

第5章

病気の原因を調べるための疫学研究1: ケース・コントロール研究





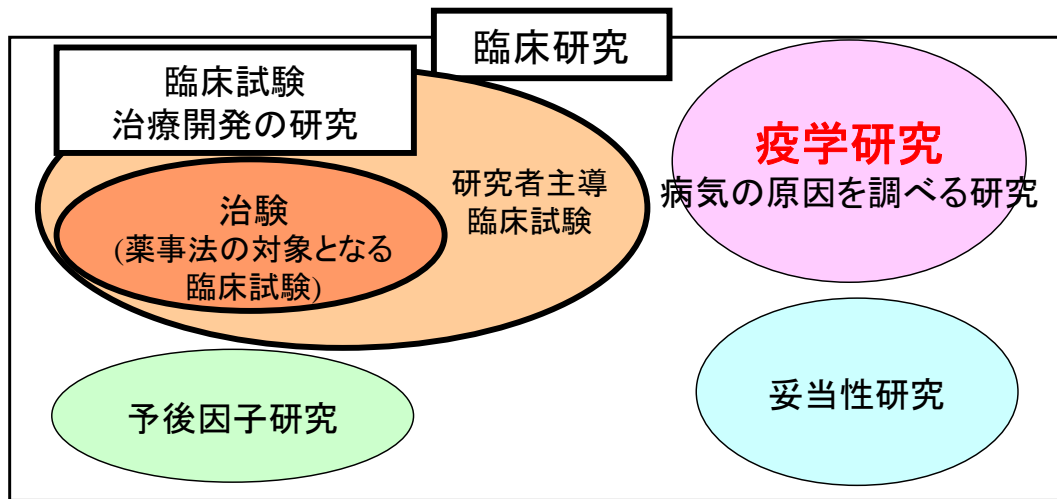
本講義の内容

- ケース・コントロール研究について、その利点と欠点を知る。
- この研究デザインがエビデンスレベルの中でどこに位置付けられているのかということを理解する。



第1章の講義「臨床研究概論」にて、疫学研究とは病気の原因を調べる研究であると説明しました。本講義では、疫学研究デザインの1つであるケース・コントロール研究について、上記の内容を理解することを目的として説明していきます。

臨床研究とそれを支えるもの



疫学研究とは病気の原因を調べる研究



本講義では臨床研究を医学研究と同じ意味で用いることにしています。
そのように定義すると、病気の原因を調べる疫学研究も、臨床研究の1つといえます。

関連を見る研究

- 観察研究
 - ケース・コントロール研究 (症例対照研究)
 - コホート研究
- 「野菜摂取と大腸がんの関連」を例に研究デザインを考える。

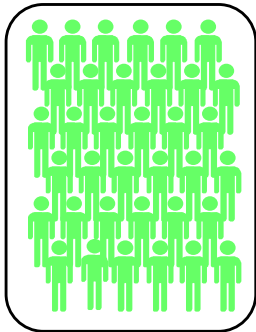


ケース・コントロール研究は、日本語では「症例対照研究」あるいは「患者対照研究」といいます。

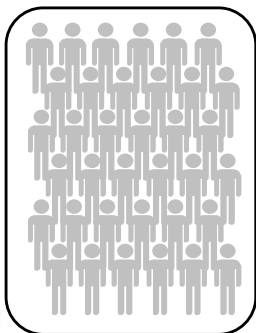
では、野菜摂取と大腸がんの関連を調べる研究を実例として、ケース・コントロール研究について説明していきましょう。

ケース・コントロール研究って何？

ケース群(大腸がん患者)

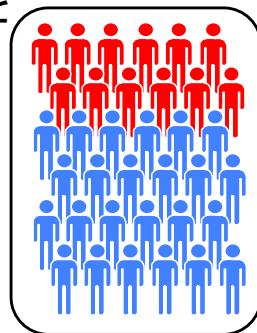
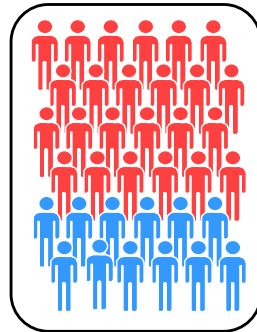


