

高齢者における聴覚障害と総合機能・認知機能の包括的評価：
難聴補正による認知症予防を目指した調査研究

難聴と認知機能低下の関連性評価のための統計学的検討事項

研究分担者 室谷健太 久留米大学バイオ統計センター 准教授

研究要旨

難聴と認知機能低下の関係を調べるための統計学的考察を行った。一般に認知機能はMMSEによって評価されるが、エンドポイントを経時的変化とするか、2時点変化量とするかで解析手法や必要症例数も変化する。事前に利用可能な情報と結果の解釈の簡便さ、臨床医の要望のバランスを考慮して、選択されることが肝要である。そこで、本研究では想定されるエンドポイントごとに文献調査や研究者インタビューを実施し、適切なエンドポイントとその統計解析法、ならびに必要な症例数に関する実学的な議論を行った。経時的測定データの場合、Mixed Model for Repeated Measurement (MMRM)などの解析が中心となるが解釈の複雑さや共分散構造の選択などの問題がある。そこで、本研究では2時点での変化量をエンドポイントとすることとした。難聴有無はランダム化が出来ないことから後向き研究における調整解析が必要である。Propensity scoreによる解析をする場合、必要症例数を設計する1つの指針として1:10 ruleがあり、それに基づく議論をした結果、トータルで200例程度の症例は集積することが必要であろうと考えられた。詳細はその都度の議論が必要となるが、統計的な大枠が議論された。

A. 研究目的

難聴と認知症の関係を調査する中で様々な統計解析が考えられる。難聴の有無による認知機能リスク評価や補聴器の使用による認知機能リスクの低減効果を考える際、論点となるのはエンドポイントの設定と必要症例数の設計である。そこで、本研究では、難聴に伴うリスク評価に関する統計学的なポイントについて検討した。

B. 研究方法

難聴と認知機能の関連性に関わる研究方法を

(1) エンドポイント、(2) 症例数のそれぞれの観点から統計学的な文献レビューならびに利用可能なデータから考察した。

(倫理面への配慮)

本分担研究は、患者を対象にした研究ではないが、倫理面に配慮して研究を実施した。

C. 研究結果

(1) エンドポイント

一般に認知機能はMMSEスコアによって評価される。MMSEを連続量として使用する場合、ベースライン測定値からの変化量として用いることが多い。その際、議論となるのは複数時点で想定し経時的変化を見るのか、特定の2時点での変化量で見るといった点である。経時測定にする場合、統計解析手法としてはMixed Models for Repeated Measurement (MMRM)等が標準的に用いられるが、時点ごとの脱落であったり、時として共分散構造の選択、欠測値への対応などの対応が複数求められたり、解釈が困難になることもある。他方、2時点での変化量の場合は、解析は比較的シンプルなものとなる。後向きでの比較をする場合は、Propensity score法に基づく統計解析法(propensity score matching, Inverse Probability of Treatment Weighting; IPTW)などが解析手法として考えられる。今回、先行研究では1年でのMMSE変化量データが利用可能であったことと、結果解釈の簡便性から1時点でのMMSE変化量をエンドポイントとすることが好ま

しいという結論に至った。副次エンドポイントとしては、MoCA や CDR 等が想定される。副次エンドポイントについては共同研究者間での議論によって重要なものを選択することが肝要である。

(2) 症例数

一般的な前向きランダム化比較試験の場合は、主要エンドポイントに対して、想定差、バラツキ、 α エラー、 $1-\beta$ エラーから必要症例数が算出される。しかし、本研究のように難聴の有無はランダム化できる要因ではないため、後向き研究での検討となることに注意したい。今回は、MMSE の 1 年変化量を主要エンドポイントとして、Propensity score に基づく解析を想定するが、propensity score 解析に必要な症例数設計については weighted Mantel-Haenszel 法に基づく議論があるものの[1]、まだ標準的とはいえない。従来、回帰分析に基づく後向き研究における症例数の目安は、Harrell[2]らが言及しているように 1:10 rule に基づく考え方で行われている感がある。それに基づけば、 p を説明変数の個数、 m をイベント数とすれば $p < m/10$ となる程度の m が必要という議論がある（エンドポイントが連続量の場合は m を症例数 n と読み替えてよい）。本研究で推定精度が重要となるポイントは難聴有無、もしくは、補聴器有無の propensity score を推定する部分であり、ここでは logistic 回帰が用いられる。調整因子は 10 個程度であることを想定すれば、 $10 \times 10 = 100$ 例の難聴症例、もしくは補聴器使用症例が集積されれば妥当な propensity score 推定の logistic 回帰モデルが構成できることが期待できる。難聴ありの割合はおよそ 40-50%程度ならばトータルとして 200 例、仮に 30%程度であるならば、約 300 例強集積できれば十分と考えられる。ただし、この症例数は目安であり、

調整因子の個数を減らせばもっと少なく済むし、また、その逆もしかりである。凡その目安としては 200 例程度が集積されれば、一通りの propensity score 解析は実施可能であろうと考えられる。

D. 結論

難聴と認知症の関連性研究のために現時点で利用可能な情報と文献調査から、エンドポイントと症例数について議論した。その結果、解釈の簡便さ、並びに先行研究で利用可能な情報から、1 年時点の MMSE 変化量をエンドポイントとし、propensity score に基づく解析法が適切と考えられた。症例数については、1:10rule に基づく議論から、200 例程度は必要と考えられた。詳細については、解析したいテーマごとに適宜検討は必要ではあるが、本研究の統計解析の大枠について検討することが出来た。

参考文献

- [1] Jung SH, Chow SC, Chi EM. J Biopharm Stat. 2007; 17(1): 35-41.
- [2] Harrell FE et al. Stat Med. 1996; 15: 361-387.

E. 研究発表

なし

F. 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