

医学統計セミナー2019

量的データの解析(2)

分散分析と多重比較

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

目次

□ はじめに

- 2標本の検定のおさらい
- 本セミナーの目的

□ 一元配置分散分析について

□ 二元配置分散分析について

□ 多重比較について

□ おわりに

1.はじめに

□ 2標本の検定のおさらい

2標本の差の検定の例 (丹後, 2015)

あるタイプの肝炎患者のアルカリフォスファターゼ (ALP) 値が別のタイプの肝炎患者のALPと差があるか否か

検定

標本から母集団の特徴に関する仮説が成り立っているか否かを判断するための方法

例：

帰無仮説 (否定したい仮説) : あるタイプの肺炎患者ALP値の母平均
=
別のタイプの肺炎患者ALP値の母平均

対立仮説 (興味ある仮説) : あるタイプの肺炎患者ALP値の母平均
≠
別のタイプの肺炎患者ALP値の母平均

1.はじめに

□2標本の検定のおさらい

医学系研究・看護研究等において、興味がある集団全員を調査することは時間・コスト面・実施可能性の観点から一般には不可能

調査した被験者の数値から興味ある集団の特徴を把握する必要性

⇒ 推定・検定が必要となる

母集団A

例：新規治療が必要となる集団全体

母集団B

例：既存治療が必要となる集団全体

?

—



標本Aと標本Bの興味ある測定値の差から
母集団Aと母集団Bの測定値に差があるか
を調べる方法

抽出

抽出

標本A

例：新規治療が必要となる集団から
実施可能性の観点より収集した集団

標本B

例：既存治療が必要となる集団から
実施可能性の観点より収集した集団

—

1.はじめに

□2標本の検定のおさらい

検定の論理（背理法）

「対立仮説が成り立つ」と証明したいときに、
「対立仮説が成り立たない = 帰無仮説が成り立つ」と仮定して
標本から矛盾を導くことより「対立仮説が成り立つ」と結論づける方法

検定の概要

- Step 1: **帰無仮説**と**対立仮説**を設定する
- Step 2: **帰無仮説**が成り立つと仮定する+有意水準を設定
- Step 3: **帰無仮説**のもとで**標本（データ）の結果**が、矛盾するか否かを判断する
- Step 4: 標本の結果と**帰無仮説**が矛盾する場合
⇒**帰無仮説**を棄却（**対立仮説**を主張）
標本の結果と**帰無仮説**が矛盾しない場合
⇒**帰無仮説**を否定する根拠がない

1.はじめに

□検定について「2標本の検定の例を通して」

丹後(2015)の例を通して

透析患者の免疫グロブリンの一つIgG値が健常者と比較して高いか否かを調べたい

群名									
透析患者	1326	1418	1820	1516	1635	1720	1580	1452	1600
健常者	1220	1080	980	1420	1170	1290	1116		

