

象とする解析における分散は以下のよう
に与えられる。

交絡因子無群

対立仮説成立時の分散 V_{10} :

$$V_{10} = P_{10}(1-P_{10})/N_{10} + P_{00}(1-P_{00})/N_{00} \\ = [P_{10}(1-P_{10}) + P_{00}(1-P_{00})/K_0]/N_{10}$$

帰無仮説成立時の分散 V_{00} :

$$V_{00} = [PD_0(1-PD_0)(1+1/K_0)]/N_{10}$$

交絡因子有群

対立仮説成立時の分散 V_{11} :

$$V_{11} = P_{11}(1-P_{11})/N_{11} + P_{01}(1-P_{01})/N_{01} \\ = [P_{11}(1-P_{11}) + P_{01}(1-P_{01})/K_1]/N_{11}$$

帰無仮説成立時の分散 V_{01} :

$$V_{01} = [PD_1(1-PD_1)(1+1/K_1)]/N_{11}$$

ケース・コホート研究における分散は、
そのサブコホートがサンプルされたフル
コホートの分散より大きい。ここでケー
ス・コホート研究における分散を V_{sc1j} 、
 V_{sc0j} と定義する。サブコホート対ケー
スの比を m とする時、サブコホートにお
ける分散はフルコホートにおける $(1+1/m)$
倍である²⁾。ただし、この関係が厳密に成
立するのは、帰無仮説が成立する時、す
なわち V_{sc0j} についてだけである。 V_{sc0j}
については、以下の関係が成立する。

$$V_{sc00} = V_{00}(1+1/m)$$

$$V_{sc01} = V_{01}(1+1/m)$$

対立仮説が成立するときには、以下の
近似式を用いる。交絡因子のレベル j の群
で、曝露有群で発生するケースを a_j 、曝
露無群で発生するケースを b_j 、サブコホ
ートの非ケースのうち曝露有を c_j 、曝露
無の非ケースを d_j とし、ケースの発生が
稀で、ケースが全てサブコホート外で発
生したと考えることが妥当であると考え
た時の対数リスク比の分散は症例対照研

究における対数オッズ比の分散
 $(1/a_j+1/b_j+1/c_j+1/d_j)$ に等しい。この対数
リスク比の分散とフルコホートのリスク
比の分散 $(1/a_j+1/b_j)$ の比を $1+X_j$ 定義す
る。 X_j は次のように近似できる。

$$X_0 = P_{10} * P_{00} / [m(F_0 P_{10} + (1-F_0) P_{00})^2] \\ = RRe/m(RRe F_0 + (1-F_0))^2$$

$$X_1 = P_{11} * P_{01} / [m(F_1 P_{11} + (1-F_1) P_{01})^2] \\ = RRe/m(RRe F_1 + (1-F_1))^2$$

この X_j を用いて

$$V_{sc10} = V_{10}(1+X_0)$$

$$V_{sc11} = V_{11}(1+X_1)$$

交絡因子無群と有群を包含する全コホ
ートにおける分散については、リスク差
に関する Mantel-Haenszel の推定値を用
いる。ここで、 T_0 と T_1 を、交絡因子無
群と交絡因子有群のサイズ、すなわち、
 $T_0 = N_{10} + N_{00}$, $T_1 = N_{11} + N_{01}$ と定義す
る。交絡因子無群と交絡因子有群の「重
み」それぞれ w_0 と w_1 は以下のように定
義される。

$$w_0 = (N_{10} * N_{00} / T_0)$$

$$/ (N_{10} * N_{00} / T_0 + N_{11} * N_{01} / T_1)$$

$$= Ka F_0 (1-F_0) / (Ka F_0 (1-F_0) + F_1 (1-F_1))$$

$$w_1 = 1 - w_0$$

帰無仮説と対立仮説が成立する時の全コ
ホートの分散 V_{0sc} と V_{1sc} はそれぞれ

$$V_{0sc} = w_0^2 V_{sc00} + w_1^2 V_{sc10}$$

$$V_{1sc} = w_0^2 V_{sc10} + w_1^2 V_{sc11}$$

と表すことができ、この分散を用いると、
全コホートのリスク差

$$RD_{MH} = w_0(P_{10} - P_{00}) + w_1(P_{11} - P_{01})$$

との関係は

$$RD_{MH} = Z_{\beta} \sqrt{V_{1sc}} + Z_{\alpha/2} \sqrt{V_{0sc}}$$

と記述できる。上記を N について解くこ
とによって、サンプルサイズ N (フルコ

ホートの大きさ) は以下のように求められる。

$$N = [(Zb \cdot B + Za/2 \cdot A)^2 / RD_{MH}]^2$$

ここで A と B は以下のように与えられる。

$$A = [w_0^2 \cdot PD_0(1-PD_0)(1+1/K_0) \cdot [(1+K_0)(1+ka)/ka]$$

$$+ w_1^2 \cdot PD_1(1-PD_1)(1+1/K_1) \cdot [(1+K_1)(1+ka)] \cdot (1+1/m)]^{0.5}$$

$$B = [w_0^2 \cdot P_{10}(1-P_{10}) + P_{00}(1-P_{00})/K_0]$$

$$\cdot [(1+K_0)(1+ka)/ka] \cdot (1+XX_0) + w_1^2 \cdot [P_{11}(1-P_{11}) + P_{01}(1-P_{01})/K_1] \cdot [(1+K_1)(1+ka)] \cdot (1+XX_1)]^{0.5}$$

さらに、一定の率で打ち切りが起り、時刻 1 までに累計 Fc の割合の対象者が打ち切りになると考えると、打ち切りの発生率 Rcens は $Rcens = -\log(1-Fc)$ で与えられ、打ち切り前の Time at risk の平均は $Fc/Rcens$ として与えられるので、上記の N のさらに Rcens/Fc 倍の値が必要なサンプルサイズである。

III. Poisson 回帰モデルによる解析

以上のサンプルサイズ計算で求めた N の全コホートから、ケースの期待値の m 倍のサブコホートをランダムに抽出し、Rij の発生率でイベントを発生させるプロセスについて I で記述したシミュレーション (Monte-Carlo シミュレーション) を実施した。得られたフルコホートデータとケース・コホートデータを、Cox 回帰モデル、Poisson 回帰モデルを用いて解析した。解析において、ケースについては、サブコホート内か外かによらず、重みを 1 とした。サブコホート内の非ケースについての観察期間の重みとしては、全コホートの非ケースからの抽出率 (交絡因子無群で e0、交絡因子有群で e1) の

逆数 (1/e0, 1/e1) を用いた。直感的に説明すると、この操作により、ケースについては、フルコホートの解析と同一の扱いをすることになり、非ケースについては、サブコホート内の非ケースを抽出率の逆数で重みづけすることにより、人数を膨らませてフルコホートの非ケースを再現し、結果として非ケースとケースからなるフルコホートを再現する。この際、同一のサブコホート内の非ケースが複数の人数分に拡大されることになり、真のフルコホートとして扱うと分散は過小評価される。このため、ケース・コホートデータの解析に関しては、Cox 回帰においても Poisson 回帰においてもロバスト分散を用いた。シミュレーションは SAS 9.2 を使い、Cox 回帰モデルで解析する際には Proc PHREG を、Poisson 回帰モデルで解析する際には Proc GENMOD を用いた。ケース・コホートデータの解析にあたっては、Cox 回帰モデルの解析は Self and Prentice の方法³⁾を用い、ロバスト分さを求めるために、covsandwich(aggregate) を指定し、Poisson 回帰モデルでは "REPEATED" statement を用いた。

IV. 実データへの応用に関する問題

本分担研究書作成時点においては、「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」のデータは、本分担研究報告書作成時点では解析可能な形に整理されていないため、本分担報告書で提案する解析方法でどのような点を明らかにすることが可能となるかについて簡単に考察を加えた。

(倫理面への配慮)

本分担研究のうち、ケース・コホート研究データの Poisson 回帰モデルによる解析に関する提案と妥当性の検討は、理論的考察によっており、倫理上問題になる事項を含まない。また、「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」の倫理面への配慮については、主任研究者による総括報告書に記載されている。

