



コホート研究と症例対照研究(発展編)
生存曲線と
censored case

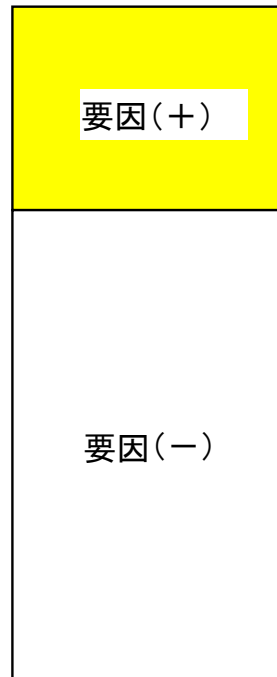
2008. 5. 16

予防医療学

川 村 孝

コホート研究

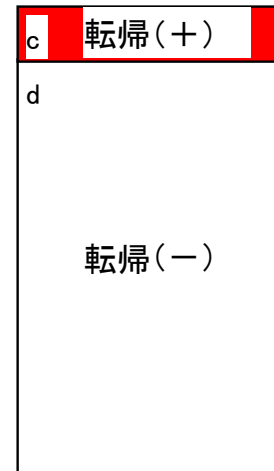
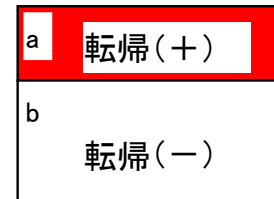
対象集団(コホート)設定



追跡



転帰把握



$$\text{相対危険度} = [a/(a+b)] / [c/(c+d)]$$

$$\text{寄与危険度} = a/(a+b) - c/(c+d)$$

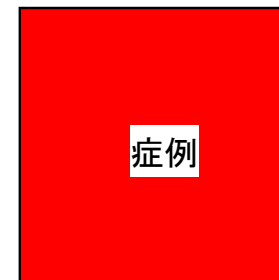
症例対照研究

要因有無把握

遡及

症例・対照設定

a	要因(+)
b	要因(-)



c	要因(+)
d	要因(-)



$$\text{オッズ比} = [a:b] : [c:d] = ad/bc$$

コホート研究vs症例対照研究

◆ コホート研究

- ◆ 発生率・累積発生の比と差が計算できる
- ◆ 稀な要因でも検討できるが、稀な転帰は検討しにくい
- ◆ 長期間を要する
- ◆ 完全な追跡(転帰の把握)が難しい
- ◆ 転帰発生までの時間経過を考慮できる

◆ 症例対照研究

- ◆ オッズ比(≒累積発生の比)しか求められない
- ◆ 稀な転帰でも検討できるが、稀な要因は検討しにくい
- ◆ 短期間にできる
- ◆ 過去の曝露要因の正確な把握が難しい
- ◆ 転帰発生までの時間経過は考慮できない

コホート研究、介入研究

- ◆ 症例をベースライン・データとともに登録
- ◆ 長期にわたって追跡して転帰を把握

しかし...

- ◆ 研究開始とともに全症例が登録され、研究終了まで全員が追跡できる...わけではない(特に臨床研究では)
 - ◆ 受診時に登録
 - ◆ 登録時点がずれる
 - ◆ いつの間にか病院に来なくなったり...
 - ◆ 最終観察時点もばらばら

観察期間の多様性

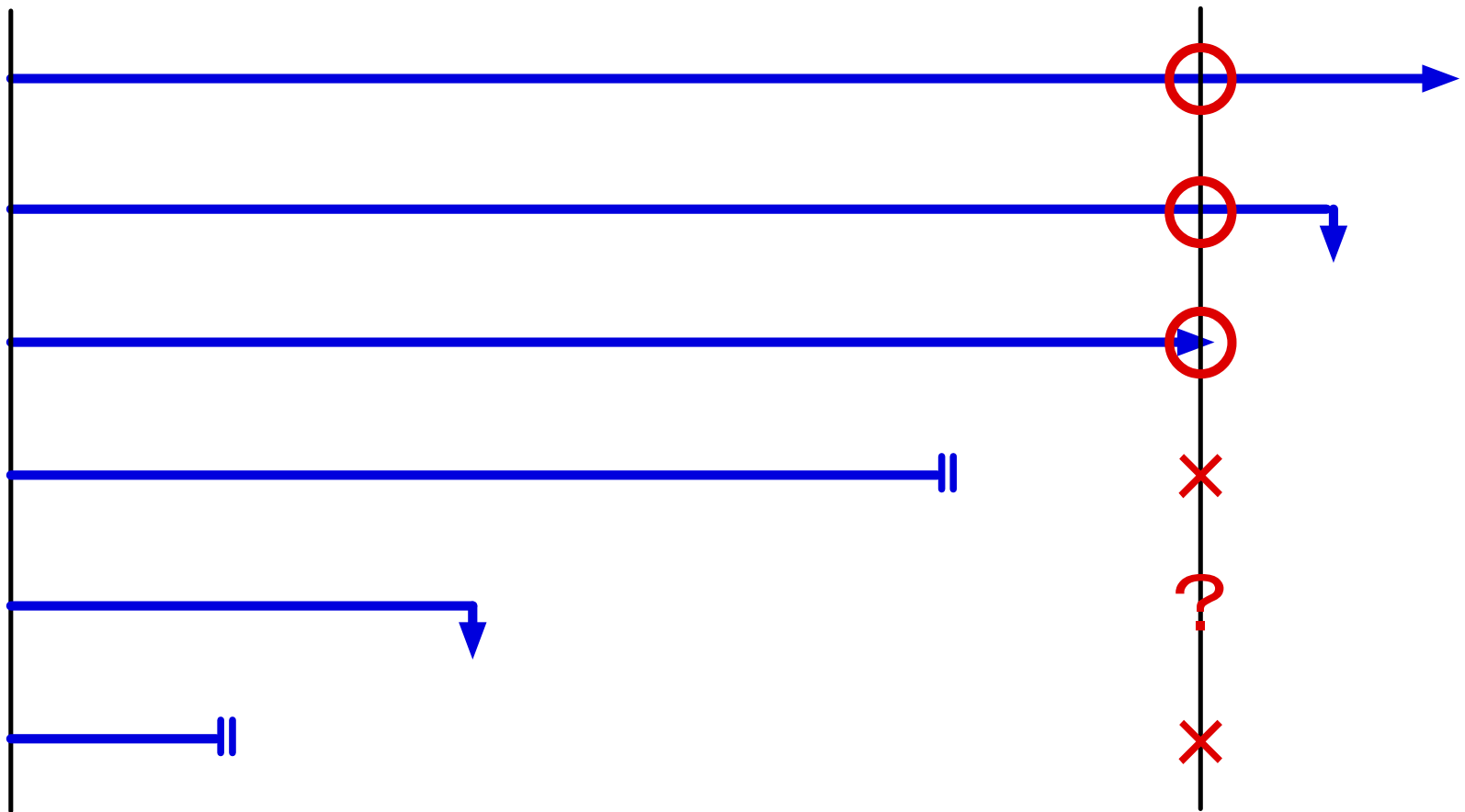
- ◆ 観察期間が短い人を同じように扱ってよいのだろうか
 - ◆ 相対危険度= $[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$
 - ◆ 寄与危険度= $[a/(a+b)]-[c/(c+d)]$

		転帰事象	
		(+)	(-)
要因	(+)	a	b
	(-)	c	d

Censored case (1)

