

令和元年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題に関する報告

令和元年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題に関する報告

木村 彰方¹⁾・一戸 辰夫²⁾・大橋 順³⁾・椎名 隆⁴⁾・土屋 尚之⁵⁾・
成瀬 妙子¹⁾・中島 文明⁶⁾・西村 泰治⁷⁾・湯沢 賢治⁸⁾
(日本組織適合性学会組織適合性技術者認定制度委員会試験問題検討部会)

¹⁾ 東京医科歯科大学統合研究機構

²⁾ 広島大学原爆放射線医科学研究所

³⁾ 東京大学大学院理学系研究科

⁴⁾ 東海大学医学部

⁵⁾ 筑波大学医学医療系

⁶⁾ 日本赤十字社中央血液研究所

⁷⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部

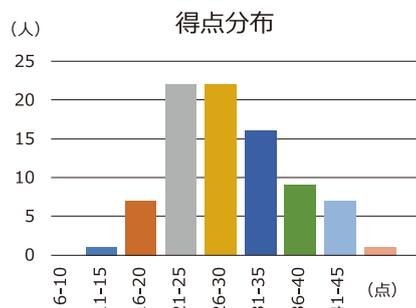
⁸⁾ 国立病院機構水戸医療センター

日本組織適合性学会 HLA 検査技術者・組織適合性指導者認定制度による第 14 回認定制度試験を、第 28 回日本組織適合性学会大会中の令和元年 9 月 22 日(土)に、大会会場のウインクあいち(名古屋市)9 階 907 会議室にて実施した。また、同時間帯に同 5 階小ホール 2 において、同一問題を利用して模擬試験(受験者 85 名)を実施した。

模擬試験受験者の内訳(回答分のみ)は、検査技術者 71 名、研究者・教員 3 名、その他 9 名、認定資格については、認定検査技術者 18 名、認定組織適合性指導者 1 名であった。HLA 検査(または研究)従事歴は、3 年未満が 39 名、3 年～5 年が 12 名、5 年以上 10 年以下が 21 名、それ以上が 11 名であった。

試験問題は全 50 問とした。不適切問題(2 題)を除き 48 点満点とし、模擬試験の点数分布は右図に示す通り、平均 24.2 点、標準偏差 7.4 点であった。模擬試験における各問の正答率は 9.4%～82.4%、平均 49.3%、標準偏差 20.4%であった。また、過年度出題問題(過去問)と類似した問題を 37 題含んでいたが、模擬試験におけるそれら過去問の正答率は 9.4%～82.4%、平均 47.4%、標準偏差 20.4%であった。

過去の試験問題との比較では、平成 30 年度模擬試験は、平均 26.1 点、標準偏差 6.4 点、各問正答率は 14.3%～96.5%、平均 53.3%、標準偏差 20.5%、平成 29 年度模



模擬試験受験者数：85名
平均点：24.2点
標準偏差：7.4点
最高点：43点
最低点：10点
中央点：24点

擬試験は、平均 26.6 点、標準偏差 5.3 点、各問正答率は 16.9%～94.0%、平均 53.3%、標準偏差 19.6%、平成 28 年度模擬試験は、平均 22.4 点、標準偏差 5.9 点、各問正答率は 8.2%～78.7%、平均 44.8%、標準偏差 19.1%、平成 27 年度模擬試験(49 点満点)は、平均点 24.4 点、標準偏差 5.0 点、各問正答率は 7.8%～94.1%、平均 53.2%、標準偏差 22.9%、平成 26 年度の模擬試験は、平均点 26.6 点、標準偏差 6.2 点、各問正答率は 7.8%～94.1%、平均 53.2%、標準偏差 22.9%であり、令和元年度の難易度は例年と同程度であった。

平成 30 年度の試験問題および正解と正答率 40% 以下であった問題の解説を次ページ以降に示す。

令和元年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題・正解と難問の解説

試験問題および正解は以下に示す通りであった。また、模擬試験における各問の正答率と代表的な誤答（回答頻度が正解と同程度かむしろ高かった誤答には下線）を記載した。

模擬試験正答率が 40% 未満であった問題は 19 問あったが、そのうち 3 問（問題 33、問題 38 および問題 50）は正答率が 20% 未満となっており、5 択問題でのランダムな選択率よりも低かったため、知識が広まっていないか、誤った知識が一般的になっていると思われる。

