

臨床疫学3 解析疫学
「コホート研究vs.症例対照研究」

平成20年2月7日(木)



東北大学大学院 感染制御・検査診断学分野
感染症クライスマネジメント人材育成プログラム
(Training program for Crisis Management in Infectious Diseases:TCMID)

本講義の目標

- 症例対照研究を理解する
 - 症例の選定
 - 対照の選定
 - オッズ比
 - バイアスと交絡因子
- コホート研究を理解する
 - 相対危険度
 - 人・年リスクとリスク密度
 - リスク比
- 関連性と因果関係の違い

仮説 「喫煙が肺がん発生に関連している」

Dr.Doll & Hillによるロンドンでの疫学研究

- 症例対照研究(1948年 4月 ~ 1952年 2月)
- コホート研究 (1951年10月 ~ 1961年10月)

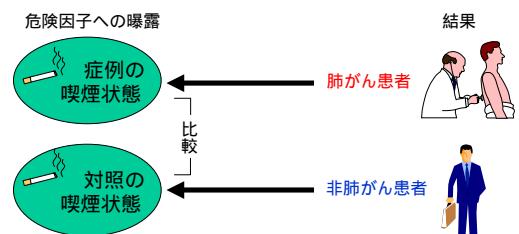


非喫煙者肺 喫煙者肺

• 研究方法1(症例対照研究)

約4年間の研究

肺がん患者と非癌患者の喫煙状態を比較



- 肺がん患者の選定

医師仲間に協力を要請

「ロンドン市内の病院に肺がんで入院中の患者」

当時のロンドンでは、**肺癌患者**を以下のように見つけることも可能でした。

職場検診の結果

死亡証明書

医師会

保険関連書類

がん患者登録

本疫学研究において、「ロンドン市内の病院に入院中の肺がん患者」を**「症例」**としたのには、理由がありました。

“症例”的利点

診断の正確性

・肺癌以外の疾患の紛れ込みがない

実施の可能度

・すぐに症例が見つかる(容易である)

・主治医を介することで喫煙状態の調査が正確

・さほど経費がかからない

その一方で、欠点も生じてきます。

“症例”的欠点

代表性に乏しい

・肺がんのある病期のものだけに限定

肺がんの病期



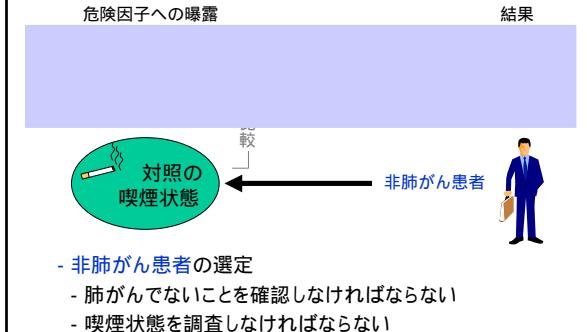
・経済的に入院可能な患者のみに限定

・ロンドン市内の特性に左右される

・研究方法1 (症例対照研究)

約4年間の研究

肺がん患者と非癌患者の喫煙状態を比較



問1 あなただったら、非肺がん患者をどのように選択しますか？ ~ から1つ選んでください。

症例と同性同年齢の親類又は友人

症例と同性同年齢の近隣の住人

症例と同性同年齢で、同じ病院に他の疾患で入院中の者

症例と同性同年齢で、住民台帳から無作為に抽出された者

問2 対照を同じ病院から選択する場合の利点と欠点は？
(早押し)

利点

欠点

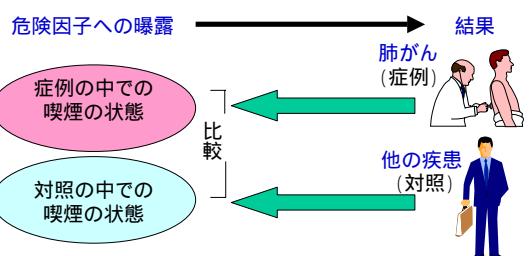
対照を同じ病院から選択した場合の注意する事項

病院に入院中の患者が、一般の健康人に比較してもし喫煙率が高ければ、肺がんとの関連性が薄まってしまう。すなわち研究の成果として出てきた関連性の強さが過小評価されてくる可能性がある。

