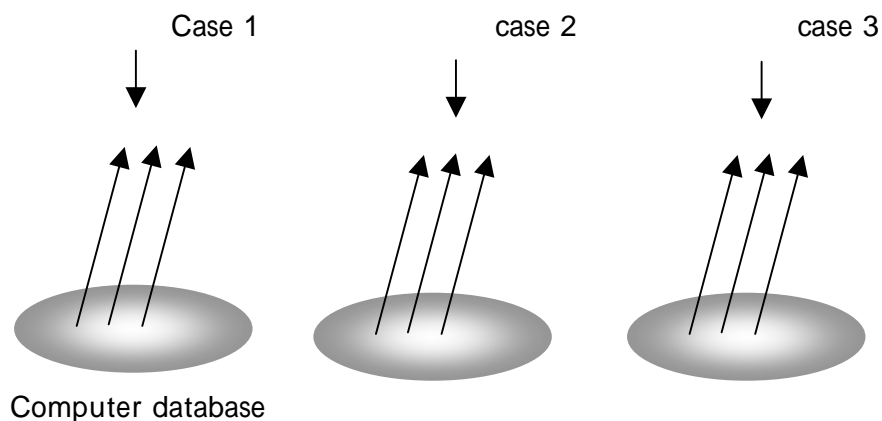


Case-Control Studies with Sample Person Time

症例の発生した母集団に対する exposure の状態が調査期間中時間の経過と共に変化するような場合どうしたら良いでしょうか。先にみた cohort study の場合には諸々の変数に person-time としてどれくらい貢献したかで測られました。Case-control study においても person-time で測定されます。よって同一人物が exposed, non-exposed の両方に貢献することもありえるのです。理屈は case-control study も cohort study も同じです。

下は prospective case-control study の方式です。1人の患者さんが発生すると保険会社の computer database などから検索にていくつかの条件がマッチする control を数人選んできます。



The Risk of Myocardial Infarction Associated with Antihypertensive Drug Therapies.

Psaty BM, et al. JAMA 274:620-625,1995..

要旨

目的：心筋梗塞と抗高血圧薬使用の関連を評価すること

研究デザイン：Group Health Cooperative of Puget Sound (GHC) の会員の中から population-based case-control study を行ないました。

患者および方法：症例は 1986 1993 年女性会員および 1989 1993 年男性会員の中から致死性的あるいは非致死的心筋梗塞を発症した高血圧患者さんをケースとしました。コントロールは GHC 会員の中から高血圧を持つ患者さんをランダムに選択しました。623 人の心筋梗塞患者さんと 2032 人のコントロール全ては高血圧をもち、これに対して投薬を受けていました。データは救急医療を受けた際のものも含めました。また生存者については電話にて同意を得ました。抗高血圧療法は GHC のコンピュータ化した薬剤部データベースを用いて解析しました。

結果：最初の解析は初期心血管疾患を持たなかった 335 人のケースと 1395 人のコントロールの間で比較されました。利尿剤のみの使用者と比較して、カルシウム拮抗剤では心筋梗塞の adjusted risk はおよそ 60% 高い結果となりました (RR = 1.62, 95% CI 1.11 - 2.34, p = 0.01)。次の解析はカルシウム拮抗剤あるいはベータブロッカーのみを使用している使用している 384 人のケースと 1108 人のコントロールについて行なわれました。カルシウム拮抗剤使用はベータブロッカー使用に比べ心筋梗塞の adjusted risk を 60% 押し上げました (risk ratio = 1.57, 95% CI 1.21 - 2.04)。高用量のベータブロッカーではむしろ心筋梗塞の発症が減少していましたが、カルシウム拮抗剤では用量依存性に増加しました (trend p < 0.01)。

結論：高血圧のある患者さんを対象に行なわれた本臨床研究では、カルシウム拮抗剤使用が心筋梗塞の危険を高める結果となりました。これは利尿剤とベータブロッカーを推奨する Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure の見解を支持するものとなりましたが、真実は現在進行している大規模の臨床試験の結果を待たなくてはなりません。

