

コホート研究をデザインする

自治医科大学
地域医療学センター公衆衛生学部門
上原里程

お話しする内容

- ▶ コホート研究とは
- ▶ コホート研究のポイント
 - ▶ サンプルサイズの見積
- ▶ コホート研究の実例
 - ▶ JMSコホート研究
 - ▶ 交通外傷のコホート(TCOM)研究
- ▶ まとめ

第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日

研究デザイン

- ▶ 観察研究
 - ▶ 記述疫学研究
 - ▶ 生態学的研究
 - ▶ 横断研究
 - ▶ **コホート研究**
 - ▶ ケースコントロール研究
 - ▶ 介入研究
- } 仮説の検証

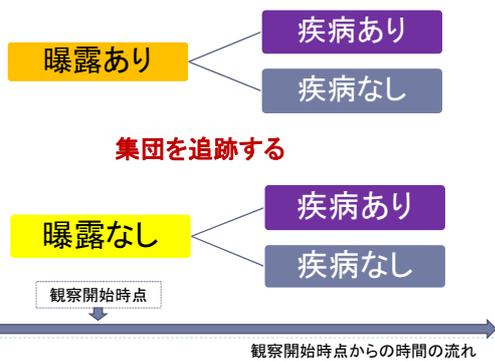
第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日

エビデンスレベル

エビデンスレベル	研究
I	質の高い多施設または単独施設でのランダム化比較試験
II	やや質の低いランダム化比較試験、前向きコホート研究、およびそれらによるシステマティックレビュー
III	後ろ向きの比較試験、症例対照研究、および、それらによるシステマティックレビュー
IV	症例集積研究
V	専門家の意見、症例報告、臨床症例、生理学的研究、基礎研究、初めての提唱

Oxford Center for EBM, エビデンスレベル(一部改変)

コホート研究 (前向き)



コホート研究の目的

- ▶ 罹患率(発生率)や死亡率を得ること
- ▶ 仮説の検証
 - ▶ リスクファクターの同定など

☆曝露と疾病発生の時間的関係を明らかにすることができる

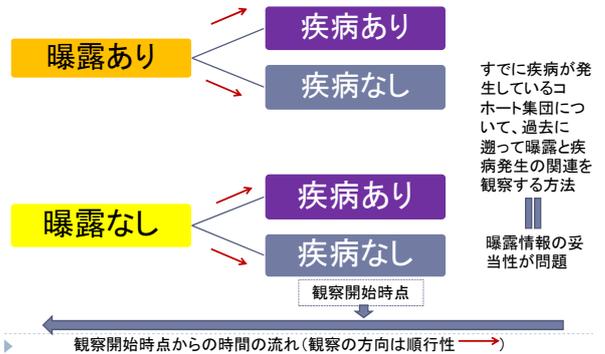
リサーチクエスチョンを立てる場合の例:
 △△は××のリスクファクターである。
 □□は◇◇の発症に予防的に働く。

第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日

コホート研究と症例対照研究との比較

	利点	欠点
コホート研究	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 稀な曝露にも適用 ✓ 曝露と疾病発生の時間的關係が比較的明確 ✓ 曝露情報の妥当性高い ✓ 罹患率、死亡率を求めることができる 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 稀な疾患に適用困難 ✓ 時間、経費、労力が必要 ✓ 追跡率が悪いと重大な偏り
症例対照研究	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 稀な疾患にも適用 ✓ 複数の曝露の評価が可能 ✓ 時間、経費、労力が比較的少ない 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 曝露情報の妥当性が劣る ✓ 曝露と疾病発生の時間的關係が不明確 ✓ 対照の選び方に工夫を要する

コホート研究 (後向き) retrospective cohort study



コホート研究のポイント

- ▶ 検証しようとする仮説を明確にする。
- ▶ 仮説に基づき、対象集団を決定する。
 - ▶ 標本サイズの見積
 - ▶ 累積罹患率が分かれば計算できる例

$$\text{サンプルサイズ}(n) > 2CIt (1-CIt)[(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}) / CId]^2$$

CIt : 母集団全体の累積罹患率
 CId : 曝露群の累積罹患率と非曝露群の累積罹患率の差
 $Z_{1-\alpha/2}$: 標準正規分布の上側面積 $\alpha/2$ の値 ($\alpha=0.05$ なら1.96)
 $Z_{1-\beta}$: 標準正規分布の上側面積 β の値 ($\beta=0.2$ なら0.84)

