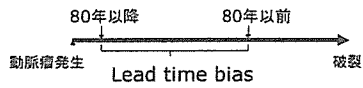


Discussion

- ⊗ 80年前後で動脈瘤発症率増加
 - ↳ 断層心エコー・CTの導入によりdetection rateが上昇
- ⊗ Lead time biasがおきた
 - ↳ スクリーニングなどで早く発見することによって、死亡（イベント）までの期間がのびること



19

Discussion

- ⊗ 破裂率低下
- ⊗ 手術率増加
- ⊗ 手術による治癒率増加
 - ↳ 早期発見
 - ↳ 医療技術の向上と健康意識の向上



20

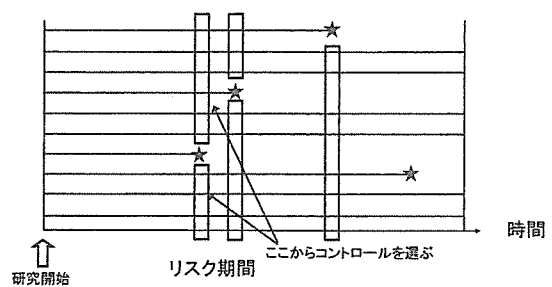
コホート内ケースコントロール研究

- ⊗ Nested case-control
- ⊗ Case-control within a Cohort
- ⊗ コホート研究の、一部の人のデータを用いる
 - ↳ ケース: イベントを発症した人全員
 - ↳ コントロール: 発症していない人の一部
- ⊗ コントロールのとり方は2通り



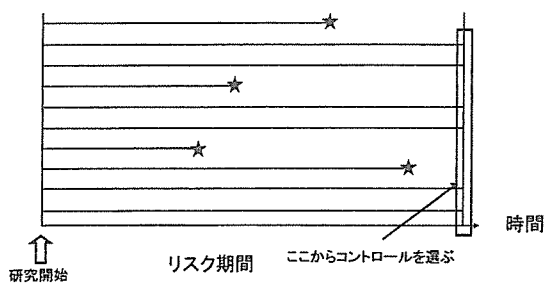
21

コホート内ケースコントロール研究①



22

コホート内ケースコントロール研究②



23

コントロールの選び方

- ①: 研究に入る時点をマッチング
 - ②: 通常のケースコントロール研究に近い
- ⊗ ①の方が真の発生率に近い値が得られる
 - ↳ ケース: コントロール=1:4
 - ↳ コントロール数を増やすと推定値の精度が上がる
 - ↳ コストがかかる

24

利点

- ☞ コストが節約される
 - ✓ ベースライン時に試料を保存できる研究
 - 血清サンプルなどを凍結保存している場合
 - ✓ ベースラインデータが多い研究
 - 長期間の食事調査を実施した場合
 - ✓ 予測因子の測定にコストや手間がかからない場合はコホート研究を行う
- ☞ 節約しても精度と正確性がある程度保たれる

25

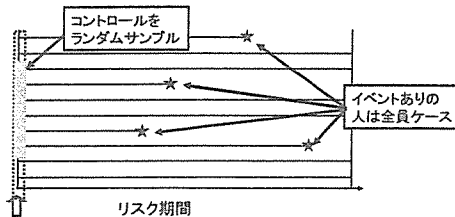
欠点

- ☞ 交絡はありうる
 - ✓ 交絡: 予測因子と結果因子の関連がゆがむこと
- ☞ ベースライン時の予測因子の測定がイベントの前臨床期の病態の影響を受けているかもしれない

26

ケースコホート研究

- ☞ コホート全員からコントロールをランダムサンプル
- ☞ 追跡
- ☞ 研究終了時にイベントのあった人が全員ケース



27

利点と欠点

- ☞ コホート全体のミニ集団
 - ✓ 一つのコントロールを複数の疾患の研究で使える
 - ✓ コホート全体からのランダムサンプルのため、コホート内のリスク因子の分布もわかる
 - ✓ 発症率そのものが求められない
- ☞ ケースコントロール研究との違いは8章で

28

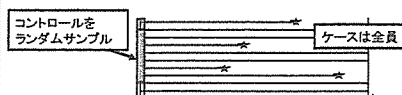
ケースコホート研究Cauley1999

- ☞ 骨粗鬆症骨折研究のコホート
 - ✓ 米国の65歳以上の女性9704人の追跡研究
- ☞ 仮説
「性ホルモンの血中濃度が乳癌を予測する」

29

対象者のサンプリング

- ☞ ケース: 97人
 - ✓ 研究終了時までイベント(乳癌発症)のあった人
 - ✓ 研究開始時にエストロゲン療法を受けていなければ除外
- ☞ コントロール: 244(247)人
 - ✓ 研究開始時に乳癌の既往がない人
 - ✓ 研究開始時にエストロゲンの使用がない人
 - ✓ 終了時までイベントが起きた3人はケースに移動



30

血中性ホルモン濃度と乳癌

- ☞ 予測因子の測定
 - ✓ 研究開始時に採取・保存した検体を盲検的に測定
 - ケースかコントロールかわからないように
- ☞ 性ホルモン使用量順に対象集団を分割
- ☞ リスク比
 - ✓ Estradiol 高用量VS低用量3.6(1.3-10.0)
 - ✓ Testosterone 高用量VS低用量3.3(1.1-10.3)
- ☞ 乳癌発症の予測値
 - ✓ 性ホルモン使用が少ない群 0.4/千人年
 - ✓ " 多い群 6.5/千人年