研究開始

研究終了



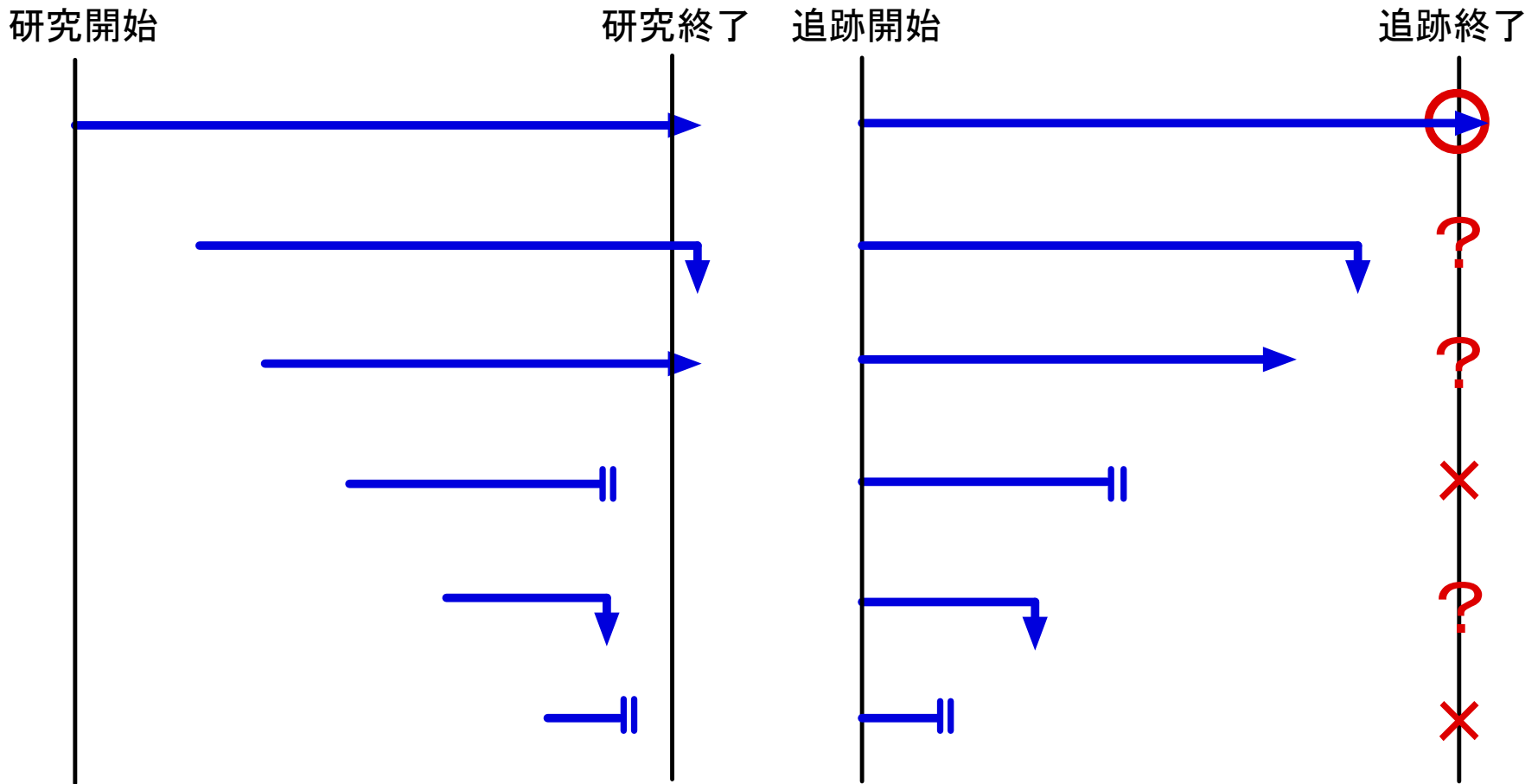
生存割合

6/6

5/6

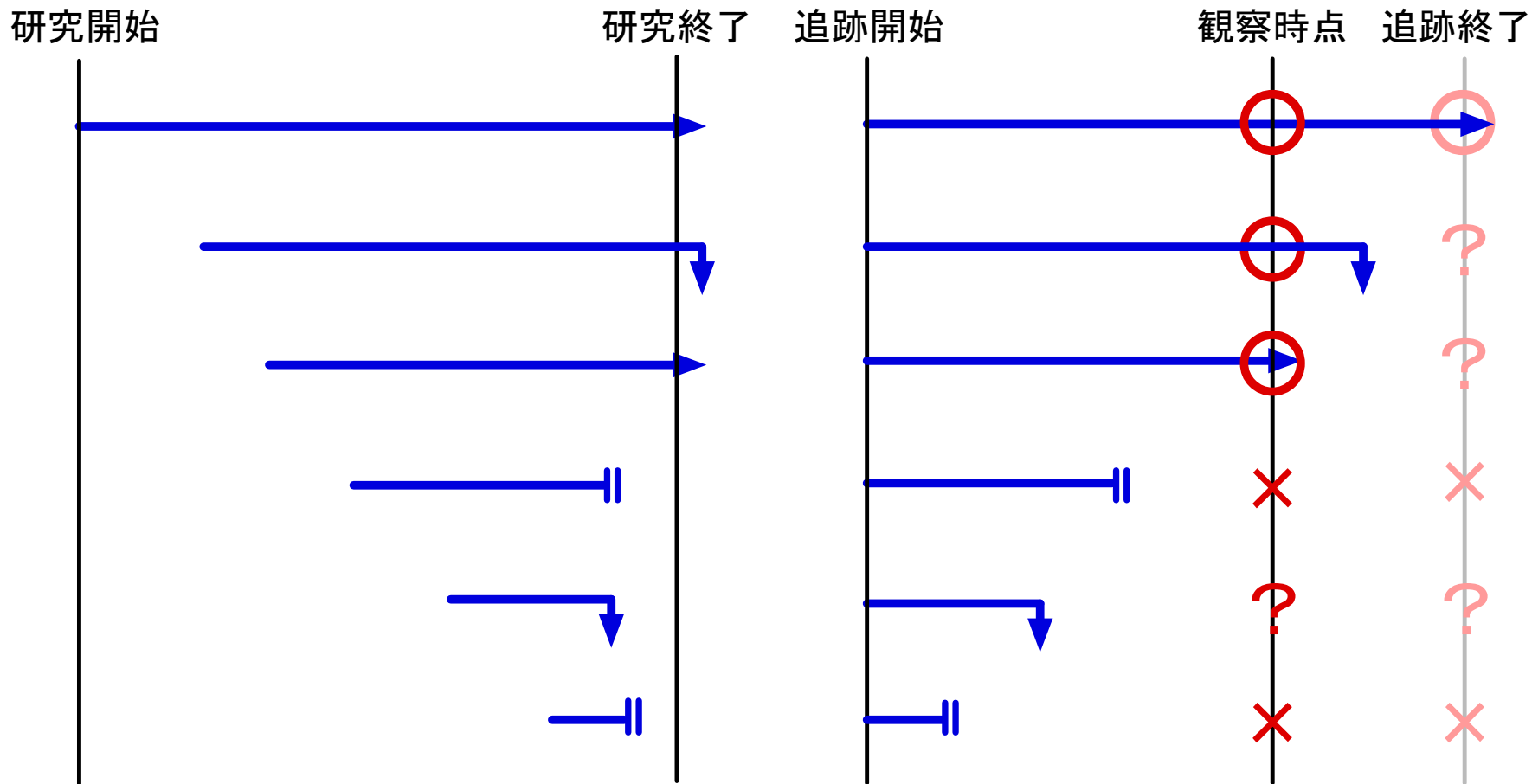
5/8

Censored case (2)



