



第7回：観察研究1

生物統計部門 口羽文

生物統計基礎セミナー





実験的研究と観察研究

実験的研究

(experimental study)

- 研究者がなんらかの介入を行う
- ランダム化比較試験

観察研究

(observational study, non experimental study)

- 介入せず、研究者は興味のある情報を収集
- 多くの疫学研究
- 予後因子の評価などのいわゆる‘レトロな研究’





どんなときに観察研究が行われるか

- 🌸 介入が倫理的に不適切
 - 喫煙
- 🌸 介入が不可能
 - 遺伝子多型
- 🌸 探索的, 仮説生成的な研究
 - 多くのいわゆる‘レトロな研究’





観察研究の研究課題例

- 🌸 家族歴の有無と乳がん発症
 - 介入できない
- 🌸 普段のアスピリン使用の有無と大腸がん発症
 - 仮説生成
- 🌸 乳がん患者の中で、
エストロゲンレセプター陽性陰性と再発
 - 介入できない





観察研究の目的

- 🌸 曝露とイベント発生との因果関係を評価
- 🌸 効果の指標を正しく(バイアスなく),
精度良く(信頼区間を狭く)推定すること
 - もし実験的研究を行ったら得られるであろう結果が
得られるように計画・実行





観察研究に関する講義

第7回： 効果の指標と観察研究のデザイン

- コホート研究とケース・コントロール研究

第8回： 観察研究の実施とデータ解析

- 系統誤差(バイアス)とランダム誤差
- バイアスの種類と制御方法
- 解析方法





今日の目標: 観察研究デザインの理解

- 🌸 目的・状況に応じて研究デザインを選択できるようになること
- 🌸 効果の指標を正しく理解し、研究課題に応じて適切に選択できるようになること





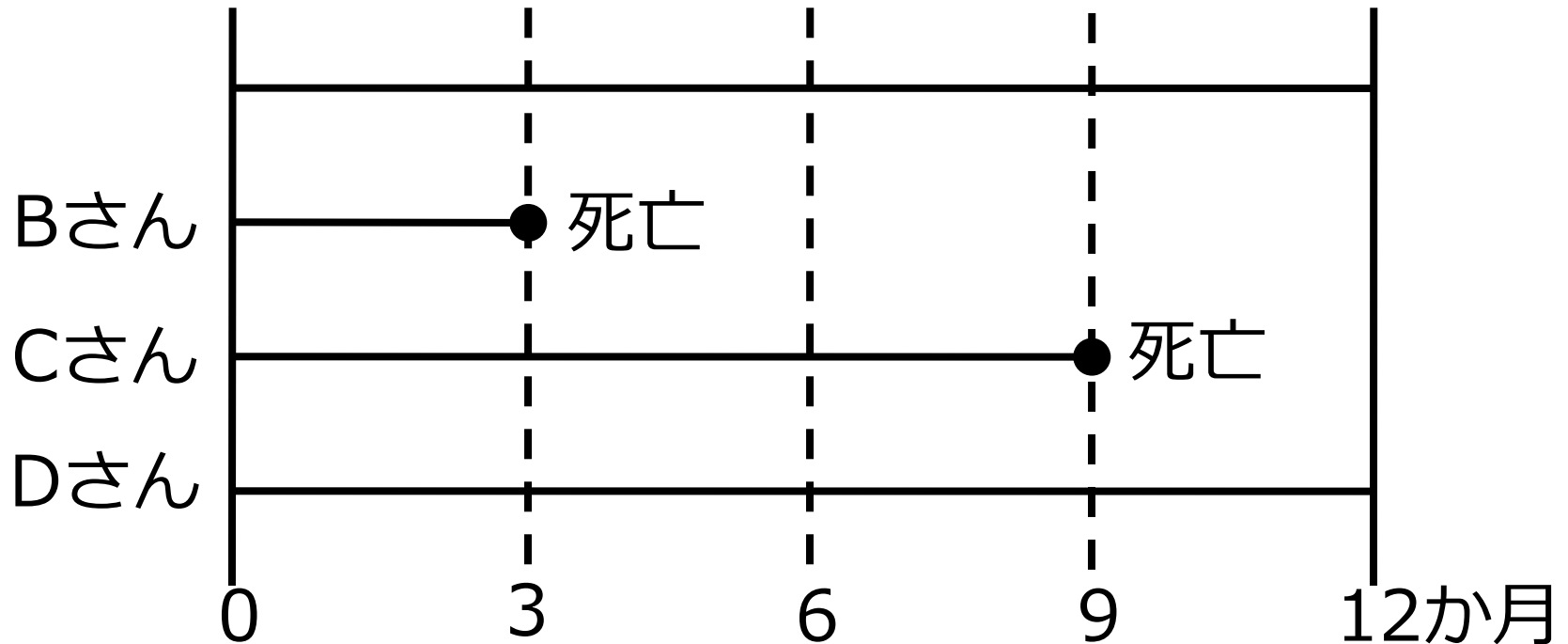
流れ

- 🌸 効果の指標
- 🌸 コホート研究
- 🌸 ケース・コントロール研究
- 🌸 補足



イベント発生 の指標

割合 (proportion) と率 (rate)



死亡割合 : $2 \text{ 人} \div 4 \text{ 人} = 0.5$

死亡率 : $2 \text{ 人} \div 3 \text{ 人年} = 0.67 \text{ 人/人年}$

$2 \text{ 人} \div 36 \text{ 人月} = 0.056 \text{ 人/人月}$

第3回生存時間解析より⁹

効果の指標: リスク差, リスク比

🌸 発生割合 (Risk, Incidence Proportion) の比較

- ある期間内にイベントを起こした人の割合

仮想例	イベントあり	イベントなし	合計
曝露あり	2人	2人	4人
曝露なし	1人	5人	6人
合計	3人	7人	10人

🌸 曝露あり群のリスク: $2人/4人 = 0.5$

曝露なし群のリスク: $1人/6人 = 0.17$

🌸 リスク差 (Risk Difference) = $0.5 - 0.17 = 0.33$

🌸 リスク比 (Risk Ratio) = $0.5/0.17 = 3$

効果の指標: 発生率差, 発生率比

🌸 発生率 (Incidence Rate) の比較

- ・ 観察人一时间あたりのイベント数
- ・ ハザード (第3回生存時間解析)

