

# 「疫学」 (2011.5.30. 中澤)

- Rothman KJ (矢野・橋本訳)「ロスマンの疫学」(篠原出版新社, 2004)(原著は "Epidemiology: An Introduction" Oxford University Press, Oxford, 223 pp. ISBN 0-19-513554-7)

\* 図書館にも複数冊入れてもらってあるので、疫学について本気で学びたいなら、この本を読破することを強く薦めます。章末問題を自分で考えてみるといいでしょう。英語版の輪読会を毎週火曜の 17:30 から公衆衛生でやっているのので、関心があれば参加してみてください。

- 講義の構成

- ・ 疫学とは？
  - 定義
  - 目的
  - 疫学研究の例
- ・ 疫学の方法論詳細
  - 研究デザイン
  - 疫学指標
  - 分析方法

# 疫学 (epidemiology) の定義

- 国際疫学会「疫学辞典」第4版『特定された集団における健康に関連した状態あるいは事象の分布と決定因子の研究, 及び, この研究の健康問題の制圧への応用』

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

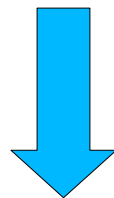
- 日本疫学会編「疫学」『明確に規定された人間集団の中で出現する健康関連のいろいろな事象の頻度と分布およびそれらに影響を与える要因を明らかにして, 健康関連の諸問題に対する有効な対策樹立に役立てるための科学』
- 『明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう』(2002年6月17日, 文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」における「疫学研究」の用語定義)

- **特定された**人間集団で
- 健康事象の頻度と分布を調べ
- 健康事象に影響を与える要因を明らかにする学問である

\* 疫学は集団を対象とする⇔臨床医学は個人を対象とする

## 疫学の目的

- 予防医学の研究と実践に対して、理論と方法を提供すること
- 病気のリスク要因を明らかにすること(+それを制御すること)



リスク要因と病気の**因果関係**を明らかにする  
(⇒因果を断ち切って病気を減らせる可能性)

- 要因(リスク因子)→影響(病気)の関係
  - \* その要因が原因となつて、結果としての影響が表れる
- 完璧な証明は困難
  - ・ 何らかの関連があることは相関関係で表されるが...
  - ・ 相関では因果の向きがわからない
  - ・ 無関係なのに偶然相関がでてしまったかもしれない(第一種の過誤)
  - ・ 見かけの関連かもしれない
  - ・ バイアスや交絡(後述)のせいかもしれない
  - ・ ...等々
- もっとも強い因果関係: 生物学的に、要因が影響を起こすメカニズムが明らかであり、それが常に成り立つ場合にいえる(生物学的因果関係)←疫学の究極の目的は、それを明らかにすること

# 第一種の過誤(統計演習の復習)

- ネイマン=ピアソン流の仮説検定
  - ◆ 母集団において「差が無い」「関連が無い」という帰無仮説
  - ◆ 「AがBより大きいまたは小さい」とか「Aの死亡率はBの死亡率より高い」という対立仮説
  - ◆ 両方を立てて統計的検定
    - [p値 < 有意水準] 帰無仮説を棄却し対立仮説を採択
    - [p値 ≥ 有意水準] 帰無仮説を棄却しない
- このとき、本当は帰無仮説が正しい(母集団では「差が無い」「関連が無い」)のに、誤って対立仮説を採択してしまう確率は、有意水準に等しい。この意味で、有意水準を第一種の過誤( $\alpha$ エラー:アワテモノのエラー)と呼ぶ。
- 逆に、本当は「差がある」「関連がある」のに、サンプルサイズが小さいなどの理由で帰無仮説を棄却できないことを、第二種の過誤( $\beta$ エラー:ボンヤリモノのエラー)と呼ぶ。(1-検出力)に等しい
- Rでシミュレーション(本来無関係な乱数間でも偶然相関がでることはある)
  - ◆ `significance <- rep(0:1000)`
  - ◆ `for (i in 1:1000) { x <- rnorm(100); y <- rnorm(100); plot(x, y, xlim=c(-5, 5), ylim=c(-5, 5)); significance[i] <- ifelse(cor.test(x, y)$p.value < 0.05, 1, 0) }`
  - ◆ `sum(significance)/1000`

## ■ 科学的常識

## ■ Henle-Koch の4原則【(1)～(3)を3原則という】

- (1) その病原体が当該感染症患者から分離される
- (2) その病原体は他の疾病患者には見出されない
- (3) 患者から分離培養された病原体が実験動物に同一疾患を発生させる
- (4) 当該罹患動物から再び同一の病原体が分離される

## ■ 動物実験・実験室的事実

## ■ 病理学的事実

## ■ 観察疫学的事実(時間以外はすべて例外あり)

(1) 関連の特異性 (2) 関連の強さ (3) 用量－反応関係 (4) 一貫性 (5) 整合性 (6) 蓋然性 (7) 時間的推移

## ■ 介入研究・実験疫学・臨床試験による

## ■ メタアナリシスで複数の研究をまとめてみても同じ関係が見られる

# ■ 個人レベルでの因果関係は立証可能か？

- 例えば、中澤准教授は、ソロモン諸島の主なマラリア媒介蚊が踝から下を吸血するので、ソロモン諸島で調査するときは、ずっと靴下をはいている。
  - いまのところマラリアに罹ったことはないが、それが本当に靴下をはいているから吸血予防ができていて罹らないのか、それとも、仮に靴下をはいていなくてもマラリアには罹らなかったのかは、靴下をはかなかった中澤准教授は存在しないのでわからない。
  - つまり、個人レベルでの因果関係は立証不可能である
  - こういう考え方を反事実 (counterfactual) モデルという。
- 
- すると、目の前の患者さんの病気について、因果関係を明らかにすることはできないのか？



# 集団レベルでの因果関係

- 喫煙していて肺がんにかかったAさんが、もし喫煙しなかったら、という反事実は観察不能  
\*しかし\*
- 喫煙という曝露 (exposure) 条件をもつ集団Aに対して、喫煙以外の条件がほとんど同じ集団Bは設定可能  
\* 集団Aと集団Bをフォローアップして、集団間で肺がんの発生率を比較可能 \*

⇒ 集団レベルの因果関係がいえれば、個人でもその可能性が高いだろうと推論できる

- 実は、この集団AとBが、「喫煙という要因が肺がんという疾病に影響する関係」における、曝露群と対照群である
- 「喫煙という曝露条件以外の条件がほとんど同じ」になるように対照群を選ぶ操作をマッチングと呼ぶ。このようなコホート研究(後述)ではマッチングは重要

(注) 症例対照研究では、患者群に対して対照群をマッチングすると、母集団を正しく代表しなくなる危険がある





交通事故(偽物)の写真

出典:  
[http://gigazine.net/news/20090205\\_thai\\_police\\_fake\\_crush/](http://gigazine.net/news/20090205_thai_police_fake_crush/)

マラリアの感染環の概念図

出典:  
<http://www.newsdigest.de/newsde/content/view/489/34/>

一要因⇒一症状

日本のテレビドラマでの  
鉛中毒患者

ナイジェリアで不適切な  
金採掘をしている村で  
舞い上がった粉じん中の  
鉛を経気道で吸入し、  
鉛中毒になった子供

中国の亜鉛精錬工場の近隣で  
大量発生した鉛中毒小児

- 鉛の吸収過剰: 腎臓, 肝臓, 中枢神経系や骨に蓄積し, 食欲不振, 筋肉の痛み, 腹痛, 不妊, 脳疾患 (鉛エンセファロパシー), 慢性腎炎などを引き起こす

一要因 ⇒ 多症状

HBV, HCV 感染にさまざまな要因が加わって肝細胞がん発症に至る概念図

**多要因 ⇒ 一疾病**

メタボリックシンドロームにかかわるたくさんの要因と、多くの疾患の  
関係の概念図

**多要因⇒多疾病**

出典：[http://www.imcj-gdt.jp/metabolic\\_synd/mts\\_overview.html](http://www.imcj-gdt.jp/metabolic_synd/mts_overview.html)

