

Xu D, Takeshita F, Hino Y, Fukunaga S, Kudo Y, Tamaki A, Matsunaga J, Takahashi R, Takata T, Shimamoto A, Ochiya T, <u>Tahara H.</u>	miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence.	J Cell Biol	193(2)	409-424	2011
Matsumoto Y, Miyamoto T, Sakamoto H, Izumi H, Nakazawa Y, Ogi T, <u>Tahara H.</u> , Oku S, Hiramoto A, Shiiki T, Fujisawa Y, Ohashi H, Sakemi Y, Matsuura S.	Two unrelated patients with MRE11A mutations and Nijmegen breakage syndrome-like severe microcephaly.	DNA Repair (Amst)	10	314-321	2011
Nakatsu Y, Sakoda H, Kushiyama A, Ono H, Fujishiro M, Horike N, Yoneda M, Ohno H, Kamata H, <u>Tahara H.</u> , Isobe T, Nishimura F, Katagiri H, Oka Y, Fukushima T, Takahashi SI, Kurihara H, Uchida T, Asano T.	Pin1 associates with and induces translocation of CRTC2 to the cytosol, thereby suppressing CRE transcriptional activity.	J Biol Chem	285	33018-33027	2010
Shinohara K, Sannohe Y, Kaieda S, Tanaka K, Osuga H, <u>Tahara H.</u> , Xu Y, Kawase T, Bando T, Sugiyama H.	A chiral wedge molecule inhibits telomerase activity.	J Am Chem Soc	132(11)	3778-3782	2010
Waki K, Anno K, Ono T, Ide T, <u>Chayama K.</u> , <u>Tahara H.</u>	Establishment of functional telomerase immortalized human hepatocytes and a hepatic stellate cell line for telomere-targeting anti-cancer drug development.	Cancer Science	101(7)	1678-1685	2010
Kusumoto-Matsuo R, Opresko PL, Ramsden D, <u>Tahara H.</u> , Bohr VA.	Cooperation of DNA-PKcs and WRN helicase in maintenance of telomeric D-loops.	Ageing (Albany NY)	2	255-256	2010
Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamoti A, Tada T, <u>Tanaka J.</u> , Yoshizawa H.	Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus.	J Gastroenterol	46(4)	536-544	2011

Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, amada K, Kitamoto M, Nakanishi T, Ishikawa M, Hieda M, Kakizawa H, <u>Tanaka J, Chayama K.</u>	Transcatheter chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma and comparison of five staging systems.	Hepatology Research	40	1082-1091	2010
Utoh R, <u>Tateno C</u> , Kataoka M, Tachibana A, Masumoto N, Yamasaki C, Shimada T, Itamoto T, Asahara T, Yoshizato K.	Hepatic hyperplasia associated with discordant xenogeneic oarenchymal-nonparenchymal interactions in human hepatocyte-repopulated mice.	American Journal of Pathology	177	654-665	2010
Wisse E, Braet F, Duimel H, Vreuls C, Koek G, Olde Damink SW, van den Broek MA, De Geest B, Dejong CH, <u>Tateno C</u> , Frederik P.	Fixation methods for electron microscopy of human and other liver.	World J Gastroenterology	16	2851-1866	2010
Kikuchi R, McCown M, Olson P, <u>Tateno C</u> , Morikawa Y, Kato Y, Bourdet D, Monshouwer M, Fretland AJ.	Effect of HCV infection on the mRNA expression of drug transporters and cytochrome P450 enzymes in chimeric mice with humanized liver.	Drug Metabolism and Disposition	38	1954-1961	2010
Yamasaki C, Kataoka M, Kato Y, Kakuni M, Usuda S, Ohzone Y, Matsuda S, Adachi Y, Ninomiya S, Itamoto T, Asahara T, Yoshizato K, <u>Tateno C.</u>	In Vitro Evaluation of Cytochrome P450 and Glucuronidation Activities in Hepatocytes Isolated from Liver-Humanized Mice.	Drug Metabolism and Pharmacokinetics	25	539-550	2010
Katoh Y, Ikura T, Hoshikawa Y, Tashiro S, <u>Ito T</u> , Ohta M, Kera Y, Noda T, Igarashi K.	Methionine Adenosyltransferase II Serves as a Transcriptional Corepressor of Maf Oncoprotein.	Mol Cell	41	554-566	2011
Richly H, Rocha-Viegas L, Ribeiro JD, Demajo S, Gundem G, Lopez-Bigas N, Nakagawa T, Rospert S, <u>Ito T</u> , Di Croce L.	Transcriptional activation of polycomb-repressed genes by ZRF1.	Nature	468	1124-1128	2010
Lancaster OM, Breuer M, Cullen CF, <u>Ito T</u> , Ohkura H.	The meiotic recombination checkpoint suppresses NHK-1 kinase to prevent reorganisation of the oocyte nucleus in Drosophila.	PLoS Genet	6	e1001179	2010
Higashi M, Inoue S, <u>Ito T.</u>	Core histone H2A ubiquitylation and transcriptional regulation.	Exp Cell Res	316	2707-2712	2010

Sawatsubashi S, Murata T, Lim J, Fujiki R, Ito S, Suzuki E, Tanabe M, Zhao Y, Kimura S, Fujiyama S, Ueda T, Umetsu D, <u>Ito T</u> , Takeyama K, Kato S.	A histone chaperone, DEK, transcriptionally coactivates a nuclear receptor.	Genes Dev	24	159-170	2010
Yamada Y, Hoshino K, Shimojima N, Shinoda M, Obara H, Kawachi S, <u>Fuchimoto Y</u> , Tanabe M, Kitagawa Y, Morikawa Y.	Idiopathic hypereosinophilic syndrome in a case with ABO-incompatible liver transplantation for biliary atresia complicated by portal vein thrombosis.	Pediatr Transplant.	14(5)	e49-e53	2010
<u>Fuchimoto Y</u> , Mori M, Takasato F, Tomita H, Yamamoto Y, Shimojima N, Hoshino K, Koinuma G, Morikawa Y.	A long-term survival case of tracheal agenesis: management for tracheoesophageal fistula and esophageal reconstruction.	Pediatr Surg Int.	27(1)	103-106	2011
<u>Fuchimoto Y</u> , Tomita H, Takasato F, Yamamoto Y, Mori M, Shimojima N, Hoshino K, Hokuto I, Ikeda K, Morikawa Y.	Survival of a congenital ileal atresia infant weighing 359g at birth after laparotomy.	Pediatric Int.	53(1)	127-128	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