生存割合 6/6 → 5/6 → 5/8 → 5/16

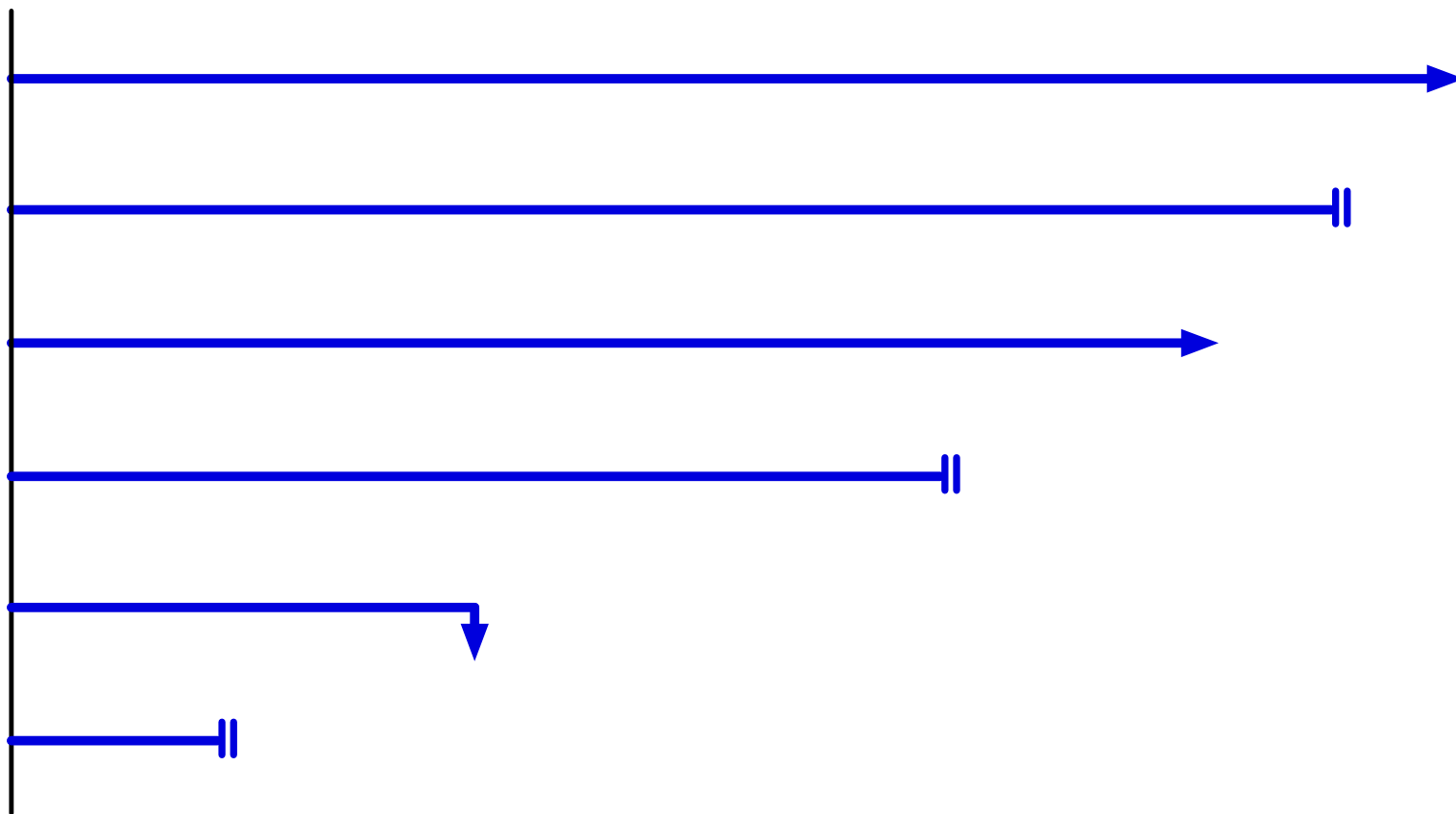
Censored case (3)



生存割合 6/6 → 5/6 → 5/8 → 5/8 → 5/16

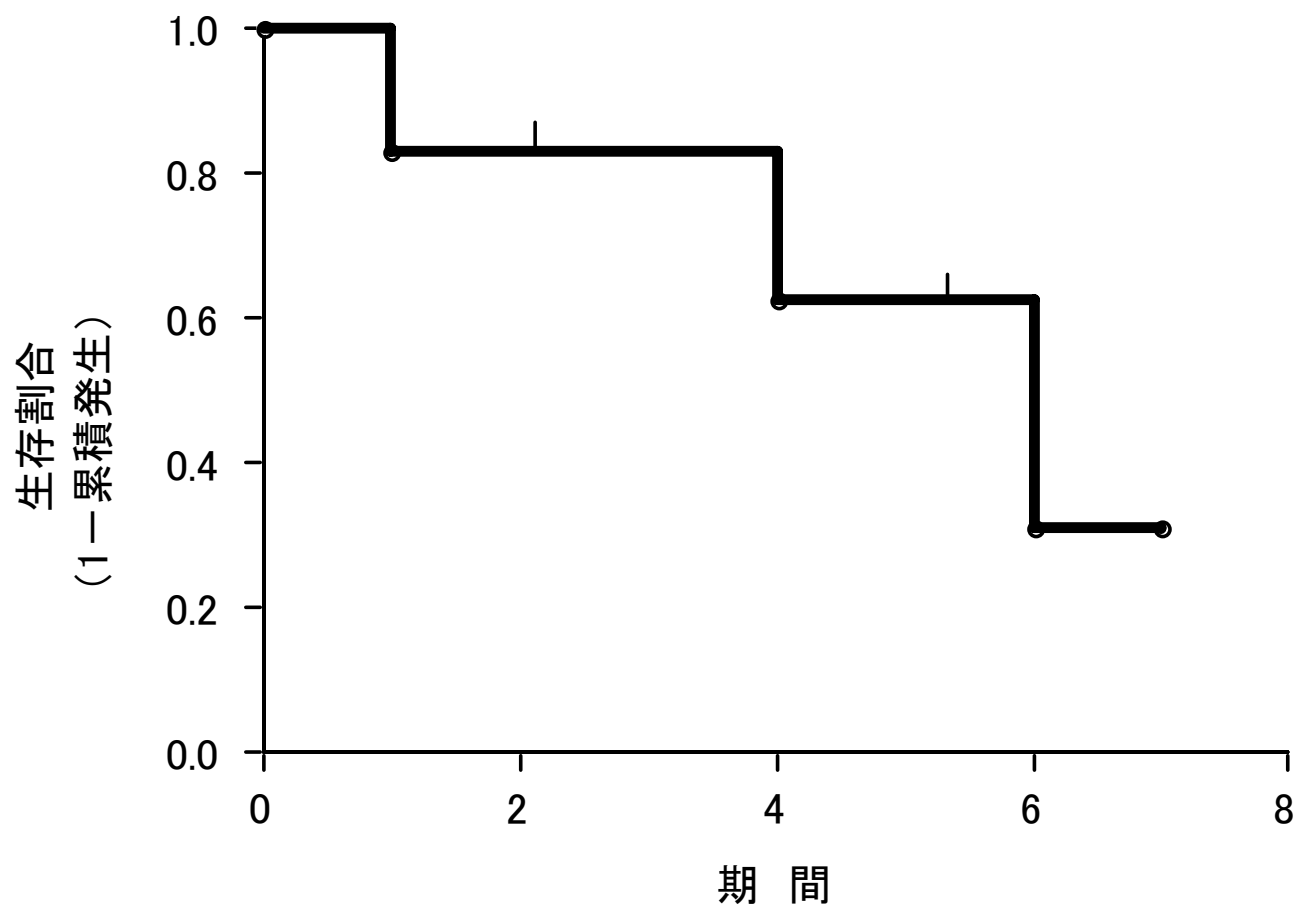
生存率の計算 (Kaplan-Meier法)

