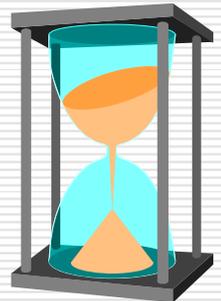


臨床研究デザインと医用統計の実践法入門③

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

遠藤龍人

ryuendo@iwate-med.ac.jp





UNIVERSITY

第1回レクチャーのアウトライン

- ◎ 臨床研究の現状と課題
 - ➡ 医学研究論文の信頼性を高めることを目指す新しい取り組み
 - ➡ STARDイニシアチブ(診断研究の報告)
- ◎ リサーチクエスチョンから臨床研究デザインへ
- ◎ 医学検査の有用性を評価する時のポイント
 - ➡ 信頼性評価: 診断診察データの一致率とkappa値
 - ➡ 妥当性評価: 感度、特異度、ROC曲線
- ◎ サンプルサイズの設定
 - ➡ 感度分析



UNIVERSITY

第2回レクチャーのアウトライン

- ◎ 生物統計学の教育の現状
- ◎ 臨床研究デザインにおけるバイアスの制御
 - 統計学の位置づけ
- ◎ データの要約
- ◎ 統計学的検定と信頼区間
 - 平均値の差の比較方法、P値
 - パラメトリック検定とノンパラメトリック検定
- ◎ 信頼区間



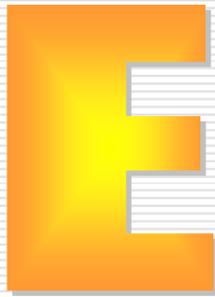
UNIVERSITY

今日のアウトライン

- ① 多変量解析とは
- ② 回帰モデルの基本式
 - ▶ 統計解析ソフトが行うこと
- ③ 変数選択
 - ▶ 統計的変数選択
 - ▶ 臨床的変数選択
- ④ おわりに

臨床研究におけるリサーチ・クエスチョン

- 要因（治療）と 疾病（アウトカム）は関連あるか？



要因
(Exposure)



疾病
(Disease)

比較群がないと一般論に展開できない



「比較妥当性」の確保

① 選択バイアス⇒解析では除去できない →

② 交絡の調整

③ デザインの段階

- ➡ 限定・マッチング
- ➡ ランダム化

④ 解析の段階

- ➡ 層別・サブグループ内で比較(標準化)
- ➡ モデルによる調整(関数関係を仮定)
 - 線形回帰分析
 - ロジスティック回帰分析
 - Cox回帰分析

正当な評価のために

- ➡ ランダム・サンプリング
- ➡ 同一施設の連続症例を対象
 - 研究期間の患者人数
 - 同意・非同意別の人数を明記

回帰モデルの共通の目的

興味ある変数とアウトカムとの関係を解析

興味ある変数



アウトカム
連続変数、2値、生存時間

共変量

年齢

バイオマーカーA

性別

バイオマーカーB

病期

バイオマーカーC

PS

その他

共変量の効果

- ◆他の要因の影響を調整
- ◆交絡要因の調整

多変量解析とは

- ④ $F(\text{転帰}) = F(\text{年齢}) + F(\text{性別}) + F(\text{病型}) + F(\text{病期}) + \dots$
 - 複数の要因を独立してどの程度効いているかを数学モデルを使って計算するもの
 - 得られた係数 β : 「要因」が1だけ増えると結果がどれほど変わるか」
 - 二値も連続量も同列に扱う
 - 設定する関数モデルに依存
 - スコア、相互作用
 - 投入出来るのは既知の因子のみ
-

変数による統計手法の分類



変数の型	連続変数	2値変数	時間-イベント変数
分布の記述	ヒストグラム 平均、S.D.、相関	頻度集計 分割表	Kaplan-Meier法
単純な群比較	t 検定 平均値の差	χ^2 検定 リスク推定	log-rank検定 率の推定
層別解析	分散分析	標準化 Mantel-Haenszel法	層別log-rank検定
回帰モデル	重回帰	ロジスティック回帰	Cox回帰