日本予防医学会編

予防医学指導士 テキスト

TEXTBOOK OF PREVENTIVE MEDICINE



JSPM

日本予防医学会

Japanese Society of
Preventive Medicine

3. スクリーニングの理論

1. 疾病発見のためのスクリーニング
2. スクリーニング検査の有効性
3. スクリーニング検査の評価
4. 検診の有効性
5. スクリーニング検査の実施について

広島大学大学院 医学部 疫学・疾病制御学
 教授 田中 純子

1. 疾病発見のためのスクリーニング

マススクリーニング mass screening	大規模集団を対象
選別的スクリーニング selective screening	高危リスク群を対象
多相スクリーニング multiphase screening	同時に多数のスクリーニング検査を実施
患者発見 opportunistic screening	通院中に行われる。通院の原因とは関係のない疾患についてのスクリーニング

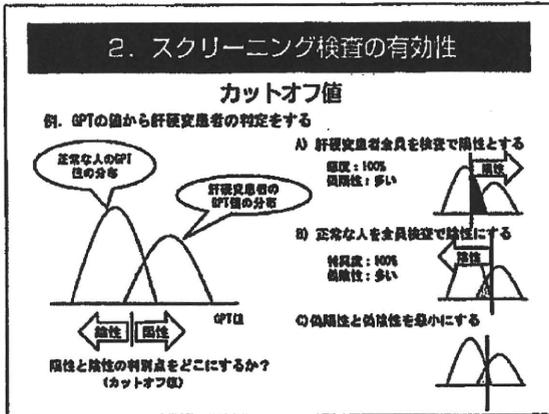
1. 疾病発見のためのスクリーニング

スクリーニング (screening) とは、迅速で簡便な検査、問診、試験、その他の手法を用いて、自覚症状のない人たちの中から疾病の可能性のある人をふるい分けることである。適切なスクリーニング検査によりふるい分けられた人は、疾病を予防、あるいは疾病の早期発見・早期治療・重症化の防止を行うことができる。

スクリーニングの種類には、罹患のリスクが多様な大規模人口集団が対象である「マススクリーニング (mass screening)」、高齢層や新生児などのハイリスク群が対象である「選別的スクリーニング (selective screening/targeted screening)」、同時に複数のスクリーニングを実施する「多相スクリーニング (multiphase screening)」、通院中に行われる通院の原因となった疾病とは関係のない疾患についての「患者発見 (case finding/opportunistic screening)」などがある。

Keywords

スクリーニング
 疾病の予防
 早期発見・早期治療



のスクリーニング検査では、偽陽性よりも偽陰性（みのがし）の方が重大な過誤とみなされるので、カットオフ値はやや左寄りに偽陰性が少なくなるように定める。

2. スクリーニング検査の有効性

カットオフ値 (cut off value/point) とは、スクリーニング検査毎に決められた臨床的な判別点である。スクリーニング検査の結果が連続値で与えられる場合、検査値がそれを超えると「陽性」positive、超えないと「陰性」negativeと判定される。カットオフ値をどこにするかにより、スクリーニング検査の感度と特異度の値は変化する。

「偽陰性」と「偽陽性」を共に最小にするために、疾患のない人の分布と正常な人の分布の曲線の交わった点をカットオフ値にする。通常

2. スクリーニング検査の有効性

検査結果と疾病の有無

疾病の有無

		疾病あり	疾病なし
検査結果	陽性	真陽性 true positive	偽陽性 false positive
	陰性	偽陰性 false negative	真陰性 true negative

疾病の有無が確定診断されている集団を対象として、スクリーニング検査を行った場合、疾病の「有無」別、検査結果の「陽性」「陰性」別に分けることにより、4つの分類が存在する。

「真陽性」true positiveとは、疾病を有する人が正しく陽性と判定される場合、「偽陽性」false positiveとは、疾病を有しないが誤って陽性と判定される場合、さらに「真陰性」true negativeとは、疾病を有しない人が正しく陰性と判定される場合、「偽陰性」false negativeとは、疾病を有する人が誤って陰性と判定される場合である。

「偽陰性」と判定された場合には、疾病の発見が遅れ、病期の進行や治療の遅延を招くことが考えられる。特に、伝染性疾患のスクリーニングの場合には「偽陰性」の割合が多い検査法を用いた場合には、感染の拡大を引き起こす危険性がある。また、「偽陽性」と判定された場合には、その後に行う精密検査に要する時間と費用が無駄になるだけでなく、本人だけでなく家族も含めて疾病に対する無用の不安を与えることになる。

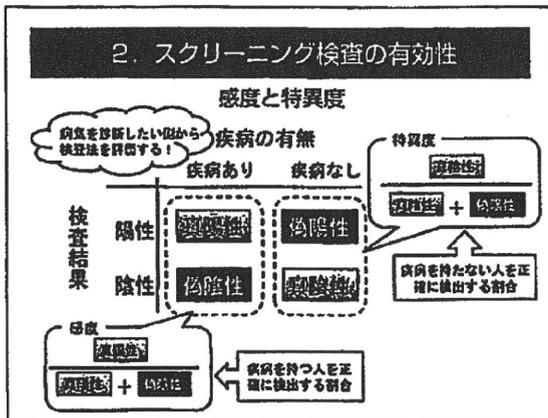
Keywords

カットオフ値

偽陰性

偽陽性

真陽性



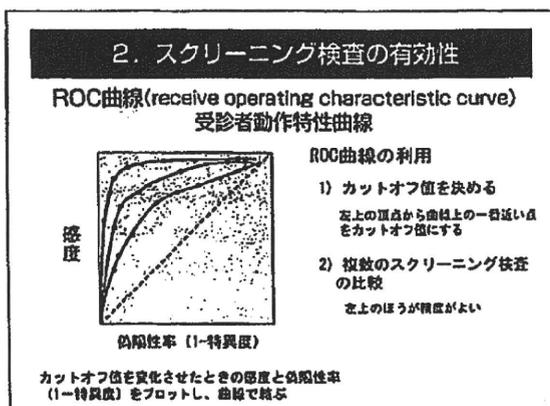
スクリーニング検査の有効性を検討するための指標として、「感度」と「特異度」がある。

