

# Beginners' Training Sheet for Cohort study

ver.4.2 by last updated on October 12, 2014

南郷 栄秀 Eishu NANGO, MD, PhD

The SPELL <http://spell.umin.jp>

このシートは初めてコホート研究の論文を読むためのものです。コホート研究の定義と論文の構造にも触れながら、論文を読む上でのポイントを解説しました。

なお、このシートに関する質問、改善点などは、制作者まで直接お願いします。また、制作者は著作権を保持し、無断転載を禁止します。再配布に制限はしないつもりですが、再配布する際は制作者までご一報ください。

## 採用論文

Reviewer:

年 月 日

author :

title :

citation :

PubMed PMID :

## quick check list

0. このチェックシートを用いるのは適切か？

1. 論文の PICO は何か？

2. 予後, 病因, 危険因子, 害, 予測ルールのいずれかをみる研究か？

3. 追跡期間はどれくらいか？

4. 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか？

5. Outcome の観察者が危険因子について masking されているか？(予後の場合は skip)

6. 交絡因子の調整が行われているか？(予後の場合は skip)

7. 結果の評価

## 0 予後, 病因, 危険因子, 害を検証するための研究デザインとは？

### 0-1) コホート研究 Cohort study とは？

コホート研究は**予後, 病因, 危険因子 risk factor(予後因子 predictor variable), 害, 予測ルール Prediction rule**を調べるのに適した研究デザインである。治療や予防, 診断を扱う場合は適切な研究デザインとはいえない。

他のカテゴリーの場合：

治療, 予防→RCT, Systematic review

診断, 頻度→横断研究

定義：**事前に危険因子(予後因子)が測定されている研究対象者の集団(Cohort)を, 研究者の手で何ら介入を加えることなく, 一定期間に渡ってフォローアップ(追跡観察)してoutcomeの発生をみるというタイプの研究デザイン。**論文には**Cohort study**または**Population-based study**と書かれていることが多い。Observational study と書かれていることもある。

目的：①**発生率**(罹患リスク)を調べ, 予後を明らかにする(症例対照研究では分からない)

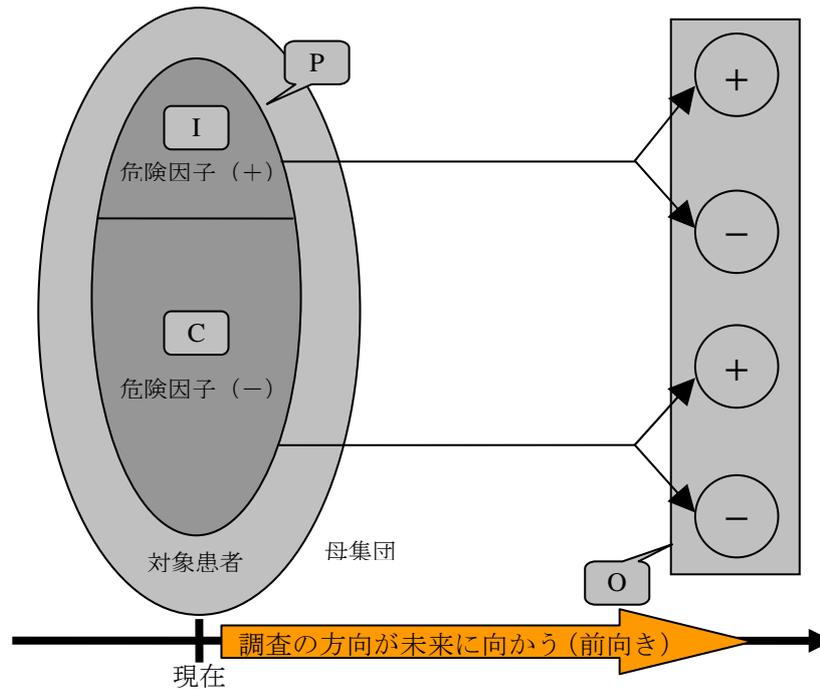
②病因, 危険因子, 害となる因子と outcome との間にある**関連性の有無を分析**する

③因子別の予後を明らかにする

原則として, コホート研究は前向きの観察研究である。ただ, 研究の開始時点に応じて, 前向きコホート研究と後ろ向きコホート研究と呼ばれる2種類がある。

前向きコホート研究：Outcomeが発生する前に患者が集められ(Cohortが設定され), 経過を追ってデータを収集していくもの。通常, コホート研究と呼ぶ場合はこちらを指す。

