

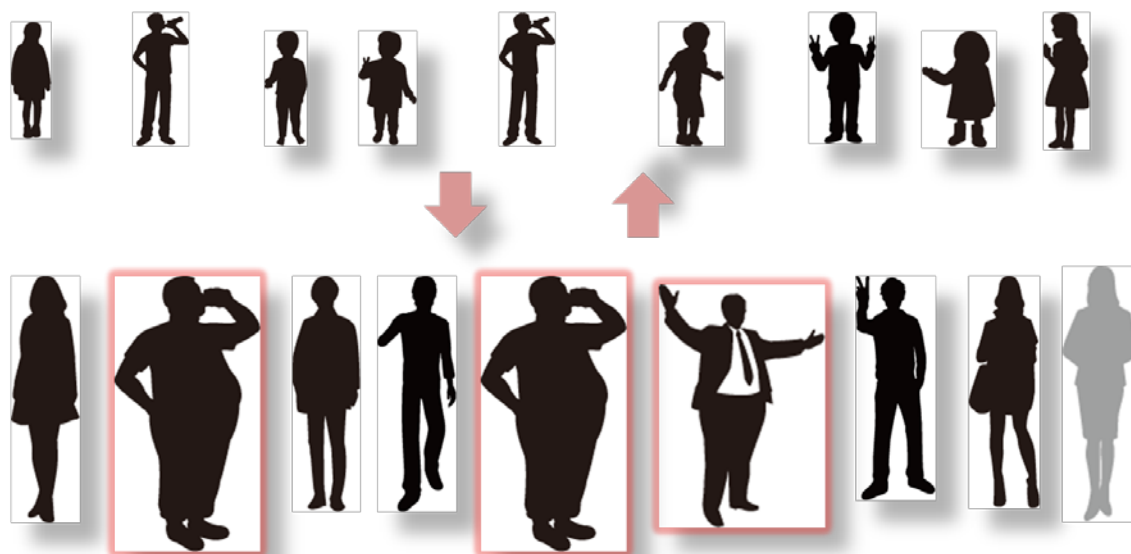
## *Cohort study*

*There is no more difficult art to acquire than the art of observation, and for some men it is quite as difficult to record an observation in brief and plain language.*

*--- William Osler*



一方、小学生の頃屋内で遊ぶのが好きだった児が成人すると肥満になりやすい。



屋内で遊ぶことを**曝露: exposure**とし、成人肥満が**結果: outcome**である。小学生時代から成人期といった具合に **exposure** が先にあり、**outcome** が後にくる。これは当たり前の話で、原因となり得る **exposure** が **outcome** より後に来るわけがない。従って観察を開始した小学校時点で既に小児肥満になっている、すなわち **outcome** を発生している児は**研究対象: study population**からは外す。小学生のとき屋内、屋外で遊ぶと分けているが、この分類も難しい。また肥満に関しても、アンケートであれば自分の体重を低く回答する人もいるであろう。さらに、小学校のときから30年間に及ぶ**前向き研究: prospective study**では普段の運動量を最新の機器を装着してモニターすることもできるであろうが、**追跡不能例: loss to follow-up**が多数である。一方で、40代での小学校のクラス会で昔のことをインタビューすれば、既に成人肥満という **outcome** が発生してからの調査となり、これは**後向き研究: retrospective study**にあたる。成人に「小学校のとき屋内でよく遊んだか？」と尋ねれば曖昧な回答しか得られない：同じ程度遊んでいても、**A**さんは**Yes**と回答し、**B**さんは**No**とこたえるだろう。このような曝露因子の**誤分類: misclassification**は **cohort study**においては**選択バイアス: selection bias**にあたる。一方、肥満の評価の誤分類は**観察バイアス: observation bias**だ。また小学校のクラス会で半分が出席すればかなりよい方なのではないか？クラス会に欠席では肥満が多いかもしれない。

## EXAMPLE AND EXERCISE

結核 *Tuberculosis (TB)* は人類史上最も昔からあった病気だ。結核は *Mycobacterium tuberculosis* とよばれる細菌によって引き起こされ、通常は肺を侵すが、他の臓器が侵されることもある。結核菌が薬剤に感受性があれば、ほぼ全例で治る。一方、何も治療が施されなければ、5年以内に半数以上が死亡する。中途半端な治療でも死亡率は下げられるであろうが、薬剤耐性結核の頻度を増やし、病気を慢性化させる原因となる。感染は肺結核患者の咳などによる飛沫核の空気感染によって通常は感染する。