感度 (sensitivity) とは、疾病を有する人が正しく陽性と判定される割合である。疾病を見逃した場合のリスクが高いと判断されるときには、感度が高い検査法を用いるのがよいとされている (悪性腫瘍の検査等)。また、特異度 (specificity) とは、疾病を有しない人が正しく陰性と判定される割合である。

「偽陽性」のリスクが高いと判断されるときは、特異度の高い検査法を用いるのがよいとされている (確定診断をするための精密検査に、

侵襲性 (生検) を必要とする等)。

スクリーニング検査は、「感度」と「特異度」が高ければ高いほど優れた検査といえる。しかし、感度と特異度には、一方を高くするためには片方を犠牲にしなければならないという取舍選択の関係があり、両方とも同時に高くすることはできない。



「感度」と「特異度」を用いて作図するROC曲線 (receive operating characteristic curve: 受診者動作特性曲線) を示す。これは、カットオフ値をいろいろ変えたときの感度と偽陽性率 (1-特異度) を求め、図のようにプロットして曲線で結んだものである。ROC曲線の利用法としては、前述したように、感度と特異度には取舍選択の関係があることから、適切な感度と特異度をROC曲線により求め、最適なカットオフ値を定めることができる。

また、ROC曲線は、同一疾病の診断を目的とした複数のスクリーニング検査の優劣を判定

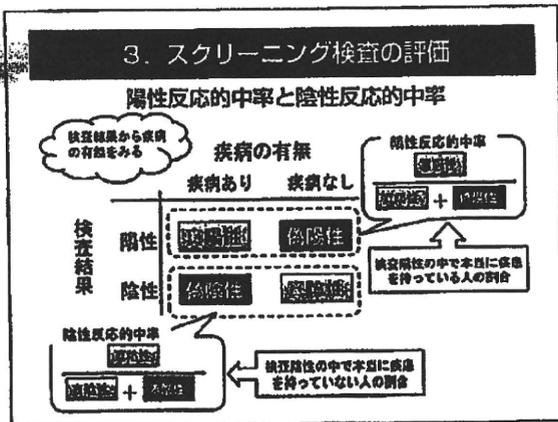
するのにも使うことができる。ROC曲線が左上に近いほど (曲線下の面積が大きいほど) そのスクリーニング検査は識別機能が高いといえる。

Keywords

感度

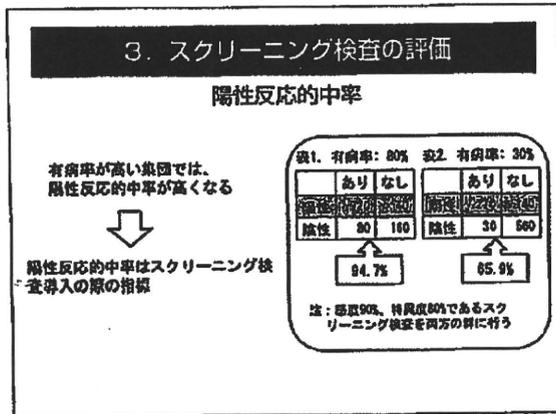
特異度

ROC曲線



3. スクリーニング検査の評価

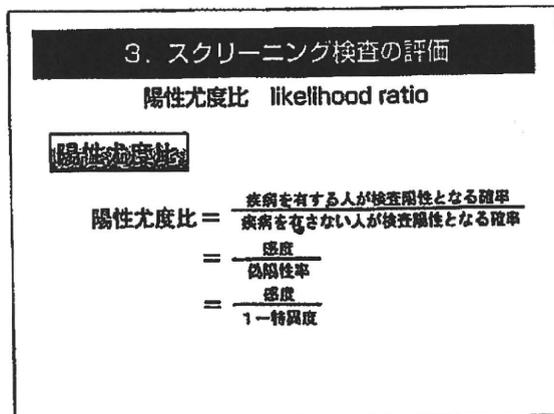
次に、検査結果から疾病の有無の割合をみた、陽性反応の中率と陰性反応の中率について示す。陽性反応の中率 (positive predictive value) とは、スクリーニング検査で陽性と判定された人のうち、疾病を有する人 (真の陽性) の割合であり、一方、陰性反応の中率 (negative predictive value) とは、スクリーニング検査で陰性と判定された人のうち、疾病を有しない人 (真の陰性) の割合である。



例として、2つの集団 (1,000人ずつ) の、ある疾患の有病率がそれぞれ80%と30%と仮定する。この集団に対して、スクリーニング検査 (感度90%、特異度80%) を行い、陽性反応の中率を計算すると、それぞれ94.7%、65.9%となる。このように、陽性反応の中率は、その検査対象とした集団の有病率に左右される指標であることから、スクリーニング検査を導入する際の指標として用いられる。

さらに、陽性反応の中率は、検査陽性の場合の検査後確率 (posttest probability) であることから、検査前確率 (pretest probability) と

の比較により、実施したスクリーニング検査の有用性を評価する際にも用いられる。



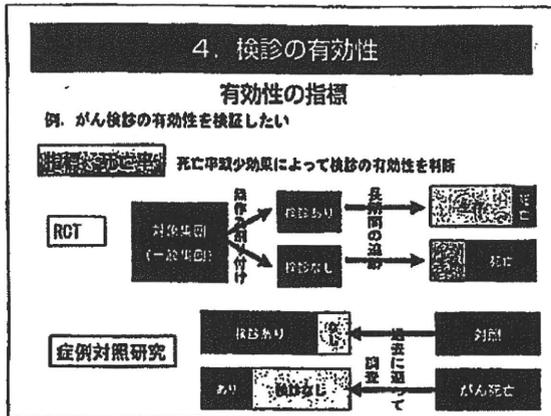
一方、スクリーニング検査の評価の一つに、陽性尤度比 (likelihood ratio) がある。

likelihoodとは、起こりやすさを意味する言葉であり、陽性尤度比は、疾病を有する人が、有しない人に比べて何倍検査で陽性と判定されやすいかを示す指標である。陽性尤度比が高いことは、実施したスクリーニング検査が有用な情報を提供することを示している。

