日本臨床麻酔学会第35回大会特別企画

日臨麻会誌 Vol.36 No.7, 676 ~ 680, 2016

論文をいかに読み解くか? ─あなたもデータに騙されてます─

観察研究

田中 優* 川口昌彦*

[要旨] 観察研究には、コホート研究、横断研究、ケースコントロール研究、ケースシリーズ研究、記述研究がある。各々の研究デザインの良いところとそうでないところが存在する。観察研究はバイアスがあり、知っておかないと、論文の内容について誤解を生じる可能性がある。結果に影響を与えるものに偶然誤差、系統誤差、結果-原因、交絡があり各々調整方法がある。こういったことを踏まえて論文を読んでいけば大きな誤解は防げると思われる。

キーワード: 観察研究, 偶然誤差, 系統誤差, 交絡, 結果-原因

はじめに

観察研究(Observational Study)の特性を知り、論文を読むときにチェックポイントを押さえて読み、目前の患者に臨床応用すればデータに騙される(誤解する)ことを防げると思われる。研究のデザインによって医学論文の科学的根拠は信頼性の階層(I~V)(表1)があるとEvidence Based Medicine(EBM)では考えられていて、最も信頼できるのがLevel IのRandomized Controlled Study(RCT)(あるいはメタ分析)であり、観察研究はバイアスの可能性がありLevel III、IVと見なされている。EBMは科学的根拠(医療情報)と患者の好み(preference)と医師や施設の特性(resource)を統合して臨床的決断を行うことに特徴がある。

Ⅰ 観察研究の特徴

観察研究は、人為的に介入(薬、手術、暴露要因など)を割り付けるかそうでないかで介入研究と分

けられる。観察研究は、対照の有無や患者や参加者を時間的に縦断的に見るか横断的に見るか, 観察が時間的に前向き(現在から未来)か後ろ向き(過去から現在)かでさらに、分析疫学的研究、記述研究、縦断研究、横断研究、コホート研究、ケースコントロール研究と分類されていく¹⁾(図1).

II 観察研究の目的と種類²⁾

観察研究の目的は,

- 分析:予測因子とアウトカムの関連を調べる。
 例)コホート研究
- 2. 記述:集団中における予測因子やアウトカムの分布を調べる。例)横断研究である。

観察研究の種類にはコホート研究, 横断研究, ケースコントロール研究がある.

(1) コホート研究(Cohort study)

コホート(Cohort)とは、一群となって行軍する ローマ時代の兵士の集団を意味する。コホート研究

表1 研究デザインとエビデンスレベル

・Level 1: ランダム化比較試験(あるいはメタ分析)

・Level 2: 非ランダム化比較試験

・Level 3:コホート研究や症例対照研究などの分析 疫学的研究

・Level 4:ケースシリーズやその他の記述的研究

・Level 5:上記の種類のevidenceに言及しない,専門委

員会やエキスパートの意見

は前向きコホート研究(Prospective cohort study) と 後ろ向きコホート研究(Retrospective cohort study) に分けられる。研究手順として順に①研究対象者の 群を設定(サンプリング)し、②ベースラインの予測 因子を測定する。③後の測定に備えて検体や画像を 保存、④脱落を少なくしフォローアップ、⑤フォロ ーアップする間にアウトカムを測定する。

前向き研究の主な利点は発生率(incidence)が算出できることである。弱点は観察研究のため因果推論に限界がある、交絡の影響で結論を誤る可能性があるなどがあげられる。後ろ向き研究は、前向き研究が現在から未来を見ていくのに対し過去から現在を見ていく方法論で、コホートの設定やベースラインの測定は過去に終了している(図2)。

Huang³らは前向きコホート研究で、閉経後の女性では体重が重いほど乳がんのリスクが高いことや 18歳時点から 20kg以上体重が増加した女性では乳がん発生リスクが2倍高くなる(リスク比=2.0:95%信頼区間 $1.4 \sim 2.8$) と結論付けている.

奈良県立医科大学では奈良県長寿健康コホート研究の一環で、平成27年度より術後機能障害の発生頻度および危険因子についてのコホート研究(研究代表者 川口昌彦)を開始し、術後の死亡合併症の発生率、その要因の調査に加えて患者の術後ADL、QOL、死の質を前向きコホートで調査・研究している。

(2) 横断研究(Cross-sectional study)

横断研究はある一時点,もしくは短期の間に目的母集団から①サンプル集団を選ぶ選択基準を決める,②変数として予測因子とアウトカムを計測,③

その関連を見ることで成り立っている(図3). 横断研究では存在率(prevalence)がわかり、利点はアウトカムが発生することを待たなくてよいことで、弱点は観察的なデータから因果関係が言いにくいことである.

