

NEWS CAST

February 2005
No. 80

日本がん疫学研究会

文部科学省科学研究費がん特定領域において 求められる疫学研究

愛知県がんセンター研究所

疫学予防部・部長 田 島 和 雄



日本の科学研究費は一般的経済不況の中でも着実に伸びており、来年度は50億円増の1880億円が見込まれている。特定領域研究は学術的研究の意義があり、社会的要請が求められている場合に成立しており、がん研究に対する国民のニーズは大きい。文部科学省科研費によるがんの疫学研究は、1999年度まで「がん特定領域」総合がん総括班のコーホート研究計画班、「発がん領域」の疫学に関する研究課題、「国際学術研究」がん特別調査としての国際共同研究10数課題などが実施されていた。日本の疫学研究者への朗報は2000年度からミレニアム計画と相乗りした5カ年計画の「がんの疫学研究領域」が設定されたことである。文部科学省の担当官やがん研究の運営に学術的側面から貢献してきた先輩研究者たちの意向により、上記の分散した疫学研究を統合・拡大化し、それまでの数倍の研究費を投入した。文部科学省が検討を重ねた上で疫学研究領域を設立させており、研究費投入の見返りとして実績を求められる疫学研究者の責務は大きい。

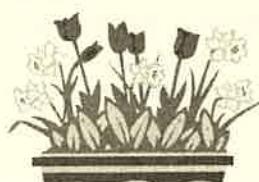
「がんの疫学研究領域」は計画研究20余課題と公募課題を合わせた約50課題を毎年に設定してきた。年度単位で評価を受けるのが原則の競争資金による研究運営の中で、研究実施に時間を要する疫学研究領域も他領域と同じ土俵で年度ごとの研究評価を受ける。疫学研究者は研究費獲得とともに厳しい状況下を認識させられた。それはフィールドの長距離走者がトラックの短距離走者の中に混じって競技を開始したような感もあり、まとめて評価を受ける領域代表者の負担も大きい。トラック競技が始まると容赦なく順位をつけられるので、各研究者は研究成果を上げるために息抜く暇もなく頑張る。それは競争資金の恩恵を被る研究者の宿命である。そこでは短期に結論の出る研究と長期間かかる研究とを組み合わせ、年度ごとに着実に研究

成果を生み出す研究者の知恵が求められる。ただし、この五年間は先達が苦労して仕込まれた大規模コーホート研究が実を結ぶ時期にあったので、多くの疫学研究者たちが救われたことも事実である。

疫学研究は「人間集団の生き様の特性を相対比較することによって疾病事象に関わる知見を得る。疫学研究者の学術的収穫は研究対象となる母集団の特性に依存するので、母集団の生態学的背景が均一化しつつある現代社会では当然のことながら、疫学的知見を得にくくなつた。分子生物学のノウハウに依存した苦肉の発想として分子疫学研究を進展させていく背景もそこにある。生活環境曝露の影響の大きさを修飾する遺伝的背景を捉えることにより、生態学的な特性差を高感度に把握する試みと言える。私が疫学研究を始めたのは25年前であるが、当時から近代疫学の自己矛盾と葛藤してきた。マッチングという生態学的類似性を確保しながら、一方ではその中で差異を導こうとする比較論である。若い疫学研究者が文部科学省科研費のような競争資金を利用して疫学研究を推進していくために少しでも役立ててもらうため、私自身が疫学研究者として苦渋をなめながら試行している道行きで得た考え方を以下の三点に集約しておきたい。

第一に、大規模コーホートのような共同研究者によって構築し得る研究に積極的に参画していくべきである。そこでは複数研究者による知恵が集約され、忍耐強く研究活動を継続することの意義は大きい。もちろん、結実までには長時間をするが必ずや大輪が開く。大規模集団を対象とした人間の生き様は必ずや疾病予防に役立つ情報を提供してくれる、細かな仮説要因に固執する必要はない。第二に、大規模集団を対象とする研究以上に大切なのが個々の事象の細かい観察である。そこには大集団では見えない貴重な知見が埋没している。時には、疫学研究者も病理形態学者、遺伝学者、さらに臨床医のような立場で個々の人間を微細に観察する必要がある。第三に、アジア太平洋地域を中心とした国際共同研究に積極的に参加することである。そこには国内で得られない貴重な知見が山積みしており、フィールド疫学者の基本的センスとして求められる嗅覚を幅広い異民族の生き様から養うことができる。同時に、日本人の国際的立場を慮るとアジア太平洋地域での研究活動は今後ますます重要になる。

