

図2 投薬によるLDL低下率(JLIT)

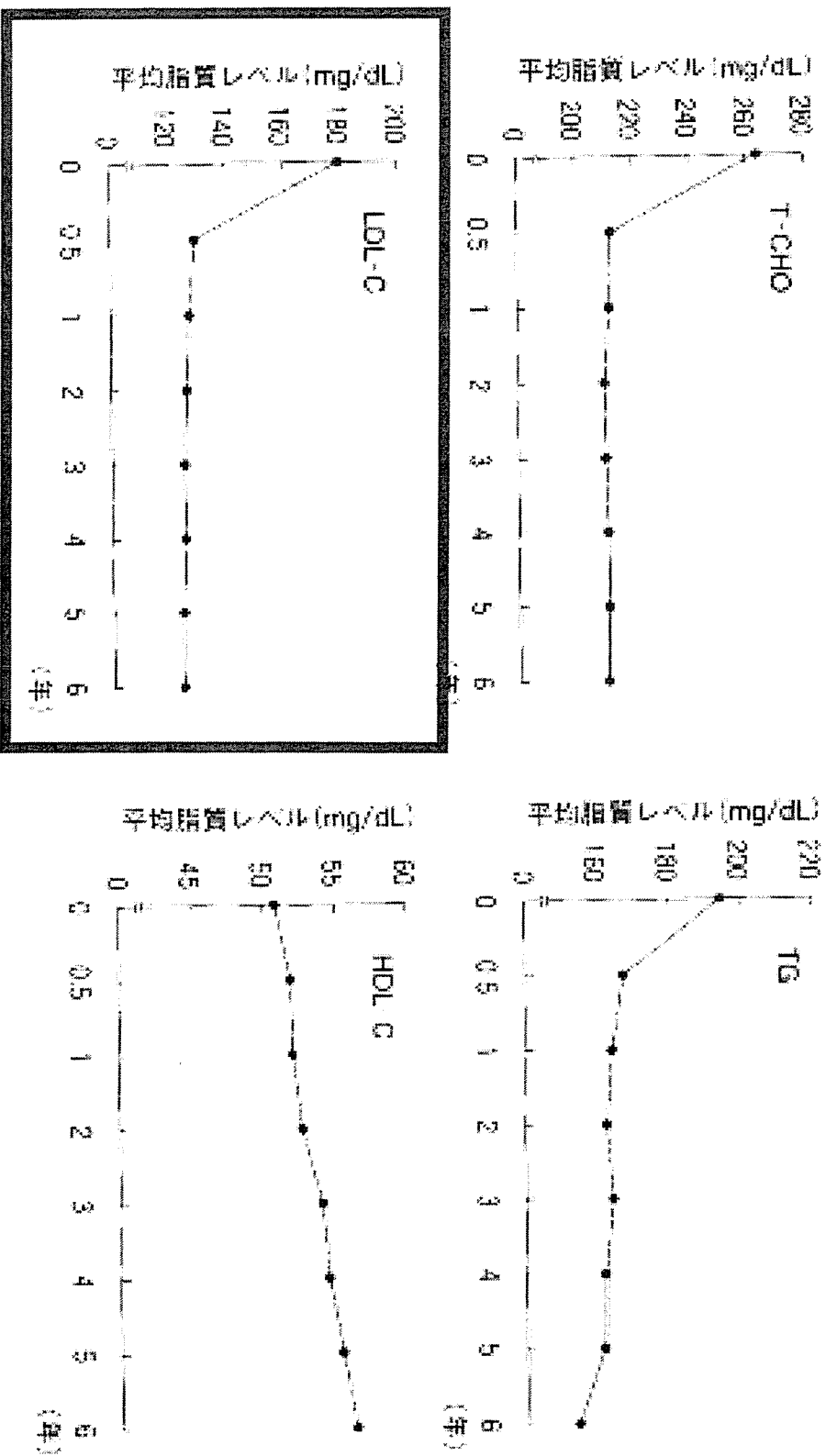


図3 治療薬レベルとLDL-C値

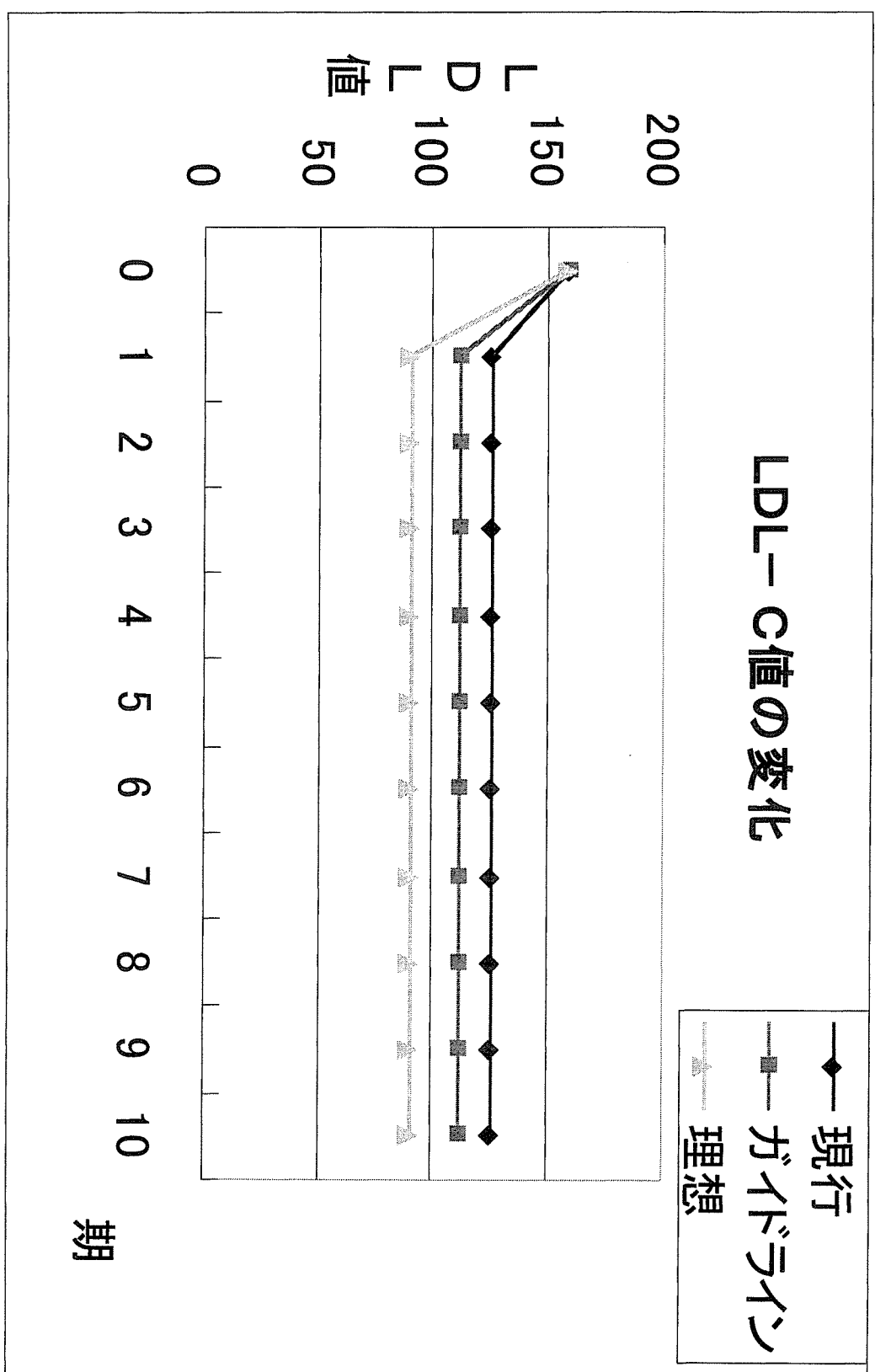


図4 治療薬レベルと全血管疾患発症率

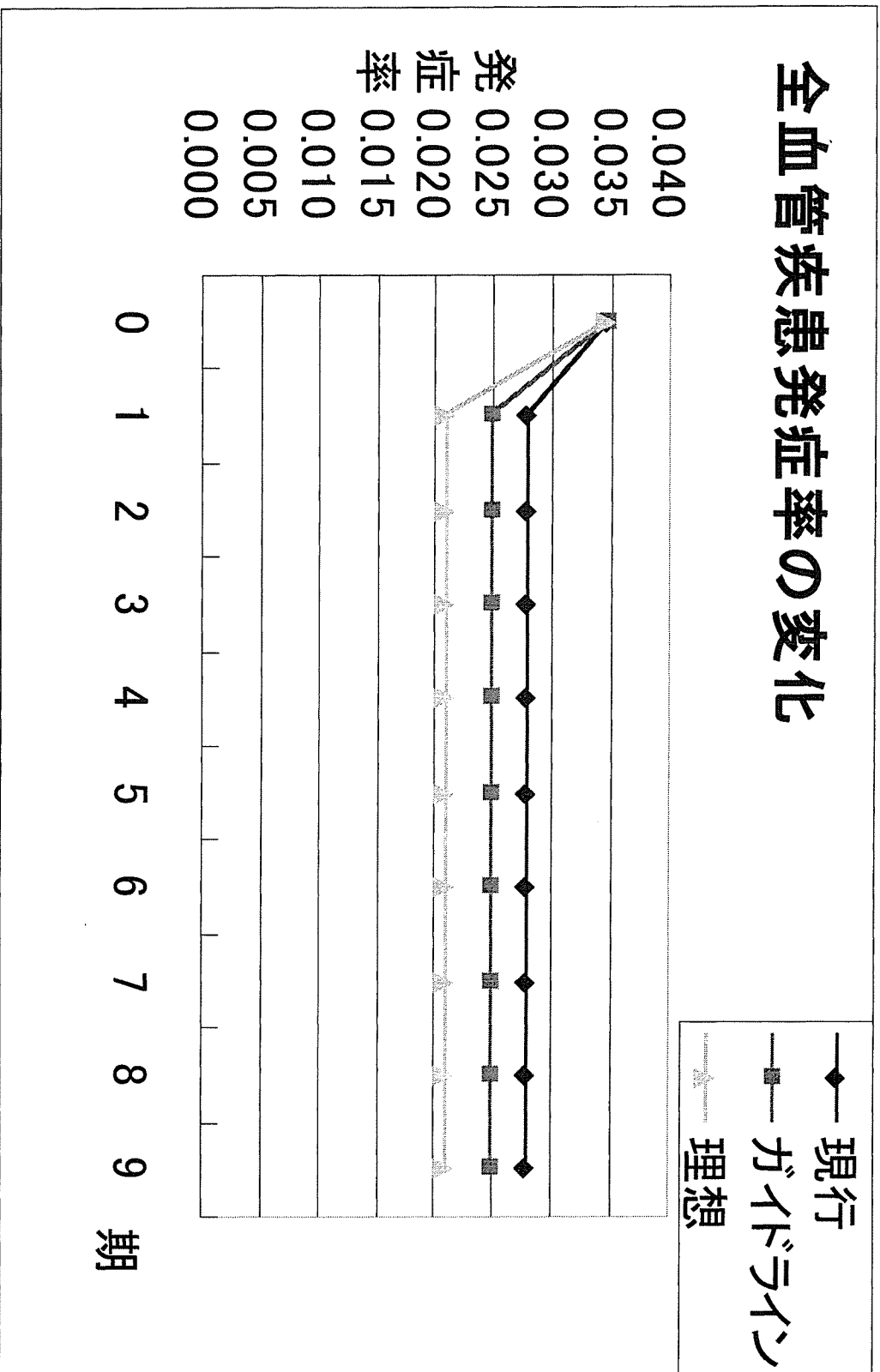


図5 治療薬レベルと全血管疾患発症数

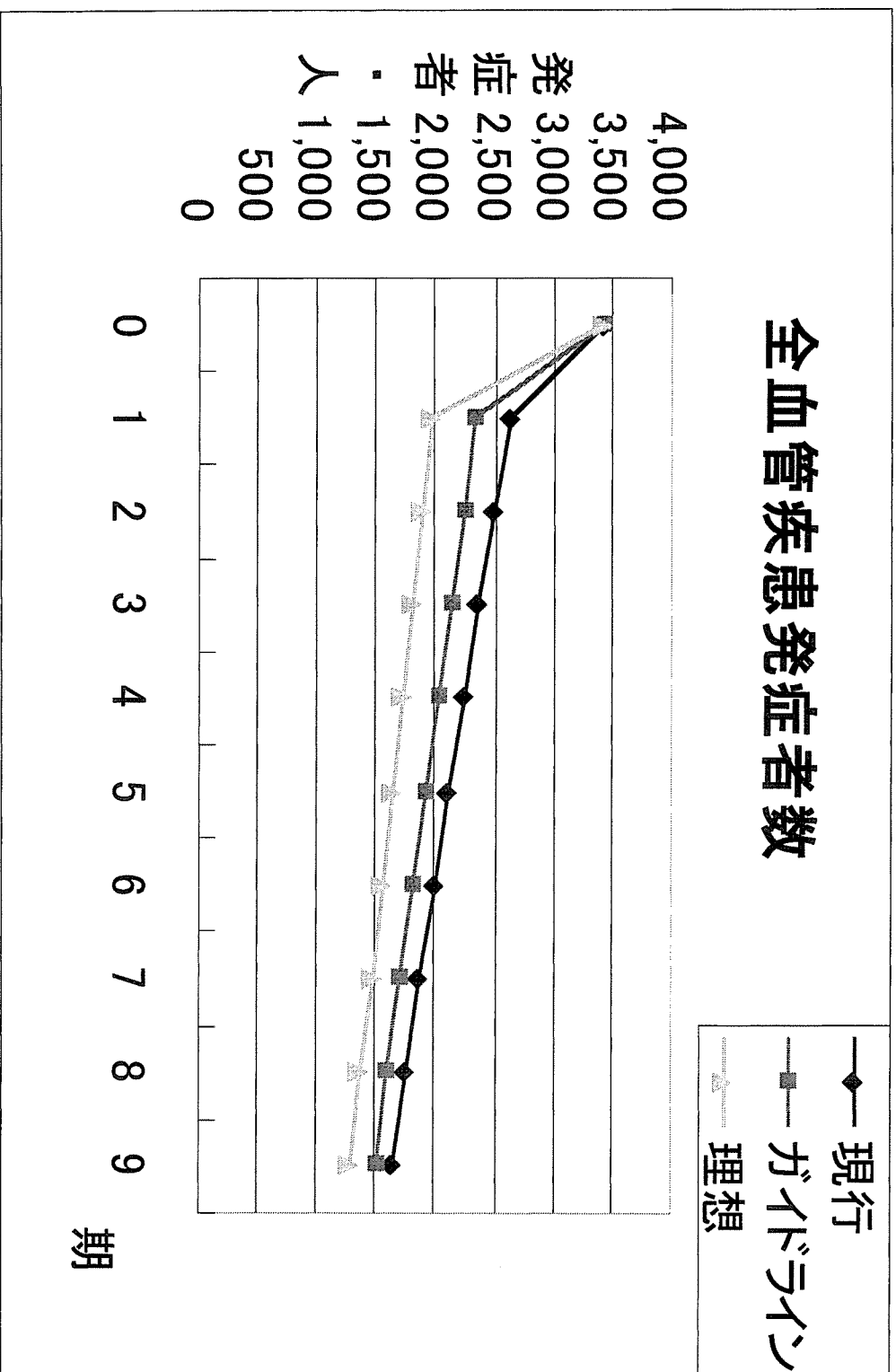


図6 治療薬レベルと全血管疾患患者数

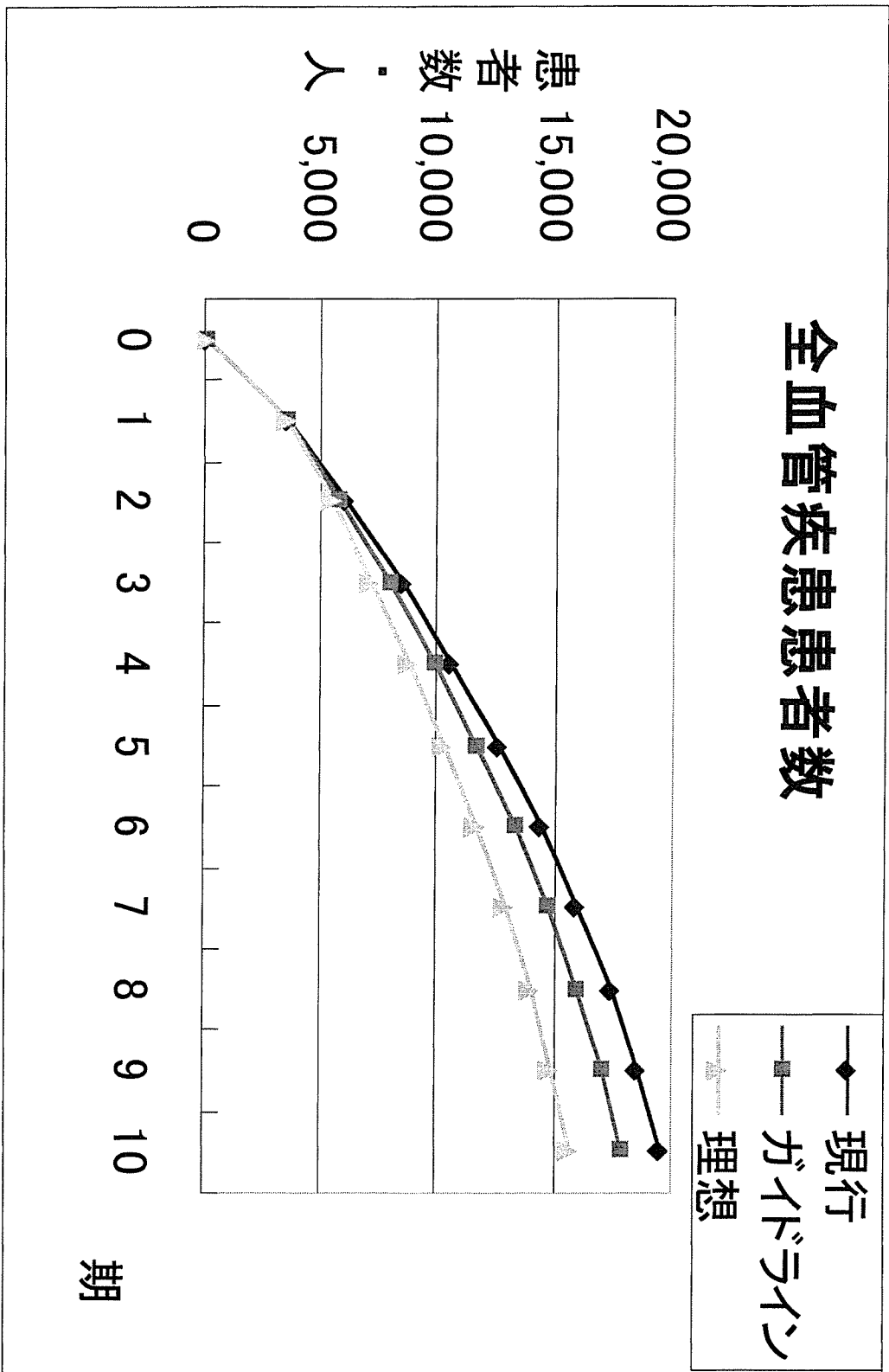


図7 糖尿病合併高脂血症薬物療法の
 アセスメント・モデル簡素化概念図
 (2) IHD・CVDモデル

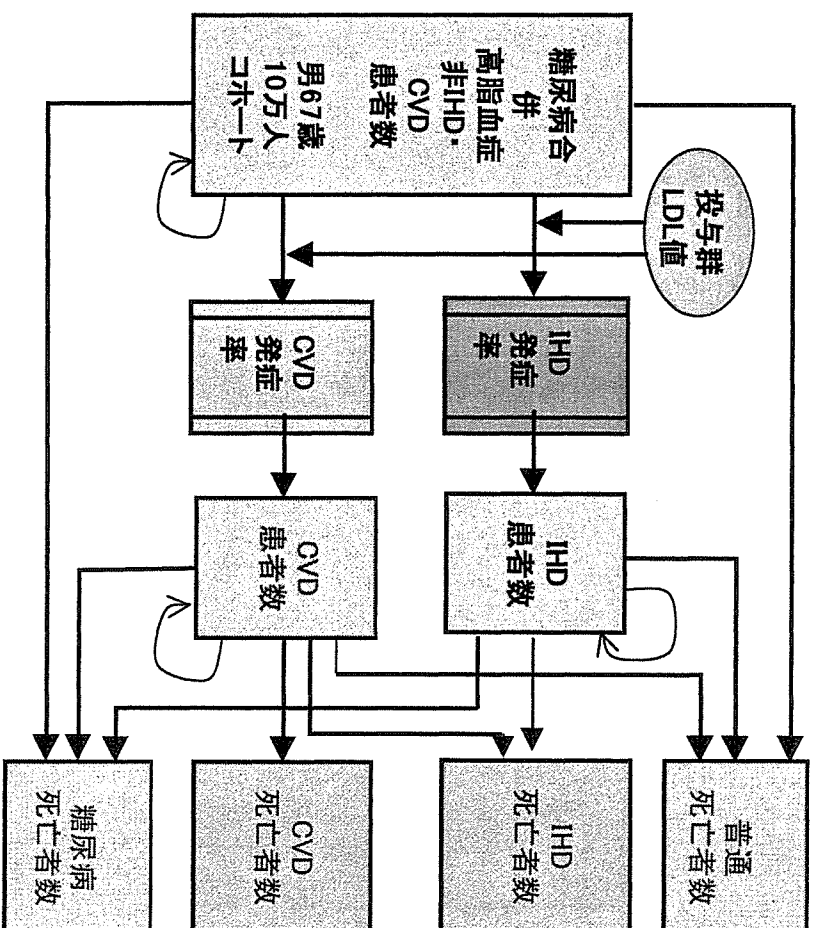


図8 治療薬レベルとIHD発症率

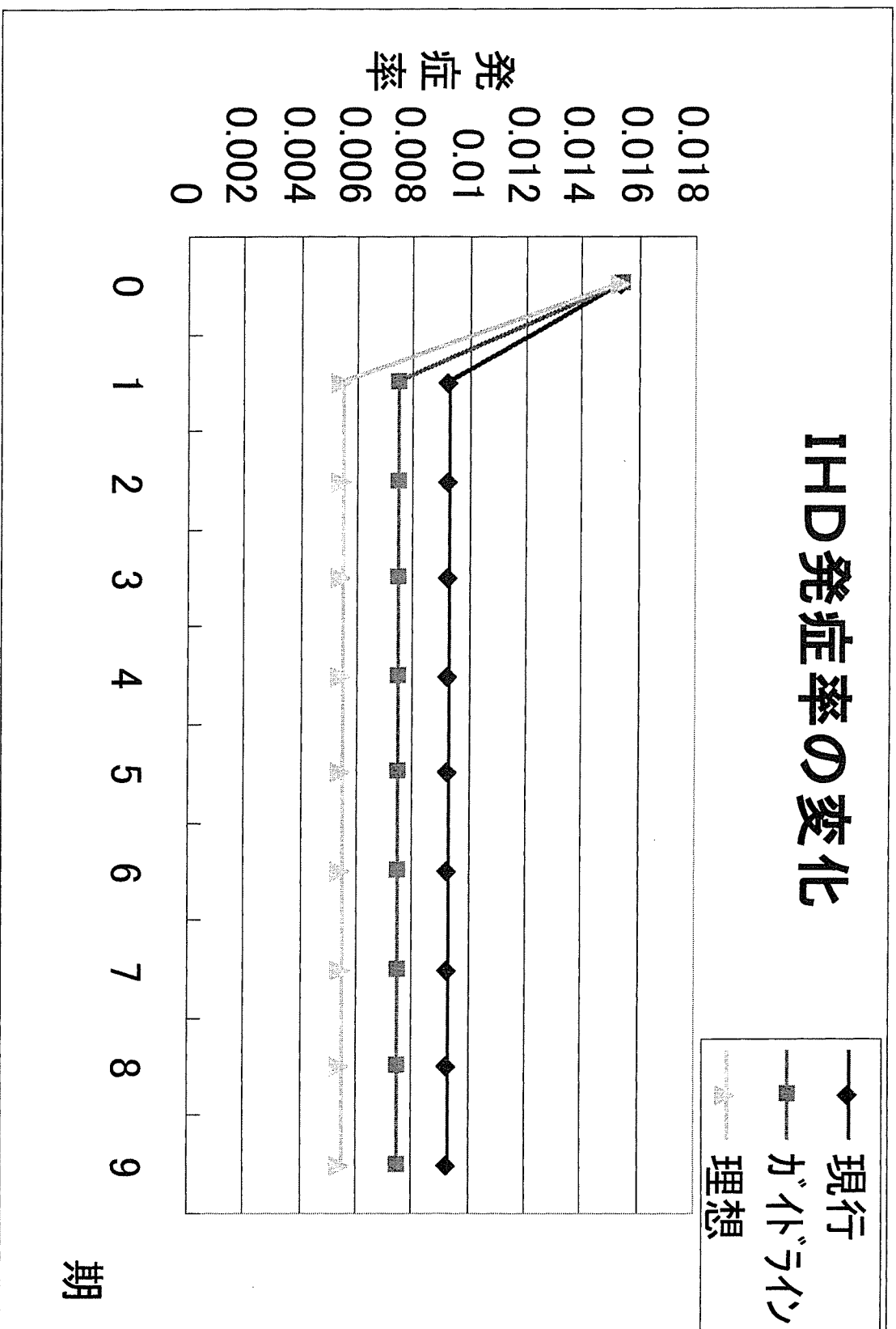


図9 治療薬レベルとIHD発症数

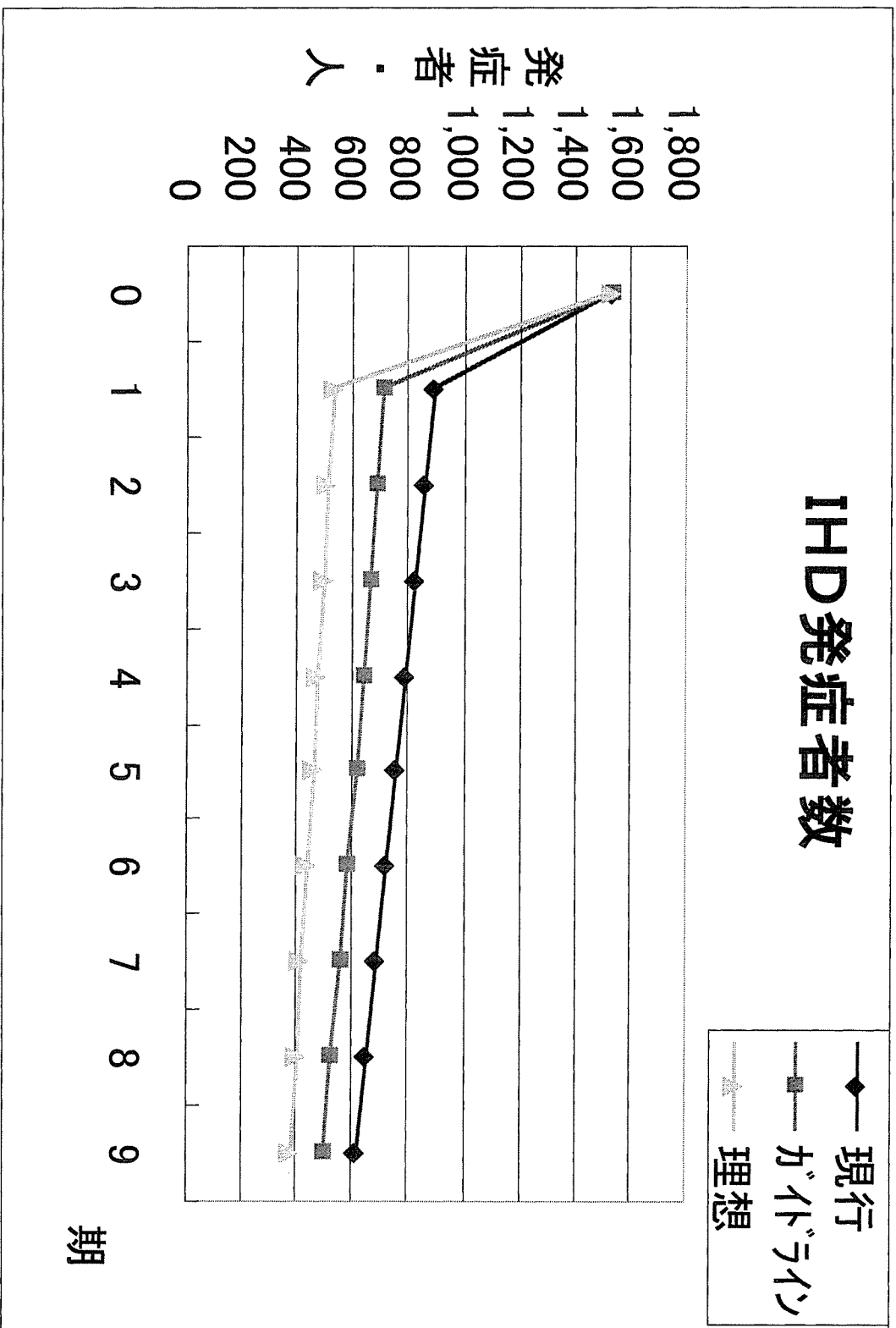


図9 治療薬レベルとIHD発症数

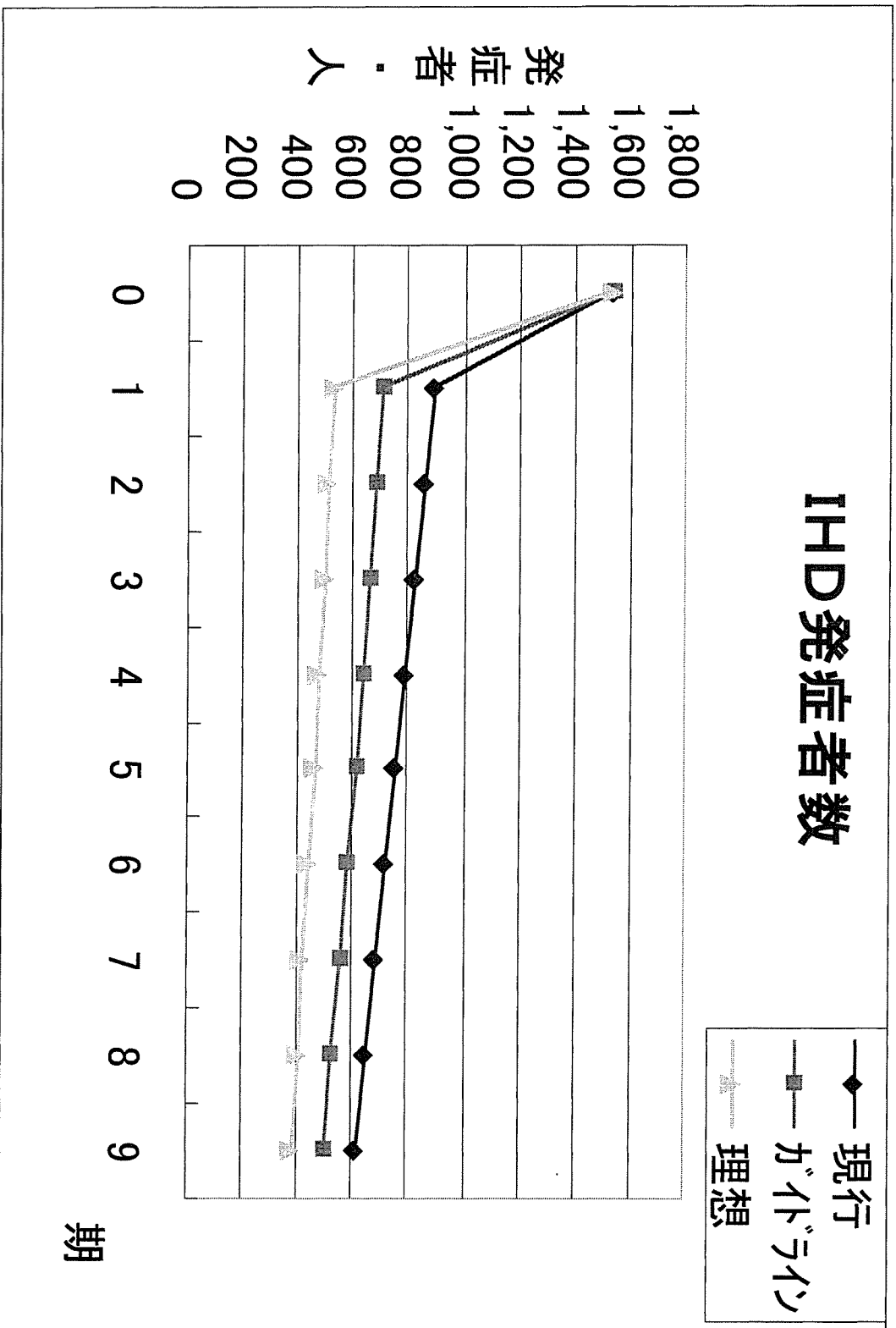


図10 治療薬レベルとIHD患者数

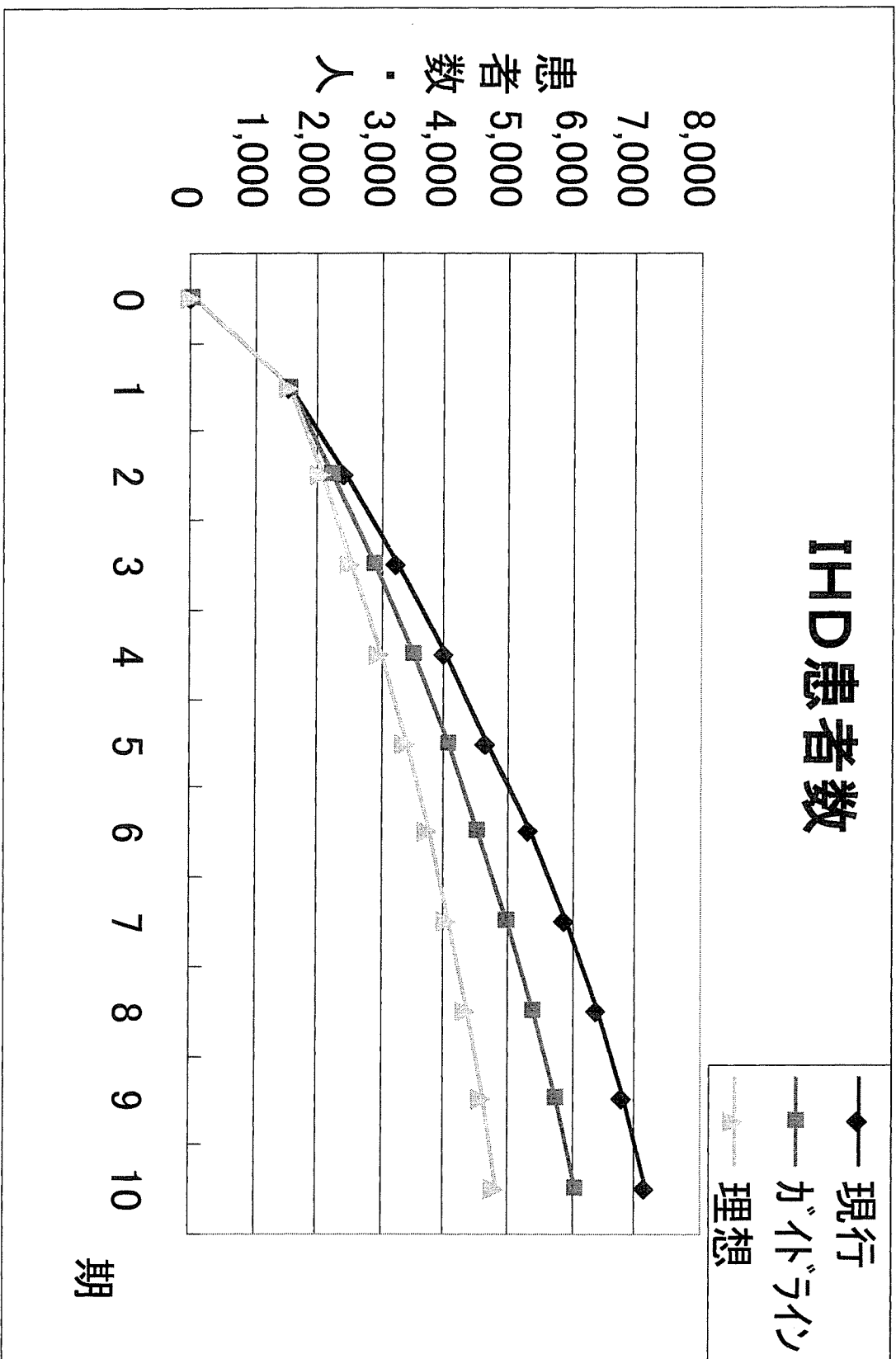


