

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. ネスティッド・ケース・コントロール研究の基本
5. ネスティッド・ケース・コントロール研究の事例
6. まとめ

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. ネスティッド・ケース・コントロール研究の基本
5. ネスティッド・ケース・コントロール研究の事例
6. まとめ

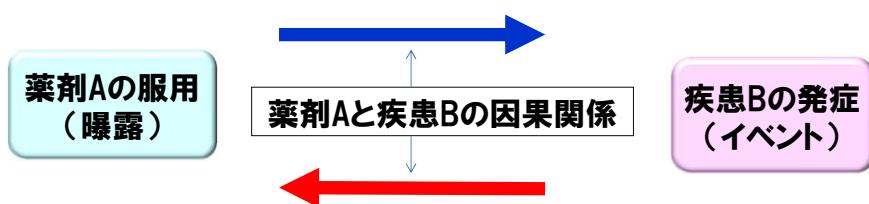
3

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

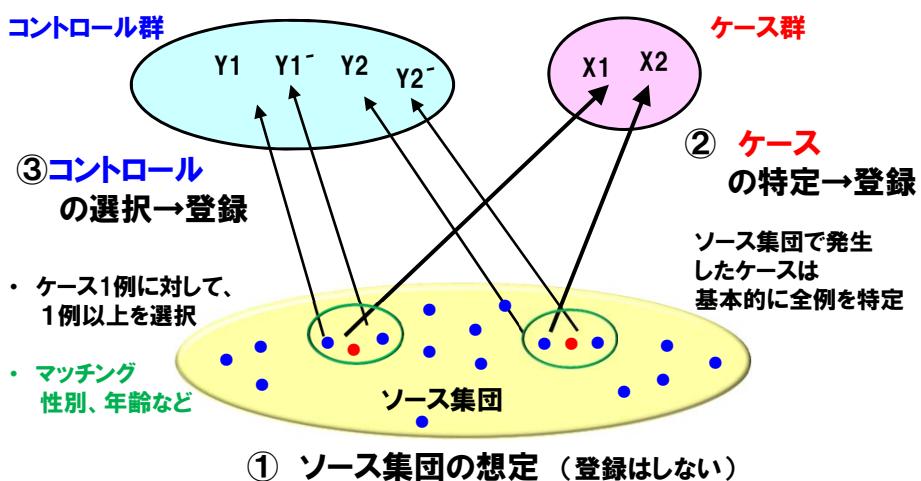
過去にさかのぼって、
薬剤への曝露及び他のリスク因子等
に関する情報収集し、リスク評価をする。

