

社会健康医学系専攻2005年度

2005.6.17

疫学コア


症例対照研究

京都大学大学院医学研究科

社会健康医学系専攻健康情報学

中山健夫

今日の目標

 観察的な疫学研究の手法である症例対照研究(ケースコントロール研究)とコホート研究の概要を理解する。

 2×2 表の見方を理解する。

 オッズ比とリスク比の計算方法を理解する。

「米を食べていると胃がんになる・・・？」

- 「胃がんの原因となる食物を探すため、胃がん患者100人に綿密な食事調査を行った。その結果、ただ一つ、全員が共通して食べていたものが明らかになった。それは米のごはんだった」。
- 胃がんの原因は「米のごはん」なのか・・・？

「対照群」の無い「症例報告」

- 「胃がんの人」はお米を食べていた。しかし「胃がんで無い人」もお米を食べていた・・・だったら何も差は無い。
- 一歩進めて・・・「胃がんの人」100人は全員お米を食べていた。その中で毎日3食お米を食べている人が60人いた。
- 「胃がんでない人」100人に尋ねたところ、こちらも全員お米を食べていた。しかし毎日3食お米を食べている人は30人だった。
- →「毎日お米を食べていることは胃がんに関連している可能性がある」と言える。

症例・対照研究

(ケースコントロール研究)

- ある疾病の患者(症例)と、そうでない人(対照)とからなる研究集団を設定する。
- 症例群においてある要因をもっていた者の割合(曝露割合)と、対照群におけるその割合とを比較する。
- 情報源・・・本人の記憶(自記式質問票、インタビュー)、医療記録、検診データなど。
- 曝露割合の比をオッズ比といい、疾病頻度が少なく、症例・対照が偏りなく選ばれている場合、相対危険度とみなせる。
- 後ろ向き研究とも呼ばれる。

症例対照研究実施の時間的流れ

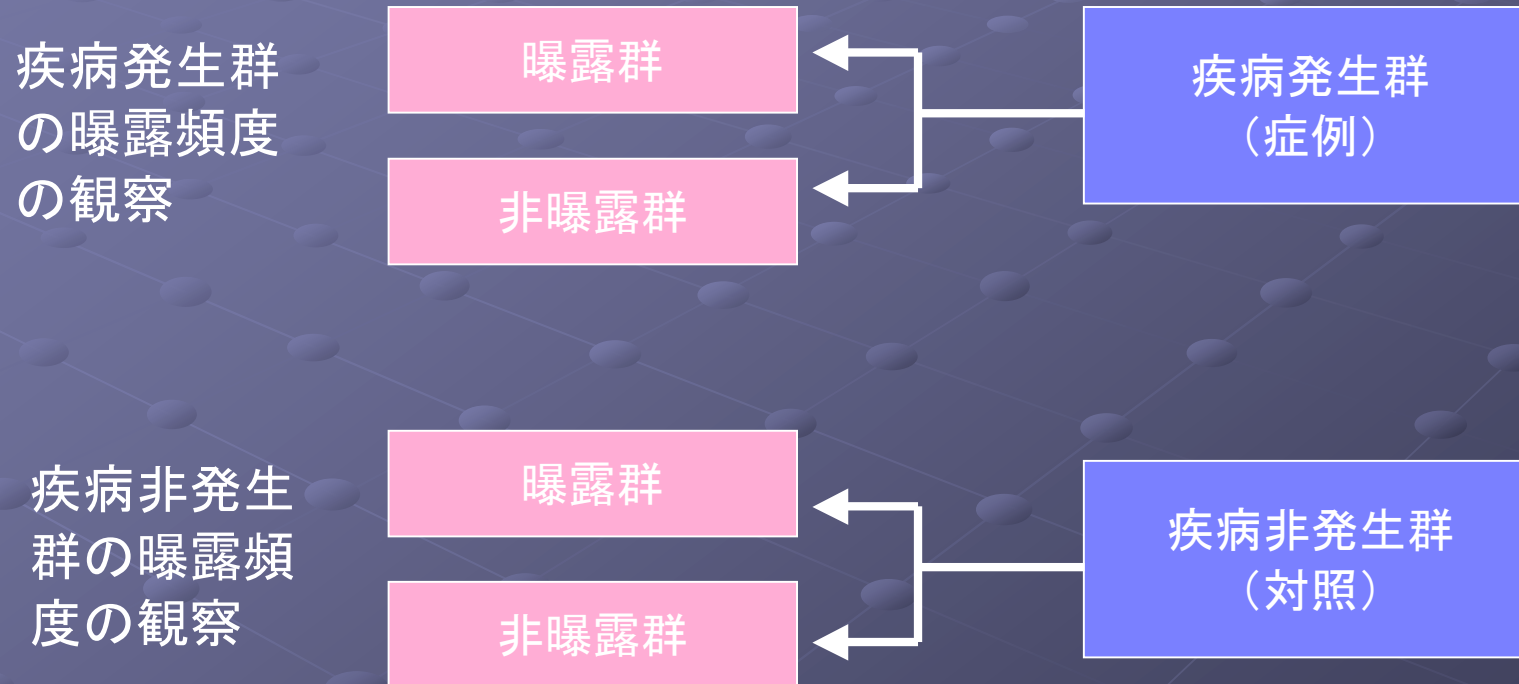
1. ある期間に罹患した症例とその対照、すなわち罹患しなかった人を収集する
2. 要因が過去のある時点-または、ある期間-に存在したか否かを調査
3. 要因の保有と罹患との間の関係を分析

⇒ 1と2の時間的順序が コホート研究と逆

観察の方向性 (directionality)

時間の流れ (観察の方向性が逆行)

(2)危険因子への曝露状況の把握 ← (1)疾病発生状況の把握



症例対照研究の実例

- 乳幼児突然死症候群(SIDS)の危険因子
 - 837例のSIDS死亡例と同数の健常児により症例対照研究が実施。
 - その結果、「あお向け寝」に比べ「うつぶせ寝」が約3倍、「父母とも喫煙なし」に比べ、「父母とも喫煙あり」が約4.7倍、「母乳栄養」が「人工栄養」に比べて約4.8倍危険を高めることが判
 - 注・・・人工栄養の知見に関しては、母乳栄養ができない母親も少なくないので、知見の伝え方は十分慎重に。
 - 乳幼児突然死症候群(SIDS)対策強化月間の開始・・・厚生労働省と各自治体は11月を乳幼児突然死症候群(SIDS)対策強化月間として指定(H12～)

割合 (proportion) ・ 率 (rate) ・ 比 (ratio)

- 割合 (proportion)・・・全体の中で特定の特徴を持つ者が占める部分の大きさ。分母に分子が含まれる (範囲は0～1)。 $A / (A+B)$
 - 喫煙率、累積発生率 (累積罹患率)、累積死亡率
- 比 (ratio)・・・異なるもの同士を割り算で比較したもの。分母は必ずしも分子を含まない (範囲は0～ ∞)。 A / B
 - リスク比、オッズ比、前年の数字に対する今年の数字 (前年比)、乳児死亡率など。
- 率 (rate)・・・分母を時間とする比の特殊な形。
 - 発生率 (罹患率)、有病率,死亡率など。

