

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
45) Y. Bouike, S. Imoto, O. Mabuchi, A. Kokubunji, S. Kai, M. Okada, R. Taniguchi, S. Momose, <u>S. Uchida</u> , H. Nishio	Infectivity of HBV DNA positive donations identified in look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan.	Transfusion Medicine	21	107-115	2011
46) Takeshi Hirayama, Yuji Mizokami, Akira Honda, Yasuhiko Homma, Tadashi Ikegami, Yoshifumi Saito, Teruo Miyazaki, <u>Yasushi Matsuzaki</u> .	Serum concentration of 27-hydroxycholesterol predicts the effects of high-cholesterol diet on plasma LDL cholesterol level.	Hepatol Res.	39	149-156	2009
47) Akira Honda, Kouwa Yamashita, Takashi Hara, Tadashi Ikegami, Teruo Miyazaki, Mutsumi Shirai, Guorong Xu, Mitsuteru Numazawa, <u>Yasushi Matsuzaki</u> .	Highly sensitive quantification of key regulatory oxysterols in biological samples by LC-ESI-MS/MS.	J. Lipid Res.	50	350-357	2009
48) Tadashi Ikegami, Yasuhiko Matsuki, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami, Akira Honda, Takeshi Hirayama, Yoshifumi Saito, <u>Yasushi Matsuzaki</u> .	Impact of determination of hepatitis B virus subgenotype and pre-core/core-promoter mutation for the prediction of acute exacerbation of asymptomatic carriers.	Hepatol Res.	39(4)	341-345	2009
49) Akira Honda, Kouwa Yamashita, Tadashi Ikegami, Takashi Hara, Teruo Miyazaki, Takashi Hirayama, Mitsuteru Numazawa, <u>Yasushi Matsuzaki</u> .	Highly-sensitive quantification of serum malonate, a possible marker for de novo lipogenesis, by LC-ESI-MS/MS.	J Lipid Res.	50	2124-2130	2009
50) Teruo Miyazaki, Akira Honda, Tadashi Ikegami, Takashi Hara, Yoshifumi Saitoh, Takeshi Hirayama, Mikio Doy, <u>Yasushi Matsuzaki</u> .	The associated markers and its limitations for the primary screening of HCV carriers in public health examination.	Hepatology Research	39 (7)	664-674	2009
51) <u>松崎靖司</u>	C型肝炎と肝癌-肝炎から肝癌まで：とくに慢性C型肝炎治療の最近の知見-	理大科学フォーラム	12	14-19	2009
52) <u>松崎靖司</u> , 池上正, 斎藤吉史, 本多彰	C型肝炎の日常診療：インターフェロン治療が行えない場合の対応	Medicina	47(3)	446-450	2010
53) 池上正, <u>松崎靖司</u>	IFN無効例に対する治療-線維化伸展の抑制・発癌の抑制をめざして-	Medical Practice	27(1)	147-151	2010
54) Akira Honda, Teruo Miyazaki, Tadashi Ikegami, Junichi Iwamoto, Kouwa Yamashita, Mitsuteru Numazawa, <u>Yasushi Matsuzaki</u> .	Highly sensitive and specific analysis of steroid profiles in biological samples by HPLC-ESI-MS/MS.	The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology	121 (3-5)	556-564	2010
55) 池上正, <u>松崎靖司</u>	肝炎のインターフェロン治療の最前線 [C型肝炎] インターフェロン適応外症例に対する治療の実際	消化器の臨床	13 (3)	315-319	2010
56) <u>松崎靖司</u> , 池上正, 本多彰	慢性ウイルス肝炎—治療の新たな展開 代替療法：ウルソデオキシコール酸を中心に	カレントセラピー	28(8)	756-760	2010
57) <u>松崎靖司</u> , 池上正, 平山剛, 斎藤吉史, 伊藤真典, 屋良昭一郎	肝癌治療とDPC 現状のDPC問題と今後—DPC環境下における肝癌治療—	消化器内科	51 (3)	307-312	2010
58) <u>松崎靖司</u>	慢性C型肝炎治療の現状と地域医療連携—肝庇護療法 (UDCA療法) を中心に—	高崎医学	60	12-15	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
59) 松崎靖司, 池上正	急性肝障害—薬物性肝障害とウイルス肝炎 急性肝障害を起こす疾患 (1) 薬物性肝障害 e. 薬物性肝障害の治療	臨床消化器内科	25 (11)	2-1-5	2010
60) 松崎靖司, 池上正, 平山剛, 齋藤吉史, 本多彰	ウイルス肝炎における肝庇護療法	治療学	44 (9)	1051-1055	2010
61) 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 伊藤真典, 齋藤吉史, 松崎靖司	肝炎検診の今後のあり方—茨城県C型肝炎検査の住民基本健診と職域健診の比較より—	肝臓	51 (9)	528-530	2010
62) 池上正, 伊藤真典, 松崎靖司	肝細胞癌治療と医療連携バス	肝胆膵	61(5)	873-845	2010
63) Teruo Miyazaki, Akira Honda, Tadashi Ikegami, Yoshifumi Saitoh, Takeshi Hirayama, <u>Yasushi Matsuzaki</u> .	HCV infection causes hypolipidemia regardless of hepatic damage or nutritional state -an epidemiological survey of a large Japanese cohort-.	Hepatology Research	in press		2011
64) Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M.	An early viral response to standard interferon-alpha identifies resistance to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected by HCV genotype 1.	J Med Virol	82	1537-1544.	2010
65) Arie S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, <u>Kumada T</u> , Shiina S, Yamashita T, Kokudo N, Tanaka M, Takayama T, Kudo M.	Management of hepatocellular carcinoma: report of consensus meeting in the 45th annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009).	Hepatol Res	40	667-685.	2010
66) Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, <u>Kumada T</u> .	Survival benefit of hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma in comparison to hepatectomy or pancreatoduodenectomy.	World J Surg	34	2662-2670	2010
67) Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M.	Transient reappearance of serum hepatitis C virus RNA observed by real-time PCR during antiviral therapy with peginterferon and ribavirin in patients with HCV genotype 1b.	J Clin Virol	47	258-262	2010
68) Shigoka M, Tsuchida A, Matsudo T, Nagakawa Y, Saito H, Suzuki Y, Aoki T, Murakami Y, Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Bartenschlager R, Kato N, Ikeda M, Takashina T, Tanaka M, Suzuki R, Oikawa K, Takanashi M, Kuroda M.	Deregulation of miR-92a expression is implicated in hepatocellular carcinoma development.	Pathol Int	60	351-357	2010
69) Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Tada T, Arakawa T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H.	Association between HCV amino acid substitutions and outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy in HCV genotype 1b and high viral load.	J Gastroenterol Hepatol	25	1072-1078	2010
70) Yasuda E, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Yoshimi N, Kozawa O.	Evaluation of clinical utility of Glypican-3 (GPC3), measured by a commercially available ELISA kit with GPC3 antibody, as a serological and histological marker for hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	40	477-485	2010
71) <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Arakawa T, Fujimori M.	Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values.	J Med Virol	82	539-545	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
72) Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yoshioka K, Yano M, Toyoda H, Kumada T, Goto H.	Prevalence and clinical characterization of patients with acute hepatitis B induced by lamivudine-resistant strains.	J Gastroenterol Hepatol	25	745-749	2010
73) Honda T, Katano Y, Shimizu J, Ishizu Y, Doizaki M, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H.	Efficacy of peginterferon-alfa 2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C.	Liver Int	30	527-537	2010
74) 多田俊史, 熊田卓, 桐山勢生, 豊田秀徳	生存分析からみた進行肝細胞癌に対するソラフェニブ投与例の検討	肝臓	51	684-685	2010
75) 小川定信, 川地俊明, 船坂佳正, 石川照芳, 熊田卓, 豊田秀徳, 曾根康博	【肝臓のEOB・プリモビスト造影MRI 本検査を有効に活用するための理解すべき課題】 肝細胞癌 肝細胞造影相でhypointensityを呈する乏血性結節(非濃染結節)のリスクについて	日独医報	55	267-272	2010
76) 熊田卓	肝癌治療とDPC】 DPCとは	消化器内科	51	267-272	2010
77) 熊田卓, 松田康雄, 飯島尋子, 小川眞広, 工藤信樹, 小原和史, 紺野啓, 高倉玲奈, 西田睦, 南康範, 森秀明, 山田昌彦	日本超音波医学会用語・診断基準委員会肝腫瘍の超音波診断基準(案)	超音波医学	37	157-166	2010
78) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 多田俊史, 高木万起子, 細川貴範, 荒川恭宏, 藤森将志, 濱口知成	【肝疾患における血液生化学検査、肝炎ウイルスマーカー、腫瘍マーカーの見方】 肝疾患における血液生化学検査の臨床的意義 AST、ALT、AST/ALT	肝・胆・膵	60	521-530	2010
79) 多田俊史, 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 竹島賢治, 小川定信, 乙部克彦, 中野雅行	肝細胞癌の診断におけるperfluorobutane造影超音波とGd-EOB-DTPA造影MRIの有用性に関する検討	肝臓	31	99-106	2010
80) 多田俊史, 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏	【肝癌診療のアルゴリズム2010】 肝癌の診断 肝癌スクリーニングにおける腫瘍マーカー	臨床消化器内科	25	437-442	2010
81) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M.	Outcome in partial early virologic responders to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b.	J Med Virol.	83(1)	101-7	2011
82) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda Q	Amino Acid Substitutions in the Hepatitis C Virus Core Region are Associated with Post-operative Recurrence and Survival of Patients with HCV Genotype 1b-associated Hepatocellular Carcinoma.	Annals of Surgery	in press		2011
83) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, Satomura S.	Clinical Utility of High Sensitive Lens Culinaris Agglutinin-Reactive Alpha -Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma Patients with Alpha-Fetoprotein Less Than 20 ng/mL.	Cancer Sc.	in press		2011
84) Kumada T, Toyoda H, Arakawa T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, Ishikawa T.	Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase using Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging.	Am J Roentgenol	in press		2011
85) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H	Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus.	J Gastroenterol	in press		2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
86) Kudo M, Hatanaka K, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Tada T.	Double contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma.	Am J Gastroenterol	in press		2011
87) Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Arakawa T, Fujimori M, Niinomi T, Ando N, Yasuda S, Sakai K, Kimura J.	High ability to predict the treatment outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy based on the reduction in HCV RNA levels at 4 weeks after starting therapy and amino acid substitutions in hepatitis C virus in patients infected with HCV genotype 1b.	J Gastroenterol	in press		2011
88) Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Goto H.	Mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus genotype 1b and correlation with response to pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy.	J Viral Hepat	in press		2011
89) Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, Sato Y, Najima M, Aramaki T, Sone M, <u>Kumada T</u> , Tanigawa N, Anai H, Yoshioka T, Ikeda M for Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG).	Phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301).	Am J Clin Oncol.	in press		2011
90) Tomita E, Ando K, <u>Sugihara J</u> , Nishigaki Y, Yamada T, Ando R, Teramura M, Seishima M,	Advantage of IFN- β / α 2b same day administration for ribavirin-intolerant patients with chronic hepatitis C	Hepatol Res	40	261-268	2010
91) Imai K, Takai K, Nishigaki Y, Shimizu S, Nakai T, Hayashi H, Uematsu T, <u>Sugihara J</u> , Tomita E, Shimizu M, Nagaki M, Moriwaki H.	Insulin resistance raises the risk for recurrence of stage I hepatocellular-carcinoma after curative radiofrequency ablation in HCV-positive patients:A prospective, case-series study	Hepatol Res	41	376-382	2010

