



# 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  
効果の指標

**ICR中級編（2007.02.22）**

がん対策情報センター医学統計室

吉村 健一

## 本日の内容

- 比、割合、率
- 観察研究デザイン
  - コホート研究
  - ケースコントロール研究（患者対照研究）
    - 古典的～
    - 新しい～

# 生存「率」？ 生存「割合」？

## 臨床家

5年生存「率」  
はいくつでしたか



## 統計家

5年生存「割合」  
は70%でした

# 広辞苑（第五版）ではうまく整理されていない

## ■ 割合

- 物と物との比。歩合。比率。

## ■ 率

- わりあい、ぶあい。

## ■ 比

- 同種類の二つの量A、Bがあって、Bが零でない時に、AがBの何倍に当たるかという関係をAのBに対する比といい、これをA:Bと書く。

## ■ 比率

- 二つ以上の数量を比較したときの割合。比。また全体の中でその物事が占める割合。

## ■ 死亡率

- 死亡する比率。人口調査などでは、普通、一定期間における人口千人あたりの割合で表される。

# 比 ratio

- 分母と分子が別々のもので、互いに相手を含まない
- 無単位量、1を超えうる

## □ 例.

- 人口構成比 = 0-10歳人口 : 11-20歳人口 : ...
- 性比 = 男性の数 : 女性の数
- WH比 = ウエスト (cm) : ヒップ (cm)

# 割合 proportion

- 分子が分母に含まれる
- 無単位量、1を超えない
  
- 例.
  - 生存「率」 = 生存者数 / 設定した集団の大きさ
    - 生存「割合」が適切だが、英語でも“survival rate”を頻用
  - 打「率」 = 安打数 / 打数
  - 有病「率」 prevalence = 興味のある疾患の有病者数 / 全人口

# 率 rate

- 単位量あたりの現象が起こる回数、度数など
- 有単位、1を超えうる

## □ 例.

- 人年法：人年（**person-time**）あたりの死亡率  
＝死亡数／追跡した人年の数（単位：／年）
- ハザード＝死亡数／直前の生存患者数（単位：／単位時間）
- 50歳死亡率＝50-51歳の間死亡数  
／50歳の誕生日時点の生存数（単位：／年）

# オッズ

- 結果が生じる確率と結果が生じない確率の比をとったもの
- 肺癌罹患オッズ = 肺癌に罹患する確率  
／ 肺癌に罹患しない確率

$$\left( \begin{array}{l} \text{肺癌に罹患する確率を } p \text{ とすると} \\ \text{肺癌罹患オッズ} = \frac{p}{1-p} \end{array} \right)$$

- 臨床的な観点からはあまり好ましくない、直感的でない
  - 過剰な利用は、ロジスティック回帰との対応や数理的な扱いやすさから
  - ただし、 $p \ll 1$ であれば割合にほぼ等しい



## 効果の指標

- リスク比 risk ratio
  - リスク：イベントが生じる確率（≡割合）
  - 肺癌罹患リスク＝肺癌罹患数／設定した集団の大きさ
  - リスク比：リスクの曝露水準間での比
  
- ハザード比：ハザード（率）の曝露水準間での比 hazard ratio
  - 単位時間あたりの死亡数の比をとったもの
  
- オッズ比：オッズの曝露水準間での比 odds ratio
  - 相対リスク relative risk という言葉は上記の全てに用いられうるので要注意（使用を避けるべき）

## 本日の内容

- 比、割合、率
- 観察研究デザイン
  - コホート研究
  - ケースコントロール研究（患者対照研究）
    - 古典的～
    - 新しい～

# 研究デザイン study designs

- 実験的研究 experimental study
  - 諸条件が研究者の直接制御下におかれる研究
    - 臨床試験 clinical trial
    - 予防研究 preventive study / field trial
      - 地域介入研究 community intervention trial
    - ランダム化比較試験 randomized controlled trial
  
- 非実験的研究・観察研究 non-experimental/observational study
  - 介入、実験或いはその他の処置が施されていない研究
    - コホート研究 cohort study
    - ケースコントロール研究 case-control study

# 観察研究 observational study

- 倫理、コストの観点から実験的研究が行えない状況
  - etiologyを研究するため、ヒトを意図的に疾患の原因に曝露 expose させる…明らかに非倫理的
- ただし現実の世界では、好むとも好まざるともこれら原因に曝露する人々が存在
  - 日本に限定しても数千万人の喫煙人口（H16国民栄養調査）
  - “natural experiment”
    - Londonの水道を介したコレラ大流行（John Snow, 1855）

