

**Estimating Sample Size and Power:  
Applications and Examples**

サンプルサイズの見積もり, その応用と例題

Designing Clinical Research 3rd Ed  
Chapter 6

National Center for Child Health and Development  
臨床研究センター勉強会 2008/2/5  
臨床研究フェロー 前川貴伸

**本日の内容**

- 臨床研究の計画を立てる際に、サンプルサイズを前もって見積もることの大切さを理解する(5章の内容の復習)。
- サンプルサイズを見積もる手順を知る。
- 二つの主要な2群間比較の検定法を知る。  
**検定, カイニ乗検定**
- 教科書6章の例題を用いて、サンプルサイズの実際の算出を経験する。

**なぜ事前にサンプルサイズを見積も  
る必要があるのか**

- 目的と予想を明確にするため
  - 先仮説を設定することが大変重要。
  - なにを知りたいか? それは意味のあることか?
- Power(検出率)を試算するため
  - サンプルサイズが小さいと結論が出せない
  - (試験によるが)80%以上の検出率がほしい
- 実施可能性を考慮するため
  - サンプルサイズが大きいと実施が難しくなる
  - 研究が動き出したら、途中の変更は難しい

折笠秀樹, 『臨床研究デザイン—医学研究における統計入門』

**サンプルサイズの見積もりの手順  
2群間の差を検証する場合**

- 「差がない」という仮説を設定(帰無仮説)
  - すべてはここからはじまる
- アウトカムの種類(連続変数, 2値変数か)から必要な検定法を判定する。
  - アウトカムの種類により, 2群の差の示し方(検定法)が異なる
- 効果量(Effect Size)を見積もる
  - アウトカムの差がどれくらい予想されるか
- 効果量を標準化する
  - 非常に大切な考え方
- 検出率(Power)の水準を設定する
  - これは自分で設定する

**①帰無仮説の設定**

2群の比較: 2群に差があることを示したい。

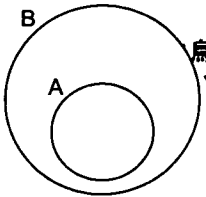
**基本的アプローチ**

- ある2群の対象者について結果に差があったことを示すのは意外と大変。
  - 「どれくらいの差」なのか
  - ある対象では真(差があった)と言っても、他の対象でもそうなのか

↓

- 「帰無仮説」(差がないという仮定)を用いる

**白鳥は全て白い?**

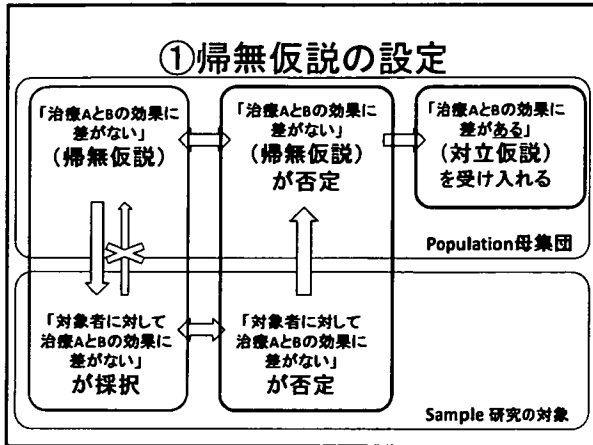


A→B が真ならば...

B→A(逆) × 偽  
A→B(裏) × 偽  
B→A(対偶) ○ 真

A: 世界で白鳥は全て白い    A: 世界では、白くない白鳥がいる  
B: 日本で白鳥は全て白い    B: 日本では、白くない白鳥がいる  
(Not All swan is white)

A: 母集団で帰無仮説が採択    A: 母集団で帰無仮説が棄却  
B: サンプルで帰無仮説が採択    B: サンプルで帰無仮説が棄却



### ② アウトカムの種類を知る

予測因子 Predictor Variable	アウトカム変数 Outcome Variable	
	2値変数 Dichotomous	連続変数 Continuous
2値変数 Dichotomous	X <sup>2</sup> 検定	t検定
連続変数 Continuous	t検定	相関係数

Table 6.1 Simple Statistical Tests for Use in Estimating Sample Size (p66)

実際には、アウトカムのデータ数、分布、分散関連性の有無により、シンプルなStudent t検定が適応できないこともあります。

### ③ 効果量 (effect size)を見積もる

**効果量**  
アウトカムを評価のできる形に変換したもの

- ◆ 研究で捉えたいと考えている因果関係における要因と結果の「関連の強さ」
- 2群間の治療効果の差、比など  
例) 平均血圧降下、死亡率の差、オッズ比...
- 研究者が見積もる。先行研究、小規模なパイロット研究などから推定するが、これがなかなか大変な作業。
- 効果量が小さいほど必要なサンプルサイズは大きくなる

### ④ 効果量の分布を標準化する

◆ 2群間のアウトカムの差を標準化する

**効果量 / 標準誤差**  
Effect Size / Standard Error (SE)

- ◆ T検定      2群間の差 / 2群間の差の標準誤差
- ◆ カイ二乗検定      割合の差 / 2群間の割合の標準誤差

標準誤差で除すことにより、サンプルが大きい場合、この値が標準正規分布に従う性質を利用する。

### ⑤ αエラー、βエラーの水準を設定

- ◆ αエラー (擬陽性)
  - 本当は関連や効果がないのに、効果が示してしまう確率
  - あわて者のα(効果があると早とちりした)
  - αエラーをする確率が、αで、統計学的有意水準と言う
  - 有意水準は、5%や1%とすることが多い
- ◆ βエラー (擬陰性)
  - 本当は関連や効果があるのに、効果が示せない確率
  - ぼんやり者のβ(効果を見逃した)
  - βエラーをする確率: β
  - 見逃さない確立 = 検出力 (Power): (1-β)
  - βは20%や10%と設定することが多い (Powerが0.8か0.9)

## 統計学的検定法

## 平均値, 標準偏差, 標準誤差

例) 1年1組女子30人の体重を測定した。

結果: 平均体重20.5kg 標準偏差4.07kg

- 日本人小学1年女子の平均体重を知りたいとき, 30人から得られた“20.5kg”という数値をどれくらい信頼してよいのか?