C. 研究結果

I. シミュレーションによる Poisson 回帰モデルによるケース・コホートデータの解析結果

表 1 と表 2 にシミュレーションの結果を示す。いずれも $RRe=4$ 、 $Fc=0.4$ 、 $\alpha=0.05$ (両側)、 $\beta=0.1$ に固定した。サブコホートのサイズの期待されるケースの数に対する比である m について、 $m=1$ と仮定した結果を表 1 に、 $m=5$ と仮定した結果を表 2 に示した。その他のパラメータについては、 $RRc=4, 2, 1, 0.5, 0.25$ の 5 通り、 $R00$ (交絡無群における曝露無の期間における単位時間あたりのイベント発生率) については $R00=0.001, 0.005, 0.01$ の 3 通り、 $F0$ と $F1$ (それぞれ、交絡無群と交絡有群における曝露有の期間の全観察期間に占める割合) については、 $(F0, F1)=(0.2, 0.3), (0.4, 0.6), (0.8, 0.7), (0.2, 0.8), (0.8, 0.2)$ の 5 通り、 Ka については $Ka=0.5, 1, 2$ の 3 通りの 225 ($5*3*5*3$) のタイプについて各 100 回ずつ試行した結果である。フルコホートデータに関する、Cox 回帰モデル、Poisson 回帰モデル、ケース・コホートデータに関する Cox 回帰モデル、Poisson 回帰モデルを用いた解

析では RRe 、 RRc として真値に近い値が推定されており、Poisson 回帰モデルを用いた解析では、フルコホートデータ、ケース・コホートデータともに $R00$ についても真値に近い値が推定された。100 回の試行のうち、 $\alpha=0.05$ で帰無仮説が棄却された割合 (経験的パワー) は、ケース・コホートデータの解析では、 $1-\beta=0.9$ となることが期待され、フルコホートデータではこの値より大きくなることが期待されるが、フルコホートデータについては、 $m=1$ の時 Cox 回帰モデル、Poisson 回帰モデルともに平均 0.997、 $m=5$ の時、Cox 回帰モデルで平均 0.969、Poisson 回帰モデルで平均 0.951 といずれも 0.9 より大きかった。ケース・コホートデータを Cox 回帰モデルで解析した時の経験的パワーは、 $m=1$ の時平均 0.894、 $m=5$ の時 0.901 で真値にほぼ一致したが、Poisson 回帰モデルでは $m=1$ の時 0.926、 $m=5$ の時 0.916 であり、真値よりも若干高かった。

II. 実データへの応用の検討

本分担研究報告書作成時点では、実データは収集のプロセスにある。以下に、現在利用可能な情報として全コホートの性・年齢分布を示す。

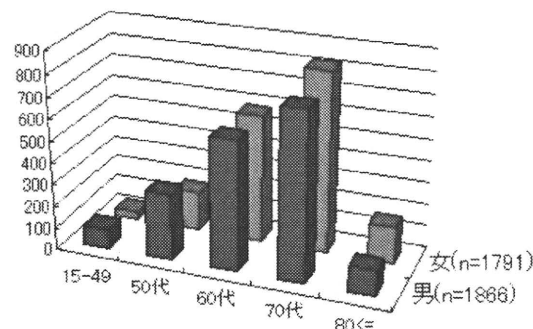


図 1 対象集団の性・年齢分布

男性、女性ともに 70 歳代以上が多いことが本研究の対象集団の特徴である。70 歳代以上は男性では 47.5%、女性では 55.6%を占めており、70 歳未満とそれ以上の群で、心血管のイベント発生率、およびその心血管イベント発生率に対してベースラインのデータや治療が及ぼす影響などを比較検討することが可能であると考えられる。

D. 考察

表 1 と表 2 に示す通り、Poisson 回帰モデルにより、イベント発生率の率比だけでなく、イベント発生率自体を正しく推定することができる。

また、本分担研究では副次的課題としてではあるが、交絡因子の分布を考慮したケース・コホート研究のサンプルサイズの推定法を提案した。交絡因子の分布を考慮したケース・コホート研究のサンプルサイズについてはこれまで研究がなく、特に Cox 回帰モデルによる解析結果で、真の値にほぼ等しい統計的パワーが得られていることから、本研究で示された推定式により、正確なサンプルサイズが得られていると考えることができる。今後、表 1、表 2 以外のパラメータの組み合わせでシミュレーションの繰り返し数を増やすなど検討を重ねるとともに、Poisson 回帰モデルで解析した時の経験的パワーが若干真値より大きくなる理由などを検討したい。

本分担研究報告書作成時において本研究（「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」）についてのデータは解析可能な形

には整理されておらず、本分担研究において提案された方法を用いた解析結果を示すことはできない。しかし、本研究では、これまであまり研究されることが多くなかった 70 歳以上の患者を多く含んでいることから、70 歳以上の高齢者において、それより若い年代と比べてベースラインの血清脂質や血糖関連の指標、治療の影響などがどのように異なるかなどについての知見が得られることが期待され、その際に二群間のリスク差の異なりなどを検討する上でメリットのある Poisson 回帰モデルは有用な解析ツールとなることが期待される。

E. 結論

本分担研究では、ケース・コホートデータの Poisson 回帰モデルを用いる解析方法を提案し、その方法でデータを正しく解析可能であることをシミュレーションによって示した。

高齢者と若年者における比較などでは、リスク比とリスク差の関係が逆転していることがしばしば観察される（高齢者では若年者に比べてリスク比が小さいのにリスク差は大きい）。この場合、比の情報だけを示すとリスク差と薬剤など特定の因子の与える影響について正確な情報が伝わらない可能性があり、発生率の絶対値と影響の大きさに関するより豊富な情報を与える Poisson 回帰モデルの利用が有用と考えられる。

本研究では 70 歳以上の患者が全コホートの約半分を占めており、日本人における 70 歳以上の糖尿病患者における心血管イベント発生とそのイベント発生に

与える様々な因子の影響を評価する上で本分担研究で提案された Poisson 回帰モデルによるデータ解析方法が有効に利用されることが期待される。

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika* 1986; 73: 1-11.
2. Kubota K, Wanaka A. Sample-size Formula for Case-cohort Studies. *Epidemiology* 2011; 22: 279.
3. Self SG, Prentice RL. Asymptotic distribution theory and efficiency results for case-cohort studies. *Annals of Statistics*. 1988; 16:64-81.

