

観察研究におけるデザインと統計

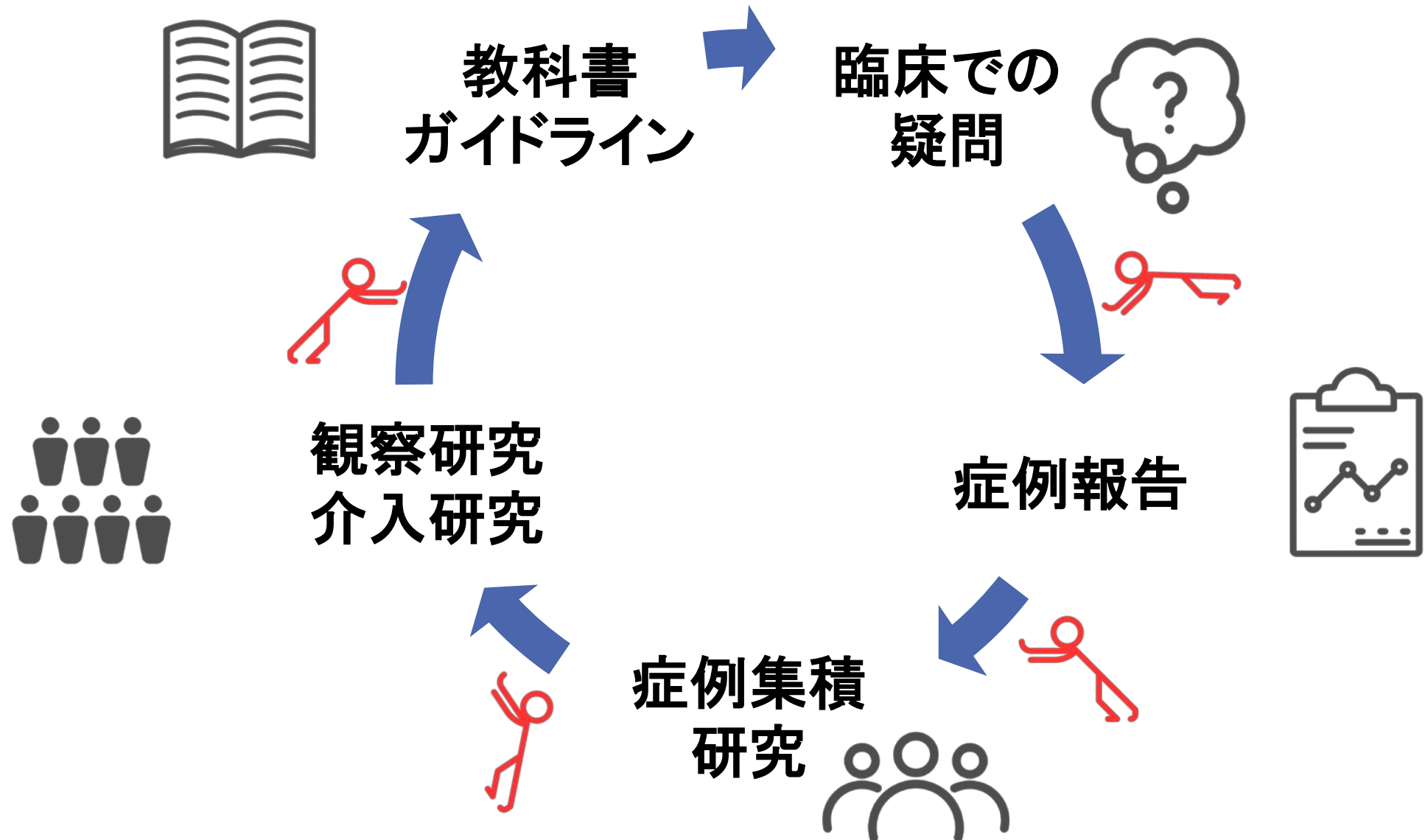
臨床研究実施のための講習会

2021年7月5日(月)

金沢大学附属病院 先端医療開発センター

生物統計部門 遠山直志

研究は臨床の力を底上げする



本日の内容

PECOを使った研究デザインの基礎

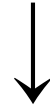
統計の基礎

研究例のきっかけ

- 当院で行われているNST（栄養サポートチーム）で、口腔ケア評価を行っている
- 参加チームのひとりが、口腔状態の悪化と肺炎が関連しているのではと思った

クリニカルクエスチョン（CQ）

口腔内の状態が悪いと肺炎のリスクが高いのではないか？



実際には肺炎の発症の人数は少ない



肺炎の原因菌との関連をみることにした

ひとつのCQを研究するには 多くのデザインがある

CQ: 口腔状態が悪いと肺炎のリスクが高くなるか？

入院中の症例？

外来の症例？

口腔状態の評価方法は？

肺炎の発症をみる？

肺炎の起因菌をみる？

横断の観察研究？

縦断の観察研究？

介入研究？

観察研究のデザインの枠組み

P	Participants	誰に
E	Exposure	曝露あり
C	Comparison	曝露なし
O	Outcome	どうなるか

要旨

- 誤嚥性肺炎の予防には口腔ケアが重要であるにもかかわらず、口腔衛生と肺炎原因菌有病率との関連性は明らかにされていない。
- 本研究は、栄養不良入院患者を対象に、口腔診察時の独自の点数評価法（非侵襲的口腔内迅速評価法）と肺炎原因菌有病割合との関連性を明らかにすることを目的とした横断的研究である。
- 栄養サポートチームが担当した患者は 61 例であり、そのうち 6 例は対象外であったため除外した。
- ベッドサイド分析はポイントレーティングシステムを用いて実施した。
- 所見を分析し、迅速な非侵襲的口腔評価と肺炎原因菌の検出との関連を明らかにした。
- 肺炎原因菌陽性の患者（n=13）は、陰性の患者（n=42）に比べて総得点と衛生項目の得点が有意に高かった〔中央値（25日、75パーセンタイル）、総得点、6点（4、7）対3点（1、5）、 $P=0.02$ 、衛生項目の得点、2点（1、3）対1点（0、2）、 $P=0.02$ 〕。
- ROC分析では、口腔内総評価カットオフスコア4が肺炎原因菌の検出に最適であることが明らかになった。
- さらに、多変量解析の結果、口腔衛生状態の悪い患者における肺炎原因菌の存在は、高いオッズ比を示した（オッズ比，2.09；95%CI，1.04～4.22）。
- このように、本研究は、迅速な非侵襲的口腔評価が、入院患者の肺炎原因菌を検出するためのシンプルで効果的なツールであることを示している。

PECO

本研究は、栄養不良入院患者を対象に口腔診察時の独自の点数評価法（非侵襲的口腔内迅速評価法）と肺炎原因菌有病割合との関連性を明らかにすることを目的とした横断的研究である

P：栄養不良入院患者

E：口腔状態の点数が高い

C：口腔状態の点数が低い

O：肺炎原因菌保有

デザイン：横断研究

PECOを定義を確認していく

P：栄養不良入院患者

E：口腔状態の点数が高い

C：口腔状態の点数が低い

O：肺炎原因菌保有

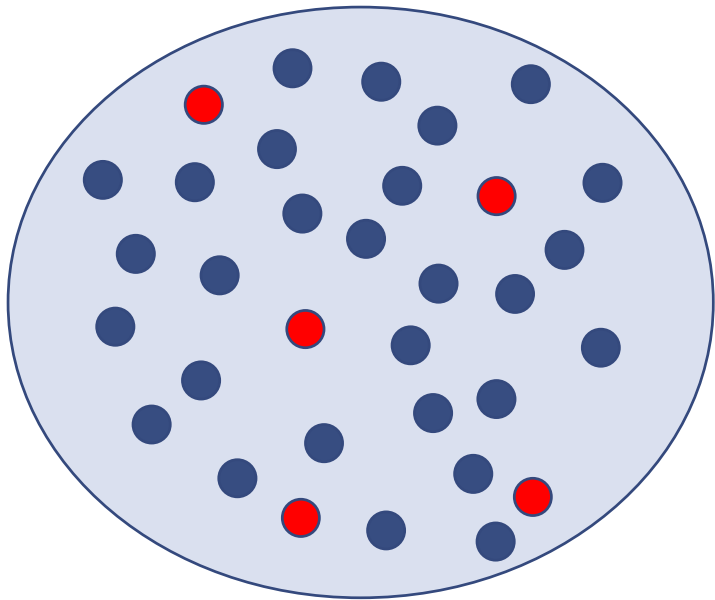
デザイン：横断研究

主治医からの依頼を受け、アルブミン値が3.0g/dl以下になった場合に栄養管理に介入した。

(注意点の例)

