

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 3 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25330041

研究課題名(和文)アウトカムに誤分類をともなうデータの競合リスク解析方法の提案

研究課題名(英文)Competing risks analysis for misclassified outcomes

研究代表者

三重野 牧子(Mieno, Makiko)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60464707

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：死亡診断書に記録された原死因の正確性について、全身の病理解剖所見及び臨床診断を含むカルテ情報からの総合判断死因と、死亡診断書の原死因との一致率についてデータ精査したところ、悪性腫瘍の一致率が高い一方、肺炎の一致率が低いという結果が得られた。高齢の肺炎患者を対象とした場合は特に、死因データの正確性に注意すべきである。また、複数の死因が競合して誤分類が存在する場合のリスク推定方法について、感度分析およびロジスティック回帰からの拡張を検討した。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the accuracy for major underlying cause of deaths (cancer, heart disease, and pneumonia) reported on death certificates compared with a reference standard of pathologist assessment based on autopsy data and clinical records. The concordance rate for cancer was relatively high (81%), but low for pneumonia (9%). Researchers should be aware of the accuracy of the cause of death data from death certificates used as research resources, especially for cases of elderly patients with pneumonia. We performed the sensitivity analysis and attempted the extension of multinomial logistic regression analysis for misclassified competing outcomes.

研究分野：疫学・生物統計学

キーワード：アウトカム 誤分類 死因 死亡診断書 病理解剖 リスク推定

1. 研究開始当初の背景

死亡や発症をエンドポイントとする臨床研究・疫学研究では死因や疾病を測定する必要があるが、それらに誤分類が存在することはよく知られている。疾患によっては無視できない程度に誤分類率が大きいものもある。死亡診断書に記載された原死因の正確性について、特に多疾患を含む場合には網羅的に検討されてきていない。特に老年期の人を対象とした研究では、複数の同じ要因から引き起こされる死亡や発症に関するリスクを推定したい場合も多いため、誤分類による影響と同時に、ある説明変数が複数の死因のリスクとなっている場合となるような競合リスクの影響も考慮してリスクを推定する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、死因の誤分類に関する要因を探索すること、競合リスク間に誤分類が存在する場合にリスク推定への影響を定量すること、さらに検出力をできる限り保持できるようなバイアスの修正方法を提案することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 病理診断データと死亡診断書の精査

すでに研究代表者および研究分担者らが整備してきた、東京都健康長寿医療センターの連続病理解剖例についての臨床病理解剖データベースでの、病理解剖診断データと死亡診断書の死因データを精査した。病理診断データで診断がついていないにも関わらず死亡診断書で原死因となっている症例についての確認を行った。また、全身の病理解剖所見と臨床診断を含むカルテ情報からの総合判断死因と、死亡診断書の原死因との一致度を確認した。

(2) 誤分類のリスク推定値への影響分析

誤分類割合がどの程度 cause-specific hazard の推定に影響を与えるかについて、JMS コホート(石川らによる自治医科大学コホート研究)データをもとに作成したシミュレーションデータで感度分析を行った。

(3) バイアス修正に関する検討

死亡診断書の原死因をアウトカムとした場合に、その死因に関連する要因を探索するような研究で最も用いられるロジスティック回帰分析をデータに適用した場合、誤分類の影響をどのように考慮するべきかについて検討を行った。

4. 研究成果

(1) 東京都健康長寿医療センターで2000年2月から2002年8月に行われた連続剖検450例を対象として、死亡診断書で報告された主な原死因(悪性腫瘍、心疾患、肺炎)を、剖検データと臨床カルテ記録に基づいて病理学者(研究分担者である沢辺、新井)が判断した参照基準と比較し、一致率、感度、特異

度について評価した。一致の基準としては、ICD-10コードレベル(図1の分類A: ICD-10 code)、厚生労働省の死因統計で用いられている2種類の分類レベル(図1の分類B: Simcode および C: Major Simcode)の、3種類の基準で評価した。性、年齢、併存疾患、原死因の誤分類への影響を評価するため、ロジスティック回帰分析を行った。その結果、悪性腫瘍についての一一致率は81%と比較的高い結果であったが、心疾患では55%、肺炎では9%と低い一致率を示した。全体の一致率は48%であった(図1参照)。

