

# 疫学研究と実践

---

## 序論

公共健康医学（公衆衛生学）は実学である

実学とは世の中の役に立つことを目的とする科学のことをいう

世の中の役に立たないものは意味がないとする立場の科学である

---

どうすれば、世の中\*の役に立つのか？

\* 世の中全体。病人だけを扱うのではない

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

---

## この講義のゴール

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

疫学の「計算方法」ではなく、  
「考え方」と「実践力」を学んでほしい

---

# 疫学研究の目的

---

疫学研究の目的は、

「それは人（集団）で起こるか」

「それは現実的に意味があるか」

この2つの疑問に答えることに集約される。

---

お詫びとお断り

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

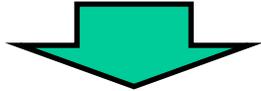
興味がある分野に置き換えて聞いてください。  
レポートは自分の好きな分野を対象とします。

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

Why did this patient get this disease at this time?

---

What is the diagnosis, and what is the treatment?



Why did this happen?



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

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

Rose's Strategy of Preventive Medicine, Oxford University Press

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

---

# 公共健康医学専攻

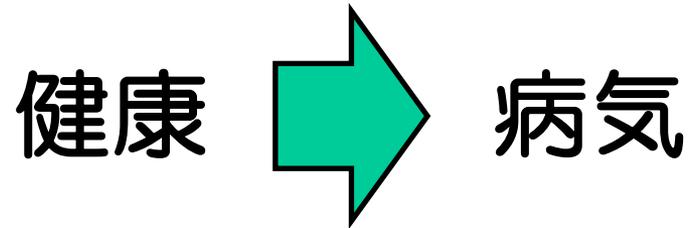
(school of public health) の文字をよく見よう

「健康」の文字はあるが「病」「床」の文字はない

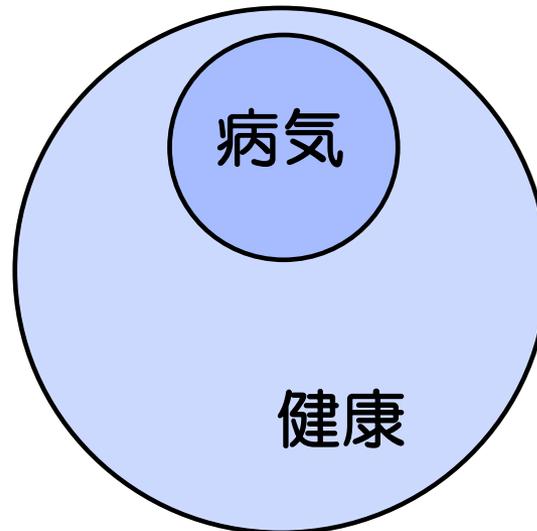
---

健康が先、病気が後

時間



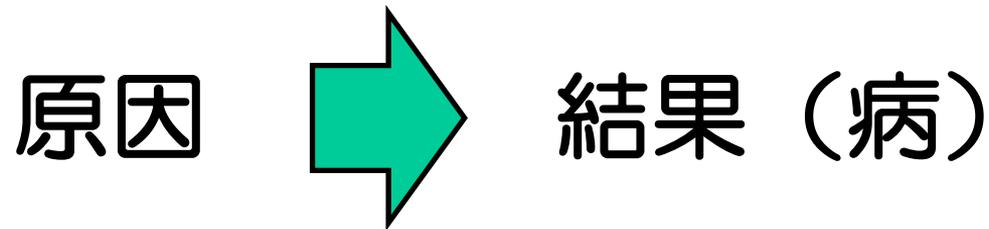
人口



---

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

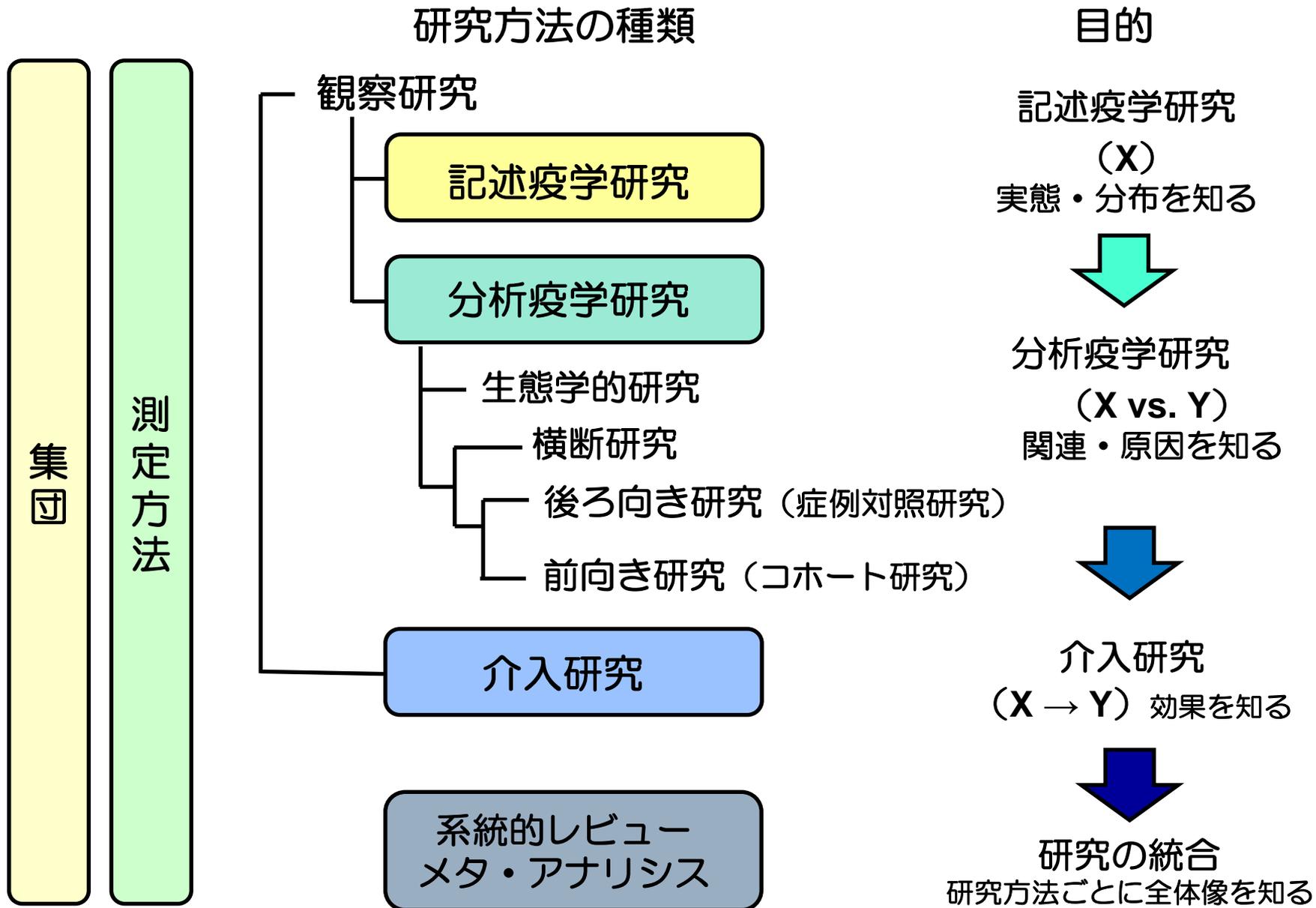
#648. Rose G. Int J Epidemiol 1985; 14: 32-8.



---

原因と結果を等しいバランスで学習したい

# 疫学研究の基本分類



# 原因と結果

両者の関連を検討する：結果はデータの質の低い方にひきつられる

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

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

## 塩辛い食べ物と脳卒中 （コホート研究）

塩辛い  
食べ物

脳卒中の  
発症

塩辛い食べ物を  
避けています  
か？（妥当性の  
検討なし）

全発症例に  
2人の脳神経学  
の専門医が独  
立にCTスキャ  
ンとMRI像、  
カルテ記載の  
臨床症状から  
診断

よく見る失敗例：結果の研究者が原因の測定方法を決める

# 疫学研究は社会を動かす

---

(例)

理想のBMIは？  
(成人)

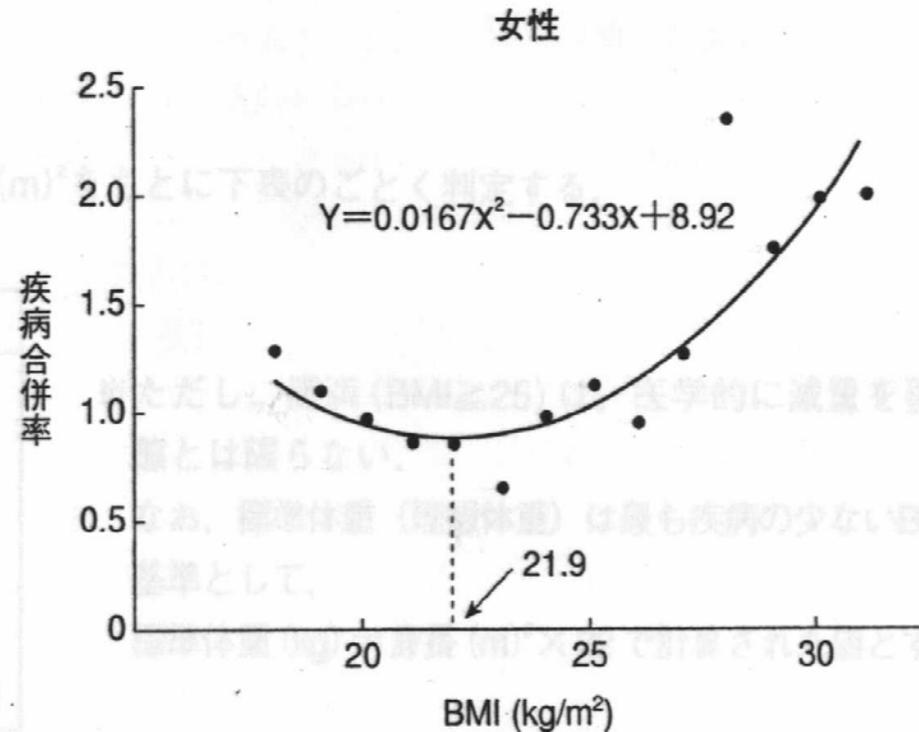
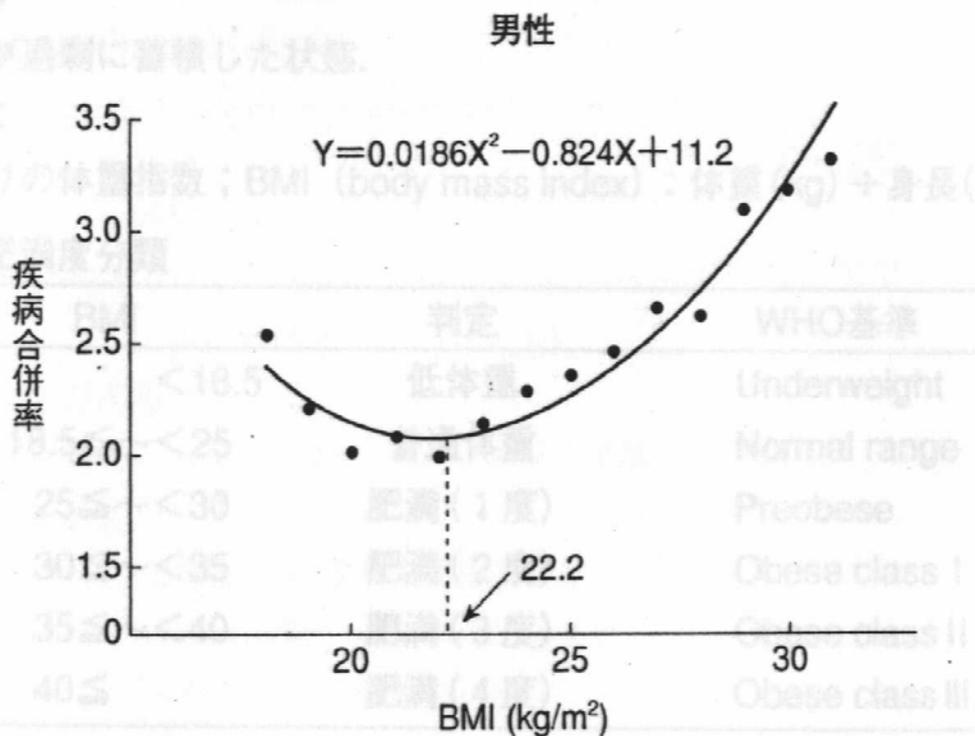
---

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

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

# 「理想のBMI=22」を決定づけた論文

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



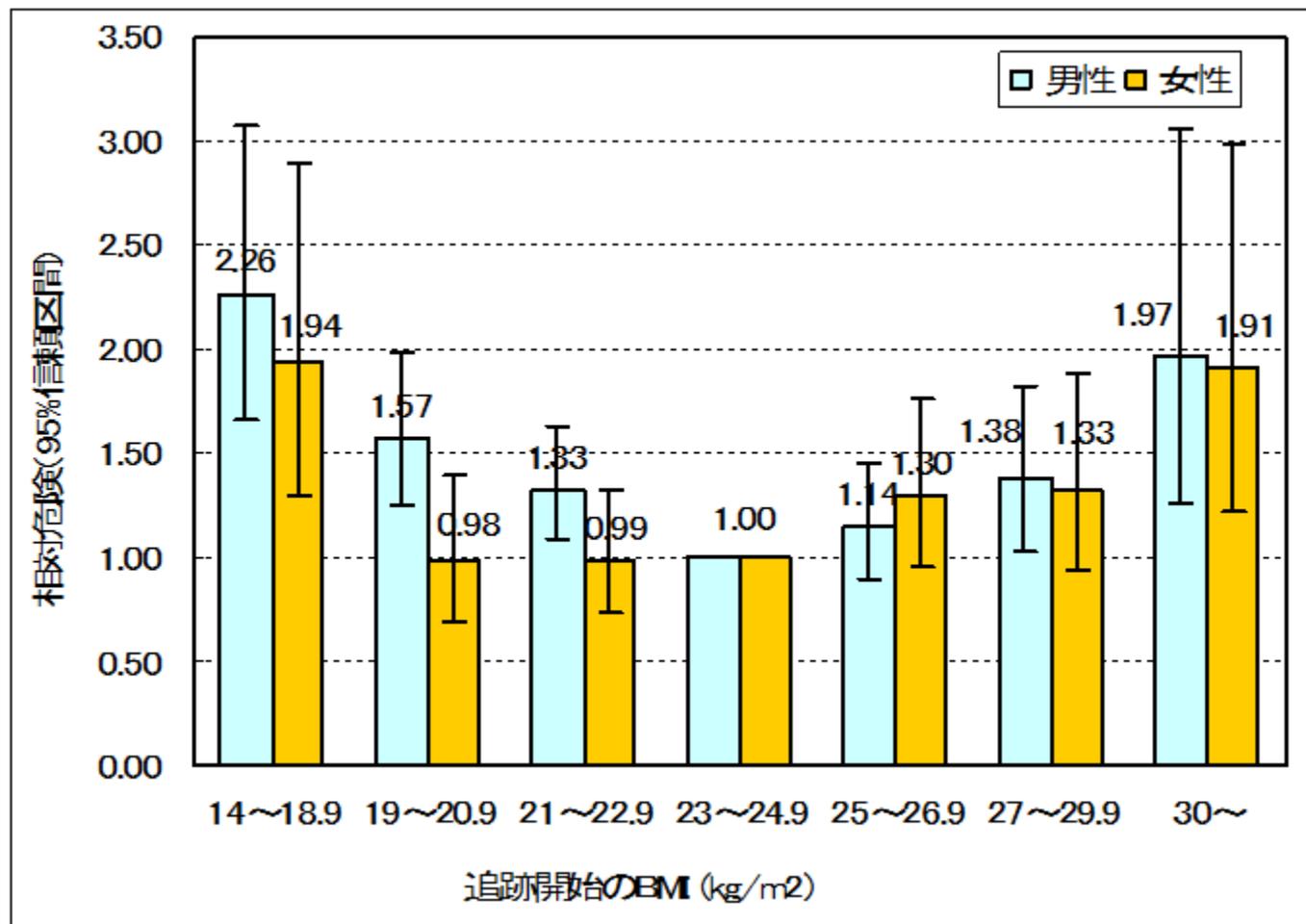
## 男女別BMIと疾病合併率の関係

松澤佑次, 他. 肥満研究 2000; 6: 18-28から引用

From the abstract:

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

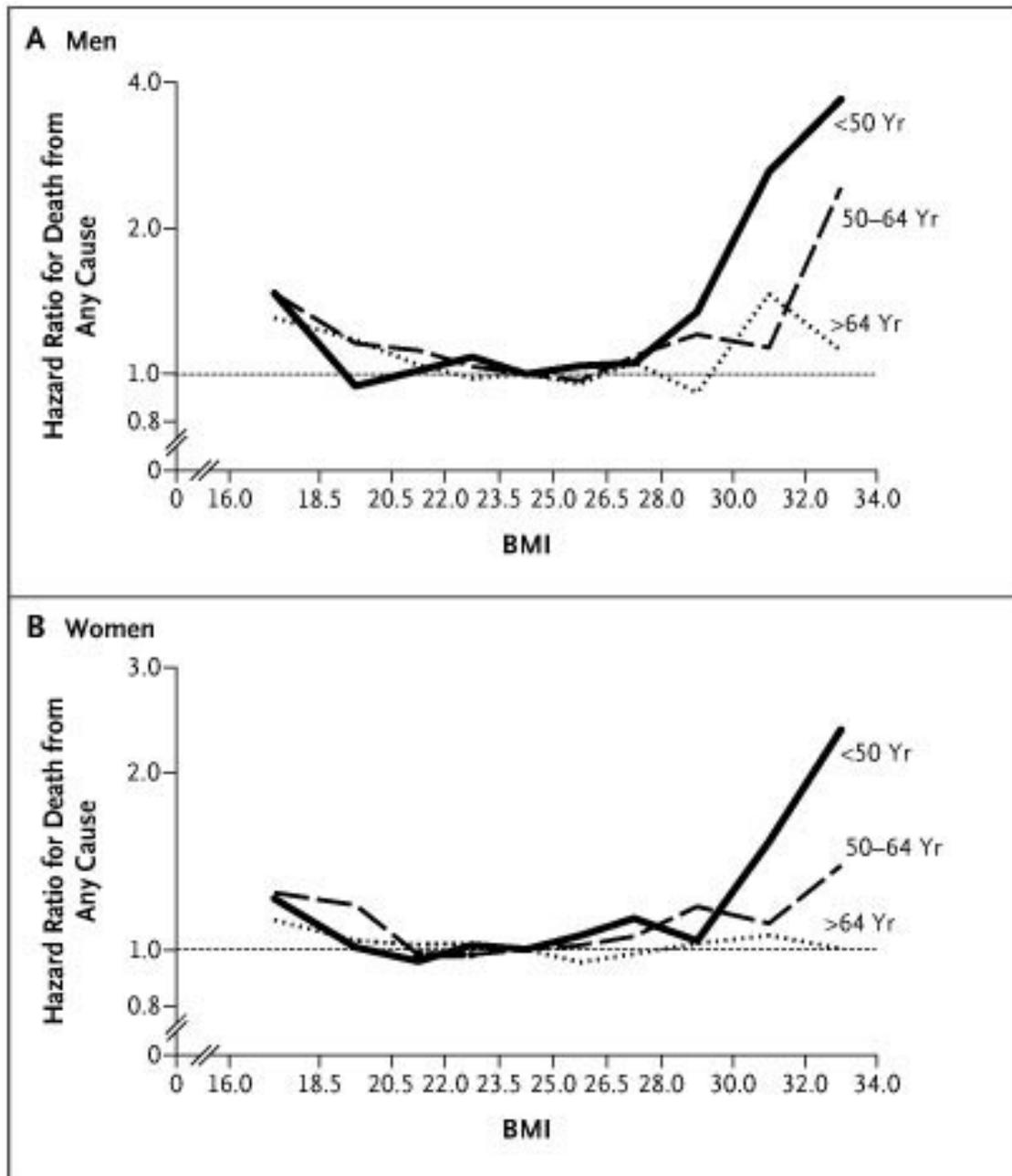
## BMIと総死亡率の関連（コホート研究）



BMIが23~24.9の群に比べた相対危険（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



もっとも死亡率が低い  
BMIは年齢によって異なる

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

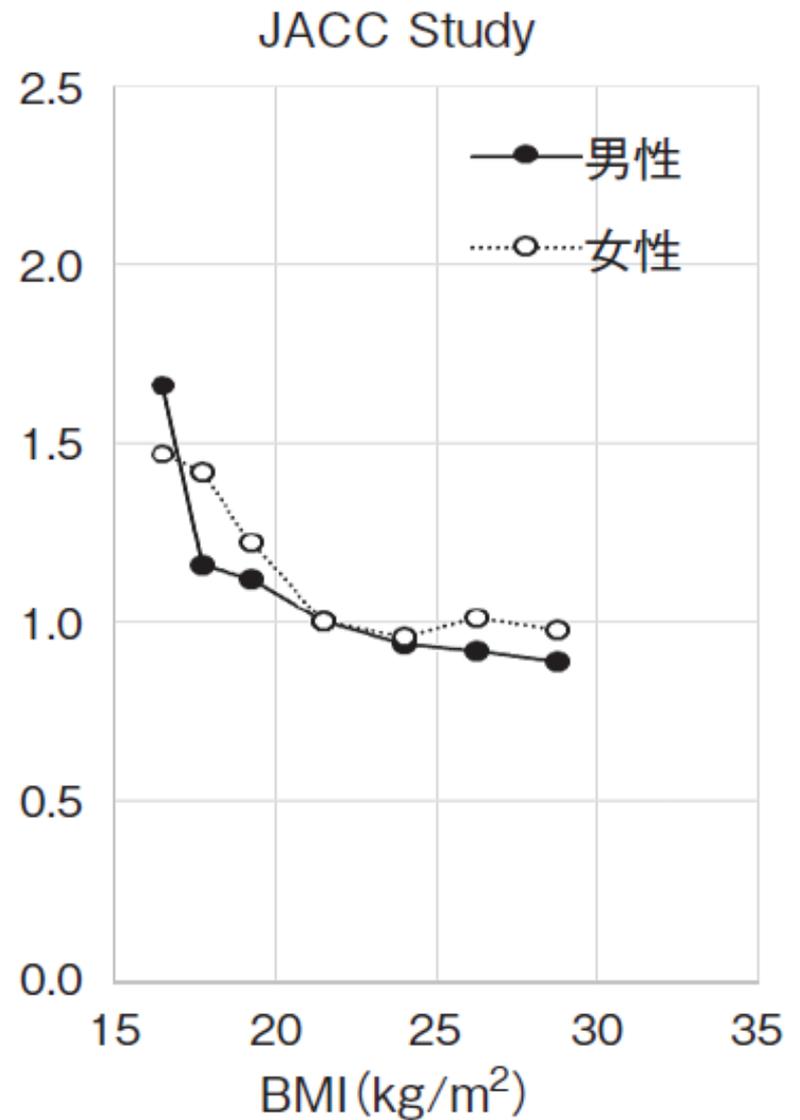
82372例の死亡、  
29123例の癌死亡、  
16426例の循環器疾患死亡、  
3362例の呼吸器疾患死亡が  
観察された

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

# コホート研究における追跡開始時のBMIとその後の死亡率との関連

追跡開始時年齢=65~79歳

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

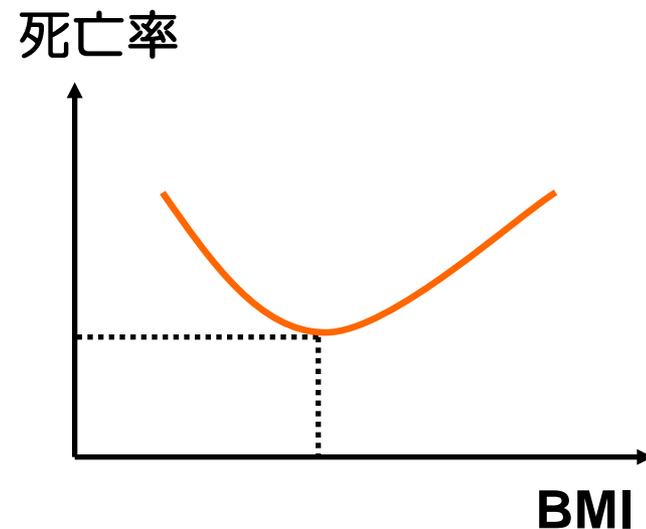


JACC Study : BMI = 20.0~22.9 kg/m<sup>2</sup> の群に比較したハザード比。追跡開始時年齢 = 65~79 歳、平均追跡年数 = 11.2 年、対象者数（解析者数） = 男性 11,230 人、女性 15,517 人、死亡者数（解析者数） = 男性 5,292 人、女性 3,964 人、調整済み変数 = 喫煙、飲酒、身体活動、睡眠時間、ストレス、教育歴、婚姻状態、緑色野菜摂取、脳卒中の既往、心筋梗塞の既往、がんの既往。

# もっとも死亡率が低いBMIを探す（日本）

男性32060人、女性61916人の10年間の生死を確認した結果（茨城県）

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



年齢、飲酒、喫煙の影響は調整済み。

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

もっとも生存率が高いBMIは、年齢とともに上昇していく  
高齢者のBMIはやや高めがよい...みたい  
でも、大切なことは他にもいっぱいあるはず

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

**なぜ、70歳以上は観察値と目標とする値が異なるのか？**

■日本人の体位は全体としてはやせに偏っている。運動習慣の低下などによって体重を増やすのは好ましくない

■肥満が重症化に関連する疾患に罹患している人が多いから。死には至らなくても病態管理が困難になる（生活の質も下がる）

■観察疫学研究では、因果の逆転（病気があるからやせてしまった）の可能性を完全には否定できない

# BMIと主要死因別死亡率

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

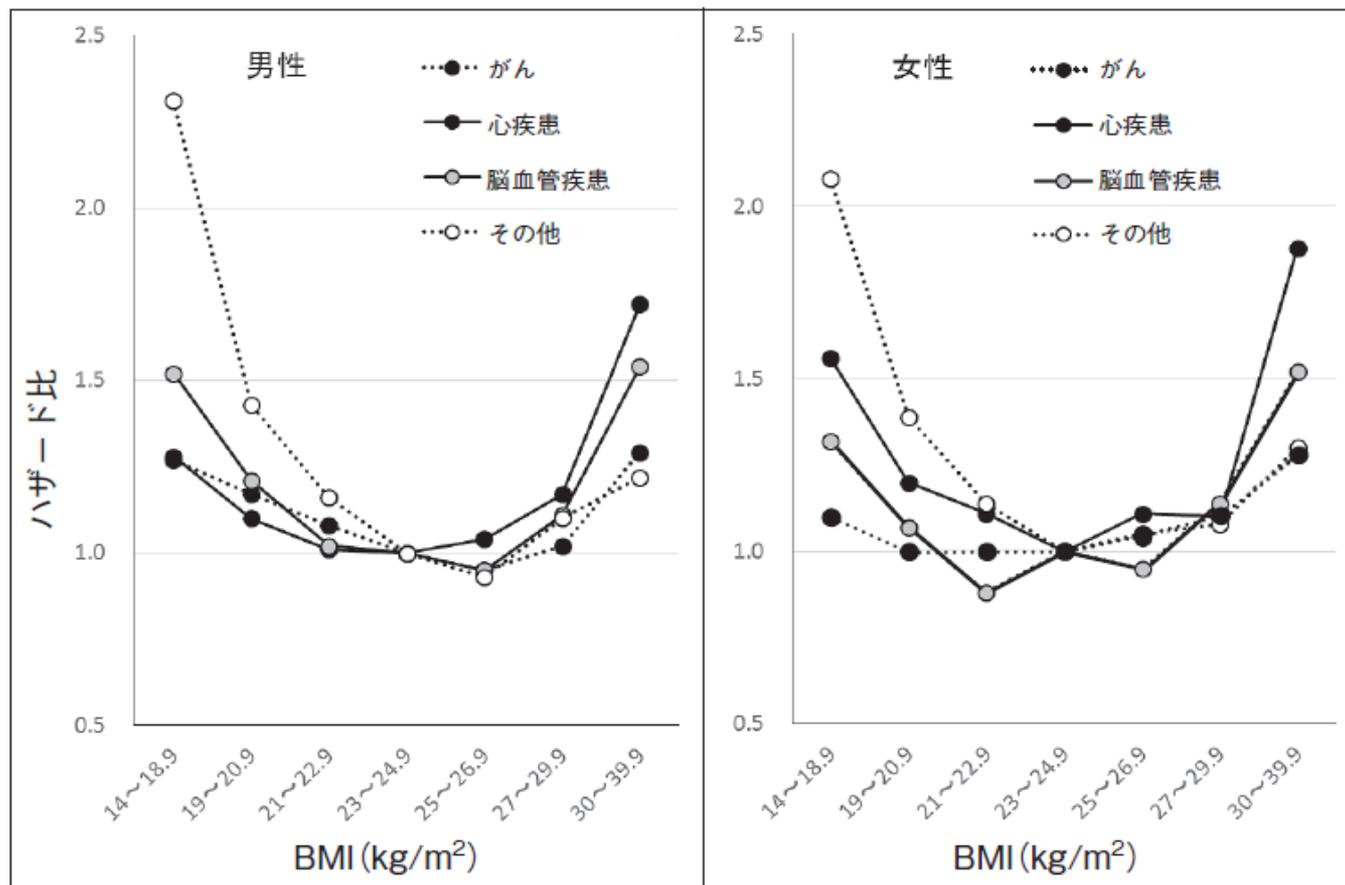
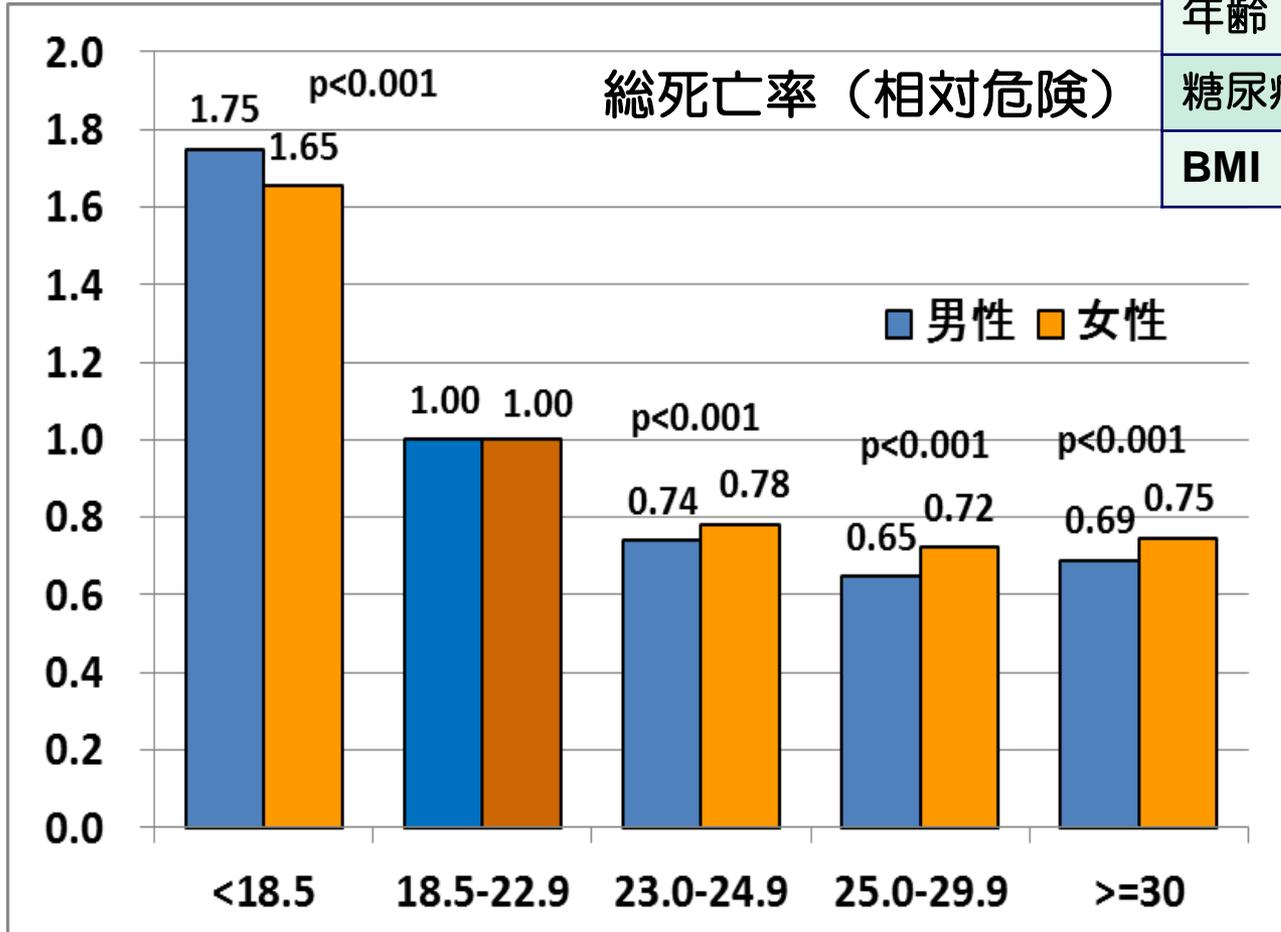


図7 主要死因別にみたBMI (kg/m<sup>2</sup>) と死亡率の関連：BMIが23.0~24.9の群に比したハザード比：我が国における7つのコホート研究のプール解析<sup>46)</sup>

BMI = 23.0~24.9 kg/m<sup>2</sup> の群に比較したハザード比。追跡開始時年齢 = 40~103 歳、平均追跡年数 = 12.5 年、対象者数 (解析者数) = 男性 162,092 人、女性 191,330 人、死亡者数 (解析者数) = 男性 25,944 人、女性 16,036 人、調整済み変数 = 年齢、喫煙、飲酒、高血圧歴、余暇活動又は身体活動、その他 (それぞれのコホート研究によって異なる)。備考 = 追跡開始後 5 年未満における死亡を除外した解析。

# 糖尿病患者の予後

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



台湾の  
糖尿病患者コホート  
追跡：12年間

(注)  
糖尿病に関連する死因  
でも類似の傾向が認め  
られた。なぜか？ 詳  
しくは論文で。

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

糖尿病患者の体重管理： どうするべき？

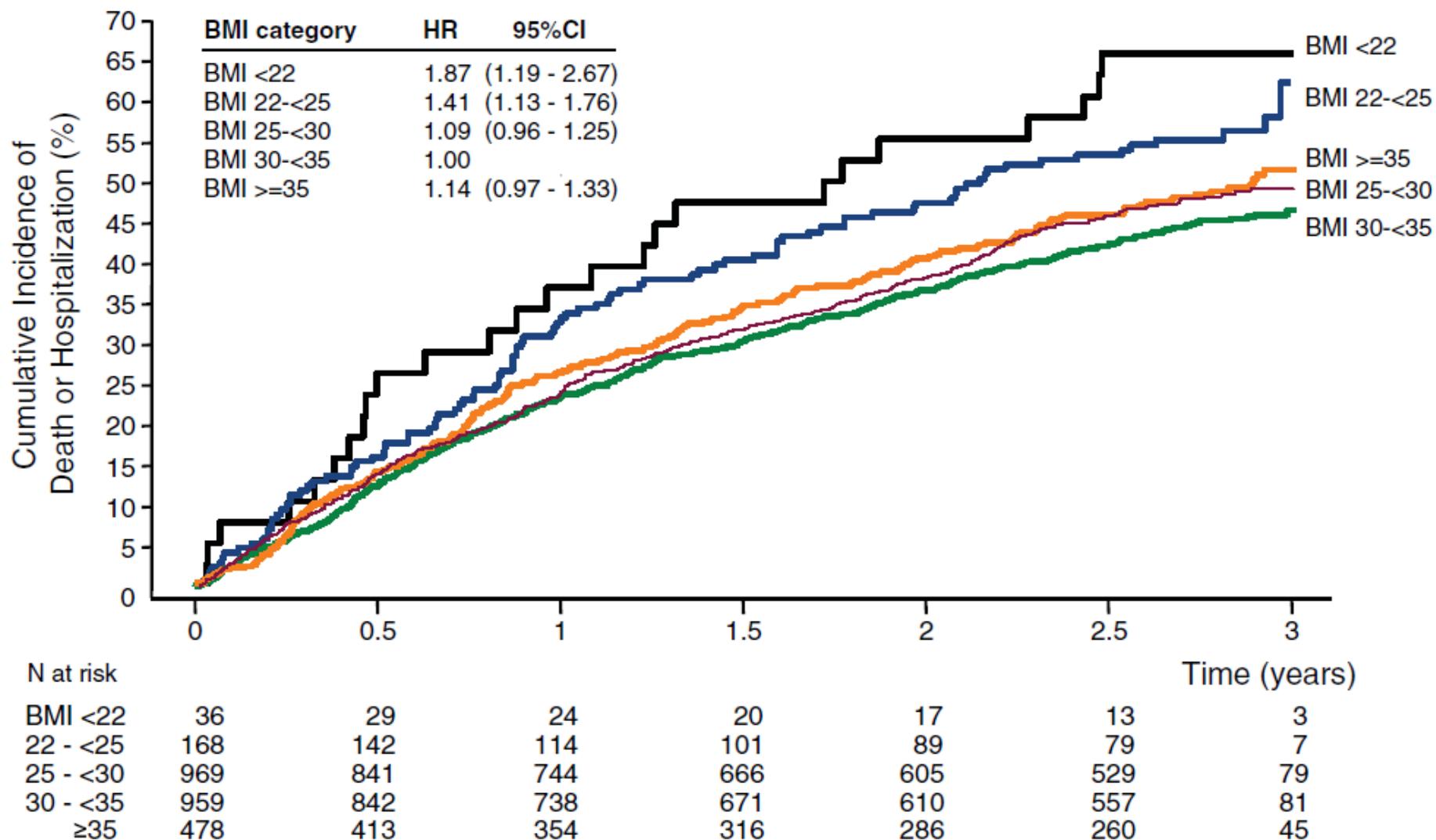
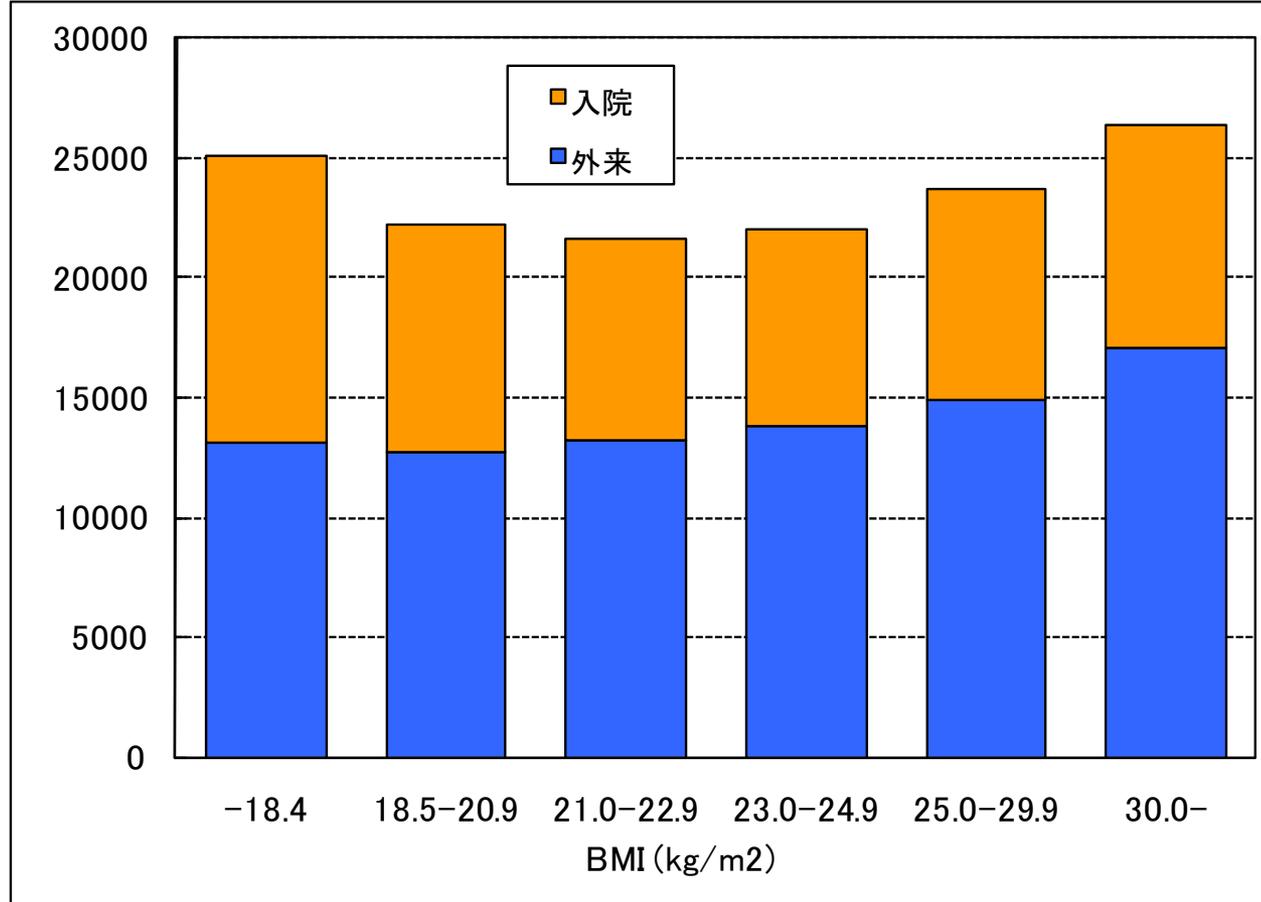


Fig. 3. Cumulative incidence of death or first all-cause hospitalization in BMI categories in patients (placebo arm).

# 医療費の支出とBMI



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

疫学研究は社会を惑わす...こともありうる

---

# 解析方法を読む

Statistical analysis

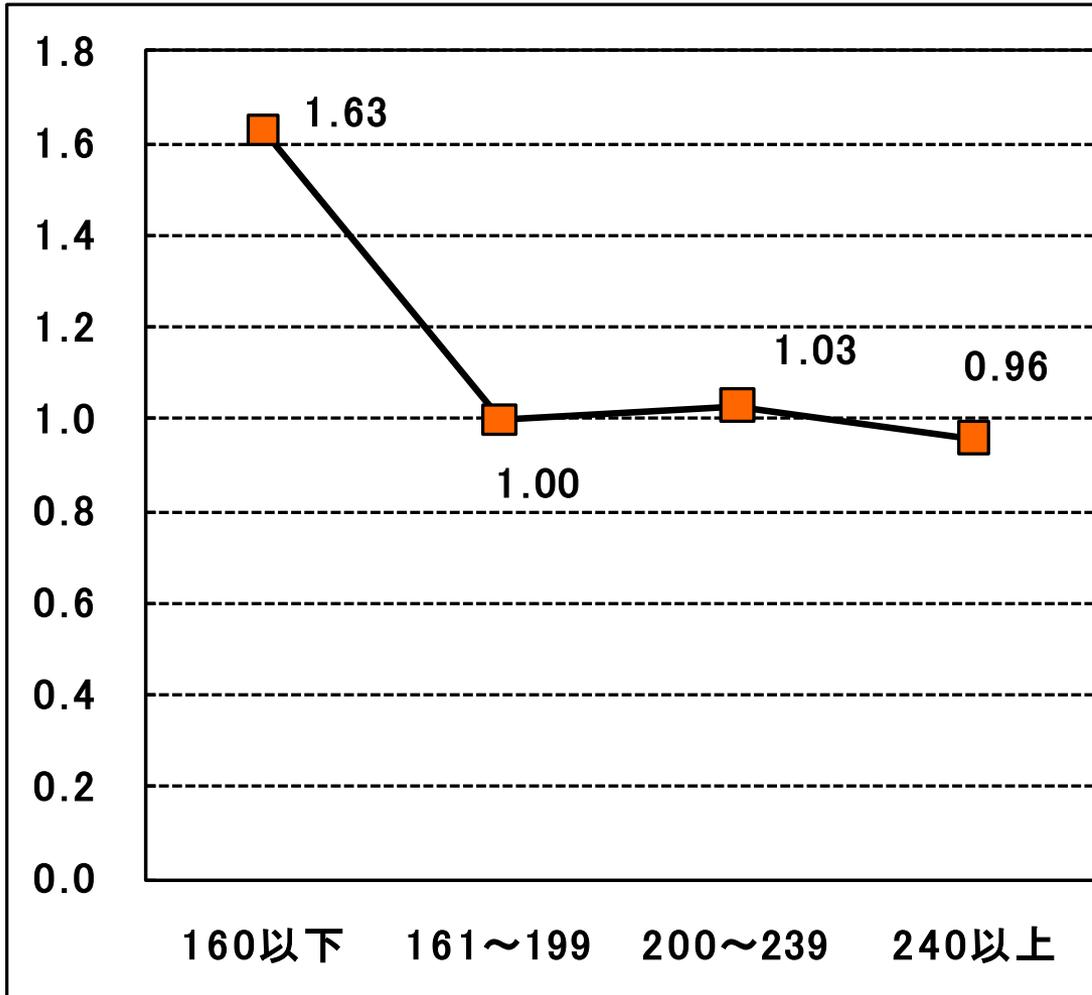
---

科学的かつ批判的に読む

暖かい目で現実を想像しながら読む

# コレステロールは高いほうが長生きか？

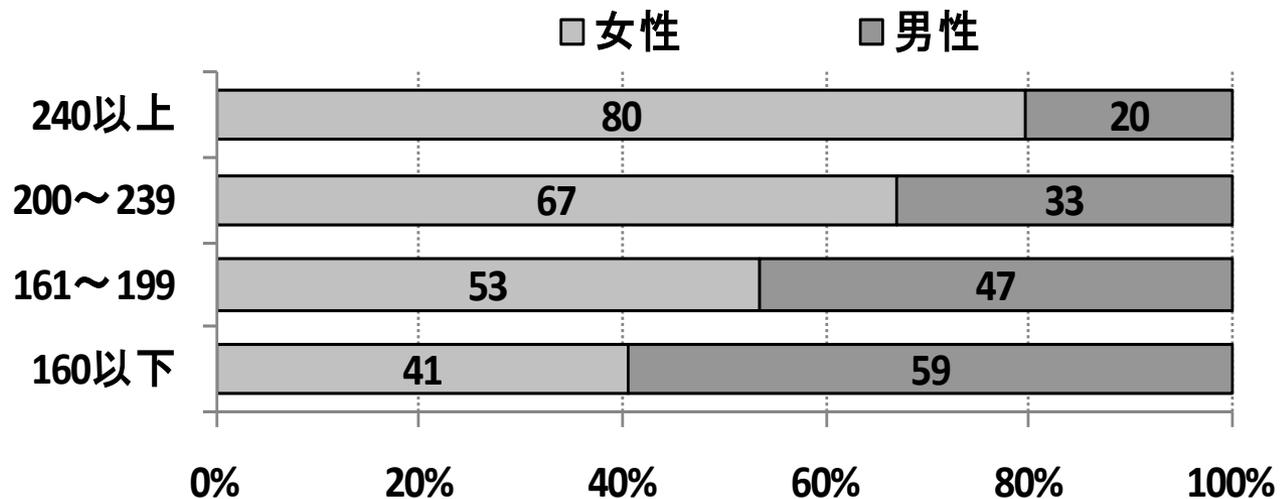
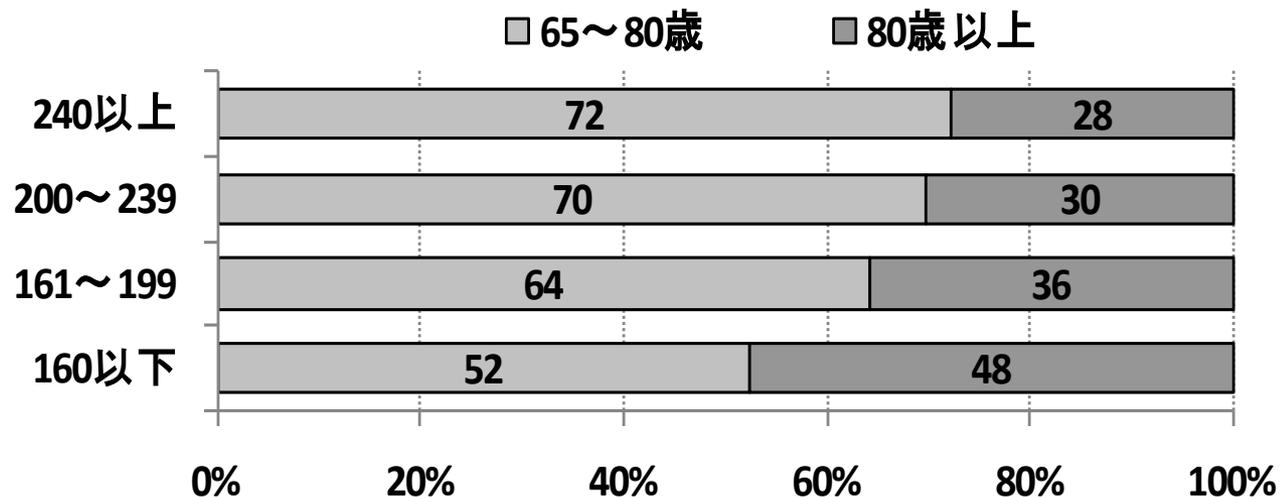
研究開始時の血中コレステロール濃度別にみた5年間の死亡率のちがい。血中コレステロールが161~199mg/dlだった人たちの死亡率に比べた場合の相対的な死亡率



アメリカ在住の71歳以上の男女：  
4066人

# コレステロールは高いほうが長生きか？

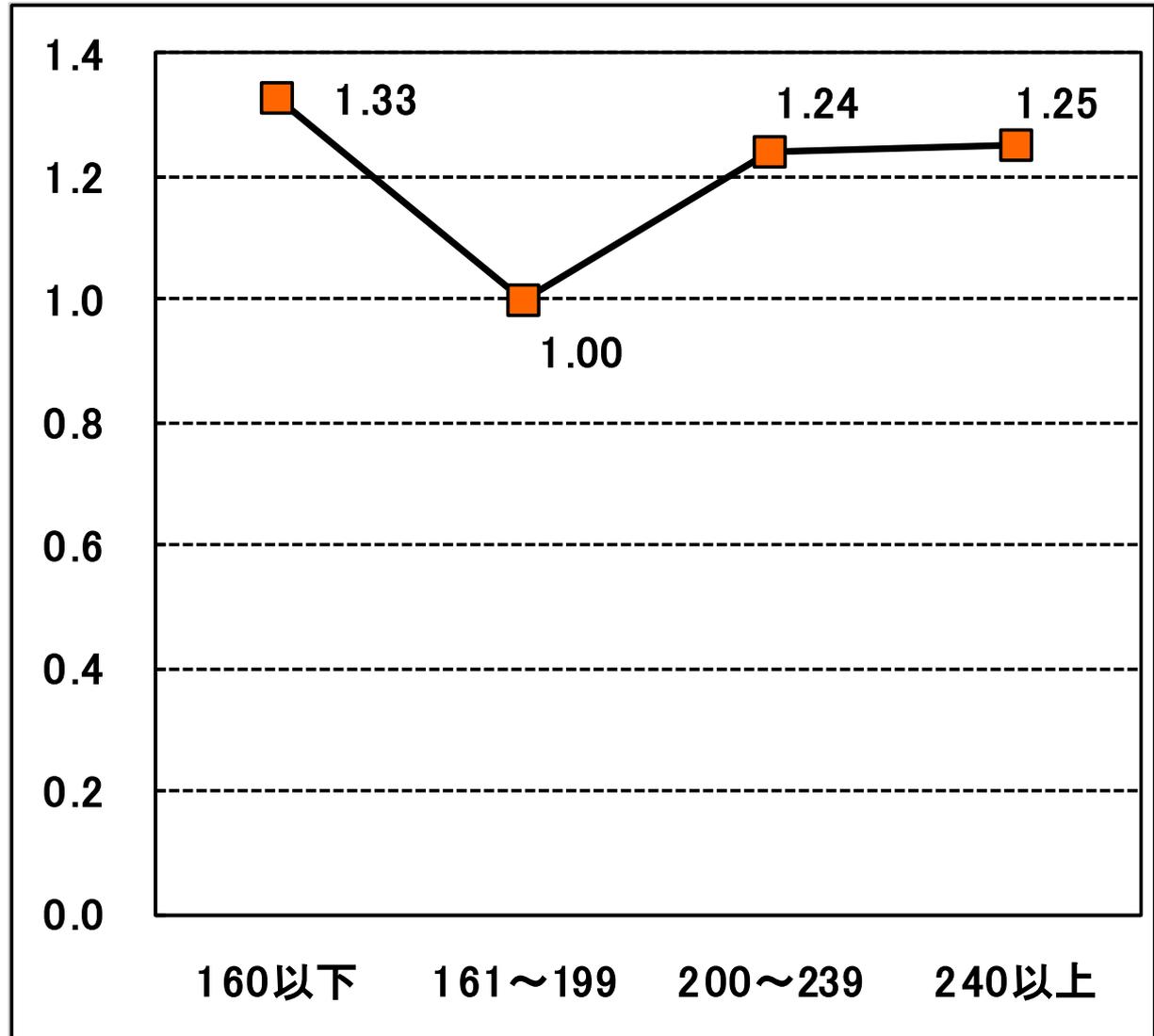
研究開始時における血中コレステロール濃度で4つに分けたグループ別にみた年齢と性別 (%) のちがい



# コレステロールは高いほうが長生きか？

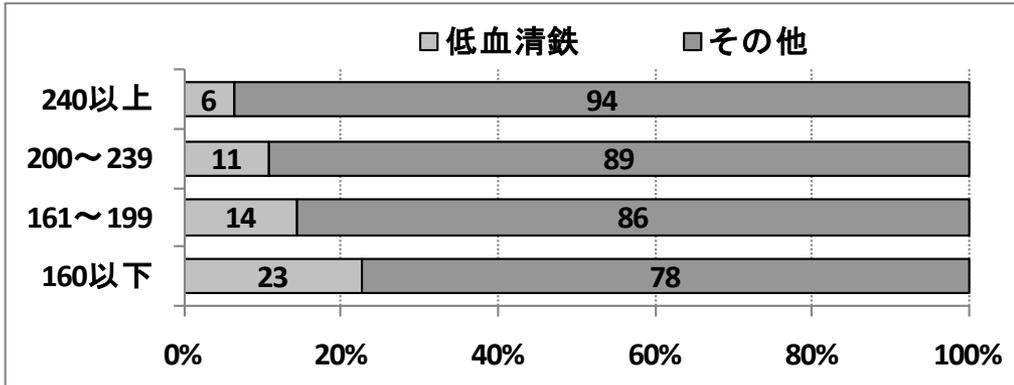
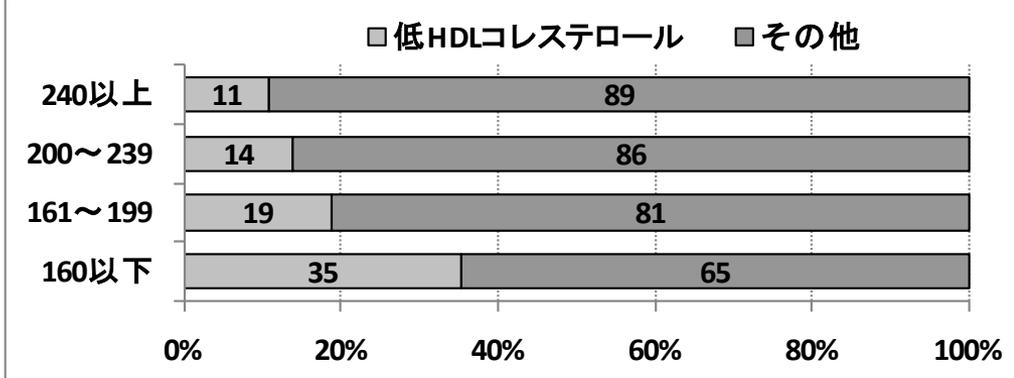
研究開始時の血中コレステロールレベル別にみた5年間の死亡率のちがい。

性別と年齢を調整した解析

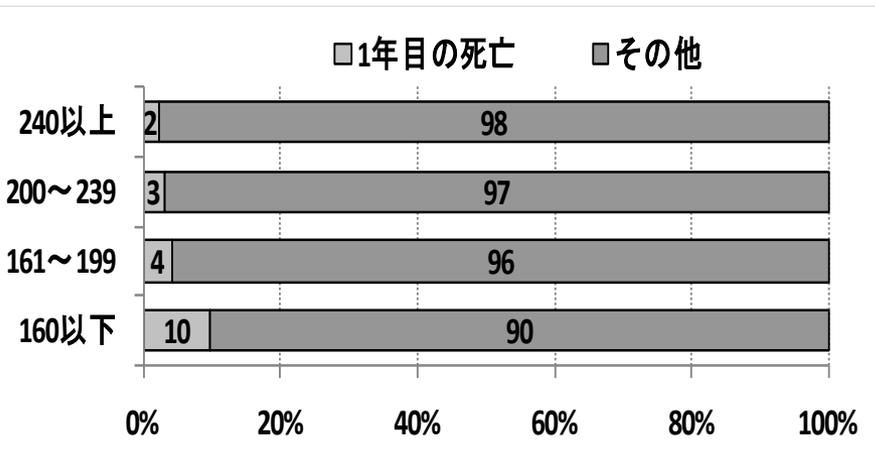
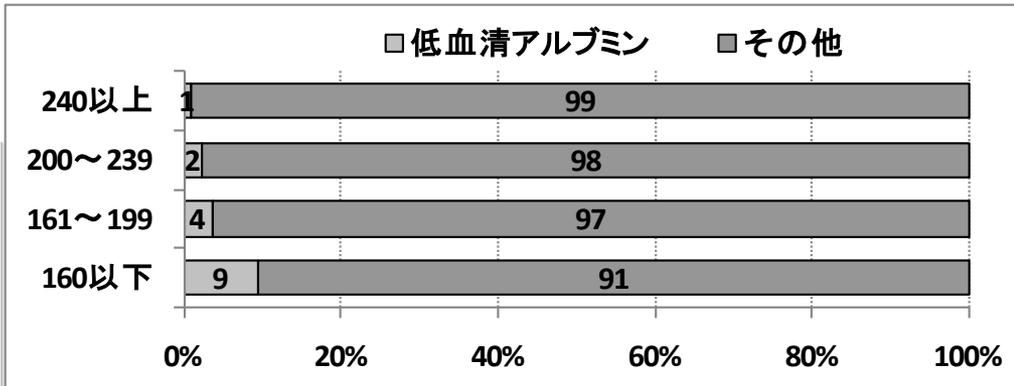


# コレステロールは高い ほうが長生きか？

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



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

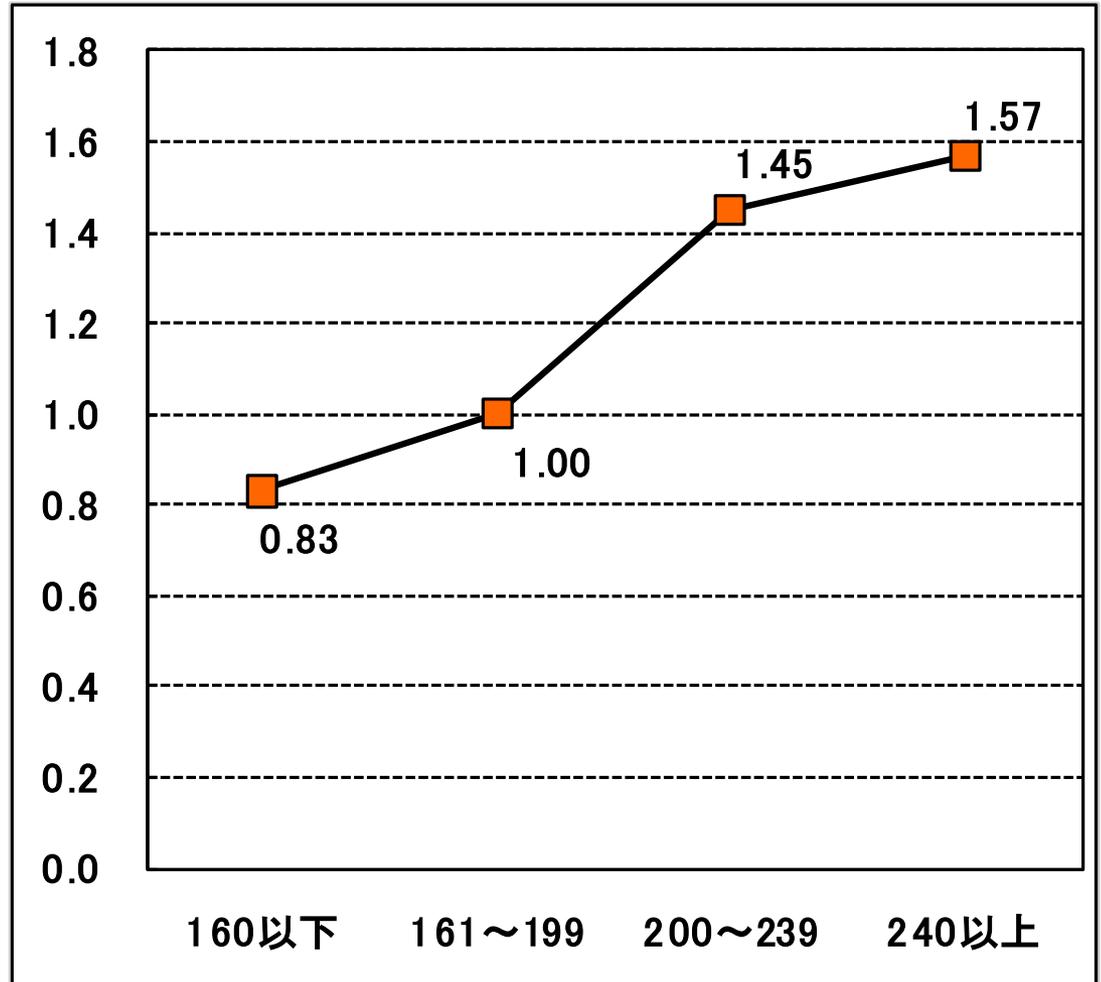


#14104. Corti MC, et al. Ann Intern Med 1997; 126: 753-60.

# コレステロールは高いほうが長生きか？

研究開始時の血中コレステロールレベル別にみた5年間の死亡率のちがい。

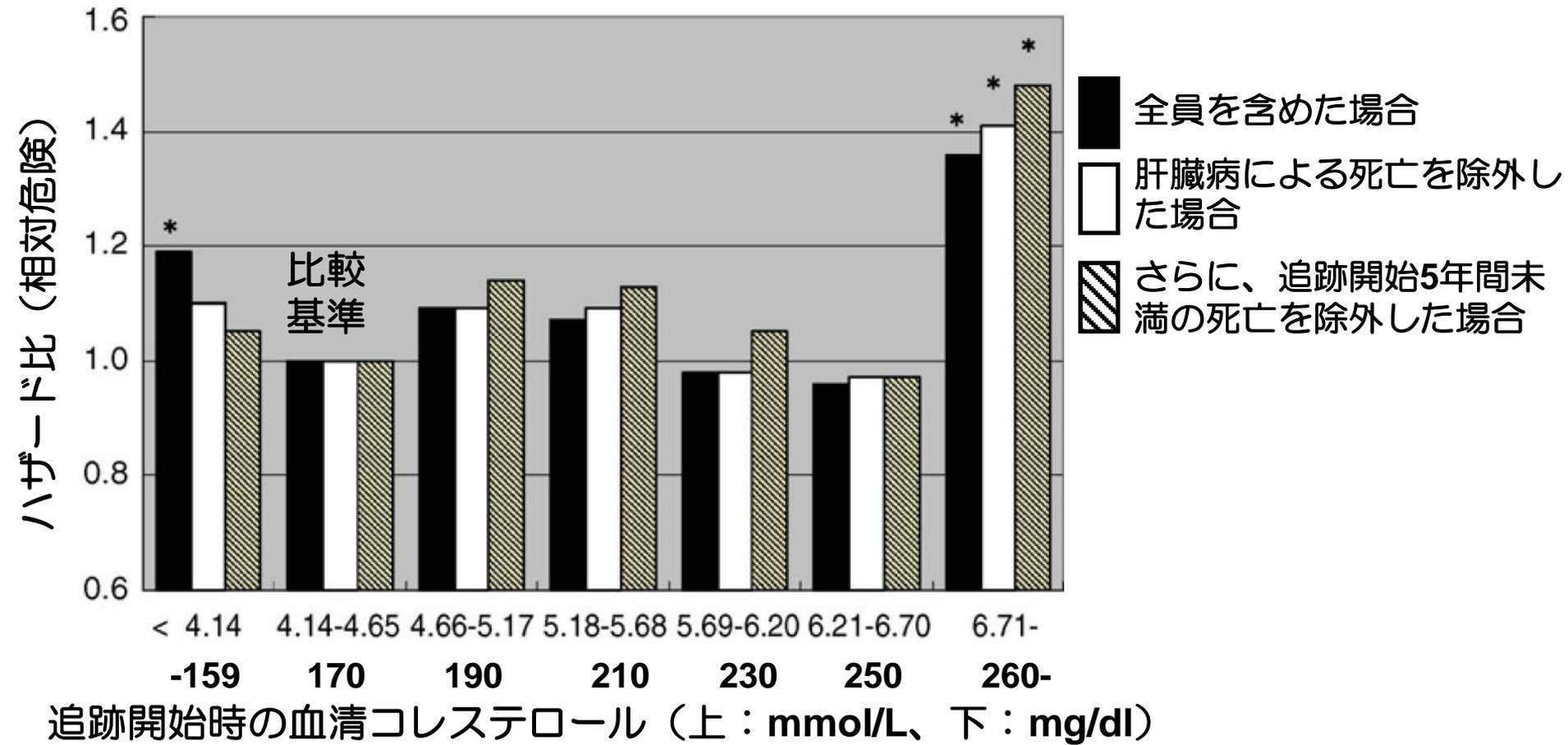
HDLコレステロール濃度、血清鉄濃度、血清アルブミン濃度で調整したうえで、1年目に死亡した人を除いた解析



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

本当でもあり、ウソでもある

# コレステロールは高いほうが長生きか？：日本の場合（17年間の追跡結果）



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

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

シロ・クロはつけにくい。

正しく理解し、正しく伝えるのはとても難しい（リスク・コミュニケーション）

# とにかく基本 ... 記述疫学

---

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

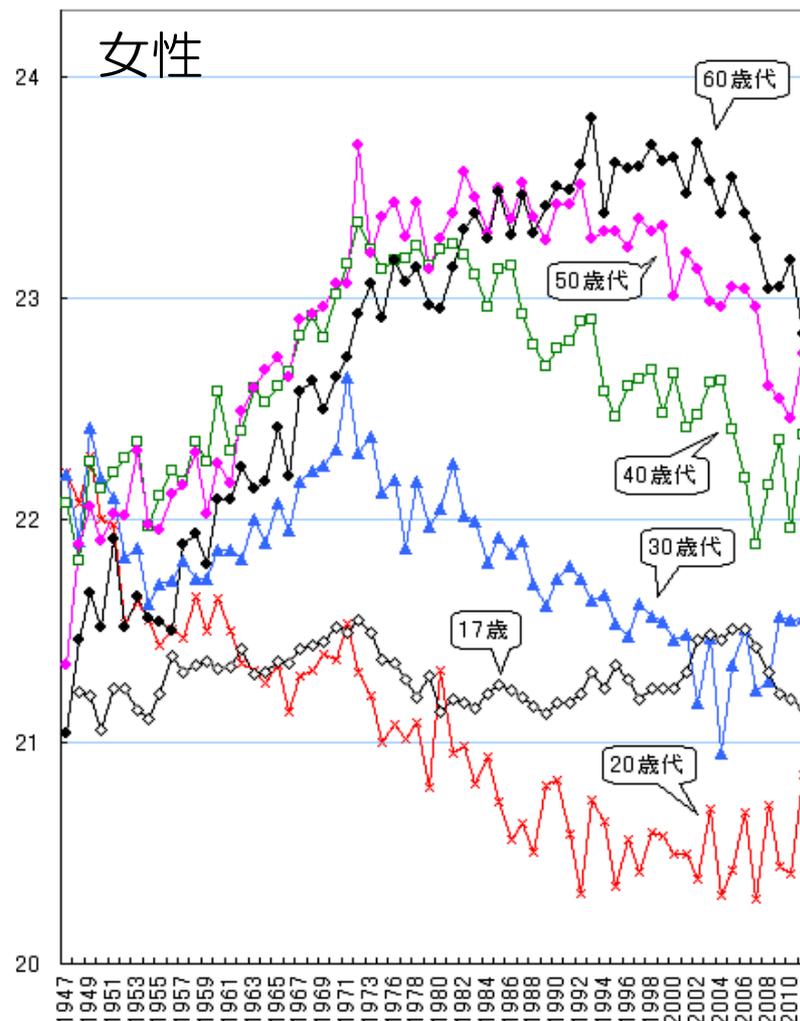
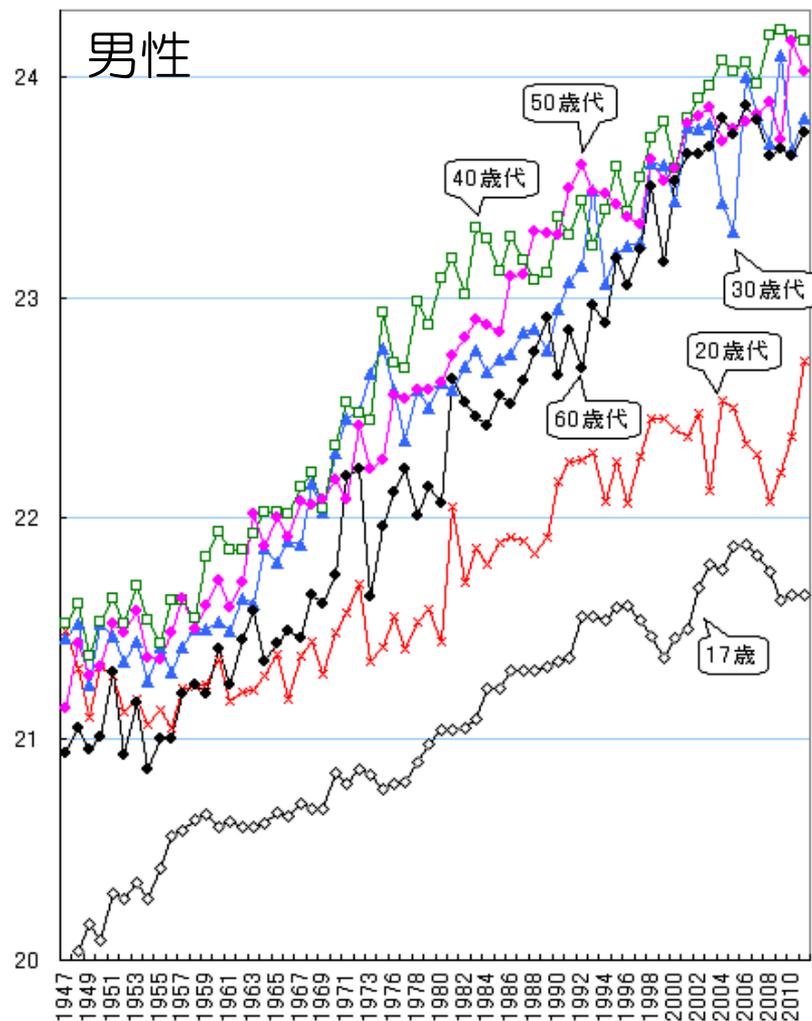
## 記述疫学！

Descriptive epidemiology

---

必ず初めに記述疫学を探す。読む。確認する  
集団特性、測定方法に注意！

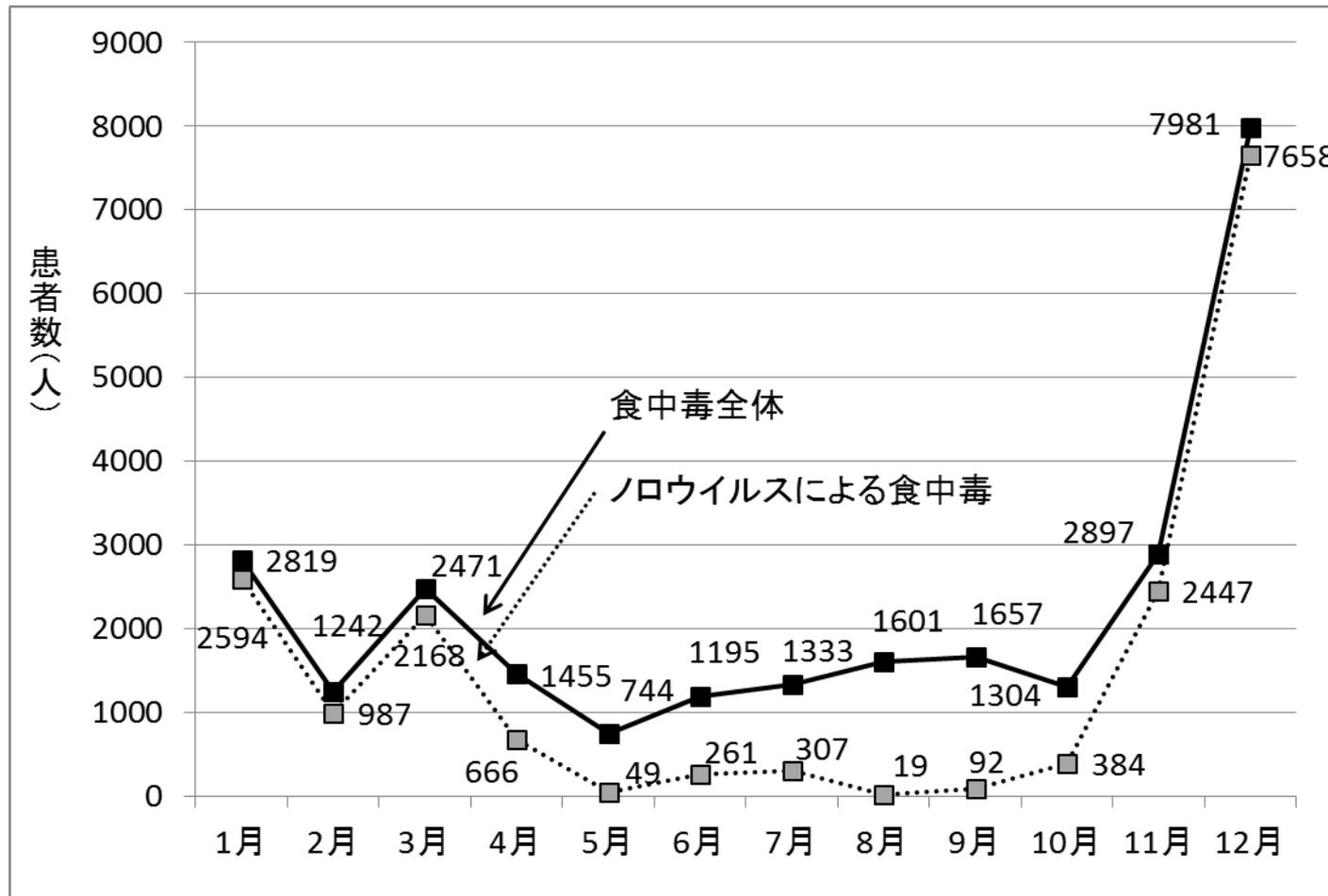
成人：国民健康栄養調査、国民栄養調査（厚生労働省）（1974年は報告なし）  
17歳：学校保健統計（文部科学省）



平均値だけで議論するのも少し危ない（分布は？）

# 食中毒の季節はいつか？

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

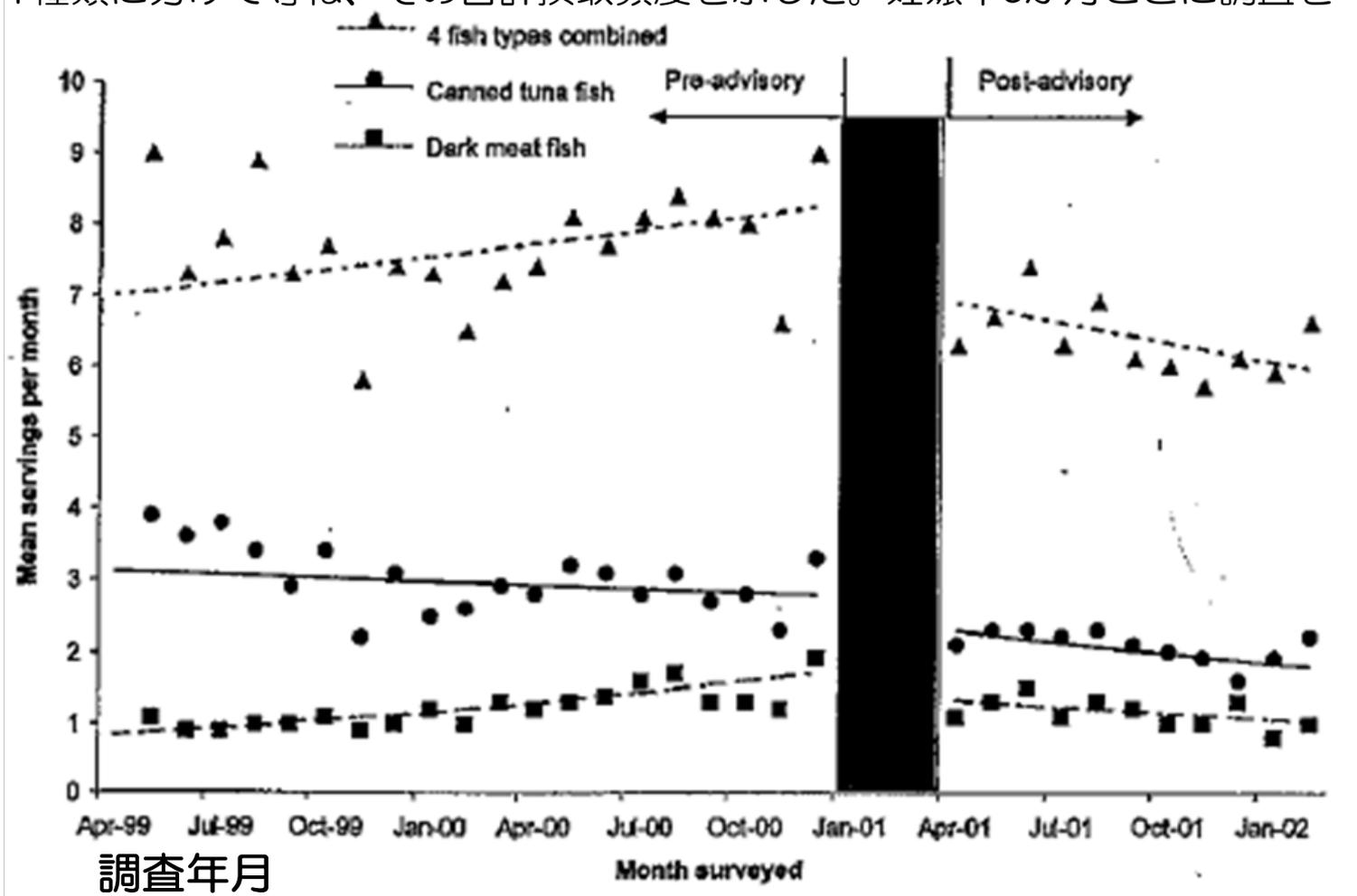


# モニタリング

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

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

月あたりの魚摂取頻度



# 嵐の海の船の上で体重を測る

---

## 測定

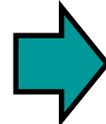
---

数字にはなるが...

理想の測定条件は望めない



信頼度は？

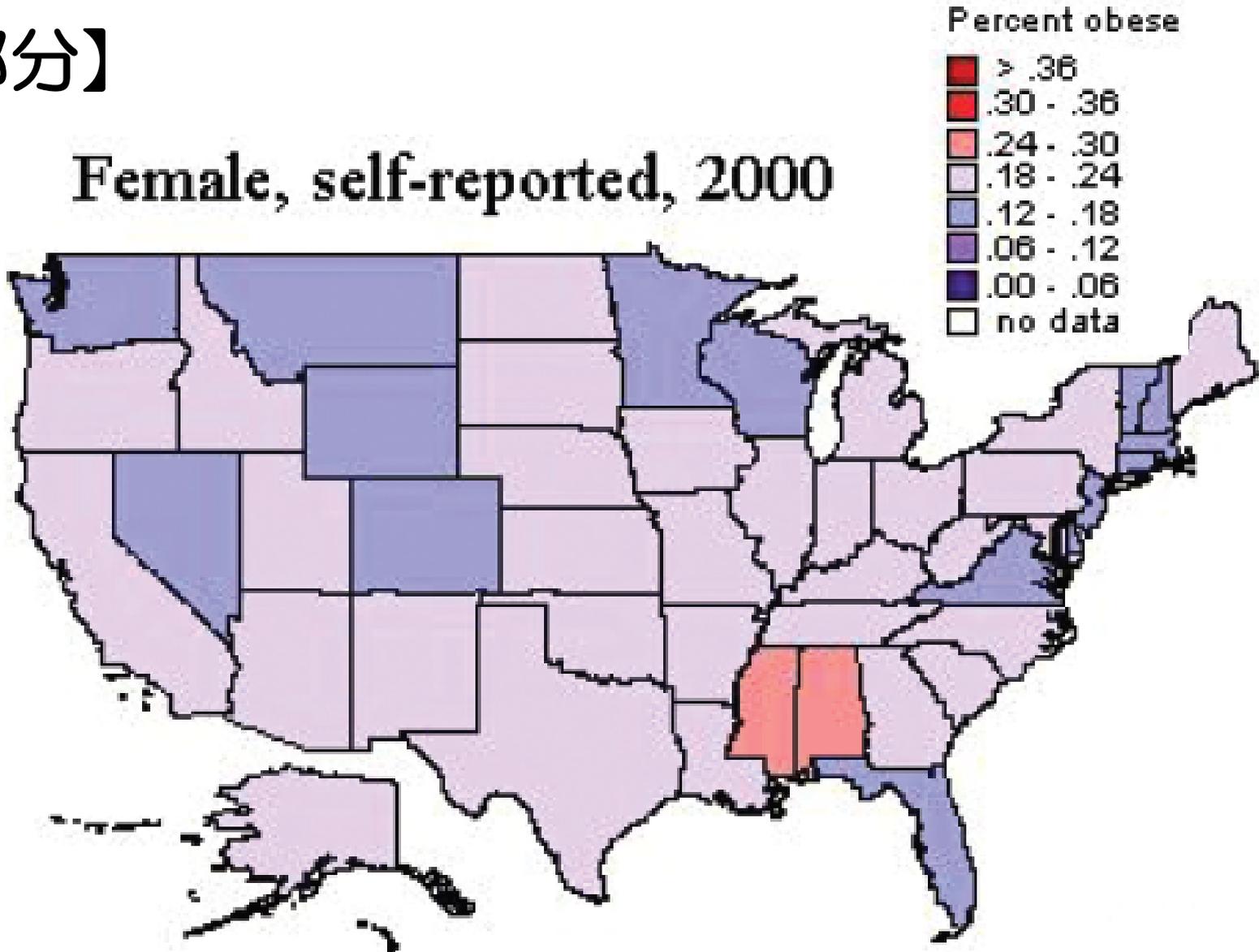


実施可能性は？

# Obesity map USA, 2000. prevalence of obesity [BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>]

【部分】

Female, self-reported, 2000

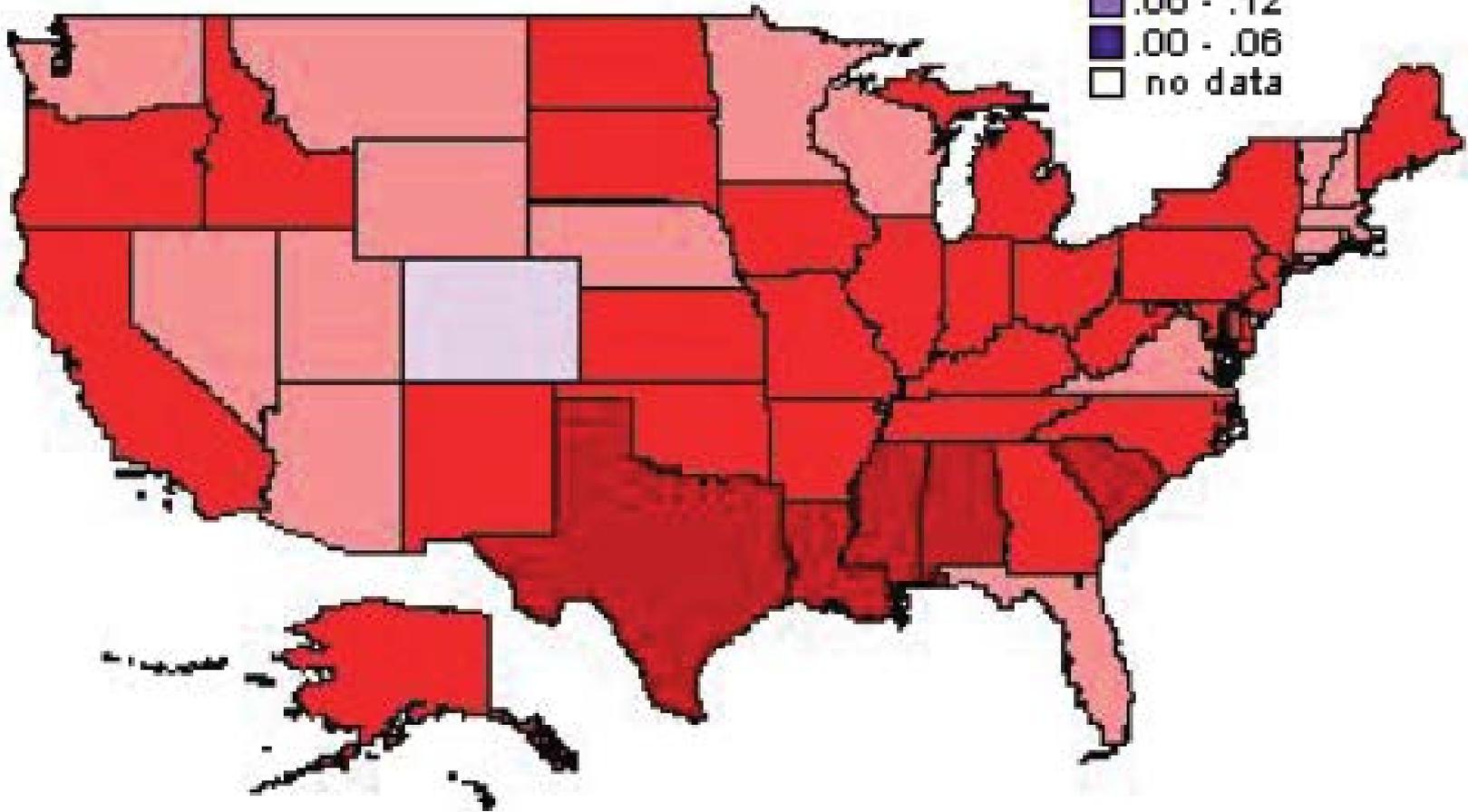


# Obesity map USA, 2000. prevalence of obesity [BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>]

【部分】

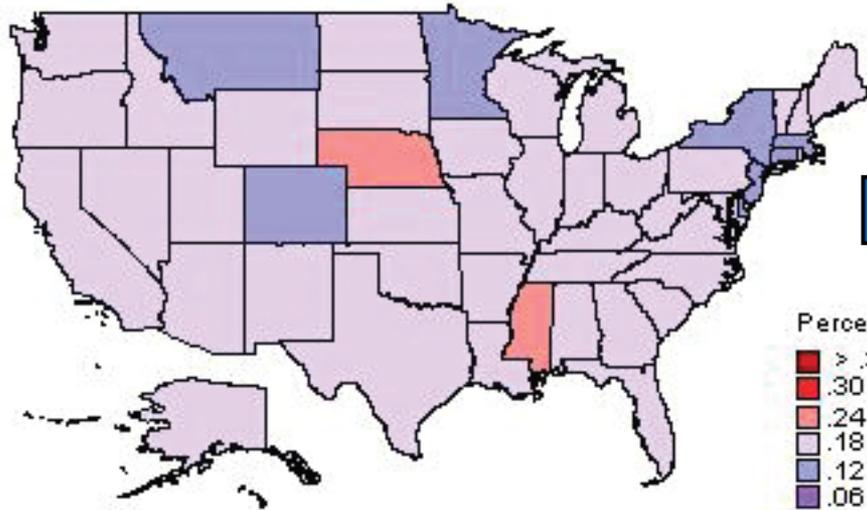
Female, corrected, 2000

Percent obese



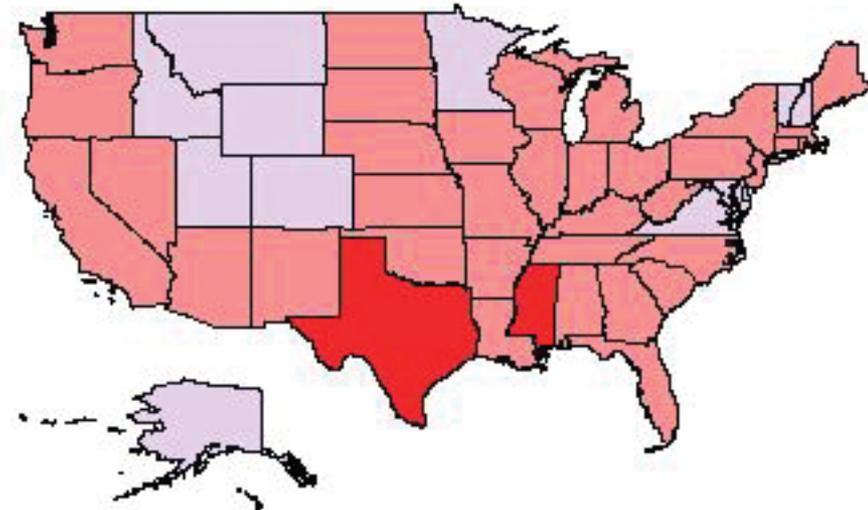
# Obesity map USA, 2000. prevalence of obesity [BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>]

Male, self-reported, 2000

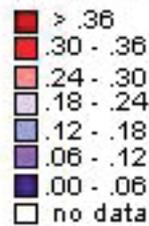


Male, corrected, 2000

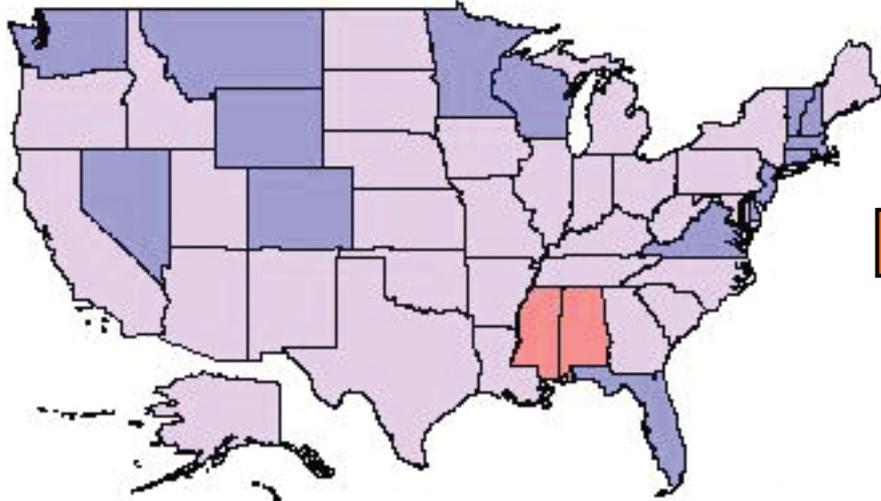
(b)



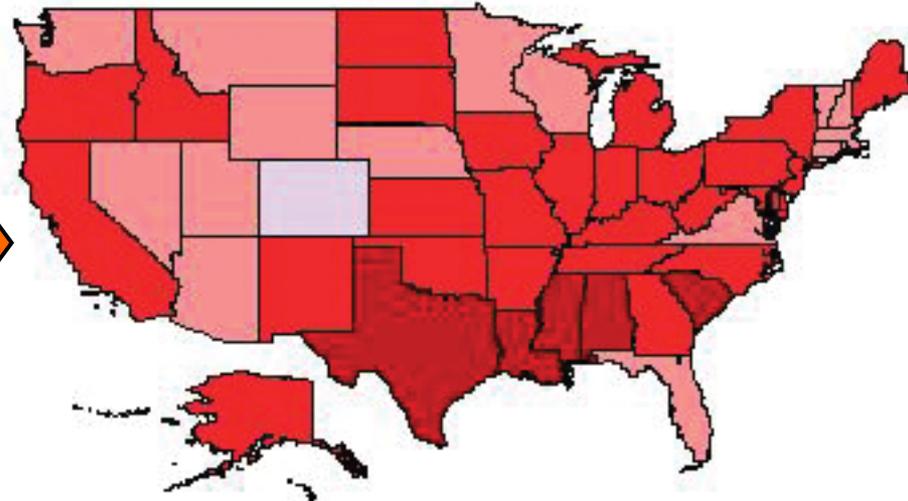
Percent obese



Female, self-reported, 2000



Female, corrected, 2000



# 自己申告の体重・身長 vs. 測定した体重・身長

NHANES 2001-2006

17176

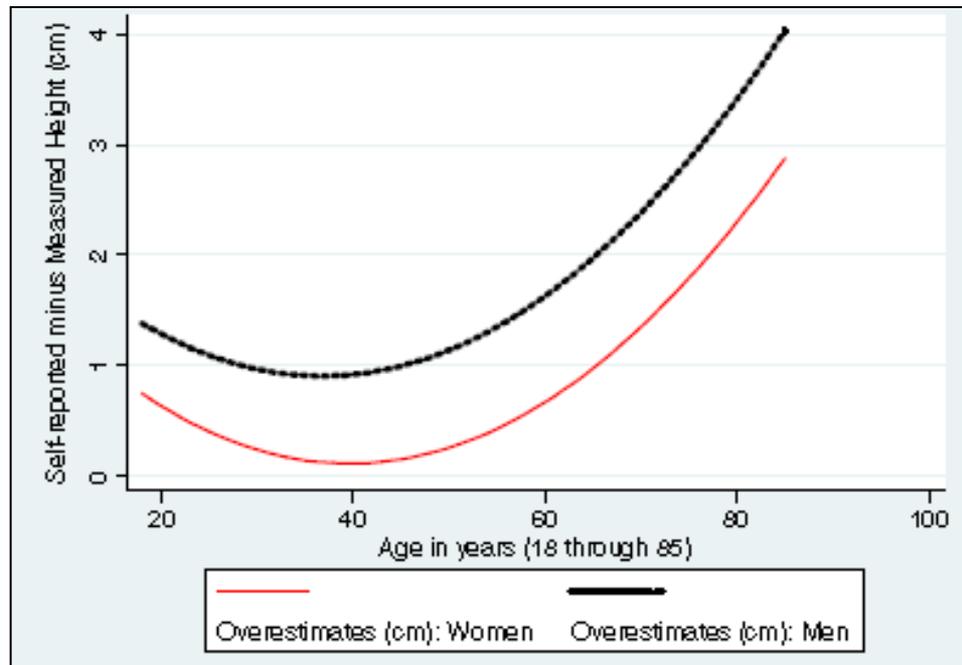
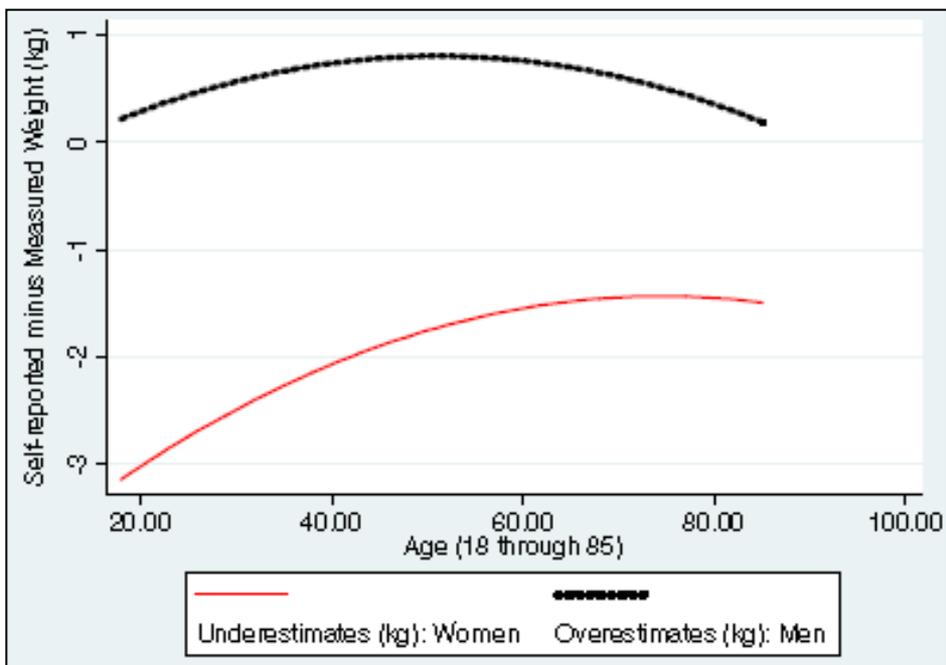
参加者

申告値・測定値  
ともにあり

15161

2015

この論文では申告誤差に関連している要因も検討していて興味深い



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

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

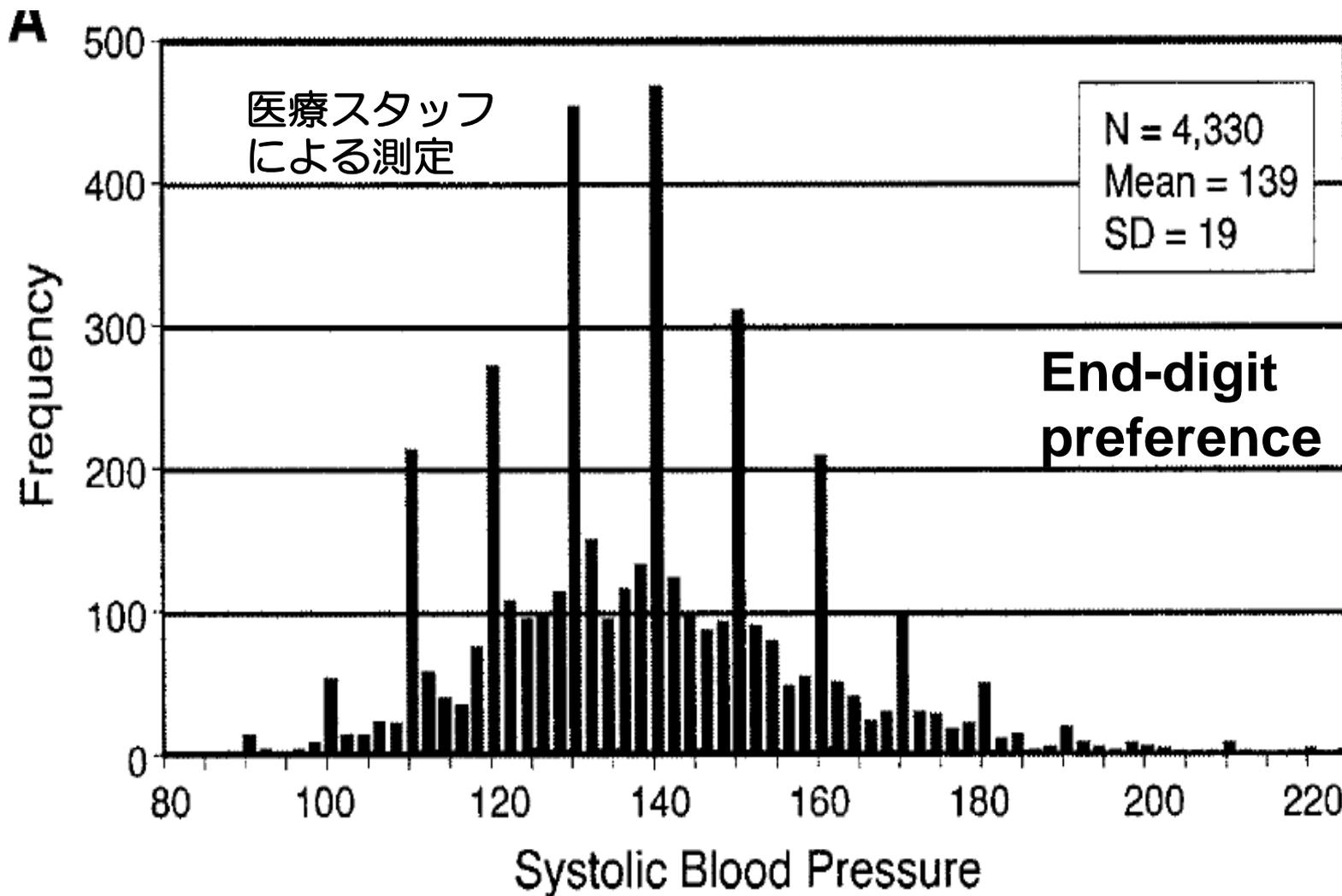
## 測定方法を読む

---

測ればよいというものではない  
「機械よりも測定者が問題」という場合が多い

# 測定値は必ずしも真値とは限らない

アメリカ。医院（糖尿病患者）で測定された収縮期血圧値の分布

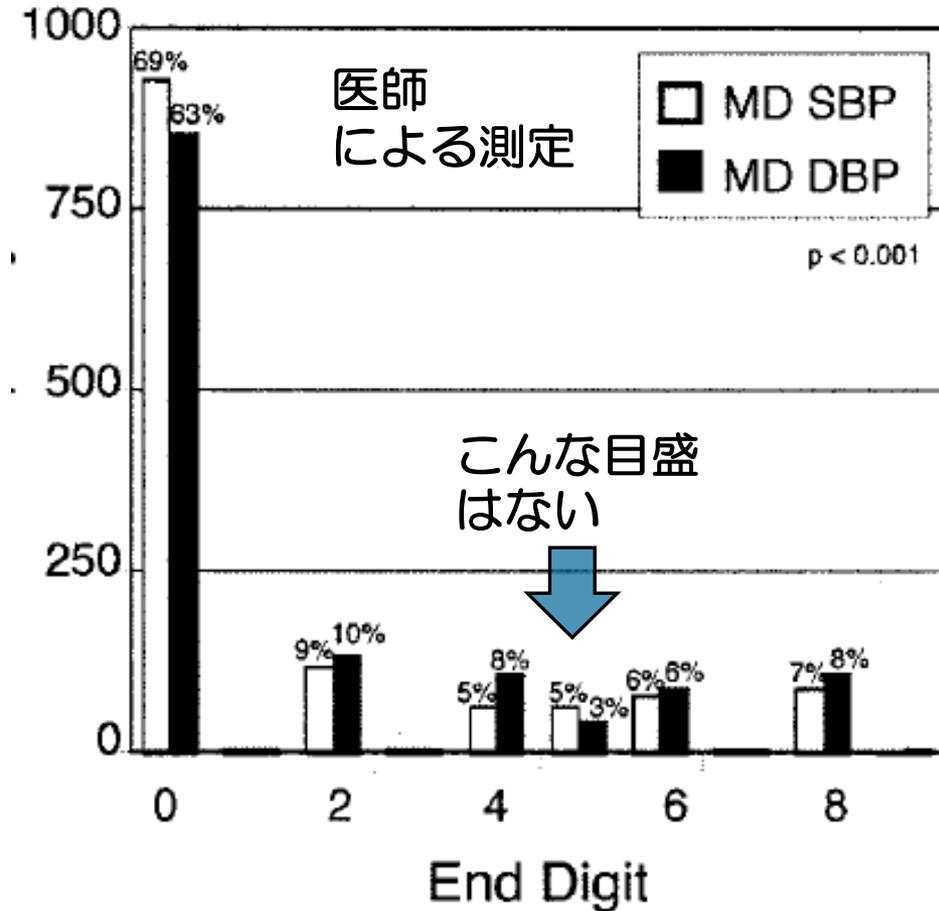
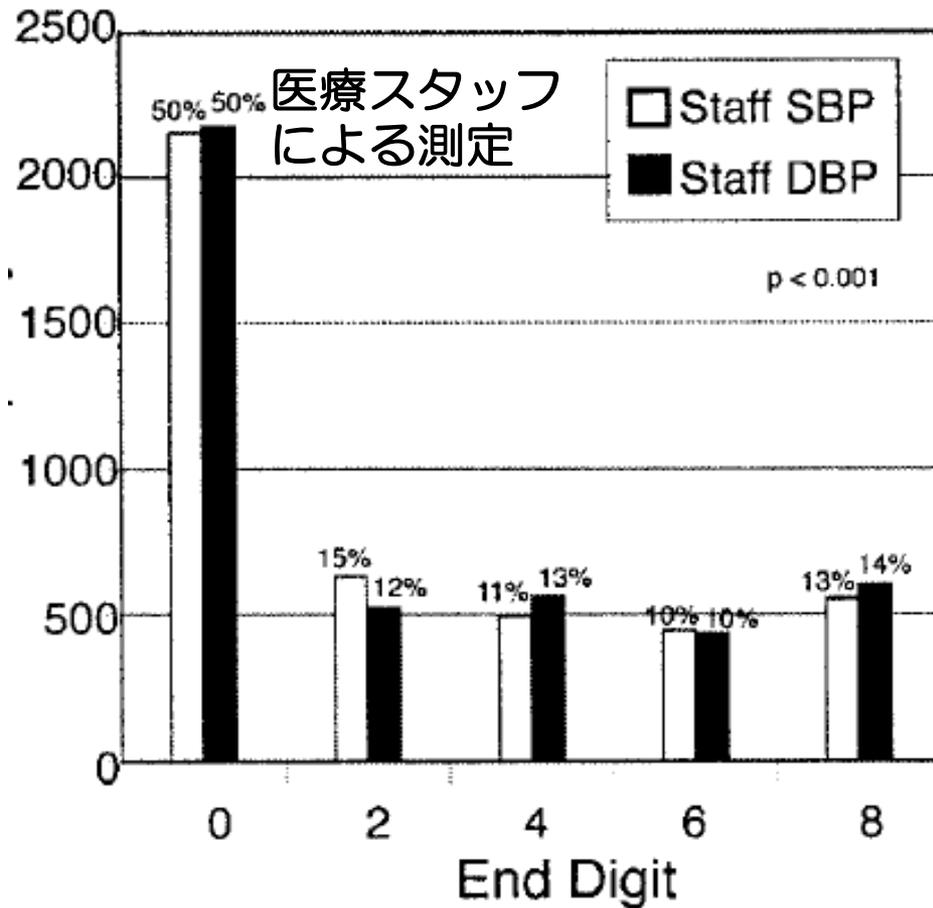


