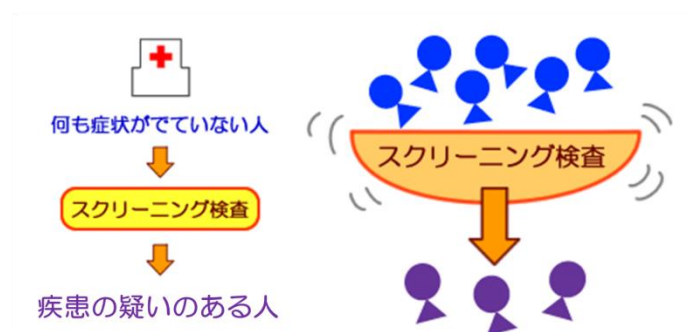


第玖回 評価方法（Ⅲ）

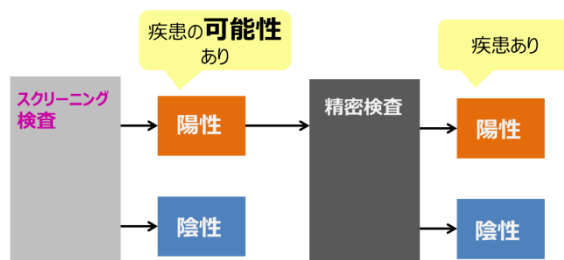
1. スクリーニング

スクリーニングとは、**大規模かつ迅速**に測定できる検査法を用いて、**潜在している疾患や健康問題を見つけ出すプロセス**のことをいう。通常、スクリーニング検査では**確定診断はなされず、リスクファクターの有無が判定**される。したがって、スクリーニングを受けた人のその後の追跡と治療が必要となる。そして、スクリーニング検査ではその対象のほとんどが健康者であるため、**安全であることが絶対的な要件**となる。また、スクリーニングは、リスクファクターへの曝露の程度を測定するために利用することもできる。

スクリーニングの目的 「ふるい分け」



スクリーニングの流れ



スクリーニングにはいくつかのタイプがある。

- 集団健診：集団全体（もしくは一部の集団）を対象として大規模に実施する。
- 多目的健診：人間ドックなど、様々な検査項目を同時に測定する。
- 特殊健診：例えば、鉛電池工場の労働者など、特定の曝露を持った集団を対象とする。
一般には、環境や職業に伴う健康障害を防ぐために実施される。
- 随時検診：別の目的で医院を訪れた患者に対して実施する。

①スクリーニング実施の原則

スクリーニングを行う対象疾患は、原則として以下のすべての条件を満たすべきである (Wilson JMG and Jungner G, 1968)。

1) 目的とする疾患が重要な健康問題である

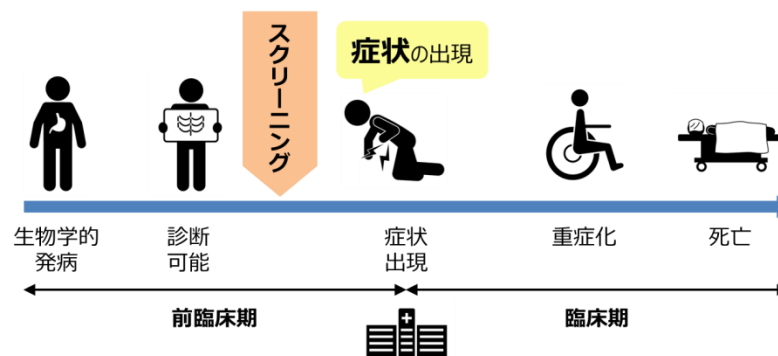
- ・ その疾患の頻度が高い (ex. がん検診)
- ・ 緊急な対処が必要 (ex. 新生児代謝異常検査)

2) 早期に発見を行なった場合に、適切な治療法がある

- ・ 治療法がないと「負のラベリング効果」
 - ↳ 偽陽性者が陽性と判断されたことで不安となり、このために日常生活に支障がきたすことを負のラベリング効果 (negative labelling effect) という。

