

Case-Control Studies with Matching on Time and other Factors

しばしば疾患のリスク（あるいは exposure）は時間および人口の亜集団(subgroup)とともに変化します。もしも研究の目的が時間や亜集団（一定の特徴をもつ集団）により影響を受けるとすれば、それらの因子を解析から外しマッチングすると効率を上げることができます。例えば喘息死の危険因子を調べる場合、時間の経過とともに喘息が治ってしまった症例などは除外した方が危険因子を煮詰める上で有効です。

マッチングは confounding を少しでも除外するために行なわれます。であるからといってマッチング因子が confounder である必要はありません。以下の例のようにコンピュータに入力されたデータからケースにマッチしたコントロールを抽出することは簡単です。しかしその際マッチングさせる因子が exposure にだけ強く関連しないように注意しておかなくてはなりません。（マッチングの項参照、例 喫煙者をマッチ所持でマッチングするとおかしなことになってしまいます）。

The use of β -agonist and the risk of death and near death from asthma

Spitzer WO, et al. New Engl J Med 326:501-6,1992.

要旨

背景：喘息患者数とその死亡数は年々増加しています。薬剤の投与が死亡に拍車をかけているとする指摘もあります。そこで我々は喘息の死亡あるいは死亡しかかった症例について、ベータ刺激薬（気管支拡張剤）使用との関連について調査しました。

方法：カナダの Sskatchewan の健康保険データを用いて 1978 年から 1987 年の間喘息薬を処方された患者 12,301 人を対象に case-control study を施行しました。我々は死亡した、あるいは死亡しかけた 129 人の喘息患者さんを住居、年齢、社会的補助、入院歴をマッチさせた喘息薬を服用していたが死亡あるいは死亡しかけたエピソードのない喘息患者さん 655 人をコントロールとして抽出しました。{注*住居、年齢、社会的補助、入院歴は基本的に confounders となりません。しかし、matching を完全に行なうことは難しく、そうだとすれば confounder の残存します。}

結果：ベータ刺激薬を用いた吸入は喘息による死亡のリスク増加(1 カニスター、月当たり OR 2.6, 95% CI 1.7 – 3.9) に関係していました。死亡だけでなく死亡しかけた症例も含めて考えても増加していました(OR 1.9: 95% CI 1.6 – 2.4)。喘息による死亡を、ベータ刺激薬である fenoterol は 1 カニスターあたり 5.4 倍、albuterol は 2.4 倍にまで増加させました。マイクログラムあたりで見ると fenoterol は 2.3 倍、albuterol は 2.4 倍に増加していました。

結論：喘息による死亡あるいは死亡しかけは吸入型ベータ刺激気管支拡張剤、特に fenoterol と関連が見出されました。ベータ刺激剤が直接これらの副作用を惹起したのか、単にこれらの薬剤を相当量せざるを得ない程喘息が重症であったためであったのかにかかわらず、臨床医に患者さんの状態を再評価することが重要です。

- 1 . 症例が発生した population の特徴は何ですか？
- 2 . Control person-days が発生した population (person day)は症例が派生した source population と同じですか？
- 3 . 本研究におけるマッチングの手法は？ その際注意する事項とは？
- 4 . 本研究では臨床的喘息重症度をどのように捉えていますか？
- 5 . 本研究では喘息を薬剤使用歴から想定していますが、本当にそれでよいのでしょうか？
- 6 . 著者らは喘息死を防ぐには薬剤を使用しないことと結論していますが、そのような結論でよいのでしょうか？
- 7 . Fenoterol は albuterol に対して強い confounder となっており alubterol と喘息死の関連を弱めています。どうしてですか？

