

第4回 J E A 疫学セミナー

臨床家のための疫学研究デザイン

■ 日本疫学会 Japan Epidemiological Association ■



疫学の方法と研究デザイン

高木 廣文（統計数理研究所）

1. 疫学とは何か

疫学 epidemiology の語源は, "epi" (表層部の意味) + "demos" (人々) + "logos" (学問) ということから, もともとは「人々の表面に現れたことに関する学問」ということになる。

かつては「流行病に関する学問」であったが, 20世紀後半に入り, 伝染病の本態がほとんど解明され, 非感染症が研究対象に組み入れられた。このため, 疫学の定義は必ずしも統一されたものではない。しかし, 疫学が疾病の発生や死亡のみならず, 肥満や自殺などもその対象とすることから, 人間集団の健康現象をその対象とすることに異論はないと考えられる。

疫学の目的は対象としている「健康現象の因果律の解明」にある。ただし, ここでいう因果律とは, 物理学のように, 厳密な意味でモデル化できるような因果律ではない。たんに, 原因と結果が何等かの法則に従っているということを前提とし, 原因と考えられる要因の結果への影響の強さなどを明らかにすることを目的とする。

2. 疫学の歴史的背景

疫学の方法を理解するために, 重要と考えられる歴史上の人物を簡単に紹介する。

ヒポクラテス Hippocrates, BC430-377?

ギリシャのエーゲ海のコス島の生まれ。実際には, 個人ではなくコス派の医師達の総称ではないかと考えられている。その著作「空気・水・場所について」の中で, 季節の影響, 方位, 用いる水に注意を払うこと, 地勢を考慮すること, 住民の生活を観察すること, 多飲, 暴飲を好むか, 怠惰か, 勤勉かなどを観察, 記録する重要性を指摘している。

当時, 病気は人体-大気-他の環境相との間の不均衡によって起こるものと考えられていた。

フラカストリウス Girolamo Fracastoro, 1484-1553: イタリアのヴェローナ生まれ。

梅毒に関する長編詩 (1530) 「シフィリスあるいはフランス病 Syphilis sive Morbus gallicus」を発表。この中の少年の名から梅毒は Syphilis と呼ばれるようになった。梅毒はフランス病とかナポリ病とか呼ばれていた。

「感染論 De Contagione (1546)」で疾患の病原体について議論している。

- ①多くの病気は, 伝播力があり自己増殖力のある存在 (germ) により引き起こされる。germ は化学物質であり, 生命をもたず, 蒸発し, 拡散しやすい。
- ②各病気はその特有の germ を持つ。
- ③各病気の germ は, その抵抗力と侵襲力において異なる。
- ④germ は感染個体の組織中で自己増殖する。
- ⑤germ は身体内ないしは外界で発生する。
- ⑥germ は人から人への直接の接触, あるいは離れた所への伝播により広がる。
- ⑦広範囲にわたる汎流行 pandemic のような異常な状況下では, 大気が感染状態となる。この特殊な状態は (直接ではないが) 異常な天文学的状況や大気・地表の現象と関連がある。

⑧ germ が感染を引き起こすためには、個体の組織内にそれに対応する「類似」が見られねばならない。

⑨病気の治療は3通りの方法に従う。

(a) 暑熱や寒冷のような処理で germ を破壊する。

(b) 人体から排出する。

(c) 抗病理物質の使用により germ の無毒化を行う。

ジョン・グラント John Graunt, 1620-1674：イギリス，ロンドンの商人

「Natural and Political Observations made upon the Bills of Mortality」（1662）（死亡票に関する自然および政治的諸観察）を発表した。これは、ロンドンにおける死亡に関する週報、洗礼に関する教区記録を10年ごとに分析したものであり、出生、死亡ともに男子が女子より多いこと、乳児の死亡率が高いこと、死亡率の季節変動などについて、多くの特徴を調べた。