このように対照の選択性による系統的な歪みを **選択バイアス** と言う。

Doll と Hill は、症例と対照を以下のように決定した。

“症例”：ロンドン市内の病院に入院中の肺がん患者
“対照”：症例と同性同年齢で、他の疾患により同病院に入院中の者を、1症例につき1名を選択



約4年間の調査の結果、症例及び対照のそれぞれ1357名の喫煙状態を調べて表1を作成した。

表1 ロンドン市内における肺がんと喫煙の関係

		症例	対照
喫煙	+	1,350	1,296
	-	7	61
合 計		1,357	1,357

症例と対照におけるそれぞれの喫煙率は？

$$\begin{array}{ll} \text{症例の喫煙率} & 1,350 / 1,357 = 99.5\% \\ \text{対照の喫煙率} & 1,296 / 1,357 = 95.5\% \end{array}$$

問3 オッズ比を次の～の中から選んでください！

7.1
8.1
9.1
10.1

一日あたりの喫煙本数別にオッズ比を求めてみると、

表2 一日あたりの喫煙本数ごとに見たオッズ比

1日の 喫煙本数	症例	対照	オッズ比
1-14本	565	706	
0	7	61	7.0
15-24本	445	408	
0	7	61	9.5
25本以上	340	182	
0	7	61	16.3

量依存関係を確認できた。

喫煙と肺がんは、9倍の関連性があるとの研究結果を得ることができたが、[選択バイアス](#)の他に
[情報バイアス](#)
[交絡因子](#)
の存在を考察しなければならない。

情報バイアス

- 当時の英国では、喫煙は一種の社会的ステータス
- 対照の中に喫煙を偽って報告する者がいれば、真の関連性は9倍よりも高い可能性がある。

得られた結果は、過小評価となっている！

		症例	対照
喫煙	+	1,350	1,296
	-	7	61

$$\text{オッズ比} = \frac{1357 \times 61}{7 \times 1296}$$

交絡因子

- 当時の英国では、加齢するほど喫煙率が高い
 - 高齢であるほど、[肺がんの発生率](#)も高い。
- 年齢は、喫煙が原因となって結果として肺がんが発生するという方向性を修飾している。

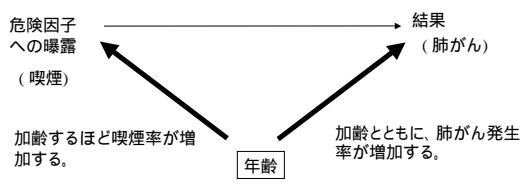


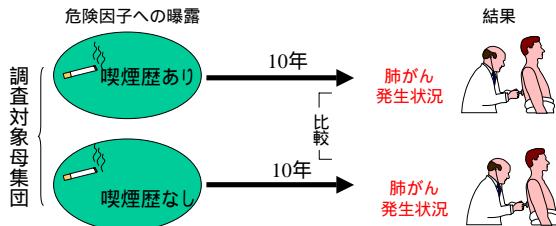
図1 交絡因子の作用

• 研究方法2(コホート研究)

10年間の研究

肺がんでない者を追跡調査

喫煙歴の違いによる肺がんの発生状況を比較

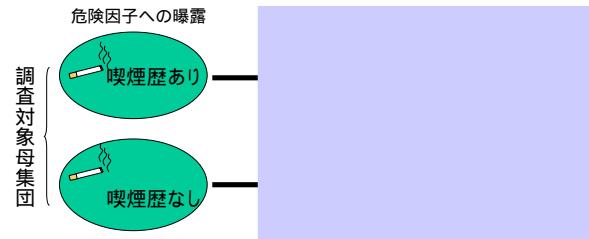


• 研究方法2(コホート研究)

10年間の研究

肺がんでない者を追跡調査

喫煙歴の違いによる肺がんの発生状況を比較



アンケート結果

- 医師59,600名中40,637名から回答(回答率68.2%)
- 喫煙歴により3つのコホートに分類

現在喫煙中
過去に喫煙していた
喫煙歴なし

10年後の各コホートの肺がん発生率を比較



表3 相対危険度とレート比

曝露の有無	発症		発症率
	+	-	
+	a	b	a / (a + b)
-	c	d	c / (c + d)

