

ロジスティック回帰分析

臨床研究センター
谷岡健資

2019年度 医学統計セミナー

開催日	講義内容
5月21日（火）	記述統計・グラフ表示・統計ソフトウェア
6月18日（火）	単群・2群比較のための諸種の検定
7月25日（木）	分散分析と多重比較
8月22日（木）	相関分析と回帰分析
9月26日（木）	クロス集計表の解釈と諸種の検定
10月17日（木）	ロジスティック回帰分析
11月14日（木）	生存曲線の推定と比較
12月 3日（火）	Cox比例ハザードモデル
1月23日（木）	感度・特異度・ROC曲線とその比較
2月27日（木）	繰り返し測定分散分析、混合効果モデル

1.はじめに

□オッズの復習

丹後(1993)・Doll and Hill (1964)

例：女性のタバコと肺癌に関する患者－対照調査

	肺癌患者	対照	
喫煙歴あり	68 (0.63)	49 (0.45)	117
喫煙歴なし	40 (0.37)	59 (0.55)	99
計	108 (1.00)	108 (1.00)	216

オッズ(肺癌患者)

$$\frac{P(\text{肺癌患者で喫煙歴あり})}{P(\text{肺癌患者で喫煙歴なし})}$$

=1.70

オッズ(対照)

$$\frac{P(\text{対照で喫煙歴あり})}{P(\text{対照で喫煙歴なし})}$$

=0.83

⇒肺癌患者の方が $1.70 > 0.83$ より喫煙歴ありの確率が
喫煙歴なしの確率と比較して高い傾向にある

1.はじめに

□オッズ比の復習

丹後(1993)・Doll and Hill (1964)

例：女性のタバコと肺癌に関する患者－対照調査

	肺癌患者	対照	
喫煙歴あり	68 (0.63)	49 (0.45)	117
喫煙歴なし	40 (0.37)	59 (0.55)	99
計	108 (1.00)	108 (1.00)	216

オッズ比

$$\frac{\text{オッズ(肺癌患者)}}{\text{オッズ(対照)}} = \frac{\frac{P(\text{肺癌患者で喫煙歴あり})}{P(\text{肺癌患者で喫煙歴なし})}}{\frac{P(\text{対照で喫煙歴あり})}{P(\text{対照で喫煙歴なし})}} = 2.05$$

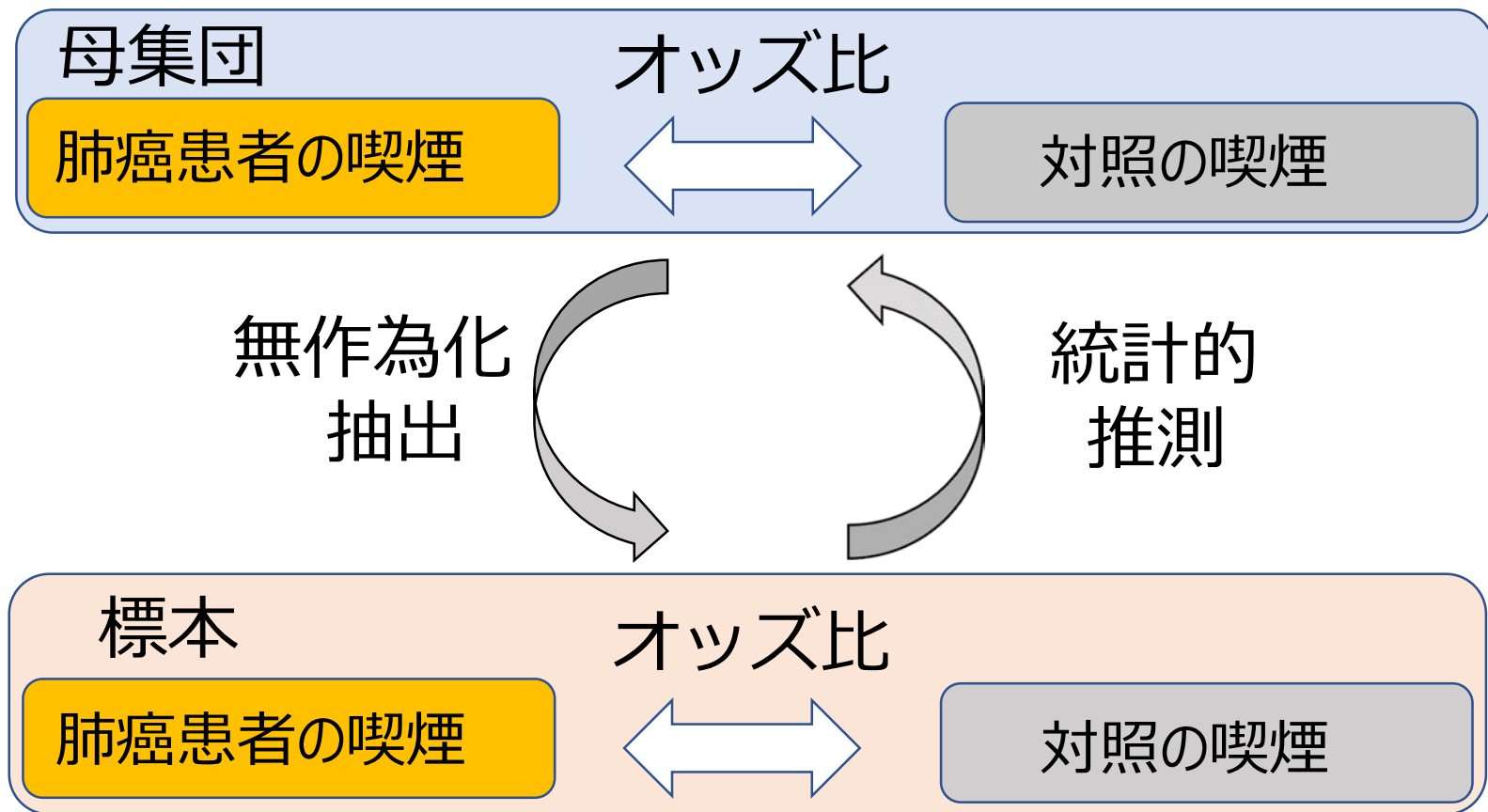
⇒ 肺癌患者の方が対照と比較して、喫煙率が高い傾向にある
オッズ比が1から離れるほど二群で差が顕著であると解釈

1.はじめに

□ オッズ比の復習

丹後(1993)・Doll and Hill (1964)

オッズ比もあくまでも標本の指標であり、母集団でのオッズ比に興味があることは多々ある



1.はじめに

□オッズ比に関する検定 丹後(1993)・Doll and Hill (1964)

例：女性のタバコと肺癌に関する患者－対照調査

	肺癌患者	対照	
喫煙歴あり	68 (0.63)	49 (0.45)	117
喫煙歴なし	40 (0.37)	59 (0.55)	99
計	108 (1.00)	108 (1.00)	216

