

Self-controlled case seriesの概要と データベース研究における適用事例

東京大学大学院医学系研究科
公共健康医学専攻 生物統計学分野
竹内 由則

本日の内容

- Self-controlled case series (SCCS)
 - SCCSの概要
 - SCCSにおける統計解析
 - SCCSの拡張
- 適用事例紹介
 - 非ステロイド性抗炎症薬による急性喘息発作リスク評価
- まとめ

本日の内容

- Self-controlled case series (SCCS)
 - SCCSの概要
 - SCCSにおける統計解析
 - SCCSの拡張
- 適用事例紹介
 - 非ステロイド性抗炎症薬による急性喘息発作リスク評価
- まとめ

自己対照研究手法

Self-controlled methods

- 疾患を発症したケースのみを解析対象とし、ケースにおける異なった時点の情報を対照として扱うことで、曝露とイベントの関連を評価する手法
- 自身における別期間をコントロールとするため、時間非依存性共変量（性別、生活習慣、遺伝的要因等）の影響を自動的に調整できる場合がある
- 重要な交絡要因の情報を得られないというデータベース研究の限界をカバーできると期待されている
- 代表的な自己対照研究手法
 - Self-Controlled Case Series (SCCS)
 - Case-Cross Over design (CCO)
 - Sequence Symmetry Analysis (SSA)

Self-Controlled Case Series (SCCS)

- イベントが発現した対象（ケース）自身をコントロールとする自己対照研究手法の一つ
- 全てのケースが解析対象
- ケースごとの観察期間中に、対象曝露によるリスク期間を設定し、それ以外の期間をベースライン期間とする
- ワクチンの安全性評価を行うために提案



SCCSの特徴

○長所

- 時間非依存性共変量（既知/未知に依らず）の影響を自動的に調整可能
- 複数回の曝露・イベントを評価可能
- 情報があれば時間依存性共変量の影響も調整可能
- 推定量の精度が高い

○限界

- やや強い前提条件が必要
 - ・ 後述
- 絶対リスクは推定できない

本日の内容

- Self-controlled case series (SCCS)
 - SCCSの概要
 - SCCSにおける統計解析
 - SCCSの拡張
- 適用事例紹介
 - 非ステロイド性抗炎症薬による急性喘息発作リスク評価
- まとめ

SCCSにおける統計解析

○必要とされる前提条件

1. イベントの発生が稀か、ポアソン過程に従って発生する
2. イベントの発生が観察期間の長さに影響を与えない
3. イベントの発生がその後の曝露発生に影響を与えない
4. 曝露の発生が“イベントの特定”に影響を与えない

発生リスクのモデリング

- 単位時間当たりのイベント発生率は期間 k の中で一定と仮定
- 対象者 i の期間 k における発生率 λ_{ik} のモデル化

$$\lambda_{ik} = \exp \{ \varphi_i + \beta_C C_i + \beta_X X_i(k) + \beta_V V_i(k) \}$$

- ✓ φ_i : ベースラインリスク
- ✓ C_i : 時間非依存性 (ベースライン) 共変量
- ✓ $V_i(k)$: 期間 k の時間依存性共変量
- ✓ $X_i(k)$: 期間 k の曝露
- ✓ $\beta_C, \beta_X, \beta_V$: それぞれの変数の効果

条件付きポアソンモデル

- 各対象者*i*のイベント回数 n_i を固定 (条件付け)
- 対数尤度

$$\begin{aligned}
 l(\beta_X, \beta_V) &= \text{const.}(n_{ik}) + \sum_{i=1}^N \sum_k n_{ik} \log \left[\frac{\lambda_{ik} t_{ik}}{\sum_r \lambda_{ir} t_{ir}} \right] \\
 &= \text{const.}(n_{ik}) + \sum_{i=1}^N \sum_k n_{ik} \log \left[\frac{\exp\{\varphi_i + \beta_C C_i + \beta_X X_i(k) + \beta_V V_i(k)\} t_{ik}}{\sum_r \exp\{\varphi_i + \beta_C C_i + \beta_X X_i(r) + \beta_V V_i(r)\} t_{ir}} \right] \\
 &= \text{const.}(n_{ik}) + \sum_{i=1}^N \sum_k n_{ik} \log \left[\frac{\exp\{\beta_X X_i(k) + \beta_V V_i(k)\} t_{ik}}{\sum_r \exp\{\beta_X X_i(r) + \beta_V V_i(r)\} t_{ir}} \right]
 \end{aligned}$$