かつて抗結核剤が使用されていなかった時代、デンマークのある学校で一部の生徒に *BCG* を接種した直後に結核の流行があった。しかもその後 12 年間経過観察したという貴重なデータがある (by Alex Langmuir)。多剤耐性結核菌が増えつつある中、*BCG* の効果を考える上で貴重な情報を与えている。

1942 年 12 月から翌年 3 月にかけてデンマーク、コペンハーゲンのある公立女子学校でインフルエンザと思われる急性熱性疾患の流行があった。その流行 3 カ月間で、368 人の生徒のうち 12 月 7 日の時点でツベルクリン反応は陰性だった 105 人の生徒中 53 人がこの熱性疾患に罹患したのである。

流行の途中で結節性紅斑を認め、この流行がインフルエンザではなく肺結核によることが判明した。ツベルクリン陰性であったものも含め、全ての生徒に対して胃液培養と胸部 X 線撮影が施行された。この学校では 1941 年 10 月 3 人の活動性肺結核患者が 1 つのクラスから発生している。その後新しい結核発生はみえていないが、ツベルクリン反応陰性の生徒 200 人の親に *BCG* 接種をすすめ、144 人が同意し 1942 年 2 月に *BCG* を接種されている。*BCG* 接種部位の反応は 6 - 8 週持続し、ツベルクリン反応も陽転した。結核の流行する前、運よく、12 月 7 日、ツベルクリン反応の定期検査が行なわれていた。130 人は自然陽転、133 人は *BCG* 接種後陽転、105 人は陰性だった。

表 1. 1942 年 12 月 7 日のツベルクリンテストの結果

学年	年齢	生徒数	自然陽転	<i>BCG</i> 接種後陽転	陰性	陽性率
中	10-14	240	77	90	73	69.9
高	15-17	128	53	43	32	75.5
合計		368	130	133	105	71.5

1943年3月2日、結核アウトブレイクの後、12月7日陰性だった105人の生徒にツベルクリンを再度施行した。

表2. 1943年3月2日ツベルクリンテストの結果

学年	生徒ツ反受 けた数	陽転	陽転率
中	73	52	71.2
高	32	18	56.2
合計	105	70	66.7

その結果105人中70人で陽転していた。そのうち53人はインフルエンザ様症状を示した生徒で、残り17人は特別な症状を示していなかった。結核が流行する前、ツベルクリンが陰性であったものの中からのみ結核患者が発生したことになる。

教職員に関しても調査を行なったところ、ある物理教員のレントゲン上両肺尖部に病変を認めた。この線維化、石灰化した病変は以前撮影したときと同じで非活動性と思われたが、胃液培養を行なったところ結核菌4つのコロニーを認め、トモグラフ（CTの無い時代、このような手法がとられていた）にて直径10 mmの空洞を認めた。胃液培養を行なった時点では無症状だったが、他の教員の証言で1942年12月中旬、この物理教員は感冒症状を示していたとのこと。この女性教員は学校の1階にある物理と化学の教室で9つのクラスを受け持っていた。この教員の授業は2時間目からであり、1つのクラスは同じ教室で他の教員から教わっていた。また学年によっては1階で授業を1つも受けないクラスもあった。1階の教室は小さく、特に12月の物理の教室は暗く、窓際には砂袋が置いてあり光を遮っていた。窓を開けることができず空気置換を行なうことができず、いたるところで埃がつもりカビが生えていたのである。

1942年12月ツベルクリン反応が陰性だった生徒で1943年3月に陽転した生徒と物理の教員との接点を下の表に示す。

表3. 物理教員との接点と1942年12月から1943年3月の間における陽転率の関係

	1942年12月の 時点で陰性	1943年3月の 時点で陽転	陽転率
A その教員に1階の教室で教えられていた	53	46 <sup>*1</sup>	86.6
B その教員の授業の後1階の教室で授業を受けていた	41	24 <sup>*2</sup>	58.5
C 1階の教室をその教員の授業の前の授業を受けていた	6	0	0
D 1階の教室で授業は受けていない	5	0	0
	105	70	66.7