有病割合

(prevalence rate/ratio)

- 特定の時点(期間)に、ある特性や疾病を有する全員の数を、この時点または期間の中間時点で、その特性や疾病を有する可能性を持つ曝露人口 (population at risk) で割ったもの。
- 集団内で疾病状態にある者の数 / 対象集団全員の人数 (人口)
- この指標は無単位の「割合」(proportion)。
- 期間有病率の算出に際し、最適な分母の定義は困難 (年央人口などを使う)。
- 集団検診や医療資源の分配の際に重要しかし、一時点 (または一定期間) の断面によるデータであるため、罹病期間の短い疾患は過小評価され、長い疾患は過大評価される。
- → 疾病の「発生頻度」の指標としては不向き。

罹患率

(発生率: incidence rate)

- 観察期間内に対象集団の中から新たに観察された疾患罹患（発生）数を対象集団における1人1人の観察期間の総計で割った指標。
- 観察期間とは、対象者が疾患に罹患する可能性のある時間（すでに疾病状態にある者や、一旦疾病に罹患した者については観察の対象ではなくなる）。
- これを危険（リスク）に曝露されている時間という。リスクとなる要因をもっている状態を要因曝露あり、そのようなグループを要因曝露群と言う。
- 一定期間内に観察された新たな疾患発生数 / 対象集団内における個人の観察期間の総計

観察人時

- 1人が5年観察された場合、観察人時 (person-timeは”5人年”、5年観察された人間が3人いると”15人年”、合計して”20人年”となる。
- 罹患率の単位はケース数／人年となり、瞬時におけるその疾病へのかかりやすさ(時間あたりの発生速度)を意味する。 → ハザード
- 罹患率の分子を死亡数に置き換えたものが死亡率であり、対象集団においてある疾病で死亡する速度(単位時間あたりに生じる死亡数)を示す。

特殊な「率」としての罹患率

- 一般に率(rate)は「割合」を示すもので、0から1の間にある値。
- しかし罹患率は観察期間を分母とする特殊な率であり、1以上の値も示し得る。
- 罹患率が1観察人月(person-month)あたり0.1であれば、1観察人年(person-year)ではその12倍で1.2となる。

累積罹患率

(cumulative incidence rate)

- 固定された対象集団の中から一定期間内に観察された新たな疾患発生数の全対象者に対する割合。
- 「リスク」とも呼ばれ、その疾病にかかっていない人が一定期間内にその疾病にかかる割合を示す（確率であり、単位は無い）。
- 一定期間内の新たな疾患発生数 / 観察開始時点の対象人口
- 観察期間を通じて、累積罹患率が一定で有病期間ごとの患者数が一定であれば
有病率 = 累積罹患率 × 有病期間

累積罹患率と罹患率

- 累積罹患率でいう「固定された集団」とは、転入や転出・脱落が無い集団を意味する。
- しかし慢性疾患の発生には長い観察期間が必要であり、この前提は非現実的。
- 従って、慢性疾患の発生の指標、またはその発生に関連する要因を検討する目的では累積罹患率よりも、(観察人年を考慮する)罹患率がより適切であることが多い。

相対危険度 (relative risk, risk ratio) と オッズ比 (odds ratio)

- 疫学では原因として疑われる要因と疾病罹患の関連を、相対危険度やオッズ比という指標を用いて定量的に評価する。
- 相対危険度は要因曝露群と非曝露群の累積罹患率比で表され、リスク比とも呼ばれる。
- 人口1000人の集団を考える。
 - 要因曝露群400人であり、観察期間中そのうち80人が疾病に罹患、要因非曝露群600人のうち30人が疾病に罹患。
 - 相対危険度 (リスク比) = 累積罹患率比
= 要因曝露群の累積罹患率 / 要因非曝露群の累積罹患率
= $(80 / 400) / (30 / 600) = 4$

オッズとオッズ比

- オッズ・・・何かが起こる確率を p とした時,それが起こらない確率 $(1-p)$ との比,すなわち $p/(1-p)$ 。
- オッズはリスクと異なる確率の表現形式。
- ある疾病に罹患した者(症例群)のうち,要因に曝露されていた者が6人で非曝露の者が4人とする と疾病のオッズ(この場合は曝露オッズ)は $6/4(=3/2)$ 。
- 一方、疾病に罹患していない者(対照群)のうち、要因に曝露されていた者が2人で非曝露の者が8人とする と、同様にオッズは $2/8(=1/4)$ 。
- オッズ比は,両者のオッズの比。
- オッズ比 = 症例群の曝露オッズ / 対照群の曝露オッズ = $(6/4) / (2/8) = (6 \times 8) / (4 \times 2) = 6$

症例研究からの症例対照研究へ

- 心筋梗塞患者の要因(候補)保有(率)のオッズ
 - 男性心筋梗塞患者50人の喫煙率80%
 - 喫煙者 40人
 - 非喫煙者 10人
 - ⇒オッズ = $40 / 10 = 4.0$
- 心筋梗塞患者が属する集団の要因(候補)保有(率)のオッズ
 - 患者が属する成人男性集団4万人の喫煙率50%
 - 喫煙者 2万人
 - 非喫煙者 2万人
 - ⇒オッズ = $2万 / 2万 = 1.0$
- 喫煙は心筋梗塞罹患のリスクをオッズ比4(相対危険度に近似)で高める。

- コホート研究からは相対危険度,オッズ比とも計算可。症例・対照研究からはオッズ比のみ計算可。
- 相対危険度の方がオッズ比よりも解釈が容易。
 - 相対危険度3なら曝露群は非曝露群の3倍のリスクと言えるが、オッズ比が3であってもそうは言えない。
- 母集団から症例群と対照群が規定された偏り無く抽出されており、疾病の頻度が小さい場合、オッズ比は相対危険度の近似となる(古典的症例対照研究)
- 「ダイナミック・コホート」を想定し、症例・対照研究を「コホート研究における観察人年全体からの標本調査(全体から一定の確率で標本を抽出し,全体を推測する調査法)」と捉えると、疾病頻度に無関係にオッズ比は相対危険度に近似できる。

ダイナミック・コホート

- 観察集団の対象者をすべて同一時点から観察し始めるのではなく、観察対象者を時間経過と共に順次追加する。
- 観察開始時点を固定しないコホートをダイナミック(動的)コホートと呼び、通常の固定コホートと区別する。
- 累積罹患率を求めるのは困難だが、対象者個人の観察期間は分かるので罹患率の観察が可能。

オッズとリスクの関係

- 一般的な確率 (probability) の表現方法は「リスク」。
 - 事象の起こる回数 / N (全試行回数)
- サイコロで1の目の出る確率 (リスク) は $1/6$ 。
- オッズで示すと1の目の出る確率 / 1の目の出ない確率 → $(1/6) / (5/6) = 1/5$ 。
- 一般的には下記の関係が成り立つ。
 - オッズ = リスク / (1 - リスク)
 - リスク = オッズ / (1 + オッズ)
- 10%のリスクの場合、オッズは $0.1 / (1 - 0.1) = 0.1 / 0.9$ となり、 $1/9 = 0.11$
- オッズが1の場合、リスクは $1 / (1 + 1) = 0.5$ (50%)。
- リスクが小さい場合、オッズ \approx リスクとなる。

