カウンターマッチングによる ネステッド・ケース・コントロール研究と PMS

久保田 潔*

Nested Case-Control Study Using Countermatching and Its Implication in PMS Studies

Kiyoshi KUBOTA*

* Department of Pharmacoepidemiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

〈Abstract〉

According to the on-going discussion in ICH E2E, in future PMS studies, it will be necessary to specifically address the problem and the best study method for the specified problem must be properly selected. In this article, the design for a nested case-control study using countermatching is introduced as one of the best candidate methods for future PMS studies.

In the method, a cohort is stratified by the exposure status and a control is selected from the stratum with the exposure status opposite to that of the “counter-matched” case.

It has been shown that this method can increase the efficiency of the study. In addition, it will give those involved in the PMS studies the confidence that the use of the nested case-control study design is valid in the PMS studies where the cohort consisting of a group of patients with the study drug and another group of those with the comparator drug is observed.

However, to make this method realistic in the Japanese PMS milieu, the following two conditions must be satisfied. First, those involved in the PMS studies should realize the importance of the comparison of two drugs while the comparison of two similar drugs has been to date carefully avoided in Japanese PMS studies. Secondly, a method to identify two comparable groups should become possible. The latter may be accomplished by establishing the infrastructure for the mechanism where the prescription data in hospital/community pharmacies are used to identify those who recently started either of the two drugs compared in the study.

Key words : PMS, case-control study, cohort study, nested case-control study, ICH E2E

はじめに

2000 年末に使用成績調査の一律実施の廃止と市販直後調査の導入が決定された（平成 12 年 12 月 27 日医薬発第 1324 号）。市販直後調査について

は、多くの問題を指摘されながらも、新たな調査として実施に移されつつあるが、使用成績調査については、何が問題で何を改善すべきかの議論は十分に行われてきていないように思われる。実際、日本薬剤疫学会の PMS 検討部会草案に対する意

*東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座

別刷請求先：〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座 久保田 潔

見 (コメント E) でも指摘されているように¹⁾, 使用成績調査が現在も (一律でないとしても) 旧来どおり実施されているのが実情である。

PMS に関する新たなルール作りに向けたアメリカの FDA のコンセプトペーパー (<http://www.fda.gov/cder/meeting/riskManagement.htm>, 2004 年 6 月アクセス) や, ICH の E2E (<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/juseu031112.pdf>, 2004 年 6 月アクセス) における論議を垣間みると, 今後の PMS には, 漠然とした「未知の副作用の発見」を目的として掲げるのではなく, 検証されるべき具体的な問題点を明確化し (pharmacovigilance specification), 該当する問題に最適な調査方法を選択すること (pharmacovigilance plan) が求められるようになって考えられる。

以下, 今後の PMS における調査方法として重要な選択肢の 1 つとなることが期待されるカウンターマッチングによるネステッド・ケース・コントロール研究のデザインを紹介し, この研究デザインを実現するために必要な条件を検討する。

PMS におけるネステッド・ケース・コントロール研究の必要性

市販後問題となる医薬品による ADR (adverse drug reaction) の多くは, 発生頻度が低いだけでなく, 曝露の頻度 (prevalence) が低いことを特徴とすることが多い。Phenylpropanolamine と脳出血の関係を研究したケース・コントロール研究では, コントロールにおける phenylpropanolamine の使用頻度は 2.4% (33/1376) であった²⁾。多くの医薬品の使用頻度はこれより低いものと考えられ, このため必要なサンプルサイズは大きくなり³⁾, 医薬品と ADR の関係を究明するうえで, 通常のケース・コントロール研究の方法は, 現実的選択肢になりにくい。

このため, ある曝露を受けた集団 (または曝露を受けた者を多く含む集団) を選び出して追跡するコホート研究の手法が重要な役割を果たすことになるが, (比較的) 稀なイベントの研究に必要なコホートのサイズは大きく, やはり非効率である。このジレンマを解決する 1 つの方法がネステッ

ド・ケース・コントロール研究のデザインである。ネステッド・ケース・コントロール研究のデザインが有用な状況はさまざまであり, 交絡因子に関する情報取得が困難である場合, 曝露に関する正確な情報を得ることが難しい場合, 曝露の状態を知るために必要な血液検査にコストがかかる場合などにこのデザインが用いられる^{4,5)}。

