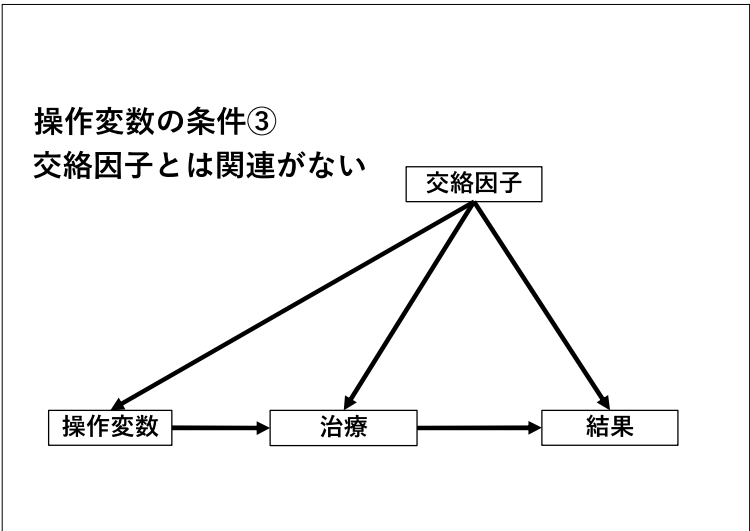
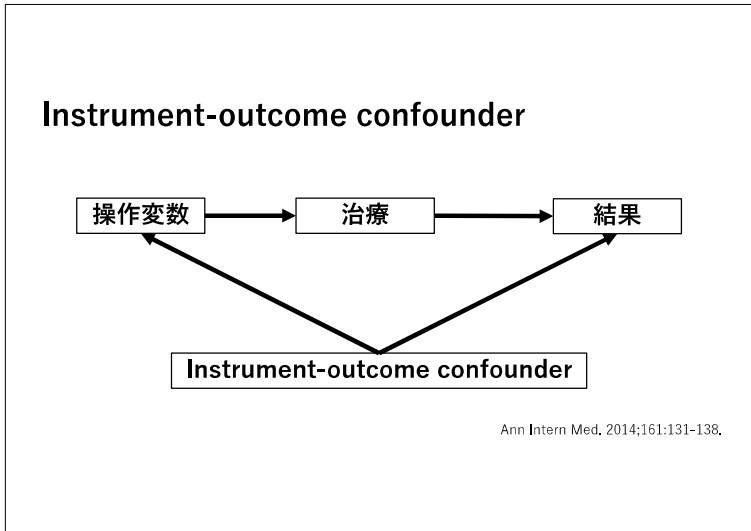


②結果と関連しない（治療を介してのみ関連する）

- 関連しないことを証明できない
- 臨床的に判断
- 操作変数のカテゴリー毎にアウトカムを比較するが多い



③交絡因子と関連しない

- 操作変数を満たす群と満たさない群で差がないかを比較
- 背景因子だけでなく、操作変数と結果の比較を併記

	操作変数=1	操作変数=0	P
Age	56	57	0.15
Male (%)	45	44	0.21
BMI	23.5	22.4	0.50
Death (%)	35	37	0.33

単調性

	内服治療を消極的に 行う病院で、	
	内服治療を 受ける	内服治療を 受けない
内服治療を積極的に 行う病院で、	内服治療を 受ける	complier
	内服治療を 受けない	never-taker
	defier	

操作変数が治療の割り当てに影響：complierとdefier

defierは天邪鬼 ⇨ 治療の割り当てと逆の治療を受ける人が存在しない（complierしか存在しない）と仮定する

complier average treatment effect (CATE)

		内服治療を消極的に 行う病院で、	
		内服治療を 受ける	内服治療を 受けない
内服治療を積極的に 行う病院で、	内服治療を 受ける	always-taker	complier
	内服治療を 受けない	defier	never-taker

操作変数が治療の割り当てに影響しない：always-takerとnever-taker

操作変数法による結果はcomplierのみを対象
※集団全体の平均効果をもていない

推定方法

- Wald推定量
- 2-stage least squares (2SLS)
- 2-stage residual inclusion (2SRI)

他にもたくさん

Wald推定量

$$\frac{E(Y|Z=1) - E(Y|Z=0)}{E(X|Z=1) - E(X|Z=0)}$$

$$X = \alpha_0 + \alpha_1 Z + \varepsilon_X$$

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon_Y$$

Wald推定量

$$X = \alpha_0 + \alpha_1 Z + \varepsilon_X$$

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon_Y$$

$$\frac{\frac{\beta_0 + \beta_1(\alpha_0 + \alpha_1)}{E(Y|Z=1) - E(Y|Z=0)} - \frac{\beta_0 + \beta_1\alpha_0}{E(Y|Z=0)}}{\frac{\alpha_0 + \alpha_1}{E(X|Z=1) - E(X|Z=0)} - \frac{\alpha_0}{E(X|Z=0)}} = \beta_1$$

2SLS

- 線形モデルを仮定
- アウトカムが連続変数の時に適用されやすい
- パッケージが存在

2SLS

- ① 治療の変数を操作変数と背景因子で線形回帰する

$$X = \alpha_0 + \alpha_1 Z + \alpha_2 C + \varepsilon_1$$

- ② ①で得られた係数をもとに治療の予測値を求める

$$\hat{X} = \hat{\alpha}_0 + \hat{\alpha}_1 Z + \hat{\alpha}_2 C$$

- ③ アウトカムを②で求めた予測値と背景因子で線形回帰する

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \hat{X} + \beta_2 C + \varepsilon_2$$

P：大腿骨頸部骨折後の50歳以上
E：骨粗鬆症の内服治療
C：内服治療なし
O：骨折

操作変数：病院の選好率（病院毎の内服治療の割合）

① 内服治療を病院の選好率と背景因子で線形回帰する

$$\text{内服治療} = \alpha_0 + \alpha_1 \text{選好率} + \alpha_2 \text{背景因子} + \varepsilon_1$$

② ①の係数をもとに内服治療の予測値を求める

$$\text{内服治療予測値} = \hat{\alpha}_0 + \hat{\alpha}_1 \text{選好率} + \hat{\alpha}_2 \text{背景因子}$$

③ 骨折を②で求めた内服治療の予測値と背景因子で線形回帰する

$$\text{骨折} = \beta_0 + \beta_1 \text{内服治療予測値} + \beta_2 \text{背景因子} + \varepsilon_2$$

2SRI

- 非線形モデルを仮定
- アウトカムが2値変数に適用されることが多い
- 2回一般化線形モデルを使う

2SRI

① 治療の変数を操作変数と背景因子で回帰する

$$X = \alpha_0 + \alpha_1 Z + \alpha_2 C + \varepsilon_1$$

② 実際の治療の値と①から計算できる予測値の差（残差）を計算

$$\hat{\varepsilon}_1 = X - \hat{X}$$

③ アウトカムを②で求めた残差と治療と背景因子で回帰する

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 C + \hat{\varepsilon}_1$$

① 内服治療を病院の選好率と背景因子でロジスティック回帰する

$$\text{内服治療} = \alpha_0 + \alpha_1 \text{選好率} + \alpha_2 \text{背景因子} + \varepsilon_1$$

