

## 一番有名なケースシリーズ研究

指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性  
皮膚粘膜リン巴腺症候群  
(自験例50例の臨床的観察)

日本赤十字社中央病院小児科 (部長: 神前常雄博士)  
川崎 富作

(発行: 1月19日, 1967)

**Acute Febrile Muco-Cutaneous Lymph Node Syndrome  
in Young Children with Unique Digital Desquamation**  
(clinical observation of 50 cases observed at our institution)

Department of Pediatrics, Japan Red Cross Central Hospital (Chief: Dr. Fumio Konaki)  
Tomisaku Kawasaki

(Received on January 19, 1967)

症例〔1〕 山〇〇〇(男) 昭和31年9月15日生 (4才3ヵ月)

入院 昭和36年1月5日 (分類番号No. 24)

退院 昭和36年2月9日

家族歴: 父はアレルギー体質で虫咬症が頻発し、薬物にもかぶれ易い。母は健康。

既往歴: 出生直後、母乳不足、乳児期の腹形著明。突有は正常。感冒時はいつも喉痛を伴うという。

現病歴: 昭和35年12月30日夜、顔部腫を訴え、左頸部の腫脹に気付いた。

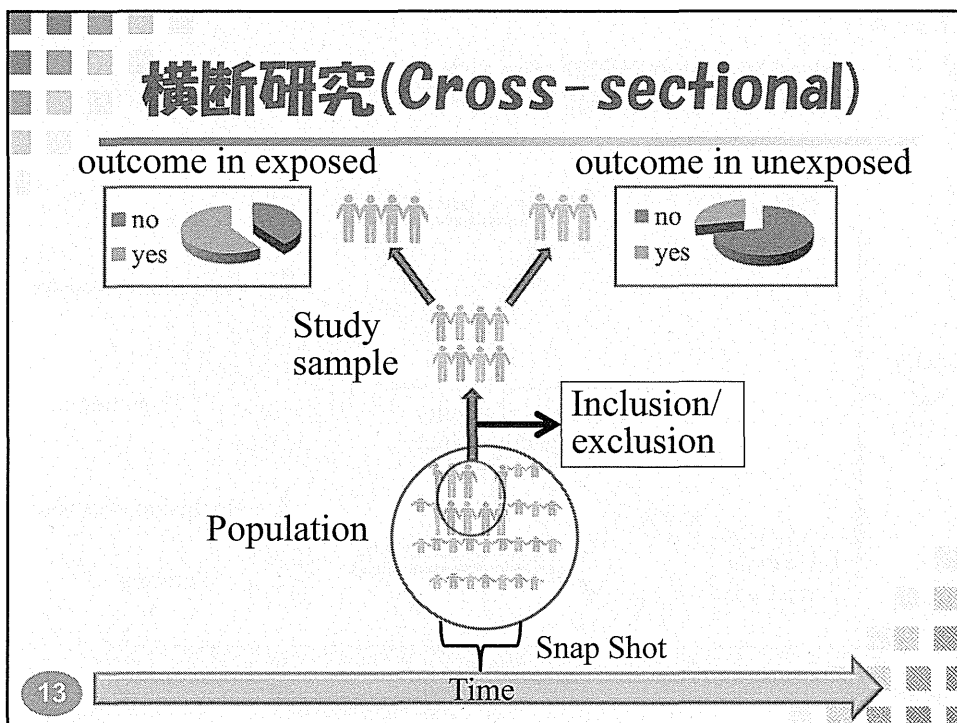
12月31日 左頸部腫脹著明となり、触れると疼痛を訴えた。38.5°C

昭和36年1月1日 38.5~39.0°C。時々腹痛を訴えた。

1月2日 逆疹に発疹し、アムペーナと診断された。薬を仕く。38.5°C~39.0°C

第1例 山〇〇〇(男) 4才3ヵ月入院昭和36年1月5日退院昭和36年2月9日

12      45ページ、写真28枚、病理組織像18枚



## 横断研究(Cross-sectional)

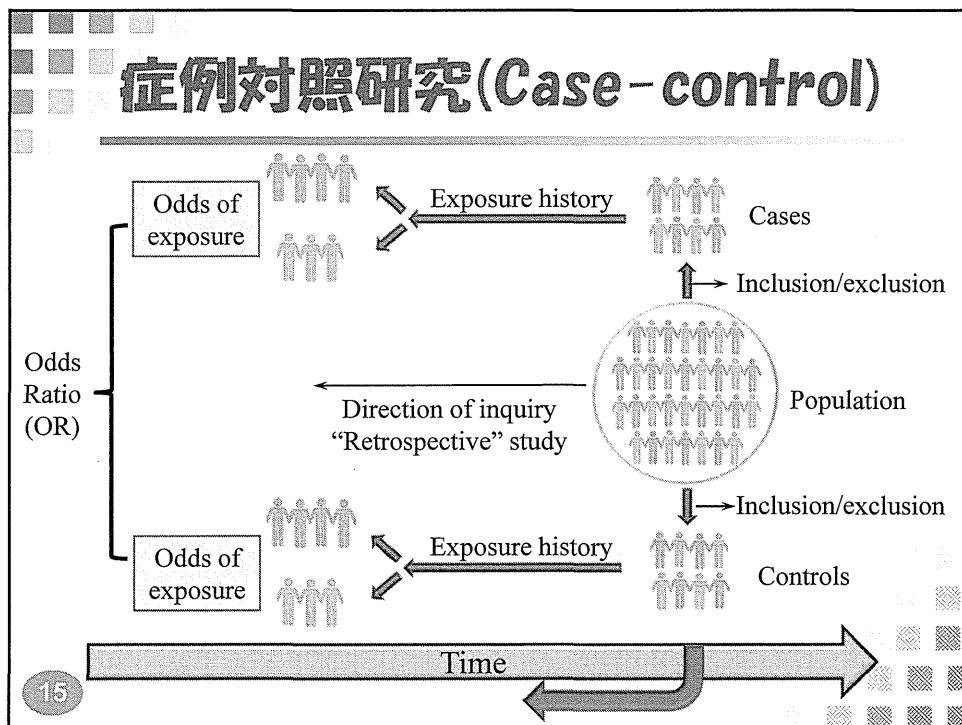
母親の喫煙が幼児の痙攣発作のリスクファクターになるかどうかを評価するために横断研究を施行した  
(Reijneveld et al:Arch Dis Child 2000;83:302-3)