後ろ向きコホート研究：Outcomeが発生した後で研究計画が作られ, あらかじめデータの収集が行われるもの。後ろ向きコホート研究を行うには, 既に存在するコホートが利用することが条件となる。以前に行われたコホート研究のデータを用いる場合もあるが, 処方箋データや健診結果のデータベースを用いる場合も多い。



### 0-2) バイアス

研究結果に含まれるバイアスには、選択バイアス、情報バイアス、交絡因子の3種がある。

#### ① 選択バイアス Sampling bias

症例を偏って選択することで起こるバイアス。研究の対象集団が元の集団 (=母集団) を代表しなくなり、外的妥当性が損なわれる。コホート研究では、すべての患者を調査する (悉皆調査) ことや、ランダム抽出 Random sampling により制御可能。

#### ② 情報バイアス Information bias

あらかじめ患者背景を知っているために、背景因子や outcome の測定値などにズレを生じてしまうバイアス。コホート研究では、危険因子や outcome の評価の際に masking することで制御可能。

#### ③ 交絡因子 Confounder

危険因子と結果の両方に関連を持つ因子。コホート研究では、既知の交絡因子は制御できるが、**未知の交絡因子は制御不能**。

表 1 のように、ランダム化比較試験とコホート研究では、制御できるバイアスの種類が異なる。

表 1: ランダム化比較試験とコホート研究におけるバイアス

	ランダム化比較試験	コホート研究
選択バイアス	<b>制御不能</b>	全数調査, ランダム抽出
情報バイアス	介入内容やアウトカムの測定をマスキング	危険因子や Outcome の測定をマスキング
交絡因子	ランダム割付け	<b>未知の交絡因子は制御できない</b>

選択バイアスを制御できることがコホート研究のメリットであり、一般的な患者の予後を検討する場合はランダム化比較試験よりもコホート研究の方が有用である。ただし、危険因子を検討する際は交絡因子に注意が必要である。

### 0-3) このチェックシートを用いるのは適切か?

この研究の研究デザインは、

コホート研究 → このままチェックを続ける

横断研究 → 「はじめてダイアゴシット」で評価する

その他

論文中に「cohort study」や「prospective study」と書かれていてもコホート研究ではない場合があり、注意が必要である。特に、横断研究でありながら、患者の組み入れに要する期間に幅があるために、論文中に誤ってコホート研究と記載されている場合がある。縦断研究であるコホート研究ならば、測定点が2回以上 (研究開始時と、outcome の発生有無を測定する時点) あるはずである。研究結果が感度、特異度で表現されている場合には、横断研究であることが多い。

## コホート研究論文の構造

要約 abstract, summary	
緒言 introduction	
方法 methods	←チェックすべき項目はほとんどここにある！
結果 results	
考察 discussion	

研究が扱っている題材（テーマ）は、「要約 abstract, summary」に記載されており、これは PICO でまとめることができる。ただし、「要約 abstract, summary」の部分だけでは情報が不十分なことが多く、論文の「方法 methods」の項で詳細を確認することが必要である。

## 1 論文の PICO は何か？

### methods から PICO を読みとる

PICO とは疑問を定式化したものであり、どんな患者が (P; patient), どんな治療や検査を受けるのは (I; Intervention), 何と比べて (C; Comparison), どうなるか (O; Outcome) を一文にまとめたものである。

#### 1-1) 論文の patient

**患者 P(Patient) : 患者選択・エントリー（参加）の基準は何か？**

**組み入れ基準 inclusion criteria :**

**除外基準 exclusion criteria :**

#### 記載がある可能性の高い場所

「要約 Abstract」の「方法 methods」

本文の「方法 methods」にある「患者 patients, 参加者 participants」のはじめの方

記載を見つけるためのキーワード

patients/participants/study population

include/inclusion/exclude/exclusion

eligible/enrolled

<例>

#### Study Population

The Nurses' Health Study is a prospective cohort study comprised of 121 700 women who were between the ages of 30 to 55 years when they completed the baseline questionnaire in 1976.