## 取水施設

給水会社

L社

S&V社

1849年の流行

London

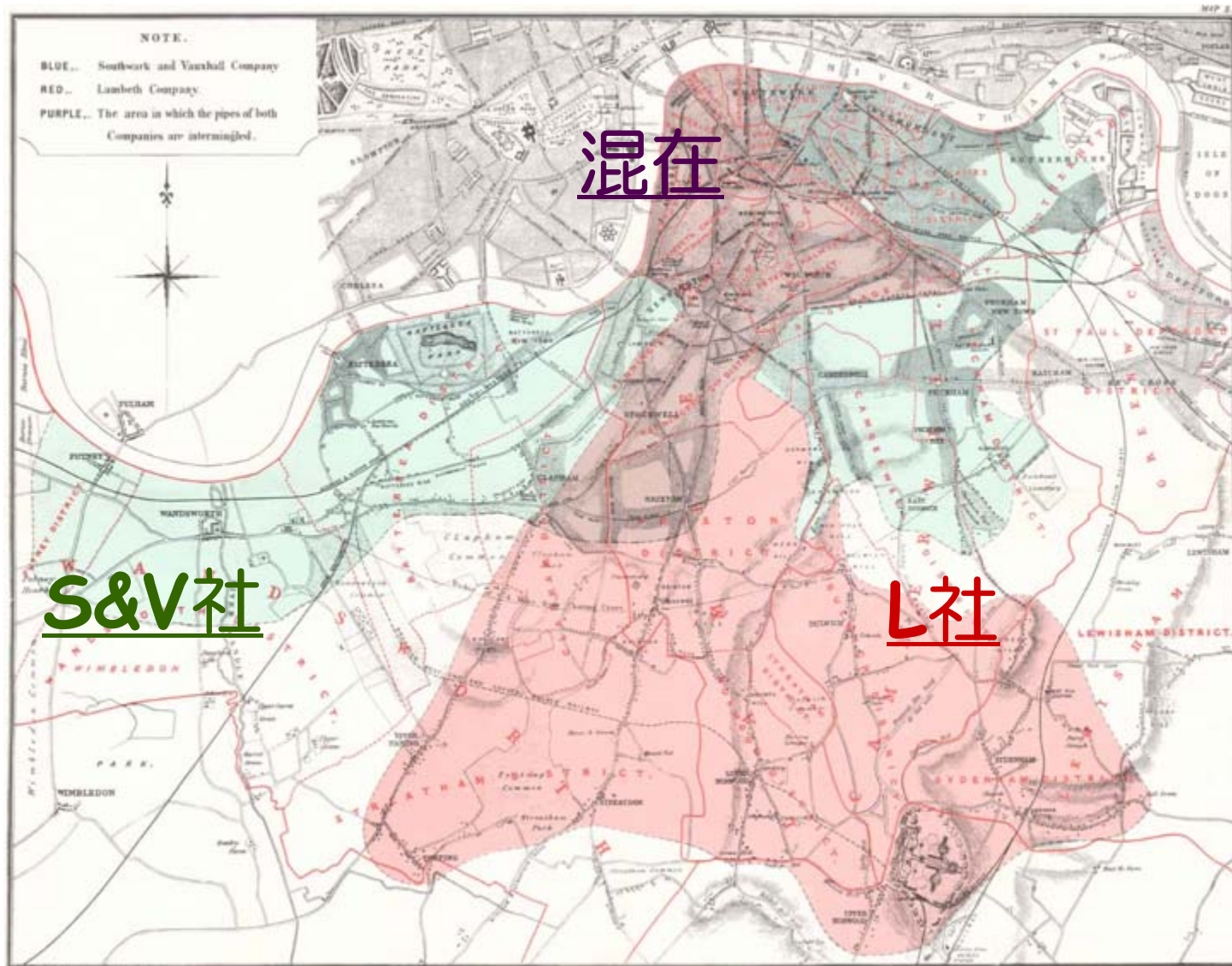
London

1853-54年の流行

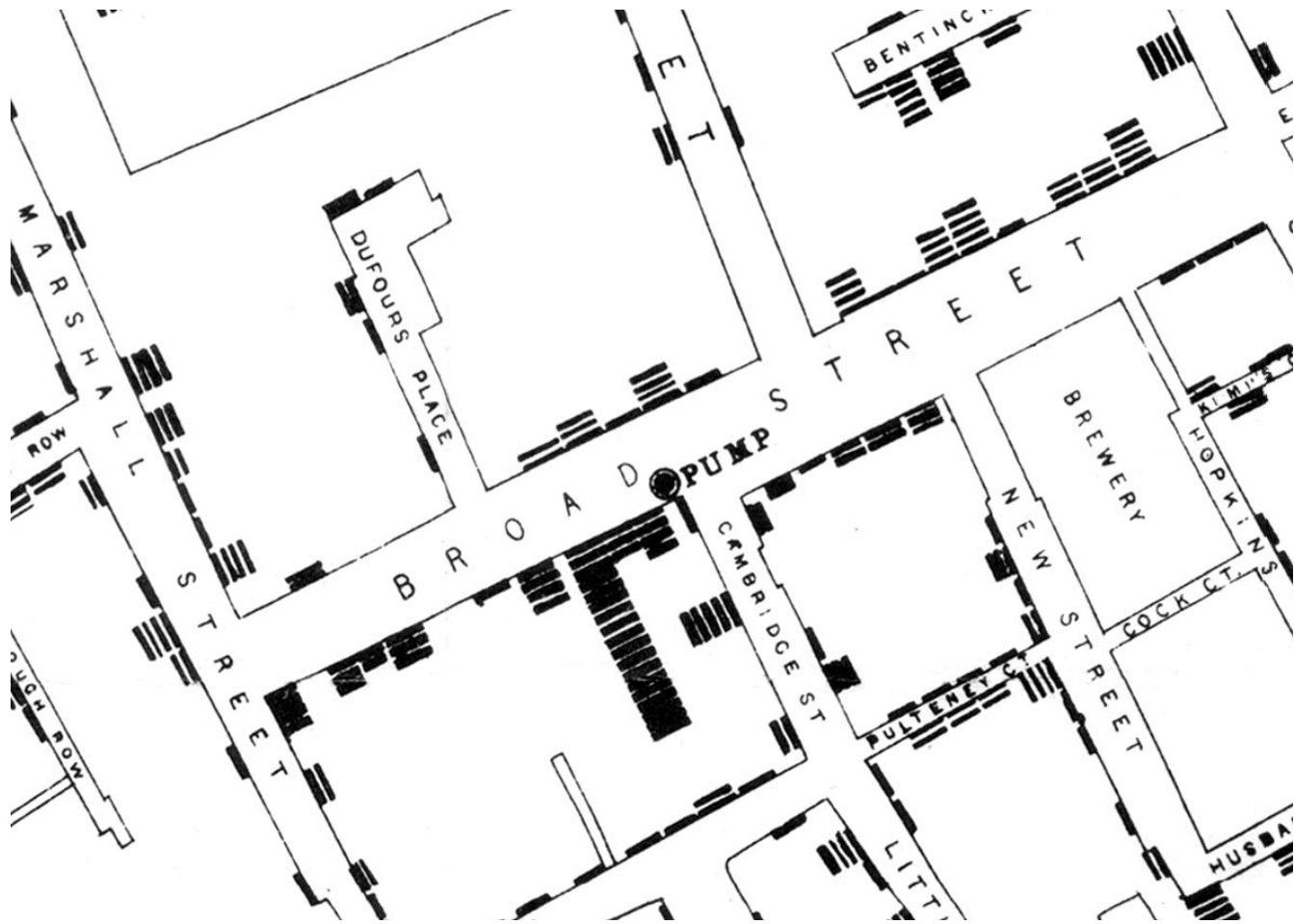
Seething Wells

London

比較可能性



## John Snow's Map



## John Snow's Map

# 観察研究      **observational study**

- コホート研究
- ケースコントロール研究（患者対照研究）

## しばしば誤解

- カルテ調べに基づく所謂“レトロの研究” *retrospective study*
  - 後ろ向きに研究するから、、、ケースコントロール研究?
    - 誤解: ASCOの口頭発表であっても散見
- よくある教科書の必ずしも正しくはない定義
  - 前向き研究＝コホート研究
  - 後ろ向き研究＝ケースコントロール研究
- 正しくは現状、それぞれ前／後ろ向きで実施することが多い
  - 後ろ向きコホート研究、前向きケースコントロール研究も存在する



# “prospective” vs. “retrospective”

	前向き <u>prospective</u>	後ろ向き <u>retrospective</u>
<u>コホート研究</u>	前向き コホート研究	後ろ向きコホート研究 歴史的コホート研究 (historical)
<u>ケースコントロール 研究</u>	コホート内ケース コントロール研究 など	古典的ケース コントロール研究

\*2種類の定義がよく使われる

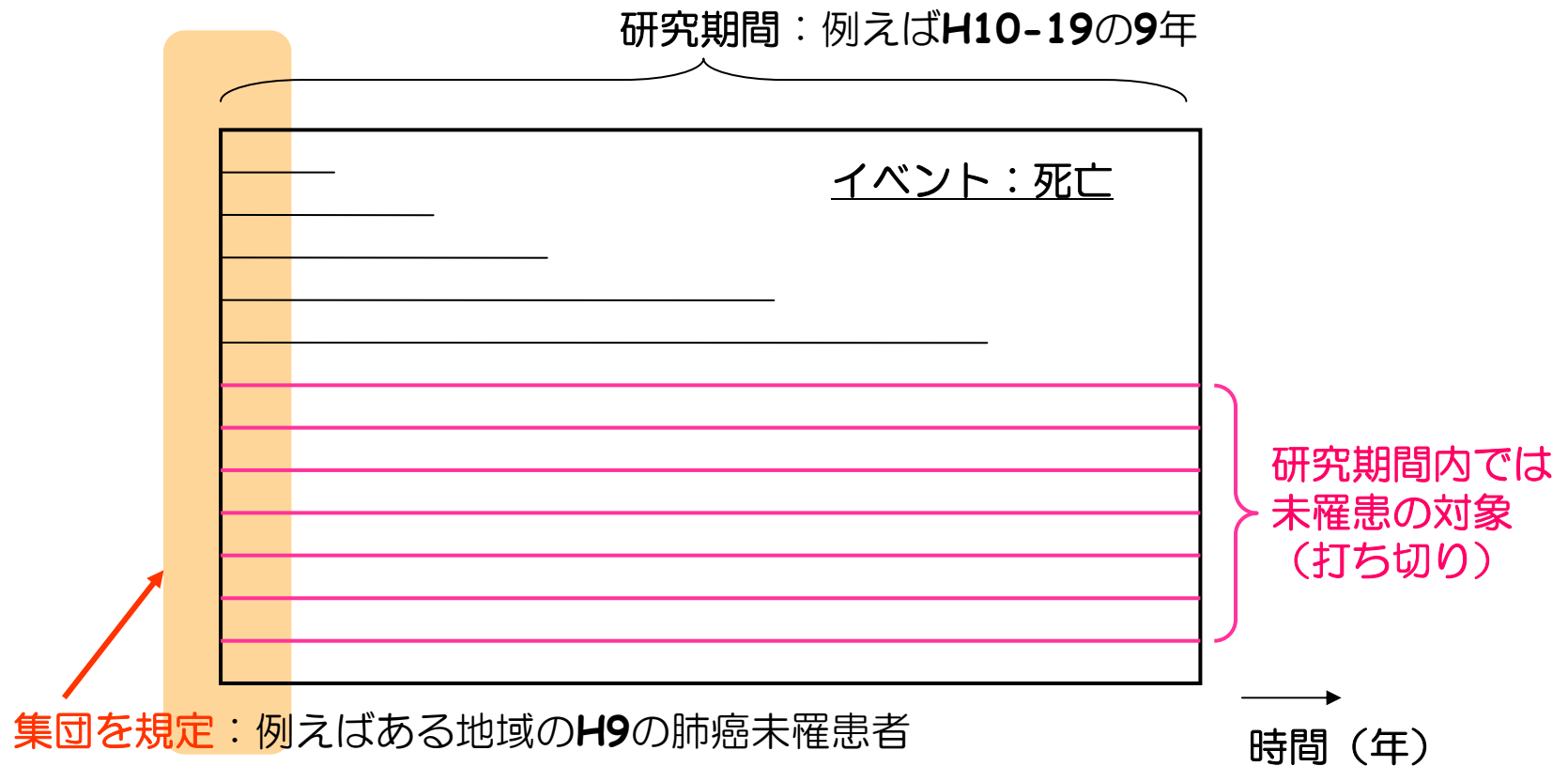
- ① 疾患が生じるタイミングと曝露測定の関係
- ② 疾患が生じるタイミングとsubject identificationの関係