仮想例	人-年 (person-years)	イベント数	率
曝露あり	8人年	2人	0.25/年
曝露なし	15人年	1人	0.07/年
合計	23人年	3人	0.13/年

🌸 発生率差 (Incidence Rate Difference) = $0.25 - 0.07 = 0.18$

🌸 発生率比 (Incidence Rate Ratio) = $0.25 / 0.07 = 3.75$

- ・ 発生が稀な疾患ではリスク比 $\hat{=}$ 発生率比

差の指標と比の指標

🌸 差の指標: リスク差, 発症率差

- 絶対効果の指標

🌸 比の指標: リスク比, 発症率比, オッズ比 (あとで)

- 相対効果の指標
- 多くの統計モデルがこちらの指標に基づいている

🌸 絶対効果と相対効果

曝露ありでの発生割合	曝露なしでの発生割合	リスク差	リスク比
20%	10%	10%	2
2%	1%	1%	2



流れ

- 🌸 効果の指標
- 🌸 コホート研究
- 🌸 ケース・コントロール研究
- 🌸 補足





観察研究の研究課題例: エストロゲンレセプター陽性陰性と再発

🌸 どのように研究を行うか？

🌸 これから新たに乳がん罹患者を追跡

🌸 既存のデータで検討

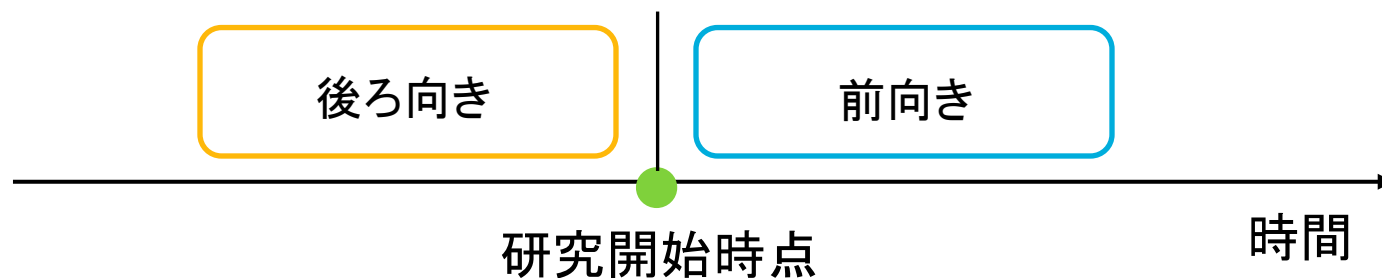
- ER陽性患者とER陰性患者の治療から再発までの時間を比較
- 治療後10年以上再発がなかった患者と再発があった患者のER状態を比較

前向き (prospective) と後ろ向き (retrospective)