図11 治療薬レベルとCVD発症率

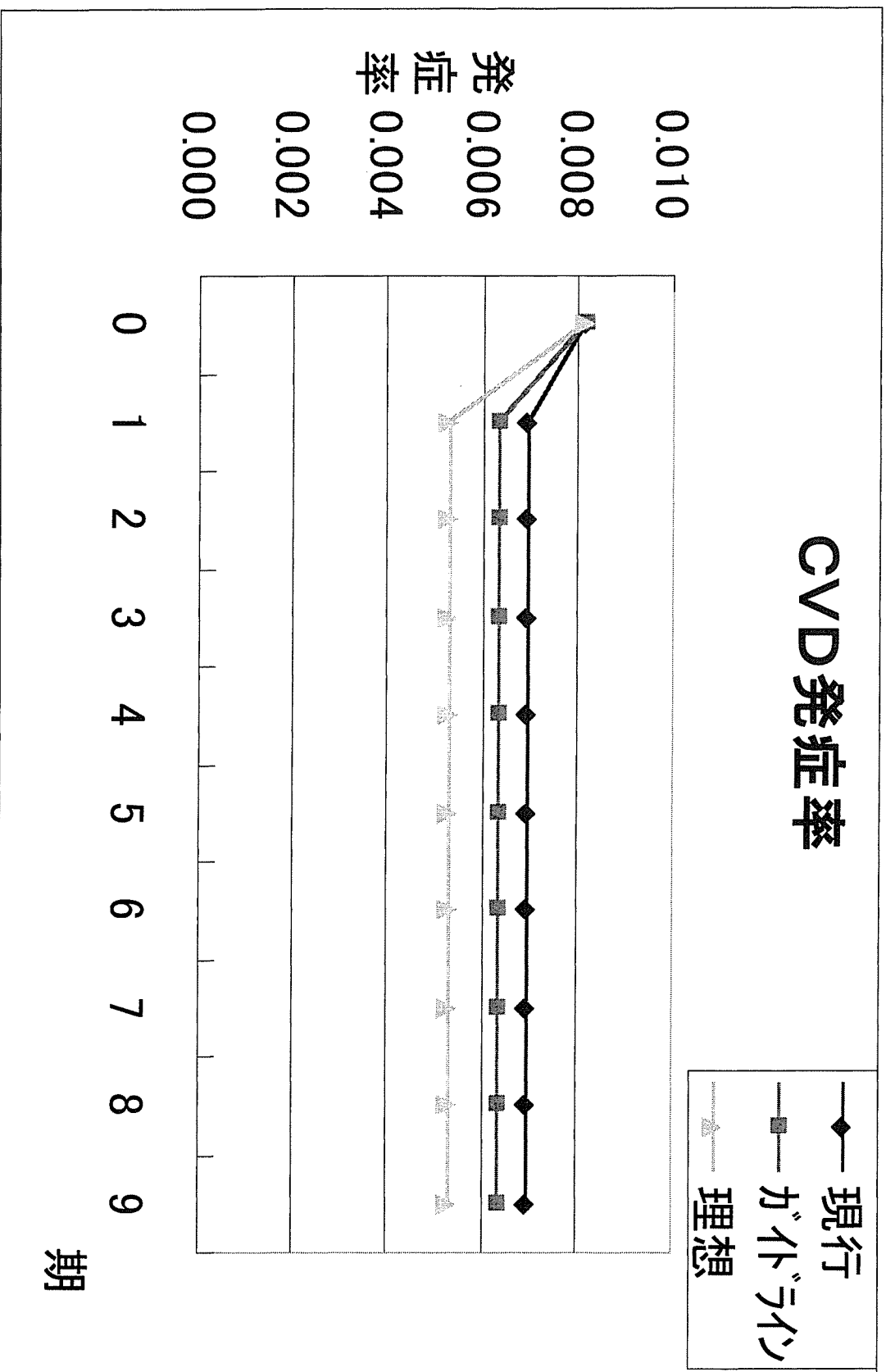


図12 治療薬レベルとCVD発症者数

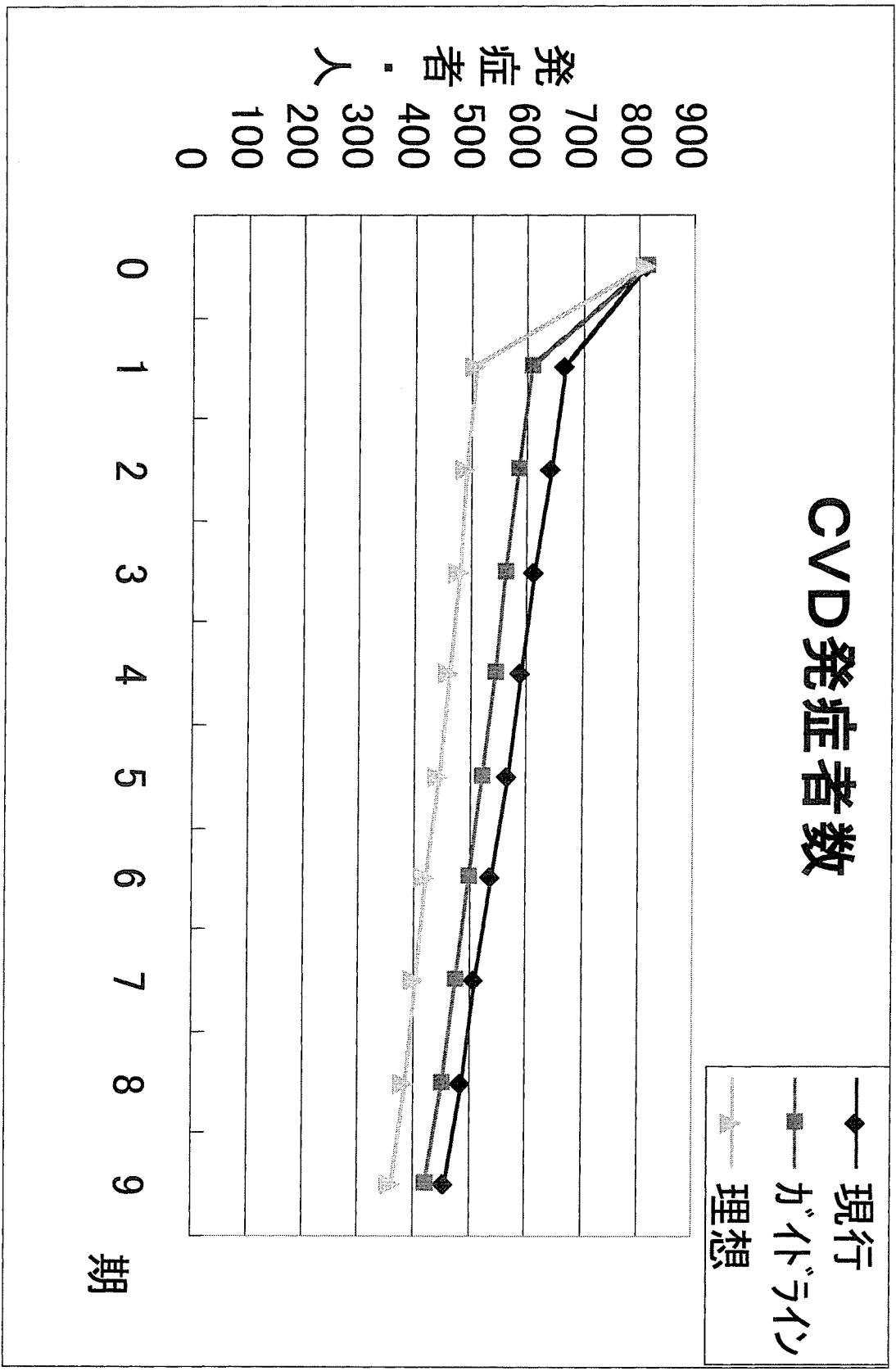


図13 治療薬レベルとCVD患者数

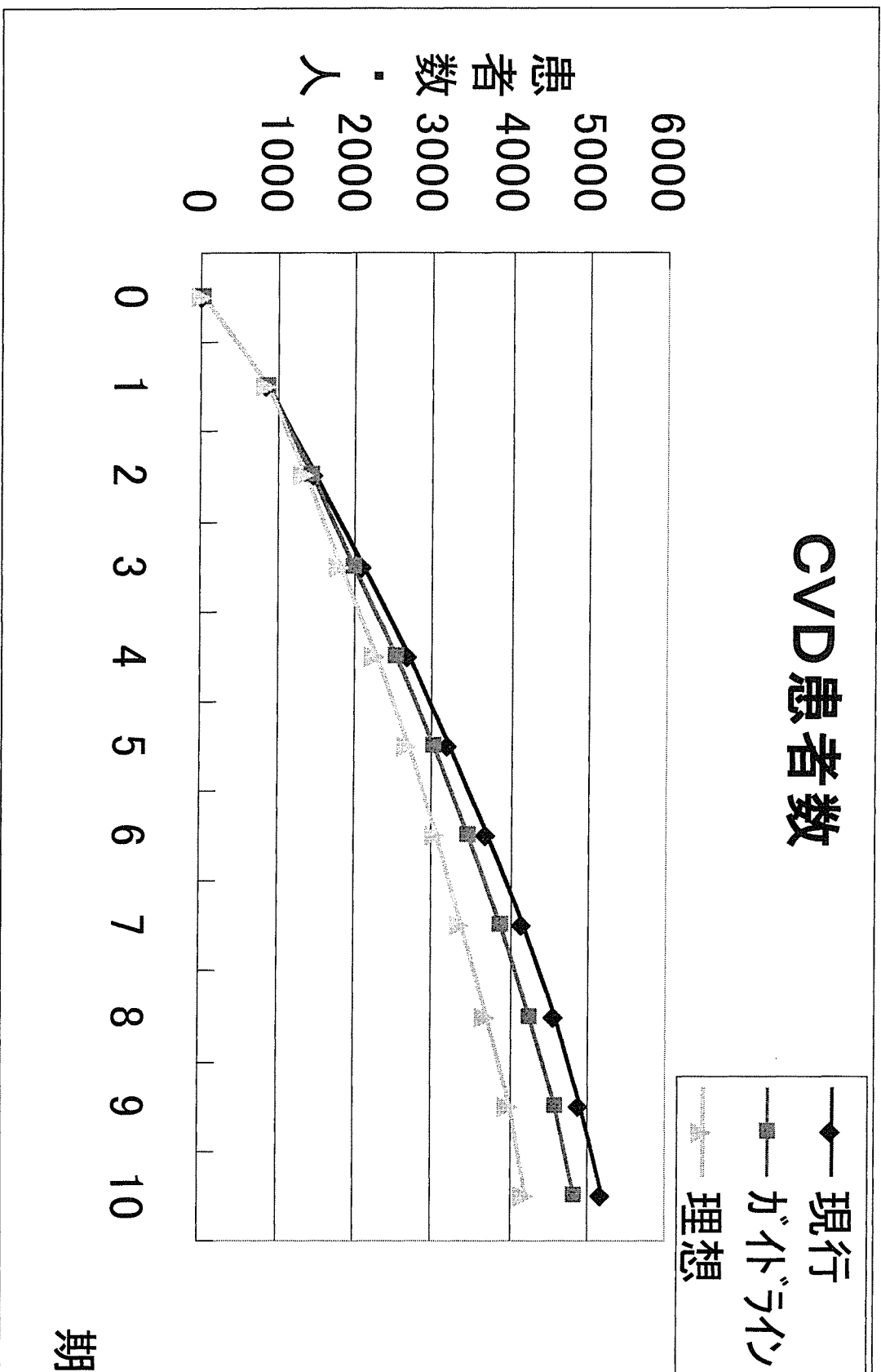
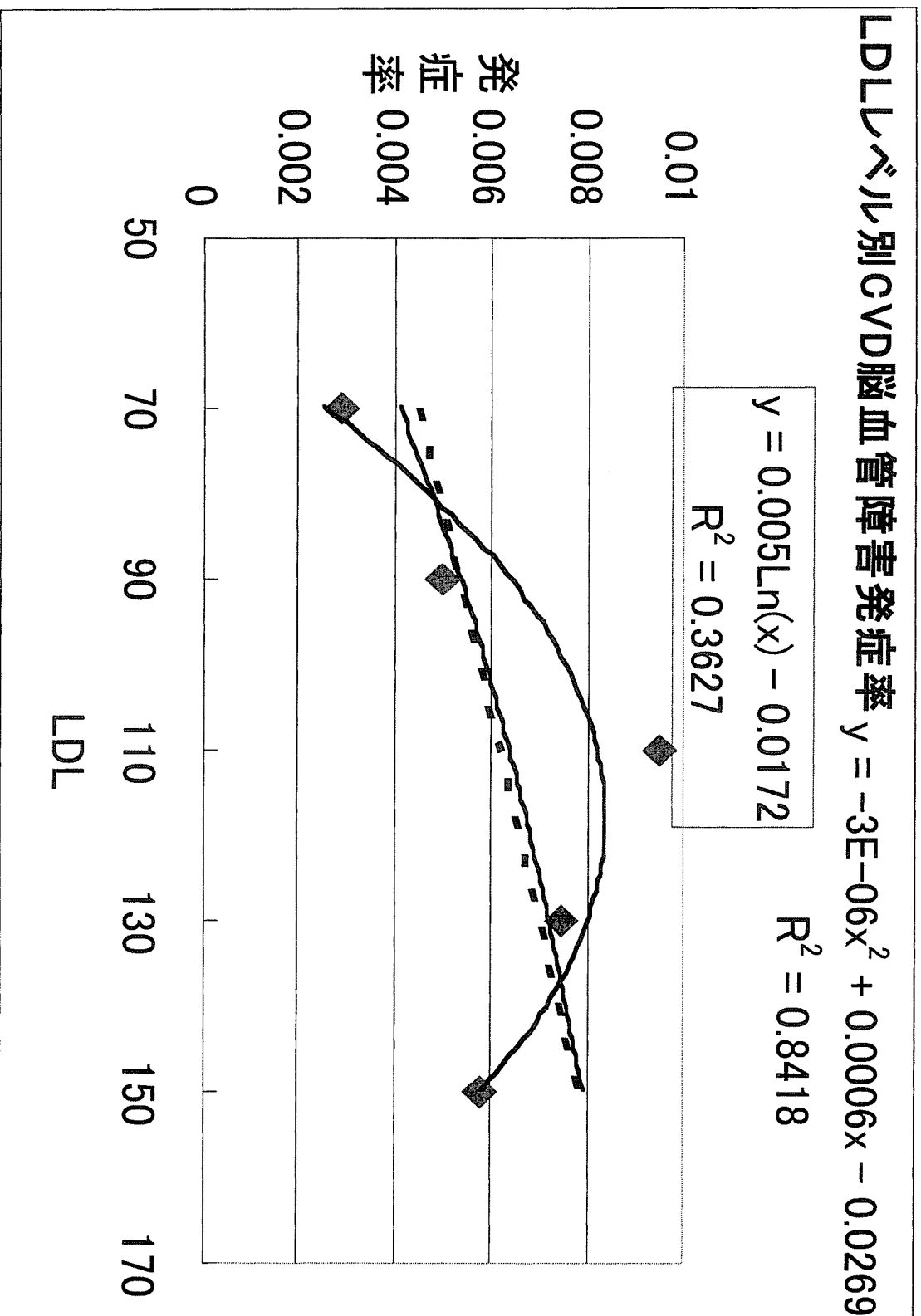


図14 今後の課題：発症率とデータの信頼性



分担研究報告書

血清脂質管理値達成によるイベント発症予防に関するデータの解析方法の研究
粗発生率を用いた予備解析結果と共変量の扱い方に関する考察

分担研究者 久保田 潔（東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座）

研究要旨

【目的と方法】平成17年度に検討した高脂血症治療薬の効果（overall effect）を直接効果（direct effect）と間接効果（indirect effect）に分けて評価する方法に沿って、本研究（観察期間1.9年間）から求めた粗発生率を用いて、直接効果と間接効果を推定する。さらに、本研究に適した直接効果と間接効果の推定のための共変量の扱い方について考察する。

