

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**【背景】**

大豆摂取量が多いと前立腺がんの発症リスクが低いことが知られている。特に、大豆イソフラボンの中でもエクオールという物質が、前立腺がん予防に最も効果的に働くと考えられている。しかし、エクオールは全ての人から検出されるわけではなく、血中や尿中にエクオールが検出されるエクオール産生者と非産生者に分かれ、この違いには特定の腸内細菌を有しているか否かが関係していることが明らかになっている。そこで現在、群馬県伊勢崎市の地域コホートにおいて、大豆摂取量及び腸内細菌と前立腺がん発症との関連を検討する疫学研究が計画されている。今回の研究においては、大豆摂取量が同程度であっても、エクオール産生腸内細菌を有している人の方が、前立腺がん発症リスクが低いこと、すなわち、大豆摂取量と腸内細菌との交互作用を検討することを目的としたいと考えている。大豆摂取量の調査や腸内細菌の測定のコストを抑えるために、本研究をケース・コホート・デザインで行うことを提案する。ケース・コホート研究においては、コホート研究よりもコストを抑えつつ、解析時の推定効率や検出力をいかに落とさないかが課題となるが、一般に交互作用を含むモデルの場合には特に推定効率や検出力が低くなるのが問題となっている。

【目的】

そこで本研究では、交互作用を検討する際に効率を上げるサンプリングデザインを探索する。既に、交互作用の推定効率を上げるデザインとして、**Exposure stratified sampling** が提案されている。これは、曝露変数に関する情報が予め全コホートについて既知である場合に、サブコホートの抽出の際に曝露変数で層別し、層毎にランダムサンプリングを行うというデザインである。本研究においては、曝露変数の情報ではなく、住民健診を利用して情報収集を行うため、前立腺がんのマーカーである PSA（前立腺特異抗原）の情報が全コホートについて利用できる。想定するモデルにおいて PSA は中間変数であり、一般に中間変数でマッチングを行ったりするとバイアスが入ることが知られている。しかしながら、PSA の値で層別サンプリングを行ったとしても、層毎のサンプリング割合の逆数を重みとした重み付き回帰を行うことでバイアスは取り除けるのではないかと考えた。この方法により、**Exposure stratified sampling** をバイアスの混入なしに、中間変数の情報を用いたデザインに拡張でき、交互作用の推定効率を上げることが出来ると考えられる。

【方法】

PSA の値で層別した **Exposure stratified sampling (ESS)** と通常のランダムサンプリング

グによる Simple random sampling (SRS) について、パラメータ推定の際のバイアスの程度及び推定効率により、性能比較する。簡単のため、交絡変数はモデルに組み込まず（実際は年齢や他の食生活などが考えられる）、前立腺がん発症のリスクは、大豆摂取量、エクオール産生腸内細菌の有無、それらの交互作用、PSA 値のみによって定められ、変数は全て 2 値としたロジスティックモデルにより、1 万人分のデータを発生させた。このデータに対して、サブコホートのサンプリング割合を 50%とした SRS と、PSA 値で 2 層に層別した ESS により、抽出したサブコホートと全ケースを対象に、大豆摂取量、腸内細菌、及びそれらの交互作用項を説明変数としたロジスティック回帰によりパラメータ推定を行った。ESS においては、各層でのサンプリング割合の逆数を重みとした重み付き回帰分析を行った。サブコホートのサンプリングを行わない全コホートのデータに対して同様の解析を行った結果を基準値とし、サブコホートのサイズや、層毎のサンプリング割合を変化させたときの、パラメータ推定値の変動とその標準誤差の逆数によって定義される推定効率の変化を検討した。

【結果と考察】

現在シミュレーション途中であるが、SRS、ESS ともにパラメータ推定値は基準値と大きく異なることはなく、重み付き回帰によって ESS における中間変数で層別したことによるバイアスは取り除くことが出来ていると考えられる。しかし、現在のところ、推定効率については、SRS と ESS のどちらでもあまり大きな差は見られない。変数を 2 値から 3 値以上のカテゴリカルに分け、層の数などを変化させる、あるいは全コホートのデータ発生方法について再検討したりすることで、どのような状況で、どの程度の効率上昇が見込めるのか、さらに検討したい。また、交絡変数をモデルに組み込んだ際の影響についても検討していきたい。

【参考文献】

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

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**:1174-86.

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, Tsugane S. Plasma isoflavones and Subsequent Risk of Prostate Cancer in a Nested Case-Control Study. *J Clin Oncol* 2008;**26**:5923-9.

大豆のすべて 喜多村啓介 SCIENCE FORUM 2010