

Case-control study

All scientific work is incomplete whether it be observational or experimental.

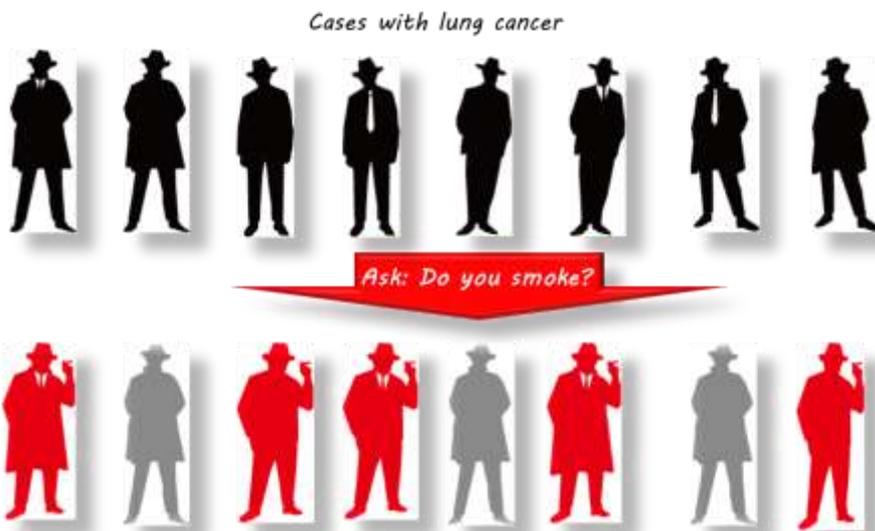
--- Bradford Hill

QUESTION

「疫学研究というと喫煙と肺がんの関係を思い浮かべずにはられません。この因果関係をどうやって発見したのでしょうか？」

THEORY

ケース・コントロール研究: **case-control study** は結果を軸にして曝露発生を考える研究である。喫煙と肺がんの関係を調べる **case-control study** であれば、まず **case, outcome** (肺がん)を発生した人に対して喫煙歴: **exposure** をインタビューする。



そしてコントロールを選んでくる。その際、住民台帳などからランダムに選ぶこともできるし、性別、年齢など何らかの因子を一致させて (**matching**) 選んできてよい。



Case-control study は結果発生が稀である場合に向いている。例えば肺癌発生が 1,000 人に 1 人であると想定する。**Cohort study** で肺癌発生 200 人が喫煙との相関をみるのに必要であれば、200,000 人のコホート研究を組む必要がある。一方、1:1 の **case-control study** であれば 400 人を研究対象とするだけでよい。しかし、**control** を抽出の際、選択バイアス: **selection bias** を発生する。例えば **control** として慢性気管支炎の患者さんを選択したらどうであろうか？慢性気管支炎患者さんでは、喫煙率は一般人口より高いことが予想される。であるから **control** に慢性気管支炎を選んだ場合、喫煙は肺癌発生と関係ないと結論してしまうかもしれない。年齢と性別のみがわかる入院台帳から選ぶとか、住民台帳から無作為に **control** を選別する。一方、喫煙に関しても観察バイアス: **observational bias** を含む。仮に **case** は過大報告、**control** は過小報告しやすいとしよう。この場合、本当は喫煙が肺癌発症に関係なくとも「関係がある」と間違った見解を発表してしまうかもしれない。このように比較しようとしている群間で異なる程度バイアスを含む場合を **differential misclassification** とよぶ。これは「同じものを異なる」あるいは「異なるものを同じ」と誤った結論を下し得る。一方、当時の胸部 X 線写真の技術では小さな肺癌を見落としていたかもしれない。しかし、**case** にも **control** にも同程度の **bias** が含まれているとすれば、**non-differential misclassification** とよぶ。これは「異なるものを同じ」と誤った結論を下し得るが、「同じものを異なる」と誤って結論することはない。

結果が発生してから観察を開始する場合、**後向き研究: retrospective study** に分類される。そのため、一見 **case-control study** は全て **retrospective study** と考えがちだ。しかし、ある地域総合病院に肺癌患者さんが 1 人入院するたびに、その地域の住人台帳から性別と年齢を一致させて **control** を選んでくる。そして **case** と **control** それぞれに喫煙歴についてインタビューすれば**前向き研究: prospective study** になる。何故なら結果が発生する前に研究計画を立て、観察を開始しているからである。**prospective study** の最大のメリットは思い出しバイアス: **recall bias** を最小化できる点にある。