- ✓ n_{ik} : 期間*k*のイベント数
- ✓ t_{ik} : 期間*k*の長さ

条件付きポアソンモデル

– 対数尤度の特徴

- ✓ ケース以外は尤度関数に寄与しない
- ✓ ベースラインリスク ϕ_i & 時間非依存性共変量 C_i の影響は尤度関数からキャンセルアウトされる
- ✓ 時間非依存性共変量と時間依存性共変量との交互作用項がある場合はキャンセルアウトされない
⇒明示的な調整が必要

(Takeuchi et al., *BMC Med Res Methodol.*, 2018)

– 統計解析

- ✓ 条件付きポアソン回帰モデルにより曝露効果 β_x (発生率比, Incidence Rate Ratio, IRR) を推定

本日の内容

- Self-controlled case series (SCCS)
 - SCCSの概要
 - SCCSにおける統計解析
 - SCCSの拡張
- 適用事例紹介
 - 非ステロイド性抗炎症薬による急性喘息発作リスク評価
- まとめ

前提条件のViolation

- 必要となる前提（スライド 8 参照）が満たされない場合、推定に何らかのバイアスが入る可能性がある
 - ✓ 前提 2（イベントの発生が観察期間の長さに影響を与えない）が満たされない例：
 - 致死性or重篤なイベント（心筋梗塞等）により、対象者の観察が打ち切られる
 - ✓ 前提 3（イベントの発生がその後の曝露発生に影響を与えない）が満たされない例：
 - 曝露医薬品の使用が禁忌となるイベントにより、その後の曝露発生頻度が低下
- 前提条件を緩和を目的とした、SCCSの拡張法がいくつか提案されている

SCCS for event-dependent observation periods

- 前提2（イベントの発生が観察期間の長さに影響を与えない）が満たされない場合に対応
- Inverse probability of censoring weight (IPCW) による重み付け解析を用い、イベントに依存した観察期間の打ち切りの影響を考慮
 - 全てのイベントがリスク推定に寄与
- 問題点
 - 打ち切り過程のモデリングが非常に煩雑
 - 打ち切り過程が時間非依存性共変量に依存している場合、明示的なモデリングが必要（SCCSの利点が失われる）

(Farrington et al., *J Am Stat Assoc.*, 2011)

SCCS for event-dependent exposures

- 前提3（イベントの発生がその後の曝露発生に影響を与えない）が満たされない場合に対応
- “イベント発生後の曝露がない状況”を仮想的に作り出し、曝露効果を推定
 - ✓ 各イベントは、それ以前のリスク期間における曝露効果推定にのみ寄与
- 問題点
 - リスク期間の最大数が多い場合、計算時間が非常に長くなる
 - “イベント後の曝露がない”状況を仮想的に作り出すために、さらに強い前提が必要になる

本日の内容

- Self-controlled case series (SCCS)
 - SCCSの概要
 - SCCSにおける統計解析
 - SCCSの拡張
- 適用事例紹介
 - 非ステロイド性抗炎症薬による急性喘息発作リスク評価
- まとめ

非ステロイド性抗炎症薬による 急性喘息発作リスク評価

Risk of acute asthma attacks associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A self-controlled case series

(Takeuchi et al., *Ther Innov Regul Sci.*, 2017)