## ■ ランダムな誤差

- ・ 測定精度が低いこと
- ・ 検査機器や技術の改善によっても減らせる
- ・ サンプルサイズを大きくすれば制御可能

## ■ 系統的な誤差(バイアス)

- ・ 個々の測定値が真値から同じ向きにずれること
- ・ デザインや分析により制御する
- ・ いろいろなバイアス

→ **選択バイアス**: 観察対象が母集団の中で偏ること

→ **情報(誤分類)バイアス**: 得られた情報が偏ること

- **リコールバイアス**: 過去を美化したり忘れたり、無意識に記憶をねつ造したりすることで起こる

- **公表バイアス**: 「有効だった」「毒性があった」など意味のある結果しか公表されない傾向があるので、第一種の過誤が拡大される危険

→ **交絡バイアス**: 交絡要因により因果関係が歪む

# いろいろなバイアスの例 (1)

- 喫煙は肺がん罹患リスクを上げるといえるか？
  - ・ 数値例: 肺がん死亡 100 人と肺がん以外の死因 100 人で肺がん死の原因を探る症例対照研究: 肺がん死者中 90 人が喫煙者, 肺がん以外の死者中 50 人が喫煙者
  - ・ オッズ比:  $(90 \times 50) / (50 \times 10) = 9$ 
    - 喫煙は肺がん死亡リスクを 9 倍にする
  - ・ しかし, 罹ったときの致死割合が, 喫煙者では 90 %, 非喫煙者では 5 % だったとしたら, 罹患リスクはどちらが高い?
- 喫煙はアルツハイマー病を予防する! ?
  - ・ アルツハイマー患者と非患者の 2 群間で, 喫煙状況を比べた症例対照研究 8 つをまとめたメタアナリシスで, 要約オッズ比は 0.78 ( 95% 信頼区間は 0.62-0.98 ) ⇒ 喫煙者はアルツハイマーになりにくい, と結論 (Graves et al., 1991)
  - ・ 本当?
  - ・ 加齢がアルツハイマーの真のリスク因子で, 喫煙者の方が短命ならば, アルツハイマー患者群に喫煙者は含まれにくい!
- どちらも Neyman's Bias (または Prevalence-incidence bias ) と呼ばれる選択バイアス (Hill et al., JCE 56: 293-, 2003)

# いろいろなバイアスの例 (2)

## ■ オーケストラ指揮者は長生きか？

- Boston Globe の特集記事:「有名なオーケストラ指揮者の多くが長生き」⇒「オーケストラ指揮は健康に良い」
- 本当？
- 彼らは長生きしたから有名になっただけで、逸話的情報。早世した人が見過ごされた。有名な指揮者は指揮者を代表しない「選択バイアス」……が、それだけ？

## ■ 過去100年の指揮者全員の平均死亡年齢が同時期の一般人のそれより高ければ、指揮は健康に良いといえる？

- 指揮者になれるのは、ある程度キャリアを積んでから
- 指揮者というだけで、低めにみても30歳以上
- 同じ年齢の一般人と死亡リスクを比べないと無意味

### ボストングローブ紙ロゴ

オトマール・スウィトナー氏の顔写真

Otmar Suitner, died on 8 Jan 2010 (age 87).

レナード・バーンスタイン氏の顔写真

Died on 14 Oct 1990 (age 72).

カール・ベーム氏の顔写真

Karl Böhm, died on 14 Aug 1981 (age 86).

ヘルベルト・フォン・カラヤン氏の顔写真 (CDジャケット)

Died on 16 Jul 1989 (age 81)



# いろいろなバイアスの例 (3)

## ■ 新聞社のアンケート結果

- ・ 平日昼にランダムディジットダイヤリング方式 (RDD) で世論調査, に良くある選択バイアス
  - 1000 人から回答が得られるまで電話したとしながら, 全部で何回の電話をかけたか書かれていない(固定電話をもっていて, 平日昼に在宅で, 質問に答える暇がある人しか対象にならないので, おそらく2000 回以上の電話をかけているはずだが, それを書くと回答者の代表性に疑念を抱かれるので書かない確信犯)
  - 男女何人ずつ, という形で回答を集めた場合は, おそらく男女で年齢層が異なる
- ・ 阪神淡路大震災から約1年後の仮設住宅居住者 1000 人に調査した結果と, さらに半年後に, そのうち 300 人に調査した結果を比べると, 「復興から取り残される」>7割, 「行政に不満」~8割に「増加」⇒何を意味？

朝日新聞  
記事の  
引用文

出典：谷岡一郎『社会調査』のウソ』文春新書

# いろいろなバイアスの例 (4)

## ■ 胆嚢炎と糖尿病の関係？

- 糖尿病患者を症例，同じ病院に入院している非糖尿病患者を対照として，胆嚢炎の有無を調べる
- 胆嚢炎に罹った人は胆嚢炎に罹っていない人より入院しやすいので，健康な人を対照とした場合に比べて，胆嚢炎と糖尿病の関係は薄まる可能性がある
- 対照が一般母集団を代表しない選択バイアス＝入院率バイアスとか Berkson バイアスという

## ■ 骨粗鬆症予防の新しい運動プログラムを開発し，参加したボランティアと参加しなかった住民を10年間観察して，ボランティアの方が骨粗鬆症発生率が低かったとする

- この運動プログラムは骨粗鬆症予防に有効だったか？
- 運動プログラム参加者は，そもそも健康に関心が高い人で，このプログラム以外にも，カルシウムを十分にとるとか，健康的なライフスタイルをとっている人に偏っている可能性がある＝自己選択バイアス

## ■ 原発労働者の心疾患罹患率が一般住民の心疾患罹患率より低かったとき，原発作業は心疾患を予防するといえるか？

- 重労働ができる人は，一般住民に比べて，元々健康な人に偏っているので，原発作業と心疾患が無関係でも予防効果があったように見えてしまう場合がある「健康労働者効果」
- これも選択バイアスの一つ

# いろいろなバイアスの例 (5)

## ■ 肺気腫への喫煙の影響を調べるコホート研究

- 喫煙者と非喫煙者を 1000 人ずつ、10 年間追跡し、喫煙群では延べ 100 人が肺気腫発生と診断され、非喫煙群では延べ 10 人が肺気腫発生と診断されたとする
- 喫煙は肺気腫発生リスクを 10 倍に高めたといえるか？
- 医師が喫煙者が来院した時は全員、肺気腫を疑って慎重に呼吸器系の検査をし、非喫煙者のときは問診で疑いが高い 10 % の人にだけ慎重に呼吸器系検査をした場合、肺気腫の発生リスクに差が無くても、上記診断率の差はでる
- 「追跡の偏り」による差別的誤分類。情報バイアスの 1 つ

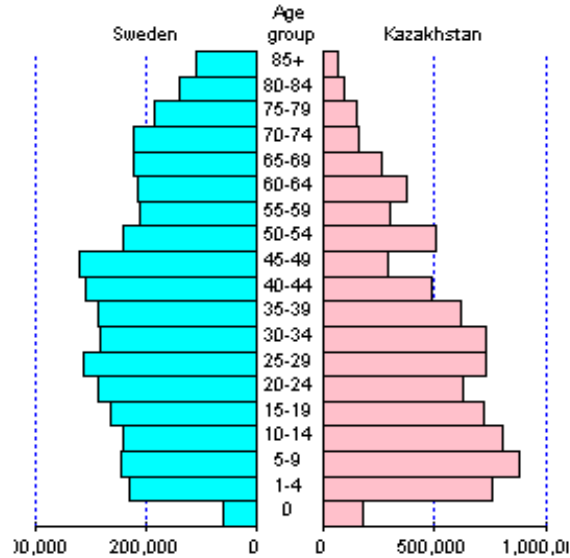
## ■ 先天異常をもつ子どもを症例、先天異常が無い子どもを対照とする症例対照研究で、母親に妊娠初期の風邪薬 A の服用について尋ねたところ、症例の方が高い割合で、A を「服用したことがある」と回答したとき、A は先天異常の原因といえるか？

- 症例群の母親の方が、出産直後の時点で、過去について真剣に原因を考えて思い出しているので、仮に A の真の服用割合が同じでも、対照群の母親より服用経験を思い出す割合は高い
- 「母性の思い出しバイアス」による差別的誤分類。情報バイアスの 1 つ

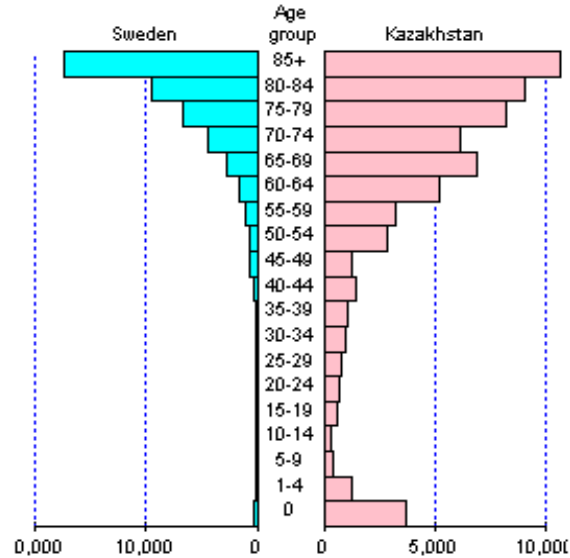
- 交絡要因(例: 肥満⇒高血圧への年齢の影響)
  - ・ 注目している要因ではない
  - ・ 注目している要因と結果である健康影響の両方と因果的に関連
  - ・ 曝露の結果ではない
- 交絡要因を見過ごすと変な因果推論をしてしまう(交絡によるバイアスの例)スウェーデンとカザフスタンの女性の1992年の死亡率を比べると、総死亡数を総人口で割った「粗死亡率」は医療水準が高いと思われるスウェーデンの方がカザフスタンより高くなってしまふ