	幼児の痙攣あり	幼児の痙攣なし	合計
母親喫煙 (15-50本/日)	15(a)	167(b)	182(a+b)
母親喫煙せず	111(c)	2477(d)	2588(c+d)
合計	126(a+c)	2644(b+d)	2770(a+b+c+d)

有病率 (prevalence) =  $(a+c)/(a+b+c+d) = 126/2770 = 4.5\%$   
 喫煙母の子どもの有病率 =  $a/(a+b) = 15/182 = 8.2\%$   
 非喫煙母の子どもの有病率 =  $c/(c+d) = 111/2588 = 4.3\%$   
 有病率比 =  $8.2/4.3 = 1.9$   
 有病率差 =  $8.2 - 4.3 = 3.9\%$

オッズ比 =  $(axd)/(bxc) = 2.0$

14



## オッズ比 Odds Ratio

ケースコントロール研究においてアウトカムを持つ群(疾患群)における危険因子を持つ人の割合を危険因子を持たない人の割合で割り算した値(すなわちオッズ)を, アウトカムを持たない群(対照群)における危険因子を持つ人の割合を危険因子を持たない人の割合で割り算した値(すなわちオッズ)で割り算した値。

Exposure	Disease	
	Yes	No
Yes	a	b
No	c	d

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

特に対照群の例数を多くするとオッズ比はリスク比に値が近似してくる。この場合, リスク比の場合と同じく, オッズ比が高いほどその危険因子とそのアウトカムの関連が強いと言える。

16

## 症例対照研究(Case-control)

新生児期のビタミンK筋注と小児白血病発症に関連があるのかどうか、症例対照研究を行った。

(von Kries et al:BMJ 1996;313:199-203)

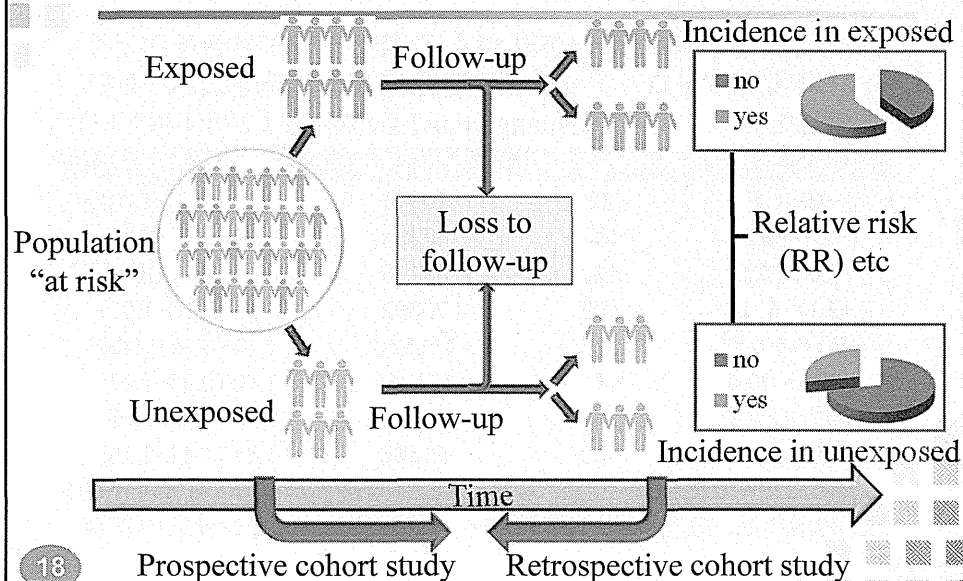
	小児白血病	コントロール
ビタミンK筋注あり	69(a)	63(b)
ビタミンK筋注なし	38(c)	44(d)
合計	107(a+c)	107(b+d)

小児白血病でビタミンK筋注あり= $a/(a+c)=69/107=64.5\%$   
 コントロールでビタミンK筋注あり= $b/(b+d)=63/107=58.9\%$