この研究結果を当てはめる患者集団を適切に反映しているか？

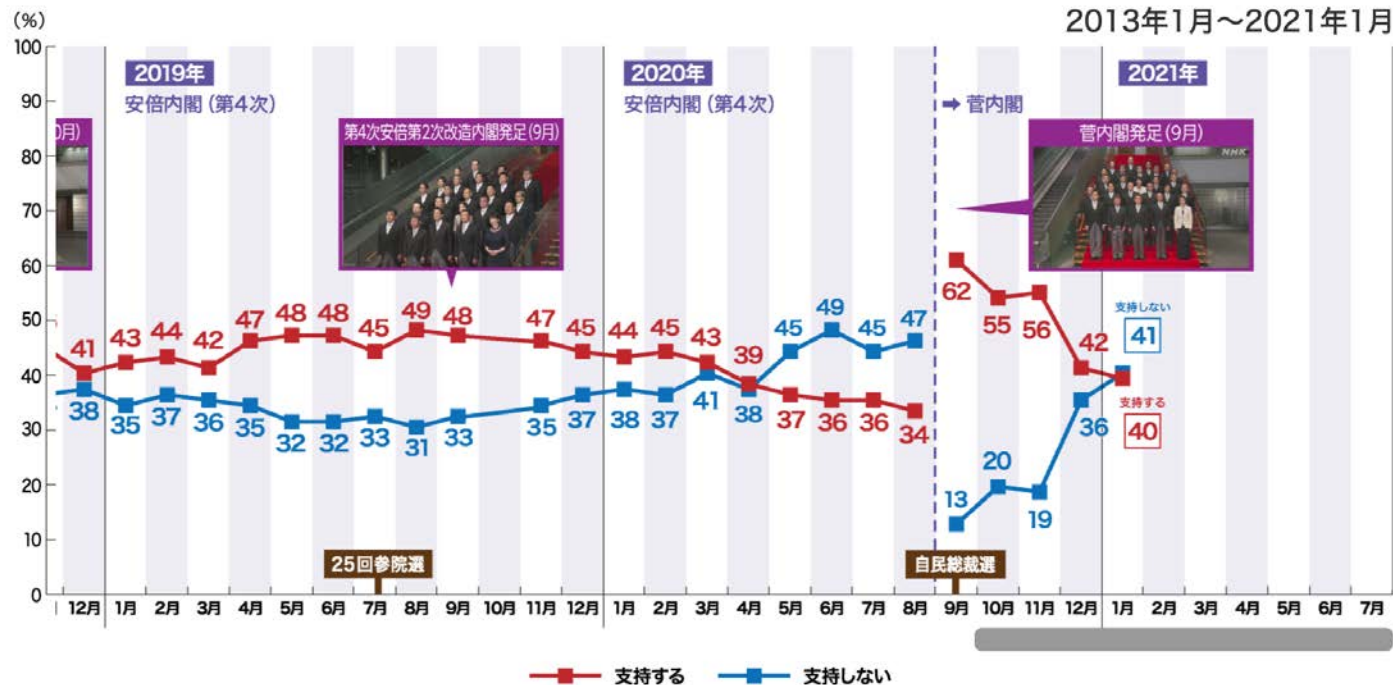
観察対象集団は母集団を反映した集団であると普遍性（外的妥当性）が高くなる



- 母集団とは「これから知りたいと思う集団全体」である
- 対象者がランダムサンプルされるものになる集団ともいえる
- 外的妥当性が高いとは、この結果をうまくあてはめられるということ

サンプリングの例 (RDD方式)