【結果】LDLの値120mg/dL以下を「血清脂質正常」と定義した場合、粗発生率を使って解析した結果、スタチンの虚血性心疾患（IHD）および脳血管疾患（CVD）を合わせた複合イベント予防に関する“overall effect”は5.7（95%信頼区間：-1.6~13.0）/1000人・月（68/1000人・年）あり、この効果のうち血清脂質を正常化させることを介した間接効果は0.3（95%信頼区間：-8.2~8.9）/1000人・月、血清脂質正常化とは独立な直接効果は5.3（95%信頼区間：-6.3~17.0）/1000人・月と推定された。今後共変量（年齢、性別、糖尿病罹患の期間、合併症など）に関するデータを得て調整後の効果を推定する方法については、傾向スコア（propensity score）を用い、薬非使用群のpropensity scoreの分布が仮に薬使用群における分布と同一と仮定して求めるstandard mortality ratio(SMR)方法を用いる解析方法が適切と判断される。

【考察と結論】スタチンの粗発生率を用いた解析結果によれば、スタチンによる虚血性心疾患（IHD）と脳血管疾患（CVD）を合わせた複合イベントの予防効果は年間7%と推定される。また、粗発生率の解析結果からはイベント予防効果は主にスタチンの直接効果によると解釈することが可能であるが、今後共変量による調整が必要である。共変量の影響調整後の結果を含めて、得られた間接効果と直接効果の推定結果は慎重に解釈することが必要である。第一にこれらの推定方法はいくつかの証明困難な仮定に基づいている。