

一カーの冠動脈疾患発症予測因子としての有用性を比較検討した。

B. 研究方法

日本人2型糖尿病患者コホートJDCSのデータベースを用い、開始後8年間に起きた冠動脈疾患について、その登録時のTC、LDLC、HDL-C、TG、Non-HDL-C、TC/HDL-C比、LDLC/HDL-C比をそれぞれ単独、あるいは組み合わせて投入した際のハザード比（他の心血管危険因子で調整済）を、Coxの比例ハザードモデルにより解析した。

C. 研究結果と考察

このコホートの冠動脈疾患発症率を表1に示す。冠動脈疾患の内訳は、狭心症60%、心筋梗塞40%であった。

まず、血清脂質指標として、LDL-C、HDL-C、TGを同時に3種類とも投入した際のリスクファクター（表2）、ならびに血清脂質指標として、Non-HDL-C、TGの2種類を同時に投入した際のリスクファクター（表3）を示す。LDL-Cを含む3種類を投入した際には、LDL-CとTGが有意な因子として残るのに対して、Non-HDL-C、TGの2種類を投入した際には、TGは吸収され有意な因子としては残らなかった。その結果、脂質マーカーとしては、Non-HDL-C一種類のみが残ることとなり、日本人糖尿病患者における脂質評価指標が、Non-HDL-Cを用いることにより、かなり簡便化できる可能性が示された。

次に、血清脂質指標として、複数指標をを同時に投入する代わりに、TC、LDLC、HDL-C、TG、Non-HDL-C、TC/HDL-C比、LDLC/HDL-C比を、それぞれ単独で説明変数として投入し、それぞれの予測能を比較した（表4～表5）。単位の違う指標を比較するために四分位解析をおこなった。

その結果、表4に示すように、男性においては、すべての指標がリスクマーカーとして有意かつ有用であったが、特にNon-HDL-C、TC/HDL-C比、LDLC/HDL-C比などの差や比によって算出されるマーカーが鋭敏な指標であった。Non-HDL-Cは、TC/HDL-C比、LDLC/HDL-C比と同等の予測指標と考えられたが、比を用いた指標より、計算が容易なため実臨床で使いやすい可能性がある。一方、女性においては表5に示すように、TCとTGのみがリスクマーカーとして有意な指標であり、特にTGが冠動脈疾患発症の非常に強い予測因子であった。

これらの理由や背景、特に大きな性差や、なぜ女性においてLDL-Cが冠動脈リスクを予測していなかったのか、などについては、現在のところ明らかではないが、肥満度や他の危険因子などとの関連をさらに検討していく必要があると考えられた。

D. 結論

日本人2型糖尿病患者の冠動脈疾患の発症リスク評価指標として、男性においてはNon-HDL-C、TC/HDL-C比、LDLC/HDL-C比などの差や比によって算出されるマーカーが、一方女性においてはTGが鋭敏な臨床脂質指標となりうる可能性が示さ

れた。その背景については、今後さらに検討を重ねていく必要があるものと考えられた。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

原著

1. Asumi M, Yamaguchi T, Saito K, Kodama S, Miyazawa H, Matsui H, Suzuki E, Fukuda H, Sone H. Are serum cholesterol levels associated with silent brain infarcts? : The Seiryu Clinic Study. *Atherosclerosis* (in press)
2. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Yamashita H, Ito H, Yoshimura Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Long-term lifestyle intervention lowers incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicenter randomised controlled trial. (the Japan Diabetes Complications Study) . *Diabetologia* 53:419-428,2010
3. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, Saita E, Iizuka M, Sone H, Yokota K, Kondo K. Effects of magnesium 1 on postprandial serum lipid responses in healthy human subjects. *Br J Nutr* 103:469-472, 2010.
4. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, Iizuka M, Saita E, Sone H, Kurata H, Kondo K. Astaxanthin suppresses scavenger receptor expression and matrix metalloproteinase activity in macrophages. *Eur J Nutr* 49:119-126, 2010.
5. Sato M, Kodama S, Sugawara A, Tostuka K, Saito K, Sone H. No Relationship Between Body Mass Index During Adolescence and All-Cause Mortality in Japanese Women – A 56.5-Year Observational Study. *Ann Epidemiol* 19:590-591, 2009
6. Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, Yamada D, Itoh H, Saito K, Sone H, Haneda M. Determinants of decline in glomerular filtration rate in nonproteinuric subjects with or without diabetes and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 1432-1440, 2009.
7. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for improved definition. Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Atheroscler Thromb* 16:380-387,2009.
8. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. The Association between Serum Uric Acid and Development of Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 32:1737-1742, 2009.
9. Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A . Low HDL-cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: Changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care* 32 :1221-1223, 2009.
10. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto M, Kobayashi M, Japan Diabetes Data Management Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant* 24:1212-9, 2009.
11. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M,

- Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women. *JAMA* 301: 2024-2035, 2009
12. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishibashi S, Oikawa S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity* 17: 585-92, 2009.
 13. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Influence of Fat and Carbohydrate Proportions on the Metabolic Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 32:959-965, 2009
 14. Sugawara A, Saito K, Sato M, Kodama K, Sone H. Thinness in Japanese young women. *Epidemiology* 20:464-5, 2009
 15. Sato M, Kodama K, Sugawara A, Saito K, Sone H. Physical fitness during adolescence is a long-term predictor of mature and premature all-cause mortality in Japanese women - 64-year observational study. *Epidemiology* 20:463-464, 2009
 16. Yokoyama H, Kawai K, Oishi M, Sone H, Japan Diabetes Data Management Group. Familial predisposition to cardiovascular risk and disease contributes to cardiovascular risk and disease interacting with other cardiovascular risk factors in diabetes-Implication for common soil (JDDM 14). *Atherosclerosis* 201:332-338, 2008.
 17. Yokoyama H, Oishi M, Kawai K, Sone H; on behalf of the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in Type 2 diabetes: JDDM study 16. *Diabet Med* 25:1426-1432, 2008.
- 著書
18. 曾根博仁, 山田信博, 赤沼安夫. 大血管症. 糖尿病の栄養指導 2009 第43回糖尿病学の進歩. (日本糖尿病学会編 診断と治療社) pp25-31, 2009
 19. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病を中心とした疫学 - JDCSなどわが国の研究を中心に -. 新・心臓病診療プラクティス 14 心血管イベントのリスクファクターとその管理 (文光堂) pp.44-49, 2009
 20. 曾根博仁. 糖尿病薬 (速効性インスリン分泌促進薬) 治療薬イラストレイテッド改訂版 (羊土社) pp.265-267.,2009
 21. 曾根博仁. 糖尿病の食事療法—管理栄養士がいない場合の方法 今日の治療指針2009年版 (医学書院) pp.531-533,2009
 22. 曾根博仁. 2型糖尿病のエビデンス. はじめての人でもわかる エビデンスを活かす糖尿病療養指導 (中外医学社) pp.43-53, 2009
 23. 曾根博仁. 運動療法 総論—効果と限界—日本臨床 2008 増刊「身体活動・運動と生活習慣病」 (日本臨床社) pp.335-342, 2009
 24. 曾根博仁, 山田信博. JDCS(Japan Diabetes Complications Study). 生活習慣病キーワード 第3巻 (医事出版社) pp.20-21, 2009
 25. 曾根博仁. メタボリックシンドロームと運動の効果 「新しい保健指導に求められる個別運動プログラム作成・実践ガイド」 (杏林書院) pp.107-115, 2009
 26. 齊藤和美, 曾根博仁. 糖尿病細小血管合併症発症の環境要因 日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学」 (日本臨床社) pp.140-143, 2008
 27. 曾根博仁. わが国における糖尿病合併症大規模臨床研究のエビデンス—欧米との比較—日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学」 (日本臨床社) pp.22-30, 2008
 28. 谷内洋子, 曾根博仁. STOP-NIDDM (The Study To Prevent Non-insulin-dependent diabetes mellitus) キーワードで学ぶメタボリックシンドローム (中外医学社) pp.197-200, 2008
 29. 牧美保, 曾根博仁. DPP (Diabetes prevention program) キーワードで学ぶメタボリックシンドローム (中外医学社) pp.194-196, 2008
 30. 曾根博仁, 山田信博. JDCS(Japan Diabetes Complications Study)におけるメタボリックシンドローム キーワードで学ぶメタボリックシンドローム (中外医学社) pp.185-189, 2008
 31. 曾根博仁, 山田信博, JDCS グループ. JDCS.