1. どのような人々が source population であったか述べなさい。
2. コントロールはその source population からきちんと選ばれましたか？
3. データを収集する際、misclassification の可能性についてはどうでしょうか？
4. 心筋梗塞の発症頻度は薬剤投与期間と何か関係がありますか？
5. 調査開始時点で心疾患を除外したということはどのような意義をもちますか？
6. 最初の表 (Characteristics of cases and controls: ここでは示してありません) でケースとコントロールの間で予後因子に偏りがありますが、それで問題ありませんか？
7. 何故 Table 2(Proportions of current users of various drugs among control subjects with and without indications or relative contraindications to specific

antihypertensive therapies (adjusted for age, sex, and calendar year))はコントロールのみに絞られているのですか？

9 . 本研究の結論として、臨床試験の結果を待たないと正しい推論はできないとしていますが、どのようなことですか？

緒言

1993年、Joint National Committee (JNC) は抗高血圧の治療薬 1st choice として利尿剤あるいはベータブロッカーを薦めるようになりました。少量利尿剤は安全だけでなく、脳卒中、心筋梗塞、うっ血性心不全、全死亡率を低下させるのに有効です。1980年代後半、カルシウム拮抗剤、アンギオテンシン阻害剤は抗高血圧剤（降圧剤）として急速に普及し、JNC もこれらを推奨していましたが、これらの薬剤に関する臨床試験を行なったところ、左心室容量、QOL などにおいて特別優れているということはありませんでした。そして secondary prevention trial や meta-analysis ではむしろ有害であるとするデータが得られています。そこで我々はカルシウム拮抗剤が悪い作用を持つと認識したため、population-based case-control study にて抗高血圧剤と心筋梗塞発症の関連について調査しました。

方法

GHC の会員で 30-79 歳の高血圧に対する投薬を受けており、致死性、非致死性心筋梗塞を 1989 年 7 月より 1993 年 12 月の間に合併した患者さんを症例としました。類似の臨床研究を女性ホルモンと心筋梗塞の間で行なっていたので、1986 年 7 月から 1989 年 6 月までで、208 人の女性高血圧コントロールと、112 人の同時期に心筋梗塞に罹患した患者さんを症例として加えました。我々は(1) 2つのGHC関連病院退院サマリーコンピューターリスト、(2)GHC以外の患者さんでGHC関連医療機関を受診している場合には、保険外請求書、(3)GHC会員ファイルとワシントン州死亡ファイルのコンピューターデータが一致したものから症例を選びました。我々はこの方法を過去にも用いています。Blinded validation study においても症例の確信性は高く(95%)、97%の症例は心筋梗塞の確実ないしは疑いの標準的診断基準に当てはまりました。

Index dates and eligibility

最初の心筋梗塞を発症した日をもって index date としたため、全ての症例が index date を持つこととなります。病院外で即死した症例に関しては死亡したその日を index date としました。コントロールの index date はマッチした症例の暦と同一年内の中からコンピュータでランダムに選択された日にちとしました。全ての症例、コントロール適合性とリスクファクターに関する情報は index date 以前のもののみとしました。我々は(1)1年以内の会員歴のもの、index date 以前4回以内しか受診していないもの、(2)カルテに高血圧の診断のないもの、(3)心筋梗塞の既往のあるもの、(4)手術他の手技により合併した心筋梗塞を除きました。

データ収集と抗高血圧薬使用の定義

救急医療受診時あるいは電話インタビューのデータも含めて考えました。カルテに従って、訓練された研究助手が上記 eligibility を決定し、高血圧、喫煙、狭心症、糖尿病、コレステロール値など、冠動脈疾患に関する古典的リスクファクターに関する情報を収集しました。電話インタビューでも喫煙、運動量、教育、人種などの似たようなリスクファクターについて質問しました。本研究において研究助手は blind ではありませんでした。彼らは高血圧と心筋梗塞の関連を知るための臨床研究であることを知っていましたが、特定の抗高血圧薬との関連についての調査ということに関しては伝えていません。

GHC のコンピュータ化した薬剤部データベースは抗高血圧療法の内容を知るために用いられました。それぞれの薬剤部記録からは薬の種類と用量等を知ることができ、index date の 30 と 60 日前のものを収集しました。我々は患者が少なくとも 80%の薬