IV. 研究成果の刊行物

【書 籍】

III

感染症予防と医用統計

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 医歯薬学総合研究科
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

高危険群を対象

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、通院の原因疾患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

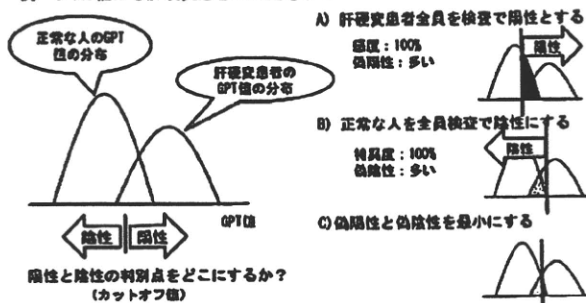
疾病の予防

早期発見・早期治療

2. スクリーニング検査の有効性

カットオフ値

例. GPTの値から肝硬変患者の判定をする



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

検査結果	疾病の有無	
	疾病あり	疾病なし
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、伝染性疾病のスクリーニングの場合に「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

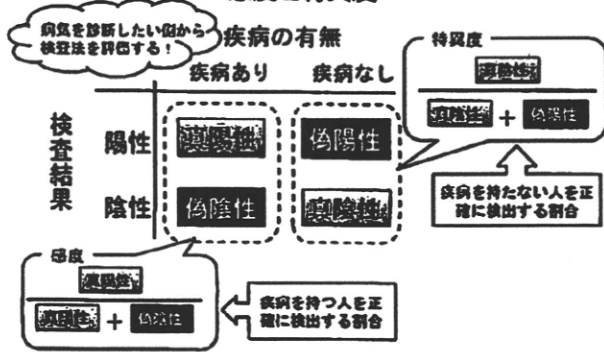
偽陰性

偽陽性

真陽性

2. スクリーニング検査の有効性

感度と特異度



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。

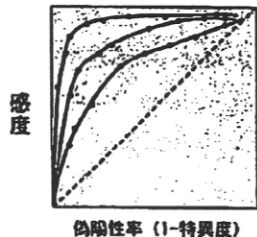
「偽陽性」のリスクが高いと判断されるときは、特異度の高い検査法を用いるのがよいとされている (確定診断をするための精密検査に、

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捨選択の関係があり、両方とも同時に高くすることはできない。

2. スクリーニング検査の有効性

ROC曲線 (receive operating characteristic curve) 受診者動作特性曲線



カットオフ値を変化させたときの感度と偽陽性率 (1-特異度) をプロットし、曲線で結ぶ

ROC曲線の利用

- 1) カットオフ値を決める
左上の頂点から曲線上の一番近い点をカットオフ値にする
- 2) 複数のスクリーニング検査の比較
左上のほうが精度が高い

「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捨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

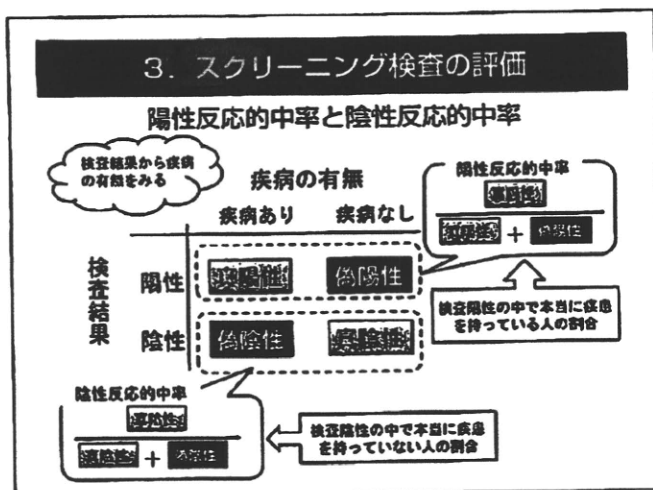
するのに使うことができる。ROC曲線が左上に近いほど (曲線下の面積が大きいほど) そのスクリーニング検査は識別機能が高いといえる。