## 本日の内容

- 比、割合、率
- 観察研究デザイン
  - コホート研究
  - ケースコントロール研究（患者対照研究）
    - 古典的～
    - 新しい～

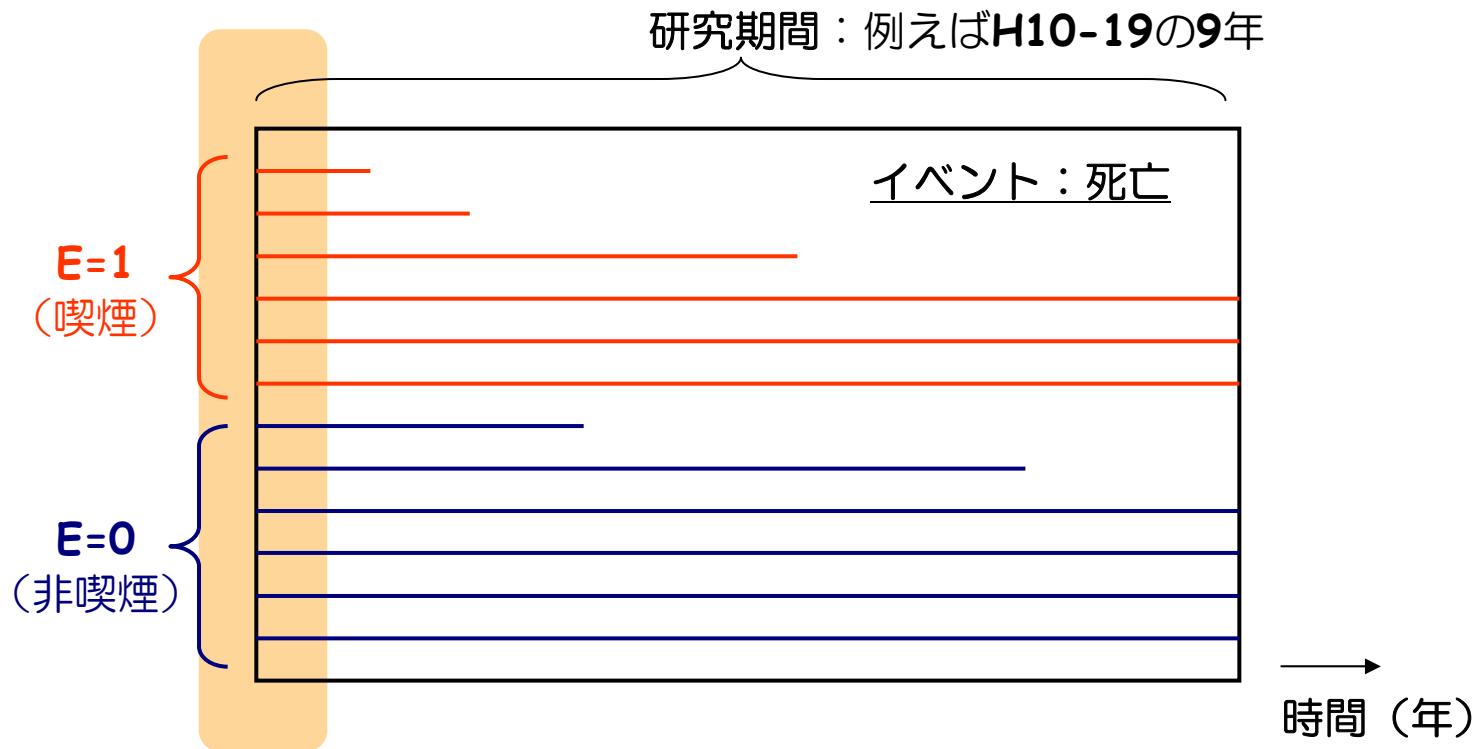
# コホート研究

- 疫学では同じ条件or経験をもつグループを“コホート”と呼ぶ
- 規定した集団を追跡し、曝露と罹患 incidence の関連を評価
  - 曝露の水準間で罹患を比較する



## コホート研究 (cont.)

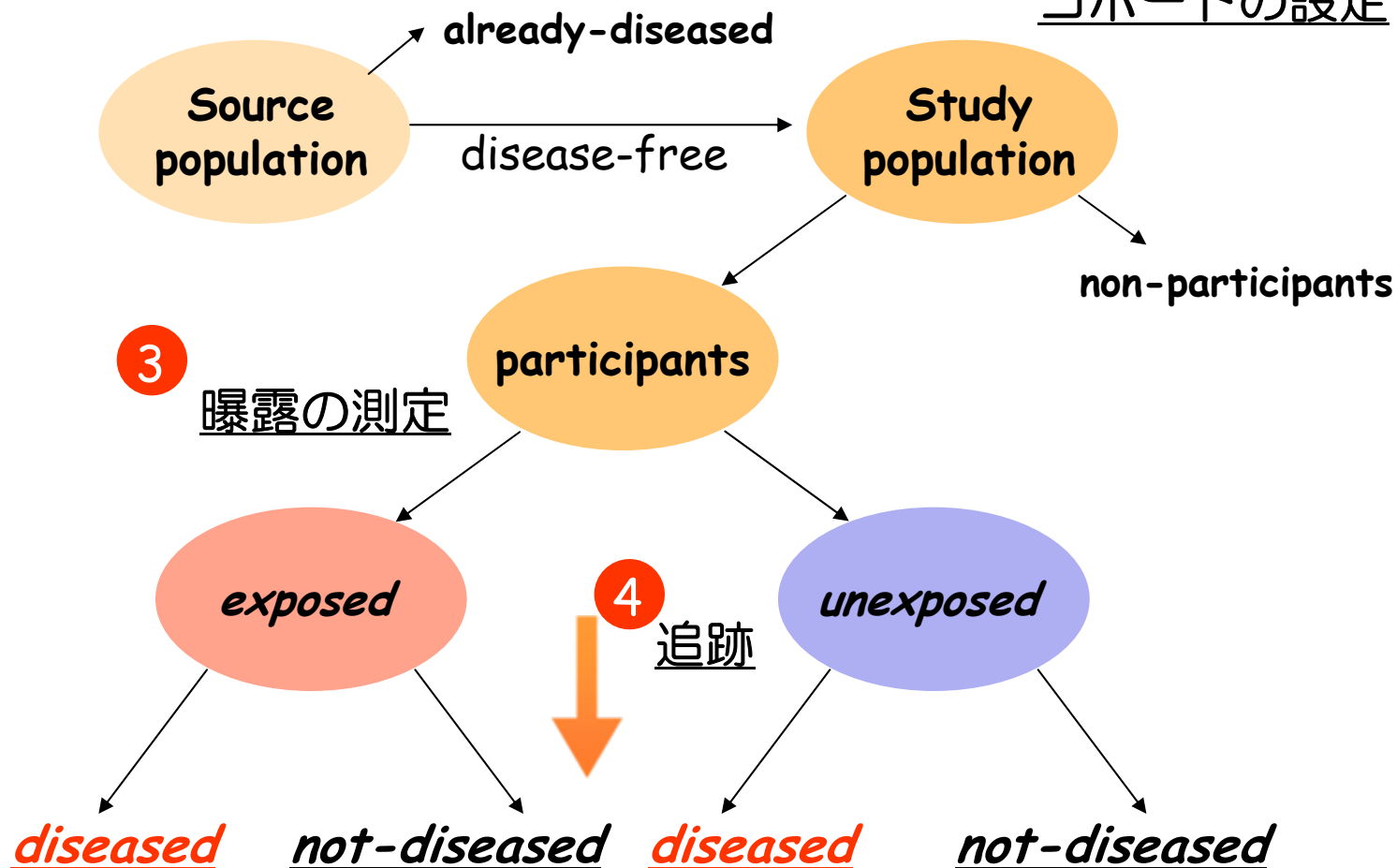
- 疫学では同じ条件or経験をもつグループを“コホート”と呼ぶ
- 規定した集団を追跡し、  
曝露と興味のある疾患罹患 incidence の関連を評価
  - 曝露の水準間で罹患を比較する