を服用しているものと仮定しました。

最近抗高血圧薬の服用が始まった患者さんについては、confounder となりえるため、index date の日のみでなく、その前 30 日以上同一治療を受けていた患者さんのみを対象としました。何故なら最近ベータブロッカーとカルシウム拮抗剤を開始した患者さんは心筋梗塞のリスクと強く関連していたからです。また狭心症においてもこれらの薬を投与し、狭心症は心筋梗塞と深い関係にあるためです。

用量依存性の解析において各薬の平均的用量、それ以上あるいはそれ以下に分けて考えました。

統計学的解析

一般的健康状態は全て把握することができましたが、最近の血圧や検査値に関しては 96.2% から 100% の間でした。欠落データは項目毎に異なり 1.3% 7.2% までありました。統計データは両側検定で、confounding をコントロールするために stratification と logistic regression model を用いました。抗高血圧療法と心筋梗塞の関係を評価するのに、2 つのアプローチを用いました。1 つは心血管疾患を持つ可能性のある患者さん全て（可能性、疑い、確診の狭心症、脳卒中、冠血管形成術の既往、ニトログリセリンの 90 日以内の使用など）を除外したことです。全ての臨床的心血管障害の患者さんを除外したところで、利尿剤のみを使用中の患者さんを軸にして他の薬、あるいは組み合わせが何倍心筋梗塞発症を増やしたかを検討しました。2 番目のアプローチは、ベータブロッカーあるいはカルシウムブロッカーのどちらかの使用例を含めて考えました。この場合ベータブロッカー使用中患者さんの心筋梗塞発症を 1 として考えました。

結果

研究期間中、930 人の高血圧患者さんが心筋梗塞を発症しました。我々はこれに対する 2598 人のコントロールを抽出しました。我々は、本調査参加拒否のため 20 人の症例と 99 人のコントロール、うっ血性心不全存在のため 103 人の症例と 113 人のコントロール、服用を十分にしていなかった 150 人の症例と 331 人のコントロール、最近 1 ヶ月以内にベータブロッカーあるいはカルシウム拮抗剤を開始していたために 34 人の症例と 23 人のコントロールを除外しました。そのため 623 人の症例と 2032 人のコントロールについて検討しました。

治療前後の拡張期血圧は症例とコントロールの間で同様でしたが、症例は収縮期血圧を含む諸々のリスクファクターがコントロールと異なっていました。抗高血圧療法は様々な副作用を持つため、治療薬選択に影響を与えます。ことにベータブロッカーは気道過敏性患者さん（これはしばしば喫煙者と関係する）には用いません。短期的研究では、利尿剤とベータブロッカーは脂質レベルに影響します。しかし、コントロールで調べたところ、喫煙やコレステロールのレベルと抗高血圧薬の種類には関連を認めませんでした。カルシウム拮抗剤とベータブロッカーは臨床的心血管疾患の存在と関係し、カルシウム拮抗剤と ACE 阻害剤は糖尿病の存在と関係していました。

最初の解析は臨床的心血管疾患を持たない 335 人の症例と 1395 人のコントロールに限定して行なわれました。RR は年齢、性、診断歴、喫煙、糖尿病、収縮期結圧全治療、高血圧の期間、教育、運動量で調整しました。利用剤のみと比較して、カルシウム拮抗剤使用は心筋梗塞を 58% 増加させていました。

No. of cases	No of control	Adjusted RR (95% CI)
--------------	---------------	----------------------

Diuretics	99	452	1.00 (reference)
β-blocker			
alone	51	234	1.09 (0.74 – 1.63)
With diuretics	34	161	0.97 (0.62 – 1.52)
Calcium Channel Blocker			
alone	56	170	1.58 (1.04 – 2.39)
With diuretics	24	60	1.70 (0.97 – 2.99)
ACE inhibitors			
alone	32	159	1.01 (0.62 – 1.62)
With diuretics	10	66	0.66 (0.32 – 1.37)
Vasodilators			
alone	16	43	1.53 (0.79 – 2.97)
With diuretics	13	50	0.91 (0.46 – 1.83)