🌸 定義1: 曝露とイベント発生の記録の時間的順序

- 前向き: 曝露 → イベント
- 後ろ向き: イベント → 曝露

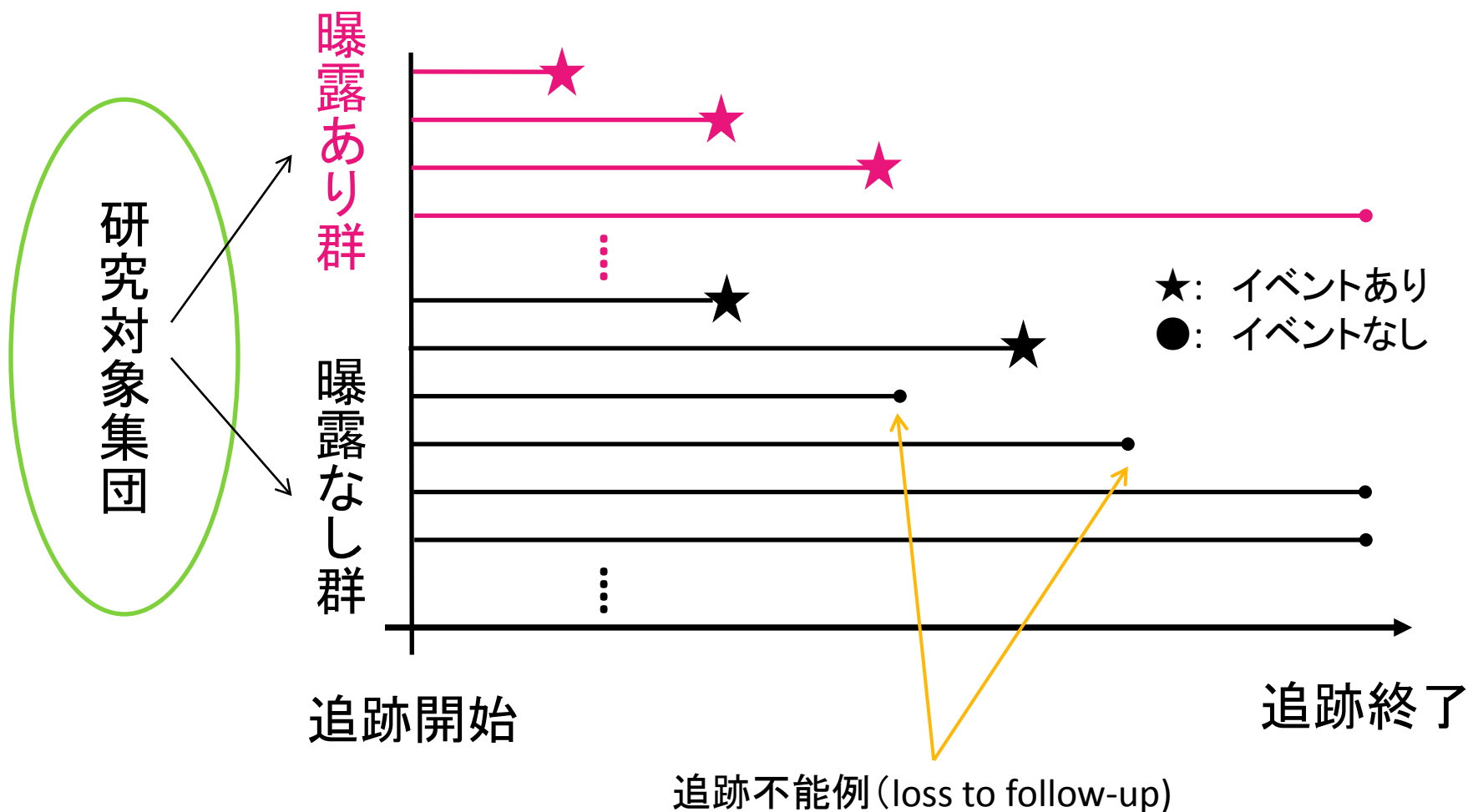
🌸 定義2: 研究開始時点とデータが発生する期間の時間的順序



- [注]カルテの記録を基にしたいわゆる‘レトロな研究’は定義1では前向き研究, 定義2では後ろ向き研究

コホート研究 Cohort Study

〔曝露→イベント
研究開始→データ発生〕



コホート研究データの仮想例

🌸 データの要約

	対象者数	イベント人数
曝露あり	400人	100人
曝露なし	600人	100人
合計	1000人	200人

🌸 粗解析 (crude analysis): 層別, 調整をしない解析

- 曝露あり群のリスク = $100\text{人}/400\text{人} = 0.25$
- 曝露なし群のリスク = $100\text{人}/600\text{人} = 0.17$
- リスク差 = $0.25 - 0.17 = 0.08$
95%信頼区間 = (0.03 - 0.14)
- リスク比 = $0.25/0.17 = 1.50$
95%信頼区間 = (1.17 - 1.92)

コホート研究データの仮想例

🌸 データの要約

	観察人年	イベント人数	率
曝露あり	1000人年	100人	0.1/年
曝露なし	1500人年	100人	0.07/年
合計	2500人年	200人	0.8/年

🌸 粗解析 (crude analysis): 層別, 調整をしない解析

- 発生率差 = $0.1 - 0.07 = 0.03$
95%信頼区間 = (0.01 - 0.06)
- 発生率比 = $0.1/0.07 = 1.50$
95%信頼区間 = (1.14 - 1.98)

コホート研究の例:アスピリンと大腸がん

- 🌸 研究対象:30-55歳の女性看護師89,446人
- 🌸 曝露:普段のアスピリン使用頻度
 - あり: 1週間に2タブレット以上, なし: それ未満
- 🌸 イベント: 大腸がん発症
- 🌸 追跡期間: 10年

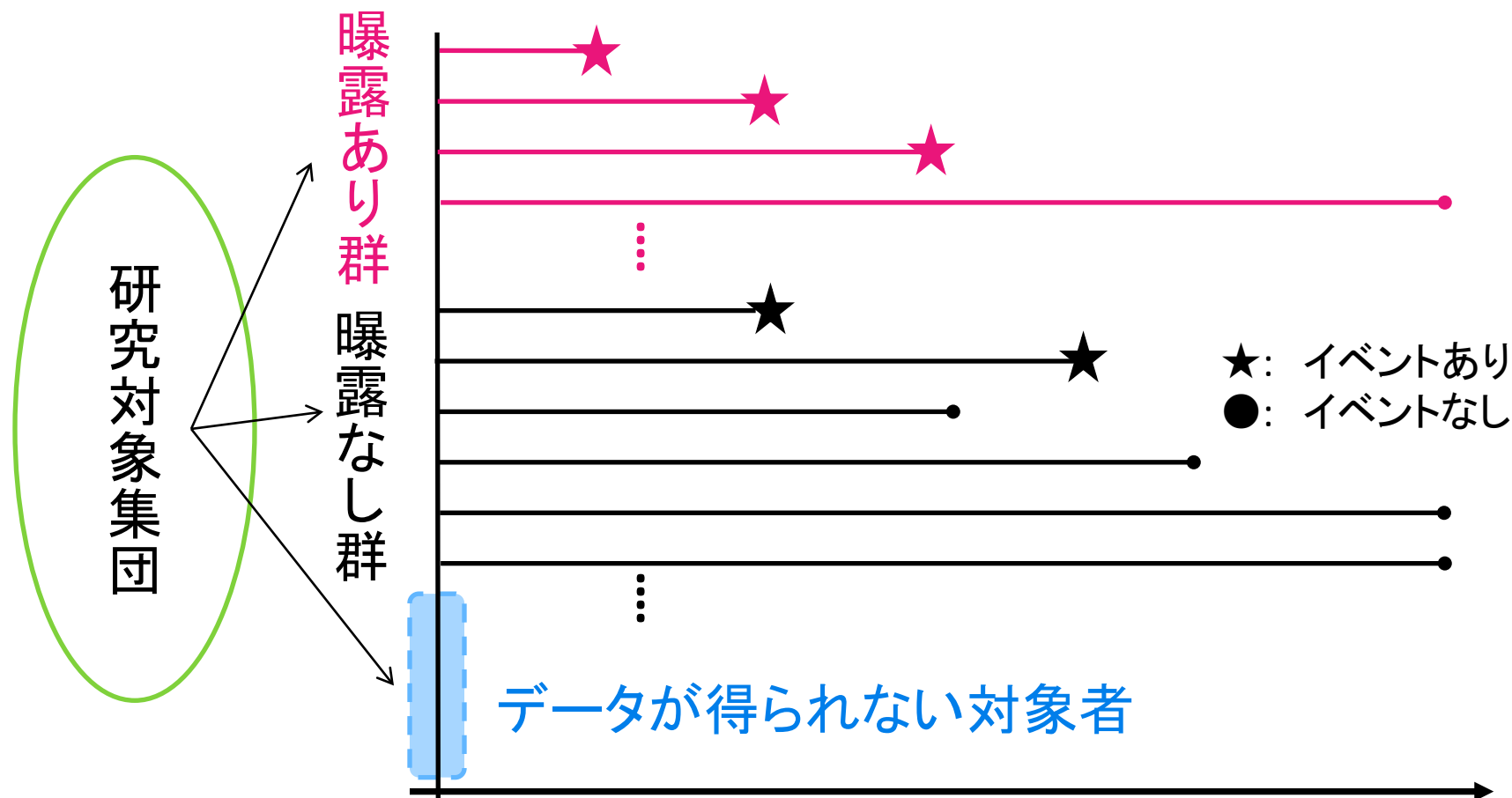
	観察人年	イベント人数
Non user	570,062	321
Regular User	182,630	83

- 🌸 Coxモデルを用いた多変量解析
 - 調整発生率比(95%信頼区間) = 0.78 (0.61 – 0.99)

Giovannucci et al. (1995) 333(10):609-14 N Engl J Med.

