



EBMと研究デザイン

Evidence-Based Medicine

根拠に基づく医療

医学部公衆衛生学講座

小橋 元

あなたは「何のため」に研究をしますか？

- ・ 科研費を取るため・・・もちろんそれはありますが(笑)
- ・ 論理的思考能力を養うため・・・
- ・ 知的好奇心を満足させ、充足感を味わう・・・
- ・ 学位や資格を取ることで出世が出来る・・・
- ・ 学会発表するため・・・
- ・ 世のため人のため・・・

研究費は税金！

「人を対象とした」「人の情報・試料を使わせてもらう」研究がいきあたりばったりで良いのか？

人から依頼されて家を建てる時に、設計図なしで建てるか？

なぜ研究デザインが大切なのですか？

人から依頼されて
家を建てる時に、
設計図なしで建てるか？



「人を対象とした」
「人の情報・試料を使わせてもらう」研究が
いきあたりばったりで良いのか？

今日の講義内容

- EBMについて
- 研究デザインについて

将来、臨床医として文献を調べて手に入れ、読んで診療に活用できる

「EBM」の話

(Evidence-Based Medicine)

「医療職になってしまえば一生安泰さ」

などと言って、全然勉強しない医療者も「昔は」存在した？

- ・たまには教科書でも読んでみるか
- ・たまには研修会に参加してみるか
- ・先輩・同僚からの耳学問

お互いに情報交換が出来る
コミュニケーション力はもちろん大切だが・・・

患者さんにとって少しでも良い、
最新の医療を常に学ぶ必要はないの？

「医療職は一生勉強すべし！」

そもそも・・・1990年代頃まで 普通にされていた？医療

「なぜそのような治療をするの？」

- 病院の伝統だから？
- 教授が・先輩が言ったから？
- 何となく？
- 教科書に書いていたから？

教科書の内容じゃ古いし不十分！

EBM(根拠に基づく医療)とは

- 患者の臨床上的の問題について、関連文献を検索・収集し、それらを批判的吟味によって妥当性を評価し、治療法を選択・適用すること

EBM(根拠に基づく医療)とは

やさしく言い換えると・・・

- ・文献を正しく検索・収集し、
きちんと読んで理解し評価し、
診断や治療を少しでも
患者さんに良いものにする
・・・という感じ

医療職が本来当たり前に行っているはずのこと！

EBMの概念が提唱された背景

「なぜ診療内容に違いが出るのか」
という質問に対して画一的な回答は出来ない

- 診療行為の効果に関するデータが不足
- 複数の選択肢に優劣がつけられない
- 患者の価値観・意向が異なる
- 社会文化的な規範が異なる
- 特定の診療行為を助長する医療システム

しかし・・・

- 診療内容に関する科学的根拠の開示が必要
- 従来の生涯医学教育だけでは対応困難

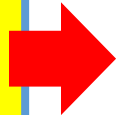
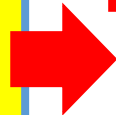
近年の技術的進歩により EBMが可能になった

- 臨床疫学の普及
- 医学情報データベースの充実
- コンピュータの普及

EBMの手順

EBMの手順

- 文献を正しく検索・収集し、
きちんと読んで理解し評価し、
診断や治療を少しでも
患者さんに良いものにする



- 1. 臨床上の疑問の抽出
(問題の定式化)
- 2. 関連文献の検索
- 3. 批判的吟味
- 4. 患者への適用
- 5. 上記1～4の評価

EBMの手順(1)

臨床上の疑問点の抽出(問題の定式化)

60歳の男性、健診で高尿酸血症(8.7mg/dl)を指摘され、治療の必要があるかどうかについて相談に訪れた。これまでに痛風発作の既往はない。このような人に痛風発作を予防する目的で治療をしたほうがよいのかどうか？

このような提示のされ方ではわかりづらい

問題の定式化 PICO (PECO)

P → Patient (患者)

I → Intervention (介入)

C → Comparison (比較対照)

O → Outcome (結果)

PECOの場合 **E**→Exposure(暴露)

「ある患者さんたちに、
ある治療や検査を行うことは、
別の治療や検査を行うことと
比較して、
どのような結果になるか」

「ある患者さんたちが、
ある状態にさらされることは、
別の状態にあることと
比較して、
どのような結果になるか」

EBMの手順(1)

臨床上の疑問点の抽出(問題の定式化)

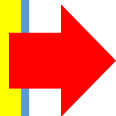
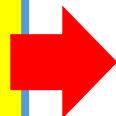
60歳の男性、健診で高尿酸血症(8.7mg/dl)を指摘され、治療の必要があるかどうかについて相談に訪れた。これまでに痛風発作の既往はない。このような人に痛風発作を予防する目的で治療をしたほうがよいのかどうか？

無症候性高尿酸血症の患者に
痛風発作予防を目的とする治療を行った場合、
それを行わなかった場合に比べて、
痛風発作の頻度は下がるのか？

EBM(根拠に基づく医療)とは

EBMの手順

- 文献を正しく検索・収集し、
きちんと読んで理解し評価し、
診断や治療を少しでも
患者さんに良いものにする



- 1. 臨床上の疑問の抽出
(問題の定式化)
- 2. 関連文献の**検索**
- 3. 批判的吟味
- 4. 患者への適用
- 5. 上記1～4の評価

EBMの手順(2)

関連文献の検索

- 教科書
- 診療ガイドライン
- 文献データベース：インターネット、CD-ROM
- MEDLINE：PubMed
- 医学中央雑誌（医中誌）
- コクラン共同計画：Cochrane Library

**教科書やガイドラインよりも
新しくホットな情報を手に入れる！**

たとえば・・・

妊娠した時に血圧が上がった患者さんって、
もしかして血圧が上がりやすい人のかなあ・・・

と思ったときは・・・

- P → 妊娠を経験した女性において、
- E → 妊娠高血圧を発症した者は、
- C → 妊娠高血圧を発症しない者に比べて、
- O → 将来高血圧を発症しやすい

文献を検索する 獨協医科大学図書館:http://lib.dokkyomed.ac.jp/



獨協医科大学図書館

Dokkyo Medical University Library
大学図書館(壬生) / 埼玉医療センター図書室(越谷) /
日光医療センター図書室 / 附属看護専門学校三郷校図書室

大学HP | とみねっと | 日本語 | English

サイト内検索

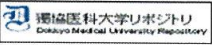
検索

TOP | 利用案内 | よくある質問 | お問い合わせ | 交通アクセス

開館(室) 時間
今日 明日
2018年02月26日(月)
壬生 9:00-22:00
越谷 6:00-24:00
日光 0:00-24:00
三郷 9:00-19:00
[カレンダー](#)

施設予約状況
[壬生](#)

MyLibraryメニュー
利用状況一覧
ブックマーク
お気に入り検索
新着アラート・SDI
文献の取り寄せ
圖書の取り寄せ
圖書購入依頼
利用マニュアル(PDF)



Dokkyo J Med Sci

図書館年報

貴重書

図書館からのお知らせ
最新 5件
【全館】理工学系分野のバックファイルが利用可能になりました
【全館】電子ジャーナル・電子ブック及び360LINK...
【越谷】積雪に伴う職員在室時間の短縮
【壬生】積雪に伴う開館時間短縮(1月22日(月))
【壬生】入学試験に伴う休館と開館時間短縮[訂正]

蔵書検索(OPAC) | 電子ジャーナル・電子ブック | 外部検索
Title begins with
JAMA
電子ジャーナル・電子ブックリスト
検索

データベース・ツール
> 文献検索
医中誌Web
PubMed
Web of Science
最新看護索引Web
CINAHL
CiNii Articles
Biological Abstracts
メディカルオンライン
> テキスト・辞書
今日の診療(学生版)
ステッドマン医学大辞典
E-Book Library
NetLibrary
Ebook Central
> 診断支援
今日の臨床サポート
今日の診療(通常版)
> 看護系国家試験問題
看護師国家試験問題集
保健師国家試験問題集
> EBMM
Cochrane Library
ガイド(PDF)

< 使い方 > < 同時アクセス数 > < 利用制限 >
16 学内 学認
ガイド(PDF) 学内 学認
4 学内
ガイド(PDF) 4 学内 学認
学内 学認
学内
5 学内
3 学内
各3 学内 学認
各1 学内
各1 学内
学内
学内
学内 (教員用のみPW)
学内 (教員用のみPW)
学内 学認

英語

PubMed

日本語

医中誌

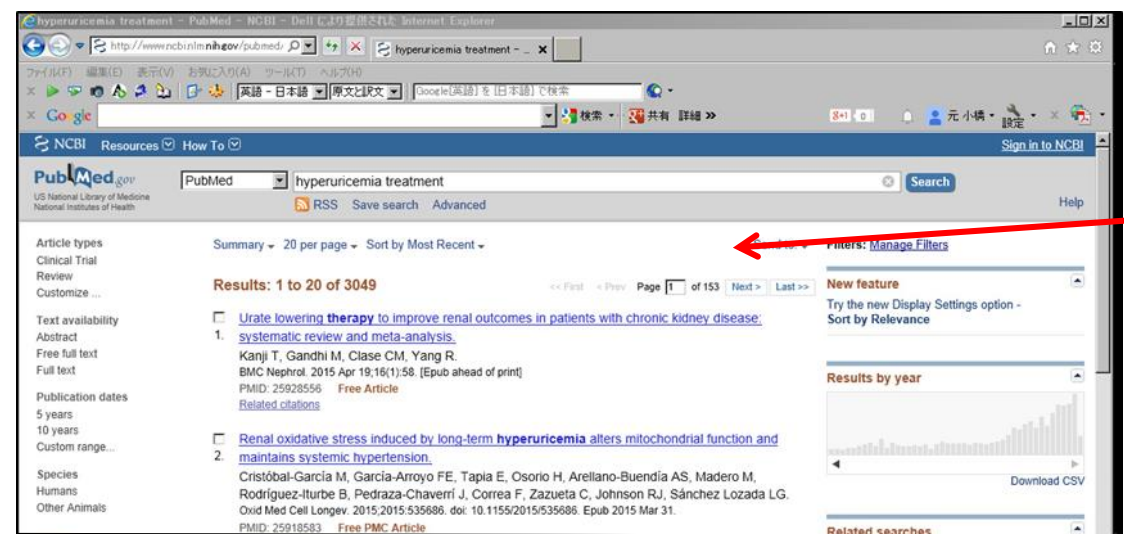
システマティックレビュー

コクランライブラリー

便利な世の中になった！

文献を検索する 獨協医科大学図書館: <http://lib.dokkyomed.ac.jp/>

英語 PubMed



- P 妊娠を経験した女性において、
- E 妊娠高血圧を発症した 場合は、
- C 妊娠高血圧を発症しない 場合に比べて、
- O 将来高血圧を発症しやすい

preeclampsia future hypertension

epidemiology case-control Cohort などをかけても良い

日本語 医中誌



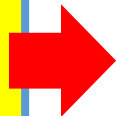
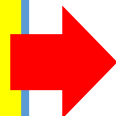
妊娠高血圧 将来 高血圧

その他に疫学、症例対照研究、コホート研究などをかけても良い

EBM(根拠に基づく医療)とは

EBMの手順

- 文献を正しく検索・収集し、
きちんと読んで理解し評価し、
診断や治療を少しでも
患者さんに良いものにする



- 1. 臨床上の疑問の抽出
(問題の定式化)
- 2. 関連文献の検索
- 3. 批判的吟味
- 4. 患者への適用
- 5. 上記1～4の評価

EBMの手順(3)

批判的吟味

エビデンスのレベル

- I a ランダム化比較試験(RCT)のメタ分析
- I b 1つ以上のRCT
- II 非ランダム化比較試験(準実験的デザイン)
- III 分析疫学研究(コホート研究、症例対照研究)
- IV 記述疫学研究
- V 専門家、権威者の意見

EBM(根拠に基づく医療)とは

EBMの手順

- 文献を正しく検索・収集し、
きちんと読んで理解し評価し、
診断や治療を少しでも
患者さんに良いものにする



- 1. 臨床上の疑問の抽出
(問題の定式化)
- 2. 関連文献の検索
- 3. 批判的吟味
- 4. **患者への適用**
- 5. 上記1～4の評価



診療ガイドラインをどう用いるか

- Science → ガイドラインに則った診療
+
個別性(病態、生活、価値観)
- Art → 思いやりと優しさ
良好なコミュニケーション

医師が本来当たり前に行っているはずのこと！

1980年代に想像した「夢の医療」

- コンピュータによる診断
- コンピュータによる治療方針決定
- ロボットによる治療

技術的にはかない可能になったが・・・

人間の医療職の役割は何？

EBMで最も大切なこと

もしも自分が・・・と考えてみる

もしも自分が患者さんだったら・・・

**人の痛みや苦しみや立場を
どれだけわかってあげられるか？**

EBSで最も大切なこと

もしも自分が教授だったら・・・

もしも自分が学長だったら・・・

もしも自分が神だったら・・・

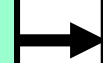
EBTで最も大切なこと

もしも自分が試合相手だったら・・・

疫学と医学・・・

医療に必要なこと

疫学・医学は道具・方法論



人を救うのは医療

でも・・・人を救うのは「医療」だけではない
最後に人を救うのは「心に寄り添うこと」

1 次予防としての「教育」と「意識改革」
2 次 3 次予防としての「カウンセリング」

患者さんの声から学ぶこと

← → ↺ 家 🔒 セキュリティで保護されていない https://www.dipex-j.org/ ☆ ☆ ☆ ☆ ...

ディベックス・ジャパン | 健康と病いの語り

 **DIPEX Japan** 認定NPO法人 健康と病いの語り ディベックス・ジャパン
がんや認知症の体験談を動画や音声でお届けしています

はじめての方へ ? お問い合わせ
会員専用ページ

「健康と病いの語り」とは

ディベックス・ジャパンについて

健康と病いの語り

認知症の語り dementia

乳がんの語り breast cancer

前立腺がんの語り prostate cancer

大腸がん検診の語り bowel screening

臨床試験・治験の語り clinical trial

慢性的痛みの語り chronic pain

健康と病いの語り

—— 健康と病いの語りデータベース・DIPEXとは？
患者ひとり1人の病気体験のデータベース



Database of **I**ndividual **P**atient **E**xperience
データベース ひとり1人 患者 体験

「健康と病いの語り」データベースは、病気の診断を受けた人やその家族が、同じような経験をした人たちの「語り」に触れて、病気と向き合う勇気と知恵を身につけるために作られたウェブサイトです。
診断時の思いや治療法の選択、副作用の経験などが、映像や音声、テキストを通じて語られています。目の前にいる患者さんが何を思うのかを知るために、医療者の方々もぜひご覧ください。

ご寄付のお願い


DIPEX-Japan 10周年記念ビデオ
「語り紡ぐものたち」ご覧下さい

? お問い合わせ
ページTOPへ

EBMの手順(3)

批判的吟味

「エビデンスのレベル」って何??

- I a ランダム化比較試験(RCT)のメタ分析
- I b 1つ以上のRCT
- II 非ランダム化比較試験(準実験的デザイン)
- III 分析疫学研究(コホート研究、症例対照研究)
- IV 記述疫学研究
- V 専門家、権威者の意見

ランダム化比較試験?
メタ分析???
RCT?