オッズ比と相対危険度

オッズ比

要因	疾病罹患あり	疾病罹患なし
曝露あり	a	b
曝露なし	c	d

$$\text{オッズ比} = (a/c) / (b/d) = ad/bc$$

相対危険度

要因	疾病罹患あり	疾病罹患なし	計
曝露あり	A	B	A+B
曝露なし	C	D	C+D

$$\text{相対危険度} = \text{累積罹患率比 (リスク比)} = (A/A+B) / (C/C+D)$$

コホート研究と症例対照研究の比較

項目	コホート研究	症例対照研究
経費・労力	比較的大きい	比較的少ない
期間	長	短（新規発生例を把握する分母を広く取れるため。既発生症例を採用するから時間が短くなるのではない）
発生頻度の低い疾病	困難	有効
（要因）曝露頻度の低い疾病	有効	困難
複数の疾病	可能	-
複数の要因	可能	可能
罹患率の推定	可能	不可能
相対危険の推定	可能	可能
人口寄与危険割合	可能	不可能
（曝露者）寄与危険割合	可能	可能
曝露情報の妥当性	一般的に高い	一般的に低い
疾病発生情報の妥当性	やや低い	高い

（青山英康編 今日の疫学 中村好一著 基礎から学
ぶ楽しい疫学 一部改変）

脳血管疾患が症例対照研究に 馴染みにくかった理由

- 1960年代、脳出血の頻度が胃がんよりも低かったにもかかわらず、症例対照研究がほとんどされなかった。
 - 脳出血の致命率が高かった・・・選択バイアス
 - 生存症例に後遺症が残ることが多かった・・・調査者に症例か対照がすぐ分かってしまう(ブラインディング/マスキング)が困難→測定バイアス
 - 生存症例には痴呆や言語障害があり、過去の要因曝露情報の把握が困難であった・・・思い出しバイアス

成 因 か 病 態 か (1)

- 乳がん患者症例100名と対照100名について、血清コレステロール値を測定した。
- 血清コレステロール値が130mg/dl未満を示す者の割合は、症例群で70人、対照群で30人であった。
- 低コレステロール血症は、乳がんの発生要因であると推論することは妥当か？

成 因 か 病 態 か (2)

- 2×2表

要因	疾病あり	疾病なし
低CHあり	70	30
低CHなし	30	70

- オッズ比 $70 \times 70 / 30 \times 30 = 5.4$
- (95%信頼区間 2.97~ 9.97)
- …因果関係が逆転している可能性は？
- 低コレステロール血症は、乳がんの成因ではなく、病態(結果)の可能性がある。
- 低コレステロール血症が、乳がん罹患に先行している保証が無ければ、因果関係の推理は出来ない。
- 横断研究(比較研究)として一段階下げて結果を解釈する必要がある。
- 「成因論」と「病態論」の区別が大切(臨床研究では混乱されやすい)

コホート内症例対照研究 (nested case control study)

- 症例は追跡中のコホート内に発生した患者。
- 対照は症例と同じコホートから選択。
- 選択が症例の発症後に行われる。
- 対照群と症例群の生存時間のバランスがとれるなど、多くの交絡因子が除去される。
- 保存検体の測定など、全例を対象にする必要がなくなるので、時間・コストが節約される。

症例選択の際の留意点(1)

- 研究対象とする疾病が、明確な診断基準のものとして定義できるものであること。
- 新発症例が望ましい。
 - 新発症時点が他のどの時点より要因曝露時点に近い。
 - 有病例(発生してから時間が経過している症例)に比べ、生活歴・病歴・職業歴などの情報量が多く、調査によっても評価対象とした要因への曝露をより良く思い出す。
 - 有病例は既に疾病過程や予後を左右する因子の影響を受けてしまっている(疾病発生後に生活が変化する)。
 - ある時点の有病例は前の時期に発生した症例の「生き残り」である。
 - 新発症例を捉えられない場合は、「発病(新規診断)以内3ヶ月」といった限定を置く。

症例選択の際の留意点(2)

● 症例の収集先

- 単独の医療施設、複数の医療施設、地域集団
- 頻度が比較的高い場合は、単独施設での症例収集が可能。
- 収集期間を短縮しようとするれば多施設の協力を得る。
- 精度の高い疾病登録が運営されていれば、最も有用な情報源となる。

● 原則は対象集団をコホートとして意識し、そこから発生する患者のすべて、または偏りの無い(無作為抽出された)標本を選ぶ。

- 特定の病院受診例では、あるコホートの代表であるという保障は実際は困難。せめて連続受診例 (consecutive cases) を対象として、恣意的な選択バイアスを減らすように努力する必要がある。