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

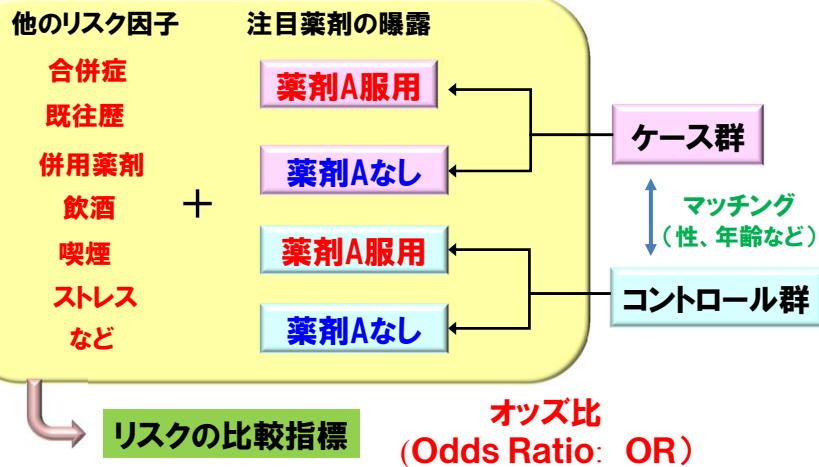


6

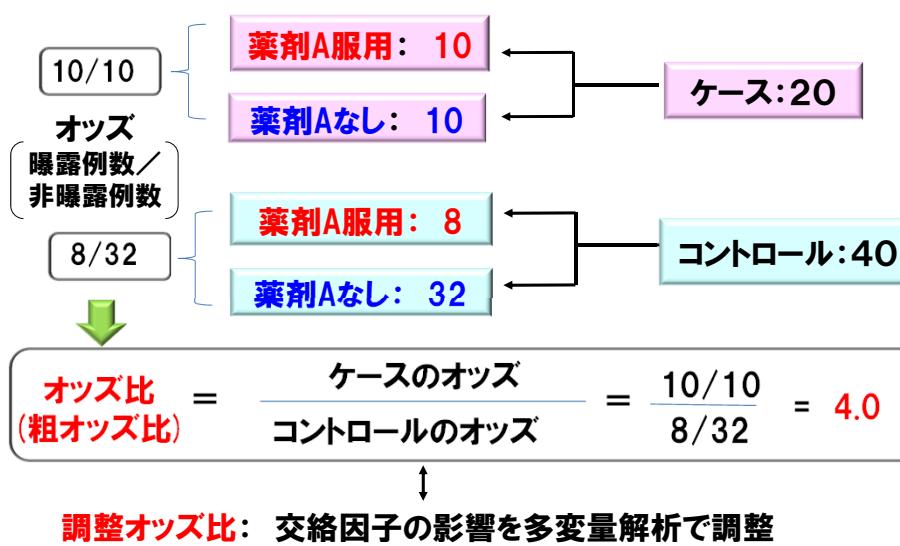
RADAR®

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



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



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. ネスティッド・ケース・コントロール研究の基本
5. ネスティッド・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

相対リスク
(RR)

1. 発生割合の比 集団サイズ(人)
 を母数とした計算
2. 発生率の比 観察期間の合計(人年)
 を母数とした計算

寄与リスク
(AR)