# スウェーデンとカザフスタンの女性の比較

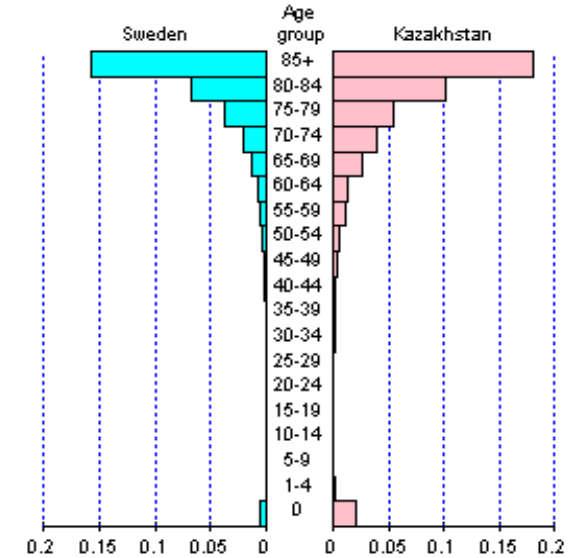
Population structure of Sweden and Kazakhstan females in 1992



Number of death by age in Sweden and Kazakhstan females in 1992



Age specific death rates of Sweden and Kazakhstan females in 1992



- 水色がスウェーデン，ピンクがカザフスタンの女性のデータ
- 左から，年齢5歳階級別人口，年齢階級別死亡数，率
- 年齢階級別死亡率は，どの階級でもカザフスタンが上
- 粗死亡率はスウェーデンが人口千対 10.5，カザフスタンが人口千対 6.3 と，スウェーデンが高い(←スウェーデンの方が高齢者が多いことにより，地域と死亡率の関係が交絡を受けている)

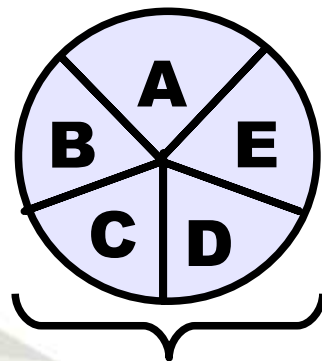
- 交絡因子によって層別し, 別々に解析
  - ・ 年齢による交絡があるなら, 年齢階級別に死亡率を比べてみるなど
- 交絡因子の影響を制御
  - ・ 標準化(後で)
  - ・ プール化(マンテルヘンツェルの要約オッズ比などあるが高度な話なので省略)
  - ・ 限定
- 多変量解析(ロジスティック回帰分析など)



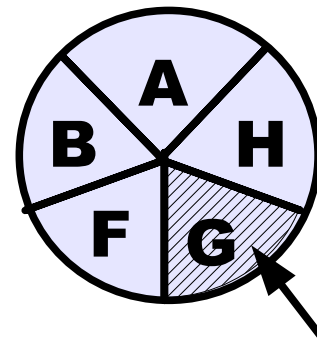


# 因果関係の整理～因果パイモデル

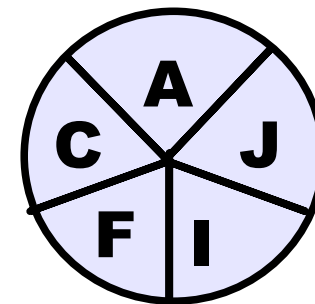
- 複数の因子を含む因果関係では、その因子の組み合わせは一通りとは限らない。
- それらの因子が揃えば必ず疾病が起こるという条件の組を十分要因群 (sufficient causes) という。十分要因群を構成する個々の要因を構成要因 (component causes) という。
- 十分要因群の組を円グラフの形で表したものを因果パイモデルと呼ぶ(下図は、ある疾病を引き起こす3種の十分要因群；出典は Rothman, 2002 )



ひとつの因果  
メカニズム



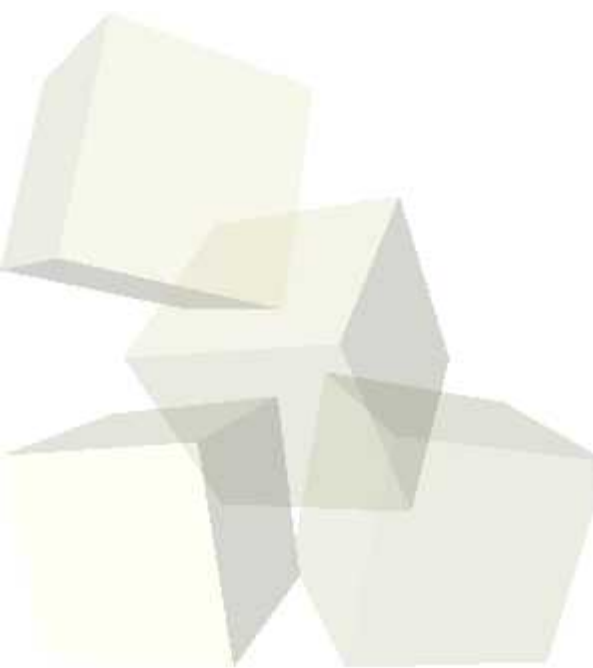
ひとつの構成要因







- ある疾病にかかわるすべての因果パイがわかったとする
- すべての因果パイを相互に比較する
  - ・ 各要因の相対的重要性を評価できる
- 1つの因果パイについてみる
  - ・ 最初の要因が作用してから、最後の要因が作用して発症に至るまでの時間(誘導期間)を評価できる
  - ・ 感染症に比べ慢性疾患では一般に誘導期間が長い



- Snow J (1813-1858) のコレラの研究(後述)
- Panum PL (1820-1885) の麻疹の研究: デンマーク領ファロー島はそれまで65年間なかった麻疹が1846年に大流行したので, Panum は数千人の患者を診察して, 大流行の原因, 感受性と終生免疫, 接触から発症までの期間, 感染可能期間などを明らかにした。
- Gregg NM : 1941年にシドニーなどで多発した先天性白内障の観察から, その前年に起こった風疹流行と母親の当該児妊娠初期が一致することを発見した。
- 高木兼寛 (1849-1915) の脚気の研究: 1884年に脚気の原因が食事の欠陥にあると見当をつけ, 脚気が多発していた海軍の軍艦乗組員の遠洋航海の際の食事を変えて, 大麦, 大豆, 牛肉を増やすことによって, 炭素に対する窒素割合を増やしたら, 脚気が減った。真の原因がビタミンB1不足であることまではわからなかったが, この介入研究によって, 食事の原因があることは明らかになった。



# Snow によるロンドンのコレラ研究

- 当時コレラ菌は未知だったが、ロンドンではコレラが日常的に流行していた。
- 1854 年の大流行時、John Snow はコレラ死亡者の発生地図 (spot map) (下図左, 出典は I.E.A. [Last JM ed.], 2001) と発症日別のコレラ死者数の度数分布 (下図右, 出典は Rothman, 2002) を作成⇒記述疫学研究。
- コレラ流行の原因が1つの共同井戸利用にあったことを突き止め、水会社間の供給人口当たりのコレラ死亡数の比 (L 社: 461/173748 に対して S&V 社: 4093/266516 と約 5.8 倍) を計算して、S&V 社から水供給を受けている人が危険なことを示した⇒自然実験研究。

Broad Street のコレラ発生地図

ロンドンのコレラ発生の流行曲線

# ■ 代表的な疫学研究 ( <http://www.epi-c.jp/> )

## ■ 大規模コホート研究

- ◆ Frammingham Heart Study (フラミンガム研究)
- ◆ 久山町研究 ( [http://www.epi-c.jp/e001\\_1\\_0001.html](http://www.epi-c.jp/e001_1_0001.html) )

## ■ 国際的な横断研究＋地域相関研究

- ◆ INTERSALT 研究 (本日1コマ目にも触れた)

## ■ 症例対照研究

- ◆ SMON についての椿忠雄の研究 ⇒ キノホルム服用が原因
- ◆ 四肢の全部あるいは一部が短い奇形をもつ新生児の多数発生 ⇒ サリドマイド服用が原因

## ■ 群馬大学絡みの研究

- ◆ こもいせ研究 (鈴木庄亮名誉教授が開始, 旧子持村＋伊勢崎市で THI と健診でベースラインの特性を調べて追跡)
- ◆ JNHS ( JAPAN NURSE HEALTH STUDY ; 保健学研究科の林教授が中心)

