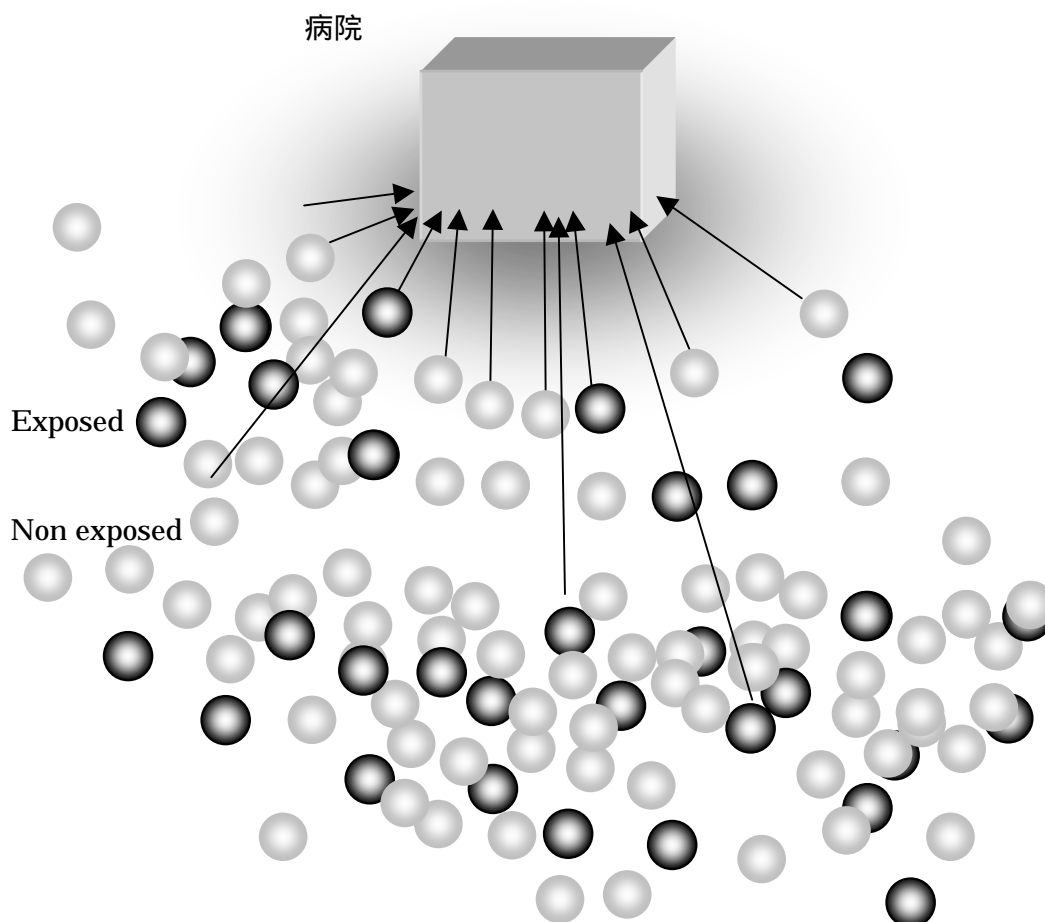


# Case-Control Studies with Hospital-based Controls



例えばある地区で放射能漏れがあったとします。そして今回は白血病の発生頻度が被爆と関係しているかどうか調べ様と思います。control には同じ病院にかかっている透析の必要な慢性腎炎の患者さんについて調査するとします。慢性腎炎と放射能被爆が全く関係ないとする、慢性腎炎の患者さんの被爆量は同地区の一般住民のそれと同じはずです。同一病院内で control を選ぶことにより複雑な紹介システムによるバイアスを回避することができます。(もちろんその病院が透析で有名であり、慢性腎炎患者さんに限っては遠方よりかよっているとなるとその限りではありません。)

# Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy

Daly E, et al. Lancet 348:977-80,1996.