\*1+\*2 = 70 自然陽転

1943年3月70人の陽転生徒に対して追加の胸部レントゲン写真と胃液培養を行なった。両方陰性であった生徒は29人、両方陽性であった生徒は32人、胃液培養のみが陽性であった生徒は5人、逆にレントゲンのみが陽性であった生徒は4人だった。また1942年12月ツベルクリン反応が陽性であった生徒263人（自然陽転130人、BCGによる陽転133人）についてレントゲンを施行しているが、肺に活動性の病変をみつけることはできなかった

この368人の生徒を定期的に3年と12年間追跡調査した表を示す。

表4. 追跡調査結果

	生徒数	3年以内に肺結核 に罹患	12年以内に肺結 核に罹患
1942年12月の時点で自然陽転していた生徒	130	4	9 (7%)
1942年12月BCG接種をうけ陽転した生徒	133	3	3 (2%)
1942年12月から1943年3月の間に陽転した生徒	70	6	14 (20%)
1943年3月の時点で陰性だった生徒	35	0	0 (0%)
合計	368	13	26

臨床症状を示した肺結核の内訳は肺上葉実質に浸潤ありが9例、空洞で人工的気胸をつくったものが9例だった。さらに10例は初感染後3-9ヶ月の間に胸膜炎を合併している。1人は結核病変が全身に広がり死亡した。

Q1・1連のエピソードについて時系列で整理せよ。

1941年10月: 3人が肺結核を発症

1942年2月: ツ反陰性者200人にBCG接種をすすめ、144人の親が同意し生徒に接種したところ、133人が陽転した。

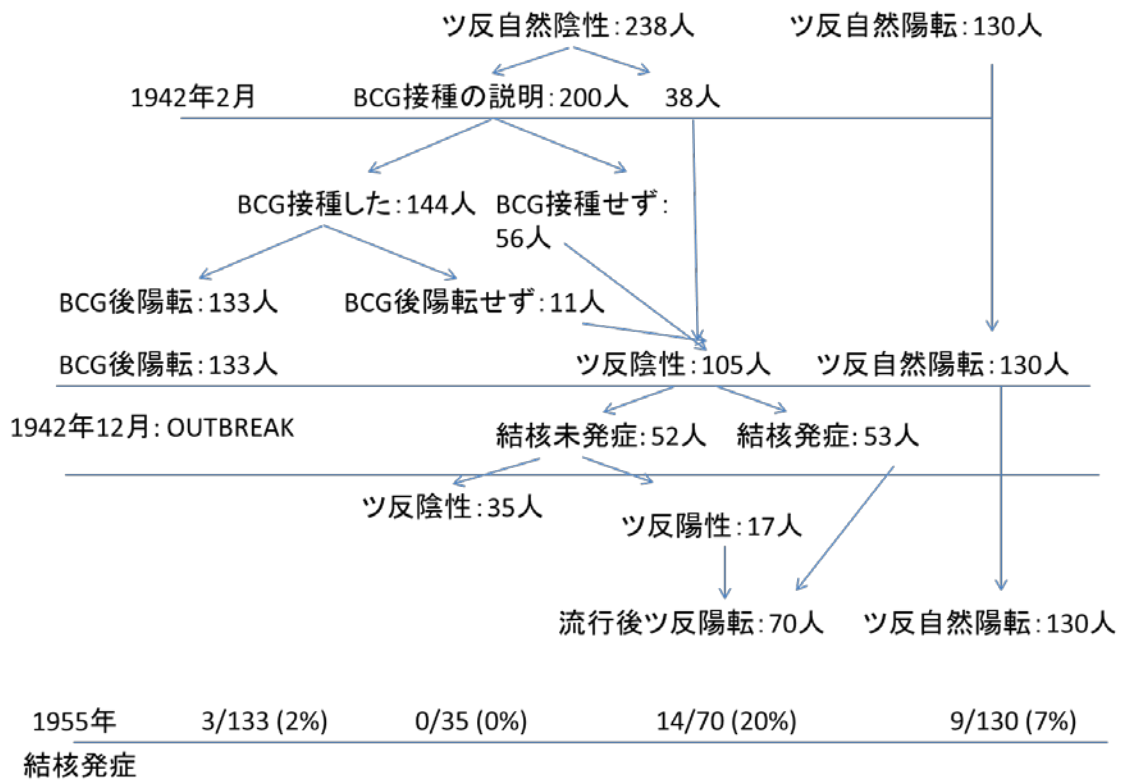
1942年12月7日: 学校全体でツ反検査: 130人自然陽転、133人BCG後陽性、105人陰性