横断的標準体重曲線(2000年度版)  
6歳6か月 女子平均体重 21.3kg 標準偏差 3.4kg (男子平均体重 21.8kg)  
t分布のパーセント点(自由度29)  
 $p=0.4(0.854)$   $p=0.3(1.055)$   $p=0.2(1.311)$   $p=0.1(1.699)$   $p=0.05(2.045)$

## 標準偏差と標準誤差

### ◆標準偏差 (Standard deviation; SD)

- データのバラツキを示す指標
- 集団全体(たとえば日本人の身長などの)分布のバラツキを表現する要約統計量。

### ◆標準誤差 (Standard Error; SE)

- 推定値のバラツキを示す指標
- 推定値の標準偏差
- この例題の場合, 30人の平均体重のバラツキの指標が平均値の標準誤差(SE)である。

$$\text{平均標準誤差 } SE = SD/\sqrt{n}$$

## 平均値, 標準偏差, 標準誤差

例) 1年1組女子30人の体重を測定した。

結果: 平均体重20.5kg 標準偏差4.07kg

- 平均標準誤差

$$SE = SD/\sqrt{n} = 4.07/\sqrt{30} = 0.74$$

これが平均値のバラツキ

- 95%信頼区間を知る

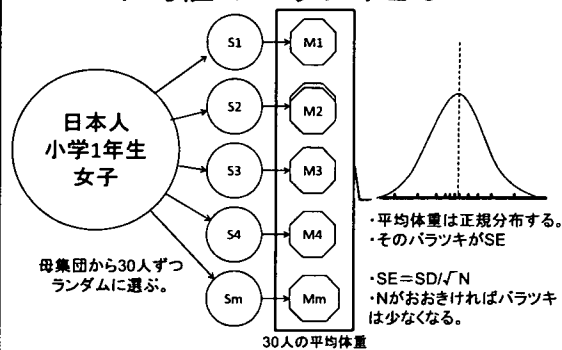
自由度(30-1)=29のt分布では,  $p=0.05$ に対応する $t=2.045$

$$20.5 \pm t(SE) = 20.5 \pm 1.51 = 18.99 \sim 22.01$$

95%の確立で母集団の平均体重はこの信頼区間に入る。

横断的標準体重曲線(2000年度版)  
6歳6か月 女子平均体重 21.3kg 標準偏差 3.4kg (男子平均体重 21.8kg)

## 平均値のバラツキとは?



## アウトカム変数が連続変数の場合

- ◆呼吸機能検査における一秒量(例題6-1)
- ◆体重, 身長(先ほどの例)
- ◆血液検査データ
- ◆血圧などのバイタルサイン

など多岐にわたる

## t検定

- アウトカム変数が連続変数の場合に, 2群間のアウトカムの平均値が有意に異なるかどうかを検定する場合に用いられる。

### 【前提】

- アウトカムが(ほぼ)正規分布する  
✓でも, 正規分布にしたがわないほとんどの分布についても使用できる

### 【例外】

- サンプルが小さすぎる( $n < 30-40$ )
- 極端な外れ値

## t検定

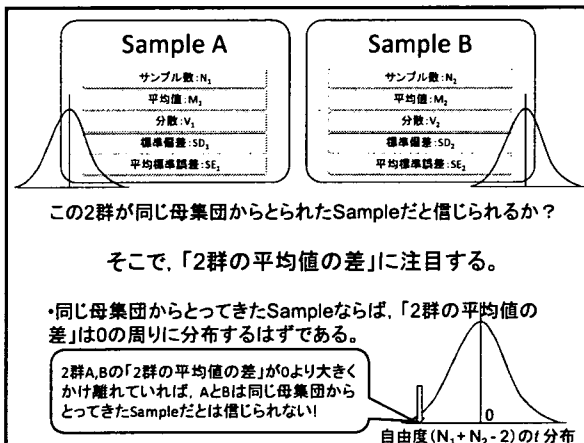
- アウトカム変数が連続変数の場合に、2群間のアウトカムの平均値が有意に異なるかどうかを検定する場合に用いられる。

### 【前提】

- アウトカムが(ほぼ)正規分布する  
 ✓でも、正規分布にしたがわないほとんどの分布についても使用できる

### 【例外】

- サンプルが小さすぎる( $n < 30-40$ )
- 極端な外れ値



## 「2群の平均値の差」の分布

「2群の平均値の差」/差の標準誤差  
 は自由度  $(N_1 + N_2 - 2)$  のt分布に従う。

### 計算式

差の標準誤差:  $SE(\text{Diff})$   
 $\sqrt{(V/N_1 + V/N_2)}$

分散:  $V$   
 $\{(N_1 - 1)V_1 + (N_2 - 1)V_2\} / (N_1 + N_2 - 2)$

### 例題6-1 気管支喘息発作治療薬の効果比較 サルブタモールとイプラトロピウム

- 予測因子: サルブタモールとイプラトロピウム  
 > 2値変数
- アウトカム変数: 治療1週間後のFEV<sub>1</sub> (1秒量)  
 > 連続変数
- 2値変数 × 連続変数  
 > t検定により効果を検証する。

### 例題6-1

## t検定

- 帰無仮説の設定
- 効果量 (E: effect size) を見積もる: 評価項目平均値の群間差がどの程度か?
- 評価項目のバラツキvariabilityを見積もる: SD
- 標準化した効果量 (E/S) を計算
- $\alpha$  と  $\beta$  を設定

### 例題6-1

## t検定

Sample Size per Group for Comparing Two Means

One-sided $\alpha =$ Two-sided $\alpha =$	0.005			0.025			0.05		
	0.05	0.10	0.20	0.05	0.10	0.20	0.05	0.10	0.20
E/S =	0.99	1.10	1.28	1.05	1.16	1.31	1.18	1.28	1.43
0.10	3.95	2.97	2.32	2.20	2.10	1.91	2.18	1.74	1.24
0.05	1.96	1.65	1.43	1.41	1.35	1.28	1.42	1.29	1.17
0.025	1.65	1.43	1.28	1.28	1.22	1.17	1.30	1.20	1.10
0.01	1.41	1.28	1.17	1.17	1.12	1.08	1.23	1.15	1.07
0.005	1.28	1.17	1.08	1.08	1.04	1.01	1.16	1.10	1.04
0.001	1.08	1.01	0.95	0.95	0.92	0.90	1.05	1.00	0.95
0.0005	1.01	0.95	0.90	0.90	0.87	0.85	1.00	0.95	0.90
0.0001	0.95	0.90	0.85	0.85	0.82	0.80	0.95	0.90	0.85
0.00005	0.90	0.85	0.80	0.80	0.78	0.76	0.90	0.85	0.80
0.00001	0.85	0.80	0.76	0.76	0.74	0.72	0.85	0.80	0.76

\* E/S is the standardized effect size, computed as E (location effect size) divided by S (SE of the outcome variable). To determine the sample size, first choose  $\alpha$  from the standardized effect size, and then from the specified values of  $\alpha$  and  $\beta$  the required sample size in each group.