疫学研究者が文部科学省科研費を活用しようと思ったとき、上記の三つの考え方が重要であることを理解して頂けると思う。運は待っていても近づいてこない。常に努力していると支援の女神が背後からしっかりと押してくれる。



屋内ラドンと肺がん

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

秋葉 澄伯

我々は常に大地や宇宙からの自然放射線に曝されているが、自然放射線の中でも最も重要なのがラドンで、UNSCEAR(United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation)の2000年報告書によれば、自然放射線による人間の被ばくの約2分の1に寄与している。ラドン(Rn222)は放射性の不活性ガスで、ウラン238を起源とし、これが崩壊を繰りかえし、ラジウム226を経てラドンを生ずる。ラドンが崩壊してできる核種をラドン娘核種と呼ぶが、最も重要なラドン娘核種は α 線放出核種であるポロニウム-218及びポロニウム-214である。ラドンの主な供給源は地殻で、高ラドン濃度の空気が地下室の壁・床下の亀裂などから屋内に侵入する。家屋のラドン濃度の分布は概ね対数正規分布である。UNSCEARは世界の人口荷重平均値(幾何平均値)を25Bq/m³としている。なお、Bq(ベクレル)は放射能濃度のSI単位で、一秒間に一回の放射性壊変をした場合に1Bqとなる。屋内ラドン濃度は地質、気候、建材、建築法、生活習慣により異なり、各国のラドン濃度の算術平均値の幅は12から140Bq/m³である。わが国では屋内ラドン濃度が5-15 Bq/m³の家屋が大半であるが、200Bq/m³を超える家屋が約4万軒、100Bq/m³を超える家屋が20万軒以上と推定されており、屋内ラドン被ばくはわが国でも無視できない問題である。また、ラドン温泉などでは屋内ラドンレベルが数千Bq/m³に達することがあり、最近、50000ベクレルの家屋に住んでいた41歳と53歳男性が肺がんで死亡したことが報告され、注目を集めた(JRP, 2004)。

空気中のラドンが肺がんの原因となることを初めて示したのは1924年のLudwigらで、彼等の研究はドイツのシュネーベルグ鉱山、ヨーロッパ、北米などの各国の労働者に多発していた肺がんの原因がラドンであることを明らかにした。その後、チェコ・スロバキアのウラニウム鉱山、カナダのオンタリオのウラニウム鉱山、ニューメキシコのウラニウム鉱山、コロラドの鉱山、スウェーデンの鉄鉱山などでも、ラドンによる肺がんの増加が報告された。鉱山だけでなく一般の家屋でも屋内ラドンガスのレベルが非常に高くなることがある。このリスクを検討するために1980年代半ばから、北米、ヨーロッパを中心に肺がんの症例・対照調査が行われてきた。最近、これらのデータをプールして解析した研究結果が二つまとめられた。その一つがD. Krewski (University of Ottawa, Canada) の研究で、彼らは北米で行われた肺がんの症例・対照研究のデータをまとめてpooled analysisを行った。その結果はEpidemiology (March 2005)に公表される予定である。この研究では、New Jersey(米国がん研究所のグループによる研究)、Missouri (Missouri I, IIと呼ばれる二つの研究があり、米国がん研究所を中心に実施された)、Iowa (Fieldら)、Multi State Study (SandlerらがConnecticut, Utah, Southern Idahoで実施)、Winnipeg (Krewskiら) の研究データがプールされ

たが、全体では有意なリスクの増加は観察されなかつたものの、線量測定が信頼できるものに限定すると、OR = 0.176/100 Bq (95%CI = 0.02-0.43)となつた。組織型の検討では、小細胞癌、扁平上皮癌、腺癌のどれにおいても過剰リスクが観察されたが、腺癌で最も大きなORが観察された。性差はなかつたが、60歳台以下の方が、より高齢群に比べてラドンによる肺がんリスク(OR)が高かつた。