正答率 40% 未満の難問について、理解の助けとするために解説を加えた。

問題 10. MHC クラス I 分子に結合する内因性抗原ペプチドの生成に関与する構造体として最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ。

- エンドソーム
- 粗面小胞体
- ゴルジ装置（ゴルジ体）
- プロテアソーム
- ミトコンドリア

正解：d

正解率：35.3%（代表的な誤答：b）

【解説】細胞内タンパクはプロテアゾームのはたらきによってペプチドに分解され、これがトランスポーターのはたらきによって粗面小胞体内に汲み入れられた後に、内因性ペプチドとして MHC クラス I 分子に結合する。エンドソームは細胞外から取り込んだタンパク質や膜成分を包み込んだ細胞内小器官であり、リソゾームと融合した後に、内部のタンパク質が分解されてペプチドになったものが MHC クラス II 分子を結合した複合体を形成する。MHC クラス I 分子は粗面小胞体内で $\beta 2$ ミクログロブリンと会合して構造が安定化した後に、内因性ペプチドを結合する。ゴルジ装置（ゴルジ体）では MHC クラス I 分子の糖鎖付加が起こる。ミトコンドリアは呼吸によって ATP 産生を行う細胞内小器官である。

問題 12. MHC class I-related chain A（MICA）分子に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ。

- 分子の溝にペプチドを結合している。
- $\beta 2$ ミクログロブリンと会合している。
- NK 細胞および $\gamma \delta$ T 細胞を活性化する。
- ウイルス感染細胞やがん細胞で発現が高くなることもある。
- 可溶性分子として血中に検出されることがある。

正解：a, b【不適切問題：正解が 2 つ存在する】

正解率：a：23.5%，b：31.8%（代表的な誤答：e）

【解説】MIC 分子（MICA 分子および MICB 分子）は、MHC クラス I 様分子に分類される。MHC クラス I 分子とは異なり、ペプチドを結合しては、 $\beta 2$ ミクログロブリンと会合していない。MIC 分子は、ウイルス感染細胞やがん細胞において発現が亢進することが知られており、NK 細胞レセプター（NKG2D）や $\gamma \delta$ 型 T 細胞レセプターのリガンドである。また、血中に可溶性分子として検出されるが、がん細胞から多くの可溶性分子が放出されると、NK 細胞によるがん細胞傷害が阻害される。

問題 13. HLA 領域に存在する以下の遺伝子の中で、偽遺伝子はどれか。正しいものを 1 つ選べ。

- a. *HLA-E*
- b. *HLA-H*
- c. *CYP21B* (*CYP21A2*)
- d. *LTA*
- e. *PSMB9*

正解：b

正解率：31.0% (代表的な誤答：c, d)

【解説】HLA-E は HLA-F や HLA-G と同様に非古典的クラス I 分子に分類される。*CYP21B* (*CYP21A2*) はステロイド 21 水酸化酵素の遺伝子であり、偽遺伝子である *CYP21A* (*CYP21A1*) とともに HLA クラス III 領域にマップされる。*LTA* はリンフォトキシン A の遺伝子、*PSMB9* は 20S プロテアゾーム・サブユニット β 9 (β 1i サブユニットともいう) の遺伝子である

問題 15. 古典的 HLA クラス II 分子の機能に関する記述の組合せとして最も適切なものを a ~ e のうちから一つ選べ。

1. 細胞外の異物認識の標識となり得る。
 2. CD8 陽性 T 細胞に抗原ペプチドを提示する。
 3. 樹状細胞やマクロファージが抗原を貪食する際の受容体となる。
 4. NK 細胞のもつ細胞傷害活性を抑制する。
 5. 混合リンパ球反応で、アロ反応性 T 細胞を強く活性化する。
- a 1,2 b 1,5 c 2,3 d 3,4 e 4,5

正解：b

正解率：36.5% (代表的な誤答：d)

【解説】古典的 HLA クラス II (HLA-DR, -DQ, -DP) 分子は CD4 陽性 T 細胞に抗原ペプチドを提示する。樹状細胞やマクロファージが抗原を貪食する際の受容体は、Fc 受容体 (抗原に結合した免疫グロブリン分子の Fc ドメインを認識して結合する) である。NK 細胞の KIR レセプターは、HLA クラス I 分子を認識して NK 細胞の細胞傷害活性を抑制する。