- 米国東部マサチューセッツ州ミドルセックス郡フラミンガム町
- 人口：65598 人（2005 年）
- 1948 年（米国民の死因の8割が循環器疾患だった頃）開始
- 疫学的手法を循環器疾患に適用した最初の研究
- オリジナルコホート（1948 年）5209 人，子供世代コホート（1971 年）5124 人。第三世代コホート（2005 年）4095 人
- 検査項目：（オリジナルコホート 1998 年時）身体測定，血压，尿検査，生活習慣，病歴聴取，MD 検査，生化学検査，心電図，X 線撮影，肺機能検査，身体機能，認知機能，心理社会的状態（子供世代コホート）X 線撮影を除く上記項目＋心エコー，頸動脈エコー，ホルター心電図
- <http://www.framinghamheartstudy.org/>

フラミンガム地図

- 福岡県糟屋郡久山町(人口 8075 人: 2007 年 1 月 1 日), 町ぐるみ協力
- 1961 年~, 40 歳以上の男女を対象としたコホート研究
- 登録数: 第 1 集団 1621 人(1961 年~), 第 2 集団 2038 人(1974 年~), 第 3 集団 2637 人(1988 年~), 第 4 集団 3500 人(2002 年~)
- 定期健診(通常毎年十一斉5年毎): アンケート調査, 食事調査, 身体測定(身長, 体重, 皮下脂肪厚, 握力), 尿検査(pH, 蛋白, 糖, 潜血, ケトン体, ウロビリノーゲン), 血圧測定(坐位, 臥位), 血液検査(肝機能等 31 項目), 貧血検査, 糖負荷試験, 心電図, 眼底検査, 問診
- 特徴: 全国平均とほぼ同じ年齢・職業分布~平均的な日本人。剖検率が高い(1964 年 100%, その後も 80%), 追跡率 99%, 一斉健診 78% 受診
- 1961 年当時, 日本は脳卒中が死因の 1 位。欧米と違って脳出血が脳梗塞の 12.4 倍。欧米の研究者から死因への疑いが呈され, 剖検により正しい死因を確定する目的で開始。後に心血管病, ゲノム疫学へ展開
- 主な結果: 脳出血による死亡は脳梗塞による死亡の 1.1 倍(第 1 集団)。脳卒中の最大の危険因子が高血圧であることを解明, 保健指導(全ての健診結果が出た時点で医師が個別指導)+降圧剤服用で脳卒中死亡を大幅に減らした介入成果, 等

風景

地図

モニュメント写真  
(剖検協力者名簿が  
入っている「健康の  
碑」)

- 32 か国 52 集団（うち日本 3 集団），20-59 歳の男女，1 集団 200 例ずつ，1985 年に横断的に実施
- 登録数 10079 例（男性 5045 例，女性 5034 例）
- 調査項目 血圧（5 分間の安静ののち，ランダムゼロ血圧計を用いて座位で 2 回測定），24 時間蓄尿（尿量，ナトリウム，カリウム，マグネシウム，カルシウム），心拍数，運動状況，飲酒，喫煙，服薬状況，年齢，身長，体重，人種，教育，経産歴（女性のみ），閉経状況（女性のみ）。
- 主な結果：地域相関で，BMI $\propto$  血圧，Na/K 比 $\propto$  血圧，塩分摂取量 $\propto$  血圧，ヤノマミなど低塩分摂取集団では加齢に伴う血圧上昇がみられない，等

世界地図上の調査地の  
プロット

INTERMAP と INTERLIPID  
への展開概念図



# 疫学は何の役に立つか？

- 疾病発生要因の追究＝リスク因子の特定と評価，因果推論
- 疾病自然史の解明：検診計画や治療効果判定には必須
- 疾病予後要因の解明
- 疾病頻度の将来予測＝数学モデルを利用した理論疫学研究
- 疾病対策の企画・評価
- 治療効果の判定
- 健康水準の測定
- 地区診断＝対象集団の居住する地域特性にマッチした施策が必要
- etc.

- "5W-Bridge" : 疾病について、いつ、どこで、誰が、どんな病気に、何故罹ったかを明らかにできれば、原因も突き止められるということ。そのために必要な手順として、
  - ・ 疾病分類の明確化 : 共通の分類基準が必要。
  - ・ 調査対象または調査資料の選択 : どういうデータを使うか？
  - ・ 調査すべき疾病量の把握 : 集団における疾病罹患状況を示す指標の性質を把握する。
  - ・ 調査方法の選択 : 記述疫学か分析疫学か介入研究か？
  - ・ 調査の実施と結果の分析 : 基本的に統計学を利用する。
  - ・ 結果の解釈と評価 : 因果関係の判断は難しい。
- 以下、これらの手順について個別に説明する

- 定義: ある一定の基準により疾病を分類する体系
- 効用: 疾病の単位を明確にし, **異なる調査結果を比較可能にする**
- 代表例: 国際疾病分類 (International Classification of Diseases = ICD)
  - ◆ WHO の前身である国際会議の協議により 1900 年に制定
  - ◆ 約 10 年毎に改定され, 1995 年から第 10 回修正国際疾病分類 (ICD-10) が使われている。最大 24999 種類まで分類できる。実際の項目数は約 14000
  - ◆ 最も細かい分類を基本分類といい, それに対して, とくに死因に対しては, 個々の疾病を約 130 項目にまとめた死因分類を用いるのが普通 (ICD-9 では死因簡単分類と呼ばれた)。国連や WHO の統計資料は基本分類でなく死因分類や死因簡単分類でまとめられている
- **死亡診断書: 人口動態統計データを利用する上では, その元になる死亡診断書の内容を把握すべき。人口動態統計に死因として記載されるのは, 周産期死亡を除き原死因であることに注意。**
- **死因分類が変わると死因別死亡統計が変わってしまう (1995 年の心疾患激減は「心不全」をできるだけ避けるなどの行政指導の効果)**

- **まずリスク曝露人口 (population at risk) の特定が必要**
  - ・ **リスク曝露人口は疾病の程度を示すための分母**
    - **子宮ガンでは女性全員。**
    - **国民全体を対象とする場合は、国勢調査による日本人口**
- **厳密なリスク曝露人口の把握が困難な場合は、別の測定しやすい値で代用可**
- **既存資料を使う場合は、どのように実施された調査の結果を、どのような指標を使ってまとめた資料か吟味**
- **独自に調査する場合は、正しく母集団を代表するような「標本抽出」が必要**

- 疫学調査で得られた結果を適用したい集団（介入研究でいう参照集団にあたる。統計的に考えるならば母集団）の全数を調査する悉皆調査は、費用や時間などの制約、あるいはその必要がないなどの理由で実施されないことが多い。
- その代わりに、集団全体を代表する適当なサイズの標本をうまく選んでやればよいことになる。
- 如何にうまく集団全体を代表するような標本を選ぶかという目的で考案されたさまざまな方法を総称して標本抽出法と呼ぶ。

- まず母集団の全員をリストし連番を割り振る。
- 乱数表, さいころ, コンピュータなどを使ってランダムな番号を必要な個数選ぶ。例えば,
  - ・ 全員に  $(0, 1)$  の一様乱数を与える
  - ・ 小さい順に並べ替える
  - ・ 小さい方から必要なところまで対象とする
- 統計ソフトを使うと簡単。N 人からなる母集団から p 人を抽出するとき, R なら `rank(runif(N))` の出力結果の左から p 個の番号に当たる人を標本とすればよい。

- 年齢別，性別，職業別など，既知の階層毎に単純無作為抽出する
- Pros
  - ・ 層によって調査指標が異なることが既知の場合は単純無作為抽出より代表性がいい
  - ・ 層ごとの集計ができる
- Cons
  - ・ サンプルング以前に，階層の情報が必要でない(が，予備的にその集団について階層を調べたりすると，それ自体が本調査に影響するかもしれない)
  - ・ 階層の出現頻度が事前にはわからない
  - ・ 時間と金がかかる
  - ・ 総サンプル数が決まっている場合，階層毎のサンプル数が減ってしまう



- 集落抽出法ともいう。Cluster sampling
- 多段抽出の1つで、最終段階では全数を標本とする。最終段階の1つ前で選ばれる集団を単位として抽出する方法と考えられる
- 途上国の調査ではよく使われる。例えば、複数の村を含む州の調査などで、村をランダムに選んで、選ばれた村は全数調べる
- 比較的安上がりで同意を得やすく短期間で調査できる場合が多い

- **Probability Proportionate Sampling (PPS)**
- 母集団が不均質なとき、均質と考えられるブロックに分け、各ブロックの人口に比例した確率でいくつかのブロックが選ばれた後、各ブロックからは同数のサンプルを抽出する方法
- 逆にブロックサイズによらず等確率でいくつかのブロックが選ばれた後、各ブロックからそのサイズに比例した数のサンプルを抽出する方法を副次抽出法という。