ネステッド・ケース・コントロール研究は 1) コホートの時間軸の定義, 2) コホート内のすべてのケースの選択, 3) 各ケースについてのリスク集合 (risk set) の生成, 4) 各リスク集合の中から当該ケースと 1 人以上のコントロールの選択, という 4 つのステップからなる⁴⁾。時間軸については, カレンダー時間を時間軸とし, コホートへのエントリー (診断や曝露の開始など, 当該研究で定義された観察を開始する時点) をカレンダー時間上にプロットする variable-entry, カレンダー時間によらずコホートへエントリーした時点を時刻 0 と定義する fixed-entry の 2 つの設定方法がある。リスク集合は, ある時点においてイベント発生のリスクをもつ者の集まりである。リスク集合は当該時点にイベント (ここでは ADR) が発生するケースを含むが, 当該時点より前にイベントが発生した者, 死亡・脱落してすでに観察対象でない者や当該時点において観察がいまだ開始されていない者はリスク集合には属さない。各時点におけるケースとこのケースに対して選択された 1 人以上のコントロールを “sampled risk set” と呼ぶ。バイアスを避けるためにはコントロールを各時点で独立に選択することが必要である。したがって, あるケースに対してケース発生時点におけるリスク集合から (すなわち “time-matching” によって) 選ばれたコントロールは将来ケースになることもありうるし, 同一の人が異なるケースのコントロールとして 2 回選択されることも起こりうる。

コホート研究と比較した場合のネステッド・ケース・コントロール研究の特徴として, 効率性が高い (低いコストで必要な情報を得ることができる) ことを挙げることができる。一般に PMS では, 曝露 (薬の使用) に関する正確な情報は比較

的容易に得られることが多く、手間がかかるのはイベント発生に関係する(かもしれない)合併症、臨床検査値、併用薬などに関する情報収集である。ネステッド・ケース・コントロール研究のデザインを用いて、まずコホート全員から薬の曝露とイベント(たとえば、特定の ADR の発生)に関する情報だけを集め、次にイベントが発生したケース全例とケースと比較されるために選択された少数のコントロールについてのみ交絡(薬以外の因子が該当イベント発生に関与している可能性)や effect modifier に関する情報を集めれば効率は上がる。

ネステッド・ケース・コントロール研究では「ケースを生み出した集団を代表するコントロール」が確実に得られる。「ケースを生み出した集団を代表するコントロール」の選択は通常のケース・コントロール研究では容易でないことが多い。たとえば、入院患者からコントロールを選ぶ“hospital-based”のケース・コントロール研究は、コントロールの研究への協力を得やすいなどの利点はあるが、「ケースを生み出した集団」が一般住民である場合には、一般住民を代表するコントロールを入院中の患者から得ることは通常困難であり、適切な研究デザインとは考えられない。一般住民から直接コントロールを得る“population-based”の研究でもこの条件を厳密に満たすことは難しい。たとえば phenylpropanolamine と脳出血の関係を研究したケース・コントロール研究では、テキサス州など6つの州にある43の病院で脳出血と診断された患者をケースとし、ランダムに発生させた電話番号を用いる“random digit dialing”という方法によって、ケースと同じ電話交換局 (telephone exchange) を利用する一般住民にアプローチし、コントロールが選択された²⁾。しかし、自宅に電話をもたない人はコントロール候補にはなりえない、自宅の電話に出る機会が少ない仕事の人は選ばれにくい、コントロール候補となりうる人が万一脳出血を起こしたときに、43の病院のいずれかで診療を受けるかどうかは不確定など、コントロールがケースを生み出した集団を厳密に代表しているか否かについては不明と言わざ

表 1 ケース・コントロール研究におけるケースとコントロールの曝露の頻度

	Exposure	
	Yes	No
Case	<i>a</i>	<i>b</i>
Control	<i>c</i>	<i>d</i>

るをえない。これに対し、コホート内でケース・コントロール研究が行われるネステッド・ケース・コントロール研究では、サンプル対象者の完全ナリスト (sampling frame) が得られているため、ケースとコントロールが属する集団が同一であることが保証される。

通常のケース・コントロール研究と比較したネステッド・ケース・コントロール研究のもう1つの特徴としては、観察開始時の曝露の有無に関する情報を集めたうえでイベント発生の有無を追跡するコホート研究内で行われるため、曝露の有無についてはコホート全員について通常既知である点を挙げることができる。これに対し、一般のケース・コントロール研究では、ケースについてもコントロールについても曝露の状態はケース・コントロール研究実施前には不明である。本稿で紹介する「カウンターマッチング」の方法は曝露の有無に関する既知の情報をコントロールの選択に活用し、効率性を最大限に上げることを目的とするものである。

カウンターマッチング

マッチングをしない単純な無作為抽出による一般のケース・コントロール研究で表1のような結果が得られた場合、オッズ比 (odds ratio, OR) は $OR = ad/bc$ として求められる。これに対し、ネステッド・ケース・コントロール研究における OR の推定にこの式を用いることはできない。ここでは、まず「カウンターマッチング」によらない通常のネステッド・ケース・コントロール研究における OR の推定方法について考えてみたい。例として表2に示すコホート研究で曝露群のケース132例と非曝露群のケース30例が得られ、これら

表 2 コホート研究 (仮想例)