問題 16. HLA-DRB 遺伝子ハプロタイプに関して誤っている記述の組合せを a ~ e のうちから一つ選べ。

1. DR1, DR8, DR10 ハプロタイプにパブリック抗原をコードする DRB 遺伝子はない。
 2. DR2 ハプロタイプにおいて発現している DRB 遺伝子は 2 個である。
 3. DR3, DR5, DR6 ハプロタイプのパブリック抗原は DR53 である。
 4. DR4, DR7, DR9 ハプロタイプにおいて発現している DRB 遺伝子は 3 個である。
 5. すべてのハプロタイプにおいて、DR α 鎖をコードする遺伝子は 1 個である。
- a 1,2 b 1,5 c 2,3 d 3,4 e 4,5

正解：d

正解率：27.4% (代表的な誤答：b)

【解説】DR3, DR5, DR6 ハプロタイプのパブリック抗原は DR52 である。DR4, DR7, DR9 ハプロタイプにおいて発現している DRB 遺伝子は、*DRB1* と *DRB4* の 2 個である。その他の選択肢は正しい。なお、DR2 ハプロタイプに発現するパブリック抗原は DR51 である。

問題 18. 非古典的 MHC 分子や MHC 様分子に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ。

- MICA 分子は、NKG2D レセプターのリガンドである。
- HLA-G 分子は、NK 細胞の活性抑制に働く。
- CD1d 分子は、NKT 細胞への糖脂質抗原の提示に働く。
- ULBP 分子は、NK 細胞の活性化に働く。
- HFE 分子は、亜鉛の輸送調節に働く。

正解：e

正解率：38.8%（代表的な誤答：c, d）

【解説】HFE 分子は鉄の輸送調節に関わっており、その変異や多型による機能低下は、遺伝性ヘモクロマトーシス（肝臓、心臓を含む全身に過剰な鉄蓄積をもたらす疾患）の原因となる。遺伝性ヘモクロマトーシスは日本人には稀であるが、欧米人では最も頻度の高い遺伝子疾患の一つである。その他の選択肢は正しい。

問題 19. ヒトの免疫応答に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ。

- 樹状細胞は B 細胞を活性化する。
- 超急性拒絶反応は T 細胞によって引き起こされる。
- 静止 T 細胞は HLA クラス II 分子を発現する。
- NK 細胞は HLA クラス I 分子を認識する。
- NKT 細胞は末梢血リンパ球の 30% 程度を占める。

正解：d

正解率：35.3%（代表的な誤答：a, b）

【解説】樹状細胞は CD4 陽性 T 細胞を活性化する。超急性拒絶反応は移植直後に生じる拒絶反応であり、レシピエントが有する抗ドナー抗原抗体によってドナー臓器（主に血管内皮）が障害されることによる。T 細胞は通常（静止期）は HLA クラス II 分子を発現しないが、活性化に伴って発現するようになる。NKT（ナチュラルキラー T）細胞は、末梢血リンパ球の 0.1% 程度を占めるが、NK 細胞と T 細胞の両方の性質をもち、特定の T 細胞レセプターを発現し、クラス I 様分子である CD1d を認識する。

問題 22. CD4 陽性、CD8 陽性（ダブルポジティブ）前駆 T 細胞上の T 細胞抗原受容体（TCR）が、胸腺皮質上皮細胞に発現する自己ペプチド-MHC クラス I 複合体に弱く結合した場合、その細胞に生じる変化に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ。

- 負の選択により前駆 T 細胞はアポトーシスを起こして死滅する。
- ダブルポジティブ T 細胞へと分化する。
- CD8 シングルポジティブ T 細胞へと分化する。
- CD4 シングルポジティブ T 細胞へと分化する。
- 残されたもう一方の TCR β 鎖遺伝子の再構成が始まる。

正解：c

正解率：22.6%（代表的な誤答：a）

【解説】胸腺皮質上皮に発現する自己ペプチド-MHC クラス I 複合体に弱く結合した場合、前駆 T 細胞は増殖する（正の選択）。設問にある設定の場合、ダブルポジティブ T 細胞は MHC クラス I 複合体を認識しているため、CD8 シングル