EXAMPLE AND EXERCISE

戦後、イングランドとウェールズでは肺癌による死亡が急速に増加していた。報告によれば 1922 年から 1947 年までの間で 612 人から 9287 人にまで増加していたのである。もちろんこの急激な増加は人口の増加や年齢分布だけでは説明がつかない。この現象はスイス、デンマーク、アメリカ、カナダ、オーストラリア、日本など世界的な傾向であった。もちろん診断技術の進歩も肺癌の診断数増加に寄与したことだろう。増加は都市部で著しく、何か他の要因があるかもしれない。1939 年、ドイツの Muller は肺癌の男性患者 83 人中 3 人が非喫煙者、56 人がヘビースモーカーであったのに対し、肺癌ではない同年齢男性 83 人のうち 14 人が非喫煙者であり、31 人がヘビースモーカーであったことを報告し、喫煙と肺癌の関連性を既に疑っていた⁽¹⁾。

第 2 次大戦後、再び一部の科学者が喫煙と肺癌の関連に目を向け始めた。そのような中、喫煙と肺癌の関係の本格的論文が 1950 年イギリスのドール卿とヒル卿によって報告された⁽²⁾。

3)。彼らは 692 人の肺がん入院患者に対して、同じ年齢、性、社会階層、住所をなるべく一致したコントロール（対照）群を選んで対比しました（**matching**）。この対象を選ぶ時、蓋を開けるまでコントロール群の喫煙状況がわからないようにしなくてはならない。

	male		female	
	smoker	non-smoker	smoker	non-smoker
lung cancer	647 (99.7%)	2 (0.3%)	41 (68.3%)	2 (31.7%)
cont rol	622 (95.5%)	27 (4.2%)	622 (46.7%)	27 (53.3%)

表は苦勞の末得られた結果だ。肺がん患者さんの中で、非喫煙者は僅か 0.3% だったにもかかわらず、コントロール群では 4.2% もいた。喫煙に関しても、喫煙者という点だけでみると同数だが、1 日 25 本以上煙草を吸うヘビースモーカーに限ってみると、男性肺がん患者では 26% もいたのに対して、コントロールでは 13.5% であった。女性でも類似の結果を得ている。

上表で**オッズ比: odds ratio** は $(647 \cdot 27) / (2 \cdot 622) = 14$ となり、喫煙は肺がんのリスクであると考えられた。

以上の結果を受けて、1951 年よりイギリス医学会は 3 万 4440 人の男性医師を対象に、喫煙の肺がんへの寄与について 20 年間追跡調査した⁽⁴⁾。この間死亡したのは 1 万 72 人で、そのうち肺がんは 431 人だった。年間 10 万人あたり喫煙者は 140 人が肺がんで死亡、一方、非喫煙者は 10 人しか死亡していない。**相対危険率: relative risk** は $140 \div 10 = 14$ 、つまり喫煙者は非喫煙者より肺がんで死亡する可能性が 14 倍高いことになる。先の **case-control study** により得られた **Odds Ratio** と一致する。**Risk difference = attributable risk** は $140 - 10 = 130$ で喫煙により肺がんになる人数は人口 10 万人あたり 130 人。寄与危険率: **Attributable risk percent** は $[140 - 10] \div 140 = 93\%$ であり、肺がん死亡例の 93% は喫煙による。すなわち、もし誰も喫煙していなければ肺がんで死亡する人は現状のわずか 7% であったはずなのだ。

SUMMARY

結果を発生した **case** と、結果を発生していない **control** を選び、それぞれにおいて **exposure** を調査し、比較する。

MY THOUGHTS

観察研究にはバイアス、交絡、偶然というものがどうしてもついてまわる。常に不完全であるのだ。では、二重盲検ランダム化比較試験のメタ解析結果がでるまで待つべきだろうか？ 実験研究で確認されるまで待つべきか？ そうではないと私は考える。喫煙と肺がんの関係が知られるようになったのは **case-control study** がきっかけであり、喫煙を使った二重盲検ランダム化比較試験ではない。また未だに実験研究で喫煙が肺がんを引き起こすメカニズムの全てが明らかになった

わけではない。しかし、禁煙率が増えたことにより肺がんによる死亡者数は減った。疫学研究は大勢の命を救う可能性を秘めている。

ANSWER TO THE QUESTION

喫煙と肺がんの関係を **case-control study** により **BMJ** に報告した **Hill 卿**は因果関係を証明する 9 つの要素を挙げている。

Strength, Consistency, Specificity, Temporality, Biological gradient, Plausibility, Coherence, Experimental evidence, Analogy

然しながら、因果関係を証明するのに必須なものではないとも述べている。

REFERENCES

1. Muller FH. Tabakmissbrauch und lungencarcinom. Z. Krebsforsch. 49-57; 1939.
2. Doll R, and Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. Br Med J. 1950;2:739-48.
3. Doll R, and Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. Br Med J. 1956;2:1071-81.
4. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. Br Med J. 1976;2:1525-36.