Effect modification

<u>Effect modificationとは？</u>

経口避妊薬の使用と心筋梗塞の発生頻度について**調査**したところ、年齢によって risk ratio が大きく異なることがわかりました。

年齢	Risk ratio
25 - 29	7.2
30 - 34	8.9
35 - 39	1.5
40 - 44	3.7

つまり「経口避妊薬の心筋梗塞誘発効果は年齢による」といえます。このような場合、Effect modification を考えます。しかしながら、sampling bias, information bias, confounding,などのバイアスによるかもしれません。また偶然(chance)かもしれません。偶然の場合、heterogeneity (or homogeneity) test により鑑別することができます。

閉経後の女性に対してエストロジェン補充療法を行なうことがあります。その際冠動脈疾患の発症頻度について調査した結果が下の表だとします。

	エストロジェン使用	
	Yes	No
冠動脈疾患	30	60
Person Year (PY)	54,308.7	51,477.5
Incidence/PY x 10^4	5.52	11.66

エストロジェンを使用することによる rate ratio は 5.52/ 11.66 = 0.47 と計算できます。つまりエストロジェン使用により冠動脈疾患の incidence rate が半分以下になるといえます（予防効果あり)。このことは、薬の種類が若干異なるにしても、エストロジェンは閉経前冠動脈疾患を増やし、閉経後冠動脈疾患を減らすという、年齢層によって逆の働きをすることがわかりました。これも effect modification のよい例です。この effect modification は confounder や bias と異なり、内在する生物学的特徴からくるもので、study design を工夫しても無くなるものではありません。また effect modification は臨床研究を発表する上で重要な所見ですので調整したり隠す必要は全くないのです。

エストロジェンは生物学的に血管の線維を分解する働きがあります。閉経後は内在したエストロジェンが減少するために血管の線維化が進み冠動脈疾患を発生しやすくなるのだとうと考えられます。他の良い例は遺伝子多型です。ある遺伝子多型(single nucleotide polymorphisms: SNPs)を持っているとある病気にかかりやすいとします（最近はこのようなケースが多くの病気でみつかっています：遺伝疫学参照)。これは effect modification ではありますが、confounder ではありません。何故なら遺伝子多型は基本的に exposure によって左右されないからです。この点が confounder との相違点です。また bias は調査の不完全性により結果を歪めてしまう現象ですが、effect modification は元々存在する事実ですから調査の不完全性によって発生するものではありません。

冠動脈疾患に対するエストロジェン製剤の使用効果について研究するのに閉経前の女性のみに対象を絞った(restrict)とすると、閉経の状態によるエストロジェン製剤の効果の違い(effect modification)について言及することができなくなってしまいます。一方層化することなく女性全体に対するエストロジェン効果を調べた場合、プラスとマイナスが相殺されて“エストロジェンは冠動脈発生に影響しない”という誤った解釈をするかもしれません。ですから臨床研究をする際、単純にある治療が有効かどうかのみでなく、年齢、性、予後因子など対象を分類することにより結果を細かく検討することも非常に重要なのです。そしてそのためには非常に多くの対象を解析する必要がでてきます。近年 New Eng J Med などに掲載される臨床研究は何千人を対象としていますが、そのためです。
結果が大きな population に対しても適応できる場合を一般化(generalizability)と呼び、そのような研究を externally valid とみなします。もしも effect modification が存在する場合、external validity は下がります。閉経前のエストロジェン効果は閉経後必ずしも真ではないということです。

２つの年齢層で喫煙者、非喫煙者における肺癌死亡率について調査しました。

年齢	非喫煙者	喫煙者	RD (rate diff.)/10^5 PY	RR (rate ratio)
55 - 64	40	400	360	10
65 - 74	80	720	640	9

Incidence rate / 10^5 person-years
RR においては 10 vs. 9 であり effect modification を認めませんが、RD においては 360 vs. 640 であり effect modification を認めます。つまり RR と RD の両方に effect modification が存在するとは限らないということです。

Effect modification とconfounder とはどのように違うのでしょうか？

先にも少し触れましたが、effect modification と confounder はどのように違うのでしょうか？Confounder はその疾患に対する独立したリスクファクターであり、同時に exposure にも連動する第三の因子をいいます。これに対して effect modification は疾患に対するリスクファクターであってもなくてもよく、exposure と連動していてもしていなくてもよいのです。よってある因子が effect modification かつ confounder である場合もあれば、どちらか一方であることもあるのです。しかし実際の臨床研究においては confounder と effect modification は一致しないことの方が多いようです。