生物統計学（Biostatistics）の基本的手法、①人口の推定 ②生命表の作成、を初めて行う。また、ロンドンでのペスト流行を数量的に取り扱い、流行の年度の気象、その他の生態学的特性を調べている。

その結果、「生物現象を大数として取り扱うと、恒常性を持ち、予測可能」であることを指摘した。生物統計学の創始者といえるが、その後、200年間忘れられる。

ウィリアム・ファەر William Farr 1807-1883：イギリス

1839年 イングランド・ウェールズ統計局（Registrar General）の医学統計の仕事につく。その後40年間、統計局年報により、公衆衛生に関する実際の資料を提供。各種の職業別死亡率、監獄その他の施設での死亡率、既婚者、独身者の死亡率、婚姻率の変動、コレラの分布、文盲率の傾向、貨幣価値で示した人の価値、19世紀におけるイングランド・ウェールズの移民の影響など。標本選択での偏り、グループ間の差、帰属危険、超過危険を測定する方法などを考え出した。

ジョン・スノー John Snow, 1813-1858：

ロンドンのコレラ流行地区での給水会社とコレラ発生の関係から、コレラ流行が飲料水の糞便汚染によることを立証した。

表1. 1854. 7. 8-8. 6のコレラの死亡率（ロンドン）

地域の給水状況	人口 (1851)	コレラ死亡数	死亡率 (対千)
Southwark & Vauxhall	167, 654	844	5. 0
Lambeth	19, 133	18	0. 9
両者から	300, 149	652	2. 2

貧富の差、家の大小、職業などによる相違はなかった。両者から給水を受けていた地区について、さらに詳細に調査。

表2. 再調査結果

各戸の給水状況	人口	コレラ死亡数	死亡率
Southwark & Vauxhall	98, 862	419	4. 2
Lambeth	154, 615	80	0. 5

ブロード街のポンプ：

地図上に患者発生をプロットすることにより、ポンプが原因との結論。

1854年8月30日，31／9月1日																	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14日																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
患者数	8	56	143	116	54	56	36	20	28	12	11	5	5	1	3	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						</

「自然の実験」から、異常な条件を追求することで、仮説検定が可能であり、かつ予防的行動が起こせることを示した。

介入研究 intervention study（実験疫学 experimental epidemiology）：

多くの疫学研究は実験ではなく、観察に基づいて行われる（観察研究 observational study）。しかし、人為的に実験を行うことがある。

（例）Lind の壊血病治療（1747），Jenner の牛痘接種（1796）など。

表3. 脚気患者数の推移		
	脚気患者／兵員数	%
1881	1,162／4,641	25.1
1882	1,929／4,749	40.5
1883	1,236／5,346	23.1
1884	718／5,638	12.7
1885	41／6,918	0.6
1886	3／8,473	0.04
1887	0／9,106	0.0
1888	0／9,182	0.0

日本では高木兼寛（1849-1920）の脚気と兵食の研究がある。食事として、窒素：炭素比＝1：15 が理想として兵食を調べる。当時、1：28であった。また、士官よりも下士官以下に多かった。当時は1人1日18銭が支給され、各自食物を購入することになっていたが、貯蓄のために粗食となるものがいた。食事要因で説明が可能と考えられた。海軍練習艦龍驤が遠洋航海をし、ニュージーランド、チリ、ペルー、ホノルルを経て品川に帰還したが、その間、169名の脚気患者が発生、内160名が水兵と下士官、ホノルルまでに、25人死亡。その後練習艦筑波が同一コースを航海ことになった。このとき、高木は窒素：炭素＝1：15 の食事を与える。287日の航海中、候補生4名と水兵10名が脚気、これはコンデンスミルクを飲用できないか肉食を嫌っていたものであり、死亡はなし。洋食を全面的に採用するには無理があったが、1884年からパン食、翌年から米麦混合食となる。脚気患者数は激減。（鈴木梅太郎：オリザニン（ビタミンB1）の発見は1910年（明治43年）。脚気はビタミン欠乏症の1つであるとされる。）

