

## 参考資料

厚生科学研究 新興・再興感染症研究事業

腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群の病態と治療法の研究

「HUSの予後追跡調査」に於ける臨床疫学研究のデザインストラテジー

研究協力者 慶應大学医学部衛生学公衆衛生学教室 武林 亨

### (1) 疫学研究における因果関係

原因(曝露)と結果(疾病)との間に以下のような関係を観察した場合に、「因果関係あり」と考えることが一般的である。ただし、疾病は多因子の複雑な相互作用によって起こるので、すべての criteria を同時に満たすわけではない。

- strength 強固性… 相対危険度など関連の強さを示す指標が大きければ大きいほど、強固な因果関係である
- consistency 一致性… 対象集団や地域、時間など様々な疫学要因が異なっても同じ関係が観察されること
- temporality 時間性… 原因は、必ず結果に時間的に先行すること
- biologic gradient/dose-response relationship 量反応関係… 原因への曝露量が増えれば増えるほど、結果(疾病)の頻度が増すこと
- biological plausibility 生物学的妥当性… 観察している関係が、基礎的なメカニズム研究で説明できること
- coherence 整合性… 既知の疾病の自然史や疾病の生物学的知識と矛盾がないこと

また、これらに specificity 特異性、experiment 実験、analogy 類似性を加えた criteria を、Hill's criteria と呼ぶ。

### (2) 疫学研究デザインの基礎

研究においては、曝露(原因)・結果ともに定量的な評価が必要である。こうした点から、疫学手法による研究は、“測定 measurement”の繰り返しであるとみなすことができ、客観的な良い研究とは、測定における“誤差 error”の少ない研究であると考えることができる。

#### (i) 誤差の分類

##### ① 偶然による誤差 random error

偶然が原因となる=確率にしたがって生じる誤差。ばらつき。したがって、比較する群間に均等に生じるタイプの誤差。

##### ② 系統誤差 systematic error

広い意味でのいわゆる「偏り」、が原因で生じる誤差。意図する、しないにかかわらず、結果として比較する群間に偏りをもって存在するタイプの誤差。

## (ii) 疫学研究の質と誤差

疫学研究の質に関わる2つの尺度

－精度 precision

－妥当性 validity

疫学研究の結果は、この2つの尺度によって評価される。いいかえれば、精度と妥当性が一定のレベルに達していることが、良い疫学研究の基準である。

### 精度 Precision

実施された研究が「偶然による誤差」を多く含んでいるということは、得られた研究結果が偶然 chance によって（たまたま）起こった可能性が高いことを意味し、反対に、「偶然による誤差」が少ないということは、得られた結果はある程度の蓋然性を伴っており、信頼して良いことを意味する。

後者のように偶然による誤差が少ない研究を、精度の高い研究と呼ぶ。ところで、偶然による誤差はいわゆる「ばらつき」であって、確率にしたがって生じる以上、何らかの「測定」（分類を含む）をすれば、必ずそこには偶然による誤差が発生する。よって、どこまでなら許容されるか？という程度の問題となる。

### 妥当性 Study validity

（研究の）妥当性は、内的妥当性と外的妥当性の2つに大別される。

#### (a) 内的妥当性 Internal validity

研究において観察される「結果変数（あるいは従属変数、つまり“影響”）の差」が、検討しようとしている「説明変数（つまり“曝露”）」の効果のみによって生じている場合、その研究には内的妥当性がある、という。

つまり内的妥当性は、「研究そのものが、結果を歪めるような因子の影響を受けずに妥当に実施されているか」を問題とする。

内的妥当性がなければ、その研究結果は信頼するには不十分であるとされる。系統的誤差の存在が、内的妥当性に影響を与える。

#### <系統的誤差の分類>

系統的誤差は、バイアス（偏り） bias という言葉で総称される（広義のバイアス）。これは、主として以下の3つのタイプに分けられる。

1. （研究集団）選択の偏り selection bias
2. 情報／観察の偏り information(observation) bias
3. 交絡因子による偏り confounding bias

ただし、1と2をまとめて（狭義の）バイアスと呼び、3を交絡因子として別に扱うことが多い。また、クリアカットに3つに分けられるわけではない。

#### （研究集団）選択の偏り selection bias

研究対象者を選ぶ際に、選択の方法が群間で異なるために生じる偏り。selection bias の存在により、異なる特性を持った群がそれぞれ選択されてしまうことになる。

