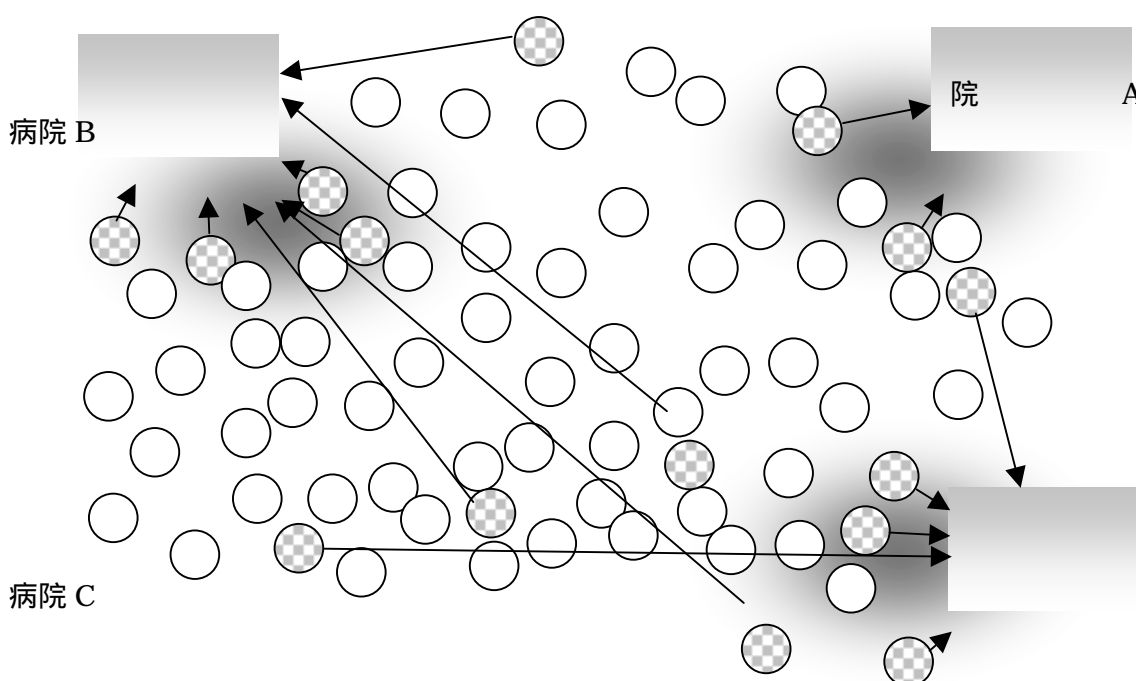


Case-Control Studies with non-sampled Controls

同じリスク集団からのコントロール抽出

Control の条件は case が発生した population のリスクを同じように反映するものでなくてはなりません。もし source population が case と control で同じであればこの問題はほぼクリアされます。しかし、時に case が発生した population から control を抽出できない場合があります。例えばある病院で疾患 X が多発し調査しようと思いますが、その地域には他にいくつもの病院があり、患者さんが発生した source population (catchment population) は不明確です。このような境界線のない集団より control を選択するにはどのようにしたらよいのでしょうか？

