

【臨床研究のストラテジー】

研究デザイン入門1：ケースコントロール研究

東京慈恵会医科大学総合診療部・臨床研究開発室

松島雅人

東京慈恵会医科大学臨床研究開発室

浦島充佳

はじめに

臨床上の疑問や仮説を検証するためには、臨床研究デザインについての知識が必須である。反対に臨床研究デザインを知ることによって培われたリサーチマインドが日々の臨床において役に立つことも多い。

言うまでもなく、臨床研究の究極の目標は、患者の健康向上に役立つ evidence を構築することである。一方、Evidence-Based Medicine や Evidence-based Clinical Practice という概念は、日常診療上の疑問を、先達が積み重ねた既存の情報によって妥当で効率的に解決する方法論であり、クリニカルリサーチとは表裏の関係にある (図1)。

繰り返すが、日常診療で生じた疑問を解決するため、既存の evidence を探しだしそれを診療に役立てるのが EBM である。しかし実際には既存の best evidence はなかなか存在しないのも現時点では事実でもある。もしその疑問が解決された際、患者の健康向上につながるのであれば、evidence 構築のため臨床研究を行うことは科学者としての医師にとって当然の流れである。つまり臨床医であれば、日々の診療で疑問に思ったことが、research question の原点となるといえる。しかし現実には臨床研究プロトコル立案、そしてその研究遂行には多大な労力や時間がかかることになる。この中で、ケースコントロール研究は比較的、短時間で少ない労力で可能なタイプの研究デザインであり、解析的研究の first step として汎用的な位置を占める。本稿では臨床研究デザイン入門と題しておもにケースコントロール研究について

解説する。

研究デザインの種類

まず初めに研究デザインの大きな分類を示しておきたい (表1)。研究デザインはまず記述的研究と分析的研究に分けられる。記述的研究は、疾病などの現象、とくに疾病の頻度を、時間、場所、人の軸でとらえ、その変動を記述することによって、仮説を設定することを目的とする。肺ガンを、人の軸でとらえると喫煙者には肺ガン患者が多いことがわかったとすれば、喫煙という曝露因子が、肺ガンという疾病に関連しているという仮説設定を行うことができる。

記述的研究において、このように疾病頻度の濃淡、すなわち流行 (epidemic) を捉えて仮説設定をする。一方、分析的研究は次のステップにあたり、設定された仮説を検証することが目的となる。分析的研究はさらに、観察研究と介入研究に分かれる。介入研究では、曝露因子と疾病発生との関連を検証するために、研究者が、曝露因子を対象者に割り付けるという介入行為を行うことになる (図2)。一方、ケースコントロール研究も含む観察研究は、対象者がその曝露因子に曝されるかは、研究者の割り付けで行われなことが介入研究とは異なる点である。介入研究と観察研究の優劣については他稿に譲る。

観察研究は大きく分ければ、コホート研究とケースコントロール研究であるがこれは図3,4に示すように、時間軸の流れで前向きと後ろ向きとに分けて解釈できるが、後ろ向きコホート研究というような複雑な名称をもつデザインもあるので注意が必要である。ケースコントロール