各症例の観察期間が異なる場合
(打ち切り例など)に対応可能

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

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

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

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

ケースのオッズ
 $2/2$
●●○○

全例特定

コントロールの
オッズ
 $2/2$
●●○○

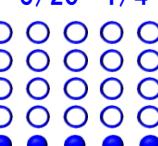
オッズ比: 1.0

対象集団

ケースのオッズ
 $2/2$
●●○○

曝露: ●●

非ケースのオッズ
 $5/20 = 1/4$



ケース・コントロール研究-2

ケースのオッズ
 $2/2$
●●○○

全例特定

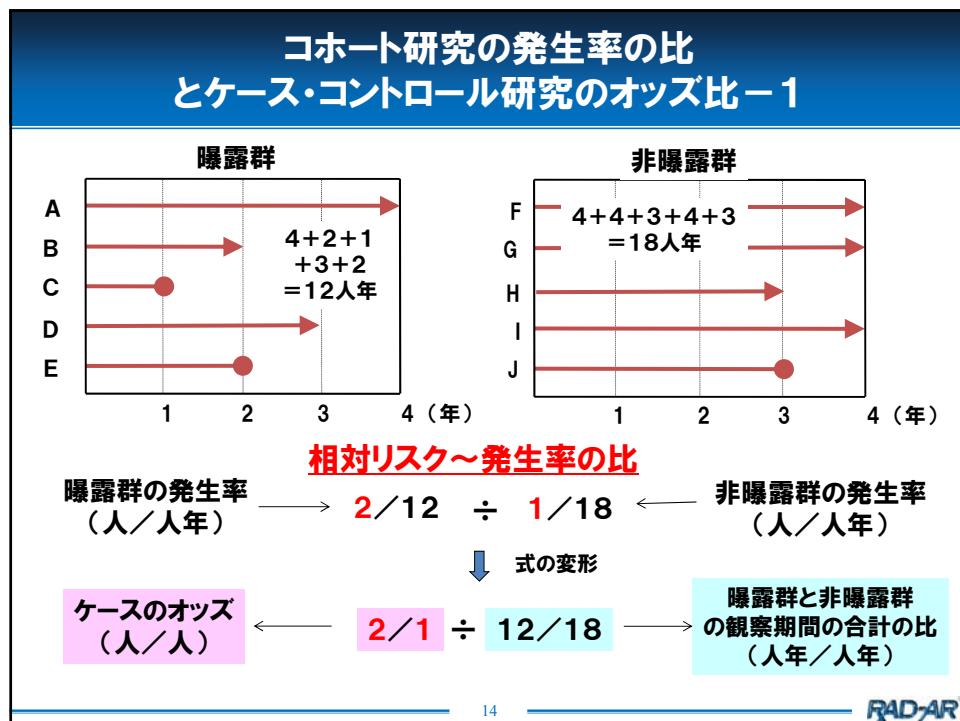
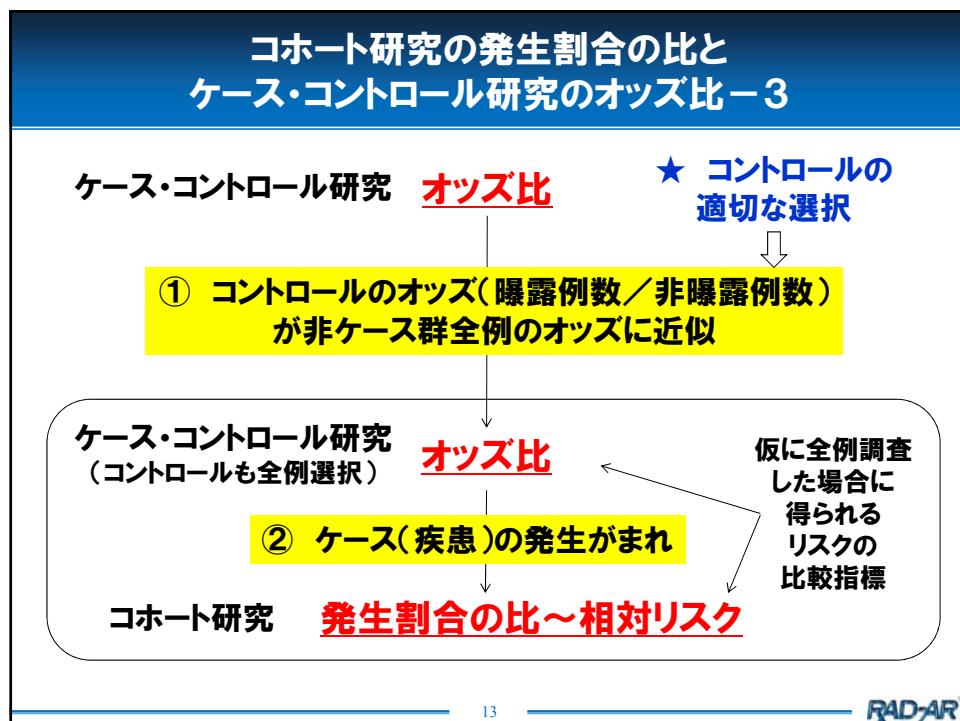
コントロールの
オッズ
 $1/4$
●○○

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)