## 要旨

背景：経口避妊薬の使用と静脈血栓症(VTE)増加の関係は確立した概念となっています。ホルモン補充療法(HRT)においてもVTEを警告する文書が添付されていますが、その証拠は不十分です。我々はhospital-based case control studyにより最近のHRT使用がVTEに関与しているかどうか検討しました。

方法：我々は1993年2月から1994年12月の間でVTEを疑われOxford Regional Health Authority 地域病院に入院した45-64歳の全ての女性をスクリーニングしました。そして81人の特発性VTEの症例と、眼、皮膚、耳、呼吸器、栄養、腎臓、骨、関節、外傷の問題にて入院していた146人をコントロールとして選べました。Controlはcaseに対して年齢グループ、入院日、地域をマッチさせてあります。パワーを増すために1993年2月以前に特発性VTEで入院した22人と病院control 32人を過去にさかのぼって調べました。参加者に対して内科的、婦人科的病歴、経口避妊薬の使用、HRT、最近3ヶ月の薬の使用状況、生活習慣、社会経済階級を尋ねました。

結果：44症例(42.7%)と44control(24.7%)が最近のHRT使用者でした。Adjusted ORは3.5(95% CI 1.8-7.0,  $p < 0.001$ )でした。過去の使用とは関係がなく、最近の使用者に限ってVTEの危険性が高くなっていました。

結論：最近のHRT使用者はVTEのリスクと関係していました。そのリスクは過去の使用者ではなく最近の使用者に限ってみられた現象で、年間5000のHRT者当たり1人のVTEが発生していました。これらの所見は骨粗鬆症による骨折、冠動脈疾患のリスク減少、乳癌のリスク軽度増加とHRT長期使用のメリットの関連を検討しなくてはなりません。

1. この研究における source population は何ですか？
2. Prospective study と retrospective study の部分がありますが、説明してください。
3. この研究において prospective と retrospective の間では情報に関してその質に違いがあります。何故ですか？
4. control 抽出の方法について概説してください。Prospective study における control 評価の際の注意点は何か？
5. 著者らは増加したBMIはVTEのリスクであることを指摘していますが、Table 3 Table 4 では adjusted OR は crude OR より高くなっています。もし confounder が BMI しかないと仮定したら、BMI と HRT の関係をどうなっていますか？
6. 著者らは選択的紹介システムや HRT に暴露された症例の診断を論ずるために可能性のある症例における low relative risk を用いていますが何故ですか？

7. 著者らは cases が発生した source population における HRT の頻度を control は正しく反映していると信じているようですが何故ですか？これは正しいですか？

## 方法

### Cases

Cases は 1993 年 2 月から 1994 年 12 月の間、Oxford Regional Health Authority 地域の病院の適当な病棟を週に 2 回スクリーニングすることによって集めました。選ばれた症例は深部静脈塞栓 (DVT) および肺塞栓 (PE) の診断が疑われた 45-64 歳の女性でした。PE、DVT、脳卒中、心筋梗塞、過去 6 週間以内の手術の既往、妊婦、外傷、1 週間以上ベッド上安静を必要とする患者さんは除外しました。1 人の case はインタビューを行なう前に死亡しました。Cases の診断には note から詳細な診断のためのデータを集め、確実、疑い、可能性、他に分類しました。(この先 PE と DVT の詳細な診断方法が続く)。もし両方を合併しているものがいれば、診断がより確実な方を選びました。もしも診断の確実性が同じ場合には DVT としました。何故なら DVT はしばしば PE 発生に先行するからです。

### Controls

Controls はこの年齢群で診断が HRT と関連しない病気を入院中の女性の中から抽出しました。HRT と関連したと受け取れる疾患として、眼、耳、皮膚、呼吸、消化器、腎臓、骨、関節、外傷を考えました。Control に関して random に病棟入院中の患者さんから選びました。入院時期、入院場所、年齢(5 歳間隔)をマッチさせ、1 人の case に対して 2 人の control を選びました。Control の除外基準は case のそれと同じです。

### Retrospective recruitment

パワーを上げるため、retrospectively に参加者を募りました。45-64 歳の女性で、1990 年 4 月から 1993 年 3 月に PE あるいは DVT の診断で退院しているか、control として適切なものを Oxford Regional Health Authority の地域病院の中から選んでいます。