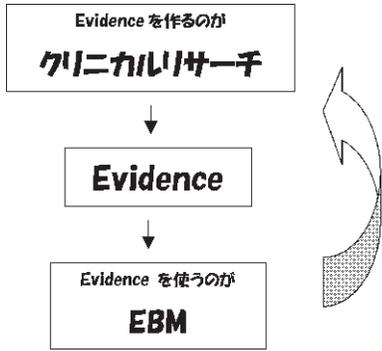


図1. クリニカルリサーチ（臨床研究）と EBM の関係

表1. 研究デザインの種類

記述的研究
分析的研究
観察研究
ケースコントロール研究
コホート研究
介入研究
ランダム化比較試験
非ランダム化比較試験

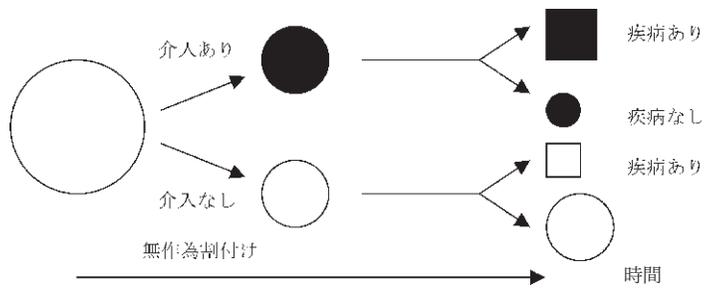


図2. ランダム化臨床試験

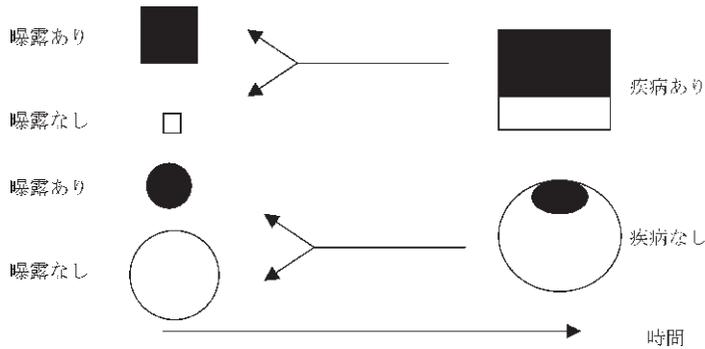


図3. ケースコントロール研究

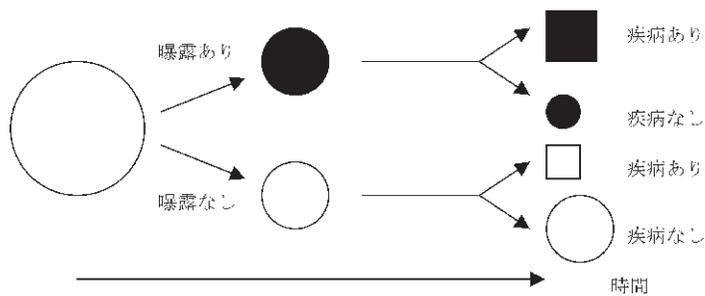


図4. コホート研究

表2. ケースコントロール研究の長所と短所

長所	
他の分析的研究より、比較的迅速にでき、そしてコストがかかりにくい	
長い潜伏期間をもつ疾病に有用	
頻度が稀な疾病には理想的	
一つの疾病について、複数の曝露因子の影響を評価できる	
短所	
稀な曝露に対しては困難	
その疾病の発生リスクそのものを算出することができない	
曝露と疾病発生の時間的関係を決定することが困難な場合あり	
他の分析的研究と比べ、選択バイアス、情報バイアスに影響されやすい	

研究は、その名の通りケース（疾病あり）とコントロール（疾病なし）で曝露因子に曝された頻度を比較すると覚え、コホート研究は、曝露因子の有無で疾病発生の頻度を比較すると解釈しておいた方が混乱がない。ケースコントロール研究では、ケースの内に、ある因子に対する曝露経験者が多く、一方コントロールに曝露経験者が少なければ、曝露と疾病発生に関連があることを示唆することになる。

図に示すように、ケースコントロール研究の場合、注目している因子に曝露されているか、疾病が発生しているかは、研究遂行時にはすでに決定されている。このことがケースコントロール研究の長所でもあり、短所となる。すなわちすでに曝露、疾病発生ともに過去に起きたことなので、研究に費やす時間や労力は比較的かからない。しかし一方でケースやコントロールを選択する過程が曝露のあるなしに影響を受け、いわゆるバイアスを生じやすいことも事実である。

表2にケースコントロール研究の長所と短所をまとめておく。

バイアスと交絡

ケースコントロール研究の実際に移る前に、バイアスと交絡という概念に触れておきたい。バイアスは、誤った方法で測定したために起きる系統誤差をいう。誤差には他に偶然誤差があるが、これは単に偶然による測定値のばらつきによるものである。系統誤差について簡単な例を挙げると、

誤った目盛りをもつ身長計で身長を測ればその測定値は真の値から偏り、すなわちバイアスが生じることになる。

バイアスは大きく分けて2つのタイプがある。選択バイアスは、とくにケースコントロール研究の際に重要である。繰り返しになるが、ケースコントロール研究では、ケース（疾病あり）、コントロール（対照：疾病なし）の2群間で、曝露因子の頻度を比較し、疾病と曝露の関連を検証する。ケース、コントロールともにそれぞれ元となる集団から選択されて研究に組み込まれることになるわけだが、この選択の過程でバイアスが入り込むことがある。たとえば、コントロールを選択する場合、曝露因子をもつ人を、その研究に誤って多く組み込んでしまえば、疾病と曝露を関連を低く見積もってしまう。（例は後述）