	Exposed			Unexposed		
	Confounding			Confounding		
	Yes	No	Total	Yes	No	Total
Case	120	12	132	20	10	30
	a_1	a_0	a	b_1	b_0	b
Population size	6000	6000	12000	1000	5000	6000
	C_1	C_0	C	D_1	D_0	D
Risk	0.02	0.002	0.011	0.02	0.002	0.005
	a_1/C_1	a_0/C_0	a/C	b_1/D_1	b_0/D_0	b/D

のケースに対して同数の合計 162 例のコントロールをコホート内から選ぶ場合を考える。表 2 には曝露因子以外に交絡因子に関する分布も示されているが、ここでは曝露因子の分布のみに着目する。コホート研究で直接の対象薬使用者 (表 2 の“Exposed”) 12,000 人 ($C=12000$) と比較対照薬使用者 (表 2 の“Unexposed”) 6,000 人 ($D=6000$) を調査し、あるイベント E が直接の対象薬使用者では 1.1% の 132 人で、比較対照薬使用者では 0.5% の 30 人で認められたとすると粗リスク比は $0.011/0.005=2.2$ である。ケース 162 例に対して選んだコントロール 162 例の曝露「あり」と「なし」の比が全コホートと同一 (2:1) と仮定すれば、162 例のコントロールのうち、曝露「あり」は 108 例、曝露「なし」は 54 例と計算される。表 1 の表記を用いると $a=132$, $b=30$, $c=108$, $d=54$ であり、OR を $OR=ad/bc$ の式を用いて求めると、 $OR=132 \times 54 / (30 \times 108) = 2.2$ と計算され、コホート研究におけるリスク比と同一の値が得られることになる。

しかし、前節で解説した手順を考慮すれば、ネステッド・ケース・コントロール研究で $OR=ad/bc$ の式を用いて OR を推定することは正しいとは言えない。前節で解説したとおり、各ケースに対して“time-matching”によってコントロールが選ばれるネステッド・ケース・コントロール研究は、性・年齢などの因子についてのマッチングが行われない場合でも、マッチングされたケース・コントロール研究 (matched case-control study) と考えなければならない。たとえばカウンター

マッチングによるネステッド・ケース・コントロール研究の解析方法に関する文献 6 でカウンターマッチングに対比される“simple random sampling”と呼ばれている方法は、マッチング因子としてケースが発生した時間のみを使う“matched case-control study”のことである。OR を $OR=ad/bc$ の推定方法によって求める通常のケース・コントロール研究では、ケースが発生した時刻がコントロールを選択するうえで考慮されることはなく、後日イベントが発生しケースとなる者をコントロールとして選んだり、同一の人を異なる 2 人のケースのコントロールとして選択することは通常避けられると考えられる。後ろ向きコホート研究 (過去のある時点を観察開始時点とし、新たなイベント発生の有無を現在まで追跡するコホート研究) については、全ケースがすでに発生しているので、一般のケース・コントロール研究と同様にコントロールを選び、OR を $OR=ad/bc$ として求めることは不可能ではない。しかし、とくにイベント発生が稀でない場合には、バイアスを避けるため、前節の手順に従って研究を実施することが望ましい。

次に、“time-matching”を正しく実施したネステッド・ケース・コントロール研究のほか、ケース 1 例にコントロール 1 例を性・年齢など曝露因子以外の因子についてマッチングさせるケース・コントロール研究 (matched case-control study) における OR の推定方法について考える。ケース 1 例に対し、1:1 でコントロールをマッチングさせるケース・コントロール研究では OR の推定値

表 3 マッチングによるケース・コントロール研究

Case	Control	
	Exposed	Unexposed
Exposed	e_{11}	e_{10}
Unexposed	e_{01}	e_{00}

はケースとコントロールで曝露の有無が相異なる“discordant pair”の比(表3の e_{10} と e_{01} の比 e_{10}/e_{01})として求められる¹⁰⁾。表2に示した例では162例のケースそれぞれに対してケース発生時のリスク集合からコントロールを選ぶが、コントロールの曝露「あり」と曝露「なし」の割合がコホート全体における曝露と非曝露の割合(2:1)と一致すると仮定すれば、162組のケースとコントロールの組合せの内訳は表3の記号を用いると $e_{11}=88$, $e_{10}=44$, $e_{01}=20$, $e_{00}=10$ と表すことができる。OR= e_{10}/e_{01} の式を用いると、OR= $44/20=2.2$ であり、この値は表2のコホート研究における粗リスク比に等しい。ORの推定にあたっては“concordant pair”(表3の e_{11} と e_{00})合計98組は「有用な情報を与えない」として無視される。

これに対し「カウンターマッチング」はコホートを曝露の有無に関して層別化し、特定のケースに対して、ケースとは異なる層からコントロールを抽出する方法である(表4)^{6~9)}。たとえば曝露「あり」のケースに対するコントロールは曝露「なし」(または比較対照される曝露)群から選ぶ。逆に曝露「なし」のケースに対しては、曝露「あり」のコントロールを「カウンターマッチング」する。表4に示したように、カウンターマッチングの方法はすべてのケースとコントロールの組合せが“discordant pair”になるようにコントロールを選択する方法であるとも考えることもできるが、人為的に作られた“discordant pair”の数をもとに、ORをOR= a/b として求めることはできない。解析にあたっては以下に述べるように“sampling probability”を尤度関数の中に重み(weight)として組み込むことが必要である。特別な解析ソフトは必要とせず、「off-set」をモデルに組み込むこ