# コホート研究の典型的な流れ

## 1 臨床仮説・研究デザインの設定

## 2 コホートの設定



## 5 統計解析・結果の評価

# John Snowの研究

- Londonの水道を介したコレラ大流行（1954年8月の調査）

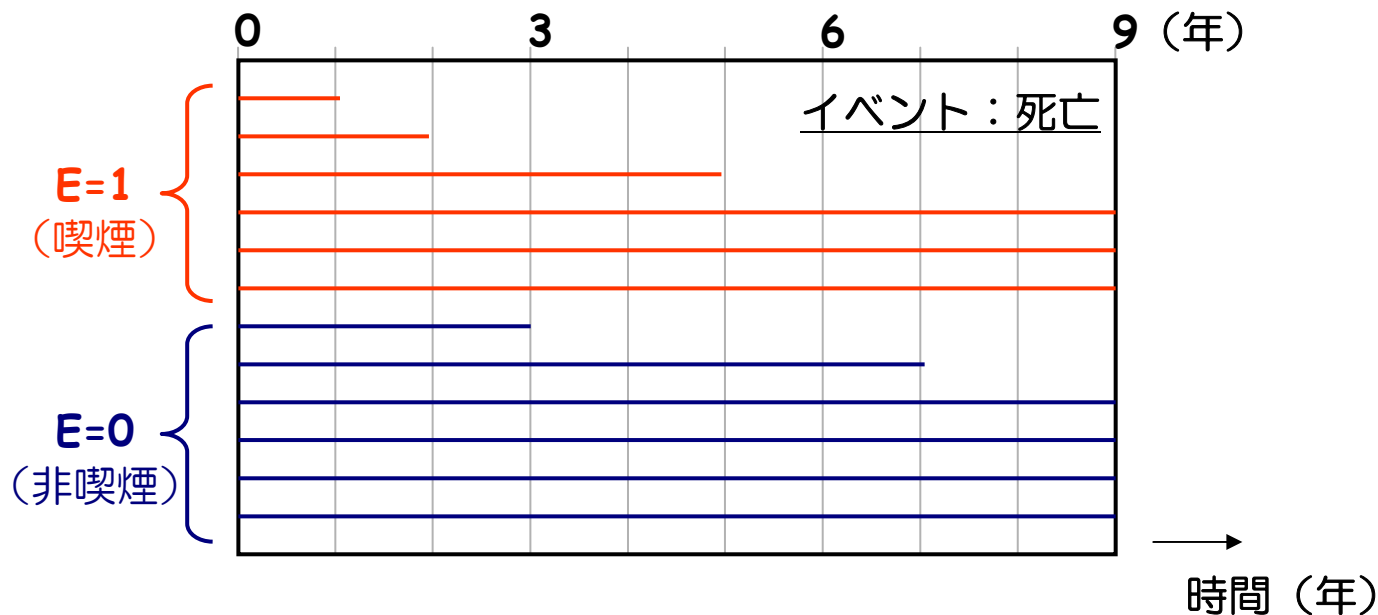
給水会社	給水 家屋数	コレラに よる死亡者	1万家屋 あたりの 死亡者数
S&V社	40,046	1,263	315
LW社	26,107	98	37

率比：**8.5**（S&V社の給水を受けた家屋は死亡率が8.5倍）

\* 1万家屋あたりの死亡者数：率であり単位は 1万家屋

## コホート研究における効果の指標

- 追跡不能例が無ければ、死亡リスク（割合）が単純に求められる
  - (9年間における) 喫煙者の非喫煙者に対するリスク比=1.5
- ただし、より一般的には時間の長さを考慮できる人-時間法による率比
  - 喫煙者の死亡“率”=3人/35人年=0.086/年
  - 非喫煙者の死亡“率”=2人/46人年=0.043/年
 } 死亡率比：約2倍



# 人-時間法（人年法）と率の単位

## ■ 統計家としても知られる看護師Florence Nightingale

□ 統計学が未成熟な時代、既に応用場面で統計を駆使

■ 英国王立統計協会フェロー、米国統計協会名誉会員

□ 衛生状態改善を要求するために死亡率を報告

■ ロンドンの24病院の死亡率は実に**100人年あたり90死亡**



—	Number of SPECIAL INMATES on the 8th April, 1861.	Average Number of INMATES in each HOSPITAL.	Number of DEATHS registered in the Year 1861.	MORTALITY per Cent. on INMATES.
IN 106 PRINCIPAL HOSPITALS OF ENGLAND	12709	120	7227	56.87
24 London Hospitals ... ..	4214	176	3828	90.84
12 Hospitals in Large Towns ...	1870	156	1555	83.16
25 County and Important Provincial Hospitals ... ..	2248	90	886	39.41
30 Other Hospitals ... ..	1136	38	457	40.23
13 Naval and Military Hospitals ...	3000	231	470	15.67
1 Royal Sea Bathing Infirmary (Margate) ... ..	133	133	17	12.78
1 Dane Hill Metropolitan Infirmary (Margate) ... ..	108	108	14	12.96

よくある批判は・・・

一年間も入院する人はそうはいない、直感的な値でない！

適切な指標でない！

求めているものは人年法で率以外に適切な指標はない

直感的にしたいのならば

「人週」や「人月」を単位に

・ 100人週あたり1.73死亡

・ ただし表すものは同じ



# コホート研究について

## ■ Advantage

- ケースコントロール研究で生じやすいバイアス（後述）が生じにくい
- リスクの絶対値（絶対リスク）の推定が率直に行える
  - 割合でリスク、（打ち切りがある場合）人年法で率を求める

## ■ Disadvantage

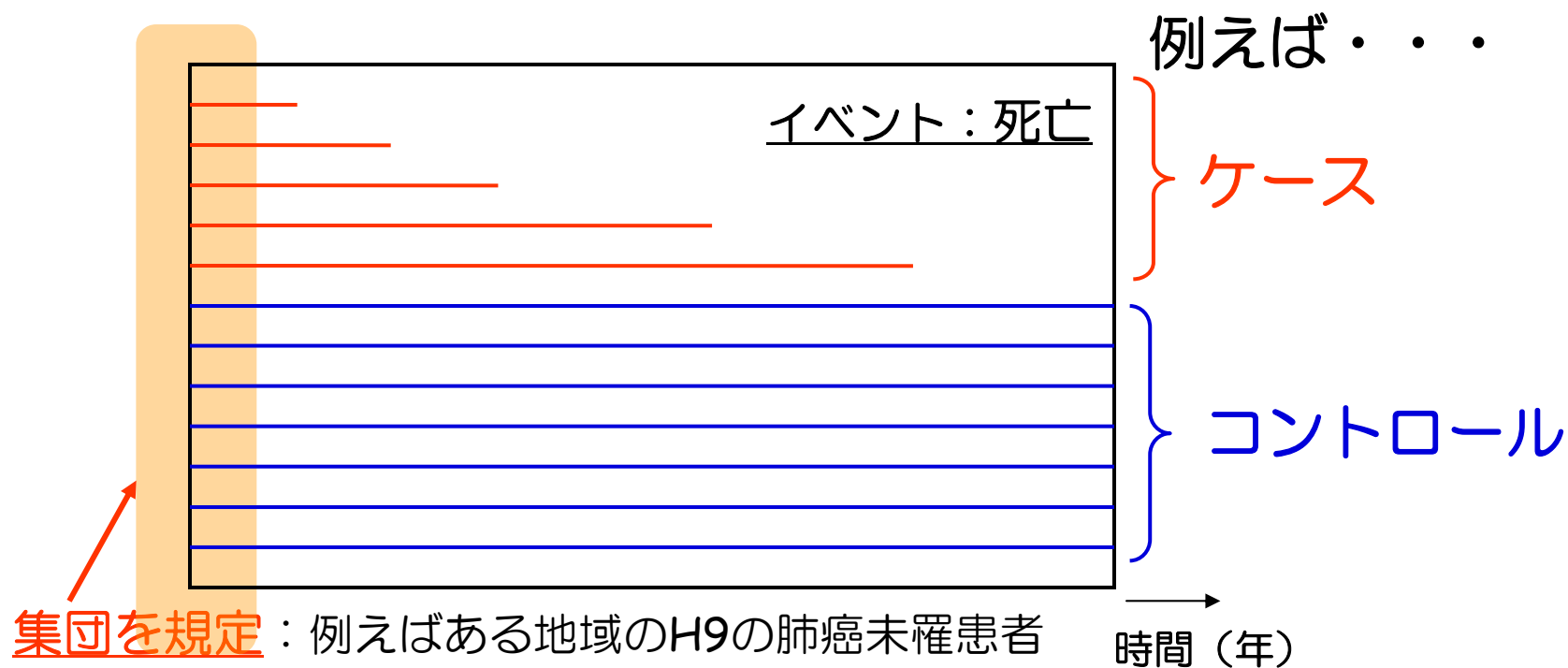
- 興味のある疾患のincidenceが低いほど（稀であるほど）大規模な研究が必要、多大なコスト・時間、効率の低下
- 曝露の測定誤差や追跡不能の程度が曝露水準間で異なればコホート研究でもバイアスが生じる
- 常に未知・未測定の交絡の可能性：前回の内容
  - 解析時に置く仮定に対する感度分析が重要