31

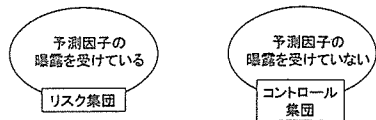
多重コホート研究

- ☞ 複数のコホートを同時に追跡して比較する
 - ✓ 2重コホート研究double-cohort study
- ☞ 独立した二つのコホート
 - ✓ 予測因子への曝露のあるコホート
 - ✓ 曝露のないコホート
 - ✓ 十分な対象者数・イベント数のある集団を用いる
- ☞ 各コホート全員のリスク因子、イベントを測定

32

用いる場面

- ☞ 産業疫学、環境疫学
 - ✓ 放射線曝露のある職業の者の集団と、事務職の集団の比較
 - ✓ 環境の例
- ☞ もともと異なるコホート
 - ✓ 予測因子への曝露以外の属性も異なる



33

多重コホート研究Matanoski1975

- ☞ 曝露レベルの異なるコホートの設定
 - ✓ 北米放射線協会
 - ✓ 米国臨床医協会
 - ✓ 米国眼科・耳鼻科学会
 - ✓ 1920年以降全ての入会員の会員名簿
- ☞ イベントの測定
 - ✓ 放射線科医は他の2つの学会員より癌による死亡率が高かった
 - ✓ 放射線曝露が癌死亡のリスクを高める可能性が示唆された

34

外部コントロール

- ☞ 国勢調査、疾病登録の利用
 - ✓ コントロールコホートの代わり
- ☞ アスベスト・塵への曝露の影響の定量化(Liddell1977)
 - ✓ 職業コホート
 - ケベックの鉛山・工場で働いていた10951人
 - ✓ 外部コントロールを用いて解析
 - 近隣地区の一般集団の死亡率データと比較
 - ✓ 通常のコホート研究として解析
 - 粉塵曝露量が6分割、一番少ない集団と比較

35

外的集団と比べて

年代	死亡時年齢	観測死亡数	リファレンス死亡数	比
-1955	~44歳	417	380	1.09
	45歳~	541	550	0.98
1956-	35~44歳	60	59	1.02
	45~64歳	1454	1352	1.08
	65歳~	1277	1148	1.07
Total		3749	3491	1.07

36

曝露が少ない集団と比べて

曝露量 ×年数	観測 死亡数	期待 死亡数	比	相対 リスク比
<10	11	19.1	0.58	1
<30	17	18.8	0.91	1.57
<100	37	40.1	0.92	1.58
<300	34	45.0	0.76	1.31
300≤	43	31.0	1.4	2.41
600≤	28	12.1	2.3	3.97

37

利点と欠点

- ☞ 多重コホート
 - ↳ 特殊な因子への曝露の影響の評価する唯一の方法
(職業由来、環境由来)
- ☞ 外部コントロール
 - ↳ コストの削減
 - ↳ 一般集団との比較が可能
- ☞ 交絡の可能性
 - ↳ コホート間の注目するリスク因子以外の差がある
- ☞ 後ろ向き研究であれば情報不足の可能性もある

38

コホート研究を計画する

- ☞ 規模
 - ↳ コホート全体の大きさ
 - ↳ イベントの数
- ☞ 測定値の質
 - ↳ 研究開始時のリスク因子の測定
 - ↳ イベントの測定
- ☞ 「因果関係がある」とはいえない

39

コホート研究を計画する

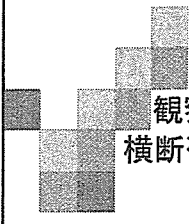
- ☞ リスク因子が観察中に変化する場合
 - ↳ 細かい間隔での測定
 - ↳ 解析上の工夫
- ☞ 後ろ向きの場合
 - ↳ 対象者のイベントの有無をマスクして予測因子を測定
- ☞ 対象者の脱落
 - ↳ 減らす工夫→テキスト71ページ
 - ↳ 電話・メール・郵便・訪問・知人やかかりつけ医の協力
 - ↳ 定期的な接触

40

まとめ

- ☞ コホート研究は
 - ↳ 集団を一定期間追跡
 - ↳ 発生率を記述
 - ↳ リスク因子をイベントの関係を分析
- ☞ 前向きと後ろ向き
 - ↳ 集団を追跡 or 過去のデータや検体を利用
- ☞ 特殊なコホート研究
 - ↳ コホート内ケースコントロール研究
 - ↳ ケースコホート研究
 - ↳ 多重コホート・外部コントロール

41



**観察研究をデザインする
横断研究とケースコントロール研究**

Designing Clinical Research 2nd Chap8
Dec2006臨床研究センター勉強会
国立成育医療センター臨床研究フェロー
斉藤真梨

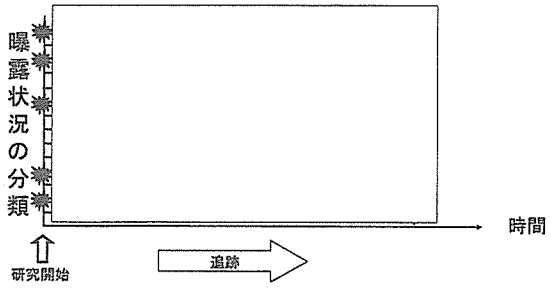
研究の種類

- 実験研究
 - 理想
 - 研究者がコントロールできる要因
- 観察研究
 - 研究者がコントロールできない要因
 - コホート研究(Cohort study)
 - 横断研究(Cross-Sectional study)
 - ケースコントロール研究(Case-control study)

