

歯科補綴学臨床研究のための 医療統計学

2日間集中セミナー



編集：大阪大学大学院医学系研究科臨床統計疫学寄附講座

実習テキスト 2016



公益社団法人 日本補綴歯科学会

1 目 目

【午前】

- 統計解析ソフトについて
- 平均値の比較

【午後】

- 多重性の問題
- 線形回帰
- 比とロジスティック回帰
- 交絡の調整
- 生存時間解析

2日目

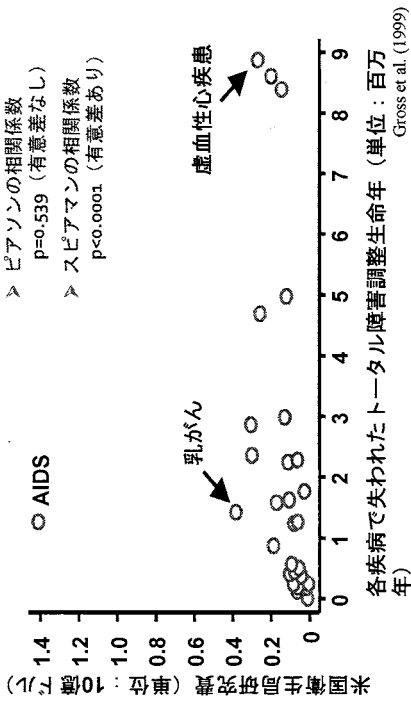
【午前】

- 多変量回帰モデル①

【午後】

- 多変量回帰モデル②
- 多変量回帰モデル③
- 反復データの解析
- 質疑応答

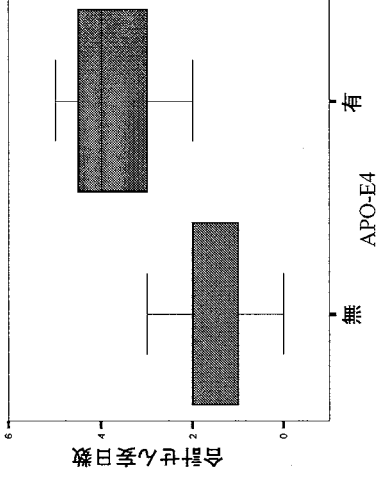
異なる検定手法を用いると



1

異なる検定手法を用いると

- スチューデントのt検定
p=0.405 (有意差なし)
- マンホイットニーのU検定
p=0.012 (有意差あり)



2

スキヤンダル!?

- 「誤った解析手法を故意にまたは知らず知らず解析結果を導く、正しい解析手法を誤った方法で使用する、解析結果を導く、間違つて理解しようなどにより不当な結果を導く、このように教えるべきでないほと多くの一般的な、専門的な医学研究論文で日常的に行われていて、これは間違いない」

医療スキヤンダル

である」

(Douglas G. Altman. British Medical Journal, 1994)

3

正しい統計手法を選択する

表 統計手法を選択する際の6つのポイント

データの種類	統計手法	注意点
連続変数 (正規分布)	t検定 (2群), ANOVA (3群以上)	正規性の検定を要する
連続変数 (非正規分布)	マンホイットニーのU検定 (2群), クランクヒル検定 (3群以上)	正規性の仮定が不要
2値変数	フィッシャーの正確確率検定 (2群)	期待値が低い場合
変数 (生存時間分析)	コクランのM-H法 (無調整), ランクソート法 (調整)	censoring の考慮
連続変数 (正規分布)	線形回帰分析	線形性の検定を要する
連続変数 (非正規分布)	ロジスティック回帰分析	変数の範囲を考慮する
2値変数	ロジスティック回帰分析	オッズ比の解釈
連続変数 (正規分布)	線形回帰分析	線形性の検定を要する
2値変数	ロジスティック回帰分析	オッズ比の解釈
連続変数 (正規分布)	線形回帰分析	線形性の検定を要する
2値変数	ロジスティック回帰分析	オッズ比の解釈

※各項目の注釈は、それぞれが別表に示す。

新谷歩「統計テストの選び方」週刊医学新開第297号 (2011年)

4

CP1：差/相関

- 群間の差を見たいのか、変数間の相関を見たいのか
- 2つのグループの平均（または中央値）を比較したい
=> 差に関心
- 単一グループ内での2つの変数の相関を知りたい
=> 相関（関連性）に関心

5

正しい統計手法を選択する

表 統計手法を選択する際の6つのポイント

相関 (関連性)	連続変数 (正規分布) / 順序変数	2 > 2	2 > 2	連続変数 (正規分布) / 順序変数	スピアマンの順位相関係数 / ピアソン相関係数 / ウィルコクソンの順位相関係数 / マン・ホイットニーのU検定 / ラスカール・ウォリス検定
対応なし	連続変数 (正規分布) / 順序変数	2 > 2	2 > 2	連続変数 (正規分布) / 順序変数	スピアマンの順位相関係数 / ピアソン相関係数 / ウィルコクソンの順位相関係数 / マン・ホイットニーのU検定 / ラスカール・ウォリス検定
対応あり	連続変数 (正規分布) / 順序変数	2 > 2	2 > 2	連続変数 (正規分布) / 順序変数	スピアマンの順位相関係数 / ピアソン相関係数 / ウィルコクソンの順位相関係数 / マン・ホイットニーのU検定 / ラスカール・ウォリス検定
差	連続変数 (正規分布) / 順序変数	2 > 2	2 > 2	連続変数 (正規分布) / 順序変数	スピアマンの順位相関係数 / ピアソン相関係数 / ウィルコクソンの順位相関係数 / マン・ホイットニーのU検定 / ラスカール・ウォリス検定
対応なし	連続変数 (正規分布) / 順序変数	2 > 2	2 > 2	連続変数 (正規分布) / 順序変数	スピアマンの順位相関係数 / ピアソン相関係数 / ウィルコクソンの順位相関係数 / マン・ホイットニーのU検定 / ラスカール・ウォリス検定
対応あり	連続変数 (正規分布) / 順序変数	2 > 2	2 > 2	連続変数 (正規分布) / 順序変数	スピアマンの順位相関係数 / ピアソン相関係数 / ウィルコクソンの順位相関係数 / マン・ホイットニーのU検定 / ラスカール・ウォリス検定

マン・ホイットニーのU検定、その他の検定はパラメトリック検定を示す。
新谷歩「統計テキストの選び方」週刊医学界新聞第297号 (2011年)

6

CP2：比較データ間の対応性

- グループ間のデータに対応があるかどうか
- A薬投与群の左室駆出率とB薬投与群の左室駆出率を比較
=> 対応なし
- A治療前の左室駆出率とA治療後の左室駆出率を比較
=> 対応あり

7

正しい統計手法を選択する

表 統計手法を選択する際の6つのポイント

相関 (関連性)	連続変数 (正規分布) / 順序変数	2 > 2	2 > 2	連続変数 (正規分布) / 順序変数	スピアマンの順位相関係数 / ピアソン相関係数 / ウィルコクソンの順位相関係数 / マン・ホイットニーのU検定 / ラスカール・ウォリス検定
対応なし	連続変数 (正規分布) / 順序変数	2 > 2	2 > 2	連続変数 (正規分布) / 順序変数	スピアマンの順位相関係数 / ピアソン相関係数 / ウィルコクソンの順位相関係数 / マン・ホイットニーのU検定 / ラスカール・ウォリス検定
対応あり	連続変数 (正規分布) / 順序変数	2 > 2	2 > 2	連続変数 (正規分布) / 順序変数	スピアマンの順位相関係数 / ピアソン相関係数 / ウィルコクソンの順位相関係数 / マン・ホイットニーのU検定 / ラスカール・ウォリス検定
差	連続変数 (正規分布) / 順序変数	2 > 2	2 > 2	連続変数 (正規分布) / 順序変数	スピアマンの順位相関係数 / ピアソン相関係数 / ウィルコクソンの順位相関係数 / マン・ホイットニーのU検定 / ラスカール・ウォリス検定
対応なし	連続変数 (正規分布) / 順序変数	2 > 2	2 > 2	連続変数 (正規分布) / 順序変数	スピアマンの順位相関係数 / ピアソン相関係数 / ウィルコクソンの順位相関係数 / マン・ホイットニーのU検定 / ラスカール・ウォリス検定
対応あり	連続変数 (正規分布) / 順序変数	2 > 2	2 > 2	連続変数 (正規分布) / 順序変数	スピアマンの順位相関係数 / ピアソン相関係数 / ウィルコクソンの順位相関係数 / マン・ホイットニーのU検定 / ラスカール・ウォリス検定

マン・ホイットニーのU検定、その他の検定はパラメトリック検定を示す。
新谷歩「統計テキストの選び方」週刊医学界新聞第297号 (2011年)

8

CP3-1：変数の種類

- アウトカム変数のデータのタイプは何か
 - BMI, 体重, CRPなど
 - => 連続変数
 - 癌転移種類 (リンパ節転移, 肝転移, 腹膜転移) など
 - (3レベル以上)
 - => 名義変数 (順序に意味がない)
 - 有害事象の発生有無 (あり, なし) など
 - => 2値変数
 - 有害事象のGrade (G1, G2, G3) など
 - (3レベル以上)
 - => 順序変数 (順序に意味がある)

正しい統計手法を選択する

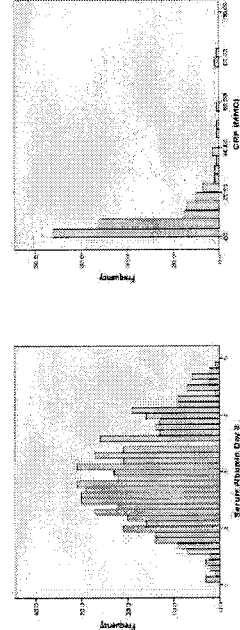
表 統計手法を選択する際の6つのポイント

変	連続変数 (正規分布)	2 > 2	総数 30 以上 1群 15 以上 制限なし	スチューデントのt検定 一元配置分散分析 マン・ホイットニーのU検定 ワイルコックスの順位和検定
対応なし	連続変数 (非正規分布) 順序変数	2 > 2	制限なし	クラスカル・ウォリス検定 ライヒナーの正準相関検定 ピアソンのカイ2乗検定
	2値変数	2 > 2	総数 20 未満 イベント総数 10 以上	ロジスティック検定
	打ち切り/閉みあき変数 (生存時間分析)	2 > 2	15 以上	対応のあるt検定 反復検定による分散分析 ワイルコックスの符号順位検定 ブライットマン検定
対応あり	連続変数 (正規分布) 順序変数	2 > 2	制限なし	マクネマー検定 ピアソンの相関係数
	2値変数	2 > 2	制限なし	スピアマンの順位相関係数 ケンダール順位相関係数 カッパの相関係数 (一致性)

*ノンパラメトリック検定、それ以外はパラメトリック検定を示す。
新谷歩「統計テキストの選び方」週刊医学界新聞第297号 (2011年)

CP3-2：正規性 (連続変数)

- アウトカムが連続変数の場合, その分布が正規分布かどうか
 - ヒストグラムが釣鐘型である
 - => 正規分布
 - ヒストグラムが釣鐘型ではない
 - => 非正規分布



正しい統計手法を選択する

表 統計手法を選択する際の6つのポイント

変	連続変数 (正規分布)	2 > 2	総数 30 以上 1群 15 以上 制限なし	スチューデントのt検定 一元配置分散分析 マン・ホイットニーのU検定 ワイルコックスの順位和検定
対応なし	連続変数 (非正規分布) 順序変数	2 > 2	制限なし	クラスカル・ウォリス検定 ライヒナーの正準相関検定 ピアソンのカイ2乗検定
	2値変数	2 > 2	総数 20 未満 イベント総数 10 以上	ロジスティック検定
	打ち切り/閉みあき変数 (生存時間分析)	2 > 2	15 以上	対応のあるt検定 反復検定による分散分析 ワイルコックスの符号順位検定 ブライットマン検定
対応あり	連続変数 (正規分布) 順序変数	2 > 2	制限なし	マクネマー検定 ピアソンの相関係数
	2値変数	2 > 2	制限なし	スピアマンの順位相関係数 ケンダール順位相関係数 カッパの相関係数 (一致性)

*ノンパラメトリック検定、それ以外はパラメトリック検定を示す。
新谷歩「統計テキストの選び方」週刊医学界新聞第297号 (2011年)

CP4：比較する群の数

- 比較するグループの数がいくつあるか
- 2群
- 3群以上
- 多くの検定が2群比較か、3群以上の比較かで手法が分かれている

13

正しい統計手法を選択する

表 統計手法を選択する際の6つのポイント

ポイント	対応なし	対応あり	相関 (関連性)
連続変数 (正規分布)	2	2	
連続変数 (正規分布)	> 2	2	
順序変数	> 2	2	
2値変数	2	2	
1つ以上の値のある2値変数 (正対称関係)	2	2	
連続変数 (正規分布)	> 2	2	
連続変数 (正規分布)	> 2	2	
2値変数	2	2	
連続変数 (正規分布)	2	2	
連続変数 (正規分布)	2	2	
2値変数	2	2	

※ソフトウェアはそれぞれ対応する検定を示す。
新谷歩「統計テストの選び方」週刊医学界新聞第1977号 (2011年)