他一つは、S. Darby (University of Oxford, UK) らの研究で、ヨーロッパ各国で行われた13の肺がん患者・対照研究の結果をまとめてpooled analysisを行つた(BMJ, 2004)。この研究では、Austria, Czech, Finland, France, Germany, Italy, Spain, Sweden, UKで行われた研究がプールされ、ラドンの平均レベルは患者(7148例)で104Bq/m³、対照(14208例)で97Bq/m³であった。この結果をもとに推定されたラドン関連肺がんリスクは8.4%/100Bq/m³ (95%CI = 3.0-15.8) であった。ところで、比較的高いラドン測定値は再測定でより低い値を示すことが多い。この点を勘案して通常ラドン濃度を推定しなおすと患者、対照ともにラドンの平均レベルは前述の値の約半分になつた。これをもとにリスク推定をやりなおすと、推定値は 16%/100Bq/m³となつた。この値は北米でのpooled analysis の11%、中国黄土高原での研究で得られた13%に比べ、かなり高いが(いずれも通常ラドン濃度推定値を使ってはいない)、鉱山労働者で報告されている19%という値にはかなり近い。また、過去に報告された幾つかの研究と同様、このpooled analysis でも、喫煙とラドン曝露との間に相乗作用が観察され、非喫煙者でもラドン曝露による肺がんリスクの増加が認められたものの、生涯喫煙者のラドン関連肺がんリスクは非喫煙者より顕著であった。

WHOは屋内ラドン被ばくが喫煙に次ぐ重要な肺がんリスク要因であると指摘し、GBD (Global Burden of Disease)の考えの下に新たな屋内ラドンに関する国際プロジェクトを立ち上げつつある。ここで紹介した二つの研究は平成17年1月に開かれた第一回の会議(First Meeting of the Expert Group for the WHO Project on Residential Radon Risk)で発表されたものである。なお、ラドンの吸入・摂取が肺以外の臓器の悪性腫瘍リスクと関連するか否かはよく分かっていない。Henshawらは白血病を起こす可能性を指摘した(Lancet, 1990)が、その後の研究ではラドンと白血病リスクとの関連は確認されていない。



「がん医療水準均てん化の推進に関する検討会」と 阪神・淡路大震災後10年目

神奈川県立がんセンター

岡本直幸

厚生労働省は、坂口前厚生労働大臣の肝いりで標記の検討会を立ち上げ、“がん医療の均てん化”を目指すために「がん医療における地域の実態と格差を生み出している要因及びその是正へ向けた主要課題」の検討を開始しまし

た。平成 16 年 9 月 9 日に第 1 回の会合(主要課題の論点確認)が開かれ、おおよそ月に 1 度のペースで開催されています(10/11—がん医療における地域格差一、11/30—がん専門医等一、1/20—がん専門医療機関のネットワーク一)。この検討会は垣添先生(国立がんセンター総長)を座長として 16 名の委員で構成され、疫学関係では津熊先生(大阪府立成人病センター)、山口先生(東京女子医大)と私の 3 人が参加しています。本年 3 月に最終の検討会が開催され、報告書を作成する予定です。

そもそも“均てん化”なる言葉が流布したのは、森前首相の時のミレニアム研究として導入されたメディカルプロンティア戦略からであろうと思います。そこでは、「がんの 5 年生存率の 20%アップ」と「がん医療の均てん化を目指しての“地域がん診療拠点病院”設置構想」がコアとなっていました。ところが、5 年生存率の 20%アップを掲げても、基準となる現状の 5 年生存率が存在しないため、対策の評価さえできることに気づかされたようです。そのためでしょうか、第三次のがん克服戦略のキヤッチフレーズは“がんの罹患率と死亡率の激減をめざして”となり、がんの実態把握(院内がん登録と地域がん登録の推進)が主要課題の 1 つとして取り上げられるに至っています(祖父江班)。

