調べておかなければ、手も足も出ない

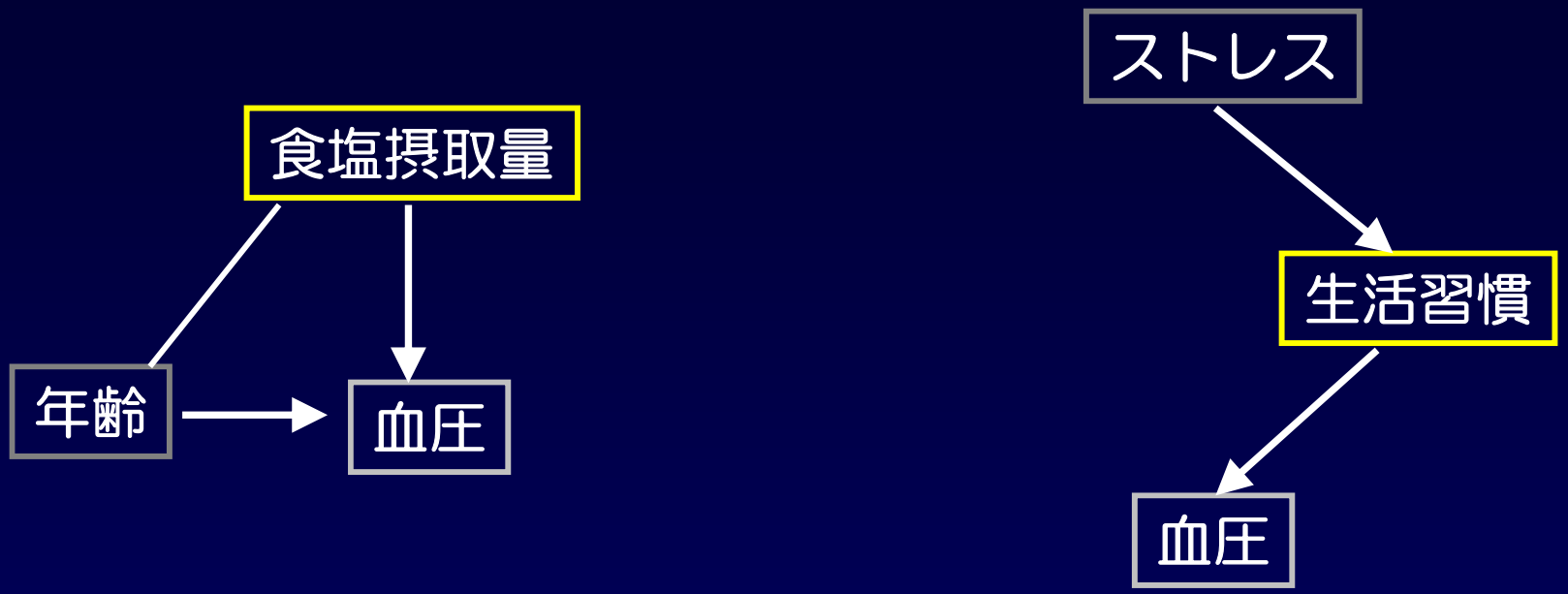
いままでの研究結果に学ぼう（論文を読もう）！

自己申告による「食べる速さ」と食物繊維摂取量(g/日)の関連 (n=1695)



#5855. Sasaki, et al. Int J Obes 2003; 27: 1405-10.

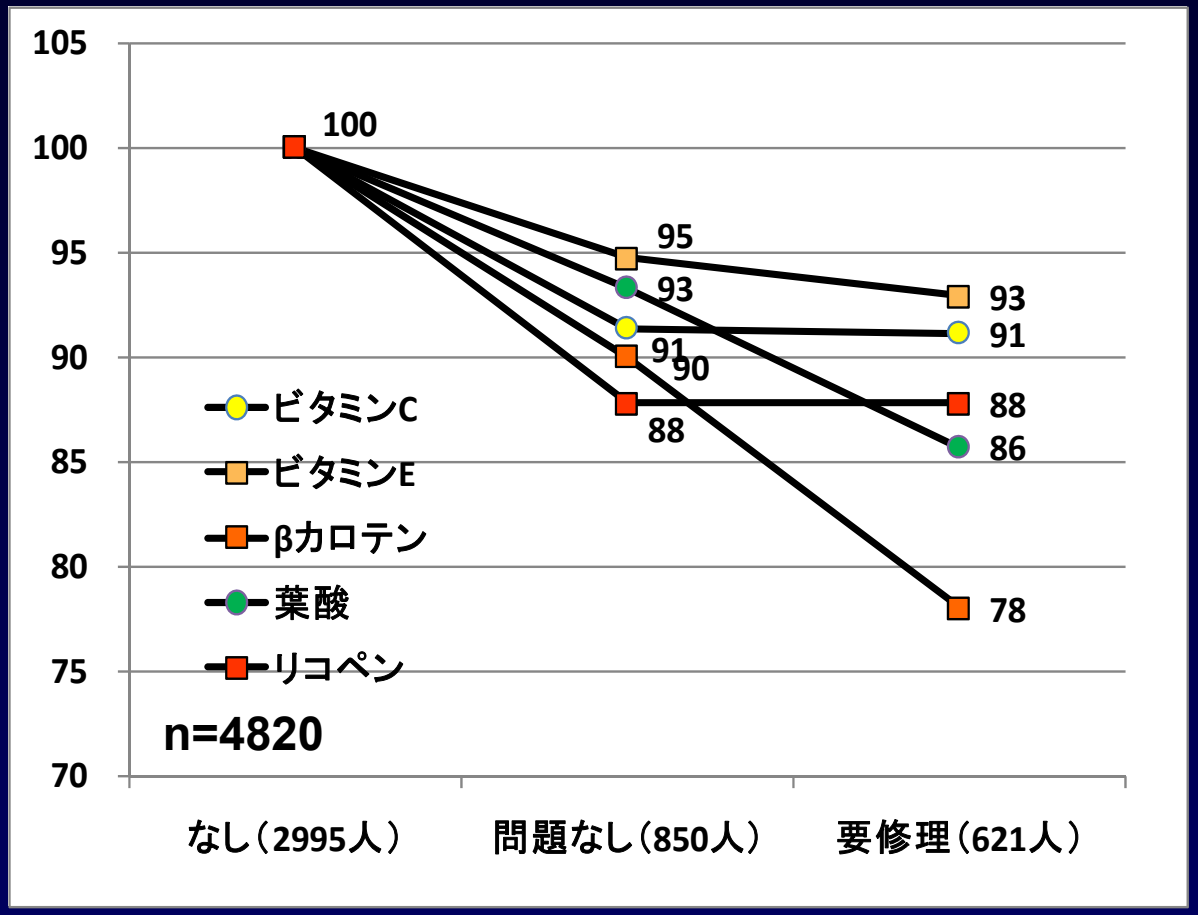
交絡因子か中間因子か？

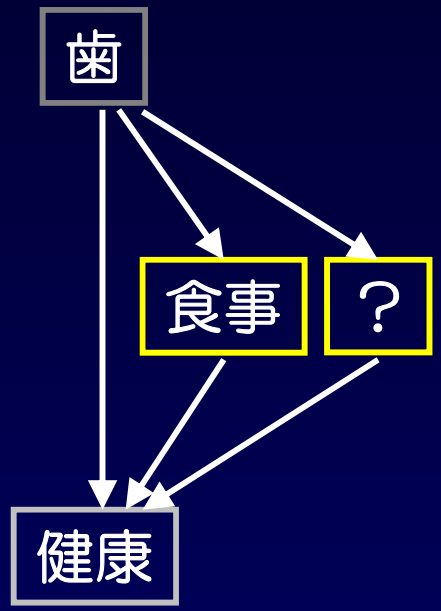


- 統計計算技術を少しだけ勉強した人が陥りやすい危険：
  何でも多変量解析で調整したがる
  過剰調整（**over-adjustment**）に注意

- 医学（ミクロ医学）を勉強した人が陥りやすい危険：
  結果の解釈をメカニズムに頼りすぎ、交絡因子の存在に気づきにくい
  体内現象の前に、体外現象に注意

交絡因子か中間因子か？：　異分野交流の大切さ



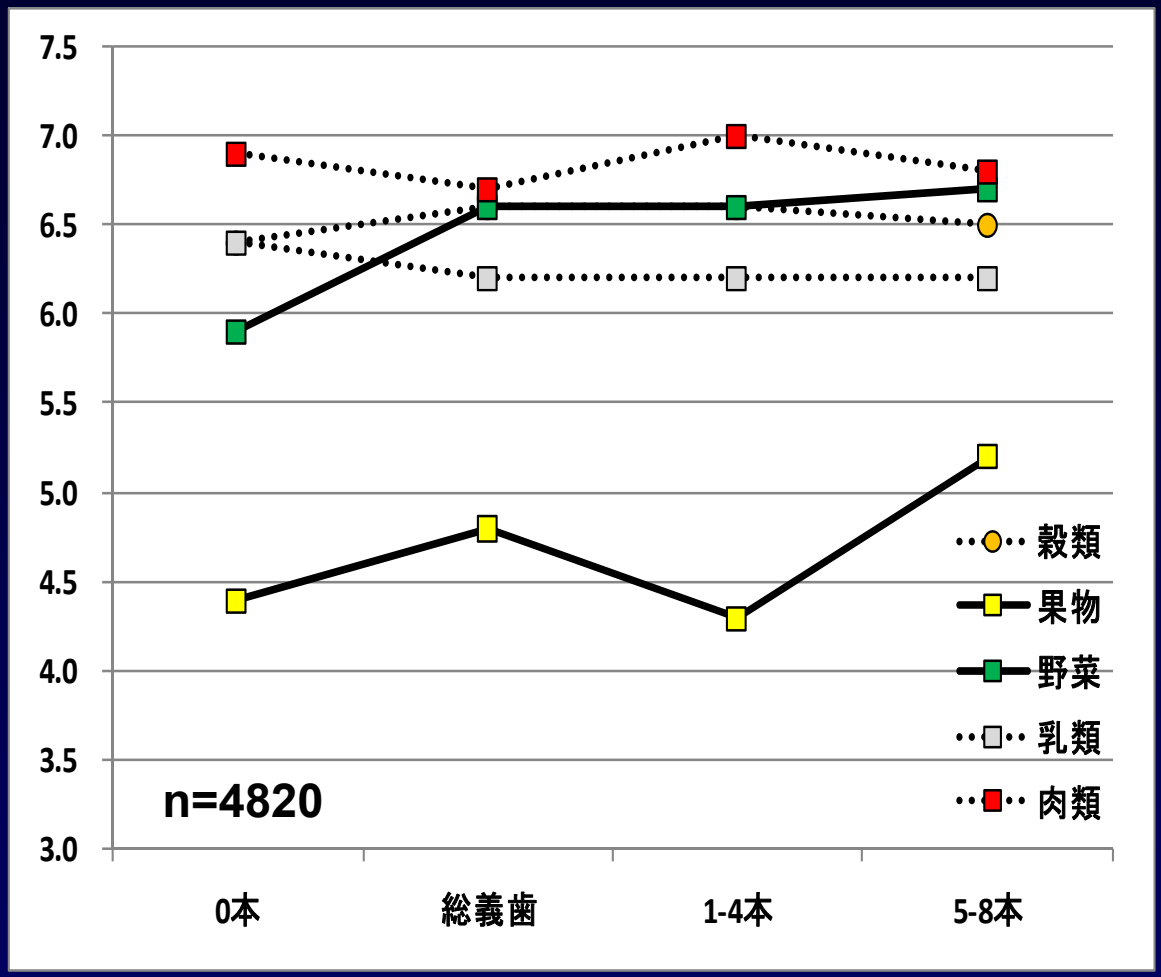


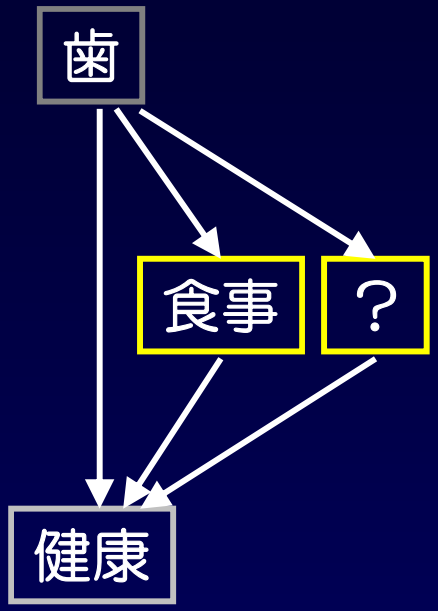
■義歯の有無または状態と血清ビタミン濃度の関連（アメリカ：NHANES III）　横軸は義歯の有無または状態。縦軸は義歯なし群の平均値を100とした場合の各群の平均値の相対値。

血清ビタミン濃度は、「なし」群に比べて「問題なし」群では葉酸を除くすべての栄養素で有意（$p<0.05$）に低く、「要修理」群ではすべての栄養素で有意（$p<0.01$）に低かった。

#12799. Sahyoun NR, et al. J Am Diet Assoc 2003; 103: 61-6.

交絡因子か中間因子か？：　異分野交流の大切さ





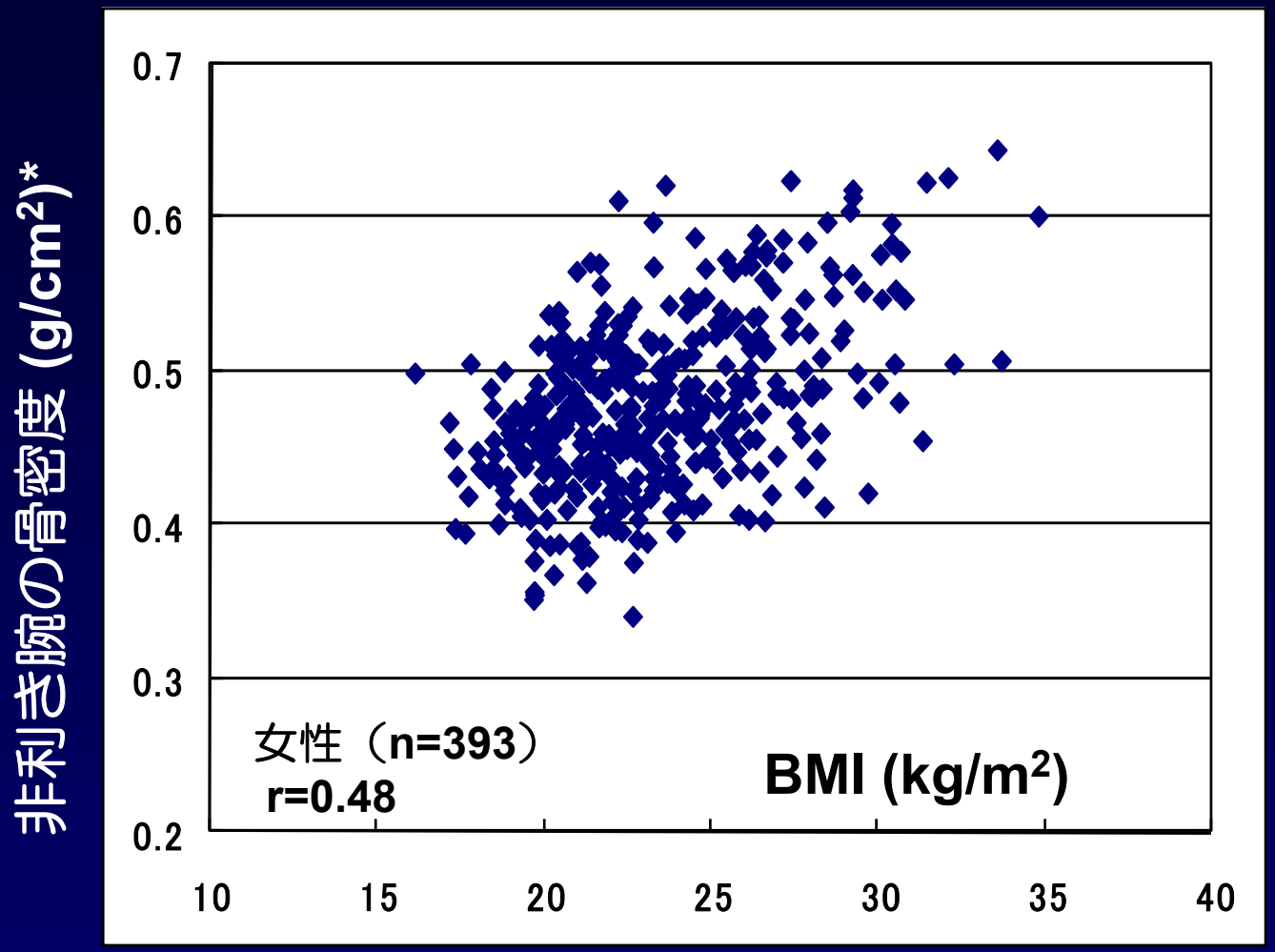
■臼歯の本数と食品摂取量の関連（アメリカ：**NHANES III**）
横軸は臼歯（大臼歯・小臼歯）のペア数。縦軸は推奨されている摂取量に対する相対な摂取量。

#12781. Sahyoun NR, et al. J Am Diet Assoc 2003; 103: 1494-9.

交絡因子はすべて考慮すべきか？

骨密度に関する疫学研究を行うときに考慮すべき交絡因子は？

- 年齢？
- 体重（肥満度）？
- カルシウム摂取量？
- ビタミンD摂取量？
- カリウム摂取量？
- ナトリウム摂取量？
- たんぱく質摂取量？
- 飲酒量？
- 運動量？
- 喫煙本数？
- 基礎疾患？
- 閉経の有無？
- 出産回数？



内部資料

- 相対的な関連の強さが強いものに限る
- 測れるものに限る

対象者の限定

喫煙と骨密度の関連を知りたい...としよう（仮想データ）

ある町の住民**202**人にお願いして調査を行った。これで良いか？

n	20-39 y	40-59 y	60-79 y	Total
女性	19	43	99	161
男性	12	6	23	41
合計	31	49	122	202

閉経の有無は骨密度に大きな影響を与える。しかも女性だけ。

しかも、喫煙率は男女で大きくちがう。

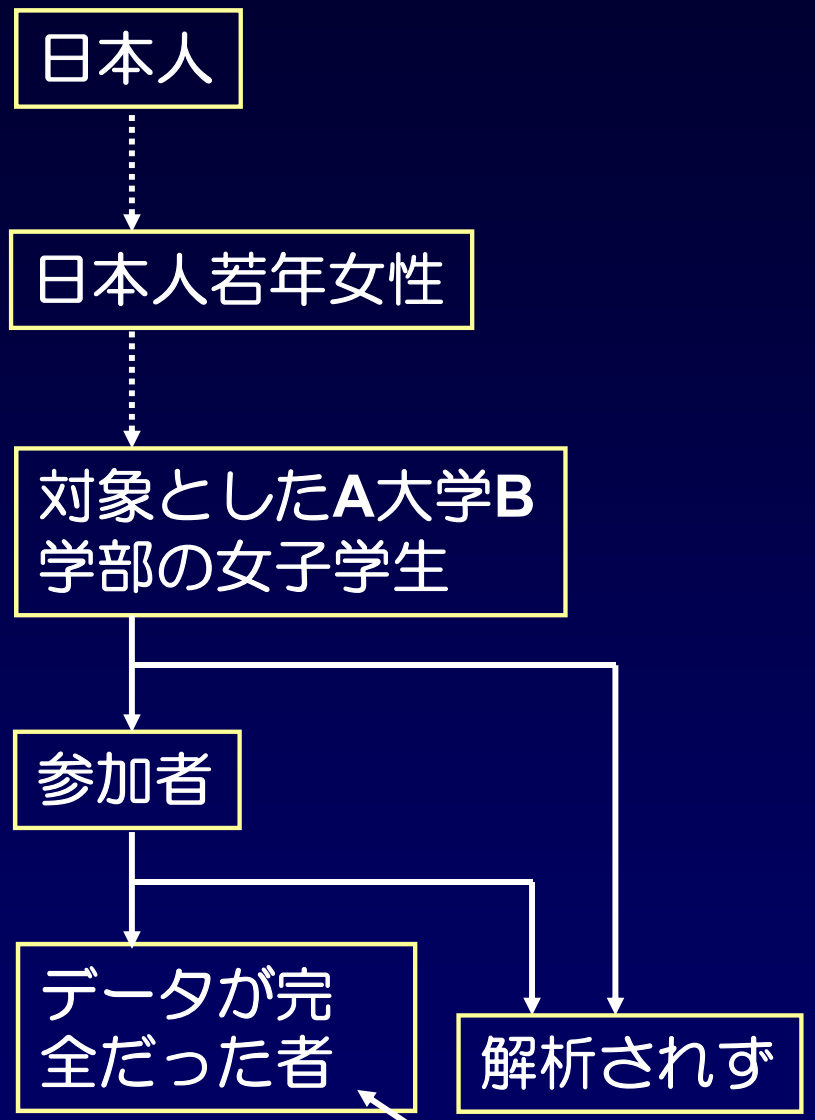
男性だけ
閉経前女性だけ
閉経後女性だけ } に限るほうが研究費用も労力も少なくて済む

閉経の有無＝**2**段階の調査が必要なことに注意

対象者特性と交絡因子の分布は狭く！

原因変数と結果変数の分布は広く！

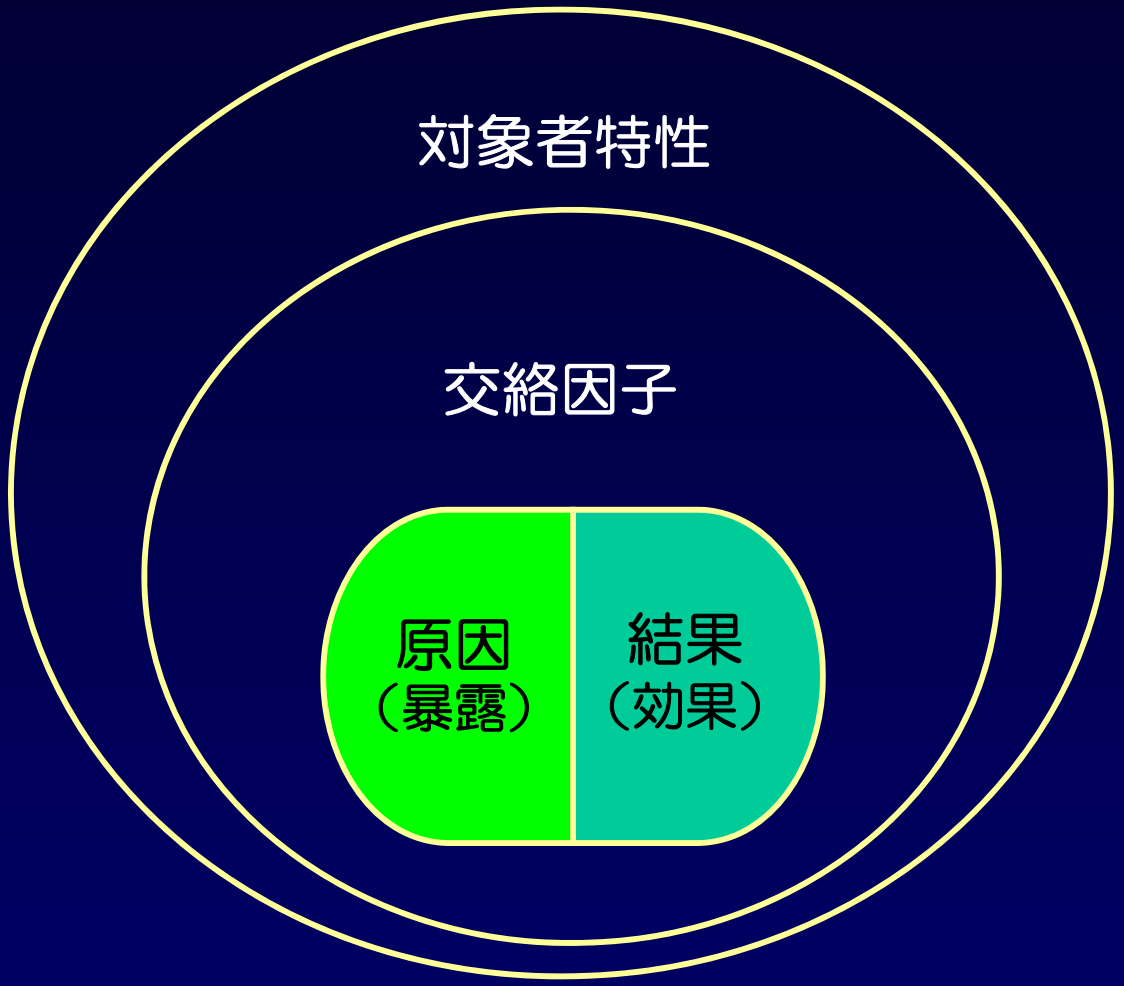
どの集団について、結果が得られるのか？



結論

- 日本人ではXとYは関連していた。
- 日本人女性では…
- 対象としたA大学B学部の女子学生では…
- 対象としたA大学B学部の女子学生では…
- 対象としたA大学B学部の女子学生の中でこの研究に参加した者では…
- 対象としたA大学B学部の女性学生の中でこの研究に参加し、完全なデータが得られた者では…

相関・関連を調べる疫学研究における４つの因子



対象者特性が明らかでなければ、
　結果をどのように（どの集団に）使ってよいのかがわからない。

対象者特性は、できるだけ詳しく記述しておくこと

第1次栄養関連学科新入生調査（1997）

2069（22大学・専門学校）
…どうしたらわかるか？

あらかじめ集める方法を作る
必要性を訴える

既存資料で推定！

6

必要性を訴える
楽しみを作る（おみやげ）
負担軽減方法を考える

2063（参加者）
…どうしたら参加してもらえるか？

46

現実もよく考慮する

2017（女性）

57

1960（18-20歳）
…実は、18-20歳の女性だけほしかったけど

255

1705（病気がなく、食事療法もしていない。エネルギー摂取量が775-3450kcal/日の者）
…解析できるのはこの人たち

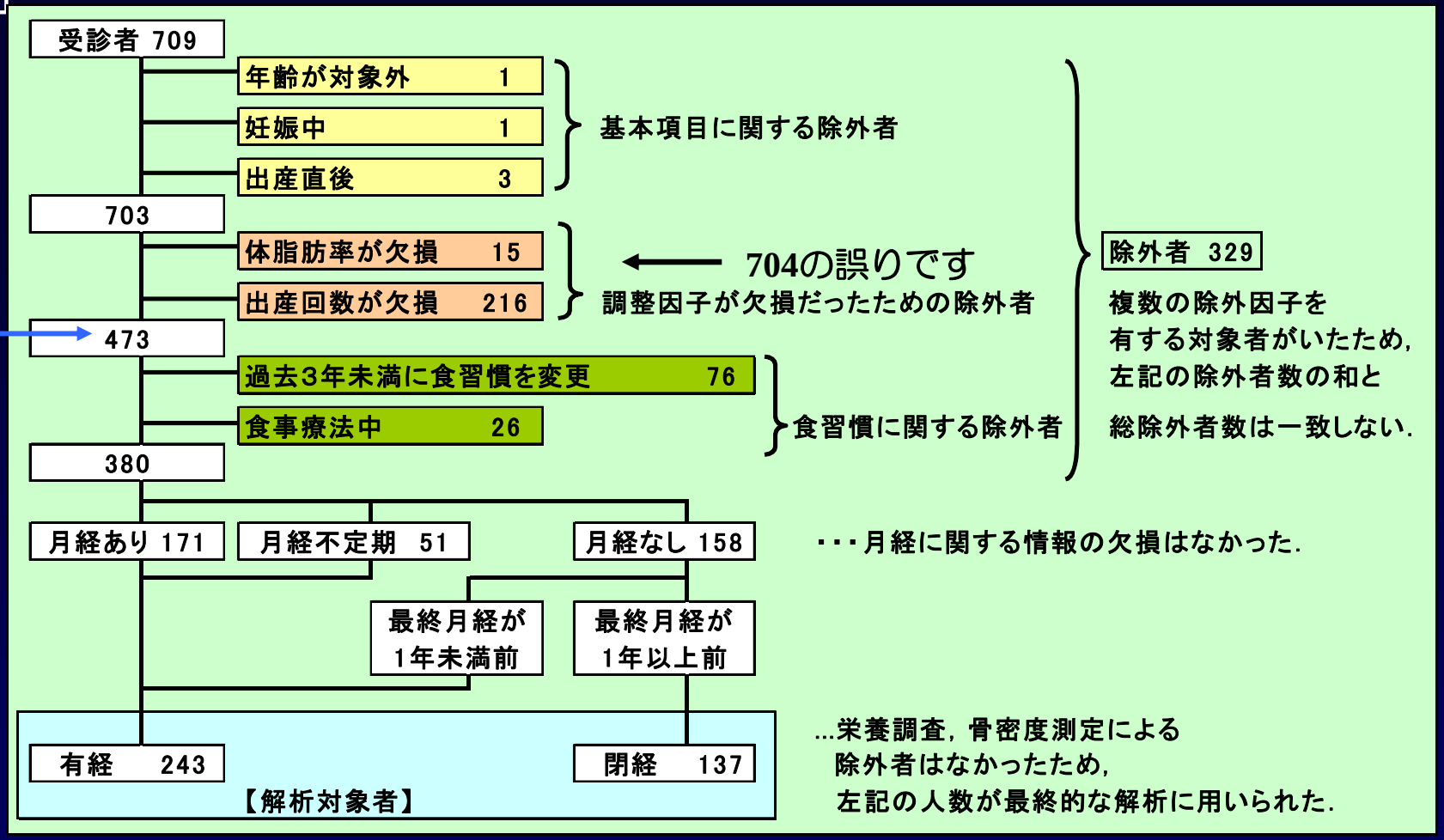
ひたすらていねいに調査

????（目的として解析の変数がそろっている者）
…いったいどれくらい残ってくれるだろう？（涙）

統計的パワーとはふつうここをいう

集団代表性をどう確保するか？

6-6 調査完了から解析までの対象者人数の流れを示す図



#4696. Sasaki et al. J Nutr Sci Vitaminol 2001;47: 289-94.

調査に協力したことと、解析できることは別。

質の悪い調査（欠損データが多いなど）では、ここでの脱落が多い。

調査に協力してもらったのに、データを使わないのは失礼、と考えたい。

☞ 再調査ができない無記名調査にこれが多いことに注意！

都合の悪いことも隠さずに発表・報告する姿勢が大切

はずれ値

年齢

原因と判断がわかりやすい場合

身長

	ID	身長(cm)
1	73116	0
2	195032	14
3	101081	14.05
4	68082	15
5	65097	318.9
6	45036	1440
7	160020	1531
8	202097	9999
9	8015	9999
10	45020	9999
11	46036	9999
12	116043	15138

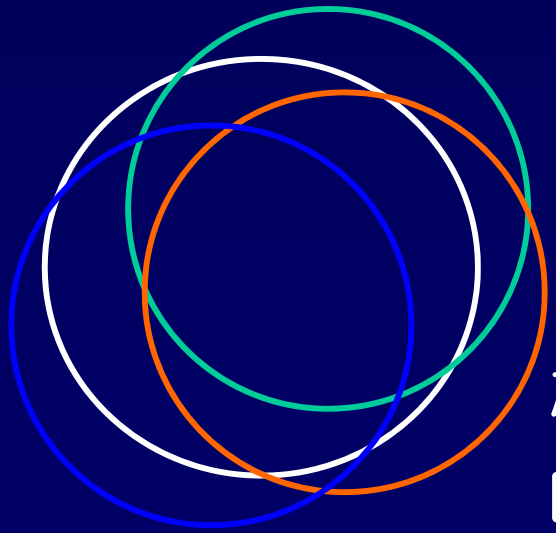
	年齢	ID	調査年月日			生年月日			
	（歳）		年	月	日	元号	年	月	日
1	-7993	142051	18	9	1	0	10	2	3
2	-7993	160022	18	8	20	0	3	2	25
3	-7993	69077	18	8	20	0	2	8	17
4	-7993	170013	18	8	31	0	5	10	25
5	-5	138036	18	8	17	2	100	1	5
6	37	181016	18	8	20	3	44	8	8
7	38	165012	18	8	21	3	43	3	5
8	41	4076	18	8	31	3	40	2	24
9	42	176031	18	8	31	3	39	3	24
10	42	22018	18	8	18	3	39	12	3
11	45	176088	18	8	30	3	36	11	26
12	45	42011	18	8	12	3	36	4	9
13	48	153030	18	8	11	3	33	9	18
14	123	123110	18	8	30	1	16	10	10
15	126	184058	18	8	2	1	13	9	2
16	131	187007	18	8	21	1	8	6	20
17	135	98015	18	8	1	1	4	2	26
18	135	79030	18	8	17	1	4	1	2
19	135	190008	18	8	16	1	4	10	9
20	135	145019	18	8	20	1	4	10	20
21	136	202007	18	8	1	1	3	7	12
22	137	109025	18	8	12	1	2	9	9
23	8087	89015	0	18	8	1	45	5	27

除外の方法

	長所	短所	お勧め度
解析人数を固定	すべての解析で解析対象者が同じ（だれを解析したのかが明確） 結果を理解・説明しやすい	人数の目減りが多い	○
変数ごとに除外者を変える	人数の目減りが少ない	だれを解析したのかが明確でない （変数Aと変数Bで異なる人たちを対象としたことになる）	×

記述疫学では可能だが（お勧めしないが）、

分析疫学では不可能
分析ごとに除外者を変えることは可能。でも、あまりお勧めしない。解釈が難しくなるから。

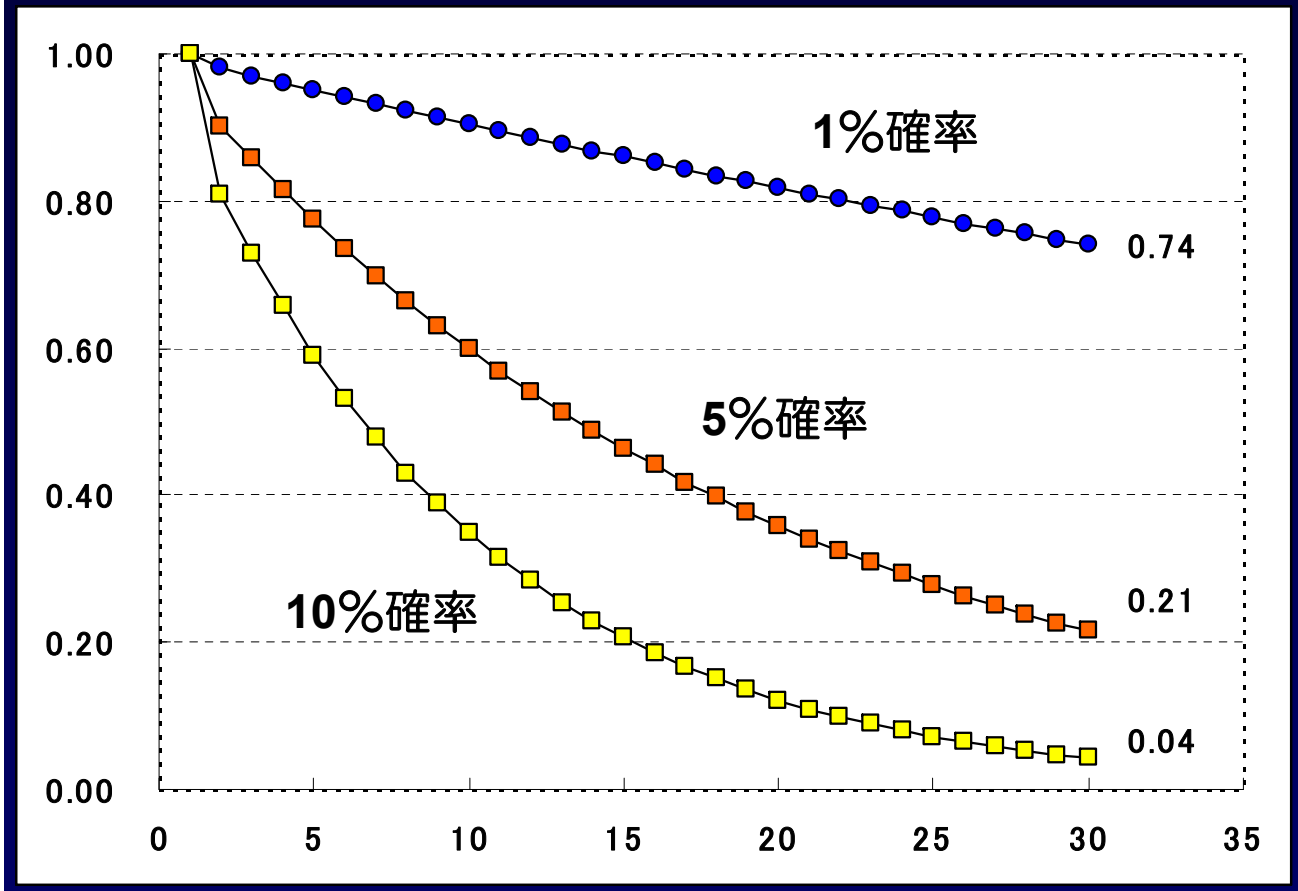


だれを解析したのか？

回答率（参加率）は？

除外データの怖さ

もしも、
30個の項目について、**5%**の確率で除外が起こったら（独立事象の場合）、
解析データは、全データの　**(1 – 0.05)** の **30**乗 **=**



対象者に原因がある除外
　ある対象者に集中する？

入力者に原因がある除外
　ある入力者に集中する？

欠損値の処理

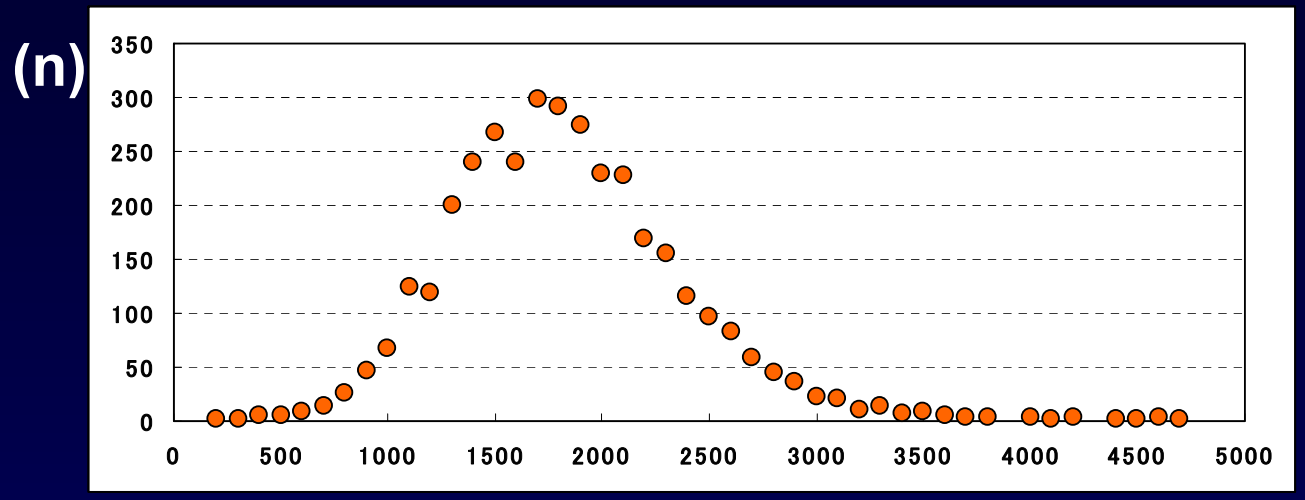
	方法	短所
除外	解析から除外	解析人数が減る
代入	「**0**」や「**9**」を代入	やらないと思うけど、気づかずにこの過ちを犯している人がいる（欠損値が自動的に**0**として処理されていないか、欠損値を示す意味で用いた**9**が解析時まで残っていないかをチェックすること）
	理論的にもっともありえる（と考えられる）値を代入する「牛乳」の摂取頻度が欠損→「摂取しなかった」	安易に用いると、系統誤差の原因となることがある
	（この集団のデータを用いて）「他の回答（測定値）から、この１つの回答（測定値）を推測する関数」を作り、利用する。例：平均値を使う	わずかにだが、測定項目が互いに独立でなくなる 対象者数がかなり多いこと、回答のバリエーションがかなりあることが必要
	（他の集団のデータで作られた）１つの回答（測定値）を他の回答（測定値）から推測する関数を利用する	（だれかやって…）

（重要）欠損値を見つけても、安易に（じゅうぶんな理論や観察に基づかずに）削除したり、変更したりしないこと。
一方、修正値を与えるためのじゅうぶんな根拠が得られないことが多い。最後は、「適当に、雰囲気となりゆきで決める」こともある（それでも、標準化だけは確保しておこう）

はずれ値　　原因と判断がわかりにくい場合

エネルギー摂取量(kcal/日：　ある調査：n=3556)

276
378
380
414
442
467
477
493
506
549
579
580
592
611
649
665
668
676
683
697
698
701
722
728
742
748
756
760
768
768
773
776
797
797



本当に
低エネルギー摂取？

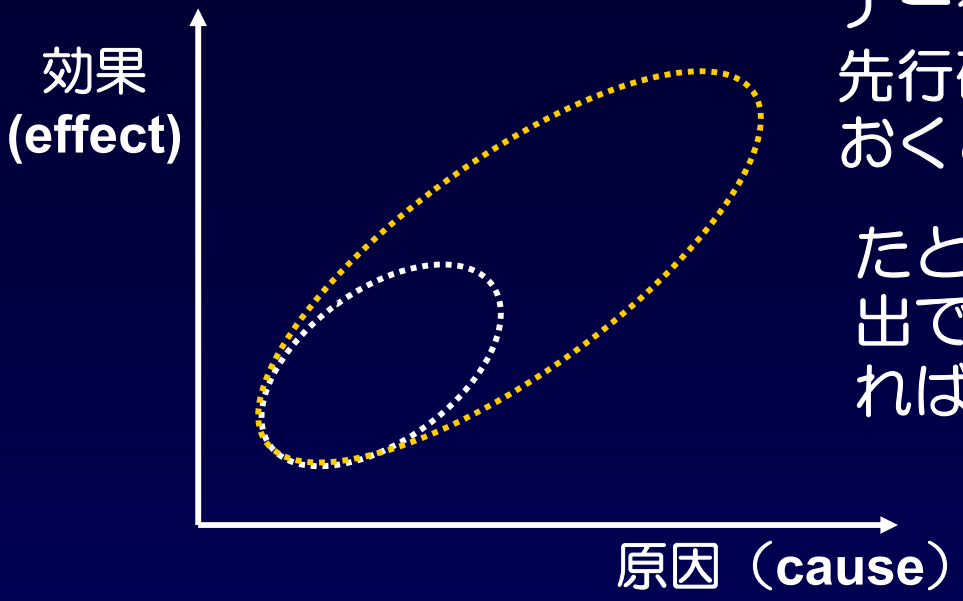
本当に
高エネルギー摂取？

含める？　/　除く？

結果に無視できない影響を及ぼす場合がある

3502
3506
3523
3535
3552
3560
3573
3588
3598
3650
3657
3661
3666
3693
3699
3749
3780
3798
3808
3853
3856
4020
4026
4035
4094
4127
4256
4260
4263
4418
4525
4576
4602
4648
4681
4725

関連を検討するためには、「分布のじゅうぶんな広がり」が必要



データ収集の前に（研究計画時に）
先行研究を読んで、分布の広がりを推定しておくこと（記述疫学研究が特に有効）

たとえ、関連があったとしても、それを検出できるだけの「分布のひろがり」がなければ、関連があるとはいえない、となる。

原因のほうの変数、効果のほうの変数、両方に分布のじゅうぶんな広がりが必要なことに注目！

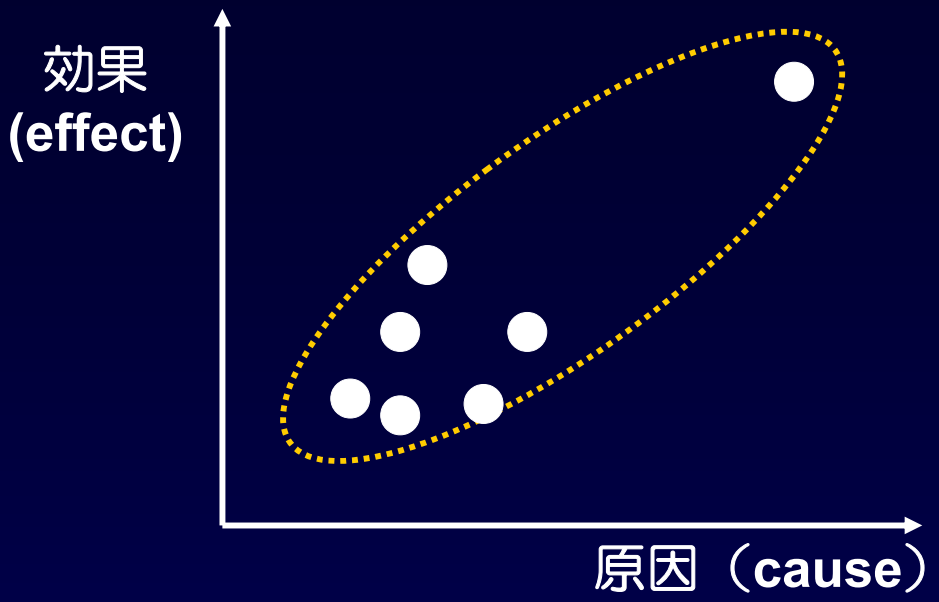
質問票（選択肢）の天井効果に要注意

記述疫学研究 → 分析疫学研究

の順で行うこと

関連が観察されなかったときの解釈：
「原因または効果の変数の分布がじゅうぶんに広くなかった」もありうる

Outliers （はずれ値）の処理



はずれ値が有意な結果を生む…かもしれない。魅力的だ！

はずれ値は、解析の前に（解析後や解析中ではなく）除外すべき。

はずれ値をはずす理由は、
　その値の信頼度が低いから（関連に関する結果が悪いからではない）
　　…質問票の欠損値が多い、生物学的にありえない値、など。

はずれ値のチェックをしないで解析をする研究者がいる。
（とりあえずちょっとだけ結果を見てみたい　＝　悪魔のささやき）

解析の前にはずれ値の有無と理由を調べ、解析に含めるか否かを決めること。
記述統計量（平均、標準偏差、最大、最小など）と生物学・医学・社会学などの基礎知識が役に立つ。

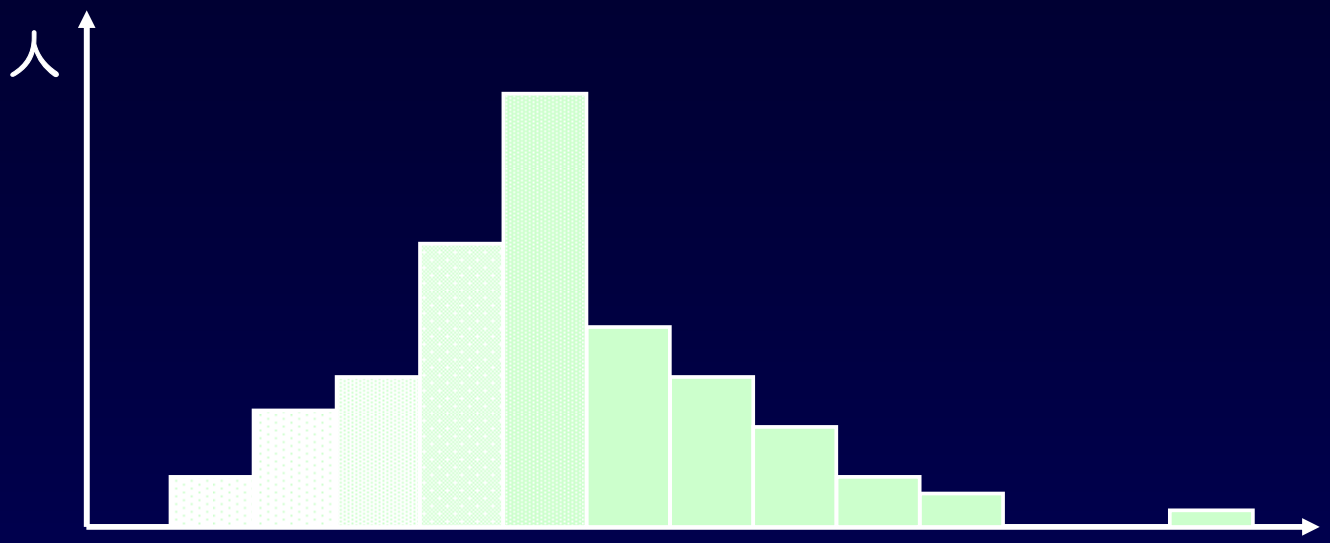
はずれ値の処理がすべて終わってから、関連についての解析を始める！

Outliers （はずれ値）の処理方法

統計量だけでなく、

散布図やヒストグラムなどを使って目で確認することを強くお勧めします！

「早く（関連の）結果を見たい」というはやる心をぐっと抑えて、しっかり慎重に行う。



方法	現実にはありえない値	分布から著しくはずれた値	他の研究の規則に従う
例	身長 = 15cm	---	---
悩む例	身長 = 105cm	±2SDを取るか、±3SDを取るか。	---
長所	生物学的、医学的に、結果を説明しやすい	簡単	簡単。他の研究との結果の比較が容易
短所	悩む例が多い。 はっきりした基準が存在しないことが多い はっきりした基準を決められない場合が多い	正規分布しない場合は、変換して正規化してから行うほうがよい（でも、単位の意味がなくなる、一長一短あり）	対象者特性が著しく違う場合には不適（アメリカ人の体重のはずれ値は日本人に適用できるか？）

Outliers （はずれ値）

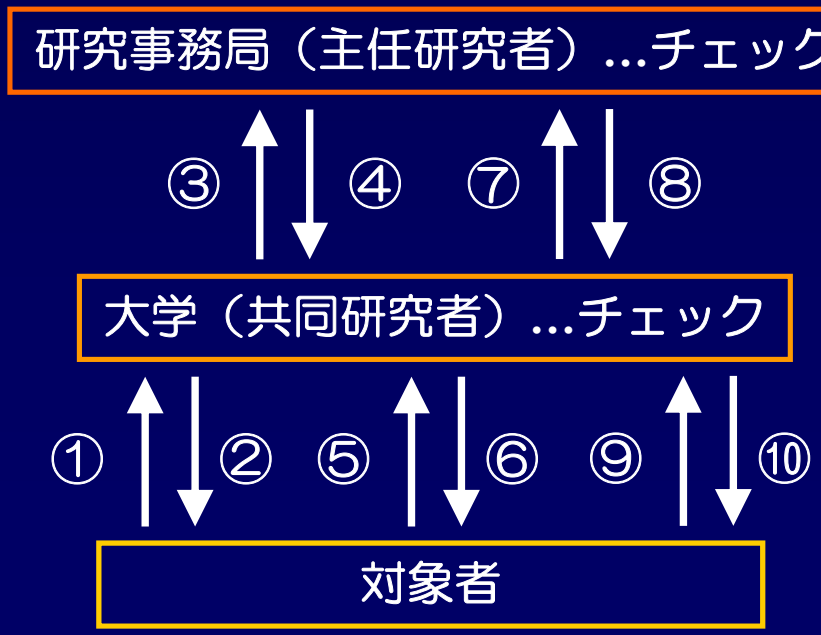
一番大切なこと

はずれ値が出ない調査を行うこと（事前の処理は、事後の処理に勝る）

「調査を行いながらはずれ値（疑問ある回答）をチェックして修正する体制」が望ましい。

「全部回収してから、まとめてやろう」はダメ

「調査途中でチェック方針を変えてはダメ」



「第2次栄養関連学科新入生調査」の例（一部）

チェックマニュアル

	ページ	項　目	チェック内容
1	表紙	生年月日，体重	記入もれがないか。
2	2	調味料をかける料理	かけるものすべてに○。
3	3，14	メニュー	空欄がないように。
4	3	飲んだお酒	1回量に矛盾がないか。
5	4～12	各食品	頻度に空欄がないように。 週1回以上食べている場合は，必ず摂取量に○があるか。 *週1回未満で目安量に○があってもかまいません。
6	4	牛乳	週1回以上の場合，種類を回答しているか。
		ヨーグルト	
	9	アイスクリーム	
7	12	上記以外の果物	すでに答えた果物を再度記入していないか確認。 既出の場合で，頻度に矛盾がある場合は，回答者に再確認してください。
8	13	栄養補助食品	頻度，1回摂取量を回答しているか。 商品名のほかにメーカーも分かれば記入してもらってください。
9	15	食事回数	食べた日数に矛盾がないか。 日数≦ごはん＋パン＋めん
		1回量	1回量に矛盾がないか。
10	16	含まれなかった食品	ない場合は「なし」に○があるか。 すでに答えた食品を再度記入していないか確認。 「料理名」の場合は，材料に細分して各食品で回答。
11	16	体の動かし方	記入もれがないか。

消しゴムのカスはきれいに除いてください。

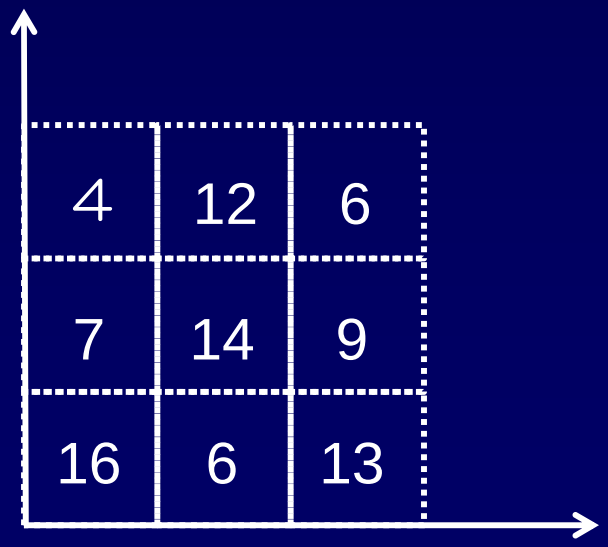
DHQ チェックマニュアル －1－

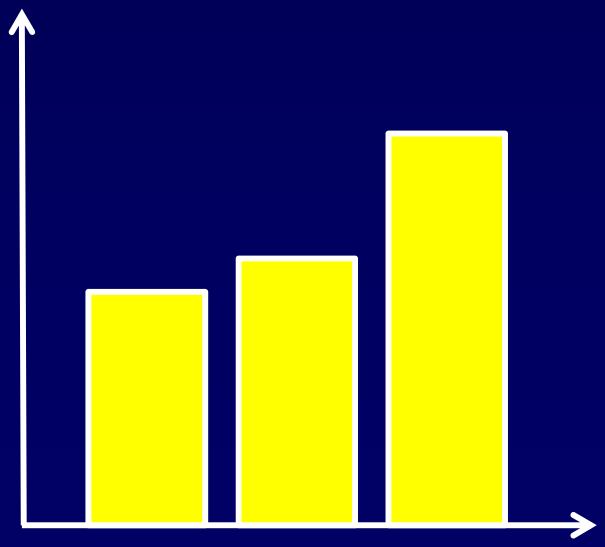
分析疫学研究：関連（association）を観察する

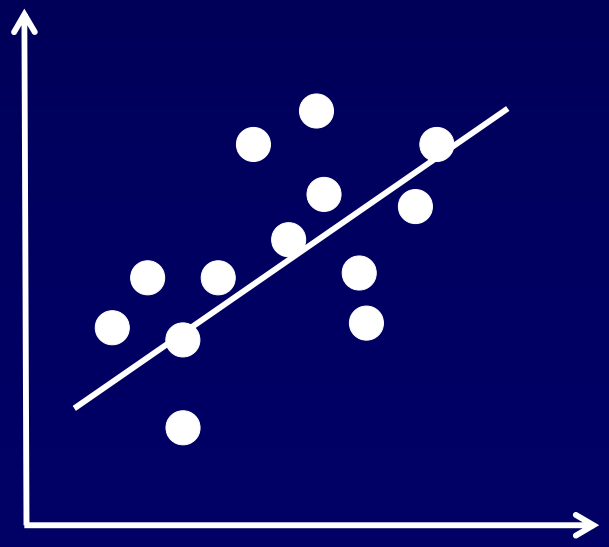
変数の種類と関連の表現方法

	X（曝露）	Y（結果）	使いやすさ
モデル１	カテゴリー	カテゴリー	△
モデル２	連続	カテゴリー	×
モデル３	カテゴリー	連続	○
モデル４	連続	連続	○

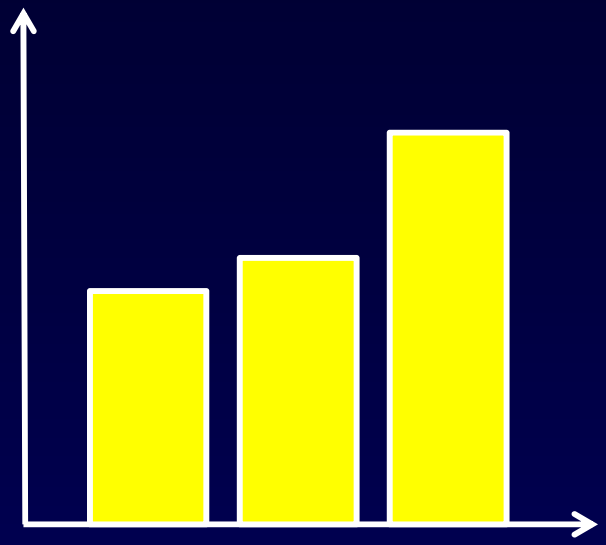
例を考えてみよう（興味をもっている分野の論文の形式をみてみよう）







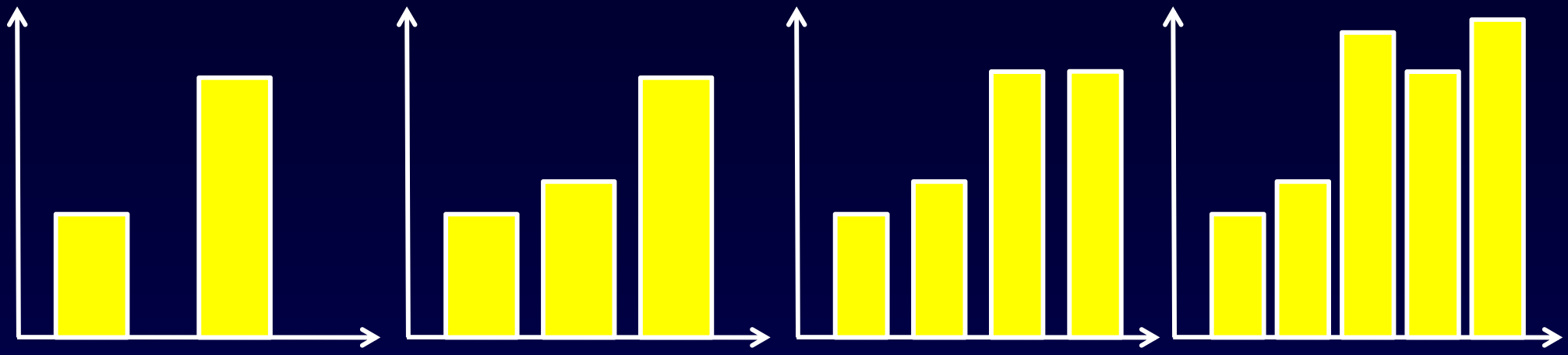
群分け（grouping）：どのように分けるか？



群ごとの観察数があまりに異なる場合は群分けの方法を再考したい。

	利用目的・有利な点	注意点
既存の規則に従う	既存の分け方は信頼できるという条件が必要。または、その信頼度を確かめるために用いる。 新たな知見（新しい群分けの提案）は得にくい。	観察数が均等にならない（極めて不均衡になる）場合がある。 検定が不利になる。
観察数が均等になるように分ける	仮説や既存の分け方がなくてもできる。 統計学的に安定している。	現実的な意味が乏しい分け方になる。

群分け（grouping）：いくつの群に分けるか？



群数	特徴
2	比較が容易
3 （tertile）	比較は3通りある　→　検定は複雑になる 基準はどれかを考える 直線性を示すにはやや弱い（群の数が足りない）
4（quartile）	「ふつう・どちらでもない・標準的」な群を作りたくないときに使う。ある程度直線性を示せる
5（quintile）	「ふつう・どちらでもない」の群を作りたいときに使う。ある程度直線性を示せる。曲線性も見えてくる
6以上	お勧めしない

群数が増えるほど、
１つの群の観察数が少なくなること、ひとつの群の代表値の信頼度が低くなることに注意。
群分けを行うつもりの場合は、研究計画のときに、各群の観察数を予想しておくこと

3-10

24時間尿中Na排泄量と血圧との関連を検討した横断研究でみられた因果の逆連の例

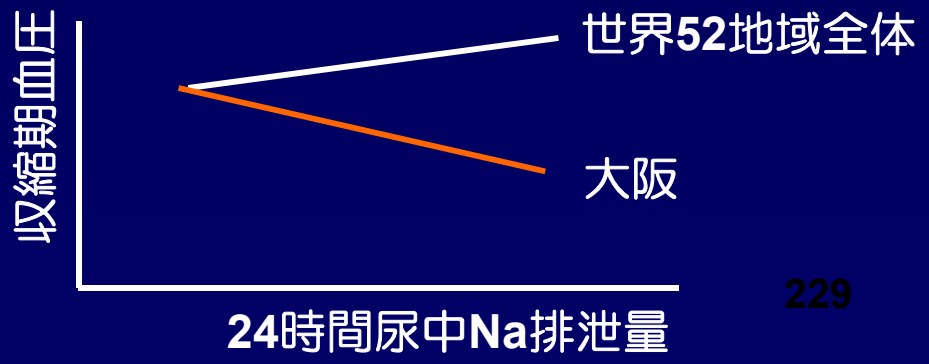
地域	人数	24時間尿中Na排泄量と血圧との関連（mmHg/g食塩#）		減塩している人の割合(%)	
		収縮期血圧	拡張期血圧	正常血圧群	高血圧群##
大阪	197	-1.08**	-0.49	(12)	(43)
栃木	194	0.23	0.23	(27)	(38)
富山	200	0.45	0.03	(11)	(35)
全世界52地域	10079	0.17***	0.01	-	-

年齢、BMI、K摂取量、アルコール摂取量で調整。

血圧治療中の者を含む。

** p<0.01, *** p<0.001.

#4233. Hashimoto, et al. J Hum Hypertens 1989; 3: 315-21.