② 実際の内服治療の値と①から計算できる予測値の差（残差を計算）

$$\text{残差} = \text{内服治療} - \text{内服治療予測値}$$

③ 骨折を内服治療と残差と背景因子でロジスティック回帰する

$$\text{骨折} = \beta_0 + \beta_1 \text{内服治療} + \beta_2 \text{背景因子} + \text{残差}$$

Checklist

1. 推定する対象集団（CATE）や仮定（単調性）を明記
2. 操作変数と治療の関連をF値を使って明記
3. 測定可能な交絡因子と操作変数や治療の関係を記載
4. 複数の操作変数を使用する場合は過剰識別制約を明記
5. 2値のアウトカム、治療、操作変数の組合せを明記
6. 2値アウトカムでは、常にロバスト分散かブートストラップ法を用いる

主な操作変数の種類

- 施設や医師の特定の治療の選好率
- 特定の治療を行う病院までの距離
- 地域特定の治療を行う割合
- 日付や曜日
- ランダム化比較試験の割付

適切な操作変数を見つけ出すのが難しいことが最大の欠点

JAMA Pediatrics | Original Investigation

Comparative Effectiveness of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Treatment vs No Treatment for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants

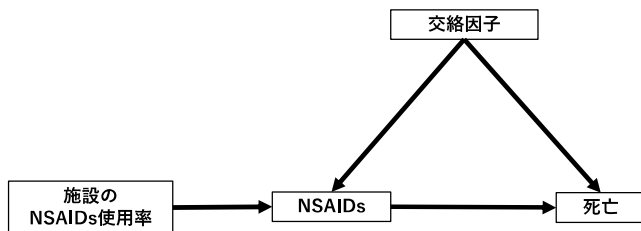
P: 28週以下のPDAの早産児
E: NSAIDsの投与
C: NSAIDsの投与なし
O: 死亡と中等度以上のBPD発症

操作変数: 病院毎のPDAに対するNSAIDsの使用率

JAMA Pediatr. 2017;171(3):e164354.

①施設のNSAIDsの使用率が高いと患者がNSAIDsを受けやすい (F=932)

- 2SLSでリスク差を出してその後オッズ比を計算



Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study

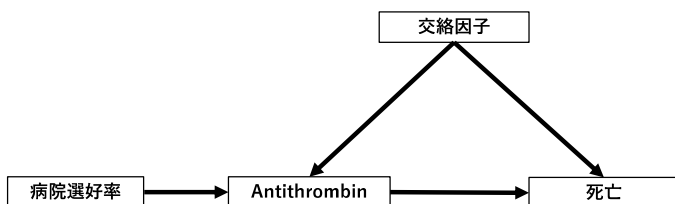
P: 重症肺炎+DIC
E: Antithrombin
C: Antithrombinなし
O: 死亡

操作変数: 病院毎のAntithrombinの選好率

J Thromb Haemost 2014; 1470-1479

①施設のAntithrombinの選好率が高いと患者がAntithrombinを受けやすい (F = 1264)

- 傾向スコア マッチングと併用



Intensive care use and mortality among patients with ST elevation myocardial infarction: retrospective cohort study

P: 65歳以上のSTEMI
E: ICU
C: Non-ICU
O: 死亡

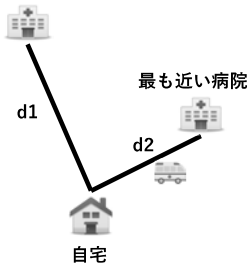
操作変数: differential distance

BMJ 2019;365:11927

differential distance

(自宅とICUをよく選択する病院の距離(d1))- (自宅と最も近い病院の距離(d2))

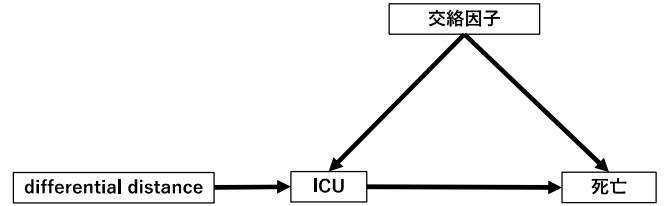
ICU入室をよく選択する病院



d1-d2 小 → ICUに入室しやすい
 d1-d2 0 → 最も近い病院がICU入室をよく選択する病院
 d1-d2 大 → ICUに入室しにくい

① differential distanceが小さいと患者のICU入室の割合が高い (F = 64)

• ICUに入室するかは重症度が関係 → confounding by indication



Association Between Noninvasive Ventilation and Mortality Among Older Patients With Pneumonia

P: 65歳以上の人工呼吸器を使用した肺炎

E: NIV (非侵襲人工呼吸器)

C: IMV (侵襲的人工呼吸器)

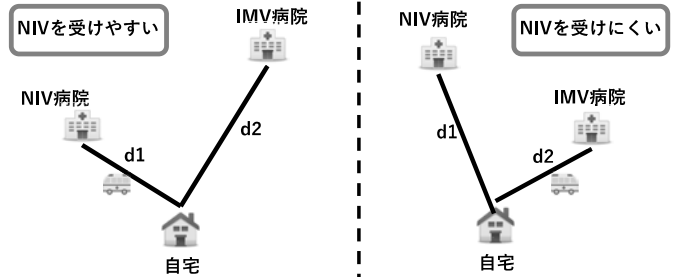
O: 死亡

操作変数: differential distance

Crit Care Med 2017; 45:e246-e254

differential distance

(自宅とNIVをよく選択する病院の距離(d1))- (自宅とIMVをよく選択する病院の距離(d2))



Pancreatectomy Predicts Improved Survival for Pancreatic Adenocarcinoma

Results of an Instrumental Variable Analysis

P: 膵頭部癌 Stage I / II

E: 膵切除術

C: 膵切除術なし

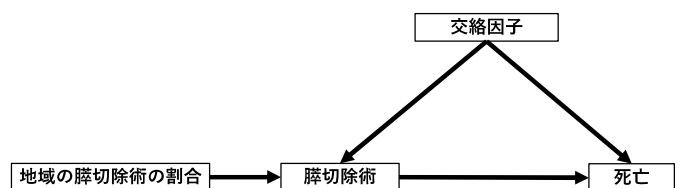
O: 死亡

操作変数: 地域毎の膵切除術の割合

Ann Surg 2015;261:740-745

① 地域の膵切除術の割合が高いと膵切除術を受けやすい (F = 274)

• 2SRIでは2段階目をCox 比例ハザードモデルで生存時間分析

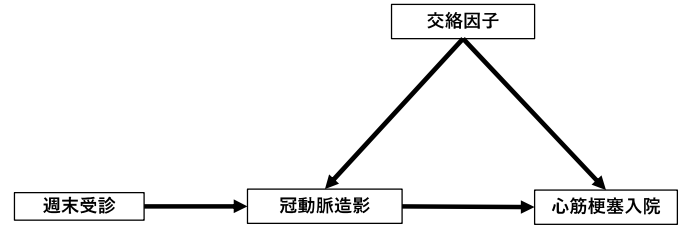


Cardiovascular Testing and Clinical Outcomes in Emergency Department Patients With Chest Pain

- P: 胸痛で救急外来受診した患者
- E: 冠動脈造影などの心臓の検査
- C: 上記検査なし
- O: 心筋梗塞の入院や冠動脈血行再建 (PCI、CABG)

操作変数: 受診日の曜日 (平日か週末か)

JAMA Intern Med. 2017;177(8):1175-1182.



weekday vs weekend

- weekday: スタッフも多く検査を受けやすい
- weekend: スタッフもいなくて検査を受けにくい



Timing of surgery for hip fractures in the elderly: A retrospective cohort study

- P: 65歳以上の大腿骨頸部骨折で手術を受けた患者
- E: 入院2日以内の手術 (早期手術)
- C: 入院3日目以降の手術 (晚期手術)
- O: 30日以内死亡、在院日数、合併症

操作変数: 金曜日入院

Injury 2018; 49:1848-1854

金曜日入院 (Friday admission)