交絡調整のための回帰モデルの基本式

回帰分析

$$\mu = \alpha + \beta X + \gamma Z$$

ロジスティック回帰

$$\text{logit}(p) = \alpha + \beta X + \gamma Z$$

Cox回帰

$$\log(h(t)) = \alpha(t) + \beta X + \gamma Z$$

X : 興味ある変数 Z : 交絡変数・他の変数

カテゴリーの順序があり直線的に変化する場合には問題なし
※そうでない場合⇒ダミー変数

統計解析ソフトが行うこと

1. 変数Yの平均値の式・対数オッズの式・対数ハザードの式を指定

回帰分析 $\mu = \alpha + \beta X + \gamma Z$

ロジスティック回帰 $\text{logit}(p) = \alpha + \beta X + \gamma Z$

Cox回帰 $\log(h(t)) = \alpha(t) + \beta X + \gamma Z$

2. パラメータ α 、 β 、 γ が計算され、出力される

- β : 平均値の差の推定値

- $\exp(\beta)$: オッズ比、ハザード比の推定値

モデルを用いる目的

- ② データの要約
- ② 群間比較、効果推定のための交絡要因の調整
- ② 予測 prediction
- ② 異常データ(外れ値)の抽出

「モデルとは、我々が何をデータに求めるかによって定めるもの」
(R.A.Fisher)

変数選択

① 医学研究での興味

- ▶ 特定の要因(または治療)の効果の大きさ
- ▶ どういった説明変数がアウトカム変数に関連するか？

② どの変数をモデルにいれるか？

▶ 変数選択の問題

多い :リアルワールドに近く、説明力↑、しかし、解析が複雑で再現性↓
少ない :解析はすっきりするが、交絡因子を考慮せず、結論弱い

変数選択の種類

② 統計的変数選択

- ▶ 前進法 (Forward)、後進法 (Backward)
ステップワイズ法

(客観的のように思われるが、実はブラックボックス…)

② 臨床的変数選択

- ▶ 臨床的な知識、これまでの研究データの利用

(主観的のように思われるが、果たしてどうか…?)

統計的変数選択

- ① 変数を全て使ったモデル(フルモデル)で、
回帰係数が有意にゼロでない変数を選ぶ
 - ② ある基準で変数選択を行う
 - ➡ 前進選択、後進選択、ステップワイズ
 - ➡ 赤池情報量基準(AIC)、F値
-

転帰に対して有意な変数は？

パラメーター	回帰係数	P値
切片	-7.9	0.451
治療群	2.4	0.429
QOL前値	0.6	<0.001
性別	-0.1	0.979
年齢(10歳間隔)	0.002	0.999

回帰係数が有意にゼロでない

② F(転帰)

$$= F(\text{QOL前値}) + F(\text{治療群}) + F(\text{性}) + F(\text{年齢}) + \dots$$

➡ 治療群

➡ 性別

➡ 年齢

➡ 病型、病期、組織型、PS、……

□ 統計的方法で選択する

変数前進法 (Forward)

◎ 変数前進法とは

- 最初に、1変数で最も良いものを選ぶ
- それと組み合わせて最も良くなる2変数の組み合わせを選ぶ
- この作業を順次進める

□ QOL前値: $p < 0.001$ 、次に治療群: $p = 0.393$ でストップ

変数後進法 (Backward)

◎ 変数後進法とは

▶ 全ての変数を取り込んだ回帰式からはじめて、
順次役立たないものを除外していく

□ 年齢： $p=0.994$ → 性別： $p=0.978$

→ 治療群： $p=0.393$ で残りはQOL前値

ステップワイズ法 (Stepwise)