1942年12月中旬: 物理教員が開放性結核

1942年12月17日の週: 最初の生徒患者発生

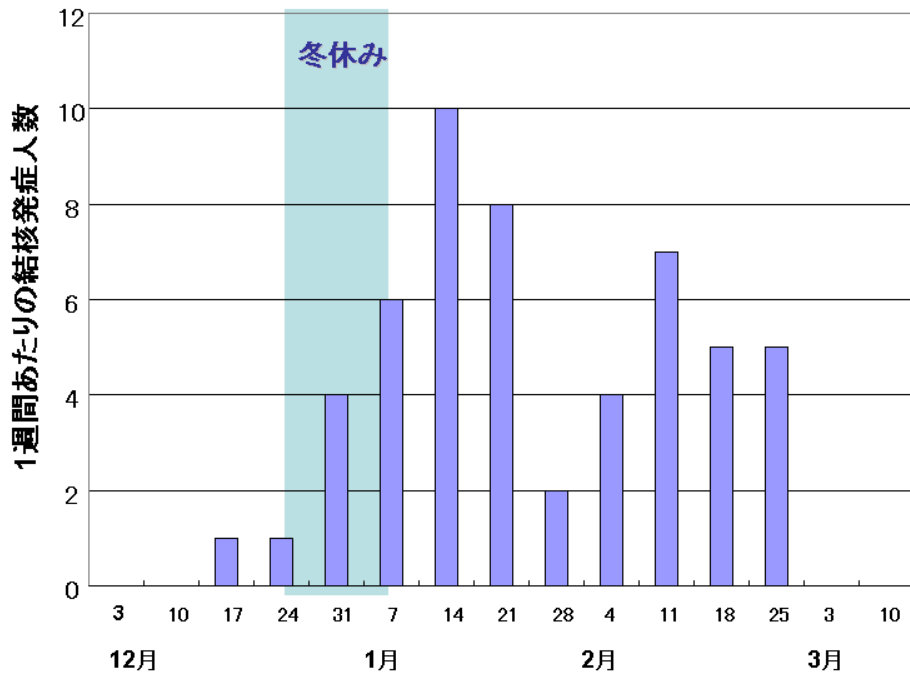
1942年12月~1943年3月: 368例中53人が結核に罹患

1943年3月: ツ反施行



[設問] 人における結核の潜伏期間はよく判っていない。何故なら結核自体がインフルエンザ様症状で診断がつかないことが多いため、アウトブレイクのきっかけとなった患者(*index case*) がいつ発症したか判らないことが多いからである。

Q2. 下の流行曲線をどうみるか?



Q3. 7の回答と冬休みをヒントにして、物理の教員がアウトブレイクきっかけの患者: *index case*

だとすると、生徒達はいつ曝露されたと思うか?