Keywords

陽性反応の中率

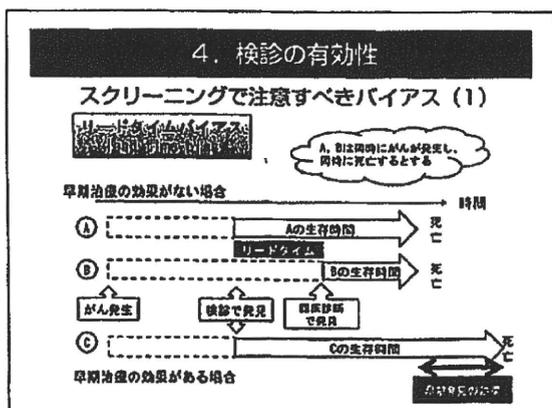
陽性尤度比



4. 検診の有効性

検診の有効性、特にがん検診についての有効性に限定して考えると、スクリーニングプログラムによるがん検診を行ったことが有効であったかどうかは、がん検診を行ったことにより、がんによる死亡率減少効果が証明されることである。がん発見率や生存率をその指標とした場合には、後述するバイアスの影響を受けることから、適切ではない。

死亡率減少効果を示す研究デザインとしては、無作為化比較試験 (RCT: Randomized Control Trial/study) によることが望ましいが、実際には、横断研究 (cross sectional study)、症例対照研究 (case-control study)、コホート研究 (cohort study) などにより検討されることが多い。バイアスが入り込まないように十分留意し、結果の解釈についても考慮する必要がある。



検診の有効性についての評価指標を生存率や生存期間とした際には、注意すべきバイアスがある。

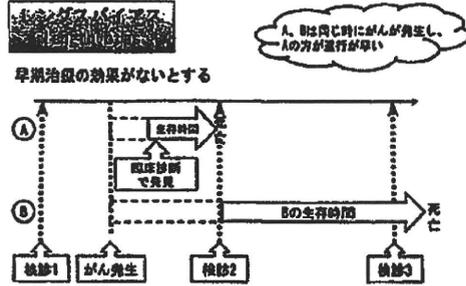
一つはリードタイムバイアス (lead time bias) であり、疾病に対する効果的な治療法がない場合に生じるバイアスである。AとBは、同時に全く同じ疾病に罹患したと仮定する。治療効果は全く望めず、致死的な疾患である。Aは症状が出る前に検診により発見され、Bは症状が出てから医療機関に受診し診断がついた場合、AはBよりも生存期間が長いことになる。見かけ上、検診により生存期間が延び、検診が有効であるとの誤判断をしかねない。また、リードタイムの期間だけ精神・肉体的苦痛を延ばすことにもなる。早期治療の有無を考慮する必要がある。

Keywords

検診の有効性
 死亡率減少効果
 RCT
 リードタイムバイアス

4. 検診の有効性

スクリーニングで注意すべきバイアス (2)



もう一つはレングスバイアス (length bias) である。進行速度の異なる疾病の場合に生じるバイアスである。同時に罹患したAは進行の早いがん、Bは進行の遅いがんに罹ったと仮定する。Aは定期検診では発見されず有症状により医療機関でがんを発見された。一方、Bは、検診でがんを発見した。外来発見がんと検診発見がんの生存率や生存期間を比較する際には、疾病の進行度、重症度を考慮することが必要である。

その他のバイアスとしては、選択バイアス (selection bias)、交絡バイアス (confounding bias) などがある。【例：検診を受ける集団は健康意識の高い集団であるため、禁煙、食事、運動など普段から健康的な生活集団を送り、第一次予防に留意している可能性が高い (選択バイアス (selection bias))】

5. スクリーニング検査の実施について

スクリーニング検査を実施する際には、対象とする疾病が重要な疾病であること、検査で検出可能な無症状の期間が存在すること、適切な治療法があること、適切なスクリーニング方法が確立されていること、検査法が集団に実施可能であること、安価で短時間に実施可能であること、などが検討項目としてあげられている。

Keywords

レングスバイアス
外来発見がん
検診発見がん
選択バイアス

4. 医用データと統計的推測の考え方

1. データとその特性量
2. 医学研究における比較
3. 標本抽出と統計的推測
4. 有意差検定

広島大学大学院 医学薬学総合研究科
 疫学・疾病制御学
 教授 田中 純子
 秋田 智之

1. データとその特性量

データの種類の

◆ **数量データ：量的データ**

- 【連続】データ（小数点以下も考慮する）
例. 身長、体重、血糖値、尿糖値
一定範囲での連続値
- 【離散】データ（整数値、数える）
例. 年齢、受診回数、妊娠週数、有假期間

◆ **カテゴリカルデータ：質的データ**

- 【名義】順序性がない
例. 血液型 (A, B, O, AB)、性別
- 【順序】順序性がある
例. 成績 (優, 良, 可)、病期 (I, II, III, IV)

1. データとその特性量

医学研究で得られるデータは、数量データ（量的データ）とカテゴリカルデータ（質的データ）に大きく分けられる。

さらに、数量データは、測定の精度次第で、3.1415926...のように小数点以下も考慮する連続データと、整数値をとり、数えることのできる離散データとに分けられる。

カテゴリカルデータとは、数値ではない質的なデータを意味しており、順序がないデータ（名義）と順序性のあるデータに分けられる。

1. データとその特性量

データの代表値

得られたデータを $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ とする。

平均値 データの総和をデータ数で割った値

$$\frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n}$$

中央値 データの真ん中の値
データを小さい順に並び替える：
 $X(1) \leq X(2) \leq X(3) \leq \dots \leq X(n)$

n が奇数のとき $X(\frac{n+1}{2})$
 n が偶数のとき $\frac{X(\frac{n}{2}) + X(\frac{n}{2} + 1)}{2}$