8. 著者達はいくつものエピソードを持つ人々をどのように扱い、症例と判断しましたか？これは解析にどのように影響しましたか？

方法

対象：我々は Saskatchewan Prescription Drug Plan のコンピュータ化したファイルを検討したところ、1980年から1987年の間に5から54歳であった人々にだされた処方箋は2000万にも及びました。(注*とても人が数えて数えられる数次ではありません。ましてやこの中から喘息を処方された人、年齢などを調べるのは至難の業です。しかしコンピュータにデータが入力されていれば簡単です。) それ以外の年齢層は除外しました。何故なら喘息薬を喘息以外の疾患治療のために処方している可能性も考慮されたからです。これらの期間に喘息治療目的で少なくとも1回の処方箋がきられた場合は68,813回でした。これらの喘息治療薬とは、fenoterol, albuterol, metaproterenol, terbutaline, theophyllin, ipratropium, bromide, cromolyn, beclomethasone {吸入ステロイド}です。我々はこれらの患者さんに投薬された処方箋が、1978年から1987年までの間に10を超える人々12,301人に更に絞り込みました。さらにこれらの対象患者さんが、10番目の処方箋を受け取った日、5歳の誕生日、1980年1月1日の最も遅い日を cohort に加わった日としました。一方、55歳の誕生日を迎えるか、結果が発生するか、地域から外へ越すか、1987年4月30日のどれか早い日にちを終了日としました。

症例の定義

case は上記 cohort の中で、1980年から1987年の間、喘息により死亡、あるいは死亡しかけたものとしました。もしも症例が以前死にかけて、最終的に死亡した場合、死亡した日を event の発生とみなしました。(注*臨床疫学の観点からするとこれは問題です。すなわち一度 event が発生したら対象からははずすのが原則だからです。) 我々は12,301人の会員全ての死亡について調査しました。死亡に関する情報は、検死報告、病理解剖、病院退院録から得ました。確認された180人の死亡のうち、15人の記録がみつかりませんでした(注*10%以内であれば許される範囲といえます。) 喘息診療に経験の深い3人の医師が165人の死亡について独自に調査し、おそらく喘息による死亡、喘息による死亡の可能性のある、喘息による死亡ではないの3つのカテゴリーに分けました。この3人はその患者さんがどのような薬を使用していたか、患者さんの個人的情報は何も知らされませんでした。そして44人がおそらく喘息による死亡、40人が喘息による死亡の可能性のある死亡、4人が喘息による死亡ではないと判断されました。

「喘息により死にかけて」とは、動脈血で45 mmHg以上のCO₂, and/or緊急気管内挿管のあったものとしました。これらの診断基準に合う喘息発作のエピソードを知るために、人工蘇生術、気管内挿管、人工換気を入院中に施行された患者さんを退院時診断で検索し診断しました(codes 490 to 493 and 496 of the International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification)。さらに大きな紹介病院6つで5日以上喘息のため入院となった患者さんのカルテも調べました。死にかけてのエピソードを持つ964人の患者さんの99%において退院時サマリーと検査結果を得ることができました。85人が1回以上の死にかけて喘息を経験したと判断しました。3人の専門医の意見は80人に対して討論するまでもなく一致し、残り5人に対しても相談することにより一致しました。2つ以上のエピソードに関しては、最新のものを採用しました。

コントロールの選択

コントロールは住居、研究期間中の社会的補助、cohort に加わった日の年齢、加わ

った日、event が発生する前 2 年の間に少なくとも 1 回は入院している、をマッチさせ、1 人のケースに対して 8 人までが、同一 cohort の中から選ばれました。コントロールはケースが発症した日に event を発生しうるリスクをもつことが条件であり、コントロールに選ばれた日を index date としました。

喘息薬投与

最も重要な因子はベータ刺激吸入薬への長期暴露でした。そこで我々は index date 前少なくとも 12 ヶ月以上の使用を長期としました。データベースは毎月何本の吸入薬が処方されたかまで正確に把握することができました。

変数の調整

ケースとコントロールの間で医療機関利用に差がないかどうか健康保険プロファイルを用いて調査しました。各患者さんについて、喘息による入院回数、index day の前 2 年間に於ける医師受診回数をこれらのファイルより計算することができました。喘息以外の処方薬については、prescription drug plan のファイルより得、心臓系、神経系、喘息系、利尿剤に分類しました。

統計学的解析

conditional logistic regression (アナリシスの項参照)を用いて解析しました。Exposure に関しては dichotomous, categorical, continuous variables として解析しました。

Peer Review

本研究は Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals によりファンドを受けたものでしたが、研究者とスポンサーは正しい peer review process を踏むことに同意しました。さらに Scientific Advisory Board がプロトコル完成後、実施前にレビューしています。データは 1991 年 6 月に得られたものです。

結果

Table 1. Selected characteristics of study subjects who died of asthma or had near-fatal asthma.