コホート研究

- 疾病とリスク因子の関係を調べたい
 - リスク因子に曝露したグループ
 - 曝露していないグループ
- 前向きに追跡して疾病の発症を比較する

前向き研究

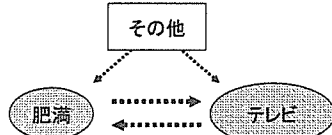


横断研究

- 測定が一時点
 - 経過を追跡しない
- 興味ある疾病、因子の分布の把握
 - 国民栄養調査、患者調査など
- 因子同士の関連の把握

関連は見られるが

- 小児の肥満とテレビの視聴時間に関連
 - 太るとテレビが見たくなる
 - テレビを見るから太る
 - 肥満とテレビに関連する他の因子の影響



仮想具体例

- 目的
 - クラミジア感染のprevalence(有病率)の把握
 - 経口避妊薬(ピル)との関係の把握
- 目的母集団
 - 感染症クリニックを受診している女性
- 手順
 - 受診している女性100人を集める
 - ピル使用歴を調査する
 - 感染の有無を調べる

横断？

- 時間的要素がある
 - ピル使用歴は過去から現在までについて調べる
 - 感染の検査に数日かかる
 - 100人全員を調査するのに半年かかる
- 横断研究に分類される
 - 研究者が対象者に対して行う測定は1回だけ

結果

- 結果
 - 20人がピル使用歴あり、80人が使用歴なし
 - 感染者はそれぞれ4人、8人
- 解釈
 - 対象集団全体の有病率は12%
 - ピル使用者では20%、不使用者では10%
 - 二群の有病率比は2.0倍
 - ピルを使用するとクラミジア感染リスクが上がる
とはいえない
 - この結果は一般女性を代表するものではない

横断研究の特徴

- 低コスト、短時間でできる
 - 結果が発生するのを待たなくてよい
 - 追跡もしない
 - 追跡中の脱落もない
- 事前調査として介入研究・コホート研究の前に行われることもある
 - どれくらいのイベントが期待できるか
 - どれくらいの曝露なのか
 - 強い関連があるのか

連続横断研究 (serial prevalence survey)

- 同じ集団への横断研究を繰り返す
 - 国勢調査など
- 毎回対象者が異なる
 - 出生、死亡、転出入など
- 対象者が異なるからコホート研究でない(?)
- Open cohort / Closed cohort

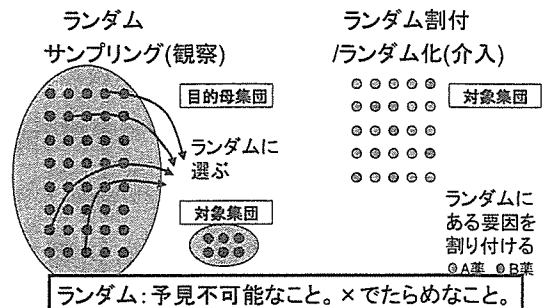
連続横断研究 (serial prevalence survey)

- 時間の経過に伴う変化を把握
- 欠点
 - 学習効果(Learning effect)
 - 次の調査の回答へ影響
 - Prevalenceの評価にバイアス

横断研究の特徴

- 目的母集団からランダムサンプルすれば
 - 疾病やリスク因子のprevalenceの把握
 - 因子間の関連の把握
- 追跡しないので発生した瞬間が捉えられない
 - 因果関係はわからない
 - 予後、自然史、病因もわからない

ランダムといっても



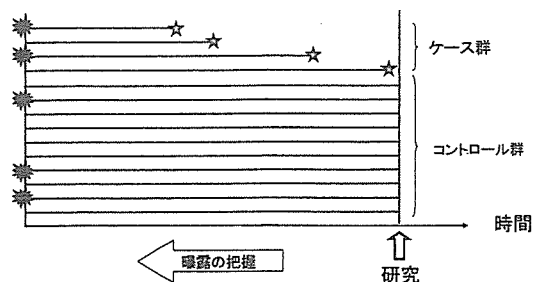
研究の種類

- 介入研究
- 観察研究
 - コホート研究(Cohort study)
 - 横断研究(Cross-Sectional study)
 - ケースコントロール研究(Case-control study)

ケースコントロール研究

- ある疾病とリスク因子の関係を調べたい
 - 疾病を発症したグループ
 - 発症していないグループ
- 過去にさかのぼってリスク因子の状況を比較する
- 後ろ向き研究

ケースコントロール研究



小児がんとビタミンK

- 新生児に対するビタミンKの筋注
 - 小児がんのリスクが2倍になるという報告
- ドイツでケースコントロール研究が行われた
 - ケース: ドイツ小児がん患者登録簿から107人
 - コントロール: 性、誕生日、診断時の居住地でマッチングして107人
 - ビタミンKの筋注の有無を調査

結果は

	ケース群 (疾病あり)	コントロール群 (疾病なし)
暴露 (筋注あり)	69(64%)	63(59%)
非暴露 (筋注なし)	38(36%)	44(41%)
合計	107(100%)	107(100%)