表2 シミュレーションの結果(1)
 $m=5, F_c=0.4, \alpha=0.05, \beta=0.1$, 試行数:各100回

No	真の値						Cox回帰 フルコホート			Cox回帰 ケース・コホート			Poisson回帰 フルコホート				Poisson回帰 ケース・コホート				
	RRc	RRo	ROO	FO	F1	Ka	RRc	RRo	Power	RRc	RRo	Power	RRc	RRo	ROO	Power	RRc	RRo	ROO	Power	
							平均			平均			平均				平均				
						4.20	4.13	0.989	4.21	4.14	0.901	4.20	4.12	0.951	4.23	4.11	0.916				
1	4	4	0.001	0.2	0.3	0.5	4.10	4.13	0.97	4.07	4.14	0.90	4.10	4.12	0.0009	0.97	4.10	4.11	0.0009	0.92	
2	4	4	0.001	0.2	0.3	1	4.08	4.27	0.98	4.10	4.24	0.95	4.08	4.27	0.0009	0.98	4.02	4.28	0.0009	0.98	
3	4	4	0.001	0.2	0.3	2	4.10	4.31	0.96	4.26	4.36	0.90	4.10	4.31	0.0009	0.95	4.16	4.36	0.0009	0.88	
4	4	4	0.001	0.4	0.6	0.5	4.31	4.12	0.95	4.34	4.07	0.89	4.31	4.12	0.0009	0.95	4.31	4.08	0.0009	0.90	
5	4	4	0.001	0.4	0.6	1	4.41	4.42	0.94	4.41	4.31	0.93	4.41	4.42	0.0008	0.94	4.33	4.43	0.0008	0.94	
6	4	4	0.001	0.4	0.6	2	4.15	4.19	0.95	4.17	4.30	0.85	4.15	4.19	0.0009	0.95	4.17	4.19	0.0009	0.90	
7	4	4	0.001	0.8	0.7	0.5	4.18	4.07	0.96	4.23	4.11	0.91	4.18	4.07	0.0009	0.96	4.27	4.09	0.0009	0.90	
8	4	4	0.001	0.8	0.7	1	4.52	3.97	0.96	4.43	3.93	0.88	4.51	3.97	0.0009	0.96	4.60	3.99	0.0009	0.91	
9	4	4	0.001	0.8	0.7	2	4.19	3.99	0.87	4.19	4.05	0.86	4.19	3.99	0.0009	0.87	4.23	4.01	0.0009	0.87	
10	4	4	0.001	0.2	0.8	0.5	4.07	4.36	0.94	4.00	4.32	0.86	4.07	4.36	0.0009	0.94	4.06	4.29	0.0009	0.86	
11	4	4	0.001	0.2	0.8	1	4.32	3.89	0.96	4.35	3.88	0.89	4.32	3.89	0.0009	0.96	4.30	3.94	0.0009	0.91	
12	4	4	0.001	0.2	0.8	2	4.18	4.38	0.93	4.16	4.39	0.85	4.18	4.38	0.0009	0.93	4.17	4.36	0.0009	0.85	
13	4	4	0.001	0.8	0.2	0.5	4.03	4.14	0.96	4.07	4.18	0.90	4.03	4.14	0.0009	0.96	4.14	4.24	0.0009	0.91	
14	4	4	0.001	0.8	0.2	1	4.01	3.93	0.91	4.12	4.14	0.90	4.01	3.93	0.0010	0.91	4.17	4.06	0.0009	0.90	
15	4	4	0.001	0.8	0.2	2	4.29	3.98	0.97	4.39	4.08	0.96	4.29	3.98	0.0009	0.97	4.38	4.04	0.0009	0.95	
16	4	4	0.005	0.2	0.3	0.5	4.04	4.43	0.94	3.93	4.32	0.89	4.04	4.43	0.0045	0.94	3.99	4.41	0.0045	0.91	
17	4	4	0.005	0.2	0.3	1	4.28	4.69	0.97	4.50	4.91	0.90	4.28	4.69	0.0040	0.97	4.42	4.80	0.0039	0.94	
18	4	4	0.005	0.2	0.3	2	3.99	4.08	0.90	3.98	3.99	0.90	3.99	4.08	0.0046	0.90	3.98	4.10	0.0046	0.87	
19	4	4	0.005	0.4	0.6	0.5	4.23	4.30	0.95	4.16	4.25	0.89	4.22	4.30	0.0044	0.95	4.24	4.29	0.0044	0.92	
20	4	4	0.005	0.4	0.6	1	4.26	4.45	0.96	4.17	4.37	0.84	4.27	4.45	0.0041	0.96	4.33	4.41	0.0041	0.89	
21	4	4	0.005	0.4	0.6	2	4.25	4.24	0.95	4.17	4.16	0.88	4.25	4.24	0.0045	0.95	4.19	4.27	0.0045	0.90	
22	4	4	0.005	0.8	0.7	0.5	4.81	4.50	0.98	4.60	4.46	0.92	4.81	4.50	0.0038	0.98	4.74	4.48	0.0038	0.92	
23	4	4	0.005	0.8	0.7	1	4.46	4.28	0.93	4.47	4.22	0.87	4.46	4.28	0.0042	0.93	4.56	4.30	0.0041	0.90	
24	4	4	0.005	0.8	0.7	2	4.53	3.98	0.93	4.43	3.92	0.83	4.53	3.98	0.0043	0.93	4.45	3.96	0.0044	0.86	
25	4	4	0.005	0.2	0.8	0.5	5.12	4.23	0.98	5.05	4.29	0.88	5.13	4.23	0.0036	0.98	5.11	4.20	0.0037	0.90	
26	4	4	0.005	0.2	0.8	1	4.20	4.10	0.92	4.21	3.99	0.92	4.20	4.10	0.0044	0.92	4.28	4.02	0.0044	0.91	
27	4	4	0.005	0.2	0.8	2	4.22	4.04	0.93	4.28	3.93	0.87	4.22	4.04	0.0045	0.93	4.35	4.01	0.0045	0.92	
28	4	4	0.005	0.8	0.2	0.5	4.02	4.29	0.97	4.13	4.36	0.91	4.03	4.29	0.0048	0.97	4.11	4.30	0.0047	0.96	
29	4	4	0.005	0.8	0.2	1	4.16	4.04	0.94	4.19	4.06	0.92	4.16	4.05	0.0046	0.94	4.23	4.12	0.0045	0.95	
30	4	4	0.005	0.8	0.2	2	4.27	4.40	0.96	4.27	4.35	0.92	4.27	4.40	0.0043	0.95	4.33	4.46	0.0043	0.94	