ヒストリカルコホート研究 Historical Cohort Study

〔曝露→イベント
データ発生→研究開始〕



- 必要な情報が手に入る人, という制約がかかる
- ・ バイアスの原因となり得る



コホート研究の特徴

- 🌸 原因→結果へと研究が進行する自然なデザイン
- 🌸 リスク差・比, 発症率差・比を推定できる
- 🌸 複数の疾患, 曝露を研究対象にできる
- 🌸 コスト(時間, 費用)がかかる
 - 稀なイベントだと大人数かつ長期の追跡が必要
- 🌸 既存のデータを用いてもコホート研究はできる
 - コスト小
 - 新たにデータを追跡する研究より質は劣る



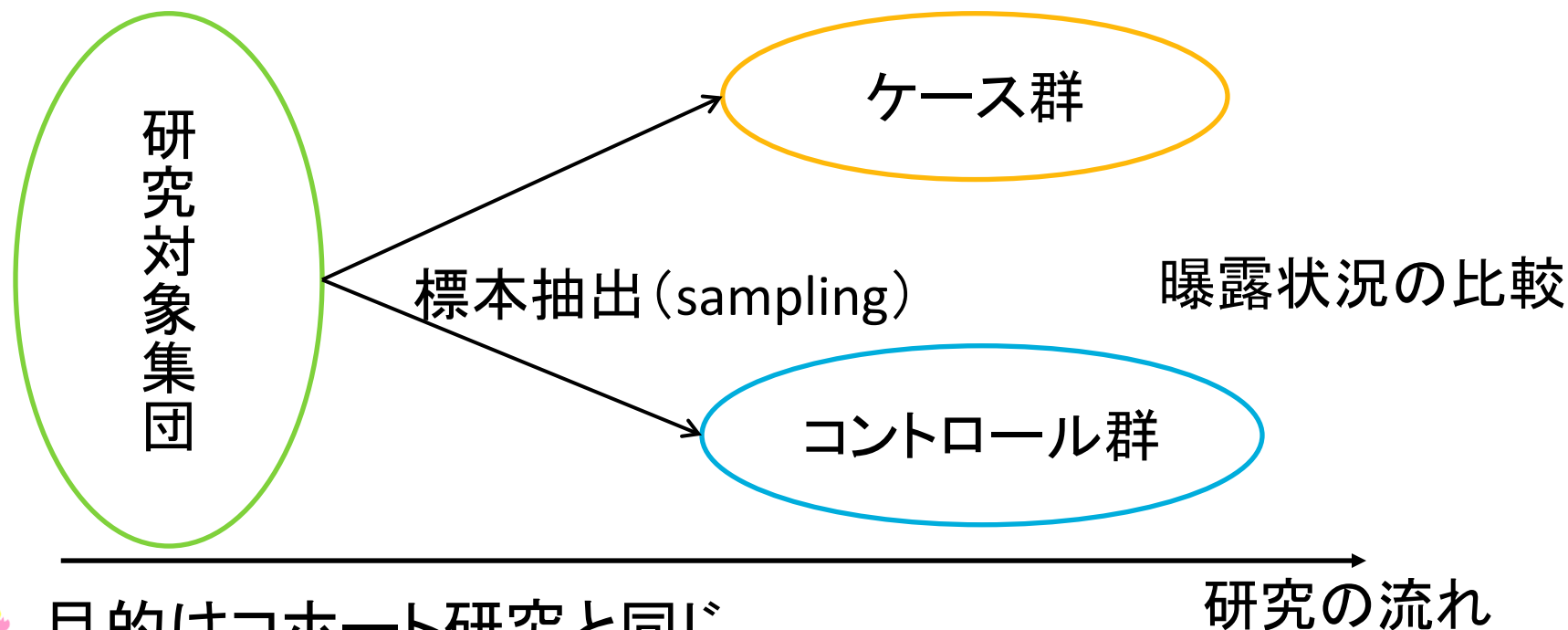
流れ

- 🌸 効果の指標
- 🌸 コホート研究
- 🌸 ケース・コントロール研究
- 🌸 補足



ケース・コントロール研究 (Case-Control Study)