そのためか、昨年は新聞報道や雑誌の特集において、がん生存率の“地域格差”や“施設間格差”が爆発的に取り上げられたのは記憶に新しいところです。その起爆剤の 1 つとなったのが、全国がん(成人病)センター協議会(全がん協: 現在、加盟 30 施設)の生存率の資料ではないかと思っています。この全がん協は、厚生労働省のがん助成金による「地域がん専門診療施設の整備拡充に関する研究」班を組織して研究を行っています。私はこの研究班に 18 年ほどかかわって参りました。とくに、院内がん登録と生存率の算定に関与して来ました。当初は、各施設での集計資料をもとに事務局で纏めて生存率を算定していましたが、当時、大阪府立成人病センターに居られました故日山與彦先生は「個別データを集めて、相対生存率を計算する必要がある」と再三指摘しておられました。しかし、研究班ではなかなか同意が得られませんでした。そういううちに、私の所属長の和田達雄先生が班長を引き受けられ(昭和 63 年~平成 3 年)、次いで中條俊夫先生(平成 6,7 年)が引き受けられ、いずれも事務局が私の部署へ参りました。和田班当時は、日山先生のご指導を仰ぎ、院内がん登録の実態調査や個別データ提出の可能性を探っていましたが、すべての加盟施設の賛同を得るには至りませんでした。そして、1995 年 1 月 17 日の大震災で日山先生がお亡くなりになられました。私は日山先生のご意思を引き継ぐことを決意し、中條班の最後の年(1995 年度)に胃、結腸、直腸、肺、乳、子宮頸の部位の個別データ収集を、なにか強引に開始いたしました。当時の全がん協加盟施設は 21 施設で、18 施設から個別データの提供がありました。その後も継続して個別データが収集され、2001 年度(佐々木班)からは、全部位の個別データを収集(30 施設中 23 施設が協力)しています(現在は猿木班)。この個別データの収集に伴って、各施設におけるデータ管理に関して、多くの問題や課題があることが判明してまいりました。そのいくつかあげてみると、①個別データが提出できない施設があること、②自施設患者の定義が難しいこと、③診療科別のデータ(全部位

が提出できない)でしか提出できない施設があること、④追跡調査が不十分(消息判明率 90%以下)な施設があること、⑤組織診断や進行度・病期のデータ提出ができない施設があること、などです。

もっと驚きであったことは、全がん協加盟施設といえども院内がん登録の整備が遅れており、自施設のがん患者の実態さえ把握ができていないという事実でした(診療科別には把握している)。この状況は、特定機能病院である各大学医学部の付属病院でも同じ事情と推測しています(医局別には把握しているかも知れません)。つまり、“わが国のほとんどの医療機関は、自施設のがん患者の実態を総合的には全く把握できていない”ということになります。もし、実態がそうであれば、生存率の 20% 上昇やがん医療の均てん化など、お話しにもならない絵空事になってしまうことでしょう。今こそ、基本的なデータベース(院内がん登録や地域がん登録)の積極的な構築を急ぐべきでしょう(祖父江班、津熊班、池田班、猿木班に期待です)。そうして、生存率を指標として均てん化が評価され、生存率の向上も観察されることによって、真のがん対策の評価が可能になってくるものと思っています。

阪神・淡路大震災後 10 年目、やっと故日山先生が念じておられた“がん治療専門施設の相対生存率の計測”に足がかりができたものと、1 月 20 日の標記検討会の席上で感じたことでした。



輸血歴と甲状腺がんとの関連 — JACC Study の結果から —

福岡労働衛生研究所

藤野 善久

甲状腺がんは全がん症例の約 1% を占める比較的予後の良いがんです。一部の組織型(髓様がん)については遺伝子素因が明らかとなっていますが、それ以外のリスク要因についての詳細は未解明のままです。近年、C 型肝炎ウイルス(HCV) 感染が関連していることを示す症例対照研究がイタリアから報告されています。Montella らは、HCV 陽性率が高いイタリア南部の住民を対象に実施した症例対照研究において、106 例の女性甲状腺がん患者と 116 名のコントロールを比較した HCV 陽性のオッズ比が 4 倍だったことを報告しています¹。しかしながらこの症例対照研究を追試する疫学研究は実施されていませんでした。特に、HCV が 1988 年に確認され、第 2 世代 ELISA 検査が実施されるようになったのが 1992 年と比較的新しいため、それ以前に実施されたコホート研究での検討は困難であろうと想像されます。また、甲状腺がんは比較的予後が良いため、検証には罹患情報が望まれます。

