

薬剤疫学研究デザイン

② ケース・コントロール研究 (Case-Control Study)

第24回 日本医療薬学会年会

共催教育ワークショップ

「薬剤疫学の研究デザインと実例」

くすりの適正使用協議会



1

目次

1. ケース・コントロール研究の基本
2. コホート研究の相対リスクと
ケース・コントロール研究のオッズ比
3. ケース・コントロール研究の事例
4. ネステッド・ケース・コントロール研究の基本
5. ネステッド・ケース・コントロール研究の事例
6. まとめ

2



目次

1. ケース・コントロール研究の基本
2. コホート研究の相対リスクと
ケース・コントロール研究のオッズ比
3. ケース・コントロール研究の事例
4. ネステッド・ケース・コントロール研究の基本
5. ネステッド・ケース・コントロール研究の事例
6. まとめ

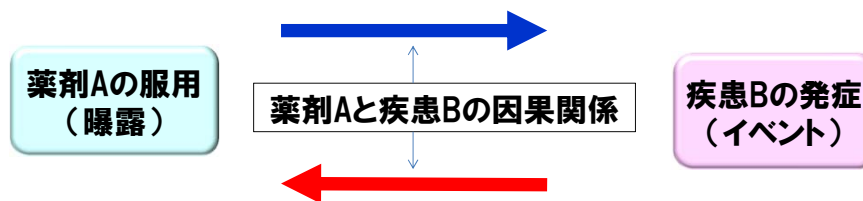
3

RADAR

ケース・コントロール研究とは？ (コホート研究との作業仮説、リスクの比較指標の違い)

コホート研究 リスクの比較指標：**相対リスク**

薬剤Aを服用した群では、服用しなかった群に比べて、
疾患Bの発生割合が大きい。



疾患Bを発症した群では、発症しなかった群に比べて、
薬剤Aの服用比が大きい。

ケース・コントロール研究 リスクの比較指標：**オッズ比** (**曝露オッズ比**)

4

RADAR

ケース・コントロール研究の方法

薬剤疫学におけるケース・コントロール研究

手順1

対象集団(ソース)内で、
ケース(疾患Aを新たに発症した人)を特定し、
コントロール(疾患Aを発症していない人)を選択する。



手順2

過去にさかのぼって、
薬剤への曝露及び他のリスク因子等
に関する情報収集し、リスク評価をする。

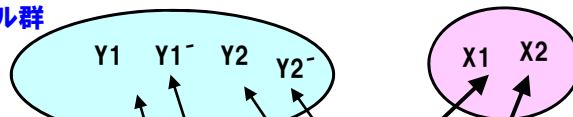
5

RADAR

手順1： ソース想定、ケース特定、コントロール選択

ケース1例に対して、コントロール2例を選択するデザインの場合

コントロール群



ケース群

③ コントロール
の選択→登録

・ ケース1例に対して、
1例以上を選択

・ マッチング
性別、年齢など

② ケース
の特定→登録

ソース集団で発生
したケースは
基本的に全例を特定

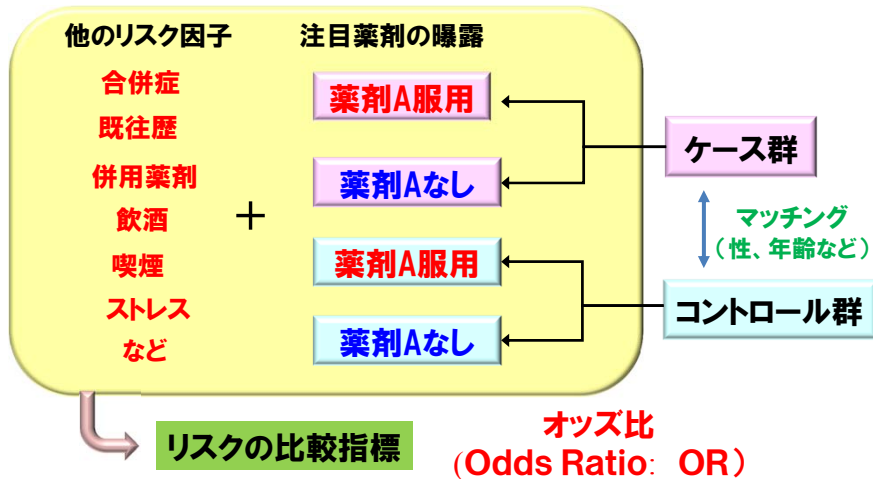
① ソース集団の想定 (登録はしない)

