

2020/4/20 北大SPH・統計解析の基礎⑥

分割表の解析



北海道大学 医学統計学
横田 勲

今回の内容

- ▶ 効果の指標
- ▶ 交絡
- ▶ 層別解析
- ▶ 一般化線形モデルとロジスティック回帰

どの程度の効果か

治療法	イベントあり	イベントなし	合計
試験治療	22 (2.2%)	978	1000
標準治療	20 (2.5%)	780	800
合計	42	1758	1800

- ▶ 試験治療はイベント発生リスクをどの程度下げるか？
 - ▶ 試験治療での脳卒中リスクは2.2%
 - ▶ 標準治療での脳卒中リスクは2.5%
 - ▶ 適切な指標で比べてみよう

効果をはかる指標

- ▶ リスク差： $\frac{A}{A+B} - \frac{C}{C+D}$
- ▶ リスク比： $\frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$
 - ▶ 脳卒中があった割合の群間差、群間比
- ▶ オッズ比： $\frac{\frac{A}{B}}{\frac{C}{D}}$

治療法	イベントあり	イベントなし	合計
試験治療	A	B	A+B
標準治療	C	D	C+D
合計			N

効果をはかる指標

- ▶ リスク差： $\frac{22}{1000} - \frac{20}{800} = -0.003$
- ▶ リスク比： $\frac{\frac{22}{1000}}{\frac{20}{800}} = 0.88$
 - ▶ 脳卒中があった割合の群間差、群間比
- ▶ オッズ比： $\frac{\frac{22}{978}}{\frac{20}{780}} = 0.877 \approx 0.88$

治療法	イベントあり	イベントなし	合計
試験治療	22 (2.2%)	978	1000
標準治療	20 (2.5%)	780	800
合計	42	1758	1800

リスク差/比とオッズ比の違い

- ▶ リスク差、リスク比
 - ▶ 疾病発生割合を比べたものとして解釈
- ▶ オッズ比
 - ▶ 直接的な解釈は難しい
 - ▶ リスク比を近似したものといえる場合がある
 - ▶ もともとは「ケースコントロール研究」にて開発された

全員追跡してもオッズ比？ 7

- ▶ コホート研究ではオッズ比をあえて出す意味はあまりない
 - ▶ ロジスティック回帰で推定される
 - ▶ 数学的に近似がうまくいきやすい
- ▶ 解析ソフトが出してくれる・・・
- ▶ 疾患分野ごとの慣習・・・

効果指標の確からしさ 8

- ▶ 同じリスク比、オッズ比
 - ▶ リスク比 : 0.88

	イベントあり	イベントなし	合計
試験治療	2200	97800	100000
標準治療	2000	78000	80000
合計	4200	175800	180000

- ▶ このデータから推定したリスク比のほうか確からしそう
 - ▶ それらしいリスク比の範囲を示す

1800人集めてリスク比は0.88 9

- ▶ 同じ研究をもう一度行ったら・・・
 - ▶ リスク比は0.80かもしれない
 - ▶ リスク比は1.00かもしれない
- ▶ 研究ごとに推定されるリスク比に、適当な幅をつけてみよう
 - ▶ リスク比の95%信頼区間 : 0.48-1.60

95%信頼区間(Confidence Interval) 10

- ▶ 研究ごとに95%信頼区間を計算すれば、100回繰り返したうち、95回は“真の”リスク比を含む

リスク比 : 0.88 (95%CI 0.48-1.60) 11

- ▶ 真のリスク比は0.88だ！
 - ▶ そうかもしれない
- ▶ 真のリスク比は0.50だ！
 - ▶ そうかもしれない
- ▶ 真のリスク比は2.00だ！
 - ▶ それは違うのでは

信頼区間と検定 12

- ▶ 検定で有意とならない値の範囲が信頼区間
- ▶ 「P<0.05である」
 - ⇔ 「リスク比の95%CIが1をまたがない」

	あり	なし	
試験治療	22	978	95%CI : 0.48-1.60 p=0.68
標準治療	20	780	

	あり	なし	
試験治療	2200	97800	95%CI : 0.83-0.93 p<0.01
標準治療	2000	78000	

2つの治療法を比較する 1800名の観察研究

治療法	イベントあり	イベントなし	合計
試験治療	22 (2.2%)	978	1000
標準治療	20 (2.5%)	780	800
合計	42	1758	1800

