Stratified Data Analysis
II. Case-Control Studies

Case control study の場合は下の表のような形になります。

	exposed	unexposed	total
cases	a	b	M_1
non-case	c	d	M_0
total	N_1	N_0	T

性別や年齢など confounder variable によって層化すると(stratify)、いくつかの似たような表ができあがります。i = 1, , , , , I 番目の strata としますと stratum i は以下のように表されます。

Example　age I group

	exposed	unexposed	total
cases	a_i	b_i	M_{1i}
non-case	c_i	d_i	M_{0i}
total	N_{1i}	N_{0i}	T

１つの臨床研究で confounder はしばしば複数考えられます。例えば避妊薬(OC)の心筋梗塞（MI）発生リスクについて調べた場合、結果は当然年齢に影響されますし、アルコールの量にも影響されるかもしれません。以下の例題をもとに前章と同様、年齢が confounder であるかどうか、それを排除したあとも OC 使用と MI 発生の間に相関があるかについて検討していきましょう。

MI 発生と OC 使用の関係を示した表です。

年齢	25-29		total
OC	Y	N	N
MI	23	112	135
control	130	1306	1436
total	153	1418	1571
OR	2.06		

全体でみると OC 使用者は非使用者に比べ 2.06 倍の頻度で心筋梗塞に罹患しています。しかし、OC は若い人の方が多く使うでしょうし、心筋梗塞は若い人では少ないので、その辺はどうなっているのでしょうか？年齢別にデータを整理しなおしてみましょう。

年齢	25-29		total
OC	Y	N	N
MI	4	2	6
control	62	224	286
total	66	226	292
OR	7.2		

年齢	30-34		total
OC	Y	N	N
MI	9	12	21
control	33	390	423
total	42	402	444
OR	8.9		

年齢	35-39		total
OC	Y	N	N
MI	4	33	37
control	26	330	356
total	30	363	393
OR	1.5		

年齢	40-44		total
OC	Y	N	N
MI	6	65	71
control	9	362	371
total	15	427	442
OR	3.7		

H_0＝OC使用とMI発生の間に関係がない。OR=1
H_A=OC使用とMI発生の間に関係がある。OR≠1

基本は
$chi^2= [X - E(X/H_0)]^2 / \Sigma var(X/H_0)$

X = 暴露された中での患者数 = a
$E(X/H_0)$ = confounder が存在しない状況下で暴露された中から発生することが期待される患者数 = $M_1(N_1/T)$
$Var(X/H_0) = M_1M_0N_1N_0/T^2(T-1)$:open cohort と異なるので注意してください。

され confounder を打ち消すために層化(stratification)しましたが、それぞれの表 i を合算しなくてはなりません。基本公式は crude table のものと類似しています。

$chi^2= [\Sigma X_i - \Sigma E_i(X_i/H_{0i})]^2 / \Sigma var_i(X_i/H_{0i})$
Σは最初から I 個の表を全部合算するという意味です。

X_i = 暴露された中での患者数 = a_i
$E_i(X_i/H_{i0})$ = confounder が存在しない状況下で暴露された中から発生することが期待される患者数 = $M_{1i}(N_{1i}/T_i)$
$Var_i(Xi/H_{0i}) = M_{1i}M_{0i}N_{1i}N_{0i}/T_i^2(T_i-1)$

自由度は１です。

X_i = 23
$E_i(X_i/H_{i0})$ と$Var_i(Xi/H_{0i})$ を表から計算します。

年齢	25-29		total
OC	Y	N	N
MI	4	2	6
control	62	224	286
total	66	226	292
OR	7.2		
$E_i(X_i/H_{i0})$	6x66/292=1.36		
$Var_i(Xi/H_{0i})$	6x286x66x226/292x291=1.03		

年齢	30-34		total
OC	Y	N	N
MI	9	12	21
control	33	390	423
total	42	402	444
OR	8.9		
$E_i(X_i/H_{i0})$	21x42/444=1.99		
$Var_i(Xi/H_{0i})$	21x423x42x402/442x443=1.72		

年齢	35-39		total
OC	Y	N	N
MI	4	33	37
control	26	330	356
total	30	363	393
OR	1.5		
$E_i(X_i/H_{i0})$	37x30/393=2.82		
$Var_i(Xi/H_{0i})$	37x356x30x363/932x392=2.37		

年齢	40-44		total
OC	Y	N	N
MI	6	65	71
control	9	362	371
total	15	427	442
OR	3.7		
$E_i(X_i/H_{i0})$	71x15/442=2.41		
$Var_i(Xi/H_{0i})$	71x371x15x427/42^2x441=1.96		