コントロール群

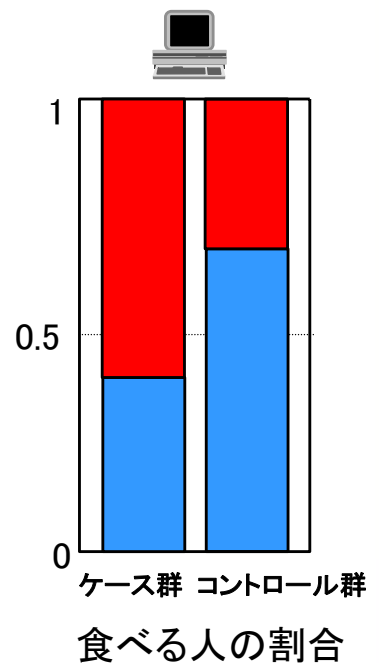


質問票調査

野菜を食べる人と
食べない人の割
合を調べる



データ解析



ケース・コントロール研究では、ケース(患者さん)とコントロール(患者さんでない人)で関心のある要因を比較することが基本です。

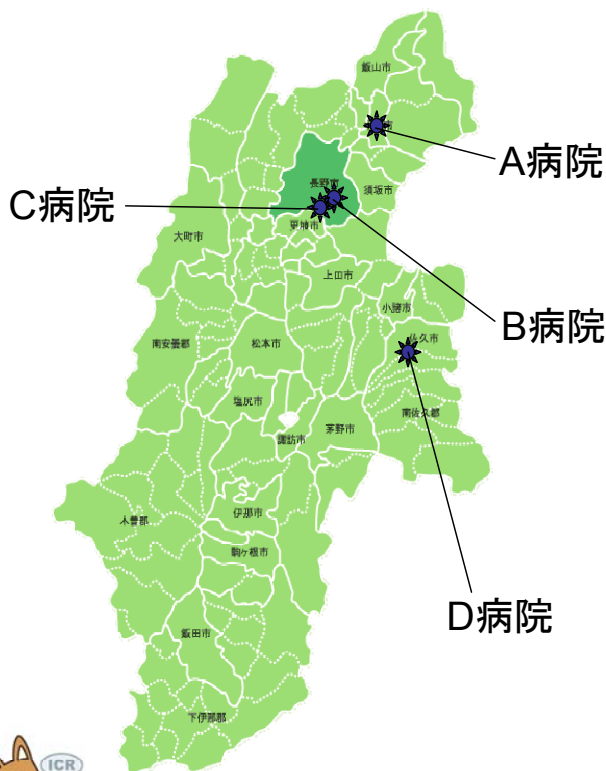
まずケース群とコントロール群を集めます。

次にそれぞれの対象者に対して質問票等によって調査を行い、それぞれの群での野菜を多く食べる人とあまり食べない人を同定します。

野菜を多く食べる人の割合をケース群とコントロール群で比較することで、野菜と大腸がんの関連を調べます。

簡単にいうと、コントロール群でケース群より野菜を多く食べる人の割合が多ければ、野菜が予防的に働くのではないかと推論することになります。

ケースとコントロールのリクルート



- ケース
 - 長野県下4つの総合病院で新規に診断された大腸がん（入院患者）
- コントロール
 - ケースをリクルートした病院の人間ドック受診者から、性・年齢が一致するがんを持たない健康な人を選択



実際に国立がんセンターが中心となって行った研究を例に取ります。

研究の目的は食事等の生活習慣と大腸がんの関係を疫学的に調べることでした。長野県の4つの病院の協力を得て、1998年から2001年にかけてケース・コントロール研究を行いました。

この研究では、4つの病院で新たに大腸がんと診断された患者さんのうち、入院患者さんを『ケース』としました。

一方『コントロール』は、ケースをリクルートした病院の人間ドック受診者の中から、「性別」・「年齢」が一致し、かつ、がんを持たない健康な人を選び、リクルートしました。このように、ケースと条件が同じ人を選ぶことを「マッチング」と呼びます。