## ②アウトカム変数が2値の場合

- ◆生存／死亡
- ◆疾病の発症／非発症
- ◆再発／無再発

## 検定方法:カイ二乗検定

- 2値変数のアウトカムをもつ2群間の差を検定する方法。
- 2値変数は、数値化しないと比較ができないので、例えば、
  - ◆(病気ある/なし) → 罹患率の差
  - ◆(生/死) → 死亡率の差
 といった具合に、その効果 (Effect size) は「割合の差」として表現される。

## 例)タモキシフェンと乳がん再発

	再発		
	あり	なし	
TAM+	140	797	937
TAM-	172	764	936
			1873

Abe O. Breast Cancer 1994; 1:1-9

TAM投与群  $P+ = 140/937 = 0.149$  (14.9%)

TAM非投与群  $P- = 172/936 = 0.184$  (18.4%)

効果量  $(P+) - (P-) = -0.035$  (-3.5%)

これは意味のある差なのか？

## 例)タモキシフェンと乳がん再発

### 【検定手順の概念】

- 帰無仮説

「TAM投与と乳がん再発は無関係」



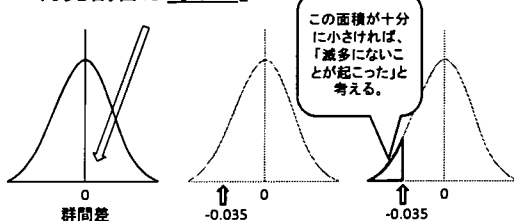
- 帰無予測

「サンプルにおいて、TAM投与群と非投与群で再発割合は等しい」= 群間差はない

## 例)タモキシフェンと乳がん再発

- 帰無予測

「サンプルにおいて、TAM投与群と非投与群で再発割合は等しい」



## 例)タモキシフェンと乳がん再発

- 帰無予測

「サンプルにおいて、TAM投与群と非投与群で再発割合は等しい」が棄却



- 帰無仮説

「TAM投与と乳がん再発は無関係」を棄却



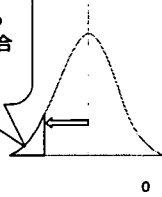
- 対立仮説

「TAM投与すると乳がんの再発割合が減少する」を採択

## P値

「群間差が観察された値と同じか、それよりもっと仮説から離れた値をとる確率」

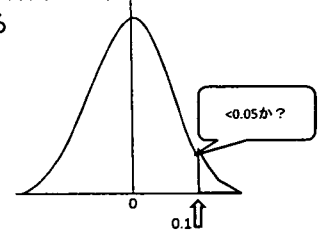
全体に対するこの面積の割合(%)がP値



正規分布では  
±1SDの間に  
86%が分布し、  
±1.96SDの間に  
95%が分布。

## 例題6-2 カイ二乗検定

- ①帰無仮説を設定 2群間で皮膚発生率は同等
- ②アウトカムを確認 皮膚癌ある/なし=2値変数
- ③効果量を確認 2群間の効果の差
- ④α値、β値を設定する



## 例題6-2 カイ二乗検定

	皮膚癌		
	あり	なし	
喫煙あり	$X_1$	$(N_1) - (X_1)$	$N_1$
喫煙なし	$X_2$	$(N_2) - (X_2)$	$N_2$
			$(N_1) + (N_2)$

$$P1 = 0.30 \quad P2 = 0.20$$

$$P1 - P2 = 0.10$$

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 0.20$$

$$z = \frac{(\hat{P}_1 - \hat{P}_2) - 0}{\sqrt{\hat{P}(1-\hat{P})\left(\frac{1}{n} + \frac{1}{m}\right)}}$$

p=0.5 で標準  
誤差最大  
N↑ → SE↓

## 例題6-2 カイ二乗検定

表6B-1 2群の割合を比較する場合は母集団に必要サンプルサイズ

上段の数字 α=0.05 (片側)または α=0.10 (両側); p=0.20  
中段の数字 α=0.025 (片側)または α=0.05 (両側); p=0.20  
下段の数字 α=0.025 (片側)または α=0.05 (両側); p=0.10

PとPの差 小さい方	PとPの差					
	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30
0.05	361	129	76	41	25	17
0.10	155	139	85	50	43	28
0.15	86	207	111	75	61	33
0.20	55	115	71	50	41	25
0.25	32	69	49	35	32	20
0.30	20	56	46	30	28	17
0.35	14	44	37	26	24	15
0.40	10	34	29	22	20	12
0.45	7	26	22	18	16	9
0.50	5	19	16	13	11	7
0.55	4	14	12	10	8	5
0.60	3	10	9	7	6	4
0.65	2	7	7	5	4	3
0.70	2	5	5	4	3	2
0.75	1	4	4	3	2	1
0.80	1	3	3	2	1	1
0.85	1	2	2	1	1	1
0.90	1	1	1	1	1	1

2群間の割合を比較する場合に必要なサンプルサイズ(表6B)

## 相関係数

- 予測因子とアウトカム因子がともに連続変数である場合
- 散布図が書ける
- 相関係数(r)を用いて評価。

$$A \iff B$$

- 相関を示すのに必要なサンプルサイズは？

$$A \iff B$$

- 帰無仮説  
「AとBは相関関係がない」 = 「r=0」
- 帰無仮説を棄却するのに必要なサンプルサイズ

予測因子:連続変数  
アウトカム因子:連続変数

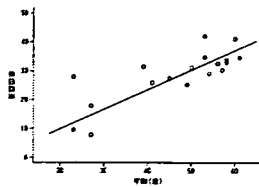


図 13.3 18人の成人女性について年齢とBMIとの相関関係を示した散点図  
(Okamoto, 1994)

二つの方法

- 想定する相関係数を効果量( $r$ )を決め、相関係数が0でないことを示す(帰無仮説を棄却する)に必要なサンプルサイズを算出。
- 説明変数を2値変数に置換  
 > 50歳前後で体脂肪率分布に差があるか  
 • t検定の原理に従いサンプルサイズを算出

脱落(Dropouts)

- 脱落を見越してサンプルサイズを算出する必要がある。

- 脱落が20%と見積もり



- サンプルサイズは125%必要  
( $125 \times 0.8 = 100$ )

カテゴリー変数

- ◆ 年齢(65歳未満、65歳以上)
- ◆ 低出生時体重( $<2500g / 2500g \leq$ )
- ◆ ペインスケール(0,1,2,3,...,10)
- 連続変数はカテゴリー変数に置換可能
- カテゴリーが多い( $\geq 6$ )場合は、連続変数とみなして扱うことができる。

生存分析

- 生存分析
- 標準薬Aと新薬Bで延命効果に差はあるか?
- アウトカム「延命効果」は連続変数(6ヶ月、1年、3年など)のように見えるが、実際には各時点での生存割合をみている

	6か月	1年	3年
A	60/100	50/100	45/100
B	80/100	50/100	45/100

→ $\chi^2$ 分析の原理に従って、サンプルサイズを算出する。

マッチング

- 2群間比較をする場合、背景情報の似ているサンプリングを行う。
- これにより、サンプル内で生じるバラツキが少なくできる可能性がある。
  - 20歳と60歳の女性のある薬剤の効果の比較
  - 20歳代の女性サンプルにおける薬剤の効果の比較

