Case-control study, cross-sectional study design

이 무 송

울산대학교 의과대학 의학통계학과

환자-대조군 연구

- 위험요인이나 병인요인을 규명하는 연구에서 가장 흔히 쓰인다.
  - risk-factor or etiology studies
- 다음 과정으로 수행된다.
  - 환자군 선정 case selection
  - 대조군 선정 control selection
    - 가끔은 환자와 짝을 맞추어(matching) 대조군을 선정한다.
  - 위험요인 정보를 후향적으로 수집한다.
- 바이어스 가능성이 높다.
- 유사 설계
  - nested case-control studies, case-cohort studies

MEMO

환자군 Cases

- 질병이 발생한 환자
  - 유병(prevalent) 환자 또는 새로이 발생한 (incident) 환자
  - 발병 이전의 위험요인 정보를 수집

단면연구(유병률 연구, prevalence studies)

survey, polls ∈ prevalence studies

- 단면 연구의 경우 위험요인과 질병 여부를 같은 시기에 측정
- 드문 질병의 경우(오른쪽 그림) 전체 대상자 55,000명 중 환자는 500명뿐
- 환자가 아닌 경우는 54,500명
- 위험요인 노출 정보를 전원에 대해 수집하는 것은 자원과 시간의 낭비
- 환자-대조군 연구라면 환자 1명당 대조군 4명으로 충분

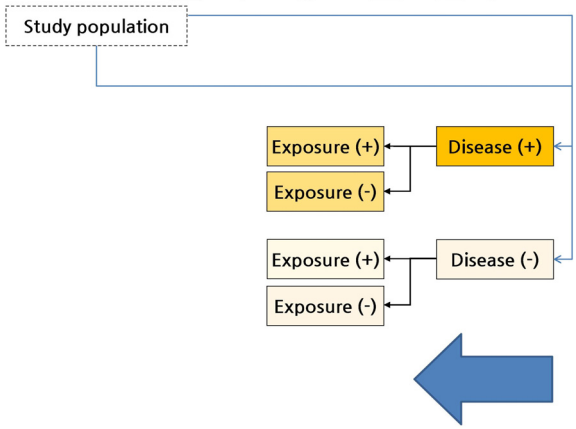
Cross-Sectional Study				
		Disease		
		Yes	No	Total
Exposure	Yes			
	No			
	Total	500	54,500	

환자-대조군 연구에서 연구대상자는...

- 질병 유무에 따라 선택(sampling)된다.
  - 환자군, 대조군
- 각 집단에서 과거에 위험요인에 노출되었는지 조사한다.
- 두 집단 간에 노출 정도를 비교한다.
  - 해당 요인이 위험요인이 아니라면
  - 환자군과 대조군 간에 비슷한 수준일 것이다.

MEMO

환자-대조군 연구



코호트 연구와 비교할 때

- 환자-대조군 연구에서 연구대상자는 질병 여부에 따라 선택된다.
  - 폐암 환자를 폐암이 아닌 사람과 비교한다.
- 코호트 연구에서는 노출 여부에 따라 정의된다.
  - 흡연자와 비흡연자를 비교한다.

장단점

장점	단점
드문 질병의 연구가 가능하다. 10,000명 당 한 명 꼴로 발생하는 질병에 대한 코호트 연구를 하려면 …	**선택(selection) 바이어스 문제가 발생한다.** 환자군은 full disease spectrum을 대표하여야 하며, 대조군은 underlying population을 대표하여야 한다.
환자가 이미 생긴 상태이므로, 환자 발생을 기다리지 않아도 된다.	**노출 정보를 측정할 때 바이어스 (information bias)가 생길 수 있다.** 회상(recall) 바이어스, 불완전한 정보
위험요인 여러 개를 조사할 수 있다. 비용이 적게 든다.	**질병과 노출 간의 시간적 관계를 명확히 판단하기 어려운 경우가 있다.** 예: 운동과 심장질환