- 日本臨床 2008 増刊「大規模臨床試験」(日本臨床社) pp.642-651, 2008.
32. 曾根博仁. 糖尿病大血管合併症の克服をめざして 大規模臨床研究からの新しいエビデンス 糖尿病学の進歩 第42集(日本糖尿病学会編 診断と治療社) pp.157-164, 2008.
 33. 曾根博仁. わが国における肥満の動向—メタボリックシンドロームとの関連で— 日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学(2)」(日本臨床社) pp. 611-620, 2008.
 34. 曾根博仁. 血管合併症の発症・進展の阻止 日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学(3)」(日本臨床社) pp.81-88, 2008.
 35. 曾根博仁. 日本人を対象にした糖尿病診療の前向き大規模介入研究 日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学(3)」(日本臨床社) pp.39-45, 2008.
 36. 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博. Japan Diabetes Complications Study (JDACS) 日本人2型糖尿病患者の特徴と現状. 臨床研究の新しい潮流—医学研究のパラダイム・シフト 医学のあゆみ別冊 pp45-52, 2008
 37. 児玉暁, 曾根博仁. 有酸素運動による血清脂質改善効果 糖尿病学 2008 (診断と治療社) pp.128-136, 2008.
- 総説**
38. 戸塚久美子, 曾根博仁. 肥満・肥満症の成因と発症機序 行動要因 運動不足・低身体活動. 日本臨床 68 増刊号 2:297-301,2010.
 39. 斎藤あき, 戸塚久美子, 曾根博仁. 介入研究から得られた肥満症診療のEBM. 生活習慣介入による肥満の一次予防. 日本臨床 68 増刊号 2:575-581, 2010
 40. 曾根博仁, 山田信博, 山下英俊. 糖尿病網膜症のリスク因子. 糖尿病 2:6-11,2010
 41. 曾根博仁. 第42回日本痛風・核酸代謝学会総会 教育講演記録:動脈硬化高リスク病態としての糖尿病とメタボリックシンドローム 痛風と核酸代謝 33:189-196,2009
 42. 曾根博仁. 生活習慣病における運動の意義とエビデンス. 日本未病システム学会雑誌 15:30-34,2009
 43. 曾根博仁. 我が国の糖尿病患者の血管合併症の現況:JDACSからの知見. Angiology Frontier 8::34-41,2009
 44. 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博 「糖尿病の血管合併症のトータルケア:早期診断、そして予防へ」 わが国の血管合併症の実態:JDACSより. 日本内科学会雑誌 98 :2208-2215, 2009
 45. 西垣結佳子, 曾根博仁. 「生活機能の維持及び身体活動増進と糖尿病予防」. 臨床スポーツ医学 26:1445-1450,2009
 46. 曾根博仁. 「糖尿病の予防・治療のための運動療法の新展開」. 肥満と糖尿病 8:781-783,2009.
 47. 児玉暁, 曾根博仁. 全死亡および冠動脈疾患リスクにおける心肺機能の意義. 肥満と糖尿病 8:754-757, 2009
 48. 山下英俊, 山田信博, 曾根博仁, 山本禎子, 川崎良, 中野早紀子, 嘉山孝正. 糖尿病網膜症の治療戦略:より良い視力予後を目指した治療戦略確立への道. あたらしい眼科 26: 911-915, 2009
 49. 曾根博仁. 糖尿病と脳血管障害の疫学—我が国のデータを中心に—. 内分泌・糖尿病科 29:2-9, 2009
 50. 守屋達美, 田中司朗, 飯室聡, 大橋靖雄, 山田信博, 曾根博仁, 赤沼安夫, 片山茂裕. 日本人2型糖尿病における糖尿病性腎症および大血管障害の発症について—糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究(JDC Study)から— 日本糖尿病合併症学会誌 23:26-30, 2009
 51. 菅原歩美, 曾根博仁. 日本人女性のやせすぎの現状およびやせすぎが引き起こしうる健康リスク 肥満と糖尿病 8:598-600,2009
 52. 戸塚久美子, 曾根博仁. 糖尿病性腎症に対する低たんぱく食:無作為化比較対照試験のメタアナリシス. 栄養学雑誌 67,36, 2009
 53. 児玉暁, 曾根博仁. 2型糖尿病における低脂肪食. 肥満と糖尿病 8:333-335, 2009.
 54. 菅原歩美, 曾根博仁. 太りすぎるとどんながんになりやすいですか? 肥満とがん発症リスクとの関係は? 肥満と糖尿病 8:333-335, 2009
 55. 曾根博仁. わが国におけるHDLとCardiovascular Riskの疫学を知る. Vascular Medicine 5:93-99, 2009
 56. 曾根博仁. 糖尿病食事療法に関するエビデンス—糖尿病とアルコールに関するエビデンス— 内分泌・糖尿病科 28:128-133, 2009.
 57. 佐藤睦美, 曾根博仁. 体力(有酸素運動能力)がその後の健康と寿命に与える影響. 肥満と糖尿病 8:285-287, 2009.
 58. 曾根博仁. 保険診療では糖尿病はどのようにアプローチするか? Vascular Medicine 5: 36-42, 2009.
 59. 西垣結佳子, 曾根博仁. 糖尿病の発症予防と治療における運動の意義—大規模臨床研究の