オッズ比に関する帰無仮説と対立仮説

帰無仮説：母集団オッズ比(肺癌患者のオッズ/対照のオッズ) = 1

対立仮説：母集団オッズ比(肺癌患者のオッズ/対照のオッズ) $\neq$ 1

オッズ比 = 1のとき

肺癌患者での喫煙歴の有無に関するオッズ
= 対照での喫煙歴の有無に関するオッズ

⇒ 喫煙の有無が肺癌と関連があるかということとは言えないということ

1.はじめに

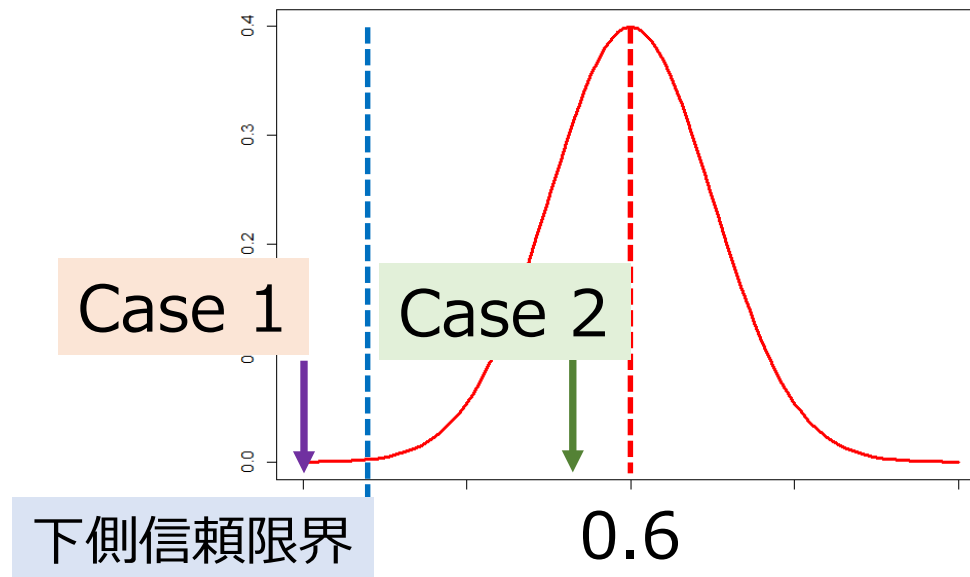
□オッズ比に関する検定

丹後(1993)・Doll and Hill (1964)

オッズ比に関する帰無仮説と対立仮説

帰無仮説：母集団オッズ比(肺癌患者のオッズ/対照のオッズ) = 1

対立仮説：母集団オッズ比(肺癌患者のオッズ/対照のオッズ) $\neq$ 1



Case 1: **帰無仮説**のもとで母集団のオッズ比が1である可能性は低い

Case 2: **帰無仮説**のもとで当該オッズ比が得られる可能性を否定できない

1.はじめに

□ オッズ比に関する検定

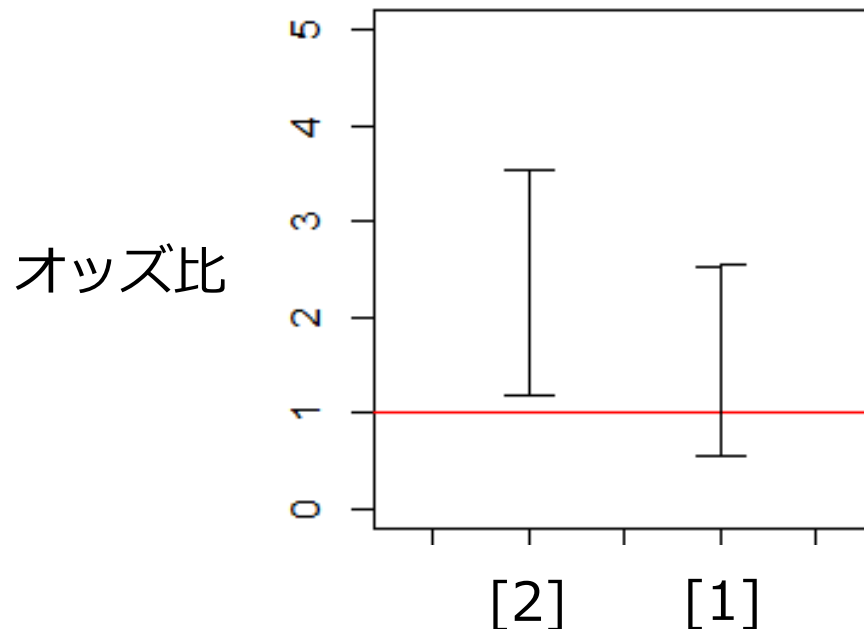
丹後(1993)・Doll and Hill (1964)

オッズ比の95%信頼区間(95%CI)

95%の確率で母集団のオッズ比を含むような区間

[1] 95%CIが 1 を含むとき、喫煙歴の有無は関係ない傾向

[2] 95%CIが 1 を含まないとき、喫煙歴の有無は関係ある傾向



JMP proの実行結果

オッズ比		
オッズ比	下側95%	上側95%
2.046939	1.18798	3.526961

入力データ

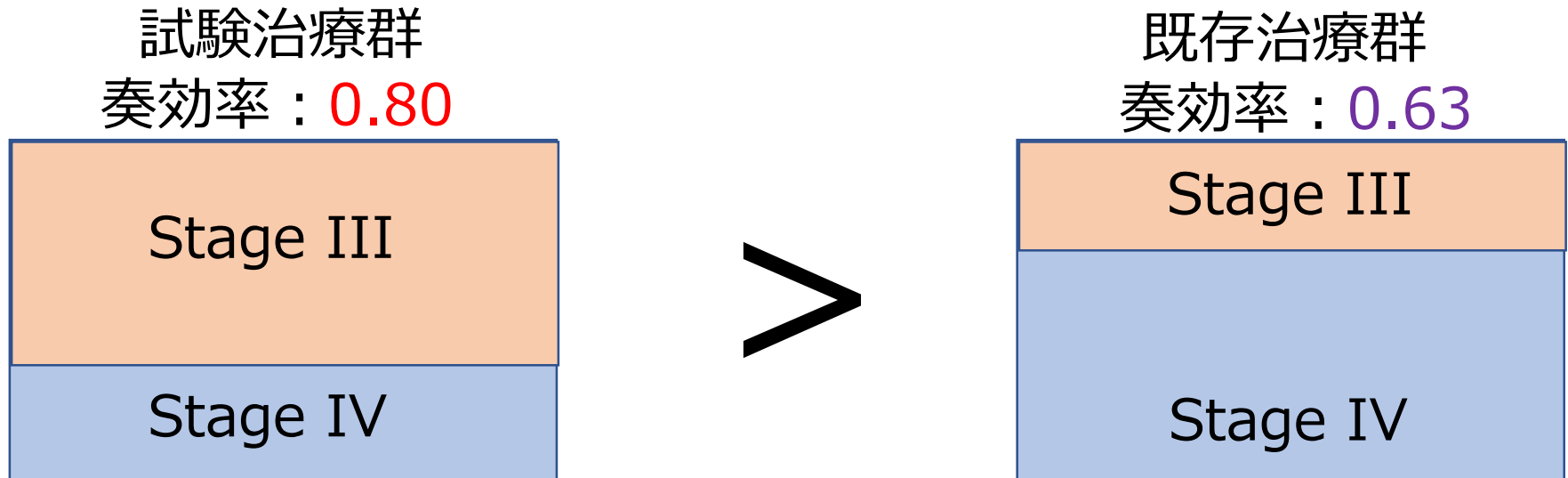
	A	B	C
1		度数	喫煙歴
2	肺癌患者	68	有
3	肺癌患者	40	無
4	対照	49	有
5	対照	59	無

1.はじめに

□調整しないといけない理由

問題設定

- ・ サンプルサイズは30例と設定（症例数は比較的少ない）
- ・ 癌のStageでIIIとIVの症例を対象としている
 - StageIIIの被験者が奏功する可能性
 > StageIVの被験者奏功する可能性
- ・ 主要評価項目：奏効率



⇒この結果は信じてよいのでしょうか？

1.はじめに

□調整しないといけない理由

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, スキンステープラー)の比較のデータを用いる.

