**“Vegetarian Dietary Patterns and Mortality in Adventist Health Study 2”**

***JAMA Intern Med.* 2013:173(13):1230-1238**

**要約(Abstract)**

**※ 最近、流行しているJAMA Styleの構造化(Structured)された要約です。細く項目が設定されており、要約を読むだけで、本文中の内容を理解できる便利なスタイルです。**

Q1: この研究における目的(Objective)は何ですか？

Q2: この研究デザイン(Design)は以下のどれですか？１つ選びなさい。

 実験的研究(Experimental Study)

* 臨床介入研究(Clinical Trials)
* 準実験的研究(Quasi Experimental Study)

　　 観察的研究(Observational Study)

* コホート研究(Cohort Study)
* 症例対照研究(Case Control Study)
* 横断的研究(Cross Sectional Study)

**※ 臨床疫学では、研究デザインを上記のように5つに大別します。**

Q3: コックス比例ハザードモデル(Cox proportional hazards regression)を使って、交絡因子(confounders)として何を調整(controlling for)しましたか？２つ示しなさい。(andがヒントです)

調整した因子１：

調整した因子２：

**※ 年齢や性別、喫煙、収入なども死亡率に影響を与えるので、統計にてこの影響を取り除きます。結果に影響を与えうる因子を交絡因子(Confounders)、この影響を取り除く作業を調整(Adjustment)と呼びます。詳しくは講義にて扱いますので、論文を読むためにイメージをもってもらうだけで大丈夫です。**

Q4: 観察対象者(cohort)となった集団の名前と場所(setting)は何ですか？

観察対象者の研究名または集団名：

観察対象者の場所：

Q5: 研究対象者(Participants)は合計何人(a total of)で、何年から何年まで募集(recruited between)され、最終的な解析対象(an analytic sample)となった人数は何人ですか？

研究対象者の人数：

募集期間：

最終解析者の人数：

Q6: リスク評価(Exposure)において、食事(diet)は何を使って、測定・評価(assessed by)されましたか？その後は何項目に分類(categorized into)されましたか？

食事の測定尺度：

カテゴリー分類の数：

カテゴリー分類の内容：

**※ 疫学では、喫煙や食事など疾患に関連する要素をリスク(Risk Factors)と呼び、悪いリスクも良いリスクも存在します。例えば、喫煙は死亡率をあげるリスクですが、運動もまた死亡率をさげるリスクと呼びます。さらにリスクに影響を受けることを曝露(Exposure)と呼びます。つまり、喫煙に曝露すると死亡率が上がり、運動に曝露すると死亡率が下がると言います。わかりにくい疫学用語で申し訳ありません。疫学者の功罪です。責任をもって講義にて解説します。**

Q7: 主なアウトカム(Main outcome)は何に設定されていますか？２つ示しなさい。そのデータはどうやって特定(identified)されましたか？(andがヒントです)

メインアウトカム１：

メインアウトカム２：

データの収集方法：

Q8: 結果(Result)では、参加者何人(participants)あたり、死亡(deaths)が何件あったと記述されていますか？また平均観察期間(a mean follow-up time)は、どのくらいですか？

観察人数：

死亡数：

平均観察期間：

Q9: 調整後の全死亡(all-cause mortality)に関する、ベジタリアン合計のハザード比(The adjusted hazard ratio)はいくつですか？(本文中の数字をそのまま書き写すだけです)

非ベジタリアン(nonvegetarian)の全死亡率を1（標準）とすると、ベジタリアン合計の全死亡率(all vegetarian combined)は、

ハザード比(HR)：

95%信頼区間(95%CI)：

**※ ハザード比に関しては、今は軽く流して下さい。今回は死亡率の比であり、相対危険度と同じ概念になります。例えば、治療しない群の1年後の死亡率が10%で、治療した群の1年後の死亡率が5%あれば、治療した群は治療しない群に比べて、5%/10%=0.5の死亡率の比（ハザード比：相対危険度）になります。要するに50%死亡率が低い、死亡率が半分になったということです。講義でゆっくり解説します。**