### インタビュー

参加者は 1-2 人の research nurse より入院中にインタビューを受けています。Cases の 23% はインタビューを受ける前に退院しており、その際は自宅でインタビューを行なっています。Retrospective に集めた参加者も自宅にてインタビューを行ないました。インタビューでは医学的、婦人科的、過去および最近の HRT 使用、過去および最近の経口避妊薬の使用、最近 3 ヶ月以内に使用した薬剤、慎重、体重、喫煙、飲酒、職業を尋ねました。最近用いられている HRY および経口避妊薬の写真をインタビュー中に示し、思い出しやすいように配慮しました。(注\*往々にして細かい理由は臨床疫学の論文に記してありません。上の疾患は女性ホルモンと関連していることが示唆されているため、これらを含めると control の女性ホルモンレベルが一般のそれと異なる可能性があるためと想像されます。)

### 除外

インタビューの後、乳癌、内膜癌、卵巣癌の既往歴、最近他の癌と診断された、重い心臓病、抗凝固剤の使用、入院前の経口避妊薬の使用者は除外されました。研究者はそ

の報告が case であるか control であるか、および HRT への暴露の有無を知らない状態で除外を決定しました。

#### 定義

入院前 1 月に HRT を受けていれば最近の使用者としました。Tibolone も合成エストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲンであり、研究に含めましたが、subgroup としました。過去の経口避妊薬が VTE 発症を高めないと判っており、本調査結果でも過去の HRT が VTE を高めないと判っており、HRT 非使用者と過去の使用者を合わせて非使用者としました。Body Mass Index (BMI) は control group の値に従って分けました。社会経済性に関しては夫の職業、それが得られない場合は本人の職業、入院 3 ヶ月以内に喫煙をしていれば最近の喫煙者と考えました。

#### 解析

Conditioning logistic regression analysis を行ないました。BMI、静脈瘤の既往、社会経済状態は confounder の可能性があるかと判断しました。

#### 結果

108 人 (69 人の DVT と 39 人の PE) と 232 人の control の参加者を得ました。DVT の確実、疑い、可能性、その他の頻度はそれぞれ 73%、20%、4%、3% で、PE の確実、疑い、可能性、その他の頻度はそれぞれ 33%、51%、10%、5% でした。マッチングしないなどの理由により結局 103 の cases と 178 の control が残りました。そのうち 22 人の cases と 32 人の control は retrospective に集めたものです。Study population の特徴は Table 1 に示してあります。期待されたように、BMI は cases で control と比較し高くなっています。Cases では静脈瘤、表在性静脈炎が多く分布し、社会経済状態は低い傾向にありました。

結局のところ cases のうち 44 人 (42.7%)、control のうち 44 例 (24.7%) が HRT 最近の使用者でした。最近の HRT 使用と VTE の間の OR は 3.0 (95% CI 1.6 – 5.6) でした。可能性のある confounding 因子は少なくとも 5% 以上 OR を変化させるため OR を adjust したところ 3.5 (1.8 – 7.0) でした。

HRT 最近使用者の使用期間に関連したデータは Table 4 に示してあります。HRT 短期使用者の OR は長期使用者より高く、その効果は confounders を調整することによりより強くなりました。Log OR は HRT 使用期間が増す程直線的に低い値となりました。エストロゲンの量、薬剤のタイプ、投与方法が Table 4 に示してあります。最近の使用者の間で、使用量、投与方法、エストロゲンのみか合剤かでの違いはありませんでした。

VTE と HRT の関係は VTE の診断の確実性とも関連しており、診断の確実性があがると OR も高くなる傾向にありました。Multivariate analysis を用いて除外された女性の影響がないかどうか調べました。表在性静脈炎、骨折の診断を受けている女性を control から除外しても、そして retrospective な方法で集めた女性を除外しても大きな影響はありませんでした。

Table 1 Characteristics of VTE cases and controls

	Cases (n=103)	Control (n=178)
年齢	53.9 (5.9)	53.9 (5.6)
子宮摘出例	31 (30.1%)	54 (30.3%)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.6 (5.8)	26.0 (4.6)
静脈瘤の既往	29 (28.2%)	27 (15.2%)

表在性静脈炎の既往	13 (12.6%)	0
過去の経口避妊薬使用	55 (53.4%)	101 (56.7%)
入院前最近 3 ヶ月の喫煙	28 (27.2%)	47 (26.6%)
社会経済レベル I or II	23 (22.4%)	57 (32.8%)