31	4	4	0.01	0.2	0.3	0.5	4.15	4.09	0.98	4.19	4.32	0.89	4.16	4.09	0.0095	0.98	4.32	4.17	0.0092	0.93	
32	4	4	0.01	0.2	0.3	1	4.35	4.15	0.92	4.35	4.16	0.89	4.35	4.14	0.0090	0.92	4.47	4.15	0.0089	0.90	
33	4	4	0.01	0.2	0.3	2	3.91	3.99	0.93	4.09	4.01	0.85	3.92	3.99	0.0094	0.93	4.08	4.00	0.0094	0.91	
34	4	4	0.01	0.4	0.6	0.5	4.44	4.34	0.96	4.35	4.36	0.89	4.45	4.34	0.0081	0.95	4.49	4.41	0.0080	0.88	
35	4	4	0.01	0.4	0.6	1	4.35	4.40	0.96	4.34	4.33	0.88	4.36	4.41	0.0083	0.96	4.44	4.43	0.0082	0.94	
36	4	4	0.01	0.4	0.6	2	4.27	4.19	0.96	4.29	4.25	0.91	4.27	4.19	0.0090	0.96	4.25	4.22	0.0090	0.90	
37	4	4	0.01	0.8	0.7	0.5	4.41	4.68	0.94	4.22	4.57	0.90	4.41	4.68	0.0079	0.94	4.39	4.68	0.0079	0.92	
38	4	4	0.01	0.8	0.7	1	4.08	4.07	0.89	3.97	4.05	0.83	4.09	4.08	0.0095	0.89	4.06	4.08	0.0096	0.89	
39	4	4	0.01	0.8	0.7	2	4.82	4.10	0.97	4.59	4.16	0.88	4.62	4.11	0.0084	0.97	4.71	4.14	0.0083	0.92	
40	4	4	0.01	0.2	0.8	0.5	4.03	4.65	0.94	3.85	4.67	0.81	4.03	4.66	0.0085	0.94	3.97	4.63	0.0086	0.85	
41	4	4	0.01	0.2	0.8	1	4.15	4.32	0.89	4.12	4.33	0.82	4.15	4.32	0.0088	0.89	4.21	4.31	0.0087	0.88	
42	4	4	0.01	0.2	0.8	2	3.66	4.23	0.91	3.57	4.24	0.81	3.66	4.24	0.0102	0.91	3.81	4.28	0.0103	0.90	
43	4	4	0.01	0.8	0.2	0.5	3.93	3.69	0.94	3.86	3.54	0.87	3.93	3.69	0.0103	0.94	4.03	3.76	0.0100	0.90	
44	4	4	0.01	0.8	0.2	1	4.06	4.31	0.96	3.89	4.25	0.87	4.06	4.31	0.0092	0.96	4.00	4.27	0.0094	0.90	
45	4	4	0.01	0.8	0.2	2	4.27	4.12	0.95	4.35	4.28	0.88	4.28	4.13	0.0092	0.95	4.44	4.30	0.0089	0.94	
46	4	2	0.001	0.2	0.3	0.5	4.09	2.28	0.97	4.31	2.26	0.94	4.09	2.28	0.0008	0.97	4.27	2.30	0.0008	0.95	
47	4	2	0.001	0.2	0.3	1	4.20	2.13	0.99	4.32	2.23	0.91	4.21	2.13	0.0009	0.99	4.32	2.21	0.0009	0.94	
48	4	2	0.001	0.2	0.3	2	4.29	2.01	0.98	4.60	2.04	0.94	4.29	2.01	0.0009	0.98	4.37	2.03	0.0009	0.95	
49	4	2	0.001	0.4	0.6	0.5	4.48	2.15	0.92	4.53	2.12	0.91	4.48	2.15	0.0008	0.92	4.48	2.15	0.0008	0.92	
50	4	2	0.001	0.4	0.6	1	4.61	2.02	0.98	4.65	2.07	0.91	4.61	2.02	0.0008	0.98	4.58	2.04	0.0008	0.93	
51	4	2	0.001	0.4	0.6	2	4.24	2.03	0.98	4.22	2.02	0.92	4.24	2.03	0.0009	0.98	4.17	2.05	0.0009	0.92	
52	4	2	0.001	0.8	0.7	0.5	4.44	2.09	0.98	4.42	2.14	0.91	4.44	2.09	0.0009	0.98	4.41	2.07	0.0009	0.94	
53	4	2	0.001	0.8	0.7	1	4.09	2.06	0.94	4.08	2.11	0.87	4.09	2.06	0.0009	0.94	4.08	2.06	0.0009	0.90	
54	4	2	0.001	0.8	0.7	2	4.48	1.98	0.96	4.47	1.98	0.96	4.48	1.98	0.0009	0.96	4.46	1.98	0.0009	0.94	
55	4	2	0.001	0.2	0.8	0.5	4.19	2.21	0.89	4.16	2.24	0.85	4.19	2.21	0.0009	0.89	4.21	2.22	0.0009	0.88	
56	4	2	0.001	0.2	0.8	1	4.13	2.07	0.97	4.13	2.05	0.92	4.13	2.07	0.0010	0.97	4.11	2.05	0.0010	0.91	
57	4	2	0.001	0.2	0.8	2	3.99	2.01	0.96	4.00	2.01	0.92	3.99	2.01	0.0010	0.96	4.01	1.98	0.0010	0.93	
58	4	2	0.001	0.8	0.2	0.5	4.13	2.02	0.96	4.13	2.00	0.92	4.13	2.02	0.0010	0.96	4.15	2.02	0.0010	0.92	
59	4	2	0.001	0.8	0.2	1	3.93	1.96	0.96	3.95	1.98	0.91	3.94	1.97	0.0010	0.96	3.97	2.02	0.0010	0.92	
60	4	2	0.001	0.8	0.2	2	4.15	1.97	0.96	4.21	2.02	0.93	4.15	1.98	0.0009	0.95	4.09	1.96	0.0010	0.94	
61	4	2	0.005	0.2	0.3	0.5	4.21	2.31	0.97	4.13	2.32	0.91	4.22	2.32	0.0040	0.97	4.20	2.32	0.0041	0.93	
62	4	2	0.005	0.2	0.3	1	4.08	2.02	0.98	4.19	2.05	0.92	4.09	2.03	0.0047	0.98	4.15	2.05	0.0047	0.94	
63	4	2	0.005	0.2	0.3	2	3.87	1.94	0.91	3.86	1.94	0.84	3.87	1.94	0.0049	0.91	3.87	1.97	0.0048	0.89	
64	4	2	0.005	0.4	0.6</																