- 母集団が小さいときは、単純無作為抽出か層別抽出
- 母集団が大きいときは、資金が豊富にあれば層別抽出
- 母集団が大きく資金が乏しいとかアクセスが悪いときは多段抽出

- 標本は大きければいいというものではない。最適なサイズが存在する。
- 目的によって計算式が異なる
- 一般論としては、測定値に関する予測（先行研究などから）が得られ、有意水準と検出力を決めれば、最適な標本サイズが計算できる
- （生物統計学で、もう少し詳しく説明する）

- 測定すべき要因の決定（研究目的にかなうか？／交絡要因や交互作用をみる要因はないか？／要因の対象集団内でのばらつきは十分か？／信頼できる測定方法はあるか？）
- 要因曝露の情報源（既存資料／個人の提供情報／医学的検査・測定／環境測定）
- 個人から提供される情報を得るには、質問紙調査を行うのが普通。自記式調査と面接調査があるが、いずれの場合も、質問紙は、平易な文章であるとか1つの質問で1つの答えを得るなど、いくつかの点に留意して作成しなければならない（詳細は社会調査の教科書などを参照）

# 有病割合 (prevalence)

- 「ある集団のある一時点で疾病ありの人数」を「ある集団の調査対象人数」で割った値
- 意味：急性感染症で有病割合が高いなら患者が次々に発生していることを意味するが、慢性疾患の場合はそうとは限らない。
- 応用：行政施策として必要な医療資源や社会福祉資源の算定に役立つ
- 例：集団健診をしたら、高血圧や高コレステロール血症の有病割合が高かった。

# 罹患率 (incidence rate)

- 発生率。個々の観察人年の総和で発生数を割った値。次元は1／年。
- “A Dictionary of Epidemiology, 4th Ed.” に明記されているように、incidence は発生数。
- 感受性の人の中で新たに罹患する人が分子。再発を含む場合はそう明記する必要がある。
- 意味：瞬時における病気へのかかりやすさ。つまり疾病罹患の危険度(リスク)を示す。
- 疾病発生状況と有病期間が安定していれば、  
**平均有病期間 = 有病割合 / 罹患率**



# 死亡率 (mortality rate)

- 期首人口を1年間追跡して観察される死亡数を期首人口で割った値(単位は1/年)
  - \* 人口のうち, ある一定期間に死亡した人数の割合で近似
- 分母分子ともカテゴリ分けしてカテゴリごとに計算した死亡率はカテゴリ別死亡率 (category-specific mortality rate) となる。死因別死亡率 (disease-specific mortality rate) は分子のみカテゴリ別
- 一般に期間は1年間とするので, 分母は1年間の半ばの人口を使い, それを年央人口と呼ぶ(日本の人口統計では10月1日人口を用いる)
- 意味: 疾病がもたらす結果の1つを示す指標
- 年齢によって大きく異なるので, 年齢で標準化することが多い

# 累積罹患率 (cumulative incidence rate=risk)

- 期首人口のうち観察期間中に病気になった人数の割合。無次元。
- 観察期間が併記されていないと無意味
- 追跡調査でしか得られない。脱落者は分母から除外する。
- 無作為割付けの介入研究でよく使われる指標。



# 致命割合 (case-fatality ratio)

- (古典的には致命率 case-fatality rate と呼ばれてきたが、断じて rate ではないし、最近の理論疫学者は ratio を使う人が多い)
- ある疾病に罹患した人のうち、その疾病で死亡した人の割合(%で表す)
- 意味: 疾病の重篤度を示す
- ただし慢性疾患では有病期間が長いので、観察期間の設定が重要。
- 致命割合 = 死亡率 / 罹患率
- より厳密には、5年生存率等の方がよい

- ある特定の死因による死亡が全死亡に占める割合。
- 増減はその疾患の増減だけでなく、他の疾患の増減とも連動する(他の疾患による死亡が competing risk となるため)。
  - ・ 例: 脳血管疾患による死亡が減ると、心疾患やがんによる死亡が増える

- 全死亡数に対する 50 歳以上死亡数の占める割合(% 表示)
- 計算に必要なのは年齢 2 区分の死亡数のみなので、小集団でも信頼性が高い指標
- ただし無文字社会などでは 50 歳という年齢には意味がない場合もある

- 死亡率では直接法年齢調整死亡率と間接法年齢調整死亡率
- 直接法の考え方
  - ・ 対象集団の年齢構成が基準集団と同じだった場合に対象集団の年齢別死亡率に従って死亡が起こったら全体としての死亡率はどうか
  - ・ 基準集団の年齢構成を重みとする, 対象集団の年齢別死亡率の重み付き平均
  - ・ 対象集団の年齢別死亡率の情報が必要
- 間接法の考え方
  - ・ 対象集団が基準集団の年齢別死亡率に従って死んだ場合に期待される死亡数で, 実際の対象集団の死亡数を割った値 = 標準化死亡比 (SMR)
  - ・  $SMR \times \text{基準集団の粗死亡率} = \text{間接法年齢調整死亡率}$
  - ・ 対象集団についての情報としては, 年齢別人口と総死亡数だけで計算可能

- 生存確率, 平均年間死亡率, 期待生存年数など
- 生存関数  $S(t)$  : 少なくとも時点  $t$  まで生存する確率。
- 生存関数の分析を生存分析(または生存時間解析; survival analysis)という。通常, 統計ソフトで実行。
- 期待生存年数の計算法として DEALE 法では  $S(t)=\exp(-mt)$  を仮定し  $1/m$  を期待生存年数とする。
- 生存関数の分布型を仮定する方法を加速モデルという。DEALE 法は指数関数を仮定した加速モデルといえる(但し1つのデータ点を通る関数のパラメータを求めるので, 極端に単純な加速モデルである)
- 分布を仮定しない生存時間解析として有名なものに Kaplan-Meier 法がある。メディアン生存時間を推定する。

