

医学統計セミナー ベーシックコース
共変量を伴う解析

下川 敏雄

和歌山県立医科大学 臨床研究センター

2016年度 医学統計セミナー

■ ベーシック・コース

- ▶ 基礎統計学 (6月15日・住金棟5F 大研修室)
- ▶ 量的データの解析 (7月27日・住金棟5F 大研修室)
- ▶ 質的データの解析 (8月24日・住金棟5F 大研修室)
- ▶ 共変量調整を伴う解析 (11月2日・病院棟4F 臨床講堂1)
- ▶ 生存時間・臨床検査データの解析(11月16日・住金棟5F 大研修室)

■ アドバンス・コース

- ▶ 多群・経時データの解析と多重比較
(11月30日・病院棟4F 臨床講堂1)
- ▶ 臨床試験における症例数設定とガイドライン
(12月28日・住金棟5F 大研修室)
- ▶ アンケート調査データの解析 (2月1日・病院棟4F 臨床講堂1)
- ▶ 統計的因果推論と傾向スコア (2月22日・住金棟5F 大研修室)
- ▶ メタアナリシス (3月22日・病院棟4F 臨床講堂1)

本講義の概要

• 共変量調整を伴う仮説検定

- 量的データの場合：共分散分析(ANCOVA)
- 質的データの場合：Mantel-Haenszel検定

• 多数の共変量の影響の評価

- 量的データの場合：重回帰分析
- 2値データの場合：ロジスティック回帰
- 対応のある2値データの場合：条件付きロジスティック回帰
- カウントデータの場合：Poisson回帰分析

共変量による調整がなぜ必要なのか？

消化器癌(胃癌, 大腸癌)に対する外科治療に対する縫合術(真皮縫合術, スキンステーブラー)の比較のデータを用いる。

R 手術部位(上部, 下部)	真皮縫合術	創感染症あり		創感染症あり	創感染症なし	陽性率
		創感染症なし				
	真皮縫合術	47 (a)	511 (b)	$p_1=0.084$		
	スキンステーブラー	59 (c)	455 (d)	$p_2=0.115$		

$$\text{オッズ比} = \frac{p_1 / (1 - p_1)}{p_2 / (1 - p_2)} = \frac{a \times d}{b \times c} = \frac{47 \times 455}{59 \times 511} = 0.709$$

- 真皮縫合術はスキンステーブラーに比べて0.709倍の創感染症の上昇が認められる。
- スキンステーブラーは真皮縫合術に比べて1/0.709=1.410倍の創感染症の上昇が認められる。

ただし, Fisherの正確検定でのp値は0.102であり(カイ2乗検定では0.094), Negative studyである。

共変量による調整がなぜ必要なのか？

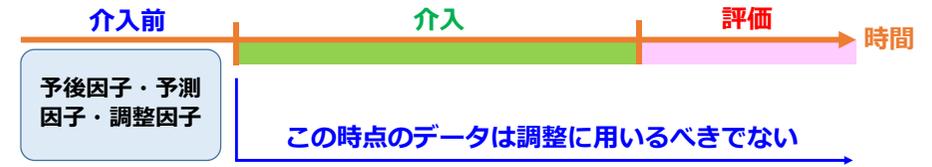
部位	縫合の方法	創感染症		計	オッズ比
		あり	なし		
上部	真皮縫合術	29 (0.076)	353 (0.924)	382 (0.481)	0.788
	スキンステープラー	39 (0.094)	374 (0.906)	413 (0.519)	
	計	68 (0.086)	727 (0.914)	795	
下部	真皮縫合術	18 (0.102)	158 (0.898)	176 (0.635)	0.461
	スキンステープラー	20 (0.198)	81 (0.802)	101 (0.365)	
	計	38 (0.137)	239 (0.863)	277	

■ 割付調整因子である、手術部位において、割付の失敗に伴う症例のインバランスを生じている。

割付調整因子だった部位を共変量としたCochran-Mantel-Haenszel検定ではp値が0.0413で有意な結果が与えられる。

動的割り付けを実施しても、患者背景が完全にそろふことは難しい。そのため、割付を実施した因子を用いて調整を伴う検定を実施することが多い(症例設計時は完全にそろふことを想定している)。

調整を実施するうえでの留意点(とくに介入研究の場合)



- 介入研究において、予後因子(prognosis factor)・予測因子(predictive factor), および調整因子は、介入前に取得できたものを原則として用いるべきである。
- 実際に実臨床に本研究が応用されたとき、当該レジメンを選択するかどうかは、治療前に決定すべきであり、治療中に決定するものではないためである。

本講義の概要

共変量調整を伴う仮説検定

- ・ 量的データの場合：共分散分析(ANCOVA)
- ・ 質的データの場合：Mantel-Haenszel検定

多数の共変量の影響の評価

- ・ 量的データの場合：重回帰分析
- ・ 2値データの場合：ロジスティック回帰
- ・ 対応のある2値データの場合：条件付きロジスティック回帰
- ・ カウントデータの場合：Poisson回帰分析