第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日

コホート研究のポイント

$$\text{サンプルサイズ}(n) > 2CIt (1-CIt)[(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}) / CId]^2$$

CIt : 母集団全体の累積罹患率
 CId : 曝露群の累積罹患率と非曝露群の累積罹患率の差
 $Z_{1-\alpha/2}$: 標準正規分布の上側面積 $\alpha/2$ の値 ($\alpha=0.05$ なら1.96)
 $Z_{1-\beta}$: 標準正規分布の上側面積 β の値 ($\beta=0.2$ なら0.84)

例:
 非曝露群の累積罹患率が0.002、曝露群の累積罹患率が0.006で、全体の累積罹患率が0.004の集団で、ある疾患のコホート研究を実施する場合、 $\alpha=0.05$ (両側検定)、検出力80% ($\beta=0.2$)としたときの、必要なサンプルサイズ

$$n > 2 \times 0.004 \times 0.996 \times [(1.96 + 0.84) / 0.004]^2 = 3904.3$$

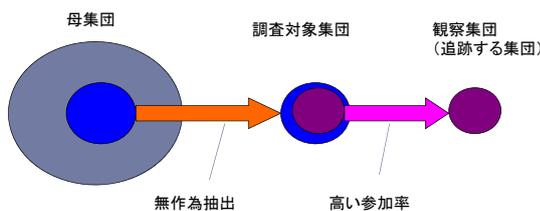
曝露群、非曝露群それぞれ3,905人以上にする

第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日

コホート研究のポイント

- ▶ 対象者の選定
 - ▶ 選択バイアスの制御

観察集団の代表性を確保する！



第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日

コホート研究のポイント

- ▶ 調査項目の決定
 - ▶ 主要仮説と副次的仮説を整理する
 - ▶ 曝露と疾病発生との関連について、最も明らかにしたい課題を主要仮説とする。
 - ▶ 複数の曝露と、複数の疾病発生を観察できるため、副次的仮説を立てておく、必要な情報を併せて収集する。
 - ▶ 既知のリスクファクターを曝露要因として調査に組み込む
 - ▶ 主要仮説に対する交絡因子の影響を考慮するため

第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日

コホート研究のポイント

▶ ベースライン調査

- ▶ 調査開始時のコホート集団に行う
 - ▶ 横断研究と同じ性質
 - ▶ 基本属性
 - 性、年齢、居住地など
 - ▶ 罹患情報
 - 既往歴、家族歴など
 - ▶ 検査情報
 - 身長、体重、血圧、血液生化学検査など
 - ▶ 生活習慣の情報
 - 運動習慣、食習慣など
 - ▶ その他、仮説に関連する情報
 - 社会経済因子など

第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日

コホート研究のポイント

▶ ベースライン調査

- ▶ 測定バイアスの制御
 - ▶ 検査情報
 - 標準化
 - 血圧などの測定は標準化したほうがよい
 - 特定健康診査のデータを利用する場合の注意
 - ▶ 生活習慣の情報
 - 方法は、質問票を用いる場合と聞き取りの場合がある。
 - 聞き取り調査
 - 調査方法の標準化

第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日

コホート研究のポイント

▶ 追跡調査

- ▶ 一定期間(年単位など)に情報収集
 - ▶ 転出情報
 - ▶ 目的とする疾病発生の情報
 - 罹患、死亡状況など

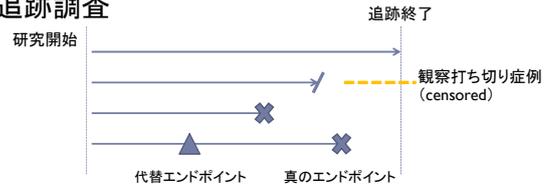
▶ 罹患の確認

- 特定健康診査などの情報
 - 対象者に直接確認(医療機関への問い合わせも併せて行う)
- #### ▶ 死亡の確認
- 死亡診断書の閲覧
 - 法務省の許可が必要

第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日

コホート研究のポイント

▶ 追跡調査



▶ 途中脱落者の扱い

- ▶ 脱落者を最小限にするように計画する
 - コホート研究は、観察期間を考慮した解析をおこなうため
 - 途中脱落者についても、それまでの観察年数は結果に反映される

