

疫学研究の王道「コホート研究」

高木 廣文

新潟大学医学部保健学科 教授

1. はじめに

E BMの枠組みでは、無作為化臨床試験(RCT、Randomized Clinical trial)のような実験的研究が、統計学の分析方法を正しく使える研究デザインとして重視されている。しかし、これまでに現実に生活している人間の観察から、喫煙をはじめとする生活習慣が、多くの疾病の発症に関係していることが明らかになってきた。とくに、一般人口集団を長期間に渡り追跡し、ある特性と重要な疾患との関係を明らかにするために行われるコホート研究は、疫学研究の中でももっとも重要な研究方法である(1, 2)。世界中の疫学者で知らないものはいないフラミンガム研究 (Framingham study) はその代表であり、危険因子(risk factor) という概念を確立した研究として、また冠動脈疾患の病因追求および危険因子を明らかにした研究として先駆的な研究であった(3)。

今回は、各種の調査方法について概説し、とくに疫学研究では多くの成果をあげているコホート研究について解説する。

2. さまざまな疫学調査法

自然科学の実験とは異なり、人間集団に対する研究では厳格な条件設定は困難である。このため、疫学研究では多様な研究デザインが用いられている。

(1) 対象特性による研究デザインの分類

疫学調査法は、調査対象集団の特性と調査期間によって分類されるのが普通である。

対象集団の特性として、「患者集団」か「一般集団」かで大きく2分類することができる。臨床研究で用いられる研究デザインは、患者を中心に構成される。患者のみから得られるデータでは、単なる特定の疾患の実態報告となり、死亡に対する危険因子などを探索することはできない。危険因子などの探索のためには、科学的に妥当な対照 (コントロール) を設定する必要がある。このように適当なコントロールを設定し、病因や危険因子と考えられる変数について情報収集し、統計学的分析を行う研究デザインは「患者-対照研究 (ケース・コントロール研究) case-control study」と呼ばれている。危険因子の探索のためには、統計学的には極めて効率の良い方法として知られているが、科学的に適切なコントロールの設定が難しいという問題がある。

調査対象として、共通の特性をもつ構成員からなる集団を研究する場合がある。すなわち、ある地域の住民や、企業の従業員、ある大学の同窓生などの特定の集団を追跡し、その間に起きた疾病の発生や死亡 (イベント) と、その集団がもつ特性との関係を分析するという研究デザインである。このような研究デザインは「コホート研究 cohort study」と呼ばれている。もともと、コホートとは、ローマ時代の軍隊の単位を示す用語であり、300~600人の歩兵部隊で、同一地域、同一年齢で、兵役終了まで同一構成員であったという(1)。後には、死亡確率が高いと分かっているにもかかわらず前進を続ける戦術を意味したという(4)。

(2) 調査期間による分類

特定の疾患の発生や死亡の原因を探るためには、因果関係の検討という点から、時間軸に沿った調査が必要とされる。疫学調査法は時間に関して、3つに分類される。

国勢調査のように、ある時点での集団の特性を把握するために行われる調査は「断面調査 cross-sectional study」と呼ばれている。一時点での調査なので、一度のみでは疾患等の因果関係を明らかにすることはできない。現状を調べる実態調査であるが、喫煙者の割合や高血圧症の頻度などを調べることはできるので、コホート研究のための作業仮説のための情報を得ることはできる。

時間軸に沿って調査を行う研究デザインは「縦断研究 longitudinal study」と呼ばれる。この縦断研究はさらに2分類される。すなわち、現在から未来に向かって調査を行う「前向き研究 prospective study」と、逆に現在から過去に向かう「後向き研究 retrospective study」である。

後ろ向き研究は、研究しているイベントの発生（疾患の発生や死亡）がすでに観察されており、その原因を過去に求める方法である。このため、医療記録などが完備している場合はよいが、患者など対象者の記憶に頼るような情報収集方法では、得られたデータの信頼性の問題が極めて重大になってくる。しかしながら、調査時点で収集される情報からある程度の結論を得ることができるので、調査効率はやよい。ケース・コントロール研究は、時系列による分類では、後ろ向き研究である。

前向き研究では、研究中のイベントが調査期間中に観察できるので、極めて信頼性の高い情報が得られる。コホート研究は、時系列的には前向き研究である。ただし、研究中の疾患や死亡の発生率が高くないと、極めて多数の調査対象者を必要とする。例えば、一般の地域集団で、10万人年対50人程度の死亡率の疾患を研究する場合、1万人の調査対象では、平均して1年間に5人程度の死亡が観測されるだけである。このような状況では、統計学的に有意となるような危険因子を見つけるのに、10年間の追跡調査でも不十分であろう。従って、イベントの発生率の高い高齢者の集団や、特定の疾患に対するハイリスク集団（喫煙者集団、特定の職業集団など）をコホートとして設定した方が、調査の効率はずっと高くなる。

(3) コホート研究の分類

コホート研究は、通常は調査開始時点からの情報を研究に利用する。このような研究デザインは「前向きコホート研究 prospective cohort study」と呼ばれている。一般にコホート研究といえば、前向きコホート研究の意味で使われる。