6

RADAR

手順2 ケース・コントロール研究における情報の収集

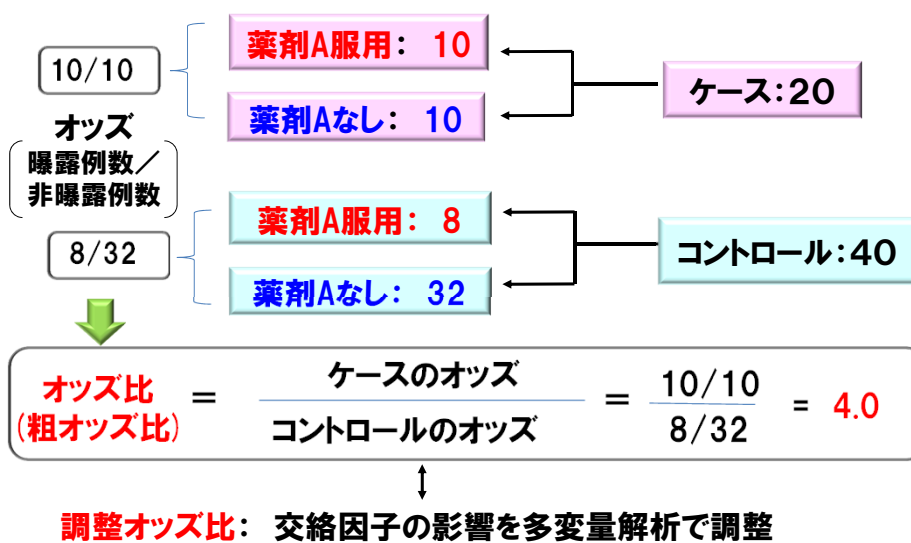
収集される情報 ← カルテ情報、データベース、インタビューなど



7

RADAR

ケース・コントロール研究におけるリスクの比較指標～オッズ比



8

RADAR

目次

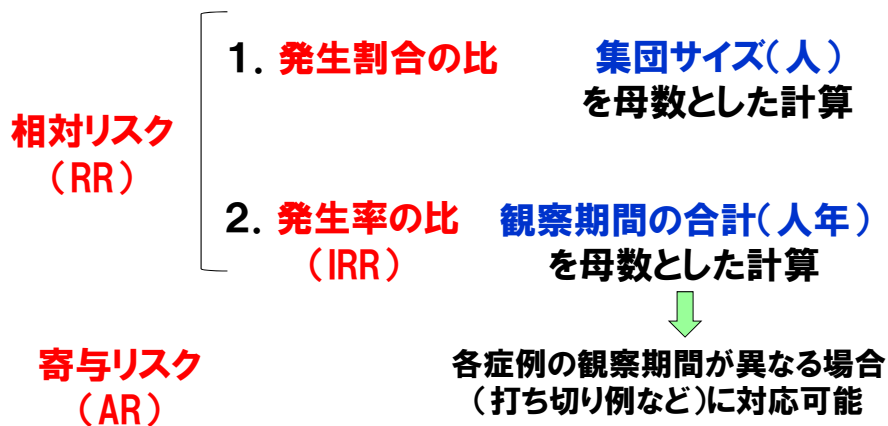
1. ケース・コントロール研究の基本
2. コホート研究の相対リスクと
ケース・コントロール研究のオッズ比
3. ケース・コントロール研究の事例
4. ネステッド・ケース・コントロール研究の基本
5. ネステッド・ケース・コントロール研究の事例
6. まとめ

9

RADAR

コホート研究における2種類の相対リスク

コホート研究におけるリスクの比較指標



10

RADAR

コホート研究の発生割合の比と ケース・コントロール研究のオッズ比-1

対象集団における
イベントと曝露の分布
(例)

	イベント	
	あり	なし
服薬あり	3	97
服薬なし	1	99

コホート研究
相対リスク~発生割合の比

$$\frac{3/(3+97)}{1/(1+99)} = 3.0$$

$$\frac{3/(3+97)}{1/(1+99)}$$

発生
割合

ケースの発生
がまれな場合
 $3+97 \approx 97$
 $1+99 \approx 99$

$$\frac{3 \times 99}{1 \times 97} = 3.1$$

ケース・コントロール研究 (全例選択)

オッズ 3/1 97/99

オッズ比

$$3/1 \div 97/99$$

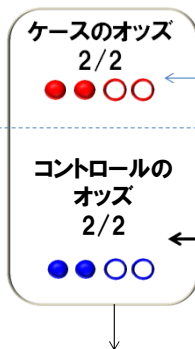
ケース(疾患)の発生がまれな場合には、
オッズ比(全例選択)が発生割合の比に近似できる