3) 陽性者の確定診断の手段、施設がある

4) 目的とする疾病に潜伏期あるいは無症状期がある



5) 目的とする疾病に対する適切なスクリーニング検査法がある

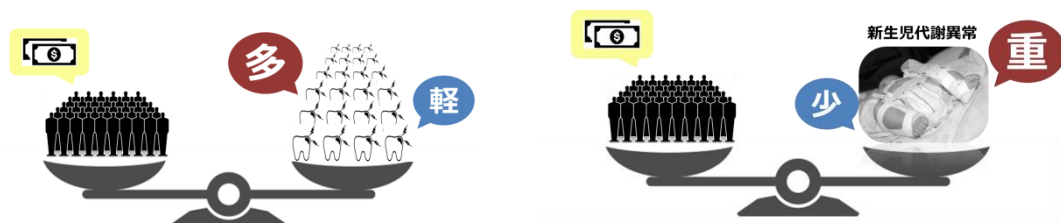
- ・ 「適切な」は、費用や判定に要する時間も含む

6) 検査方法が集団に対して適用可能で、受け入れやすい

7) 目的とする疾病の自然史がわかっている

8) 患者、要観察者に対する追跡 (follow-up) システムが確立している

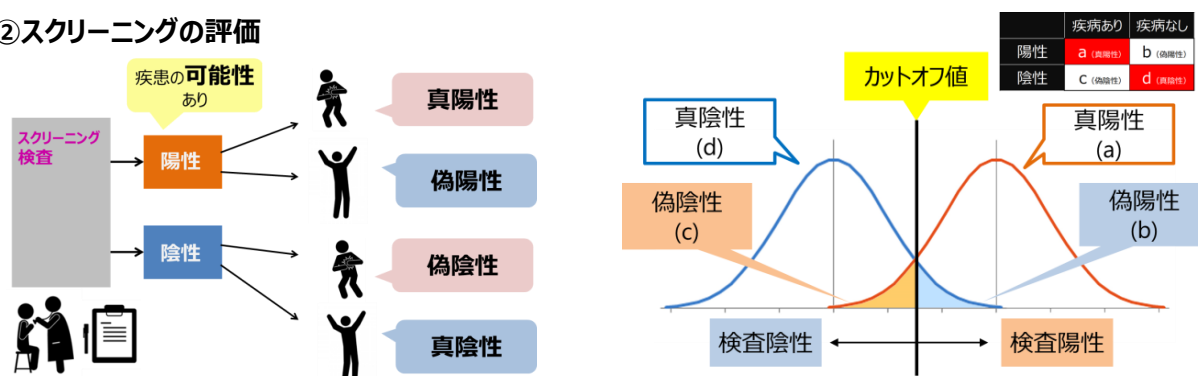
9) スクリーニング事業の費用-便益が成立する



10) スクリーニングの意味、内容が受診者に周知されている

- ・ 過度な期待をしない
- ・ 不要な争いを避ける

②スクリーニングの評価



- ・ 有効性（感度、特異度）、迅速性、簡便で安価であることが求められる
- ・ 有効性の中では、一般に、陽性となる人を精密検査するための前段階として行うので、**感度が高いほうが良い**
- ・ 有効性を評価するにはスクリーニングに用いる検査とは独立した確定診断（臨床診断或いは既に確立している Gold Standard の検査法による）がなされる必要がある

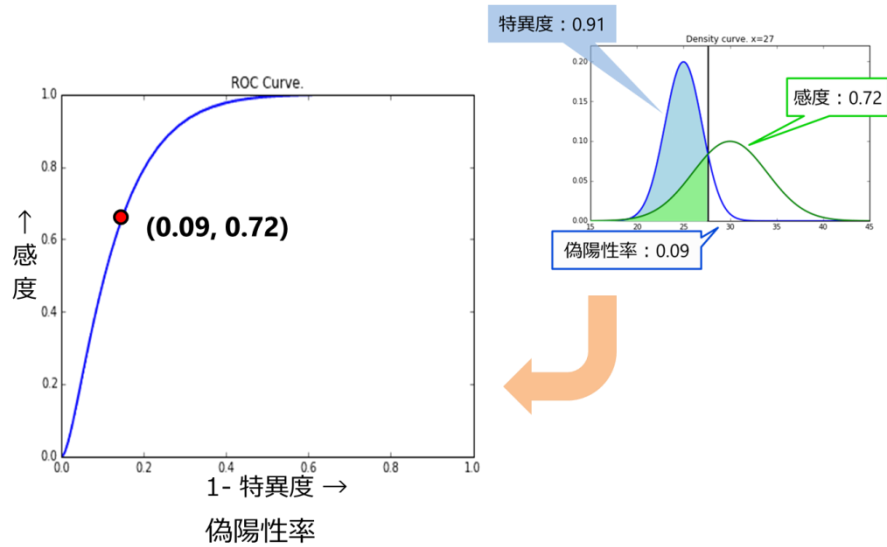
	疾病あり	疾病なし
陽性	a (真陽性)	b (偽陽性)
陰性	c (偽陰性)	d (真陰性)