「研究の実施方法が導く因果の逆転」に要注意

大豆イソフラボンと骨密度に関する横断研究

調査説明会で、「大豆製品が骨の健康に重要な役割をしている。その強さについて、研究を行います」と告げると、

昨年骨密度測定を行い、自分のおよその骨密度を知っている対象者には、因果の逆転が起こる可能性がある。

「社会が導く因果の逆転」に要注意

健診受診者に、

血清総コレステロールを測定して、同時に、卵摂取頻度を尋ねた。

「高脂血症の人は卵を控えましょう」という情報が流布していると、

因果の逆転が起こる。

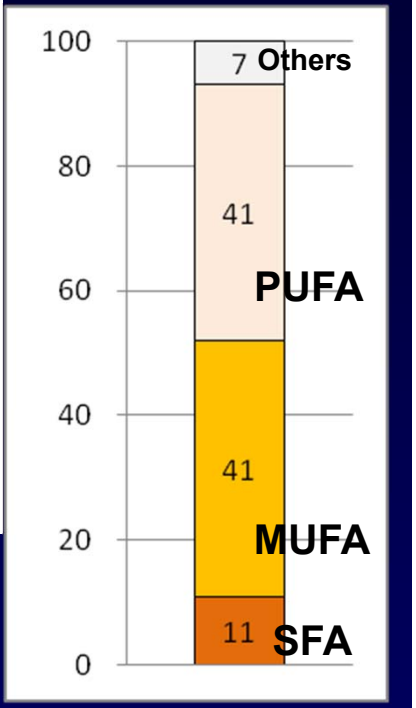
情報が偽か、情報が真でも他の要因に比べて効果が相対的に小さいときに生じる。

高脂血症のまわり　… こんなにたくさんの要因が関連しています。

高コレステロール血症・高LDLコレステロール血症

- 飽和脂肪酸の過剰摂取（影響大）
- ……食事性コレステロールの過剰摂取（影響小）
- ……多価不飽和脂肪酸の摂取不足（影響小）、水溶性食物繊維の摂取不足（影響小）
- 肥満・太りすぎ（影響大）
- 運動不足（影響大）

調合油
サラダ油



Keysの式（左辺=血清濃度の変化、右編=食事の変化）

⊿serumT-chol(mg/dl)
= 2.7×(⊿SFA(%E) - ⊿PUFA(%E)/2) + 1.5×⊿√[CHOL(mg/1000kcal)]

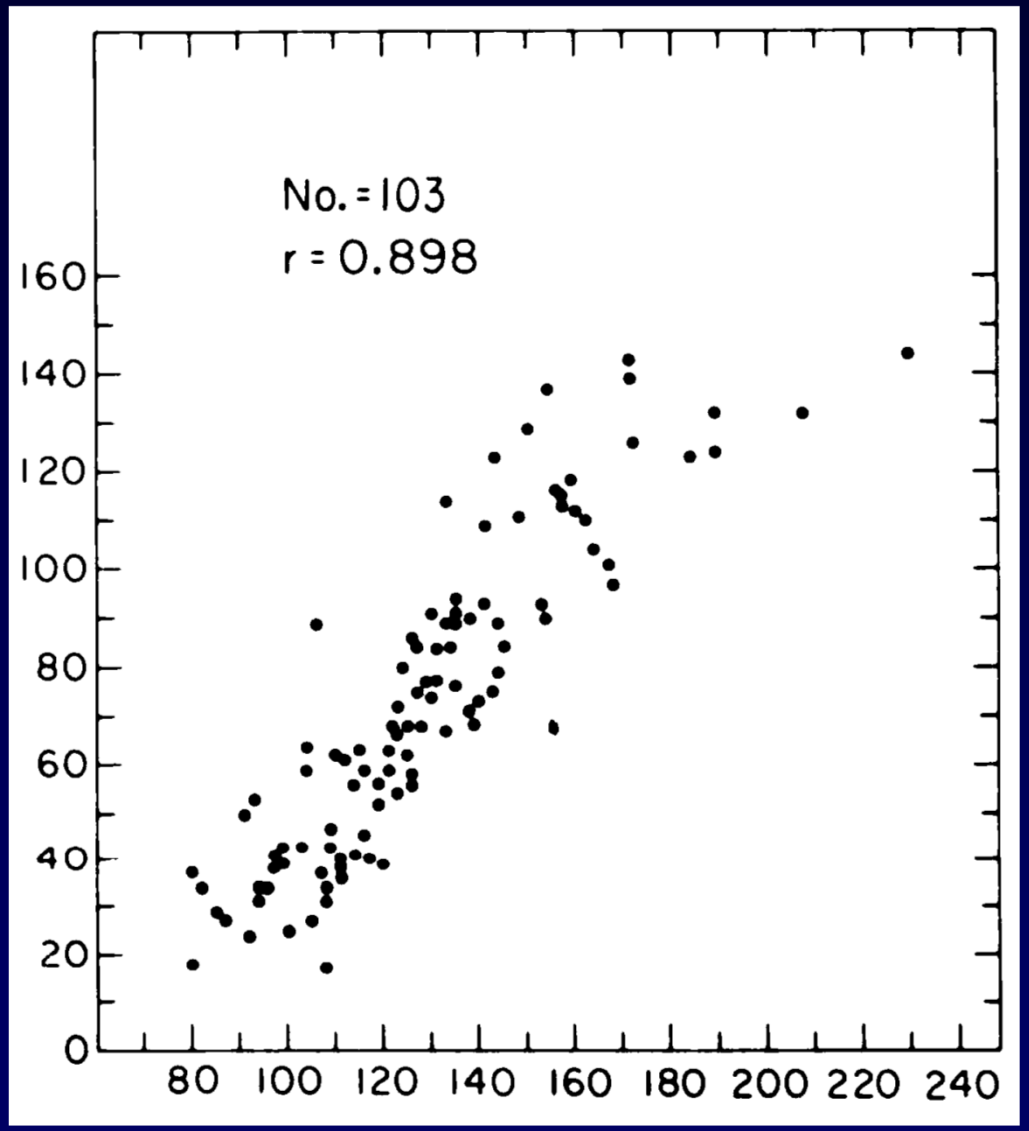
T-chol=総コレステロール、SFA=飽和脂肪酸、PUFA=多価不飽和脂肪酸、CHOL=コレステロール

#2309. Keys A. Metabolism 1965; 14: 776-87.

なぜ、こんなにきれいに相関するのか？

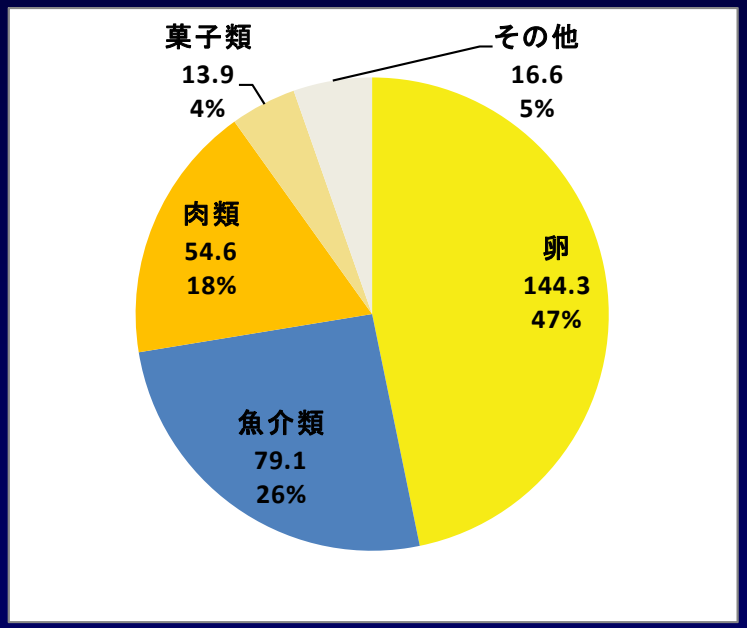
メキシコ・タラフマライ
ンディアンにおけるコレ
ステロール摂取量と血清
総コレステロール濃度の
関係：

飽和脂肪酸摂取量も食事
性コレステロール摂取量
も少ない集団では、コレ
ステロール摂取量が血清
総コレステロール濃度に
強い影響を与えるという
例（図中の点は1人の対象
者）



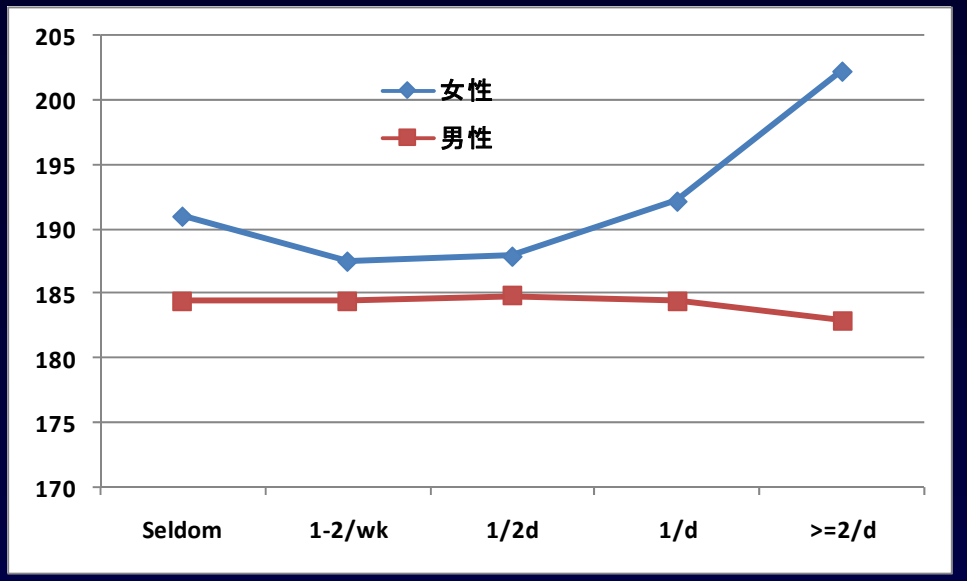
#78. Connor, et al. Am J Clin Nutr 1978; 31: 1131-42.

相関は時代によって変わる



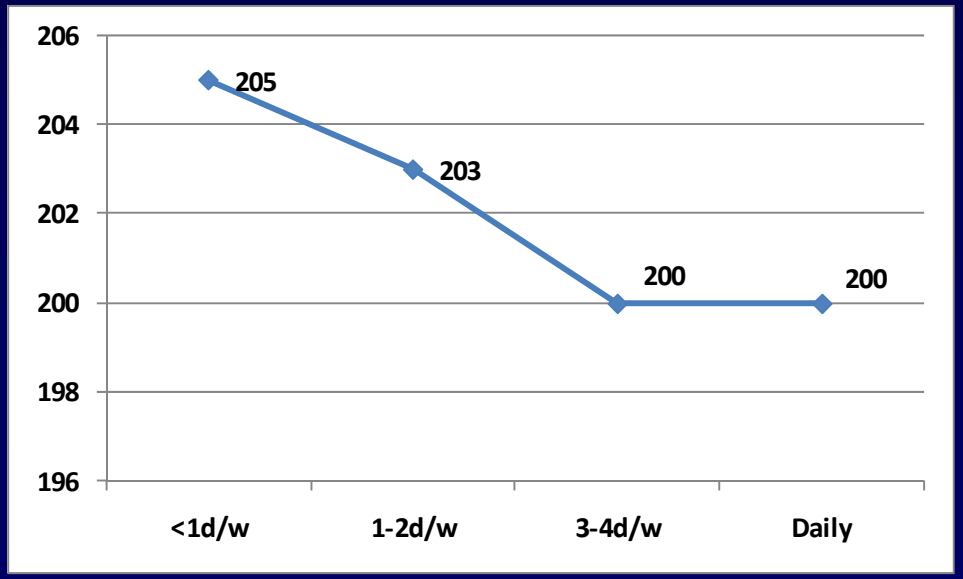
日本人のコレステロール摂取量(mg/日)

国民健康・栄養調査2005年



卵摂取頻度と血清総コレステロール（平均、mg/dl）女性=5186、男性=4077　国民栄養調査・循環器疾患基礎調査（1980）

#6216. Nakamura, et al. Am J Clin Nutr 2004; 80: 58-63.



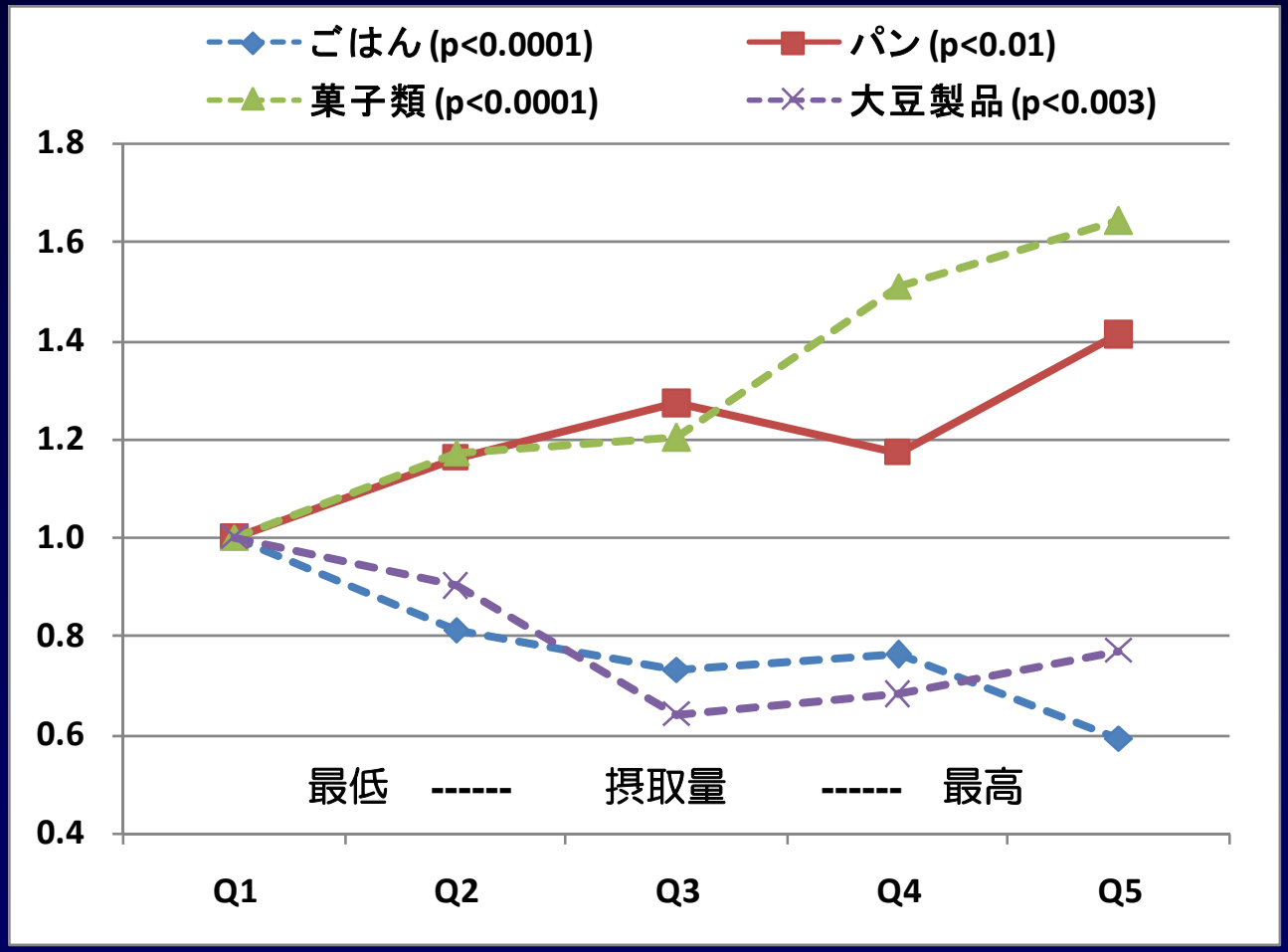
卵摂取頻度と血清総コレステロール（平均、mg/dl）n=90735
厚生省多目的コホート研究（1990-93）

#11490. Nakamura, et al. Br J Nutr 2006; 96: 921-8.

時間関係が逆

食習慣と便秘の関連を横断的に調べた。食習慣は過去１か月間、便秘は過去１年間。
原因が結果よりも後になっている。

食品摂取量別にみた便秘出現のオッズ比（18～20歳の女性、n=3825）便秘：26%



BMI、居住地域、居住地人口規模、喫煙の有無、薬物治療の有無、生活活動度、エネルギー摂取量による影響を調整済み。

便秘の有無には、Roma I criteria を使用

Whitehead, et al. Gastroenterol Int 1991; 4: 99-113.

#10000. Murakami, et al. J Nutr Sci Vitamiol 2007; 53: 30-6.

時間関係が逆：　ここで諦めてはいけない

食習慣と便秘の関連を横断的に調べた。食習慣は過去１か月間、便秘は過去１年間。
原因が結果よりも後になっている。

Did you intentionally change your dietary habits?

- **No**
- **Yes**
  - **Within 1 year**
  - **Within 1-2 years**
  - **Some years ago**

Dietary habits and constipation were evaluated in different time periods, namely in the previous month for the former and in the previous year for the latter. However, the results did not materially change when analysis was limited to subjects reporting a stable diet within the previous year (n=3155).

Note: the main analysis was done by n=3770.

われわれはこの問題を事前に知っていた。
これは問題の解決ではない。しかし、無視するよりもよい。

#10465. Okubo, et al. J Nutr Sci Vitaminol 2007; 53: 232-8.

理想を追わない。「現実で最高」を探す。「限界」を自覚し、記述する

横断研究 (cross-sectional study)

本日の結論

横断研究は非科学的でお手軽？　---　NO！
Is cross-sectional study easy-going and less-scientific? --- NO!

きれいにデザインされ、ていねいに解析された横断研究はたくさんのことを教えてくれる。
Well-designed cross-sectional studies tell many things to us.

使うときの注意：
測定の信頼度は？　対象者の特性は適切か？　４つの重要な因子は忘れていないか？　横断研究の欠点、限界を知っているか？

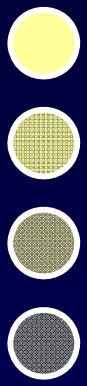
残念なことに、

われわれの周りには、研究デザインの悪い横断研究が多すぎる。

それは疫学ではない。

There are “too many badly-designed cross-sectional studies” around us.
They are not epidemiology.

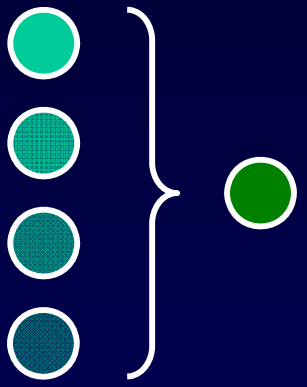
補足
疫学研究の現場からみた変数の考え方



独立

それぞれを独立した（個別の）情報をもつ変数として扱う

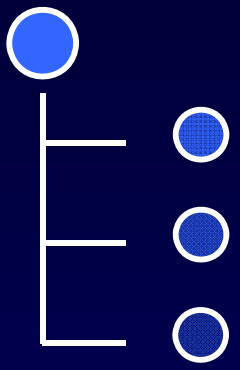
だれでも考える



グループ

ある変数の集合から別の新たな変数を作る

ときどき考える



補助

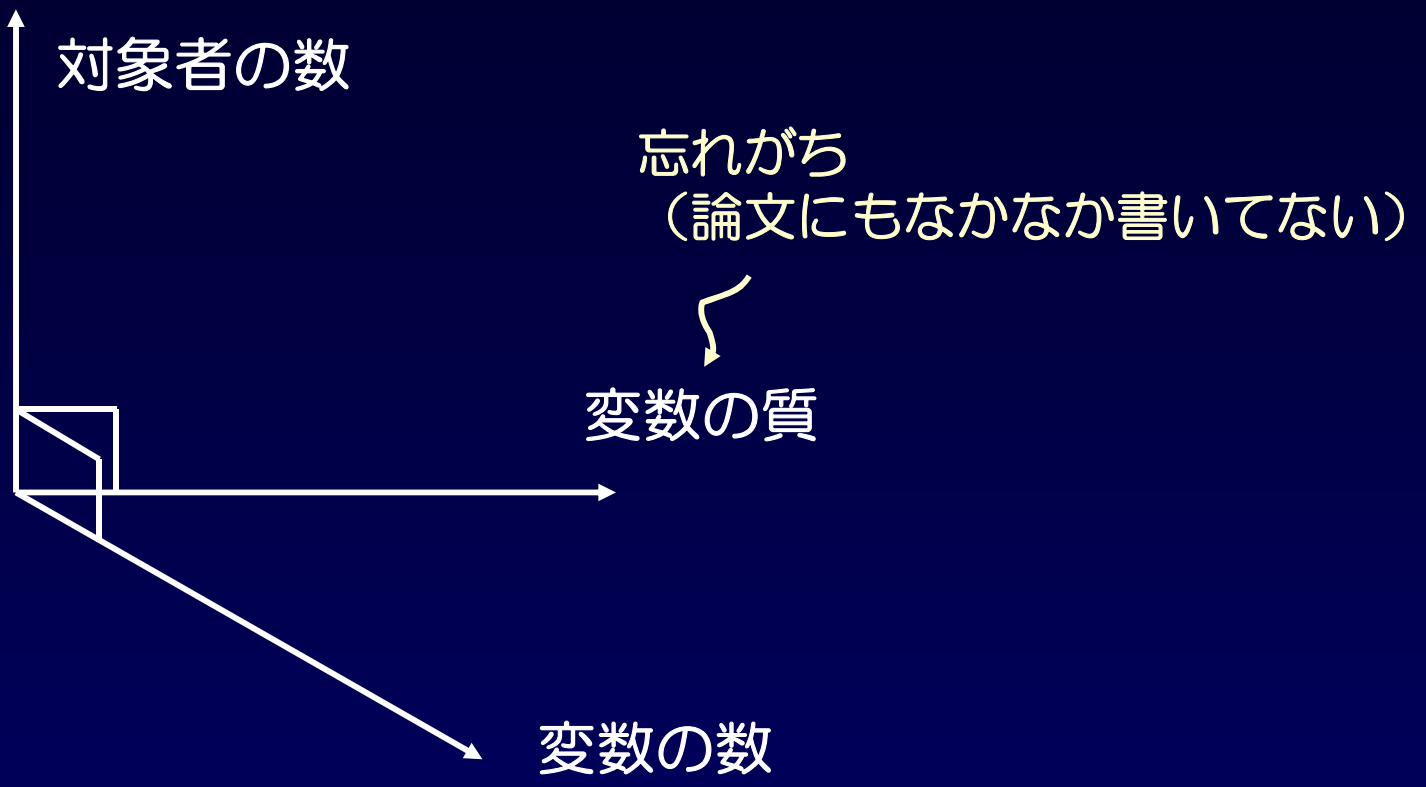
ある変数の補助情報として別の変数を使う

なかなか考えない

研究では重要

注意点が異なる
変数を作るときにも、情報を収集するときにも

魅力あるデータとは



どの軸を優先するかは、目的によって異なる。しかし、常に３つの軸に注意する必要はある

データセットの魅力＝変数の数×変数の質×対象者の数

■目的からみて不必要に大量の変数、大量の対象者、高すぎる質を求めるべきではない。「目的に適う最低限」がよい

補助　ある変数の補助情報として別の変数を使う

- 血糖値など　　補助情報
  - 昨夜の最終飲食時刻（水・お茶などエネルギーのないものは除く）
  - 今朝の飲食の有無（水・お茶などエネルギーのないものは除く）
  - 採血時刻

３つの補助情報によって、血糖値などのデータの信頼度がわかる。血糖値を見ないで、使えるか使えないがわかる。
補助情報のないたくさんの血糖値データよりも、
補助情報をもつそれより少数の血糖値データのほうが好ましい。

補助情報の多くが、「質問」である
質問（それ自体の信頼度は疑問であるにもかかわらず）が、主たる情報の質を決める有効な情報になっている点に注目したい

質の高い研究は「補助情報の収集」にこだわっている

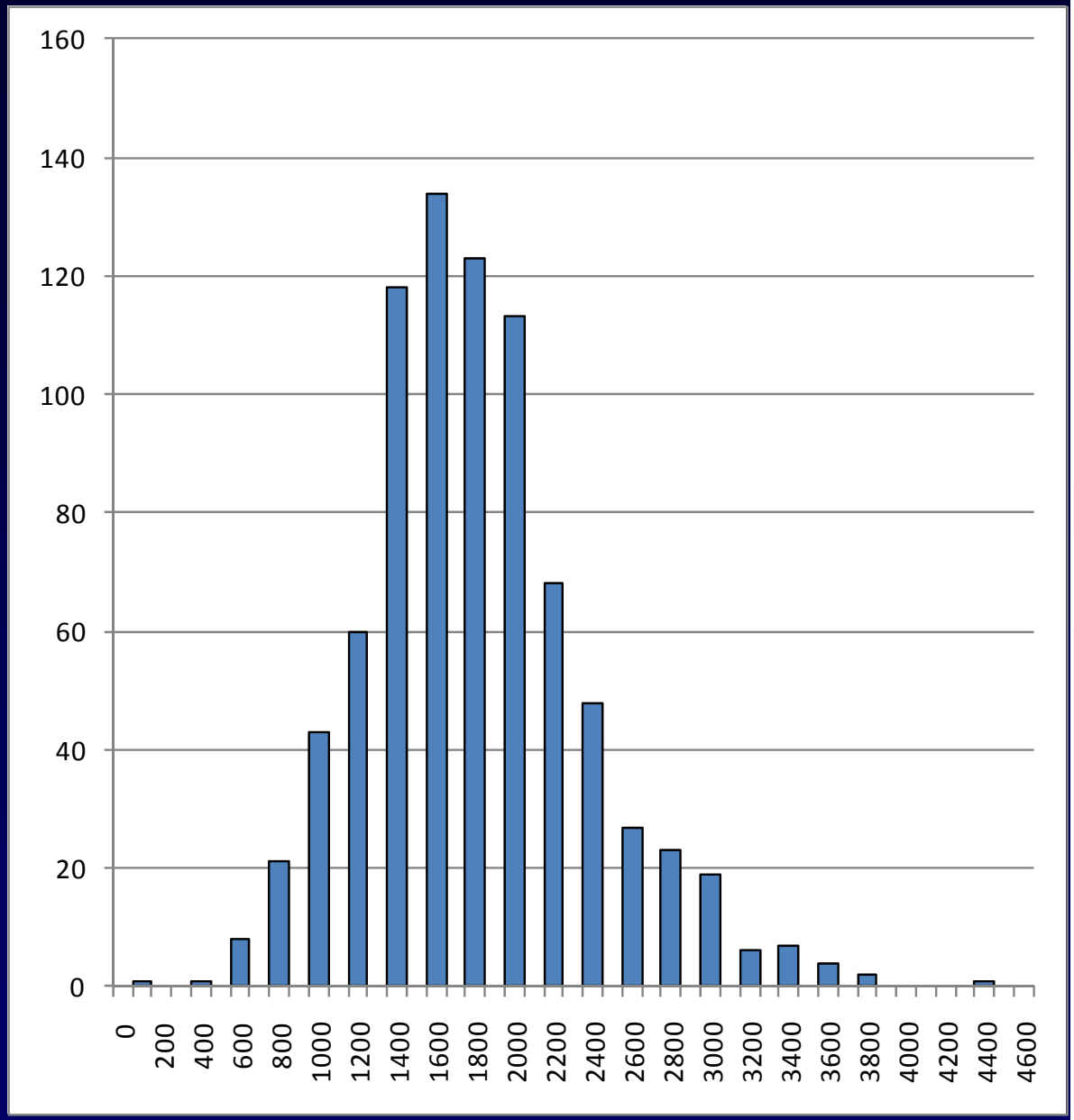
先日、ある病院から、**800**例以上の**24**時間尿における濃度（**Na, K, Ca, Mg,** ｸﾚｱﾁﾆﾝ）と尿量（**ml/**日）のデータが届きました。　心配なことは何ですか？

尿量を見て、尿量の信頼度がわかるか？

（仮想データ）

変数名	データ例
登録番号	ABC56789
測定日	2008/11/35
尿クレアチニン	30.6
尿クレアチニン（単位）	mg/dl
尿たんぱく	11
尿たんぱく（単位）	mg/dl
尿中尿素窒素	189
尿中尿素窒素（単位）	mg/dl
尿中ナトリウム	61
尿中ナトリウム（単位）	mEq/l
クレアチニンクリアランス	11.1
クレアチニンクリアランス（単位）	ml/min
一日尿量	1700
一日尿量(単位)	ml

横軸：尿量（ml/日）
100ml/日で切り捨て
縦軸：人数



ある程度はわかる。
分布の端は除外できるが、それ以外はわからない
偶然誤差はある程度わかるが、系統誤差は他集団と比べないとわからない

24時間畜尿のための補助質問票（例）　#11018. Murakami, et al. Nutrition 2008; 24: 16-22. などで使われた質問票

表

詳細調査　蓄尿記録用紙　p.1/2

この紙は蓄尿ボトルといっしょに調査当日に提出してください。

24時間蓄尿の取り方

蓄尿日：尿を捨てた時刻

【目的】 24時間のあいだにからだが作る尿をすべて貯めます。
【注意】尿は、それ自体は汚いものではありません。
腐ったときにいやな臭いがします。

1 つ選んでください。

蓄尿が、
できた　　できなかった　　忘れた

翌朝、前日と同じ時刻に出た分を貯めると 24 時間分の尿になります

尿の貯め方の流れ

【次の方法にしたがって尿を貯めてください】
《学校での調査（採血など）の前の日》
この日は、**遅くとも 8 時くらいまでに起きる**ようにしてください。
朝起きて最初にする尿は捨ててください。（貯めないでください。）
尿を捨てた時刻を記入してください。（午前　　時　　分）
次の尿から、翌日の最初にする尿まで、すべて尿を貯めてください。

忘れないでね！

《学校での調査（採血など）の日の朝》
前の日に、尿を捨てた時刻にトイレに行って、そのときに出た尿を貯めてください。
これは尿意がなくても行ってください。（前日に尿を捨てた時刻との時間差はおよそ15分以内くらいであれば問題はありません。）
この尿を貯めた時刻を記入してください。（午前　　時　　分）

忘れないでね！

注意

【貯めるのを忘れて尿を捨ててしまったら？】
時刻とおよその量を裏面に記入してください。
【3本のボトルはどのように使うのですか？】
3つのボトルに別々に少しずつ貯めていってもかまいません。たとえば、自宅用と学校用、外出時用、というように分けて使ってもかまいません。
【紙コップは？】—紙コップは、使ったら捨ててください。
【貯めている途中のボトルはどこに置きますか？】
忘れない場所ならどこでもいいですが、あまり温度の上がるところには置かないでください。
【貯め終わったボトルはどこに置きますか？】
日の当たらない、できるだけ温度の低い場所に置いておいてください

【生理が来そうな場合はどうしますか？】
蓄尿日が生理の期間中の場合は、蓄尿しないで調査会場にお越しください。（ボトルは持ってきてください）。蓄尿している途中で生理になった場合は、その時点で蓄尿を中止してください。貯めた尿は捨てて、ボトルは水で洗って持ってきてください。

裏もご覧下さい。

裏

詳細調査　蓄尿記録用紙　p.2/2

この紙は蓄尿ボトルといっしょに調査当日に提出してください。

ID（担当者が記入します。記入不要）＿＿＿＿＿＿＿＿

忘れないでね！

氏名 ＿＿＿＿＿＿＿＿

尿を貯めた日　平成 18 年　　月　　日　からその翌朝

貯められなかった尿はありますか？ ⟶ いいえ

はい

スプーン 1 杯程度のわずかなものは記入する必要はありません。

時刻（時　分）	およその量 （コップ2杯といった表現でもかまいません）	予想量 （担当者が記入します。記入不要）
午前・午後 時　分ごろ		ml
午前・午後 時　分ごろ		ml
午前・午後 時　分ごろ		ml
午前・午後 時　分ごろ		ml
午前・午後 時　分ごろ		ml

（調査担当者記入項目）

蓄尿ボトル重量（g、整数（0～1000）、ボトル・蓋込み重量、未使用のものは 0）

1本目	2本目	3本目
グラム	グラム	グラム

蓄尿ボトル高さ（mm、整数（0～300 くらい）、ボトルの底の厚さ込みの高さ、未使用のものは 0）

1本目	2本目	3本目
mm	mm	mm

24時間畜尿のデータ構造（例）

変数名（SAS）	変数(大項目)	変数(中項目)	変数(中項目)	単位・カテゴリーの説明	データ例1	データ例2
ID	ID			6けた（上の2けたで施設を示す）	943374	941990
T_TU_MO	蓄尿	開始日	月	99＝missing	2	2
T_TU_DAY			日		14	14
YN_MU	貯められなかった尿があるか？			1＝いいえ、2＝はい	1	2
MU_AM1		貯められなかった尿①	午前・午後	1＝午前、2＝午後		1
MU_O1			時			9
MU_M1			分			0
MU_EV1 $			およその量			50ccくらい
MU_MV1			予想量	単位はml		50
MU_AM2		貯められなかった尿②	午前・午後	1＝午前、2＝午後		
MU_O2			時			
MU_M2			分			
MU_EV2 $			およその量			
MU_MV2			予想量			
MU_AM3		貯められなかった尿③	午前・午後	1＝午前、2＝午後		
MU_O3			時			
MU_M3			分			
MU_EV3 $			およその量			
MU_MV3			予想量	単位はml		
MU_AM4		貯められなかった尿④	午前・午後	1＝午前、2＝午後		
MU_O4			時			
MU_M4			分			
MU_EV4 $			およその量			
MU_MV4			予想量	単位はml		
WT_B1	蓄尿ボトル	重量	1本目	単位はg	998	652
WT_B2			2本目	単位はg	840	0
WT_B3			3本目	単位はg	448	0
WT_B4			4本目	単位はg	0	0
HT_B1	蓄尿ボトル	高さ	1本目	単位はmm	120	80
HT_B2			2本目	単位はmm	100	0
HT_B3			3本目	単位はmm	54	0
HT_B4			4本目	単位はmm	0	0
VOL_TU	蓄尿	体積	通常は空欄	単位はml		
VOL_B1	蓄尿	ボトルの高さから求めた体積	1本目	単位はml	875	575
VOL_B2			2本目	単位はml	725	0
VOL_B3			3本目	単位はml	380	0
VOL_B4			4本目	単位はml	0	0
EVOL_TU			合計	単位はml	1980	575
MEDICINE $	現在使用中のくすり		通常は空欄			
T_YN_TU	蓄尿が、			1＝できた、2＝できなかった、3＝忘れた	1	1
TU_S_O	尿を捨てた時刻	午前	時		8	8
TU_S_M			分		10	5
TU_F_O	最後の尿を貯めた時刻	午前	時		8	8
TU_F_M			分		10	5
VOL_TU2	蓄尿	体積	取り忘れを含む	単位はml	1980	625
VOL_TATU	蓄尿	体積	取り忘れを含み、24時間で調整	単位はml	1980	625

#11018. Murakami, et al. Nutrition 2008; 24: 16-22. などで使われたデータ構造

データ構造（例）・・・お勧めの構造

安全性やデータの信頼性に問題はあるが、**Excel**を使うのが「疫学もしたい人」には便利

ID	YN_TU	YN_TUR	YN_DHQ	YN_BF	WF_BF $	YN_LSQ	YN_IC	M_HT	M_WT	M_WC	M_SBP1	M_DBP1	M
ID	蓄尿回収	蓄尿記録用	食事質問票	午前1時以降何か食べた？				身長	体重	腹囲	血圧		
				（採血前絶食）	何？	生活質問票	同意書	（測定値）	（測定値）	（測定値）	1回目		
											最高	最低	脈
6けた（上の2けたで施設を示す）	1＝蓄尿していない、2＝忘れた、3＝回収	1＝蓄尿していない、2＝忘れた、3＝回収	1＝忘れた、2＝回収	1＝いいえ、2＝はい	open-end、ない場合はmissing	1=忘れた、2＝回収	1＝回収済み、2＝回収、3＝忘れた	単位はcm	単位はkg	単位はcm	単位はmmHg	単位はmmHg	単
943374	3	3	2	1		2	1	161	48	65	117	75	
948344	3	3	2	1		2	1	167	54	75	118	72	
940588	3	3	2	1		2	1	156	66	80	116	84	
945547	3	3	2	1		2	1	158	53	80	115	67	
943681	3	3	2	1		2	1	157	50	73	103	66	
941033	3	3	2	1		2	1	160	57	72	111	64	

測定記録用紙

右と下に続く…

この矩形を**SAS**で読み取る

誰が見てもわかること、いつ見てもわかること

#10452. Murakami K, et al. Am J Clin Nutr 2007; 86: 206-13.などで使われたデータ構造

データ構造（例）　質問票

BANGO1	ID	BANGO3	P13_1	P13_2	P13_3	P13_4	P13_5	P14_6AA	P14_6AB	P14_6AC	P14_6AD	P14_6BA	P14_6BB
	ID		生理習慣					不定愁訴					
								肩・首がこる				頭痛	
番号1	番号2	番号3	生理周期	周期日数	持続日数	経血量	タイプ	生理前	生理中	生理後	周期の間	生理前	生理中
			P-013					P-014					
			Menstruation					Menstruation					
番号1	番号2	番号3	1	2	3	4	5	6Aa	6Ab	6Ac	6Ad	6Ba	6Bb
学籍番号	6けた（上の2けたで施設を示す）	なし	a.毎月一定=「1」,b.ほぼ一定=「2」,c.半分くらい不規則=「3」,d.ほとんど不規則=「4」,e.最近1年ほとんどない=「5」,f.最近1年まったくない=「6」,無記入=「0」	a.24日以内=「1」,b.25日～38日=「2」,c.39日～3か月=「3」,d.3ヶ月以上=「4」,生理周期の回答が「e」「f」の場合は「（空欄）」,無記入=「0」	a.2日以内=「1」,b.3日～7日=「2」,c.8日以上=「3」,生理周期の回答が「e」「f」の場合は「（空欄）」,無記入=「0」	a.多い=「1」,b.血の塊がでる=「2」,c.粘液がでる=「3」,d.普通=「4」,e.少ない=「5」,生理周期の回答が「e」「f」の場合は「（空欄）」,無記入=「0」	a=「1」,b=「2」,c=「3」,d=「4」,e=「5」,f=「6」,g=「7」,生理周期の回答が「e」「f」の場合は「（空欄）」,無記入=「0」	わずかな症状があった=「1」,軽度の症状があった=「2」,中程度の症状があった=「3」,重度の症状があった=「4」,症状がなかった=「（空欄）」（無記入を含む）	わずかな症状があった=「1」,軽度の症状があった=「2」,中程度の症状があった=「3」,重度の症状があった=「4」,症状がなかった=「（空欄）」（無記入を含む）	わずかな症状があった=「1」,軽度の症状があった=「2」,中程度の症状があった=「3」,重度の症状があった=「4」,症状がなかった=「（空欄）」（無記入を含む）	わずかな症状があった=「1」,軽度の症状があった=「2」,中程度の症状があった=「3」,重度の症状があった=「4」,症状がなかった=「（空欄）」（無記入を含む）	わずかな症状があった=「1」,軽度の症状があった=「2」,中程度の症状があった=「3」,重度の症状があった=「4」,症状がなかった=「（空欄）」（無記入を含む）	わずかな症状があった=「1」,軽度の症状があった=「2」,中程度の症状があった=「3」,重度の症状があった=「4」,症状がなかった=「（空欄）」（無記入を含む）
	943374		4	2	3	4	2						
	948344		1	2	2	2	2						
	940588		3	2	2	2	3						
	945547		1	2	2	4	1		1				
	943681		2	2	3	2	1						
	941033		1	2	2	4	1						
	949642		2	2	2	4	3	1	1	1	1		
	941990		2	2	2	4	6						
	947182		2	2	2	4	5					1	1
	945757		2	2	2	1	4						
	945053		1	2	2	4	1						

生活C

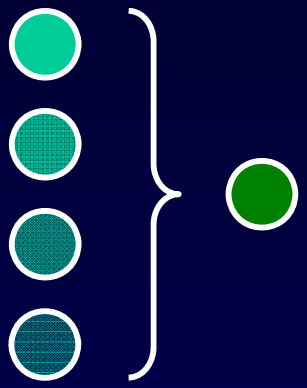
右と下に続く…

作るのはめんどうだが、一度作っておけば後が便利。

こういうのを一度作ったらたくさん論文を書かないと損だという気持ちになる

#12046. Asakura K, et al. Public Health Nutr 2009; 12: 1373-83.などで使われたデータ構造

グループ　ある変数の集合から別の新たな変数を作る



メタボリックシンドロームの診断

・腹囲

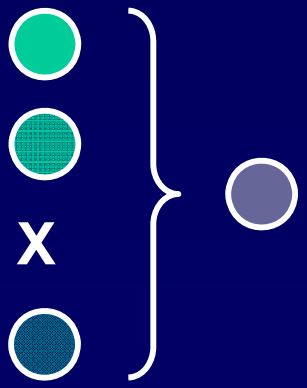
（上記に加えて下記が**2**つ以上）

- 収縮期血圧 **and/or** 拡張期血圧
- 中性脂肪 **and/or HDL**コレステロール
- 空腹時血糖

４つすべてが必要であること（理由）を調査者に知らせること

重要度に優劣がある場合はそれも伝えること。この場合は、腹囲がもっとも重要

欠損・非論理値への対応

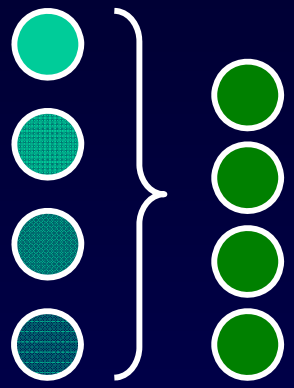


■算出不能？

■算出可能だが、信頼度が低い？

どれかが欠損だったり、非論理値だったときの処理方法をあらかじめ考えておくこと

グループ　ある変数の集合から別の新たな変数を作る



食事（食事から栄養素へ）・・・朝食の一部

知りたいのは摂取した栄養素量

たとえば、

ｴﾈﾙｷﾞｰ、**Ca**、葉酸

1目盛=1cm

きれいなデータを作るために

データの欠陥を見抜く技術

■分布を描く（図示する、記述統計量を求める）・ソートする
…　いきなり検定はしない。
そもそも、検定して結果を見てから、データの問題を発見して、そのデータを除外したら、結果をみてからデータを作ったことになる。**禁止！**

■現場に足を運ぶ
…　データが作られる現場に足繁く通う（用事がなくても通う）。しかし、現場に入れてもらえるまで、現実を見せてもらえるまでには時間がかかる。そのうちに、なんとなく、臭いデータはわかってくる。
　現場出身の研究者はここが強みになる。

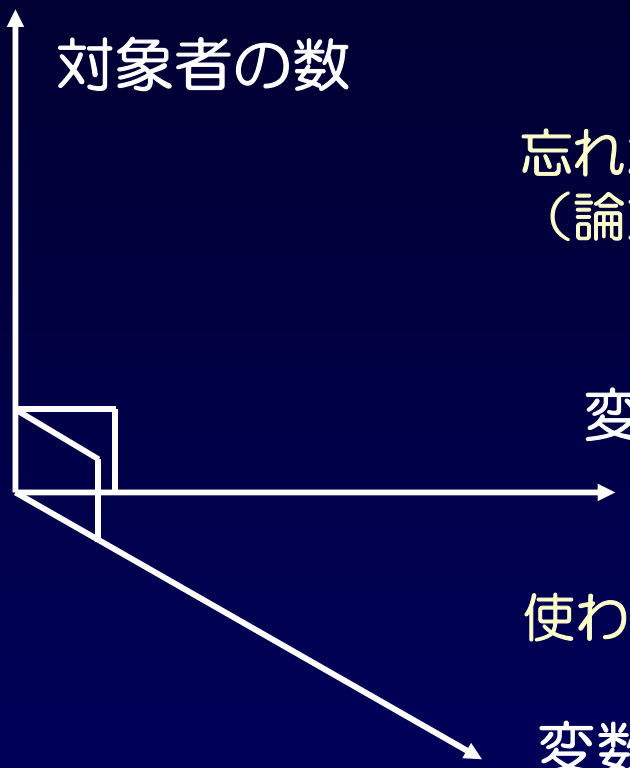
■複数の異なった目で見る
…複数人で独立にチェックする。しかし、時間も経費も複数倍かかる。

疫学研究では、データ収集後におけるデスクワークのほとんどはデータの整理である。解析ではない。

魅力あるデータとは

データセットの魅力

＝変数の数
　×変数の質
　×対象者の数



どの軸を優先するかは、目的によって異なる。しかし、常に３つの軸に注意する必要はある

■目的からみて不必要に大量の変数、大量の対象者、高すぎる質を求めるべきではない。「目的に適う最低限」がよい

■健康で自宅に住む成人**50**人に**10**日間、**1**日**1**回同時刻に採尿をしてもらった。すべてのデータを解析に用いた。本当だと思うか？　どうすれば実現可能か？

症例対照研究（case-control study）

原因を知りたい問題（疾病）をもつ集団と問題を持たない集団の特性を比較検討する疫学研究

結果（疾病）から見て群を分けている点に注意
（結果を先につかまえて、後からその原因を見つけに行くという方法）

観察研究 (observational study)

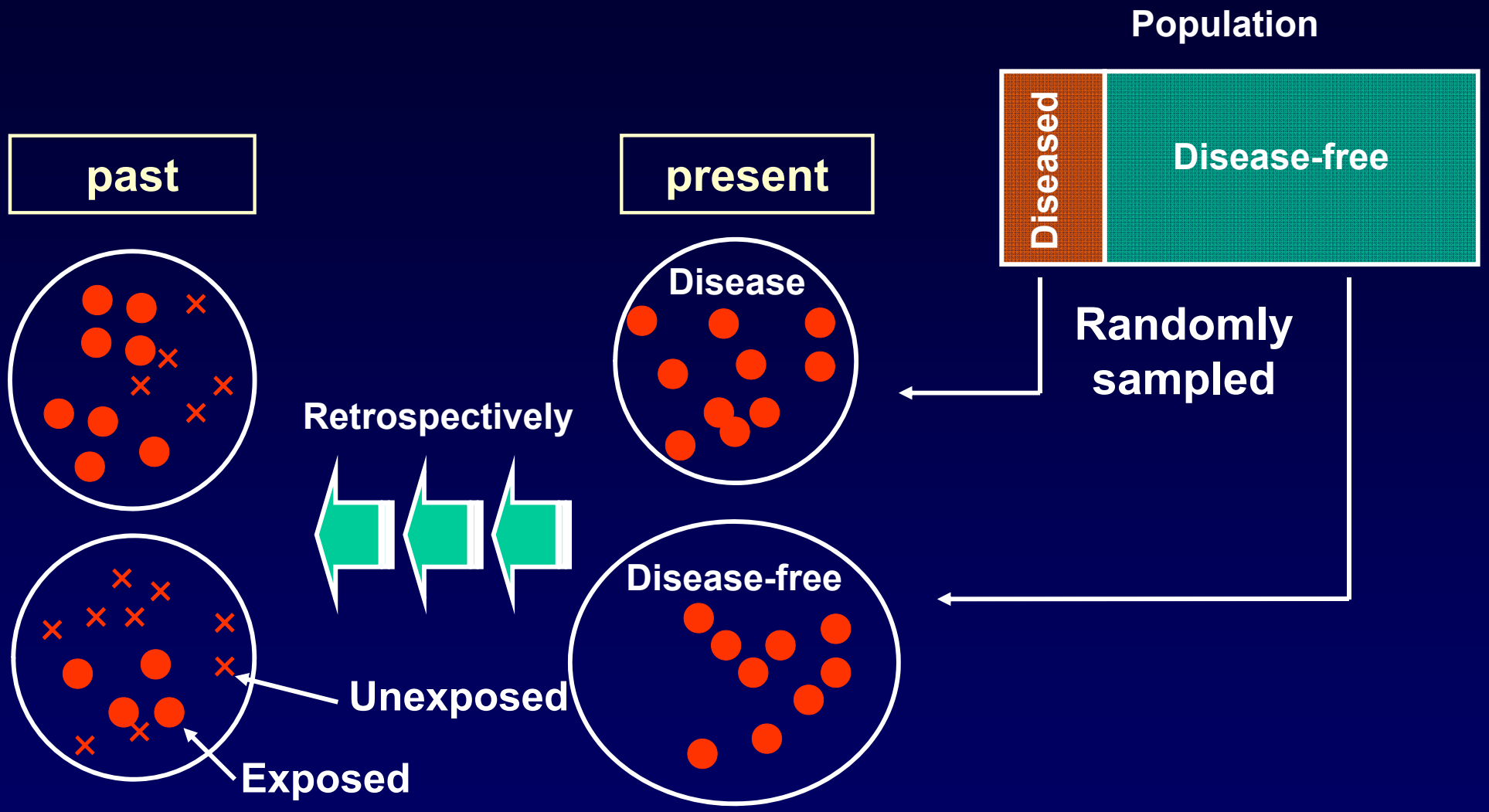
- 記述疫学研究 (descriptive epidemiologic study)
- 分析疫学研究 (analytical epidemiologic study)
  - 生態学的研究（ecological study）
  - 横断研究（cross-sectional study）
  - 症例対照研究（case-control study）
  - コホート研究（cohort study）

Time is considered.

Individual as unit

介入研究 (intervention study)

Case-control study: research in inverse



Controls should represent the population at risk.

Case-control studies can yield important findings in a relatively short time, and with relatively little money and effort.

No！

A lot of bias, bias, bias, …

選択バイアス（**Selection bias**）

Admission rate bias (Berkson's bias)
　　病院に来るまでに死亡すると症例になれない

Incidence-prevalence bias (Neyman's bias) … Prevalence or incidence
　　潜在期間が長い疾患は対照群に入ってしまう

Non-respondent bias
　　喫煙に関する質問票調査への協力率は非喫煙者よりも喫煙者で低い

Probably many others…
　　いろいろ考えてみてください

情報バイアス（Information bias）
(observation, classification, or measurement bias)

もしも、聞き取り者が対象者がどちらの群かを知っていたら…

もしも、症例群の対象者と対照群の対象者が異なって回答したら…

防げることと、防げないことがある。

せめて、防げることは防ぐ努力をしよう。

その前に、何がバイアスになりうるかを予見する力が必要

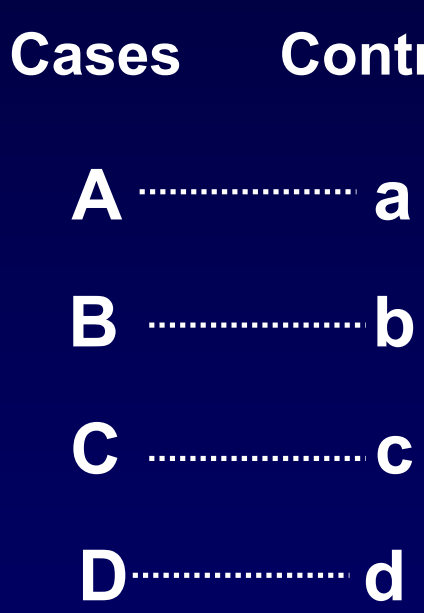
For further readings:

10713. Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. Lancet 2002; 359: 431-4.