11

RADAR

コホート研究の発生割合の比と ケース・コントロール研究のオッズ比-2

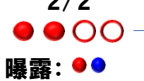
ケース・コントロール研究-1



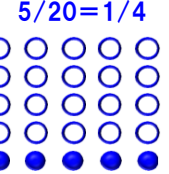
オッズ比: 1.0

対象集団

ケースのオッズ
2/2

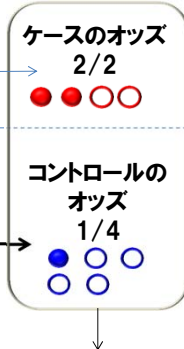


非ケースのオッズ
5/20=1/4



オッズ比(全例選択): 4.0

ケース・コントロール研究-2



オッズ比: 4.0

コントロールのオッズが非ケース群全例のオッズに近似している場合には、
ケース・コントロール研究で実測されるオッズ比が、オッズ比(全例選択)に近似できる。

12

RADAR

コホート研究の発生割合の比と ケース・コントロール研究のオッズ比-3

ケース・コントロール研究 **オッズ比**

★ コントロールの
適切な選択

① コントロールのオッズ(曝露例数/非曝露例数)
が非ケース群全例のオッズに近似

ケース・コントロール研究
(コントロールも全例選択) **オッズ比**

仮に全例調査
した場合に
得られる
リスクの
比較指標

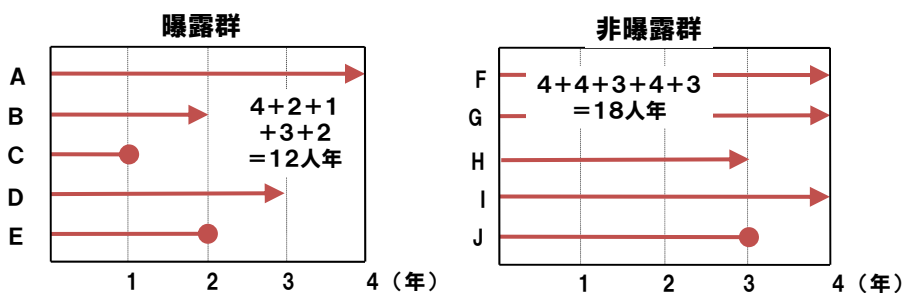
② ケース(疾患)の発生がまれ

コホート研究 **発生割合の比~相対リスク**

13

RADAR

コホート研究の発生率の比 とケース・コントロール研究のオッズ比-1



相対リスク~発生率の比

曝露群の発生率 (人/人年) $\rightarrow 2/12 \div 1/18 \leftarrow$ 非曝露群の発生率 (人/人年)

↓ 式の変形

ケースのオッズ (人/人)

$2/1 \div 12/18$

曝露群と非曝露群
の観察期間の合計の比
(人年/人年)

14

RADAR

コホート研究の発生率の比 とケース・コントロール研究のオッズ比－2

コホート研究
発生率の比
～相対リスク

ケースのオッズ
(人/人)

÷

曝露群と非曝露群の
観察期間の合計の比
(人年/人年)

コントロールのサンプリング方法

各症例の観察期間の長さに比例して、
サンプリングされる確率が高くなるような方法
～密度サンプリング、時点マッチング

→ 近似

ケース・
コントロール研究
オッズ比

ケースのオッズ
(人/人)

÷

コントロールのオッズ
(曝露例数/非曝露例数)
(人/人)