14

CP5：サンプル数

- 被験者の総数はいくつからか
- 表のサンプル数は目安として考える

歯科補綴学会 サマナーワークショップ 第1日目 基本編 統計解析~解析ソフトについて~

大阪大学大学院 医学系研究科 臨床統計疫学寄附講座

石原拓磨

15

本日の題目

【午前】

- ・統計解析ソフトについて
- ・平均値の比較

【午後】

- ・多重性の問題
- ・線形回帰
- ・比とロジスティック回帰
- ・交絡の調整
- ・生存時間解析

17

本日の進め方

基本概念＋解析

18

本日の進め方

基本概念＋解析

どういった場合に、何を考えるのか

19

本日の進め方

基本概念＋解析

実際に解析ソフトを使ってやってみよう！

20

内容に入る前に解析の準備をしましょう！

目標

1. EZRにデータを取り込む
2. 解析の実行の仕方を理解する

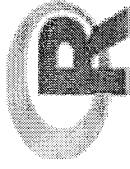
21

EZRを インストールしよう



神田 善伸 先生

自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター 血液科 教授
1984年自治医科大学卒業。同科、神大附属病院血液科勤務。1995年東京大学医学部。医学部血液科
勤務。国立がん研究センター、国立がん研究センター、国立がん研究センターを経て、2005
年に国立がん研究センター血液科に異動。2012年より現職。またがん研究センターに在籍して、
がん研究センターがん予防・検診センターの副センター長に就任。また、がん研究センターがん
予防センターの副センター長に就任。専門は血液学。専門は血液学。専門は血液学。専門は血液学。
でも多くはがん研究センターがん予防・検診センターで勤務中である。

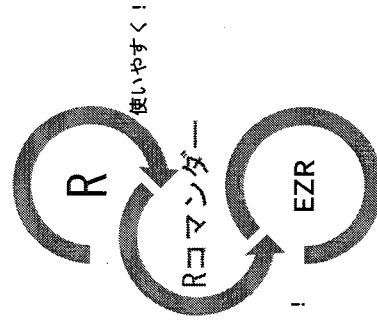


SPSS、SAS、STATA、JMPなどさまざまな統計ソフトがあるが、高価であったり年ごとに更新が必要であったりとなかなか使いつらい。その中でもRは無料のソフトであるが、高度なプログラム技術が必要とされこれらを使いつらい。Rコマンド（Rcmdr）などRでも画面をクリックするだけで解析できる機能もRにはあるが、設定の仕方が面倒であったり、生存率解析など汎用される解析ができない。

Rコマンドをより使いやすく進化させたのがEZRであり、私が買った無料ソフトの中では一番使い勝手が良く、日本語に対応しているのが我々日本人にとって大変嬉しい。

22

統計RコマンドもEZRも、
Rをもとに開発された！

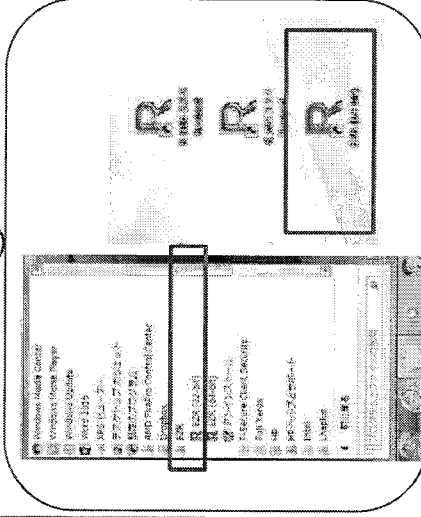


さらに使いやすく！

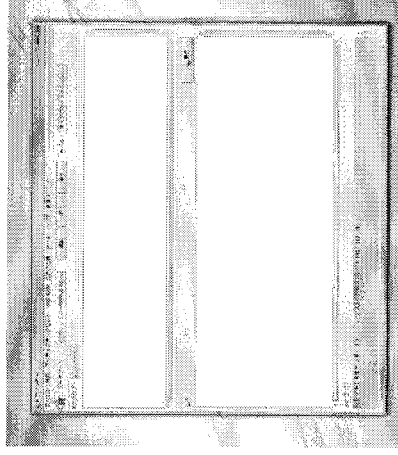
23

EZRを開いてみよう

①



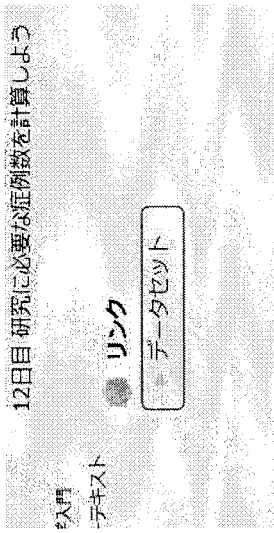
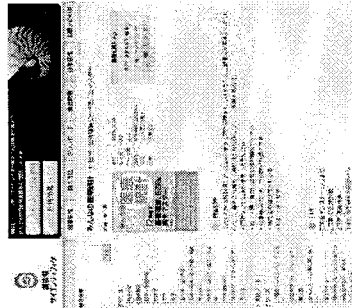
②



24

データを用意しよう

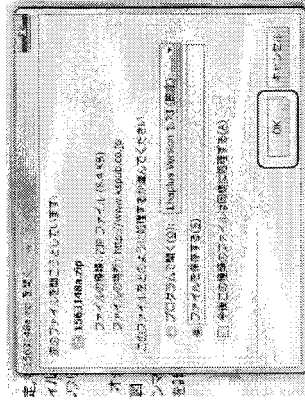
<http://www.kspub.co.jp/book/detail/1563148.html>



25

データを用意しよう

<http://www.kspub.co.jp/book/detail/1563148.html>

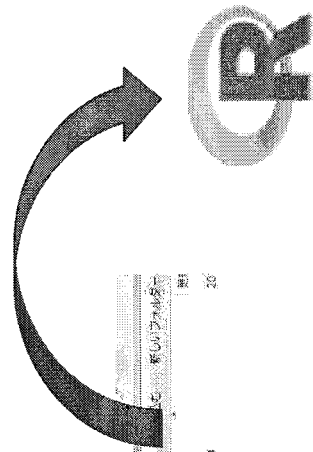
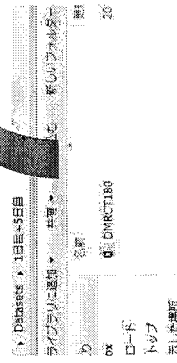


名前	種類
12日目+5日目	ファイル
6日目	ファイル
7日目	ファイル
8日目	ファイル
9日目	ファイル
10日目	ファイル
11日目	ファイル

実行
 開く
 クリップ
 実行の場所
 実行
 実行

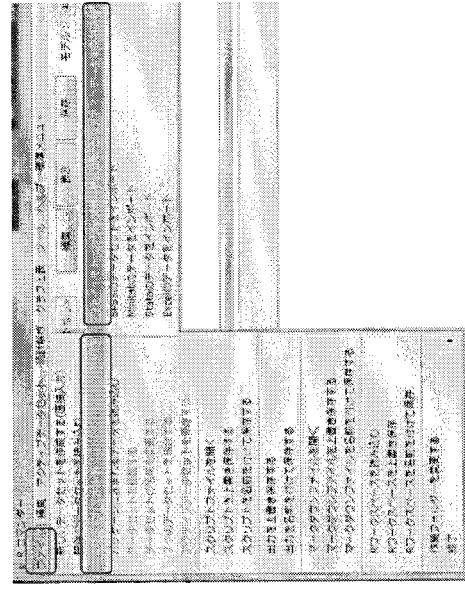
26

データを取り込んでみよう



「1日目+5日目」フォルダのDMRTC180をEZRに読み込ませよう

27

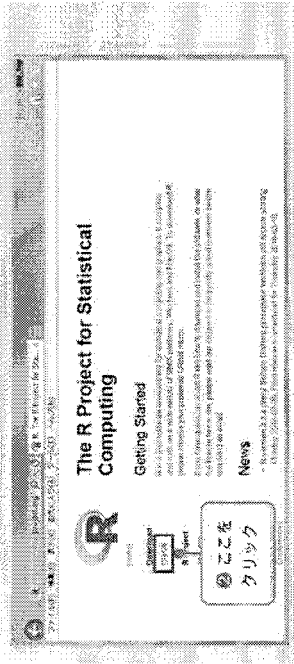


28

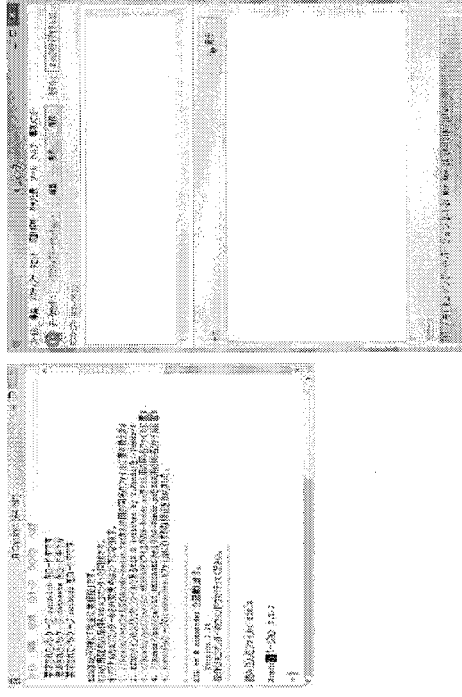
EZRのインストール 2つ目の方法: RのウェブサイトからR本体

をインストールし、EZRをセットアップする

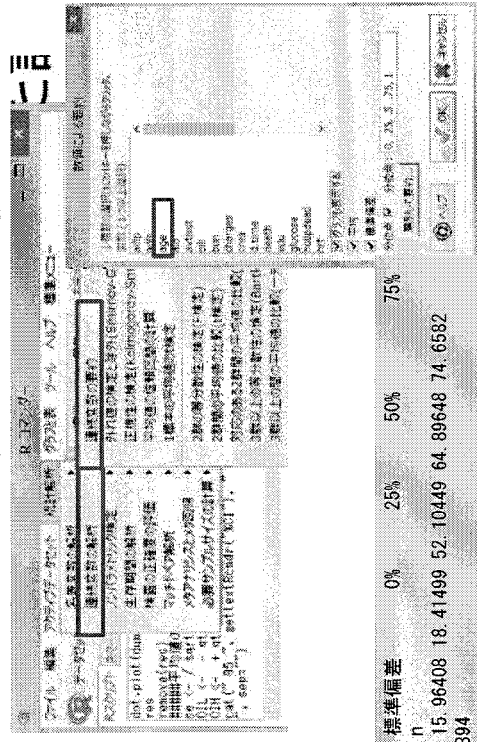
- ① RのOfficial Site (<https://www.r-project.org/>) へ行く
- ② 左にある「CRAN」をクリックし「CRAN Mirrors」へ行く



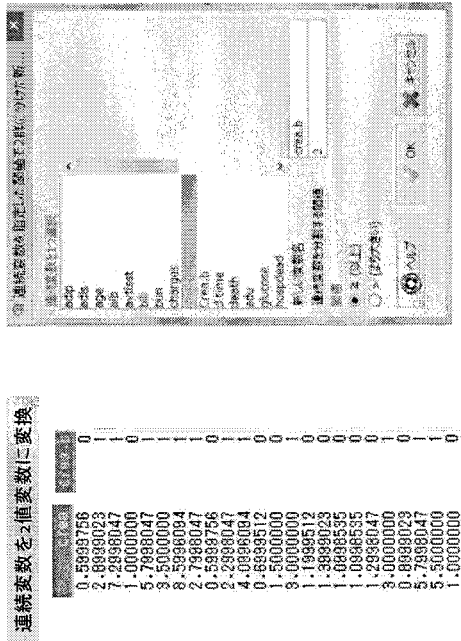
EZR ダウンロード後の画面



EZR (R) を使った記述統計量



患者背景表の作成



データの正規性

正規性の検定 (Kolmogorov-Smirnov検定)

```

> #### 正規性の検定 (Kolmogorov-Smirnov検定) ####
data: subset(Dataset, creat == 0)
D = 0.33, p-value < 2.2e-16
alternative hypothesis: two.sided
> # サンプル数が500以下の場合は Shapiro-Wilk検定の結果も表示されます。(サンプル数 = 687)
> shapiro.test(subset(Dataset, creat == 0))

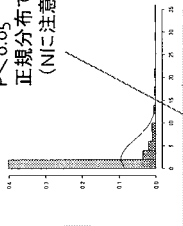
Shapiro-Wilk normality test
data: subset(Dataset, creat == 0)
W = 0.4629, p-value < 2.2e-16
    
```

正規性の検定 (Kolmogorov-Smirnov検定)

正規性の検定 (Kolmogorov-Smirnov検定)

正規性の検定 (Kolmogorov-Smirnov検定)

P < 0.05
正規分布でない
(NIに注意)



正規性を見るグラフ

正規性の検定 (Kolmogorov-Smirnov検定)

```

> #### 正規性の検定 (Kolmogorov-Smirnov検定) ####
data: subset(Dataset, creat == 0)
D = 0.33, p-value < 2.2e-16
alternative hypothesis: two.sided
> # サンプル数が500以下の場合は Shapiro-Wilk検定の結果も表示されます。(サンプル数 = 687)
> shapiro.test(subset(Dataset, creat == 0))

Shapiro-Wilk normality test
data: subset(Dataset, creat == 0)
W = 0.4629, p-value < 2.2e-16
    
```