- エビデンスー プラクティス 26:271-277, 2009
60. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病の冠疾患とそのリスクファクターの疫学: わが国と欧米のエビデンス. 日本内科学会雑誌 98:794-801, 2009
 61. 谷内洋子, 菅原歩美, 曾根博仁. 胎児期から成人疾患予防〜胎生期栄養とメタボリックシンドローム 肥満と糖尿病 8:109-111, 2009.
 62. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病患者においてウエスト周囲径を測定する意義は? 肥満と糖尿病 7:921-923, 2008.
 63. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病の冠疾患とそのリスクファクターの疫学: わが国と欧米のエビデンス. 日本冠疾患学会雑誌 14:232-238, 2008
 64. 曾根博仁, 山田信博. JDCS. Diabetes Frontier 19: 601-607, 2008.
 65. 佐藤睦美, 曾根博仁. サプリメントとしてのビタミンと心血管疾患のリスク. 肥満と糖尿病 7:745-747, 2008.
 66. 曾根博仁, 山田信博, 山下英俊. 糖尿病網膜症—病態研究と治療の最前線— 日本糖尿病合併症学会誌 22:71-75, 2008
 67. 菅原歩美, 齋藤和美, 曾根博仁. やせすぎ、太り過ぎと癌のリスク 肥満と糖尿病 7: 599-601, 2008
 68. 佐藤睦美, 曾根博仁. 文献紹介「ビタミンE サプリメントの摂取はハプトグロビン2-2 遺伝子型を持つ中高齢2型糖尿病患者において心血管疾患を抑制する—前向き二重盲検臨床試験—」 栄養学雑誌 66: 177, 2008
 69. 曾根博仁, 山田信博. 産業医のための生活習慣病と動脈硬化、リスクとその管理—糖尿病における動脈硬化症とそのリスクファクター管理. 成人病と生活習慣病 38:490-496, 2008
 70. 曾根博仁, 戸田佳孝. 肥満とO A 整形外科 Salvus 2:1-2, 2008
 71. 曾根博仁. 糖尿病大血管合併症と血糖コントロール 肥満と糖尿病 7:459-461, 2008.
 72. 曾根博仁, 山田信博. 日本人の糖尿病と血管合併症-JDCS 研究 成人病と生活習慣病 38:421-428, 2008.
 73. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病と動脈硬化—その管理と効果— The Lipid 19: 145-155, 2008.
 74. 曾根博仁, 山田信博. 2型糖尿病患者の肥満度—断面調査の結果から— 肥満と糖尿病 7:292-293, 2008
 75. 福士亜矢子, 齋藤和美, 曾根博仁. 糖尿病領域で見えてきたニッポン・エビデンス 糖尿病診療マスター6:143-153, 2008
 76. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病患者は肥満か? 肥満患者は食べ過ぎか? 肥満と糖尿病 7:146-149, 2008.
 77. 曾根博仁. 英国における2型糖尿病に対する薬物療法の介入研究から何を学びましたか? 肥満と糖尿病 7: 64-66, 2008
 78. 曾根博仁, 山田信博. 日本人におけるメタボリックシンドロームの疫学—日本人糖尿病患者におけるメタボリックシンドローム— 診断と治療 96: 303-308, 2008.
 79. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病発症リスクとしてのメタボリックシンドローム EBM ジャーナル 9: 46-50, 2008

表 1 日本人 2 型糖尿病患者コホートにおける冠動脈疾患発症率

日本人 2 型糖尿病患者における 冠動脈疾患発症率 (1000人・年あたりの発症率)	
冠動脈疾患	
JDCS 9年次	9.6 (男11.2 女7.9)
日本人一般住民 (久山町研究第3集団*)	男3.5/女1.8
日本人一般住民 (Hiroshima/Nagasaki Study, 1958-1984)	男3.1/女1.3
英国2型糖尿病患者 (UKPDS通常治療群)	17.4

(* 糖尿病/耐糖能異常者が約30%含まれる)

表 2 脂質パラメータとして、LDL-C, HDL-C, TG を投入した際の、日本人 2 型糖尿病患者コホートにおける冠動脈疾患の年齢性別調整リスクファクター(Cox 回帰分析, 変数減少法, $p < 0.05$)

日本人 2 型糖尿病患者における 冠動脈疾患の危険因子 脂質パラメータとして、LDL-C, HDL-C, TGを投入時				
	全体	男性	女性	
冠動脈 疾患	LDL-C ($p < 0.0001$)	LDL-C ($p < 0.001$)	TG ($p < 0.01$)	
	TG ($p < 0.0001$)	TG ($p < 0.01$)	罹病期間 ($p = 0.01$)	
	HbA _{1c} ($p = 0.04$)	喫煙 ($p = 0.02$)	LDL-C ($p = 0.02$)	
		HbA _{1c} ($p = 0.04$)		

表3 脂質パラメータとして、Non-HDL-C, TG を投入した際の、日本人2型糖尿病患者コホートにおける冠動脈疾患の年齢性別調整リスクファクター(Cox 回帰分析, 変数減少法, $p < 0.05$)

日本人2型糖尿病患者における 冠動脈疾患の危険因子			
脂質パラメータとして、non-HDL-C, TGを投入時			
	全体	男性	女性
冠動脈疾患	non-HDL-C ($p < 0.0001$) HbA _{1c} ($p = 0.03$)	non-HDL-C ($p < 0.0001$) HbA _{1c} ($p = 0.02$) 喫煙 ($p = 0.03$)	non-HDL-C ($p < 0.001$) 罹病期間 ($p = 0.01$) BMI ($p = 0.04$)

表4 日本人2型糖尿病男性コホートにおける各脂質指標4分位解析による冠動脈疾患リスク

男性 各脂質指標4分位解析によるCHDリスク					
	Q1	Q2	Q3	Q4	P for trend
TC	1(ref)	1.07	1.98	2.80	0.001
LDLC	1(ref)	1.84	3.06	3.77	<0.0001
HDLC	1(ref)	1.01	2.26	3.18	0.001
TG	1(ref)	0.66	1.55	2.31	0.003
Non-HDL-C	1(ref)	1.09	2.16	4.38	<0.0001
TC / HDLC	1(ref)	1.49	3.15	5.54	<0.0001
LDLC / HDLC	1(ref)	1.44	2.08	4.54	<0.0001

表 5 日本人 2 型糖尿病女性コホートにおける各脂質指標 4 分位解析による冠動脈疾患リスク

女性					
各脂質指標 4 分位解析によるCHD リスク					
	Q1	Q2	Q3	Q4	P for trend
TC	1(ref)	0.99	1.77	3.30	0.011
LDLC	1(ref)	1.18	2.56	1.90	0.067
HDLC	1(ref)	0.99	0.61	1.33	0.127
TG	1(ref)	4.32	10.49	7.54	0.008
Non-HDLC	1(ref)	1.01	2.28	2.79	0.023
TC / HDLC	1(ref)	0.95	0.89	1.97	0.067
LDLC / HDLC	1(ref)	0.74	0.53	1.56	0.085

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（糖尿病戦略等研究事業）
分担研究報告書
糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究

分担研究者 川嶋成乃亮 （大阪府済生会中津病院 副院長）

研究要旨：心不全患者において血清BH4/BH2比は重症化すると低下を示し、治療にて病態が改善すると増加した。またBH4/BH2は重症度マーカーである血中BNP濃度とよく相関した。血清BH4/BH2は新規の心不全の病態と共に変化し、重症化に伴う酸化ストレスの増加を示しているものと考えられる

比が低下するのを認めた。そして、心不全の治療前後で、BNPの改善とともに、血清BH4/BH2比が増加することを認めた。

A. 研究目的

動脈硬化をはじめとした血管の初期病変の検出に内皮機能検査は有用であり、糖尿病・耐糖能異常など動脈硬化のリスクを有する患者において、新たな内皮障害の血清マーカーとして、NO合成酵素の補酵素であるBH4およびその酸化産物であるBH2の血中濃度が有用であり、その比は内皮特異的な酸化ストレスのマーカーになりうることを見だし報告した。今回、我々は内皮傷害を伴う疾患である心不全において、この血中BH4、BH2濃度が心不全の病態とどのように関連するか、そして動脈硬化と同様に内皮障害のマーカーになるかどうかを以下の検討にて明らかにした。