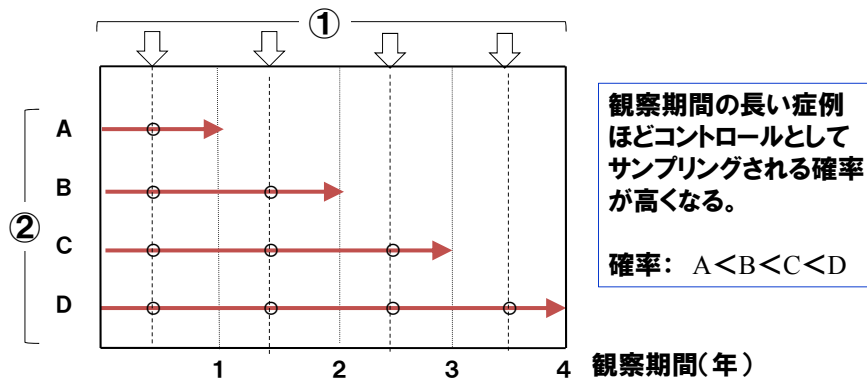
15

RADAR

コホート研究の発生率の比 とケース・コントロール研究のオッズ比－3

密度サンプリング

- ① 観察時点の何点かをランダムに選択し、
- ② その時点でイベントが未発生 of 症例をランダムに選択する



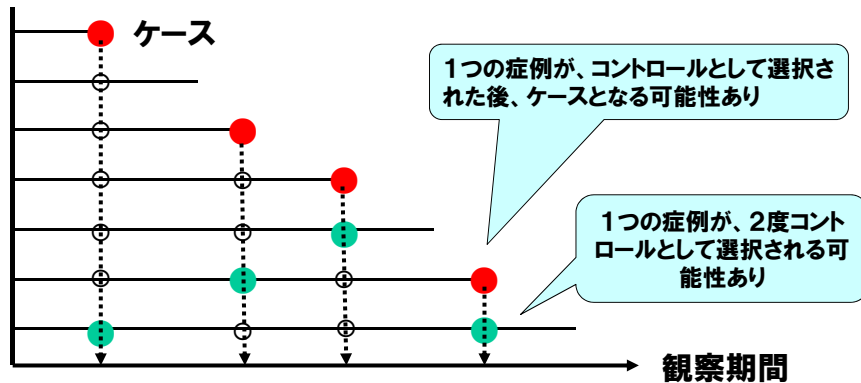
16

RADAR

コホート研究の発生率の比 とケース・コントロール研究のオッズ比－４

時点マッチング

ケース（●）が発生した時点で、対象集団の中からまだ発症していない症例をコントロール（●）として選択し、選択されたコントロールはその時点までの曝露情報のみを評価に用いる。→ ケースとコントロールの観察期間を一致



17

RADAR

目次

1. ケース・コントロール研究の基本
2. コホート研究の相対リスクと
ケース・コントロール研究のオッズ比
3. ケース・コントロール研究の事例
4. ネステッド・ケース・コントロール研究の基本
5. ネステッド・ケース・コントロール研究の事例
6. まとめ

18

RADAR

不整脈治療薬の服用と 低血糖リスクとの関連

M. Takada, et al; Eur J Clin Pharmacol
2000; 56: 335-342

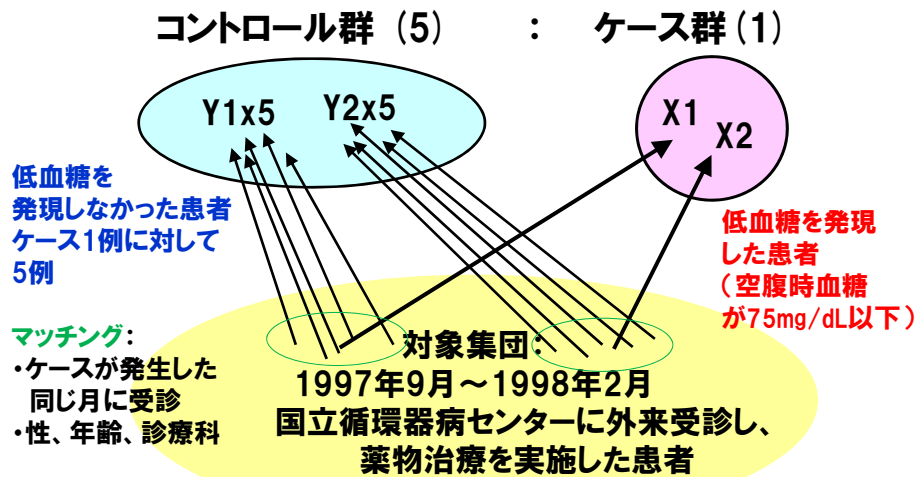
背景と目的

- 不整脈治療薬シベンゾリンの投与によって低血糖が頻繁に発生していたが、ジソピラミドではたまに起こることが知られていた。
- その発生リスクの定量的違いは明確ではなく、比較した研究も報告されていない。