		創感染症		陽性率
		あり	なし	
R	真皮縫合術	47 (a)	511 (b)	$p_1=0.084$
	スキンステープラー	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プラーに比べて**0.709倍の創感染症の上昇**が認められる.
- スキンステープ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.

1.はじめに

□調整しないといけない理由

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うことは難しい．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うことを想定している)．

1.はじめに

□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。

1.はじめに

□ここまでのまとめ

オッズ比は下記で定義される（例より）

$$\text{オッズ比} = \frac{\text{オッズ(肺癌患者の喫煙有/肺癌患者の喫煙無)}}{\text{オッズ(対照の喫煙有/対照の喫煙無)}}$$

⇒ 1より高いと肺癌患者での喫煙する確率が高い傾向にある
1より低いと肺癌患者での喫煙する確率が低い傾向にある

しかし、比較可能性が担保されていない場合があり、オッズ比単体では比較することが難しい場合がある

⇒地方と都心の女性での喫煙率が違いがもし存在しているなら
肺癌患者の標本のうち、都心の女性がほぼ占めており、
対照の標本では地方の女性がほぼ占めていた

⇒地方・都心由来の要因の差か 肺癌・対照由来の要因の差か？

2. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析の入力と出力

入力：2値アウトカム と 同一対象に対する共変量

Outcome	対象	喫煙歴	住まい	・・・	年齢
肺癌有	1	有	都心	・・・	70以上
肺癌無	2	無	都心	・・・	70未満
⋮	⋮	⋮	⋮	・・・	⋮
肺癌有	N	有	地方	・・・	70未満

出力：背景因子ごとの調整済オッズ比

住まい, ・・・, 年齢の影響を
調整したもとの

オッズ比＝

オッズ(喫煙歴有で肺癌有/無)

オッズ(喫煙歴無で肺癌有/無)

喫煙歴, 住まい, ・・・の影響を
調整したもとの

・・・ オッズ比＝

オッズ(70歳以上で肺癌有/無)

オッズ(70歳未満で肺癌有/無)

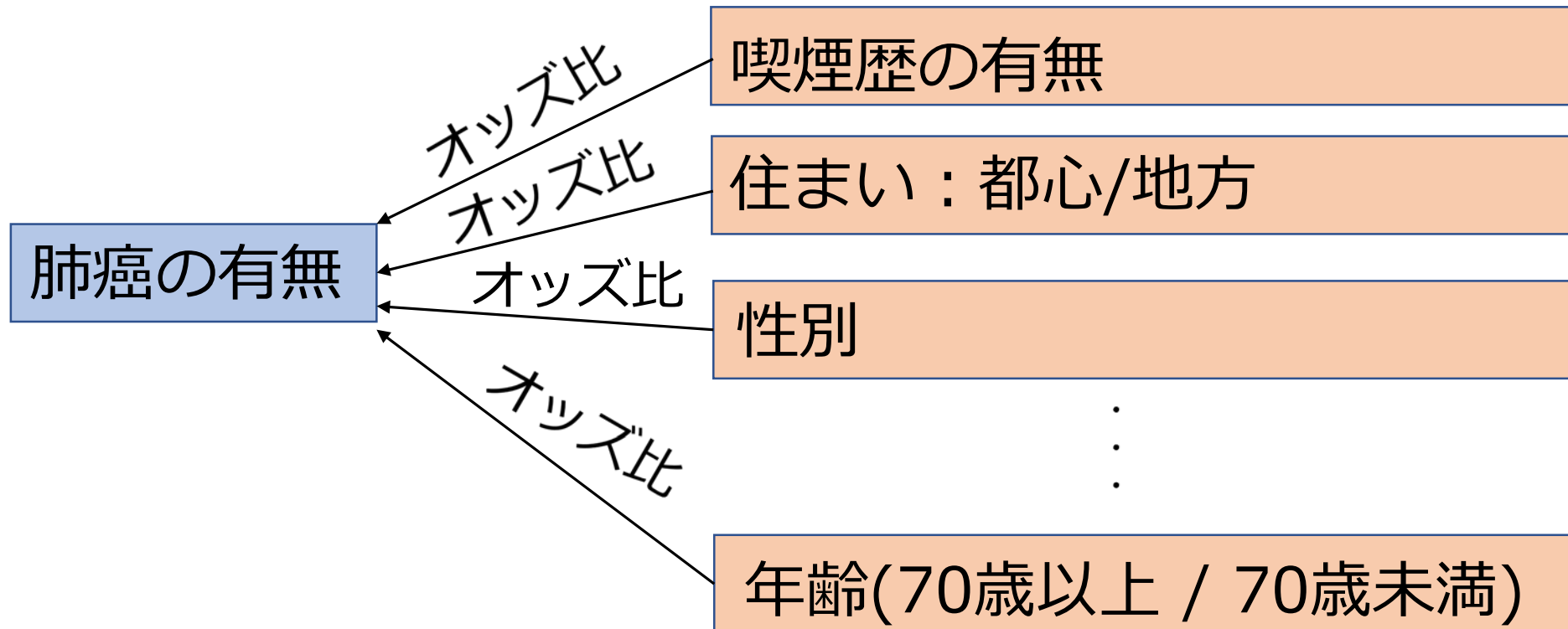
2.ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析