オッズ比= $(axd)/(bxc)=(69 \times 44)/(63 \times 38)=1.27$

17

## コホート研究(Cohort)



18

## 相対危険度 Relative Risk(RR)

コホート研究において危険因子を持つ群つまり実験群におけるアウトカムが起きた人の割合を、危険因子を持たない群すなわち対照群におけるアウトカムが起きた人の割合で割り算した値である。つまり、危険因子があると何倍そのアウトカムが起きやすくなるかを表す指標である。

Exposure	Disease		Total
	Yes	No	
Yes	a	b	a+b
No	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

$$\text{Risk Ratio} = \frac{a/a+b}{c/c+d}$$

本来は累積罹患率比のことであるが、罹患率比をもって相対危険ということも多い。

$$\text{累積罹患率比} = \frac{\text{暴露群の累積罹患率 } CI_e}{\text{非暴露群の累積罹患率 } CI_n}$$

19

## コホート研究(Cohort)

18歳時からの体重変化が乳がんの発症を増加させるかどうか16年間のフォローアップで新規発症例を前向きコホートで調査した。(Huang et al:JAMA 1997;278:1407-11)

Weight change	乳がん症例数	観察人-年	調整リスク比*
-10以下	22	10971	1.12 (0.70-1.78)
-2.1~9.9	103	47194	1.04 (0.80-1.36)
-2.0~+2.0	123	55135	1.00 (Ref)
+2.1~5.0	198	73082	1.20 (0.98-1.51)
+5.1~10.0	316	115548	1.18 (0.96-1.45)
+10.1~20.0	441	153099	1.20 (0.98-1.47)
+20.1~25.0	145	43800	1.40 (1.10-1.78)
+25.1以上	169	51665	1.41 (1.12-1.78)

\* 調整された交絡因子: 年齢、身長、良性乳房疾患の既往、乳がんの家族歴、初潮年齢、初産年齢、18歳時BMI、閉経年齢、ホルモン補充の有無

20

## コホート内症例対照研究 (Nested Case-control)

Nested (入れ子)

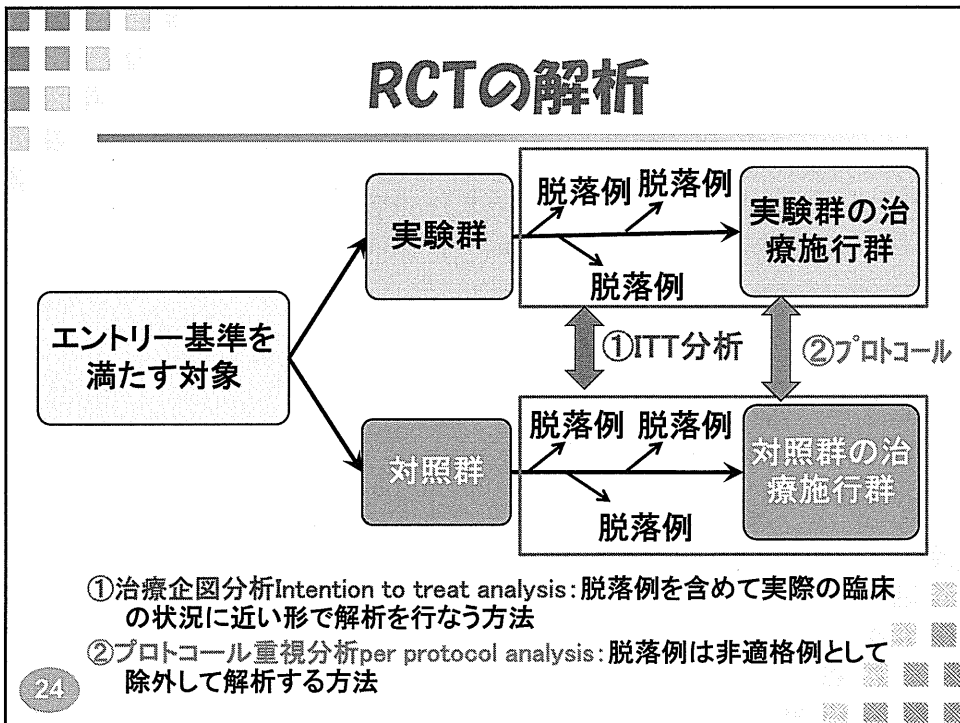
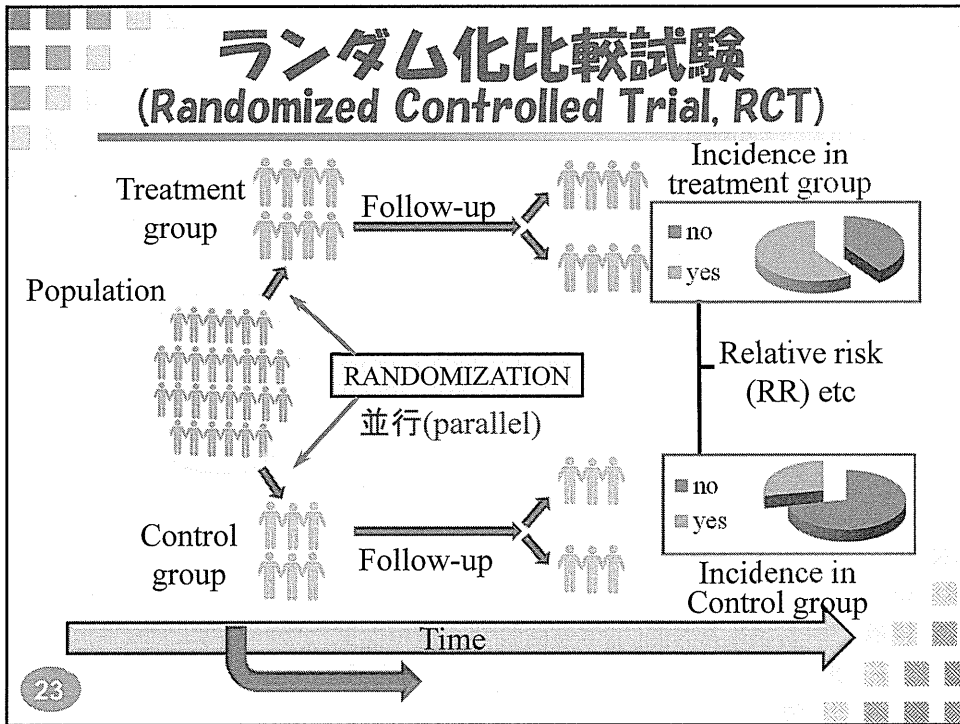
研究対象とする母集団からコホートとする群を設定する。フォローアップ期間中にアウトカムを発症した人を同定する(ケース群)。コホート内でまだアウトカムを発症していない人から一部を確率的に選び出す(コントロール群)。ケース群とコントロール群で、リスクファクターのデータを用いて予測因子を求める。

