

Matching

マッチングはどのようなときに用いますか？

アメリカでは、頸部悪性腫瘍は白人女性より黒人女性に多くみられます（10倍）。これはよく知られている疫学的傾向なので、頸部悪性腫瘍の人種以外のリスクファクターを調べようと思います。ある研究者が地域病院から60人の黒人女性と40人の白人女性患者を調べてきました。そしてコントロールはその地域病院周辺の住民から電話番号をランダムに選ぶことにより抽出されました。100人のコントロールのうち90人は白人女性であり、10人は黒人女性でした。

白人女性

	Exposed	Unexposed	Total
Disease	a_1	b_1	40
No disease	c_1	d_1	90

黒人女性

	Exposed	Unexposed	Total
Disease	a_2	b_2	60
No disease	c_2	d_2	10

これでは0のマスのできてしまうかもしれませんし、数が少なく非常に不正確です。そこで人種をマッチさせてもう一度コントロールを選ぶことにしました。Case 1が白人であればcontrolから1人の白人を選び、次のcaseが黒人であれば1人の黒人controlを選ぶといった要領です。すなわちコントロールの40人の白人女性と60人の黒人女性にしたのです。今回は人種以外のリスクファクターを探そうとしているので人種をmatchingさせても問題ありません。

白人女性

	Exposed	Unexposed	Total
--	---------	-----------	-------

Disease	a_1	b_1	40
No disease	c_1	d_1	40

黒人女性

	Exposed	Unexposed	Total
Disease	a_2	b_2	60
No disease	c_2	d_2	60

コントロールをマッチする際、通常症例数の1倍、2倍、、10倍といった形で行ないます。しかしながら、コントロールの数(分母)が増えれば増える程、症例の数(分子)が霞んでしまいます。また相当コントロールの比を増やさないと、効率が上がりません。特にコントロールの中で exposure された人が少ない場合や RR が大きい場合効率がよくありません。

$H_A=RR$	Exp%	Cont/case						
		1/1	2/1	4/1	8/1	16/1	32/1	
1	100	59	68	80	88	95	97	100
2	5	30	53	71	83	92	95	100
5	5	20	35	54	73	84	93	100

マッチングを行なうことによって人種という大きな因子を度外視して解析することができます。同じ人数を解析するのであればマッチングを行わない場合に比べて相当パワーをあげることができます。

マッチングの実際

Trichopoulos(1969)らは過去人工流産をした既往歴のある女性に子宮外妊娠が多いのではないかと仮説を立てました。

過去少なくとも1度以上妊娠した既往歴を持つ患者(子宮外妊娠)に対して、妊娠の回数、年齢、夫の年齢によりコントロールを選定しました。この研究で知りたいのは人工中絶(exposure)の影響です。実際の論文では症例(case)に対して4倍の人数のコントロールを選んでいますが、ここでは1倍に留めておきます。

子宮外妊娠患者	患者の人工中絶の有無	コントロールの人工中絶の有無
1	-	-
2	+	-
3	+	-
4	-	-
5	-	+
6	+	-
7	+	-
8	-	-
9	+	+
10	+	-
11	+	-
12	-	-
13	+	+
14	+	-
15	+	-
16	+	+
17	-	-
18	+	+

見た目でも人工中絶は子宮外妊娠の危険因子にみえます。それではもう少し見やすく2x2 table を作ってみましょう。

	人工中絶をしたことのある マッチしたコントロール	人工中絶をしたことのない マッチしたコントロール	合計
人工中絶をしたこと のある外妊患者	4	8	12
人工中絶をしたこと のない外妊患者	1	5	6
合計	5	13	18

Discordant pair とは人工中絶をしたことのある外妊患者と人工中絶をしたことのないコントロールのペア ($f_{10}=8$ 人) あるいは人工中絶をしたことのない外妊患者と人工中絶をしたことのあるコントロールのペア ($f_{01}=1$ 人) をさします。特にこのペアは外妊を誘発する他の因子を示唆している点で重要です。逆にconcordant pair とは人工中絶をしたことのある外妊患者と人工中絶をしたことのあるコントロールのペア ($f_{11}=4$ 人) あるいは人工中絶をしたことのない外妊患者と人工中絶をしたことのないコントロールのペア ($f_{00}=5$ 人) です。

Pair-matched case-control study においては、その解析はいたって簡単で、しかも discordance pair しかその解析に使用しません。