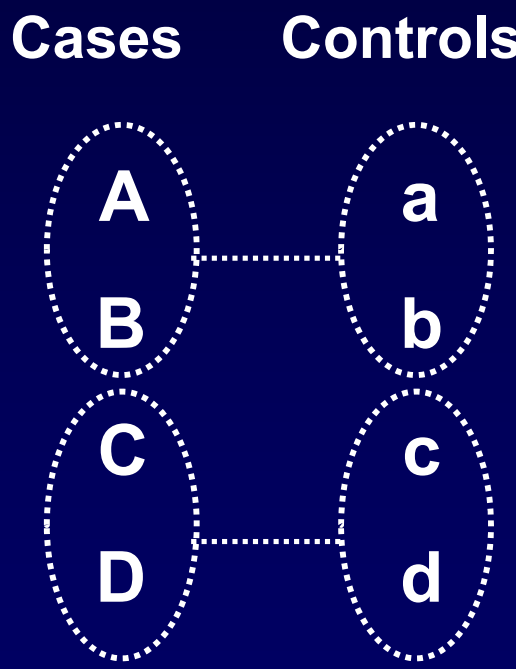
10712. Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. Lancet 2005; 365: 1429-33.

Controlling confounding factors

No difference between case and control groups for all the possibly-related factors (confounding factors) except for the factor of interest.



Subject (individual) matching



Group matching

症例対照研究の例

#9215. Miyake, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 333-9.

Dietary fat and meat intake and idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study in Japan.

Mortality of IPF = 3.3 (M) and 2.5 (W) per 100,000 persons in Japan.

The median survival time is 4.2 yrs.

Case = idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) diagnosed within 2 years

Control = acute bacterial pneumonia or common cold

Age > 40yrs.
21 collaborating hospitals and 29 affiliated hospitals.

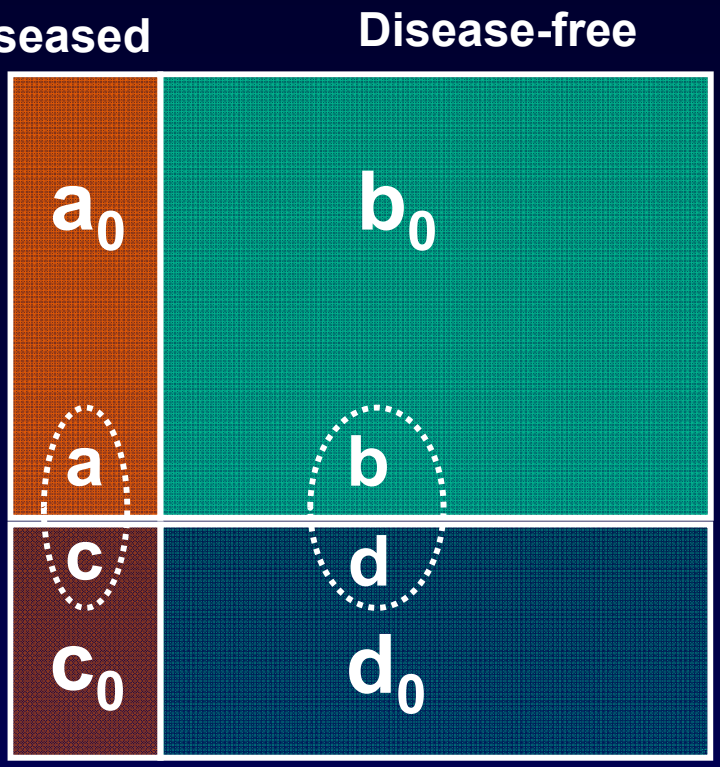
Dietary habits = at present

結果の前に、対象者の特性（**characteristics**）をしっかりと示すことが重要（表１の役目）

Table 1 Characteristics of study population

Variable	*n* (%) or mean (SD) Cases (*n* = 104)	Controls (*n* = 60)
Sex male (%)	94 (90.4)	55 (91.7)
Age, years (%)		
40–49	3 (2.9)	2 (3.3)
50–59	16 (15.4)	19 (31.7)
60–69	56 (53.9)	25 (41.7)
⩾70	29 (27.9)	14 (23.3)
Region (%)		
Kanto-Koshinetsu	57 (54.8)	27 (45.0)
Tokai	12 (11.5)	10 (16.7)
Kinki	14 (13.5)	5 (8.3)
Chugoku-Shikoku	4 (3.9)	7 (11.7)
Kyushu	17 (16.4)	11 (18.3)
Pack-years of smoking (%)		
Never	20 (19.2)	15 (25.0)
>0–19.9	10 (9.6)	11 (18.3)
20.0–39.9	30 (28.9)	10 (16.7)
40.0–59.9	29 (27.9)	15 (25.0)
⩾60.0	15 (14.4)	9 (15.0)
High employment status (%)*	18 (17.3)	8 (13.3)
Occupational exposure (%)†	33 (31.7)	5 (8.3)

		結果（疾病）	
		+	-
原因（暴露）	+	a	b
	-	c	d



Odds ratio $= ad / bc$

$= (a/c)/(b/d)$ ⟵ When sampling is appropriate

$\fallingdotseq (a_0/c_0)/(b_0/d_0)$ ⟵ When prevalence is low: $a_0 \ll b_0$, $c_0 \ll d_0$

$\fallingdotseq (a_0/c_0)/[(a_0+b_0)/(c_0+d_0)]$

$= ([a_0/(a_0+b_0)]/[c_0/(c_0+d_0)]$ = relative risk

サンプリングが適切で、かつ、罹患率が非常に低い場合は、
オッズ比は、相対危険に近似できる（症例対照研究とコホート研究の結果を比較できる）

・・・多くの研究で問題になるのは「サンプリングが適切か」のほう。さらに、(a_0/c_0)よりも、(b_0/d_0)を保証するほうが現実的には難しい場合が多いと思われる

結果の示し方の例

#9215. Miyake, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 333-9.

Odds ratios [OR] for idiopathic pulmonary fibrosis by quartiles of intake of selected foods high in fat (a part of the table)

Variable (meat)*	Cases (n)	Controls (n)	Sex and age adjusted OR (95% CI)	Multivariate[1] OR (95% CI)
Q1 (15.4)	21	20	1.00	1.00
Q2 (32.7)	31	10	2.89 (1.16-8.06)	5.90 (1.76-21.70)
Q3 (44.7)	22	19	1.25 (0.51-3.08)	2.11 (0.71-6.56)
Q4 (79.9)	30	11	3.65 (1.38-10.35)	7.19 (2.15-27.07)

* Quatile medians in g per day adjusted for energy intake using residual methods are given in parentheses.

[1] Adjusted for age, sex, region, pack-years of smoking, employment status, occupational exposure, fruit intake, and body mass index.

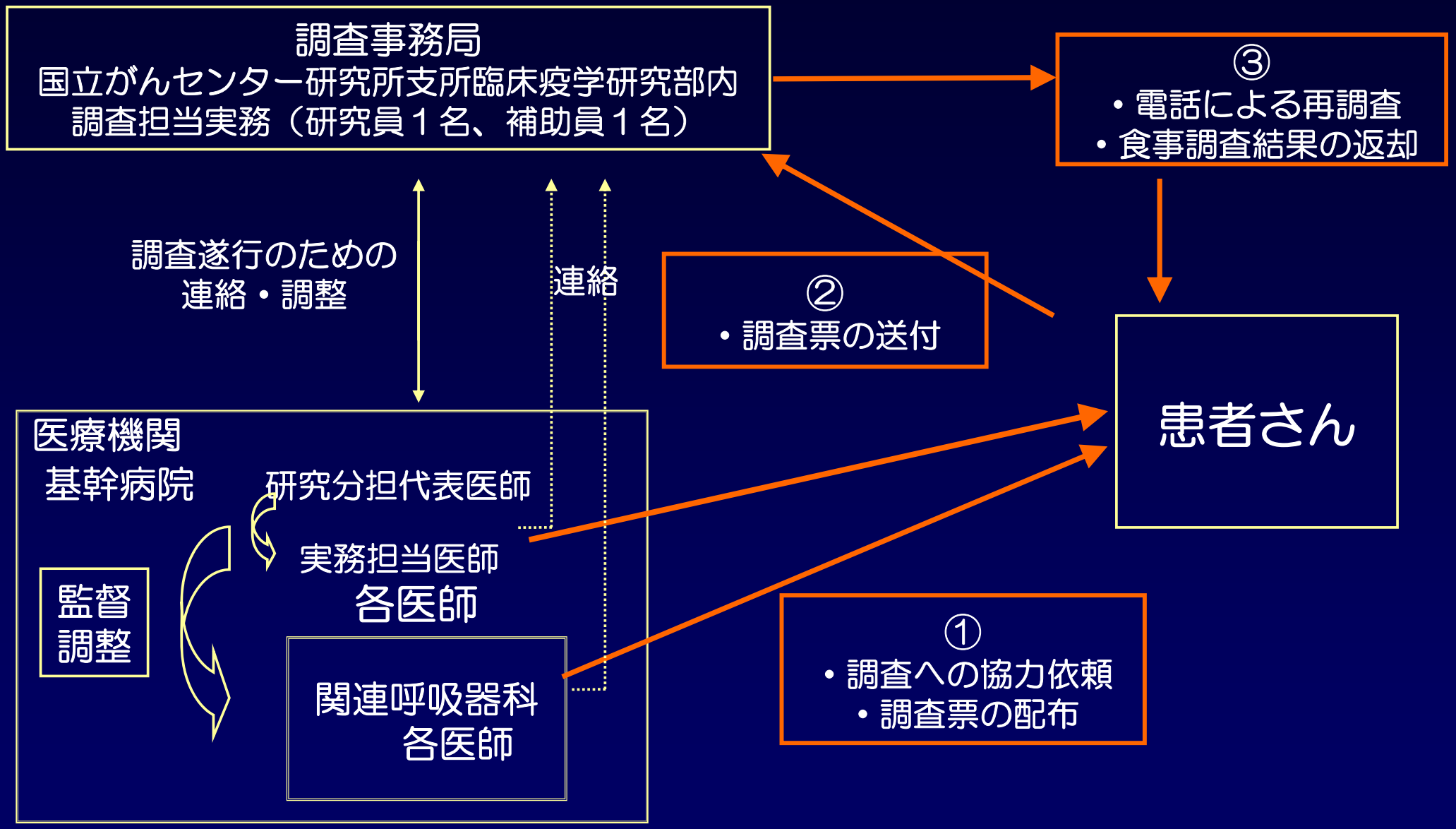
* OR = odds ratio; CI = confidence interval; Q = quartile.

あらかじめ決められた分け方がない場合は、人数が均等になるように分ける。
３分位（**tertile**）、
４分位（**quartile**）、
５分位（**quintile**）など。

対照群が症例群より少ないのは問題。１：１か、それ以上であるべき。
（対照群に比べて…と表現するから）

何が交絡因子になりうるかを知っていて統計学的に調整しているのは偉いが、こんなにたくさんの交絡因子が入らないようにデザインできなかったのか？！

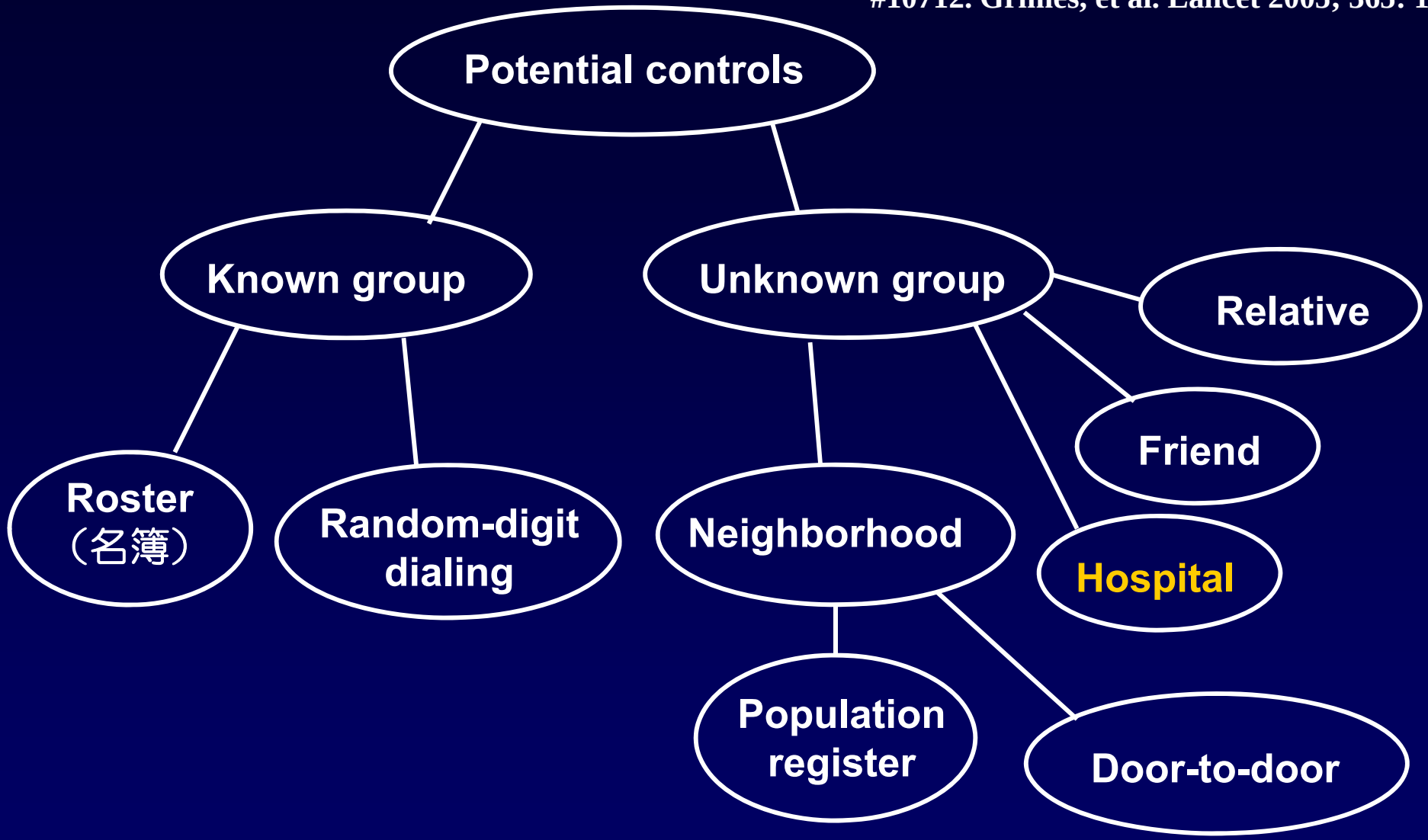
複数の病院で症例対照研究を行なうときの調査作業分担の概念図【例】



対象者と現場関係者の作業負担を可能な限り軽減する方法を考えること

対照群をどこから得るか？

#10712. Grimes, et al. Lancet 2005; 365: 1429-33.



「必要数が得られない」という問題も大きいが、
「協力的な人を得にくい」という問題のほうが現実的には大きいかもしれない
（対照群のほうがデータの質が悪くなりがち）

症例対照研究の特長をうまく使った例

Does resent alcohol consumption reduce the risk of acute myocardial infarction and coronary death in regular drinkers (Auckland, New Zealand)?

Non-fatal myocardial infarction in men

No. of drinks in the 24 hours*	Controls (n=458) (%)	Cases (n=278) (%)	Odds ratio (95% confidence interval)	
			Crude	Adjusted**
None	43	51	1.0	1.0
1-2	17	12	0.77	0.73 (0.59-0.91)
3-4	16	11	0.78	0.67 (0.51-0.87)
>4	24	26	0.95	0.76 (0.61-0.95)

Coronary death in men

	(n=294)	(n=172)		
None	46	60	1.0	1.0
1-2	19	11	0.67	0.61 (0.44-0.84)
3-4	18	13	0.75	0.57 (0.41-0.79)
>4	17	16	0.85	0.60 (0.43-0.82)

Controls were a group-matched, age- and sex-stratified random sampling selected from the study population using the electoral rolls as the sampling frame.

*** One drink = 8g alcohol.**

**** Adjusted for age, smoking, and usual alcohol consumption.**

#1363. Jackson, et al. Am J Epidemiol 1992; 136: 819-24.

症例対照研究の特長をうまく使った例

Does resent alcohol consumption reduce the risk of acute myocardial infarction and coronary death in regular drinkers (Auckland, New Zealand)?

飲酒についての質問の方法

Nonfatal myocardial infarction cases were interviewed approximately 3-4 weeks after the myocardial infarction event. The myocardial infarction controls were also interviewed in the same study center by the same interviewers. The next-of-kin interviews for both the coronary death cases and controls took place in the interviewee's home, usually 6-8 weeks after the case's death or the myocardial infarction control's interview at the study center.

To examine the effects of recent consumption, data were collected on the cases' alcohol consumption in the 24-hour period before the acute coronary heart disease event. For deaths, the drinking period examined was the 24 hours before onset of symptoms.

For controls, alcohol consumption in a randomly selected 24-hour period during the week before interview was assessed.

Pretesting of the questionnaire showed that cases (and their relatives) readily recalled alcohol consumption in the 24 hours before the event even when questioned 4-8 weeks later. In contrast, controls had difficulty remembering alcohol consumption more than about 7 days previously.

#1363. Jackson, et al. Am J Epidemiol 1992; 136: 819-24.

後日談…というか、同じ研究グループによって再び研究が行われた。すると…

Is the apparent cardioprotective effect of recent alcohol consumption due to confounding by prodromal symptoms?

#11635. Wouters, et al. Am J Epidemiol 2000; 151: 1189-93.

Odds ratios (95% confidence intervals) adjusted for age, regular drinking pattern, smoking, and previous coronary heart disease

	Drinking in the past 24 hrs	Myocardial infarction	Coronary death
Jackson, et al.	No	1.0	1.0
	Yes	0.75 (062-0.90)	0.64 (0.50-0.82)
Current study (using the Jackson's criteria)	Yes	0.70 (0.49-1.00)	0.89 (0.53-1.51)
Current study (excluding 24-h nondrinkers who felt unwell)	Yes	0.89 (0.62-1.28)	0.79 (0.48-1.31)

Adjusted odds ratios (95% CI) of MI and coronary disease death (cases=443, controls=763) (adjusted for all other variables)

Alcohol drinking during the past 24 hours	1.07 (0.78-1.48)
Prodromal symptoms	9.21 (3.90-21.77)
Previous coronary heart disease	9.19 (6.72-12.58)
Gender	4.11 (3.01-5.61)
Age (per year)	1.05 (1.04-1.06)
Regular moderate-heavy drinking	0.65 (0.41-1.02)
Regular light drinking	0.78 (0.53-1.14)
Current smoking	5.12 (3.64-7.20)
Former smoking	1.20 (0.88-1.63)

「前駆症状があったために飲酒を控えた」がバイアスとなって、有意な結果になっていた！

症例対照研究 (case-control study)

本日の結論

まれな疾患に対しては強力な研究方法

一見簡単にみえる

しかし、バイアスがいっぱい

期待される答えはあくまでも対照群に対する相対的な値。

対照群が結果（研究の質）を決める（対照群が命）

使うとき・結果を理解するときの注意：
対照群は適切か、交絡因子は考慮され、正しく排除されているか？
生じうるバイアスは何か？　思い出しバイアスには特に注意。

今週の宿題：　**case-control study**

Cohort study

原因を知りたい問題（疾病）をもたない集団を（放置）追跡し、問題が発生した集団としなかった集団について、それまでの危険因子（曝露要因）の有無・程度を比較検討する疫学研究

A study that compares the risk of incidence of disease or change in health status between groups with and without a possible risk factor (exposure) after a certain period of follow-up.

観察研究 (observational study)

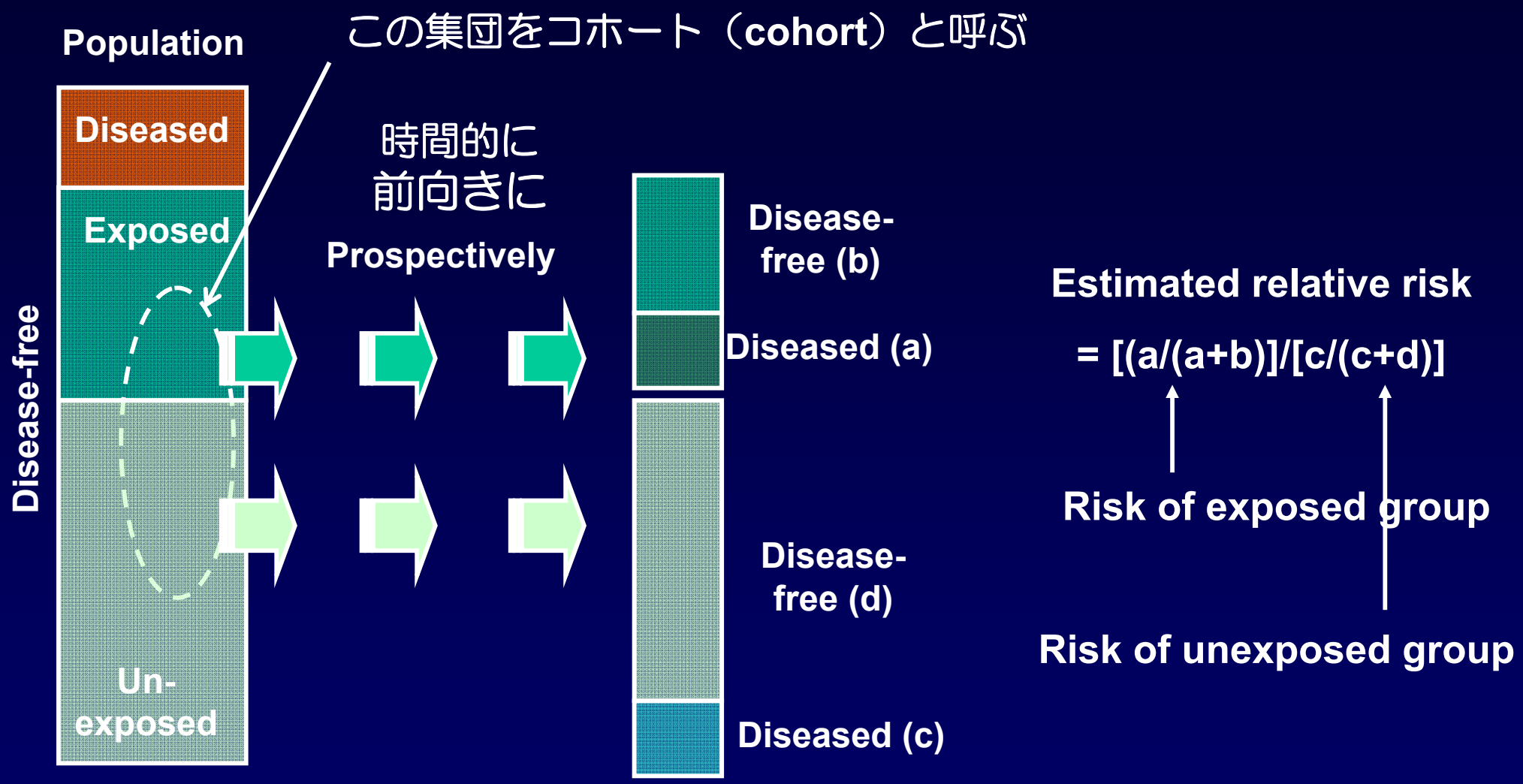
- 記述疫学研究 (descriptive epidemiologic study)
- 分析疫学研究 (analytical epidemiologic study)
  - 生態学的研究（ecological study）
  - 横断研究（cross-sectional study）
  - 症例対照研究（case-control study）
  - コホート研究（cohort study）

Individual as unit

Time is considered.

介入研究 (intervention study)

Cohort study: marching towards outcomes

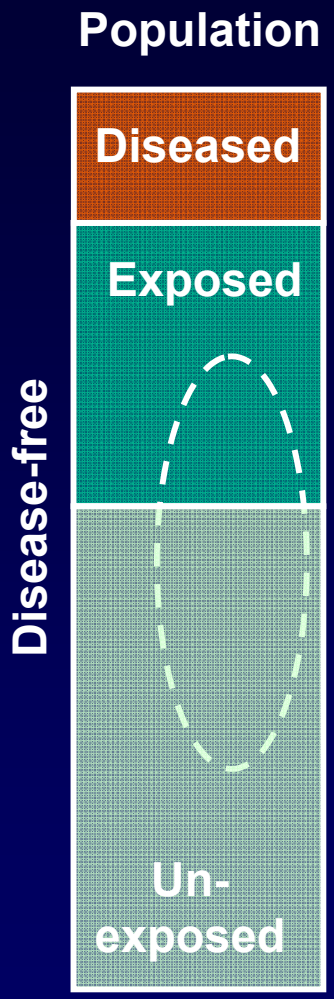


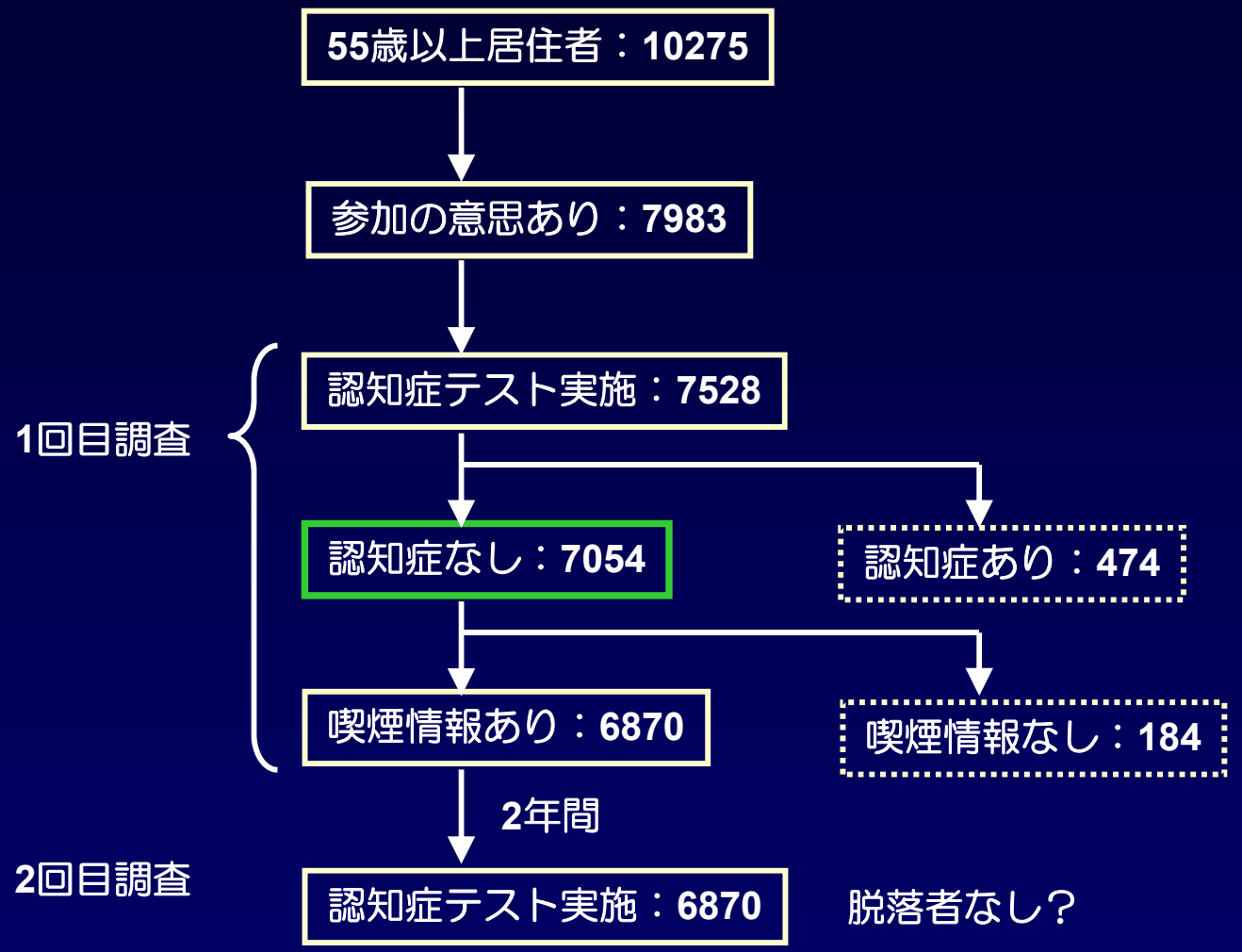
こんなにきれいにいくはずがない

対象者

The Rotterdam Study: オランダの高齢者コホート

#3349. Ott A, et al. Lancet 1998; 351: 1840-3.



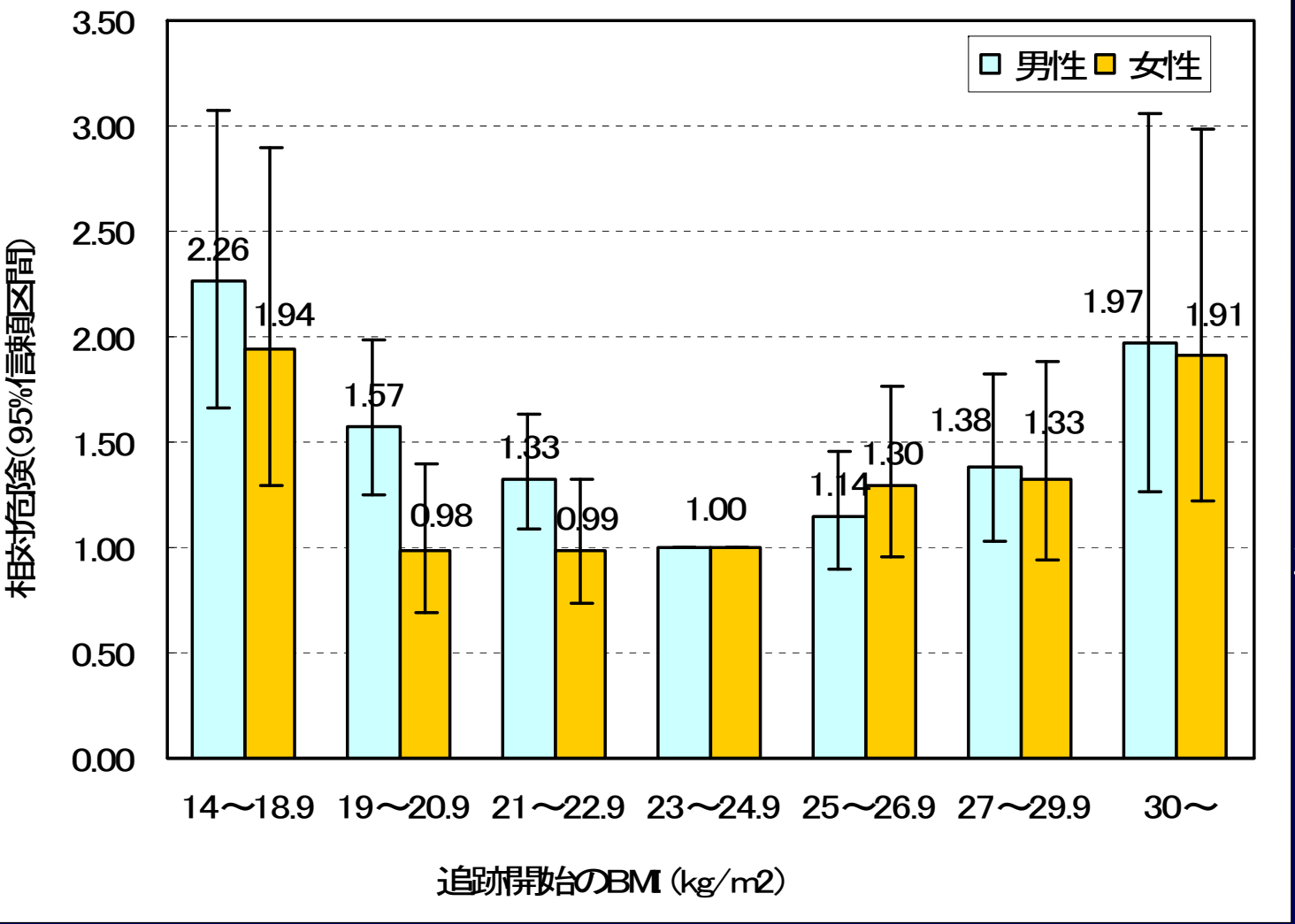


「とにかくたくさん集めればよい」というわけではない

参加の意思があり、対象疾患にかかっていなくて、1回目（ベースライン）の情報が全部ある人

BMIと総死亡率の関連

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

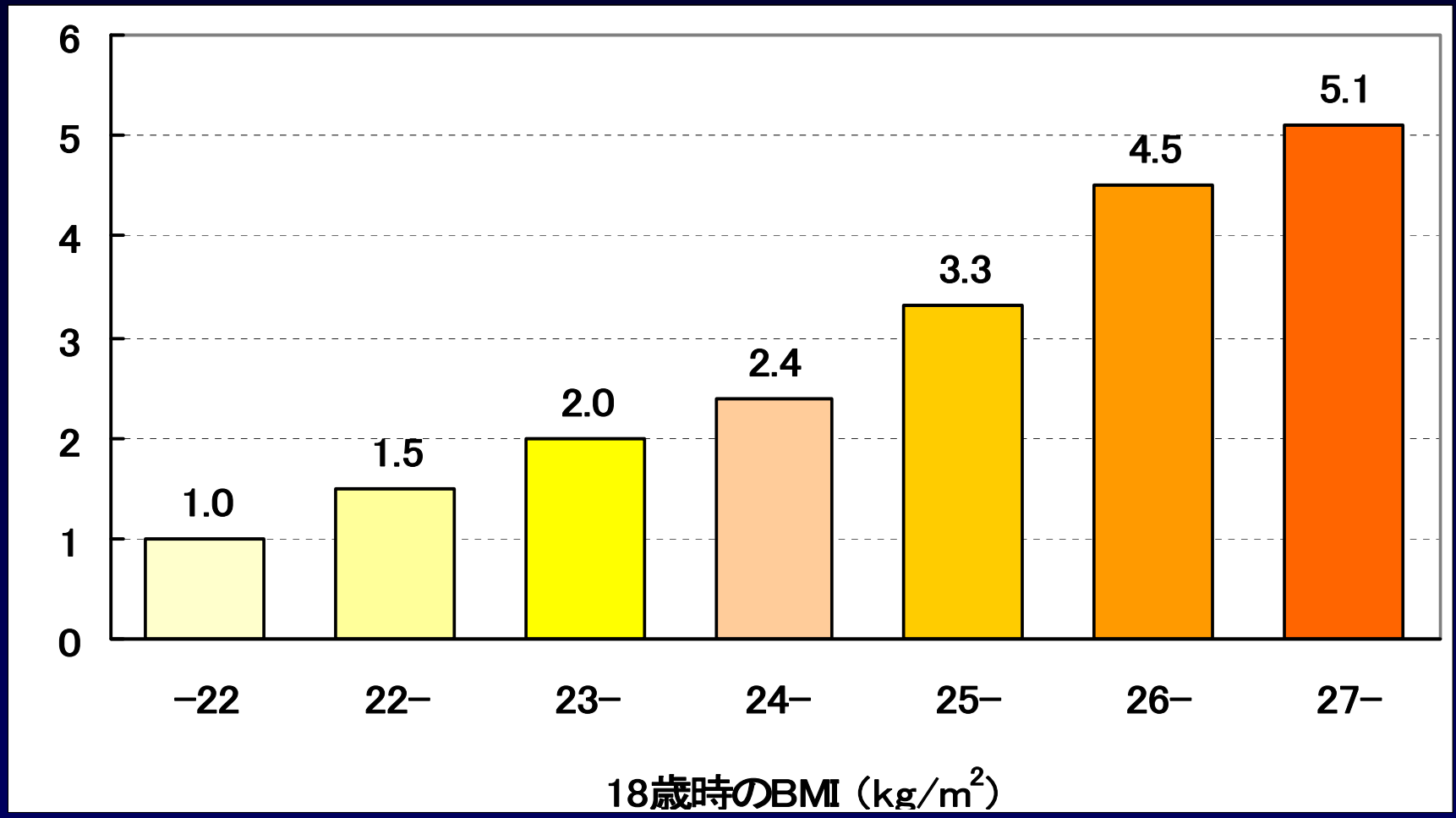


身長と体重は
自己申告

BMIが23～24.9の群に比べた相対危険（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

厚生労働省多目的コホート研究　**Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular diseases (JPHC Study)**

Outcomeをevent（死亡）でみた例
・・・コホート研究は発生がはっきりする疾患に向いている
なお、この例では、**exposureとoutcome**の収集方法が別

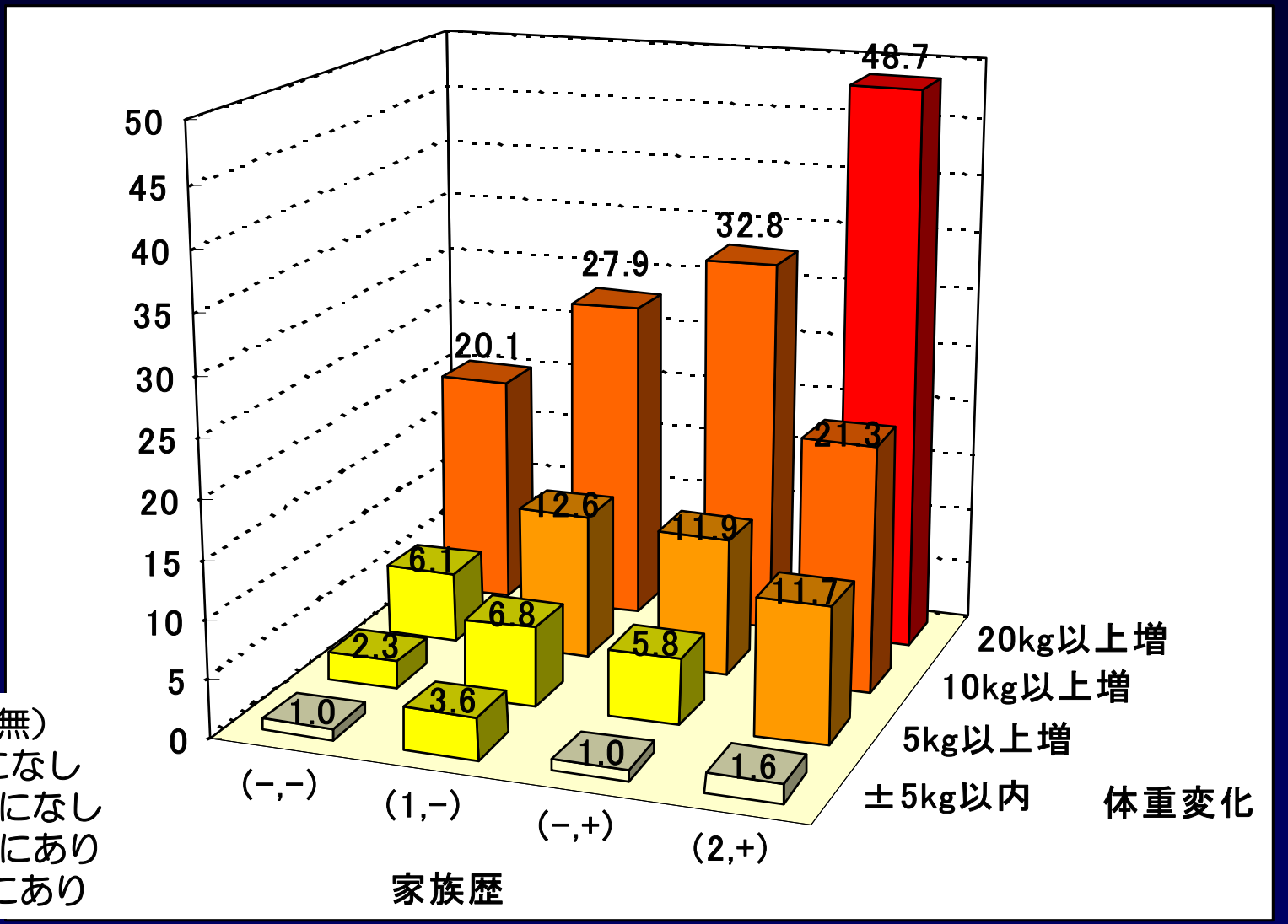


18歳時の体重と30歳以後の糖尿病発症の関係。BMIが22未満の群に比べた相対危険　（アメリカ人女性、114281人を14年間追跡。糖尿病発症数=2204）

1976年に開始（30-55歳）。1980に「18歳のときの体重を尋ねた」　1976年から1990/06/01まで追跡した。　…18歳のときに体重を測ったわけではない。後ろ向きに（retrospectively）なっている。けっこう、姑息。

#2034. Colditz, et al. Anal Intern Med 1995; 122: 481-6.

肥満と糖尿病家族歴の糖尿病発症への影響

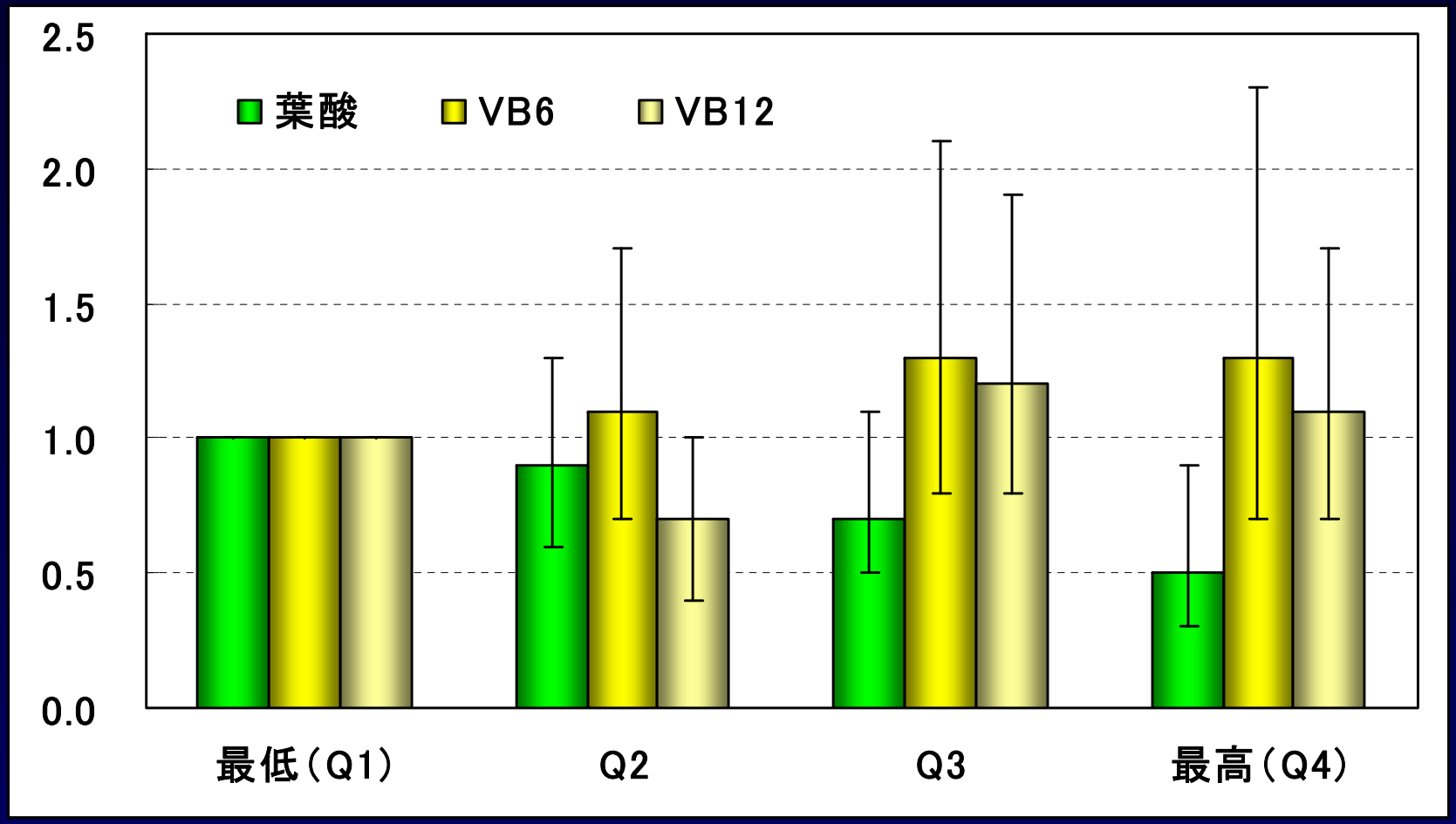


家族歴（糖尿病の有無）
(-,-) 両親、兄弟ともになし
(1,-) 片親にあり、兄弟になし
(-,+) 両親はなし、兄弟にあり
(2,+) 両親、兄弟ともにあり

アメリカ人女性、**114281**人を**14**年間追跡した結果
（糖尿病発症数=**2204**）

#2034. Colditz, et al. Anal Intern Med 1995; 122: 481-6.

ホモシステイン関連ビタミン摂取量とアルツハイマー病発症との関連

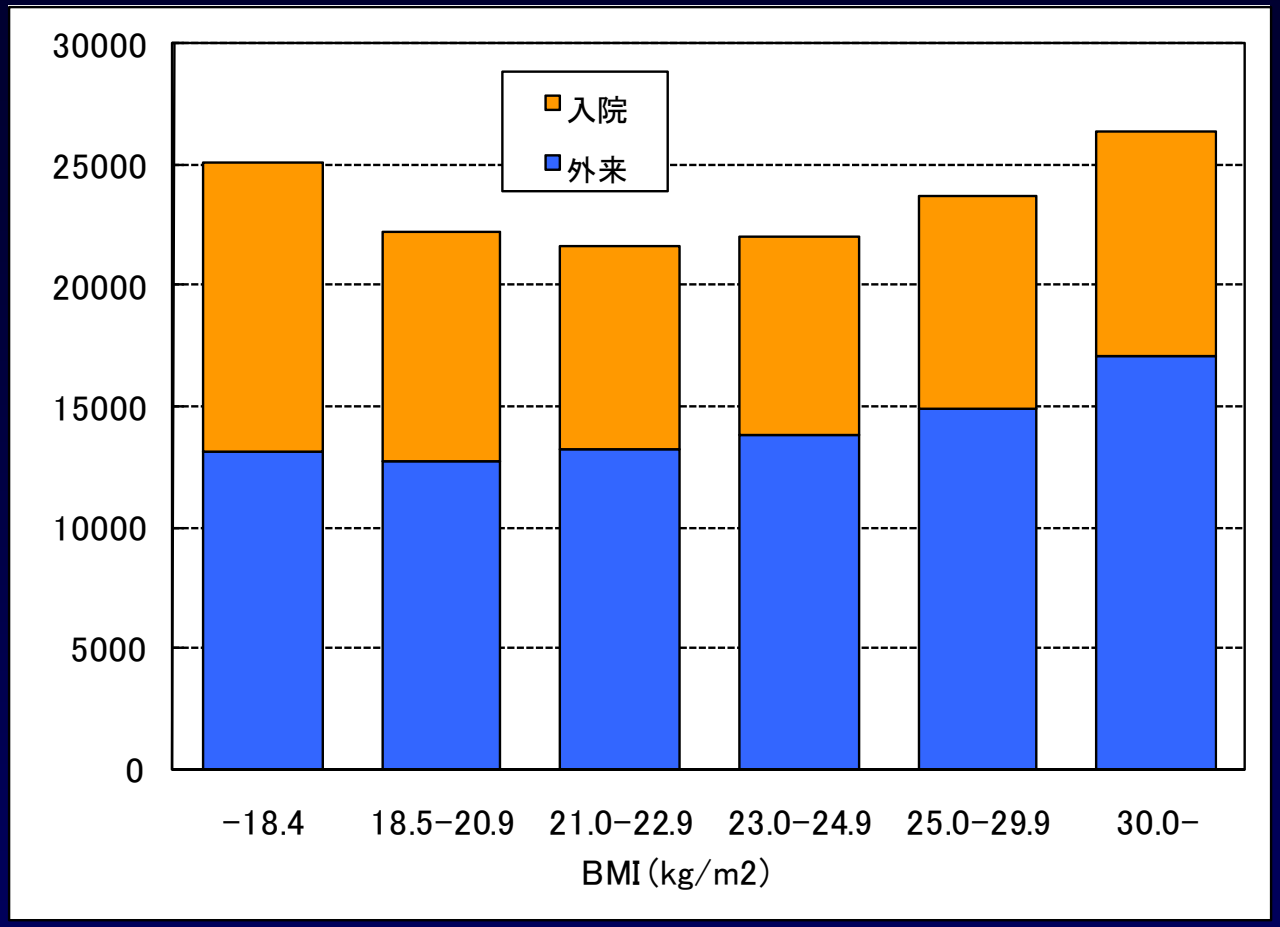


摂取量＝食品+サプリメント

65歳以上、965人、追跡期間＝6.3年、（アメリカ）
調整因子：年齢、性、教育歴、アポリポ蛋白E4アリル有無、人種、他

#10432. Luchsinger, et al. Arch Neurol 2007; 64: 86-92.

Outcomeを変化でみた例（調査を2回している）

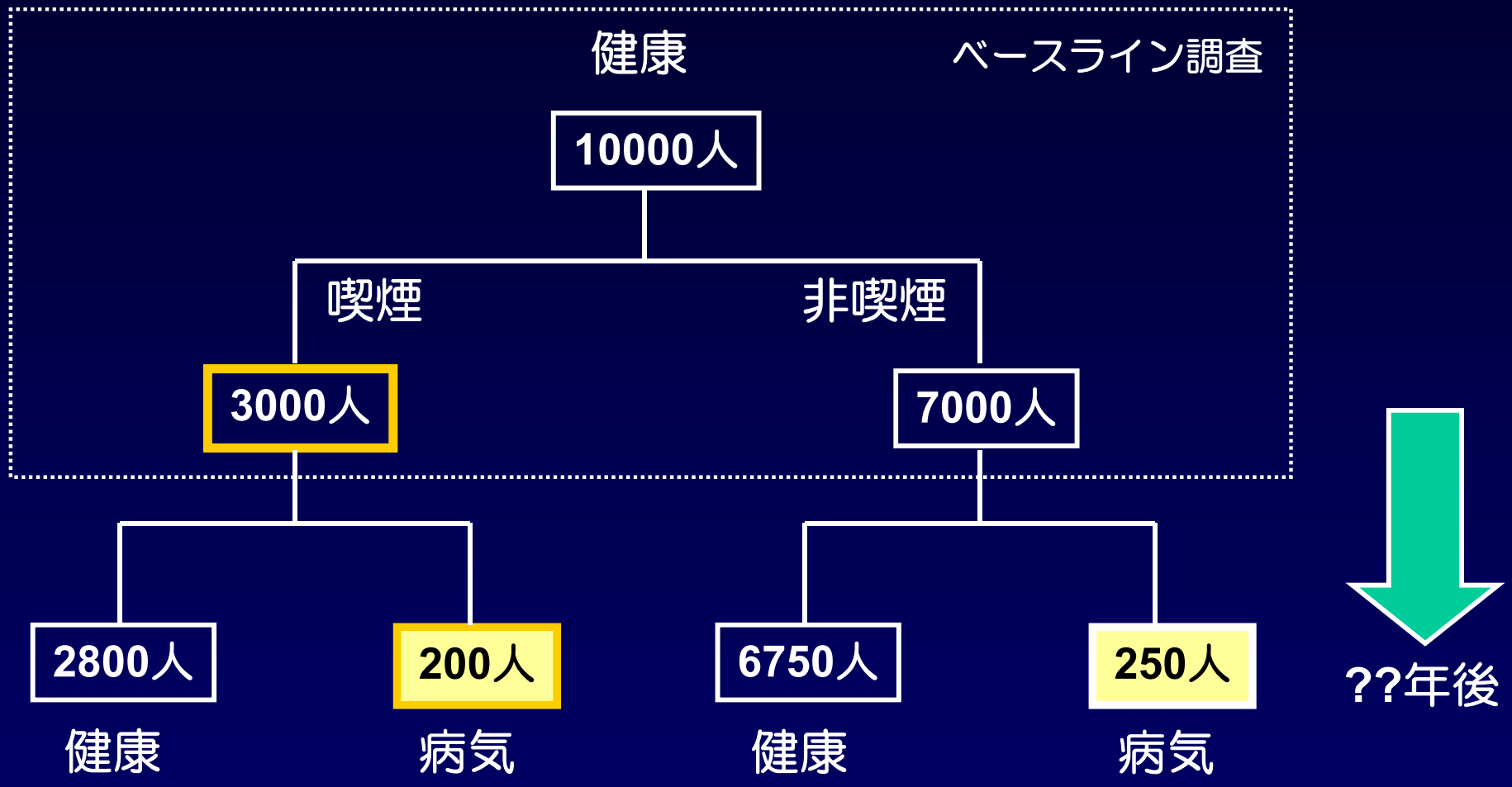


日本人中高年（**40～79**歳）における肥満度（**BMI**）とその後の１年間に支出した医療費（円/年）との関連：およそ４万人を１年間追跡した結果

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

結果因子は継続して収集される場合もある

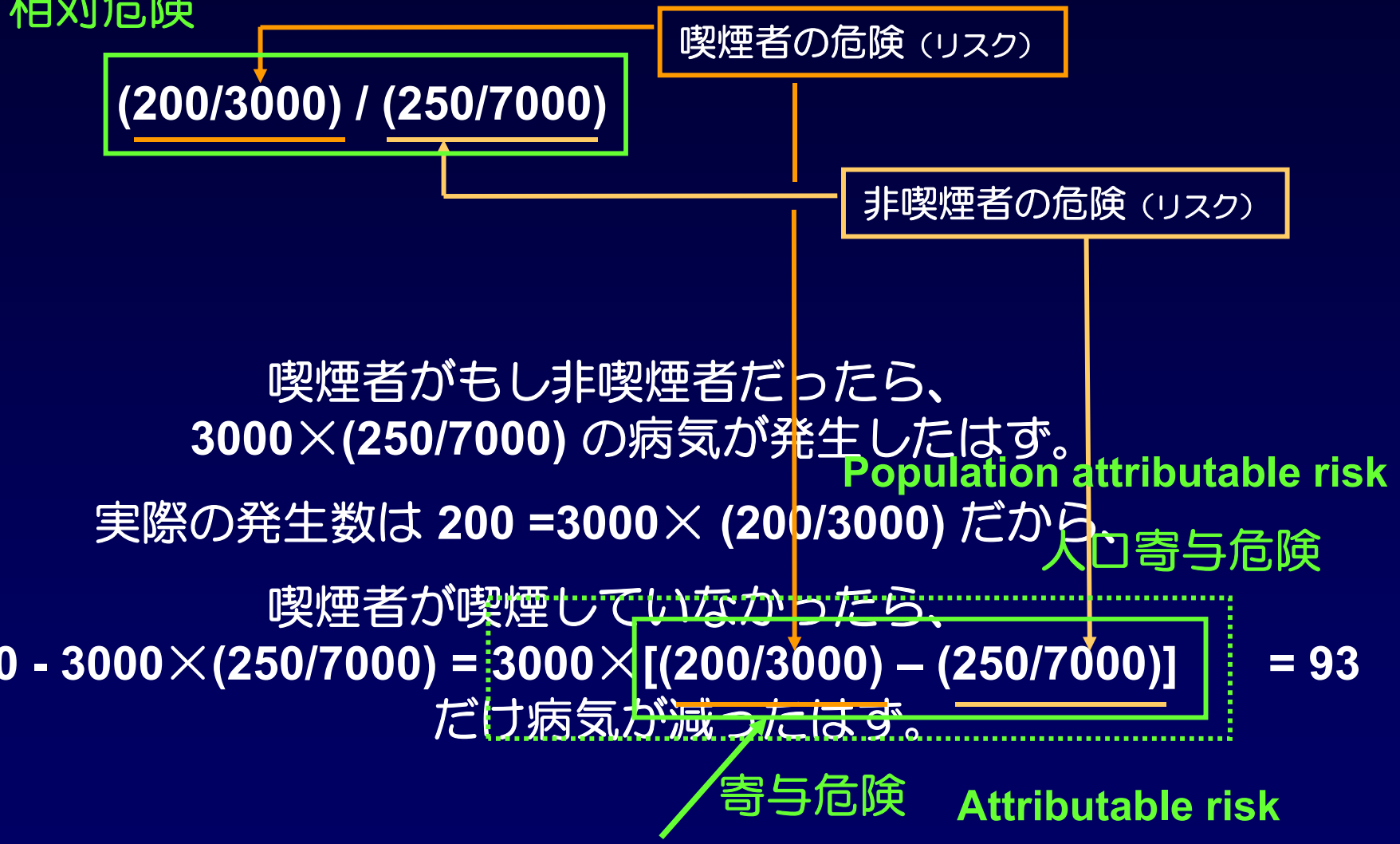
喫煙と病気の発症との関連を調べるためのコホート研究（仮想データ）



① 非喫煙者に比べて喫煙者は何倍、病気にかかりやすいか？（相対危険: **relative risk**）

② **7000**人の非喫煙者が喫煙していたら何人が病気にかかっていたか？（寄与危険: **attributable risk**）

この危険因子を排除できたら、どれくらいの人がこの病気から免れるか
…が計算できる



相対危険と寄与危険の例：肺がんと心筋梗塞のリスク（仮想データ）

	非喫煙者の死亡率（人口10万対）	喫煙者の死亡率（人口10万対）	相対危険	寄与危険
肺がん	**0.07**	**2.27**	**32.4**	**2.20**
心筋梗塞	**7.32**	**9.93**	**1.4**	**2.61**

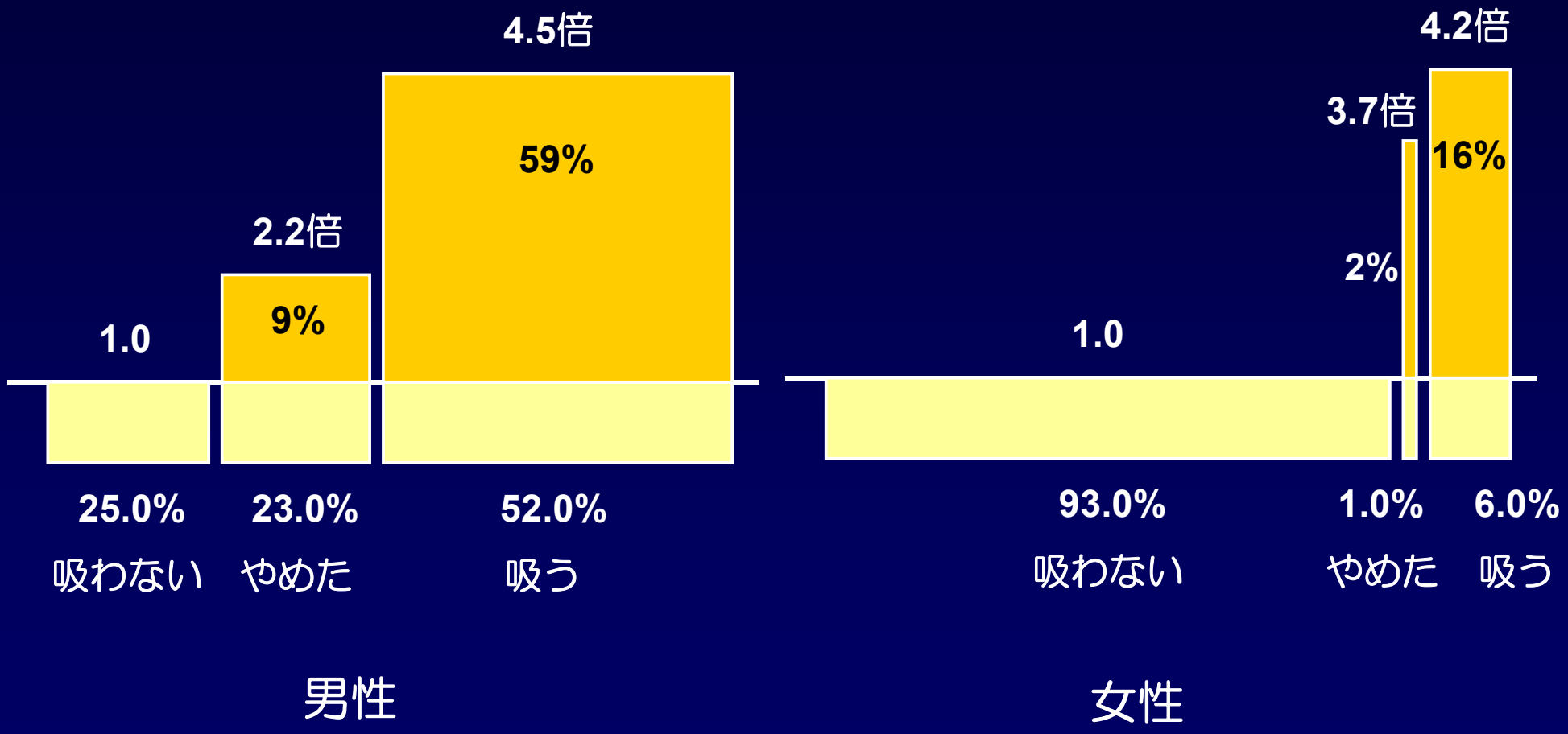
相対危険は、心筋梗塞に比べて肺がんで著しく高いが、
心筋梗塞は全体として死亡率が肺がんに比べて高いため、
寄与危険は心筋梗塞のほうが肺がんよりも高い。

喫煙者が禁煙した場合のリスクの低下は心筋梗塞よりも肺がんのほうが大きい。

一方、もし、集団全体が禁煙に成功したら、それが死亡リスクの改善に及ぼす効果は心筋梗塞のほうが肺がんよりも大きい。

日本人における喫煙と肺癌の関係（厚生労働省多目的コホート研究）

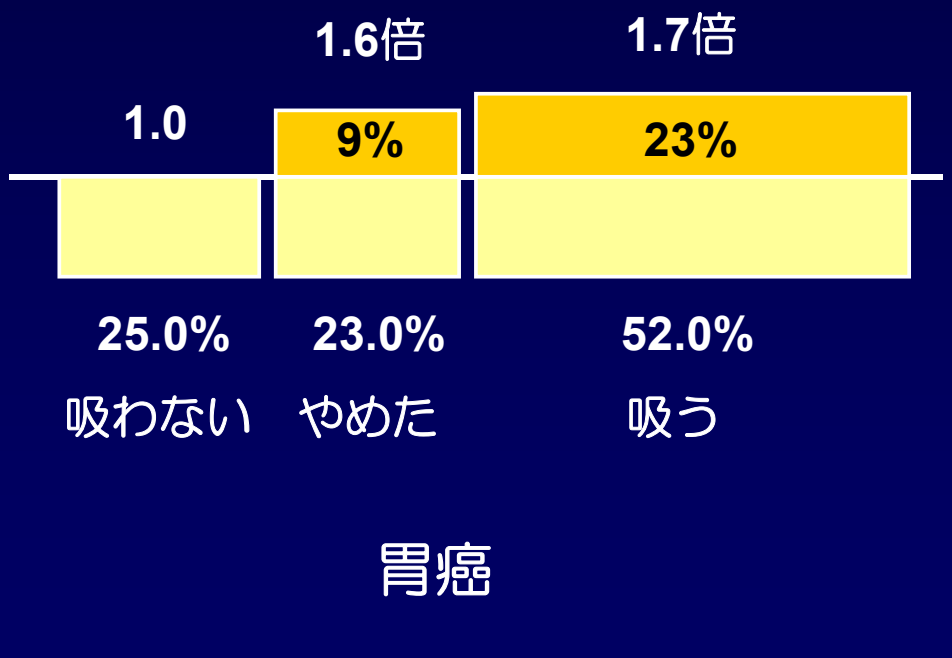
相対危険と集団寄与危険



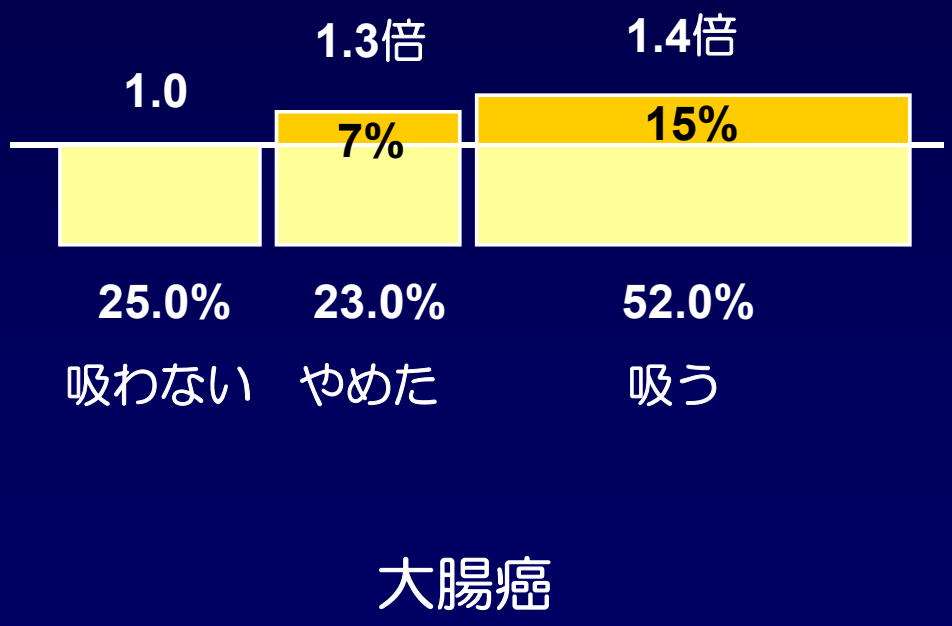
#4831. Sobue, et al. Int J Cancer 2002; 99: 245-51.

