



第8回: 観察研究2

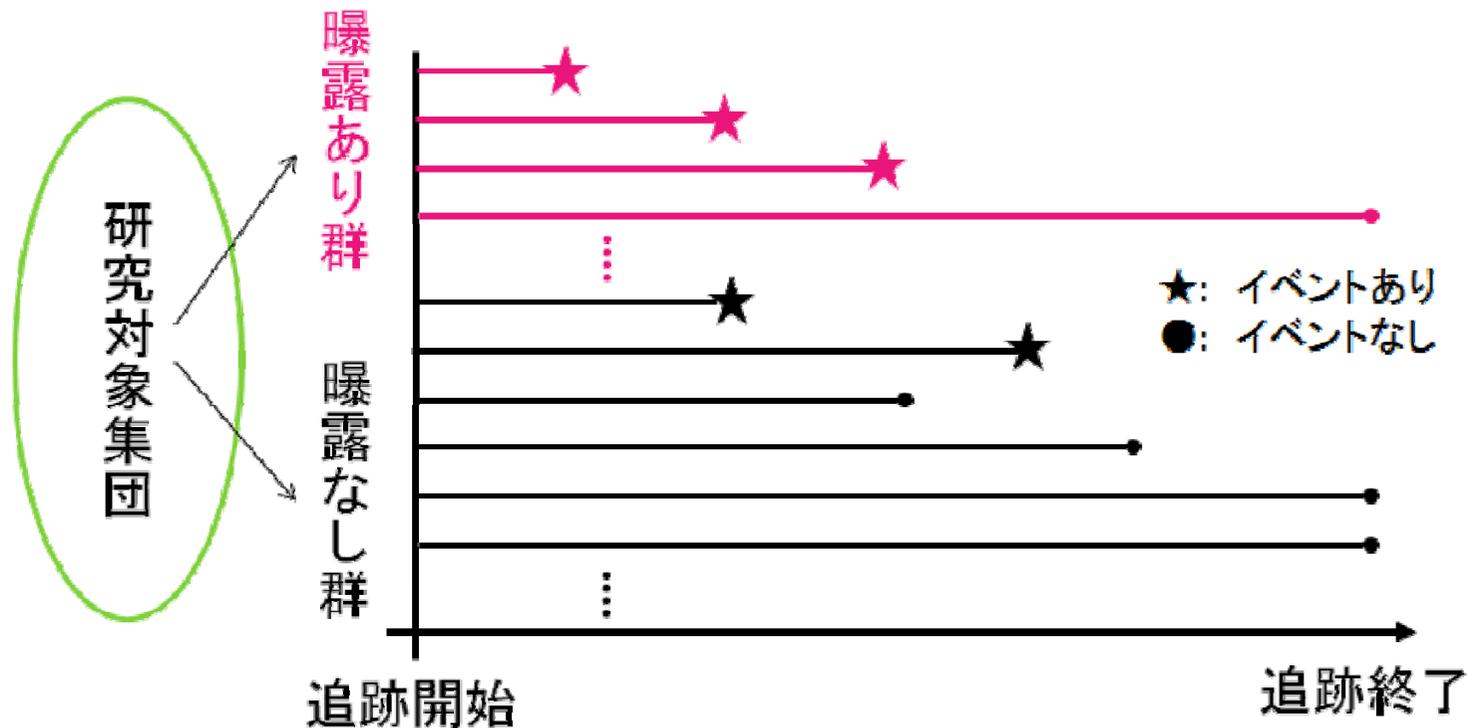
生物統計部門 口羽文

生物統計基礎セミナー 2014/4/17(木)





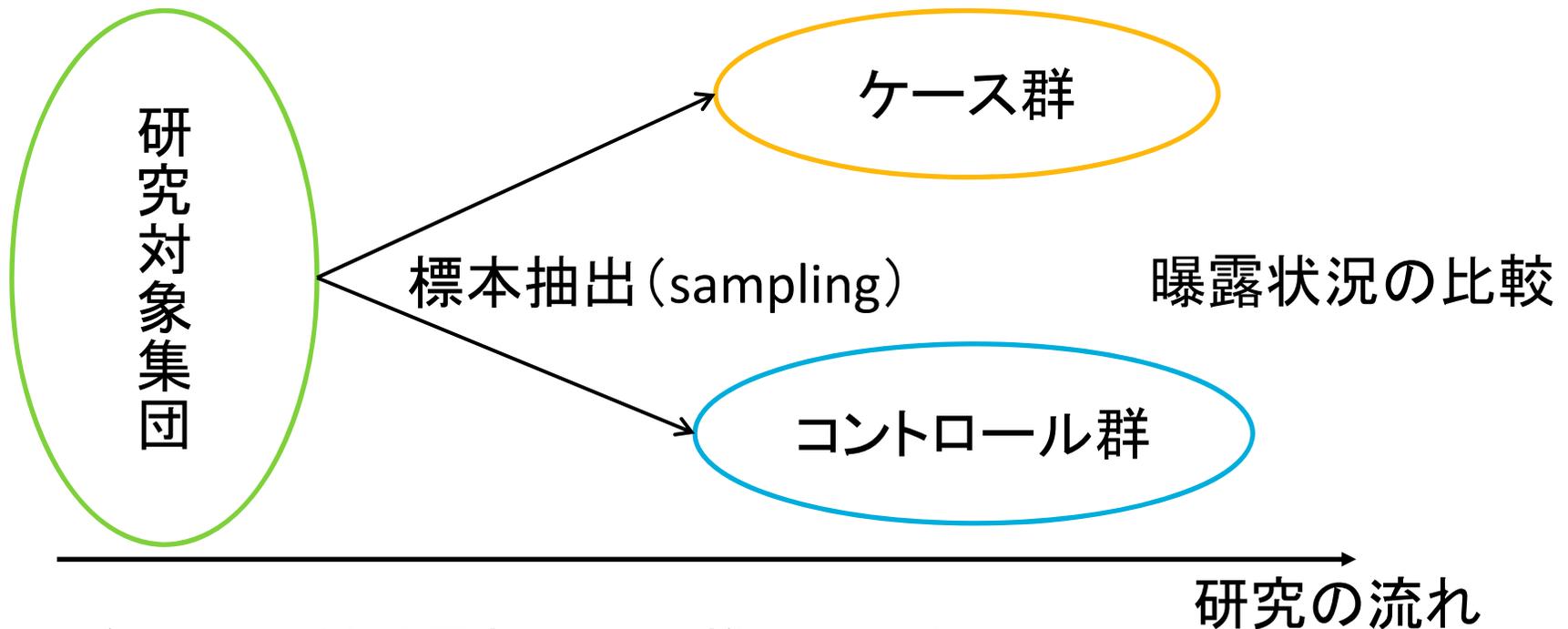
観察研究デザインの復習: コホート研究



- 🌸 リスク, 発症率を推定可能
- 🌸 絶対効果指標(差), 相対効果指標(比), どちらも推定可能
- 🌸 コストがとてかかる



観察研究デザインの復習: ケース・コントロール研究



- 🌸 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



今日の目標: 観察研究の批判的吟味

- 🌸 各研究にどのようなバイアスが入り得るのかを理解し、実際に行うときに気を配れるようになること
- 🌸 限界を理解したうえで、結果を正しく解釈できるようになること





流れ

- 🌸 「非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) の使用は大腸がん発症リスクを減少させるか」を評価するために行われたケース・コントロール研究とコホート研究の論文を基に気を付けたいポイントを説明





ケース・コントロール研究

Rosenberg et al. (1998) 82:2326-33. Cancer

🌸 NSAIDは大腸がんリスクを減少させるか？

Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Reduced Risk of Large Bowel Carcinoma

Lynn Rosenberg, Sc.D.
Carol Louik, Sc.D.
Samuel Shapiro, M.D.