マッチングは、性別、年齢等のように、がんのリスクと関係あるかもしれない要因の影響を取り除くとともに、統計解析時の効率を上げるために行います。マッチングした場合には、マッチングを考慮した統計解析をしなければならないのですが、本講義では、簡便のためにマッチングをしなかったことにして話を進めます。数字についても若干変更しています。

コントロールの選び方(1)

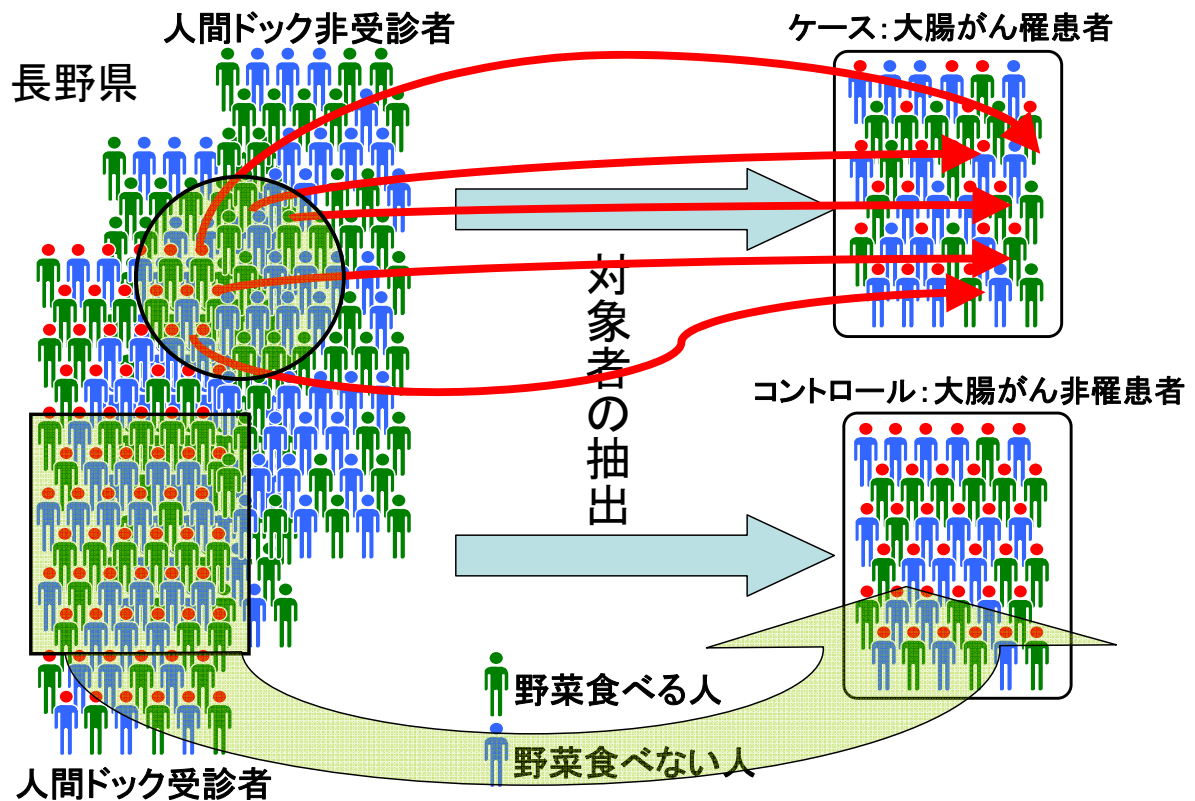
- ケースと同じ母集団からサンプリング
– コントロールは大腸がんになったら調査対象医療機関を受診する人から選ぶ。
- 人間ドック受診者は理想的なコントロールか？



ケース・コントロール研究で最も重要なことは、コントロールの選び方です。コントロールはケースが発生してくる集団と同じ集団から選ばなければなりません。いい換えると、もしコントロールに選んだ人が大腸がんであった場合には、ケースとして選ばれる可能性があるということです。