日本人男性における喫煙と胃癌・大腸癌の関係（厚生労働省多目的コホート研究）

相対危険と集団寄与危険



胃癌

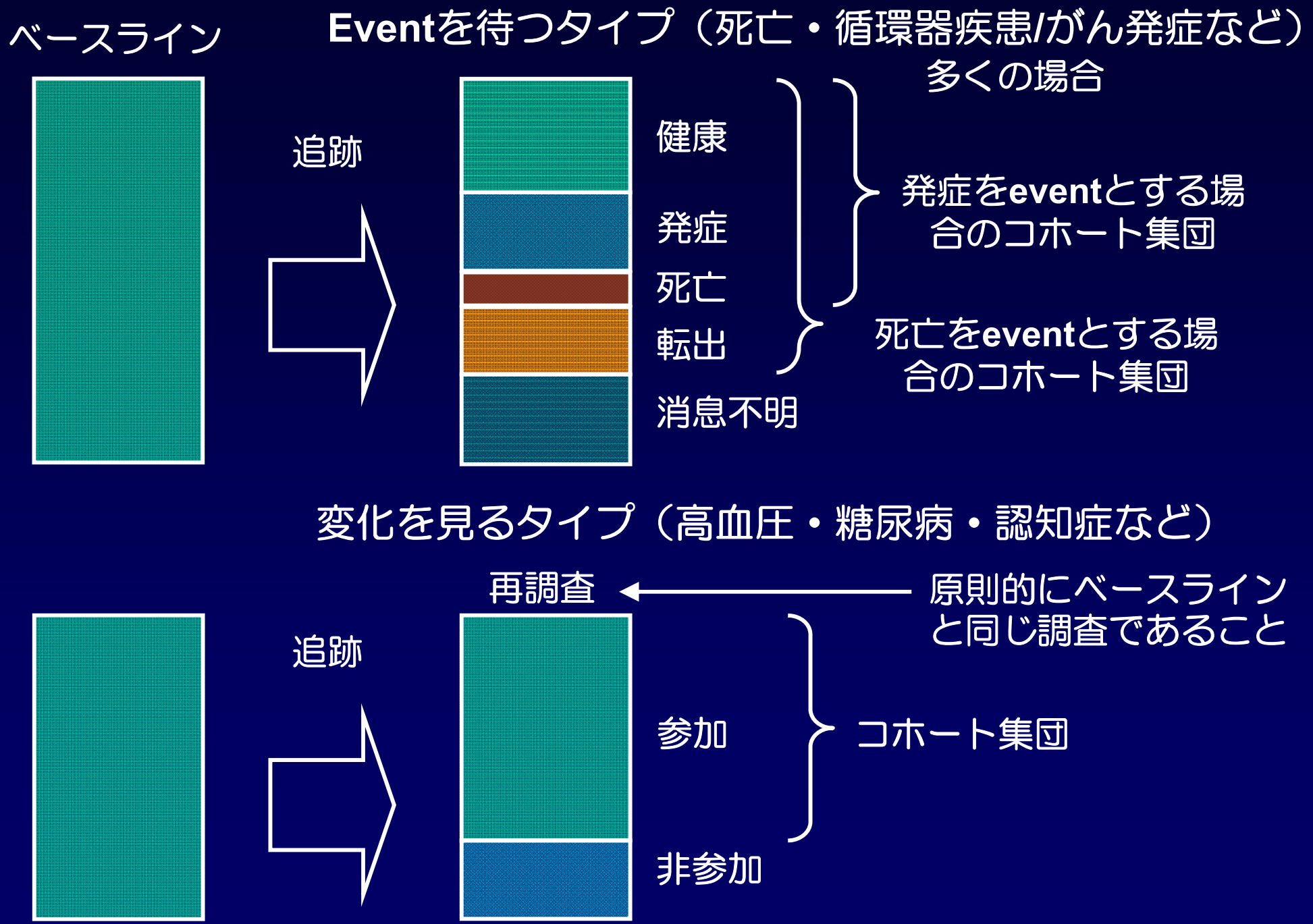


大腸癌

#5172. Sasazuki, et al. Int J Cancer 2002; 101: 560-6. (updated)

#11324. Otani, et al. CEBP 2003; 12: 1492-500.

Follow-up（追跡）　Loss to follow-up（dropout:：脱落）がこわい



Eventの見つけ方（死亡）

Death

追跡用のデータベース
氏名、性別、生年月日、現住所

住民票	保健所の死亡小票	厚生労働省大臣官房統計情報部のデータベース
長所	長所	長所
全国どこでもできる	氏名がわかる	全国のデータがある
死亡日時がある	死亡場所がある	最終的な標準化した死因がある
生年月日がある	死因がある	死亡した市町村がある
	死亡した市町村がある	死亡した日時がある
短所	生年月日がある	生年月日がある
氏名と現住所が必要		
お金がかかる	短所	短所
拒否例がある	研究に参加している保健所からしか得られない	利用は困難（可能）
5年で消える	死因は最終的かつ標準化したものではない	氏名はない
死因は不明	死因の詳細は不明	
死亡した市町村がわからない		

（注意）佐々木のやや古い知識によります。その後変わった可能性があります

Eventの見つけ方（発症）

追跡用のデータベース

氏名、性別、生年月日、現住所

Incidence

対象者への調査

診療記録の閲覧

長所

対象者以外への調査が不要

短所

対象者への調査が必要

非回答者

信頼度が低い

長所

疾患の詳細がわかる

短所

対象者以外も調べて、対象者を抽出しないといけない

非協力医療機関

協力必要医療機関が多く実際には無理

診療記録閲覧からのもれ

未受診

重複受診

	協力病院	非協力病院
対象者	入手可能	ほしいが得られない
対象者以外	不要だが調べてしまう（倫理的に問題）	

対象者にEventを尋ねることの信頼性

Incidence

54498人

1990年から1995年の質問票調査までに診断され、1998年までにがん登録で発症が確認された人：1081人

質問票調査前に死亡：317人

質問票調査まで生存：764人

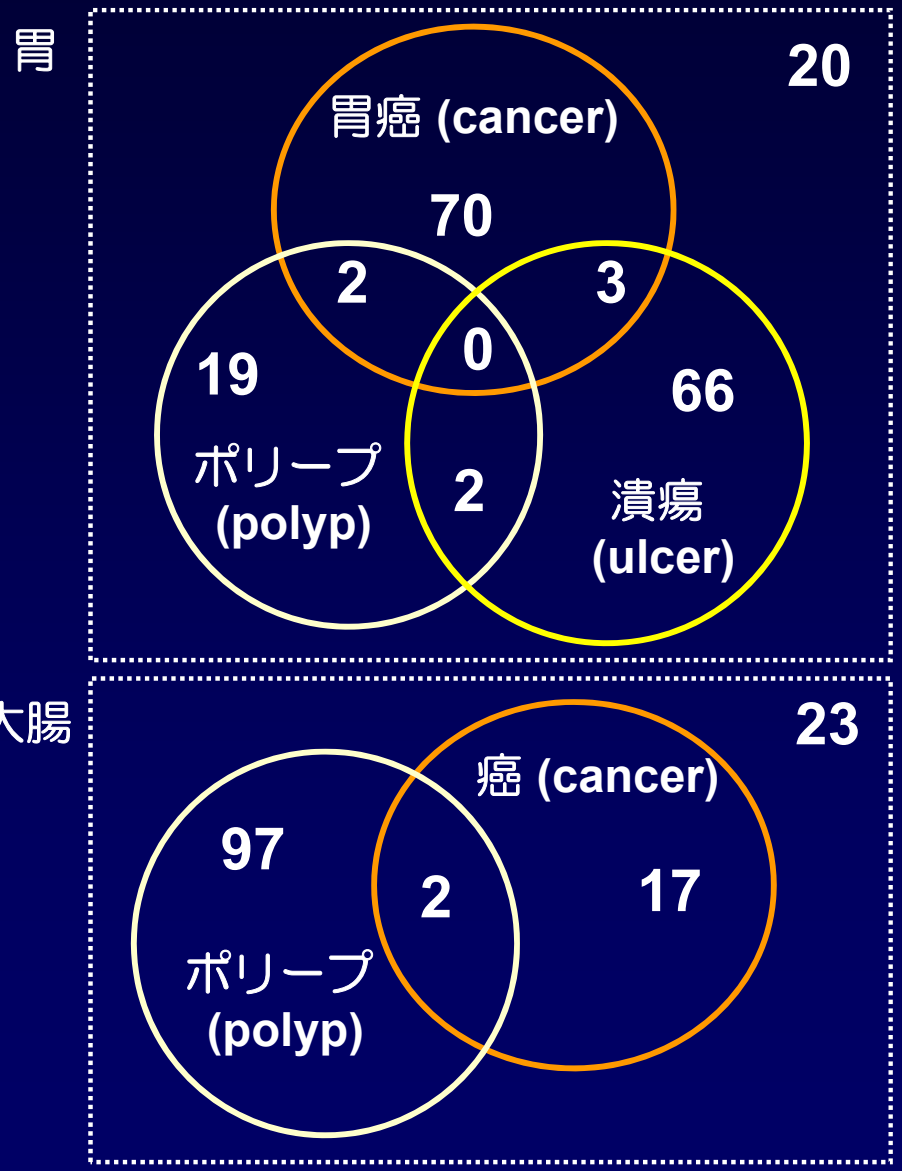
質問票に回答：623人（82%）

その他の癌

胃癌の診断：182人

大腸癌の診断：139人

がん登録で癌の発症が確認された人における自己申告の病名別の人数



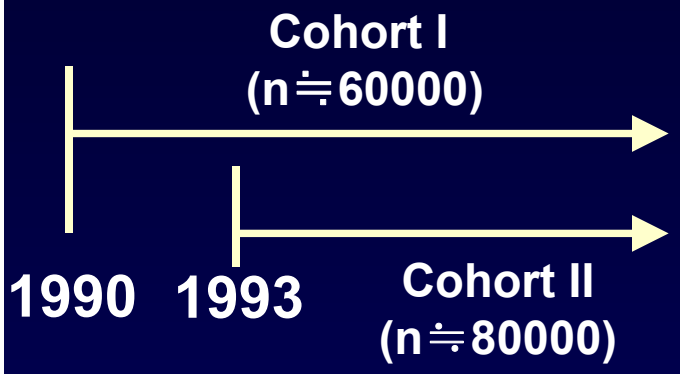
#4700. Yoshinaga, et al. J Clin Epidemiol 2001; 54: 741-6.

同じ質問を用いること（標準化）がいかに難しいか？

#4851. Sobue, et al. Int J Cancer 2002; 99: 245-51.

QUESTIONS FOR CIGARETTE SMOKING

Cohort I	
Have you ever smoked cigarettes?	yes/no
If yes, how old were you when you began smoking?	____years old
Are you currently smoking cigarettes?	no/yes/sometimes
If no, how old were you when quitted smoking?	____years old
How many cigarettes per day do (did) you smoke?	____cigarettes/day
Cohort II	
Are you currently smoking cigarettes?	yes/no
If yes, how many cigarettes per day do you smoke?	____cigarettes/day
How old were you when you began smoking?	____years old
If you no longer smoke, but smoked before,	
How old were you when you quitted smoking?	____years old
How many cigarettes per day did you smoke before?	____cigarettes/day
How old were you when you began smoking?	____years old



２つのコホートで質問文が微妙にちがう。

データを統合するときに苦労した

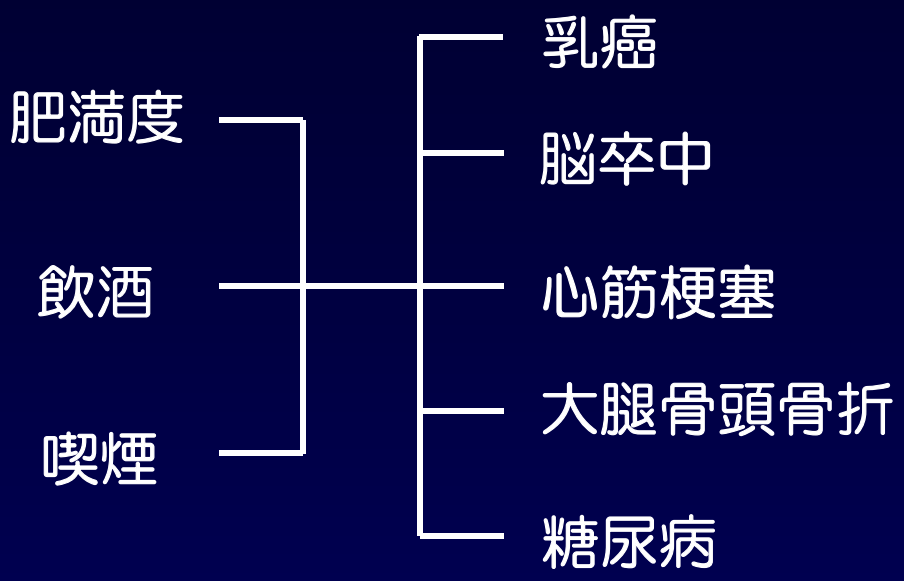
…統合してよいか？（系統的なちがいはないか？）

同じ質問を用いること（標準化）がいかに難しいか？

コホートⅠ	コホートⅡ
たばこを吸ったことはありますか？（はい/いいえ） 「はい」の場合は、 何歳のときに吸い始めましたか？ 現在、たばこを吸っていますか？（/いいえ/はい/ときどき） 「いいえ」の場合は、 何歳のときに止めましたか？ 一日に何本、吸っていますか（いました）か？	現在、たばこを吸っていますか？（はい/いいえ） 「はい」の場合は、 一日に何本、吸っていますか？ 何歳のときに吸い始めましたか？ 禁煙した場合は、 何歳のときに止めましたか？ 一日に何本、吸っていましたか？ 何歳のときに吸い始めましたか？
現在喫煙	現在喫煙
過去喫煙	過去喫煙
喫煙歴なし	喫煙歴なし

- はじめの質問だけに答え、残りが欠損（未回答）だと、喫煙歴の分類の比較ができない
- 生涯喫煙本数や生涯喫煙期間が非常に短い場合、ふたつの質問で系統的な差が生じないだろうか？（コホートⅠでは「過去喫煙」に、コホートⅡでは「喫煙歴なし」に分類されやすいように思われる）

コホート研究の魅力：**Multiple exposures & multiple outcomes**



「原因」の数よりも
「結果」の数が多い研究が得意

（参考）
「原因」の数は多く、
「結果」の数が少ない場合は、
横断研究が得意

必要人数が結果因子によって異なる

結果因子の調べ方が結果因子によって異なる（実施可能性を調べておくこと）

結果因子によって交絡因子が異なる

結果因子が多いという魅力に目を奪われてはいけない。難しい点がたくさんある。

原因として何を調べるべきかを決めるのが難しい（結果の出現が未来だから）。
コホート研究の腕の見せ所は、「原因の予想」である。
なのに、原因の予想は不十分なままに、急いで始めたがる。

コホート研究の成立条件

■必要にして十分な数と内容の原因（曝露要因：**exposures**）を（対象者特性・交絡因子も含めて）調べられるか？（その測定の信頼度は保障されているか？）

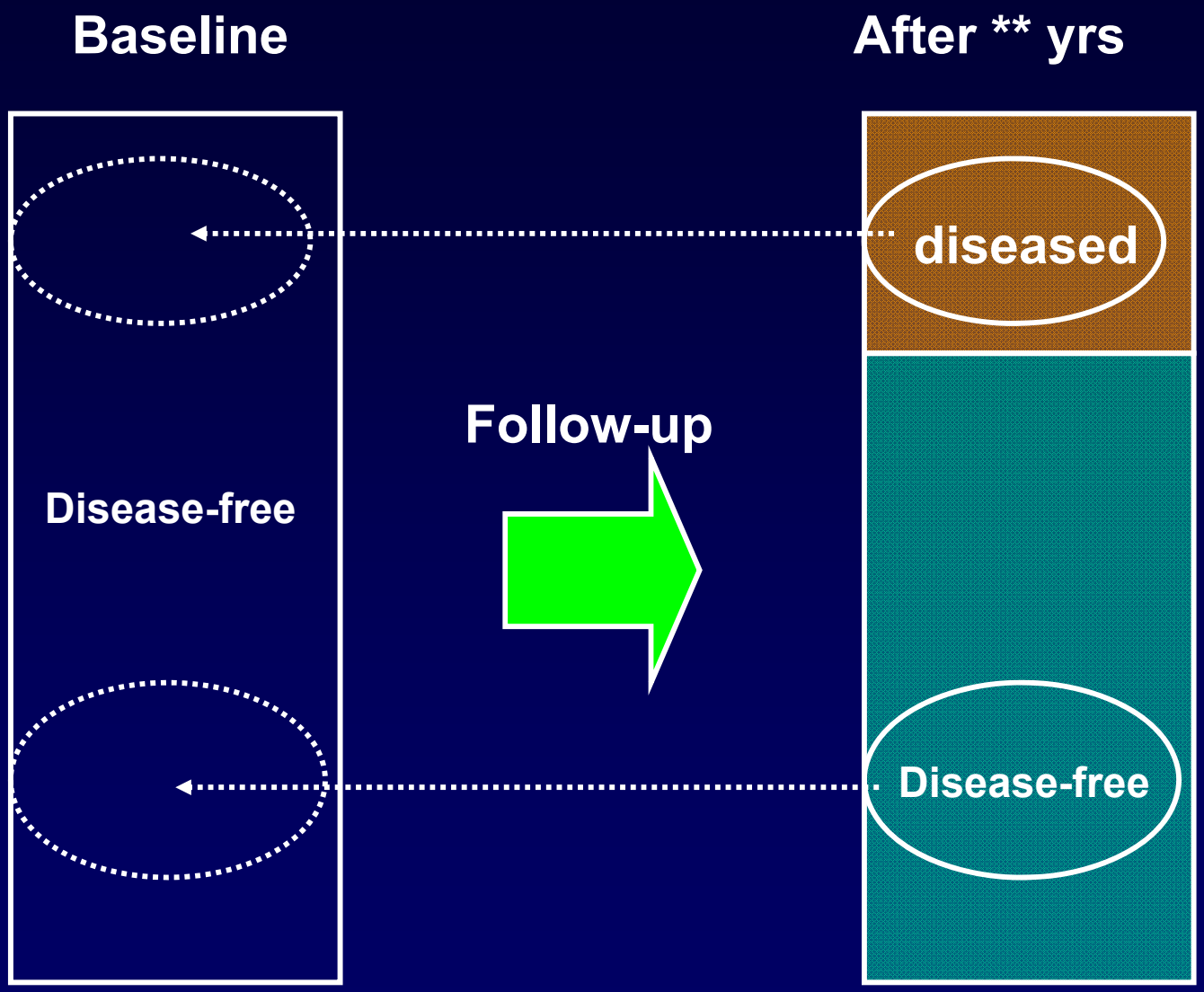
■結果要因（**outcomes**）を調べる（見つける）方法は確立しているか？

■追跡体制は確立しているか？

■必要な対象者とイベント数は確保できるか？

これらが満たされないままでの実施は極めて危険である。

Nested case-control study （コホート内症例対照研究）

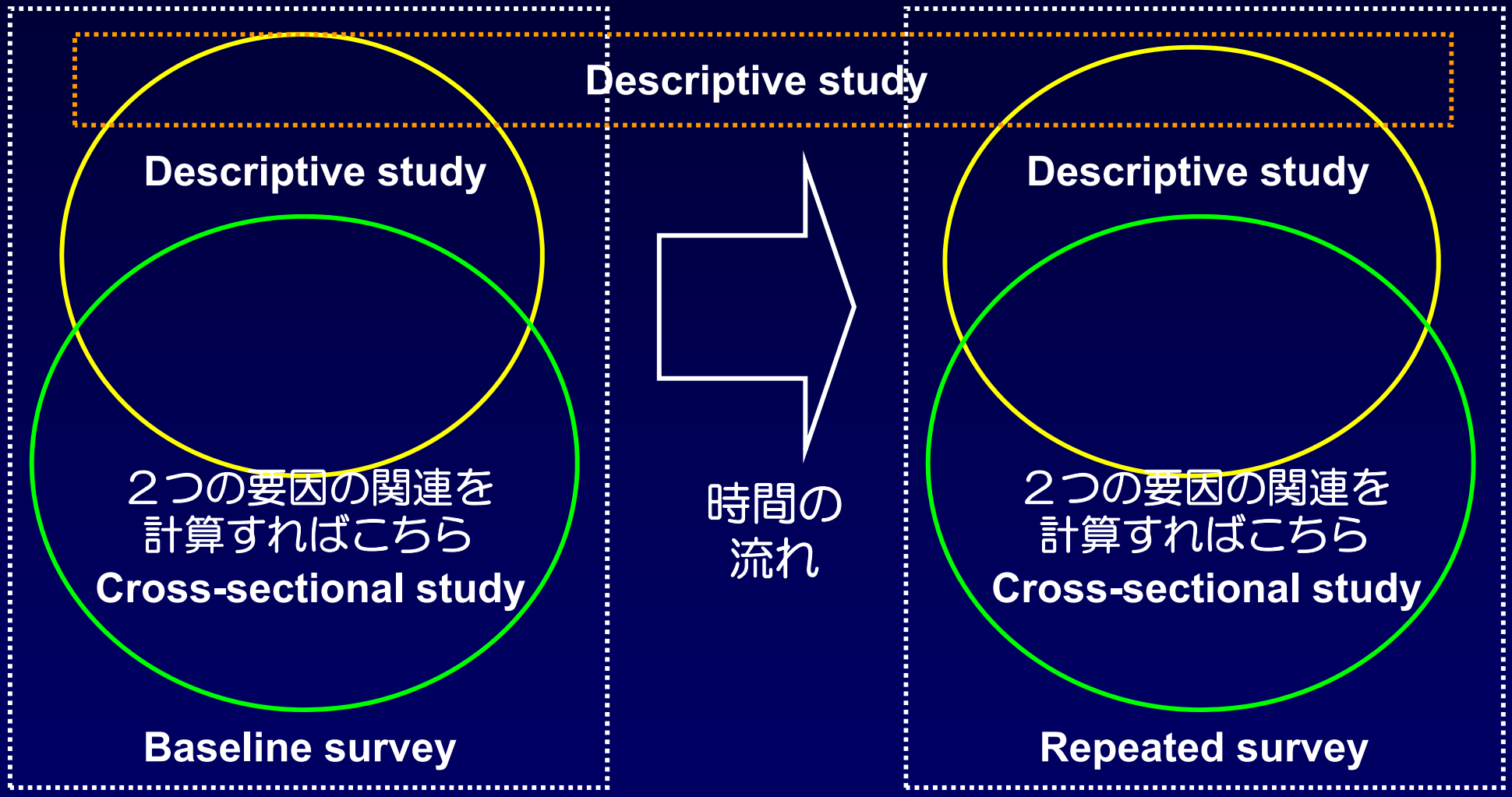


ベースラインで収集した試料（血清など）を有効に利用できる。

ここで少し頭の整理

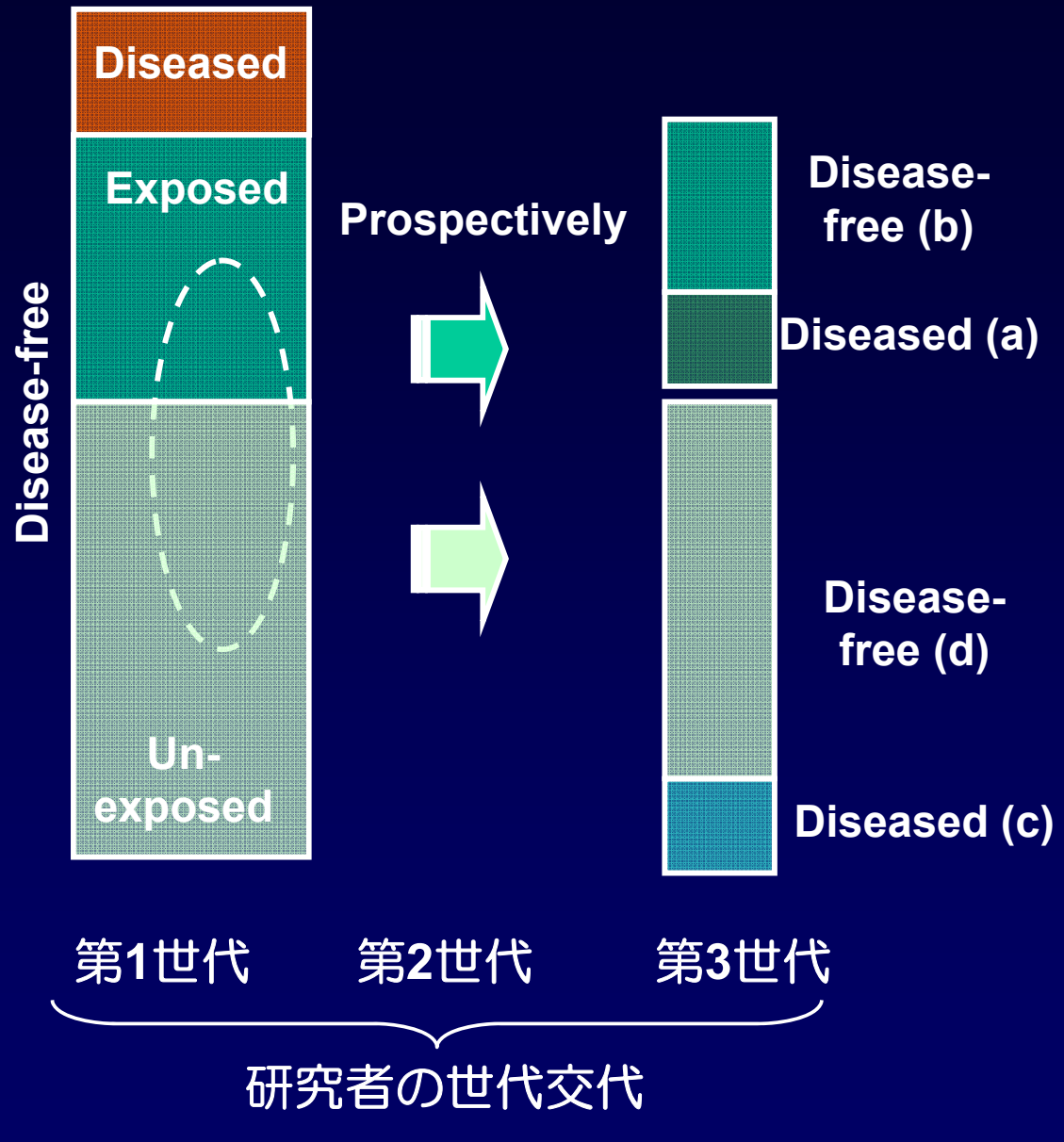
疫学研究のデザインは互いに重復している。

コホート研究の中から一時点のデータを取り出せば、横断研究



しかし、欲張らないこと。ほとんどのコホート集団は特殊な集団である。
しかも、コホート研究でできる調査内容は横断研究のものより粗いのがふつう。
さらに、横断研究より因果の仮説設定が甘くなりがち（未来予測だからしかたがない）。

Cohort study: Marching towards outcomes



あくまでも **exposure** と **outcome** の関連を検討する研究である

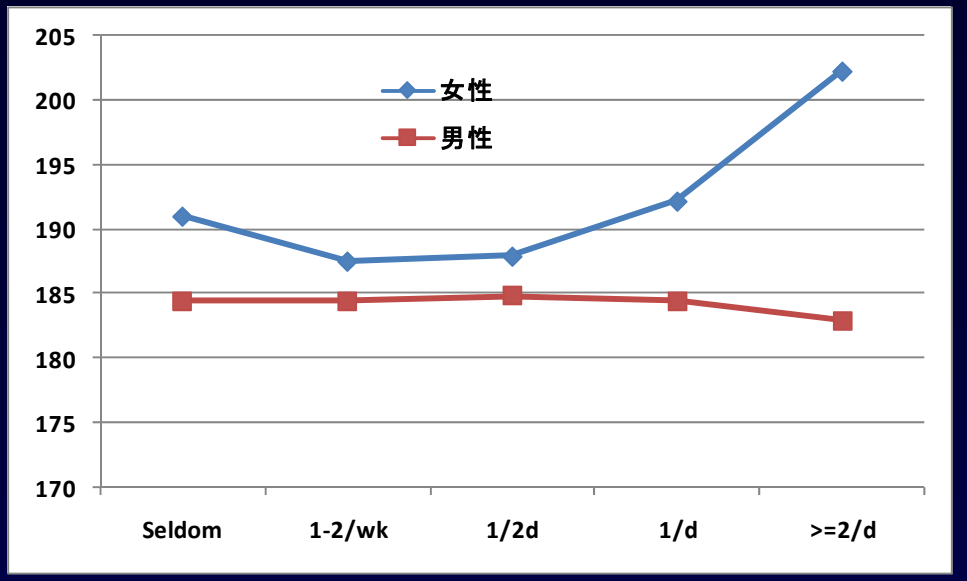
結果は、ベースライン調査の質と、結果収集調査の質（追跡など）に依存する。

「論文を書く人には、ベースラインデータの質を上げるすべがない」ことに注意。

コホート研究の質は、研究計画者・研究のレールを敷いた人によって決まる。＋　追跡をしている人の熱意。

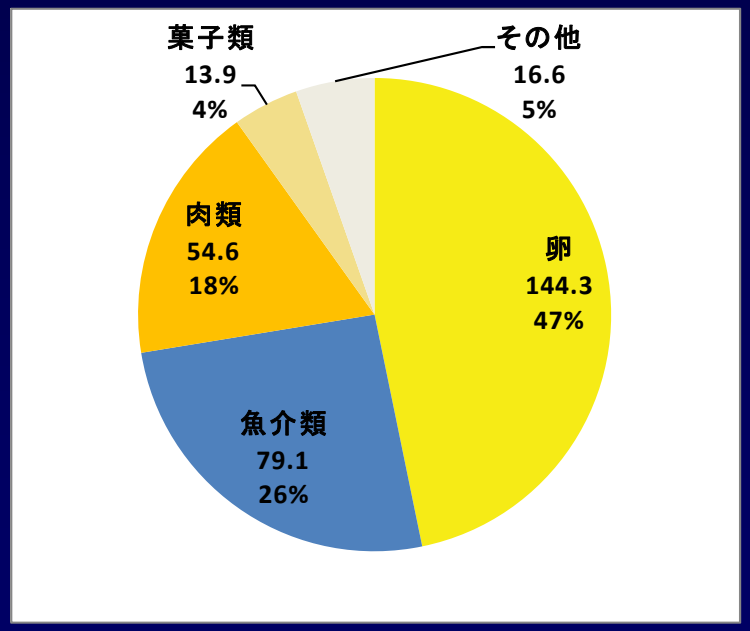
研究者の世代を超えた連携である

「因果の逆転」はコホート研究でも起こり得る



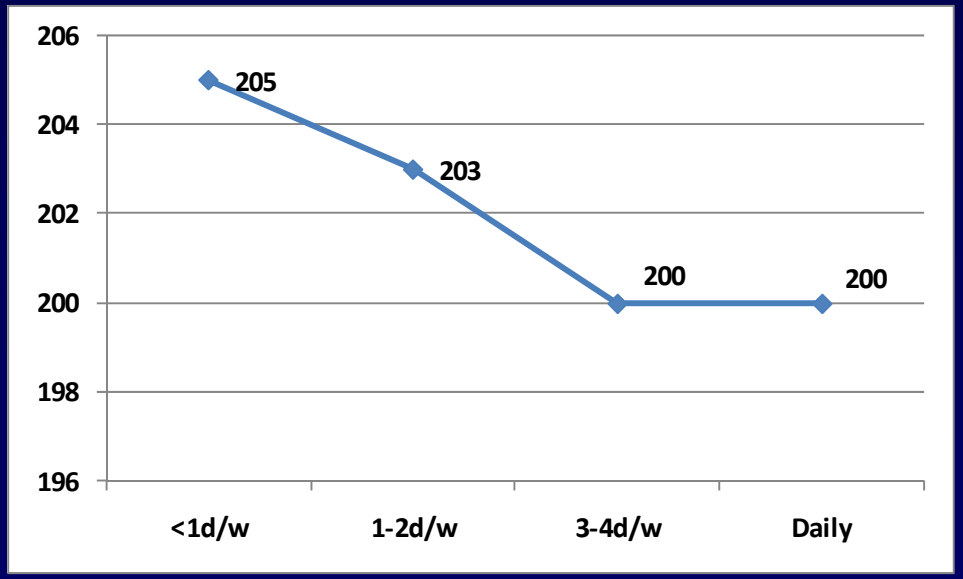
卵摂取頻度と血清総コレステロール（平均、mg/dl）女性=5186、男性=4077　国民栄養調査・循環器疾患基礎調査（1980）

#6216. Nakamura, et al. Am J Clin Nutr 2004; 80: 58-63.



日本人のコレステロール摂取量(mg/日)

国民健康・栄養調査2005年



卵摂取頻度と血清総コレステロール（平均、mg/dl）n=90735
厚生省多目的コホート研究（1990-93）

#11490. Nakamura, et al. Br J Nutr 2006; 96: 921-8.

大阪母子保健研究　The Osaka Maternal and Child Health Study

#6841. Miyake Y, et al. Int Arch Allergy Immunol 2004; 135: 221-8. 他

Recruitment

調査期間：平成13年11月より平成15年3月まで

後援：大阪府寝屋川市と寝屋川市医師会

１．寝屋川市行政窓口において、母子健康手帳の交付を受けた妊婦全員（3639名）に調査のリーフレットと参加申込書を配布し、希望者は参加申込書を研究事務局に返送することとした。

　さらに、寝屋川市の母子健康手帳交付者リストに基づき、電話にても調査の勧誘をした。最終的に、寝屋川市より627名が参加した。

２．産婦人科医院にて本研究のことを知った寝屋川市の近隣の市に居住する8名の妊婦が、調査に参加した。

３．平成14年8月から平成15年3月まで、寝屋川市以外の大阪府下6市町において、妊婦教室にて保健師または助産師より本研究の案内をしていただき、77名の妊婦が調査に参加した。

４．平成14年10月から平成15年3月まで、 4産科医療機関において、産科医師を通じてリクルートを行い、290名の妊婦が調査に参加した。

計1002名の妊婦よりベースラインデータを得た。（母集団は不明瞭）

- ベースライン調査

1002

❖平成13年11月より平成15年3月まで実施

❖大阪府在住の妊婦1002名が調査に参加

❖生活習慣、環境、既往歴等：質問調査票

❖食事歴法質問調査票（147食品項目含む）

❖寝具、居間のダニ抗原量半定量的に測定

❖血清総IgE値測定（981名のみ）

❖ホルムアルデヒド、二酸化窒素曝露量測定

- 4ヶ月時追跡調査

867 (86%)

❖平成14年8月より開始

❖妊娠中、出産後の母子の生活習慣、環境、健康状況の情報収集：質問調査票

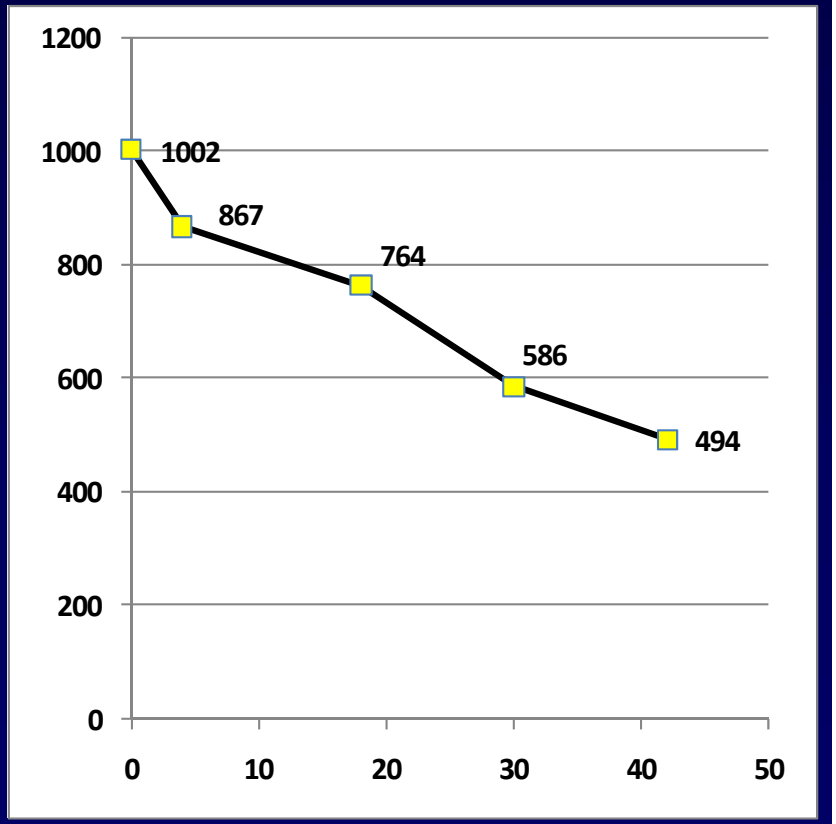
❖子供の寝具のダニ抗原量半定量測定

- 1歳6ヶ月時追跡調査　764 (76%)
  - ❖平成15年11月より開始
  - ❖質問調査票により、
    子供の生活環境、母乳摂取状況、受動喫煙、保育状況、感染既往、ワクチン接種、抗生物質使用状況、ペット等の情報収集、ISAAC日本語版の質問も含む

- 2歳6ヶ月時追跡調査　586 (58%)
  - ❖質問調査票
  - ❖母子とも：毛髪中の水銀濃度測定

- 3歳6ヶ月時追跡調査：現在実施中　494 (49%)
  - ❖ 494組が参加
  - ❖質問調査票
  - ❖母子とも遺伝子採取（上記のうち318組）

参加者数の推移（母子ペア数）：
大阪母子保健研究



九州・沖縄母子保健研究

#14696. Miyake Y, et al. Nutr J 2012; 11: 19. [Epub ahead of print].

- 後援：福岡市
  日本アレルギー協会九州支部
  福岡県産婦人科医会
  日本産婦人科医会沖縄県支部
  日本産科婦人科学会福岡地方部会
  日本産科婦人科学会沖縄地方部会
- 協力：福岡市医師会

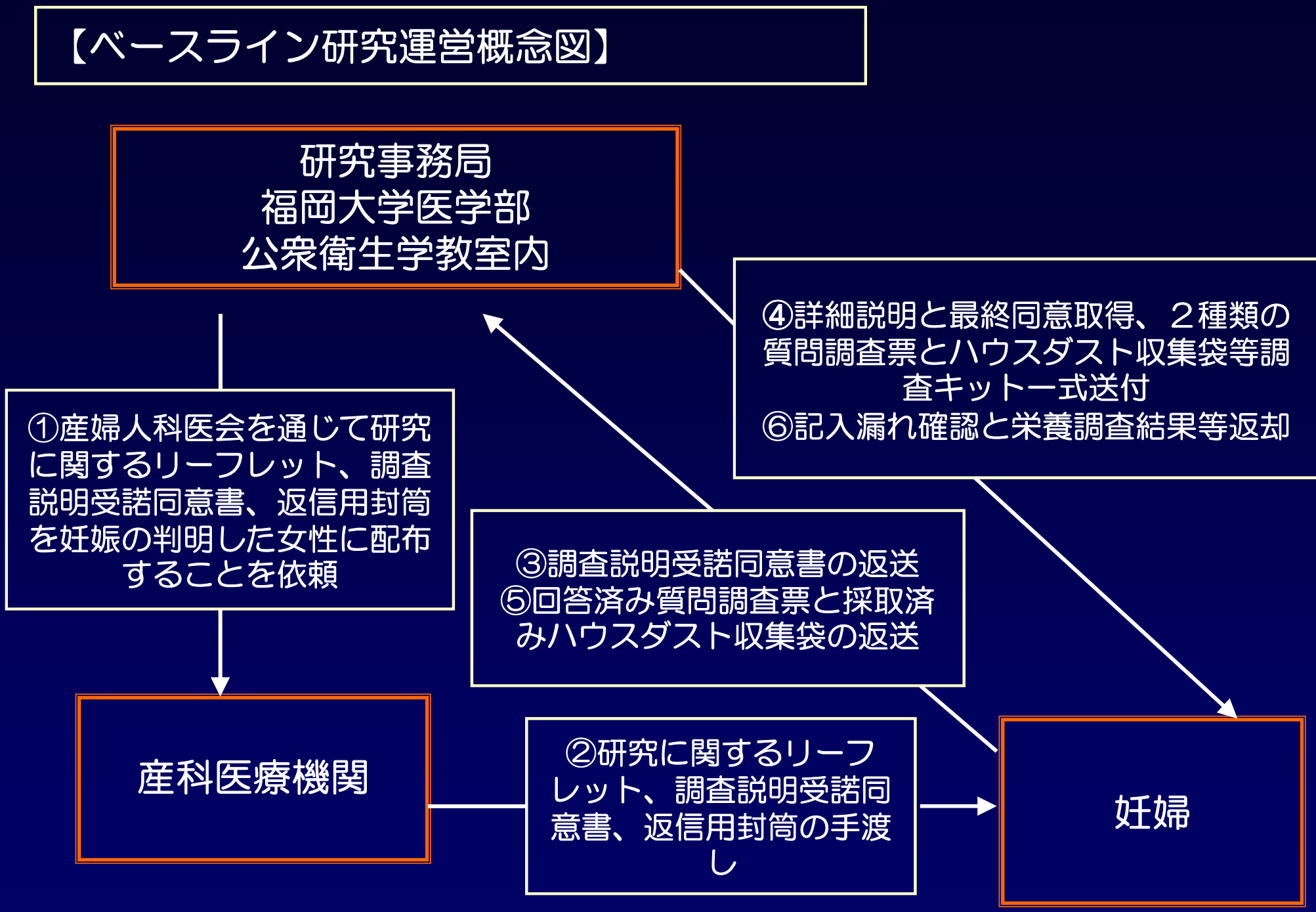
- 福岡県（**131**）、佐賀県（**26**）、長崎県（**58**）、熊本県（**61**）、大分県（**39**）、宮崎県（**50**）、鹿児島県（**18**）、沖縄県（**40**）の産科医療機関において、リーフレット等を配布

分娩をしているほんの数施設のみ協力拒否

上記には、分娩を中止した、或いはまもなく中止する施設もカウントされており、正確な数字を知るのは難しい

- ベースライン調査：　**1758**人
- 出生時追跡：　**1541**ペア

【ベースライン研究運営概念図】



Framingham Heart Study started in 1948.

