

2020/5/25 北大SPH・統計的因果推論と臨床疫学①

疫学研究デザイン



北海道大学 医学統計学
横田 勲

授業の予定

2

- ▶ 5/25 疫学研究デザイン
- ▶ 6/1 反事実アウトカムと効果の修飾
- ▶ 6/8 因果DAG
- ▶ 6/22 傾向スコア法
- ▶ 6/27 操作変数法（篠崎先生）
- ▶ 6/29 因果と予測（坂巻先生）
- ▶ 7/6 予測指標と統計モデルの作り方
- ▶ 7/13 臨床疫学の実際（大野先生）

成績評価

3

- ▶ 講義への参加度
 - ▶ 音声やチャットの発言数・内容
 - ▶ 全員への質問1回につき1点
(1日あたり最大3点)
- ▶ 小レポート
- ▶ 授業内小テスト
- ▶ 最終レポート

質問

4

- ▶ 発表者にでなく、全体に向けて
- ▶ 授業に関する質問は、次回冒頭で
 - ▶ どうしても急ぎで質問したい場合は、横田の個人メールアドレスに
 - ▶ メール質問は加点されません
 - ▶ biostat-hw@pop.med.hokudai.ac.jpは送信専用

本日の内容①

5

- ▶ 実験研究と観察研究
- ▶ 疫学研究（観察研究）の例
 - ▶ フラミンガム研究
 - ▶ サリドマイド事件
 - ▶ Nurses' Health Study
 - ▶ エコチル調査
- ▶ 効果の指標

本日の内容②

6

- ▶ 観察研究デザイン
 - ▶ コホート研究
 - ▶ ケースコントロール研究
 - ▶ ネスティッド・ケースコントロール研究
 - ▶ ケースコホート研究
- ▶ 観察研究の報告

Evidence Based Medicine

7

- I システマティック・レビュー／
RCTのメタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IVa 分析疫学的研究（コホート研究）
- IVb 分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
- V 記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
- VI 患者データに基づかない、
専門委員会や専門家個人の意見

Minds診療ガイドライン作成の手引き2007
なお、2014版ではこの分類は削除されている

RCTが観察研究より上！？

8

- ▶ 治療法のエビデンスならそうかも・・・
- ▶ リスク因子の検討では？？
 - ▶ 例) ジカ熱と小頭症児



National Geographic より

介入の有無による分類

9

- ▶ 実験研究、介入研究
 - ▶ 介入（治療）を行う
 - ▶ 新規治療の有効性 efficacy をみたい場合
 - ▶ 対象者への負担は通常ある
- ▶ 観察研究、疫学研究
 - ▶ 介入はしない
 - ▶ 曝露の影響を知りたい場合
 - ▶ 日常診療からリスクファクターを見つけたい
 - ▶ 健康な人における、よい生活習慣を見つけたい
 - ▶ 対象者への負担が少ない

疫学研究の例

10

- ▶ コホート研究
 - ▶ フラミンガム研究
- ▶ ケースコントロール研究
 - ▶ サリドマイド事件
- ▶ ネスティッド・ケースコントロール研究
 - ▶ Nurses' Health Study
- ▶ ケースコホート研究
 - ▶ エコチル調査

フラミンガム研究

11

- ▶ ボストン郊外の都市部
- ▶ 1948年スタート
 - ▶ 米国の死亡原因1位は
心血管疾患(CVD)だった
- ▶ 冠動脈疾患歴のない成人男女5,127人
- ▶ CVDに対するリスク因子の探索が目的
 - ▶ 高血圧、高コレステロール症が
リスク因子として発見



Dawber TR, et al. *Am J Public Health Nations Health.* 1957; 4-24.
Dawber TR, et al. *Am J Public Health Nations Health.* 1959; 1349-56.

