

## ■ ■ ■ 総説—第48回日本小児感染症学会総会・学術集会教育講演

## 疫学方法論とその応用 —小児における環境保健学的研究—

頼 藤 貴 志<sup>1)</sup>

**要旨** 先の第48回日本小児感染症学会で話させて頂いたことを基に、小児系の先生方が臨床研究（特に観察研究）を読み解いたり、行ったりする際の一助になることを目的として、疫学方法論の紹介を行った。最初に疫学の定義、次に疫学用語の定義を行った後に、研究計画を立てる際にどのようなことに留意しなければならないのかを述べた。最後に、疫学的内容に関して学習する際に参考となる文献の紹介を行った。最近では様々なデータが電子化され、既存のデータを利用し、少ないコストで研究を実施できる環境が整ってきている。疫学方法論を用い、普段臨床の現場で先生方が感じることを検証・数値化することこそが、学会のテーマでもあった「研究と診療の連携」へ結びつくことではないだろうか。是非疫学研究にトライして頂けたらと思うし、この文章が少しでもその際の役に立てれば幸いである。

### はじめに

「ピーチ」, 「ピーチ」

九州から出てきて、岡山の病院で小児科の研修医をしている時に、上の先生がパソコンの画面を見ながら呟かれているのを聞いて、「ほんと岡山の人って桃が好きだなあ」と思ったことがある。その後、話をされていたのは、「P値」のことだと知るのだが、それほど私は医学生時代、疫学や生物統計学というものに触れることがなかった。最近では、医学部教育や大学院教育において、疫学・生物統計学を学ぶ機会が増えてきているとはいえ、臨床をされている先生方の中には、「データはあるけど、どうやって研究したらいいのだろう」、「バイアスってよくわからないけど、この

データからは何も言えないのかなあ」など悩まれている方は多いのではないだろうか。

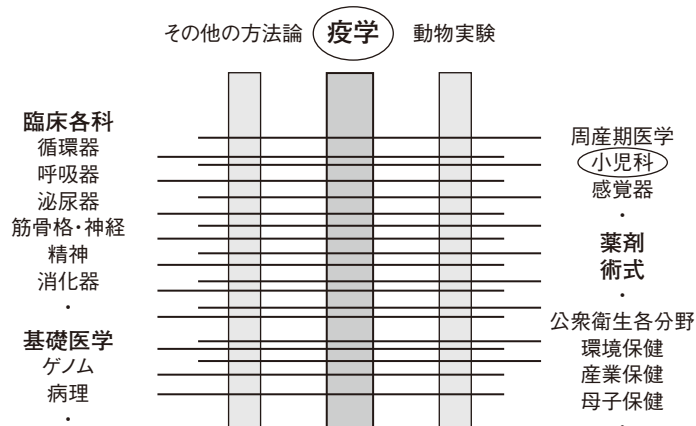
今回の文章は、先の第48回日本小児感染症学会で話させて頂いたことを基に、このような悩みを持っておられる小児系の先生方が臨床研究（特に観察研究）を読み解いたり、行ったりする際の一助になることを目的として書かせて頂いた。日常の臨床現場において、少しでもお役に立てれば幸甚である。

さて、今回話を進めていく上で、疫学用語を羅列しても退屈なだけだと思われるので、一つ「母親の喫煙が子どもの下気道感染症による入院を増加させる」という仮説を立てたとして、話を進めていきたい。最初に疫学の定義、次に疫学用語の定義を行った後に、この仮説を検証するための研

**Key words** : 疫学, 臨床研究, 観察研究

1) 岡山大学大学院環境生命科学研究所

[〒700-8530 岡山市北区津島中 3-1-1]



医学の様々な分野のテーマ(横軸)と疫学・動物実験・その他の方法論(縦軸)が交差したところに研究が生じる。疫学が、医学のあらゆる分野の研究と関わっていることがわかる。

図 1 医学研究における疫学の関わり

究計画を立てる際にどのようなことに留意しなければならぬのかを述べる。最後に、疫学的内容に関して学習する際に参考となる文献の紹介を行う。

## I. 疫学とは

疫学とは、人を対象とした医学研究における基本的な方法論であり、病気の分布を捉え、曝露(原因)と病気(結果)の因果関係を人のデータで直接検証する方法論と言える。疫学方法論を利用することにより、今回の仮説である母親の喫煙と子どもの下気道感染症による入院の関連が真の因果関係と言えるのか、そして真の因果関係なら母親の喫煙は下気道感染症による入院のリスクを何倍増加させるのかということ、人のデータを使って検証することができる。図1に示すように、小児科などの臨床各科が横軸だとすると、疫学方法論などは縦軸であり、お互いが補完的に働き合い、軸が交わる場所に研究が生まれる。