## コホート内症例対照研究 (Nested Case-control)

14054人の5年以上生存した小児がん経験者の後ろ向きコホート研究で、二次性甲状腺癌を発症した69名と未発症261名でリスク因子を比較した。(Sigurdson et al: Lancet 2005; 365:2014-23)

Radiation dose to thyroid gland, Gy	Cases* (n=68)	Controls* (n=261)	Odds ratio (95% CI)
<b>Men</b>			
No radiotherapy	2	17	1.0
>0-<10	2	38	0.4 (<0.1-3.7)
10-<20	4	7	3.2 (0.4-36.7)
20-<30	7	6	5.3 (0.9-52.7)
30-<40	4	5	1.1 (0.1-14.2)
≥40	2	8	0.3 (<0.1-5.6)
<b>Women</b>			
No radiotherapy	4	47	1.0
>0-<10	9	83	1.5 (0.4-6.2)
10-<20	8	11	10.7 (2.6-54.3)
20-<30	11	11	19.0 (4.0-114)
30-<40	10	14	10.1 (2.5-83.9)
≥40	5	14	6.3 (0.7-65.6)

抗癌剤は関連はみられず、20-29Gyの放射線照射がリスクを増やし、30Gyを超えるとリスクは減少する。



## RCTにおける最大の長所

RCTではランダム化をすることで

- 群間での背景因子を均質にし、比較可能性(内的妥当性)を担保
  - ・未観測の要因までも(理論的に)群間で分布を均質化
  - ・交絡因子によるバイアスの除去
- 群間の差について、介入方法以外の違いは偶然でしかない

バイアスを防ぎ、精度を高める強力なツール

- 群間での均質性を保証する可能性は極めて大きい、必ず保証するものではない—層別化
- 重要な背景因子、交絡因子について解析で調整する場合もある

25

## 観察研究の最大の弱点

観察研究ではバイアスへの対処が研究を成功へ導く重要な鍵である

- ① 研究におけるバイアスを防ぐ手段
  - デザインで対処する方法—サンプリング方法、層別解析
  - 解析で対処する方法—多変量解析、傾向スコア
- ② 研究報告の質の向上と結果の透明性
  - STROBE声明
- ③ メタ・アナリシス
  - 複数の類似研究をまとめて評価する
  - ・公表バイアスの問題

26



## 研究デザインの特徴 (1)

	特徴	長所	短所
症例報告	稀な疾患について詳細に病歴、経過、検査、特徴を報告	仮説を立てより確実な研究への導入に役立つ(運がよければ名前が残る)	症例の原因や治療の有効性を明らかに出来ない
ケースシリーズ研究	稀な疾患について数例から数十例の症例の特徴を報告		
横断研究	ある集団に、ある時点で、一度だけデータを収集	比較的容易・時間的に早く・多数の症例のデータが収集可能、多数の項目のデータ収集が可能	因果関係は不明発生が稀な疾患の有病率・存在率を調査するには多数のサンプルが必要
症例対照研究	関心のある転帰を示す患者(ケース)と同じ転帰でない患者(コントロール)を対象にして暴露因子の関与をさかのぼって調べる	頻度の稀な・潜伏期の長い疾患に対して時間と費用が節約可能病因についての新しい仮説を立てるのに有用オッズ比が得られる。	バイアスがかかりやすいアウトカムが1つしか扱えない