下記のような図を想定し，各共変量とアウトカムの関係を探るためのモデル

2値アウトカム

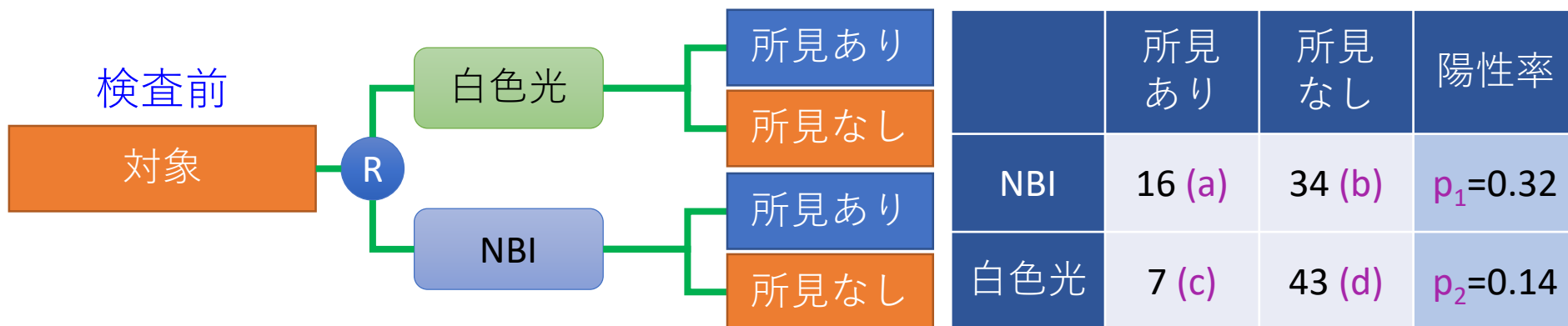
共変量



2. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析のモデル説明のための準備

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．



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．

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

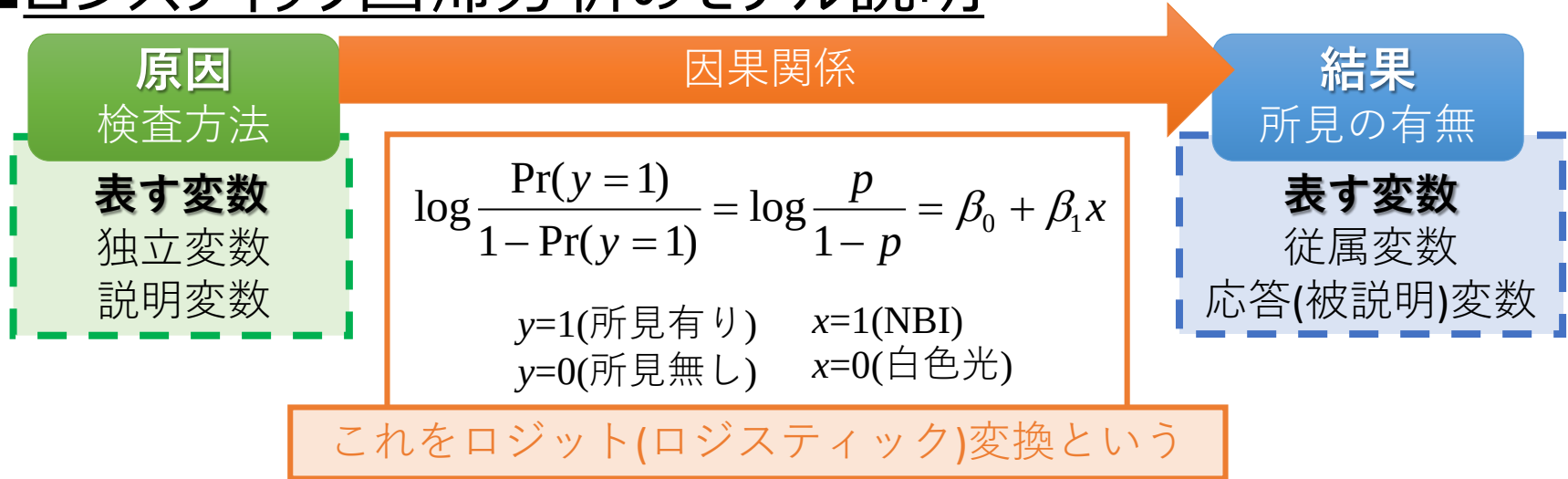
オッズ比は，結果(所見の有無)に対してどれぐらい要因（検査法）が寄与しているかを表す．

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

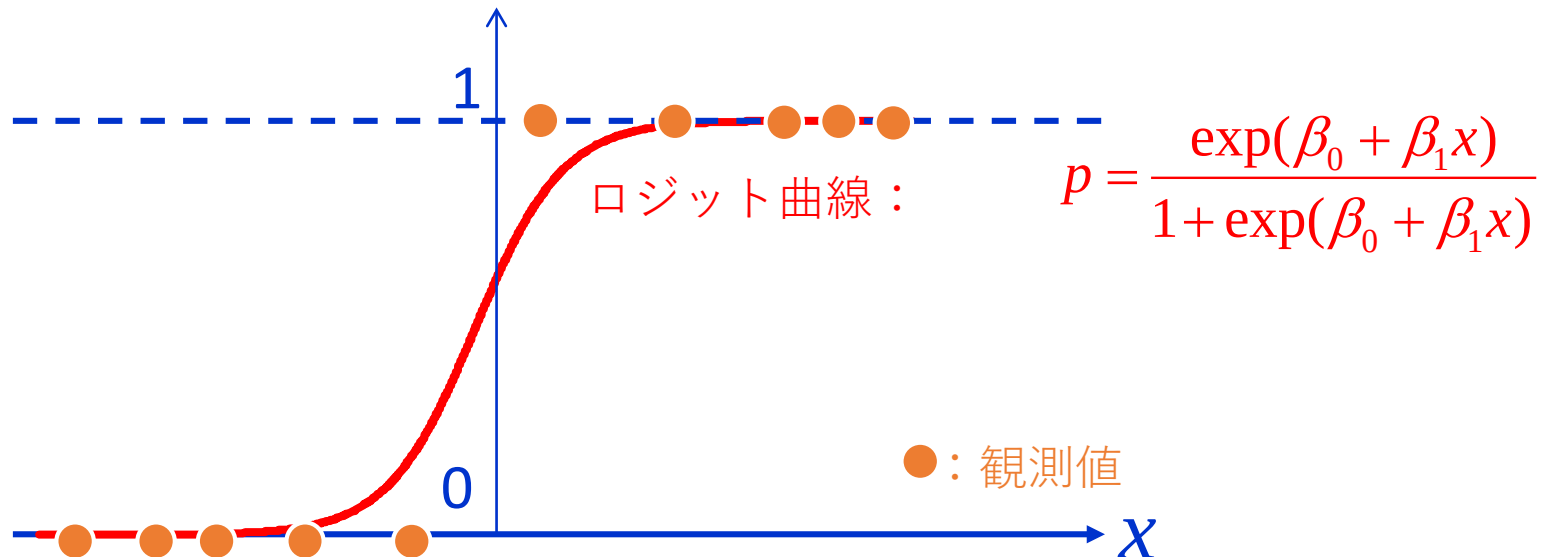
つまり，NBIは白色光に比べて**2.891倍の所見の上昇**を与えることができる．

2. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析のモデル説明



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



2. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析のモデル説明

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

$y=1$ (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 $odds_{\text{白}}$ を計算

$$\log \frac{p_{\text{白}}}{1-p_{\text{白}}} = \beta_0 + \beta_1 \times 0 = \beta_0 \quad \Rightarrow \quad odds_{\text{白}} = \frac{p_{\text{白}}}{1-p_{\text{白}}} = \exp(\beta_0)$$

NBIのオッズ $odds_{\text{N}}$ を計算

$$\log \frac{p_{\text{N}}}{1-p_{\text{N}}} = \beta_0 + \beta_1 \times 1 = \beta_0 + \beta_1 \quad \Rightarrow \quad odds_{\text{N}} = \frac{p_{\text{N}}}{1-p_{\text{N}}} = \exp(\beta_0 + \beta_1)$$