この研究では、ケースと同じ病院の人間ドック受診者をコントロールと決定しました。しかしながら、このコントロールは理想的なコントロールといえるでしょうか。

コントロールの選び方(2)



この研究は長野県で行われていますので、想定母集団として長野県の住民を考えます。長野県住民を単純に人間ドック受診者(赤い頭の人)と非受診者(赤くない人)に分けます。この中からケースとコントロールをリクルートします。

ケースは人間ドック受診者、非受診者ともに、大腸がんになれば調査対象医療機関を受診するので、長野県全体から選ばれます。

一方、コントロールは人間ドック受診者を対象にしていますので、人間ドック受診者しかいません。つまり、がんになって調査対象医療機関を受診するであろう人のうち、一部の人しか対象にしていらないということになります。そう考えると、人間ドック受診者というのは必ずしも理想的なコントロールとはいえません。

理想的なコントロールを選ぶためには、ケースをリクルートした病院の医療圏を正確に定義し、そこに住む住民からランダムに抽出する必要があります。この2つのステップは実際にはどちらも非常に難しい作業です。

理想的なコントロールを選ぶことが難しい場合は、できるだけ理想に近いコントロールを選ぶことが重要です。人間ドック受診者は、もしがんが見つかったらその受診していた病院を受診する可能性がほかの人よりは高いだろうと考えられるので、コントロールのいい候補といえるかもしれません。また、同じ病院の受診者でほかの疾患にかかった人をコントロールとして選ぶことも次善の策としてよく行われる方法です。

セレクションバイアス

- 研究対象を選択するときに生じるバイアス(偏り)
 - コントロールの選択に注意
 - ケースとコントロールで調査協力者の割合が異なったら?
 - ケースは一般的に協力的
 - コントロールは?
 - 人間ドック受診者は一般住民より協力的



この例のように、研究対象者を選択するときに生じる結果の偏り(バイアス)を「セレクション(選択)バイアス」と呼びます。

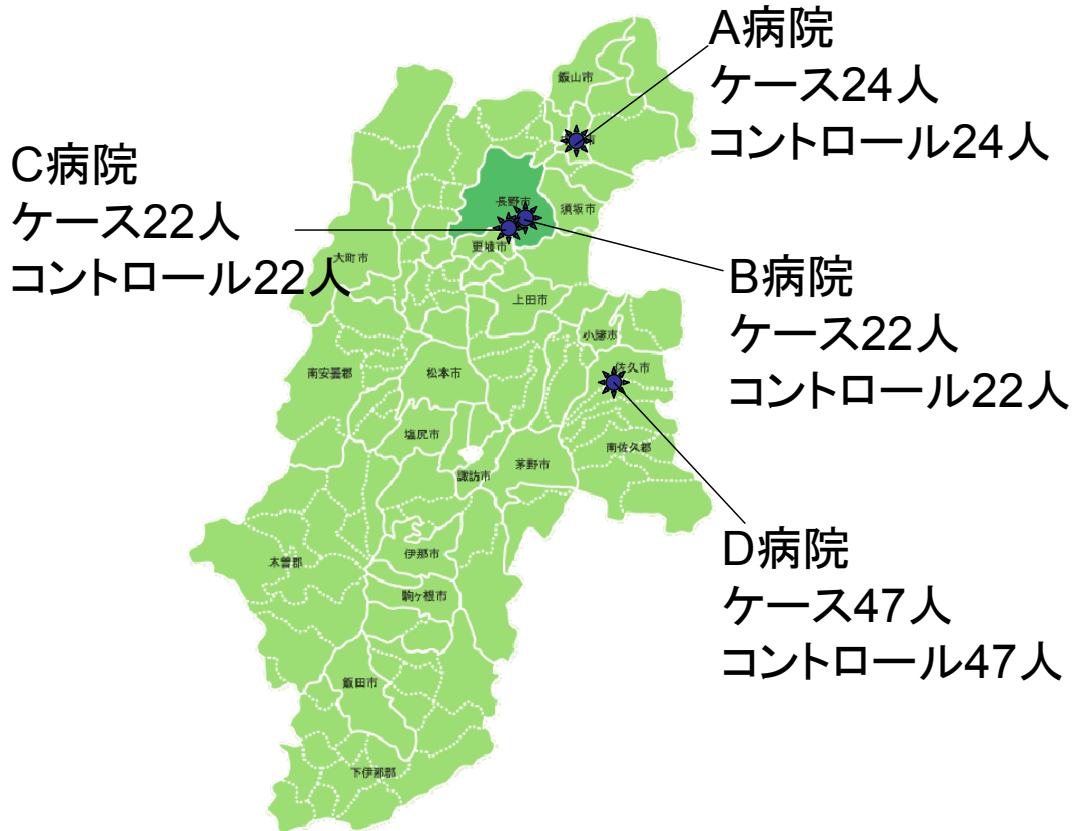
セレクションバイアスは、コントロールをどの集団から選ぶかを定める際に、特に問題になります。