オッズ比で評価

- ケースの暴露オッズは69/38
- コントロールの暴露オッズは63/44
- オッズ比は1.3(CI: 0.7~2.3)
- このサンプルサイズでは有意ではなかった
 - 人数を増やしたら、有意になるかも

特徴

- 費用、時間がかからない
- 稀な疾病にも適している
 - すでに発症している人をつかまえてくるから
- 色々な要因について調べられる

特徴

- 発生が捉えられない
- 時間的順序が因果と逆
- ケースとコントロールを分けて集めてくるので扱える疾病は一つだけ
- バイアスが入りやすい
 - サンプルングバイアス
 - 測定バイアス

サンプリングバイアス

- 多くのケースコントロール研究はケースから始まる
- ケースの選択(理想)
 - 目的母集団の、その疾病を持つ全員
 - その疾病を持つ全員からのランダムサンプル
 - (実際は研究者の施設を受診した患者さん)
- コントロールの選択
 - 同じ背景の集団とは？

コントロールになりうる人

- 別の疾患で来院した患者
(hospital- or clinical- based control)
 - その疾病と関係ない(であろう)疾患の人
 - もしその疾病と関係あるとリスクの過小評価に
- 病院近辺に住む人
 - その疾病を発症したらケースと同じ施設を受診するであろう人

選び方

- ランダムに選ぶ
 - 電話番号から(ランダムダイヤル法)
 - 国の登録番号から
- マッチングする
 - 「調べるリスク因子以外の背景」がケースと揃う人を選ぶ
 - 性、年齢、居住環境、...
 - マッチングに用いた因子と疾患の関連は調べられない

測定バイアス

- 思い出しバイアス(recall bias)
 - ケースの方が曝露情報を詳細に記憶している
- 対処法
 - 疾病が生じる以前に記録されたデータを用いる
 - Blinding
 - 調査者がケースかコントロールか知らない
 - 対象者がどれがリスク因子か知らない
 - 実際は困難

測定バイアス

- 確認バイアス(ascertain bias)
 - 曝露している人の方が頻繁に検査をうける
 - 発症の発見、研究への参加率が高いかも

結果の指標

- コホート研究
 - リスク比、リスク差
- ケースコントロール研究
 - オッズ比
- 違いは？

最初に捉えた情報

- コホート研究では
 - リスク因子に「曝露した人」と「曝露していない人」
 - 全員、対象疾患を発症していない
- ケースコントロール研究では
 - 対象疾患を「発症した人」と「発症していない人」
 - 曝露情報はこれから調べる

分母が違う

- 公害と喘息のコホート研究
 - 2箇所地域に住む子供を200人ずつ追跡
- 曝露群
 - 幹線道路沿いに住む子供: 200人中50人が喘息を発症
- 非曝露群
 - 河川沿いに住む子供: 200人中30人が喘息を発症

	喘息発症	喘息なし	
幹線道路沿い	50	150	200
河川沿い	30	170	200

リスクを計算する

- 曝露群のリスク : $50/200 = 25\%$
- 非曝露群のリスク: $30/200 = 15\%$
- リスク比: $25 \div 15 = 1.7$ 倍
- リスク差: $25 - 15 = 10\%$

	喘息発症	喘息なし	合計
幹線道路沿い	50	150	200
河川沿い	30	170	200

ケースコントロール研究

- リスクへの曝露ごとにリスクを調べることができない
- ケース: 小児がんの子供107人
- コントロール: 小児がんでない子供107人

	ケース	コントロール
曝露	69	63
非曝露	38	44
合計	107	107

曝露オッズを計算する

- ケースの曝露オッズ : $69/38 = 1.81$
- コントロールの曝露オッズ: $63/44 = 1.43$
- オッズ比: $1.81/1.43 = 1.27$

	ケース	コントロール
曝露	69	63
非曝露	38	44
合計	107	107

なぜオッズなのか

- リスク比 $\frac{A}{(A+B)} \div \frac{C}{(C+D)} = \frac{A(C+D)}{(A+B)C}$
- オッズ比 $\frac{A}{C} \div \frac{B}{D} = \frac{AD}{BC}$
- ケースが少ないときオッズ比=リスク比

	ケース	コントロール	合計
曝露	A	B	A+B
非曝露	C	D	C+D
合計	A+C	B+D	

有名な事件(Lenz, 1961)

- アザラン状奇形の子供112人、奇形のない子供188人
- オッズ比は $90/22 \div 2/186 = 380.5$

サリドマイド	アザラン状奇形		合計
	あり	なし	
服用	90	2	92
非服用	22	186	208
合計	112	188	300

杉山(1969)の批判

- 非服用グループ $22/208=0.106$
 - 非服用群の奇形発生率が高すぎる
- サリドマイド服用割合 $92/300=0.31$
 - 全体的にサリドマイド服用率が高すぎる
- Lenzのデータは信用できない

吉村の指摘

サリドマイド	アザラシ状奇形		合計
	あり	なし	
服用	90	2000	2090
非服用	22	186000	186022
合計	112	188000	188112

コントロールの数

- コントロールの数を1000倍に増やせば
 - ~~□ 非服用群の発生率 $22/186022 = 0.000117$~~
 - ~~□ サリドマイド服用率 $112/188112 = 0.000596$~~
- 合計するところをまちがえている