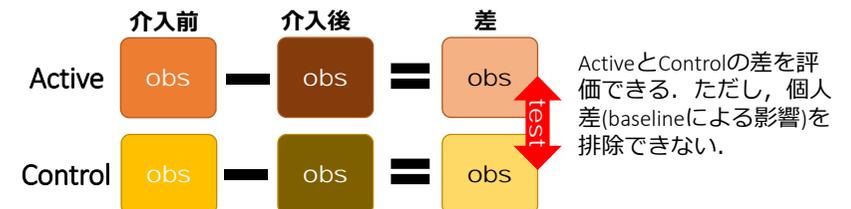
介入前の状況の特別な場合：アウトカムのベースライン

介入前と介入後の変化を評価する



介入前後での変化を評価できるが、ActiveとControlの差を評価できない。

介入前後での変化量 or 変化率を比較する

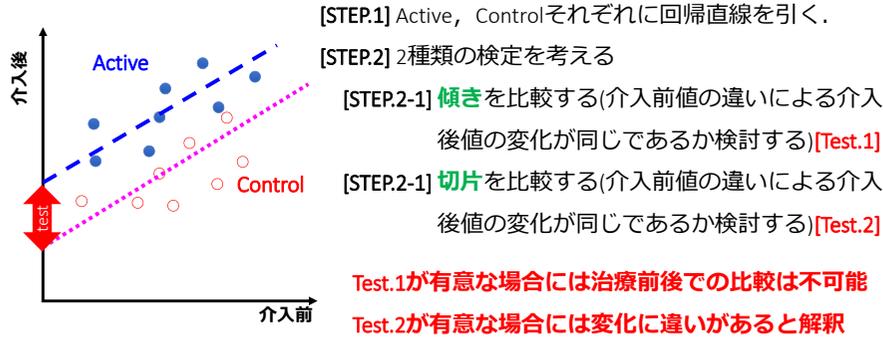


ActiveとControlの差を評価できる。ただし、個人差(baselineによる影響)を排除できない。

量的データにおける共変量調整：共分散分析(ANCOVA)

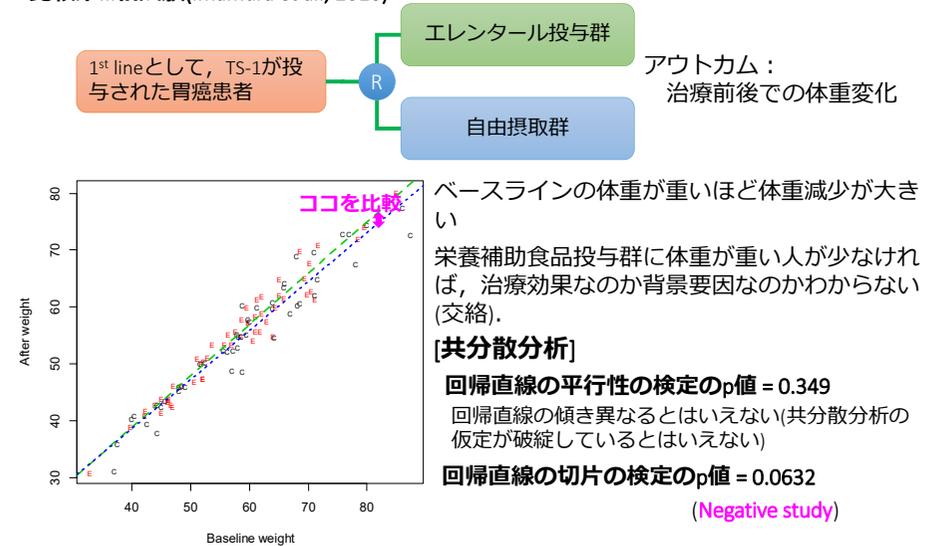
- 共分散分析(ANCOVA：ANalysis of COVariance)とは、2群のそれぞれに対して、説明変数Xに介入前、応答変数Yに介入前としたときの回帰直線を引く、その切片の差を比較する方法である。
- ただし、切片を比較するうえにおいて、傾きが有意に異なる場合には評価が不可能になるため、事前に傾きが異なるか否かを検定する必要がある。

□ 共分散分析の手順



共分散分析の事例：JMPでの利用方法はセンターHP資料参照

胃癌患者に対して栄養補助食品投与 vs. 介入無しでの体重減少率を評価した無作為化比較第III相試験(Mamura et al., 2016)



本講義の概要

● 共変量調整を伴う仮説検定

- ・ 量的データの場合：共分散分析(ANCOVA)
- ・ 質的データの場合：Mantel-Haenszel検定

● 多数の共変量の影響の評価

- ・ 量的データの場合：重回帰分析
- ・ 2値データの場合：ロジスティック回帰
- ・ 対応のある2値データの場合：条件付きロジスティック回帰
- ・ カウントデータの場合：Poisson回帰分析

共通オッズ比の推定：Cochran-Mantel-Haenszel推定値

部位	縫合の方法	創合併症		計
		あり	なし	
上部	真皮縫合術	29 O_{111}	353 O_{112}	382
	スキンステプラー	39 O_{121}	374 O_{122}	413
	計	68	727	795 N_1
下部	真皮縫合術	18 O_{211}	158 O_{212}	176
	スキンステプラー	20 O_{221}	81 O_{222}	101
	計	38	239	277 N_2

Mantel-Haenszel推定値

$$OR_{adj} = \frac{\frac{O_{111} \times O_{112} + O_{211} \times O_{212}}{N_1} + \frac{29 \times 374 + 18 \times 81}{795} + \frac{18 \times 81}{277}}{\frac{O_{112} \times O_{121} + O_{212} \times O_{222}}{N_1} + \frac{353 \times 39 + 158 \times 20}{795} + \frac{158 \times 20}{277}} = 0.658$$

共通オッズ比とは、共変量の層別を行ったうえで、それぞれの層に共通なオッズ比を表す。調整なしのオッズ比OR=0.709なので、手術部位で調整することで、オッズ比が小さくなっている。

なお、JMPではMantel-Haenszel推定値は計算できないので注意。

Cochran-Mantel-Haenszel検定

- Cochran-Mantel-Haenszel検定とは、共通オッズ比が1であるという帰無仮説に対して、1でないという対立仮説を検定する

JMPの計算(カイ2乗検定の手順後)

- ▼からCochran-Mantel-Haenszel検定を選択する。
- 新しいウィンドーが開くので、共変量(ここでは部位)を選択する。

JMPのOutput

Cochran-Mantel-Haenszel検定			
層別変数: 部位			
Cochran-Mantel-Haenszel検定	カイ2乗	自由度	p値(Prob>ChiSq)
スコアの相関	4.1616	1	0.0413*
X間でのスコア比較	4.1616	1	0.0413*
Y間でのスコア比較	4.1616	1	0.0413*
カテゴリの一般連関	4.1616	1	0.0413*