- 研究の目的
 - 自己対照研究手法であるSCCSにより、NSAIDsによる急性喘息発作発現リスクについて評価する

方法

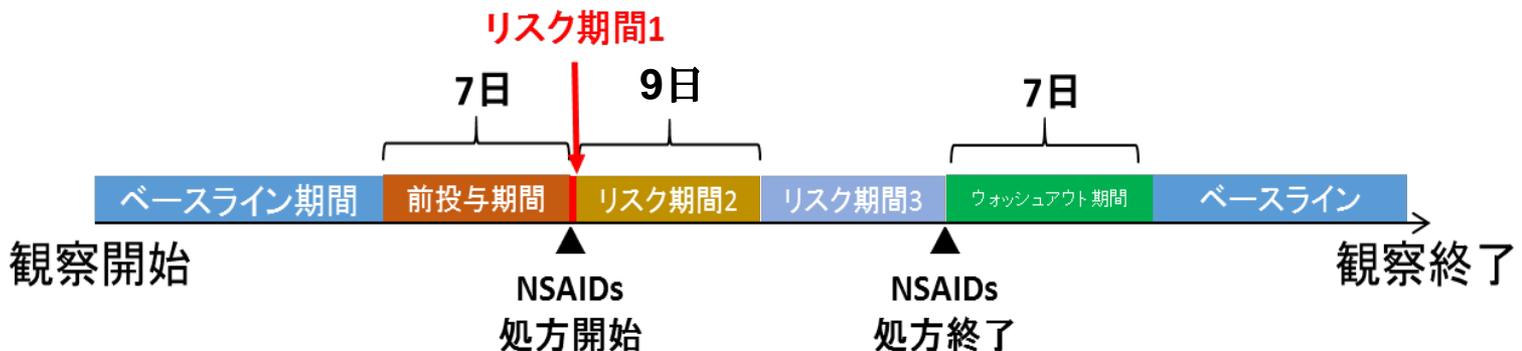
- データソース
 - JMDC社の健康保険組合レセプトデータ
 - データ期間：2012年1月～2013年12月
- 対象集団
 - 適格基準
 - 3か月以上の追跡期間のある者
 - 追跡開始より3か月間を除いた観察期間中に、1度以上イベントを経験している患者
 - 除外基準
 - 追跡開始より3か月の間に「喘息」「喘息発作重積状態」と診断された症例
 - 追跡期間中に「その他の慢性閉塞性肺疾患」と診断された症例

方法

- 曝露の定義
 - NSAIDs（経口・注射・坐薬）の処方
- イベントの定義
 - 診療行為「吸入（ネブライジング）」および、「吸入用 β_2 刺激薬」処方の組み合わせにより特定
 - 吸入の「実施日」と吸入用 β_2 刺激薬の「処方日」が一致している場合、イベント発生と定義

期間の設定

- 前投与期間：NSAIDs処方開始前7日間
- リスク期間1：NSAIDs処方当日
- リスク期間2：NSAIDs処方開始2-10日後
- リスク期間3：NSAIDs処方開始11日後以降
- ウォッシュアウト期間：NSAIDs処方終了から7日
- ベースライン期間：それ以外



季節効果の設定

- 季節効果を時間依存性共変量として設定
 - 春：3～5月
 - 夏：6～8月
 - 秋：9～11月
 - 冬：12～2月
- 季節効果のReferenceは“夏”
 - 最もリスクが低いと考えられるため

解析の種類

- 主要解析
 - 全てのNSAIDsを対象とした、急性喘息発作発症リスクを推定
- 二次解析
 - COX-2非選択性/選択性NSAIDsごとにリスクを推定
 - イベント発生前後7日間（計14日間）に、急性呼吸器感染症（ICD10コード）と診断された症例を除外

結果（患者特性）

		n	%
人数		9,769	
性別	男性	4,562	46.7
	女性	5,207	53.3
年齢	0-9	1,082	11.1
	10-19	1,583	16.2
	20-29	1,530	15.7
	30-39	2,663	27.3
	40-49	1,837	18.8
	50-59	783	8.0
	60-69	259	2.7
	≥70	32	0.3

結果（主要解析・期間の効果）

n = 9,769

変数	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間 (Ref.)	1.00	—
前投与期間	1.44	1.29-1.61
リスク期間1	93.94	90.10-97.95
リスク期間2	3.96	3.63-4.33
リスク期間3	2.19	1.82-2.65
ウォッシュアウト期間	3.01	2.78-3.25

結果（主要解析・季節効果）

n = 9,769

変数	IRR	95%信頼区間
夏 (Ref.)	1.00	—
秋	1.45	1.39-1.52
冬	1.26	1.20-1.33
春	1.29	1.23-1.36

結果 (COX-2非選択性NSAIDs)

n = 8,803

変数	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間 (Ref.)	1.00	—
前投与期間	1.51	1.34-1.69
リスク期間1	87.21	83.37-91.22
リスク期間2	3.88	3.52-4.28
リスク期間3	2.21	1.80-2.71
ウォッシュアウト期間	3.02	2.79-3.28

結果（COX-2選択性NSAIDs）

n = 725

変数	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間 (Ref.)	1.00	—
前投与期間	1.27	0.83-1.95
リスク期間1	8.70	5.90-12.83
リスク期間2	0.99	0.64-1.52
リスク期間3	0.57	0.31-1.03
ウォッシュアウト期間	1.10	0.71-1.71