追跡開始

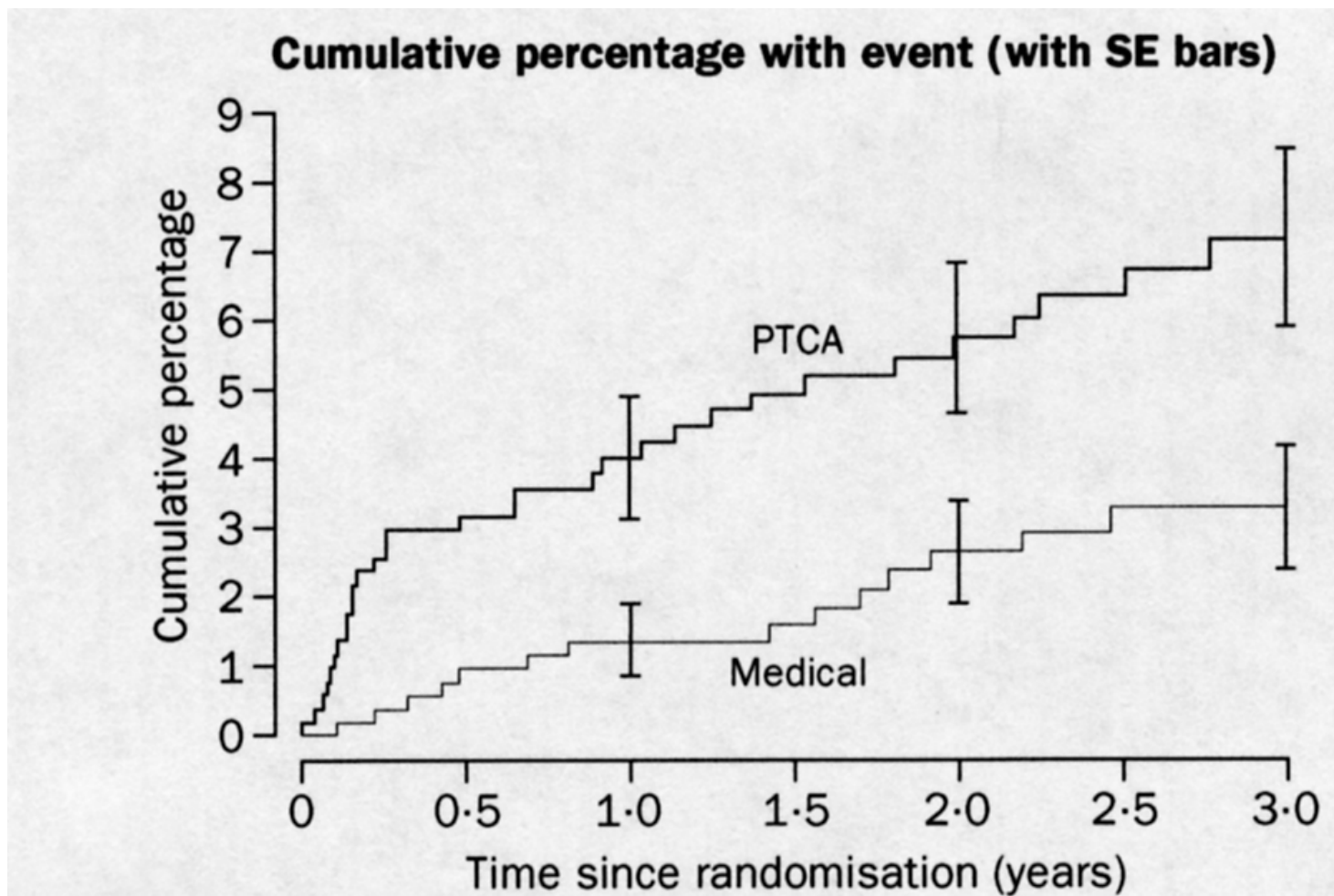


推定生存割合 $6/6$ — $\times 5/6$ — $\times 4/4$ — $\times 3/4$ — $\times 2/2$ — $\times 1/2$