Sargent らは青少年の中で、喫煙率は、映画の喫煙シーンを見るのが最も少なかった群が喫煙率2%、最も多かった群では喫煙率22%という結果が得られ、交絡因子を調整しても結果は変わらなかったと横断研究で報告している4.

(3)ケースコントロール研究(Case-Control study) ケースコントロール研究はコホート研究とまった く逆のアプローチで行われる.

アウトカム(疾患やイベント)を持った患者(ケース群)と持たない群(コントロール群)を選択し両群間で比較し、アウトカムと関連のある因子を同定していく(図4). von Kriesらは小児白血病患者では107人のうち69人(64%)、同じ町に住んでいた107人の健常児では63人(59%)がビタミンKの筋注が施行されていた.

オッズ比は1.2(95%信頼区間0.7~2.3)であったとケースコントロール研究で報告している⁵⁾.

Ⅲ 観察研究における誤謬の種類と対策

観察研究はその研究デザイン上, 誤謬の可能性を はらんでいる. その種類は, 偶然, バイアス, 結果 -原因, 交絡があげられる.

(1) 偶然

偶然に生じた誤差によって統計学的に有意の偽りの関連(α エラー)が生じる。偶然の誤謬を防ぐ方法は定度(precision)を高めるためにサンプルサイズを大きくする。

(2)バイアス(系統誤差)

何らかの歪みによって生じ、データが特定の方向に偏ってしまうことであり、バイアスを防ぐ方法は、研究デザインの段階では、①研究デザインのサンプルが母集団を代表するものになっているか? ②測

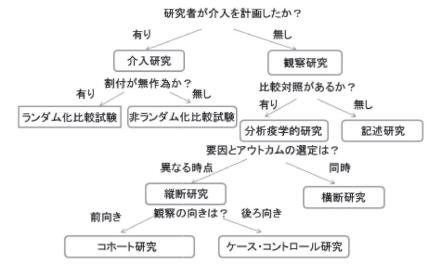


図1 研究デザインの型 データの取り方と順序の分類

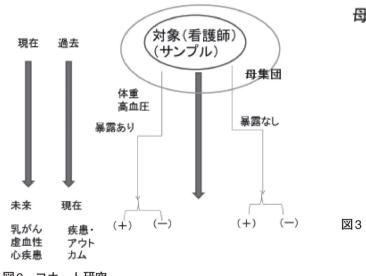


図2 コホート研究

定される予測因子は研究目的としている予測因子をよく反映するものになっているか? ③測定されるアウトカムは研究目的としているアウトカムを反映するものになっているか? など, データ解析の段階では, 過去の研究結果との一致性を検討するなどがあげられる.

(3)結果-原因

結果と思われたものが実は予測因子の原因である 場合がある. 横断研究やケースコントロール研究で

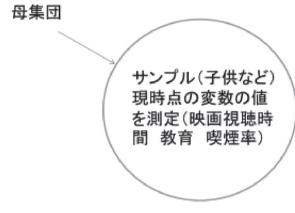
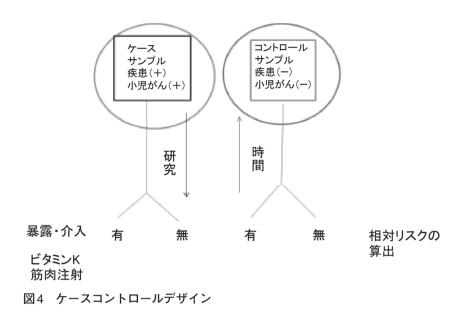


図3 横断研究

問題になる.運動不足が肥満の原因になるのか? 肥満が運動不足の原因になるのか? 携帯電話と自動車事故では、携帯電話をかけたから自動車事故を起こしたのか? 事故を起こしたから携帯で電話したのかわからない.研究デザインの段階では、過去の研究から変数間の時間的関係を確認する.データ解析の段階では、生物学的妥当性を考慮する.異なるデザインの他の研究の結果を見る.