Slone Epidemiology Unit, Boston University School of Medicine, Brookline, Massachusetts.

Funded by a grant from the National Cancer Institute (R01 CA 55249). The Slone Epidemiology Unit has received support for other studies from the following companies: Astra, Bayer AG, Bristol-Myers, Ciba-Geigy, Glaxo Wellcome, Hoechst AG, Hoffmann-La Roche, Johnson and Johnson, Knoll AG, McNeil, Merck Research Laboratories, Merrell Dow, Novartis, Ortho, Pfizer, Procter and Gamble, SmithKline Beecham, Sterling, Upjohn, Wallace, and Warner-Lambert.

The authors thank Jacquelyn Smith for coordination of the study; Jean McDonald, Rita Krotak, and Kathleen Rowlings for conducting the interviews; Virginia Vida for research assistance; Dr. Michael O'Brien for expertise on diagnostic criteria; and Dr. Susan Gershman for the collaboration of the Massachusetts Cancer Registry; and the Greater Lowell Cancer Program for advice on case ascertainment.

BACKGROUND. Animal experiments and epidemiologic data have suggested that the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) may decrease the incidence of large bowel carcinoma. Our purpose was to assess the relation of the use of aspirin and nonaspirin NSAIDs with the risk of large bowel carcinoma.

METHODS. A population-based case-control study of colon and rectal carcinoma was conducted in Massachusetts from 1992 to 1994. Data on NSAID use and risk factors for large bowel carcinoma were collected by interview from 1201 incident cases of large bowel carcinoma and 1201 controls matched by age, gender, and area of residence.

RESULTS. Regular NSAID use that continued into the year before diagnosis was associated with a significantly decreased relative risk estimate overall (0.7; 95% confidence interval [CI], 0.5-0.8) and among Stage II-IV tumors (0.6; 95% CI, 0.4-0.7). There was no reduction in risk for discontinued use. The inverse association with regular continuing use was present across age and gender and for both colon and rectal carcinoma. Similar inverse associations were present for regular continuing use of aspirin and nonaspirin NSAIDs. There was no significant evidence of a trend for the relative risk to decrease as the duration of use increased, nor was there a trend across the dose of aspirin, which ranged from less than one-half of a 325 mg tablet per day to ≥ 2 tablets per day. Discontinuation of use in response to symptoms of carcinoma did not appear to explain the inverse association, nor did bias related to diagnosis of the carcinoma.

CONCLUSIONS. These data add to the growing body of evidence that suggests a protective effect of NSAIDs against large bowel carcinoma. *Cancer* 1998;82:2326-33. © 1998 American Cancer Society.

KEYWORDS: colonic neoplasms, rectal neoplasms, aspirin, nonsteroidal antiinflammatory agents.





オッズ比

- 🌸 ケース・コントロール研究で用いられる効果の指標
- 🌸 稀な疾患であればリスク比と解釈できる

	ケース	コントロール
NSAID continued users	201	271
NSAID non users	806	744

$$\begin{aligned} \text{オッズ比} &= \frac{\text{ケース群での曝露オッズ}}{\text{コントロール群での曝露オッズ}} \\ &= \frac{201 / 806}{271 / 744} = 0.68 \end{aligned}$$





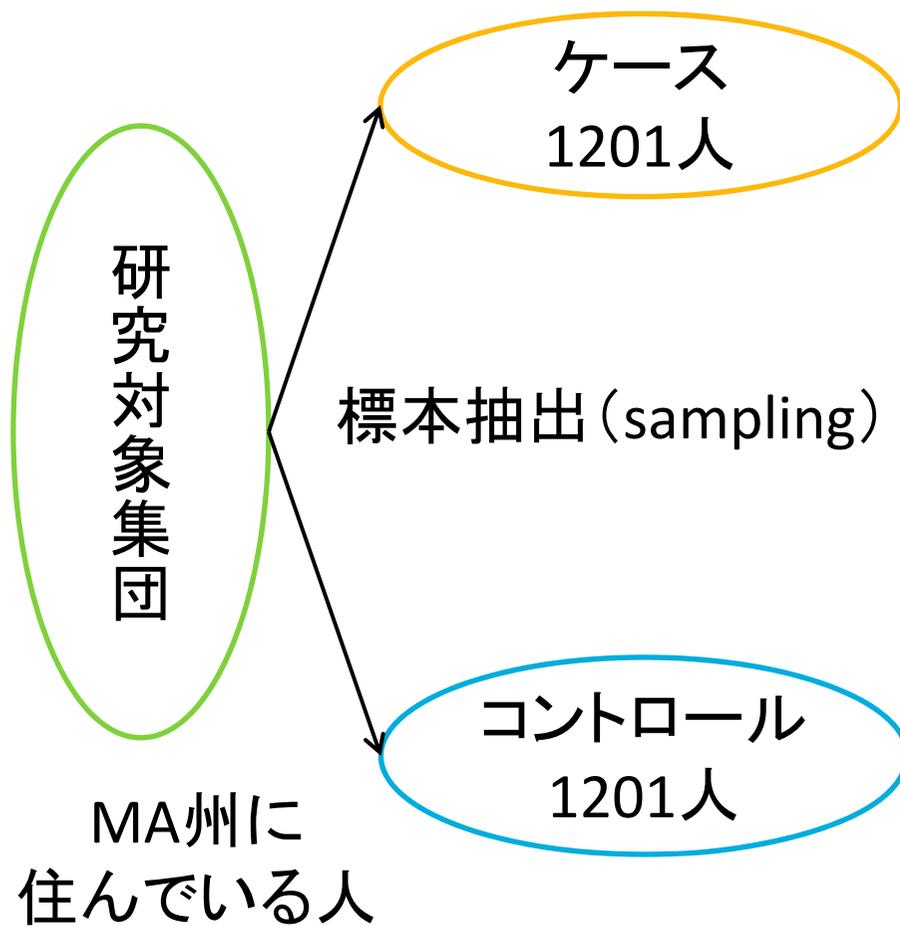
ケース・コントロール研究: チェックポイント



1. ケース, コントロールはどう選ばれたか
2. NSAID有無はどう収集・定義されたか
3. データをどう解析しているか
4. この研究結果は誰に適応できそうか