対照選択のポイント

● 対照の収集源

- 症例が発生する研究対象集団(コホート)を代表する標本 選択バイアスの回避

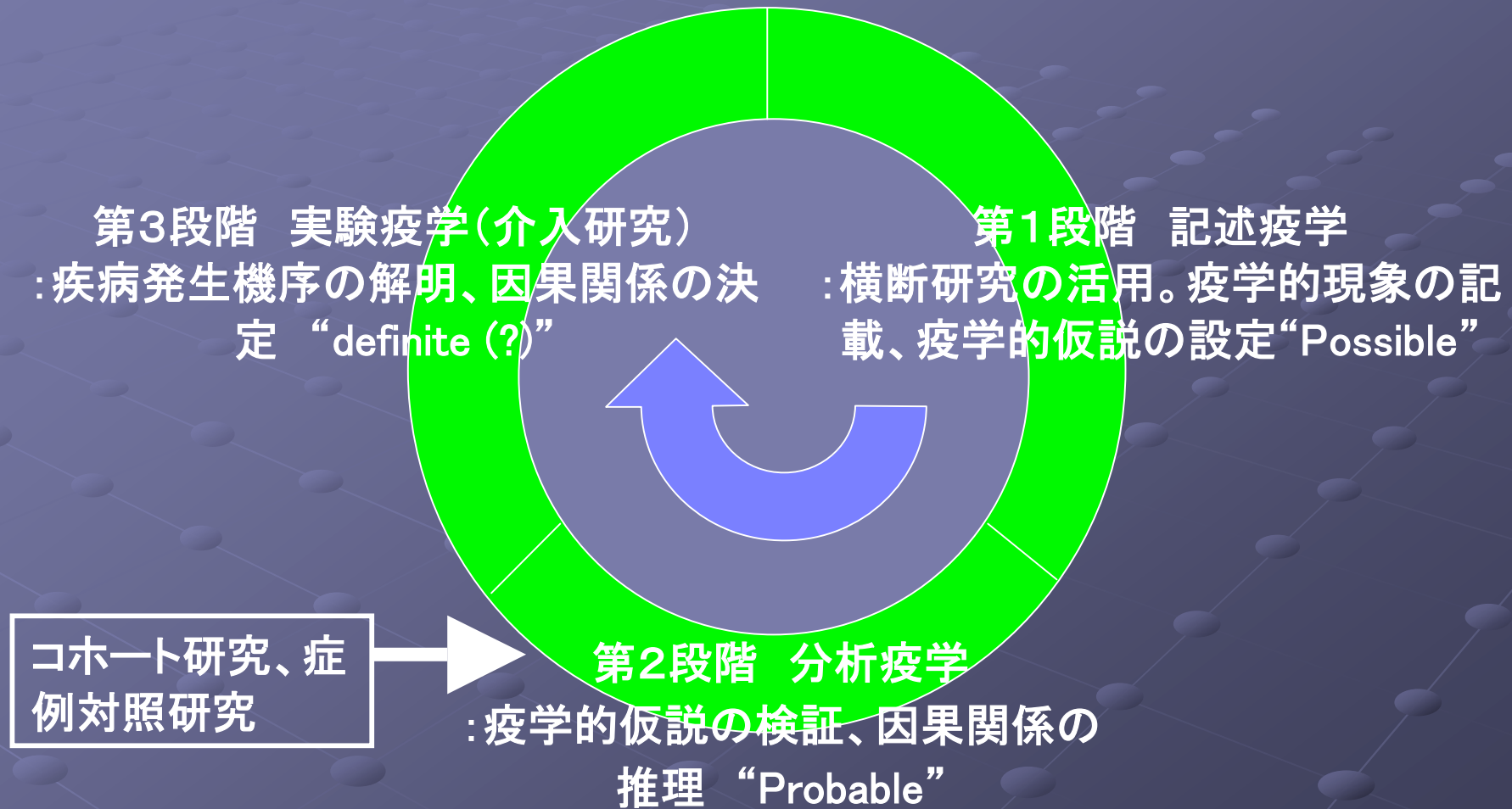
● マッチング

- 未知の交絡因子の影響を減らすため、そのような交絡因子とよく関連していると思われる因子で症例と対照をマッチさせる
- マッチド・ペア法

対照群選択の際の留意点

- 症例が由来したのと同じコホートから選ぶのが原則。
- 地域がん登録によるがん患者を症例としたら、その地域全体から対照を選ぶ(住民台帳、電話帳の利用)。
- ある病院のがん患者を症例とした場合、観察対象集団は「がんに罹患したらこの病院を受診するであろう人たち」全体から対照を選ぶ。

疫学のサイクル



どれくらい強く「因果関係」が言えるか？

- 普遍的な因果関係 → 一般化ができるか、どうか？
- 次に同じような状況で判断をする時に、その情報が当てはめられるかどうか？
- 日本人は白・黒、あり・なしの二つに一つにしがち
- 疫学では次の3段階
 - Definite・・・確からしい(例えて言うなら80%くらいの確からしさ)
 - 介入研究(実験疫学、臨床試験)
 - Probable・・・ありそうだ(// 60%くらいの確からしさ)
 - 分析疫学研究(コホート研究、症例対照研究)
 - Possible・・・そうかもしれない(// 30%くらいの確からしさ)
 - 記述疫学(横断研究、生態学的研究)

サリドマイド事件 (1961年 Lentz)

A	薬剤服用 あり	薬剤服用 なし	合計
症状あり	90	22	112
症状なし	2	186	188

B	症状あり	症状なし
薬剤服用 あり	90	2
薬剤服用 なし	22	186
	112	188

Case の曝露オッズ (90/22)

Controlの曝露オッズ (2/186)

オッズ比 = (90/22) / (2/186)

= (90×186) / (22×2) = 380. 5

(95%CI: 87. 5~1653. 4)

2×2表(2 by 2 Table)、 分割表(contingency table)

A	薬剤服用あり	薬剤服用なし	合計
症状あり	90	22	112
症状なし	2	186	188

B	症状あり	症状なし
薬剤服用あり	90	2
薬剤服用なし	22	186
	112	188

原因(要因、exposure, predictor)と結果(disease, outcome)のどちらを縦・横に書くか？

教科書によって意見が割れている。

Aパターン: Rothman、Dictionary of Epidemiology、公衆衛生マニュアル、市民のための疫学、など

Bパターン: MacMahon, Hulley, Fletcher, EBM、新しい疫学、NEW予防医学・公衆衛生学、疫学入門演習

…どちらでも構わないが、Bを推奨(コホート研究の2×2表と比較する際に分かりやすい)

情報を読む時の基本的態度

- 有効性・・・きびしめに、保守的に
 - 「効きました」という話は常に眉につばを付けて聞く。
- 安全性(副作用)・・・「疑わしきは罰する」態度で聞く。
 - (どの程度「罰する」かの判断は難しい)
- 「情報」から「行動」へー

重要

平成19年11月15日
第1-1

緊急安全性情報

フェニルチン系抗がん剤 インフルエンザ脳炎・脳症患者に対するジクロフェナク ナトリウム製剤の使用について

インフルエンザ脳炎（脳症）の患者に対し、解熱剤としてジクロフェナクナトリウム製剤を投与した事例、又は本剤の予後評価に関する研究を目的とする複数の疫学的研究が報告されています。
また、インフルエンザ脳炎・脳症の発症が原因として、脳及び全身の複数の臓器が損傷されました。このこととジクロフェナクナトリウムの薬理作用とを考慮合わせると、インフルエンザ脳炎・脳症の発症に悪化する可能性が考えられます。インフルエンザの発症経過中に脳炎・脳症を発生した患者の治療にあたっては、十分な慎重にご留意ください。

インフルエンザ脳炎・脳症患者に対してジクロフェナクナトリウム製剤を投与しない。
インフルエンザ脳炎・脳症の発症因子ではありませんが、その症状の重症化に関与している可能性があります。予後が悪化するおそれがありますので、インフルエンザの臨床経過中に脳炎・脳症（虚脱、意識障害等）を発生した患者には投与しないでください。

処方上の注意を決定いたしましたので、おまかせご連絡いたします。

		世界n=37	国内n=75
頭痛の発作	無	18(33.7%)	3(20%)
	有	18(66.3%)	12(80%)
アセトアミノフェン	(n=24)	12(50.0%)	4(11.1%)
ジクロフェナクナトリウム	(n=12)	9(75.0%)	10(83.3%)
メフェナム酸	(n=18)	8(44.4%)	10(55.6%)
その他の解熱剤	(n=18)	3(16.7%)	10(55.6%)

Logit-Model(FIS)による多変量解析
(注：年齢、性別、発症部位、発症までの日数も考慮)

	Odds Ratio	95%CI	p-Value
アセトアミノフェン	0.21	0.04-1.03	p<0.0540
ジクロフェナクナトリウム	13.80	2.23-86.40	p<0.0049
メフェナム酸	0.84	0.13-5.31	p<0.8846
その他の解熱剤	1.83	0.13-16.00	

http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anzen/kinkyu20001115.pdf