## 本日の内容

- 比、割合、率
- 観察研究デザイン
  - コホート研究
  - ケースコントロール研究（患者対照研究）
    - 古典的 ～
    - 新しい ～

# ケースコントロール研究

- 新たに罹患したケース（患者）に対してコントロール（＝罹患していないもの）をサンプリングし、ケース・コントロール間で曝露を比較
  - サンプリングされなかったコントロールの曝露情報は必要ない
  - ただし、コントロールはもしもコホート研究を実施していたとしたら研究対象となっていた集団から得ることが重要



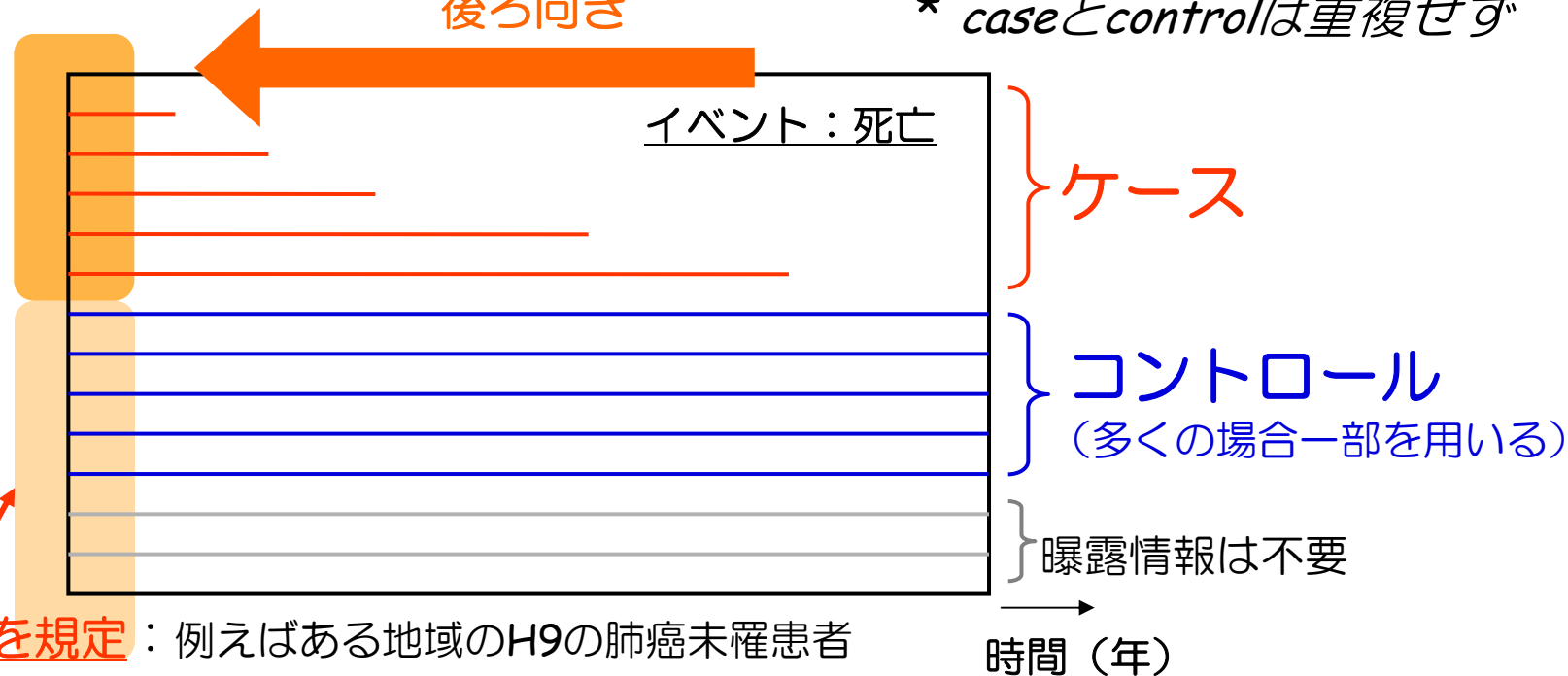
# 古典的ケースコントロール研究

教科書の多くは  
このデザイン  
に限って記述

- (1970年代以前の) 古典的かつ典型的デザイン
  - 累積デザイン\* : "cumulative cases" vs. "cumulative controls"
  - 研究期間"内"に罹患しなかった対象の一部をコントロール
  - 曝露の測定が後ろ向きに行われる
  - コホート研究と異なり規定した集団の全数が把握できていなくてもよい