- 金曜: 土日を挟むため、3日目以降に手術が遅れやすい
- 金曜以外: 翌日か翌々日が平日なので2日以内に手術を受けやすい



Incremental effects of antihypertensive drugs: instrumental variable analysis

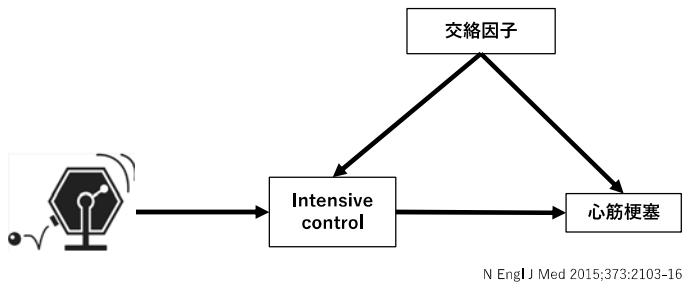
- P: 高血圧患者
- E: 降圧剤を増やす
- C: 降圧剤を増やさない
- O: 心血管イベント

操作変数: RCTで使用された治療の割付 (intensive or standard blood pressure)

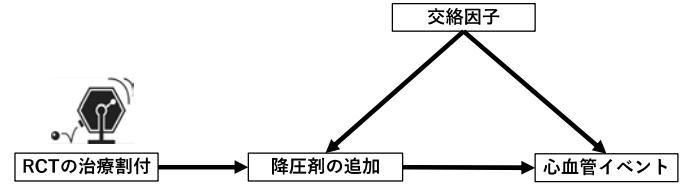
A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control
The SPRINT Research Group*

BMJ 2018;360:j5542

A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control



- ① RCTの割付 (intensive control) だと降圧剤を追加されやすい (F = 1547)
- ② RCTの割付は患者の背景因子は関係ない
- ③ RCTの割付と心血管イベントは関係ない



2つ以上操作変数を投入する場合

- 1つの治療効果に対して2つ以上操作変数を投入できる
- F値が高くなる可能性があり、弱い操作変数でなくなる

注意点

- 過剰識別制約検定が必要
「全ての操作変数が内生変数ではない」ことを検定
(1つでも操作変数が内生変数でなければよい)

※内生変数：説明変数だが、別な説明変数で説明されてしまう変数
操作変数が内生変数だと条件を満たさないため不適当

Original Investigation | Geriatrics

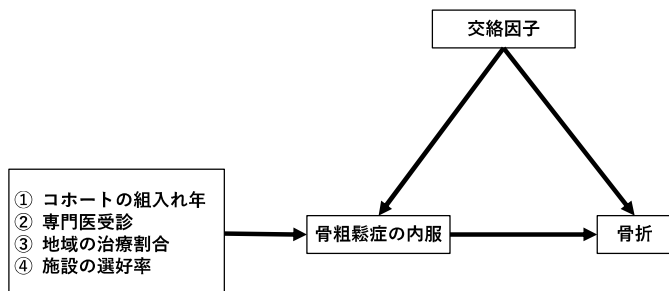
Association of Osteoporosis Medication Use After Hip Fracture With Prevention of Subsequent Nonvertebral Fractures An Instrumental Variable Analysis

- P：頸部骨折をした50歳以上
- E：骨粗鬆症の内服治療
- C：内服治療なし
- O：骨折（椎体部を除く）

操作変数

- ① コホートの組み入れ年 (F=96.2)
- ② 専門医受診 (F=19.9)
- ③ 地域の治療割合 (F=197.7)
- ④ 施設の選好率 (F=1289.9)

JAMA Network Open, 2018;1(3):e180826.



Checklist

1. 推定する対象集団 (CATE) や仮定 (単調性) を明記
2. 操作変数と治療の関連をF値を使って明記
3. 測定可能な交絡因子と操作変数や治療の関係を記載
4. 複数の操作変数を使用する場合は過剰識別制約を明記
5. 2値のアウトカム、治療、操作変数の組合せを明記 (わかりやすくするため)
6. 2値アウトカムでは、常にロバスト分散かブートストラップ法を用いる

Epidemiology 2013;24: 363-369

- 過剰識別制約の記載がない
- 4つ全ての操作変数を投入すると、F値が358.1で下がる
- 治療と関連の弱い操作変数が混じってる

操作変数法の限界

- 適切な操作変数を見つけることが難しい
- ①操作変数と治療に強い関連がないと、誤った結果を導く
- ②操作変数と結果に関連がないことを確実に証明できない
- 仮定が多い（操作変数の条件①-③、単調性、CATE）

操作変数法の限界

- 操作変数法単独の研究は多くはない（4割程度）
- 傾向スコア分析などの方法と併用されることが多い
- 傾向スコア分析と操作変数法で、結果が異なるということも

まとめ

- 操作変数法は未測定の交絡因子を調整できる
- 条件もあり、操作変数を見つけることが難しい
- アウトカムは2値変数でも解析可能
- 単独で用いるよりは他の解析方法と併用することが多い

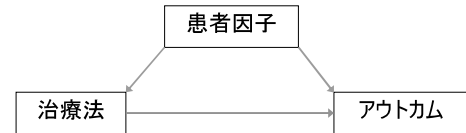
2019/8/6 14:00-14:50
NDB・DPCデータベース研究人材育成
＜短期集中セミナー＞

高次元傾向スコア

山名隼人
東京大学大学院医学系研究科ヘルスサービスマニエーション講座

観察研究・交絡

- 治療法の選択とアウトカムの両方に影響を及ぼす要因が存在する場合

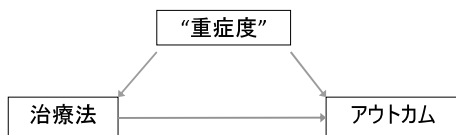


- 例：軽症例に治療A, 重症例に治療B
⇒見かけ上、Aが良い

観察研究・交絡

後ろ向き研究の限界

- 必要な交絡因子が常に測定され、データが入手可能であるとは限らない
- 未測定交絡因子の存在は、後ろ向き観察研究の最大の課題



観察研究・交絡

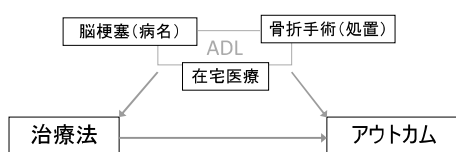
大規模データベースの利点

- DPCデータやレセプトのデータベースには、診断名・処方・処置など膨大な量のデータが蓄積されている
- 患者が処方や処置を受けるのには、何らかの理由がある
- 未測定交絡因子の代理変数とみなす
例：カテコラミンの使用 ⇨ ショック
気管挿管 ⇨ 呼吸不全

観察研究・交絡

交絡因子を間接的に調整

- 例：



- ADLそのものはデータベースでは測定できないが、ADLを反映したデータは測定可能

高次元傾向スコア

背景

- 傾向スコアの推定：
治療選択を従属変数とし、測定された交絡因子を独立変数に投入して回帰分析を実施
- 膨大なデータの中からどのようにして独立変数を選択するか？
 - 自力で選択するには限界がある
 - データを有効活用できない可能性
 - 直感的には関係ない変数が重要な交絡因子

高次元傾向スコア

高次元傾向スコアとは

- 傾向スコアの拡張
(スコア推定のための変数選択の方法)
- 一定のアルゴリズムに沿って、傾向スコアの推定に用いる変数をデータの種類ごとに選択する
- データの種類 = "次元"