Keywords

感度

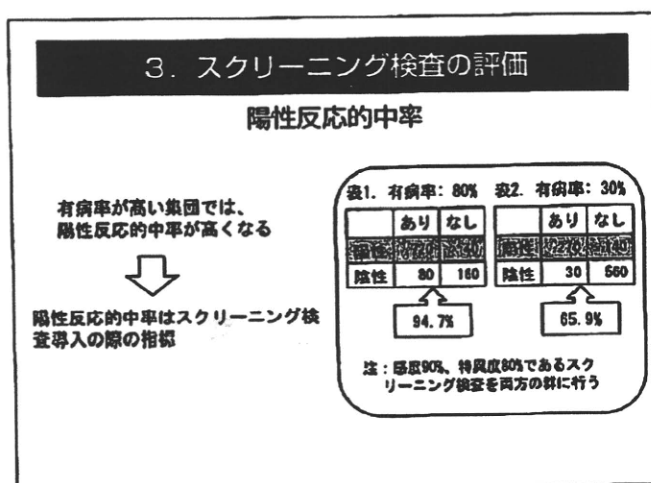
特異度

ROC曲線



3. スクリーニング検査の評価

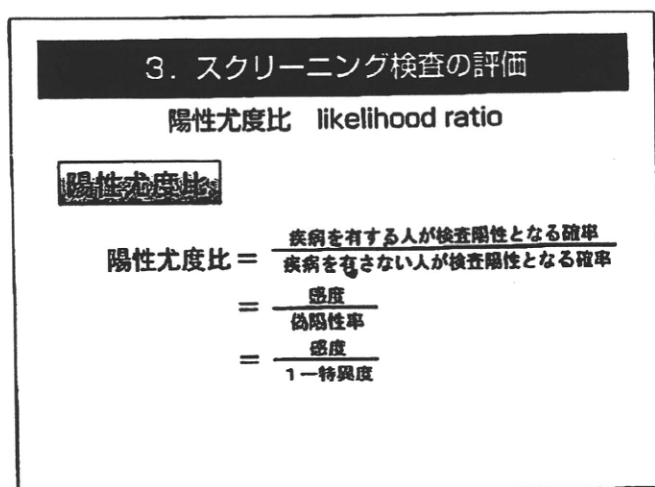
次に、検査結果から疾病の有無の割合をみた、陽性反応的中率と陰性反応的中率について示す。陽性反応的中率 (positive predictive value) とは、スクリーニング検査で陽性と判定された人のうち、疾病を有する人 (真の陽性) の割合であり、一方、陰性反応的中率 (negative predictive value) とは、スクリーニング検査で陰性と判定された人のうち、疾病を有しない人 (真の陰性) の割合である。



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、陽性反応的中率を計算すると、それぞれ94.7%、65.9%となる。このように、陽性反応的中率は、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、陽性反応的中率は、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

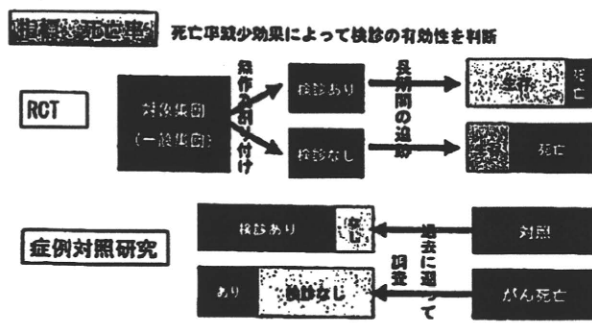
陽性反応的中率

陽性尤度比

4. 検診の有効性

有効性の指標

例. がん検診の有効性を検証したい



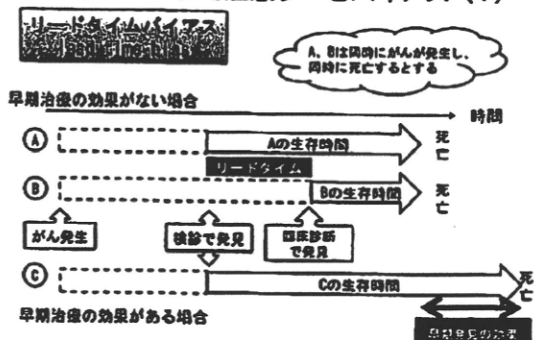
4. 検診の有効性

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。

4. 検診の有効性

スクリーニングで注意すべきバイアス (1)



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

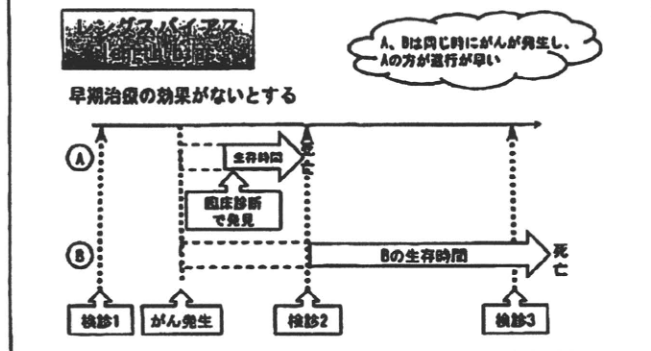
死亡率減少効果

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

III

感染症予防と医用統計

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 医歯薬学総合研究科
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

- ◆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、尿酸値
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、有病期間
- ◆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）、職種
 - 【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：

$$X(1) \leq X(2) \leq X(3) \leq \dots \leq X(n)$$

$$n \text{ が奇数のとき } X\left(\frac{n+1}{2}\right)$$

$$n \text{ が偶数のとき } \frac{X\left(\frac{n}{2}\right) + X\left(\frac{n}{2} + 1\right)}{2}$$