NBI/白色光のオッズ比ORを計算

$$OR = \frac{odds_{\text{N}}}{odds_{\text{白}}} = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1)}{\exp(\beta_0)} = \exp(\beta_0 + \beta_1 - \beta_0) = \exp(\beta_1)$$

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。

2. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析のモデル説明

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。

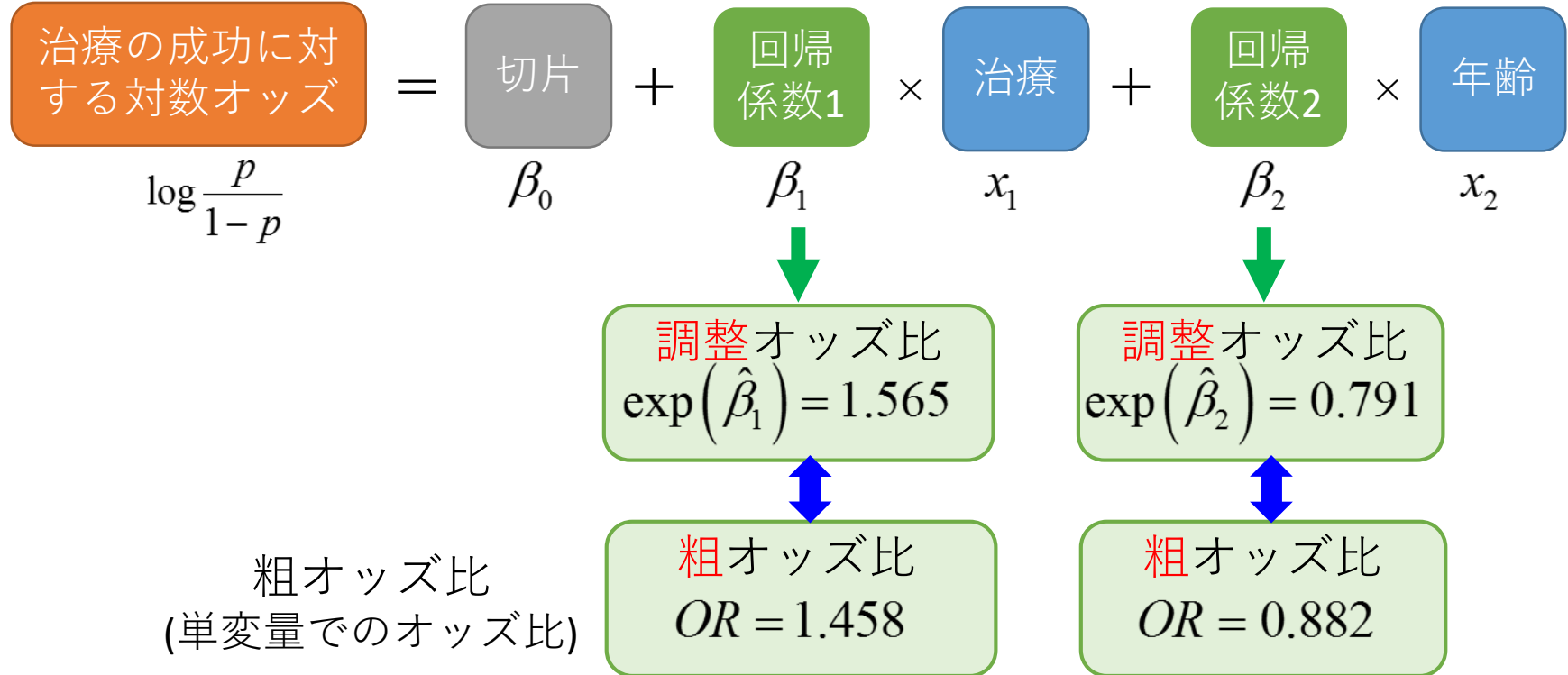
年齢	治療	成功/失敗		
		成功(1)	失敗(0)	合計
65歳以上(1)	新規(1)	444	567	1011
	既存(0)	56	150	206
	合計	500	717	1217
65歳未満(0)	新規(1)	286	324	610
	既存(0)	171	254	425
	合計	457	578	1035

(多重)ロジスティック回帰分析のモデルは

$$\begin{array}{ccccccc} \text{治療の成功に対する対数オッズ} & = & \text{切片} & + & \text{回帰係数1} \times \text{治療} & + & \text{回帰係数2} \times \text{年齢} \\ \log \frac{p}{1-p} & & \beta_0 & & \beta_1 \times x_1 & & \beta_2 \times x_2 \\ & & & & \begin{array}{l} \text{既存治療 : 0} \\ \text{新規治療 : 1} \end{array} & & \begin{array}{l} \text{65歳未満 : 0} \\ \text{65歳以上 : 1} \end{array} \end{array}$$

2. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析のモデル説明



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。

2. ロジスティック回帰分析

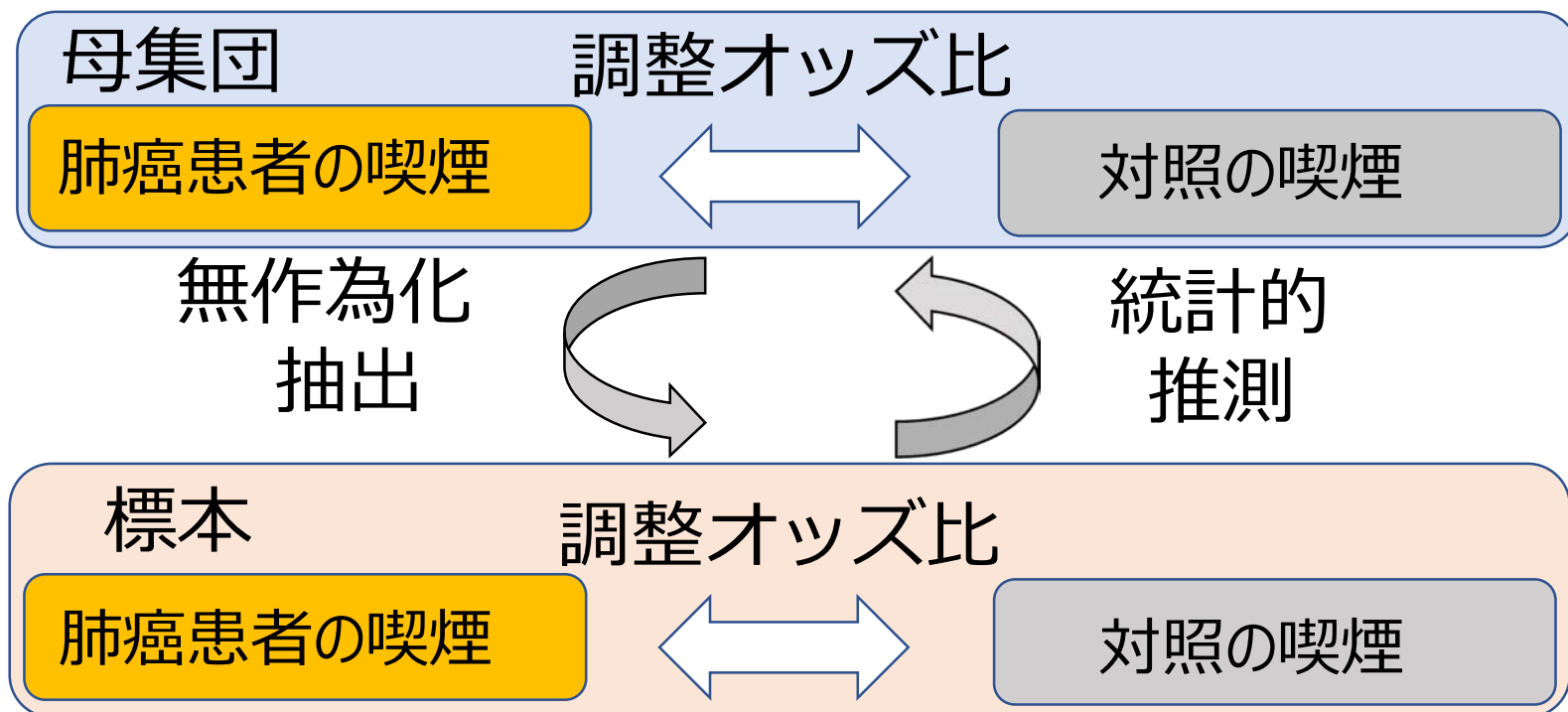
ロジスティック回帰分析の推定・検定

調整オッズ比を導出すれば十分か？

⇒ いいえ，標本での調整オッズ比が分かっただけです

⇒ 興味があるのは母集団での調整オッズ比

共変量ごとの調整オッズ比に対して母集団での特徴を調べる



2. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析の推定・検定

解釈自体はオッズ比の際と同じ（結果は異なるが）

調整オッズ比に関する**帰無仮説**と**対立仮説**（例）

帰無仮説：母調整オッズ比(喫煙有のオッズ/喫煙無のオッズ) = 1

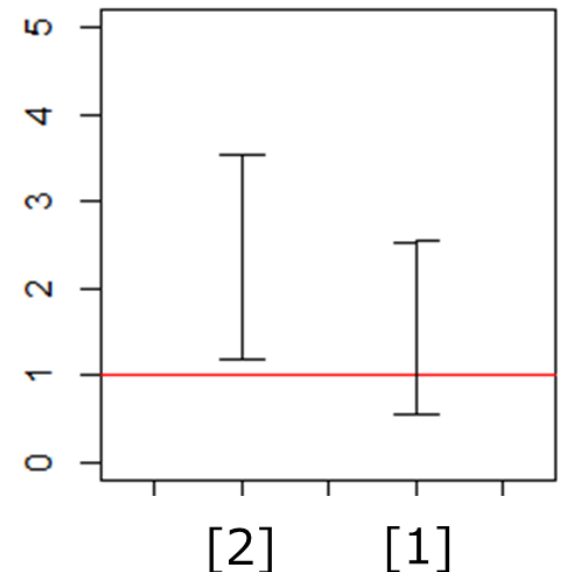
対立仮説：母調整オッズ比(喫煙有のオッズ/喫煙無のオッズ) $\neq$ 1

調整オッズ比の95%信頼区間

[1] 95%CIが 1 を含むとき、
関連がない傾向

[2] 95%CIが 1 を含まないとき、
関連がある傾向

オッズ比

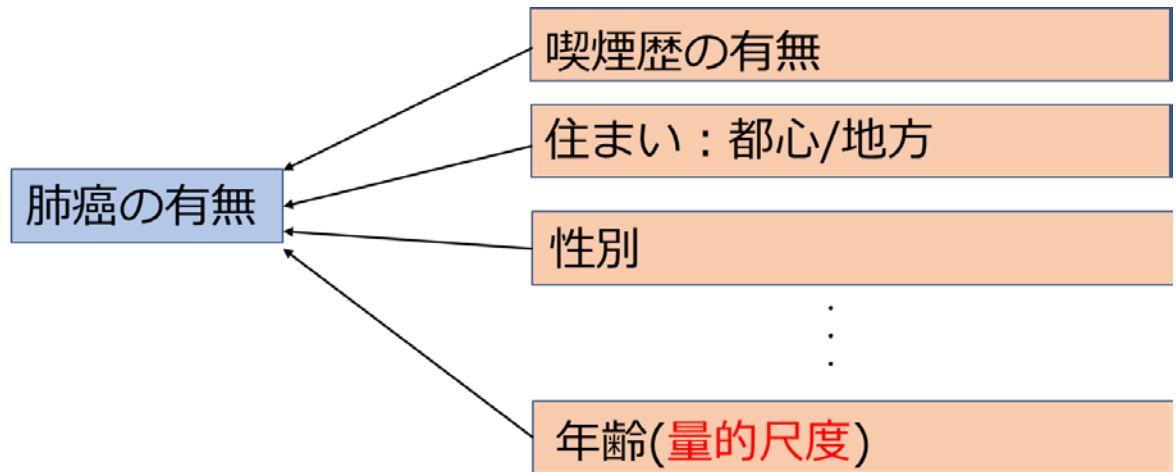


2. ロジスティック回帰分析

□ 量的な共変量とロジスティック回帰分析

量的な尺度で観測されたデータはロジスティック回帰分析で扱えないのか？

⇒扱えます



量的な尺度で観測された場合の調整オッズ比の解釈

年齢が1歳増えたときに肺癌になる確率の上昇（下降）度合

$$\text{調整オッズ比} = \frac{\text{調整オッズ(年齢が1歳増えた際の肺癌有/肺癌無)}}{\text{調整オッズ(肺癌有/肺癌無)}}$$

2. ロジスティック回帰分析

量的な共変量とロジスティック回帰分析

連続的な共変量と調整オッズ比での臨床的意義の問題

例) 年齢が1歳上昇したときのオッズ比に興味がない場合がある
⇒年齢が10歳上昇したときのオッズ比に興味がある

ロジスティック回帰分析で推定した係数を元に計算可能

$$\begin{array}{ccccccc} \text{治療の成功に対する対数オッズ} & = & \text{切片} & + & \text{回帰係数1} & \times & \text{治療} & + & \text{回帰係数2} & \times & \text{年齢} \\ & & & & \beta_1 & & & & \beta_2 & & \end{array}$$

推定した回帰係数に10倍して
調整オッズ比を計算すると

10歳上昇したときのオッズ比を
計算可能！

1歳上昇の際の調整オッズ比
 $\exp\{\beta_2\}$

10歳上昇の際の調整オッズ比
 $\exp\{10 \times \beta_2\}$

2. ロジスティック回帰分析

ロ JMP によるロジスティック回帰分析

赤血球沈降測度(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

相対価値とは, $-\log(p\text{値})$ 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.

2. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析

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)。

2. ロジスティック回帰分析

ロJMPによるロジスティック回帰分析

JMPのOutput

あてはまりの悪さ(LOF)

要因	自由度	(-1)*対数尤度	カイ2乗
あてはまりの悪さ(LOF)	29	11.485557	22.97111
飽和モデル	31	0.000000	p値(Prob>ChiSq)
あてはめたモデル	2	11.485557	0.7779

パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
切片	-12.792075	5.7964205	4.87	0.0273*
fibrinogen	1.91036842	0.9709981	3.87	0.0491*
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

2. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析

JMPのOutput

グロブリンを含む場合

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

グロブリンを除いた場合

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	3.022304	1	6.044608	0.0139*
完全	12.420178			
縮小	15.442482			

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場合
のほうが、AICc, BICが小さい

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) + ~~(グロブリン)~~

のようが良いことがわかる。

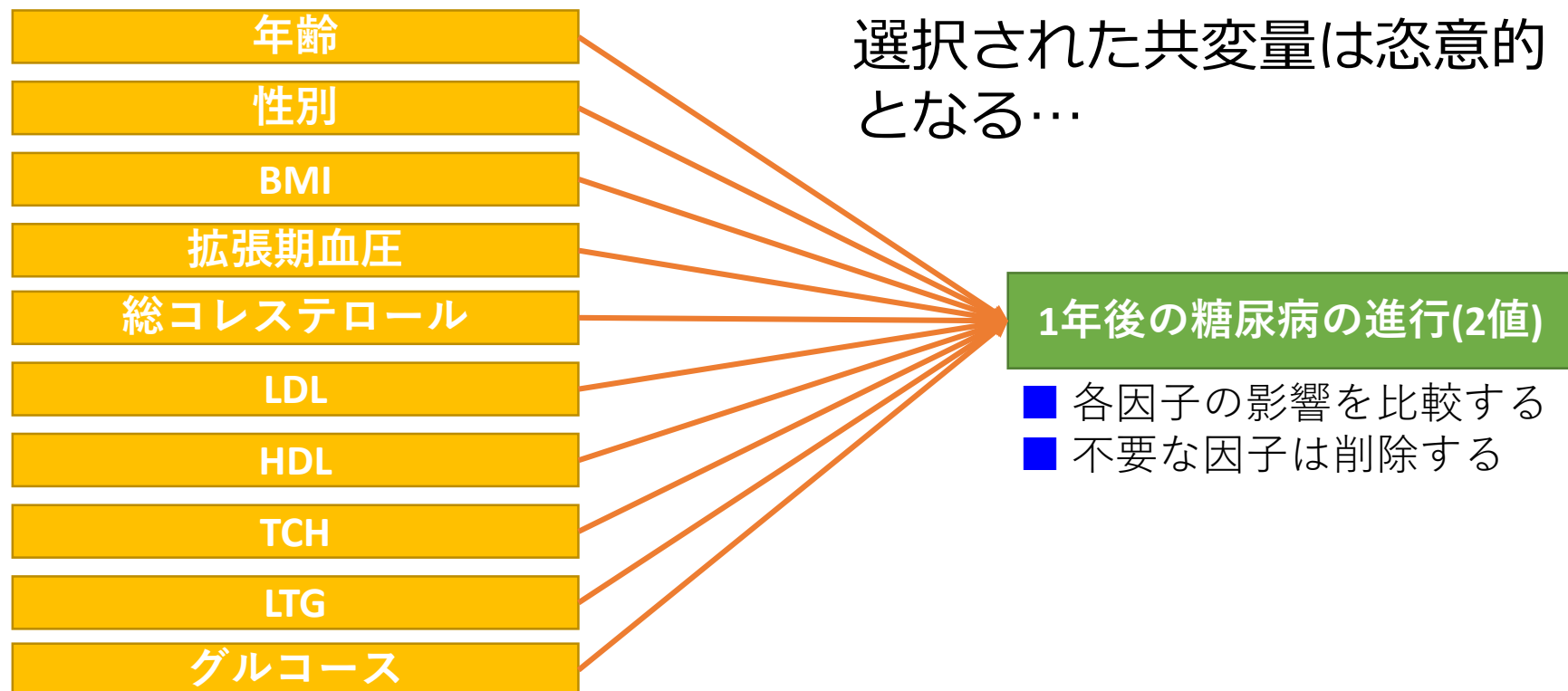
2. ロジスティック回帰分析

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2値に表したものである(Efron et al., 2004を少し改変)。

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？

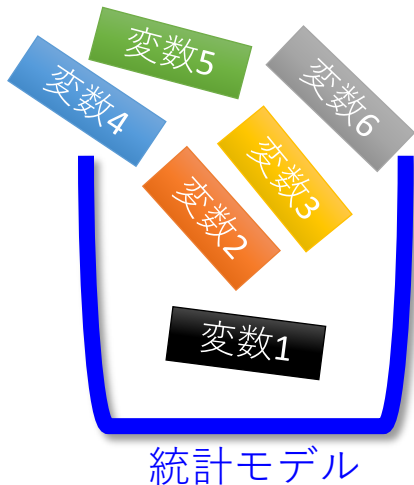


2. ロジスティック回帰分析

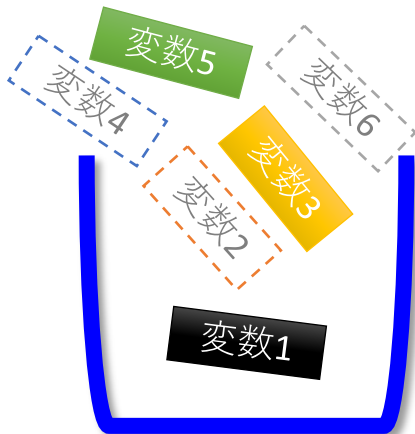
JMPの手順

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こと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。



2. ロジスティック回帰分析

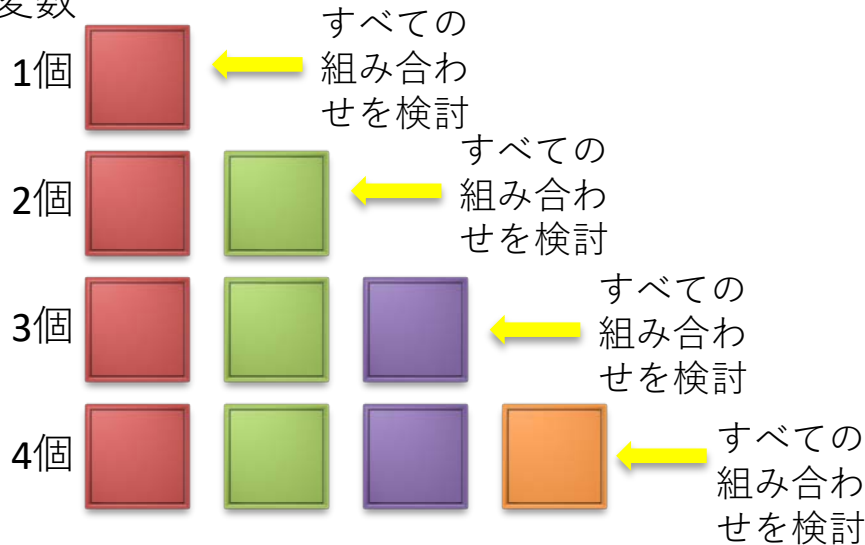
JMPの手順

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

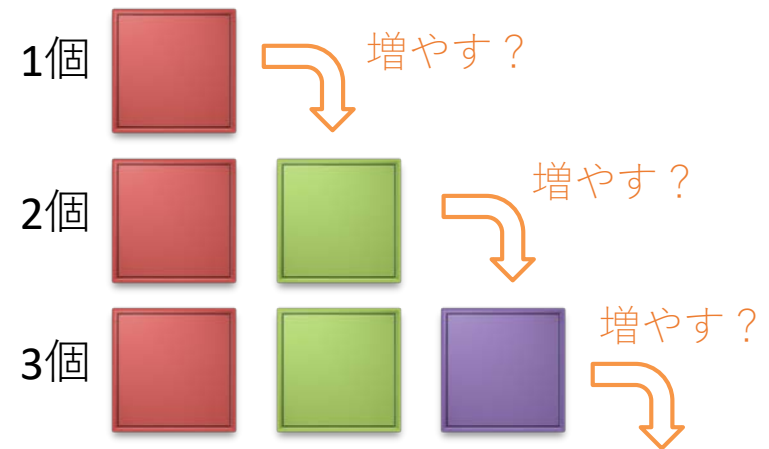
説明
変数



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)