中央値の定額

データ数が5なら3番目のデータ

① ② ③ ④ ⑤

↑

データ数が4なら2番目と3番目のデータの平均

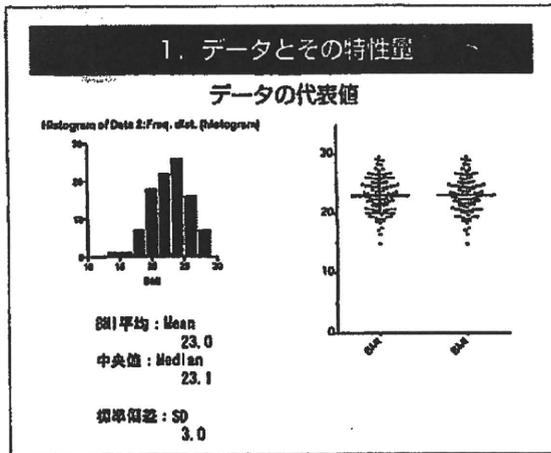
① ② ③ ④

↑ ↑

数量データの代表値として、平均値と中央値がある。平均値 (mean) とは、データの総和をデータの個数で割った値である。中央値 (median) とは、データを小さい順に並べた時の順番が真ん中に入るデータ（データの数が偶数個の場合は、中央の2個のデータの平均）である。

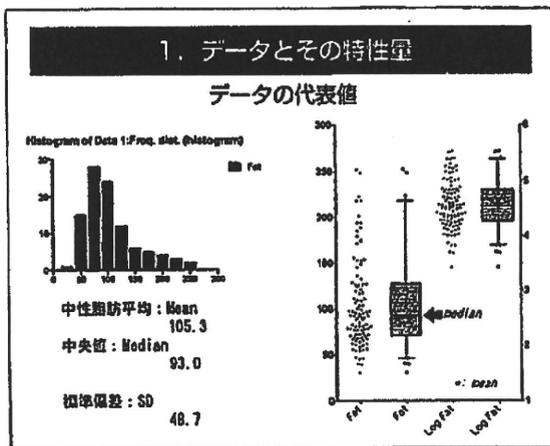
Keywords

平均値
 中央値

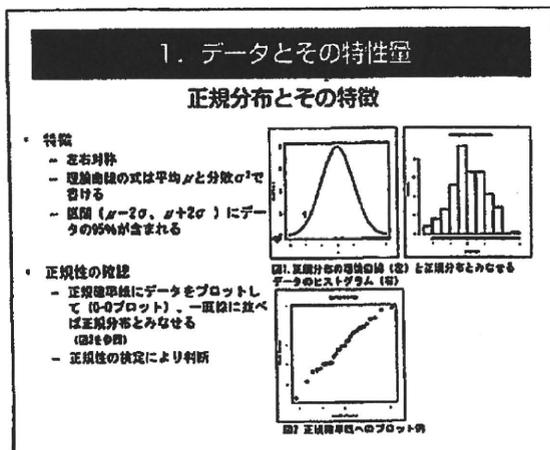


どちらを集団の代表値として使うかは、データの分布により決定する。

ある集団におけるBMIの仮想的な分布を示す。ヒストグラム (histogram) は、ほぼ左右対称 (ほぼ正規分布とみなせる) であり、平均値と中央値がほぼ同じ値を示している。平均と標準偏差 (分散の平方根) がわかれば、全体像が把握できる。また、この場合は、平均値と中央値、どちらを集団の代表値として使っても良い。



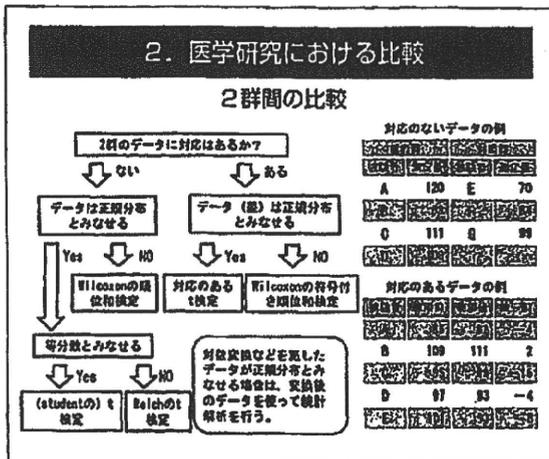
一方、中性脂肪値の分布をヒストグラムや点図 (plot) でみると、低い値に偏った形をしており、平均値と中央値が異なることがわかる。平均±標準偏差 (例図: 105.3 ± 48.7) を、この集団の代表値として用いた場合には、全体像を表しているとは言い難い。最小値、最大値と共に、中央値を代表値として用いることが望ましいが、全体像を把握するには、箱ひげ図 (box plot) も有用である。



医学データを用いた評価をする際には、グラフ化を行い、全体像、データのバラツキ、飛び離れたデータなどの把握をすることが大事である。さらに、分布が正規分布を示しているか否かを見極めることは、データ解析法を選ぶ際に重要である。

Keywords

ヒストグラム
正規分布



2. 医学研究における比較

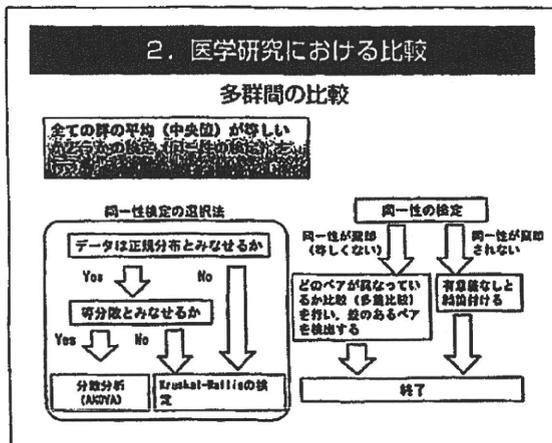
医学研究の解析とは、介入群との比較、2群あるいは多群の処理別の比較、介入前後の比較など、データを比較することが多い。

評価したい因子(処理)により2群または3群以上に分け、各群の平均や中央値を比較して、違いがあるかどうかを判断すること(有意差検定)が行われている。

まず、2群間の比較について示す。データに対応があるか否かで解析方法が異なる。

「対応がないデータ」とは、2群すなわち、例えば患者群と対照群の測定値からなるデータであり、群間の比較をすることである。一方、「対応があるデータ」とは、同一個体の2時点の測定値からなるデータであり、2時点(介入前後など)で比較することである。