表 4 ネステッド・ケース・コントロール研究におけるカウンターマッチング

Case	Control	
	Exposed	Unexposed
Exposed	—	a
Unexposed	b	—

とが可能であることを条件に、条件付ロジスティック回帰分析が実行可能なSASやStataなどの通常の統計パッケージを利用できる⁶⁾。以下、単純な例をとって説明するが、詳細については元論文^{6~9)}を参照されたい。

コホート研究で時刻 t_j ($j=1, 2, 3, \dots, N_{\text{case}}$)においてID番号= i ($i=1, 2, 3, \dots, n$)の者にイベントが起こり、コホート内の j 番目のケースが発生すると考える。最終的にケース N_{case} 人が得られ、このうち、曝露「あり」は a 人、曝露「なし」は b 人($N_{\text{case}}=a+b$)であったと仮定する。カウンターマッチングにおける解析に使うモデルとして、ここでは曝露変数、交絡変数ともに(0,1)の値をとる2値変数である共変量(z_p)2つ($p=1$ のとき曝露変数, $p=2$ のとき交絡変数)のモデルを考える。コントロールはケースが発生するたびに選択され、時刻 t_j において発生したケース1例とその時点におけるリスク集合から選択した1例以上のコントロールからなるセットを“sampled risk set” $R(t_j)$ と定義する。 $R(t_j)$ は時刻 t_j におけるリスク集合を曝露の有無に関して2層に分け、曝露「なし」群 n_0 人から m_0 人をサンプルとして選び、曝露「あり」群 n_1 人から m_1 人を選ぶことによって得られる。曝露群と非曝露群の2つの層から1人ずつ選ぶ場合($m_0=m_1=1$)が1:1のカウンターマッチングであり、層別しない場合(層の数=1の場合)がネステッド・ケース・コントロール研究における“simple random sampling”(すなわち、ケースの発生時刻のみをマッチング因子として使う“matched case-control study”)である。カウンターマッチングの延長として1人のケースに対して3人のコントロールを曝露群と非

表 5 1:1 のカウンターマッチングによるケース・コントロール研究 (仮想例)

		Control					
		Exposed Confounding			Unexposed Confounding		
		Y	N	Total	Y	N	Total
Case							
Exposed							
Confounding	Y	—	—	—	20	100	120
		—	—	—	a_{11}	a_{10}	a_1
	N	—	—	—	2	10	12
		—	—	—	a_{01}	a_{00}	a_0
Unexposed							
Confounding	Y	10	10	20	—	—	—
		b_{11}	b_{10}	b_1	—	—	—
	N	5	5	10	—	—	—
		b_{01}	b_{00}	b_0	—	—	—

曝露群から $m_0 = m_1 = 2$ となるように選ぶ 1:3 マッチングも想定可能であり、この場合、ケースが非曝露群に属するならコントロールを非曝露群から 1 人、曝露群から 2 人を選び、ケースが曝露群に属するならコントロールを曝露群から 1 人、非曝露群から 2 人を選ぶ。

以下、曝露群と非曝露群からケースとコントロールを 1:1 で「カウンターマッチング」させる場合を考える。

ケースとこれに 1:1 で「カウンターマッチング」されるコントロールの組合せにはケースの曝露の有無と交絡因子の値により 8 通りが考えられる (表 5)。このうち 4 組 (表 5 の $a_{11}, a_{10}, a_{01}, a_{00}$) はケースが曝露「あり」の場合であり、コントロールはすべて曝露「なし」 (または比較対照される曝露) 群から選ばれる。他の 4 組 (表 5 の $b_{11}, b_{10}, b_{01}, b_{00}$) はケースが曝露「なし」の場合であり、コントロールはすべて曝露「あり」群から選ばれる。「カウンターマッチング」では、以下のような条件付ロジスティック回帰の尤度に「重み」を含めた “partial likelihood” が定義される。この L を最大にする係数 β_1 と β_2 に関する $\exp(\beta_1)$ と $\exp(\beta_2)$ がそれぞれ、曝露因子と交絡因子のオッズ比である。

$$L = \prod_{i_j} \left[\frac{\exp(\beta_1 z_{1i_j} + \beta_2 z_{2i_j}) w_{i_j}(t_j)}{\sum_{k \in R(t_j)} \exp(\beta_1 z_{1k} + \beta_2 z_{2k}) w_k(t_j)} \right] \quad (1)$$