- ▶ 試験治療により、イベントはやや減った
 - ▶ リスク比 : 0.88 (95%CI: 0.48-1.60)
 - ▶ オッズ比 : 0.88 (95%CI: 0.48-1.62)
- ▶ 治療効果はもう少し大きいはず・・・？

年齢でサブグループ化

- ▶ 75歳以上

治療法	イベントあり	イベントなし	合計
試験治療	18 (3.0%)	582	600
標準治療	6 (6.0%)	94	100
- ▶ 75歳未満

治療法	イベントあり	イベントなし	合計
試験治療	4 (1.0%)	396	400
標準治療	14 (2.0%)	686	700
- ▶ どちらのサブグループでもリスク比0.5

交絡 (confounding)

- ▶ 全体での単純な解析結果とサブグループ解析結果が異なる現象
 - ▶ 全体でのリスク比 : 0.88
 - ▶ サブグループでのリスク比
 - ▶ 75歳以上 : 0.50
 - ▶ 75歳未満 : 0.50
 - ▶ 全体でのリスク比は、サブグループ解析の間に入るはずなのに...

治療効果の適切な比較

- ▶ 試験治療の治療効果を知りたい
 - ▶ 比較対照は標準治療

原因を考えてみる

- ▶ 標準治療(対照)でのイベントリスクが高齢なほど高い
 - ▶ 75歳以上 : $6 / 100 = 6.0\%$
 - ▶ 75歳未満 : $14 / 700 = 2.0\%$
- ▶ 高齢なほど試験治療を受けがち
 - ▶ 試験治療での75歳以上 : $600/1000=60.0\%$
 - ▶ 標準治療での75歳以上 : $100/800=12.5\%$

サブグループ解析で調整

- ▶ 年齢分布が異なるので揃えた場合の解析
 - ▶ 75歳以上 : 0.50
 - ▶ 95%信頼区間 : 0.20-1.23
 - ▶ 75歳未満 : 0.50
 - ▶ 95%信頼区間 : 0.17-1.51
- ▶ 各年齢グループで治療効果は等しそう
- ▶ 一つの効果指標にまとめてみては
 - ▶ 信頼区間を狭く (精度を高く) できる

層別解析 19

- ▶ サブグループ間で共通する治療（曝露）効果の大きさを推定
 - ▶ 効果の大きさが層間で共通であることを前提にした文脈
- ▶ 代表的な3つの方法
 - ▶ Mantel-Haenszel推定量
 - ▶ 条件付き最尤推定量
 - ▶ Woolf 推定量（無条件の最尤推定量）

MH リスク差 20

第h層	曝露	疾病発生		合計
		あり	なし	
	あり	a_h	b_h	$a_h + b_h$
	なし	c_h	d_h	$c_h + d_h$
	合計			n_h

▶ $\frac{\sum_h (RD_h \cdot w_h)}{\sum_h w_h}$

▶ $RD_h = \frac{a_h}{a_h + b_h} - \frac{c_h}{c_h + d_h}, w_h = \frac{(a_h + b_h)(c_h + d_h)}{n_h}$

MH リスク比・オッズ比 21

第h層	曝露	疾病発生		合計
		あり	なし	
	あり	a_h	b_h	$a_h + b_h$
	なし	c_h	d_h	$c_h + d_h$
	合計			n_h

▶ MHリスク比 $\frac{\sum_h \frac{a_h(c_h + d_h)}{n_h}}{\sum_h \frac{c_h(a_h + b_h)}{n_h}}$

▶ MHオッズ比 $\frac{\sum_h \frac{a_h d_h}{n_h}}{\sum_h \frac{b_h c_h}{n_h}}$

MH 率差・率比 22

第h層	曝露	疾病発生数	観察人時間	発生率
	あり	a_h	TA_h	$IA_h = a_h / TA_h$
	なし	b_h	TB_h	$IB_h = b_h / TB_h$
	合計	T_h		

▶ MH率差 $\frac{\sum_h w_h (IA_h - IB_h)}{\sum_h w_h}$

▶ MH率比 $\frac{\sum_h w_h IA_h}{\sum_h w_h IB_h}$

$w_h = \frac{TA_h TB_h}{T_h}$

共通効果の仮定 23

- ▶ 効果の大きさは層間で共通
 - ▶ データから検証できない仮定
 - ▶ 効果指標の種類にも依存
 - ▶ リスク差で共通？ オッズ比で共通？

メタアナリシス 24

- ▶ 個々の研究を層とみなし、層別解析によって一つの効果指標に
 - ▶ 治療効果は研究間において共通と仮定
- ▶ Mantel-Haenszel法、DerSimonian-Laird法（変量効果モデル）などが代表的
 - ▶ RevManソフトウェア