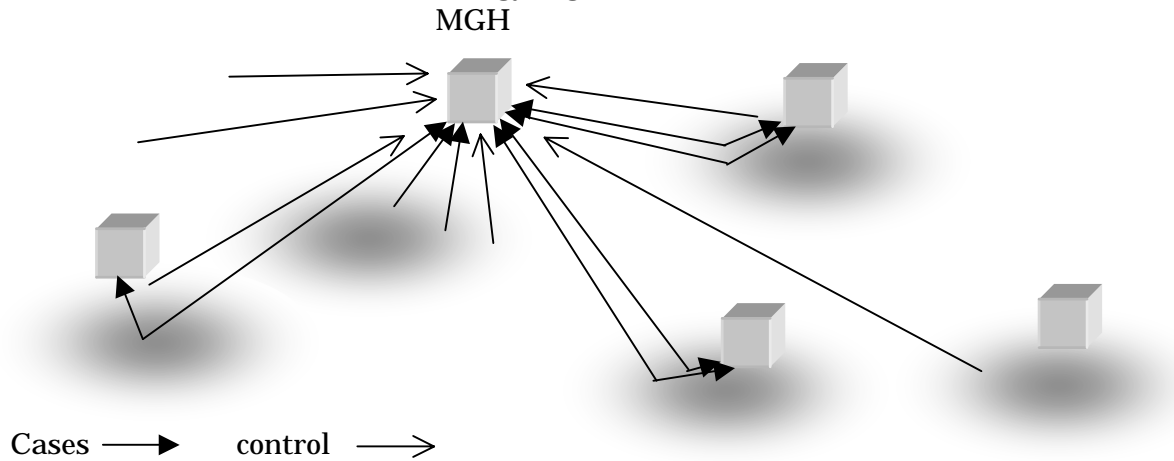


喘息などのように救急の要素を持つものは近くの病院にかかることが多いでしょうし、慢性疾患や難治性の病気に関しては少々遠くても信頼できる病院に患者さんはかかるかもしれません。ですから疾患の性格によっても source population は異なるでしょう。逆に大きな病院であれば相当遠くから時間をかけてかよう人もいるかもしれません。職場に近いという理由もあるかもしれません。

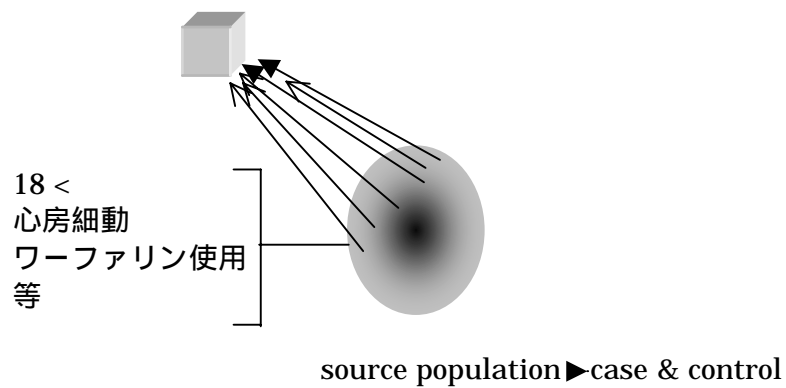
1つの方法として hospital-based study があります。すなわち同じ病院に入院している他の病気の患者さんを control として選びます。その際 exposure と関係のない疾患を選ばなくてはなりません。例えば大腸癌の発生に喫煙が関与しているかどうか調べるとします。もしもコントロールに肺癌の患者さんが入っていたらどうでしょうか？本当は大腸癌の患者さんに喫煙者の比率が一般より多いとしても、コントロールの喫煙状況が一般人口の喫煙状況を反映していないと、結果を逆転してしまうようなバイアスを生じます。また同じ病院でも疾患によっては catchment population が異なるかもしれません。

Homology argument

Hylek らは control が脳卒中の患者さん達と同じ source population から発生したか否かという論議はせずに（誰も正解は判りません）抗凝固療法により同程度出血しやすい(the same distribution of risk factors)ことをもって同じ population から発生したと考えています。すなわち homology argument です。



Case と control の発生した population が同じであるか否かを論議するよりも、場所を超えて同じリスクファクター分布(the same distribution of risk factors)を持つ人々を source population としています。



An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation

Hylek EM, et al. New Engl J Med 335:540-6,1996.

要旨

背景：心房細動の患者さんに合併する脳梗塞を防ぐため抗凝固剤を使用しますが、医師は脳梗塞の発生を十分防ぎつつ、他の大きな出血症状を避けなくてはなりません。このような状況における脳卒中の頻度は必ずしも高いものではないので prospective study は困難であり、case-control study で検討することにしました。

方法：我々は心房細動をもつ患者さんでワーファリンを服用中に脳卒中を起こし、1989 から 1994 年の間にマサチューセッツ総合病院 (MGH) に入院している 74 人について検討しました。それぞれの脳卒中をおこした患者さんに対して、MGH 抗凝固療法外来経過観察中の非リウマチ性心房細動 3 人の control を抗凝固療法ユニットの 1994 年レジストリの中からランダムに抽出しました(222 controls)。抗凝固療法の強さを知るために international normalized ratio (INR) が用いられました。脳卒中の患者さんに対して INR は入院時のものを、control の患者さんの INR は control として選ばれたときから最も近いものを選びました。