### サンプルサイズを少なくする方法

- アウトカムとして、連続変数を用いる
- より精度の高い(バラツキが少ない)アウトカムを指標とする
- より頻度の高いアウトカムを用いる

### まとめ

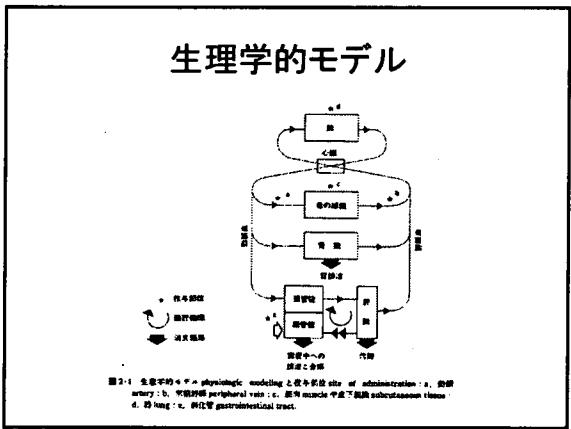
- サンプルサイズの見積もりの手順に従う。
- 効果の指標を標準化する手順が重要。
- 標準化効果量が帰無仮説の棄却域にあることで対立仮説を採用する。
  
- 脱落を考慮するほか、検出力を上げる工夫も必要。
- 記述研究、生存分析、クラスターサンプル、多変量解析についてはあらためて講義があります。



## 薬物動態学の基本的概念

薬剤部 小村 誠

- ### 生理学的モデル
- 投与部位
    - 脈管内: 動脈、静脈
    - 脈管外: 経口、舌下、口腔、筋肉内、皮下、皮内、経皮、肺、直腸・・・など
  - 薬物の処理
    - 肝臓: 薬物を代謝して無毒化
    - 腎臓: 未変化体、又は代謝物を尿中に排泄



- ### 薬物の科学的特性
- 立体異性体 (鏡像異性体) を有する薬物
    - ワルファリン: S体とR体のラセミ体
      - S体の方がR体よりも活性が高く、半減期が短い
      - S体の代謝酵素はCYP2C9、R体はCYP1A2及び3A4と、異性体により代謝酵素が異なる
  - 放射性医薬品
    - 放射活性の尿中回収率 = 薬物の尿中排泄率?
    - 薬物動態学という尿中排泄率は「未変化体」の回収率をいう

- ### 吸収 (absorption)
- 投与部位から生体内における測定部位 (全身循環系、一般的には血中又は血漿) まで薬物が未変化のまま運ばれる過程として定義
    - 消化管での未吸収
    - 消化管での分解 (代謝): CYP3A4
    - 肝臓での代謝
  - ↳ 初回通過効果 (first-pass effect)
    - 消失部位における最初の薬物通過時に起こる消失
    - その割合は薬物によって異なる
      - 例: ニトログリセリンの first-pass effect は 90% 以上 □ 舌下投与

### バイオアベイラビリティ

- 血管外投与された薬物量と全身循環血中に到達した薬物量を関係づける定数 (F)
  - 全身循環血中に到達した薬物量
 
$$= D (\text{投与量}) \times F$$

$$= D \times (F_a \times F_f)$$
  - F<sub>a</sub>: 吸収率
  - F<sub>f</sub>: 初回通過効果回避率
  - \* F<sub>f</sub> は、F<sub>g</sub> (消化管での初回通過効果回避率) × F<sub>h</sub> (肝での初回通過効果回避率) で示すこともできる

## 薬物の吸収過程

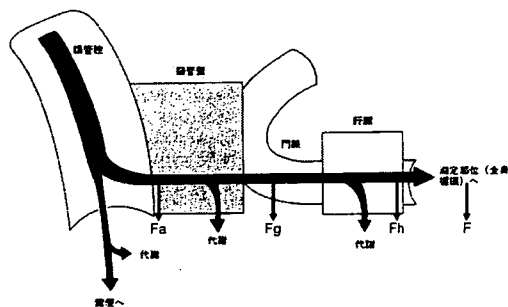
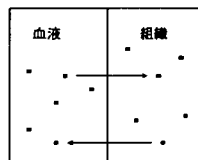


図 2-2 薬物の消化管吸収

## 分布 (distribution)

- 血液か血漿である測定部位 (全身循環系) からの薬物の可逆的な移行過程 (例えば筋肉と血液との行き来) と定義



## 消失 (elimination)

- 測定部位 (全身循環系) からの非可逆的な消失であり、代謝と排泄の2つの過程がある
  - 排泄 (excretion) は、未変化体の非可逆的な消失
    - 腎臓、胆汁
  - 代謝 (metabolism) は、他の物質への変換
    - 第1相: 酸化反応、加水分解反応
    - 第2相: 抱合反応
- 腸肝循環 (胆汁中に排泄) □ 小腸から再吸収

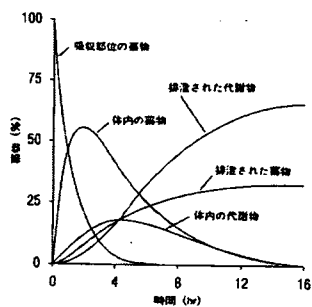
## 薬物動態のイメージ

- 薬物濃度の時間的推移を速度論的に取り扱う場合に、生体を単純化してモデル化したもの
  - 投与部位、体内、排泄などと明確に区別される



- \* 投与量 = 吸収部位の薬物量 + 体内薬物量 + 排泄された薬物量 + 体内代謝物量 + 消失した代謝物量
- \* 体内薬物量の変化速度 = 吸収速度 - 消失速度 (代謝速度 + 排泄速度)

## 薬物動態のイメージ



吸収が100%であったときの薬物と代謝物の時間的推移

## 1-コンパートメントモデル

- 薬物の分布過程において、体内循環系 (血中) と分布組織を1つのコンパートメントとするモデルのこと
- 血中濃度と組織中濃度が直ちに平衡になるものと考え
  - 多くの薬物の場合、1-コンパートメントモデルで考えられる
  - 血中濃度と組織中濃度が平衡に到達するのに時間がかかる場合、2-コンパートメントモデルという (例: ジギキシン)