また、観察期間が2年未満と短く、糖尿病の診断直後から観察された症例は少数であり、大半の患者は診断後相当年数経過後に初めて観察対象となっており交絡因子の調整が十分実施できない可能性があるなどの限界がある。今後観察期間を延長すれば、限界の完全克服は困難だが、推定値の信頼性は上がると考えられ、研究期間の延長が望まれる。

A. 研究目的

糖尿病患者における高脂血症治療薬の虚血性心疾患 (Ischemic Heart Disease, IHD) および脳結果疾患発生 (Cerebrovascular Disease, CVD) に対する予防効果を、血清脂質正常化を介した間接効果とそれ以外の直接効果に分離して評価し、血清脂質管理値達成がイベント発症予防に果たす役割を明らかにする。

B. 方法

1. 粗発生率による間接効果と直接効果の推定

平成 17 年度の本分担研究で明らかにしたように、観察対象の患者が高脂血症治療薬を使用していない (薬 N の) 期間と使用していた (薬 Y の) 期間におけるイベント発生率をそれぞれ λ_0 および λ_1 と定義すると、薬の血清脂質正常化を介したイベント発生予防効果 (間接効果) と血清脂質を介さない血管壁などへの作用によるイベント発生予防効果 (直接効果) の和である “overall effect” は以下の式

$$\text{Overall effect} = \lambda_0 - \lambda_1 \quad (1)$$

により求めることができる。