結果：INR が 2.0 未満の際、脳卒中の頻度は上がりました。INR = 2.0 と比較して INR が 1.7 の時 adjusted OR は 2.0 (95% CI 1.6 – 2.4)、INR が 1.5 の時 adjusted OR は 3.3 (95% CI 2.4 – 4.6)、INR が 1.3 の時 adjusted OR は 6.0 (95% CI 3.6 – 9.8)、でした。脳卒中の他の危険因子は、脳卒中の既往 OR 9.5, 95% CI 4.4 – 24.5, 糖尿病 OR 2.9, 95% CI 1.3 – 6.5, 高血圧 OR 2.5, 95% CI 1.1 – 5.7, 最近の喫煙 OR 5.7, 95% CI 1.4 – 24.0, でした。

結論：本研究において、心房細動の患者さんに抗凝固剤を投与する際、INR 2.0 以上が有効であると考えられました。過去の研究では INR が 4.0 から 5.0 を越えると出血する危険性が急に上がるということが知られており、INR を 2.0 から 3.0 に維持することが重要と考えられました。

- 1 . 著者らによると case-control study を使う利点とは何ですか？
- 2 . Case の定義は何ですか？ case の発生した source population は何ですか？ case を定義する除外項目によってどのように source population が型取られましたか？
- 3 . Control の source population は何ですか？ case, control がそれぞれ発生した source population の同一点と相違点は何ですか？
- 4 . 本研究が valid といえるには、control にはどのような特徴が必要ですか？
5. 図は INR の control, case の分布、および INR に基く OR を示しています。それぞれ

れについて解釈を加えてください。

方法

脳卒中患者の選定基準: 1989年1月1日から1994年12月31日までの間にMGHを退院した患者さんの記録簿から心房細動と脳梗塞のICD-9 code を持つ患者さん669人を抽出することができました。1989年よりINRが可能となったためこの時期より研究を開始しました。669人中6人においてカルテをみることが許されませんでした。

残る663人のカルテにより、患者さんが18歳以上であり、入院前の発症した症状が脳梗塞である診断されていること、心房細動が心電図で確認されていること、脳卒中時ワーファリンを使用中であったことを確認しました。増幅弁狭窄、人工弁を使用中の患者さんは除外されました。患者さんが入院時ワーファリンを使用していたかどうかは、入院時の記録によって判断されました。脳梗塞の診断は、脳血管支配領域と関連する大きな神経学的異常をもって突然発症し、これが24時間以上持続した場合に成されました。74人が診断基準に適合せず研究対象からはずされました。そのうち多くはワーファリンを服用していなかったからです。64人はCTあるいはMRIで脳梗塞を確認され、1人は典型的脳梗塞症状でした。

コントロールの選定基準: 全てのcontrolは病院の抗凝固療法部の1994年の台帳よりランダムに選択されました。1994年を選んだ理由は、この年より病院の検査室がすべてINRに切り替わったためです。1994年、2680人の患者さんを治療し、そのうち非リウマチ性心房細動の患者さんはおよそ700人でした。それぞれのcaseに対して3人のcontrolsを抽出し、18歳以上であり、非リウマチ性心房細動をもち、人工弁をもたないことをカルテで確認しました。1人のcontrolは2人以上のcaseに対応しないようにしてあります。

1994年のレジストリからランダムに抽出したcontrolがvalidであるかどうか検討するために、研究期間中の非リウマチ性心房細動の患者さんのINRの値と比較してみました。MGHと他の検査室で治療を受けた患者さんの55%がプロトロンビン時間の測定を受けており、両方の検査室は使用したトロンボプラスチンのISI値を保存していたためINRを計算しなおすことができました。1994年と比較して、抗凝固療法部で治療した患者さん全てのINR値の分布は患者さんの2つの検査室で本質的に同じであり、1989年から1993年と1994年で同じでした。よって1994年に治療を受けたcontrolに選ばれた患者さんのINRは1989年から1994年までの患者さんのそれを代表していると考えられました。

INRの平均は脳卒中の患者さんにおいて研究期間中一貫していました; 1989-1.62 (n=11), 1990-1.58 (n=6), 1991-1.49 (n=14), 1992-1.87 (n=10), 1993-1.41 (n=16), 1994-1.63 (n=17)。Logistic regression model で年毎にINRと脳梗塞の関係が異ならないかどうか検討しましたが、特に変わりはありませんでした。

Sources of data

脳卒中をおこした患者さんおよびコントロールのデータはカルテおよび医師の事務書の記録より得ました。情報としてINRだけでなく、ワーファリン治療期間、人種、性、諸々の臨床的特徴、エコー所見など可能であれば記載しました。脳卒中のあった患者さんに関して、神経科医に診断してもらいました。Controlに関して、INRを調べた日の臨床情報を得ました。