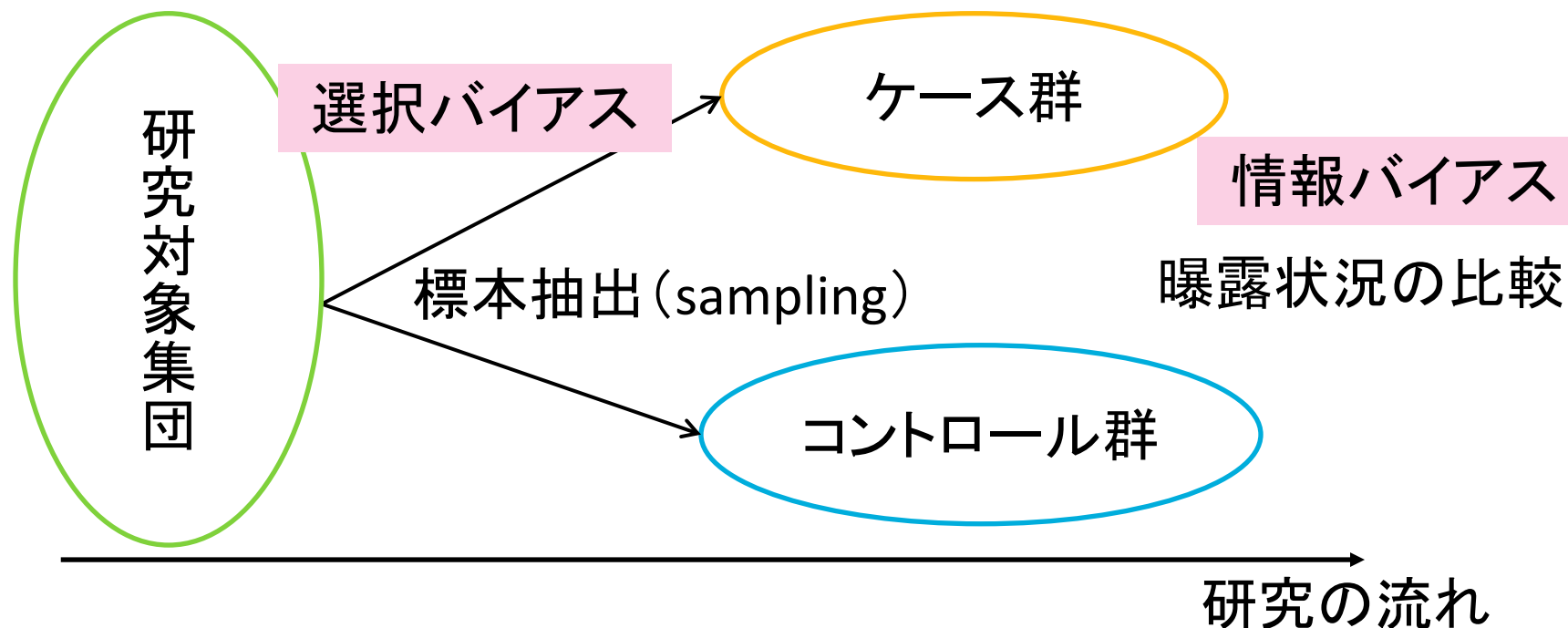
〔イベント→曝露
データ発生→研究開始〕



- 🌸 目的はコホート研究と同じ
 - 曝露とイベント発生との因果効果を評価
- 🌸 サンプルングされた集団を用いるのでコスト効率が良い

ケース・コントロール研究 (Case-Control Study)

〔イベント→曝露
データ発生→研究開始〕

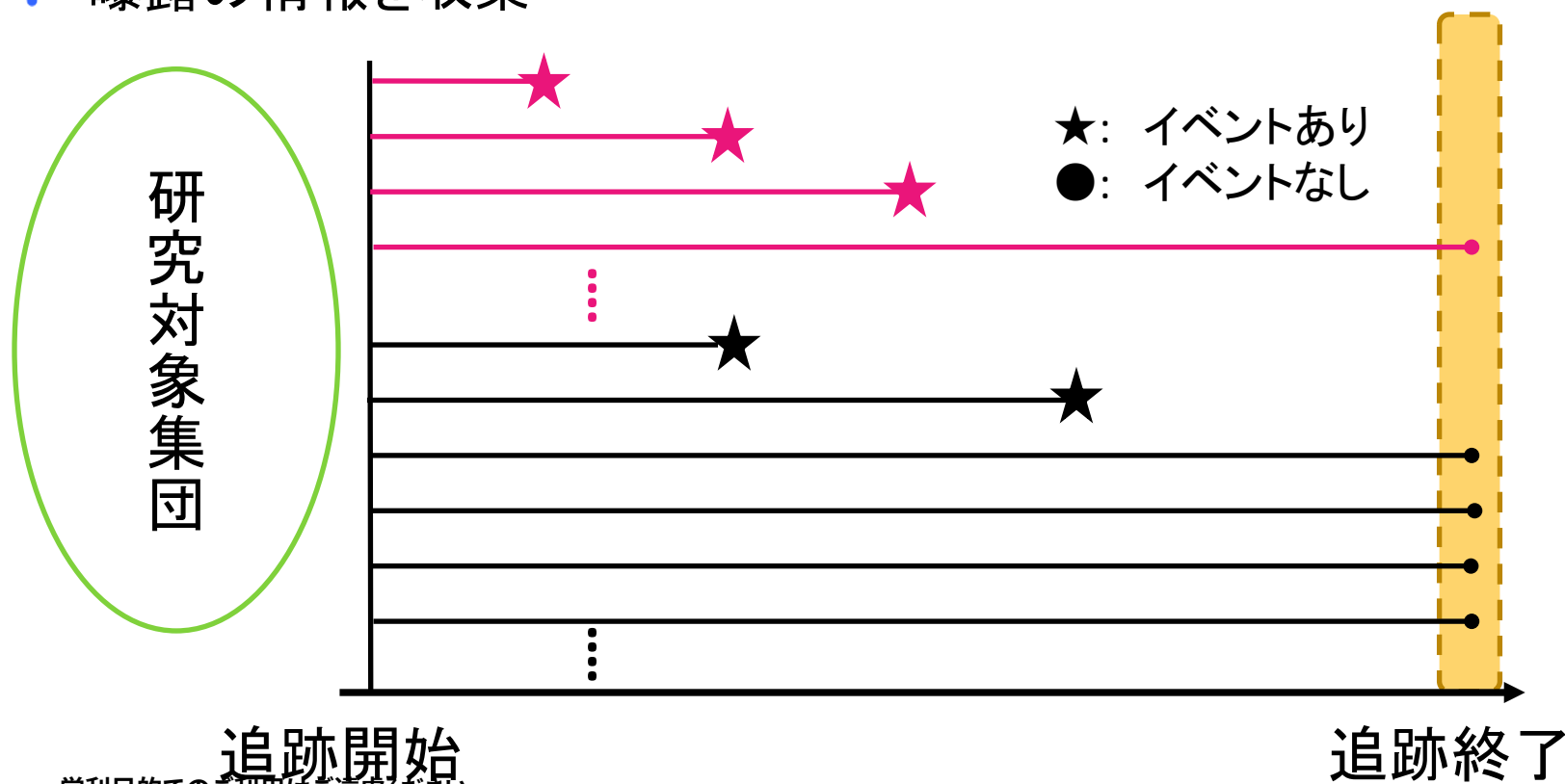


- 🌸 選択バイアス: ケース群とコントロール群は比較可能か
- 🌸 情報バイアス: イベント発生状況によって曝露情報の得られ方に偏りはないか

ケース・コントロール研究 (Case-Control Study)

イベント→曝露
データ発生→研究開始

- 研究対象集団を設定
- 仮想的なコホート研究を考える
- 追跡終了時点で、ケース(★)とコントロール(●)をサンプリング
- 曝露の情報を収集



ケース・コントロール研究 (Case-Control Study)

イベント→曝露
データ発生→研究開始

仮想コホートデータ	イベントあり	イベントなし	合計
曝露あり	100人	300人	400人
曝露なし	100人	500人	600人
合計	200人	800人	1000人

全ケース200人とコントロールを200人ランダムにサンプリング

ケース・コントロールデータ	ケース	コントロール	合計
曝露あり	100人	75人	175人
曝露なし	100人	125人	225人
合計	200人	200人	400人