(4)交絡

暴露因子と関連していてアウトカムに影響を与えるもの。 例えばβカロチンが大腸がんを予防するこ



とを検証する研究においてβカロチンを含む野菜の中の繊維が大腸がんの発生に影響を与えることなどが考えられる。交絡への対処方法は、研究デザインの段階では①対象者の限定:理解しやすいが、一般性が失われる。コーヒー飲用と心筋梗塞の関連を調査するときに喫煙者は除くなど。②マッチング:ケースコントロール研究において交絡の影響を減らす。交絡への対処法でデータ解析の段階では、以下があげられる。

- ①層化 例)年齢を若年層、高齢者に分けて比較
- ②統計学的調整(ロジスティック回帰分析): 単変量解析で因子を見つけ多変量解析で交絡を除去した結果を得る.
- ③傾向スコア:傾向スコアのマッチングによって交 絡の影響を除去する.

奈良県立医科大学での術後咽頭痛のケースコントロール研究でロジスティック解析を用いて交絡因子を除去したのち独立した因子として、年齢、頭頚部手術、脊椎手術、ラリンジアルマスクを同定した⁶.本学での術後咽頭痛を過去起点コホート研究で、麻酔レジデントとスタッフの間での気管挿管でその発生頻度を調査した。傾向スコアマッチングで調整す

る前のデータ分析でレジデントの挿管は統計学的に 有意に術後咽頭痛の発生頻度が高い傾向があった が、傾向スコアマッチングを利用して患者の背景を そろえると発生頻度に差は認められなくなった⁷.

このように観察疫学研究には結果に影響を与える 因子が多く,質の良い研究を行うには留意すべき点 が多くあり,観察的疫学研究報告(STROBE)®のた めの声明も出されていて日本語にも訳されている。 観察研究はRCTと比べてバイアスのリスクが高く なるが質の良い観察研究ならばRCTと結論が変わ らないことをBenson®やConcato®が2000年に報告 している。またIoannidisら®は45のテーマで400 編の論文を分析した結果,観察研究はRCTと比較 して治療効果が過大評価されやすいと結論付けてい る。観察研究の実行,解釈にはその研究の質の理解 が大切であると思われる

おわりに

観察研究の種類と、誤謬の可能性とその対応策について概説した。各々の研究のデザインの仕組みと誤謬がどこで発生するかを踏まえて論文を読み、騙されたと感じることが減れば幸いである。

参考文献

- 1) 福原俊一: 臨床研究の道標―7つのステップで学ぶ研究 デザイン―. 特定非営利活動法人健康医療評価研究機 構, 東京, 2013, 135-139
- 2) Hurry SB: 医学的研究のデザイン—研究の質を高める 疫学的アプローチ—(第4版). 木原雅子, 木原正博訳. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2014, 98-131
- 3) Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, et al.: Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. JAMA 278: 1407-1411, 1997
- Sargent JD, Beach ML, Adachi-Mejia AM, et al.: Exposure to movie smoking: its relation to smoking initiation among US adolescents. Pediatrics 116: 1183-1191, 2005
- 5) von Kries R, Göbel U, Hachmeister A, et al.: Vitamin K and childhood cancer: a population based case-control study in Lower Saxony, Germany. BMJ 313: 199-203, 1996
- 6) 南口真実, 田中優, 北川和彦ほか: 術後咽頭痛に影響 を与える因子についての検討. 麻酔 63:401-405,2014
- 7) Inoue S, Abe R, Tanaka Y, et al.: Tracheal intubation

- by trainees does not alter the incidence or duration of postoperative sore throat and hoarseness: a teaching hospital-based propensity score analysis. Br J Anaesth 115: 463-469, 2015
- 8) Vandenvbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al.; STROBE Initiative: 観察的疫学研究報告の質改善(STROBE)のための声明: 解説と詳細 Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration.(Epidemiology 2007: 18:805-835) 福原俊一, 山口拓洋, 山崎新ほか監修. 2009(http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/translations/STROBE-Exp-JAPANESE.pdf)
- Benson K, Hartz AJ: A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl J Med 342: 1878-1886, 2000
- Concato J, Shah N, Horwitz RI: Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 342: 1887-1892, 2000
- 11) Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, et al.: Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. JAMA 286: 821-830, 2001

Observational Study

Yuu TANAKA. Masahiko KAWAGUCHI

Department of Anesthesiology, Nara Medical University

Observational studies include cohort studies, cross-sectional studies, case-control studies, case series studies and descriptive studies. Each study design has good and bad points. If bias in an observational study is not recognized, misunderstanding about the contents of the study may occur. Factors that produce misunderstanding include random error, systemic error, confounding of cause-result relation and adjustments of them. To understand these factors and adjustments will prevent misunderstanding of observational studies.

Key Words: Observational study, Random error, Systemic error, Confounding, Cause-result relationship

The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia Vol.36 No.7, 2016