INR = prothrombin-time ratio (PTR)^{international sensitivity index (ISI)} で求めました。脳卒中の患者さんに関しては救急室を受診した際の血液でINRが測定してあります。以下ISIの検査室、ロットによる差の説明のため略。

ワーファリン治療に関して 4 人の脳卒中を起こした患者さんで情報が不十分でした。心エコー検査のデータは 91%の脳卒中患者さんで、88%の control 患者さんで可能でした。その他の診断基準は略。

統計学的解析

脳卒中をおこした患者さんと control の間の比較には chi-square 検定あるいは Fisher exact test を用いました。OR95%は通常の方法で計算しました。INR の continuous probability-density function は nonparametric method で行なわれました。我々は脳卒中のリスクを検討するために logistic regression model を用いました。INR は linear fit を得るため natural log を用いて transform しました。

結果

脳卒中を併発した患者さんの臨床経過

解析した 74 人の患者さんのうち、92%は塞栓によるもので、84%は前方循環、8%は後方循環に依存するものでした。6 人の患者さんは lacunar infarcts であり、3 人は CT、3 人は MRI で診断されました。20%の患者さんは入院中亡くなり 19%は神経学的後遺症のため 1 人で生活できなくなりました。

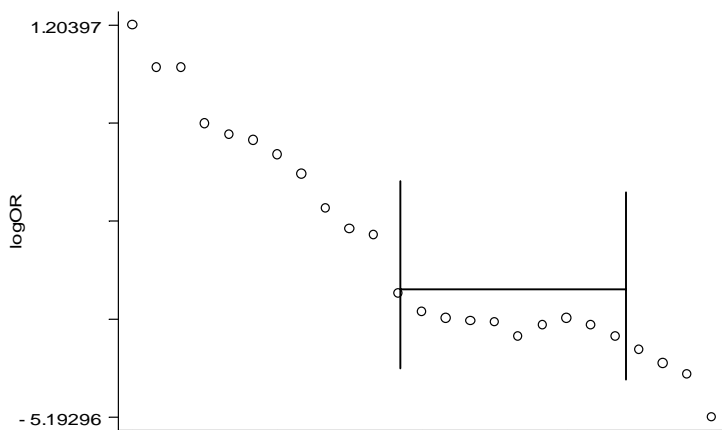
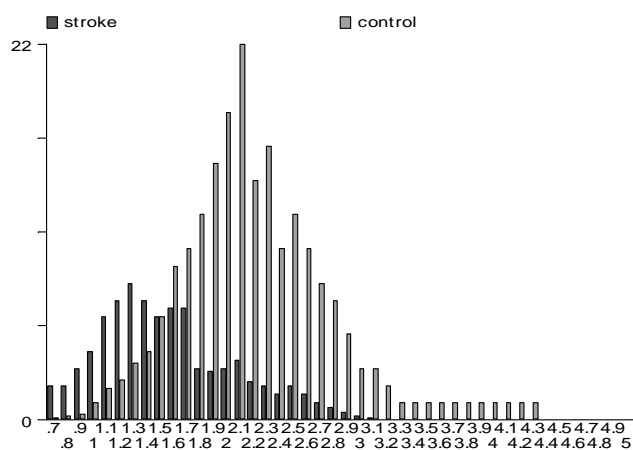
脳卒中患者さんとコントロールの比較 (Table 2)

抗凝固療法を受けている間、脳卒中の既往歴は最も強い危険因子でした (OR = 6.8 95% CI 3.9 – 12.1)。他 75 歳以上、末梢血管疾患の既往、一過性脳虚血発作の既往、糖尿病、最近の喫煙歴が危険因子として統計学的に有意でした (univariate analysis)。冠動脈疾患はボーダーラインでした。性、人種、慢性心房細動、高血圧、うっ血性心不全に関しては統計学的に有意な違いを認めませんでした。

心エコー上、増幅弁石灰化、左室肥大をもつ患者さんにより多く脳卒中を認めました。左房の大きさは関係ありませんでした。Case および control のほとんどで左室駆出率が 40%以上であり、このため左室駆出率の極端な低下が脳卒中を引き起こしやすいかどうか判断できませんでした。

INR は脳卒中を予測する上で強力でした(Fig. 1 略).INR が 2.0 を切ると急に脳卒中を起こしている患者さんが増えています。

. gr stroke control, bar by(INR)