調査方法

12

- ▶ 初回の調査項目
 - ▶ 既往歴，身体所見，生活習慣，血圧，心電図，
血清総コレステロール，血糖，ヘモグロビン，
居住地域，教育歴，出生国，喫煙
 - ▶ 将来発見される指標での評価のため，
血清の凍結保存
- ▶ 2年に1回の追跡調査
- ▶ 剖検、近隣のクリニックのカルテ、
死亡診断書を用いて予後調査

ASHDへの高血圧の影響

13

- ▶ 4年間の動脈硬化性心血管疾患(ASHD)発生
- ▶ 45-62歳男性サブグループ

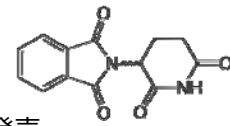
	ASHD発症	未発症	合計
高血圧 (SBP \geq 160 or DBP \geq 95)	18 (8.7%)	188	206
境界性 (others)	22 (6.6%)	313	335
正常血圧 (SBP<140 and DBP<90)	8 (2.6%)	302	310

- ▶ カイ二乗検定で有意

Dawber TR, et al. *Am J Public Health Nations Health.* 1957; 4-24. より一部改変

サリドマイド

14



- ▶ 1957年西ドイツで発売
 - ▶ 1958年日本で発売「イソミン」
- ▶ 目覚めのよい睡眠薬
 - ▶ しかも副作用が少ない！
 - ▶ 妊婦のつわりの症状改善にも使われた

催奇性から薬害問題へ

15

- ▶ Lenz医師の報告(1959)
 - ▶ アザラシ状奇形
 - ▶ 精緻な後ろ向き研究



- ▶ 1962年日本で発売中止
 - ▶ アメリカでは発売されることはなかった
 - ▶ FDA審査官 Kelsey 医師の功績

Lenz (1959) での調査

16

	奇形	非奇形	計
サリドマイド服用	90	2	92
非服用	22	186	208
計	112	188	300

- ▶ ケースコントロール研究
 - ▶ 奇形児を産んだ母親とそうでない母親へ過去のサリドマイド服用の有無を聞き取り
- ▶ オッズ比 : 380.4 (95%CI: 87.5-1653.4)

Lenz W. *Acta Genet Stat Med.* 1959; 249-83.

Nurses' Health Study

17

- ▶ 1976年開始、現在NHS 3が実施中
 - ▶ 20万人超が追跡
- ▶ 全米の看護師が対象
- ▶ 経口避妊薬が及ぼす影響の検討が主目的
 - ▶ その後、様々な曝露と疾患の検討へ
 - ▶ 血液検体の保存

遺伝子(TGF- β 1)発現と乳がん

18

- ▶ 3万人超の血液検体のうち
 - ▶ ケース (乳がん発症) 1,311名
 - ▶ コントロール (乳がん非発症) 1,760名
 のTGF- β 1を測定
- ▶ ケースとコントロール例を特定した後に曝露を測定

Cox DG et al. *BMC Cancer.* 2007; 175.

エコチル調査

19

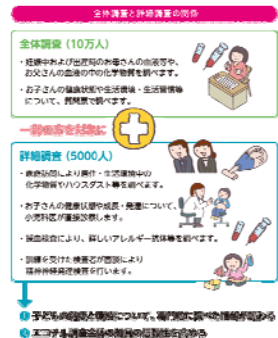
- ▶ 環境省主導
- ▶ 2011年追跡開始
 - ▶ 胎児期から13歳まで
 - ▶ 現在10万人超が登録
- ▶ 胎児期～小児期の環境因子、化学物質曝露
 - ▶ 妊娠・生殖、先天奇形、精神神経発達、免疫・アレルギー、代謝・内分泌系等への影響



サブコホートの設定

20

- ▶ 曝露とアウトカムは全員測定
- ▶ 交絡（調整）因子はランダムに選んだ一部の者のみ測定
- ▶ 複数のアウトカムに興味がある場合有用



<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/about/outline.html>

効果の指標

21

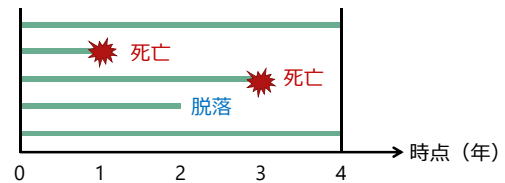
指標	差の指標	比の指標
率	率差	率比
ハザード		ハザード比
リスク、割合	リスク差	リスク比
オッズ		オッズ比

