

EBNのための研究計画：

観察的研究 コホート研究（2）

林 邦彦・高木廣文

EBN のための研究計画

観察的研究 コホート研究 (2)

林 邦彦 Hayashi Kunihiro
群馬大学医学部保健学科

高木廣文 Takagi Hirofumi
新潟大学医学部保健学科



- 研究では、対象を「観察」することが基礎となる。観察を系統的で客観的なものにするために、研究の事前に「研究計画書（プロトコロール）」が作成される。
- 研究の対象が1人の患者であったり1事例である場合、その研究は「事例報告（case report）」とよばれる。事例報告はあくまでも仮説の提示である。
- 研究対象を集団として観察する研究の代表的なものが「コホート研究」であり、ランダム化はされず、自然のまま観察するという特徴がある。コホート研究には、対象者全員が同じ観察期間である「閉じたコホート」と、対象者の観察期間が異なる「開いたコホート」とがある。
- コホート研究では、事象の起きやすさを推定するものとして「割合（proportion）」と「率（rate）」を用いる。また推定した起きやすさがグループ間でどう違うのかの比較に「差（difference）」と「比（ratio）」を用いる。集団としての問題の大きさを知りたければ「差」を、個体としての確率を問題にする場合は「比」を用いたほうが比較を明確にしやすい。

ニュートンの引力の原理は、現在理性に基づいてしっかりと確立しているが、もし必須の信仰箇条に指定していたら、そうはならなかったに違いない。」

トーマス・ジェファークソン

対象の観察

観察的研究に限らず、研究では、まず対象を「観察」することが基礎となる。観察を通じて得られたデータをもとに、何らかの法則を探る（この過程を「推論」とよぶ）。そして、この見出された法則やエビデンスを実際に利用することで、よりよい治療やケアをめざすことになる。もちろん、研究に限らず臨床現場でも、患者を観察することはナースの日常業務の基本であろう。しかし、研究では、その観察が系統的で客観的なものであることが要求される。ほ

かの人には無理だが、私だけが観察できる患者Aさんの気持ちとか、林家に一子相伝で伝わる尺度での患者満足度の観察、といったものを手がかりに、ほかにも通用しうる法則を探ることは、きわめて困難である。

観察を系統的で客観的なものにするために、研究では事前に「研究計画書（プロトコール）」が作成される。研究計画書には、研究の目的、研究の対象、データ解析方法、研究組織といった事項のほか、いつ・誰が・どのような手順で・何を、観察するかの詳細が記載される。臨床研究の場合では、研究者が所属する施設内の委員会などで、この研究計画書に基づいて、研究の科学性や倫理性が事前に審査される。

事例報告

研究の対象が、ある1人の患者や1つの事例である場合、その研究は事例報告 (case report) とよばれる。典型的と思われる事例、逆にまれで珍しいと思われる事例などの報告である。これら事例報告は、重要な何らかの法則や仮説を暗示しているかもしれない。たとえばライ症候群など、未知の事象発見の多くは、この事例報告から始まっている。そのため、これら事例報告を、仮説創生の研究とよんだり、以降に続く実証的研究へのシグナルとよんだりする。事例報告の例をみてみよう。

『New England Journal of Medicine』で「事例報告 (case report)」と「ケア (care)」をキーワードに検索すると、「Extensive Transmission of Mycobacterium Tuberculosis from a Child (ある子どもから広がったマイコバクテリア結核)」²⁾といったタイトルの論文が見つかる。この論文は、1998年に米国ノース・ダコタ州で見つかった、9歳のある小児が感染源となったマイコバクテリア結核について、その伝播の様子を事例報告している。その児童を発見した経緯、生活の様子、彼に接触した可能性のある者、調査票やツベルクリン反応での感染者発見の方法など、詳細が記述されている。その結果、家族、学校の同級生、スクール・バスの同乗者、デイ・ケアでの接触者などから、その小児を感染源とする感染者が発見され、9歳の小児でも結核流行の源となる可能性があることを報告している。従来は、若年の小児は感染源にはならず、結核の流行における感染源は、大人か思春期以降の患者であるとされてきた。この事例から、マイコバクテリア結核では、若年の小児でも感染源になる可能性があり、学校・病院といったところでは注意が必要かもしれないといった問題提起をしている。

しかし、事例報告はあくまで仮説の提示となる。その事例で観察されたからといって、ほかの事例で

同様の結果が得られる保証はない。また、観察した事象がどの程度起きやすいかという、「頻度」に関する情報も得られない。万人で必ず発病するリスク要因、万人で必ず有効である治療法やケアといったものは少ない。多くの場合は、どの程度起きやすいかという、確率 (probability) が問題となる。事象の起きやすさを知るには、その事象が起こらなかった事例も調べなくてはならない。たとえば、疾患発生の起きやすさを知るには、発生例とともに発生しない例の情報も必要である。同様に、ある治療法の効果の現れやすさを知るには、有効例とともに無効だった患者の情報も必要である。