サリドマイド	アザラシ状奇形		合計
	あり	なし	
服用	90	2	92
非服用	22	186	208
合計	112	188	300

まとめ

- 横断研究(Cross-sectional Study)
 - 全ての因子の観察が一時点
 - 疾患やリスク因子の分布の記述
 - 因果関係は捉えられない
 - 実験研究・コホート研究の事前調査としても
- ケースコントロール研究(Case-Control Study)
 - 後ろ向き研究
 - 稀な疾患に向いている
 - エビデンスレベルはコホートより低い
- リスク比とオッズ比

観察研究における 関連から因果関係へ

Designing Clinical Research 2nd Chap8
Jan2007臨床研究センター勉強会
国立成育医療センター臨床研究フェロー
斉藤真梨

観察研究の結果

- ◆ コーヒーと心筋梗塞に関連が見られた
- ◆ 結論:「コーヒーは心筋梗塞のリスクである」?
- ◆ 結果の真偽は断定できない
- ◆ 5つの可能性
 - ◆ コーヒーが心筋梗塞のリスク
 - ◆ 因果が逆
 - ◆ 偶然
 - ◆ バイアス
 - ◆ 交絡

真の状態によって

真の状態	結果の真偽	原因
コーヒー→心筋梗塞	真	—
心筋梗塞→コーヒー	真	(逆転)
コーヒーと心筋梗塞は 無関係	偽	偶然
	偽	バイアス
	偽	交絡 (バイアス)

真の状態によって

真の状態	結果の真偽	(原因)
コーヒー→心筋梗塞	真	—
心筋梗塞→コーヒー	真	(逆転)
コーヒーと心筋梗塞は 無関係	偽	偶然
	偽	バイアス
	偽	交絡 (バイアス)

真に関連がない状態

- ◆ 全体の60%にコーヒー習慣あり
- ◆ 全体の10%が心筋梗塞ハイリスク
- ◆ コーヒー習慣の有無に関わらず10%の人が心筋梗塞

コーヒー習慣あり	コーヒー習慣なし
心筋梗塞	

「偶然」による関連

- ◆ 対象者が偶然偏った
 - ◆ 『コーヒーあり&心筋梗塞』『コーヒーなし&心筋梗塞なし』
- ◆ コーヒーのリスクの過大評価
- ◆ α エラー(本当は関連がないのに見られた)

コーヒー習慣あり	コーヒー習慣なし
心筋梗塞	

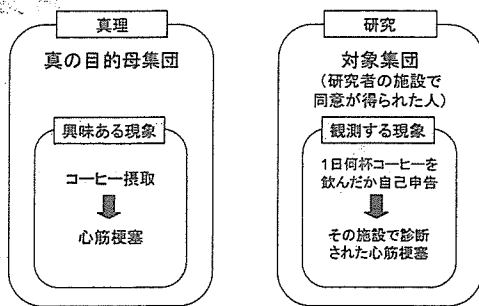
真の状態によって

真の状態	結果の真偽	(原因)
コーヒー→心筋梗塞	真	—
心筋梗塞→コーヒー	真	(逆転)
	偽	偶然
コーヒーと心筋梗塞は 無関係	偽	バイアス
	偽	交絡 (バイアス)

「バイアス」による関連

- ◆ Research Question
 - ◇ 研究者が知りたいと思う問題
- ◆ 研究で得られる答え
 - ◇ 実施可能性を考えて妥協した上で得られた結果
- ◆ バイアス
 - ◇ 研究テーマと得られた答えのズレ
- ◆ 誤った結論を導く原因になる

ここでいうバイアスとは



バイアスの原因

- ◆ 主な3つ
 - ◇ 対象集団の代表性
 - ◇ 測定する予測因子は真に興味あるリスクを捉えているか
 - ◇ 測定する結果因子は真に興味ある状態を捉えているか
- ◆ コーヒーの例では
 - ◇ 対象が心筋梗塞以外の入院患者
 - ◇ コーヒー摂取量が一般成人より少ないかも知れない
 - ◇ 他の病因による心筋梗塞のリスク
 - ◇ 測定方法
 - ◇ 時期、回数、尺度、...

偽の関連の除去には

- ◆ デザイン段階での対処が重要
- ◆ 偶然による場合
 - ◇ α エラー
 - ◇ サンプルサイズを大きくする
 - ◇ 測定精度を高める

コーヒー習慣あり	コーヒー習慣なし
心筋梗塞	

偽の関連の除去

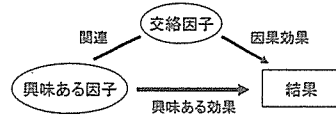
- ◆ デザイン段階での対処が重要
- ◆ バイアスによる場合
 - ◇ 前述の3点を検討する
 - ◇ 他の研究との比較
 - ◇ 感度解析

真の状態によって

真の状態	結果の真偽	(原因)
コーヒー→心筋梗塞	真	—
心筋梗塞→コーヒー	真	(逆転)
コーヒーと心筋梗塞は 無関係	偽	偶然
	偽	バイアス
	偽	交絡 (バイアス)

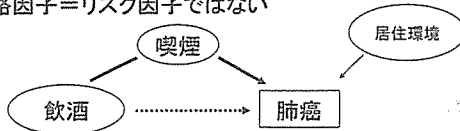
交絡(Confounding)