	死亡および死亡しかけた喘息		死亡した喘息	
	case	control	case	control
対象数	129	655	44	233
男性の比率	54	56	64	56
Event 発生時 年齢	30 ± 15	30 ± 15	32 ± 16	32 ± 16
受診回数				
専門医	10 ± 11	5 ± 10	7 ± 11	5 ± 10
非専門医	35 ± 30	26 ± 24	39 ± 37	27 ± 25
入院回数	2.1 ± 3.4	1.0 ± 1.3	2.5 ± 3.6	1.2 ± 1.4
併用薬				
心臓系	9	9	16	8
神経系	9	5	11	6
禁忌疾患	16	10	23	12
利尿剤	12	9	18	10

上記の複合	25	19	34	21
-------	----	----	----	----

Control と比較して case の方が入院回数が多く、医師受診回数も多い傾向にありました。また cases は多剤併用のことが多く、喘息死した患者さんでその差は顕著でした。そのため、解析の際には入院回数と多剤併用で adjust しました。医師受診回数でも差を認めたのですが、解析の際結果に大きな影響を与えなかったので最終的な検討には加えませんでした。

Table 2. Matched odds ratios for exposure to asthma medication in the subjects with fatal or near-fatal asthma, during the 12 months before the index date.

喘息にて死亡した、あるいは死亡しかけた患者さんを含む

	Case patients		Control patients		Crude OR	Adjusted OR*
	yes	no	yes	no		
吸入						
fenoterol	42	87	83	572	3.7	6.1 (3.1 – 12.2)
albuterol	99	30	444	211	1.5	4.1 (2.1 – 8.0)
albuterol ネブライザ	23	106	40	615	3.3	2.5 (1.2 – 5.5)
—						
他の吸入 刺激薬	12	117	40	615	1.6	2.6 (1.1 – 6.2)
経口 刺激薬	45	84	179	476	1.5	1.5 (0.9 – 2.5)
テオフィリン	103	26	360	295	3.7	2.4 (1.4 – 4.3)
経口ステロイド	72	57	169	486	5.0	2.5 (1.5 – 4.4)
吸入ステロイド	90	39	329	326	2.3	1.3 (0.8 – 2.1)

* 他の薬剤併用状況と入院回数で adjustment を施行

喘息にて死亡した患者さんのみを対象

	Case patients		Control patients		Crude OR	Adjusted OR*
	yes	no	yes	no		
吸入						
fenoterol	21	23	37	196	5.3	9.1 (3.0 – 28.1)
albuterol	28	16	156	77	0.9	2.8 (1.0 – 7.6)
albuterol ネブライザ	7	37	16	217	2.6	3.0 (0.7 – 13.1)
—						
他の吸入 刺激薬	1	43	15	218	0.4	NE
経口 刺激薬	20	24	74	159	1.8	2.3 (0.9 – 5.6)
テオフィリン	35	9	125	108	3.7	3.3 (1.3 – 8.8)
経口ステロイド	24	20	72	161	3.1	1.2 (0.5 – 2.9)
吸入ステロイド	31	13	119	114	2.2	1.6 (0.7 – 3.5)

上の表で影をつけた項目が有意です。すなわちスピンヘラ - を用いた fenoterol と albuterol.

テオフィリンは両方の条件で関係していました。

Table 3. Relation of albuterol use to the incidence of death from asthma, with

adjustment for use of fenoterol.