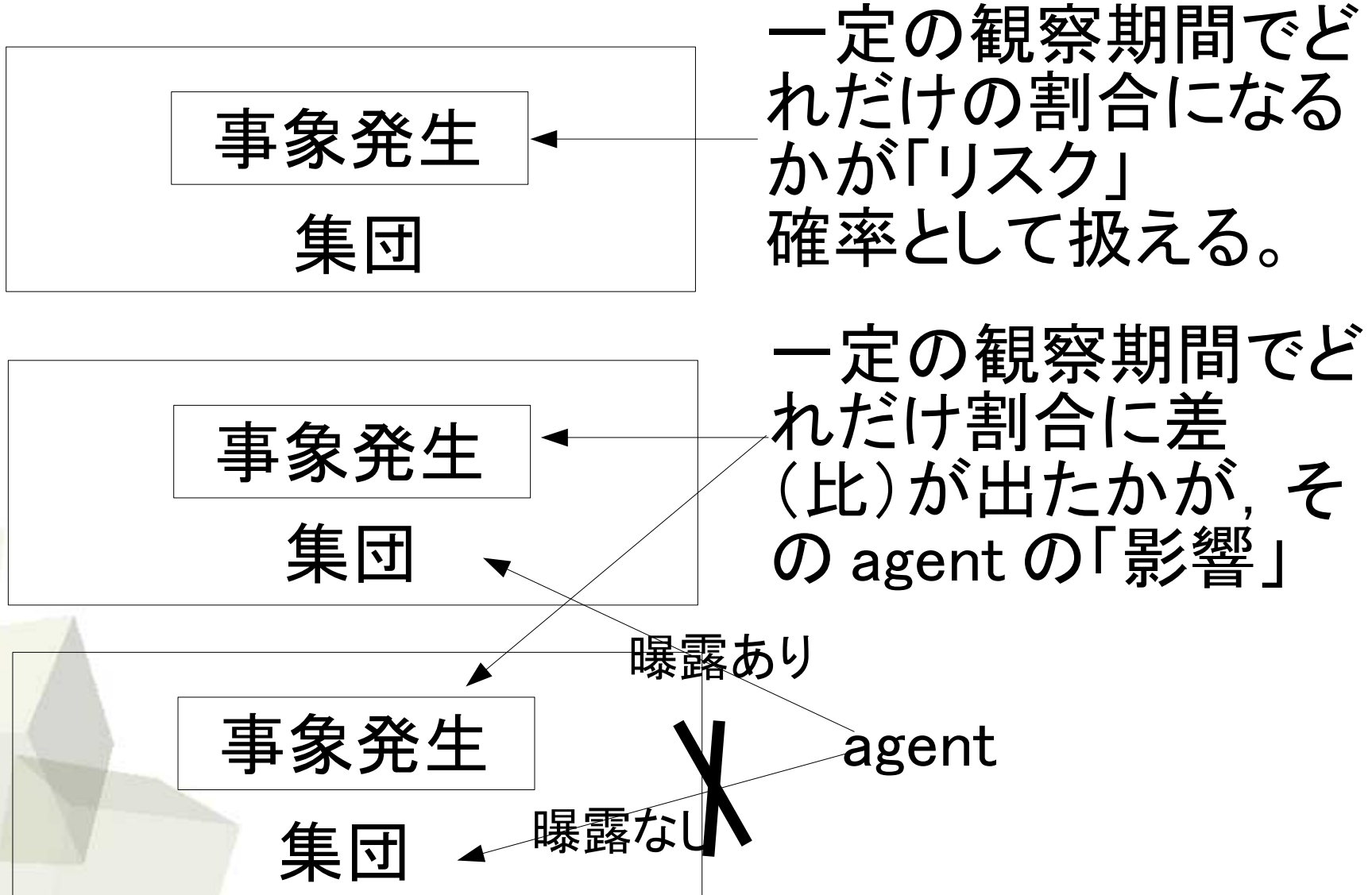


- 打ち切りデータを扱える。全対象者についてイベント発生までフォローできる場合は稀なので、メディアン生存時間の推定には、打ち切りデータを扱うことが必須。
- 各死亡時点  $t$  において、それまで生存している人がその瞬間に死亡するハザードを 1 から引いた値を時点ゼロでの生存率 1 に順に掛けていくと、各時点での生存確率が出る。
- 信頼区間はグリーンウッドの公式で得るが、通常は統計ソフトで実行する。R では、survival ライブラリの `survfit()` 関数で計算できる。

- 離散型の生存時間解析。年齢別死亡率から平均余命を計算する
- 表の形にして計算するので生命表と呼ぶ。
- 1歳階級で大集団を計算する場合は問題ないが、5歳階級の死亡率を使う場合は補正が必要(さまざまな方法が提案されている)
- 年齢別死因別死亡がわかれば、特定死因による死亡がなかった場合の仮想的な年齢別死亡率が計算できるので、それから平均余命を計算し、元の平均余命との差を出せば、「その特定死因による死亡が平均余命をどれだけ短縮させたか」、すなわち損失余命が計算できる



# リスクと影響の区別



- 危険因子とは？
  - ・「あるリスクをもたらす要因」のこと
- もう少し限定的な定義
  - ・「疾病の発生あるいは他の特定結果の起こる確率を増加させる属性または曝露」
- この確率の増加を、その危険因子の影響（または効果）と呼ぶ
- 影響の指標：危険因子がある群と危険因子がない群の間で疾病量の差や比（または変化率）をとる
  - ・ 相対危険
  - ・ 超過危険（＝寄与危険）
  - ・ etc.

# ■ 相対危険 (relative risk) と超過危険 (excess risk)

- 要因Xによる病気Dのリスクを評価したいとき、一般に、Dの患者を調べて、それがどの程度Xによるものかどうかを知ることは困難
- 要因Xに曝露された群(曝露群)と曝露されていない群(対照群)の間で、Dによる死亡率やDの罹患率の差を計算
  - ⇒ 超過危険(リスク差,あるいは絶対リスクともいい、寄与危険(attributable risk)とも等しい)
- Dによる死亡率やDの罹患率について、曝露群の対照群に対する比を計算
  - ⇒ 相対危険
- 対照群における、Dによる死亡率やDの罹患率をバックグラウンドリスクと呼ぶことがある

## ■ 寄与割合 (Attributable Proportion)

- ・ 曝露群の罹患率のうちその曝露が原因となっている割合。
- ・ つまり罹患率差を曝露群の罹患率で割った値
- ・ 罹患率比から1を引いて罹患率比で割った値とも等しい。

## ■ 人口寄与割合 (Attributable Population=Attributable Fraction)

- ・ 母集団の罹患率のうちその曝露が原因となっているものを取り除くとどれくらいの割合、罹患率を下げられるか？という値

# 相対危険 (Relative Risk) (再掲)

- 曝露群のリスクの対照群のリスクに対する比
- リスクとして累積罹患率をとると、累積罹患率比 (cumulative incidence rate ratio) またはリスク比 (risk ratio)
- リスクとして罹患率をとると、罹患率比 (incidence rate ratio)
- リスクとして死亡率をとると、死亡率比 (mortality rate ratio)
- 罹患率比と死亡率比を合わせて率比 (rate ratio) という



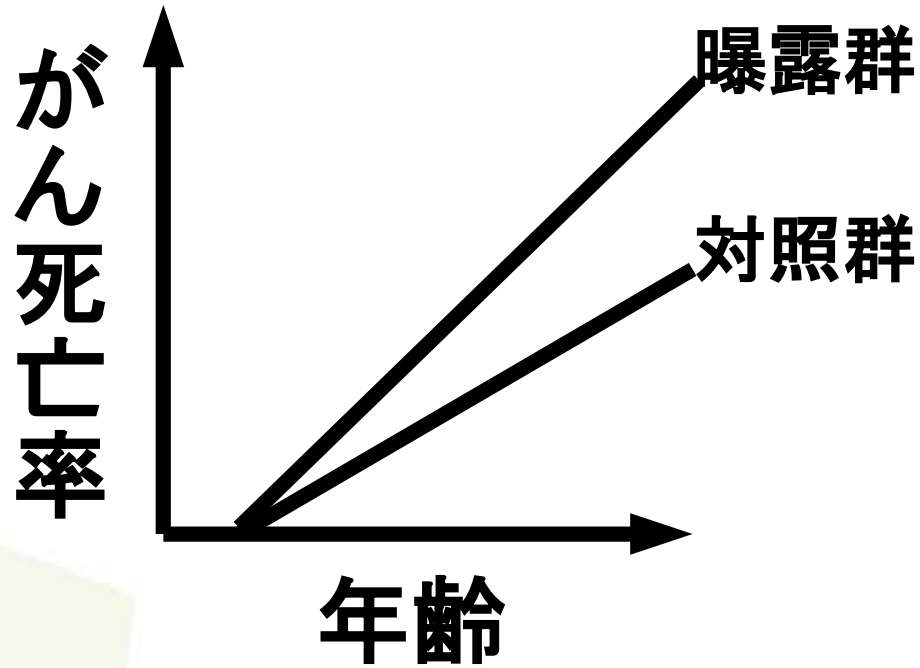
# オッズ比 (Odds Ratio)

- オッズ (ある事象が起きる確率の起きない確率に対する比) の比
- 2種類のオッズ比 (コホート研究における累積罹患率のオッズ比と患者対照研究における曝露率のオッズ比) は数値としては一致する。
- オッズ比は (稀な疾病の場合) 率比の近似値として価値がある
- 交絡因子を調整してオッズ比を出すにはロジスティック回帰分析など

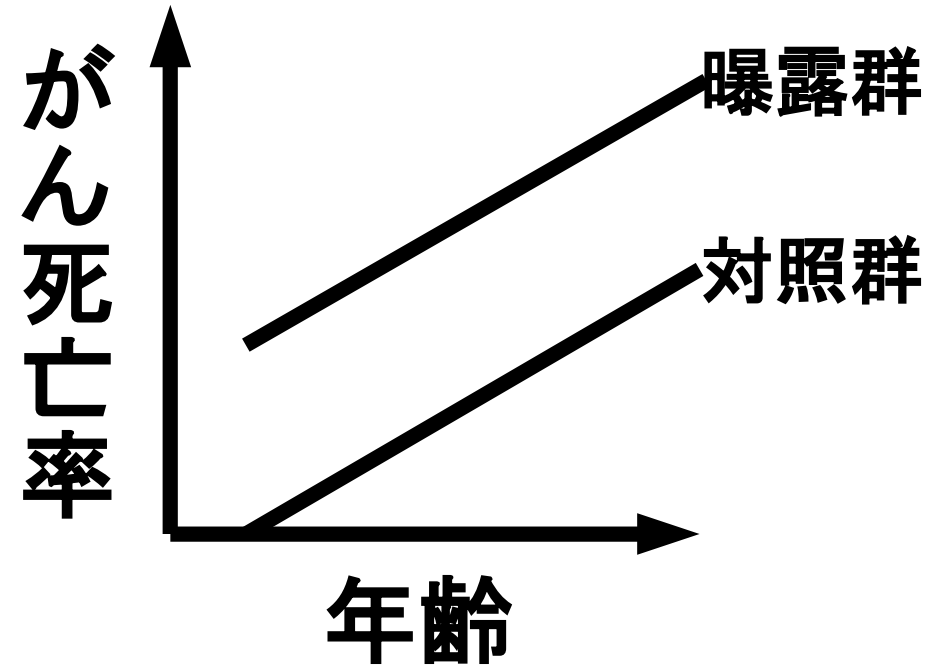
	病気あり	病気なし
曝露あり	a 人	b 人
曝露なし	c 人	d 人

左の表のような観察結果があるとき、コホート研究における疾病オッズ比 (disease odds ratio) は  $(a/b)/(c/d) = (ad)/(bc)$  となり、患者対照研究における曝露オッズ比 (exposure odds ratio) は  $(a/c)/(b/d) = (ad)/(bc)$  となつて一致する。断面研究における有病割合オッズ比も一致する。