シベンゾリンとジソピラミドによる低血糖発生のリスク(オッズ)を比較する。

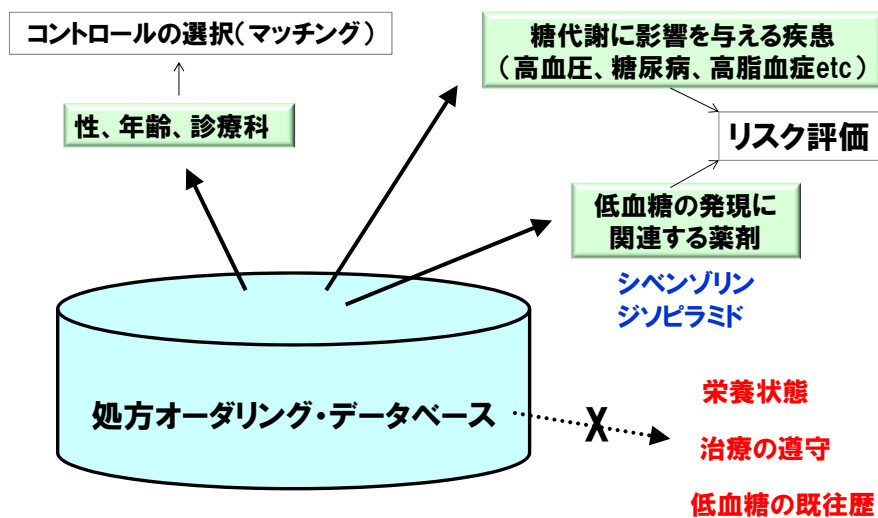
方法：対象集団とケース及びコントロールの選択



21

RADAR

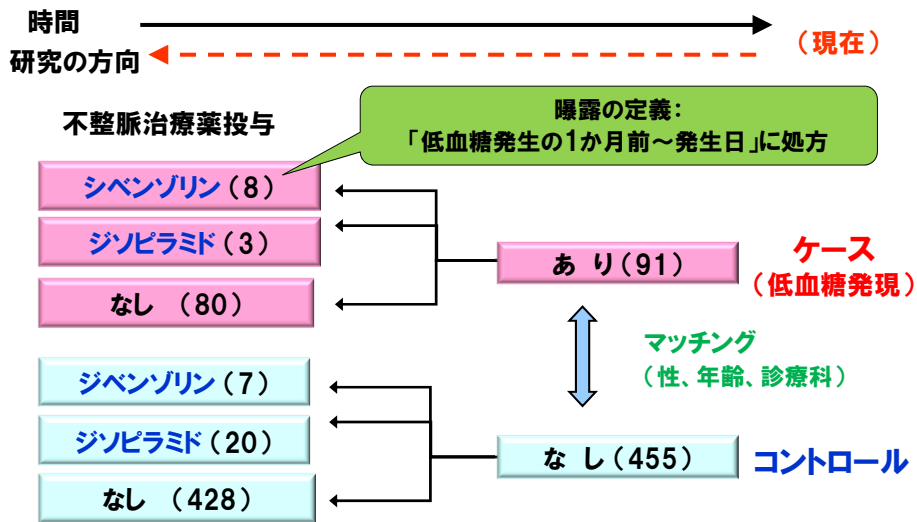
方法：研究に用いた情報源 - 処方オーダーリング・データベースを使用 -



22

RADAR

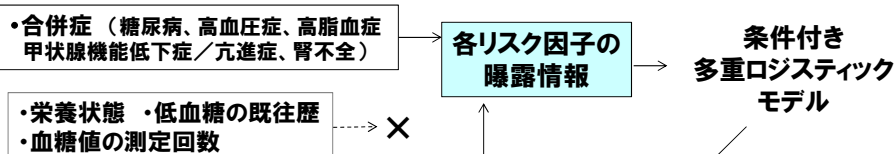
ケースとコントロールの選択結果と 不整脈治療薬の曝露情報



23

RADAR

結果： 不整脈治療薬および他の併用薬剤の 低血糖リスク評価(調整オッズ比)



薬剤	不整脈治療薬、併用薬剤		調整オッズ比 (95% CI)	P値
	ケース (%) (n=91)	コントロール (%) (n=455)		
シベンゾリン	8 (8.8)	7 (1.5)	8.0 (1.7 - 36.8)	0.008
ジソピラミド	3 (3.3)	20 (4.4)	0.7 (0.2 - 3.0)	0.666
インスリン製剤	9 (9.9)	5 (1.1)	48.4 (8.8 - 267)	<0.001
SU剤	9 (9.9)	42 (9.2)	2.6 (0.8 - 8.2)	0.100
甲状腺治療薬	7 (7.7)	7 (1.5)	13.0 (1.1 - 160)	0.045
ACE阻害薬	15 (16.5)	83 (18.2)	0.9 (0.4 - 2.0)	0.864
β遮断薬	14 (15.4)	91 (20.0)	0.6 (0.3 - 1.3)	0.197

24

RADAR

結果： 不整脈治療薬の低血糖リスク評価 —糖尿病の有無別—

	ケース (%)	コントロール (%)	調整オッズ比 (95% CI)	P値
糖尿病患者 例数	32	171		
シベンゾリン	5 (15.6)	3 (1.8)	16.8 (2.9 - 96.0)	0.002
ジソピラミド	1 (3.1)	4 (2.3)	3.9 (0.3 - 44.9)	0.273
非糖尿病患者 例数	59	284		
シベンゾリン	3 (5.1)	4 (1.4)	2.5 (0.4 - 15.3)	0.325
ジソピラミド	2 (3.4)	16 (5.6)	0.3 (0.1 - 1.5)	0.139

結果のまとめ

- シベンゾリン非服用と比べてシベンゾリン服用での**低血糖発現リスクが約8倍**に増大した。
- ジソピラミドではリスクの増大はみられなかった。
- 糖尿病患者群において、シベンゾリンによるリスク増大はさらに顕著であった。