Fenoterol	Albuterol	case	control	Crude OR
Yes	Yes	7	11	1.2
Yes	No	14	26	
No	Yes	21	145	3.7
No	No	2	51	

Albuterol 吸入患者さんで、table 2 の下の表をみると crude data で 0.9 なのに adjusted OR は 2.8 になっています。Table 3 では、albuterol の OR は fenoterol と併用したとき 1.2 なのに対して単独で用いたとき 3.7 となっていることが判ります。そして fenoterol 他の因子で調整した最終的な albuterol 使用と喘息死の OR は 2.8 ということです。これは統計学的にも有意であり、3 倍近い上昇は医師としても注意を払うべきリスクです。これが本当のリスクです。しかし table 3 をみれば判る通り、albuterol の OR は 0.3 であり、むしろ albuterol 使用は喘息死を予防することになってしまいます。(注* オーストラリアのグループは類似の結果をもって fenoterol のみが喘息死と関係があるとしています。)。Non-randomized study で confounder の存在がいかに結果を歪めるかを実感します。

Table 4. Adjusted matched OR for inhaled fenoterol or inhaled albuterol in the subjects with fatal or near-fatal asthma during the 12 months before the index date. According to an ordinal classification of exposure.

	喘息死あるいは死亡しかか った	喘息死
Fenoterol		
0	1.0	1.0
1 - 12	4.1 (1.7 - 10.1)	4.7 (1.1 - 20.6)
13 - 24	19.8 (5.7 - 68.6)	40.5 (5.1 - 319)
25 -	21.5 (7.3 - 63.7)	113.2 (17.0 - 754)
Albuterol		
0	1.0	1.0
1 - 12	4.4 (2.0 - 9.8)	3.4 (0.9 - 13.3)
13 - 24	8.0 (3.2 - 19.8)	10.0 (2.1 - 46.5)
25 -	24.0 (9.0 - 64.1)	29.4 (5.1 - 171)
Fenoterol adjusted for dose equivalence*		
0	1.0	1.0
1 - 6	3.2 (1.2 - 8.8)	3.1 (0.5 - 20.4)
7 - 12	7.8 (2.0 - 30.7)	9.0 (1.1 - 73.1)
13 -	22.7 (8.1 - 63.3)	90.0 (15.2 - 533)

2 剤の有効量を一致するように adjust した。

上は用量との関係のみたものです。その薬剤を使用していない場合を reference として OR で示してあります。両薬剤とも用量依存的に喘息死、あるいは死亡しいかけるリスクが増加するのがわかります。

1. 症例が発生した population は何か？どのような人々であったかだけでなく時間的要素も含めて答えよ。

以下の条件を備えているものが、population を形成しています。

1980年1月1日から1987年4月30日までの間 Saskatchewan の会員である

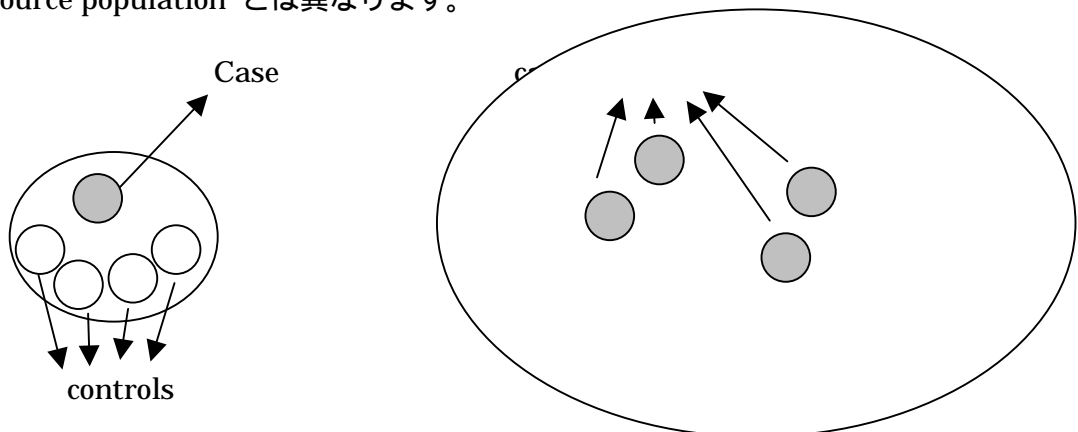
当時5歳から54歳の間にあった

1978年以降喘息の処方箋を少なくとも10回以上受けているもの

本研究では喘息にて死にかけたエピソードを持つものが喘息で死亡した場合、死亡した日にちを case event 発生ととると規定しています。しかし臨床研究のルールでは event の発生したものはもはや at risk でないと考えてその時点で解析を留めるのが慣わしです。つまり case は過去に喘息で死にかけたエピソードを既往にもたないものでなくてはなりません。