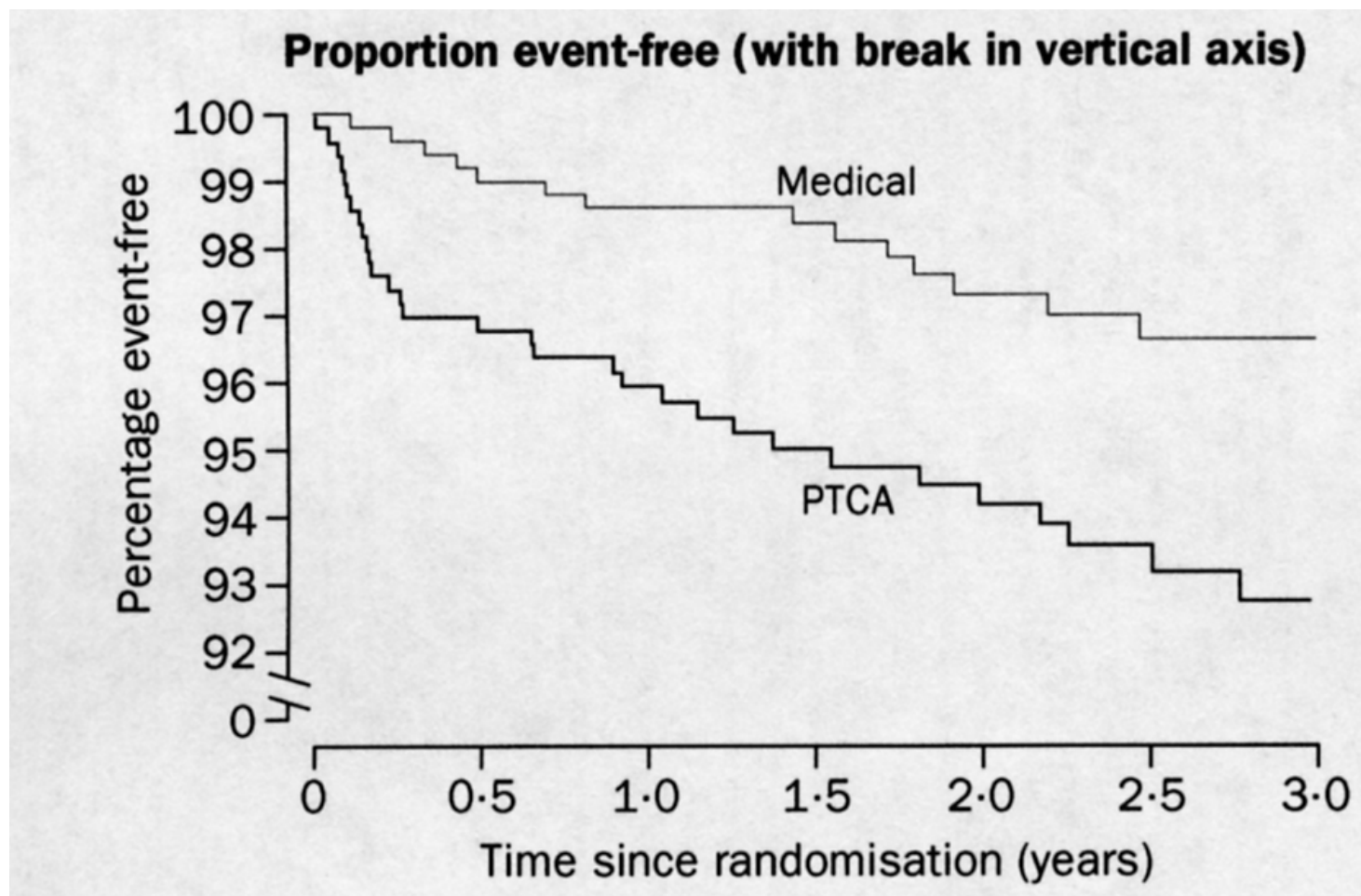
生存曲線



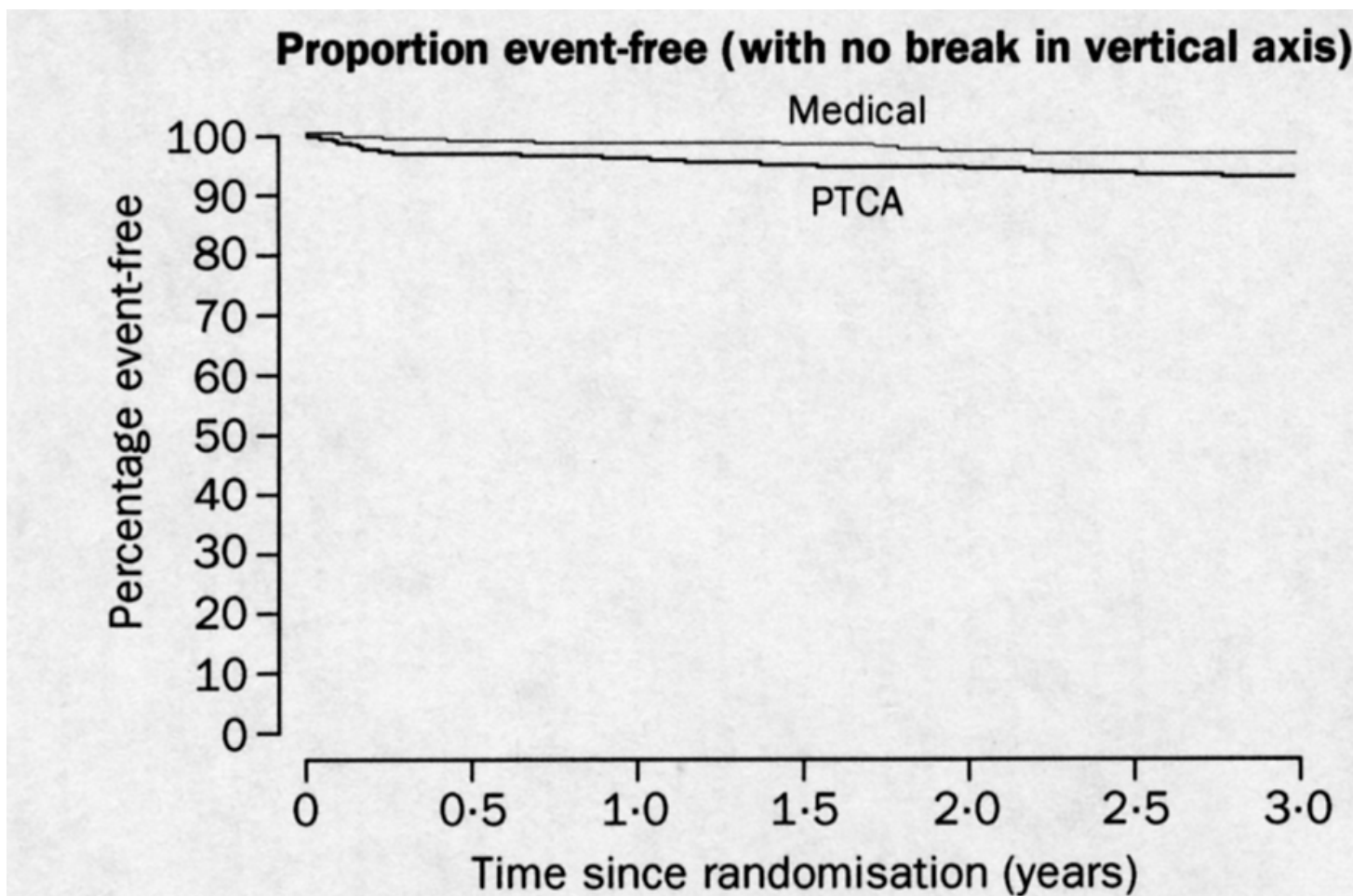
生存曲線の書き方(1)



生存曲線の書き方(2)

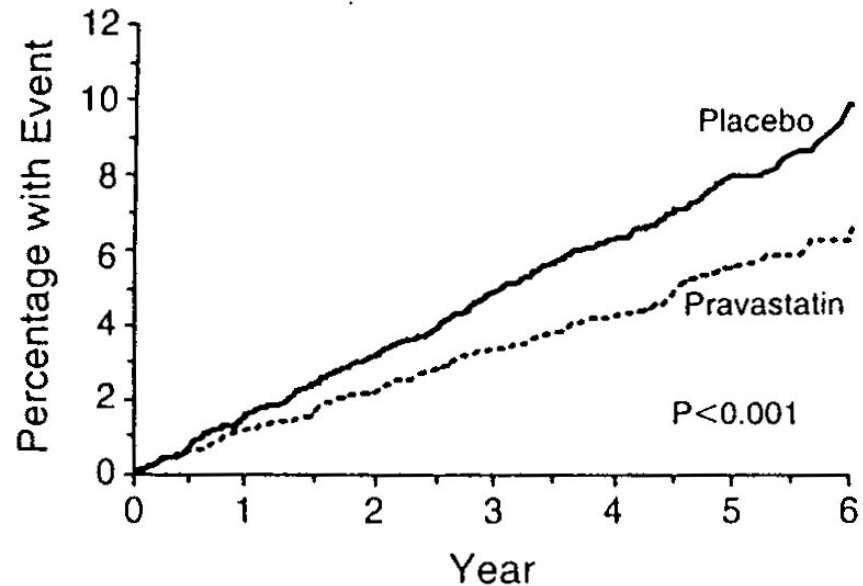


生存曲線の書き方(3)



No. at risk

◆ WOSCOP



Placebo							
Cumulative events	0	55	105	159	205	240	248
No. at risk	3293	3230	3167	3099	2714	1241	83
Pravastatin							
Cumulative events	0	40	72	109	138	167	174
No. at risk	3302	3256	3215	3162	2807	1330	99

Censored caseとは

- ◆ 所定の観察期間終了時に転帰発生の有無が決定できない例
 - ◆ 中途脱落例
 - ◆ 通院中断、遠方へ転居
 - ◆ 中途登録したため観察期間が満了しない例
 - ◆ 研究期間5年だが3年目に登録
 - ◆ 目的の転帰とは独立した他の転帰の発生例
 - ◆ 冠動脈バイパス術患者の肝がんや交通事故