1. ケース, コントロールはどう選ばれたか

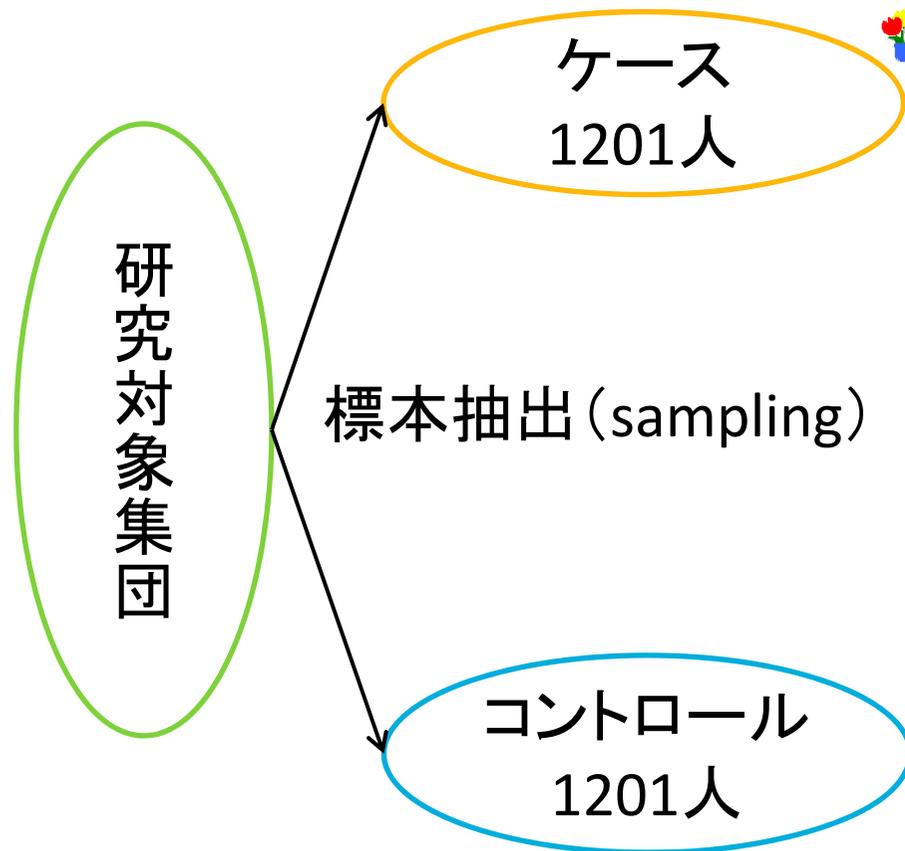


- MA州の71病院で診断された大腸がん
- 90%以上の大腸がんがここで診察
- 研究対象集団から発生する大腸がんを代表していると考えられる

- MA州住民リストに電話番号が載っている人
- 各ケースに性・年齢・住んでいる地域をマッチング



コントロールのサンプリング



理想的なコントロール集団

- 研究対象集団を代表
- 疾患発症の有無とその原因以外はケース集団と似ている集団



コントロールのサンプリング: 住民リストに電話番号が載っている人



ケース群とコントロール群で対象者の背景に違いがある



コントロールのサンプリング： 住民リストに電話番号が載っている人

🌸 なんらかの理由により、
「電話番号を載せる人の方がNSAIDを飲む傾向にある」
としたら

- 研究対象集団よりコントロール集団の方がNSAIDを飲む人の割合が高くなる
- 予防効果が過大評価される方向にバイアスがかかる

🌸 選択バイアス

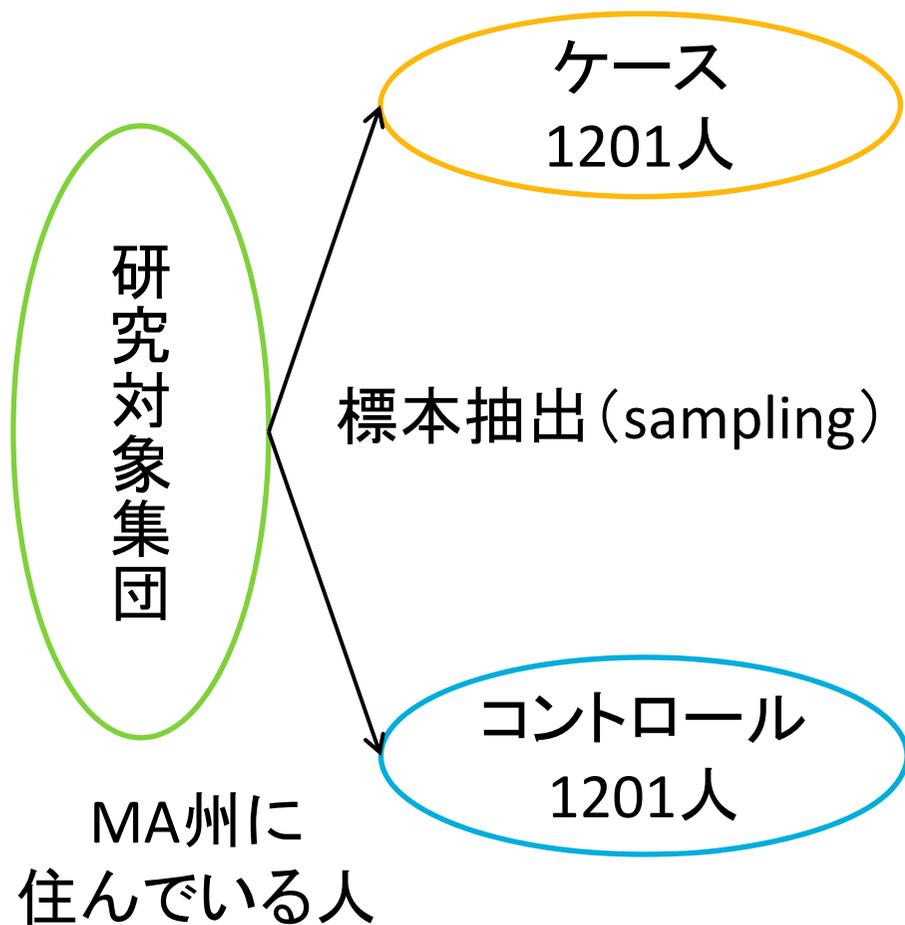
- 対象者の選択に関係して生じるバイアス

🌸 対処

- 住民リストに電話番号が載っている人だけで解析を行い結果が変わらないことを確認



1. ケース, コントロールはどう選ばれたか



- 1992/7-1994/12にMA州の71病院で診断された大腸がん
- 90%以上の大腸がんがここで診察
- 研究対象集団から発生する大腸がんを代表していると考えられる

- MA州住民リストに電話番号が載っている人
- 各ケースに性・年齢・住んでいる地域をマッチング



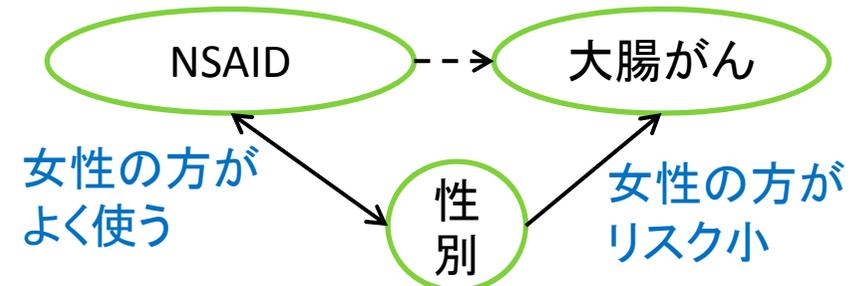
コントロールのサンプリング： マッチング

🌸 交絡因子「性別」による マッチング

- 各ケースに対して、同じ性のコントロールをサンプリング
 - 個人マッチング

🌸 マッチングによって、

- **そのペアにおいては**、性別の影響を受けずにNSAIDの効果を評価できる
- **コントロール集団全体は**、（性別を通して）NSAIDの分布が研究対象集団とは異なった集団
- **選択バイアス**