- ▶ 他にも、NNT(number needed to treat) 相対リスク減少など

率 rate

22

- ▶ 単位時間あたりのイベント発生
 - ▶ 単位は人/時間

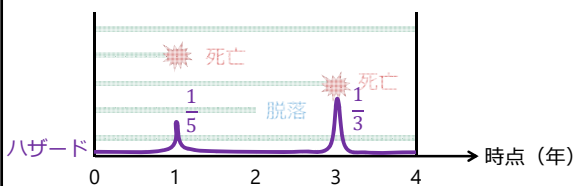


$$\frac{2}{4+1+3+2+4} = 0.14 \text{ (人/年)}$$

ハザード hazard

23

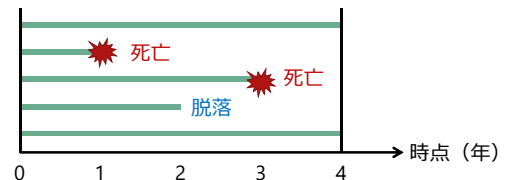
- ▶ 直前まで生存している下で微小時間あたりのイベント発生
 - ▶ 単位は1/時間



リスク、割合 risk, proportion

24

- ▶ 観察人数に対するイベント発生人数
 - ▶ 単位なし



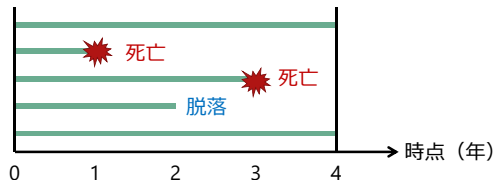
- ▶ イベント発生確率は2/5 = 40%

オッズ odds

25

- ▶ イベント未発生人数に対するイベント発生人数

- ▶ 単位なし



- ▶ イベント発生オッズは2/3

差か比か

26

「治療Aの治療Bに対する再発リスクは0.5倍」

- ▶ 治療Bの再発リスクが80%であったら？
 - ▶ リスク差：40% - 80% = -0.4
- ▶ 治療Bの再発リスクが0.2%であったら？
 - ▶ リスク差：0.1% - 0.2% = -0.001

デザイン各論

27

- ▶ 縦断研究 と 横断研究
- ▶ コホート研究
- ▶ ケースコントロール研究
- ▶ ネスティッド・ケースコントロール研究
- ▶ ケースコホート研究

観察を行う時間による分類

28

- ▶ 縦断研究 longitudinal study
 - ▶ 複数の時点から情報が得られる研究
- ▶ 横断研究、断面研究 cross-sectional study
 - ▶ 一時点の情報のみが得られる研究
 - ▶ 国勢調査、医療施設調査
 - ▶ リスクや率は推定できない
 - ▶ 有病割合を測定することが可能
 - ▶ ケースコントロール研究の補助情報になりうる

コホート "cohort"

29

- ▶ ある期間追跡される、特定の目的のために選ばれた個人の集まり
- ▶ 追跡中に疾病発生を測定することが目的
 - ▶ 別に1つの疾病に限定する必要はない
- ▶ 背景因子の違うコホートで疾病発生を比較
 - ▶ 曝露群 / 非曝露群

at risk集団

30

- ▶ コホートのメンバーである必要条件
 - ▶ 興味のある疾病がまだ発生していない
- ▶ 例) 様々ながんの発生を追跡
 - ▶ 大腸がん発生に対するat risk集団は全員かも
 - ▶ 乳がん発生に対するat risk集団は女性
 - ▶ (いやいや、男性の乳がんもなくはない)
 - ▶ (女性の乳がん発生を興味のある疾病にしよう)

Closed cohort と Open cohort

31

- ▶ Closed cohort
 - ▶ 一度対象者が設定され、追跡開始されたら closed cohortには対象者は追加されない
 - ▶ フラミンガム研究
- ▶ Open cohort, Dynamic cohort
 - ▶ 時間が経つにつれ、新しい対象者を受け入れ
 - ▶ 地域がん登録、学校
 - ▶ 対象者ごとに追跡開始時点を特定

ケース・コントロール研究

32

- ▶ 症例対照研究とも
- ▶ コントロールのサンプリングが本質
 - ▶ 前向き、後向きはどちらもよい
 - ▶ 疾病発生がまれであるとき、コホート研究はコストがかかる
 - ▶ (例) アザラシ状奇形の発生
 - ▶ ある期間に生まれた全員の母親にサリドマイドの服用有無を調査するのは大変