## 分布相と消失相

- 分布相とは、静脈内投与したときの投与部位(血中)から体内(臓器)への相を示す
- 消失相とは、血中濃度の減少が体内からの消失のみによるときの相を示す

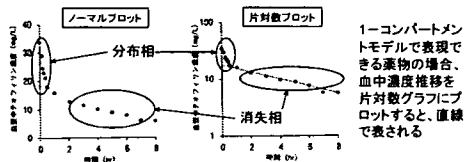


図3-1 1-コンパートメントモデルで表現できる薬物の場合、血中濃度推移を片対数グラフにプロットすると、直線で表される

## 分布容積

- 血中濃度(Cp)と体内に残存(分布)している薬物量を関連づける比例定数(Vd[L, L/kg])  
体内薬物量(Ab) = Vd × Cp

- 60kg男性の平均体液量は、血液量:3L、細胞外液量:12~16L、全体液量:36~42L

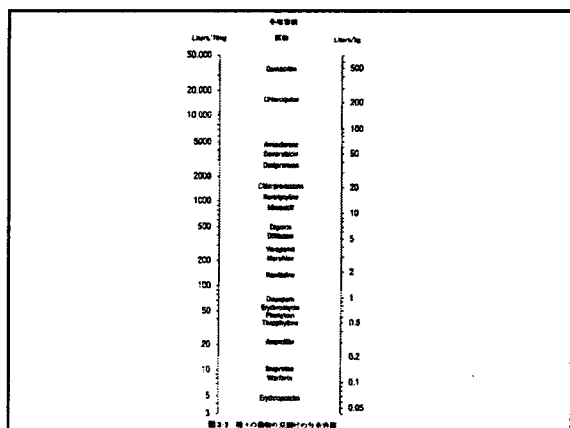
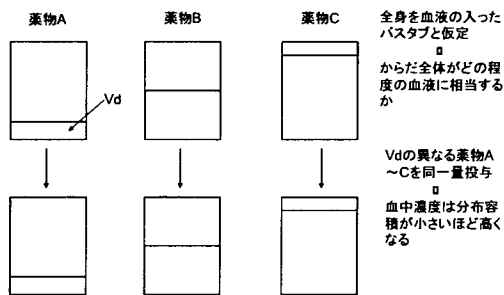


図3-2 様々な薬物のVdの値

## 分布容積



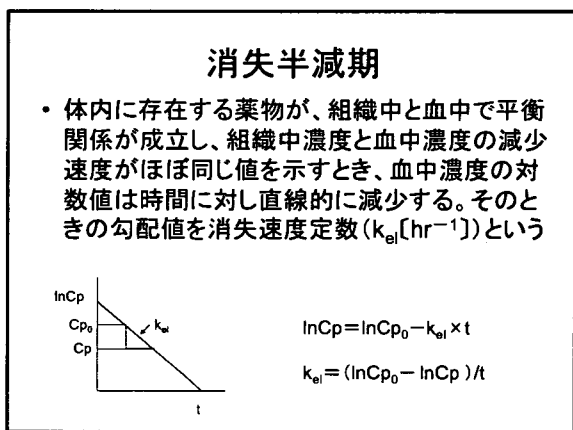
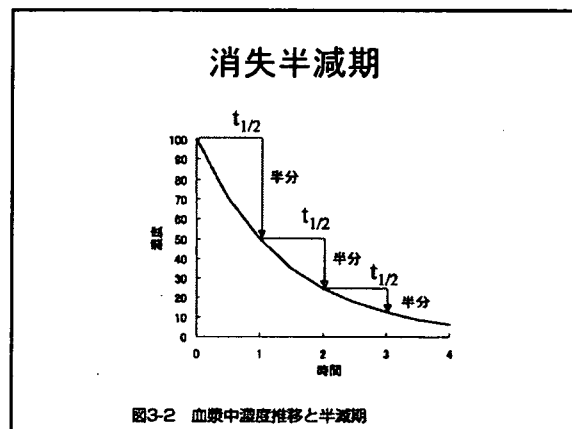
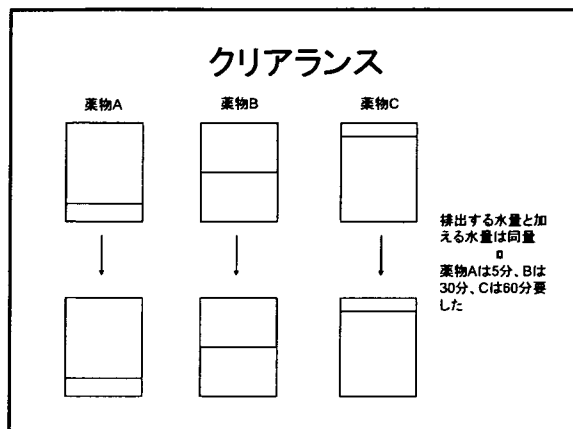
全身を血液の入ったバスタブと仮定  
 □ からた全体がどの程度の血液に相当するか  
 Vdの異なる薬物A~Cを同一量投与  
 □ 血中濃度は分布容積が小さいほど高くなる

## クリアランス

- クリアランスとは、薬物の消失速度と血中濃度を関連づける比例定数(CL[L/hr, mL/min])  
薬物消失速度 = CL × Cp
- 全身からの消失を考える場合のクリアランスを全身クリアランス(CLtot)という
- CLは血中濃度当たりの消失速度を示し、同一血中濃度で比較した場合、CLが大きいほど体内からの消失速度は大きい  
- クレアチニンクリアランスも同じ考え方

## クリアランス

- クレアチニンクリアランス(CLcr)  
- CLcr = 尿中クレアチニン濃度(Ucr) × 尿量(U) / 血清クレアチニン濃度(Scr)  
- Ucr × Uはクレアチニンの消失速度を表す  
- CLcr = 消失速度 / Scr  
消失速度 = CLcr × Scr



### 消失半減期

- $k_{el} = (\ln C_{p_0} - \ln C_p) / t$  の式より、一定時間内において血中濃度の減少率は濃度に関係なく一定であることが分かる
- 血中濃度が半減する時間(半減期:  $t_{1/2}$ ) は、一定値を示す
  - $t_{1/2} = 0.693 / k_{el}$

### 消失半減期

- Vd: 薬物に汚染された体液の架空の容積
- CLtot: 全身からの消失能(清浄能)
  - 単位時間当たりの血中濃度(の対数値)の低下度 ( $k_{el}$ ) は、汚染された体液量に対するその体液の清浄能の比であるとも考えられる
  - $k_{el} = CL_{tot} / Vd$

### まとめ

- ① 体内薬物量 ( $A_b$ ) =  $Vd \times C_p$
- ② 薬物消失速度 =  $CL \times C_p$
- ③  $t_{1/2} = 0.693 / k_{el}$
- ④  $k_{el} = CL_{tot} / Vd$
- ⑤ ③と④から、 $t_{1/2} = 0.693 \times Vd / CL_{tot}$

## 観察的研究をデザインする

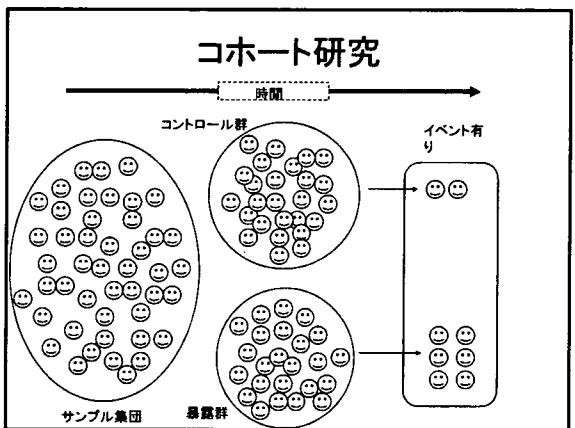
コホート研究  
2008年2月18日  
臨床研究フェロー 寺町

## 研究デザインの分類

- 観察研究 (observational study)
  - 症例集積研究 (case series study)
  - 横断研究 (cross-sectional study)
  - 縦断研究 (longitudinal study)
    - ケースコントロール研究 (case-control study)
    - コホート研究 (cohort study)
- 介入研究 (intervention study)
  - 比較対照試験 (controlled trial)
  - 対照なしの研究 (uncontrolled trial)