ある exposure がある疾患の発生に関係あるかどうか 1000 人の cohort study を行ない下表の結果を得ました。

	病気		
	あり	なし	合計
Exposed	210	290	500
Non-exposed	90	410	500

合計	280	720	1000

男性と女性が confounder and/or effect modification になっているのではないかと思い表を作り直してみました。

男性

	病気		合計
	あり	なし	
Exposed	120	80	200
Non-exposed	80	320	400
合計	160	240	600

女性

	病気		合計
	あり	なし	
Exposed	90	200	300
Non-exposed	10	90	100
合計	120	470	400

RR_{crude} =(210/500) / (90/500) = 0.42 / 0.18 = 2.3,
RR_{male} = (120/200) / (80/400) = 0.6 / 0.2 = 3.0,
RR_{female} = (90/300) / (10/300) = 0.3 / 0.1 = 3.0,

$RR_{crude} \neq RR_{adjusted}$ = 3.0 ∴性別はconfounder です。
$RR_{male} = RR_{female}$ = 3.0 ∴RR(relative risk)において性別はeffect modification ではありません。ところがRD(risk difference)についてはどうでしょうか？

RD_{male} = 0.6 - 0.2 = 0.4,
RD_{female} = 0.3 - 0.1 = 0.2,

$RD_{male} \neq RD_{female}$ ∴RDにおいて性別はeffect modification です。

今度は同じ暴露された 500 人の人々(cohort)を使って、しかし暴露されなかった人々は暴露された人々と性を一致させて(matching)選んできました。また暴露されなかった人々が病気になる確率は上の調査と同じだとします。

まず Expose された人は同じです。性を一致させて選んだので、exposed と nonexposed の人数(200 人)は同じになります。一方暴露されなかった男性の病気になる率は80/400 = 0.2∴下表では 200 x 0.2 = 40

男性

	病気		合計
	あり	なし	
Exposed	120	80	200

Non-exposed	40	160	200
合計	160	240	400

同様に性を一致させて選んだので、exposed と nonexposed の人数(300 人)は同じになります。一方暴露されなかった男性の病気になる率は 10/100 = 0.1∴下表では 300 x 0.1 = 30

女性

	病気		
	あり	なし	合計
Exposed	90	200	300
Non-exposed	30	270	300
合計	120	470	600

上の男性、女性の表から総合すると crude data が得られます。

	病気		
	あり	なし	合計
Exposed	210	290	500
Non-exposed	70	430	500
合計	280	720	1000

そして前回と同様に RR を計算しなおすと下記のようになります。

RR_{crude} =(210/500) / (70/500) = 0.42 / 0.12 = 3.0,
RR_{male} = (120/200) / (40/200) = 0.6 / 0.2 = 3.0,
RR_{female} = (90/300) / (30/300) = 0.3 / 0.1 = 3.0,

RR_{crude} = $RR_{adjusted}$ = 3.0 ∴性別はconfounder ではありません。
RR_{male} = RR_{female} = 3.0 ∴RR(relative risk)において性別はeffect modification ではありません。ところがRD(risk difference)についてはどうでしょうか？

RD_{male} = 0.6 - 0.2 = 0.4,
RD_{female} = 0.3 - 0.1 = 0.2,

$RD_{male} \neq RD_{female}$ ∴RDにおいて性別はeffect modification です。

要は簡単で、最初のデータで性別が confounder であると考えたので、性を matching させ confounder を打ち消す操作を行なったわけですから、confounder は消えてしかるべきなのです。しかし effect modification は内在する特徴ですからこのような操作を行なっても変わることはありません。

三叉神経痛を持つ患者死亡率に性差がないかどうか調査しました。その際 65 歳で分けてみました。

	65 歳未満		65 歳以上	
	男性	女性	男性	女性
死亡	14	10	76	121
Person-years	1516	1701	949	2245
死亡/PY　$x10^3$	9.2	5.9	80.0	53.9

Open cohort study においてはまず RR を算出します。

$RR_{younger}$ (=1.6)　　RR_{older} (=1.5)
$RD_{younger}$ (=3.3) ＜ RD_{older} (=26.2)

年齢は RR においては effect modification ではないが、RD においては effect modification です。つまり年齢が高くなると死亡率における性差が広がります。