### 情報／観察の偏り information/observation bias

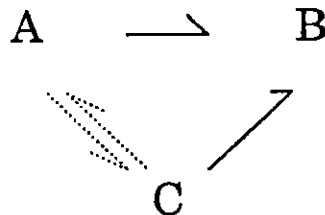
研究対象者から情報を得る、あるいは対象者を観察する際に、情報収集や観察の方法が群間で異なるために生じる偏り。observation bias の存在により、それぞれの群の情報の質が異なることになる。

### 交絡因子による偏り confounding bias

結果変数に影響するような他の要因の存在によって、観察しようとしている曝露と影響との関連が歪められる場合、交絡因子による偏りがあるという。

#### 交絡因子である条件

1. 目的としている疾病、健康影響の危険因子であること
2. 実際の研究対象集団において、曝露の2群間でその存在に偏りがあること
3. 曝露から疾病に至る生物学的メカニズムの中間ステップでないこと



つまり、結果変数B（疾病・健康影響）に影響する第3の因子Cの存在する割合が、曝露（A）群間で異なるために生じる偏り。

#### (b) 外的妥当性（外部有効性） External validity / 普遍性 Generalizability

ある研究から導かれた結果を、その研究対象者以外の集団に適用することができる場合、その研究には外的妥当性あるいは普遍性がある、という。つまり外的妥当性は、「研究の結果を、より広く一般化できるか」を問題とする。外的妥当性があるかどうかは相対的な問題であり、また、内的妥当性が維持されていれば、必ずしも外的妥当性と研究結果の信頼性とは関係しない。

#### (iii) バイアスと交絡因子

疫学研究は、基本的には2またはそれ以上の群を比較する研究手法であり、“群間の比較性 comparability” を失わせるような因子を系統的誤差という（逆にいえば、比較性の保たれていない研究には内部妥当性がない）。逆に、たとえ、結果を歪める可能性のある因子があっても、2つの群に“異なる differential” 割合で存在するのでなければ、その研究の比較性は保たれるので系統的誤差にはならない。

一般に、臨床介入研究を含むコホートタイプ（＝追跡）の研究は、ケースコントロール研究と比べて、selection bias が生じる危険性は少なく、妥当性が高い研究であると考えられる。しかし、結果として selection bias に相当するような偏りは生じうる。追跡不能 loss to follow-up である。追跡不能例の割合が大きくなると、たとえコホート研究・介入研究であっても、研究の妥当性を大きく低下させることになるので、十分な注意が必要である。

### Loss to follow-up 追跡不能

- コホート研究の追跡 (follow-up) 中に、研究対象者が観察から脱落してしまうことを、loss to follow-up という
- もし、loss to follow-up が大きな割合 (30-40%) でおこったら、その研究の妥当性が問題になる
- 特に、脱落が曝露変数と結果変数の両方に関連して起こった場合、この loss to follow-up は系統的誤差になる

バイアスと交絡因子は、ともに結果を歪めるような系統的誤差であり、関係 (関連) を見かけ上強めたり、弱めたりする点、および曝露-影響 (結果) の軸と関係して、“偏った”あるいは“異なる differential”割合で存在する時に問題となる点、で共通である。一方、バイアスは、曝露や影響 (結果) の直接関連して発生する系統的誤差であるが、交絡因子は、曝露や影響と関連のある第3の因子である点は異なっている。また、バイアスは、一度発生したら、決して取り除いたり修正したりすることはできないのに対し、交絡因子は、研究に入り込んでいても、後で (解析時に) 補正することが可能ことも、異なる点である。

つまり、バイアス対策は、研究デザイン時にできるだけ発生しないように工夫することのみであり、交絡因子対策は、デザイン時にできるだけ発生しないように工夫することと同時に、解析時に交絡因子を補正するための情報を集めることも重要である。