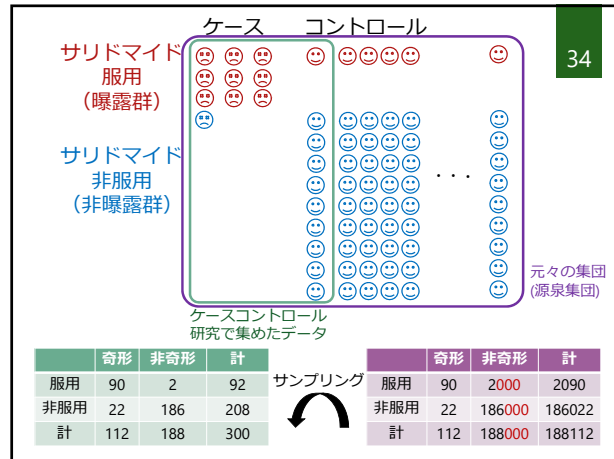
杉山博教授の反論

33

	奇形	非奇形	計
サリドマイド服用	90	2	92
非服用	22	186	208
計	112	188	300

- ▶ 非服用208例中22例(約10%)もの奇形は多すぎ
- ▶ 全300例中92例(約30%)もの服用は多すぎ
 - ▶ 非奇形群は場当たりで適当に捕まえてきたから、調査対象に偏りがある
 - ▶ 後ろ向き研究は根本的な欠陥が

吉村功. 科学. 1971; 285-90.



発生オッズ比と曝露オッズ比

35

- ▶ 累積 (cumulative) サンプリングの場合

	ケース	コントロール	サンプリング	ケース	コントロール
曝露	90	2	曝露	90	2000
非曝露	22	186	非曝露	22	186000
計	112	188	計	112	188000

- ▶ 曝露オッズは?
 - ▶ ケース: $\frac{90}{22}$
 - ▶ コントロール: $\frac{2}{186}$
- ▶ 曝露オッズ比

$$\frac{90/22}{2/186} \approx 380$$
- ▶ 発生オッズは?
 - ▶ 曝露: $\frac{90}{2000}$
 - ▶ 非曝露: $\frac{22}{186000}$
- ▶ 発生オッズ比

$$\frac{90/2000}{22/186000} \approx 380$$

発生オッズ比とリスク比

36

	ケース	コントロール	計
曝露	90	2000	2090
非曝露	22	186000	186022
計	112	188000	188112

- ▶ リスク比 = $\frac{90/2090}{22/186022} \approx 364$
- ▶ リスク比 ≈ 発生オッズ比
- ▶ まれな疾病の仮定

サンプリングの種類

37

- ▶ Cumulative sampling
 - ▶ 研究終了時の発生有無で
コントロールをサンプリング
 - ▶ 曝露オッズ比は発生オッズ比に一致
 - ▶ まれな疾病の仮定のもと、リスク比に近似
- ▶ Density sampling, Incidence sampling
 - ▶ 追跡人時間に応じて
コントロールをサンプリング
 - ▶ 曝露オッズ比は発生率比と一致

Density sampling ①

38

	ケース	コントロール		発症	非発症	人時間
曝露	90	2	サンプリング 	曝露	90	2000
非曝露	22	186		非曝露	22	186000
計	112	188		計	112	188000

- ▶ コントロールは人時間を反映したもの
 - ▶ 曝露と独立にサンプリング
 - ▶ 追跡時間の長い人ほど選ばれやすい
 - ▶ 確率サンプリング
 - ▶ リスクセットサンプリング

Density sampling ②

39

- ▶ 確率サンプリング
 - ▶ 全員の追跡時間を把握
 - ▶ 追跡時間(at risk time)の長さに比例するよう
各対象者にサンプリング確率を振り分け
- ▶ リスクセットサンプリング
 - ▶ ケースが発生した時点で、
at riskな人々（リスクセット）から
ランダムにコントロールをサンプリング
 - ▶ 時点マッチング

Greenland S, Thomas D. Am J Epidemiol. 1982.