社会健康医学系専攻2005年度

2005.6.24


疫学コア


コホート研究

京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻健康情報学

中山健夫

今日の目標

 観察的な疫学研究の手法であるコホート研究の概要を理解する。

 人時法 (person-time method) と罹患率比を理解する

 コホート研究の可能性と課題を理解する。

疫学研究 (Epidemiologic studies)

● 観察疫学

- 記述疫学(横断研究、断面調査、生態学的研究、有病率研究・・・ほぼ同義)
- 分析疫学・・・コホート研究、ケース・コントロール研究(患者対照研究、症例対照研究)

● 実験疫学(介入研究)

- 非ランダム化比較試験
- 準・偽ランダム化比較試験
- ランダム化比較試験

エビデンスの強さ(レベル)

権威の個人的意見

ケース・レポート

ケース・シリーズ

ケース・コントロール研究

コホート研究

非ランダム化比較試験

(2重盲検)ランダム化比較試験

メタ分析

(システマティック・レビュー)



疫学のサイクル

第3段階・・・実験疫学(介入研究)
: 疾病発生機序の解明、因果関係の決定
“definite (?)”

第1段階・・・記述疫学
: 横断研究の活用。疫学的現象の記載、
疫学的仮説の設定
“Possible”

第2段階・・・分析疫学
: 疫学的仮説の検証、因果関係の推理
“Probable”

田中平三.
「疫学入門演習」

疫学と臨床疫学

● 疫学

- 多くは健常者集団が対象。
- 主な関心は疾病の病因追究、自然史の解明

● 臨床疫学

- 患者対象。
- 主な関心は予後因子、医療行為・医療情報の評価

コホート研究 (cohort study)

- 同義語・・・前向き研究 (prospective study), 縦断研究 (longitudinal study), 追跡研究 (follow-up study)、発生率研究 (incidence study) 要因・対照研究
- 前向きコホート研究 (prospective cohort study = prospective prospective study; 同時的コホート研究, concurrent cohort study)
- 後ろ向きコホート研究 (retrospective cohort study = retrospective prospective study); 既往コホート研究, historical cohort study)
- コホート内症例対照研究 (nested case-control study)

コホート研究の分割表 (要因を把握してから追跡してアウトカムを把握:横に見る)

	アウトカム		計
	+	-	
要因+	20	80	100
要因-	10	90	100

risk	risk ratio	odds	odds ratio
0.20	2.00	0.25	2.25
0.10		0.11	

リスク比もオッズ比も計算可能。

オッズは 疾病オッズ

要因+群の疾病オッズは 20/80

要因-群の疾病オッズは 10/90

オッズ比 = $(20/80) / (10/90) = (20 \times 90) / (80 \times 10) = 2.25$

症例対照研究の分割表 (アウトカムを把握してから遡って要因を調べる:縦に見る)

	アウトカム	
	+	-
要因+	30	10
要因-	70	90
計	100	100

	odds	odds ratio
アウトカム+	3.00	3.86
アウトカム-	0.78	

オッズ比のみ計算可能。

オッズは曝露オッズ。

アウトカム+群の曝露オッズは 30/70

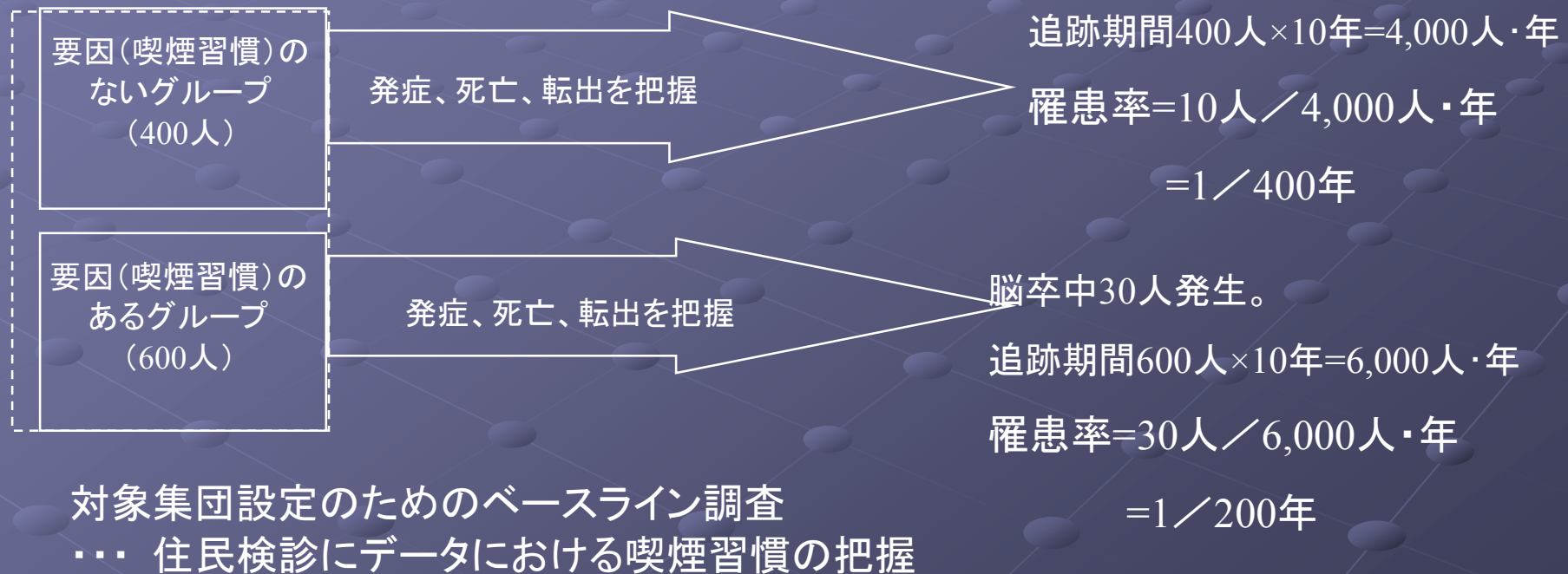
アウトカム-群の曝露オッズは 10/90

オッズ比 = $(30/70) / (10/90) = (30 \times 90) / (70 \times 10) = 3.86$

コホート研究の基本型

例・・・喫煙率が60%である1000人の地域住民を10年間追跡することにより脳卒中との関連を明らかにする。

死亡票閲覧、病院カルテ閲覧、レセプト調査、救急車出動記録、検診の問診などによる発症情報の追跡調査。



罹患率比 (Incidence Rate Ratio)

罹患率比 (ハザード比)

= 喫煙者の罹患率 / 非喫煙者の罹患率

= (30人 / 6,000人・年) / (10人 / 4,000人・年)