- カイ2乗検定では、p値が0.941で有意でなかったが、割付調整因子だった部位を共変量としたCochran-Mantel-Haenszel検定ではp値が0.0413で有意な結果が与えられる。

本講義の概要

・共変量調整を伴う仮説検定

- 量的データの場合：共分散分析(ANCOVA)
- 質的データの場合：Mantel-Haenszel検定

・多数の共変量の影響の評価

- 量的データの場合：重回帰分析
- 2値データの場合：ロジスティック回帰
- 対応のある2値データの場合：条件付きロジスティック回帰
- カウントデータの場合：Poisson回帰分析

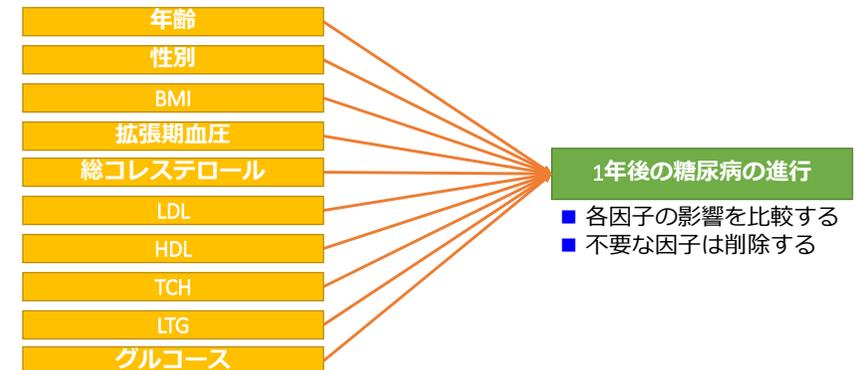
多数の共変量に対する影響の評価

名前	応答の形式	例	係数の解釈
重回帰分析	量的	体脂肪率	回帰係数 (標準回帰係数)
ロジスティック回帰分析	2値	治療の成功/失敗	オッズ比
- 名義ロジスティック	名義	疾患の種類	オッズ比
- 比例オッズモデル	順序	疾患の進行程度	オッズ比
Poisson回帰分析	計数	ポリープの検出個数	率比
Cox比例ハザード・モデル	生存時間	がん患者の生存期間	ハザード比

- 回帰係数は説明変数の尺度に依存するため、すべての変数を標準化したもとの計算する回帰モデルの係数は標準回帰係数(標準化係数)と呼ばれる。標準化係数の絶対値の大きさを利用して、応答に対する各説明変数の影響を評価できる。
- ロジスティック回帰、Poisson回帰、Cox比例ハザード・モデルでは、指数関数 $A = \exp(\beta)$ を計算することで、それぞれ、オッズ比、率比、ハザード比を計算できる。それぞれの解釈は下記のとおり：
 - ・**オッズ比**：変数Xが1上がるとA倍y=1になる(例：A倍治療が成功する)。
 - ・**率比**：変数Xが1上がるとA倍計数が上がる(例：A倍ポリープが検出される)。
 - ・**ハザード比**：変数Xが1上がるとA倍イベントリスクが高まる(例：A倍死亡リスクがあがる)

重回帰分析

糖尿病患者442名に対して、10変数(ベースライン値)として、
 年齢 性別 BMI 拡張期血圧 総コレステロール
 LDL HDL TCH LTG グルコース
 がとられている。応答Yは、ベースライン時点から1年後の糖尿病の進行程度を数値的に表したものである(Efron et al., 2004)。
 どの因子が、1年後の進行程度に影響を及ぼしていると考えてよいか？



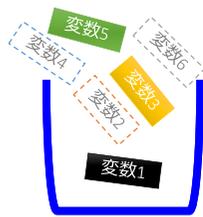
変数選択とは何か？

JMPの手順

- STEP.1** 「モデルのあてはめ」を選択し、説明変数、応答変数をそれぞれ「モデル効果の構成」「Y」に追加する。
- STEP.2** 「手法」を「ステップワイズ法」に変更(変数選択のため)



多変量解析では、たくさんの説明変数(共変量)を入れるほど情報がたくさんになるので、良い統計モデルになるということ？



必ずしもそうではない。説明変数が多いほど不必要な変数は単なるノイズでしかないわけだし、また、**多重共線性**の問題などがある。そのため、必要なものだけで統計モデルをつくるのが推奨されることが多い。そのための方法が**変数選択**である。

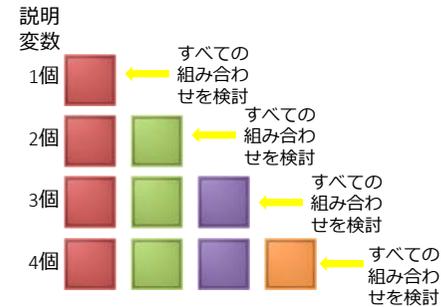


変数選択のアルゴリズムの種類

JMPの手順

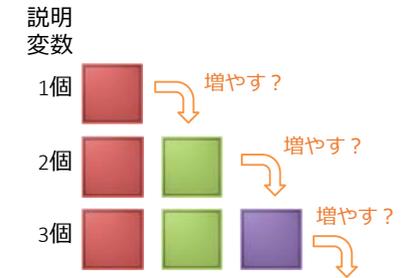
- STEP.1** 「停止ルール」で変数選択に用いる測度を設定し、「方向」で変数選択のアルゴリズムを選択する。そして、「実行」ボタンを押す
- 注意**：変数減少法の場合は、「停止ルール」横の「すべて選択」を押してから実行ボタンを押す。

総当り法



説明変数が1個,2個...のそれぞれのパターンを計算しその中から最適なものを選ぶ

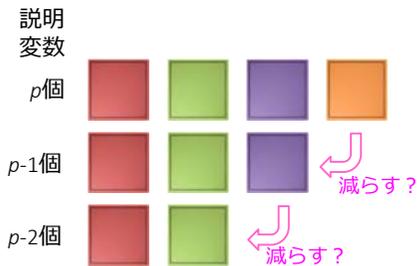
変数増加法 (前進ステップワイズ法)