Q10: 上記の結果の解釈はどれですか？1つ選びなさい。

交絡因子で調整した後に、ベジタリアンの全死亡率は、非ベジタリアンに比べて

* 有意に死亡率が高い
* 有意ではないが、死亡率が高い
* 有意ではないが、死亡率は低い
* 有意に死亡率が低い

**※ ちなみに、95%信頼区間に1(全く差なし)が含まれていると有意差なしです。**

Q11: サブグループ解析において、それぞれのベジタリアンのハザード比(HR)と95%信頼区間(95%CI)を示しなさい。また有意な差があった項目をチェックしなさい（丸でもバツでも可）。(本文中の数字をそのまま書き写すだけです)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| カテゴリー | ハザード比(HR) | 95%信頼区間(95%CI) | 有意差あり(significant) |
| Vegans |  |  |  |
| Lacto-ovo-vegetarians |  |  |  |
| Pesco-vegetarians |  |  |  |
| Semi-vegetarians |  |  |  |

Q12: ベジタリアンの食習慣と全死亡率の関連(associations)は以下のどれか。１つ選びなさい。

* 男性の方が、関連が強い傾向があった(larger and more often significant)
* 女性の方が、関連が強い傾向があった(larger and more often significant)
* 特に性別では差がなかった

**※ この論文では、性別やベジタリアンの種類、疾患の種類に応じて、どんどんサブグループ解析していく流れになっています。前半では全体としての結果を提示し、後半はサブグループ解析しすぎてゴチャゴチャしています。サブグループの解析の軸（性別、ベジタリアンの種類、疾患分類）に注意して読んでみて下さい。**

Q13: 結論(Conclusions)として、ベジタリアンの食習慣(Vegetarian diets)は何と関連していたと記述されていますか？

**方法(Methods)**

**※ 方法(Methods)の前の導入(Introduction)は軽く読み流して下さい。（時間がある時に、精読して下さい。）疫学はシンプルで簡潔であることを美德としています。本文も最低限の記述で短いですし、また定義も明確に書かれています。導入を読んでもらえるとコンパクトだけど、論理的な疫学的な文化が理解できると思います。**

Q14: 観察対象であるSeventh-day Adventistとはどのような集団ですか？(ネットで調べて簡潔にまとめて下さい)(Study Populationの1パラグラフ)

Q15: 倫理的な側面として、個人からはどのように同意(obtained from all participants upon enrollment)を得ましたか？また倫理許可(approved by)はどこからもらいましたか？(Study Populationの1パラグラフ)

個人からの許可：

研究倫理審査：

Q16: 研究対象者の除外基準(exclusions)を列挙して下さい。5つの項目があります。(Study Populationの2パラグラフ)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 番号 | 除外基準 | 除外サンプル数(n) |
| 1 |  | n = 1702 |
| 2 |  | n = 434 |
| 3 |  | n = 4961 |
| 4 |  | n = 4108 |
| 5 |  | n = 11956 |

**※ 除外基準は後半の選択バイアス(Selection Bias)＝外的妥当性(External Validity)、どの集団まで研究結果を還元できるかという議論で最も重要な要素になります。ひとつひとつ詳しく確認してみて下さい。戦略的な研究デザインがうめこまれています。**

Q17: 死亡はアメリカの社会保障番号に連動させているNational Death Indexにて客観的な情報として集めています。では、死因は何の基準によって分類していますか？(Mortality Dataの1パラグラフ)

死因の分類基準：

Q18: 死亡ではない打ち切り例(censoring events)として、どんな事象を死亡から除外していますか？(Mortality Dataの1パラグラフ)

**※ 食事情報(Dietary Data)は軽く読み流して下さい。（時間がある時に、精読して下さい。）使用した質問紙調査の妥当性やベジタリアンの定義について長々と書かれています。リスクである食生活に関する情報、アウトカムである死亡に関する情報がどれくらい正確なのかが、情報バイアス(Information Bias)の評価で大切になってきます。**