- ◆ 交絡因子(Confounding Factor)
 - ◆ 検証したい効果をゆがめる因子
 - ◆ 結果に対して因果効果を持つ
 - ◆ 予測因子と関連がある
- ◆ 交絡がおきている
 - ◆ 交絡因子によって効果がゆがめられている状態



例えば

- ◆ 肺癌のリスクを調べる研究
- ◆ 飲酒習慣の有無と肺癌に関連が見られた
- ◆ 交絡の可能性
 - ◆ 飲酒と喫煙には高い相関がある
 - ◆ 喫煙は肺癌のリスク
- ◆ 交絡因子=リスク因子ではない



シンプソンのパラドクス

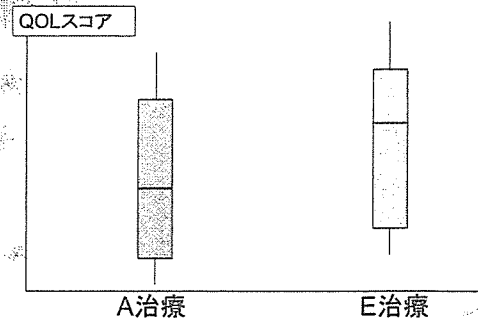
	受験者	合格者	合格率
A予備校	260人	80人	30.8%
E予備校	70人	24人	34.3%

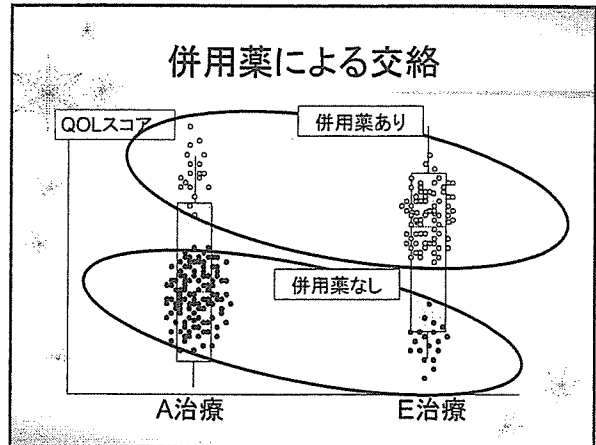
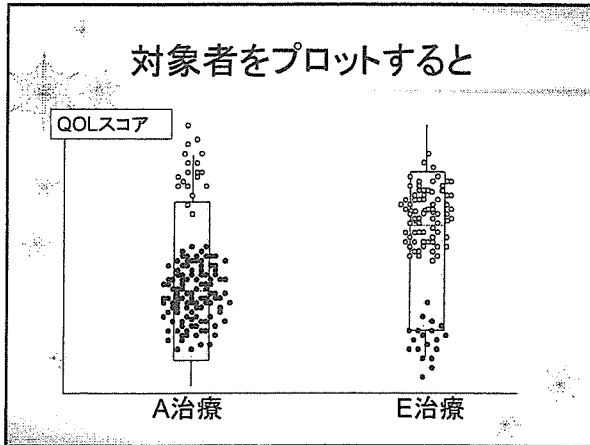
吉村功2006Bips講義

でも実際は...

	理学部			法学部		
	受験者	合格者	合格率	受験者	合格者	合格率
A予備校	200人	50人	25%	60人	30人	50%
E予備校	20人	4人	20%	50人	20人	40%

結果変数が連続の場合も





- ### 交絡への対処
- ◆ デザインで
 - ◆ 対象者の限定
 - ◆ マッチング
 - ◆ 解析で
 - ◆ 層別解析
 - ◆ 回帰分析

- ### デザインによる対処
- ◆ 対象者の限定
 - ◆ 均一な背景の集団にだけ焦点をしぼる
 - ◆ わかりやすい
 - ◆ 研究テーマに的が絞られる
 - ◆ 一般性は損なわれる
 - ◆ 場合によっては十分なサンプルの確保が困難

- ### デザインによる対処
- ◆ マッチング
 - ◆ ある因子の分布を比較群間でそろえること
 - ◆ ペアマッチング(pairwise matching)
 - ◆ 喫煙40代男性 ← 喫煙40代男性
 - ◆ 非喫煙50代女性 ← 非喫煙50代女性
 - ◆ 頻度マッチング(frequency matching)
 - ◆ 40代男性・併用薬あり20% ← 40代男性・併用薬あり20%
 - ◆ 50代女性・併用薬なし25% ← 50代女性・併用薬なし25%

- ### 特徴
- ◆ マッチング因子による交絡が制御される
 - ◆ コントロールが選択しやすい
 - ◆ 未測定の影響も制御できる
 - ◆ 例: 兄弟マッチングで遺伝要因・環境要因を制御
 - ◆ マッチング因子の影響を調べられない
 - ◆ 特殊な解析が必要
 - ◆ オーバーマッチングによる検出力の低下
 - ◆ 群間で、マッチング因子の分布を揃えたために予測因子の分布も似てしまうこと
 - ◆ バイアスにはならない