10mmHg刻みの目盛でじゅうぶん？

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

# 測定値は必ずしも真値とは限らない

アメリカ。医院（糖尿病患者）で測定された収縮期血圧値の分布



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

少なくとも、医者には測らせないほうがよい  
10mmHg刻みの目盛でじゅうぶん？

疫学研究の結果は医療を動かす

---

## ガイドライン（指針）

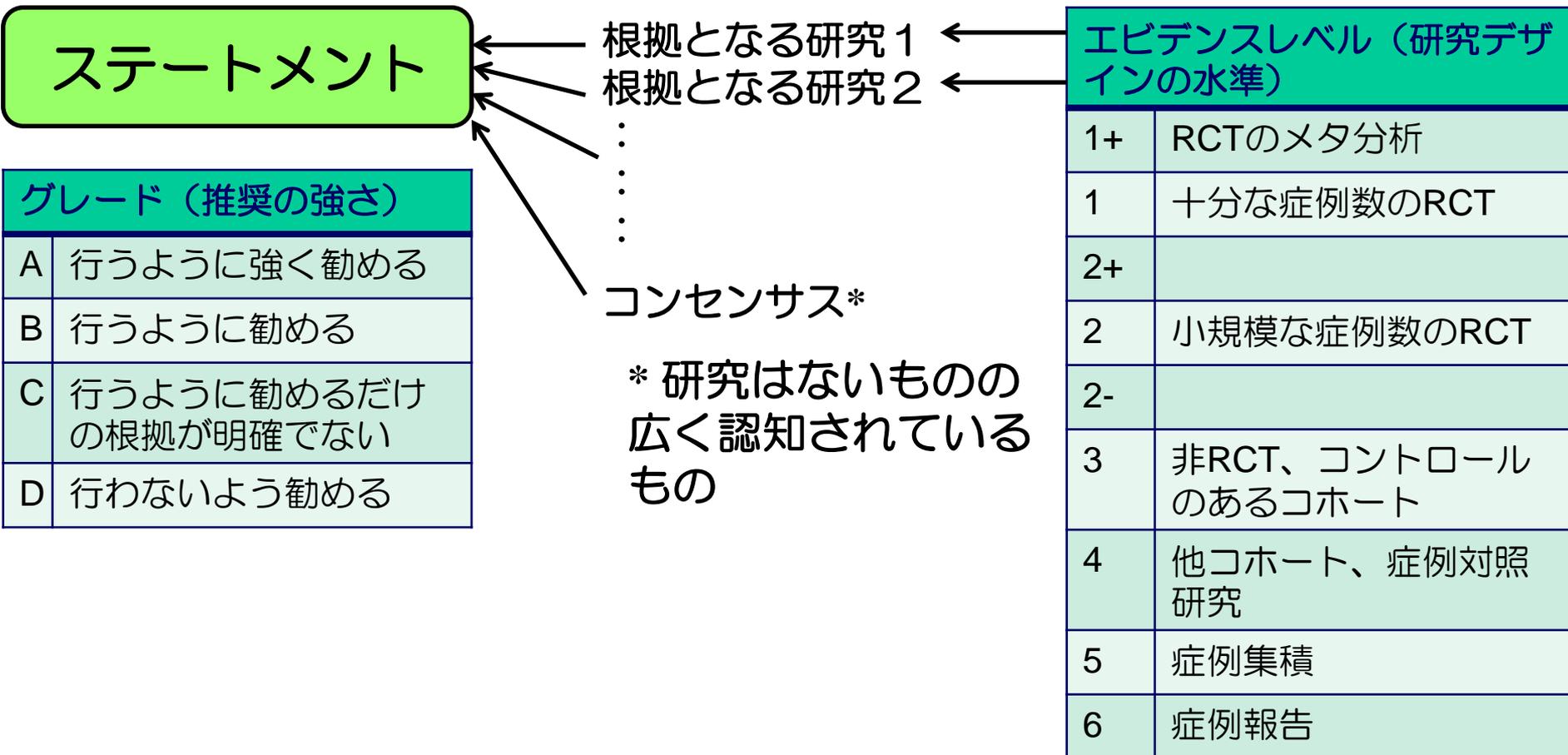
参照される研究はほとんどが疫学研究である

疫学研究を知らない者には作れない

疫学研究を知らない者は正しく使えない

---

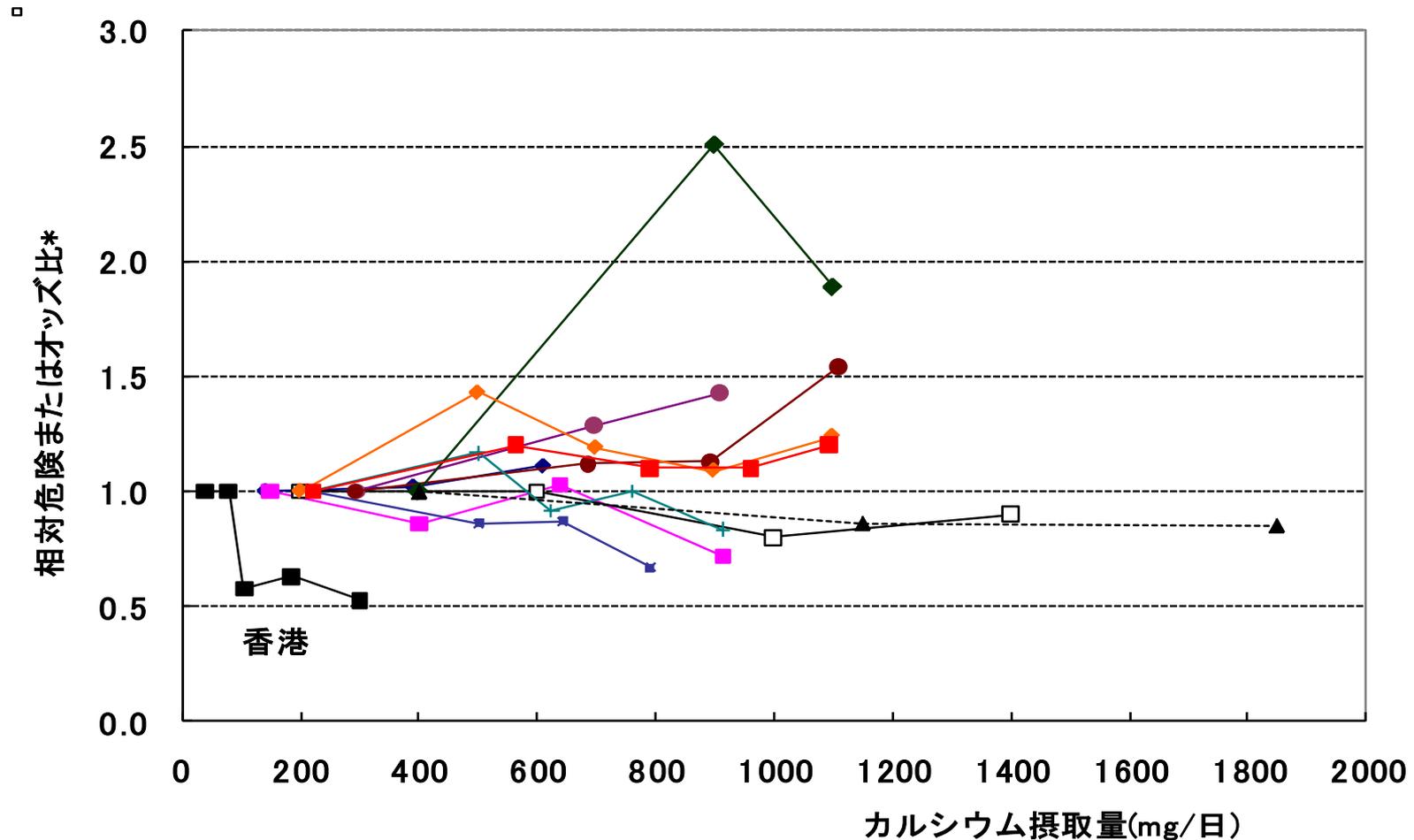
## 本ガイドラインの読み方



参照されるのはほとんど疫学研究である

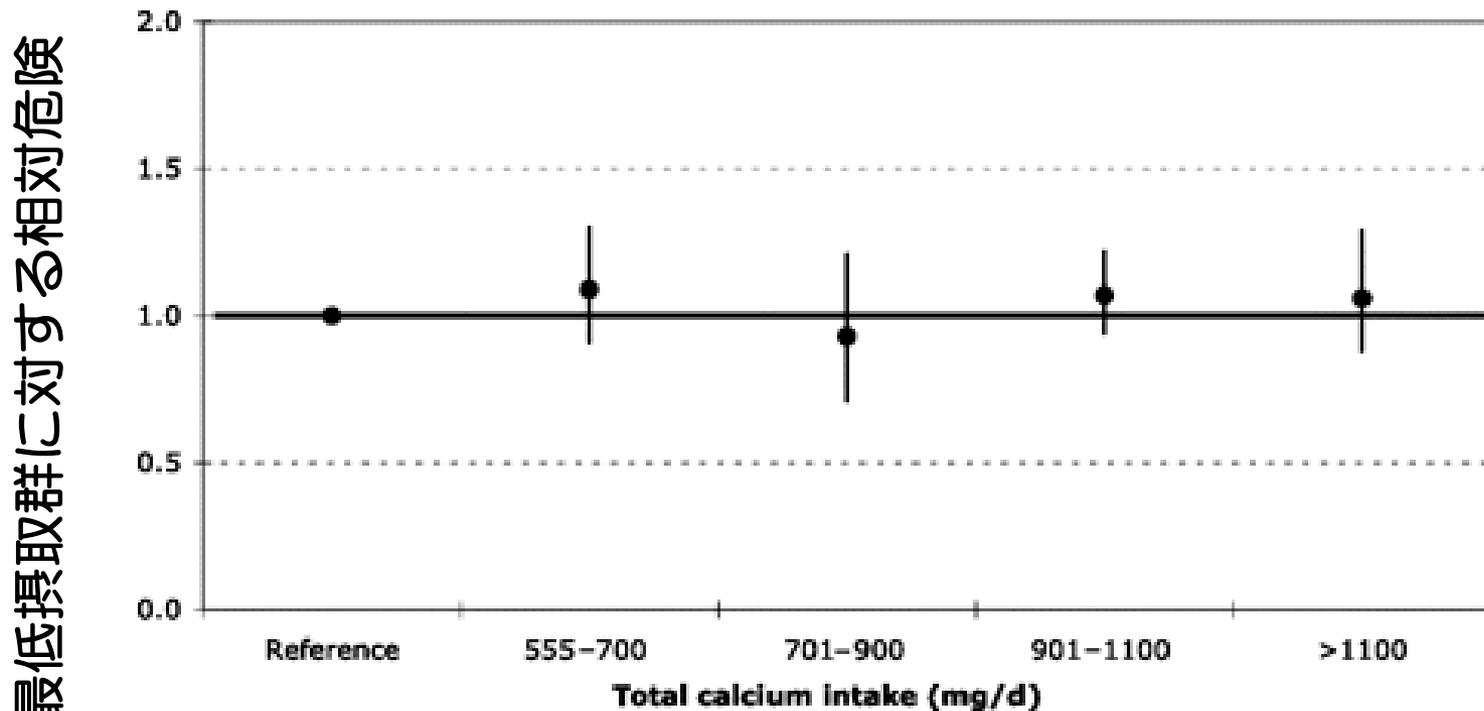
# CQ：骨折予防のために通常食品からのカルシウム摂取を勧めるか？ 勧めるとすれば何g/日か？

系統的レビュー：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または症例対照研究のまとめ



# Ca摂取量と大腿骨頸部骨折の関係（女性）

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



(280～554mg/日)

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

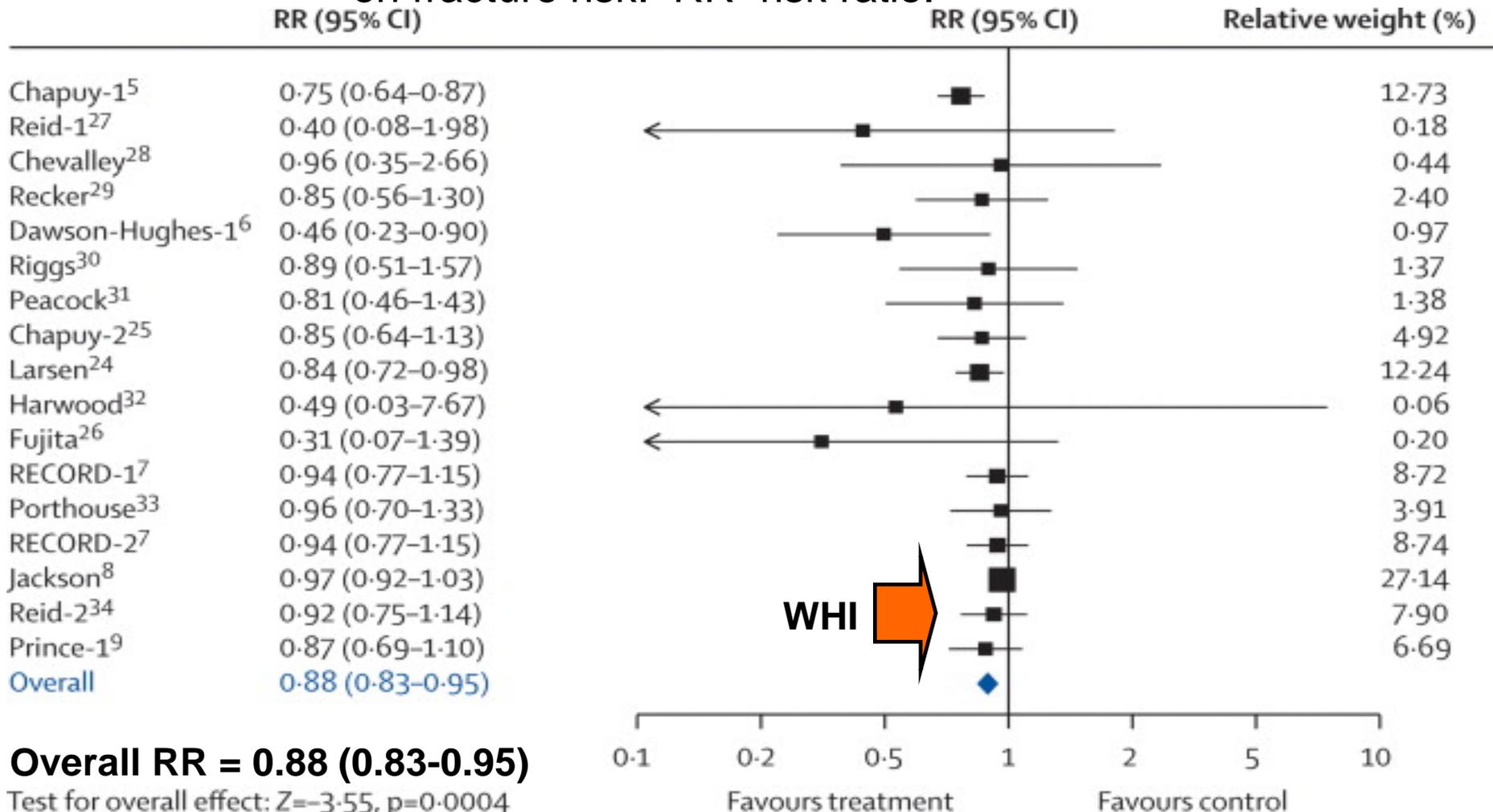
Ca摂取量が280mg/日未満のリスクは不明。そんな人はいるのか？  
どのくらいいるのか？

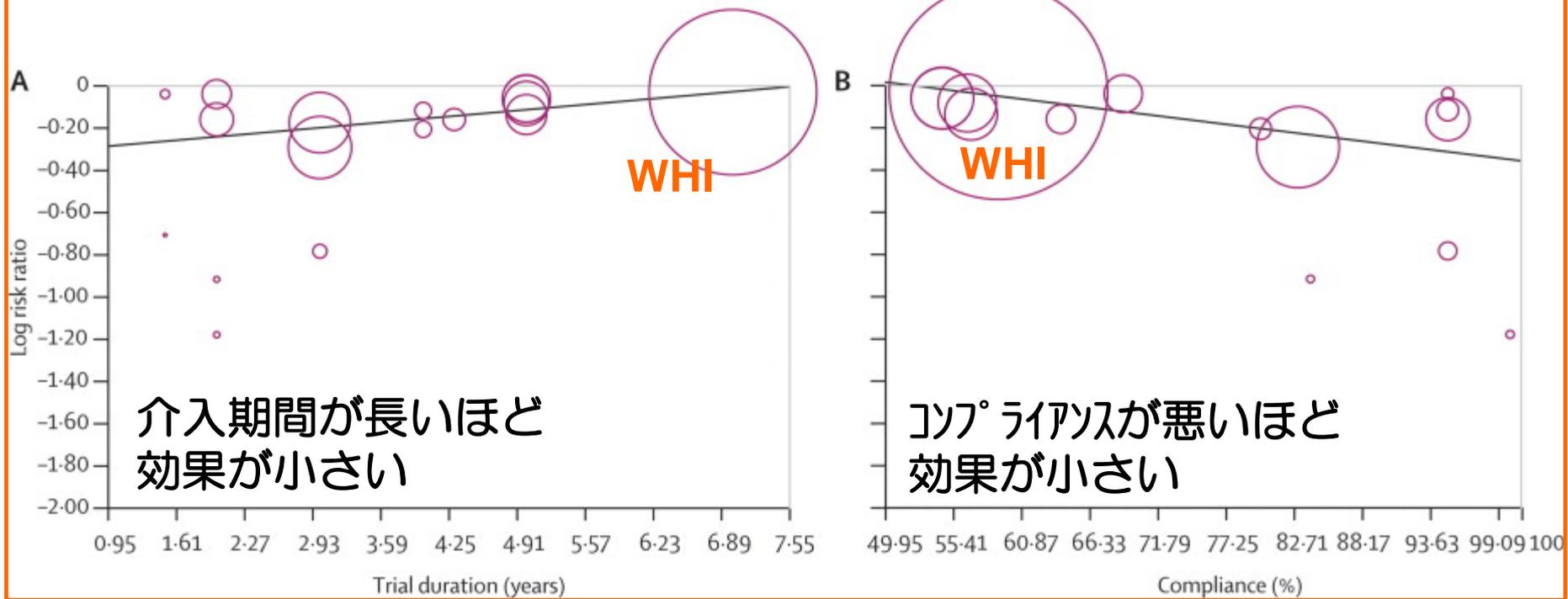


記述疫学に戻れ！

# CQ : 閉経後女性の骨折予防のためにカルシウムサプリメントを勧めるか？

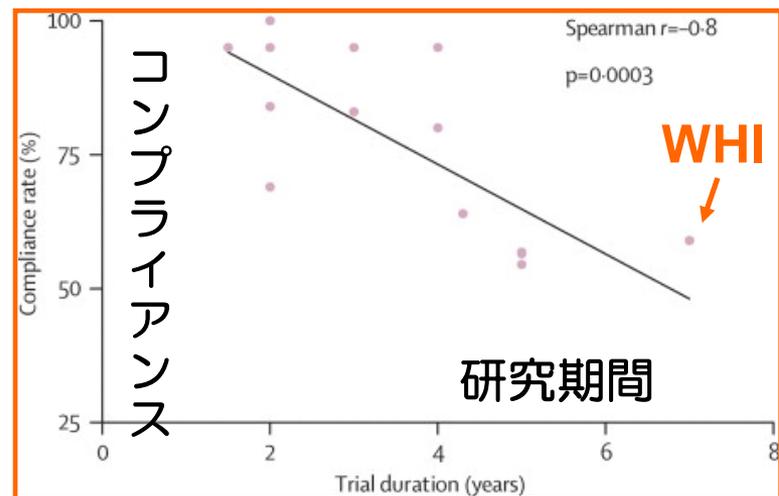
**Meta-analysis** Effect of calcium and calcium in combination with vitamin D on fracture risk. RR=risk ratio.



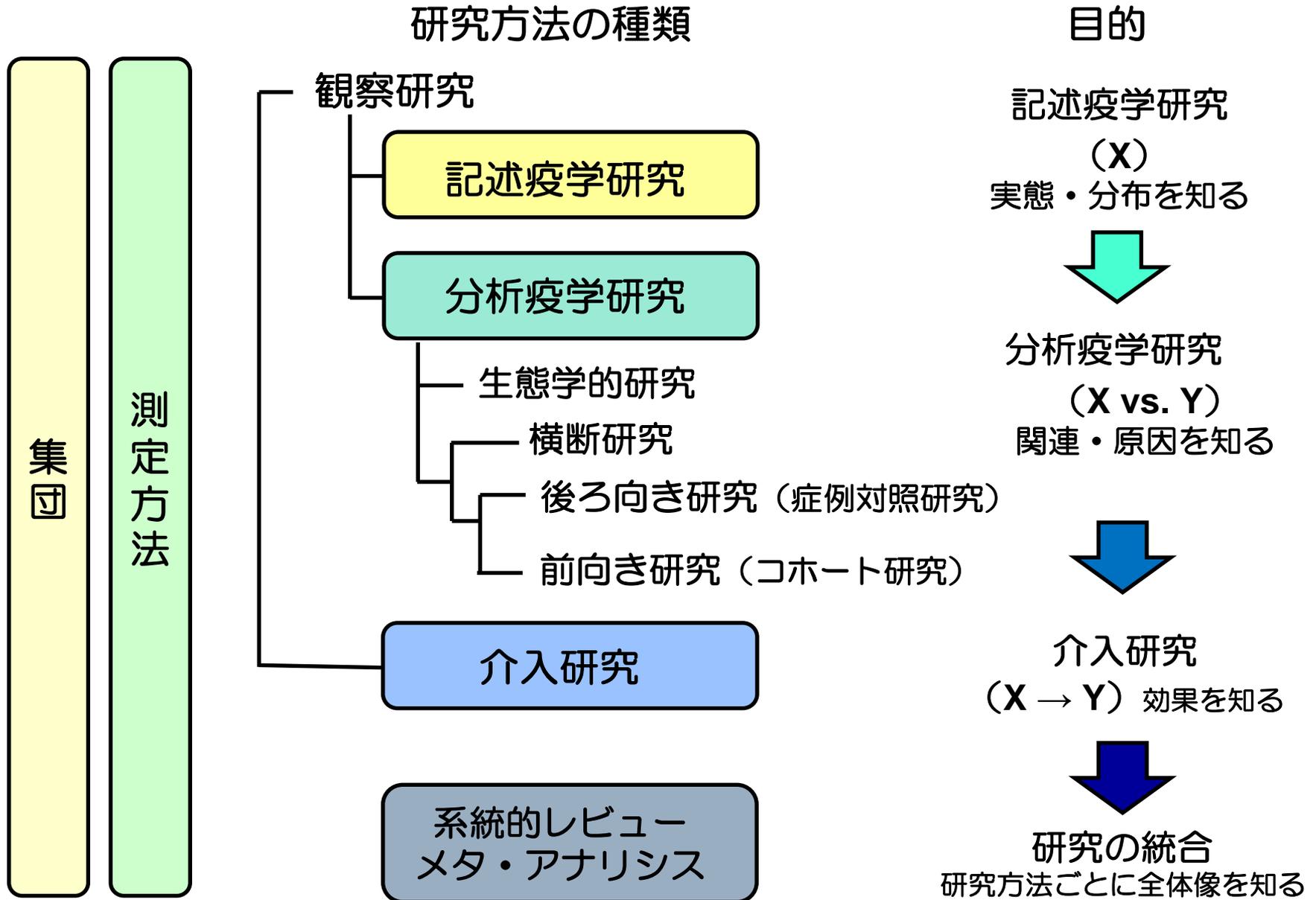


**Meta-regression analysis of trial duration (A) and compliance (B)**  
**Size of the circles corresponds to the weight of each study.**

**Relation between compliance  
 rate and trial duration**



# 疫学研究の基本分類



# 疫学研究と社会

---

疫学研究は、社会の求めによって行われるものである（学問的興味ではない）。

ただし、社会の求めを社会が自覚していない場合もある。

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

---

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

# 疫学者の仕事

---

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

できないことは要求しない。

理想を追わない。

限界を自覚する。

---

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

---

## この講義のゴール

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

---

⇨ 夏季休業期間集中講義（選択）

「予防保健の実践と評価」（8/5-8/9：オムニバス形式）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興味ある論文（英文）をPubMedで検索して、ひとつの論文について、和文または英文（英文：abstractのコピーではなく、自分で書く）で簡単にまとめる

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

疫学の「計算方法」ではなく、  
「考え方」と「実践力」を学んでほしい

評価は、出席回数+（レポート提出回数+レポート発表回数）

---

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

研究室：2号館（本館）2階北側（三四郎池側）... 研究室訪問歓迎します

本が出ました！

# 佐々木敏の 栄養データはこう読む！

疫学研究から読み解くぶれない食べ方

「和食」は本当に健康食か？  
ダイエットは糖質か脂質か？  
栄養健康情報は  
なぜゆがむのか？

「根拠に基づく栄養学」が  
その問いに答えます。

東京大学大学院教授  
佐々木敏 著  
A5判 336ページ  
ISBN978-4-7895-5442-8  
定価2,500円(税別)



中性脂肪値を上げない食べ方はあるか？  
コレステロールは高いほうが本当に長生きか？  
健康によいお酒は本当にあるのか？  
トランス脂肪酸は本当に避けるべきか？  
日本人の食塩摂取量は減ってきているか？  
なぜ人はカロリーを少なめに見積もるのか？  
ソフトドリンクの本当の怖さとはなにか？  
「朝食は食べるほうが太らない」は本当か？

……日本の栄養疫学研究をリードし未来を切り拓く佐々木敏さんが、疫学研究データから食べ物（栄養）と健康のつながりを読みときます。

# 歴史に学ぶ 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

---

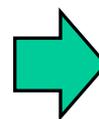
## 疫学者の仕事

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。



昨年度のレポートを紹介

# John Snow on CHOLERA

ガンジス河流域の風土病（アジア型）

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）

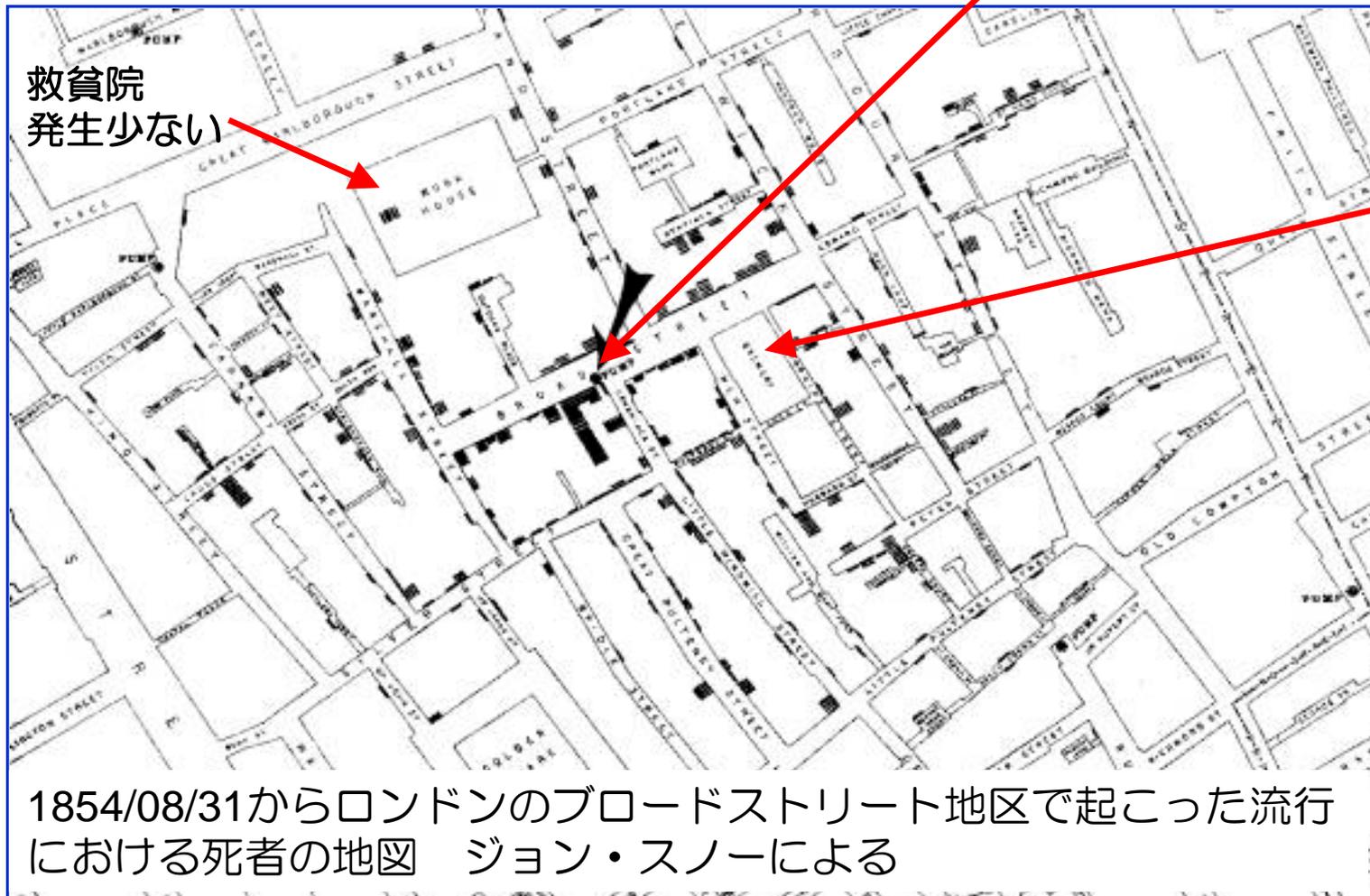
1852-1860年：第3回世界的流行（ロンドン14137人死亡）

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。



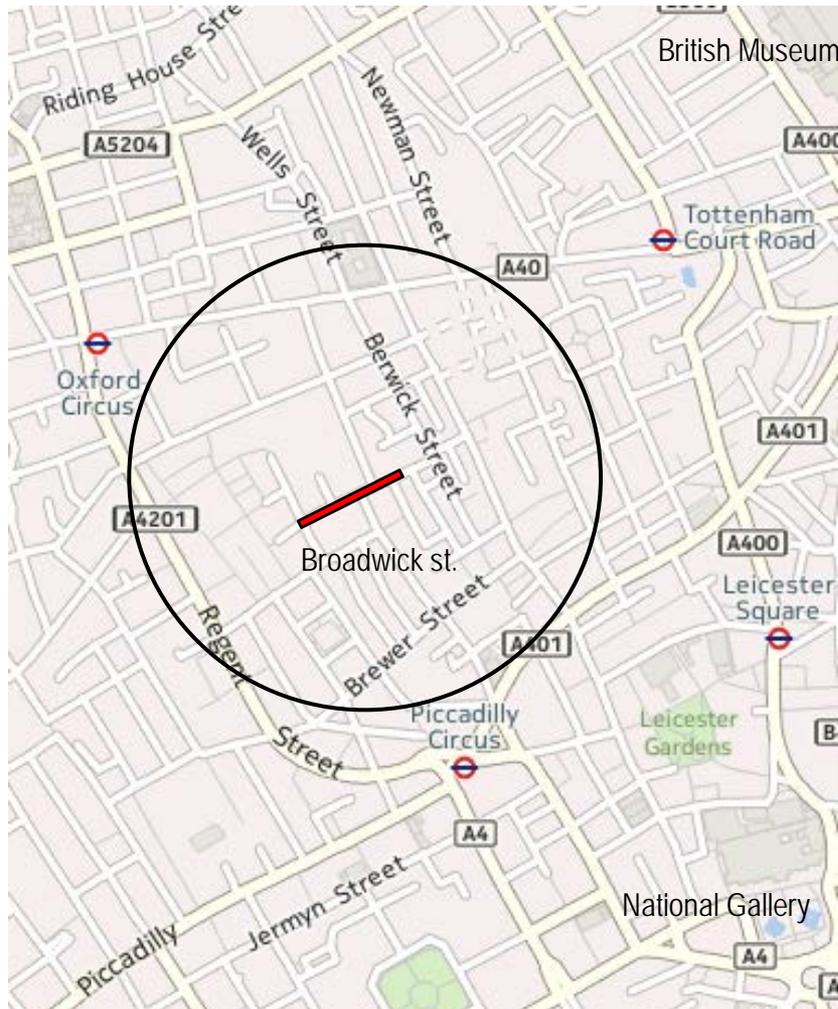
1854/08/31からロンドンのブロードストリート地区で起こった流行における死者の地図 ジョン・スノーによる

# John Snow on CHOLERA

1854/08/31からロンドンのブロードストリート地区で起こったコレラの流行  
半径300mのエリア内で2週間でおおよそ700人が死亡

ほぼ同縮尺

本郷三丁目交差点付近に当てはめるとこれくらいの面積



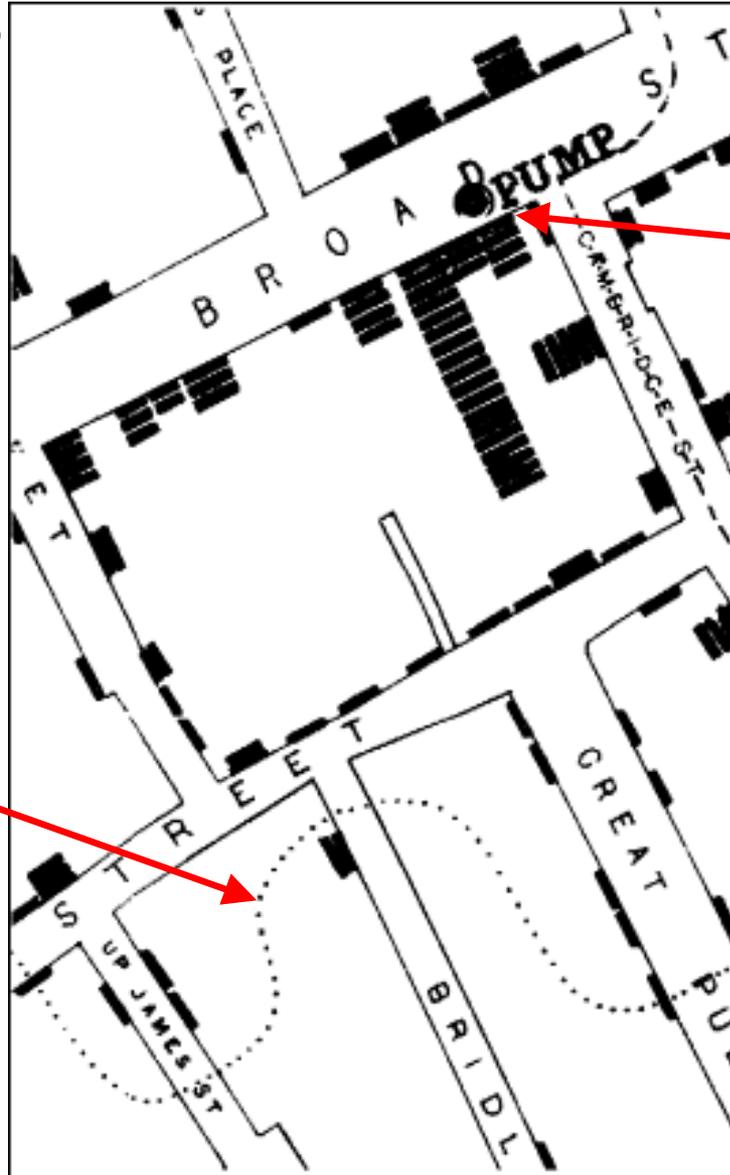
# John Snow on CHOLERA

矢印がBroad Street Pump  
=や■は死亡を表す。

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  
基礎研究も臨床経験も多い  
なぜ、疫学に...？  
なぜ、麻酔科？



このあたり  
**John Snow Pub**  
39, Broadwick St,  
London, W1F 9QP

## 最初の患者

ブロード・ストリートの井戸ポンプ近くに住んでいて、最初の患者（指針症例）であった生後5ヶ月の女児から広がった。  
下痢で苦しむ女児の、オムツの洗濯に使用した水を母親が井戸ポンプ近くに捨てたことが感染拡大の発端となった。  
女児の父親も終息近い9月19日に亡くなり、40番地で始まった大疫病は40番地で終わった。

# ジョン・スノーの発見は偶然ではない

---

1813年 労働者の息子として生まれる

1831年 18歳で外科医見習い。コレラがヨーロッパを襲う。イギリスで5万人が死亡。ニューカッスル周辺の炭鉱夫で多発。その診察をまかされる。なすすべなし（注：正式に医学士になったのは1843年）

1846年 エーテル麻酔を見学。クロロホルム麻酔の検討。世界最初の麻酔専門医

1848-9年 コレラがロンドンを襲う。患者は汚染された食物や水によって発病すること、潜伏期間があること、初期症状は消化器系であること、ヒトからヒトへ伝搬すること、直接接触でなく物を介しても患者は発生することを確認し、病原体説の確信を強める（瘴気説を否定）

1849年 「On the mode of communication of cholera：コレラの伝搬様式について」を自費出版。（書評：この見解の正しさを証明する証拠を何一つ提示していない）

1953年 ビクトリア女王のクロロホルム麻酔による無痛分娩を行う（1857年も）

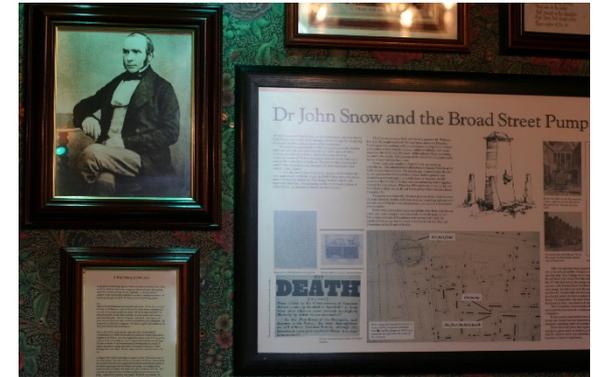
1954年8月31日 ロンドンのブロードストリート地区でコレラの流行が起こる。水系感染の仮説のもとに調査を行う。9月8日に問題の井戸の取っ手が外される。流行が終わる

1855年 「On the mode of communication of cholera：コレラの伝搬様式について（第2版）」を発表

1858年 死亡

主に、感染症疫学（ヨハン・ギセック、昭和堂、初版第1班、2006）  
翻訳の序 門司和彦、山本太郎 を参考にした

## 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、1-299. 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、1-434. 2800円+税

# 脚気（ビタミンB<sub>1</sub>欠乏症）の歴史

---

脚気：浮腫、動悸、心不全

ビタミンB<sub>1</sub>：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（たかきかねひろ）（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<sub>1</sub>）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。

---

## 日清戦争と日露戦争における戦死者数と脚気による死亡者の比較

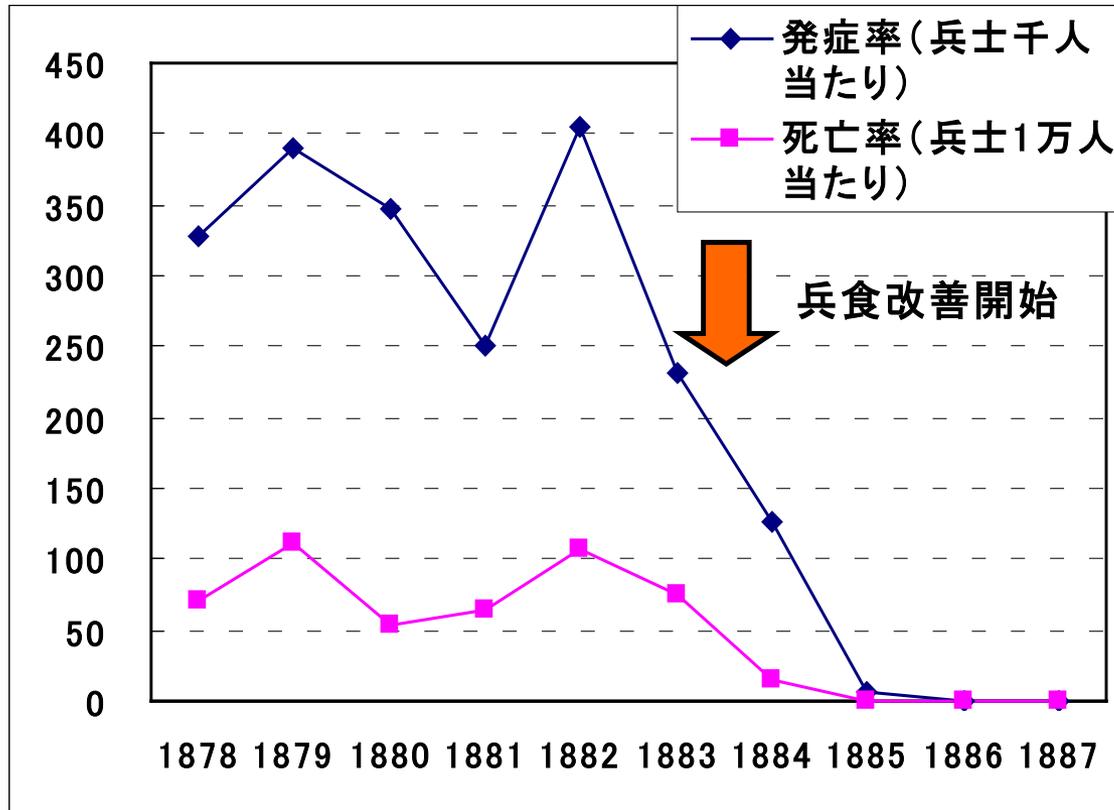
	戦死者	脚気による死亡
日清戦争 (1894~95年)	1270人	?
日露戦争 (1904~05年)	4万6423人	?

山下政三. 鷗外森林太郎と脚気紛争. 日本評論社, 2008.  
(注) 資料によって数字はやや異なる。

高校の世界史で、脚気死亡者数を習った記憶がない（佐々木だけか？）

（お勧め図書）戦争と飢餓. リジー・コリンガム. 河出書房新社, 2012.

## 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

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

インターネット上でも多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いため、その利用は常に注意を要する。出店が明示されていないものは使わないほうが無難。

# 高木による介入研究（比較試験）

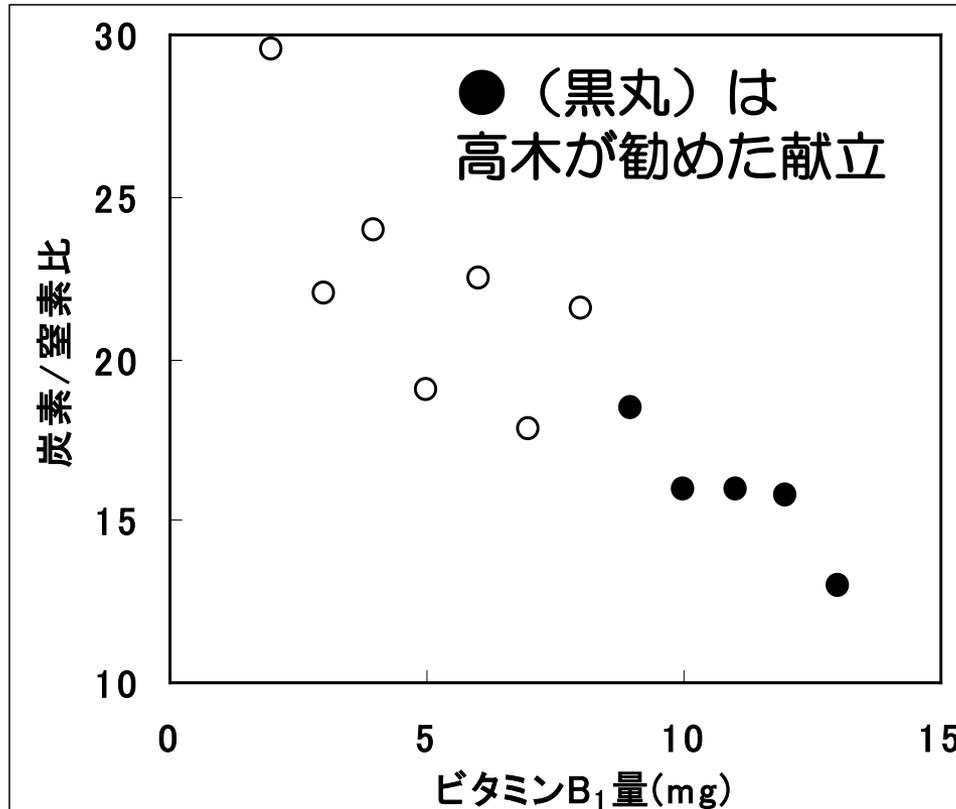
食事内容の異なる2つの演習艦における脚気罹患数・死亡数の比較（同一航路）

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

## 「ビヤウシャーニンモナシアンシンアレ」

帰路、ホノルルに寄港した筑波から打たれた電報  
しかし、太平洋横断国際海底ケーブルの開通は1906年。合わない。

## 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<sub>1</sub>量の関連



高木が唱えた説は理論的には誤っていた。

この延長線上にビタミン（補酵素）は永遠に出てこない。

しかし、高木の勧めた食事は正しかった。

松田誠 高木兼寛の医学、東京慈恵会医科大学 1986年

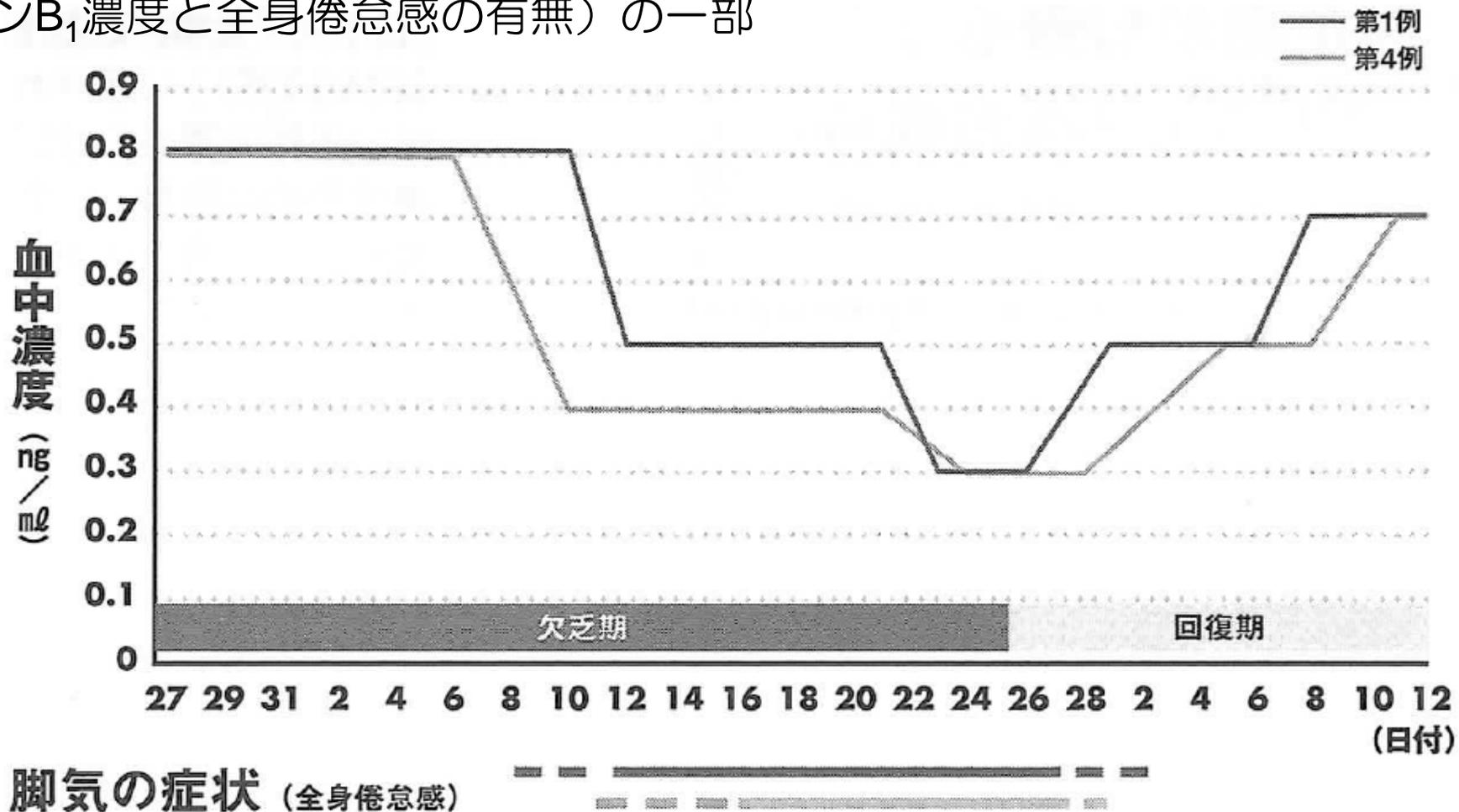
他のお勧め図書 山下政三 鷗外森林太郎と脚気論争 日本評論社 2008: 1-472.

国際的にはずいぶん高く評価されている。南極大陸には高木岬までである

(お勧め) ケニス.J.カーペンター. 壊血病とビタミンCの歴史: 「権威主義」と「思いこみ」の科学史. 北海道大学図書刊行会. 1998: 1-359.

# 脚気の実験

4人の健康な男性に1か月（30日）間ビタミンB<sub>1</sub>が全く入っていない食事をさせ、脚気の症状が出るかを観察した実験。2人の実験経過（血中ビタミンB<sub>1</sub>濃度と全身倦怠感の有無）の一部



# 被災地のある介護施設で2011/03/18～20に提供された食料に含まれていた ビタミンB<sub>1</sub>とエネルギーの量

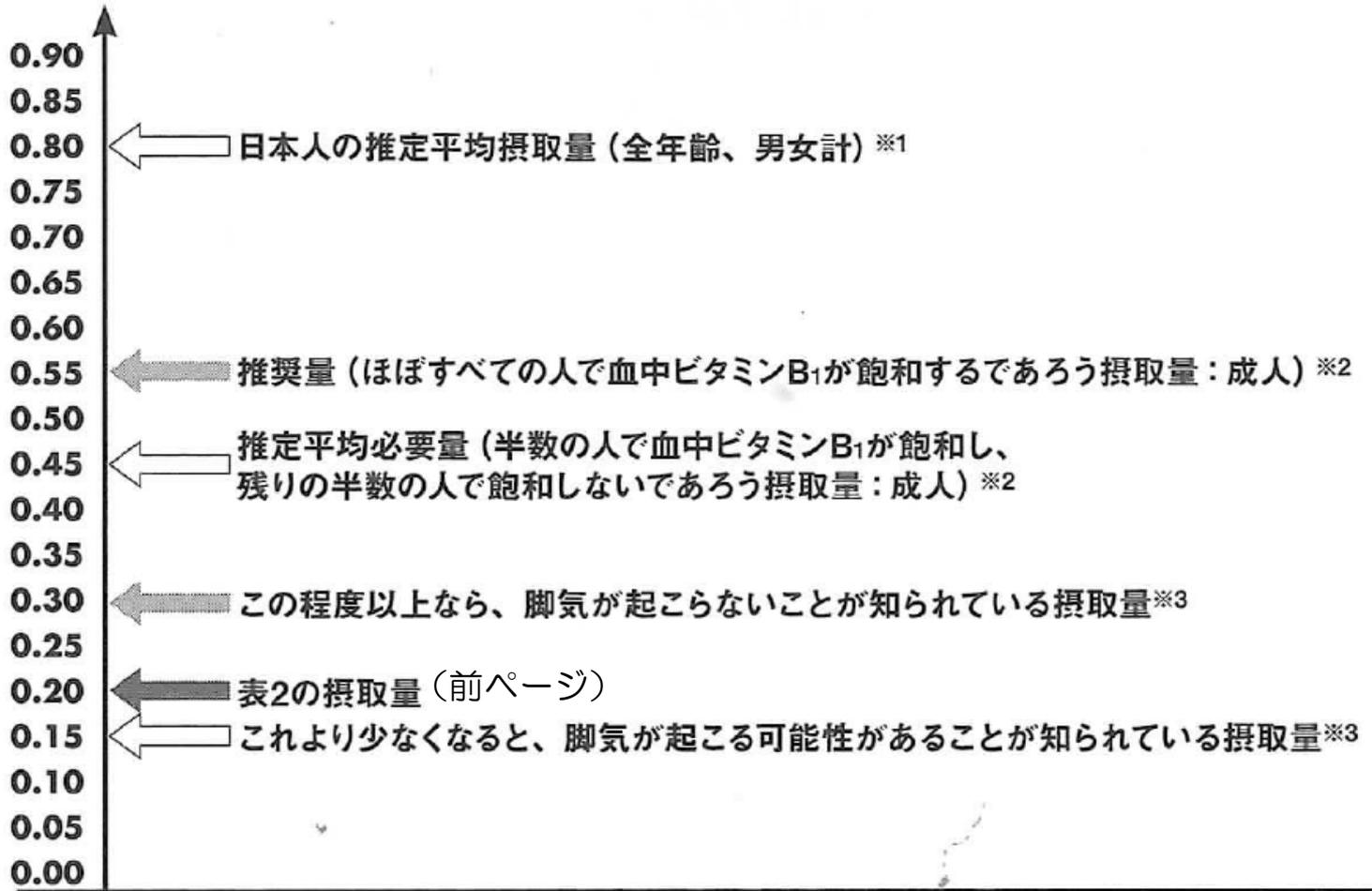
加藤すみ子氏提供の資料を一部修正した

提供された食料(1人分)	推定提供重量(g) <sup>※1</sup>	ビタミンB <sub>1</sub> (mg)		エネルギー(kcal)		
		100gあたり <sup>※2</sup>	提供量あたり	100gあたり <sup>※2</sup>	提供量あたり	
2011年3月18日						
パックごはん	1個	200	0.02	0.04	168	336
ピラフ	1個	250	0.05	0.13	161	403
ロールケーキ	3本	900	0.03	0.27	298	2682
2011年3月19日						
おにぎり	1個	130	0.02	0.03	168	218
から揚げ弁当	1個					
ごはん	1人前	200	0.02	0.04	168	336
鶏から揚げ	1個	80	0.10	0.08	138	110
(計算は鶏もも肉皮なしで代用)						
おにぎり	6個	780	0.02	0.16	168	1310
菓子パン	14個	1400	0.07	0.98	297	4158
(計算はジャムパンで代用)						
2011年3月20日						
おにぎり	1個	130	0.02	0.03	168	218
菓子パン	5個	500	0.07	0.35	297	1485
(計算はジャムパンで代用)						
おにぎり	3個	390	0.02	0.08	168	655
3日間合計				2.17		11912

※1 管理栄養士と筆者による推定。※2「日本食品標準成分表2010」に基づく。

**ビタミンB<sub>1</sub>=0.18mg/1000kcal**

# ビタミンB<sub>1</sub>摂取量（エネルギー1000kcalあたり）と脚気の発生や推奨量との関連



※1 平成22年国民健康・栄養調査結果の概要 (<http://www.mhlw.g>)

※2 「日本人の食事摂取基準（2010年版）」に基づく。

※3 出典 1337③に基づき算出。

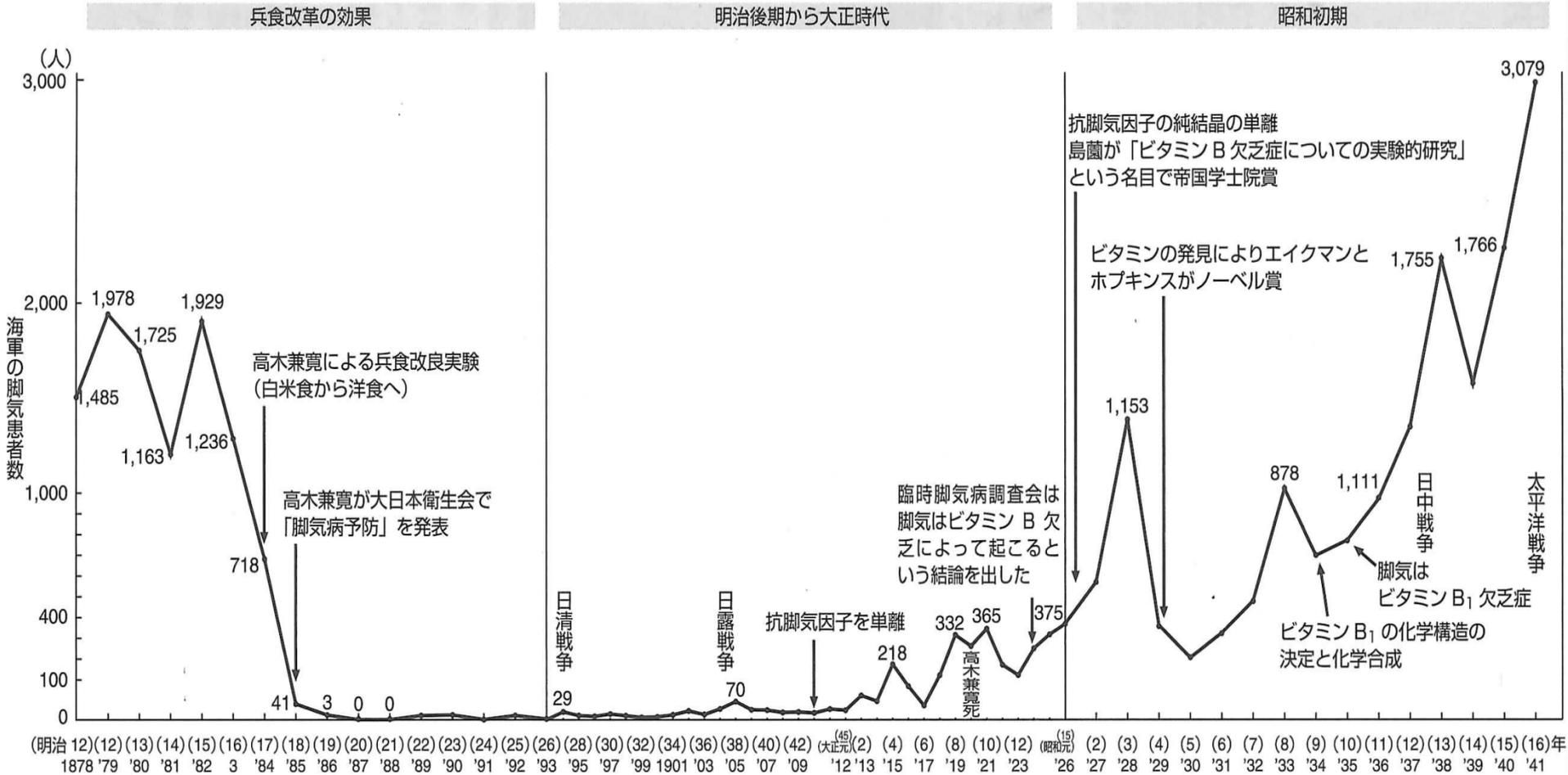
③Bates CJ. 木村美恵子（訳）. チアミン. 最新栄養学 [第8版], Bowman BA, Russell RM 編 2001, ILSI Press (日本語版, 建帛社, 2002: 189-95)

## 被災地への食料支援（供給）

## あなたならどうしたか？

# 原因の発見 ≠ 問題の解決

## 日本帝国海軍の脚気患者数の推移

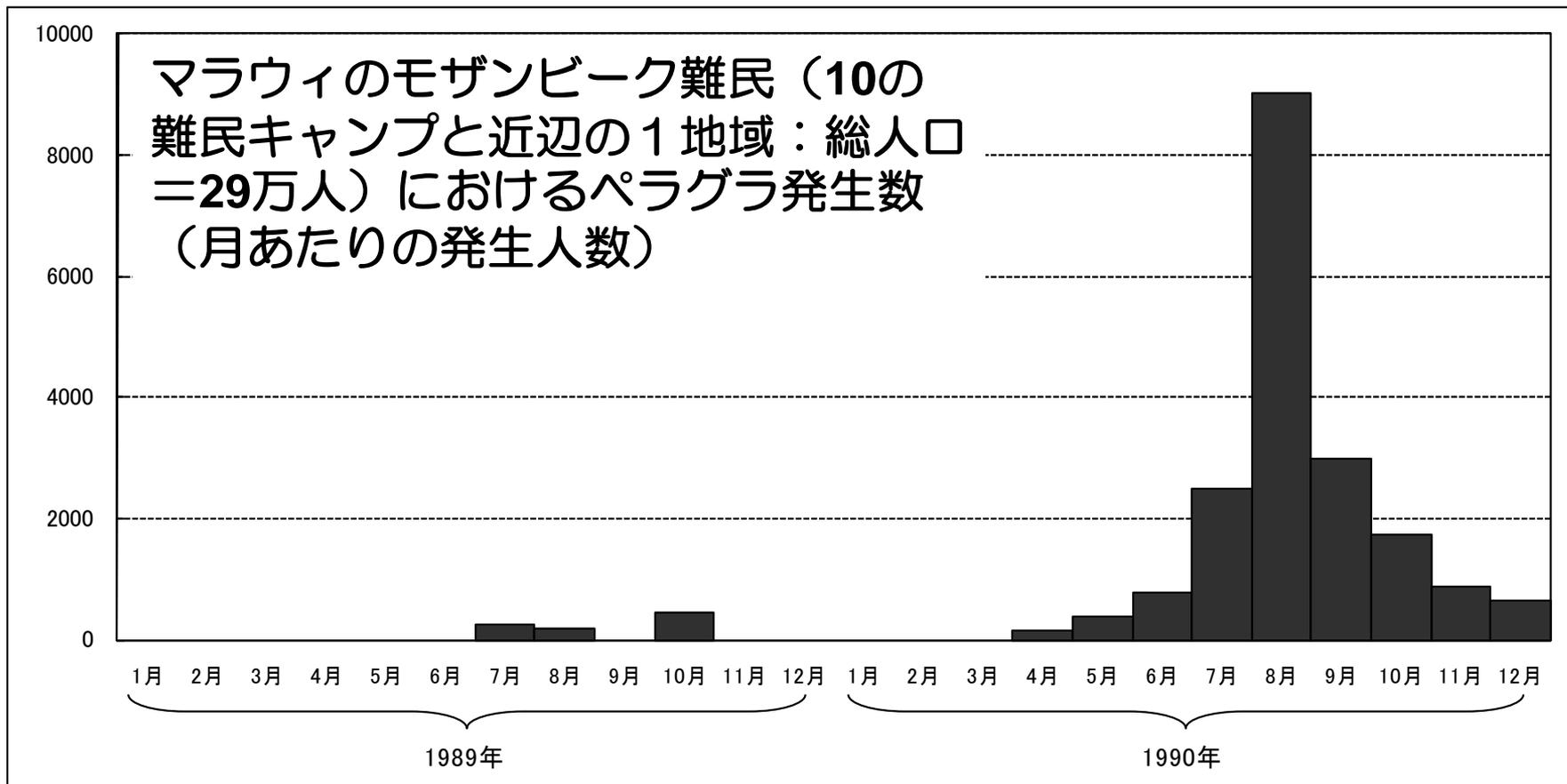


高木の時代

柴田克己、福渡努. ビタミンの新栄養学. 講談社. 2012  
(残念なことに初出が示されていない)

# 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



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

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

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）

1937年：Elvehjem、ナイアシンでペラグラが治癒することを発見

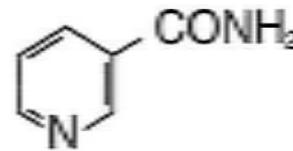
1945年：Krehl、ナイアシンがトリプトファンから合成されることを確認

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.

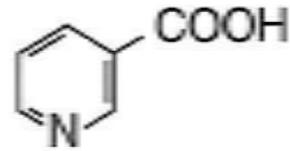
#10237. Klevay LM. Pellagra is not infectious! (Goldberger, 1916). *J Nutr* 1997; 127(5 Suppl): 1032S-1034S.

Plague of Corn: the Social History of Pellagra.  
Cornell University Press, 1973.



ニコチンアミド

動物性食品中



ニコチン酸

植物性食品中

# ペラグラ（ナイアシン欠乏症）とゴールドバーガー

---

1900年はじめ アメリカ南部でペラグラ多発。

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（廃糖蜜） = 3M  
& 「病院スタッフからの発症がまれ」 [細菌説に疑問を抱く](#)

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。実験後囚人を釈放。社会的に問題視される。

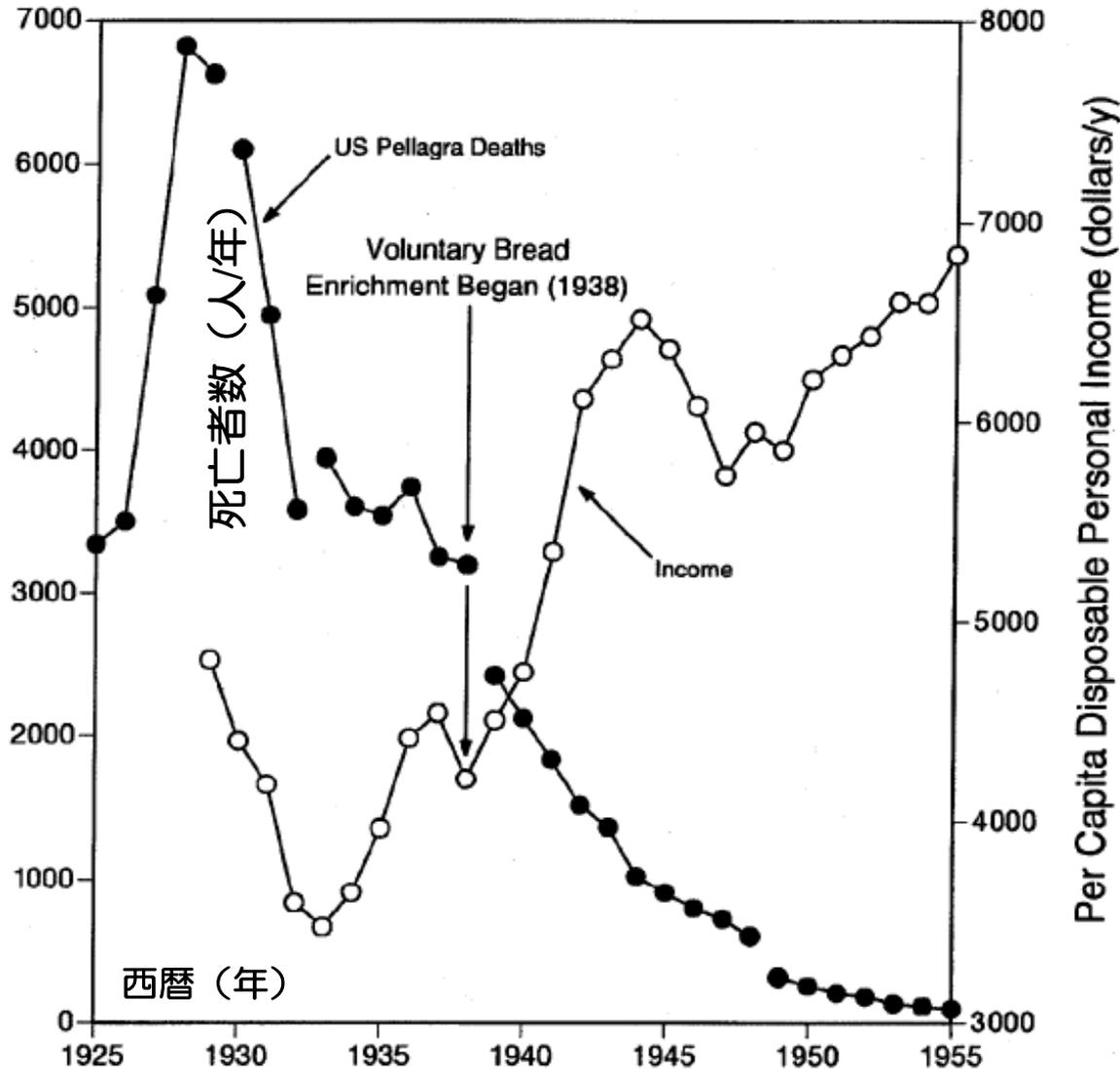
1916年 16人の成人（自分、妻、友人など）が患者の血液を注射、患者の皮膚・唾液・鼻水・尿・便を混ぜて作ったスープ（粥）を7回飲む。嘔吐・下痢が発生。ペラグラは発症せず。

1929年 Goldberger 55歳で死亡

---

# 1928~30にもう一度大発生が起こる。なぜか？

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）



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

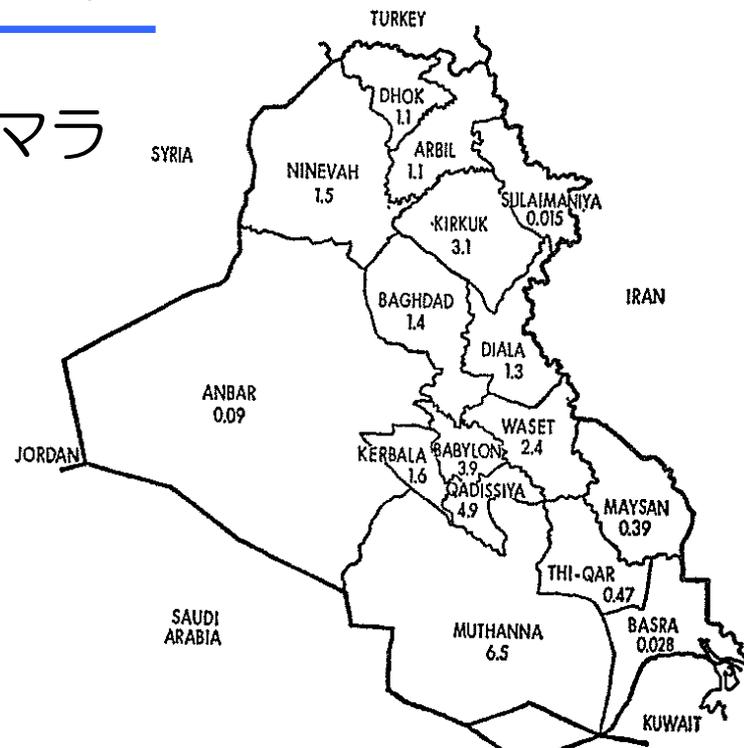
# イラクの水銀処理パンによる急性中毒の例

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 poisoning in 1972.

# イラクの水銀処理パンによる急性中毒の例

## 行政区別にみた状況

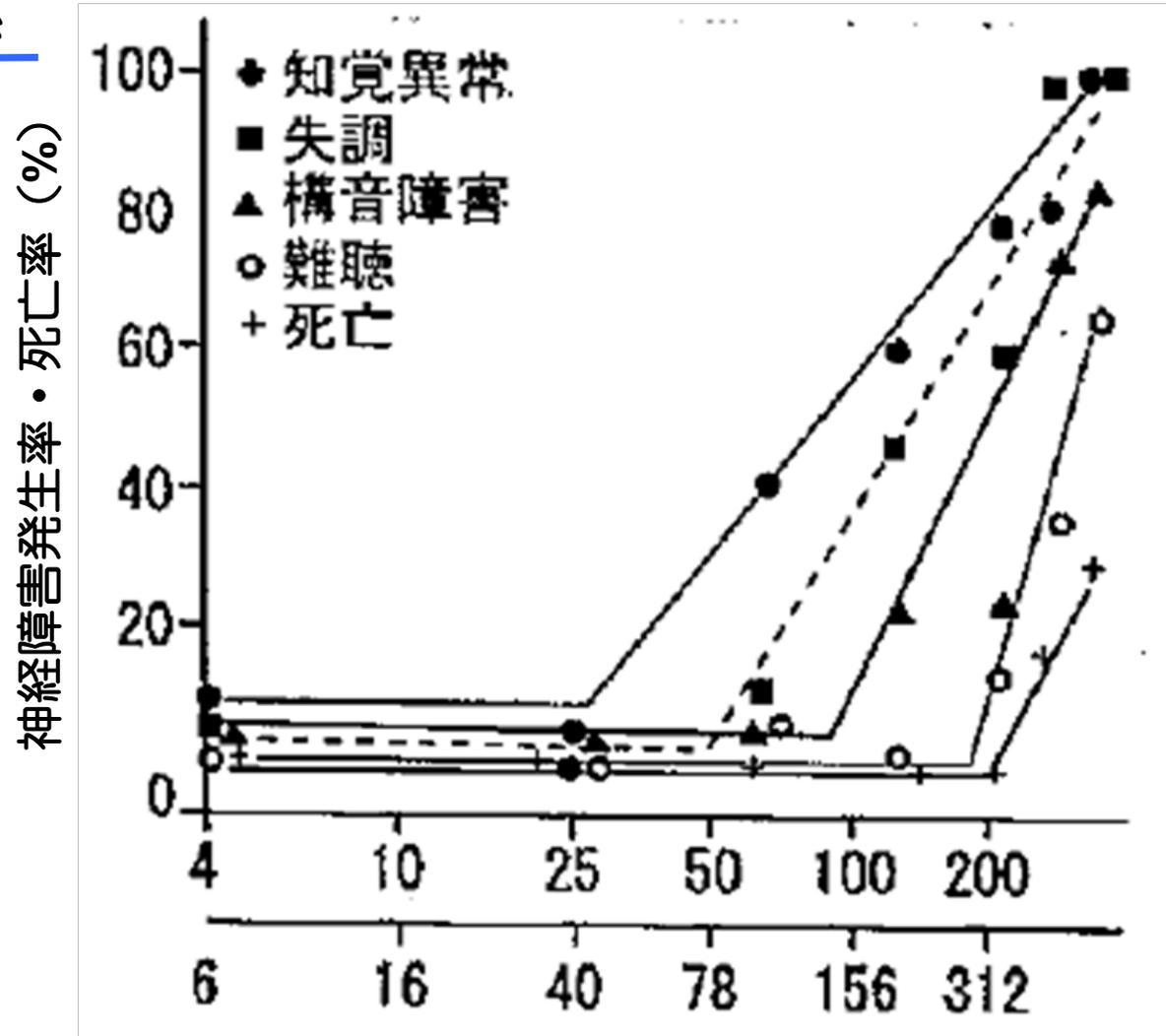
それにしても良く調べてある  
医療以外のデータこそたいせつ  
(原因は医療ではないから)

Amounts of seed grain distributed

Province	Wheat		Barley		Rural population (thousands)	Cases admitted to hospitals	Cases dying in hospitals
	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
<b>Total</b>	<b>73,201</b>		<b>22,262</b>		<b>35,000</b>	<b>6,000</b>	<b>500</b>

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

# 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



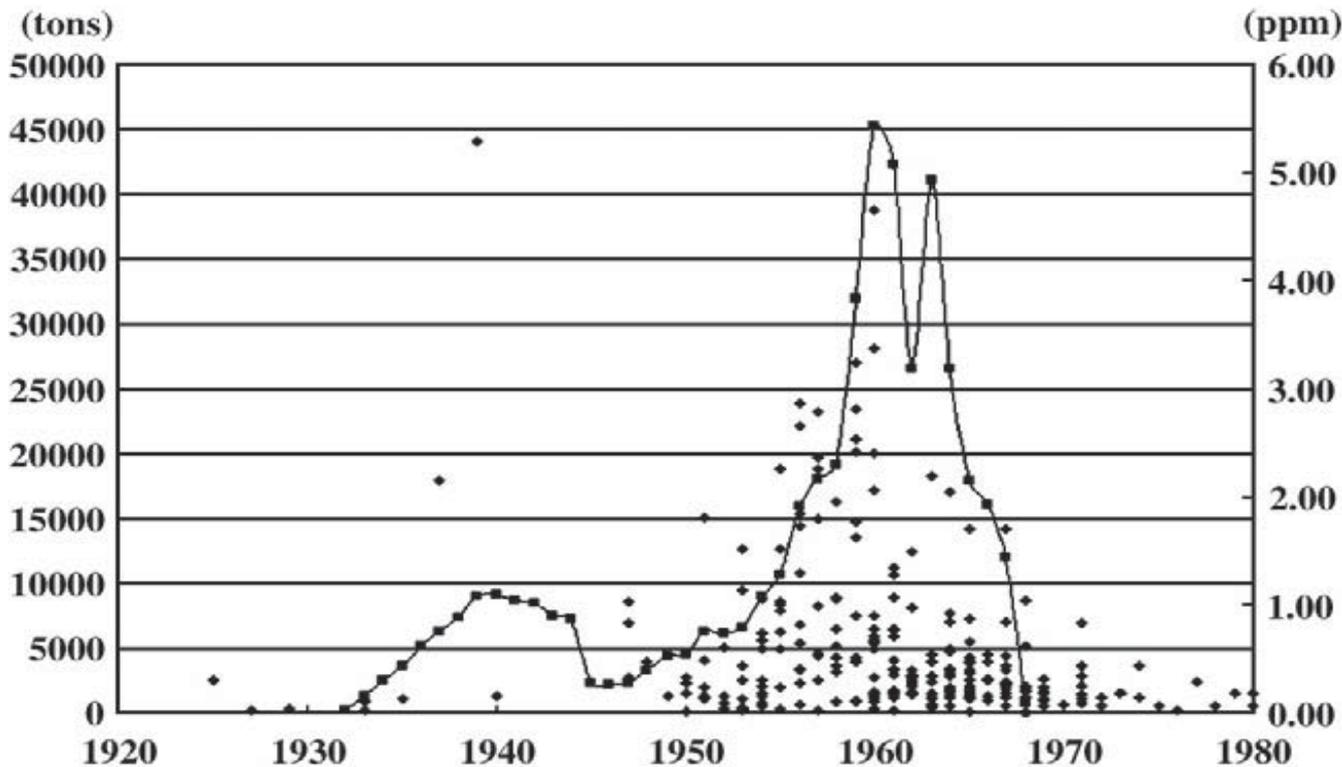
推定メチル水銀摂取量 (estimated body burden: mg)

(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。

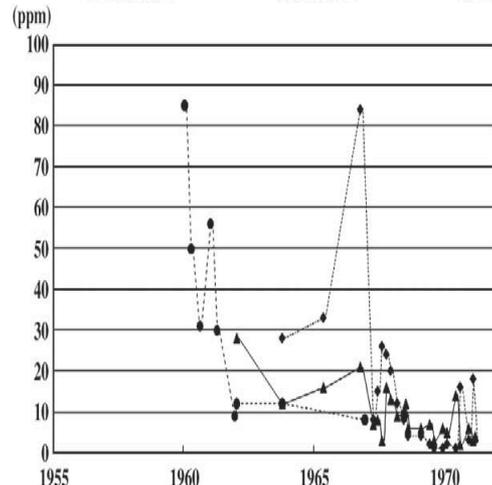
# 水俣病

## 化学工場でのアセトアルデヒド生産量（トン/年）と保存臍帯中の水銀濃度（ppm）



水俣湾で採取された貝類中の水銀濃度 (ppm)

ヒバリガイモドキ、カガミガイの一種 (?)



#15330. Yorifuji T, et al. Sci Total Environ 2010; 408: 272-6.

『公害原論』（1971年 宇井純/亜紀書房）

『水俣病』（1972年 原田正純/岩波新書）

『苦海浄土』（石牟礼道子/講談社文庫）

## 『公害原論』（1971年 宇井純/亜紀書房、新装版 2006）

---

### 内容紹介（部分）

それまで企業寄りの技術論に終始していた風潮に警鐘を鳴らし、「公害」の社会的意味を初めて問い、現在の環境学の礎となった記念碑的作品。1970年10月から東大で始まった夜間自主講座の13回分を収載。

作家 柳田邦男氏推薦!

人間と社会を見るにあたって、いちばん大事なことは、「事象の重大性に気づく感性」であり、「本質を見抜く考える力」であり、「全容をとらえる思考の枠組み」である。・・・

国家権力の僕に堕した学問の洗脳の場である東京大学で、権力に寄りかからず、立身出世にも企業の利潤追求にも役立たない本質をとらえる学問を、時代状況と呼応させつつ“自主講座”という方法で、学生や研究者や一般市民に語り続けたこの分厚い記録・・・。

そこには、歳月を超えて普遍性のある、事象の本質をとらえる「感性」と「考える力」と「思考の枠組み」が語られている。

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

<http://www.amazon.co.jp...> (2013/04/16アクセス)

---

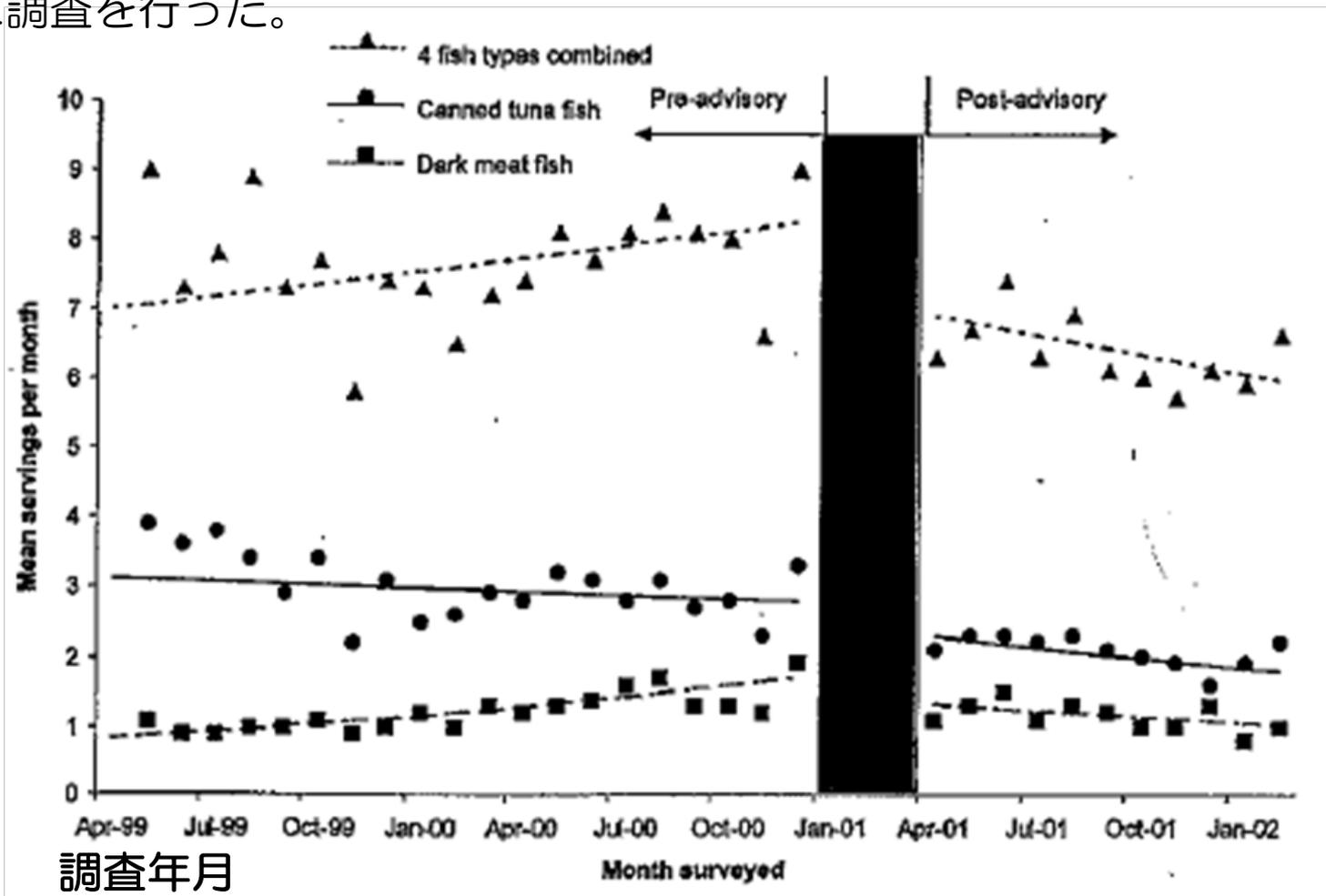
小さいですけど...、自主勉強会（東京栄養疫学勉強会）を年4回開催しています。無料。次回は6/20（土）。詳しくはHPをご覧ください。

<https://sites.google.com/site/nutrepistudygroup/home>

# 「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。

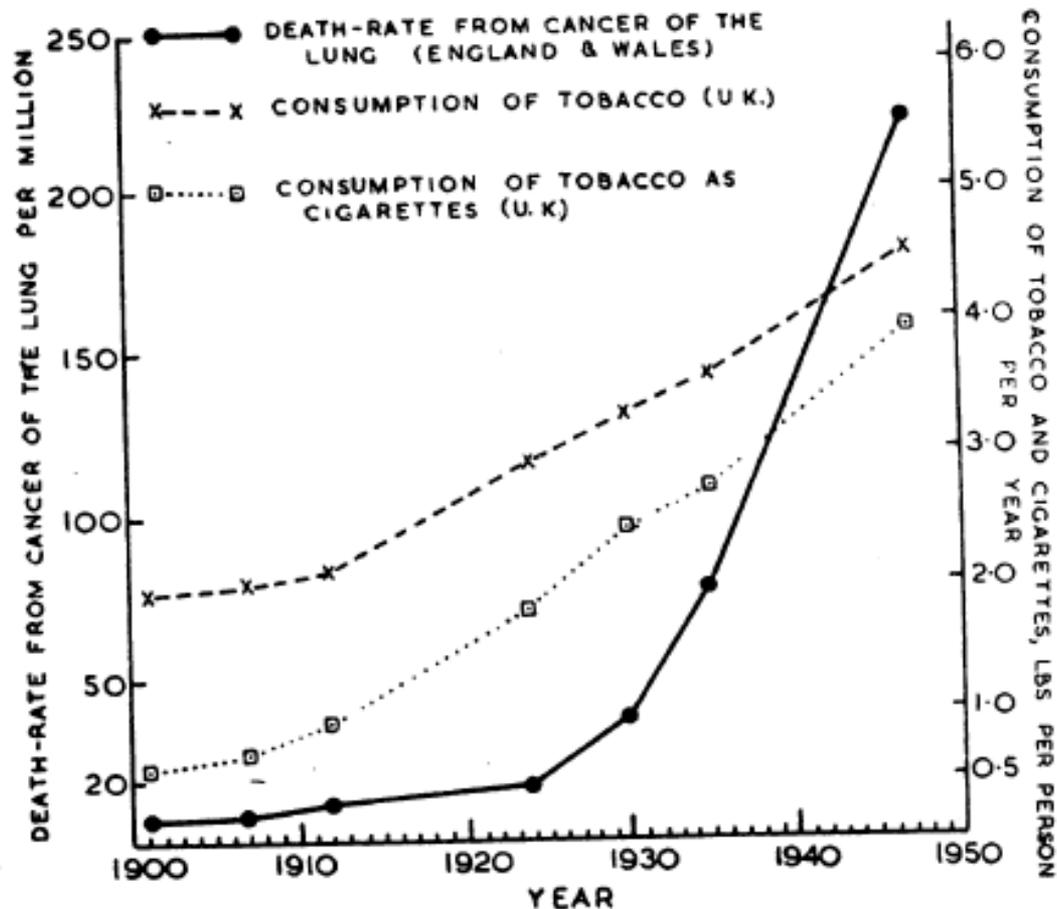
月あたりの魚摂取頻度



# 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。

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



THE RATES ARE BASED ON 3 YEAR AVERAGES FOR ALL YEARS EXCEPT 1947.

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

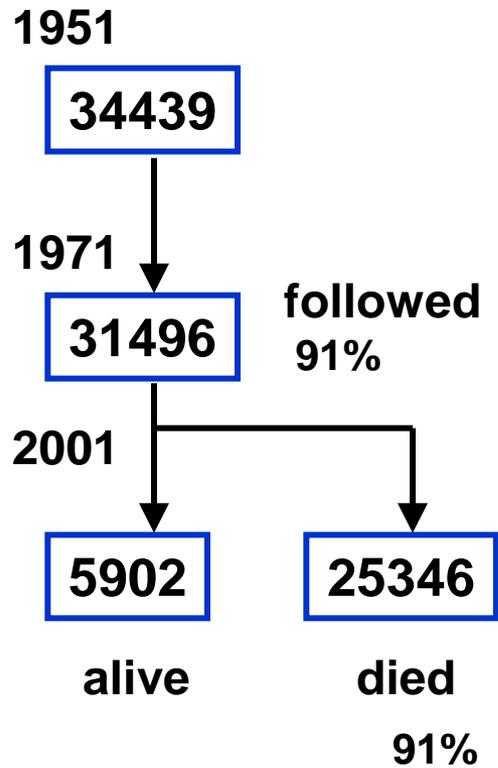
たばこ消費量の増加に伴って肺がん死亡率が増加したようすが示されている。

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。

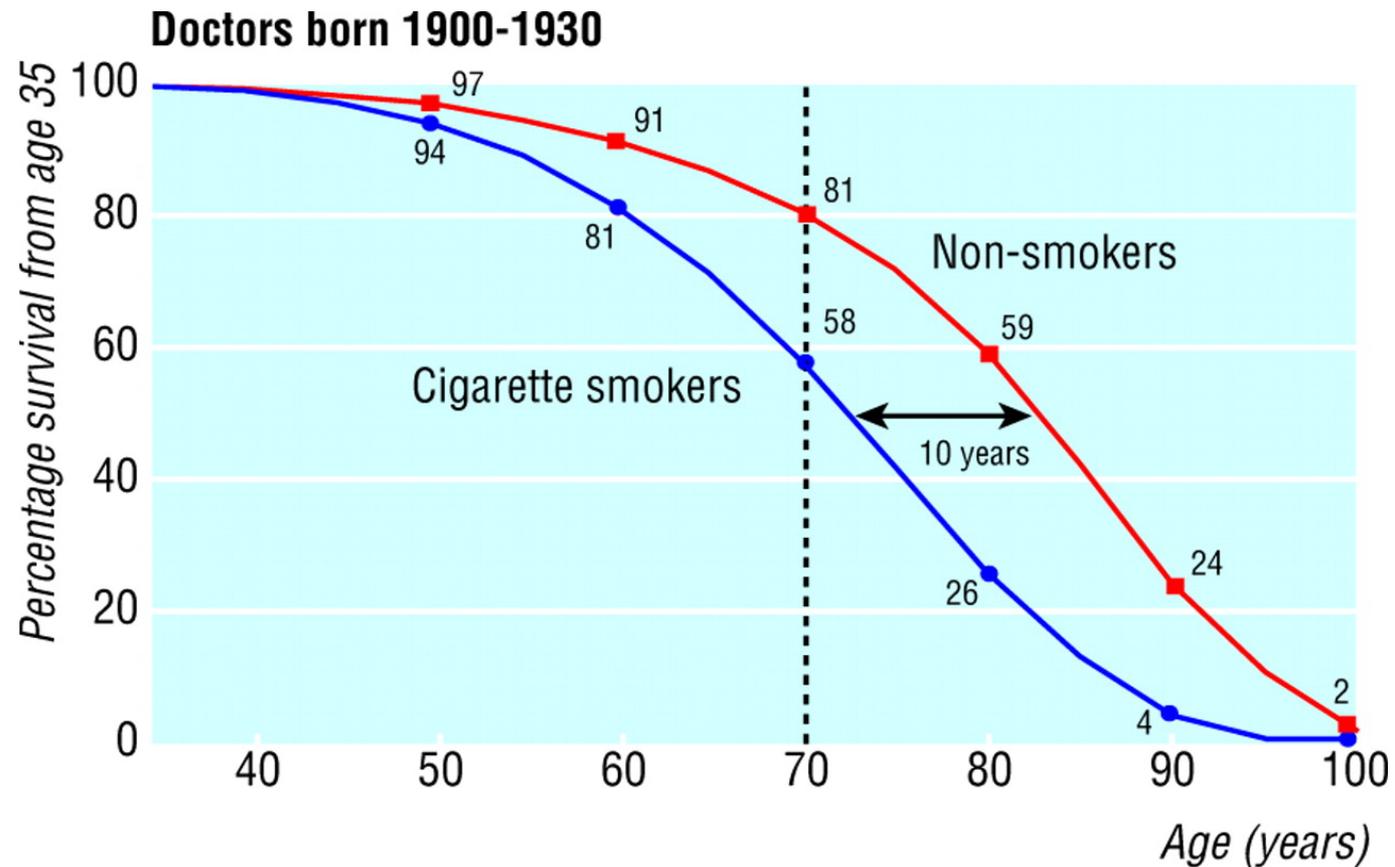
次の研究と合わせてひとつの論文になっている。

手描き！

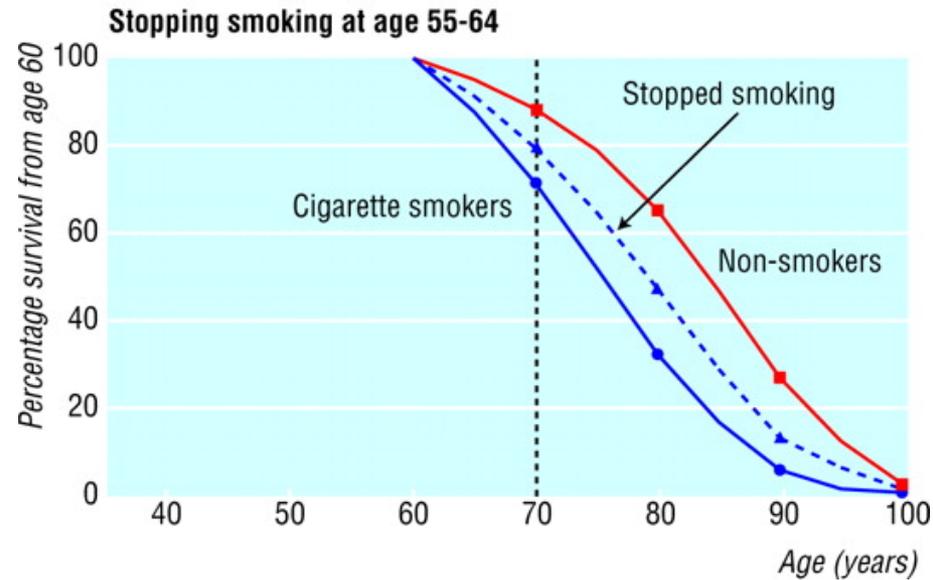
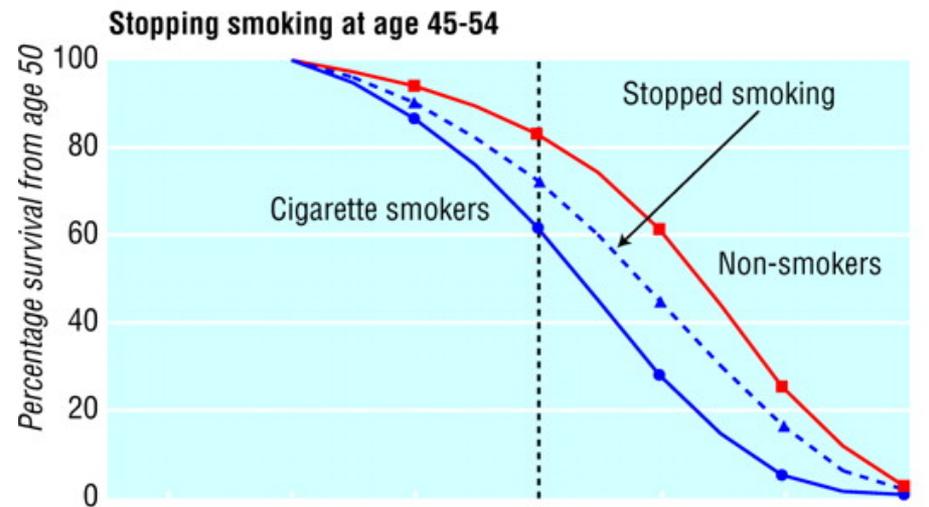
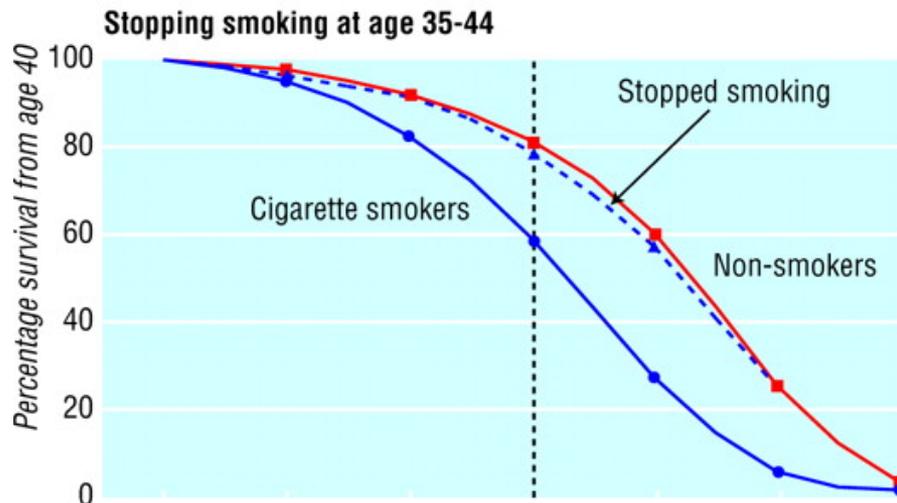
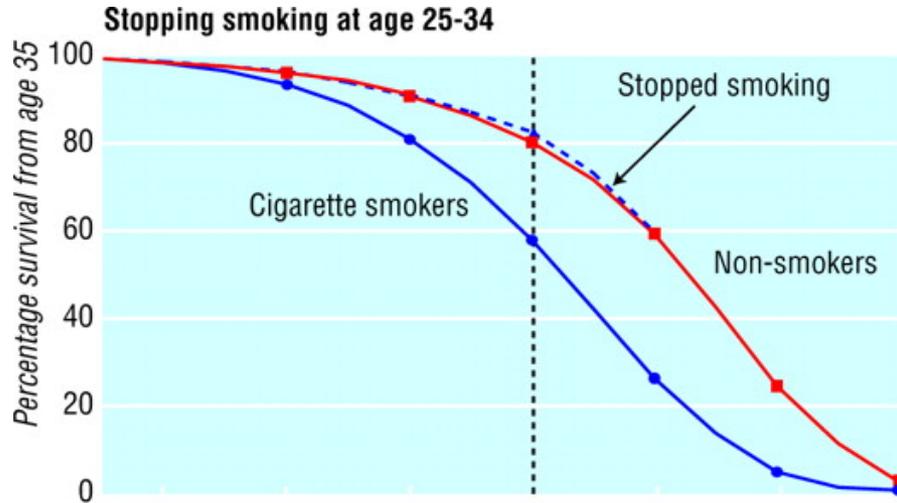
# Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors.



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



**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)**



# Richard Doll

---

Born: 28 October 1912 Hampton

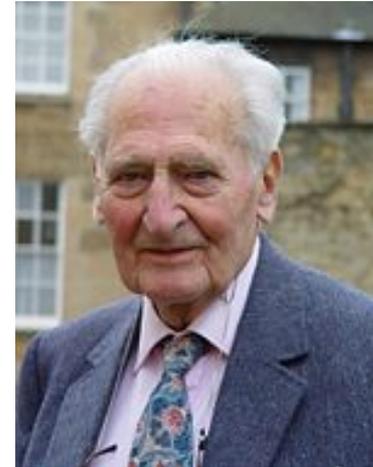
Died: 24 July 2005 Oxford

Nationality: British

Fields: physiology

epidemiology

Known for Epidemiology of smoking



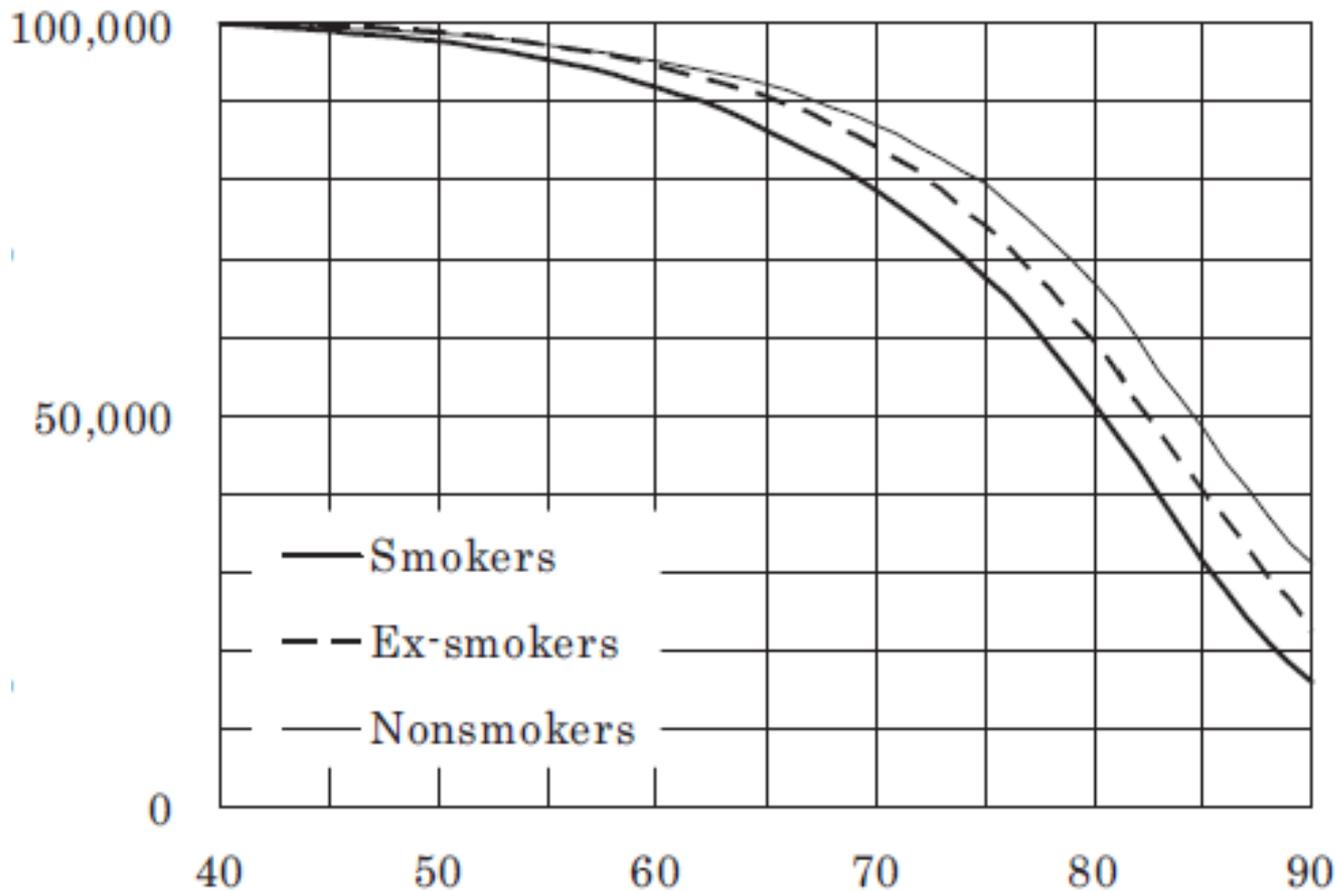
Doll failed the mathematics scholarship from the effects of drinking too much of the College's own-brewed beer the night before.