「エビデンスのレベル」とは…

「根拠の確かさ」ってこと

患者さんのためを考えたら

「根拠が確かな情報」じゃなければ
使ってはいけません！

たとえば・・・

- ・ 風邪をひいた人に大根の味噌汁を飲ませたら良くなった！
- ・ 風邪をひいた人100人に大根の味噌汁を飲ませたら良くなった！
- ・ 風邪をひいた人500人に大根の味噌汁を飲ませたら良くなった！
- ・ 風邪をひいた人100人に大根の味噌汁を飲ませないと長引いた
- ・ 風邪をひいた人50人には大根の味噌汁を1杯、
50人には2杯飲ませたら、後者の方がより良くなった！

疫学的因果関係の判断基準

関連の一貫性	:	時、場所、時間を変えても同じ結果が得られること
関連の整合性	:	関連が既存の知識と矛盾しないこと
関連の時間性	:	要因が時間的に結果の前に存在すること
関連の強固性	:	要因の強さと結果の強さとが相関すること
関連の特異性	:	要因を除去すると結果が出づらくなること

きちんとした研究からの根拠でなければ現場で使えない

ちょっと待てよ・・・？

・・・ということは、

今私たちが当たり前だと思ってやっている治療
って、「昔から『**積み重ねてきた**』研究」の成果
なんだよな？

・・・研究ってどうやって**積み重ねる**ものなの？

それが今日のメインの話

**グルメ王であるためには、
「料理の作り方」にも
精通している必要がある**

人を対象とする研究とエビデンスレベル

作る立場



疫学研究の段階	内容	研究方法	結果から得られるエビデンスレベル
目的の設定	ある集団における問題(疾病)の発生要因を解明し予防に役立てる	(症例報告・検討)	低 ↑ ↓ 高
仮説の設定	疾病の頻度、分布、罹患者の特性などの調査・記述	疫学研究	
仮説の検証(1)	疾病と仮説要因の関連を分析し因果関係を推測する	観察研究 記述疫学 分析疫学 横断研究 生態学的研究 症例対照研究 コホート研究	
仮説の検証(2)	分析疫学で因果関係が推測された要因を意図的に加減して対象集団の罹患率の変化を調べ、因果関係を決定する	介入研究 臨床試験 野外試験 地域介入試験	
対策の樹立	要因解消への働きかけ	(対策の評価)	

EBMにおける
エビデンス
レベル指標

- I a ランダム化比較試験(RCT)のメタ分析
- I b 1つ以上のRCT
- II 非ランダム化比較試験(準実験的デザイン)
- III 分析疫学研究(コホート研究、症例対照研究)
- IV 記述疫学研究
- V 専門家、権威者の意見

高
↑
↓
低

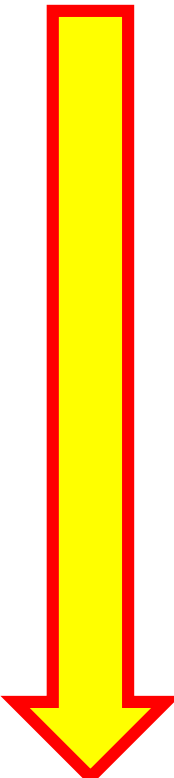
味わう立場

研究の目的が決まったら、 「世界ではどの段階まで研究が進んでいる のか」を調べる

疫学研究の段階	内容	研究方法	結果から得られる エビデンスレベル
目的の設定	ある集団における問題(疾病) の発生要因を解明し予防に役 立てる	(症例報告・検討)	低 ↑ ↓ 高
仮説の設定	疾病の頻度、分布、罹患者の特 性などの調査・記述	疫学研究	
仮説の検証(1)	疾病と仮説要因の関連を分析 し因果関係を推測する	観察研究 記述疫学 分析疫学 横断研究 生態学的研究 症例対照研究 コホート研究	
仮説の検証(2)	分析疫学で因果関係が推測さ れた要因を意図的に加減して 対象集団の罹患率の変化を調 べ、因果関係を決定する	介入研究 臨床試験 野外試験 地域介入試験	
対策の樹立	要因解消への働きかけ	(対策の評価)	

どの段階の研究を行うべきかが決まる

科学的根拠(エビデンス)を作る疫学研究は 段階を踏むことで現場に使えるようになる

- 
- ・臨床経験、文献レビュー、質的研究
 - ・記述疫学研究、地域相関研究
 - ・横断研究
 - ・コホート・症例対照研究
 - ・介入研究

だんだん結果の確からしさ(エビデンスレベル)
が増えて現場に届けられる

研究は料理人の厨房と同じ

手分けして最終的に美味しい料理を作ることが目的
材料を仕入れる者も皿に盛りつける者もそれぞれ重要



全ての作業を自分で行う必要はない

論文を書くことで
周りの職人に「報告」

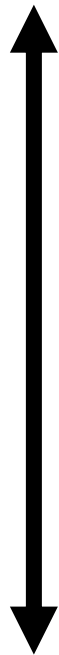
どこまで出来ているのかを知っておく

論文を読むことで
周りの状況を「知る」

研究を行う場合の注意

エビデンスを求めるか オリジナリティを求めるか

エビデンスが高い



他の対象集団において同様の結果が得られている
コホートや介入研究の段階である

対象数が十分な検出力を持っている
対象集団に偏りがない

今までにまったくそのような報告がない
横断研究・生態学的研究・症例対象研究などの場合が多い

オリジナリティが高い

矛盾?・・・ いずれにしても「何のために研究をするのか」を考えることが重要!

研究の目的が決まったら、
「世界ではどの段階まで研究が
進んでいるのか」を調べる

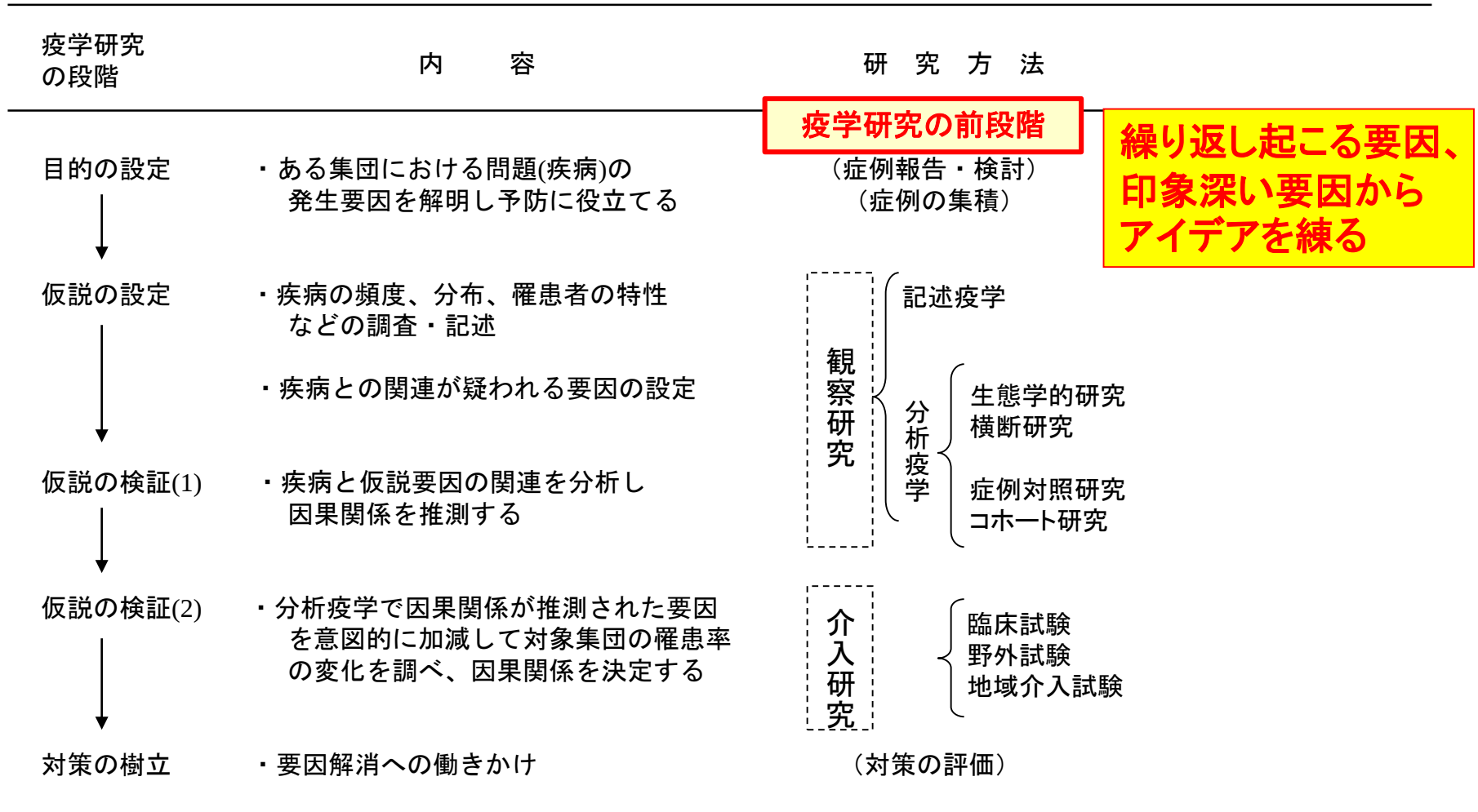
研究デザインのキモ

- 文献でその分野の研究がどこまで進んでいるかを確認したうえで...
- 今回はどのタイプの研究を実施するのか？
- 因果関係を明らかにするには「時間性」を考慮する
- 交絡要因をどう押さえておくか？
- 症例対照研究の場合のコントロールをどうするか？

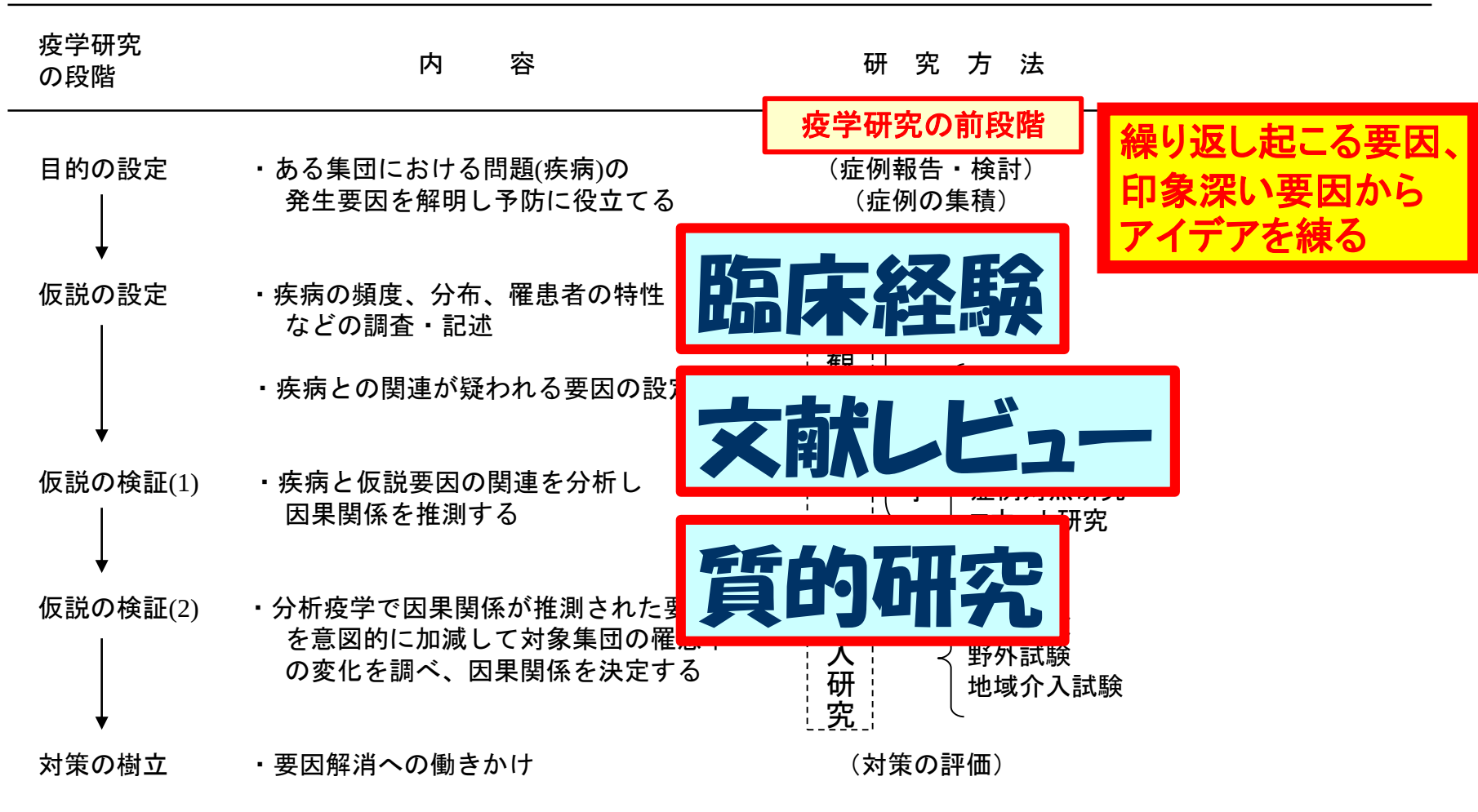
研究デザインのキモ

- 文献でその分野の研究がどこまで進んでいるかを確認したうえで...
- 今回はどのタイプの研究を実施するのか？
- 因果関係を明らかにするには「時間性」を考慮する
- 交絡要因をどう押さえておくか？
- 症例対照研究の場合のコントロールをどうするか？