Cohort（集団）の特徴を読みとる。

inclusion, exclusion criteria はどこでどのようにされているか？

include された患者は、どんな条件か？以下の点に注目してみよう。

- ①年齢
- ②地域
- ③疾患の定義（病期などを含む）

exclusion の基準は何か？研究開始時点で、設定した outcome がすでに発生している患者は除外されていなければならない。

## 1-2) 論文の intervention, comparison

I(Intervention) :

C(Comparison) :

### 記載のある可能性の高い場所

「要約 Abstract」の「方法 methods」

本文の「方法 methods」にある測定の項

記載箇所を見つけるためのキーワード

Exposure/assess/measure/report/examine

<例>

### Assessment of Rheumatoid Arthritis

We conducted follow-up on the 7786 women reporting RA on any of the biennial questionnaires from 1978 to 1996.

予後をみる研究なのか、病因、危険因子、害、予測ルールを探る研究なのかによって異なる。

予後をみるのであれば、

intervention : 経過観察する

comparison : ( - )

となる。

一方、病因、危険因子、害、予測ルールを考える際は、

intervention : 因子 ( + )

comparison : 因子 ( - )

となる。この場合、危険因子の有無の区別 (測定法など) は明確にされている必要がある。そのような記載は明確か？

## 1-3) 論文の outcome

結果 O(Outcome) :

### 記載がある可能性の高い場所

要約「Abstract」の「方法 methods」

本文の「方法 methods」にある「結果測定 Outcome measurement, 研究デザイン study design」

記載箇所を見つけるためのキーワード

outcome/endpoint

<例>

### Cardiovascular End Points

End points for these analyses were myocardial infarction and stroke.

最も重要な outcome は客観的でバイアスが避けられているか？ここで入りうる最も可能性の高いバイアスは**情報バイアス**と**測定バイアス**である。

客観性が高くバイアスの入りにくい outcome としては、生存率 (または死亡率) が挙げられる。

ここでチェックする「結果 Outcome」とは、あらかじめ研究開始前に決められた、その研究で測定しようとしている効果の“指標”のことである。実際の効果の大きさについては、「8. 結果の評価」で評価する。まだ「結果 Result」の項は見えてはいけない。

Outcome が疾患発症などの場合：①エントリー時に感度の高い検査を行って前臨床期の患者を除外する。  
②追跡期間を延長して、危険因子測定から outcome 発生を観察し始めるまでの期間を、前臨床期間より長くなるように設定する。

## 2 予後, 病因, 危険因子, 害, 予測ルールのいずれかをみる研究か?

- 予後
- 病因, 危険因子, 害
- 予測ルール Prediction rule

### 記載がある可能性の高い場所

Abstract の結果で, 研究結果が以下のいずれで示されているか確認する.

発症率や死亡率そのものの場合 → 予後

リスク比 (RR), ハザード比 (HR), オッズ比 (OR) 等の場合 → 病因, 危険因子, 害

因子別の発症率や死亡率の場合 → 予測ルール

「予後」とは, 研究者が「意図的に」治療の介入をせずに経過を追って観察することである。「病因」は疾患の原因, 「危険因子」は疾患が起こりやすくなる因子, 「害」はその治療的介入が行われることで悪い outcome が発生することである。「予測ルール」は, 危険因子の有無やその程度によって予後が変わる場合に, その予後を予測するためのルールである。

「予後」と「治療」や「予防」は混同されることが多いが, 「予後」は研究者が「意図的に」治療の介入をせずに経過を観察することであるのに対して, 「治療」や「予防」は研究者が「意図的に」治療内容を決めて介入することである。なお, 「治療予後」という言葉があるが, これは, 治療をした後, 経過を観察するという意味であるから, 「予後」と同義である。

## 3 追跡期間はどれくらいか?

- 追跡期間: \_\_\_\_\_ 年 / ヶ月 / 日
- Outcome が生じるのに十分な観察期間である
  - Outcome が生じるのに十分な観察期間とはいえない

### 記載がある可能性の高い場所

本文の「結果 results」の冒頭, 「方法 methods」の患者組み入れの項

患者の特徴の表 (Table 1) の追跡期間や治療期間

記載箇所を見つけるためのキーワード

follow

<例>

In this study involving 114 342 women and representing 2.4 million years of **follow-up**, we confirmed an incident diagnosis of RA in 527 women, and there were 2296 myocardial infarctions and 1326 strokes.