次のステップでは、データの分布が「正規分布」とみなせる場合は平均値を比較する検定法を選び、正規分布とみなせない場合は中央値を比較する検定法を選ぶことになる。



次に、3群以上の比較では、すべての組合せ可能な2群を選び検定を繰り返すことは、第一種の過誤の確率を高くし、見かけの有意差がたくさん生まれてしまうため避けるべきである。

3群以上の比較について、対応がない場合の「FisherのLSD法(least significant difference法)」を紹介する。まず、全ての群の平均(あるいは中央値)が等しいかどうかの検定(同一性の検定:分散分析あるいはKruskal-Wallisの検定)を行い、棄却(同一とみなせない)されたら、次にどの2群が異なっているか(多重比較)検定を行うというステップをとる。多重比較法は、目的に応じてBonferroniの方法、Tukeyの方法、Dunnetの方法等がよく利用されている。

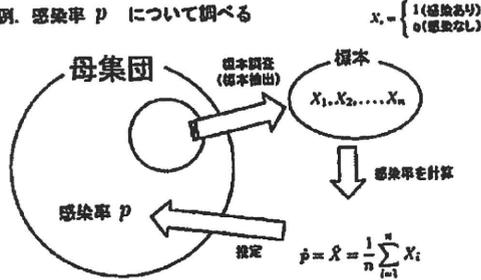
Keywords

2群の比較
多群間の比較

3. 標本抽出と統計学的推測

統計的推測の概念

例. 感染率 p について調べる

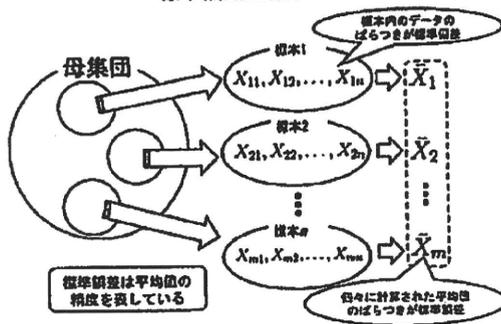


3. 標本抽出と統計的推測

研究の対象である全体を母集団 (population) という。母集団の全調査は現実的には困難であることから、母集団の縮図となるように実際の調査対象とする集団 (標本 (sample) という) を選び出し (抽出)、標本から統計量 (平均値など) を計算して母集団での結果を推測する。適切な抽出方法として、単純無作為抽出法、層化無作為抽出法、多段無作為抽出法などがある。

3. 標本抽出と統計学的推測

標準偏差と標準誤差



標準偏差と標準誤差の違いについて示す。標準偏差 (standard deviation) とは、得られたデータひとつひとつのばらつきを表わす数値である。一方、標準誤差 (standard error) とは、標本抽出を何度も行った場合、その都度計算した標本平均 (率) のばらつき度合い、つまり、平均値や率の信頼性を表している。

医学論文では、 $\text{mean} \pm \text{S.E.}$ (標準誤差) と表すことが多いが、単に平均値や率だけではなく、その確からしさを示すためである。

平均値や率の確からしさを示すためには、区間推定 (interval estimation) が有用である。標本調査から得られた平均値や率は、標本集団を含めた母集団の点推定値 (point estimation) である。しかし、サンプリング誤差によりその点推定が母集団の真の値と一致することはほとんどない。

Keywords

標準偏差、標準誤差
区間推定

3. 標本抽出と統計学的推測

点推定と区間推定

点推定

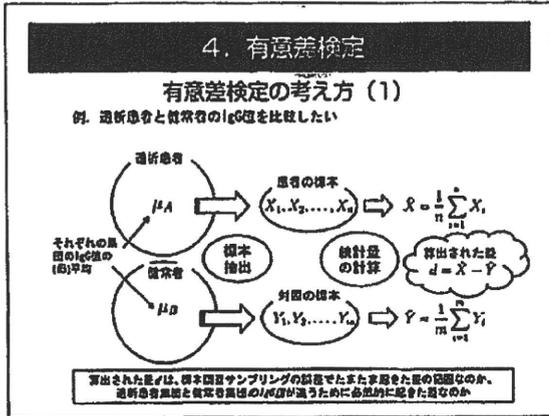
- 確からしさが、わからない。
- 標本集団から得た平均値や率が、真の平均値や率と一致することは、ほとんどない。

標準誤差は平均値の精度を表していることを応用して

区間推定

- 母集団の真の平均値や率が含まれていると考えられる区間を推定
- 確からしさを区間の幅で表せる

例えば、標本集団10人中2人が検査陽性である場合、標本集団10,000人中2,000人が陽性である場合、それぞれの確からしさの程度は異なるが、いずれも陽性率20% (点推定) である。これに対して、統計学的確率に基づいて真の母集団の平均値や率が含まれる範囲を示したものが、区間推定であり、その区間を信頼区間 (confidence interval) という。上記の場合、95% 信頼区間は、それぞれ0~44.8%、19.2~20.8%となり、規模の大きい標本集団から得られた率の方が確からしさの強いことがわかる。



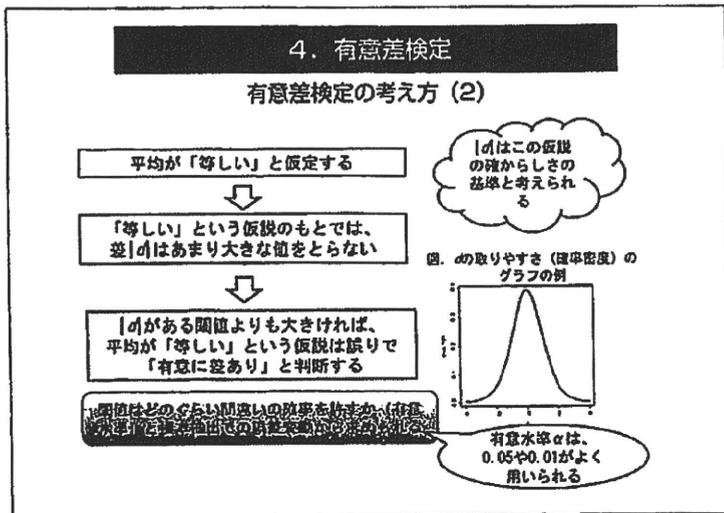
手元にある測定値の「差」が、標本サンプリングの誤差でたまたま起きた偶然変動による差と考えられるかどうかを判定することである。この差は、「偶然にしては説明できないほど稀に起こった」と判定された場合に、「差がある」と主張できるのである。