疫学研究の一般的な流れと方法



疫学研究の一般的な流れと方法



量的研究と質的研究

量的研究

研究対象を数値で表し、その数値を処理していくことで研究を進める
統計の知識が必須である

質的研究

研究対象を数値化せずに捉えて研究を進めていく
インタビューや参与観察など

質的研究は量的研究とはまた違った「難しさ」がある

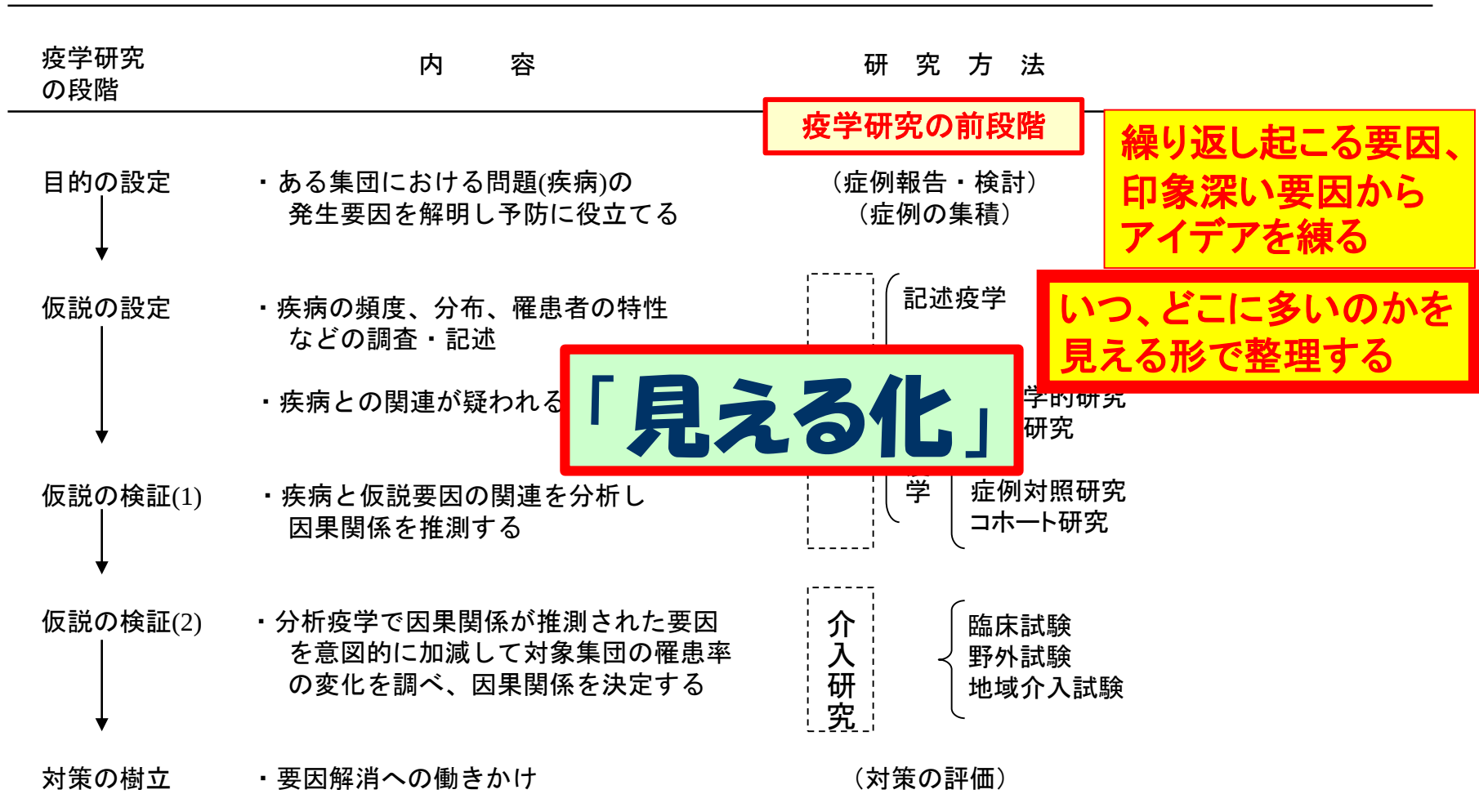
「数式がないこと」と「簡単である」ことはイコールではない

質的研究には質的研究の方法論がある

質的研究には質的研究のハードルが存在し、それを乗り越える必要がある

質的研究は簡単じゃない！

疫学研究の一般的な流れと方法

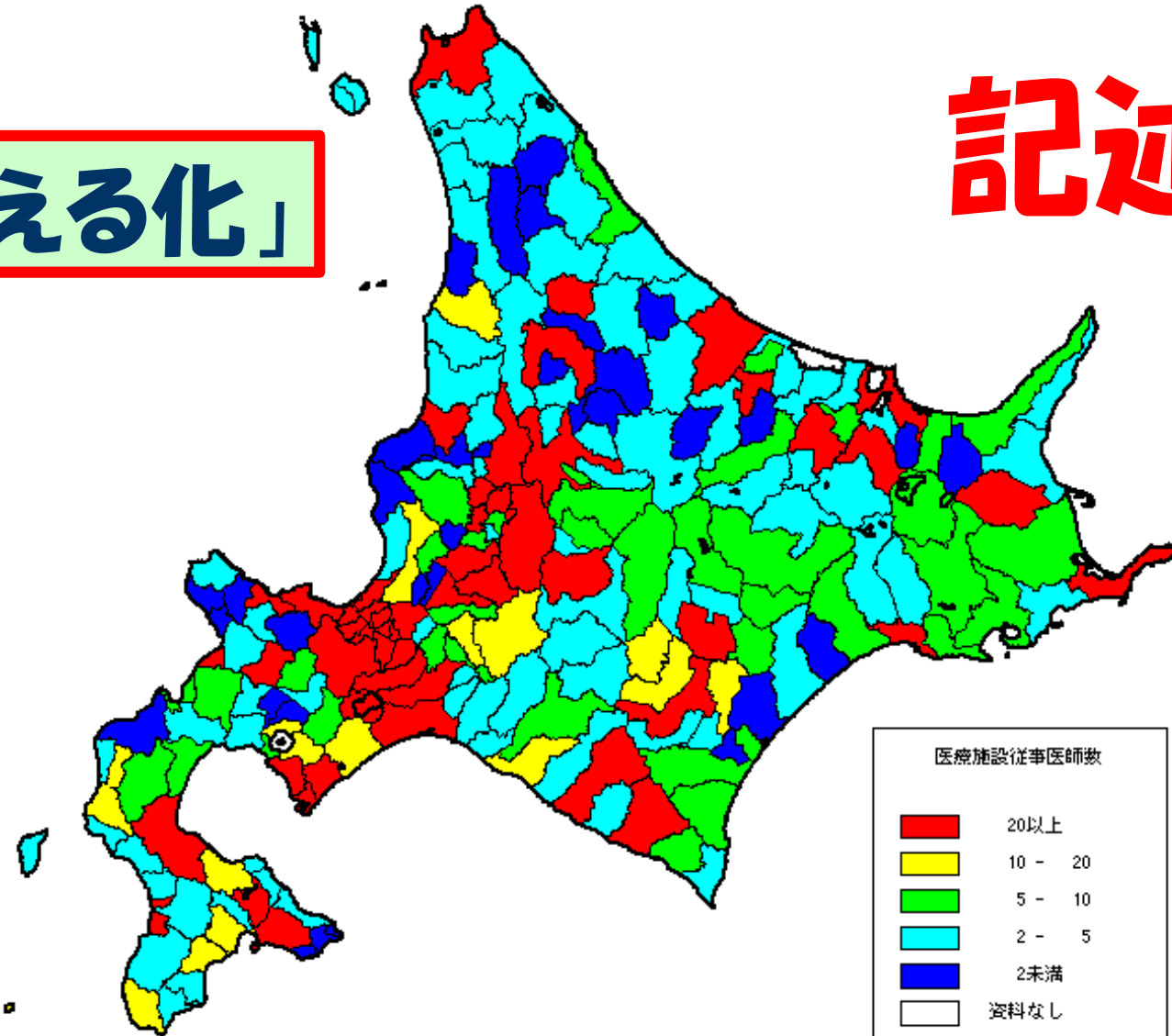


記述疫学の例:

2000年頃の北海道における医療施設従事医師数

「見える化」

記述！



都道府県の 差をみる

(厚労省の統計より)

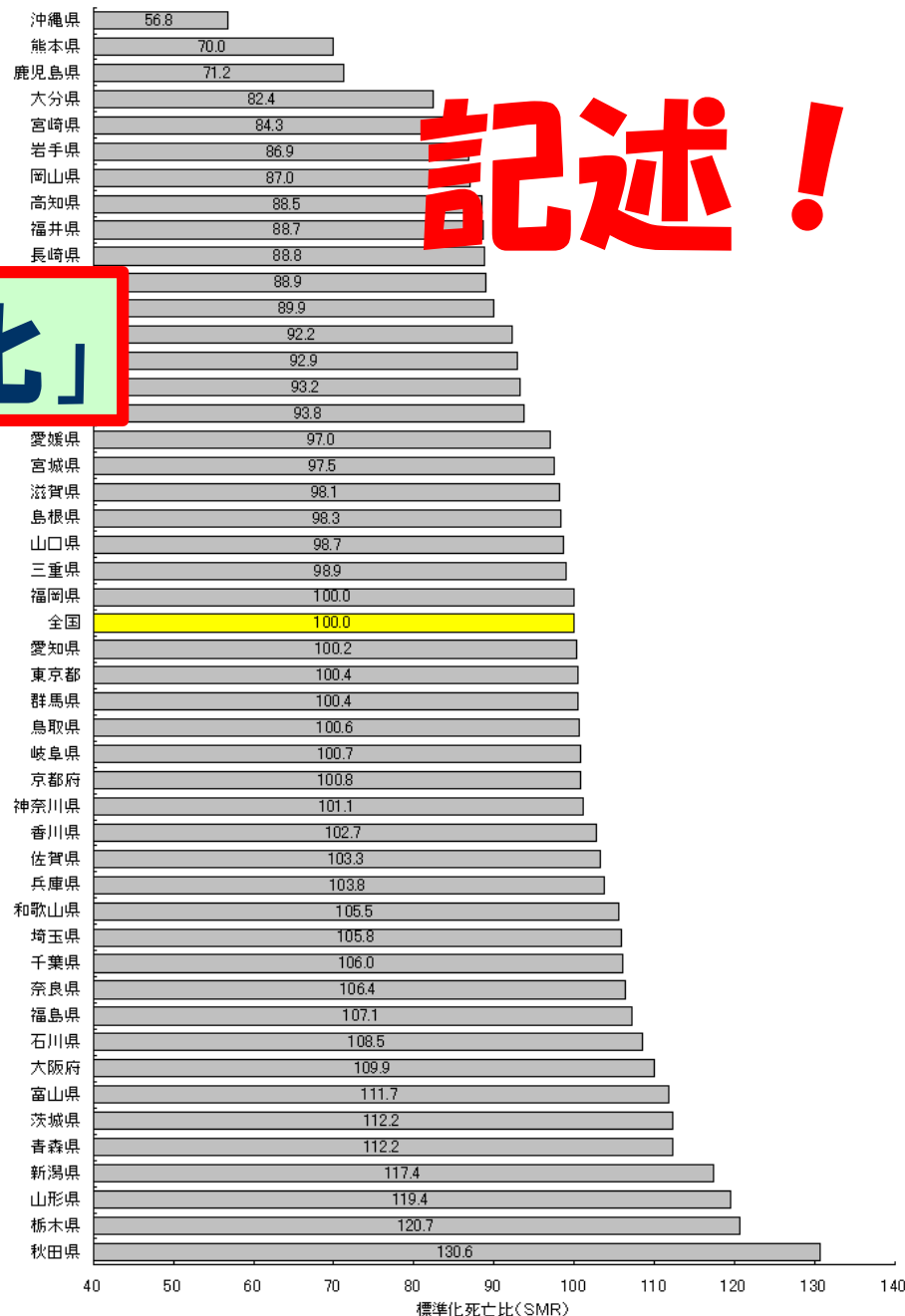
標準化死亡比においては、
平成8年から平成12年まで
の5年間の人口動態統計
(年報 厚生省大臣官房統
計情報部)の死亡数及び平
成2年、平成7年の国勢調査
人口を用いた。

$$\text{標準化死亡比 (SMR)} = \frac{\text{観察集団の死亡実数}}{\sum \{ (\text{基準集団の年齢別死亡率}) \times (\text{観察集団の年齢別人口}) \}} \times 100$$

$$\text{年齢調整死亡率 (間接法)} = (\text{標準化死亡比} \div 100) \times \text{基準集団の死亡率}$$

「見える化」

胃がん(男)



世界の乳がん年齢調整死亡率

記述！

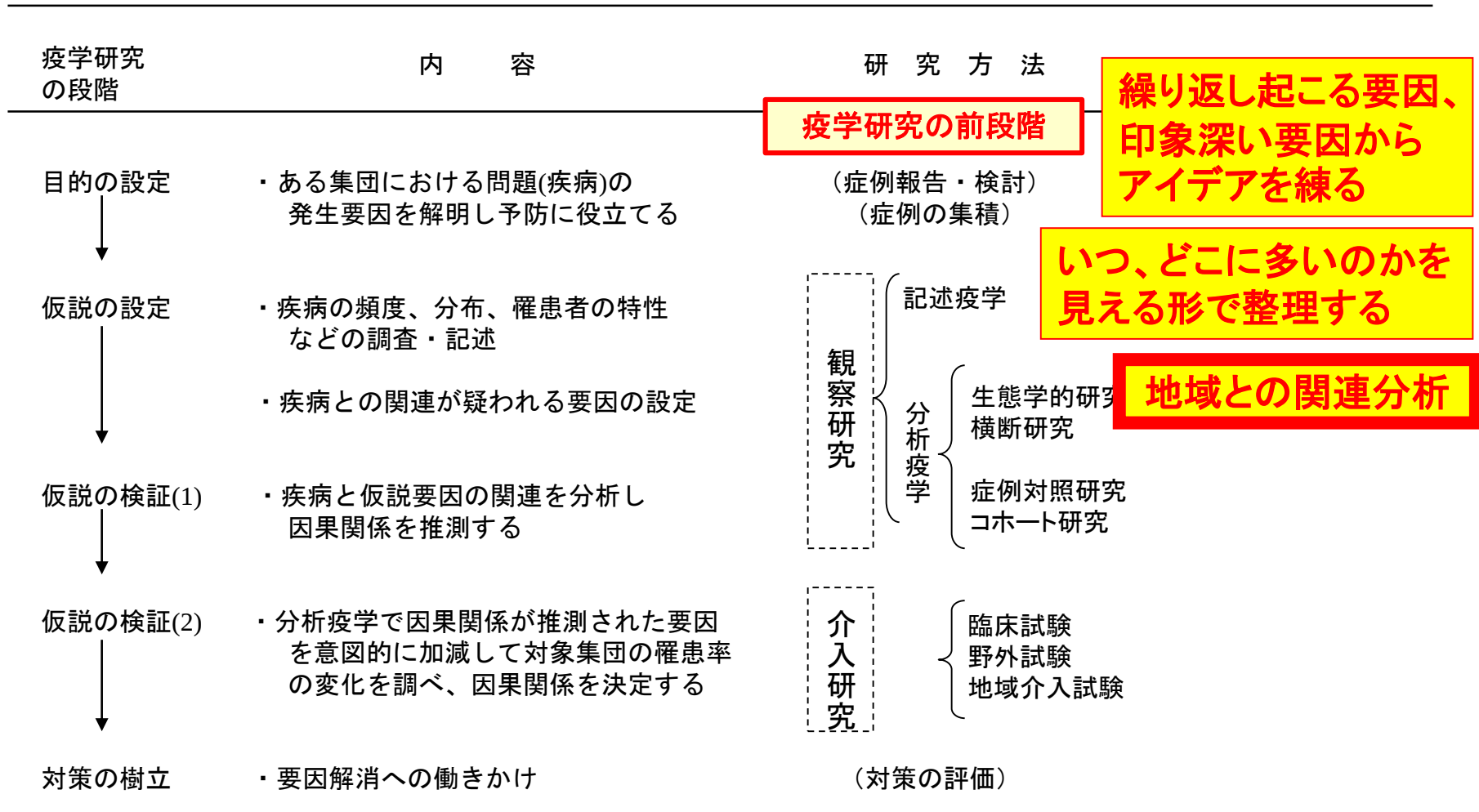
「見える化」



じっと見ていると、
国による違いは
なぜ起こるのか？
に興味が出てくる

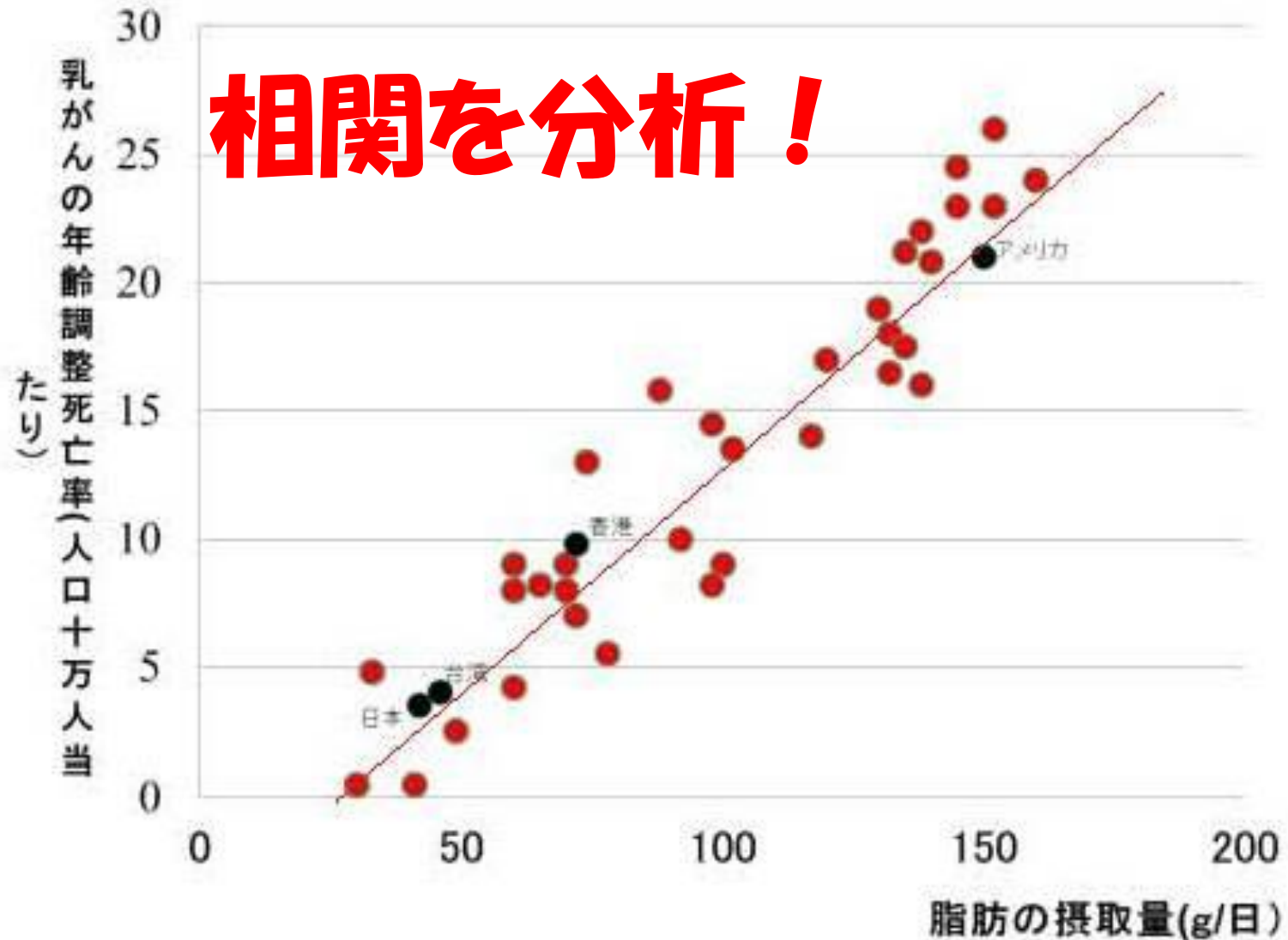
1966-1967年 (Segi, M., and Kurihara, M.: Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries, No. 6, 1966-67, Japan Cancer Society, 1972 より引用)