Step 1: 帰無仮説と対立仮説を設定する

帰無仮説 : 健常者のIgG値の母平均 = 透析患者のIgG値の母平均

対立仮説 : 健常者のIgG値の母平均 < 透析患者のIgG値の母平均

1.はじめに

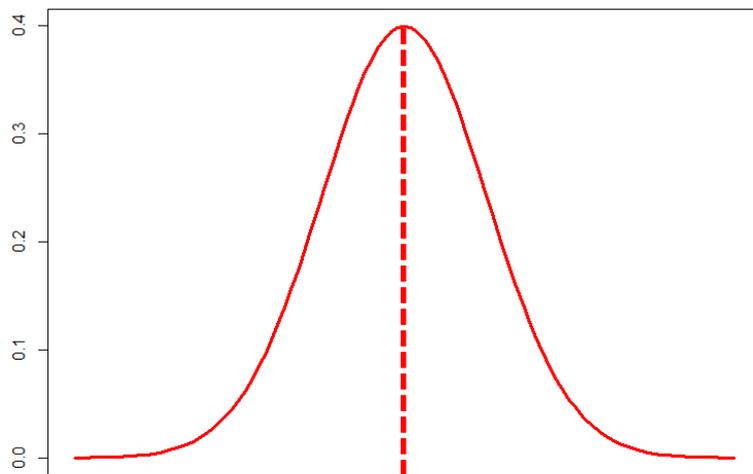
□検定について「2標本の検定の例を通して」

丹後(2015)の例を通して

透析患者の免疫グロブリンの一つIgG値が健常者と比較して高いか否かを調べたい

Step 2-1: 帰無仮説が成り立つと仮定する

帰無仮説：健常者のIgG値の母平均 = 透析患者のIgG値の母平均
を仮定することは下記を仮定することに対応



健常者のIgG値の母平均 - 透析患者のIgG値の母平均
= 0

**当然そのような2つの母集団から標本を抽出した
標本平均の差は0に近い値をとる確率が高いはず**

横軸：健常者と透析患者のIgG値の平均の差

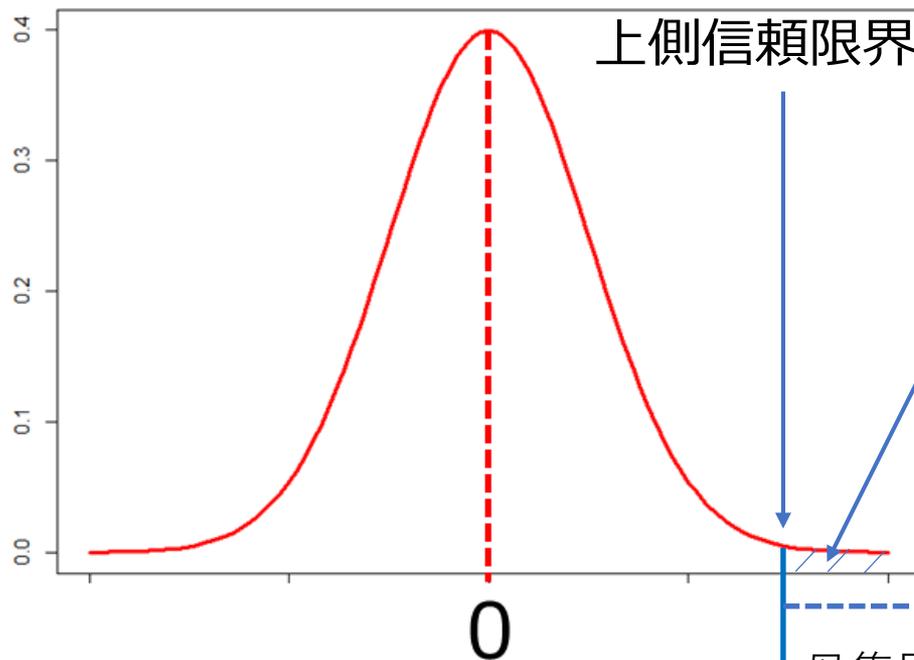
1.はじめに

□検定について「2標本の検定の例を通して」

丹後(2015)の例を通して

透析患者の免疫グロブリンの一つIgG値が健常者と比較して高いか否かを調べたい

Step 2-2:有意水準を設定



母集団の母平均の差が等しい場合には得られないであろう差

横軸：健常者と透析患者のIgG値の平均の差

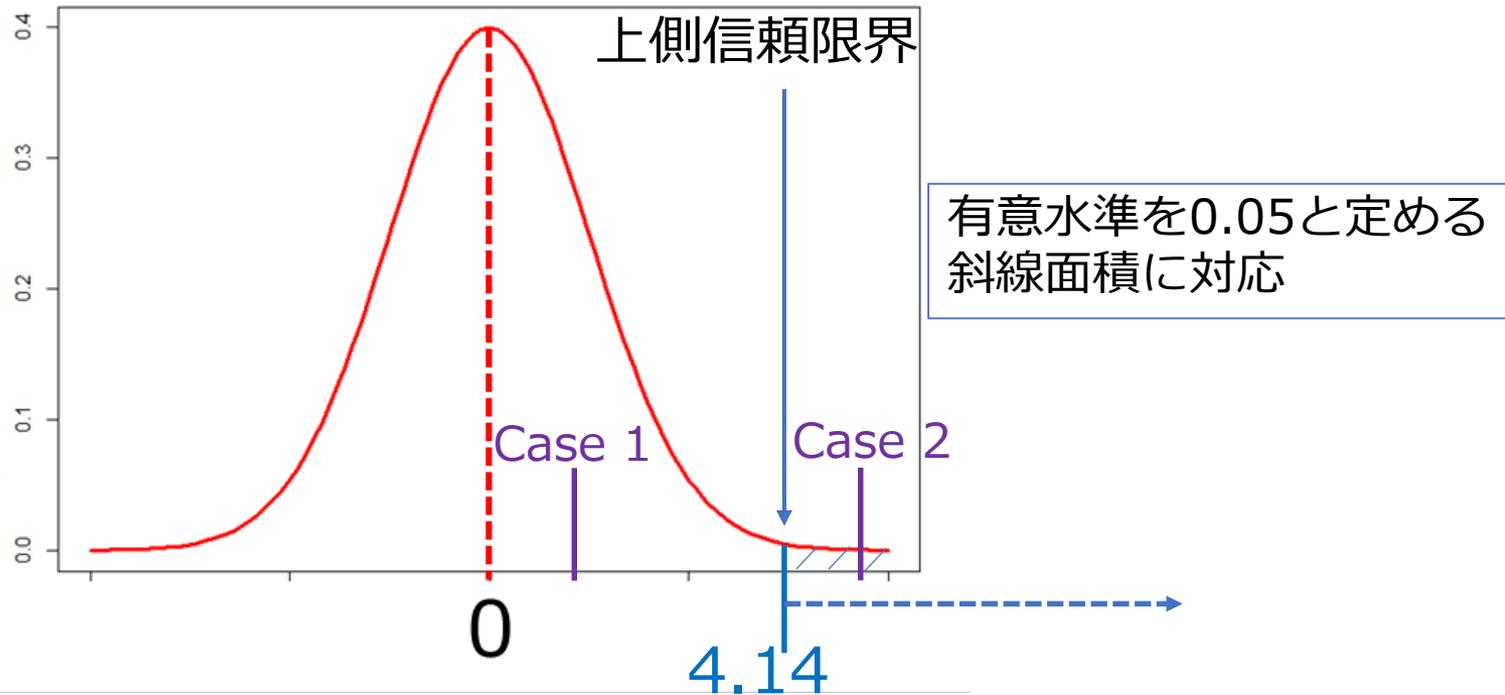
1.はじめに

□検定について「2標本の検定の例を通して」

Step 3: 帰無仮説のもとで下記が矛盾するか否かを検討する

透析患者の標本平均値 - 健常者の標本平均値*

* 正確には帰無仮説のもとで当該平均の差を標準化したものである



Case 1

標本平均値の差がCase 1の値であった場合，母集団の平均の差が0であったもとで当該標本平均値の差が得られる可能性を否定する根拠はない

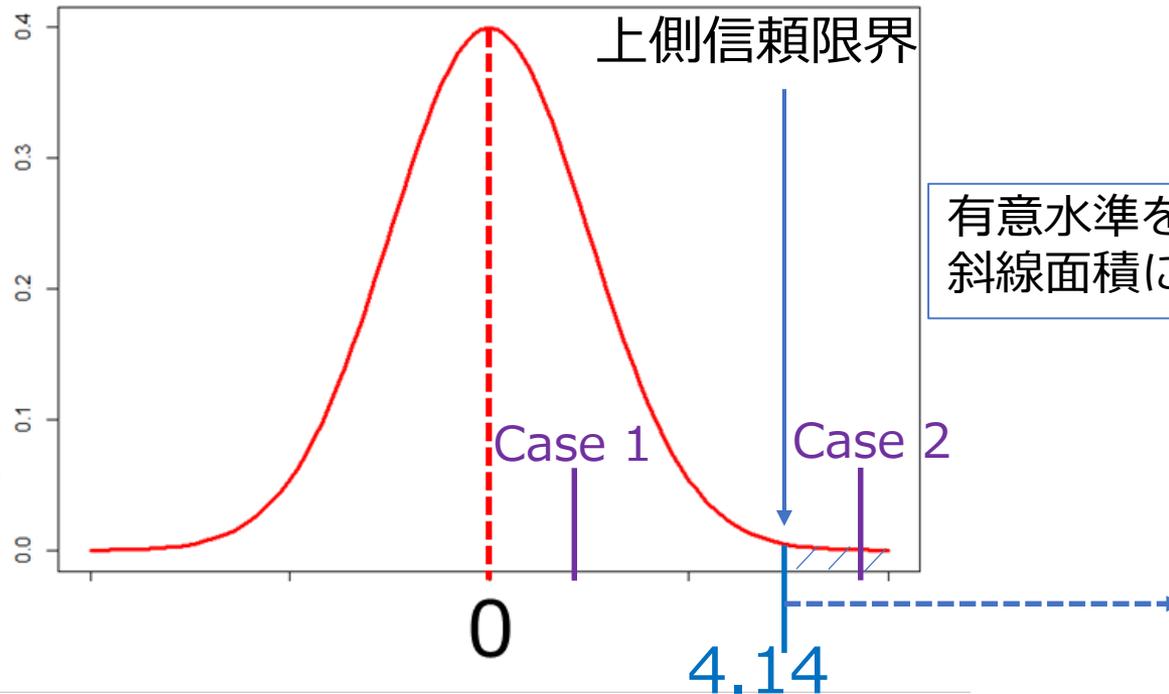
1.はじめに

□検定について「2標本の検定の例を通して」

Step 3: 帰無仮説のもとで下記が矛盾するか否かを検討する

透析患者の標本平均値 - 健常者の標本平均値*

* 正確には帰無仮説のもとで当該平均の差を標準化したものである



Case 2

標本平均値の差がCase 2の値であった場合、母集団の平均の差が0であったもとで当該標本平均値の差が得られる可能性は低い

⇒ **そもそも帰無仮説を仮定していたことが間違っていたのではと判断する**

1.はじめに

□検定について「2標本の検定の例を通して」

丹後(2015)の例を通して

透析患者の免疫グロブリンの一つIgG値が健常者と比較して高いか否かを調べたい

帰無仮説 : 健常者のIgG値の母平均 = 透析患者のIgG値の母平均

対立仮説 : 健常者のIgG値の母平均 < 透析患者のIgG値の母平均

Step 4: 標本の結果と**帰無仮説**が矛盾する場合
= **Case 2**の場合,
帰無仮説を棄却⇒**対立仮説**を主張

標本の結果と**帰無仮説**が矛盾しない場合
= **Case 1**の場合,
帰無仮説を棄却する十分な根拠がない

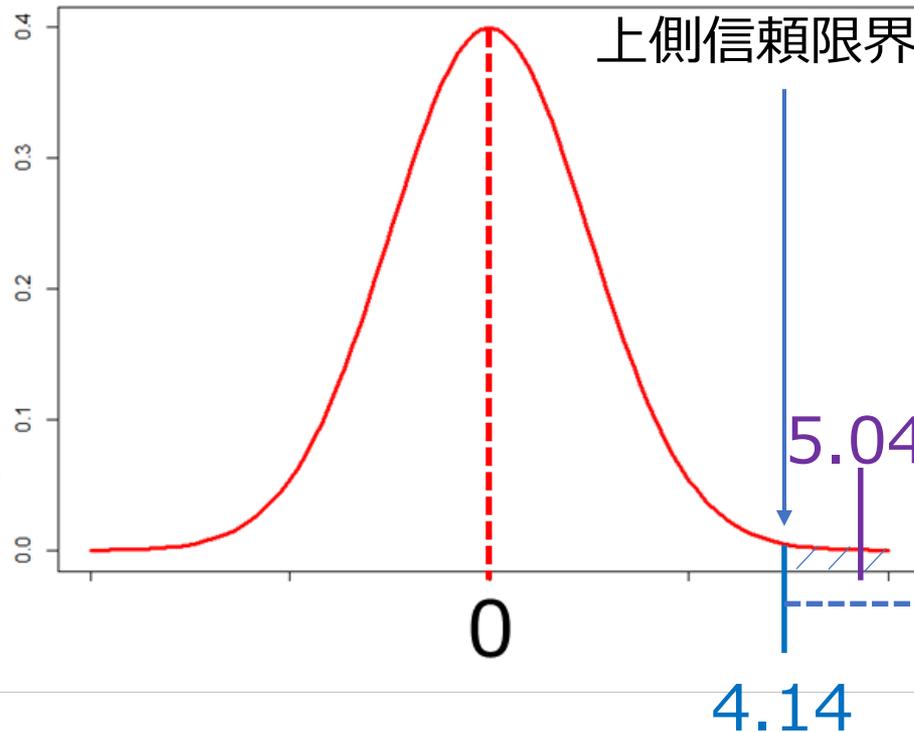
1.はじめに

□検定について「2標本の検定の例を通して」

本例の結果では…

透析患者の標本平均値 - 健常者の標本平均値*

*正確には帰無仮説のもとで当該平均の差を標準化したものである



有意水準を0.05と定める
斜線面積に対応

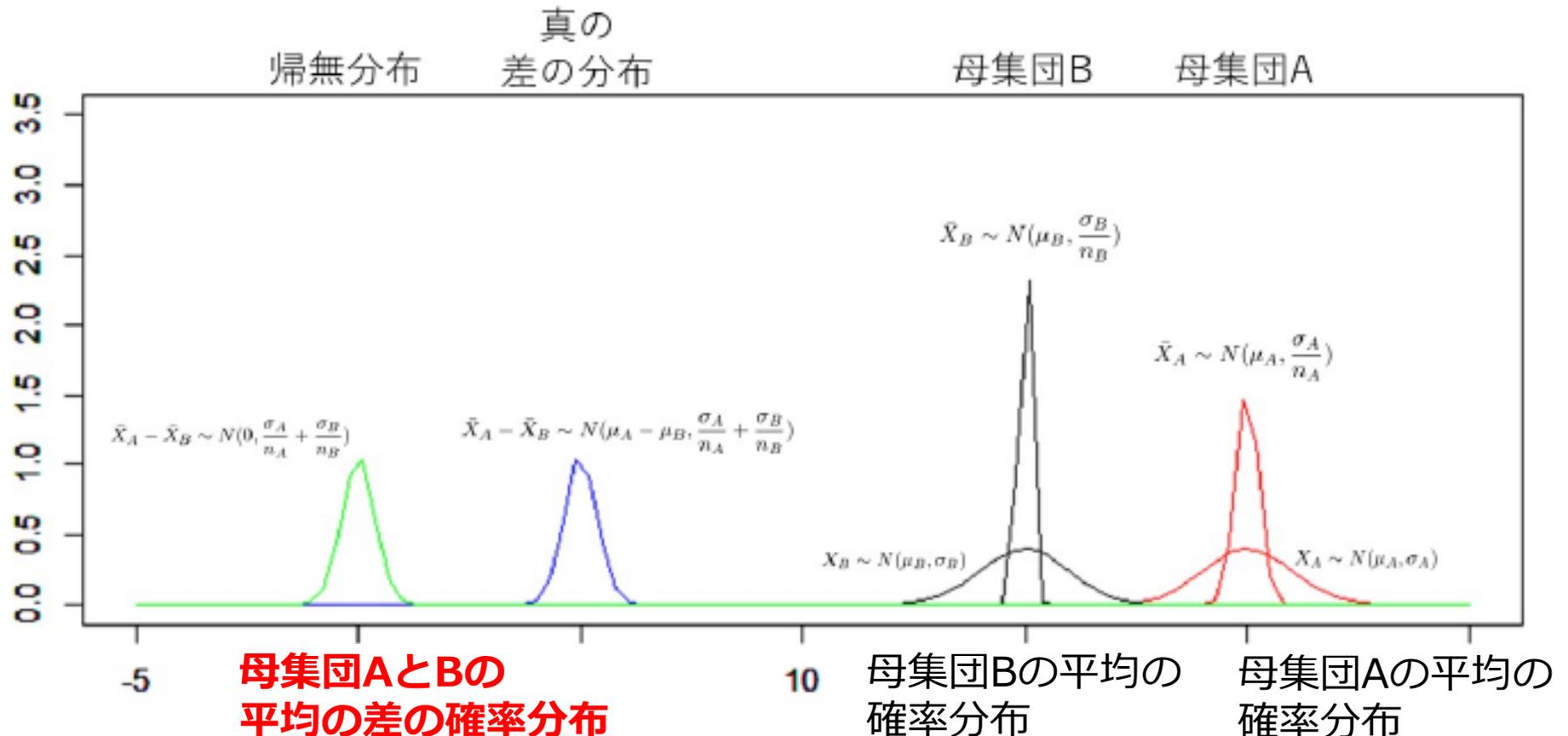
横軸：
健常者と透析患者の
IgG値の平均の差

透析患者の標本平均値 - 健常者の標本平均値が5.14で、
 $4.14 < 5.04$ であることから**帰無仮説**を棄却⇒**対立仮説**を主張

1.はじめに

□検定について

統計学では「**母集団 = 確率分布**」で表現する
母集団Aと母集団Bの平均の差の確率分布がどのような値であるかを
調べるのが目的



1.はじめに

□検定について

検定結果を信用できるのか？（前回と同じ問題）

質問

下記のような**帰無仮説**と**対立仮説**が与えられ、**帰無仮説**を棄却したとする。検定結果を100%信用してよいか？

= 「**対立仮説**」という結論を信用してよいか？

帰無仮説：健常者のIgG値の母平均 = 透析患者のIgG値の母平均

対立仮説：健常者のIgG値の母平均 < 透析患者のIgG値の母平均



1.はじめに

□検定について

検定結果を信用できるのか？

質問

下記のような**帰無仮説**と**対立仮説**が与えられ、**帰無仮説**を棄却したとする。検定結果を100%信用してよいか？

= 「**対立仮説**」という結論を信用してよいか？