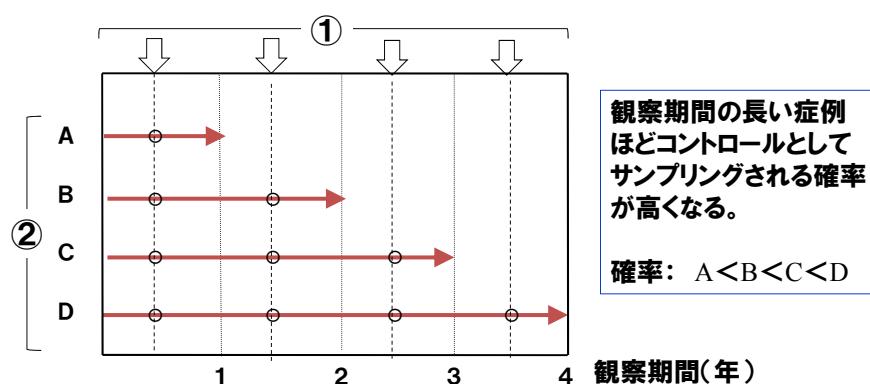
15

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の症例を選択する



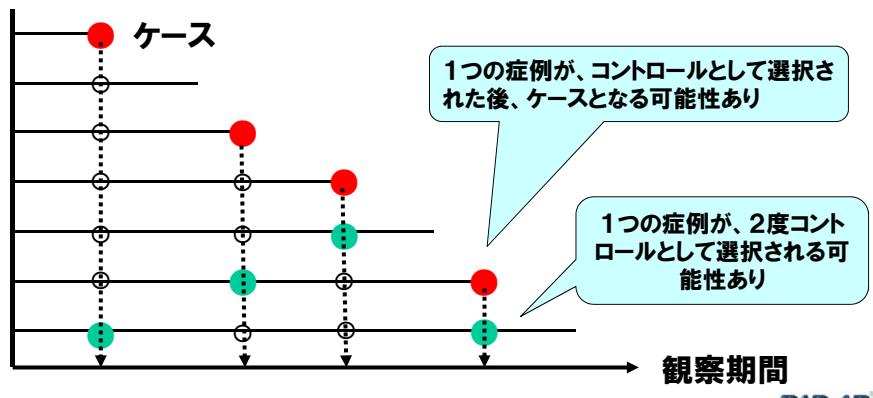
16

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. ネスティッド・ケース・コントロール研究の基本
5. ネスティッド・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

コントロール群（5） : ケース群（1）

低血糖を
発現しなかった患者
ケース1例に対して
5例

マッチング：
・ケースが発生した
同じ月に受診
・性、年齢、診療科

対象集団：
1997年9月～1998年2月
国立循環器病センターに外来受診し、
薬物治療を実施した患者

低血糖を発現
した患者
(空腹時血糖
が75mg/dL以下)

21

RADAR®

方法：研究に用いた情報源 - 処方オーダリング・データベースを使用 -

コントロールの選択(マッチング)

性、年齢、診療科

糖代謝に影響を与える疾患
(高血圧、糖尿病、高脂血症etc)