- 感度 (sensitivity) = $a/(a+c)$ ※ positive in disease
- 偽陰性率 = $c/(a+c) = 1 - \text{感度}$
- 特異度 (specificity) = $d/(b+d)$ ※ negative in health
- 偽陽性率 = $b/(b+d) = 1 - \text{特異度}$
- 陽性反応的中度 (positive predictive value) = $a/(a+b)$
- 陰性反応的中度 (negative predictive value) = $d/(c+d)$
- 陽性尤度比 = $(a/(a+c))/(b/(b+d)) = \text{感度}/(1 - \text{特異度})$
- 陰性尤度比 = $(d/(b+d))/(c/(a+c)) = \text{特異度}/(1 - \text{感度})$

3. ROC 曲線

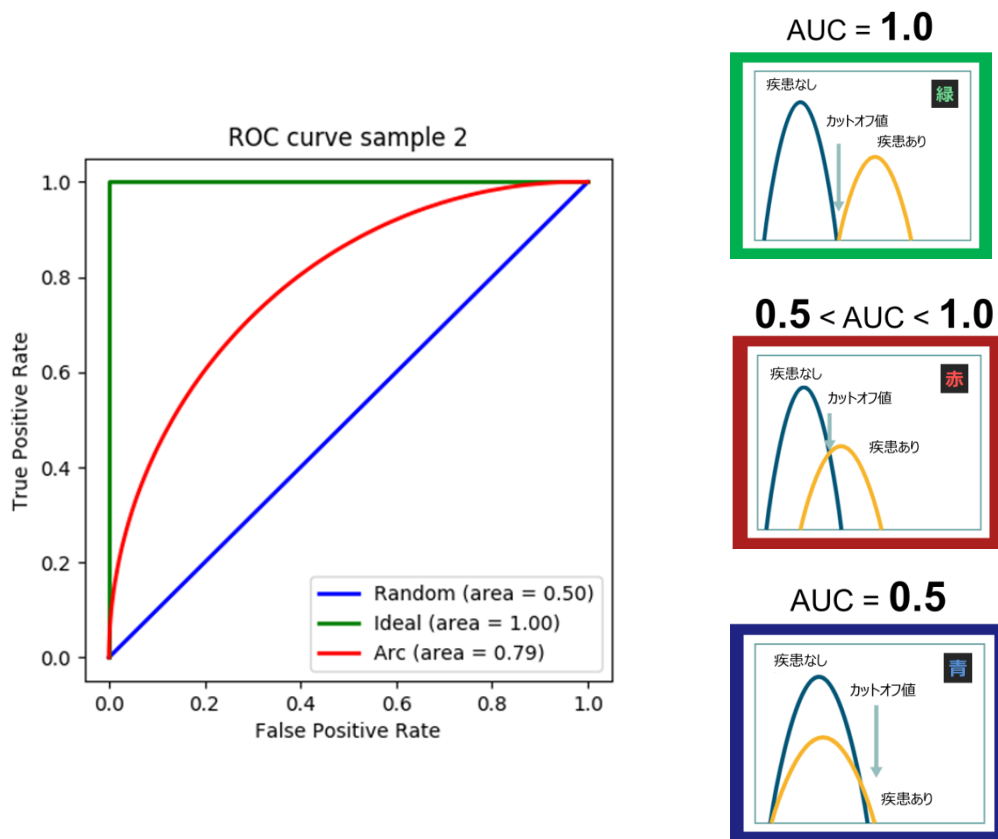
ROC 曲線とは、Receiver Operating Characteristic 曲線の略である。ROC 曲線には 2 つの効用がある。1 つは、いくつかのスクリーニング方法があるときに、それらの**相対的な有効性を視覚的に比較**できることである。もう 1 つは、あるスクリーニング方法について、**最適なカットオフ値を推定**するのに役立つことである。ROC 分析では、まず、カットオフ値を連続的に変化させたときの、**感度と偽陽性率 (1-特異度)** の値を求める。縦軸 (y 軸) を感度、横軸 (x 軸) を偽陽性率 (1-特異度) とするグラフ上に、感度および偽陽性率をプロットする。