B. 研究方法

大阪府済生会中津病院、ならびに神戸大学医学部附属病院に入院した、心不全患者の心不全治療前後で採血を行い、血清BH4、BH2をHPLCにて測定し、また心不全の重症度の血清マーカーであるBNPを測定した。それらの変化を比較検討した。さらに前腕における一過性血流遮断後の反応性充血時に生じる血流依存性の血管拡張反応(FMD)と比較検討した。

倫理面への配慮

すべての患者よりあらかじめインフォームドコンセントを文書にて受領した。

C. 研究結果

血清BH4値はBNPと有意な相関を認めなかったが、BH2はBNPと正の相関を示し、BH4/BH2比はBNPと有意な負の相関を示した。又、心不全の重症度とともに血清BH4/BH2

D. 考察

酸化ストレスは内皮障害の主たる原因であり、心不全では酸化ストレスが増加している。酸化ストレスにより、BH4は内皮においてBH2へと酸化される。今回の検討において、心不全の重症度と血中BH4/BH2比が相関することが明らかになったが、そのことは心不全の重症化とともに、酸化ストレスが増加し、内皮においてBH4をBH2へと酸化するものと考えた。この変化は可逆性であり、心不全の改善と共に元に戻る。以前の検討によりBH4/BH2比が内皮障害の指標あるFMDと正の相関をすることが明らかになっており、今後、心不全においても同様の関係が得られるかどうかを検討する予定である。

E. 結論

心不全患者において血中BH4/BH2濃度比はその重症度と相関する。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. Takeda M, Yamashita T, Shinohara M, et al. Plasma tetrahydrobiopterin/dihydropterin ratio. A possible marker of endothelial dysfunction. *Circ J* 73: 955, 2009
2. Kawai K, Kawashima S, Miyazaki T, et al. Serum beta2-microglobulin concentration as a novel marker to distinguish levels of acute heart failure patients. *J Cardiol* 55:99, 2010

H. 特許、実用新案登録 なし

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

ケース・コホート研究の正しい統計解析の前提としての研究デザイン

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 特任教授)

研究要旨

糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究(課題番号: 21180301)では、ケース・コホート研究のデザインが用いられる。本分担研究では、適切な統計解析の前提となる、適切なサンプルサイズの設定とサブコホートの調査方法のあり方を検討する。一般にケース・コホート研究におけるサブコホートの人数とケースの人数の比を m としたとき、ケース・コホート研究に必要な全コホートのサイズはコホート研究におけるコホートのサイズの $(1+1/m)$ 倍必要である。ケース・コホート研究では、全コホートから詳細な情報を取得するのではなく、ケースについては全てだが、その他についてはコホートからランダムサンプルによって選んだ一部のサブコホートからのみ取得することにより効率性を上げる。詳細調査の対象者の人数を最小にするためには、調査するイベントが一種類の場合には、サブコホートのサイズを予測されるケースの数と同程度にする ($m=1$)。ただし、全コホートのサイズを増やすことが困難な場合にはサブコホートのサイズを増やし ($m=3\sim 5$ 程度)、統計的パワーを上げることも有用である。これに対し、複数のイベントを同時に調査する場合には、詳細調査を必要とする人数を最小限にするためには 1 より大きな m を用いる方がよく、多くのケース・コホート研究で m を $m=3\sim 5$ 程度に設定するのが適切と考えられる。本研究では 2 種類のイベントを調査対象としており、観察期間の 5 年間に虚血性心疾患 (IHD) による死亡 4% 程度、脳卒中 (CVD) 3.5% の発生が期待される。利用可能な糖尿病患者のコホートの大きさは 3400 人程度であり、5 年間に IHD 135 例程度、CVD 119 例程度の発生が期待される。このうち CVD のケースの約 3 倍の 360 人をサブコホートとして抽出する。また、本研究では研究第 1 年目と第 2 年目の二回にわたって詳細な調査が実施され、第 1 年目には過去 4 年間のイベントが、第 2 年目には第 1 年目の調査後 1 年間に発生したイベントが調査対象となる。この点をふまえ、第 1 年目には過去 4 年間に発生したケース 200 人程度 (期待数は IHD 108 人と CVD 95 人) とサブコホート 100 人、第 2 年目に第 1 年目の調査後の 1 年間に発生することが期待される 50 人程度 (期待数は IHD 27 人と CVD 24 人) のケースと、サブコホートの残り 260 人を対象として調査を実施することが適切と判断された。本調査では、3400 人の全コホートの 5 分の 1 の 600 人程度についての詳細な調査を 2 回に分けて実施しようとするものであり、調査票記載者に対する負担を抑えつつ、全コホート研究と同程度の精度を得る効率性の向上が意図されており、今後同様の研究の参考になることが期待される。

A. 研究目的

糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究(課題番号: 21180301、以下「本研究」と略す)は、後ろ向きコホートに関する研究であるが、その研究方法としてケース・コホート研究のデザインを採用することが決定された。本分担研究者は本研究において「統計解析指導、データベース作成」を担当するが、ケース・コホート研究の結果の適切な統計解析を実施するためには、その研究が適切にデザインされていることが前提になる。そこで、本分担研究者による平成21年度の分担研究「ケース・コホート研究の正しい統計解析の前提としての研究デザイン」(以下「本分担研究」と略す)では、ケース・コホート研究におけるサンプルサイズと統計的パワーに関するこれまでの知見をまとめ、特に複数イベントを研究する際のサンプルサイズの問題を明らかにし、本研究において利用可能なコホートの数と予想されるイベント発生割合を用いて、本研究における比較される二群の相対的なサイズと統計的パワーの大きさを予測し、最後にサブコホートからのデータの収集方法を検討する。

B. 研究方法

ケース・コホート研究におけるサンプルサイズと統計的パワーに関するこれまでの知見に関しては、関連する文献検索を実施した。複数イベントを研究する際のサンプルサイズの問題については、これまでの知見にもとづいて理論的考察を加えた。本研究において利用可能なコホートのサイズにつ

いては、現在の登録状況から得た推定値を用い、イベント発生割合については、先行研究における値から推定した。これらの値を用いて前2項で明らかにした方法により、本研究における比較される二群のサイズの比と統計的パワーの大きさを推定した。またサブコホートからのデータの収集方法については、本研究における調査票の送付タイミングとしてに関する情報にもとづき、可能でかつ適切な方法を検討した。

(倫理面への配慮)

本分担研究は、理論的考察を主としており、倫理上問題になる事項を含まない。

C. 研究結果

I. ケース・コホート研究におけるサンプルサイズと統計的パワー

ケース・コホート研究のデザインはKupperら¹⁾により1975年に初めて提唱されたとされているが、“case-cohort design”の名称はPrenticeの1986年の論文²⁾で初めて用いられた。ケース・コホート研究は、イベントが発生した全てのケースとイベントが発生しなかった非ケースの一部についてのみ、曝露因子および曝露因子以外の交絡因子として働く可能性のある因子について詳細な調査を実施する研究デザインである。同様のデザインとして症例対照研究を挙げることができるが、症例対照研究ではケースと比較されるコントロールは、ケース発生時または、観察終了後に選択される。これに対し、ケース・コホート研究では、観察の開始時点において、誰が最終的にケースとなるかの情報なしに、コホート全体からサブコホートとよばれる少数の集団が

選択され、これがケースとの比較に利用される。ケース発生時にコントロールを選択する症例対照研究では、選択されたコントロールが将来ケースになることが許容されるが、同様にケース・コホート研究ではサブコホートの一部が将来ケースになることが許容される。