内閣支持率



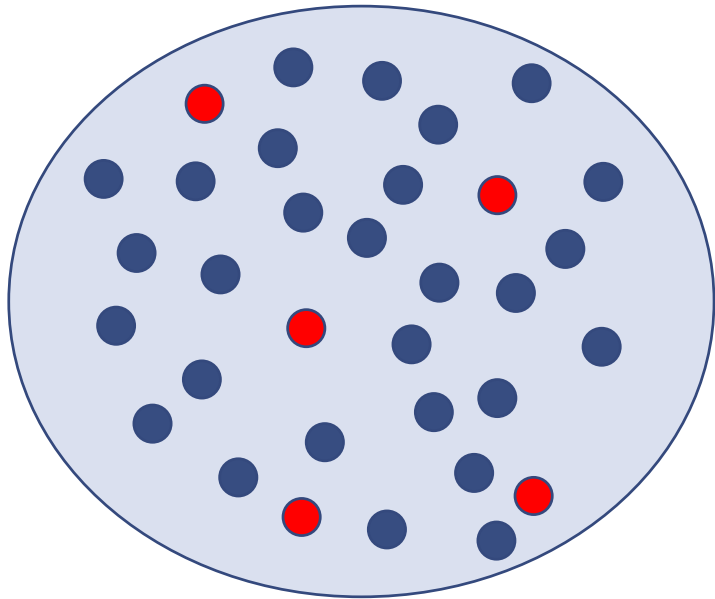
Random Digit Dialing

電話番号をランダムに発生させ、その番号に電話をかけ、かけた世帯の対象者から調査相手を等確率で選ぶ方法

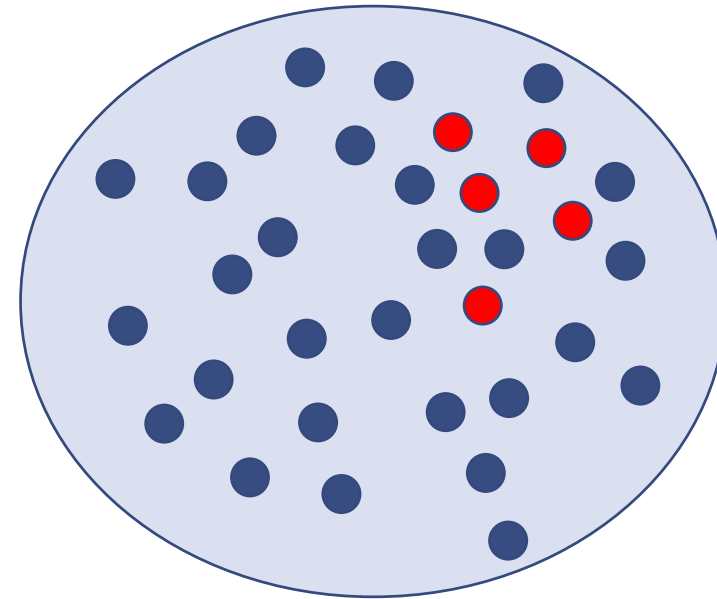
↓
国民全体を母集団と想定したランダムサンプリング

本研究では、金沢大学附属病院で、アルブミン値が
3.0g/dl以下となり主治医からの依頼を受けて栄養管理に
介入した症例を対象とした

理想の母集団からの
ランダムな抽出

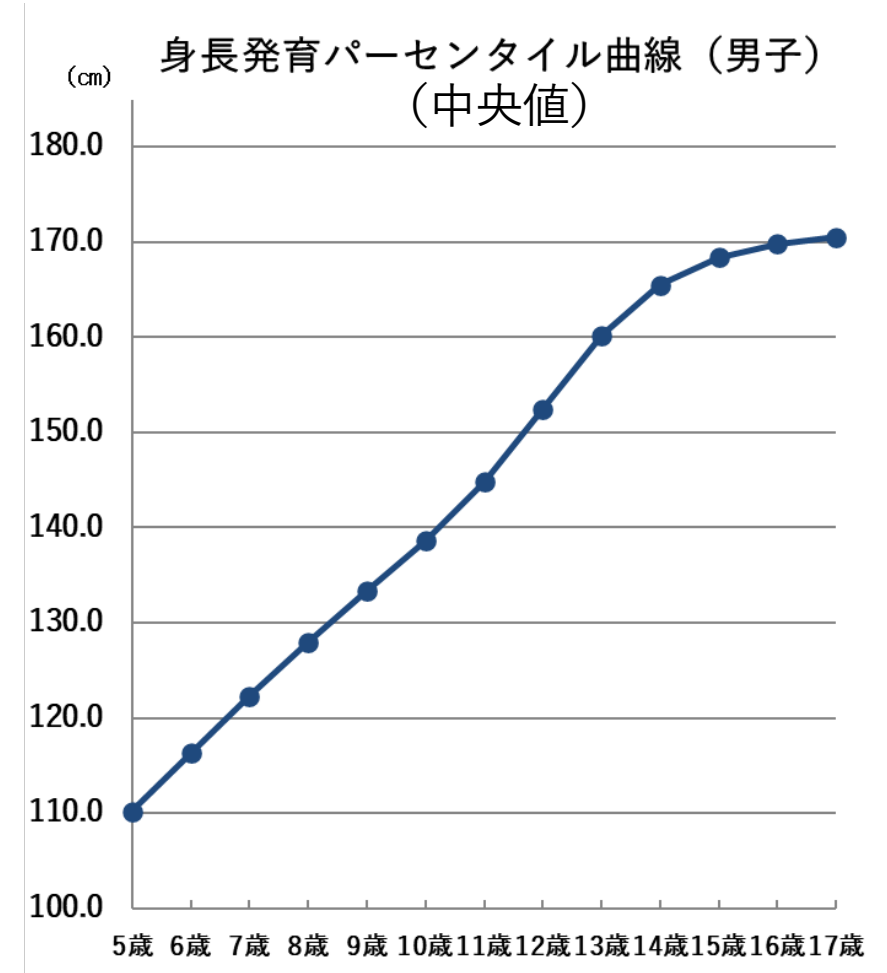
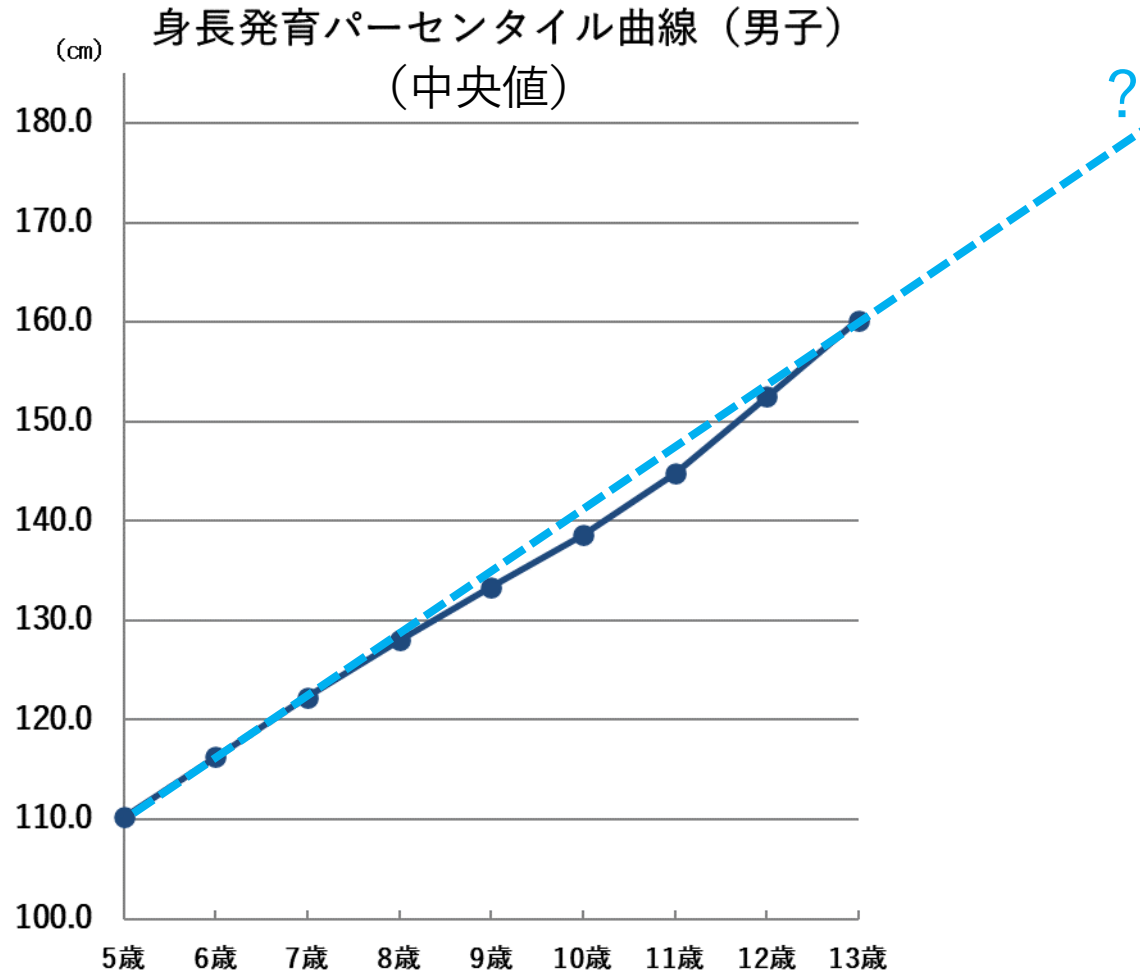


本研究の条件
大学病院、アルブミン測定、
主治医の習慣、診療科の習慣



完全なランダムサンプルの研究はない
研究者が系統的な偏り（バイアス）を自覚していることが重要

結果の外挿には注意が必要である



PECOを定義を確認していく

P：栄養不良入院患者

E：口腔状態の点数が高い

C：口腔状態の点数が低い

O：肺炎原因菌保有

デザイン：横断研究

category	Numerical and descriptive ratings (Prompt noninvasive oral assessment)			
	0 Excellent	1 Slight dysfunction	2 Moderate dysfunction	3 Severe dysfunction
Hygiene	 Clean	 Slight local debris	 Moderate local debris	 General debris, decay
Xerostomia	 Wet	 Thick or lumpy	 Little	 None
Mucositis	 Pink, moist	 Slight red or coated, no ulcers	 Moderate red or coated, ulcer light - moderate pain	 Severe red, ulcer severe pain
	4 occlusal supporting areas (OSAs)	3-2 OSAs	1 OSA	No OSAs

本研究では、Eilers' Oral Assessment Guideや改訂されたOral Assessment Guideなどの他のシステムを参考にして、簡単な口腔保健評価法を考案した。

(注意点の例)