一方、情報バイアスは次のような場合である。たとえば、肺ガンと喫煙の関係をケースコントロール研究で調査したとしよう。肺ガン患者、対照者それぞれにインタビューで過去の喫煙の有無を質問したとする。もし肺ガン患者が肺ガンと喫煙は関連有りとうすうす信じていた場合、肺ガン患者は熟考した上で答えるであろう。一方、対照者はあまりよく思い出そうとせず答えるかもしれない。すると、肺ガン患者には喫煙歴をもつ割合が増え、対照者では減るため、見かけ上、喫煙と肺ガンに関係があるという結果となるかもしれない。これは情報バイアスの一つである想い出しバイアス(recall bias)と呼ばれるものである。このような情報を得るときに間違った方法で、事象と曝露の関係を歪めてしまうのを情報バイアスと呼ぶ。

次にバイアスとは異なるが、結果に影響を与えてしまう交絡(confounding)について解説する。交絡は事象（疾病）と曝露に加えて、第3の因子が存在することによって、事象と曝露の関連に歪みが生じる場合を言う。この第3の因子が、疾病の危険因子であり、曝露と関連しているが、曝露の結果ではない場合、交絡因子として歪みを生じさせてしまう。交絡因子は疾病の発生を予測できるものでなくてはならないが、疾病と因果関係がある必要はない。多くの場合、交絡因子は疾病の原因と相関しているにすぎないことが多い。たと

例えば、性、年齢は様々な疾病と関連し、そして曝露とも関連しているので多くの場合、交絡因子として考慮しなければならない。また何らかの因子が、研究対象となっている曝露因子を通じてのみ疾病と関連している場合は、交絡因子とはなり得ない。これらを図で表すと次のようになる。

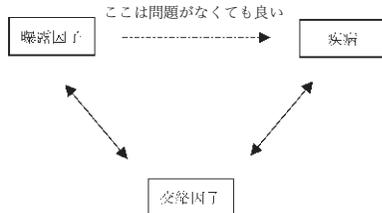


図 5.

次のような場合、因子 A は交絡因子ではない。

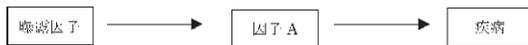


図 6.

例を挙げて説明しよう。ある研究者が、白髪が死亡の要因の一つであることを調べるためにケースコントロール研究を行ったとする。すると次のような結果となった。

図 7

白髪 (曝露因子)	死亡 (事象, 疾病)	
	死亡	生存
白髪あり	21	29
白髪なし	9	41

オッズ比は 3.3, すなわち白髪だと 3.3 倍死亡のリスクが高いという結論に至った。さて何かおかしいと思いませんか？

それでは、年齢によって 2 区分して 2×2 表を 2 つ作ってみることにする。

図 8
若年群

白髪 (曝露因子)	死亡 (事象, 疾病)	
	死亡	生存
白髪あり	1	9
白髪なし	4	36

オッズ比は 1.0

高齢者群

白髪 (曝露因子)	死亡 (事象, 疾病)	
	死亡	生存
白髪あり	20	20
白髪なし	5	5

これもオッズ比は 1.0

すなわち年齢という「交絡因子」によって、白髪と死亡のリスクが見かけ上、関連があるように見えてしまっていた。白髪にも死亡にも関連している「年齢」という隠れた因子が交絡していたのである。このように交絡因子は、層別解析をしたり、また多変量解析で補正することによってその影響を除くことが可能となる。一方、バイアスは測定上のミスなので、後から解析で何とかすることはできない。

ケースコントロール研究を行う際の注意点

ケースの定義と選び方

ケースコントロール研究を行う際にまず考えなければいけないことは、疾病やアウトカムの定義である。大切なことは、その疾病が可能な限り均一の実体、存在 (entity) でなければならない点である。たとえば、米国では 1940 年までは死亡診断書には子宮癌としか記されなかったため、まったく危険因子の異なる疾病である子宮頸癌と子宮体癌とを同じ entity としてしまっていたため、疫学的な研究を停滞させる大きな原因であったと言われる。

なるべく均一な entity とするためには、厳密な診断基準を設ける必要がある。もし厳密にあてはまらないケース (症例) も多いような場合には、それらは分けて解析するなどの工夫も必要となる。

診断基準が決定された次のステップでは、実際にどのように症例を集めるかを考えなければならない。ある一定期間内に病院などの医療機関を受診した人、あるいはある一時点やある期間に、限られた一般人口集団の中でその疾病をもつ人を選択するかが大きな分岐点である。一般人口集団からの症例を集めることは、ある医療機関を受診したという選択過程を経ることによって生ずるバイアスを除外することができる。また疾病のその地域での全体像を示すことができるという利点がある。したがって科学的には価値の高いデザインではあるが、労力がかかりすぎるという難点から実際にはあまり行われぬ。