データが赤の線の
上に乗っている、または
赤の線の周りにランダムに散ら
ばってれば正規分布といえる

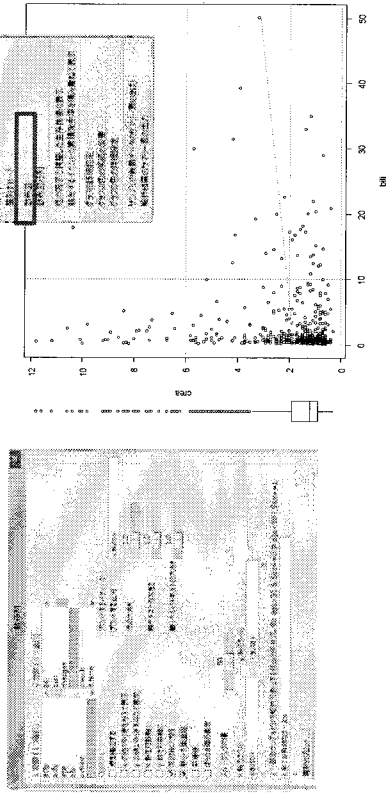
棒グラフ

棒グラフ

箱ひげ図

箱ひげ図

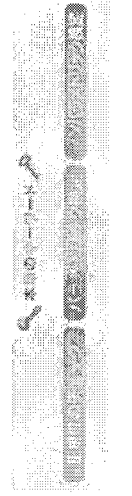
散布図



歯科補綴学会 サマリーワークショップ 第1日目 基本編 統計解析～平均値の比較～

大阪大学大学院 医学系研究科 臨床統計疫学寄附講座
石原拓磨

5回目 スチューデントのT検定, マンホイットニーのU検定



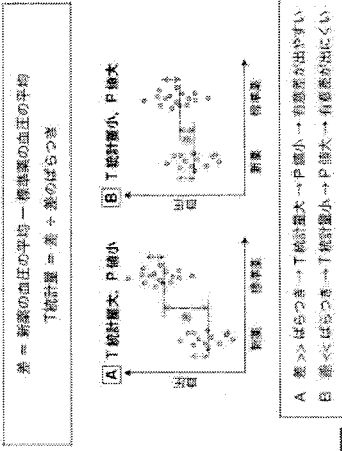
連続変数の分布を独立した2群間で比べる。

表 統計手法を選択する際の6つのポイント

比較対象	連続変数 (正規分布)	2群比較	2群比較	2群比較	5配目の割合
相対なし	連続変数 (正規分布) / 相対変数	> 2	相関なし	相関なし	相関なし
相対あり	相対なし	> 2	相関なし	相関なし	相関なし
	相対あり	> 2	相関なし	相関なし	相関なし
相対 (相関性)	相対なし	> 2	相関なし	相関なし	相関なし
	相対あり	> 2	相関なし	相関なし	相関なし

※ノンパラメトリック検定、それ以外はパラメトリック検定を示す。

ほとんどの統計テストは「データのノイズ (ばらつき)」よりも「違いを示すシグナル」が大きい場合に有意差が認められます。たとえば、以下の図は血圧の平均値を新薬と標準薬群で比べていますが、ステューデントのt検定で計算するP値はt検定値とよばれる指標に基づいて計算され、t検定値が大きいほどP値は小さくなります。t検定値は、「血圧の平均が異なる」という仮説を支持する確率(差)で新薬と標準薬の平均差を計算します。



Theoretical background for Student t-test (1)

- X1: BP values of people in the group 1
- X2: BP values of people in the group 2
- n1 or n2 is a sample size of the group 1 or group 2.

Assume X1 and X2 are normally distributed from $N(\mu_1, \sigma)$ and $N(\mu_2, \sigma)$, respectively.

$$\frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n_1} + \frac{\sigma^2}{n_2}}} \sim N(0,1)$$

We now want to estimate σ by sample standard deviation, s.

The pooled estimate of the variance from two independent samples is given by

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

n1 ≠ n2, S = sample size weighted average of s1 and s2

n1 = n2, S = average of s1 and s2

Theoretical background for Student t-test (2)

Two-sample t test for Independent Samples with Equal Variances:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{S^2}{n_1} + \frac{S^2}{n_2}}}$$

Where

$$s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Reject the Ho: $\mu_1 - \mu_2 = 0$, if $t < t_{n-2, 0.975}$

Df= N-#estimated means
 Df=n-2 for Student's t-test
 Df=n-1 for paired t-test

Theoretical background for Student t-test (3)

Two-sample t test for Independent Samples with Un-equal Variances:

When test for equality of variance is rejected ($p < 0.05$ for Levene's test), we assume data are in fact coming from two distributions of different population variances σ_1^2 and σ_2^2 . Thus variance for the difference $X_1 - X_2$ is directly estimated via:

$$\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}$$

Which can be estimated by

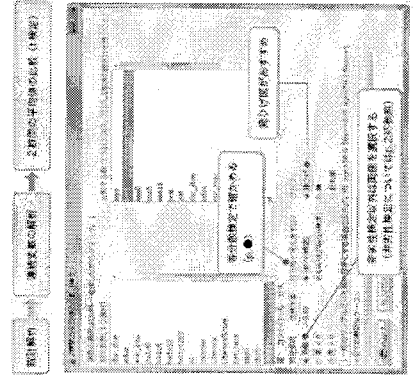
$$\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$$

Thus the formula of Student's t-test becomes

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

④ 2群の平均値の差の検定

データセットは「DMHCOT190.csv」を使います。ここでは介入1年後の収縮期血圧（変数名：shp12）の平均を介入前とコントロール群で比べてみましょう。



平均	標準偏差	P値	
am=コントロール	138	22	0.0181
am=介入	132	18	

血圧の平均の信頼区間は

$$139.2 - 132.1 = 7.1 \quad P値 = 0.0181$$

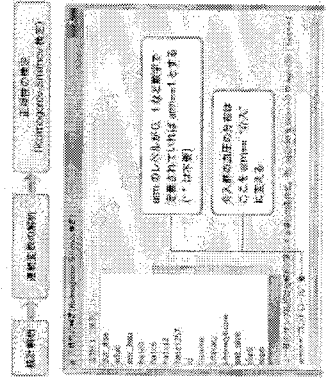
Two-Sample T-Test
95 percent confidence interval
1.2 13.0

このような英語のアウトプットがあり、少々見づらいですが、95%信頼区間が計算されています。ここから血圧の信頼区間の7.1に対する95%の信頼区間が(1.2-13.0)であることがわかります。95%信頼区間が「差がない」という値のゼロを含まないことから、得られた信頼区間からもP値は0.05未満である、つまり統計的有意差があることがわかりますね。

⑤ スチューデントのt検定の仮定 (assumption) の確認

スチューデントのt検定は「アウトカムデータが正規分布に従っているか」という点もチェックする必要があります。これには「正規分布・スネルノブ検定」を使います。P値が0.05未満であれば正規分布に従っていないか、0.05以上であれば正規分布に従っているとみなすことができます。

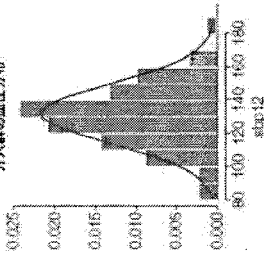
Kalbfleisch-Shirmoo検定
P値 < 0.05 → 正規分布でない → アンポイント中心の検定
P値 > 0.05 → 正規分布である → スチューデントのt検定



● スチューデントのt検定を使っていい状況

1. 比較するデータが正規分布に従っていること
2. 比較する2群のデータのバラツキ(分散)が等しいこと
3. 1つ1つのデータが独立であること

介入群の血圧分布

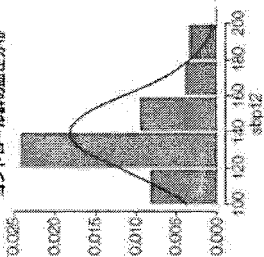


One-sample Kolmogorov-Smirnov test

data: sbp12
D = 0.061105, p-value = 0.001
alternative hypothesis: two-sided

P 値 \approx 0.05
→ 正規分布に従っている

コントロール群の血圧分布



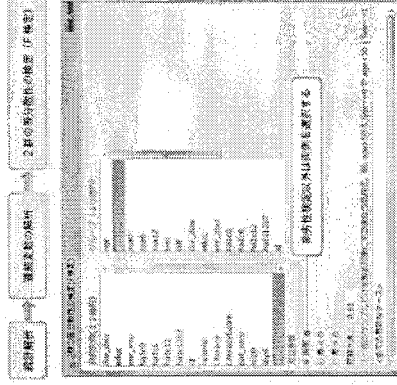
One-sample Kolmogorov-Smirnov test

data: sbp12
D = 0.14615, p-value = 0.007
alternative hypothesis: two-sided

P 値 $<$ 0.05
→ 正規分布に従っていない

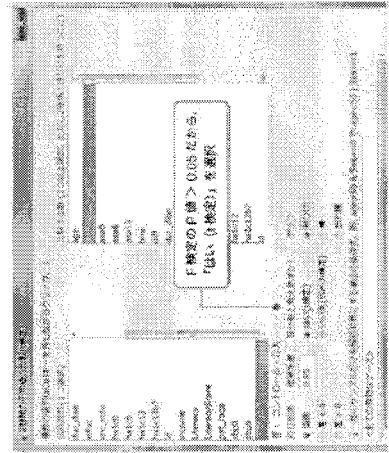
アウトカムの分布が正規分布に従う場合、分散が等しいか群間で調べる

行方前にこの検査が正しいかどうか確かめる必要があります。



F 検定、P 値 = 0.12

F検定のP値 $<$ 0.05 → 等分散でない → WelchのT検定
F検定のP値 \geq 0.05 → 等分散である → スチューデントのT検定



パラメトリック検定とノンパラメトリック検定

C-Reactive Protein (CRP) を健康者 (健) とリウマチ患者 (病) で比べる

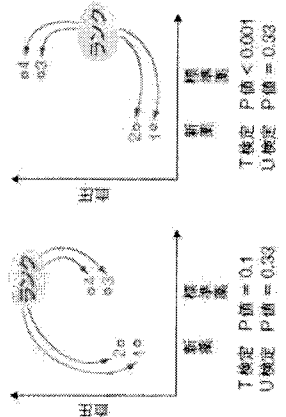
	CRPの値	ランク
健康者	0.1	1
	0.2	2
	5	3
リウマチ患者	1.2	4
	1.5	5
	2.0	6

パラメトリック検定 : 母集団が正規分布に従うと仮定する
(例: T検定, 分散分析など)
ノンパラメトリック検定: 母集団が正規分布に従わずと仮定しない
(例: マンホイットニーのU検定)

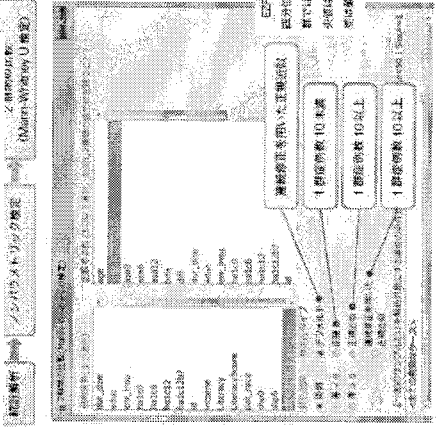
マンホイットニーのU検定では、データをランクに置き換え、健康者: (1, 2, 3) とリウマチ患者: (4, 5, 6) で比較を行います。健康者のCRPの平均は

血圧変動が少なくてもあるマンホイットニーのU検定

マンホイットニーのU検定(別名:ウィルコクソン順位和検定)などの多くのノンパラメトリック検定は、データの実際の値でなく、ランク(順位)を用いてP値の計算を行います。
次の図は新薬群4名と標準薬群4名で血圧を比べたものです。新薬群の血圧はいずれも標準薬群を平均しています。



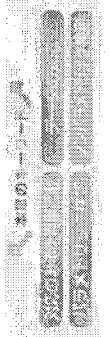
EZRを用いたマンホイットニーのU検定



図中では、マンホイットニーのU検定を用いて、血圧的に最も低減した、中央部、新薬群を計算して見れば、血圧の中央値が、新薬は124、標準薬は(20-142)、3つのグループで血圧の中央値は125、四分位範囲は(125-149)、P値 = 0.0069となり、新薬は標準薬を平均しています。

新薬	25%	マンホイットニー	75%	新薬	P値
標準薬	100	125	149	200	0.0069
標準薬	100	125	149	200	0.0069

対応のあるT検定とウィルコクソンの符号付順位和検定



In these two studies, what is a major difference (statistically relevant) in the way they perform analysis to assess the difference between the BP of women between OC users and non-users?

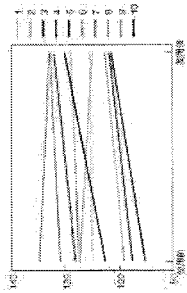
Example 1 (longitudinal Cohort study): A women was measured twice at baseline and at 1 year follow-up. We compare mean of baseline BP and follow-up BP.

Example 2 (cross sectional study): A women was measured once. We compare mean of BP between OC users and non-users.