ポジティブ T 細胞に分化し、ダブルポジティブ T 細胞や CD4 シングルポジティブ T 細胞にはならない。また、MHC 複合体を認識するのは TCR の α 鎖、 β 鎖の両方の再構成が生じた後の T 細胞である。

問題 25. 胸腺皮質における T 細胞の分化と選択の過程で T 細胞に生じる現象として最も適切なものを a ~ e のうちから一つ選べ。

- a. 免疫グロブリン遺伝子の再編成
- b. 抗原のプロセッシング
- c. TCR の体細胞変異
- d. MHC 拘束性の獲得
- e. T 細胞レパートリーのネガティブセレクション

正解：d

正解率：22.4%（代表的な誤答：e）

【解説】T 細胞であるので、免疫グロブリン遺伝子の再編成（B 細胞）や抗原のプロセッシング（抗原提示細胞）は起こらない。また、遺伝子の再編成の過程で、B 細胞レセプター（BCR：膜結合型免疫グロブリン）では体細胞変異が生じるが、TCR では体細胞変異は生じない。T 細胞のネガティブセレクションは、胸腺髄質で自己反応性 T 細胞がアポトーシスで死滅する現象である。

問題 27. 臓器移植や組織移植に関して正しい記述の組合せを a ~ e のうちから一つ選べ。

1. 腎臓移植では、親族以外の生体ドナーが増えている。
 2. 日本臓器移植ネットワークを介さずに死体からの臓器移植を行ってはならない。
 3. 組織移植の対象には、心臓弁、血管、皮膚、骨、膵臓組織（膵島）がある。
 4. 提供された組織は、膵島を除いて、各種の組織バンクが凍結・保存する。
 5. 心臓弁移植では、血液型を一致・適合させる必要がある。
- a 1, 2, 3 b 1, 2, 5 c 1, 4, 5 d 2, 3, 4 e 3, 4, 5

正解：d

正解率：36.5%（代表的な誤答：a）

【解説】生体腎臓移植において、親族以外がドナーとなることは、臓器売買に繋がる懸念があるため許されていない。移植に用いる心臓弁には機械的な人工弁と生体由来の弁があるが、生体由来弁の多くはウシやブタ由来であり、生細胞が残らないように処理されている。また、亡くなったドナー由来の人工弁も用いられることがあるが、その場合も凍結処理によって生細胞は除去されるため、血液型適合を考慮する必要はない。

問題 28. 臓器移植と HLA 型および ABO 血液型との関連について正しい記述の組合せを a ~ e のうちから一つ選べ。

1. 心臓移植において、ドナー・レシピエント間の HLA 適合度の重要性が増している。
 2. HLA-A, B, DR ゼロミスマッチ例の臓器生着予後は、一般にミスマッチ保有例よりも良好である。
 3. 肝移植では、ドナーが HLA ホモ接合体であると移植片対宿主病（GVHD）のリスクが高い。
 4. 死体腎移植では、ドナー、レシピエントの ABO 血液型を一致、適合させる必要がある。
 5. ABO 血液型不適合とは、ドナーが O 型で、レシピエントが A, B または AB 型の組合せである。
- a 1, 2, 3 b 1, 2, 5 c 1, 4, 5 d 2, 3, 4 e 3, 4, 5

正解：d

正解率：35.3%（代表的な誤答：a）

【解説】心臓移植において、ドナー・レシピエント間の HLA 適合度は生着予後に影響しない。ドナーが O 型で、レシピエントが A, B または AB の組合せは、ABO 血液型適合である。ABO 血液型不適合とは、レシピエントがドナーの血液型に対する抗体を有している場合であり、例えば AB 型ドナーから A 型（抗 B 抗体を保有）、B 型（抗 A 抗体を保有）もしくは O 型（抗 A 抗体、抗 B 抗体をともに保有）のレシピエントへの移植がそれにあたる。

問題 30. 術前高度感作症例への対処法として臨床的有効性が示されていないものを一つ選べ。

- a. 大量免疫グロブリン注入
- b. 抗 CD20 抗体投与
- c. 抗 IL-2 リセプター抗体投与
- d. ミコフェノール酸モフェチル投与
- e. 抗 PD-1 抗体投与

正解：e

正解率：36.5%（代表的な誤答：c）

【解説】術前高度感作例に対して、拒絶反応の抑制を企図した術前処理が行われる。抗 PD-1 抗体は主になん治療に用いられているが、高度感作例の術前処理として臨床的な有効性があるとのデータは得られていない。その他の術前処置はいずれも有効性が証明されている。