帰無仮説：健常者のIgG値の母平均 = 透析患者のIgG値の母平均

対立仮説：健常者のIgG値の母平均 < 透析患者のIgG値の母平均

⇒100%信用はできない

帰無仮説が真であるとき、検定によって誤って**帰無仮説**を棄却してしまう可能性がある

1.はじめに

□検定について

検定結果を信用できるのか？

質問

下記のような**帰無仮説**と**対立仮説**が与えられ、**帰無仮説**を棄却したとする。検定結果を100%信用してよいか？

= 「**対立仮説**」という結論を信用してよいか？

帰無仮説：健常者のIgG値の母平均 = 透析患者のIgG値の母平均

対立仮説：健常者のIgG値の母平均 < 透析患者のIgG値の母平均

⇒100%信用はできない

帰無仮説が真であるとき、検定によって誤って**帰無仮説**を棄却してしまう可能性がある

1.はじめに

□検定について

検定結果を信用できるのか？

⇒100%信用できないものの**第I種の過誤**と**第II種の過誤**を可能な限り制御したい（意思決定を行うのに重要）

第I種の過誤

本当は**帰無仮説**が正しい ⇒ 検定で**帰無仮説**を棄却してしまう誤り

対策：有意水準を定めることで制御

例)有意水準を0.05と定める ⇒ **第I種の過誤**を0.05に設定する

⇒多重性の問題を扱う上で重要な概念

第II種の過誤

本当は**対立仮説**が正しい ⇒ 検定で**帰無仮説**を受容してしまう誤り

対策：サンプルサイズ（標本数）を増やすことで第II種の過誤が減少する。

1.はじめに

□本セミナーの目的

多群（3群以上）の場合に，母集団で群間に有意な差があるか否かを調べる際の検定方法を扱う

重要な点

- ・多群を扱う際，全体でどのような帰無仮説と対立仮説を扱っているかを確認する
- ・単純に2標本のt検定を繰り返し適用するとどのような問題が生じるかを紹介する

2.一元配置分散分析について

□1元配置分散分析の概要

例題 丹後（2015）より

マウスへの食餌の摂取量と発育の程度との関係を調べることを考える
下記の表は各食餌グループ内での成長パラメータとする。

食餌A	食餌B	食餌C	食餌D
205	201	248	202
206	221	265	276
164	197	197	237
190	185	220	254
194		212	230
203		281	

食餌A, 食餌B, 食餌C, 食餌Dは摂取量を調節した群とする
食餌の摂取量の違いによって, 成長の程度に有意な差があるか?

2.一元配置分散分析について

□1元配置分散分析の概要

例題 丹後（2015）より

食餌の摂取量（4群）と発育の程度との関係性を調べることを考える。

このとき

食餌の摂取量の違いによって、成長の程度に有意な差があるか？

質問：

「食餌の摂取量の違いによって、成長の程度に有意な差がある」とは具体的にどのようなことを主張する必要があるのか？



2. 一元配置分散分析について

□ 1元配置分散分析の概要

例題 丹後 (2015) より

食餌の摂取量 (4群) と発育の程度との関係性を調べることを考える。

このとき

食餌の摂取量の違いによって、成長の程度に有意な差があるか？

質問：

「食餌の摂取量の違いによって、成長の程度に有意な差がある」とは具体的にどのようなことを主張する必要があるのか？

⇒ 下記を主張する必要がある

「食餌Aと食餌B」 「食餌Aと食餌C」 「食餌Aと食餌D」

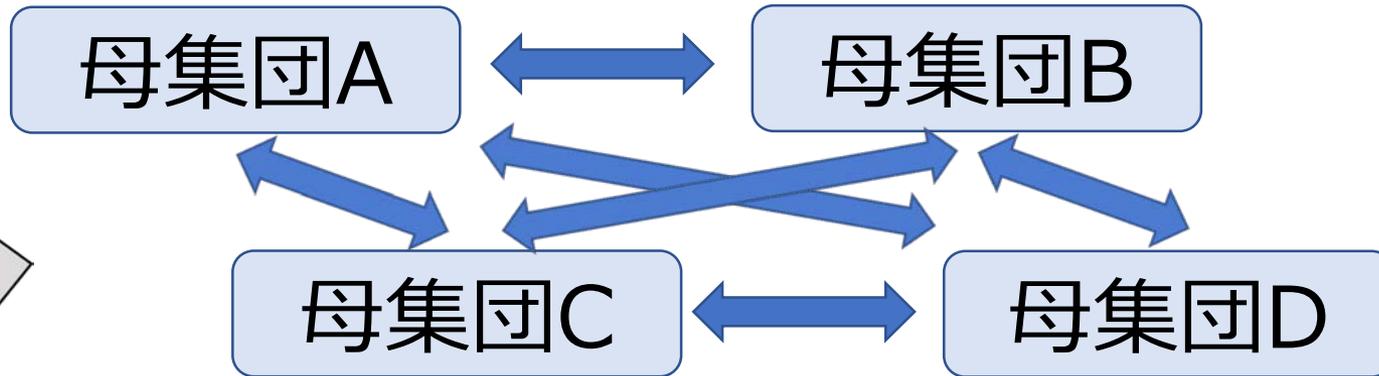
「食餌Bと食餌C」 「食餌Bと食餌D」 「食餌Cと食餌D」

のうち、**少なくとも一つの比較**で母集団の成長の程度の平均に有意な差がある

* 4群なので比較する組み合わせは6パターン

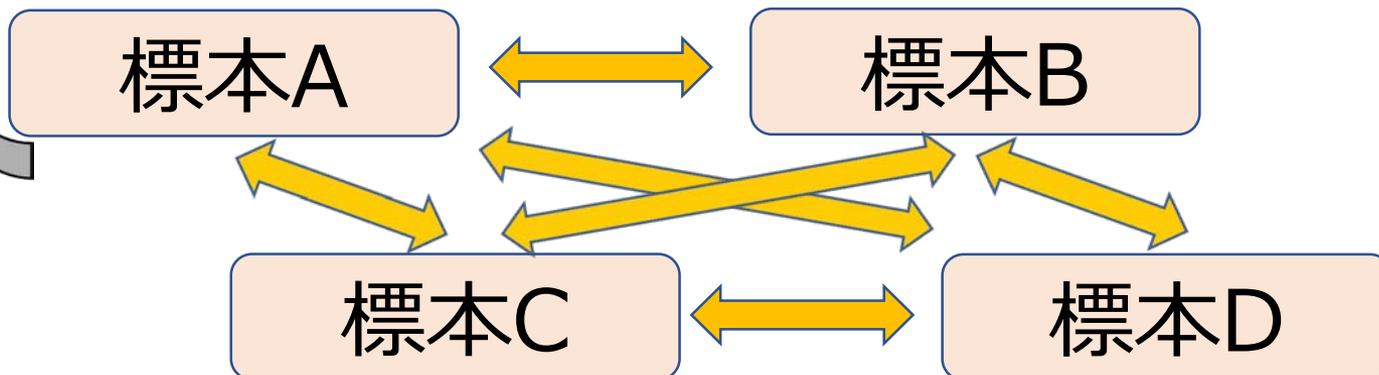
2. 一元配置分散分析について

□ 一元配置分散分析の概要



各母集団から標本を抽出し，母集団間で少なくとも母平均に差があるか否かを検討する

抽出



2. 一元配置分散分析について

□ 1元配置分散分析の概要

例題 丹後 (2015) より

食餌の摂取量 (4群) と発育の程度との関係性を調べることを考える。

このとき

食餌の摂取量の違いによって、成長の程度に有意な差があるか？

帰無仮説

- [1] 「食餌Aの摂取量の母平均 = 食餌Bの摂取量の母平均」 かつ
- [2] 「食餌Aの摂取量の母平均 = 食餌Cの摂取量の母平均」 かつ
- [3] 「食餌Aの摂取量の母平均 = 食餌Dの摂取量の母平均」 かつ
- [4] 「食餌Bの摂取量の母平均 = 食餌Cの摂取量の母平均」 かつ
- [5] 「食餌Bの摂取量の母平均 = 食餌Dの摂取量の母平均」 かつ
- [6] 「食餌Cの摂取量の母平均 = 食餌Dの摂取量の母平均」