80人のあるT検定

6日に学んだスチューデントのT検定は、無視可能な患者からなる、2群間で連続変数のアウトカムを比較するときに用いられます。が、対応のあるT検定は、関連のある2群間で連続変数のアウトカムの平均を比較するときに用いられます。10人の女性（下記のID:1~10）に経口避妊薬を1年間使用する前と後で、血圧を比較する前使用

ID	使用前	使用后	差
1	110	111	1
2	115	119	4
3	119	124	5
4	95	104	9
5	103	103	0
6	122	125	3
7	115	116	1
8	105	105	0
9	105	105	0
10	105	100	-5
平均	109.8	114.7	5.1
標準偏差	12.6	9.2	6.6

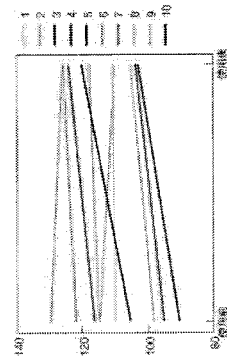


スチューデントのT検定は、使用後の血圧の平均から使用前の血圧の平均の差（114.7 - 109.8 = 5.1）を、平均の差のばらつき（標準偏差）である標準誤差で割って計算するので、その計算にはそれぞれの群で計算した血圧のばらつきである標準偏差（9.2と12.6）が用いられます。

対応のあるT検定は差の平均を見る

一方、対応のあるT検定は各女性の経口避妊薬使用後の血圧から使用前の血圧を引いた「差」の平均が統計的にゼロかどうかで検定をします。各個人の血圧の変化のみを解析に用いるので、個人間のばらつきを解析から排除することができます。たとえば、血圧には個人差が

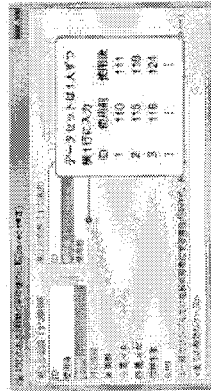
ID	使用前	使用后	差
1	110	111	1
2	115	119	4
3	119	124	5
4	95	104	9
5	103	103	0
6	122	125	3
7	115	116	1
8	105	105	0
9	105	105	0
10	105	100	-5
平均	109.8	114.7	5.1
標準偏差	12.6	9.2	6.6



2群で比較するT検定を行う

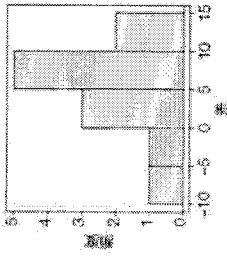
血圧測定値の情（データセット【OC.csv】）を使って実際に計算を行ってみましょう。

取得時血圧の経口避妊薬使用前（変数名：使用前）と使用后（変数名：使用后）の差を比較します。



平均	109.8	114.7
標準偏差	12.6	9.2

対応のあるt検定は「対応するデータ内の変動（この場合は読者ごとにみた血圧の変化する）の分布が正規分布に従っている」を仮定している。使用後と使用前の血圧の分布をヒストグラムで調べてみると以下のようなになりました。正規分布に従っているとはいえないので、この場合は、連続変数を対応のある2群で比べるノンパラメトリック検定である「ウィルコクソンの符号付順位検定」を行うこととなります（p.●参照）。



ウィルコクソンの符号付順位検定

ID	使用前	使用後	差	差の絶対値	順位
1	110	114	4	4	6
2	118	118	0	0	9
3	118	124	6	6	5
4	90	104	14	14	2
5	90	100	10	10	3
6	120	126	6	6	5
7	122	128	6	6	5
8	98	110	12	12	3
9	105	120	15	15	1
10	120	124	4	4	6
平均	109.5	117.4	7.9		
標準偏差	12.0	9.6	6.6		

- ①差がプラス（増加）かマイナス（減少）かにより、プラス（+）またはマイナス（-）の符号をそれぞれ付ける必要がある。差の絶対値を計算する。
- ②差の絶対値を小さい順からランク付けする。この時、差の絶対値が同じものがある場合は、当該ランクの平均順位を付ける。たとえば差の絶対値が6の場合に1, 3, 4, 6の順位、およびその平均順位である3.5を付ける。
- ③差がプラスの符号付ランクと差がマイナスの符号付ランクを計算する。平均順位とサインの符号を乗算して当該順位を計算する。

ウィルコクソンの符号付順位検定は、マンホッットニーのt検定と同じく、ランク（順位）を用いてt検定の計算を行います。次の順序に従ってランクの計算をします。

まとめ

- 2群の平均値を比較するときは、データの正規性とバラツキ(等分散性)を確認。
- 正規性と等分散性がOKであれば、スチューデントのt検定を使う。
- 正規性が確認できなかつたら、マンホットニーのU検定を使う。
- 対応のあるデータの場合、対応のあるt検定を使う。
- 対応のあるデータで正規性が確認できなかった場合、ウィルコクソンの符号付順位検定を使う。

ウィルコクソンの符号付順位検定

以下のようなステップで検定を行います。データセットは、引続き「CC.sav」を用います。

対応のある2群間の比較 (Wilcoxon 符号付順位検定)
 変数 = 差
 表示
 正規分布の仮定が満たされていない場合に、この検定は有意性を示す可能性があります。

ただし...

何回も検定を繰り返すことで問題が...

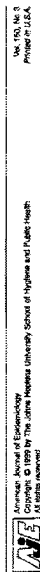
次回へ...

歯科補綴学会 サマナーワークショップ 第1日目 基本編 統計解析~多重性の問題~

大阪大学大学院医学系研究科臨床統計疫学寄附講座

石原拓磨

p値がたくさん出てくる論文がある



Am J Epidemiol
Copyright © 1995 by The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health
Printed in U.S.A.

Methylmercury Exposure Biomarkers as Indicators of Neurotoxicity in Children Aged 7 Years

Philippe Grandjean,^{1,2} Einar B. Jørgensen,² Robert F. White,³ Povl J. Jørgensen,⁴ Pål Weihe,^{1,3} Food Doherty,⁵ and Niels Haekkerud⁶

The mercury concentration in blood or scalp hair has been widely used as a biomarker for methylmercury exposure. Because of the increased risks associated with exposures during prenatal and early postnatal periods, we investigated the utility of these biomarkers in a study of 817 children from the Faroe Islands examined at birth, 1 year, and 7 years. Outcome variables were the results of neuropsychologic examination carried out in 1985-1994 at age 7 years. After adjustment for covariates, the cord-blood concentration showed the clearest associations with deficits in language, attention, and memory. Frequent consumption of fish was associated with higher mercury concentrations in the child's blood and hair at age 7 years, whereas significant predictors of performance on memory for visual spatial information. These findings emphasize the usefulness of the cord-blood mercury concentration as a main risk indicator. They also support the notion that the greatest susceptibility to methylmercury toxicity occurs during gestation, when the developing brain is most vulnerable. We therefore suggest that the time-dependent susceptibility may vary for different brain functions. *Am J Epidemiol* 1995;142:301-5.

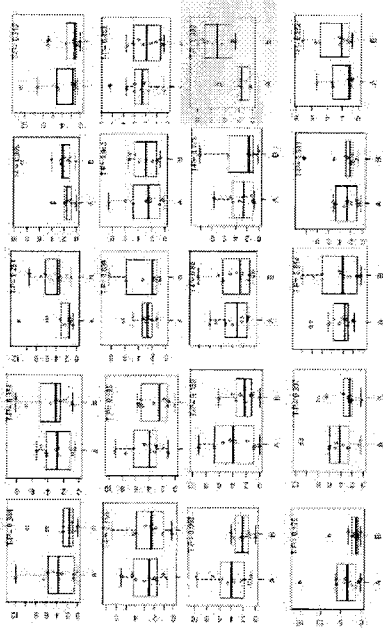
assessment; risk; child; pesticides; environmental pollution; food contamination; neuropsychological tests; prenatal exposure; delayed effects

Table 2. Change (expressed as a percentage of standard deviation) in neuropsychologic test performance at age 7 years associated with a doubling of the mercury concentration of the exposure biomarkers in 317 Faroe Islands children, 1985-1994

Test	Cord blood		Hair at 1 year		Blood at 7 years	
	Change p value	95% CI	Change p value	95% CI	Change p value	95% CI
NES* finger tapping						
Preferred hand	-5.27	0.049	-5.99	0.039	-6.86	0.817
Other hand	-1.27	0.460	-4.40	0.120	1.25	0.084
Both hands	-4.11	0.126	-6.24	0.024	-5.19	0.261
NES hand-eye coordination						
Error score	3.70	0.187	6.40	0.070	0.02	0.996
NES Continuous Performance Test						
Mixed response	10.05	0.024	6.14	0.241	7.63	0.212
Reaction time	15.93	<0.001	8.89	0.033	12.29	0.045
Wordstem Intelligence Scale for Children (raw score)						
Digit span	-5.62	0.049	-4.38	0.147	0.93	0.830
Similarities	-2.37	0.302	-2.07	0.323	4.01	0.895
Block design	-4.26	0.109	-2.96	0.262	3.40	0.495
Rey-O Visual Motor Gestalt Test						
Errors on copying	3.83	0.154	3.80	0.208	1.88	0.546
Benton Naming Test						
No errors	-0.75	<0.001	-6.58	0.016	2.82	0.046
With errors	-10.47	<0.001	-7.47	0.009	3.47	0.400
Cattell's Verbal Learning Test						
Learning	-4.33	0.123	-3.65	0.184	3.15	0.465
Immediate recall	-6.64	0.019	-6.93	0.048	3.70	0.328
Delayed recall	-4.24	0.151	-3.15	0.218	-5.70	0.195
Recognition	-4.24	0.151	-3.15	0.218	-5.70	0.195
Benton Visual Motor Gestalt Test						
Recall	-4.24	0.154	-1.45	0.879	-0.11	0.975
Recognition	-4.24	0.154	-1.45	0.879	-0.11	0.975

いくつp値があるでしょう...?

多重検定の補正 (見過ぎによる出過ぎ)



77

基本的考え方

一枚につき5%の確率であたる宝くじ

k枚買って、
少なくとも1枚はあたる確率
= $1 - (k \text{枚全部外れる})$

3枚買うとどうなる?
最低でも1枚あたる確率 = $1 - 0.95 \times 0.95 \times 0.95$
= 0.14

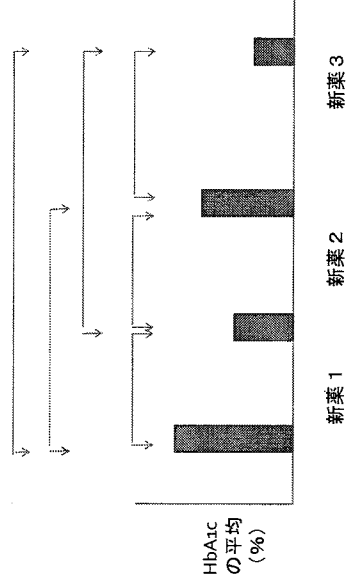
20枚買うとどうなる?
最低でも1枚あたる確率 = $1 - 0.95^{20}$
= 0.64



78

例

3種類の新薬（新薬1、新薬2、新薬3）と既存薬を糖尿病患者に1年間投与しHbA1cを比べる。
この場合6通りの対比較検定が出来る



80

多重性の問題

• P値の意味 - 何も差が無いのに間違っていると判断してしまう確率

一回につき5%の確率で判断ミスをする研究

3回繰り返しとどうなる?
最低でも1回は差が出てしまう確率 = $1 - 0.95 \times 0.95 \times 0.95$
= 14%

20回繰り返しとどうなる?
最低でも1回は差が出てしまう確率 = $1 - 0.95^{20}$
= 64%

79

対策は...?

大きく分類すると...

1. そもそも多重性の問題に持ち込まない
2. 判断の基準を変える(1つ1つの検定を厳しくする)
3. 全部の比較を1度に行う

81

多重検定シナリオ分類

1. 比較する群 (要因) 数が3群以上のとき
2. 中間解析などアウトカムが研究期間中複数回行われるとき。
3. 比較するアウトカムが2つ以上のとき

82

よく使われる多重検定の補正

- ・ボンフェローニ法 (Bonferroni)
- ・ダネット法 (Dunnett)
- ・トゥーキー法 (Tukey)
- ・シダック法 (Sidak)
- ・一様性検定 (ANOVA)

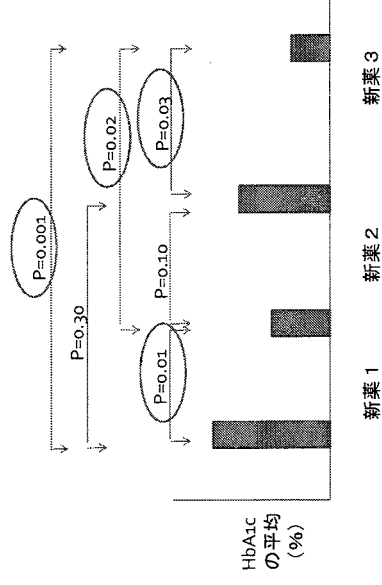
判断の基準を変える
(1つ1つの検定を厳しくする)

全部の比較を1度に行う

83

ボンフェローニ法 (Bonferroni)

- ・有意水準は5%を起こりうる全ての2群間対比較検定の数で割って補正(有意水準=5%/6=0.0083)。



既存薬

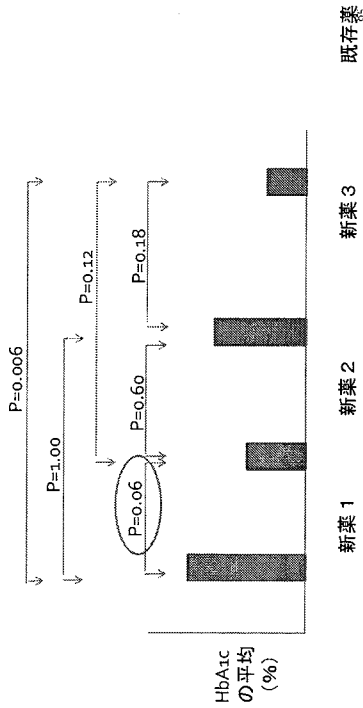
新薬3

新薬2

新薬1

ボンフェローニ法 (Bonferonni)

- P値を起りうる全ての2群間対比較検定の数で掛けて有意水準5%と比較。

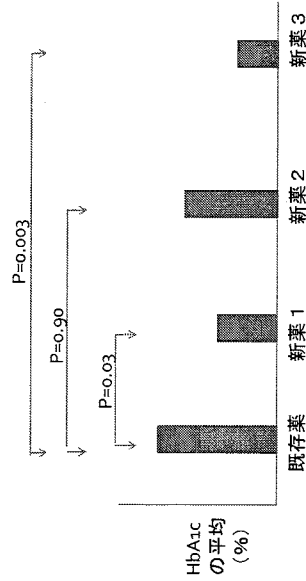


Bonferroni は厳しすぎる!