Schneeweiss S et al. *Epidemiology* 2009;20:512-22. [Erratum: *Epidemiology* 2018;29:e63-e64]

高次元傾向スコア

高次元傾向スコアとデータベース

- NDB等のデータベースでは、様々なデータが種類ごとに分かれて格納されている



- 高次元傾向スコアの考え方に適合

高次元傾向スコアの活用

高次元傾向スコアの作成

- (1) 次元の決定
- (2) 変数コードの抽出
- (3) 変数コードの出現回数の評価
- (4) 共変量のバイアス評価
- (5) 変数の決定
- (6) 傾向スコアの推定

傾向スコアの確認

アウトカム比較

高次元傾向スコアの作成 (1)

次元の決定

- データの種類 = "次元"
- レセプトデータの場合：
傷病名、医薬品、診療行為、etc
入院、外来
- 次元の決め方に制限はない

6

高次元傾向スコアの作成 (2)

変数コードの抽出

- 各次元ごとに候補となる変数コードを指定
例：

傷病名	ICD-10コード	E11.9
薬剤	ATC分類	C08CA01

- 出現割合の確認：
基準期間内に、対象患者の何%で出現したか
例：治療A開始の前12か月間

- 上位n個の変数を候補として選択

6×200
 $=1200$

高次元傾向スコアの作成 (3)

変数コードの出現回数の評価

- 基準期間の中で、患者ごとに各変数コードが何回出現したかを数える
- それぞれの変数に対して、3つの二値変数を作成
 - ① 1回以上出現しているか
 - ② 出現した患者の中央値よりも多い回数出現しているか
 - ③ 出現した患者の75パーセントイル値よりも多い回数出現しているか

1200×3
 $=3600$

高次元傾向スコアの作成 (4)

共変量のバイアス評価

- 各変数と治療およびアウトカムとの関連を用いて、バイアスの程度を評価

$$Bias_M = \frac{Pc1(RRcd-1)+1}{Pc0(RRcd-1)+1}$$

Pc_1, Pc_0 : 変数の治療群と対照群における割合

RR_{cd} : 変数とアウトカムについての未調整リスク比

- $| \log(Bias_M) |$ を計算 (対数の絶対値)

高次元傾向スコアの作成 (5)

変数の決定

- $| \log(Bias_M) |$ を比較
- バイアス評価の高い順に、共変量を傾向スコア推定のための変数として選択
- 既知の交絡因子を追加

3600
↓
500+α

高次元傾向スコアの作成 (6)

傾向スコアの推定

- 治療選択を従属変数としたロジスティック回帰により傾向スコアを推定

500+α
↓
1

傾向スコアの確認

傾向スコアを用いたアウトカム比較

高次元傾向スコアを用いた研究

研究例:

Douros A et al. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ* 2018; 362: k2693.

Patient: メトホルミンで治療開始した2型糖尿病患者

Exposure: SU剤を追加・SU剤に変更

Control: メトホルミン単剤継続

Outcome: 心筋梗塞・全死亡・重症低血糖

Data source: UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD) + Hospital Episode Statistics (HES)

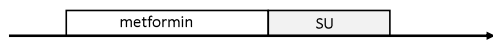
高次元傾向スコアを用いた研究

Prevalent new-user design

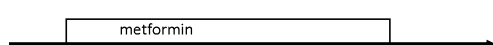
- SU剤追加



- SU剤に変更



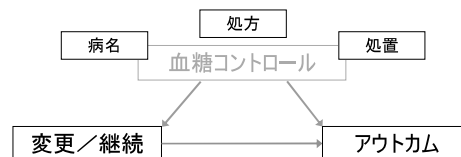
- メトホルミン継続



高次元傾向スコアを用いた研究

交絡因子

- 変更時点の血糖コントロール

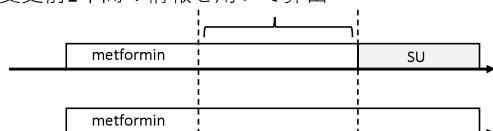


- そのものはデータベースでは測定できないが、反映したデータは測定可能

高次元傾向スコアを用いた研究

高次元傾向スコアの活用

- 2群間で一致させる
 - メトホルミン治療期間・処方数・HbA1c
- +
- 高次元傾向スコアを用いる
 - 変更前1年間の情報を用いて算出



高次元傾向スコアを用いた研究

傾向スコアの算出

- 7次元 → 500変数を選択
- CPRD
- Drug prescriptions
 - Procedures
 - Diagnoses
 - Disease history
 - Administrative information
- HES
- Diagnoses
 - Procedures

高次元傾向スコアの利点と限界

利点

- 変数選択が恣意的にならず、研究者が事前に気づかない変数が活用できる
- 従来の傾向スコアと比べて、共変量のバランスがより取れ、治療効果の推定値がより正確にできるという報告
- 未測定の交絡因子もある程度調整できるという報告

Garbe E et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2013
Guertin JR et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2016

高次元傾向スコアの利点と限界

Ishimaru M et al. Association between perioperative oral care and postoperative pneumonia after cancer resection. *Clin Oral Investig* 2019 [epub]より抜粋：

	口腔ケアあり	口腔ケアなし		口腔ケアあり	口腔ケアなし
BMI			高次元傾向スコア		
あり	41.1%	32.1%	マッチング	40.4%	40.3%
なし	30.4%	26.1%		30.8%	28.2%
欠損	28.5%	41.5%		28.7%	31.5%

- マッチングに用いなかった背景因子についても、高次元傾向スコアによりバランスされた

高次元傾向スコアの利点と限界

限界

- 未測定交絡因子について、完全に調整できたとはい切ることはいできない
- 選択された変数が臨床的に解釈しづらいことがある

高次元傾向スコアの活用

ウェブサイト

- Division of Pharmacoepidemiology & Pharmacoeconomics, Brigham and Women's Hospital Department of Medicine
- 高次元傾向スコアの考案者 S. Schneeweissら
- <http://www.drugapi.org/dope-downloads/>
- 解説、Toolbox (SAS, Rのコード)

自己対照研究デザイン

岩上将夫, MD, MPH, MSc, PhD

筑波大学 ヘルスサービスリサーチ分野 助教
ロンドン大学 (LSHTM), Honorary Assistant Professor

連絡先: iwa1983@gmail.com

自己対照研究デザイン (self-controlled study design) とは

アウトカムが起こった人のみを対象に、その人の過去の適当な1~複数の時点または期間と比較したり (ケース・クロスオーバー法 case-crossover)、その人の過去および未来の期間と比較したりすること (自己対照ケースシリーズ self-controlled case series) である。

個人内での比較を行うため、個人の中でそうそう変化しない因子 (例: 性別、遺伝子、生活習慣) は統計解析で調整しなくても自然に相殺される。

因果の追求のため (だけ) に用いる。

と、いきなり言われても困るかもしれないので、、、

本日の内容

1. イントロダクション
2. 自己対照研究デザインの歴史
3. 古典的な研究デザインとの比較
4. 自己対照研究デザインを用いる時の注意点
5. まとめ

1. イントロダクション

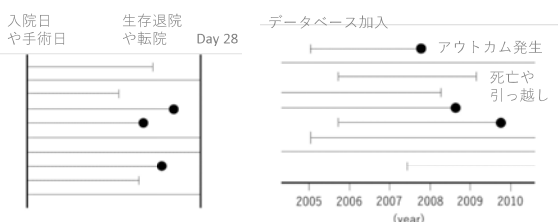
(1) 入院データ vs. 外来 (一般住民) データ

	入院データベース (例: DPC, MDV)	外来 (一般住民) データベース (例: JMDC, NDB)
① コホートのタイプ	Closed	Open
② 曝露因子	(多くが) time-invariant	(多くが) time-variant
③ アウトカム	(多くが) 死亡	様々なアウトカム