Censored caseの取り扱い

- ◆ 追えるところまで生存として扱う
- ◆ そのあとは生存にも死亡にもしない
 - ◆ 野球の“引き分け”と同じ(除いて考える)
 - ◆ 追跡継続者一人ひとりの比重が高くなる
- ◆ Censored caseの転帰は追跡継続者と同じという前提
 - ◆ 重症者が選択的に抜けていくようでは困る

Censored caseを減らす工夫

- ◆ できるだけ早い時期に多数を登録
- ◆ 中途脱落させない工夫
 - ◆ 電話、reminder送付
 - ◆ せめて転帰だけでも把握
 - ◆ 各種サービスの恩典
- ◆ 研究期間を長めに設定
 - ◆ 解析に使える期間は短い

<参考>

事象発生と比較に関する要約指標

- ◆ 相対危険度
 - ◆ 累積発生之比
- ◆ 発生率比
 - ◆ 発生率之比
- ◆ ハザード比 (Coxモデル)
 - ◆ 瞬間死亡率之比
 - ◆ 生存曲線の傾きの比のイメージ
- ◆ オッズ比
 - ◆ あり/なし比 (オッズ) の比
- ◆ リスク比
 - ◆ 多様な意味に用いられる

累積死亡の計算(例)

2年間にわたって一様に死亡するという前提

群	死亡	生存	打ち切り	合計
全例観察	前半2, 後半2	前半98, 後半96	0	100
半数が1年後に打ち切り	前半2, 後半1	前半98, 後半47	50	100

◆ 打ち切りを無視する場合

- ◆ 全例観察 累積死亡=4/100 (4%)
- ◆ 半数打ち切り 累積死亡=3/100 (3%)

その後死亡するはずの
例も生存扱い

◆ 打ち切り例を最初から除外する場合

- ◆ 全例観察 累積死亡=4/100 (4%)
- ◆ 半数打ち切り 累積死亡=3/50 (6%)

途中までの生存が
無視される

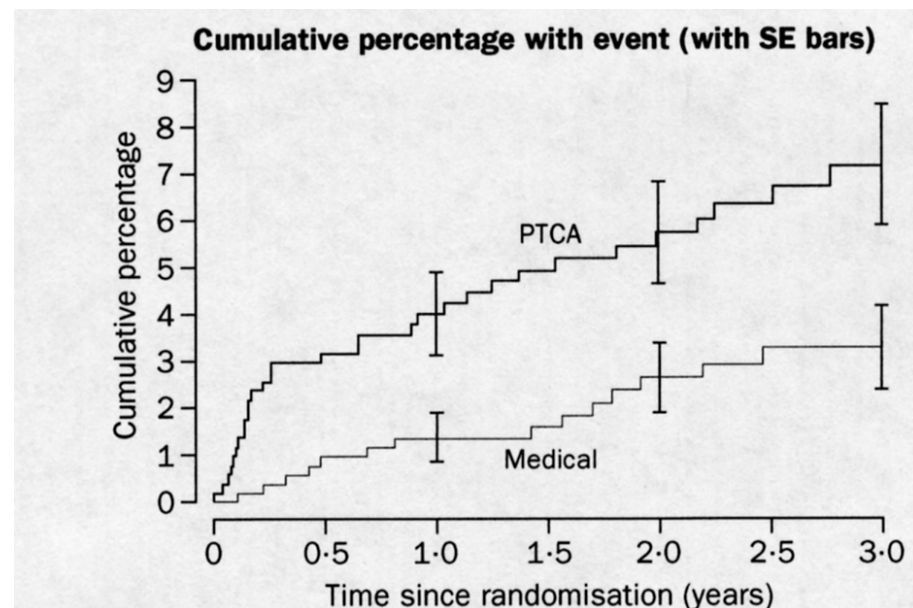
◆ 打ち切りを考慮する場合

- ◆ 全例観察 累積死亡=4/100 (4%)
- ◆ 半数打ち切り 累積死亡=1 - 98/100 × 49/50 (3.96%)

Reasonable!

生存曲線は推定曲線

- ◆ Censored caseがある場合は、累積発生は推定値
 - ◆ 信頼区間(またはSE)がついている
- ◆ 累積発生之比や差の信頼区間が計算できない



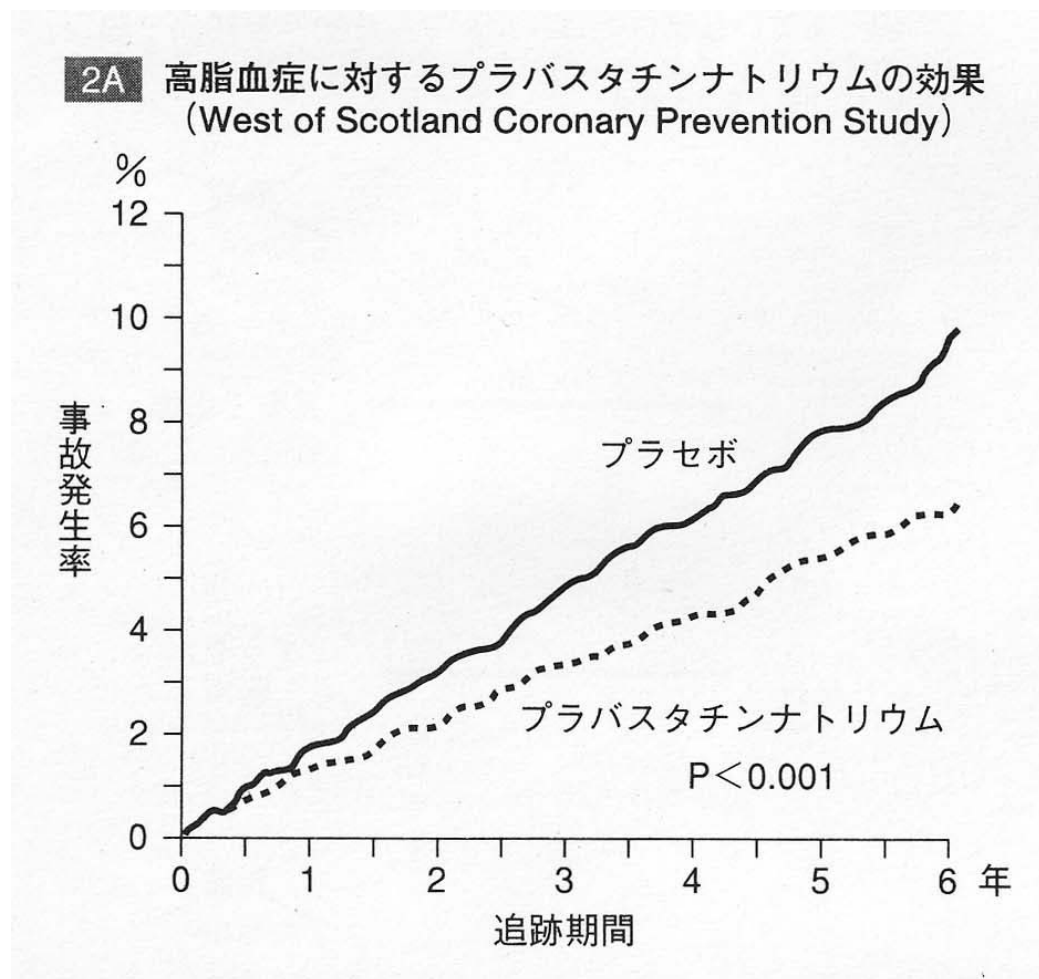
発生率は実測値

- ◆ 発生率なら比や差の信頼区間も計算できる
 - ◆ 発生率比=(a/b)/(c/d)
 - ◆ $95\% CI = RR^{1 \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c}}}$
- ◆ ただし事象の発生はいつも同程度という前提