$\Sigma E_i(X_i/H_{i0}) = 8.58$
$\Sigma Var_i(Xi/H_{0i}) = 7.08$

よって
$chi^2 = [\Sigma X_i - \Sigma E_i(X_i/H_{0i})]^2 / \Sigma var_i(X_i/H_{0i}) = (23 - 8.58)^2 / 7.08 = 29.4$

$Pr(chi^2 > 29.4) = 0.000001$

H_0は棄却され、喫煙と冠動脈疾患死亡率の間に関連があると結論できます。もちろん年齢についてはある程度control していますが、さらに年齢層を 5 年でなく更にこまかくすることもできるのですから、confounder が残存していないとも限りません(residual confounder)。また他のconfounder (飲酒、性別など)、selection bias, information bias が存在しないことが前提となります。

年齢で層化していない場合の p value は 0.003 であったのに対して、年齢(confounder)で層化した後の p value は 0.000001 と大分小さくなっています。年齢が上がれば上がるほど OC 使用が減る傾向にあり、年齢が高くなればなる程 MI の発症も増える傾向にあります。つまり confounder は negative の方向に働くので、confounder を調整しないと結果が過小評価されてしまいます。

さてそれでは何倍に増加させるのでしょうか？
Open cohort の場合は
$w_i = b_i N_{1i}/Ti$
ですが、case control study における Mantel-Haenszel weights は以下のようになります。
$w_i = b_I c_{1i}/Ti$
他の weight の方法もありますが、現在では MH を先に述べた理由から MH を使用します。

$OR_{MH} = \Sigma w_i 'OR_i / \Sigma w_i ' = \Sigma b_i c_i/T_i(a_i d_i/b_i c_i) / (\Sigma b_i c_i/T_i) = (\Sigma a_i d_i/T_i)/(\Sigma b_i c_i/T_i)$

$95\%CI = \ln(OR_{MH}) \pm 1.96 \sqrt{var(X)}$
var (X) = computer program によって算出すると 0.075 となります。
$\ln^{(4.00)} \pm 1.96 \sqrt{0.075} = e^{(0.847, 1.921)} = (2.33, 6.83)$

1986 年 Robins, Greenland, & Breslow (RGB)の公式が発表されるまでは下記公式を使用していました。しかし（必ずしもそうではないのですが)、この公式では本当の var(lnOR) を過小評価し誤った結果に導く可能性があります。SAS はまだ古い公式を使用しているため、問題があります。

$e^{\ln(ORMH) \pm 1.96 \sqrt{[\ln(ORMH)]2/\chi 2}}$・・

= (2.42, 6.58)

年齢	25-29		total
OC	Y	N	N
MI	4	2	6
control	62	224	286
total	66	226	292
OR	7.2		
Var ln(OR)	0.771		
W_i	1.298		
$w_i[\ln(OR_i)-\ln(OR_{MH})]^2$	0.4578		

年齢	30-34		total
OC	Y	N	N
MI	9	12	21
control	33	390	423
total	42	402	444
OR	8.9		
Var ln(OR)	0.227		
W_i	4.399		
$w_i[\ln(OR_i)-\ln(OR_{MH})]^2$	2.803		

年齢	35-39		total
OC	Y	N	N
MI	4	33	37
control	26	330	356
total	30	363	393
OR	1.5		
Var ln(OR)	0.322		
W_i	3.108		
$w_i[\ln(OR_i)-\ln(OR_{MH})]^2$	2.822		

年齢	40-44		total
OC	Y	N	N
MI	6	65	71
control	9	362	371
total	15	427	442
OR	3.7		
Var ln(OR)	0.295		
W_i	3.379		

$w_i[\ln(OR_i)-\ln(OR_{MH})]^2$	0.0175

$OR_{MH} = (\Sigma a_i d_i/T_i)/(\Sigma b_i c_i/T_i) = (3.07 + 7.91 + 3.36 + 4.91)/(0.42 + 0.89 + 2.18 + 1.32) = 19.25 / 4.81 = 4.00$

$95\%CI = \ln(OR_{MH}) \pm 1.96 \sqrt{var(X)}$
$var\ (X) = 1/a + 1/b + 1/c + 1/d$

$chi^2 = 0.4578 + 2.803 + 2.822 + 0.0175) = 6.10$
$Pr\ [chi^2_{i-1=3} > 6.10] = 0.12$