しかし、コントロールを選ぶ集団を決めたあとでも、ケースとコントロールで調査協力者の割合が異なった場合には、さらにセレクションバイアスが生じる可能性があります。

一般的にケースは調査に協力的であり、高い協力割合が期待できますが、コントロールである健康な人は調査になかなか協力してくれないことが多く、ケースと同じだけの協力割合を期待することは困難です。

人間ドック受診者というのは、少なくとも一般住民よりは協力的であると考えられ、その点は人間ドック対象者をコントロールとした利点といえます。

ケースとコントロールの数



このような方法でケースとコントロールを選び、全体で大腸がんのケース115人、コントロール115人の方の協力を得ることができました。

ケースのリクルートはコントロールより困難？

- 調査期間と目標ケース数
 - 2年間で150人以上
- 現実には？
 - 約3年半で115人



実際には、ケースをリクルートすることも大変です。

この研究では、研究計画の中で調査期間を2年間、目標ケース数を150人以上と計画を立てましたが、現実には3年半で115人の協力にとどまりました。

2年間で150人以上というのは理論的には可能な数字だったのですが、ケースのリクルートを忙しい臨床医の先生方をお願いしたため、115人が限界だったといえます。

ケース・コントロール研究だけでなく、どんな研究を行う際にもいえることですが、人的なサポートも含めて研究期間内に研究が完遂できるような体制を整えることが重要です。

調査項目

- **曝露**を測定する
 - 自記式の質問票
 - 調査担当者による記入漏れのチェック
 - 採血
 - 治療開始前に研究用として14mL採血
- **疾患**の情報収集
 - 臨床情報
 - ケースのみ病理組織型等の情報



この研究は、野菜と大腸がんの関連を見ることが目的ですが、疾患の原因かどうかを知りたい『野菜』のような要因のことを疫学では「曝露」と呼びます。対象者から研究協力の了解が得られると、まず曝露を測定することから始めます。

疫学研究は対象者の数が多いので、実施可能性を重視し、簡便な方法として自記式の質問票(アンケート調査票)等を用いて曝露情報の収集を行うことが多いといえます。質問票には関心のある野菜だけでなく、交絡要因となる可能性のもの(第8章 生物統計学2で詳述します)、つまり、大腸がんのリスクとなるようなものを全て質問項目として含める必要があります。質問票は単に作ればよいものではなく、十分に妥当性や再現性が検証されたものを用いなければなりません。妥当性研究については別の機会に説明します。

この研究では、ケースについては入院が決まって予約をしたときに質問票を配布し、入院時に回収して調査担当者による記入漏れのチェックを行いました。コントロールは1泊2日の人間ドック参加者を対象としたので、ドックの期間内に記入していただき回収しました。

また、質問票による調査以外に、治療開始前に14mLの採血を行っています。採血すると、野菜と大腸がんに加えて、血中のベータカロテン濃度と大腸がんリスクの関連や、ある特定の遺伝子と大腸がんの関連等も調べることができます。

この質問票調査と採血については、ケース、コントロールともに行いますが、もう1つ集めなければならない重要な情報として疾患の情報があります。ケースについては臨床情報として病理組織型等の詳しい情報を集めることも重要です。