同一の患者集団について (事実反して) 薬を使用および非使用の条件下でイベント発生の有無を観察することが可能であると仮定し、式 (1) の λ_1 と λ_0 は、それぞれ、その時に得られる薬使用および非使用下における発生率とみなすことが可能であれば、式 (1) の “overall effect” は薬による真の効果であると解釈できる。実際には、そのような事実反する仮定に基づく λ_1 と λ_0 を推定することは不可能であり、可能な限り事実反する仮定に近いと考えられる条件下での発生率を推定することにより、 λ_1 と λ_0 を推定することが必要である。共変量に関するデータが得られた場合に「可能な限り事実反する仮定に近いと考えられる条件下での発生率」をどのように推定するかについては後述するが (C. 研究結果の「2」)、本項では本年度の本分担研

究で行う粗発生率を用いた解析方法を述べる。

薬 N の期間の総和 Y_0 、薬 Y の期間の総和を Y_1 (同一対象者の観察期間に薬 N と薬 Y の期間が含まれる場合には観察期間を薬 N と薬 Y の期間に分け、それぞれ Y_0 と Y_1 に含まれる期間として扱う)、及び薬 N と Y の期間に発生したイベントの総数 D_0 、 D_1 (同一対象者の観察期間に薬 N と薬 Y の期間が含まれる対象者にイベントが発生した場合、発生した時点では薬 N または薬 Y の時、それぞれ D_0 、 D_1 に含まれるイベントとしてカウントする) を用いて λ_0 と λ_1 は単純に