2. Control person-days が発生した population (person day)は何ですか？この population は1で解答した症例が派生した source population と異なりますか？

Control person-days は1人の case event が発生した時点で、その population の中から選ばれます。すなわち1981年に発症した event に対しては、control はその event 日以前に蓄積されたデータの中から抽出されます。選ぶ基準は、住んでいる地域、社会的補助を受けているか、cohort に入った時の年齢と日にち、最近2年間で少なくとも1回以上の入院歴がある、を備えていることでした。よって control の source population は cases に以上の条件の match した喘息さんの集団より4人選ぶわけですから相当小さくなります。一方 cases は全ての person-days から選ばれます。つまり case が発生した source population とは異なります。



3. 本研究におけるマッチングの手法は？その際注意する事項とは？

その保険会社が支払った医療サービスの全ての情報がデータファイルに収集されており、ある条件をマッチングさせて検索することはコンピュータをもってすれば簡単です。しかし、マッチングさせる因子が event の発生と直接関係するもの (exposure と outcome の中間に位置するもの) 例え「気管内挿管をしたことがある」としてはいけません。

4. 本研究では臨床的喘息重症度をどのように捉えていますか？

臨床医は重症度を「強力かつ集中的な治療を必要とする」とダブらせて認識しているかもしれませんが。生理学的には1秒率とか、気道の過敏性などで捉えることもできるでしょう。しかし本研究では喘息死を結果と考え、喘息死の危険因子を探っているため、仮

に喘息が臨床的に重症であってもステロイド等でコントロールがついていれば、あるいは医師を頻回受診することにより木目細かい治療と生活指導を受けていれば喘息死のリスクは低く、患者さん自身、あるいは担当医が喘息の病態について十分把握していない方がリスクが高いと考えられます。そのため本臨床研究では臨床的な喘息の重症度を測るよりも、死亡の危険因子(baseline risk of death)に対してより注意が払われています。そして危険因子を模索した結果、薬物使用に辿り付いたのです。

5 . 本研究では喘息を薬剤使用歴から想定していますが、本当にそれでよいのでしょうか？

臨床的喘息は晩年出現することもあれば、小児喘息のようにある時期出現し、仮にしばしば入院を繰り返したとしても治ってしまうこともあります。本臨床研究における source population は明快ではありますが、実際の喘息は臨床的に多彩であり、著者らが考えているよりはもっと複雑です。しばらく喘息薬物治療を受け、喘息が軽快し治療を必要としなくなってしまう患者さんは、もはや喘息死の危険は少なく分母に含むべきではありません。分母には at risk for asthmatic death が含まれるべきです。このような患者層をどうあつかったかが本研究では不明であり、薬物使用と喘息死の関連を歪めている可能性があります。