MEMO

정보 바이어스의 예
회상 바이어스 recall bias

- 류마티스 관절염과 부모의 과거력
  - A: 관절염 환자 19명과 대조군 201명
  - B: 관절염 환자 40명과 그 형제 자매 40명

A의 경우			
	환자군	대조군	OR
부모 관절염			
없음	3	111	1.0
한 부모	10	74	5.0
모두	6	16	13.9

B의 경우			
	환자군	대조군	OR
부모 관절염			
없음	11	20	1.0
한 부모	23	17	2.5
모두	6	3	3.6

2012-10-08 10

회상 바이어스

- 임신 중 약물 복용과 선천성 심장기형
  - 환자-대조군 연구 / 임신 초기 모르고 피임약 복용

	복용	비복용
환자	11	366
정상	227	199

OR=(11*99)/(366*277)
=0.022

- Plausible
  - **임신 초기 복용하였음에도 불구하고 죄의식 등 때문에 잘못 응답**
  - **정상아 산모는 과장하여 응답**
- **면접 조사원 훈련 / 설문지 작성 등**

2012-10-08 11

환자군의 선정

- 모집단에서 해당 질병의 스펙트럼을 반영해야 한다.
  - 3차 병원의 경우 특이하거나 중증 환자가 주로 내원하게 되므로, 질병 스펙트럼을 반영하는 환자군 선정이 어렵다. Referral bias (Berkson's bias)
- 동질적인 집단으로 선정해야 한다.
  - 위험요인이 서로 다른 질환이 포함되면 곤란하다.
  - 엄격한 포함, 제외기준이 필요하다.
- 새로 진단된(incident) 환자만을 선정하는 것이 좋다.
  - 유병 환자=얼마 전 진단된 사람+그 질병으로 수년간 살아온 사람
  - 생존자는 진단 초기 일찍 사망한 사람들과는 다를 수 있다.

MEMO

대조군의 선정

- 환자-대조군 연구의 핵심
  - 연구시점에서 질병이 없어야 하고
  - 발병하였다면 이 연구의 환자로 포함되었을 사람들을 대표하여야 한다.
    - should represent people who would have been identified and included as cases if they had developed the disease
    - 예: 자궁암 환자-대조군 연구에서 (자궁암 이외의 이유로) 자궁 적출술 받은 사람은 대조군이 될 수 없다.

Potential sources of controls

- 지역사회 대조군: 환자가 발생한 지역사회에 거주하는 사람
  - 일반인구를 대표할 수 있다.
  - 해당 지역사회 거주민(환자가 아닌)의 명단이 있지 않으면 모집하기 어렵다.
  - 랜덤으로 전화할 수는 있지만 발신번호를 보고 받지 않거나 거부한다.
- 환자의 친구 그리고/또는 가족
  - 참여도가 높다
  - 환자와 특성이 비슷할 가능성이 있어 일반인구 대표성이 적다.

- 병원-기반 대조군
  - 환자와 동일 기관에서 다른 질병 환자를 선택한다.
  - 뽑기 쉽고, 진료를 받게 하는 요인이 환자와 비슷하다.
    - referral bias
  - 다른 질병 환자이므로 일반인구와는 위험요인 노출 정도가 다르다.

MEMO

Reye syndrome vs. salicylate

	환자군	대조군			
		응급실	입원 환자	학교 친구	지역사회
아스피린 폭로 (%)	96	40	27	44	34
전체	27	30	22	45	43
대응위험도	–	39	66	33	44

Source: Foundations of Epidemiology Third Ed. Page 230

대조군을 지역사회에서 무작위로 선정, 다양한 대조군을 선정

2012-10-08 16

Matching 짝짓기: 환자군과 대조군

- 연구설계 단계에서
  - 가능한 교란변수(confounder)의 영향을 보정하기 위해
    - 위험요인, 질병과 모두 관련된 변수
  - 보다 효율적 연구수행이 가능하다.
    - 분석단계에서 교란변수를 보정하려면(예: 교란변수에 따라 층으로 나누어 분석) 연구대상자 수를 늘려야 한다.