Outcome が生じるまでには十分な追跡期間を必要とする。追跡期間が不十分だと Outcome が生じるに至らず, 予後を軽く見積もったり, 危険因子を小さく見積もったりするなど, 結果の解釈を誤る可能性がある。Outcome が生じるのに十分な追跡期間かどうかは, 病態生理学的に十分発症しうる期間かどうかを考えればよい。例えば, インフルエンザの研究では 2 週間も追跡すれば十分と考えられるが, 心血管疾患や癌の研究ではより長い追跡期間が必要である。

## 4 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか？

- ない  
 ある  
 追跡率 = 結果の症例数 / 研究開始時の症例数 =  
 不明

### 記載がある可能性の高い場所

本文の「結果 Results」の最初の段落  
 記載箇所を見つけるためのキーワード

follow up rate, lost to follow up  
 withdraw / stop / compliance

<例>

Assessment of Rheumatoid Arthritis

We conducted **follow-up** on the 7786 women reporting RA on any of the biennial questionnaires from 1978 to 1996.

脱落とは、最終的な outcome が起こったか否かが不明となった症例を指す。コホート研究は外的妥当性が高いことが長所であるが、追跡率が高くなければ解析時の集団が母集団と異なるものになってしまう、得られた結果が母集団での状況を反映しなくなってしまう。どれくらいの脱落まで許容されるかは、追跡期間や疾患の性質によるので、一概には言えない。

## 5 Outcome の観察者が危険因子について masking されているか？

予後を評価する研究の場合は skip

- masking されている  
 masking されていない  
 masking されていないが、outcome の評価には影響を与えない  
 masking されていないので、outcome の評価には影響を与える  
 記載がない  
 記載がないが、outcome の評価には影響を与えない  
 記載がないので、outcome の評価に影響を与えるかどうか不明

### 記載がある可能性の高い場所

本文の「方法 methods」の危険因子の測定についての項

疾患の発生率などといった Outcome は、観察者による情報バイアス（患者が危険因子に暴露されていたかどうかの情報を得ている）と測定バイアス（診断や測定値の統一性が損なわれる）の影響を受けやすいので、これらの転帰を測定する場合は、観察者が危険因子について masking されていることが望ましい。しかし、Outcome の評価をする際に、危険因子の有無を知っていることによる影響を受けにくいもの（死亡率など）であれば、masking されていなくても問題ない。

## 6 交絡因子の調整が行われているか？

予後を評価する研究の場合は skip

- 多変量解析による調整が行われている
  - その方法は？
    - Cox 比例ハザードモデル
    - ロジスティック回帰モデル
    - その他
- 傾向スコア Propensity score が用いられている
- 調整は行われていない
- 不明

記載がある可能性の高い場所

本文の「方法 methods」の「統計学的解析 statistical analysis」

記載箇所を見つけるためのキーワード

adjust/multivariate/multivariate analysis/Cox's proportional hazards model/logistic regression  
confounder/covariate  
propensity score

<例>

We used pooled logistic regression to adjust for multiple potential confounders.

ランダム化比較試験と異なり、コホート研究では、患者の持つ疾患（または状態）の進行度や重症度、病型、性別、年齢、既往歴、生活歴などの背景因子が、outcome 発症群と非発症群とで揃っていないことが多い。これらの因子が揃っていない場合、それが危険因子である可能性が高くなる。しかし、一見危険因子のようでも、ある因子が別の因子の交絡因子となって、見かけ上危険因子のように見える可能性がある。そこでコホート研究では、特定の背景因子が outcome に対する危険因子となっているか否かを評価する際、交絡因子を排除するために統計学的処理を行う。その方法として、多変量解析と傾向スコア propensity score がある。

### 6-1) 多変量解析による調整

特定の背景因子を除く全ての因子が outcome 発症群と非発症群の間で一致していると仮定して、それらの影響を排除した場合の残された背景因子のリスクの大きさ (risk ratio; RR, 後述) を調整する。交絡因子の排除に用いられる統計学的手法は、**Cox 比例ハザードモデル**、**ロジスティック回帰モデル**などの多変量解析である。これらの方法で求められた結果は、補正前の未調整リスク比 unadjusted risk ratio, 未調整ハザード比 unadjusted hazard ratio, 未調整オッズ比 unadjusted odds ratio に対して、**調整済みリスク比 adjusted risk ratio**, **調整済みハザード比 adjusted hazard ratio**, **調整済みオッズ比 adjusted odds ratio** と呼ぶ。