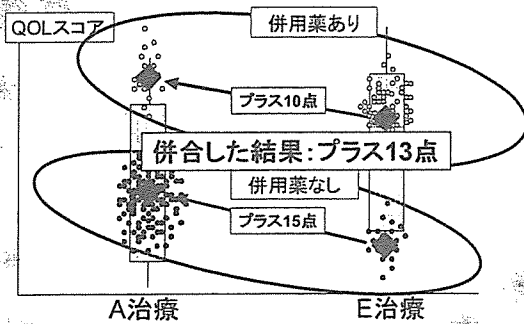
解析による対処

- ◆ デザイン段階での制御が重要
 - ◆ たくさんの因子での限定やマッチングは不可能
 - ◆ 研究前にわからないこともある
 - ◆ 交絡の強さの程度がわからない
- ◆ 主な二つ
 - ◆ 層別解析
 - ◆ 回帰分析

層別解析

- ◆ 方法
 - ◆ 対象者を属性(層別因子)で分類
 - ◆ 層ごとに解析
 - ◆ 結果を併合する
 - ◆ 人数に応じて重み付けすることが多い
- ◆ ≠サブグループ解析
 - ◆ 一部の対象者についてのみ解析・結果の提示

層別解析

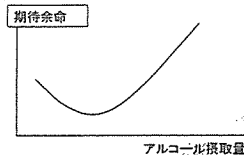


層別解析の特徴

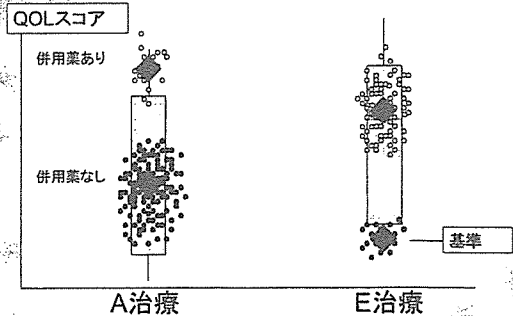
- ◆ わかりやすい
- ◆ 層の作り方は任意
- ◆ 層別因子はカテゴリ変数として扱う
- ◆ 層別因子が多いと層内に対象者が少なくなり、結果が不安定になる
 - ◆ 人種・性別・年齢・体格・喫煙・居住環境...
- ◆ 測定してある因子しか使えない

回帰分析

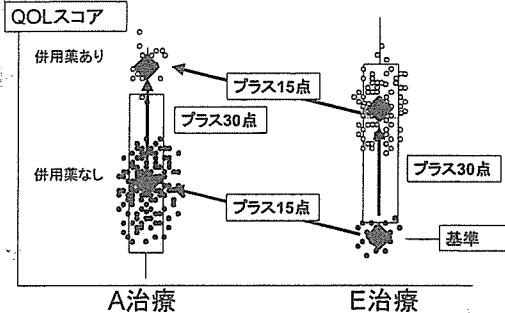
- ◆ 結果因子の変動を予測因子の変動で説明する
- ◆ 回帰モデル
 - ◆ $QOLスコア = \beta_1 \text{治療法} + \beta_2 \text{併用薬} + \text{誤差}$
- ◆ 治療効果にある仮定をおく
 - ◆ 治療効果は加法的である
 - ◆ 直線的に増加する
 - ◆ 他にも色々
 - ◆ 指数関数的に増加する
 - ◆ 積率的である
 - ◆ 二次関数に従う ... など



回帰分析のイメージ



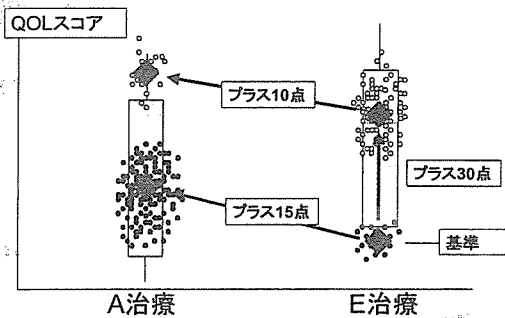
回帰分析のイメージ



回帰モデル

- ◆ $\text{QOLスコア} = \text{基準} + 15 \times \text{治療法} + 30 \times \text{併用薬} + \text{誤差}$
Aなら1, Eなら0 ありなら1, なしなら0
- ◆ 重回帰分析(多変量解析)
 - ◆ 「併用薬の有無を考慮して、治療法のQOLスコアに対する効果を検討した」
 - ◆ 治療法の効果は15点、併用薬の効果は20点
- ◆ 説明変数は連続変数でもよい
 - ◆ 例: 年齢が1歳上がるごとに1点下がる

併用薬の有無によって



交互作用がある

- ◆ 「交互作用(interaction)がある」
 - ◆ 他の因子の有無によって興味ある効果の大きさが異なる
 - ◆ 単純な加法的な仮定がデータに合わない
- ◆ 交互作用項をモデルに追加
 - ◆ 両方を満たす人だけ1となる項
- ◆ $\text{QOLスコア} = 15 \times \text{治} + 30 \times \text{併} - 5 \times \text{治} \& \text{併} + \text{基準} + \text{誤差}$
A治療かつ併用薬ありの人のみ1, それ以外は0

回帰モデルの特徴

- ◆ 層別解析よりたくさんの交絡因子を扱える
- ◆ 連続変数の情報をそのまま使える
- ◆ モデルの誤特定の可能性がある
 - ◆ データをプロットしてよく吟味する
 - ◆ 色々なモデルを立てて適合度をチェックする
- ◆ 因子同士の相関が高いと結果が不安定になる
 - ◆ 脳卒中中のリスク = $sBP + dBP + \dots$
 - ◆ 影響を吸収しあってしまう