Mantel-Haenszel χ^2 test

$$Z^2 = [f_{10} - f_{01}]^2 / f_{10} + f_{01}$$

このテストは McNemar's test とも呼ばれます。

Mantel-Haenszel OR は以下の式で表されます。

$$OR_{MH} = f_{10} / f_{01}$$

$$\text{Var}[\ln(OR_{MH})] = 1/f_{10} + 1/f_{01}$$

そして以下の仮説について検証してみましょう。

H_0 : 人工中絶の既往と子宮外妊娠の間に関係がない。

H_A : 人工中絶の既往と子宮外妊娠の間に関係がある。

$$Z^2 = [f_{10} - f_{01}]^2 / f_{10} + f_{01} = [8 - 1]^2 / (8 + 1) = 5.44$$

$$\text{Pr}[\chi_1^2 > 5.44] = 0.02$$

よって H_0 を棄却し、人工中絶の既往と子宮外妊娠の間に関係があると結論付けることができます。

今度は 95%CI から検討してみます。

$$OR_{MH} = f_{10} / f_{01} = 8$$

仮に中絶の既往歴に関して confounder が十分調整されたとして、また他の危険因子に

より confounder が存在せず、そしてバイアスもないとすると、人工中絶の既往歴を持つことによって子宮外妊娠の危険性は 8 倍になります。

$$\text{Var}[\ln(\text{OR}_{\text{MH}})] = 1/f_{10} + 1/f_{01} = 1/8 + 1/1 = 1.125$$

よって $\ln(\text{OR})$ の 95%CI は

$$\ln(\text{OR}_{\text{MH}}) \pm 1.96 \sqrt{\text{var}[\ln(\text{OR}_{\text{MH}})]} = 2.076 \pm 1.96 \sqrt{1.125} = (0.00055, 4.158)$$

これより 95%CI を算出すると

$$e^{(0.00055, 4.158)} = (1.00, 63.96)$$

よって得られた 8 倍は有意ではありますが、95%CI の範囲は広く、1.0 にかかっており、そのパワーは低いと言えます。

STATAによるMcNemer計算

上の例を計算してみます。

```
. mcci 4 8 1 5
```

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	4	8	12
Unexposed	1	5	6
Total	5	13	18

```
McNemar's chi2(1) = 5.44 Pr>chi2 = 0.0196
Exact McNemar significance probability = 0.0391
```

Proportion with factor

```
Cases .6666667
Controls .2777778 [95% conf. interval]
-----
difference .3888889 .0605119 .7172659
ratio 2.4 1.12342 5.127199
rel. diff. .5384615 .2311846 .8457385
```

odds ratio 8 1.072641 354.959 (exact)

OR の上限が大分変わってしまいましたが、結論は同じです。対象数が少ないために統計学的には有意ですが信頼性が乏しいといわざるを得ません。

Crude data との比較・ マッチングを行なうことの利点

Matching したデータは先に示した通りです。

	人工中絶をしたことのある マッチしたコントロール	人工中絶をしたことのない マッチしたコントロール	合計
人工中絶をしたこと のある外妊患者	4	8	12
人工中絶をしたこと のない外妊患者	1	5	6
合計	5	13	18

この表から人工中絶したことのある外妊患者は 12 人で、人工中絶したことのない外妊患者は 6 人です。また人工中絶したことのあるコントロール（外妊患者でない）は 5 人、人工中絶したことのないコントロールは 13 人です。これをもう一度よくある疫学研究の表（マッチングを無視）にまとめなおします。

	人工中絶あり	人工中絶なし	合計
外妊患者	12	6	18
外妊なし	5	13	18
合計	17	19	36

$$OR_{\text{crude}} = (12 \times 13) / (5 \times 6) = 5.2$$

Matched case control data から計算した OR は 8 だったのに、作り直した crude data では 5.2 と有意差なしの方向に近付きました。何故でしょう？

Control sample と case を matching でなく、random に母集団から抽出した場合、その confounder は同じ形で引き継がれます。一方リスクファクターの 1 つを matching すると、control および case 両方で他の confounder が混在する率が高くなります。上の場合、control にせよ case にせよ、妊娠回数、年齢、夫の年齢により抽出すると、母集団と相似にはならず偏った集団になってしまいます。そして若年者であるとか、年間妊娠回数が高いといった人々は収入が低い、肉体労働をしている場合が多いなど他の confounder も一緒にピックアップしてしまう可能性が高くなります。Confounder は

