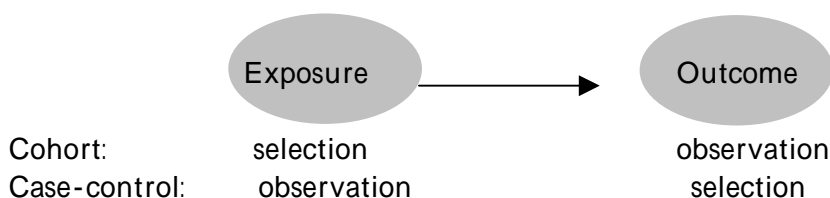


# Misclassification and Measurement Error

## Misclassification とは？

検査にはつきものである測定誤差(measurement error) や診断の際本当は病気であるものをそうでないと診断したり、病気でないものをそうであると誤診することは一定の確率で起こり得ます。このような状況は information bias の 1 つでもあります。通常 measurement error は血圧や血清 LDL のように連続的値をとるも(continuous)のに対してあてはまり、misclassification は疾患 A であるかどうか、HIV 抗体が陽性であるかどうかなど Yes / No で決定される型(dichotomous / categorical) のものに対してあてはまります。またこのような bias は exposure, outcome, confounder など全てにおいて発生しえます。しばしば information bias と observation bias をしばしば混同してしましますが、以下のように考えると明確になるとと思います。



Cohort study においてはある因子への暴露状況を聞き、病気になるかどうかを観察します。ですから information bias は聞きこみ調査の際に発生し、observation bias は病気の診断の際に発生します。一方 case-control study は逆です。

## 乳児突然死症候群(SIDS)と母親の妊娠中の抗生物質使用との関係

Drews らは乳児突然死症候群(SIDS)が母親の妊娠中の抗生物質使用と関係がないかどうか臨床研究しました(Am J Epidemiol 1987)。

抗生物質の使用に関しては母親の自己申告に基いてデータを検討します。

Z = 1 母親が使用したと自己申告した

Z = 0 母親が使用していないと自己申告した

母親の抗生物質の使用状況に関してカルテを参照して検討して(記載もれはないものとする)データを検討します。

X = 1 カルテに抗生物質処方記載がある。

X = 0 カルテに抗生物質処方記載がない。

428 人に関して調査を行ない下記のような興味深い結果を得ました。

		カルテ記載に基づく		
		抗生物質使用	無使用	合計
自己申告	抗生物質使用	50	34	84
	無使用	33	311	344
	合計	83	345	428

感受性(sensitivity)とは本当に抗生剤を使用していて使用したと申告している場合です。

$$= 50 / 83 = 0.60$$

特異性 (specificity) とは本当に抗生剤を使用しておらず使用していないと申告している場合です。

$$= 311 / 345 = 0.90$$

偽陽性(false positive) とは本当は抗生剤を使用していないのに使用したと申告する場合です。

$$1 - \quad = 1 - 0.90 = 0.10$$

偽陰性(false positive) とは本当は抗生剤を使用したのに使用していないと申告する場合です。

$$1 - \quad = 1 - 0.60 = 0.40$$

しかし臨床研究を行なう上で最も知りたいのは、抗生剤を使用したと知っている母親の中で何割が本当に使用したのか(predictive value positive)、逆に抗生剤を使用していないと知っている母親の中で何割が本当に使用していないか(predictive value negative)です。

$$\text{Predictive value positive} = 50 / 84 = 0.60$$

$$\text{Predictive value negative} = 311 / 344 = 0.90$$

200人を対象にムシバを従来の golden standard と比較して放射線検査にてどの程度検出できるか検討してみました。放射線検査はムシバの 40%を検出できませんでしたが、ムシバがないのに放射線検査でムシバがあると診断されたケースは 5%でした、さてこの状況で放射線検査の感受性と特異性はそれぞれどの程度ですか？

解答：偽陰性、偽陽性がそれぞれ 40%、5%なので、感受性、特異性はそれぞれ 60%、95%となります。ですから感受性は悪いが特異性は高いといえます。

下の表は自己申告に基く高血圧と実際の高血圧の比較です。

		カルテ記載に基く		
		高血圧	正常	合計
自己申告	高血圧	80	20	100
	正常	3	47	50
	合計	83	67	150

Sensitivity, specificity, false positive, false negative, predictive value positive, predictive value negative を計算してください。

$$\text{Sensitivity} = 80 / 83 = 0.96$$

$$\text{Specificity} = 47 / 67 = 0.70$$

$$\text{False negative} = 1 - 0.96 = 0.04$$

$$\text{False positive} = 1 - 0.70 = 0.30$$

$$\text{Predictive value positive} = 80 / 100 = 0.8$$

$$\text{Predictive value negative} = 47 / 50 = 0.94$$

Case control study における non-differential (= random) misclassification とは misclassification が存在するが sensitivity / specificity は control と cases の間で同じであることを指します。

一方 differential (= non-random) misclassification とは sensitivity and/or specificity が control と cases の間で異なることを指しています。

Prospective cohort study や nested control study では prospective な形で exposure data を集めます。よってこのような臨床研究形式では misclassification は必ず non-differential と なりますので、その点が大きな利点です。