Framingham: a town 30km west of Boston with population of 28,000 (10,000 for 30-59 yrs)

6507 randomly sampled from the residential registry (30-62 yrs)
4469 agreed to participate + 740 volunteers
= 5209 total original cohort

Medical and lifestyle checkup every 2 years (including subjects out of Framingham area)

Fund: 6,198,599 USD (2002)
Publications: 3906 (accessed 2008/06/26)

なぜフラミンガムだったのか？

1920年代に結核の実験的コミュニティ研究が実施されていた。住民に疫学研究参加の経験があり、理解があった。人口動態が安定している。保守的な町。低い失業率。ほとんどすべての職種があった（アメリカの典型的な町）。豊富な経験と情報をもった医療従事者がいる。ボストンに近い。1944年クッシング総合病院開院（傷痍軍人用）で住民はボランティアをしていた。

1961　「危険因子（**risk factor**）」ということばが登場

嶋康晃　世界の心臓を救った町：フラミンガム研究の55年　ライフサイエンス出版、2520円

By Dr. Castelli

Dr. Dawber (the 1st director) was always saying,
「フラミンガム研究のような研究に従事するときはあなたたち医師が参加者に何かをしてあげているのではなく、参加者たちこそが医師に何かをしてくれているのだ。
君たちは参加者の皆さんをすばらしく偉大な人々であるという認識で検診に当たらなくてはならない。
君たち医師は彼らが提供してくれている自己犠牲に対して感謝し報いなければならない。」

One of the participants told,

「（休暇中にフロリダで病気になって）地域の病院に行ったときに、『フラミンガムから来た？』と告げたところ、その医師が『えっ！あのフラミンガム研究の？』と驚いたそうです。
その医師は彼女がフラミンガム研究の初代参加者だと聞いてとても感激したそうです。
そのあまりの感激ぶりに彼女は『まるで映画スターにでもなったような気分だった』といっていました。とても誇らしげでしたよ。同じようなことを別の参加者もブラジルで体験したそうです。」

コホート研究でしばしばみられる問題

■ベースライン調査の項目が少ない。対象者数が多い、対象者の動機付けがじゅうぶんでないなどの理由により、簡単な調査項目が好まれる傾向がある。

■ベースライン調査内容が結果を見るころになるとふさわしいものでなかったことが明らかになってくることがある。

■脱落を防止し、高い追跡率を保つための方法が作られないうちに始めてしまう研究がある。

■結果因子に興味をもっている研究者が中心になって組織される傾向が強い（結果よりも原因を先に調べるにもかかわらず！）。・・・大問題！　日本のコホート研究の多くはこの問題のために世界一流になれない。

■担当者が異動してしまう場合がある。

■長期的な予算は確約されない場合が多い。

コホート研究 (cohort study)　　本日の結論

原因と結果の時間的関係を考慮できる魅力的な研究方法。

一見完璧のようにみえる。しかし、困難がいっぱい。

暴露因子、結果因子、ともに信頼度できるか？

信頼度を上げるために考えうる対策の多くは実現可能性が乏しい。

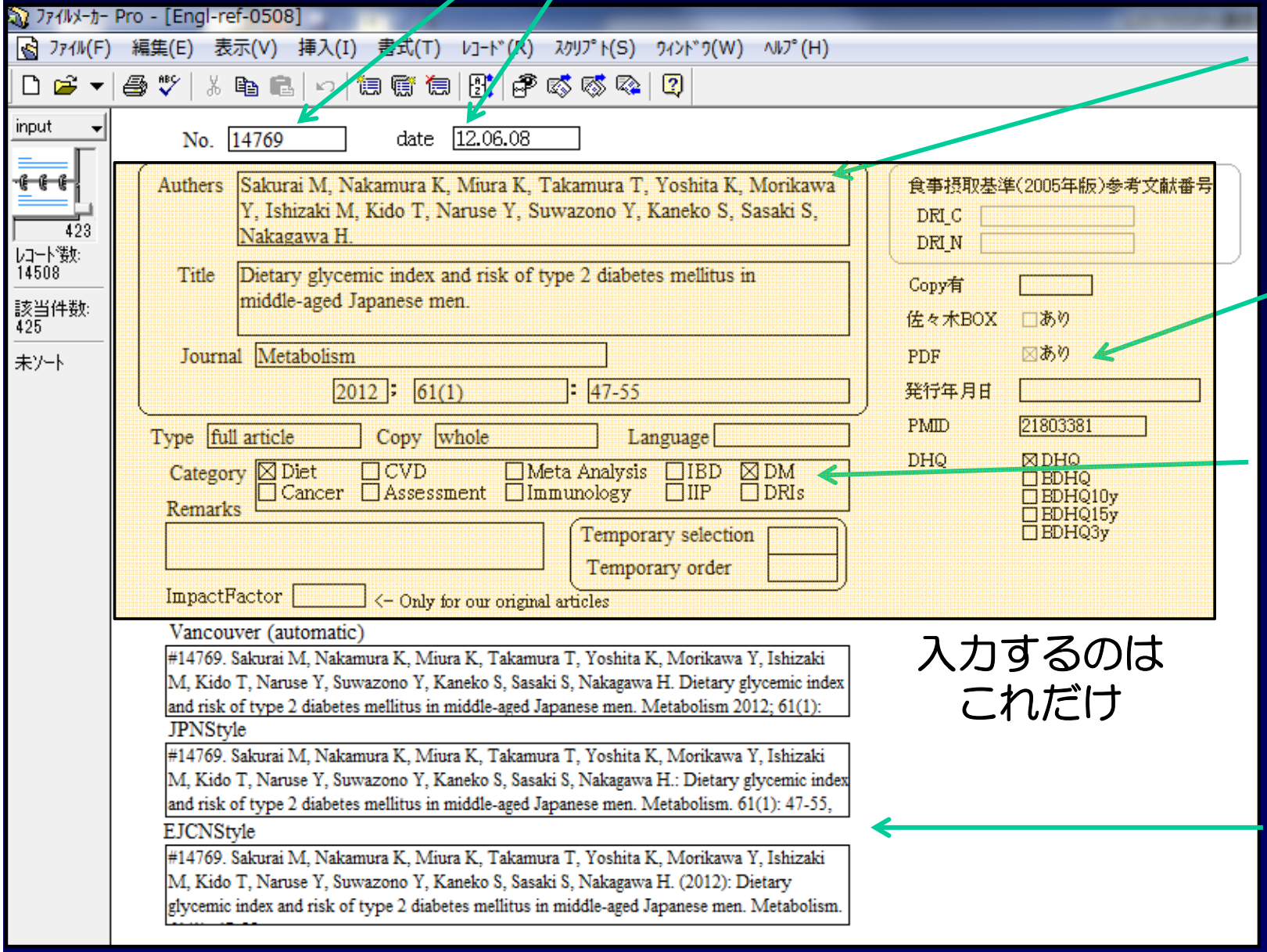
過去にとられたデータは変えられない、という悲しさがある。

使うとき・結果を理解するときの注意：
対象者が多いことよりも、研究の質が重要。
集団特性にも注意。

本日の宿題：　コホート研究

論文の保管と利用の技術（例）　ファイルメーカーProで作った自作ファイル

シリアル番号（自動的に連続番号がつけられる）
登録期日（自動的につけられる）



書誌情報
（PubMedから手で
Copy＆paste）

Pdf保存の有無

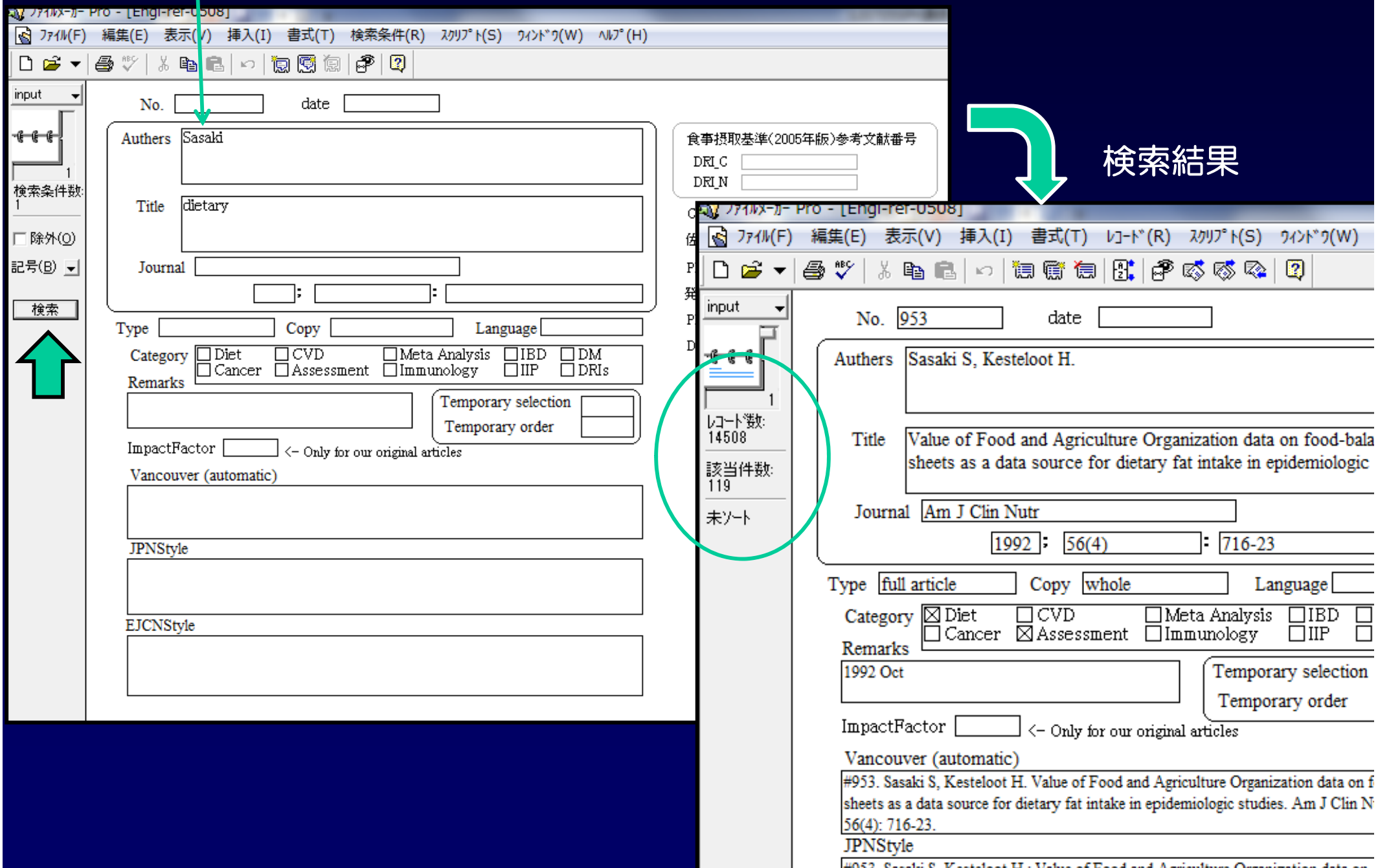
分類
自分で考えて
入れている
（意外に役立たず）

入力するのは
これだけ

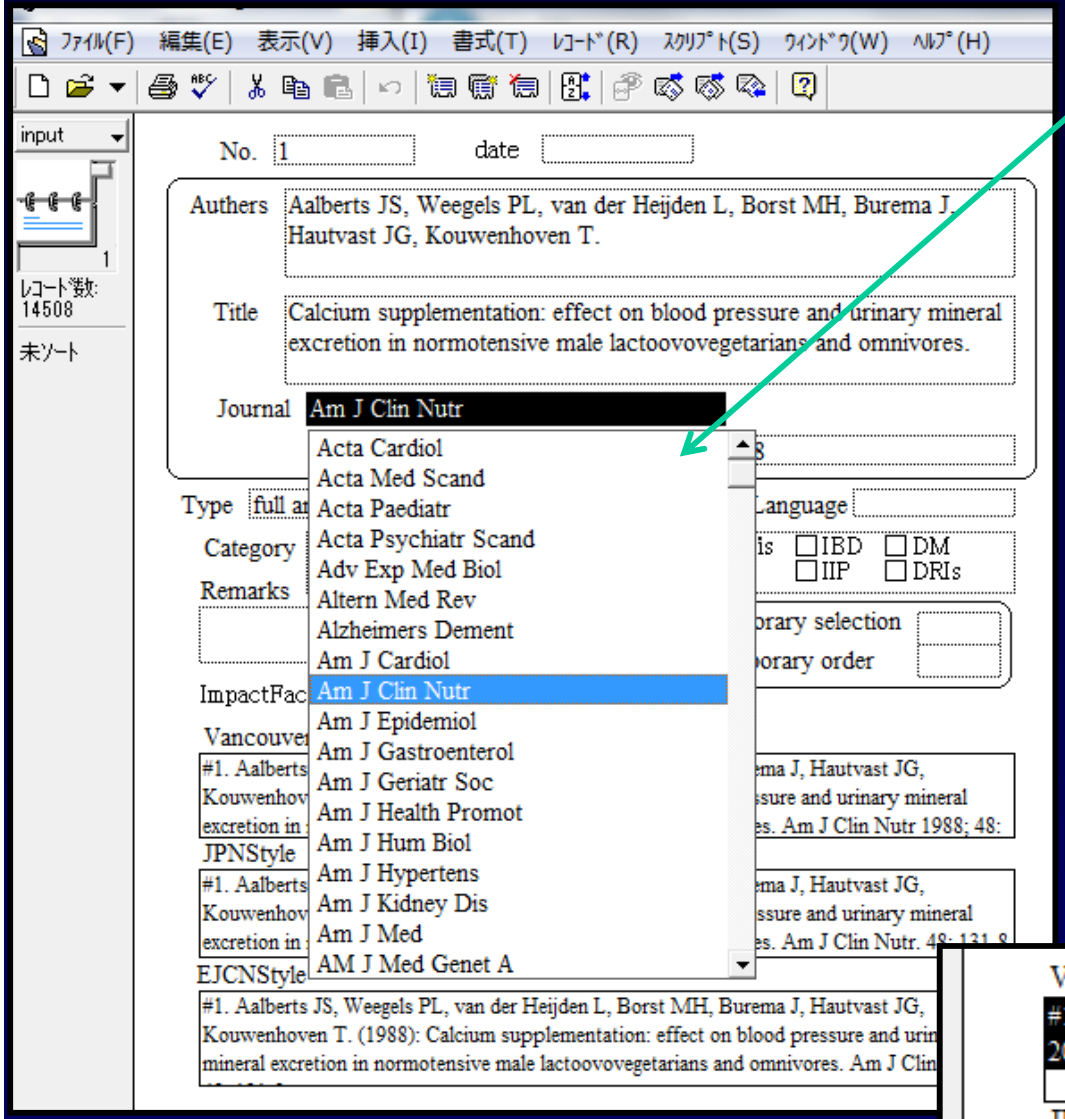
書誌情報を順序を
変えて見せている

検索画面

入力して、検索！


ファイルメーカー Pro - [Engl-ref-0508]
ファイル(F) 編集(E) 表示(V) 挿入(I) 書式(T) 検索条件(R) スクリプト(S) ウィンドウ(W) ヘルプ(H)
input
No.
date
Authers
Sasaki
Title
dietary
Journal
食事摂取基準(2005年版)参考文献番号
DRI_C
DRI_N
検索条件数: 1
除外(O)
記号(B)
検索
Type
Copy
Language
Category
Diet
CVD
Meta Analysis
IBD
DM
Cancer
Assessment
Immunology
IIP
DRIs
Remarks
Temporary selection
Temporary order
ImpactFactor
<- Only for our original articles
Vancouver (automatic)
JPNStyle
EJCNStyle
検索結果
ファイル(F) 編集(E) 表示(V) 挿入(I) 書式(T) レコード(R) スクリプト(S) ウィンドウ(W)
レコード数: 14508
該当件数: 119
未ソート
953
Sasaki S, Kesteloot H.
Value of Food and Agriculture Organization data on food-bala
sheets as a data source for dietary fat intake in epidemiologic
Am J Clin Nutr
1992 : 56(4) : 716-23
full article
whole
1992 Oct
#953. Sasaki S, Kesteloot H. Value of Food and Agriculture Organization data on f
sheets as a data source for dietary fat intake in epidemiologic studies. Am J Clin N
56(4): 716-23.

単純で便利な補助ツール

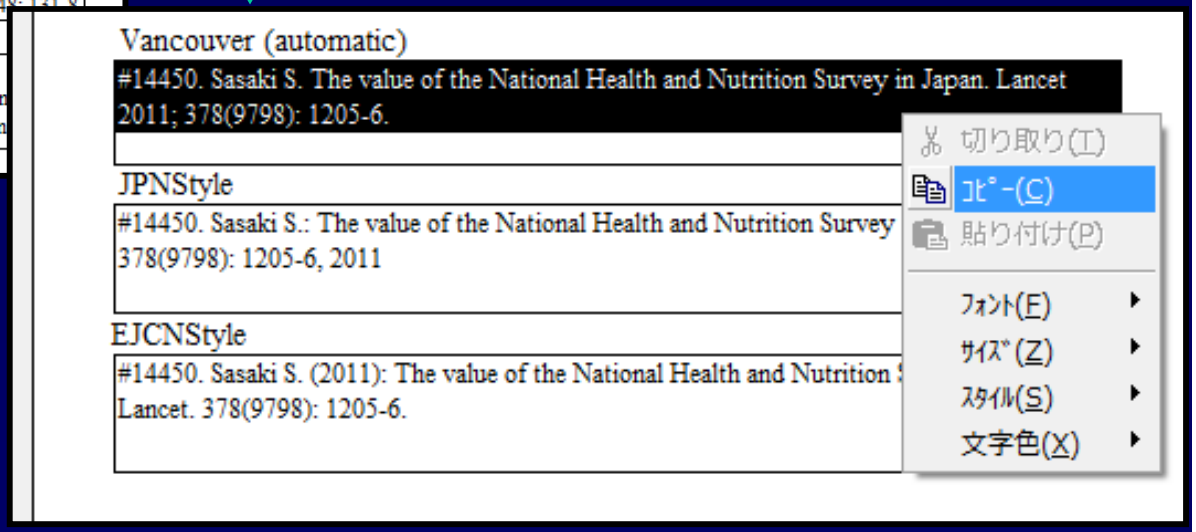


入力時、検索時の補助ツール

（ポップアップ）
自分で入力しています

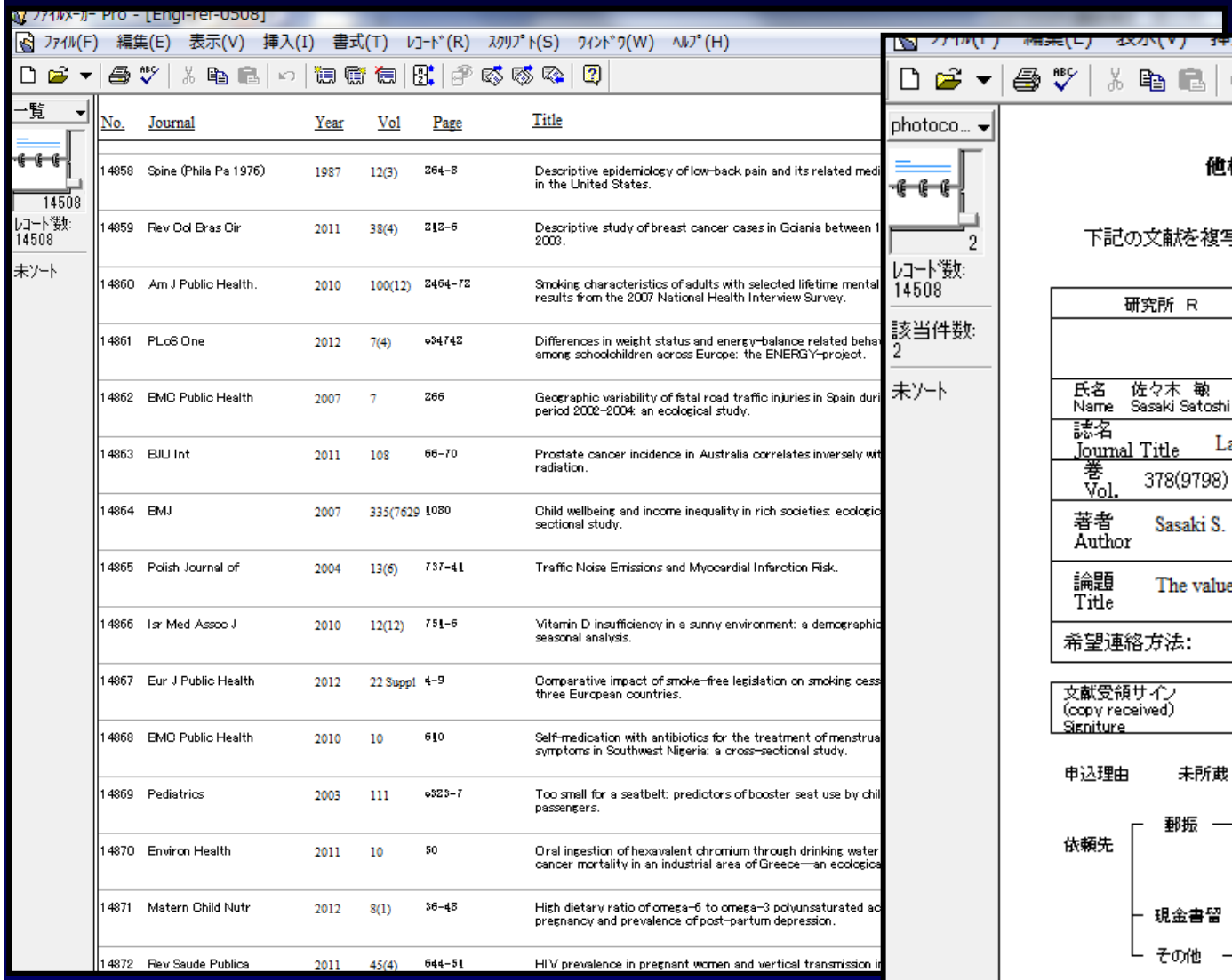
これは超便利！

書誌情報がコピー＆ペーストできちゃう
原稿本文執筆中はシリアル番号（例：**#14450**）を入れておく
参考文献リストが簡単にできる

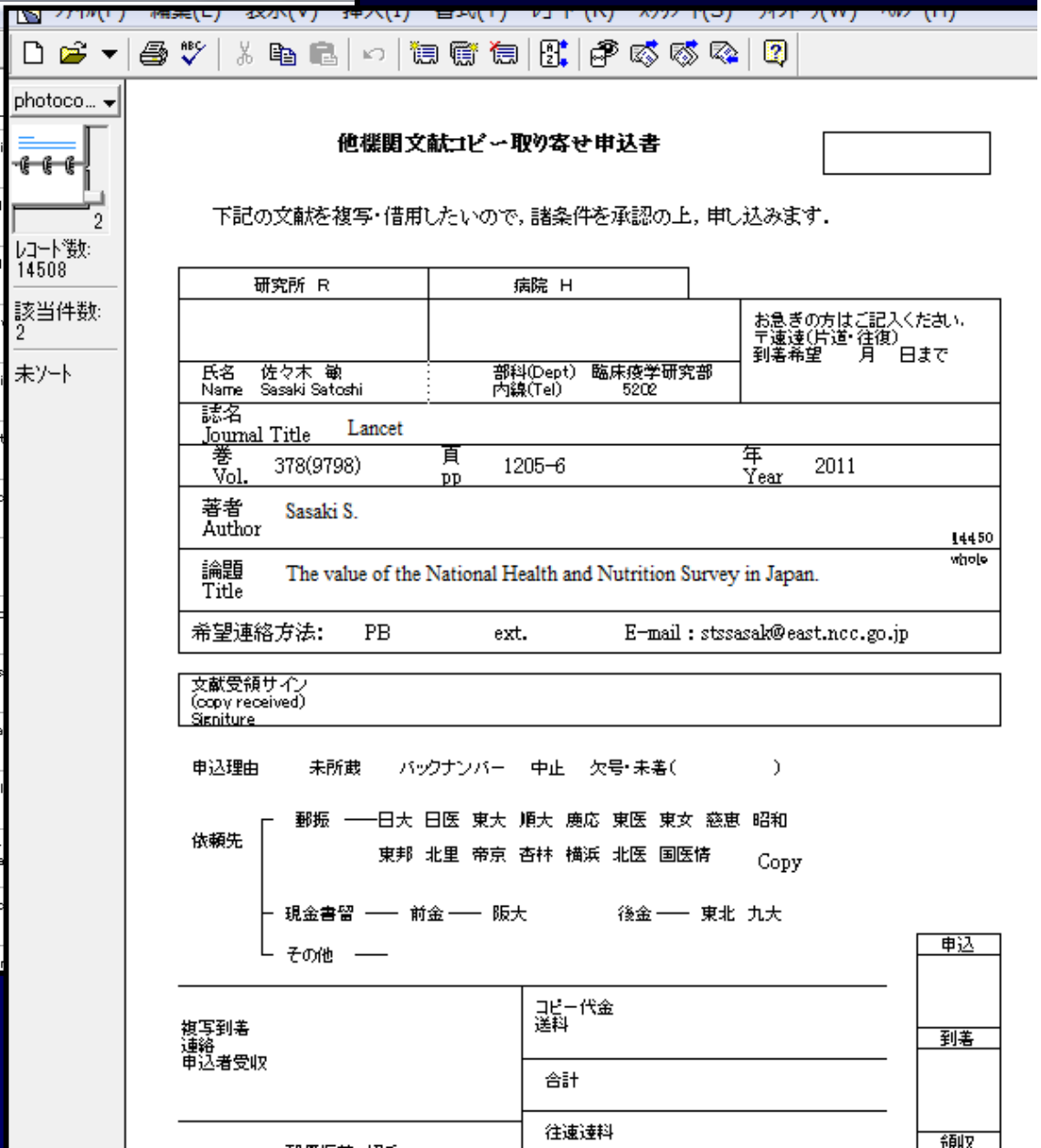


さまざま画面を作りました。
でも、あまり使っていません。

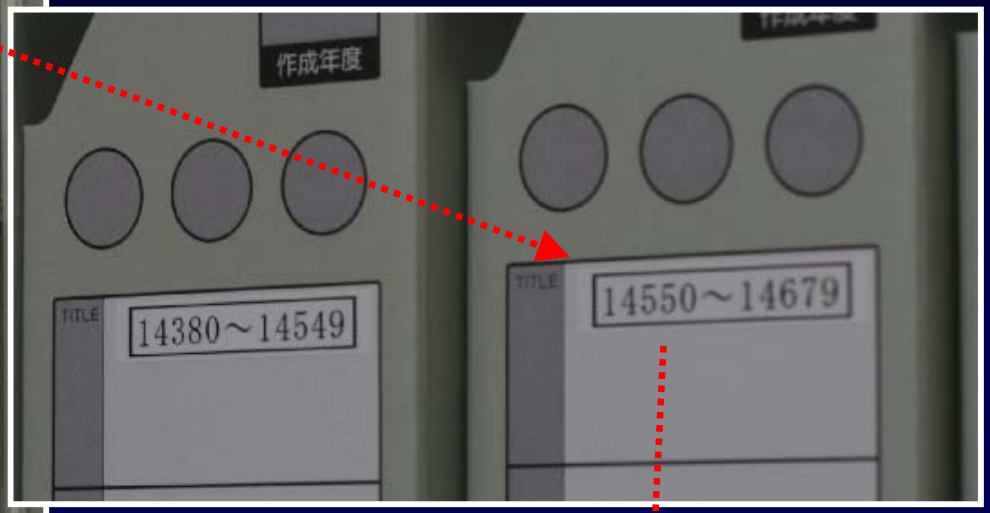
一覧表形式で見る

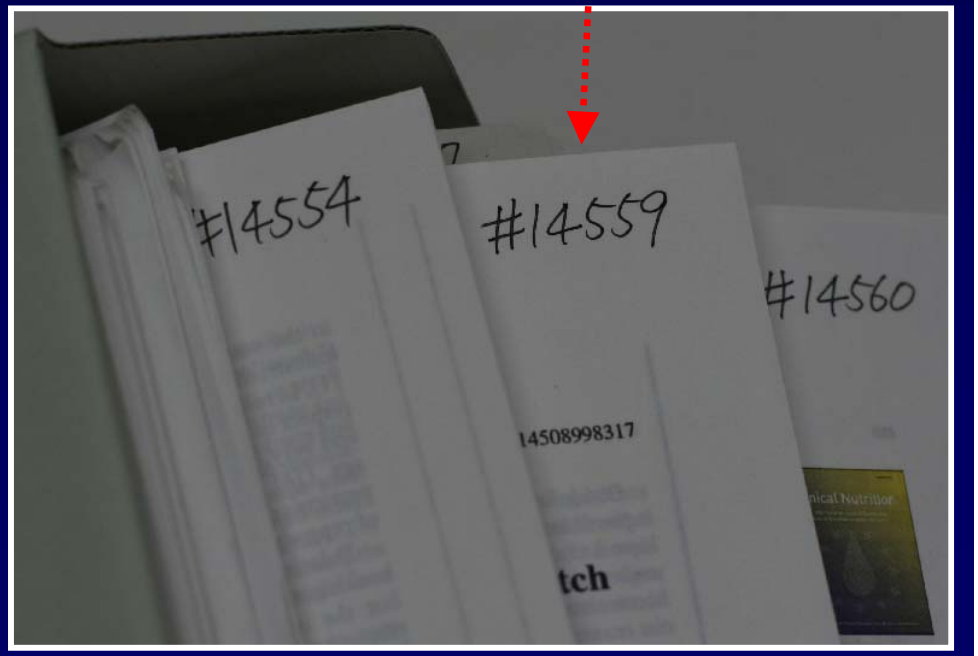


図書館
コピー取り寄せ申込書



論文はハードコピーで保存している：　“Sasaki S”以外の論文





No. 14559　　date 11.12.11

Authers: Meijers JM, Schols JM, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Dassen T, Janssen MA, Halfens RJ.

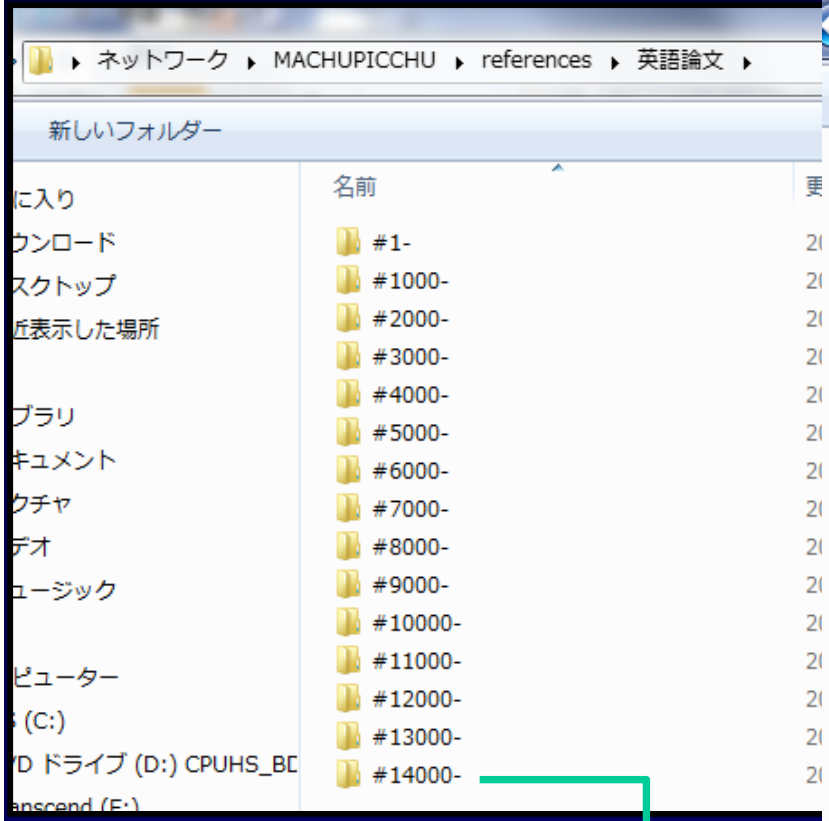
Title: Malnutrition prevalence in The Netherlands: results of the annual dutch national prevalence measurement of care problems.

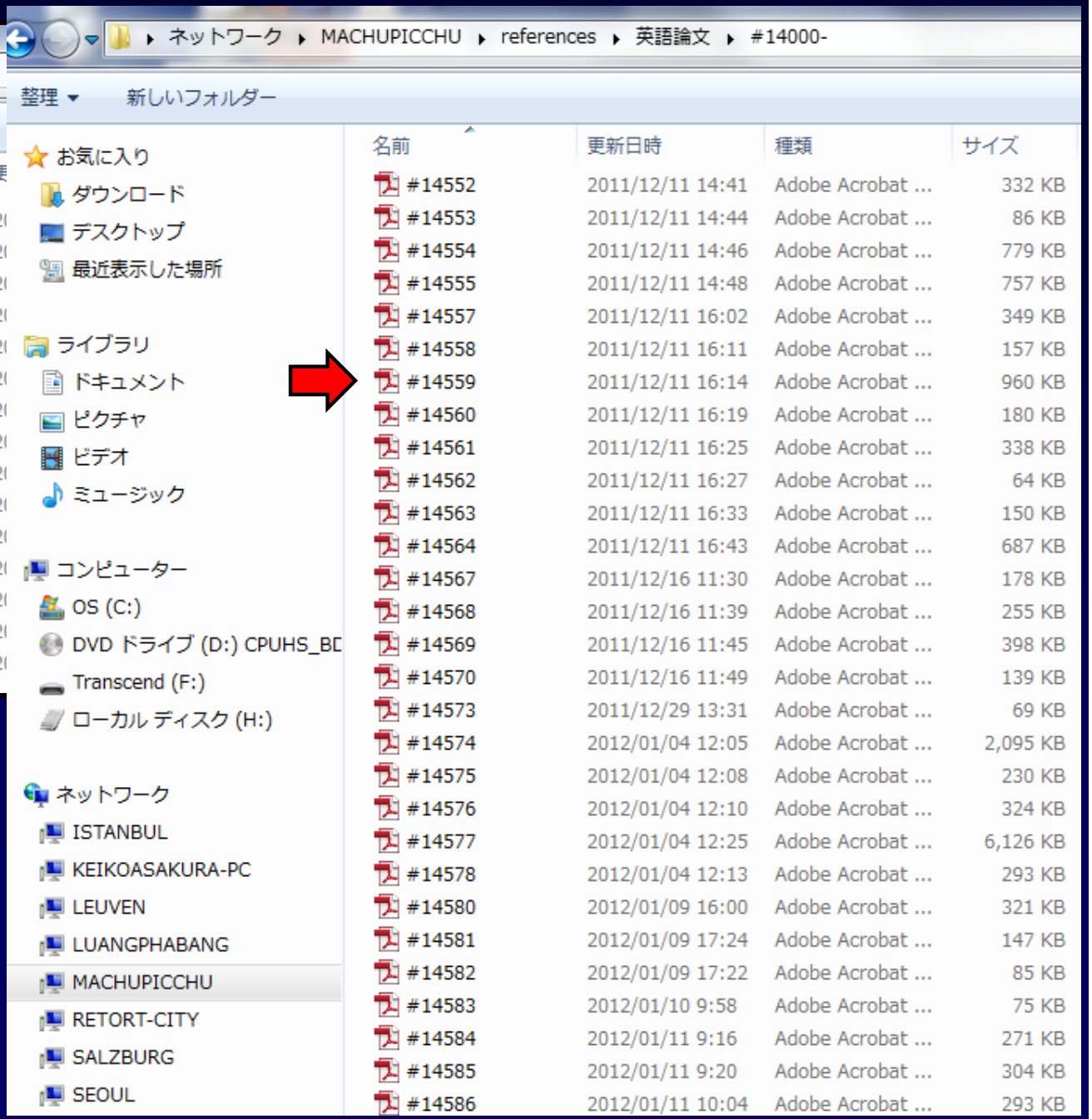
Journal: Br J Nutr

2009 : 101(3) : 417-23

Type: full article　　Copy: whole　　Language:

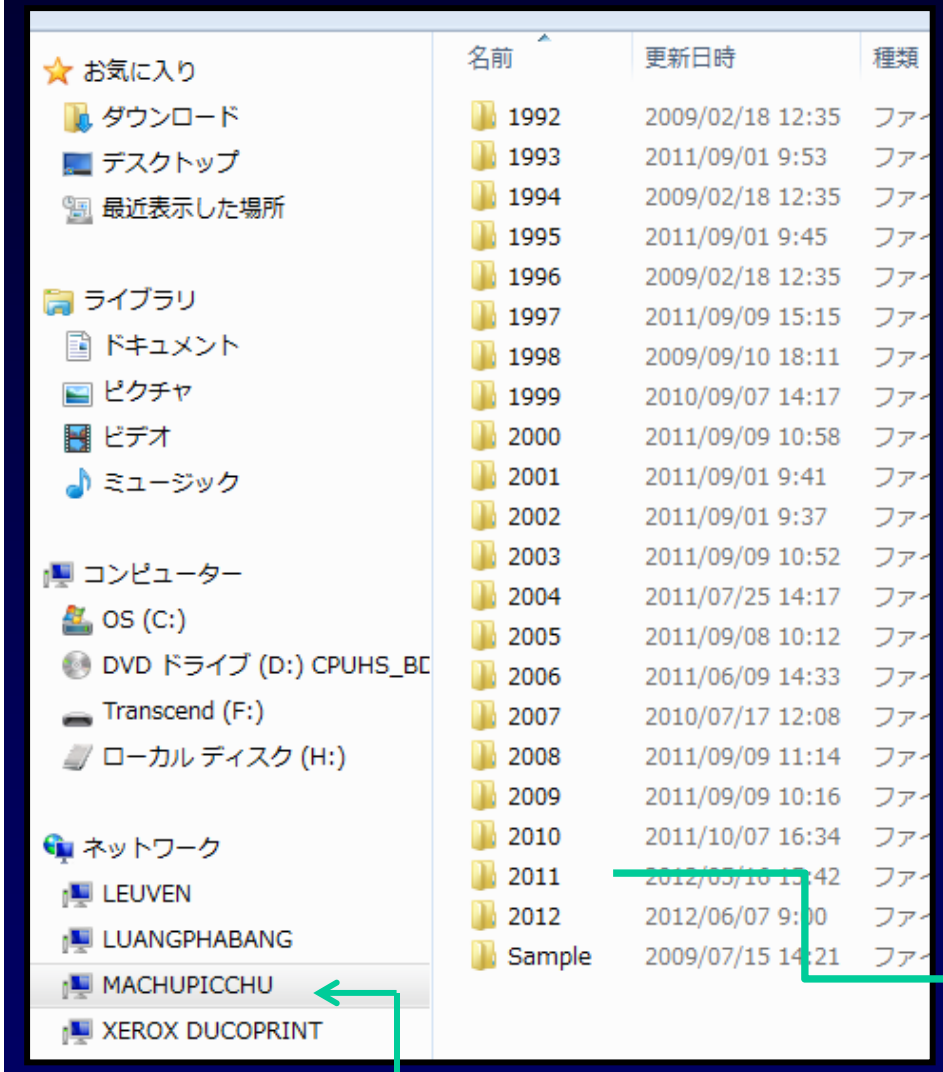
論文はpdfファイルでも保存している：　“Sasaki S”以外の論文
（著作権があるので管理はじゅうぶんに注意すること）

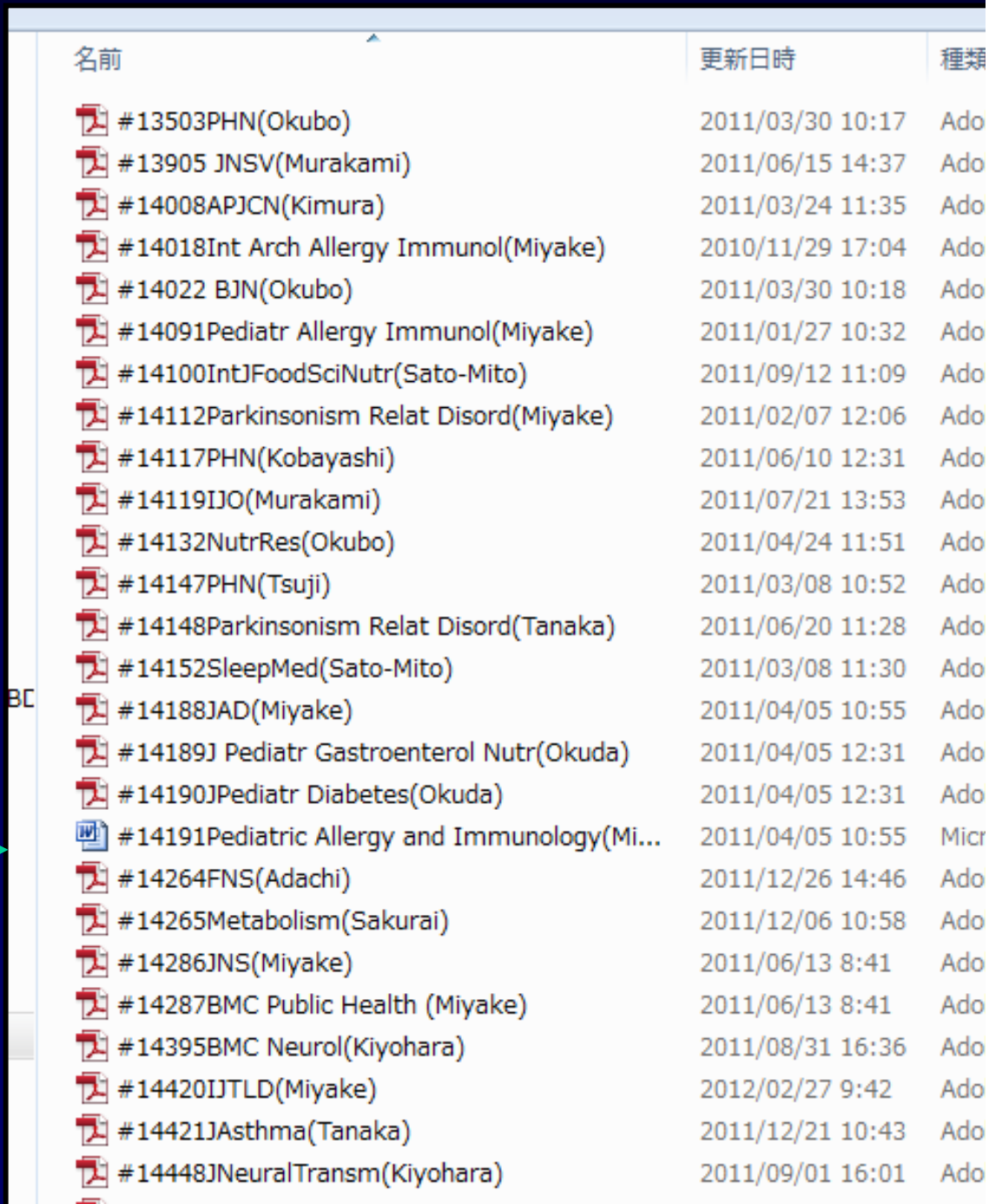




ハードコピーとpdf、それぞれに長所と短所がある。

論文はpdfファイルでも保存している：　“Sasaki S”の論文の管理
（著作権があるので管理はじゅうぶんに注意すること）





研究室内ならどこからでもアクセスできるサーバーに置かれている

論文管理ファイルの情報は、HPにリンクしている（自動ではなくて手動で）。

If you need reprints of publications below, please send us an e-mail at:

Publications (in English) last update 2012/6/20

*If you need reprints of publications below, please send us an e-mail at:

nutrepibox@m.u-tokyo.ac.jp

No.	Year	Author	Title	Journal	PubMedID	Japanese abstract
14769	2012	Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Kaneko S, Sasaki S, Nakagawa H.	Dietary glycemic index and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men.	Metabolism. 2012 Jan;61(1):47-55.	21803381	
14767	2012	Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y.	Parental employment, income, education and allergic disorders in children: a prebirth cohort study in Japan.	Int J Tuberc Lung Dis. 2012 Jun;16(6):756-61.	22507151	
14697	2012	Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S, Murashima S.	Validity and reproducibility of folate and vitamin B12 intakes estimated from a self-administered diet history questionnaire in Japanese pregnant women.	Nutr J. 2012 Mar 15;11:15.	22420377	
14696	2012	Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M.	Dietary meat and fat intake and prevalence of rhinoconjunctivitis in pregnant Japanese women: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study.	Nutr J. 2012 Mar 27;11(1):19. [Epub ahead of print]	22449171	
14643	2012	Sugiyama S, Okuda M, Sasaki S, Kunitsugu I, Hobara T.	Breakfast habits among adolescents and their association with daily energy and fish, vegetable, and fruit intake: a community-based cross-sectional study.	Environ Health Prev Med. 2012 Feb 18. [Epub ahead of print]	22351508	
		Nakade M, Aiba N, Morita A, Miyachi M,	What behaviors are important for successful	J Obes. 2012; 2012: 202037.		

論文の保管と利用の技術（例）：まとめ

■**EndNote**をはじめ、論文（文献）管理ソフトは現在はたくさんあります。使いやすいものを使ってください。

■ハードコピーや**pdf**ファイルと管理ソフト内管理番号との照合はきちんとしておくこと（照合が簡単かつ継続的に行えるソフトであること）

■高度な機能は不要。けっきょく使わない。

■ 「ソフトを使う作業」と「文献の基本情報が頭に入っていく作業」が同時に行えるのが最高。自分の頭の処理速度と機械の処理速度が同じくらいがよいと思う（悪い例：自動ダウンロード。論文は貯まるが頭には貯まりません）

■文献番号はシリアル番号が一番よい。分野を意味する番号は使いにくい（複数の分野にまたがる論文が多いから）

なぜ、佐々木が自分でこのようなものを作ったのか？

■データベース創成期の構造と理論を知っていた（工学部卒）。

■お金がなくて既存ソフトを買えなかった。

■お金がなくて一度コピーした論文は宝物だった。

佐々木の文献管理ファイル（空ファイル）は希望者に無料で配布しています。

Intervention study (trial)

介入を行い、それが結果因子に与える効果を検証する疫学研究

A research to examine the effect of intervention.

介入 ＝ 研究者が意図して対象者（群）に何かを行なう（直接的または間接的に）こと。広義には、社会の変化が介入になることもある。

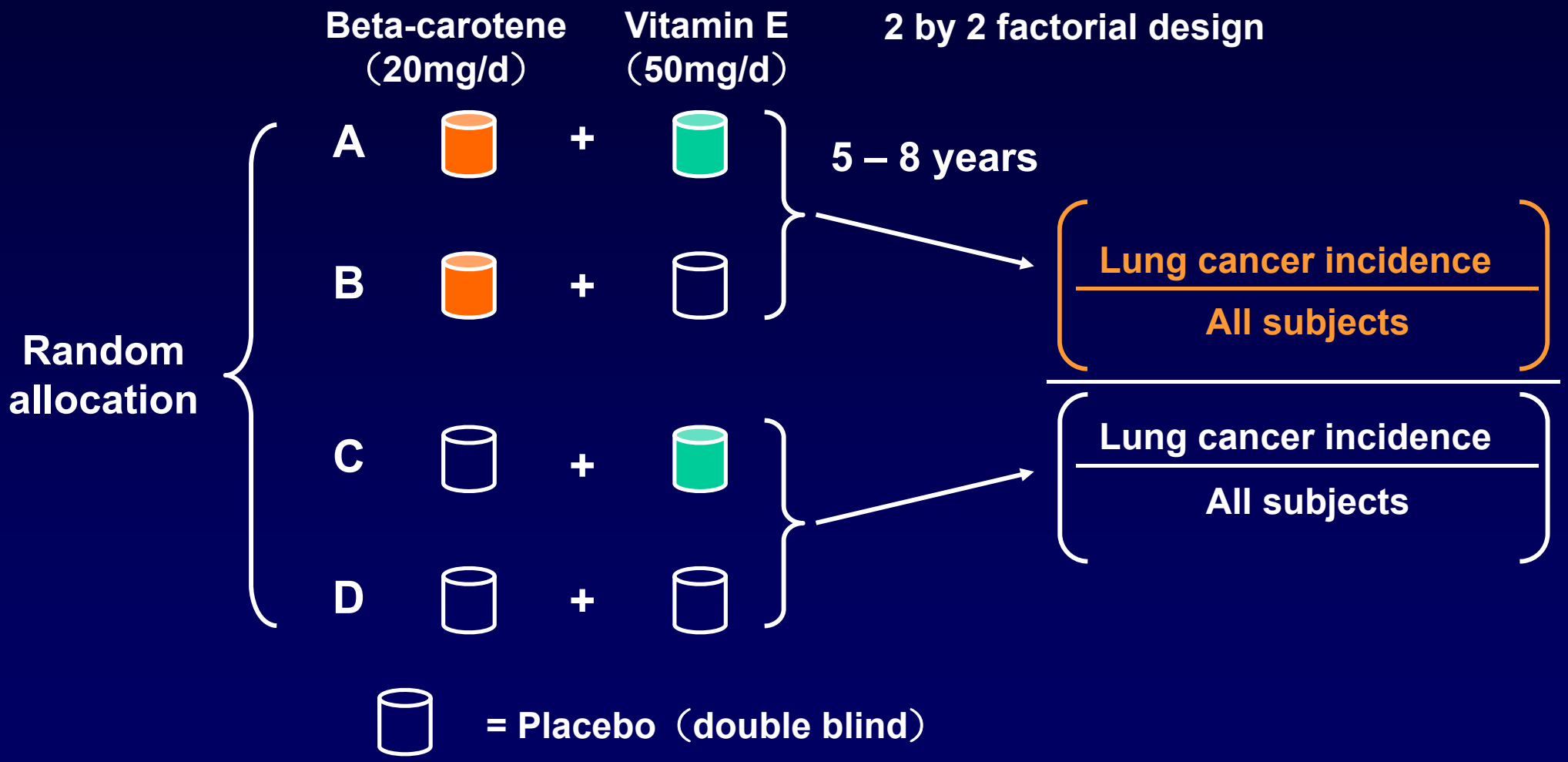
観察研究 **(observational study)**

記述疫学研究 **(descriptive epidemiologic study)**

分析疫学研究 **(analytical epidemiologic study)**

介入研究 **(intervention study)**

Does beta-carotene or (and) vitamin E supplement prevent lung cancer of male smokers? (n=29133, Finland)



#7 The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. New Engl J Med 1994; 330: 1029-35.

3-25

喫煙者に高い
肺癌発症率

観察研究

にんじん・緑黄色野菜摂取者に低い
肺癌発症率
＋
にんじん・緑黄色野菜にはベータ・
カロテン（抗酸化ビタミン）が豊富

ベータカロテンを食べて喫煙者の肺癌を予防しよう

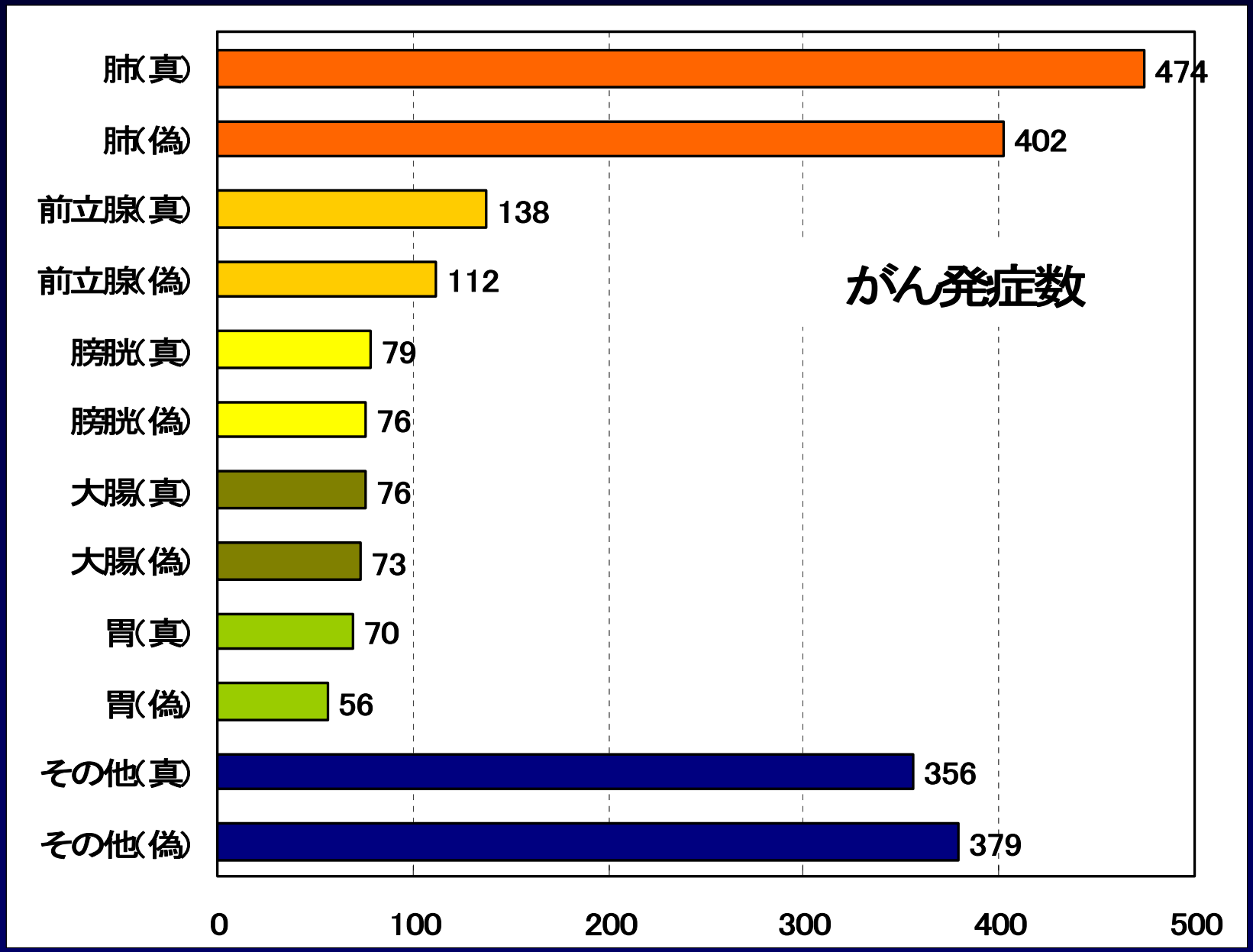
本当か？

男性喫煙者を対象としたベータカロテンとビタミンEの疾病予防
効果に関するランダム化割付比較試験
(n=29133, フィンランド)

#7 The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. New Engl J Med 1994; 330: 1029-35.

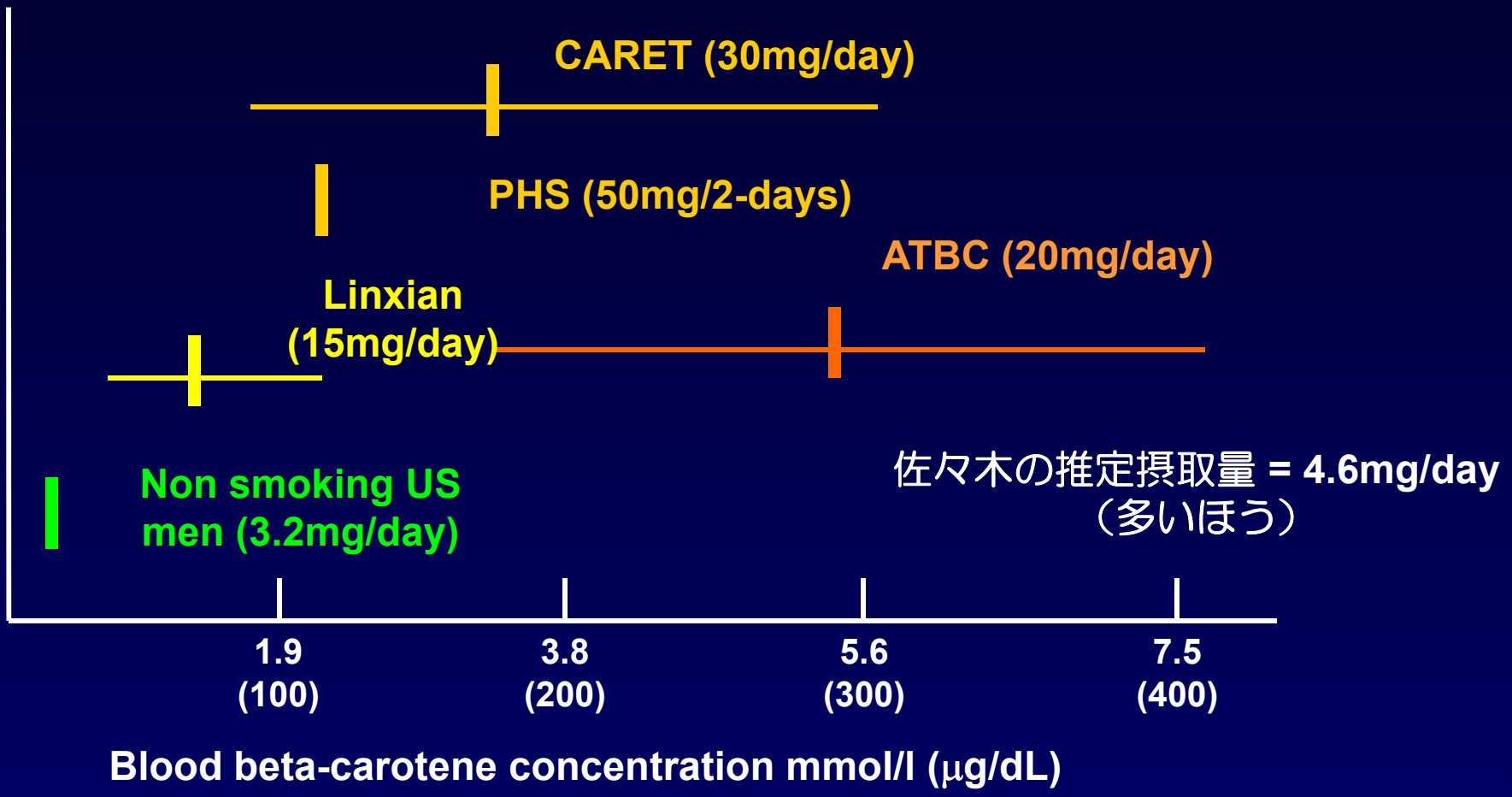
観察研究が先、介入研究は後

Does beta-carotene supplement prevent lung cancer of male smokers? (n=29133, Finland)



#7 The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. New Engl J Med 1994; 330: 1029-35.

β-カロテンサプリメントの投与試験（ランダム化割付比較試験）における投与量と投与後血中濃度
一般アメリカ人の血中濃度との比較

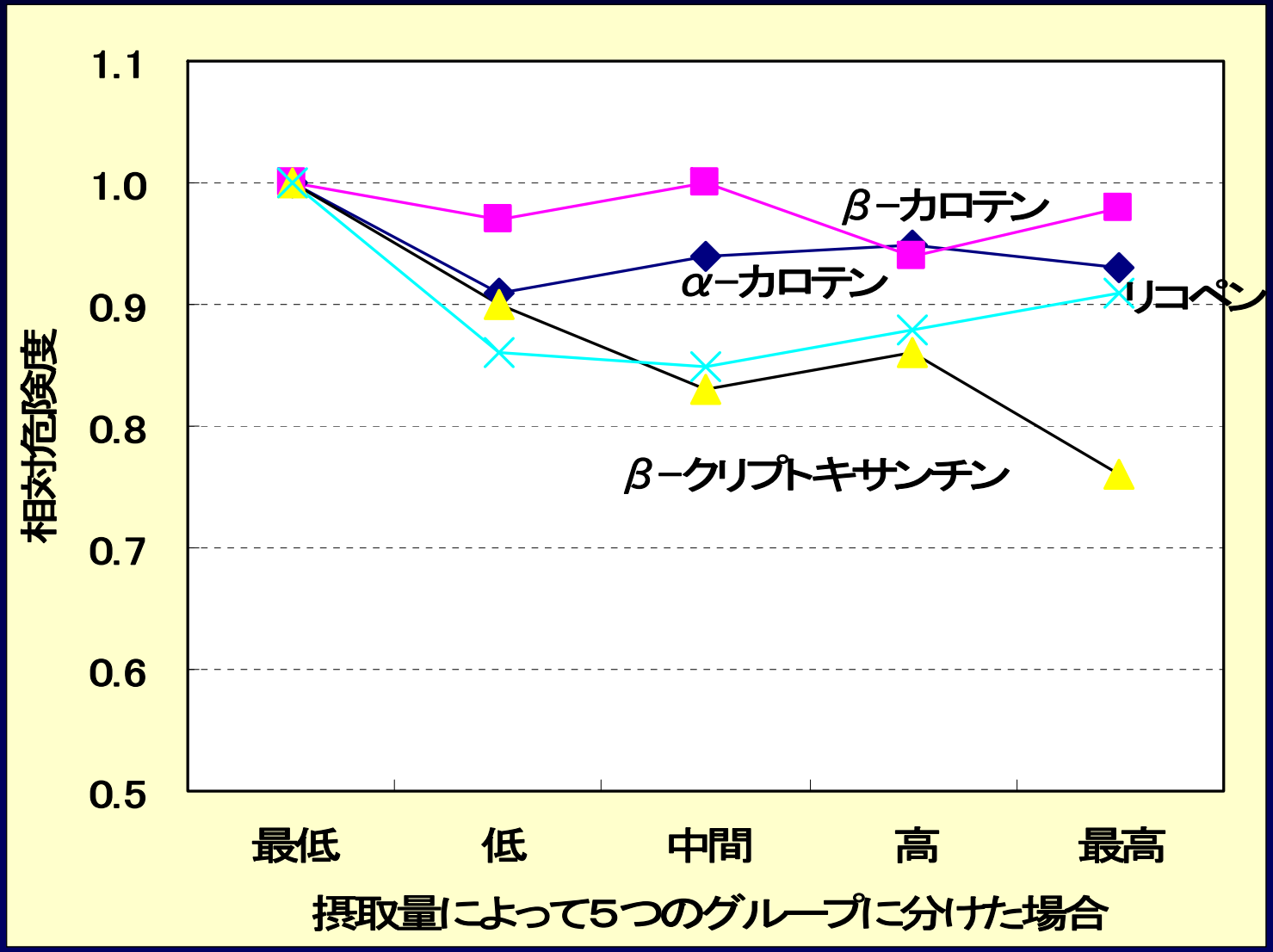


Mayne. Principles and practice of oncology. 5th ed. 1998: 12:1-5.
#6631 Wei, et al. Am J Public Health 2001; 91: 258-64.

「少し食べて健康効果が認められた栄養素なら、食べれば食べるほど健康効果が増すだろう」という幻想を覆した有名な研究
…いまだにあまり懲りていないようだが。

７つの大規模コホート研究の pooled analysis

（追跡期間=7-16年、対象者数=399765人、肺がん発症数=3155人）



肥満度、飲酒習慣、喫煙習慣などの影響を調整済み。

#5790 Mannisto, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13: 40-8.