ここで、 z_{1k}, z_{2k} は “sampled risk set” ($R(t_j)$) に属する ID 番号 $= k$ の者 ($k \in R(t_j)$) の曝露変数と交絡変数の値である。 $R(t_j)$ には時刻 t_j においてイベントの発生したケース (ID 番号 $= i_j$) が含まれる。重み $w_k(t_j)$ は時刻 t_j において ID 番号 $= k$ の者が属する層 l_k (k が非曝露群に属するなら $l_k = 0$ 、曝露群に属するなら $l_k = 1$) について $w_k(t_j) = n_{lk}/m_{lk}$ と定義される。層 l のサイズ n_l は、一般には時間の経過とともに脱落やイベントが発生するに従い小さくなる。ここで扱うのはイベントが稀な場合であり、曝露群と非曝露群で脱落しやすさが同程度であると仮定すれば、曝露群と非曝露群の比、 n_1/n_0 の大きさは時刻によらずほぼ一定と考えることができる。1:1 の「カウンターマッチング」ではケースとコントロールは曝露群と非曝露群から 1 例ずつ選択されるので $m_1 = m_0 = 1$ であり、 $n_1 = C(t_j)$ 、 $n_0 = D(t_j)$ である。「曝露群と非曝露群で脱落しやすさが同程度」との仮定に基づき、 $n_1/n_0 = D(t_j)/C(t_j) = F$ (F は定数) とすれば $l_k = 1$ (曝露群) ならば $w_k(t_j) = n_{lk}/m_{lk} = n_1/m_1 = n_1 = C(t_j)$ 、 $l_k = 0$ (非曝露群) ならば $w_k(t_j) = n_{lk}/m_{lk} = n_0/m_0 = n_0 = D(t_j)$ である。したがって 1:1 の「カウンターマッチング」では、式(1)の $w_k(t_j)$ はケー

スまたはコントロールの属する（各ケースが発生した時点における）集団の大きさを表す。

以下、式(1)に示した partial likelihood を最大にする係数 β_1, β_2 を求めることにより、正しく曝露に関する OR が $\exp(\beta_1)$ の値として求まることを示す。

1. 曝露因子のみのモデル

まず、曝露因子のみのモデルを考える。この場合、 L は以下の式(2)のように表される。

$$L = \prod_{i,j} \left[\frac{\exp(\beta_1 z_{1i,j}) w_{ij}(t_j)}{\sum_{k \in R(t_j)} \exp(\beta_1 z_{1k}) w_k(t_j)} \right] \quad (2)$$

曝露「あり」のケース ($z_{1k}=1, k=i_j$) a 例に対するコントロールは曝露「なし」($z_{1k}=0, k \neq i_j$) 群から選択するので以下が成り立つ。

$$\exp[\beta_1 z_{1i,j}] w_{ij}(t_j) = C(t_j) \exp(\beta_1)$$

$$\begin{aligned} \sum \exp[\beta_1 z_{1k}] w_k(t_j) &= C(t_j) \exp(\beta_1) + D(t_j) \\ &= C(t_j) (\exp(\beta_1) + F) \end{aligned}$$

一方、曝露「なし」のケース ($z_{1k}=0, k=i_j$) b 例に対するコントロールは曝露「あり」($z_{1k}=1, k \neq i_j$) 群から選ぶので以下が成り立つ。

$$\exp[\beta_1 z_{1i,j}] w_{ij}(t_j) = D(t_j) = FC(t_j)$$

$$\begin{aligned} \sum \exp[\beta_1 z_{1k}] w_k(t_j) &= C(t_j) \exp(\beta_1) + D(t_j) \\ &= C(t_j) (\exp(\beta_1) + F) \end{aligned}$$

$x = \exp(\beta_1)$ とすれば式(2)は以下のように書き直すことができる。

$$L = \left[\frac{x}{x+F} \right]^a \left[\frac{F}{x+F} \right]^b \quad (3)$$

L が最大である x を求めるためには式(3)を x について微分し、 $dL/dx=0$ となるような x を求めればよい。結果、 $x=aF/b$ が得られる。観察開始時における曝露群と非曝露群の大きさ C, D を用いれば $F=D(t_j)/C(t_j)=D/C$ であり、 L を最大にする x は $x=aD/bC$ と表すことができ、 $x(\exp(\beta_1))$ の値として求められる OR がコホート研究における粗リスク比に等しいことが確認できる。たとえば、表2の例では L を最大にする x は常に $x=132 \times 6000 / (30 \times 12000) = 2.2$ である。