第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日

コホート研究のポイント

▶ 結果の評価

- ▶ 相対危険
 - ▶ 罹患率(発生率)や死亡率の算出
 - 観察期間を考慮
 - ▶ 罹患率比を求める
 - Cox比例ハザードモデルによるハザード比、など
- ▶ 寄与危険、寄与危険割合
 - ▶ 罹患率や死亡率から算出可能

第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日

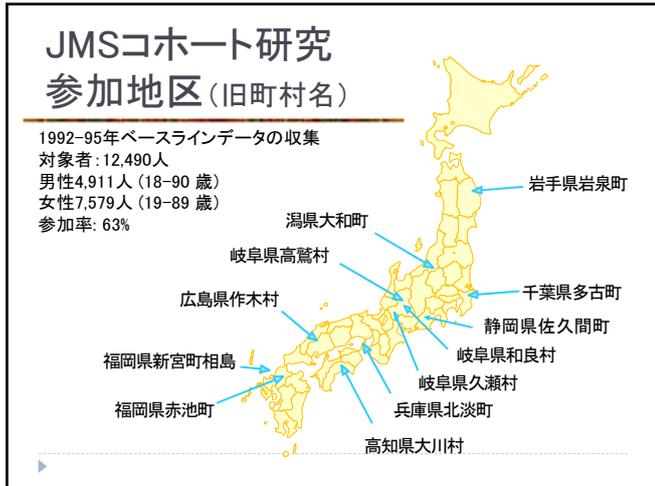
コホート研究のポイント

▶ コホート内症例対照研究

- ▶ 曝露情報の測定をコホート全員に実施することが困難な場合
 - ▶ 測定する検体がコホートの一部にしかない
 - ▶ 遺伝子情報など、一部検査の同意が得られない対象者がいる
 - ▶ 高額な検査項目である

▶ ベースライン時には想定されていなかった、あるいは存在していなかった検査法について、後に測定が可能になる場合があり、血清などが保存されていれば、コホート内で発生した症例とコントロールを設定することで、症例対照研究が可能になる。

第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日



JMSコホート研究の始まり

- ▶ 卒業生が地域現場で、小さい規模の臨床研究を行っていた。
- ▶ 1988年ごろ: せっかくなので集まって一つの大きな研究ができないか? (地域医療学、公衆衛生学)
- ▶ 「実は、日本では、脳卒中の住民を対象とした研究が少ない。今からコホート研究を立ち上げて也十分にインパクトがある」ということで、研究を始めることになった。

JMSコホート研究のリサーチクエスト

- ▶ 日本人の脳卒中、心筋梗塞の罹患率を調べる
 - ▶ P: 日本人の成人
 - ▶ E: 追跡
 - ▶ C: 特になし
 - ▶ O: 脳卒中、心筋梗塞の罹患率、死亡率
- ▶ 脳卒中、心筋梗塞の発症要因を検討する
 - ▶ P: 日本人の成人
 - ▶ E: 種々の危険因子がある
 - ▶ C: それらの危険因子がない
 - ▶ O: 脳卒中、心筋梗塞の罹患、死亡

追跡調査

- ▶ 脳卒中および心筋梗塞の発症を追跡
 - ▶ 毎年の本人に対し循環器疾患の発症の有無の確認
 - ▶ 発症の疑いがある場合、受診した医療機関に確認
 - ▶ 発症登録票および画像で登録
 - ▶ 脳卒中: 頭部CTまたはMRI
 - ▶ 心筋梗塞の場合ECG
- ▶ 転出、死亡も調査

症例検討委員会

- ▶ 登録された脳卒中、心筋梗塞の発症の判定を行う
- ▶ 循環器内科、神経内科、放射線科の専門医により組織
- ▶ 予備判定をそれぞれ独立して行い、全員参加での委員会で発症の有無を最終判定する

<脳卒中の診断>

- ▶ 24時間以上の神経学的欠損(麻痺の症状)を持って発症とする
- ▶ 24時間以内は一過性脳虚血発作(TIA)として除外している

<心筋梗塞の診断>

- ▶ 心筋梗塞の判定にはMONICAの診断基準を用いる

追跡調査による発症 (確定)