3．相関関係と因果関係

調査データから得ることができるのは、2変数間の相関 correlation のみである。因果関係が存在する場合、必ず相関関係も存在する。しかし、相関関係が存在するからといって、因果関係があるとは限らない。相関は必ずしも因果を示さないため、相関から因果を推定するための条件が提唱されている。

コッホの原則（1882）

1. 病原体は、それが引き起こすと考えられる疾患のどの症例にも存在することが純粋な培地内での分離によって示されねばならないこと。
2. その病原体は他の疾患では見出されないこと。
3. 分離された病原体は実験動物内で、その疾患を再び起こすことができること。
4. 病原体はその実験動物から再び分離されること。

コッホの原則は細菌学的方法論として有用であったが、万能ではない。非感染性の疾患については別の論理が必要である

Hillの9条件 (1965)

1. Strength (強さ) *
2. Consistency (一致性) *
3. Specificity (特異性) *
4. Temporality (時間的先行性) *
5. Biological gradient (生物学的傾向性)
6. Plausibility (尤もらしさ)
7. Coherence (整合性) *
8. Experiment (実験)
9. Analogy (類似性)

* "Smoking and Health" (米国公衆衛生局) で採用されたクライテリア (1964)

4. 疫学調査と効果の指標

自然科学の実験と異なり、厳格な条件設定は困難である。基本的には観察研究である。実際の調査がどのように行われたかによって、以下に説明するように、分析に用いることができる統計量が異なってくる。

疫学調査の種類

(1) 対象集団の特性による分類

- ①個人比較調査：患者調査 case study, 患者一対照調査 case-control study
- ②集団比較調査：人口集団調査 population study, 環境調査 environmental study
- ③機関比較調査

(2) 調査期間による分類

- ①横断調査 (断面調査) cross-sectional study
- ②縦断調査 longitudinal study
前向き研究 prospective study, 後向き研究 retrospective study

疫学研究でよく用いられる調査方法：

1. 断面研究 cross-sectional study
特定の一時点での調査研究。
2. 患者一対照研究 case-control study
発症、死亡などの結果 (患者) から、適当な比較群となる対照を選定し、その原因を探るという形式の調査方法。
3. コホート研究 cohort study (prospective cohort study と historical (retrospective) cohort study)
(閉じたコホート closed (fixed) cohort と開いたコホート open cohort)
特定集団を長期間に渡り追跡し、疾患・死亡の発生等と集団のもつ特性との関係を研究する。

(1) 断面研究の場合

特定時点での調査であり、その時点での特定要因の分布と疾患の有病割合の関係について、分析することができる。

表 4. 断面研究での四分表

		疾患		計
		あり	なし	
要 因	あり	a	b	m ₁
	なし	c	d	m ₀
計		n ₁	n ₀	N

Nのみが与えられている。

曝露グループ : 特定の要因をもつものの集団

非曝露グループ : 特定の要因を持たないものの集団

有病割合 prevalence (proportion) :