それぞれのリスクファクターや病気と一緒に動くためです。よって matching した control は一般と比較して子宮外妊娠を起こし易い傾向にある可能性がでてきます。すなわち matching により抽出した control は一般よりも outcome を起こし易いことになり、よって crude data を小さくみせてしまうのです(falsely attenuated crude RR)。

Matching は exposure と confounder の関連をたち切るための処置で、validity を上げることができます。通常 matching を行なってどの程度 confounder があつたかは cohort study において評価できますが、case control study ではできません。

例えば白内障発生と喫煙の関係について調査しました。年齢（高齢、中年以下）が confounder と考えられます。最初に cohort study を行ない、600,000PY の中から 271 人の白内障患者が発生しました。271 人の白内障患者に対して、同一地区の人々を control として抽出し比較しました。

Cohort study

Crude data

	Exposed	Non-exposed	total
Cases	122	149	271
Person-time	100,000	500,000	600,000
Rates	0.00122	0.000298	

IRR = 4.09, 95% CI = (3.20, 5.24)

これに対してある confounder の有無で 2 つの表に分けてみました。

Confounder あり

	Exposed	Non-exposed	total
Cases	100	50	150
Person-time	50,000	50,000	100,000
Rates	0.002	0.001	

IRR = 2.00, 95% CI = (1.41, 2.87)

Confounder なし

	Exposed	Non-exposed	total
Cases	22	99	121
Person-time	50,000	450,000	500,000
Rates	0.00044	0.00022	

IRR = 2.00, 95% CI = (1.52, 2.64)

Crude data と比較して confounder によって書きなおした表では IRR は半分くらいになっており、この confounder は有意であると結論できます。また confounder の有無の表で IRR は同じなので effect modification にはなっていません。

同じ病気に関して case-control study を行なったとします。まずほぼ同数の control を集めて exposure が病気になった群と比較して多いか少ないかを検討してみました。

Case control study (unmatched)

	Exposed	Non-exposed	total
Cases	122	149	271
Controls	44	224	268

OR = 4.17, 95% CI = (2.79, 6.23)

さて、268 人の control で confounder の有無で 2 つの表に分けてみました。

Confounder あり (unmatched)

	Exposed	Non-exposed	total
Cases	100	50	150
Controls	22	22	44

OR = 2.00, 95% CI = (1.01, 3.95)

Confounder なし (unmatched)

	Exposed	Non-exposed	total
Cases	22	99	121
Controls	22	202	224

OR = 2.04, 95% CI = (1.08, 3.86)

上の表 2 つは単に喫煙者が否かで crude のデータを分けただけのものです。ですから total の欄で cases と control の人数はばらばらです。これを matching とは呼びません(unmatched)。

Confounder を持つ人は cases の中で 150 人、持たない人は 121 人でした。そこで confounder の有無によって新たに control を選びだしてきました。よって confounder ありのグループでは cases 150, control 150 と同数であり、confounder なしでも cases, control で 120 とほぼ同数となっています。これが case control study で confounder で matching を行なった典型的表です。

Case control study (matched)

	Exposed	Non-exposed	total
Cases	122	149	271
Controls	87	183	270

OR = 1.72, 95% CI = (1.21, 2.44)

さて、268 人の control で confounder の有無で 2 つの表に分けてみました。

Confounder あり (matched)

	Exposed	Non-exposed	total
Cases	100	50	150
Controls	75	75	150

OR = 2.00, 95% CI = (1.25, 3.19)

Confounder なし (matched)

	Exposed	Non-exposed	total
Cases	22	99	121
Controls	12	108	120

OR = 2.00, 95% CI = (0.94, 4.25)

$OR_{MH} = 2.00 (1.34, 2.97), \chi^2_{MH} = 11.86$

OR は crude と matching したデータで大きく変わりませんでした。Matching は cohort study における confounding adjustment に効果を発揮しますが、case control study においては confounder (=matching factor)の影響をみることはできません。何故なら case control study において confounder を matching することによって、もはや risk factor でなくなってしまうからです (confounder は従来もう 1 つのリスクファクターとみなすことができます)。(Effect modification に関しては matching は cohort, case control study 両者において有効です。)