この結果を受けて実践された対策

リスク情報の
医療現場への
フィードバック



リスク情報
の活用を
検証

実施時期	粗オッズ比
1997/9 - 1998/2 (第1期)	本研究 10.4
1998/3 - 1998/8 (第2期)	3.1
1998/9 - 1999/2 (第3期)	3.8
1999/3 - 1999/8 (第4期)	1.9
1999/9 - 2000/2 (第5期)	1.6

M. Takada, et al; Eur J Clin Pharmacol. 2001; 57: 695-700

国立循環器病センターではシベンゾリン使用に際し
血中濃度のモニタリングを導入し、
低血糖発現を低減させる事に成功した。

27

RADAR

目次

1. ケース・コントロール研究の基本
2. コホート研究の相対リスクと
ケース・コントロール研究のオッズ比
3. ケース・コントロール研究の事例
4. ネステッド・ケース・コントロール研究の基本
5. ネステッド・ケース・コントロール研究の事例
6. まとめ

28

RADAR

ネステッド・ケース・コントロール研究とは

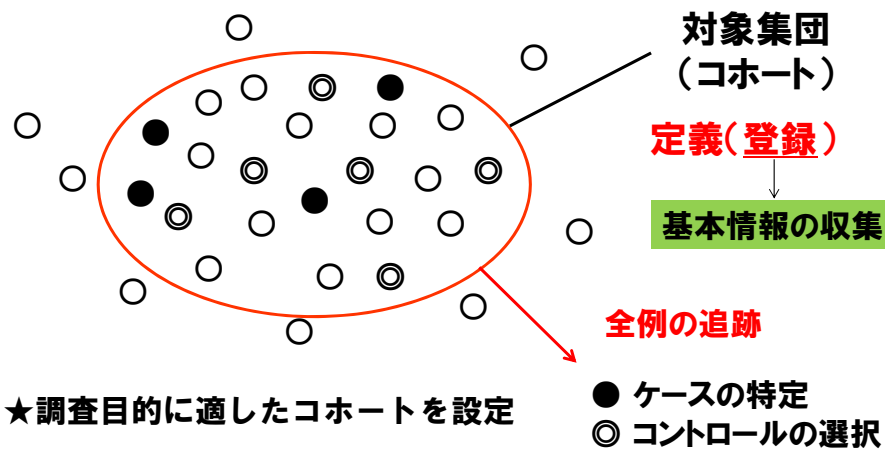
定義されたコホート内から、調査目的とする事象を発症した症例(ケース)と、その時点で同じコホートから発症していない症例を無作為に抽出し対照症例(コントロール)としたケース・コントロール研究である。
(コホート内ケース・コントロール研究)