= 2

● …… 喫煙習慣は脳卒中のリスクを2倍高める。

前向きコホート研究

- 調査を計画した時点での曝露情報をもとに、要因曝露群と非曝露群を将来に向かって追跡 → 両群の疾病罹患状況や死亡状況を比較。
- 仮説検証のため曝露要因が自由 → 明確な意図をもって開始されているため、把握される情報の正確性も高い。
- 多くの対象者を長期間追跡 → 多くの人・コストが必要。
- 同時的コホート研究 (concurrent cohort study)。
- 一般的に健常者集団を対象に、疾患のリスクファクターを解明する目的で行なわれるコホート研究の代表。
- 臨床疫学としては「発端コホート研究(Inception Cohort Study)」として有用。

後ろ向きコホート研究

- 過去のカルテ閲覧に基づく多くの臨床研究が相当（健常者集団を対象とした研究でも行なわれる場合もある）。
- 既存の資料を使用 → 調査開始時点で、発端となる疾病、要因曝露状況だけではなく、予後自体も把握されている
- 反面、利用できる要因の数や信頼性に制限。
- 前向きコホート研究より短時間に結論を得られる。
- 既往コホート研究（回顧的コホート研究． Historical cohort study
- cf. マスタードガスと肺がんの関連（Beebe, 1960）

コホート内症例対照研究

- コホート研究を利用して行なう特殊なケース・コントロール研究。
- 症例・対照とも対象コホート内で選定。
- 必要な曝露要因情報は、検討対象疾患の発生前に把握 → 選択バイアス、測定バイアスなどの影響が少ない。
- 一般的なケース・コントロール研究は“retrospective study”であるが、コホート内症例対照研究は“prospective study”。
- 曝露要因が血清マーカーなどであれば、症例と対象だけでコホートの全員を測定せずに済む → 経費的なメリット大。
- → 将来の測定に備えた血清・血球成分の冷凍保存 → 現代疫学の常套手段。

cf. ヘリコバクター・ピロリと胃がん Nomura, et al. *N Engl J Med*. 1991;325(16):1132-6, Parsonnet et al. *N Engl J Med* 1991;325(16):1127-31

長命な喫煙家

: コホート研究の必要性

- 「この村は80歳以上の男性が10人において7人が喫煙家」
- 住民の疑問・・・長生きしているのは喫煙家の方が多い。タバコは本当に身体に悪いのか・・・？
- ...20年前は60歳(以上)の男性が100人、そのうちの80人が喫煙者、20人が非喫煙者。
- 80歳を越えるまでの生存率を見ると・・・

喫煙者:	7/80 (9%)
非喫煙者:	3/20 (15%)
- 長生きする(確率の高い)のは非喫煙者の方。
- 断面調査の落とし穴 → 追跡を行なうコホート研究が重要

コホート研究の利点と欠点

● 利点

- 罹患率が観察できる。
- 曝露情報の妥当性は高い。
- 曝露と疾病発生の時間的關係は比較的明確。
- 稀な曝露に対しても適用可能。
- 複数の疾病発生の評価が可能。

● 欠点

- 対象者の追跡率が結果に大きな影響を与える。
- 疾病発生情報の妥当性は劣る。
- 稀な疾患には適用が困難。
- 時間、経費、労力が必須。
- 交絡因子・因果關係の逆転について慎重な検討が必要。

● その他

- 回顧的コホート研究では時間を短縮できる。

(中村 2000 一部追加)

「長生きするため運動しましょう」…？

- 10万人を10年間追跡したコホート研究で「運動習慣のある人達は死亡率が低い」ことが判明。
- …「規則正しく運動する人」は他の生活習慣も良好かもしれない “health conscious group”
- 死亡率が低かった本当の原因は「良好な社会経済状態」かもしれない “socio-economic status: SES”
- 観察的なコホート研究では、交絡因子を除去しきれない
 - 既存の交絡因子は調整可能(層別解析や多変量解析)
 - 未知の交絡因子には対応不可能
 - ランダム化比較試験の必要性

コホート研究の分析手法

● 人・時法 (person-time method)

- 追跡対象コホートから脱落(転出、死亡など)
- 分析から除外すると“追跡バイアス”が生じる。
- 観察された対象者数とそれぞれの観察期間を同時に考慮。
- 10年追跡された対象者10人 → 100人・年
- 5年追跡された対象者5人 → 25人・年
- 1年の途中で脱落 → 0.5年として計算
- 打ち切り(censoring)・・・途中脱落、疾病発生をエンドポイントとした場合、観察期間中の途中死亡、観察終了時点で非発生。

● 生命表解析 (life table method)

- 計算・作表・・・Kaplan-Meier法
- 比較・・・log-rank検定。

コホート研究における多変量解析

- 「多重ロジスティック回帰」 から
 - エンドポイントが“0・1 (発生の有無)”
 - 脱落例を扱えない。
 - cf. Alameda study、初期のFramingham study
- 「比例ハザードモデル」 へ
 - 発生の有無 + 観察期間の両方を考慮できる。
 - 人時法により脱落例を扱える。(Cox1972)

Coxの比例ハザードモデル

- ハザード関数

$$\lambda(t; \mathbf{Z}) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{Z})$$

- 生存率関数

$$S(t; \mathbf{Z}) = S_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{Z})$$

- $\lambda_0(t)$, $S_0(t)$ は, 共変量が平均値をとったときの瞬間死亡率と生存率。
- 生存率関数は, 共変量ベクトル $\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_p)'$ を持つ特定の症例の, 時間 t における生存率。
- ハザード関数 = 時間 t に依存する部分 + 共変量に依存する部分
- Censored case (打ち切り例) ... 観察期間中にイベントを起こさなかったケース (途中脱落も含めることができる)。

SASによる比例ハザードモデルの実行

```
DATA EXAMPLE;  
  SET LOAD.SB52ST20;  
  AGE = NENO;  
  IF TOB_PRES>=20 THEN TOB20=1; ELSE TOB20=0;  
  LABEL AST='全脳卒中' PY='観察年数' SBP='収縮期血圧' AGE='年齢'  
    BMI='BMI'  
    ECG83='心房細動' TOB20='喫煙≥20本/d' SEX='性別' CHOL='血  
    清総コレステロール';  
RUN;  
PROC PHREG DATA=EXAMPLE;  
  MODEL PY*AST(0)=AGE SBP ECG83 TOB20 CHOL BMI  
    / RISKLIMITS;  
  BY SEX;  
RUN;
```

比例ハザードモデルで分析するためのデータ形式

ID	SEX	AGE	SBP	TOB20	PY	AST	...
1	1	52	136	1	15	0	
2	1	64	152	1	8	1	
3	1	72	164	0	12	1	
4	2	58	146	0	15	0	
5	2	68	150	0	12	0	

公衆衛生学におけるコホート研究(1) : 危険因子 (risk factor) の解明

A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city : The Shibata Study.

Nakayama T, Date C, Yokoyama T, et al.

Stroke. 1997;28(1):45-52.

BACKGROUND AND PURPOSE:

Change toward Western lifestyles, particularly during the high economic growth period (approximately 1960 to 1975), dynamically altered stroke frequency and the distribution of risk factors in the Japanese. We reexamined their association after this environmental change by a cohort study.

METHODS:

The cohort (2302 subjects) comprised residents aged 40 years or older of the Akadani-Ijimino district in Shibata City, Niigata Prefecture, Japan, who were followed up from 1977 for 15.5 years.