問題 31. 造血幹細胞移植に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ。

- a. 臍帯血移植と骨髄移植は HLA ミスマッチの許容度は同じである。
- b. 小児白血病の場合は骨髄移植より臍帯血移植を優先する。
- c. HLA ゼロミスマッチ移植では非血縁ドナーと血縁ドナーのどちらも、レシピエントの生存予後は同じである。
- d. 日本骨髄バンクへのドナー登録は 20 歳以上 55 歳以下に限られる。
- e. 日本骨髄バンクを介した 2018 年の造血幹細胞移植は約 1,200 件である。

正解：c, e 【不適切問題：正解が 2 つ存在する】

正解率：c：16.4%，e：29.4%（代表的な誤答：b, d）

【解説】臍帯血幹細胞移植（臍帯血移植）ではハプロタイプミスマッチが許容されるなど、骨髄幹細胞移植（骨髄移植）に比較して HLA ミスマッチの許容度が高い。小児白血病の場合、HLA 適合度が高いドナーの選択を優先するため、骨髄移植が優先される。血清学レベルでの HLA ゼロミスマッチ（HLA-A, B, DR の 3 座対象）移植の検討では、血縁者間移植の方が非血縁者間移植よりも生存予後が良好であるが、最近のアレルレベルでの HLA ゼロミスマッチ（A, B, C, DRB1 の 4 座対象：8/8 マッチともいう）においては、非血縁ドナーからの移植でも血縁ドナーからの移植とはほぼ同程度の生存予後が得られている。日本骨髄バンクへのドナー登録の年齢条件は、18 歳以上 54 歳以下である。

問題 33. HLA と自己免疫疾患との関連に関して正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ。

1. 強直性脊椎炎と HLA-B*27 との関連には民族差がある。
2. ナルコレプシーと DRB1*15:01 との強い関連は東アジア民族に特有である。
3. European descendants（ヨーロッパ系民族）では、I 型糖尿病と DRB1*03:01 とが関連する。
4. ベーチェット病と B*51:01 の関連はシルクロード沿いの民族に多く観察される。

5. ヨーロッパ系民族では、関節リウマチと DRB1*04:05 とに最も強い関連が観察される。

a 1,2 b 1,3 c 2,3 d 3,4 e 4,5

正解：d

正解率：14.3%（代表的な誤答：a, b, c, e）

【解説】強直性脊椎炎は、どの民族であっても HLA-B*27 と関連する。ナルコレプシーは、どの民族であっても DQB1*06:01 との関連を示すが、ヨーロッパ系民族やアジア民族では DQB1*06:01 が DRB1*15:01 と連鎖不平衡にあるため、これらの民族では、この連鎖不平衡の反映としてナルコレプシーと DRB1*15:01 が関連を示す。なお、アフリカ系民族において DQB1*06:01 と連鎖不平衡にある DRB1 アレルは DRB1*15:03 である。ヨーロッパ系民族には DRB1*04:05 はほとんど存在せず、関節リウマチと関連する DR4 アレルは DRB1*04:01 である。

問題 36. 生殖医療に関して最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ。

- 2010 年ノーベル賞受賞の Robert Edwards 博士は、ヒトで体外受精を初めて成功させた医師である。
- 2015 年における日本での出生児約 80 名あたり 1 名は体外受精児と推定される。
- 日本では、ヒトの ES 細胞や iPS 細胞から精子や卵子を作製することは法律で禁じられている。
- 習慣性流産の原因の大半は、配偶者間の HLA 完全一致である。
- 顕微授精で得られた受精卵には、染色体異常が頻発する。

正解：a

正解率：20.0%（代表的な誤答：e）

【解説】日本での 2015 年における出生児の約 18 名あたり 1 名は体外受精児であると推定されている。日本ではヒトの ES 細胞や iPS 細胞から精子や卵子を作製することは倫理指針（ガイドライン）上可能であるが、これらを用いて作製したヒト胚を胎内に戻す（胎児にする）ことはガイドラインで禁じられている。習慣性流産の原因の大半は微小染色体異常であり、配偶者間の HLA 一致度との関連はない。