2. 曝露因子1つと交絡因子1つのモデル

式(1)の2つの共変量をもつモデルに関する一般論はやや複雑になるで、ここでは表2に示す仮想例を考えたい。表2に示す仮想例の粗リスク

比が $0.011/0.005=2.2$ であることはすでに説明したが、ここでは交絡因子についても考察し、イベント E の粗発生率が対象薬使用者において高いのは直接の対象薬を使用した患者にイベント E が発生しやすい合併症 D_{conf} を有する者が対象薬使用者に多いためだと仮定する。すなわち、表2に示すとおり合併症 D_{conf} を有する者（表2の“Confounding Yes”）におけるイベント E 発生率がない者（表2の“Confounding No”）における発生率より高く、合併症の分布が曝露群（6000：6000）と非曝露群（1000：5000）で異なっていると仮定する。この場合、合併症 D_{conf} は交絡因子として働き、そのリスク比は 10 ($0.02/0.002$) であり、直接の対象薬に関する真のリスク比は 1 であるにもかかわらず、交絡因子が働いたため、粗リスク比 $= 2.2$ が得られたことになる。

この点がイベント E が発生した 162 人に 162 人のコントロールを 1:1 で「カウンターマッチング」させる場合、式(1)を用いた解析で明らかになることを以下説明する（表5）。説明を単純化するために、「カウンターマッチング」させたコントロールの交絡因子の分布は観察開始時のコホートにおける分布に正確に一致する ($a_{qr}/a_q = D_r/D$, $b_{qr}/b_q = C_r/C$, ここで $q=0$ or 1 , $r=0$ or 1) と仮定する。この場合、表4のような結果 ($a_{11}=20$, $a_{10}=100$, $a_{01}=2$, $a_{00}=10$, $b_{11}=10$, $b_{10}=10$, $b_{01}=5$, $b_{00}=5$) が期待されることは簡単に確かめられよう。

式(1)で $x = \exp(\beta_1)$, $y = \exp(\beta_2)$ と定義する。 x は曝露因子に関する OR, y は交絡因子に関する OR である。曝露因子のみのモデルのときと同様に L を書き直すと以下の式を得ることができる。

$$\begin{aligned} L &= \left[\frac{xy}{xy+Fy} \right]^{a_{11}} \left[\frac{xy}{xy+F} \right]^{a_{10}} \left[\frac{x}{x+Fy} \right]^{a_{01}} \left[\frac{x}{x+F} \right]^{a_{00}} \\ &\times \left[\frac{Fy}{xy+Fy} \right]^{b_{11}} \left[\frac{Fy}{x+Fy} \right]^{b_{10}} \left[\frac{F}{xy+F} \right]^{b_{01}} \left[\frac{F}{x+F} \right]^{b_{00}} \quad (4) \end{aligned}$$

L を最大にする x と y の組合せは $\log L$ も最大にする。 $\log L$ を x と y について偏微分し、 $\partial(\log L)/\partial x = 0$, $\partial(\log L)/\partial y = 0$ を解くと、

$$\left(\frac{a_{11}+a_{10}+a_{01}+a_{00}}{x}\right)-\left(\frac{a_{11}+a_{00}+b_{11}+b_{00}}{x+F}\right) \\ -\left[\frac{(a_{10}+b_{01})y}{xy+F}\right]-\left(\frac{a_{01}+b_{10}}{x+Fy}\right)=0 \quad (5)$$

$$\left(\frac{a_{10}+b_{10}}{y}\right)-\left[\frac{(a_{10}+b_{01})x}{xy+F}\right]-\left[\frac{(a_{01}+b_{10})F}{x+Fy}\right]=0 \quad (6)$$

が得られる．定数 a_{11} , a_{10} , a_{01} , a_{00} , b_{11} , b_{10} , b_{01} , b_{00} に表 5 に示された値を代入すると

$$\left(\frac{132}{x}\right)-\left(\frac{45}{x+F}\right)-\left(\frac{105y}{xy+F}\right)-\left(\frac{12}{x+Fy}\right)=0 \quad (7)$$

$$\left(\frac{110}{y}\right)-\left(\frac{105x}{xy+F}\right)-\left(\frac{12F}{x+Fy}\right)=0 \quad (8)$$

が得られる．さらに $F=D/C=6000/12000=0.5$ を代入すると, $x=1$, $y=10$ のとき, 式(7)と式(8)が満たされることが確認できる．すなわち, 直接の対象薬に関する $OR=x=(\exp(\beta_1))=1$, 合併症 D_{conf} という交絡因子に関する $OR=y=(\exp(\beta_2))=10$ が正しく求められる．

式(1)に交互作用項 ($\beta_3 z_1 z_2$) を含めることにより, z_2 が effect modifier であるかどうかの検討も可能である．

カウンターマッチングによるネステッド・ケース・コントロール研究の意義

カウンターマッチングによるネステッド・ケース・コントロール研究は “simple random sampling” によるネステッド・ケース・コントロール研究 (ケースの発生時刻についてのみマッチングさせたケース・コントロール研究) よりも効率性 (efficiency) が高い⁶⁻⁹⁾．この点について Cologne は「ケース 1 例にコントロール 1 例をマッチングさせるケース・コントロール研究で OR の推定に寄与するのは, discordant pair (表 3 の e_{10} と e_{01}) のみで concordant pair (表 3 の e_{11} と e_{00}) は情報を与えない組合せとして無視され, OR の推定には用いられないが, カウンターマッチングではすべての pair が OR 推定のための情報として使われる discordant pair なので効率が上がる」という直感的な説明を与えている⁹⁾．たとえば, 表 2 の合計 162 人のケース各 1 例に対し 1 例のコントロールを曝露因子以外の因子についてマッチングして