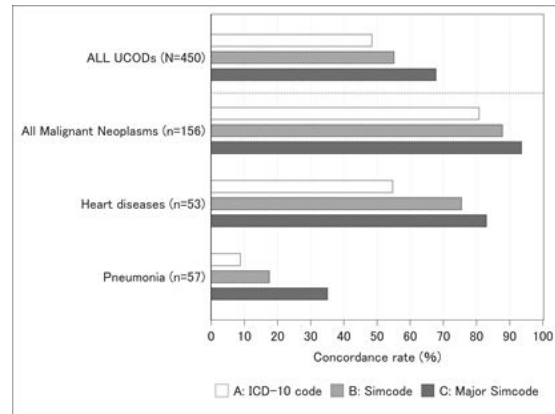


図1. 死亡診断書と臨床病理情報からの参照基準間の全体および死因別一致率

性と併存疾患は原死因の誤分類率に影響しなかった。また、統計的有意ではなかったものの、患者年齢が上がるにつれて誤分類率は上昇する傾向がみられた。誤分類に対するもっとも強い要因は原死因であった($p < 0.0001$)。

表1に示すように、死因別の感度と特異度について悪性腫瘍についての感度は80.2%、特異度は96.3%と高かった一方で、心疾患と肺炎の感度はそれぞれ59.7%と45.5%であった。各原死因についての特異度は85%以上を示していた。

表1. 死因別の感度と特異度

UCOD	Sensitivity (%)		Specificity (%)	
	Point estimate	95% CI	Point estimate	95% CI
感染症	40.0	16.3, 67.7	97.7	95.8, 98.9
悪性腫瘍	80.2	73.7, 85.7	96.3	93.3, 98.2
胃	73.7	48.8, 90.9	99.8	98.7, 100
気管、気管支、肺	86.4	72.7, 94.8	99.5	98.2, 99.9
悪性リンパ腫	75.0	53.3, 90.2	99.8	98.7, 100
白血病	75.0	58.8, 87.3	99.3	97.9, 99.9
循環器疾患	71.1	61.1, 79.9	94.9	92.1, 97.0
心疾患	59.7	47.0, 71.5	96.6	94.3, 98.2
呼吸器疾患	70.6	58.3, 81.0	86.7	82.8, 89.9
肺炎	45.5	24.4, 67.8	89.0	85.7, 91.8
消化器疾患	51.9	32.0, 71.3	96.0	93.6, 97.6

死亡診断書にもとづく死因データは、多くの臨床研究や国の統計で用いられているものの、しばしば不正確で不完全なものである。本研究は、死亡診断書から特定された複数の死因についての正確性を定量化した初の研究である。研究対象とした東京都健康長寿医療センターは急性期病院ではなく、多くの患者が慢性疾患を患っていたこともあり、日本の高齢者全体の代表とはいえないが、死亡診断書のみでの記録に基づいた悪性腫瘍や心疾患による死亡は過小評価されている恐れがあることが示された。肺炎の誤分類が多かった理由としては、よりもっともらしい死因として高齢者で肺炎が挙げられる傾向にあること、また、誤嚥性肺炎の多くが肺炎として報告される傾向にあったことが挙げられる。高齢の肺炎患者を対象とした場合は特に、研究資源として用いた死亡診断書の死因データの正確性に注意を払うべきであると考えられる。

(2) 東京都健康長寿医療センターのデータを用いた断面研究から、心血管イベントのリスクとして知られるリポプロテイン(a) [Lp(a)]が、心疾患による死亡だけでなくがん死亡とも関連があることがわかった。病理解剖を使った研究だけでなく、前向きコホート研究である JMS コホート研究データを用いて検討した際には、死亡までの時間に対するリスクを、がん・心疾患・その他の死因の3つの競合する死因に対して推定する必要があった。このとき、競合する死因間に誤分類があった場合に、推定値にどの程度影響するのかを検討した。