1. イントロダクション

(1) 入院データ vs. 外来 (一般住民) データ

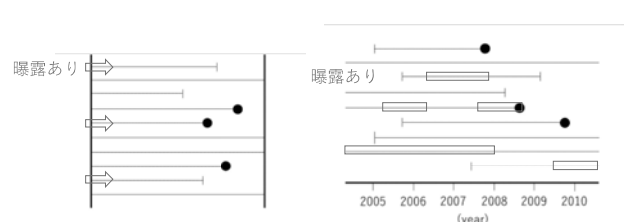
	入院データベース (例: DPC, MDV)	外来 (一般住民) データベース (例: JMDC, NDB)
① コホートのタイプ	Closed	Open
② 曝露因子	(多くが) time-invariant	(多くが) time-variant
③ アウトカム	(多くが) 死亡	様々なアウトカム



1. イントロダクション

(1) 入院データ vs. 外来 (一般住民) データ

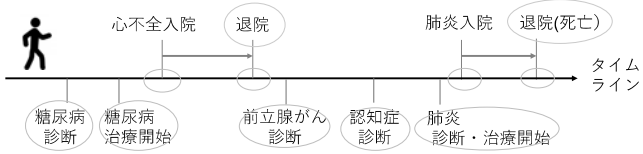
	入院データベース (例: DPC, MDV)	外来 (一般住民) データベース (例: JMDC, NDB)
① コホートのタイプ	Closed	Open
② 曝露因子	(多くが) time-invariant	(多くが) time-variant
③ アウトカム	(多くが) 死亡	様々なアウトカム



1. イントロダクション

(1) 入院データ vs. 外来（一般住民）データ

	入院データベース (例: DPC, MDV)	外来(一般住民) データベース (例: JMDC, NDB)
① コホートのタイプ	Closed	Open
② 曝露因子	(多くが) time-invariant	(多くが) time-variant
③ アウトカム	(多くが) 死亡	様々なアウトカム



1. イントロダクション

(2) 記述的研究 vs. 分析的研究

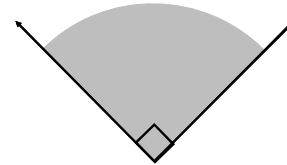
記述的な研究

分析的な研究

実態を把握したい

- 疾病の負担
- 地域格差
- 時間的変化

因果を追求したい



1. イントロダクション

(3) 因果の追求の方法 (≒交絡を減らす方法)

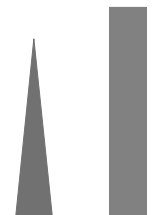
1. ランダム化

2. 研究デザイン

3. 統計解析

- 自己対照研究デザイン
- 交絡因子のマッチング
- 傾向スコア解析
- (多変量)回帰モデル

入院データ 外来データ

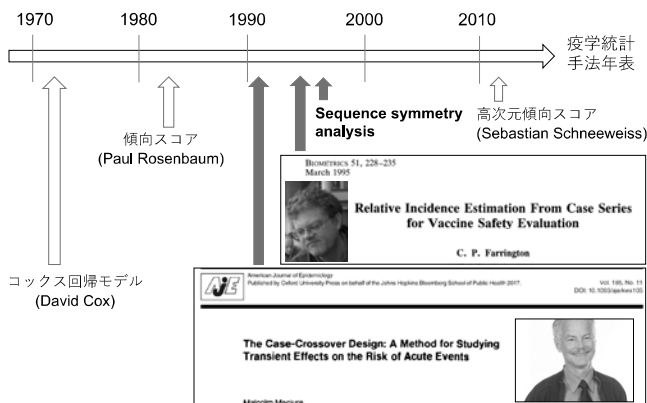


使用頻度や有用性 (あくまでイメージ)

本日の内容

1. イントロダクション
2. 自己対照研究デザインの歴史
3. 古典的な研究デザインとの比較
4. 自己対照研究デザインを用いる時の注意点
5. まとめ

自己対照研究デザインの歴史



自己対照研究デザインの歴史：ケース・クロスオーバー法(1)

Should We Use a Case-Crossover Design?

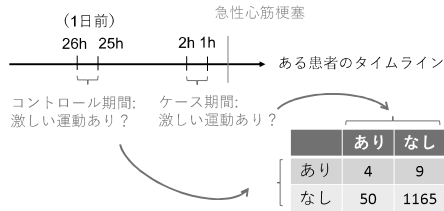
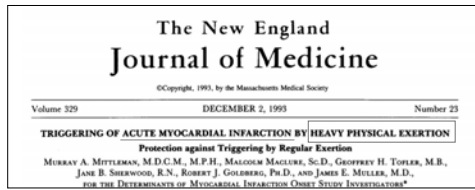
M. Maclure¹ and M. A. Mittleman^{1,2}

BACKGROUND AND SIGNIFICANCE

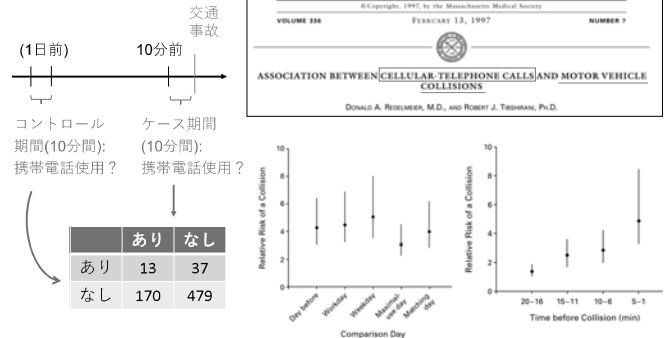
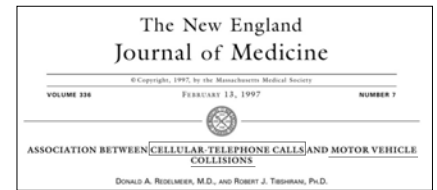
How Has the Design Been Used So Far?

Our MI onset study was able to quantify the strength of triggers of MI, such as episodes of physical exertion (29), anger (28), sexual activity (32), cocaine use (30), and bereavement (27). Others have replicated our findings on the role of exertion (8a, 14, 53) and anger (31) and have suggested a role of respiratory infections (25). The method was applied to several studies in progress that had data amenable to case-crossover analysis (5, 12, 24). Soon it attracted the interest of epidemiologists studying injuries (36, 40, 52) and adverse drug events (1, 2, 49, 50). The design received widest recognition in 1997 when lay media publicized a study showing that car telephone calls increased the risk of collisions (21, 38).