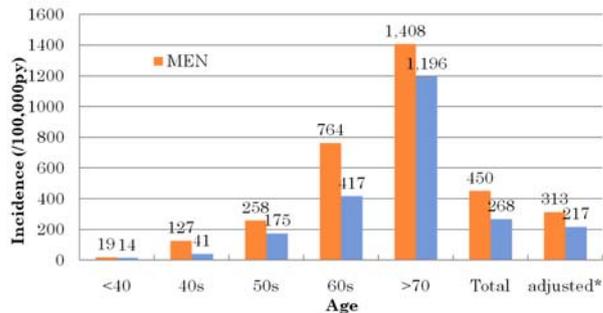
	男性		女性	
	人数	割合	人数	割合
脳卒中	246	100.0%	230	100.0%
脳梗塞	178	72.4%	131	57.0%
脳出血	55	22.4%	53	23.0%
くも膜下出血	13	5.3%	45	19.6%
分類不能	0	0.0%	1	0.7%
心筋梗塞	65		31	
突然死	29		23	
総死亡	642		430	

全対象者12,388人による各アウトカムの人数
脳卒中、心筋梗塞、総死亡は2005年12月末まで

対象者の一般特性

	Male		Female	
	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	55.2	12.0	55.3	11.4
Systolic BP (mmHg)	131.4	20.5	128.3	21.1
Diastolic BP (mmHg)	79.2	12.3	76.3	12.1
Total cholesterol (mg/dl)	184.9	34.1	196.7	34.8
HDL-cholesterol (mg/dl)	48.8	13.3	52.6	12.5
Triglycerides (mg/dl)	127.8	86.7	109.6	67.6
Blood sugar (mg/dl)	105.9	31.2	100.9	22.6
BMI (kg/m ²)	23.0	2.9	23.2	3.2

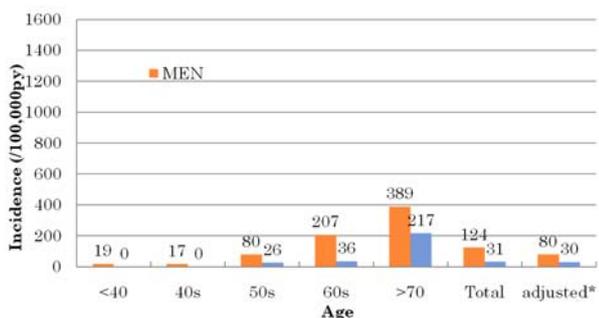
脳卒中の罹患率 (/10万人年)



* adjusted for age with calculation by direct method

Ishikawa, et al. J Epidemiol. 2008

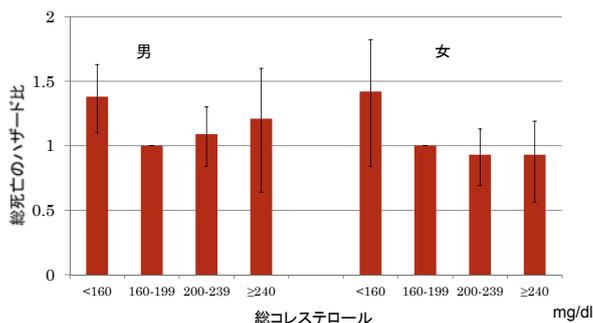
心筋梗塞の罹患率 (/10万人年)