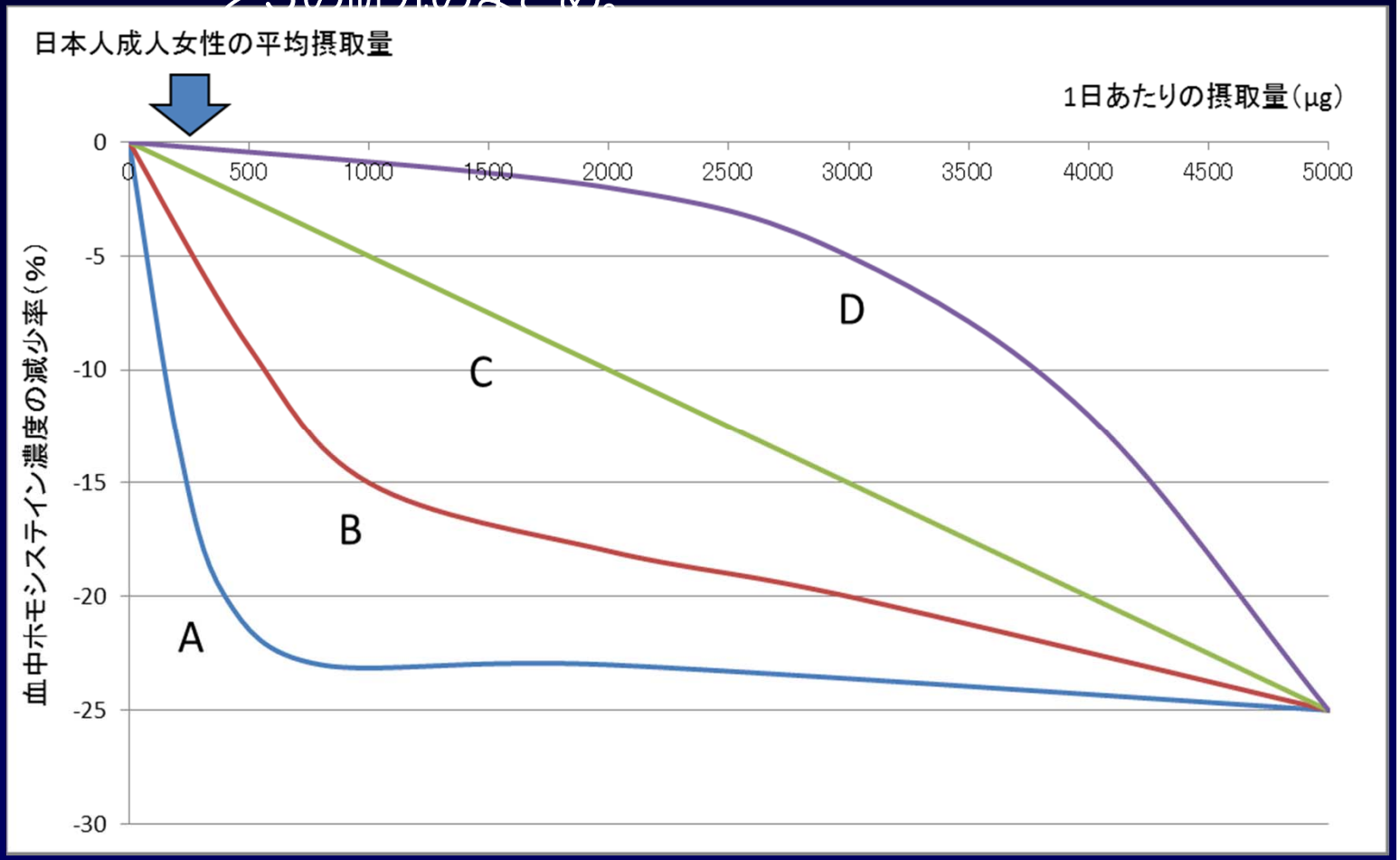
「介入の程度」を決める

葉酸摂取量を増やしたときの血中ホモシステイン濃度の低下の割合（%）

縦軸：葉酸摂取量がゼロの状態に比べたときの血中ホモシステイン濃度の低下の割合

２５の研究のまとめ。

介入の目的を「血中ホモシステイン濃度を下げる」とするならば、どの程度の介入量が適切か？



 # 14689 . Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Am J Clin Nutr 2005; 82: 806-12.

効果発現までに要する時間も考慮すること。

「介入の程度」は適切か？

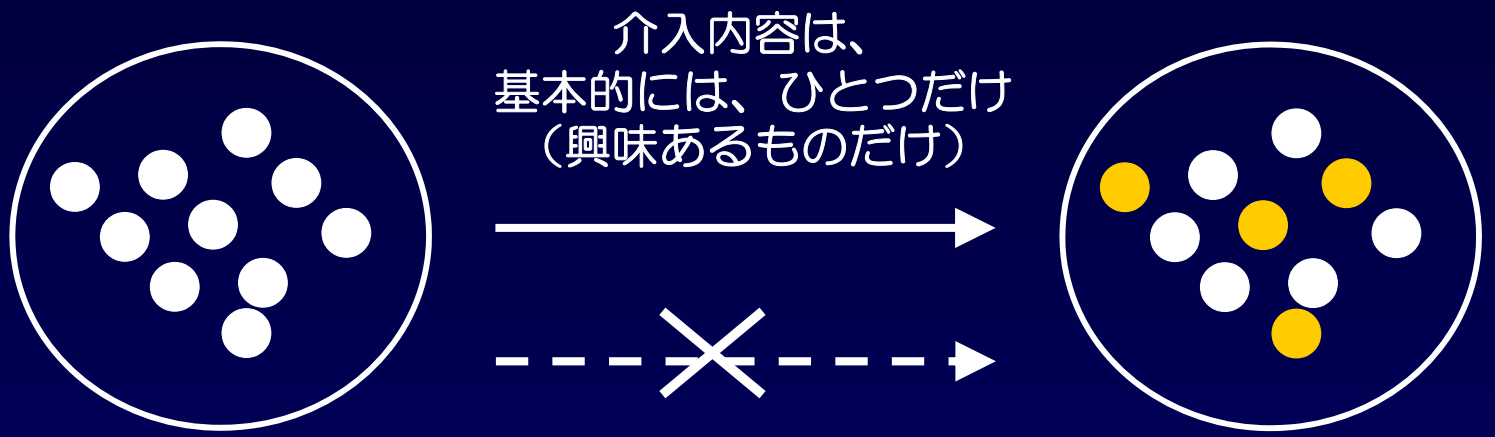
葉酸のサプリメントが心筋梗塞と脳卒中の発症（または再発）予防に与える効果を検討した無作為割付比較試験：研究の方法のまとめ

研究番号	研究開始前に持っていた病気	対象者数（人）	平均年齢（歳）	葉酸サプリメントの量（1日あたりμg）	摂取した期間（年）	研究の質（ランク）*
研究1	糖尿病性腎症	238	60	2500	3.0	5
研究2	脳卒中	8164	63	2000	3.4	4
研究3	高ホモシステイン血症	506	61	5000	3.1	3
研究4	心筋梗塞	2319	62	800	3.2	4
研究5	心筋梗塞	5442	63	2500	7.3	3
研究6	進行慢性腎疾患・終末期腎疾患	2056	66	40000	3.2	3
研究7	終末期腎疾患	186	49	4286	2.0	3
研究8	心筋梗塞	2815	63	800	3.5	4
研究9	心筋梗塞	5522	69	2500	5.0	4
研究10	慢性腎疾患	315	56	15000	3.6	3
研究11	冠動脈狭窄	553	63	1000	1.0	3
研究12	食道形成不全	3318	54	800	6.0	2
研究13	心筋梗塞	593	65	500	3.5	2
研究14	心筋梗塞	12064	報告なし	2000	6.7	4
研究15	人工透析	114	64	5000	2.4	4
研究16	冠動脈ステント手術施行後	636	61	1000	0.7	3
平均		2803	61	5355	3.6	3.4

* Jadadのスコア：研究の信頼度を評価するスコアで5段階で評価。数字が大きいほど研究の信頼度が高い。

14684 . Zhou YH, et al. PLoS One 2011; 6: e25142.

介入研究と認識されていない介入研究（っぽいもの）はかなり多い



他の要因は変えないように

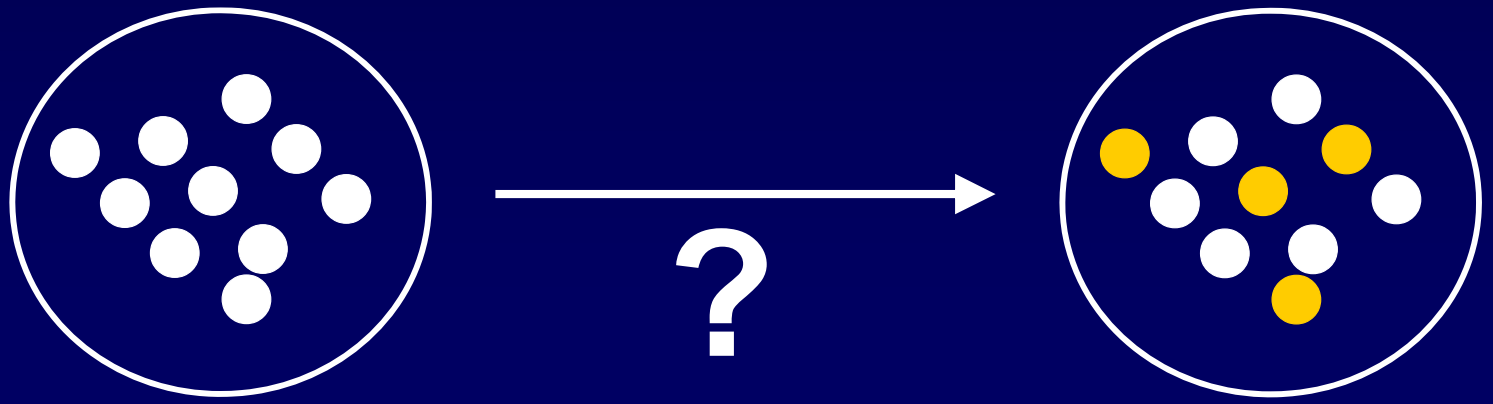
正確に同じ測定方法で測定

「健康教育の効果」

どの健康教育の効果？（あいまいなものが多い）

薬剤開発における臨床試験では、そこに至るまでに薬剤開発の長い歴史がある。
健康教育でも同じ、であるべき。

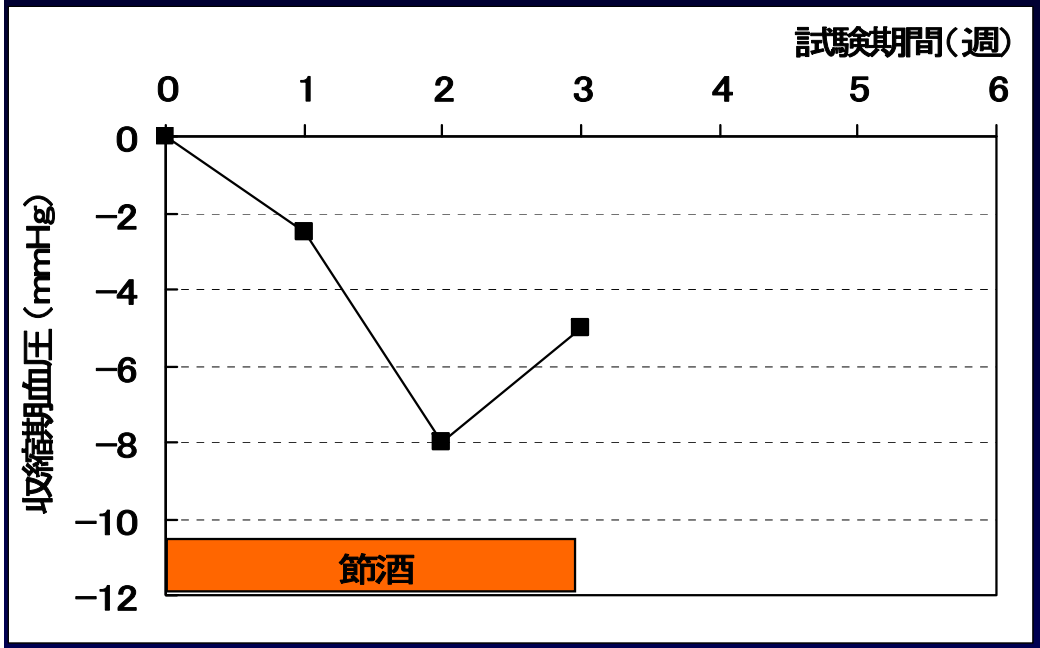
健康教育では、安易な介入研究（ぽいもの）が多すぎる

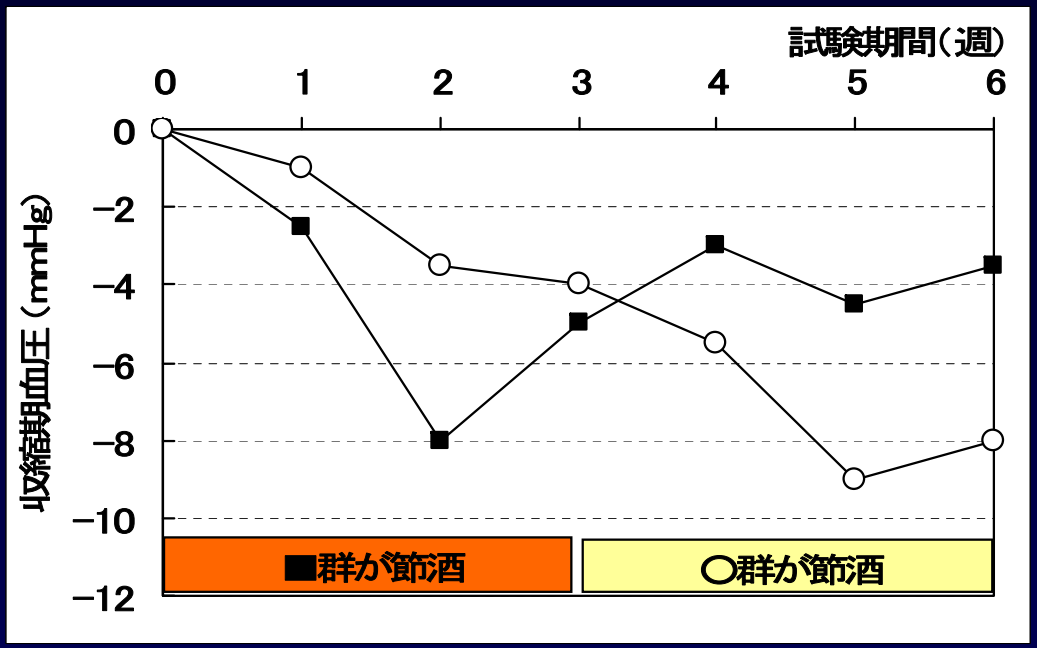


介入の前に、教育法の開発にもっと努力するべきである

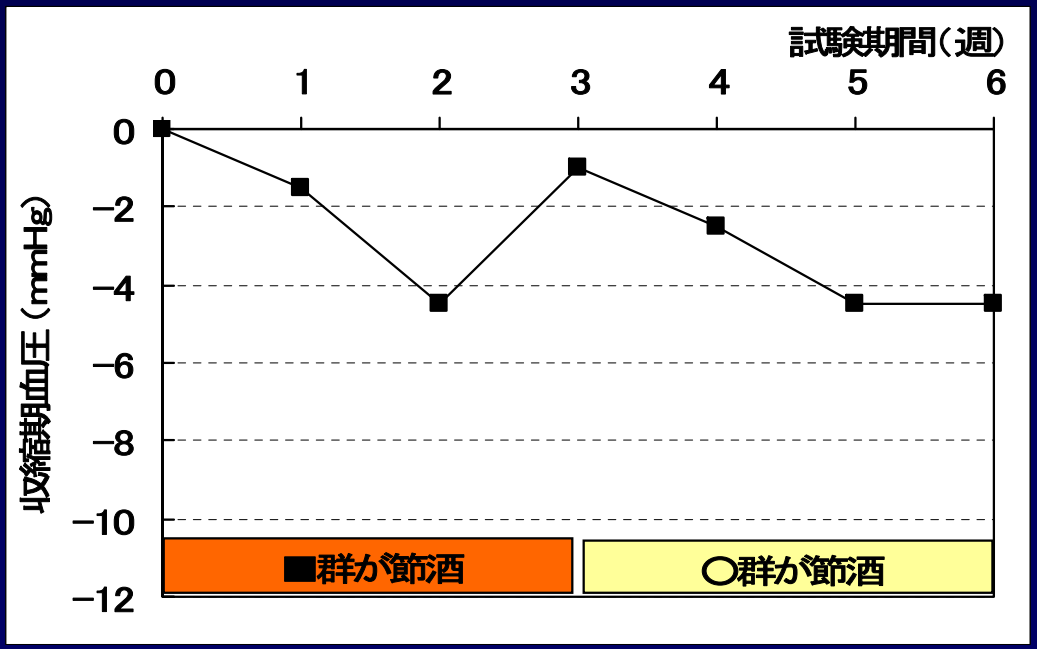
1-8

節酒による血圧降下作用





血圧の差



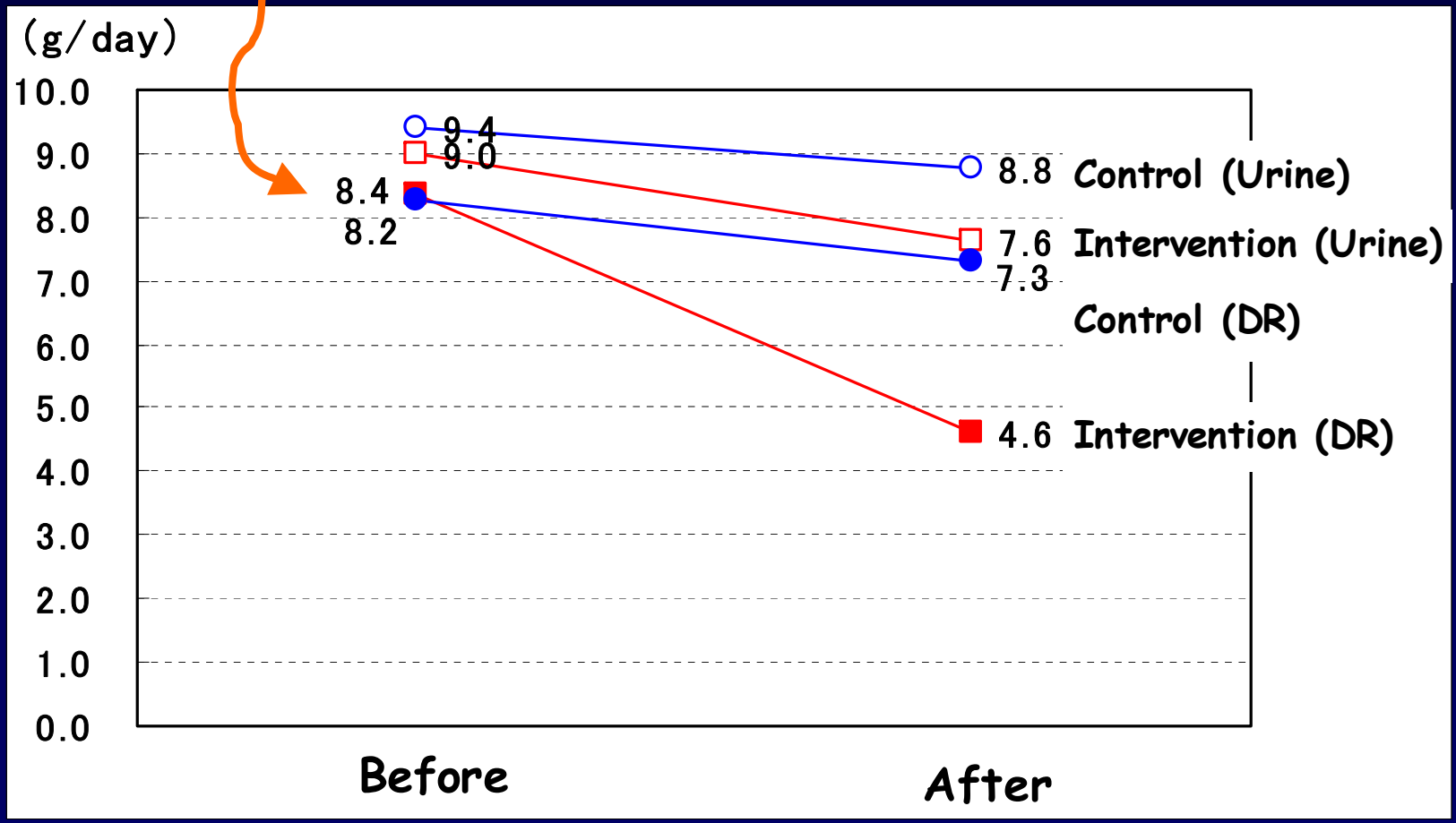
研究期間を通じて、血圧は同じ医師（循環器）が測定した

#463 Ueshima, et al. Hypertension 1993; 21:248-52 .

Over-adherence（過度な忠誠心：良い子ちゃん効果）

Change (mean) in intakes (1d diet record) and 24-h urinary excretion of salt before and after the 6m health education against hypertension (n=194 [before], 172 [after] in the intervention group, and 195 [before] and 190 [after] in the control group).

Underreported = no problem if the degree is same in the two points.



#3178 Forster, et al. Am J Clin Nutr 1990; 51: 253-7.

5-21

How was the diets of the day for 2nd dietary record different from your habitual diets (self-reported)?

	Intervention (n=186)	Control (n=190)
Different		
Chose foods easy to record	**16**	**20**
Increased foods rich in potassium	**1**	**1**
Reduced the number of foods	**9**	**13**
Chose low-salt foods, reduced salt intake, or reduced salty foods	**13**	**4**
Avoided eating at restaurant, having processed foods, fast foods, or ready-cooked foods	**5**	**3**
Reduced snacks	**3**	**5**
Reduced calorie, chose foods with artificial sugar, and reduced sweets	**3**	**3**
Increased fresh fruits and vegetables (salads)	**2**	**2**
Others	**6**	**8**
Not so different	**56**	**54**

#3178 Forster, et al. Am J Clin Nutr 1990; 51: 253-7.

Seasonal variation of nutrient intakes (mean of 7-days by weighed record) (/1000kcal)

	Winter	Spring	Summer	Autumn	Max./Min.	ANOVA（p-value）
Men（n=75）						
Vitamin C (mg)	54.6	46.9	51.0	62.0	1.32	<0.001
Carotene (mg)	1579	1227	1048	1182	1.51	<0.001
Iron (mg)	5.8	5.4	5.3	5.4	1.09	<0.001
Niacin (mg)	9.3	9.3	9.3	8.7	1.07	0.011
Potassium (mg)	1407	1355	1392	1372	1.04	0.036
Protein (g)	16.2	15.7	15.7	15.7	1.03	0.048

No significant variation was seen for the other 10 nutrients examined.

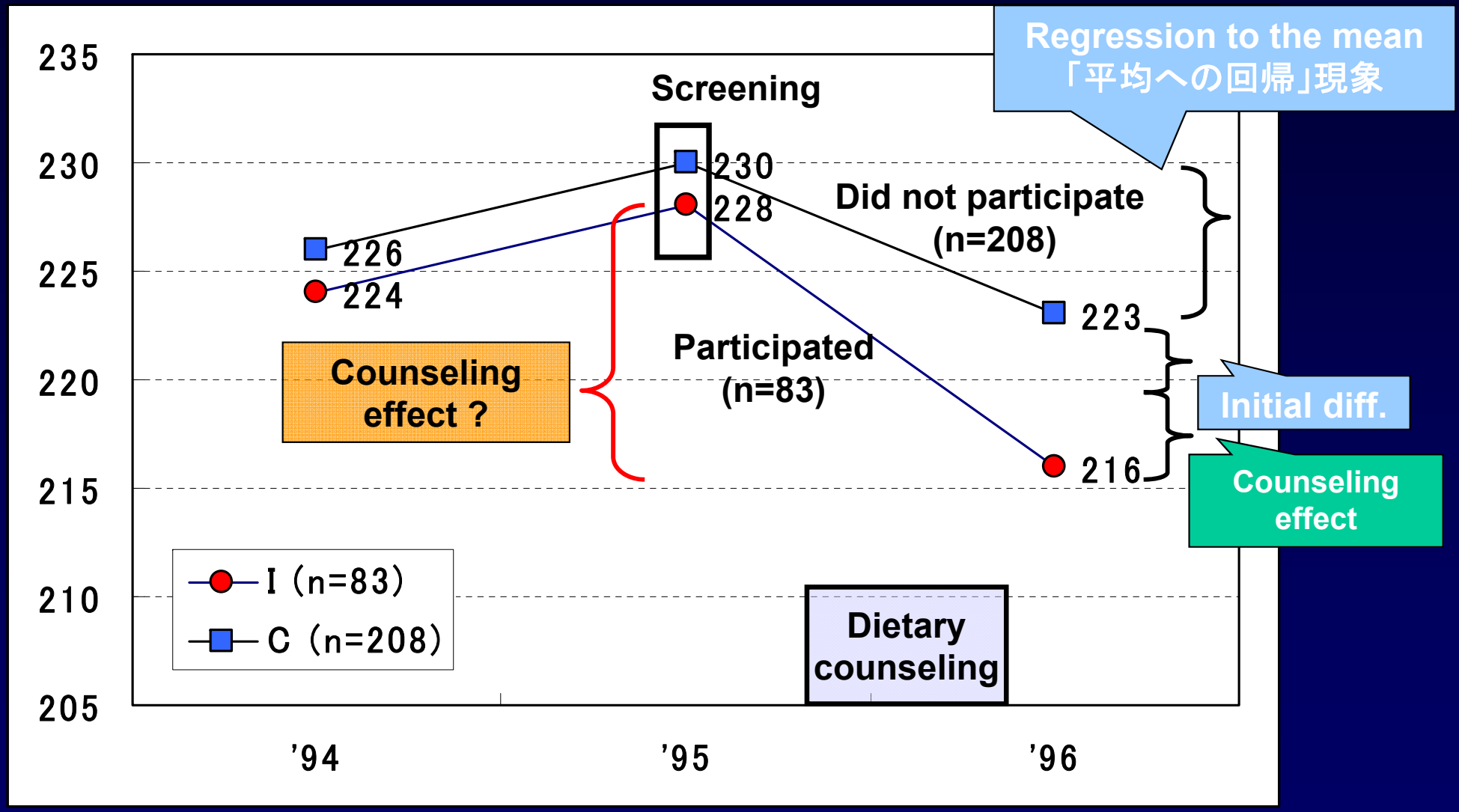
Only vitamin C intake showed a significant seasonal variation in the most reports for Japanese populations.

#5361 Sasaki, et al. J Epidemiol 2003; 13(1 Suppl): S23-50.

ビタミンC摂取量を増やすための食教育（介入）
5月に開始して、11月に終了した。対照群なし。　　だいじょうぶ？

3-31 食事指導による血清コレステロールの低下（群平均値）

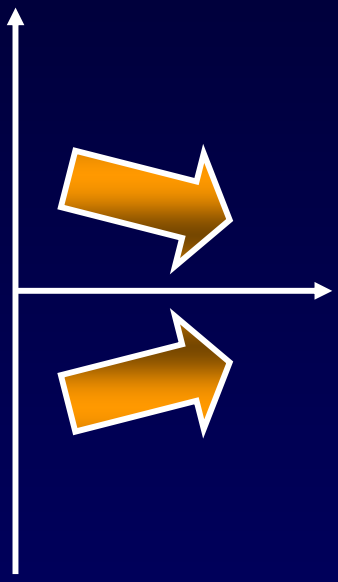
降下量の半分以上が、介入効果ではなく、平均への回帰によるものであった

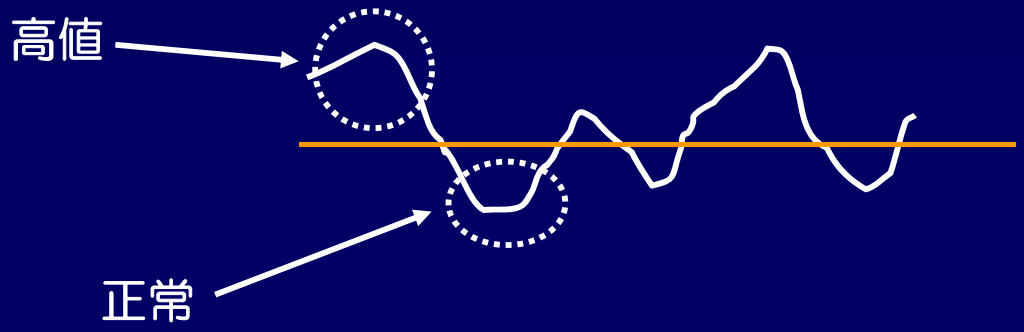


#4085 Sasaki et al. J Nutr Sci Vitaminol 2000;46:15-22 で使ったデータから作成。

平均への回帰（regression to the mean）

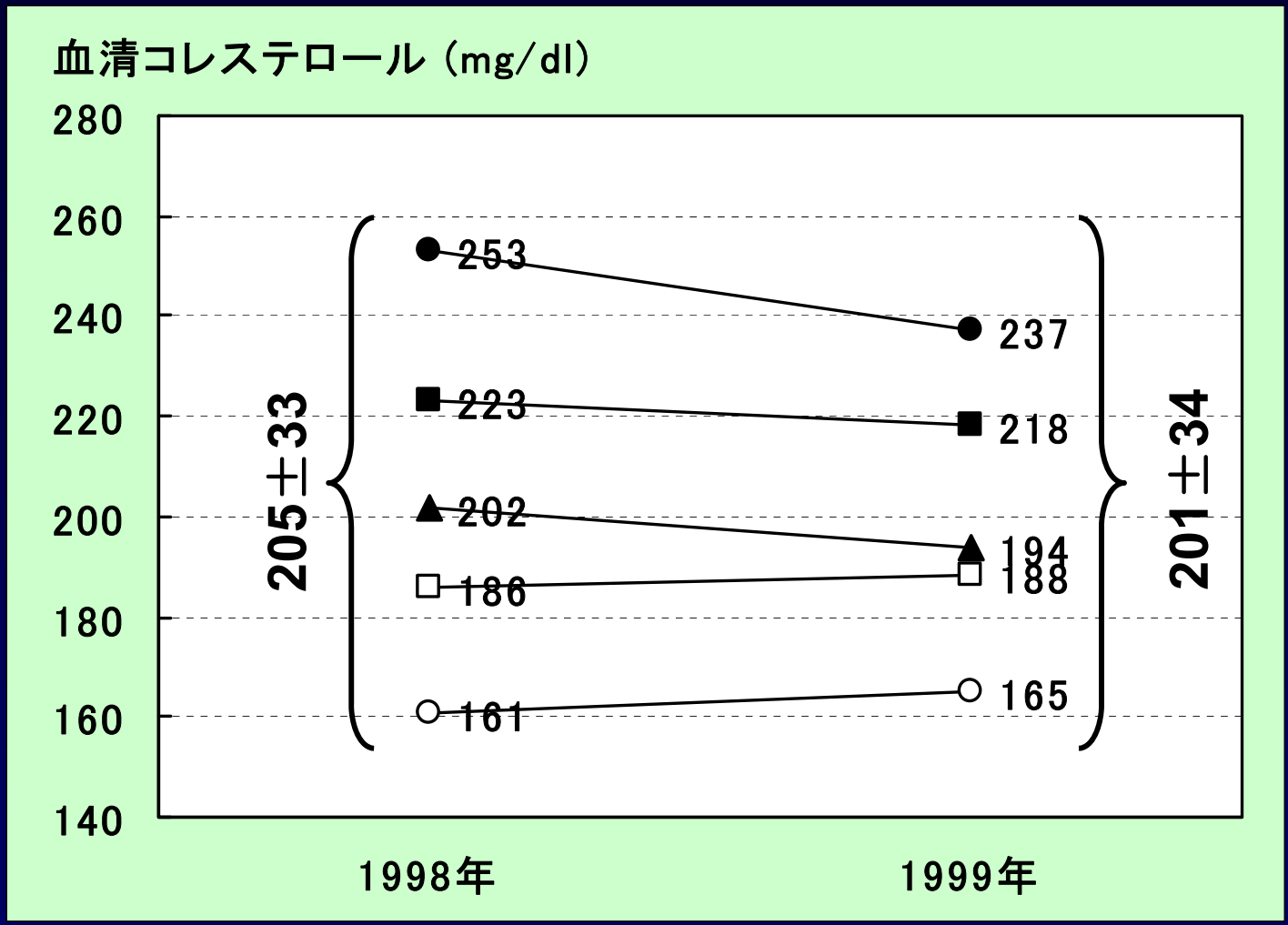
1st measurement (measured) [screening]	True status	2nd measurement (expected)	
High	High	High	Slightly high
	Mean	Mean	
Mean	High	High	Mean
	Mean	Mean	
	Low	Low	
Low	Mean	Mean	Slightly low
	Low	Low	





「ここ以上だと高値だと考える」とする

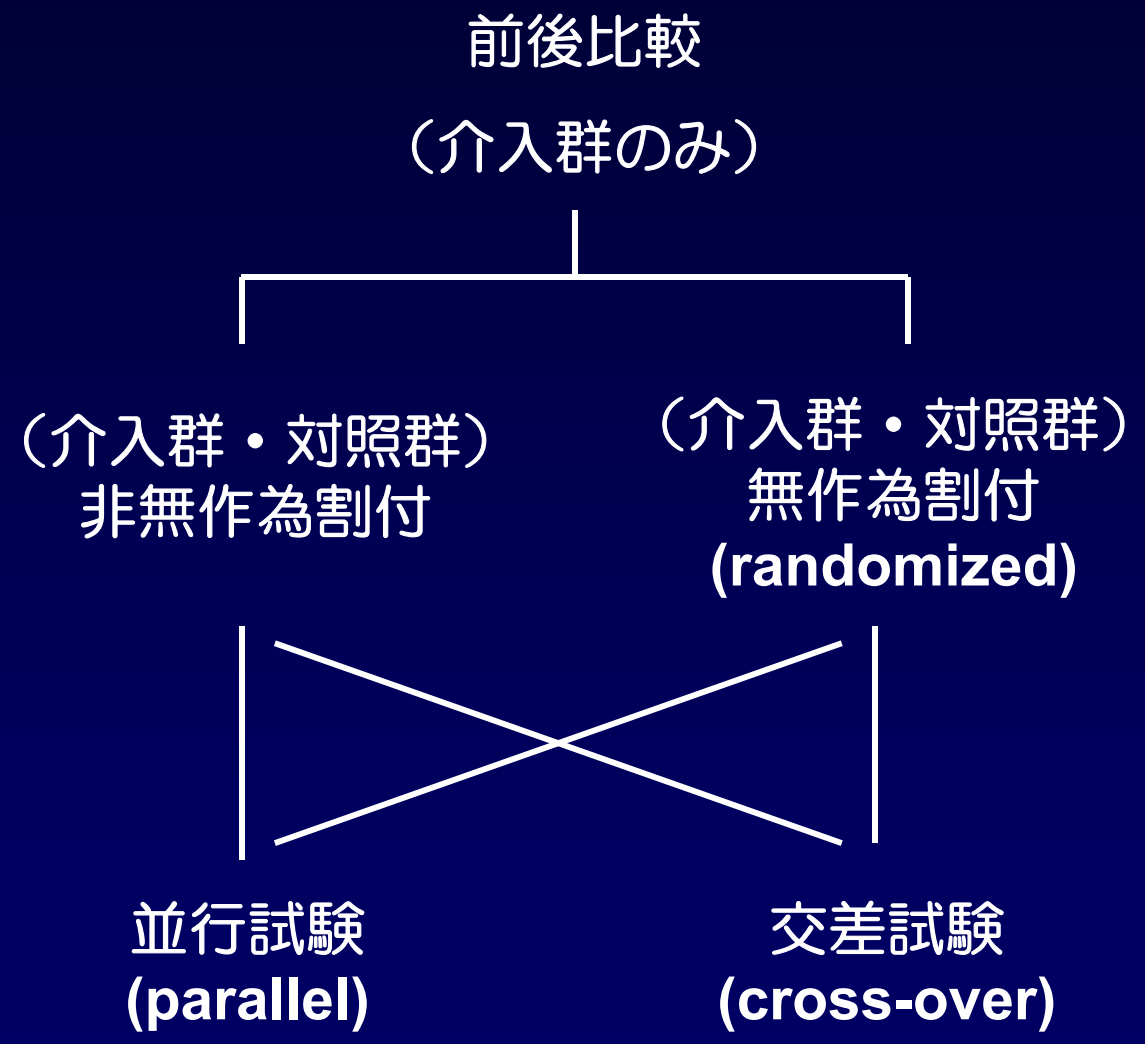
平均への回帰



中年男性547人を1998年の測定によって、5群に分け、それぞれの群について、1998年時の平均値と1999年時の平均値を図示した

#7951 Takashima, et al. J Epidemiol 2001; 11: 61-9.

介入研究の評価デザイン



変化量を検定

変化量の群間差を検定

社会で行う研究では
理想は実現できない
場合が多い。

しかし、努力は怠ら
ないこと

不必要なことはやら
せないこと

介入研究の３大要素（どれもとてもたいせつ）

介入方法

介入方法

期待効果量

実現可能性は？
対象者への負荷
労働者への負荷
コスト

対象者

特性

人数
（期待脱落率）
（期待有効対象者数）

環境

評価方法

対照群の設置

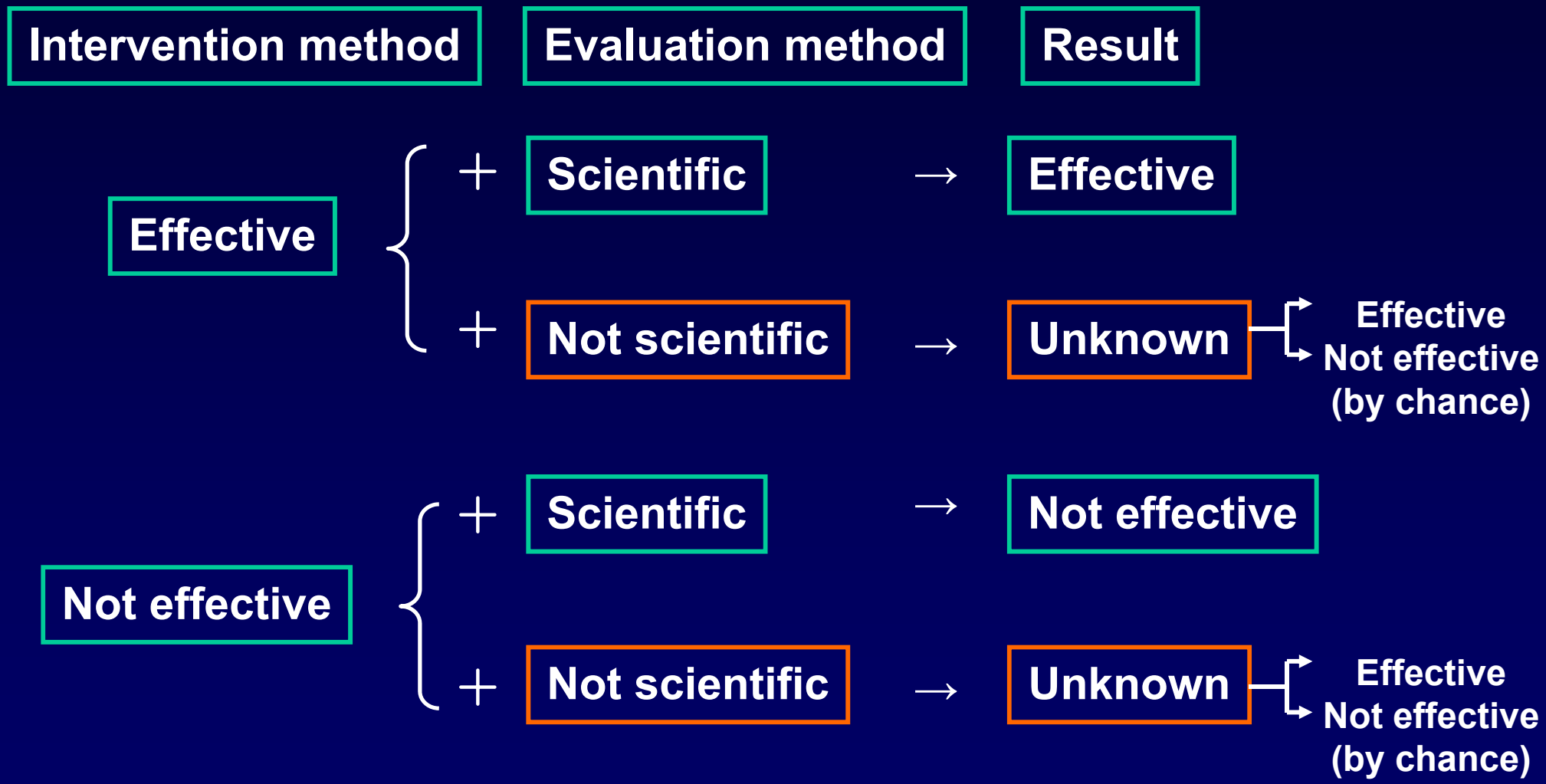
並行試験か交差試験か

評価指標の選択
メインとサブ

妥当性
介入前後にまつわる問題

盲検化の可能性
IDの付け方
介入者と評価者の区別

介入効果は科学的に適切な評価方法によってのみ評価される。

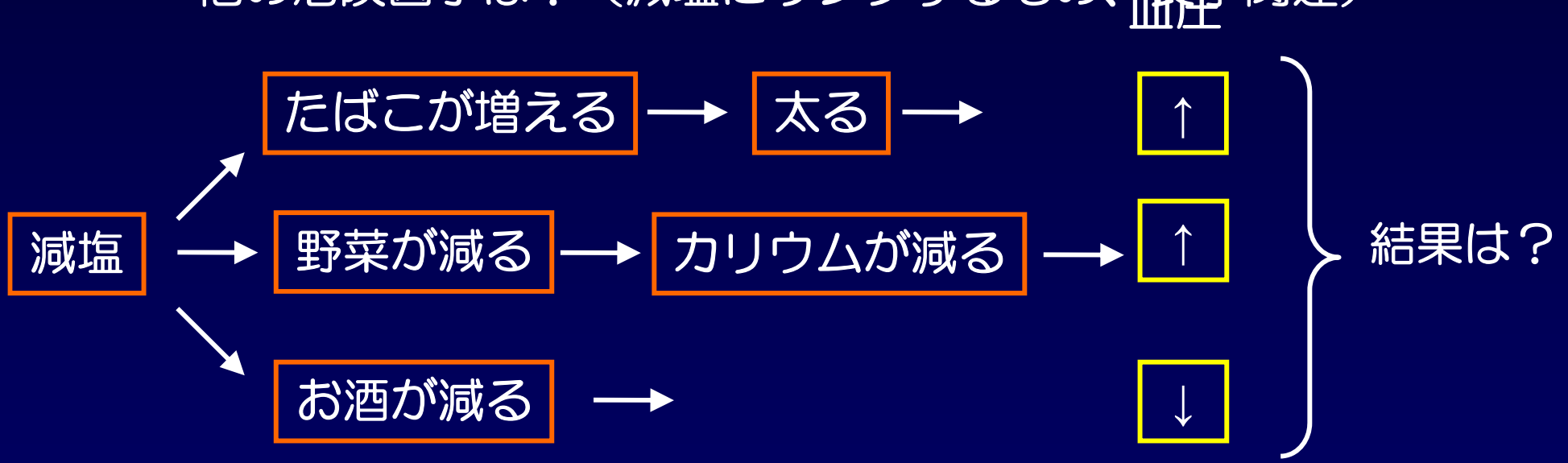


あらかじめ考えること

他の危険因子は？（減塩にリンクしないもの、食事以外）…無作為割り付けで解決したい

他の危険因子は？（減塩にリンクしないもの、食事関連）

他の危険因子は？（減塩にリンクするもの、食事関連）



作業仮説は？　（**working hypothesis?**）

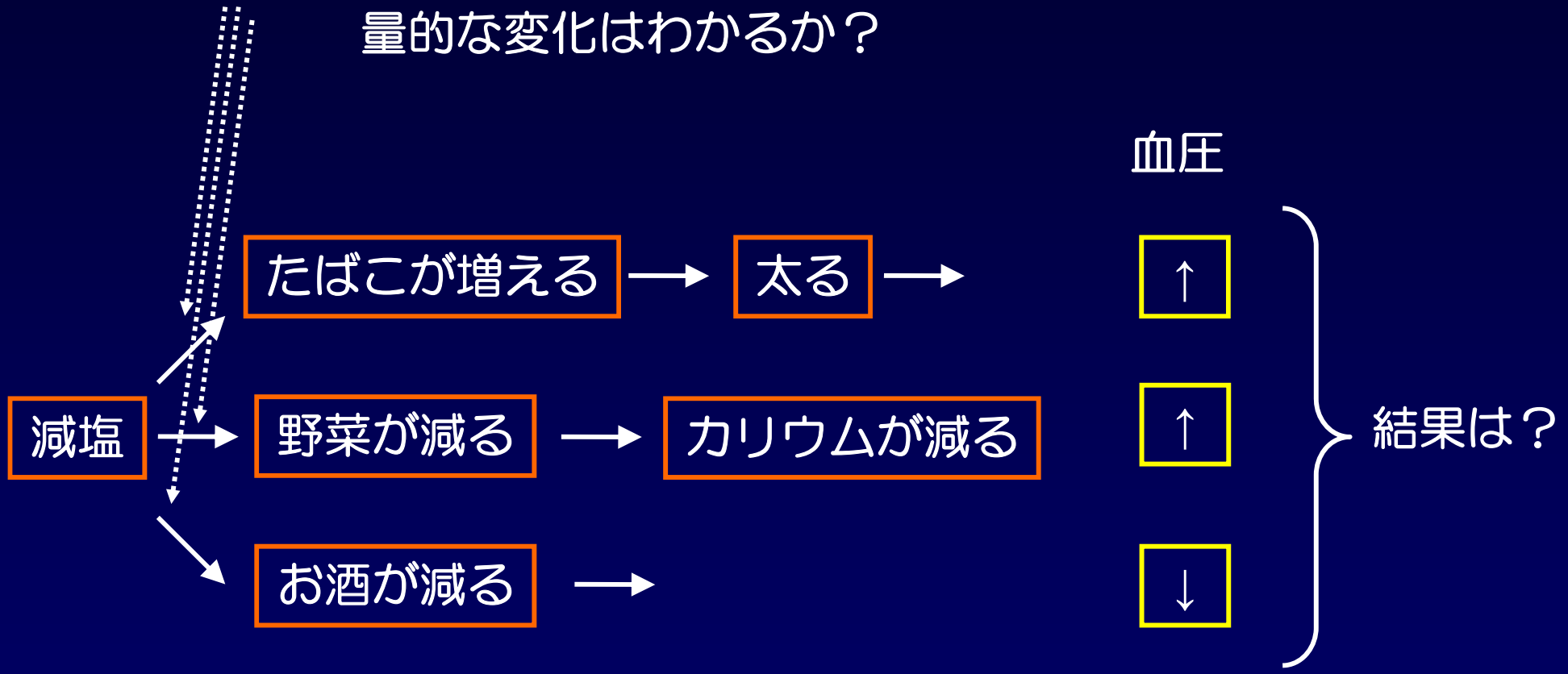
① 食塩摂取量の変化（減少）が血圧に与える影響 … 生理学的興味

② 減塩という生活習慣の変化が血圧に与える影響 … 予防医学的興味

あらかじめ考えること（つづき）

こんな研究（文献）はあるか？

量的な変化はわかるか？

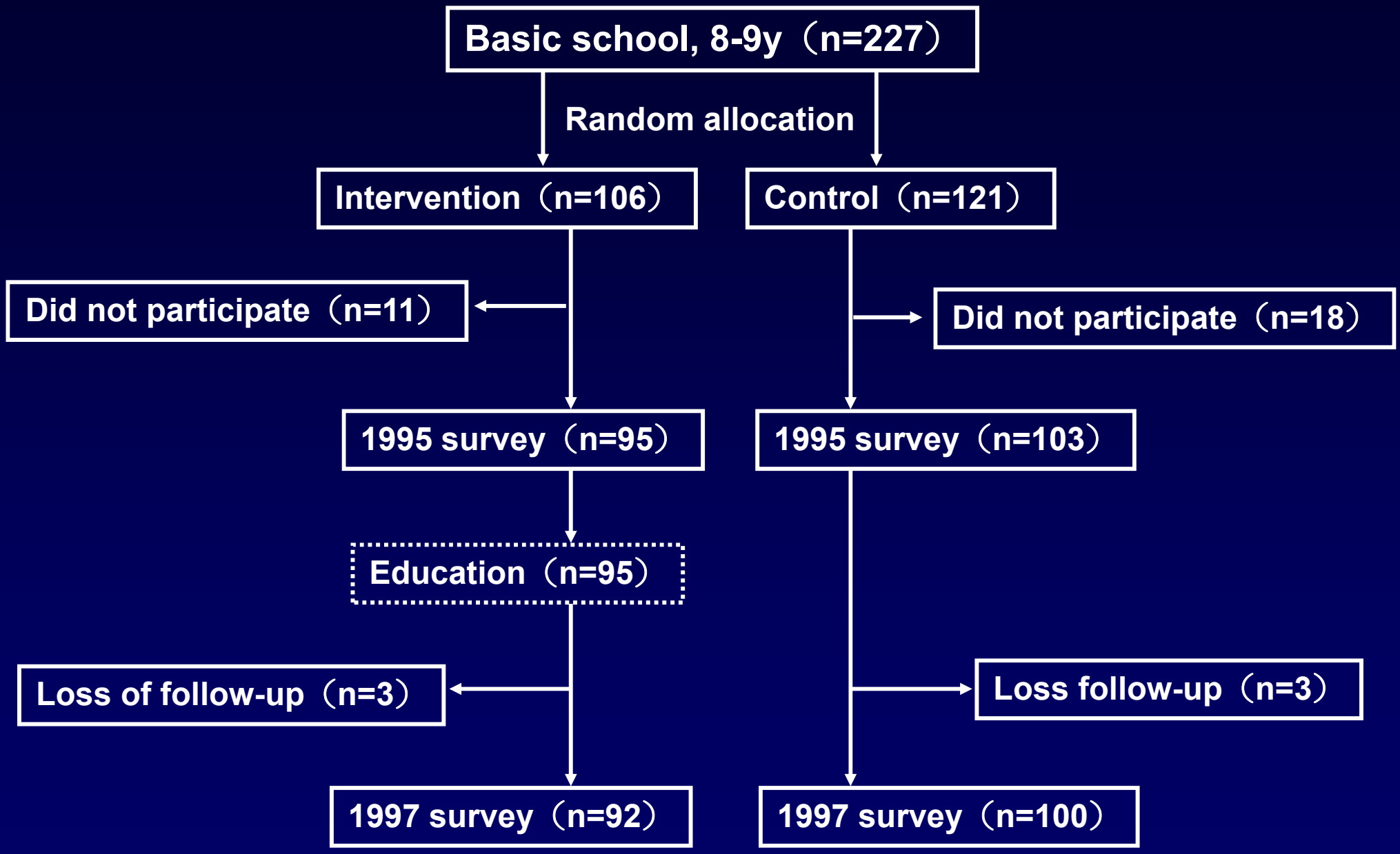


結果を予想するのは極めて難しい。

対象者数の計算など、ほとんど無理。

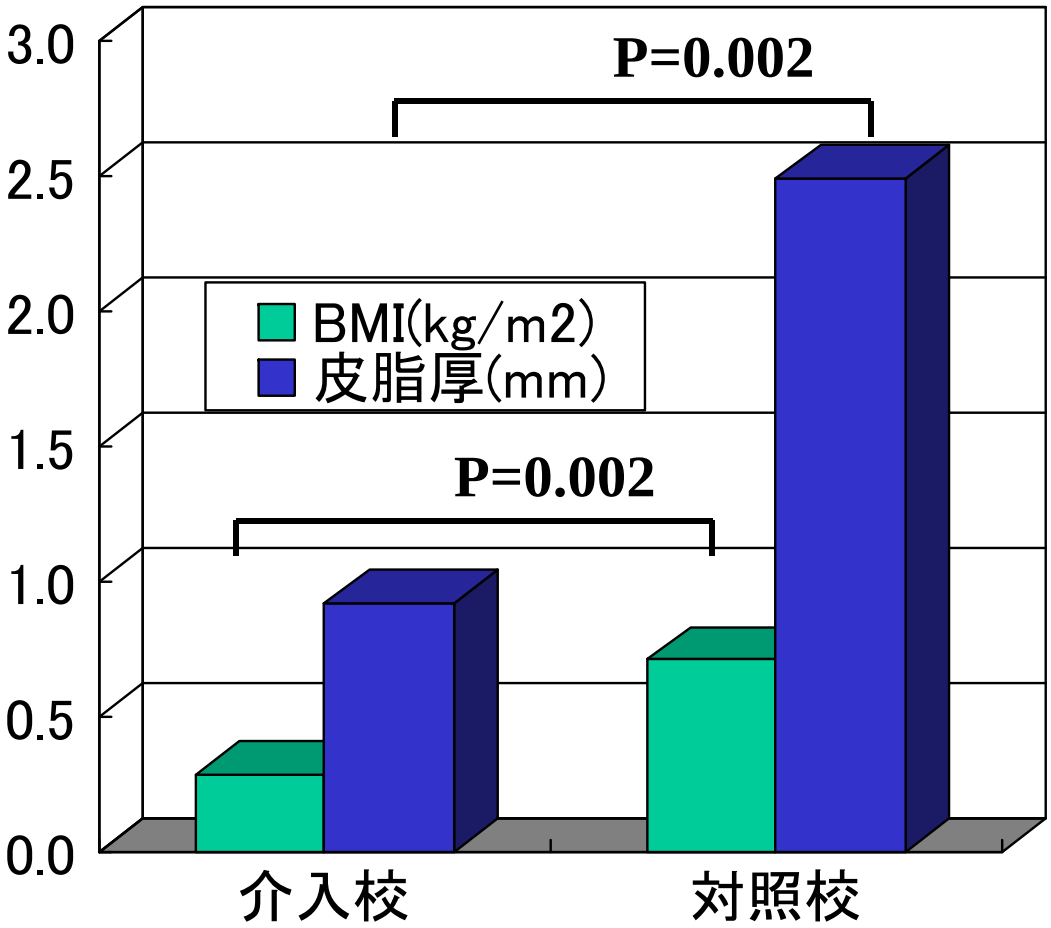
対象者から、「この機会にたばこを止めたい」といわれたらどう答えるか？

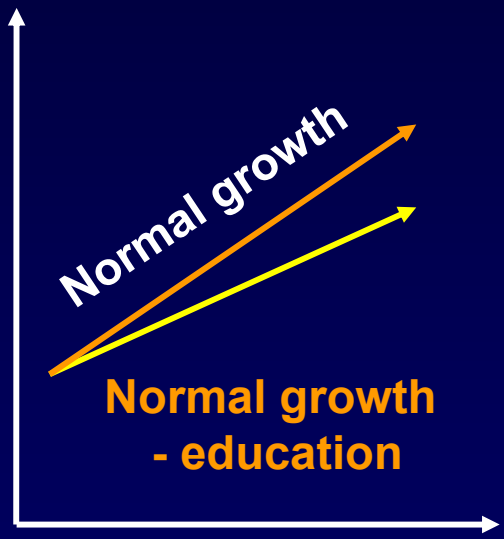
Is “leaving from TV set” effective for obesity prevention in children?



#4150 Robinson, et al. JAMA 1999;282:1561-7.

介入校と対照校におけるBMIと皮脂厚の変化





#4150 Robinson, et al. JAMA 1999;282:1561-7.

胃癌の食事性危険因子：観察研究より

	予防的	促進的
確実	野菜、果物、冷蔵	
多分	ビタミンC	食塩、塩蔵
おそらく	・・・	・・・
	・・・	・・・

Which is the more important？

No problem for other diseases?

Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective
World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997

- Individual counseling -

Easy to process

Dietary assessment → **Feed-back results** → **Counseling planning** → **Counseling**

Speedy

Self-administered Diet History Questionnaire (DHQ)

Computerized output

Attractive

Dietitians

Face-to-face, Mailed

あなたの食習慣を知るための
質問票

この質問票にていねいに答えることによって，

あなたの食習慣（栄養状態）を詳しく知ることができます．
成人病を予防し，健康な生活を送るためには，
自分の生活習慣を知ることは，とても大切です．

記入に必要な時間は，４０分程度です．
（質問の内容が難しい場合には，あなたの家庭で食事の準備を
おもにしているひとといっしょに考えながら，答えてください）

記入方法をよく読んで，記入もれのないように，気をつけてください．

記入には，太い黒の鉛筆
（２Ｂ以上が望ましい）を使ってください．

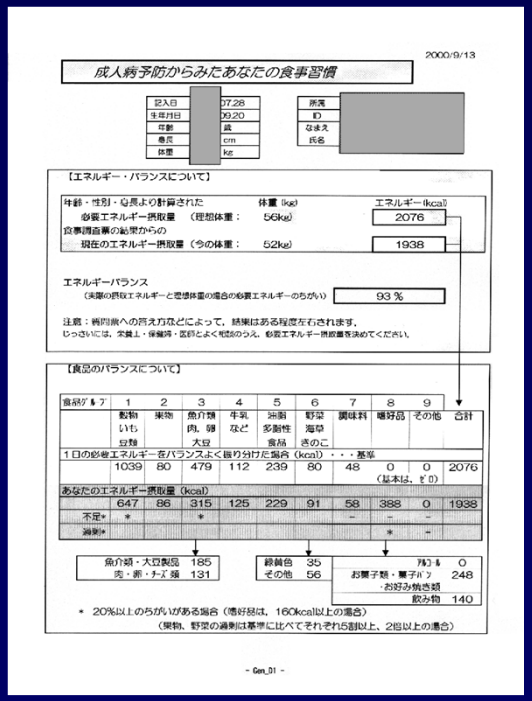
ご自分でご記入ください．

番号	性別：　男　・　女
ふりがな 氏名	生年月日（明・大・昭）
住所　〒	
身長　cm	体重　kg

今日（この質問票に答える日）の日付を記入してください．

平成　　年　　月　　日

各ページの注意書きをよく読んでご記入ください
「記入もれ」がないように，じゅうぶん注意をしてください
記入方法がわからないところは，空白のままにしておいてください



2000/9/13

成人病予防からみたあなたの食事習慣

記入日	07.28
生年月日	39.20
年齢	歳
身長	cm
体重	kg

所属
ID
なまえ
氏名

【エネルギー・バランスについて】

	体重（kg）	エネルギー（kcal）
年齢・性別・身長より計算された必要エネルギー摂取量（理想体重：	56kg）	2076
食事調査票の結果からの現在のエネルギー摂取量（今の体重：	52kg）	1938

エネルギーバランス
（実際の摂取エネルギーと理想体重の場合の必要エネルギーのちがい） 93 %

注意：質問票への答え方などによって，結果はある程度左右されます．
じっさいには，栄養士・保健婦・医師とよく相談のうえ，必要エネルギー摂取量を決めてください．

【食品のバランスについて】

食品グループ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	穀物 いも 豆類	果物	魚介類 肉，卵 大豆	牛乳 など	油脂 多脂性 食品	野菜 海草 きのこ	調味料	嗜好品	その他	合計
1日の必要エネルギーをバランスよく振り分けた場合（kcal）・・・基準	1039	80	479	112	239	80	48	0 （基本は，ゼロ）	0	2076
あなたのエネルギー摂取量（kcal）	647	86	315	125	229	91	58	388	0	1938
不足*	*		*				-	-	-	
過剰*								*	-	

魚介類・大豆製品	185	緑黄色	35	穀物	0
肉・卵・チーズ類	131	その他	56	お菓子類・果子パン・お好み焼き類	248
				飲み物	140

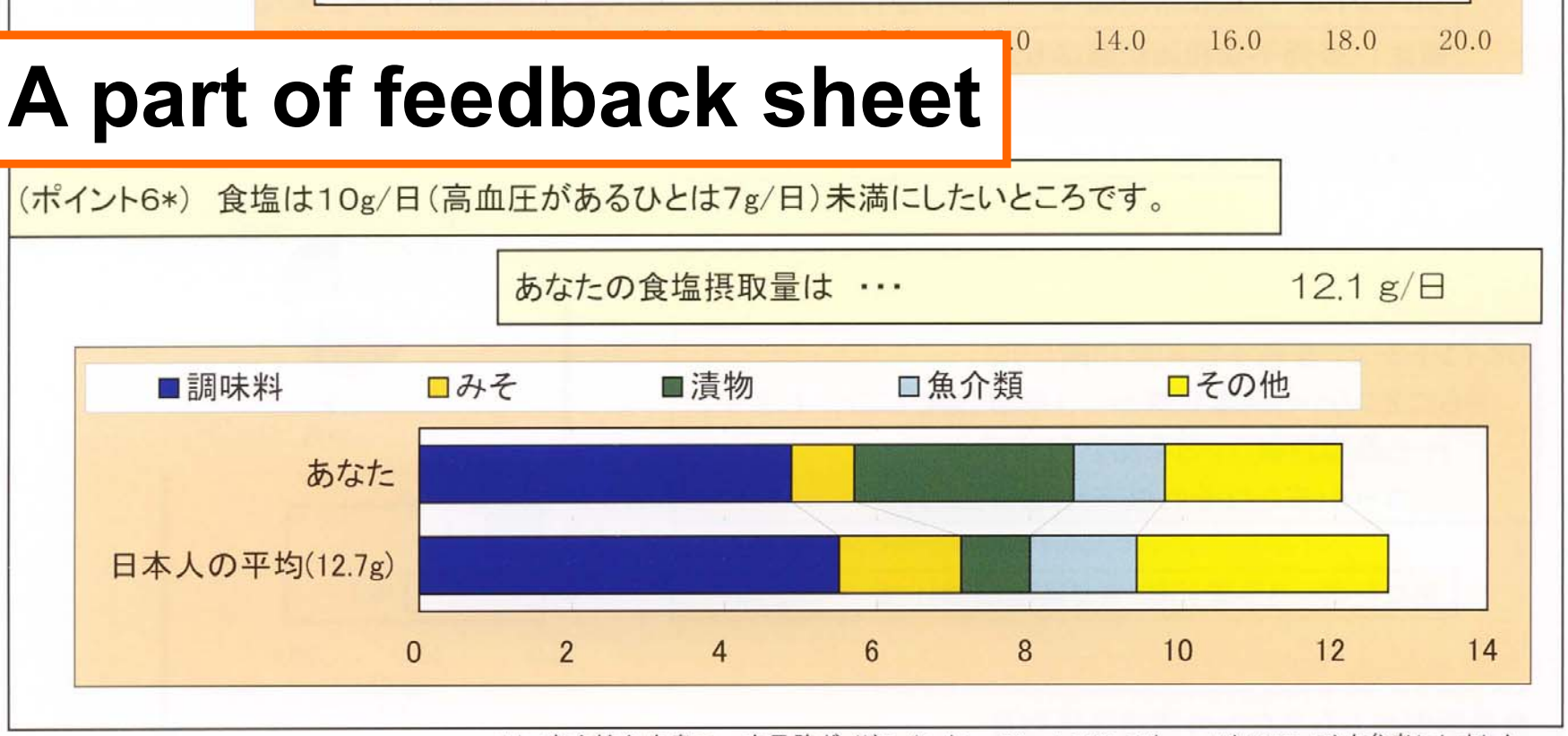
＊ 20%以上のちがいがある場合（嗜好品は，160kcal以上の場合）
（果物，野菜の過剰は基準に比べてそれぞれ5割以上，2倍以上の場合）

- Gen_01 -

Dietary goal at group level

- Salt… (M)<=10g/day
  (F) <=8g/day
- Carotene… >=5000mg/day
- Vitamin C… >=200mg/day

A part of feedback sheet



*は、虚血性心疾患の一次予防ガイドライン(Jpn Circ J 2001;65(suppl.V):1067-76)を参考にしました。
**は、第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準-(厚生省、1999:56-7)を参考にしました。

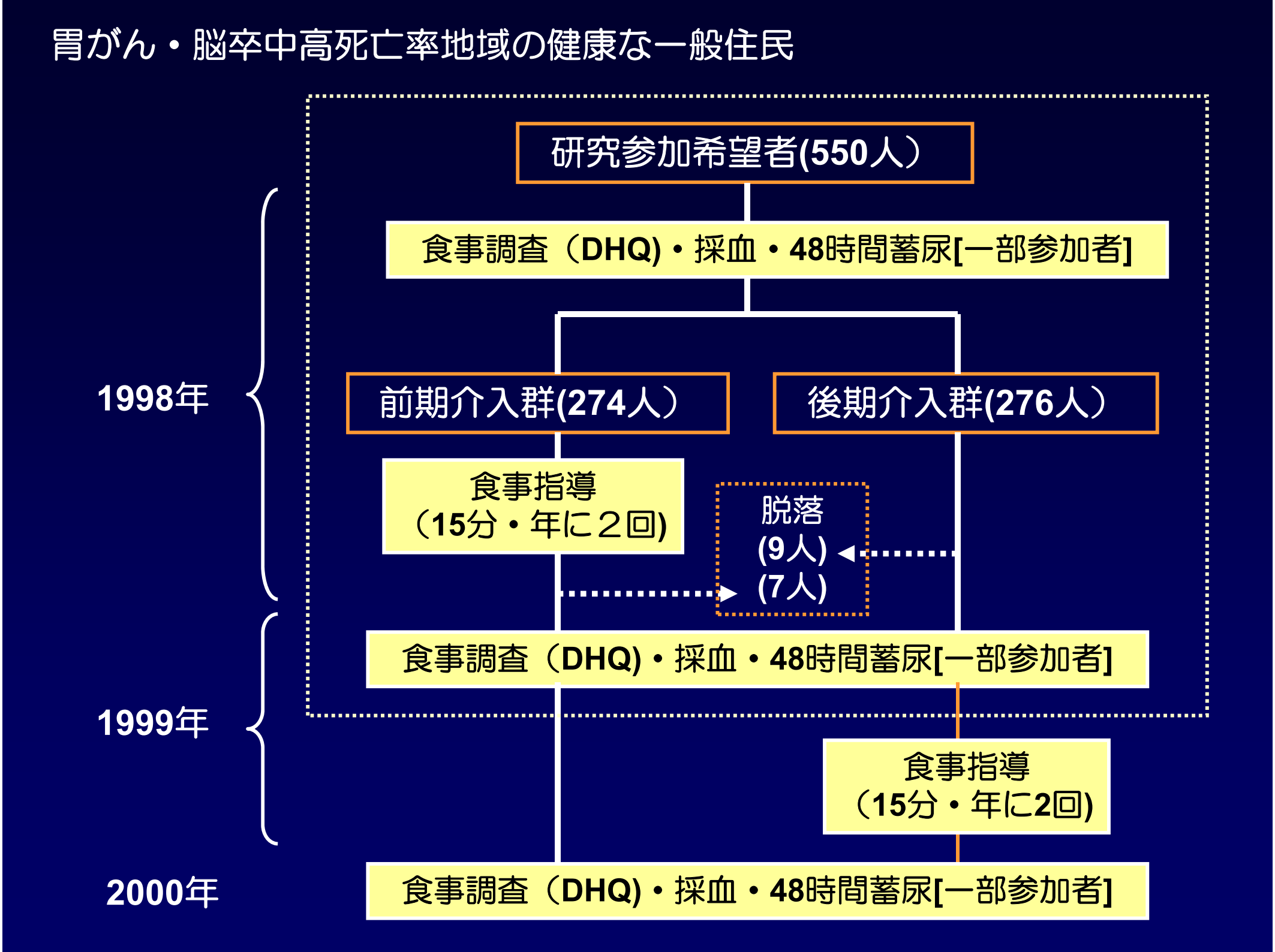
【栄養士からのひとこと】

Total salt is not so high

Tsukemono (salted pickles) !

Miso-soup: OK

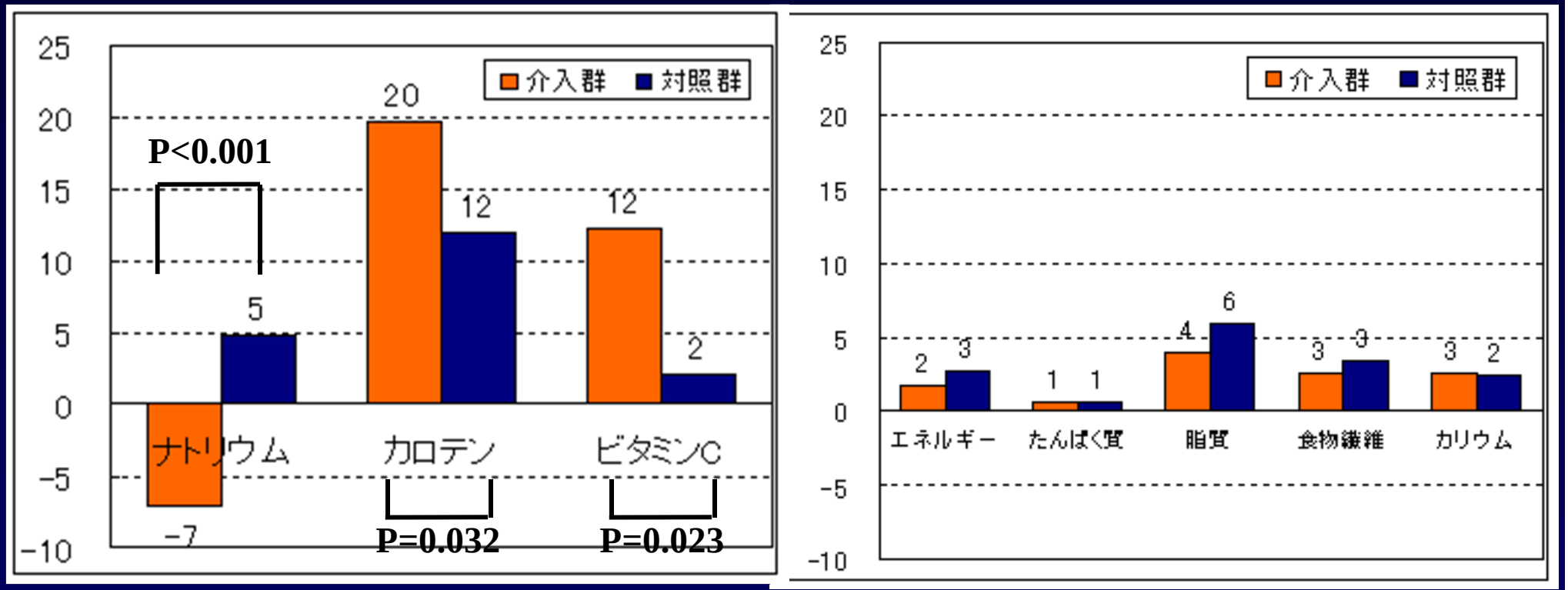
Processed foods: OK


胃がん・脳卒中高死亡率地域の健康な一般住民
研究参加希望者(550人）
食事調査（DHQ)・採血・48時間蓄尿[一部参加者]
1998年
前期介入群(274人）
後期介入群(276人）
食事指導
（15分・年に２回)
脱落
(9人)
(7人)
食事調査（DHQ)・採血・48時間蓄尿[一部参加者]
1999年
食事指導
（15分・年に2回)
2000年
食事調査（DHQ)・採血・48時間蓄尿[一部参加者]

食事指導の効果を検討したランダム化割付比較試験：栄養素摂取量の変化

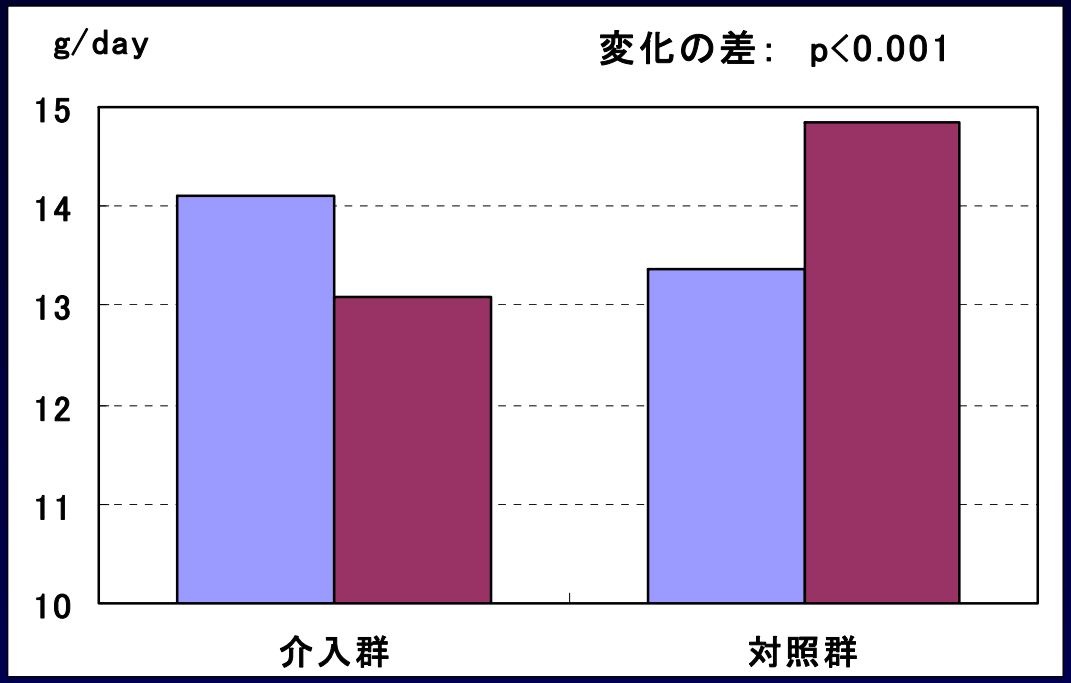
介入対象

介入対象でない



変化の群間差が有意な栄養素はなかった。

#5584 Takahashi, et al. Prev Med 2003; 37: 432-41.



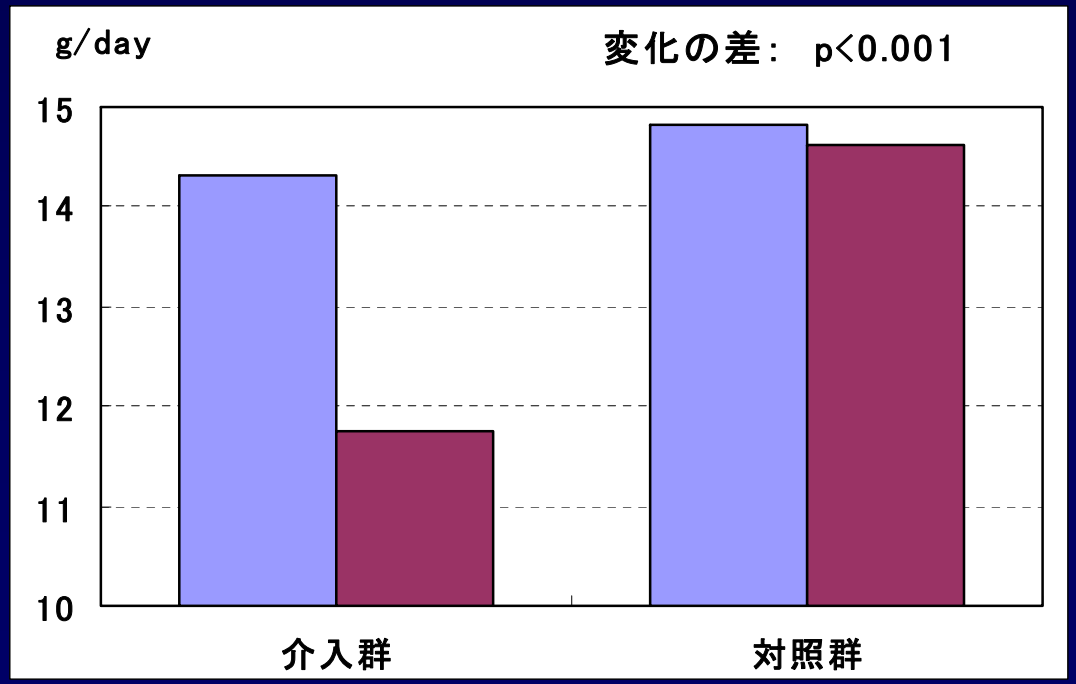
食塩

摂取量

P<0.001

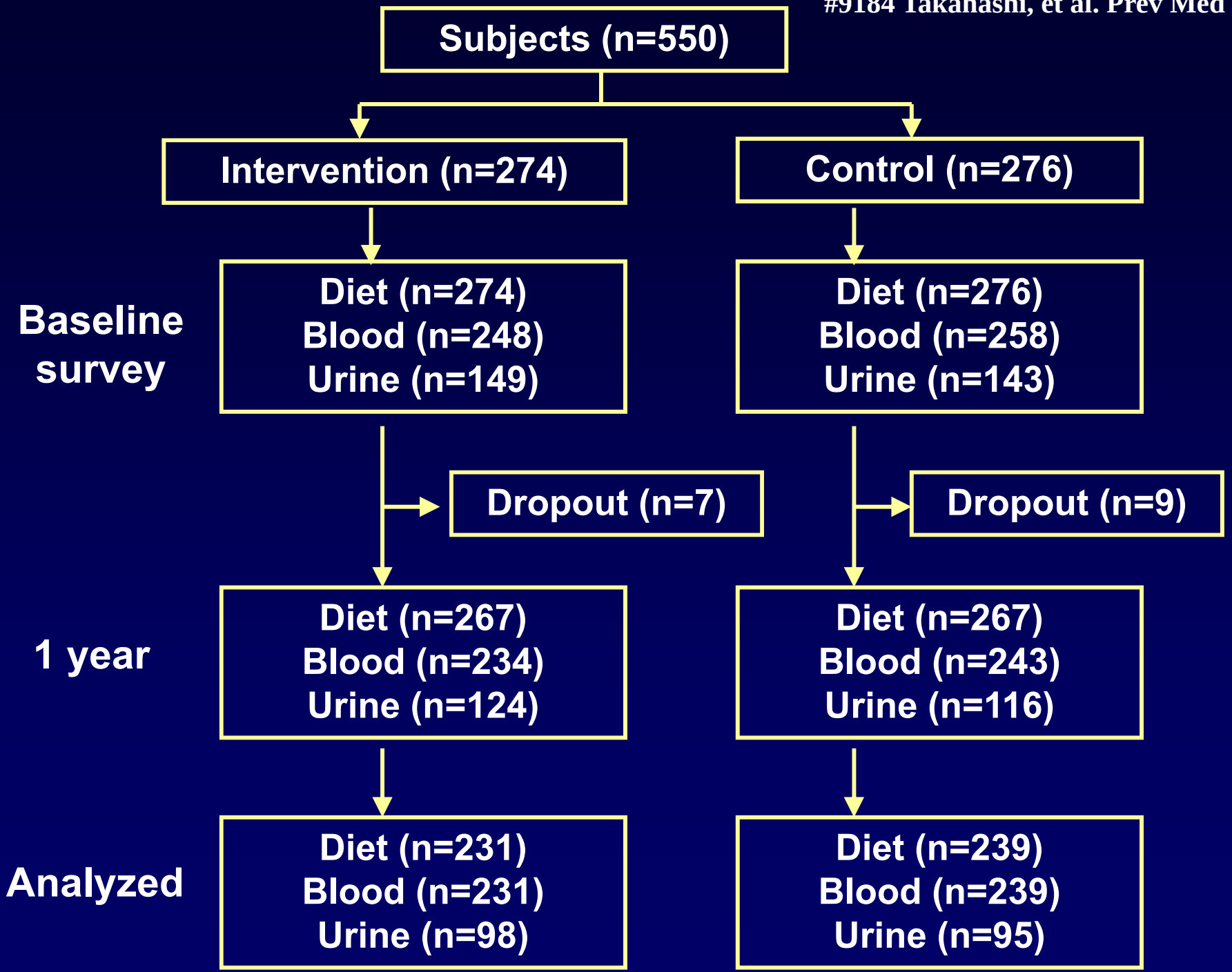
48時間尿中排泄量からの摂取量推定値

P<0.001

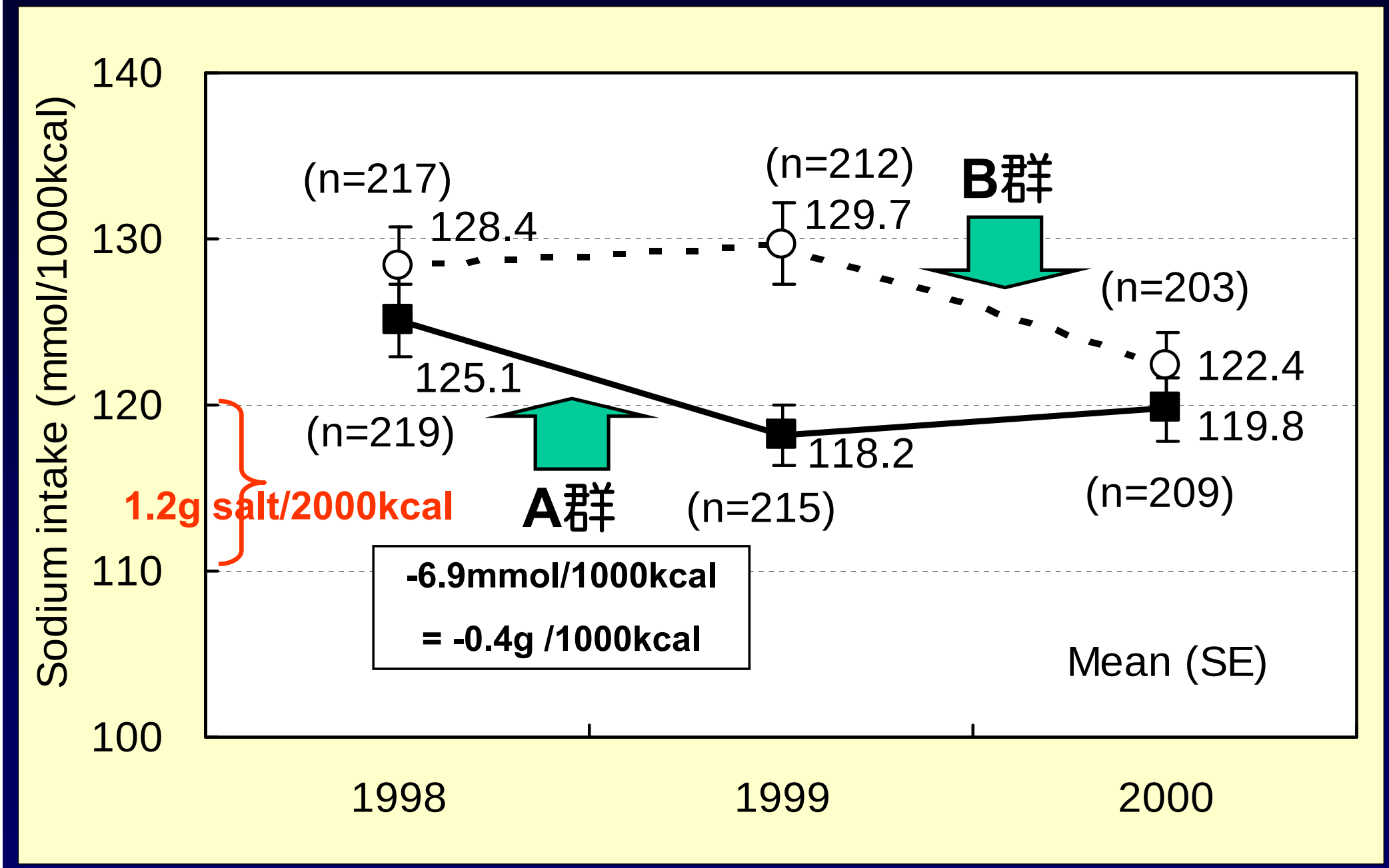


対象者数の推移

#5584 Takahashi, et al. Prev Med 2003; 37: 432-41.
8989 Takahashi, et al. J Hypertens 2006; 24: 451-8.
#9184 Takahashi, et al. Prev Med 2006; 43: 14-9.

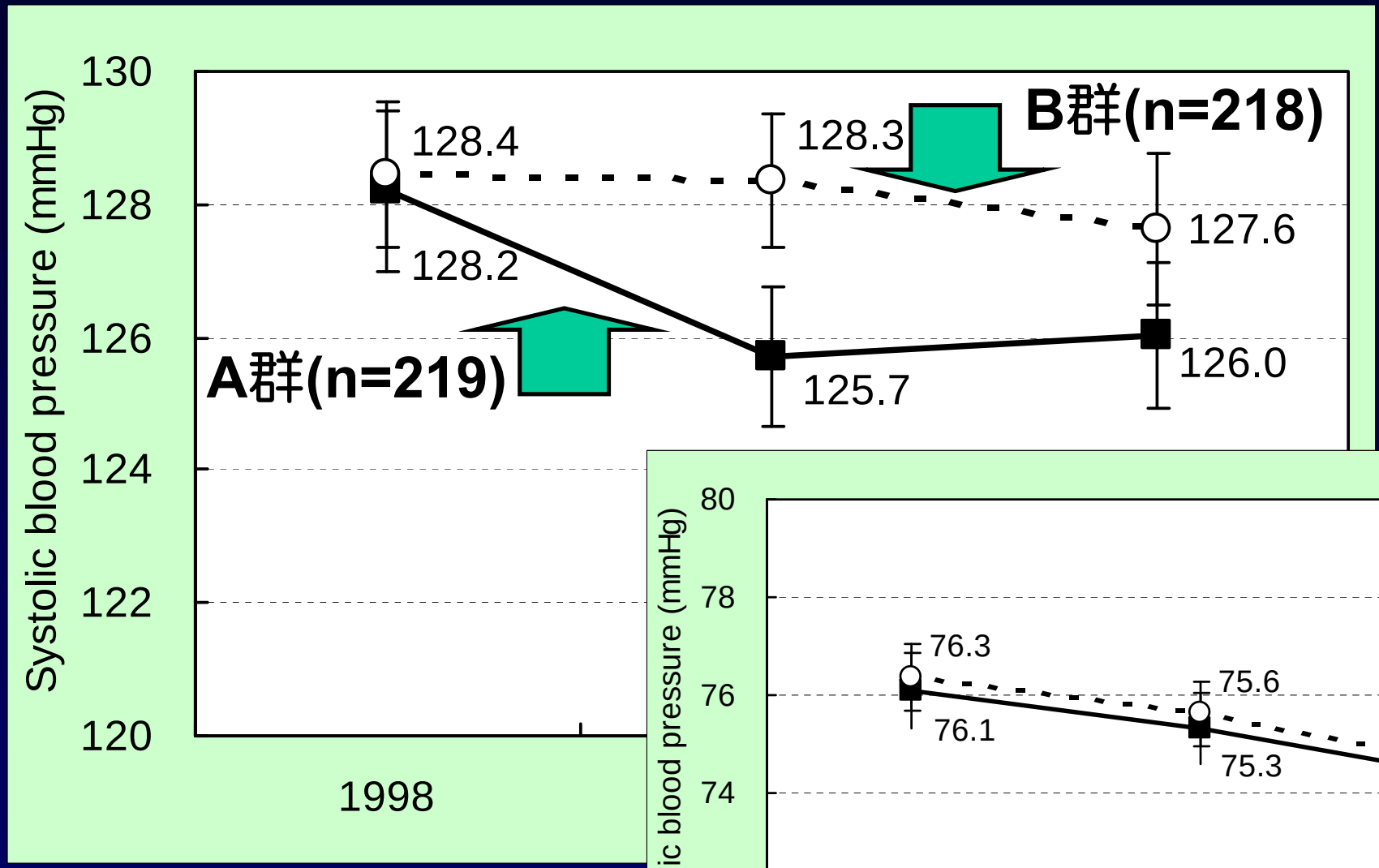


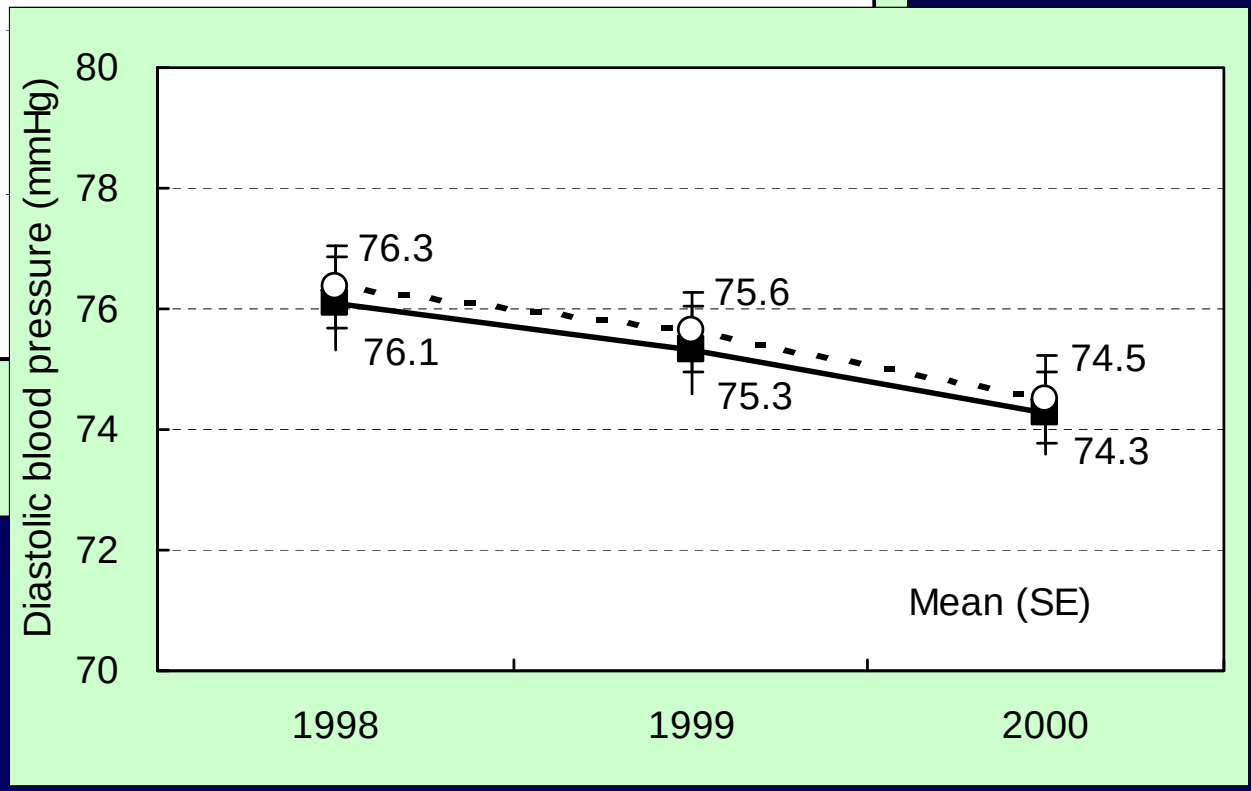
Change in salt intake



Partly from Takahashi, et al. #8989 J Hypertens 2006; 24: 451-8.

Change in blood pressure

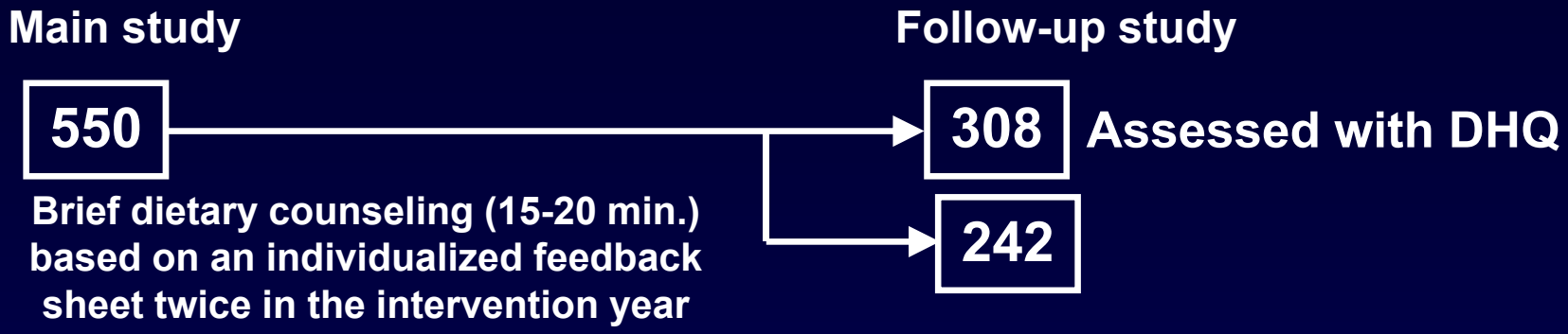


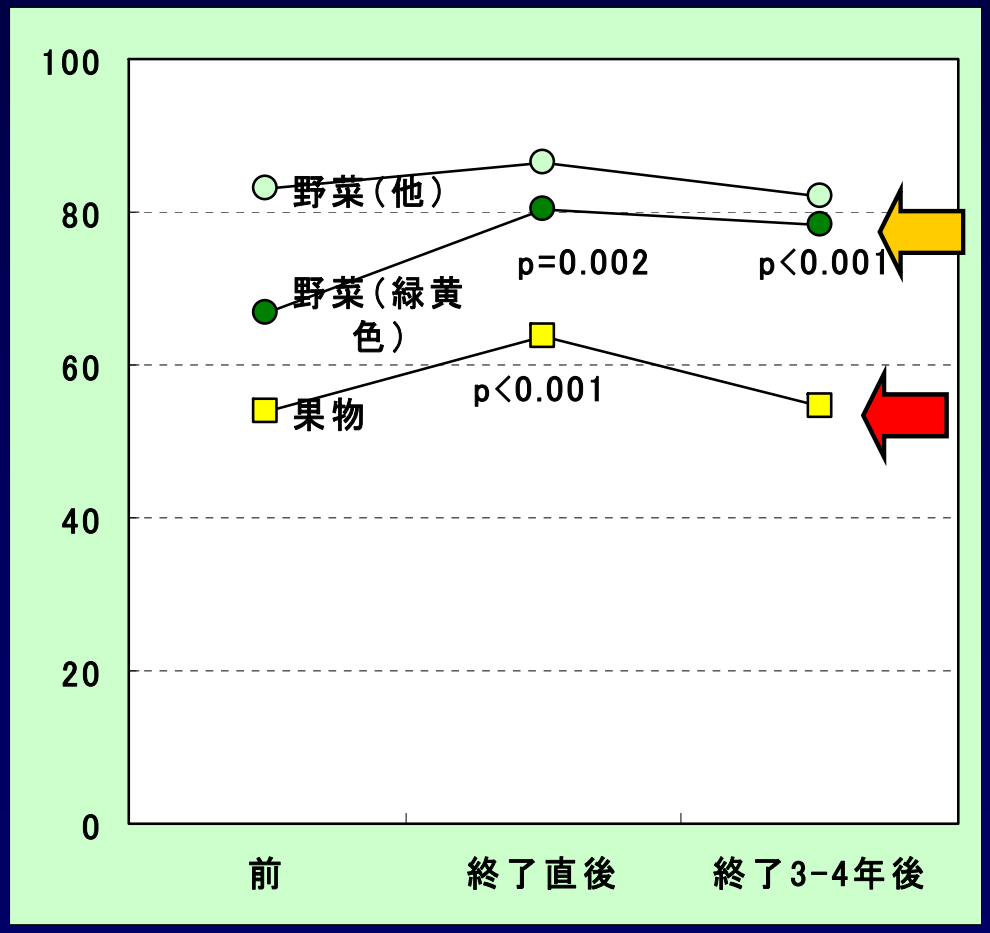


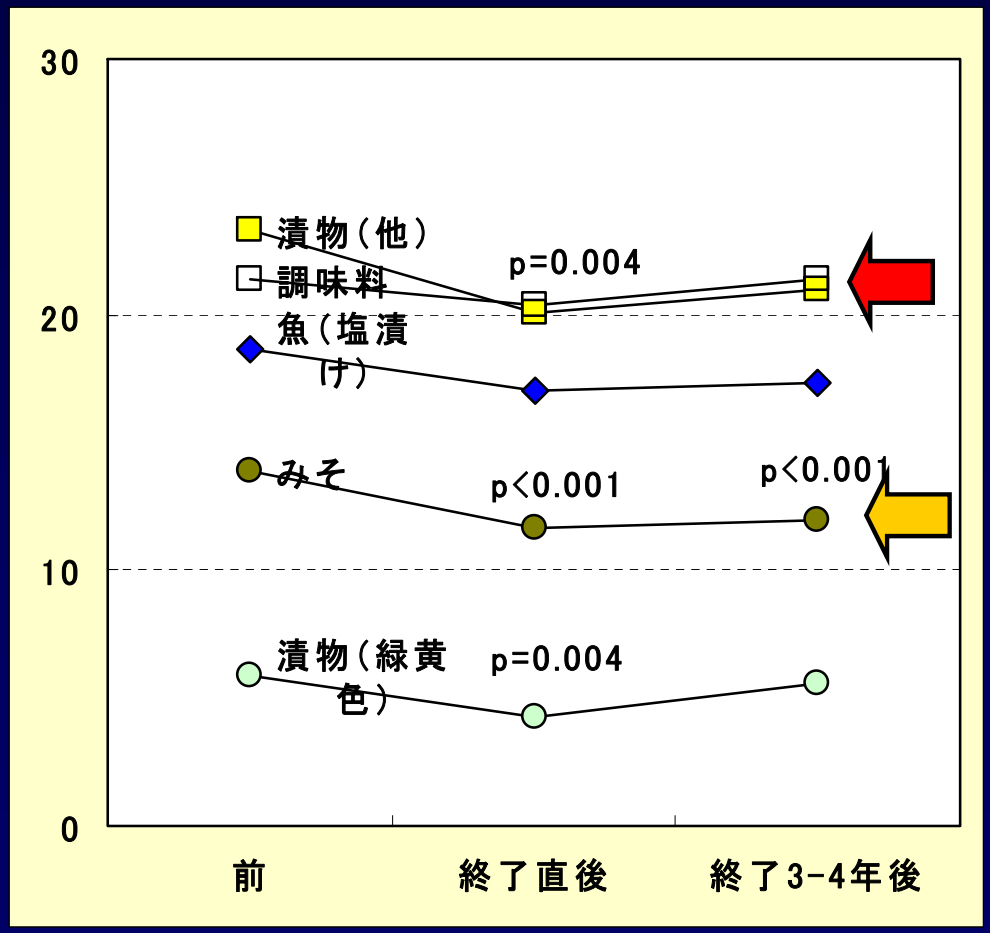
Partly from

#8989 Takahashi, et al.
J Hypertens 2006; 24: 541-8.

簡単な（しかし、じゅうぶんに準備・構築され、標準化された）食事指導の効果は指導終了後、少なくとも３年後までは、いくつかの食品群では、持続する



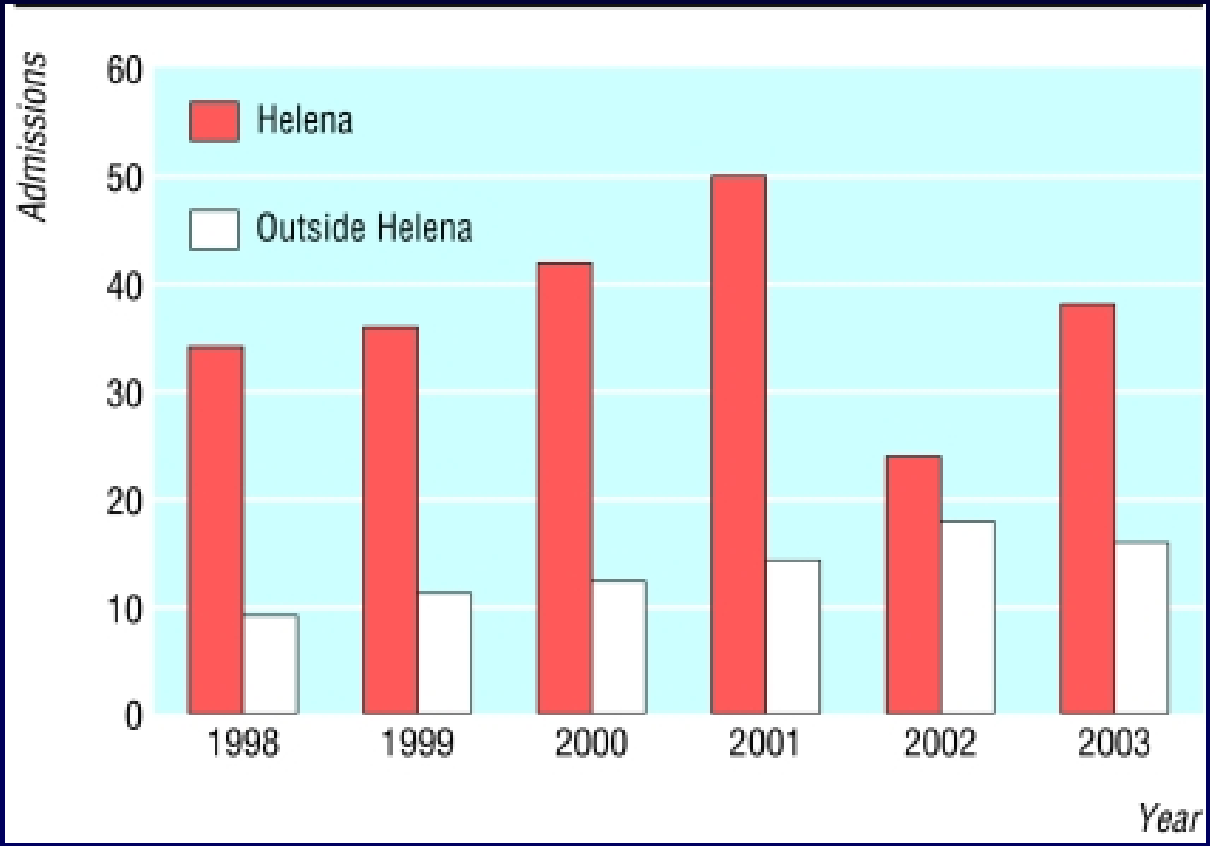




#9184 Takahashi, et al. Prev Med 2006;43:14-9.

こんな介入研究もあります

Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study.



アメリカ、モンタナ州、**Helena**（地理的に孤立した地域、人口**68140**人に対して病院がひとつ）

公共の場所での喫煙を禁止する条例が、**2002/06/05-12/03**まで実施された。

Admissions for acute myocardial infarction during six month periods June-November before, during (2002), and after the smoke-free ordinance (ordinance did not apply outside Helena). The law was implemented on 5 June 2002

#11793 Sargent, et al. BMJ 2004; 328: 977–980.

研究者以外がやってくれた介入を利用した例：賢い！
しかし、どうしても研究デザインには難が残る。

本日の

介入研究における３つの鍵

科学的に信頼できる研究デザイン（**Scientifically sound study design**）
… researchers' view

実現可能な研究デザイン（**Feasible study design**）
… field-workers' view

魅力的な（参加したくなる）研究デザイン（**Attractive study design**）
… subjects' view

重要！！！

「ちょっとやってみたい的介入研究」は絶対に止めてほしい！

研究を統合する

Systematic review （系統的総説、系統的レビュー）

明確に規定した疑問に対して、あらかじめ定めた基準を用いて、それに回答を与えうる研究を客観的、網羅的に収集し、客観的に考察した文献研究

対立語：　**narrative review** （叙述的総説）

結果を数量的に統合すれば、**meta-analysis** （メタ・アナリシス）

「EBM」のための実践的方法としての 系統的レビュー(systematic review)・メタ分析(meta-analysis)

いままでの研究成果を系統的に収集し、
（好きなものや入手しやすいものだけを集めるのではなく、
規則を作って、それにしたがって系統的・網羅的に収集すること）
それらの質的評価ならびに数量的合成を行う研究手法。
（結果ではなく、研究方法や報告方法の質の吟味を行い、
それにしたがって、利用可能性や利用方法を決めること）
（結果は、要約一覧表[evidence table]としてまとめられる）
（系統的レビューでは、数量的合成は行わない）

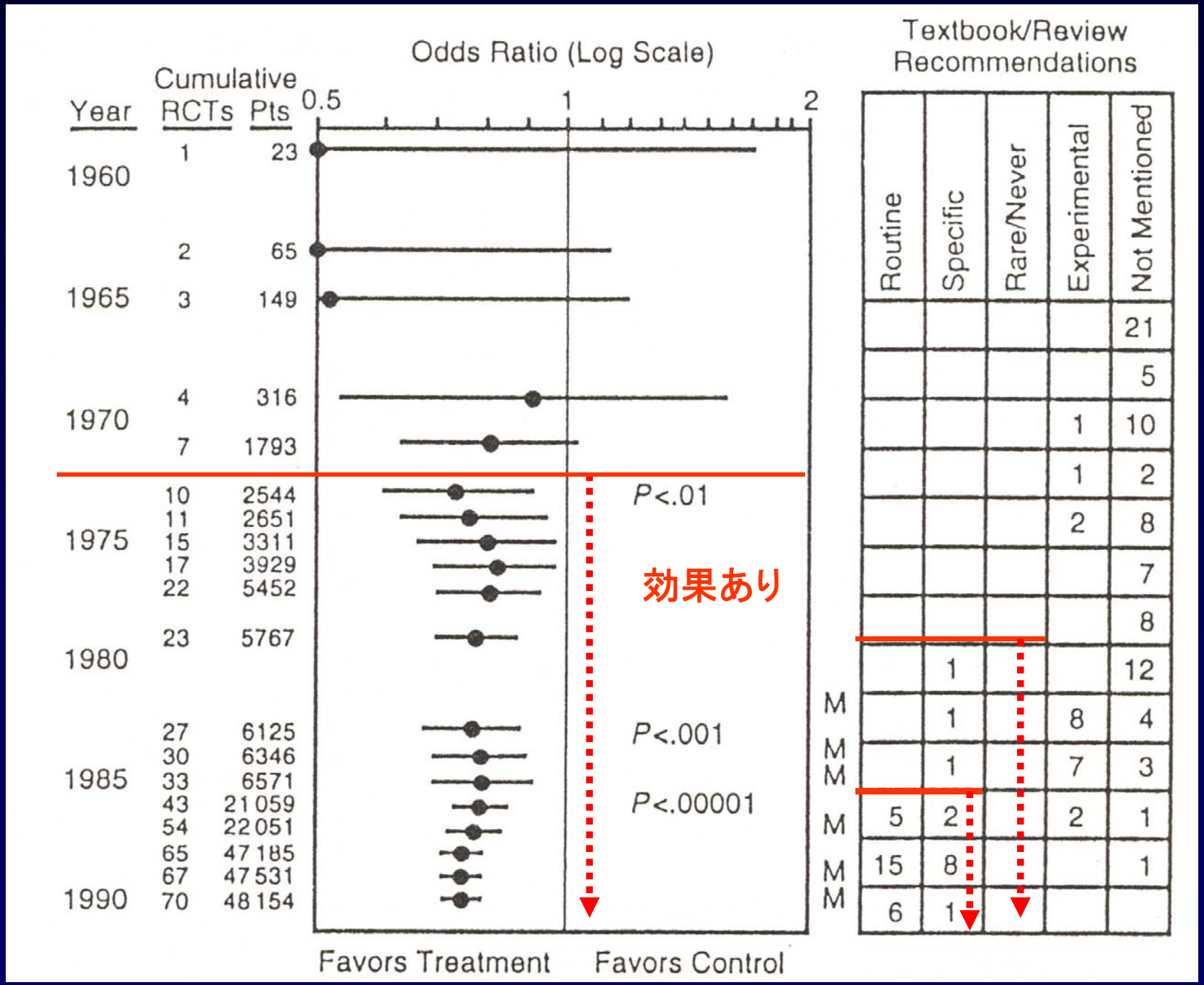
個々の研究結果（文献）を研究対象の単位とする。

よく見られる叙述的な総説（narrative review）*と異なり、体系的、組織的に研究結果をレビューしようとするその科学性に特徴がある。
* narrative reviewの危険性は、利用する研究に偏りが生じやすく、結果（結論）がそれに依存しやすいこと。

J220. 西信雄 日循協誌 1996; 30: 193-200.

「エビデンスの蓄積」と「専門家の勧告」との比較
急性心筋梗塞に対する血栓溶解剤の効果

#12862. Antman, et al. JAMA 1992; 268: 240-8.



Q：「もっとカルシウムを食べろ」といわれるが・・・なぜだろう？

A：骨を強くするため

Q：なぜ骨を強くする必要があるのだろう？

A：骨折を防ぐため

Q：カルシウムをたくさん食べるひとは、骨折は少ないのだろうか？

「健康なひとを対象に、カルシウム摂取量を調べ、その後の大腿骨頭骨折の発生を観察した研究（コホート[追跡]研究）」を世界中から集めた。

Medline (PubMed)を用いて、検索式「**calcium & intake & hip & fracture & (cohort OR prospective)**」で抽出した。

信頼できる食事調査法を用いてカルシウム摂取量を調べ、骨折に影響するカルシウム以外の要因による結果のゆがみを考慮して、カルシウム摂取量と骨折の関連を検討した論文のみを選んだ

#1142. 佐々木敏　Clinical Calcium 2002; 12: 1316-9.

Narrative review（叙述的総説）

自分の研究の歴史を書くことが多い。

自分の研究を支持する研究を選んで論理を展開する傾向が強い。

いわば、「自分史」である。

その分野の全体像を知るのに便利。
しかし、偏っているかもしれない。

Systematic review（系統的総説）

あらかじめ決めた課題について、

客観的に評価した研究方法の質に基づき、

公平に、網羅的に、研究を収集・分類・選択し、紹介する。

いわば、「研究史」である。

あらかじめかかげた課題についてしか知り得ない。
文章に心がこもっていないように見える。
でも、客観的。

2-5

叙述的レビューの例

#5560. Pawlak, et al. Obes Res 2002; 3: 235-43.

【図５：抄録１】　肥満患者には低GI食によるコントロールを行うべきか？：YES。

肥満ならびにそれに関連した健康問題の予防ならびに治療のために、脂質摂取の減少が広く主張されてきた。

そして、最近は低脂質摂取の効果が疑問視されている。そのひとつの問題として、脂質摂取の低下による代償的な高GI炭水化物（精製度の高いでんぷん質食品と精製糖が中心である）の摂取量の増加がある。

この種の食品は速やかに消化され、ブドウ糖に変化し、その結果として、食後高血糖ならびに高インスリン状態を招く。短期間の摂取試験は一般的にGIと満腹感とのあいだに負の関連を認めている。

中期間の介入試験は、低GIまたは低GL（glycemic load）食に比べて高GIまたは高GL食で体重減少が少ないことを見出している。

疫学研究は、GIと多種の循環器疾患危険因子や循環器疾患と糖尿病の発症との関連を報告している。生理学に基づいた基礎研究や実験動物を用いた研究は、疾患の予防ならびに治療におけるGIの役割を支持している。

このレビューは、低GI食が有するであろう利益の基礎となるメカニズムについて考察し、そのような食事が臨床の場で推奨されるべきか否かについて検討を加えた。（著者訳）

系統的レビューの例

#5561. Raben. Obes Res 2002; 3: 245-56.

【図６：抄録２】　肥満患者には低GI食によるコントロールを行うべきか？：NO。

糖尿病分野における研究では、長年にわたって炭水化物のグリセミック・インデックス（GI）が取り上げられ、低GIが推奨されてきた。最近では脂質分野の研究においても同様の傾向が見られる。そして、低GI食が食欲と長期間の体重のコントロールに推奨されるべきか否かという新たな論争が最近起こっている。

そこで、食品と食事におけるGIの高低が食欲、食品摂取量、エネルギー消費量、体重に及ぼす影響を検討したヒトを対象とした介入試験に関する系統的レビューを行った。31の短期間（1日間未満）試験のうち、低GIの食品は15の研究でより顕著な空腹感減少作用を示したが、残りの16の研究では差を認めないか、逆に、空腹感を増加させるという結果が得られた。低GI食は７つの研究で自由な食事摂取において摂取量を減じ、残りの8つの研究ではこのような結果は得られなかった。20のより長期間（6か月間未満）の研究では、体重減少を観察した研究の４つが低GI食、2つが高GI食であり、残りの14の研究ではGIの高低で体重変化に差は認めなかった。低GI食群と高GI食群の平均体重減少量はそれぞれ1.6kg、1.5kgであった。以上より、長期間の体重コントロールに関して低GIの食品が高GIの食品よりも優れているという科学的根拠は現段階では得られていないと結論される。

しかしながら、自由な摂取が保障され、体重変動の影響が考慮され、かつ、GI以外の食事要因に差がないというような理想的な条件でなされた長期間の試験はまだ存在していない。（著者訳）

ブルーベリーは疲れ目に効くか？

2-7 **PubMedで検索式「(anthocyanine OR anthocyanosides) AND (eye OR vision) 」を用いて論文検索を行った結果（2009年07月22日） 総検索数：20**

筆頭著者名	雑誌、年、巻、ページ、言語	PubMed上の抄録の有無	本文参照の価値*
1. Nakaishi H	Altern Med Rev. 2000; 5: 553-62.	あり	あり
2. Muth ER	Altern Med Rev. 2000; 5: 164-73.	あり	あり
3. Zadok D	Eye. 1999; 13(Pt 6): 734-6	あり	あり
4. Levy Y	Eye. 1998; 12(Pt 6): 967-9.	あり	あり
5. Boniface R	Klin Monatsbl Augenheilkd. 1996; 209: 368-72. ドイツ語	あり	なし
6. Huismans H	Klin Monatsbl Augenheilkd. 1980; 177: 506-12. ドイツ語	あり	なし
7. Politzer M	Klin Monatsbl Augenheilkd. 1977; 171: 616-9. ドイツ語	あり	なし
8. Bronner MA	Bull Soc Ophtalmol Fr. 1976; 76: 157-61. フランス語	なし	不明
9. Buffler	Rev Corps Sante Armees Terre Mer Air. 1970; 11: 809-30. フランス語	なし	不明
10. Buffler	Rev Corps Sante Armees Terre Mer Air. 1970; 11: 831-42. フランス語	なし	不明
11. Wegmann R	Ann Histochim 1969; 14: 237-56. フランス語	なし	不明
12. Urso G	Ann Ottalmol Clin Ocul. 1967; 93: 930-8. イタリア語	なし	不明
13. Junemann G	Klin Monatsbl Augenheilkd. 1967; 151: 891-6. ドイツ語	なし	不明
14. Gloria E	Ann Ottalmol Clin Ocul. 1966; 92: 595-607. イタリア語	なし	不明

*抄録を読み、「ヒトを対象としたランダム化割付比較試験」である可能性が高いと判断されたもの。

J1315. 佐々木敏　食生活 2003; 97: 44-7　からの引用をもとに再検索、再構成

他に、#6879. Canter PH, Ernst E. Anthocyanosides of Vaccinium myrtillus (bilberry) for night vision--a systematic review of placebo-controlled trials. Surv Ophthalmol 2004; 49: 38-50.