㊦ ステップワイズ法とは

- 変数増加法は一度回帰式に取り込まれた変数は、他の変数が取り込まれることで説明に寄与しなくなっても、除かれることはない
- 変数減少法も一度回帰式に除かれた変数は、他の変数が除かれることで説明に寄与するようになっても、取り込まれることはない
- そこで、1つのステップで変数増加と変数減少を行う
→ステップワイズ

㊦ QOL前値: $p < 0.001$ 、次に増加なし、減少もなし

統計的変数選択

② 何をしているのか？

- ➡ 取捨選択の基準として $p < 0.05, 0.10, 0.15, 0.20$

② 統計的変数選択の仮定

- ➡ モデルは正しい
 - ➡ 必要な変数は全てモデルに含まれている
 - ➡ 全ての変数は平等
 - ➡ 選ばれなかった変数の回帰係数は「ゼロ」とする
-

統計的変数選択の注意点

- ② 変動が小さい説明変数は選択されない
(\because アウトカム変数があまり変動しないため)
 - ② 相関が高い変数が既にあると他の変数が選択されないことがある(\Rightarrow 多重共線性)
 - ② データ数に比べて説明変数の数が多い(誤差の自由度が小さい)と重要な変数が選択されないことが多い
-

「方法」に明記すべきこと

④ 解析結果を報告する場合の回帰式の説明

- ➡ どの説明変数を入れたのか？
 - ➡ どの変数を連続変数で、どの変数をカテゴリー変数（ダミー変数）としたのか？
 - ➡ どの変数とどの変数の相互作用を入れたのか
 - ➡ どの変数の2乗項などを入れたのか
-

治療効果の推定が目的のとき

- ② 治療効果がゼロかどうかを知りたいというより、治療効果の大きさを知りたいとき
 - ② 統計的変数選択では、治療変数が選択されない場合がある
 - ⇒ 治療効果の大きさを調べることができない
-

臨床的変数選択

- ② 治療、既知の交絡変数、強い予後因子、交絡の可能性のある変数(選択候補変数)を全て入れたモデルで治療効果を推定する
 - ② 選択候補変数を1つずつモデルから取り除き、治療効果を推定
 - ② 治療効果の推定値があまり変化しなければ、選択候補変数を取り除く
-

臨床的変数選択のススメ

② 統計的変数選択は”ブラック・ボックス”