疫学研究の一般的な流れと方法



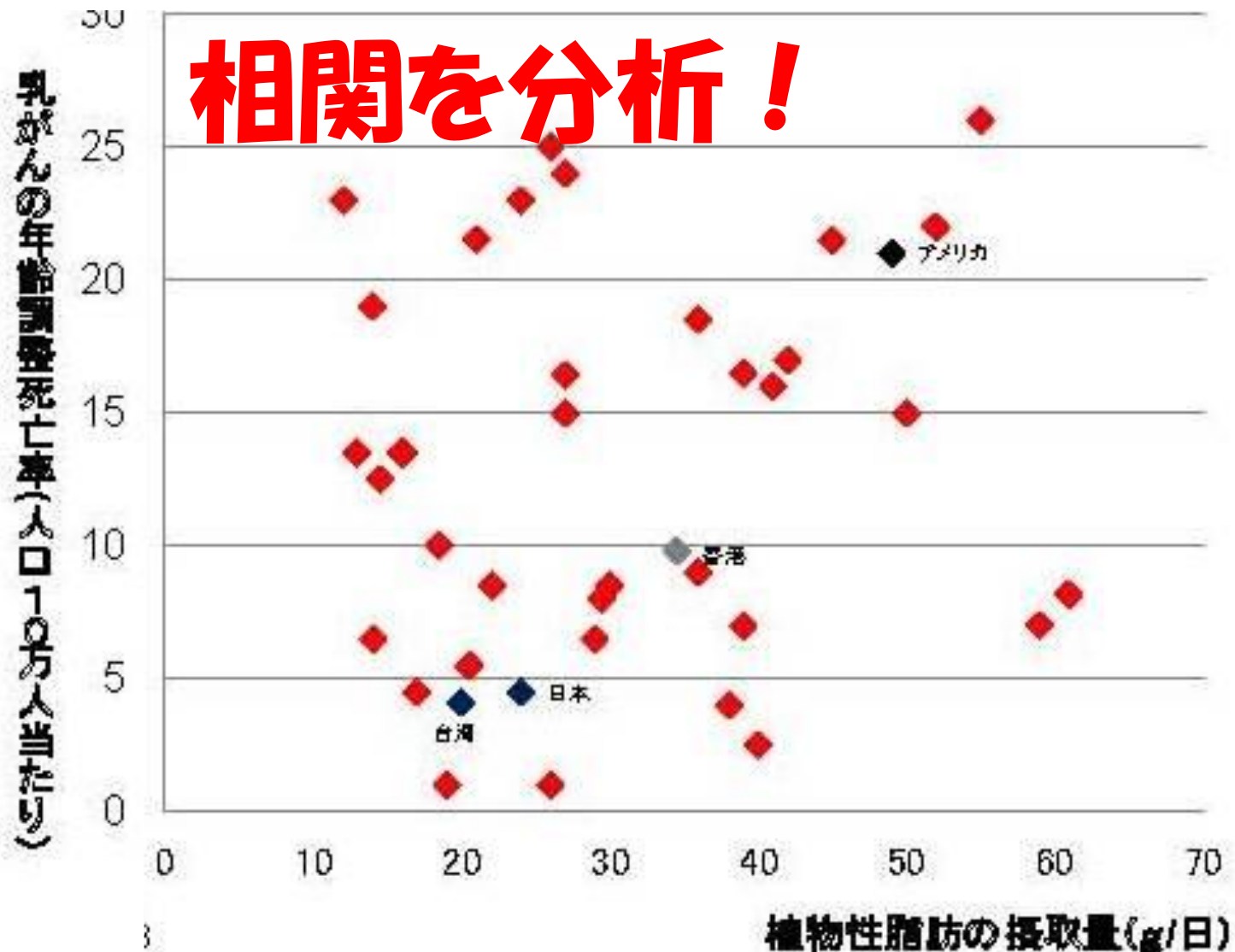
地域相関研究(生態学的研究)

脂肪摂取量と乳がん死亡率の関係

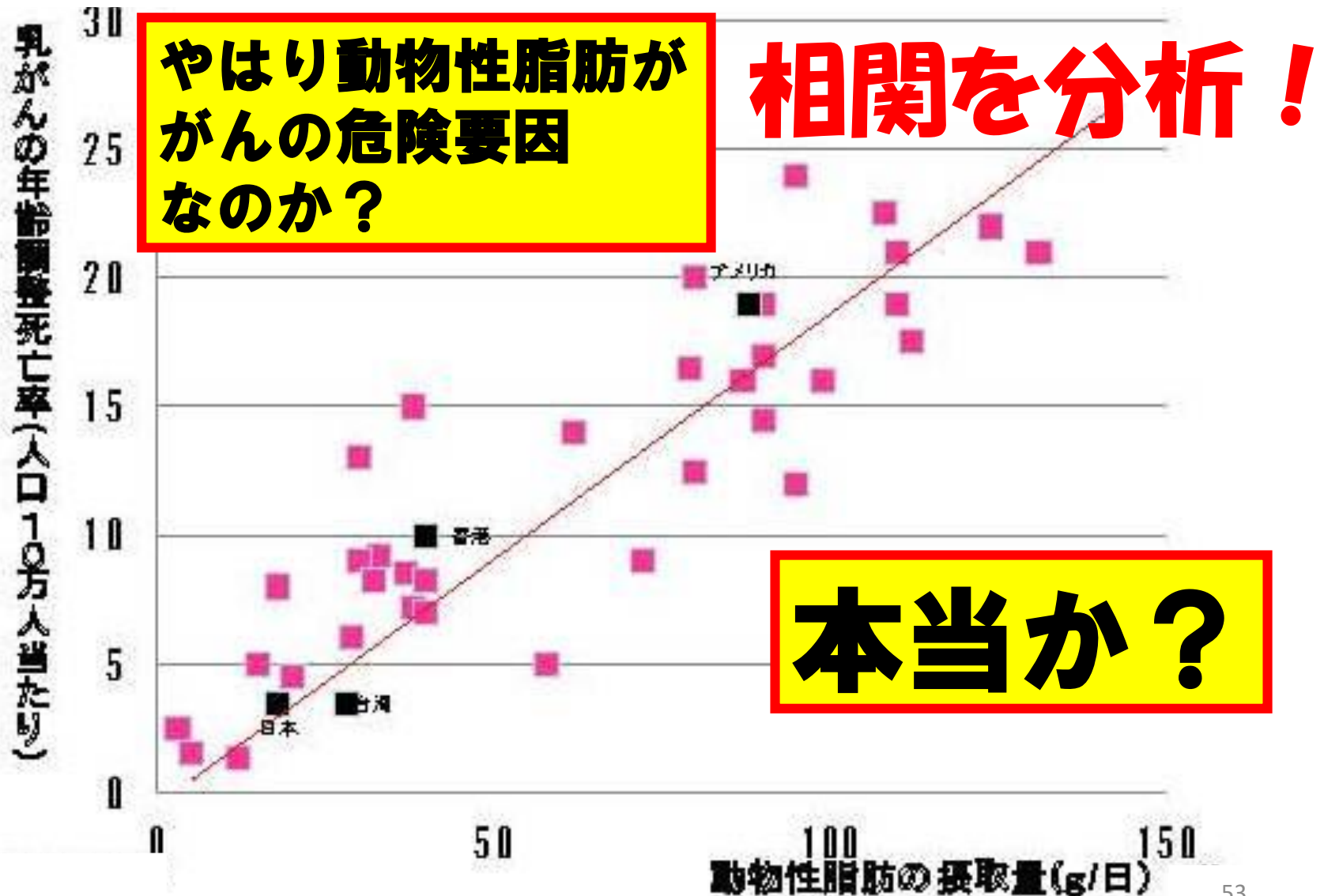


地域相関研究(生態学的研究)

植物性脂肪摂取量と乳がん死亡率



地域相関研究(生態学的研究) 動物性脂肪摂取量と乳がん死亡率



国が違えば何が違うか

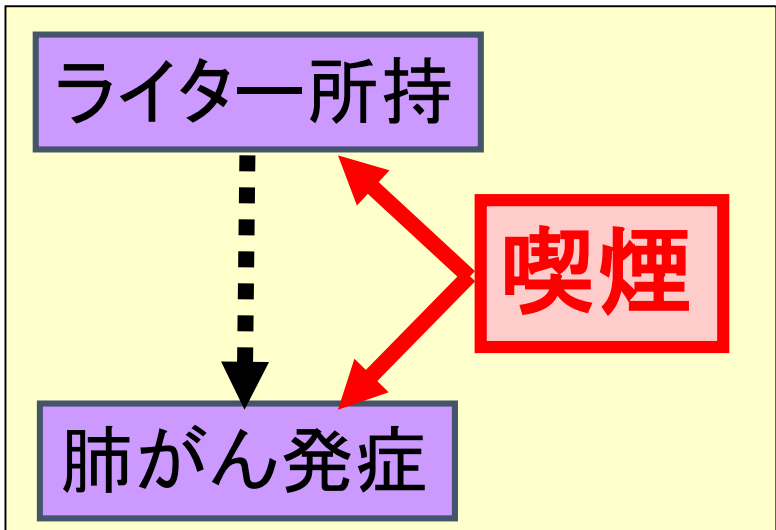
- 生活習慣
- 宗教・文化
- 遺伝的体質
- 検診技術・受診率
- 社会保障
- 治療法
- 他の病気の死亡率
- その他多くの要因

複数の要因を同時に調べる必要がある

交絡

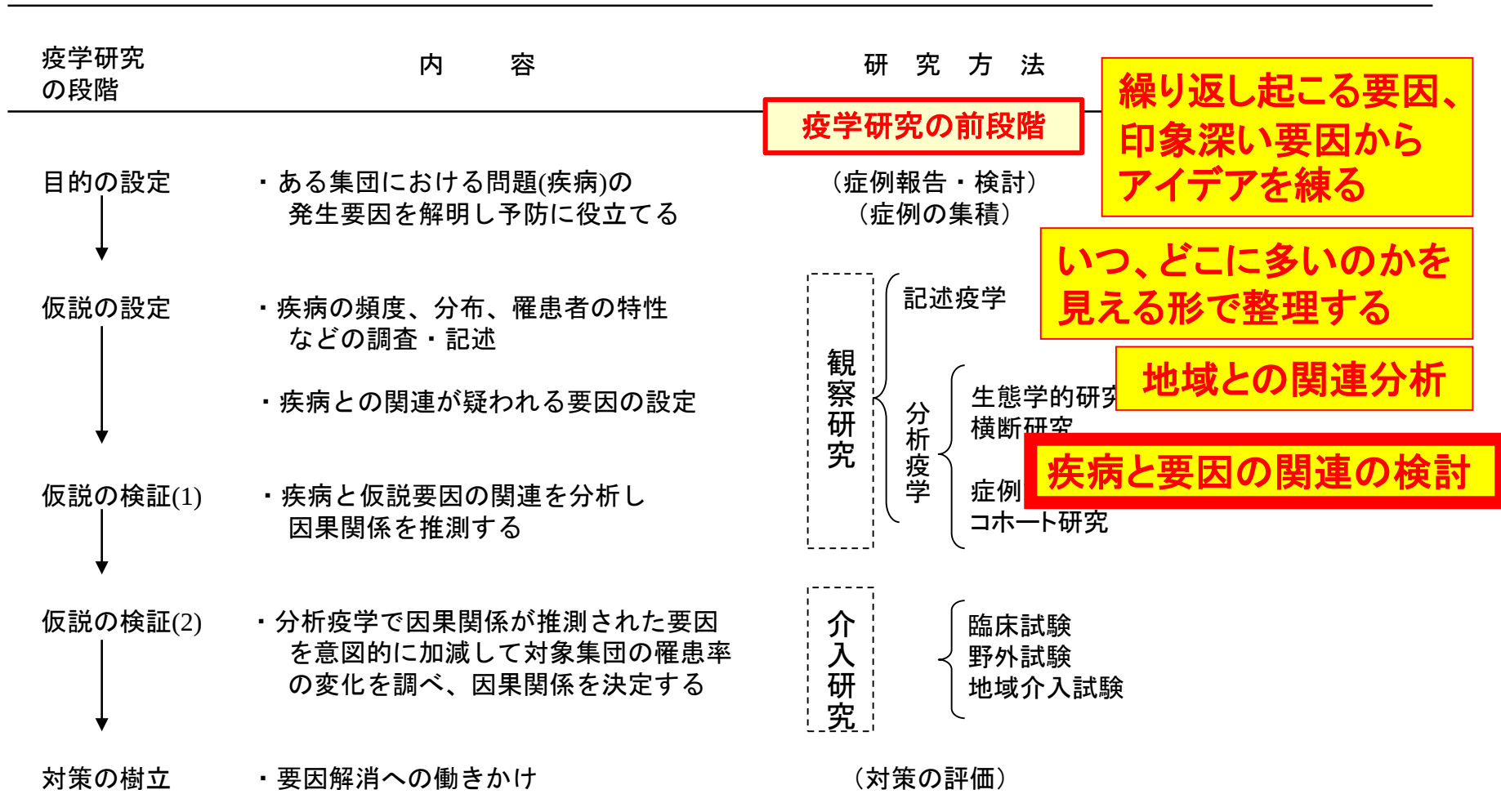
要因と要因が影響しあうこと
交絡が原因で、要因曝露効果の
推定値を見誤ることがある

「ライターを所持している人は
肺がんになりやすい？」



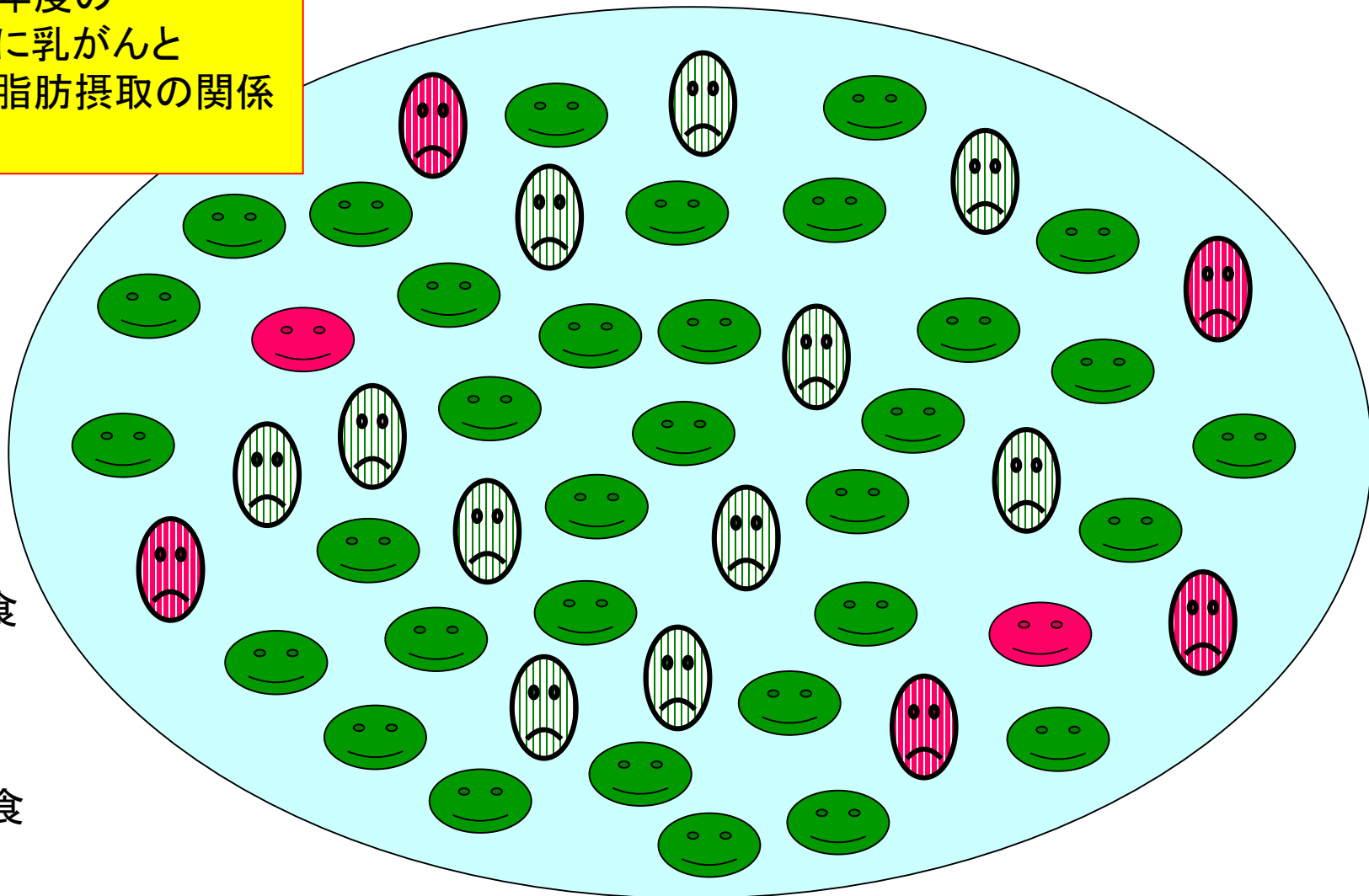
国や地域ごとの比較だけでは大まかな傾向しかわからない
個人個人のデータを調べる必要がある→**地域相関研究の限界**