짝짓기의 어려운 점

- 짝짓기한 변수와 질병과의 관련성은 볼 수 없다.
  - 환자군과 대조군의 연령을 짝짓기하였다면 …
  - 두 군의 연령구조는 동일하므로 …
- overmatching 가능성
  - 위험요인과 교란변수의 관련성이 매우 높은 경우
  - 교란변수를 맞추다 보니 위험요인도 비슷해지고 …
  - 관련성이 낮게 추정된다.
- 특수한 분석기법을 사용하여야 한다.
  - 개별 짝짓기보다는 빈도 짝짓기가 덜 복잡하다.
  - 개별: 45세 환자가 1명 모집되면, 45(±2)세 대조군을 1명 뽑는다.
  - 빈도: 40대 환자군이 40명 있으면, 40대 대조군도 40명 뽑는다.

MEMO

Population-based 환자-대조군 연구

- 환자군: 일정 지역사회의 모든 질병 환자
  - 환자를 놓치거나 중증 환자만 모집할 가능성(referral bias)이 적다.
- 대조군: 동일 지역사회에서 선정
  - 환자와 동일한 모집단에서 선정되었기 때문에 …
  - 편이된(biased) 표본이 선정될(referral bias 등) 가능성이 적다.

환자-대조군 연구에서의 바이어스

- Surveillance bias
  - 특정한 요인(예: 백인)을 가진 사람들이 의료 또는 진료 받을 가능성이 높은 경우(예: 피부질환)
  - 해당 위험요인(예: 인종)이 질병의 위험요인으로 평가될 가능성이 높아진다.
  - 인종에 따라 '증상 발생 시점과 진단 시점 간의 간격'을 계산해 보면 …
- Referral bias

교란현상의 예

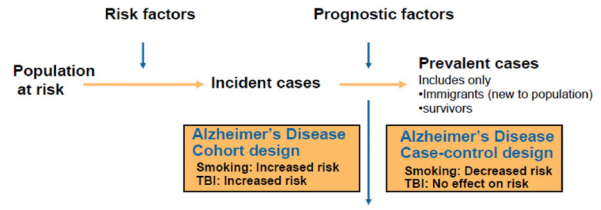
- renal stone의 치료 효과(질병) vs. 치료 방법(위험요인)

치료법	환자 수	성공	실패	성공률
합계(700명)				
수술	350	237	77	78
쇄석술	350	289	61	83
신석의 크기가 작다.				
수술	*87*	*81*	*6*	*93*
쇄석술	*270*	*234*	*36*	*87*
신석의 크기가 크다.				
수술	*263*	*192*	*71*	*73*
쇄석술	*80*	*55*	*25*	*69*

2012-10-08 21

MEMO

Example of Differences in Incident vs. Prevalent Cases



Brenner DE, Neurology 1993;43:293
Ott A, Lancet 1998;351:1840
Williams DB, Neurology 1991:41:1554
Nemetz PN, Am J Epidemiol 1999;149:32

Lost to Case-control Study Design
- •Emigrants
- •Cured survivors
- •Decedents

환자-대조군 연구와 유사한 설계

- Nested case-control design
  - 코호트 연구 내에서
  - 발생한 환자 전원을 환자군으로 …
  - 환자 각각에 대해 …
    - 해당 시점에 질병이 발생하지 않은 사람 중에서 대조군을 선정
- Case-cohort design
  - 코호트 연구 내에서
  - 발생한 환자 전원을 환자군으로 …
  - 연구 시작 시점에 코호트 중 sub-cohort를 선정

환자-대조군 연구의 분석

- 대응위험도(odds ratio)

MEMO

대응위험도의 추정

	Cases of Reye's syndrome	Controls(pooled)
Used salicylates	26	53
Did not use salicylates	1	87
Total	27	140

$$OR = \frac{ad}{bc} = \frac{26*87}{53*1} = \frac{2262}{53} = 42.7$$

Source: Foundations of Epidemiology Third Ed. Page 228

2012-10-08 25

위험요인이 순서형일 때 Ordinal exposure variable

경구 피임약 사용 기간에 따른 유방암의 대응위험도

Duration of OC use	Breast cancer cases	Hospital controls	Odds ratio (estimated relative risk)
No use	235	273	1.0
≤1 Year	27	26	1.2
1-4 Years	43	29	1.7
> 4 Years	46	23	2.3

Source: Foundations of Epidemiology Third Ed. Page 240

A trend is observed

2012-10-08 26

MEMO