- 比較する群 (要因) 数が3群以上のときに用いた方法 (ボンフェローニへの補正) などはそれぞれが検定が全く無関係 (独立性) を仮定しているためアウトカムが複数個の多重検定の補正には厳しすぎる。

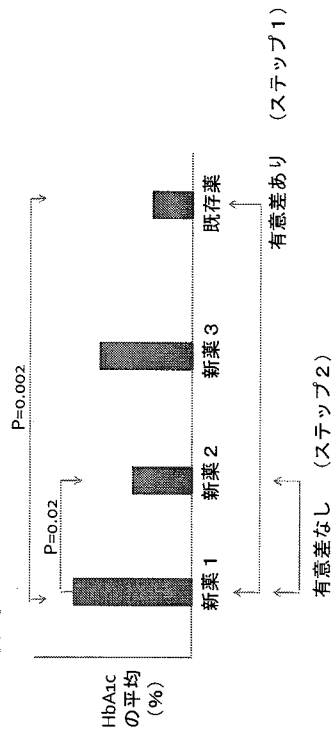
ダネット法 (Dunnett)

- 新薬1 vs 既存薬、新薬2 vs 既存薬、新薬3 vs 既存薬というように、対照群のような特定の群との比較に関心があるときに使用する方法。



トゥーキー法 (Tukey)

- すべての対比較 (3群比較の場合は3つ) に関心があるときに使用する方法。



- 差の一番大きな群と一番小さな群をくらべて有意差があれば次に差の大きい2つの群を調べ有意差が無いとそこでストップ

シダック (Sidac)法

- 検定をk回繰り返す場合、観測されたp値について、 $1 - (1-p)^k$ の式で調整する。(宝くじの例と同じ計算法)
- 4群の対比較の場合(6回比較)、対比較の結果P値がそれぞれ4%とすれば少なくとも一つの対比較で有意差が出る確率は
 $1 - (0.96)^4 = 0.15$ (15%)
 P値は4%ではなく15%となり、有意差はなし

よく使われる多重検定の補正

- ボンフェローニ法 (Bonferonni)
 - ダネット法 (Dunnett)
 - トゥーキー法 (Tukey)
 - シダック法 (Sidak)
 - 一様性検定 (ANOVA)
- etc...
- 判断の基準を変える
(1つ1つの検定を厳しくする)
- 全部の比較を1度に行う

表 統計手法を選択する際の6つのポイント

ポイント	1	2	3	4	5	6	7
独立変数 (正規分布) / 属性変数	>2	2	>2	2	>2	2	2
従属変数 (正規分布) / 属性変数	>2	2	>2	2	>2	2	2
対称なし	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
対称あり	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
正規性	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
等分散性	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
無関係	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
有関係	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
同質性	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)

※ ボンフェローニ法は、それぞれ異なる検定を示す。

Fig. 1. Phoneme-wide scan for association with rs3135588. MS is replicated from prior analyses. The dashed line represents the $P \leq 0.05$, the dotted line represents the Bonferonni correction.

一様性検定 (ANOVA)

- 一様性検定とは3群のH0: $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$ の平均値が同じであるかどうか同時比較する。
(帰無仮説H0: $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$)
- $P < 0.05$ → 少なくとも1群が他と違う
- $P \geq 0.05$ → どの群がどこと違うか分からない。

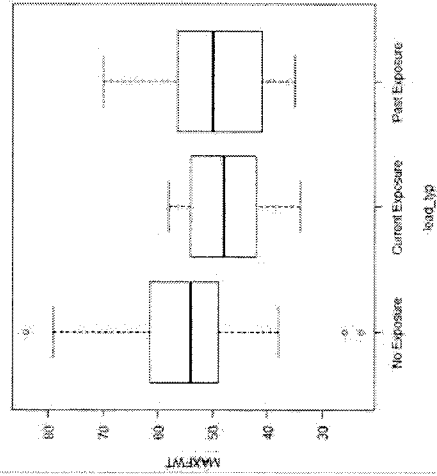
Let's analyze!

10.4 Performing One-way Analysis of Variance (ANOVA) in SPSS

Example 2 (Rosner page 582): Effects of lead exposure on Neurological and psychological function in children.

A group of children who lived near a lead smelter in El Paso, Texas, were identified and their blood levels of lead were measured. An exposed group of 46 children were identified who had blood-lead levels ≥ 40 mcg/mL in 1972 or 1973. A control group of 78 children was also identified who had blood-lead levels < 40 mcg/mL. Two important outcome variables that were studied were (1) the number of finger-wrist taps in the dominant hand and (2) the Wechsler full-scale IQ score.

Descriptive Analysis using Explore:

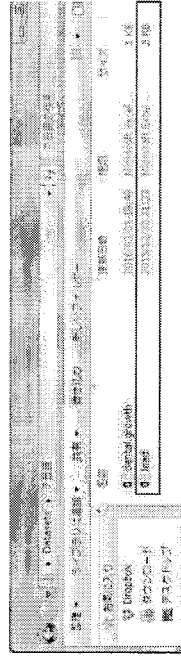


実際にEZRでやってみましょう！

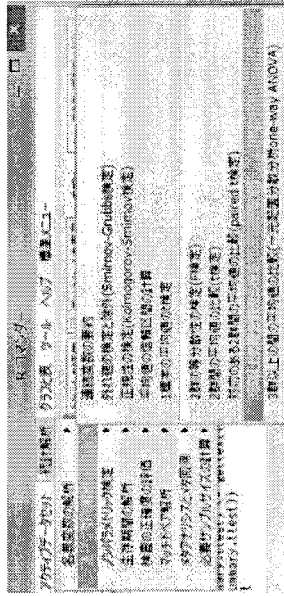
Datasetファイル
⇒7日目

⇒lead.csv

というファイルをEZRにインポートしましょう。



1元配置分散分析のまえに... 等分散を確認しよう!

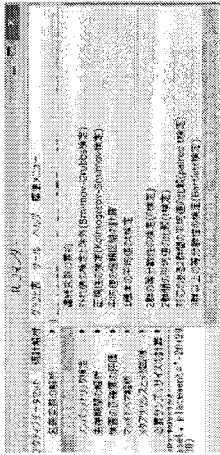


Bartlett検定 P値 = 0.141

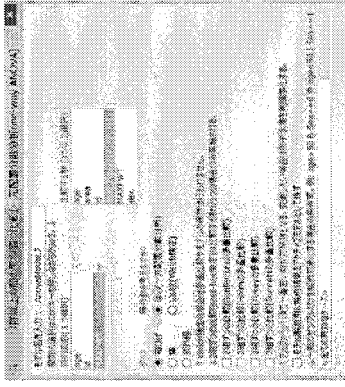
P < 0.05 分散に違いがある
 P > 0.05 分散に違いがない ⇒ ANOVAに進んでOK!

1元配置分散分析

①



②

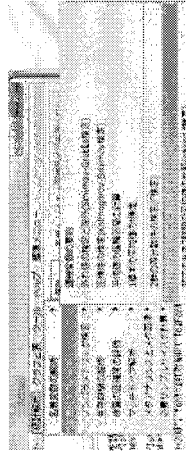


1元配置分散分析の結果

The global test for the equality of the means indicating that there is a statistically significant association between type of lead exposure and finger-wrist tapping score with $p=0.0125$. Now we can proceed to look at pair-wise differences.

```
> summary.anova
      平均 標準偏差      P値
lead_typ=No Exposure    55.09524 10.93487 0.0125
lead_typ=Current Exposure 47.58824  7.08042
lead_typ=Past Exposure  49.40000 10.19664
```

多重性の補正なしの 対比較(t検定)



```
> summary.ttest
      平均 標準偏差      P値
lead_typ=No Exposure    55.09524 10.93487 0.0704
lead_typ=Past Exposure  49.40000 10.19664

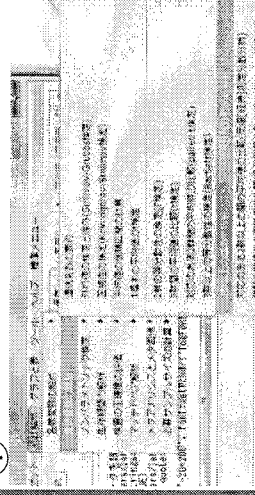
> summary.ttest
      平均 標準偏差      P値
lead_typ=No Exposure    55.09524 10.93487 0.00907
lead_typ=Current Exposure 47.58824  7.08042

> summary.ttest
      平均 標準偏差      P値
lead_typ=Current Exposure 47.58824  7.08042 0.56
lead_typ=Past Exposure  49.40000 10.19664
```

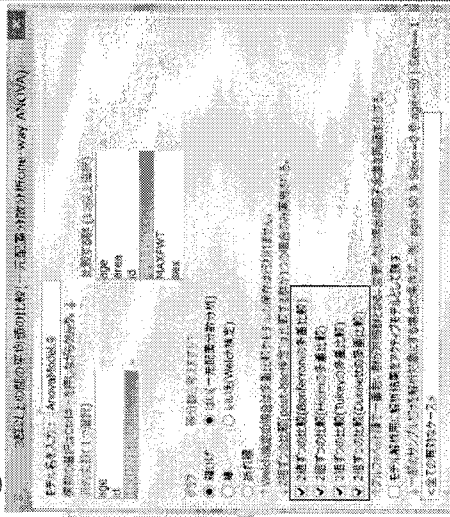
補正した場合も
有意だろうか...?

補正ありの対比較(t検定)

①



②



101

```
> pairwise.t.test(Dataset$MAXFWT, Dataset$lead_typ, var.equal=TRUE, p.adj="bonferroni")
```

```
Pairwise comparisons using t tests with pooled SD
data: Dataset$MAXFWT and Dataset$lead_typ
No Exposure      Current Exposure No Exposure
Past Exposure 1.000      0.026      0.189
```

Multiple Comparisons of Means: Dunnett Contrasts

Fit: aov(formula = MAXFWT ~ group.factor, data = Dataset)

```
Linear Hypotheses:
Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
1 - 0 == 0 -7.507      2.802 -2.678 0.0178 *
2 - 0 == 0  2.946      2.802  1.051 0.3008
---
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
(Adjusted p values reported -- single-step method)
```

102

Interpretation of the results of the One-way ANOVA analysis

In order to prevent from inflation of type I error, we conducted Analysis of Variance (ANOVA) test to assess an overall difference among the mean MAXFWT scores in the three groups; and pair-wise comparisons were made only when the ANOVA test indicate statistical significance. ANOVA provided p-value being 0.012. Therefore, we proceeded to look at differences between each pair of the groups. We did not adjust for p-value for multiple comparisons because ANOVA test was significant and the number of pair-wise comparisons were relatively small. There was a significant difference between the mean MAXFWT score for the currently exposed group and the control group (p=0.009) with mean difference being 7.507, 95% CI = (1.9, 13.1). There was a strong trend toward a significant difference between the previously exposed group and the control group (p=0.056) with mean difference being 5.70, 95% CI = (-0.2, 11.5). There was no significant difference between the mean MAXFWT scores for the currently and previously exposed groups (p-value=0.619) with mean difference being 1.81, 95% CI = (-9.0, 5.4).