よく疫学と生物統計学が同じものとして議論されることがあり、私自身も統計をやっている人のように紹介されることがある。しかしながら、疫学と生物統計学とは異なる学問である。疫学とは、いかに仮説を立て、どのデザインを選び、どのようにバイアスを防ぎ、出てきた結果をいかに解釈するかという一連の流れを通し、因果関係を

人のデータで直接検証する方法論である。疫学的思考を抜きにして、統計処理により得られた結果をそのまま鵜呑みにするのは危険であり、疫学と生物統計学は相補的に働くものと思われる。

## II. 疫学の用語紹介

まずは、研究計画を立てる上で重要な疫学用語を紹介してみたい。

### 1. 記述疫学と分析疫学

疫学研究は、大きく記述疫学と分析疫学に分けられる。記述疫学は、time(いつ)、place(どこ)、person(どのような人が)といった観点で、人口集団における疾病の分布を描き、病気のリスクやトレンドの把握、仮説形成などを目的として行われる。一方、分析疫学は、記述疫学などを通し形成された仮説を検証し、曝露と結果の因果関係に関する推論を行う。後述する様々なデザインを用い、比の指標(リスク比、罹患率比、オッズ比)や差の指標(リスク差、率差)などのいわゆる効果指標(effect measures)を推定することができる。

ちなみに、リスクとはある疾病状態のない集団がある一定の追跡期間内に当該疾病状態になる人の割合、罹患率とはある疾病状態のない対象集団を追跡した人年(person time)の中で当該疾病状態になる人の率、有病割合とはある一般集団のあ

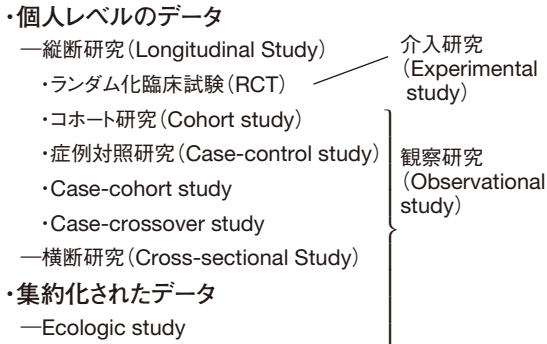


図2 分析疫学のデザイン

る一時点でその当該疾病状態を保有している人の割合である。これらを疾病頻度の指標と呼び、分析疫学にてこれらの比を取ったり、差を取ったりすることにより、上述の効果指標が推定される。

## 2. 分析疫学のデザイン

分析疫学で使用されるデザインには様々なオプションがあり、対象者や手に入るデータ、状況に応じてどのデザインがよいかを選択する必要がある。図2に示すように、個人レベルのデータを利用するか、集約化されたデータを使用するかによってまずは大きく2つに分かれる。集約化されたデータを利用した ecologic study というデザインに関しては馴染みが薄いと思われるが、例えば今回の仮説では市区町村別の母親(子を持つ女性)の喫煙割合と市区町村別の小児の下気道感染症による割合の相関をみるような研究であり、データの入手のしやすさ、解析のしやすさなど利点はあるが、それが本当に個人レベルでの因果関係を示しているのか疑わしい場合があり、個人レベルの研究が望まれることが多い。

個人レベルの研究は、縦断研究と横断研究に分けられる。縦断研究の場合は曝露と結果の時間的な前後関係がはっきりするが、横断研究は、例えば質問票などを利用して同じ時期に母親の喫煙状況と下気道感染症による入院状況を聴取するために、喫煙が入院を増加させているのか、入院したために喫煙状況が変化したのか判断しきれない状況があり、因果関係の逆転 (reverse causation) が起こる危険性をはらんでいるので注意が必要であ

る。

そのため、縦断研究がより望まれ、個人レベルの縦断研究としては、よく知られているランダム化臨床試験 (以下、RCT) や、コホート研究、症例対照研究などがある。研究デザインにおいて、RCTが頂点にあり、次に前向きコホート研究がよいというようなピラミッド型の図を見ることがよくあるが、効率・コスト・倫理面などを考えるとどのデザインが優れているとは一概には言えず、仮説や状況に応じて最善のデザインを考え、因果関係に対して最善の推論を行っていくことが肝要かと思われる。例えば、今回の仮説をRCTで検証することは倫理的に不可能であるので、他のデザインで検証する必要がある。RCTも後述する交絡バイアスを減らすことはできるが、対象者の脱落により生じる選択バイアスが起る可能性はあり、完璧ではないということを申し添えたい。