相対危険度 = 曝露(+)の発症率 ÷ 曝露(-)の発症率
 $= a / (a+b) \div c / (c+d) = a(c+d) / c(a+b)$

曝露の有無	症例数		レート密度
	症例数	ヒト一年リスク	
+	a	b	a / b
-	c	d	c / d

レート比 = 曝露(+)のレート密度 / 曝露(-)のレート密度
 $= ad / bc$

問題発生！

- 観察期間終了前に、肺がんを発症する人がいる
- 観察不能者が出て、10年後の発症を確認できない

レート密度を比較

- それぞれのコホートごとの“ヒト一年リスク”を計算
- それぞれのコホートごとの肺がん新規患者発生数を調査
- レート密度 = 肺がん新規患者発生数 / ヒト一年リスク



表3 相対危険度とレート比

曝露の有無	発症		発症率
	+	-	
+	a	b	a / (a + b)
-	c	d	c / (c + d)

相対危険度 = 曝露(+)の発症率 ÷ 曝露(-)の発症率
 $= a / (a+b) \div c / (c+d) = a(c+d) / c(a+b)$

曝露の有無	症例数		レート密度
	症例数	ヒト一年リスク	
+	a	b	a / b
-	c	d	c / d

レート比 = 曝露(+)のレート密度 ÷ 曝露(-)のレート密度
 $= a / b \div c / d = ad / bc$

喫煙歴がないヒトに比して、

現在も喫煙しているヒトは18.5倍

過去に喫煙していたヒトは5倍

肺がんになりやすいことが判明した。

表4 各コホートにおけるレート密度とレート比

喫煙歴	症例数	ヒト 年リスク	レート密度	レート比
現在も喫煙	133	102,600	1.30	18.5
過去に喫煙	17	48,941	0.35	5.0
喫煙歴なし	3	42,800	0.07	—

次に、量依存関係を明らかにするために、一日あたりの本数別にレート比を計算してみた。

表5 一日あたりの本数とレート比

1日当たりの本数	症例数	ヒト 年リスク	レート密度	レート比
1 - 14	22	38,600	0.57	8.1
15 - 24	54	38,900	1.39	19.8
25以上	57	25,100	2.27	32.4
喫煙歴なし	3	42,800	0.07	—

問4 1日当たり25本以上の群のレート比は?
～の中から選んでください！

2.27 12.4 22.7 32.4

タバコをやめてからの年数とレート比の関係も調べてみた。

表6 禁煙後からの年数とレート比

喫煙状態	症例数	ヒト 年リスク	レート密度	レート比
禁煙後5年以内	5	7,463	0.67	9.6
禁煙後5-9年	7	14,286	0.49	7.0
禁煙後10-19年	3	16,667	0.18	2.6
禁煙後20年以上	2	10,526	0.19	2.7
喫煙歴なし	3	42,800	0.07	—

問5 禁煙後10-19年の群のレート比は?

～の中から選んでください！

1.6 2.6 3.6 4.6

このコホート研究により得られたレート比と以前の症例対照研究で得られたオッズ比とを比較した結果、表7のようになった。

表7 一日の喫煙本数ごとにみたレート比とオッズ比

1日当たりの 喫煙本数	コホート研究 (レート比)	症例対照研究 (オッズ比)
1 - 14	8.1	7.0
15 - 24	19.8	9.5
25以上	32.4	16.3
全喫煙者	18.5	9.1

?

このように、DollとHillは2つの異なった疫学研究を通じて、喫煙と肺がん発生との強い関連を証明した。また、因果関係を示す6つの要素のうち、4つを証明しているので、かなりの確度で因果関係があるといえる。

表8 因果関係の証明

あり なし

- 関連性の強さ
- 他の研究でも一貫した結果
- 曝露が疾病に先立つ
- 量依存関係がある
- 効果の特異性
- 生物学的な検証

本講義の成果

- 症例対照研究を理解する
 - 症例の選定
 - 対照の選定
 - オッズ比
 - バイアスと交絡因子
- コホート研究を理解する
 - 相対危険度
 - 人・年リスクとリスク密度
 - リスク比
- 関連性と因果関係の違い