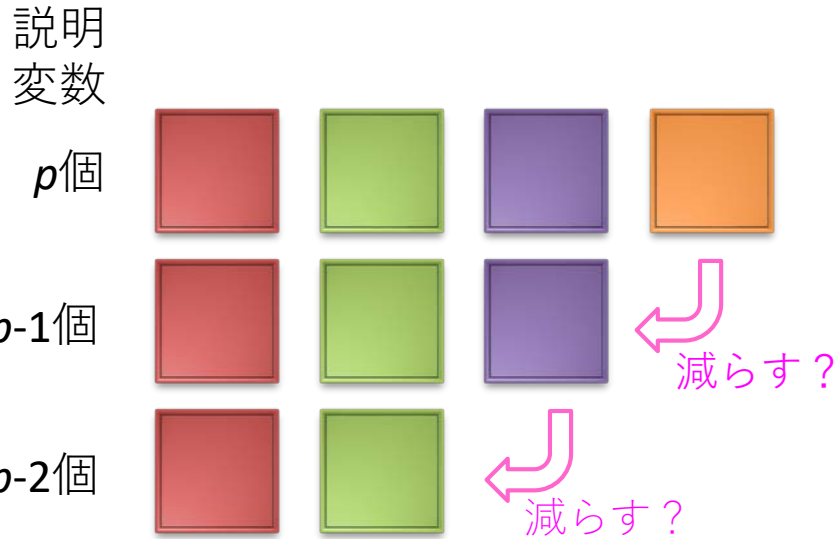
説明
変数



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。

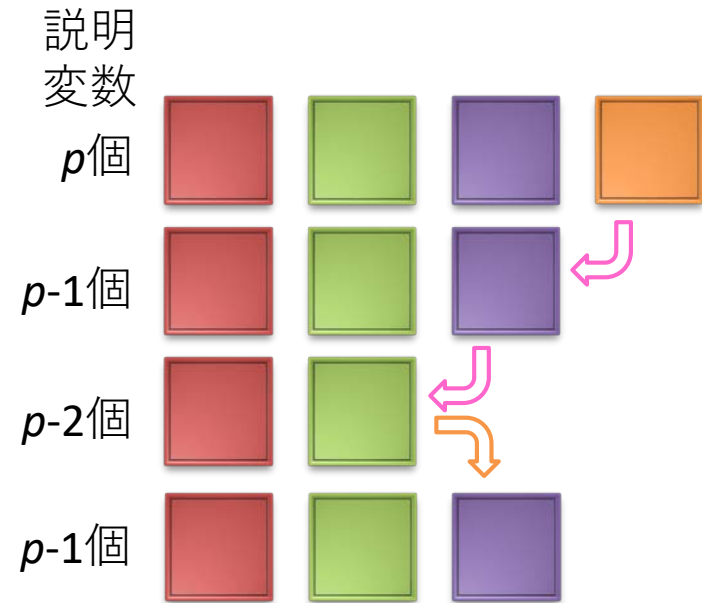
2. ロジスティック回帰分析

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。

2. ロジスティック回帰分析

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.

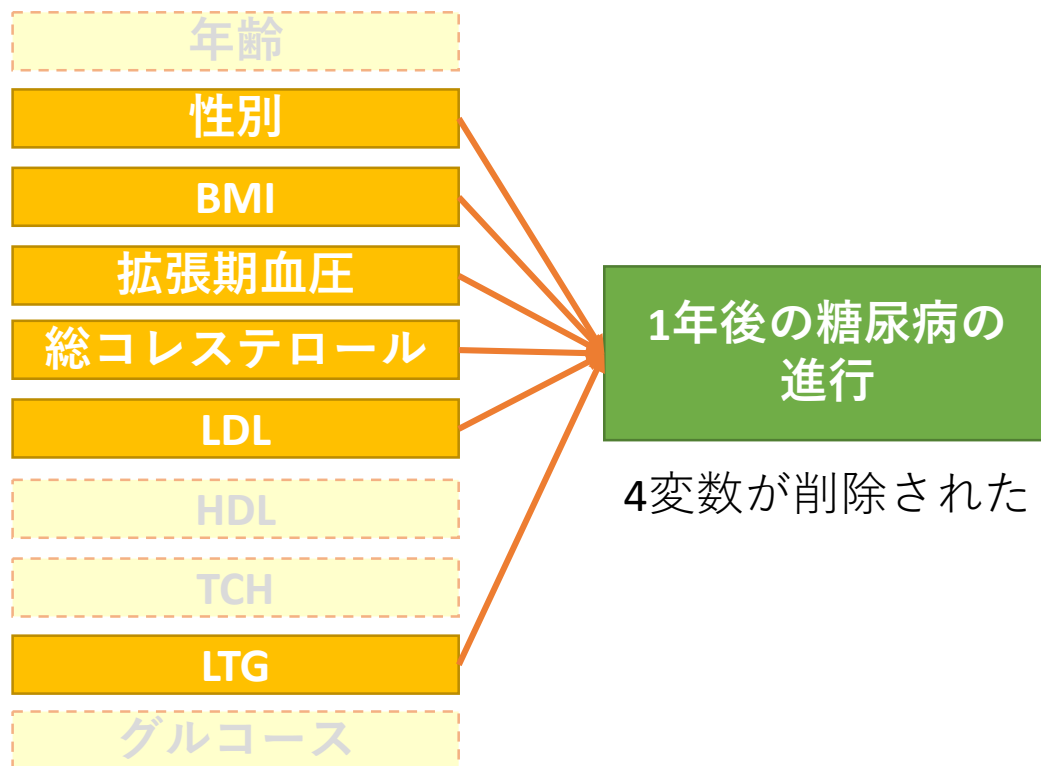
交差検証(確認)法(Cross-validation)に基づく方法

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
☒	☒	切片	-346.15314
☐	☐	年齢	0
☐	☒	性別{1-2}	10.7955055
☐	☒	BMI	5.71110674
☐	☒	血圧	1.12655255
☐	☒	総コレステロール	-1.0428764
☐	☒	LDL	0.84327695
☐	☐	HDL	0
☐	☐	TCH	0
☐	☒	LTG	73.3065264
☐	☐	グルコース	0



ご清聴ありがとうございました