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

# 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）

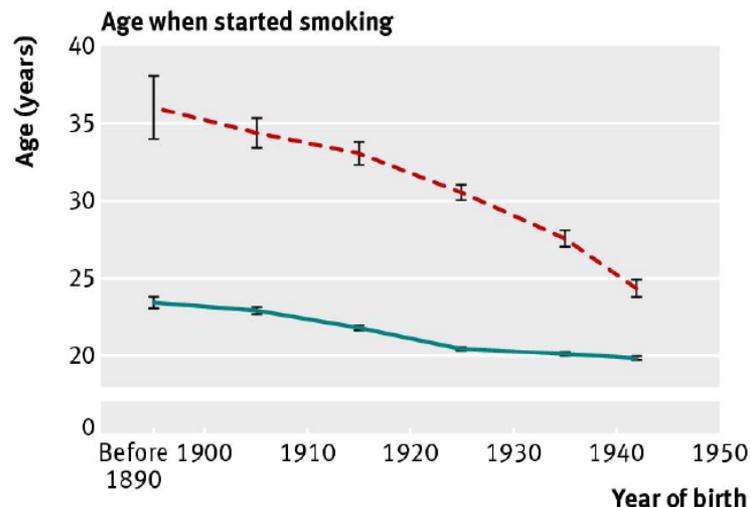
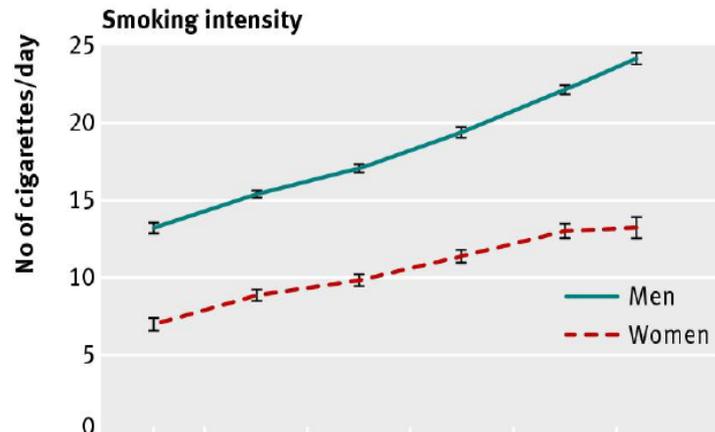
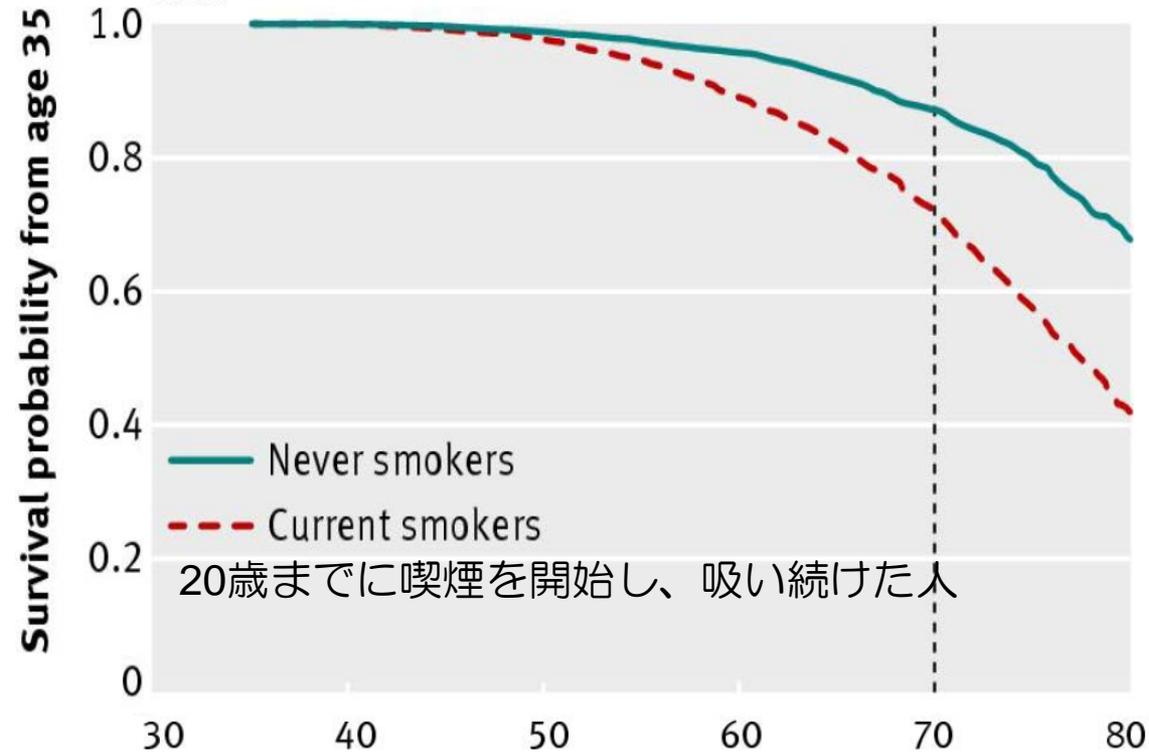


	40歳時平均余命（歳）	
	男性	女性
非喫煙	42.4	46.1
過去喫煙	40.8	42.1
喫煙	38.5	42.4

# 日本におけるコホート研究：広島・長崎（The Life Span Study）

追跡開始年1950年 男性27311人、女性40662人、

喫煙習慣は1963-92年に調べられた。死亡は喫煙調査の1年後から2008/01/01まで



#16523. Sakata R, et al. BMJ 2012; 345: e7093.

イギリス人医師コホートと類似の生存率の低下が観察された

# 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

---

君も、疫学研究で、

社会に大きな貢献ができる（かもしれない）

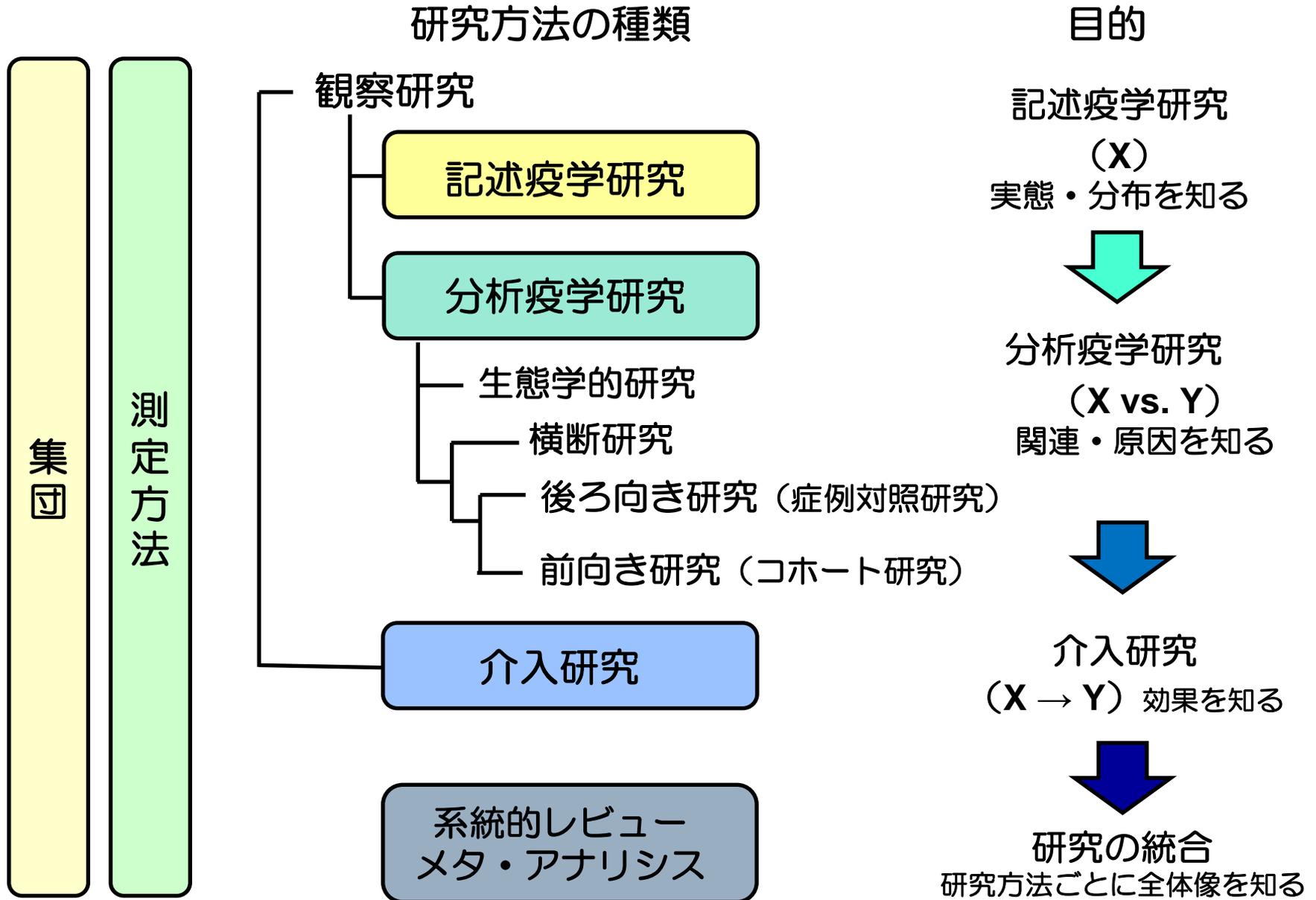
# 「集団」と「測定方法」

## 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

# 疫学研究の基本分類



# 日本における疫学研究・疫学情報の構造

---

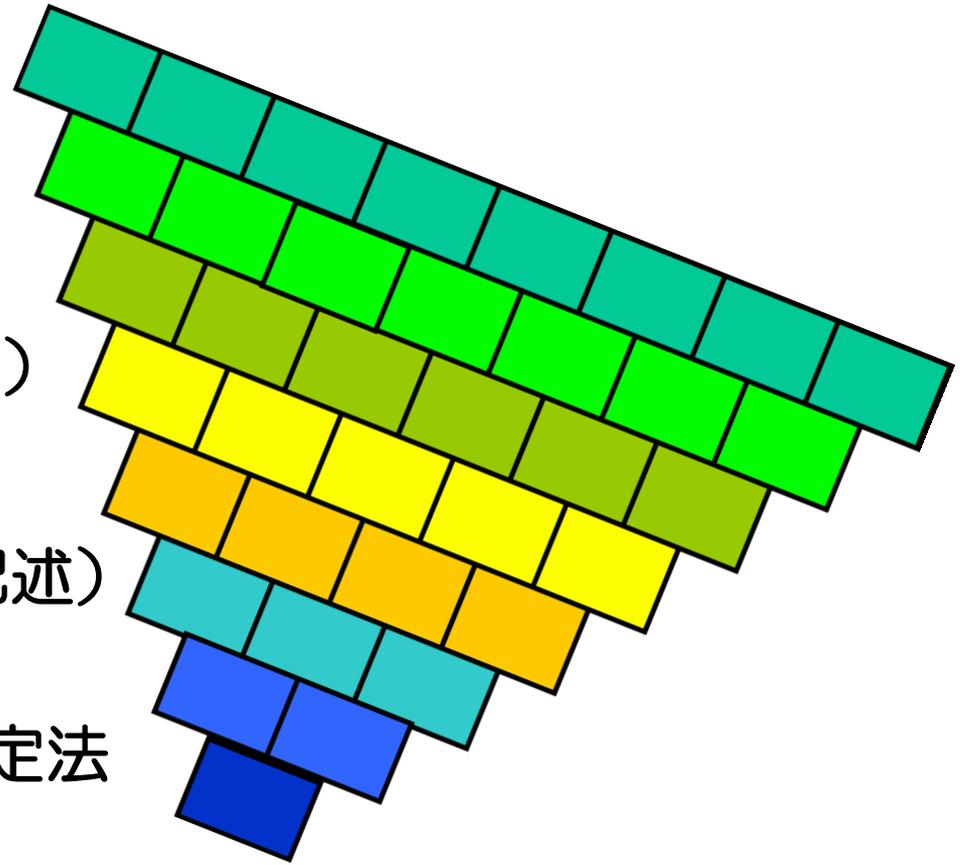
研究（っぽいもの）の数

介入（指導法・治療法）

関連（原因の探索）

実態の把握（記述）

調査法・測定法

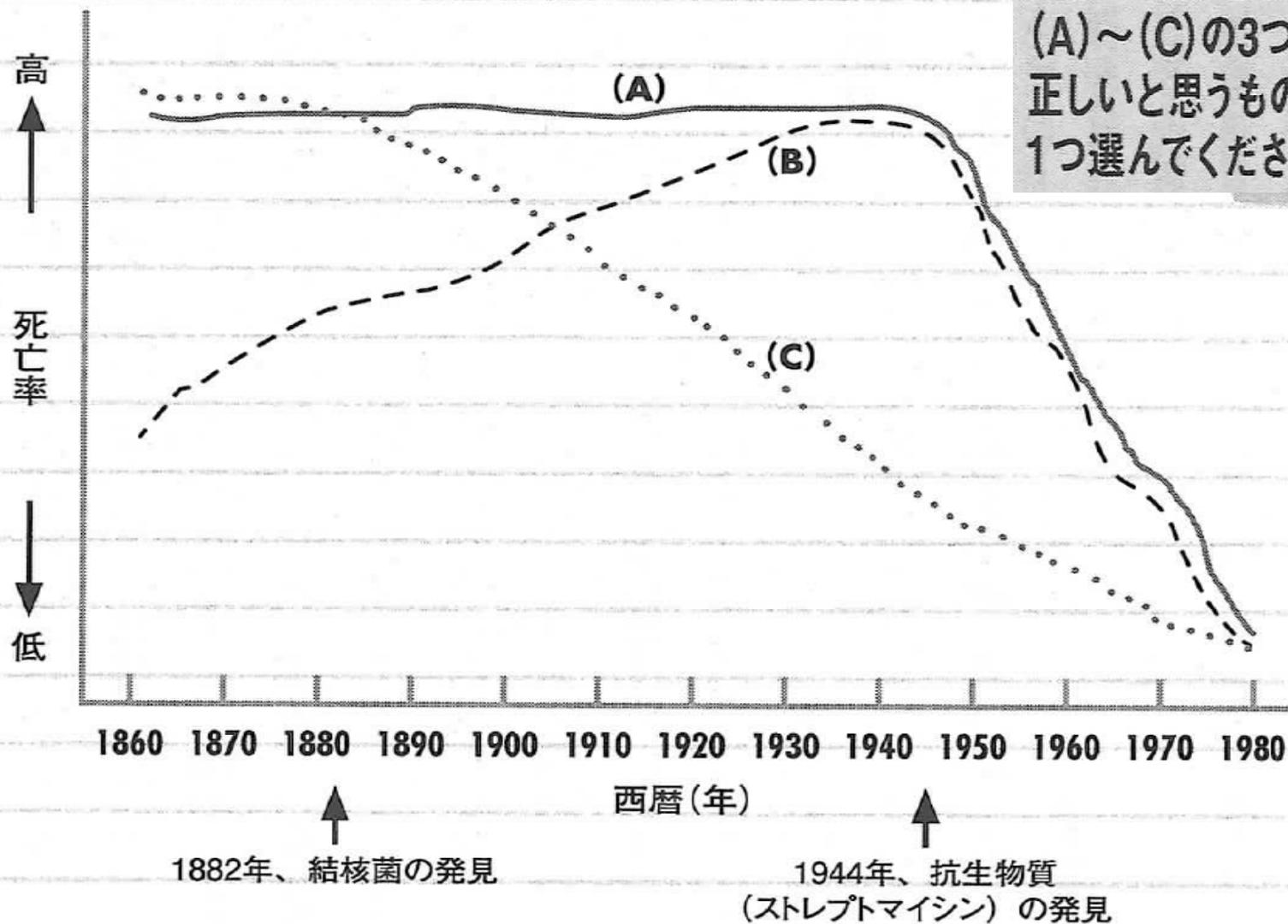


---

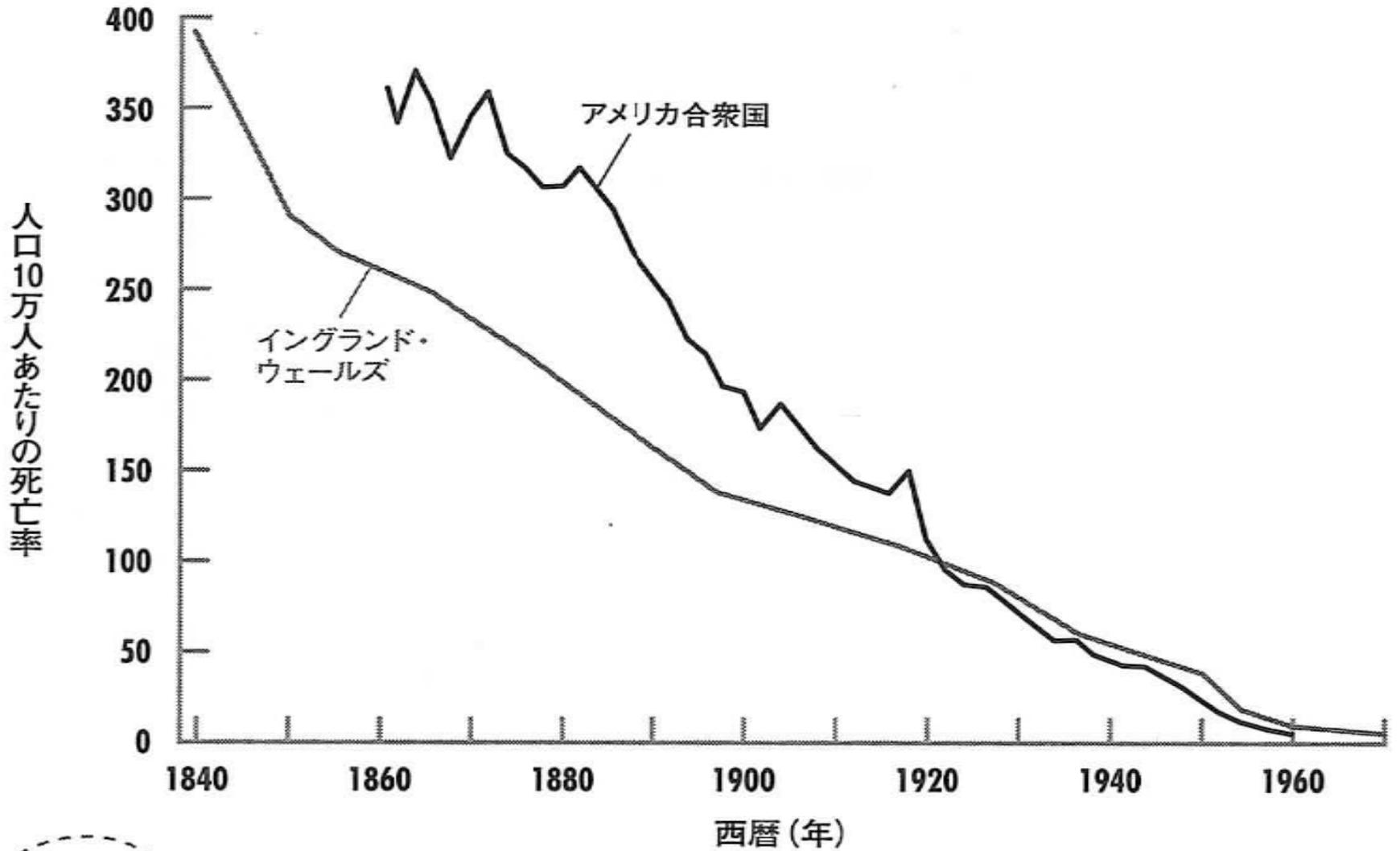
永久に科学にはなれない

## (余興) 結核死亡率の推移

下図はアメリカ合衆国の結核死亡率（人口10万人あたり）の推移の概形を示したものです。(A)～(C)の3つの曲線から正しいと思うものを1つ選んでください。



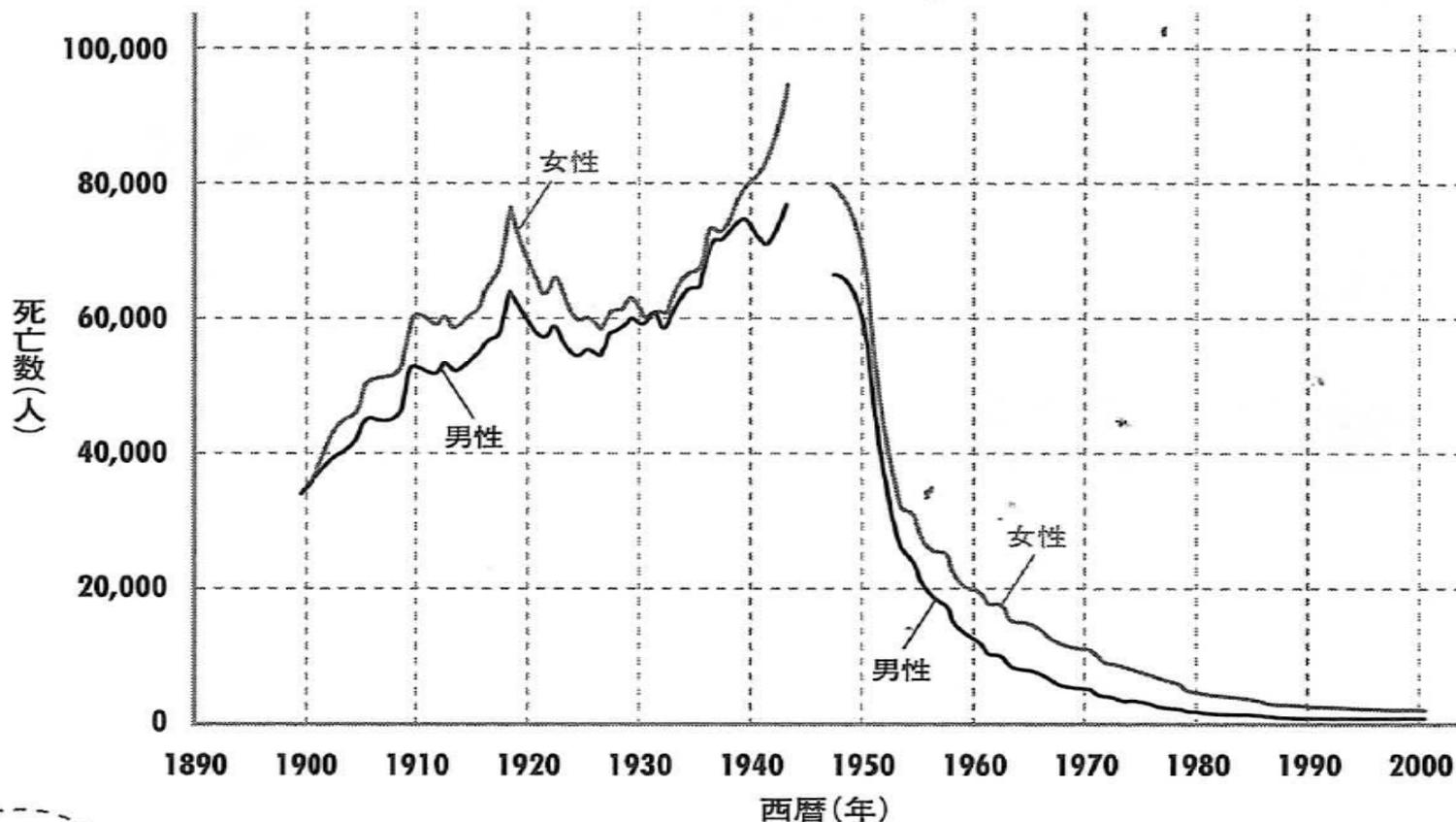
# 結核死亡率の推移（イギリスとアメリカ）



# 結核死亡率の推移（日本）

J3542. 佐々木敏. 結核の歴史から栄養のたいせつさを考察せよ. 栄養と料理 2014; 80(1): 97~101.

(注：1944~47年はデータが存在しない)



結核は結核菌で起こる

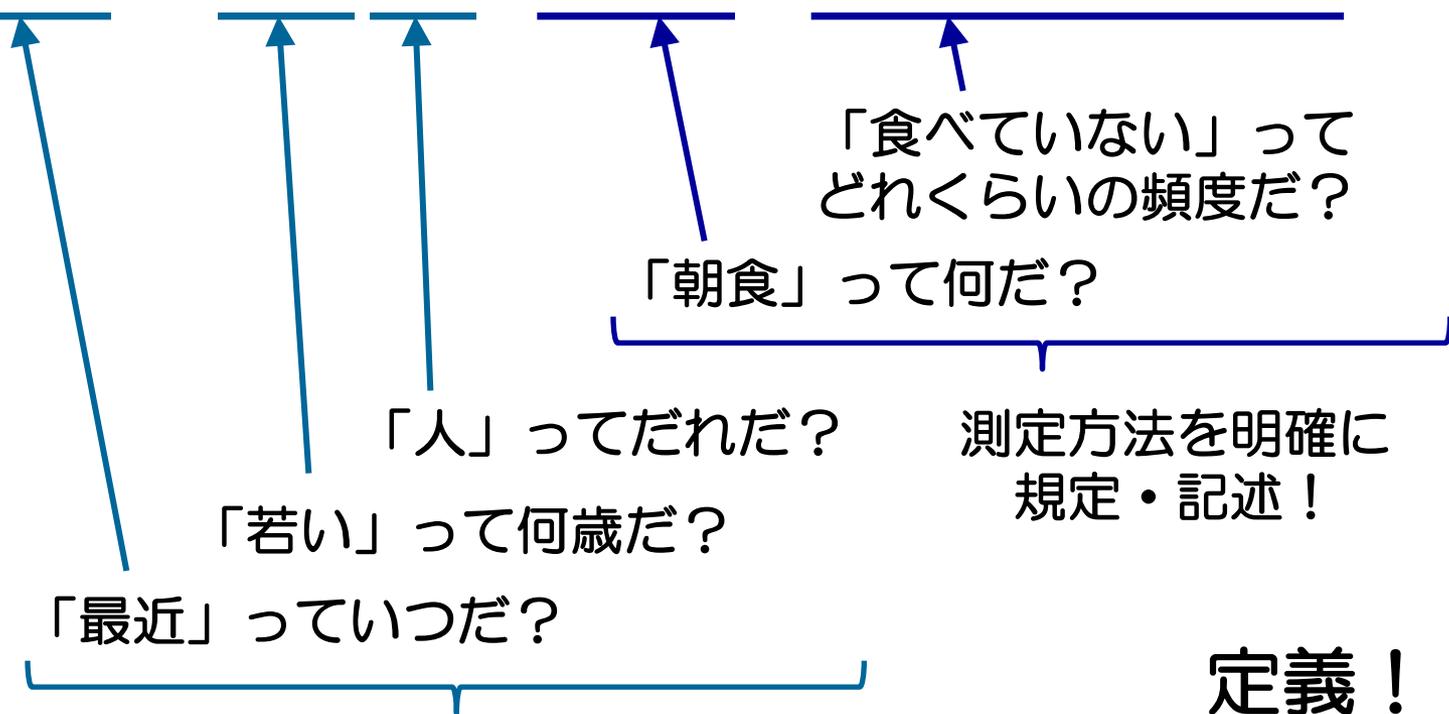
これは世界共通。しかし、その死亡率の推移は国（集団）によって大きく異なる。その対策も国（集団）によって大きく異なる

疫学研究では、結果を見る前に必ず「どの集団での研究なのか？」を見よう

# 対象者特性（対象者属性）と測定方法

---

最近の若い人は朝食を食べていない



対象者特性を明確に規定・記述！

---

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？

喫煙率 = 45%

---

集団は？

測定方法は？

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？  
それとも、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

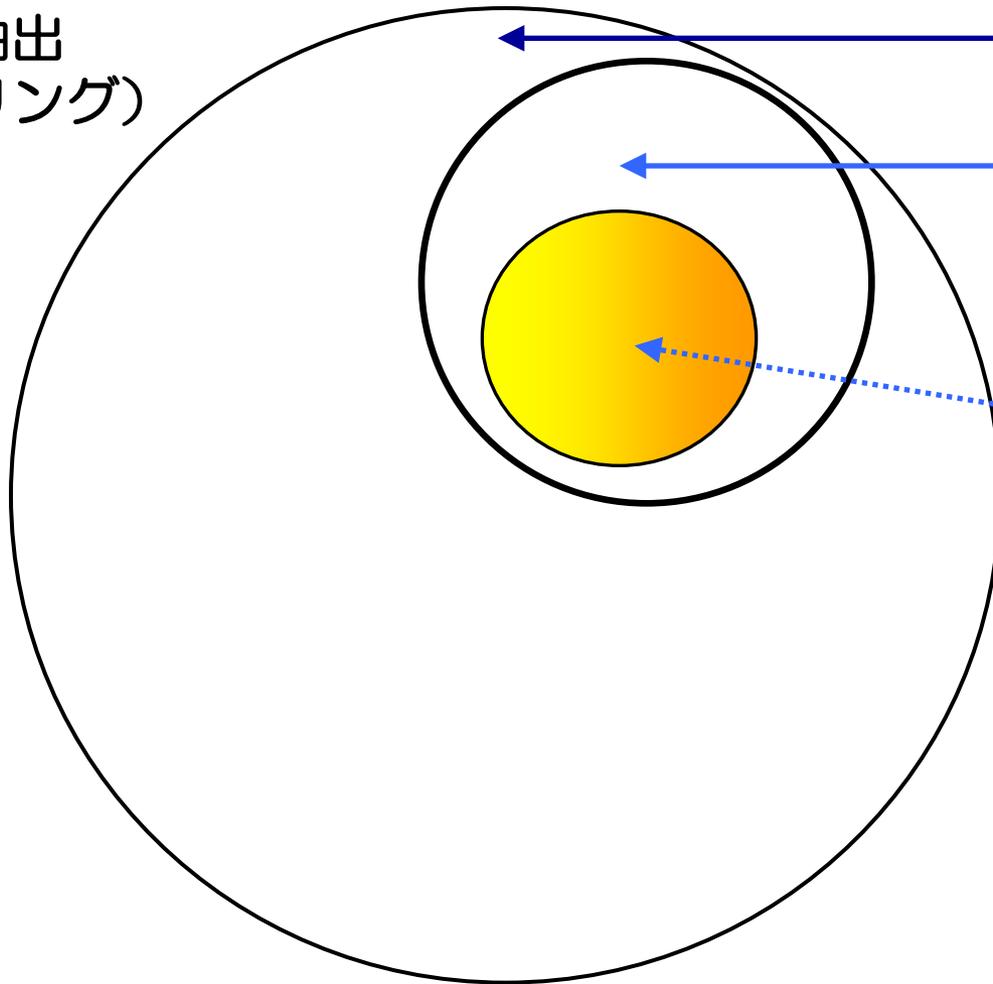
---

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は必須

# 対象者 (target population)

---

対象者の抽出  
(サンプリング)



全体 (母集団)

対象者  
(サンプル)

参加者  
(subjects,  
participants)

被験者  
とは呼ばないこと

対象者 (target population) とは調べたいと考えている集団のこと。  
調べた (調査に応じた) 集団 (参加者) のことではない

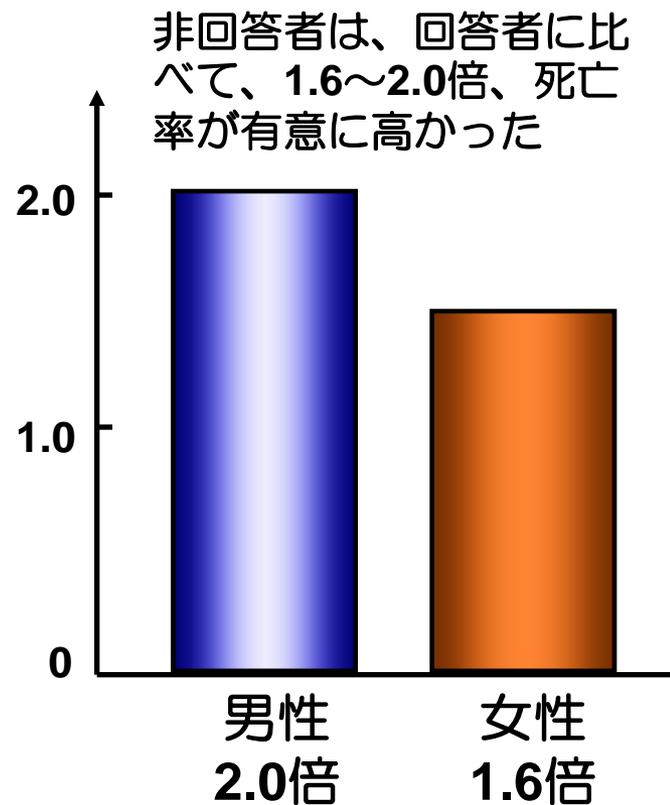
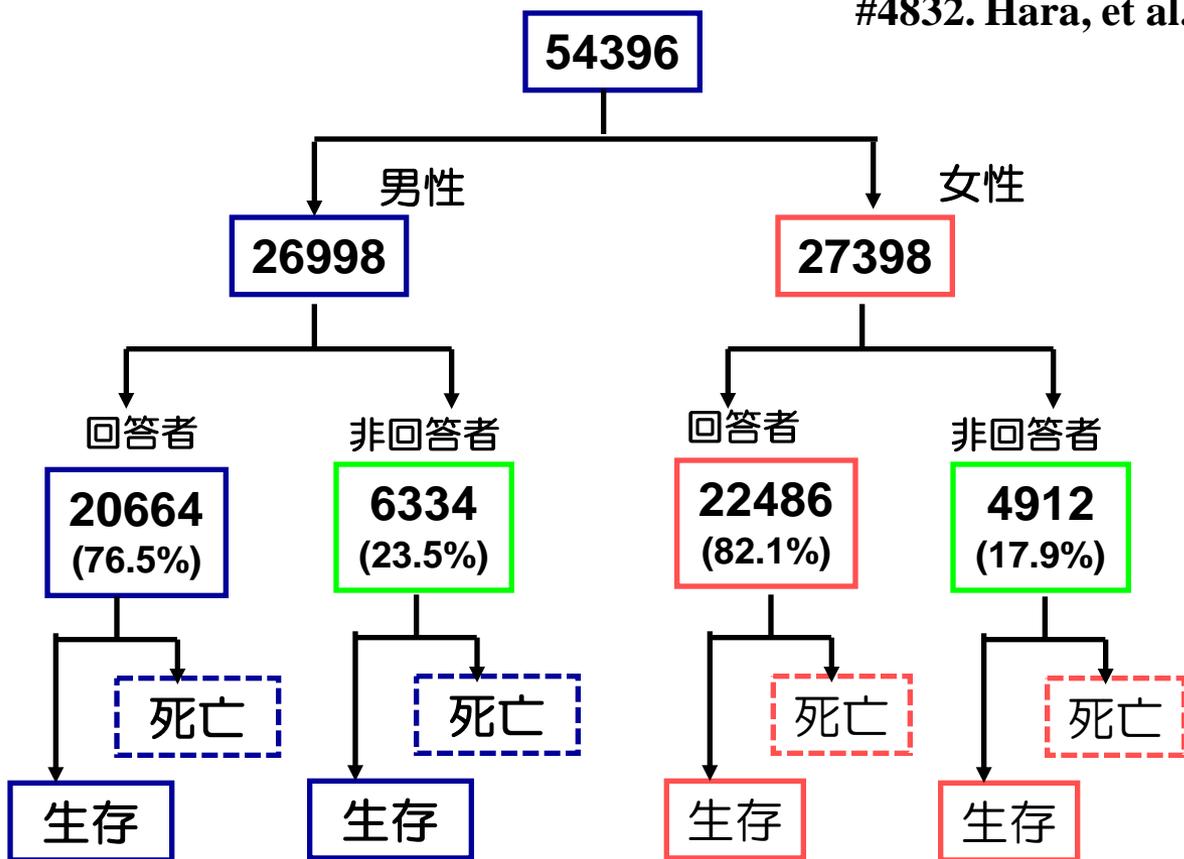
---

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）病気が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？

# 先行研究・他の研究との結果の比較

---

序論（Introduction）・考察（Discussion）で必ず行う

集団が類似 ⇔ 集団特性が類似

■ 年齢・性

■ 結果因子を大きく左右させたり、  
関連していることが明らかになっている因子

---

「集団特性が類似した先行研究をいくつ発見できる」かは  
論文の科学性を決める重要な要素

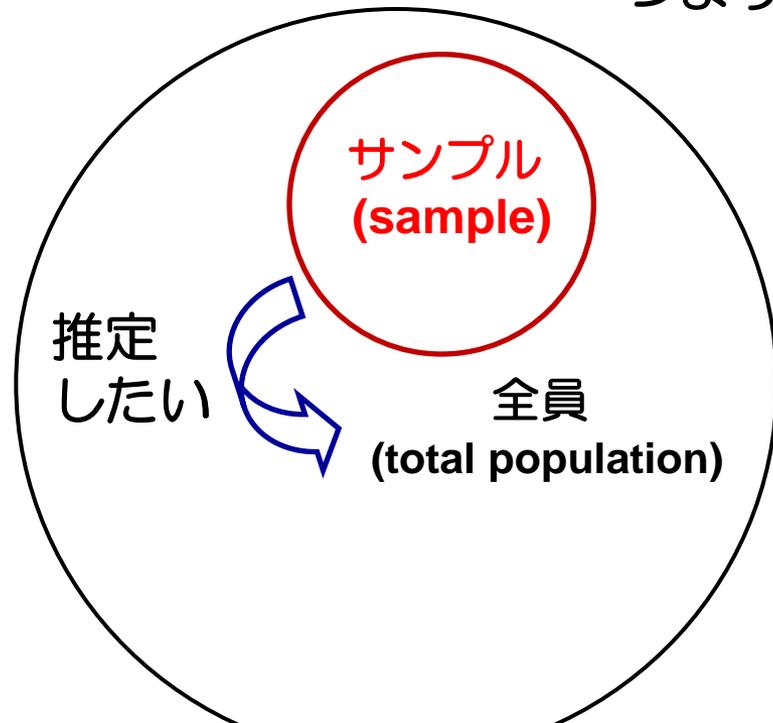
# 「集団代表性（population representativeness）」をどこまで確保できるか？

---

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、男女両方	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	<ul style="list-style-type: none"><li>・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</li><li>・参加率が特性によって異なる可能性を考えておくこと</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・一般化の狭さを自覚しておくこと</li></ul>

「どちらを選ぶか」を計画時によく考えておくこと  
シロかクロではなく、どちらを優先するかといった程度に考えるのが現実的

## 「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）この結果は、この集団の役に立つか？  
他の集団の役に立つか？

（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かと  
すると、高血圧の有無（認知？）別にも解析しないとイケない。  
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

高血圧の有無	20～39歳	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70歳以上
なし					
あり					

---

全体の人数よりも、  
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なければ  
ならないことに気付く

何人必要ですか？

---

「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	70～79歳	合計
女性							
男性							
合計							

なのか？ それとも

	合計
合計	

(補足)

「70歳以上（上限なし）」は  
あまり好ましくない

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

#### 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。

#### 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.

調査の目的	調査の対象及び客体	調査客体の概要
健康増進法（平成14年法律第103号）に基づき、国民の身体の状態、栄養素等摂取量及び生活習慣の状態を明らかにし、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	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。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	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	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

多くの調査では、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

# 対象者の参加状況のゆがみが、結果の解釈に影響を及ぼさないか？

## 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.

	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低い

協力率が高い世帯の世帯員数が少ない傾向にある可能性がある

全国平均は世帯員の少な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？

都市部の協力度が低いと仮定すれば、逆のはずのようにも感じる。なぜだろう？ >>>

## 考えるための仮想データ

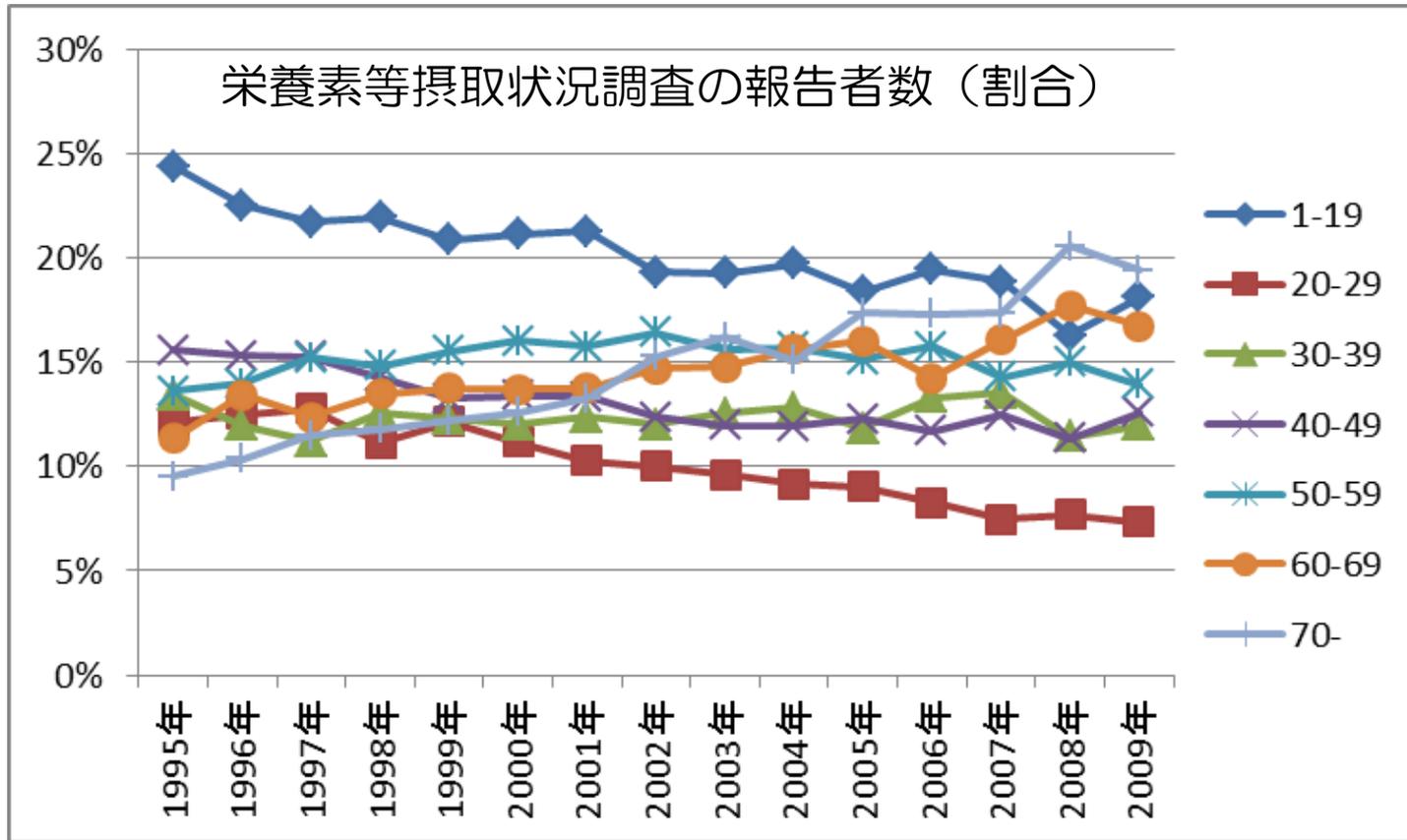
世帯内 人数	対象		参加 参加率	参加	
	世帯	参加者		世帯	参加者
5	100	500	0.8	80	400
4	100	400	0.7	70	280
3	100	300	0.6	60	180
2	100	200	0.5	50	100
1	100	100	0.4	40	40
合計	500	1500		300	1000
参加率				60%	67%

なぜだろう？

これは、粗探し（あらさがし）ではない

調査を完全否定してはいけない。非難してはいけない。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

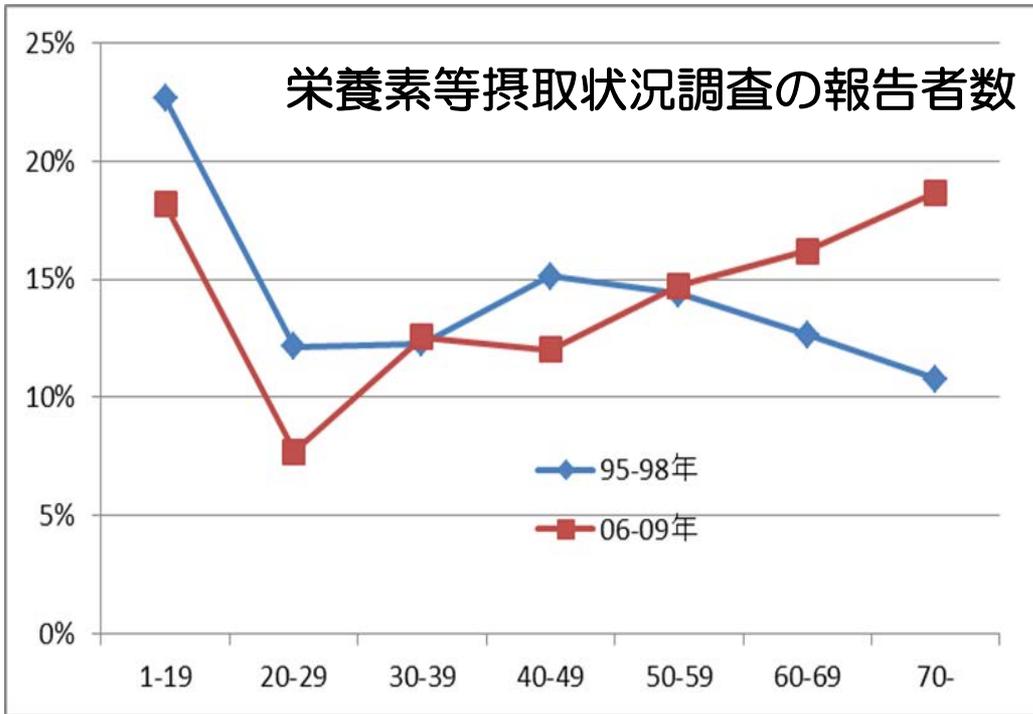
報告者数における年齢階級別割合（％）



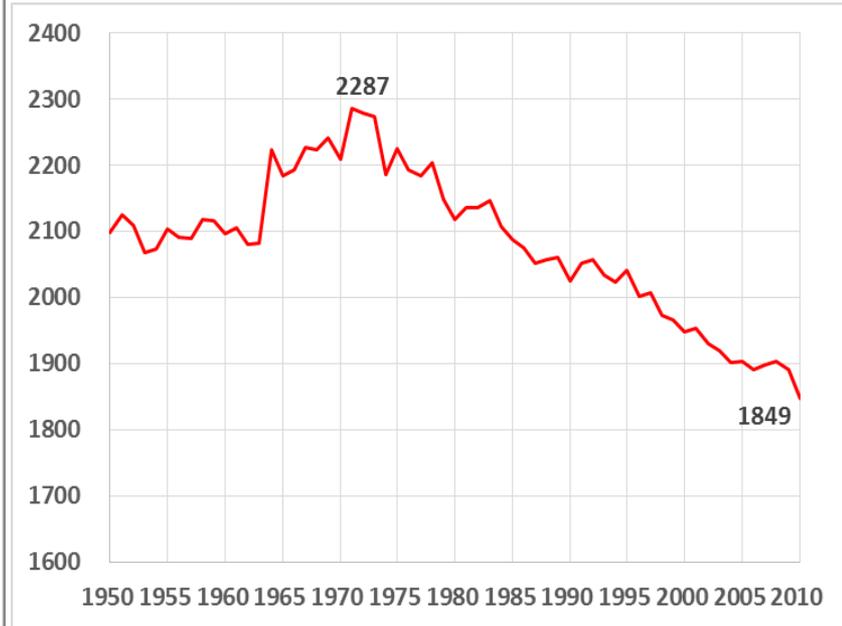
疑問：

- 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）を単純に比較してよいのか？
  - ・ 参加率の変化か？
  - ・ 人口構成の変化？
  - ・ ・ ・ 年齢調整は不要か？

報告者数における年齢階級別割合（％）の変化



エネルギー摂取量（kcal/日）平均値  
（全解析対象者）



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？

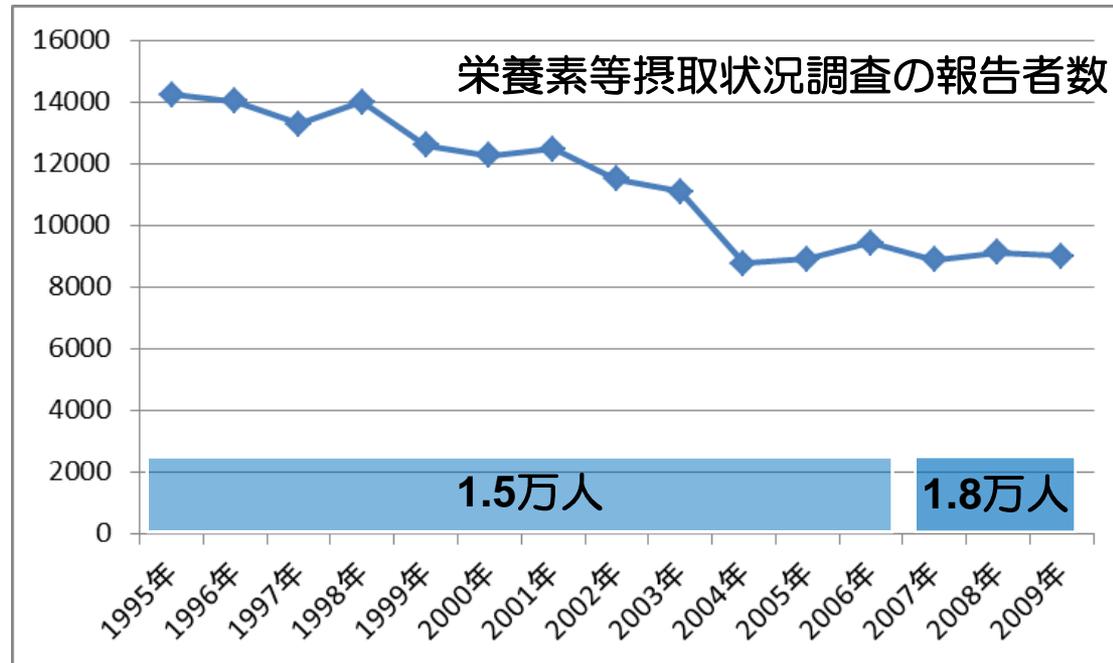
・日本人の栄養素等摂取状況の変化を知りたいだけなら、このままでよい。しかし、「なぜ？」に迫りたいなら、「なぜ」に関係していそうで変化した要因を考慮した解析をしたい。

・・・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よいか？

■ 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？ ... おそらく、ぼくの読み方が浅いのだろう

# コホート研究における参加者数の推移

参加者数の推移（母子ペア数）：大阪母子保健研究

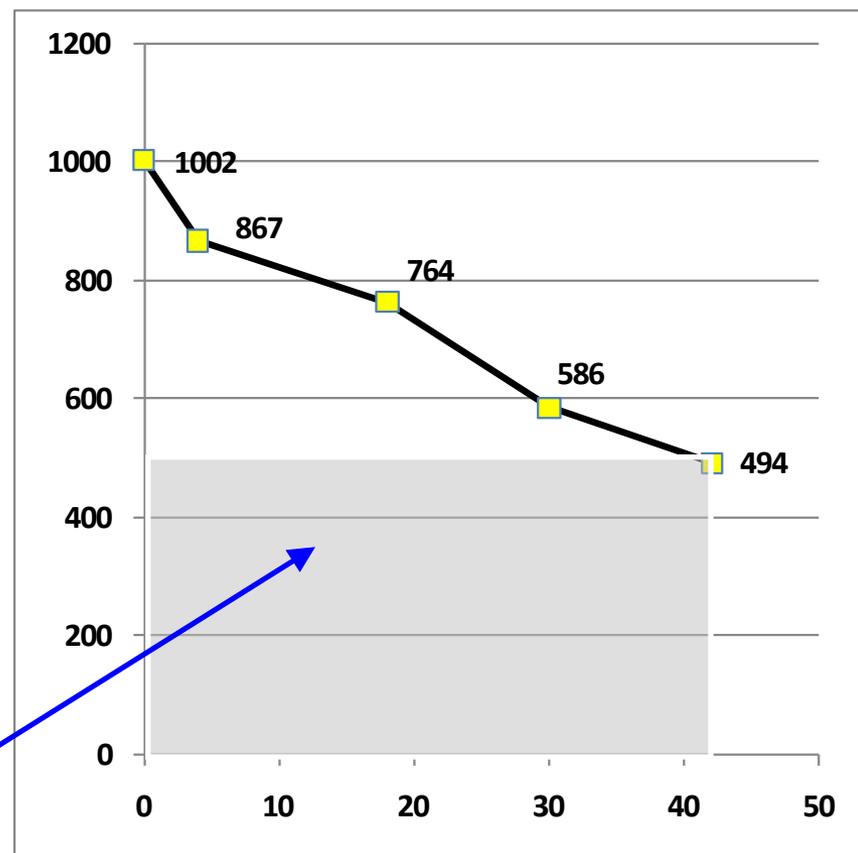
追跡研究において脱落は避けられない

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）

どのような脱落なら問題は少ないか？  
どのような脱落は問題が大きいか？

使えるデータはこれだけ



追跡期間 (月)

脱落した人と参加し続けた人のちがいが「原因と結果の関連」に影響しなければよいが、その保証はない（わからない）...場合が多い  
少なくとも、原因は比較が可能（必ず比較しておくこと）

# ■ 塩研究（2013/02～03実施）：概略

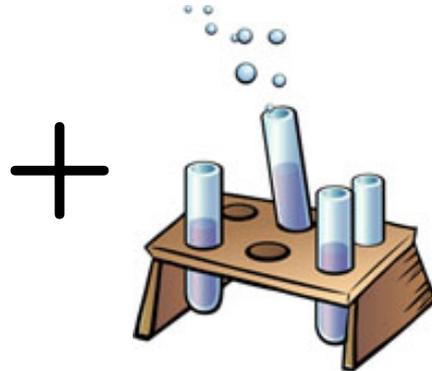
日本人成人の食塩摂取量とその摂取源を知る

BDHQ（1回）  
DHQ（1回）  
質問票（1回）

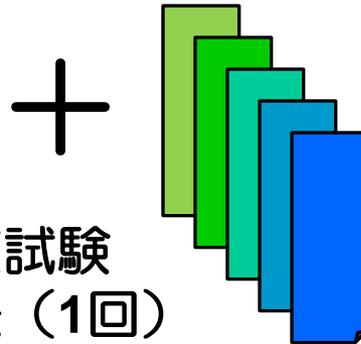


いろいろな質問票

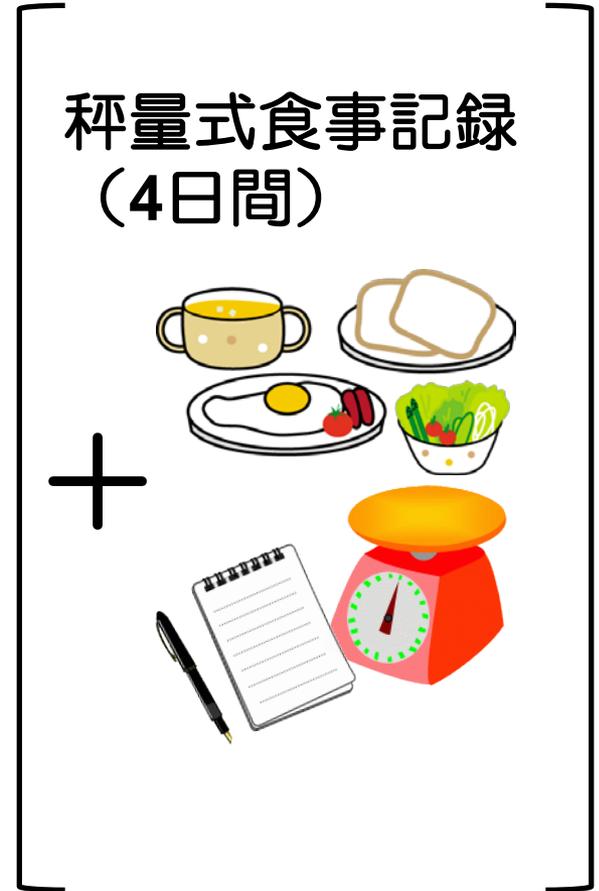
24時間蓄尿  
（2回）



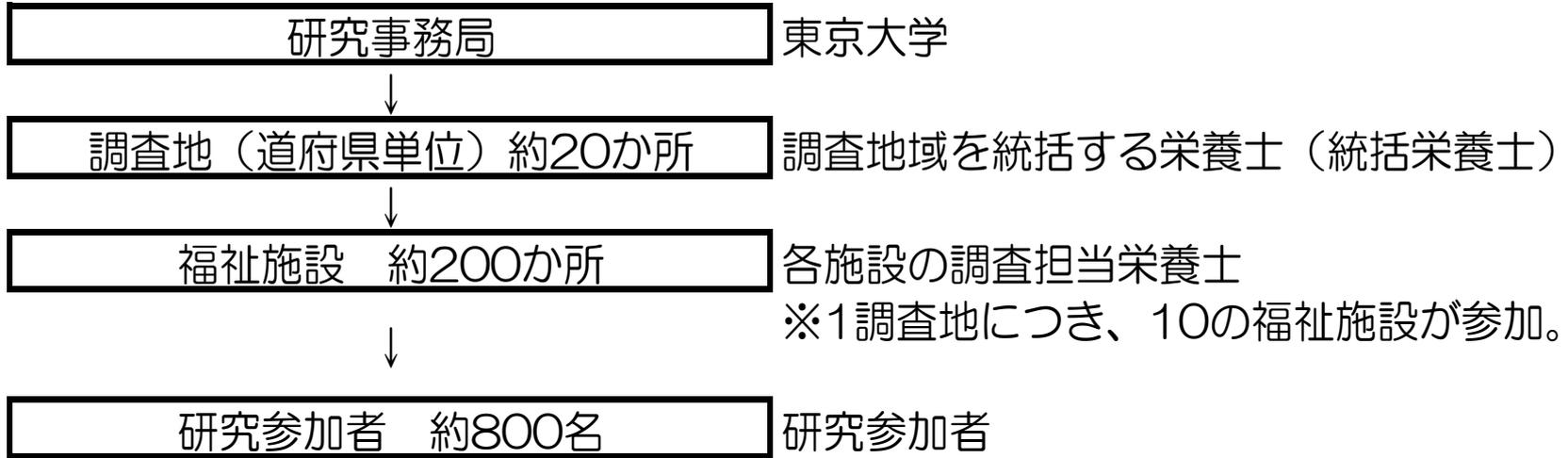
身長  
体重  
血圧  
測定



秤量式食事記録  
（4日間）



# ■ 塩研究（2012/02～03実施）：対象施設・対象者

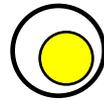


※1参加施設から、原則4人の研究参加者が参加。

研究参加者数は1調査地域の中で40人になるよう調整し、施設ごとの参加者数は多少の増減あり。

地区ごとに

全体的人数

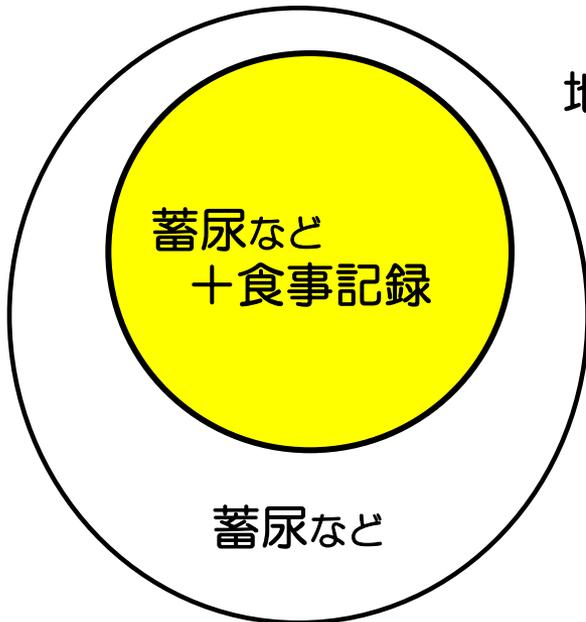


歳	20代	30代	40代	50代	60代
女性	4	4	4	4	4
男性	4	4	4	4	4

黄身的人数



歳	20代	30代	40代	50代	60代
女性	2	2	2	2	2
男性	2	2	2	2	2



## 参加地区（全20地区）

北から...

北海道地域：北海道

東北地域：青森+岩手、山形

北関東地域：茨城、群馬

南関東：埼玉、神奈川

甲信越地域：新潟+富山

東海地域：静岡

関西地域：奈良、大阪、兵庫

中国地域：岡山、広島、山口

四国地域：徳島

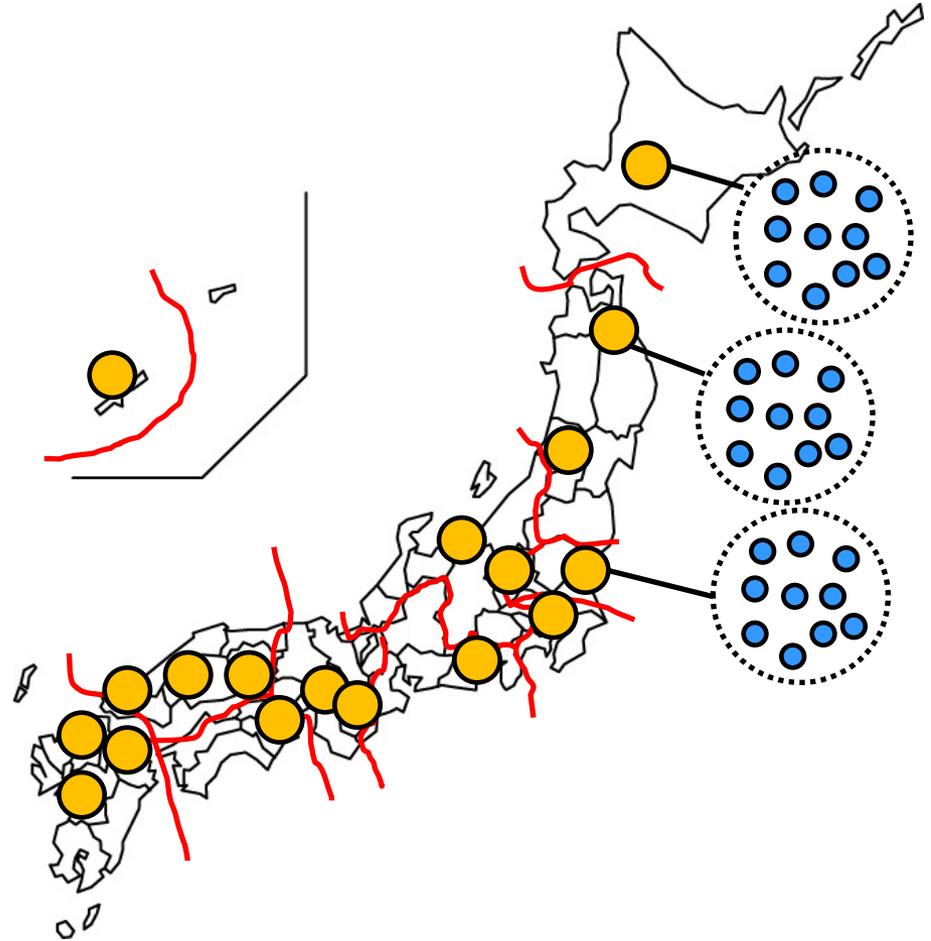
九州地域：福岡+佐賀、大分、熊本

沖縄地域：沖縄

合計地区数：20地区

合計道府県数：23道府県

合計施設数：200施設



残念ながら、都道府県の地理的分布が少し偏っている

## ■ 塩研究（2012/02～03実施）：対象者の条件

### 3) 研究にご参加いただける方の条件

研究にご参加いただく方は、いくつかの条件を満たしていなければなりません。どうしても一部の条件を満たせない、という場合には、統括栄養士にご相談ください。

#### ●ご参加いただける方の条件

- ・調査担当栄養士が勤務する福祉施設に勤務している方。  
（常勤・非常勤・嘱託のいずれの勤務形態でも構いません。）
- ・2013年2月1日現在で、20～69歳の方。
- ・自分で質問票に答えられる方。

#### ●ご参加いただけない方の条件

- ・医療職（栄養士・管理栄養士を含む）の免許をもっている方。  
（注：調査担当栄養士は表1の必要参加者数とは別に、希望によりご参加いただけます。）
- ・明らかに特殊な食習慣（菜食主義など）の方。
- ・2012年8月1日以後にその施設がある道府県、もしくは近隣の（境が接する）都道府県に引っ越ししてきた方。
- ・現在ならびに過去1年間の間に、医師もしくは管理栄養士の指示のもと食事療法をしていた（いる）方。
- ・調査開始時点で妊娠中、もしくは授乳中の女性。
- ・過去に糖尿病の教育入院の経験がある方。

## ■ 塩研究：参加施設、参加者数（結果）

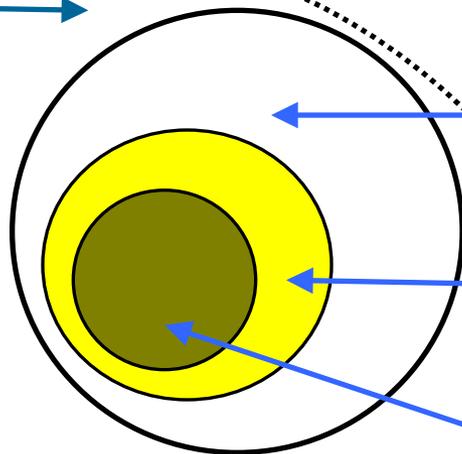
		研究参加 施設数	研究参加 者全数	研究参加 男性数	研究参加 女性数	食事記録 無	食事記録 有
1	北海道	10	39	19	20	20	19
2	青森・岩手	10	40	20	20	20	20
3	山形	10	40	20	20	20	20
4	茨城	10	39	20	19	20	19
5	群馬	10	40	20	20	20	20
6	埼玉	10	40	20	20	20	20
7	神奈川	10	40	20	20	20	20
8	新潟・富山	10	40	20	20	20	20
9	静岡	9	35	17	18	18	17
10	大阪	10	40	20	20	20	20
11	兵庫	10	40	20	20	20	20
12	奈良	10	40	20	20	20	20
13	岡山	10	39	19	20	20	19
14	広島	10	40	20	20	20	20
15	山口	10	40	20	20	20	20
16	徳島	10	40	20	20	20	20
17	福岡・佐賀	10	39	20	19	20	19
18	熊本	10	40	20	20	20	20
19	大分	10	40	20	20	20	20
20	沖縄	10	40	20	20	20	20
	合計	199	791	395	396	398	393

地域、性、年齢  
すべて互いに独立  
(調整・考慮の必要なし)

■ 塩研究：参加施設、参加者数（結果）論文投稿しました。査読者（reviewer）から対象者について質問を受けました。何でしょうか？

# いろいろな「集団」

全体



調査対象者

調査協力者  
(参加者)

解析対象者

人数 (n) が  
どんどん減る

計画時に  
考えるべき  
順序

# 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・重要性を訴える  
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

少ない!  
調査のていねいさが  
ここに現れる

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

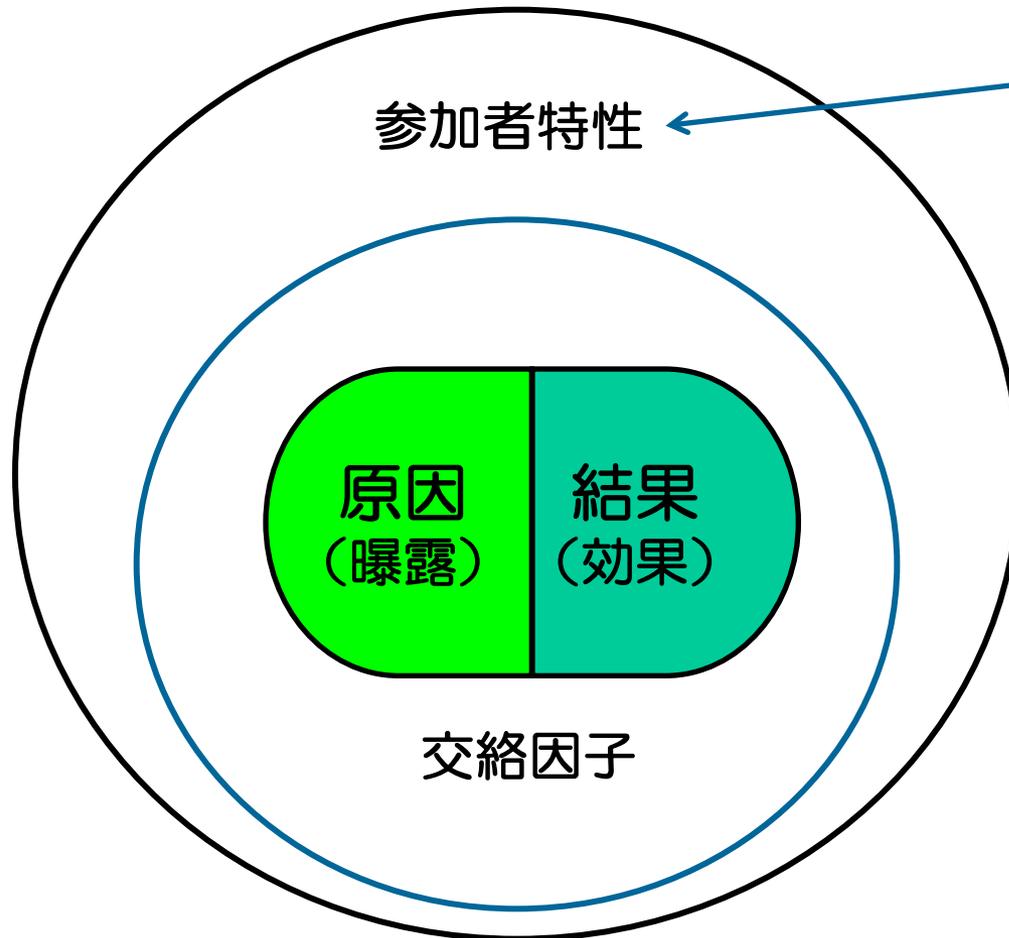
しなかった：98人  
その他：23人  
欠損あり：12人

3931人 (4679人の84%, 4060人の97%)

調査人数はこの順序で決める



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



参加者の特性がよくわからないデータで、いくら「関連」を報告してくれても、その利用価値は低い。

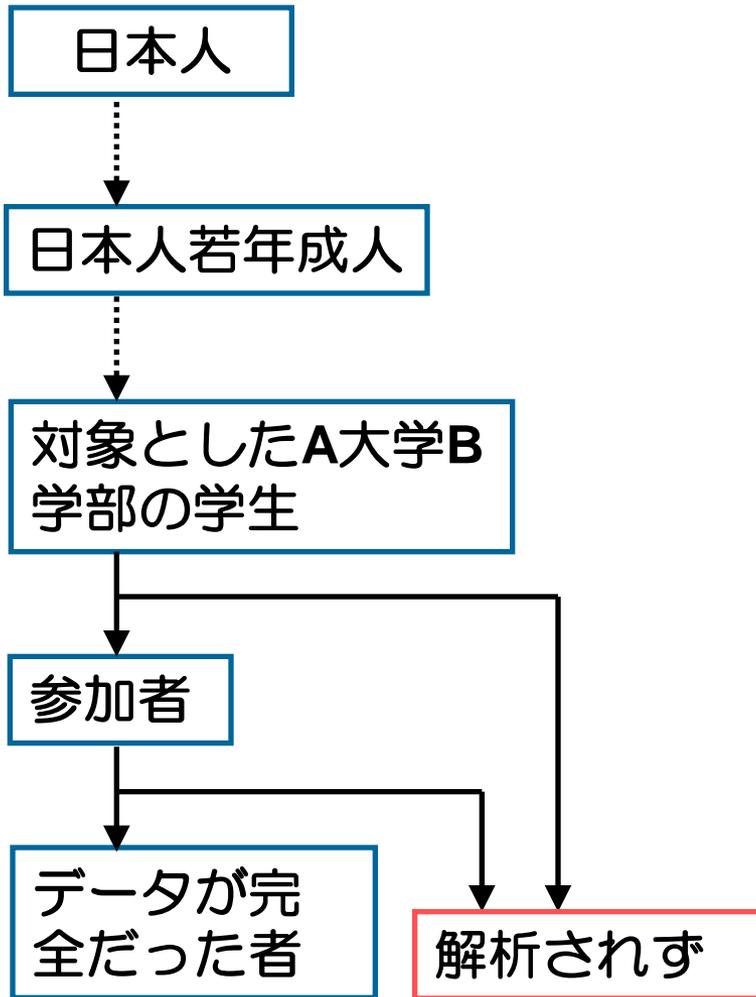
論文では、

表1 (Table 1)

必要条件は、参加者特性

十分条件は、原因と結果の関連

# 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...

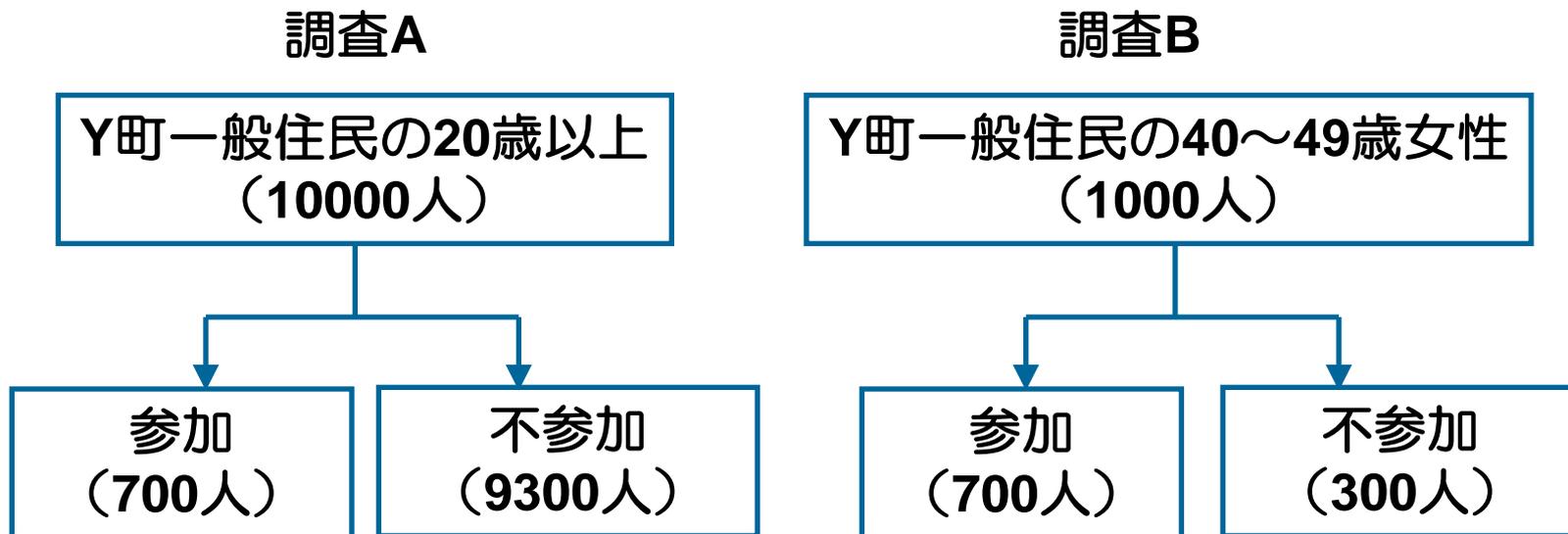
特性は徐々に変わっていく

「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

■ 考察で「限界 (limitation)」で記述すること

# 「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。

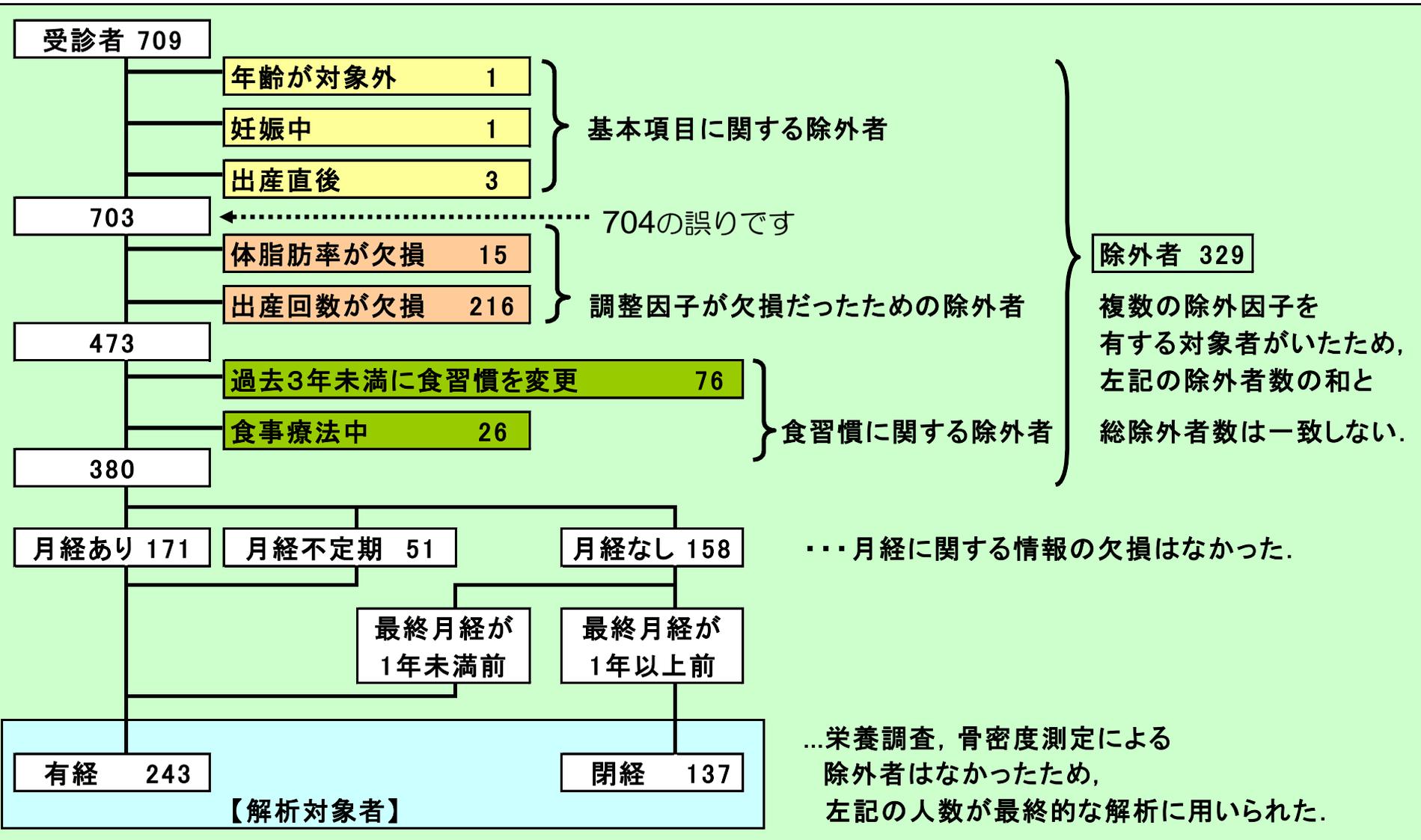
Bの結果は40歳代女性にしか使えない。 ...こちらのほうが役に立ちそう

---

なんとなくたくさんの人を集めようとせず、目的を定めて、本当に必要な人にていねいを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

# 調査完了から解析までの対象者人数の流れを示す図



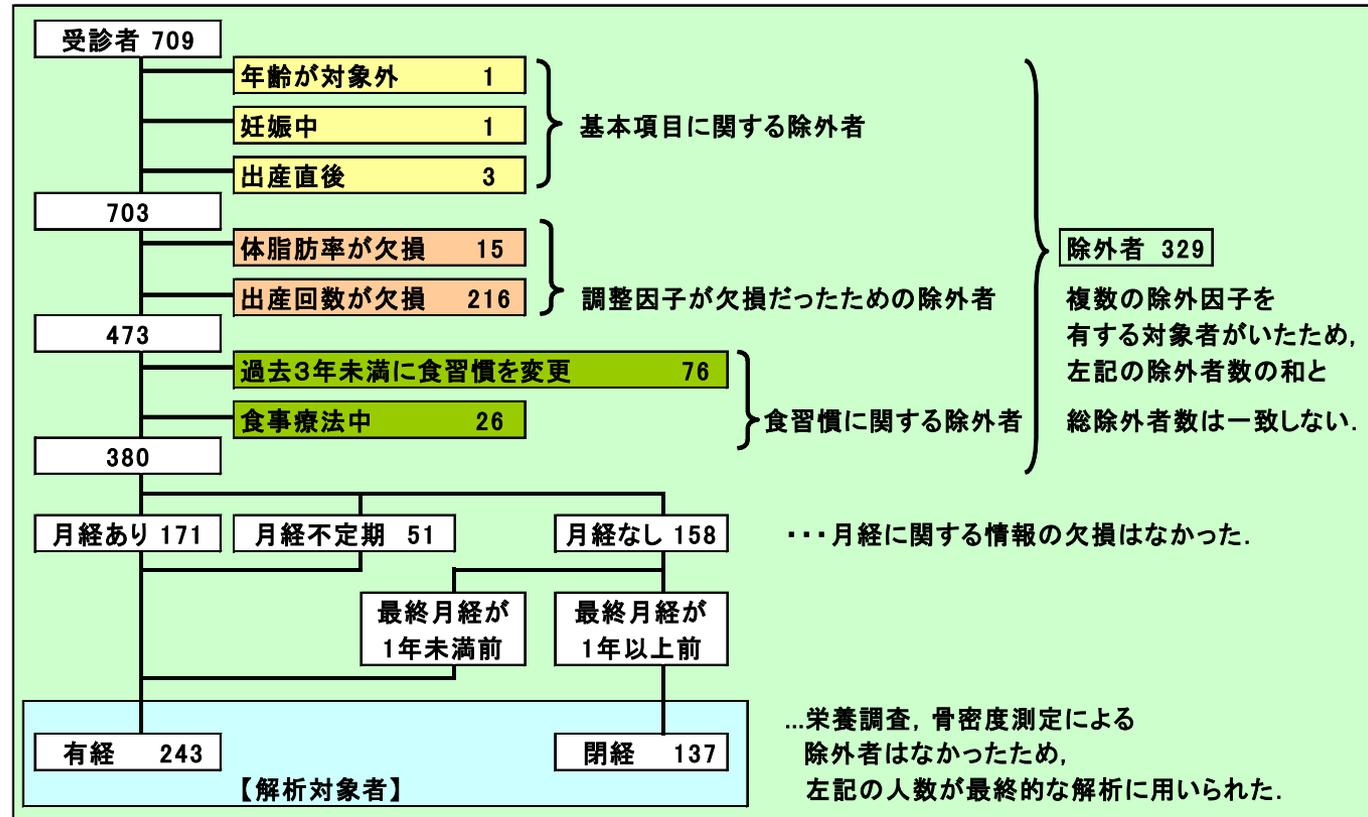
#4696. Sasaki et al. J Nutr Sci Vitaminol 2001;47: 289-94.

都合の悪いことも隠さずに発表・報告する姿勢が大切

掲載拒否 (reject) されました

Ca、Mg、Kなど骨代謝に影響する可能性が知られている栄養素の摂取量と骨密度との関連を、閉経前集団、閉経後集団に分けて解析し、その関連が両群間で異なることを示した

ある国際誌に、  
掲載拒否 (reject)  
されました。  
なぜでしょうか？



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

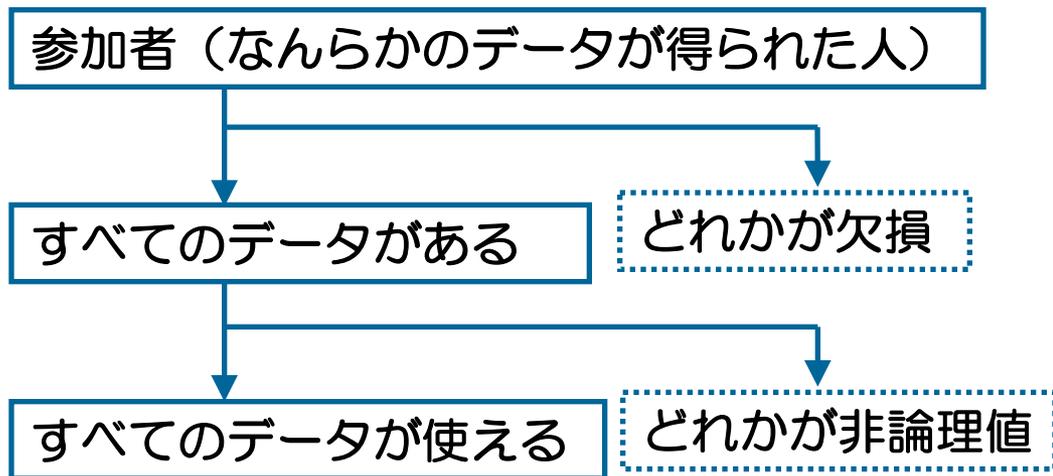
仮説を検証するために適した集団を用いること！

# 除外

調査ができたことと、解析できることは別

---

変数：a, b, c, d



集団代表性の崩れにつながることもある

参加者側の問題  
調査者側の問題

両方あるが、  
調査者側の問題はなく  
すべき

質の悪い調査（欠損データが多いなど）は除外が多い

さらに、質の悪い調査は、除外すらしていない（気づいていない）

除外した人（人）× 調査に協力した時間（分/人）＝君が働いて返せ！

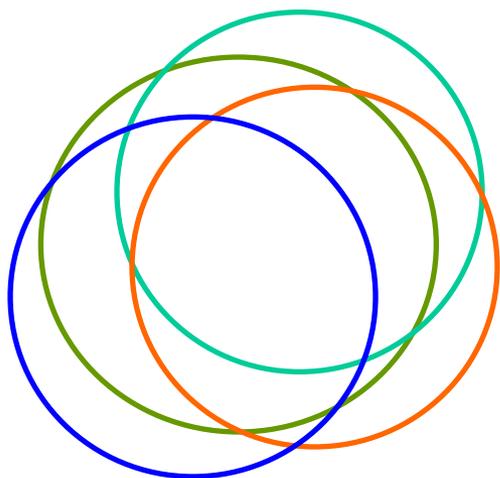
---

「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この問題が特に大きいことに注意したい！

# 除外の方法・長所と短所

方法	長所	短所	お勧め度	分野
解析人数を固定する	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	○	学術論文
変数ごとに除外者(解析対象者)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)	×	(調査報告書)



(例) 国民健康・栄養調査では、体格の表と、食事調査結果の表では解析人数が異なる  
別々に用いるなら、これがよい  
組み合わせて用いたいなら、よくない

だれを解析したのか？  
回答率(参加率)は？

## 欠損値・はずれ値

---

### 自分が調査者になった気持ちで みてほしい

高齢者介護施設入所者を対象とした質問紙調査  
施設にある記録簿から転記をお願いした

欠損と非論理値は最高6回までFAXを使って確  
認・再調査した

その後の結果！

人はまちがえる

まちがえをとがめるのは目的ではない  
まちがえないような仕組みを作るべき  
費用対効果もじゅうぶんに考えること

将来、仕組みを作ったり、指示を出したり、データを使ったりしたい人は、  
一度は現場を経験しておくこと

---

およそ1万人のデータのなかから  
見つかった非論理値

ID	身長 (cm)
7**1	0
195**32	14
101**1	14.05
68**2	15
65**7	318.9
45**6	1440
160**0	1531
202**7	9999
8**5	9999
45**0	9999
46**6	9999
116**3	15138

事件は会議室で起きてるんじゃない！現場で起きてるんだ！！  
青島俊作 『踊る大捜査線』より

# 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

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[実数]）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

# 本日の結論 対象者

---

対象者の特性（属性）を調べ、記述すること！

実現可能性（最大限の努力をした上で）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、解釈の時・説明の時にも...

（実現可能性を考えて、計画し、実行し、解釈する姿勢が大切）

対象の特性：疫学の論文ではじめに読むべき情報

---

■レポート課題：対象者特性

対象者特性を主題にしたり、対象者特性が興味深い結果を与えている論文  
対象者特性をじゅうぶんに考えなかったために問題が大きいと感じた論文

# 「集団」と「測定方法」

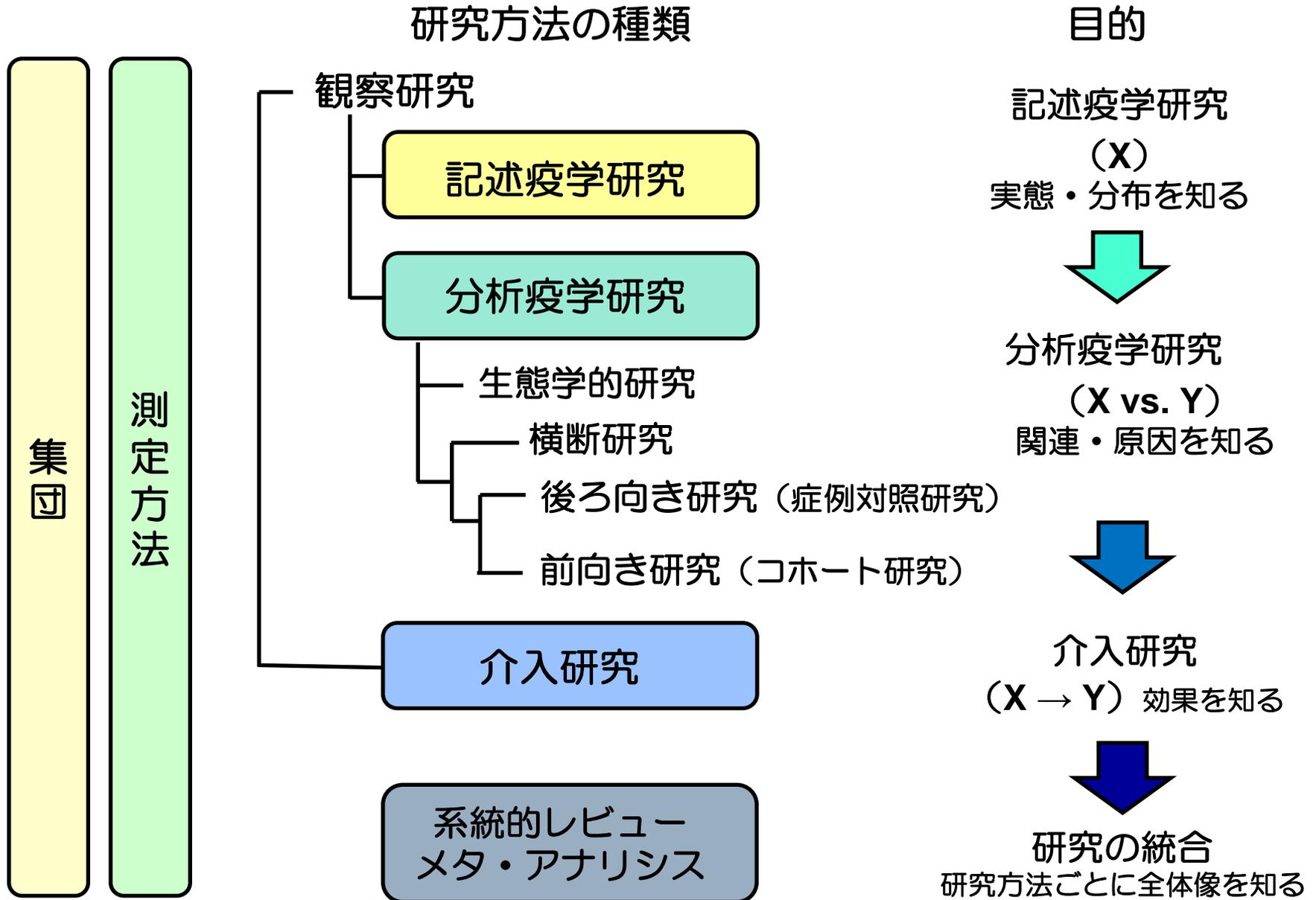
## 疫学 (epidemiology)

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**

---

# 疫学研究の基本分類



# 日本における疫学研究・疫学情報の構造

---

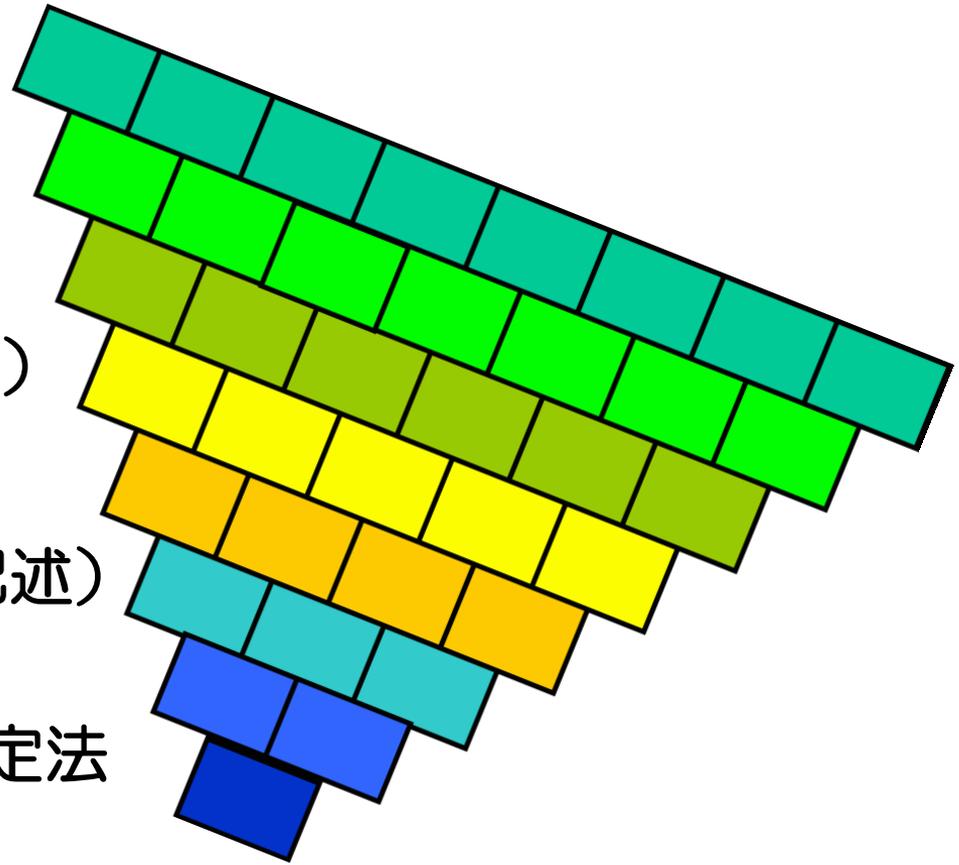
研究（っぽいもの）の数

介入（指導法・治療法）

関連（原因の探索）

実態の把握（記述）

調査法・測定法



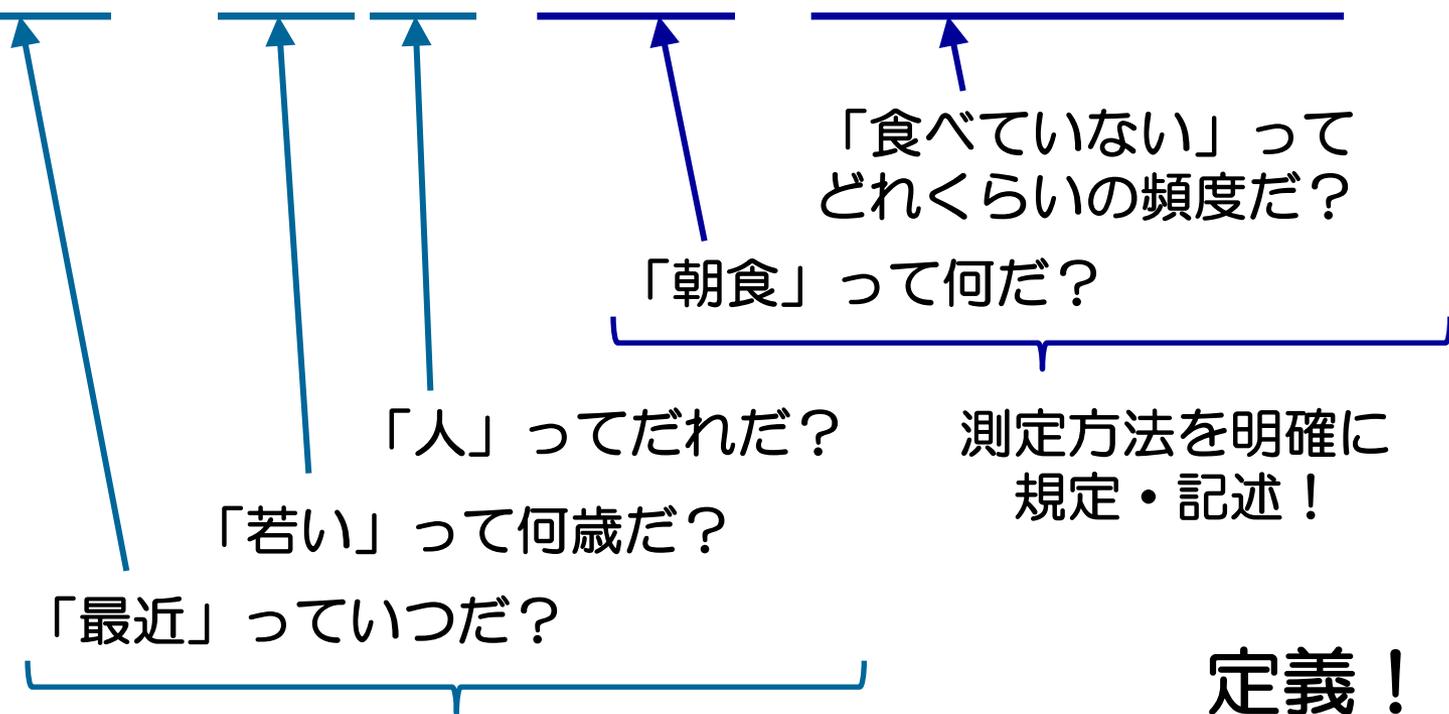
---

永久に科学にはなれない

# 対象者特性（対象者属性）と測定方法

---

最近の若い人は朝食を食べていない



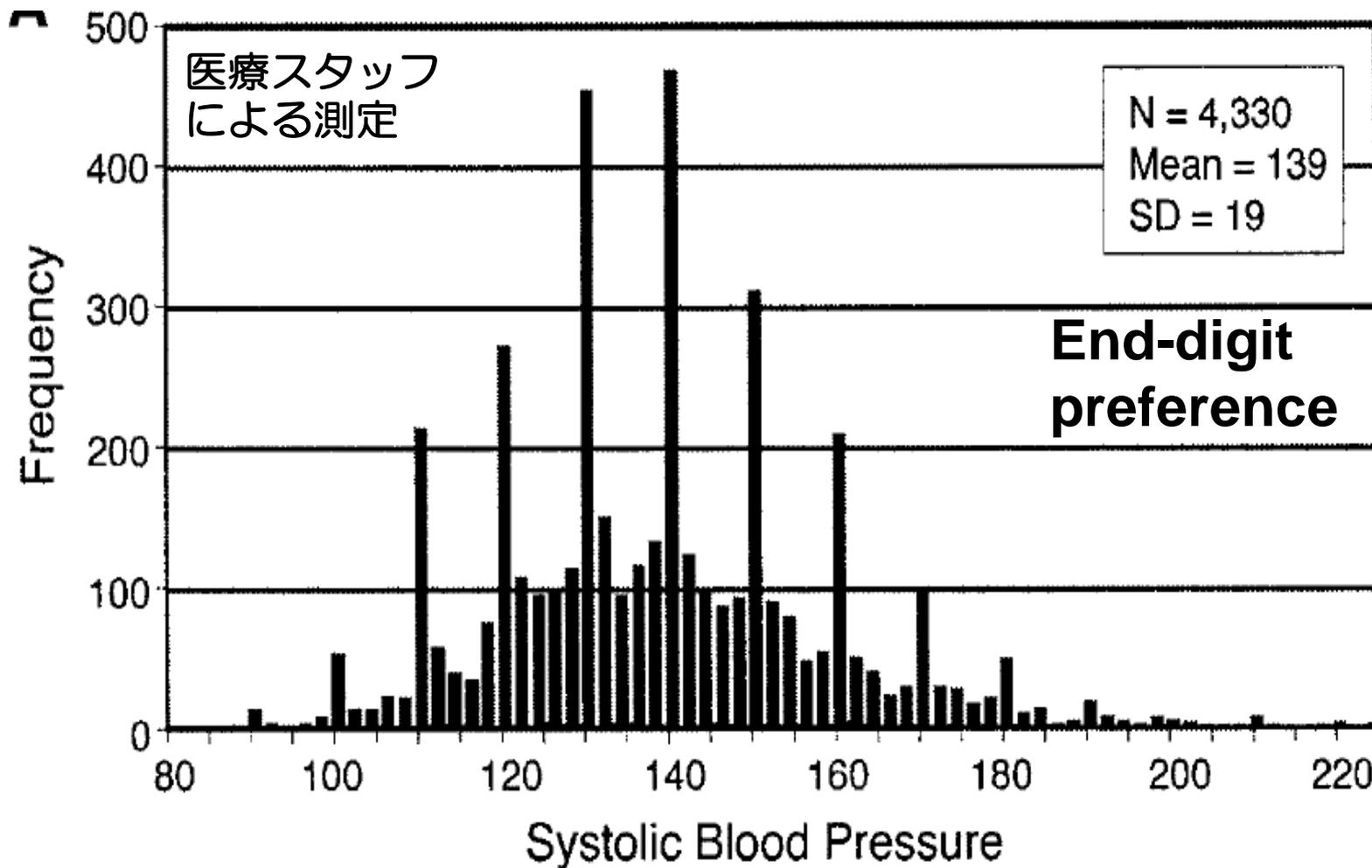
---

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？

# 測定値は必ずしも真値とは限らない

アメリカ。医院（糖尿病患者）で測定された収縮期血圧値の分布

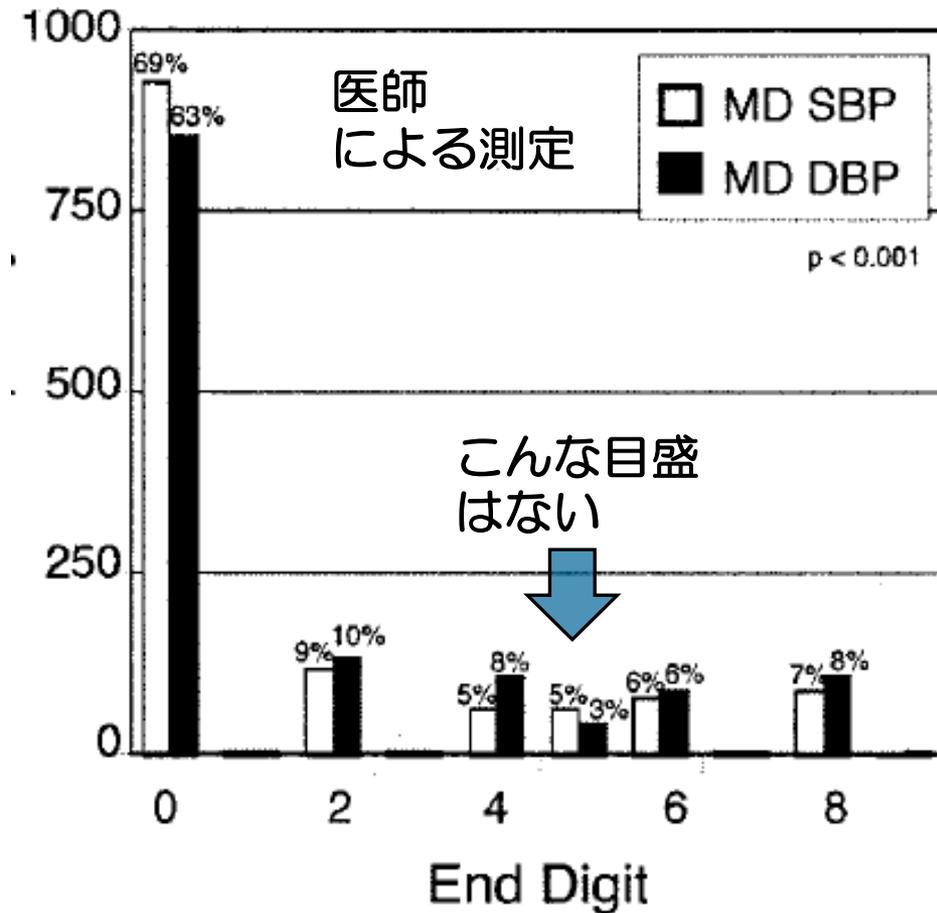
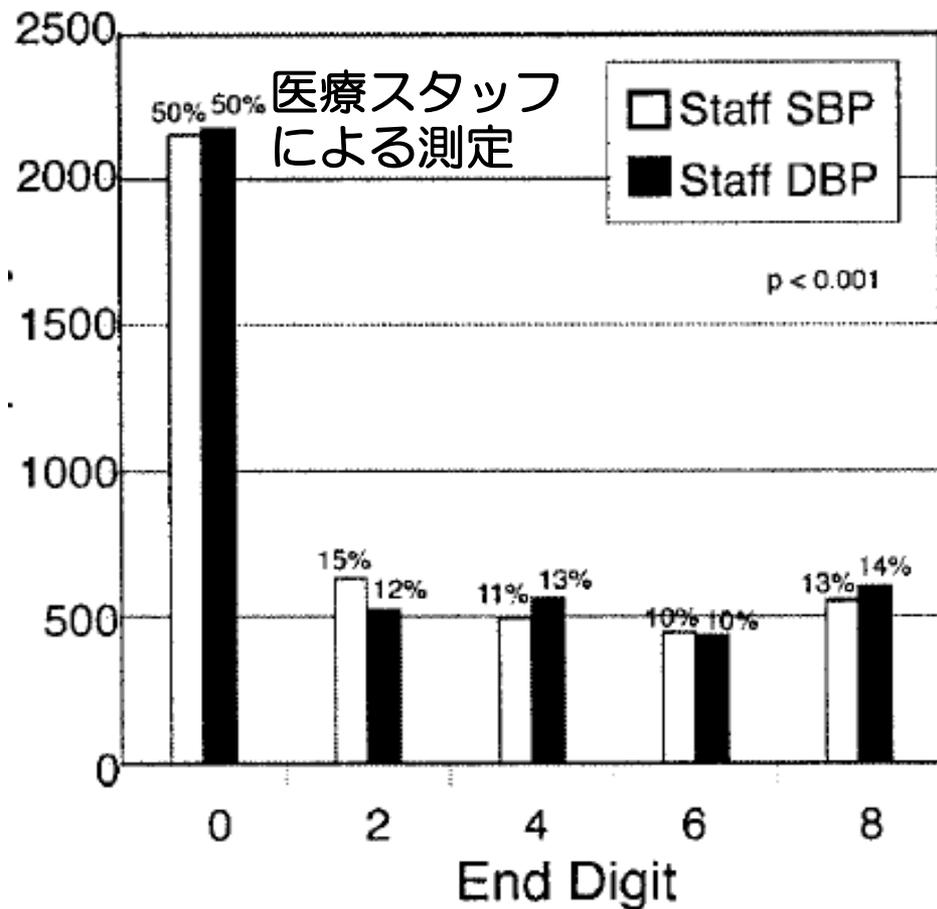


#15384. Kim ES, et al. Diabetes Care 2007; 30: 1959-63.