INR が 2 3 の間で合併症の頻度が抑えられているのが (OR が安定している) 判りません。

Study questions に対する解答

1. 著者らによると case-control study を使う利点とは何ですか？

抗凝固療法を行なっている患者さんで脳卒中を起こす頻度は非常に低く、これを cohort study で行なうならば相当の人数と費用が必要になります。

2. Case の定義は何ですか？ case の発生した source population は何ですか？ case を定義する除外項目によってどのように source population が型取られましたか？
1989 年から 1994 年 MGH を退院した梗塞性脳卒中の患者さんです。退院したという記載があることから受診したときは生存していた、DOA では無かったと想像されます。18 歳以上で、心房細動があり、脳卒中を起こしたときワーファリンを使用中で、増帽弁狭窄、人工弁をもたないものです。Source population は 18 歳以上で、心房細動があり、脳卒中を起こしたときワーファリンを使用中で、増帽弁狭窄、人工弁をもたず、脳卒中を合併すれば MGH を受診するかもしれない人々です。よって source population を厳密に定義することはできません。

3. Control の source population は何ですか？ case, control がそれぞれ発生した source population の同一点と相違点は何ですか？

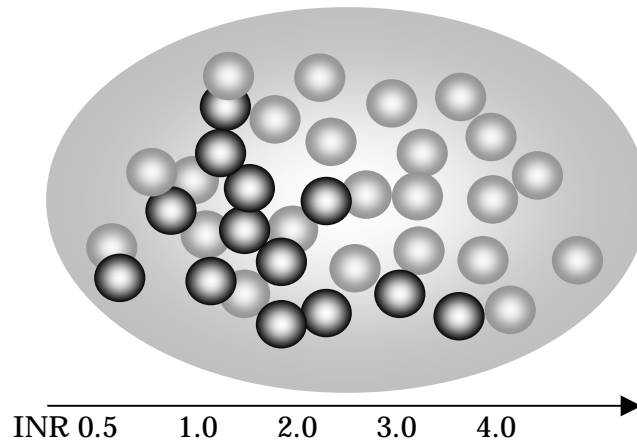
Control は 1994 年 MGH 抗凝固療法部に登録されている中から、非リウマチ性（増帽弁疾患は除かれる）心房細動、18 歳以上、人工弁をもたない患者さんの中から選ばれました。もちろん control は台帳の中からランダムな選ばれ、適合基準に合うかどうか検討されています。Control の Source population は cases と医学的に類似していますが、1994 年だけに限ってある点と、1 つの外来で治療されていた点が異なります。

4. 本研究が valid といえるには、control にはどのような特徴が必要ですか？

もしも 1994 年 MGH 抗凝固療法部の台帳から選ばれた control が 1989 1994 年 MGH に入院した cases を valid に表すには、INR の分布が年代や検査施設で変わらないことが必要です。これを証明するために、著者らは研究期間を通して INR の計算が可能であり、多くの人々の INR を測定した 2 つの検査室について検討し、年代による分布は同じであると述べています。

5. 図は INR の control, case の分布、および INR に基く OR を示しています。それぞれについて解釈を加えてください。

上図の INR の分布を示しています。1994 年に MGH の抗凝固療法部の台帳からランダムに選ばれており、1994 年の INR と 1989 年から 1994 年の INR の分布は同じであったので、Panel B は source population の INR を示していると考えられます。患者さんは低い INR を持つ傾向にあることが解ります。医師は抗凝固療法中の患者さんで脳卒中で入院した症例を診るといつも INR が低いので、「ワーファリンの量が多すぎる、抗凝固療法部の管理が悪いのではないか？」といった誤解をしてしまう場合があります。しかし、脳卒中で入院してくる患者さんは偏った人々であり source population の平均的な集団ではないことを認識しなくてはなりません。



● Case ○ Control

すぐ上の図で control はランダムに分布していますが、case は INR 1-2 の間に多く分布しているのがわかります。Case だけの INR 値をもって source population の INR を推論することはできないということです。下図はそれぞれの INR 値における OR を算出し、INR が 2.0 のときを基準(=1)としてグラフを書いています。このグラフをみると上図をみるよりも一目瞭然で INR が 2 を切ると脳卒中の危険性が急速に上昇しているのがわかります。

コメント

これはこの後で述べる propensity score の原理と似ています。我々は先にリスクをスコア化して、各スコアにおける OR を計算しています。これはなかなか洗練された方法です。いわゆる 2 群間の差を検定するのに昔ならがの t test を用いると差はでなかったでしょう。