## 3. 介入研究と観察研究

ここで図2に関して補足しておく、RCTは実験的に割付し介入を行うため介入研究と呼ばれ、コホート研究や症例対照研究などは自然の成り行きの中、観察を行い研究するため観察研究と分類される。本稿では観察研究について主に論述していくが、論文化の際には述べておくべき項目があり、それぞれ CONSORT と STROBE としてガイドラインが紹介されているので、是非ご参照頂きたい (本稿「IV. 今後さらなる学習をする際の参考文献」(192頁)にて紹介)。例えば、RCTにおいて、対象者のフローチャートの図を見ることが多いと思うが、それはCONSORTにて報告するように推奨されているからである。最近雑誌の投稿規定にも、CONSORTやSTROBEに沿って論文を書くよう求めているものもある。このような論文の書き方は、介入研究や観察研究以外にも推奨されているものがあり、論文執筆の際は自分の研究内容にあった執筆のガイドラインがないかをチェックする必要がある。

## 4. コホート研究、症例対照研究、横断研究

それでは観察研究でよく利用するコホート研究、症例対照研究、横断研究について説明を行

たい。前の2つのデザインは縦断研究のデザインであり、曝露を軸に発症を比較するのがコホート研究、結果を軸に曝露頻度を比較するのが症例対照研究である。

コホート研究のコホートとはそもそも「共通の性格をもつ集団」という意味であり、コホート研究では曝露のある集団と曝露のない集団の病気のリスクや罹患率を比較し、比を取る場合はリスク比・罹患率比、差を取る場合はリスク差・罹患率差を出し、曝露と結果の因果関係に関して推論を行う。比の場合は、1より大きければ曝露した人のほうがより発症しており（例：喫煙など）、1より小さければ曝露した人のほうがより発症が少ない（例：予防接種など）、関係がないのが1である。一方、差の場合は、0より大きければ曝露した人のほうがより発症しており、0より小さければ曝露した人のほうがより発症が少ない、関係がないのが0である。今回の仮説では、喫煙する母親（曝露群）と喫煙しない母親（非曝露群）の子どもの下気道感染症による入院のリスクや率を比較するようなデザインとなり、例えば研究を実施した結果、リスク比1.5という結果が得られたとすると、喫煙する母親の子どものほうが下気道感染症による入院のリスクが1.5倍高いということになる。発症を評価するので、コホート研究を実施する場合、両群とも追跡開始する際には当該疾病を持っていない状態である必要がある。

一方、症例対照研究は、疾病の状態を基に対象者を抽出するデザインであり、症例は当該疾病を持った人を抽出し、対照は症例を発生させた母集団から、曝露とは独立して（関係なく）疾病を持っていない人を抽出する方法である。症例と対照を別々にサンプリングしてきているために、リスクや罹患率などは求められず（よって差も求められず）、症例での曝露の頻度（曝露オッズ）と対照での曝露の頻度（曝露オッズ）を比較してオッズ比を推定し、因果関係について推論を行う。オッズ比が1より大きければ、発症した人のほうが曝露オッズが大きい、すなわち曝露した人のほうがより発症しており、オッズ比が1より小さければ、発症していない人のほうが曝露オッズが大きい、すなわち曝露していない人のほうがより発症して

いる。また、リスク比や率比と同じく関係がないのが1である。今回の仮説では、下気道感染症により入院をした児が症例であり、下気道感染症により入院をしていない児が対照となる。そして、症例の中での母親の喫煙頻度（曝露オッズ）と対照の中での母親の喫煙頻度（曝露オッズ）を比較することにより、どれだけ症例の中で母親の喫煙頻度（曝露オッズ）が大きいかを推察することができる。対照を「曝露とは独立して（関係なく）抽出」するのは、それを行うことにより対照群の中での母親の喫煙の分布が、その症例が発生してきた母集団での分布を反映するようになり、きちんと対照をサンプリングできていれば、あたかも、下気道感染症で入院した児の母親の喫煙の頻度と、母集団の中での喫煙の頻度を比較しているようになるからである。このため、症例対照研究を実施する際には、対照を曝露とは独立に（関係なく）抽出する必要がある（これがうまくいかないと選択バイアスが生じる）。

ちなみに、医師国家試験の勉強の際に、前向き（prospective）はコホート研究で、後ろ向き（historical または retrospective）は症例対照研究のように1対1の対応で覚えていた方も多いのではないだろうか。かくいう私もそうだったが、実際はコホート研究も prospective にも historical（既存のデータを利用）にもなれるし、症例対照研究も prospective にも historical（既存のデータを利用）にもなれるので、そのような1対1対応は忘れたほうがよい。

最後に、横断研究とは、ある一時点において、対象集団での曝露割合や有病割合を把握し、その関連を評価する研究である。曝露と結果どちらが先かわからないので、因果関係の逆転現象が起こることもあり注意も必要である。しかし、例えば、曝露が先天的なものや遺伝的なもので結果が疾病など、曝露と結果の時間の順序がはっきりしていれば、そのような逆転現象は回避できることもある<sup>1)</sup>。