ROC曲線の書き方～カットオフ値を動かす



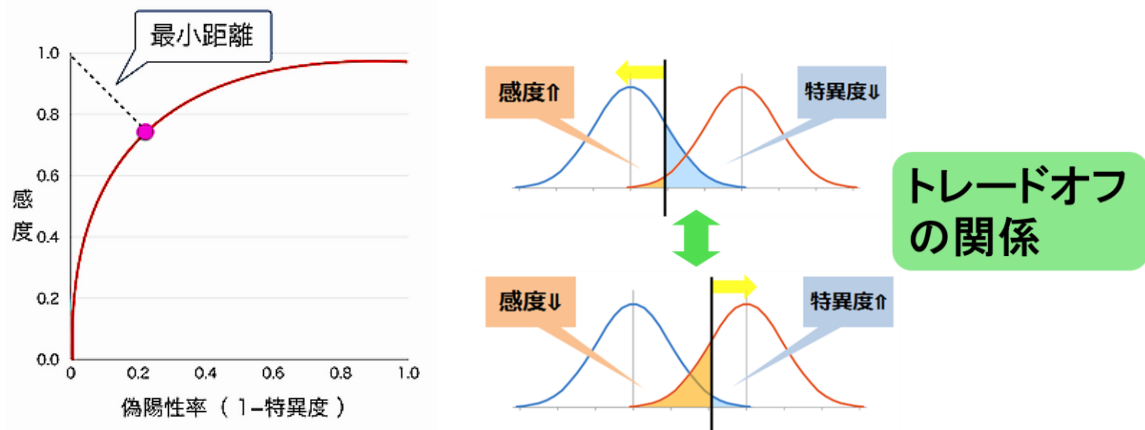
①スクリーニング法の比較

ROC 曲線の下部の面積を **AUC (Area under the curve)** といい 0~1 の間で変動する。
面積が大きいほど優れた検査法とみなされる。



②カットオフ値の決定

通常、曲線上の点の中から、グラフの左上隅の点 **(0,1)** に最も距離的に近い点を選び、対応する感度および偽陽性率を最適なカットオフ値とする。



感度と特異度は同時に高めることは不可能 (トレードオフの関係) なので、目的の疾患に応じてどちらかを優先しカットオフ値を設定する。

4. 尤度比(ゆうどひ likelihood ratio)

一般にある確率分布が仮定されていて、実際に得られた観測値を代入して得られた確率の実現値のことを尤度 (ゆうど likelihood) と呼ぶ。尤度は観測値が得られたときに、その仮定の**尤も (もっとも) らしさを表す指標**の一つである。スクリーニングの場合、真陽性率は観測値 (患者から得られた検査値) が陽性であったとき、その患者が疾患に罹患している尤もらしさを表していると考えられる。

・陽性尤度比

$$\begin{aligned} &= \text{〈検査陽性のとき疾患ありの尤もらしさ〉} / \text{〈検査陽性のとき疾患なしの尤もらしさ〉} \\ &= \text{真陽性率} / \text{偽陽性率} \\ &= \text{感度} / (1 - \text{特異度}) \end{aligned}$$

・陰性尤度比

$$\begin{aligned} &= \text{〈検査陰性のとき疾患ありの尤もらしさ〉} / \text{〈検査陰性のとき疾患なしの尤もらしさ〉} \\ &= \text{偽陰性率} / \text{真陰性率} \\ &= (1 - \text{感度}) / \text{特異度} \end{aligned}$$