103

1元配置分散分析を使っている状況

1. 観測データがそれぞれ独立であること
2. それぞれの群で観測データが正規分布に従っていること [Spapiro-Wilk test]
3. それぞれの群の分散が等しいこと [Levene test]

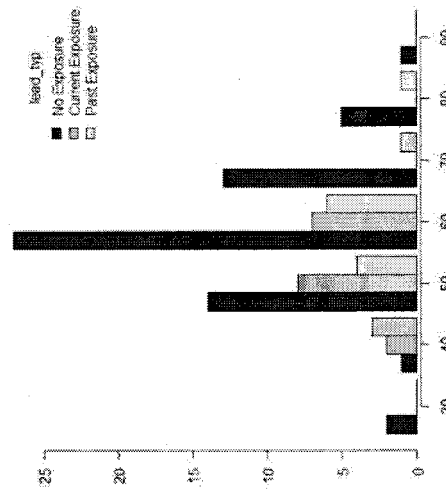
104

表 統計手法を選択する際の4つのポイント

統計手法	適用条件	検定手法	検定結果	検定結果の解釈
相関関係	連続変数 (正規分布)	2	検数 20 以上	スチューデントのt検定
	連続変数 (非正規分布)	>2	1群/母以上	マン・ホイットニーのU検定
	連続変数 (非正規分布) / 順序変数	2	相関なし	ワイルコクソンの順位和検定*
	2 連続変数	>2	相関なし	マン・ホイットニーのU検定
相関関係 (両変数)	行方向/列のある2連続変数 (生存期間分析)	2	検数 20 以上	ピアソンの相関係数
	連続変数 (正規分布)	2	15 相以上	ピアソンの相関係数
	連続変数 (非正規分布)	>2	15 相以上	ピアソンの相関係数
	2 連続変数	>2	相関なし	ピアソンの相関係数
相関関係 (両変数)	連続変数 (正規分布)	2	検数 20 以上	ピアソンの相関係数
	連続変数 (非正規分布)	2	相関なし	ピアソンの相関係数
	連続変数 (正規分布) / 順序変数	2	検数 20 以上	ピアソンの相関係数
	2 連続変数	2	相関なし	ピアソンの相関係数

Fig. 1. Phenome wide scan for association with rs135388. MS is replicated from prior analyses. The dashed line represents the $P=0.05$; the dotted line represents the Bonferroni correction.

もしこんな分布だったら...

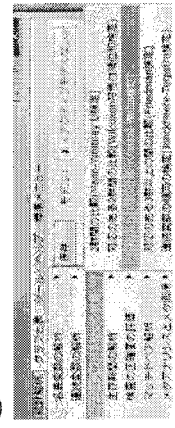


クラスカル・ウォリス検定(ノンパラメトリック検定)

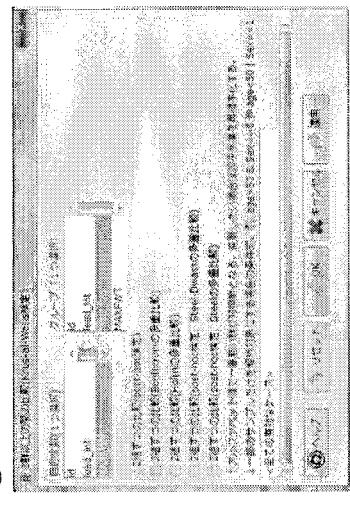
データの正規性が仮定できず、1元配置分散分析を使えるような状況ではないとき、クラスカル・ウォリス検定(1元配置分散分析のノンパラメトリック検定)を使いましょう。
 2群のノンパラメトリック検定と同様、データが正規分布に従っていないときに順位に基づいて検定する方法です。

クラスカル・ウォリス検定

①



②



クラスカル・ウォリス検定の結果

```

Kruskal-Wallis rank sum test

data: MAXFIT by factor(lead_typ)
Kruskal-Wallis chi-squared = 9.6244, df = 2, p-value = 0.007356

> cat(gettextRcmdr("Kruskal-Wallis.test"), " ", gettextRcmdr("p-value"), " = ",
+ "signif.(res$p.value, digits=3),
+ sep="
3群以上の間の比較(Kruskal-Wallis検定) P値 = 0.00736
    
```

109

マンホイットニーのU検定での対比較の結果

②

チェックボックス→

```

Pairwise comparisons using Mann-Whitney U

test
data: Dataset
      No. Exposure Current Exposure
Current Exposure 0.013      -
Past Exposure   0.181    1.000
P value adjustment method: bonferroni
    
```

110

ちなみに多重性補正なしの対比較はこちらでもできます。

```

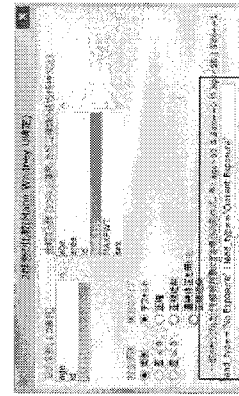
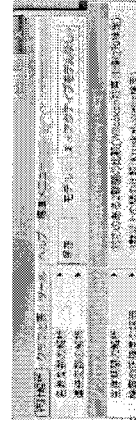
No Exposure - Current Exposure
P値
lead_typ 0.00447
    
```

```

No Exposure - Past Exposure
P値
lead_typ 0.0603
    
```

```

Past Exposure - Current Exposure
P値
lead_typ 0.678
    
```



111

対応のある平均の比較

Example: In the RCT of pharmacy based intervention of Type 2 diabetes (DiabetesRCT180.xlsx), compare mean of HbA1c in the control group among the 3 different time points (baseline, 6months and 12 months).

C. Glycated Hemoglobin (A1c)

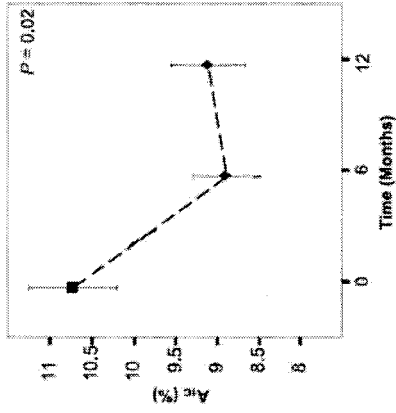


表 統計手法を選択する際の6つのポイント

連続変数 (正規分布)	>2	度数30以上	スチューデントのt検定
	2	1群以上	一元配置分散分析
連続変数 (非正規分布)	>2	制限なし	マン・ホイットニーのu検定*
	2	制限なし	マン・ウイットニーの符号検定*
名置変数	>2	制限なし	フィッシャーの正確確率検定*
	2	度数20未満	フィッシャーの正確確率検定*
打ち切り値のある連続変数 (生存時間解析)	>2	度数20以上	ピアソンのカイ2乗検定
	2	10以上	ロジック検定
連続変数 (正規分布)	>2	15群以上	対応のあるt検定
	2	15群以上	反復検定による分散分析
連続変数 (非正規分布)	>2	制限なし	マン・ウイットニーの符号検定*
	2	制限なし	マン・ウイットニーの符号検定*
連続変数 (正規分布)	>2	度数20以上	ピアソンの相関係数
	2	制限なし	スピアマンの相関係数
連続変数 (非正規分布)	>2	度数20以上	スピアマンの順位相関係数*
	2	制限なし	マン・ウイットニーの順位相関係数*
連続変数 (正規分布)	>2	制限なし	マン・ウイットニーの順位相関係数*
	2	制限なし	マン・ウイットニーの順位相関係数*

*ノンパラメトリック検定。その他はパラメトリック検定を示す。

Fig. 1. Phenotypic wide-scan for association with rs1155388. MS is replicated from prior analyses. The dashed line represents the $P = 0.05$; the dotted line represents the Bonferroni correction.

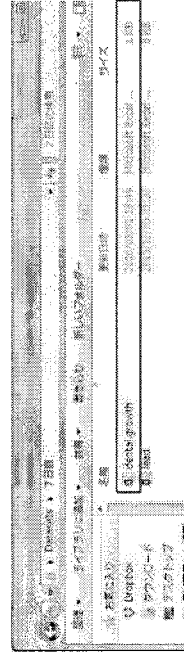
実際にEZRでやってみましょう!

Datasetファイル

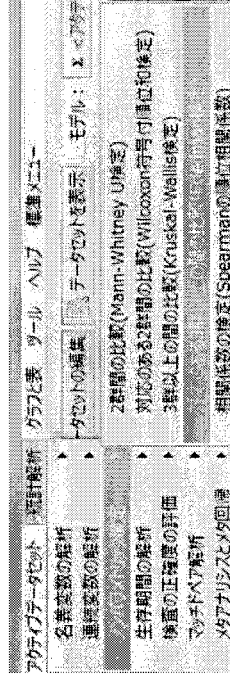
⇒7日目

⇒dental.growth.csv

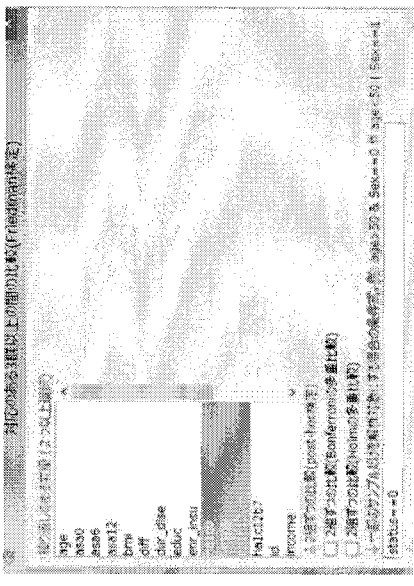
というファイルをEZRにインポートしましょう。



フリードマン検定(ノンパラメトリック検定)



対応のある3群以上の間の比較(Friedman検定)

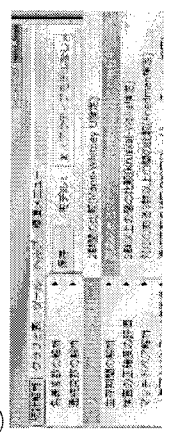


対応のある3群以上の間の比較(Friedman検定)
P値 = 6.13e-06

P<0.05なので、少なくとも一つの時間で、HAIcの分布が他のどれかと違うことを示唆している。(対比較へと進む) 377

対比較(ウィルコクソン符号付順位和検定)

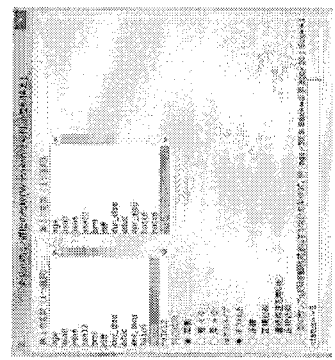
- ①
- ②



Baseline to 6 months
対応のある2群間の比較(Wilcoxon符号付順位和検定)
P値 = 1.59e-07

6 months to 12 months
対応のある2群間の比較(Wilcoxon符号付順位和検定)
P値 = 0.249

Baseline to 12 months
対応のある2群間の比較(Wilcoxon符号付順位和検定)
P値 = 3.42e-06

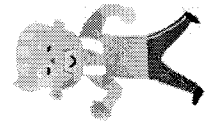


歯科補綴学会 サマータークシヨップ 第1日目 基本編 統計解析～線形回帰～

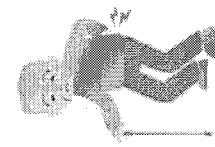
大阪大学大学院 医学系研究科 臨床統計疫学寄附講座
石原拓磨

多変量解析って？

リアルワールドは多変量だらけ！



Aさん (70歳)
血圧正常
血糖値正常
喫煙なし
運動あり
好き嫌いなし
コレステロール 250



Bさん (70歳)
血圧高め
血糖値高め
喫煙あり
運動なし
好き嫌い多い
コレステロール 250

表 統計手法を選択する際の6つのポイント

対象	変数	単位	前提	手法
対応なし 対応あり	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	線形回帰 (最小二乗回帰)
	連続変数 (非正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	順序ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	2値ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	線形回帰 (スクワアの回帰)
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	混合効果モデル GEE
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	線形回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	順序ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	2値ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	順序ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	線形回帰 (スクワアの回帰)
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	混合効果モデル GEE
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	線形回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	順序ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	2値ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	順序ロジスティック回帰

注: 「今日から使える応用統計」 *インパラメトリック法は、それ以外はパラメトリック法も示す。

単変量回帰モデルの公式は私たちが中学で習う。

目的変数 $\rightarrow Y = a + bX$ ←説明変数

という式によって表されます。

多変量になると... $Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 \dots$

表 回帰分析モデルを選択する際の4つのチェックポイント

説明変数	目的変数	正規分布	連続変数	連続変数
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (非正規分布)	連続変数 (非正規分布)	非正規分布	連続変数 (非正規分布)	連続変数 (非正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)
連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)	正規分布	連続変数 (正規分布)	連続変数 (正規分布)

*正規分布になるようアウトカムを置換する。

対象	変数	単位	前提	手法
対応なし 対応あり	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	線形回帰 (最小二乗回帰)
	連続変数 (非正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	順序ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	2値ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	線形回帰 (スクワアの回帰)
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	混合効果モデル GEE
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	線形回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	順序ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	2値ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	順序ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	線形回帰 (スクワアの回帰)
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	混合効果モデル GEE
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	線形回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	順序ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	2値ロジスティック回帰
	連続変数 (正規分布)	2	尺度30以上 1.5~15以下 正規分布	順序ロジスティック回帰

注: 「今日から使える応用統計」 *インパラメトリック法は、それ以外はパラメトリック法も示す。

単変量回帰モデルの公式は私たちが中学で習う。

目的変数 $\rightarrow Y = a + bX$ ←説明変数

多変量になると... $Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 \dots$

Association between two continuous variables:

Overview:

Simple Linear regression

- 1 Basic concept of a simple linear regression
- 2 Fitting and interpreting a simple linear regression

1 Basic concept of simple linear regression (1)

Table 10.1 Plasma volume, and body weight in eight healthy men.