2-8 アントシアニンが目の機能に及ぼす効果を検討した介入研究のまとめ

著者、発表年	対象者		試験方法				摂取方法		眼機能検査	
	人数	特性	二重盲検	対照群	ランダム割付	交差試験*	摂取期間	群数（量**）	方法	結果
Nakanishi, et al. 2000	**12**	健康な若年～中年男女	あり	あり	あり	あり（期間不明）	１回を４回	４群（**0, 12.5, 25, 50**）	摂取2時間後における暗順応	量・反応関係あり。**50mg/日**群のみ、摂取の前後で有意な変化。
Muth, et al. 2000	**15**	視力良好な若年男子	あり	あり	あり	あり（１か月間）	**21日**間を**2**回	２群（**0, 40**）	暗闇での視力	２群間で差なし。
Zodak, et al. 1999	**18**	視力良好な若年男性	あり	あり	あり	あり（２週間）	４日間を３回	３群（**0, 12, 24**）	服用期間における暗順応	３群間で差なし。
Levy, et al. 1998	**16**	視力良好な若年男性	あり	あり	あり	あり（２週間）	**1**回を**4**回	４群（**0, 12, 24, 36**）	摂取**0,4,8,24**時間後における暗順応	４群間で差なし。

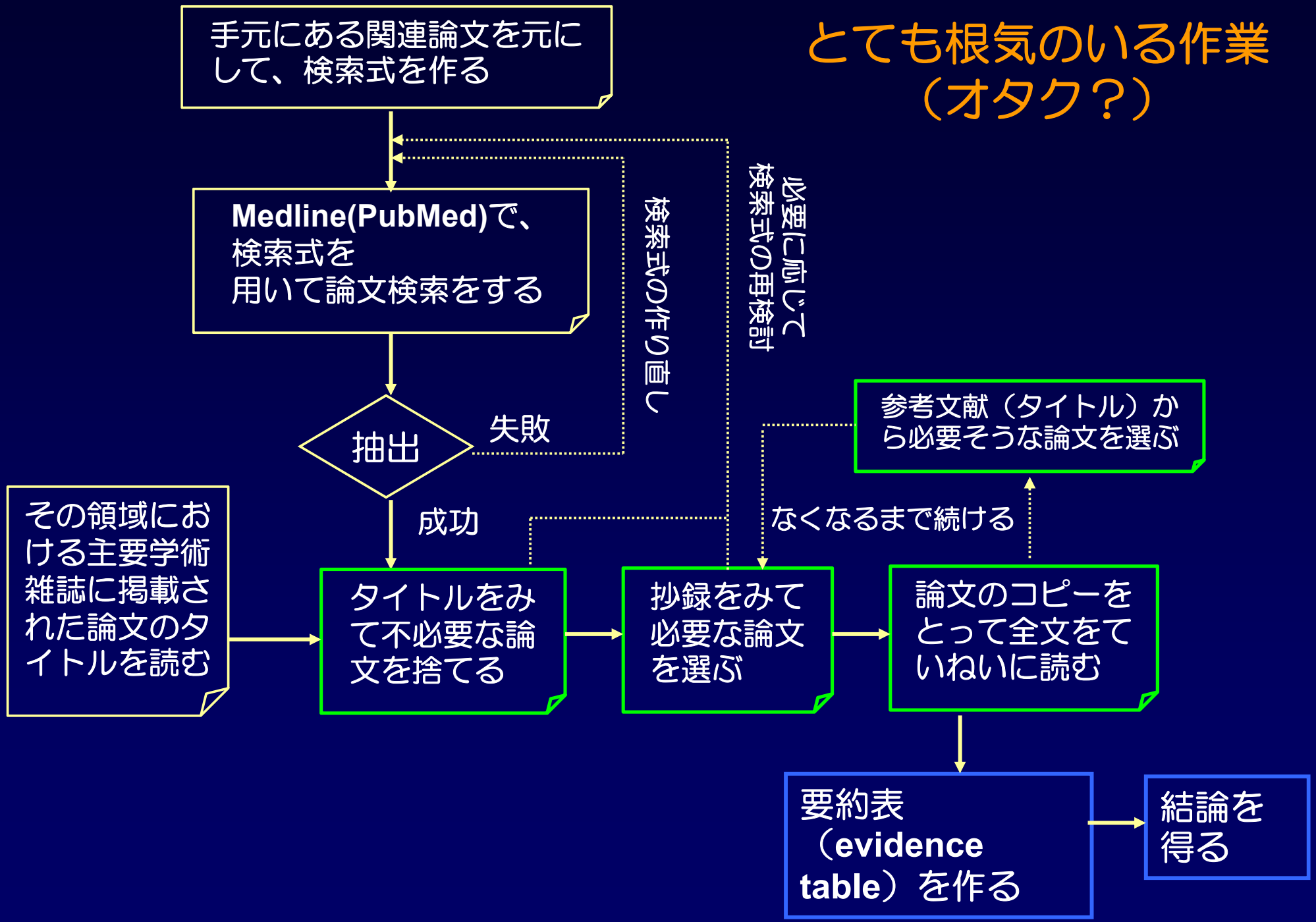
*（ ）内はウォッシュアウト期間、**アントシアノサイドとして(mg/日)。

方法に関する情報

結果

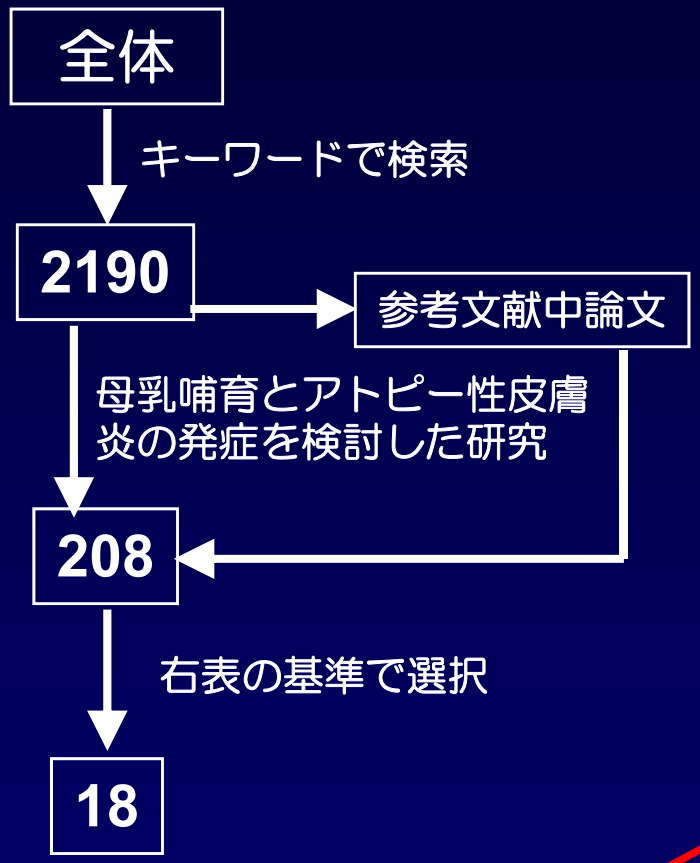
J1315. 佐々木敏　食生活 **2003; 97: 44-7**　から引用

Medlineを中心に据えた系統的レビューの基本手順



系統的レビューの例

母乳哺育とアトピー性皮膚炎発症との関連に関する研究論文のメタ・アナリシスにおける論文選択過程



論文選択基準

① 母乳哺育に関する母親の思い出しが生後12か月以内に行われたこと

② 母乳哺育に関する質問をした時、調査者は結果（アトピー性皮膚炎の発症）を知らなかったこと

③ 母乳哺育が３月間以上であった場合にのみ母乳哺育に分類されたこと

④ 母乳哺育期間中は他の食物は与えられなかったこと

⑤ アトピー性皮膚炎の診断基準が論文中に詳細に記述されていること

⑥ 結果（アトピー性皮膚炎の発症）に関する質問をした時、調査者は母乳哺育に関する情報を知らなかったこと

⑦ アトピー性皮膚炎の発症年齢が調査されていること

⑧ 交絡因子（年齢、社会経済的階級、アトピーの家族歴、両親の喫煙）が統計学的に調整されていること

⑨ アトピーの高危険度群別に層別解析がなされていること

#5384. Gdalevich, et al. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 520-7.

この分野（母乳哺育とアトピー性皮膚炎）の研究に精通した人でないとできないことがわかる

Evidence table の例

表2.　カルシウム摂取量と大腿骨頭骨折の関連：10のコホート研究またはコホート内症例対照研究の結果

参考文献	著者（発表年）	国	研究方法	追跡年数	対象人数	性別	骨折発生数	摂取調査法	摂取量範囲 (mg/日)*	相対危険度	交絡因子の調整
4	Holbrook (1988)	アメリカ	C	14	957	M+F	33	24h	<470	1.00	なし
									470-764	0.85	
									>765	0.34	
5	Wickham (1989)	イギリス	NCC	15	983	M+F	44	7d	<694　<588	1.00	あり
									694-998　588-801	1.29	
									>=999　>=802	1.43	
7	Looker (1993) (NHANES I)	アメリカ	C	15	2226	F	122	24h	<=300	1.00	あり
									301-501	0.86	
									502-776	1.03	
									>=777	0.72	
8	Michaelsson (1995)	スウェーデン	NCC	247	893	F	247	Q	<585	1.00	あり
									585-786	1.12	
									787-1000	1.13	
									>1000	1.54	
9	Cummings (1995)	アメリカ	C	4	9516	F	192	FFQ	<=400	1.00	なし
									>400	0.91	
10	Meyer (1997)	ノルウェー	C	11.4	1975	M+F	213	FFQ	<435	1.00	あり
									435-569	0.78	
									569-718	0.79	
									>718	0.83	

（以下、続く…）

研究方法（人数・調査法なども含む）

結果

国・地域・集団名

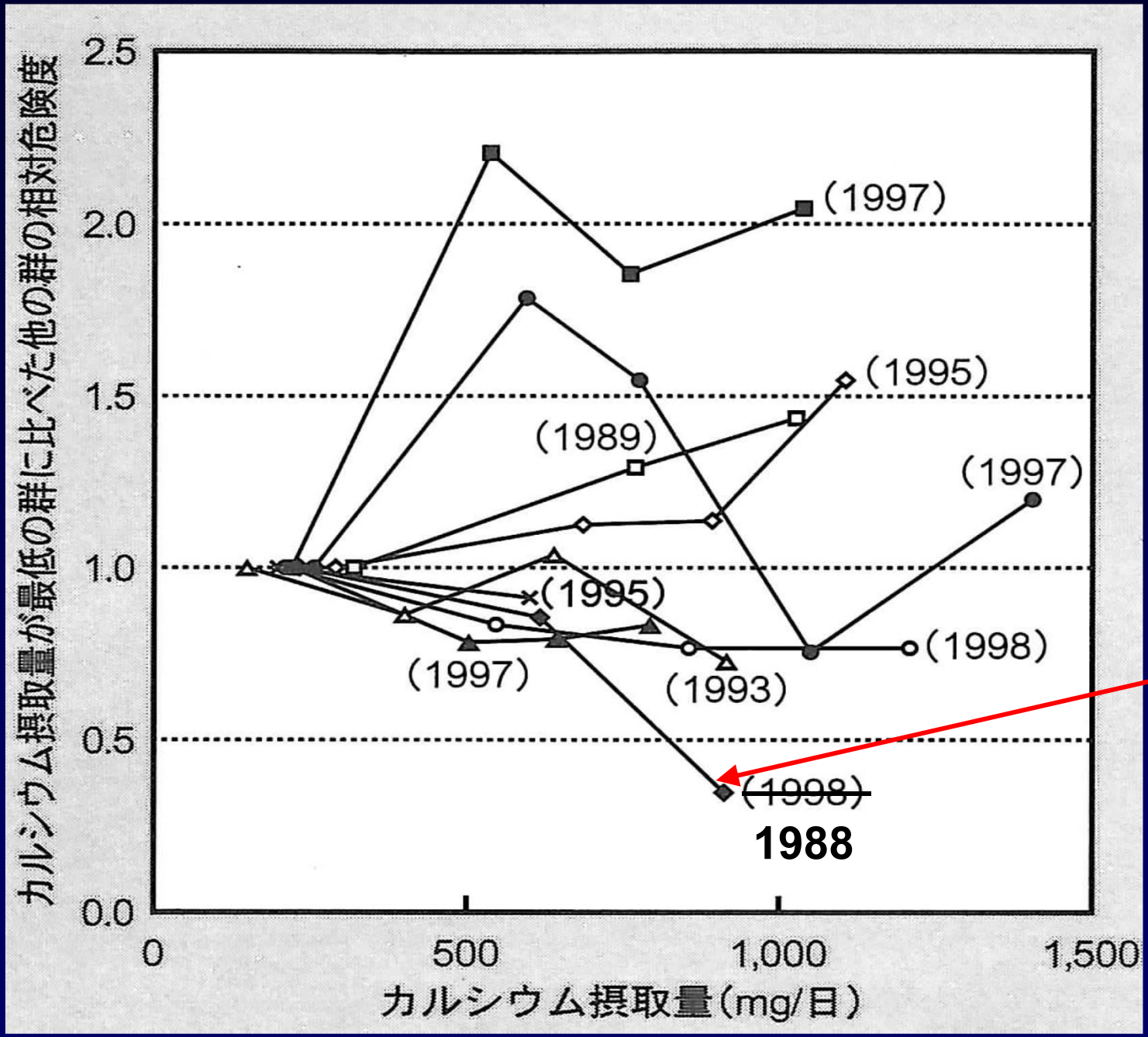
著者と発表年（研究名が入る場合もある）

解析に考慮された要因
（結果の質の評価基準のひとつ）

参考文献番号＝整理のため

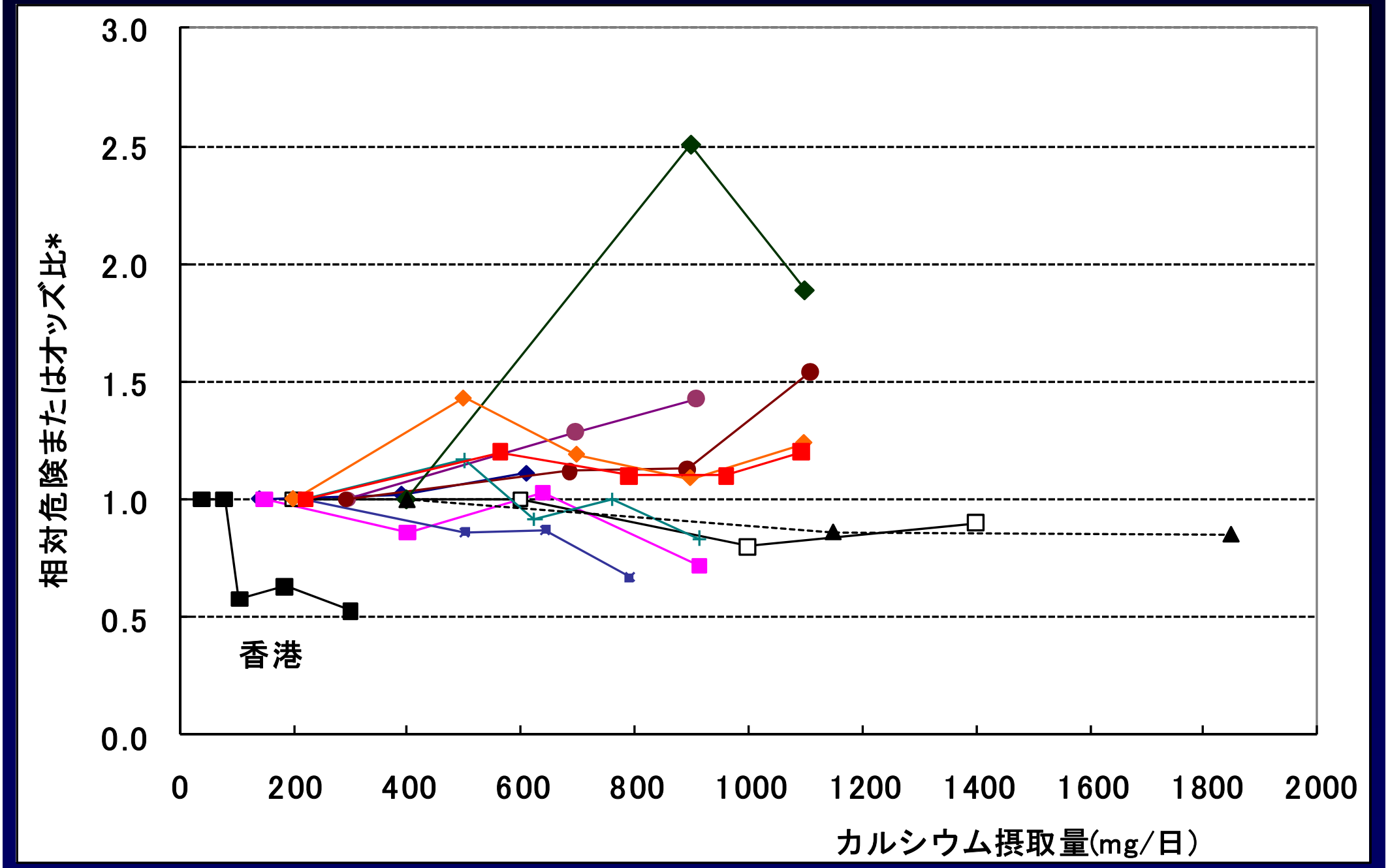
J1142. 佐々木敏　Clinical Calcium 2002; 12: 1316-9.

カルシウム摂取量と大腿骨頭骨折の関連
9つのコホート研究またはコホート内症例対照研究の結果



もっとも早く報告され、交絡因子の調整が行われていない研究でだけ、有意なリスクの低下が観察されている。

J1142. 佐々木敏　Clinical Calcium 2002; 12: 1316-9.



カルシウム摂取量と大腿骨頭骨折発生率との関連に関する
コホート研究の系統的レビュー

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

解析に含まれた研究に対する研究の質のチェックと比較

Methodological quality assessment criteria for cohort study

Criteria	Score*
1. Representativeness of the exposed cohort	
Subjects were consecutive or randomly selected from representative group (e.g. community) or hospitalised patients in orthopaedic ward for hip fracture, and response rate ≥70 % of whole original population	2
Selected group (such as volunteers, nurses, hospital patients) or subjects were consecutive or randomly selected, but debatable whether the group is representative of elderly women (e.g. extensive eligibility criteria and no description of non-responders)	1
No description of the derivation of the cohort or response rate ≥70 %	0
2. Selection of the non-exposed cohort	
Drawn from the same community as the exposed cohort	2
Drawn from a different source	1
No description of the non-exposure cohort	0
3. Ascertainment of exposure	
Secure record, e.g. multiple 24 h records (at least three)	3
Structured interview (interviewed FFQ)	2
Written self report-current (self-administered FFQ) or one single 24 h record	1
No description	0

全部で**8**項目ある。

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

- 無作為割付試験については、**CONSORT**声明*

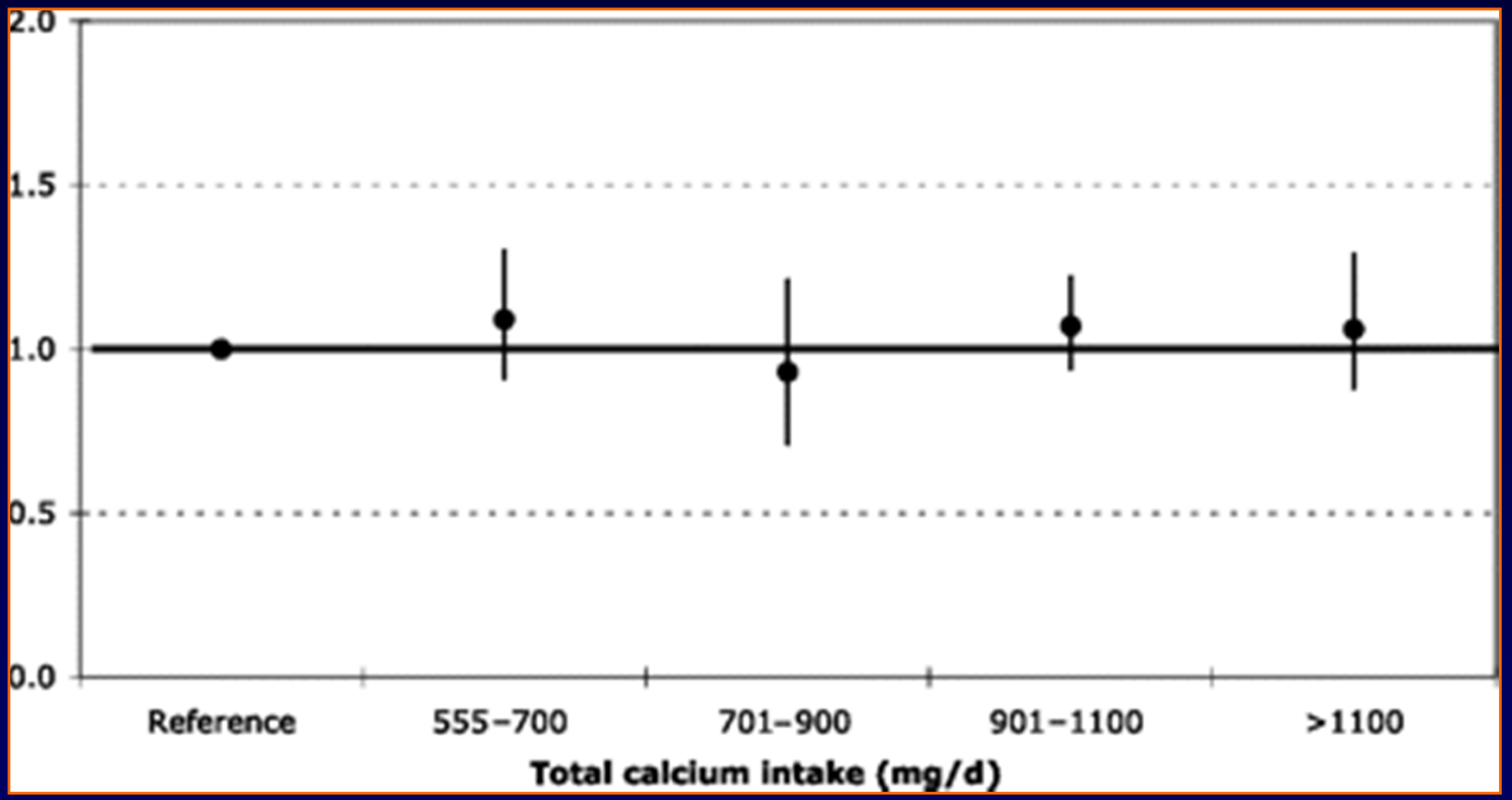
*** #12854. Moher, et al. JAMA 2001; 285: 1987-91** など

- 観察疫学研究については、**STROBE**声明*。しかし、社会で行われる疫学研究では研究の質を評価する統一した指標を作成するのは困難。

*** #12857. Vandenbroucke, et al. Epidemiology 2007; 18: 805-35.**
*** #12859. Vandenbroucke, et al. Ann Intern Med 2007; 147: W163-94.**

Ca摂取量と大腿骨頭骨折の関係（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



(280-554)

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

他のさまざまな要因の影響を取り除くと、Ca摂取量と大腿骨頭骨折とのあいだには関連が認められない。

大規模研究の長所と短所

系統的レビュー（メタ・アナリシス）の長所と短所

WHI (Women's Health Initiative)

Ca+VDｻﾌﾟﾘﾒﾝﾄは

閉経後女性の骨折予防に有効とはいえない

#10747. Jackson, et al. N Engl J Med 2006; 354: 669-83.　2006/02/16

vs.

Meta-analysis

Ca+VDｻﾌﾟﾘﾒﾝﾄは

閉経後女性の骨折予防に有効である

#11073. Tang, et al. Lancet 2007; 370: 657-66.　2007/08/25

アメリカは大規模研究が、ヨーロッパは小規模研究の寄せ集めが好き…な傾向がある

CONCLUSIONS / INTERPRETATION

WHI (Women's Health Initiative)

Among healthy postmenopausal women, calcium with vitamin D supplementation resulted in a small but significant improvement in hip bone density, did not significantly reduce hip fracture, and increased the risk of kidney stones.

[Ca = 1000 mg/d, VD = 400 IU]

Meta-analysis

Evidence supports the use of calcium, or calcium in combination with vitamin D supplementation, in the preventive treatment of osteoporosis in people aged 50 years or older. For best therapeutic effect, we recommend minimum doses of 1200 mg of calcium, and 800 IU of vitamin D (for combined calcium plus vitamin D supplementation).

WHI (Women's Health Initiatives)
研究の基本計画

- 閉経後女性の健康問題の予防・ｺﾝﾄﾛｰﾙに対する世界最大の介入研究である。
- **50-79歳閉経女性。**
- 介入研究（**64,500人**）、観察研究（**100,000人**）。
- 全米**40施設。**
- **1992年開始、2007年終了。**
- ホルモン補充療法・食事改善（脂質減・食物繊維増）・サプリメント（**Ca+VD**）の効果
- 循環器疾患、癌、骨折。

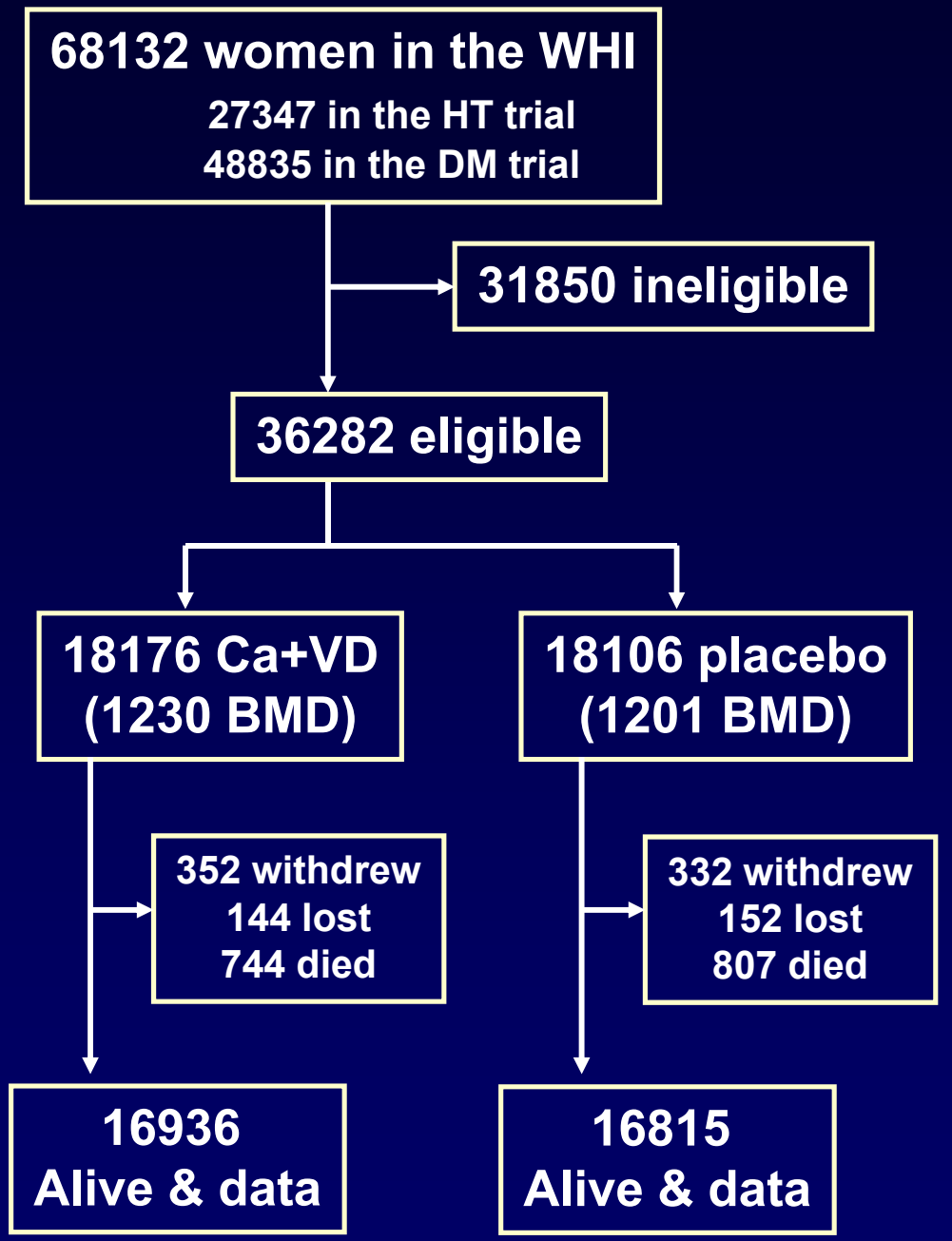
628 million USD = 628×1,000,000×115=722億円

#10988. The Women's Health Initiative Study Group. Controlled Clinical Trials 1998; 19: 61-109.

WHI (Ca+VD supplentation trial)

- 36,282 postmenopausal women, 50 to 79 years of age in a Women's Health Initiative (WHI) clinical trial (68,132 women).
- Random assignment of 1000 mg of calcium carbonate and 400 IU of vitamin D_3 daily or placebo.
- Average follow-up period of 7.0 years.

Bone density measurement for a part of subjects.



#10747. Jackson, et al. N Engl J Med 2006; 354: 669-83. 2006/02/16

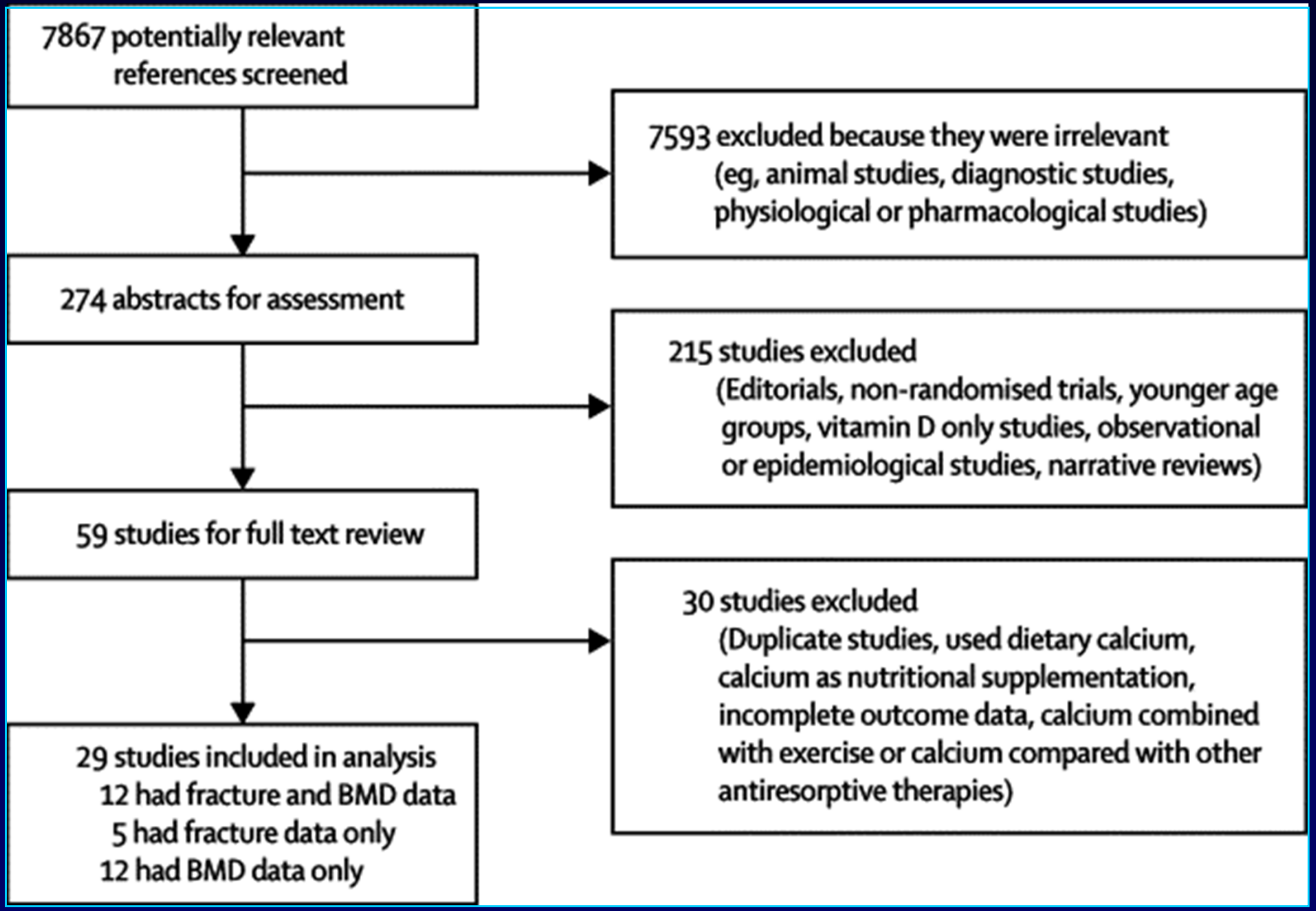
骨折の結果　（介入期間＝**7.0**年±**1.4**年）

部位	骨折発生数 (%/年)		ハザード比（95%信頼区間）
	Ca+VD (n=18176)	偽薬 (n=18106)	
大腿骨頭	175 (0.14)	199 (0.16)	0.88 (0.72-1.08)
脊椎（臨床的）	181 (0.14)	197 (0.15)	0.90 (0.74-1.10)
前腕・手首	565 (0.44)	557 (0.44)	1.01 (0.90 – 1.14)
全体	2102 (1.64)	2157 (1.70)	0.96 (0.91 – 1.02)

WHIの短所・問題点は、次の **meta-analysis** の中で、紹介します。

Meta-analysis

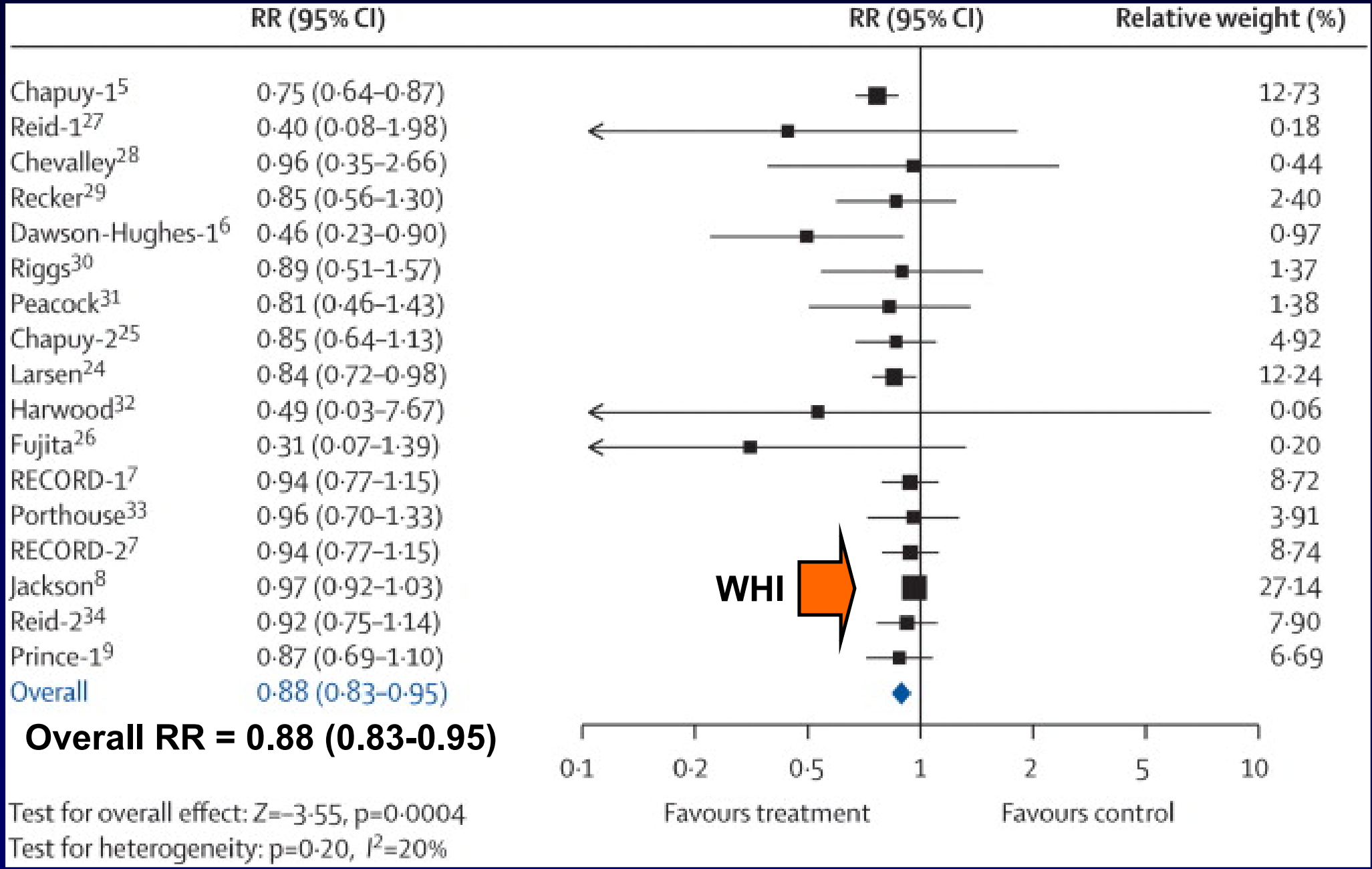
#11073. Tang, et al. Lancet 2007; 370: 657-66. 2007/08/25



29 randomized trials (n=63897). 50 years or older were eligible.

Meta-analysis

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



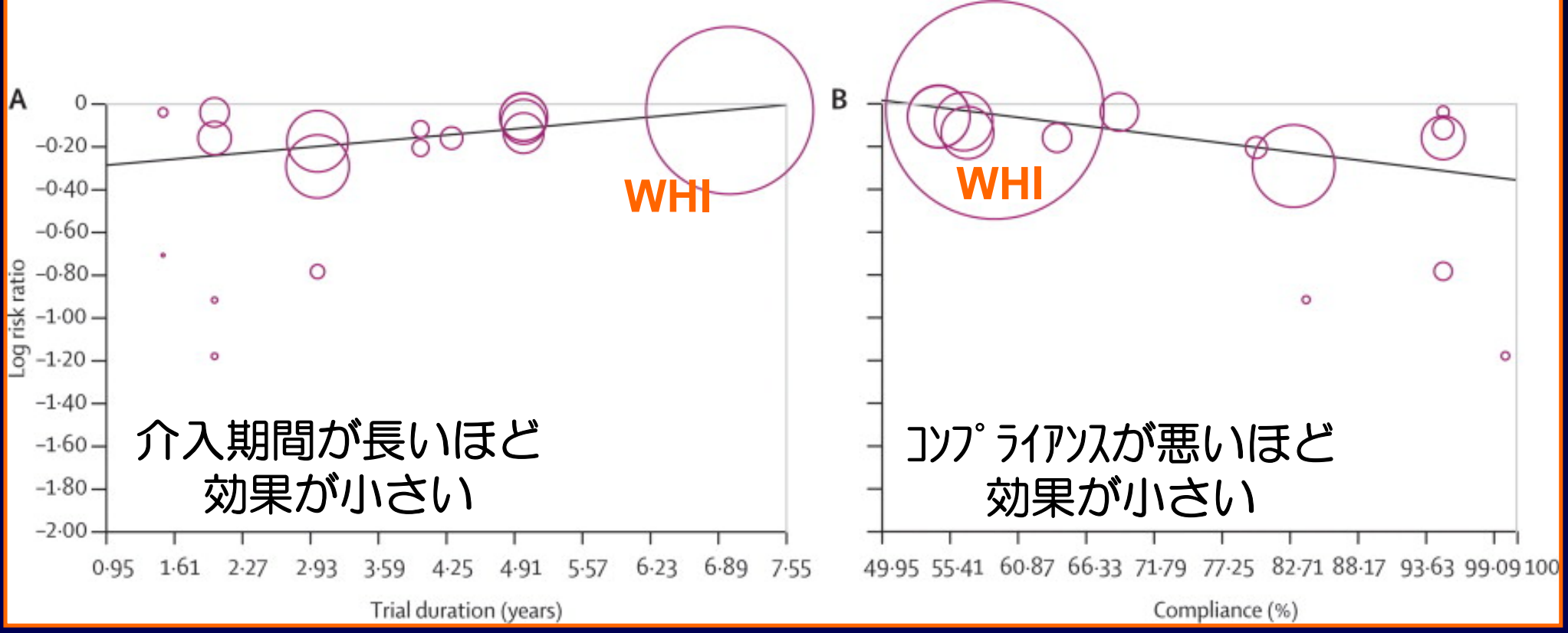
Overall RR = 0.88 (0.83-0.95)

結論

Evidence supports the use of calcium, or calcium in combination with vitamin D supplementation, in the preventive treatment of osteoporosis in people aged 50 years or older.

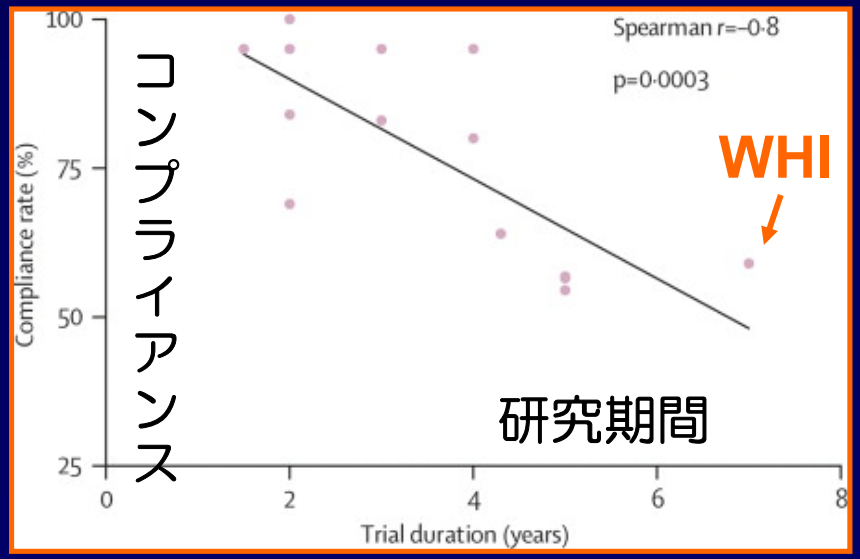
For best therapeutic effect, we recommend minimum doses of 1200 mg of calcium, and 800 IU of vitamin D (for combined calcium plus vitamin D supplementation).

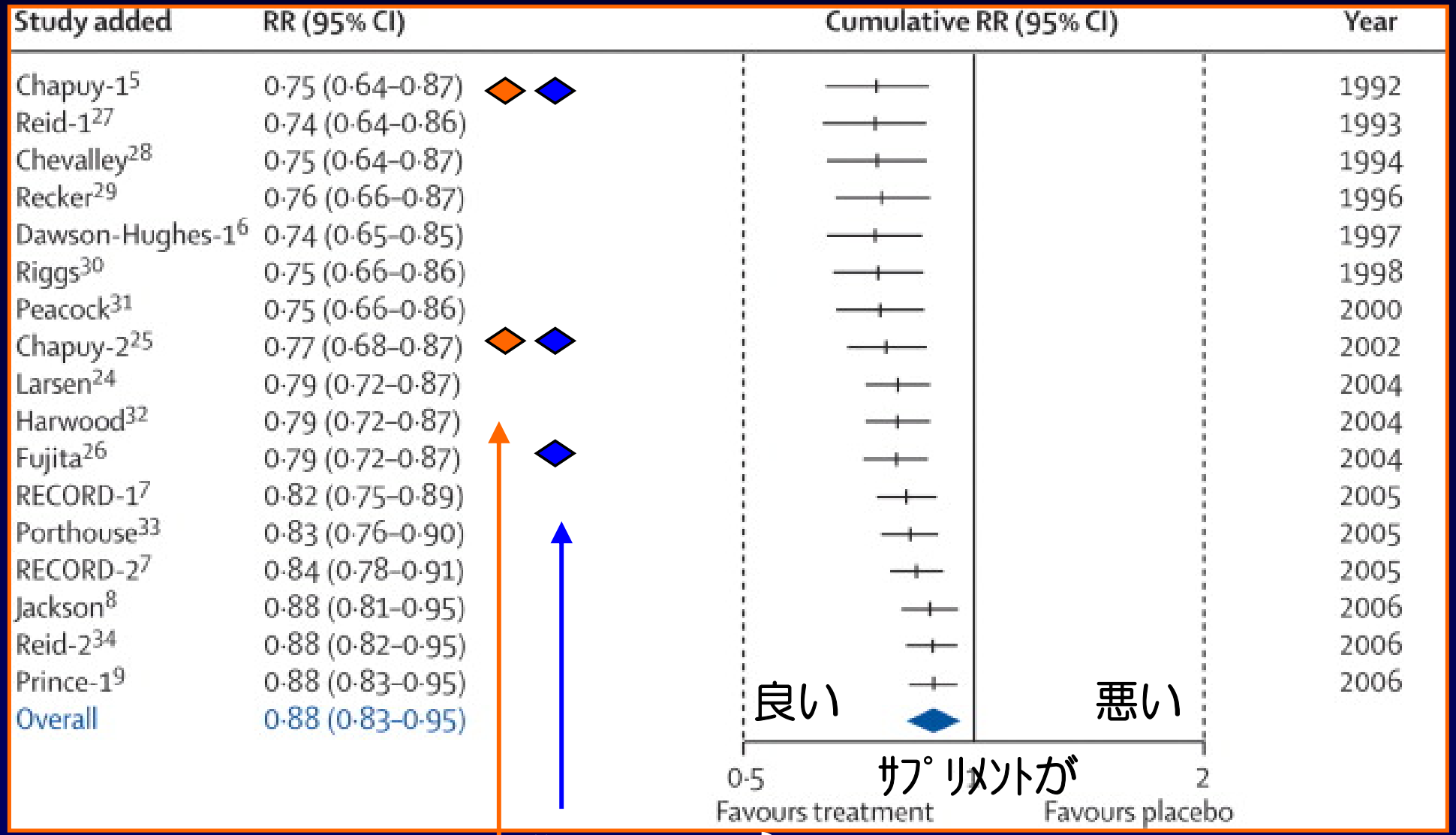
#11073. Tang, et al. Lancet 2007; 370: 657-66.



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



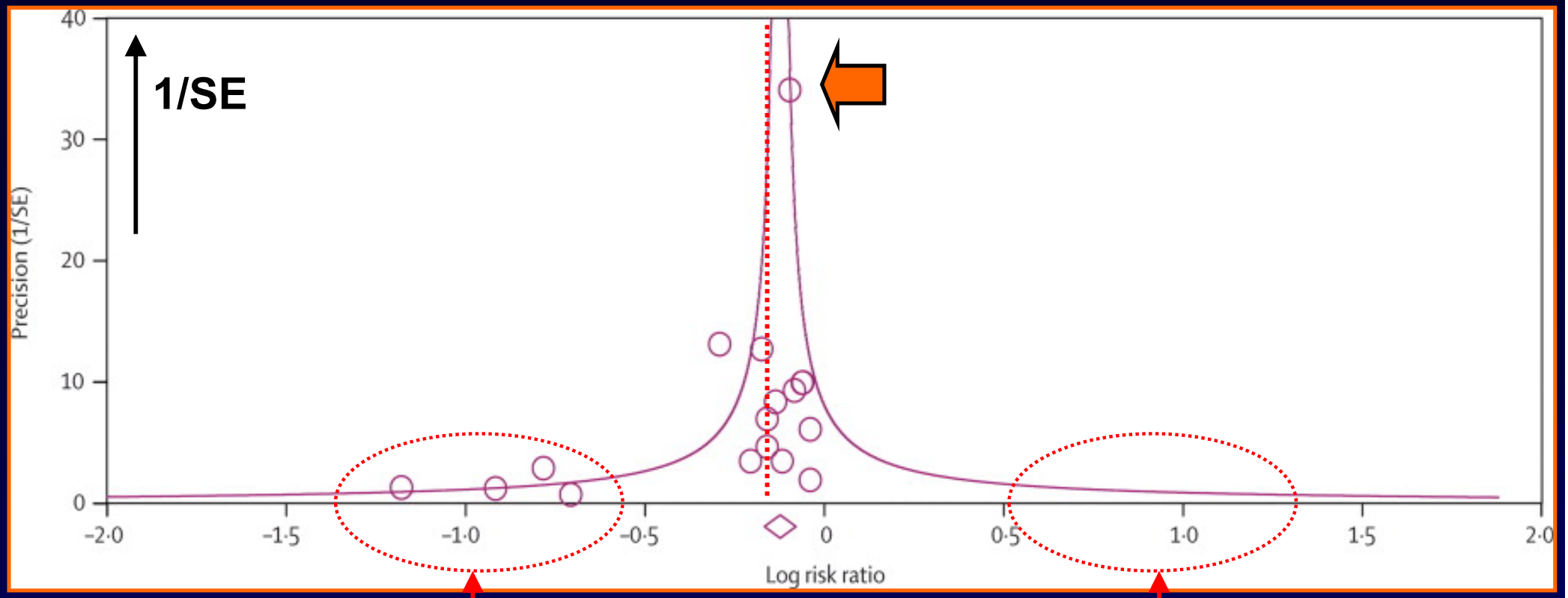


施設入所者
Ca>=1200 & VD>=800

これらは効果がよい。用量か集団特性か？

Cumulative meta-analysis

古い研究ほど、効果が大きい
新しい研究ほど、効果が小さい　…　なぜ、こんなにきれいに並ぶのだろう？



発表バイアス？
質の高い介入の効果？

“Funnel plot” to assess publication bias

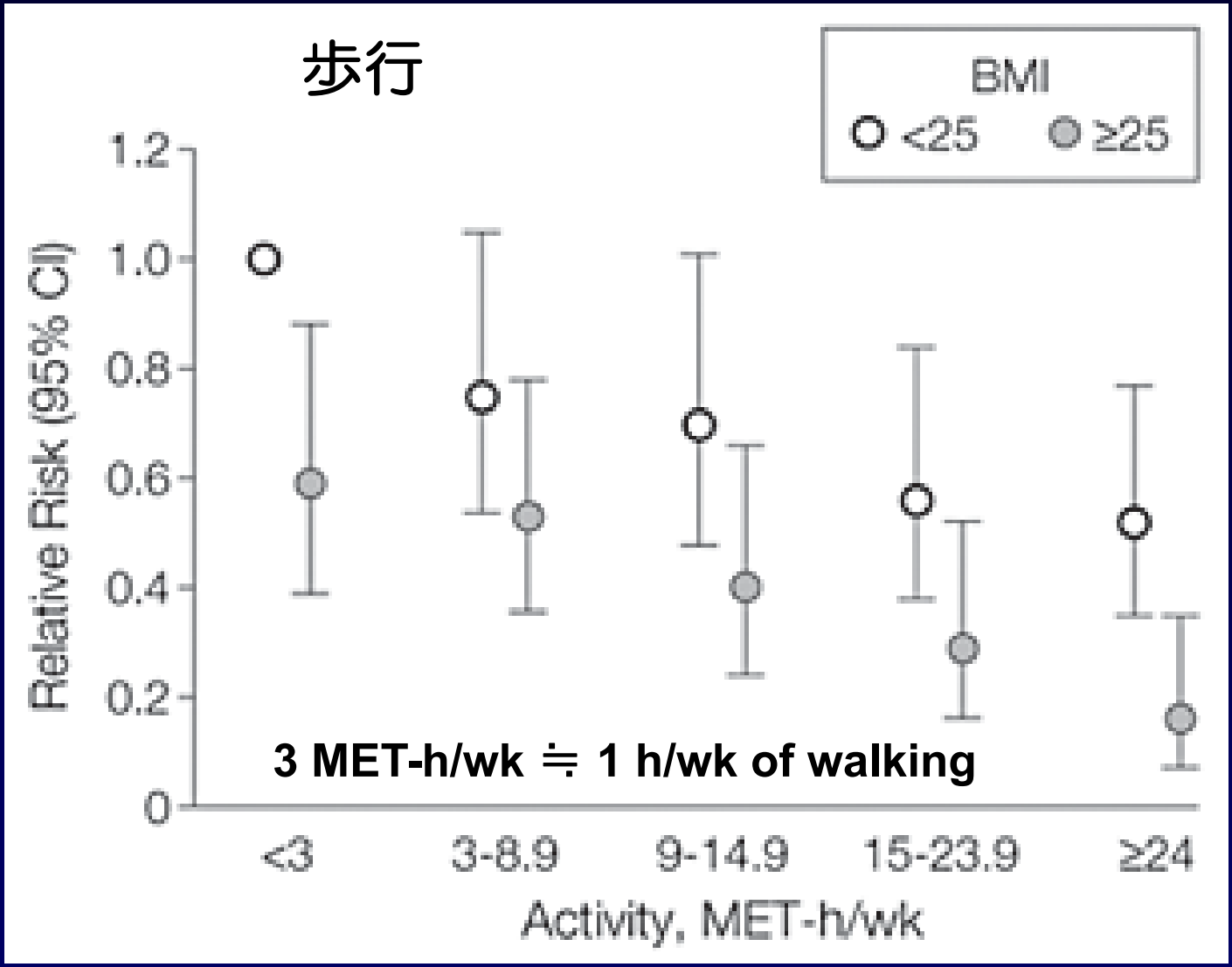
発表バイアスは存在する。

しかしながら…、「効果はない」と結論するためには、「非有意な結果を認めた研究が**100**」、または、「リスクが有意に上がるとする研究が**22**」が必要。**15**年以内に発表された研究は**30**以上ではないため、これは非現実的、と考えられる。

WHIとmeta-analysis の比較（まとめ）

	WHI	Meta-analysis
標準化	＋＋＋	？（いろいろな条件でされた研究が入っている。この問題への考慮は不十分（不可能）
期間	介入研究としてはじゅうぶんに長い しかし、観察研究と比べるとこれでも短い？	全体的に短い
ｺﾝﾌﾟﾗｲｱﾝｽ	あまりよくない	よくない～よい
集団特性	健康	施設入所者～健康
引用する場合の注意点	ｺﾝﾌﾟﾗｲｱﾝｽが100％でない点	最近の注意深い研究で効果が低い点が気になる（なぜか？） やや恣意的な解釈になっている気がする（特に、sub-analysisに注意すべき） 通常の食事からのCaとVDの影響は？ Ca>=1200, VD>=800が勧める根拠とすべき、じゅうぶんな研究がないのではないか？

ところで...　観察研究で、他のリスクについて見てみよう



Relative risk of hip fracture

The Nurses' Health Study cohort (61,200 postmenopausal women: 40-77y, 12y follow-up)

#7857. Feskanich, et al. JAMA. 2002; 288: 2300-6.

２つの論文から導かれる結論

- **Ca+VD**サプリメントが閉経後女性の骨折リスクを下げる可能性はある…かもしれない。
- **12%**（**meta-analysis**）ほど大きくはなく、**4%**（**WHI**）よりは大きめか？
- このリスク低下は、他の生活習慣改善で得られるものよりそれほど大きくない（やせすぎ予防、運動、禁煙、 …）。
- （ところで）このように巨大な研究（**WHI**）を予防目的に行うアメリカの国家方針と、これに参加する市民意識、分野を超えた研究者の連携は尊敬すべき。残念ながら、まだ日本ではすべて乏しい。

本日の結論

数量的統合（**meta-analysis**）は比較的に容易で、自分で大規模な研究を行わなくてもできるために、流行っているが、

難しいのは、計算ではなく、論文の抽出方法と論文の読解能力である。その分野の研究の経験がない（でも計算はできるし、英語も読める）人が行うと危ない

さらに、
系統的レビューが成立するためには、類似の、しかも、かなり明確な研究デザインで行われた複数の研究が存在することが条件。社会で行われる疫学研究で、これが保障されることはまれ。また、その記述も困難なことが多い

質の低い論文（研究）をいくら統合しても質は上がらない（というか、粗大ゴミ）。一見、結果が重く（信頼できるように）見えるので要注意

しかし、自分が研究を始める前には、必ず、系統的レビューに近いもの（**systematic review-like paper search**）を行い、先行研究から最大限を学ぼう！