Table 2. Prevalence of current use and ever use of HRT among cases and control subgroups

	n	% of group	
		ホルモン剤最近使用	ホルモン剤昔使用
Control group	103	42.7	52.4
眼、耳の疾患	20	20.0	25.0
呼吸器疾患	16	18.8	37.5
栄養性疾患	26	23.1	38.5
腎疾患	18	27.8	44.4
皮膚病	13	38.5	53.8
骨・関節疾患	49	22.4	34.7
股関節、手関節骨折	8	37.5	37.5
上記以外の骨折	19	26.3	42.1
骨折以外の外傷	9	22.2	77.8
コントロール合計	178	24.7	39.9

Table 3. Odds ratios of VTE in relation to current HRT use

比較	case	control	Matched OR (95% CI)	
			unadjusted	adjusted
無使用者との比				
無使用者	49	107	1.0	1.0
過去使用者	10	27	0.8 (0.4 – 1.7)	1.1 (0.5 – 2.6)
現在使用者	44	44	2.9 (1.5 – 5.4)	3.6 (1.8 – 7.3)
非使用者との非				
非使用者	59	134	1.0	1.0
現在使用者	44	44	3.0 (1.6 – 5.6)	3.5 (1.8 – 7.0)

Table 4. Odds ratios of VTE in relation to current HRT use by duration of current episode of use, type of preparation, oestrogen dose, and route of administration.

比較	case	control	Matched OR (95% CI)	
			Unadjusted	adjusted
	59	134	1.0	1.0
最近使用期間				
1 - 12	14	10	4.1 (1.5 - 10.8)	6.7 (2.1 - 21.3)
13 - 36	16	12	3.2 (1.4 - 7.5)	4.4 (1.6 - 11.9)
36 - 60	4	11	1.2 (0.3 - 4.5)	1.9 (0.5 - 7.8)
>=61	10	11	2.7 (1.0 - 7.2)	2.1 (0.8 - 6.1)
製剤の組成				
Oestrogen のみ	22	21	3.1 (1.4 - 6.5)	3.2 (1.4 - 7.4)
Oestrogen + progesterone	10	20	4.0 (1.6 - 9.6)	5.3 (1.9 - 14.6)
tibolone	1	3	0.6 (0.1 - 6.4)	1.1 (0.1 - 13.0)
エストロゲン量				
低用量	17	14	4.1 (1.7 - 10.0)	3.7 (1.3 - 10.2)
高用量	16	16	3.4 (1.4 - 8.4)	6.6 (2.2 - 19.6)
不明	9	10	2.6 (0.9 - 7.4)	2.4 (0.8 - 7.1)
移植	1	1	5.1 (0.3 - 88.9)	2.3 (0.1 - 65.6)
tibolone	1	3	0.6 (0.1 - 6.2)	1.2 (0.1 - 14.3)
投与方法				
経口	37	32	3.6 (1.8 - 7.2)	4.6 (2.1 - 10.1)
経皮	5	8	2.2 (0.7 - 7.5)	2.0 (0.5 - 7.6)
移植	1	1	3.9 (0.2 - 66.4)	2.1 (0.1 - 50.2)
tibolone	1	3	0.6 (0.1 - 6.6)	1.1 (0.1 - 13.2)

1 . この研究における source population は何ですか？

PE、DVT、脳卒中、心筋梗塞、過去 6 週間以内の手術の既往、妊婦、外傷、1 週間以上ベッド上安静を必要とする患者さんを除外した、1993 年 2 月から 1994 年 12 月、Oxford 在住 45 歳から 64 歳の全ての女性から成り立っています。

2 . Prospective study と retrospective study の部分がありますが、説明してください。

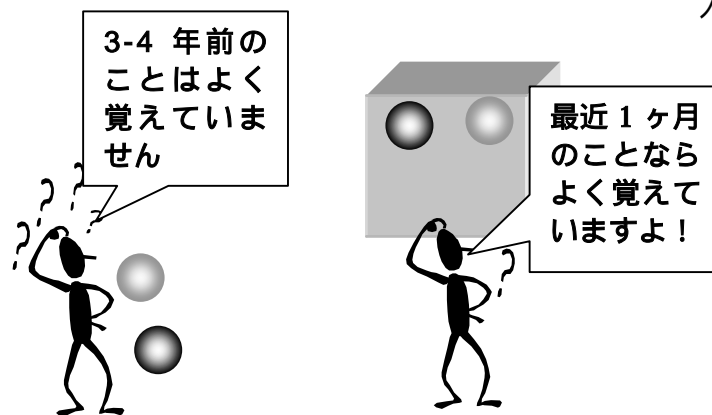
Prospective study では 1993 年 2 月から 1994 年 12 月までですが、retrospective study はそれ以前のデータから起こしています。