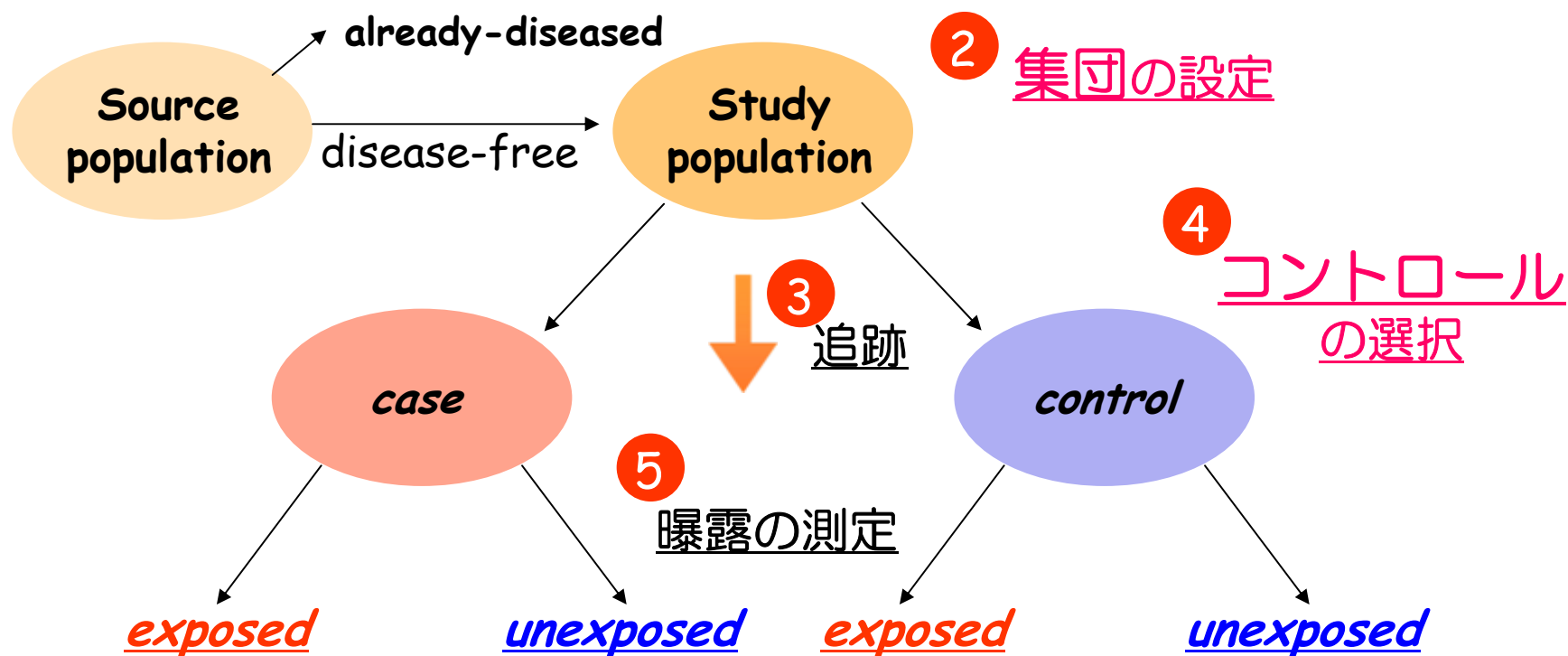
後ろ向き

\* caseとcontrolは重複せず



# 古典的ケースコントロール研究の典型的な流れ

## 1 臨床仮説・研究デザインの設定



## 6 統計解析・結果の評価

# 古典的ケースコントロール研究：効率に優れる

- 一般的には、ケース：コントロール=1：kの場合

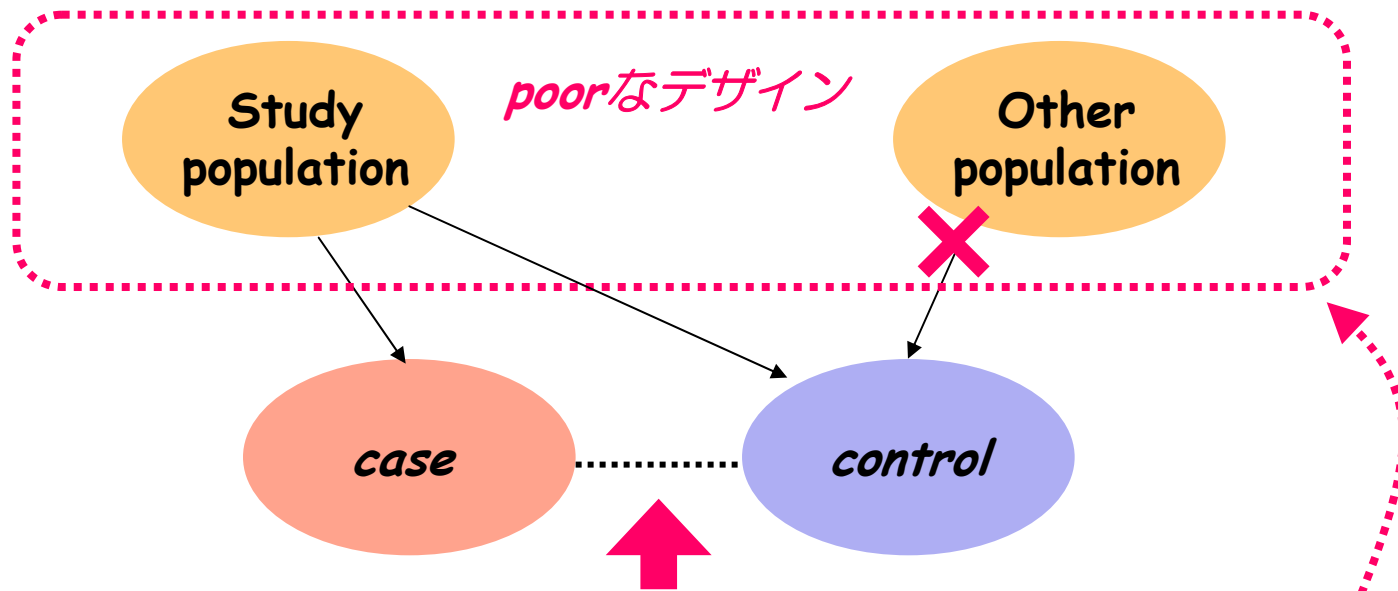
コホート研究に対する効率比 =

$$\frac{k}{k+1}$$

- k=2 : 2/3=66%
- k=3 : 3/4=75%
- k=4 : 4/5=80%
- k=5 : 5/6=83%の効率 : 遜色ない

# 古典的ケースコントロール研究：選択バイアス

- ケースが発生したところと同じstudy populationからコントロールを得るようなデザインが肝要（比較可能性）
  - コントロールの選択バイアス      selection bias



既知の予後因子でマッチングor解析で考慮  
すればよいという問題では決してない  
コホート研究としても適切な集団設定かという問題

## 古典的ケースコントロール研究：思い出しばイアス

- 一般に、ケースほど過去に「潜在的なリスク要因に曝露していたこと」を思い出しやすい **recall bias**
  - 毒性が出たので思い出してみるとA薬を服用していた
  - 毒性が出なかったのでA薬を服用していたこと自体記憶にない
    - 曝露測定が結果の影響を受けることで生じる見かけ上の関連
  
- 曝露測定における誤差（例. 曝露なのに非曝露と回答）の問題
  - 誤差の程度が曝露水準間で等しければ比較可能、過小評価
    - 無差別的誤分類 **non-differential misclassification**
  - 誤差の程度が曝露水準間で等しければ比較可能でない  
過大評価も過小評価もどちらも生じる
    - 差別的誤分類 **differential misclassification**



## 古典的ケースコントロール研究における効果の指標

- オッズ比のみしか求まらない
  - リスク比はデザイン（研究方法）に依存する

ケース：コントロール=1：1

	曝露	非曝露
ケース	200	800
コントロール	100	900

リスク      0.67      0.47

曝露群の非曝露群に対するリスク比

**1.4**

ケース：コントロール=1：10

	曝露	非曝露
ケース	200	800
コントロール	1,000	9,000

リスク      0.16      0.08

曝露群の非曝露群に対するリスク比

**2.0**

## 古典的ケースコントロール研究における効果の指標

- オッズ比のみしか求まらない
  - リスク比はデザイン (研究方法) に依存する

ケース: コントロール=1:1

	曝露	非曝露
ケース	200	800
コントロール	100	900

リスク 0.67 0.47

曝露群の非曝露群に対するリスク比

**1.4**

ケース: コントロール=1:10

	曝露	非曝露
ケース	200	800
コントロール	1,000	9,000

リスク 0.16 0.08

曝露群の非曝露群に対するリスク比

**2.0**

ヒトが研究デザインを変えると結果が変わってしまうのはおかしい

## 古典的ケースコントロール研究における効果の指標

## ■ オッズ比のみしか求まらない

- オッズ比はデザインに依存しない

$$\frac{p}{1-p}$$

ケース: コントロール=1:1

	曝露	非曝露
ケース	200	800
コントロール	100	900

オッズ      2      0.888

曝露群の非曝露群に対するオッズ比

**2.25**

ケース: コントロール=1:10

	曝露	非曝露
ケース	200	800
コントロール	1,000	9,000

オッズ

0.250

0.111

オッズ      0.2      0.0888

曝露群の非曝露群に対するオッズ比

**2.25**



## 古典的ケースコントロール研究における効果の指標

- オッズ比のみしか求まらない
  - オッズ比はデザインに依存しない

$$\frac{p}{1-p}$$

ケース: コントロール=1:1

	曝露	非曝露
ケース	200	800
コントロール	100	900

オッズ

2

0.888

ただし絶対値は意味がない

曝露群の非曝露群に対するオッズ比

**2.25**

ケース: コントロール=1:10

	曝露	非曝露
ケース	200	800
コントロール	1,000	9,000

オッズ

0.250

0.111

オッズ

0.2

0.0888

曝露群の非曝露群に対するオッズ比

**2.25**

リスク比以外にもリスク差、率比（ハザード比）も求められない

# 古典的ケースコントロール研究について

## ■ Advantage

- 効率が良い（特に疾患が稀な場合、曝露の測定が効果な場合）

## ■ Disadvantage

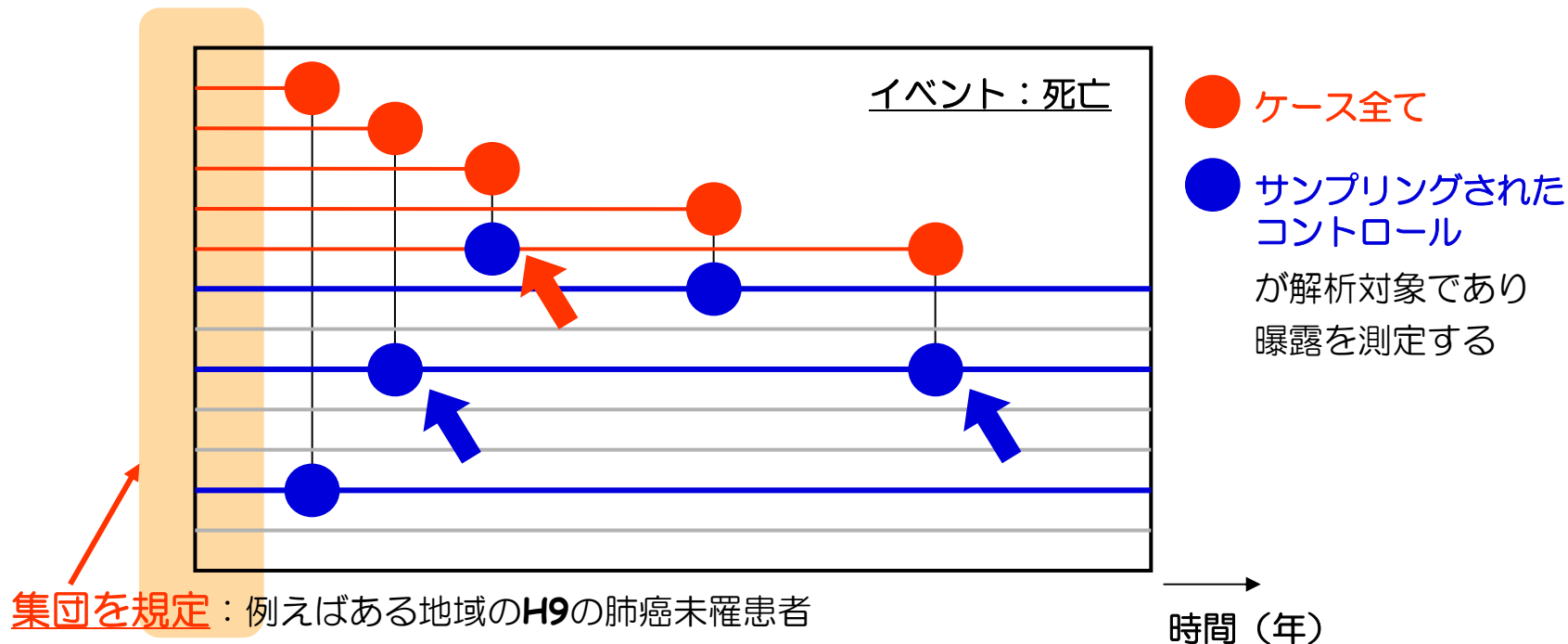
- コホート研究に比べて様々なバイアスが生じやすい
  - コントロールの選択バイアス **selection bias**
  - 思い出しバイアス **recall bias**
- オッズ比のみしか求まらない
  - ただし、**rare disease** ( $p \ll 1$ ) の場合にはリスク比に近似
- 絶対リスクの推定が容易でない
- 常に未知・未測定の交絡の可能性：前回の内容
  - 解析時に置く仮定に対する感度分析が重要