コントロールのサンプリング: マッチングなし

研究対象集団	罹患者	非罹患者
NSAID使用あり	30人	800人
NSAID使用なし	70人	1200人
合計	100人	2000人

非罹患者の

曝露割合 = $800/2000 = 0.4$



そのまま



ランダムに
サンプリング

ケース・コントロール研究集団	ケース群	コントロール群
NSAID使用あり	30人	40人
NSAID使用なし	70人	60人
合計	100人	100人

コントロール群の

曝露割合 = $40/100 = 0.4$





コントロールのサンプリング: マッチングなし

オッズ比 = $\frac{30/70}{800/1200} = 0.64$

ケース群			
	女性	男性	合計
NSAID使用あり	20	10	30
NSAID使用なし	20	50	70
合計	40	60	100

曝露割合 = $30/100 = 0.3$

オッズ比 = $\frac{30/70}{40/60} = 0.64$

研究対象集団中の非罹患者

	女性	男性	合計
NSAID使用あり	600	200	800
NSAID使用なし	400	800	1200
合計	1000	1000	2000

曝露割合 = $800/2000 = 0.4$

ランダムサンプリングされたコントロール群

	女性	男性	合計
NSAID使用あり	30	10	40
NSAID使用なし	20	40	60
合計	50	50	100

曝露割合 = $40/100 = 0.4$





コントロールのサンプリング: マッチングあり

		ケース群				
		女性	男性	合計		
オッズ比 = $\frac{30/70}{800/1200}$ = 0.64	NSAID使用あり	20	10	30	オッズ比 = $\frac{30/70}{36/64}$ = 0.76	←
	NSAID使用なし	20	50	70		
	合計	40	60	100		

曝露割合 = $30/100 = 0.3$

研究対象集団中の非罹患者			
	女性	男性	合計
NSAID使用あり	600	200	800
NSAID使用なし	400	800	1200
合計	1000	1000	2000

曝露割合 = $800/2000 = 0.4$

性別でマッチングしたコントロール群			
	女性	男性	合計
NSAID使用あり	24	12	36
NSAID使用なし	16	48	64
合計	40	60	100

曝露割合 = $36/100 = 0.36$

選択バイアス





コントロールのサンプリング： マッチング



- 🌸 マッチングをしなくても層別解析や多変量解析で交絡を調整可能
- 🌸 重要な交絡因子を調整した上で**精度良く**曝露の効果を推定するため
 - ランダムにコントロールをサンプリングして、たまたま全員男性だったら性を調整した解析ができない
 - ランダムにコントロールをサンプリングして、たまたま男性が数人しかいなかったら、推定精度が悪くなる
- 🌸 マッチングを考慮した解析をしなければならない(後述)
 - 解析上で考慮しないとバイアスが入った結果となる





1. ケース, コントロールはどう選ばれたか 選択バイアス (Selection Bias)

- 🌸 研究参加者の選択が原因で生じるバイアス
- 🌸 デザインで配慮する必要がある
- 🌸 選択バイアスが生じているかどうかやその程度は推測するしかない
- 🌸 マッチングはデザインであえて選択バイアスをかけている特殊な例
 - 解析の際に考慮





2. NSAID有無はどう収集・定義されたか

- 🌸 看護師による電話インタビューで、1年前までのNSAID使用状況を調査
- 🌸 過去の状況を思い出してもらっている





曝露情報収集の際に起こるバイアス1

- 🌸 ケース: 真剣にNSAIDの使用状況を思い出す
 - 正しく曝露割合が推定できる
 - 少ないものまで思い出し過ぎてしまう
- 🌸 コントロール: 深く考えずに飲んでいないと答える
 - 曝露割合が(誤って)低く推定される
- 🌸 予防効果を過小評価する方向にバイアスがかかる
- 🌸 **思い出しバイアス**
 - 情報の思い出しやすさに関係して生じるバイアス

- 🌸 対処
 - インタビューの仕方を工夫する
 - 客観的な測定値が使えないかを検討





曝露情報収集の際に起こるバイアス2

インタビュアー

- 相手の発症有無を知っている
- 「NSAIDは大腸がんを予防するだろう」と思っている

インタビューの仕方

- ケース: NSAIDを飲んでいないと言わせる方向に誘導
- コントロールに対して: NSAIDを飲んでいると言わせる方向に誘導

予防効果を過大評価する方向にバイアスがかかる

情報バイアス

- 情報の得られ方に関係して生じるバイアス
- 思い出しバイアスも情報バイアスの1つ

対処

- インタビューの仕方に気を付ける
- インタビュアーに疾患の有無を伏せる





曝露情報収集の際に起こるバイアス3

🌸 曝露あり・なしの誤分類

- 曝露あり: 週4日以上, を3か月以上, なし: それ以外

🌸 結果にバイアスがかかる

🌸 対処

- 「週4日以上 = 一日おき以上」をありと定義
- 覚えていやすい





2. NSAID有無はどう収集・定義されたか 情報バイアス (Information Bias)

- 🌸 曝露情報の得られ方が原因で生じるバイアス
 - 思い出しバイアス (recall bias)
- 🌸 デザインで配慮する必要がある
- 🌸 情報バイアスが生じているかどうかやその程度は推測するしかない





3. データをどう解析しているか？ オッズ比の推定

	ケース	コントロール
NSAID continued users	201	271
NSAID non users	806	744

推定できるのはオッズ比

$$\begin{aligned}\text{オッズ比} &= \frac{\text{ケース群での曝露オッズ}}{\text{コントロール群での曝露オッズ}} \\ &= \frac{201 / 806}{271 / 744} = 0.68\end{aligned}$$





95%信頼区間 (95% Confidence Interval)

	ケース	コントロール
NSAID continued users	201	271
NSAID non users	806	744

🌸 オッズ比 = 0.68

🌸 95%信頼区間 = (0.56 - 0.84)

- 推定の精密度 (precision)
- この区間の中に真値が含まれている確率が95%
- この区間が1(効果なし)を含まない ≡ 5%有意水準で有意





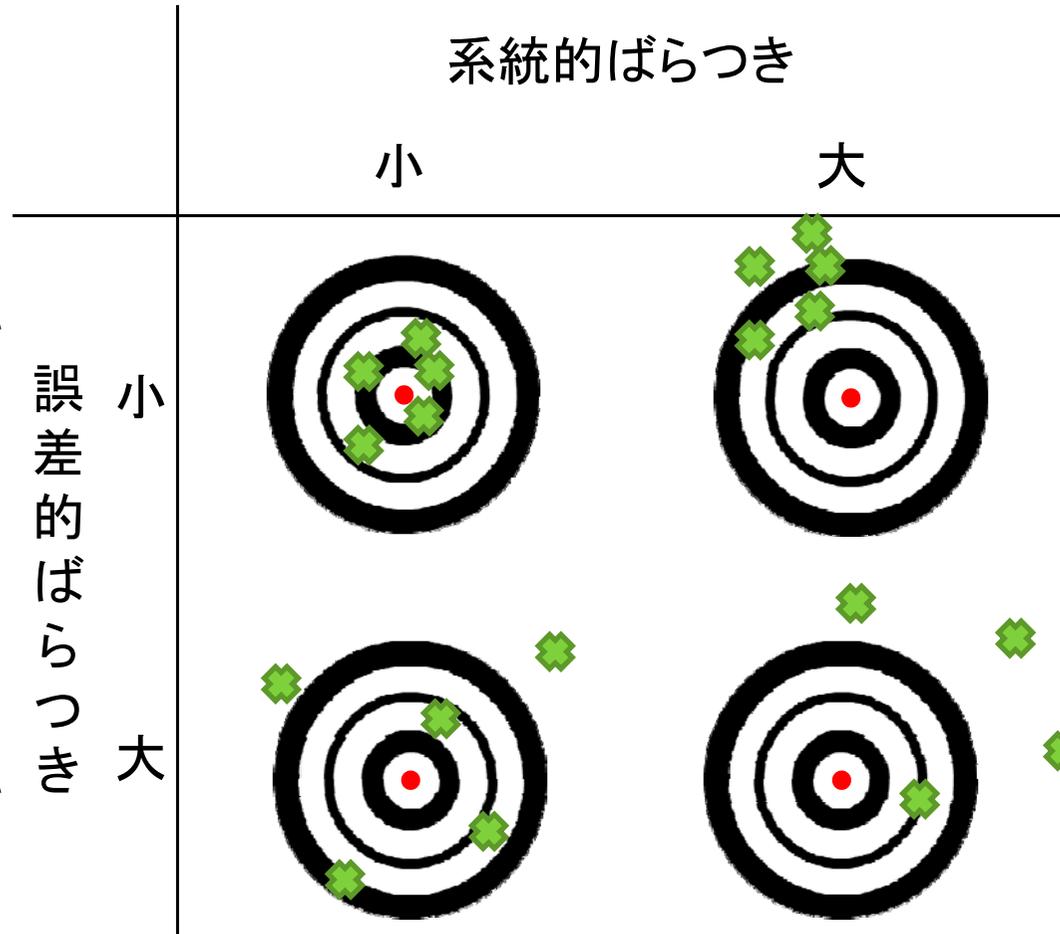
精密度 (Precision) と正確度 (Accuracy)