疫学研究の一般的な流れと方法



横断研究の例：乳がんと動物性脂肪摂取

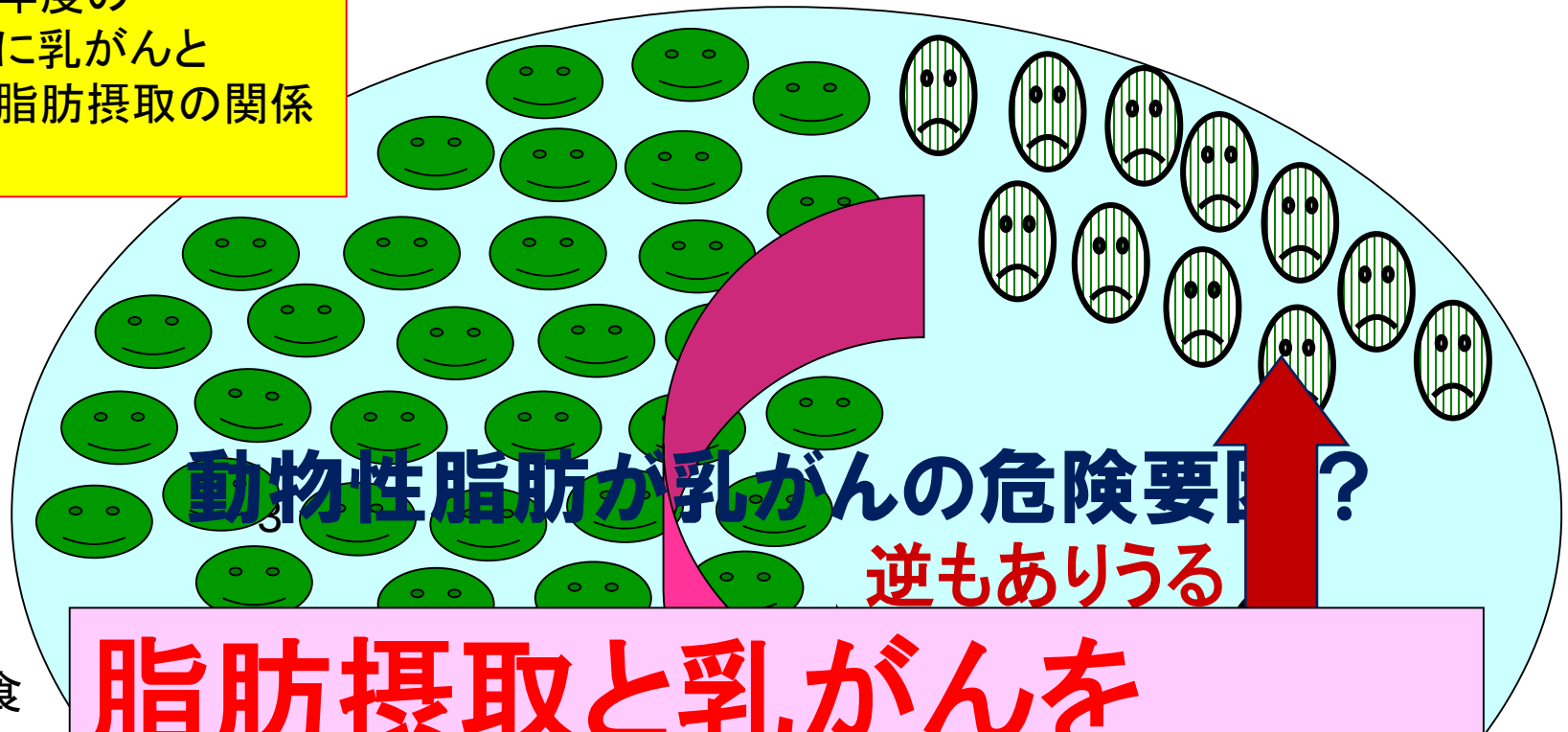
平成27年度の
検診時に乳がんと
動物性脂肪摂取の関係
を調査



赤：乳がんが見つかったまたは治療中の人

横断研究の例：乳がんと動物性脂肪摂取

平成27年度の
検診時に乳がんと
動物性脂肪摂取の関係を調査



動物性脂肪が乳がんの危険要因？

逆もありうる

脂肪摂取と乳がんを
「同時に」調べているから
因果関係はわからない

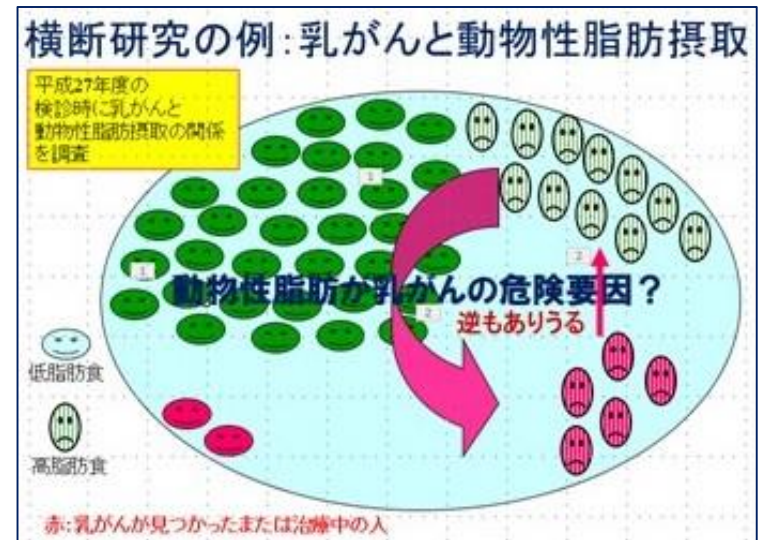
低脂肪食

高脂肪食

赤：乳がん

横断研究では
曝露要因と
疾病の有無を

「同時に」調べているから
因果関係はわからない



研究デザインのキモ

- 文献でその分野の研究がどこまで進んでいるかを確認したうえで...
- 今回はどのタイプの研究を実施するのか？
- 因果関係を明らかにするには「時間性」を考慮する
- 交絡要因をどう押さえておくか？
- 症例対照研究の場合のコントロールをどうするか？

疫学的因果関係の判断基準

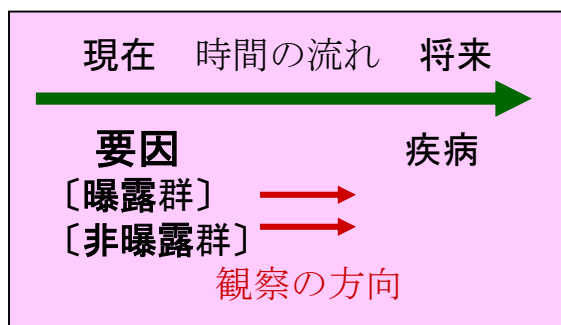
- 関連の一貫性 : 時、場所、時間を変えても同じ結果が得られること
- 関連の整合性 : 関連が既存の知識と矛盾しないこと
- 関連の時間性 : 要因が時間的に結果の前に存在すること
- 関連の強固性 : 要因の強さと結果の強さとが相関すること
- 関連の特異性 : 要因を除去すると結果が出づらくなること