これなら、10mmHg刻みの目盛でじゅうぶん

# 測定値は必ずしも真値とは限らない

アメリカ。医院（糖尿病患者）で測定された収縮期血圧値の分布



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

少なくとも、医者には測らせないほうがよい  
10mmHg刻みの目盛でじゅうぶん

# ● 測定

---

どんなに簡単に見えることでも（簡単に見えるものほど）、  
専門家に尋ねよう！

それができない（したくない）なら、徹底的に勉強しよう  
自分の専門外のものは、簡単に見えてしまう傾向がある  
（それがむずかしいことすら知らないからである）

■ 「食事アンケートくらいぼくにも作れる」と分子疫学の研究者に言われたことがある

■ 結果（疾患）の研究者だけが集まって、原因（曝露）の測定項目や測定方法を決めているところをしばしば目にする（逆もあり）

■ 「何」を測る？ 「どのように」測る？

---

# 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 you quit 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 quit smoking?

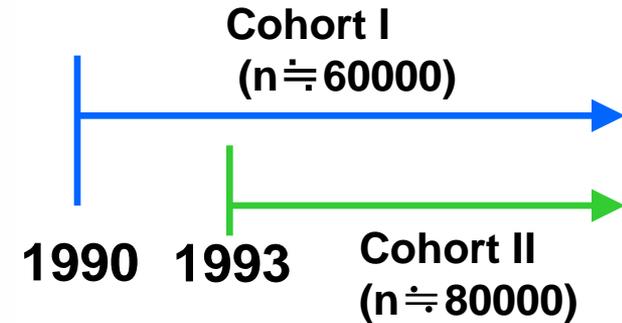
\_\_\_years old

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 II

1. 今までに、たばこを吸っていたことがありますか？

0 いいえ	1 はい
----------	---------

”はい”の場合、

→ 何歳位から、たばこを吸い始めましたか？

<input type="text"/>	<input type="text"/>	歳
----------------------	----------------------	---

→ 現在、たばこを吸っていますか？

0 いいえ	1 吸っている	2 時々吸う
----------	------------	-----------

”いいえ”の方は、  
何歳の時にたばこ  
をやめましたか？

<input type="text"/>	<input type="text"/>	歳
----------------------	----------------------	---

→ 1日に何本のたばこを吸いますか？  
(やめた人は、吸っていた時の本数)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	本
----------------------	----------------------	----------------------	---

↓ 次の質問へ

はじめの質問だけに  
答え、残りが欠損  
(未回答)だと

...

現在喫煙
過去喫煙
喫煙歴なし

# 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

1. いま、たばこを吸っていますか？

1 いいえ

2 はい

“はい”の方は1日に何本のたばこを吸いますか？

本

何歳からたばこを吸い始めましたか？

歳

“いいえ”の内、たばこを止めた方にお聞きします。

何歳の時にたばこをやめましたか？

歳

1日に何本のたばこを吸っていましたか？

本

何歳からたばこを吸い始めましたか？

歳

はじめの質問だけに答え、残りが欠損（未回答）だと

...

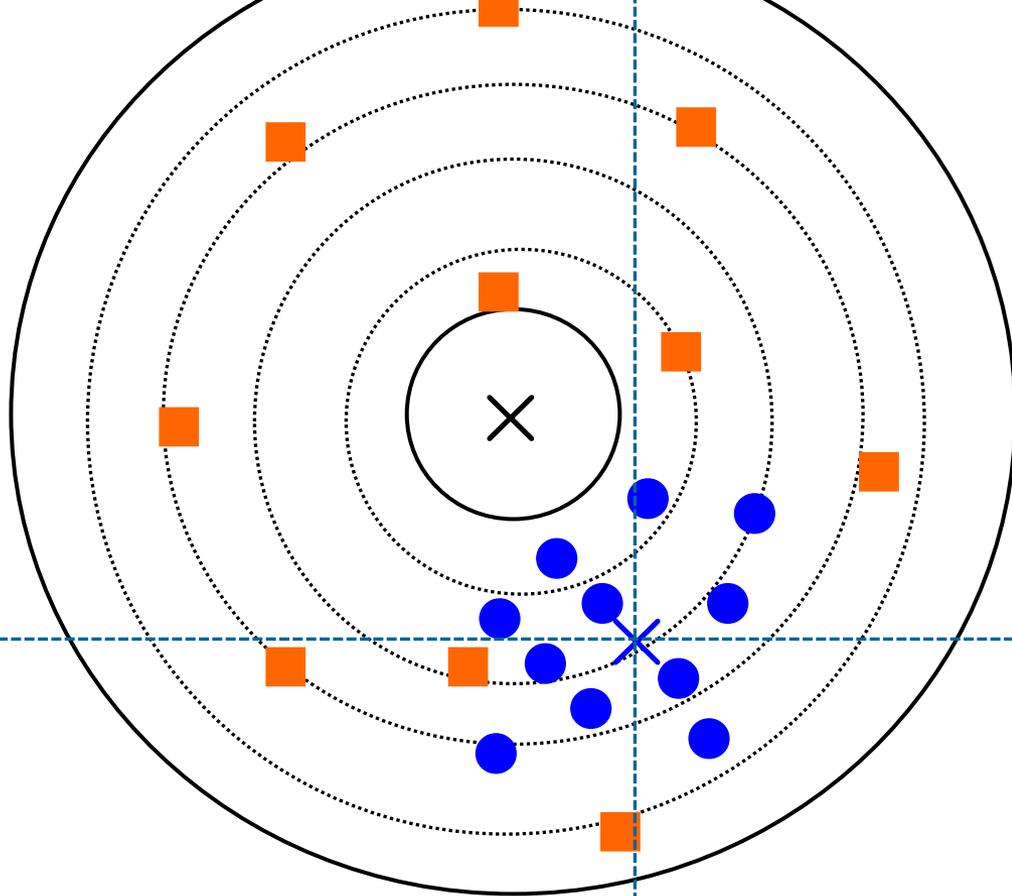
現在喫煙

過去喫煙

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

■生涯喫煙本数系統的な差が生じないだろうか？



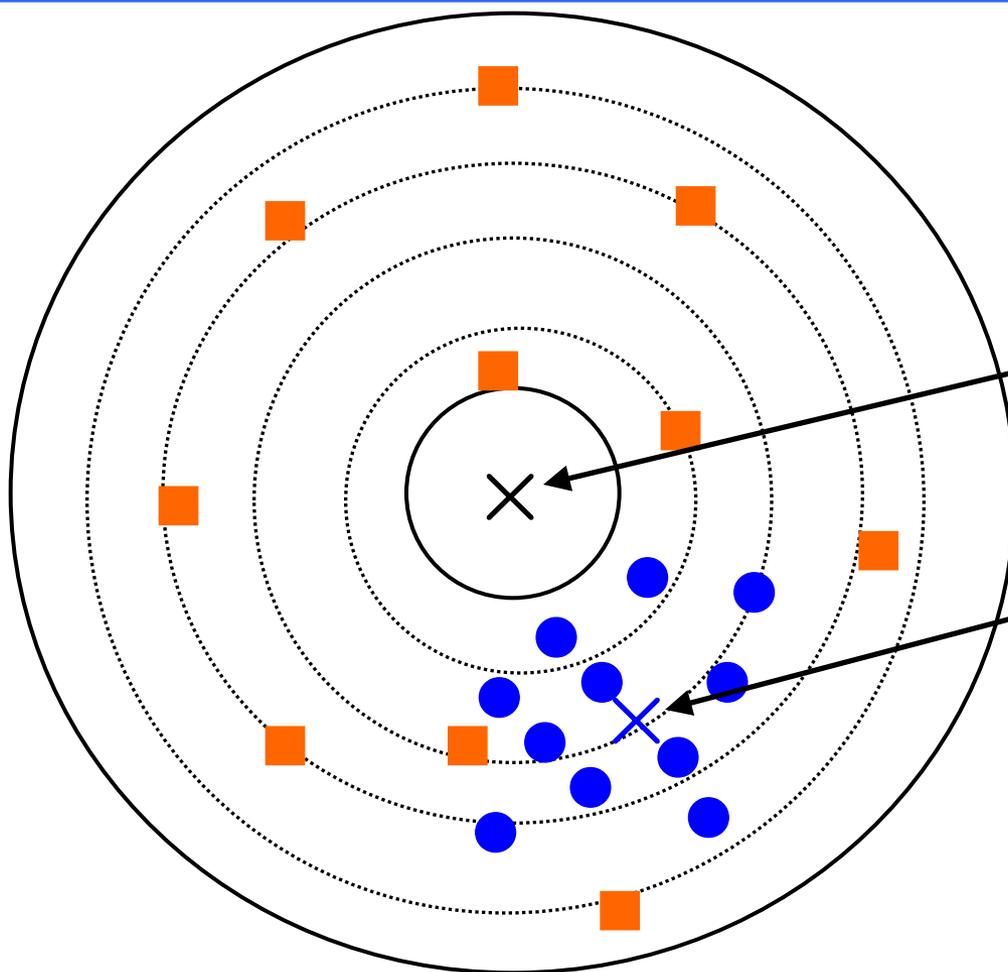
観察者（測定者）のイメージ

---

測定誤差 (measurement error)

偶然誤差 (random error) と系統誤差 (systematic error)

怖いのは後者



【的】  
本当は  
ここを知りたい。

ここが的のよう  
に見えてしまう。

	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。たくさん調べるほど、的ではないところを的だと誤解してしまう危険が大きくなる。

---

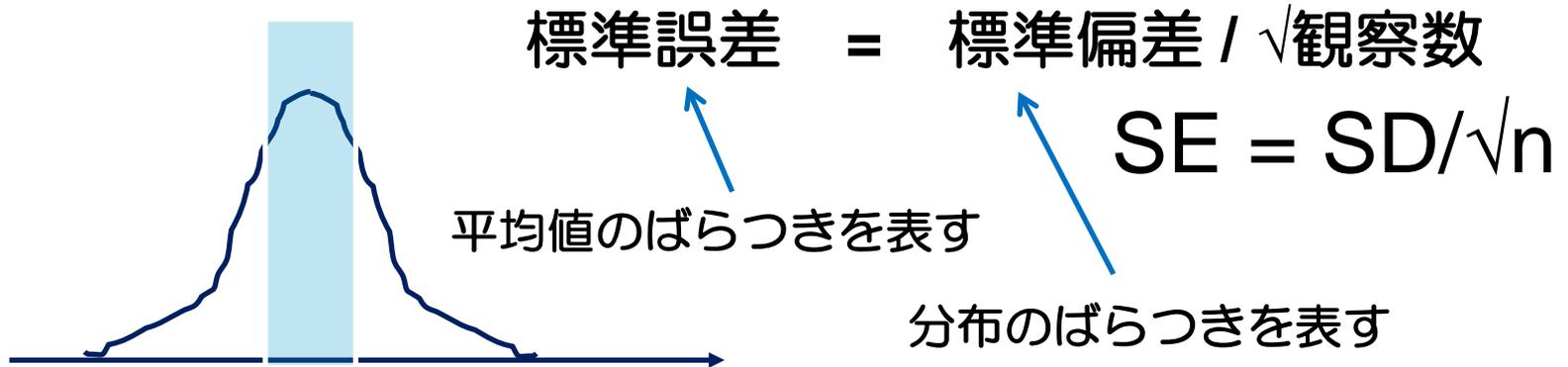
 偶然誤差      **Random error**

 系統誤差      **Systematic error**

---

# 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



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
- ✖ 1 観察当たりの精度が落ちる恐れが大きいため、要注意

## ■ ていねいに測定する＝標準偏差が小さくなる (お勧め)

- 観察数と測定のていねいさは負相関しやすいので要注意

## 偶然誤差 (random error) が大きいと...

---

### ■ 相関が悪くなる (XとYの片方だけでも起こる)

研究者にとって都合が悪いからみんな気にする

自分の専門でないほうのXまたはYに要注意!

### ■ 回帰分析の結果が悪くなる

回帰直線の傾きが緩やかになる (回帰係数の絶対値が小さくなる) (regression dilution, regression attenuation, 回帰希釈バイアス)

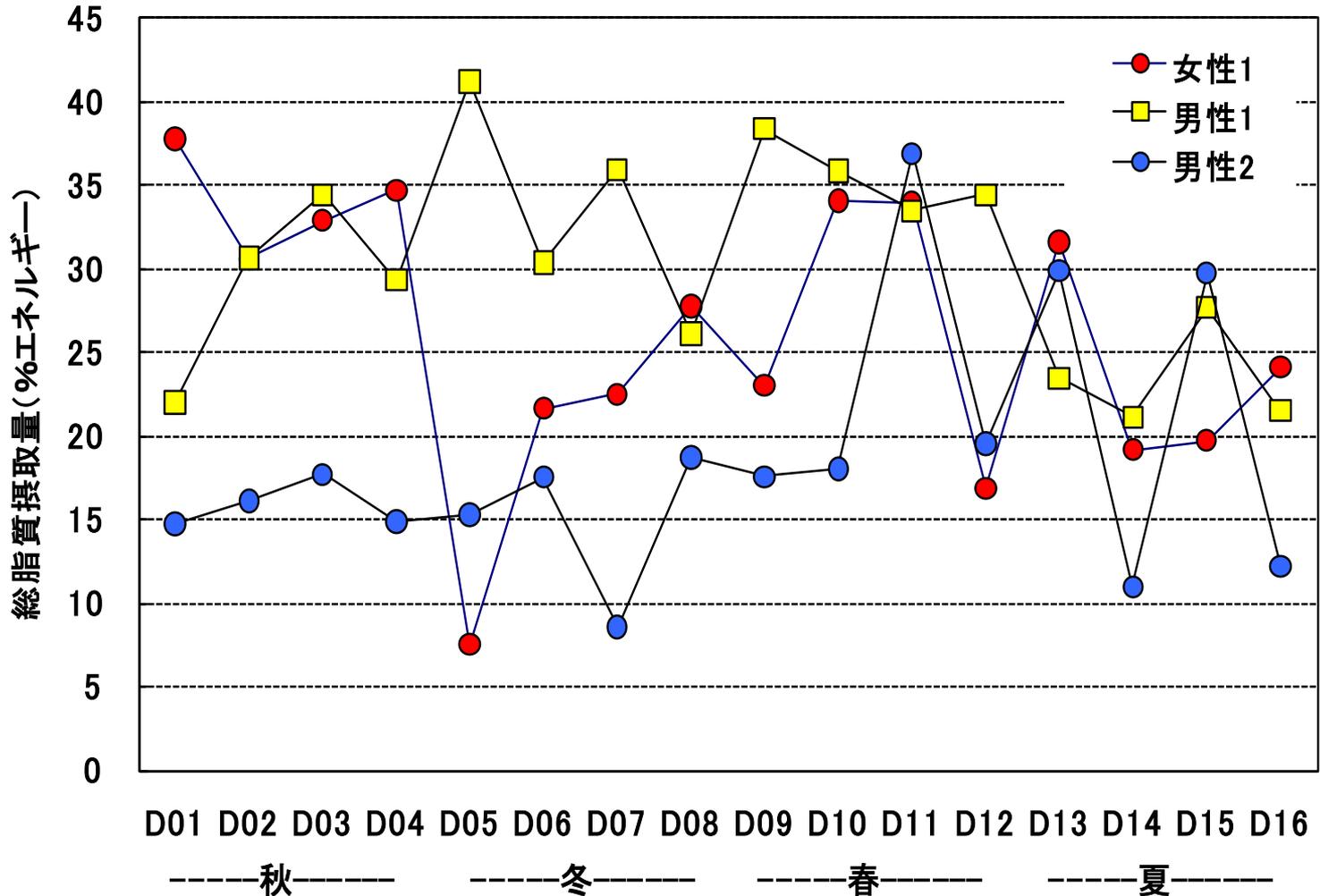
### ■ 異常値が出やすくなる

観察される分布幅が真の分布幅よりも広くなるから、異常を扱う医療者や研究者にとって都合がよいことがあるために要注意

---

# 日間変動 (day-to-day variation)

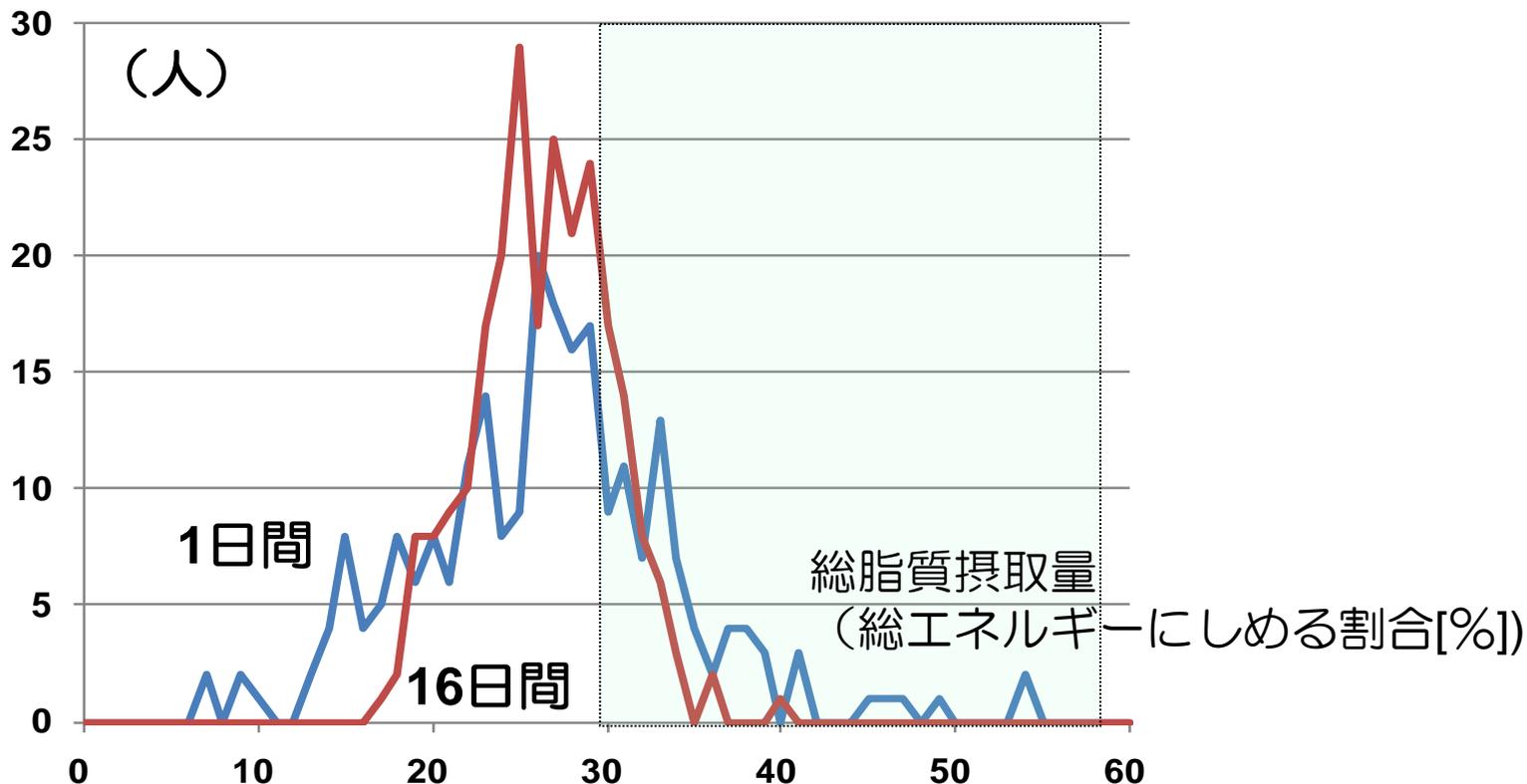
ある健康な成人3人の16日間にわたる総脂質摂取量  
(総エネルギーにしめる割合[%])



# 日間変動（day-to-day variation）、個人内変動（within-person variation）

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[%]）



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

2回（日間）以上の観察値であれば、分散分析を用いて「個人内変動（日間変動）」と「個人間変動（個人間差）」に分けることができる

# ● 個人内変動（within-person variation）

---

「測ろうとするものは必ず揺れている」と考えておこう  
われわれは、ある一瞬の現象を切り取っているにすぎない

- 「揺れを示してくれた研究」があるとありがたい
- 「異常値を示す者の割合」など、分布幅に関する情報は重要。分布幅は「個人内変動」に依存することに要注意

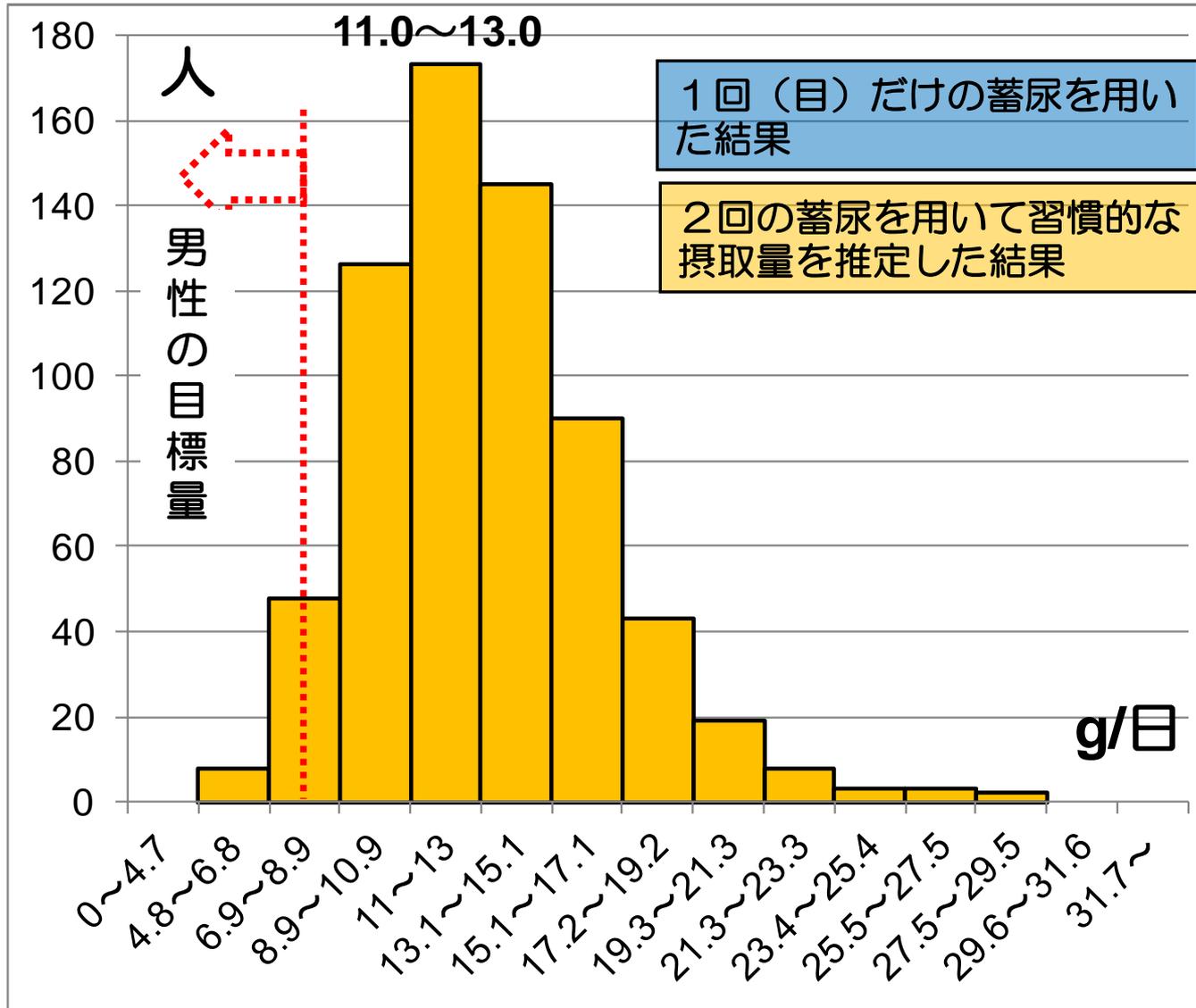
---

（補足）

- 対象者だけでなく、観察者（測定者）や測定機器に由来する個人内変動や個人間変動があることも忘れてはならない

# 24時間尿中ナトリウム排泄量から推定した食塩摂取量の分布（内部資料）

## ■ 2回測定すると、少し習慣的摂取量に近づく



■ 摂取したナトリウムはおよそ86%が尿に排泄される\*

\* #182. Holbrook JT, et al. Am J Clin Nutr 1984; 40: 786-93.

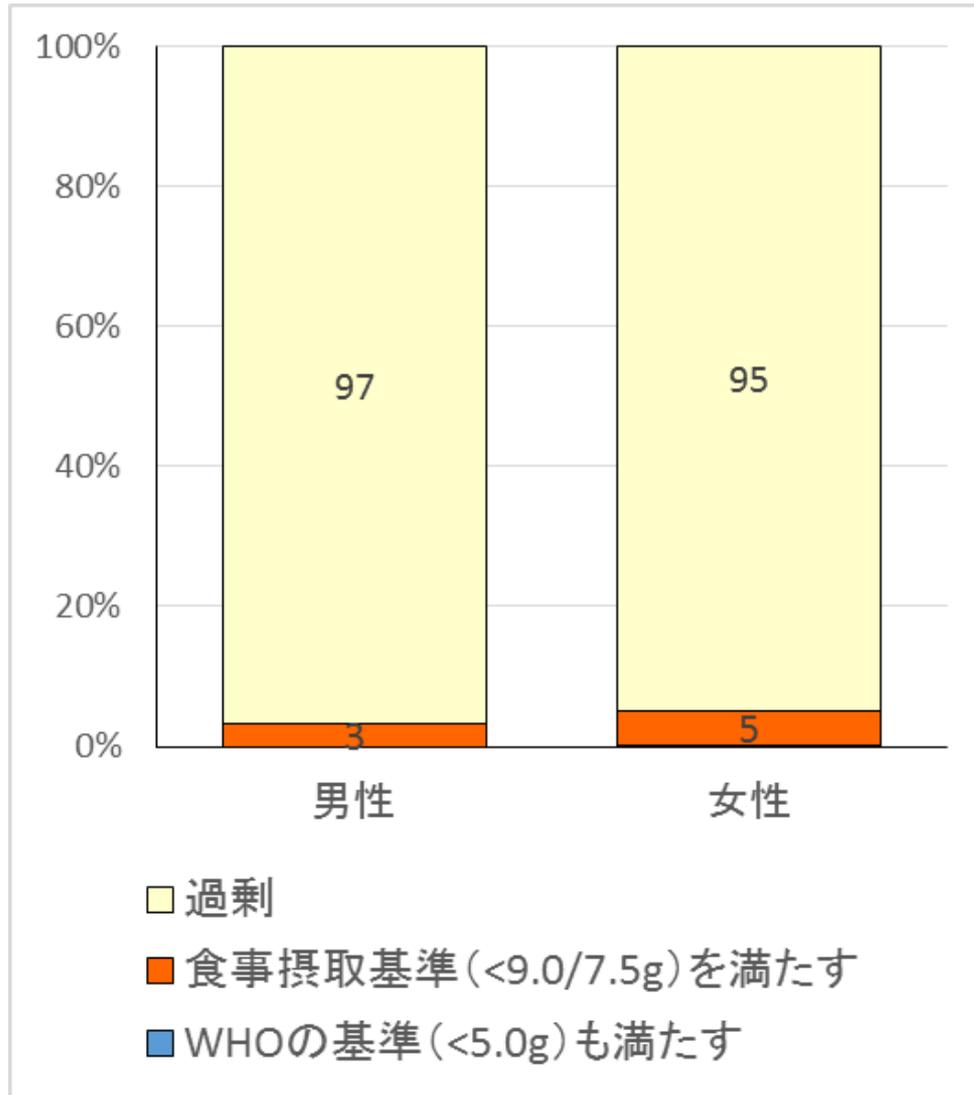
さらに、2日間のデータがあれば、無限日間の習慣的摂取量の分布を推定できる！\*\*

\*\* #4841. Nusser SM, et al. J Am Stat Assoc 1996; 91: 1440-9.

# 習慣的な摂取量\*が、摂取基準を満たしている者の割合 (%)

\* 24時間尿中排泄量から、排泄/摂取率を考慮して、摂取量を推定

\* 2日間のデータから、無限日間の分布曲線を推定\*\* (n=760)



## 食塩

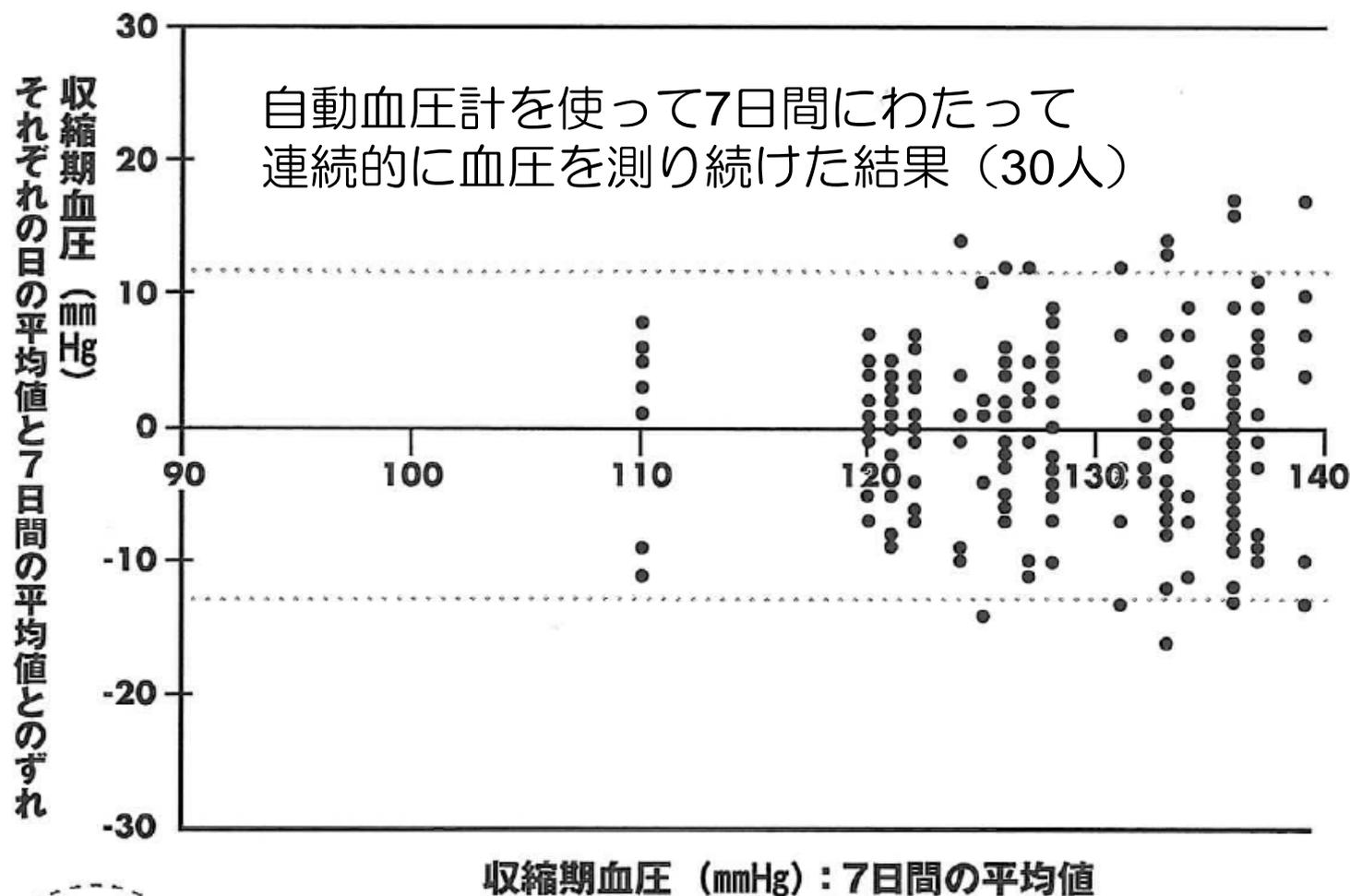
\*\* #4841. Nusser SM, et al. J Am Stat Assoc 1996; 91: 1440-9.

#15250. WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. 2012: 1-46.

#15251. WHO. Guideline: Potassium intake for adults and children. 2012: 1-42.

# 平均への回帰 (regression to the mean)

食事指導：おまじないで絶対によくなる



#14756. Siegelova J, et al. J Hypertens 2011; 29: 818-9.

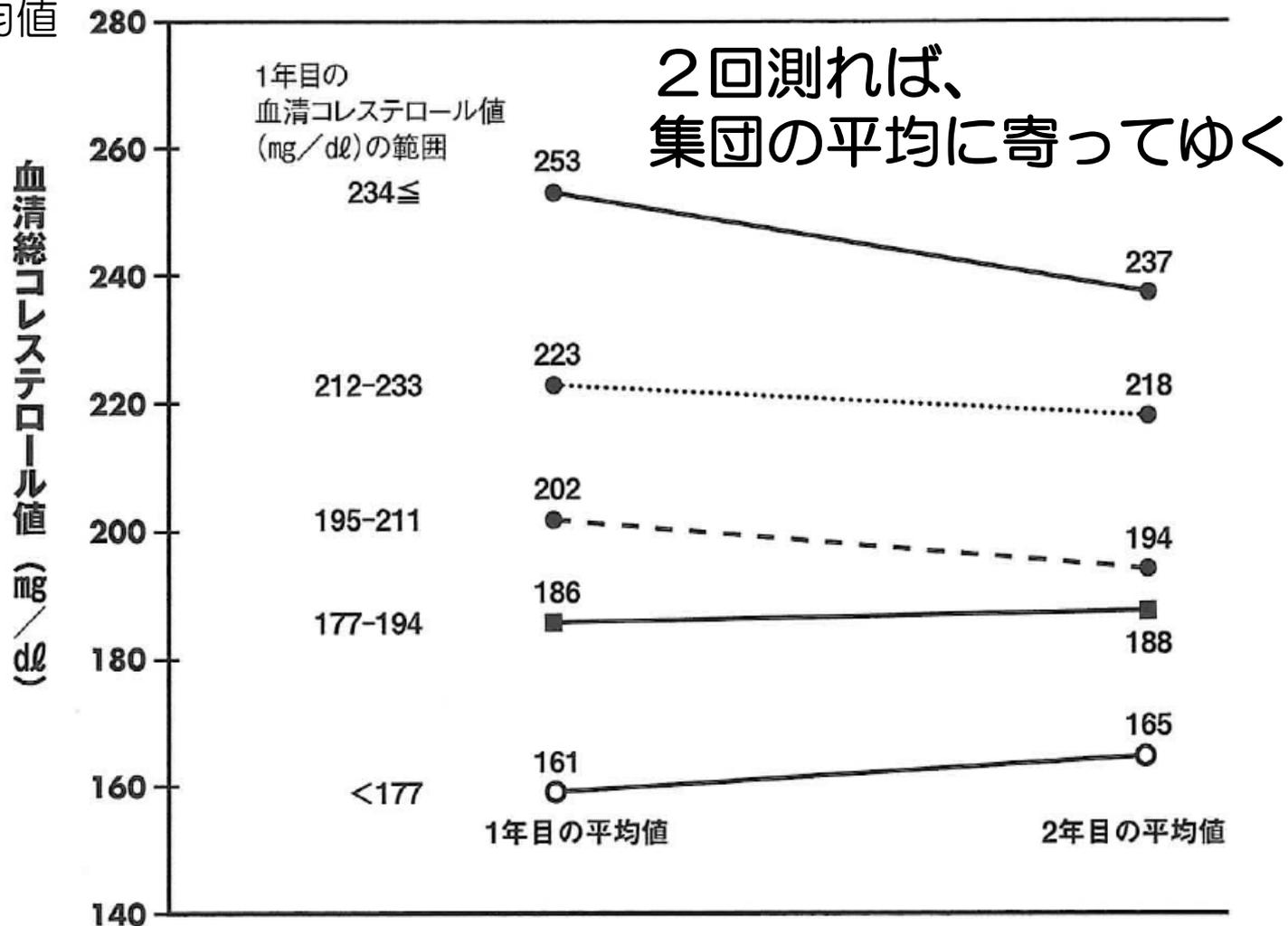
測定値は揺れる

# 平均への回帰 (regression to the mean)

指導：おまじないで絶対によくなる

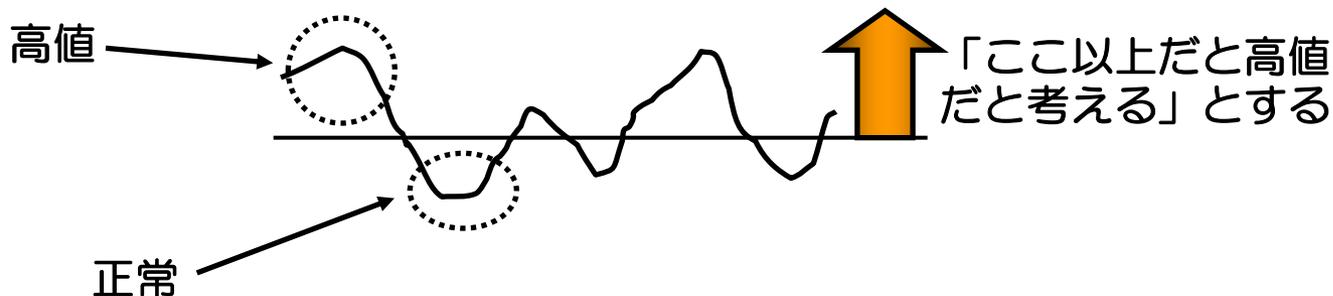
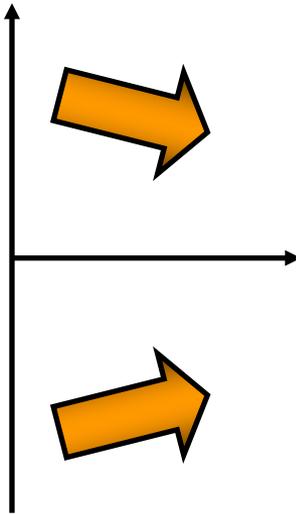
#7951. Takashima Y, et al.  
J Epidemiol 2001; 11: 61-9.

1年間の間隔をおいて2回、血清総コレステロール値を測った結果(547人)  
1回目の結果を使って人数がほぼ等しくなるように5つの群に分けたときの群ゴトの平均値

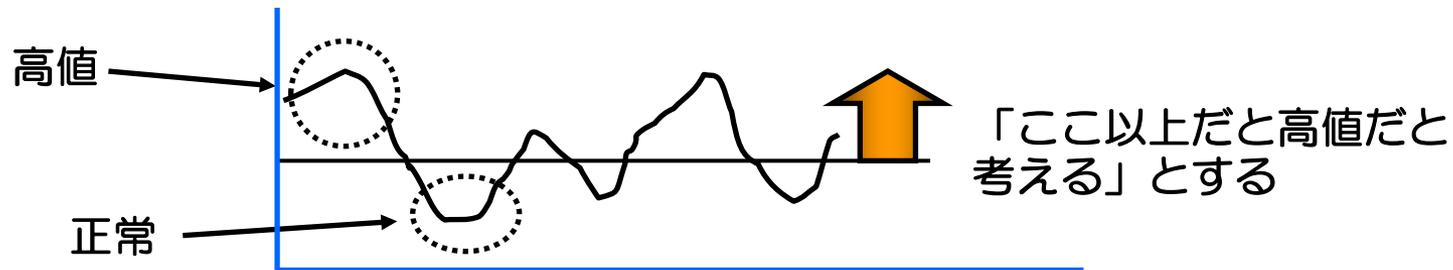


# 平均への回帰 (regression to the mean)

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



# 平均への回帰 (regression to the mean)

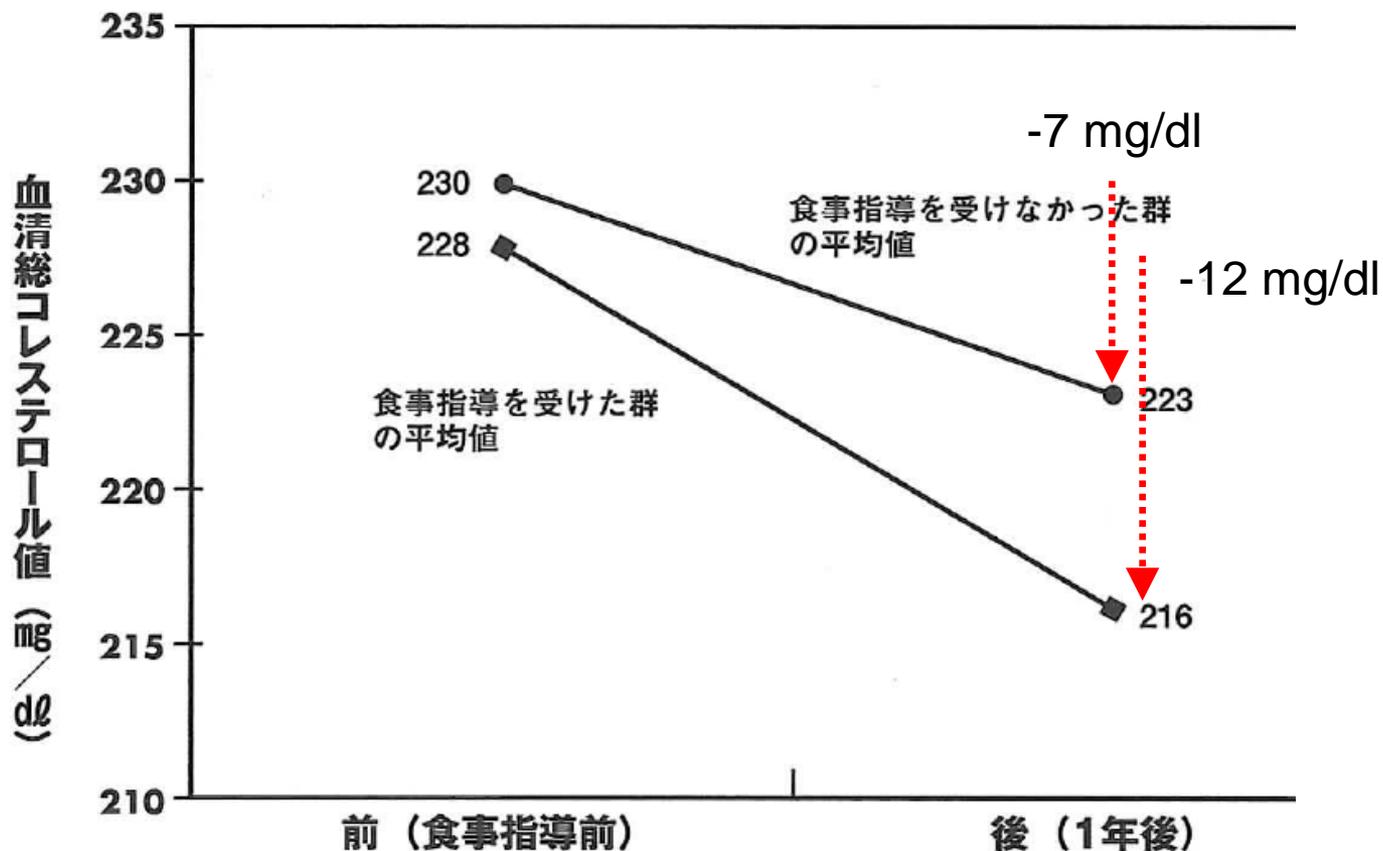


測定(実測値) 1回目	本当は...	測定(期待値) 2回目	
高	高	高	やや高
	中	中	
中	高	高	中
	中	中	
	低	低	
低	中	中	やや低
	低	低	

# 平均への回帰 (regression to the mean)

指導：おまじないで絶対によくなる

ある企業の健診結果から血清総コレステロール値が高かった人より291人を選び、そのなかの83人に食事指導を行って血清総コレステロール値の変化を観察した結果



#4085. Sasaki S, et al. J Nutr Sci Vitaminol 2000; 46: 15-22.

指導は無意味でも、結果はよくなる。あれっ？！

---

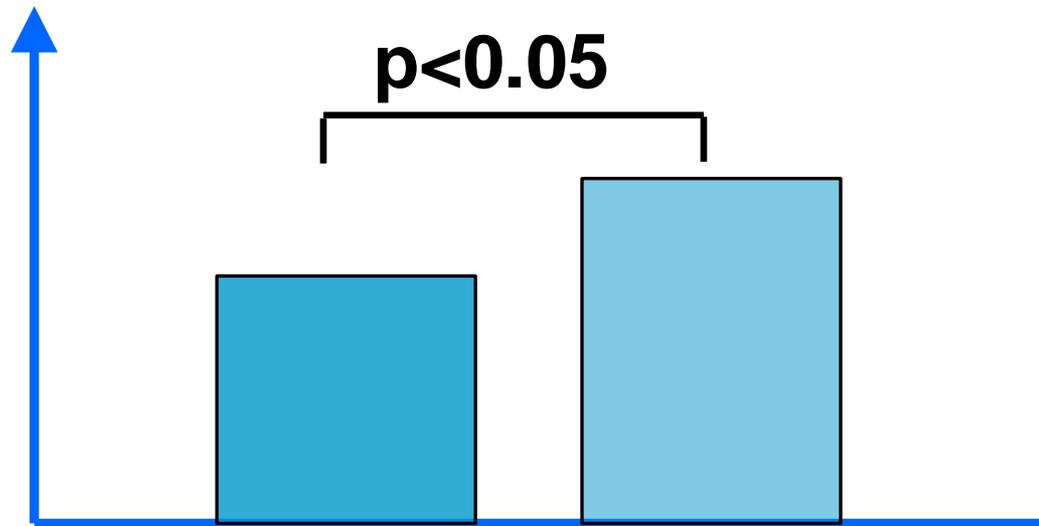
 偶然誤差      Random error

 系統誤差      **Systematic error**

---

# ● 有意な群間差を得たら、系統誤差を疑え

---



## 系統誤差ではないか？

考えうるすべての可能性（恐れ）を考える  
すべて否定できたら、真の有意差だと考える

---

「検出したい差」と「起こりうる系統誤差」の相対的な大きさのちがいを常に頭に入れて研究計画を組む

## 測定精度をあげる

---

対象者数を増やそうするだけでなく（それよりも）、  
測定精度をあげよう（保とう）とする努力がたいせつ

対象者数と測定精度のバランスを考えよう

---

対象者数が増えても系統誤差は減らない（変わらない）  
むしろ、有意差となって現れる

# 自己申告の体重・身長 vs. 測定した体重・身長

NHANES 2001-2006

17176

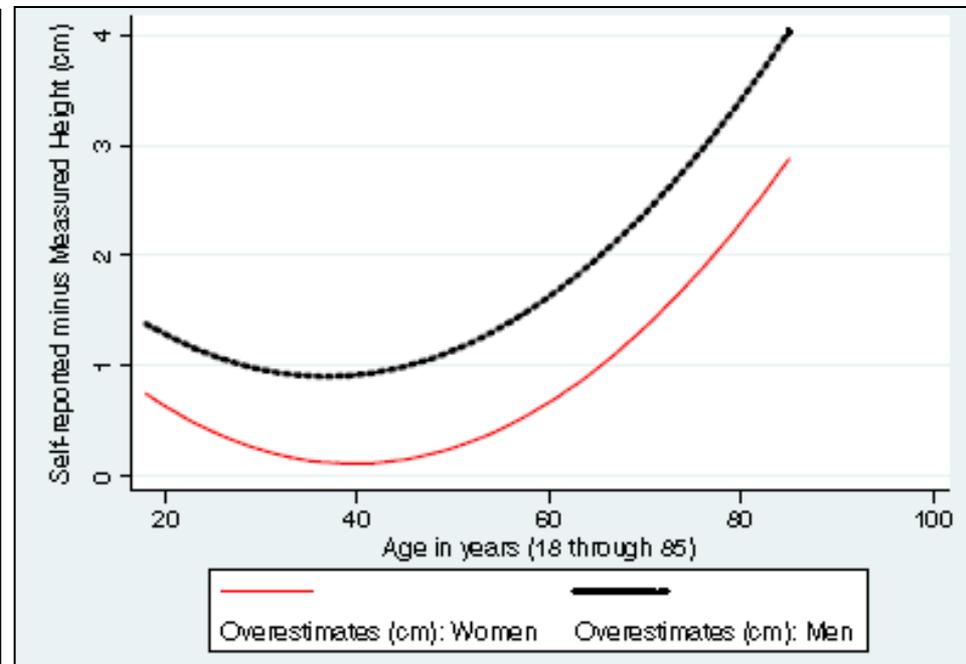
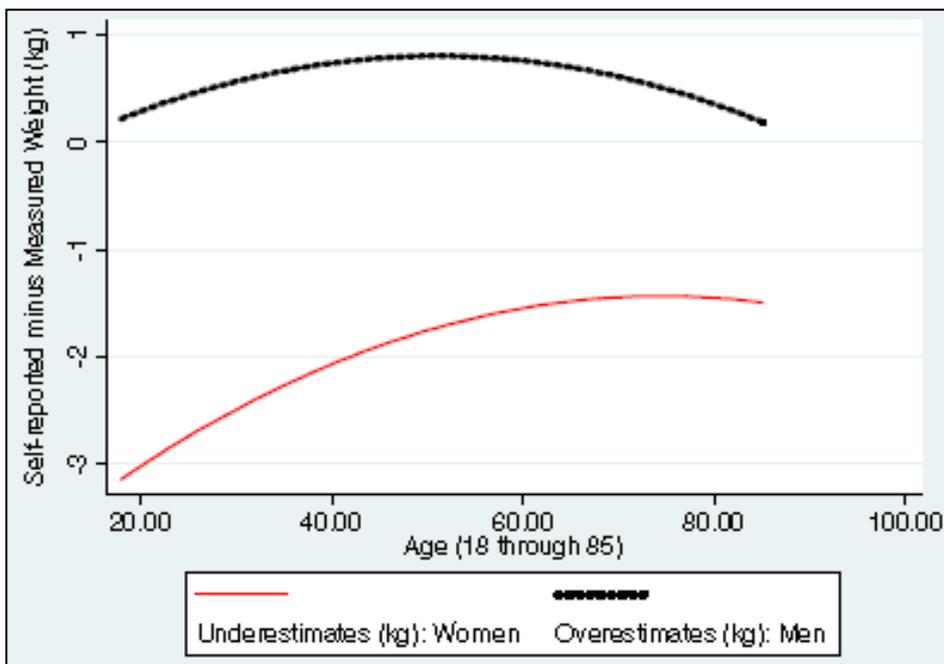
参加者

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.

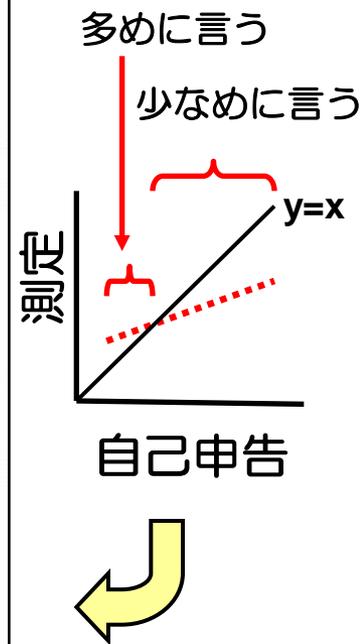
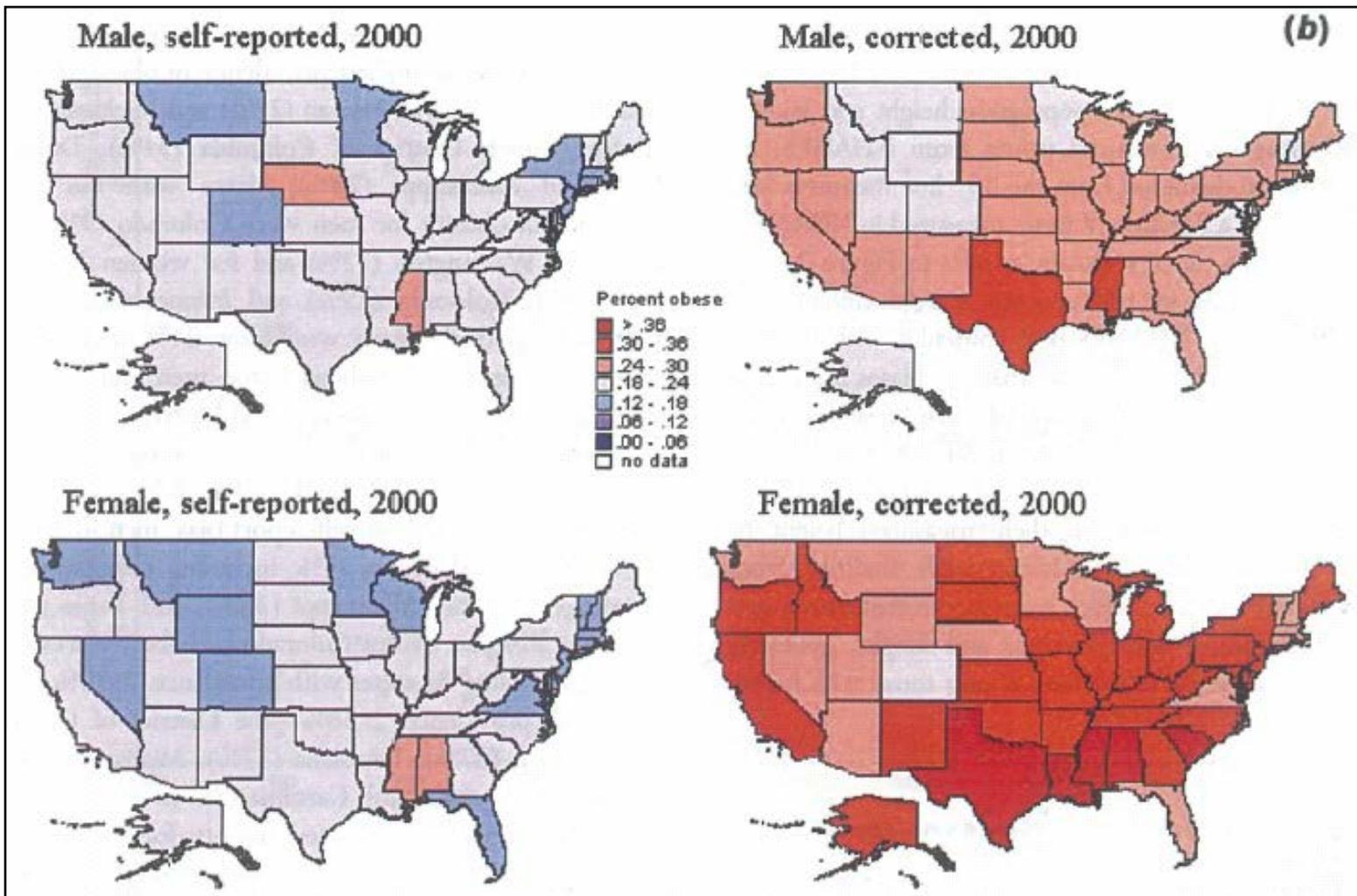
さて、日本人ではどうだろう？

この種の研究は、国（文化など）ごとに行わねばならない

# 系統誤差は怖い！

Obesity map USA, 2000. prevalence of obesity [BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>]

アメリカ肥満地図（2000） 肥満症の有病率



【測定の標準化】

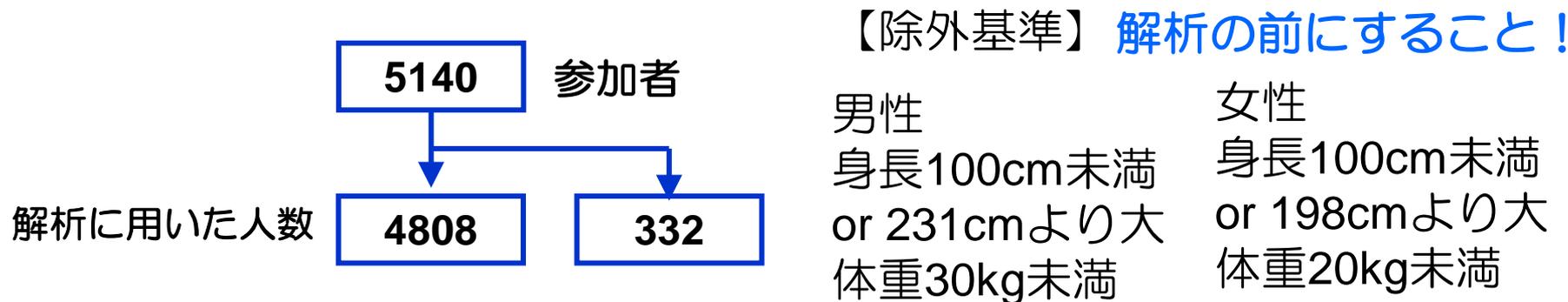
計画すること！ 実行すること！

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】

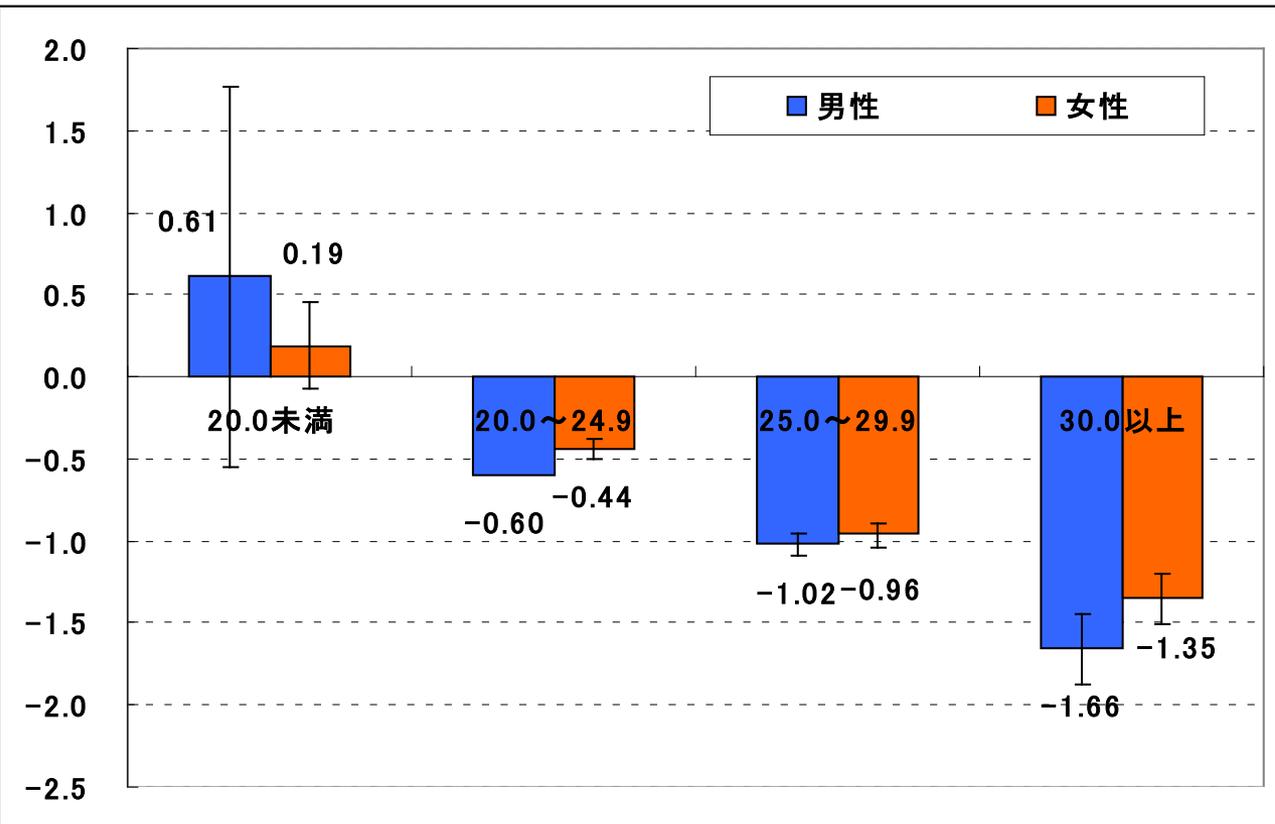
解析の前にすること！

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.



#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



## 解析対象者数

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	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.

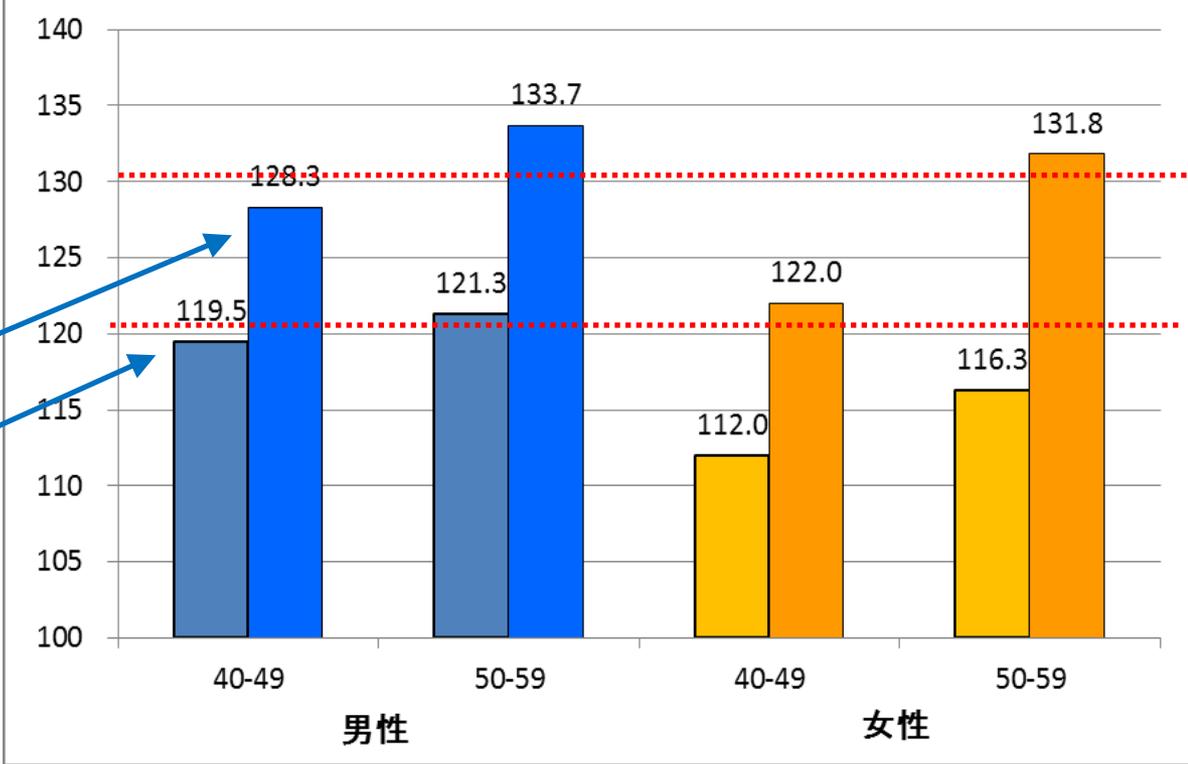
当たり前のことしかやっていない。  
 でも、とても大切な研究

# 測り方でこんなにちがう

収縮期血圧 (mmHg)  
平均値

国民健康・栄養調査

INTERLIPID Study



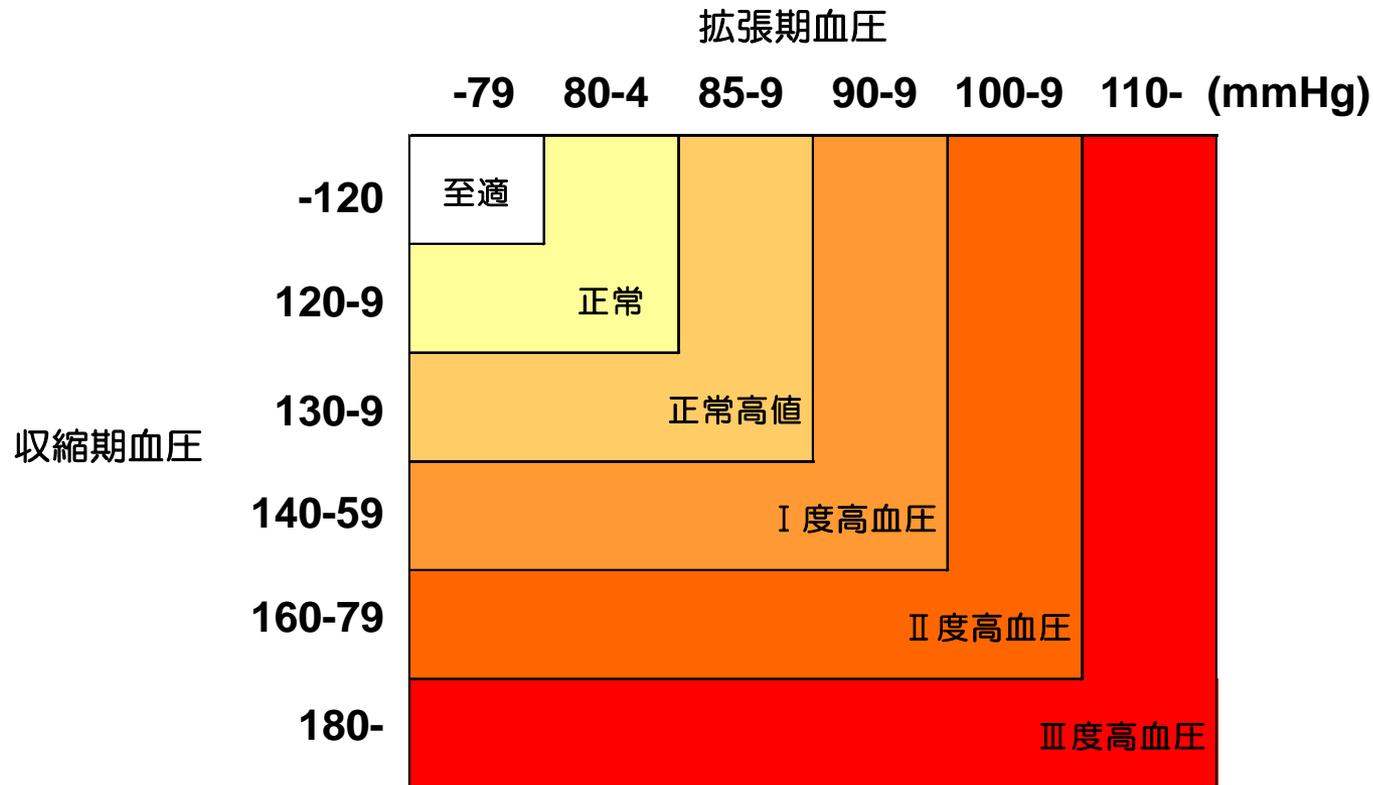
	INTERLIPID (1997-8)			国民健康・栄養調査 (2005年)		
	人数	平均	標準偏差	人数	平均	標準偏差
<b>男性</b>						
40-49歳	288	119.5	13.0	184	128.3	14.0
50-59歳	286	121.3	13.1	278	133.7	17.5
<b>女性</b>						
40-49歳	291	112.0	12.8	346	122.0	17.4
50-59歳	280	116.3	14.7	472	131.8	18.8

#15387. Ueshima H, et al. J Hum Hypertens 2003; 17: 631-9.

どのように利用するか？  
次の調査設計をどのようにするか？

# 集団平均値が10mmHg異なることがどれほど恐ろしいか！

## 高血圧分類



高血圧治療のガイドライン2009（日本高血圧学会）

# 測定誤差 を回避するひとつの方法

## 測定の標準化 (standardization)

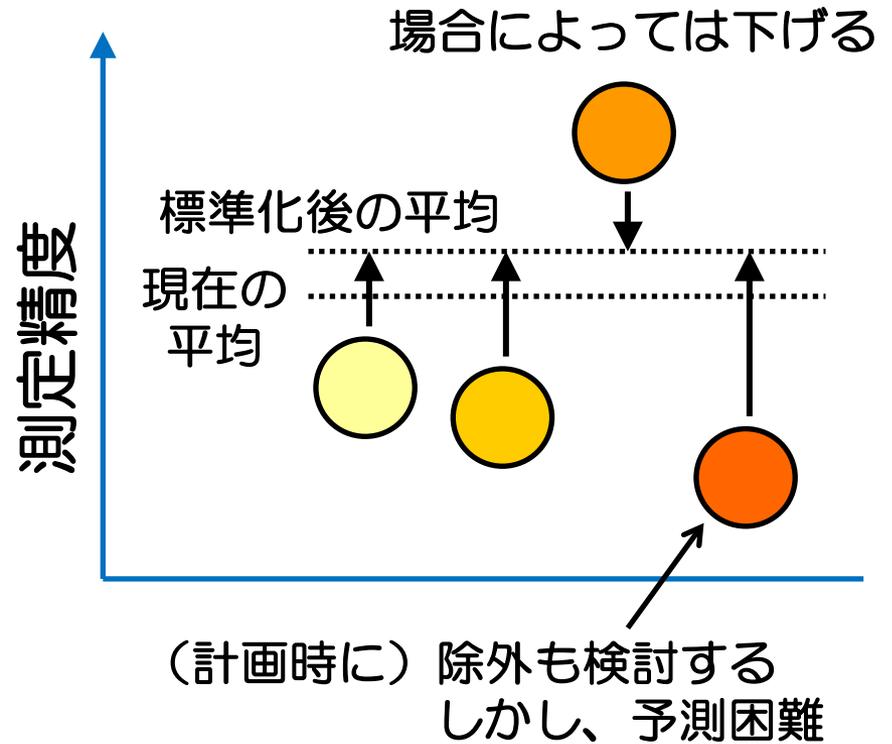
複数の地点で、複数の対象者に対して、複数の測定者が測定する場合、

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）

現実的には、必ずしも、最高水準に合わせるものではない（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！



## 質問文 ... 質問への回答にも偶然誤差も系統誤差もある

---

### (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

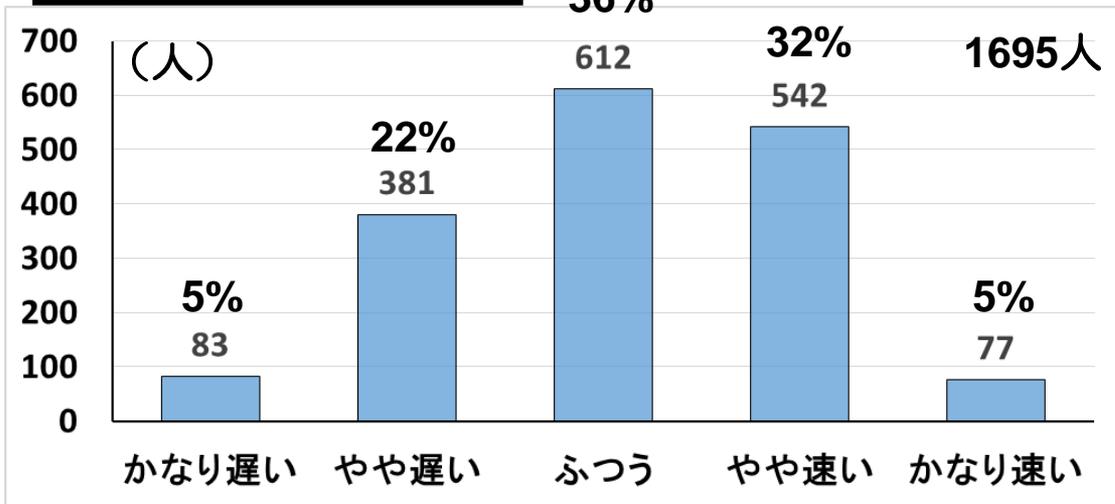
# 質問文・選択肢

使う？ その前に何を考える？

- 妥当性は？
- 選択肢は偶数か奇数か？
- 選択肢は 2択~7択？
- いつ・何を・どのような場面を想定しているのか？
- 分布（形、量[数]）は？  
（偏り。天井効果 [ceiling effect]

食べる速さは

<input type="checkbox"/>	かなり速い
<input type="checkbox"/>	やや速い
<input type="checkbox"/>	ふつう
<input type="checkbox"/>	やや遅い
<input type="checkbox"/>	かなり遅い



# 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）

---

正しく測れなければ何もできない

## 行政調査

---

行政調査の精度管理は、研究目的の研究よりもむずかしいことが多い。

行政調査に実行不可能な無理難題を押し付けてはならない一方、

精度管理の問題点を理解してから使うこと

（そこにデータがある、国民代表性がある、大規模、という誘惑に負けてはいけない）

■ アメリカの国民健康栄養調査（NHANES）では、測定法に関する詳細なレポートが公開されている。

日本でなぜこれができない（むずかしい）かを考えてみよう

---

#14450. Sasaki S. The value of the National Health and Nutrition Survey in Japan. *Lancet* 2011; 378(9798): 1205-6.

---

. Another problem is that the quality of the data is not assured because of a lack of comprehensive reports on the survey design and data quality control. The survey method is poorly described in the governmental reports, although some efforts have been made to improve the methods, and no statements exist about quality control. For example, standard portion sizes would usually be used when respondents do not weigh the food they eat, but the standardisation methods are not officially reported.

---

. This would be a serious loss for Japan and, as a consequence, the world too.

## 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)

オ. 問診〈喫煙、飲酒、運動〉 (満20歳以上)

万歩計：張り切る？

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？ 健康意識高い？ 社会貢献意識高い？

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。

小さなことはいいから... (ということはないが)

厚生労働省一都道府県・政令市・特別区一保健所一国民栄養調査員

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

## 本日の結論 測定方法

---

ていねいに測定すること

... 実現可能性（最大限の努力をした上で）を考慮して行う

ていねいに記述すること

... 再現性があるように

- 測定誤差は必ずある

- 偶然誤差（random error）と系統誤差（systematic error）

- 妥当性

- 測定誤差の原因と程度と影響力を知ろう

---

- レポート課題：測定方法（measurement method）

測定方法を主題にしたり、測定方法が興味深い結果を与えている論文  
測定方法をじゅうぶんに考えなかったために問題が大きいと感じた論文

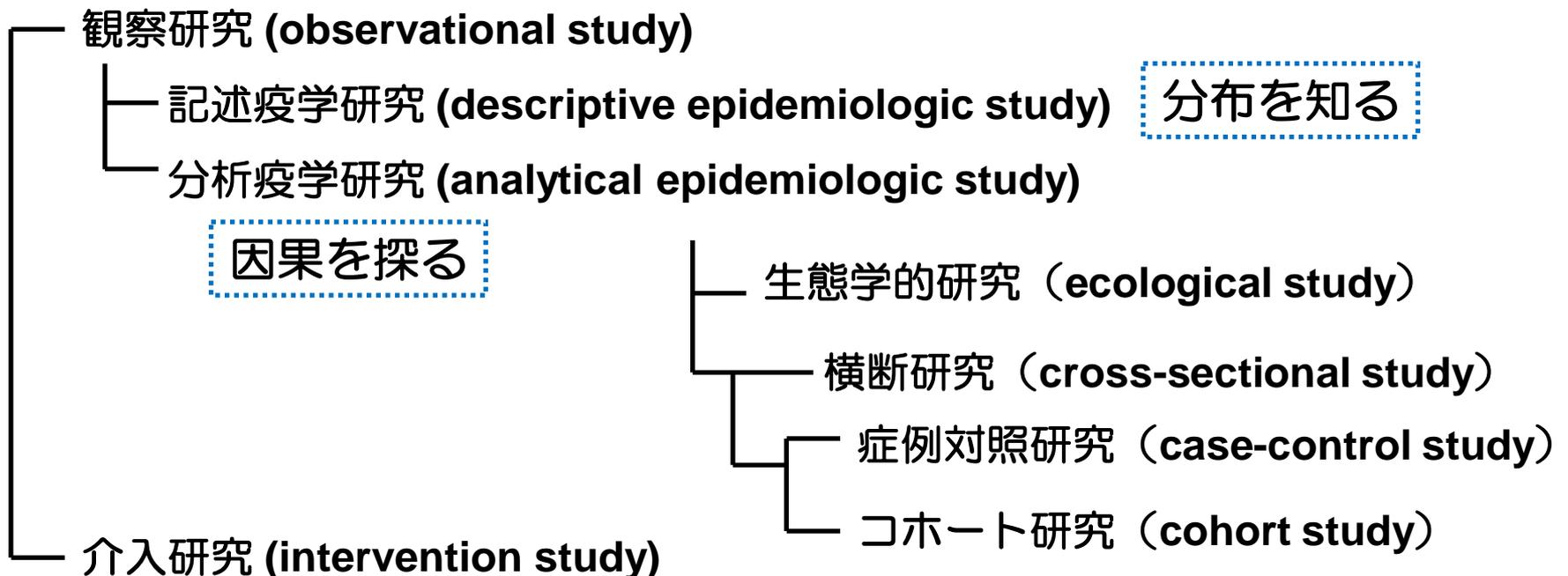
# 生態学的研究 (ecological study)

時系列研究を含む

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。



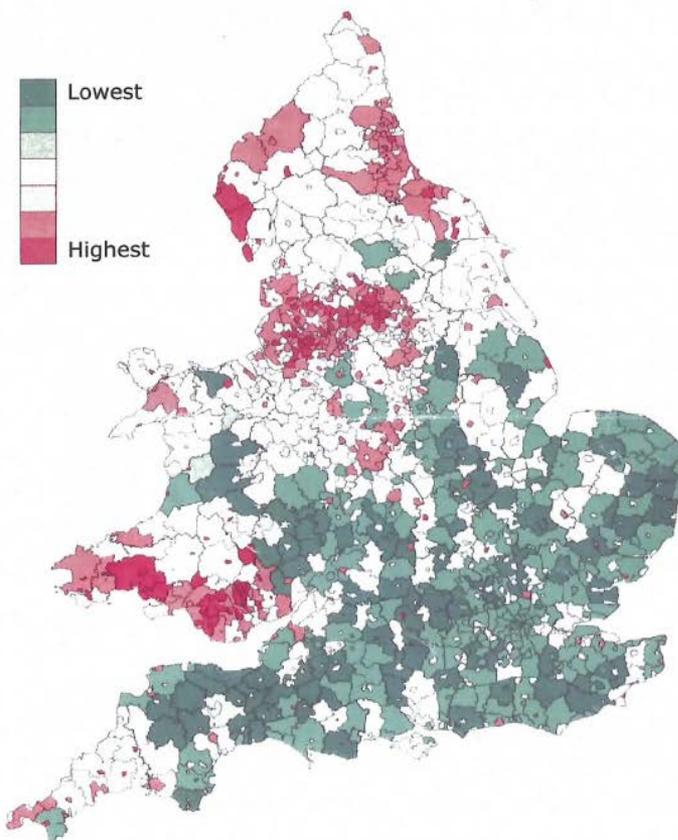
# Barkerの仮説

#14229. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1986; 1: 1077-81.

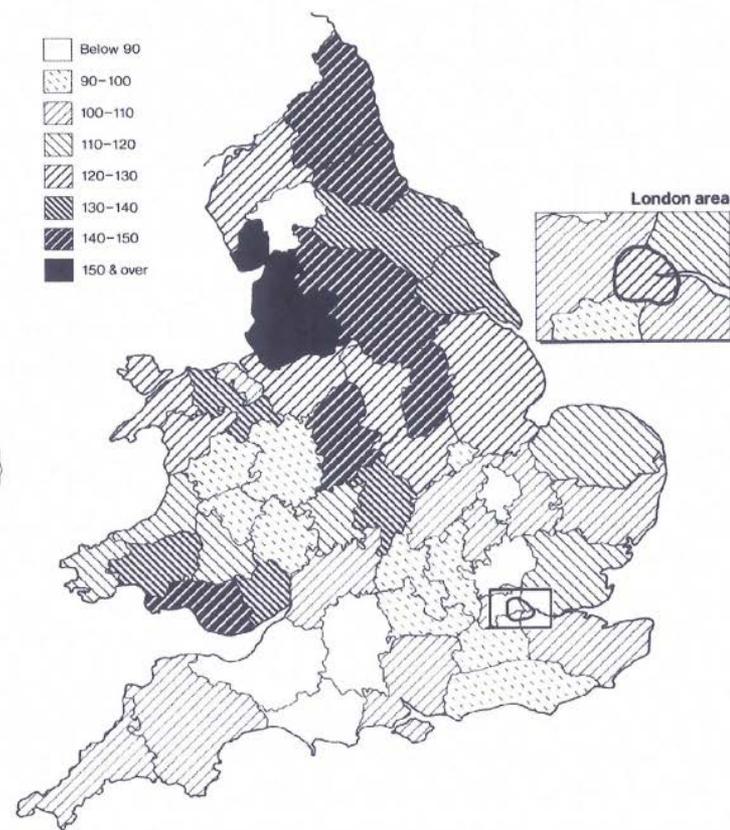
両者に非常に高い相関があることに気づいた。

しかし、生態学的研究である（仮説の提唱）

Coronary heart disease:  
Men, 1968-78



Infant mortality:  
rate per 1000, 1901-10



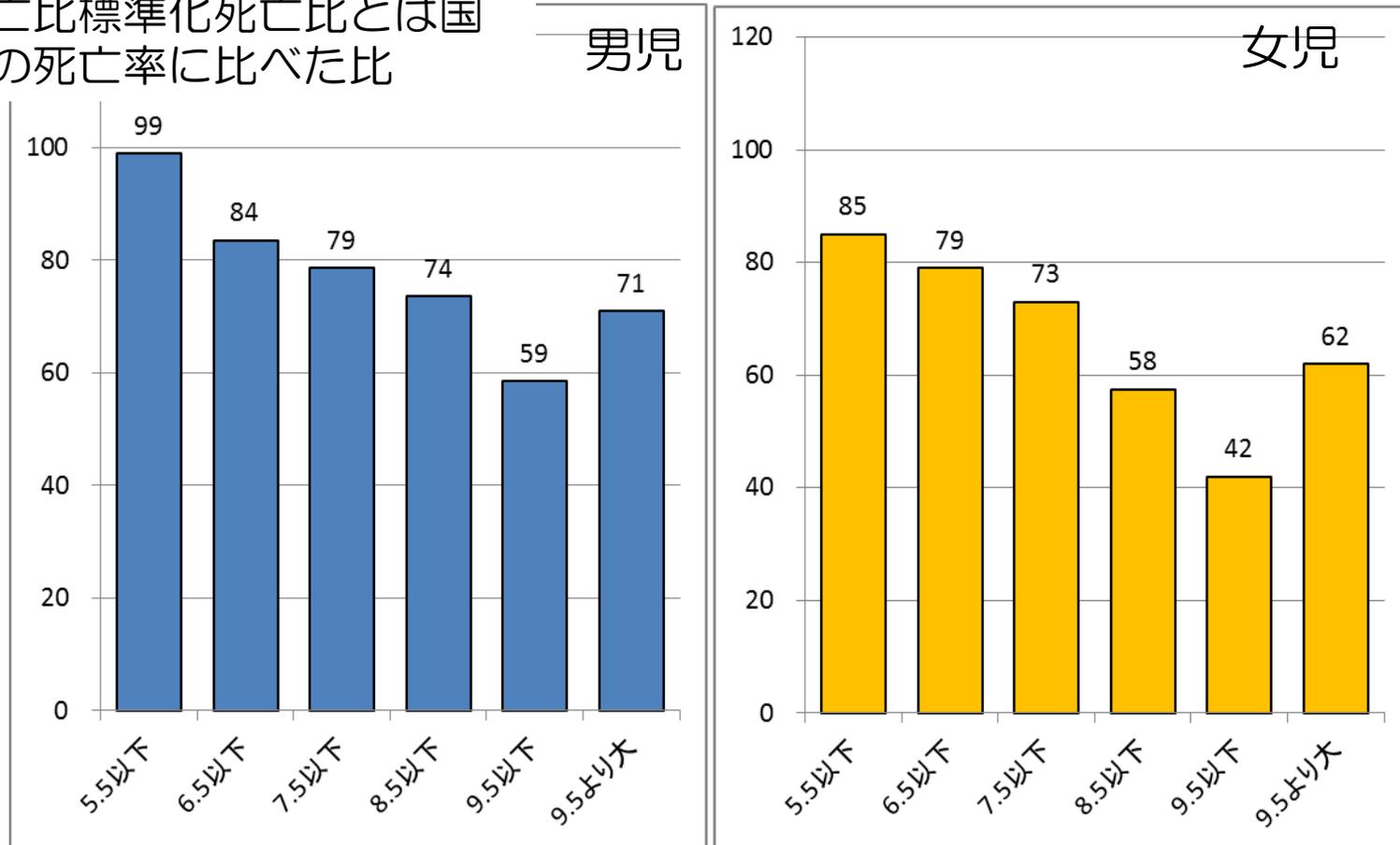
Barkerは考えた「分析疫学研究はできないか？」  
そのためには、個人の記録が必要であった。

# The Hertfordshire Cohort

#11625. Osmond C, et al. BMJ 1993; 307(6918): 1519-24.

1911～1933年（明治42～昭和8年）に生まれた新生児（単胎児）の1951～1992年（昭和26～平成4年）における心筋梗塞の死亡率を標準化死亡比で表して、出生児体重別に比べたもの

縦軸は標準化死亡比  
標準化死亡比とは国全体（全年齢）の死亡率に比べた比



横軸は出生児体重（ポンド）：1ポンド=454<sup>グラ</sup>。

# The Hertfordshire Cohort

#15271. Syddall HE, Aihie Sayer A, Dennison EM, Martin HJ, Barker DJ, Cooper C. Cohort profile: the Hertfordshire cohort study. *Int J Epidemiol* 2005; 34(6): 1234-42.

ハートフォードシア地域で1911～1933年（明治42～昭和8年）にかけて生まれた赤ちゃんほぼ全員（42974出産、39764出生（死産を除外））の記録が保存されていた

Ethel Margaret Burnside (chief health visitor, lady inspector of midwives in Hertfordshire from 1906-1919)

## The Hertfordshire Records



Weight at Birth.	Weight 1st Year	Food.	No. of Visits.	Condition, and Remarks of Health Visitor.			
				W	V	D	T
8 7/8 lbs	24 1/2 lbs	B.	11	4	-	-	4
Healthy & well developed.				Buckland School. Card to S			
7 lbs	18 1/2 lbs	B.	12	h.	4.	4.	8
Moved to Mary Green St. Southam.				Had measles, pneumonia.			
8	20	B.C.	11	y.	y.	?	4
18 lb in 1 week passed. Int. parasite still present 23 yrs. Abdomen very large & fat							
8 1/2	22	B.B.	9	y	y	y	10
Healthy & normal.				Buckland School. Card.			

死亡者は死亡記録が、生存者は健康状態が定期的に調べられている

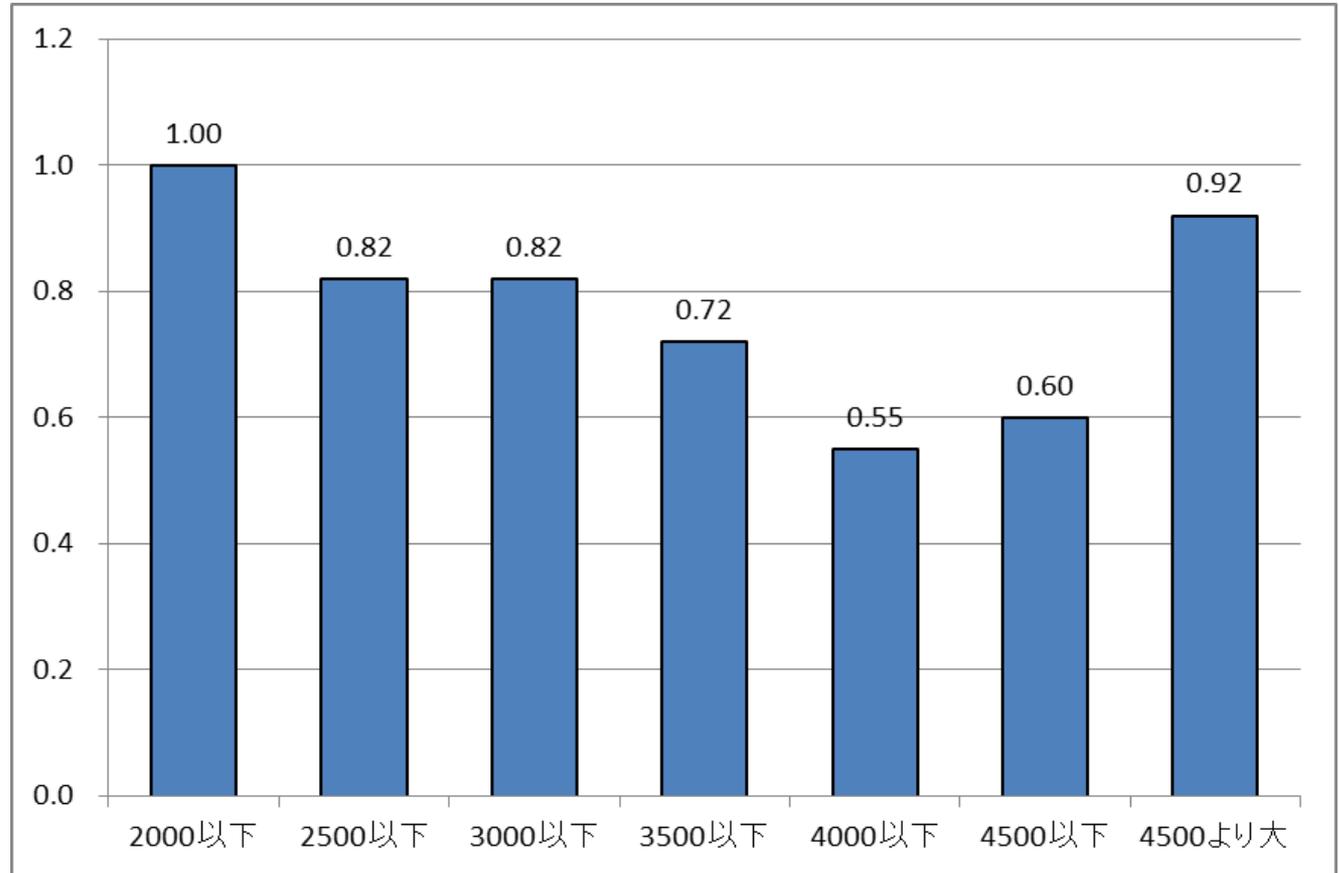


サウザンプトン大学に借り出され、現在も保管されている

マーガレットがいなかったら、この研究はなかった  
バーカーの洞察力と執念、周りのスタッフの協力が世界的な仮説を生んだ

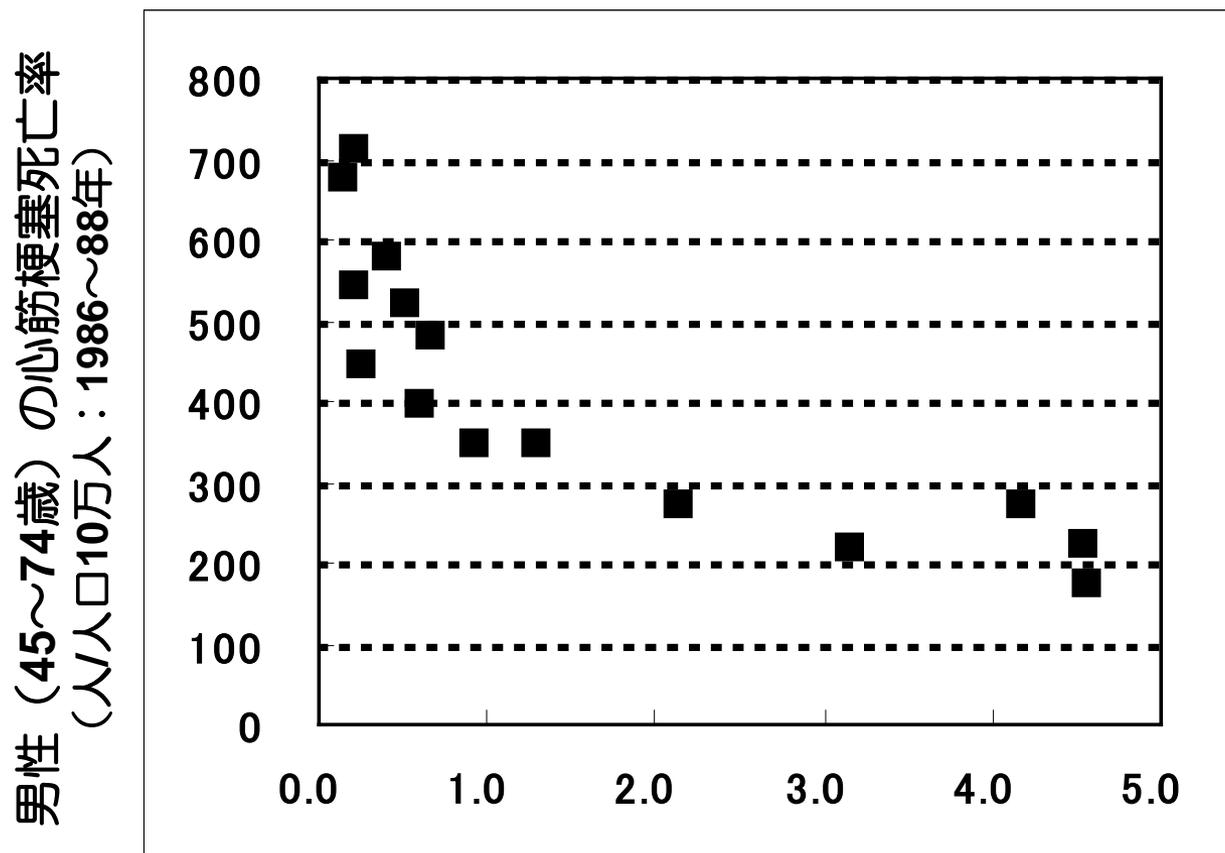
# 出生児体重と糖尿病発生率との関連：世界7か国で行われた14の研究（総対象者数13万2180人）をまとめた結果（meta-analysis）

横軸は出生児体重（g）。縦軸は出生児体重がもっとも軽かった群（2500g以下）に比べた相対的な糖尿病発症率



#11626. Harder T, et al. Am J Epidemiol 2007; 165(8): 849-57.

# ワイン消費量と心筋梗塞死亡率の関連：欧米諸国15か国



ワイン由来アルコール消費量（%エネルギー、1979年）

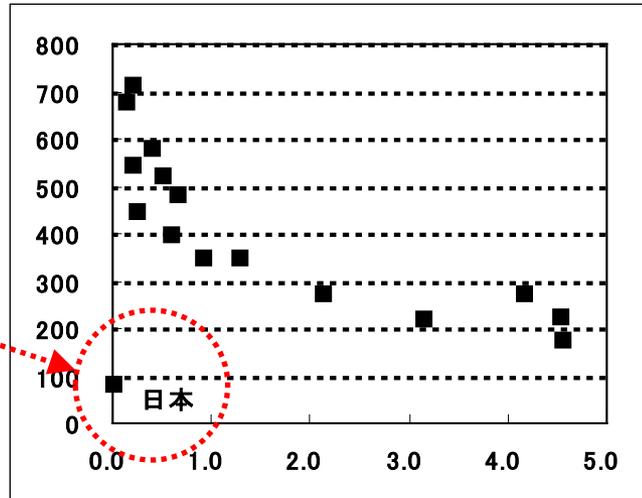
#959. Sasaki S, et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1994; 4: 177-82 .

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

はずれ値



男性（45～74歳）の  
心筋梗塞死亡率（人口10万人  
：1986～88年）

ワイン由来アルコール消費量（%エネルギー、1979年）

#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

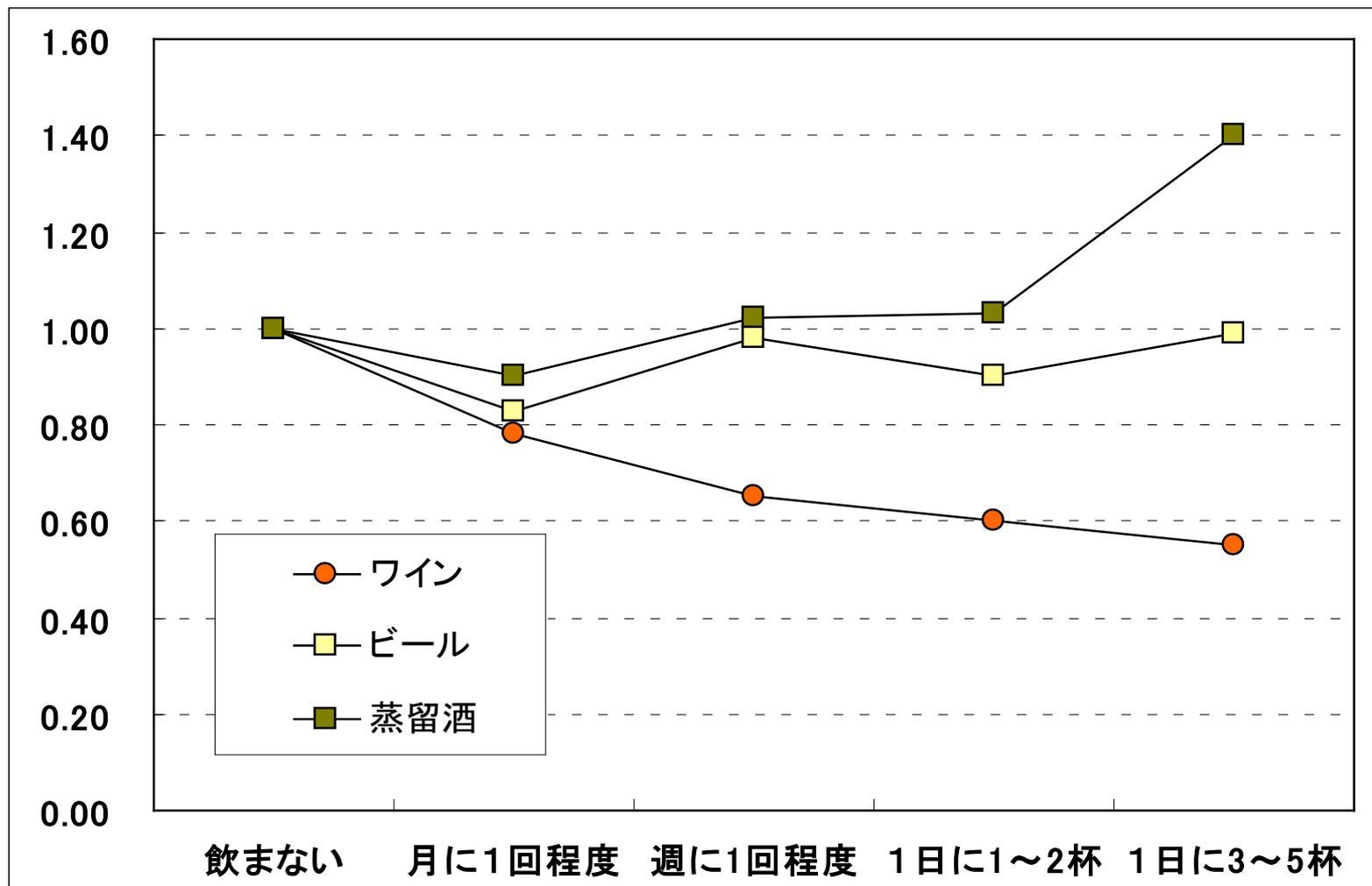
- ワイン以外に強く心筋梗塞に関与している何らかの要因が混入して結果を見えにくくする恐れがある
- ワイン以外に強く心筋梗塞に関与する何らかの要因の存在を発見できるかもしれない

絶対にやってはいけないこと

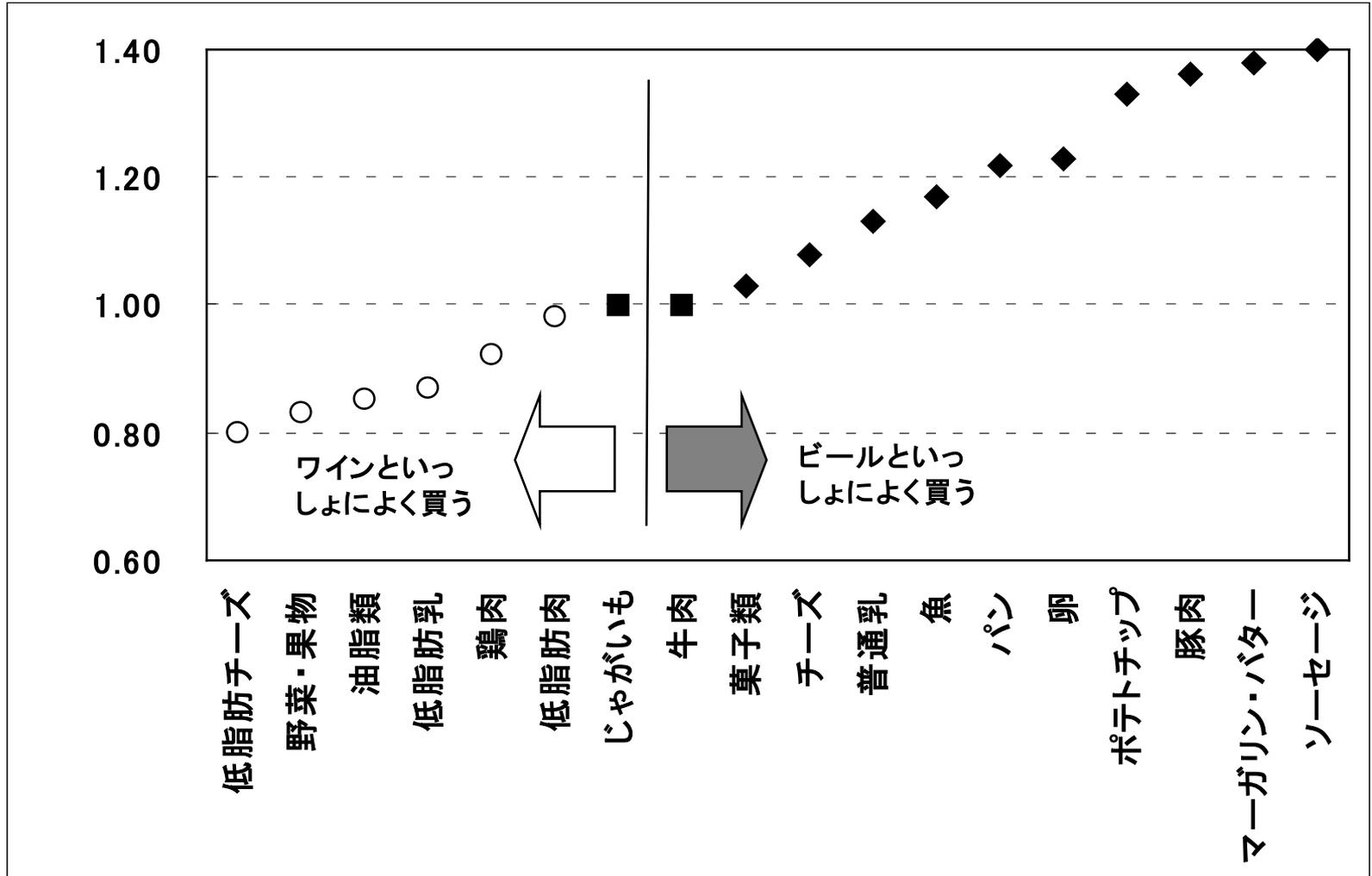
- （研究時）結果を見てから含めるか除くかを決めること
- （解釈時）背後にある集団特性を無視して結果を解釈し、利用すること

## ワイン摂取頻度と総死亡率：コホート研究も出た

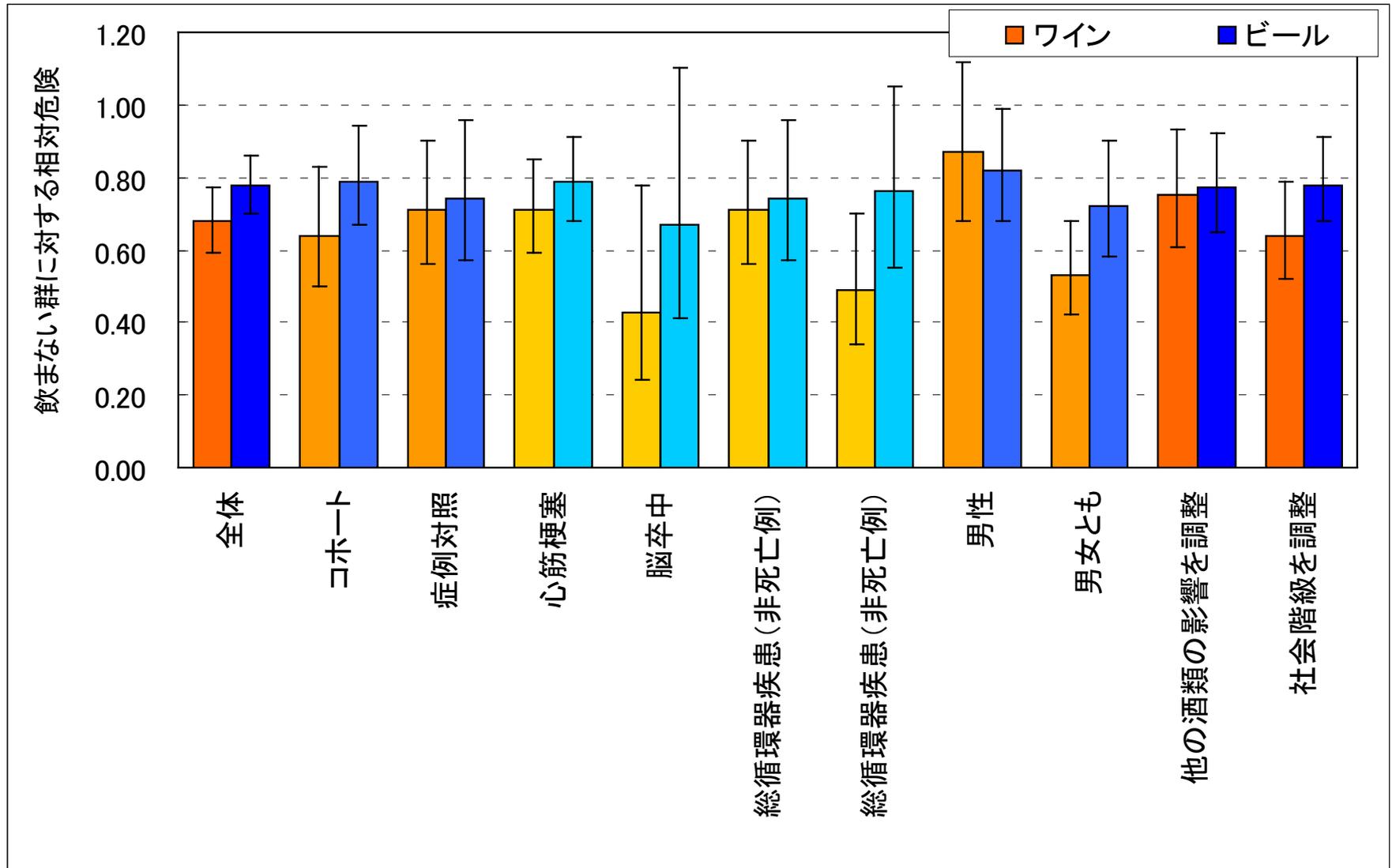
種類別のお酒摂取頻度と、その後11年間の死亡率の関連： お酒を飲まない人たちの死亡率に対する相対値 デンマークでのコホート研究の結果



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。



# 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）



- 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で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、良き教育者であってほしい。



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

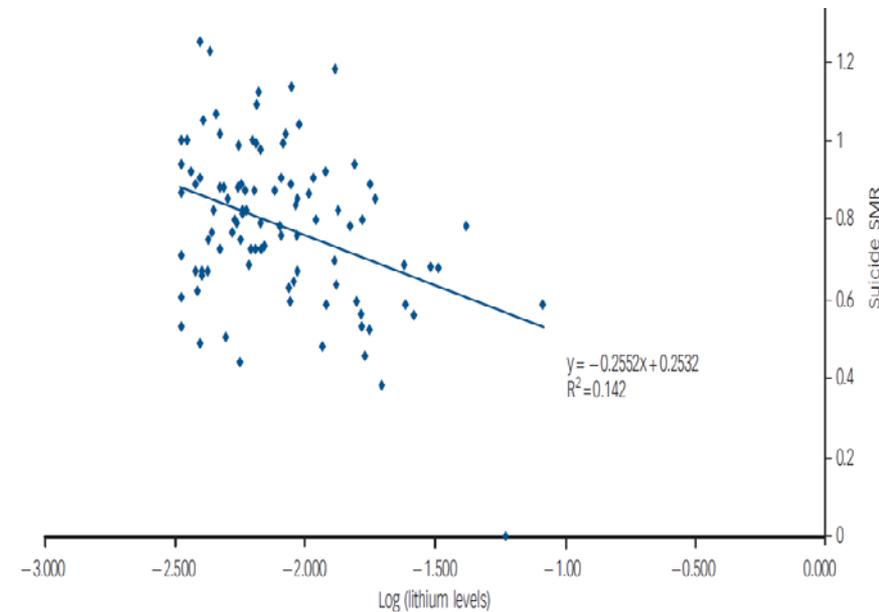
# 水道水中のリチウム濃度と自殺率（オーストリア）

3~83µg/l

**Table 2** Multivariate regression estimates on overall standardised mortality ratios (SMRs) for suicide (2005-2009)<sup>a</sup>

	$\hat{a}$	$T$	$P$	$R^2$	$R^2_{adj}$
Overall suicide SMR				0.372	0.321
Constant		0.092	0.927		
Log lithium level	-0.309	-3.254	<b>0.0016</b>		
Log population density	0.120	0.787	0.434		
Per capita income	-0.112	-0.955	0.342		
Proportion of Roman Catholics	0.101	0.858	0.393		
Log psychiatrist density	-0.260	-1.774	0.080		
Log psychotherapist density	-0.364	-2.199	<b>0.031</b>		
Log general practitioner density	0.184	1.663	0.100		
Overall suicide SMR (WLS) <sup>c</sup>				0.377	0.326
Constant		0.118	0.906		
Log lithium level	-0.243	-2.328	<b>0.022</b>		
Log population density	0.213	1.167	0.246		
Per capita income	-0.226	-1.570	0.120		
Proportion of Roman Catholics	0.112	0.713	0.478		
Log psychiatrist density	-0.335	-2.156	<b>0.034</b>		
Log psychotherapist density	-0.326	-1.656	0.101		
Log general practitioner density	0.263	2.308	<b>0.023</b>		

- a. Results in bold are significant.
- b. Durbin-Watson test for autocorrelation.
- c. Weighted least squares (WLS) regression adjusted for population per district.