4. 有意差検定

医学研究では、「統計処理」と言えば「検定を行うこと」と考えるほど、検定を行うことは研究の重要な部分を占めている。

通常、研究を行っている場合、群間あるいは処理間に「何らかの差がある」ことを想定していることが多い。「差がある」すなわち「相違がある」から、次の研究へ進むことができるからである。

しかし、統計学検定では、「差がある」ことを直接的に示すのではなく、まず、群間あるいは処理間に「差がない」と仮定した時に、実際



判定に用いる「閾値」(検定統計量)は、有意水準と標本サンプリングの誤差変動から求められる。有意水準は0.05や0.01が使われることが多い。統計ソフトでは、計算された測定値の「差」が偶然に起こる確率を自動的に計算し、p値として示されるため、事前に設定した有意水準より小さい場合には、「有意に差がある」と判断する。

Keywords

有意差検定

有意水準

4. 有意差検定

有意差検定の考え方 (3)

第1種の過誤と第2種の過誤

	「有意差は認められる」と判断	「有意差は認められない」と判断
本当は差がない	第1種の過誤 (タイプIエラー)	正しい判断
本当に差がある	正しい判断	第2種の過誤 (タイプIIエラー)

検出力は通常 $\beta = 1 - \alpha$ と定められる

これを起こす確率が有意水準 α

これを起こす確率が検出力 $1 - \beta$

- 臨床研究や臨床試験では、調査・実験の前に有意水準、検出力、検出したい差から標本サイズを求めておく必要がある。
- 「有意差なし」のことを「平均が等しい」とみなすことがよく行われているが、検定本来の考え方からは誤用である。

有意差検定には、考えられる誤判断が2種類ある。特に重要視されるのは第1種の過誤である。例えば新薬と標準薬の比較では、第1種の過誤、すなわち、実際は新薬の効果がないのに、誤って効果があるとしてしまう過誤である。これは、最大で有意水準 (α) の確率で起こるため、この過ちを冒す危険を小さくするために有意水準をより小さく設定することも可能であるが、実は別の危険が増大する。これが、第2種の過誤 (β) である。

実際は新薬の効果があるのに、見過ごしてしまう危険である。

一般に、第1種の過誤の確率 α を低くすることを最優先に考え、有意水準 α を固定し、次に β (通常、 $1 - \beta$: 検出力) を用いる) を決める。

有意差検定、有意水準や検出力などの関係は、臨床試験や臨床研究等を効率的かつ経済的に進めていく上で、研究開始前に決定しなければならない「標本サイズの決定」の際に必要な考え方である。

Keywords

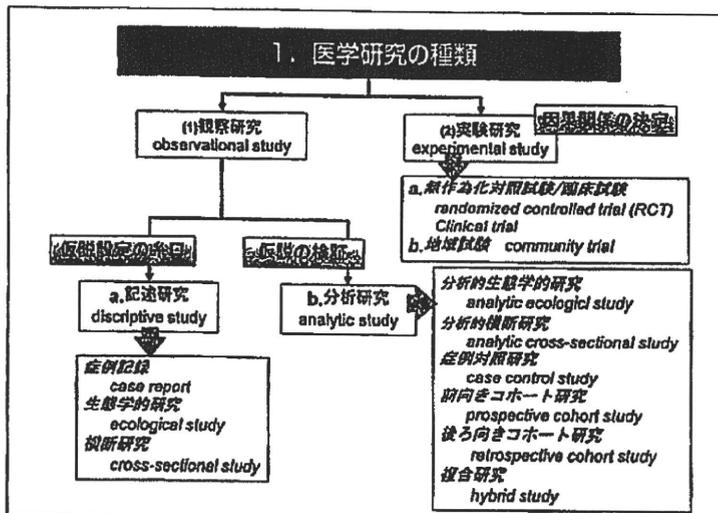
第1種の過誤

第2種の過誤

5. 医学研究のデザイン

1. 医学研究の種類
2. 記述研究
3. 分析研究
4. 実験研究・介入研究
5. 交絡因子の調整

広島大学大学院 医学薬学総合研究科
疫学・疾病制御学
教授 田中 純子



1. 医学研究の種類

医学研究は、観察研究と実験（介入）研究に大きく分けられる。

観察研究には、因子と疾病の因果関係についての仮説を立てる糸口となる記述研究（探索的研究）とその仮説を検証するための分析研究（分析的研究）がある。

また、その因果関係を証明するためには、要因を介入・管理して行う実験研究（介入研究）があり、無作為化対照試験（randomized controlled

trial : RCT) が、最も科学的根拠の高い研究デザインとされている。しかし、無作為割り付け、インフォームドコンセントの取得、研究計画書の提出、倫理委員会の承認など、その実施には種々の制約と時間、費用を要することから、研究機関、研究所、大学病院などが主体となり、行われることが多い。

Keywords

医学研究の種類

2. 記述研究

- 疾病の発生源と疾病に関する仮説の設定をするための研究
- 探索的研究
- 人、場所、時間の3つの観点から疾病の分布を記述する。

集団を対象単位として、疾病頻度を観察する
 例：都道府県別に肉の消費量とがんの死亡率の関連性を検討する

個人を対象単位として、ある時点の疾病頻度を観察する
 例：運動習慣の有無とHDLコレステロール値の関連性

時間的順序を考慮していない

- 因果関係は証明できない
- ある要因と疾患との因果の仮説を設定するための糸口

2. 記述研究

観察研究に分類される記述研究は、人、場所、時間の3つの観点から疾病の分布を記述して、疾病の特徴を明らかにする。有病率、罹患率、死亡率などの疾病の頻度を指標として、人では、性、年齢、人種など属性別に、場所では地域差を、時間では年次別や季節別に特徴を記述する研究である。主なものには、症例記録からの報告、生態学的研究、横断研究がある。