3. この研究において prospective と retrospective の間では情報に関してその質に違いがあります。何故ですか？

Prospective study においては cases も controls も event が発生してから 2-3 日以内に選定しており、記憶は比較的定かであると思われます。殊に現在の HRT 使用と過去の HRT 使用を明確に区別できると思われます。一方 retrospective study では過去にさかのぼって薬の使用を尋ねており、記憶が不確かかもしれません。特に HRT 使用時期に関しても Event 発生間際の使用と event 発生より大分さかのぼった使用とが交錯する可能性があります。Case の選別に関しても病院の台帳に載っているものではありませんが、研究に選ばれた病院スタッフは prospective study においてより診断を注意深く行なっているかもしれません。何故なら外部の人間が診断を再確認することを知っているからです。

入院中

にインタビュー

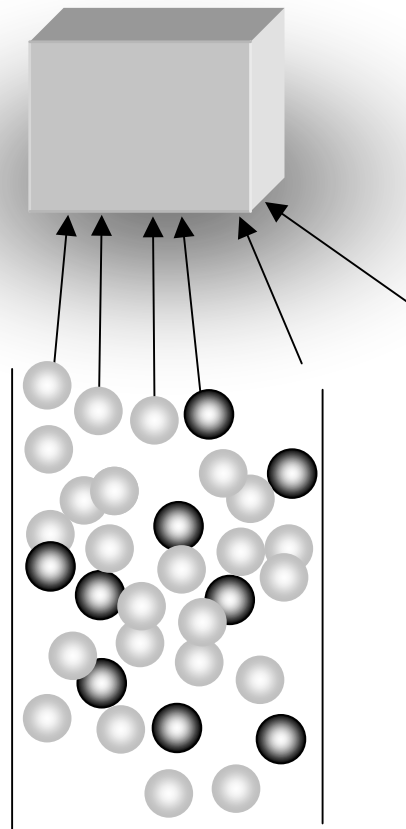




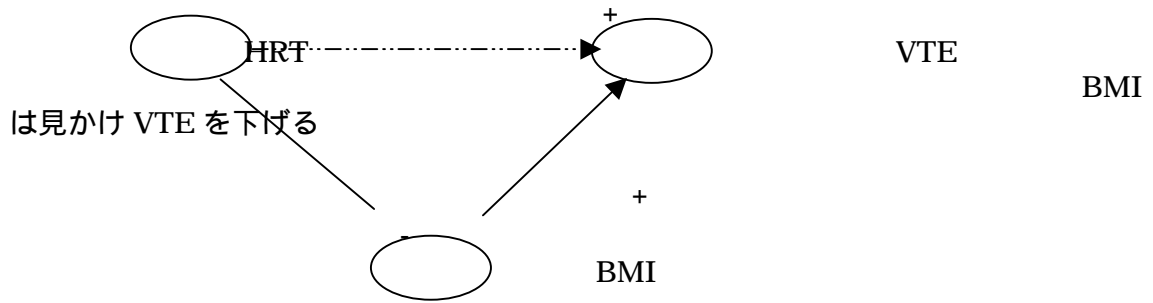
4. control 抽出の方法について概説してください。Prospective study における control 評価の際の注意点は何か？

Control は年齢、入院した地区、入院した日にちでマッチさせています。Prospective study において、case が 1 人発生する度に、似た年齢、似た場所で病気になった control を選ぶわけですが、control となりえる病気は時間の経過とともに、場所によって、あるいは年齢によって変化するかもしれません。もしこれらの変化が exposure と関係するものであれば、研究をデザインするときないし解析するときに考慮に入れなくてはなりません。通常 matching は研究デザインの段階で行なわれますが、解析の際 matching させることもできます。