* adjusted for age with calculation by direct method

Ishikawa, et al. J Epidemiol. 2008

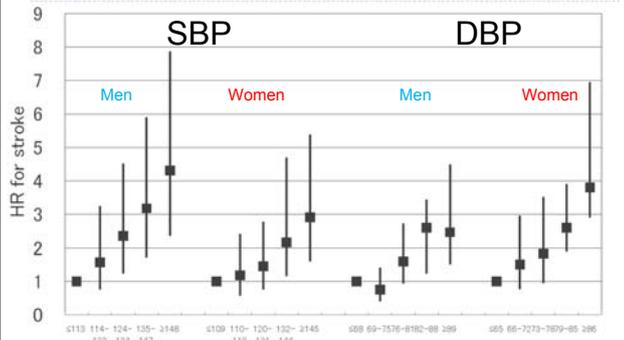
総コレステロールと総死亡の関係



コックス比例ハザードモデル: 年齢, 収縮期血圧, HDLコレステロール, 喫煙, 飲酒, BMIで調整

Nago, et al. J Epidemiol 2011

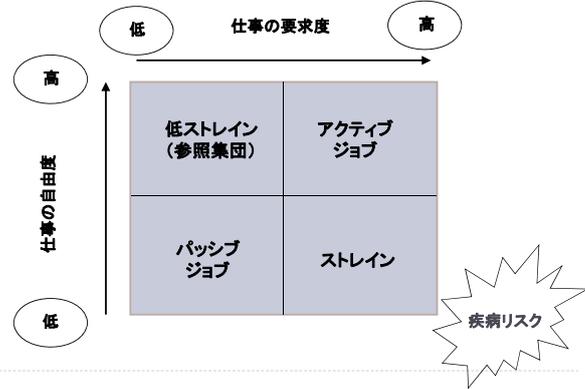
血圧5分位における脳卒中のリスク

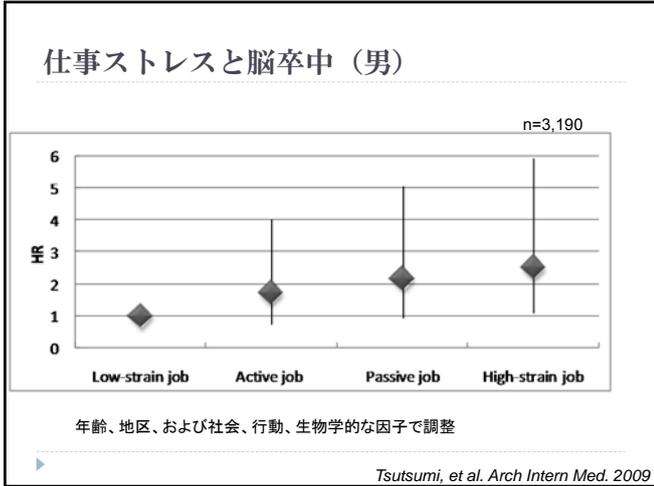


Cox比例ハザードモデル: 年齢, 喫煙, 飲酒, 総コレステロール, BMI, 糖尿病で調整

Ishikawa, et al. J Clin Hypertens. 2007

要求度-コントロールモデル





交通外傷後の精神健康に関するコホート研究

(Tachikawa Cohort of Motor Vehicle Accident Study: TCOM Study)

<目的>

- 事故後のPTSD、うつ病、その他主要な精神疾患の有病率を明らかにする
- 不良な精神医学的状態に関連する因子を明らかにする (バイオマーカー含む)
- 事故後のQuality of LifeやPosttraumatic Growthについても調べる

Matsuoka Y et al. Soc Psychiat Psychiatric Epidemiol, 2009

対象の選択基準

取込基準

- ☑ 交通外傷で災害医療センター救命救急センターに搬送・入院したもの
- ☑ 18歳以上70歳未満
- ☑ 日本語による会話が可能である
- ☑ インフォームドコンセントが得られる

除外基準

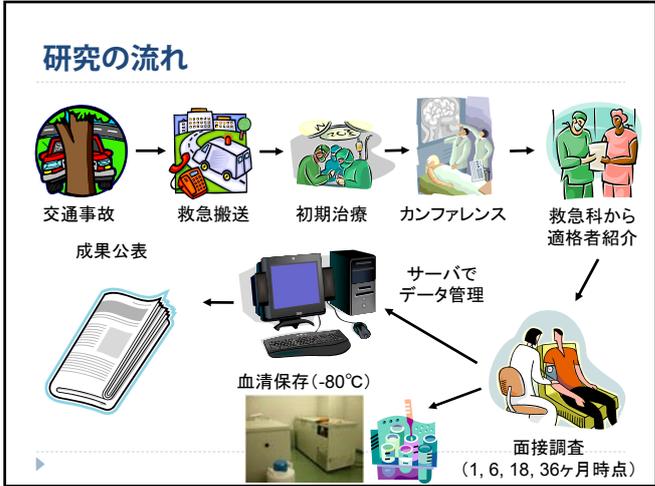
- ☑ 神経学的検査で明らかな異常所見、脳画像検査で明らかな脳挫傷、硬膜下血腫、クモ膜下出血、脳内出血 (脳震盪は除外)
- ☑ 認知機能低下(MMSE<24)
- ☑ 交通事故前から存在し、加療中の統合失調症、双極性I型障害、薬物依存、てんかん
- ☑ 希死念慮、自傷行為、著しい解離、著しく不良な身体状態
- ☑ 病院から40キロ以上離れた場所に住んでいる、働いている