#18403. Kapusta ND, et al.  
Br J Psychiatry 2011; 198: 346-50.

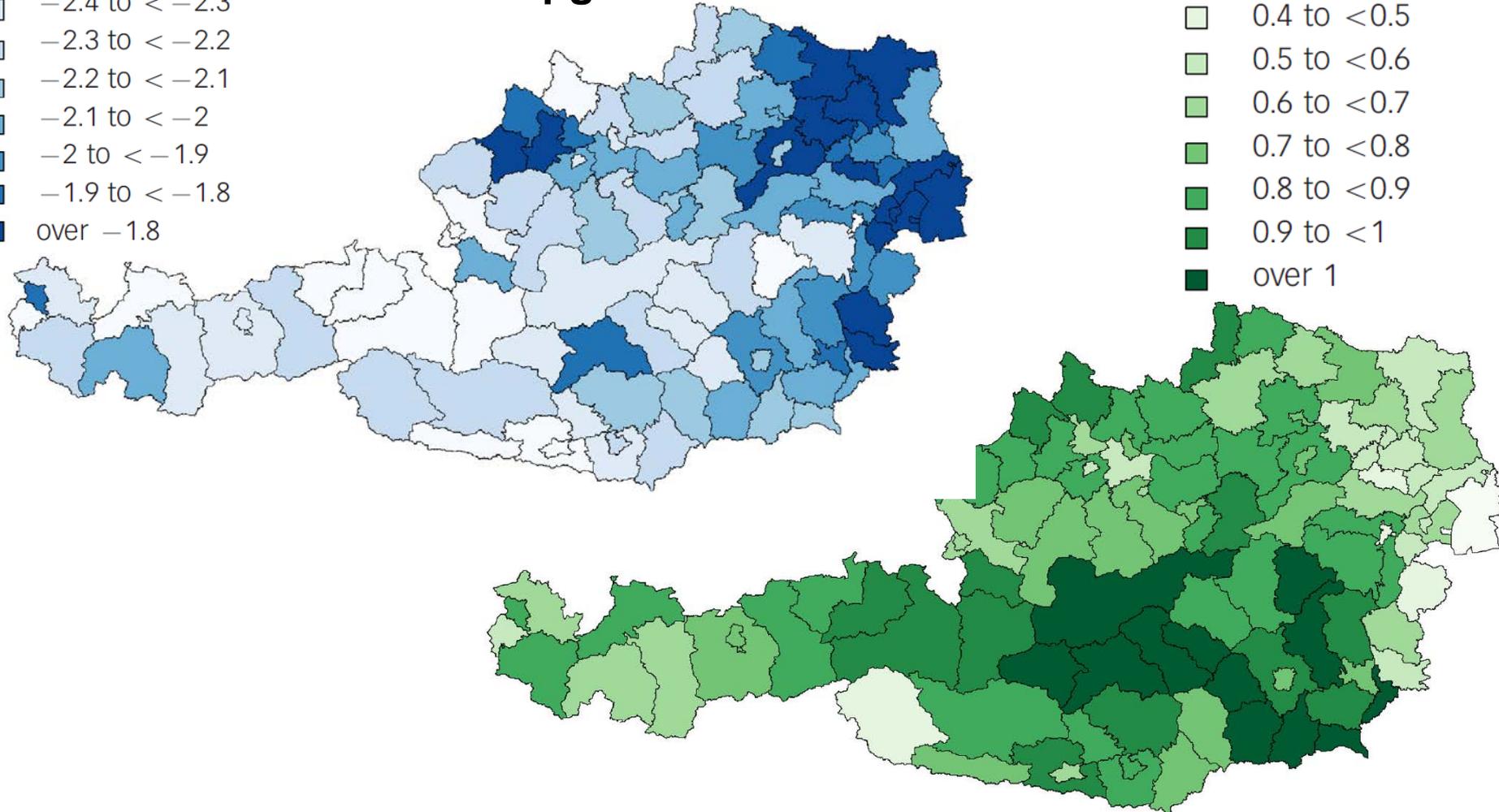
**Fig. 2** Log-transformed lithium levels and standardised mortality ratios (SMRs) for suicide (2005-2009).

### 3~83 $\mu\text{g/l}$

**Fig. DS1** Logarithmised lithium levels in drinking water across 99 Austrian districts (2005–2010).

- under -2.4
- -2.4 to < -2.3
- -2.3 to < -2.2
- -2.2 to < -2.1
- -2.1 to < -2
- -2 to < -1.9
- -1.9 to < -1.8
- over -1.8

- under 0.4
- 0.4 to < 0.5
- 0.5 to < 0.6
- 0.6 to < 0.7
- 0.7 to < 0.8
- 0.8 to < 0.9
- 0.9 to < 1
- over 1

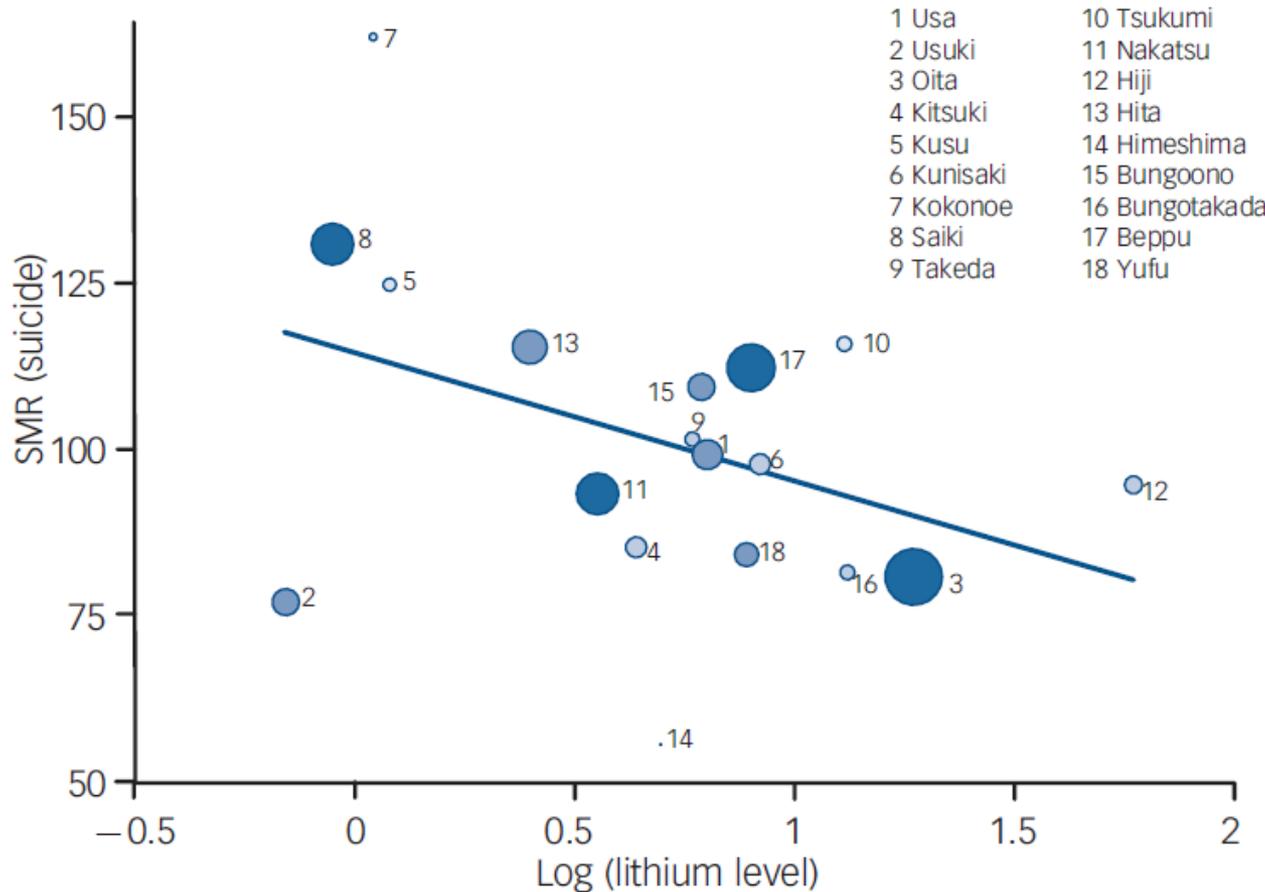


**Fig. DS2** Standardised suicide mortality ratios across Austrian districts (2005–2009).

# 水道水中のリチウム濃度と自殺率（大分県）

#18404. Ohgami H, et al.  
Br J Psychiatry  
2009; 194: 464-5.

**0.7~59μg/l**



**Fig. 1** Lithium levels in drinking water and the average suicide standardised mortality ratio (SMR) for 2002–2006 in 18 municipalities of Oita prefecture.

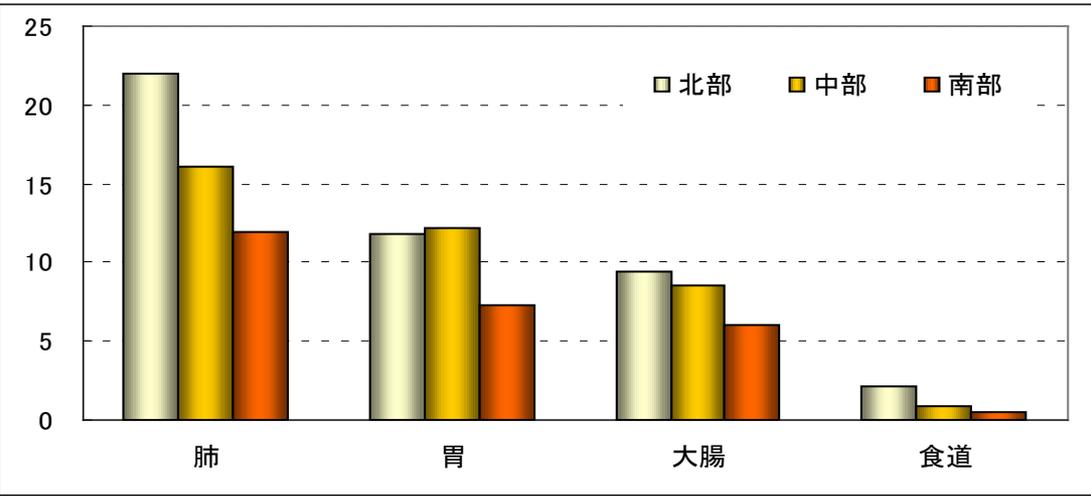
The lithium level is log-transformed and the size of the dot represents population size. The SMRs of suicide across 18 municipalities were significantly and negatively associated with the lithium levels ( $\beta = -0.65$ ,  $P < 0.004$ ).

# リチウムで自殺予防：系統的レビュー

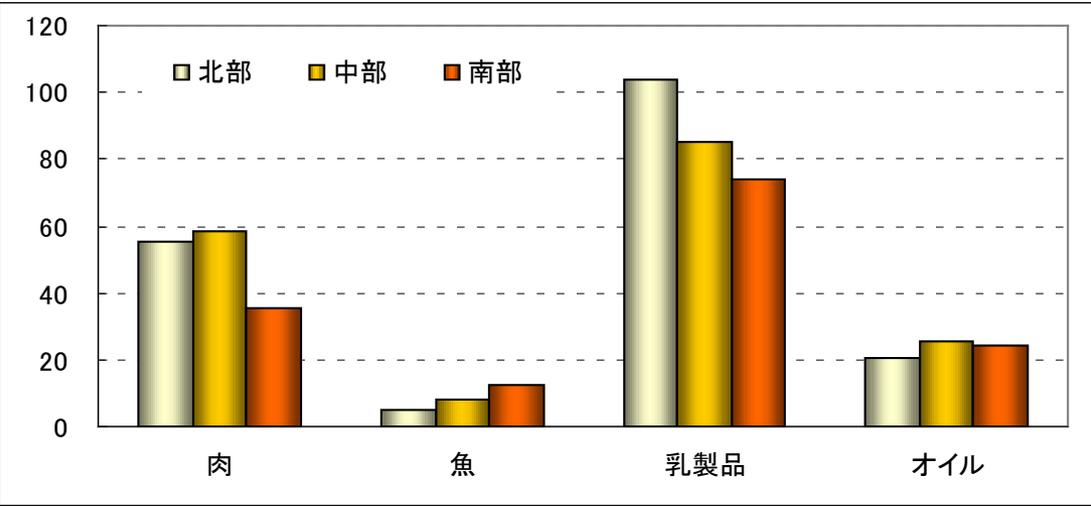
TABLE 1. Randomized, Controlled Study and All-Cause Mortality in Patients With

#18406. Cipriani A1, et al.  
Am J Psychiatry 2005; 162: 1805-19.

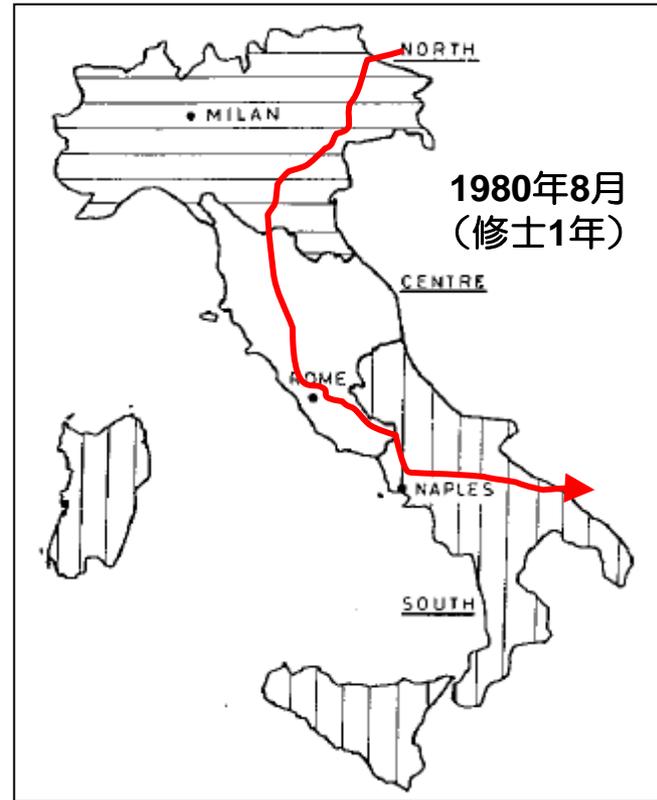
Comparator and Study	Comparisons and Sample Sizes	Follow-Up
Placebo		
Baastrup et al., 1970 (14)	Lithium (0.6–1.5 meq/liter) (N=45) versus placebo (N=39)	22 weeks
Coppen et al., 1971 (18)	Lithium (0.8–1.2 meq/liter) (N=28) versus placebo (N=37)	112 weeks
Coppen et al., 1981 (21)	Lithium (0.8–1.2 meq/liter) (N=18) versus placebo (N=20)	52 weeks
Cundall et al., 1972 (23)	Lithium (0.5–1.2 meq/liter) (N=9) versus placebo (N=9)	52 weeks
Dorus et al., 1989 (24)	Lithium (600–1200 mg/day) (N=89) versus placebo (N=82)	52 weeks
Fieve et al., 1976 (25)	Lithium (0.7–1.2 meq/liter) (N=56) versus placebo (N=59)	208 weeks



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)



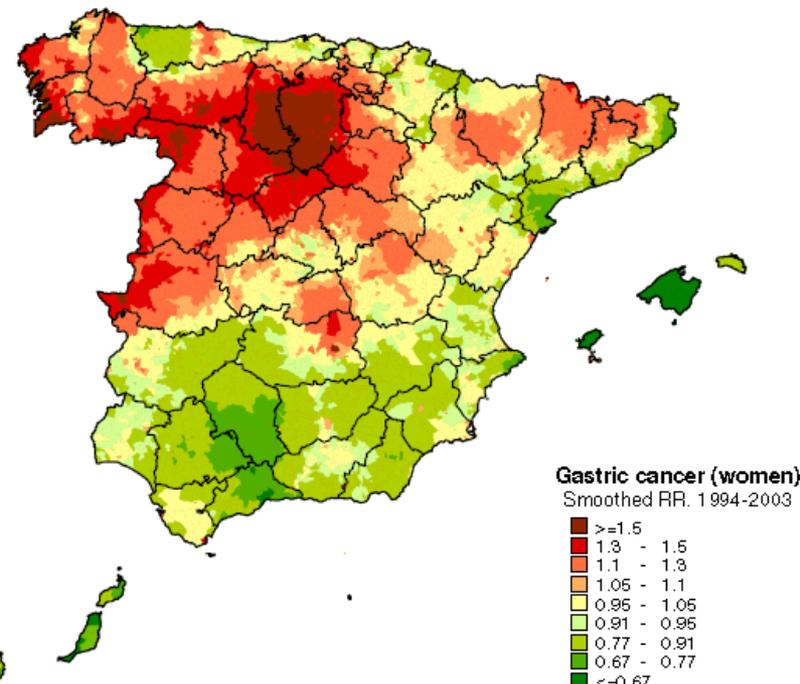
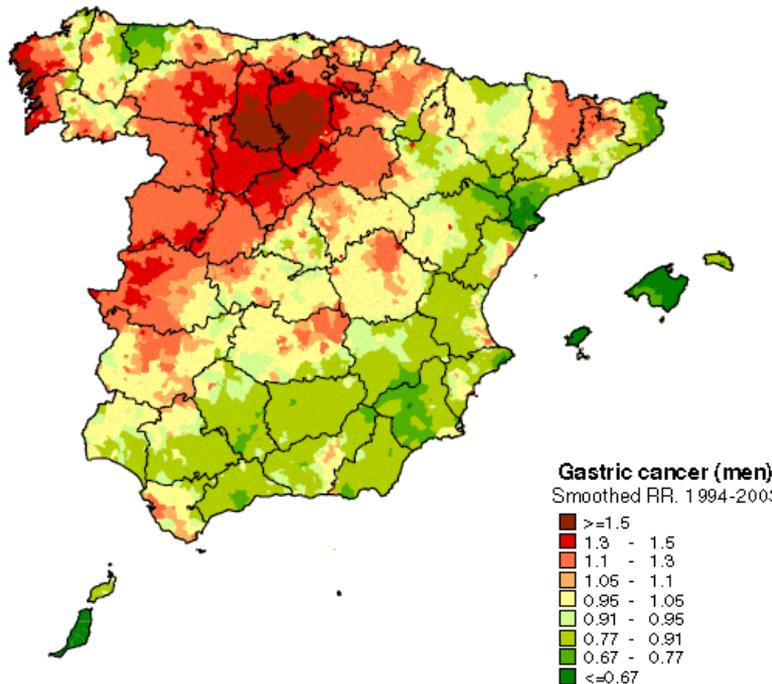
推定年間消費量 (ひとり1年当たり、kg)



「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。

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

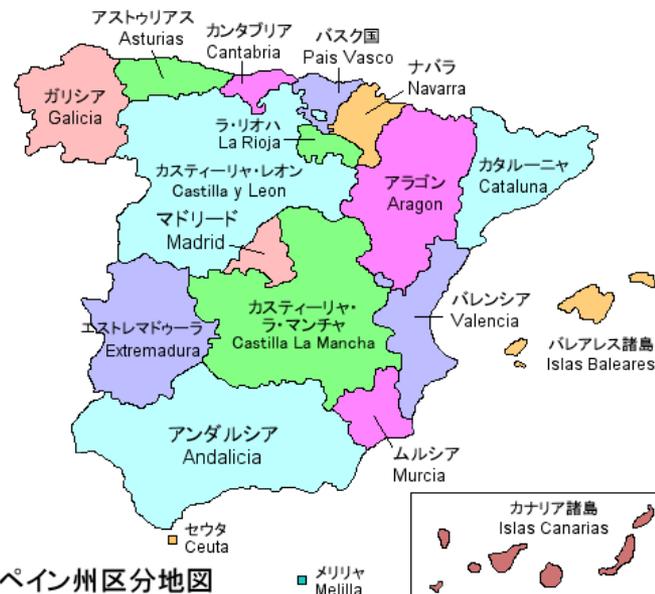
胃がんの関連因子を推定したい

次に何を知りたいか？

(どのような資料を探すか？)

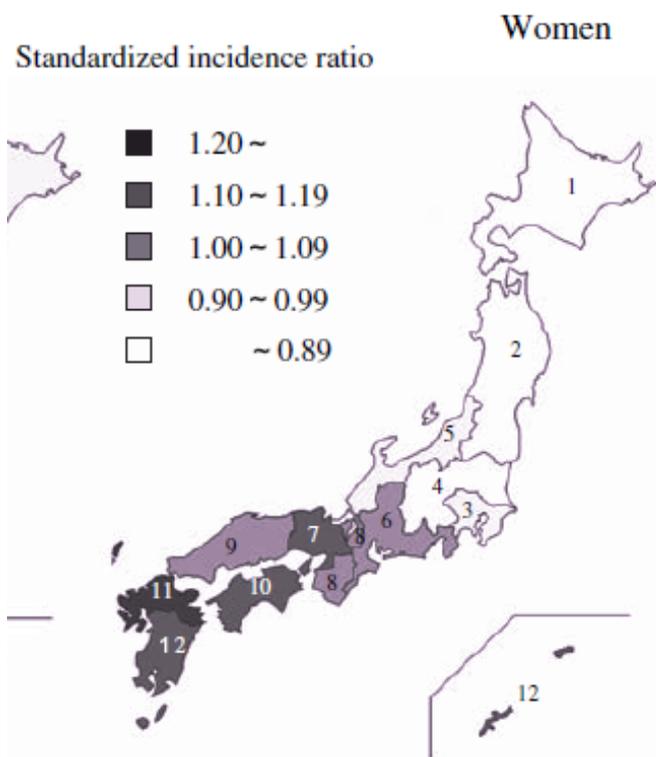
このデータの信頼性は？

このデータから想像される原因は？  
(どのような資料を探すか？)

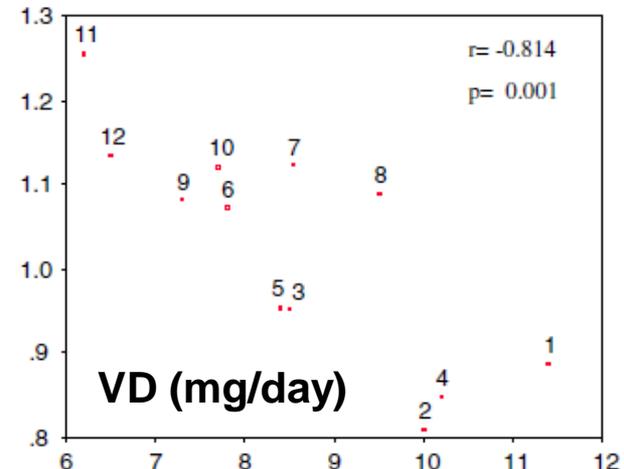
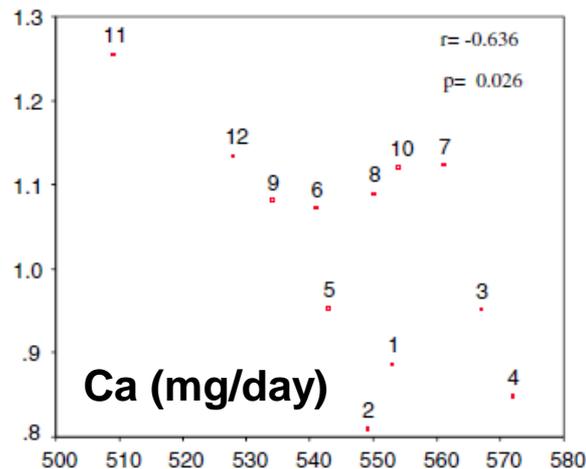


# 大腿骨頸部骨折の原因は？

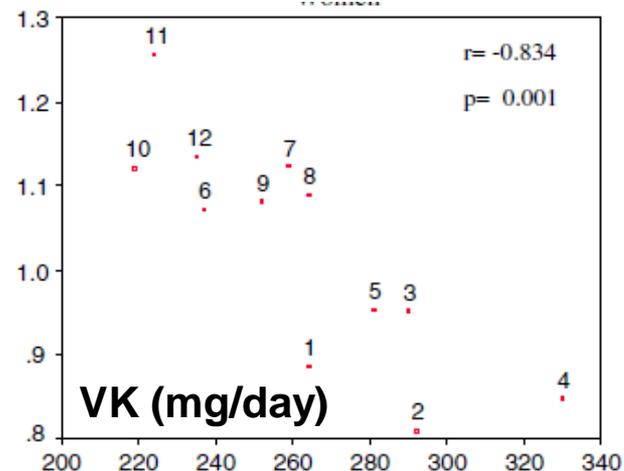
## 大腿骨頸部骨折の全国調査（2002年）



## 国民栄養調査（2001年） 全年齢・男女計



Ca }  
VD } → 骨折  
VK }

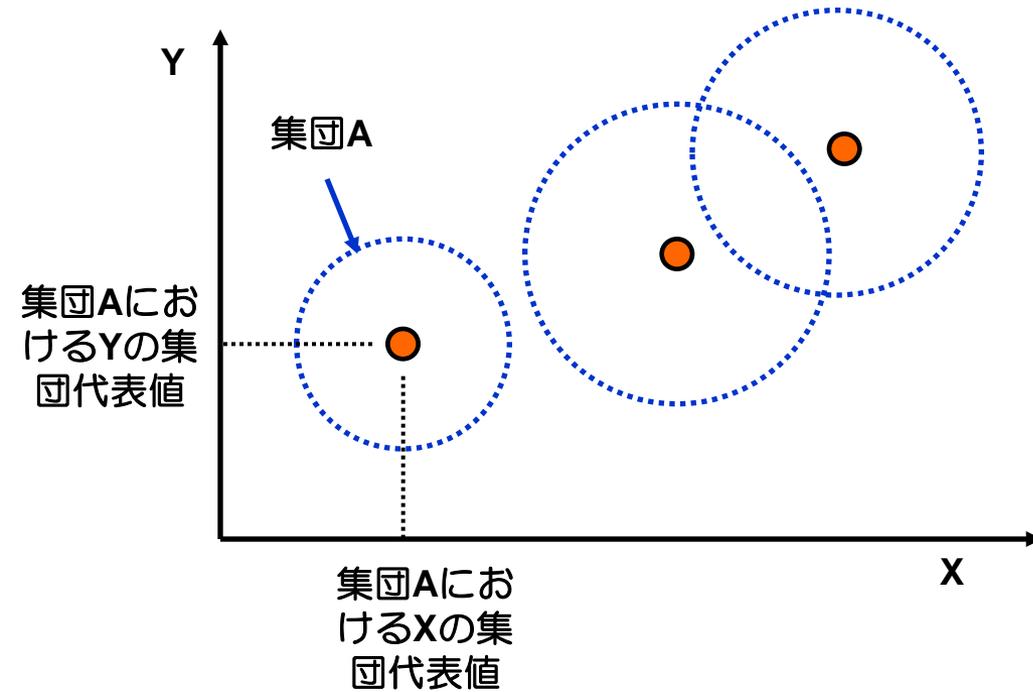


どの栄養素の影響がもっとも大きいかを調べた。

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？

# 生態学的研究 (Ecological study)



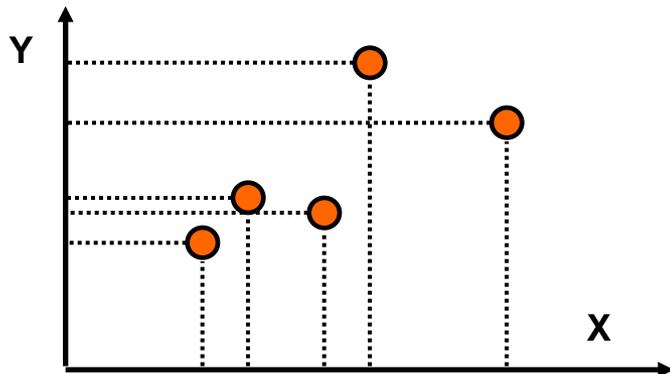
集団を観察単位として、原因と結果の相関を調べる。

(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



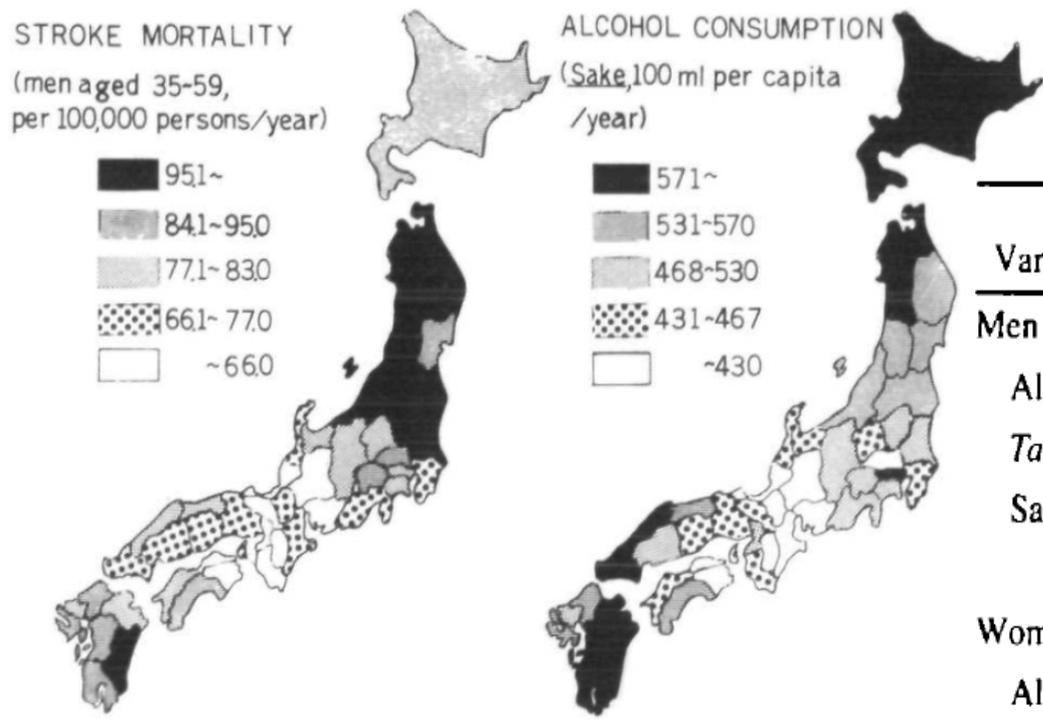
個人に対して必要なすべての変数を測る。  
これをたくさんの個人に対して行う

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、個人識別情報が必要

# 脳卒中の死亡率（年齢調整済み死亡比）の地理的分布：日本、1975年

## 原因と結果の性差（性比）をうまく利用した例



### 年齢調整済み脳卒中死亡率（35～59歳）に関連する要因（46都道府県）

Variable	Standardized coefficient	F value	Significance
<b>Men</b>			
Alcohol	0.672	38 495	$p < 0.001$
Tatamis	0.290	6.474	$p < 0.05$
Salt	0.178	2 511	NS
Multiple R = 0.726			
<b>Women</b>			
Alcohol	0.320	5.419	$p < 0.05$
Salt	0.293	4.545	$p < 0.05$
Multiple R = 0.435			

アルコールの消費量は性も年齢も考慮されていない（できない）。しかし、男性による消費が多いという事実をうまく利用している

脳卒中の死亡率（年齢調整済み死亡率）の地理的分布：日本、1975年

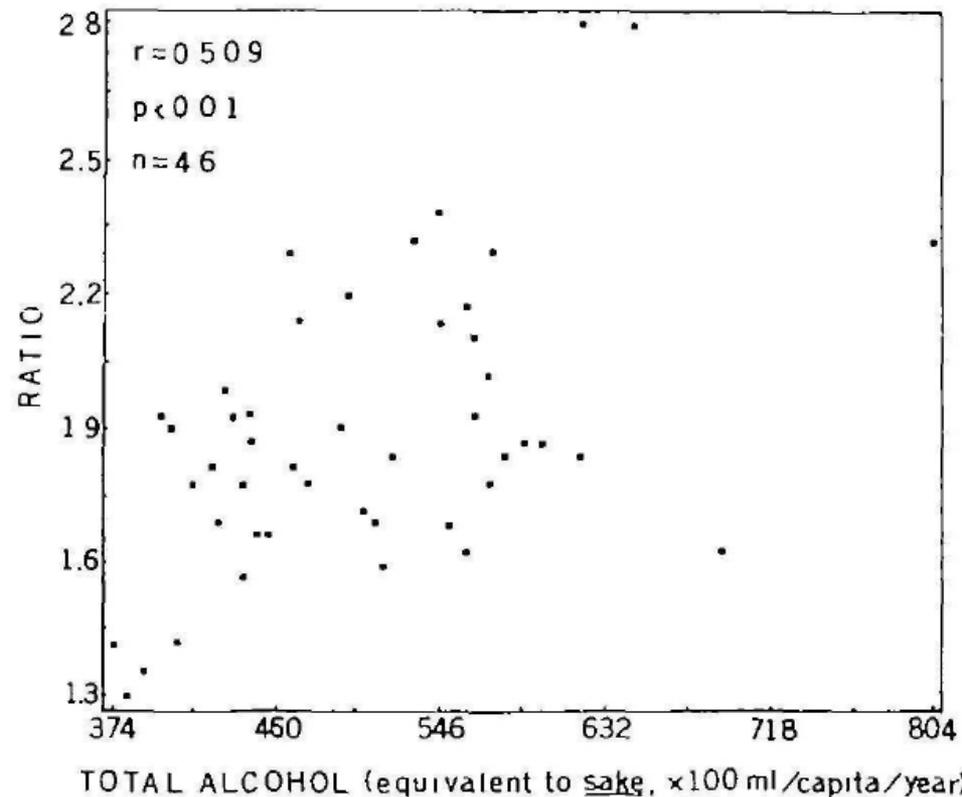
## 原因と結果の性差（性比）をうまく利用した例

アルコールの消費量の性比の地域差は大きい（だろう）。一方、食塩摂取量の性比の地域差は小さい（だろう）。

死亡率の性比との関連はアルコールの消費量だけでみられるはずである

年齢調整済み脳卒中死亡率（35～59歳）の性比（男/女）に関連する要因（46都道府県）

Variable	Standardized coefficient	F value	Significance
The Middle-Aged			
Alcohol	0.525	18.343	$p < 0.001$
Tatamis	0.646	14.238	$p < 0.001$
Unmarried men	0.276	3.510	NS
Unemployment	0.240	2.741	NS
Multiple R = 0.674			



## (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。

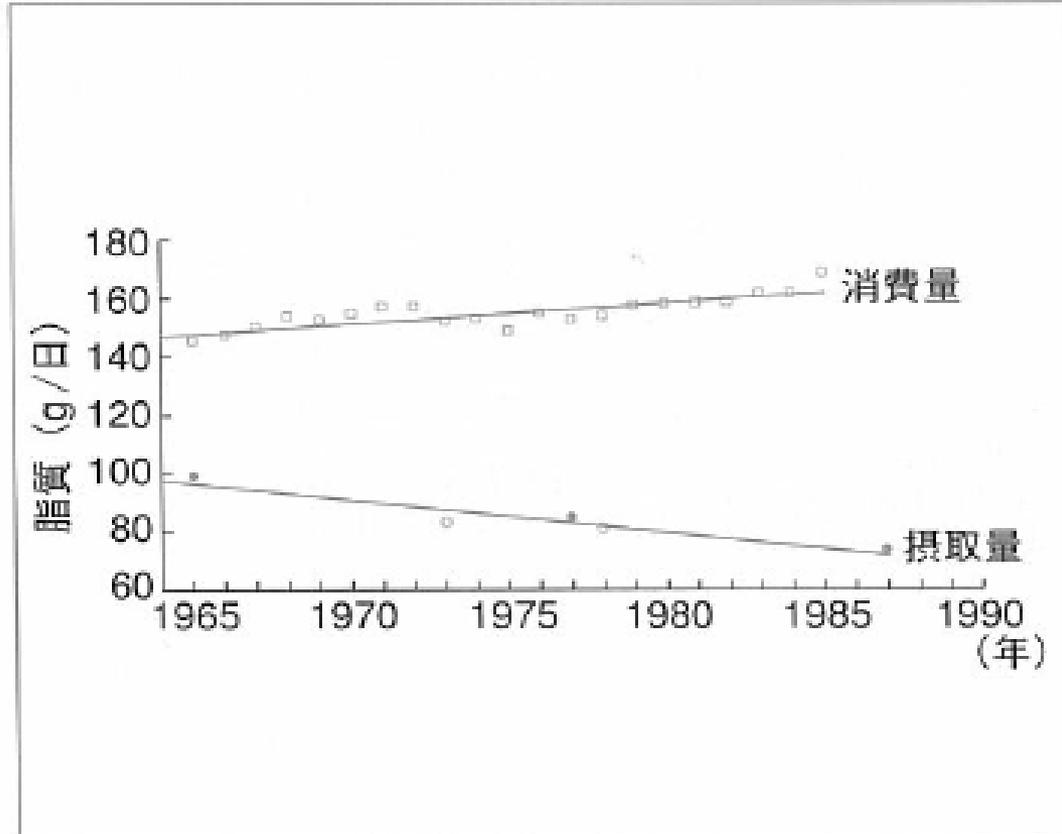
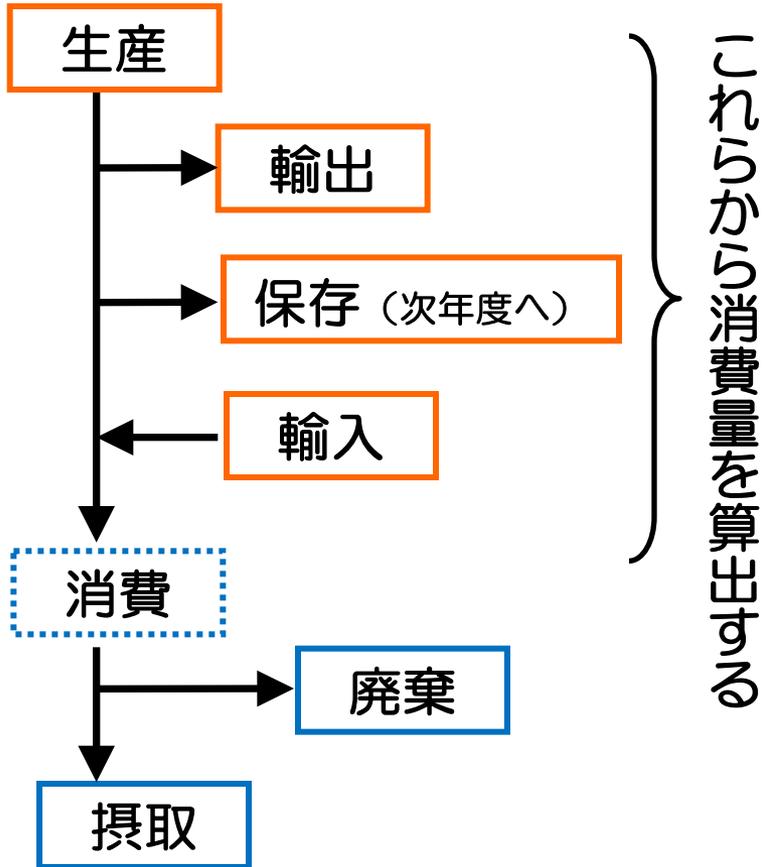


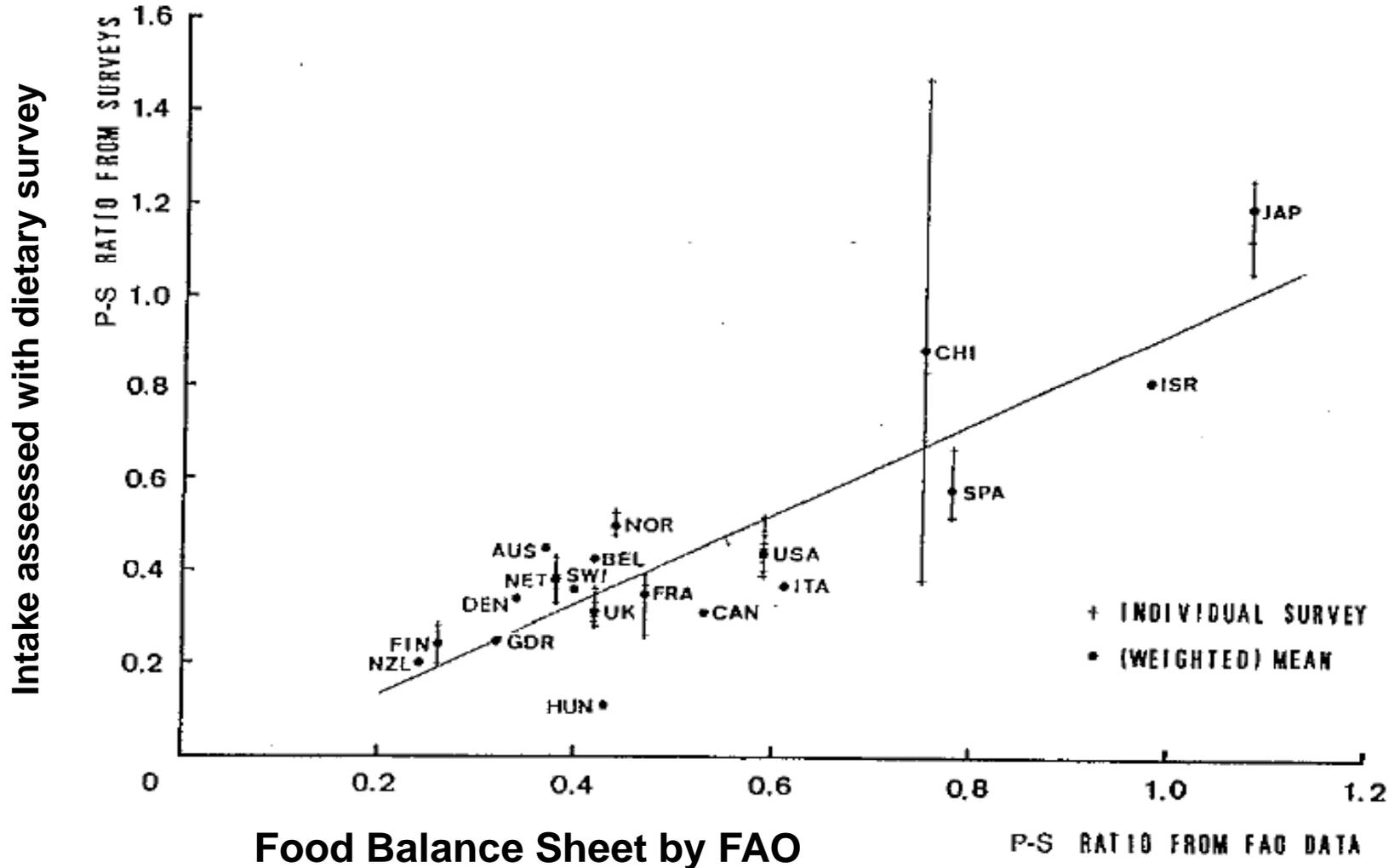
図3-20 アメリカ農務省発表の消費量と、栄養調査による摂取量の年次推移が逆方向を示した例

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

「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

# 生態学的研究で用いるデータも信頼度のチェックが必要

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）



# 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？

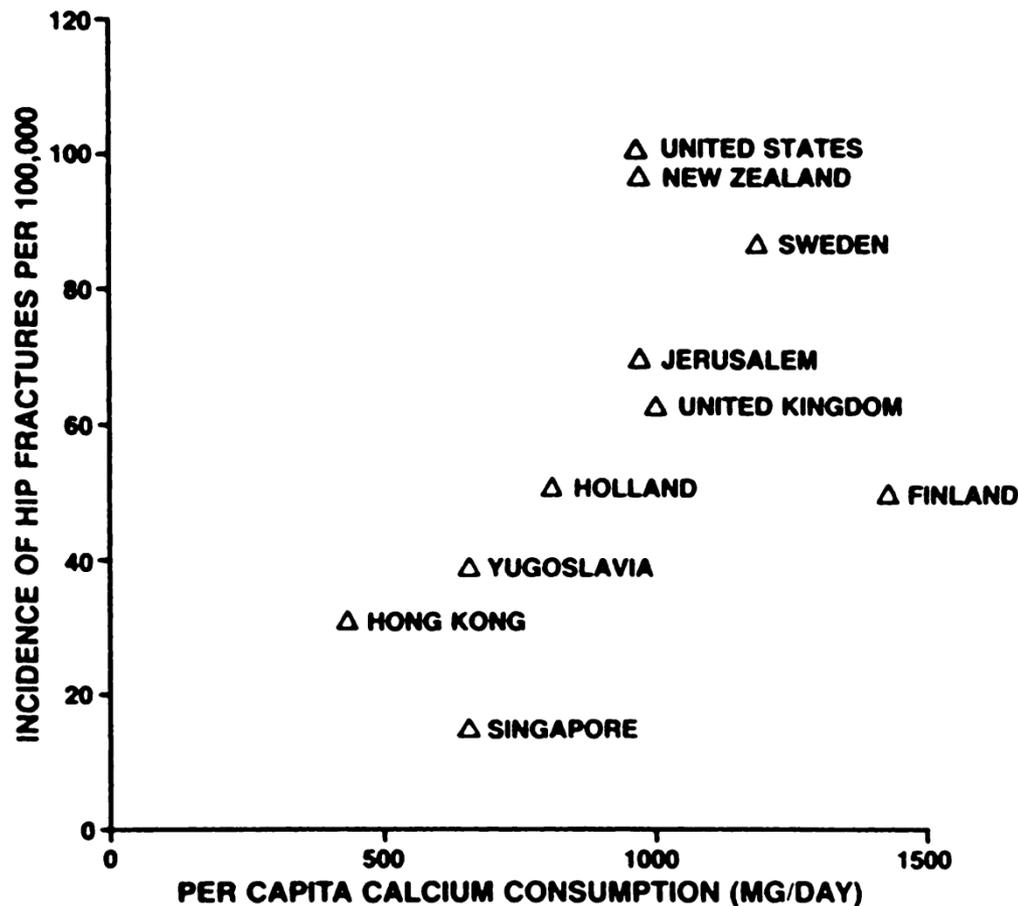
- 骨折発生率の信頼度・問題点
- カルシウム消費量の信頼度・問題点
- 摂取量と消費量のちがい
- その他の要因の考慮

「非科学的だ」と笑って済ませてはいけない：

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

年齢調整済み  
大腿骨頭部骨折率(1万人)



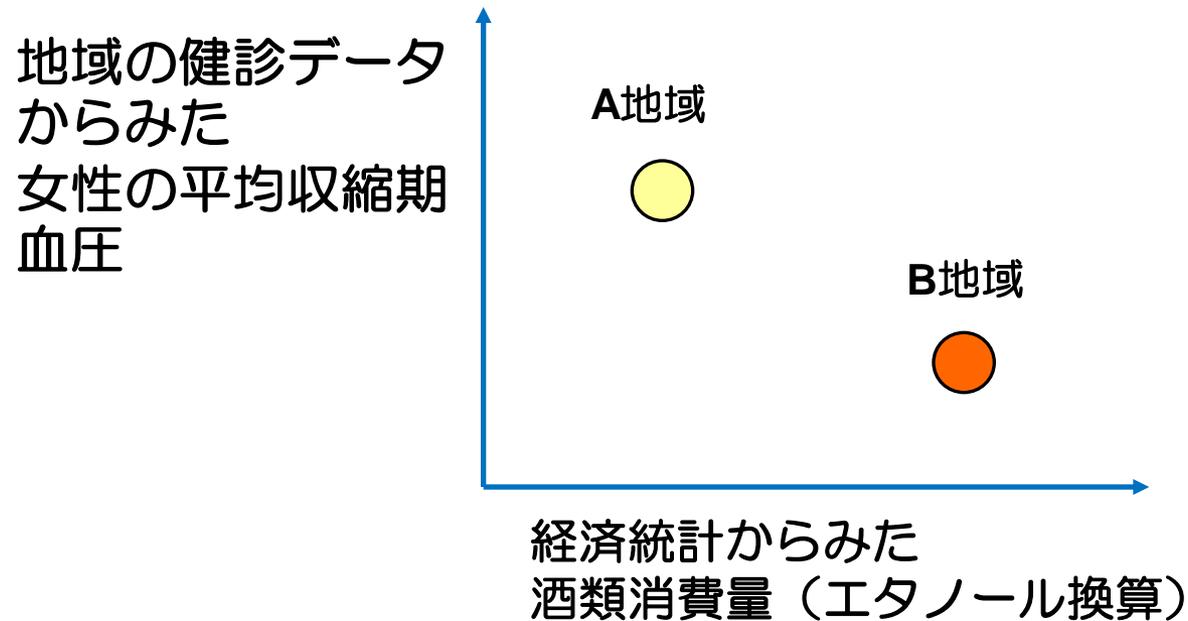
カルシウム消費量(mg/日)

#2585. Hegsted DM. J Nutr 1986; 116: 2316-9.

## Ecological fallacy

「データの元となった集団がその集団全体を代表していない」場合

---

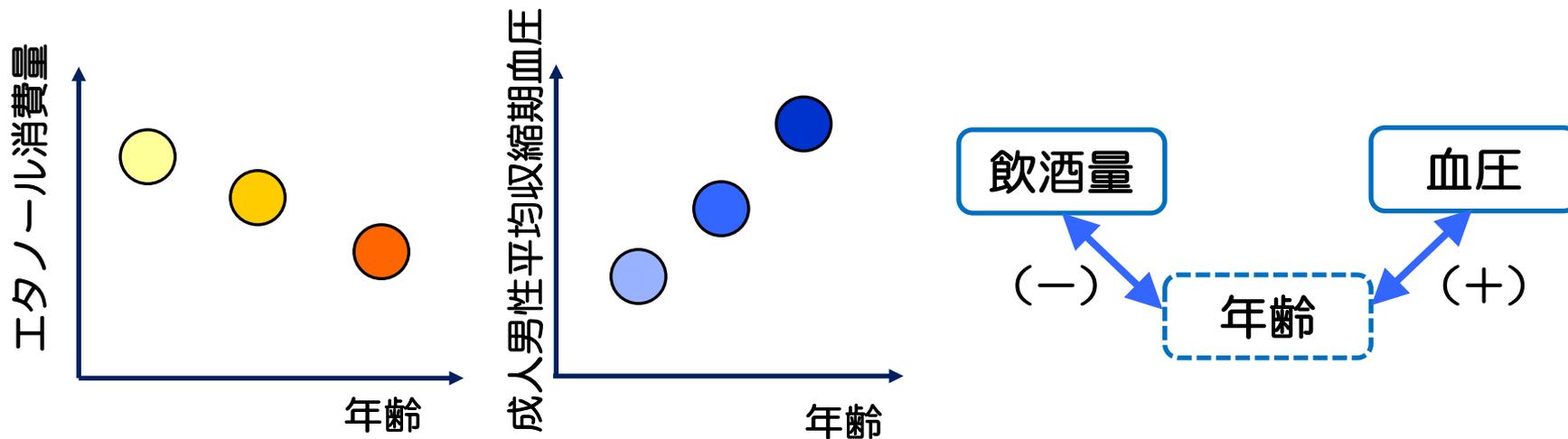


実は、健診受診率は成人人口の20%（A地域）、80%（B地域）

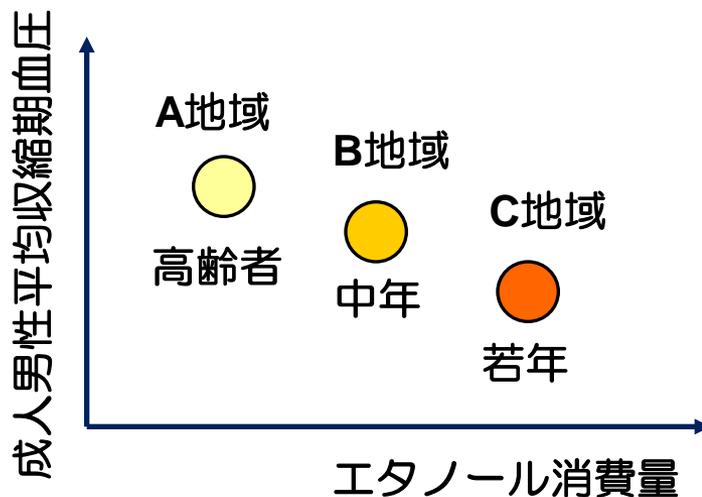
お酒は男性だけが飲む（A地域）、男女ともに同じくらい飲む（B地域）、  
など

---

# 「交絡因子の存在」も忘れてはならない

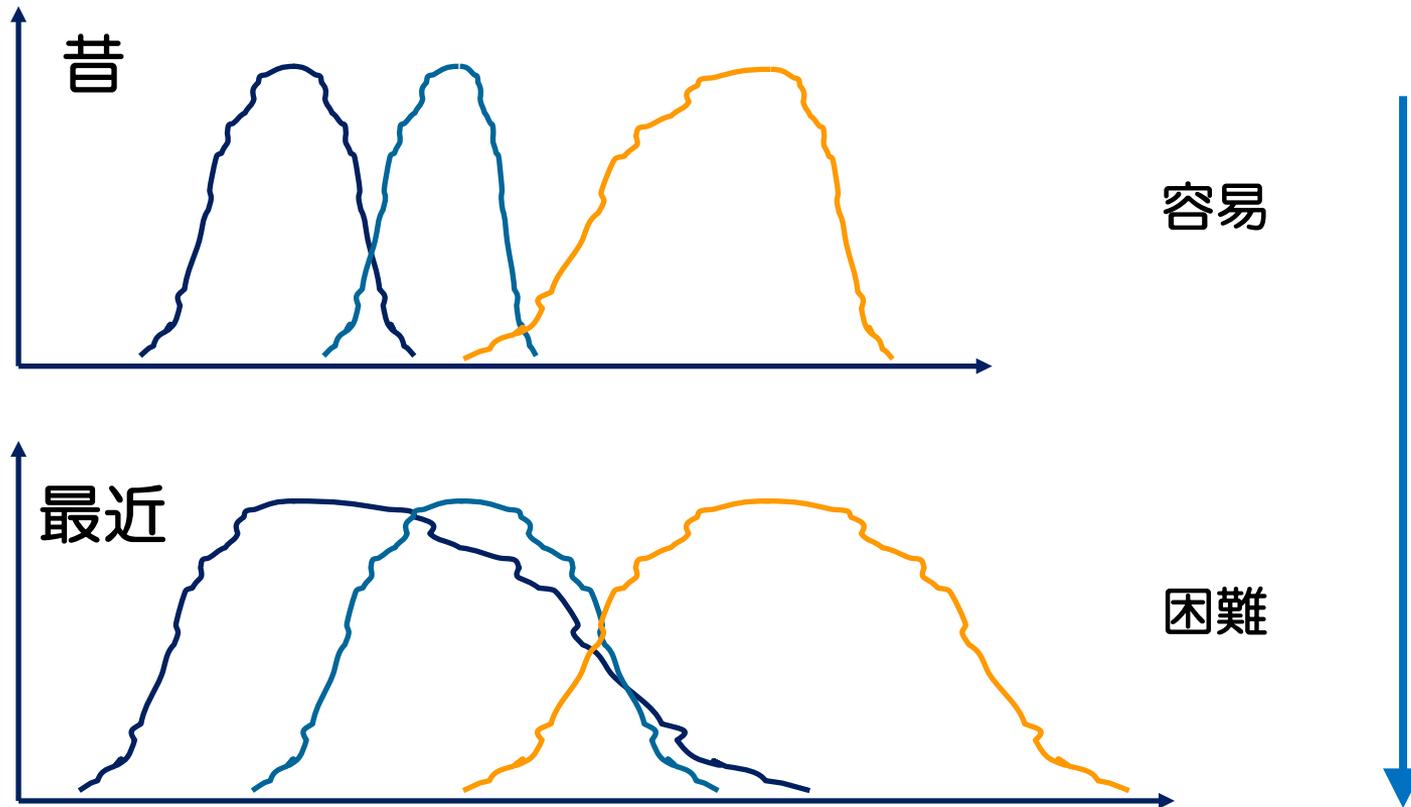


このように見える



事実は逆。習慣的なエタノール摂取は血圧を上げる

# 地域差から個人差へ：時代の変遷と生態学的研究の変遷



時代はこちらに動いている？  
集団間差は小さく、  
集団内個人差は大きくなっている

# 生態学的研究 (ecological study) の今後の流れ

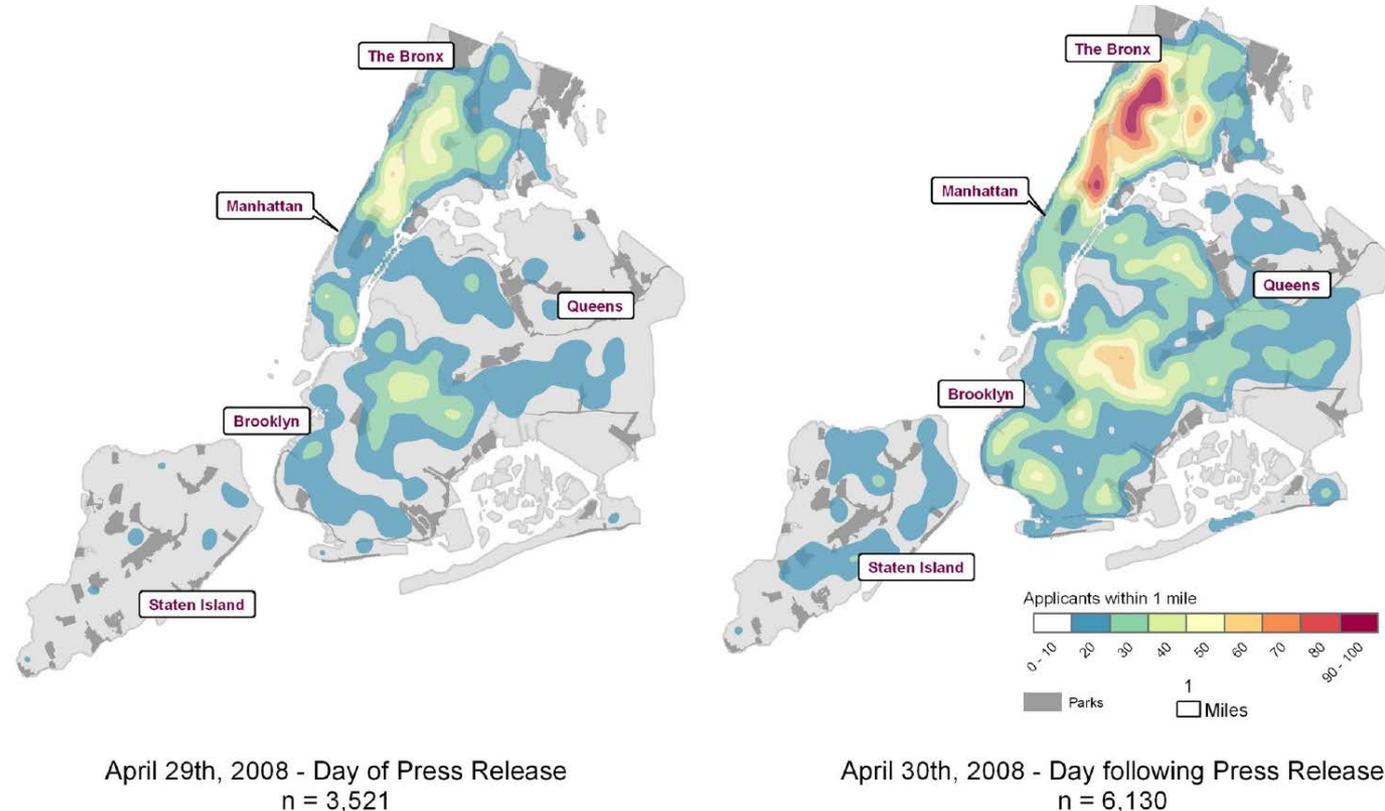
比較的発生率の小さい疾患の環境要因を推定するために汎用されてきた。しかし、大人数の個人データの収集と管理、解析が可能になるにつれて、その役割は小さくなった。

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。

「社会実験」の効果検証のためにも有効な方法である。

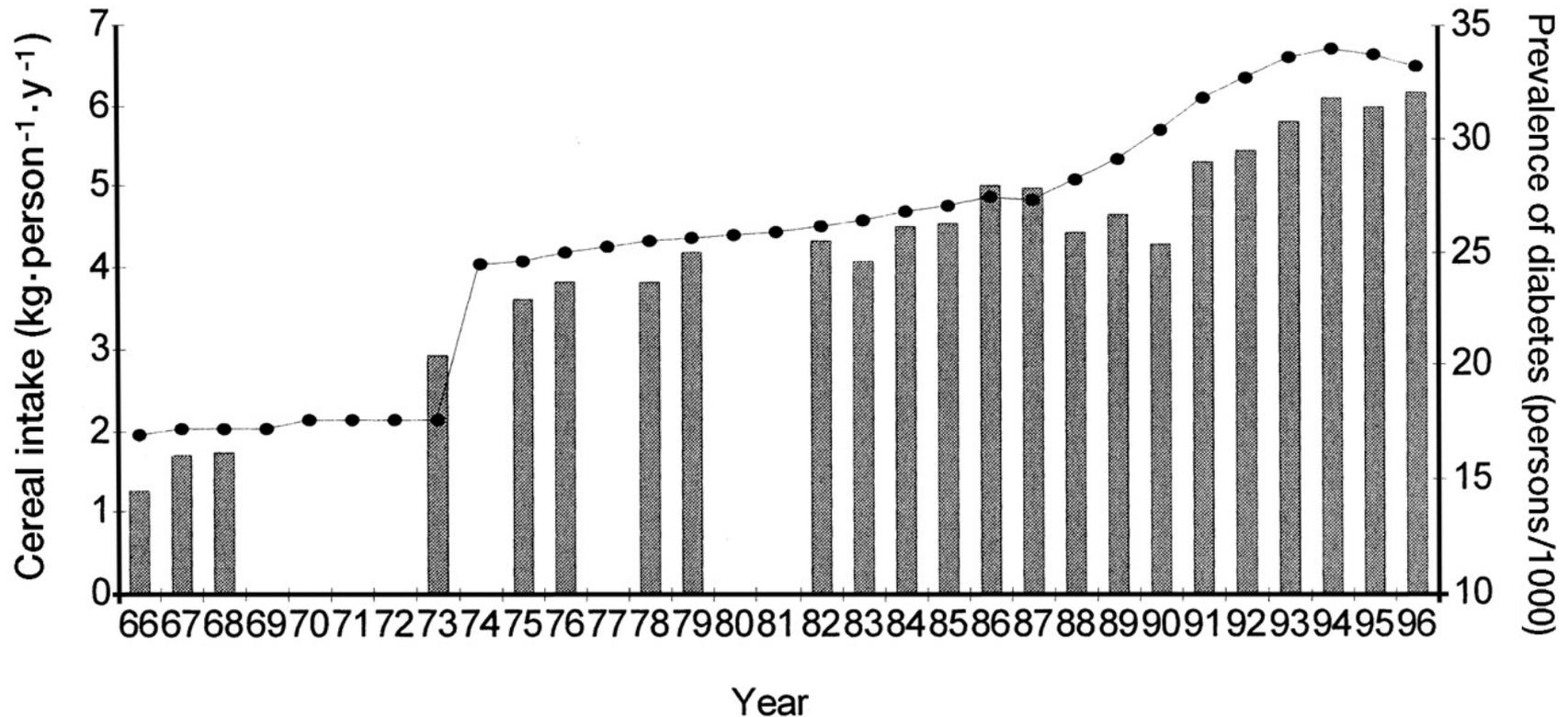
特に、近年、GIS (geographical information system) の利用が簡便になり、この領域は増えつつあるように思われる。

## 「ニコチンパッチ・ニコチンガムを配る」と報道



# 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

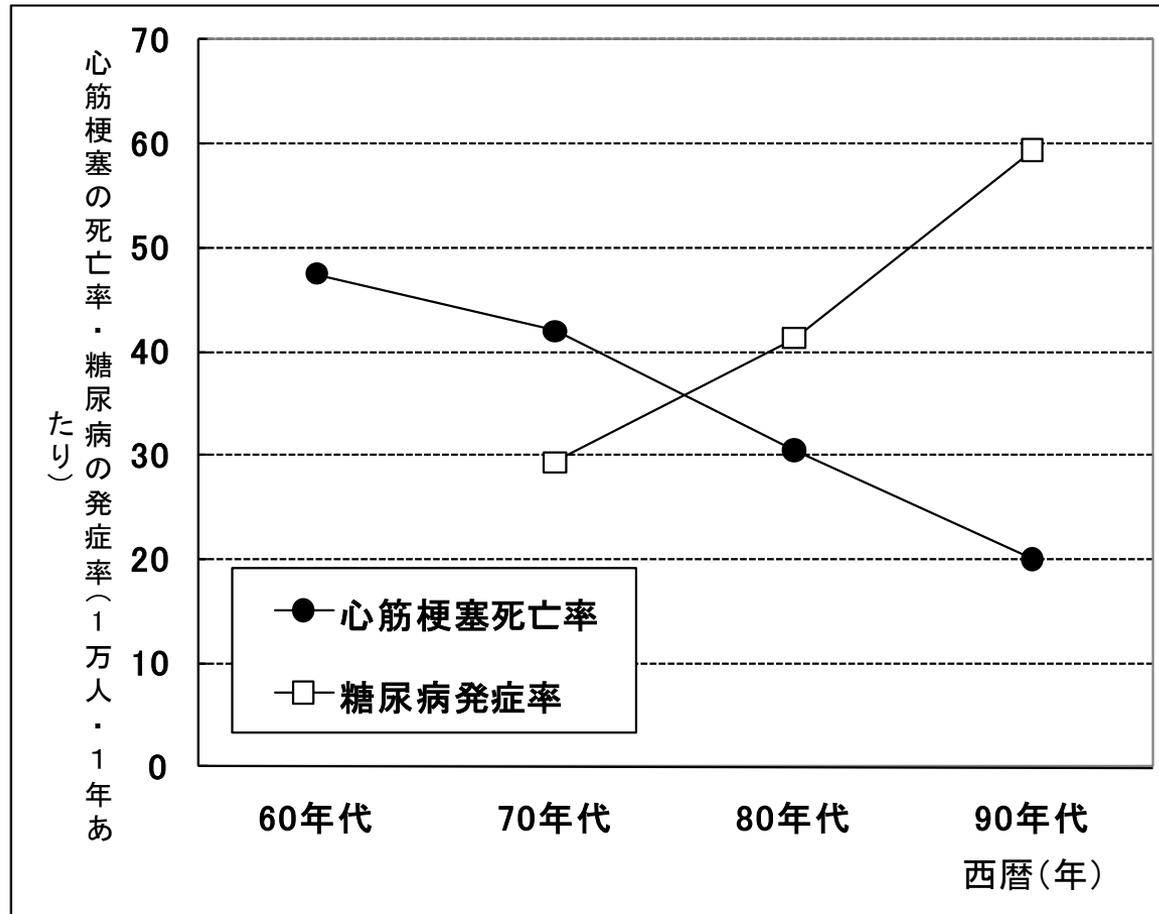


1966-1997年のアメリカ合衆国における2型糖尿病罹患率の増加（棒グラフ）とシリアル類中の精製済み穀類消費量の増加（●の折れ線）

#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・食物繊維摂取量のあいだ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？

異なるリスク？

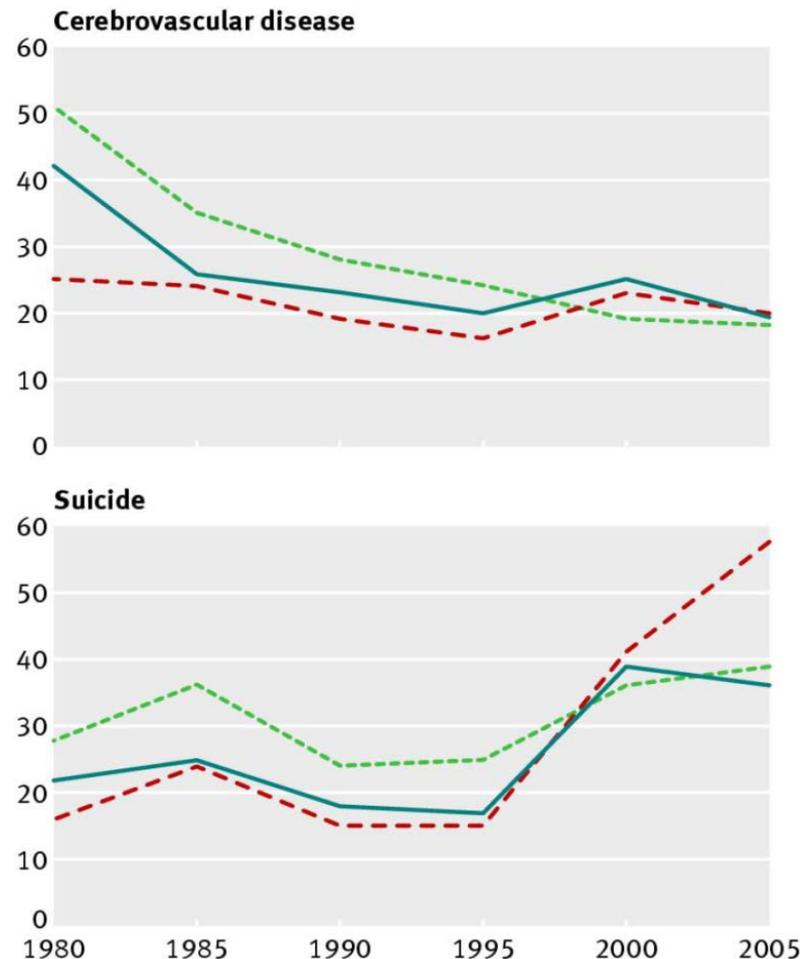
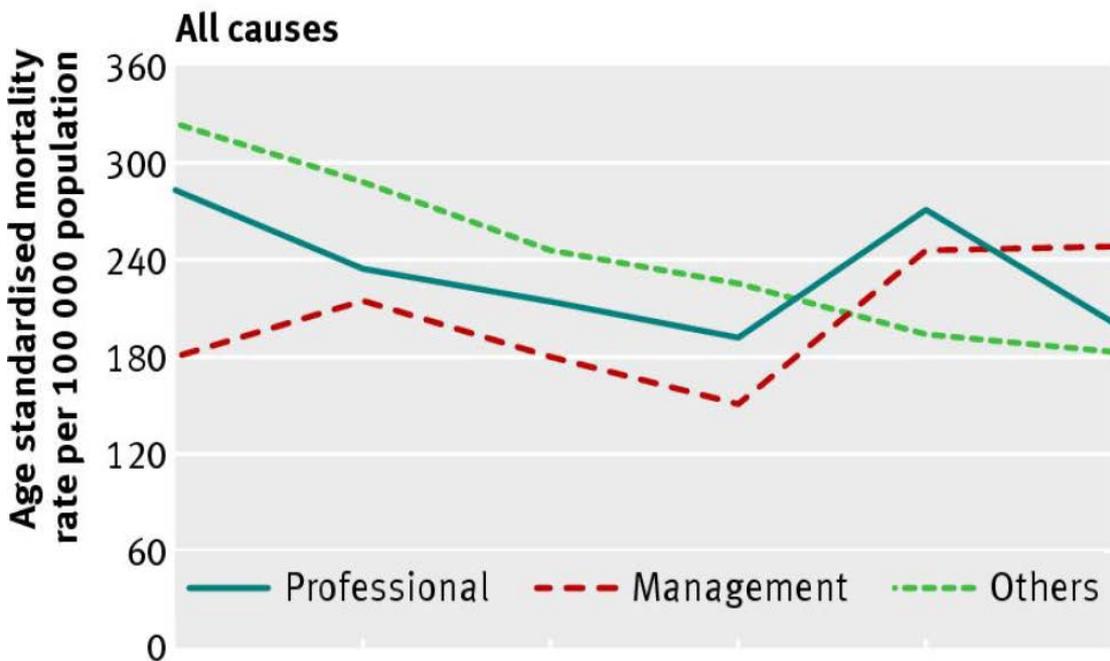
競合リスク (competing risk) ？

#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.

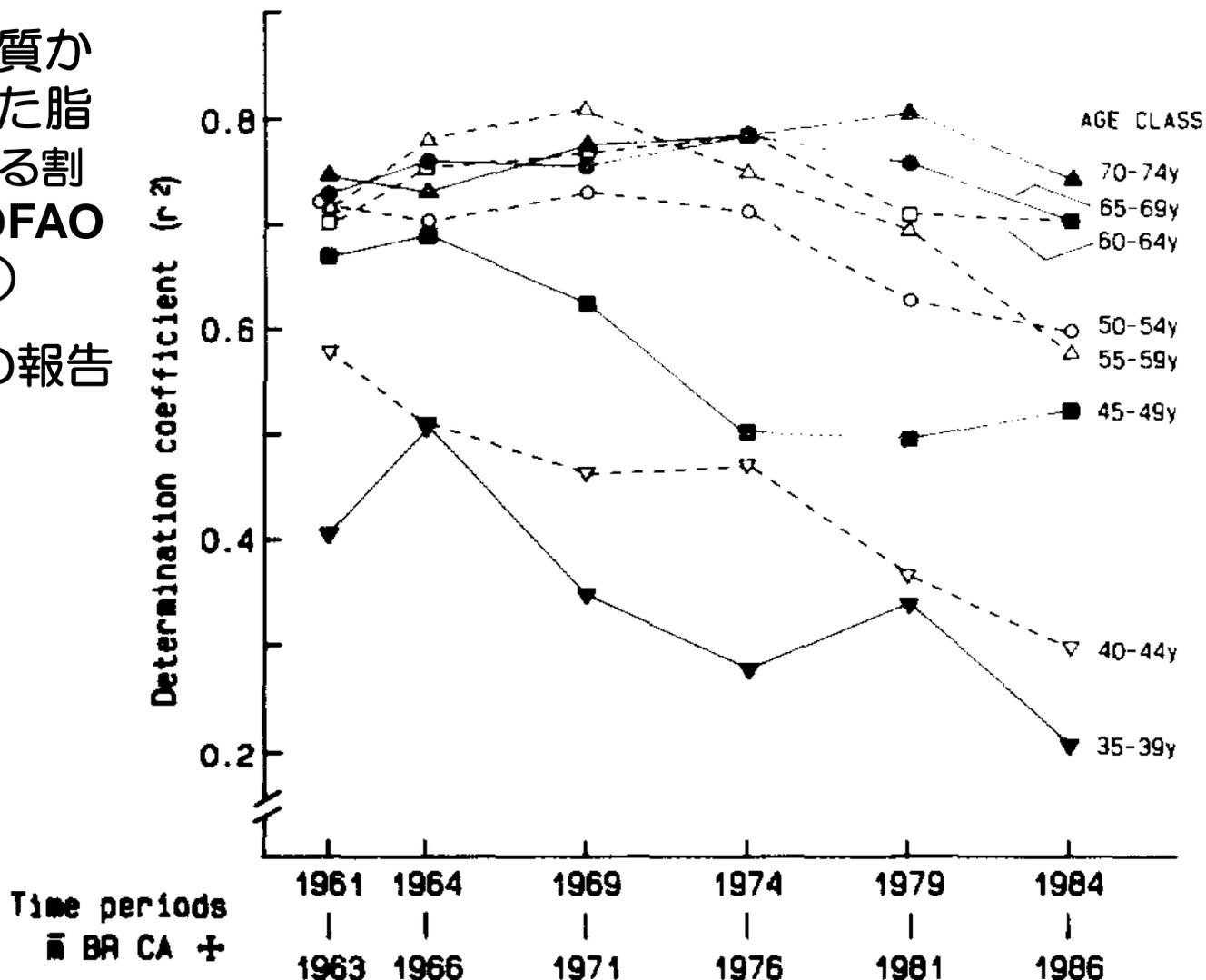
3種類の主な職業群で死亡率の推移を比較したところがすばらしい。管理職だけの結果を示しても意味は乏しい。

曝露と発症や死亡には時間のずれがある...はず (latency period, incubation period)

## 脂質消費量と乳がん死亡率の関連 (25か国)

脂質消費量：動物性脂質から魚類由来脂質を除いた脂質 (総エネルギーに占める割合：%)。1961-63年のFAOによる (対数変換済み)

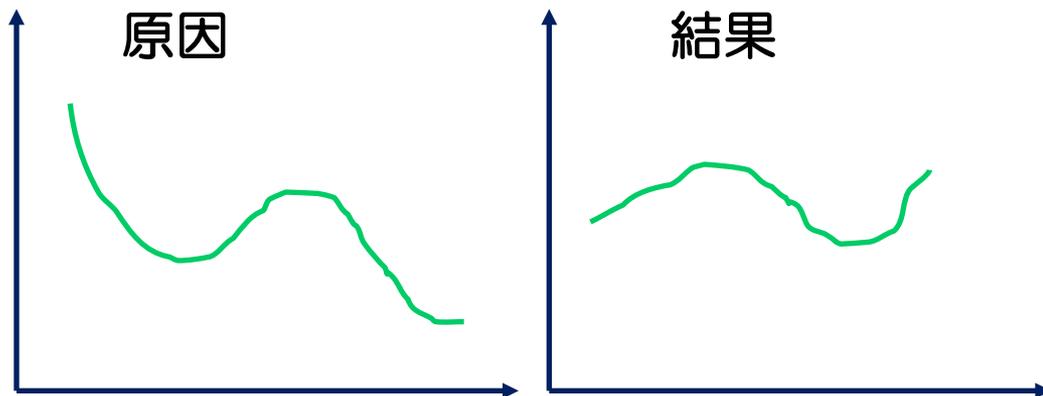
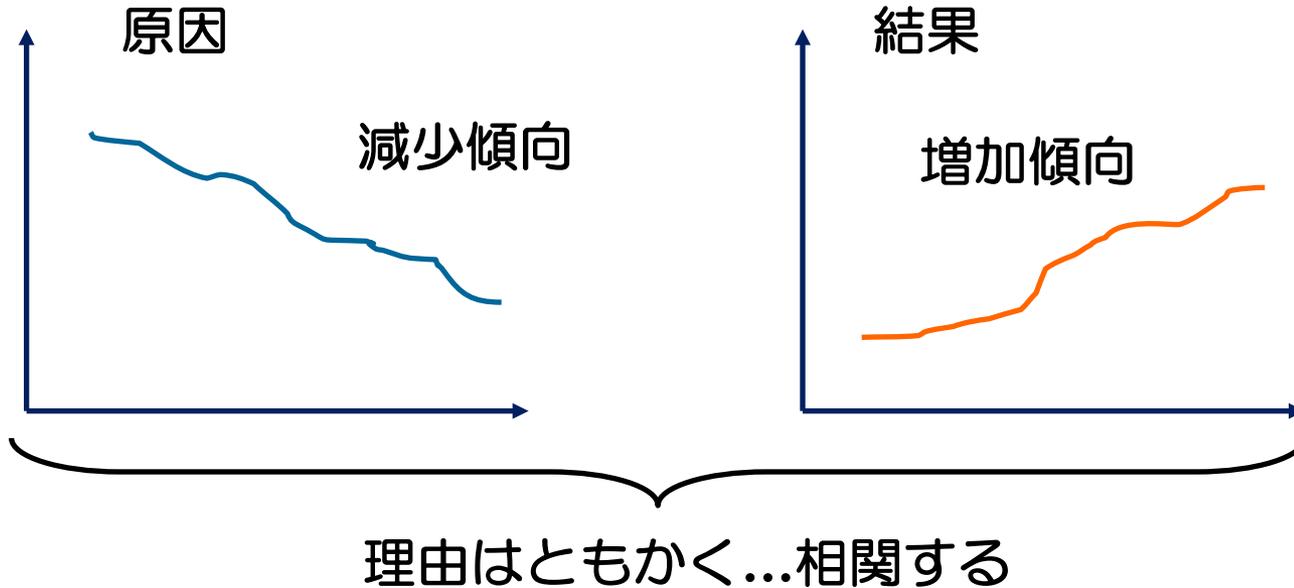
乳がん死亡率：WHOの報告 (対数変換済み)



後に否定されたが...

# 時系列研究の弱点

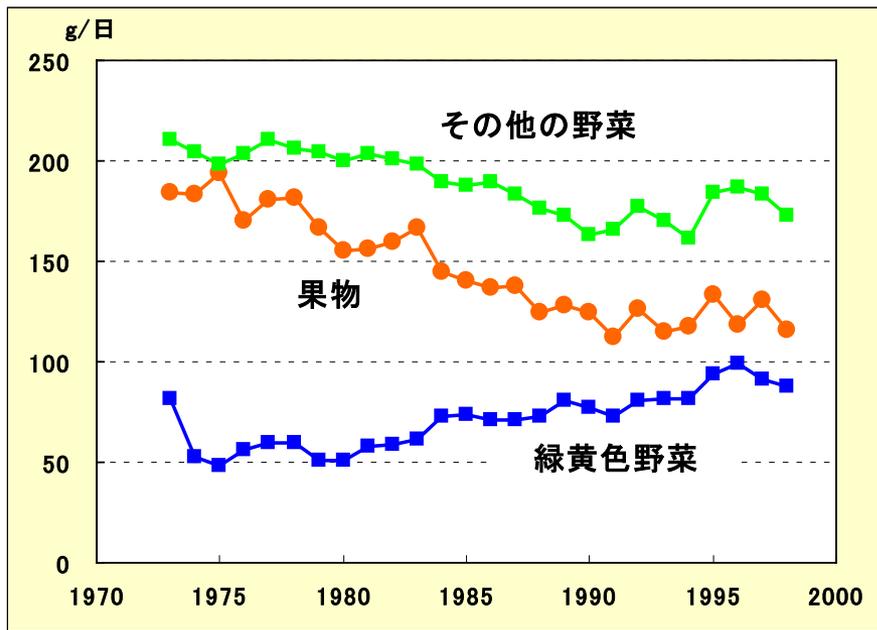
原因の推移と結果の推移が偶然に同じ方向をもつことがある



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。

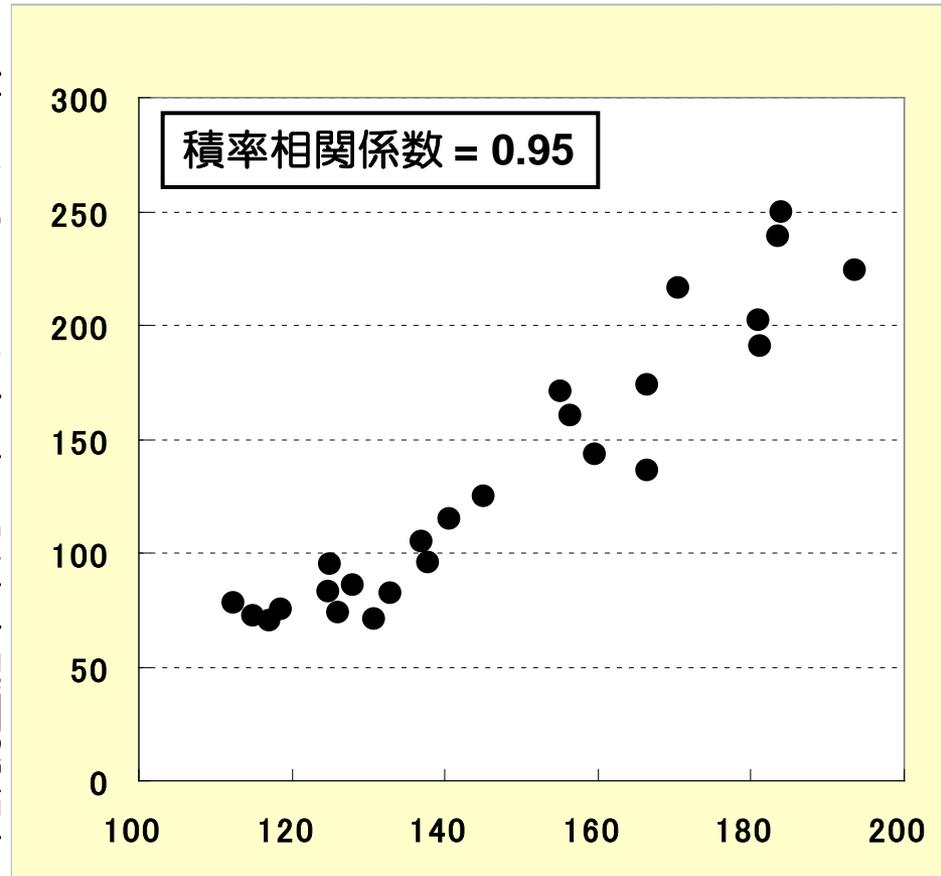
# 時系列研究の危うさ（冗談です）



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）

年齢調整脳卒中死亡率（人口10万人・年）



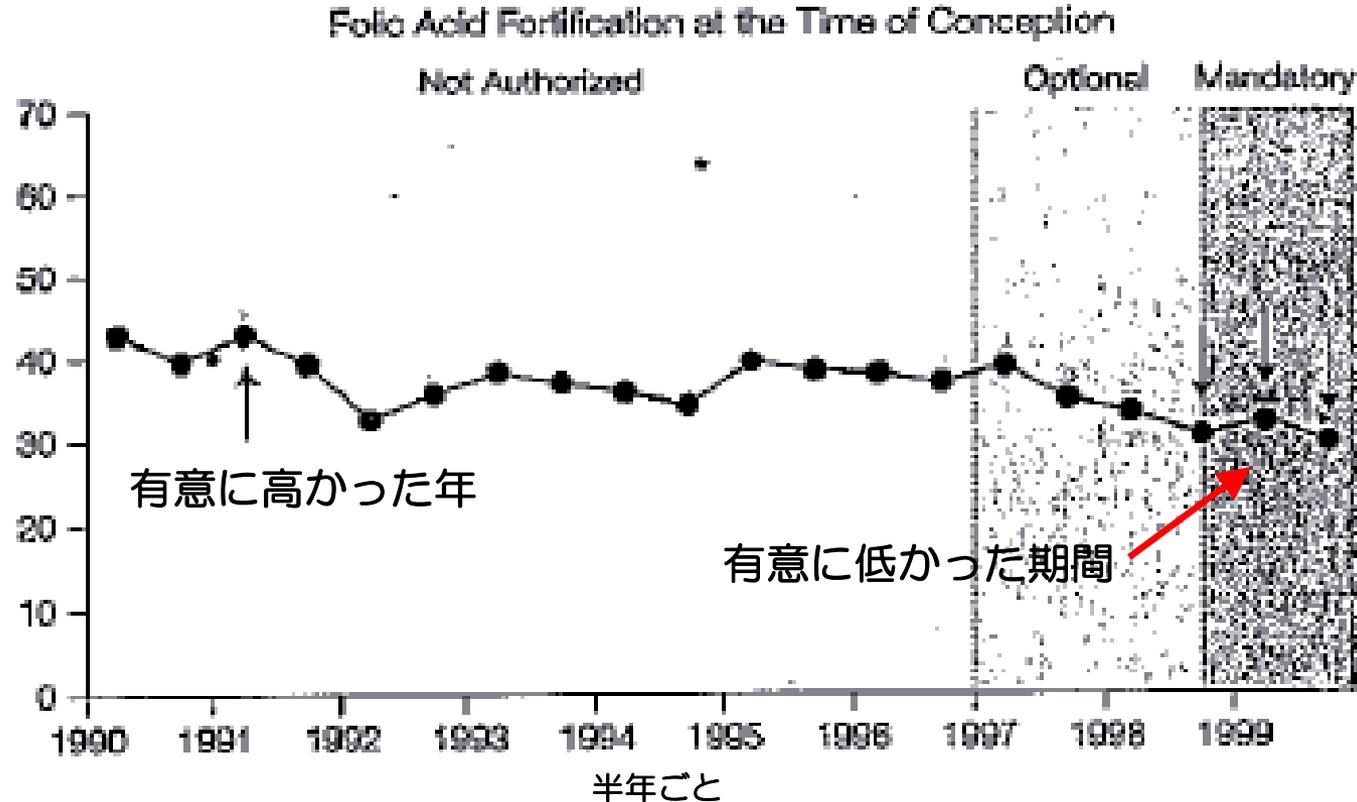
国民ひとり当たり1日当たり果物摂取量(g)

果物摂取量を1人1日あたり80g以下にすれば脳卒中はなくなる

どのように理論的かつわかりやすく反論しますか？

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）は公開されにくいですが、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：

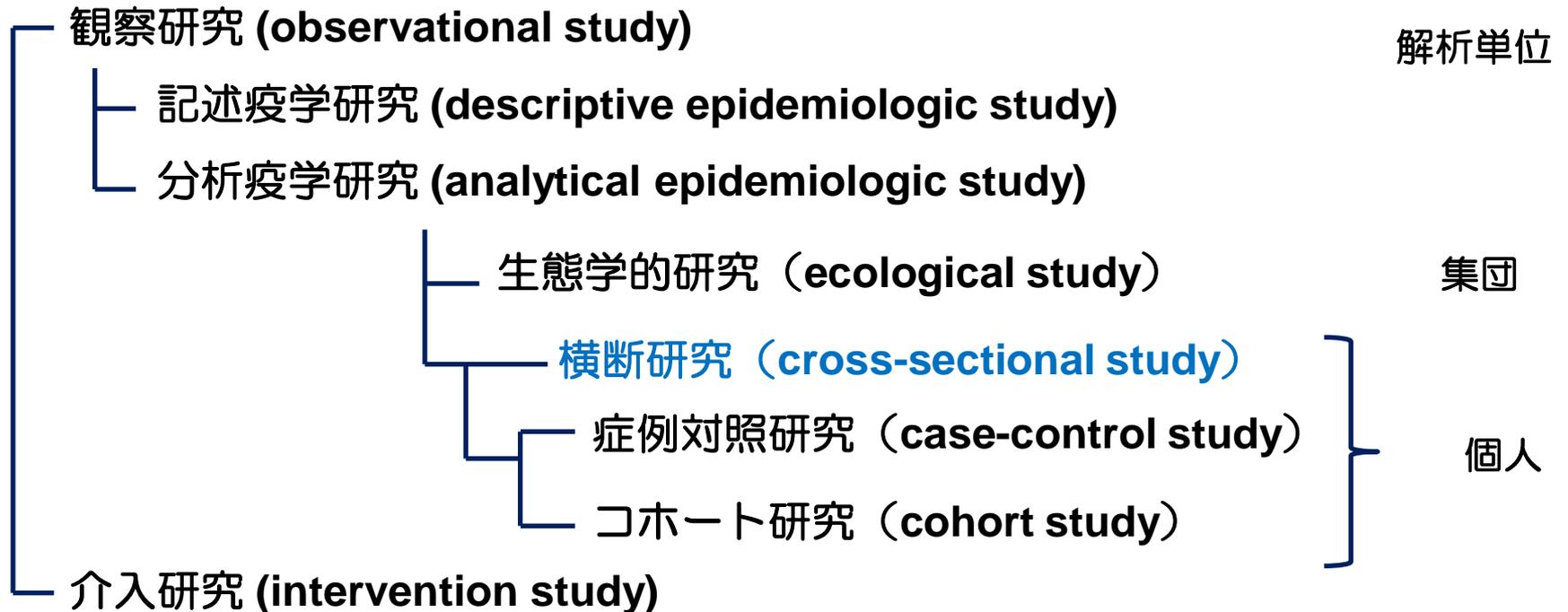
他のタイプの疫学研究の結果や基礎研究の結果に反しないものであること。 そうでない場合は、あくまでも仮説であることを強調すること。一般の人にも理解しやすい図を描きやすいため、利用したいが、使い方はかなり難しい。

---

本日の宿題：生態学的研究 (ecological study または trends)

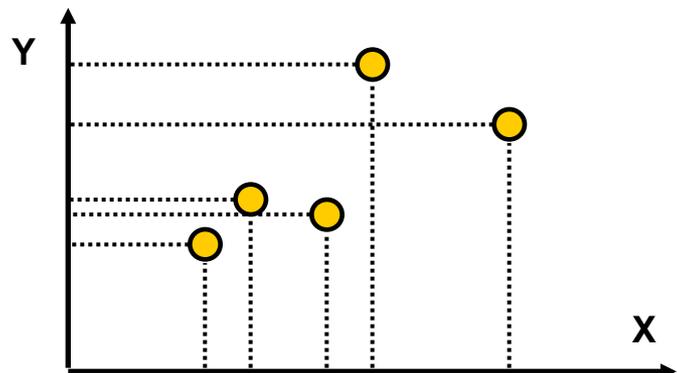
## 横断研究 (cross-sectional study)

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



# 分析疫学研究 = X (原因) とY (結果) の関連をみる研究

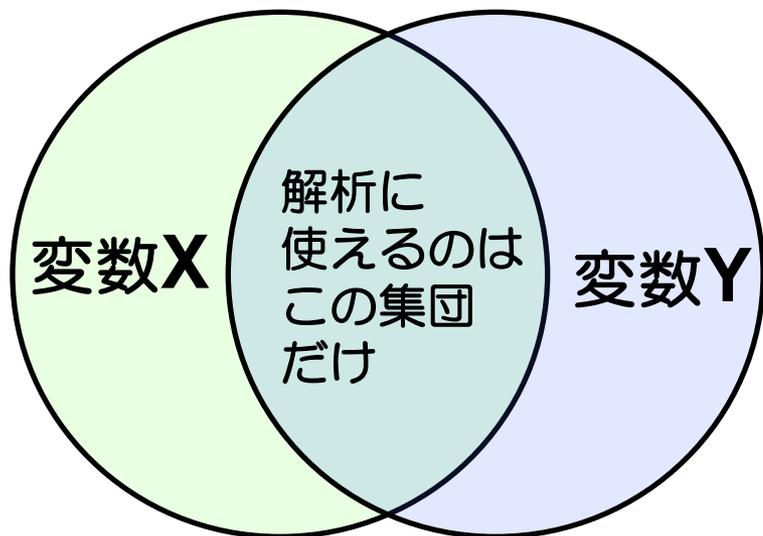
横断研究、症例対照研究、追跡研究など



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

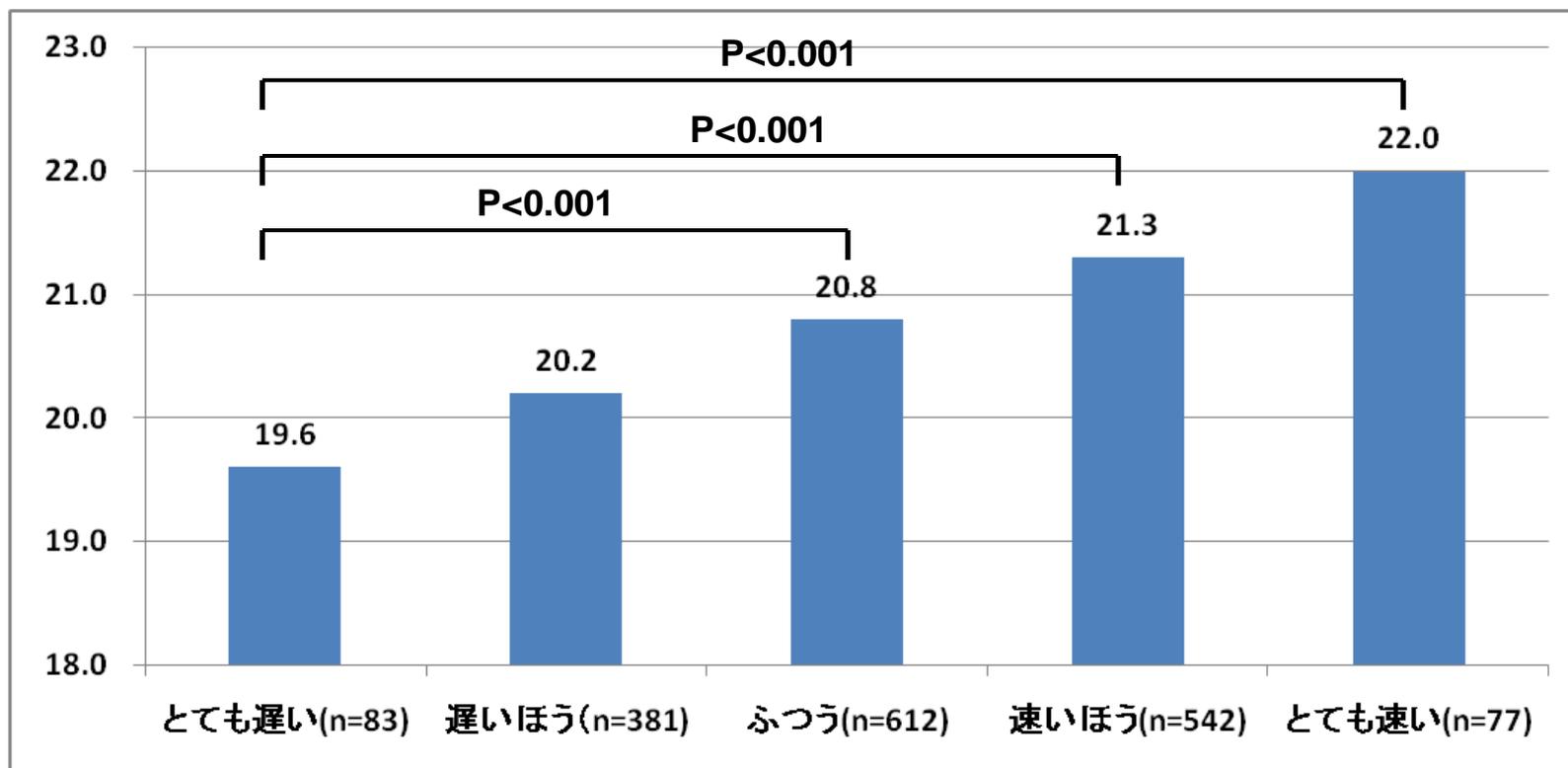
XとYを別々に測る場合、個人識別情報 (ID) が必要



変数が増えると使えるデータはどんどん減る点に注意したい

あまり注目していないが、解析に含めない変数に注目したい

## 横断研究の例



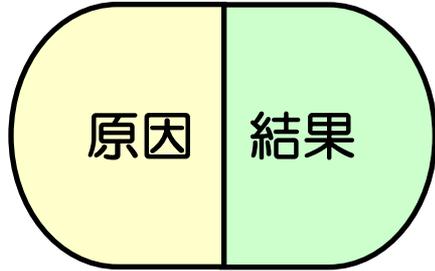
自己申告による「食べる速さ」と肥満度の関連 (kg/m<sup>2</sup>) (n=1695)

#5585. Sasaki S, 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

塩辛い食べ物を  
避けています  
か？ (妥当性の  
検討なし)

全発症例に対して  
2人の脳神経学の専  
門医が独立にCTス  
キャンとMRI像、カ  
ルテ記載の臨床症  
状から診断

両者の関連を検討する：  
結果はデータの質の低い  
方にひきずられる

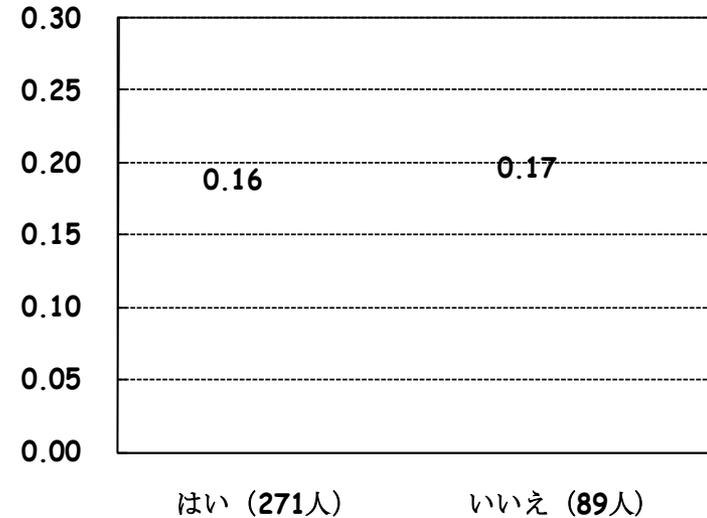
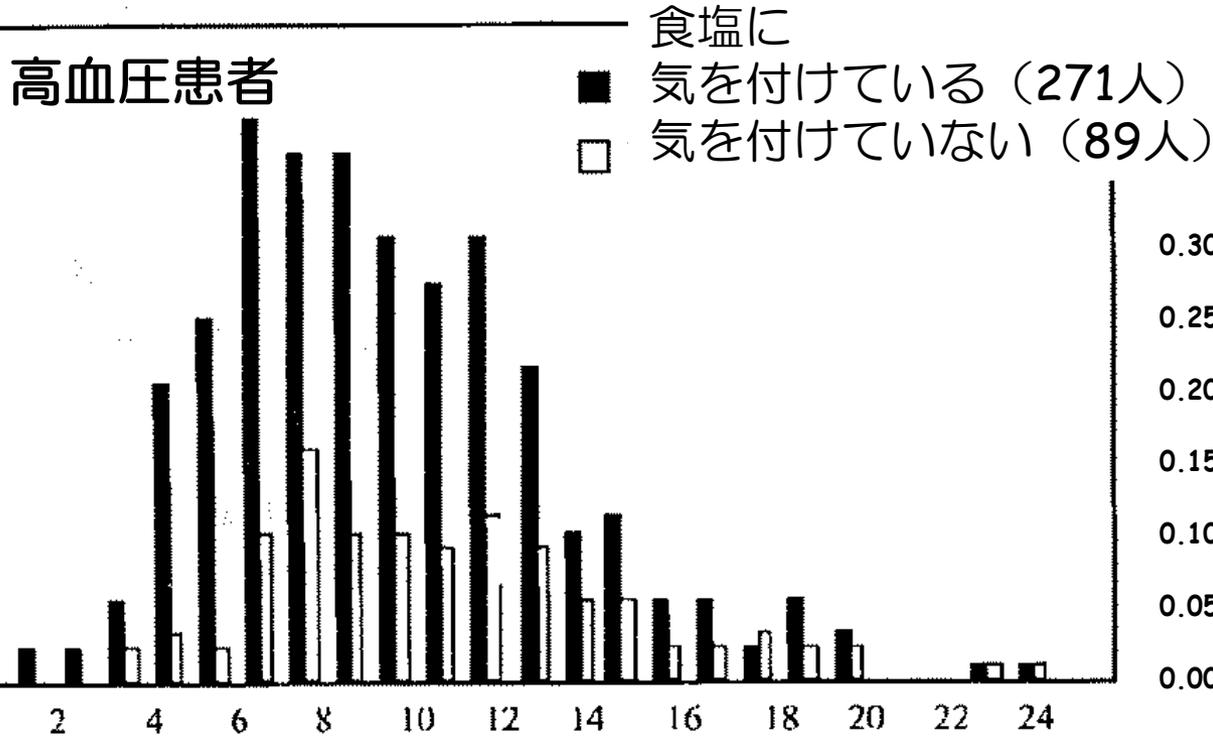
原因(X) のデー タの質	結果(Y) のデー タの質	関連 (相 関など)
低い	低い	なし*
低い	高い	なし*
高い	低い	なし*
高い	高い	真の関連

\*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

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

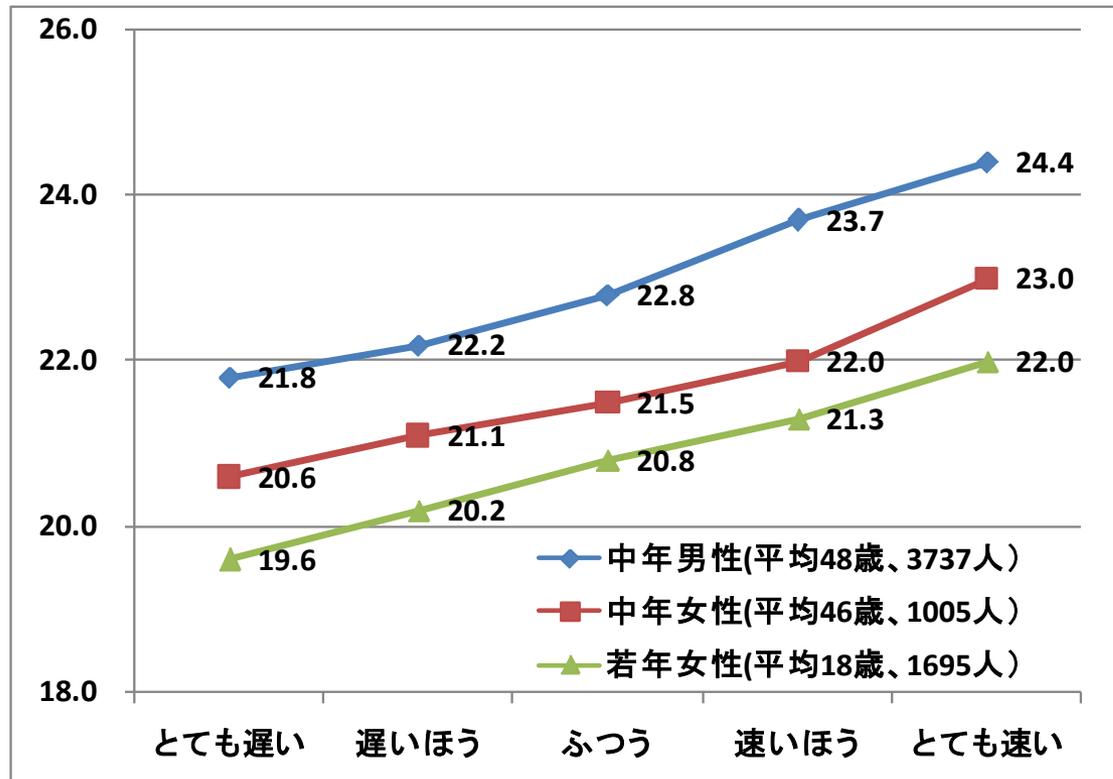
平均値 (±標準偏差) g/kg体重/日

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 S, et al. Int J Obes 2003; 27: 1405-10.  
#9305. Otsuka R, 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					合計
		とても遅い	比較的遅い	ふつう	比較的速い	とても速い	
	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

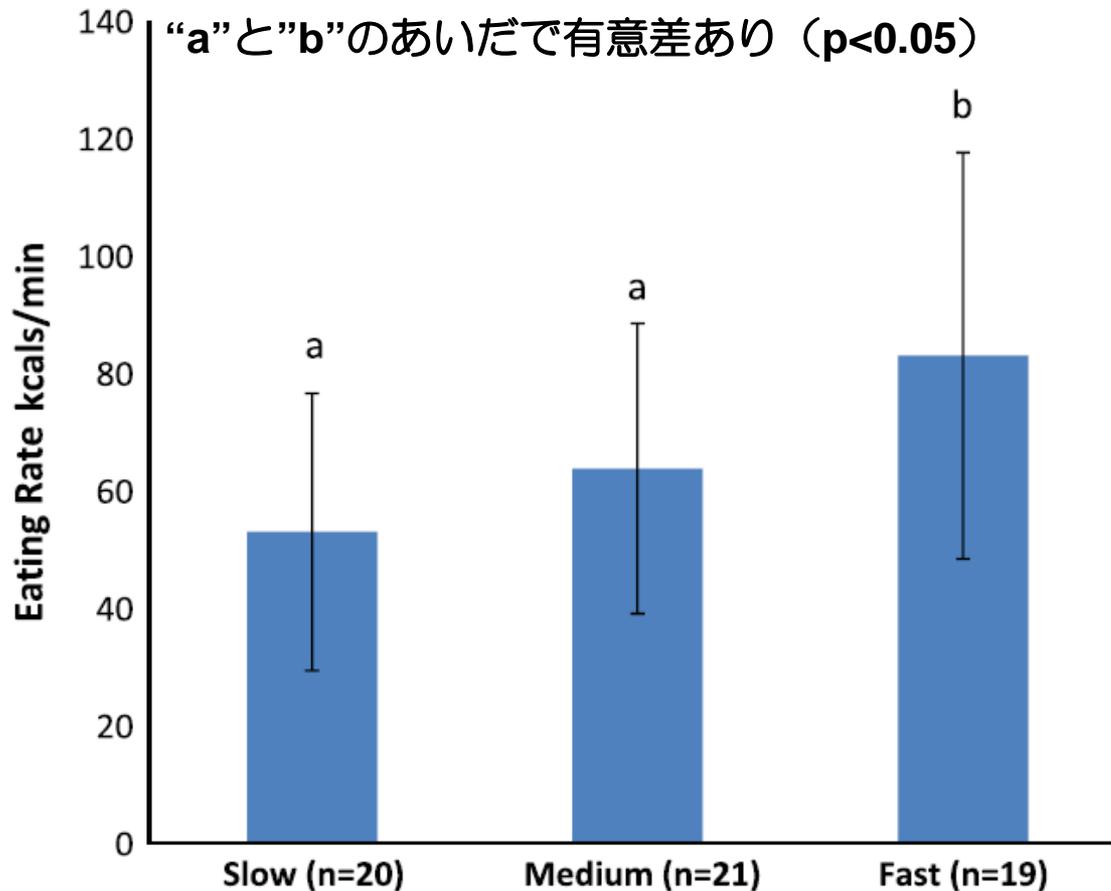
完全に一致した者は46%、1カテゴリーずれた者は47%。2つの合計は93%。残りは7%。

#5585. Sasaki S, 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...