中央値の定義

データ数が5なら3番目のデータ



データ数が6なら3番目と4番目のデータの平均



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くるデータ（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

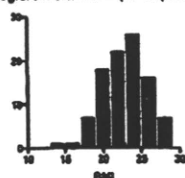
平均値

中央値

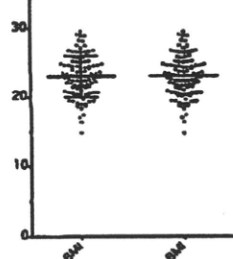
1. データとその特性量

データの代表値

Histogram of Data 2: Freq. dist. (Histogram)



BMI 平均: Mean
23.0
中央値: Median
23.1
標準偏差: SD
3.0



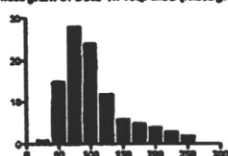
どちらを集団の代表値として使うかは、データの分布により決定する。

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。

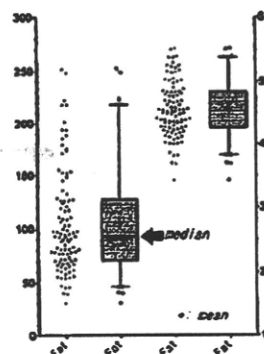
1. データとその特性量

データの代表値

Histogram of Data 1: Freq. dist. (Histogram)



中性脂肪平均: Mean
105.3
中央値: Median
93.0
標準偏差: SD
48.7



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。

1. データとその特性量

正規分布とその特徴

- 特徴
 - 左右対称
 - 理論曲線の式は平均 μ と分散 σ^2 で表れる
 - 区間 ($\mu - 2\sigma$, $\mu + 2\sigma$) にデータの95%が含まれる
- 正規性の確認
 - 正規確率紙にデータをプロットして (Q-Qプロット)、一直線に並べば正規分布とみなせる (図1を参照)
 - 正規性の検定により判断

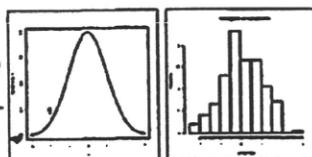


図1. 正規分布の理論曲線 (左) と正規分布とみなせるデータのヒストグラム (右)

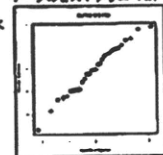


図2. 正規確率紙へのプロット例

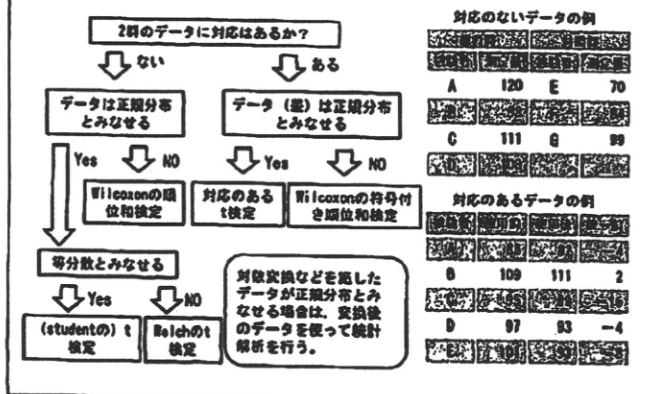
医学データを用いた評価をする際には、グラフ化を行い、全体像、データのバラツキ、飛び離れたデータなどの把握をすることが大事である。さらに、分布が正規分布を示しているか否かを見極めることは、データ解析法を選ぶ際に重要である。

Keywords

ヒストグラム
正規分布

2. 医学研究における比較

2群間の比較



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。

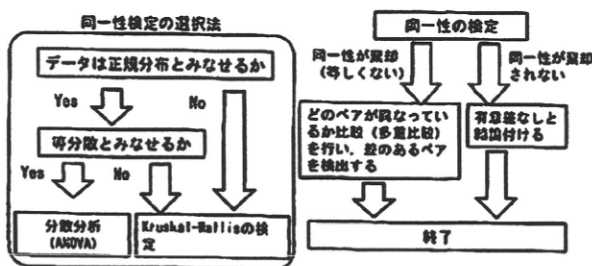
「対応がないデータ」とは、2群すなわち、例えば患者群と対照群の測定値からなるデータであり、群間の比較をすることである。一方、「対応があるデータ」とは、同一個体の2時点の測定値からなるデータであり、2時点（介入前後など）で比較することである。