- ▶ 治療変数が選択されず、治療効果が推定できない場合がある
- ▶ 臨床的知識に矛盾する結果が得られることあり

③ 現在までの臨床的知識を十分に活用する

- ▶ ただし、ゲノムデータ解析では変数選択が重要な研究テーマ
-

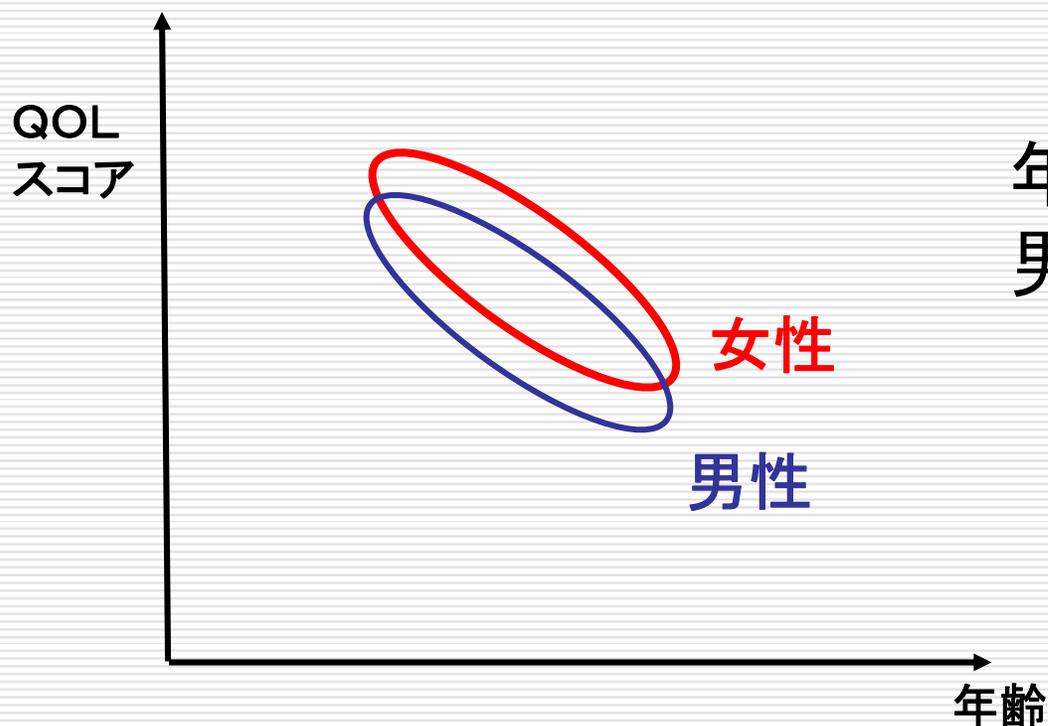
線形回帰モデルの前提

(例：年齢とQOLスコア)

- ④ 誤差に対する正規性⇒残差分析
 - ④ 効果の加法性
 - ➡ 説明変数の効果の足し算で説明できる
 - ➡ 臨床的判断も重要
 - ④ **効果の均一性**⇒サブグループごとの検討
 - ➡ どの性別、治療でも、年齢との関連は同じ
 - ④ 効果の線形性⇒変数のカテゴリー化
 - ➡ 年齢の増加とともに直線的にQOLスコアが変化
-