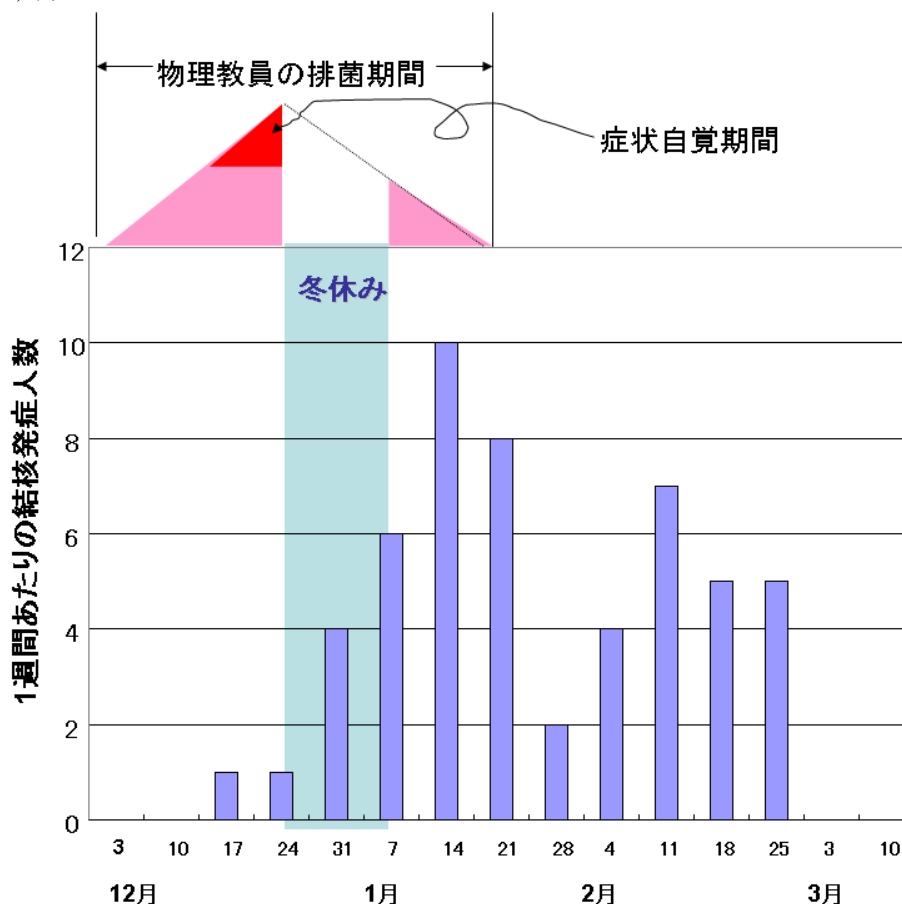
Q4. このアウトブレイクの場合、結核の潜伏期間はどれくらいか? ちなみに動物実験では潜伏期間は1-3ヶ月とされている



A2・2峰性を示している。逆に1月28日で患者発生が減少している。

A3・1月28日で患者発生が減少している理由として、冬休み中教員からの曝露が無かったからと考える。とすると潜伏期間はほぼ1ヶ月。だとすれば上のグラフ上、最初の患者クラスターは冬休み前の11月中旬から12月後半冬休み直前まで。2番目の患者クラスターは冬休み明けの1月いっぱいくらいが考えられる。

A4・およそ1ヶ月



物理教員が風邪様症状に気付かれたのは12月中旬であるが、第三者に気付かれるくらいだからその時期はかなり排菌していたに違いない。しかし、その前後の期間も症状は多少マイルドだったかもしれないが、おそらく排菌していたのであろう。

**Q5**・表1における陽性率、表2における陽転率はどう違うか？ *prevalence*（罹患率）、*cumulative incidence*（累積発症率）を用いて説明せよ。

**A5**・

表1における陽性率：1942年12月7日時点でのツ反陽性率で *prevalence*（罹患率）に相当する。

表2における陽転率：1942年12月7日時点では陰性であったものが、1943年3月2日時点までにツ反陽性になったものの割合で *cumulative incidence*（累積発症率）に相当する。

**Q6**・このケースはツ反陰性者に *BCG* を接種することにより、接種しなかった場合と比較してどれくらい結核予防効果があるのかを偶然にも示してくれる結果となった。これがコホート研究であるとすると、曝露群、非曝露群は何か？ *BCG* 接種（曝露）するか否かはどのように決められたか？これは通常の臨床試験に照らし合わせて合理的か？

**A6**・

曝露群：ツ反陰性で *BCG* 接種された 144 人

非曝露群：ツ反陰性で *BCG* 接種しなかった 94 人

曝露は親に説明をして同意が得られたものを選択して行われた。同意した家庭は社会経済レベルが高いなど、何らかの結核発症リスクを左右する因子に偏りを示すかもしれない。つまり選択バイアスが含まれている可能性を考慮しなくてはならない。*BCG* の真の効果をみるためには二重盲検ランダム化プラセボ比較試験を、ツ反陰性者を対象に行うべきである。しかし、既に *BCG* は世界中で行われており、*BCG* のランダム化比較試験を今更行うことは難しいであろう。そのため二重盲検ランダム化プラセボ比較試験に照らし合わせて合理的とは云えないが、それを行うことが難しい現代、非常に有益な情報を我々にもたらしてくれている。