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。

2. 医学研究における比較

多群間の比較

全ての群の平均（中央値）が等しいかどうかの検定（同一性の検定）



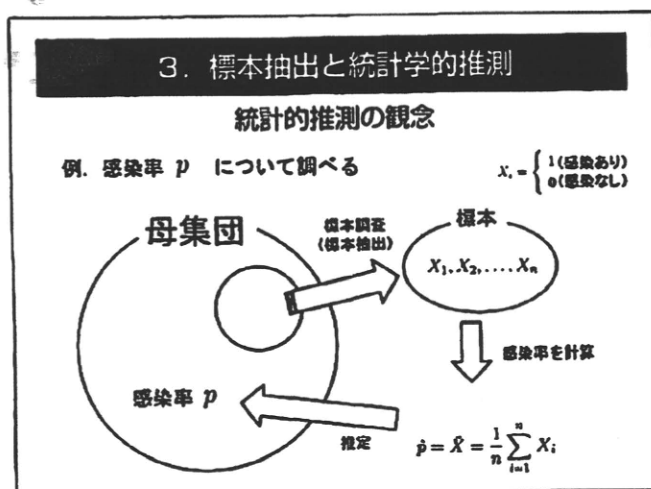
次に、3群以上の比較では、すべての組合せ可能な2群を選び検定を繰り返すことは、第一種の過誤の確率を高くし、見かけの有意差がたくさん生まれてしまうため避けるべきである。

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、Dunnettの方法等がよく利用されている。

Keywords

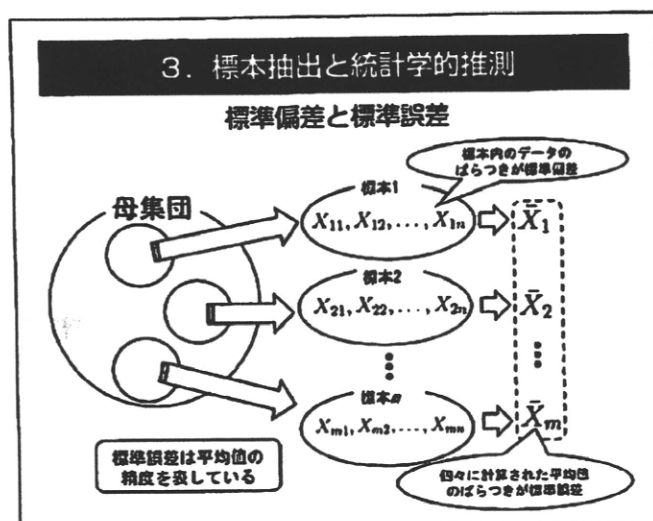
2群の比較

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。



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。

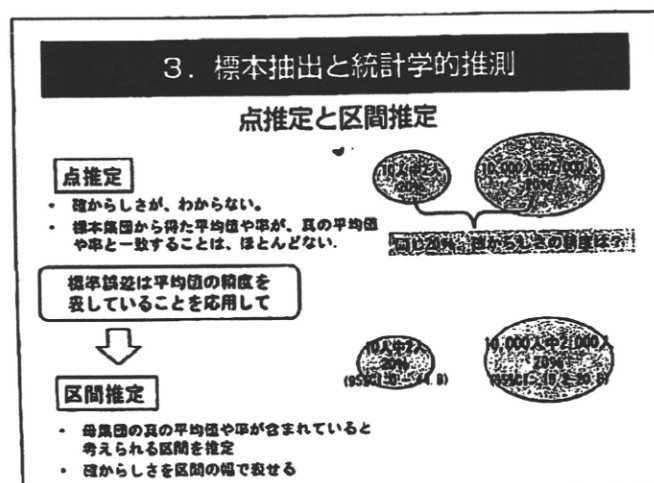
医学論文では、 $\text{mean} \pm \text{S.E.}$ (標準誤差) と表すことが多いが、単に平均値や率だけではなく、その確からしさを示すためである。