## 5. ランダムな誤差=ばらつき

さて、上述した分析疫学のデザインで、統計学的手法は大きく2つの役割を果たす。1つが、リ

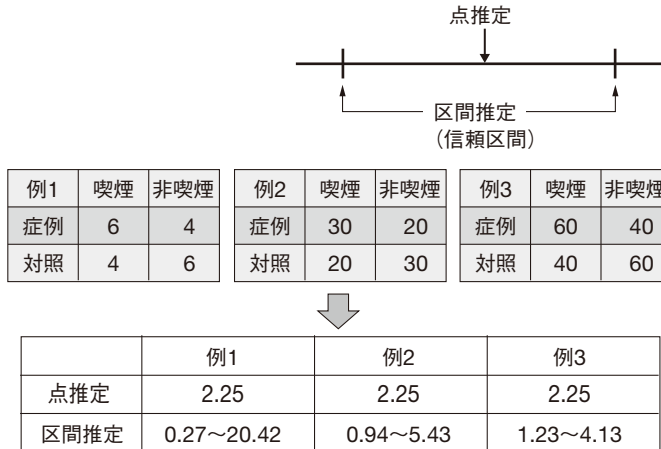


図3 点推定と区間推定

スク比やオッズ比などの効果指標 (effect measures) を推定することであるが、もう1つの役割として、偶然出た結果がどうかを評価するためにばらつきを検討することがある<sup>2)</sup>。そもそも研究においては、ある母集団における因果関係を推定 (estimation) するために、研究集団を抽出し、その研究集団において研究を行っている。研究集団が大きい場合は、推定の過程は比較的精度が高く、推定にランダムな誤差が入らない。一方、研究集団が小さい場合は、精度が低くなり、推定がランダムな誤差の影響を受けやすい。このランダムな誤差 (精度) を評価するために、点推定値と表現されるリスク比やオッズ比などの効果指標 (effect measures) とは別に、信頼区間 (区間推定) が用いられる (図3)。そして、信頼区間が広いと精度が低いことを示し、信頼区間が狭いと精度が高いことを示す。よく用いられる信頼区間として、95% 信頼区間があるが、これはバイアスがない状態で研究集団の抽出と解析が繰り返される場合、その95% は (100回施行したら95回) その (信頼区間の) 中に真の測定値を含むというものである。例えば、図3にあるように、母親の喫煙と下気道感染症入院の関連を評価するために、入院した人と入院していない人で症例対照研究を行ったとする。例1から例3と対象者の数が増えていくと、信頼区間は狭くなる (精度が高くなる)。最後の例3のオッズ比が2.25 (95% 信頼区間: 1.23~4.13) という結果は、オッズ比の点推定

値として (一番データに合致しているの) は2.25で、100回同じような研究を行う場合95% は真のオッズ比は1.23~4.13の間にあり、喫煙は入院を増加させたのだらうという結論に至る。一方、例1ではオッズ比は同じでも95% 信頼区間は0.27から20.42であり、喫煙が入院に対し予防的に働くのか、入院を増やしてしまうのか、何とも言えないという結論になる。

上記の考え方は推定という考え方であるが、一方、t検定、 $\chi^2$  検定など、よくご存知の検定という考え方もある。検定とは、母集団について仮定された仮説 (通常は関連がないという帰無仮説) を研究集団に基づいて検証し、仮説のもとで期待するものと、観測した結果との違いが、偶然の範囲内なのか、もしくは何か意味のあるものなのかを評価し、後者の場合は仮説からのずれが有意であると判断することである。ずれがどれくらいまれなのかを判断する基準として、P値で表現される有意水準 (通常5%または1%) を用い、P値がより小さければ小さいほど、めったに起きないまれなことが起きたとして、帰無仮説を棄却する。臨床論文で、P値5%未満を有意とし、\*などを付け結果を示すのはよく見かける。しかしながら、この有意性の検定という考え方は、(関連の強さである点推定値とばらつきの指標である推定区間の情報を分けて伝える) 推定と比較し、伝えられる情報が少ないため (有意かどうか)、最近では推定の考え方 (点推定値と信頼区間) を利用するよ

例1		例2		例3				
	曝露あり (労働者)	曝露なし (一般 集団)	喫煙	非喫煙	服用群	食事療法		
疾病による 死亡	A <sub>1</sub>	A <sub>0</sub> ↑	症例: 肺がん	a	b	心筋梗塞 発症	A <sub>1</sub> ↓	A <sub>0</sub>
死亡なし	N <sub>1</sub> -A <sub>1</sub>	N <sub>0</sub> -A <sub>0</sub>	対照: 肺気腫	c ↑	d	発症なし	N <sub>1</sub> -A <sub>1</sub>	N <sub>0</sub> -A <sub>0</sub>
計	N <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>				計	N <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>
	RR ↓ = (A <sub>1</sub> /N <sub>1</sub> ) / (A <sub>0</sub> ↑ / N <sub>0</sub> )		OR ↓ = ad / bc ↑			RR ↓ = (A <sub>1</sub> ↓ / N <sub>1</sub> ) / (A <sub>0</sub> / N <sub>0</sub> )		