リスク評価

処方オーダリング・データベース

低血糖の発現に
関連する薬剤

シベンゾリン
ジルピラミド

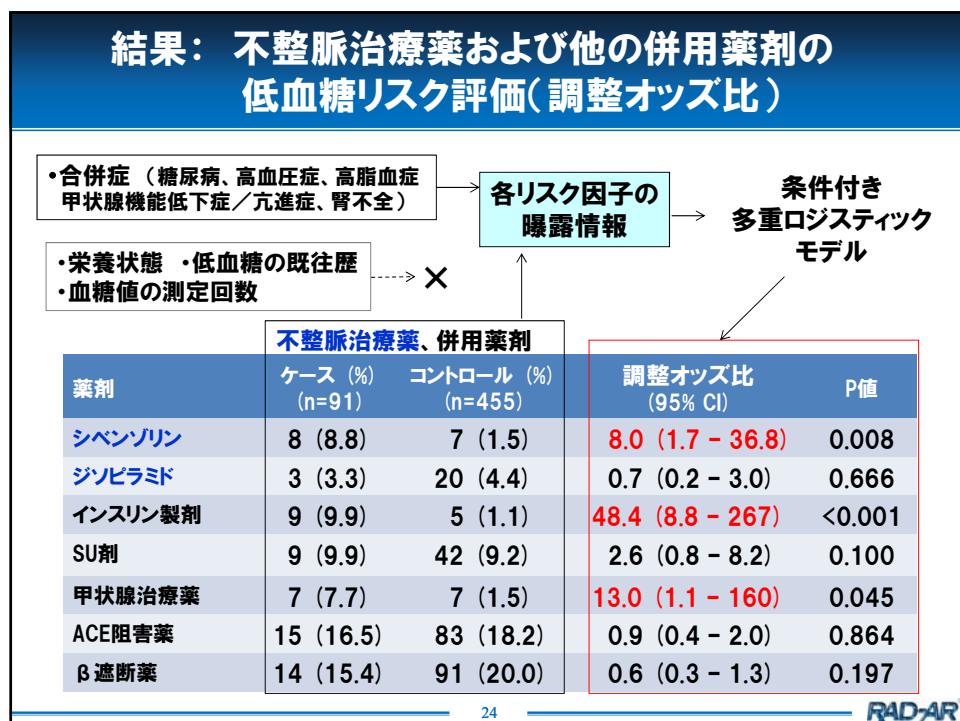
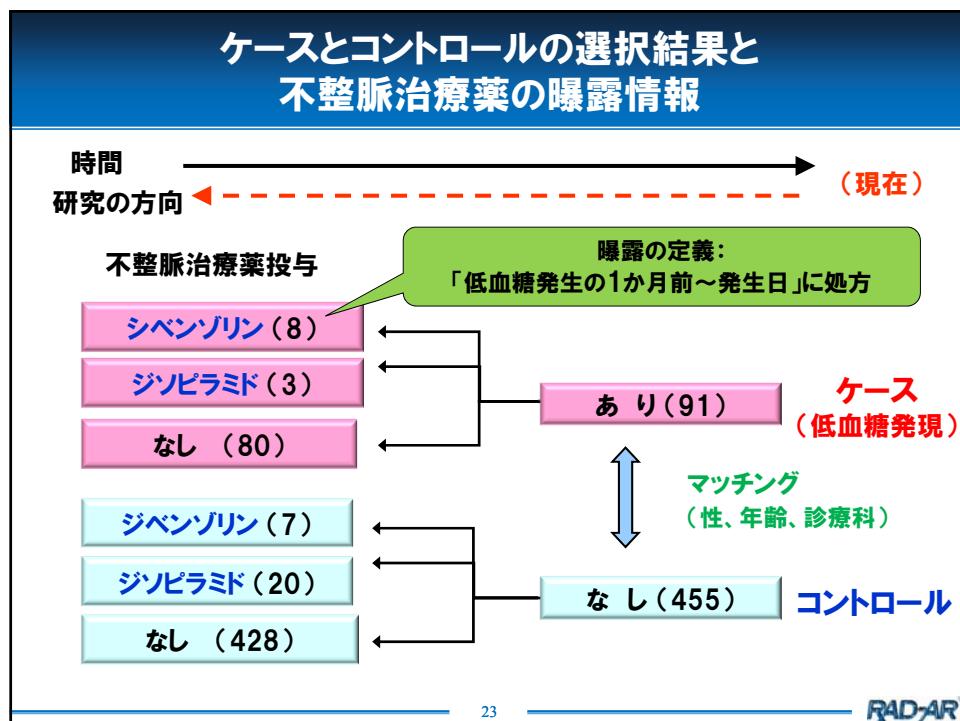
栄養状態

治療の遵守

低血糖の既往歴

22

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)	<u>16.8 (2.9 - 96.0)</u>	<u>0.002</u>
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

25

RADAR®

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。

26

RADAR®

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. ネスティッド・ケース・コントロール研究の基本
5. ネスティッド・ケース・コントロール研究の事例
6. まとめ

28

RADAR®

ネスティッド・ケース・コントロール研究とは

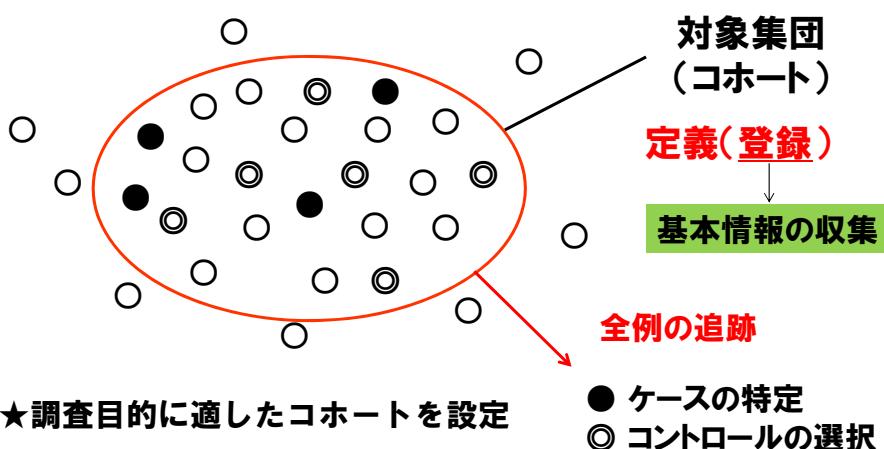
定義されたコホート内から、調査目的とする事象を発症した症例(ケース)と、その時点で同じコホートから発症していない症例を無作為に抽出し対照症例(コントロール)としたケース・コントロール研究である。
(コホート内ケース・コントロール研究)