評価指標の妥当性は担保されているか？

変数の種類

連続変数

身長、体重、血圧



順序変数

大中小、大盛・並・小盛



名義変数

コーヒー、紅茶、緑茶、エナジードリンク



変数の種類によって扱える統計手法が変わる

PECOを定義を確認していく

P：栄養不良入院患者

E：口腔状態の点数が高い

C：口腔状態の点数が低い

O：肺炎原因菌保有

デザイン：横断研究

肺炎の発症との関連性が強いメチシリン感受性黄色ブドウ球菌、（中略）、肺炎球菌を対象とした。Geckler分類（クラス3、4および5）の喀痰検体を選択した。

（注意点の例）

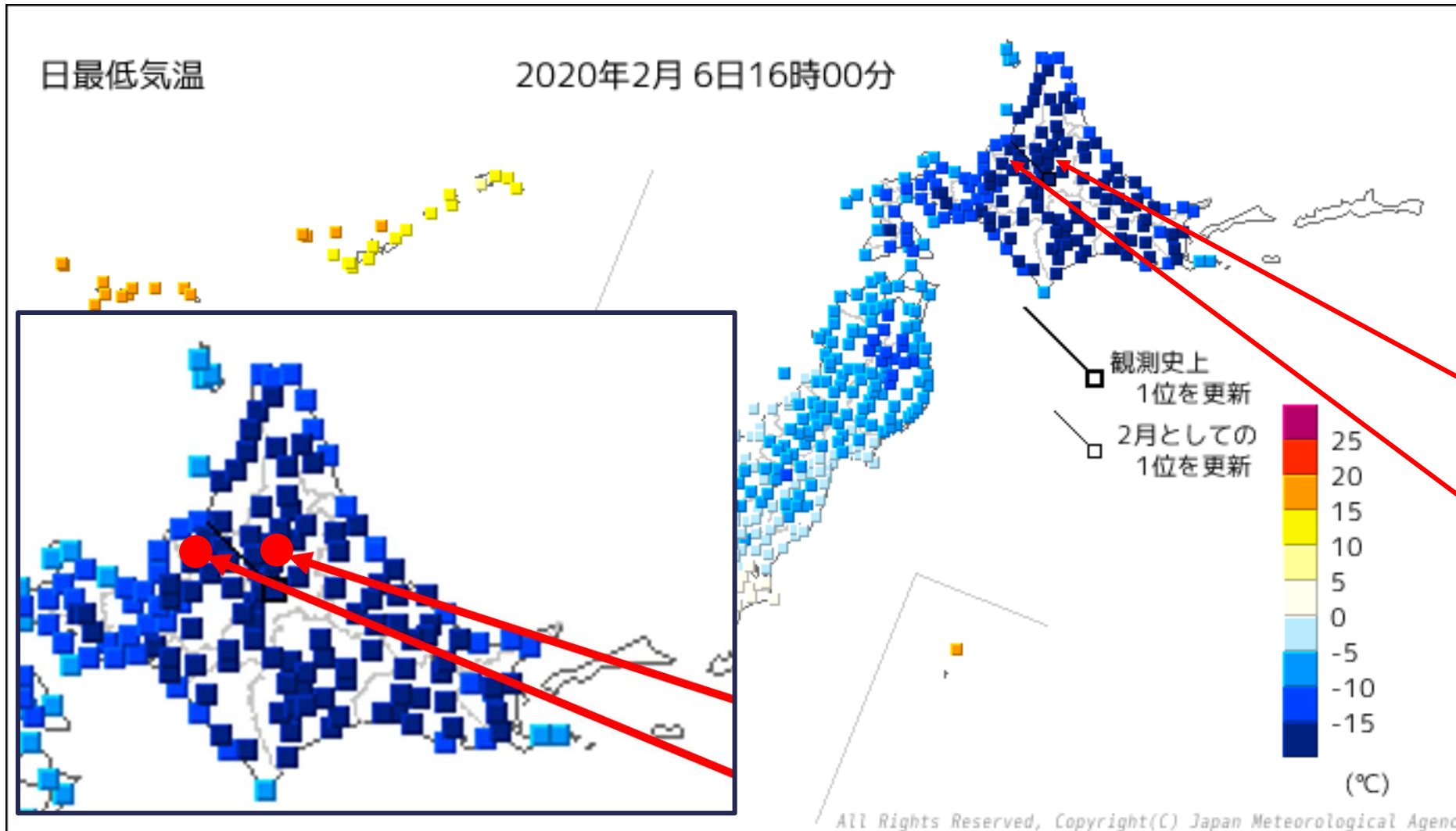
アウトカムの選択は適切か

選択したアウトカムは適切に観測されているか

様々なアウトカム指標を適切に扱う

- 確実な指標 総死亡
- 客観性のある指標 血圧
- アンケート指標 SF-36
- 独自の評価方法 独自作った痛みの点数表
- 代理アウトカム 感染症の改善指標としてのCRP

指標がうまく使用でない例 (カラスケールの床効果)



市町村	気温
旭川市	-31.6
ルモイ 留萌市	-15.0

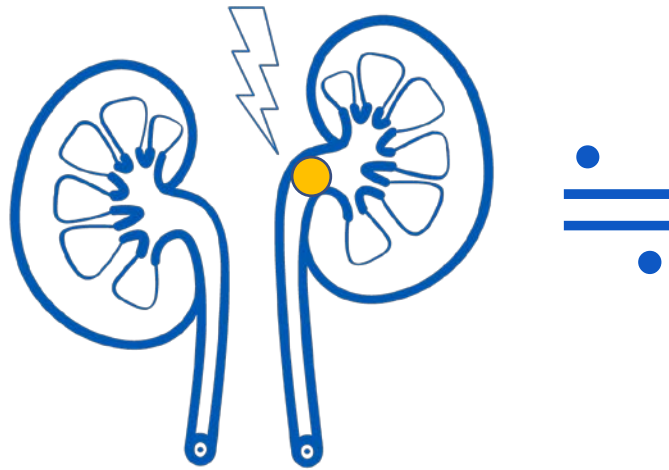
指標の例

本研究では、対象者に対して健康状態のアンケートを行った。
現在の体調について「すごくつらい」「つらい」「あまりつらくない」「つらくない」の4段階の指標とした。
それぞれ1～4点の点数をつけ、治療前後で平均値を比較した

確認

- 対象者で動く指標
- 確認したい状態を反映した指標
- 連続変数としての取り扱える指標 など

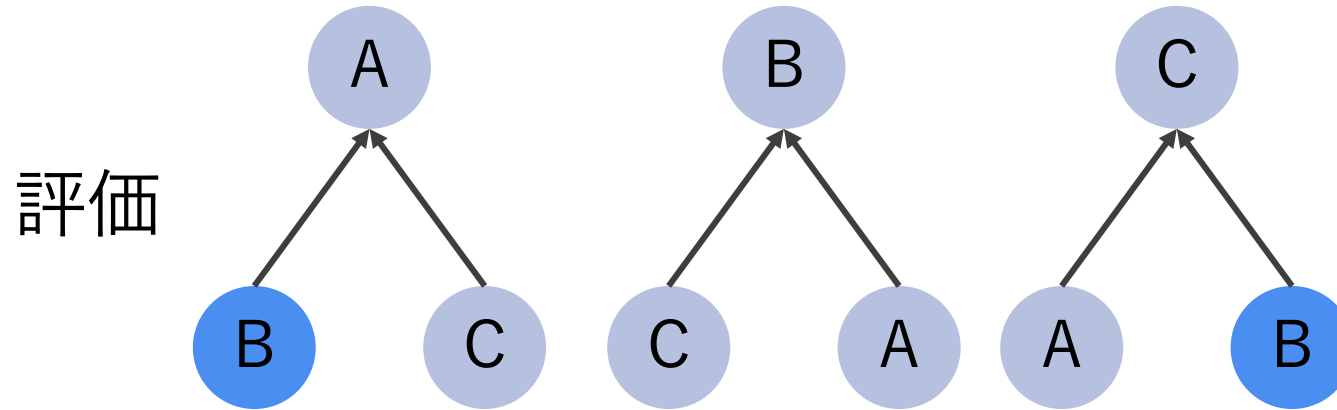
妥当性が検証されたアウトカムの例



HARVARD MEDICAL SCHOOL		YEAR OF DIAGNOSIS
14. Since June 2006, have you had any of these clinician-diagnosed illnesses?		
List them for YES. Leave blank for NO.		
1. Fibrosarcoma/benign breast disease	YES	NO
2. Confirmed by biopsy?	YES	NO
3. Breast cancer	YES	NO
4. Cancer of the uterus (endometrium)	YES	NO
5. Cancer of the ovary	YES	NO
6. Colon or rectal polyp (benign)	YES	NO
7. Cancer of the colon or rectum	YES	NO
8. Cancer of the lung	YES	NO
9. Melanoma	YES	NO
10. Basal cell skin cancer	YES	NO
11. Squamous cell skin cancer	YES	NO
12. Chronic lymphocytic leukemia	YES	NO
13. Other cancer	YES	NO
Specify site of other cancer (e.g., prostate, etc.):		
14. Diabetes mellitus	YES	NO
15. Elevated cholesterol	YES	NO
16. High blood pressure	YES	NO
17. Myocardial infarction (heart attack)	YES	NO
18. Impaired to left	YES	NO
19. Angina pectoris	YES	NO
20. Confirmed by angiogram	YES	NO
21. Coronary bypass, angioplasty, or stent	YES	NO
22. Congestive heart failure	YES	NO
23. Stroke (CVA)	YES	NO
24. TIA (Transient ischemic attack)	YES	NO
25. Peripheral artery disease or claudication of legs (not varicose veins)	YES	NO
26. Carotid surgery (endarterectomy)	YES	NO
27. Pulmonary embolus	YES	NO
28. Aortic aneurysm	YES	NO
29. ICD-implantable Defibrillator	YES	NO
30. Osteoporosis	YES	NO
31. Hip replacement	YES	NO
32. Hip fracture	YES	NO
33. Graves' Disease/Hyperthyroidism	YES	NO
34. Glaucoma	YES	NO
35. Macular degeneration of retina	YES	NO
36. Cataract - 1st Diagnosis (No)	YES	NO
37. Cataract extraction	YES	NO
38. Alzheimer's disease	YES	NO
39. Parkinson's disease	YES	NO
40. Ulcerative colitis/Crohn's	YES	NO
41. Barrett's esophagus	YES	NO
42. Kidney stones	YES	NO
43. SLE (systemic lupus)	YES	NO
44. Rheumatoid arthritis, clinician Dx	YES	NO
45. Gout	YES	NO
46. Depression, clinician Dx	YES	NO
47. Other major illness or surgery since June 2006	YES	NO