説明変数が1個の場合からスタートして、変数を追加したほうが良ければ増やし、そうでなければ変数の追加をしない。

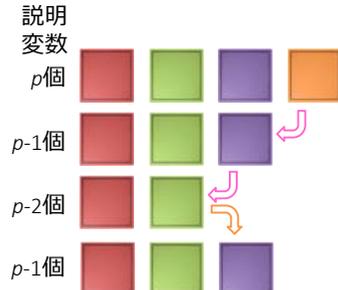
変数選択のアルゴリズムの種類

変数減少法 (後退ステップワイズ法)



全ての説明変数からスタートして、変数を減らしても影響がなければ減らし、そうでなければ変数の削除をしない。

変数増減法 (ステップワイズ法)



変数減少法からスタートするが、変数増減法では変数が削除された場合にその変数を考慮しなかったが、変数増減法では変数の削除と削除した変数の追加の両方を検討しながら各ステップを進める。

変数選択の段階においてモデルの良し悪しをどう評価するか？

情報量規準に基づく方法

モデルの当てはまりの良さを情報量規準(BIC, AIC等)を用いて評価する

検定に基づく方法

変数を追加(or 削除)した場合とそうでない場合のモデルを検定を用いて比較する。

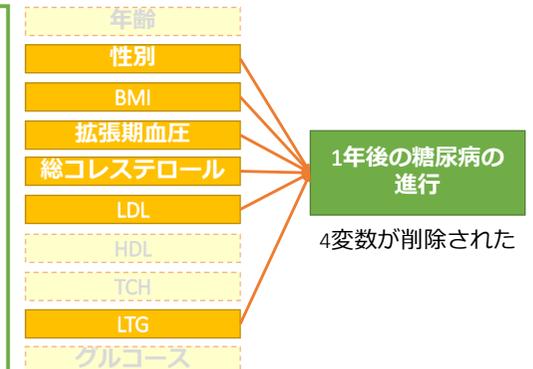
交差検証(確認)法(Cross-validation)に基づく方法

モデルの予測度の高さをコンピュータを使って計算して評価する。

JMPのOutput

事例では(変数減少法, BIC)

現在の推定値			
ロック	追加	パラメータ	推定値
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	切片	-346.15314
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	年齢	0
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	性別{1-2}	10.7955055
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	BMI	5.71110674
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	血圧	1.12655255
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	総コレステロール	-1.0428764
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	LDL	0.84327695
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HDL	0
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TCH	0
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	LTG	73.3065264
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	グルコース	0



推定されたモデルを評価する：寄与率

JMPの手順

STEP.1 「モデルの作成」 → 「OK」 ボタンを押す

重回帰分析では、

$$(\text{応答のバラツキ}) = (\text{予測値のバラツキ}) + (\text{誤差のバラツキ})$$

モデルの当てはまりの良さ
モデルの当てはまりの悪さ

に分けることができる。これを**変動分解**という。

寄与率(R²値)とは、

$$(\text{予測値のバラツキ}) / (\text{応答のバラツキ})$$

で、モデルがどれぐらいの

割合で、応答のバラツキを表しているか(説明できているか)を表す統計量である。

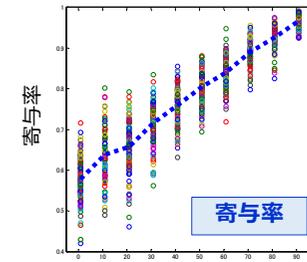
JMPのOutput

▲あてはめの要約

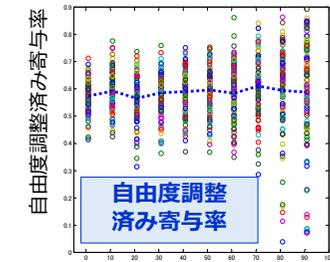
R ² 乗	0.514884
自由度調整R ² 乗	0.508193
誤差の標準偏差(RMSE)	54.06454
Yの平均	152.1335
オブザベーション(または重みの合計)	442

JMPでは、R²乗が寄与率を表している。この事例では、全体の0.515の割合(51.5%)の説明能力があることを表している。

寄与率の注意点と自由度調整済み寄与率



応答に影響しない説明変数の数



応答に影響しない説明変数の数

寄与率では、応答変数に影響しない説明変数であっても、沢山投入すれば、寄与率はそれにつれて上昇する。

JMPのOutput

▲あてはめの要約

R ² 乗	0.514884
自由度調整R ² 乗	0.508193
誤差の標準偏差(RMSE)	54.06454
Yの平均	152.1335
オブザベーション(または重みの合計)	442

そのため、通常は、自由度調整済み寄与率(自由度調整R²乗)を用いて評価する。その結果、推定された回帰モデルは、全体の0.508(50.8%)を説明する能力があることを示している。

推定されたモデルを評価する：回帰の分散分析

JMPのOutput

▲分散分析

要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	6	1349515.1	224919	76.9487
誤差	435	1271494.0	2923	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	441	2621009.1		<.0001*

重回帰分析では、

$$(\text{応答のバラツキ}) = (\text{予測値のバラツキ}) + (\text{誤差のバラツキ})$$

に分けることができる。

(応答のバラツキ)：全体の平方和、(予測値のバラツキ)：モデルの平方和

(誤差のバラツキ)：誤差の平方和

平均平方：「平方和／自由度」により計算されたもの

F値：(モデルの平均平方)／(誤差の平均平方)により計算されたもの

- F値とは、(自由度で調整されたモデルのバラツキ)／(自由度で調整された誤差のバラツキ)を表している。
- いいかえれば、「当てはまりの良さ／当てはまりの悪さ」を検定したものが、回帰の分散分析であり、回帰モデルに意味があるか否かを検討することができる。