# 食べる速さの妥当性研究（その後…アメリカ）

実験室で同じ昼食（1994kcal、1200g）を自由に食べてもらった。食卓に見えないように秤を備えておき、5秒ごとに重量を計測した。



1249人の参加者を募り、非該当者を除外した後に、60人を無作為に抽出した

特性	平均
年齢	20.2
BMI	23.3
男性/女性	30/30
白人/アフリカ系/ スペイン系/他	44/5/7/4

#15308. Petty AJ, et al. Self-reported eating rate aligns with laboratory measured eating rate but not with free-living meals. *Appetite* 2013; 63: 36-41.

実験室での食べた速さは自己申告の食べる速さと関連していた

# 「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」 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

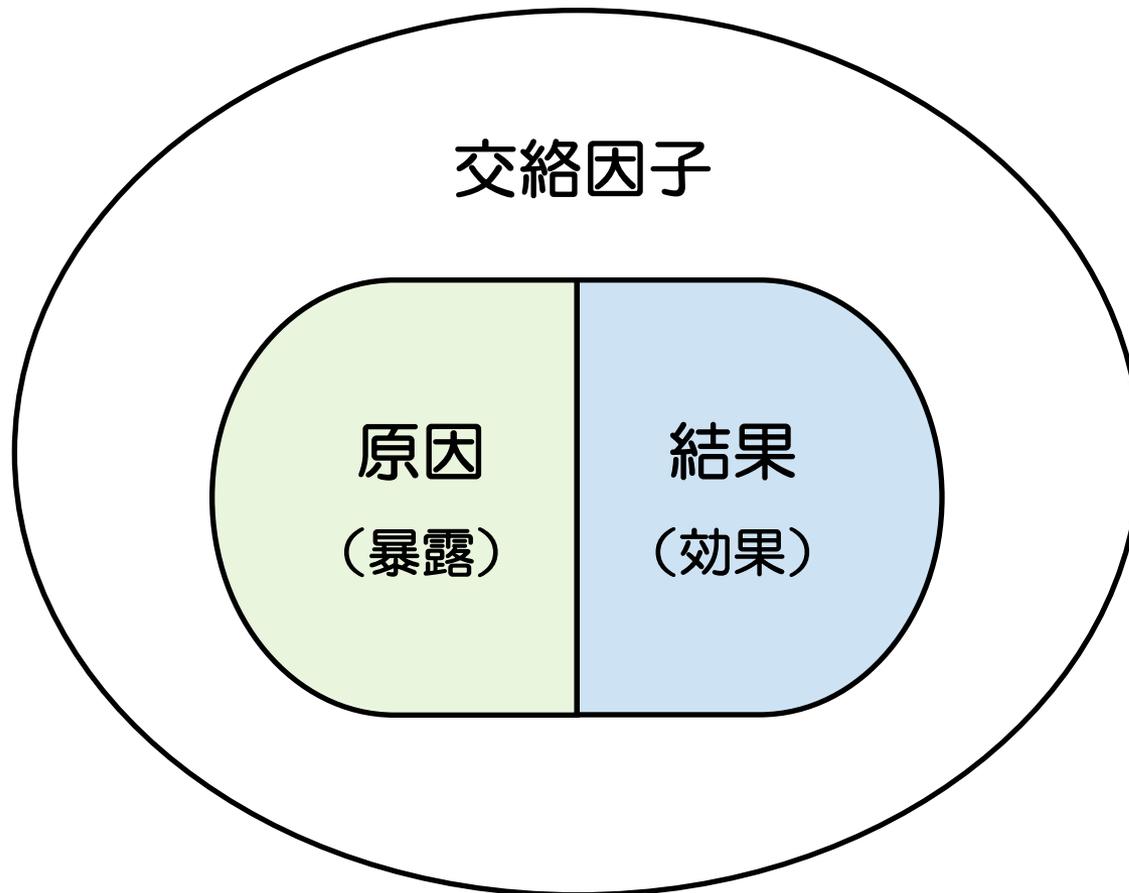
科学性 vs. 実行可能性

結果を総合的に判断するのが最良の方法

できない研究方法に固執しないこともたいせつ

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

---

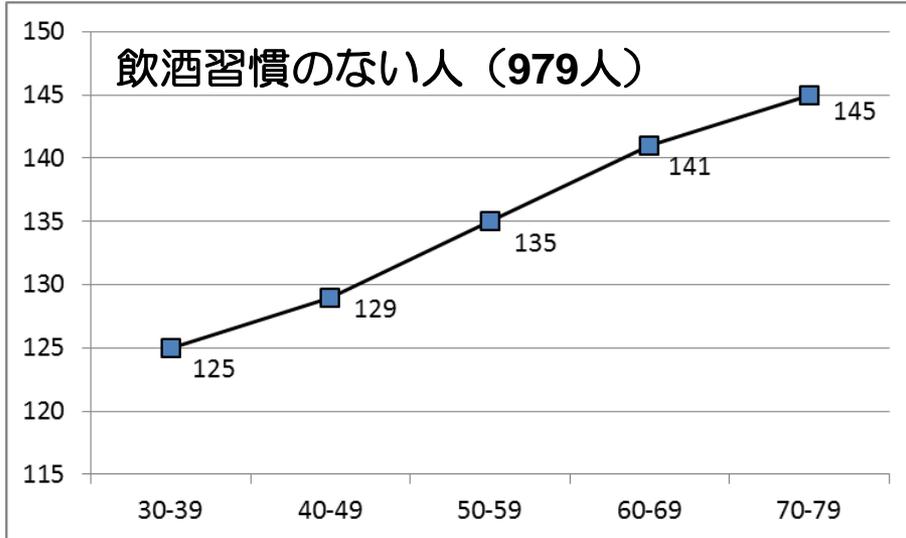


---

興味のある原因（要因）だけを調べるのでは、興味のある原因（要因）の意味は明らかにならない

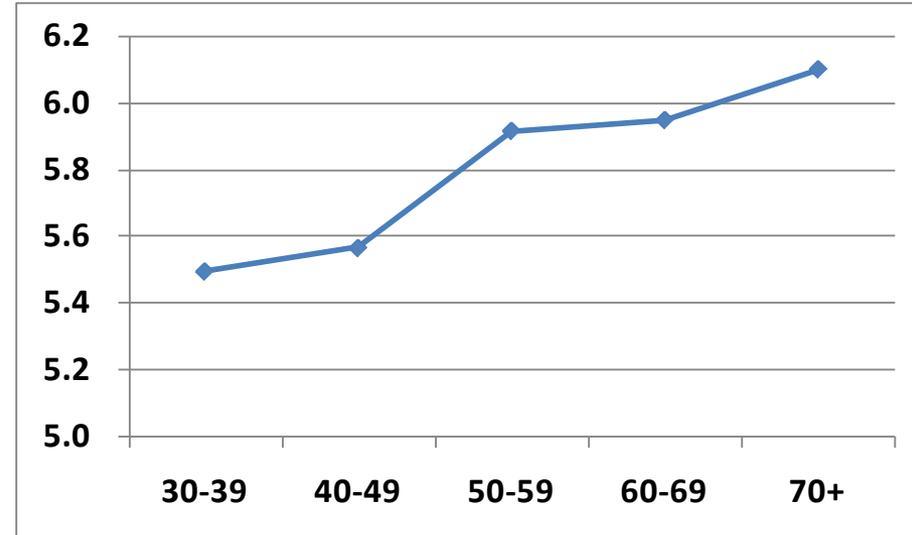
# 交絡 Confounding

年齢と血圧（収縮期：集団平均値, mmHg）  
（循環器疾患基礎調査、1980年）

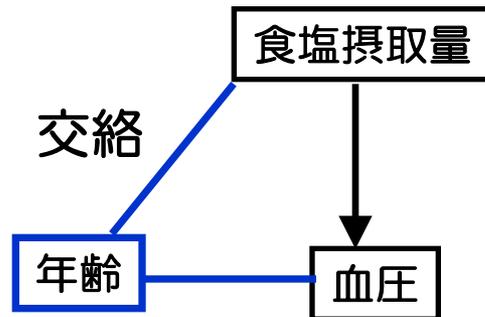


年齢と食塩摂取量（g/1000kcal）

（国民健康・栄養調査（2005年）男性）



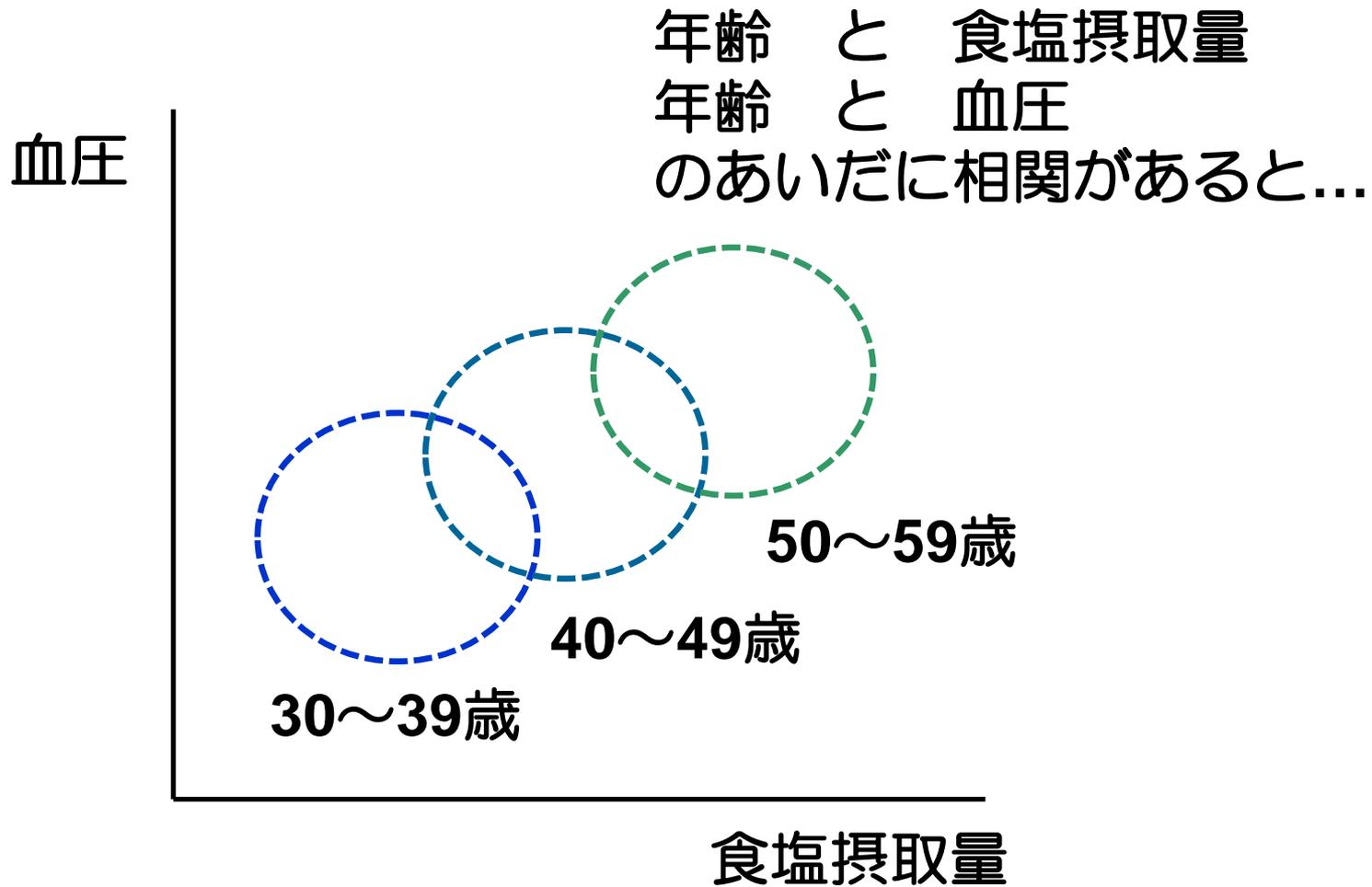
#462. Ueshima, et al. J Clin Epidemiol 1992; 45: 667-73.



年齢を考慮せずに、食塩摂取量と血圧の相関を調べたらどうなるか？

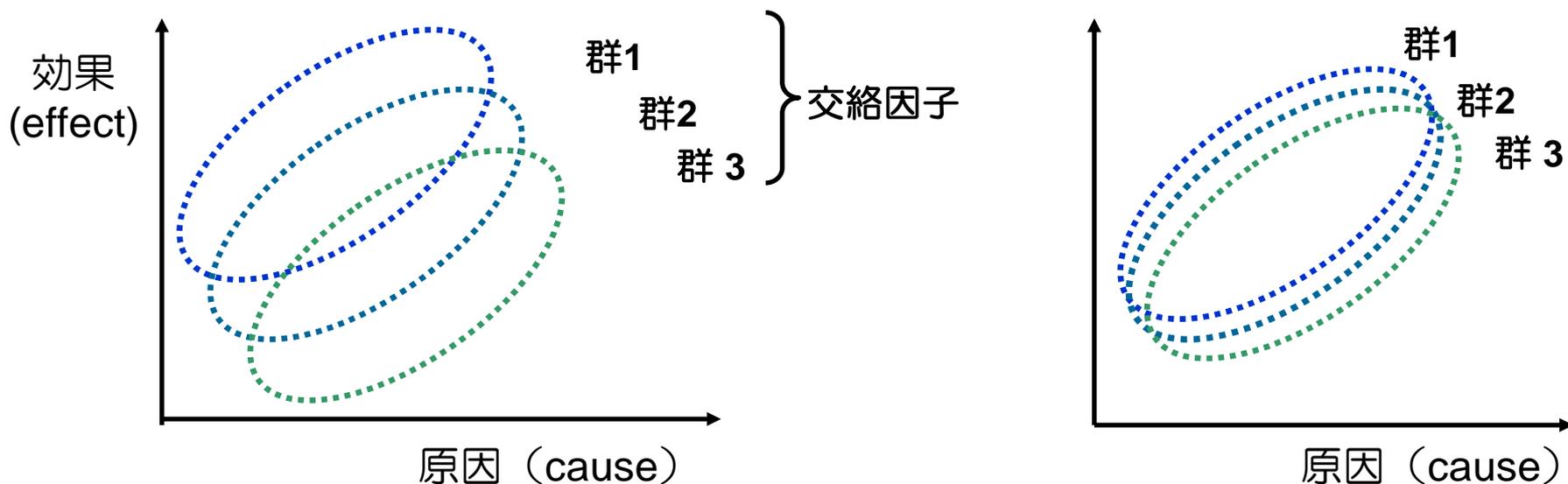
食塩摂取量と血圧とのあいだに正の相関があるように見える...かもしれない。そこには年齢が介在している。

# 交絡因子 Confounding factors



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、先行研究をよく読んで、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）

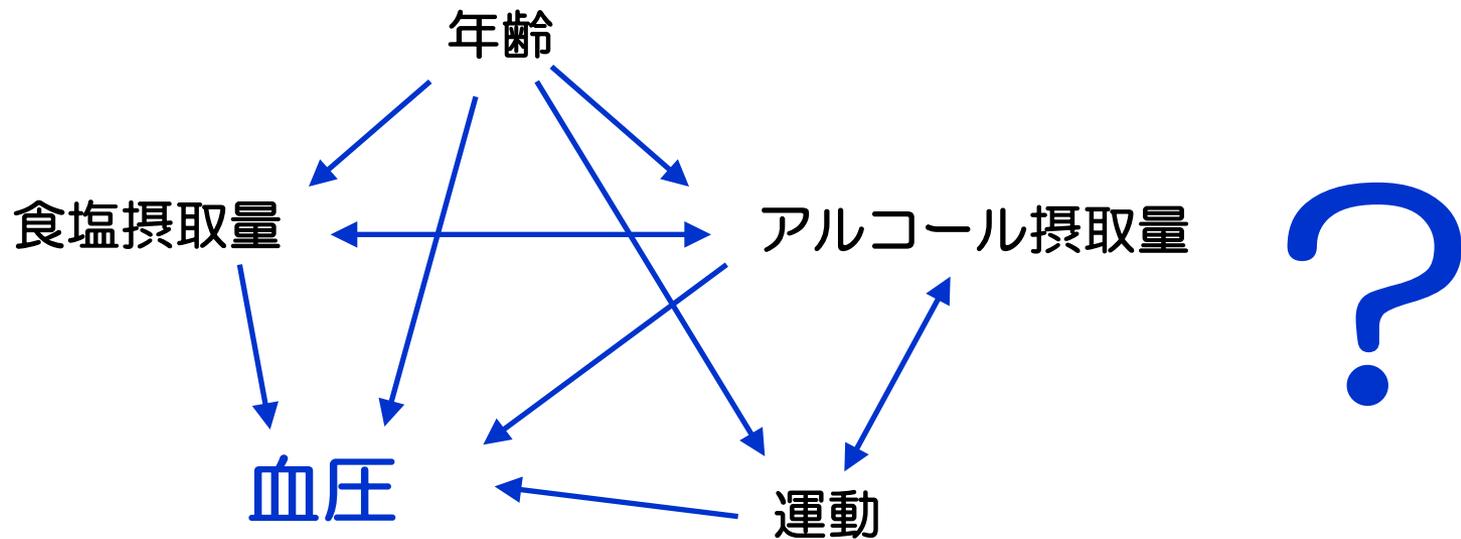
注目している変数による効果よりも大きな効果を与えそうな変数に特に注意すること。効果が相対的に小さいとわかっている変数は無視する。

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、先行研究を引用して、指摘したい

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

---

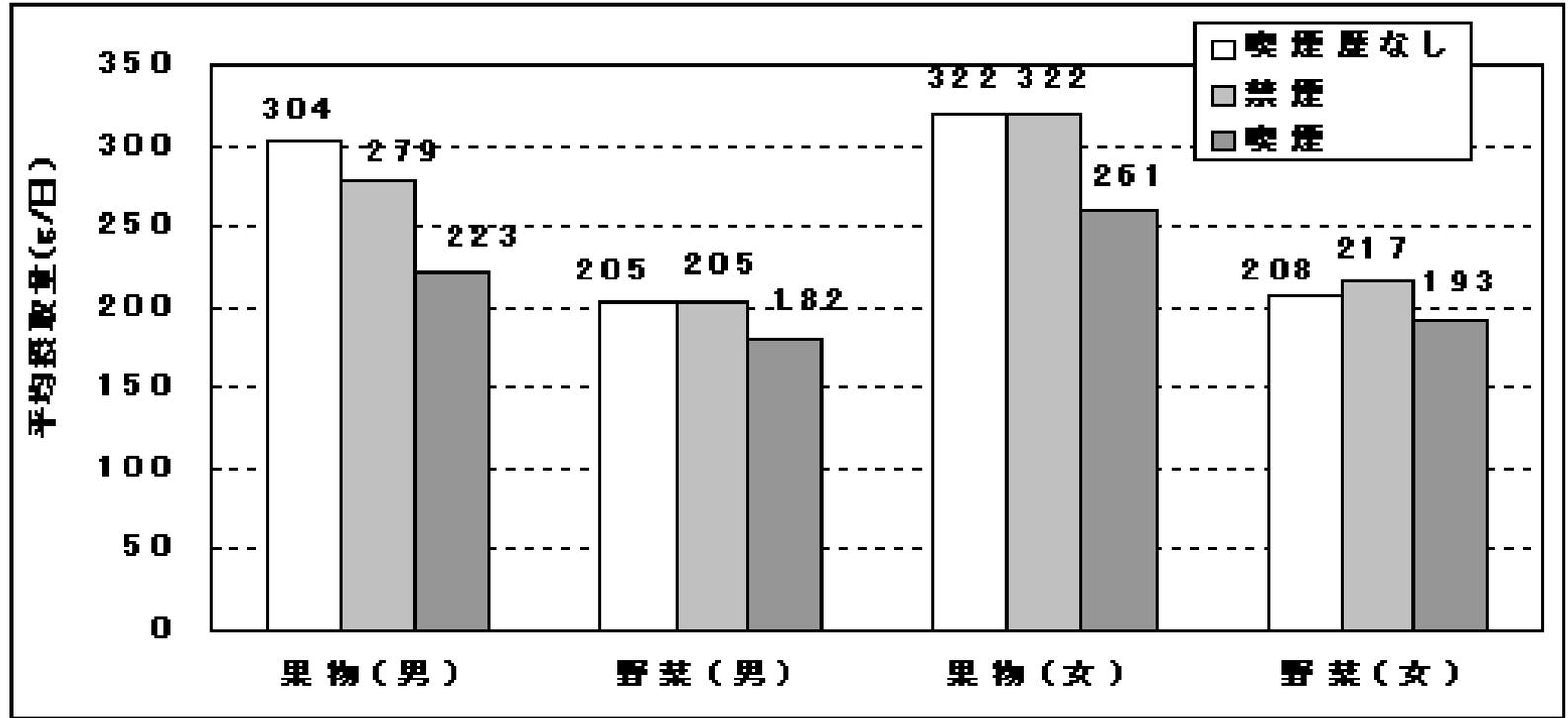


どんな交絡因子があるか、その程度は大きいのか（無視できるか）、を先行研究でしっかり調べることがたいせつ

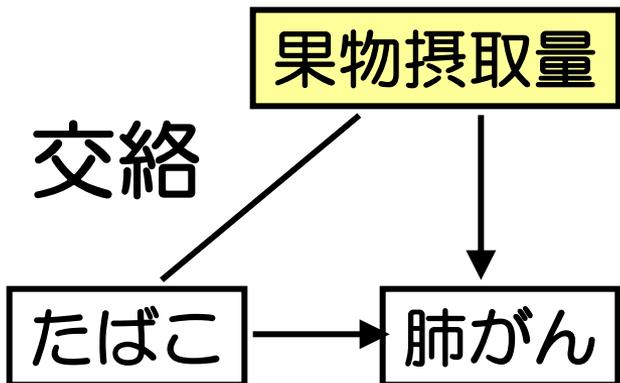
---

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.



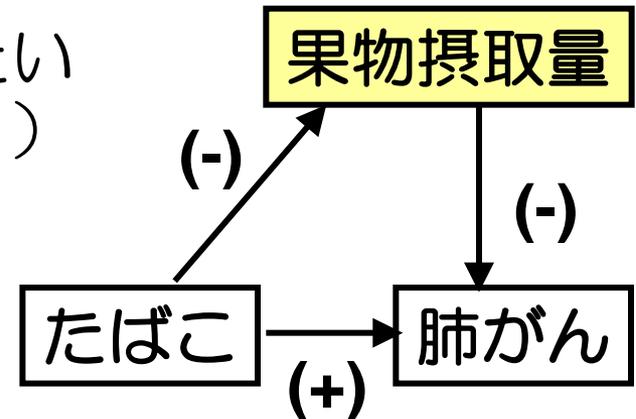
# 交絡因子か中間因子か？

■ 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（取り除く）

「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（取り除かない）、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（取り除く）



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！

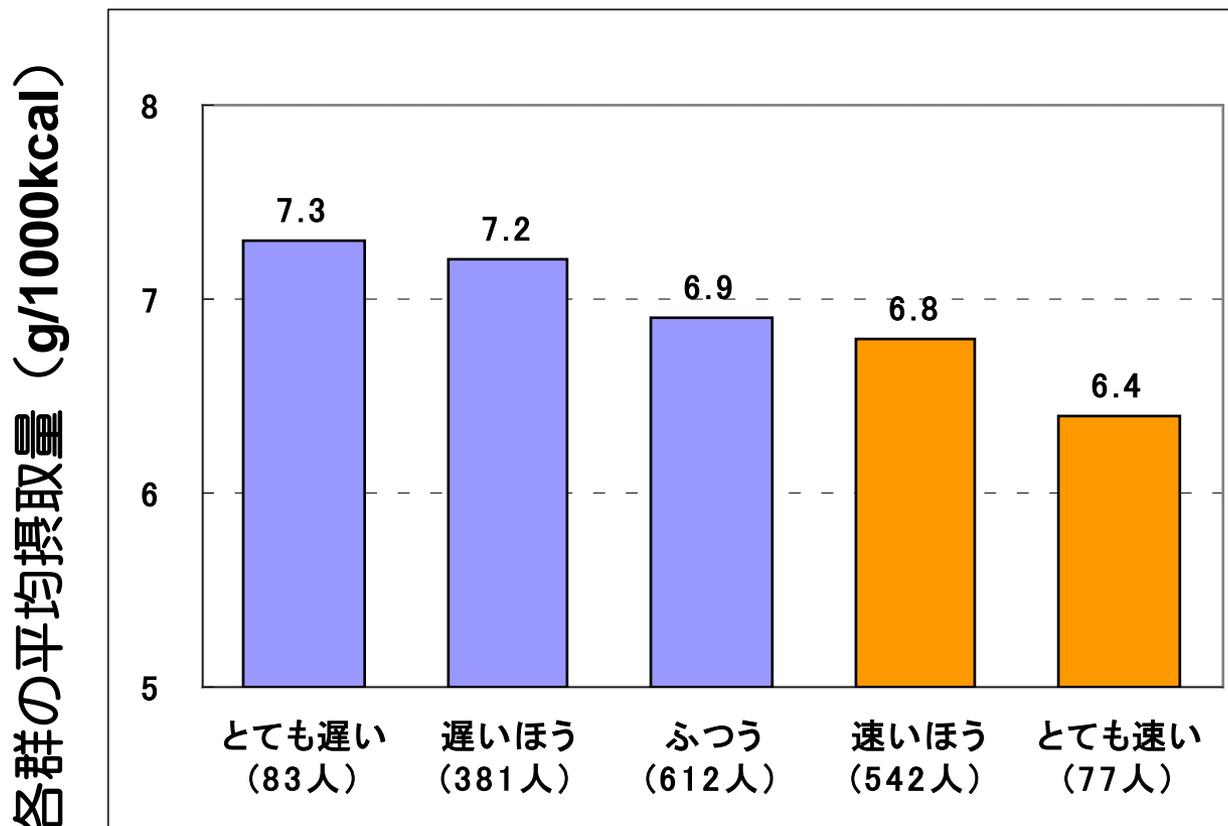
事前の処理	事後の処理	
限定	層別解析	多変量解析
交絡因子が同じ対象者を選べば、交絡因子は交絡因子でなくなる 対象者数が減る 集団代表性が減る	交絡因子が同じ対象者に対象者を分けて解析する  必要な対象者数が多くなる	生物統計学の知識・技術が必要  適切な数学モデルがないことがけっこう多い

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」と食物繊維摂取量の関連 (n=1695)

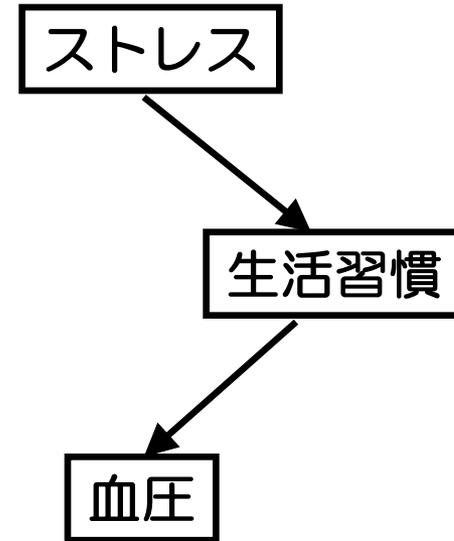
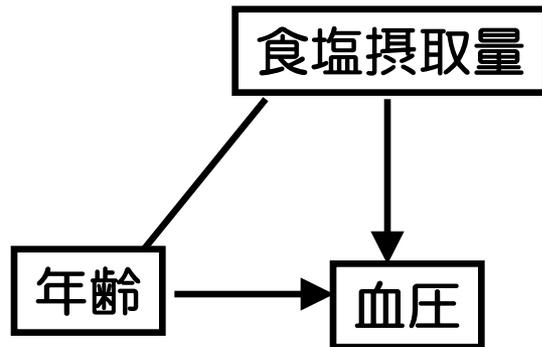


#5855. Sasaki S, et al. Int J Obes 2003; 27: 1405-10.



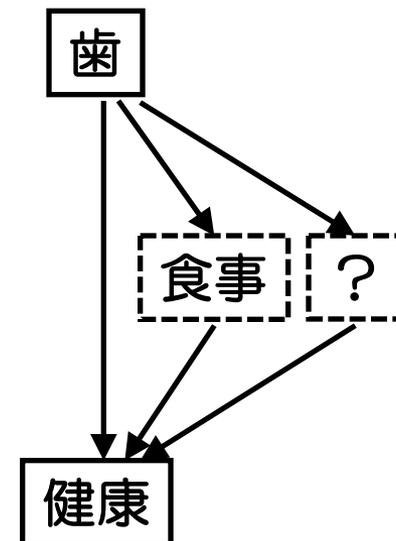
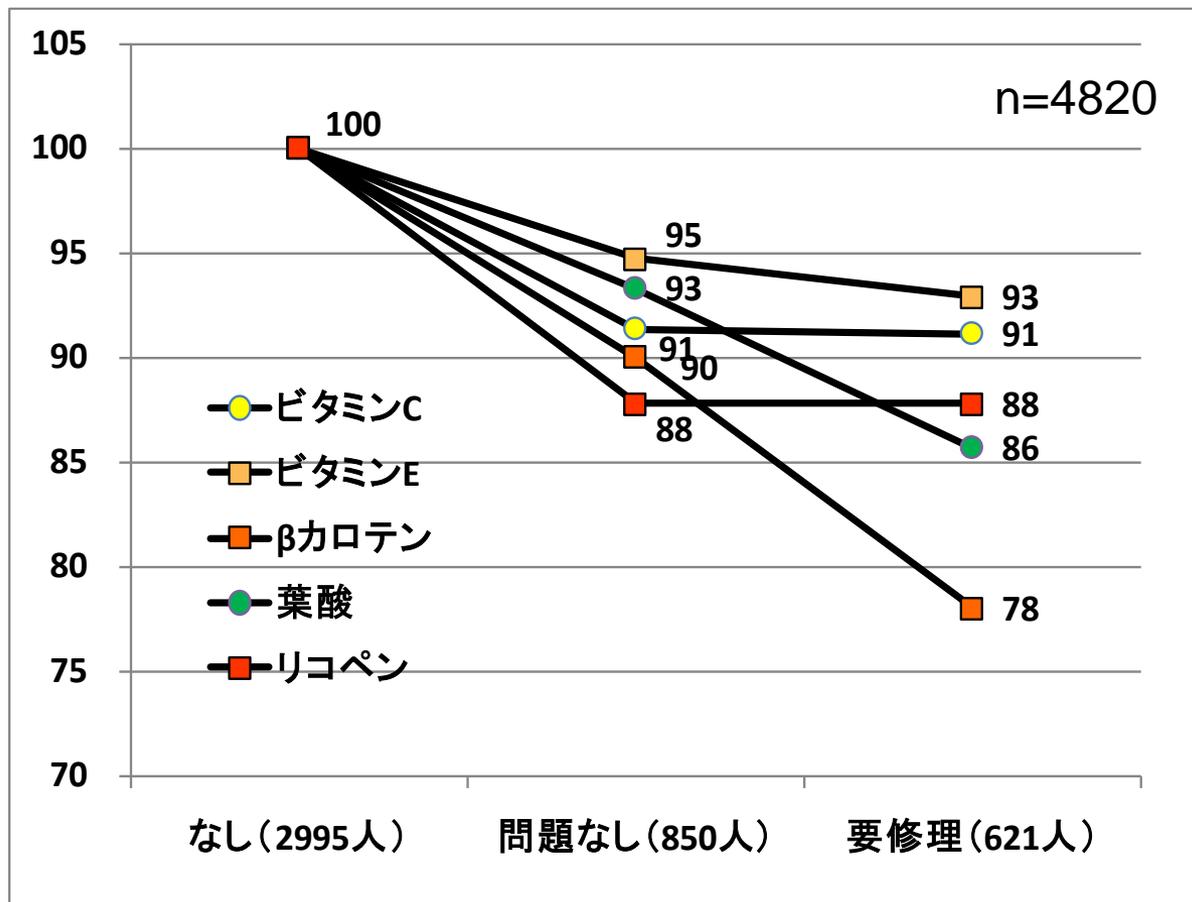
# 交絡因子か中間因子か？

---



- 
- 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

# 交絡因子はどこまで考慮すべきか？

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）？

飲酒量？

運動量？

喫煙本数？

基礎疾患？

閉経の有無？

出産回数？

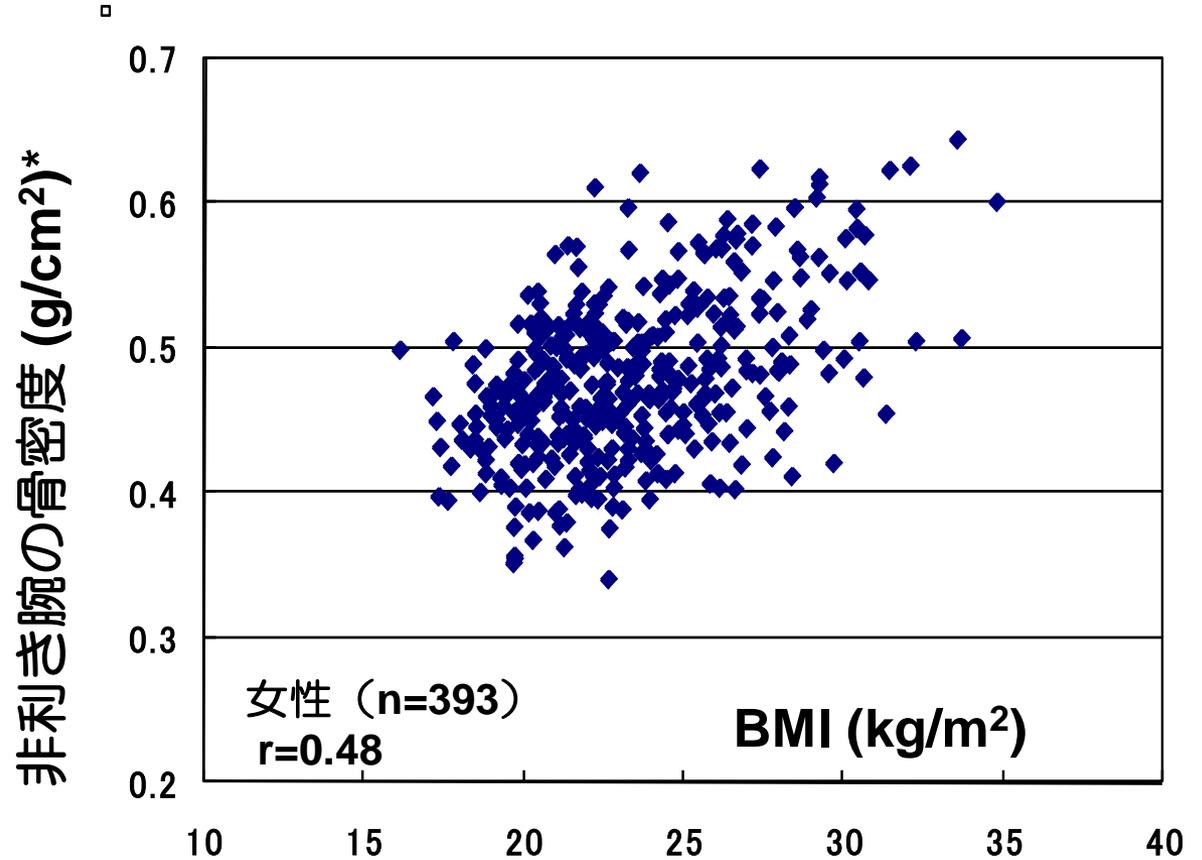
カルシウム摂取量？

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？



- 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人をお願いして調査を行った。これで良いか？

	20～39歳	40～59歳	60～79歳	合計
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も注意

対象者特性と交絡因子の分布は狭く！

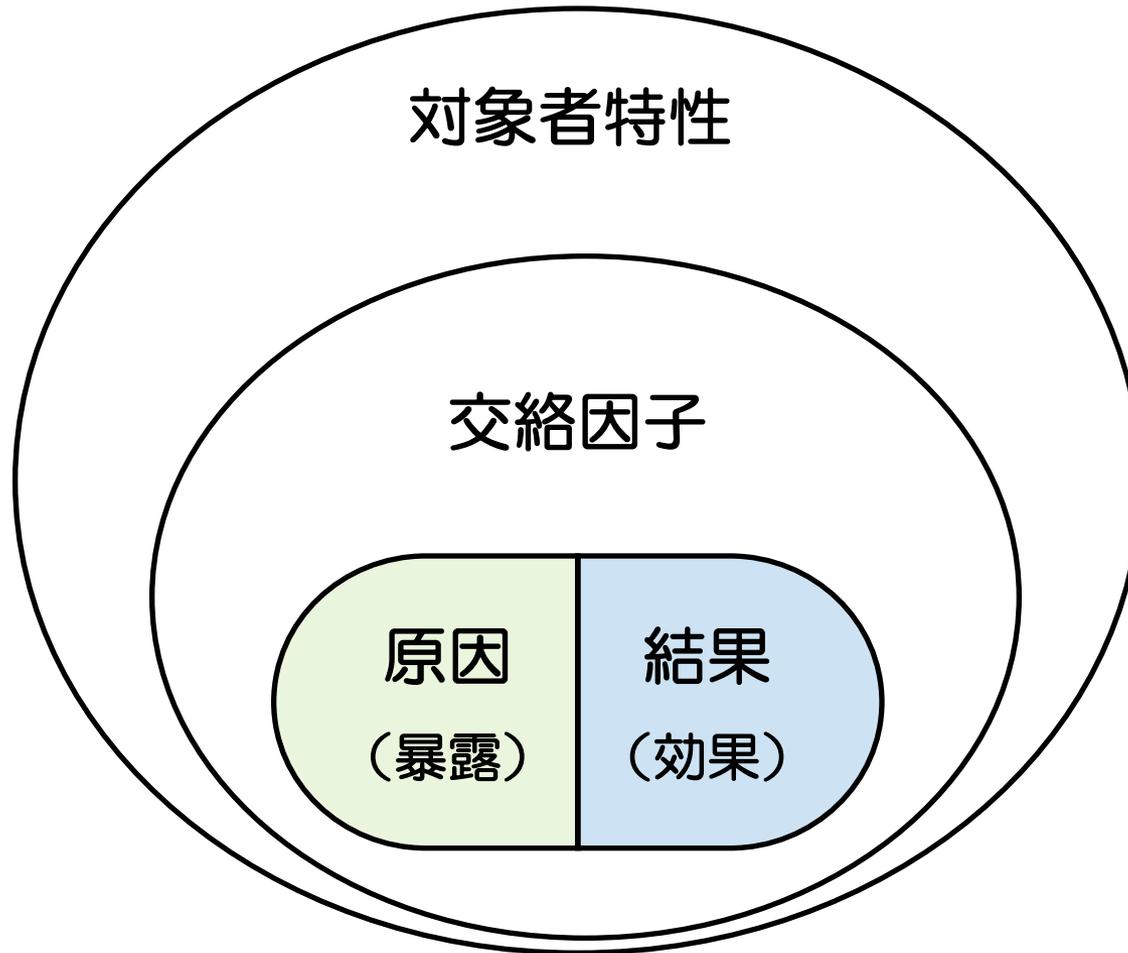
原因変数と結果変数の分布は広く！

原因変数と結果変数の分布は広く！

対象者特性と交絡因子の分布は狭く！

# 相関・関連を調べる疫学研究における4つの因子

---

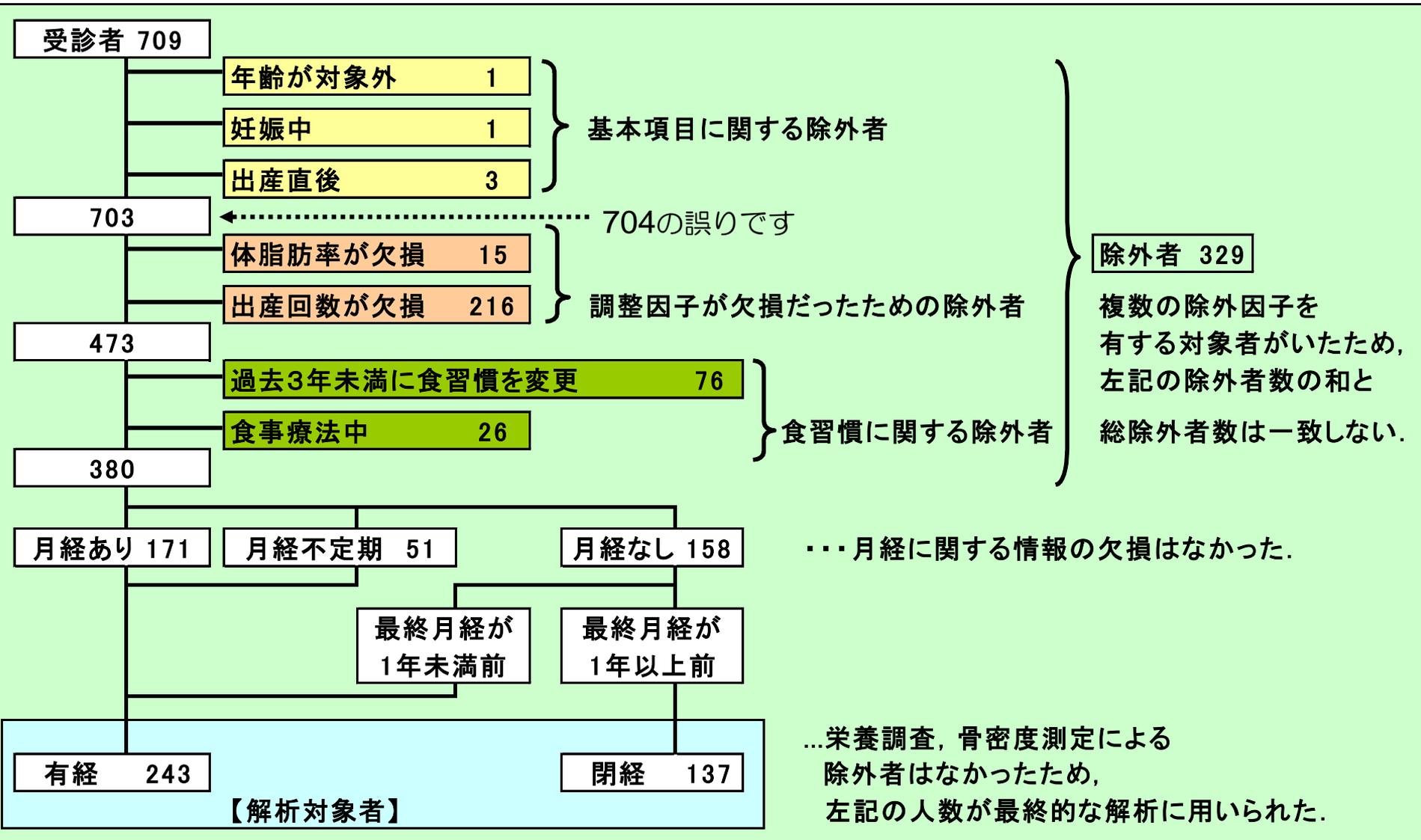


---

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

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

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

原因と判断がわかりやすい場合

## 身長

## 年齢

大正=1、昭和=2、平成=3

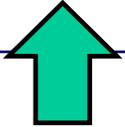
ID	身長(cm)		年齢 (歳)	ID	調査年月日			生年月日						
					年	月	日	元号	年	月	日			
1	6	0												
2	2	14	1	-7993	1	18	9	1	0	10				3
3	1	14.05	2	-7993	2	18	8	20	0	3				5
4	2	15	3	-7993	7	18	8	20	0	2				7
5	7	318.9	4	-7993	3	18	8	31	0	5				5
6	6	1440	5	-5	6	18	8	17	2	100				5
7	0	1531	6	37	6	18	8	20	3	44				3
8	7	9999	7	38	2	18	8	21	3	43				5
9	5	9999	8	41	6	18	8	31	3	40				4
10	0	9999	9	42	1	18	8	31	3	39				4
11	6	9999	10	42	8	18	8	18	3	39				3
12	3	15138	11	45	8	18	8	30	3	36				3
			12	45	1	18	8	12	3	36				3
			13	48	0	18	8	11	3	33				3

予防、早期発見早期治療 を心がけよう

収集後、すぐにチェックする体制を作っておくこと

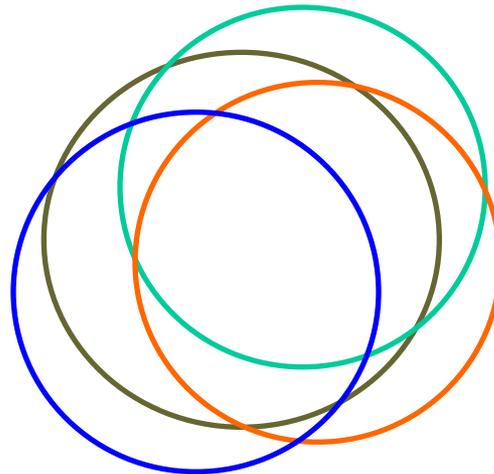
# 除外の方法

	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（あまりお勧めしない）、

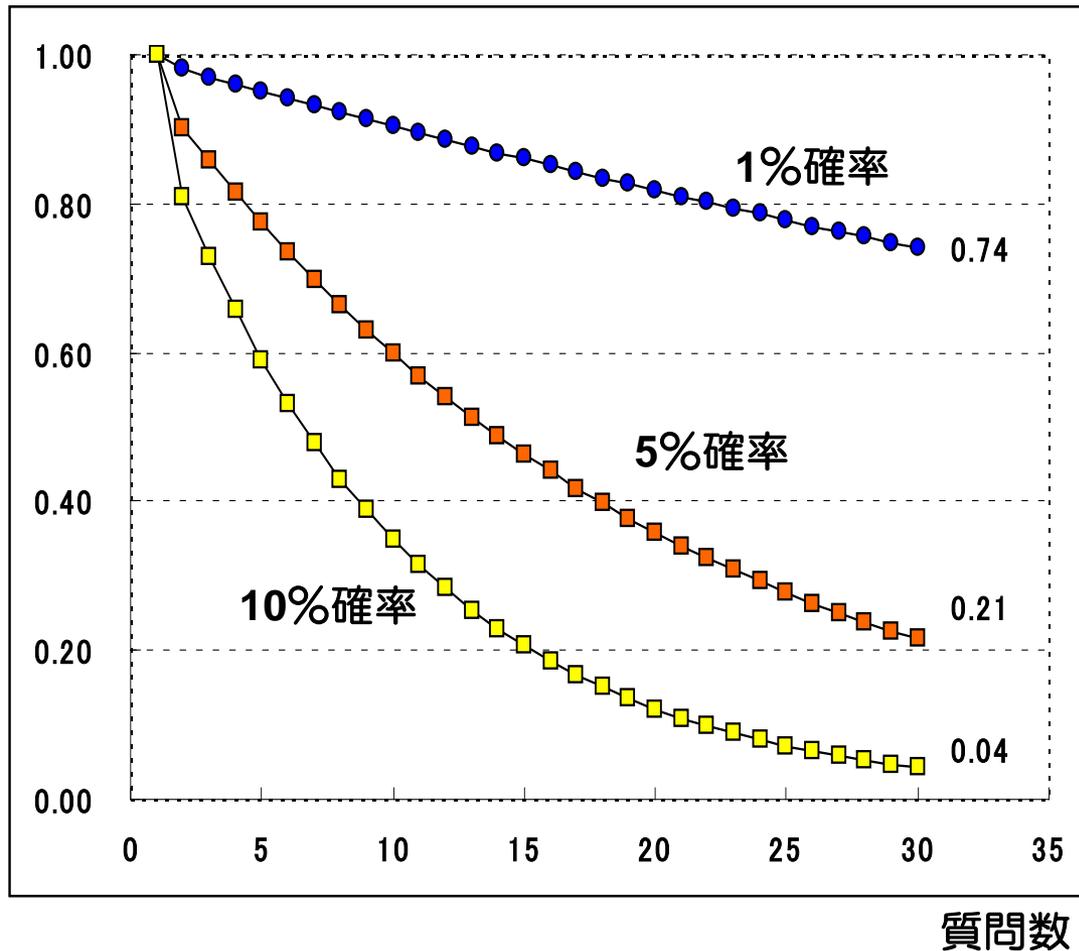
分析疫学では不可能  
分析ごとに除外者を変えることは可能。でも、あまりお勧めしない。解釈が難しくなるから。



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  $(1 - 0.05)^{30}$



もちろん、独立事象ではない

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	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...）

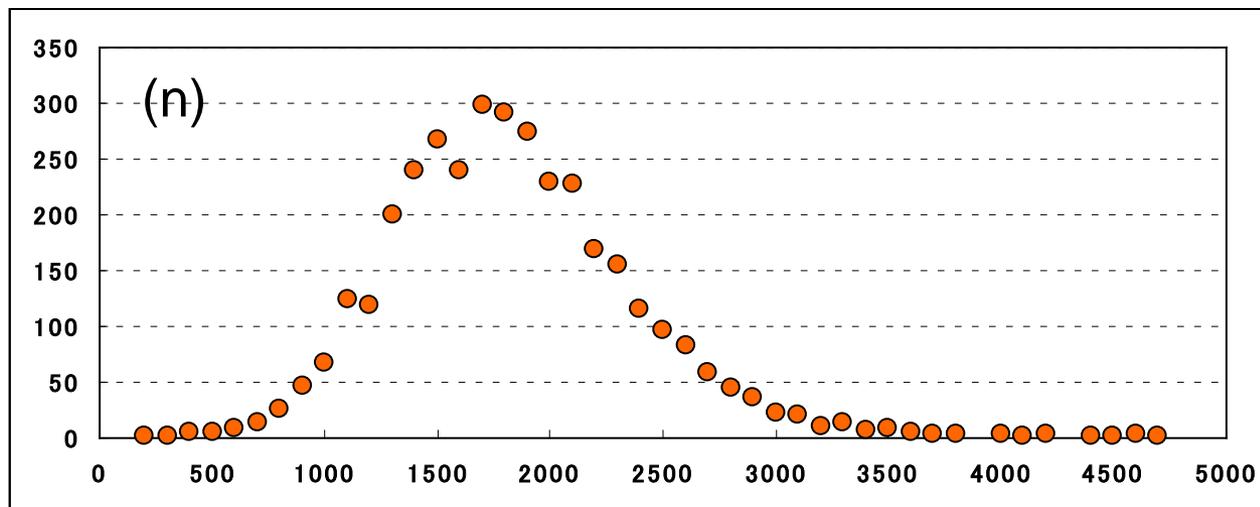
（重要）欠損値を見つけても、安易に（じゅうぶんな理論や観察に基づかずに）削除したり、変更したりしないこと。一方、修正値を与えるためのじゅうぶんな根拠が得られないことが多い。最後は、「適当に、雰囲気となりゆきで決める」こともある（それでも、標準化だけは確保しておこう）

# 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



本当に  
低エネルギー摂取?

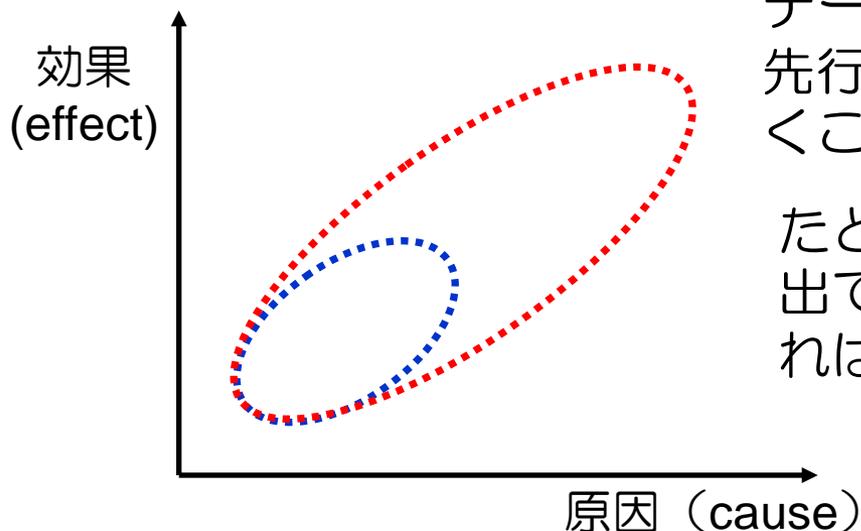
本当に  
高エネルギー摂取?

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

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



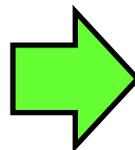
データ収集の前に（研究計画時に）  
先行研究を読んで、分布の広がりを推定しておくこと（記述疫学研究が特に有効）

たとえば、本当は関連があっても、それを検出できるだけの「分布のひろがり」がなければ、関連があるとはならない。

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ならなかった」もありうる

## Outliers（はずれ値）の処理

---

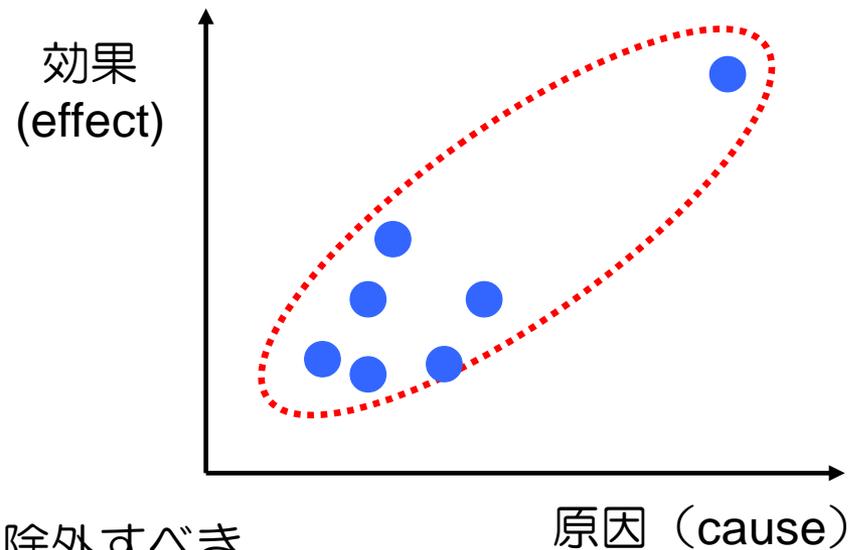
はずれ値が有意な結果を生む  
...かもしれない。 魅力的だ！

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定めること  
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！

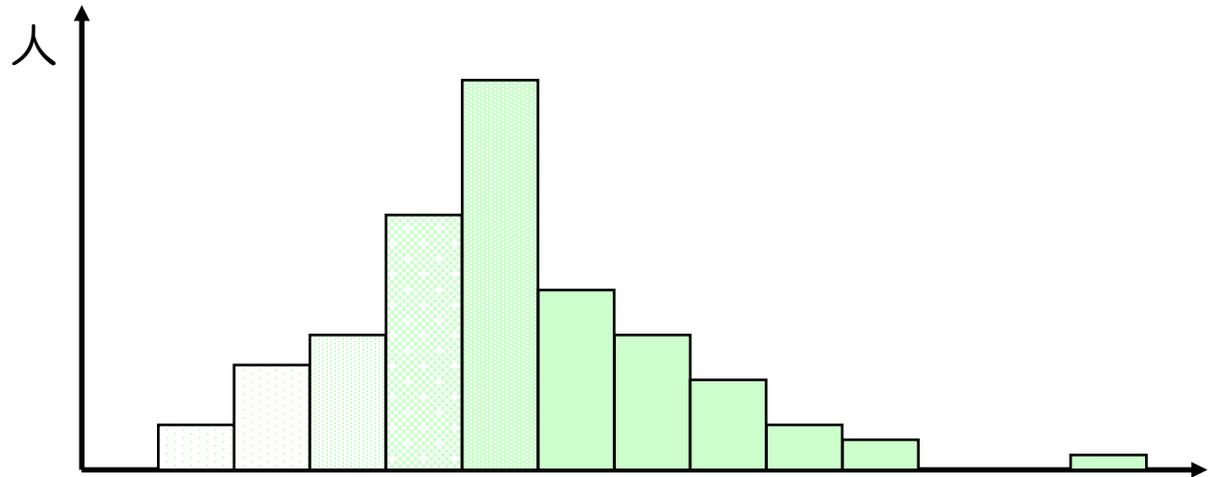
はずれ値の処理が終わらないうちに、関連の解析を行ってはいけない！

# 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	$\pm 2SD$ 、 $\pm 3SD$	---
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 明確な基準が存在しないことが多い 明確な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？）

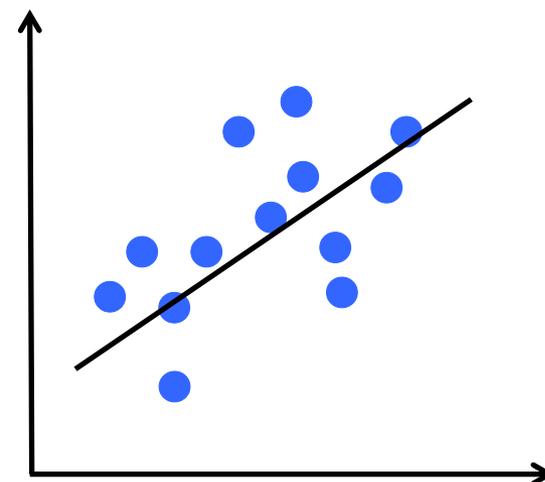
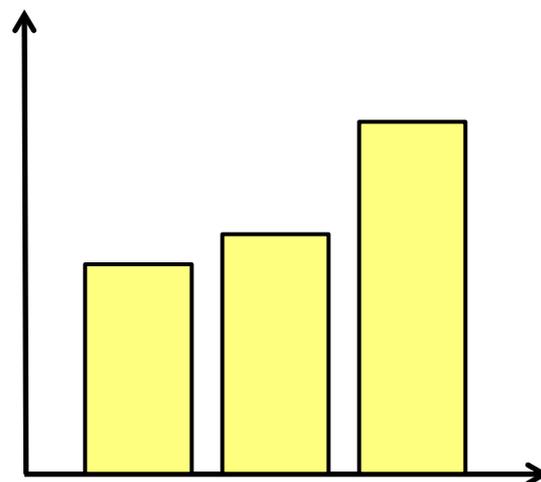
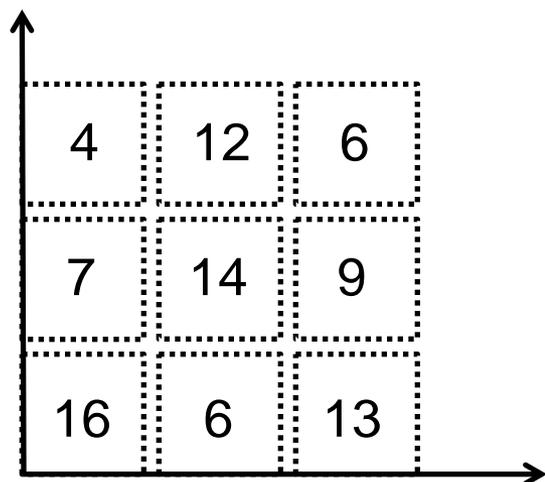
# 分析疫学研究：関連（association）を観察する

## 変数の種類と関連の表現方法

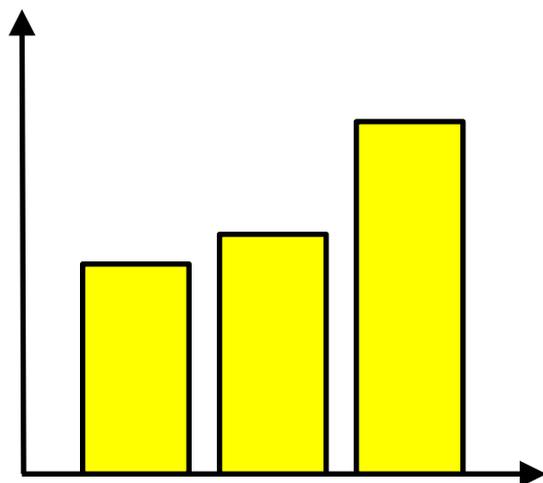
カテゴリーが3以上の場合

	X（曝露）	Y（結果）	使いやすさ （注意：科学的な適切さではない）
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）



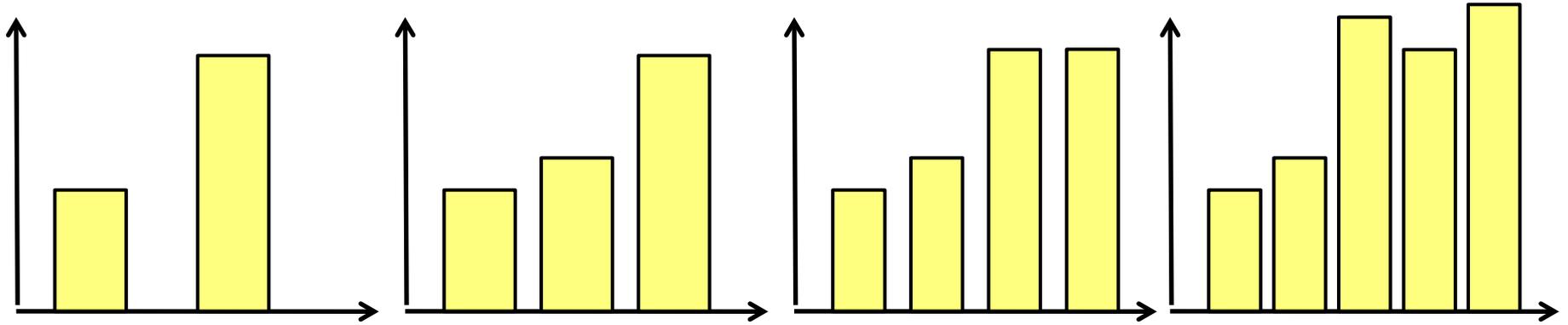
# 群分け (grouping) : どのように分けるか?



群ごとの観察数が大きく異なる場合に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 既存の分け方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、  
各群の観察数が少なくなり、各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、研究計画時に各群の観察数を予想しておくこと

# 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

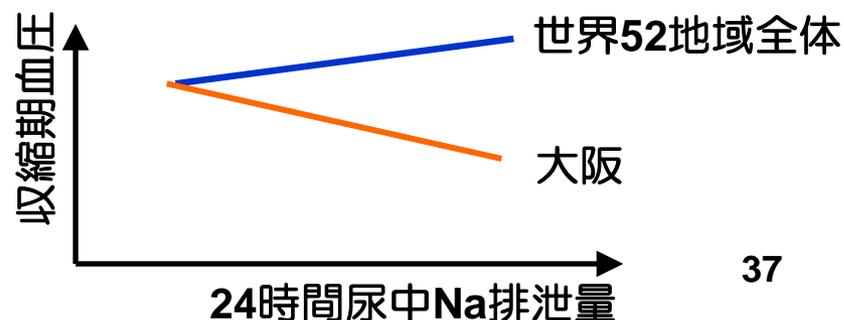
地域	人数	24時間尿中Na排泄量と血圧との関連 (mmHg/g食塩#)		減塩している人の割合 (%)	
		収縮期血圧	拡張期血圧	正常血圧群	高血圧群##
大阪	197	-1.08**	-0.49	(12)	(43)
栃木	194	0.23	0.23	(27)	(38)
富山	200	0.45	0.03	(11)	(35)
全世界52地域	10079	0.17***	0.01	-	-

# 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。

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

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



# 「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」にも要注意

健診受診者に、

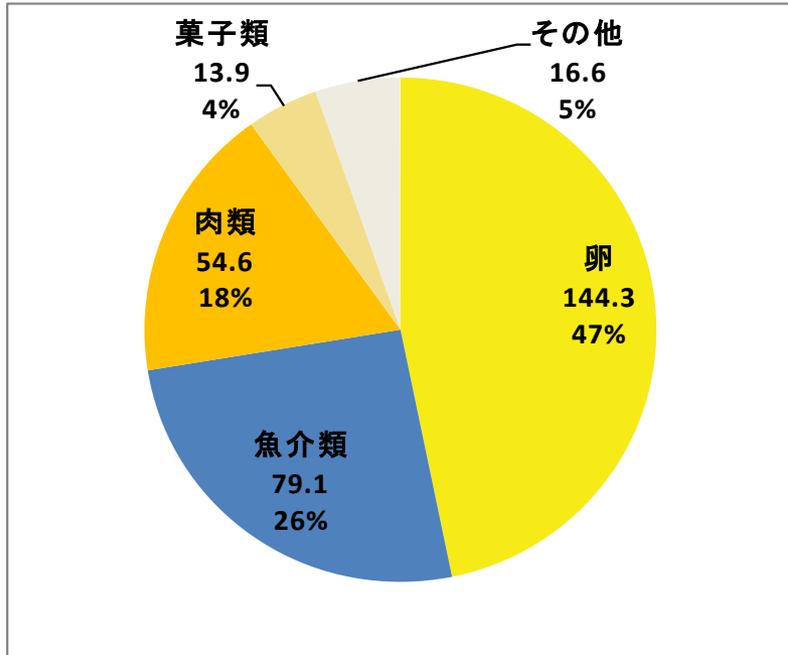
血清総コレステロールを測定して、同時に、卵摂取頻度を尋ねた。

「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。

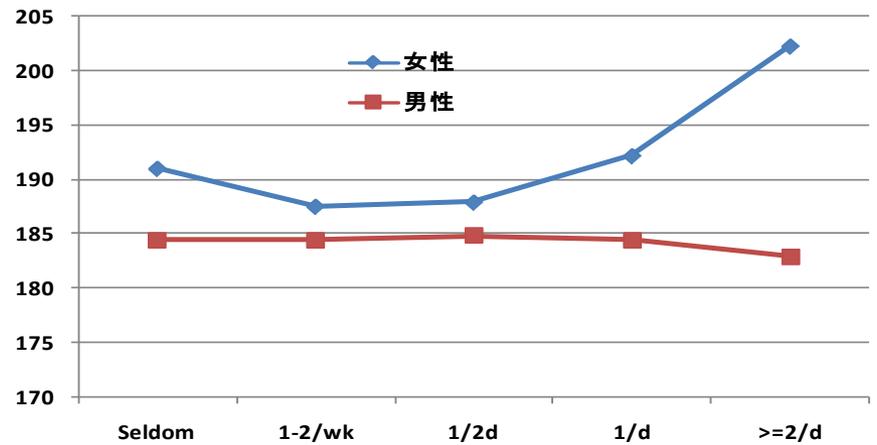
情報が偽、または、情報が真でも他の要因に比べて効果が相対的に小さいときに生じる。

---

# 相関は時代によって変わる

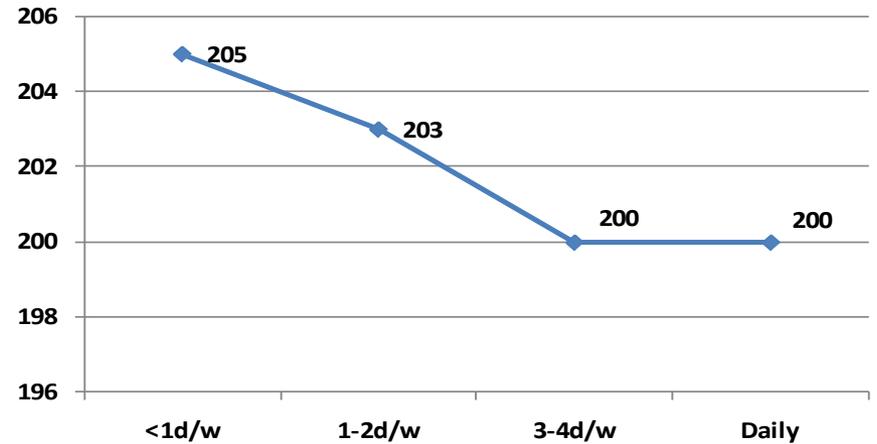


日本人のコレステロール摂取量(mg/日) 国民健康・栄養調査2005年



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.



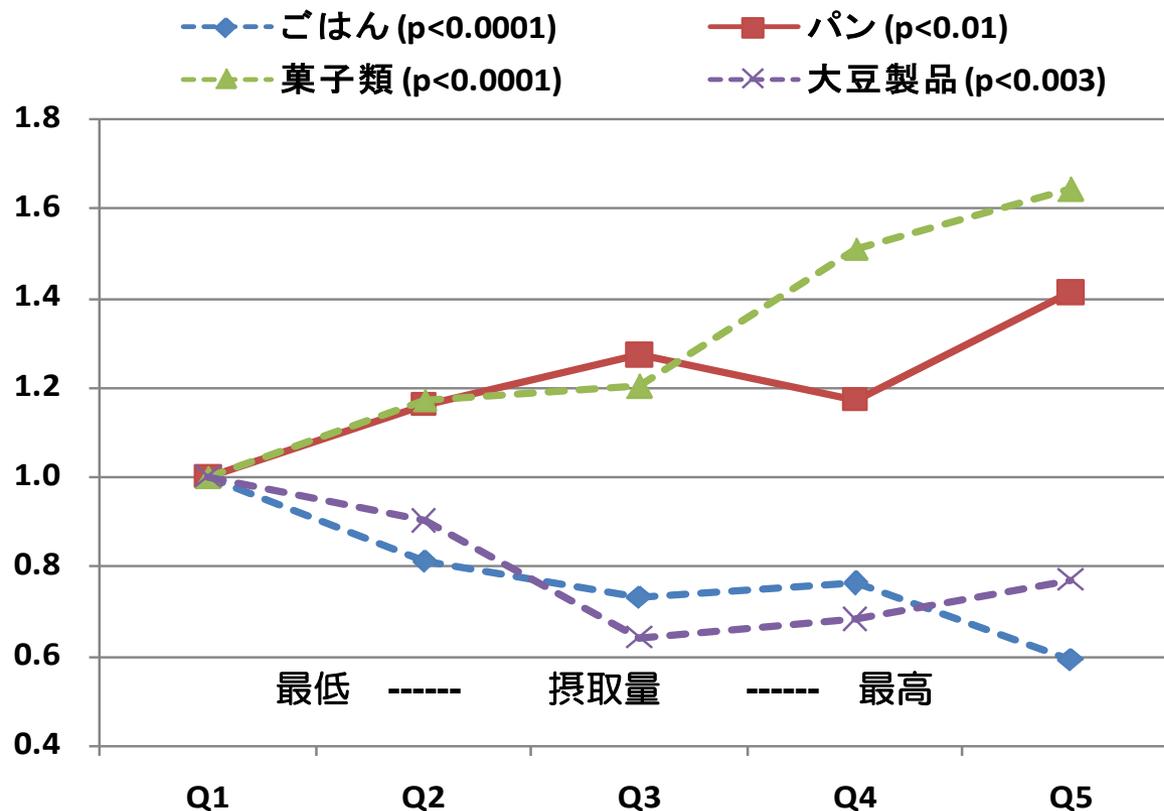
卵摂取頻度と血清総コレステロール (平均、mg/dl) n=90735厚生省多目的コホート研究 (1990-93)

#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%



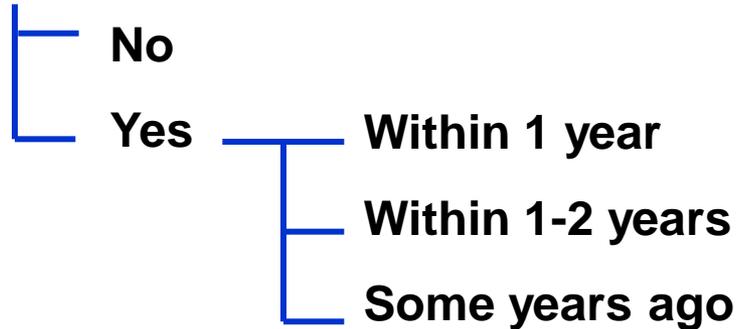
BMI、居住地域、居住地人口規模、喫煙の有無、薬物治療の有無、生活活動度、エネルギー摂取量による影響を調整済み

## 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?**



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！

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

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つの因子はそろっているか？

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

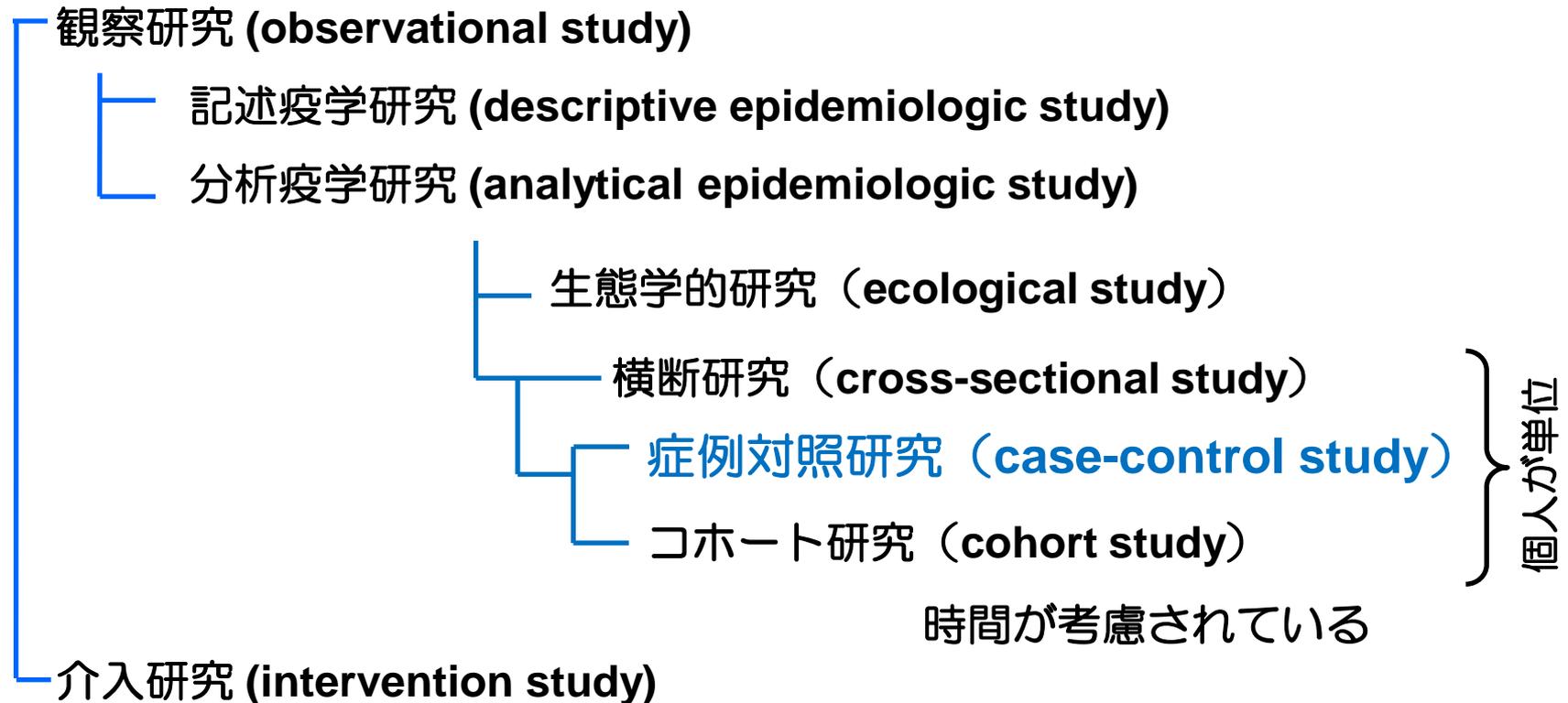
---

本日の宿題：横断研究 (cross-sectional study)

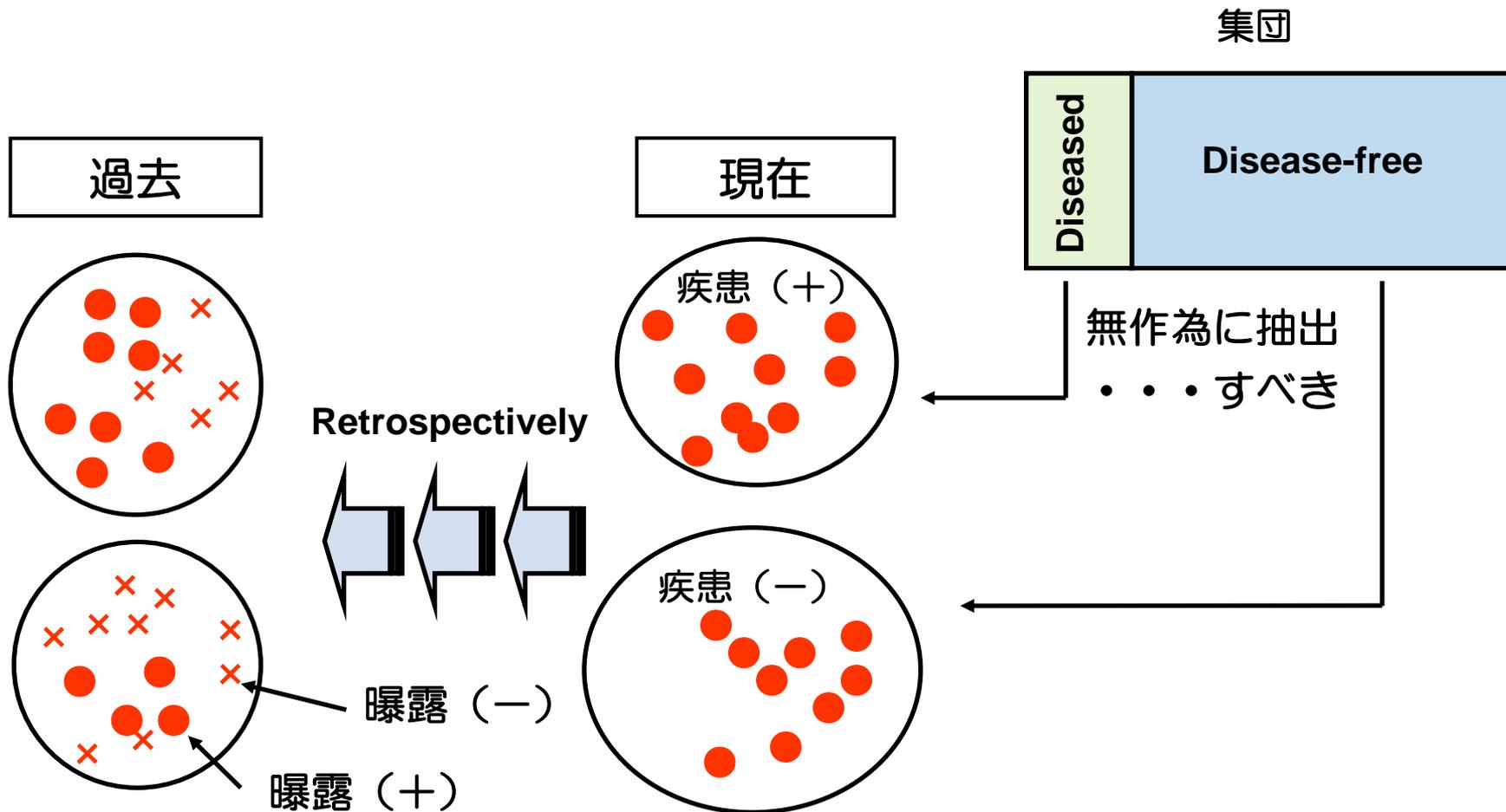
## 症例対照研究 (case-control study)

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)



# Case-control study: research in inverse



対照群には集団代表性が保証されるべきである...が。

# Controlling confounding factors

---

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

**Cases      Controls**

**A** ..... **a**

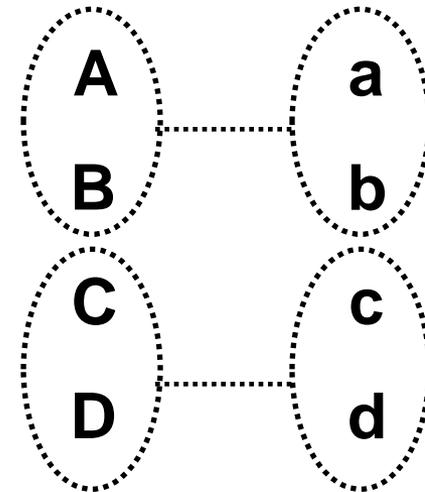
**B** ..... **b**

**C** ..... **c**

**D** ..... **d**

**Subject (individual) matching**

**Cases      Controls**



**Group matching**

---

## 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	<i>n</i> (%) or mean (SD)	
	Cases ( <i>n</i> = 104)	Controls ( <i>n</i> = 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

		Diseased	Disease-free
Exposed		$a_0$	$b_0$
		a	b
Not exposed		$c_0$	$d_0$
		c	d

Odds ratio =  $ad / bc$

=  $(a/c)/(b/d)$

← When sampling is appropriate

$\doteq (a_0/c_0)/(b_0/d_0)$

← When prevalence is low:  $a_0 \ll b_0, c_0 \ll d_0$

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

=  $[\frac{a_0}{a_0+b_0}]/[\frac{c_0}{c_0+d_0}] = \text{relative risk}$

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

### 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 <sup>1</sup> adjusted 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)

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

<sup>1</sup> Adjusted for age, sex, region, pack-years of smoking, employment status, occupational exposure, fruit intake, and body mass index.

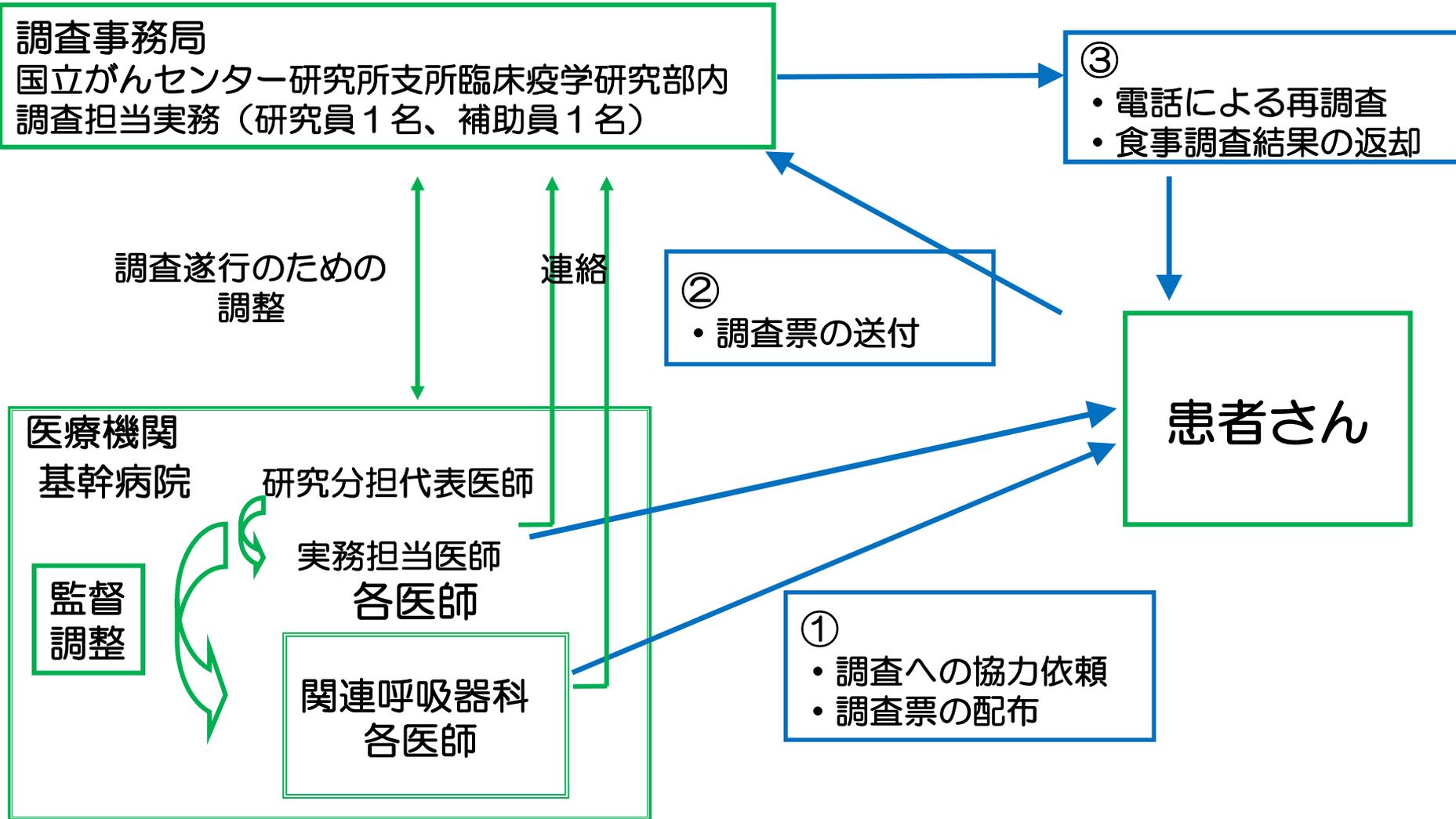
\* OR = odds ratio; CI = confidence interval; Q = quartile.

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？！

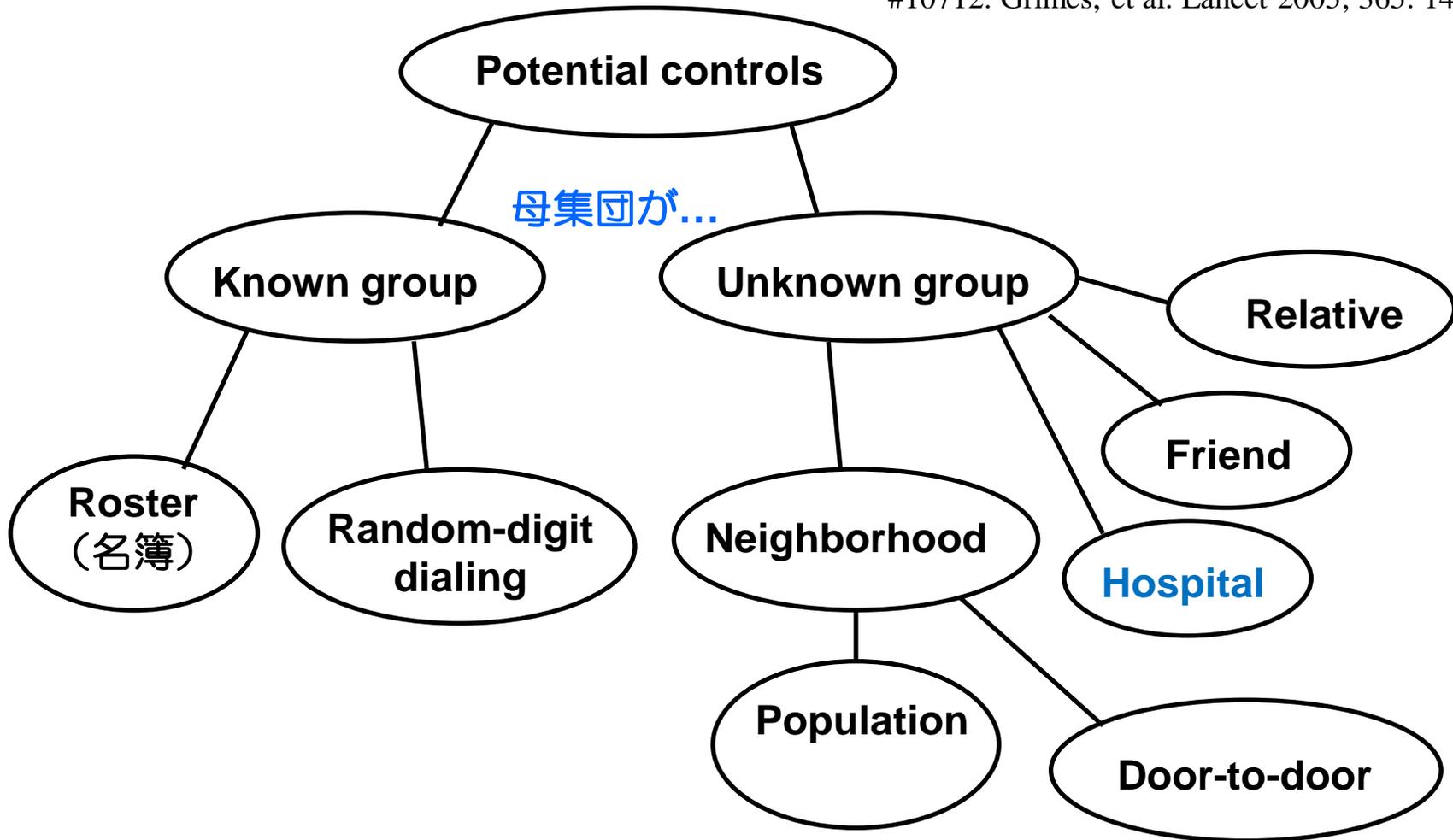
# 複数の病院で症例対照研究を行なうときの調査作業分担の概念図【例】



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ですが、  
「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)

## 選択バイアス (Selection 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

#### Many others...

いろいろ考えてみてください

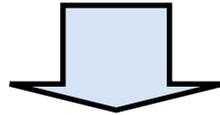
---

## 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である。

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.

---

#15984. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. J Epidemiol Community Health 2004; 58: 635-41.

No.	Specific name of bias	Group of bias	Subgroup of bias (next level to specific name)	Type of design affected
1	Incidence-prevalence bias (synonym of Neyman bias)			
2	Apprehension bias	Information bias	Observer bias	All studies
3	Competing risks	Selection bias	Ascertainment bias	All studies
4	Differential misclassification bias	Information bias	Misclassification bias	All studies
5	Misclassification bias	Information bias		All studies
6	Mode for mean bias	Information bias	Reporting bias	All studies
7	Non-differential misclassification bias	Information bias	Misclassification bias	All studies
8	Obsequiousness bias	Information bias	Reporting bias	All studies
9	Observer expectation bias	Information bias	Observer bias	All studies
10	Observer/interviewer bias	Information bias	Misclassification bias	All studies
11	Recall bias	Information bias	Misclassification bias	All studies
12	Reporting bias	Information bias	Misclassification bias	All studies
13	Missing information in multivariable analysis	Selection bias	During study implementation	All studies (mainly retrospective)
14	Detection bias	Selection bias	Uneven diagnostic procedures in the target popula	CC study
15	Diagnostic suspicion bias	Selection bias	Detection bias	CC study
16	Exclusion bias	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	CC study
17	Exposure suspicion bias	Information bias	Recall bias	CC study
18	Friend control bias	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	CC study
19	Mimicry bias	Selection bias	Detection bias	CC study
20	Overmatching	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	CC study
21	Relative control bias	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	CC study
22	Confounding by indication	Confounding		CC study, CH study
23	Rumination bias	Information bias	Recall bias	CC study, retrospective CH study
24	Detection bias	Information bias	Misclassification bias	CH study
25	Diagnostic suspicion bias	Information bias	Detection bias	CH study
26	Mimicry bias	Information bias	Detection bias	CH study
27	Healthy worker effect	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	CH study (mainly retrospective)
28	Losses/withdrawals to follow up	Selection bias	During study implementation	CH study, trial
29	Regression dilution bias	Information bias	Regression to the mean	CH study, trial
30	Regression to the mean	Information bias		CH study, trial

No.	Specific name of bias	Group of bias	Subgroup of bias (next level to specific name)	Type of design affected
31	Neyman bias	Selection bias	Ascertainment bias	CS study, CC study with prevalent cases
32	Length biased sampling	Selection bias	Ascertainment bias	CS study, screening
33	Confounding by group	Confounding		Ecological study
34	Ecological fallacy	Information bias		Ecological study
35	Berkson's bias	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	Hospital based CC study
36	Inclusion bias	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	Hospital based CC study
37	Ascertainment bias	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	Observational study
38	Centripetal bias	Selection bias	Healthcare access bias	Observational study
39	Diagnostic/treatment access bias	Selection bias	Healthcare access bias	Observational study
40	Family aggregation bias	Information bias	Reporting bias	Observational study
41	Healthcare access bias	Selection bias	Ascertainment bias	Observational study
42	Healthy volunteer bias	Selection bias	Non-response bias	Observational study
43	Non-random sampling bias	Selection bias	Lack of accuracy of sampling frame	Observational study
44	Non-response bias	Selection bias	During study implementation	Observational study
45	Popularity bias	Selection bias	Healthcare access bias	Observational study
46	Protopathic bias	Information bias		Observational study
47	Referral filter bias	Selection bias	Healthcare access bias	Observational study
48	Lack of intention to treat analysis			Randomised trial
49	Lead-time bias	Information bias		Screening study
50	Citation bias	Selection bias	Lack of accuracy of sampling frame	Systematic review/meta-analysis
51	Dissemination bias	Selection bias	Lack of accuracy of sampling frame	Systematic review/meta-analysis
52	Language bias	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	Systematic review/meta-analysis
53	Post hoc analysis	Selection bias	Publication bias	Systematic review/meta-analysis
54	Publication bias	Selection bias	Lack of accuracy of sampling frame	Systematic review/meta-analysis
55	Allocation of intervention bias	Execution of an intervention		Trial
56	Compliance bias	Execution of an intervention		Trial
57	Differential maturing			Trial
58	Hawthorne effect	Information bias		Trial
59	Participant expectation bias	Information bias	Recall bias	Trial
60	Contamination bias	Execution of an intervention		Trial, mainly community trials
61	Purity diagnostic bias	Selection bias	Spectrum bias	Validity of diagnostic tests

## バイアス一覧表

15984. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. J Epidemiol Community Health 2004; 58: 635-41.

## 症例対照研究に特有のバイアス

## 研究の種類別にみたバイアスの数

	疫学研究の種類	バイアスの数 (種類)
1	All studies	12
2	Observational study	11
3	Ecological study	2
4	Cross sectional study	2
5	Case-control study	13
6	Cohort study	9
7	Trial	10
8	Systematic review/meta-analysis	5
9	Others	3
10	合計 (バイアスの数[種類]=61)	67

No.	Specific name of bias	Group of bias	Subgroup of bias (next level to specific name)	Type of design affected
22	Confounding by indication	Confounding		CC study, CH study
17	Exposure suspicion bias	Information bias	Recall bias	CC study
23	Rumination bias	Information bias	Recall bias	CC study, retrospective CH study
14	Detection bias	Selection bias	Uneven diagnostic procedures in the target popula	CC study
15	Diagnostic suspicion bias	Selection bias	Detection bias	CC study
16	Exclusion bias	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	CC study
18	Friend control bias	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	CC study
19	Mimicry bias	Selection bias	Detection bias	CC study
20	Overmatching	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	CC study
21	Relative control bias	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	CC study
31	Neyman bias	Selection bias	Ascertainment bias	CS study, CC study with prevalent cases
35	Berkson's bias	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	Hospital based CC study
36	Inclusion bias	Selection bias	Inappropriate definition of the eligible population	Hospital based CC study

## 症例対照研究の特長をうまく使った例

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

飲酒習慣をもつ人では、飲酒はその直後の心筋梗塞の危険を下げるか？

### 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)

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

### 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)

\* One drink = 8g alcohol.

