

一般社団法人 日本薬剤疫学会 薬剤疫学とデータベースタスクフォース
実務者のためのデータベース研究講座 その1



2019年2月26日 13:30-16:50

データベース研究の最近のトピック

NPO 日本医薬品安全性研究ユニット

久保田潔



2019/8/20

NPO DSRU Japan

1

日本のDB研究の今後に必要なこと

- 日本のDB研究に固有の問題への対処
 - 新たな情報を集め、最良の対処法を見出す
 - 情報を蓄積し、共有する
- 海外において進められてきたDB研究に必要な事柄を学び、実際に利用する
 - プログラミングを含む解析のノウハウ
 - 薬剤疫学を理解する
 - ▲「情報処理の方法を知る」ではなく・・・多分、一番重要

日本のDB研究に固有の問題

- 例：DPC入院とそれ以外の入院
 - ▲ DPCは他の国のGRDと異なる
 - ▲ それ以上にfee-for-serviceとの「併存」は例外的
 - － 支払い方式が異なる
 - － 情報が異なる
 - ▲ DPCレセプト
 - ▲ 医科入院レセプト

傷病名のDPC/医科レセの違い

傷病名情報 傷病名レコード		1 傷病レコードフォーマット								
項目		修飾語コード	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
レコード識別情報			レコード識別情報	傷病名コード	修飾語コード	傷病名称	ICD10コード	傷病名区分	死因	補足コメント
傷病名コード		傷病名称								
診療開始日		主傷病								
転帰区分		補足コメント								

↑
DPCレセプト

↑
医科レセプト(入院・外来共通)

- DPCの傷病名には「傷病名区分」
- 医科レセプトには「主傷病」

DPCレセプトの「傷病名区分」

別表23 傷病名区分コード

コード名	コード	内容
傷病名区分コード	01	傷病名（医療資源を最も投入した傷病名）
	02	副傷病名
	11	主傷病名
	21	入院の契機となった傷病名
	31	医療資源を2番目に投入した傷病名
	41	入院時併存傷病名（1）
	42	入院時併存傷病名（2）
	43	入院時併存傷病名（3）
	44	入院時併存傷病名（4）
	51	入院後発症傷病名（1）
	52	入院後発症傷病名（2）
	53	入院後発症傷病名（3）
	54	入院後発症傷病名（4）


B1
B2
B3
B4
B5
B6
B7

- 01、11、21は必須。すべて同一のことが多い。

DPC傷病名区分に着目した バリデーション研究

BMC Health Services Research

Positive predictive value of ICD-10 codes for acute myocardial infarction in Japan: a validation study at a single center

Takashi Ando¹, Nobuhiro Ooba², Mayumi Mochizuki¹, Daisuke Koide³, Koichi Kimura⁴, Seitz L. Lee⁵, Soko Setoguchi⁶ and Kiyoshi Kubota^{7*} 

Ando et al. *BMC Health Services Research*

(2018) 18:895

- レセプト傷病名「急性心筋梗塞」の陽性的中度
- 2009.1.1–2011.12.31のレセプトを用いて
– a large tertiary-care university hospitalにて実施

傷病名区分でPPVは異なる

Table 3 PPV of condition codes for AMI in DPC and non-DPC claims

Definition	N	True AMI	PPV (95% confidence interval) ^a
Condition code for AMI in DPC or non-DPC claims	200	165	82.5 (76.5–87.5)%
Condition code for AMI in DPC claims	178	159	89.3 (83.8–93.4)%
Condition code for AMI in non-DPC claims only	22	6	27.3 (10.7–50.2)%
Condition code for AMI in either of type <u>B-1, B-2 or B-3</u> in DPC claims ^b	161	151	93.8 (88.9–97.0)%
Condition code for AMI in either of type B-5, B-6 or B-7 but not in B-1 B-2 or B-3 in DPC claims ^{bc}	17	8	47.1 (23.0–72.2)%

PPV positive predictive value, AMI acute myocardial infarction, DPC Diagnosis Procedure Combination

^aExact binomial confidence interval

^bSee Table 1 for B-1, B-2, B-3, B-5, B-6 and B-7

^cNo patient had AMI as “other condition” (B-4)

- 傷病名AMIのレセプト200をランダムサンプル
- 全体： PPV 82.5% (165/200)
- DPCLレセプト：PPV 89.3% (159/173)
- 傷病名区分で主たる3つ：PPV 93.8% (151/161)
 - 非DPCLレセプト：PPV 27.3%(6/22)
 - DPCLレセプトで主たる3つ以外：PPV 47.1%(8/17)

Conclusionにおける記載

- As the study was conducted at a single hospital, more studies for AMI, including a multi-center study involving different types of hospitals, are needed in the future.
- 単に、“more studies”が必要という以上に重要なのは、非DPC病院におけるバリデーション研究

非DPC病院における傷病名

- 急性(期)疾患の研究での重要性??
 - “The DPC scheme covers more than 90% of acute in-patient care for cancer, injuries and cardiovascular and other diseases” (Matsudaら2008 (文献20))は本当?
- 急性(期)疾患の無視できない割合の診療が非DPC病院で実施されている?
 - DPC病院における非DPCレセプトに関する情報(例: 非DPCレセプトにおけるAMIのPPV=27.3%)が非DPC病院にあてはまる可能性は低い
 - バリデーション研究(など)をDPC病院と非DPC病院で実施することが、DPC病院に限定されないデータ(例: JMDCデータ、NDB)を用いる研究では重要

非DPC病院への入院

● 真の「主傷病」は？

– 「主傷病」情報はあいまい

– 当該疾患に対する治療の有無を利用？

– 「主傷病決定フラグ」(NDB)は有用？

▲2015年12月9日第26回有識者会議で言及

▲現在、NDBデータに付与されている

▲社会医療診療行為別統計の主病名決定ロジック

○「主傷病」と「診療開始日」をもとに決定

▲バリデーション研究が必要

PPVのみのバリデーション？

- バリデーション研究の少なくない割合で
 - やりやすい
 - 「比較される2 群間のアウトカムに対する相対リスクは、アウトカム定義の特異度(陽性的中度)が高く、感度が(その大小に関わらず)2 群間で同じ(非差異誤分類の場合)には正しく求まる」
(modern epidemiology)
 - ▲ 相対リスクを求める研究での利用を想定しているのなら、PPVのみのバリデーション研究でも有用な情報。
 - ただし「感度が比較される2群で同等」の仮定が必要