各グループでの疾患を有するものの割合

断面研究で用いることができる疫学的指標は、曝露グループと非曝露グループの有病割合から求められる。

曝露グループでの有病割合 : $p_1 = a / m_1$

非曝露グループでの有病割合 : $p_0 = c / m_0$

2 グループの有病割合の差と比の計算により、要因のリスク評価に有用な効果の指標を求めることができる。

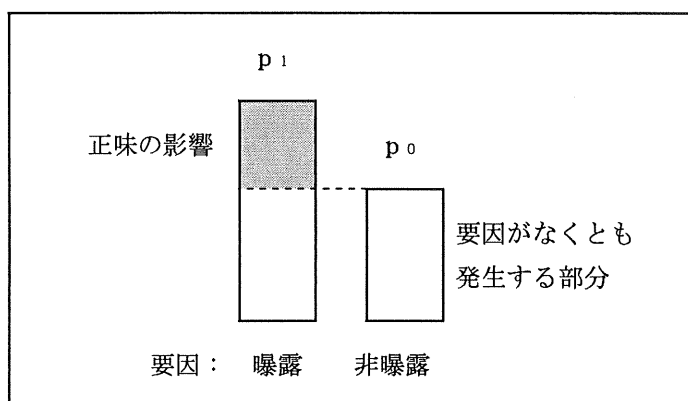
リスク差 risk difference, RD

$$RD = [\text{曝露グループの有病割合}] - [\text{非曝露グループの有病割合}] = p_1 - p_0$$

リスク比 risk ratio, RR

$$RR = \frac{\text{曝露グループの有病割合}}{\text{非曝露グループの有病割合}} = \frac{p_1}{p_0} = \frac{a m_0}{c m_1}$$

リスク差の意味 :



リスク因子の曝露がない場合の有病割合を除いており、リスク因子の曝露に起因する疾患発生への正味の寄与の程度を示す。

(絶対効果 absolute effect)

(寄与危険 attributable risk)

(2) コホート研究の場合

特定人口集団を長期間追跡するために、疾患の発生、死亡などが観測できる。

人-時間 person-time :

観測された人数と観測時間の積和。人-年 person-year などが用いられる。例えば、1万人を5年間調査すれば、途中で脱落や死亡がなければ、5万人年の観測となる。

発生率 incidence rate, IR :

観測された総人-時間において、特定の事象の発生数を除したものである。

$$IR = \frac{\text{事象発生数}}{\text{観測人-時間の総計}}$$

曝露グループでの発生率を IR_1 、非曝露グループでの発生率を IR_0 とする。

レイト差 rate difference, RD (発生率差, 率差) : $RD = IR_1 - IR_0$

レイト比 rate ratio, RR (発生率比, 率比) : $RR = IR_1 / IR_0$

表5. 冠状動脈性心疾患死亡率

年齢	非喫煙	10~20	21~39
55~64	501	798	969
65~74	1015	1501	1710

表6. 肺がん死亡率

年齢	非喫煙	10~20	21~39
55~64	40	250	400
65~74	80	500	720

(喫煙数は、平均本数/日、死亡率は10万人年あたり)

表7. 2疾患のレイト差について

年齢	喫煙本数	
	10~20	21~39
冠状動脈性心疾患		
55~64	297	468
65~74	486	695
肺がん		
55~64	210	360
65~74	420	640

非喫煙グループとの差。

表8. 2疾患のレイト比について

年齢	喫煙本数	
	10~20	21~39
冠状動脈性心疾患		
55~64	1.6	1.9
65~74	1.5	1.7
肺がん		
55~64	6.3	10.0
65~74	6.3	9.0

非喫煙グループとの比。

Q. レイト差とレイト比では、感覚的に結果が大きく異なるように見えないだろうか？

(3) ケース・コントロール（患者－対照）研究の場合

コホート研究は大規模・長期間の調査であり、人的・経費上の負担は極めて大きい。病院などで疫学的な研究を行う場合、特定の患者グループに対して比較の目的で、適当なコントロールグループを設定する。

コントロール control（対照）：

ケースの母集団での曝露分布の情報を与えることができる曝露状況をもつ集団。

ケース・コントロール研究では、要因の曝露、非曝露による疾患の有病割合や疾患の（累積）発生率などを求めることはできない。しかし、各グループ内での要因の曝露割合、非曝露割合を求めることはできる。

曝露オッズ exposure odds：曝露割合を非曝露割合で除したものの。

表 9. 患者－対照研究での四分表

	要 因		計
	あり	なし	
患者群	a	b	m ₁
対照群	c	d	m ₀
計	n ₁	n ₀	N

m₁, m₀が与えられている。

$$\begin{aligned} \text{患者群での曝露オッズ} &= \frac{\text{患者群での曝露割合}}{\text{患者群での非曝露割合}} \\ \text{対照群での曝露オッズ} &= \frac{\text{対照群での曝露割合}}{\text{対照群での非曝露割合}} \end{aligned}$$