**Q7**・疫学研究に完璧なものは存在しない。その結果には多かれ少なかれ交絡やバイアスが含有されるからである。しかし、だからといって疫学研究は無益というわけでもない。疫学のエキスパートは交絡やバイアスを念頭に研究結果を一定のフィルターを通して解釈するものだ。この学校のあるデンマークの地域では人種も社会経済レベルもほぼ均一として、本観察研究を介入研究（臨床試験）とみる場合、どのようなところにバイアスが入る可能性があるか？選択バイアス、観察バイアス、誤分類：*misclassification* の面から回答せよ。それは結果解釈にどのような影響を与えると思うか？

**A7**・

選択バイアス：*BCG* 接種はツ反陰性で家族が同意した場合に施行された。施行者、非施行者の間で教育レベルの差などが存在し、それが将来の結核発症に間接的に関与する可能性がある。

観察バイアス：ツ反が陽性のものは胸部 X 線を施行されることが多く、その結果、肺結核の診断を受けやすいかもしれない。

誤分類：

ツ反：BCG 後測定時期によって陰性化することがある。実際、1942 年 2 月に BCG を接種して全員が陽転したが、同年 12 月（10 ヶ月）後には 11 人(8%)が陰性化している。

ツ反陰性グループ：これには、BCG を接種せず且結核未感染者、BCG 接種後再び陰性化したものが混在している。

冬の時期の流行であり、インフルエンザが結核と誤診された可能性もある。

以上は結果を解釈する上で考慮すべきではあるが、重大な問題にはならないであろう。

Q8・ 当時は結核が空気感染することに気付いていた疫学者は希であった。そこで、表 3 から新たな解析をすることによって、結核が空気感染することを示唆して欲しい。物理の授業は 1 階の教室で行われ、結核だった教員が担当することもあれば、他の教員のときもある。生徒は授業ごとに移動して授業を受けていた。

ヒント：結核菌は、数時間、感染力を保ったまま空气中を浮遊する と仮定せよ。さらに下記の ような表をいくつか作成し、リスク比: *risk ratio* を算出せよ。数値がゼロとなるマスがある場合には、4 つ全てのマスに 0.5 を加えよ。

ツ反	曝露あり	曝露なし	
陽転した	<i>a</i>	<i>b</i>	
陽転せず	<i>c</i>	<i>d</i>	
合計	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	
リスク	① $a/(a+c)$	② $b/(b+d)$	<i>Risk ratio</i> =①/②

A8・

飛沫感染であれば基本的に教員が直接教える授業に出席している児童がリスクであるが、空気感染であれば、その教員が教えた後の授業もリスクではあるはず。翌日以降で空気が入れ替われば、リスクは無くなるはず。ということは、「1 階の教室をその教員の授業の前の授業を受けていた」生徒のツ反陽転化リスクを 1 として、「その教員に 1 階の教室で教えられていた」生徒の陽転化リスクが最も高く、「その教員の授業の後 1 階の教室で授業を受けていた」生徒のリスクも次いで高いはず。

ツ反	その教員に 1 階の教室で教えられていた	その教員の授業の後 1 階の教室で授業を受けていた	1 階の教室をその教員の授業の前の授業を受けていた
陽転した	46	24	0
合計	53	41	6
リスク	$46 \cdot 5 / 53 \cdot 5 = 0.87$	$24 \cdot 5 / 41 \cdot 5 = 0.59$	$0 \cdot 5 / 6 \cdot 5 = 0.08$
リスク比	$0.87 / 0.08 = 10.9$	$0.59 / 0.08 = 7.4$	1 (reference)