自己対照研究デザインの歴史：ケース・クロスオーバー法(2)



自己対照研究デザインの歴史：ケース・クロスオーバー法(3)

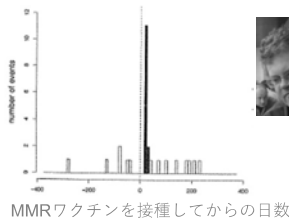


自己対照研究デザインの歴史：自己対照ケースシリーズ(1)

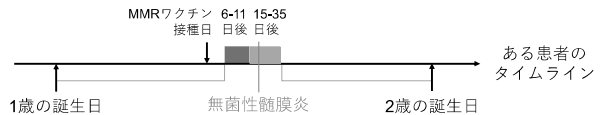
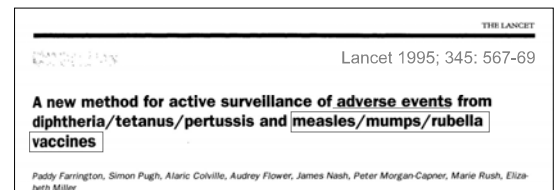
2.1 Genesis of the SCCS method

In 1992, a team of microbiologists and epidemiologists, along with a statistician, met in London to discuss a potential problem with the measles, mumps and rubella (MMR) vaccine, which had been introduced in the United Kingdom in 1988. Some time earlier, a signal had been picked up suggesting that mumps meningitis was occurring more frequently than expected following vaccination with MMR vaccines containing the Urabe mumps strain. In response,

小児の無菌性髄膜炎の発生患者数



自己対照研究デザインの歴史：自己対照ケースシリーズ(2)



Event	Number of admissions	Admission 6-11 days after vaccination		p value	Admission 15-35 days after vaccination		p value
		No	RI* (95% CI)		No	RI* (95% CI)	
Febrie convulsion or aseptic meningitis	1062	49	3.04 (2.27-4.07)	<0.0001*	85	1.51 (1.21-1.90)	<0.001

自己対照研究デザインの歴史：イギリスでの実例

Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting	THE LANCET
Exposure to Tricyclic and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants and the Risk of Hip Fracture	American Journal of Epidemiology
Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study	BMJ
Antipsychotic drugs and risks of myocardial infarction: a self-controlled case series study	European Heart Journal
The Risk of Fractures Associated with Thiazolidinediones: A Self-controlled Case-Series Study	PLOS MEDICINE
Invasive Dental Treatment and Risk for Vascular Events: A Self-Controlled Case Series	Annals of Internal Medicine
Orlistat and the risk of acute liver injury: self controlled case series study in UK Clinical Practice Research Datalink	BMJ
Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study	Clinical Infectious Diseases

自己対照研究デザインの歴史：アメリカでの実例

Bariatric Surgery and Emergency Department Visits and Hospitalizations for Heart Failure Exacerbation	JACC
Bariatric surgery is associated with lower risk of acute care use for cardiovascular disease in obese adults	Cardiovascular Research
Association of bariatric surgery with risk of acute care use for hypertension-related disease in obese adults: population-based self-controlled case series study	BMC Medicine
Association between bariatric surgery and rate of hospitalizations for stable angina pectoris in obese adults	Heart
Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults	The Journal of Allergy-Clinical Immunology
Effect of Bariatric Surgery on Emergency Department Visits and Hospitalizations for Atrial Fibrillation	American Journal of Cardiology
Reduced Risk of Acute Exacerbation of COPD After Bariatric Surgery	CHEST
Association of Bariatric Surgery With Risk of Infectious Diseases: A Self-Controlled Case Series Analysis	Clinical Infectious Diseases

自己対照研究デザインの歴史：日本での事例(1)

Drug Saf
https://doi.org/10.1007/s00264-018-0676-9

CrossMark

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Potentially Inappropriate Medication Prescribing and Risk of Unplanned Hospitalization among the Elderly: A Self-Matched, Case-Crossover Study

Izumi Sato^{1,2} · Yosuke Yamamoto³ · Genta Kato⁴ · Koji Kawakami⁵

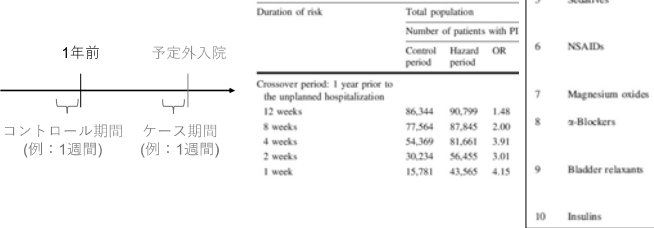


Table 2 Potentially inappropriate

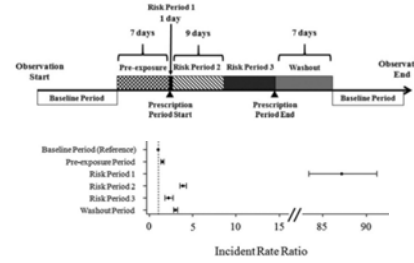
Rank	Drug class
1	Antidiabetics
2	Diuretics
3	Antithrombotics
4	H ₂ blockers
5	Sedatives
6	NSAIDs
7	Magnesium oxides
8	α-Blockers
9	Bladder relaxants
10	Insulins

自己対照研究デザインの歴史：日本での事例(2)

Risk of Acute Asthma Attacks Associated With Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Self-Controlled Case Series

Yoshinori Takeuchi, DVM, PhD, MPH¹, Takashi Ando, MPharm¹, Chieko Ishiguro, MPH¹, and Yoshiaki Uyama, PhD¹

Thrombosis, Inflammation & Respiratory Science 2017, Vol. 5(1): 113-141 © The Author(s) 2016. Rights and permissions: sagepub.com/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/1044790116679616



自己対照研究デザインの歴史：日本での事例(3)

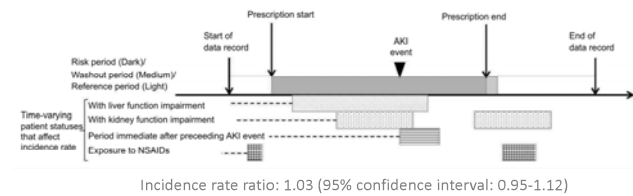
Clinical Epidemiology

ORIGINAL RESEARCH

Acetaminophen administration and the risk of acute kidney injury: a self-controlled case series study

Shojuke Hiraga^{1,2}, Hiroyuki Yamada¹, Tatsuo Tsukamoto^{1,3}, Kazuki Yoshida⁴

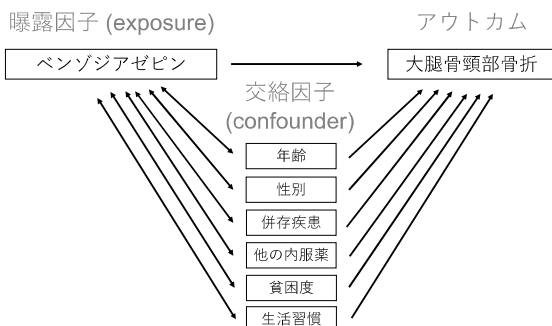
Background: Acetaminophen (APAP) is frequently used for analgesia and is considered safer than nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the kidneys. However, there is little epidemiological evidence of the association between APAP and acute kidney injury (AKI). **Objective:** To examine the association between APAP and AKI using the self-controlled case series design.