図4 選択バイアスの例

うに推奨されている。例えば、PediatricsのAuthor Guidelinesの中の「Presentation of Numbers and Statistics」という項でも、「Results in the abstract and the paper generally should include estimates of effect size and 95% confidence intervals, not just P-values or statements that a difference was statistically significant.」と記載されており、単に違いが有意かどうかや、P値だけを述べるのではなく、点推定値や95%信頼区間を述べるように求めている。

## 6. 系統的な誤差＝バイアス

上述のランダムな誤差は研究対象者の数を増やせば減らすことができる誤差であるが、数を増やしたとしても減らすことのできない疫学研究に影響を与える誤差として、系統的な誤差、つまりバイアスがある。バイアスとは、リスク比やオッズ比などの効果指標 (effect measures) を真の値からずらすことを言う。疫学研究は、バイアスがあるから信じることができないという意見もあるが、人間を対象とした研究を行うなら疫学研究を行うしかなく、バイアスをいかに研究の中で克服するかということが大切になってくる。バイアスの考え方を理解すれば、疫学研究がどのようにバイアスに影響を受けているのか (いないのか) を考えながら論文を読むことができ、実際に自分が研究を行う際には、いかにバイアスを減らすのか、また結果がどのようなバイアスの影響を受けているかを考察することができるようになる。選択バイアス、情報バイアス、交絡バイアスの3つ

に分類し整理すると理解しやすいだろう。

### 1) 選択バイアス (Selection bias)

選択バイアスとは、研究集団を選択する際、また研究集団から対象者が脱落していく時に生じるバイアスで、曝露と結果の関係が、研究に参加した人と参加しなかった人の間で異なる時に生じる。

例えば、図4の例1のように、コホート研究のデザインを用い、ある作業現場で働く労働者 (曝露群) がある疾病で死亡するリスクと、日本全体の一般住民 (非曝露群) が同じ疾病で死亡するリスクを比較する研究を行うとする。非曝露群の中に、元々病気がちな人が多く存在する場合、曝露群の結果を過小評価してしまう。症例対照研究でも対象者を選択する際にこのバイアスが生じる。例2のように、喫煙と肺がんの関係を評価するために、肺がんの人たちを症例とし、(本来、対照は曝露とは独立に抽出すべきで、つまり母集団・一般人口の喫煙曝露分布を反映すべきものであるが) 対照に肺気腫の患者を選んできたとする。この場合、対照である肺気腫群の曝露分布もかなり肺がん群に似てきて、結果は過小評価されてくる。また、選択バイアスは、研究集団から対象者が脱落していく時にも生じる。例3のように、コレステロール降下薬と食事療法でどちらが心筋梗塞を防げるかを検討しているRCTで、元々冠状動脈不全のある対象者で、薬剤を使用している対象者が (副作用か何かで) より研究から脱落すれば、結果の過小評価が生じる。

このように、選択・追跡の際に選択バイアスが生じてくるので、研究対象者を選択する際には、

例1: Nondifferentialな誤分類			バイアスされた結果		
真の結果			バイアスされた結果		
	飲用あり	飲用なし		飲用あり	飲用なし
症例: 肺気腫	30	20	症例: 肺気腫	24 → 26	
対照	20	30	対照	16 → 34	
OR=2.25			OR=1.96 ↓		

例2: Differentialな誤分類			バイアスされた結果		
真の結果			バイアスされた結果		
	喫煙あり	喫煙なし		喫煙あり	喫煙なし
症例: 肺気腫	30	20	症例: 肺気腫	30	20
対照	20	30	対照	16 → 34	
OR=2.25			OR=3.19 ↑		

図5 Nondifferentialな誤分類とDifferentialな誤分類の影響の違い

コホート研究では曝露以外は同一の母集団から選択する必要があり、症例対照研究では対照群が母集団の曝露を反映するように選択する必要がある。また、追跡不可能者を減らす努力をする必要がある。

## 2) 情報バイアス (Information bias)

次に、対象者から曝露や結果情報を集める際に生じるずれによって引き起こされるバイアスとして、情報バイアスがある。例えば、対象者である母親の喫煙状況を、本当は heavy smoker であるが、light smoker と誤分類した時に、生じるバイアスである。曝露と結果要因それぞれに対し誤分類・誤測定が起こりうるが、曝露要因に関しては、対象者の思い出し、質問者の聞き方、測定仕方などによって、結果要因に関しては、対象者の回答、観察者の観察仕方、診断の仕方などによって生じる。