注)「時間性」は因果関係の必要条件。

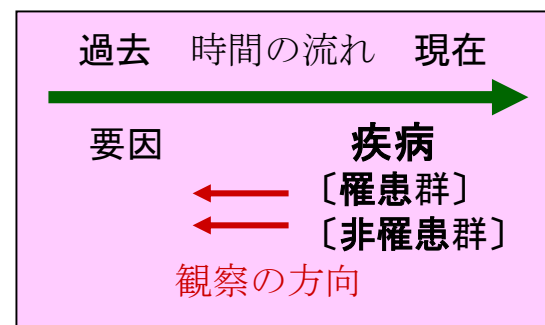
「時間性」以外は欠如しても因果関係を否定することにはならない

時間性をみるには「コホート研究」と「症例対照研究」

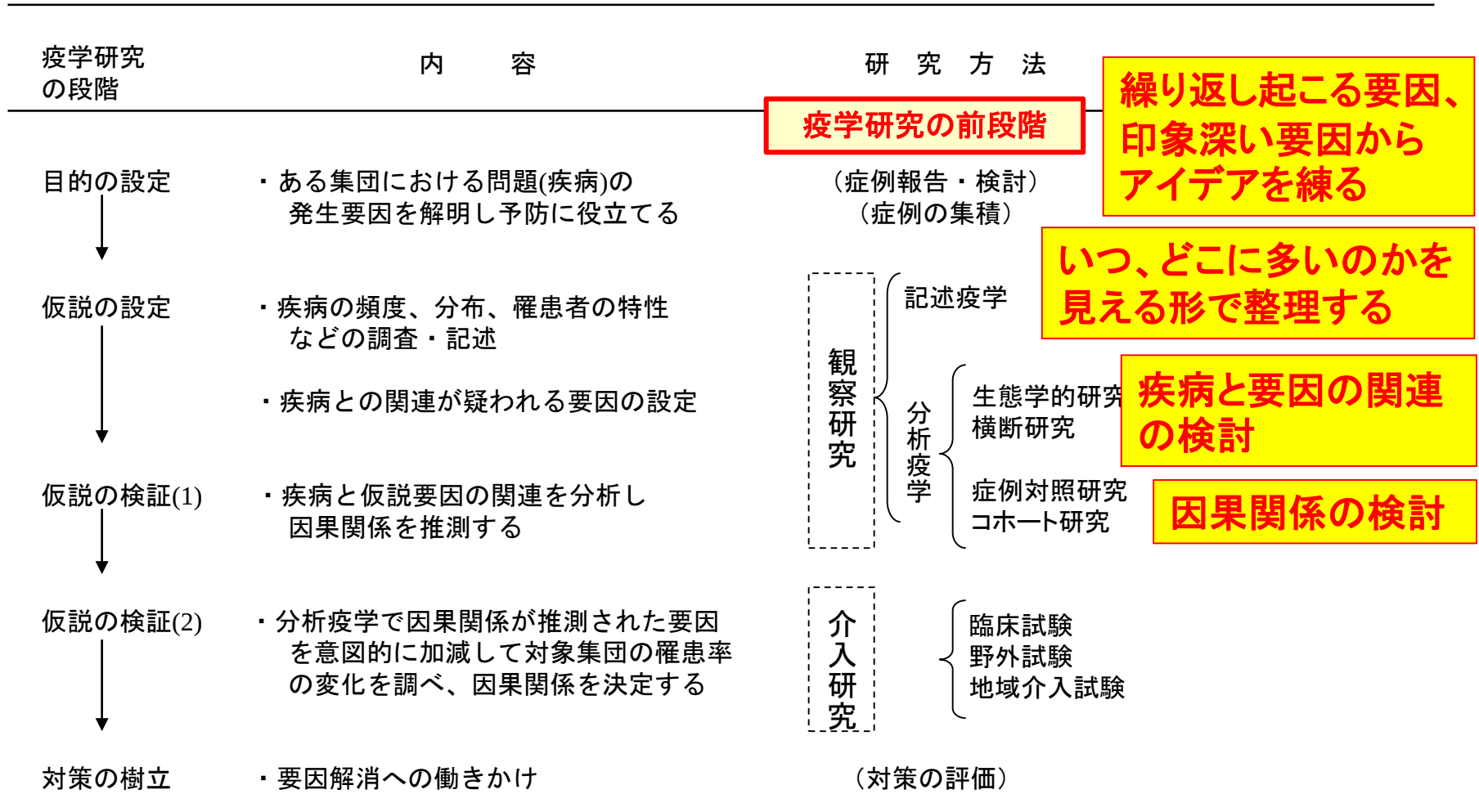
コホート研究



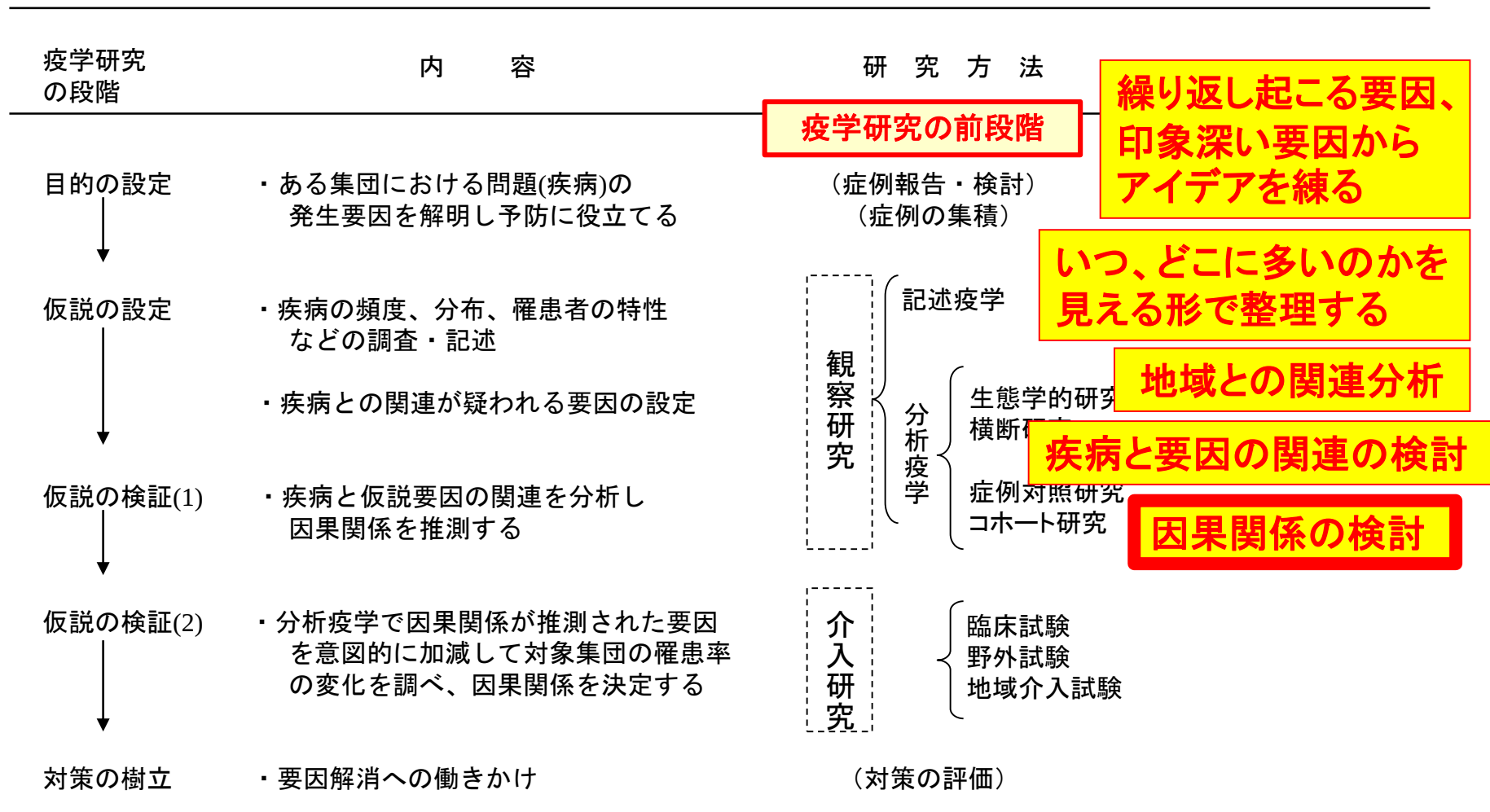
症例対照研究



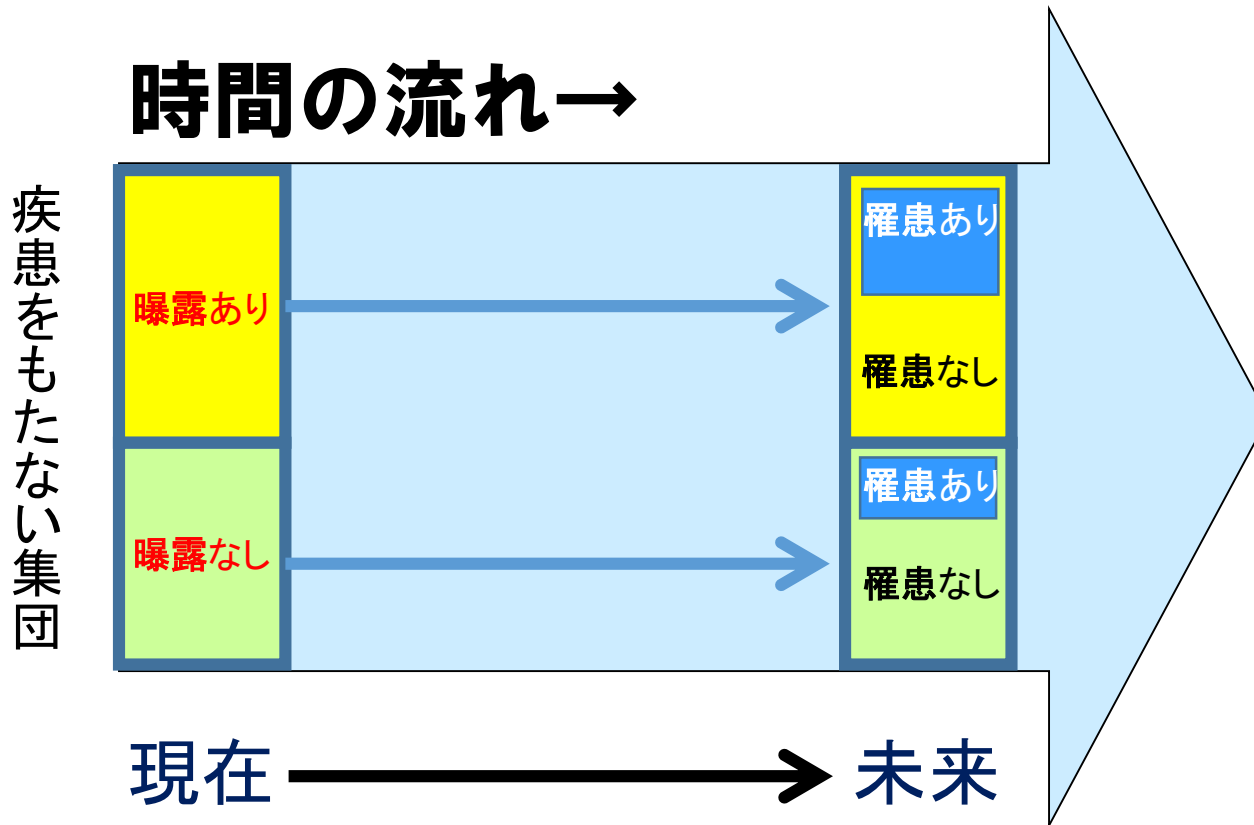
疫学研究の一般的な流れと方法



疫学研究の一般的な流れと方法



コホート研究



時間の差を考慮する→コホート研究

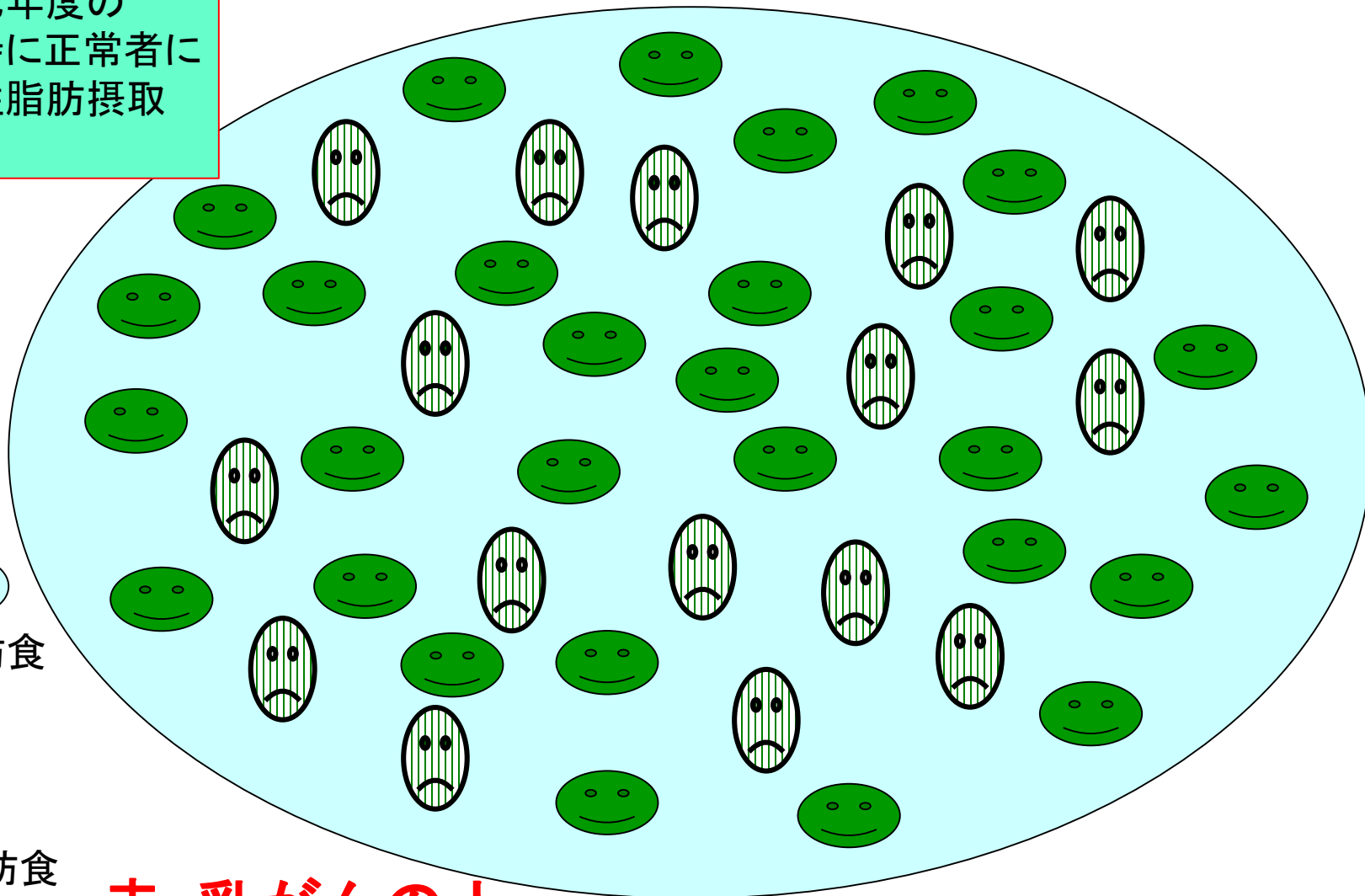
令和元年度の
検診時に正常者に
動物性脂肪摂取
を調査



低脂肪食



高脂肪食



赤：乳がんの人

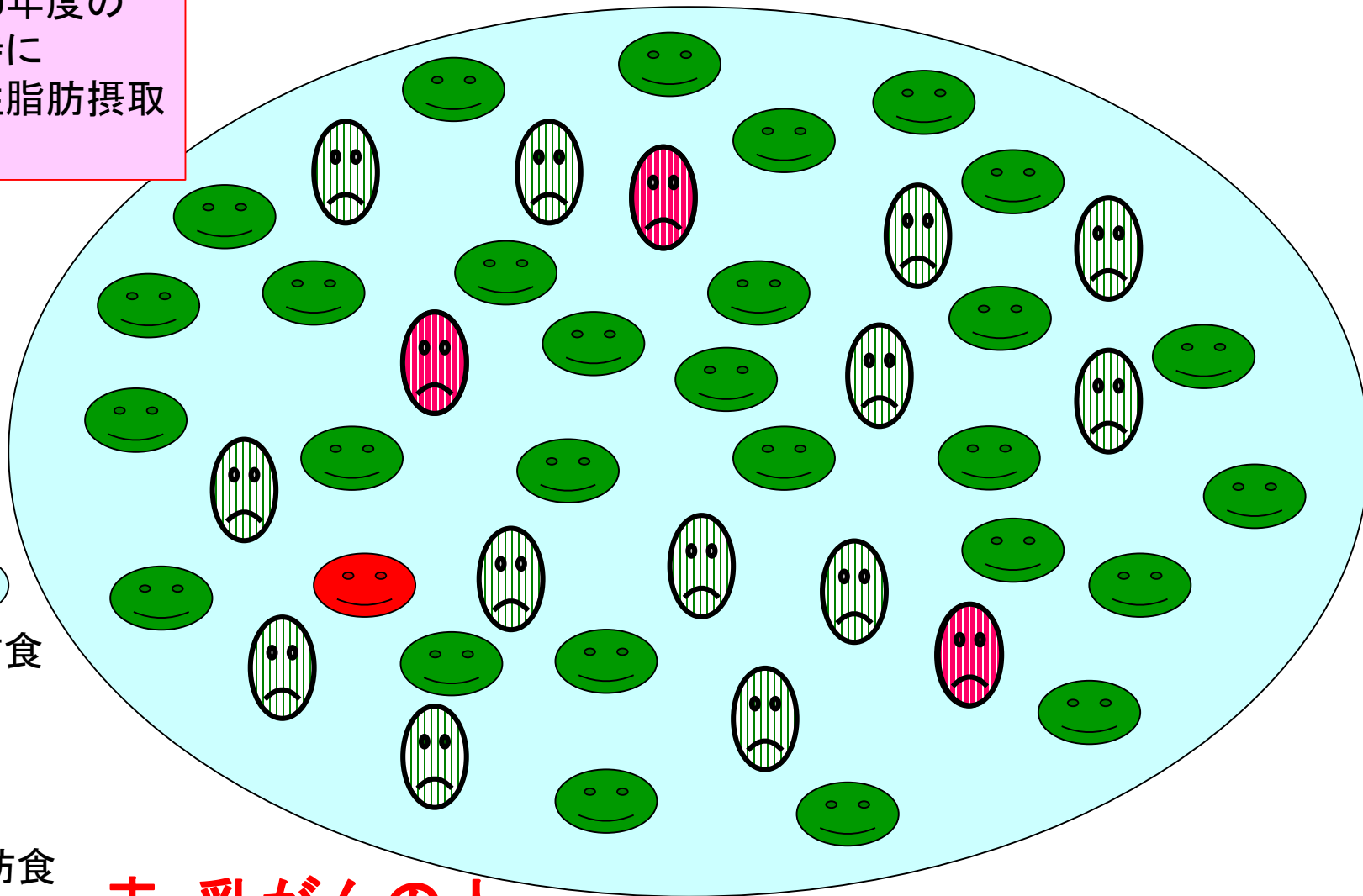
時間の差を考慮する→コホート研究

令和10年度の
検診時に
動物性脂肪摂取
を調査


低脂肪食


高脂肪食

赤：乳がんの人



時間の差を考慮する→コホート研究

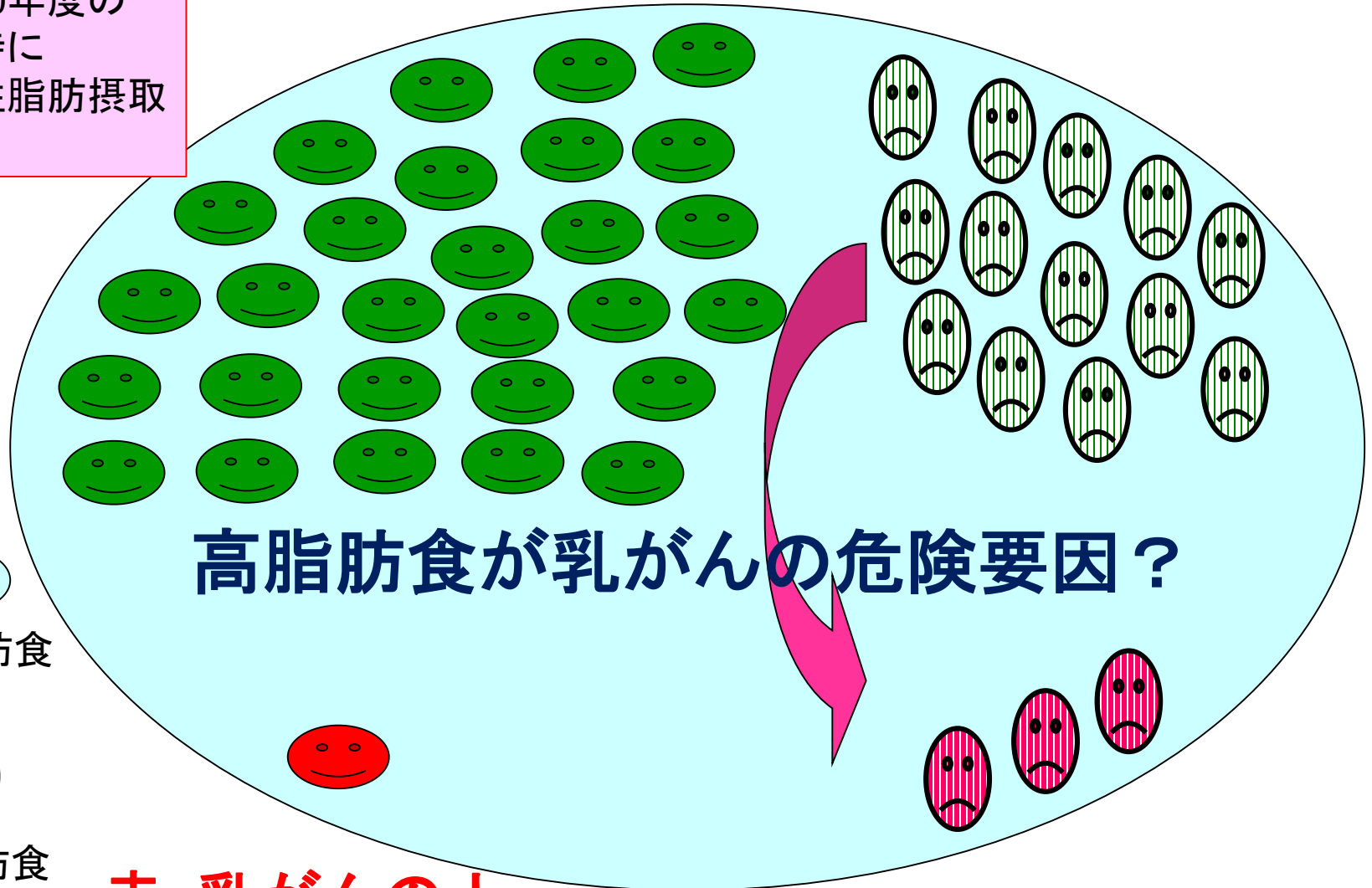
令和10年度の
検診時に
動物性脂肪摂取
を調査



低脂肪食



高脂肪食



赤：乳がんの人

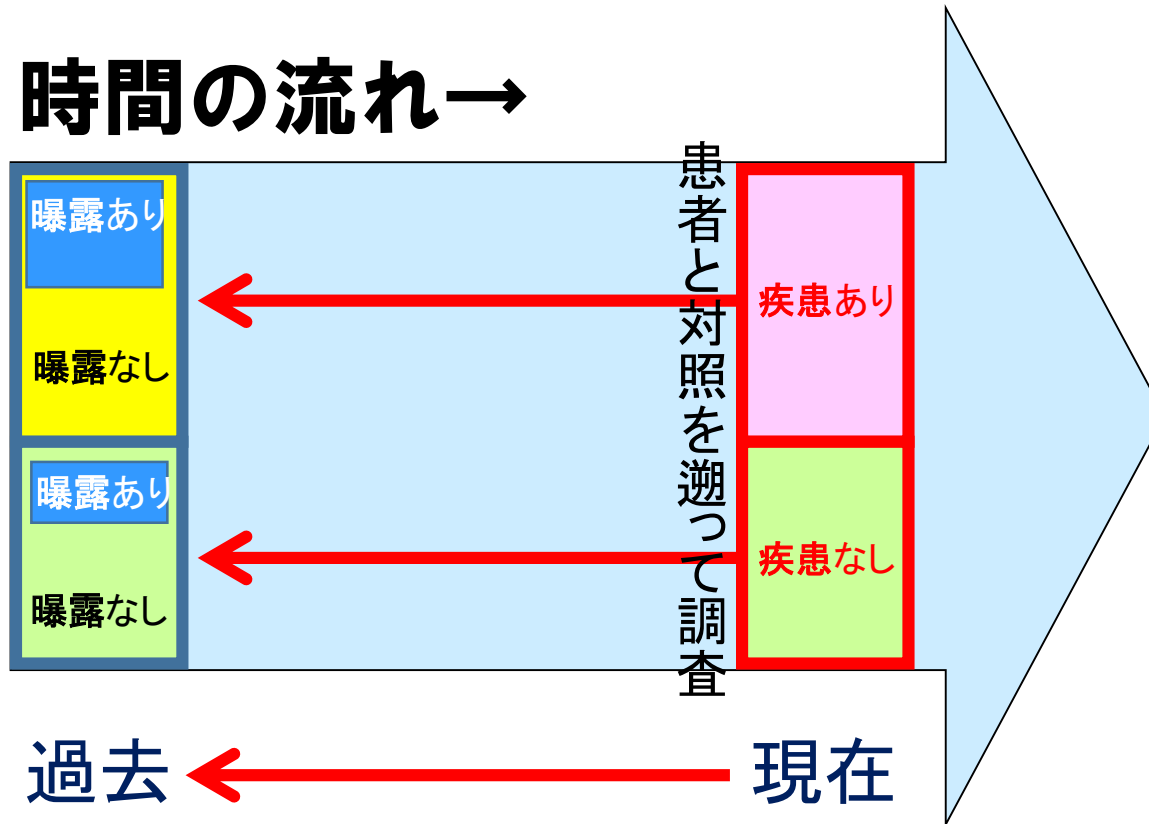
コホート研究をやりたいけれど・・・

- もしも5年間で1万人に1人が罹患する疾患を研究するなら、100人の症例群を得るためには100万人をフォローせねばならない
- 時間もかかるし、手間も膨大
- 研究費はどうするの？
- もっと罹患率の少ない疾患の場合はどうする？

もう少し、お手軽に「因果関係」を調べられないの？

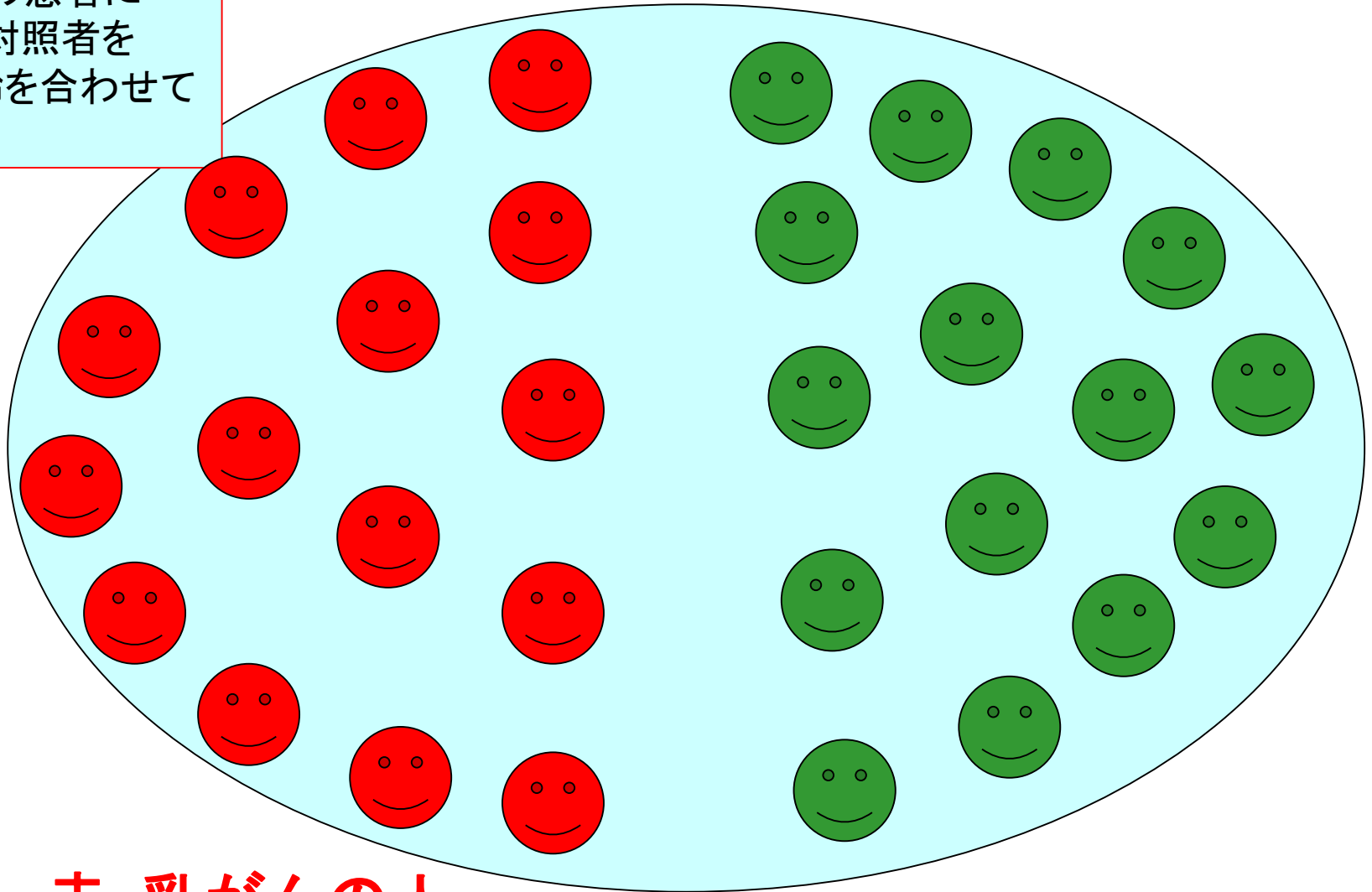
症例・対照研究

時間の流れ→



時間の差を考慮する→症例・対照研究

乳がんの患者に
正常な対照者を
性・年齢を合わせて
選ぶ



赤：乳がんの人

時間の差を考慮する→症例・対照研究

高血圧の患者に
正常な対照者を
性・年齢を合わせて
選ぶ

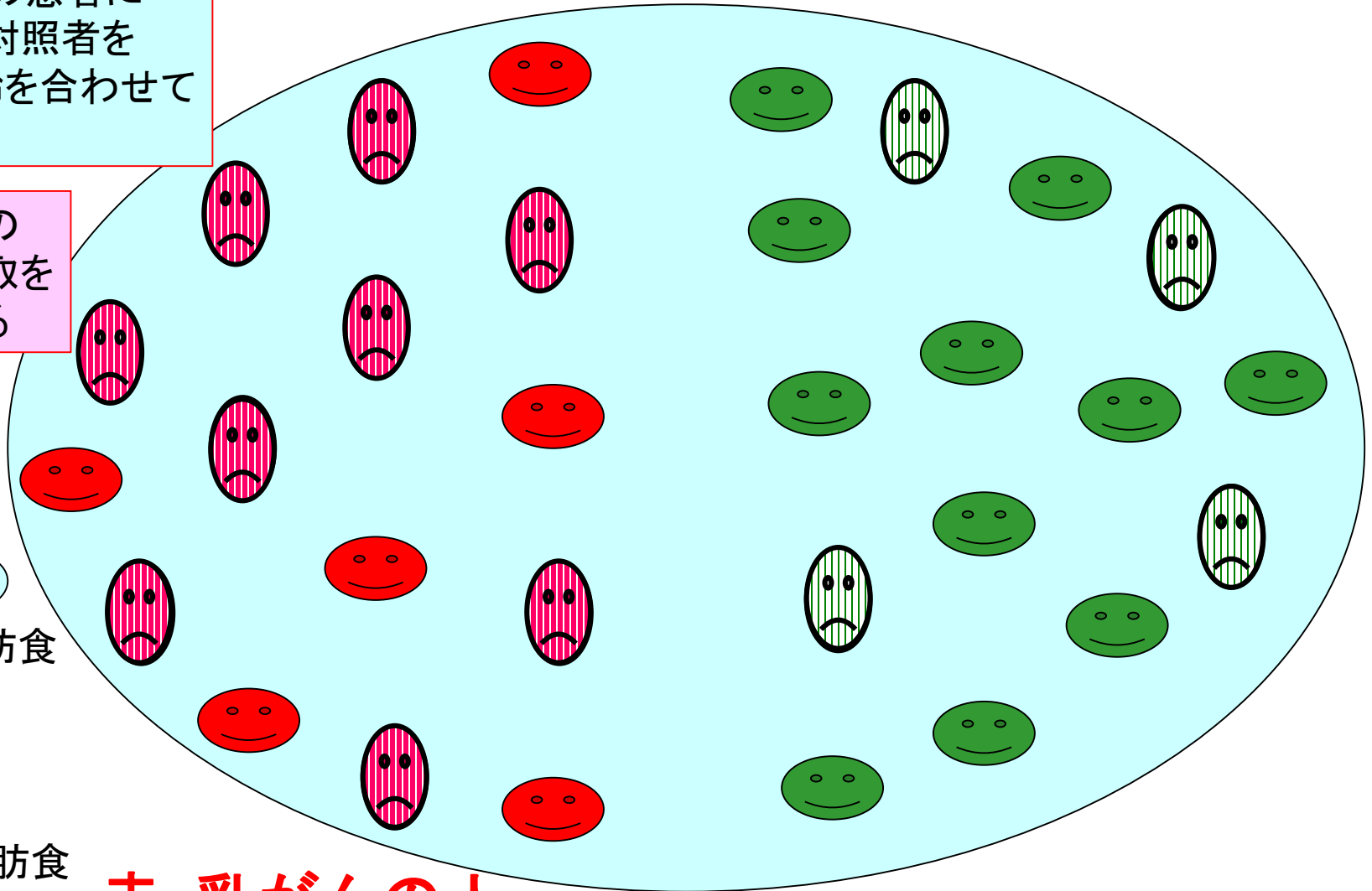
10年前の
塩分摂取を
たずねる



低脂肪食



高脂肪食



赤：乳がんの人

時間の差を考慮する→症例・対照研究

高血圧の患者に
正常な対照者を
性・年齢を合わせて
選ぶ

10年前の
塩分摂取を
たずねる

高脂肪摂取が乳がんの危険要因？

低脂肪食

高脂肪食

赤：乳がんの人

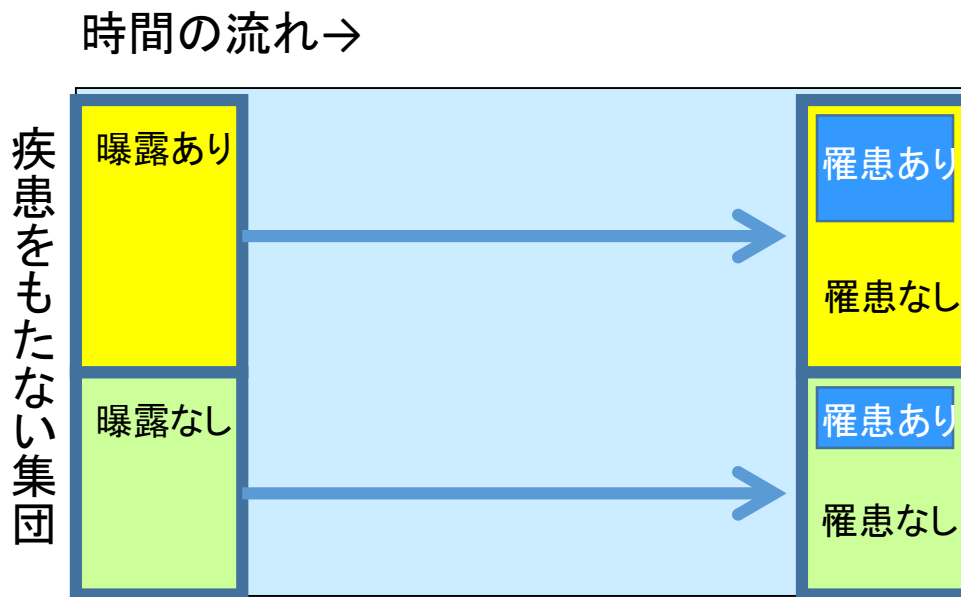
症例・対照研究なら出来そうだけれど・・・

- 昔のことを思い出してもらって・・・、
人の記憶って本当に信用できるの？
→リコールバイアス(思い出しバイアス)
- 検査など、正確なデータ収集は後からじゃ無理

でも確かに、**稀な疾患**にも使えるし、
便利な方法ではある・・・

こんな方法もある...

歴史的コホート研究 Historical cohort study