$$\lambda_0 = D_0 / Y_0 \quad (2)$$

$$\lambda_1 = D_1 / Y_1 \quad (3)$$

として求めることができる。本報告書作成段階では、観察期間内の薬の変更に関するデータは得られておらず、全ての糖尿病患者が観察期間の 1.9 年間追跡されたと仮定し、観察開始時に薬 N であった患者は 1.9 年間薬 N、観察開始時に薬 Y であった患者は 1.9 年間薬 Y であったと仮定する。また、イベントは平均すると観察期間の中間の時点で発生したと仮定する。したがって、観察開始時に薬 N、Y であった患者数をそれぞれ N_0 、 N_1 とすると

$$Y_0 = 1.9 (N_0 - D_0 / 2) \quad (4)$$

$$Y_1 = 1.9 (N_1 - D_1 / 2) \quad (5)$$

として求められる。

「直接効果」 (λ_{direct}) と「間接効果」 ($\lambda_{\text{indirect}}$) に関連して、本研究の観察期間を薬 N ($i=0$) or 薬 Y ($i=1$) と血清脂質正常 ($j=0$) or 高値 ($j=1$) によって 4 通りに区分し、それぞれの総人・月を Y_{ij} 、その期間内におけるイベント発生数を D_{ij} と定義するとイベント発生率 λ_{ij} およびその分散 $V(\lambda_{ij})$ は以下のように与えられる。