このような医学における不確実性を調べるには、個々の事例の報告でなく、多数の対象を集団として定義し、系統的に観察することで、頻度を知ることが必要となる。この不確実性をもつ場面で、法則を推論するのに用いられる方法が、「統計学的推論」とよばれるものである。

コホート研究の例

研究対象を、集団として観察する研究の代表的なものが、コホート研究とよばれる研究デザインである (本誌Vol.1 No.2を参照)。

看護研究の例ではないが、ナース自身が研究の対象となっている有名な大規模コホート研究を紹介しよう。米国ハーバード大学の研究者が女性の健康問題について行っているナース・ヘルス研究 (Nurses' Health Study) である³⁾。

この研究は、全米11州の30～55歳のナース約12万人を対象に、1976年に開始した「前向きコホート研究」である。同じナースという職業をもつ人たちでコホート (集団) を定義して、同一の対象者を継続して経時的に観察している。この研究のように、職業を共通の特徴とするメンバーでコホートを設定した研究は、ほかにも英国のBritish Doctors Studyなどがある。医療従事者自らが、観察対象と

なって研究に協力しているのである。コホートのメンバーとなったナースは、ベースライン調査の後、1～2年に1度、自己記入式の調査票に、日常生活の様子、保健医療習慣、リプロダクティブ・ヘルス、新たに自分に起こった疾患やその治療について記入し、研究事務局に返送している。

ナース・ヘルス研究の研究課題は、当初、女性における喫煙と各種疾患の発生との関連、経口避妊薬と発癌との関連を調べることにあった。その後、ほかの生活習慣やホルモン補充療法などについても、癌や心血管系疾患の発生との関連を調べている。これらの関連は、ベースライン調査時（観察開始時）の各要因の曝露情報をもとにコホートをグループに分け、その後の追跡観察期間中に起きた疾病の発生頻度を、グループ間で比較することによって検討している。たとえば、生活習慣と冠動脈疾患との関連をみた分析では、観察開始時に、癌、糖尿病、心筋梗塞、脳卒中などの既往のない84,129人を対象に、14年間の追跡期間中に新たに発生した冠動脈疾患と脳卒中の発生頻度を比較している^{4,5)}。観察開始時に、栄養摂取状況が良好で、非喫煙、かつ1日平均30分以上の運動をしていた人たちのグループでの冠動脈疾患発生割合は、ほかの人たちでの発生割合の0.43倍であった。また、上記の3つの要因に、観察開始時のBMIが25未満という条件を加えたグループでは0.34倍に、さらにアルコール摂取1日5g以上の条件を加えたグループでは0.17倍と減少していた。これら発生割合の比についての推定値は、要因間の関連やほかの要因の影響を調整するため、「ロジスティック回帰分析」という多変量解析の手法が用いられている。このことから、論文の著者らは、心血管系疾患の予防においては、栄養、非喫煙、運動、非肥満、少量の飲酒といった生活習慣の各要因を、同時に改善することが重要であることを示唆している。

かつては、生活習慣病の予防法や治療法の探索・検証において、性差にはあまり関心が払われていな

かった。しかし、妊娠・出産・閉経といった女性固有のリプロダクティブ・ヘルスだけでなく、生活習慣、保健習慣、そして発生する疾患の特徴も、男女間では異なる。男性に比べ、女性でのエビデンスは不足していたといえる。これら女性の健康事象について、今まで数多くの貴重なエビデンスを提供してきたのが、このナース・ヘルス研究である。また、ナース・ヘルス研究ではQOLの調査も行い、ナース全体としては働く女性一般と大きな違いはみられないが、同じナースでも、外来勤務や教育職に比べ、入院病棟勤務や手術部勤務では、精神的ストレスが大きいことなども報告している。

EBMの指針では、ランダム化比較試験などの介入研究に比べて、観察的研究はエビデンスとして低く位置づけられることがある。コホート研究ではランダム化はなされず自然のまま観察するため、既知や未知のほかの要因が結果に影響を及ぼしているかもしれない。グループ間の比較可能性に問題が生ずることもある。しかし、前述のような生活習慣の要因について、ランダム化比較試験を実施してエビデンスを得ることは、きわめて困難であろう。たとえば、少量の飲酒がよさそうだという仮説のもと、アルコール1日5g摂取群と非飲酒群とに、対象者をランダムに割りつける。摂取群に割りつけられた人では、毎日きっかりアルコール5g分のお酒を飲む。多くても少なくともいけな。非飲酒群では、晩酌禁止はもちろんのこと、花見や三三九度によるアルコール摂取も避ける。このような飲酒習慣についての規定を、何十年にもわたって守ってもらうことは、およそ実施不可能である。また、各種医療技術の評価においても、厳密に規定された患者を対象に、限定された施設や治療環境のもと実施されるランダム化臨床試験だけでは、特に長期間にわたる治療法の評価では、不足する点も多い。このようなとき、重要なエビデンスを提供してくれるのが、コホート研究をはじめとする観察的研究である。