29

RADAR

手順1：対象集団(コホート)の定義

研究対象の境界線が明確

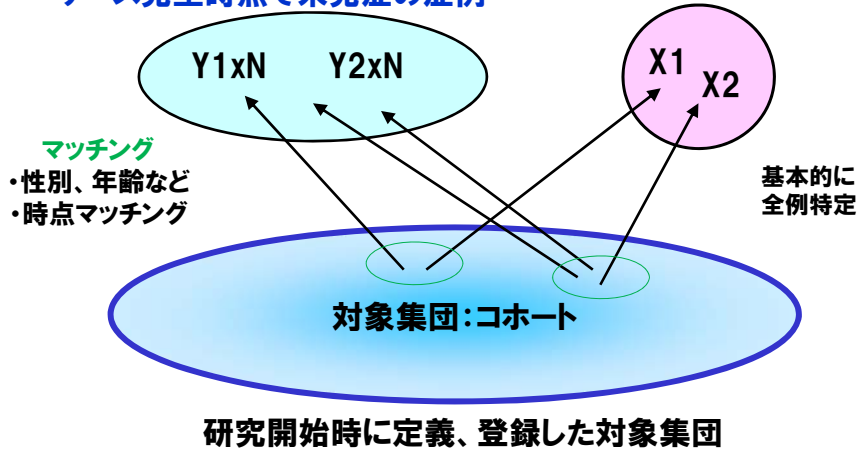


30

RADAR

手順2: コホートからの ケース及びコントロールの抽出

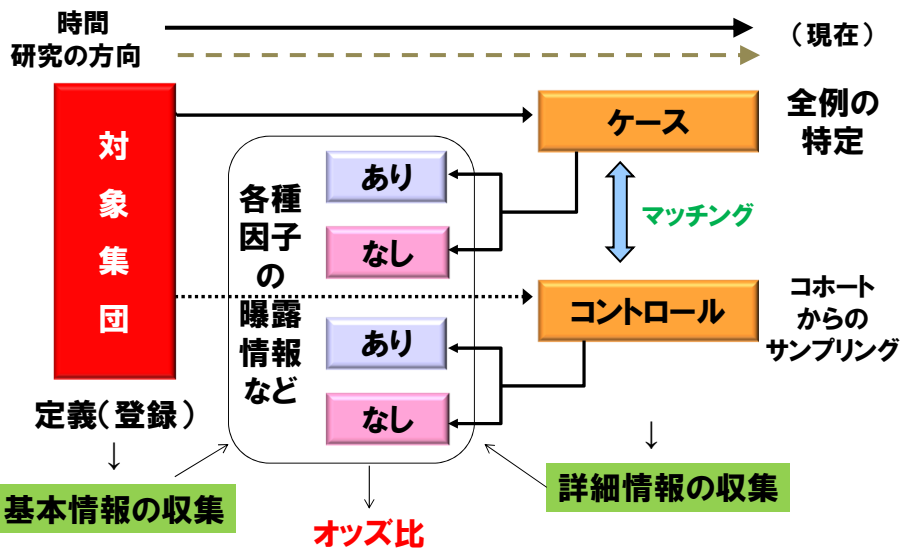
コントロール群 (N) : ケース群 (1)
 ケース発生時点で未発症の症例



31

RADAR

手順3: ネステッド・ケース・コントロール研究 における情報の収集



32

RADAR

目次

1. ケース・コントロール研究の基本
2. コホート研究の相対リスクと
ケース・コントロール研究のオッズ比
3. ケース・コントロール研究の事例
4. ネステッド・ケース・コントロール研究の基本
5. **ネステッド・ケース・コントロール研究の事例**
6. まとめ

33

RADAR

ネステッド・ケース・コントロール 研究の事例

**Oral bisphosphonates and risk of
cancer of oesophagus, stomach, and
colorectum: case-control analysis
within a UK primary care cohort**

**Jane Green 他
BMJ 2010;341:c4444**

34

RADAR

背景 と 目的

- ・ 経口ビスフォスフォネート製剤は、食道刺激作用により、消化不良、吐き気、腹痛などの症状を引き起こし、びらん性食道炎や食道潰瘍の発症に関与する可能性がある。
- ・ 最近の症例報告は、**ビスフォスフォネート製剤により食道癌のリスク**が増加する可能性を示唆している。



経口ビスフォスフォネート製剤の使用者において、**食道癌のリスク**が増加するという仮説を検討した。

35

RADAR

方法： GPRDにおけるコホート設定

GPRD: General Practice Research Database

イギリスのかかりつけ医が受け持つ患者データを収集したデータベース

- ・ 約480万人の患者情報が利用可能
- ・ 一人の患者の長期にわたる診療履歴が追跡可能
(4300万人年分の検証済みデータを蓄積)
- ・ 疫学統計研究の情報源として利用可能
(GPRDを情報源とした論文が600報以上公表済)

コホート

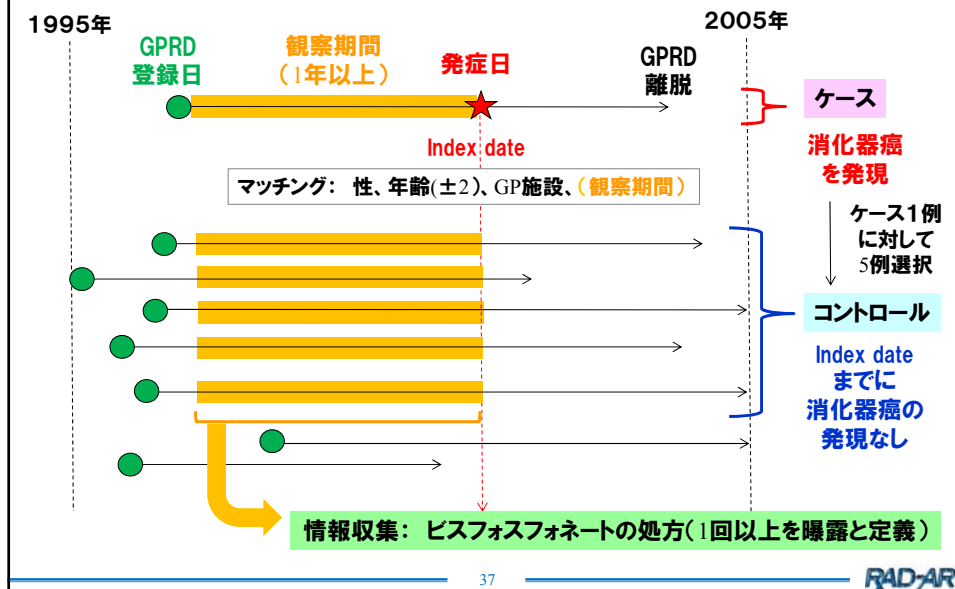
1995–2005年の診断日において、40歳以上、1年間以上の追跡情報が得られている患者