🌸 誤差的ばらつき

- ランダム誤差
- 精密度
- サンプルサイズを大きくするほど小

🌸 系統的ばらつき

- バイアス
- 正確度
- サンプルサイズを大きくしてもだめ





3. データをどう解析しているか？ マッチングを考慮した解析

- 🌸 性別でマッチングすることによって,
 - そのペアにおいては、性別の影響を受けずにNSAIDの効果を評価できる
 - コントロール集団全体は、（性別を通して）NSAIDの分布が研究対象集団とは異なった集団
 - 選択バイアスがかかる





3. データをどう解析しているか？ マッチングを考慮した解析

🌸 ペアごとに比較し，その結果を統合する

ペア1201	ケース	コントロール	...
Users	0	1	
Non users	1		

ペア2	ケース	コントロール
Users	0	1
Non users	1	0

🌸 層別解析 (stratified analysis)

🌸 層別オッズ比 (95%信頼区間) = 0.7 (0.5 - 0.8)





3. データをどう解析しているか？ モデルによる交絡の調整

- 🌸 層別解析で考慮したのはマッチングに使われた交絡因子のみ
 - 性, 年齢, 住んでいる地域
- 🌸 他の交絡因子の候補
 - 飲酒, 家族歴, 脂肪の摂取量, 身体活動量など
- 🌸 ロジスティックモデルによる調整解析
- 🌸 調整オッズ比 (95%信頼区間) = 0.7 (0.5 - 0.8)





3. データをどう解析しているか？ 結果のまとめと解釈

	オッズ比	95%信頼区間
粗解析: 交絡の調整なし	0.68	0.56 - 0.84
層別解析: マッチングを考慮した解析	0.7	0.5 - 0.8
調整解析: 統計モデルで交絡調整した解析	0.7	0.5 - 0.8

 どの結果もほぼ同じ

 NSAIDは大腸がんリスクを減少させるだろう





4. この研究結果は誰に適応できそうか？

- 🌸 外的妥当性 (External validity)
- 🌸 一般化可能性 (Generalizability)
- 🌸 MA州に住んでいる人の結果はどこまで一般化できるか
 - アメリカ人全体？
 - 日本人にも大丈夫？
- 🌸 対処
 - 他の研究との比較, メタアナリシス
 - サブグループ解析
 - どういう人たちに効果がありそうなのかを探索





ケース・コントロール研究のまとめ

1. ケース, コントロールはどう選ばれたか？
 - 選択バイアスはないか
 - ケースとコントロールは同じ集団から得られたと考えられるか
2. NSAID使用有無はどう収集・定義されたか？
 - 情報バイアスはないか
 - ケースとコントロールで思い出し方は同じといえるか (思い出しバイアス)
 - 誤分類の可能性 内的妥当性
3. データをどう解析しているか？ (Internal Validity)
 - デザインにあった解析方法が用いられているか
 - 調整できていない交絡はないか
4. この研究結果は誰に適応できそうか？ 外的妥当性
(External Validity)

バイアスの有無や程度はデータからはわからない





コホート研究

Chan et al. (2005) 294:914-23. JAMA

🌸 アスピリンやNSAIDの長期使用は大腸がんリスクを減少させるか？



Long-term Use of Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Colorectal Cancer

Andrew T. Chan, MD, MPH
Edward L. Giovannucci, MD, ScD
Jeffrey A. Meyerhardt, MD, MPH
Eva S. Selhub, MD, DrPH
Gary C. Curhan, MD, ScD
Charles S. Fuchs, MD, MPH

RECENT RANDOMIZED INTERVENTION trials have demonstrated that regular use of aspirin in patients with a history of colorectal adenoma or cancer reduces the risk of recurrent adenoma within 1 to 3 years.^{1,2} However, whether aspirin similarly reduces risk of colorectal cancer and, if so, the necessary dose and duration of use, remain unclear. Although short-term aspirin use appears effective in reducing risk of adenoma, 2 randomized trials of aspirin that have specifically examined colorectal cancer as an outcome did not demonstrate a benefit after 3 or 10 years.^{3,4} Moreover, intervention trials of adenoma or cancer have provided only limited and conflicting data on the optimal dose of aspirin.^{1,5} Finally, it remains uncertain whether nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which share several underlying mechanisms with aspirin, exert a similar antineoplastic benefit.

Thus, we prospectively examined the influence of aspirin and NSAIDs on the

Context Randomized trials of short-term aspirin use for prevention of recurrent colorectal adenoma have provided compelling evidence of a causal relationship between aspirin and colorectal neoplasia. However, data on long-term risk of colorectal cancer according to dose, timing, or duration of therapy with aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) remain limited.

Objective To examine the influence of aspirin and NSAIDs in prevention of colorectal cancer.

Design, Setting, and Participants Prospective cohort study of 82 911 women enrolled in the Nurses' Health Study providing data on medication use biennially since 1980 and followed up through June 1, 2000.

Main Outcome Measure Incident colorectal cancer.

Results Over a 20-year period, we documented 962 cases of colorectal cancer. Among women who regularly used aspirin (≥2 standard [325-mg] tablets per week), the multivariate relative risk (RR) for colorectal cancer was 0.77 (95% confidence interval [CI], 0.67-0.88) compared with nonregular users. However, significant risk reduction was not observed until more than 10 years of use ($P < .001$ for trend). The benefit appeared related to dose; compared with women who reported no use, the multivariate RRs for cancer were 1.10 (95% CI, 0.92-1.31) for women who used 0.5 to 1.5 standard aspirin tablets per week, 0.89 (95% CI, 0.73-1.10) for 2 to 5 aspirin per week, 0.78 (95% CI, 0.62-0.97) for 6 to 14 aspirin per week, and 0.68 (95% CI, 0.49-0.95) for more than 14 aspirin per week ($P < .001$ for trend). Notably, women who used more than 14 aspirin per week for longer than 10 years in the past had a multivariate RR for cancer of 0.47 (95% CI, 0.31-0.71). A similar dose-response relationship was found for nonaspirin NSAIDs ($P = .007$ for trend). The incidence of reported major gastrointestinal bleeding events per 1000 person-years also appeared to be dose-related: 0.77 among women who denied any aspirin use; 1.07 for 0.5 to 1.5 standard aspirin tablets per week; 1.07 for 2 to 5 aspirin per week; 1.40 for 6 to 14 aspirin per week; and 1.57 for more than 14 aspirin per week.

Conclusions Regular, long-term aspirin use reduces risk of colorectal cancer. Nonaspirin NSAIDs appear to have a similar effect. However, a significant benefit of aspirin is not apparent until more than a decade of use, with maximal risk reduction at doses greater than 14 tablets per week. These results suggest that optimal chemoprevention for colorectal cancer requires long-term use of aspirin doses substantially higher than those recommended for prevention of cardiovascular disease, but the dose-related risk of gastrointestinal bleeding must also be considered.