残差交絡がない仮定

25

- ▶ 層内では交絡が生じていない
 - ▶ 十分に交絡調整ができています
 - ▶ 例：75歳未満／75歳以上のサブグループ
 - ▶ 74歳と50歳では同じリスク
 - ▶ 74歳と75歳では異なるリスク
 - ▶ 75歳と90歳では同じリスク
- という仮定・・・

サブグループが多くなったら

26

- ▶ 年齢、性別、高血圧、糖尿病、腎臓病
 - ▶ すべて2値であっても、
 $2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 2 = 32$ 個のサブグループ
- ▶ 層によっては人がいない、なんてことも

リスク差の回帰モデル①

27

- ▶ 一般線形モデルで行ったら？
 - ▶ t検定のように回帰係数を平均値の差となるようモデルを作れたし・・・
- ▶ アウトカムは連続量ではなく、イベントあり／なしの二値
 - ▶ アウトカムは二項分布に従うと考えたほうが自然

リスク差の回帰モデル②

28

- ▶ $y_i \sim \text{Bin}(n_i, p_i)$
 - ▶ アウトカムは二項分布に従う
 - ▶ 今は $n_i = 1$
 - ▶ イベント発生確率が p_i
 - ▶ $E(y_i) = n_i p_i$
 - ▶ 今は y_i の期待値がイベント発生確率 p_i
- ▶ $p_i = \beta_0 + x_i \beta_1$
 - ▶ x_i : 試験治療なら1、標準治療なら0

リスク差の回帰モデル③

29

パラメータ	推定値	(95%信頼区間)
β_0	0.025	(0.014, 0.036)
β_1	-0.003	(-0.017, 0.011)

- ▶ 試験治療により、イベント発生が-0.3%(95%CI: -1.7%, 1.1%)だけ減る
 - ▶ $\text{NNT} = \frac{1}{|-0.003|} \approx 333$
- ▶ 割合の差の検定に基づく信頼区間と同じ

一般化線形モデル generalized linear model

30

- ▶ アウトカムが指数型分布族に従う
 - ▶ 正規分布、二項分布、Poisson分布など
- ▶ 分布を表現する正準パラメータ θ について

$$g(\theta) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$$
- ▶ $g(\cdot)$ リンク関数
 - ▶ リスク差モデルではそのまま $g(\theta) = \theta$

分布とリンク関数の組合せ 31

分布	リンク関数	効果の指標	別名
二項	恒等	リスク差	
二項	対数	リスク比	
二項 / 多項	ロジット	オッズ比	ロジスティック回帰
Poisson	恒等	率差	
Poisson	対数	率比	Poisson回帰
指数	対数	ハザード比	指数回帰
二項	プロビット		プロビット回帰

- 医学研究ではCox回帰を用いたハザード比推定がほとんど
- イベント割合が極端に低い場合に向かない、効果指標がないといった理由でプロビット回帰はあまり使われない

指数関数・対数関数 32

- ▶ $\log(A \times B) = \log A + \log B$
 - ▶ 対数の底はeであり、通常省略
 - ▶ 比のモデルは掛け算モデル
対数変換すれば足し算モデルになる
 - ▶ 線形モデルで表現できる
- ▶ $e^{\log A} = A$
- ▶ $e^{a+b} = e^a \times e^b$
 - ▶ 以降、 e^a のことを $\exp a$ と表記する
 - ▶ $\exp(a + b) = \exp a \times \exp b$

ロジスティック回帰モデル 33

$$\log \left(\frac{\text{イベントあり}}{\text{イベントなし}} \right) = \beta_0 + \beta_1 \times (\text{試験治療})$$

オッズ 試験治療であれば1, 標準治療なら0

- ▶ 試験治療での対数オッズ: $\beta_0 + \beta_1$
- ▶ 標準治療での対数オッズ: β_0

オッズ比: $\frac{\exp(\beta_0 + \beta_1)}{\exp(\beta_0)} = \exp(\beta_1)$

年齢調整ロジスティック回帰 34

オッズ

- ▶ $\text{logit}(p_i) = \log \left(\frac{p_i}{1-p_i} \right) = \beta_0 + x_{1i}\beta_1 + x_{2i}\beta_2$
 - ▶ x_{1i} : 試験治療なら1、標準治療なら0
 - ▶ x_{2i} : 75歳以上なら1、75歳未満なら0
- ▶ 交互作用項は含めていないので、年齢によらず治療効果は同じという仮定