ベースライン調査

(baseline examination, initial examination)

- 血圧測定 (WHO standard procedure)、心電図検査、検尿、眼底検査、血液検査 (脂質測定 of CDC 標準化プログラム)、家族歴、既往歴、食生活、身体活動状況など
- 対象地域の40歳以上男女2,358人が受診 (対象人口の89%)
- 初発脳卒中のリスクを調べるために、脳卒中の既往者56人を除いた2,302人を追跡コホートとして設定。

エンドポイントの把握 : 脳卒中発生サーベイランス

- 市役所、医師会と協力し、全市的なサーベイランス・システムを運営（能動的サーベイランス）。
 - 医師会の脳卒中通報票
 - 死亡票
 - 保健婦訪問
 - 救急車出動記録
 - 基幹病院のカルテ閲覧
 - レセプト点検 など

----- 性別=1 -----

The PHREG Procedure

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Conditional Risk Ratio and
95% Confidence Limits

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Risk Ratio	Lower	Upper	Label
AGE	1	0.099882	0.01129	78.22158	0.0001	1.105	1.081	1.130	年齢
SBP	1	0.019076	0.00450	17.98311	0.0001	1.019	1.010	1.028	収縮期血圧
TOB20	1	0.407934	0.21028	3.76349	0.0524	1.504	0.996	2.271	喫煙≥20本/d
CHOL	1	-0.002830	0.00250	1.27734	0.2584	0.997	0.992	1.002	血清総コレステロール
BMI	1	0.055840	0.04051	1.90039	0.1680	1.057	0.977	1.145	BMI

THE LANCET

Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes
in 450,000 people in 45 prospective cohorts

THE LANCET

Age-specific relevance of
usual blood pressure to
vascular mortality: a meta-
analysis of individual data
for one million adults in 61

Prospective studies collaboration.

*Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke:
13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective
cohorts.*

Lancet. 1995 Dec 23–30;346(8991–8992):1647–53.

*Age-specific relevance of usual blood pressure to
vascular mortality: a meta-analysis of individual data
for one million adults in 61 prospective studies.*

Lancet. 2002 Dec 14;360(9349):1903–13.

臨床疫学におけるコホート研究(1)

: 予後因子(prognostic factor)の解明

Prognostic significance of Ki-67 labeling indices obtained using MIB-1 monoclonal antibody in patients with supratentorial astrocytomas

Wakimoto H, Aoyagi M, Nakayama T, Nagashima G, Yamamoto S, Tamaki M, Hirakawa K.

Cancer 1996;77(2):373-80

BACKGROUND: Identification of the prognosis of patients with gliomas is important for selecting and evaluating the effectiveness of treatment. The aim of this study was to evaluate the Ki-67 labeling index (LI) using the newly generated MIB-1 monoclonal antibody (MoAb) as a prognostic indicator for patients with astrocytomas.

METHODS: Ki-67 immunohistochemistry was performed on paraffin sections to estimate the growth potential of 72 supratentorial astrocytomas using the MIB-1 MoAb after hydrated autoclaving treatment. Multivariate analysis using the Cox proportional hazard **stepwise model** was used to evaluate the influence of Ki-67 LI, as well as other **prognostic factors**, on the duration of survival of patients with supratentorial astrocytomas.

臨床疫学におけるコホート研究(2)

: 介入の有効性の検討

Factors affecting mandibular complications in low dose rate brachytherapy for oral tongue carcinoma with special reference to spacer.

Miura M, Takeda M, Sasaki T, Inoue T, Nakayama T, Fukuda H, Hoshi A, Hoshina M, Shibuya H.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 ;41(4):763-70

PURPOSE:

To evaluate the **efficacy** (effectiveness ?) of a spacer in the prevention of mandibular complications in low dose rate (LDR) brachytherapy (BRT) for oral tongue carcinoma.

METHODS AND MATERIALS:

A **retrospective analysis** (→ retrospective cohort study) was conducted using 103 patients with T1 or T2 tongue carcinoma treated by a single plane implantation of iridium (^{192}Ir) pins between 1979-1994...

改めてコホート研究の意義を考える

● ランダム化比較試験(RCT)の問題点

- 「モルヒネ、アスピリン、インスリン、ペニシリンなどはRCTで評価されること無く、人類に偉大な貢献を成し遂げた」
- 医師は自ら最善と考える治療を患者に施す義務がある。RCTで比較される二つの治療法のうち、どちらが患者に望ましいか、既に主治医の頭にあるはず。それを無視してランダム割付を行なうことは非倫理的ではないか」

Burkhardt & Kienle. Controlled clinical trials and medical ethics.
Lancet 1978;2(8104-5):1356-9

「RCTを是認するかどうかは、例えば薬剤の場合、経験ある臨床かが日常診療の場で使ってみれば効果や安全性がたやすく判断できる、あるいは歴史的対照試験で十分間に合うと考えるか、そのような経験と素朴な比較統計だけにたよることはきわめて危険であると考えるか—この二つの立場のどちらに立つかによって決まる」

砂原茂

Randomized versus historical controls for clinical trials.

- 抗炎症薬に関する報告中、有効報告の頻度はRCTに比べhistorical controlled studyでは著しく高い(砂原. 日本内科学会雑誌 1970;59:588)。
- 5種類の治療法(外科+薬物療法)について、RCTでは50報告中有効と結論したのは10(20%)であり、historical controlled studyでは44(79%)にのぼる (Sacks H, et al. *Am J Med* 1982 Feb;72:233-40)

「何かをしないこと(omission)の害よりも、
何かをし過ぎること(commission)の害に
対して今日の医療者は強く自戒しなくては
ならないのではないか」

砂原茂一 「臨床医学研究序説」p97

Non-randomized Trial 賛成説

- 「がんに関する臨床試験は必ずしもRCTでなくても、適切に選ばれたhistorical controlsを使用すれば良い。治療群間に偏りがあっても統計的に補正すれば良い」

Gehan & Freireich. Non-randomized controls in cancer clinical trials. *N Engl J Med* 1974;290(4):198-203

Gehan & Freireichの主張

- 医学的知識はすべて過去に観察された“historical”な事実に基づく。
- がん治療においては主として客観的な資料を使って判定している。
- 対象者をランダム配置しても治療群間に偏りが生じることがあり、統計的に補正する必要がある。
- 医師、患者共に治療法が1種類である方が臨床試験を受け容れ易い(共に「少しでも優れた新治療」を受けたいと思っている)。
- Historical controlsを使用すれば、新たな臨床試験のための対象者が半分以下ですむ。
- 新治療法が第1相、第2相で標準的治療法より優れていることが分かった場合、50%ずつの確立で治療法を割り付けることは倫理的に許されない。

ヘルシンキ宣言の“CONFLICT”

- 序言第5項・・・「ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない」 → 「臨床倫理」が勝る。
- しかし同時に「医学の進歩は実験 (experimentations) に依拠している」ことも明言。
- 「個人倫理 (individual ethics)」と「集団倫理 (collective ethics)」の葛藤 (Burkhardt)
- この葛藤からの着地点を見出そうとする努力がエビデンスの創り手の倫理、すなわち「研究倫理」。