結果（急性呼吸器感染症を除外）

n = 1,539

変数	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間 (Ref.)	1.00	—
前投与期間	1.10	0.80-1.52
リスク期間1	40.02	34.62-46.26
リスク期間2	2.13	1.85-2.59
リスク期間3	1.85	1.18-2.91
ウォッシュアウト期間	2.80	2.29-3.43

考察

- リスク期間 1 (NSAIDs処方当日) において非常に大きな発生率比が推定
 - NSAIDs投与初日が最も喘息発症リスクが高いという既存の知見と矛盾しない
 - レセプトデータからは同日中の事象の前後関係を知ることは出来ないため、イベント後に曝露が発生した可能性は排除できない
- NSAIDs処方開始から2日目以降にも有意な喘息発作発症リスクが推定
 - NSAIDs処方から2日目以降も喘息発作発症に留意する必要あり

考察

- COX-2非選択性NSAIDsと比較し、**選択性NSAIDs**のリスク期間において**低い喘息発作発症リスク**が推定
 - 喘息発作は、COX-1阻害によって引き起こされるという、既知の知見と矛盾しない
- 急性呼吸器感染症に関連したイベントを除外することで、**解析対象者が減少し、推定リスクも低下**
 - 多くのイベントが急性呼吸器感染症と関連
 - 推定されたリスクは、急性呼吸器感染症と関連しないイベント発生に対するNSAIDsの効果

限界

- 時間依存性交絡の調整が不十分な可能性
 - 併用薬、急性疾患への罹患など
- OTC医薬品の使用状況が不明
- 服薬状況（例：頓服）が不明
- イベント定義の妥当性が未検証
 - 曝露・イベントの誤分類

前提条件の検証

1. イベントの発生が稀か、ポアソン過程に従って発生する
 - 一般集団であれば、喘息発作の発生は稀
2. イベントの発生が観察期間の長さに影響を与えない
 - 喘息発作は致命的/重篤なイベントではない
3. イベントの発生がその後の曝露発生に影響を与えない
 - 喘息の既往がNSAIDsの処方に影響を与える可能性有
4. 曝露の発生が“イベントの特定”に影響を与えない
 - レセプトデータを用いているため、問題ない？

本日の内容

- Self-controlled case series (SCCS)
 - SCCSの概要
 - SCCSにおける統計解析
 - SCCSの拡張
- 適用事例紹介
 - 非ステロイド性抗炎症薬による急性喘息発作リスク評価
- まとめ

まとめ

OSCCSはデータベース研究における便利な研究手法だが、いくつかの考慮すべき点がある

- データベースや研究課題は前提条件をどの程度満たしているか？
- 時間非依存性共変量の影響は必ずしも排除できない
 - 交互作用がある場合など
- 時間依存性交絡要因には脆弱であり、明示的な調整が必要

参考文献

- ✓ Hallas J, Pottegard A. Use of self-controlled designs in pharmacoepidemiology. *J Intern Med*. 2014; 275(6): 581-9.
- ✓ Farrington CP. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. *Biometrics*. 1995; 51(1): 228-35.
- ✓ Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med*. 2006; 25(10): 1768-97.
- ✓ Takeuchi Y, Shinozaki T, Matsuyama Y. A comparison of estimators from self-controlled case series, case-crossover design, and sequence symmetry analysis for pharmacoepidemiological studies. *BMC Med Res Methodol*. 2018; 18: 4.
- ✓ Farrington CP, Anaya-Izquierdo K, Whitaker HJ, Hocine MN, Douglas I, Smeeth L. Self-controlled case series analysis with event-dependent observation periods. *J Am Stat Assoc*. 2011; 106(494): 417-426.
- ✓ Farrington CP, Whitaker HJ, Hocine MN. Case series analysis for censored, perturbed, or curtailed post-event exposures. *Biostatistics*. 2009; 10(1): 3-16.

参考文献（続き）

- ✓Takeuchi Y, Ando T, Ishiguro C, Uyama Y. Risk of acute asthma attacks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs: A self-controlled case series. *Ther Innov Regul Sci*. 2017; 51(3): 332-341.
- 教科書
 - ✓Farrington CP, Whitaker HJ, Weldeselassie YG, *Self-Controlled Case Series Studies-A Modelling Guide with R*, 2018, CRC Press.
 - ✓岩上将夫, 観察研究の統計手法(5) – 自己対照研究デザイン. 2019; 『Bone Joint Nerve』通巻31号 (Vol.9 No.1), In press.
- ウェブサイト
 - ✓SELF-CONTROLLED CASE SERIES STUDIES.
<http://sccs-studies.info/index.html>