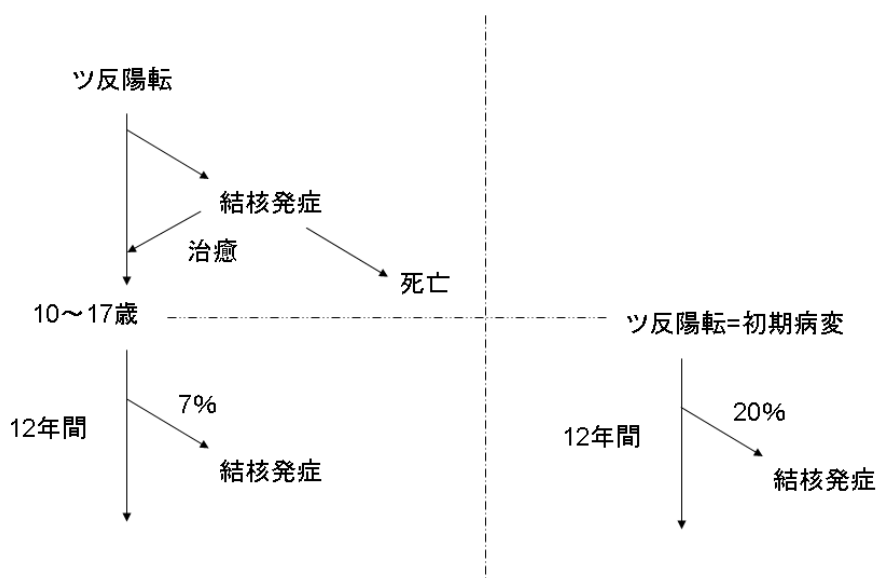
仮説どおりになっており空気感染が疑われる。

Q9・表4で1955年までの12年間に今回の結核アウトブレイクの前からツ反陽性の生徒が1942年以降結核を発症するリスク(7%)より、1942年12月～1943年3月に結核に罹患した生徒の結核発症リスク(20%)が高かった。この比較は適切か？

ヒント：1942年は第二次世界大戦に突入した頃であり、結核に対するストレプトマイシンなどの抗生剤は使われていない。

A9・

抗生剤で治療しないと結核を発症してから5年以内に半数が死亡するとしよう。既にツ反が陽転していた生徒の以前の背景を下図のように考える。



1942年2月の段階で既にツ反陽性だった生徒は、過去ツ反が陽転したあと結核を発症し死亡せず生き残った既感染者と初期病変のままが含まれる。治癒したものはツ反陽性のままだからだ。免疫ができたから治癒したわけで、既感染者は初期病変患者よりも、その後結核を発症し難いかもしれない。一方、1942年12月の流行によりツ反が陽転した生徒は単に初期病変を作ったに過ぎない。これがやがて肺結核として発症する可能性が高い。以上より2つの集団でその後の12年間に結核を発症した人数が後者において多かったと思われる。

### SUMMARY

ある病気（あるいは *outcome*）発生リスク因子を曝露 *exposure* とし、*exposure* と *non-exposure* 群に分けて *outcome* の発生割合を比較する観察研究の1つである。

### *MY THOUGHTS*

日本では *BCG* が施行されており、アメリカでは行われていない。アメリカでは *BCG* の結核予防効果は不確実で、これを接種しているとツ反の判定が自然陽転か *BCG* によるものかわからなくなってしまうため、一般には行われていない。また *HIV* 感染者には禁忌である、アメリカでは結核はさほど多くない といったことも理由として挙げられるかもしれない。

結核がほとんど流行していない、あるいは抗結核薬で *100%* 近く完治するのであれば、*BCG* は不要である。かえって、結核の診断を難しくするのでやらないほうがよいであろう。しかし、今回のエピソードを見る限り、*BCG* 接種者の方が自然陽転者に比べ、その後の結核発症者が明らかに少ない。多剤耐性結核が出現している昨今、私は *BCG* 接種を推奨する。

### *ANSWER TO THE QUESTION*

担任の先生がどの程度排菌していたかにもよりますが、お子さんが感染してしまった確率はかなり高いかもしれません。本日および *4* カ月後にツベルクリン反応をみてみましょう。もしもツベルクリン反応が陽性であれば、胃液培養、胸部 *X* 線検査を実施します。耐性菌でない限り、抗生剤を使えば治るので現時点ではきちんと診断することが重要です。

### *REFERENCES*

なし