Sample size $n = 8$, mean body weight $\bar{x} = 66.875$,

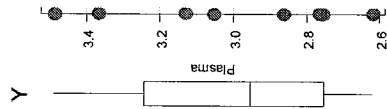
mean plasma volume $\bar{y} = 3.0025$.

Subject	Body weight (kg)	Plasma volume (litres)
1	58.0	2.75
2	70.0	2.86
3	74.0	3.37
4	63.5	2.76
5	62.0	2.62
6	70.5	3.49
7	71.0	3.05
8	66.0	3.12

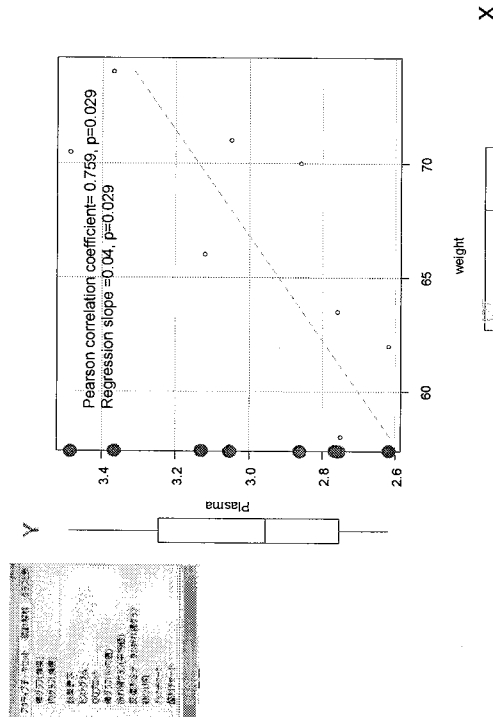
Example (Kirkwood page 87)

195

視覚的にとらえてみよう



視覚的にとらえてみよう



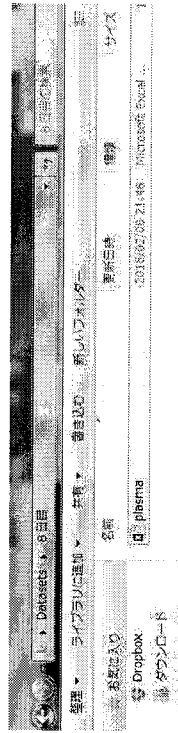
実際にEZRでグラフを描いてみましょう!

Datasetファイル

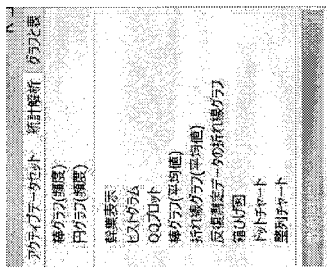
⇒8日目

⇒plasma.csv

というファイルをEZRにインポートしましょう。



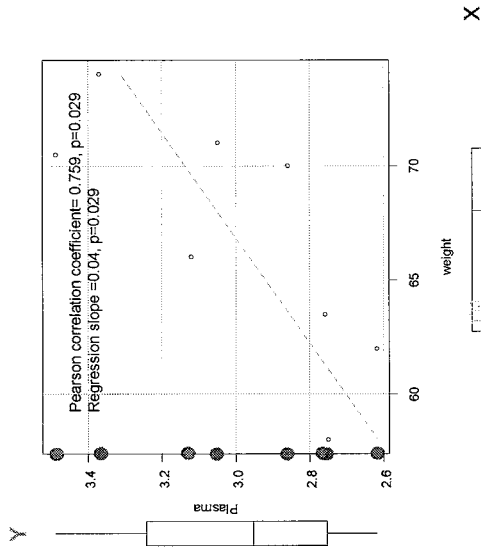
1



2



視覚的にとらえてみよう



線形回帰 - Method of ordinary least squares (OLS).

残差 (error):
 回帰直線からデータまでの距離

線形回帰式

$$y = a + bx$$

$$y = \alpha + \beta x$$

$$y = \text{Plasma volume}$$

$$x = \text{Body weight (weight)}$$

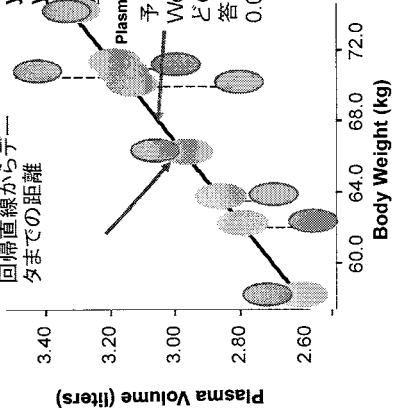
$$\text{Plasma Volume (liters)} = 0.09 + 0.04 \cdot \text{weight}$$

予測:

Weightが68kgの人のplasmaは

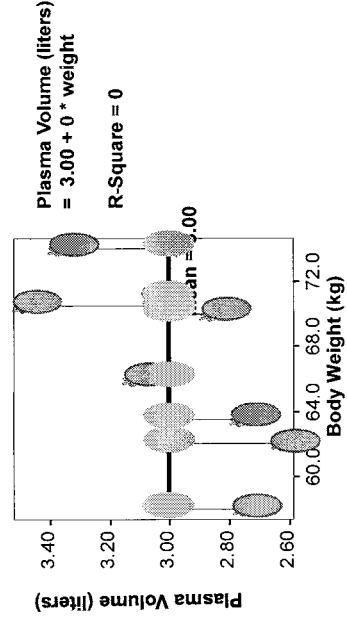
どのように予測できる?

答え: $0.09 + 0.04 \times 68 = 2.81$



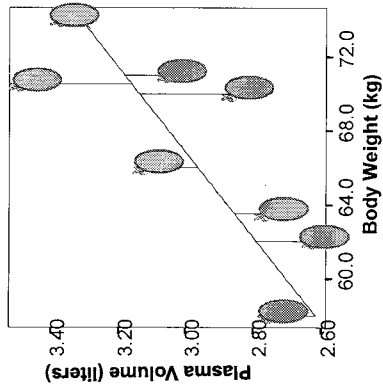
α (切片) と β (傾き) はそれぞれその点から回帰直線までの距離を最も短くするように推定される。

A model of the mean



Obviously by comparing with the residuals of the model of the mean, There is a big improvement to predict plasma volume (smaller sum of squares of residuals).

線形回帰: 傾きと切片



線形回帰

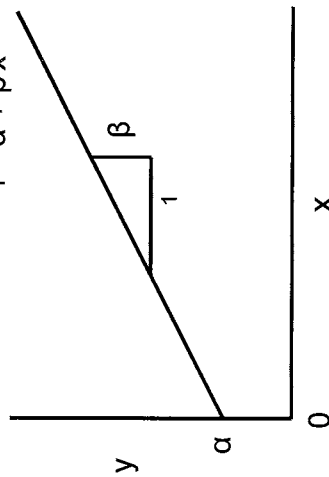
$$\text{Plasma Volume (liters)} = 0.09 + 0.04 * \text{weight}$$

0.04はどのような意味でしょうか？ 統計的な用語を使わずに説明できますか？

線形回帰式

切片 回帰係数=傾き

$$Y = \alpha + \beta x$$



切片αは、

- ・ y軸との交点
- ・ x=0のときの値
- ・ 実際に体重が0kgの人はいないので、今回は値自体に興味はない

回帰係数=傾きβは、

- ・ xが1unit上がった時の増分

線形回帰分析のゴール

plasma volume と body weight の関係性を評価すること...

⇒ β=0かどうかの検定をしたい

$$Y = \alpha + \beta X \quad (y = a + bx)$$

H0: regression slope (β)=0

Important: YとXの単位が変わったとしても、βの検定のp値は変わらない！

EZRでモデルを使った解析をしよう

①

②

線形回帰分析の結果:

	統計量	P値
(Intercept) α	1.0239	0.0837
weight β	0.0436	0.9360
	標準誤差	SE
	1.0239	0.0837
	0.0152	2.8565
	0.0436	0.0289

$$Y = 0.086 + 0.044 \times \text{Body Weight}$$

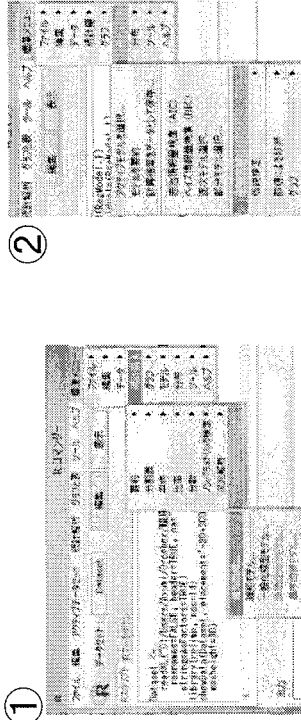
Test of association: $H_0: \beta=0$

$P=0.029 < 0.05$ という結果に対して...
 $H_0: \beta=0$ という帰無仮説は棄却される。すなわち、body weight と plasma volume は関係性があると解釈できる。
 body weight が1kg上がると、plasma volume は0.0436リットル上がることを表している。

回帰分析で信頼区間を計算する方法

①

②



```
> Confint(RegModel.1, level=0.95)
      Estimate      2.5 %      97.5 %
(Intercept) 0.08572428 -2.419908594 2.59135716
weight      0.04361534  0.006255005 0.08097567
```

Prediction

It states that the expected plasma volume is equal to:
 $0.086 + 0.044 \times \text{Body Weight}$.

The value of plasma volume increased by 0.044 by increasing 1 unit of body weight in kg.

64kgの人のplasma volume を予測しよう
 $\text{Plasma Volume (liters)} = 0.086 + 0.044 \times 64 = 2.902$

出力

```
Call:
lm(formula = Plasma ~ Weight, data = Dataset)

Residuals:
    Min: -0.27880    1Q: -0.14178    Median:  0.13886    3Q:  0.32939    Max:  0.93600

Coefficients:
(Intercept) 0.08572 1.02400 0.084 0.8360
Weight      0.04362 0.01522 2.857 0.0289 *

---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.2188 on 6 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.5763, Adjusted R-squared:  0.5057
F-statistic: 8.18 on 1 and 6 DF, p-value: 0.02893
```

Original R output for the linear regression

```
Call:
lm(formula = Plasma ~ weight, data = Dataset)

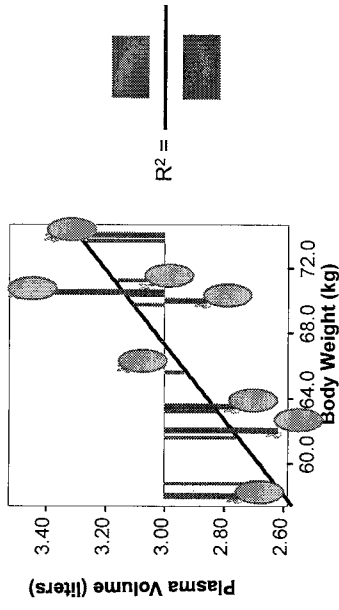
Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.27880 -0.14178 -0.01928  0.13986  0.32939

Coefficients:
(Intercept) 0.08572 1.02400 0.084 0.9360
weight      0.04362 0.01527 2.857 0.0289 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.2188 on 6 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.5763,    Adjusted R-squared:  0.5057
F-statistic: 8.16 on 1 and 6 DF, p-value: 0.02893
```

143

The residuals of the model of the mean



■ = 「Yの平均から各データへの距離」の平方根を足したもの
■ = 「Yの平均から回帰直線への距離」の平方根を足したもの

142

歯科補綴学会 サマータークシヨップ 第1日目 基本編 統計解析 ~比とロジスティック回帰~

大阪大学大学院 医学系研究科 臨床統計疫学専攻講座
石原祐啓

143

比(Ratio)とは

1. 同等に扱われること。同列におかれること。たぐい。「速球にかけては彼の一でない」「日本人の勤勉さは他に一を見ない」
2. 「詩経」の六義(りくぎ)の一。たとえばを用いて気持ちを述べる詩の叙述法。
3. 二つの数a、bがあるとき、aがbの何倍であるかの関係をaのbに対する比という。a : bと表す。
4. 名詞に付いて、それと比較する意を表す。「前年で三割の増収」

出典：デジタル大辞泉

144

比(Ratio)とは

$$\text{比} = \frac{A}{B}$$

ある量(A)を別の量(B)で割ったもの

AやBがそれぞれ、

リスクであれば、その比を「リスク比」(=相対リスク)

レートであれば、その比を「レート比」

オッズであれば、その比を「オッズ比」という。

AはBに比べて何倍かを表す。

比

臨床の場で使う比はいろいろ...

- リスク比
- レート比
- オッズ比

リスク

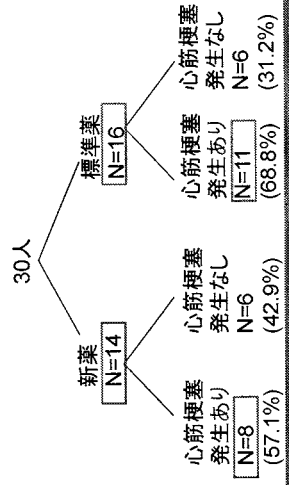
どのように表現できるか

Motivating Example

ある新薬を使った前向きコホート試験

30人の被験者を新薬群、標準薬群に分けて10年間追跡。

新薬群と標準薬群で心筋梗塞の発生リスクを比較しましょう。



リスクの考え方 その1

割合(Proportion)

- 比の中でも、AがBの分子になっているもの
- 範囲は0~1

$$\text{割合} = \frac{\text{分子}}{\text{分母}}$$

実際にEZRで計算してみましょう!