[a]無治療だが血清脂質が正常化：

薬使用 N だが血清脂質が（観察開始後に）

正常化。総人・月： Y_{00} 、イベント発生数 D_{00} ：

$$\lambda_{00} = D_{00}/Y_{00}, V(\lambda_{00}) = D_{00}/Y_{00}^2 \quad (6)$$

[b]無治療で血清脂質高値：

薬使用 N で血清脂質が高値。総人・月： Y_{01} 、

イベント発生数 D_{01} ：

$$\lambda_{01} = D_{01}/Y_{01}, V(\lambda_{01}) = D_{01}/Y_{01}^2 \quad (7)$$

[c]治療後血清脂質が正常化：

薬使用 Y で血清脂質が正常化。総人・月：

Y_{10} 、イベント発生数 D_{10} ：

$$\lambda_{10} = D_{10}/Y_{10}, V(\lambda_{10}) = D_{10}/Y_{10}^2 \quad (8)$$

[d]治療したが血清脂質高値：

薬使用 Y で血清脂質が高値。総人・月： Y_{11} 、

イベント発生数 D_{11} ：

$$\lambda_{11} = D_{11}/Y_{11}, V(\lambda_{11}) = D_{11}/Y_{11}^2 \quad (9)$$

また、スタチンによる治療の有無について 2 群に分けた総人・月を $Y_i (= Y_{i0} + Y_{i1})$ 、その期間内におけるイベント発生数を $D_i (= D_{i0} + D_{i1})$ ($i=0$: 薬 N, $i=1$: 薬 Y) と定義すると対応するイベント発生率 λ_i をおよびその分散 $V(\lambda_i)$ は以下のように与えられる。

$$\lambda_i = D_i/Y_i, V(\lambda_i) = D_i/Y_i^2 \quad (i=0,1) \quad (10)$$

また、治療の有無で分けた 2 群のそれぞれの総人・月 Y_i ($i=0,1$) に占める高脂血症「無」または「有」の人・月 (Y_{ij} , $j=0,1$) が占める割合 I_{ij} を

$$I_{ij} = Y_{ij}/Y_i \quad (i=0,1; j=0,1) \quad (11)$$

と定義すると、 λ_i は以下のように表すことができる。

$$\lambda_i = I_{i1}\lambda_{i1} + I_{i0}\lambda_{i0} \quad (12)$$

“Overall effect (OE)” およびその分散 $V(OE)$ は、以下の式で与えられる。

$$OE = \lambda_0 - \lambda_1 \quad (13)$$

$$V(OE) = D_0/Y_0^2 + D_1/Y_1^2 \quad (14)$$

以下に示す[仮定 a、b、c]3つのうち、いずれかが満たされれば、式 13 に示す OE が薬による因果関係に基づく効果と解釈することができる。[仮定 a] λ_0 が、実際には薬 Y の群（イベント発生率 λ_{1B} ）が、事実と反して治療されなかったと仮定した場合に得られるであろう発生率 (λ_{1B}) に等しい。[仮定 b] λ_1 が、実際には薬 N の群（イベント発生率 λ_{0B} ）が、事実と反して治療されたと仮定した場合に得られるであろう発生率 (λ_{0B}) に等しい。そのほか、[仮定 c] λ_0 が薬 Y 群と薬 N 群をあわせた全観察対象者が治療されなかった場合に得られるであろう発生率、 λ_1 が全観察対象者が治療された場合に得られるであろう発生率に等しい場合にも OE は因果関係に基づく効果と考えることができる。

上記[a][b][c]の「事実と反する仮定」に基づく値が「正しく」推定された場合でも、上記[a][b][c]で定義される「薬と因果関係をもつイベント予防効果」としての OE の値は相互に異なりうる点に注意すべきである。因果関係を「事実と反する仮定」に基づき定義する考え方では、治療「有」または「無」の条件下におけるイベント発生のリスクが全てのメンバーに共通と考えるのではなく、観察された集団はいくつかの異なる小グループから構成されていると仮定する。したがって、集団で観察される薬の効果は、その集団に含まれるリスクが異なる小グループの構成割合に依存する。集団の各メンバーが属する小グループは、たとえば「事実と反して」治療「有」の状態及び治療「無」の状態の両方で観察されうると仮定した場合の、治療 E の有無 ($E+$, $E-$) とイベント発生の有無 ($D+$, $D-$) で区別することが可能である。この場合、以下の 4 つの排他的な小グループのサイズを S_{ij} と定義する。 $(E+$ の時 $D+$, $E-$ の時 $D+$) (サイズ S_{11})、 $(E+$ の時 $D+$, $E-$ の時 $D-$) (サイズ S_{10})、 $(E+$ の時 $D-$, $E-$ の時 $D+$) (サイズ S_{01})、 $(E+$ の時 $D-$, $E-$ の時 $D-$) (サイズ S_{00})

である。 $S=S_{11}+S_{10}+S_{01}+S_{00}$ と定義すると「事実に反する仮定」の下では、全メンバーが治療「有」と仮定した時のイベント発生割合は $(S_{11}+S_{10})/S$ であり、全メンバーが治療「無」の時のイベント発生割合は $(S_{11}+S_{01})/S$ である。したがって、「薬と因果関係をもつイベント予防効果」はその差、 $(S_{10}-S_{01})/S$ で表され、「効果」は治療の有無でイベント発生の有無が異なる者（サイズ S_{10} および S_{01} の小グループに属する者）が全集団に含まれる構成割合によって変化する。一般には、4つの小グループ (S_{11} 、 S_{10} 、 S_{01} 、 S_{00}) に属する者の実際に観察される治療群と非治療群における構成割合は異なりうる。治療群についてのみ治療の有無に関して「事実に反する」仮定をした場合に得られる OE（上記「仮定 a」）、非治療群についてのみ治療の有無に関して「事実に反する」仮定をした場合に得られる OE（上記「仮定 b」）、治療群と非治療群全体に対して治療の有無に関して「事実に反する」仮定をして得られる OE（上記「仮定 c」）は全て異なりうる。上記の3つの仮定のうち、しばしば用いられるのは「仮定 a」（SMR法 $SMR=Standard\ Mortality\ Ratio$ ）と「仮定 c」（IPTW法 $IPTW=inverse\ probability\ of\ treatment\ weighting$ ）であるが、いずれの方法を用いるかで、結果は大きく異なりうるということが報告されている²³⁾。

平成17年度報告書に記述された「直接効果」(λ_{direct})と「間接効果」($\lambda_{indirect}$)も「事実に反する仮定」にもとづいて考察されるが、上記の治療の有無についてだけではなく、高脂血症の有無についても「事実に反する仮定」をし、同一の群が治療の有無および高脂血症の有無に関して想定可能な複数の状態が達成可能と考える。この場合集団に含まれる「事実に反する仮定」で想定できる薬と高脂血症の有無とイベント発生の有無の組み合わせで分けたタイプは $2 \times 2 \times 2$ の8通りではなく、64通りである。これは、薬の Y/N で結果する高脂血症の有無について区別される4タイプがさらに、薬の Y/N に

対する血清脂質の反応からは独立に薬の Y/N と高脂血症の有無によって決まる4通りの組み合わせが（薬とは異なる手段を使うなどして）実現できると仮定し、その4通りの組み合わせについてイベント発生の有無が異なるパターン $2 \times 2 \times 2 \times 2 = 16$ のいずれかをとる人を区別できると仮定し、結局薬に対する血清脂質の反応（4タイプ）とそれとは独立の薬の有無と血清脂質高値の有無の組み合わせに対するイベント発生の有無のタイプ（16タイプ）を組み合わせた $4 \times 16 = 64$ 通りのタイプを区別する。ただし、そのうち「高脂血症治療薬を使用しても血清脂質は高値のままだが、（同じ対象者に対して）高脂血症治療薬を使用しない場合に血清脂質が正常化する」など常識に外れる組み合わせを除外し、常識的に起こりうると考えられる組み合わせ12タイプについて考察する（平成17年度報告書にもある12タイプの詳細は本報告書のBの2に再掲した）。

「直接効果」(λ_{direct})と「間接効果」($\lambda_{indirect}$)の推定にあたっては、まずOEの推定で、治療群と非治療群で12タイプの構成比率が同一である、との「事実に反する仮定」を行う（平成17年度の報告書では、薬 Y 群と薬 N 群で12タイプの構成比は同一と仮定したが、両群のサイズ自体は異なると考え、薬 Y 群は薬 N 群の k 倍のサイズをもつと仮定した）。平成17年度の報告書では、このうち、薬 Y 群と薬 N 群、それぞれにおける高脂血症「有」の小グループ（薬 Y 群と薬 N 群の高脂血症「有」の2つの小グループ）の血清脂質を「事実に反して（薬以外の方法で）」仮に正常化した場合の発生率（薬 Y 群と薬 N 群でそれぞれ λ_{11B} と λ_{01B} と定義）の「代替」として、薬 Y 群と薬 N 群それぞれにおける血清脂質が正常のグループにおける発生率（それぞれ λ_{10} と λ_{00} ）を使うことが可能と仮定した。さらに「観察開始時に血清脂質値は高かったが観察開始後薬物治療なしで血清脂質が正常化した群」におけるイベント発生率 (λ_{00}) が「観察開始時からすでに血清脂質が正