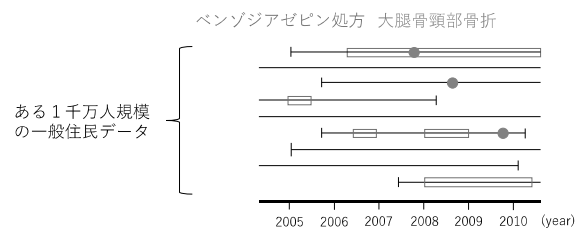
本日の内容

1. イントロダクション
2. 自己対照研究デザインの歴史
3. 古典的な研究デザインとの比較
4. 自己対照研究デザインを用いる時の注意点
5. まとめ

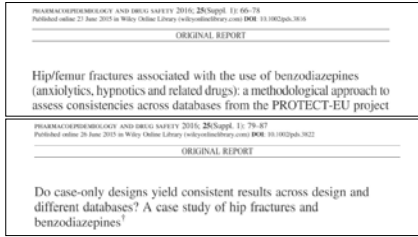
例：ベンゾジアゼピンと大腿骨頸部骨折の（因果の）検討



例：ベンゾジアゼピンと大腿骨頸部骨折の（因果の）検討



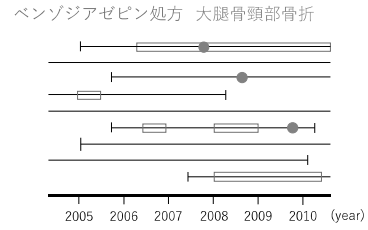
例：ベンゾジアゼピンと大腿骨頸部骨折の（因果の）検討



意図的に、
同じデータを使って、
4つの研究デザインで、
同じリサーチクエス
ションを検討した論文

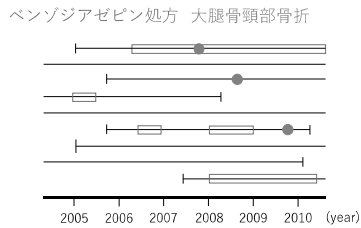
	比較の方法	
	曝露有り vs 無し	アウトカム 有り vs 無し
古典的な研究デザイン (個人間比較)	コホート研究	症例対照研究
自己対照デザイン (個人内比較)	自己対照ケースシリーズ	ケース・クロスオーバー法

例：ベンゾジアゼピンと大腿骨頸部骨折の（因果の）検討



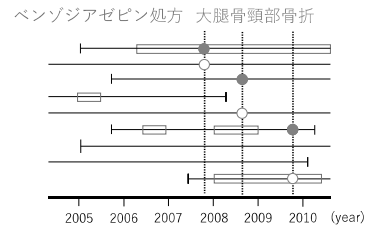
	比較の方法	
	曝露有り vs 無し	アウトカム 有り vs 無し
古典的な研究デザイン (個人間比較)	コホート研究	症例対照研究
自己対照デザイン (個人内比較)	自己対照ケースシリーズ	ケース・クロスオーバー法

例：ベンゾジアゼピンと大腿骨頸部骨折の（因果の）検討



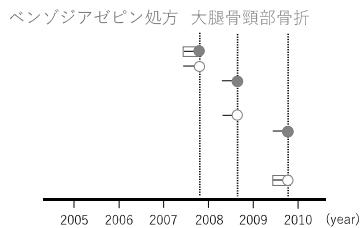
	比較の方法	
	曝露有り vs 無し	アウトカム 有り vs 無し
古典的な研究デザイン (個人間比較)	コホート研究 調整後HR 1.66 (1.54-1.78)	症例対照研究
自己対照デザイン (個人内比較)	自己対照ケースシリーズ	ケース・クロスオーバー法

例：ベンゾジアゼピンと大腿骨頸部骨折の（因果の）検討



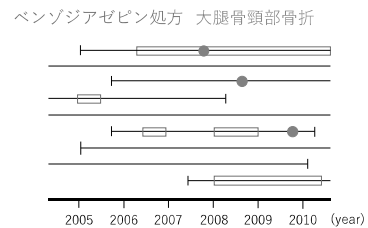
	比較の方法	
	曝露有り vs 無し	アウトカム 有り vs 無し
古典的な研究デザイン (個人間比較)	コホート研究	症例対照研究 調整後OR 1.60 (1.49-1.72)
自己対照デザイン (個人内比較)	自己対照ケースシリーズ	ケース・クロスオーバー法

例：ベンゾジアゼピンと大腿骨頸部骨折の（因果の）検討



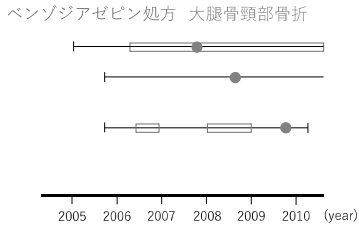
	比較の方法	
	曝露有り vs 無し	アウトカム 有り vs 無し
古典的な研究デザイン (個人間比較)	コホート研究	症例対照研究 調整後OR 1.60 (1.49-1.72)
自己対照デザイン (個人内比較)	自己対照ケースシリーズ	ケース・クロスオーバー法

例：ベンゾジアゼピンと大腿骨頸部骨折の（因果の）検討



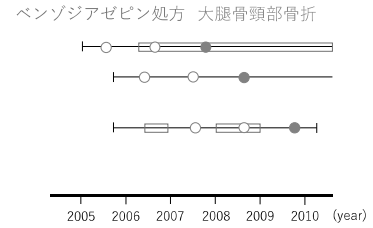
	比較の方法	
	曝露有り vs 無し	アウトカム 有り vs 無し
古典的な研究デザイン (個人間比較)	コホート研究	症例対照研究
自己対照デザイン (個人内比較)	自己対照ケースシリーズ	ケース・クロスオーバー法

例：ベンゾジアゼピンと大腿骨頸部骨折の（因果の）検討



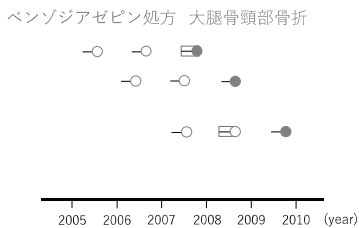
	比較の方法	
	曝露 有り vs 無し	アウトカム 有り vs 無し
古典的な研究デザイン (個人間比較)	コホート研究	症例対照研究
自己対照デザイン (個人内比較)	自己対照ケースシリーズ 年齢調整後 RR 1.37 (1.27-1.47)	ケース・クロスオーバー法

例：ベンゾジアゼピンと大腿骨頸部骨折の（因果の）検討



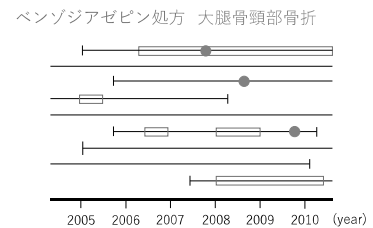
	比較の方法	
	曝露 有り vs 無し	アウトカム 有り vs 無し
古典的な研究デザイン (個人間比較)	コホート研究	症例対照研究
自己対照デザイン (個人内比較)	自己対照ケースシリーズ	ケース・クロスオーバー法

例：ベンゾジアゼピンと大腿骨頸部骨折の（因果の）検討



	比較の方法	
	曝露 有り vs 無し	アウトカム 有り vs 無し
古典的な研究デザイン (個人間比較)	コホート研究	症例対照研究
自己対照デザイン (個人内比較)	自己対照ケースシリーズ	ケース・クロスオーバー法 調整後OR 1.55 (1.41-1.70)

例：ベンゾジアゼピンと大腿骨頸部骨折の（因果の）検討



	比較の方法	
	曝露 有り vs 無し	アウトカム 有り vs 無し
古典的な研究デザイン (個人間比較)	コホート研究 調整後HR 1.66 (1.54-1.78)	症例対照研究 調整後OR 1.60 (1.49-1.72)
自己対照デザイン (個人内比較)	自己対照ケースシリーズ 年齢調整後 RR 1.37 (1.27-1.47)	ケース・クロスオーバー法 調整後OR 1.55 (1.41-1.70)

本日の内容

1. イントロダクション
2. 自己対照研究デザインの歴史
3. 古典的な研究デザインとの比較
4. 自己対照研究デザインを用いる時の注意点
5. まとめ

自己対照研究デザインに必要な仮定

ケース・クロスオーバー法：

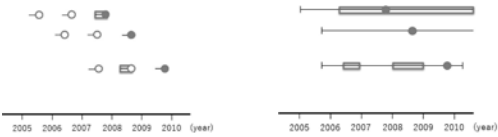
- ①曝露が間欠的で、その影響が一過性であり、持ち越し効果が無いこと
- ②アウトカムが稀であり、突然発生する類のもので、曝露が無い期間でその発生率が一定であること
- ③研究対象期間に曝露のトレンドが大きく変化していないこと