表2 シミュレーションの結果(1)
 $m=5, F_c=0.4, \alpha=0.05, \beta=0.1$, 試行数:各100回

No	RRc	RRo	R00	F0	F1	Ka	RRc	RRo	Power	RRc	RRo	Power	RRc	RRo	R00	Power	RRc	RRo	R00	Power
73	4	2	0.005	0.8	0.2	0.5	4.03	1.98	0.98	4.08	1.98	0.90	4.03	1.98	0.0049	0.98	4.08	2.00	0.0048	0.92
74	4	2	0.005	0.8	0.2	1	4.07	2.11	0.98	4.03	2.09	0.91	4.08	2.11	0.0046	0.98	4.15	2.14	0.0045	0.94
75	4	2	0.005	0.8	0.2	2	3.88	1.87	0.95	3.84	1.87	0.91	3.88	1.87	0.0051	0.95	3.91	1.87	0.0050	0.94
76	4	2	0.01	0.2	0.3	0.5	3.96	2.14	0.95	3.91	2.17	0.89	3.97	2.15	0.0089	0.95	4.10	2.16	0.0088	0.91
77	4	2	0.01	0.2	0.3	1	3.65	2.10	0.92	3.66	2.08	0.88	3.65	2.11	0.0092	0.91	3.72	2.07	0.0092	0.89
78	4	2	0.01	0.2	0.3	2	4.19	1.98	0.99	4.28	1.99	0.91	4.19	1.98	0.0092	0.99	4.23	1.98	0.0092	0.89
79	4	2	0.01	0.4	0.6	0.5	4.48	1.97	0.96	4.39	2.01	0.89	4.48	1.97	0.0090	0.96	4.49	1.98	0.0090	0.96
80	4	2	0.01	0.4	0.6	1	4.05	2.04	0.96	4.07	2.11	0.87	4.05	2.04	0.0095	0.96	4.04	2.06	0.0095	0.87
81	4	2	0.01	0.4	0.6	2	4.22	2.02	0.92	4.06	2.06	0.85	4.22	2.03	0.0091	0.92	4.19	1.99	0.0093	0.92
82	4	2	0.01	0.8	0.7	0.5	4.35	2.10	0.94	4.28	2.13	0.88	4.35	2.10	0.0086	0.94	4.27	2.09	0.0088	0.89
83	4	2	0.01	0.8	0.7	1	4.25	1.97	0.93	4.19	1.98	0.88	4.25	1.97	0.0092	0.93	4.30	1.96	0.0091	0.91
84	4	2	0.01	0.8	0.7	2	4.49	1.99	0.95	4.52	1.94	0.91	4.49	1.99	0.0087	0.95	4.56	2.00	0.0086	0.92
85	4	2	0.01	0.2	0.8	0.5	4.59	2.07	0.97	4.61	2.01	0.96	4.60	2.07	0.0084	0.97	4.58	2.07	0.0084	0.96
86	4	2	0.01	0.2	0.8	1	4.33	1.95	0.96	4.31	1.98	0.90	4.33	1.95	0.0093	0.96	4.39	1.92	0.0094	0.93
87	4	2	0.01	0.2	0.8	2	4.45	1.96	0.98	4.50	1.91	0.96	4.45	1.96	0.0089	0.98	4.59	1.91	0.0089	0.96
88	4	2	0.01	0.8	0.2	0.5	4.03	2.07	0.95	4.06	2.09	0.93	4.03	2.07	0.0095	0.95	4.09	2.09	0.0094	0.94
89	4	2	0.01	0.8	0.2	1	3.82	1.89	0.94	3.84	1.89	0.89	3.83	1.89	0.0101	0.94	3.89	1.92	0.0100	0.92
90	4	2	0.01	0.8	0.2	2	4.18	1.95	0.97	4.16	1.94	0.93	4.18	1.95	0.0094	0.97	4.26	1.97	0.0093	0.93
91	4	1	0.001	0.2	0.3	0.5	4.19	1.01	0.94	4.23	1.00	0.92	4.19	1.01	0.0009	0.94	4.27	0.97	0.0010	0.92
92	4	1	0.001	0.2	0.3	1	3.79	1.05	0.88	3.95	1.01	0.88	3.79	1.05	0.0008	0.88	3.90	1.03	0.0009	0.87
93	4	1	0.001	0.2	0.3	2	4.06	0.99	0.94	4.06	0.97	0.86	4.06	0.99	0.0009	0.94	4.08	0.99	0.0009	0.88
94	4	1	0.001	0.4	0.6	0.5	4.11	0.99	0.92	4.13	0.97	0.88	4.11	0.99	0.0008	0.92	4.14	0.98	0.0009	0.86
95	4	1	0.001	0.4	0.6	1	4.38	0.98	0.95	4.63	0.98	0.92	4.38	0.98	0.0009	0.95	4.46	0.96	0.0009	0.92
96	4	1	0.001	0.4	0.6	2	4.17	0.97	0.97	4.21	0.98	0.95	4.17	0.97	0.0009	0.97	4.19	0.98	0.0009	0.92
97	4	1	0.001	0.8	0.7	0.5	4.47	1.02	0.97	4.46	1.01	0.92	4.47	1.02	0.0009	0.97	4.48	1.01	0.0009	0.92
98	4	1	0.001	0.8	0.7	1	4.62	0.99	0.96	4.48	0.98	0.92	4.62	0.99	0.0009	0.96	4.58	0.98	0.0009	0.94
99	4	1	0.001	0.8	0.7	2	4.11	1.02	0.90	4.10	1.00	0.84	4.11	1.02	0.0009	0.90	4.17	1.03	0.0009	0.86
100	4	1	0.001	0.2	0.8	0.5	4.22	1.02	0.96	4.26	1.01	0.92	4.22	1.02	0.0009	0.96	4.29	1.01	0.0009	0.92
101	4	1	0.001	0.2	0.8	1	4.33	0.99	0.99	4.22	0.97	0.96	4.33	0.99	0.0009	0.99	4.34	0.97	0.0009	0.97
102	4	1	0.001	0.2	0.8	2	3.98	1.03	0.96	4.11	1.00	0.92	3.98	1.03	0.0009	0.96	4.13	1.01	0.0009	0.92
103	4	1	0.001	0.8	0.2	0.5	3.90	0.98	0.95	4.05	1.01	0.88	3.90	0.98	0.0010	0.95	3.97	0.99	0.0010	0.88
104	4	1	0.001	0.8	0.2	1	4.10	1.02	0.97	4.01	0.99	0.94	4.10	1.02	0.0010	0.97	4.02	1.01	0.0010	0.95
105	4	1	0.001	0.8	0.2	2	4.22	0.94	0.96	4.28	0.95	0.96	4.22	0.94	0.0009	0.96	4.28	0.95	0.0009	0.95
106	4	1	0.005	0.2	0.3	0.5	4.05	1.04	0.94	4.18	1.01	0.89	4.05	1.04	0.0045	0.94	4.22	1.03	0.0045	0.91
107	4	1	0.005	0.2	0.3	1	4.17	1.00	0.96	4.27	0.98	0.87	4.17	1.00	0.0044	0.96	4.29	1.00	0.0044	0.94
108	4	1	0.005	0.2	0.3	2	4.60	0.91	0.95	4.71	0.88	0.92	4.61	0.91	0.0045	0.95	4.73	0.89	0.0045	0.90
109	4	1	0.005	0.4	0.6	0.5	4.05	1.03	0.94	4.09	1.01	0.89	4.05	1.03	0.0046	0.94	4.15	1.01	0.0046	0.89
110	4	1	0.005	0.4	0.6	1	4.58	0.95	0.97	4.52	0.94	0.93	4.58	0.95	0.0044	0.97	4.56	0.96	0.0044	0.94
111	4	1	0.005	0.4	0.6	2	3.95	0.99	0.93	3.90	0.95	0.85	3.96	0.99	0.0047	0.92	3.90	0.96	0.0048	0.88
112	4	1	0.005	0.8	0.7	0.5	4.59	1.00	0.95	4.53	0.98	0.89	4.59	1.00	0.0043	0.95	4.61	1.00	0.0043	0.93
113	4	1	0.005	0.8	0.7	1	4.47	0.99	0.94	4.43	1.00	0.88	4.47	0.99	0.0044	0.94	4.44	1.00	0.0045	0.91
114	4	1	0.005	0.8	0.7	2	4.27	0.96	0.97	4.30	0.96	0.94	4.28	0.96	0.0047	0.97	4.32	0.96	0.0046	0.94
115	4	1	0.005	0.2	0.8	0.5	4.02	1.03	0.97	4.19	1.02	0.97	4.03	1.03	0.0049	0.97	4.14	1.00	0.0049	0.96
116	4	1	0.005	0.2	0.8	1	4.13	1.02	0.99	4.22	0.98	0.97	4.14	1.02	0.0048	0.98	4.16	1.00	0.0048	0.94
117	4	1	0.005	0.2	0.8	2	4.19	1.03	0.99	4.17	1.01	0.94	4.19	1.03	0.0046	0.99	4.13	1.03	0.0047	0.95
118	4	1	0.005	0.8	0.2	0.5	4.15	1.05	0.96	4.23	1.04	0.93	4.16	1.05	0.0046	0.96	4.31	1.08	0.0044	0.95
119	4	1	0.005	0.8	0.2	1	4.13	1.01	0.99	4.18	1.01	0.94	4.13	1.01	0.0048	0.99	4.17	1.02	0.0048	0.97
120	4	1	0.005	0.8	0.2	2	4.07	0.95	0.95	4.07	0.97	0.84	4.07	0.95	0.0048	0.95	4.11	0.96	0.0047	0.91
121	4	1	0.01	0.2	0.3	0.5	4.25	1.04	0.97	4.29	0.99	0.94	4.25	1.04	0.0088	0.97	4.35	1.02	0.0088	0.94
122	4	1	0.01	0.2	0.3	1	3.91	1.01	0.95	3.97	0.98	0.92	3.91	1.01	0.0097	0.95	4.02	1.00	0.0097	0.93
123	4	1	0.01	0.2	0.3	2	4.13	1.01	0.95	3.94	1.04	0.90	4.13	1.01	0.0092	0.95	4.17	1.02	0.0092	0.96
124	4	1	0.01	0.4	0.6	0.5	4.05	1.04	0.96	3.97	1.04	0.89	4.05	1.04	0.0090	0.96	4.04	1.06	0.0090	0.94
125	4	1	0.01	0.4	0.6	1	4.44	1.02	0.97	4.36	0.97	0.94	4.45	1.02	0.0087	0.97	4.40	1.01	0.0088	0.95
126	4	1	0.01	0.4	0.6	2	4.41	0.97	0.96	4.36	0.96	0.94	4.41	0.97	0.0087	0.96	4.39	0.98	0.0087	0.95
127	4	1	0.01	0.8	0.7	0.5	4.05	1.00	0.92	4.00	1.02	0.86	4.06	1.00	0.0096	0.92	4.04	1.01	0.0096	0.90
128	4	1	0.01	0.8	0.7	1	4.15	1.00	0.93	4.04	0.99	0.84	4.15	1.00	0.0096	0.93	4.13	0.99	0.0096	0.85
129	4	1	0.01	0.8	0.7	2	4.51	1.01	0.96	4.34	1.00	0.91	4.51	1.01	0.0087	0.96	4.47	1.01	0.0088	0.96
130	4	1	0.01	0.2	0.8	0.5	4.29	0.98	0.93	4.21	0.99	0.87	4.29	0.98	0.0093	0.92	4.29	0.97	0.0094	0.88
131	4	1	0.01	0.2	0.8	1	4.11	1.01	0.96	4.14	0.99	0.90	4.12	1.01	0.0096	0.97	4.10	1.02	0.0096	0.92
132	4	1	0.01	0.2	0.8	2	4.14	1.02	0.96	4.13	1.00	0.92	4.14	1.02	0.0094	0.96	4.18	1.02	0.0094	0.94
133	4	1	0.01	0.8	0.2	0.5	4.01	1.03	1.00	3.90	1.02	0.95	4.01	1.03	0.0092	1.00	4.00	1.04	0.0092	0.97
134	4	1	0.01	0.8	0.2	1	3.86	0.99	0.96	3.95	1.01	0.84	3.86	0.98	0.0100	0.96	3.92	1.00	0.0099	0.96
135	4	1	0.01	0.8	0.2	2	3.96	1.00	0.94	3.93	1.01	0.89	3.96	1.01	0.0099	0.94	4.01	1.01	0.0098	0.90
136	4	0.5	0.001	0.2	0.3	0.5	3.75	0.50	0.95	3.85	0.49	0.80	3.75	0.50	0.0010	0.85	3.80	0.50	0.0010	0.84
137	4	0.5	0.001	0.2	0.3	1	3.88	0.50	0.95	3.87	0.49	0.89	3.88	0.50						