## 本日の内容

- 比、割合、率
- 観察研究デザイン
  - コホート研究
  - ケースコントロール研究（患者対照研究）
    - 古典的～
    - 新しい～

## (1970年代以降の) 新しいケースコントロール研究デザイン

- リスクセットサンプリング・デザイン **risk-set sampling design**
  - 新たな罹患ケースが発生した時点で未罹患のものをコントロールとしてサンプリングし、ケースとコントロールの間で曝露を比較
    - ← ケースとの重複可、← 複数回コントロールとなることも可
  - コントロールのサンプリングを前向きに実施
    - コホート研究内が率直、実施しやすい **nested case-control design**
  - オッズ比ではなく、**率比 (ハザード比)** が求められる



## 何を比べるのか（効果の指標）

- コホート研究：曝露の有無で結果が異なるか

$$\frac{\text{曝露群の罹患数}}{\text{曝露群の総数}} = \text{or} \neq \frac{\text{非曝露群の罹患数}}{\text{非曝露群の総数}}$$

- (新しい) ケースコントロール研究

- あるケースの罹患時点において、そのケースが**曝露群**とする

$$\frac{\text{曝露群の罹患数}}{\text{(解析対象者内の) 曝露群の総数}} = \frac{1}{1}$$



## 何を比べるのか（効果の指標）

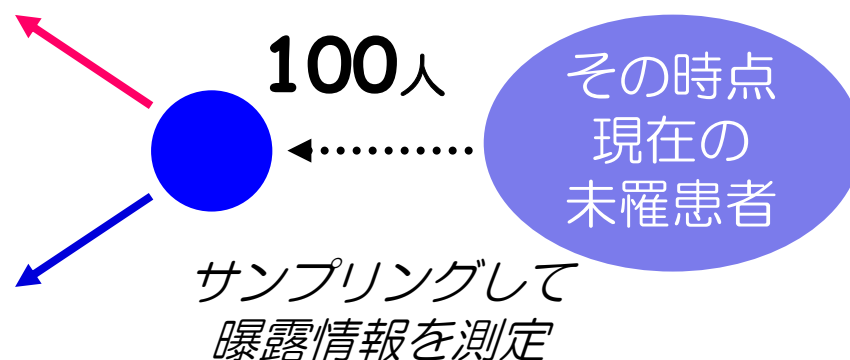
- コホート研究：曝露の有無で結果が異なるか

$$\frac{\text{曝露群の罹患数}}{\text{曝露群の総数}} = \text{or} \neq \frac{\text{非曝露群の罹患数}}{\text{非曝露群の総数}}$$

- (新しい) ケースコントロール研究

- あるケースの罹患時点において、そのケースが**曝露群**とする

$$\frac{\text{曝露群の罹患数}}{\text{(解析対象者内の) 曝露群の総数}} = \frac{1}{1}$$



## 何を比べるのか（効果の指標）

- コホート研究：曝露の有無で結果が異なるか

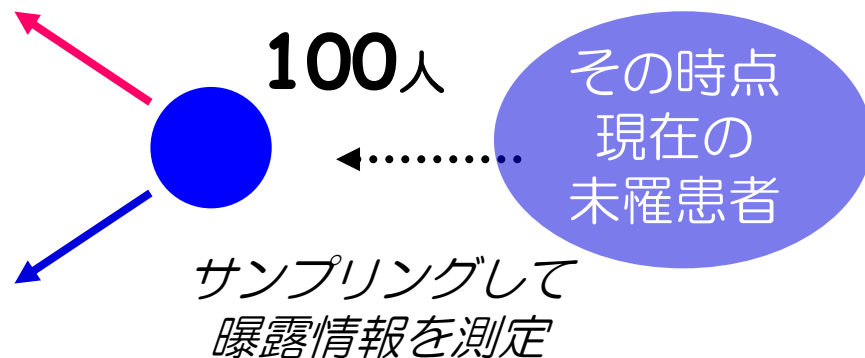
$$\frac{\text{曝露群の罹患数}}{\text{曝露群の総数}} = \text{or} \neq \frac{\text{非曝露群の罹患数}}{\text{非曝露群の総数}}$$

- (新しい) ケースコントロール研究

- あるケースの罹患時点において、そのケースが**曝露群**とする

$$\frac{\text{曝露群の罹患数}}{\text{(解析対象者内の) 曝露群の総数}} = \frac{1}{1 + \text{○}}$$

$$\frac{\text{非曝露群の罹患数}}{\text{(解析対象者内の) 非曝露群の総数}} = \frac{0}{\text{○}}$$



## 何を比べるのか (効果の指標)

- コホート研究：曝露の有無で結果が異なるか

$$\frac{\text{曝露群の罹患数}}{\text{曝露群の総数}} = \text{or} \neq \frac{\text{非曝露群の罹患数}}{\text{非曝露群の総数}}$$

- (新しい) ケースコントロール研究

- あるケースの罹患時点において、そのケースが**曝露群**とする

$$\frac{\text{曝露群の罹患数}}{\text{(解析対象者内の) 曝露群の総数}} = \frac{1}{1+99}$$

*ほぼ等しい*

$$\frac{\text{非曝露群の罹患数}}{\text{(解析対象者内の) 非曝露群の総数}} = \frac{0}{1}$$

未罹患者にも**曝露**が多い場合

100人

その時点現在の未罹患者

サンプリングして曝露情報を測定

99人

1人

## 何を比べるのか（効果の指標）

- コホート研究：曝露の有無で結果が異なるか

$$\frac{\text{曝露群の罹患数}}{\text{曝露群の総数}} = \text{or} \neq \frac{\text{非曝露群の罹患数}}{\text{非曝露群の総数}}$$