「臨床医学が本来たえしのばなければならぬ倫理的厳しさと正しく対決することなしに、安易な論理のすりかえを行なっているに過ぎない」

砂原茂一 「臨床医学研究序説」p102

コホート研究で介入の有効性を評価できるか？

- **Benson K, Hartz AJ**
A comparison of observational studies and randomized, controlled trials.
N Engl J Med 2000;342(25):1878-86
- **John Concato, Nirav Shah, Ralph I. Horwitz**
Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs
N Engl J Med 2000;342(25): 1887-92.
- 近年報告された観察研究とRCTの結果を比較すると、有効性の評価に大きな違いは見出されなかった。

結論の違い

(観察研究 vs ランダム化比較試験)

- β カロチンと肺がん
- ビタミンEと虚血性心疾患
- ファイバーと大腸がん
- ホルモン補充療法 (Hormone Replacement Therapy: HRT) と虚血性心疾患、痴呆
- 急性心筋梗塞患者に対する抗不整脈薬

(福井. 一部改変)

有効性の評価

- 効能・効力 (efficacy)

- 理想的条件下、特定対象に対する有効性

- 効果・有効性 (effectiveness)

- 一般的条件下、多様対象に対する有効性

- 効率 (efficiency)

- コストあたりの有効性

コホート研究で「治療の有効性」を見る : MAC studyの例

- Detels R, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA* 1998;280(17):1497-503
- CONTEXT:
Time to development of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and time to death have been extended with the increased use of combination therapy and protease inhibitors. Cohort studies following up persons with human immunodeficiency virus (HIV) infection in periods characterized by different therapies offer the opportunity **to estimate therapy effectiveness at the population level.**
- OBJECTIVE:
To assess the effectiveness of self-reported, long-term potent antiretroviral therapy in a cohort of 536 men whose duration of HIV infection was known (seroconverters).

RCTとコホート研究

- RCTで知見あり<有効> かつ コホート研究で有効性あり
 - 問題なし
- RCTで知見あり<有効> かつ コホート研究で有効性証明されず
 - コンプライアンス、技術レベルなど実践上の問題、外的妥当性？
- RCTが未実施 かつ コホート研究で有効性あり
 - これで良しとするか、RCTで取り組むべき問題を絞る手がかりとする
 - 最も議論の多い
 - しかしRCTの難しい外科領域では、せめてコホート研究を行なうことが大事
- RCTが未実施 かつ コホート研究で有効性なし
 - 問題とならない

疫学のテキストガイド:基本(1)

● 日本語

- 中村好一著 基礎から学ぶ楽しい疫学 医学書院
3000円
- 青山英康監修 今日の疫学(第2版) 医学書院
3800円
- 福井次矢監訳 臨床疫学 メディカルサイエンスイ
ンターナショナル 5700円
- 川村孝著 エビデンスをつくる 医学書院 2800
円
- 福富和夫 他 ヘルスサイエンスのための基本統
計学(第3版) 南山堂 2800円

疫学のテキストガイド: 基本(2)

● 英語

- J Last. A Dictionary of Epidemiology (4th ed). Oxford University Press. 3419円 (日本疫学会 疫学辞典 第3版 日本公衆衛生協会 2900円)
- Rothman & Greenland Modern Epidemiology (2nd ed) Lippincott-Raven 9940円
- Rothman Epidemiology: An Introduction. Oxford Univ Press. 3973円 (矢野栄二・橋本英樹監訳 ロスマンの疫学—科学的思考への誘い 篠原出版新社 2625円)
- MacMahon & Trichopoulos. Epidemiology: Principles and Methods (2nd ed). Little Brown & Co 5646円

疫学のテキストガイド：応用

● 日本語

- 上畑鉄之丞監訳 (R. Spasoff 著) 根拠に基づく健康政策の進め方：政策疫学の理論と実際. 医学書院. 3675円
- 曾田研二・田中平三監訳 (G. Rose 著) 予防医学のストラテジー：生活習慣病対策と健康増進. 医学書院. 2900円
- 水嶋春朔著. 地域診断のすすめ方. 医学書院. 2500円
- 津田敏秀著. 市民のための疫学入門. 緑風出版. 2400円
- 西信雄・高尾総司・中山健夫監訳 (I. Kawachi & B. Kennedy 著). 不平等が健康を損なう. 日本評論社. 2400円

● 英語

- Gray, Muir. Evidence-Based Healthcare (2nd ed). Churchill Livingstone. 5216円

罹患（発生）割合

- 罹患患者割合 (Incidence Proportion: IP)
- 特定された期間中の新たな罹患患者数
観察開始時点の罹患危険人口 (population at risk)
- Risk・・・ 疾病リスク、平均リスク
- Attack Rate (古い考え方)
- $IP = 1 - \text{Survival Proportion (SP:生存者割合)}$

罹患（発生）割合

- IPを示す場合は期間の明示が必要
 - 「IPが3%」といっても、それだけでは10日間か10年間なのか不明。
- 問題・・・罹患率が一定であり、5年間のIPが20%である時、10年間のIPは何%か？
- 「20年間だから『10年間で20%』の2倍で40%」とはならない・・・！

罹患（発生）割合

- 問題・・・罹患率が一定であり、5年間のIPが20%である時、10年間のIPは何%か？
- 前半5年間の非罹患患者（生存者）割合は80%。
- そのうちの20%、すなわち全体の16%が後半5年間に罹患する。
- 10年間のIPは $20\% + 16\% = 36\%$

罹患(発生)割合

- 問題・・・1年間のIPが4%の時、3年間のIPは何%か？
- 生存者割合(SP)から考える。
- 1年目 $1 - 0.04$ ($= 0.96$)
- 2年目 $(1 - 0.04)^2$ ($= 0.92$)
 - 1年目の生存者0.96のうち、2年目はその0.96が生存する
- 3年目 $(1 - 0.04)^3$ ($= 0.89$)
- 3年間の $IP = 1 - SP = 1 - (1 - 0.04)^3$
 $= 0.11 \dots 11\%$
- * $4\% \times 3\text{年間} = 12\%$ ではない。

罹患割合 = 累積罹患率・・・？

- 特定された期間中の新たな罹患者数
観察開始時点の罹患危険人口 (population at risk)
- 「累積罹患率(cumulative incidence : CI)とも呼ぶ・・・」
青山英康監修 今日の疫学 p52
- Incidence Proportion (Syn: Cumulative Incidence) ...
J.Last. Dictionary of Epidemiology p92
- CIの本来の定義・・・t時点における疾病罹患率 $r(t)$ を時間0から観察期間Tまで積分したもの
(= 個々の時点tにおける罹患率の累積)
 - 生存時間解析への応用(正しい累積罹患率をプロットし、さまざまな生存時間モデルとデータとの当てはまりを調べる)
 - 慣習的には $IP = CI$ とされるが、厳密には等しくはない。