# 年齢とがん死亡率の関係の例

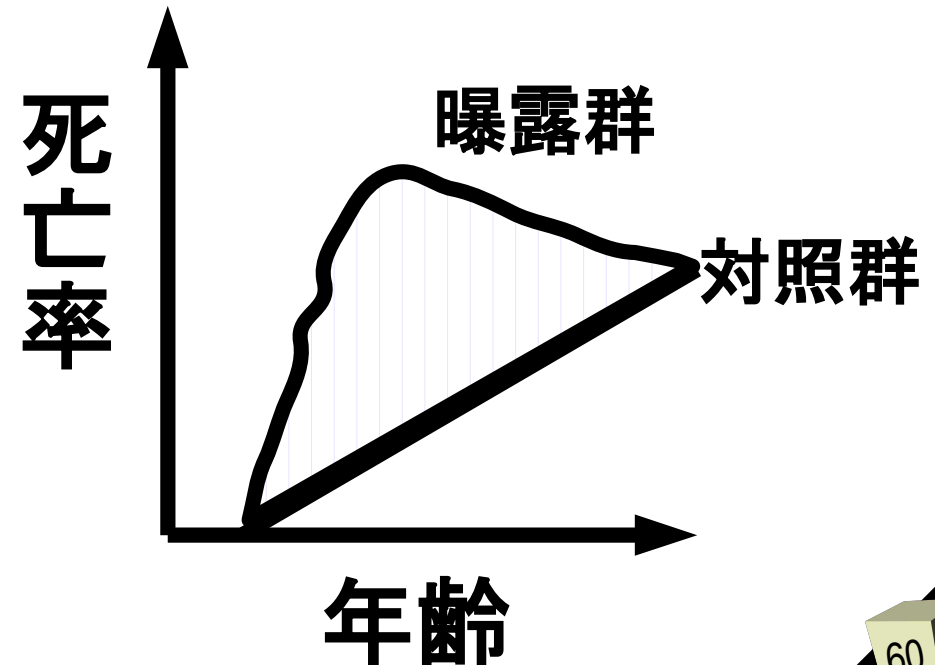
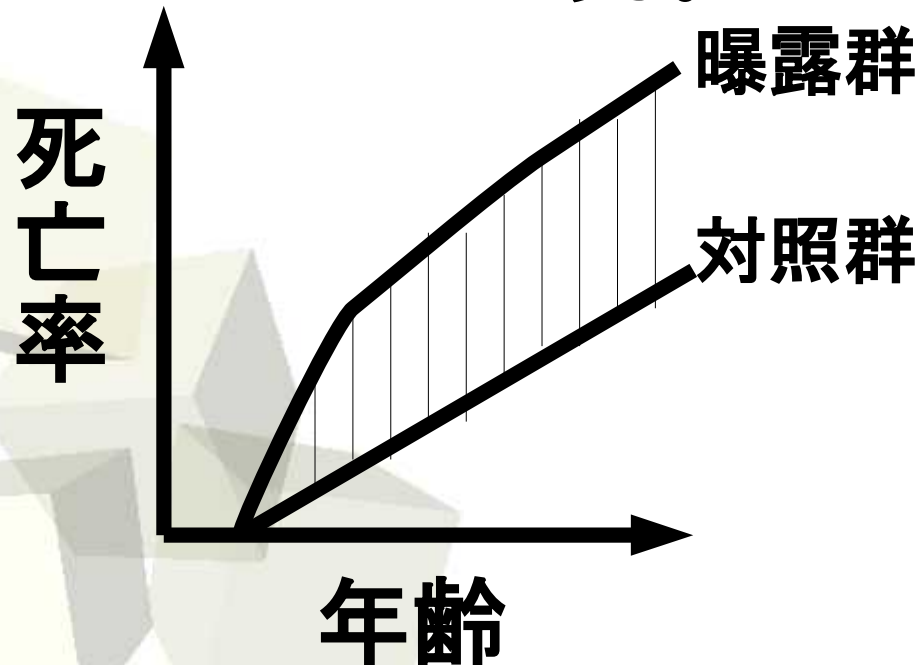


相対危険が一定。  
過剰危険は加齢と  
ともに増加。



過剰危険が一定。  
相対危険は加齢と  
ともに減少。

- 生涯リスクとは、ある要因Xによる過剰危険の、生涯に渡る積算値である。
- PYLL (Potential Years of Life Lost) は、リスクの増加に伴って失われる余命の指標である。所与の生存目標年齢に達する前に死亡した場合に死亡年齢と生存目標年齢の差を求め、それを合計した値になる。
- ゼロ歳における損失余命 (Loss of Life Expectancy at Age Zero) は、生存目標年齢を平均寿命にした場合のPYLLの一つである。



- 観察的疫学研究では、研究者自身が対象集団に対して意図的に介入し、疾病に関する状態を能動的に変えることはない
- 介入研究では、研究者自身が集団に対して意図的に介入し、能動的に割付けを行って、介入の結果によって疾病改善効果が見られるかどうかを検討
- 疫学研究においては、アプローチの違いというよりも、段階の違いと考えるべき

- 記述疫学
- 分析疫学
  - ◆ 自然実験
  - ◆ 生態学的研究(地域相関研究)
  - ◆ 横断的研究
  - ◆ 症例対照研究
  - ◆ コホート研究

- **Descriptive epidemiology の訳語**
  - ◆ Last JM 編 A Dictionary of Epidemiology 4<sup>th</sup> Ed. では descriptive study (記述研究)
- **変数の分布を記述することのみに関心があり, そのためにのみデザインされた研究**
  - ◆ その研究デザインには因果関係あるいは他の仮説検証を含まない
  - ◆ 得られたデータは状況把握と仮説構築に使える
  - ◆ 疫学研究の第一段階
- **既に触れたように, ロンドンでのコレラ流行状況をまとめた Snow の研究は, すぐれた記述疫学研究**

- Natural Experiment の訳語（下記は Last JM ed., A Dictionary of Epidemiology 4th ed. の説明より）
- ある集団に危険因子候補への曝露の水準が異なるいくつかの部分がある、という状況が自然に起こっていて、その状況が、研究対象となる人々をランダムにグループに割付けた実験的な状況と似ていること（ただし、ある特定のグループにある個人がいるかどうかはランダムではない）
- 既に示したように、John Snow がロンドンのコレラ患者数を異なる水道供給会社間で比べたのが有名な例。Snow 自身が "Natural Experiment" と呼んだ
- 他の例としては、医師の間で喫煙に関連した原因による死亡率が、同じくらいの年齢の他の専門職の人と比べて低く、それが職業上、若いうちから禁煙したことに付随して起こった状況など