ある exposure - outcome に関して golden standard による本当のデータ (no misclassification) と golden standard を用いず misclassification を含むデータがあります。この演題での misclassification は exposure に関してで、Disease に関する misclassification はないものとします。ですから  $A + B = a + b = M_1$ ,  $C + D = c + d = M_0$  です。

No-misclassification (真の値)

	Exposed (X = 1)	Non-Exposed (X = 0)	total
D = 1	a	b	$M_1$
D = 0	c	d	$M_0$

Misclassification {測定した値}

	Exposed (Z = 1)	Non-Exposed (Z = 0)	total
D = 1	A	B	$M_1$
D = 0	C	D	$M_0$

ここで sensitivity と specificity が判っていれば片方の表からもう1つの表を計算しなおして新たに作ることができます。

例えば A 実際測定した値ですから間違いも混入しています。A が何から構成されているかを考えると、本当の陽性を検査で陽性として検出できた数と偽陽性の数を足したものになります。

$$A = a + (1 - \text{specificity})b$$

$$B = (1 - \text{sensitivity})a + b$$

$$C = c + (1 - \text{specificity})d$$

$$D = (1 - \text{sensitivity})c + d$$

もしも golden standard による真の値が下記で、 $\text{sensitivity} = 0.60$ ,  $\text{specificity} = 0.90$  だとします。

	X=1	X=0
D=1	46	165
D=0	37	180

上の公式に従って A, B, C, D を算出しデータを比較してみてください。

$$A = 0.60 \times 46 + (1 - 0.90) \times 165 = 44$$

$$B = (1 - 0.60) \times 46 + 0.90 \times 165 = 167$$

$$C = 0.60 \times 37 + (1 - 0.9) \times 180 = 40$$

$$D = (1 - 0.6) \times 37 + 0.9 \times 180 = 177$$

	Z=1	Z=0
D=1	44	167
D=0	40	177

微妙にデータが違うのがわかります。

下の表は golden standard に基いたデータです。 sensitivity = 0.5, specificity = 0.5 であった場合実際観察されるであろうデータはどうなりますか？

	X=1	X=0
D=1	60	70
D=0	200	400

$$A = 0.5 \times 60 + 0.5 \times 70 = 65$$

$$B = 0.5 \times 60 + 0.5 \times 70 = 65$$

$$C = 0.5 \times 200 + 0.5 \times 400 = 300$$

$$D = 0.5 \times 200 + 0.5 \times 400 = 300$$

	Z=1	Z=0
D=1	65	65
D=0	300	300

sensitivity = 0.5, specificity = 0.5 の場合、A=B, C=D となってしまいます。つまり OR は 1.71 から 1.0 となってしまい、有意差がなくなってしまいました。実際データを収集したはいいいけれど検査がいいかげんで、あたるも八卦はずれるも八卦なのでは意味がありません。バイアスの極端な例です。

それでは実際のデータから sensitivity / specificity を介して真の値を割り出してみましよう。

$$A = (M_1 - B) / (a + b - 1)$$

$$B = (M_1 - A) / (a + b - 1)$$

$$C = (M_0 - D) / (c + d - 1)$$

$$D = (M_0 - C) / (c + d - 1)$$

$$\text{但し } A + B = a + b = M_1, C + D = c + d = M_0$$

それでは Drew のデータに戻ります。SIDS で子供を失った母親 564 人とコントロール 580 人に対して妊娠中抗生剤を使用したかどうか自己申告に基いて調査しました。

	Z=1	Z=0	total
D=1	122	442	564
D=0	101	479	580

$$OR = (122 \times 479 / (442 \times 101)) = 1.31$$

$$\text{Sensitivity} = \frac{122}{564} = 0.60$$

$$\text{Specificity} = \frac{479}{580} = 0.90$$

上記公式に当てはめて計算します。

	X=1	X=0	total
D=1	131.2	432.8	564
D=0	86.0	494.0	580

そして misclassification bias を修正した後の OR は

$$OR = (131.2 \times 494) / (432.8 \times 86.0) = 1.74$$

と null value から離れました。考えてみれば先の sensitivity = specificity = 0.5 で OR = 1 になってしまったことでもわかるように、misclassification bias により OR は 1 に多かれ少なかれ近付くのです。逆に misclassification bias を修正すると OR は 1 から離れる結果となります。しかしながら、この現象は non-differential misclassification においてであって、differential misclassification においてはどちらの方向にでも bias がかかります。

下の表は non-differential misclassification bias を含んでいます。Sensitivity = 0.96, specificity = 0.70 として OR がどのように変化するか検討してみましょう。

	Z=1	Z=0	total
D=1	90	60	150
D=0	300	500	800

OR<sub>observed</sub> = 2.5

	X=1	X=0	total
D=1	68.2	81.8	150
D=0	90.7	709.1	800

OR<sub>true</sub> = 6.5

Non-differential misclassification により OR は 1 (有意差なし) に近付き、仮説を検証するパワーも低下し、信頼区間も 1 に近付き範囲も狭くなります。