現在 → 未来
普通のコホート

過去 → 現在

過去に集めてあった
検診データ等を利用して、
あたかも昔にコホートを
開始していたかのように、
現在解析を行う

これならお手軽にできる
ただしすでにデータが
集まっていることが条件

そのためにも
獨協バイオバンクを！

研究デザインのキモ

- 文献でその分野の研究がどこまで進んでいるかを確認したうえで...
- 今回はどのタイプの研究を実施するのか？
- 因果関係を明らかにするには「時間性」を考慮する
- 交絡要因をどう押さえておくか？

交 絡

交絡とは、要因と要因が影響しあうことである。
交絡が原因で、要因曝露効果の推定値を見誤ることがある。

よくあるおかしいたとえ・・・、
「風が吹けば桶屋が儲かる」

江戸時代の浮世草子「世間学者気質(かたぎ)」が原典

風で砂埃が舞い上がる。

その風が目に入り、失明する人が増える。

当時、視覚障害者が就ける職業は
三味線弾きぐらいだと思われていた。
故に、三味線弾きが増える。

三味線に張る革を集めるため、
ネコが大量に殺される。

天敵が減ったことによりネズミが大発生する。

ネズミは桶を食害する。

桶の売り上げが上がる。

故に、桶屋が儲かる。

ドミノ倒しのトンデモ理論や
波及効果や乗数効果」の例

正しいたとえ・・・、
「ライターを所持している人は
肺がんになりやすい」

ライター所持

喫煙

肺がん発症

こちらが正しい！

統計的視点から見た臨床試験の目標

- Clarity（偶然誤差を小さくして、研究精度を上げる）

対策：十分なサンプルサイズ

予後に影響を及ぼす因子で層別または補正

- Comparability（系統誤差（バイアス）を減らし、治療群間の比較可能性を上げる）

対策：ランダム化・Double Blind

予後に影響を及ぼす因子で層別または補正

- Generalizability（結論の一般化可能性を上げる）

対策：非同意者の減少・ランダム化（内的妥当性のみ）
性・年齢などの層別解析でも結果が異なる

「ランダム化比較試験」 が出来なければダメなの？

今やろうとしているのは、

- ・どの段階の研究なのか？
- ・研究目的。作業仮説は何か？

実際の状況に即して考える

- ・「実現可能性」と「バイアス・交絡の制御」
を天秤にかける

一つ一つの研究をじっくり検討すること！

症例報告でもOKの場合だってある →特に稀少疾患

交 絡

交絡の制御方法 産婦人科での適用例

- ・ 無作為化 → 研究対象を無作為に曝露群、非曝露群に割り付ける
(介入群と非介入群をランダムに割り付ける)
- ・ 層 別 → 性、年齢などの交絡する可能性のある要因 (交絡要因) ごとに層別して解析
(年齢ごと、経産回数ごとに層別解析する)
- ・ マッチング → 症例対照研究などで、症例1例に対して交絡要因が同じ対照を1あるいは数例選んで合わせる
(年齢・経産回数をマッチさせた対照を抽出する)
(対照の同時期リクルートまたはネステッド症例・対照研究)
- ・ 標準化 → 年齢階級ごとの調整の一種で、死亡率の地域比較などで用いられる
(地域の年齢構成に配慮した補正)
- ・ 多変量解析 (重回帰、ロジスティック回帰、ハザード回帰など)