アンケートでの尿路結石の発症を自己申告した人のうち
95%は実際に発症していることをカルテで確認した

新規に考案したアウトカムの例



同じ人が複数評価することが問題（データ取得後に判明）



新規データ取得は難しい

曝露と疾病発生の間に関連がある場合の 因果関係の有無を判定する視点

- | | | |
|----|-------|---------------------|
| 1. | 時間的關係 | 曝露の時間的な先行（必須項目） |
| 2. | 強固性 | 高い相対危険 |
| 3. | 量反応關係 | 曝露量の増加に伴って相対危険が増加 |
| 4. | 必要条件 | 曝露があったものからのみ疾病発生 |
| 5. | 十分条件 | 曝露があったものは必ず疾病発生 |
| 6. | 一致性 | 複数の疫学研究や観察で同様の関連の観察 |
| 7. | 整合性 | 疫学以外の科学的知見と矛盾しない |

例：運動と体重減少との（仮想）縦断研究

- | | |
|----------|-------------------------|
| 1. 時間的關係 | ○ 運動した後に体重が減少した（前向き） |
| 2. 強固性 | ○ 大きな体重減少効果が得られた |
| 3. 量反応關係 | ○ 運動量が多いほど体重が減少した |
| 4. 必要条件 | × 運動した人だけが体重が減少するわけではない |
| 5. 十分条件 | × 運動した人全員で体重が減少するわけではない |
| 6. 一致性 | ○ 多くの前向き研究で一致性を確認している |
| 7. 整合性 | ○ 生理学的にも正しい結果である |

STROBE声明

STROBE: Strengthening the Reporting of
Observational studies In Epidemiology

= 観察的疫学研究報告の質改善

タイトル、方法、結果、考察などに関連した

22項目のチェックリストからなる

→論文の投稿段階でなくデザイン段階から活用する

STROBE声明でのチェックリスト

表 STROBE声明：観察研究の報告において記載すべき項目のチェックリスト

	no	推奨	報告頁
タイトル・抄録 [title and abstract]	1	(a) タイトルまたは抄録のなかで、試験デザインを一般に用いられる用語で明示する。 (b) 抄録では、研究で行われたことと明らかにされたことについて、十分な情報を含み、かつバランスのよい要約を記載する。	
はじめに [introduction]			
背景 [background]/ 論拠 [rationale]	2	研究の科学的な背景と論拠を説明する。	
目的 [objective]	3	特定の仮説を含む目的を明記する。	
方法 [methods]			
研究デザイン [study design]	4	研究デザインの重要な要素を論文のはじめの [early] 部分で示す。	
セッティング [setting]	5	セッティング、実施場所のほか、基準となる日付については、登録、曝露 [exposure]、追跡、データ収集の期間を含めて明記する。	
参加者 [participant]	6	(a) ・コホート研究 [cohort study]：適格基準 [eligibility criteria]、参加者の母集団 [sources]、選定方法を明記する。追跡の方法についても記述する。 ・ケース・コントロール研究 [case-control study]：適格基準、参加者の母集団、ケース [case] の確定方法とコントロール [control] の選択方法を示す。ケースとコントロールの選択における論拠を示す。 ・横断研究 [cross-sectional study]：適格基準、参加者の母集団、選択方法を示す。	

統計解析に関して注意いただきたいこと

1. そもそも検定（P値）が必要かを検討する
2. 分布を確認する
3. シンプルな解析をまず行う

検定はその必要性を考え行う

研究例での
ベースライン特性

TABLE 1
Age-standardized baseline characteristics by quintile of caffeine intake in the Health Professionals Follow-Up Study¹

	Caffeine intake quintile					P
	First (n = 8351)	Second (n = 8394)	Third (n = 8375)	Fourth (n = 8475)	Fifth (n = 8657)	
Caffeine, mg/d	9.4 ± 8.6 ²	61 ± 29	157 ± 49	339 ± 100	568 ± 185	<0.05
Age, ³ y	55 ± 10	54 ± 10	55 ± 10	54 ± 10	53 ± 9	<0.05
BMI (kg/m ²), %						
<20.0	2	1	1	1	1	
20.0–24.9	38	32	31	29	27	
25.0–29.9	49	53	54	55	57	
≥30.0	9	11	11	12	13	<0.05
Thiazide use, %	8	10	10	9	8	<0.05
Calcium supplement use, %	20	17	16	14	13	<0.05
Calcium, mg/d	864 ± 436	817 ± 415	784 ± 375	826 ± 396	696 ± 345	<0.05
Potassium, g/d	3.5 ± 1.2	3.4 ± 1.1	3.4 ± 1.1	3.6 ± 1.1	3.2 ± 1.0	<0.05
Magnesium, mg/d	359 ± 131	348 ± 123	347 ± 118	367 ± 121	332 ± 110	<0.05
Vitamin C, mg/d	496 ± 497	445 ± 460	422 ± 444	393 ± 419	345 ± 408	<0.05
Total fructose, g/d	27 ± 16	27 ± 15	26 ± 15	26 ± 14	20 ± 11	<0.05
Oxalate, mg/d	141 ± 148	145 ± 144	148 ± 166	149 ± 127	127 ± 109	<0.05
Phytate, mg/d	1020 ± 566	947 ± 472	927 ± 449	954 ± 440	820 ± 396	<0.05
Alcohol intake, g/d	8.4 ± 14.0	9.7 ± 13.9	12 ± 15	15 ± 18	13 ± 16	<0.05
Fluid intake, L/d	1.6 ± 0.7	1.7 ± 0.7	1.8 ± 0.7	2.2 ± 0.8	2.4 ± 0.8	<0.05