(GPRD→CPRD: Clinical Practice Research Datalink)

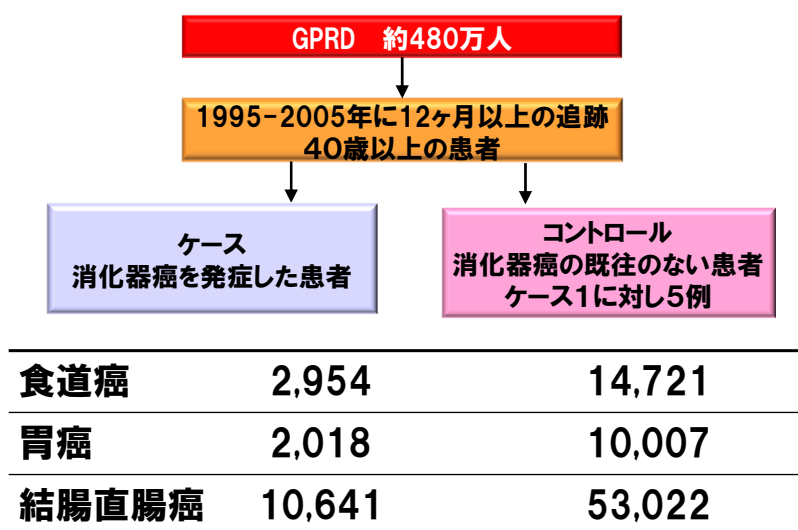
36

RADAR

方法： ケースとコントロールの選択、情報収集



結果： ケースとコントロールの選択結果




結果：経口ビスフォスフォネート製剤の リスク評価（RR:相対リスク）

	食道癌			胃癌			結腸直腸癌		
	ケース	コントロール	RR (95% CI)	ケース	コントロール	RR (95% CI)	ケース	コントロール	RR (95% CI)
非曝露	2864	14376	1.00	1969	9737	1.00	10365	51467	1.00
曝露	90	345	1.30 1.02-1.66	49	270	0.87 0.64-1.19	276	1555	0.87 0.77-1.00

↑ 調整変数：喫煙、アルコール摂取、BMI

曝露の定義： 観察期間中に経口ビスフォスフォネート製剤を1回以上処方した場合に曝露とした。

食道癌について、経口ビスフォスフォネート製剤を1回以上処方した場合のリスクが増大した。


39 

結果：感度分析

感度分析(解析方法を変えて、主解析結果の妥当性を検証)

曝露の条件、欠測値の処理方法を変更して解析

主解析	解析の条件	曝露のケース	RR (95% CI) 1-9 v 0 処方	RR (95% CI) ≥10 v 0 処方
• 曝露：1回以上の処方 • 調整変数に欠測値を有する症例を含む (missingとして分類)		90	0.93 (0.66 - 1.31)	1.93 (1.37 - 2.70)
• 曝露：2回以上の処方		80	0.93 (0.63 - 1.39)	1.93 (1.37 - 2.70)
• 調整変数に欠測値を有する症例を除外		68	1.05 (0.68 - 1.63)	1.88 (1.24 - 2.86)
• 曝露：12ヶ月以内に処方 • 調整変数に欠測値を有する症例を除外		52	1.09 (0.67 - 1.79)	2.00 (1.23 - 3.27)

40 

目次

1. ケース・コントロール研究の基本
2. コホート研究の相対リスクと
ケース・コントロール研究のオッズ比
3. ケースコントロール研究の事例
4. ネステッド・ケース・コントロール研究の基本
5. ネステッド・ケース・コントロール研究の事例
6. まとめ

41

RADAR

まとめ 研究事例の比較

デザイン	対象集団	曝露	イベント	RR/OR
コホート研究 多施設前向き	外来透析患者 1,041例	スタチン 143例	敗血症 による入院 : 303例	スタチン服用 (vs 非服用) RR: 0.37 (0.22-0.61)
ケース・ コントロール 研究 1施設	処方ODB 薬物治療を 実施した患者 14,156例	シベンゾリン 1.5~8.8% (全例の値は不明)	低血糖 : 91例	シベンゾリン服用 (vs 非服用) OR: 8.0 (1.7-36.8)
ネステッド・ ケース・ コントロール 研究 多施設	GPRD (約480万人) 40歳以上、 1年間以上の 観察情報あり	ビスフォスフォネート製剤 2.3~3.0% (全例の値は不明)	食道癌 : 2954例	ビスフォスフォネート 製剤服用 (vs 非服用) RR(OR): 1.3 (1.02-1.66)

研究の目的や条件に応じて、適切な研究デザインを選択する

42

RADAR