ケース・コホート研究のサンプルサイズと統計学的パワーについては、log-rank 検定の統計量を利用した Cai らの方法³⁾、症例対照研究のサンプルサイズと統計学的パワーの推定法を利用した Kim らの方法⁴⁾が知られている。本分担研究では、サンプルサイズおよび統計学的パワーのケース・コホート研究とコホート研究との対比がより直観的に可能な Wakana らの方法⁵⁾を以下に紹介する。

コホート研究におけるサンプルサイズを求める上で必要な要素は以下の 5 つである。非曝露群におけるイベントの発生割合 P_0 、検出したいリスク比 RR 、非曝露群のサイズ (N_0) と曝露群のサイズ (N_1) の比 K ($N_0=KN_1$)、 α レベル及び β レベルである。このうち α レベルは、片側または両側検定で帰無仮説が棄却されたとみなす水準であり、0.05 が使われることが多い。近年、仮説検定よりも 95%信頼区間などの推定値を示すことがより重要であることが強調されているが、サンプルサイズを計算する上では、単に信頼区間の幅の大きさのみならず、それが、どこに位置しているかの情報も加えて考察することは重要であり、旧来の仮説検定の考えにもとづくサンプル計算は現在も有用との見解が一般的である⁶⁾。また、 β レベルは、リスク比が RR に等しいとする対立仮説が正しい場合に、 α レベルの仮

説検定により帰無仮説が棄却されない確率であり、0.1 または 0.2 が用いられることが多い。統計的パワーは $1-\beta$ で与えられ、リスク比が RR に等しいとする対立仮説が正しい場合に、 α レベルの仮説検定により帰無仮説が棄却される確率であり、 $\beta=0.1$ 、0.2 の場合、統計的パワーはそれぞれ 0.9 または 0.8 である。パワーが 0.9 または 0.8 なら、リスク比が RR に等しいとする対立仮説が正しい場合、10 回のうちそれぞれ 9 回または 8 回帰無仮説が棄却される。仮説検定の立場からは、 α レベルに関する帰無仮説が正しいのにそれを否定する誤り避けることを β レベルに関する対立仮説が正しいのにそれを否定する誤りを避けることよりも優先させ、 β は α よりも大きく設定することが多い。標準正規累積分布関数の $(1-c)/100$ 分位数を Z_c と表記し、帰無仮説を両側検定により検定する場合、上記 5 つの値に対応する全コホートの曝露群の大きさ (N_{full}) は以下の式で表すことができる。

$$N_{full} = [Z_{\alpha/2} \sqrt{(1+1/K)P_D(1-P_D)} + Z_{\beta} \sqrt{RR \cdot P_0(1-RR \cdot P_0) + P_0(1-P_0)}]^2 / [P_0(RR-1)]^2$$

曝露群と非曝露群を足し合わせた大きさを N_{full} と定義すると

$$N_{full} = N_{1,full} (1+K)$$

の関係が成立する。ここで P_D は $P_0N_0+P_1N_1$ のイベントが発生したことを前提に曝露群と非曝露群のイベント発生割合に差がないとした時の発生割合であり $P_D=P_0(K+RR)/(1+K)$ で与えられる値であり、イベント発生割合の異なる 2 群を含むコホートにおける粗発生割合と考えることがで

きる。

これに対し、ある特定の大きさのコホートが得られている時の統計的パワー $\text{Power} = (1 - \beta)$ は、以下のように与えられる。対立仮説が成立する時の曝露群における発生割合を P_1 と定義 ($P_1 = \text{RR}P_0$) し、対立仮説が成立する時と帰無仮説が成立する時の $P_1 \cdot P_0$ の分散をそれぞれ V_1 と V_0 と定義すると、 V_1 と V_0 は

$$V_1 = \frac{1}{N_{1,full}} \left[P_1(1 - P_1) + \frac{P_0(1 - P_0)}{K} \right] \quad ,$$

$$V_0 = \frac{1}{N_{1,full}} \left[P_D(1 - P_D) \left(1 + \frac{1}{K}\right) \right] \quad \text{または}$$

$$V_1 = \frac{1 + K}{N_{full}} \left[P_1(1 - P_1) + \frac{P_0(1 - P_0)}{K} \right] \quad ,$$

$$V_0 = \frac{1 + K}{N_{full}} \left[P_D(1 - P_D) \left(1 + \frac{1}{K}\right) \right] \quad \text{と与えら}$$

れる。対応する標準誤差を SE_1 、 SE_0 と定義すると $SE_1 = \sqrt{V_1}$ 、 $SE_0 = \sqrt{V_0}$ の関係が

成立する。正規分布曲線のマイナス無限大から x までの積分値である標準正規累積分布関数、 $\Phi(x)$ を用いると Power は、

$$\text{Power} = 1 - \Phi\left(-\frac{P_0(\text{RR} - 1) - SE_0 Z_{\alpha/2}}{SE_1}\right)$$

と与えられる。

Wakana ら⁵⁾は予測されるケースの数の m 倍の数のサブコホートをサンプルするケース・コホート研究に必要な全コホートのサイズ N とコホート研究のサンプルサイズ $N_{1,full}$ との間に以下の単純な関係が成立することを示した。即ち、 P_0 、 R 、 K ($N_0 = KN_1$)、 α レベル及び β レベルが同一なら $N = N_{1,full}(1 + 1/m)$ の関係が成立する。

この関係を用いて計算した統計的パワーを表 1 に示す。表 1 には非曝露群における発生割合 $P_0 = 0.01$ (1%)、 $\text{RR} = 2$ (したがって曝露群における発生率 $P_1 = \text{RR} \cdot P_0 = 0.02$ または 2%)、 $\alpha = 0.05$ (両側)、 $\beta = 0.2$ を仮定し、さらに $K = 0.5$ 、 1 、 2 のいずれかと仮定した場合のコホート研究に必要なコホートのサイズ、同一の P_0 、 RR 、 α 、 β 、 K で m (サブコホートの数/ケースの数) を 0.5 から 10 まで動かした場合のケース・コホート研究に必要な全コホートの大きさを示した。サブコホート内には、ケースとなる者が含まれているため、詳細調査が必要な数はケースとサブコホートの和より若干小さい。

表 1 に示すように、コホート研究では P_0 、 RR 、 α 、 β が同一の場合、 $K = 1$ の時、すなわち曝露群のサイズと非曝露群のサイズが同一の時に全体のコホートのサイズが最小となるが、 K が 0.5 から 2 程度の範囲の場合、全コホート (曝露群プラス非曝露群) のサイズは K の値にはそれほど依存しない。また、ケース・コホート研究では、 m を大きくするほど、必要な全コホートのサイズは小さくなるが、詳細調査を要するケースとサブコホートの数は増えることがわかる。たとえば、 $m = 1$ だと、必要な全コホートのサイズは 1 万人前後であり、コホート研究に必要なサイズ 5000 人前後の 2 倍であるが、詳細調査が必要な数は、コホート研究のコホートの 6% 程度の 300 人前後である。これに対し、 $m = 5$ だと、必要な全コホートサイズは 6000 人前後とコホート研究のコホートのサイズより 20% 多い程度ですむが、詳細調査は $500 \sim 600$ 人前後必要である。詳細調査が必要な人数は $m = 5$ の場合、 $m = 1$