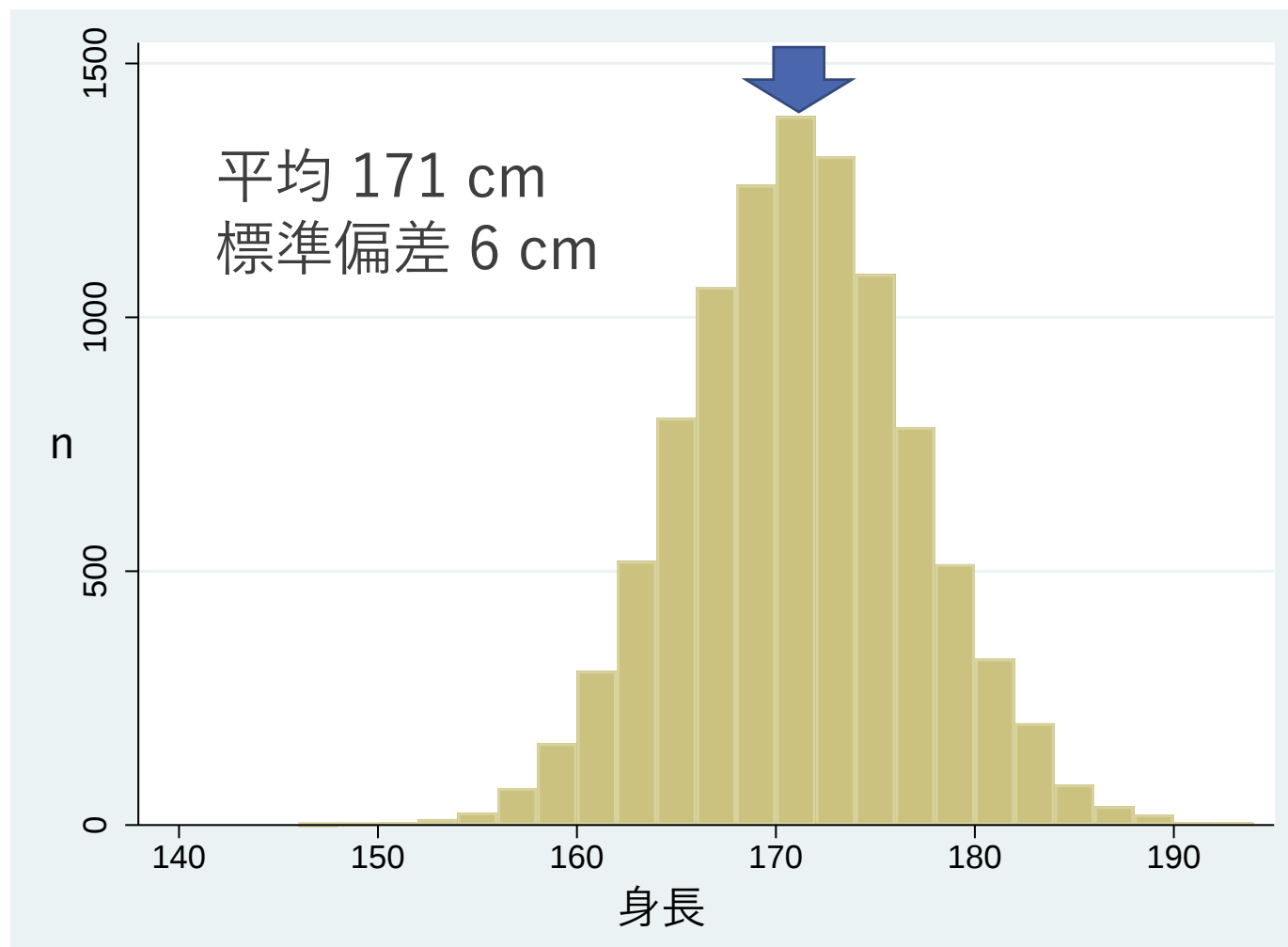
¹Values are standardized to the age distribution of the study population unless otherwise indicated. Values of categorical variables may not sum to 100% because of rounding.

²Mean ± SD (all such values).

³Values are not age adjusted.

Ferraro, et al. Am J Clin Nutr (アメリカ臨床栄養学会誌) 2014 より引用・改変
(青文字は本文にない表記で架空の数字です)

適切な代表値を選ぶことで分布が推定できる



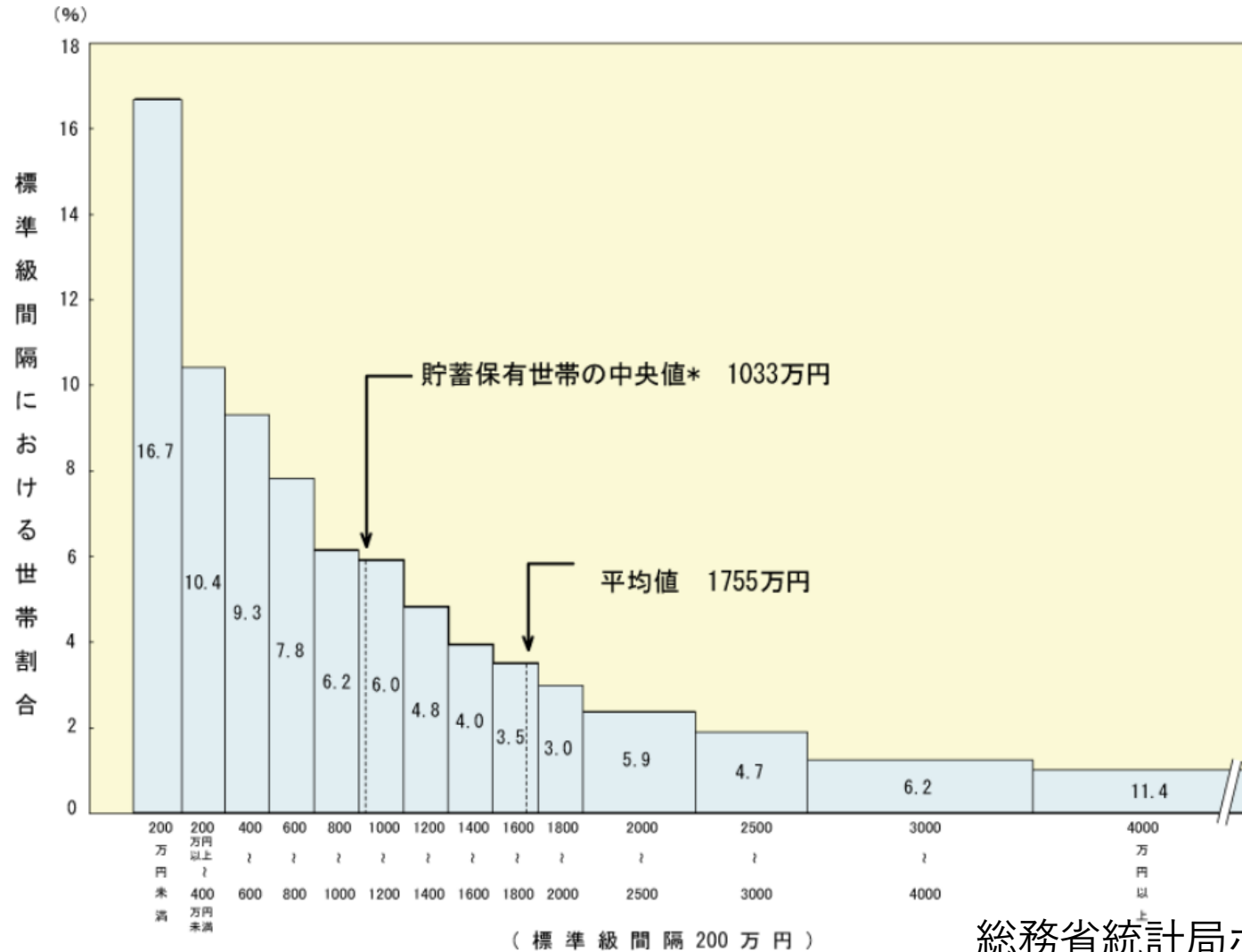
17歳男性の身長分布

学校保健統計調査より引用・改変

http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/chousa05/hoken/1268826.htm