JAMA. 2005;294:914-923

www.jama.com





発症率比, ハザード比

🌸 コホート研究で用いられる効果の指標

	観察人年	発症数	率 (発症数/100,000人年)
Regular Users	638,305	355	55.6
Non Users	953,712	607	63.6

$$\text{発症率比} = \frac{55.6}{63.6} = 0.87$$





コホート研究: チェックポイント

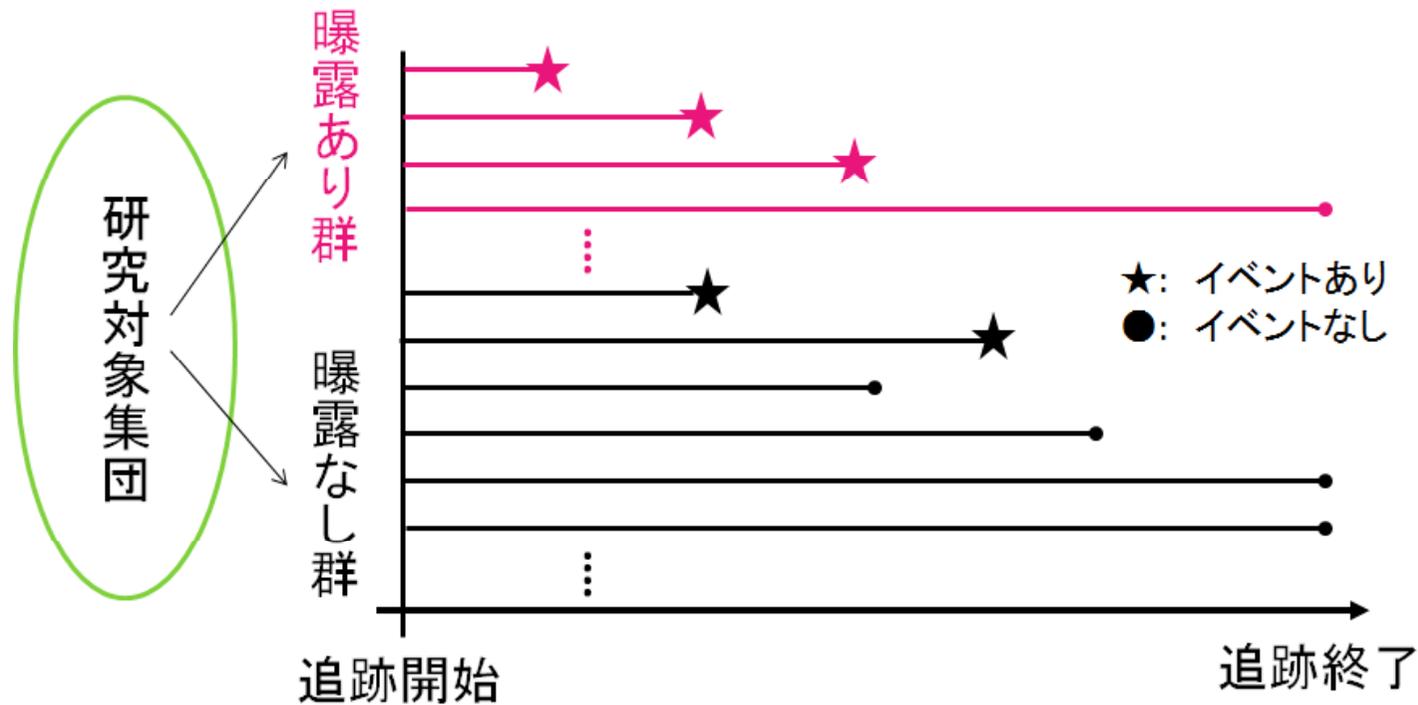


1. 研究対象集団はどう選ばれたか？
2. NSAID使用の有無，疾患発症はどう収集・定義されたか？
3. データをどう解析しているか？
4. この研究結果は誰に適応できそうか？





1. 研究対象者はどう選ばれたか



🌸 全米の女性看護師 82,991人





看護師でいいのか

- 🌸 一般的な女性を代表しているとは言い難い
 - 外的妥当性という点では疑問
- 🌸 研究への理解や興味は高いだろう
 - 調査協力が得られやすい
 - 例えば、追跡不能例 (loss to follow-up) 少
 - 内的妥当性が高まる
- 🌸 一般化は難しいかもしれないが内的妥当性は高い





曝露あり群となし群の同定

- 🌸 NSAIDの使用は自己選択
- 🌸 心筋梗塞予防のために飲んでいる人がいるかもしれない
 - 健康意識の高い人かもしれない
- 🌸 健康意識が高い人の方がNSAIDを使用する傾向にあり、健康意識が低い人はNSAIDをあまり使用しないかもしれない
- 🌸 NSAIDあり群は、もともと大腸がんのリスクが低い集団
- 🌸 **選択バイアス**
- 🌸 対処
 - 確認のために、一部の対象者にNSAID使用の理由を調査したところ、その多くは頭痛や関節炎であった





2. NSAID使用の有無，疾患発症はどう 収集されたか？



- 🌸 質問紙票に記入し，郵送で返却
- 🌸 参加者に任されている
 - 疾患状況に関しては，自己申告後医療記録を確認





曝露情報収集の際に起こるバイアス

- 🌸 看護師であるため協力的
- 🌸 疾患発症前にNSAIDの使用状況が収集
- 🌸 ケース・コントロール研究に比べて**情報バイアス**は入りやすくそう

- 🌸 **誤分類**が起きている可能性がある
 - NSAIDの使用状況・疾患発症は自己申告
 - NSAIDの使用頻度や量がどこまで正確かは不明
 - 疾患発症していても診断されていなければ見逃してしまう
 - (臨床試験だったら、曝露量は正確に測定可能、疾患発症も定期的に確認可能)





3. データをどう解析しているか？ 発症率，発症率比

	観察人年	発症数	率 (発症数/100,000人年)
Regular Users	638,305	355	55.6
Non Users	953,712	607	63.6

- 🌸 粗解析 (crude analysis): 交絡を調整しない解析
発症率比 (95%信頼区間) = 0.87 (0.77 - 1.00)





3. データをどう解析しているか？ モデルによる交絡の調整

Cox比例ハザードモデルを用いた調整解析

- 年齢だけ調整
- 年齢, 喫煙, 飲酒, 身体活動, 家族歴など11の交絡因子の候補

	ハザード比	95%信頼区間
年齢調整	0.77	0.67 - 0.87
多変量調整	0.77	0.67 - 0.88





3. データをどう解析しているか？ 結果のまとめと解釈

	ハザード比	95%信頼区間
粗解析: 交絡の調整なし	0.87	0.77 - 1.00
年齢調整解析: 統計モデルで交絡調整した解析	0.77	0.67 - 0.87
多変量調整解析: 統計モデルで交絡調整した解析	0.77	0.67 - 0.88

🌸 どの結果もだいたい同じ

🌸 アスピリンは大腸がんリスクを減少させるだろう





4. この研究結果は誰に適応できそうか？

 アメリカに住む女性看護師からの結果はどこまで一般化できそうか？

- 看護師以外の女性は？
- 男性は？

 対処

- 他の研究との比較, メタアナリシス
- サブグループ解析





コホート研究のまとめ

- 🌸 研究対象集団はどう選ばれたか？
 - 曝露群, 非曝露群の同定にバイアスがかかっていないか
- 🌸 アスピリン使用の有無, 疾患発症はどう収集・定義されたか？
 - 曝露, 疾患発症は正確にとられていると考えられるか
- 🌸 データをどう解析しているか？ **内的妥当性**
(Internal Validity)
 - 調整できていない交絡はないか
- 🌸 この研究結果は誰に適応できそうか？ **外的妥当性**
(External Validity)

ケース・コントロール研究よりバイアスは入りにくそうだが
バイアスの有無や程度はデータからはわからない





観察研究からの結果の解釈

- 🌸 ケース・コントロール研究の結果:
調整オッズ比 (95%信頼区間) = 0.7 (0.5 - 0.8)
- 🌸 コホート研究の結果:
調整ハザード比 (95%信頼区間) = 0.77 (0.67 - 0.88)
- 🌸 どちらも5%有意水準で有意

- 🌸 NSAIDには大腸がんの予防効果があると結論付けてもよいか??