各年齢層のORは同じである(homogeneity)とする仮説は棄却できず、effect modification の証明はなりませんでした。Effect modification を統計学的にいうには相当の違いがないと証明しにくいとされています。つまり、H_0が棄却されない理由は、effect modificationが存在しないというよりは、パワーが足りない場合が多いのです。もしもH_0が棄却された場合には全部を合わせた表を示すことは意味がなく、それぞれの表毎に（ここでは年齢層毎に）OR、95%CIを示すべきでしょう。

上の例では年齢を confounder として調べてきました。いくら不必要に confounder を選んでも bias になることはありませんが、efficiency を落とす事になります。

STATAによる解析

STATA を用いて経口避妊薬使用（OC）と心筋梗塞発症（MI）の関連を解析します。23 人は OC を使用し MI に罹患、130 人は OC を使用しなかったが MI に罹患、112 人は OC を使用したが MI を発症せず、1306 人は OC を使用せず MI を発症しなかった人々です。

```
. input Y X count

          Y        X     count
  1. 1 1 23
  2. 1 0 130
  3. 0 1 112
  4. 0 0 1306
  5. end
```

Case control study として指示をだします。

```
. cc Y X [freq=count], woolf

              | X                  |           Proportion
              |   Exposed   Unexposed  |    Total     Exposed
-----------------+------------------------+----------------------
         Cases |       23        130  |      153      0.1503
      Controls |      112       1306  |     1418      0.0790
-----------------+------------------------+----------------------
         Total |      135       1436  |     1571      0.0859
               |                       |
               |     Point estimate    |  [95% Conf. Interval]
               |-----------------------+----------------------
     Odds ratio |        2.063049      |  1.272071   3.345861  (Woolf)
 Attr. frac. ex. |         .5152806      |  .2138805    .7011232  (Woolf)
 Attr. frac. pop |         .0774605      |
              +-------------------------------------------------
                         chi2(1) =    8.95  Pr>chi2 = 0.0028
```

オッズ比(Odds ratio) とその 95%CI が算出されました。その範囲は 1 を含んでいないので有意です。カイ 2 乗検定でも p は 0.0028 と有意差の存在を示しています。つまり OC 使用は MI 発症を助長するといえます。

次に層化したデータを用いて計算します。ここでは年齢層に従って 25―29 歳を Z=0,30―34 歳を Z=1、35―39 歳を Z＝2、40―44 歳を Z＝3 としてデータを入力します。

```
. input Z Y X count

          Z        Y        X     count
  1. 0 1 1 4
  2. 0 1 0 2
  3. 0 0 0 1 62
  4. 0 0 0 224
  5. 1 1 1 9
  6. 1 1 0 12
  7. 1 0 1 33
  8. 1 0 0 390
  9. 2 1 1 4
 10. 2 1 0 33
 11. 2 0 1 26
 12. 2 0 0 330
 13. 3 1 1 6
 14. 3 1 0 65
 15. 3 0 1 9
 16. 3 0 0 362
 17. end
```

計算を指示します。

```
. cc X Y [freq=count], woolf by(Z)

             Z |      OR     [95% Conf. Interval]    M-H Weight
---------------+-------------------------------------------------
             0 |         .           .           .            0 (Woolf)
             1 |   8.863636    3.481632    22.5653     .8918919 (Woolf)
             2 |   1.538462    .5060878   4.676786     2.183206 (Woolf)
             3 |   3.712821    1.278377   10.78323     1.323529 (Woolf)
---------------+-------------------------------------------------
         Crude |   3.947085    2.368698   6.577233            (Woolf)
   M-H combined |   4.563768    2.694459   7.729929
---------------+-------------------------------------------------
Test of homogeneity (M-H)     chi2(2) =    5.76  Pr>chi2 = 0.0562

               Test that combined OR = 1:
                         Mantel-Haenszel chi2(1) =    39.99
                                          Pr>chi2 =   0.0000
```

年齢層によって OR が違うことがよくわかります。しかし、若年者では MI 発症頻度が少ないので、M-H Wight は小さくなっています。Crude OR は 3.9 であるのに対して M-H combined は 4.6 と大きくなっています。このことは年齢が confounder として OR を実際の値より小さくしていた、即ち我々は OR を過小評価していたことになります。年齢が上がると OC 使用は減り、一方 MI 発症は増えるのでこのような状態になります。crude OR と比較しておよそ adjusted OR が 10% 以上異なる場合は confounder が存在する可能性が高くなります。もし層化した結果 Crude OR と Adjusted OR がほとんど変わらない場合 confounder の存在を否定して層化をやめた方がよいと思われます。そのままでもバイアスを生じませんが、１つのマスの数が減るので効率が下がります。