選んだ場合 (ケースの発生時刻についてのみマッチングする “simple random sampling” を含む), 通常 100 組前後の concordant pair が得られ, これらは OR の推定では無視される．これに対し, カウンターマッチングでは 162 組すべてが discordant pair である (表 4, 5)．ただし, 効率が上がるのは, 曝露因子の推定についてであり, 交絡因子については “simple random sampling” の場合よりも効率は若干下がる．たとえば, 表 5 の仮想例について, ネステッド・ケース・コントロール研究のカウンターマッチングの方法と “simple random sampling” とを比較して得られる “asymptotic relative efficiency” (分散の比) を文献 6 に従って求めると, 曝露因子と交絡因子の係数 β_1 と β_2 に関する “asymptotic relative efficiency” はそれぞれ 1.90 と 0.82 であり, カウンターマッチングにおける “asymptotic relative efficiency” は “simple random sampling” の場合より曝露因子に関しては 1.9 倍と高いが, 交絡因子については若干低く 0.82 倍であることが示される．また, $m_0=2$, $m_1=2$ の場合, すなわち各 “sampled risk set” が曝露「あり」2 人と曝露「なし」2 人の合計 4 人 (うち 1 人はケース) から構成される場合, ケース 1 例に対して 3 例のコントロールを “simple random sampling” によって選ぶ方法と比較した β_1 と β_2 に関する “asymptotic relative efficiency” はそれぞれ 1.32 と 0.95 と計算される．

カウンターマッチングによるネステッド・ケース・コントロール研究と partial likelihood を用いた解析は, 特定の薬剤の使用に関する情報を, あらかじめ定めた人数分集める PMS など表 2 の C と D の大きさとその比率 ($C:D$) が人為的に設定される場合にも有効であり, 得られたデータから交絡や effect modifier に関して妥当な推論をすることができる．曝露に関する情報が全員について既知のコホート内で行うネステッド・ケース・コントロール研究の方法としてカウンターマッチングが適切であることは, とくに曝露群と非曝露群の大きさが「重み」 $w_k(t_j)$ の定義に使われ, 曝露因子のみのモデル (式(2)) で得られる OR

がコホート研究で求められる粗リスク比と常に一致する点からも理解されよう。通常のネステッド・ケース・コントロール研究で得られる OR については、その「期待値」はコホート研究で求められるリスク比に一致すると考えられるが、実際の研究で得られるデータには sampling error が伴う。たとえば、表 2 の 162 人の各ケースに対して 1:1 の “simple random sampling” の方法でコントロールを選んだ場合、 $OR = e_{10}/e_{01}$ によって求めた OR が厳密に 2.2 (44/20) となるのはむしろ稀である。これに対し、「カウンターマッチング」によってコントロールを選び、式(2)を用いて推定される OR は sampling error にかかわらず 2.2 であり、コホート研究におけるリスク比と常に一致する。

PMS に本稿で紹介した研究デザインを採用することの欠点として、旧来の使用成績調査と異なり、比較対照群も同時に特定し調査する点が挙げられるかもしれない。しかし、本デザインを用いることにより、サイズを人為的に設定した 2 群のうち、詳細な調査については比較的少数のサンプルに限定して実施しても、比較的稀なイベントについて、交絡因子の関与を含めた検討を正しく実施しうる点は比較群を設定することに伴う欠点を補ってあまりあるほどの大きな利点である。たとえば、表 5 に示した例では、直接の調査対象となる薬の使用者 12,000 例と比較対照薬の使用者 6,000 例、合計 18,000 例のうちケース 162 例と「カウンターマッチング」されたコントロール 162 例の合計 324 例のみについて詳細な調査を実施すればよいことになる。

旧来の使用成績調査では、合併症や併用薬などの詳細な情報を全症例について調査することを原則としてきたが、ほとんどの症例で特記すべきイベントは発生しない。このため調査に協力する医師には、無味乾燥な作業の連続が強いられることとなり、さらに、不正確なデータに関する問合せなどを含むデータ管理の作業量は膨大であり、莫大なコストがかかるにもかかわらず、コホートのサイズは依然不十分であるといった事態を招いている。

カウンターマッチングによるネステッド・ケース・コントロール研究デザインの妥当性が十分理解され、これが今後の PMS で選択されるべき正規の方法の 1 つとして認められれば、達成可能なコホートのサイズは旧来の使用成績調査よりはるかに大きくなり、これまで対象としえなかった比較的稀な ADR に関する調査も可能となろう。