A 月 B 日 C 地区より入院となった D 歳女性



5. 著者らは増加した BMI は VTE のリスクであることを指摘していますが、Table 3 Table 4 では adjusted OR は crude OR より高くなっています。もし confounder が BMI しかないと仮定したら、BMI と HRT の関係をどうなっていますか？ BMI が VTE のリスクであるわけで、HRT 治療者は痩せ型が多く BMI が低いとすれば、negative confounder として働き、HRT の VTE に対する効果を実際より低く評価してしまいます。これを adjust すると HRT の VTE に対する効果は高くなります。

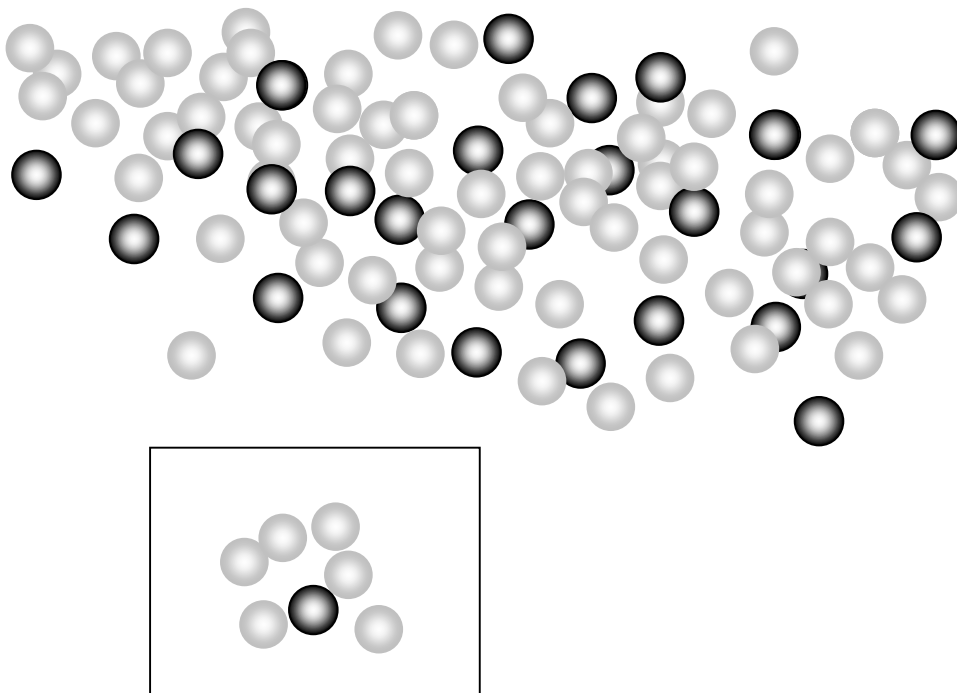


6. 著者らは選択的紹介システムや HRT に暴露された症例の診断を論ずるために possible cases では low relative risk であったことを引き合いに出していますが何故ですか？

Possible cases はその病気でないかせいぜい軽症例ですが、入院を決める際、医師の裁量あるいは先入観が大きく関係していた可能性があるからです。

7. 著者らは control が cases の発生した source population における HRT の頻度を正しく反映していると信じているようですが何故ですか？正しい判断ですか？

Control における HRT 使用者の頻度は Oxford (同 source population) で行なった乳癌検診でも同じだったので、ほぼ source population の HRT 使用頻度を反映しているだろうと筆者らは考え、しかも estrogen 使用が case 発生と関連していたの考えています。しかしながら、control 疾患は多様であり、個々の疾患群の HRT 使用頻度が他と異なるかどうかを検討するには power が弱く結論の信頼性は低いと考えられます。このことは、control における HRT 使用頻度が一般人口のそれを表しておらず、疾患発生が HRT 使用と関係していない可能性も十分残っているといえます。



疾患 A における exposure の分布

母集団の exposure を推論する際、統計学的に有意差がなくても sample 数が少ないためパワーが弱く、本当に母集団の exposure を表しているかどうかは疑わしいとも考えられます。

#### コメント

病院ベースの case-control study は比較的行ないやすい臨床研究の方法といえます。もちろん完璧な研究はありませんが、本論文は病院研究をこれから行なおうというときとても参考になるのではないのでしょうか？