観察集団を事前に決めよう

40

- ▶ Density samplingをするなら、
at riskとなりうる集団を
特定しておいたほうがよさそう
 - ▶ ケースが発生するごとに、
リスクセットを定義し直すなんて面倒

ネスティッド・ケースコントロール研究

ネスティッド・ケースコントロール

41

- ▶ コホート内症例対照研究とも
- ▶ 事前に定めたコホートを追跡
 - ▶ ケースとコントロールをサンプリング
 - ▶ Density samplingでも、Cumulative samplingでも
 - ▶ サンプリングされた人に曝露の有無を調査
- ▶ 全員曝露を調べる必要がない
 - ▶ 遺伝子検査のような曝露を調べるために、
コストがかかる場合

酸化ストレスと大腸がん

42

- ▶ 521,448名のコホート研究
The European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition
 - ▶ 385,747の血液を保存
- ▶ 1,053例のケース
 - ▶ 1：1の時点マッチング
 - ▶ 血液を解凍し、活性酸素代謝物(ROM)を測定
 - ▶ ROMの水準を3分位 tertile を用いて分割

Leufkens AM, et al. Am J Epidemiol. 2012.

発生率比を推定

43

	No. of Cases	No. of Controls	Crude*	
			IRR	95% CI
Tertile of serum ROM level [†]				
1 (90–348 U/mL)	246	336	1.00	
2 (349–409 U/mL)	362	360	1.43	1.14, 1.79
3 (410–735 U/mL)	445	357	1.92	1.51, 2.45

↑
マッチング因子を条件づけた正しい解析結果

▶ ROM1に対するROM2の率比 $\frac{362/360}{246/336} \approx 1.37$

▶ ROM1に対するROM3の率比 $\frac{445/357}{246/336} \approx 1.70$

Leufkens AM, et al. Am J Epidemiol. 2012.一部改変

マッチング matching

44

- ▶ 交絡因子が同じ（似ている）ペアを作る
- ▶ マッチングをしたら層別解析
 - ▶ マッチしたペアを層とみなす
 - ▶ 前スライドの違いは、層別解析を行ったから
- ▶ ケースコントロール研究では効率上昇のためマッチングを行うことがしばしば
 - ▶ 信頼区間が狭くなる
 - ▶ 交絡の制御にはなっていない

条件付きロジスティック回帰

45

- ▶ 層別解析を組み合わせた回帰分析
 - ▶ マッチング+回帰もしたい、時に有用
- ▶ mやnが大きいm:nマッチングでは無条件のロジスティック回帰を行うべきという考えも
 - ▶ Pearce N. *BMJ*. 2016; 352

複数のアウトカムに興味

46

- ▶ コホート研究では複数アウトカムが追跡
 - ▶ ネスティッド・ケースコントロール研究では、アウトカムごとに、コントロールを選択した
 - ▶ 10個アウトカムがあれば、10回コントロールのサンプリング
 - ▶ 100個アウトカムがあれば・・・???
 - ▶ もっと効率よくやれないだろうか？

ケースコホート研究

ケースコホート研究

47

- ▶ コホート全体から一部をサンプリングしたサブコホートを用意
 - ▶ サブコホートに対し、詳細な曝露、共変量の測定を行う
 - ▶ サブコホートが「コントロール」に
- ▶ ケースである疾病発生例は後から曝露や共変量を測定
 - ▶ サブコホート中の疾病発生例は、ケースとコントロール両方でカウント

ケースコホートデータ

48



サブコホート

曝露有無や共変量を測定

全体コホートでの曝露有無をサブコホートを用いて推定

	ケース	コントロール
曝露	5	6
非曝露	3	6

曝露オッズ比: $\frac{5/6}{3/6} \approx 1.67 = \text{リスク比}$

前向き prospective 後向き retrospective 49

- ▶ 研究開始時から追跡を始めるか（前向き）
- ▶ 過去に遡って情報を集めるか（後向き）
- ▶ ものの本には・・・
 - 「コホート研究は前向き、
 - ケースコントロール研究は後向き」
- ▶ いい加減、古すぎる
- ▶ しかも、もともとこれは誤り