年齢を調整した治療のオッズ比 35

$\log(\text{オッズ}) = \beta_0 + \beta_1 \times (\text{試験治療}) + \beta_2 \times (75\text{歳以上})$

オッズ	75歳未満	75歳以上
試験治療	$\exp(\beta_0 + \beta_1)$	$\exp(\beta_0 + \beta_1 + \beta_2)$
標準治療	$\exp(\beta_0)$	$\exp(\beta_0 + \beta_2)$

75歳未満でのオッズ比

 $\frac{\exp(\beta_0 + \beta_1)}{\exp(\beta_0)} = \exp(\beta_1)$

75歳以上でのオッズ比

 $\frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 + \beta_2)}{\exp(\beta_0 + \beta_2)} = \exp(\beta_1)$

ロジスティック回帰分析結果 36

	β	(95%CI)	オッズ比	(95%CI)
切片	-3.89	(-4.38, -3.40)		
x_1 ; 治療	-0.72	(-1.44, 0.01)	0.49	(0.28-1.01)
x_2 ; 年齢	1.13	(0.40, 1.86)	3.10	(1.50-6.49)

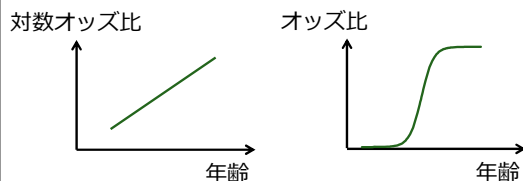
- ▶ 治療のオッズ比とその信頼区間

$$e^{-0.72} = \exp(-0.72) = 0.49$$

残差交絡への対応①

37

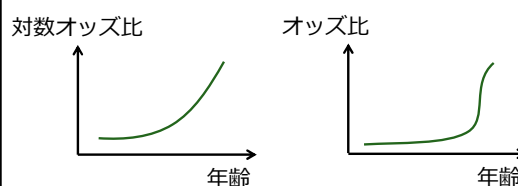
- ▶ 年齢を連続変数のまま説明変数に加える
 - ▶ 年齢の効果は直線的
 - ▶ 40歳に対する50歳のオッズ比と80歳に対する90歳のオッズ比が同じ



残差交絡への対応②

38

- ▶ 年齢に関する柔軟な項を加える
 - ▶ 2次関数、3次関数・・・
 - ▶ スプライン項
- ▶ ある年代からリスクが増すことを捉える



人が少ない層への対応

39

- ▶ 各変数が他の変数によらずに影響を及ぼす、という仮定
 - ▶ 50歳における性別による効果と80歳における性別による効果は同じ
 - ▶ 男性における50歳と60歳の効果の違いと女性における50歳と60歳の効果の違いは同じ
- ▶ 仮定が厳しいなら、交互作用項を加える

回帰モデルかMH法か①

40

- ▶ ロジスティック回帰が日常的に利用
 - ▶ オッズ比の回帰モデル
- ▶ ロジスティック回帰における制約
 - ▶ 交絡要因の水準が異なっても、効果は等しい
 - ▶ 曝露や交絡の効果のオッズは掛け算で影響
 - ▶ 曝露効果のオッズは指数関数的に増加
 - ▶ 曝露以外の交絡要因のオッズも指数関数的に増加

Greenland S. 1991.
佐藤ら. 統計数理 1998.

回帰モデルかMH法か②

41

- ▶ 回帰モデル
 - ▶ 曝露同様に調整因子も説明変数に
 - ▶ 調整因子自体の効果の大きさを知りたい
- ▶ MH法（層別解析）
 - ▶ 層別因子自体の効果の大きさに興味がない
 - ▶ eg. 1対1マッチしたペアでのベースラインオッズ
 - ▶ 層別解析の利点を取り入れた回帰モデルも
 - ▶ eg. 条件付きロジスティックモデル
Cox比例ハザードモデル

まとめ

42

- ▶ 他のリスク因子に関する分布の違いによって生じる交絡
- ▶ サブグループ解析と層別解析
- ▶ 一般化線形モデル
 - ▶ オッズ比のかけ算モデルであるロジスティック回帰分析