また、このナース・ヘルス研究で特筆すべき点は、研究対象としてナースが選ばれた理由であろう。ナースは、一般の女性に比べて、自己に起きた疾患や治療などの内容を正確に答えることができること、また、疫学研究や医学研究に対して理解があり、研究にとっても協力的であることが、理由としてあげられている。コホート研究では、コホート設定後いかにすべてのメンバーを追跡観察できるか、その追跡割合が研究の質を決める重要な鍵となる。追跡不能の例は、ある特定の疾患が発生したなど何らかの特徴をもっている例かもしれない、各種指標の推定にとってバイアスの大きな原因となる可能性がある。

一方、観察的研究では、個々の対象者にとって参加の直接的なメリットはなく、追跡観察を継続して行うためには、対象者の積極的な協力が不可欠である。ナース・ヘルス研究では、10万人以上のナースが、たとえ途中で転居や転職などがあっても20年以上にわたって継続して調査に協力し、ほぼ全員が追跡できている。まさに、ナースが観察対象として協力することで、女性の健康についてのエビデンスを提供してきたコホート研究といえる。

閉じたコホートと開いたコホート

ナース・ヘルス研究では、コホートのメンバー全員で観察開始は同じ時点であった。そのため、ある時点までの観察期間は、メンバー全員が同じ時間となる。前述の分析例では、メンバー全員が14年間という同じ観察期間のデータであった。また、要因への曝露は、観察開始時にもっている特徴でグループ化される。このようなコホート研究を「閉じたコホート (closed cohort, fixed cohort)」^①とよぶ。

このタイプのコホート研究データでは、事象の起きやすさを推定するものとして、割合 (proportion) と率 (rate) が用いられる。日常の会話では、割合も率も同じような言葉として使われるかもしれないが、統計学では、この2つの言葉のもつ意味は違う

(①)。たとえば、15年間追跡観察している閉じたコホート研究において、男性群では100人中20人に、女性群では150人中25人にある疾患が発生したとしよう。この15年間における発生割合は、男性群で20人/100人=0.20、女性群で25人/150人=0.17である。分母と分子は、同じ「人」という単位の数字であり、同じ単位の数字を割った“割合”という測度は、単位をもたない無名数になる。また、分子は必ず分母に含まれている。男性群で発病した20人 (分子) は、分母である100人の一部分である。

一方、男性群の発生率は20人/(100人×15年)=20人/1,500人年=0.013/年、女性群の発生率は25人/(150人×15年)=25人/2,250人年=0.011/年、と計算できる。“割合”での分母は総観察人数 (人) であったが、“率”での分母は総観察期間 (人年) である。そのため、割合と違い、率は、/年、/日といったある時間あたりの、単位をもつ測度となる。人口動態統計での死亡率でも、死亡した人数を観察した総期間人年で割った形になっている。たとえば、1998年1年間のわが国における死亡率は、936,484人/(125,252,000人×1年)=747.7人/10万人年である。

閉じたコホートに対して、観察期間がコホート・メンバーで異なる研究を、「開いたコホート (open cohort, dynamic cohort)」とよぶ。たとえば、出生時から観察を開始するコホートを設定すると、生年月日が違うので、ある暦時点までの観察期間はメ

推定したい事柄	推定に用いる測度	単位	コホート研究の型
確率・リスク	割合 (proportion)	なし	閉じたコホート
ハザード (瞬時の確率)	率 (rate)	単位時間あたり (/年、/日など)	閉じたコホート 開いたコホート

① 起きやすさの測度

ンバーによって異なる。病院の記録から、ある治療法を受けている人を探してコホートを設定し、治療開始後の様子のある暦時点まで調べる場合でも、各メンバーの観察期間は異なってくる。閉じたコホートのように、各メンバー同時に、「ヨーイ・ドン」で観察を開始しておらず、また、出生後1歳までとか、治療開始後3年までといった観察終了の時点も決めている場合である。このような開いたコホート研究のデータでは、同じ1人でも、観察期間が1年以上ある人もいれば、観察開始から1か月しか経っていない人などまちまちで、全員を同じ1人として扱って“割合”を算出することはできない。しかし、“率”では、分母をメンバー全員の観察時間を加え合わせた総観察時間にすれば、算出できることになる。この計算法は、従来「年人法」とよばれ、追跡調査でよく用いられてきたものである。