JMS コホートにおいてベースラインデータ測定時に Lp(a)の測定があり、かつ登録時にがん及び脳卒中や心筋梗塞の既往のない10,692例のデータでは、追跡期間の中央値は12.5年であり、がんによる死亡は316例、循環器疾患による死亡は203例、その他の死因による死亡は311例みられた。このデータをもとにしてシミュレーションデータを発生させた。Lp(a)濃度が80 mg/Lを低Lp(a)血症と定義し、3つに分類された死因の間に誤分類があった場合として仮定する既知の誤分類割合を10%から40%まで動かして検討した。Lp(a)についての累積罹患率を観察し、さらに共変量として加えた性別、登録時年齢、BMI、飲酒状況、喫煙状況の推定値の変化をFine & Grayタイプの競合リスクモデルを用いて観察した。死因の間をランダムに誤分類が起きている場合ではなく、ある疾患がより多く記録される傾向をとると推定値への影響は大きく、特に累積罹患率への影響が大きくみられた。一方で、Fine & Grayタイプのハザード比の形では、低Lp(a)血症のもともとのリスクの大きさが極端でなかったこともあり、今回検討した設定の範囲内では、誤分類の影響が結果の解釈を左右するほどの違いはみられなかった。

(3) 一般に、アウトカム誤分類の問題は広く知られているため、アウトカムが2値の場合はアウトカムの誤分類の影響を考慮するための手法がすでに考案されている。誤分類によるバイアスを修正するための方法としては、ロジスティック回帰のパラメタ推定と誤分類に関連するパラメタ推定を尤度に基づいて同時推定する方法、誤分類によって真のアウトカムが測定されなかったという欠測の考え方に基づき、多重補完法により真のアウトカムをデータから推定して補完を行ってからロジスティック回帰分析の回帰パラメタを推定する方法、の二つが提案されている。しかし、今回のように3つ以上の死因について検討したい場合に適用される多項ロジスティック回帰分析に対してはこれらの方法が適用されていない。そこで田中らは、既存の手法を拡張することで多項ロジスティック回帰分析を行った場合にアウトカム誤分類から生じるバイアスを除去できるかどうかについて検討を行った。

今、分析対象となる死因の数を J 、 Y_i ($1, \dots, J$) を i 番目の対象者の真の(未測定の)原死因、 Y_i^* ($1, \dots, J$) を死亡診断書などで観測された i 番目の対象者の原死因とすると、 k 番目の死因の感度と特異度は以下のように定義される。

$$SE_k = \Pr(Y_i^* = k | Y = k)$$

$$SP_k = \Pr(Y_i^* = k | Y \neq k)$$

また、 J 番目の死因について、例えば以下のように、死亡時の年齢で調整した、性別のリスクを推定したいとする。

$$\text{logit}(\Pr(Y_i = j)) = \alpha_j + \beta_{1j}(\text{Age} > 90) + \beta_{2j}(\text{Female})$$

その場合、尤度に基づく方法では、感度と特異度および回帰係数を同時推定するために以下のような尤度を最大化すればよい。

$$L_m = \prod_{i=1}^N \Pr(Y_i^* = y_i^* | X = x_i)$$

$$= \prod_{i=1}^N \sum_{y_i=0}^J \Pr(Y_i^* = y_i^* | Y_i = y_i, X = x_i) \times \Pr(Y_i = y_i | X = x_i)$$

ここで、掛け算の最初の確率が誤分類をモデル化した部分、後ろが死因に関連するリスクを推定したい多項ロジスティック回帰モデルである。この尤度の最大化およびパラメタ推定は SAS NL MIXED プロシジャで実行した。もう一つの多重補完法に基づく方法は前述した尤度に基づく方法と異なり、感度と特異度は推定されず、以下のようなモデル例えば、誤分類率が、観測された死因と年齢に影響を受けているモデル

$$P_j = \text{Logit}(\Pr(Y_j = y_j)) = d_0 + d_1(y_j^*) + b_2(\text{age} > 90)$$

などで真の死因を推定することにより、推定結果を真の測定値とみなして前述の多項ロジスティック回帰モデルを適用し、この作業を繰り返して重み付き推定値を求める方法である。そこで、SAS MI プロシジャおよび