表2 シミュレーションの結果(1)
 $m=5, F_c=0.4, \alpha=0.05, \beta=0.1$, 試行数:各100回

No	RRc	RRc	R00	F0	F1	Ka	RRc	RRc	Power	RRc	RRc	Power	RRc	RRc	R00	Power	RRc	RRc	R00	Power
150	4	0.5	0.001	0.8	0.2	2	4.11	0.49	0.99	4.10	0.48	0.92	4.11	0.49	0.0010	0.99	4.08	0.48	0.0010	0.95
151	4	0.5	0.005	0.2	0.3	0.5	3.95	0.53	0.94	4.01	0.53	0.88	3.95	0.53	0.0045	0.94	3.97	0.53	0.0045	0.86
152	4	0.5	0.005	0.2	0.3	1	4.27	0.50	0.99	4.31	0.48	0.93	4.27	0.50	0.0048	0.99	4.26	0.49	0.0048	0.92
153	4	0.5	0.005	0.2	0.3	2	4.13	0.51	0.97	4.26	0.51	0.93	4.13	0.51	0.0046	0.97	4.36	0.52	0.0046	0.96
154	4	0.5	0.005	0.4	0.6	0.5	4.52	0.51	0.94	4.46	0.51	0.92	4.53	0.51	0.0042	0.94	4.53	0.51	0.0042	0.94
155	4	0.5	0.005	0.4	0.6	1	4.18	0.48	0.95	4.19	0.47	0.89	4.18	0.48	0.0047	0.95	4.16	0.47	0.0047	0.93
156	4	0.5	0.005	0.4	0.6	2	4.42	0.47	0.97	4.37	0.45	0.93	4.42	0.47	0.0044	0.97	4.37	0.47	0.0045	0.92
157	4	0.5	0.005	0.8	0.7	0.5	4.60	0.50	0.91	4.49	0.50	0.88	4.60	0.50	0.0042	0.91	4.46	0.50	0.0043	0.85
158	4	0.5	0.005	0.8	0.7	1	4.57	0.50	0.98	4.49	0.50	0.90	4.57	0.50	0.0043	0.98	4.48	0.50	0.0044	0.93
159	4	0.5	0.005	0.8	0.7	2	4.63	0.48	0.93	4.60	0.49	0.91	4.63	0.48	0.0043	0.93	4.66	0.48	0.0042	0.90
160	4	0.5	0.005	0.2	0.8	0.5	4.09	0.52	0.95	4.12	0.50	0.94	4.09	0.52	0.0047	0.95	4.17	0.51	0.0047	0.93
161	4	0.5	0.005	0.2	0.8	1	4.22	0.52	0.96	4.10	0.53	0.90	4.23	0.52	0.0046	0.96	4.20	0.52	0.0046	0.93
162	4	0.5	0.005	0.2	0.8	2	3.90	0.51	0.97	3.90	0.50	0.92	3.89	0.51	0.0050	0.97	3.88	0.51	0.0050	0.94
163	4	0.5	0.005	0.8	0.2	0.5	4.15	0.48	0.95	4.11	0.48	0.89	4.15	0.48	0.0047	0.95	4.15	0.48	0.0047	0.88
164	4	0.5	0.005	0.8	0.2	1	4.08	0.50	0.96	4.18	0.51	0.96	4.08	0.50	0.0048	0.96	4.26	0.51	0.0047	0.93
165	4	0.5	0.005	0.8	0.2	2	4.14	0.49	0.98	4.14	0.49	0.92	4.14	0.49	0.0047	0.98	4.17	0.50	0.0047	0.94
166	4	0.5	0.01	0.2	0.3	0.5	3.99	0.52	0.92	4.04	0.51	0.90	3.99	0.52	0.0091	0.92	4.05	0.51	0.0092	0.92
167	4	0.5	0.01	0.2	0.3	1	3.81	0.49	0.92	3.93	0.48	0.86	3.81	0.49	0.0097	0.92	3.84	0.48	0.0097	0.88
168	4	0.5	0.01	0.2	0.3	2	4.27	0.49	0.96	4.29	0.51	0.91	4.27	0.49	0.0090	0.96	4.32	0.49	0.0090	0.91
169	4	0.5	0.01	0.4	0.6	0.5	4.24	0.48	0.96	4.27	0.48	0.92	4.24	0.48	0.0093	0.96	4.17	0.48	0.0094	0.91
170	4	0.5	0.01	0.4	0.6	1	4.10	0.50	0.98	4.14	0.50	0.90	4.10	0.50	0.0093	0.98	4.12	0.50	0.0094	0.92
171	4	0.5	0.01	0.4	0.6	2	4.26	0.46	0.97	4.34	0.45	0.91	4.27	0.46	0.0092	0.97	4.33	0.46	0.0092	0.92
172	4	0.5	0.01	0.8	0.7	0.5	4.65	0.49	0.95	4.59	0.50	0.88	4.65	0.49	0.0084	0.95	4.62	0.49	0.0084	0.91
173	4	0.5	0.01	0.8	0.7	1	4.21	0.50	0.93	4.19	0.51	0.91	4.21	0.50	0.0095	0.93	4.23	0.51	0.0095	0.90
174	4	0.5	0.01	0.8	0.7	2	4.31	0.48	0.94	4.29	0.47	0.88	4.31	0.48	0.0091	0.94	4.28	0.48	0.0092	0.89
175	4	0.5	0.01	0.2	0.8	0.5	4.11	0.51	0.97	4.05	0.51	0.89	4.11	0.51	0.0092	0.97	4.18	0.51	0.0092	0.94
176	4	0.5	0.01	0.2	0.8	1	4.37	0.49	0.98	4.40	0.47	0.93	4.37	0.49	0.0092	0.98	4.42	0.48	0.0093	0.93
177	4	0.5	0.01	0.2	0.8	2	3.98	0.53	0.94	4.10	0.52	0.91	3.99	0.53	0.0096	0.94	4.01	0.53	0.0097	0.92
178	4	0.5	0.01	0.8	0.2	0.5	4.26	0.45	0.94	4.32	0.45	0.91	4.29	0.45	0.0093	0.94	4.33	0.45	0.0093	0.91
179	4	0.5	0.01	0.8	0.2	1	4.05	0.48	0.98	3.96	0.48	0.89	4.05	0.48	0.0098	0.98	4.12	0.48	0.0098	0.92
180	4	0.5	0.01	0.8	0.2	2	4.38	0.47	0.95	4.37	0.46	0.90	4.39	0.47	0.0089	0.95	4.37	0.47	0.0090	0.91
181	4	0.25	0.001	0.2	0.3	0.5	3.93	0.25	0.93	4.07	0.24	0.91	3.93	0.25	0.0009	0.93	4.02	0.25	0.0009	0.91
182	4	0.25	0.001	0.2	0.3	1	4.18	0.22	0.94	4.18	0.21	0.91	4.18	0.22	0.0009	0.94	4.25	0.21	0.0009	0.91
183	4	0.25	0.001	0.2	0.3	2	4.12	0.24	0.95	4.31	0.17	0.90	4.12	0.24	0.0009	0.95	4.19	0.24	0.0009	0.91
184	4	0.25	0.001	0.4	0.6	0.5	3.98	0.25	0.97	4.07	0.24	0.91	3.98	0.25	0.0010	0.97	3.97	0.25	0.0010	0.90
185	4	0.25	0.001	0.4	0.6	1	3.81	0.22	0.97	4.02	0.22	0.92	3.81	0.22	0.0010	0.97	3.95	0.22	0.0010	0.92
186	4	0.25	0.001	0.4	0.6	2	4.31	0.20	0.98	4.27	0.20	0.93	4.31	0.20	0.0009	0.98	4.29	0.20	0.0009	0.93
187	4	0.25	0.001	0.8	0.7	0.5	3.97	0.25	0.93	3.91	0.25	0.85	3.97	0.25	0.0010	0.93	3.89	0.25	0.0010	0.84
188	4	0.25	0.001	0.8	0.7	1	4.36	0.23	0.91	4.34	0.24	0.85	4.36	0.23	0.0009	0.91	4.39	0.23	0.0009	0.89
189	4	0.25	0.001	0.8	0.7	2	4.17	0.23	0.94	4.11	0.24	0.85	4.17	0.23	0.0009	0.94	4.08	0.23	0.0010	0.88
190	4	0.25	0.001	0.2	0.8	0.5	4.05	0.26	0.95	4.18	0.25	0.90	4.05	0.26	0.0009	0.95	4.20	0.25	0.0009	0.90
191	4	0.25	0.001	0.2	0.8	1	3.91	0.23	0.95	4.03	0.22	0.90	3.91	0.23	0.0010	0.95	4.01	0.22	0.0010	0.93
192	4	0.25	0.001	0.2	0.8	2	4.11	0.24	0.96	4.27	0.23	0.94	4.11	0.24	0.0010	0.96	4.28	0.23	0.0010	0.93
193	4	0.25	0.001	0.8	0.2	0.5	4.34	0.25	0.98	4.23	0.25	0.93	4.34	0.25	0.0009	0.98	4.23	0.25	0.0010	0.90
194	4	0.25	0.001	0.8	0.2	1	4.35	0.24	0.95	4.27	0.21	0.87	4.35	0.24	0.0009	0.95	4.24	0.24	0.0009	0.90
195	4	0.25	0.001	0.8	0.2	2	4.44	0.23	0.96	4.45	0.13	0.91	4.44	0.23	0.0009	0.96	4.40	0.22	0.0009	0.90
196	4	0.25	0.005	0.2	0.3	0.5	3.94	0.24	0.96	4.08	0.24	0.89	3.95	0.24	0.0051	0.96	4.04	0.23	0.0051	0.95
197	4	0.25	0.005	0.2	0.3	1	3.87	0.24	0.97	3.91	0.24	0.87	3.87	0.24	0.0050	0.97	3.86	0.24	0.0050	0.95
198	4	0.25	0.005	0.2	0.3	2	3.78	0.24	0.90	3.86	0.21	0.83	3.78	0.24	0.0049	0.90	3.86	0.24	0.0049	0.89
199	4	0.25	0.005	0.4	0.6	0.5	4.02	0.25	0.93	4.22	0.25	0.90	4.02	0.25	0.0048	0.93	4.08	0.25	0.0048	0.90
200	4	0.25	0.005	0.4	0.6	1	4.33	0.22	0.95	4.46	0.22	0.92	4.33	0.22	0.0047	0.95	4.41	0.22	0.0047	0.94
201	4	0.25	0.005	0.4	0.6	2	4.08	0.23	0.96	3.99	0.17	0.94	4.08	0.23	0.0048	0.96	3.96	0.24	0.0048	0.92
202	4	0.25	0.005	0.8	0.7	0.5	4.24	0.25	0.93	4.22	0.24	0.85	4.25	0.25	0.0048	0.93	4.24	0.25	0.0047	0.86
203	4	0.25	0.005	0.8	0.7	1	4.15	0.23	0.91	4.06	0.23	0.86	4.15	0.23	0.0047	0.91	4.11	0.23	0.0048	0.87
204	4	0.25	0.005	0.8	0.7	2	4.52	0.25	0.90	4.49	0.25	0.87	4.52	0.25	0.0043	0.90	4.52	0.25	0.0043	0.90
205	4	0.25	0.005	0.2	0.8	0.5	4.06	0.24	0.96	4.14	0.24	0.92	4.06	0.24	0.0049	0.96	4.17	0.24	0.0049	0.94
206	4	0.25	0.005	0.2	0.8	1	4.08	0.25	0.98	4.19	0.24	0.95	4.08	0.25	0.0048	0.98	4.15	0.25	0.0048	0.94
207	4	0.25	0.005	0.2	0.8	2	4.17	0.24	0.97	4.05	0.25	0.92	4.17	0.24	0.0046	0.97	4.09	0.24	0.0047	0.95
208	4	0.25	0.005	0.8	0.2	0.5	4.12	0.24	0.96	4.06	0.24	0.90	4.12	0.24	0.0047	0.96	4.12	0.24	0.0047	0.91
209	4	0.25	0.005	0.8	0.2	1	4.00	0.23	0.93	3.85	0.22	0.85	4.00	0.23	0.0049	0.93	3.98	0.22	0.0050	0.91
210	4	0.25	0.005	0.8	0.2	2	4.57	0.24	0.98	4.53	0.21	0.91	4.57	0.24	0.0044	0.98	4.58	0.24	0.0044	0.98
211	4	0.25	0.01	0.2	0.3	0.5	3.95	0.26	0.95	4.18	0.25	0.91	3.94	0.26	0.0096	0.95	4.10	0.25	0.0096	0.93
212	4	0.25	0.01	0.2	0.3	1	4.22	0.23	0.98	4.21	0.23	0.91	4.22	0.23	0.0095	0.98	4.24	0.22	0.0097	0.91
213	4	0.25	0.01	0.2	0.3	2	4.26	0.24	0.97	4.36	0.24	0.95	4.26							