の場合の約 2 倍であるが、それでもコホート研究のコホートの 10%からの詳細情報取得でコホート研究と同様のパワーを実現可能である。サブコホートとケースの比である m が 1 から 5 と 5 倍になっても、必要な全コホートが小さくなるため、詳細調査が必要な人数は 2 倍程度にしか増加しないことにも留意する必要がある (たとえば $K=1$ のとき、 $m=1$ の時に詳細調査が必要な人数は 276 人であるが、 $m=5$ の時に詳細調査が必要な人数は $m=1$ の時の 2 倍弱の 492 人)。さらに m を大きくし、たとえば $m=10$ とすると $m=5$ の時に比べ、必要な全コホートのサイズはそれほど減少しないのに、詳細調査が必要な人数は 900 人前後と、 $m=5$ の場合の 2 倍弱に増加する。一般に、 m の値を 1 から増やしていくと $m=5$ 程度までは、相当程度、詳細調査が必要な人数は大きくなるが、必要な全コホートのサイズは小さくなっていくが、 m をそれ以上大きくしても詳細調査が必要な人数が大きくなるだけで、全コホートサイズはそれほど小さくならない。表 1 には $m=0.5$ の場合も示したが、一般に m の値は整数である必要はない。 m が 1 より小さい場合、全コホートのサイズを $m=1$ の場合よりもさらに大きくしなければならぬにもかかわらず、詳細調査が必要な数も、 $m=1$ の場合よりも大きく、大きなコホートとそこで発生したケースに関する情報がすでに得られているなどの特殊な場合を除いて 1 以下の m を用いることは通常非効率である。至適な m の値を決定する要素は複数であり、常にあてはまる最適な m の値は存在しない。全コホートのサイズを拡大することが容易であるか? 詳細調査を担当する者にとって、詳細調査がどの程度

の負担か?などを勘案して m の値を決めるべきだが、一般的には m の値を 5 以上にしても得るところは少ない。

ケース・コホート研究における全コホートを N とし、対立仮説が成立する時と帰無仮説が成立する時の $P_1 \cdot P_0$ の分散をそれぞれ V_1 と V_0 と定義すると、 V_1 と V_0 は

$$V_1 = \frac{(1+K)(1+1/m)}{N_{full}} \left[P_1(1-P_1) + \frac{P_0(1-P_0)}{K} \right]$$

また

$$V_0 = \frac{(1+K)(1+1/m)}{N_{full}} \left[P_D(1-P_D) \left(1 + \frac{1}{K}\right) \right]$$

と与えられる。対応する標準誤差を SE_1 、 SE_0 と定義すると $SE_1 = \sqrt{V_1}$ 、 $SE_0 = \sqrt{V_0}$

の関係が成立する。標準正規累積分布関数、すなわちマイナス無限大から x までの正規分布曲線の積分値 $\Phi(x)$ を用いると Power は

$$Power = 1 - \Phi\left(-\frac{P_0(RR-1) - SE_0 Z_{\alpha/2}}{SE_1}\right)$$

と与えられる。

表 2 に全コホートを 5000 とした場合のコホート研究のパワー、その $1+1/m$ 倍の全コホートによるケース・コホート研究のパワーを示した。

表 2 に示すようにコホート研究のコホートの $1+1/m$ 倍の全コホートをもつケース・コホート研究のパワーはコホート研究のパワーと同一である。

II. 複数イベントとサンプルサイズ

症例対照研究にはないケース・コホート研究の利点として、複数の種類のイベントが単一のサブコホートによって解析可能な点を挙げるができる。複数の種類の

イベントについて症例対照研究を実施する場合には、通常それぞれのイベントが発生したケースに対してコントロールが選択されるため、異なるイベントに対しては異なるコントロール群が必要となる。ケース・コホート研究では、複数の種類のイベントが単一のサブコホートと対比されるので効率的であり、イベントの種類が複数の場合、ケース・コホート研究の方法を採用することによって詳細な調査を実施することが必要な対象者（ケースとサブコホートのうちの非ケース）の数を最小限にしながら、コホート研究と同程度の精度の結果を得ることができる。

上記セクション (I. ケース・コホート研究におけるサンプルサイズと統計的パワー) では、1種類のイベントについて考察した。一般に特定の P_0 、RR、非曝露群のサイズ (N_0) と曝露群のサイズ (N_1) の比 K 、 α レベル、 β レベルの組み合わせに対するコホートのサイズを N_{full} とした時、ケースの m 倍のサブコホートをコホートから抽出するケース・コホート研究は $N_{full}(1+1/m)$ の大きさの全コホートを必要とし、そこで発生するイベントの期待数は $N_{full}(1+1/m)P_D$ で与えられる。サブコホートについては、期待イベント数の m 倍をサンプルするのでサブコホートのサイズは $m \cdot N_{full}(1+1/m)P_D = N_{full}(m+1)P_D$ で与えられる。サブコホートメンバーの一部からはケースが発生しうるが、この点を無視して、サブコホートとケースを足し合わせた人数分の詳細調査が必要であると仮定すると、詳細な調査の対象となるケースとサブコホートの人数は $N_{full}(m+2+1/m)P_D$ で与えられる。特定の P_0 、RR、 K 、 α 、 β に対する

N_{full} と P_D は一定であり、詳細な調査の対象となる人数は $(m+2+1/m)$ の値が最小になる時最小となる。

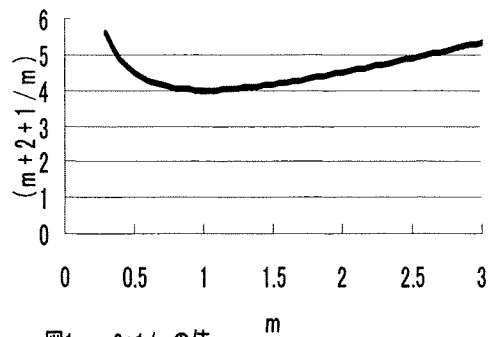


図1 $m+2+1/m$ の値

図1に示すように、この値は $m=1$ の時に(サブコホートの P_D 倍に相当する人数がケースになることを無視しない厳密な考察をすると、 $m = \sqrt{1/(1-P_D)}$ の時に) 最小になる。すなわち、ケースとサブコホートの数が等しい時に、詳細調査を必要とする者の数は最小である。

イベントの種類が複数の場合には、発生割合の低いイベントほど、必要なコホートの数は大きくなるので、ターゲットの複数のイベントのうち、発生割合が最も低いものから全コホートのサイズを算出する。ケースの数は、サンプルサイズ計算に用いた最も発生割合の低いイベントにおいて期待発生数が最も小さく、その他のイベントの期待発生数はそれよりも大きい。全ての種類のケースの期待数の累計数がサンプルサイズ計算に用いた(発生割合が最小の)イベントのケースの数の r 倍であったと仮定すると、ケースの期待総数は $N_{full}(1+1/m)rP_D$ と与えられる。サブコホートは、発生割合が最小のイベントの m 倍