観察研究からの結果の解釈

- 🌸 多くのバイアスはデザインで配慮
 - 対象者の選択や情報収集の方法
 - 重要な交絡因子の収集
- 🌸 バイアスの有無や程度はデータからはわからない
- 🌸 データ解析上で調整できるのは既知の交絡因子

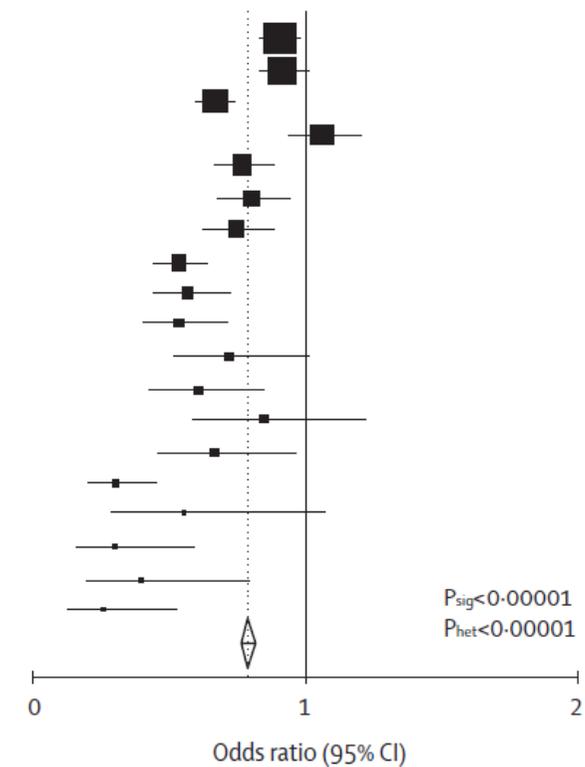
- 🌸 ランダム化比較試験での検証が必要





ケース・コントロール研究のメタアナリシス

A	Any use of aspirin or NSAID		OR	95%CI
	Users/Total			
	Cases	Controls		
Saskatchewan ¹⁷	4922/5815	19980/23255	0.90	0.83-0.98
UK GP Research database ^{22,27}	1005/2002	5243/10000	0.91	0.83-1.01
Minnesota, Utah, California ^{20,40}	947/2371	1488/2972	0.66	0.59-0.74
Case-control surveillance study ³⁵	866/1326	140/4906	1.06	0.93-1.20
Seattle ¹⁶	911/1792	862/1501	0.77	0.67-0.88
Massachusetts ^{18,37}	395/1201	457/1201	0.80	0.67-0.94
Cancer prevention study II ⁴⁴	333/598	1923/3058	0.74	0.62-0.89
Roswell park, NY ⁴³	436/830	769/1138	0.53	0.44-0.64
New York, Ohio ²⁸	191/511	257/500	0.56	0.44-0.73
Melbourne ²⁴	85/713	147/727	0.53	0.40-0.71
Insurance database Canada	129/179	2008/2568	0.72	0.51-1.01
North Carolina ³⁸	561/632	971/1045	0.60	0.43-0.85
Italy ²⁵	47/1357	77/1891	0.85	0.58-1.22
Wisconsin ³⁴	72/184	144/293	0.67	0.46-0.97
Liverpool ¹⁹	36/512	103/512	0.30	0.20-0.45
Atlanta ³²	74/93	163/186	0.55	0.28-1.07
Jinan ²¹	25/247	18/66	0.30	0.15-0.59
Columbia Presbyterian New York ³⁰	11/256	33/322	0.39	0.19-0.79
Madrid ²³	10/196	40/228	0.25	0.12-0.52
Total	11056/20815	37823/56369	0.80	0.73-0.87





ランダム化比較試験

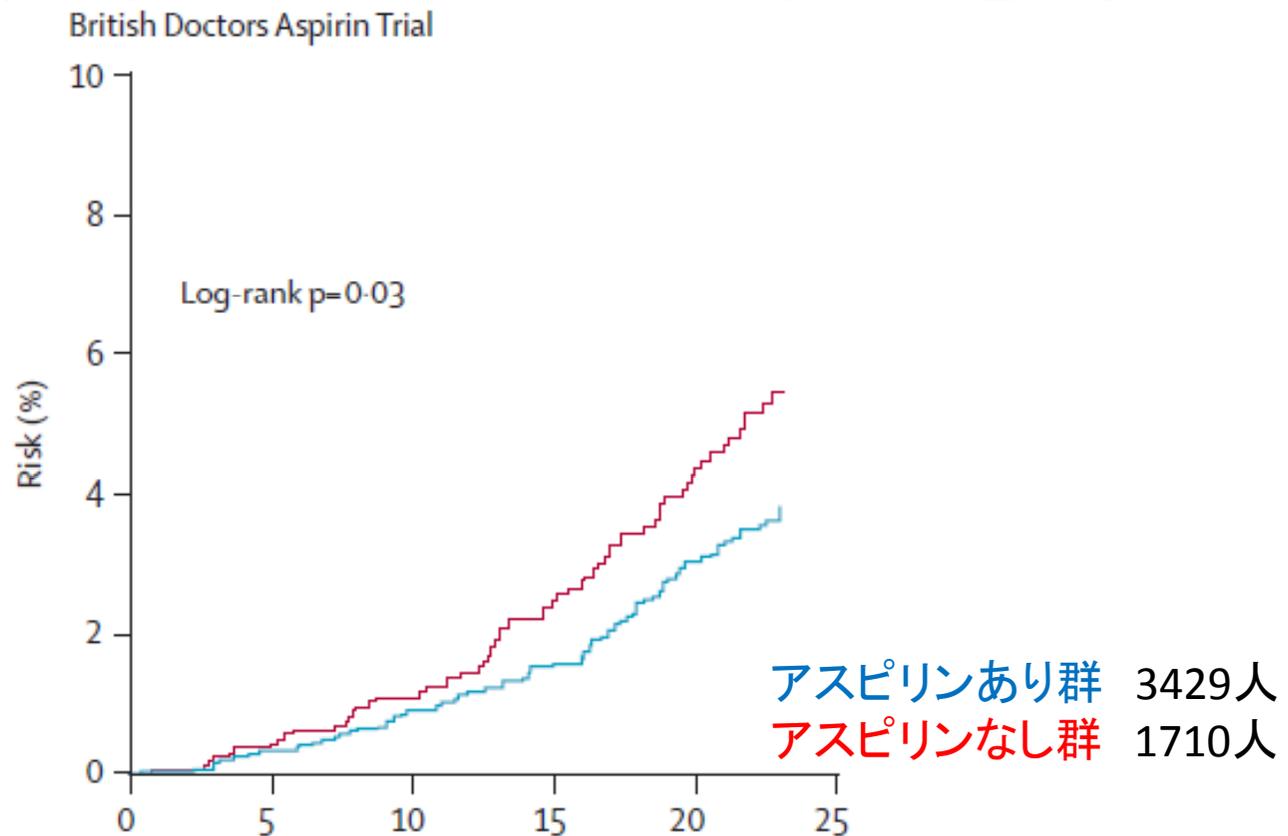
- 🌸 曝露は研究者が決める
- 🌸 疾患発症は定期的な診断により把握
- 🌸 ランダム化により未知の交絡も制御されている
- 🌸 十分な検出力を確保するためのサンプルサイズ計算