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合事業）

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 服部 良之（独協医科大学 医学部内分泌・代謝学 教授）

研究要旨

(1) 平成21年秋報告した過去4年間のイベント発症者及び無作為抽出したサブコホート今年度分の詳細な調査を行う。

(2) 「高用量スタチン」または「低容量スタチン+エゼチミブ」による糖尿病患者の高コレステロール血症治療の血管内皮機能に及ぼす影響の比較検討を行った。

A. 研究目的

平成16-18年度厚生科学研究費補助金で施行したコホート研究「各種高脂血症薬の糖尿病合併心血管病の発症進展予防効果」で本学より登録した症例を対象に、カルテベースで初診時成績まで、及び平成19,20年度の後向き及び平成22年9月末までの前向きの検討を行う。

B&C. 研究方法と結果

(1)の成績

本学に割り振られたサブコホート該当患者及び該当期間にイベント（虚血性心疾患、脳血管障害）を発症した症例のレポートを事務局に送った。都合登録後5.5年間の成績と初診時の成績を提供した。

(2)の成績

高コレステロール血症を有する糖尿病患者、耐糖能障害患者24名をランダムに2群に分け、フルバスタチン60mg (F60群)またはフルバスタチン20mg+エゼチミブ10mg (F20/E10群)にて10週

間治療を行い、その前後で血管内皮機能 (flow-mediated vasodilatation: FMD)の測定を行った。

F60群ではLDLコレステロール(C)は 154 ± 26 から 106 ± 15 まで、F20/E10群では 164 ± 33 から 96 ± 22 まで減少した。両群で、HDL-Cと中性脂肪の前後の変化に統計学的な有意差はなかったが、高感度CRPは有意な減少がみられた。レムナント様リポ蛋白コレステロール (RLP-C)はF20/E10群においてのみ有意な減少が認められた。FMDはF60群では 5.01 ± 1.59 から 7.29 ± 3.14 % ($p < 0.05$)へ、F20/E10群では 5.43 ± 2.25 から 7.61 ± 2.56 % ($p < 0.005$)へと有意な改善が認められた。両群でのFMDの改善はほぼ同程度であった。

D&E. 考察と結論

(1)について200例あまりの対象者のうちに1年で三例のイベント発症を認めた。詳細は全体報告に譲る。(2)につ

いてフルバスタチンの多面的作用とエゼチミブの LDL-C/RLP-C 低下に対する増強作用はともに血管内皮機能改善に意義があるものと思われた。

F.健康危険情報

現在のところは認めない。

G. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

H. 研究発表

(1) 論文発表

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合事業）

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 能登 洋（国立国際医療研究センター病院 糖尿病代謝症候群診療部 医長）

研究要旨 林班の研究における患者登録データを、当センター糖尿病情報センターのデータベースへの登録を可能にすべく両者のマッチングを考察した。

A. 研究目的

平成19年の「糖尿病等の生活習慣病対策の推進に関する検討会」において、拠点機関が臨床データを収集・分析することの重要性が指摘され、これに基づいて、平成20年度より開始された厚生労働科学研究「糖尿病診療均てん化のための標準的診療マニュアル作成とその有効性の検証」（研究代表者 笹月健彦国立国際医療センター前 総長）では、「標準化された診療データの収集・蓄積システムの提起、それによる臨床研究遂行体制の構築」という目標が盛り込まれている。当センターではこの目標を具現化し、その活用の一環として糖尿病患者における心血管疾患のリスク評価のために林班研究のデータを有効に登録することを目的とする。

B. 研究方法

国立国際医療研究センター病院において、糖尿病情報センター事業として進行中である糖尿病患者データベースに患者情報を EXCEL のマクロプログラムを用いて入力できるツール・インターフェイスの構築を継続する。

（倫理面への配慮）登録する患者情報はあくまで既存の診療情報であり、計画的に特定の診療情報を得ようとするものではない。本年度得られた情報について、

各施設においてカルテ ID を匿名化し、カルテ ID と匿名化 ID は各施設で保存し外部には持ち出さない。氏名は情報に含まれず、最終的に糖尿病情報データベースに登録されるのは連結可能匿名化された情報である。

C. 研究結果

糖尿病情報センターでは以下に示す患者情報を登録する入力ツールを開発し、登録を開始した。さらに林班の研究における患者登録データを、そのデータベースへ登録可能となるよう両者のマッチングを考察した。現在各専門分野の分担研究者によりイベントの設定および判定基準作成を行っている。

D. 考察

イベントの判定について、現在各原案を検討中であるが、きちんとした判定基準を満たすかどうかについては、糖尿病情報データベースにおいて要求されている項目のみでは不十分な分野もあり、両者のマッチングについて検討を継続し、効率的なデータ入力体制を構築する必要があると思われる。