臨床的心血管疾患のない患者さんに対するカルシウム拮抗剤の用量効果(心筋梗塞発症)をみたものです。用量が増加すると、リスクも上がります。利尿剤の併用の有無とは関係ありませんでした。

第2の解析はカルシウム拮抗剤あるいはベータブロッカーを服用している384人の症例と1108人のコントロールに関して行なわれました。調整した後、ベータブロッカーと比較してカルシウム拮抗剤は心血管疾患のあるもの、ないもの両者において関連していました。

	No. of cases	No of control	Adjusted RR (95% CI)
Diuretics	99	452	1.00 (reference)
Calcium Channel Blockers			
low	17	70	1.15 (0.62 – 2.14)
medium	22	69	1.46 (0.82 – 2.62)
high	17	31	2.88 (1.46 – 5.57)
Diuretics and Calcium Channel Blocker			
low	7	24	0.98 (0.38 – 2.53)
medium	8	22	1.67 (0.69 – 4.03)
high	9	14	3.33 (1.38 – 8.34)

次の表はカルシウム拮抗剤とベータブロッカーの用量依存性の結果を比較したものです。臨床的心血管疾患の有無による差はほとんど認められませんでした。低用量のベータブロッカーをreference (=1.0)として比較しました。ベータブロッカーの用量が増加すると調整されたRRは減少しました。一方カルシウム拮抗剤の用量を増加させると、心筋梗塞のRRは用量依存的に有意に増加しました(trends test*: p<0.05)。これに関しても心血管疾患の有無にて大きな差はありませんでした。

	CVH absent RR	CVH Present RR	Adjusted all subjects RR (95% CI)
b-blocker			

	low	1.00	1.00	1.00 (reference)
	medium	0.85	0.93	0.88 (0.62 – 1.25)
	high	0.78	0.73	0.73 (0.47 – 1.14)
Calcium Channel Blocker				
	low	1.07	1.17	1.13 (0.75 – 1.71)
	medium	1.41	1.54	1.42 (0.97 – 2.07)
	high	2.11	1.72	1.81 (1.20 – 2.75)

カルシウム拮抗剤が心筋梗塞 RR を押し上げる現象は様々な subgroup においても認められました{略}。

*** Trends test ***

傾向を調べる統計学的手法です。特に用量依存性に反応が上がることを検証するとき便利です。

$$H_0: \mu \mu_1 = \mu \mu_2 = \mu \mu_3 = \dots = \mu \mu_k$$

$$H_A: \mu \mu_1 \neq \mu \mu_2 \neq \mu \mu_3 \neq \dots \neq \mu \mu_k$$

どれか1つでも違えば H_0 を棄却しています。例えば新薬の用量を増やしていったとき、下のように反応率も増えていったとします。反応率の低い方から順番に番号をふり(score)、logistic regression を用いてtrend test を行ないます。

. list

	response	non	score	N
1.	0	25	1	25
2.	10	15	2	25
3.	14	11	3	25
4.	21	4	4	25

. blogit response N score

Logit estimates	Number of obs	=	100
	LR chi2(1)	=	41.14
	Prob > chi2	=	0.0000
Log likelihood = -48.246151	Pseudo R2	=	0.2989

_outcome	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+						
score	1.426121	.2753138	5.180	0.000	.8865161	1.965726
_cons	-3.883305	.7721328	-5.029	0.000	-5.396658	-2.369953
-----	有意な傾向が認められました。					

Study questions に対する解答

1. どのような人々が source population であったか述べなさい。

この論文では source population が方法と結果に分散しています。

1986年7月(女性)あるいは1989年7月(男性)から1993年12月の間に高血圧に対して薬物療法を受けた30-79歳のGHC会員からなります。さらに、この中からGHCの会員歴1年以上、過去4回以上の受診、カルテに高血圧の診断記載があるものとし、逆に心筋梗塞の既往歴を持つ、最近30日以内にベータブロッカーあるいはカルシウム拮抗剤を投与された、うっ血性心不全を持つものは除外されました。更に80%以上薬剤を服用したと思われるものに限っています。

2. コントロールはその source population からきちんと選ばれましたか?