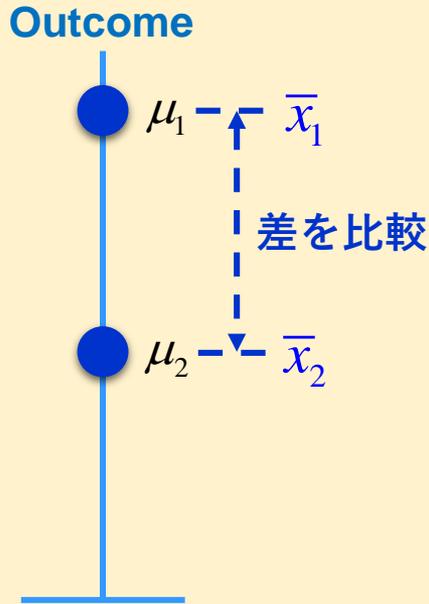
対立仮説

[1]から[6]のうち、少なくとも一つの対比較で母平均に差がある

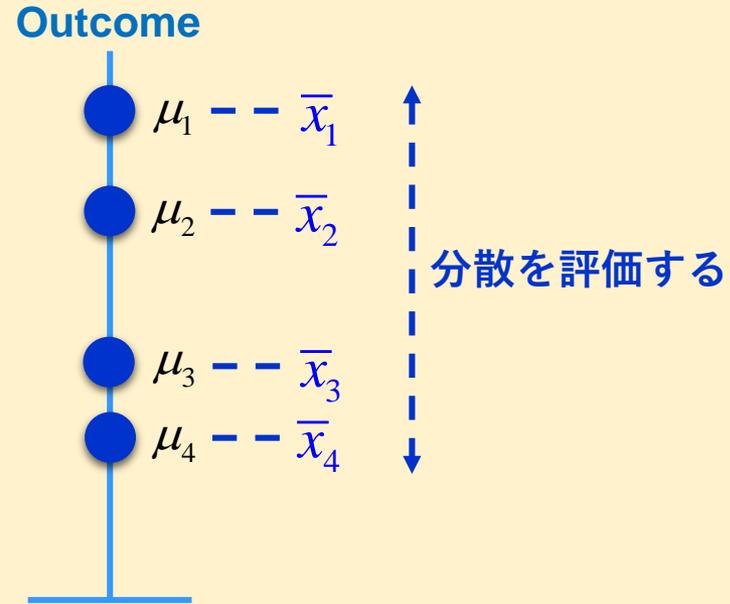
2. 一元配置分散分析について

□ 一元配置分散分析

2標本t検定



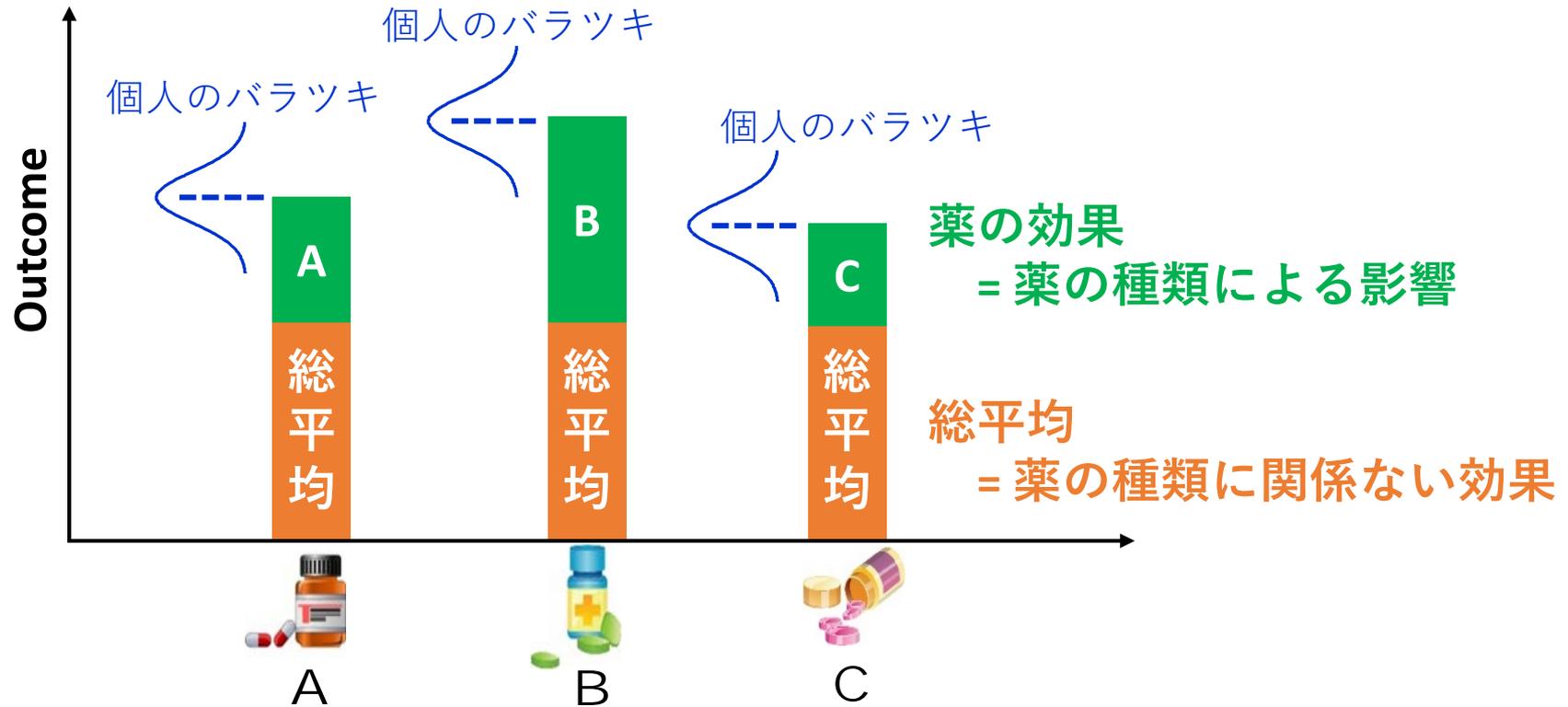
一元配置分散分析(1way ANOVA)



- 分散分析では，帰無仮説「 H_0 ：母平均はすべて等しい」と定義する．これは，「母平均の分散(バラツキ)が0である」と定義することと同じ意味である．
- ちなみに，群数が2の場合の分散分析は，2標本t検定に一致する．

2.一元配置分散分析について

□一元配置分散分析



(薬(因子)の効果 [処理平均のバラツキ]) と 個人(誤差)のバラツキの比が評価される



評価するための表を**分散分析表**という

2. 一元配置分散分析について

□ 分散分析表 (JMPの例を通して)

	MAXFWT	lead_typ
1	72	No Exposure
2	61	No Exposure
3	49	No Exposure
4	48	No Exposure
5	51	No Exposure
6	49	No Exposure
7	50	No Exposure
8	58	No Exposure
9	50	No Exposure

子供の脳機能をタッピングスコアで計量化し、それを鉛の曝露の度合いで群別した3群で比較する(新谷, 2016).

- MAXFWT : 右手と左手で別々に図ったタッピングスコアの大きいほうの値
- lead_typ : グループ変数
 - No Exposure (曝露無し)
 - Past Exposure (過去に曝露あり)
 - Current Exposure (現在も曝露)

JMPによる実行

STEP.1 : 「分析」 → 「2変数の関係」

X, 説明変数 : lead_typ, Y, 目的変数 : MAXFWT

STEP.2 : 「▼」 から 「平均 / ANOVA」 を選択

2. 一元配置分散分析について

分散分析表 (JMPの例を通して)

要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
lead_typ	2	966.791	483.395	4.5985	0.0125*
誤差	92	9671.146	105.121		
全体(修正済み)	94	10637.937			

■ 因子(lead_typ)の自由度
= 水準の数-1

■ 誤差の自由度
= 標本サイズ-水準の数

■ 全体の自由度
= 標本サイズ-1

■ 因子(lead_typ)の平方和
= $\sum(\text{水準の平均} - \text{全体平均})^2$
← **当てはまりの良さ**

■ 誤差の自由度
= $\sum(\text{データ} - \text{水準の平均})^2$
← **当てはまりの悪さ**

■ 全体の自由度
= $\sum(\text{データ} - \text{全体平均})^2$

平方和
自由度

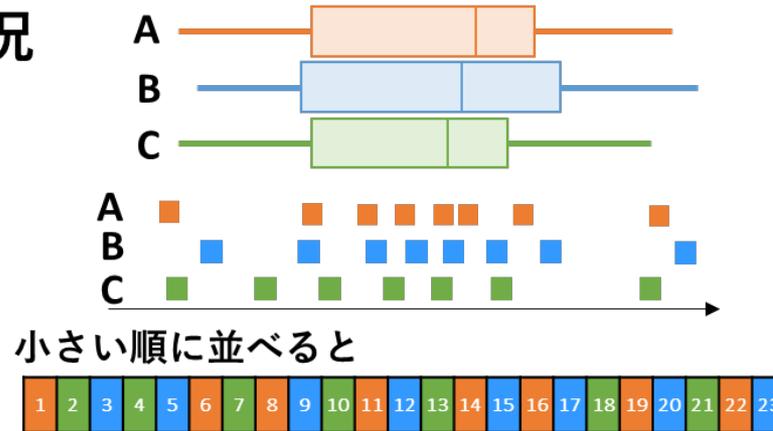
因子平均平方和
誤差平均平方和

分散分析とは、当てはまりの良さと当てはまりの悪さによって評価される

2. 一元配置分散分析について

□ ノンパラメトリックの一元配置分散分析 (Kruskal-Wallis検定)

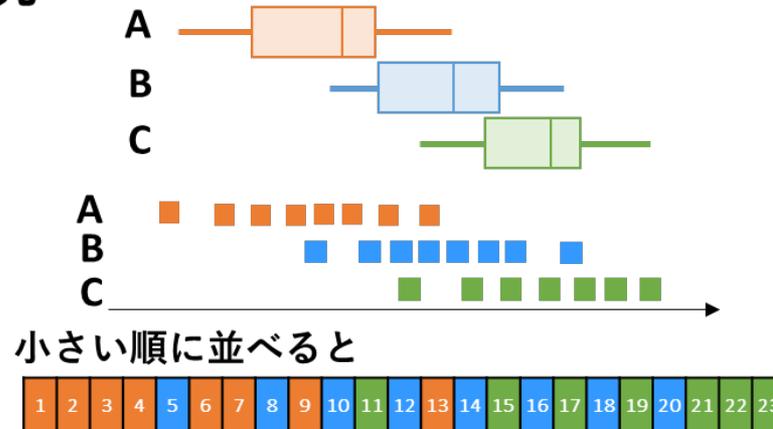
有意でない状況



3種類の色がほぼ
交互に出てくる

3群それぞれの順位
の平均値がほぼ同じ
になるはず

有意である状況



3種類の色に偏りが
生じる

3群それぞれの順位
の平均値に違いが出
るはず

Kruskal-Wallis検定は、順位の平均値に違いがあるか否かを評価することで、ノンパラメトリック(正規分布に依らず)に比較している。

2. 一元配置分散分析について

□ ノンパラメトリックの一元配置分散分析 (Kruskal-Wallis検定)

JMPによる実行

STEP.1 : 「分析」 → 「2変数の関係」

X, 説明変数 : lead_typ, Y, 目的変数 : MAXFWT

STEP.2 : 「▼」から「ノンパラメトリック」 → 「Wilcoxon検定」を選択

▲ Wilcoxon/Kruskal-Wallisの検定(順位和)

