

## 腸内細菌と前立腺がん発症に対するケース・コホート研究のデザイン設計

### 0. はじめに

群馬県伊勢崎市の地域コホートにおいて、前立腺がんと腸内細菌の関連を調べる疫学研究が計画されている。本抄読会では、先行研究の結果を考慮した本研究における仮説及び具体的なデザイン案を提案し、ケース・コホート研究のサンプリングデザインや解析方法について述べる。さらに、異なるサンプリングデザインや解析手法の適用と比較を行ったレビュー論文を紹介する。

### 1. 本研究のデザイン

大豆摂取量が多いと前立腺がんの発症リスクが下がることが知られているが、この予防効果には大豆イソフラボンの代謝物であるエクオールを産生する腸内細菌の存在が影響していることが明らかになってきている。本研究では、大豆摂取とエクオール産生腸内細菌との交互作用を検討する観察研究をケース・コホート・デザインで行うことを提案する。しかし、エクオール産生腸内細菌の有無は元々の大豆摂取量と関連があると考えられるため、前立腺がんの腫瘍マーカーである PSA の情報を用いた、特殊なサンプリング方法を用いる。

### 2. ケース・コホート研究のデザインと解析

ケース・コホート研究では、追跡開始時点における全コホートから予め選択したサブコホートと呼ばれるコントロール群と、全てのケースに対し、曝露や交絡因子に関する情報を収集する。サブコホートのサンプリング方法として、通常用いられている Simple Random Sampling に加えて、コホート全体の曝露因子の情報を利用した Exposure stratified sampling という手法がある。また、それぞれのデザインに対して解析方法も多様であり、本抄読会では Cox 回帰による time to event データの解析方法を紹介する。

### 3. 実例

Simple Random Sampling と Exposure stratified sampling の性能を、原爆被害者コホートの実データを元にしたシミュレーション実験により比較した Cologne らの論文を紹介する。同論文においては、ケース・コホート研究についての様々なデザイン及び解析方法をまとめ、実際の応用における指針を示している。

### 4. 今後の課題

本抄読会で提案した中間変数を用いたサンプリング法が妥当であるか、シミュレーションによって検討したい。また、解析の方法についても、重みづけの仕方を中心に考えていく

とともに、検出力や例数設計の面においても算出できればと考えている。

## 5. 文献

Akaza H. Comparisons of percent equol producers between prostate cancer patients and controls : case-controlled studies of isoflavones in Japanese, Korean and American residents. *Jpn J Clin Oncol* 2004;**34**:86.

Akaza H, Miyanaga N, Takashima N, Naito S, Hirao Y, Tsukamoto T, et al. Is daidzein non-metabolizer a high risk for prostate cancer? A case-controlled study of serum soybean isoflavone concentration. *Jpn J Clin Oncol* 2002;**32(8)**:296-300.

Barlow WE. Robust variance estimation for the case-cohort design. *Biometrics* 1994;**50(4)**:1064-72.

Barlow WE, Ichikawa L, Rosner D, Izumi S. Analysis of case-cohort designs. *J Clin Epidemiol* 1999;**52(12)**:1165-72.

Borgan O, Langholz B, Samuelsen SO, Goldstein L, Pogoda J. Exposure stratified case-cohort designs. *Lifetime Data Anal* 2000;**6(1)**:39-58.

Cologne J, Langholz B. Selecting controls for assessing interaction in nested case-control studies. *J Epidemiol* 2003;**13(4)**:193-202.

Cologne J, Preston DL, Imai K, Misumi M, Yoshida K, Hayashi T, et al. Conventional case-cohort design and analysis for studies of interaction. *Int J Epidemiol* 2012;**41(4)**:1174-86.

Cologne JB, Sharp GB, Neriishi K, Verkasalo PK, Land CE, Nakachi K. Improving the efficiency of nested case-control studies of interaction by selecting controls using counter matching on exposure. *Int J Epidemiol* .2004;**33(3)**:485-92.

Cologne JB, Sharp GB, Neriishi K, Verkasalo PK, Land CE, Nakachi K. Improving the efficiency of nested case-control studies of interaction by selecting controls using counter matching on exposure. *Int J Epidemiol* 2004;**33(3)**:485-92.

Fujimoto K, Tanaka M, Hirao Y, Nagata Y, Mori M, Miyanaga N, et al. Age-stratified serum levels of isoflavones and proportion of equol producers in Japanese and Korean healthy men. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;**11(3)**:252-7.

Fujiwara S., Ohishi W., Suzuki G., Cologne J., Akahoshi M., Hakoda M. and Chayama K. A nested case-control study of hepatocellular carcinoma among atomic-bomb survivors using stored sera. *Research Protocol RPI-04*, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan 2004.

Kulathinal S, Karvanen J, Saarela O, Kuulasmaa K, Case-cohort design in practice – experiences from the MORGAM Project. *Epidemiol Perspect Innov* 2007;**4**:15.

Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Inoue M, Tsugane S. Soy Product and

Isoflavone Consumption in Relation to Prostate Cancer in Japanese Men. *Epidemiology*. 2007;**16**:538-45.

Kurahashi N, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Tsuagane S. Plasma isoflavones and Subsequent Risk of Prostate Cancer in a Nested Case-Control Study. *J Clin Oncol*. 2008;**26**:5923-9.

Langholz B. Counter-matching : A stratified nested case-control sampling method. *Biometrika* 1995;**82**:69.

Langholz B, Jiao J. Computational methods for case-cohort studies. *Comput Stat Data Anal* 2007;**51**(8):3737-48.

Onland-Moret NC, van der ADL, van der Schouw YT, Buschers W, Elias SG, van Gils CH, et al. Analysis of case-cohort data: a comparison of different methods. *J Clin Epidemiol* 2007;**60**(4):350-5.

Prentice R.L. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika*. 1986;**73**:1-11.

Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology 3<sup>rd</sup> edition*. Lippincott Williams&Wilkins.2008.

SAMUELSEN SO, ÅNESTAD H, SKRONDAL A. Stratified Case-Cohort Analysis of General Cohort Sampling Designs. *Scandinavian Journal of Statistics* 2007;**34**(1):103-19.

Self SG, Prentice RL. Asymptotic Distribution Theory and Efficiency Results for Case-Cohort Studies. *The Annals of Statistics* 1988.;**16**(1):64-81.

Yoshida K, Nakachi K, Imai K, Cologne JB, Niwa Y, Kusunoki Y, et al. Lung cancer susceptibility among atomic bomb survivors in relation to CA repeat number polymorphism of epidermal growth factor receptor gene and radiation dose. *Carcinogenesis* 2009;**30**(12):2037-41.

和泉 志, 藤井 良, 田中 佐. コホート内ケース・コントロール研究におけるデザインと方法. *計量生物学* 2012 ;**32**(2):97.

久保田 潔. カウンターマッチングによるネステッド・ケース・コントロール研究と PMS. *薬剤疫学* 2004;**9**(1), 27-36.

藤井 良, コローン ジ, 和泉 志. サンプリングデザイン : カウンターマッチング. *計量生物学* 2007;**28**(1):47.

国立がん研究センターがん対策情報センター. がんの統計'11.[cited 2012 June 1]; Available from: [http://ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2011\\_jp.html](http://ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2011_jp.html)

前立腺がん検診ガイドライン 2008 年度版 日本泌尿器学会  
大豆のすべて 喜多村啓介 SCIENCE FORUM 2010