場合によっては、コホート集団のすべての構成員の医療記録などが完備しており、調査開始時点以前のある時点をコホートの追跡開始時点とすることが可能なこともある。例えば、ある地域で5年前からの住民健診記録がすべて利用できる場合などである。このような場合、調査開始時点を現在から過去の時点である5年前まで遡ることができる。このようなコホート研究は「既往コホート研究 historical cohort study」と呼ばれている。既往コホート研究では、現時点からの調査期間を短くできるという利点がある。

4. 観察研究と介入研究

従来、コホート研究はある地域住民などを自然の状態を観察し、観察期間中に発生したイベントとある特性との関係を研究するのが一般的であった。このような研究は「観察研究 observational study」と呼ばれている。例えば、多様な生活習慣や生理学的測定値のどれが冠動脈疾患に関係するのかを研究したフラミンガム研究などがそうである。ボストン近郊のフラミンガムという小さな町（男2,282名、女

2,845名)を1949年から観察を開始し、高血圧、高コレステロール、喫煙などが冠動脈疾患の危険因子であることを初めて明らかにした先駆的研究であった(3)。また、研究の過程で多数の危険因子をまとめて分析する方法として、はじめて多重ロジスティックモデルが使われた(4,5)。

このような観察研究では、観察開始時点(ベースライン)でのある特性の有無、例えば喫煙習慣の有無、と冠動脈疾患の発生や死亡などのイベントの有無の関連の強さが統計学的に分析される。したがって、注目している要因をもつ者(曝露群)の割合ともたない者(非曝露群)の割合が、ほぼ等しい場合には分析に都合がよい。しかし、曝露群がコホートの中に占める割合が10%とか5%とかと少ない場合には、イベントの観察も起こりにくくなる。したがって、発生割合が低く検出力も大きくはならないだろう。かりに差があるとしても、統計学的には有意になりにくくなり、その評価が難しくなるだろう。極端にリスクが高い場合には問題にならないが、2倍程度のリスクを見つけるのは大変に違いない。

単に自然のままにコホート集団を任せるのではなく、人為的にコホート集団をいくつかに分割し、それぞれに異なる処理を行い、その結果を観察するという実験的デザインがある。これは、「介入研究 interventional study」と呼ばれる研究デザインである。

MRFIT研究(Multiple Risk Factor Intervention Trial)では、冠動脈疾患でない35~57歳の男性について、6428人を特別介入群と6438人を通常治療群に無作為に割り当てた。特別介入群には、血清コレステロール値を下げるように徹底的な食事指導をし、禁煙相談、計画的な高血圧の薬物治療を実施した。通常治療群は、地域の医療機関に任せた。約7年間の追跡の結果、2つの群ともに当初の予測の3分の2程度の冠動脈疾患による死亡であり、しかも両群で有意差は認められなかった。すなわち、徹底的な保健指導や治療は無効であった。しかし、特別介入を打ち切った後も追跡を継続したところ、10.5年後では特別介入群で急性心筋梗塞死亡率は24%も低い結果が得られた(3)。このように、コホート研究であっても実験的な処理を対象者に加える介入研究も存在する。ただし、その効果が現れるのにどのくらい追跡をしなければならないかは、イベントの発生率とどのような処理なのかに大きく依存している。

介入研究は、人為的な処理を行うため、対象者に倫理的な配慮が必要とされる。インフォームドコンセントは当然として、少なくとも対象者の不利益にならないと考えられる場合のみ許される研究デザインである。例えば、 β -カロテンの肺がん死亡などへの予防効果を研究することで行われたATBC研究(The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Group)では、予想に反して β -カロテン投与群で逆に肺がん死亡率が高くなった(3)。コホート研究は、イベントの発生までに期間がかかるのが普通なので、このような例からも介入を行う場合には、十分な検討が必要なことが理解されよう。

なお、分析の効率を高めるために、最近ではコホート研究とケース・コントロール研究を結びつけたハイブリッド法もある。すなわち、コホート内でイベントが発生した場合、そのケースに対して1名以上のコントロールを通常のケース・コントロール研究のように年齢マッチングなどにより設定し、ケース群とコントロール群の比較研究を行うという方法である。この方法は、コホート内ケース・コントロール・デザイン(case-control-within-cohort design)と呼ばれている。また、コントロールをコホート全体から無作為に選ぶ方法は、ケース・コホート・デザイン(case-cohort design)と呼ばれている。どちらも、コホート内でケースとコントロールを設定して行う研究デザインであり、nested study(ネステッド研究)と呼ばれており、研究の効率を高めるように工夫されたものである(4)。

データ収集後の統計学的な分析方法に関しては、ここでは触れないが、興味ある読者は文献(4,6)を参照されたい。また、著者のホームページ(<http://www.clg.niigata-u.ac.jp/~takagi/>)も参考になるだろう。

参考文献

- 1) 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(1)、EBNursing、1(2)、86-90、2001
- 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)、EBNursing、1(3)、108-113、2001
- 3) 日本疫学会編：疫学ハンドブックー重要疾患の疫学と予防、203-208、1998、南江堂（東京）
- 4) マイロス・ジェニセック著、青木罔雄他訳：疫学 現代医学の論理、173-182、1998、六法出版社（東京）
- 5) Truett, J., Confield, J., and Kannel, W.: A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham, J. Chron. Dis., 20, 511-524, 1967
- 6) 柳井晴夫、高木廣文編著：多変量解析ハンドブック、1986、現代数学社（京都）