27

## 研究デザインの特徴 (2)

	特徴	長所	短所
コホート研究(前向き)	現時点でコホートを設定し、未来に向かって観察する	原因と結果の時間的な順序が明確である。複数のアウトカムを一度に調べられる。	多くの対象者を必要とし、稀なアウトカムには適さない脱落例の問題
コホート研究(後ろ向き)	過去のある時点のコホートを設定し、現時点で既に発生している患者集団を観察する	前向きに比べて費用や時間が少なくすむ。同じ集団のケースとコントロールが比較できる	データの内容や質をコントロールできない(欠損値)
コホート内(ネステッド)症例対照研究	コホート研究の中で入れ子のように症例対照研究を行う	ベースライン時の生体材料を分析することで費用が節約できる。交絡因子を調整可能	長時間追跡が必要分析に備えて検体を保存する必要
ランダム化比較試験	ランダムに介入が行われる	治療や暴露を制御できる。バイアスを避けるのに効果的である。	時間と費用がかかる。倫理的な問題で実行困難な場合がある。

28

## 研究デザインが 決まったら

29

## 主要なバイアス

1. 選択バイアス Selection bias at designing a study
  - ・研究の対象者のサンプル選択時に生じる。
2. 情報バイアス Information bias at conducting a study
  - ・データを測定や収集する時に生じる。
  - ・上記2者は解析段階での補正は不可能
3. 交絡バイアス Confounding bias at analyzing the data
  - ・比較を行うグループ間で関心のある曝露要因以外のさまざまな条件が異なる際に起こり得る
  - ・データさえ採取されていれば、解析段階で調整が可能な場合が多い。

30

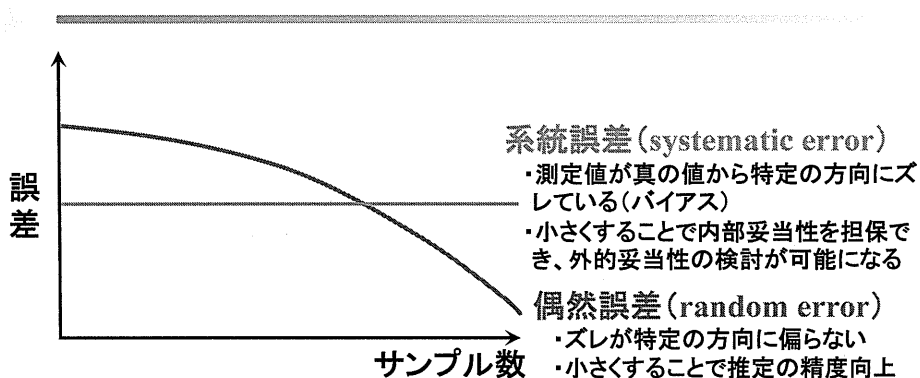
## バイアスの影響

	選択バイアス		情報バイアス		交絡バイアス		因果関係の信頼度
	影響	原因	影響	原因	影響	原因	
症例対照研究	大	コントロール群の抽出が困難	大	回顧データが主となる	大	対照属性の偏り	小
症例シリーズ(横断)	小	制御可能	中	制御可能	中		小
コホート研究	中	追跡中の脱落	小	制御可能	小		大
ランダム研究 RCT	大	研究に賛同したもののみ	小	制御可能	大～無	ランダム化による	小～大

31

(対馬栄輝「医療系研究論文の読み方・まとめ方、東京図書、2010」)

## 系統誤差と偶然誤差



偶然誤差は2群間でランダムに起きるので、正確性に影響するが、サンプル数を増やすことにより、減らすことが可能である。

系統誤差は、正確性・内的妥当性の両者に関係し、サンプル数を増やしても減らすことができないデザインの変更が必要。

32

## 多くの誤解

1. P値が低いものほど良い研究である  
p=0.0001の結果はp=0.03よりもエビデンスレベルが高い。
2. 有意差を認める結果が多いほど良い研究である  
主要アウトカムだけでなく、研究計画では予定していなかったサブグループ解析を繰り返して、有意な結果をできるだけたくさん提示する。
3. RCT研究でベースラインデータを示すTable1において、2群間の有意差検定を行う  
ランダムイズの方法が重要で、プロセスが正しければ、結果として両群間に有意差が出てもそれは偶然の結果である。
4. ノンパラメトリック検定はパラメトリック検定よりも有意差が出にくい

33

## 研究報告に関する声明

(CONSORT声明など)

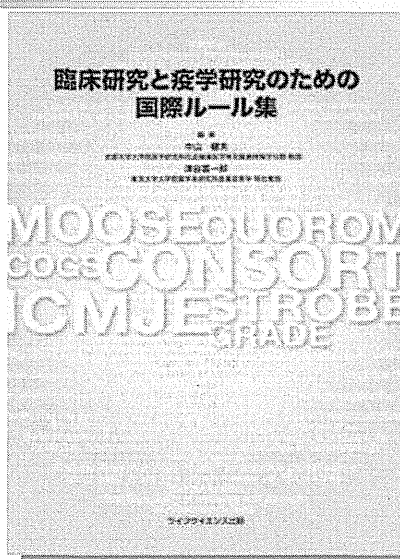
## 関連ある声明

- ◆ CONSORT声明—RCTに関する質向上のため  
クラスターランダム化、非劣性・同等性試験、抄録  
RCTにおける有害事象、CAMなど
- ◆ STARD声明—診断精度に関する研究
- ◆ TREND声明—行動的介入および公衆衛生的介入
- ◆ STROBE声明—疫学における観察研究の強化
- ◆ QUOROM声明・MOOSE提案他—メタアナリシス報告  
の質向上、システマティックレビュー
- ◆ COGS—診療ガイドラインの標準化など
- ◆ STREGA声明—遺伝子疾患関連研究の質向上