「転帰」死亡のバリデーション研究

Claims-Based Definition of Death in Japanese Claims Database: Validity and Implications



Nobuhiro Ooba¹, Soko Setoguchi^{1,2}, Takashi Ando³, Tsugumichi Sato^{1,4}, Takuhiro Yamaguchi⁵,
Mayumi Mochizuki³, Kiyoshi Kubota^{1*}

May 2013 | Volume 8 | Issue 5 | e66116

- 「転帰死亡」: 健保の「資格喪失理由」をゴールドスタンダード
 - PPV=94.8%
 - 感度=61.6%
 - 特異度=99.9%

Two example studies

Ooba et al 2013

死亡のハザード比(age- and sex-adjusted)

抗がん剤同士の比較

	Anti -pyrimidine	Platinum
claim	0.83	ref
GS	0.71	ref

抗うつ剤同士の比較

	SSRI	Other antidepressant
claim	0.10	ref
GS	0.27	ref

← 3倍の差！

	PPV(%)
Anti-cancer	94.1
SSRI	100
Other antidepressant	100

claim: レセプトの「転帰死亡」使用

GS: ゴールドスタンダード(資格喪失理由)使用

- SSRIとその他の抗うつ剤の比較で「転帰」死亡を使うとバイアス
- PPVはどれもよい(>94%)
 - SSRI対その他の抗うつ薬の死亡のハザード比のバイアスはPPVのみのバリデーション研究では見落とされる可能性。

感度を見てみると・・・

Ooba et al 2013

HR for death (age- and sex-adjusted)

性・年齢	感度(%)
M・20-39	30.5
M・40-59	67.6
M・60-74	62.8
F・20-39	66.7
F・40-59	72.7
F・60-74	58.2

属性	感度(%)
外来	27.5
入院	87.6
がん(診断)	85.2
抗がん剤	90.7

若い男性、外来(入院治療を受けていない死亡)では「転帰」死亡の感度が低い

- SSRI: 使用者は若い人が多い(男性も多い)
- その他の抗うつ薬: 多くの使用者でがんに伴う疼痛に対する使用

感度に差がある場合

Ooba et al 2013

HR for death (age- and sex-adjusted)

	Anti -pyrimidine	Platinum
claim	0.83	ref
GS	0.71	ref

	SSRI	Other antidepressant
claim	0.10	ref
GS	0.27	ref

薬	感度(%)
SSRI	36.8
その他抗うつ剤	83.3

- 比較群間で感度に差があればバイアス

- 相対リスクを求める研究でも感度が重要なことも
- 相対リスクを求める研究に先立つバリデーション研究でPPVのみ求める場合

▲「比較される2群で感度に違いはありうるか？」を考慮。

JMDCデータなど健保のレセプト データのDBに特有の問題

健保1データ取得期間

健保2データ取得期間

→ 暦年月

- データ取得開始年月と終了年月が異なる複数の健保のデータからなる
 - 同様のDBは日本以外には(ほとんど?)ない

JMDCデータを用いた 薬剤使用実態研究



RESEARCH ARTICLE

The use of anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation between 2005 and 2014: A drug utilization study using claims data in Japan

Kiyoshi Kubota^{1,2*}, Nobuhiro Ooba^{1,2}, Yukari Kamijima¹, Kuniyasu Sato^{1,3},
Daisuke Koide^{1,3}

September 5, 2018

- JMDCデータを用いた非弁膜症性心房細動患者における経口抗凝固薬の使用実態研究

3カ月ごとの標準化Prevalence

- Prevalence(20–74歳、5歳間隔で11グループ)

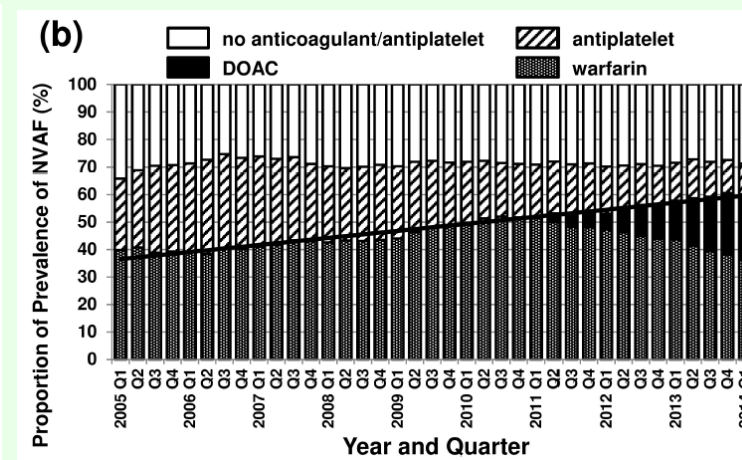
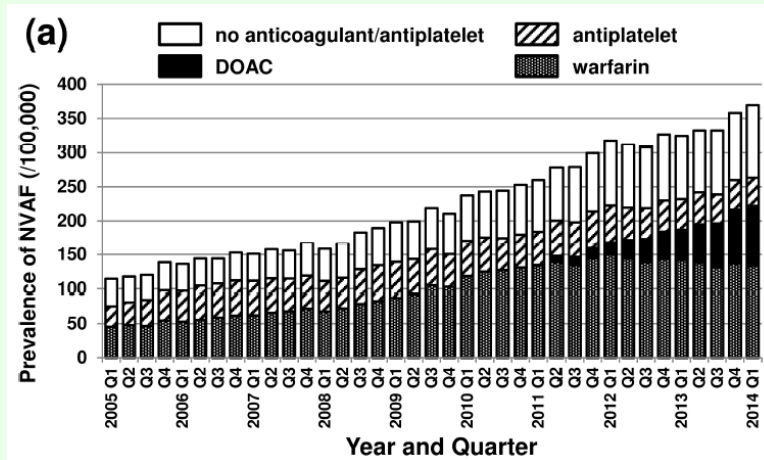
$$= \left\{ \sum_{i=1}^{22} \frac{\text{性年齢グループ}i\text{で該当3カ月間観察され当該薬剤を使用した患者数}}{\text{性年齢グループ}i\text{で該当3カ月間観察されていた被保険者数}}$$

x[性年齢グループiの2012年10月の日本人口]