### (3) デザインストラテジー

精度および妥当性を向上させるようなデザインが望ましい。

### 精度の向上

研究結果が、chance によって左右されることを防ぐことが必要である。

#### (i) サンプルサイズ Study(Sample) size consideration

一般的に、サンプルサイズを大きくすると、事象が偶然発生する確率を減らすことができる。疫学研究の効率を高めかつ意味のある結果を得るためには、研究のデザイン時に、必要な情報を得るために適したサンプルサイズを計算し、それに従って研究対象者を集めて研究を進める必要がある。

一般に、サンプルサイズの計算に必要な要素は、

- 本来、差がないのに、誤って差があると判断する確率=統計学的な有意水準 ( $\alpha$ エラー) level of statistical significance ( $\alpha$ -error)
- 本来、差があるのに、誤って差がないと判断する確率 ( $\beta$ エラー) chance of missing a real effect ( $\beta$ -error)
- 効果 (影響) の大きさ magnitude of effect
- 対照群での疾病+率 disease rate in the absence of exposure
- 対照群の (相対的) 大きさ relative size of the compared groups (i.e. ratio of exposed to non-exposed, or of cases to controls)

#### (ii) 研究の効率化 Study efficiency

- 研究プロトコルの作成 Preparing the Study protocol  
測定方法・手順の標準化、検査者の教育など

## 妥当性の向上

妥当性を向上させるには、系統誤差の原因である「バイアス bias」および「交絡 confounding」を防ぐ必要がある。

### (1) バイアスの防止 Prevention of bias

#### 特定化 Specification における工夫

- 目的とする集団 target population から、研究を実施するサンプル集団を選ぶ過程のこと
- 集団の特性を決める…年齢、性別、人種 (demographical characteristics) や健康状態
- Inclusion criteria と Exclusion criteria の設定
  - 前者は研究目的に適した集団の特性を定めるもので、後者は研究には適さず、除外すべき集団の特性をさだめるもの
- 基本的には、外部妥当性の問題だが、内部妥当性に関係する場合もあり得る

#### 研究対象群選択時 (サンプリング sampling) の工夫

- 選択によるバイアス selection bias 防止のため
- blind で selection する (ケースコントロール)
- できるだけ追跡しやすい集団を選択する (コホート)

#### 曝露や結果変数に関する情報収集・観察の工夫

- 情報によるバイアス information bias 防止のため
- できるだけ、客観的な指標を用いる
  - 質的スケールより量的スケールで測れるもの
  - 質問票やインタビューではなく、古い診療録に残されているような記録を用いる
- 研究プロトコール Study protocol の策定
  - blind で観察する
  - 測定方法・手順の標準化
  - 測定者・観察者のトレーニング
  - 測定器具・測定方法の改良
  - 複数回測定
- 追跡不能 loss to follow-up が相当数出る場合、脱落の原因が曝露と影響の両方に関係しているわけではない (曝露によって健康が低下した人ばかりが脱落する) ことを示す根拠をできる限り入手できるようにする

#### 介入研究における工夫

##### 二重盲験法 Double-blind design

- 研究参加者にも観察を実際に担当する研究者にも、その人がどちらの群に属しているかを知らせずに目隠しをして研究を実施すること
- 偽薬 placebo あるいは現在の標準治療法を用いる
- 観察によるバイアス observation bias の可能性を除去

(ii)交絡の防止 Prevention of confounding

研究対象群選択時（サンプリング sampling）の工夫

- Restriction（限定）  
研究対象者をサンプリングする際に、交絡因子となりうる因子については特定のカテゴリーを定め、これに該当する人のみを研究対象者とする方法
  
- マッチング Matching  
主として、ケースコントロールで用いられる方法で、交絡因子になりうる要因が、ケースとコントロールでマッチ（適合）するように対象者を選んでいくこと。デザインでマッチングされた後、解析時に適切な統計手法が用いられる。
  
- 介入研究における工夫  
無作為化、無作為割り付け Random assignment (randomization)
  - 乱数 random number を発生させて、各群への割り付けを無作為化する
  - 研究対象者の割り付け時に発生するバイアス bias in allocation to study group を除去
  - 交絡因子となりうる項目についても、群間の分布の偏りをなくせる可能性が高い (not always)

曝露や結果変数に関する情報収集・観察の工夫

交絡因子になりうる可能性のある危険因子については、曝露・結果因子の情報を集める際に、同時に情報を収集し、後のデータ解析（統計学的方法）の際に利用できるようにしておく。