適切な代表値を選ぶ

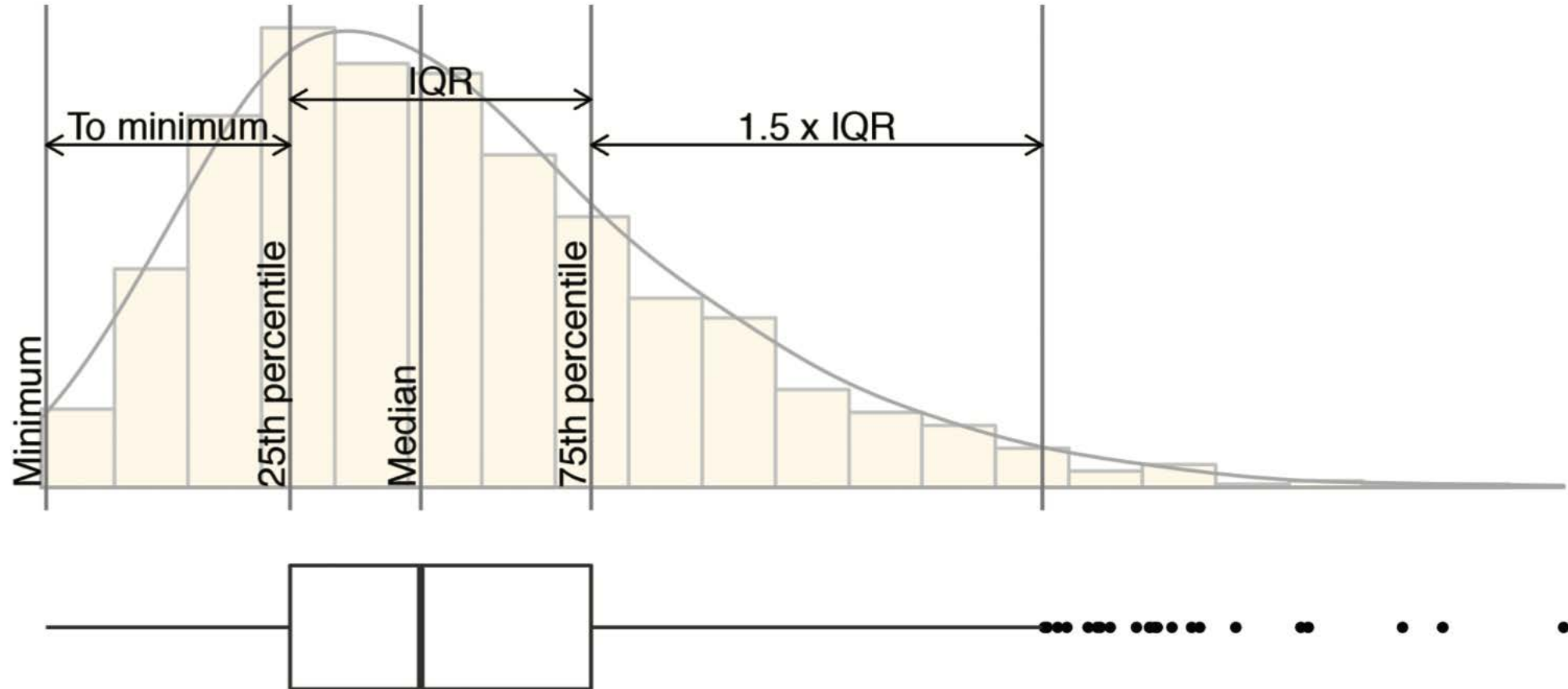
図 5-1 貯蓄現在高階級別世帯分布（二人以上の世帯）（2019年）



総務省統計局ホームページより引用

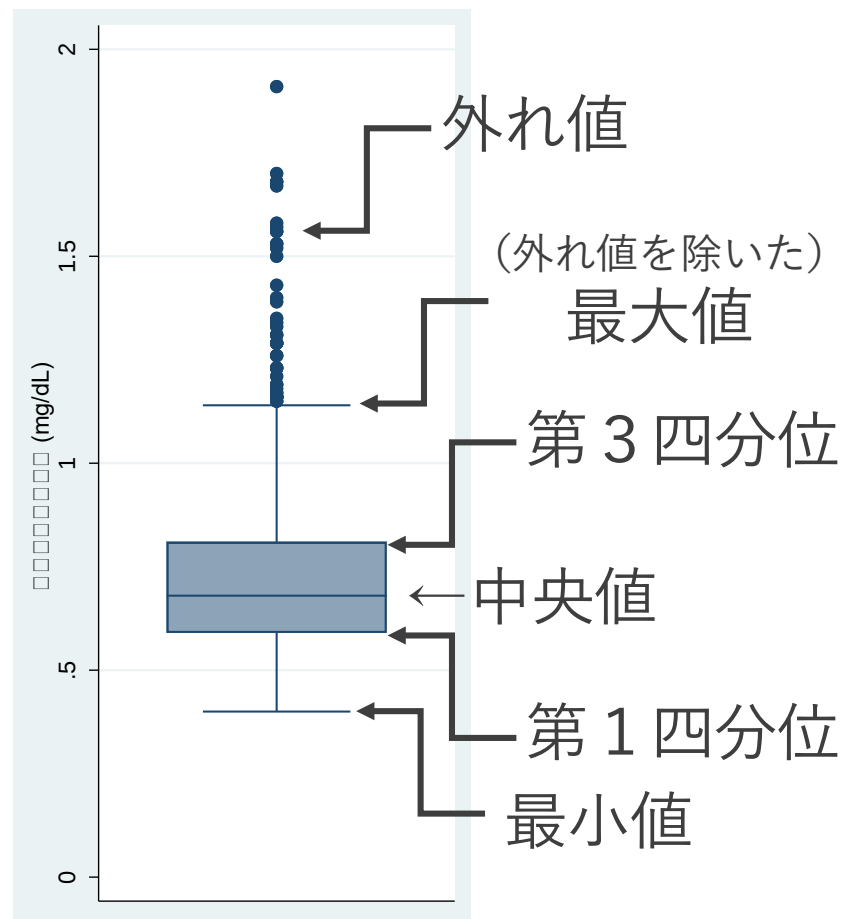
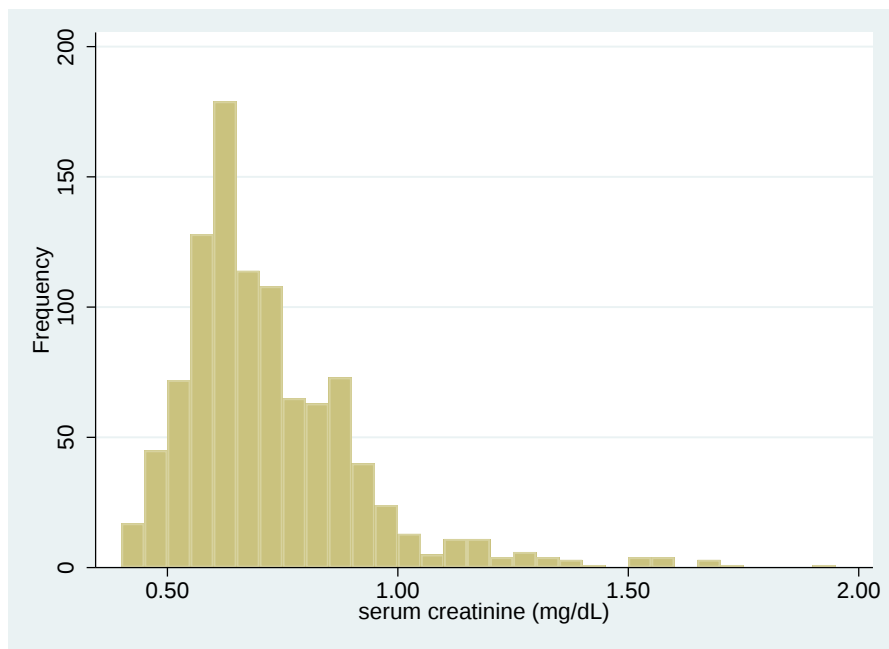
<https://www.stat.go.jp/data/kakei/family3/05.html>

ヒストグラムと箱ヒゲ図の関連

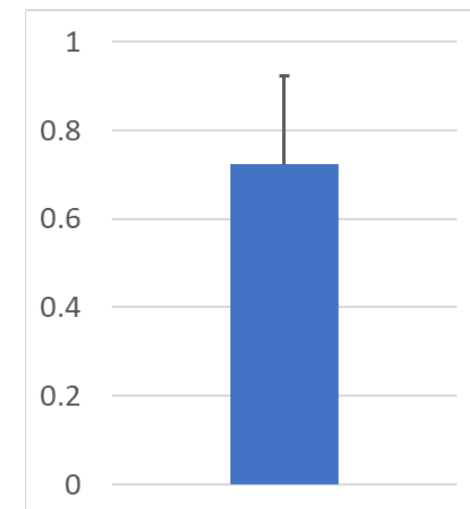


Rグラフィックスクックブック（オライリー・ジャパン）より引用

箱ひげ図は偏った分布の要約に適している



平均0.72
標準偏差 0.20



ひげの長さの表示には
いくつか方法がある

平均と標準偏差がすべて同じ 4 つのデータ

x1	y1	x2	y2	x3	y3	x4	y4
10	8.04	10	9.14	10	7.46	8	6.58
8	6.95	8	8.14	8	6.77	8	5.76
13	7.58	13	8.74	13	12.74	8	7.71
9	8.81	9	8.77	9	7.11	8	8.84
11	8.33	11	9.26	11	7.81	8	8.47
14	9.96	14	8.1	14	8.84	8	7.04
6	7.24	6	6.13	6	6.08	8	5.25
4	4.26	4	3.1	4	5.39	19	12.5
12	10.84	12	9.13	12	8.15	8	5.56
7	4.82	7	7.26	7	6.42	8	7.91
5	5.68	5	4.74	5	5.73	8	6.89