/[2012年10月の20 – 74歳の日本人口]

- 「性年齢グループiで該当3か月間(例:2010年1–3月)観察」
 - データ取得開始年月が該当3か月の始り(例:2010年1月)より後の健保に属する者はその期間は分母にも分子にも含めない
 - データ取得終了年月が該当3か月の終わり(例:2010年3月)より前の健保に属する者はその期間は分母にも分子にも含めない

標準化Prevalence (20-74歳)



JMDCデータは2005年ころから2014年にかけて約4倍に増加などdynamic

- 2005年から2014年にかけて非弁膜症性心房細動(弁膜症性心房細動以外の心房細動)の傷病名を有する者は約3倍に増加
- このうち、抗凝固薬で治療を受けている者の割合は38%から58%へ(1.5倍に)増加
- 増加傾向はDOAC出現(2011)前から始まっており、DOAC出現後も増加傾向に変化はない。

各年の標準化Incidence

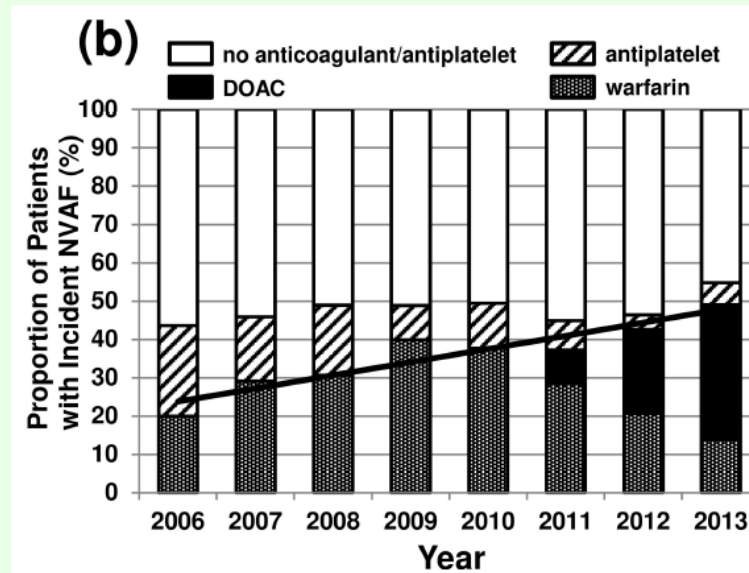
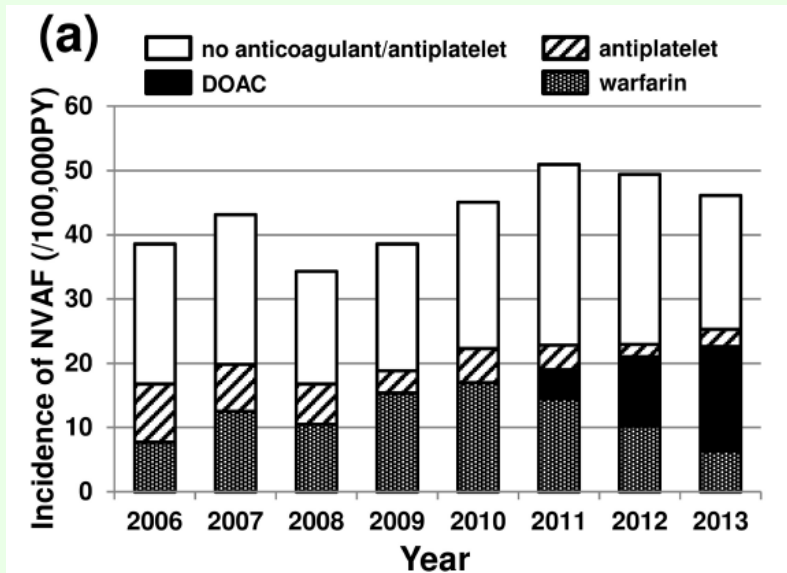
● Incidence(20-74歳)

$$= \left\{ \sum_{i=1}^{22} \frac{\text{性年齢グループ}i\text{の12ヵ月以上の観察期間後初めてのAFの診断後6ヵ月内かつ該当年の月に該当薬剤開始の患者数}}{\left[\sum_{j=1}^{12} \text{性年齢グループ}i\text{の該当年の第}j\text{月の開始前12ヵ月以上とさらにその後6ヵ月間観察されていた被保険者数} \right] / 12} \right\} \\ \times [\text{性年齢グループ}i\text{の2012年10月の日本人口}] \\ / [\text{2012年10月の20 - 74歳の日本人口}]$$

● 「性年齢グループ*i*の該当年月の第*j*月の開始前12か月とさらにその後6か月(例:2010年8月に先立つ12か月とさらにその後6か月、なら「2009年8月から2011年1月まで」)観察」

- データ取得開始年月が該当期間の始り(例:2009年8月)より後の健保に属する者はその期間は分母にも分子にも含めない
- データ取得終了年月が該当期間の終わり(例:2011年1月)より前の健保に属する者はその期間は分母にも分子にも含めない

標準化Incidence (20-74歳)



- 新たに非弁膜症性心房細動のレセプト上の傷病名が見られるのは10万人年あたり40人で比較的一定
- 新たな心房細動患者で診断後6ヵ月以内に経口凝固薬使用を開始する者の2013年の割合は2006年の2.5倍に増加



JMDCデータを用いたprevalenceと Incidenceの計算

- 各健保によりデータ取得開始日と終了日が異なるので、分母・分子に含めるべきか否かについて細心の注意を要する
- 分母と分子の基準は同一 (Immortal time biasの対処と同一のstrategy)
 - 分母は分子になり得た人(だけ、かつ、全て)。
 - 分子は分母の内、該当する人(だけ、かつ、全て)。