## 今日の内容

- コホート研究
  - 前向きコホート
  - 後ろ向きコホート
  - コホート内ケースコントロール研究
  - 多重コホート研究
- コホート研究を企画する



## コホート研究でわかること

日科技連臨床試験セミナー 2006.8 久保田

Incidence risk: (新たに発生したケースの数)/(スタート時点の集団の人数)

	イベント		合計	
	あり	なし		
あり	a	b	a+b	リスク=a/a+b
暴露				
なし	c	d	c+d	リスク=c/c+d

リスク比 (risk-ratio) =  $\frac{a/a+b}{c/c+d}$

## コホート研究でわかること

日科技連臨床試験セミナー 2006.8 久保田

Incidence rate: 新たに発生したケースの数/総人-月 (人-年)

総人-月 (人-年): 集団の全メンバーのtime at riskの総和

Time at risk: 期間の最初から終わりまで (非ケース)  
期間の最初から脱落まで (非ケース)  
期間の最初からイベント発生時まで (ケース)  
「イベントが発生したら、もはやat riskではない」

0    3    6    9    12 月

○ \_\_\_\_\_

○ \_\_\_\_\_ × 脱落 (9ヶ月)

○ \_\_\_\_\_ × イベント (2ヶ月)

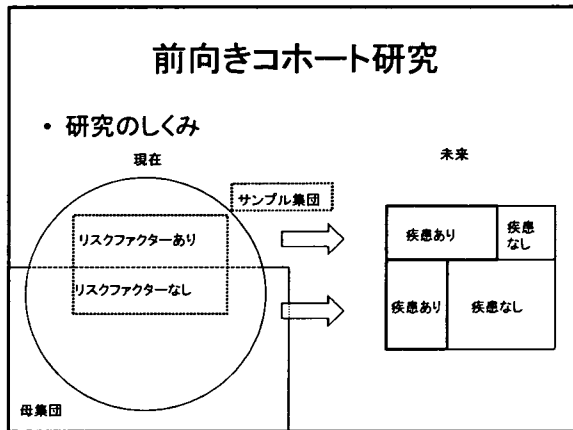
○ \_\_\_\_\_ × イベント (10ヶ月)

○ \_\_\_\_\_ × 脱落 (5ヶ月)

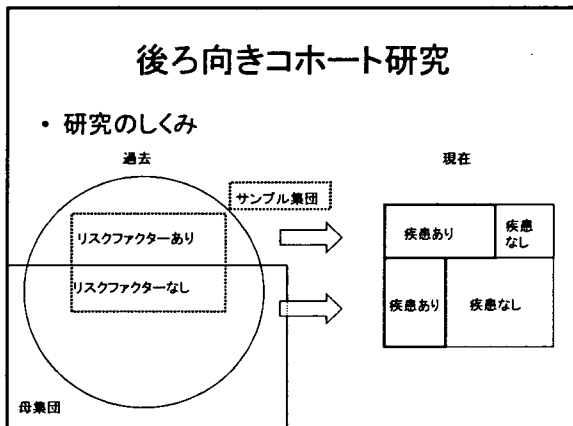
Rate =  $\frac{2}{(12+12+9+2+10+5)}$

= 0.04 (人-月) = 0.04/人/月

「rateは常に一定で経時的変化なし」と仮定



- ### 前向きコホート研究
- 利点
    - 予測因子 (predictor variable) がアウトカム発生前に測定されているため両者間の因果関係についてより確実な推論を行うことができる。
    - 重要な因子に関する測定を完全かつ正確に行うことができる。
  - 欠点
    - 稀な疾患の研究には効率が悪い。
    - コストがかかりすぎる。



- ### 後ろ向きコホート研究
- 利点
    - 前向きコホートと同様、事前に予測因子の測定が行われるため、アウトカムが発生したことを知ってから予測因子を測定する場合に生じるバイアスを回避できる。
    - 経費・時間が少なくて済む。
  - 欠点
    - 測定が過去に完了しているため、サンプリング法や予測因子の内容や質をコントロールすることができない。
    - 既存のデータに重要な情報が含まれていないことがある。

### 後ろ向きコホートの例として...

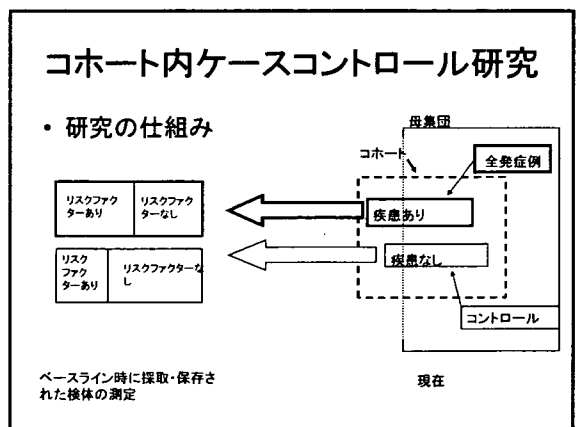
Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy

Shimizu T, Imai Y, Kubota Y, et al. (2000)

IgA腎症の1970年代から現在まで、500例の長期経過

IgA腎症の真のエンドポイント(腎不全)を評価

1990年代から治療法の変化あり、前期と後期での予後の違い



## コホート内ケースコントロール研究

- 利点
  - ベースライン時の保存検体が利用できる。
  - 測定数を限定できる。
  - 生き残りバイアス (survivor bias) を回避できる。
- 欠点
  - 他のコホート研究と同様に、得られた関連が交絡による可能性がある。
  - 進行の遅い疾患ではベースライン時に測定された予測因子が前臨床期の病態の影響をうけている可能性がある。

## コホート内ケースコントロール研究

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Asthma as a Risk Factor for Invasive Pneumococcal Disease

Thomas R. Hightower, M.D., M.P.H., James Hurlbert, M.D., M.P.H., Edward H. Schnitz, M.D.,  
 Malazita B. Phibbs, M.D., M.P.H., Kathryn G. Aronoff, Ph.D.,  
 Katherine A. Poole, M.D., M.P.H., William Schaffner, M.D., M.P.H., Craig M. O. Timpone, M.D.,  
 and Anne M. Griffin, M.D., M.P.H.

2005;352:2082-90

## コホート内ケースコントロール研究

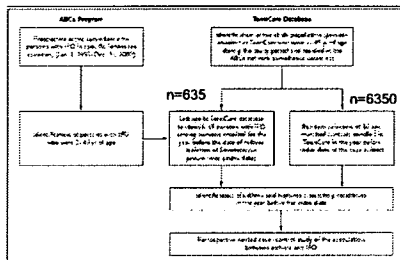


Figure 1. Diagram of the Nested Case-Control Study. From January 1995 through August 1999, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Active Bacterial Core Surveillance (ABC) network encompassed five urban counties in Tennessee. In August 1999, the network was expanded to include six additional counties. Tennessee denotes the Tennessee Medicaid program, and IPD denotes pneumococcal disease.