という指標を考えると、検査陽性の場合、尤度比が大きければその疾患であると判断し、検査陰性の場合、尤度比が十分小さければその疾患ではないと判断するのが自然であるということになる。

尤度比が **10 以上**の場合に、その検査は疾患の**確定診断**に有用である
 尤度比が **0.1 以下**の場合、**除外診断**（陰性の場合その疾患を除外する）に有用である

といわれている。尤度比は、感度と特異度の両方の特性を反映し、その検査が診断過程のどのような場面で有用であるかを特徴付ける指標となっている。感度と特異度を組み合わせた**検査固有のパラメータ**であり、**検査前確率に左右されない**。

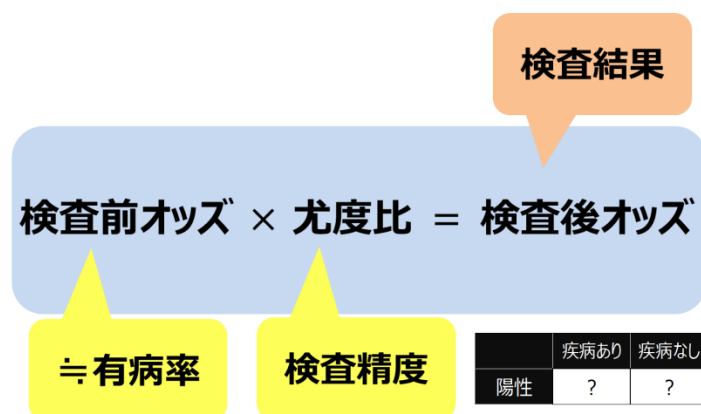
尤度比を厳密に用いるには、オッズ（Odds）という概念の理解が必要となる。強いて日本語で言えば比（ratio）の概念で、確率（rate, probability）とは似て異なる。確率と同じく、ある事象が起きる可能性の多寡を表現するが、分母は分子を含んでおらず、比の形になっている。

	疾病あり	疾病なし
陽性	a (真陽性)	b (偽陽性)
陰性	c (偽陰性)	d (真陰性)

・検査前オッズ = $a+c/b+d$
 (≒有病率)

・検査後オッズ = a/b

これらと尤度比の関係は、

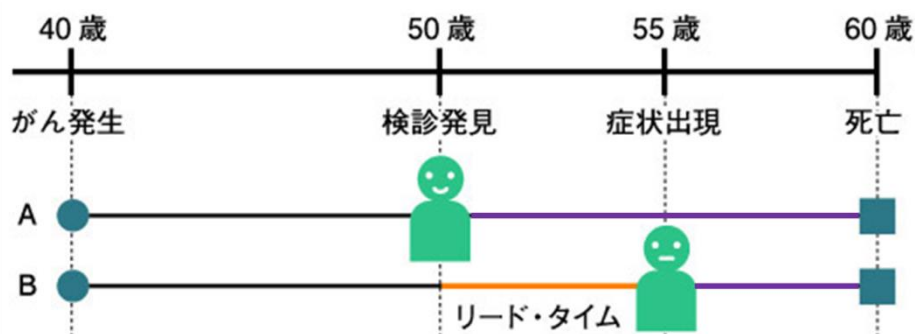


単純に検査前オッズに尤度比の数字をかけるだけで検査後オッズが計算することができる。

5.スクリーニングのバイアス

スクリーニング検査が有効であったかどうかを科学的に証明するためには、コントロール群を置いた無作為割付法による介入研究がなされねばならないが、それは現実的には完全に実施することは困難である。そこで観察法により比較を行うことになるが、その場合には次の **3つのバイアスの存在を十分に考慮の上、有効性の判断がなされるべき**である。その1は診断時期によるバイアス (lead-time bias) で、単に早期に発見されたということの有効とされていないか、その2は発病から死亡までの経過の長さによるバイアス (length bias) で、比較的進行のゆっくりした疾病が検診では発見されやすいということがある。その3は患者自身の選択によるバイアス (compliance bias) で、早期発見を希望して集団健診に参加する者は、健全な生活を指向する傾向があり、予後的にも良いとのことなどである。