蓄積・共有すべき情報 例:NDB

- アウトカム定義で時に使われる情報:「・・・による入院」
 - 「DPCの入院の傷病名区分1、11、21のいずれか」とした場合・・・?
 - ▲少なくともAMIではよさそう。
 - 入院日は？
 - ▲DPC入院であっても数か月に及ぶことがあり、入院年月とレセ年月が同一とは限らない

DPCの総括区分と傷病名

DPCレセの レセプト共通レコード (RE)

別表15 レセプト総括区分コード

コード名	コード	内容
レセプト総括区分コード	0	DPCレセプト
	1	総括レセプト
	2	総括対象DPCレセプト
	3	総括対象医科入院レセプト

- 特定の1か月(2017.6)～60健保から合計
1万3000件のDPCレセ*

- 94%*: 総括区分0のみ(傷病名はSB)

- 3%*: 総括区分1と2のみ(傷病名はSB)

- 3%*: 総括区分1と2と3(傷病名はSBとSY)

- ▲ 総括対象医科入院レセプトにおける傷病名はSY

*協和企画(株)から提供されたMediScopeの元データの集計値

DPCの入院日はREとBUに記載

1 レセプト共通レコードフォーマット

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
RE 項 目	レコード識別情報	レセプト番号	レセプト種別	診療年月	氏名	男女区分	生年月日	給付割合	入院年月日	病棟区分

1 傷病レコードフォーマット

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
SB 項 目	レコード識別情報	傷病名コード	修飾語コード	傷病名称	ICD10コード	傷病名区分	死因	補足コメント

1 診断群分類レコードフォーマット

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
BU 項 目	レコード識別情報	診断群分類番号	今回入院年月日	今回退院年月日	DPC転帰区分	死因

- REの入院日は「総括対象
医科レセプト」の傷病名
(SY)に対してのみ

- SB(傷病名区分がある)に対応する入院日は(同一レセプトの)BUにあり、REにはない<REの入院日はSYの病名に対応>
- NDB申請では関連するBUを全て指定するか「指定のSBと同一のレセプトのBU(またはその入院日)」を明示的に指定する必要。
- 転帰区分についてもSBではなくBUに存在(SYの転帰はSYにある)。

同一年月に複数回のDPC入院

- 頻度は低いが「同一病院に同年月に複数回DPC入院」がありうる。

RE・・・

BU・・・・・

SB・・・・・

SB・・・

BU・・・・・

SB・・・

SB・・・・・

- BUとSBの関係は何行目にあるかで確定
 - 1番目のBUの入院日、転帰情報が対応するSBは2番目のBUより前のもの

情報の蓄積・共有が必要

- 「SBの入院日はどこにあるか？」の謎解きに各研究者が時間を費やすのは馬鹿げている。
- ノウハウを蓄積し、研究者間で共有すべき
 - ただし、「中間生成物の第三者への受け渡しは禁止」に留意
- JMDCなどがもつノウハウの一部公開にも期待したい



海外において進められてきたDB 研究に必要な事柄を学び、実際に 利用する



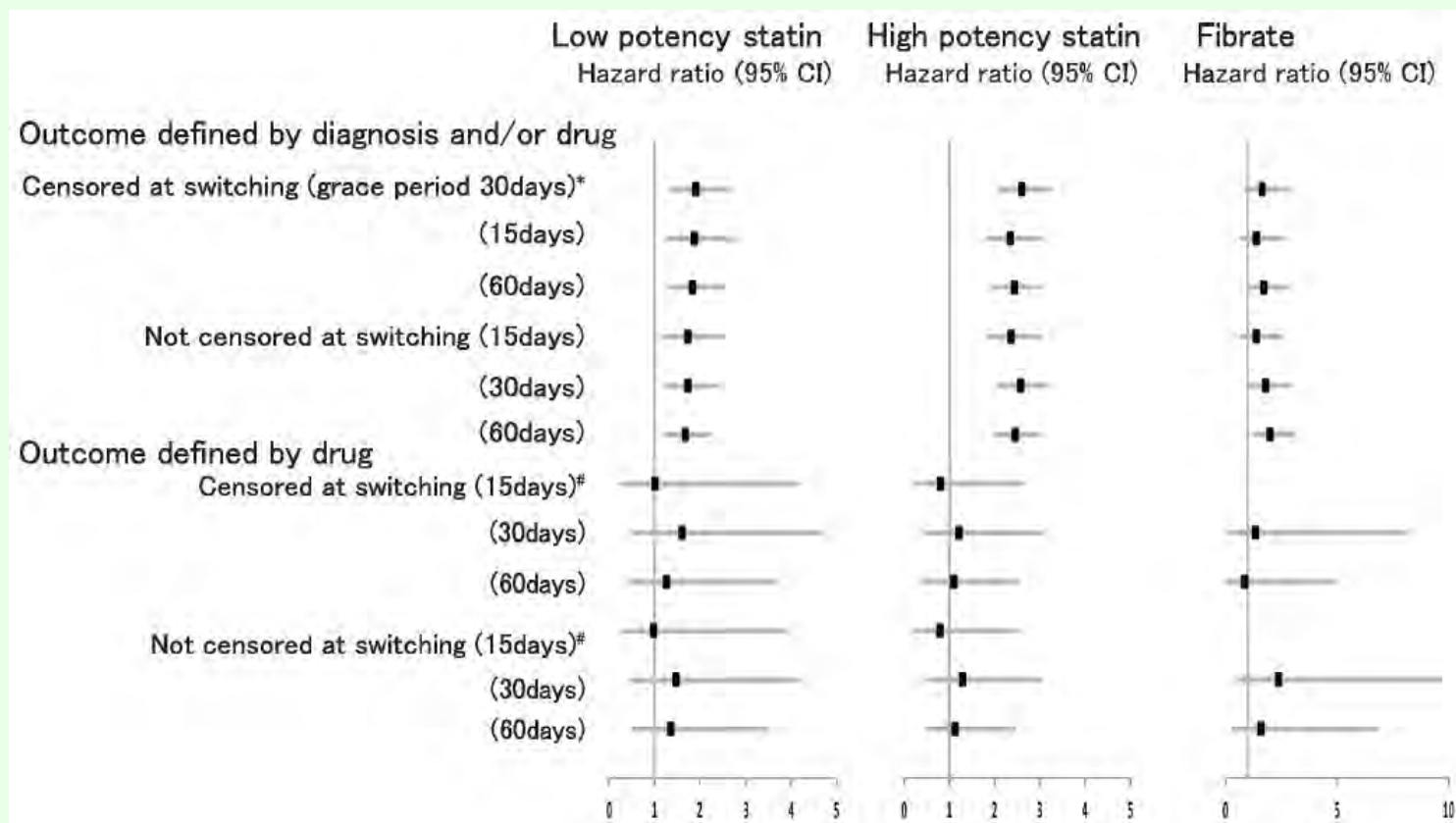
スタチンと糖尿病発生

Ooba N, et al. *BMJ Open* 2017;7:e015935.