JACC スタディは 1990 年以前に開始されているため、対象者全員についての HCV の情報はありません。しかし 1992 年以前の輸血は国内 HCV 感染の主要感染源と考えられるため、輸血歴と甲状腺がんの発生を検討することで

HCV と甲状腺がんの関連を間接的に検討しました²。

JACC スタディ対象地域のうち、がん罹患情報のある地域の女性約38000人を対象に検討をしました。約10年間の追跡の結果、79例の甲状腺がんの罹患を認めました。ベースライン時に得られた輸血歴の情報を基に推定した甲状腺がん罹患の相対危険度は1.8倍(95%信頼区間 0.95–3.30)で統計的に有意ではありませんでしたが、リスクの増加を認めました。次に肝疾患既往もしくは輸血歴がある人と、肝疾患・輸血両方ともない人との、甲状腺がんの発生を比べると、1.8倍であり、統計的に有意な関連を示しました。このような関連が認められた理由として2つの仮説を考察しました。

1つは Montella らが提唱している「HCV 感染が甲状腺がんの発生に関係している」という説です。HCV と甲状腺がんとの関連は主にイタリアから報告されています。輸血は本邦において HCV の主要な感染ルートであったことからも、輸血は HCV を介して甲状腺がんのリスクを高めているのではないかと考えられます。HCV は肝がんの強力なリスク要因ですが、それ以外に様々な自己免疫性疾患に関連していることが知られています。自己免疫性肝炎は慢性甲状腺炎によく合併し、一部の甲状腺炎は甲状腺がんの前がん病変と考えられています。

2番目の仮説として、筆者らは新たに「輸血関連性免疫抑制が輸血と甲状腺がんとの関連に影響している」という仮説を提唱しました。輸血によって免疫抑制状態が起きることは、輸血患者のがんの再発が高いことなどから知られていました。したがって、輸血を受けることによって、体内的免疫が抑制された状態(免疫寛容)が生じ、そのために甲状腺がんが発生しやすくなったのではないかという仮説です。例えば、HCV 感染と関連が考えられる慢性甲状腺炎のがん化を、輸血関連性免疫抑制が促進している可能性を考えられます。

以上が研究内容に関する報告ですが、研究過程の周辺事情なども報告するよう編集部よりご指示頂きましたので若干ですが述べさせて頂きます。まず、疫学的な厳密さから本研究を批評すれば暴露情報の不十分さと結果の曖昧さは否めません。特に輸血歴が HCV の代用マーカーとしてどの程度妥当性があるのかは議論のあるところです。しかしながら、一方で、今回筆者らが提唱した 2 番目の仮説では、「輸血歴」だったからこそ、この関連が成立したのではないかという可能性も示唆いたしました。この辺りが最終的にはエディターの興味を引いたのだと推測しています。掲載後は、ロイター通信の *health news* として配信されたり、インタビュー記事が *Lancet oncology* の News として紹介されるなど幸いにして広く関心を惹いたようです³。

筆者の希望的な見解ですが、疫学的な厳密さを欠くものの、ほとんど未解明な甲状腺がんのリスク要因の探索に僅かにでも手掛かりを与えることができたのではと考えています。その後、共同研究者の三上春夫先生(千葉県がんセンター)が実施された追加解析においても、腹部手術歴や外傷既往などがリスクとなることも確認されています。これらの結果から、「血液」に関連する何らかの機序(血液感染、免疫など)が働いているのではとの推測に至っています。今後、提唱した仮説がどのように検証していくのかを楽しみに見届けたいと思っています。また詳細な

dose-response を評価する研究が主流となっている疫学研究において、ブラックボックスを眺め推測する楽しさも疫学研究の醍醐味ではないかと改めて実感いたしました。

1. Montella M, Crispo A, Pezzullo L, Izzo F, Fabbrocini G, Ronga D, et al. Is hepatitis C virus infection associated with thyroid cancer? A case-control study. *Int J Cancer* 2000;87:611-2.
2. Fujino Y, Tamakoshi A, Hoshiyama Y, Mikami H, Okamoto N, Ohno Y, Yoshimura T; JACC Study Group. Prospective study of transfusion history and thyroid cancer incidence among females in Japan. *Int J Cancer* 2004;112:722-275.
3. Bagchi S. Hepatitis C linked to thyroid cancer. *Lancet oncology* 2004;5:648.