MI Analysis プロシジャを用いて実行した。適用データは、三重野で死亡診断書の誤分類率を推定するために用いた東京都健康長寿医療センターの 1565 例およびそこから抽出され真(に近い)死因が精査された 450 例の死亡診断書からのデータおよび、臨床・病理情報である。結果は以下の表 2 に示す。

表 2. 死亡時年齢と性別についての多項ロジスティック回帰分析結果

Effect	Naive (N=1565)	Naive (N=450)	Validation (N=450)
age 90 over			
Cancer vs Others	0.48(0.33-0.69)	0.44(0.22-0.87)	0.56(0.29-1.06)
Heart D vs Others	1.11(0.73-1.68)	1.19(0.55-2.58)	2.16(1.11-4.22)
Pneumonia vs Others	1.79(1.23-2.65)	1.86(0.91-3.81)	2.14(0.76-6.06)
Female (vs M)			
Cancer vs Others	1.00(0.79-1.27)	1.04(0.66-1.62)	1.00(0.65-1.53)
Heart D vs Others	1.29(0.933-1.79)	1.28(0.68-2.41)	1.34(0.76-2.39)
Pneumonia vs Others	0.70(0.51-0.96)	0.58(0.31-1.10)	0.75(0.29-1.90)

Effect	MLML(N=1565)		MLMI(N=1565)	
	Non-Diff	Diff	Non-Diff	Diff
age 90 over				
Cancer vs Others	0.39(0.23-0.66)	1.12(0.55-2.33)	0.60(0.39-0.92)	0.47(0.15-1.50)
Heart D vs Others	1.07(0.58-1.99)	2.22(0.90-5.49)	1.39(0.82-2.36)	2.56(0.89-7.50)
Pneumonia vs Others	infinite+	0.89(0.11-7.42)	1.37(0.65-2.90)	3.78(0.82-17.6)
Female (vs M)				
Cancer vs Others	1.02(0.71-1.48)	0.90(0.56-1.43)	1.04(0.78-1.37)	1.02(0.72-1.47)
Heart D vs Others	1.45(0.87-2.44)	1.46(0.72-2.96)	1.12(0.72-1.74)	1.27(0.73-2.23)
Pneumonia vs Others	0.44(0.10-1.89)	1.00(0.27-3.73)	0.85(0.45-1.62)	0.73(0.34-1.53)

MLML が尤度に基づく方法、MLMI が多重補完法によりバイアスを修正した結果、naïve と表現されているのが、アウトカムを死亡診断書からの情報とした場合、Validation がアウトカムを精査の結果とした場合、何も修正を行わずそれぞれの対象集団に同じ多項ロジスティック回帰モデルを適用した結果である。そこで、Naïve (N=450) と Validation (N=450) の数値を比較すると、観測値を用いた場合に生じているであろうバイアスの大きさがわかる。この結果から、特に死亡時年齢のリスクは、つまり、90 歳以上の人の方ががんで死亡するリスクが 90 歳未満の人に比べると 0.56 倍であり、心疾患や肺炎は約 2.2 倍という結果であるはずが、観測値を使ってしまうと、がんのリスクは高めに見積もられてしまい、心疾患や肺炎のリスクは低めに見積もられてしまうことがわかる。また、肺炎による死亡の女性のリスクが男性に比べて低めに見積もられている可能性も示唆されたが、全体的に年齢のリスクより性別のリスクの方が誤分類の影響をあまり受けていないことがわかる。

そこでバイアスを修正した結果、まず、尤度に基づく方法では、心疾患に対するリスクの推定値はバイアスの修正が実データで示された結果と一致したが、それ以外はあまり一致しなかった。これは、推定しなければならぬパタメタ数が非常に多いこと、特に、感度と特異度に影響する要因がない、と仮定した non-differential モデルがデータに非常に当てはまりが悪かったことが原因であると考えられる。誤分類率の高い肺炎に non-differential モデルを仮定した場合には肺炎と真に測定される対象者がほとんどいないスパースなデータが生成されるため、おそらく推定不能になったものと考えられる。多重補完法を適用した場合は、修正結果が validation の結果とほぼ同じ方向にバイアスが修正され値自体も近いことが観測された。どちらの方法でも、non-differential 誤分類モデルを仮定した場合は、validation の結果と異なる推定値が得られており、データへの当てはまりもあまりよくなかった。