どのような情報源から症例を選ぼうとも、その症例が、incident case なのか prevalent case なのかは重要な検討事項である。Incident case とは、新規に診断された症例で、prevalent case とはその時点ですでに診断され、存在していた症例である。稀な疾病を研究する場合、prevalent case を対象に含むことは多いであろう。このような場合、注意したいのは prevalent case は、疾病発生の決定因子だけでなく、予後の決定因子の影響も受けている点である。つまりもし新規に発症した患者でも研究時に亡くなってしまうと、その研究に対象として組み込まれることはないからである。Prevalent case にコントロールと比べて何らかの特徴があったとしても、それは、疾病発生の決定因子なのか、予後因子なのかを区別することは難しい。

次の検討事項として、ケースは、注目する疾病をもつ人の代表でなければならないのかという点である。その疾病をもつ人の集団から、ランダムサンプリング（無作為抽出）をしてケースを選択すれば、研究で得られた結果を、もともとの集団に一般化できる。この一般化できる、ということも重要な点ではあるが、まずは、「無作為抽出でなく選択された限られたケース」の中で曝露と疾病の関連性について、妥当性、信頼性が高い情報を完全に得ることの方がより重要である。この「無作為抽出でなく選択された限られたケース」は、性、年齢、重症度などの異なる患者集団と比較して曝露の頻度が異なるかもしれない。しかし、コントロールも疾病をもたない人の集団全体の代表

として選択されるのではなく、「もし発症したらケースとして組み込まれる可能性のある人」の代表として選択されれば、その研究で得られた曝露と疾病の関連性は妥当なものとなる。妥当性さえしっかりしていれば、その結果の一般化を考察することも可能となる。したがって一般化の目標を高く設定して妥当性を損なうのは本末転倒と言わざるを得ない。

コントロールの選び方

適切なコントロールを選ぶことはケースコントロール研究デザインにおいて最も重要な位置を占める。ただ完全に理想的なコントロールというのではないと考えた方が良いとも言われている。概念的に理想となるコントロールは、前項で述べた「もし発症したらケースとして組み込まれる可能性のある人」である。したがってケースが一般の患者集団とは性や年齢や曝露頻度などが異なるのと同様に、コントロールは一般健康人の集団とは、性、年齢、曝露頻度などが異なる。コントロールを選択するためには、ケースが見つけれられ選択された過程と同様な選択過程（除外基準など）を経なければならない。こうすることによってケースとコントロールは比較可能となる。

それでは実際にどのような方法でコントロールを選択するのだろうか？ 情報源としては、病院受診者からのコントロール、一般集団からのコントロール、兄弟や友人などの特別な集団からのコントロールが可能性として考えられる。病院受診者からのコントロール（hospital control）の利点としては、1) 集めるのに労力が少なく、2) 病院に受診している点で情報を得やすく、かつその情報にバイアスがかかりにくい、3) その病院や医師に受診するという「実体のない」選択過程を同様に経ている、4) 研究に参加してもらいやすいので、non-response bias が入りにくい。などである。一方、短所は、病院に受診しているので何らかの疾病をもっているなど、健康人とはいえない。つまり「発症したらケースとなる可能性のある健康人」と、曝露因子の頻度が異なっている可能性を否定できない。一般的に病院コントロールは喫煙率や飲酒率が高い傾向にあると言われている。またたとえ同じ病院あるいは医師に受診しているという選択過程を経ているとは言っても、すべて

の疾病について同様な選択過程ではない。たとえば、ある疾病の専門病院があったとし、その疾病をもつケースを選択したとする。もしその病院から他の疾病をもったコントロールを選ぼうとすると、比較が困難になる場合もある。なぜならケースはコントロールより、おそらく、より広い地域から集められていたり、社会経済的に恵まれている可能性があるためである。

病院コントロールを選択する際、どのような疾病をもつ患者を選択すべきであろうか？ 考慮しなければならない点は、コントロールが病院に受診している理由となっている疾病が、研究対象である因子と関連しているか、いないか？ である。簡単な例を挙げる。喫煙は気管支炎、肺炎などの多くの呼吸器疾患の重要な危険因子であるが、このような患者をコントロールとして、肺ガンと喫煙の関連を検討するケースコントロール研究を行ったとする。本来のコントロールとなるべき健常人集団の喫煙率と比べ、気管支炎、肺炎患者の喫煙率は高いので、その研究は肺ガンと喫煙の関連を低く見積もってしまうことになる。すなわちこのように研究対象となった因子が同じく危険因子となる疾病をもつ患者は、コントロールにはふさわしくない（選択バイアスの例）。