35

## 日本語翻訳解説

中山健夫ら編集：  
「臨床研究と疫学研究の  
ための国際ルール集」  
ライフサイエンス出版  
2008年 4200円



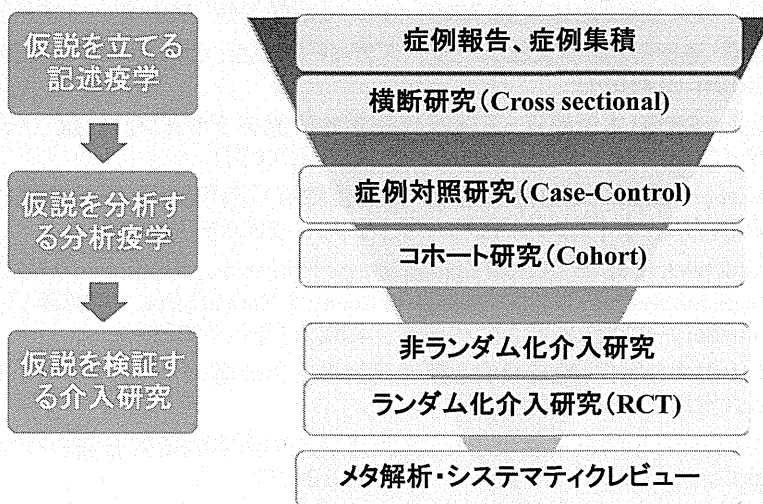
<http://www.consort-statement.org/>  
[http://homepage3.nifty.com/cont/CONSORT\\_Statement/menu.html](http://homepage3.nifty.com/cont/CONSORT_Statement/menu.html)

36

# まとめ

37

## 疫学研究ピラミッド



38

## 研究のチェックポイント

1. 明確な研究仮説・研究目的
2. 対象症例の選択基準・除外基準—外的妥当性は？
3. 研究方法の妥当性—研究デザイン、ランダム化、ブラインド化、アウトカム(定義は明確か？判定方法は客観的か？)、バイアスは？交絡因子への配慮  
—内的妥当性は？
4. 統計学的な妥当性—必要症例数の算出、交絡因子への配慮、解析手法、解析ソフトなど
5. 実施された結果
6. 臨床的な意義

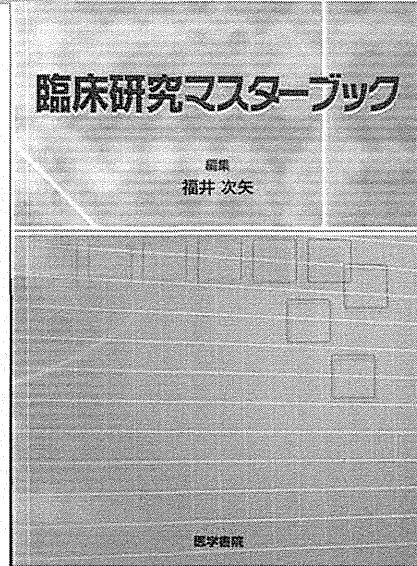
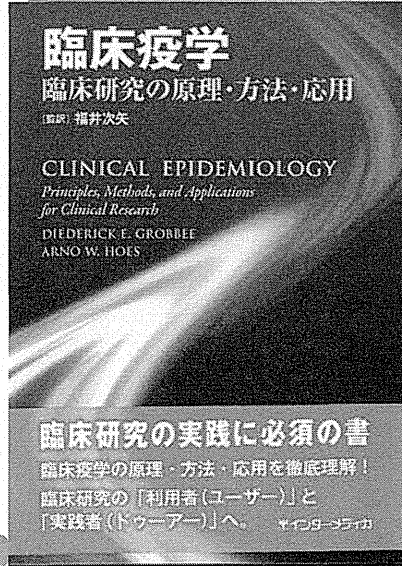
39

## 参考図書

1. 福井次矢編集『臨床研究マスターブック』医学書院 2008年(3,990円)
2. 相原・池田他『医学文献ユーザーズガイド』第2版 凸版メディア株式会社 2010年(9,450円)
3. Hulley,SB他(木原雅子・正博訳)『医学的研究のデザイン』第4版 メディカル・サイエンス・インターナショナル 2014年(4,700円)
4. Dawson-Saunders, B他(澤智博・森田茂穂訳)『医学統計データを読む』第3版 メディカル・サイエンス・インターナショナル 2006年(5,985円)
5. Diederick E et al: Clinical Epidemiology: Principles, Methods, and Applications for Clinical Research. Jones & Bartlett Pub; 2008年(7,289円) Amazon→『臨床疫学』インターメディカ2011年(4,700円)
6. 中山健夫ら編集: 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集. ライフサイエンス出版 2008年 4,200円
7. Liamputtong,P他(木原雅子・正博訳)『現代の医学的研究方法』メディカル・サイエンス・インターナショナル 2009年(5,040円)
8. 対馬栄輝著『医療系研究論文の読み方・まとめ方』東京図書2010年(3,000円)