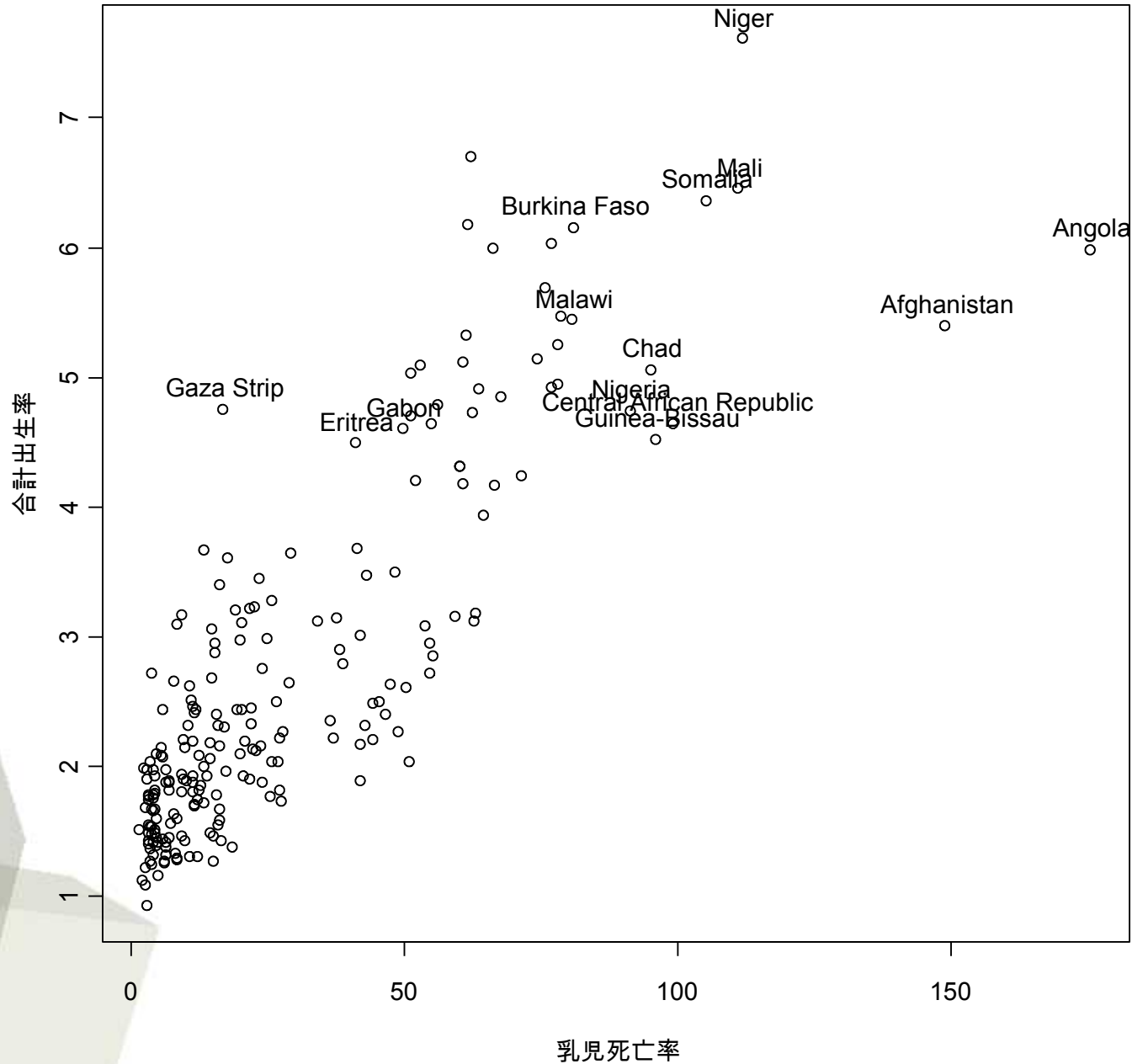


- ecological study の訳語
- 集団を単位として, 異なる地域に共通する傾向があるかの検討または一つの地域での経時的傾向を調べる(生態学の中ではアレンの法則やベルグマンの法則を想起されたい)
- 交絡因子(攪乱要因)の影響を受けやすい欠点がある(ecological fallacy がありうる)
- 汚染物質の分布, 汚染物質の食物連鎖, リスク評価などに用いられる
- 多因子の交互作用も含めて考えるためには, 重回帰モデル, 多重ロジスティックモデル, 対数線型モデル, 比例ハザードモデルなど, 多変量の統計モデルを用いるのが普通



# 生態学的(地域相関)研究の例

世界各地の乳児死亡率と合計出生率の関係



# 生態学的誤謬の例

出典: Greenland S (2001) Int. J. Epidemiol. 30: 1343-1350.

- ecological fallacy は、通常、生態学的誤謬と訳される。交絡が生じている場合に、集団を単位とすると、個人レベルでの真の関係とは違う関係が見え、間違った推論をしてしまうことを指す。例えば下表1のデータからでは2か3か判別不能

共変量	A 群			B 群		
	X=1	X=0	計	X=1	X=0	計
1. 地域相関研究データ (A 群と B 群で Y=1 となるリスクは同じ)	?	?	560	?	?	560
Y=1						
N	60	40	100	40	60	100
率			5.6			5.6

2. 可能性 1 (X=1 で X=0 に比べ Y=1 となるリスクは 2 倍, X=1 でも X=0 でも A 群で B 群に比べ Y=1 となるリスクは 7/8 倍)

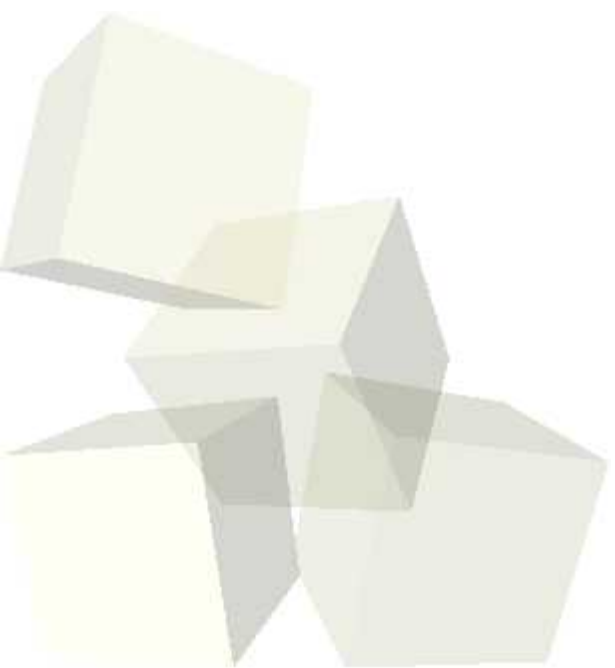
Y=1	420	140	560	320	240	560
N	60	40	100	40	60	100
率	7.0	3.5	5.6	8.0	4.0	5.6

3. 可能性 2 (X=1 で X=0 に比べ Y=1 となるリスクは 1/2, X=1 でも X=0 でも A 群で B 群に比べ Y=1 となるリスクは 8/7 倍)

Y=1	240	320	560	140	420	560
N	60	40	100	40	60	100
率	4.0	8.0	5.6	3.5	7.0	5.6



- cross sectional study の訳語
- 対義語は縦断的研究 (longitudinal study)
- 本来の意味は, 時間軸と空間軸を考えたとき, 1つの時間で広い空間の断面を切って観察するのが横断的研究。1つの空間を固定して時間軸に沿って長期間観察するのが縦断的研究。



- 患者対照研究ともいう。case control study の訳語
- ある時点で疾病をもっている人を患者群として捉え、その時点でその疾病をもっていない人を対照群として捉え、過去に遡ってリスク因子への曝露の有無を調べ、曝露状況が患者群と対照群とで異なっているかどうかを調べる研究デザイン。
- つまり多くの場合、後ろ向き研究 (retrospective study) となる。広義の縦断研究には含まれる。
- 因果関係の出口(病気)を先に押さえて、(患者群と対照群で何の曝露が異なっていたかを明らかにすることで)何が入口(要因曝露)だったのかを探す研究ともいえる。入口は複数あるかもしれない点に注意。

- コホート (cohort。人口学ではコウホート, 疫学ではコホートと書く) とは, 何らかの共通特性をもった集団として一時点を共有するものをさす。
- 人口学では普通, 同時出生集団をさし, 例えば「1980 年生まれ女子コウホート」のように使う。
- 疫学のコホート研究は, あるリスク因子に曝露した集団を, その後, コホートとして追跡調査 (follow up study) し, 疾病の発生率を観察するデザインが多い。そのリスク因子への曝露だけが異なる対照があると理想的だが, 現実には難しい。
- 因果関係の入口 (リスク因子曝露) がわかっていて, (曝露群と非曝露群でどういう病気の発生率に差が出るかを観察することによって) どんな出口 (病気) につながるかを探す研究ともいえる。出口は複数あるかもしれない。
- 相対危険 (= リスク比や率比) を求めることができ, リスク因子の複数の疾病発生への影響を調べられるが, 研究に時間と費用がかかる

## ■ ケースコホート研究

- 対照が症例と同じコホートから選択されるが、その選択が症例の発症前に行われる症例対照研究
- 対照群には後に発症する人も含まれうる
- ケースコホート研究のオッズ比は、稀な疾患でなくても累積罹患率の推定値となる。

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

- 追跡中のコホートから発生した患者を症例群とする
- 同じコホート内の非患者の中から適切な対照群を選択（選択が症例の発症後に行われる）
- コホートの過去の情報に遡って症例対照研究を実施。コホート全体について予め定期的に情報は得ておく。

- 介入研究では、研究者自身が曝露をセッティングすることにより、曝露以外の要因について差がないと期待される対照群を作り出すことができる。
  - ・ 因果関係の入口を決めて出口を評価するという点ではコホート研究に似ているが、曝露の有無をランダムに研究者が割付ける点、想定される出口が1つである点が特異
- 薬を開発する際の臨床試験 (= clinical trial, 治験ともいう) で盛んに行われる。(→詳しくは生物統計学で)
  - ・ 臨床試験には第1相から第4相までである。
  - ・ 中でもRCT(Randomized Controlled Trial; ランダム化統制試験)は、最も科学的に厳密な仮説検定の方法とみなされている。
  - ・ 第3相臨床試験では、通常RCTが行われる