効果の均一性

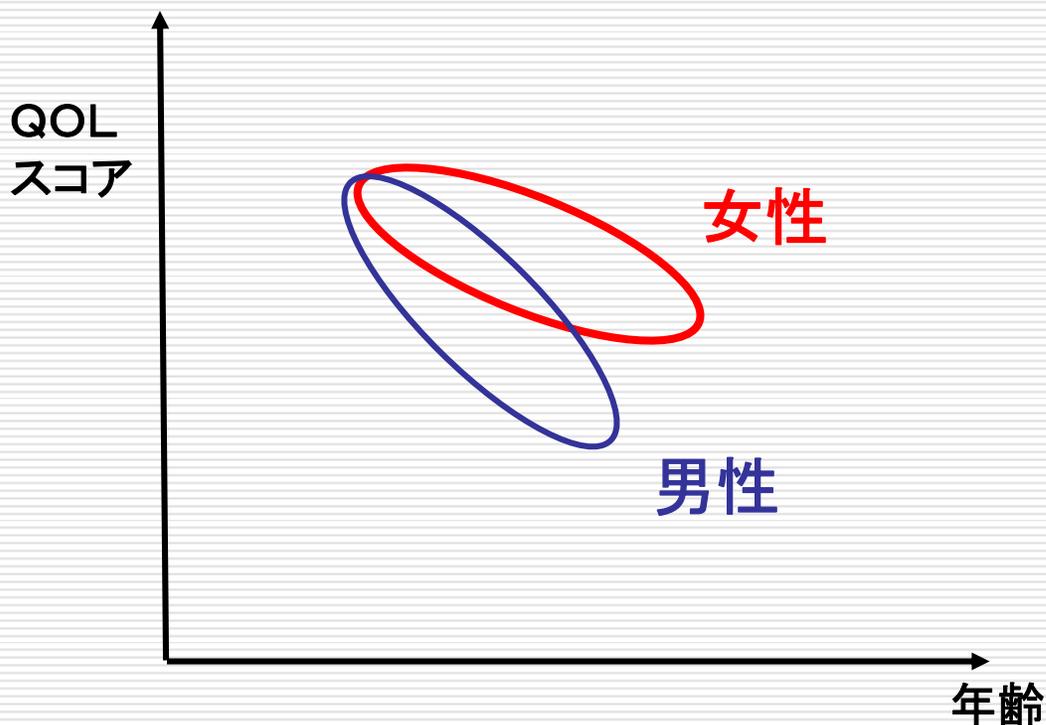
- 交互作用なし



年齢との関連の大きさは
男女で同じ

効果の大きさが異なる

- 量的交互作用



年齢の効果の大きさが異なる

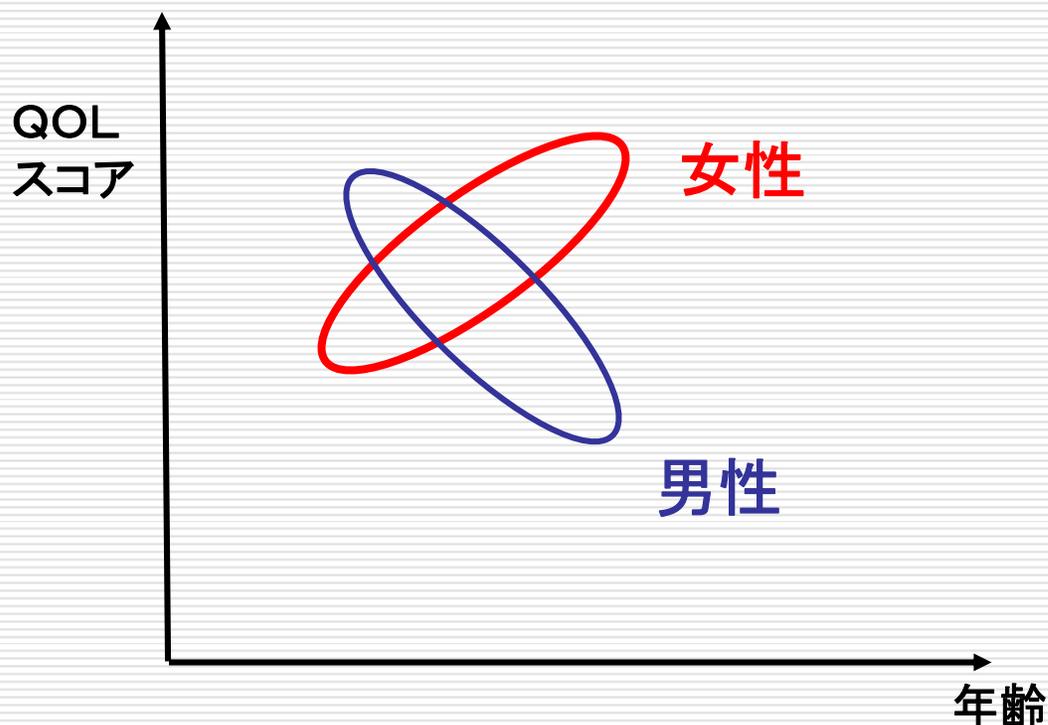
効果の指標の修飾



交互作用項 (年齢 × 性別) を説明変数に追加

効果が異なる

- 質的交互作用

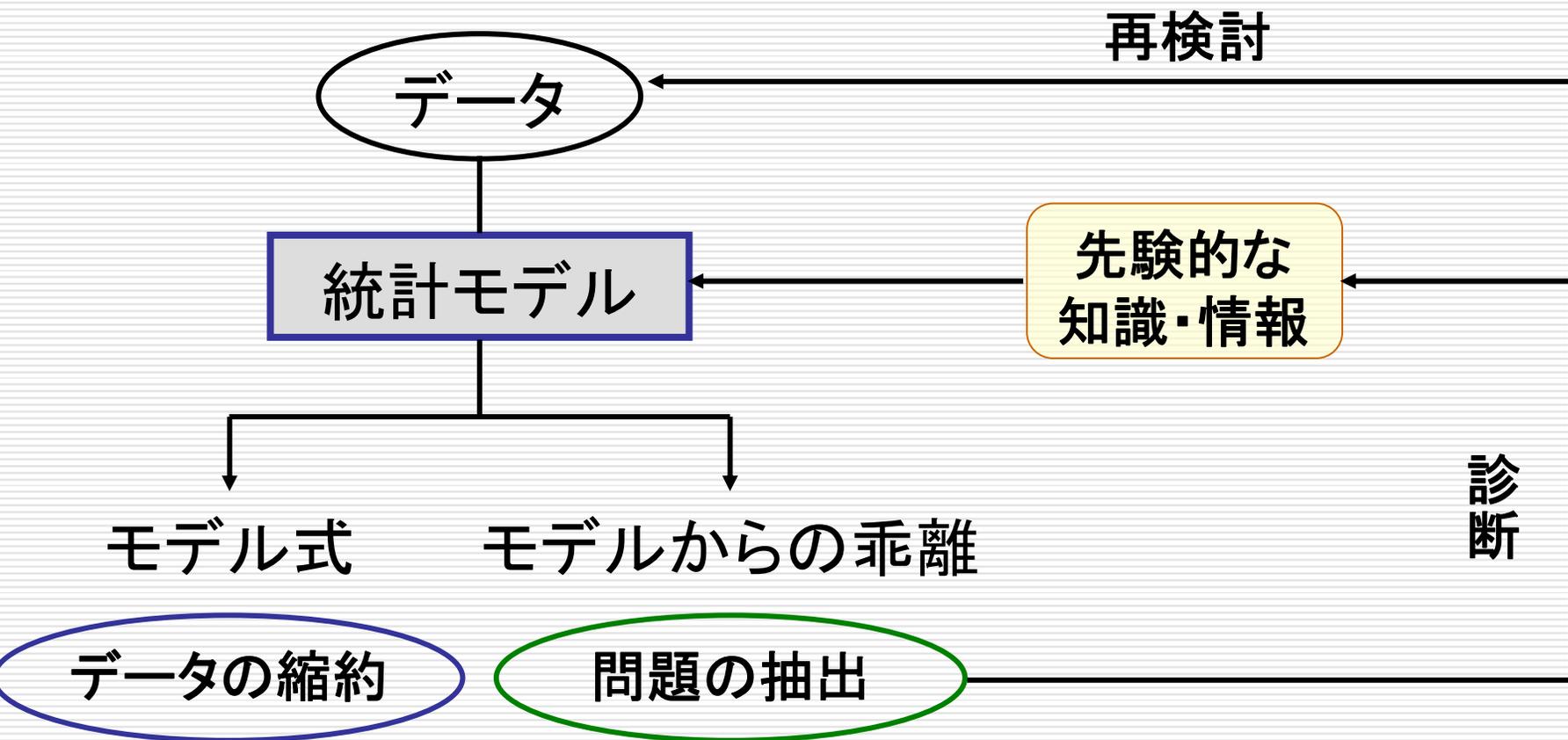


解析的には最悪...



男女別々に解析する

モデルの当てはめと診断



モデル作成 → 計算 → モデルチェック

臨床医だけによる研究の問題点

臨床医は・・・

- ④ とにかく忙しい。全てが研究の専門家ではない
 - ➡ すべての試験を“正しく”デザインし、解析することは困難
 - ➡ 計画通りのスケジュールで評価し、CRFを記載することは大変
 - ➡ 臨床医のデータ入力ミス(1～5%)
- ④ 独立性が担保できない
 - 自分たちが期待するように判断してしまいがち・・・
 - 正しく判断した保証ができない

臨床の片手間に医師だけで
質の高い研究をすることは困難

臨床研究に必要な組織

✦ 3+1の基本要素

予算
(企業・国・大学)

各種委員会
(第三者的監視)

臨床研究者
+ 現場スタッフ

データ管理・統計解析
(支援)

臨床医だけではできないことを認識し、予算・人の確保と組織づくりを本格的に行うことが必要