Baseline assessment

- ▶ Socio-demographic variables
- ▶ Medical characteristics (ISS, GCS...)
- ▶ Vital sign (BP, HR...)
- ▶ Peritraumatic Distress Inventory
- ▶ Temperament and Character Inventory
- ▶ Serum biomarkers (BDNF, PUFA, neuropeptide Y, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol)

アウトカム

- ▶ Primary
 - ▶ 精神医学的診断(事故後6か月時点)
 - ▶ Clinician Administered PTSD Scale
 - ▶ Mini-International Neuropsychiatric Interview
- ▶ Surrogate
 - ▶ 苦痛 & QOL
 - ▶ Impact of Event Scale Revised
 - ▶ Hospital Anxiety and Depression Scale
 - ▶ SF-36
- ▶ Secondary
 - ▶ 外傷後成長



研究開始後1ヶ月の参加者背景 1 (N=100)

変数	N
平均年齢	37.0±16.1才 (範囲: 18-69)
性別	女性 29
事故の状況	運転手 63 非運転手 37
教育歴	中卒 22 高卒 30 専門学校卒 26 大卒 22
婚姻状況	既婚・パートナー 41 未婚 49 離婚・死別 10

Matsuoka Y, Nishi D, et al. Crit Care Med, 2008

研究開始後1ヶ月の参加者背景 2 (N=100)

変数	Mean	SD	Median (range)
Glasgow Coma Scale			15.0 (3-15)
心拍数, bpm	84.4	17.7	
Injury Severity Score (ISS)			9.0 (1-41)
呼吸数, 回/分			20.0 (12-39)
IES-R 合計	20.4	14.5	18.5 (0-59)
侵入			6.0 (0-23)
回避			6.0 (0-24)
覚醒			7.5 (0-17)
HADS total	10.7	7.2	9.0 (0-29)

IES-R, Impact of Event Scale revised
HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale

Matsuoka Y, Nishi D, et al. Crit Care Med, 2008

コホート研究からの脱落には、男性、意識消失、比較的軽傷、協調志向の低さが関連

特徴	β	SE	Adjusted OR	95%CI	p
男性	1.80	0.88	6.03	1.08-33.7	0.04
事故後意識消失	1.43	0.53	4.16	1.47-11.7	<0.01
喫煙者	0.37	0.55	1.45	0.49-4.28	0.51
IES-Rスコア	-0.03	0.02	0.97	0.94-1.01	0.15
協調志向*	-0.10	0.05	0.91	0.83-0.99	0.04
ISS	-0.13	0.09	0.88	0.81-0.96	<0.01
教育年数	-0.13	0.09	0.88	0.73-1.05	0.15
飲酒習慣	-0.39	0.49	0.67	0.26-1.75	0.42

SE, standard error; OR, odds ratio; IES-R, Impact of Event Scale revised; ISS, Injury Severity Scale
* 協調志向はTemperament and Character Inventoryで評価した

Nishi D, Matsuoka Y, et al. Compr Psychiatry, 2008

事故1か月時点で3割が精神疾患

診断	N	主な精神疾患の併存			
		PTSD	部分PTSD	大うつ病	小うつ病
PTSD	8	—	—	7	0
部分PTSD*	16	—	—	5	5
大うつ病	16	7	5	—	—
小うつ病	7	0	5	—	—
アルコール関連障害	3	1	1	1	1
他の精神疾患	3	1	1	2	0
何らかの精神疾患	31				

※部分PTSDは診断基準B, C, Dの各項目のうちいずれか2つを満たすものとした
面接には、Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)とClinician Administered PTSD Scale (CAPS)を用いた (n=100)