後向きコホート研究 50

- ▶ 既存 (historical) コホート研究とも
- ▶ 既に記録された情報からコホートを設定
 - ▶ 追跡開始時点は研究開始時より前
 - ▶ 近年流行りのデータベース研究
- ▶ 必要な情報が過去の記録にないと困る
- ▶ 研究開始時までには脱落した人の脱落理由は不明であることがほとんど
 - ▶ 疾病に関係する理由であるかさえ分からない

古典的ケースコントロール研究 51

- ▶ 累積サンプリングを行い、発生オッズ比を推定する研究
 - ▶ 後向きであることがほとんど
- ▶ 前向きなケースコントロール研究も可能
 - ▶ ネスティッド・ケースコントロール
 - ▶ ケースコホート
- ▶ ケースコントロール研究の本質はコントロールのサンプリング

「後向き研究は妥当性が低い」 52

- ▶ 見事な誤り
 - ▶ 後向き研究の妥当性を損なう事柄は前向き研究においてもあてはまることが多い
- ▶ ケースコントロール研究はコホート研究より妥当性が低い、も誤り
 - ▶ 近代疫学方法論の発展による賜物
 - ▶ 疫学研究で肝となる効率を改善するデザイン

コホート研究の特徴 53

- ▶ 観察の時間的順序と因果の順序が同じ（前向きコホート研究の場合）
- ▶ 実験に近い
- ▶ いろいろな疾病について調べられる
- ▶ 費用、時間がかかる
- ▶ まれな疾病には適さない
- ▶ リスク差、リスク比、率差、率比、ハザード比、オッズ比すべて推定可能

ケースコントロール研究の特徴 54

- ▶ 費用、時間がかからない
- ▶ まれな疾病にも適している
- ▶ いろいろな要因について調べられる
- ▶ 時間的順序が因果の順序と逆（古典的なケースコントロール研究の場合）
- ▶ バイアスが入りやすい
 - ▶ 思い出しバイアス
 - ▶ 選択バイアス
- ▶ 曝露オッズ比は発生オッズ比に一致

ネスティッド・ ケースコントロール研究の特徴

55

- ▶ ケースの4倍のコントロールで、効率はほぼ80%となるので資源の節約に
Breslow, Day, 1987
- ▶ コホート研究を実施するものの、曝露の測定が高価な場合
 - ▶ とりあえず血液検体を保存しておいて、後から必要な分だけ測定すれば資源の節約に
- ▶ 曝露オッズ比が正確に発生率比
 - ▶ Density sampling, 時点マッチングの場合

ケース・コホート研究の特徴

56

- ▶ コホート研究同様、曝露や疾病発生は測定するものの、交絡因子の測定が大変な場合
 - ▶ (例) 食事調査を実施した場合
 - ▶ 7日間の食事記録は膨大な量
- ▶ 様々な疾病に対して、共通のコントロール
 - ▶ ネスティッド・ケースコントロールでは効率的にならない場合があるため
- ▶ 曝露オッズ比が正確にリスク比

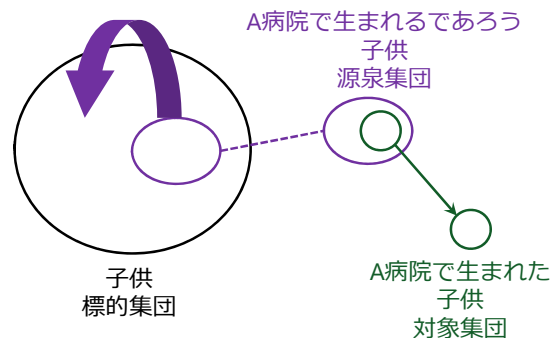
妥当性

57

- ▶ 内的妥当性 internal validity
 - ▶ 研究対象集団で調べたいものが調べられているか？
- ▶ 外的妥当性 external validity
 - ▶ 内的妥当性を満たす研究結果を、研究対象集団以上の集団に一般化できるか？
 - ▶ 一般化可能性 generalizability
 - ▶ 代表性 representativeness

内的妥当性と外的妥当性

58



まずは内的妥当性の確保

59

- ▶ よくある誤解
 - ▶ 自分の研究結果の外的妥当性を求めたがる
- ▶ 内的妥当性に乏しい結果を一般化してどうするのか？
- ▶ 内的妥当性を損なう要因（バイアス）が少ない研究を実施することを心がける