要因の疾患に対する相対リスク relative risk を求めることはできないが、2 グループの曝露オッズの比が、よい推定値になることが知られている。

$$\text{オッズ比 odds ratio, OR} = \frac{\text{患者群での曝露オッズ}}{\text{対照群での曝露オッズ}} = \frac{a d}{b c}$$

5. 交絡と効果の修飾

ある要因と疾患の発生等の関係を調べる場合、他の要因の存在によりその関係が影響を受けており、正しくその要因のリスクなどを評価できないことがある。

そのような状況は、交絡 confounding と効果の修飾 effect-modification に分けて考えられる。

交絡：

特定の要因のある結果への影響を調べる場合、第3の要因が両者に影響を及ぼし、期待される要因の影響の推定値が得られない場合、交絡があるという。このとき、第3の要因は交絡因子 confounding factor と呼ばれる。

特定の要因が交絡因子であるかは、次の条件を満たすかどうかで判断される。

- (1) 交絡因子は問題となっている結果（疾患の発生、死亡など）のリスク因子である。
- (2) 問題となっている要因（原因）と関係がある。
- (3) 問題となっている要因と結果の因果連鎖の中間変数ではない。

効果の修飾：

特定の要因の結果への影響を調べる場合、その要因の結果への影響を示す効果の指標の数値を変化させるような第3の要因がある場合、効果の修飾があるという。

このとき、第3の要因は**効果の修飾因子** effect-modifier と呼ばれる。効果の修飾の有無は、用いる疫学指標によって異なり、リスク差では効果の修飾があるが、リスク比では効果の修飾がない場合があるし、その逆の場合もある。

交絡は疫学研究上、除去する必要があるが、効果の修飾はより詳細な影響評価を意味する。交絡を除き効果の修飾を見つけるために、層別解析（Mantel-Haenszel 検定／推定量など）や、多変量解析（条件付きロジスティックモデル、比例ハザードモデルなど）の適用などが行われている。患者-対照研究では、マッチング matching を行い、各層で交絡因子に関して均一になるような標本抽出を行うことが多い。

マッチング：

患者と対照で性、年齢、居住地域などを一致させたペア（または、1：2，1：3などの組合わせ）を作り、標本抽出の単位とする。

【参考文献・図書】

- 金子義徳，額田 榮，廣畑富雄 共訳（1972），疫学－原理と方法－，丸善株式会社（東京），MacMahon, P. and Pugh, T. F. (1970), Epidemiology, Principles and Methods, Little Brown and Company (Boston).
- 重松逸造，柳川 洋 監修（1991），新しい疫学，日本公衆衛生協会（東京）
- 豊川裕之，高木廣文，丸井英二（1991），新版保健学講座2巻 疫学，メヂカルフレンド社（東京）
- 丸井英二，中井里史，林 邦彦 訳（1996），疫学研究の考え方・進め方－観察から推測へ－，新興医学出版社（東京），Alexander, M. W. (1991), Observation and Inference, An Introduction to the Methods of Epidemiology, Epidemiology Resources Inc., MA.
- 山本俊一（1983），疫学，改訂新版，文光堂（東京）
- Hill, A. B. (1965), The Environment and Disease: Association or Causation?, *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58: 295-300.
- Miettinen, O. (1974), Confounding and Effect-Modification, *American Journal of Epidemiology*, 100: 350-353.
- Rothman, K. J. (1986), Modern Epidemiology, Little Brown and Company (Boston/Toronto).
- U. S. DHEW (1964), Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Service. PHS Publication No. 1130, Washington, D. C.: Government Printing Office.
- U. S. PHS (1976), The Health Consequences of Smoking. A Reference Edition: 1976, U. S. DHEW, PHS, CDC, HEW Publication No. (CDC) 78-8357, pp 657.