事例では、p<0.001なので、回帰モデルに意味があることが示されている。

推定されたモデルを評価する：回帰係数の評価

JMPのOutput

▲パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	-346.1531	25.77073	-13.43	<.0001*
性別[1]	10.795506	2.852819	3.78	0.0002*
BMI	5.7111067	0.707262	8.07	<.0001*
血圧	1.1265526	0.215843	5.22	<.0001*
総コレステロール	-1.042876	0.220751	-4.72	<.0001*
LDL	0.843277	0.229754	3.67	0.0003*
LTG	73.306526	7.308256	10.03	<.0001*

帰無仮説H₀。「回帰係数が0である」に対して、対立仮説H₁。「回帰係数が0でない」を検定したものが回帰係数の検定である。

モデル選択において、残った変数においても、この検定で有意にならない場合もあるので注意

応答(糖尿病の進行程度)に対する予測式

$$\begin{aligned}
 & -346.153 \\
 & + 10.796 \times (\text{性別}) + 5.711 \times (\text{BMI}) + 1.127 \times (\text{血圧}) \\
 & - 1.043 \times (\text{総コレステロール}) + 0.843 \times (\text{LDL}) + 73.307 \times (\text{LTG})
 \end{aligned}$$



LTGが最も影響が強いってよいか？

そうとはいええない。そもそも、単位が異なる。



推定されたモデルを評価する：標準回帰係数

JMPの手順

- STEP.1** 「▼」のなかの「要因のスクリーニング」→「尺度化した推定値」を選択(標準回帰係数を求めることができる)。
STEP.2 「▼」のなかの「回帰レポート」→「信頼区間をすべて表示」を選択(信頼区間を求めることができる)。

JMPのOutput

尺度化した時のもの	尺度化した推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)	下側95%	上側95%
切片	151.44961	2.57793	58.75	<.0001*	146.38286	156.51635
性別[1]	10.795506	2.852819	3.78	0.0002*	5.1884828	16.402528
性別[2]	-10.79551	2.852819	-3.78	0.0002*	-16.40253	-5.188483
BMI	69.104392	8.557875	8.07	<.0001*	52.284467	85.924316
血圧	39.992616	7.662436	5.22	<.0001*	24.932615	55.052616
総コレステロール	-106.3734	22.51658	-4.72	<.0001*	-150.6282	-62.11858
LDL	84.665006	23.06726	3.67	0.0003*	39.327872	130.00214
LTG	104.42148	10.41025	10.03	<.0001*	83.960847	124.88212

総コレステロールの影響が最も高く、高くなるほど、糖尿病の進行程度を表す値(応答)が小さくなるのがわかる。一方で、性別の影響は最も低かった。

本講義の概要

・共変量調整を伴う仮説検定

- 量的データの場合：共分散分析(ANCOVA)
- 質的データの場合：Mantel-Haenszel検定

・多数の共変量の影響の評価

- 量的データの場合：重回帰分析
- 2値データの場合：ロジスティック回帰
- 対応のある2値データの場合：条件付きロジスティック回帰
- カウントデータの場合：Poisson回帰分析

オッズ比の復習

いま、ある消化器癌に対する内視鏡検査において、NBIと白色光の比較を行ったときの所見の有無の比較を行う仮想的な試験があったとする。

検査前		検査方法		結果		陽性率
対象	R	白色光	NBI	所見あり	所見なし	
				16 (a)	34 (b)	$p_1=0.32$
				7 (c)	43 (d)	$p_2=0.14$

オッズとは、ある結果が生じる比率とある結果が生じない比率との比である。

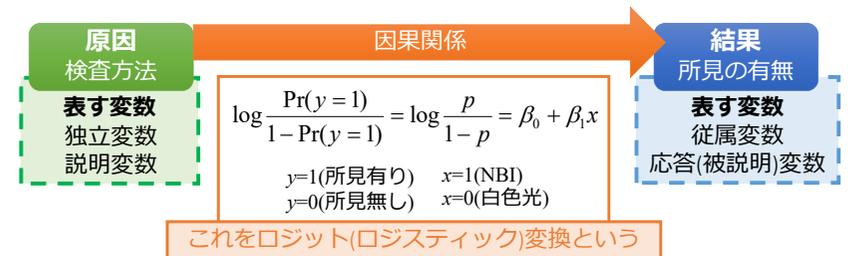
$$\text{NBI} = \frac{0.32}{1-0.32} = 0.471, \quad \text{白色光} = \frac{0.14}{1-0.14} = 0.163$$

オッズ比は、結果(所見の有無)に対してどれぐらい要因(検査法)が寄与しているかを表す。

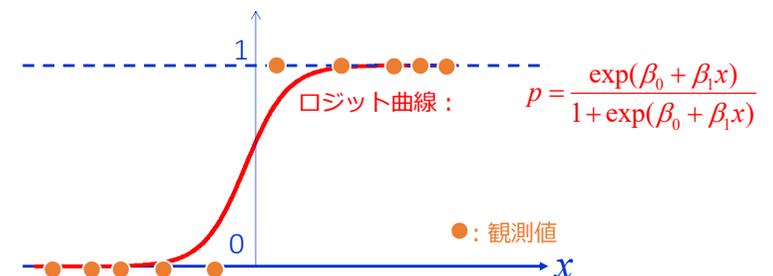
$$\text{オッズ比} = \frac{p_1/(1-p_1)}{p_2/(1-p_2)} = \frac{a \times d}{b \times c} = \frac{16 \times 43}{34 \times 7} = 2.891$$

つまり、NBIは白色光に比べて2.891倍の所見の上昇を与えることができる。

ロジスティック回帰とは



ロジスティック回帰モデルは、対数オッズに対するモデル



ロジスティック回帰分析とオッズ比の関係

$$\log \frac{\Pr(y=1)}{1-\Pr(y=1)} = \log \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 x$$

y=1(所見有り) x=1(NBI)
y=0(所見無し) x=0(白色光)