外的妥当性を確保するには①

60

- ▶ 「得られた結論を抽象化し、特定の研究結果からその研究を実施した時期や地域を越えた普遍的な仮説を生み出す」というプロセスの積み重ねが重要
- ▶ 喫煙は肺がんの原因である

外的妥当性を確保するには②

61

- ▶ 決して統計的な問題ではない
 - ▶ ランダムサンプリングをすれば・・・？
- ▶ 統計的な議論よりもデザインの問題
 - ▶ 臨床試験
 - ▶ 患者さんの選択を避け、「試験の適格基準を満たす患者さんにはすべて参加をお願いする」という原則を守る
 - ▶ 疫学研究
 - ▶ できる限り代表性のある集団

内的妥当性

62

- ▶ 追跡の妥当性 Follow-Up Validity
 - ▶ 対象者の選択的な脱落はないか？
- ▶ 測定の妥当性 Measurement Validity
 - ▶ 観測データの不完全性は大きくないか？
- ▶ 比較の妥当性 Comparison Validity
 - ▶ そもそも比較群はよく似ている集団か？
- ▶ 解析の妥当性 Specification Validity
 - ▶ 統計モデルの現実からの乖離は大きくないか？

内的妥当性をおびやかすバイアス

63

- ▶ 選択バイアス selection bias
- ▶ 情報バイアス information bias
- ▶ 交絡 confounding

バイアスの方向

64

- ▶ 率やリスクを過小／過大評価
 - ▶ 真の率やリスクより小さいか大きいか
- ▶ 関連や効果を過小／過大評価
 - ▶ 差の指標で0に向かう／0から離れる方向
 - ▶ 比の指標で1に向かう／1から離れる方向
- ▶ バイアスによっては、過小評価か過大評価かが決まっている
 - ▶ 過小評価のバイアスがあってもなお、これだけの関連がある、という解釈が可能

まとめ

65

- ▶ 実験研究と観察研究
 - ▶ 関連から因果 or 予測へ
- ▶ 疫学研究（観察研究）の例
 - ▶ 大規模疫学研究によってエビデンスは変わる
- ▶ 観察研究デザイン
 - ▶ 効率的なケースコントロール研究デザイン
 - ▶ ケースコントロール研究の本質はサンプリング

教科書

66

- ▶ ロスマンの疫学 第2版. 篠原出版. 2013
 - ▶ Rothman KJ. *Epidemiology: An Introduction* 2nd ed. Oxford. 2012.
- ▶ Rothman KJ. Greenland S. Lash TL. *Modern Epidemiology* 3rd ed. LWW. 2008.

問題①

67

- ▶ がん登録されている集団におけるがんの発生率を計算するとき、通常はがんの新規発生件数を登録されている集団全体の人時で割るという方法をとる。
- ▶ 人時は、国勢調査の人口の大きさと研究期間の長さをかけ合わせて計算する。
- ▶ この計算方法ではリスク集団における発生率を過小評価することになる。
- ▶ なぜか説明せよ。

問題②

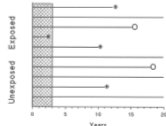
68

- ▶ 累積症例対照研究は、疾病のリスク期間（たとえば流行期間）が過ぎた後にまだ疾病にかかっていない人の中から対照群を標本抽出して行われる。
- ▶ この標本抽出の方法では、なぜオッズ比はリスク比の過大評価となる傾向があるのか説明せよ。

問題③

69

- ▶ 曝露によって本当に疾病が引き起こされるとするならば、適切に誘導期間を考慮しない場合、発生率比は過小評価されるか、過大評価されるか、それとも同じか？
- ▶ 誘導期間：曝露の後、因果メカニズムが完了し、疾病発生し得る状態になるまでの期間



宿題

70

- ▶ 問題①～③を解答
- ▶ グレースケールPDFでe-mail送信
 - ▶ メールアドレスは
biostat-hw@pop.med.hokudai.ac.jp
 - ▶ ファイル名は「cice1_52XXXXXX.pdf」
 - ▶ 52XXXXXX部分が学籍番号
 - ▶ 研究科（コース）名、学籍区分（修士/博士）、学生番号、氏名をはじめに示す
 - ▶ ページ番号を余白に示す