それではこの違いについて統計学的に証明してみましょう。

H_0＝$RR_{younger}$ ＝ RR_{older}　もしもいくつかある場合全て同じ（RR_1=RR_2=RR_3=…=RR_i）
H_A＝$RR_{younger}$ ≠ RR_{older}　もしもいくつかある場合どれか１つ以上が違う
chi^2= $\Sigma w_i[\ln(RR_i)$ ・ $\ln(RR)]^2 = \Sigma\{[\ln(RR_i)$ ・ $\ln(RR)]^2/var[\ln(RR_i)]\}$,　df = 1 - i

RR_i = それぞれの層(stratum)におけるrelative risk (or rate ratio)
RR = 全体の relative risk (or RR_{MH})。ここではRRは同じという仮説を立てているので使用できます。
var[ln(RR_i)]：＝$\underline{1/a_i + 1/b_i}$；それぞれの層におけるrelative risk (or rate ratio)のln の variance です（標本数が多い場合のみ）。上の公式からもわかる通り、w_i は 1 / var[log(RR_i)]です。

RR_{MH} = {(14x1701)/(1516+1701) + (76x 2245)/(949+2245)} / {(10 x 1516)/(1516+1701) + (121 x 949)/(949+2245)}=1.50

自由度は i-1,Mantel-Haenszel test で main exposure と outcome の間に相関があるかとうかをみる際は strata がいくつあろうと自由度は１です。

もし０のセルができてしまったら 0.5 を全てのセルに加えるか、０が無くなるように他のセルと合わせます。しかし、バイアスが入るので決して満足のいく方法とはいえません。

	総合	
	65 歳未満	65 歳以上
RR_i	1.57	1.49
Ln (RR_i)	0.452	0.396
vari[Ln (RR_i)]	0.1714 (=1/14 + 1/10)	0.0214 (=1/76 + 1/121)
w_i	5.833 (=1/0.1714)	46.68 (=1/0.0214)

$chi^2= \Sigma w_i[\ln(RR_i)・ \ln(RR)]^2 = \Sigma\{[\ln(RR_i)・ \ln(RR)]^2/var[\ln(RR_i)]\}$, $i = 1 - I$
$= [5.833 \times (0.452・ 0.405)^2] + [46.88 \times (0.396・ 0.405)^2] = 0.016$, $df = 1$

Pr ($chi^2 > 0.016$) = 0.90

H_0を棄却することはできませんでした。よって 65 歳未満、65 歳以上のRRは同じとみなすことができます。しかし通常有意差をもってeffect modification を検出するには、相当の標本数がないと検出できないことが多いのです。よって論文などではしばしば“ 標本数が足りずeffect modification を統計学的に証明できなかった。さらなる調査が必要である ”といった言い訳がしてあるのはこのためです。

RD に関しても基本的には同じです。若干公式が異なります。

$chi^2= \Sigma w_i[RD_i ・ RD]^2 = \Sigma\{[RD_i ・ RD]^2/var[RD_i]\}$,
var_i (rate $difference_i$) $= a_i / N_{1I}^2 + b_1/N_{0i}^2$
var_i (risk $difference_i$) $= a_i (a_i - N_{1I}) / N_{1I}^3 + b_i (b_i - N_{1I}) / N_{1I}^3$

よって先の例題に戻って計算してみます。

Var_{yonger} (rate $difference_{younger}$) $= 14 / 1516^2 + 10/1701^2 = 9.5/10^6$ PY^2
Var_{yonger} (rate $difference_{younger}$) $= 76 / 949^2 + 121/2245^2 = 1.08/10^4$ PY^2

$w_{yonger}=1/(9.5/10^6\ PY^2)= 105263PY^2$
$w_{older}=1/(108/10^6\ PY^2)= 9259PY^2$

$RD_{MH}= \Sigma w_iRD_i / \Sigma w_I = [(105263PY \times 3.36 \times 10^3)+(9259PY \times 26.1 \times 10^3)]$
$(105263PY + 9259PY) = 5.2 \times 1000PY$

$chi^2= \{(3.36/10^3PY ・ 5.20/10^3PY)^2 / (9.5/10^6\ PY^2)\} + \{(26.1/10^3PY ・ 5.20/10^3PY)^2 / (1.08/10^4\ PY^2)\} = 0.356 + 4.04 = 4.42$

Pr ($chi^2 > 4.42$) = 0.035

∴H_0 は棄却されます。すなわち$RD_{younger}$ とRD_{older}の間に有意差があります。つまり65 歳前後のRDの相違はeffect modification であるといえます。Effect modification が存在する場合、重要な所見ですから表を分けて報告します。むしろまとめた表を提示しても意味がありません。