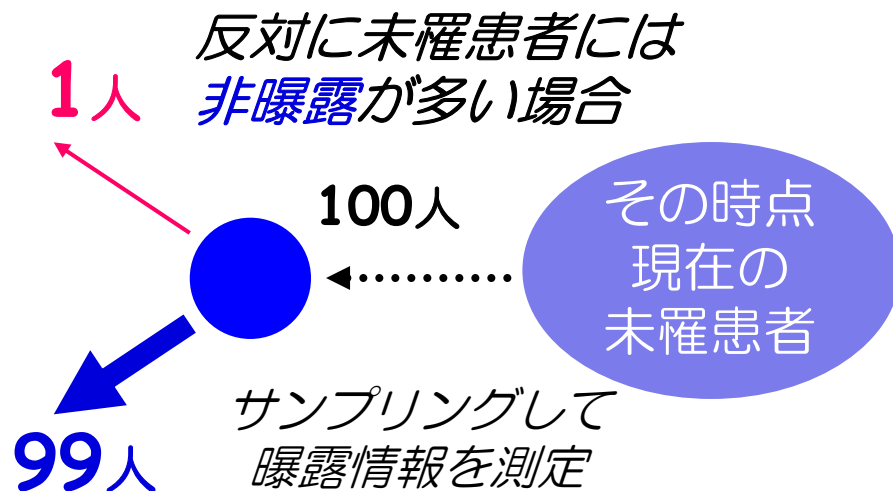
- (新しい) ケースコントロール研究

- あるケースの罹患時点において、そのケースが曝露群とする

$$\frac{\text{曝露群の罹患数}}{\text{(解析対象者内の) 曝露群の総数}} = \frac{1}{1+1}$$

**異なる**

$$\frac{\text{非曝露群の罹患数}}{\text{(解析対象者内の) 非曝露群の総数}} = \frac{0}{99}$$



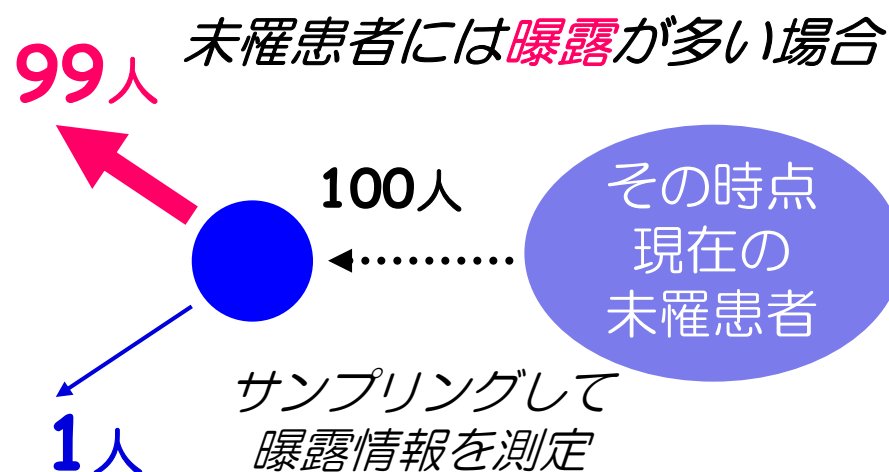
## 何を比べるのか (効果の指標)

- (新しい) ケースコントロール研究
  - ケースが非曝露群でも同様に

$$\frac{\text{曝露群の罹患数}}{\text{(解析対象者内の) 曝露群の総数}} = \frac{0}{1+99}$$

**異なる**

$$\frac{\text{非曝露群の罹患数}}{\text{(解析対象者内の) 非曝露群の総数}} = \frac{1}{1+1}$$



- 両者の比は厳密にはハザード比
  - 直前まで罹患していなかった人を分母とする“ハザード”の比
  - (新しい) ケースコントロール研究ではハザード比が求められる

## 新しいケースコントロール研究デザインについて

- これから新たに前向きにケースコントロール研究データを測定しようとするならば優れたデザイン
  - コホート研究と同じ指標（ハザード比）で結果が得られる
  - 古典的ケースコントロール研究で生じやすいバイアスを回避可能
    - コホート研究と同様
  - 特に、曝露測定コストの問題によりコホート研究が実施可能でない状況に適する
    - e.g. 研究開始時に保存した試料から測定した遺伝子を曝露（全対象ではなくケースコントロールの対象のみ測定）

# 新しいケースコントロール研究について

## ■ Advantage

効率良く、ハザード比を求めることが可能

- 効率が良い（特に疾患が稀な場合、曝露の測定が効果な場合）

## ■ Disadvantage

ただし、古典的～よりは生じにくい

- コホート研究に比べて様々なバイアスが生じやすい
  - コントロールの選択バイアス                      selection bias
  - 思い出しバイアス                                      recall bias
- ~~オッズ比のみしか求まらない~~
  - ~~ただし、rare disease ( $p \ll 1$ ) の場合にはリスク比に近似~~
- 絶対リスクの推定が容易でない
- 常に未知・未測定の交絡の可能性：前回の内容
  - 解析時に置く仮定に対する感度分析が重要

## 補足. 交絡への対処 (前回のスライド)

全て重要な方法・概念であり、念頭におくべき  
研究デザインにおいて

- 限定 restriction
- マッチング matching
- ランダム化 randomization (最強は実験的研究)

### 研究実施中において

- 交絡要因の全候補をみれなく測定  
measure all possible confounders

### 統計解析において

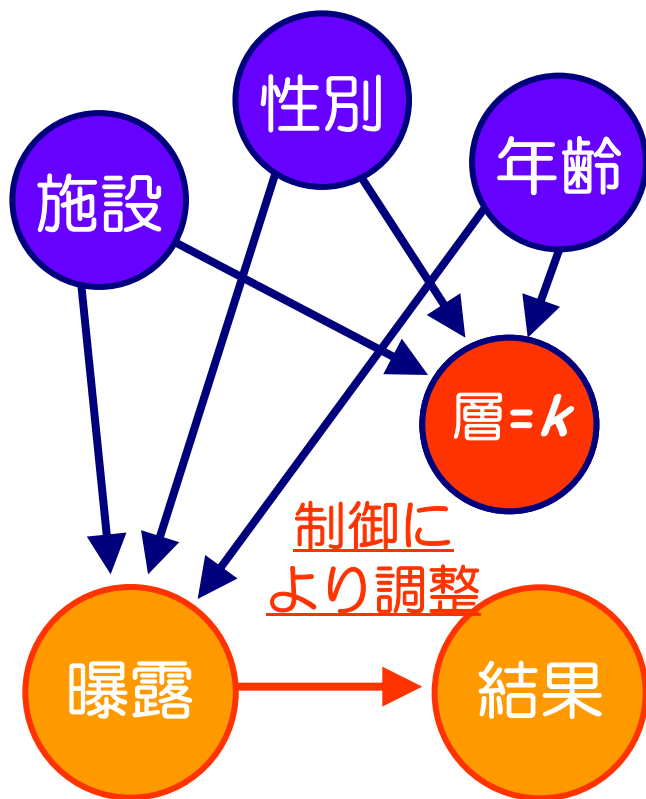
- 解析における調整 analytic adjustments



# マッチングの効果は異なる (前回の補足)

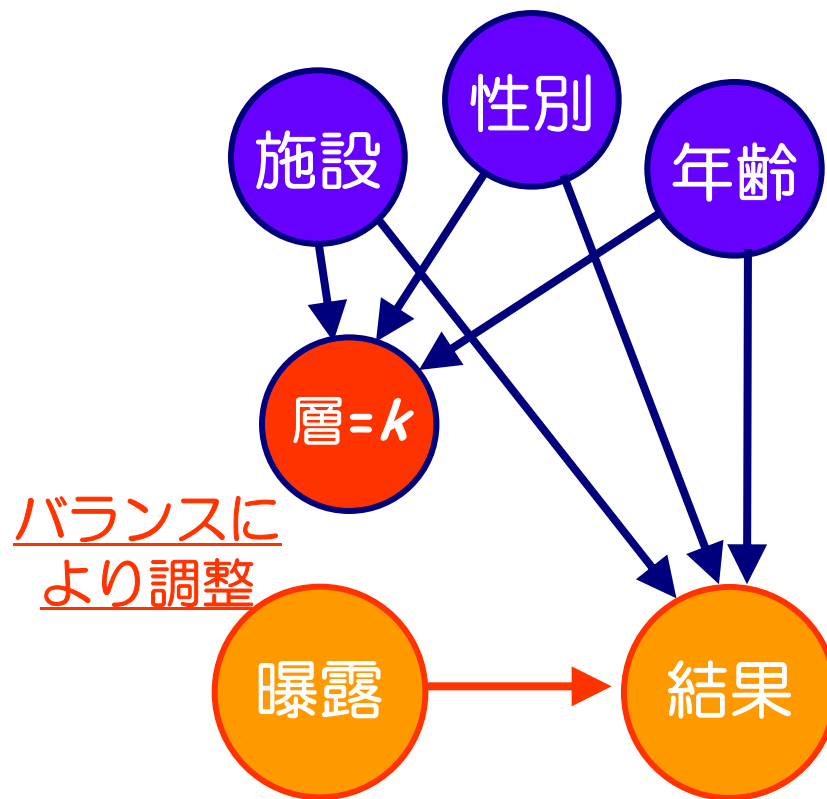
## ■ ケースコントロール研究

- “ケースとコントロール”  
の間で背景をマッチング



## ■ コホート研究

- “曝露の水準”間で背景  
をマッチング



## Take Home Messages (まとめ)

- 比、率、割合は異なる
- コホート研究では規定した集団を追跡し、曝露と罹患 incidence の関連を評価
- ケースコントロール研究では新たに罹患したケースに対してコントロールをサンプリングし、ケース・コントロール間で曝露を比較
- 新しいデザインにより前向きに研究を行うことでケースコントロール研究でもハザード比を求められる
  - リスクセットサンプリング・デザイン risk-set sampling design