全がん協加盟施設におけるがん患者生存率 公表にあたっての指針作り

大阪府立成人病センター

調査部 田 中 英 夫

1. 指針作りの経緯

最近、日経新聞をはじめとして一般雑誌などにがん患者さんの施設別の5年生存率が掲載され、これをがん患者さんのその施設における「治療成績」とみなし、施設間の生存率値の差異を施設間の技術の「格差」であると論じられる記事がみられるようになりました。がんの生存率を規定する要因は、大きく患者側の要因(年齢や発見時点の臨床進行度など)と、医療側の要因(主治療技術、合併症のマネージメント技術など)とがあり、さらに、生存率値に偏りが生じる要因としては、集計対象患者の抽出条件、精度の違いによる施設代表性や、予後調査の精度が考えられます。しかし、一たび各施設の生存率が公表されると、国民も医療従事者も、その数値の高低のみに関心が集まり、施設別に並べられた数値の順位が施設のがん治療成績の順位であるかのような気分になってしまいます。

厚労省がん研究助成金「地域がん専門診療施設におけるソフト面の整備拡充に関する研究」班(主任研究者 猿木信裕群馬県立がんセンター手術部長)の前身となる研究班では、1995 年から全がん(成人病)協加盟施設に入院したがん患者さんの 5 年生存率を協同集計し、この協同調査は以後毎年行われています。そこで同研究班では、各施設が偏りの少ない生存率集計用データを用意し、その数値の比較妥当性が向上することを目指して、平成 16 年度に「全がん協加盟施設におけるがん患者生存率公表にあたっての指針」を策定するワーキンググループを立ち上げ、作業が進んでいます。私は岡本直幸前班長らとともに、その指針策定に係わっており、以下に現時点における指針案の概略をご紹介いたします。

2. 指針案の概要

(1)院内がん登録整備の勧告

施設単位の生存率算出用データセットを用意する際に、

いくつかの施設では各診療科に対象症例の抽出と、抽出された症例の予後情報の提供を依頼し、その情報を寄せ集めて施設としてのデータセットを作っていました。この方法では、対象期間に抽出条件を満たす全ての患者を含んでいる保証がないこと、患者の重複が起きること、予後情報の精度が不完全かつ各診療科によってまちまちであることなどが懸念されます。そこで指針案では、これらの問題点を解決できる院内がん登録の必要性を指摘し、その整備について勧告しています。また、集計対象をこれまで入院患者としていましたが、院内がん登録の整備により、外来治療のみの患者を含む全てのがん患者を各施設で登録し、将来これを集計対象にできるよう示しました。

(2) 生存率算定用データの信頼性に関する評価基準の作成と活用

生存率算定用データセットの信頼性を評価する項目を7項目(①データソースの種類、②対象者の把握法、③消息判明率、④性・年齢の記載、⑤対象期間、⑥臨床進行度判断割合、⑦追跡調査の方法)定め、各項目を3段階で評価することにしました。そして各施設から提出されたデータセットを評価し、その評価結果を生存率値と合わせて公表することにしました。これによって、生存率値を見る誰もが、各施設のデータの精度を知ることが出来るように努めました。また、一定の評価基準に達していない施設のデータは、公表しないことにしました。こうすることによって、全がん協加盟施設が、自施設で診療したがん患者さんの精度の高い生存率を計測できる体制を整備する動きが加速することを期待しています。