Q20: 結果に影響を与えてしまう可能性がある因子、つまり交絡因子(confounder/covariates)として筆者は何を列挙していますか？ちなみに、dichotomousとはカテゴリー数の2個をさす疫学専門英語で、たとえば、有/無、女/男などです。(Covariatesの1パラグラフ)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 番号 | 交絡因子となるうる因子(covariates) | カテゴリー数(level) |
| 1 |  | 2 level |
| 2 |  | 2 level |
| 3 |  | 6 level |
| 4 |  | 4 level |
| 5 |  | 4 level |
| 6 |  | 2 level |
| 7 |  | 8 level |
| 8 |  | 5 level |
| 9 |  | 5 level |
| 10 |  | 3 level |
| 11 |  | 2 level |
| 12 |  | 2 level |
| 13 |  | 7 level |
| 14 |  | 9 level |

**※ 統計解析(Statistical Analysis)は軽く読み流して下さい。（時間がある時に、精読して下さい。）ここでは、基本的な統計解析の方法、コックス比例ハザードモデルの設定、モデルの評価方法、交絡因子の評価方法、欠損データの扱いなど書かれていますが、かなり高度な内容です。読み飛ばしても本文は普通に読めますので、飛ばすことをオススメします。とても良い内容なので、当日はゆっくり確認していきます。**

**結果(Results)**

Q21: 結果(Result)において、ベジタリアンの分類におけるサンプル数と割合はいくつですか？(Baseline Characteristicsの1パラグラフ、または表Table 2)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 分　類 | サンプル数(Participants) | 割合(%) |
| Vegans |  |  |
| Lacto-ovo-vegetarians |  |  |
| Pesco-vegetarians |  |  |
| Semi-vegetarians |  |  |
| Nonvegetarian |  |  |
| 全　体 | 73,308 | 100% |

**※ 表2のそれぞれの項目の割合(%)を目を通してもらうと、Seventh-day Adventistは「健康」を教義とする、特殊な集団であることがわかると思います。たとえば、非ベジタリアンでも人種(Race)では黒人(black)が多いですし、教育(Education level)では大学院修了(Graduate degree)がアメリカ平均に比べると多く、飲酒(Alcohol consumption)では飲まない人(None)がほとんどで、喫煙(Smoking)は全く吸ったことがない人(Never)がとても多いです。他にもいろいろな特徴があります。時間がある時に、表を精読してみて下さい。**

Q22: 本文中では、ベジタリアン全体の属性は非ベジタリアンに比べて、どのような傾向(Vegetarian groups tended to be)があったと記述されていますか？7つあげなさい。(Baseline Characteristicsの1パラグラフ)

Q23: 表1(Table 1)において、非ベジタリアン(nonvegetarian)に比べてベジタリアン(vegetarian)が、有意に死亡率が低かった項目(Deaths, Hazard Ratio)をチェック（丸でもバツでも可）して下さい。(表Table 1)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 全死亡(All cause) | 虚血性心疾患(Ischemic Heart Disease) | 心臓血管疾患(Cardiovascular Disease) | 悪性腫瘍(Cancer) | その他(Other) |
| 全体(All) |  |  |  |  |  |
| 男性(Male) |  |  |  |  |  |
| 女性(Female) |  |  |  |  |  |

**※ 95%信頼区間に1(まったく差がない)が含まれていないと、有意差があると考えます。最近は、p値は使いません。むしろ、p値を使うと上司たちがマジ切れします。詳しくは当日お話します。**

Q24: 表1(Table 1)において、結果として調整した(adjusted by)交絡因子を10個あげて下さい。(表1 Table 1の下にある細かい文字で書いてあります。)