## コホート内ケースコントロール研究

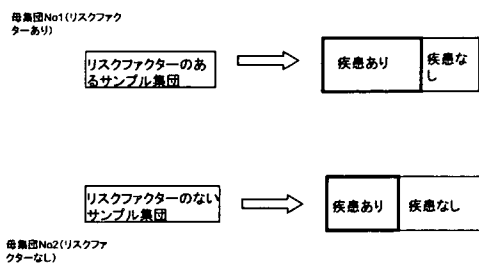
Table 2. Association between the Presence of Asthma and the Risk of Invasive Pneumococcal Disease (95% CI)\*

Variable	Case Subjects (n=635)	Controls (n=6350)	Adjusted Odds Ratio for Invasive Pneumococcal Disease (95% CI)†
Asthma (n, %)			
Any asthma	11,625 (18.3)	516,676 (8.1)	2.4 (2.3-2.5)
High-dose asthma	76,285 (11.9)	391,436 (6.0)	2.4 (2.3-2.5)
Low-dose asthma	14,935 (23.2)	125,240 (19.1)	1.7 (1.6-1.8)
Comorbidity conditions (the number is high risk of invasive pneumococcal disease)			
Absent	32,947 (51.7)	436,542 (6.9)	2.4 (2.3-2.4)
Present	61,288 (95.3)	180,908 (28.1)	2.3 (2.3-2.4)
Age‡			
2-4 yr	24,122 (37.9)	116,328 (18.3)	2.3 (2.4-2.5)
5-17 yr	12,462 (19.5)	36,629 (5.7)	4.5 (2.3-10.7)
18-49 yr	77,651 (121.1)	366,410 (57.5)	2.4 (2.3-2.5)

\* Conditional logistic regression was used to control for male sex, race, and the presence of diabetes, hypertension, myocardial infarction, stroke, cancer, and immunosuppression in the analysis of HIV infection, and chronic obstructive pulmonary disease in the analysis of asthma. † Odds ratios are for persons with high-risk or low-risk asthma. ‡ Data are for persons with high-risk or low-risk asthma.

## (前向き)二重コホート研究

- 研究のしくみ



## 多重コホート研究

- 利点
  - 稀な要因に対する暴露、職業あるいは環境由来の有害要因への暴露の影響を評価できる唯一の方法。
  - 外部コントロールとして国勢調査や疾病登録のデータを利用でき、コスト面や一般集団ベースの研究となる。
- 欠点
  - 他のコホート研究と同様

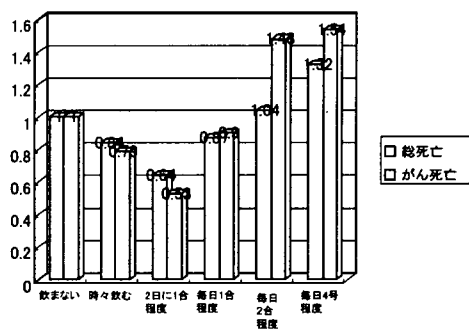
## コホート研究を企画する

- どのような対象者をコホートに選ぶか
  - 追跡しやすい、研究目的にあった集団
- 研究結果の質
  - 予測因子とアウトカムの測定の定度 (precision) と真度 (accuracy) に左右される。
  - 交絡因子の測定
- 対象者のフォローアップ
- 対象者の脱落

## まとめ

- コホート研究とは
  - ある疾患の発生率や自然史の記述
  - アウトカムと予測因子の関連性
- 前向き、後ろ向き研究
- コホート内ケースコントロール研究
- 多重コホート研究
- 因果関係
  - 交絡因子の測定
- フォローアップ率

## 飲酒と死因





日本人乳児における尿蛋白・クレアチニン比の研究

国立成育医療センター  
腎臓科 寺町 昌史

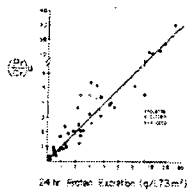
1

背景

- 尿蛋白を評価する方法として24時間蓄尿し評価する方法と随時尿として尿蛋白の濃度を計測する方法がある。
- 24時間蓄尿
  - 利点・正確
  - 欠点・24時間蓄尿必要で煩雑、蓄尿の正確性
- 随時尿
  - 利点・簡便
  - 欠点・尿の濃縮により大きく左右される。<sup>2</sup>

背景

- そこで、簡便な尿蛋白測定法として、尿蛋白クレアチニン比が使用されるようになった。



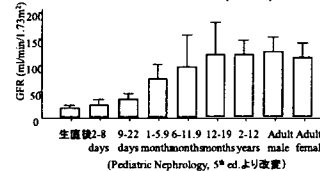
尿蛋白/クレアチニン比と24時間蛋白尿との相関図 (N Eng J Med 1983年 Ginsberg JM. )

3

背景

- 尿蛋白・クレアチニン比の小児における問題点。
- ①乳幼児では腎機能が著しく低い⇒Crの排泄低下。
- ②筋肉量の少ない乳幼児ではCrの排泄も少ない。

年齢による糸球体濾過率(GFR)の変化



蛋白クレアチニン比が成人に比べ正常でも高いと予想され

目的

- 乳児の尿蛋白クレアチニン比はまだ明らかではない。
- 乳児の蛋白尿の評価のため、乳児にあった蛋白・クレアチニン比の作成を目的とする。

5

対象

入院中の月齢0～19の児

- 除外基準
  - ①腎泌尿器疾患が疑われる児。
  - ②血尿が見られる児。
  - ③感染症のある児。
    - 1週間以内に発熱の既往のある児。
  - ④標準体重の±2SD以上の児。
  - ⑤以下の疾患が判明しているもの。
    - 筋疾患。
    - 染色体異常を含めた奇形症候群。
  - ⑥検査に十分な検体量が採取できなかった児。
  - ⑦低出生体重児・早期産児。

6

## 評価項目

- 蛋白・クレアチニン比の月齢別の基準範囲を作成する。
- 月齢は0～2ヶ月未満、2～6ヶ月未満、6～12ヶ月未満、12～19ヶ月未満に分ける。

### 目標症例数

目標症例数  
各月齢群ごとに30例ずつを目標とする

7

## 試験の方法

- a試験の種類・デザイン
  - 人体から採取された試料(尿)を用いる観察研究
- b試験のアウトライン
  - 調査項目として
    - 血液検査(血算・一般生化(BUN・Crなど))
    - 尿中蛋白定量・尿中クレアチニン定量、尿定性・沈査
    - 身長・体重・性別・月齢
    - 入院時の主病名
- c併用薬
  - 抗生物質、抗菌薬の使用者は試験より除外
- d検査
  - 尿検査は施設内ラボにて行うこととする。