さらにその因子の曝露レベルを結果として変化させてしまうような疾病をもつ患者もコントロールにはなれない。たとえば胃潰瘍患者はコーヒーを飲むことを制限されることが多く、結果としてコーヒー消費量が減少してしまうので、コーヒー消費を曝露因子として何らかの疾病との関連を調べる場合、胃潰瘍患者はコントロールとしては不適當となる。

研究結果の一般化を保証する目的で、コントロールを一般健常人集団から選択することは現実的に困難であることや、たとえ研究への参加承諾が得られたとしても危険因子について正確な情報を得ることが困難であることも多いといわれており実際に行われることは少ない（情報バイアス）。

兄弟や友人といった特別な集団からコントロールを選ぶことの長所としては、研究結果を一般化しやすいこと、研究への協力が得られやすいことが挙げられる。さらに社会経済的背景や幼少時の環境など、他の方法ではうまくマッチングできな

いような交絡因子についても合わせることが可能である。反対にこれが仇となるような事態もある。つまり生活環境が似てしまうため喫煙や飲酒については同じような曝露状況となり、疾病と曝露の関連を低く見積もってしまうこともあり得る。しかし筆者自身、若年発症糖尿病患者が就学や就職などでハンディキャップを背負っているのかを検証するために、患者の兄弟、姉妹をコントロールとしてケースコントロール研究を行ったが、このような research question の際には有効な方法であると考えている。

このようにケースコントロール研究の際には、ケース群にコントロール群というように集団としてのコントロールを用意するタイプ以外に、一人のケースに対して一人（あるいは複数）のコントロールを個々にマッチングさせて比較する matched-pair case-control study という方法もある。研究者が、ある特別な交絡因子は絶対的にコントロールしたいような場合にはとくに有効な方法である。しかしもちろんマッチングした交絡因子についてはその疾病への影響を評価することはできないし、またマッチングを考慮した解析をしなければならない。また実際にマッチしたコントロールが見つからない場合もありその適用には注意する必要がある。

疾病と曝露因子測定法

疾病すなわちケースを見いだす情報源として可能性のあるものは、死亡診断書、疾病登録、診療録、入院および退院記録、病理記録などであろう。このような過去の記録からケースを選び出す方法の他に、前向きなサーベイランス、たとえば、外来に受診したある疾病について、疾病の情報を記載する特別なレビュー用のシートを用意し、スタッフ（看護師など）にそれを記載してもらっておき、定期的にそれをチェックし症例を見いだす方法もとることができる。

曝露については、患者への直接のインタビュー、質問票調査、また家族からの情報、診療録からの情報によって得ることができる。その際、ケースとコントロールに対して同様な手順で情報を得ることが最も重要な点である。もしインタビュアーが、面接対象者が、ケースかコントロールかを知っている場合、インタビュアーが答えを誘導してし

まう場合がある。これは情報バイアスの一種で、インタビューバイアスと呼ばれているものである。よくデザインされた研究（すなわちバイアスが入り込まないように計画された研究！）では、インタビューをマスク化する場合がある。この場合、インタビューは面接している人が、ケースか、コントロールかわからないので先ほどのバイアスを防ぐことができる。ケースコントロール研究は、曝露だけでなく、すでに疾病も発生しているために、後者の情報が、前者すなわち曝露因子を情報を得ようとする時にバイアスが生じやすくなる。一方、前向きのコホート研究はこの種のバイアスの入る余地がないことで、より強い研究デザインであると言われる。

それでは一体いつの曝露を測定すればよいのであろうか？ これには答えがないというのが答えである。肺ガンは、今現在、喫煙しているか？ よりも喫煙年数とより強い相関を示すし、一方、急性心筋梗塞は、現在の喫煙状況が最もその発生に影響している。これは、感染症で言うところの潜

伏期間であり、生物学的な発生機序への理解がなければ難しい。実際のアプローチ法としては、いくつかの時期における曝露状況を得ておき、どこと最も疾病発生リスクが関連するかをみることになるだろう。

以上、簡単ではあるが、ケースコントロール研究の概念と原理、そして実施上の注意点について述べた。次回はコホート研究について、今回のケースコントロール研究と対比させながら解説する予定である。

文 献

- 1) 松島雅人. EBM: FAQ で学ぶ理論と実際. 縣俊彦編著. 東京: 中外医学社; 2003.
- 2) Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
- 3) Hennekens CH, Burning JE. Epidemiology in medicine. Boston: Little, Brown and Company; 1987.