自己対照ケースシリーズ：

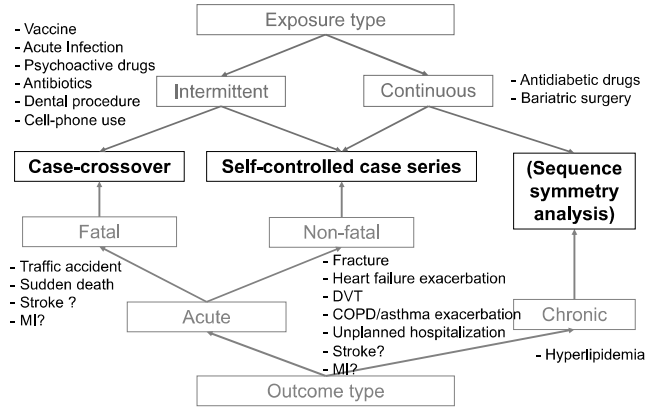
- ①アウトカムが反復して発生する場合は1回目の発生が後の発生確率を変えないこと
- ②アウトカムの発生がその後の観察期間に影響しないこと
- ③アウトカムの発生がその後の曝露の確率に影響しないこと

自己対照研究デザインに必要な仮定
(曝露因子とアウトカムの特徴という観点から)

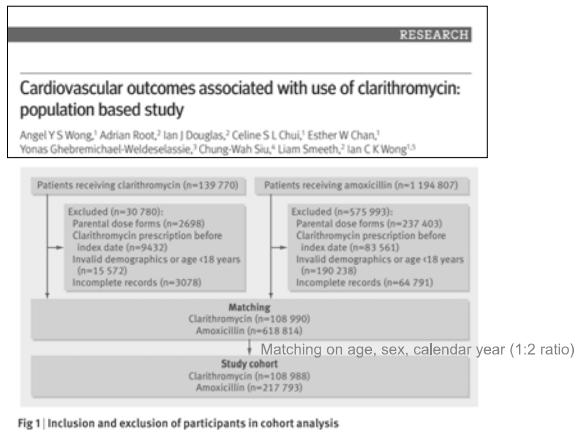
	ケース・クロスオーバー法	自己対照研究デザイン
曝露因子	曝露が間欠的で、その影響が一過性であり、持ち越し効果が無いこと	アウトカムの発生がその後の曝露の確率に影響しないこと
アウトカム	アウトカムが稀であり、突然発生する類のもので、曝露が無い期間でその発生率が一定であること	アウトカムの発生がその後の観察期間に影響しないこと



自己対照研究デザインに必要な仮定
(曝露因子とアウトカムの特徴という観点から)



コホート研究との併用 (好例)



コホート研究との併用 (好例)

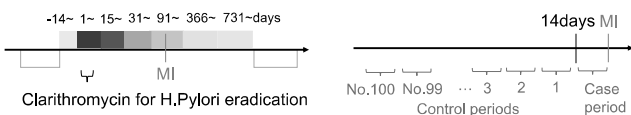
Table 2 | Propensity score adjusted rate ratios of all outcomes with clarithromycin use compared with amoxicillin use

Outcomes by treatment duration	Before propensity score adjustment			Analysis restricted to patients with comparable propensity scores			
	No. of patients	Mean follow-up (days)	No. of events	Rate ratio (95% CI)	No. of patients	No. of events	Rate ratio (95% CI)
Myocardial infarction							
Days 1-14							
Clarithromycin	102514	10.6	132	2.72 (2.15 to 3.44)	90411	117	3.66 (2.82 to 4.76)
Amoxicillin	204855	13.9	149	—	186888	132	—
Days 15-30							
Clarithromycin	70184	15.7	11	1.23 (0.62 to 2.43)	62803	7	1.06 (0.44 to 2.60)
Amoxicillin	100720	15.7	34	—	183379	25	—
Days 31-90							
Clarithromycin	67707	57.8	23	1.31 (0.82 to 2.12)	60826	19	1.10 (0.63 to 1.92)
Amoxicillin	193522	52.7	67	—	177022	59	—
Days 91-365							
Clarithromycin	63155	251.4	67	1.15 (0.87 to 1.52)	57197	56	0.90 (0.65 to 1.24)
Amoxicillin	180522	252.2	221	—	165594	198	—
Days 366-730							
Clarithromycin	53684	339.8	72	1.23 (0.94 to 1.61)	49126	64	1.17 (0.86 to 1.59)
Amoxicillin	153426	336.2	223	—	141460	205	—
Days 731-1095							
Clarithromycin	46586	344.4	62	1.18 (0.88 to 1.57)	42977	57	1.01 (0.72 to 1.40)
Amoxicillin	130464	340.7	198	—	120937	182	—

コホート研究との併用 (好例)

Table 3 | Patient characteristics, incidence rate ratios (case series analysis), and odds ratios (case crossover analysis) of myocardial infarction, arrhythmia, and stroke. Values in brackets are 95% confidence intervals unless stated otherwise

Characteristics	Self controlled case series	Case crossover
Myocardial infarction		
No in sample	740	308
Median age (years)*	65.0	73.3
Men (%)	50.8 (68.7)	201 (65.3)
14 days before treatment	0.81 (0.26 to 2.53)	—
Days after treatment:		
1-14	3.38 (1.89 to 6.04)	2.20 (1.23 to 3.95)
15-30	0.78 (0.25 to 2.42)	—
31-90	0.89 (0.51 to 1.56)	—
91-365	1.08 (0.83 to 1.41)	—
366-730	1.05 (0.82 to 1.35)	—
731-1095	0.96 (0.73 to 1.25)	—



本日の内容

1. イントロダクション
2. 自己対照研究デザインの歴史
3. 古典的な研究デザインとの比較
4. 自己対照研究デザインを用いる時の注意点
5. まとめ

Take home message

- 自己対照研究デザインとは、アウトカムが起こった人のみを対象に、その人の過去の適当な1~複数の時点または期間と比較したり（ケース・クロスオーバー法）、その人の過去および未来の期間と比較したりすること（自己対照ケースシリーズ）である。
- 自己対照研究デザインを適切に用いるには数々の仮定を満たす必要があり、仮定を満たすような曝露因子とアウトカムの組み合わせは多くはないが、うまくハマれば因果関係を説得するのに絶大な効果を発揮することがある。
- 最初からアウトカムが起こった人のみを対象にしているため、その絶対リスクには意味はなく、求めた相対リスクから因果関係の議論だけができる。よって、（データがあるなら）従来のコホート研究をやった上で行うべし。

参考Website : <http://sccs-studies.info/index.html>

自己対照ケースシリーズの練習用コマンド・データセットを公開
（1人1行のデータを時間経過と共に分割する方法が学べる）



C.P. Farrington



参考文献（和文）：

- 塩境 一仁, 鍵村 達夫: ケース・クロスオーバー研究. 薬剤疫学 2013;18: 90-4.
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第一分析課. レセプトデータを用いた有害事象発現リスクの評価手法に関する試行調査 (3) 報告書. 平成26年10月.
- 岩上 将夫: 観察研究の統計手法(5)自己対照研究デザイン. Bone Joint Nerve 9(1): 51-57, 2019
- <超絶解説> 医学論文の難解な統計手法が手に取るようにわかる本 (金原出版, 秋頃出版)



(<http://biostatistics.m.u-tokyo.ac.jp/wp-content/uploads/2017/08/20181127symp04.pdf>)