- 白色光のオッズ $odds_B$ を計算

$$\log \frac{P_B}{1-P_B} = \beta_0 + \beta_1 \times 0 = \beta_0 \Rightarrow odds_B = \frac{P_B}{1-P_B} = \exp(\beta_0)$$

- NBIのオッズ $odds_N$ を計算

$$\log \frac{P_N}{1-P_N} = \beta_0 + \beta_1 \times 1 = \beta_0 + \beta_1 \Rightarrow odds_N = \frac{P_N}{1-P_N} = \exp(\beta_0 + \beta_1)$$

- NBI/白色光のオッズ比ORを計算

$$OR = \frac{odds_N}{odds_B} = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1)}{\exp(\beta_0)} = \exp(\beta_0 + \beta_1 - \beta_0) = \exp(\beta_1)$$

つまり、ロジスティック回帰では、オッズ比が $\exp(\beta_1)$ で表される。

ロジスティック回帰分析における調整オッズ比

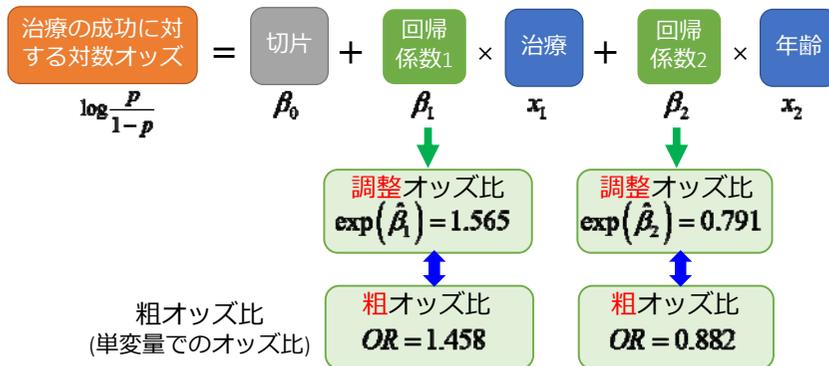
下の表は、ある疾患に対する治療法(既存治療：0, 新規治療：1)と年齢(65歳未満：0, 65歳以上：1)とその成功の有無(成功：1, 失敗：0)に対する2個のクロス集計表である。

年齢	治療	成功/失敗		
		成功(1)	失敗(0)	合計
65歳以上(1)	新規(1)	444	567	1011
	既存(0)	56	150	206
	合計	500	717	1217
65歳未満(0)	新規(1)	286	324	610
	既存(0)	171	254	425
	合計	457	578	1035

(多重)ロジスティック回帰分析のモデルは



調整オッズ比と粗オッズ比



粗オッズ比は、他の要因(共変量)を何も考慮しない。これに対して、調整オッズ比では、

- ・ 治療のオッズ比では年齢による違いを考慮
- ・ 年齢のオッズ比では治療による違いを考慮

してオッズ比を計算している。

JMPの結果を見ながら解釈する

赤血球沈降測定度(ESR)が20未満(正常), 20以上(異常)がとられた被験者に対して
フィブリノゲン, グロブリン
がとられている (Collett & Jemain, 1985).

ここでの目的は、ESRに対して、二つの血漿蛋白の水準との間に連関が存在する
か否かを検討することにある。

JMPの手順

STEP.1 「モデルのあてはめ」を選択し、説明変数、応答変数をそれぞれ「モデル効果の構成」「Y」に追加する。

注意：応答が名義尺度の場合には、自動的にロジスティック回帰を選択してくれる。

JMPのOutput

要因	対数値	P値
fibrinogen	1.838	0.01452
globulin	0.766	0.17156

削除 追加 編集 FDR

勾配で収束しました, 5回の反復

相対値とは、 $-\log(p)$ 値で表すことができ、各共変量の影響の強さを表すことができるが、あまり用いることはない。

ロジスティック回帰モデルの適合度の評価

JMPのOutput

モデル全体の検定				
モデル (-1)*対数尤度	自由度	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)	
差	3.956925	2	7.91385	0.0191*
完全	11.485557			
縮小	15.442482			

R2乗(U)	0.2562
AICc	29.8283
BIC	33.3683
オブザベーション(または重みの合計)	32

■ p値の意味

「完全」のモデル：(切片) + (フィブリノゲン) + (グロブリン)

「縮小」のモデル：(切片)

ここでのp値は、切片のみのモデルと共変量を含めたモデルのあてはまりの違いを比較することで、モデルの適合度(当てはまりの良さ)を評価している。

p値が0.05未満(0.0191)なので、推定されたモデルが適切である。

■ R2値, AICc, BICとは?

- R2値は、重回帰分析に類似した定義であるが、ロジスティック回帰分析の場合は、かなり小さな値をとるので、あまり参考にならない。
- AICc, BICは、それぞれ修正赤池の情報量規準, Bayes流情報量規準というもので、複数のモデルを比較するのに用いることができる(詳細は後程)。

ロジスティック回帰モデルの評価

JMPのOutput

あてはまりの悪さ(LOF)				パラメータ推定値				
要因	自由度	(-1)*対数尤度	カイ2乗	項	推定値	標準誤差	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
あてはまりの悪さ(LOF)	29	11.485557	22.97111	切片	-12.792075	5.7964205	4.87	0.0273*
飽和モデル	31	0.000000	p値(Prob>ChiSq)	fibrinogen	1.91036842	0.9709981	3.87	0.0491*
あてはめたモデル	2	11.485557	0.7779	globulin	0.15577813	0.1195382	1.70	0.1925

推定値は次の対数オッズに対するものです: ESR > 20/ESR < 20

■ LOF(不適合度Lack of Fit)とは,

飽和モデル：(切片) + (フィブリノゲン) + (グロブリン) + (フィブリノゲン) × (グロブリン)

あてはめたモデル：(切片) + (フィブリノゲン) + (グロブリン)