問題 38. 人を対象にした臨床研究で遵守すべき項目として最も適切なものを a～e のうちから 1 つ選べ。

- 検査後の余剰血液を用いる研究は、認定臨床研究審査委員会に申請しなければならない。
- 介入研究を実施する場合には、その概要をあらかじめ公開データベースに登録しなければならない。
- 未成年者を対象とした臨床研究は行ってはならない。
- 個人を特定できないように、いかなる場合でもデータから個人識別情報を排除しなければならない。
- 被験者から、文書による研究内容の説明後に、必ず署名された同意書を得なければならない。

正解：b

正解率：9.4%（代表的な誤答：d, e）

【解説】検査後の余剰血液を用いる研究は、それを実施する機関の倫理審査会に申請することが必要であるが、認定臨床研究審査委員会への申請は不要である。未成年者を対象とした研究を実施する場合は、代諾者（親、親権者、後見人等）の承諾を得ることが必要である。また、小児等であっても、本人が分かるように説明して承諾を得ること（インフォームドアセント）が求められる。被験者からの文書による同意があれば、個人識別情報（氏名、生年月日、住所、カルテ番号等個人を特定できる情報）を排除しないで研究することは指針上可能である。原則として、被験者から文書による説明に基づく署名同意（説明同意）を得ることが必要であるが、認知症、著しい精神発達遅滞や未成年（胎児、乳幼児、小児を含む）等のため同意を与える能力がないと判断される場合には、代諾者からの説明同意を得ることが出来る。

問題 43. Mixed lymphocyte reaction (MLR) に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ。

- 一次 MLR で検出されるのは、主に反応細胞と刺激細胞の間の HLA-DR 型の不一致である。
- 免疫抑制剤 FK506 は、MLR を抑制する活性を指標としたスクリーニング系を用いて発見された。
- One-way (片側) MLR においては、刺激細胞の増殖を止める処理を行なう。
- ヒトの一次 MLR における細胞増殖のピークは、培養開始から 3 日目である。
- MLR は、T 細胞によるアロ細胞上に発現する HLA- ペプチド複合体の認識を利用した検出系である。

正解：d

正解率：25.0% (代表的な誤答：a, e)

【解説】ヒトの一次 MLR における細胞増殖のピークは、培養開始から 7 日目である。その他の選択肢は正しい。

問題 45. HLA アレルと抗原型との関係に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ。

- A*02:10 の WHO 血清対応型は A210 である
- A*02:15N の WHO 血清対応型は A2 である
- DR1403 は、associate antigen である
- A23 は、A9 の splits antigen である
- B15 は、B62, B63, B75, B76, B77 の broad antigen である

正解：b

正解率：36.5% (代表的な誤答：d)

【解説】A*02:15N は、アレル名の最後にヌルアレル (発現しないアレル) であることを示す「N」が付されており、そのため血清対応型はない。その他の選択肢はいずれも正しい。

問題 50. ケース・コントロール解析に関して正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ。

- 疾患感受性の強さは、オッズ比で示される。
 - 統計学的有意差検定は、t 検定が一般に用いられる。
 - 統計学的有意性の指標である $P=0.5$ は、200 回の検定で 1 回の擬陽性が生じることを示す。
 - P 値が小さいほどより強い関連があると言える。
 - 統計学的有意差検定における補正では、調べた遺伝子座の数を乗じる方法が一般に用いられる。
- a 1,2 b 2,3 c 3,4 d 4,5 e 1,5

正解：e

正解率：11.8% (代表的な誤答：a, c, d)

【解説】ケース・コントロール解析 (症例・対照研究) を想定した問題である。個々の検体から得られる数値データのグループ間比較を統計学的に有意差検定するには t 検定が用いられるが、HLA と疾患との関連を解析する場合には、一般的にはカイ自乗検定もしくは Fisher の直接検定が用いられる。P 値が 0.05 とは 20 回に 1 回の偽陽性が生じることを示す。また、P 値が小さいほど関連の有意性が高いと言えるが、関連が強いとは言えない。つまり、関連の強さはオッズ比で示されるが、同じオッズ比であっても、対象検体数が多いほど P 値は小さくなるためである。一般に、症例数と対照数はほぼ同程度 (2～3 倍の範囲内) であることが望ましい。症例数が限られている場合に、極めて大きな数の対照を用いて解析することで、有意差を得ようとする研究があるが、そのような研究手法は厳に避けるべきである。