29

RADAR®

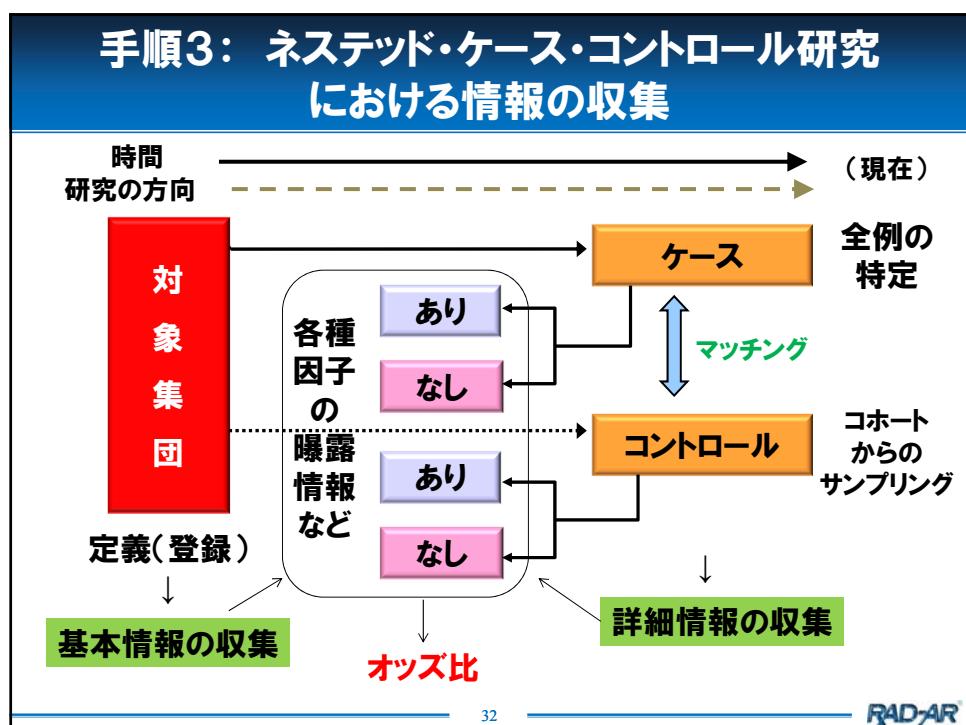
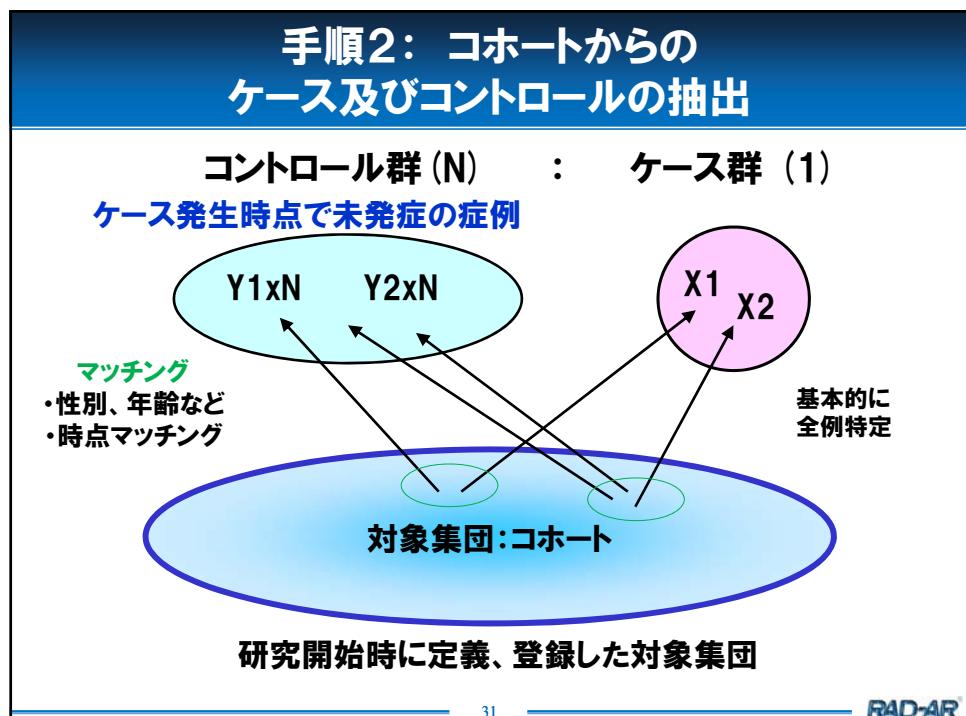
手順1： 対象集団(コホート)の定義