Case Control Study

関係	デザイン	表の分離する stratification	表の分離しない no stratification
	Matching	VPPP	Bias
	No matching	VP	Bias
	Matching	VPP	VPPP
	No matching	VPP	VPPP
	Useless matching		
	Matching	VP	Bias
	No matching	VP	VPPP
	Overmatching due to reduced validity		
	Matching	Bias	Bias
	No matching	Bias	VPPP
	Overmatching due to reduced validity		

→ 原因ないしはリスクファクター

.....→ 原因となりえる

↔ 関連がある

D: Disease, E: Exposure, F: 3rd factor = confounder, V = valid

PPP: maximum precision

PP: slightly reduced precision

P: reduced precision

Confounder が存在する場合、matching & stratification は正確性を上げます（最初の頸部悪性腫瘍の例を思い出してください）。一方 confounder が存在するのに confounder に従って表を分離(stratification)しないと bias を生じます。ですから confounder を疑ったら必ず stratification しなくてはなりません。Stratification だけで matching しなければ、上の表でみた通り、2つに分けた分それぞれのストラータのサンプル数が減少してしまうため正確性を欠きます。

注目した因子が exposure に関係していない場合、stratification しなければ matching しようとしなかりと影響はありません。しかし stratification してしまうと先と同様に strata の数が増えて正確性を欠く結果となります。この状態においては matching することは意味がありません（良くも、悪くも影響なし）。

一方注目した因子が病気には関係していないのに exposure にのみ関係していた場合、下手に matching することにより exposure の比率を変えてしまうので bias を生じます。また stratification をしても正確なデータにはなりません。よって overmatching です。「喫煙者は肺癌になりやすい」ことを例にとって考えます。マッチを普段持ち歩いている人（今はそのような人は希となってしまいましたが）では喫煙者が多い傾向にあるとします。しかしマッチを持っていることと肺癌になることは何ら関係がありません。肺癌になった人の 8 割がマッチを持っていたとします。そして肺癌にならなかった人（control）の 1 割のみがマッチを持っていたとします。Control を肺癌患者個々に対してマッチ所有の有無で matching したとしますと、control でもやはりマッチを持つ人が 8 割となります。しかしこれは exposure {喫煙}以外の条件において著しい偏りを生じていることになり、bias そのものとなってしまいます。そしてコントロールにおいてマッチを持つ人が 8 割になり喫煙者の割合も増えてしまうため、case-control 間の喫煙という exposure に関するコントラストが弱まり、喫煙の肺癌発生に関する効果を過小評価してしまいます。逆に喫煙者では肉食主義者が少ない傾向にあるとします。しかし肉食主義者であるか否かは肺癌発生と関係ないとします。もしも肉食主義者が肺癌発生の中で 1 割あるとしますと、コントロールにおいても肉食主義者が 1 割になります。その結果非肉食主義者は 9 割でコントロールにおける喫煙者も増えてしまいます。すると上記のように肺癌患者とコントロールにおける喫煙者の比率が近付いてしまい、コントラストが弱まり有意差なしの方向にバイアスを発生します。

注目した因子が単に exposure と disease の間に介在しているだけのとき（注目した因子が exposure に対して独立したリスクファクターでないとき）の matching もやはり overmatching につながります。例えば、鉄欠乏と労作時息切れの関係について調べています。貧血を confounder としてしまって matching するとどうなりますか？ 労作時息切れを訴えた人の 5 割が貧血と鉄欠乏を持っていたとします。Control も貧血をもつ人が 5 割を占め、並行して 5 割の人が鉄欠乏を示すこととなります。よって鉄欠乏は労作時息切れに全く影響しないことになってしまいます。この場合、鉄欠乏が貧血の原因であり貧血が労作時息切れとなっています。すなわち貧血は鉄欠乏と独立した危険因子というよりは鉄欠乏によって引き起こされる因子であって、ほぼ同じものをみていることとなります。すなわち exposure を matching させて control を選んでくることになり、cases と control では同じ exposure の頻度ということになってしまいます。即ち bias となります。くどいようですが、control を選ぶところは exposure および exposure related factor に対して independent でなくてはなりません。

以上みてきたように matching は検討しようとしている 3rd factor が confounder になっている場合に必要となってきます。しかし case control study においては validity を上げるのではなく、precision を上げるだけに留まります。例えば twin study において、confounder は matching され打ち消されますが、non confounding factor に関してはかえって bias を生じる原因となり overmatching につながります。