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

症例対照研究の特長をうまく使った例

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

飲酒習慣をもつ人では、飲酒はその直後の心筋梗塞の危険を下げるか？

飲酒についての質問の方法

### 結果の調べ方

非致死性心筋梗塞では、心筋梗塞イベント（発症）のおよそ3~4週後に面談を行った。対照群は、同じインタビュアーによって同じ研究センターで面談を行った。死亡例とその対照群では、近親者への面談を面談者の自宅で行った。死亡例の場合は死亡の6~8週間後に行われた。

### 原因の調べ方

最近の飲酒の影響を調べるために、症例群では発症前24時間以内の飲酒状況を質問票で収集した。死亡例では症状発現前24時間以内について調べた。対照群では、面接実施1週間以内から無作為に選んだ24時間中の飲酒状況を調べた。

質問票の事前調査では、本人でも家族でも、症例群では、発症前24時間以内の飲酒状況を、たとえば、4~8週間後であっても即座に思い出した。一方、対照群では、7日以上前になると思い出しが困難であった。

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 (0.62-0.90)	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)

Variable	Odds ratio
Alcohol drinking during the past 24 hours	1.07 (0.78-1.48)
<b>Prodromal symptoms</b>	<b>9.21 (3.90-21.77)</b>
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）

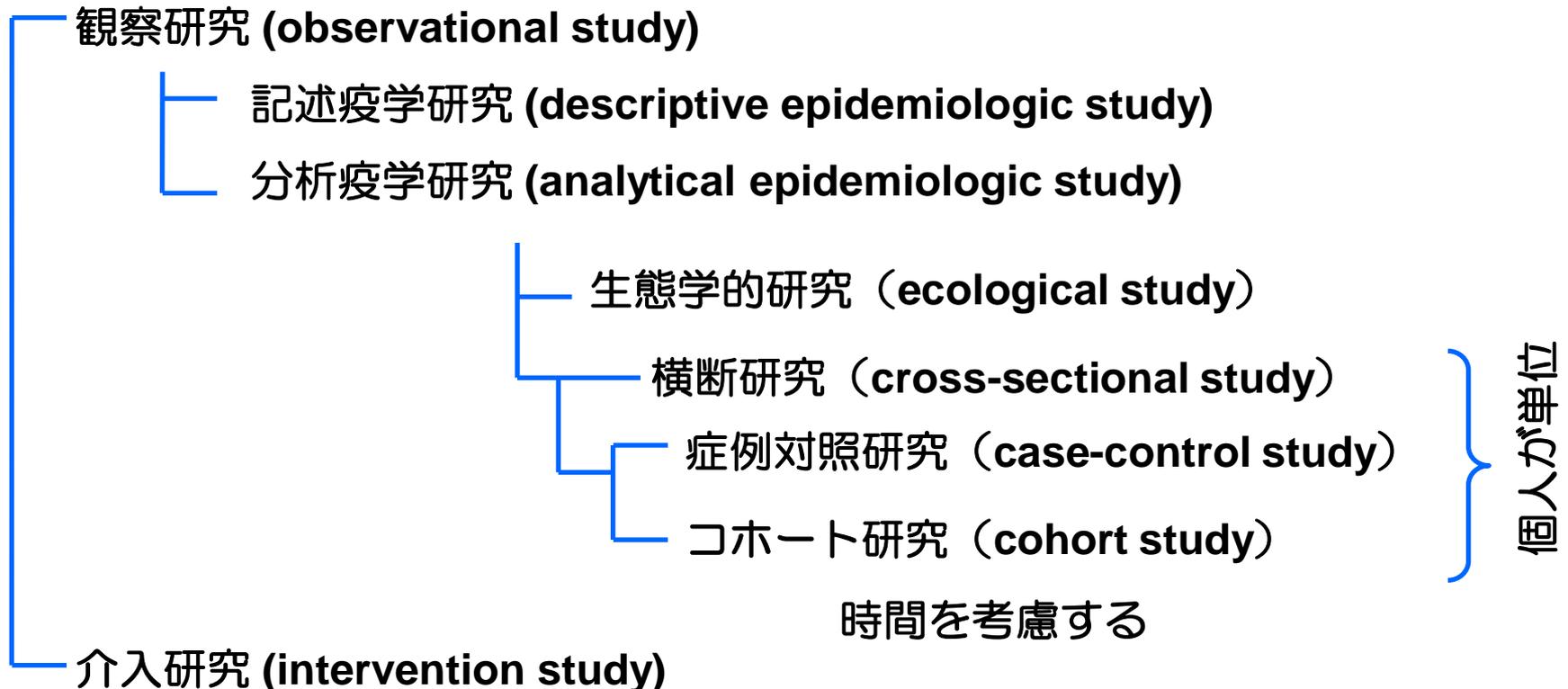
使うとき・結果を理解するときの注意：

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？

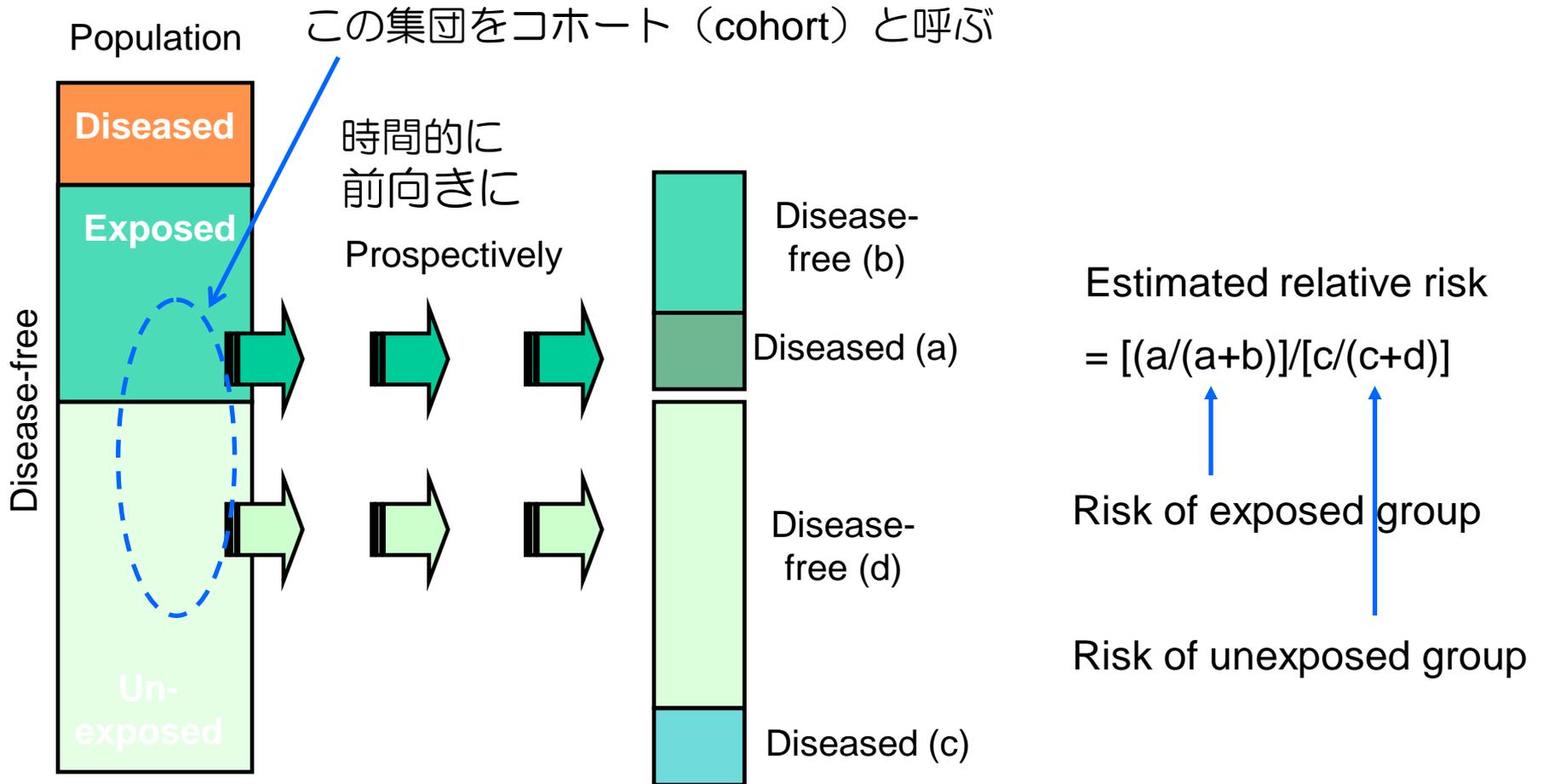
生じうるバイアスは何か？ 思い出しバイアスには特に注意。

# コホート研究 (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



# Cohort study: marching towards outcomes

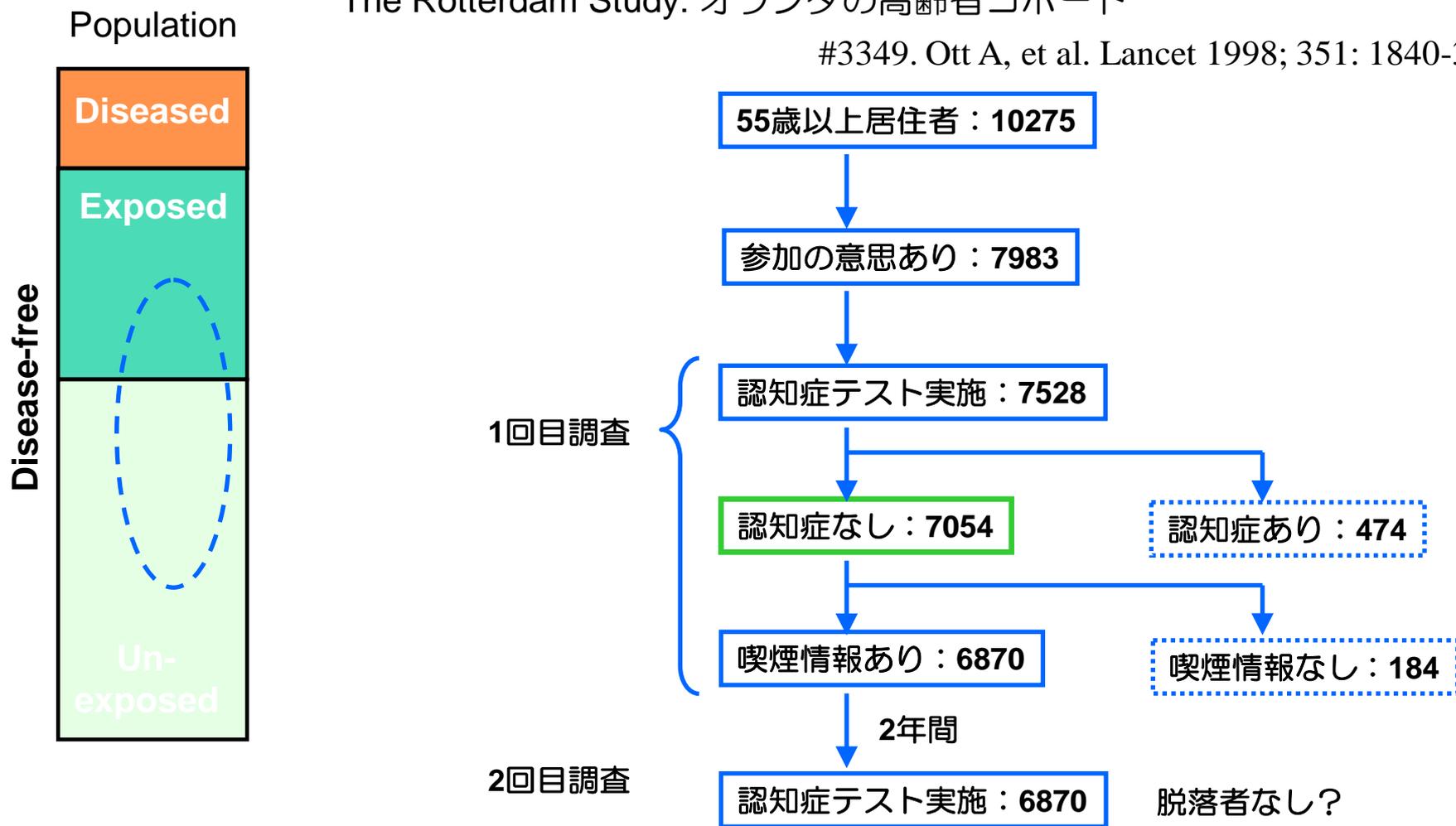


こんなにきれいにいくはずがない

# 対象者

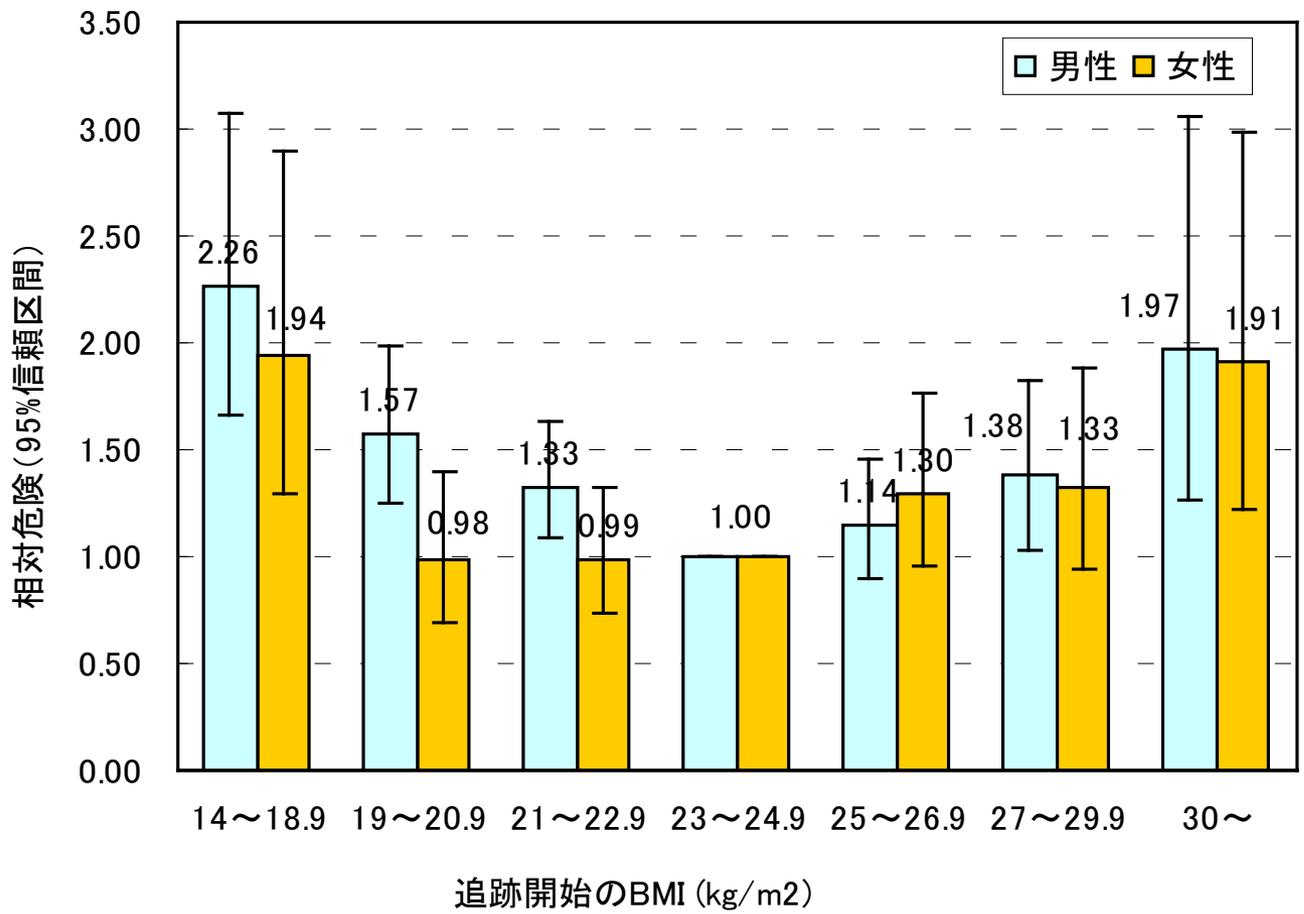
## The Rotterdam Study: オランダの高齢者コホート

#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



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

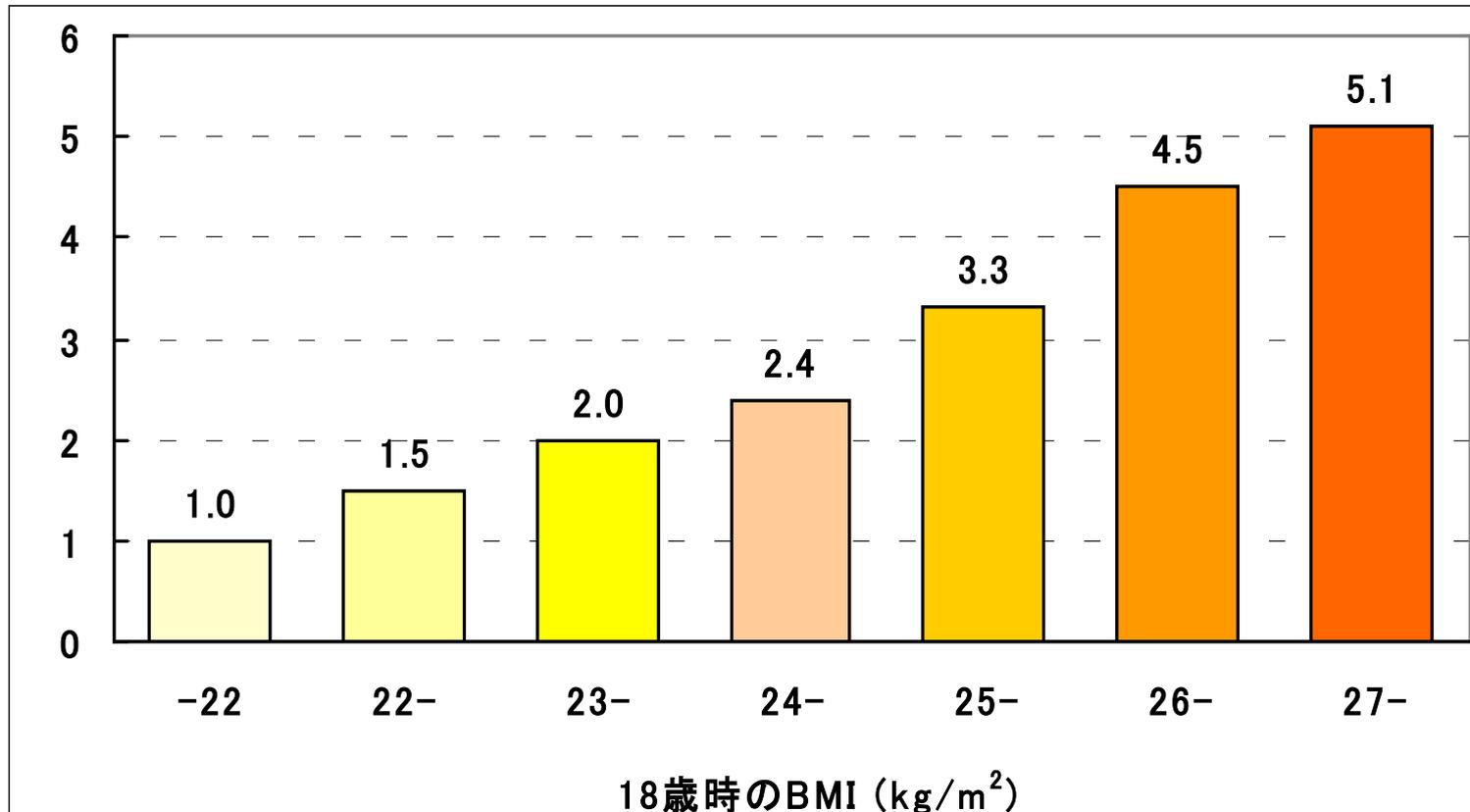
厚生労働省多目的コホート研究 Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular diseases (JPHC Study)

## 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

## 体格（BMI）と糖尿病家族歴の糖尿病発症への影響

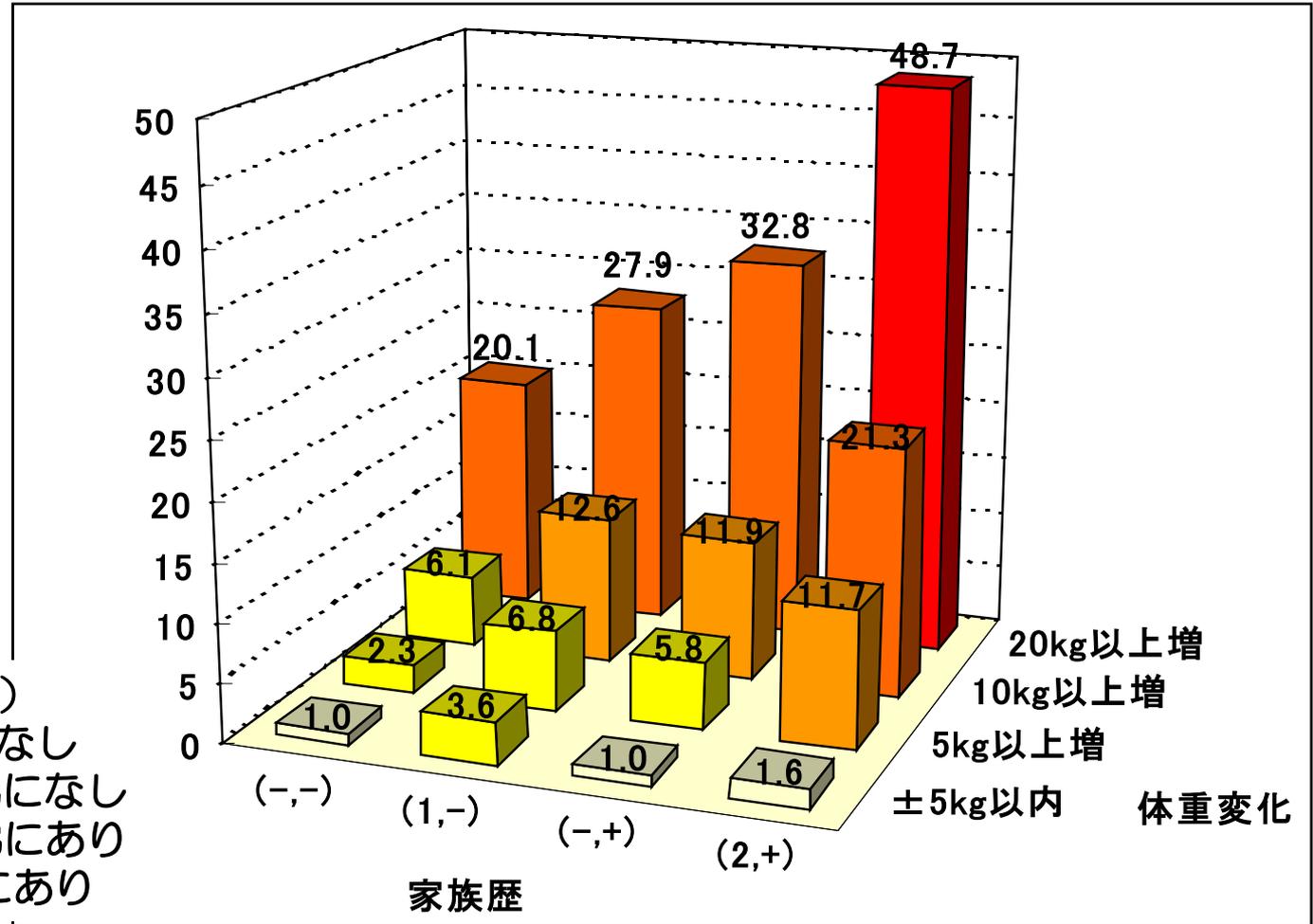


18歳時の体重と30歳以後の糖尿病発症の関係。BMIが22未満の群に比べた相対危険（アメリカ人女性、114281人を14年間追跡。糖尿病発症数=2204）

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。

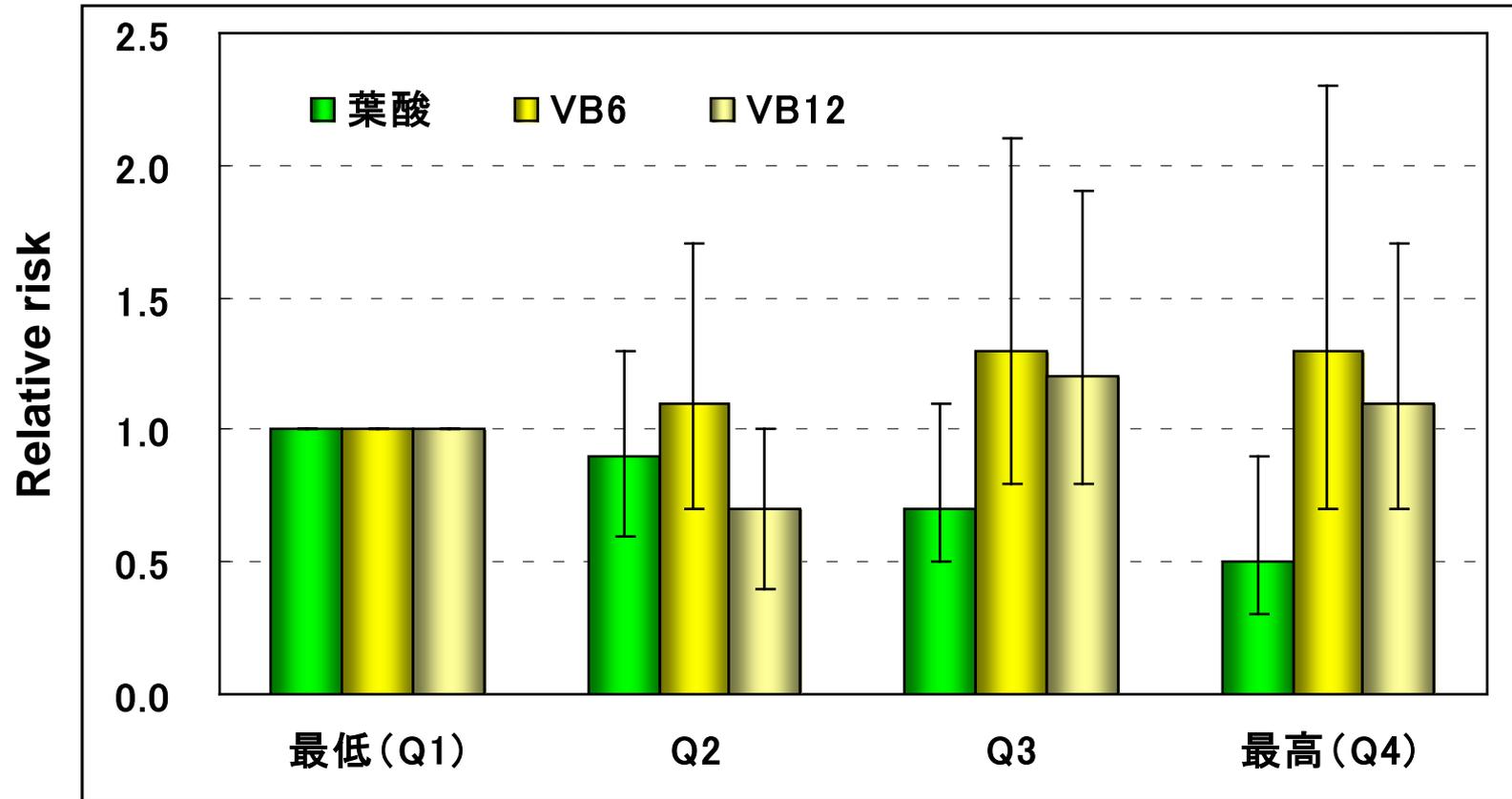
# 肥満と糖尿病家族歴の糖尿病発症への影響

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）

# 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

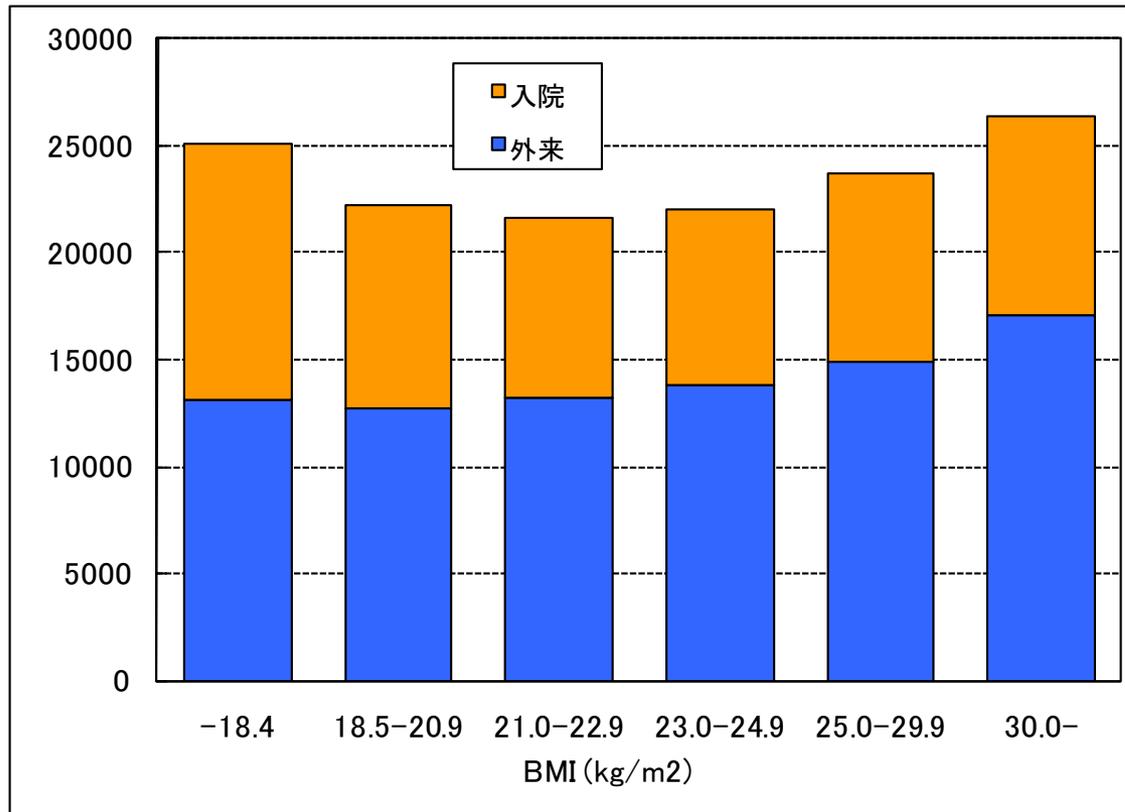
65歳以上、965人、追跡期間＝6.3年、（アメリカ）

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）

## 体格（BMI）と医療費の関連

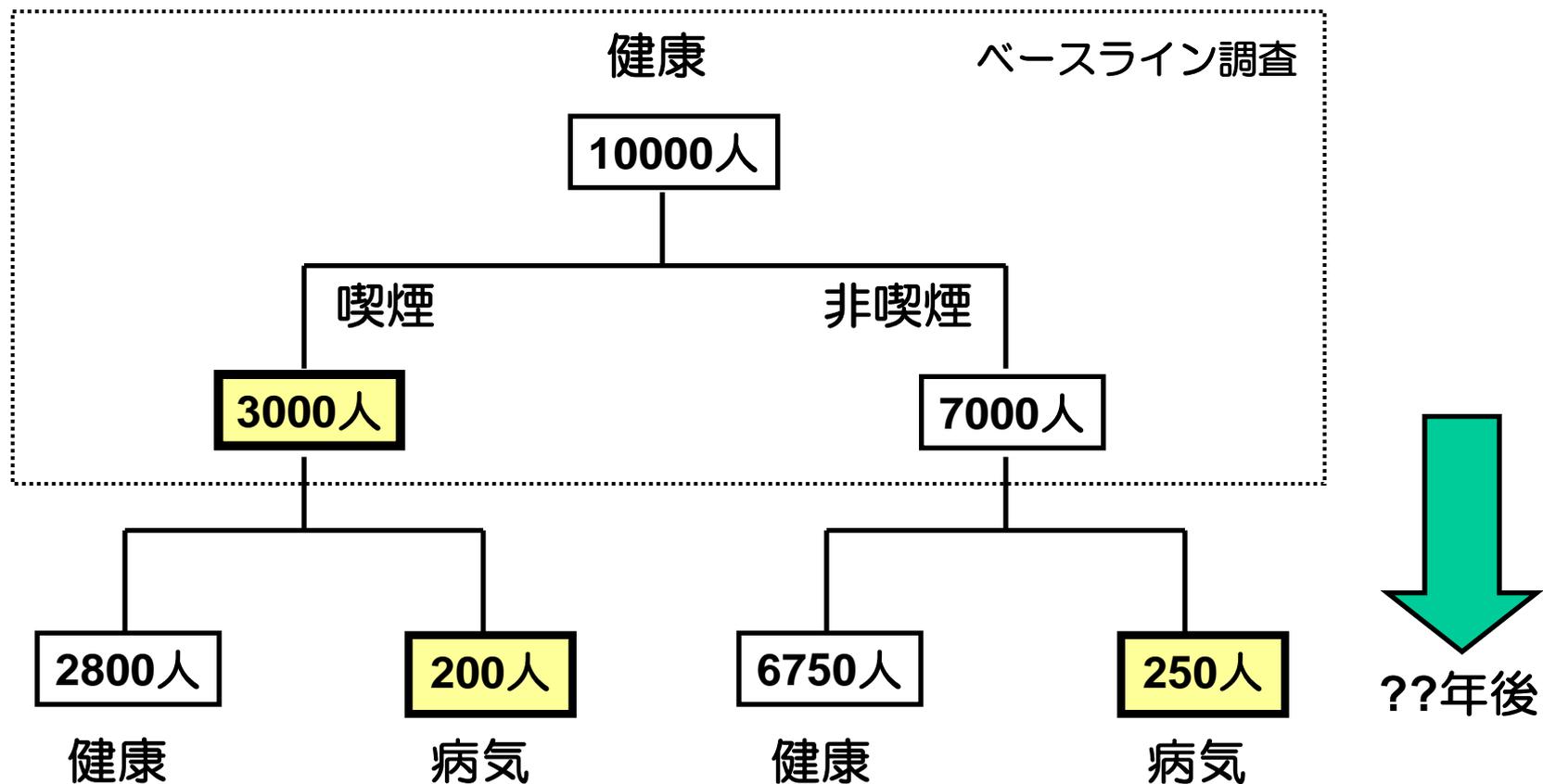


日本人中高年（40～79歳）における肥満度（BMI）とその後の1年間に支出した医療費（円/年）との関連：およそ4万人を1年間追跡した結果

#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）

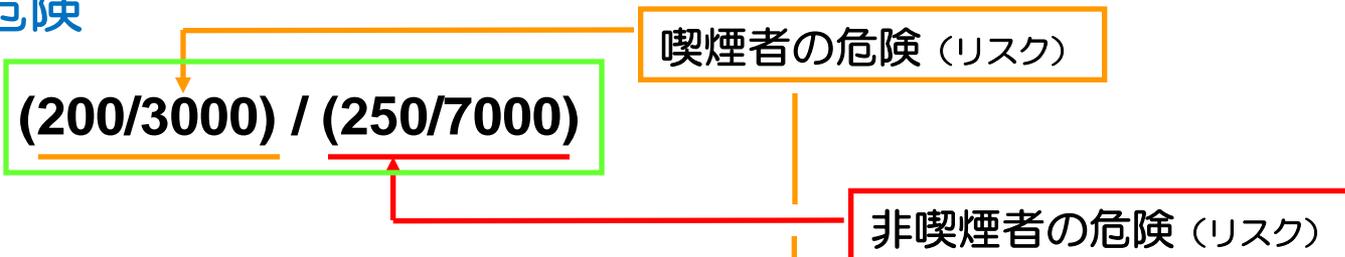


① 非喫煙者に比べて喫煙者は何倍、病気にかかりやすいか？（相対危険: relative risk）

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



喫煙者がもし非喫煙者だったら、  
 $3000 \times (250/7000)$  の病気が発生したはず。

実際の発生数は  $200 = 3000 \times (200/3000)$  だから、

喫煙者が喫煙していなかったら、

$$200 - 3000 \times (250/7000) = 3000 \times [(200/3000) - (250/7000)] = 93$$

だけ病気が減ったはず。

Population attributable risk

人口寄与危険

寄与危険 Attributable risk

「1人の喫煙者が喫煙していなかったら、病気が何人減るか？」の指標

「相対危険」と「寄与危険」 計算方法よりも用途のちがいに注意！

## 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）

	相対危険	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)	寄与危険
肺がん	32.4	0.07	2.27	2.20
心筋梗塞	1.4	7.32	9.93	2.61

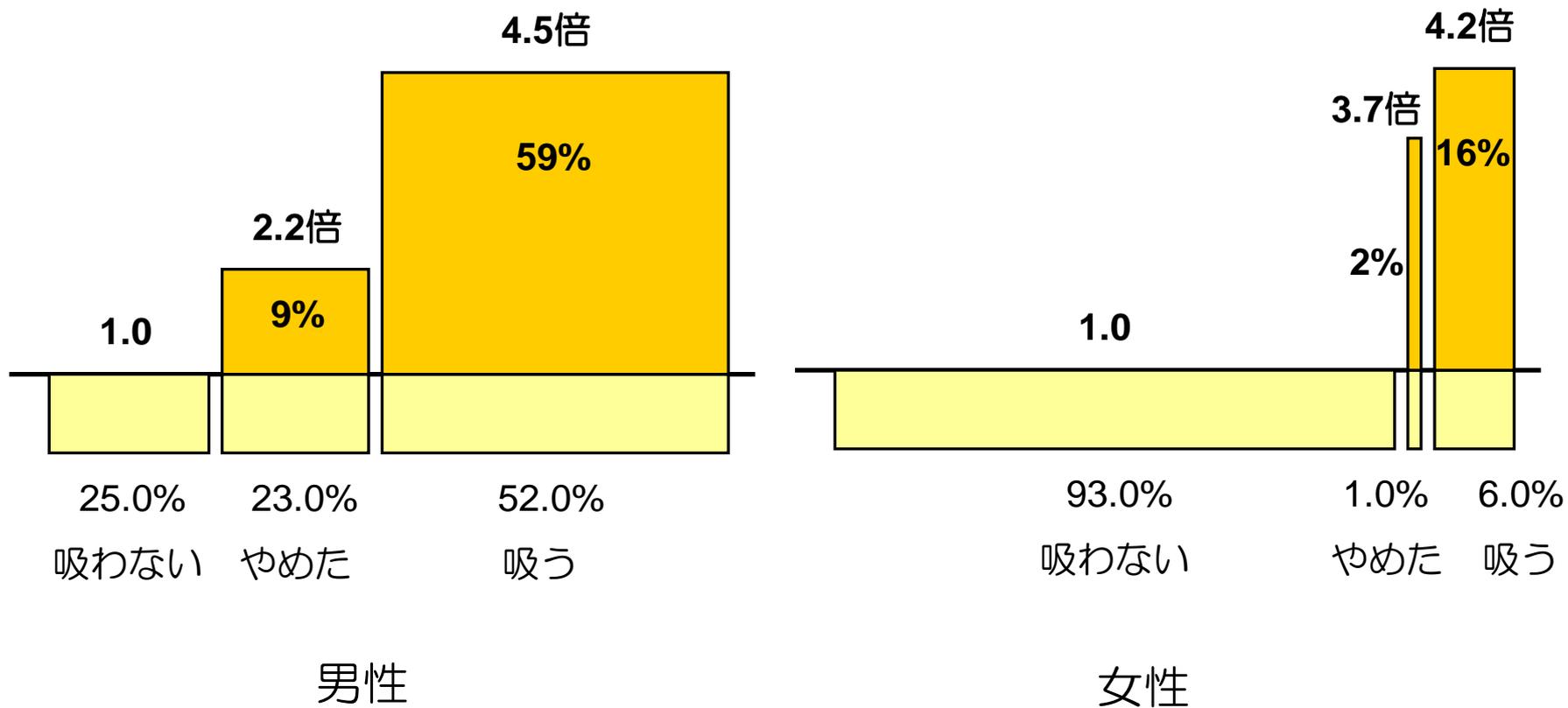
相対危険は、心筋梗塞に比べて肺がんで著しく高いが、心筋梗塞は全体として死亡率が肺がんに比べて高いため、寄与危険は心筋梗塞のほうが肺がんよりも高い。

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。

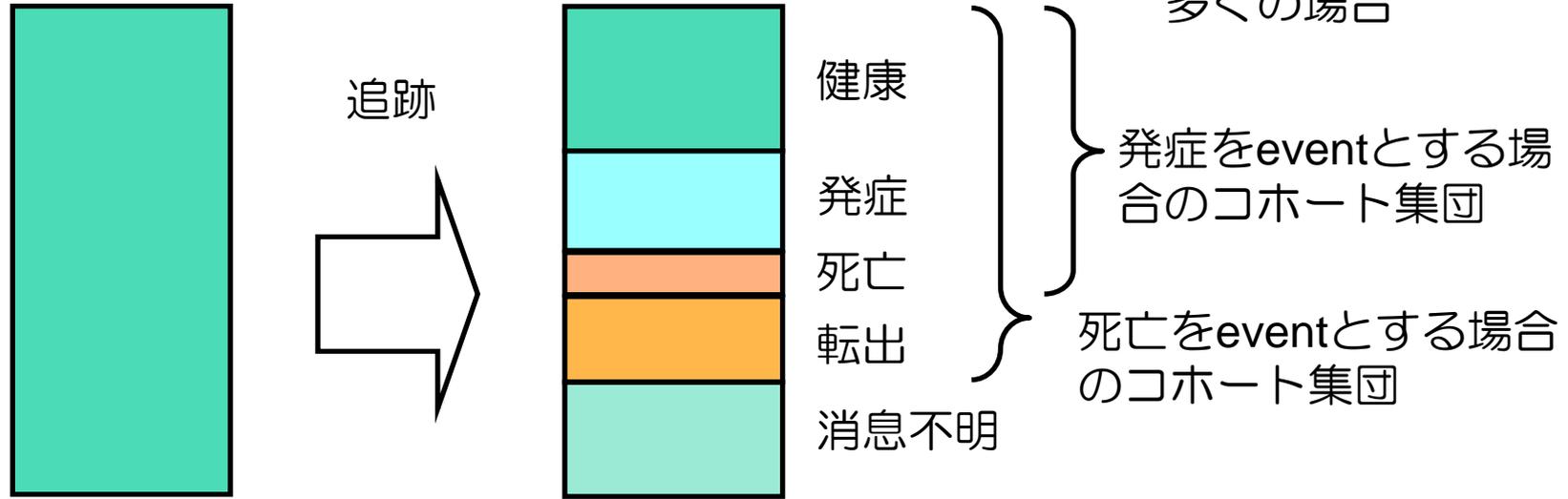
# 日本人における喫煙と肺癌の関係 (厚生労働省多目的コホート研究)

## 相対危険と集団寄与危険



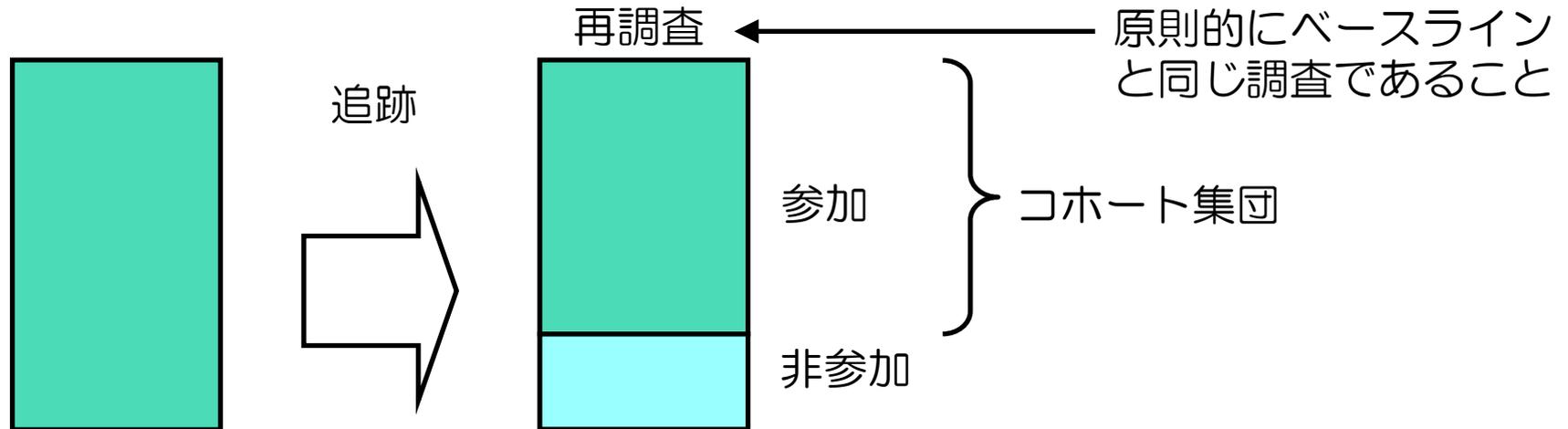
# Follow-up (追跡)    Loss to follow-up (dropout: : 脱落) がこわい

Eventを待つタイプ (死亡・循環器疾患/がん発症など)



ベースライン

変化を見るタイプ (高血圧・糖尿病・認知症など)



# Eventの見つけ方 (死亡)

追跡用のデータベース

氏名、性別、生年月日、現住所

 Death

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

全国どこでもできる

死亡日時がある

生年月日がある

## 短所

氏名と現住所が必要

お金がかかる

拒否例がある

5年で消える

死因は不明

死亡した市町村がわか  
らない

## 長所

氏名がわかる

死亡場所がある

死因がある

死亡した市町村がある

生年月日がある

## 短所

研究に参加している保健所  
からしか得られない

死因は最終的かつ標準化し  
たものではない

死因の詳細は不明

## 長所

全国のデータがある

最終的な標準化した死因  
がある

死亡した市町村がある

死亡した日時がある

生年月日がある

## 短所

利用は困難 (可能)

氏名はない

(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

 Incidence

氏名、性別、生年月日、現住所

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み

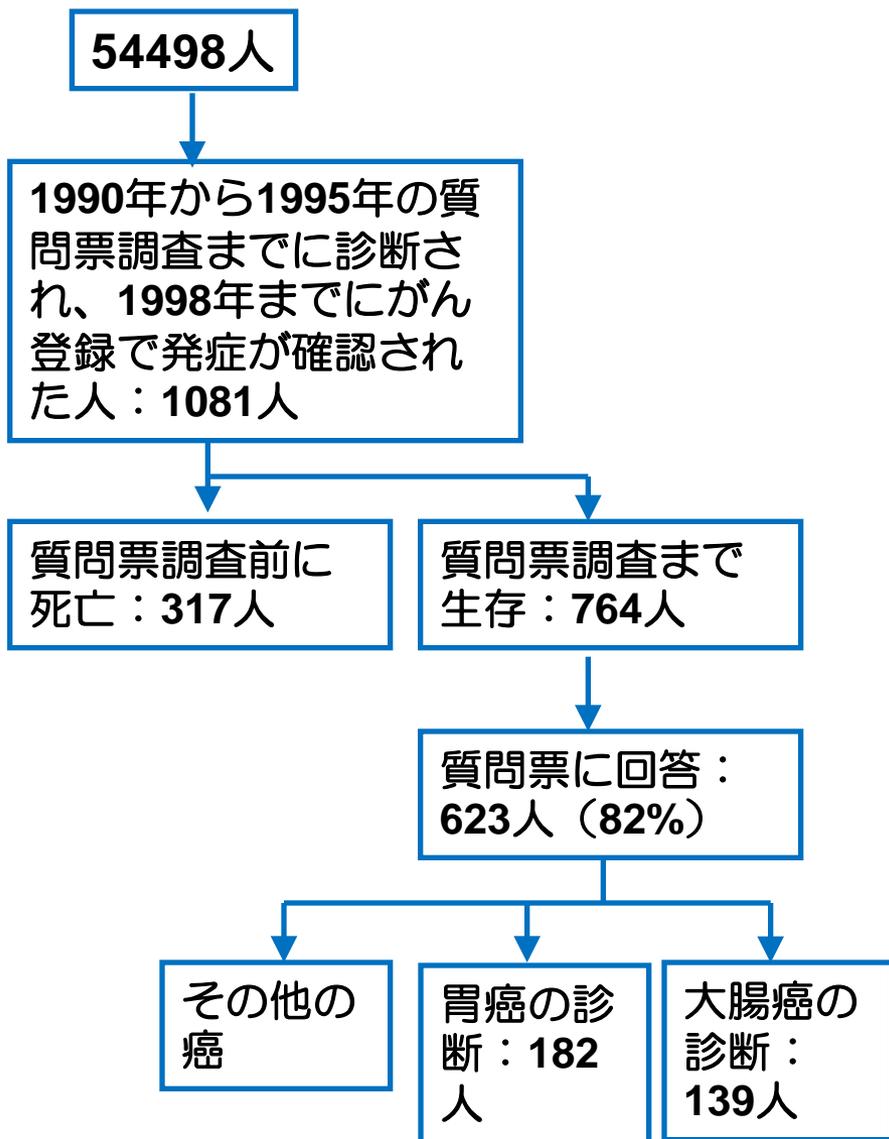
未受診

重複受診

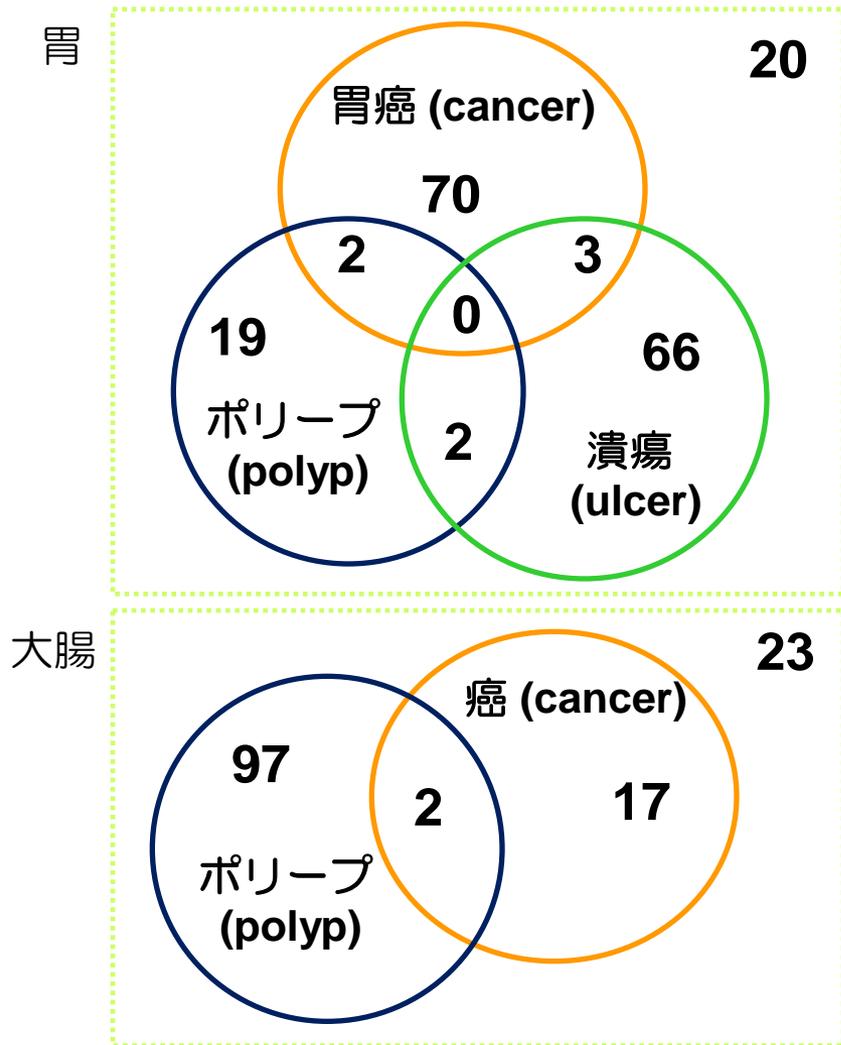
	協力病院	非協力病院
対象者	入手可能	得られない
対象者以外	不要だが調べてしまう（倫理的に問題）	

# 対象者にEventを尋ねることの信頼性

**Incidence**



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



# 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 you quit 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 quit smoking?

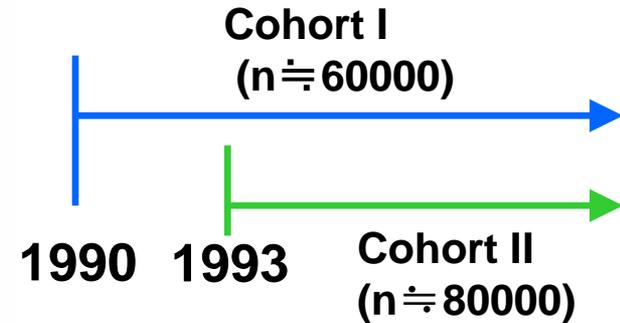
\_\_\_years old

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 II

1. 今までに、たばこを吸っていたことがありますか？

0 いいえ	1 はい
----------	---------

”はい”の場合、

→ 何歳位から、たばこを吸い始めましたか？

<input type="text"/>	<input type="text"/>	歳
----------------------	----------------------	---

現在、たばこを吸っていますか？

0 いいえ	1 吸っている	2 時々吸う
----------	------------	-----------

”いいえ”の方は、  
何歳の時にたばこ  
をやめましたか？

<input type="text"/>	<input type="text"/>	歳
----------------------	----------------------	---

1日に何本のたばこを吸いますか？  
(やめた人は、吸っていた時の本数)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	本
----------------------	----------------------	----------------------	---

↓ 次の質問へ

はじめの質問だけに  
答え、残りが欠損  
(未回答)だと

...

現在喫煙
過去喫煙
喫煙歴なし

# 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

1. いま、たばこを吸っていますか？

1 いいえ	2 はい
-------	------

“はい”の方は1日に何本のたばこを吸いますか？

<input type="text"/>	<input type="text"/>	本
----------------------	----------------------	---

何歳からたばこを吸い始めましたか？

<input type="text"/>	<input type="text"/>	歳
----------------------	----------------------	---

“いいえ”の内、たばこを止めた方にお聞きします。

何歳の時にたばこをやめましたか？

<input type="text"/>	<input type="text"/>	歳
----------------------	----------------------	---

1日に何本のたばこを吸っていましたか？

<input type="text"/>	<input type="text"/>	本
----------------------	----------------------	---

何歳からたばこを吸い始めましたか？

<input type="text"/>	<input type="text"/>	歳
----------------------	----------------------	---

はじめの質問だけに  
答え、残りが欠損  
(未回答)だと...

現在喫煙
過去喫煙
喫煙歴なし

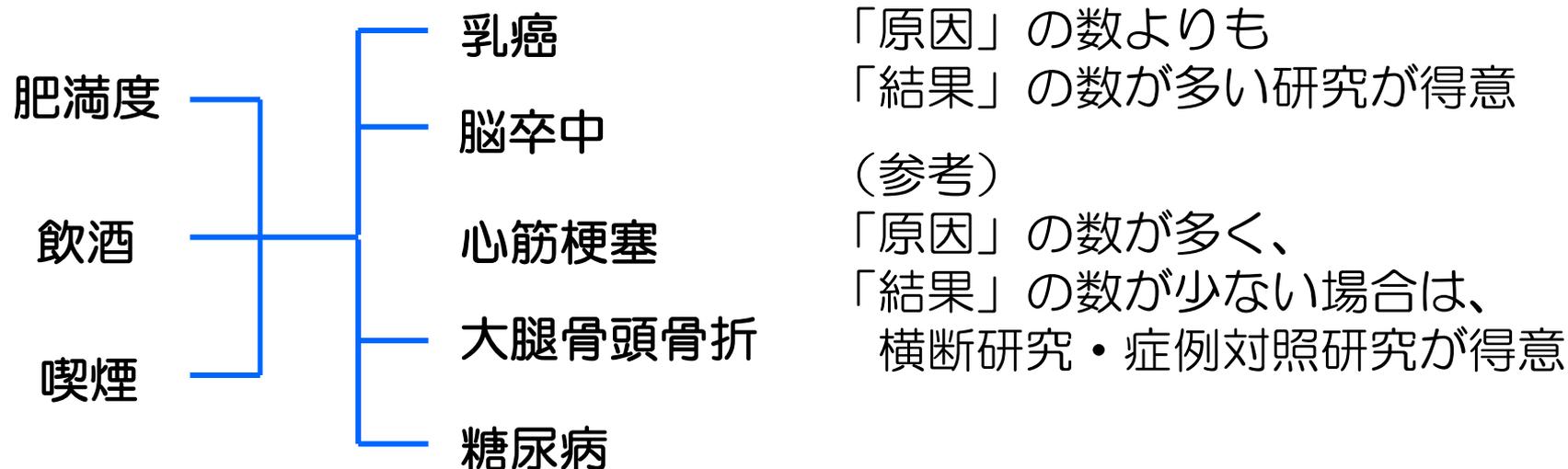
- はじめの質問だけに答え、残りが欠損だと、喫煙歴の分類の比較ができない
- 生涯喫煙本数に系統的な差が生じないだろうか？

最近、調査項目の標準化が流行している。  
同じ質問で研究数と対象者を増やせば、

- 結果の信頼度は高まる
- しかし、知見の種類は増えない

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

---



---

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

---

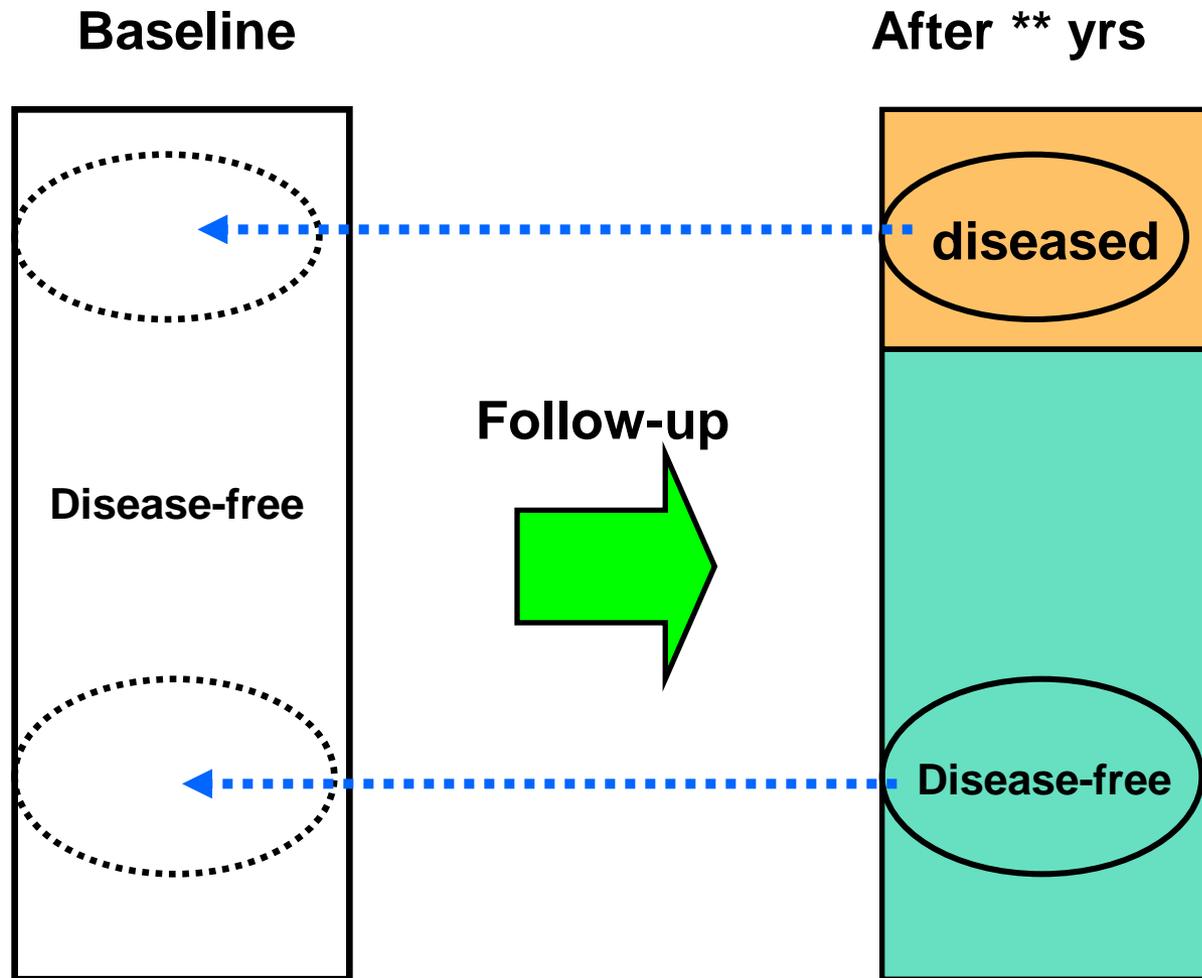
- 必要にして十分な数と内容の原因（曝露要因：exposures）を（対象者特性・交絡因子も含めて）調べられるか？（その測定の信頼度は保障されているか？）
- 結果要因（outcomes）を調べる（見つける）方法は確立しているか？（妥当性は？）
- 追跡体制は確立しているか？（その精度は明らかになっているか？）
- 必要な対象者数とイベント数は確保できる見込みはあるか？（必要な対象者数とイベント数は明らかになっているか？）

---

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)

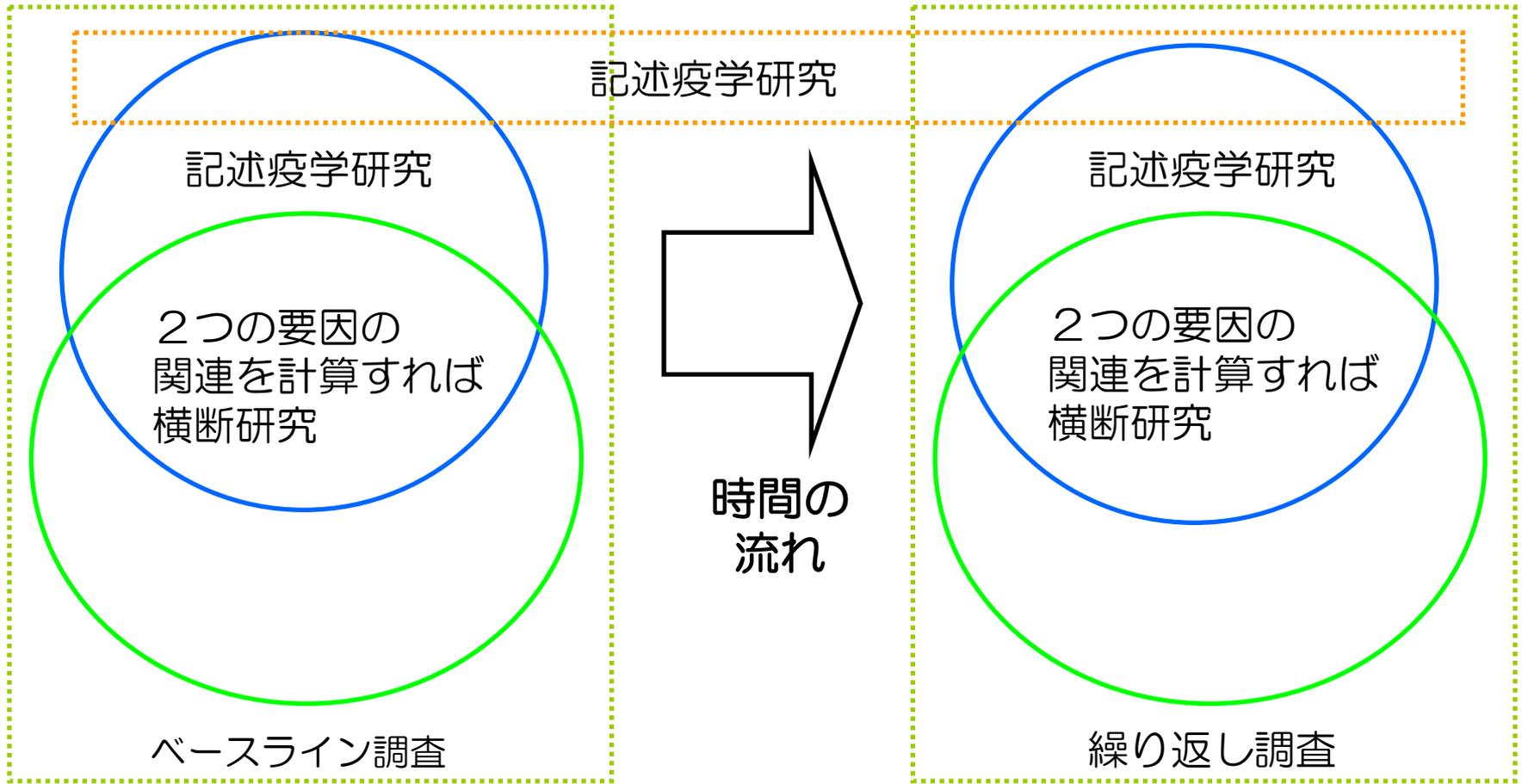
---



---

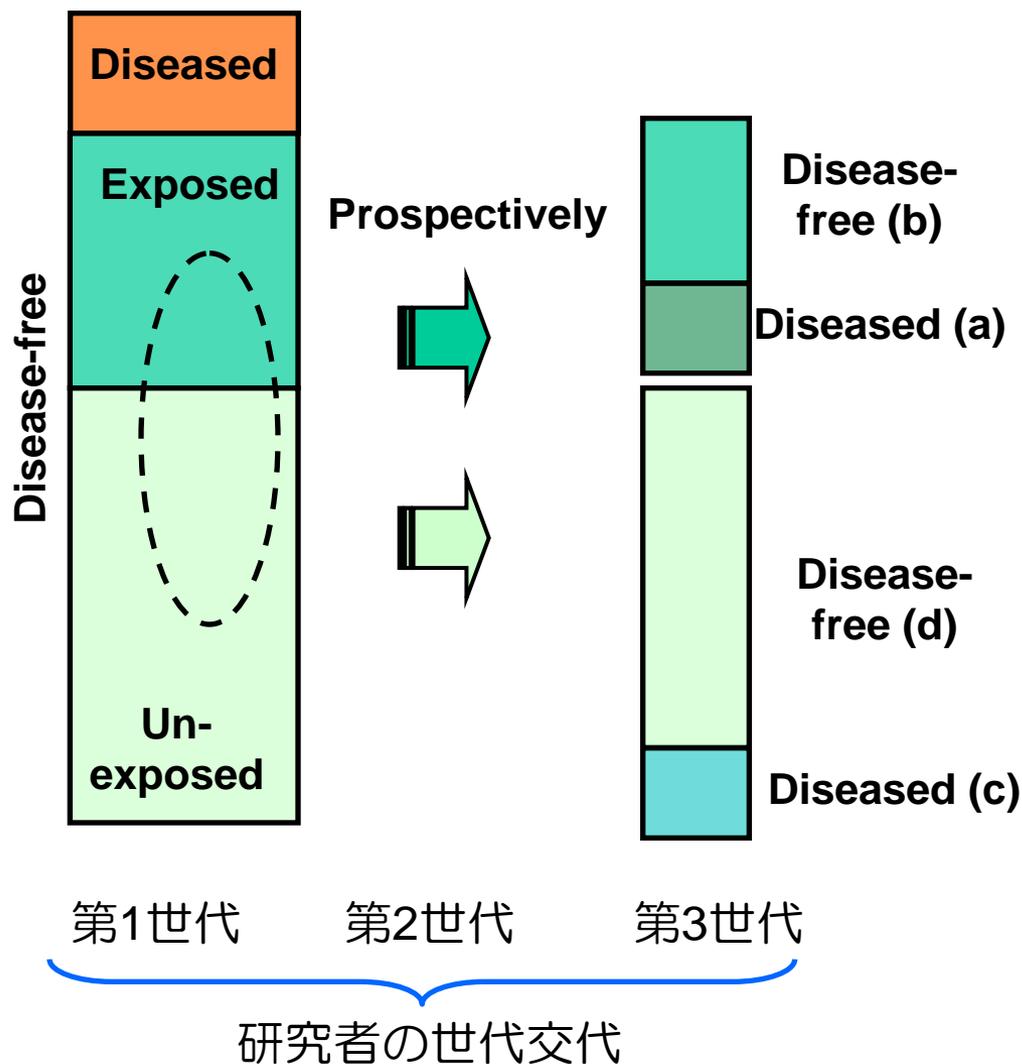
ベースラインで収集した試料（血清など）を有効に利用できる。

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べきがない」ことに注意。

コホート研究の質は、研究計画者・研究のル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

## 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

**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きているのだ。

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健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ぬ。」

**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』と言っていました。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もある
  - 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！
    - 曝露因子が未測定。測定精度が低い
    - 中間因子（ある意味結果）を曝露因子の代理因子として使うことが多い
  - 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
-

成果を公表するのは結果を測る人であるが、  
成果の半分以上は立ち上げた人の手腕（研究デザイン、曝露測定）に依存する。

- 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
- 曝露因子は信頼度できるか？  
結果因子は信頼度できるか？
- 信頼度を上げるために考え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  
集団特性に注意

# 介入研究：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

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、社会や現場の変化が介入になることもある。

観察研究 (observational study)

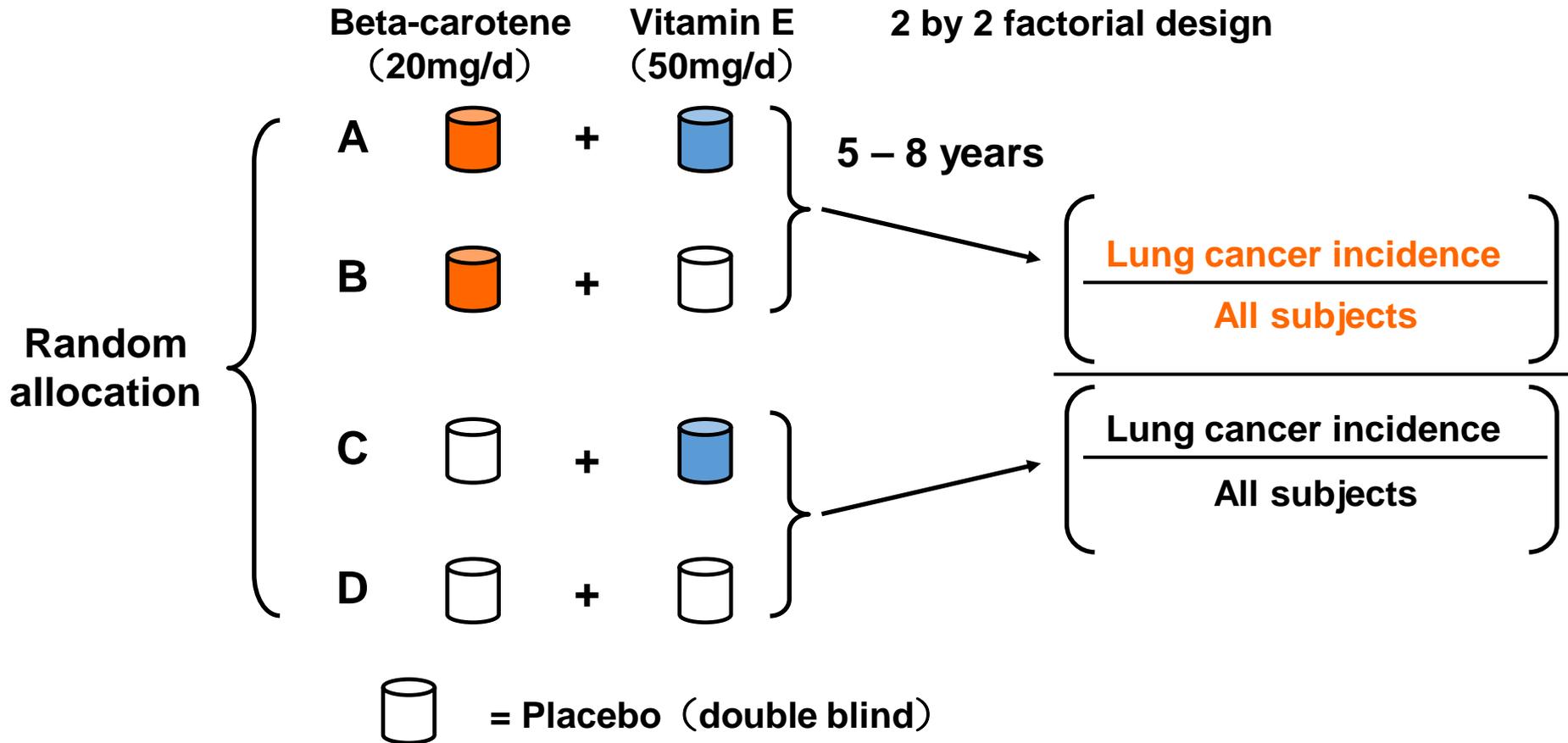
└ 記述疫学研究 (descriptive epidemiologic study)

└ 分析疫学研究 (analytical epidemiologic study)

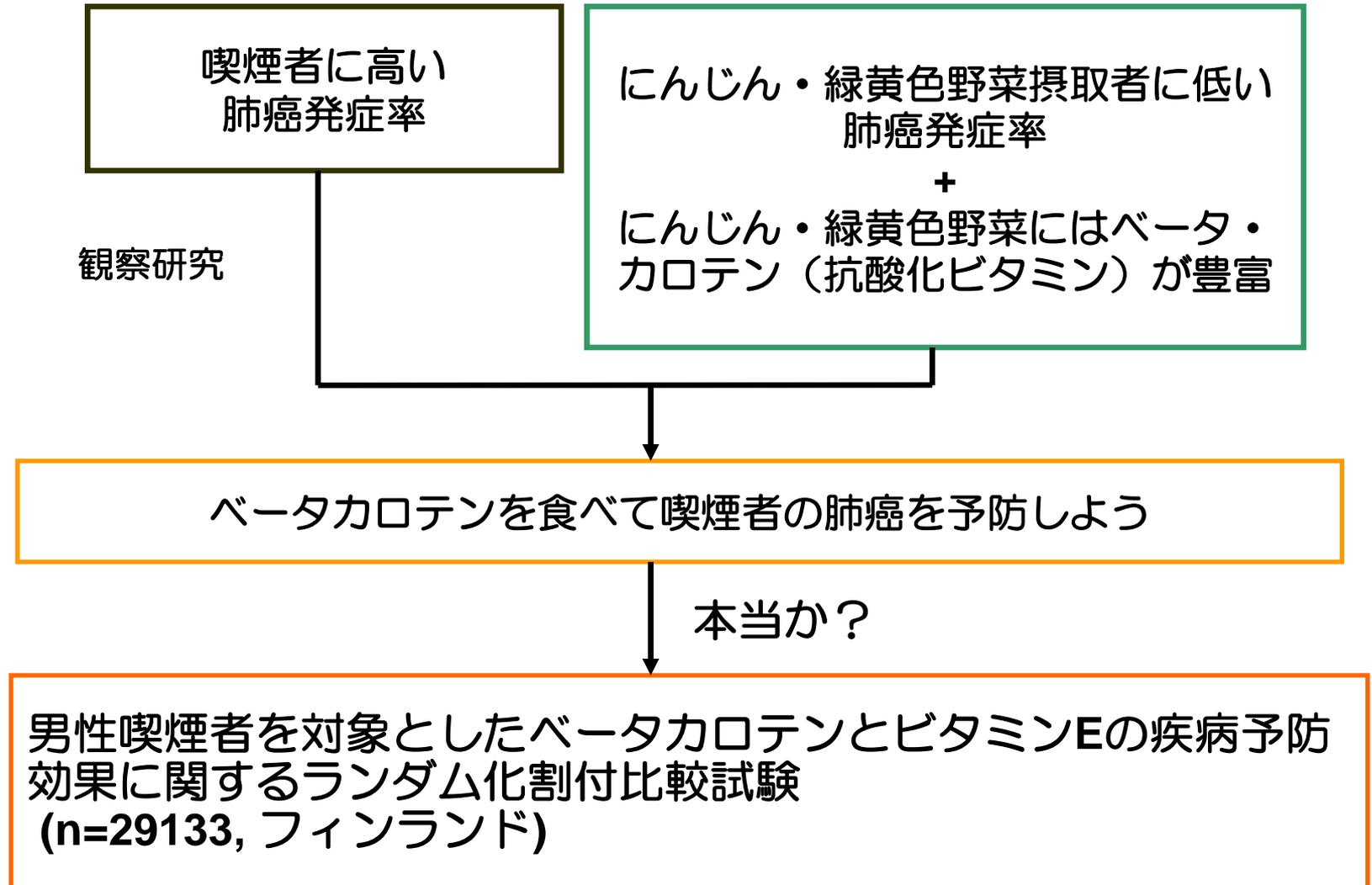
└ 介入研究 (intervention study)

---

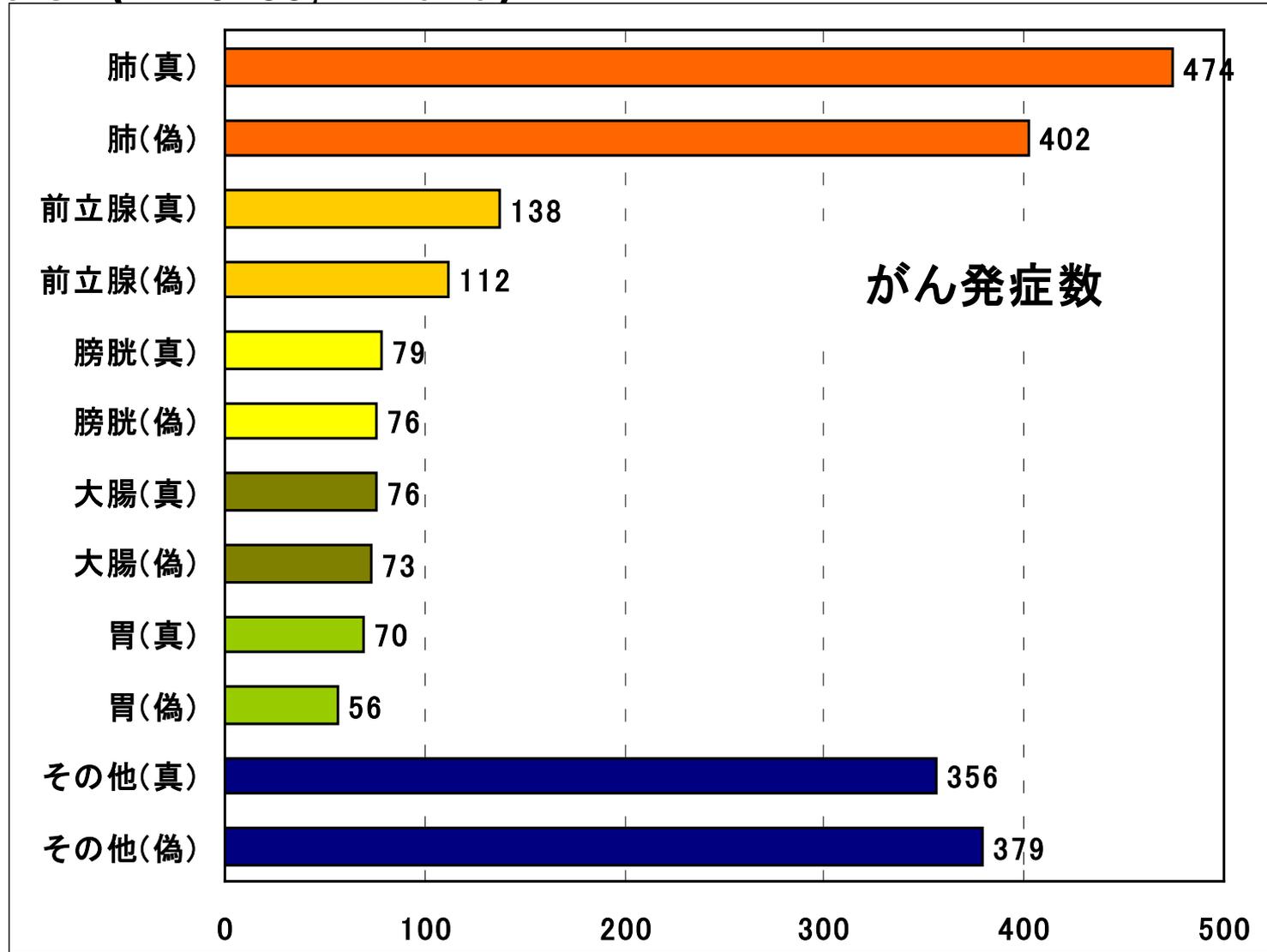
# Does beta-carotene or (and) vitamin E supplement prevent lung cancer of male smokers? (n=29133, Finland)



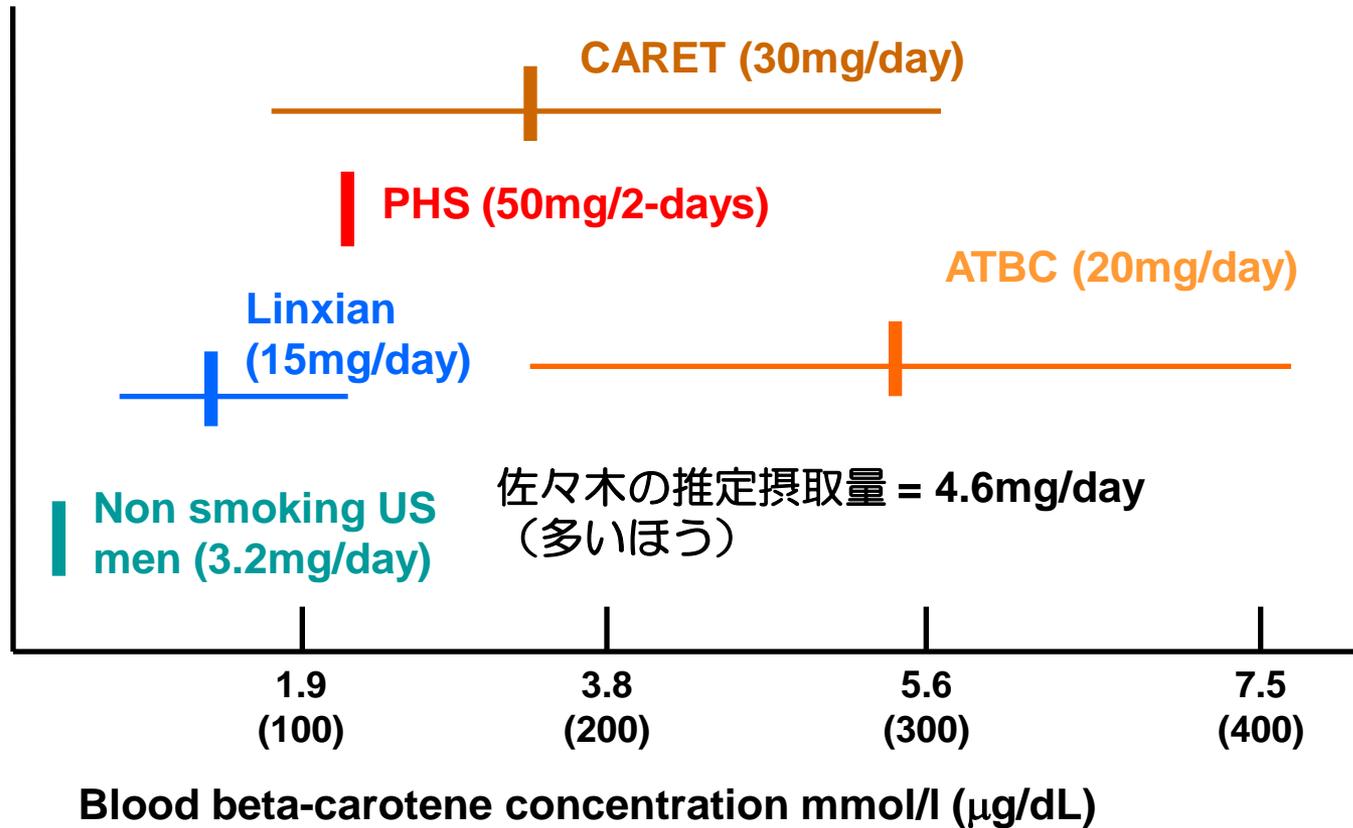
# 観察研究が先、介入研究は後



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



# 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

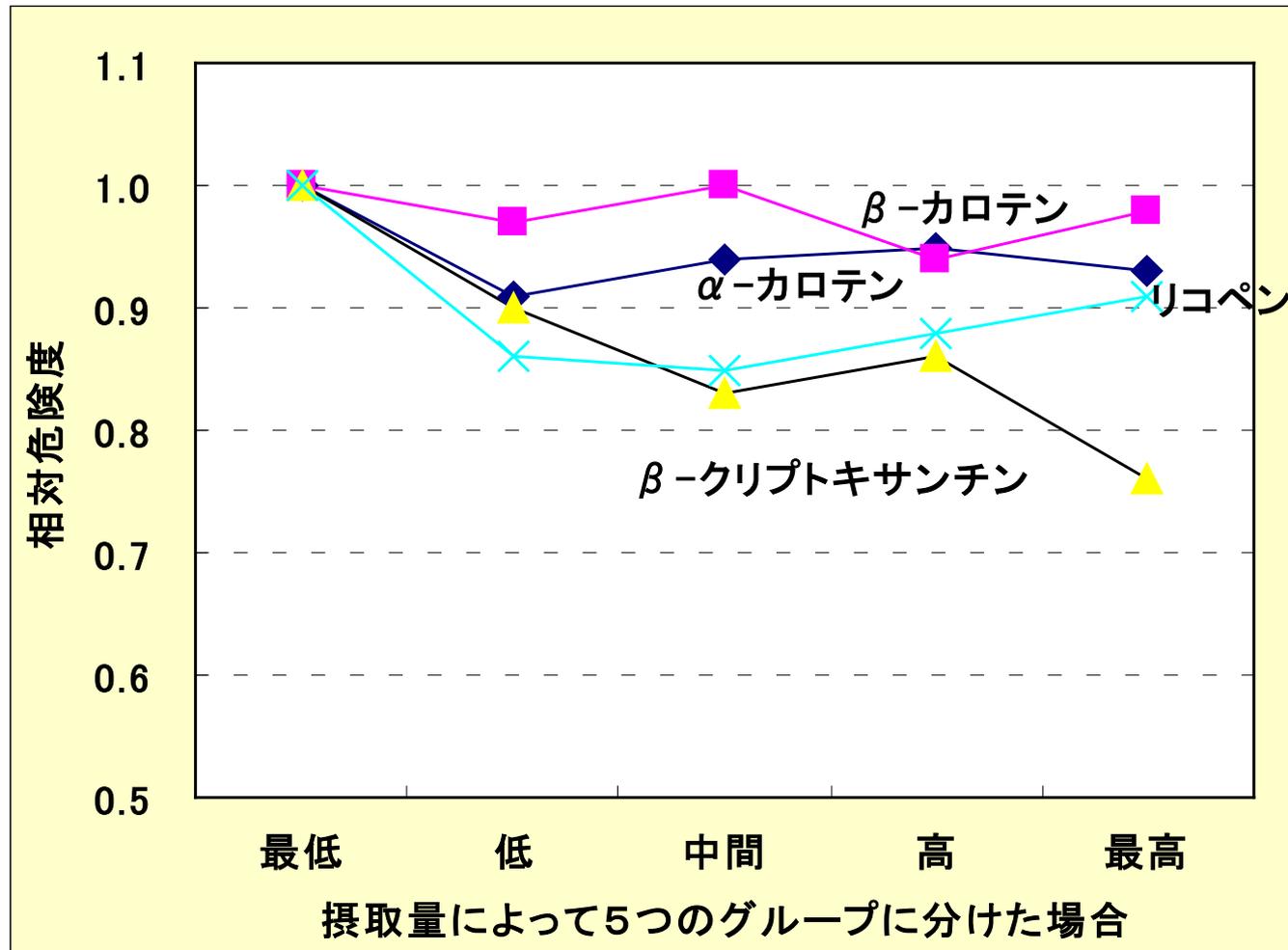


Mayne. Principles and practice of oncology. 5<sup>th</sup> ed. 1998: 12:1-5.  
#6631 Wei, et al. Am J Public Health 2001; 91: 258-64.

「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。

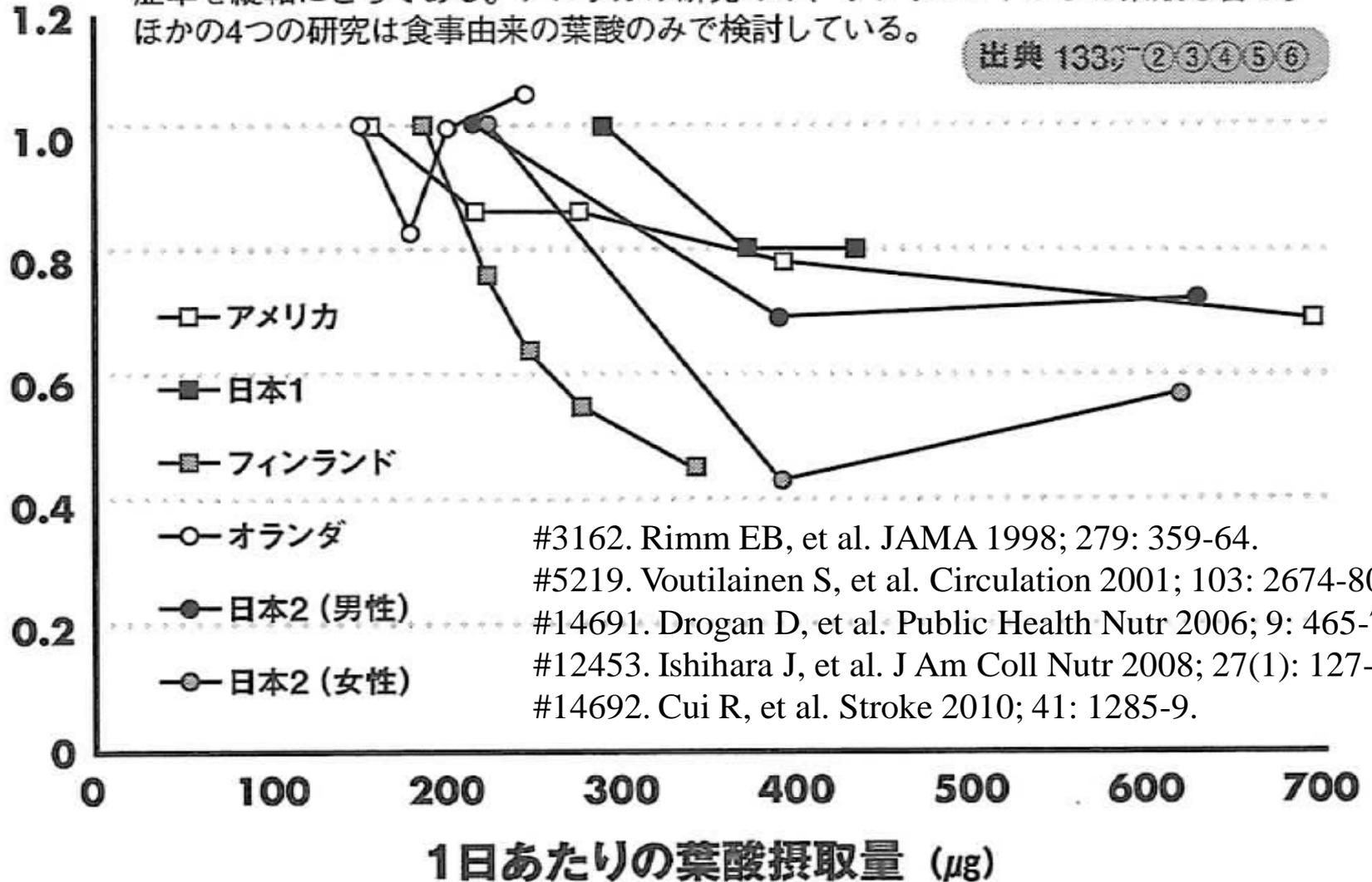
# 葉酸摂取量と心筋梗塞発症率との関係を検討したコホート研究のまとめ

## 健康なときの葉酸摂取量とその後の心筋梗塞発症率との関連

4か国で行なわれた5つの研究のまとめ。それぞれの研究において、最も葉酸摂取量が少なかった群の発症率に比した他のそれぞれの摂取量の群における相対的な発症率を縦軸にとってある。アメリカの研究のみ、サプリメントからの葉酸も含む。ほかの4つの研究は食事由来の葉酸のみで検討している。

出典 133②③④⑤⑥

心筋梗塞の相対的な発症率



#3162. Rimm EB, et al. JAMA 1998; 279: 359-64.

#5219. Voutilainen S, et al. Circulation 2001; 103: 2674-80.

#14691. Drogan D, et al. Public Health Nutr 2006; 9: 465-71.

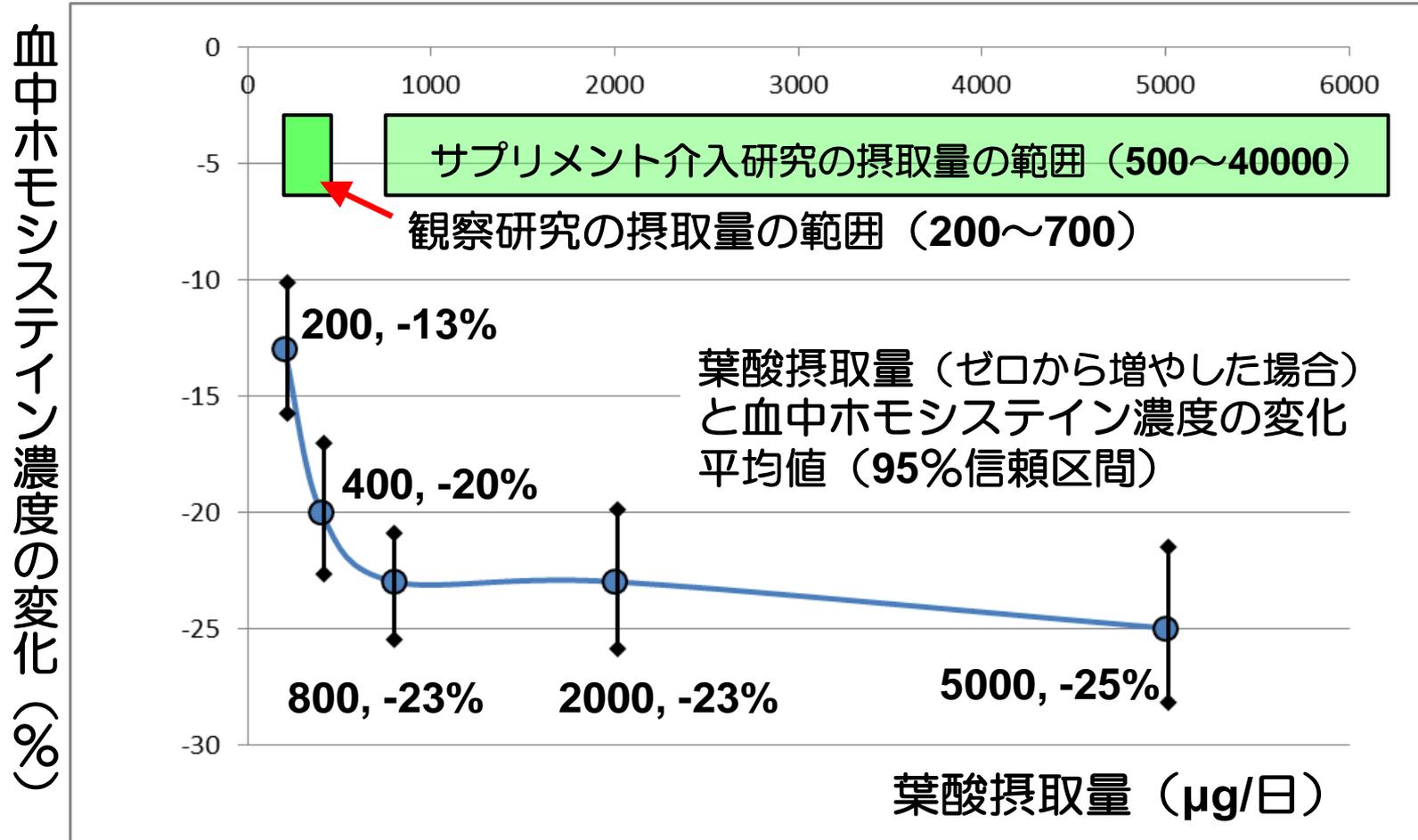
#12453. Ishihara J, et al. J Am Coll Nutr 2008; 27(1): 127-36.

#14692. Cui R, et al. Stroke 2010; 41: 1285-9.