### 6-2) 傾向スコア propensity score

これは比較的新しい方法である。

まず多重ロジスティック回帰モデルを用いて、様々な背景因子の有無によって治療が行われる確率 (傾向スコア) を症例毎に算出する。同じ確率を持つ患者は outcome 発症のリスクも同等と予想される。同じ確率を持つ治療を受けた患者と受けなかった患者とをマッチさせ (propensity score matching), 実際の outcome の発生率を比較する。

傾向スコアによる調整では、outcome を発症した人よりも治療を受けた人の方が多いため、通常の多変量解析よりも多くの交絡因子を同時に補正することができる。ただしこの方法でも、既知の交絡因子しか調整できない。また、様々な交絡因子が傾向スコアという 1 つの値にまとめられてしまうため、各交絡因子と outcome との直接的な関係は示すことができない。なお、outcome 達成症例数/独立変数  $\geq 8$  の場合は、傾向スコアによる調整はバイアスを生じやすくなるとされている (Am J Epidemiol 2003;158:280)。

傾向スコアを用いた初期の研究で最も有名なのは、JAMA に掲載された SUPPORT 研究 (JAMA 1996;276:889) である。この研究では、ICU 入室患者に Swan-Ganz カテーテル (右心カテーテル) を挿入して管理した方が生命予後がよくなるかどうかを検証した観察研究である。

## 7 結果の評価

Outcome の発生率：  危険因子の RR(relative risk)：		Outcome 発生	Outcome 発生せず	
	危険因子あり	a	b	(a+b)
	危険因子なし	c	d	(c+d)
		a+c	b+d	(a+b+c+d)

結果の表があれば見る。

	Outcome 発生	Outcome 発生せず	
危険因子あり	a	b	(a+b)
危険因子なし	c	d	(c+d)
	a+c	b+d	(a+b+c+d)

コホート研究では危険因子のリスクの大きさとして、**リスク比 Risk ratio; RR**、**ハザード比 Hazard ratio; HR**、**オッズ比 Odds ratio; OR** を用いる。リスク比とハザード比の違いは、時間の概念を含むか否かである。リスク比は研究開始から追跡したある一時点での発症率の比を求めたものであり、ハザード比は途中の経過を含めた発症率の比である。生存曲線の傾きの比とイメージすればよい。

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)} \quad OR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{cb}$$

これは、危険因子がない場合を基準としたときに、危険因子があると何倍 outcome が発症しやすいかを示した数字である。記載があれば、95%信頼区間 95%CI や p 値 p-value も評価する。

チェック項目の 6 番目で、交絡因子の排除のため、多変量解析を用いてリスクの調整を行うことを述べた。調整済みのリスクを adjusted RR、調整前のリスクを未調整リスク比 unadjusted RR または粗リスク比 crude RR と呼ぶ。Unadjusted RR や crude RR で有意差が生じた背景因子は、outcome に対する危険因子である可能性が高い。しかし、有意な差が出たのは、それらの因子間で影響し合っただけで交絡した結果かもしれない。したがって、有意差が出た背景因子に関して、それらを多変量解析で調整して影響を排除したリスクを **調整済みリスク比 adjusted RR** として算出する。Adjusted RR が有意に ( $p < 0.05$ ) 大きければ、その因子は Outcome に対する危険因子だったと言える。一方、調整して算出した adjusted RR に有意な差がなかった場合は、他の因子による交絡を受けていたことになり、その因子は危険因子ではないと言える。

### 参考文献

- 1) Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P, for the Evidence-Based Medicine Working Group: Users' guides to the Medical Literature. V: how to use an article about prognosis. JAMA 1994;272:234-237.
- 2) 森實敏夫, 医学統計学講義, 医学統計学: 臨床編 2. ケースコントロール研究とコホート研究. <http://www.kdcnet.ac.jp/hepatology/technique/statistics/observe.htm>.
- 3) 開原成允, 浅井泰博, 予後に関する文献の使い方, JAMA 医学文献の読み方, 中山書店 2001 年, 81-93.
- 4) Sackett DL et al. Evidence-Based Medicine, How to Practice and Teach EBM. 2<sup>nd</sup> edition Churchill Livingstone 2000, 95-103.
- 5) Hulley SB 他著, 木原正博監訳, 医学的研究のデザイナー—研究の質を高める疫学的アプローチ—. メディカル・サイエンス・インターナショナル 1997 年, 69-81.
- 6) Bedenoch D 他著, 齊尾武郎監訳, EBM の道具箱. 中山書店 2002 年, 39-47.