ことが可能である。

III. 本研究で比較される 2 群のサイズの比と統計学的パワー

本研究のコホートに関する先行研究から虚血性心疾患 (IHD) の発生率として年 0.8%、脳卒中 (CVD) の発生率として年 0.7%との値が示されている⁷⁾。本研究では本研究の 1 年目においては、過去 4 年間に発生したイベント、2 年目において 1 年目の研究終了後 1 年間に発生したイベントをケースとして特定し、その詳細を調査する。したがって 5 年間の累積発生割合として IHD4%、CVD3.5%が予想される。最終的に得られる全コホートのサイズは現時点では確実には判明していないが、3400 人程度を研究対象としうると予想されている。ケースの 5 年間の累積発生数はしたがって IHD136 人、CVD119 人程度である。ケース合計 255 (136+119) 人のほか、 $m=3$ として、発生割合のより低い CVD のケース 119 人のほぼ 3 倍にあたる 360 名のサブコホート、累計 615 名を詳細調査の対象とする。厳密には、サブコホート 360 名のうち 27 ($360 \times (0.04+0.035)$) 人前後は、ケースになると予想されるので 600 人程度に関する詳細調査を研究 1 年目と 2 年目の 2 回に分けて実施する。

本研究における IHD4%、CVD3.5%は、年齢、使用薬剤、その他の因子で分けた発生率の異なる 2 群 (またはそれ以上の複数の群) をあわせた粗発生率であり、前 2 節 (C の I と II) の表記にしたがうと P_D の値である。この 3400 名を年齢、使用薬剤などで分類した時に、発生割合の異なる群を探索的に見出すことが本研究の一つの目標である。以下、 $P_D=0.04$ (IHD) または P_D

$=0.035$ (CVD) とした時に、2 群間にどの程度の差があれば、それを差として見出せるかについてパワーを指標として検討したい。

表 4 に、CVD について 3400 人全てを詳細に調査したと仮定した場合のコホート研究のパワーと、ケース・コホート研究のパワーを比較した。

表 4 に示した通り、CVD については、コホート研究では $RR=1.7$ 以上であれば、おおむね 0.8 以上のパワーをもちうる。これに対し、サブコホート 360 名 ($m=3.025$) のケース・コホート研究では $RR=1.7$ だとパワー不足ではあるが、 $RR=2$ であればパワーは 0.8 前後である。仮に $m=1$ とし、サブコホートを 120 人とした場合には、 $RR=2$ でもパワーは 0.75 前後で 0.8 には達しない。したがって、サブコホートを 120 人ではなく、360 人とするのは、相当程度パワー改善に役立っている。これに対し $m=5$ とし、600 名のサブコホートをとった場合には、表 4 の $RR=2$ に関するコホート研究のパワーとサブコホートの数 600 名のサブコホート研究のパワーを比較することにより、コホート研究とほとんど同程度のパワーをもちうるということがわかる。同時に、表 4 の $m=3$ の時のサブコホートの数 360 人、 $RR=2$ のパワーと $m=5$ の時のサブコホートの数 600 人、 $RR=2$ のパワーを比較すると $m=5$ とすることによるパワーの改善はそれほど顕著とはいえない。

IHD に関して算出した統計学的パワーを表 5 に示す。発生割合は CVD の 0.35%よりわずかに大きい 0.4%であるが、サブコホートが 120 人程度であっても、 $RR=2$ を検出するパワーは 0.8 前後である。

IV サブコホートからの情報収集の方法

本研究では、期待されるケースの数は CVD119 例、IHD136 例の合計 255 例程度であり、サブコホート 360 人との合計 600 人程度が詳細調査の対象になる。ケースのうち過去 4 年間に発生した 200 人程度は、本研究の第 1 年度における調査の対象にすることができるので、過去 4 年間に発生したケース全例とサブコホート 360 人のうち 100 人程度に関する調査を実施する（ケース 200 人、サブコホート 100 人）。第 2 年度にはケース 50 例程度が発生すると考えられ、これらのケース 50 例と残りのサブコホート 260 人程度（ケース 50 人、サブコホート 260 人）について詳細調査を実施する。

上記の配分により、詳細な調査に関する調査票の数は第 1 年目、第 2 年目ともに約 300 であり、調査に協力する医師の数を 10 名と考えると協力する医師 1 名あたり各年平均 30 の調査票の記入を依頼することになる。コホート研究として実施した場合には一人あたり各年 170 ($170 \times 10 \times 2 = 3400$) の調査票を依頼することになり、ケース・コホート研究のデザインをとることにより、調査に協力する医師の負担を大きく減らすことができる。

D. 考察

表 5 に示す通り、ケースの 5 年間における期待数が 136 人の IHD では、RR=2 に対して $m=1$ （サブコホート数 120 人）でも、0.8 前後のパワーを示すが、わずかに発生割合の低いケースの期待数 119 人の CVD では RR=2 に対して $m=3$ （サブコホート数

360 人）でないと 0.8 前後のパワーには達しない（表 6）。IHD のケースとサブコホート数の合計は $m=1$ の時 256 人であり、CVD のケースと $m=3$ の時のサブコホート数の合計は 479 人である。したがって、 m を相当程度増やす（サブコホートを 120 ではなく 360 人調査することと、ケースの数をわずかに増やす（ケースの数が 119 人ではなく 136 人である）ことがもたらすパワーの改善は同程度である。全コホートの大きさが限られている場合には、パワーを改善する方法として m をある程度まで増やすことには意味があるが、 $m=3$ ないし $m=5$ 以上の m を用いてもパワーは改善せず、サブコホートの数のみが増えることになり、調査票記入に相当程度の労力を要する本研究では、 $m=3$ 程度に抑えることが適切と考えられる。

本研究ではサブコホートの調査を初年度よりも、第 2 年度により多く実施する（C 結果の IV）。サンプルサイズとパワーに関する C（結果）の I から III までの議論では、イベント発生までの時間経過は考慮されていない。しかし、実際にはデータは Cox 回帰モデルを用いて解析される。Cox 回帰モデルによるケース・コホート研究データの解析では、それぞれのケースが発生した時点における、該当のケースとその時点で観察中のサブコホートメンバーによって「リスクセット」が作られると考える。リスクセットの大きさが小さくなると解析の精度は低下し、特に、観察終了直前に発生したケースについて、ケース発生時にそのケース以外のサブコホートメンバーが全て既に脱落しているなど、非ケースが 1 例も観察されていない場合には、そのケースは解析

対象から除外され、解析結果に寄与しない。サブコホートは定義されたコホート観察開始日から観察され、観察期間の終了は調査票を記入した日、ケースになった日、何らかの理由で観察が中断され「打ち切り」が起こった日のいずれかのうち最も早い時点である。したがって、第1年目に調査されるサブコホートメンバーは、その調査票記入日以後に発生したケースを含む「リスクセット」を構成することができない。このため、第1年目に調査されるサブコホートの数よりも第2年目に調査されるサブコホートの数を多くしておくことは合理的である。

第1年目にケースのみ、すべてのサブコホートに関する調査を第2年目に実施する方法を考えることもでき、これはサブコホートの観察期間を可能な限り長くするという効果をもたらすが、第1年目の調査方法と第2年目の調査方法に若干の差があり、これが系統的な情報バイアスを生み出したとしても第1年目にサブコホートが全く調査されない場合には、修正不可能なバイアスが生み出される可能性があり、3分の1程度の調査は第1年目に実施しておくことは有用である。

症例対照研究と比較した時のケース・コホート研究の最大の利点は調査対象のイベントの種類が複数の場合にも単一のサブコホートを用いるために効率が高い点である⁸⁾。そのほか、前向き (prospective) に研究を実施する症例対照研究でしばしば採用されるケース発生時に観察中の非ケースからコントロールを特定する方法では、いつケースが発生しても、その時点の非ケースからコントロールを選び、すみやかにその