質問票に含まれる項目

- 21ページのマークシート
 - 身長、体重
 - 職歴
 - 家族歴、既往歴、服薬歴
 - 喫煙、飲酒習慣
 - サプリメント使用状況
 - 食物摂取頻度調査(141項目)



この研究で使用した質問票は、21ページからなるマークシートで、上のような項目が含まれています。

野菜と大腸がんの関係を調べる場合には、食物摂取頻度調査票というものが用いられることが一般的です。

先ほど、関連を見たい野菜を「曝露」と呼ぶと説明しましたが、質問票に含まれている要因はそれぞれ疾患との関連が疑われる要因ですから、野菜だけでなく、それぞれを「曝露」として取り扱い、疾患との関連を調べることが可能です。

このようにケース・コントロール研究では、いろいろな要因と(研究対象となった)疾患の関連をみることができます。

ケース・コントロール研究での注意点

今の食生活を聞いてもそれは病気になってからのことかもしれない。

下の「記入上の注意」を読んで、次のページからの質問に解答していただけるよう、よろしくお願い申し上げます。調べさせていただいた情報は、全体的な傾向を統計的に分析することが目的ですので、あなた個人の回答がおおやけにされることはありません。

現在、何らかの症状がある方は、
症状がでる以前の状況をお答え下さい。

記入上の注意

1. ご本人が記入して下さい。
2. 黒色の鉛筆で、あてはまるマーク（○のところ）をぬりつぶすか、□の中に数字や文字を記入して下さい。
3. 鉛筆は、HB、B、Hのものを使って下さい。
4. 万年筆やボールペンは、絶対に使わないで下さい。
5. 訂正する場合は、消しゴムで完全に消して下さい。
6. 余白には、何も記入しないで下さい。



ケース・コントロール研究で食物摂取頻度調査票を用いて食事の状況や野菜の摂取量を聞く場合には、特に注意しなければならない点があります。

ケースについて質問することを考えてみましょう。

ケースは患者さんが対象ですので、調査時点で食生活を尋ねても、それは病気になってからのことかもしれません。調査票には「現在何らかの症状がある方は、症状が出る前の状況をお答えください」という注意書きを示し、病気になる前の食生活について答えていただくことが大事なポイントになります。

リコールバイアス

- 「思い出す」という行為に伴って生じるバイアス(偏り)
- 過去のことを聞いても正しいかどうかわからない
- ケースは、過去の行動と現在の結果を考え、過大または過小に評価するかもしれない
 - ケースとコントロールで**思い出し方が異なる場合にバイアスとなり、結果に影響を与える**



同じ過去のことを尋ねたとしても、ケースとコントロールで答え方に差が出る場合があります。

ケースは自分がなぜ病気になったのだろうと考え、その原因となったものを探す傾向にあります。その結果、コントロールの方に比べてよりたくさん思い出す傾向にあります。本当は疾患に関連がなくても、ケースではよりたくさん思い出すことによって、見かけ上の関連が生じてしまうことがあります。

これはケースとコントロールの間での思い出し方に差があることで生じる偏り(バイアス)ですので、思い出しバイアス(リコールバイアス)と呼びます。

関連の指標

	ケース	コントロール
食べる	57	71
食べない	58	44
合計	115	115

$$\text{オッズ比} = \frac{\frac{57}{58}}{\frac{71}{44}} = 0.61$$

$$\text{オッズ比} = \frac{\text{ケースで野菜を食べる人の人数}}{\text{ケースで野菜を食べない人の人数}} \div \frac{\text{コントロールで野菜を食べる人の人数}}{\text{コントロールで野菜を食べない人の人数}}$$



実際に曝露のデータが得られた場合、野菜摂取と大腸がんの関連をケース・コントロール研究で検討するにはどのようにすればよいのでしょうか？

曝露有り無し、疾患有り無しで2x2分割表、あるいは4つ目表と呼ばれるものを作ることが基本となります。今回はケースとコントロールでそれぞれ「野菜を食べる群」「食べない群」に分け、集計表を作ります。