情報バイアスは、nondifferentialな(区別のない)誤分類と、differentialな(区別のある)誤分類に大別される。前者は、誤分類がもう一方の変数に依存しない(つまり、コホート研究では結果要因を評価する時のずれが曝露に依存しない、症例対照研究では曝露要因を評価する時のずれが結果に依存しない)場合である。例えば、図5の例1にあるように、肺気腫とワイン飲用の関連を評価する症例対照研究を実施したとする。症例群である肺気腫の患者と対照群である健康な群(また

は違う疾病の群)にワイン飲用に関し思い出ししてもらった時に、症例群・対照群同じように覚えていたり(忘れていたり)するであろう。つまり、この場合は、曝露要因を評価する時のずれが結果(肺気腫)に依存していない。この時は、図中にあるように、オッズ比の点推定値はバイアスされるが、関連がないという1の方向へバイアスされることとなり、予測の範囲内である。つまり、nondifferentialな(区別のない)誤分類は、2つのカテゴリー間(飲用・非飲用など)で誤分類が起こる際には結果、「関連がない」という方向(toward the null)へバイアスするので、大きな問題とはならないし、多くの研究に入りうるものと思われる。一方、differentialな(区別のある)誤分類とは、誤分類がもう一方の変数に依存(つまり、コホート研究では結果要因を評価する時のずれが曝露に依存、症例対照研究では曝露要因を評価する時のずれが結果に依存)する場合である。例えば、図5の例2にあるように、肺気腫と喫煙の関連を評価する症例対照研究を実施したとする。症例群である肺気腫の患者と対照群である健康な群(または違う疾病の群)に喫煙に関し聞き取りを行う時に、(医師も頭の中に仮説があり)症例群の方に一生懸命喫煙の状況を思い出ししてもらったとする。つまり、この場合は、曝露要因を評価する時のずれが結果(肺気腫)に依存してしまっている。この時は、図中にあるように、オッズ比の点推定

例1			例2		
	喫煙	非喫煙		内服あり	内服なし
入院あり	$A_1 \uparrow$	$A_0$	先天性 心疾患あり	a	b
入院なし	$N_1 - A_1$	$N_0 - A_0$	疾患なし	c	$d \uparrow$
計	$N_1$	$N_0$			

$OR \uparrow = ad \uparrow / bc$

$RR \uparrow = (A_1 \uparrow / N_1) / (A_0 / N_0)$

図6 情報バイアスの例

値は過大評価されてしまっており、予測範囲を超えてしまっている。このように differential な（区別のある）誤分類は、nondifferential な（区別のない）誤分類とは違い、結果を過大評価・過小評価してしまい、結果がどのようにバイアスされるか予測できないため、避けたいバイアスと言える。ちなみに、nondifferential でも1の方向へオッズ比が小さくなっているのではないと言われるかもしれないが、過大評価や過小評価の場合はリスク比やオッズ比などが無限大へバイアスされたり、0へバイアスされたりする。本当はリスク比2の健康に悪いものが、リスク比0.5の健康に良いものとされることもあるのだ。

Differential な（区別のある）誤分類のある情報バイアスの例としては、図6の例1にあるように、母親の喫煙と児の下気道感染症による入院の関連を検討するコホート研究において、観察者が仮説を知っていて喫煙している群を綿密に診察し、診断する場合には、結果が過大評価される。また、例2にあるように、薬剤内服と先天性心疾患の関連を検討する症例対照研究において、心疾患に罹患した児を産んだ母親は一生懸命思い出そうとするが、対照群の母親はあまり思い出そうとしないという状況があれば、結果の過大評価につながる。

このように、コホート研究では結果情報を取得する際、症例対照研究では曝露情報を取得する際に、differential な（区別のある）誤分類が入ってくると、結果の過大評価、または過小評価が起こりうるので、コホート研究では結果情報取得の際、症例対照研究では曝露情報取得の際に、両群とも同じように情報を取得してくる必要がある。そのために、ブラインドで情報を取得したり、両

方とも同じ情報源や診断法を用いデータを取得したり、客観的指標を使ったりする必要がある。

### 3) 交絡バイアス (Confounding)

最後に、交絡バイアスについて説明したい。交絡バイアスとは、第三の要因により影響が混在（混乱）してしまうことによるバイアスであり、曝露と結果の間に因果ではない関連が作られてしまうことである。例えば、ある集団を抽出してきて、アルコール飲用と肺がんの関係を評価すると、正の関連（アルコールを飲む人が肺がんになっている）があったとする。しかし、これは真の因果関係ではなく、喫煙する人がアルコールをよく飲む傾向があり、喫煙が肺がんを起こすために生じている関連である。このような交絡バイアスを生じる第三の要因のことを交絡要因 (confounding factor) と呼んでいる。では、どのような要因が交絡要因となるのだろうか。交絡要因になるためには、下記の3つの条件があるとされている。