カウンターマッチングによるネステッド・ケース・コントロール研究の前提

カウンターマッチングによるネステッド・ケース・コントロール研究の前提として、比較群を設定することの意義の理解と実際に適切な比較群が特定可能であることの 2 つを挙げる事ができよう。

比較群は他社競合品の使用者の集団であることが多いと考えられるが、わが国の PMS では他社製品との比較を避けることが不文律であった。しかし、「比較」を他社との競争と短絡的に結びつける必要はなく、薬以外の交絡因子の関与を明確にするなど、得られるデータの価値を最大限に高めるために必要であることが理解されなければならない。また比較群は必ずしも、特定の他社製品である必要はなく、J-PEM (Prescription-Event Monitoring in Japan) のパイロットスタディにおけるように^{11,12)}、比較可能な薬のグループ(SU 剤、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬など)全体と比較することも選択肢の 1 つである。また、得られたデータの販売活動における使用方法に関する適切なモラルを確立することも検討事項であろう。

適切な対照群を実際に設定するうえで最も重要な事項は、比較される薬の使用開始時期がほぼ同一の患者群を選びだすことである。PMS の直接の対象となる薬剤は新薬であることが多く、直接の調査対象者の薬剤使用開始時期は多くの場合最近数カ月以内であろう。これに対し、古くからの類似した薬を現在使用している患者を単純に対照群としても、正しい比較は不可能である。古くからの類似した薬を現在使用している患者は、その薬を長期間使用しつづけることが必要な患者をより多く含んでいるとともに、開始直後に ADR を

経験した患者などがふり落とされた“survivor”であり，“survivor”における ADR 発生率は、実際には発生率が同等であっても、新薬を最近使用開始した患者群における発生率に比べると低いのが通常である。

医師が診療の過程で処方の場合に直接患者を登録する旧来の使用成績調査の方法によっては適切な対照群を選択することは不可能である。J-PEM は登録数の低迷，資金難などで現在困難に陥ってはいるが（久保田潔：J-PEM，第 24 回日本薬理学会年会，横浜，2003 年 12 月），パイロットスタディで得られた結果をみる限り，薬局に蓄積された処方の記録から使用開始時期を確認したうえで登録する方法により，比較可能な対照群を得ることに関しては十分成功していると評価できよう^{11,12)}。保険薬局や病院内の薬局の多くには何らかのコンピュータ上の処方の記録が存在する。J-PEM の方式を参考に，これらの記録を PMS のために活用するためのインフラストラクチャ作りが必要である¹³⁾。

謝 辞

“Asymptotic relative efficiencies”の計算方法に関するアドバイスをいただいた University of Southern California, Department of Preventive Medicine の Bryan M. Langholz 教授に感謝します。

文 献

- 1) PMS 検討会. PMS 検討会草案に対して提出された意見の要約. *薬剤疫学* 2003 ; 8 : 35-6.
- 2) Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1826-32.
- 3) Strom BL. Sample size considerations for pharmacoepidemiology studies. In : Strom BL editor. *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed. Chichester : John Wiley & Sons Ltd, 2000 : 31-9.
- 4) Suissa S. Novel approaches to pharmacoepidemiology study design and statistical analysis. *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed. Chichester : John Wiley & Sons Ltd, 2000 : 785-805.
- 5) Ernster VL. Nested case-control studies. *Prevent Med* 1994 ; 23 : 587-90.
- 6) Langholz B, Borgan O. Counter-matching : a stratified nested case-control sampling method. *Biometrika* 1995 ; 82 : 69-79.
- 7) Steenland K, Deddens JA. Increased precision using counter-matching in nested case-control studies. *Epidemiology* 1997 ; 8 : 238-42.
- 8) Cologne JB. Counterintuitive matching. *Epidemiology* 1997 ; 8 : 227-9.
- 9) Cologne J, Langholz B. Selecting controls for assessing interaction in nested case-control studies. *J Epidemiol* 2003 ; 13 : 193-202.
- 10) Schlesselman JJ. Matched analysis with one control per case. *Case-Control Studies*. New York : Oxford University Press, 1982 : 207-13.
- 11) Kubota K, Kawabe E, Hinotsu S, Hamada C, Ohashi Y, Kurokawa K. Pilot study of Prescription-Event Monitoring in Japan (J-PEM) comparing troglitazone with alternative oral hypoglycaemics. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 ; 56 : 831-8.
- 12) Samizo K, Kawabe E, Hinotsu S, et al. Comparison of losartan with ACE inhibitors and dihydropyridine calcium channel antagonists. A pilot study of Prescription-Event Monitoring in Japan. *Drug Saf* 2002 ; 25 : 811-21.
- 13) 久保田潔. 薬剤師と薬剤疫学. *日病薬誌* 2003 ; 39 : 423-6.

（投稿受付：2004 年 1 月 30 日）
 （第 2 稿受付：2004 年 6 月 23 日）
 （掲載決定：2004 年 7 月 2 日）