を比較して、これ以上モデルを複雑にすべきか否かを検討している。

p値が0.05以上(0.7779)なので、推定されたモデルが適切である。

■ パラメータ推定値のp値は、帰無仮説 H_0 「回帰係数が0である」に対して、対立仮説 H_1 「回帰係数が0でない」を検定したものが回帰係数の検定(尤度比検定)である。

グロブリン(globulin)の回帰係数が有意でない

グロブリンを除いた場合との比較

JMPのOutput

グロブリンを含む場合					グロブリンを除いた場合				
モデル (-1)*対数尤度	自由度	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)		モデル (-1)*対数尤度	自由度	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)	
差	3.956925	2	7.91385	0.0191*	差	3.022304	1	6.044608	0.0139*
完全	11.485557				完全	12.420178			
縮小	15.442482				縮小	15.442482			

グロブリンを除いた場合のほう、AICc, BICが小さい	
R2乗(U)	0.2562
AICc	29.8283
BIC	33.3683
オブザベーション(または重みの合計)	32

R2乗(U)	0.1957
AICc	29.2541
BIC	31.7718
オブザベーション(または重みの合計)	32

グロブリンを除いたモデルのほうが、AICc, BICともに小さい。情報量規準では、数値が小さいほど当てはまりが良いと解釈されるため、

(切片) + (フィブリノゲン) + (ダロザリン)

のようが良いことがわかる。

本講義の概要

• 共変量調整を伴う仮説検定

- 量的データの場合：共分散分析(ANCOVA)
- 質的データの場合：Mantel-Haenszel検定

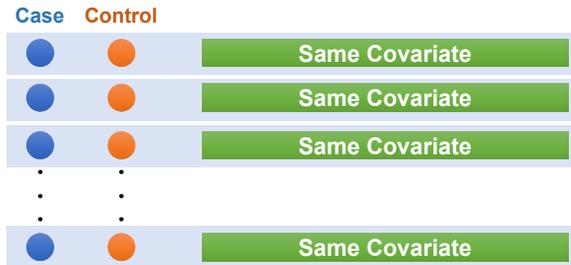
• 多数の共変量の影響の評価

- 量的データの場合：重回帰分析
- 2値データの場合：ロジスティック回帰
- 対応のある2値データの場合：条件付きロジスティック回帰
- カウントデータの場合：Poisson回帰分析

対応のあるデータでの解析：条件付きロジスティック回帰分析

- 皮膚科等での無作為化ハーフサイド試験
- 1対1マッチングされたケースコントロール研究
- 傾向スコア分析におけるマッチングさせたデータの統計解析

では、共変量が同じで、アウトカムに対応がある。



このような場合に利用できるロジスティック回帰モデルが**条件付きロジスティック回帰分析**である。

条件付きロジスティック回帰モデルの図示

条件なしロジスティック回帰(通常のロジスティック回帰分析)

$$\text{logit}(x) = \text{切片(共通)} + \text{回帰係数} \times \text{共変量}$$

条件付きロジスティック回帰(通常のロジスティック回帰分析)

$$\begin{aligned} \text{logit}(x_1) &= \text{1番目の切片} + \text{回帰係数} \times \text{共変量} \\ \text{logit}(x_2) &= \text{2番目の切片} + \text{回帰係数} \times \text{共変量} \\ \text{logit}(x_3) &= \text{3番目の切片} + \text{回帰係数} \times \text{共変量} \\ &\vdots \\ \text{logit}(x_n) &= \text{n番目の切片} + \text{回帰係数} \times \text{共変量} \end{aligned}$$

条件付きロジスティック回帰分析では、共通の共変量をもつペア毎に切片が異なるが、共変量の影響は共通である。

JMPの結果を見ながら解釈する

子宮がん患者および健常者126名に対して、2変数として、
胆嚢疾患の有無、高血圧
がとられている。応答Yは、子宮がんの有無である(Breslow & Day, 1980)。

ここでの目的は、高血圧の影響を加味しながら、胆嚢疾患が子宮がんに対して、どの程度のリスクを与えるかを評価することにある。

JMPのData set

組を表す変数: ペア
アウトカムを表す変数: ム
共変量: 胆嚢疾患, 高血圧

ペア	ム	胆嚢疾患	高血圧
1	1	0	0
2	1	0	0
3	2	1	0
4	2	0	0
5	3	1	0
6	3	0	1
7	4	1	0
8	4	0	1
9	5	1	0
10	5	0	1

JMPの手順

- STEP.1 「消費者調査」→「選択モデル」を選択する。
- STEP.2 「プロファイルID」にアウトカム、「グループ」に組を表す変数を選択する。
- STEP.3 共変量を「モデル効果の構成」に入力する。
- STEP.4 「▼」のなかの「信頼区間」を選択する。

JMPの結果を見ながら解釈する

JMPのOutput (胆嚢疾患の有無, 高血圧)

項	推定値	標準誤差	下側95%	上側95%
胆嚢疾患	0.9704079430	0.5307308967	-0.012753	2.1161848
高血圧	0.3480656863	0.3769634561	-0.383275	1.1115359

効果の尤度比検定

変数	尤度比カイ2乗	自由度	p値(Prob>ChiSq)
胆嚢疾患	3.739	1	0.0532
高血圧	0.866	1	0.3521

高血圧を除いた場合のほうが、Aicc, BICが小さい

項	推定値	標準誤差	下側95%	上側95%
胆嚢疾患	0.9555112499	0.5262347888	-0.019594	2.0922555

効果の尤度比検定

変数	尤度比カイ2乗	自由度	p値(Prob>ChiSq)
胆嚢疾患	3.683	1	0.0550

JMPでは、オッズ比の出力ができないが、回帰係数を用いれば、EXCELで簡単に計算できる。例えば、胆嚢疾患の有無でのオッズ比は、

$$\text{オッズ比} : \exp(0.9555) = 2.59997$$

$$95\% \text{信頼区間} : [\exp(-0.020), \exp(2.092)] = [0.980, 8.101]$$

である。すなわち、胆嚢疾患が有る被験者は、無い被験者に比べて、子宮がんに対するリスクが、2.5997倍であることがわかる。

本講義の概要

共変量調整を伴う仮説検定

- 量的データの場合：共分散分析(ANCOVA)
- 質的データの場合：Mantel-Haenszel検定

多数の共変量の影響の評価

- 量的データの場合：重回帰分析
- 2値データの場合：ロジスティック回帰
- 対応のある2値データの場合：条件付きロジスティック回帰
- カウントデータの場合：Poisson回帰分析