水準	度数	スコア和	スコアの期待値	スコア平均	(平均-平均0)/標準偏差0
Current Exposure	17	562.500	816.000	33.0882	-2.459
No Exposure	63	3414.50	3024.00	54.1984	3.074
Past Exposure	15	583.000	720.000	38.8667	-1.395

▲ 一元配置検定(カイ2乗近似)

カイ2乗	自由度	p値(Prob>ChiSq)
------	-----	----------------

9.8244

2

0.0074*

データが正規分布に従わない、あるいは等分散性(すべての群(水準)で分散が同じでない)場合に適用することができる。

3. 二元配置分散分析について

□ 2元配置分散分析の概要

例題 丹後 (2015) より

ある種の成長ホルモン刺激剤Aの効果を調べるために、**薬剤の投与方法を3水準**にわけ、**5つの体重別ブロック**が効果に与える影響を考慮したも
とで、**薬剤水準間で効果である体重増加率**に差があるかを検討したい

表：入力データ

	体重増加率	薬剤水準	体重の階級
Subject 1	9.40	薬剤水準A	体重30～35kg
Subject 2	9.38	薬剤水準A	体重30～35kg
Subject 3	9.54	薬剤水準A	体重30～35kg
Subject 4	9.23	薬剤水準B	体重30～35kg
Subject 5	9.63	薬剤水準B	体重30～35kg
...
Subject 65	10.02	薬剤水準C	体重50～55kg

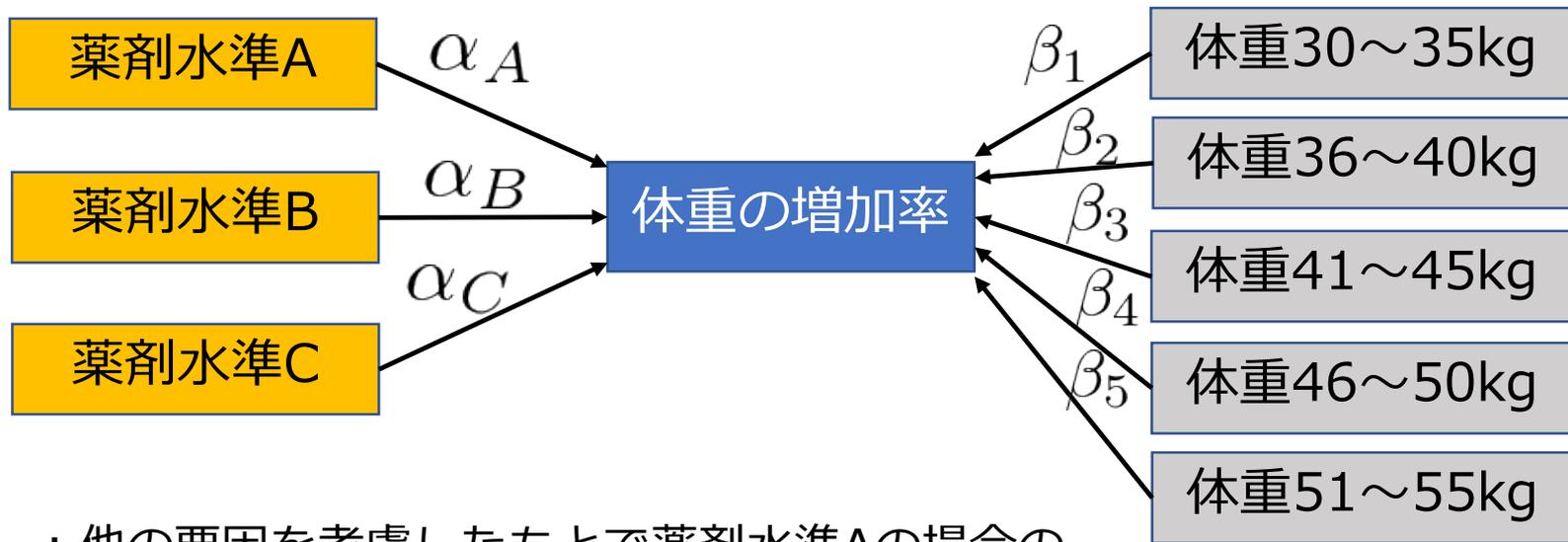
* 体重の階級も体重増加率に影響を与えるかどうかについても知る必要がある場合を想定

3. 二元配置分散分析について

□ 2元配置分散分析の概要

例題 丹後 (2015) より

ある種の成長ホルモン刺激剤Aの効果を調べるために、**薬剤の投与方法を3水準**にわけ、**5つの体重別ブロック**が効果に与える影響を考慮したも
とで、薬剤水準間で**効果である体重増加率**に差があるかを検討したい



α_A : 他の要因を考慮したもとで薬剤水準Aの場合の母集団での体重増加率の増減率

α_B : 他の要因を考慮したもとで薬剤水準Bの場合の母集団での体重増加率の増減率

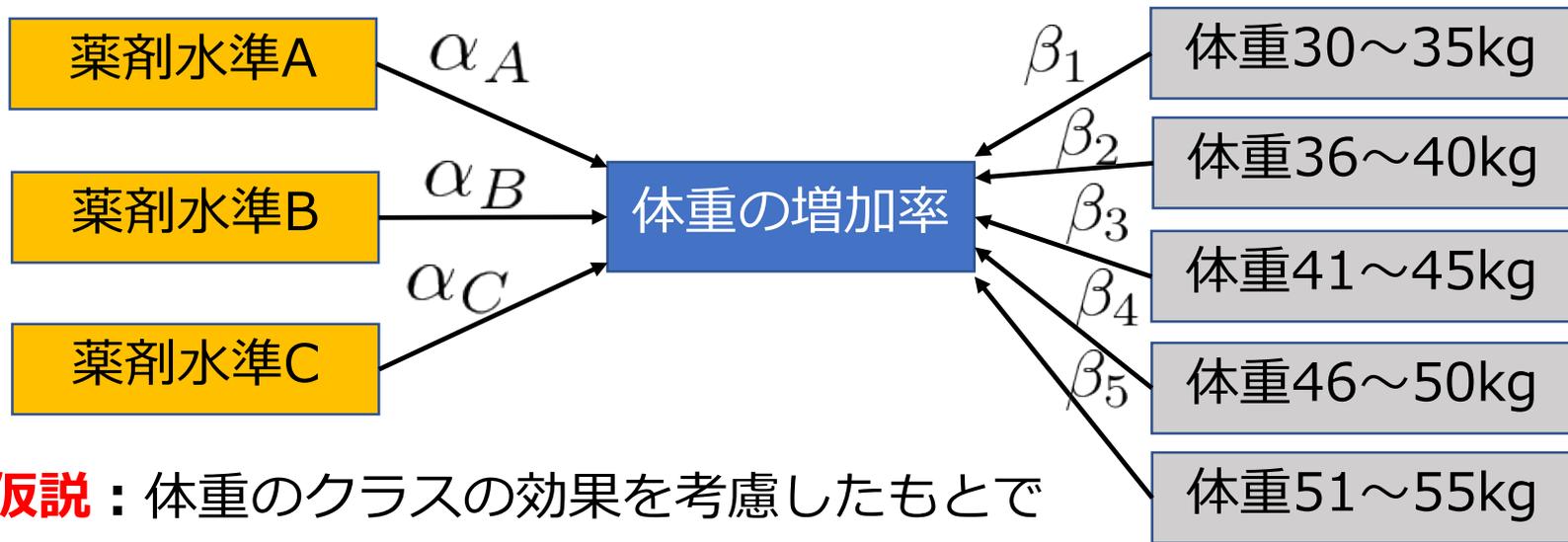
α_C : 他の要因を考慮したもとで薬剤水準Cの場合の母集団での体重増加率の増減率

3. 二元配置分散分析について

□ 2元配置分散分析の概要

例題 丹後 (2015) より

ある種の成長ホルモン刺激剤Aの効果を調べるために、**薬剤の投与方法を3水準**にわけ、**5つの体重別ブロック**が効果に与える影響を考慮したも
とで、薬剤水準間で**効果である体重増加率**に差があるかを検討したい



帰無仮説 : 体重のクラスの効果を検討したもとの

$$\alpha_A = \alpha_B \text{ かつ } \alpha_A = \alpha_C \text{ かつ } \alpha_B = \alpha_C$$

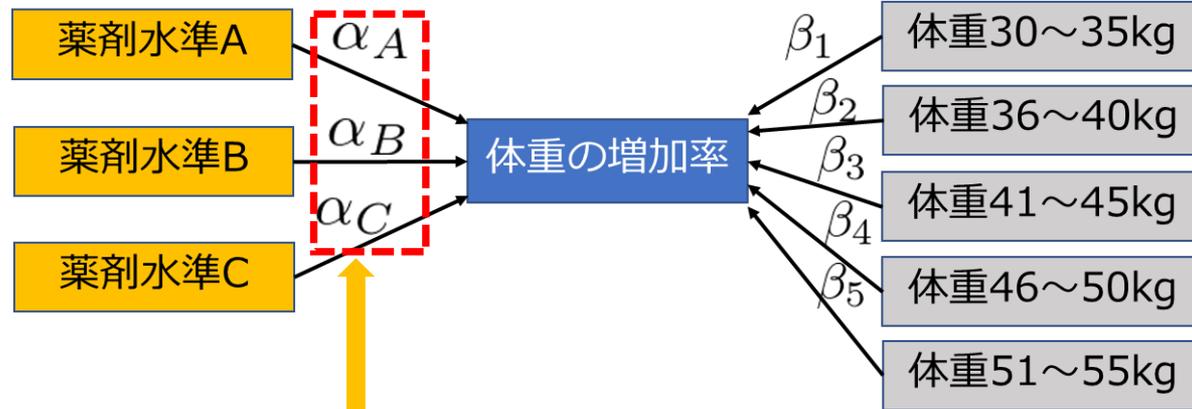
対立仮説 : 体重のクラスの効果を検討したもとの

$\alpha_A \neq \alpha_B$ もしくは $\alpha_A \neq \alpha_C$ もしくは $\alpha_B \neq \alpha_C$
のうち、少なくともいずれかの一つが成り立つ