対処方法の選択

- ◆ 「対象者の限定」
 - ◆ 興味ある集団が決まっていたら
- ◆ 「マッチング」
 - ◆ 年齢・人種・性別など他の因子に影響をうけない属性因子について
- ◆ 「層別解析」
 - ◆ 予定しているときはサンプルは多めに
- ◆ 「回帰分析」
 - ◆ 補足的に
 - ◆ 色々やってみる

因果に近づけるエビデンス

- ◆ 他の研究との一致性(consistency)
 - ❖ 同様の結果が出ている研究がたくさんある
- ◆ 生物学的妥当性(biologic plausibility)
 - ❖ 意味のある説明ができる
- ◆ 関連の大きさ(strength)
 - ❖ 対象者数が同じなら関連が大きいほどp値が小さくなる
- ◆ 用量反応関係(dose-response relationship)
 - ❖ 予測因子の値が大きいほど関連も強い
 - ❖ 例:ヘビースモーカーの方がハイリスク

まとめ

- ◆ 因果関係
 - ❖ ある介入後、経時的に観察してみられた関連からバイアスを除去したもの
- ◆ 観察研究では
 - ❖ 「関連」から「偶然」「バイアス」「交絡」を除去
 - ❖ 偶然: α エラー、精度とサンプルサイズ
 - ❖ バイアス: 研究計画の吟味
 - ❖ 交絡: デザインあるいは解析で対処

まとめ

- ◆ 交絡とは
 - ❖ 原因と結果の関係をゆがめるもの
 - ❖ 「対象者の限定」「マッチング」で対処
 - ❖ 「層別解析」「回帰分析」で対処
- ◆ 因果を補強するエビデンス

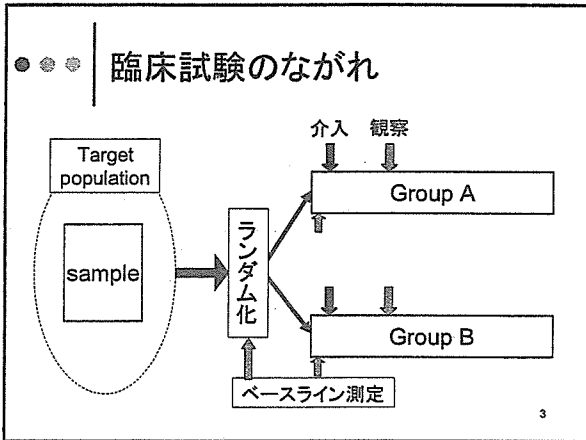
実験的研究をデザインする 臨床試験 I

Designing Clinical Research 2nd Chap9,10
Feb2007臨床研究センター勉強会
国立成育医療センター臨床研究フェロー
斉藤真梨

実験研究

- 対象者に介入を行い、結果を観察する
- 因果関係について推論できる
- 因果推論の基礎
 - ランダム化
 - Randomized, Random allocation, Random assignment
 - 盲検化
 - Blinding

2



3

目次

- 対象者の選択
- ベースラインデータの測定
- ランダム化
- 介入の実施

4

対象者の選択

- 選択基準の設定
- 選択基準 (selection criteria)
 - 選択 (取り込み) 基準
 - Entry criteria, Inclusion criteria, Eligibility criteria
 - 除外基準
 - Exclusion criteria

5

選択基準

- Eligibility criteria
 - 結果変数について適当な発生率を有する
 - 治療効果が期待できる
 - 研究結果が一般化しやすい
 - リクルートしやすい
 - アドヒアランスが高い
 - フォローしやすい
- Exclusion criteria
 - 副作用のリスクが大きい
 - プラセボ治療が許されない

6

● ● ● 稀な結果因子の場合

- 発症リスクの高い集団
 - より多くのイベント発生の可能性
 - リスク因子を同定し、それを持っている人
 - 対象疾患の既往のある人
- 治療効果が大きい集団
 - 対照群との差が大きくなる
 - 若年者の方が効く...
- サンプルサイズが小さく試験期間が短くなる

7

● ● ● 過剰な選択

- 発生率や治療効果だけで対象者を選ぶと
 - 一般性の損失
 - リクルート困難
 - 対象者のリスクや反応性を調べる作業が必要

8

● ● ● HERS研究

- Heart and Estrogen/Progesterone Replacement Study
 - 心血管疾患の既往のある女性2763人
 - エストロゲンとプロゲステロンの併用補充療法
 - 新規心血管疾患の発症
- 既往のない人を対象にしていたら25000人
 - 既往者はリスクが10倍近かったということ
- 既往のない人への併用補充療法の効果には言及できない

9

● ● ● 対象者のリクルート

- 検定に耐える人数が必要
 - 生存時間解析のサンプルサイズ設計には発生率や有病割合の情報が必要
 - スコアや検査値なら変動の情報が必要
 - 先行研究、コホート研究、人口動態統計から得る
- リクルートは観察研究より困難
 - ランダム化や盲検化への同意が必要
 - リクルート対象、時間、費用を拡大

10

● ● ● 目次

- 対象者の選択
- ベースラインデータの測定
- ランダム化
- 介入の実施

11

● ● ● ベースラインデータ

- 基本的属性
 - 年齢、性別、病歴、治療歴、検査データ...
- 結果指標とする項目
- 検体バンク
 - 研究開始後にわかったリスク因子についても測定できる
- むやみに項目を増やさない

12