8

## 試験の流れ

入院時・病歴の聴取・採血・検尿



適格基準を満たし、同意取得できれば試験に  
エントリー



翌日早朝尿にて尿蛋白定量・尿中クレアチニン定量  
を提出(採尿はバック尿で行う)



検査は施設内の検査室にて行う

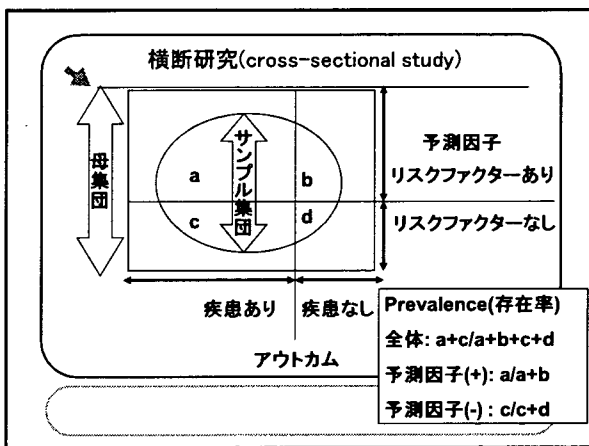
9

**医学研究のデザイン第8章  
観察的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**

2008年3月4日(火曜日)  
内分泌代謝科臨床研究フェロー  
磯島 豪

本日の内容

- 横断研究 cross-sectional study
- ケースコントロール研究 case-control study
- まとめ



横断研究の特徴

- 測定が一時点で行われ、経過を追う期間が無い  
⇒コホート研究との大きな違い
- 調査対象となる因子とその分布パターンを見る  
⇒アメリカにおけるNHANES(国民健康栄養調査)  
各実施年の米国民の健康や習慣について重要な情報
- 種々の因子間の相互関係を調べることができる
- Prevalence(存在割合,存在率)が得られる  
⇒一般的に、割合(proportion)は、単位がなく1を超えない(分子が分母に含まれる)が、率(rate)は単位量あたりの現象が起こる回数や度数で、単位があって1を超えても良い。慣習上、存在率と記述される

**Relationship of Physical Activity and Television Watching With Body Weight and Level of Fatness Among Children**  
Results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey JAMA 1998; 279:938-942

NHANES調査からの報告:8-16歳の4063人について調査されて1日に4時間以上テレビを見る子どもは、2時間未満の子どもに比べて、BMIと体脂肪が高いことが示された

横断研究から小児肥満とテレビ視聴時間との間の関連が示された。しかし、どちらが予測因子でどちらがアウトカムなのかは結論できない。

横断研究の利点

- 最大の利点は、アウトカムの発生を待たなくてもよい
- 低コストで手早い研究ができる
- コホート研究や実験的研究の第1段階として行える
- 因子間の相互関係を調べることができる
- 研究者が仮説を立てて、自由に予測因子とアウトカムを決めることで、その因子の間の相互関係を導くこともできる
- どの因子を予測因子として、どの因子をアウトカムとするかは実際は難しい。他の影響を受けることがない体質的な因子(年齢や人種など)は予測因子によく用いられる

### 横断研究の欠点

- 因子間の因果関係を導き出すことは難しい
  - テレビを見ることにより子どもが肥満になっていくのか、肥満児はテレビを見るのが好きなのかはわからない

```

    graph TD
      TV(テレビ) --> Obesity(肥満)
      Other(他の因子) --> Obesity
      TV <--> Other
  
```

- 一般集団における稀な疾患の存在率を示すには向いていない
- 存在率(prevalence)は分かるが、発生率(incidence)が分からない。疾患の予後、自然史、病因などの正確な情報が得られない。  
存在率(存在割合)=発生率×罹病期間

### 連続横断研究 serial prevalence study

- 時代経過に伴う1つの集団の変化を知るのに良い方法である。初期の調査による学習効果が、後の調査に影響を及ぼすことの認識は必要。
- 例えば
  - 国勢調査を用いて、10年ごとの年齢別構成の変化を調べる
  - 保険などのデータを用いて、抗不安薬の処方される推移を調べる

などの研究がある。同一の集団を追跡調査しているわけではないので、コホート研究とは異なる

### ケースコントロール研究

過去 ← 現在

患者のサンプル (ケース群) ← 患者母集団

非患者のサンプル (コントロール群) ← 健康人母集団

患者での予測因子(+)<sup>a</sup>のオッズ=a/c  
健康人での予測因子(+)<sup>b</sup>のオッズ=b/d  
オッズ比=ad/bc

+は予測因子あり  
-は予測因子なし

### ケースコントロール研究の特徴

- 過去にさかのぼって、色々なリスク因子の状況を比較する
- 費用と時間がかからない
- 対象疾患とある予測因子との関連の強さを、オッズ比という形で推定できるが、存在率(prevalence)や発生率(incidence)は不明である(オッズ比は、アウトカムが稀な場合にはリスク比の近似値となる)

表中の括弧内の数字は、例としての数字を示す

	ケース群	コントロール群(自由)	合計(コントロール群に依存)
予測因子なし	a (200)	b (100,1000と設定)	a+b (300,1200)
予測因子あり	c (800)	d (900,9000と設定)	c+d (1700,9800)
合計	a+c (1000)	b+d (1000,10000と設定)	a+b+c+d (2000,11000)

存在率a+c/a+b+c+dはコントロールの数の決め方で変化する(1/2と1/11)  
オッズ比(ad/bc)は、コントロールの決め方によらない(2.25と2.25)

### サリドマイドのアザラシ状奇形に関する有名な勘違い

- アザラシ状奇形の子も112人、奇形の無い子ども188人
- オッズ比は90/22 ÷ 2/188=380.5 (Lenz, 1962)
- 杉山(日本医事新報1969)の批判  
「非服用群の奇形発生率 22/208=0.106が高すぎるので、Lenzのデータは信用できない」
- 吉村(1969)の指摘  
「コントロールの数を1000倍に増やせば、非服用群の奇形発生率 22/186022=0.00011, サリドマイドの服用率112/188112=0.00060となる。発生率はコントロールの設定の仕方により決定されるので、そのような議論は意味がない」

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

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

### ケースコントロール研究の利点(1)

- 稀なアウトカムに対して有効である

⇒小児科には稀な疾患が多い!!! (アスピリンとライ症候群、タミフルと異常行動など)

例) 割礼と陰茎癌の発症に関する架空の研究を考える  
「陰茎癌の生涯累積発症率0.16%」, 「リスク比が50と仮定」

- 1) コホート研究 ⇒ 「両群の比が等しい」 「80%の検出力」 ⇒ 6000人以上必要
- 2) ランダム化比較試験 ⇒ 6000人以上必要以上に、陰茎癌の発症の平均年齢67歳のため時間がかかる
- 3) ケースコントロール研究 ⇒ 両群16人でよい