交絡に関しては、 いずれにしても・・・

交絡要因の候補となる要因を
あらかじめ収集していなければ
補正のしようがない！

研究デザインが重要

交絡に関しては、 いずれにしても・・・

交絡要因の候補となる要因を
あらかじめ収集していなければ
補正のしようがない！

**研究デザインとデータ集積
(何を取っておくのか)が重要**

疫学的因果関係の判断基準

- 関連の時間性 : 要因が時間的に結果の前に存在すること
- 関連の強固性 : 要因の強さと結果の強さとが相関すること
- 関連の一貫性 : 時、場所、時間を変えても同じ結果が得られること
- 関連の特異性 : 要因を除去すると結果が出づらくなること
- 関連の整合性 : 関連が既存の知識と矛盾しないこと
-

注)「時間性」は因果関係の必要条件

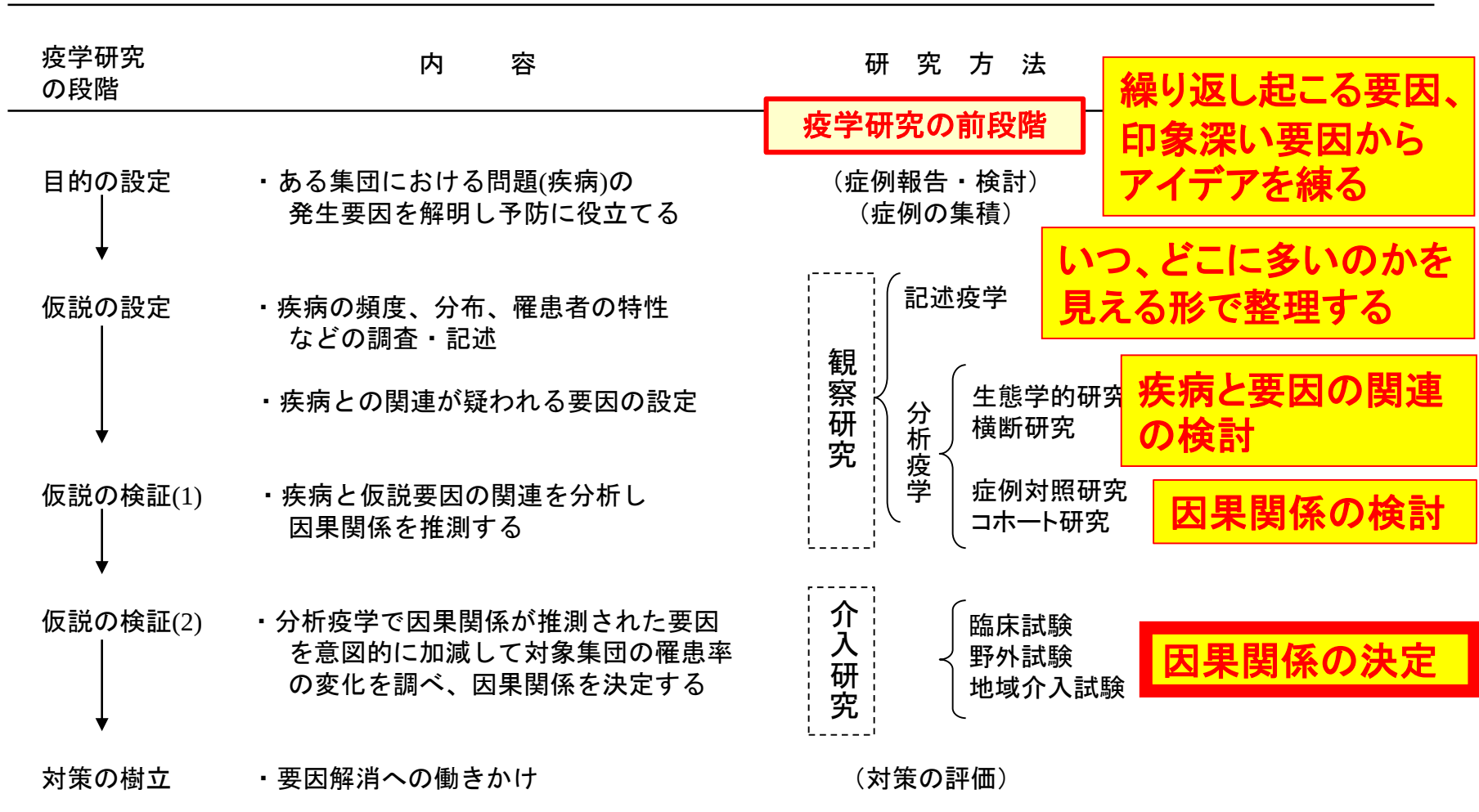
「時間性」以外は欠如しても因果関係を否定することにはならない

実際に要因を除去してみる

→ **介入**

RCTというデザインも可能になる

疫学研究の一般的な流れと方法



倫理指針上の介入の定義

(「人を対象とする医学医系研究に関する倫理指針」より)

- 研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因(健康の保持増進につながる行動及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む)の**有無又は程度を制御する行為(通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む)**をいう。

疫学における「介入研究」の定義

- 疾病と因果関係があると考えられる要因に積極的に介入して、**新しい治療法や予防法を試し、従来の治療法・予防法を行うグループと比較して、その有効性を検証する研究手法**
- 観察研究と異なる研究手法

人によってやるやらないを割りつけたり

通常以外の新しい治療法を試したり

**これこそ
臨床試験**

介入研究ができる条件

- 現場の経験や観察研究により、介入すべき項目と仮説が**明確**である
- 介入方法と介入結果の評価法が**明確**である
- 観察研究や予備調査により、介入効果の**目安がついている**(これにより必要症例数が算出可能)
- 介入する項目の**安全性が確かめられている**
- 介入により**標準治療が妨げられない**
- 介入の効果が**いまだ証明されていない**

「小橋先生、私は妊婦さんのビタミンDの介入研究を やりたんです・・・」と言って入ってきた大学院生が・・・

2017年 3 月 15 日

第64巻 日本公衛誌 第 3 号

133

日本人の再生産年齢女性における血中ビタミン D 濃度の分布

タカオカ	ノブコ	ナガオ	マサノリ	ウメザワ	ミツマサ
高岡	宣子* ² *	長尾	匡則*	梅澤	光政*
サイレン	チトシ	ハルヤマ	ヤスオ	コバシ	ゲン
西連地利己*	ミ	春山	康夫*	小橋	元*

目的 わが国においては再生産年齢非妊婦および妊婦の血中ビタミン D 濃度の分布はまだ明らかにされておらず、周産期と次世代の影響に配慮した妊婦および再生産年齢女性におけるビタミン D 不足の基準値はまだ設定されていない。そこで、本研究では、再生産年齢女性の血中ビタミン D 基準値設定に向けた研究の基礎資料を得ることを目的として、日本人の再生産年齢女性の血中ビタミン D 濃度の分布に関する研究文献の系統的にレビューを行った。

方法 対象文献の収載期間は1963年から2015年までとした。医中誌 Web および PubMed でキーワード「日本」、「ビタミン D」、「女」、「妊婦」を含む対象文献の抽出を行った。対象文献に対して年齢、性別、日本人、データの有無、重複の有無の精査を行った結果、18件が採用された。続いて再生産年齢の非妊婦（13件22グループ）と妊産褥婦（6件8グループ）に分け、年齢、測定時期および測定方法により血中ビタミン D の平均値の分布を検討した。

結果 日本人再生産年齢の非妊婦に関する13件22グループのうち、10グループ（45.5%）の血中25(OH)D 濃度の平均値は20 ng/ml 未満、21グループ（95.5%）は30 ng/ml 未満であった。一方、非妊婦に比べて妊産褥婦の血中25(OH)D 濃度が低く、妊産褥婦においては妊娠初期（5-10週）の1グループ以外はすべて血中25(OH)D の平均値が20 ng/ml を下回っていた。

結論 再生産年齢の日本人女性の血中25(OH)D 濃度が、特に妊産褥婦において低値である可能性が示唆された。再生産年齢女性の血中25(OH)D 濃度についてはまだ研究が少なく、更なる研究が必要である。

Key words : ビタミン D, 25-ヒドロキシビタミン D, 再生産年齢, 妊婦, 日本

日本公衆衛生雑誌 2017; 64(3): 133-142. doi:10.11236/jph.64.3_133

まず、レビューをしてみた結果、
「日本人妊産婦の週数ごとの
血中ビタミンD濃度の分布と
推移が調べられていない」という
ことに気がついた

そこでさっそく、
「妊婦健診を受診した妊産婦に
お願いして、妊娠前期・中期・後期・
産後の血中ビタミンD濃度の測定と
生活習慣調査」を行った
(投稿準備中)

次に、
「妊婦健診中に、血中ビタミンD
濃度に関連する生活習慣を調査
(一部は血中ビタミンD濃度測定)」
を行い(既存コホートにて準備中)

ようやく「介入研究」?

臨床研究・臨床試験・治験

臨床研究

人を対象とし実施される医学研究のこと

人由来の細胞や組織等を使った研究も含まれる

臨床疫学研究

臨床研究の中でも人の集団を用いて行うもの

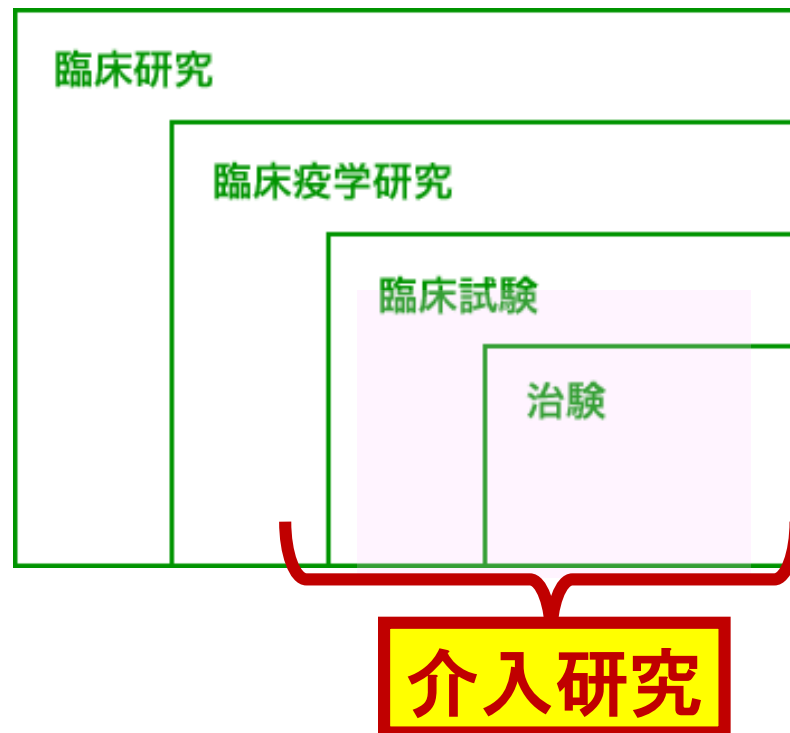
臨床試験

臨床疫学研究の中で、対象集団を複数の群に分け、それぞれの群に異なった予防法、診断、治療等を与え、比較する研究のこと

治験

臨床試験のうち、薬剤や医療機器として承認されるために有効性や安全性を確かめるもの

部分集合の関係



臨床試験

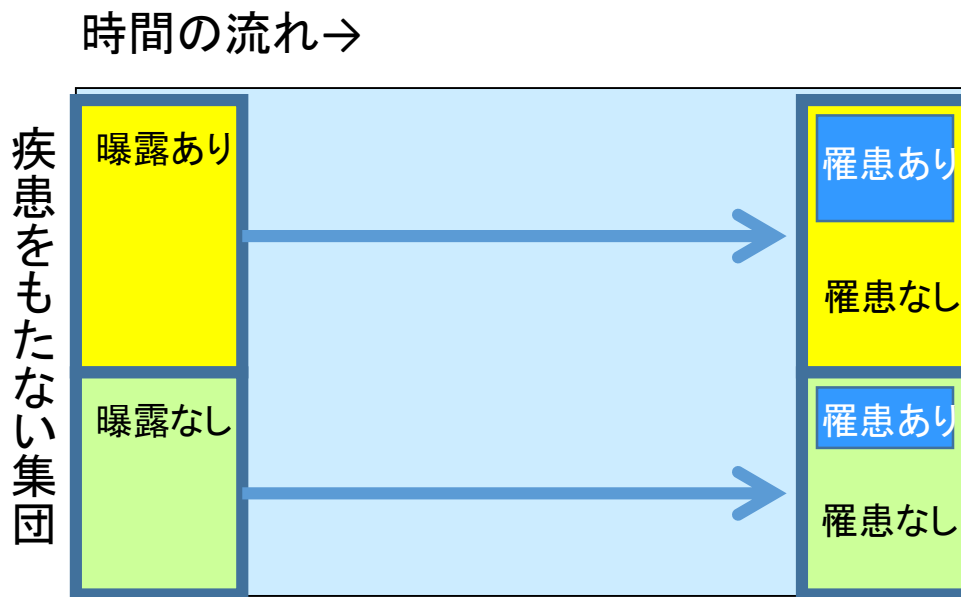
- 第I相試験：健常人を対象に薬の**安全性と薬物動態**を検討する。抗癌剤など明らかに有害な薬では例外的に患者を対象とする。
- 第II相試験：患者を対象とし、薬物に**効果**があるかどうかを評価する。
- 第III相試験：**従来の薬より効果があるかどうか**を調べる。この段階で無作為化と盲検法が必要。
- 第IV相試験：新薬発売後、一般臨床医から有効性、安全性に関する情報を収集する。

研究デザインのキモ

- 文献でその分野の研究がどこまで進んでいるかを確認したうえで...
- 今回はどのタイプの研究を実施するのか？
- 因果関係を明らかにするには「時間性」を考慮する
- 交絡要因をどう押さえておくか？
- 症例対照研究の場合のコントロールをどうするか？

こんな方法もある・・・

歴史的コホート研究 Historical cohort study



現在 → 未来
普通のコホート

過去 → 現在

過去に集めてあった
検診データ等を利用して、
あたかも昔にコホートを
開始していたかのように、
現在解析を行う

これならお手軽にできる
ただしすでにデータが
集まっていることが条件

そのためにも
獨協バイオバンクを！

おまけ：目的達成のための研究体制

- 実施（参加者リクルート、データ収集）場所、
最低限のバイアスの制御は可能なセッティングか？
- 現場との間に十分な協力体制はあるか？
多施設の場合はデータクオリティに注意
- 統計解析方法
記述でよい場合と分析がほしい場合
（何を仮説にするか？が問題）
とりあえず「解析の専門家と組んで逃げる」手もあり
- サンプルサイズは確保可能か？
研究の種類により必要なサイズは異なる。
参加率も加味して収集可能なサンプルサイズを！
多変量解析の場合に必要なサイズは？

よくある話・・・

「解析の方法がわからないんですけど…」

「多変量解析をしたい(してほしい)んですけど…」

- ・バイアスは交絡と異なり、**研究データが得られた後に調整することはできない！**
- ・交絡要因の候補となる要因を、**あらかじめ収集していなければ補正のしようがない！**

1. データ収集体制の整備が重要

2. ぜひ、事前(研究前)にご相談ください

「付け焼刃」は言葉遣い一つで簡単に審査員にバレる！

科研は
申請前に
早めに
専門家に
ご相談
ください！

先端医科学統合研究施設 研究連携・支援センター 研究戦略部門／研究推進部門

「研究デザイン・連携相談」
「データ解析支援」のご案内

まずはお気軽にメールでお問い合わせください

pubhealth@dokkyomed.ac.jp

（まだオフィスがないので公衆衛生学講座宛に）

※研究連携・支援センターのアドレスができました！

kenkyusodan@dokkyomed.ac.jp

ご清聴ありがとうございました！