BMJ Open Lipid-lowering drugs and risk of new-onset diabetes: a cohort study using Japanese healthcare data linked to clinical data for health screening

Nobuhiro Ooba,¹ Soko Setoguchi,² Tsugumichi Sato,³ Kiyoshi Kubota⁴

- JMDCデータを用いた高脂血症治療薬（スタチンとフィブラート）と糖尿病発生の関連に関する研究

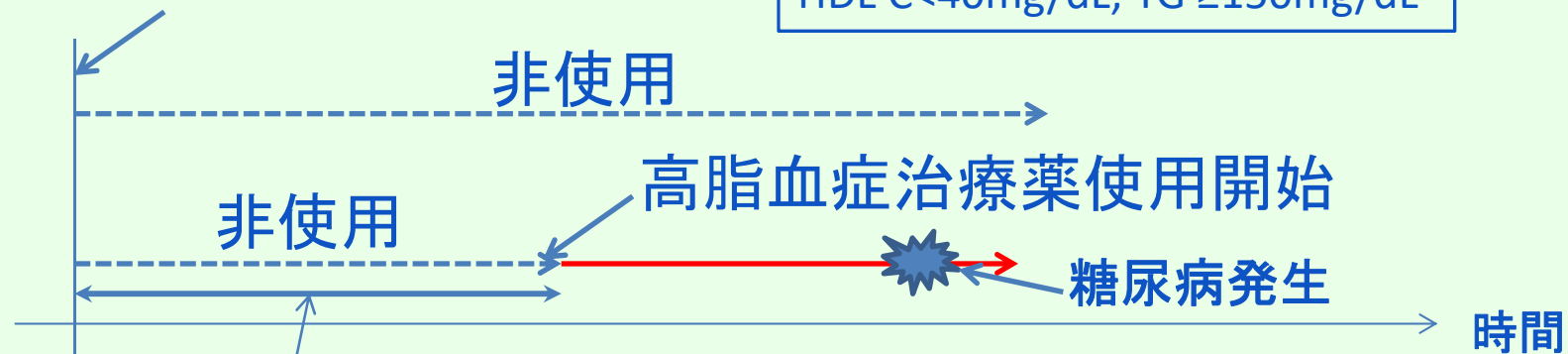


- スタチンが糖尿病リスクを上げる
- 既知の知見だが、日本でも再現された

使用対非使用の比較

健診における脂質異常症

TC \geq 220mg/dL, LDL C \geq 140mg/dL
HDL C $<$ 40mg/dL, TG \geq 150mg/dL



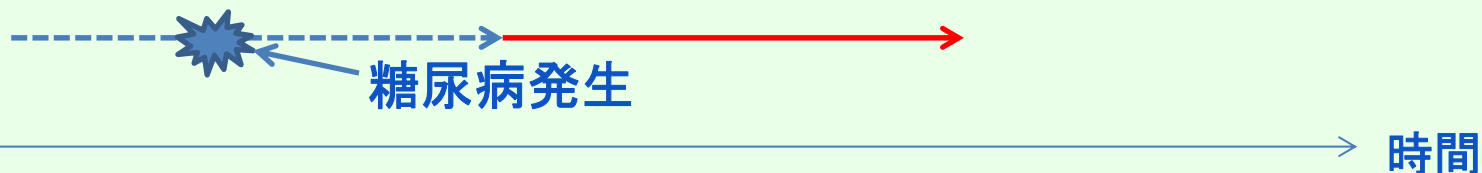
- 高脂血症治療薬使用者の使用開始までの期間: immortal time
- Immortal time bias
 - Misclassified immortal time
 - ▲ 非使用の期間を「使用」に誤分類する
 - Excluded immortal time
 - ▲ 非使用の期間を除外する

Immortal time bias : 対処

- 「分母と分子の基準は同一」

- 非使用における発生率(人年法)

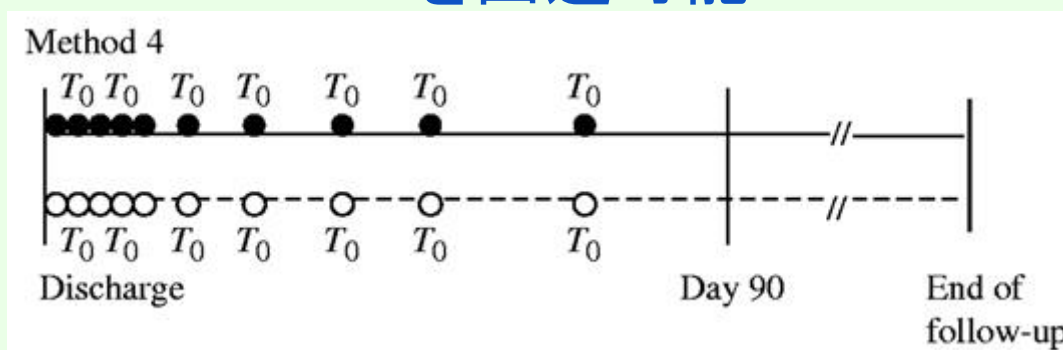
$$= \frac{\text{[非使用の期間に発生したイベント数]}}{\text{[非使用の期間の合計]}}$$