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

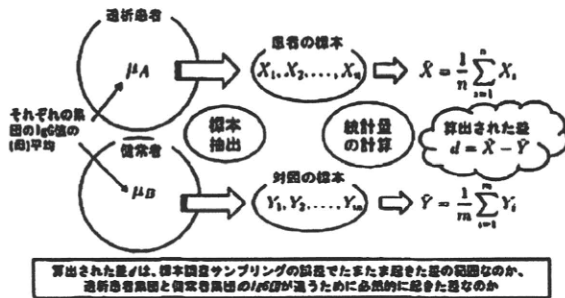


例えば、標本集団10人中2人が検査陽性である場合、標本集団10,000人中2,000人が陽性である場合、それぞれの確からしさの程度は異なるが、いずれも陽性率20% (点推定) である。これに対して、統計学的確率に基づいて真の母集団の平均値や率が含まれる範囲を示したものが、区間推定であり、その区間を信頼区間 (confidence interval) という。上記の場合、95% 信頼区間は、それぞれ0~44.8%、19.2~20.8%となり、規模の大きい標本集団から得られた率の方が確からしさの強いことがわかる。

4. 有意差検定

有意差検定の考え方 (1)

例. 透析患者と健康者のIgG値を比較したい



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

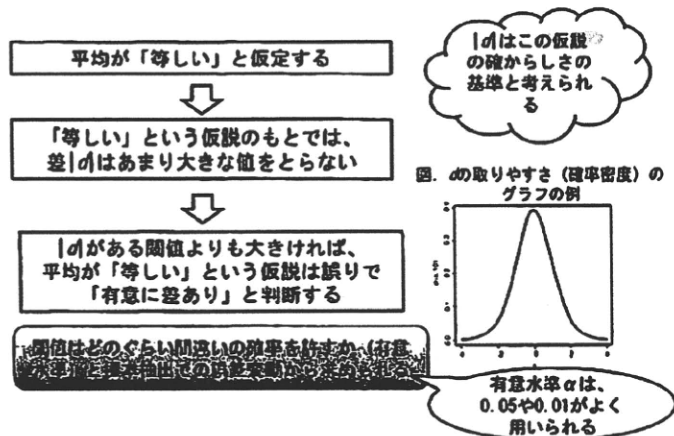
医学研究では、「統計処理」と言えば「検定を行うこと」と考えるほど、検定を行うことは研究の重要な部分を占めている。

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

4. 有意差検定

有意差検定の考え方 (2)



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無いのに、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

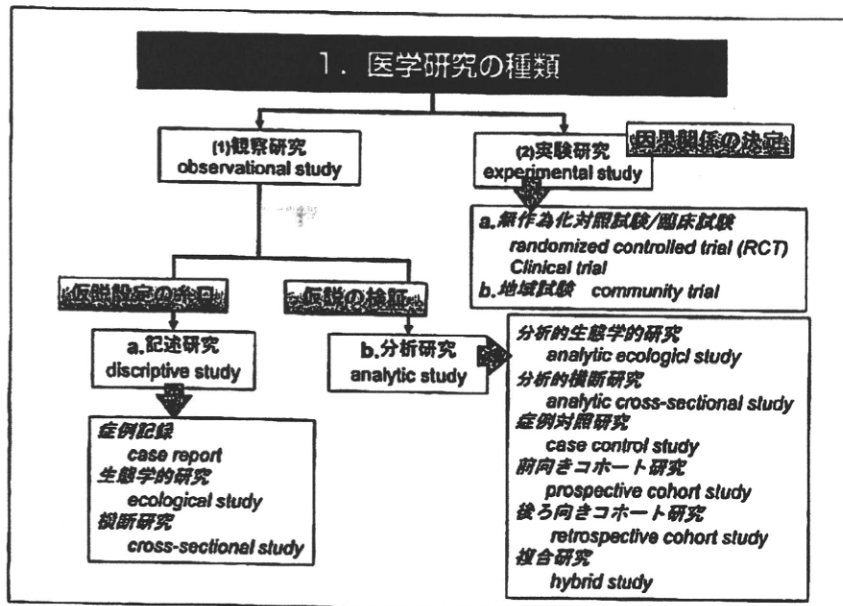
III

感染症予防と医用統計

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、要因を導入・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。

生態学的研究

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

横断研究

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をみる観察研究である。

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

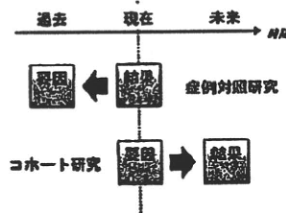
- ・たてられた仮説の検証を行う
- ・要因の妥当性を検討する (強さを決める)

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