差と比

以上のように、コホート研究のデータから、割合や率で事象の起きやすさを推定した。次に、この推定した起きやすさが、グループ間でどのように違うかを比較したい。

この比較で用いられる指標が、“差”(difference)と“比”(ratio)である(②)。先ほどの閉じたコホート研究の仮想データで、男女間に違いがあるか比較してみよう。差をとるなら、男性群の発生割合－女性群の発生割合、つまり20人/100人－25人/150人＝0.20－0.17＝0.03である。これは、15年間の追跡で、男性のほうが100人につき3人余計に発生することを示している。一方、比をとると、男性群の発生割合/女性群の発生割合、つまり(20人/100人)/(25人/150人)＝0.20/0.17＝1.2である。これは、15年間の追跡で、男性は女性に比べ発生が1.2倍あることを示している。

差でも比でも、男性に発生しやすいさうだということとはわかるが、どちらの指標を使うべきかは場面に

		比較の指標	
		差	比
起きやすさ の指標	割合	$X_b/N_b - X_a/N_a$	$(X_b/N_b) / (X_a/N_a)$
	率	$X_b/P_b - X_a/P_a$	$(X_b/P_b) / (X_a/P_a)$

X_a, X_b : a群, b群での事象の発生人数
 N_a, N_b : a群, b群の観察人数
 P_a, P_b : a群, b群での総観察時間

②コホート研究における比較の指標

によって異なる。一般に、集団としての問題の大きさを知りたければ“差”を、一方、個体としての確率を問題にするときには“比”を用いたほうが、違いを認識しやすいといわれている。特に、比を用いる場合には、割られるほうの大きさ(ベースとなるほうの大きさ)を十分把握していないと誤った認識をしてしまうこともある。たとえば、比では、(1,000人/10,000人)/(100人/10,000人)も10倍だが、(10人/10,000人)/(1人/10,000人)も10倍である。ベースとなる起きやすさが、10,000人に100人の場合でも、10,000人に1人でも、比は同じ10倍である。しかし、ベースとなる発生割合の大きさは、100倍も違う。比は、前述の割合や率に似ている(何かを何かで割っている)が、やはり単位がない無名数であるので、率との区別は簡単につく。また、割合では分子が分母に含まれていたが、比ではこのような包含関係はない。

追記

わが国でも、米国ナース・ヘルス研究と同様にナースを対象としたコホート研究が、今年夏からスタートする予定です。一昨年には、群馬県看護協会の協力のもとパイロット研究も開始され、わが国のナースにおいても、米国と同様に信頼性のある回答が得られることがわかりました。対象は、20歳以上の女性のナースです。興味のある読者は、研究事務局

までお問い合わせください。

研究事務局：Phone & Fax：027-220-8974

e-mail：khayashi@health.gunma-u.ac.jp

文献

- 1) Nash R：From these beginnings—A biographical approach to American history. Harper and Row Publisher；1987. 足立康訳：人物アメリカ史. 新潮社；1989.
- 2) Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, et al.：Extensive transmission of mycobacterium tuberculosis from a child. N Engl J Med 1999；341：1491-1495.
- 3) Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE：The nurses' health study：20-years contribution to the understanding of health among women. Journal of Women's Health 1997；6：49-62.
- 4) Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al.：Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. N Engl J Med 2000；343：16-22.
- 5) Stampfer MJ, Hu FE, Manson JE, et al.：3 combination of modifiable lifestyle behaviours reduced the risk of coronary artery disease. Evidence-Based Nursing 2001；4：25.
- 6) Walker AM：Observation and inference—An introduction to the methods of epidemiology. Epidemiology Resources Inc：Chestnut Hill, MA；1991. 丸井英二, 中井里史, 林邦彦訳：疫学研究の考え方・進め方—観察から推測へ. 新興医学出版；1996.

ご意見をお待ちしています

統計学についての質問や本誌の内容についての感想、また皆さんが普段EBNに関して抱いている疑問などをお送りください。投稿もお待ちしています。どのようなことでも結構ですのでE-Mail (webmaster@nakayamashoten.co.jp), Fax, 巻末のアンケートなどでお気軽に声をお寄せください。皆さんからのご意見を今後の誌面づくりに活かしていきたいと考えています。

また、本誌ではホームページも開設中です。こちらもぜひのぞいてみてください！
(<http://www.nakayamashoten.co.jp/kango/>)

(編集部)