コントロールに関する調査を開始することを可能にするメカニズムを確立する必要がある、そのメカニズムは特に多施設共同研究の場合複雑である。これに対し、観察開始時にサブコホートを選択するケース・コホート研究では、そのような複雑なメカニズムを必要としない。このように様々な利点をもつにもかかわらず、症例対照研究に比べてケース・コホート研究は採用される機会が少なく、さらに採用されても単一のイベントを研究するために利用されることが多い⁹⁾など、複数イベントを同時に研究するためのケース・コホート研究のデザインは“under-used”である⁸⁾。その理由として、近年まで、パソコンと市販の統計パッケージではケース・コホート研究の解析ができなかったこと、サンプルサイズや統計的パワーに関する情報が不足していることなどが挙げられている⁸⁾。また、データベース研究や登録制度のデータを個人識別子でリンクさせるレコードリンケージ研究などの二次データを利用する研究が欧米で推進されており、これらの研究では、研究体制の確立やデータへのアクセス自体には相当の労力を要するにしても、一度準備が整うと、情報を取得する対象者の数自体は研究の労力を規定する第一義的な要因ではなく、コホート研究やイベントの種類ごとに行う症例対照研究の研究方法で十分であり、敢えてケース・コホート研究のデザインを用いる必要がない点も、ケース・コホート研究が市販の統計パッケージによって解析可能となり、また文献から必要な情報が得られるようになった現在もこのデザインの利用が進まない理由の一つとして挙げられるかも知れない。

データベースや疾患登録とその研究への利用の体制の整備が遅れている我が国においては、当該研究のために特に集めた一次データによる研究が今後も重要な役割を果たすことが予想され、ケース・コホート研究の推進は重要である。

E. 結論

本分担研究では、ケース・コホート研究のサンプルサイズとパワーについて検討した。一般に、症例対照研究ではケースとコントロールのサイズの比を 1 とする場合に、調査対象者（ケースとコントロールの人数の和）を最小にすることができることが知られているが、複数のイベントを単一のサブコホートと比較するケース・コホート研究では、この原則はあてはまらない。ケース・コホート研究における至適な m (サブコホートとケースのサイズの比) は研究の性格や詳細調査の困難さや費用などに依存し、一律に決定することはできないが、 m の値を 3~5 に設定することが多くの状況下で受け入れ可能なサンプル設定につながると思われる。本研究におけるように、利用可能なコホートサイズが決まっており、容易に変更ができない場合にも m の値を 3~5 に設定することが、調査票記入者への負担をそれほど増やさずに抑えつつパワーを高めることにつながる。

また、ケースとサブコホート（の内、ケース以外の者）に関する情報取得の方法に系統的な差があることによって起こる系統的なバイアスを避けることも重要である。本研究では、第 1 年目の調査において観察期間 5 年間のうち最初の 4 年間に発生した

ケースに関する調査を実施し、第 2 年目において観察期間 5 年間のうち最後の 1 年間に発生したケースに関する調査を実施するやや変則的な方法をとっており、それに即して、また、ケース・コホート研究の解析が「リスクセット」について実施されるとともに、情報バイアスに対する対処の必要性も考え、1 年目に調査するサブコホートの数を全サブコホートの 3 分の 1 程度に抑えることが計画された。サブコホートの調査方法としてどのような方法が最良であるかは、それぞれの研究について個別に決定していくべき事項であるが、全てのケース発生時に相当数のサブコホートメンバーが観察されていることとケース（特にサブコホート外のケース）とサブコホートの調査方法に系統的な差が生じないように留意すべきである。

二次データの利用による観察研究実施基盤の整備が遅れている日本において、ケース・コホート研究のデザインは今後重要な役割を果たしていくことが期待され、本研究はその推進の意味でも重要な一歩となりうると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

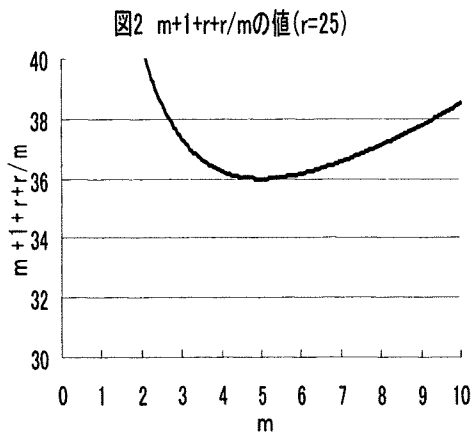
2. 学会発表

なし

$N_{full}(1+m)P_D$ の大きさをもつので、詳細な調査が必要な人数は $N_{full}(m+1+r+r/m)P_D$ である。この値は $m = \sqrt{r}$ の時 (サブコホート内でサブコホートサイズの rP_D 倍の人数のケースが発生することが期待されることを勘案すると厳密には $m = \sqrt{r/(1-rP_D)}$ の時) 最小の値をとる。

一般に $r > 1$ であるので、複数のイベントを研究する時には、 m は 1 より大きな値の時に、詳細調査が必要な数、すなわちサブコホートと複数のケースの累計を最小とすることができる。

図 2 には $r=25$ の場合を示した。この図から、 $m=5$ の時に最小値をとることがわかる。



たとえば、イベント発生割合が最小のイベントの発生割合 (曝露群と非曝露群のいずれかで発生したイベント数の全コホートに占める割合、 P_D) が 1% であり、ほかに発生割合が 6% のイベント 4 つを研究対象とする場合、複数のイベントの発生数を累積した値が全コホートの 25 ($1+4*6=25$)% に上るのなら $r=25$ であり、 $m=5$ の場合に詳細調査が必要な人数が最小になることが期待される。この関係を示したのが表 3 である。表 1 と表 2 では非曝露群の発生割合

$P_0=0.01$ であったが、表 3 では曝露群と非曝露群を含む全コホートに関して求めた粗発生割合 $P_D (=P_0(K+RR)/(1+K))=0.01$ であることに留意されたい。

表 3 では、サブコホートでかつケースになる者の数は無視しており、 $m=5$ の時に詳細調査が必要な数が最小になる。図 2 や表 2 に示す $r=25$ の場合、さらに r の値がそれ以上 (例えば $r=100$) の場合にも、コホート研究におけるコホートのサイズとケース・コホート研究に必要な全コホートのサイズの関係 (コホート研究のコホートの $(1+1/m)$ 倍が必要) は変わらない。すなわち、たとえば複数のイベントを対象とする場合でも $m=5$ の場合と $m=10$ の場合を比較すると (ここで m はサブコホートのサイズと発生割合が最小のイベントに関するケースの期待値の比)、全コホートの大きさは、コホート研究の場合のそれぞれ 1.2 倍と 1.1 倍であり、全コホートの大きさ、ケースの期待数ともに、 $m=5$ の場合と $m>5$ の場合との間に大きな相違は認められず、 $m>5$ の場合でも $m=5$ としておけば、詳細調査が必要な人数を最小に近い値にすることができる。

逆にターゲットとなっているイベント数が一つであり、 $m=1$ の時に詳細な調査が必要な人数が最小であるような場合でも、 $m=3\sim5$ とすることには、必要な全コホートの大きさを小さくするメリットがある。したがって、ケース・コホート研究では、イベントの種類の数と r の大きさにかかわらず、おおむね $m=3\sim5$ とすることで、全コホートのサイズをコホート研究に必要なサイズの 30% 程度以下に抑え、かつ、詳細な調査が必要な人数を比較的小さく抑える