研究対象の境界線が明確



30

RADAR®



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. ネスティッド・ケース・コントロール研究の基本
5. ネスティッド・ケース・コントロール研究の事例
6. まとめ

33

RADAR®

ネスティッド・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

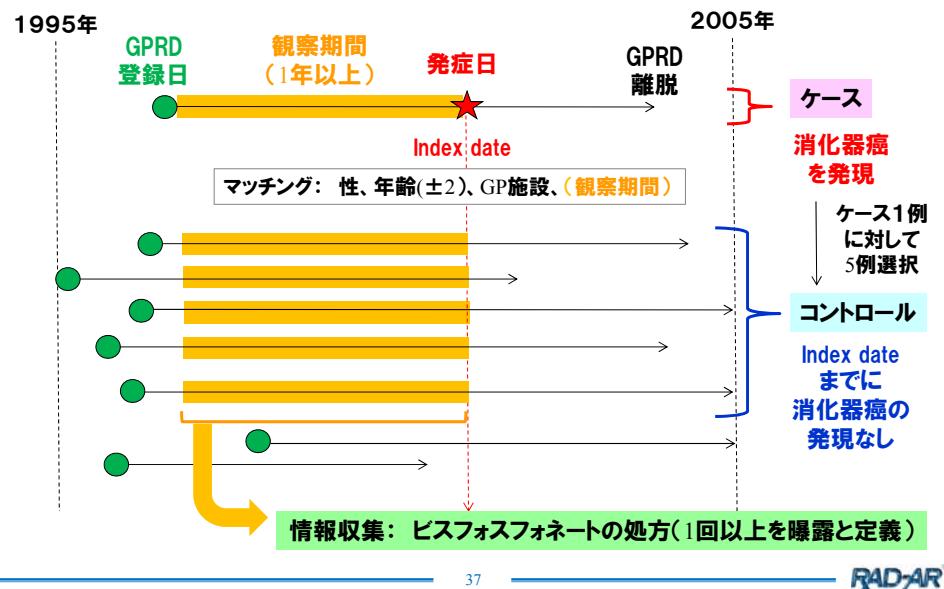
1995–2005年の診断日において、
40歳以上、1年間以上の追跡情報が得られている患者

(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

GPRD 約480万人	
1995-2005年に12ヶ月以上の追跡 40歳以上の患者	
ケース 消化器癌を発症した患者	コントロール 消化器癌の既往のない患者 ケース1に対して5例
食道癌	2,954
	14,721
胃癌	2,018
	10,007
結腸直腸癌	10,641
	53,022

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

RADAR®

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

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. ネスティッド・ケース・コントロール研究の基本
5. ネスティッド・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)
ネスティッド・ 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®