なお、指針案は現在群馬県立がんセンターのホームページで見ることができます

(<http://www.gunma-cc.jp/sarukihan/index.html>)。

3. 今後の方向

臨床医が通常診療科ベースで算出するがんの生存率値は、主として個々のがん治療法を評価する目的でなされたものなので、内部比較性(介入群と対照群など)が保たれていればそれで良かったとも考えられます。ところが、がんの均てん化の指標として施設単位の生存率を計測する際には外部比較性が重要となり、これには施設間での生存率計測のための標準化が必要となります。標準化の方法や根拠の多くはこれまでの「地域がん登録」研究班、「院内がん登録」研究班、「地域がん専門診療施設」研究班の活動を通して蓄積されてきました。今後は地域がん診療拠点病院においても、このような標準化が普及していくことが望まれます。



疫学研究に役立つ統計の話(3) The Case-cohort Study

放射線影響研究所 統計部

John Cologne

In the previous article, I described the nested case-control study as a subset of a cohort study, which provides

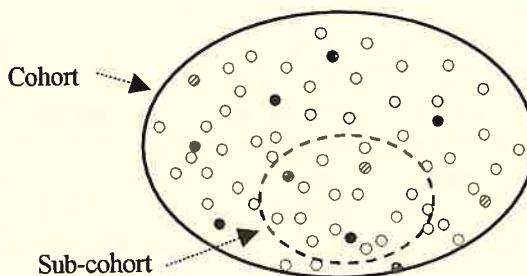
an efficient way to study risk factors, confounding, and effect modification without having to collect information on the entire cohort. I mentioned that, in the nested case-control study, there is not a clear distinction between cases and controls. Some readers may still be confused by the nested approach, in which selecting controls from cohort risk sets means that a person may be both a control and a case in the case-control study. Epidemiological researchers are probably most familiar with variants of the classical case-control study, where cases and controls are clearly distinguished. However, to readers who understand the concept of basing a case-control study on the cohort follow-up, the case-cohort study may also be of interest.

Sometimes researchers may be interested in multiple endpoints, studying each endpoint separately. One disadvantage to the nested case-control approach is that it is difficult to share controls across studies. Controls must be matched to the cases on age and other variables. It is unlikely that the cases of different types of cancer are completely similar in these variables, and certainly there will be different numbers of cases of different cancers, so it is unlikely that a single set of controls can be shared among all of the studies. If separate case-control studies are performed, the study will be quite large, with perhaps little saving of time and expense compared to performing the study on the entire cohort.

One approach to reducing cost and effort is to study only a random subset of the original cohort. The researcher would take a random sample of the cohort at the start of follow-up and measure the relevant risk factor information only in this sub-cohort. However, many cases will occur outside of the sub-cohort, resulting in loss of information. The solution is to study the sub-cohort and add to it all of the cases that occur in the full cohort. Hence the name "case-cohort" design.

The cohort and sub-cohort can be diagrammed as in Figure 1. Note that, unlike my previous article where the cohort follow-up time was used to represent the cohort, selection of the case-cohort sample occurs at the start of cohort follow-up (i.e., at the time of cohort definition), so I do not show the cohort follow-up time here. Members of the cohort are denoted by the symbol O. Persons who become cases at some time during cohort follow-up are denoted by the symbol ●, with various shadings to represent different types of cancer.

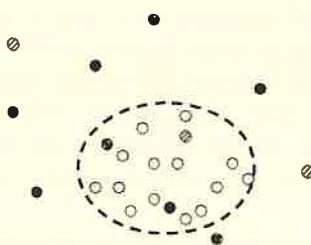
Figure 1. The cohort and sub-cohort
(shaded symbols represent cases).



The sub-cohort is selected randomly from the cohort at the start of follow-up. Stratified random sampling can be used

if some factor is known at the time of cohort definition. After selecting the sub-cohort and adding all of the cases, the case-cohort study sample appears as in Figure 2:

Figure 2. The case-cohort study sample.



Essentially, the same non-cases (those in the sub-cohort) are used as comparison subjects for each type of disease. However, the analysis is like that of a cohort follow-up study, rather than like a case-control analysis. Thus, as with the nested case-control study, there is no clear distinction between "case" and "control". Rather, individuals are followed over time until they either become a case or are censored, just like a cohort follow-up analysis. Cases that are not in the sub-cohort are handled specially in the case-cohort analysis. Rather than treating them as typical cohort subjects, who are followed from the beginning of the study and serve as controls prior to their diagnosis, the additional cases contribute information to the analysis only at the time of their diagnosis, at which time they are compared to the sub-cohort subjects who are under observation at that time.