6 . Cases に match させて control を選ぶことにより、Saskatchewan の一般的な喘息との間にどのような違いを帯びてきますか？

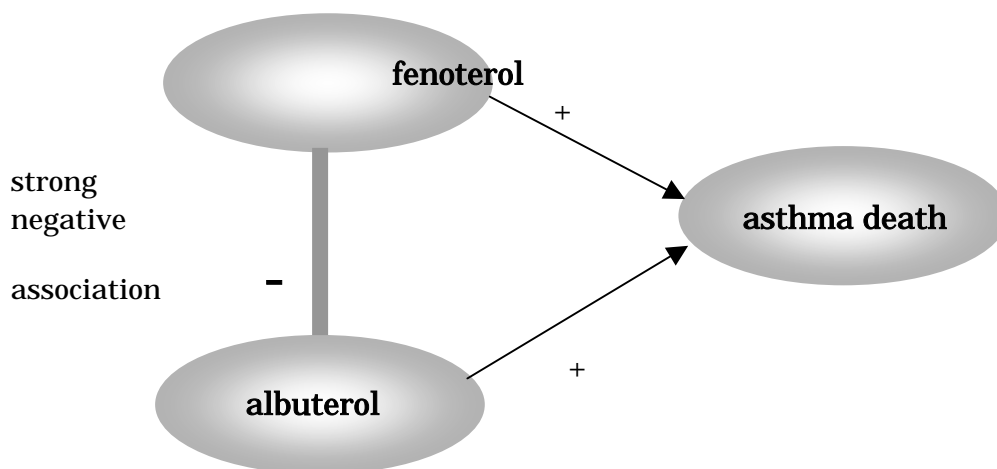
最近 2 年間に 1 回以上入院した喘息患者さんを control matching factor としていますが、Saskatchewan 全体の喘息患者さんと比較して control に選ばれた喘息患者さんの最近の入院歴は当然多いものと考えられます。つまり matched control の喘息患者さんは喘息死をより起こしやすい(at higher risk)ということになります。

7 . 著者らは喘息死を防ぐには薬剤を使用しないことと結論していますが、そのような結論でよいのでしょうか？

薬剤が喘息死を誘導するという結論はあまりにも安直に思われます。マッチングを行なったり、covariate adjustment を行なった後でも confounder は残存しますし(residual confounders)、不測の confounder の存在も否定できません(unmeasured confounders)。薬剤使用と喘息死の因果関係の推論においては、大きな不確実性を残していると考えべきです。

8. Fenoterol は albuterol に対して強い confounder となっており albuterol と喘息死の関連を弱めています。どうしてですか？

多くの喘息患者さんが fenoterol あるいは albuterol のどちらかを使用しており、どちらも使用していない患者さんと比較した場合、両方とも喘息死の危険性を上げます。Single predictor analysis において、fenoterol 使用者は fenoterol 非使用者と比較されますが、fenoterol 非使用者は albuterol を含んでいる点に注意しなくてはなりません。その結果 unadjusted analysis においては、リスクが低く評価されてしまいます。言い換えれば fenoterol を使用している患者さんは albuterol を使用しない傾向にあり (negative association)、albuterol の使用は喘息死と関連がありますから、albuterol の使用は fenoterol と喘息死の関係に negative に作用し本当のリスクを過小評価させます (confounder)。逆も真なりです。



9. 著者達はいくつものエピソードを持つ人々をどのように扱い、症例と判断しましたか？これは解析にどのように影響しましたか？

2回以上 events があつた場合、最終のものを選んでいきます。しかしこれは最初の質問でも述べたようにこれは明らかな間違いです。通常は結果が発生した時点で at risk からはずされるべきです。また喘息で死にかけたエピソードが発生した後の時間を source population time に含めるわけにはいきませんし、もちろん control にするわけにもいきません。例えば1980年に喘息で死にかけた人が1987年に喘息で死亡したとします。その間ずっとベータ刺激吸入薬を使用していたとしたら、その間の person-days は全て case を発生させた要因として加算されることとなります。また数回喘息で死にかけた人も1回の人も同じ1人として勘定されてしまいます。

コメント

「喘息に対して 刺激吸入薬が死亡のリスクを上げる」ことが話題となり日本のマスコミにもとりあげられました。当然喘息患者さんあるいはその親から、「この薬を使って大丈夫でしょうか？」と質問されます。上の臨床研究もよくデザインされた方法で刺激薬と喘息死の因果関係を証明していますが、あくまで薬剤の場合には double blinded randomized study を行なわないと明らかなことはいえませんが、また運動により喘息が誘発される患者さんで、運動前に吸入して運動するといった使用法が死亡のリスクを上げるという話もありました。上の程度の matching では到底 confounders を除去しきれいていません。そういった意味でも clinical trial が行なわれないとなんとも言えません。