常であり、したがって薬物治療を受けなかった群」におけるイベント発生率によって置き換えることができると仮定した。

平成 17 年度の報告書にある通り、上記の仮定に基づく「間接効果」($\lambda_{\text{indirect_HL}}$ と定義する) は以下のように推定することができる。

$$\begin{aligned} \lambda_{\text{indirect_HL}} &= I_{01} * (\lambda_{01} - \lambda_{00}) - I_{11} * (\lambda_{11} - \lambda_{10}) \quad (15) \\ \lambda_{\text{direct_HL}} &= \lambda_0 - \lambda_1 - \lambda_{\text{indirect_HL}} \\ &= (I_{01}\lambda_{01} + I_{00}\lambda_{00}) - (I_{11}\lambda_{11} + I_{10}\lambda_{10}) - \lambda_{\text{indirect_HL}} \\ &= (I_{01} + I_{00})\lambda_{00} - (I_{11} + I_{10})\lambda_{10} \\ &= \lambda_{00} - \lambda_{10} \quad (16) \end{aligned}$$

この推定式は平成 17 年度報告書および本報告書の B の 2 に示される 12 のタイプ (Type0 から Type11) のイベント発生数 (D0 から D11) と人・月 (Y0 から Y11) (注: ここで、Y0、Y1 または D0、D1 はそれぞれ Type0 と Type1 のグループにおけるイベント発生数と人・月であり、式 10 の Y0、Y1、D0、D1 とは異なることに注意) を用いると、 λ_{11} 、 λ_{11B} 、 λ_{01} 、 λ_{01B} が

$$\lambda_{11} = (D0 + D1) / Y_{11} \quad (17)$$

$$\lambda_{11B} = D0 / Y_{11} \quad (18)$$

$$\lambda_{01} = (D0 + D1 + D2 + D3 + D4 + D5) / Y_{01} \quad (19)$$

$$\lambda_{01B} = (D0 + D2 + D3 + D5) / Y_{01} \quad (20)$$

と表現されるので、式 15 の $\lambda_{\text{indirect_HL}}$ が $D4/Y$ ($Y = Y_{01} + Y_{11} = Y_{10} + Y_{00}$) に等しいことから導かれたものである。D4 は 12 タイプのうち、唯一間接効果に寄与するタイプ (Type4) のイベント発生数であり、薬を使えば血清脂質が正常化し (したがって式 17 の薬を使用しても血清脂質が正常化しない群における推定式の分母にも分子にも含まれない)、薬を使わず血清脂質が高い時にはイベントが発生する (式 19) が、(事実反して) 薬を使わずに血清脂質を正常化させた場合には、イベント予防効果は血清脂質正常化という間接的効果を介したものでイベントは発生しない (式 20 の分子に含まれない)。

平成 17 年度報告書には含めなかったが、間

接効果と直接効果は、薬 Y の群、薬 N の群いずれにおいても、血清脂質が正常化した群に対して (事実反して) 血清脂質を (薬以外の方法で) 高くしたと仮定した場合の発生率 (それぞれ λ_{10B} と λ_{00B}) が、実際に観察された薬 Y の群、薬 N の群それぞれで血清脂質が正常化しなかった群におけるイベント発生率 (それぞれ λ_{11} と λ_{01}) と等しいとする仮定からも求めることが可能である。この仮定に基づく間接効果と直接効果 (それぞれ $\lambda_{\text{indirect_NL}}$ 、 $\lambda_{\text{direct_NL}}$ と定義) は以下のように推定できる。

$$\begin{aligned} \lambda_{\text{indirect_NL}} &= I_{10} * (\lambda_{11} - \lambda_{10}) - I_{00} * (\lambda_{01} - \lambda_{00}) \quad (21) \\ \lambda_{\text{direct_NL}} &= \lambda_0 - \lambda_1 - \lambda_{\text{indirect_NL}} \\ &= (I_{01}\lambda_{01} + I_{00}\lambda_{00}) - (I_{11}\lambda_{11} + I_{10}\lambda_{10}) - \lambda_{\text{indirect_NL}} \\ &= (I_{01} + I_{00})\lambda_{01} - (I_{11} + I_{10})\lambda_{11} \\ &= \lambda_{01} - \lambda_{11} \quad (22) \end{aligned}$$

この推定式は 12 のタイプを用いると、 λ_{10} 、 λ_{10B} 、 λ_{00} 、 λ_{00B} が

$$\lambda_{10} = (D2 + D6) / Y_{10} \quad (23)$$

$$\lambda_{10B} = (D2 + D4 + D6 + D10) / Y_{10} \quad (24)$$

$$\lambda_{00} = (D6 + D7) / Y_{00} \quad (25)$$

$$\lambda_{00B} = (D6 + D7 + D10) / Y_{00} \quad (26)$$

と表現されるので、式 21 の $\lambda_{\text{indirect_NL}}$ が $D4/Y$ に等しいことから導かれる。Type4 は薬を使わないと血清脂質が正常化しないので、式 25 の薬を使用なくても血清脂質が正常化する群における推定式の分母にも分子にも含まれない。薬を使って血清脂質が正常化すればイベントは発生しない (したがって式 23 の分母には含まれるが、イベントが発生しないのでその分子には含まれない) が、薬を使って血清脂質が正常化するはずのところを (事実反して何らかの方法を用いて) 血清脂質を高値にした場合には、薬を使ってもイベントは発生する (式 24)。

注意すべきは、OE の推定における「薬 Y 群と薬 N 群における 12 タイプの構成比率は同じ」という「事実反する仮定」が満たされない限

り、実際に観察される薬用 Y 群と薬用 N 群に占める Type4 の構成比率は異なり、したがって式 15 において推定される間接効果 (Type4 は薬使用 N 群に含まれ、イベント発生) と、式 21 において推定される間接効果 (Type4 は薬使用 Y 群に含まれ、イベントは発生しない) は、仮に λ_{11B} と λ_{10} 、 λ_{01B} と λ_{00} 、 λ_{10B} と λ_{11} 、 λ_{00B} と λ_{01} が完全に等しくても異なりうる。両者が同一であるのは、これら「 λ_{11B} と λ_{10} 、 λ_{01B} と λ_{00} 、 λ_{10B} と λ_{11} 、 λ_{00B} と λ_{01} が等しい」という「(同一の人の治療と無治療の状態を同時に観察できるという) 事実を反する仮定」にもとづく同等性と薬 Y 群と薬 N 群における 12 タイプの構成比率が同一という「事実を反する仮定」の両方が同時に満たされる時だけである。

「高脂血症」「有」のグループの (事実を反した) 正常血清脂血値の場合に得られるであろう λ_{11B} 、 λ_{01B} の代わりに λ_{10} 、 λ_{00} を用いて間接効果 ($\lambda_{\text{indirect_HL}}$ 、式(15)) と直接効果 ($\lambda_{\text{direct_HL}}$ 、式(16)) が推定されるが、その分散は以下のように入えられる。

$$V(\lambda_{\text{indirect_HL}}) = I_{01}^2(D_{01}/Y_{01}^2 + D_{00}/Y_{00}^2) + I_{11}^2(D_{11}/Y_{11}^2 + D_{10}/Y_{10}^2) \quad (27)$$

$$V(\lambda_{\text{direct_HL}}) = D_{00}/Y_{00}^2 + D_{10}/Y_{10}^2 \quad (28)$$

同様に、「高脂血症」「無」のグループの (事実を反した) 血清脂血高値の場合に得られるであろう λ_{10B} 、 λ_{00B} の代わりに λ_{11} 、 λ_{01} を用いて間接効果 ($\lambda_{\text{indirect_NL}}$ 、式(21)) と直接効果 ($\lambda_{\text{direct_NL}}$ 、式(22)) が推定されるが、その分散は以下のように入えられる。

$$V(\lambda_{\text{indirect_NL}}) = I_{10}^2(D_{11}/Y_{11}^2 + D_{10}/Y_{10}^2) + I_{00}^2(D_{01}/Y_{01}^2 + D_{00}/Y_{00}^2) \quad (29)$$

$$V(\lambda_{\text{direct_NL}}) = D_{01}/Y_{01}^2 + D_{11}/Y_{11}^2 \quad (30)$$

2. (付録) Type0 から Type11 再掲

Type0 (非使用群で観察期間 Y0、イベント数 D0 ; 使用群で観察期間 k Y0、イベン

ト数 k D0) : 治療の有無によらず、血清脂質高値のまま。いずれもイベント発生。仮に (事実を反して) 血清脂質が正常化してもイベント発生。

Type1 (非使用群で観察期間 Y1、イベント数 D1 ; 使用群で観察期間 k Y1、イベント数 k D1) : 治療によらず、血清脂質高値のままである。いずれもイベント発生。仮に (事実を反して) 血清脂質が正常化した場合にはイベントは発生しない。

Type2 (非使用群で観察期間 Y2、イベント数 D2 ; 使用群で観察期間 k Y2、イベント数 k D2) : 治療により血清脂質正常化、治療しないと高値のままである。血清脂質の値によらず、いずれもイベント発生。仮に (事実を反して) 治療後も血清脂質が高値のままでもイベント発生、また、仮に (事実を反して) 治療しないが血清脂質が正常化する場合もイベントが発生する。

Type3 (直接効果) : 高脂血症治療薬を使用してもしなくても血清脂質は高値のままだが、薬を使った場合にはイベントが発生せず、使用しない場合にはイベントが発生する。また、仮に (事実を反して) 高脂血症治療薬の治療の有無にかかわらず、血清脂質が正常化しても薬を使った場合にはイベントが発生せず、使用しない場合にはイベントが発生する。(非使用群で観察期間 Y3、イベント数 D3 ; 使用群で観察期間 k Y3、イベント数 0)

Type4 (間接効果) : 高脂血症治療薬を使用すると血清脂質は正常化するが、高脂血症治療薬を使わないと、血清脂質は高値のままである。薬を使った場合にはイベントが発生せず、使用しない場合にはイベントが発生するが、仮に (事実を反して) 高脂血症治療薬を使用後、血清脂質が正常化せず高値のままならイベントは発生し、また、仮に (事実を反して) 高