- 仮に非使用の期間にイベントが発生したら？
 - 非使用時の発生率計算の分子に含める
- 非使用時の期間にイベントが非発生なら
 - 使用時の発生率計算の分母に含める(誤分類タイプのバイアス)
 - 発生率の計算に含めない(除外タイプのバイアス)
 - 非使用時の発生率計算の分母に含める(正しいアプローチ)

Immortal time biasの回避(2)

- 非曝露群の観察開始時点を曝露群の曝露開始時점에マッチングする(分布を同一にする)
 - 観察開始: (MIによる入院後の)退院日
 - 観察開始後90日までのスタチン使用とMI再発/死亡
 - NonuserのTime 0をスタチン使用者の使用開始日の分布と一致するようにマッチング
 - ▲ Time 0より前は分母からも分子からも除外
 - ランダム化試験と同様の単純な使用 vs 非使用の比較
 - Immortal time biasを回避可能



Zhou et al. Am J Epidemiol 2005; 162: 1016-1023

共変量の扱い

Ooba et al. BMJ Open 2017



- Index date前6カ月間 (baseline期間)における共変量を非使用の期間における発生率(ハザード)を求めるために用いた
- 高脂血症治療薬前6カ月間における共変量を使用期間における発生率(ハザード)を求めるために用いた

時間とともに変化する共変量: 古典的例 英国医師の喫煙と肺がん(など)

- 1951年10月に1回目の郵送調査
 - 1957.11-1958.10に2回目
 - 1966.3-10に3回目
 - 1972.7-10に4回目
- 各回において報告(回答)された喫煙状況と年齢をその後の期間のイベントと関係づけた

BRITISH MEDICAL JOURNAL 25 DECEMBER 1976

1527

TABLE III—Death rate by cause of death and smoking habits when last asked

Cause of death	No of deaths	Annual death rate per 100 000 men, <u>standardised for age</u>							χ^2	
		Non-smokers	Current or ex-smokers	Ex-smokers	Current smokers, any tobacco	Current smokers, any tobacco (g/day)			Non-smokers v others	Trend
						1-14	15-24	≤25		
<i>Cancer</i>										
Lung ...	441	10	83	43	104	52	106	224	41.98	197.04
Oesophagus ...	65	3	12	5	16	12	13	30	3.94	14.94

(調査時点の)年齢調整の死亡率

Doll and Peto, BMJ 1976; 2:1525-36

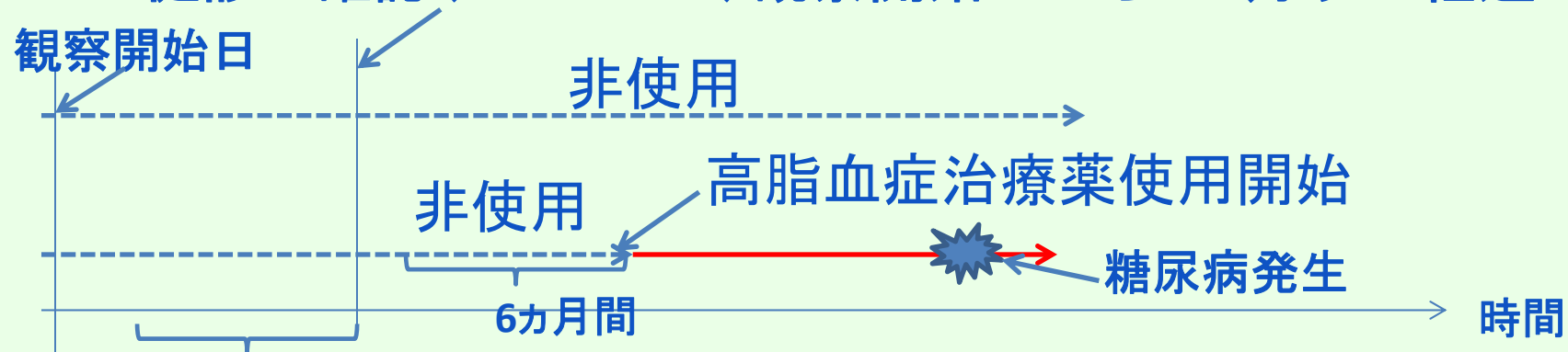
Time-dependent covariate

- 単純に「最新の値」を用いればよい場合
 - 曝露のアウトカムに対する効果に影響しない共変量
 - ▲例：年齢 (Doll and Peto)
 - 非曝露の期間の情報
- 取扱いに注意を要する場合
 - 曝露のアウトカムに対する効果に関連している可能性がある共変量
 - 曝露後の共変量の値