コントロールは症例に年齢、性、暦(index dateを診断した)に合わせて、適切に症例の発生した source population から選ばれました。

3. データを収集する際、misclassificationの可能性についてはどうでしょうか?

第一に同意の得られなかった高血圧患者さんがケースの中に20人、コントロールの中に99人いますが、やむを得ない理由ではありますが、misclassificationの基となります。第二に、インタビューを行なったものは相手方がケースであるかコントロールであるか知っていたため、ケースに対して必要以上に心筋梗塞の危険因子を尋ねていれば、ケースに関する心筋梗塞危険因子検出の感度が高く、コントロールにおいて低いかもしれません。逆にケースは心筋梗塞に関する危険因子への暴露をよく覚えているかもしれません(recall bias)。第三に、情報が無くなった、あるいはカルテに十分な記載がないような場合も misclassificationにつながります。Exposure misclassificationに関しては、薬局で処方した量と薬の無くなる速度を照らし合わせて80%以上服用が守られていると判断されたものとしていますが、実際の薬を飲んでいるかどうかはわかりません。

4. 心筋梗塞の発症頻度は薬剤投与期間と何か関係がありますか?

狭心症の一部は短期間で心筋梗塞に伸展しやすく、よって狭心症に対してベータブロッカー、カルシウム拮抗剤を開始した場合、短期間で心筋梗塞に伸展する可能性があります。ベータブロッカー、カルシウム拮抗剤開始30日以内のものは、その後と比較して心筋梗塞発症率が高い可能性があり、除外しました。

5. 調査開始時点で心疾患を除外したということはどのような意義をもちますか?

Primary preventionのカテゴリーに絞るために心疾患を除外しています。

6. 最初の表でケースとコントロールの間で予後因子に偏りがありますが、それで問題ありませんか?

これは randomized clinical trial ではなく、ケースになった人がリスクを多く持っていて当然の現象です。この imbalance は confounder のもととなるため、層化、標準化等により調整されます。読者はしばしばこの点を理解できないため、matching が好んで用いられます。

7. 何故 Table 2 はコントロールのみに絞られているのですか?

ケースでなくコントロールが source population の特徴を反映するからです。

8 . 図 1 で confounding はあると考えられますか？

	Crude RR	Adjusted RR (95% CI)
Diuretics	1.00	1.00 (reference)
-blocker		
alone	0.99	1.09 (0.74 – 1.63)
With diuretics	0.96	0.97 (0.62 – 1.52)
Calcium Channel Blocker		
alone	1.50	1.58 (1.04 – 2.39)
With diuretics	1.82	1.70 (0.97 – 2.99)
ACE inhibitors		
alone	0.91	1.01 (0.62 – 1.62)
With diuretics	0.69	0.66 (0.32 – 1.37)
Vasodilators		
alone	1.69	1.53 (0.79 – 2.97)
With diuretics	1.18	0.91 (0.46 – 1.83)

よって vasodilators が単独あるいは利尿剤と併用した際、crude と adjusted RR の間で 10%以上の開きをもち、confounder が存在すると考えられます。しかし程度は僅かです。これは医師が高血圧に加え、何らかのリスクファクターを認知し、より効くかもしれない薬（往々にして新薬であることが多い）を投与するためと思われる。

9 . 本研究の結論として、臨床試験の結果を待たないと正しい推論はできないとしていますが、どのようなことですか？

医師はより重症あるいは心筋梗塞を発症しやすい高血圧に対してより多くカルシウム拮抗剤を投与する可能性があり、かりに adjustment を行なったとしても、confounder を十分には除去できず、カルシウム拮抗剤と心筋梗塞発症の関連を強く示唆しなかったのです。この研究も非常に優れた研究ですが New Eng J Med に掲載されなかったのは薬物の治療効果を比較しているのに double blinded randomized control study ではなかったためでしょう。この研究の場合、医師が高血圧だけでなく心臓に問題がありそうな場合カルシウム拮抗剤を用いている可能性もあるため推論は慎重にしなければなりません。

コメント

アメリカでは Health maintenance organization が患者さんのデータをコンピュータにて管理しています。そのため、簡単に case や control を抽出することができます。このようなシステムはEBMの指針になるデータを構築するとき強い味方となってくれるでしょう。