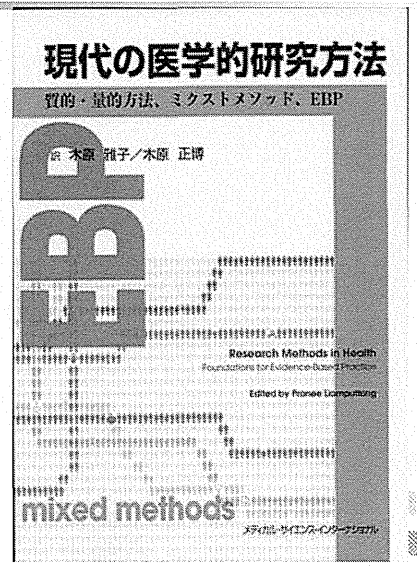
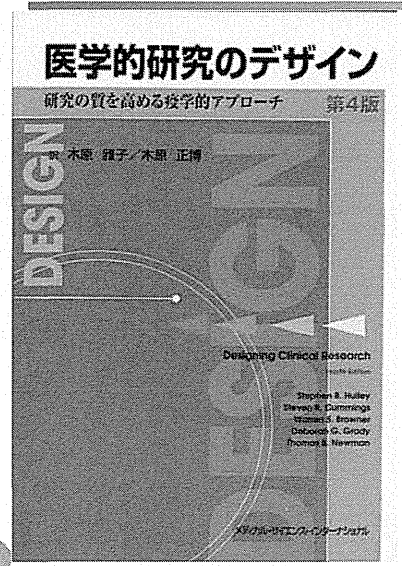
40

## 参考図書



41

## 参考図書



42



# 生物統計の応用・多変量解析の基礎

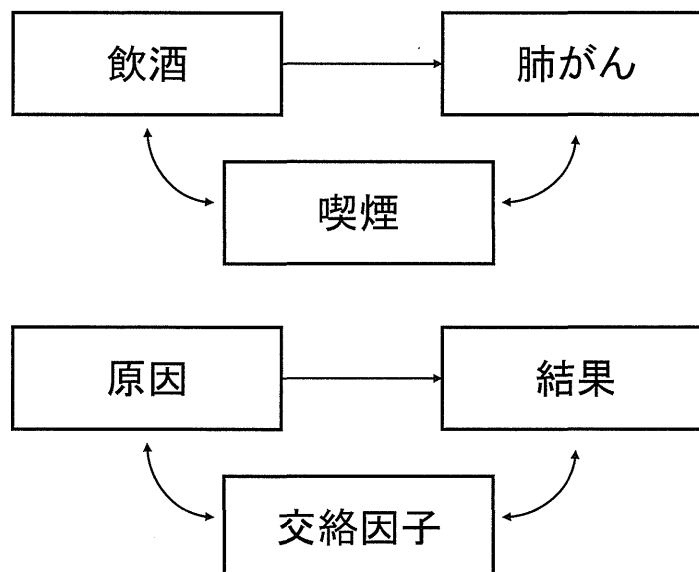
～交絡因子の制御と高度な分析手法～

島根大学 教育・学生支援機構  
光永 悠彦  
h-mitsu@bk.ij4u.or.jp

臨床研究計画書作成ワークショップ@倉敷中央病院  
2015/07/11

## 臨床研究における「交絡因子」

2



## 交絡因子への対処法

- マッチング(症例対照研究)

年齢 (交絡因子1)	性別 (交絡因子2)	喫煙歴 (交絡因子3)	年齢	性別	喫煙歴
62	男性	あり	60	男性	あり
48	男性	あり	45	男性	あり
55	男性	なし	57	男性	なし
54	女性	なし	59	女性	なし
	:			:	
	:			:	

交絡因子(年齢・性別・喫煙歴)について、値に近い者同士を対応させたペアを作り、2群間で「飲酒→肺がん」の因果分析を行う

2群間で交絡因子となりうる変数の値をそろえることで、患者背景を統一し、交絡因子の影響を排除した分析を行うことができる

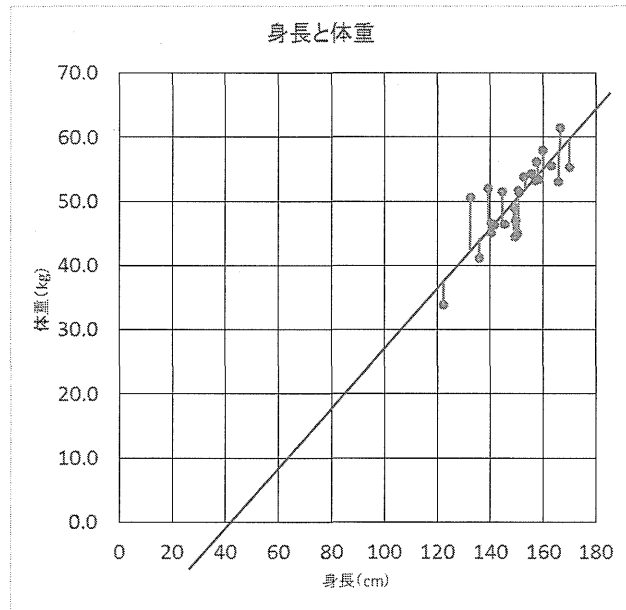
しかし、対応させるペアができない場合は???