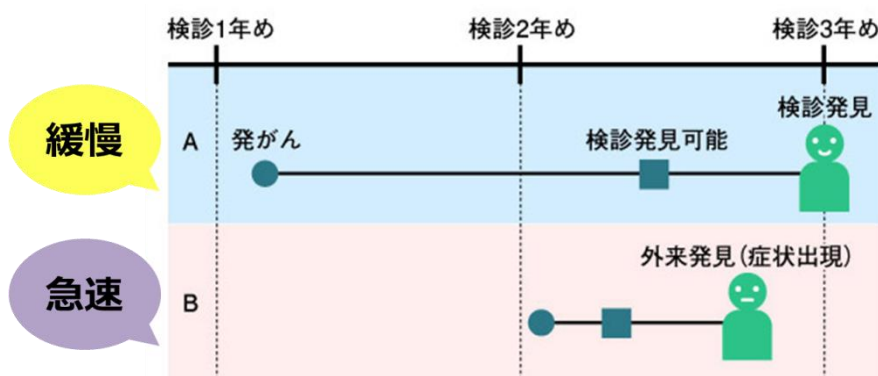
①リードタイム・バイアス(lead-time bias)



リードタイム・バイアスは、がんの成長や進展に関与するもので、スクリーニング検査によって発見された患者は外来を受診した有症状の患者に比べ、がん発見が早いことから**見かけ上生存率が増加する**ことで生じる。スクリーニング検査で早期に発見される時点と通常の臨床の場で発見される 時点の時間差を**リードタイム**という。もし、全く同時期に発病し、同じ生存期間の後に死亡した人がいた場合、片方がスクリーニング検査により早期に発見されたのに対し、もう一方がそれに遅れて外来で発見されたとしたら、一見スクリーニング検査を受けた者のほうの生存期間が長かったように感じられる。これは**スクリーニング検査の効果で生存が延びたのではなく、単に発見が早かっただけ**である。

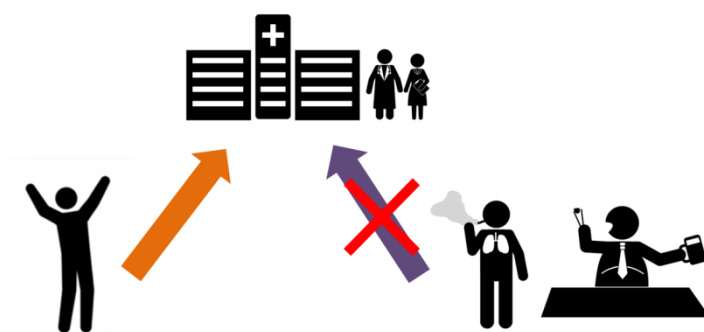
これとは別に、もし外来発見者が死亡してもスクリーニング検査受診者はその後も生存し続けていたら、これは早期発見効果によるもので、スクリーニングの効果と考えてよく、バイアスと区別しなくてはならない。

② レングスタイム・バイアス(length-time bias)



レングスタイム・バイアスは、スクリーニング検査では成長のゆっくりした疾病を見つけやすく、**外来患者の疾病に比べ予後が良くなる可能性**を示している。特にスクリーニング検査で発見される疾病は外来で発見されるもの比べて、比較的良形で進行がゆるやかであることが多い傾向にある。つまり、実際の発病より受診までの期間（「前臨床段階」）が比較的長く、予後の良いものが発見されやすい。したがって、単純に予後を比較するだけでは結果の解釈を誤る危険があり、対象者の特性を考慮しなくてはならない。

③ コンプライアンス・バイアス(compliance bias) (セルフ・セクション・バイアス(self-selection bias))



コンプライアンス・バイアスは患者が医学的な助言にしたがう程度が結果に及ぼす偏りをいう。**コンプライアンスが良い患者は、スクリーニングに限らず予後が良い傾向**にある。スクリーニングプログラムに自発的に参加した群とそうでない群とで病気の転機を比較して、自発的に参加した群のほうの結果が良かった場合、それはスクリーニングと早期治療による効果ではなく、コンプライアンスが高いことに関連する因子が引き起こした結果である可能性がある。