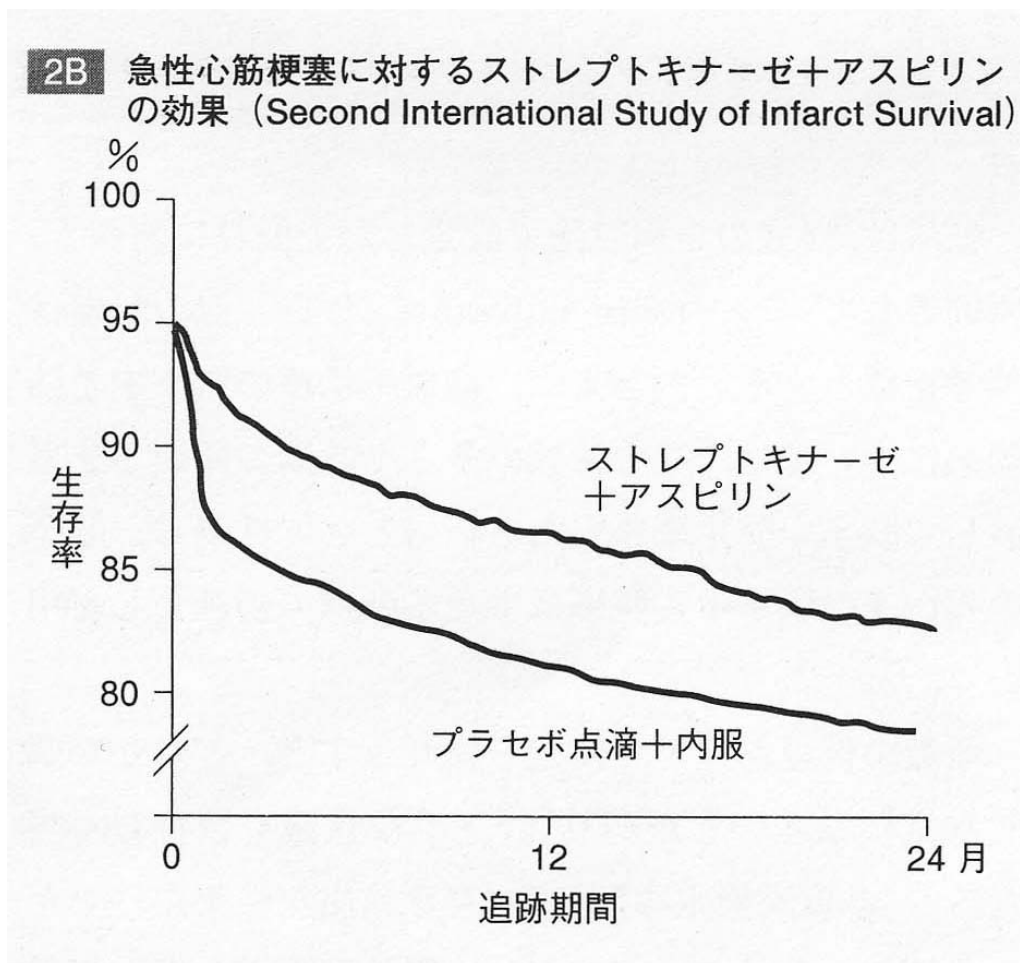
		転帰事象	
		(+)	(-)
要因	(+)	a	b
	(-)	c	d

		転帰事象	観察人年
		(+)	
要因	(+)	a	b
	(-)	c	d

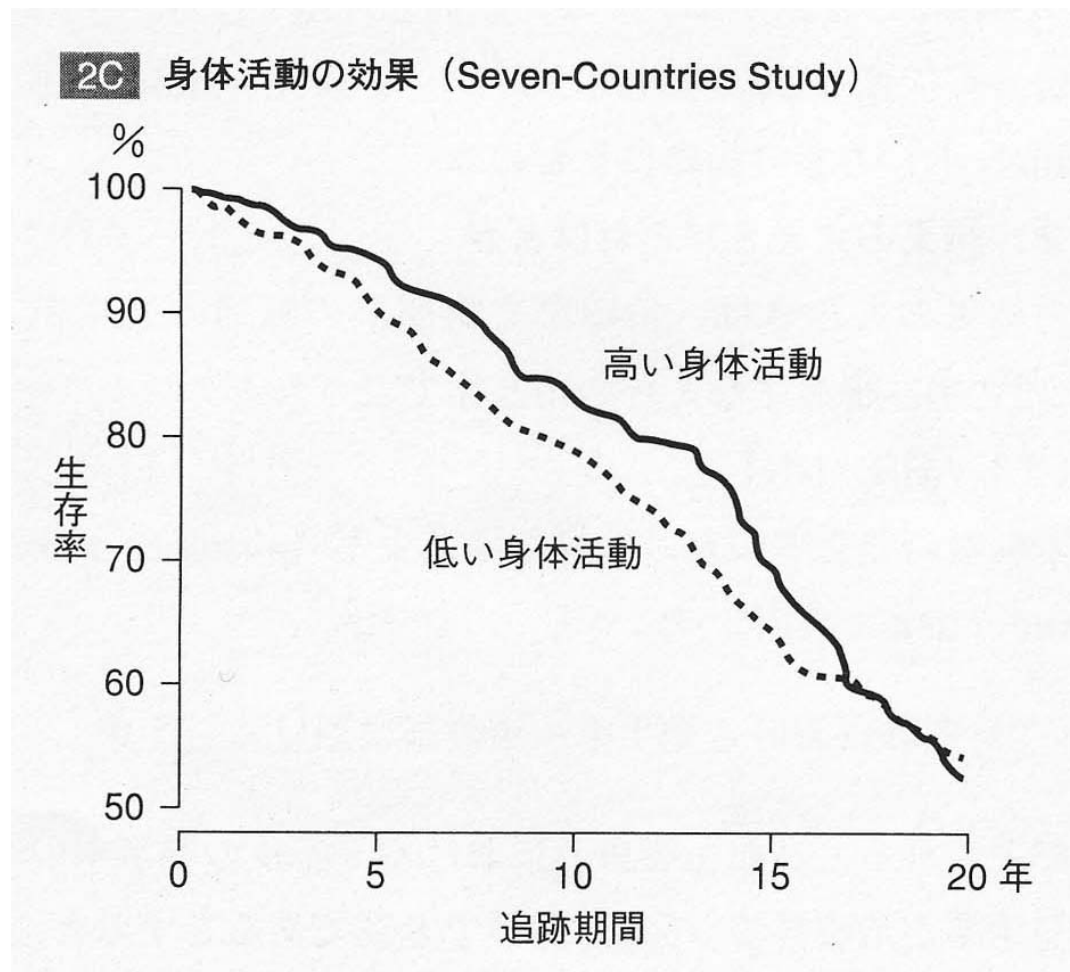
生存曲線の形(1)



生存曲線の形(2)