この研究の場合、ケース115人のうち、野菜をよく食べる人は57人、あまり食べない人は58人でした。コントロール115人のうち、野菜をよく食べる人は71人、あまり食べない人は44人でした。

野菜を食べる人の食べない人に対する比のことをオッズといいます。つまり、ケースでのオッズは57/58、コントロールでのオッズは71/44です。また、ケースとコントロールのオッズの比をオッズ比と呼びます。ケースとコントロールで野菜を食べる人の割合が変わらない場合、ケースとコントロールのオッズは等しくなる(オッズ比が1)ことが期待され、ケースよりコントロールで野菜を食べる人の割合が多ければ(野菜が予防的な場合)は、オッズ比は1より小さく、ケースよりコントロールで野菜を食べる人の割合が少なければ(野菜がリスクの場合)、オッズ比は1より大きくなります。

この研究では、オッズ比は0.61となり、野菜が予防的に働いていると解釈することができます。オッズ比は、疾患の発生率がそれほど高くない場合、野菜をたくさん食べる場合の食べない場合に対する疾患発生リスクの比と解釈することができます。つまりこの例の場合、野菜を食べる人は食べない人に比べて0.61倍大腸がんになりやすい、あるいは1/0.61=1.6倍大腸がんになりにくいと解釈できます。

結果へのバイアスの影響は？

• セレクションバイアス

- コントロールは人間ドック受診者なので一般住民より野菜をたくさん食べる人が多いかも知れない。
 - 見かけ上、野菜を多く取る群のリスクが低く出る可能性あり

• リコールバイアス

- 野菜が大腸がんの予防になるという知識が普及していた場合、ケースは「野菜を食べなかったからがんになってしまった」と考え、摂取量を低く申告するかも知れない。
 - 見かけ上、野菜を多く取る群のリスクが低く出る可能性あり



今回得られた結果にバイアスがどういった影響を与えたかということを考察してみます。

まずセレクションバイアスについて考えます。

今回は人間ドック受診者をコントロールとしました。人間ドックや検診の受診者は、一般的に健康的な生活習慣の方が多く、一般住民より野菜をたくさん食べる人が多い可能性があります。もしこのような理由で単にコントロールで野菜をたくさん食べる方が多かった場合、見かけ上野菜を多くとる群でのリスクが低く出る可能性があります。

次にリコールバイアスについて考えます。

野菜が大腸がんの予防になるという知識が普及しており、ケースが野菜を食べなかったからがんになってしまった、と考え、摂取量を低く申告したということがあった場合には、これも見かけ上リスクが低く出る可能性があります。

今回のケース・コントロール研究では、セレクションバイアスやリコールバイアスが起こっていない保証はありません。今回、リスクが低いという結果が出ましたが、この結果はこれらのバイアスの影響のせいかもしれません。



ケース・コントロール研究の特徴

- ケースとコントロールで調べたい要因保持の差を比較する研究。オッズ比を計算し、要因有り無しによる疾患のなりやすさを調べる
- 欠点
 - **バイアスの影響を受けやすい**
 - セレクションバイアス、リコールバイアス
 - 1度に1つの疾患しか扱えない
- 利点
 - まれな疾患に有効
 - 費用・時間が少ない
 - 費用は年間数百万円、期間は数年



最後に、ケース・コントロール研究について、その特徴を簡単にまとめます。

ケース・コントロール研究とは、ケースとコントロールで調べたい要因保持の差を比較してオッズ比を計算することにより、要因有り無しによる疾患のなりやすさを調べる研究方法です。

欠点は、セレクションバイアスやリコールバイアスという2つの代表的なバイアスの影響を受けやすいことです。

また、1度に1つの疾患しか扱えないということも欠点に挙げられます。

一方、利点としては、疫学研究のもう1つの典型的な方法であるコホート研究では実施の難しい、発生率の低いまれな疾患に対する研究でも有効であり、また、コホート研究に比べて費用・時間が少なくて済むということが挙げられます。

コホート研究については次の章(第6章)で説明します。