以上より、特にどちらも誤分類に関するモデルを真の状況をよく反映するように慎重に検討することが非常に重要であり、この部分を誤ると、バイアスを修正したつもりが、むしろ間違った結果を生み出すことになりかねないことが示されたと考えている。特にアウトカムが 3 つ以上になった場合は誤分類のメカニズムは非常に複雑になってくるため、どのような状況で本当に誤分類が生じているかを科学的に特定することは非常に困難であると考えられる。そこで、いくつかのモデルを用意し、感度分析を同時に行うことで、修正しなかった推定結果と比較することがやはり非常に重要であると考えられる。

今後は、シミュレーションデータにより今回実データによって示された結果を確認し、感度分析の手順についても検討することが課題である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

Mieno MN, Tanaka N, Arai T, Kawahara T, Kuchiba A, Ishikawa S, Sawabe M. Accuracy of death certificates and assessment of factors for misclassification of underlying cause of death. *Journal of Epidemiology* 2016; 26(4): 191-198.
DOI: 10.2188/jea.JE20150010

[学会発表](計 6 件)

Tanaka N, Mieno MN. Adjustments for outcome misclassification in multinomial logistic regression: application to a cause-specific mortality data. *International Society*

for Clinical Biostatistics (ISCB2015), ユトレヒト (オランダ), AUG 23-28, 2015.

Mieno M, Tanaka N, Sawabe M, Arai T, Ishikawa S. Sensitivity analysis for the misclassification of competing outcomes in a cohort study in Japan. East Asia Regional Biometrics Conference (EAR-BC2015), 九州大学 (福岡市), DEC 20-22, 2015.

Tanaka N, Kurosawa T, Inaba Y, Toyo-oka L, Yoshida L, Kawasaki Y. Filtering samples based on beta-mixture model for DNA methylation data quantified by bisulphite microarrays. International Biometric Conference (IBC2014), フィレンツェ (イタリア), JUL 6-11, 2014.

Mieno M, Tanaka N, Sawabe M, Arai T, Ishikawa S. Sensitivity analysis for the misclassification of competing outcomes in a cohort study in Japan. International Society for Clinical Biostatistics (ISCB2014), ウィーン (オーストリア), AUG 23-28, 2014.

三重野牧子、田中紀子、沢辺元司、新井富生、石川鎮清. 競合リスク解析におけるアウトカム誤分類の推定値への影響に関する研究. 第24回日本疫学会、日立システムズホール (仙台市) 2014年1月23~25日。(ポスター賞受賞)

田中紀子、三重野牧子、新井富生、沢辺元司. 全身連続剖検データを用いた死亡票からの死因の測定誤差に関する研究. 第24回日本疫学会、日立システムズホール (仙台市) 2014年1月23~25日。(ポスター賞受賞)

研究者番号 : 3 0 1 9 6 3 3 1

石川 鎮清 (ISHIKAWA, Shizukiyo)
自治医科大学医学教育センター・教授
研究者番号 : 7 0 3 0 6 1 4 0

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三重野 牧子 (MIENO, Makiko)
自治医科大学医学部・准教授
研究者番号 : 6 0 4 6 4 7 0 7

(2) 研究分担者

田中 紀子 (TANAKA, Noriko)
国立国際医療研究センター・臨床研究センター医療情報解析研究部・医学統計研究室長
研究者番号 : 1 0 3 7 6 4 6 0

新井 富生 (ARAI, Tomio)
東京都健康長寿医療センター・東京都健康長寿医療センター - 研究所・病理診断科部長
研究者番号 : 2 0 2 3 2 0 1 9

沢辺 元司 (SAWABE, Motoji)
東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科・教授