生態学的研究 (ecological study) とは、集団 (国、州、県など集団レベル) を対象として要因の曝露と疾病頻度の関係のみをみる観察研究で

ある。

横断研究 (cross-sectional study) とは、ある時点の要因の曝露状況と疾病の頻度を個人レベルで観察を行う研究であり、要因情報と疾病情報を同時に (横断的に) 観察する。

これらの研究方法は、要因と疾病の因果関係についての仮説を設定するための探索的研究である。

3. 分析研究

• たてられた仮説の検証を行う
 • 要因の妥当性を検討する (強さを決める)

疾病に罹患した症例群と疾病に罹患していない対照群を対象として、過去の要因曝露の状況を調査する。後ろ向き研究。

要因曝露した群と非曝露群における疾病の罹患率等を比較する。前向き研究。

時間的順序を考慮している

- 因果関係の検証
- ある要因と疾患との因果関係を検証するための研究

3. 分析研究

観察研究に分類される分析研究は、前述の探索的な研究 (記述研究) において設定した仮説を、検証するために行う検証的研究である。

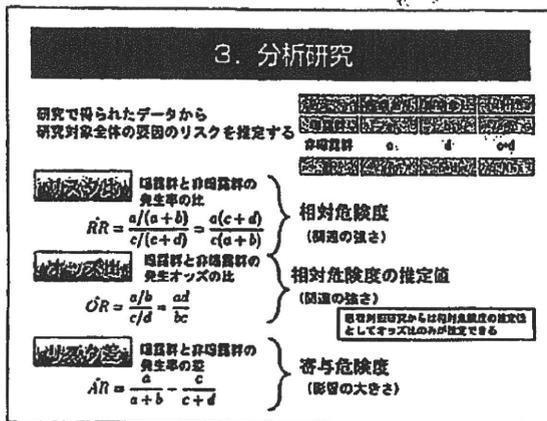
分析研究の代表的なものには、症例対照研究 (患者対照研究、case control study) とコホート研究 (cohort study) がある。

症例対照研究は、現時点で疾病に罹患した症例群と疾病に罹患していない対照群を設定して、両群の過去における仮説とした要因の曝露の状況を調査する研究であり、後ろ向き研究 (retrospective study) とも呼ばれる。患者対

照研究は比較的容易に実施可能であるが、過去のことを調べるので、記憶の曖昧さなど問題があり、研究成果のevidenceとしての強さは、コホート研究より劣るとされている。

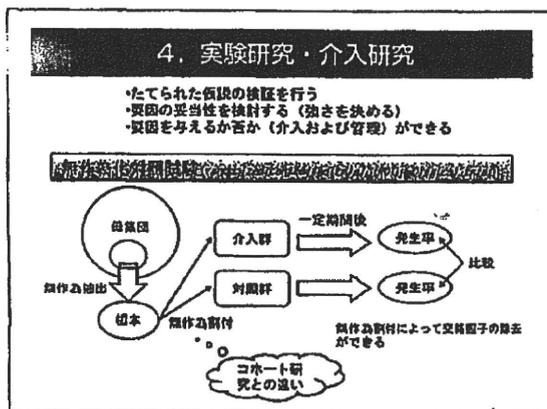
コホート研究はその要因に曝露している群とそうでない群 (対照群) を長期間観察し、両群の疾病の罹患率 (死亡率など) を比較して、因果関係を相対危険度 (relative risk) や寄与危険度 (attributable risk) の指標を用いて、推論する。但し、この段階でも興味のある要因以外の因子 (交絡因子) をコントロールできていないことに注意する。前向き研究 (prospective study) とも呼ばれる。コホート研究は長期間追跡することに伴う脱落、診断基準の変化の問題に加え、費用がかかることが欠点である。

- Keywords**
- 記述研究
 - 分析研究
 - コホート研究
 - 症例対照研究



研究で得られたデータから研究対象全体の要因のリスク、相対危険や寄与危険の推定を考える。コホート研究ではリスク比としての相対危険度と、リスク差としての寄与危険度を求めることができる。しかし、患者対照研究ではオッズ比（相対危険の推定値）のみを得ることができる。

相対危険とは、要因を持つものは、要因を持たないものに比較して、何倍罹患（あるいは死亡）のリスクが高いかという指標であり、生活習慣などの指導の際に有用な指標となる。一方、寄与危険は、その要因を集団単位で取り除く（例えば、禁煙運動など）ことにより罹患率（あるいは死亡率）の増減の影響の大きさを測る指標であり、集団に対する疾病対策を図る上で有用な指標である。



4. 実験研究・介入研究

分析研究により因果関係およびその強さが推測された場合、次に、要因介入の有無による比較研究を行い、因果関係を結論づける。実験研究・介入研究の代表的なものは無作為化対照試験（RCT）である。要因の有無別2群を無作為に割付けることによって交絡要因を排除（より正確には交絡要因を個人間誤差に取り込む）し、長期間観察を行い、罹患率（あるいは死亡率）を比較するため、RCTによる結果は高い証拠能力を持つと評価されている。

しかし、最終的な因果関係の証明には、複数の介入試験による再現性やメタアナリシスによる評価が必要となる場合もある。

5. 交絡因子の調整

最後に、分析研究においては、バイアスと交絡（confounding: 研究対象となっている因子と関連し、疾病・罹患・死亡に影響を与え、真の関連性・因果関係をゆがめてしまうもの）の制御が最も重要となる。交絡因子の調整法については、単変量解析を行ったのちに、多変量解析を行うことが医学分野ではしばしば行われる。多変量解析の一つであるロジスティック回帰分析では、交絡要因と考えられている要因の影響を除いたオッズ比を推定することができ有用であるが、長期間追跡による脱落例、加齢による罹患率の変化が反映できない問題もある。この問題を解決するために、生存時間解析で用いられる比例ハザードモデルによる多変量解析が使われることも多い。いずれにしても、データ解析を行う際には、交絡因子の存在を意識した解析を併せて行うことが望ましい。

.....
Keywords

 相対危険度
 オッズ比
 交絡因子