Q25: 表4(Table 4)において、男性において、非ベジタリアンに比べてベジタリアン分類が、有意に死亡率が低かった項目(Deaths, Hazard Ratio)をチェック（丸でもバツでも可）しなさい。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Men | 全死亡(All cause) | 虚血性心疾患(Ischemic Heart Disease) | 心臓血管疾患(Cardiovascular Disease) | 悪性腫瘍(Cancer) | その他(Other) |
| Vegan |  |  |  |  |  |
| Lacto-ovo |  |  |  |  |  |
| Pesco |  |  |  |  |  |
| Semi |  |  |  |  |  |

**※ 95%信頼区間に1(まったく差がない)が含まれていないと、有意差があると考えます。**

**※ それ以後の結果(Results: Mortality) は軽く読み流して下さい。（時間がある時に、精読して下さい。）この章では表に示してあることを長々と文章にしてあります。パラグラフ1では、表3の追跡結果をそのまま記述しておりますし、パラグラフ2では、表1の調整した後の全体的な結果、パラグラフ3では、表4の疾患群にわけてサブグループ解析した結果、パラグラフ5では参考程度に、マイナーな疾患に焦点をあてて解析しています。パラグラフ6は統計モデルの調整結果になります。文章を読むよりは、表を読んで結果の概要を理解してほしいと思います。文章はとてもゴチャゴチャしています。**

**議論(Discussion)**

**※ 研究者たちが研究結果の解釈を行い、研究の強みと弱みを記述する部分です。パラグラフ1では結果のまとめ、パラグラフ2では研究結果の解釈を生物学的に他の文献でサポートしています。今回は、筆者たちが述べている研究の弱みと強みに焦点を当ててみましょう。**

Q26: 議論(Discussion)において、筆者は悪性腫瘍(Cancer)が有意な結果(No significant associations with reduced mortality were detected)でなかったことのは、なぜだと議論していますか？(Discussionの3パラグラフ)

Q27: 筆者は、この研究の強み(Strength of this study)は何だと述べていますか？いくつかあります。(Discussionの5パラグラフ)

Q28: 筆者は、この研究の弱み(This analysis is limited by)は何だと述べていますか？いくつかあります。(Discussionの6パラグラフ)

**※ それ以後の議論(Discussion)は、時間がある時に、ぜひ精読して下さい。これ以後のパラグラフ7では将来の展開を述べ、パラグラフ8では他の研究との比較、パラグラフ9では結論を記述しています。**

**自分の意見(Critique)**

**※ ここからが疫学の醍醐味である議論になります。バイアスを評価しつつ、研究の妥当性を検証していきます。ちなみに、バイアス評価は、選択バイアス(Selection Bias)、情報バイアス(Information Bias)、交絡因子(Confounder)の3つの軸で議論していきます。ここからは論文に記述はなく、自分の意見です。好きに記述して下さい。授業でもいろいろと議論していきましょう。**

Q29: この研究におけるバイアスを評価して下さい。

選択バイアス(Selection Bias)：

この結果はアメリカ人全体や日本人まで適応可能だと思いますか？また理由を述べて下さい？

※ 研究対象集団(Seventh-day Adventist)と除外基準(Exclusion)が議論に軸になります。

情報バイアス(Information Bias)：

死亡や死因の情報は正確ですか？食事の評価方法は妥当ですか？

※ 疫学はすべてを疑うことからスタートします。死亡診断書って正しくないでしょ？食事のアンケートなんて適当に書くでしょう？などの情報に関する精度を議論することが軸になります。

交絡因子(Confounder)：

研究者が調整した交絡因子は、十分かつ最低限ですか？

※ 交絡因子は、疫学者の一番の悩み、一生終わらない話(Never Ending Story)と呼ばれています。正答を知ることは不可能です。他に交絡因子がないか、交絡因子が重複していないかが考えることが議論の軸になります。

Q30: この論文でわからないこと、または詳しく知りたいことがあれば、列挙して下さい。超基本的なことも大歓迎です。（授業で解説します）疫学者として、みなさんの知りたいポイントに興味があります。