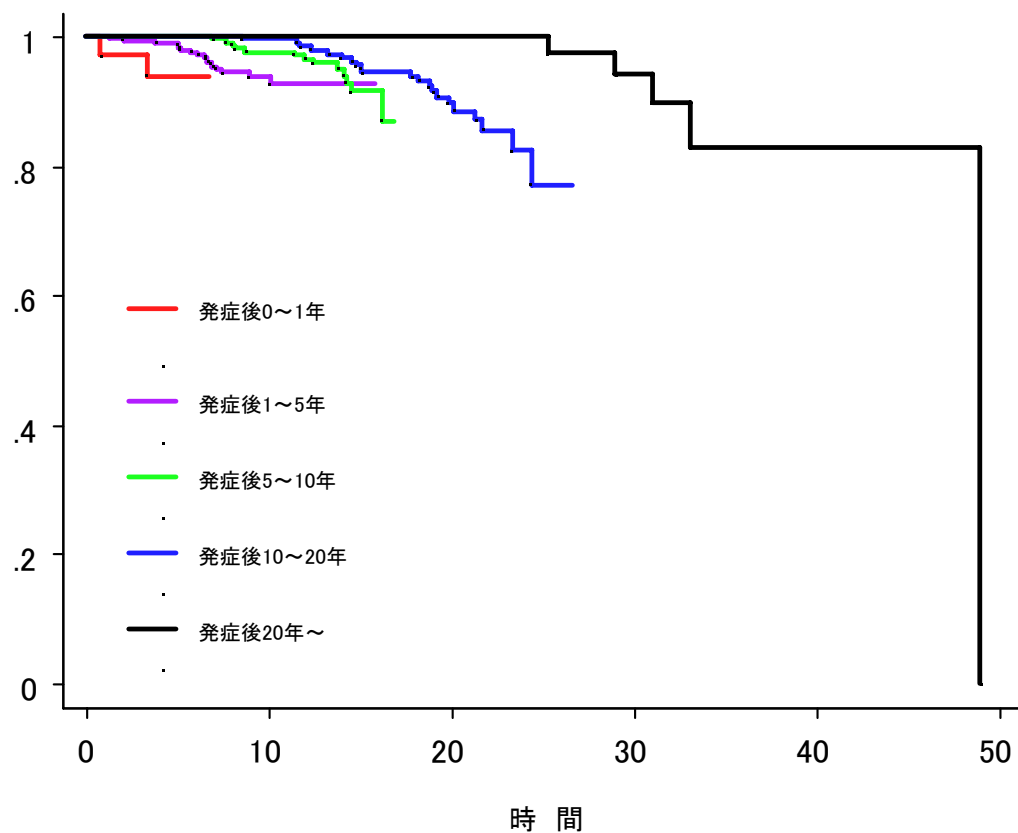


生存曲線の形(3)

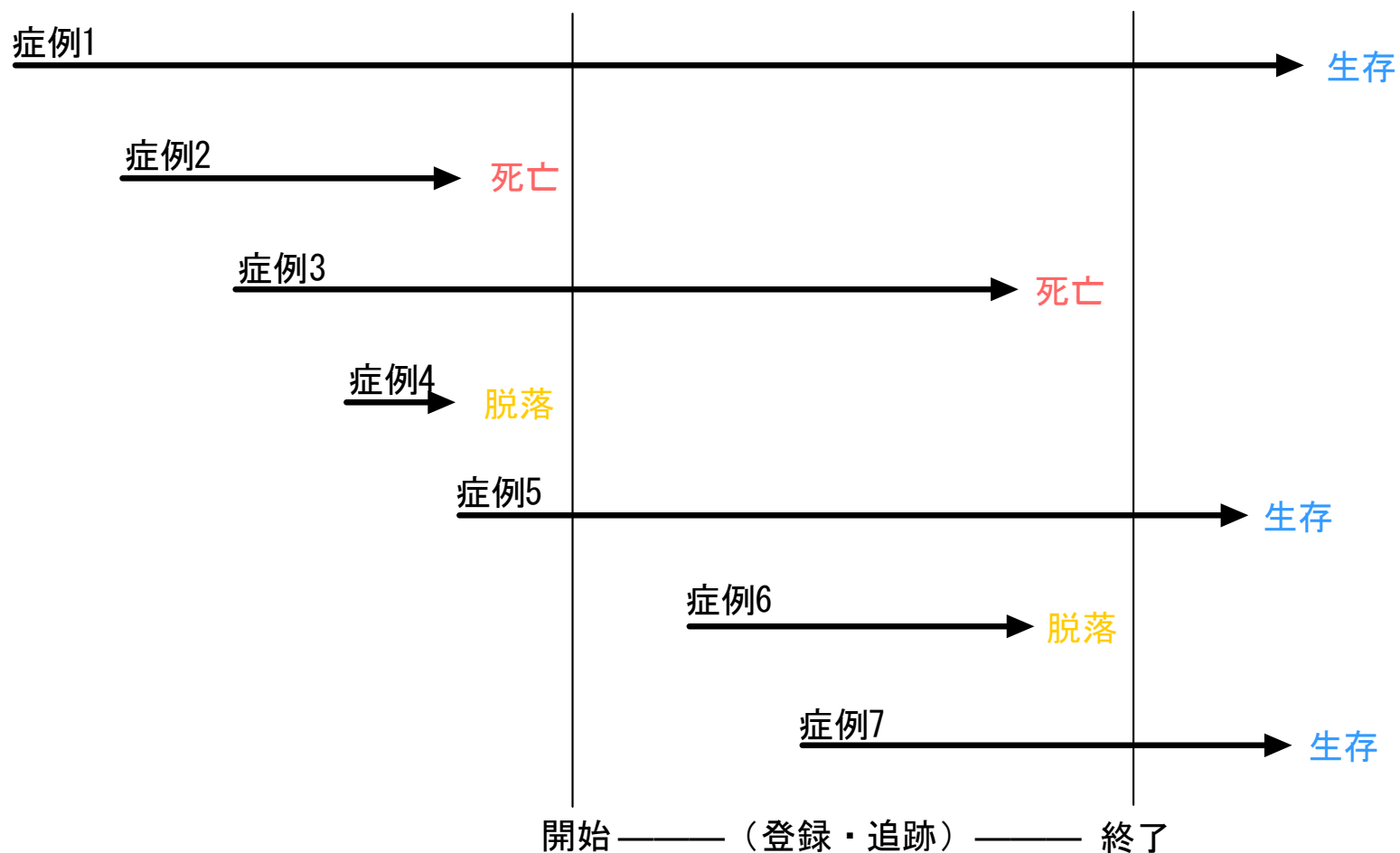


追跡の起点

- ◆ 最近5年間に本院を受診した乳がん患者100人の生存曲線を、推定発症時を起点にして描いた。



追跡調査の起点と終点



追跡の起点

- ◆ 調査時点までの間に誰がいつ脱落したかわからないような時点を起点にしてはいけない
- ◆ 対象者全員を追える時点を起点とする

予想外の転帰

- ◆ 冠動脈バイパス術の予後調査を実施した。主たる転帰は死亡としたが、追跡中に肝硬変や交通事故で亡くなった人がいた。これは転帰の発生とすべきか、censored caseとすべきか。

死亡はなぜ起きたか

- ◆ 肝硬変は単なる偶然？ 手術時の輸血による肝障害？
- ◆ 交通事故は偶発事故？ 狭心症の再発や不整脈による意識消失？

予想外の転帰

- ◆ 明らかに無関係の事象はcensored caseとしてよい
- ◆ はっきりしないものは転帰事象に含める

まとめ

- ◆ 長期のコホート研究や介入研究では、必ず censored caseが出る
- ◆ Censored caseを最小化する努力をする
- ◆ Censored caseは適正な方法で取り扱う
- ◆ 生存曲線を正しく理解する
 - ◆ No. at riskを見よ
 - ◆ 右側の方はあやしい
 - ◆ 縦軸のスケールを見よ
 - ◆ 生存曲線の形に注意

参考文献