## **改訂履歴**

### 1.1→1.2

- ・ Patient の持つ疾患の進行度や重症度がそろっているかどうかのチェック項目を追加.
- ・ 解析者が測定しようとしている危険因子について **masking** されているかどうかのチェック項目を追加.
- ・ 追跡期間の解説に関する記載を追加.
- ・ 書き込み用 CAT sheet を作成.

### 1.2→1.4 (2004.3.21)

- ・ 論文の PECO を探るの項を改変
- ・ 書き込み用 CAT sheet の改変 (1 ページ化)

### 1.4→2.0 (2007.1.24)

- ・ レイアウトの変更
- ・ 記述の探し方のガイドを新設

### 2.0→3.0 (2007.1.24)

- ・ 「2. Patient は疾患の進行度や重症度がそろっているか？」と「5. 重要な危険因子に関して調整が行われているか？」を統合し、新たに結果の評価の項に、調整前後のリスクの解釈の仕方を解説

### 3.0→3.1 (2008.2.2)

- ・ 誤植の訂正
- ・ 「5. 結果の評価」に粗リスク比 **crude RR** の語を追加

### 3.1→3.2 (2009.6.3)

- ・ 「Outcome の観察者が危険因子について **masking** されているか？」の選択肢を選びやすいように改訂
- ・ 細かい表現の訂正

### 3.2→4.0 (2011.3.31)

- ・ 「コホート研究 Cohort study とは？」の内容を改善. 「0. このチェックシートを用いるのは適切か？」の項目を新設
- ・ PECO を PICO に変更
- ・ 「2. 予後, 病因, 危険因子, 害, 予測ルールのいずれをみる研究なのか?」, 「4. 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか?」の項目を新設
- ・ 交絡因子の調整の項のキーワードに「**adjust**」を追加
- ・ 傾向スコア Propensity score についての記述を追加

### 4.0→4.1 (2014.10.12)

- ・ 誤植訂正.

PICO の Intervention/Comparison と追跡期間の項の「記載を見つけるためのキーワード」を追加

- ・ 「結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか？」の「追跡率=結果の症例数/研究開始時の症例数」に修正

# Critically appraised topic for Cohort study

Reviewer: \_\_\_\_\_ 年 月 日

authors : \_\_\_\_\_

title : \_\_\_\_\_

citation : \_\_\_\_\_

PubMed PMID : \_\_\_\_\_

## 0. このチェックシートを用いるのは適切か？

- コホート研究 → このままチェックを続ける  
 横断研究 → 「はじめてダイアゴンシート」で評価する  
 その他

## 1. 論文の PICO は何か？

P : \_\_\_\_\_

I : \_\_\_\_\_

C : \_\_\_\_\_

O : \_\_\_\_\_

## 2. 予後, 病因, 危険因子, 害, 予測ルールのいずれかをみる研究か？

- 予後  病因, 危険因子, 害  予測ルール Prediction rule

## 3. 追跡期間はどれくらいか？

追跡期間 : \_\_\_\_\_ 年 / ヶ月 / 日

- Outcome が生じるのに十分な追跡期間である  
 Outcome が生じるのに十分な追跡期間とはいえない

## 4. 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか？

- ない  ある 追跡率 = 結果の症例数 / 研究開始時の症例数  不明

## 5. Outcome の観察者が危険因子について masking されているか？(予後の場合は skip)

- masking されている  
 masking されていない  
 masking されていないが, outcome の評価には影響を与えない  
 masking されていないので, outcome の評価には影響を与える  
 記載がない  
 記載がないが, outcome の評価には影響を与えない  
 記載がないので, outcome の評価には影響を与えるかどうか不明

## 6. 交絡因子の調整が行われているか？(予後の場合は skip)

- 多変量解析による調整が行われている  
 Cox 比例ハザードモデル  ロジスティック回帰モデル  その他  
 傾向スコア Propensity score が用いられている  
 調整は行われていない  
 不明

## 7. 結果の評価

Outcome の発生率 :

危険因子の RR(risk ratio), HR (hazard ratio), OR (odds ratio) :

生存分析 (Kaplan-Meier 曲線) :

予測ルール :