- ・病気と関連しているべき（但し、病気の結果ではいけない）
- ・曝露と関連しているべき
- ・曝露と結果の中間要因ではいけない（曝露に影響を受けてはいけない）

上記の例における喫煙という変数は、上の定義を満たしており、交絡要因となりうる。このような変数は、デザインの段階で加味するか、多変量解析などを利用して調整する必要が出てくる。そうしなければ、そこにある関連が真の因果関係なのか評価できないからだ。但し、条件を満たさないものを入れてしまうと間違った結果になる可能性があるので注意が必要である。例えば、ピロリ菌感染と胃がんの関連を評価する際に、（上の条



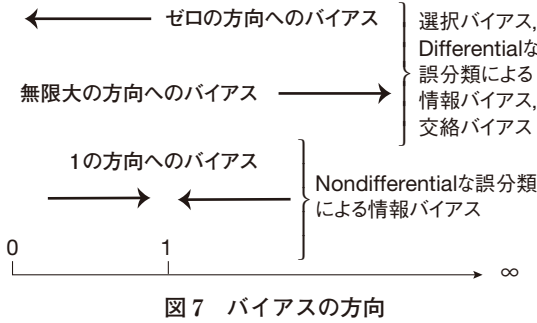


図7 バイアスの方向

件の3つ目を満たさない、つまり中間要因である) 胃炎を調整してしまうと、ピロリ菌と胃がんの関連が薄まってしまい、真の因果関係の評価することができなくなる。

交絡バイアスを防ぐ方法としては、研究デザインを立てる際に、対象者の制限、マッチング、ランダム化、opportunistic study (自然実験などの機会を利用し、交絡を除く) などの方法があり、解析の際には、層別、調整 (多変量解析)、propensity score (傾向スコア) を用いた解析などの方法がある。

4) バイアスのまとめ

疫学研究におけるバイアスについて概説した。疫学研究はバイアスがあるからダメというのではなく、研究を実施する際にバイアスを減らす工夫、またどうしても研究から除去することができないバイアスについては、そのバイアスが研究結果にどのように影響を与えているのか考察する必要がある。図7にリスク比やオッズ比などの比を取った場合の効果指標 (effect measures) に対して、バイアスがどのように働くか、その方向をまとめている。考察において、「〜〜というバイアスが残っている可能性があるが、結果を〜〜に移動させる (だけな) ので、結果は××× (例えば妥当) である。」という整理ができれば、査読者への心象も良くなるものと思われる。

III. 研究計画・考察の中で気をつけること

疫学用語の定義が長くなってしまったが、仮説を検証するための研究計画を立てる際の留意点について述べる。授業などでは、「背景」「仮説」「研究デザイン」「研究対象者」「データ収集」「解析」

1. 背景
  - 臨床での気づきや現在までの知見を基に
2. 仮説
  - 何が曝露で何が結果か、矢印で描く
3. 研究デザイン
  - 実行可能なデザイン、因果の逆転を防ぐ、交絡バイアスを減らす
4. 研究対象者
  - サンプル数の計算 (ランダムな誤差へ対処)、選択バイアスを減らす
5. データ収集
  - 情報バイアスを減らす、交絡バイアスを調整するための変数を集める
6. 解析
  - 記述統計、交絡バイアスへの対応 (層別解析、多変量解析) と点推定値の推定、信頼区間の推定 (ランダムな誤差へ対処)
7. 評価・考察
  - バイアスやランダムな誤差の検討など

\* 解析データを見るだけではない。

```

            graph LR
            E[E 原因] --> D[D 結果]
            C[C 交絡要因] --> D
            
```

図8 研究計画・考察の中で気をつけること

の6つの項目を立て研究計画を作成するようにと話している。そして、結果に対しての「評価・考察」という項目を加えたのが図8である。

まずは、臨床での気づきや現在までの知見という「背景」を基に「仮説」を立てる。「仮説」を立てる際には、何が曝露で何が結果かを明らかにし、図で示したように矢印で描くことも頭の整理をする上ではよいと思われる。「仮説」は、実行可能で、臨床的に意味のあるもので、また明確なものが望まれる。次に、「研究デザイン」を立てる際には、因果の逆転を防ぐために、縦断研究にするか (prospective か historical か)、または横断研究にするかを決定する。デザインの段階で、制限やランダム化など交絡バイアスを減らせるようであれば、減らす工夫を行う。次に、「研究対象者」を選択する際には、ランダムな誤差を減らすために、サンプル数の計算を行う。また、選択バイアスを減らす努力をする。コホート研究では、曝露群と非曝露群、両群とも追跡開始する際には当該疾病を持っていない状態である必要があるし、両群とも曝露以外は同一の母集団から選択しなければならない。また追跡不可能者を減らす努力も必要である。症例対照研究では対照群が母集団の曝