3. 二元配置分散分析について

□ 2元配置分散分析の概要

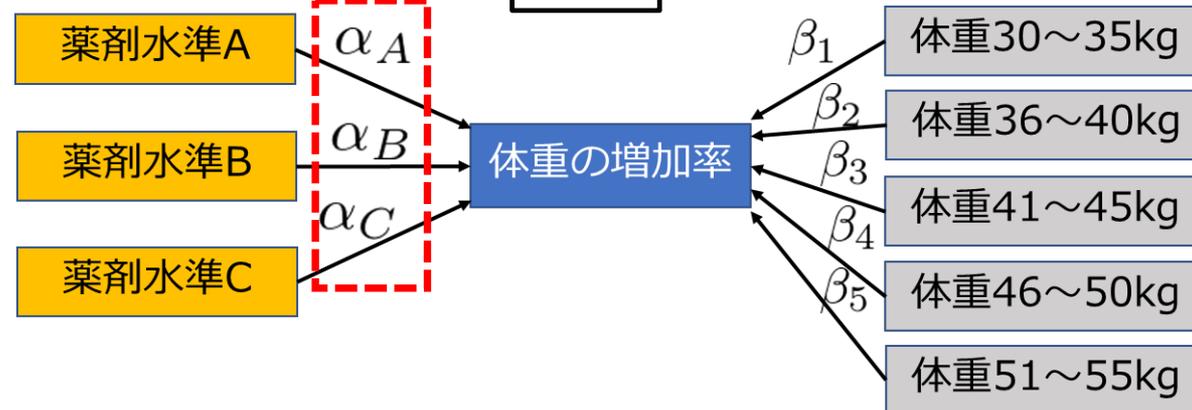
母集団：母集団での薬剤水準，体重の階級，体重の増加率の関係



抽出

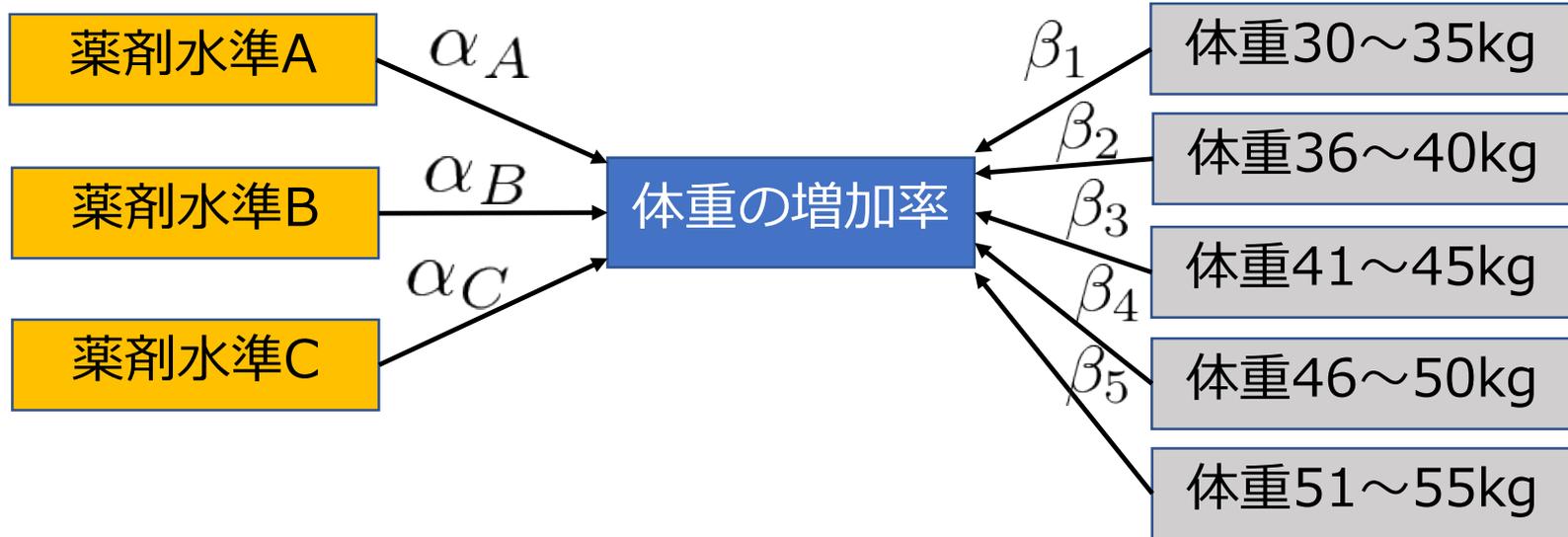
関係を明らかにする

標本



3. 二元配置分散分析について

□ 2元配置分散分析の概要



β_1 : 他の要因を考慮したもとで体重30~35kgの場合の体重増加率の増減率

β_2 : 他の要因を考慮したもとで体重36~40kgの場合の体重増加率の増減率

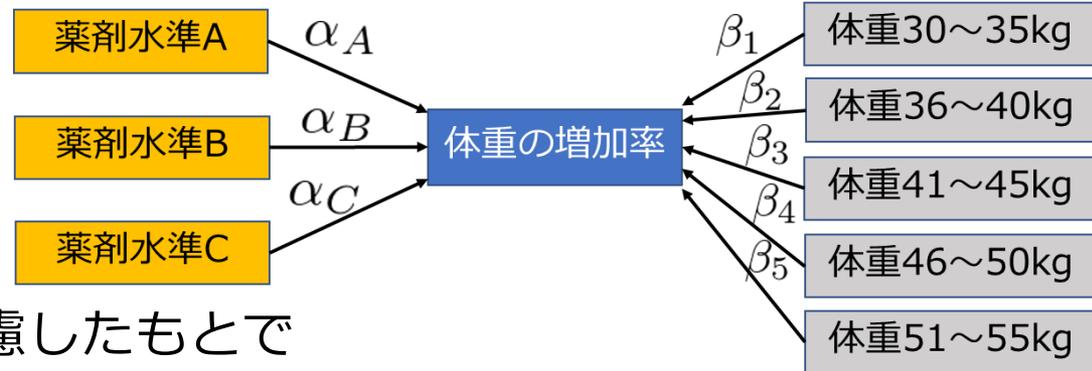
β_3 : 他の要因を考慮したもとで体重41~45kgの場合の体重増加率の増減率

β_4 : 他の要因を考慮したもとで体重46~50kgの場合の体重増加率の増減率

β_5 : 他の要因を考慮したもとで体重51~55kgの場合の体重増加率の増減率

3. 二元配置分散分析について

□ 2元配置分散分析の概要



帰無仮説：薬剤水準の効果を検討したもとの

$$\beta_1 = \beta_2 \text{ and } \beta_1 = \beta_3 \text{ and } \beta_1 = \beta_4 \text{ and } \beta_1 = \beta_5 \text{ and}$$

$$\beta_2 = \beta_3 \text{ and } \beta_2 = \beta_4 \text{ and } \beta_2 = \beta_5 \text{ and}$$

$$\beta_3 = \beta_4 \text{ and } \beta_3 = \beta_5 \text{ and}$$

$$\beta_4 = \beta_5$$

対立仮説：薬剤水準の効果を検討したもとの

$$\beta_1 \neq \beta_2 \text{ or } \beta_1 \neq \beta_3 \text{ or } \beta_1 \neq \beta_4 \text{ or } \beta_1 \neq \beta_5 \text{ or}$$

$$\beta_2 \neq \beta_3 \text{ or } \beta_2 \neq \beta_4 \text{ or } \beta_2 \neq \beta_5 \text{ or}$$

$$\beta_3 \neq \beta_4 \text{ or } \beta_3 \neq \beta_5 \text{ or}$$

$$\beta_4 \neq \beta_5$$

のうち、少なくともいずれかの一つが成り立つ

3. 二元配置分散分析について

□ 2元配置分散分析の概要

質問：

今回は体重の階級が体重増加率に与える影響を考慮したもとの薬剤A, 薬剤B, 薬剤C間で体重増加率に与える影響が等しいかを検討した例を提示した

なぜ薬剤A, 薬剤B, 薬剤C間の体重増加率に与える影響が等しいか否かを一元配置分散分析で検定せずに二元配置分散分析を用いる必要があったか？



4. 多重比較について

□ 多重比較の概要

例) 丹後 (2015)

膵臓由来のPLA2値 (%) の健常者、慢性膵炎患者、急性膵炎患者の3群の比較を行うとする

質問

このとき、どの群間で有意に差があるか否かを下記の方法を用いて検定を実施しても問題ないか？

また、問題がある場合どのような問題が生じるのか？

健常者のPLA2値の母平均 vs 慢性膵炎患者のPLA2値の母平均 (t 検定)

健常者のPLA2値の母平均 vs 急性膵炎患者のPLA2値の母平均 (t 検定)

慢性膵炎患者のPLA2値の母平均 vs 急性膵炎患者のPLA2値の母平均 (t 検定)

= t 検定を3回繰り返す

4. 多重比較について

□ 多重比較の概要

例) 丹後 (2015)

膵臓由来のPLA2値 (%) の健常者、慢性膵炎患者、急性膵炎患者の3群の比較を行うとする

⇒ 問題が生じる

理由は第I種の過誤

(= 本当は差がないのに検定によって誤って差があると

主張する可能性)

が増加することから

4. 多重比較について

□ 多重比較の概要

帰無仮説が本当は正しいとき

仮説1 「健常者のPLA2値の母平均 = 慢性膵炎患者のPLA2値の母平均」 かつ

仮説2 「健常者のPLA2値の母平均 = 急性膵炎患者のPLA2値の母平均」 かつ

仮説3 「慢性膵炎患者のPLA2値の母平均 = 急性膵炎患者のPLA2値の母平均」

有意水準を0.05 \Rightarrow 各仮説の第I種の過誤 = 0.05

仮説1, 仮説2, 仮説3のいずれでも全く第I種の過誤が生じない確率は

仮説1が第I種の過誤が生じない確率 \times 仮説2が第I種の過誤が生じない確率
 \times 仮説3が第I種の過誤が生じない確率

$$= 0.95 \times 0.95 \times 0.95 = 0.857$$

\Rightarrow 仮説1, 仮説2, 仮説3のうち少なくとも一つの仮説に第I種の過誤が生じてしまう確率は

$$1 - \text{仮説1, 仮説2, 仮説3のいずれでも全く第I種の過誤が生じない確率}$$
$$= 1 - 0.857 = \mathbf{0.143 > 0.05!}$$

4. 多重比較について

□ 多重比較の概要

例) 丹後 (2015)

膵臓由来のPLA2値 (%) の健常者、慢性膵炎患者、急性膵炎患者の3群の比較を行うとする

多重性を考慮しないときの問題のまとめ

本例の3群の場合、t検定を3回繰り返すことで、有意水準0.05と設定しても、全体での第I種の過誤 (=本当は差がないのに検定で誤って差があると判断する確率) が**0.143** (>0.05) に上がってしまう