ランダム化比較試験の結果

🌸 アスピリン長期使用の大腸がん予防効果を検証



ハザード比 (95%信頼区間) = 0.70 (0.51 - 0.97)



Flossmann et al. (2007) 369:1603-13. Lancet





まとめ

- 🌸 研究課題「NSAIDの使用は大腸がん発症リスクを減少させるか」に対して行われた観察研究を例に
- 🌸 ケース・コントロール研究の注意点と解釈
- 🌸 コホート研究の注意点と解釈
- 🌸 最終的にはランダム化比較試験による検証





研究デザインの特徴

	ケース・コントロール研究	コホート研究	ランダム化比較試験
効果の指標	オッズ比	発症率 発症率比	発症率 発症率比
選択バイアス	×	△	○
情報バイアス	×	△	○
交絡	△	△	○
一般化可能性	×	○	△

(注) 相対的な評価





今日の目標: 観察研究の批判的吟味

- 🌸 各研究にどのようなバイアスが入り得るのかを理解し、実際に行うときに気を配れるようになること
- 🌸 限界を理解したうえで、結果を正しく解釈できるようになること





今日の目標: 観察研究の批判的吟味

バイアス(正確度)

- 選択バイアス: 対象者を選択するときに偏りがないか
- 情報バイアス: 曝露などの情報収集に偏りがないか
- 交絡: デザイン, 解析で考慮されているか

ランダム誤差(精密度)

- 95%信頼区間: 精度よく効果の指標が推定されているか

解析方法

- デザインにあっているか
 - ケース・コントロール研究でマッチングされている場合は注意
- 交絡は考慮されているか

外的妥当性





進んだ学習

マッチングによる選択バイアスと交絡調整





マッチングによる選択バイアスと交絡調整

- 『ケース・コントロール研究ではマッチングすることによって選択バイアスがかかる』の説明の中で、「ケース群」と「研究対象集団中の非罹患者」との比較から得られるオッズ比0.64(下の赤丸)をバイアスのかかっていない正確なオッズ比であるかのように説明しました。
- 選択バイアスが生じる説明としては、講義中のもので完結していますが、そもそもマッチングする理由である交絡の調整という観点からすれば、その調整は行っていないので説明としては不十分です。
- そこで、交絡の調整まで含めたより正確な説明をしたいと思います。これによって、マッチングによる選択バイアスと交絡の調整に対する理解を深めていただければと思います。

		ケース群				
		女性	男性	合計		
オッズ比 = $\frac{30/70}{800/1200}$ = 0.64	NSAID使用あり	20	10	30	オッズ比 = $\frac{30/70}{36/64}$ = 0.76	曝露割合 = $30/100 = 0.3$
	NSAID使用なし	20	50	70		
	合計	40	60	100		

研究対象集団中の非罹患者				性別でマッチングしたコントロール群			
	女性	男性	合計		女性	男性	合計
NSAID使用あり	600	200	800	NSAID使用あり	24	12	36
NSAID使用なし	400	800	1200	NSAID使用なし	16	48	64
合計	1000	1000	2000	合計	40	60	100

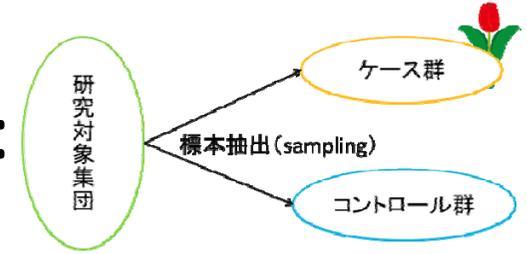
曝露割合 = $800/2000 = 0.4$ 曝露割合 = $36/100 = 0.36$

スライド17





ケース, コントロールのサンプリング: マッチングなし



研究対象集団	罹患者	非罹患者
NSAID使用あり	25人	720人
NSAID使用なし	75人	1280人
合計	100人	2000人

非罹患者集団の曝露割合 = $720/2000 = 0.36$

$$\text{オッズ比} = \frac{25/75}{720/1280} = 0.59$$

↓ 全員

↓ ランダムにサンプリング

ケース・コントロール集団	ケース群	コントロール群
NSAID使用あり	25人	36人
NSAID使用なし	75人	64人
合計	100人	100人

コントロール群の曝露割合 = $36/100 = 0.36$ 🌸 非罹患者集団の曝露割合と同じ

$$\text{オッズ比} = \frac{25/75}{36/64} = 0.59$$

- 🌸 研究対象集団のオッズ比と同じ
- 🌸 ただし, どちらも交絡は調整されていない





交絡因子「性」によるマッチング： 選択バイアス

研究対象集団 (前スライドと同じ集団の性ごとの人数)	罹患者		非罹患者	
	女性	男性	女性	男性
NSAID使用あり	20人	5人	600人	120人
NSAID使用なし	20人	55人	400人	880人
合計	40人	60人	1000人	1000人

非罹患者集団の曝露割合 = $720/2000 = 0.36$

↓ 全員

↓ 性でマッチング

ケース・コントロール集団	ケース群		コントロール群	
	女性	男性	女性	男性
NSAID使用あり	20人	5人	24人	7人
NSAID使用なし	20人	55人	16人	53人
合計	40人	60人	40人	60人

コントロール群の曝露割合 = $31/100 = 0.31$

非罹患者集団の曝露割合と異なる
選択バイアス





交絡因子「性」によるマッチング： 交絡の調整

研究対象集団	罹患者		非罹患者	
	女性	男性	女性	男性
NSAID使用あり	20人	5人	600人	120人
NSAID使用なし	20人	55人	400人	880人
合計	40人	60人	1000人	1000人

粗オッズ比 = $\frac{25/75}{720/1280} = 0.59$, 性を調整したオッズ比 = 0.67

ケース・コントロール集団	ケース群		コントロール群	
	女性	男性	女性	男性
NSAID使用あり	20人	5人	24人	7人
NSAID使用なし	20人	55人	16人	53人
合計	40人	60人	40人	60人

粗オッズ比 = $\frac{25/75}{31/69} = 0.74$

- 🌸 研究対象集団の粗解析オッズ比=0.59と異なる
- 🌸 性を調整したオッズ比=0.67とも異なる
- 🌸 マッチングだけでは交絡の調整になっていない





交絡因子「性」によるマッチング： 交絡の調整

研究対象集団	罹患者		非罹患者	
	女性	男性	女性	男性
NSAID使用あり	20人	5人	600人	120人
NSAID使用なし	20人	55人	400人	880人
合計	40人	60人	1000人	1000人

性を調整したオッズ比 = 0.67

ケース・コントロール集団	ケース群		コントロール群	
	女性	男性	女性	男性
NSAID使用あり	20人	5人	24人	7人
NSAID使用なし	20人	55人	16人	53人
合計	40人	60人	40人	60人

粗オッズ比 = $\frac{25/75}{31/69} = 0.74$

性を調整したオッズ比 = 0.67

🌸 マッチングしても、マッチングした性を調整した解析（層別解析や条件付きロジスティック回帰分析など）が必要