平均	9.0	7.5	9.0	7.5	9.0	7.5	9.0	7.5
標準偏差	3.3	2.0	3.3	2.0	3.3	2.0	3.3	2.0

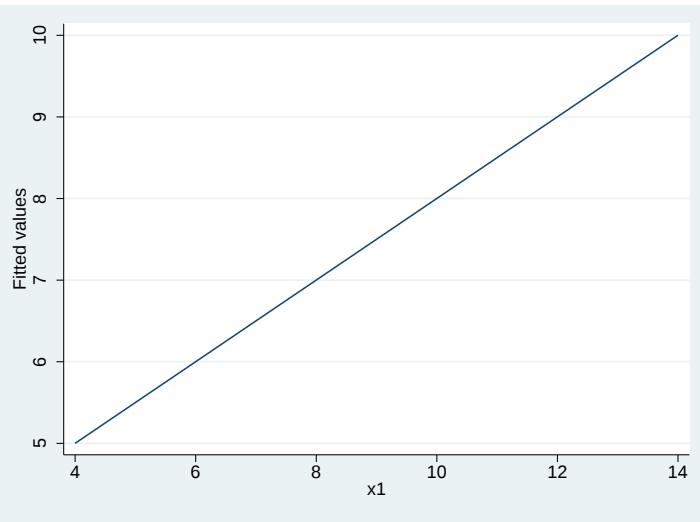
いずれも回帰式は同じ

$$y_1 = -1.0 + 1.3x_1$$

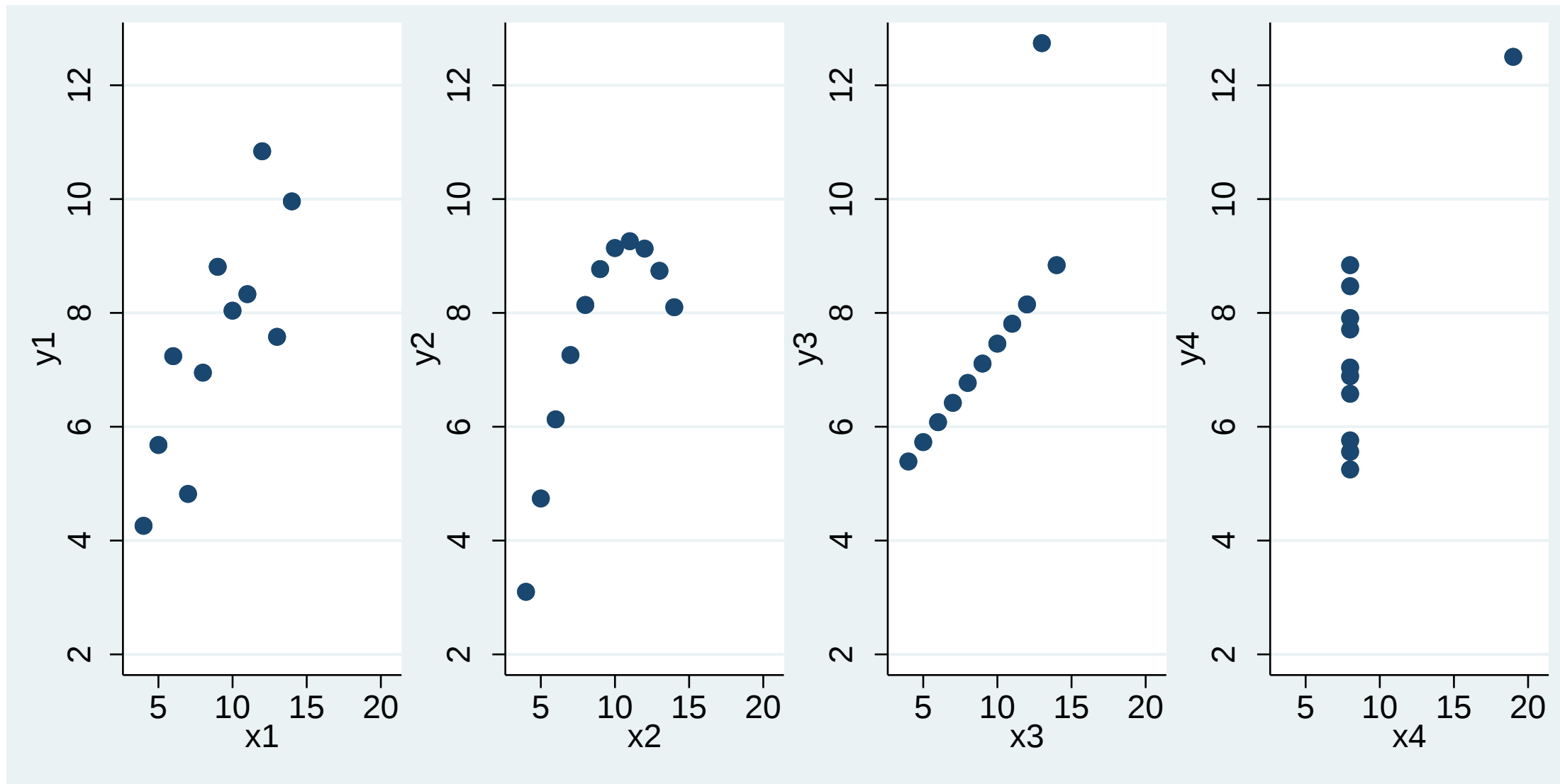
$$y_2 = -1.0 + 1.3x_2$$

$$y_3 = -1.0 + 1.3x_3$$

$$y_4 = -1.0 + 1.3x_4$$



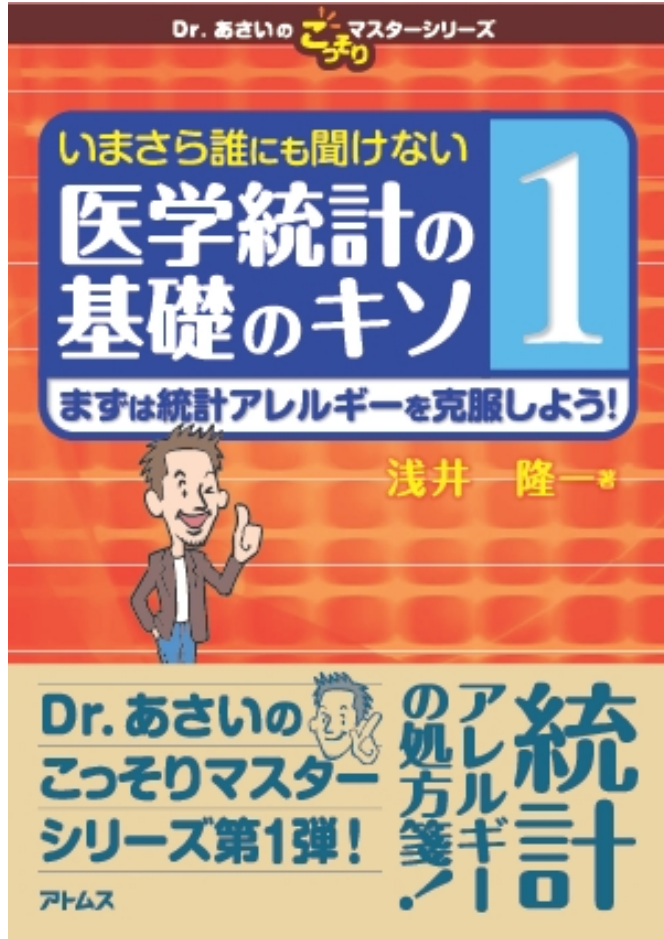
分布を確認する



まとめ

- PECOの枠組みを利用して、上手に共同研究者とコミュニケーションをとる
- デザインの要素一つずつを吟味して、実際にデータを取り始めるまえにできるだけ計画する
- まずは目に見える形で表現し、シンプルな統計から始める

参考図書



医学論文を読むために必要な統計の知識が分かりやすく書かれています



具体的なデータと解析方法が掲載されているので、解析の学習に向いています

参考図書



臨床研究のデザインについて詳しく書かれています
(改訂版あり)

学内LANから閲覧可能です



Maruzen eBook Library

分野

総合

内容

国内出版社発行の電子ブックコレクションです。
【[本学で利用できるタイトル](#)】

印刷ができる書籍もあります