質問

具体的に第I種の過誤を制御できないとどのような問題が生じるのでしょうか？



4. 多重比較について

□ 多重比較の概要

多重性を考慮しないときの問題のまとめ

本例の3群の場合, t検定を3回繰り返すことで, 有意水準0.05と設定しても, 全体での第I種の過誤 (=本当は差がないのに検定で誤って差があると判断する確率) が0.143 (>0.05) に上がってしまう

対応策について

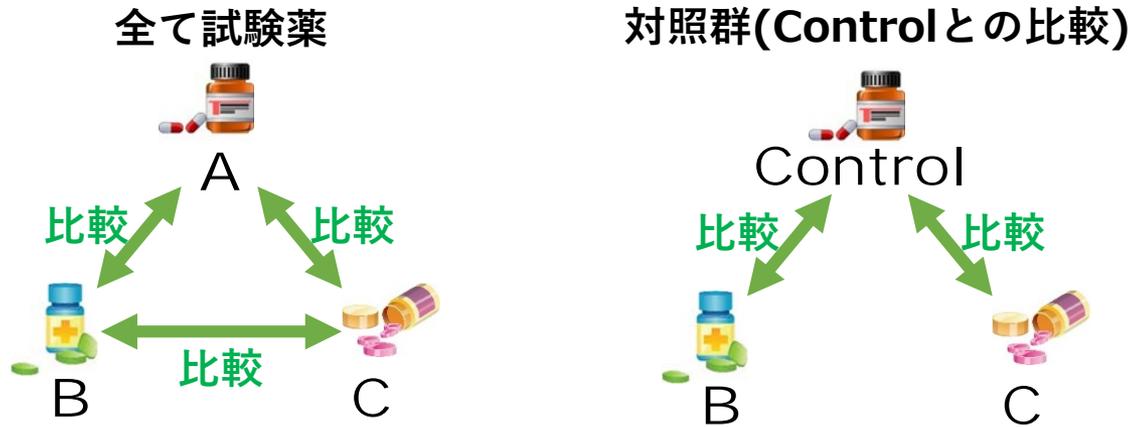
検定を繰り返して実施する際に, 第I種の過誤が生じないように調整した多重比較法を用いる

- Bonferroni法
- Holm法
- Tukey法
- Dunnett法

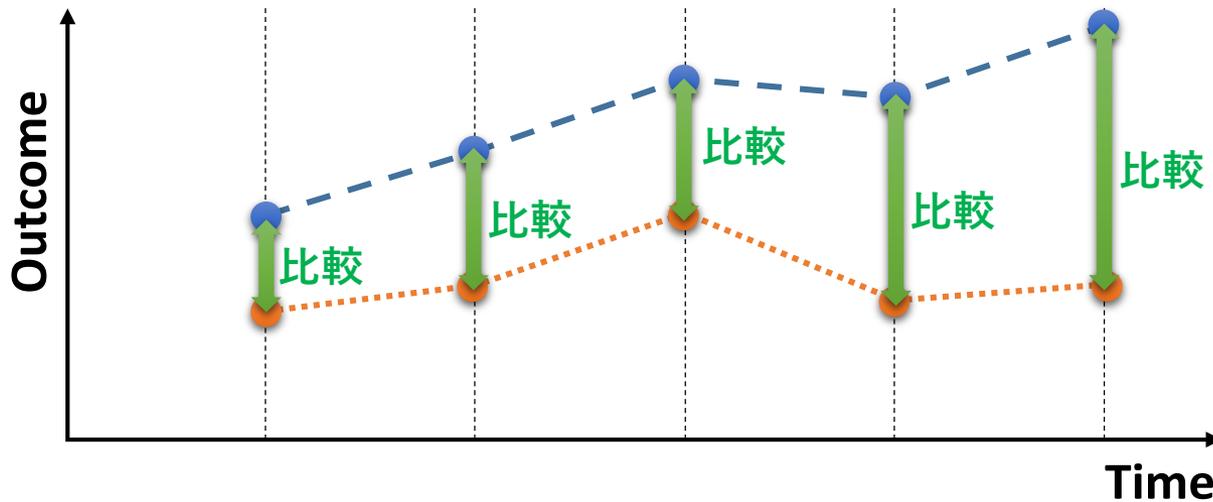
4. 多重比較について

□ どのようなときに多重比較を用いるか

■ 3群以上での比較の場面における対比較



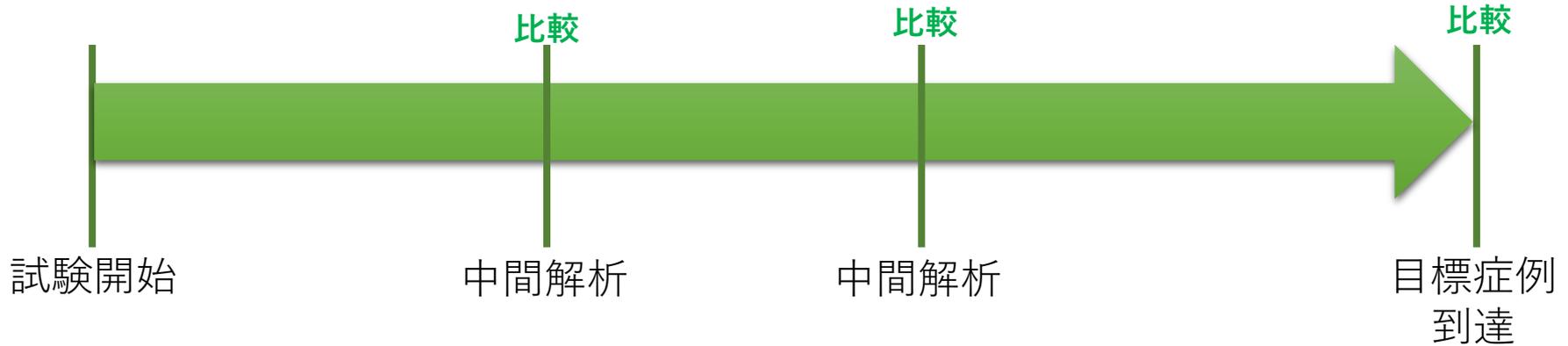
■ 経時測定データにおいて、時点ごとに群間を比較する(下図なら5回比較)



4. 多重比較について

□ どのようなときに多重比較を用いるか

■ 臨床試験における中間解析

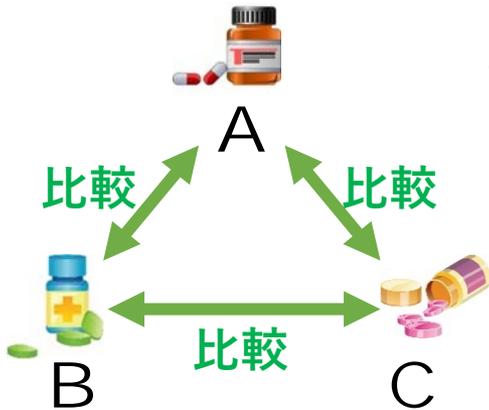


- 中間解析とは、無作為化比較試験において、目標登録症例に到達する前に、中間評価を行い、早期に試験を中止するか否かを検討する。
- 上図では、2回の中間解析を実施するため、合計3回の比較を行う。
- 1例が終了する毎に中間解析を行ってしまうと、「下手な鉄砲も数打てば当たる」状況となるため、多重比較を行わなければならない。

4. 多重比較について

□ 多重比較について

Bonfferoniの方法 (JMPにはないが手計算できる)



A群, B群, C群の対比較の場合で全体での有意水準が α の場合には

- A群 対 B群 → 有意水準 $\alpha/3$ と比較(or p値を3倍)
- A群 対 C群 → 有意水準 $\alpha/3$ と比較(or p値を3倍)
- B群 対 C群 → 有意水準 $\alpha/3$ と比較(or p値を3倍)

有意水準 α を比較回数で割る(or p値を比較回数で掛ける)方法がBonfferoniの方法である。多重比較が簡単なため、最も用いられる方法の一つである。

4. 多重比較について

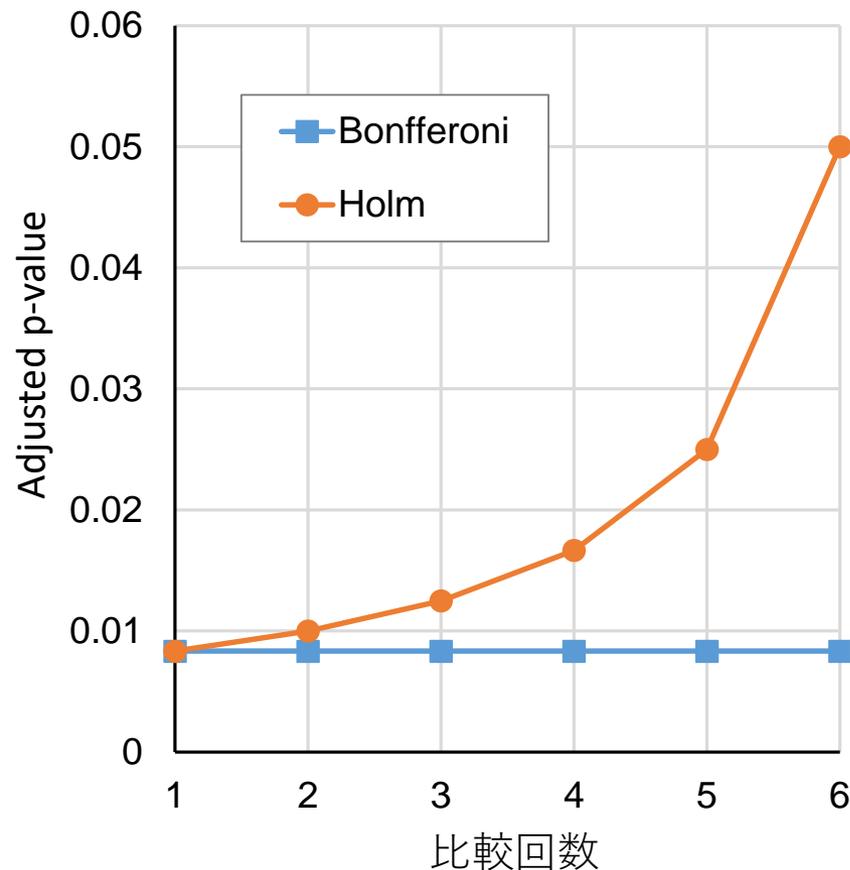
多重比較について

Holmの方法 (JMPにはないが手計算できる)