ケース・コントロール研究 (Case-Control Study)

〔イベント→曝露
データ発生→研究開始〕

ケース・コントロールデータ	ケース	コントロール	合計
曝露あり	100人	75人	175人
曝露なし	100人	125人	225人
合計	200人	200人	400人

- 🌸 研究者がケース200人, コントロール200人をサンプリング
- 🌸 この集団中のケースの割合 (= $200/400$) には意味がない
 - 研究対象集団の発生割合を反映していない
- 🌸 リスク比, リスク差は推定できない



ケース・コントロール研究 (Case-Control Study)

〔イベント→曝露
データ発生→研究開始〕

ケース・コントロールデータ	ケース	コントロール	合計
曝露あり	100人	75人	175人
曝露なし	100人	125人	225人
合計	200人	200人	400人

🌸 効果の指標はオッズ比

🌸 オッズ比 = $100 \times 125 / (100 \times 75) = 1.67$

オッズ比 (Odds Ratio)

ケース・コントロールデータ

	ケース	コントロール	合計
曝露あり	100	75	175
曝露なし	100	125	225
合計	200	200	400

$$\text{曝露オッズ} = \frac{\text{曝露割合}}{(1 - \text{曝露割合})}$$

$$\begin{aligned}\text{曝露オッズ比} &= \frac{\text{ケース群での曝露オッズ}}{\text{コントロール群での曝露オッズ}} \\ &= \frac{100 / 100}{75 / 125} = \frac{5}{3}\end{aligned}$$

稀な疾患 (イベント割合小) であれば
疾患オッズ $\equiv$ リスク
オッズ比 $\equiv$ リスク比

仮想コホートデータ

	イベントあり	イベントなし	合計
曝露あり	100	300	400
曝露なし	100	500	600
合計	200	800	1000

$$\begin{aligned}\text{曝露オッズ比} &= \frac{\text{イベントあり群での曝露オッズ}}{\text{イベントなし群での曝露オッズ}} \\ &= \frac{100 / 100}{300 / 500} = \frac{5}{3}\end{aligned}$$

$$\text{疾患オッズ} = \frac{\text{イベント割合}}{(1 - \text{イベント割合})}$$

$$\begin{aligned}\text{疾患オッズ比} &= \frac{\text{曝露群での疾患オッズ}}{\text{非曝露群での疾患オッズ}} \\ &= \frac{100 / 300}{100 / 500} = \frac{5}{3}\end{aligned}$$



ケース・コントロール研究の オッズ比の解釈

- 🌸 稀な疾患であればリスク比の近似
 - 曝露によってリスクが1.67倍
- 🌸 多くの疫学研究で「稀な疾患仮定」は成り立つ
- 🌸 いわゆる‘レトロな研究’では注意が必要
 - 興味のあるイベントが対象集団において稀かどうか
 - オッズ比がどう解釈できるか

ケース・コントロール研究の例: 遺伝子多型と乳がん

🌸 病院ベースのケース・コントロール研究

- ケース: 乳がん罹患者388人
- コントロール: 健康診断を受けた非罹患者387人

🌸 曝露: MTHFR遺伝子多型

- あり: 対立遺伝子Cを持つ, なし: Cを持たない

		ケース	コントロール
遺伝子型	AA	254	256
遺伝子型	CA, CC	134	131

🌸 ロジスティックモデルを用いた多変量解析

- 調整オッズ比 (95%信頼区間) = 1.07 (0.73 – 1.57)



ケース・コントロール研究の特徴

- 🌸 研究の進行が結果→原因
- 🌸 コスト効率が良い
 - 特に稀な疾患に適している
- 🌸 複数の曝露を研究対象にできる
- 🌸 推定できるのはオッズ比
- 🌸 バイアスが入りやすい