カウントデータに対する回帰モデル：Poisson回帰分析

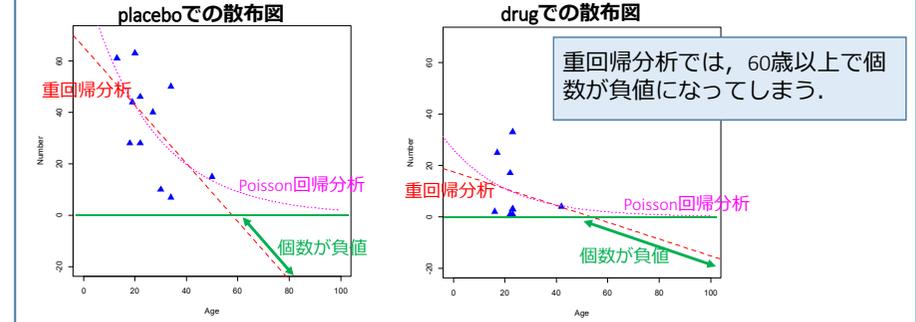
- ポリープの個数などを調べた研究
- 疫学調査において一定期間内に特定の疾患を発症した症例数

カウントデータを取り扱うPoisson回帰モデルでは、次式

$$\text{回帰モデル} : \log \mu_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}$$

で定義される。ここで μ_i は、共変量 x_i をもつ個体において、平均的に得られる個数(例えば、ポリープの個数)を表している。

家族性大腸線腫瘍治療における非ステロイド性抗炎症剤のプラセボ対照試験の結果である。アウトカムは、大腸ポリープの個数である(Piantadosi, 1997)。ここでの共変量は、薬剤(placebo, drug)及び年齢(age)となっている。



JMPの結果を見ながら解釈する

JMPの手順

- STEP.1 「モデルのあてはめ」を選択し、モデルを指定する。
- STEP.2 「手法」を「一般化線形モデル」、「分布」を「Poisson」、「リンク関数」を「対数」にする。

JMPのOutput

モデル全体の検定				
モデル	(-1)*対数尤度	尤度比カイ2乗	自由度	p値(Prob>ChiSq)
差分	99.5594678	199.1189	2	<.0001*
完全	133.938413			
縮小	233.49788			
適合度統計量				
	カイ2乗	自由度	p値(Prob>ChiSq)	
Pearson	182.3731	17	<.0001*	
デビアン	179.5408	17	<.0001*	
AICc				
	275.3768			

注意：Poisson回帰分析のもととなっているPoisson分布は、平均と分散が同じであることが仮定されている。一方で、Poisson回帰分析では、平均<分散となる場合がある。これを、過分散(超過変動)と呼ぶ。

JMPの結果を見ながら解釈する

JMPの手順(過分散を考慮)

- STEP.1 「モデルのあてはめ」を選択し、モデルを指定する。
- STEP.2 「手法」を「一般化線形モデル」、「分布」を「Poisson」、「リンク関数」を「対数」にする。
- STEP.3 「過分散に基づく検定と信頼区間」にチェックする。

JMPのOutput

適合度統計量	カイ2乗	自由度	p値(Prob>ChiSq)	過分散
Pearson	182.3731	17	<.0001*	10.7278
デビアン	179.5408	17	<.0001*	

1を大きく超えた場合には過分散とされ、この事例では、10.7278ということで過分散になる。ここでは、分散を調整した場合で標準誤差を計算する。

パラメータ推定値						
項	推定値	標準誤差	尤度比カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)	下側信頼限界	上側信頼限界
切片	3.8494827	0.1465373	668.56005	<.0001*	3.5634664	4.138063
treat[drug]	-0.679542	0.0588225	169.3106	<.0001*	-0.797745	-0.566877
age	-0.03883	0.0059553	49.018115	<.0001*	-0.050743	-0.027393

標準誤差が異なるため、p値及び信頼区間に影響する。

パラメータ推定値						
項	推定値	標準誤差	尤度比カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)	下側信頼限界	上側信頼限界
切片	3.8494827	0.4799589	62.32016	<.0001*	2.9190042	4.8067085
treat[drug]	-0.679542	0.1926633	15.782373	<.0001*	-1.092302	-0.326924
age	-0.03883	0.0195056	4.5692482	0.0326*	-0.079695	-0.003022

共変量の影響の強さ

JMPのOutput (過分散を考慮した場合)

パラメータ推定値						
項	推定値	標準誤差	尤度比カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)	下側信頼限界	上側信頼限界
切片	3.8494827	0.4799589	62.32016	<.0001*	2.9190042	4.8067085
treat[drug]	-0.679542	0.1926633	15.782373	<.0001*	-1.092302	-0.326924
age	-0.03883	0.0195056	4.5692482	0.0326*	-0.079695	-0.003022

Poisson回帰分析の場合も、ロジスティック回帰分析と同様に回帰係数の推定値の指数をとったもの(ロジスティック回帰ではオッズ比)を用いて解釈できる。これを、率比(rate ratio)という。

JMPでは、率比の出力ができないが、回帰係数を用いれば、EXCELで簡単に計算できる。例えば、薬剤(drug, placebo)での率比は、

$$\text{オッズ比} : \exp(-0.6795) = 0.5069$$

$$95\% \text{信頼区間} : [\exp(-1.0923), \exp(-0.0030)] = [0.3354, 0.9970]$$

である。すなわち、薬剤を投与することで、プラセボに比べてポリープの出現を半分に抑えることができる。

ご清聴ありがとうございました