# 「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。



#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 $\mu\text{g}$ )	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

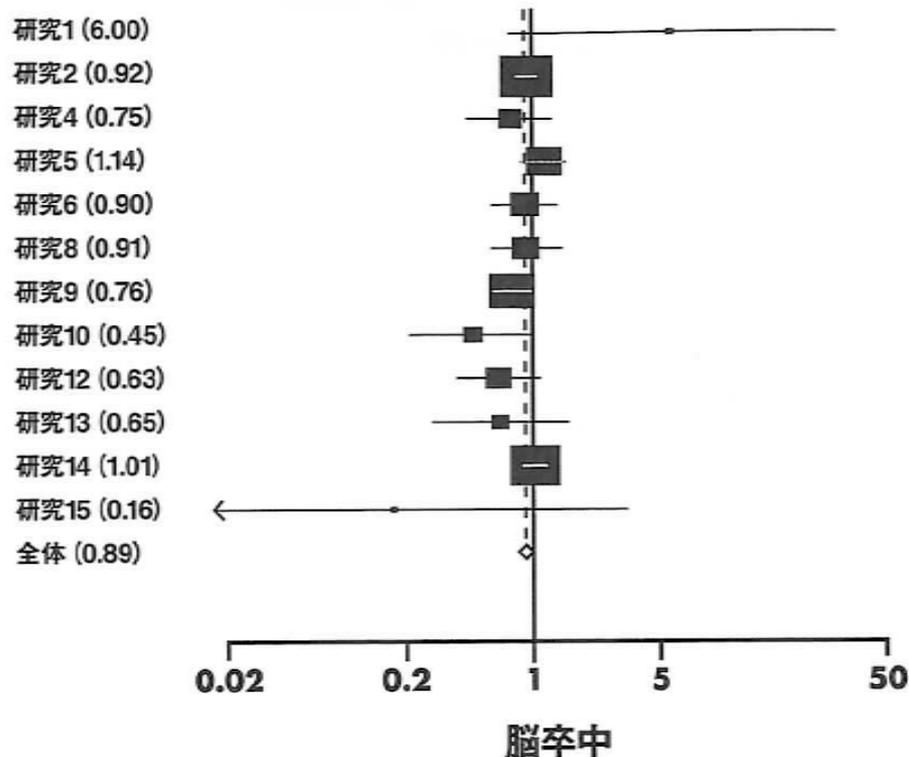
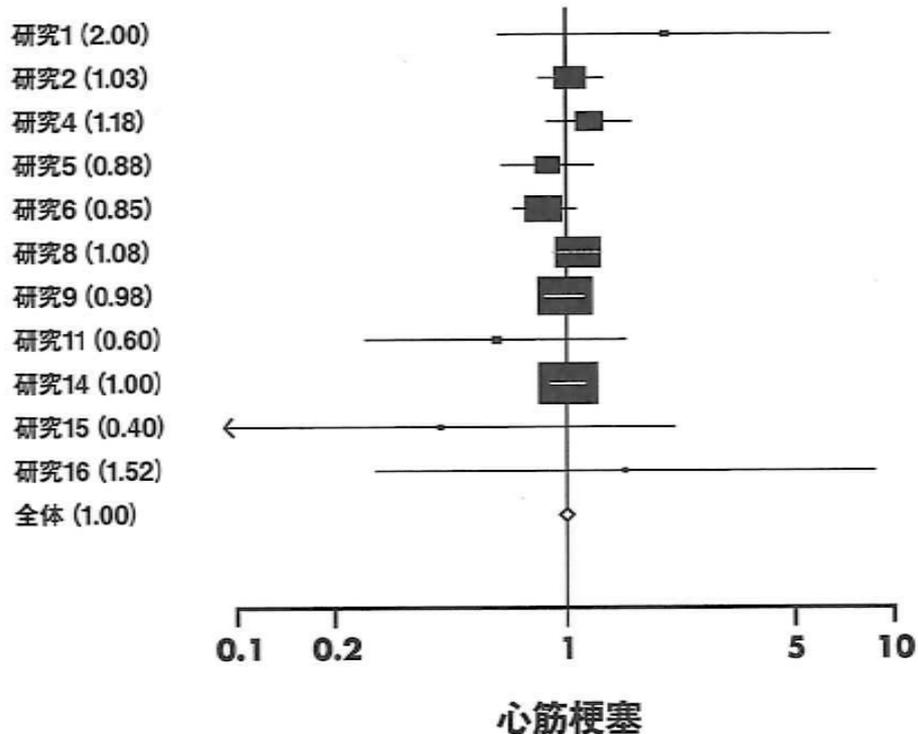
\* Jadadのスコア：研究の信頼度を評価するスコアで5段階で評価。数字が大きいほど研究の信頼度が高い。

# 葉酸サプリメントと心筋梗塞・脳卒中の発症・再発予防を検討したRCTのまとめ

図3 葉酸サプリメントの摂取と心筋梗塞・脳卒中の発症・再発予防との関係

出典 133頁⑦

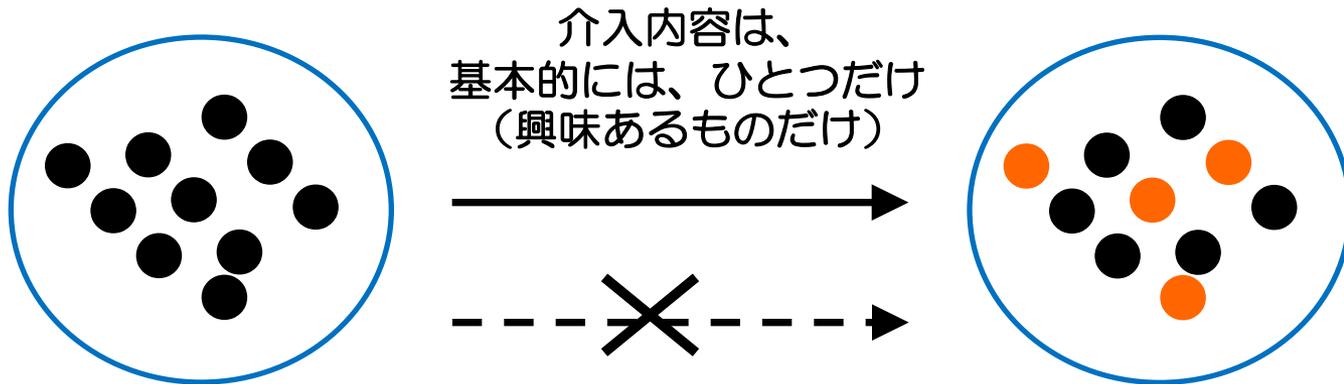
心筋梗塞や脳卒中に一度かかった人や血中ホモシステイン濃度が高い人たちを対象として、葉酸のサプリメントが心筋梗塞と脳卒中の発症（または再発）の予防に与える効果を検討した無作為割付比較試験：研究の結果のまとめ



関連はまったく認められない

# 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



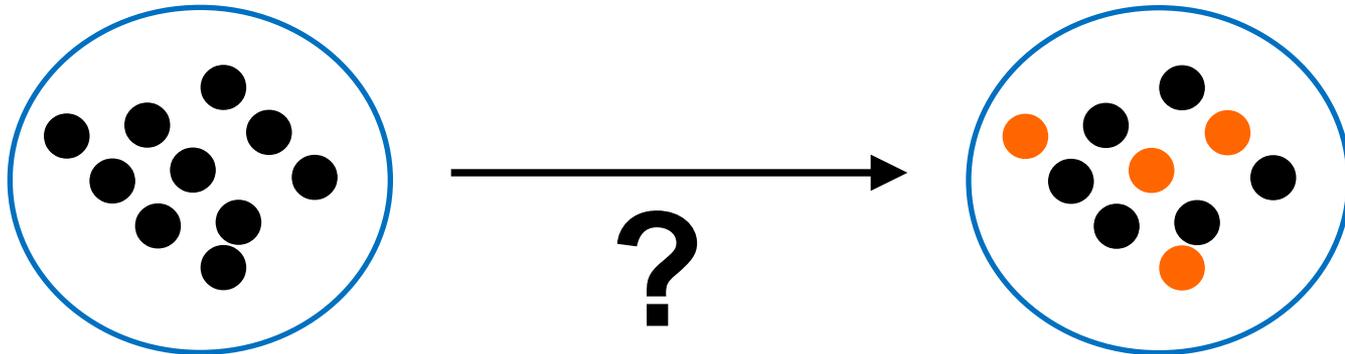
# 「健康教育の効果」

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。

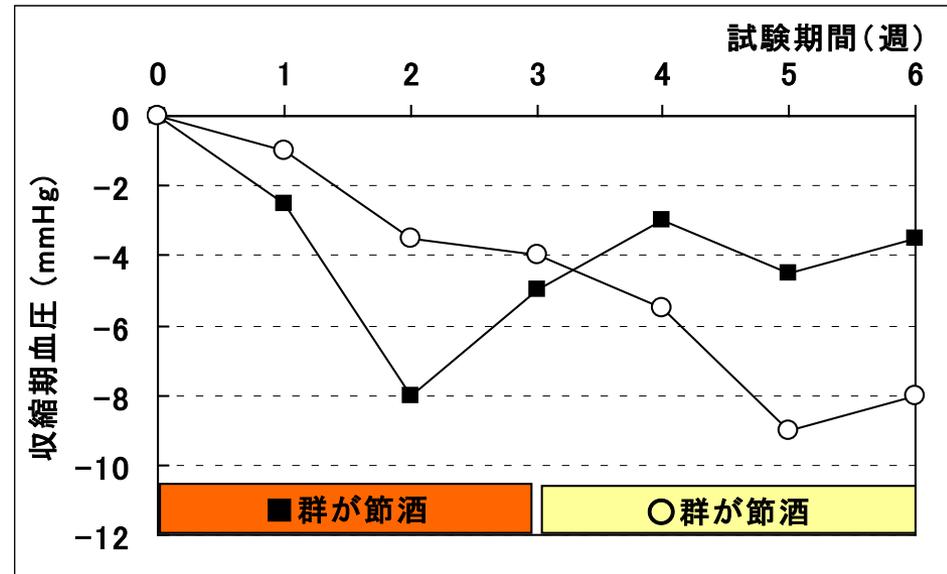
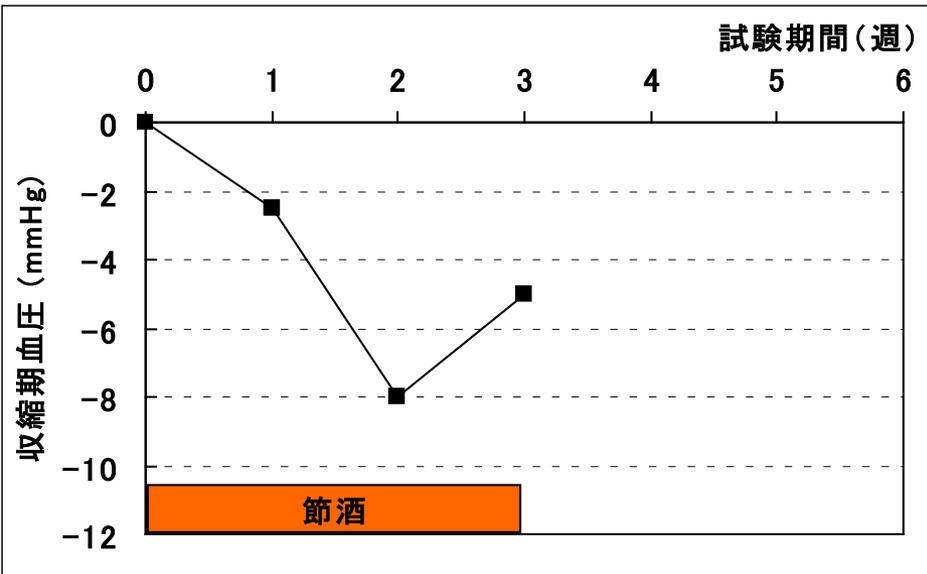
健康教育では、安易な介入研究（ぽいもの）が多すぎる？



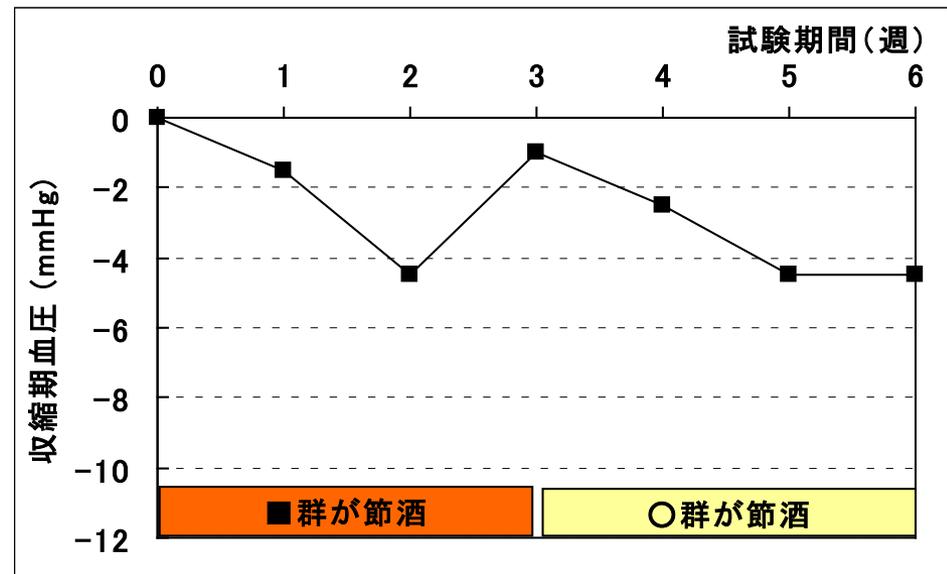
介入の前に、教育法の開発にもっと努力するべきである

---

# 対照群の価値



血圧の差

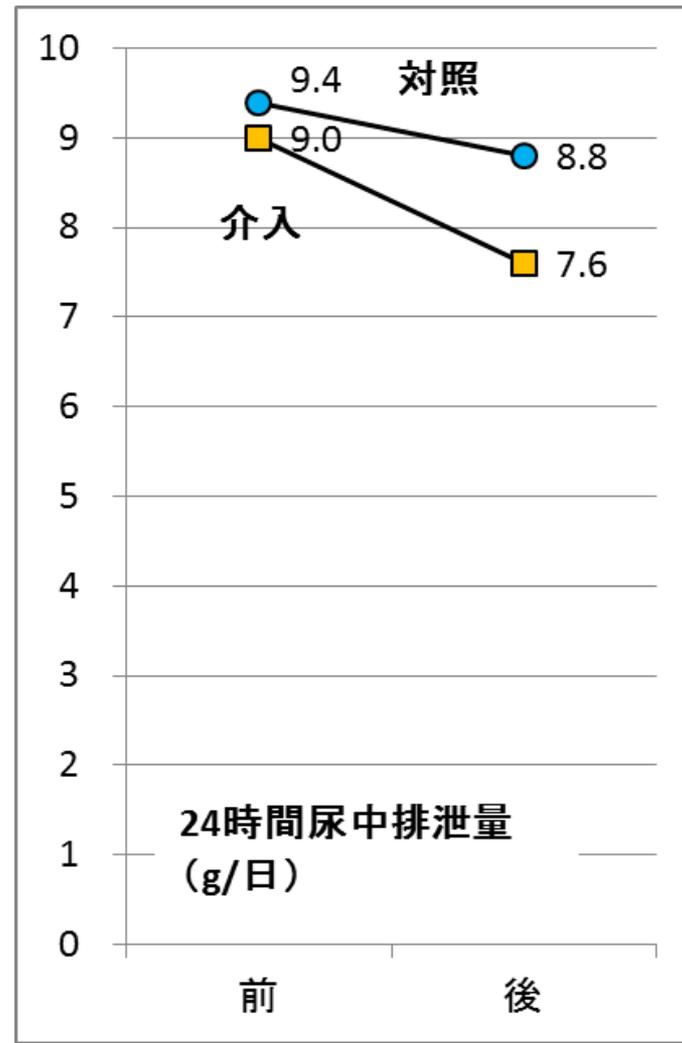
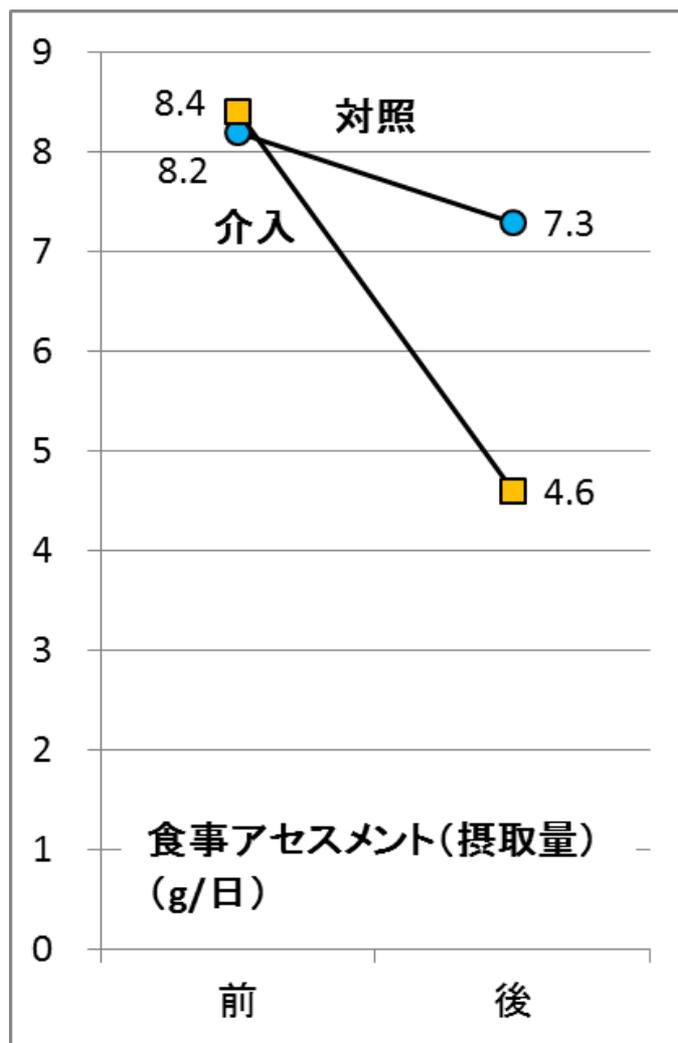


研究期間を通じて、血圧は同じ医師（循環器専門医）が測定した

## Over-adherence (過度な忠誠心：良い子ちゃん効果)

6か月間の食事指導。前後での1日間食事記録法、1日(24時間)蓄尿。

介入群：前(194人)、後(172人)、対照群：前(195人)、後(190人)

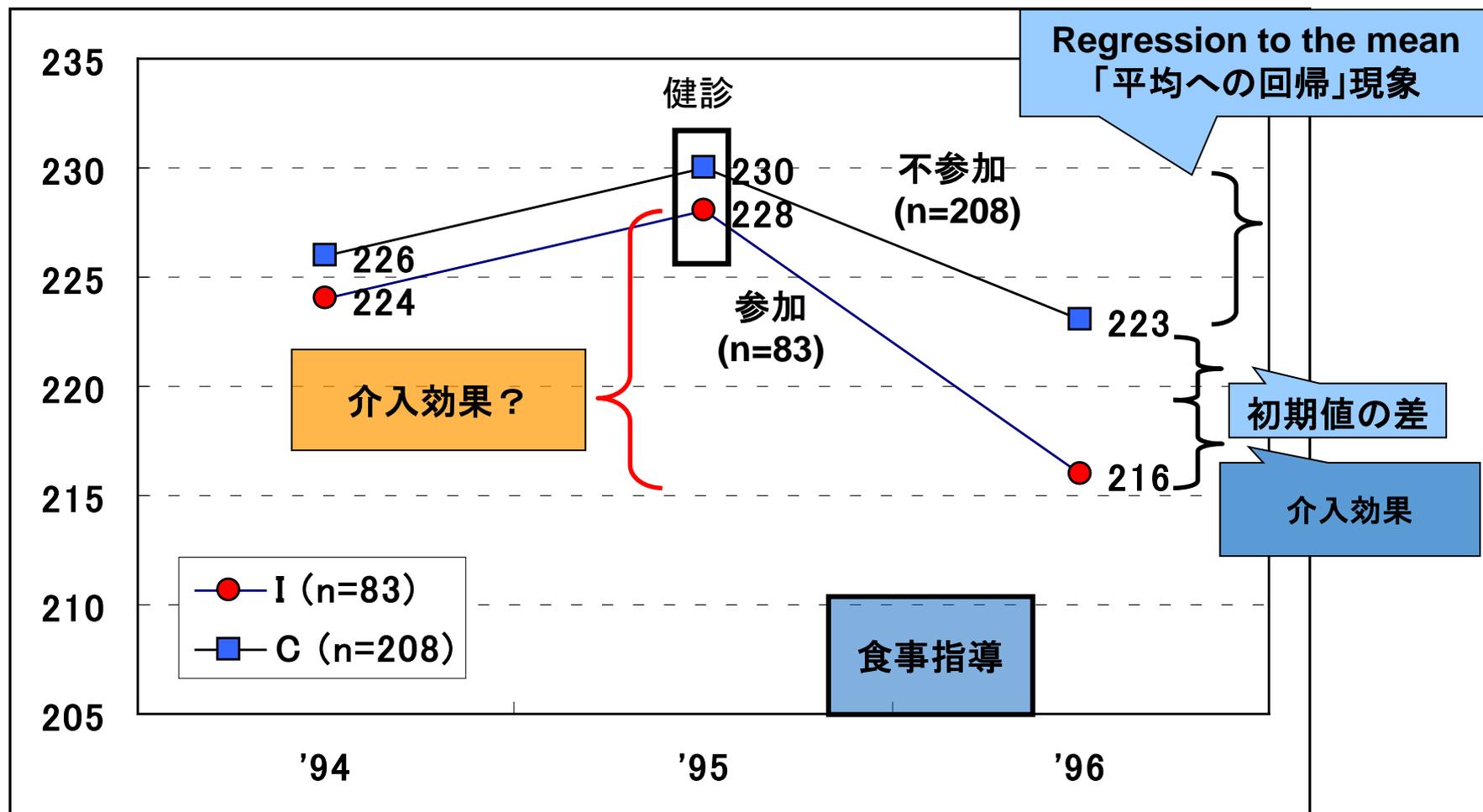


## How was the diets of the day for 2<sup>nd</sup> dietary record different from your habitual diets (self-reported)?

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

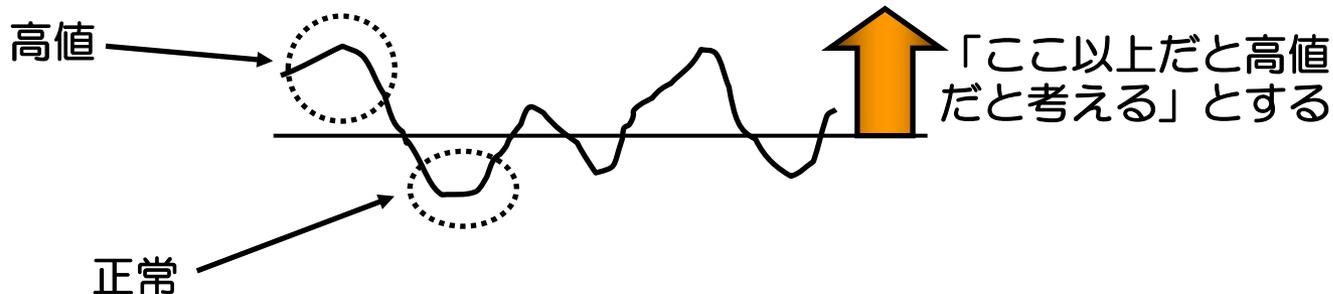
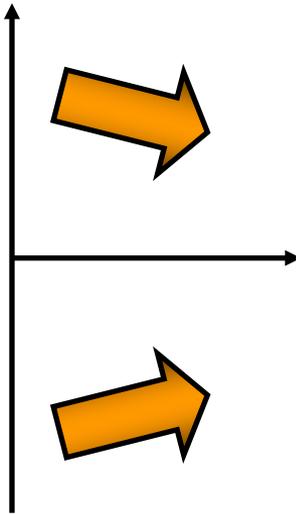
# 食事指導による血清コレステロールの低下（群平均値）

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

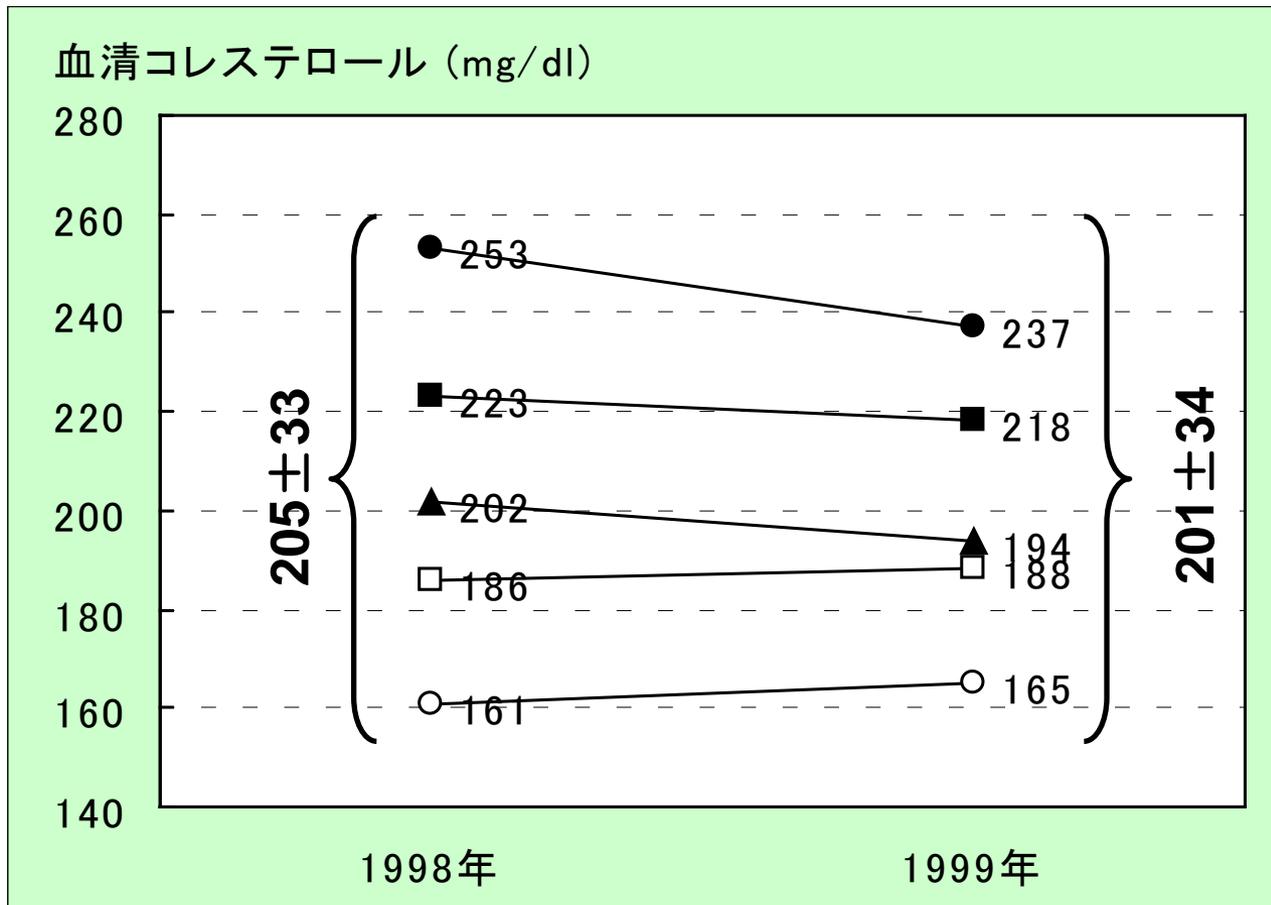


# 平均への回帰 (regression to the mean)

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



# 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

# 介入研究の評価デザイン

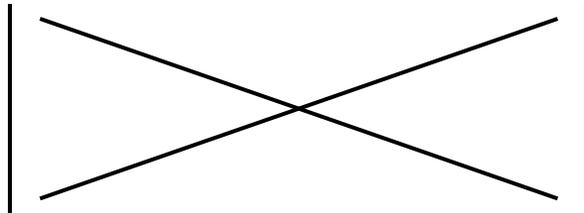
前後比較  
(介入群のみ)

変化量を検定

(介入群・対照群)  
非無作為割付

(介入群・対照群)  
無作為割付  
(randomized)

変化量の群間差を検定



並行試験  
(parallel)

交差試験  
(cross-over)

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

対象者

評価方法

介入方法

特性

対照群の設置

期待効果量

人数

並行試験か交差試験か

実現可能性は？

（期待脱落率）

評価指標の選択

対象者への負荷

（期待有効対象者数）

メインとサブ

労働者への負荷

環境

妥当性

コスト

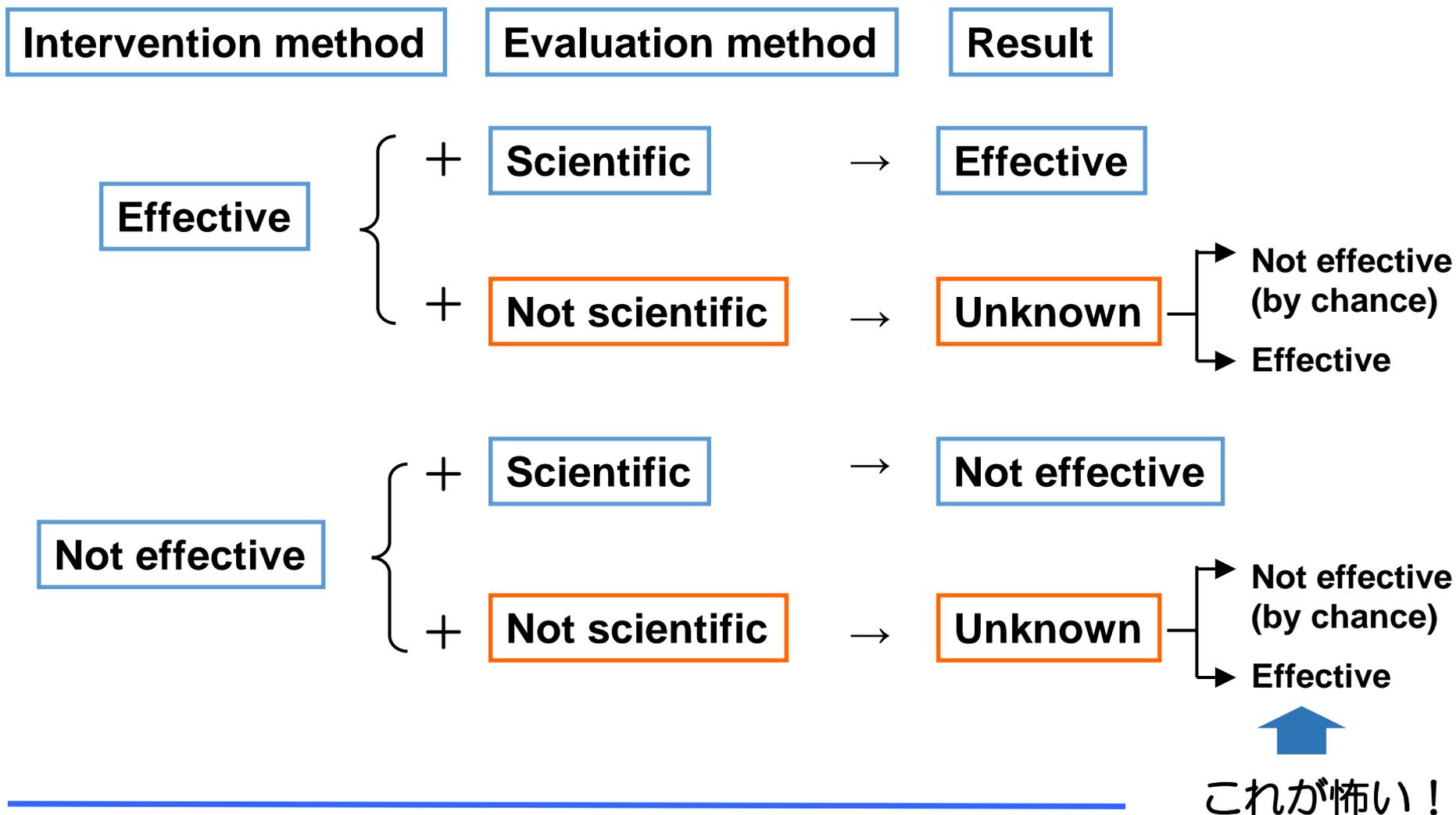
介入前後にまつわる問題

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



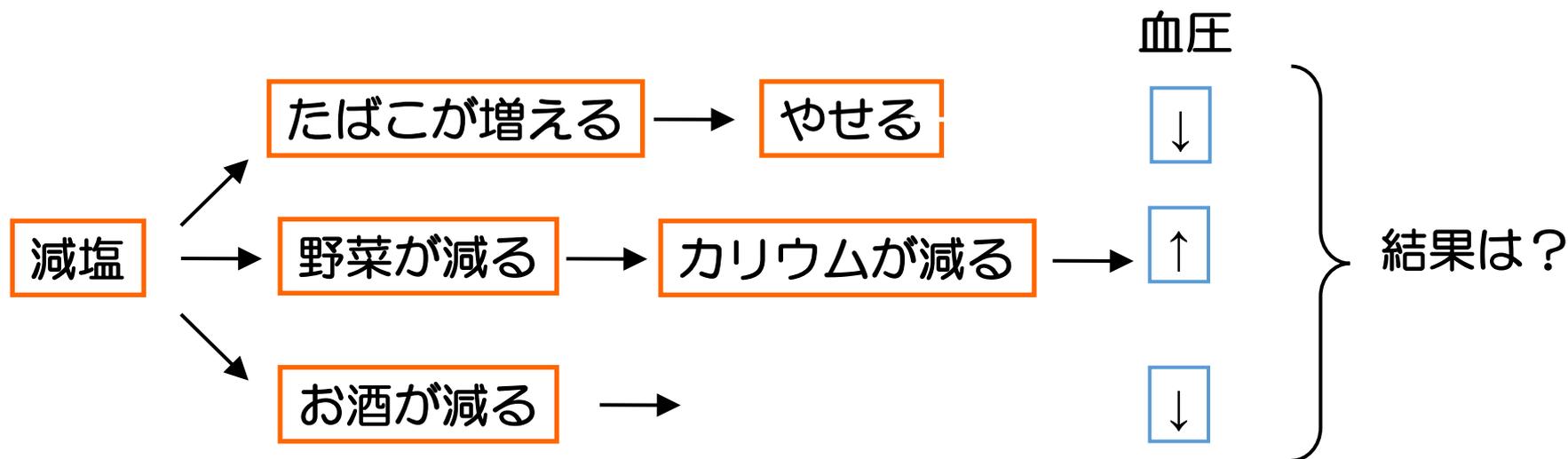
臨床疫学・薬剤疫学分野ではさすがに少ない（と思う）が、保健・公衆衛生分野ではとても多い

## 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）



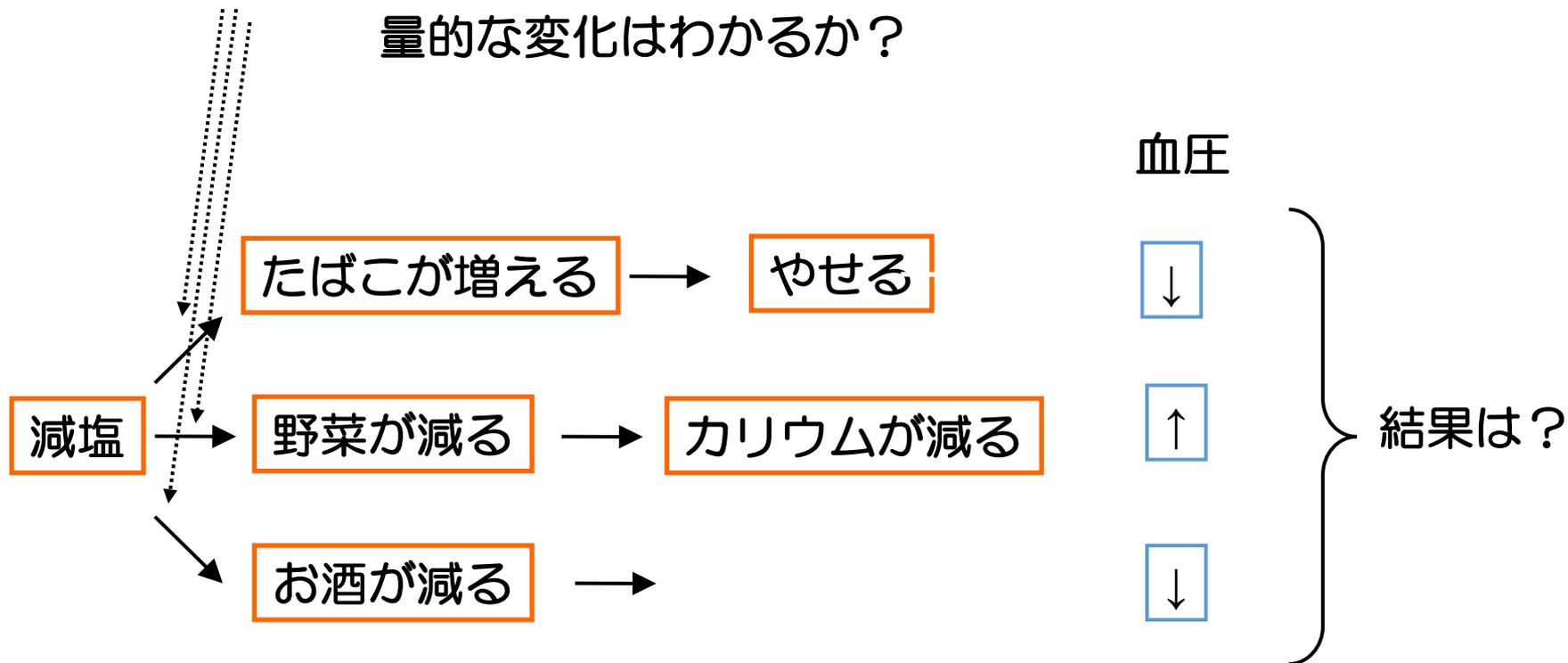
作業仮説は？（working hypothesis?）

- 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？

# 『減塩教育による降圧効果』を検証する介入研究

---

## 保健・公衆衛生分野の介入研究において特に注意すべきこと

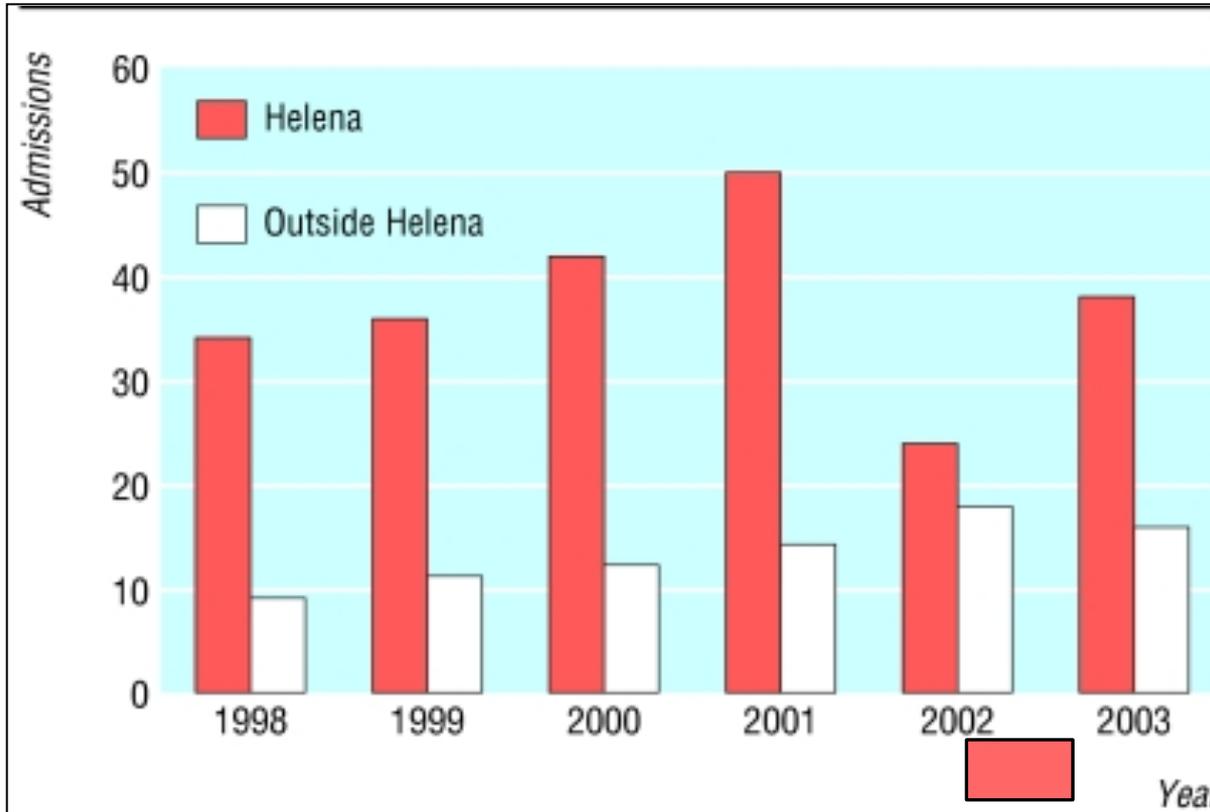
- 介入方法を念入りに開発すること  
...薬剤開発ではここに巨大な時間と経費を投じる
- 介入方法には、人材開発も含む

## 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
- 実現可能な研究デザイン
- 魅力的な（参加したくなる）研究デザイン

こんな介入研究もあります（介入か観察かの区別はむずかしいが...）

## 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： 研究デザインには難が残るが賢い。

# 本日のまとめ

---

## 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!

---

本日の宿題： 介入研究 (intervention, education, clinical trial, ...)

## 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** (叙説的総説)

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定めること)  
(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。

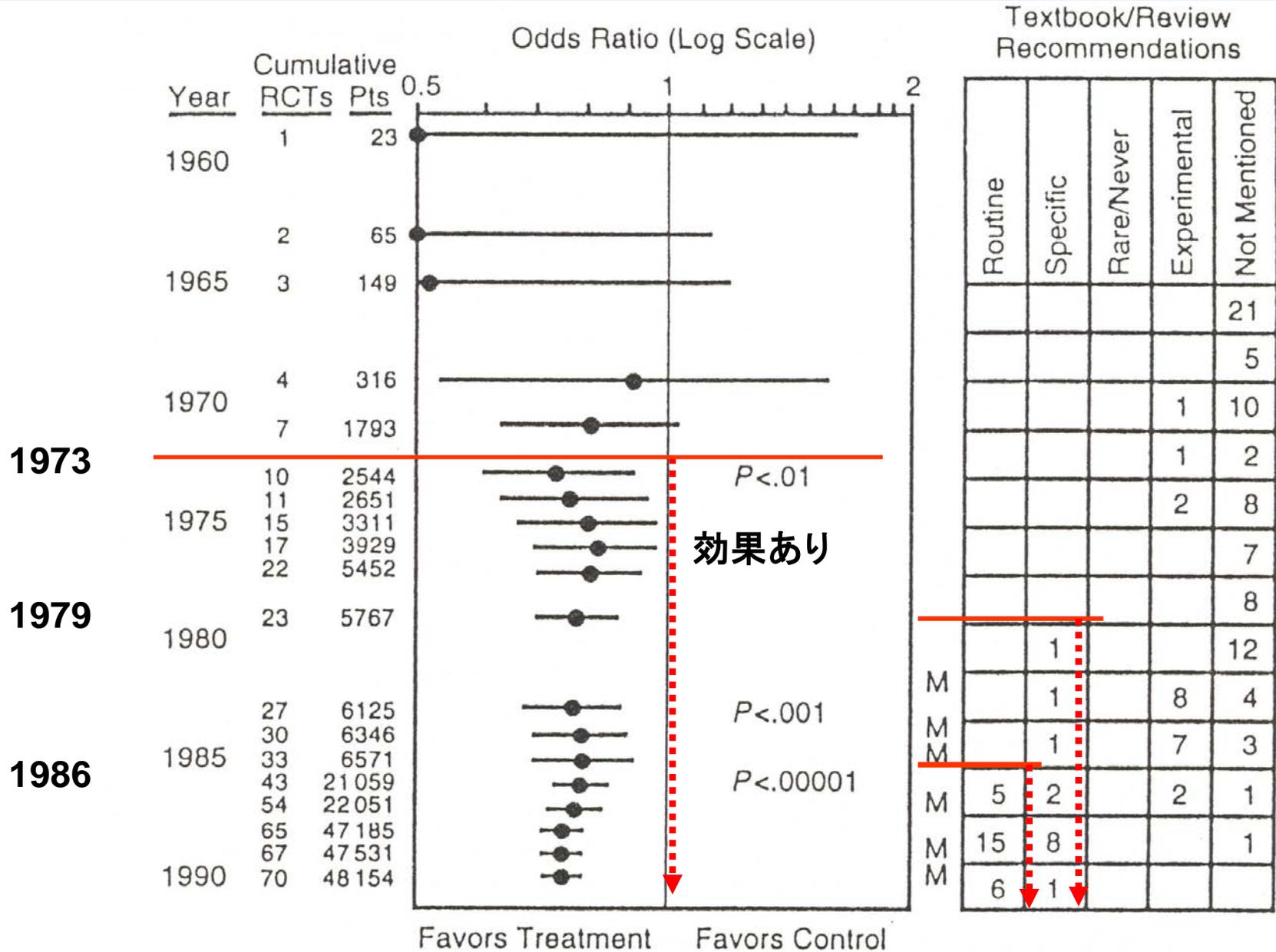
よく見られる叙述的な総説（narrative review）\*と異なり、体系的、組織的に研究結果をレビューしようとするその科学性に特徴がある。

\* 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。

# 「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.



## Narrative review（叙史的総説）

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、

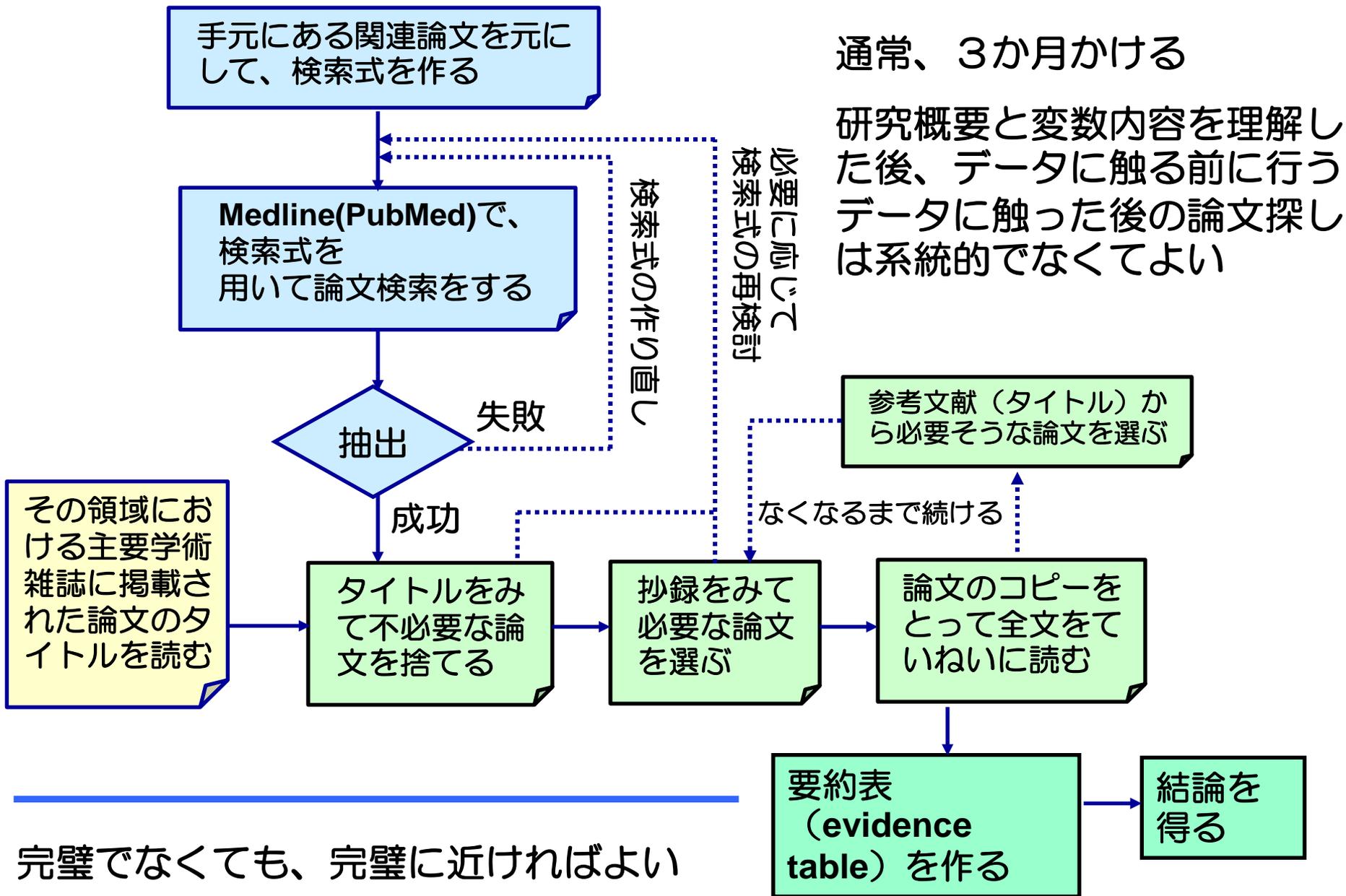
客観的に評価した研究方法の質に基づき、

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。

# Medlineを中心に据えた系統的レビューの基本手順



## ブルーベリーは疲れ目に効くか？

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. Huisman 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.

# 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
Nakais hi, 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)。

結果

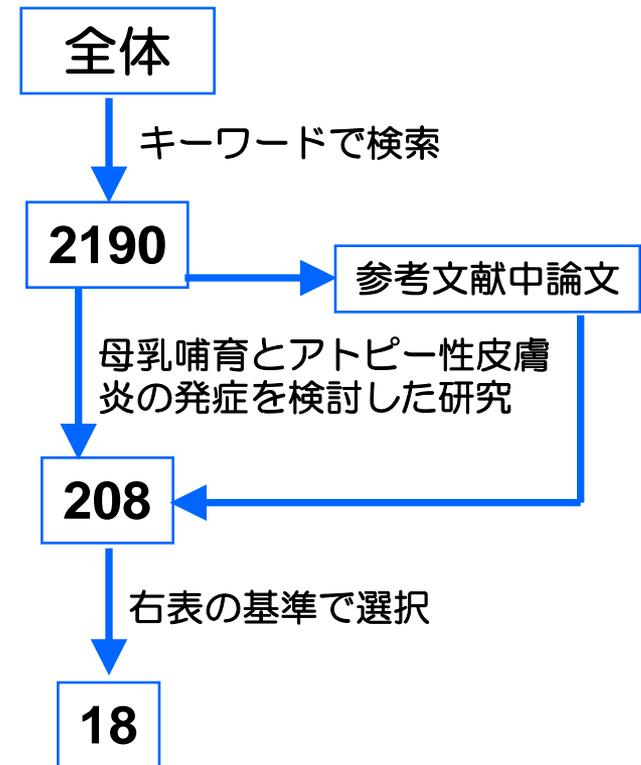
方法

# 系統的レビューの例

## 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

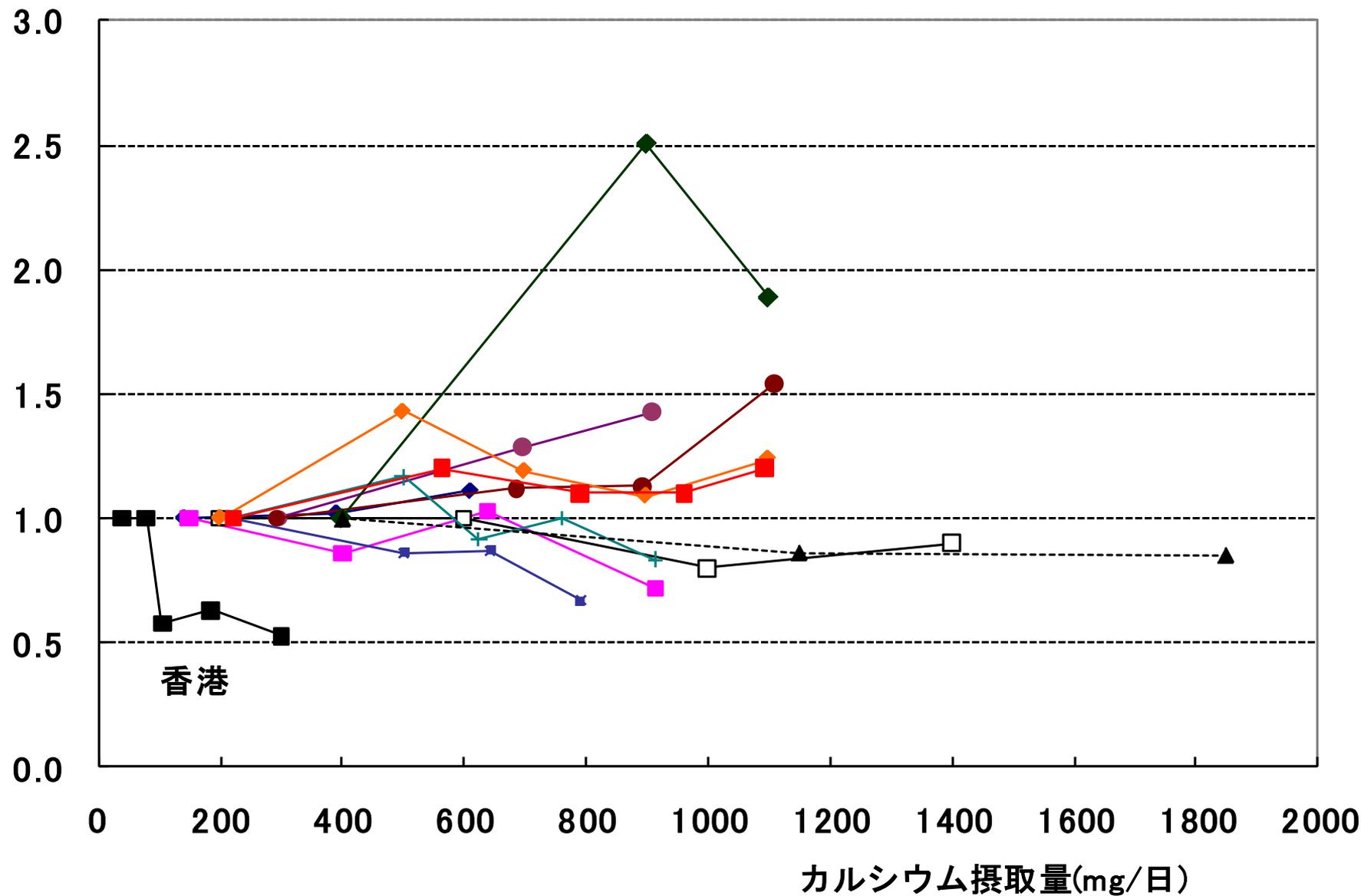
母乳哺育とアトピー性皮膚炎発症との関連に関する研究論文のメタ・アナリシスにおける論文選択過程



#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）の疫学研究に精通した人でないといけないことがわかる

相対危険またはオッズ比\*



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

# 解析に含まれた研究に対する研究の質のチェック

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 $\geq 70\%$ 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 $\geq 70\%$	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.

■ 無作為割付試験には、**CONSORT**声明\*

\* #12854. Moher, et al. JAMA 2001; 285: 1987-91 など

■ 観察疫学研究には、**STROBE**声明\*

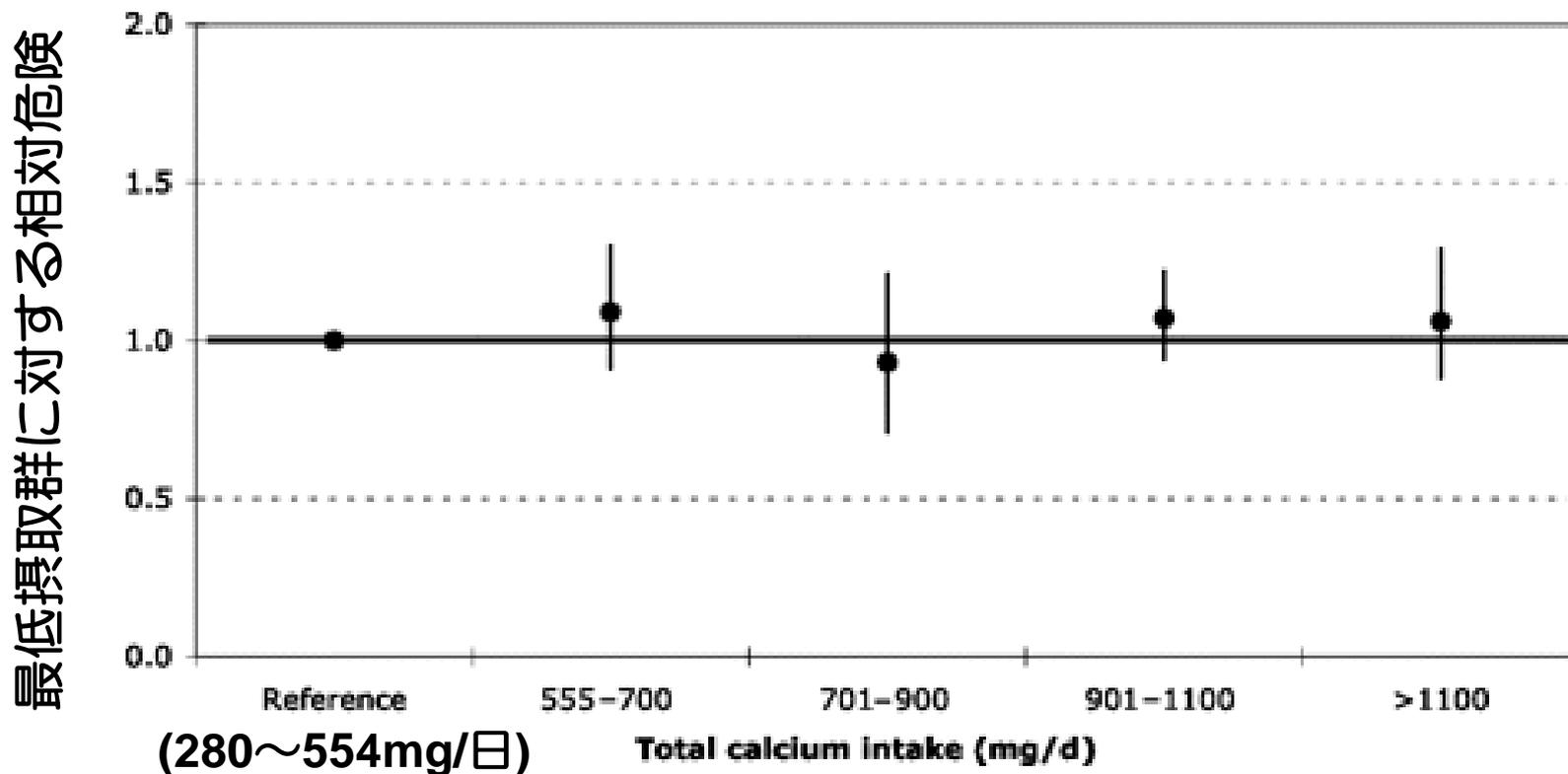
しかし、社会で行われる疫学研究では研究の質を評価する統一した指標を作成するのは困難。

\* #12857. Vandembroucke, et al. Epidemiology 2007; 18: 805-35.

\* #12859. Vandembroucke, et al. Ann Intern Med 2007; 147: W163-94.

# Ca摂取量と大腿骨頸部骨折の関係（女性）

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



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

他のさまざまな要因の影響を取り除くと、Ca摂取量と大腿骨頸部骨折とのあいだには関連が認められない。

# 甘味飲料摂取と体重増加のあいだに関連はあるか？

## メタ・アナリシスのメタ・アナリシス

この課題を扱った18のメタ・アナリシスの結果を研究費の出所別に集計  
(数字は論文数)

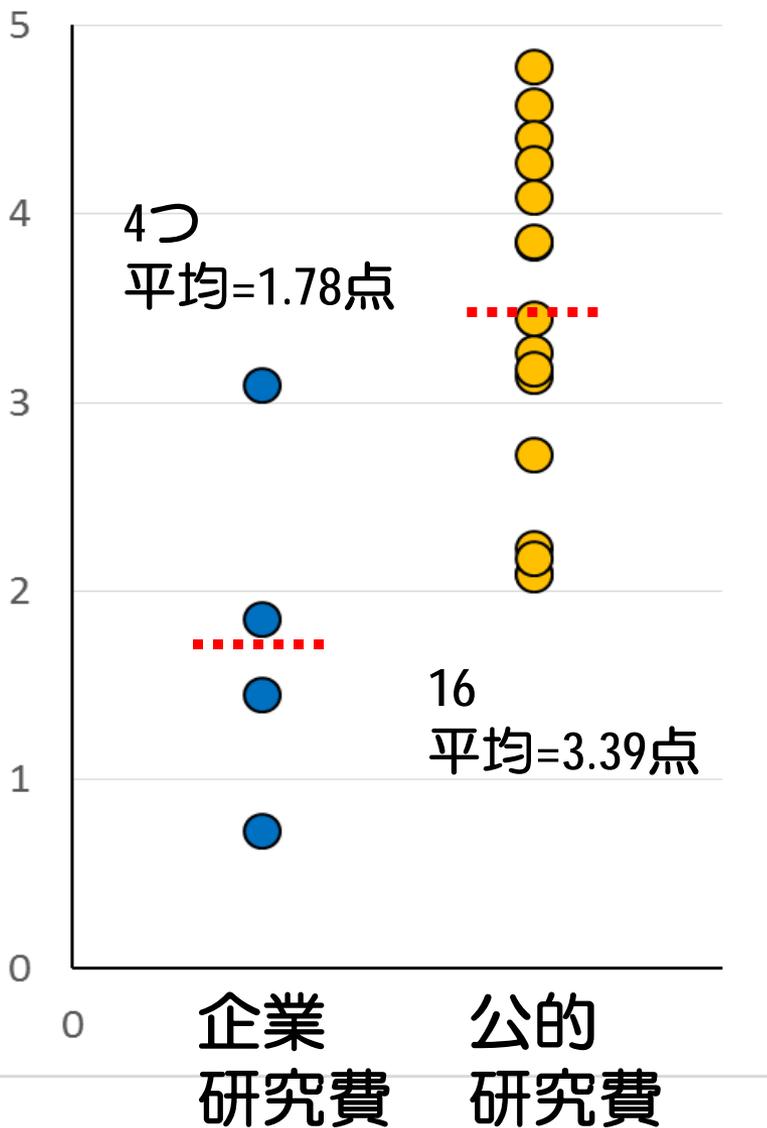
企業からの研究費で行われた研究か？	甘味飲料の摂取と体重増加のあいだに ...	
	正の関連がある	正の関連はない
はい	1	5
いいえ	10	2

#17890. Bes-Rastrollo M, et al. PLoS One 2013; 10: e1001578.

# 甘味飲料摂取と体重増加のあいだに関連はあるか？

## 20のメタ・アナリシスの比較

「完全に関連あり」と読める



「まったく関連なし」と読める

#18064. Massougbojji J, et al.  
Am J Clin Nutr  
2014; 99: 1096-104.

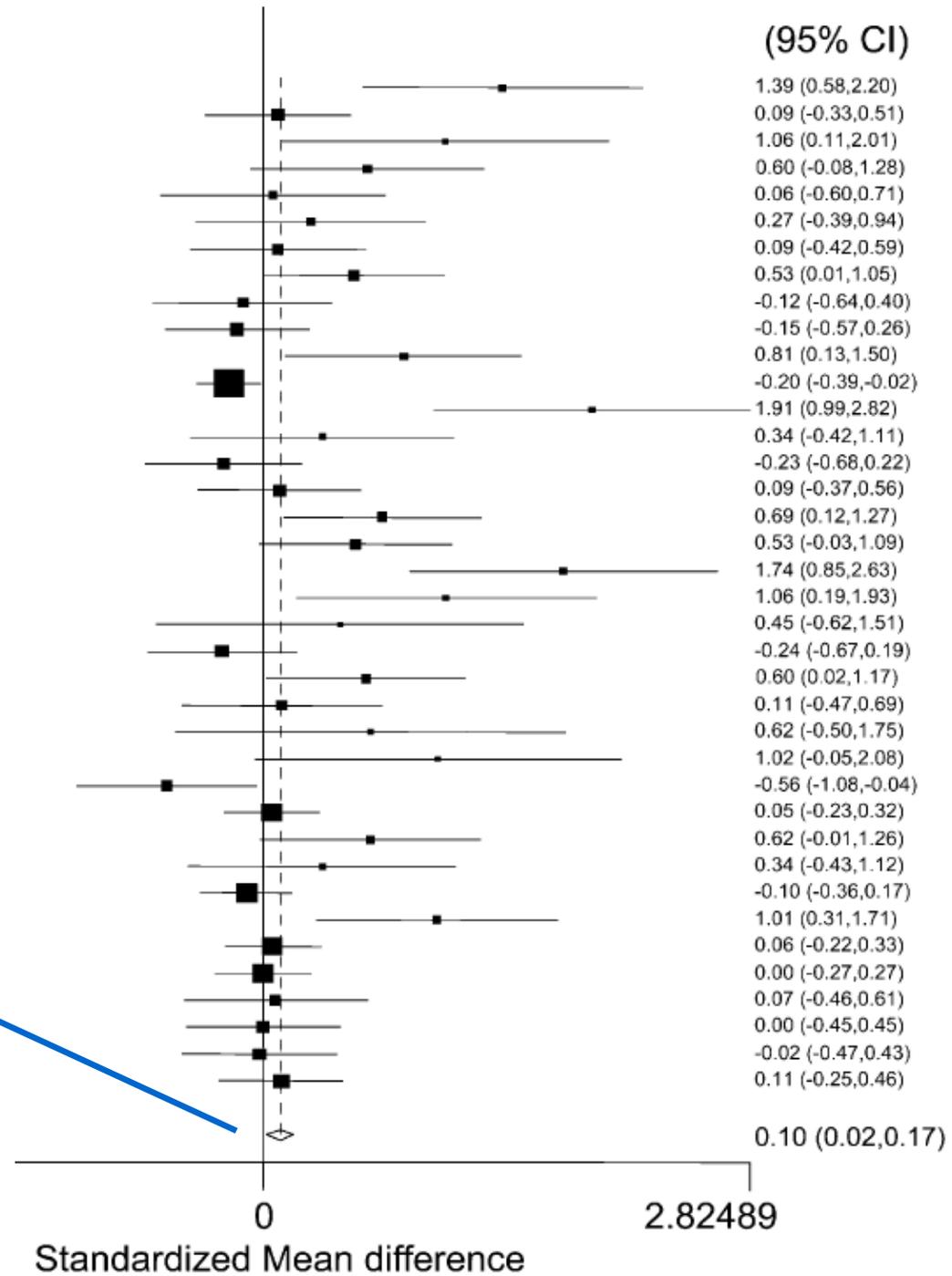
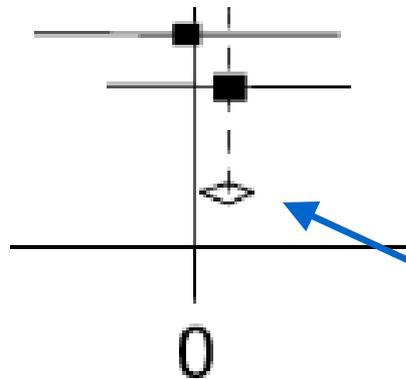
Conflict of Interest (COI)  
(利益相反)  
正直かつ正確に記述・  
報告すること

# 魚類由来長鎖脂肪酸 (EPA、DHA) はうつ症状の改善や予防に効果があるか？ (ランダム化割付比較試験の系統的レビュー)

1999~2009

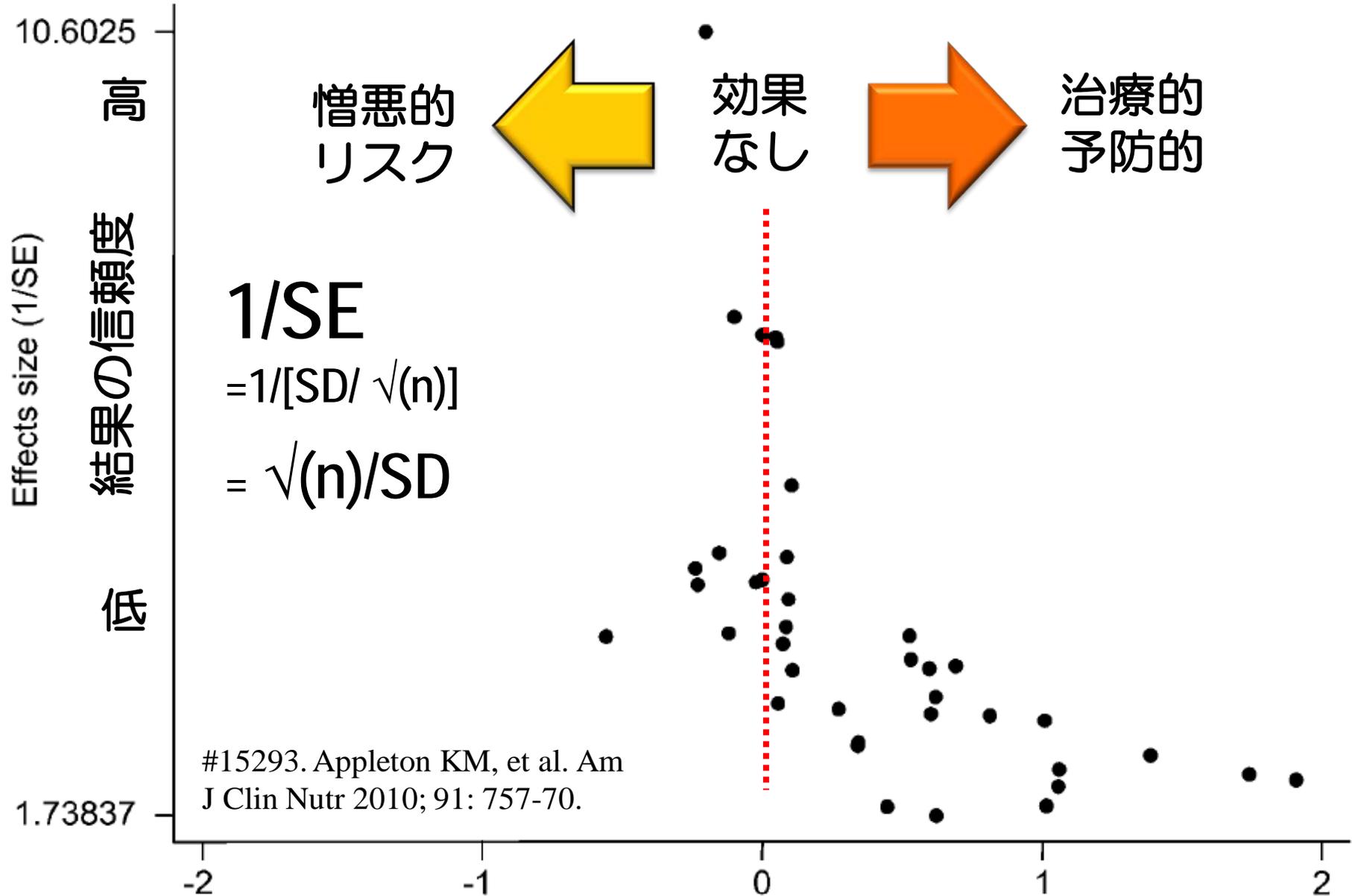
かなり厳しい基準でこの35の研究が選ばれている

何がわかるか？



#15293. Appleton KM, et al. Am J Clin Nutr 2010; 91: 757-70.

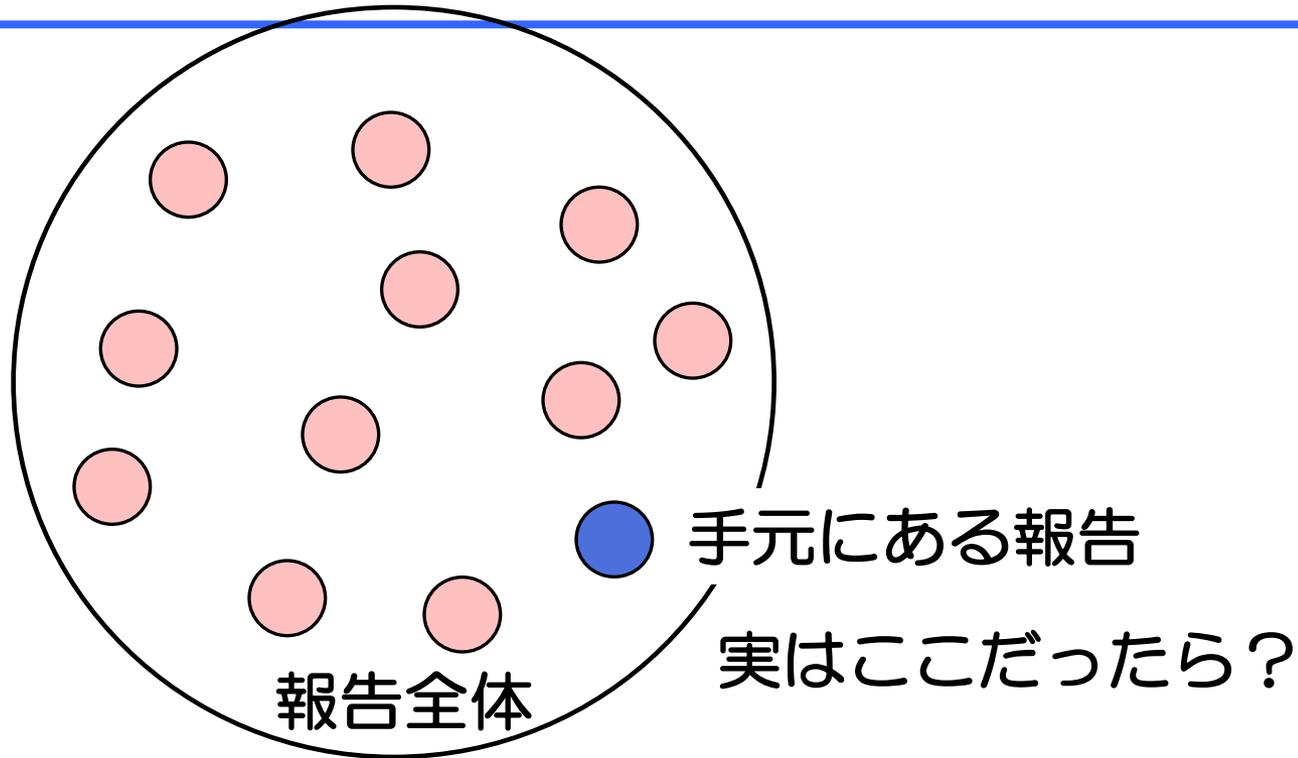
# 魚類由来長鎖脂肪酸（EPA、DHA）はうつ症状の改善や予防に効果があるか？（ランダム化割付比較試験の系統的レビュー） 1999～2009



意図せず世の中に迷惑をかけてしまうかもしれない

偏った情報を世の中に広めないために

---



## Counter-evidence（反証）の検索

---

全体像を見ておくことがとても大切

# 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サプリメントは**

**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サプリメントは**

**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、ヨーロッパはていねいな小規模研究が、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**

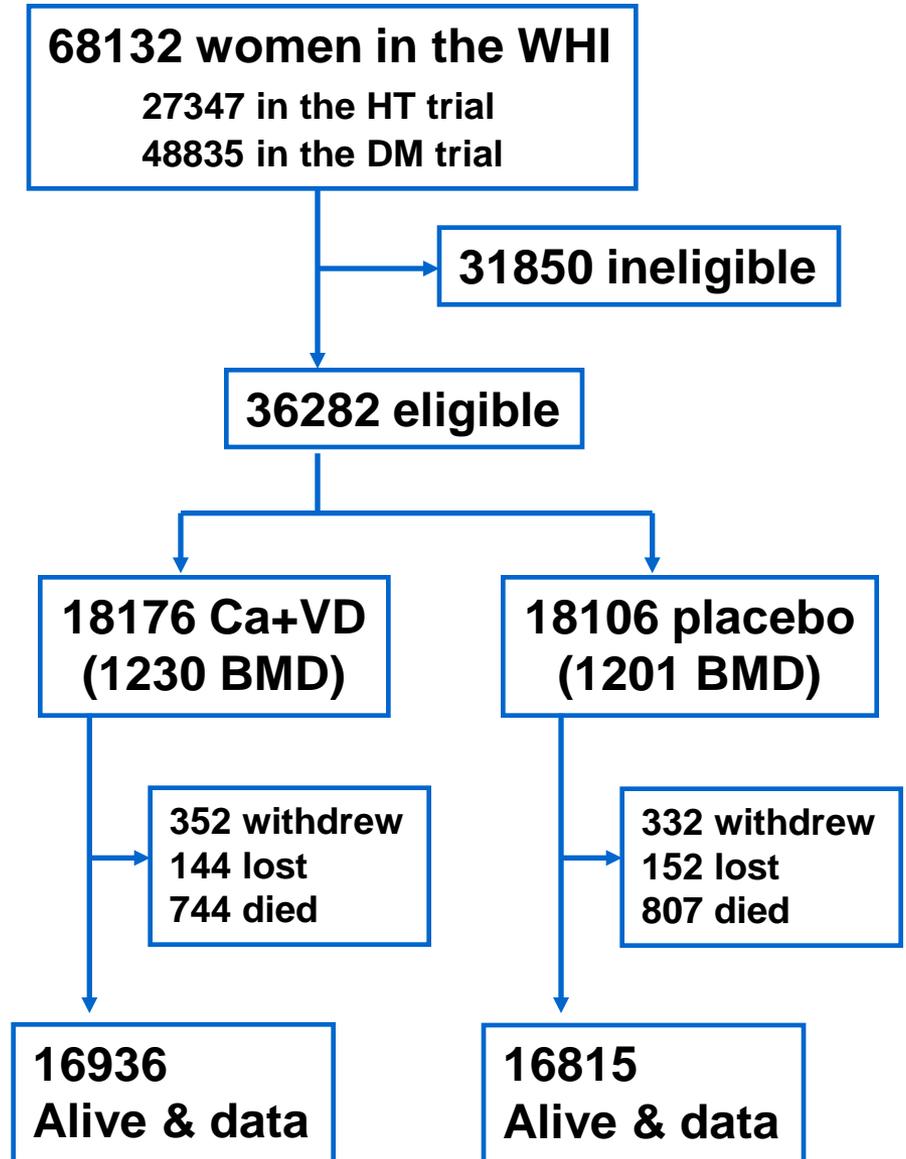
# WHI (Ca+VD supplementation trial)

■ 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<sub>3</sub> daily or placebo.

■ Average follow-up period of 7.0 years.

Bone density measurement for a part of subjects.

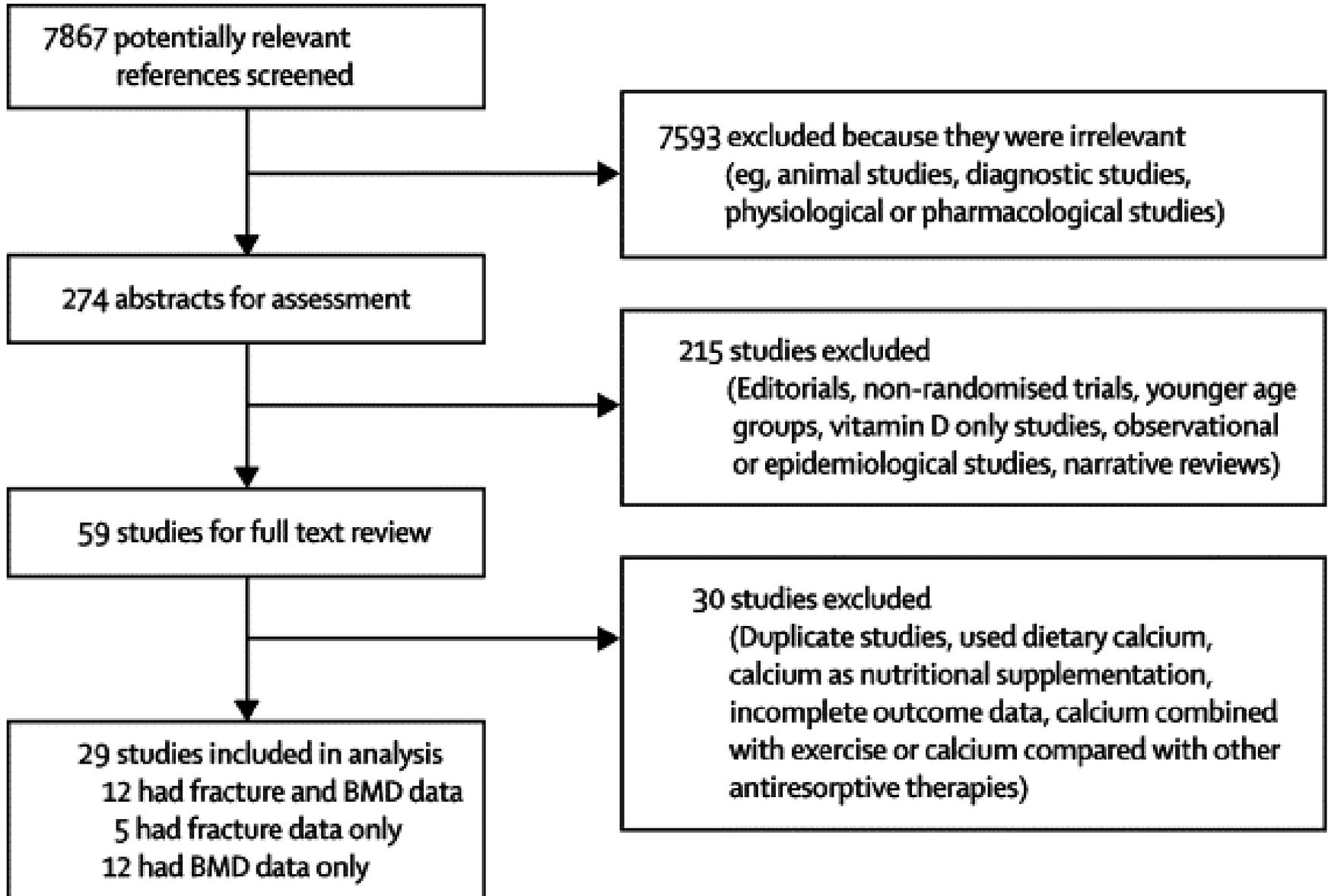


## 骨折の結果 (介入期間=7.0年±1.4年)

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)

WHIの短所・問題点は、次の meta-analysis の中で、紹介します。

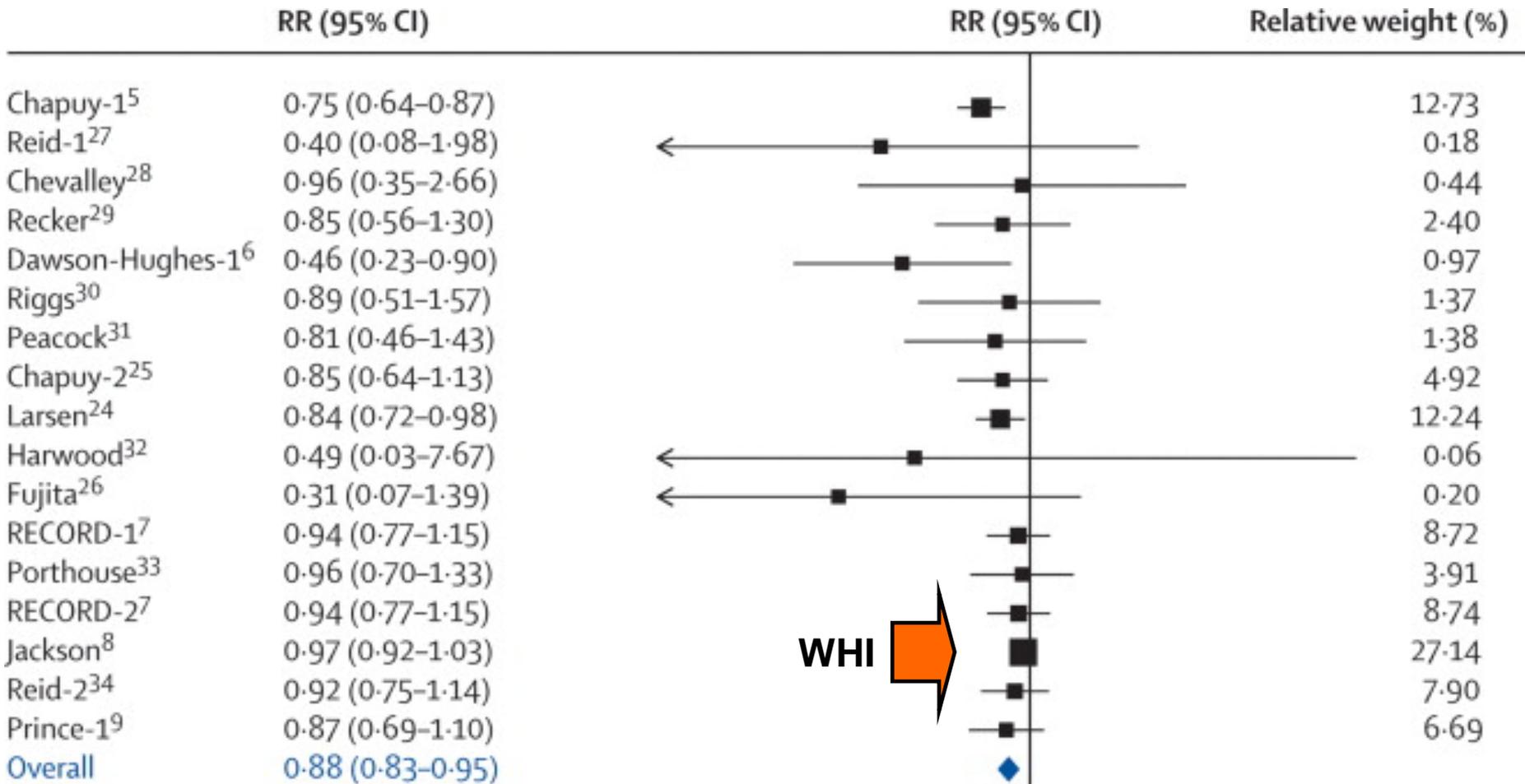
# Meta-analysis



**29 randomized trials (n=63897). 50 years or older were eligible.**

# Meta-analysis

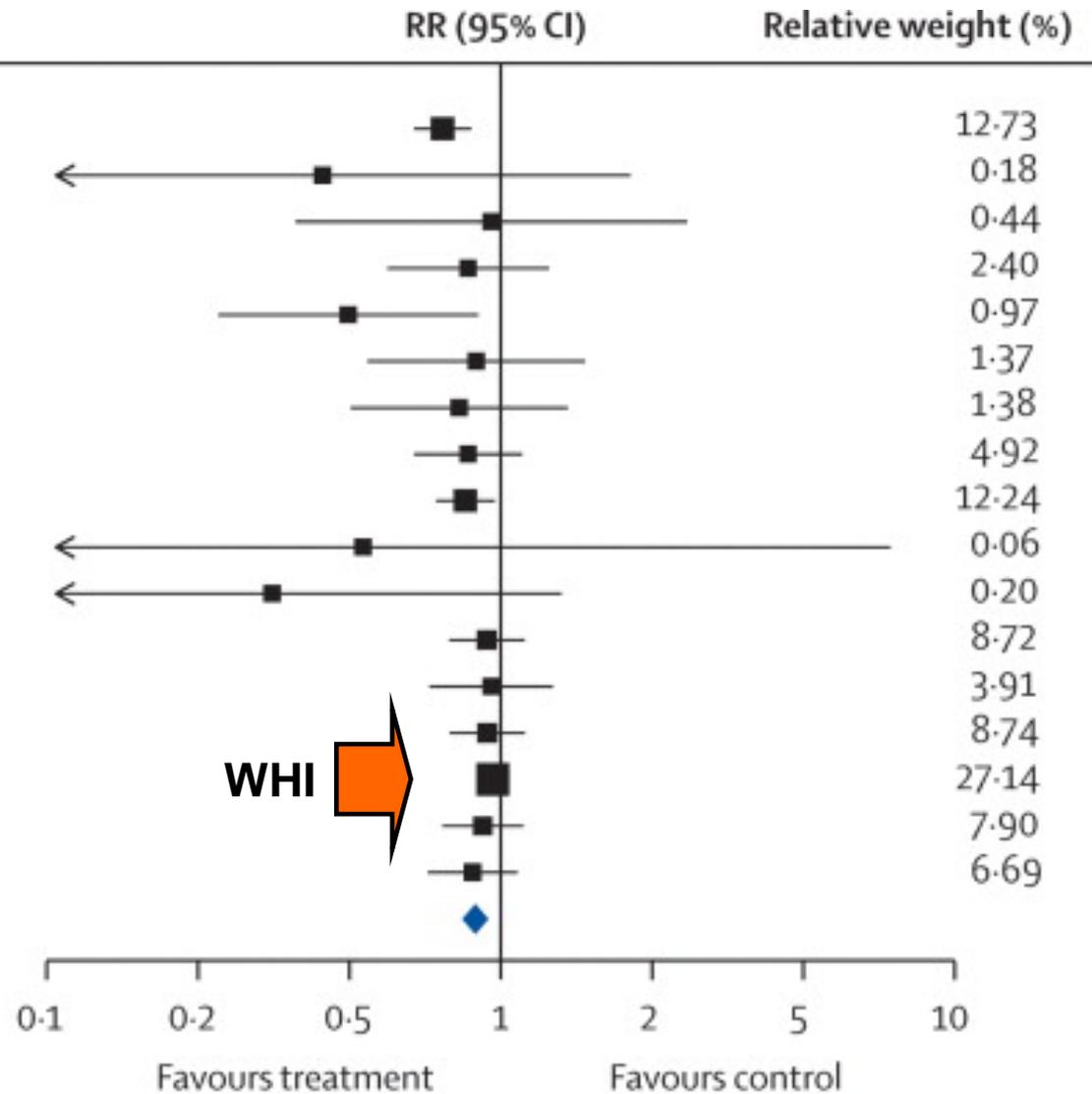
## Effect of calcium and calcium in combination with vitamin D on fracture risk. RR=risk ratio.



**Overall RR = 0.88 (0.83-0.95)**

Test for overall effect:  $Z=-3.55$ ,  $p=0.0004$

Test for heterogeneity:  $p=0.20$ ,  $I^2=20\%$

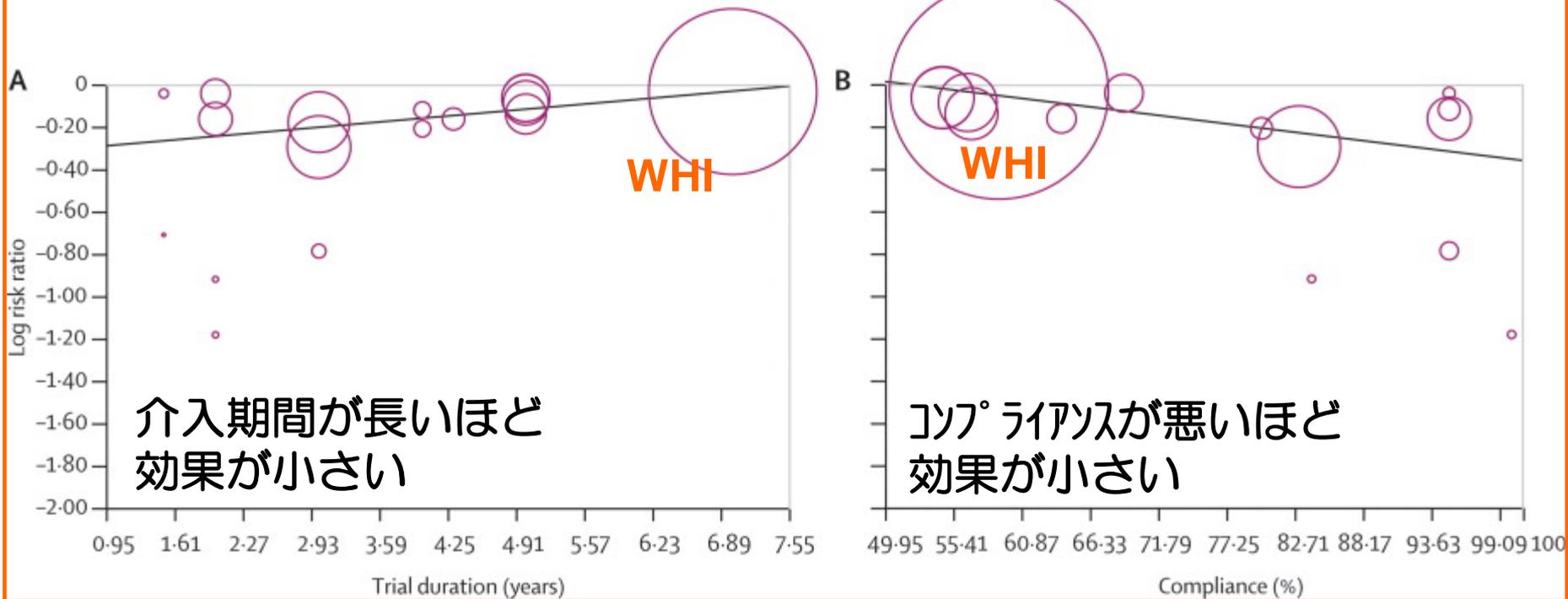


---

# 結論

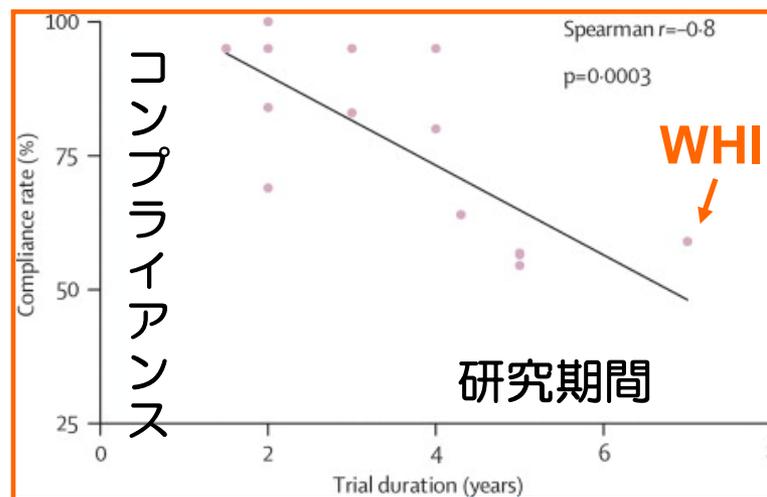
Evidence supports the use of calcium, or calcium in combination with vitamin D supplementation, in the preventive treatment of osteoporosis in people aged 50 years or older.

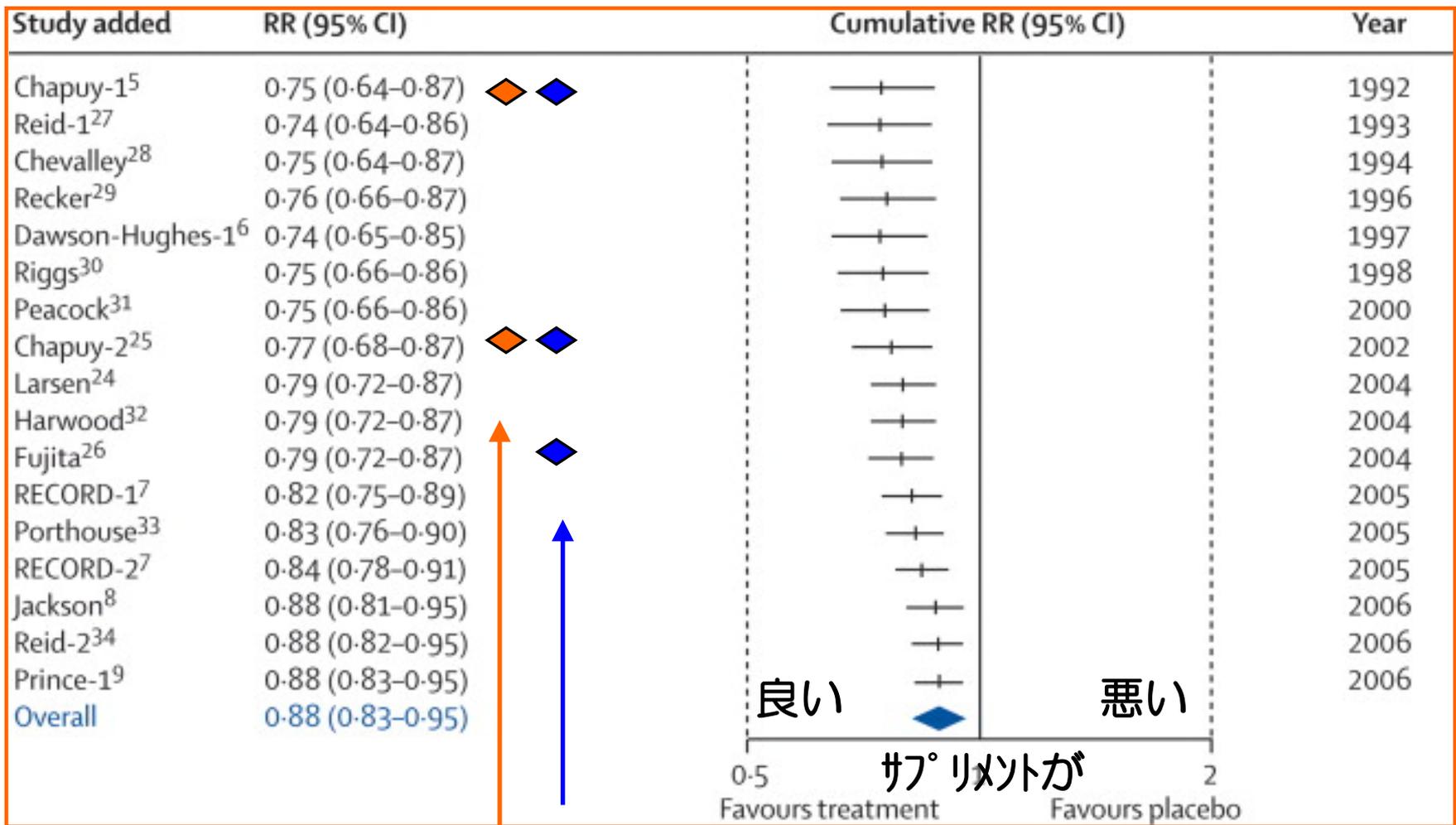
For best therapeutic effect, we recommend minimum doses of **1200 mg of calcium, and 800 IU of vitamin D** (for combined calcium plus vitamin D supplementation).



**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**



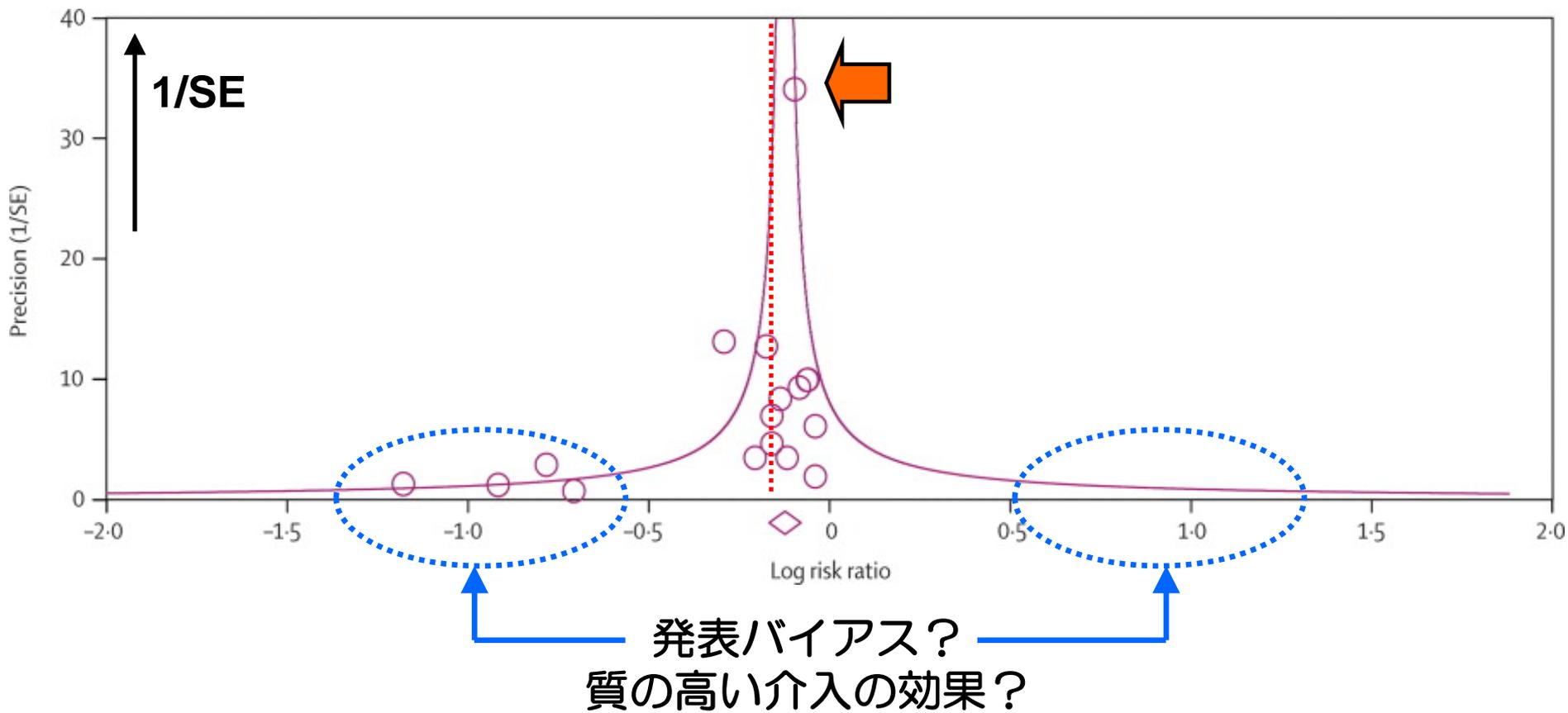


施設入所者 } これらは効果がよい。用量か集団特性か？  
 Ca $\geq$ 1200 & VD $\geq$ 800

## 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？



## “Funnel plot” to assess publication bias

出版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」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。

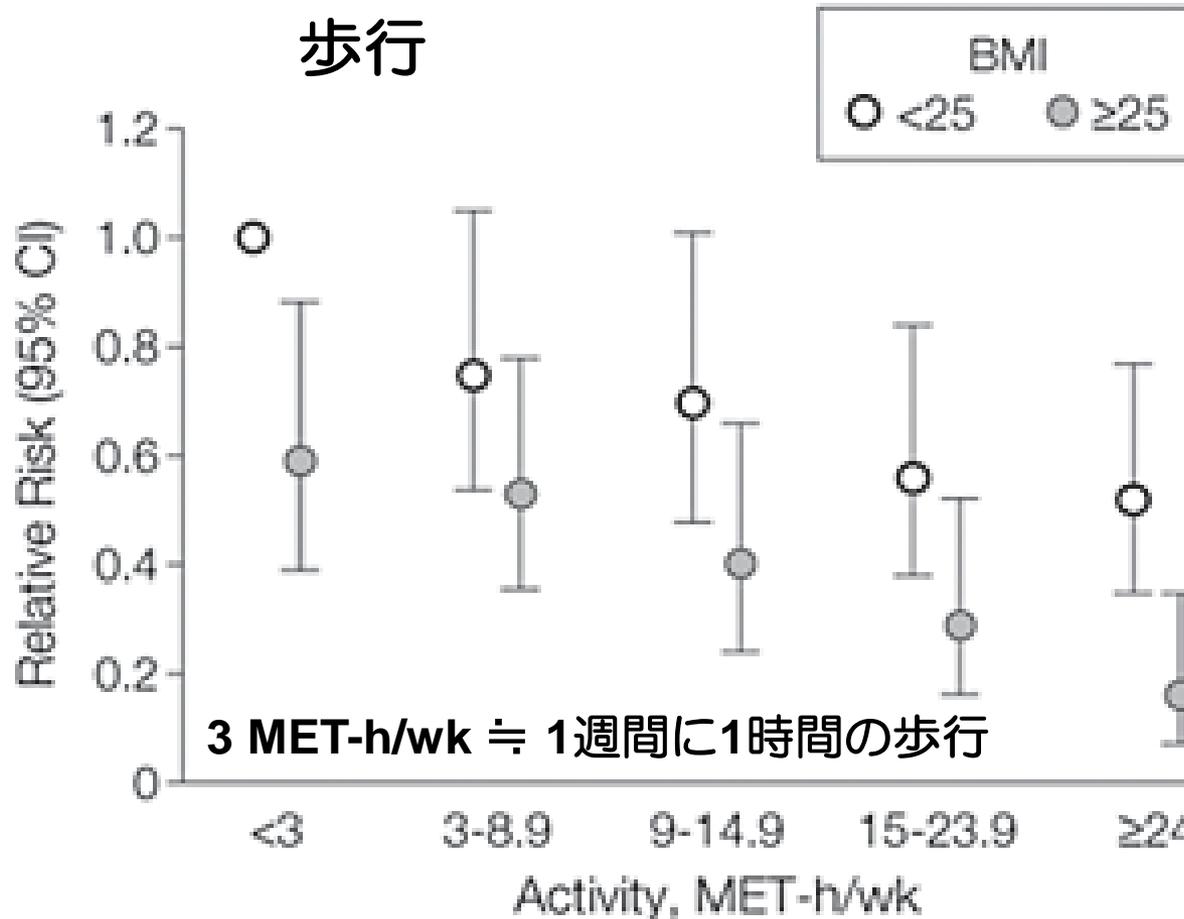
# WHIとmeta-analysisの比較（まとめ）

	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
コップライアス	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	コップライアスが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 $\geq$ 1200, VD $\geq$ 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

The Nurses' Health Study cohort (61,200 postmenopausal women: 40-77y, 12y follow-up)



#7857. Feskanich, et al. JAMA. 2002; 288: 2300-6.

「Caサプリ」よりも「少しだけ歩く」のほうが予防効果が大い

## 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。その分野の研究の経験がない人（計算はできるし、英語も読めるけど）が行うと危ない

さらに、

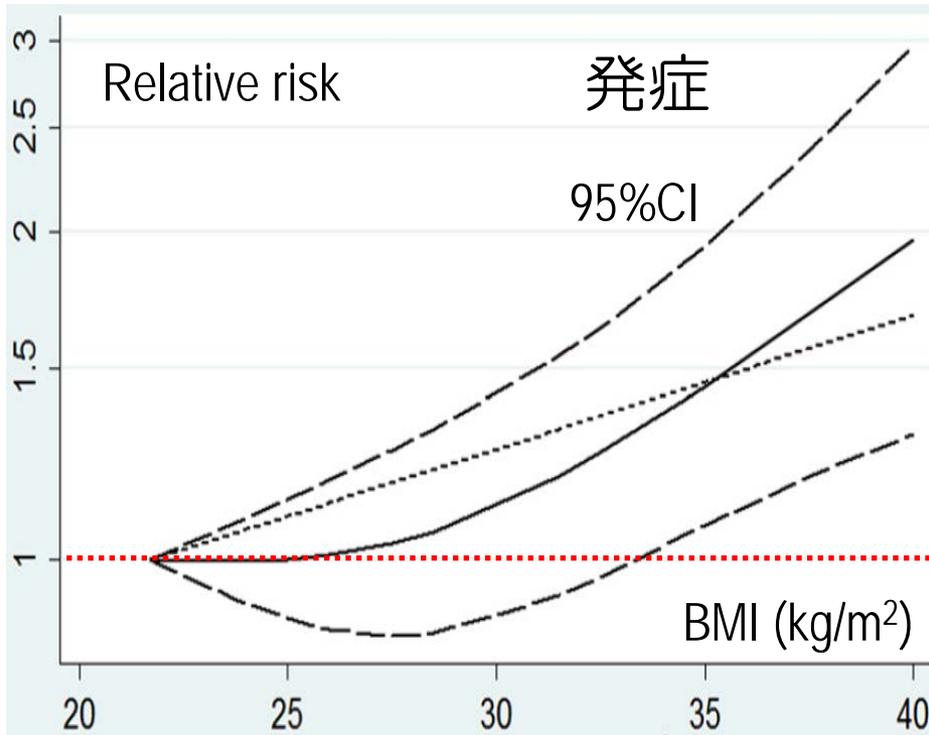
系統的レビューが成立するためには、類似の、しかも、かなり明確な研究デザインで行われた複数の研究が存在することが条件。社会で行われる疫学研究で、これが保障されることはまれ。また、その記述も困難なことが多い

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。

**結果よりも、研究の質に目を向けよう！**

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を行い、先行研究から学ぼう！

---

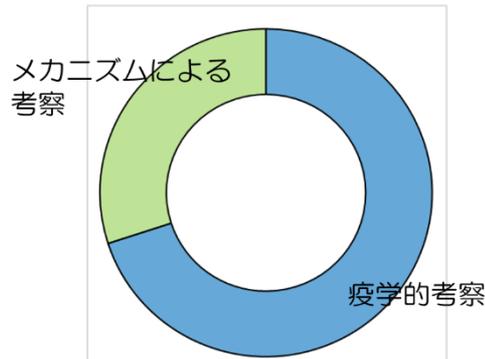


## BMIと肺炎の関連

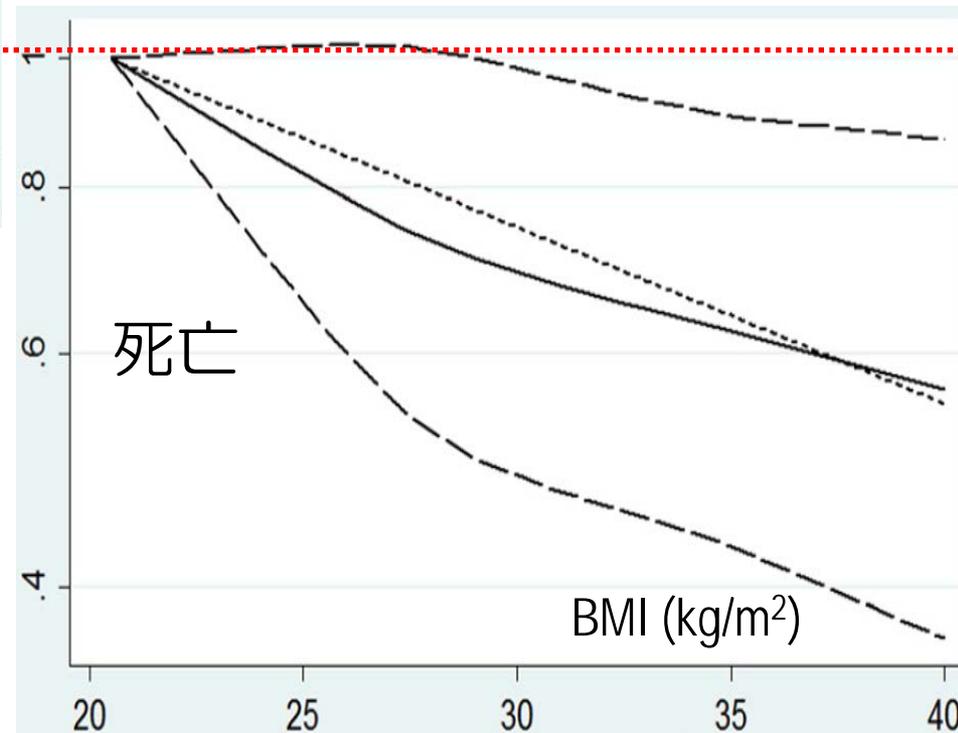
ほとんどの研究が、community-acquired pneumonia を扱っていた。

考察してみてください。

1. 測定の信頼度（疫学的考察） ... 7割
2. メカニズムによる考察 ... 3割



疫学的に完璧な研究だけがメカニズムによる考察に耐えることに注意したい



# 疫学研究と実践

(まとめ)

---

疫学は『真実』を見るために存在します。  
疫学は常に社会を見ています。

人間の健康問題はほぼ、  
疫学研究でしか、観察できず、  
疫学研究を通じてしか、解決できません。

『真実』を知っているものは何者よりも強いです。

その一方で、  
「まだ真実は見えていないかもしれない」と、  
いつも謙虚でいましょう。

疫学は医療において社会を見るための道具です。  
道具は使わなければ、存在意義がありません。  
でも、良い道具でないと使う意味がありません。

---