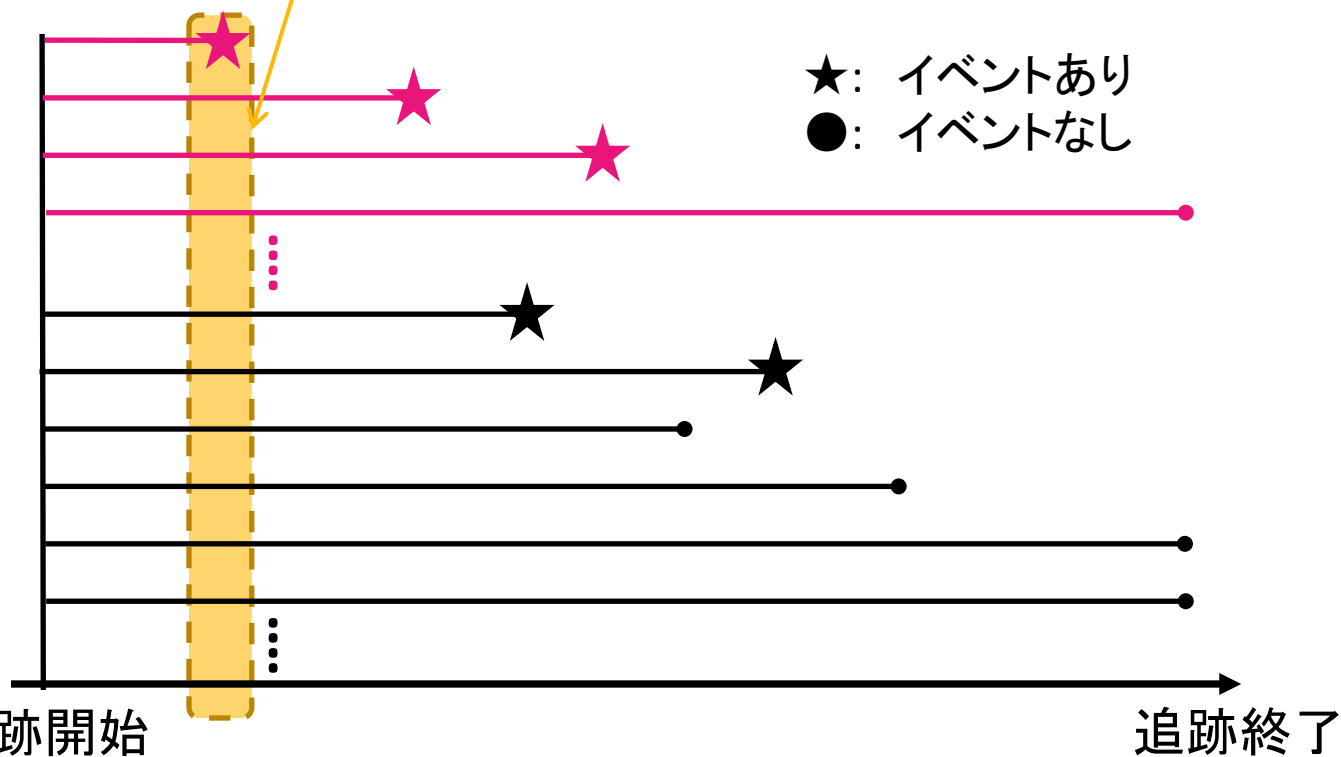
新しいタイプの ケース・コントロール研究

🌸 研究開始時点 → データ発生



密度ケース・コントロール研究 (Density case-control study)

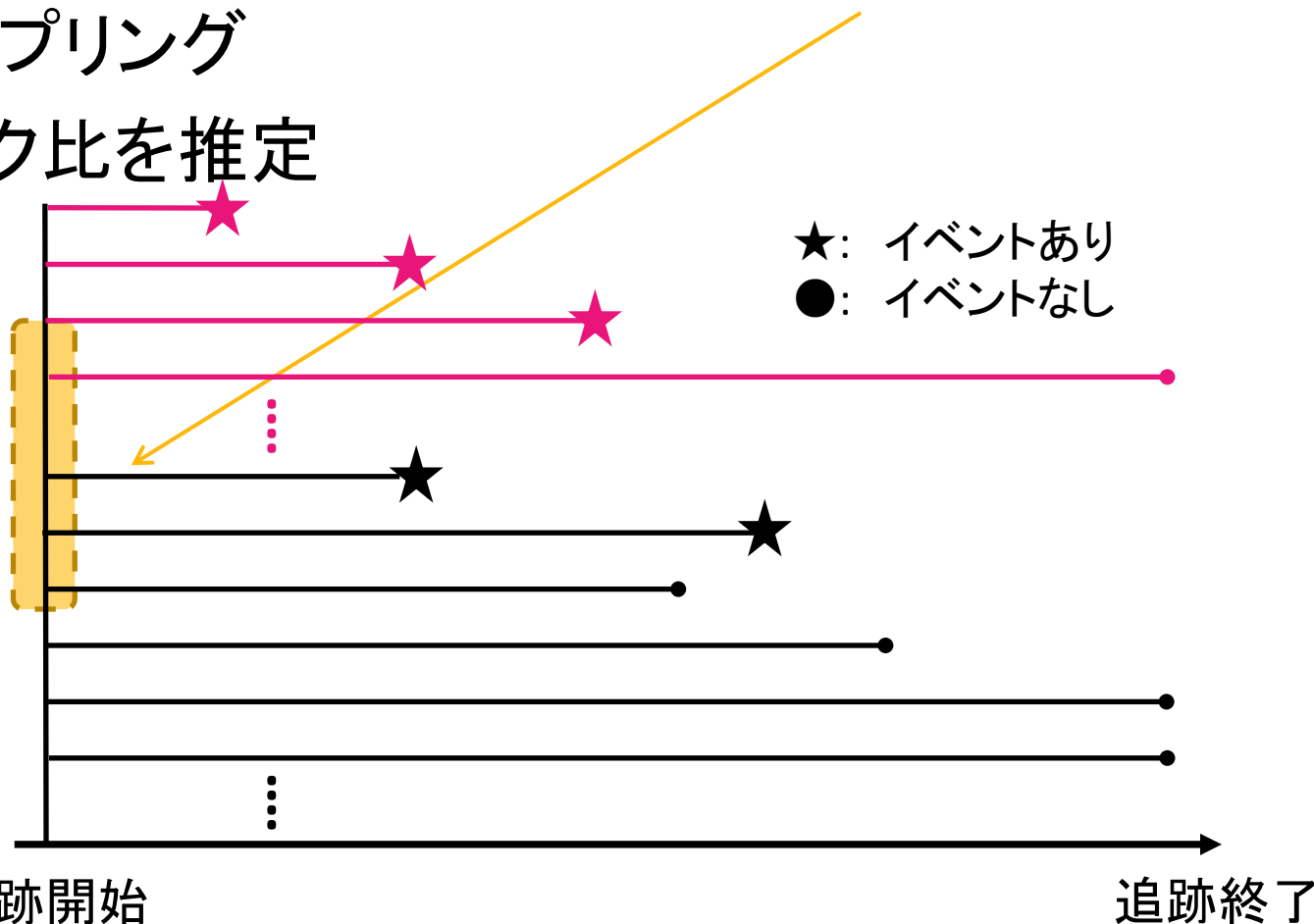
- 🌸 ケース発生時点でリスク集団からコントロールをサンプリング
 - ・ リスク集団 (risk set): 今後イベント発生し得る集団
 - ・ 時点マッチング
- 🌸 発生率比を推定



ケース・コホート研究 (Case-cohort study)