The partial likelihood (Cox regression) is used to analyze the case-cohort design, with special weights to account for the sub-cohort selection and the addition of cases not in the sub-cohort. The analysis is described in detail by Therneau and Li.¹ When only one outcome is being studied, the nested case-control design may be more efficient than the case-cohort design.² The case-cohort design is also described in the two papers by Sato.^{3,4}

REFERENCES

1. Therneau TM and Li H. Computing the Cox model for case-cohort designs. Lifetime Data Analysis 5:99–112, 1999.
2. Langholz B and Thomas DC. Nested case-control and case-cohort methods of sampling from a cohort: A critical comparison. Am. J. Epidemiol. 131:169–176, 1990.
3. 佐藤俊哉。疫学研究のデザインと相対リスクの推定。統計数理第40巻、第2号、1992年 173～184頁。
4. 佐藤俊哉。疫学研究における生物統計手法。日本統計学会誌 第22巻、第3号(増刊号)、1993年 493頁～513頁。

《日本語抄訳》

前回は「コホート内症例対照研究」のうち、「ネステッド症例対照研究」について説明した。今回は「ケース・コホート研究」について紹介する。一つの疾患についての関連を見る場合は「ネステッド症例対照研究」の方が効率が良いが、複数の疾病との関連を見る場合、「ネステッド症例対照研究」ではコントロール群が複数必要となるのに対し、「ケース・コホート研究」では、ひとつのコントロール群で良いのが特徴である。また Cox 回帰分析を少し変更することで解析でき、推定値はオッズ比ではなく相対リスクが得られる。実際の解析のための SAS コマンドは、参考文献 1 をごらん下さい。



第75回日本衛生学会総会のご案内

■会長: 山本 正治

(新潟大学大学院医歯学総合研究科社会・環境医学分野 教授、新潟大学医学部長)

■メインテーマ: 競争的環境下で個性輝く衛生学の実践

■日時: 平成17年3月27日(日)～30日(水)

■場所: 朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター)

〒850-0078新潟市万代島6-1

(電話: 025-246-8400)

■問合せ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科
地域予防医学講座 社会・環境医学分野内
第75回日本衛生学会総会事務局
電話: 025-227-2124
FAX: 025-227-0764
E-mail: gakkai@med.niigata-u.ac.jp



第28回日本がん疫学研究会・

第12回日本がん予防研究会のご案内

■会期: 平成17年7月14日(木)、15日(金)

■会場: ぱるるプラザ岐阜(岐阜市橋本町1-10-11)

■関連会合(予定)

7月13日(水) 18:30-20:30 日本がん疫学研究会幹事会
7月14日(木) 12:00-12:30 日本がん疫学研究会総会
7月15日(金) 12:30-13:30 日本がん予防研究会世話人会
7月15日(金) 13:30-14:00 日本がん予防研究会総会

■演題募集

2月下旬 演題募集要項配布

平成17年4月20日(水) 15時 受付締切

■事務局

第12回日本がん予防研究会

第28回日本がん疫学研究会 事務局

〒113-0034東京都文京区湯島3-31-5

Yushima3315ビル3階 アクセスブレイン内

電話: 03-3839-5032 FAX: 03-3839-5035

E-mail: ganyobo05@accessbrain.co.jp



★編集後記★

2005年はじめてのNEWSCASTをお届けします。執筆して頂いた先生方には、年度末でお忙しいところ期日までに原稿を送って頂いて、有難うございました。田島先生から若い疫学者に科研費を活用して疫学研究を進めるための貴重なコメントを、秋葉、岡本、藤野、田中先生から最近の話題を、コローン先生から3回にわたって特に血清等を使用する分子疫学の分野で有用な効率の良い新しい症例・対照研究について紹介して頂きました。掲載記事に対する感想、ご意見など okamoto@gancen.asahi.yokohama.jp または shimizu@rerp.or.jp までお寄せ下さい。(岡本、清水(文責))