E. 結論

イベント発生登録およびリスク因子の

解析を行うために、登録患者において林班研究の後ろ向きデータ登録を推進し、整合性を極力増やす努力が必要と考えられる。

F. 研究発表

1 国立国際医療研究センター病院 糖尿病標準診療マニュアル（一般診療所・クリニック向け）

http://www.ncgm-dmic.jp/html/Katsuyo_uEtc.html 2010年 第2版（2011年4月に第3版公開予定）

2 国立国際医療研究センター 糖尿病情報センター 糖尿病情報サービス EBM 論文情報/ 論文の紹介 2010年以降毎月追加更新中

<http://www.ncgm-dmic.jp/public/article1nfoSearch.do>

3 能登洋, 本田律子, 野田光彦. 国立国際医療研究センターによる「糖尿病情報サービスの展開」. 治療. 92 : 2025-2029, 2010

4 能登洋. 糖尿病治療薬と動脈硬化性疾患のエビデンスを斬る - 「エビデンスに使われないために」-. 第1回 血糖管理目標値. PRACTICE. 27:367-370, 2010

5 能登洋. 糖尿病治療薬と動脈硬化性疾患のエビデンスを斬る - 「エビデンス」に使われないために-. 第2回 糖尿病治療薬の臨床的効用 PRACTICE. 27:481-486, 2010

6 能登洋. 糖尿病治療薬と動脈硬化性疾患のエビデンスを斬る - 「エビデンス」に使われないために-. 第3回 血糖以

外のリスクファクター PRACTICE. 27:615-618, 2010

7 能登洋 . かかりつけ医のための血糖コントロール基本戦略. Medico. 42 : 38-41, 2011

8 能登洋 . 糖尿病診療マニュアル. Medico. 42 : 53-56, 2011

9 能登洋・野田 光彦. 糖尿病診療ガイドライン・レビュー. MindsPLUS/医療提供者向け/CPG レビュー

http://minds.jcqh.or.jp/stc/0004/4/0004_G0000077_T0003027.html 2009年

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合事業）

分担研究報告書

高齢糖尿病患者の認知機能低下に関連する因子の検討

分担研究者 梅垣 宏行（名古屋大学医学部付属病院 老年内科 助教）

研究要旨 前向き研究のデータを解析し、登録時の糖尿病の各種臨床指標や合併症の存在が、高齢糖尿病患者の6年後の認知機能低下にどのような影響を与えるのかを検討し、糖尿病性腎症の存在、収縮期血圧の高値、中性脂肪の高値（もしくはHDLの低値）が6年間の認知機能低下と関連することを明らかにした。

A. 研究目的

近年高齢2型糖尿病患者では認知機能低下や認知症が起りやすいたことが明らかにされてきた。しかしながら、その機序などについては不明な点が多い。どのような臨床的な因子が認知機能低下に関連するかを明らかにすることは、機序の解明において重要であるばかりでなく、治療目標の設定などにも重要な情報である。今回、我々は、高齢2型糖尿病患者の前向き研究である **Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)** のデータを解析することによって、登録時の糖尿病の各種臨床指標や合併症の存在が、患者の6年後の認知機能低下にどのような影響を与えるのかを検討した（研究1）。

また、外来通院中の高齢糖尿病患者に対し、認知機能検査を施行し実際の臨床の場における高齢糖尿病患者の認知機能の状況を明らかにすることを目指した（研究2）。

B. 研究方法

（研究1）

J-EDIT の参加者のうち登録時と観察終了時（6年後）の両方に **Mini-Mental State Examination (MMSE)** を施行された261名を対象にした。MMSEが観察終了時に登録時からの5点以上の低下したものを認知機能低下と定義した。

年齢・性別のみで調整したロジスティック回帰分析にて $p < 0.02$ の因子を、多重ロジスティック回帰モデルに投入した。因子によって4つのモデルを作成した。

（研究2）

A病院での65歳以上の糖尿病患者に113名対し、**Mini-Mental State Examination** を施行した。

（倫理面への配慮）

参加者からは、十分な説明の後、書面による同意を得ている。データはすべて匿名化された上で慎重に保護されている。

C. 研究結果

（研究1）

登録時の糖尿病性腎症の存在、収縮期血圧の高値、中性脂肪の高値（もしくはHDLの低値）が6年間の認知機能低下と関連した。特に腎症の存在が最も強い関連を示した。

一方今回の検討では、登録時の空腹時血糖値やHbA1cの値は、認知機能低下と有意な関連を示さなかった。

(研究2)

MMSEの認知症スクリーニングのための一般的なカットオフである24/23で分けると113名中、36名(32%)が23点以下であった。

D. 考察

糖尿病性細小血管障害（腎症、神経障害、網膜症）のなかでも、腎症が最も強い関連を示し、血管の内皮細胞障害が認知機能異常の機序に関与している可能性があると考えられる。

高血圧や脂質異常も関連を示した。一方、今回の検討では、登録時の血糖値に関連する項目には認知機能低下と有意な関連を認めなかった。J-EDITは登録時には血糖コントロールが不良の状態であり、観察期間中にコントロールの状態が大きく変化している者が多く、観察期間中の血糖値の推移を加味した検討が必要である。

また、実地診療における糖尿病患者では、高率に認知機能低下を合併している実態が明らかになった。今後、血糖・血圧・脂質などのコントロールの状況や治

療薬などと認知機能の関連についてさらに検討する必要がある。

E. 結論

外来通院中の高齢糖尿病患者は高率に認知機能低下を合併している。

糖尿病性の細小血管障害をおこさないような糖尿病治療や、血圧や脂質のコントロールが、高齢2型糖尿病患者の認知機能保護に重要である可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Umegaki H

Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration? Age and Ageing, 2010;39(1):8-10

2. Umegaki H, Kawamura T, Kawano N, Umemura T, Kanai A, and Sano T

Factors Associated with Cognitive Declines in Elderly Diabetics Dement Geriatr Cogn Disord Extra, 2011, in press

3. Umegaki H Neurodegeneration in diabetes mellitus. In: Shamim A eds. Neurodegeneration 1st edn.

Austin TX, Landes, 2010

<http://www.landesbioscience.com/curie/chapter/4926/>

2.学会発表

1. 第 52 回日本老年医学会学術集会
2010年6月24日～26日 神戸
高齢2型糖尿病患者における運動介入によるインスリン抵抗性改善が認知機能に及ぼす影響
柳川まどか 梅垣宏行 河野直子
宇野智子 佐藤祐造
2. 高齢者糖尿病における低血糖と認知機能低下との関連
千葉優子 荒木厚 飯室聡 櫻井孝
梅垣宏行 金原嘉之 森聖二郎 井藤英喜

G. 知的所有権の取得状況

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hisako Matsui-Hirai, Toshio Hayashi, Seiji Yamamoto, Koichiro Ina, Morihiko Maeda, Hitoshi Kotani, Akihisa Iguchi, Louis J. Ignarro, and Yuichi Hattori	Dose-Dependent Modulatory Effects of Insulin on Glucose- Induced Endothelial Senescence In Vitro and In Vivo: a Relationship between Telomeres and Nitric Oxide	THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS	337	1-9	2011
Noriaki Kishimoto, Toshio Hayashi, Ichiro Sakuma, Hatsuyo Kanano-Hayashi, Taku Tsunekawa, Masako Osawa, Kouichiro Ina, Akihisa Iguchi	A hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor improves endothelial function within 7 days in patients with chronic hemodialysis	International Journal of Cardiology	145	21-26	2010
Kazushi Nomura, MD, Masato Eto, MD, PhD, Taro Kojima, MD, Sumito Ogawa, MD, PhD, Katsuya Iijima, MD, PhD, Tetsuro Nakamura, MD, PhD, Atsushi Araki, MD, PhD, Masahiro Akishita, MD, PhD, and Yasuyoshi Ouchi, MD, PhD	Visceral Fat Accumulation and Metabolic Risk Factor Clustering in Older Adults	The American Geriatrics Society	58	1658-1663	2010
K. Une, Y. A. Takei, N. Tomita, T. Asamura, T. Ohruai, K. Furukawa and H. Arai	Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease	European Journal of Neurology		1468-1331	2011
Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T	Effects of Pitavastatin (LIVALO Tablet) on the Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hypercholesterolemic Patients with Chronic Kidney Disease.	J Atheroscler Thromb.	17	601-609	2010