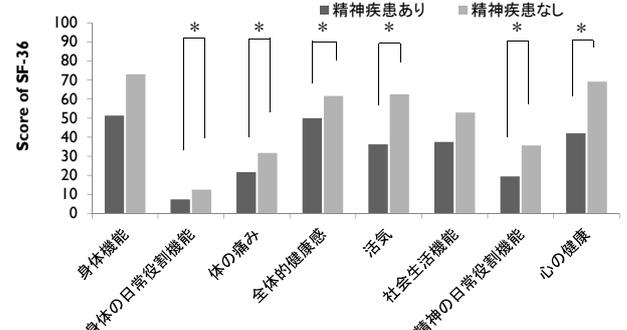
Matsuoka Y, Nishi D, et al. Crit Care Med, 2008

精神的苦痛の予測因子 (ロジスティック回帰分析)

変数	I 軸精神疾患		PTSD症候群	
	オッズ比 (95%CI)		オッズ比 (95%CI)	
女性	2.05	(0.48-8.85)	2.14	(0.38-12.15)
過去のトラウマ	1.71	(0.39-7.55)	2.51	(0.43-14.85)
精神疾患家族歴	2.56	(0.69-9.44)	2.79	(0.61-12.73)
精神疾患既往歴	1.56	(0.36-6.87)	1.31	(0.22-7.83)
生命への脅威	4.17	(1.23-14.12)*	6.19	(1.46-26.29)*
自責感	0.98	(0.33-2.93)	0.93	(0.26-3.31)
非運転手	1.98	(0.51-7.72)	3.93	(0.71-21.80)
教育1 (高卒)	0.48	(0.11-2.08)	0.57	(0.05-3.35)
教育2 (専門・短大卒)	0.37	(0.07-1.88)	0.31	(0.05-2.18)
教育3 (4大卒以上)	0.71	(0.15-3.31)	1.13	(0.19-6.85)
心拍数 (10BPM毎)	1.62	(1.17-2.23)*	1.65	(1.14-2.39)*
Injury Severity Score	1.31	(0.73-2.33)	1.61	(0.84-3.07)
侵入的な恐怖記憶	1.09	(0.99-1.19)	1.12	(1.00-1.26)*

Matsuoka Y, et al. Crit Care Med, 2008

事故後精神疾患を有するとQOLが低い



Wilcoxon rank sum test, * p < 0.05

Matsuoka, Nishi et al., Psychiatry Clin Neurosci, 2009

Peritraumatic Distress Inventory (PDI)

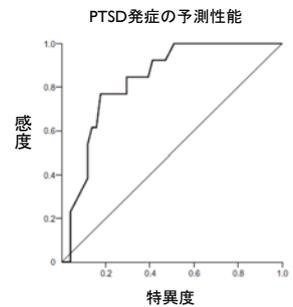
1	無力感におそわれ、なすすべを失った
2	とてつらく、悲しかった
3	くやしくて、腹が立った
4	我が身の安全を思い、怖くなった
5	そこまでしか出来なかったことに、罪悪感を持った
6	感情的になった自分を、恥じた
7	ほかの人が無事かどうかを心配した
8	感情的に取り乱しそうになった
9	失禁しそうだった
10	この出来事に本当にぞっとした
11	汗をかいたり、震えたり、心臓がどきどきしたりといった身体の反応があった
12	気を失うかもしれないと思った
13	死ぬかもしれないと思った

▶ (0-4の5件法、総得点：0-52点)

Nishi D, Matsuoka Y et al. Gen Hosp Psychiatry, 2009

PDIの性能

- ▶ クロンバック α , 0.83
- ▶ 再試験信頼性, 0.61
- ▶ 併存妥当性, 0.45-0.67
 - ▶ (PDEQ, IESR, HADS)
- ▶ 弁別妥当性, 良好
- ▶ カットオフ値 ≥ 23 と設定
 - ▶ 感度0.77、特異度0.82
 - ▶ 陽性的中率0.53
 - ▶ 陰性的中率0.93



Nishi D, Matsuoka Y, et al, Gen Hosp Psychiat, 2009;
Nishi D, Matsuoka Y, et al, Psychiat Clin Neurosci, 2010

コホート研究：まとめ

- ▶ 罹患率(発生率)や死亡率の算出と仮説の検証
 - ▶ 曝露と疾病発生の時間的関係を明らかにする
 - ▶ 相対危険と寄与危険で評価
- ▶ 追跡がポイント
 - ▶ 脱落を減らす工夫

第2回CRT実践講座ワークショップ 2013年3月2日