

腫瘍マーカー情報を用いた大豆・腸内細菌と前立腺がん発症の ケースコホート・デザイン

緒言

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呼ばれる物質が、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のではなく、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ケース・コホート研究が計画されている。ケース・コホート研究においては、相対リスクの推定効率をいかに高めるかが課題となるが、今回の大豆・腸内細菌と前立腺がんのように多くの因子が複雑に絡み合った状況には、特に効率が悪いことが問題となっている。以上の背景を踏まえ、本研究では、ケース・コホート研究におけるサブコホートのサンプリング方法について、効率の良いデザインを探索することを目的とする。

方法

ケース・コホート研究において、主要な曝露変数に関する情報は予めコホート全員についてのデータが使える場合に、効率を上げるサンプリング方法として、**Exposure Stratified Sampling**（以下、**ESS** と表記する）が既に提案されている。伊勢崎市におけるケース・コホート研究において、住民検診により前立腺特異抗原（**Prostate Specific Antigen**、以下 **PSA** と表記する）の情報がコホート全員分について利用できるという特徴を活かし、本研究では、予め適当な **PSA** 値で対象者を幾つかの層に分け、層毎にサブコホートをランダムサンプリングするという、**ESS** を応用したデザインを提案する。**PSA** は前立腺がん発症をアウトカムとした際の因果モデルにおいてはアウトカムの結果として生じる変数であり、一般に結果でマッチングなどを行うとバイアスが入ることが知られているため、解析の際には、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。

この **ESS** の応用デザインの性能を評価するために、**SAS9.3** によるシミュレーション実験を行った。データを発生させ、それに対して、提案した **ESS** デザイン及びサブコホートを通常のランダムサンプリングにより選択するデザイン（**Simple Random Sampling**、以下 **SRS** と表記する）により、サブコホートとケース全員からなる解析対象のデータを作成した。それらのデータに対し、**PROC SURVEYLOGISTIC** によりロジスティック回帰分析を行い、パラメータ推定の精度を **SRS** と **ESS** で比較したものをまとめた。

結果

ESS において、PSA 低値の層の割合が大きくなるにつれて、バイアスが小さくなり、SRS と比較した相対効率が大きくなる傾向が見られた。特に、サブコホートを PSA 低値の対象者のみから構成した ESS では、SRS を上回るバイアスの低下と効率の上昇が見られた。

考察

PSA 低値の層の割合が大きくなるにつれて、バイアスが小さくなり、SRS と比較した相対効率が大きくなる傾向が見られた理由として、ケースは全員分のデータを利用するが、ケースは PSA 高値の人が多く、従って、サブコホートに PSA 低値の対象者を多く含む方が、サブコホート内ケースの人数が少なくなる、ということが考えられる。腫瘍マーカーのように、アウトカムの結果として生じる変数の情報を用いたサンプリングデザインは未だ提案されていないが、本研究の結果は、そのようなアウトカムの結果として生じる変数の情報であっても、サンプリング確率の逆数を用いた重み付き回帰を行うことで、バイアスの混入なく、ケース・コホート研究における相対リスクの推定効率を上昇させる可能性があることを示唆する。今後、PSA を連続変数とし、層数をさらに変化させた場合などでより効率の高いデザインが考えられるか検討していきたい。

文献

Breslow, N.E. and Day, N.E. *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 1 — The Analysis of Case-Control Studies*. Oxford University Press, New York.1980.

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

Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Inoue M, Tsuagane 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.

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

喜多村啓介. 大豆のすべて. SCIENCE FORUM, 2010