最小のp値から並べ替え、シーケンシャルに比較する方法。

いま、6回の比較のp値が次のように与えられているとする。

0.001 0.006 0.011 0.012 0.032 0.045



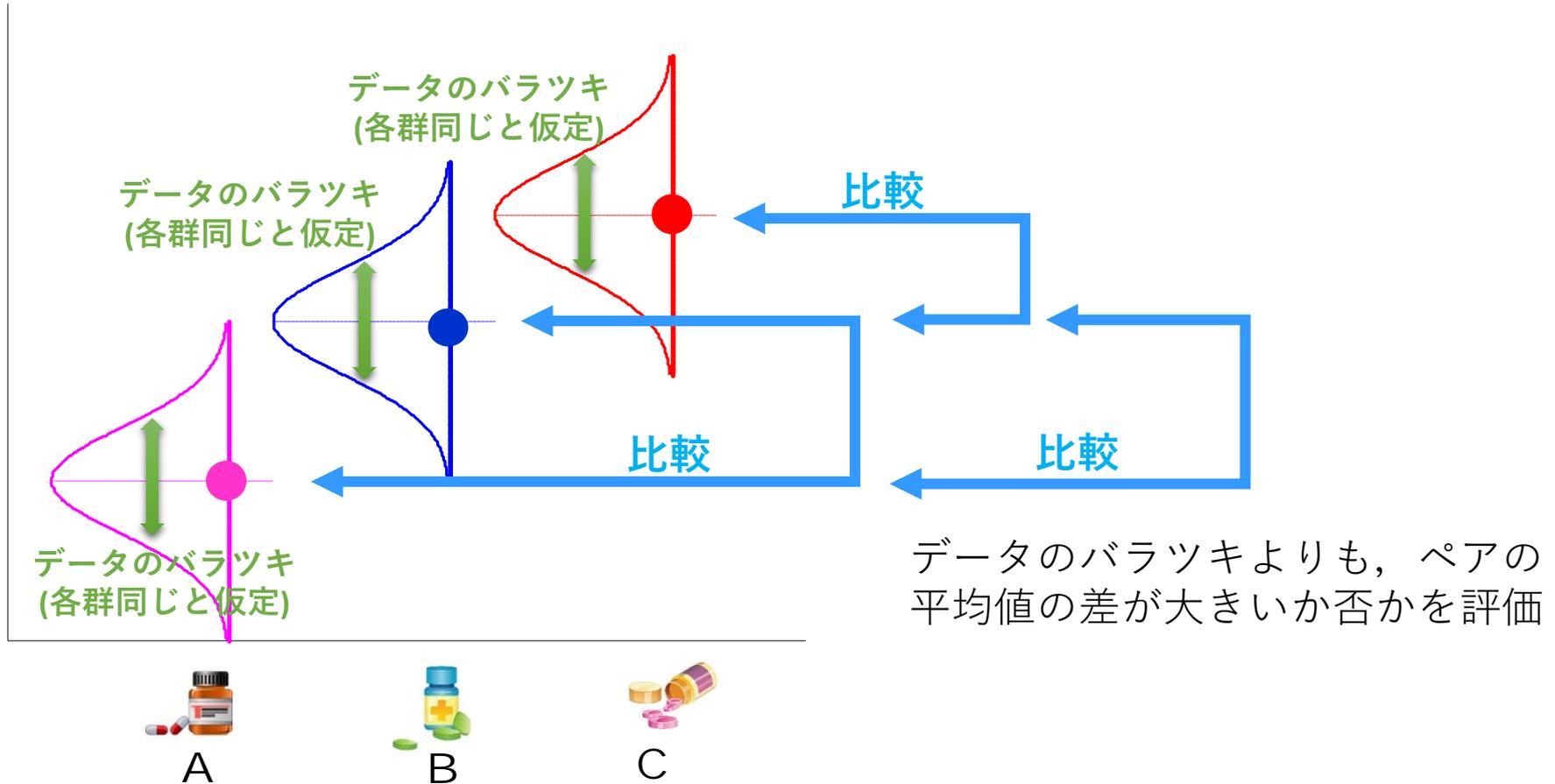
順位	p値	Bonferroni法		Holm法	
		比較α	判定	比較α	判定
1	0.001	0.05/6= 0.008	有意	0.05/6= 0.008	有意
2	0.006	0.05/6= 0.008	有意	0.05/5= 0.010	有意
3	0.011	0.05/6= 0.008	非有意	0.05/4= 0.013	有意
4	0.012	0.05/6= 0.008	非有意	0.05/3= 0.017	有意
5	0.032	0.05/6= 0.008	非有意	0.05/2= 0.025	非有意
6	0.045	0.05/6= 0.008	非有意	0.05/1= 0.050	非有意

以降はすべて有意でない

4. 多重比較について

多重比較について

Tukeyの方法

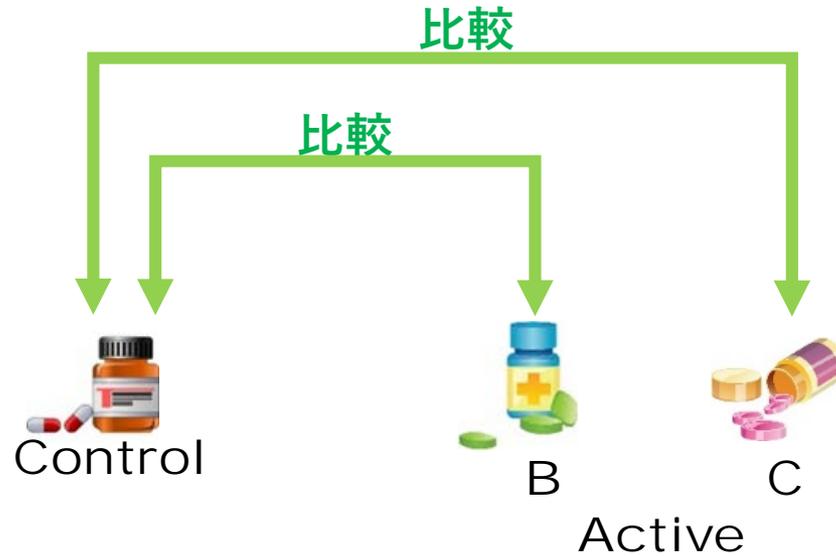


一元配置分散分析において有意だった場合には，Tukeyの方法でもいずれかの対比較において有意になっている。

4. 多重比較について

□ 多重比較について

Dunnettの方法



Controlとの比較のみを実施する多重比較がDunnettの方法である。

Dunnettの方法では、

- 正規分布に従うこと
- すべてのグループ(群)のあいだで、分散が等しいことが仮定される。

4. 多重比較について

□ JMPでは

JMPによる実行

STEP.1 : 「分析」 → 「2変数の関係」

X, 説明変数 : lead_typ, Y, 目的変数 : MAXFWT

STEP.2 : 「▼」から「平均の比較」 → (手法) を選択

JMPには、以下の比較が用意されている。

■ 各ペア, Studentのt検定

→ 多重比較を実施せずにt検定を行う

(Bonfferoniの多重比較, Holmの多重比較はこれをもとに手計算).

■ すべてのペア, TukeyのHSD検定

→ Tukeyの方法を行う (ANOVAの実施が必須).

■ 最適値との比較(HsuのMCB)

→ 閾値に対する比較(単アーム試験と同様の比較)

■ コントロール群との比較(Dunnett)

→ Dunnettの多重比較で実施(コントロール群を設定する必要あり)

4. 多重比較について

□ JMPでは

■ TukeyのHSD検定の結果

▲ 差の順位レポート

水準	- 水準	差	差の標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	p値
No Exposure	Current Exposure	7.507003	2.802175	0.83152	14.18249	0.0236*
No Exposure	Past Exposure	5.695238	2.945618	-1.32197	12.71244	0.1351
Past Exposure	Current Exposure	1.811765	3.632034	-6.84066	10.46418	0.8720

No exposureとCurrent Exposureで有意差あり (No Exposureのほうがタッピングスコアが高い)

■ Dunnettの多重比較(No Exposureとの比較)

▲ Dunnettの検定を使ったコントロール群との比較

コントロール群 = No Exposure

▲ 棄却限界値

d	Alpha
2.26876	0.05

▲ LSD閾値行列

水準	Abs(Dif)-LSD	p値
No Exposure	-4.14	1.0000
Past Exposure	-0.99	0.1078
Current Exposure	1.15	0.0173*

値が正の場合、ペアになっている平均の間に有意差があることを示します。

Current Exposureとの間で有意差あり

Controlとの比較であるDunnettの多重比較のほうが比較回数が少ない分、p値が小さいことがわかる。

4. 多重比較について

□ JMPでは

■ Bonfferoniの多重比較, Holmの多重比較

「各ペア, Studentのt検定」を実施

水準	- 水準	差	差の標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	p値
No Exposure	Current Exposure	7.507003	2.802175	1.94164	13.07237	0.0087*
No Exposure	Past Exposure	5.695238	2.945618	-0.15501	11.54549	0.0563
Past Exposure	Current Exposure	1.811765	3.632034	-5.40177	9.02530	0.6191



	p値	Bonferoni	Holm
No Exposure - Current Exposure	0.0087	$0.0087 \times 3 = 0.0261$	$0.0087 \times 3 = 0.0261$
No Exposure - Past Exposure	0.0563	$0.0563 \times 3 = 0.1689$	$0.0563 \times 2 = 0.1126$ (有意でないので終了)
Past Exposure - Current Exposure	0.6191	$0.6191 \times 3 = 1.8573$ (1を超えたので1.000)	-

いずれの多重比較においても, No Exposure – Current Exposureで有意差が認められる.

5.おわりに

□まとめ

- 多群の群間比較を行う際，少なくとも一つの対で有意な差があるか否かを検定する方法が一元配置分散分析法である
- 多群の群間比較を行う際，他に興味ある測定値に影響を与える因子がある場合
 - ⇒他に興味ある測定値に影響を与える因子の影響を調整したもとの少なくとも一つの対で有意な差があるか否かを検定する方法である
- 多群の群間比較をするため，通常の検定を繰り返す方法は，第I種の過誤が上昇してしまうことから倫理的な問題が生じる
 - ⇒多重比較を必要に応じて使用する

6.おわりに

ご清聴ありがとうございました