🌸 追跡開始時点でコントロール集団(サブコホート)を
サンプリング

🌸 リスク比を推定

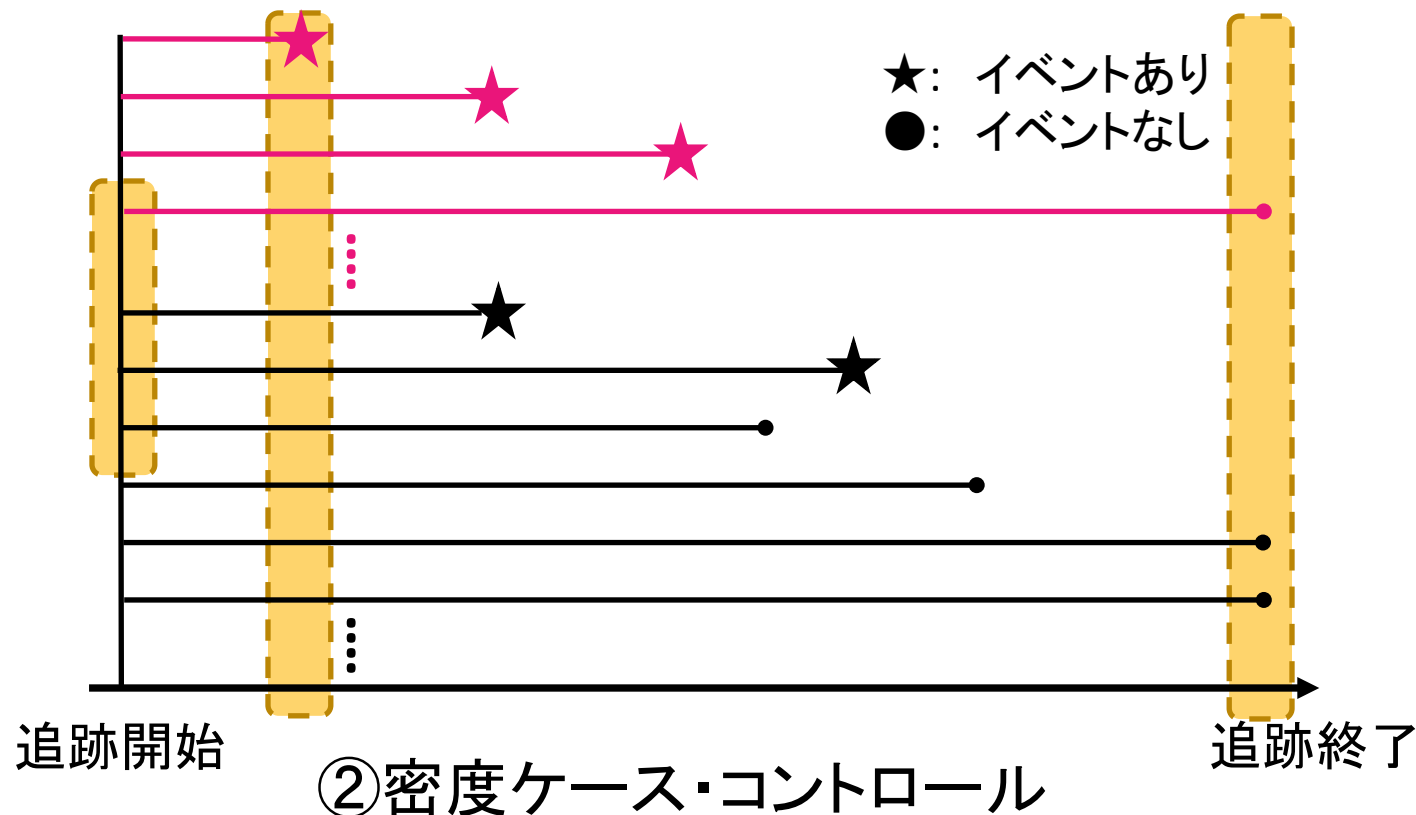


3種類のケース・コントロール研究のまとめ

🌸 コントロールのサンプリング方法

③ ケース・コホート

① (累積) ケース・コントロール



ケース・コントロール研究の種類

🌸 (累積) ケース・コントロール研究

(Cumulative) case-control study

- 単にケース・コントロール研究といった場合、このデザインを指すことが多い

🌸 密度 ケース・コントロール研究

Density case-control study

🌸 ケース・コホート研究

Case-cohort study

コホート内

ケース・コントロール研究



コホート研究と ケース・コントロール研究の比較

コホート研究

- 🌸 研究対象集団全例
- 🌸 リスク, 発症率が推定可能
- 🌸 絶対効果指標(差), 相対効果指標(比), どちらも推定可
- 🌸 コストがとてもかかる

ケース・コントロール研究

- 🌸 研究対象集団からサンプリングされた集団
- 🌸 一般に, 相対効果指標しか推定できない
- 🌸 コストが少なくてすむ
- 🌸 バイアスが入りやすい



コホート研究とケース・コントロール研究

Cohort Study and Case-Control Study

	コホート研究 曝露→イベント	ケース・コントロール研究 イベント→曝露
前向き 研究開始 ↓ データ発生	前向きコホート研究 Prospective cohort study	密度ケース・コントロール研究 Density case-control study ケース・コホート研究 Case-cohort study
後ろ向き データ発生 ↓ 研究開始	歴史的コホート研究 Historical cohort study 後ろ向きコホート研究 Retrospective cohort study	(累積) ケース・コントロール研究 (Cumulative) case-control study





観察研究データの解析

🌸 ランダム化比較試験とは異なり、デザイン段階で交絡要因をすべて制御することは不可能

🌸 ランダム化比較試験

- 主たる解析: ランダム化に基づく解析
- 補足的解析: 層別解析 (Stratified analysis) や
回帰モデルによる多変量解析 (Multivariate analysis)

🌸 観察研究

- 粗解析だけでは不十分
- 層別解析や多変量解析を行い多方向からデータを検討
- 検定より推定



流れ

- 🌸 効果の指標
- 🌸 コホート研究
- 🌸 ケース・コントロール研究
- 🌸 補足





補足1: ‘レトロな研究’ のデザイン選択

- 🌸 必要な情報がカルテに十分に記録されている場合, ヒストリカルコホート研究を行う方が良い
 - データが手に入るのであればすべて使う方がよい
 - 絶対効果も評価できる
- 🌸 ケース・コントロール研究の方が良い場合
 - データの収集が困難, あるいは新たな測定が必要
 - イベント数が少ない
 - コホート研究よりもバイアスが入りやすい



補足2: 横断研究 ≠ ケース・コントロール研究

- 🌸 横断研究はある一時点での関連を評価
 - 手術検体を用いて測定されるバイオマーカーAとバイオマーカーBの関連
- 🌸 ケース・コントロール研究は因果の関係を評価



今日の目標:

観察研究デザインの理解

- 🌸 目的・状況に応じて研究デザインを選択できるようになること
- 🌸 効果の指標を正しく理解し、研究課題に応じて適切に選択できるようになること

- 🌸 コホート研究とケース・コントロール研究は表裏一体のデザイン
- 🌸 曝露とイベント発生の因果関係を評価
- 🌸 デザインによって異なる点は、
 - 推定できる効果の指標
 - 特にオッズ比には注意
 - コスト
 - ケース・コントロール研究 < コホート研究
 - バイアスの入りやすさ
 - コホート研究 < ケース・コントロール研究