非曝露の期間における共変量

Ooba et al. BMJ Open 2017

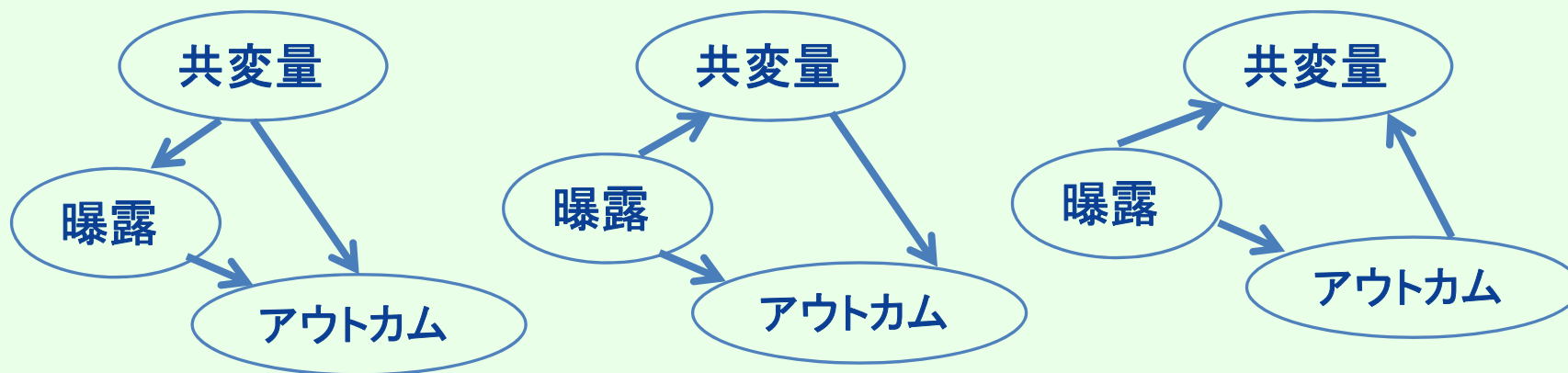
健診で確認 (Index date) 観察開始日から6か月以上経過



6か月間: Baseline期間

- 高脂血症治療薬非使用期間における共変量の変化は高脂血症治療薬の糖尿病発生への効果とは無関係
- 最新の値を用いることでOK

曝露開始後の共変量

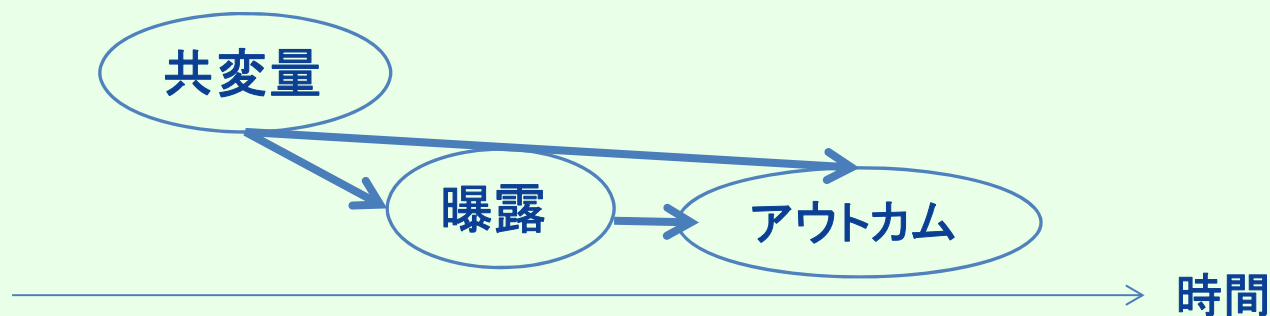


交絡

中間因子

collider

- 曝露開始後の共変量: いずれもありうる。
 - 曝露開始前の共変量は中間因子、colliderにはならない。

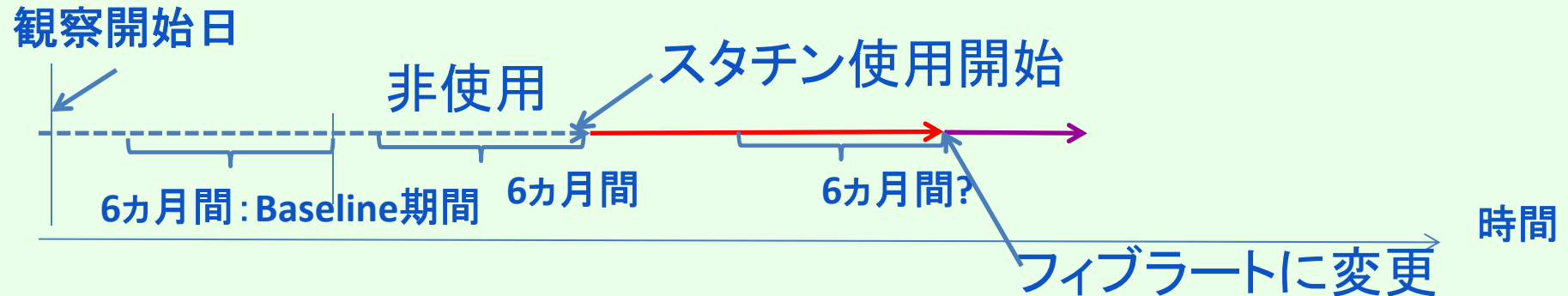


曝露開始後の共変量の扱い(1)

- 中間因子: 一般には「調整してはならない」
- Collider: 調整すると、曝露のアウトカムに対する効果に制御不能の「交絡」をおこしうる。
 - 「調整してはならない」
- 交絡因子: 調整することは許される
 - 例: Lewis et al. PDS 2014;23:636-45
 - ▲ピオグリタゾンと膀胱がんの関係に(曝露開始後の)蛋白尿が交絡になっている可能性を検討

曝露の変化の扱い

Ooba et al. BMJ Open 2017



主解析では、変更時点で打ち切り

- 複数の感度解析のうちここで関連するもの
 - 変更後を含めた解析
 - ▲ 変更直前の共変量で[それらが変更前の薬の影響を受けていない (=中間因子ではない)と仮定して]調整
 - 周辺構造モデル (Marginal Structural Model, MSM) で[トリグリセリド (TG) が中間因子かつ交絡因子と考え]調整
 - ▲ フィブレート使用者におけるTGの値はスタチン使用者よりも高い
 - ▲ 主解析でTGは糖尿病発生と関連

曝露開始後の共変量の扱い(2)

- 実際的な対処
 - 変更があれば「打ち切り」
 - 変更があっても変化を無視するITT解析
 - 曝露の変更前の因子を中間因子ではなく交絡因子と仮定して通常の方法で「調整」
 - 中間因子であると同時に交絡因子でもあるのなら、「特殊な」調整法(MSMなど)を実施
 - これら全て(または一部を)感度解析として実施
- 共通する問題点
 - 特にDB研究では、必要な経時的情報がなかなか得られない



データベース研究の最近の トピック



2019/8/20

NPO DSRU Japan

42

日本薬剤疫学会チュートリアル

2019.02.09



Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations

N Engl J Med 2017;376:2245-54.