## 交絡因子への対処法

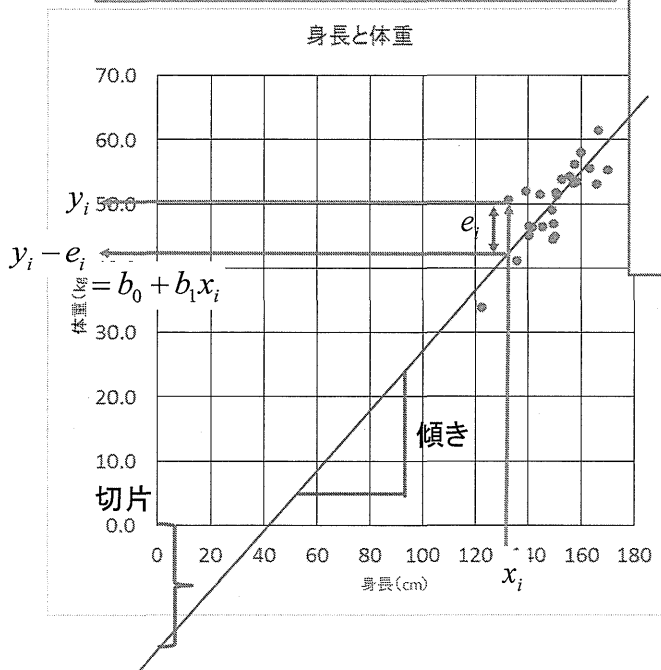
- 多変量解析
  - 重回帰分析 ←
  - ロジスティック回帰分析
  - Poisson 回帰分析
  - Cox 回帰分析

# 回帰分析

体重を基準にして、各個体の体重の予測値(直線)とのずれが、最も小さくなるような直線を引いてみる  
 →この直線(回帰直線)は、体重の予測の道具として使える



## 回帰直線



モデル式:

$$y_i = b_0 + b_1 x_i + e_i$$

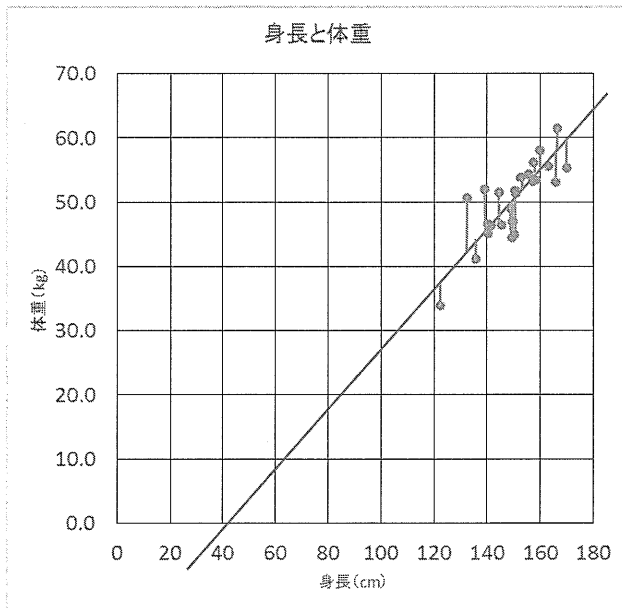
切片
傾き
誤差

パラメタ

誤差は正規分布に従う

## 最小二乗法

7



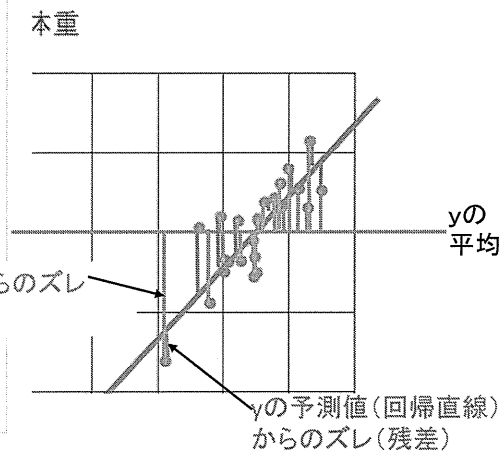
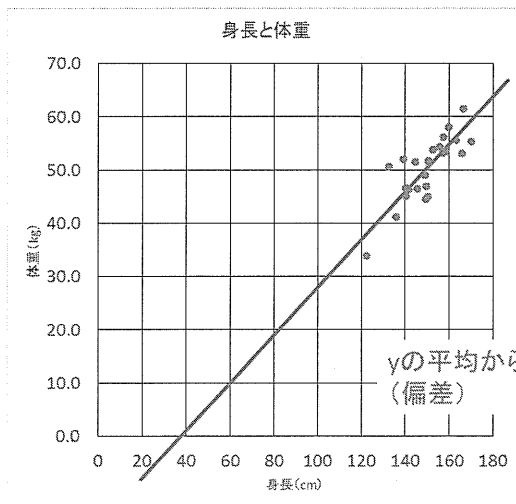
体重を基準にして、各個人の体重の予測値(直線)とのずれが、最も小さくなるような直線を引く

残差の二乗和を最小にする直線のパラメタを求める

## 当てはまりのよさの指標・・・決定係数

8

決定係数:  $y$  の分散が,  $y$  の予測値によって説明される割合



全変動(偏差) = 予測値による変動 + 残差による変動 より

予測値による変動  
全変動

= 決定係数 ( $R^2$ ) と定義する