露を反映するように選択する。「データ収集」をする際には、情報バイアスを減らす必要があり、nondifferentialな（区別のない）誤分類は許容範囲だとしても、differentialな（区別のある）誤分類を減らす努力をする。コホート研究では結果情報取得の際、症例対照研究では曝露情報取得の際に、両群で同じように情報を取得してくる必要がある。また、その後の解析で交絡バイアスを調整するための変数を集める必要もある。そして、データが集まった後には「解析」を行う。「解析」では記述統計（対象者の属性の記述、平均や割合など）の後に、層別分析や多変量解析などを実施し、今まで対処できなかったバイアス（主に交絡バイアス）へ対応をする必要がある。そして、点推定値と（ランダムな誤差の評価のために）信頼区間を推定する。最後に出た結果に関して、バイアスやランダムな誤差などの観点から「評価・考察」を行う。つまり、単に解析データを見るだけではなく、一連の流れの中で研究計画を立て、考察する必要があるのである。

補足として、よく「多変量解析で何を調整するのか」ということを尋ねられることがあるが、調整するのは交絡要因である。仮説を明確にし、曝露と結果の関連を示す矢印を描いた後に、上述の交絡要因の定義に合致するものは入れなければならない。しかし、結果が引き起こすもの、曝露と結果の間にあるもの、（結果とは関連せず）曝露とのみ関連しているものは入れないように注意しておきたい。その上で過去の研究も参照しながら、交絡要因と思うものを投入する必要があると思われる。

#### IV. 今後さらなる学習をする際の参考文献

最後に、疫学や研究計画、論文の報告に関する参考文献の紹介を行うので、深く勉強される際、参照頂きたい。

- ・Greenberg et al, Medical Epidemiology. (医学がわかる疫学として邦訳出版)  
疫学の基礎的な本
- ・Rothman, Epidemiology an introduction.  
疫学理論を紹介している本
- ・Szklo and Nieto, Epidemiology beyond the

basics.

名前のように基礎的な内容を把握した上で疫学をさらに勉強する本

- ・Hulley et al, Designing Clinical Research. (医学的研究のデザインとして邦訳出版)

臨床研究を行う際の参考になる本

- ・Peacock and Kerry, Presenting medical statistics from proposal to publication

解析を行い、結果を提示する際に参考となる本

- ・STROBE 声明 (邦訳も公開)

観察研究の報告のガイドライン

- ・CONSORT 声明 (邦訳も公開)

RCT の報告のガイドライン

#### V. まとめ

今回は、先の第48回日本小児感染症学会において話させて頂いたことを基に、疫学の紹介と、実際研究を行う際に気をつけたほうがよいことを述べてきた。疫学とは、人を対象とした医学研究における基本的方法論であり、曝露（原因）と病気（結果）の因果関係を人のデータで直接検証する方法論である。疫学を知ることにより、論文を批判的に読めるようになり、自分で調査・研究が行えるようになる。また、得られた結果に関して、適切な評価・考察を行うことができるようになる。「現場を忘れた疫学はきらめきと真実を見失う」という言葉がある<sup>3)</sup>。疫学方法論を用い、普段臨床の現場で先生方が感じることを検証・数値化することこそが、疫学方法論がきらめきを発する時だと思う。この文章が少しでもその際の役に立てれば幸いである。

謝辞

講演の機会を頂いた学会長の尾内一信先生、プログラム委員長塚原宏一先生、座長の池田政憲先生、また執筆においてサポート頂いた入江佐織さんに感謝致します。

利益相反：日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

#### 文 献

- 1) Vandenbroucke JP, et al : Strengthening the

- Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology* 18 : 805-835, 2007
- 2) Rothman KJ : *Epidemiology an introduction* 2nd Edition. Oxford University Press, New York, 2012
- 3) 原田正純 : *水俣の視図—弱者のための環境社会学*. 立風書房, 東京, 1992
- 

### Epidemiological methods for pediatricians

Takashi YORIFUJI<sup>1)</sup>

1) *Department of Human Ecology, Graduate School of Environmental and Life Science, Okayama University*

Based on my presentation at the 48th annual meeting of the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases, I introduced epidemiological methods for pediatricians to read epidemiological papers or conduct epidemiological studies. After providing definitions of epidemiology as well as some epidemiological terms, I discussed several points we should be concerned about when we make an epidemiological study plan. I also introduced further readings. Recent advancement in the data collection provides us an opportunity to conduct epidemiological studies efficiently. Evaluating the hypothesis pediatricians come across at their daily clinical practices could achieve the theme of the meeting. I hope this paper helps somehow when they try to conduct epidemiological studies.

\* \* \*