- 妊娠第1トリメスタにおける母のLithium使用と児の心奇形の関連に関するMedicaid Analytic eXtract (MAX)データを用いた研究
- Live birth 1,325,563
 - 非曝露 1,322,955
 - lithium曝露 663

Table 3. Sensitivity and Secondary Analyses of the Relative Risk of Cardiac Malformations Associated with Exposure to Lithium during the First Trimester.*

Analysis	Reference†			Exposure to Lithium			Propensity-Score-Adjusted Risk Ratio (95% CI)
	No. of Pregnancies	No. of Events	Prevalence per 100 Births	No. of Pregnancies	No. of Events	Prevalence per 100 Births	
Main propensity-score-adjusted analysis	1,322,955	15,251	1.15	663	16	2.41	1.65 (1.02–2.68)



“Propensity-Score-Adjusted”

Table 1. Unadjusted and Propensity-Score-Adjusted Baseline Characteristics of Lithium-Exposed and Unexposed Pregnant Women.*

Characteristic	Unadjusted		<u>Propensity-Score-Adjusted†</u>	
	No Exposure	Exposure to Lithium	No Exposure	Exposure to Lithium
No. of pregnancies	1,322,955	663	928,767	663
Age — yr	24.0±5.8	25.6±6.1‡	25.6±6.2	25.6±6.1
Race or ethnic group — no. (%)§				
White	526,603 (39.8)	490 (73.9)‡	708,409 (76.3)	490 (73.9)
Black	445,675 (33.7)	89 (13.4)‡	113,987 (12.3)	89 (13.4)
Hispanic	195,174 (14.8)	36 (5.4)‡	41,876 (4.5)	36 (5.4)
Other	155,503 (11.8)	48 (7.2)‡	64,495 (6.9)	48 (7.2)

- 重みづけによりNo exposureの共変量の分布をLithium使用者の分布に近づけた
 - 非曝露のサイズが曝露の約2000倍であることに注意！

Brennerの重みづけ

- Brenner (Eur J Cancer 2004;40:2317-22) が年齢調整後のがんの生存推定のために提唱した重みづけ
 - 年齢により患者を層別化
 - r_i : 研究対象集団における第*i*番目の層の患者の割合
 - s_i : 標準集団における第*i*番目の層の患者の割合
 - 研究対象集団の第*i*番目の層の患者に s_i/r_i の重み
 - 重みづけ後、研究対象集団における第*i*番目の層の患者の割合標準集団と同じく s_i になる

リチウムと心奇形の研究 (NEJM 2017)における重みづけ

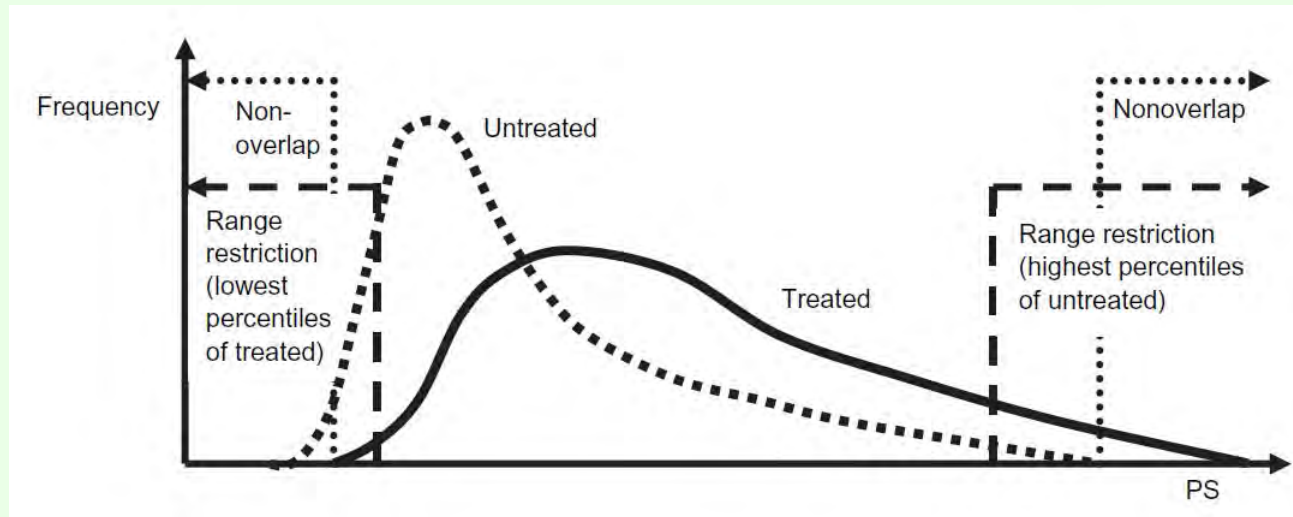
- Brennerの重みづけと基本は同一の発想
- 年齢ではなく傾向スコア(リチウム使用の確率)で (overlapしていない非使用者を除外後)リチウム使用者(s_i)と非使用者(r_i)を50の層に区分
- 非使用者の層に s_i/r_i の重みづけ
- 重みづけで非使用者におけるそれぞれの層に含まれるものの割合が使用者における割合と一致。
- 著者らの先行研究(文献37)*で「曝露群が非曝露群よりずっと少ないときに特に有用」と結論。

* Desai RJ, Rothman KJ, Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF. A propensity-score-based fine stratification approach for confounding adjustment when exposure is infrequent. *Epidemiology* 2017;28: 249-57.

IPTWとは異なる

- IPTW (Inverse probability of treatment weighting) : 傾向スコア (PS) から推定した自分が受ける治療の確率 (曝露「有」ならPS、曝露「無」なら $(1-PS)$) の逆数で重みづけ。
- 例: PS=0.2の100人のうち、曝露「有」の人数の期待値は20人。曝露「無」の人数の期待値は80人。IPTWでどちらも、同一の100人になる。
- IPTWでは、実際的人数が期待値と異なると(Nが少ないとき起こりやすい) バイアスを結果。
- Brennerの重みづけでは、あるPSをもつ人の実際的人数が期待値と異なる場合も安定した結果がえられる。

PS trimming



Am J Epidemiol
2010; 172:843-54

- PSの分布の両端のoverlapしていない(少ない)部分に属するものを除外する。
- PSを用いた方法(重みづけ、マッチング、層別化など)に先立って行われることが多い

論文における記載

- For each estimated propensity score, the population in the **nonoverlapping areas** of the propensity-score distributions **was trimmed**, and **50 strata were created** on the basis of the distribution of the treated women. **Weights for the reference group** were calculated according to the distribution of the treated women among propensity-score strata ... (p2248 右コラム)