Datasetファイル

⇒9日目

⇒新薬30.csv

というファイルをEZRにインポートしましょう。



リスクを比較しよう

リスク比(RR,Risk Ratio)

= 相対リスク(RR, Relative Risk)

= 新薬群の累積イベント発症割合(新薬群のリスク)

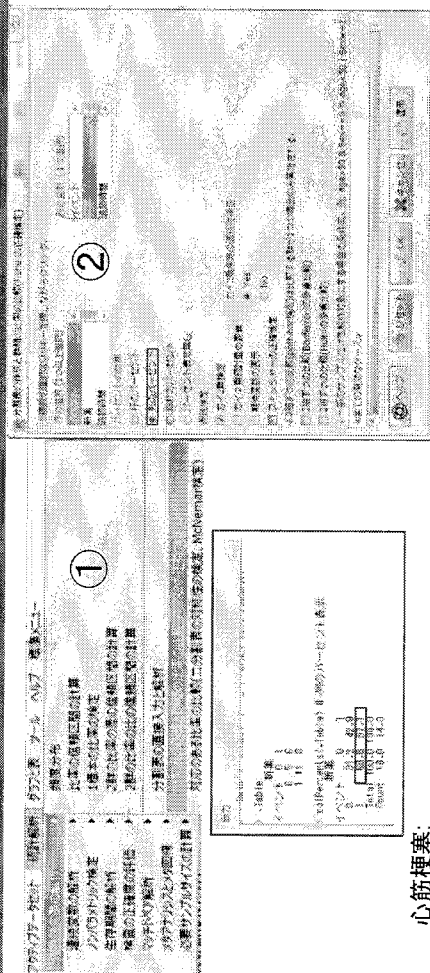
= 標準薬群の累積イベント発症割合(標準薬群のリスク)

リスクの考え方 その1

割合(Proportion)

- 比の中でも、AがBの分子になっているもの
- 範囲は0~1

$$\text{割合} = \frac{\text{分子}}{\text{分母}}$$



薬剤
 新薬 (=1) ← 新薬群での累積イベント発症割合
 標準薬 (=0) ← 標準薬群での累積イベント発症割合

①



イベント数	11
標準薬群での累積イベント発生割合	0.11
新薬群での累積イベント発生割合	0.1221
リスク比(比率の比)	1.11
95%信頼区間	(0.4949, 2.4999)

リスク比(比率の比):

新薬群での累積イベント発生割合
標準薬群での累積イベント発生割合
= 83.1

新薬を使うことで、心筋梗塞のリスクが16.9%軽減

割合(Proportion)、レート(Rate)、オッズ(Odds)

- 打率
- 有病率
- 発症率
- 競馬の単勝オッズ
- 死亡率

それぞれ割合、レート、オッズのうちどれに該当するでしょうか？

割合(Proportion)、レート(Rate)、オッズ(Odds)

- 打率
⇒ 安打数 / 打席数
- 有病率
⇒ 疾患を有している人の数 / 対象の人数 … 対象となっている人数のうち、ある時点においてどれほどの人数にイベントが起きているか
- (累積)発症率
⇒ 発生件数 / 人年 … 単位年当たりの程度が
- 競馬の単勝オッズ
⇒ 他の馬に賭けた人の数 / 自分が賭けた馬に賭けた人の数
- 死亡率
⇒ 死亡数 / 観察時間の合計
- ⇒ 死亡数 / 観察した人数



リスクの考え方 その2

レート(Rate)

- 比の中でも、単位時間あたりに起こる現象数を表したものである
- 範囲は $0 \sim \infty$

$$\text{レート} = \frac{\text{イベント数}}{\text{総追跡時間}}$$

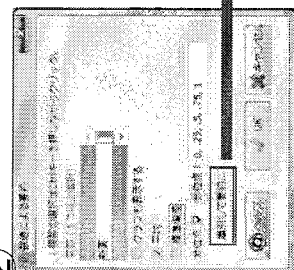
単位時間あたりに何回発生するか…

例えば、単位が1時間であれば、1時間に何回発生するかを表す。

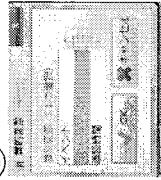
1



2



3



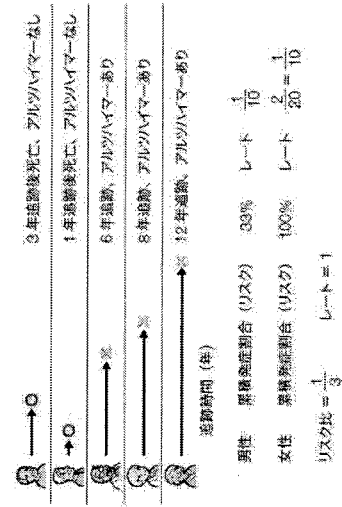
性別	新薬 (=1)	標準薬 (=0)	観察人数	発生数	発生率 (%)
男性	10	10	20	2	10%
女性	4	8	12	1	8.3%
合計	14	18	32	3	9.4%

レート比:

$$\frac{\text{新薬}(=1)}{\text{標準薬}(=0)} = \frac{0.5714}{5.89} = 0.0970$$

$$\frac{\text{標準薬}(=0)}{\text{標準薬}(=0)} = \frac{0.6875}{4.28} = 0.1606$$

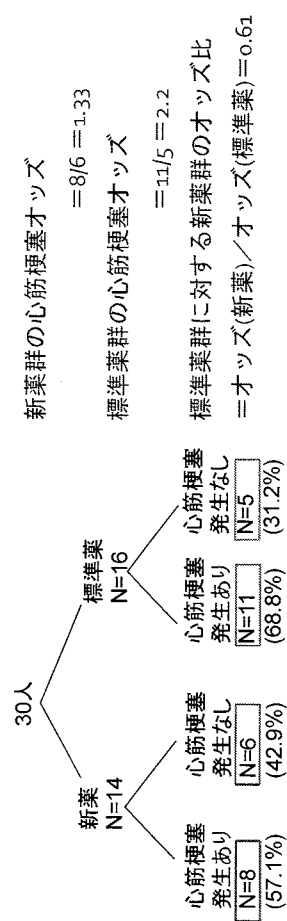
12年間追跡調査したときのアルツハイマー発症のリスク比とレート比



リスク計算では時間を考慮しよう

オッズ比

イベントが起きた人数 ÷ イベントが起きなかった人数



オッズ比

注意!

オッズ比はリスク比と同じように、AはBの〇〇倍という解釈はできない。



質問. なぜオッズ比を使うのか

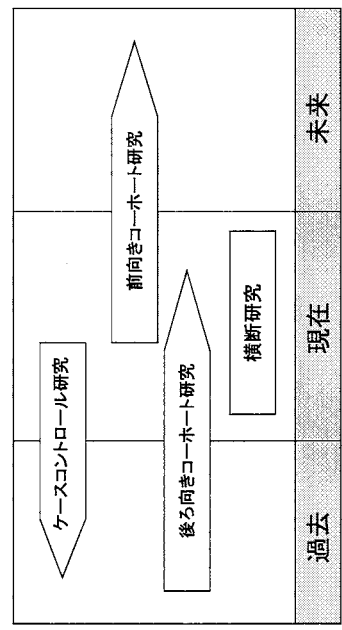


答え: オッズ比は使わなくても良いです。

しかし.....

ケースコントロール研究の時は必ず使います。

Study Designs



本当に欲しいのはリスク比、例えば

リスク	80 / 3000 = 2.7%	90 / 5000 = 1.8%
肺癌あり	80人	90人
肺癌なし	2920人	4910人
合計	3000人	5000人

リスク比 = 2.7% / 1.8% = 1.5
 遺伝子Aがあることで肺がんリスクが50%上がる。

症例対象(ケースコントロール)研究でリスク比が得られないためオッズ比で置き換える。

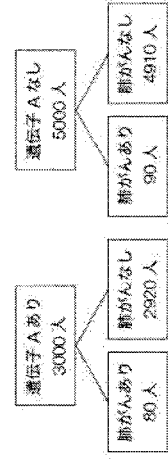
オッズ	47/37 = 1.27	53/63 = 0.84
肺癌ありの人	47人	53人
肺癌なしの人	37人	63人
合計	84人	120人

オッズ比 = 1.27 / 0.84 = 1.51
 遺伝子A有の人は肺がんオッズが50%上がる。

ケースコントロール研究

ケースコントロール研究の場合アウトカムが稀な場合(疾患患者のサンプル頻度が健康者のサンプル頻度よりかなり高い場合、この場合100/170 vs 100/7830)のみ(も)となるコホートの)リスク比がオッズ比で近似でき、ORで得られた結果を遺伝子A有によるリスクの上昇として表してよい。
 遺伝子A有の人は肺がんリスクが50%上がる。

コホート研究例



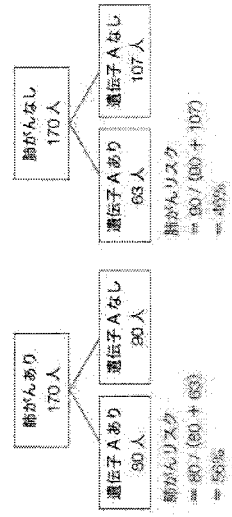
遺伝子Aありの群の肺がんリスクは、 $80 / 3000 = 2.7\%$

遺伝子Aなしの群の肺がんリスクは、 $90 / 5000 = 1.8\%$

遺伝子Aの有無によるリスクの上昇は、 $2.7\% / 1.8\% = 1.5$

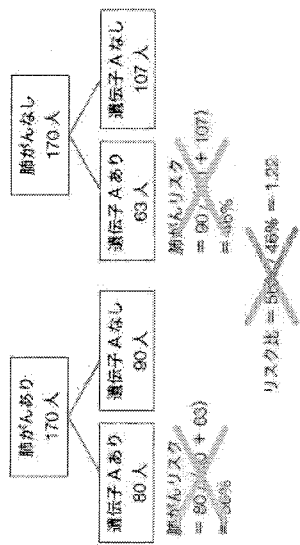
と計算できます。つまり、遺伝子Aをもつ人は遺伝子Aを欠いた人よりも肺がんによるリスクが50%増加すると考えられます。

ケースコントロール研究

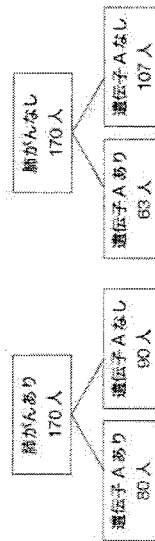


リスク比 = 58% / 46% = 1.27

ケースコントロール研究



ケースコントロール研究



肺癌ありの人の中で
遺伝子Aのあるオッズ
= $80 \div 90$

肺癌なしの人の中で
遺伝子Aのあるオッズ
= $63 \div 107$

遺伝子Aのあるオッズ比 = $(80 \div 90) \div (63 \div 107) = 1.51$

コホート研究で割り出した肺がんであるリスクを遺伝子Aのありなしで比べたリスク比 = 1.5 とかなり近い値になる。歴史的な大発見！

暴露割合を算出

ケースコントロール研究ではコホート研究のように見たい研究対象集団 (この場合は遺伝子A) のありなしで群分けして、それぞれの群でイベントの無い人をイベントが起こるまで追跡するのはなく、イベントはすでに起こっていて、イベントありの患者と (同数の) イベントなしの患者と、どちらの群で研究対象因子である遺伝子Aをもっている人が多いかを調べます。肺がんの患者で遺伝子Aをもつ割合は

$80 \div 170 = 47\%$

となり、一方、肺がんでない人で遺伝子Aをもつ割合は

$63 \div 170 = 37\%$

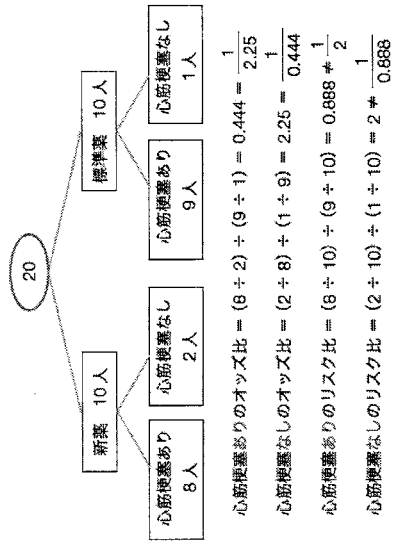
遺伝子Aのある割合の比 = $47\% \div 37\% = 1.27$

オッズ比がリスク比より離れている点

- ①リスク比はコントロール群のリスクの高低によって、その値に天井ができてしまう
- 新薬と標準薬で心筋梗塞のリスクを見た場合、標準薬群のリスクが80%の場合、リスク比は1.25以上にはなりません。なぜなら、いくら大きくても新薬のリスクは100%を超えることはないで、 $100\% \div 80\% = 1.25$ を上回ることはないからです。一方、オッズ比は標準薬群のリスクによらず、暴露の強弱により、0から無限大まで幅広く変化するので、オッズ比には天井はありません。

疫学の変数をイベントと認識して計算したオッズ比の逆数は、病気の発症無しをイベントとして定義したオッズ比と等しいです。オッズ比では必ずしも必ずしも

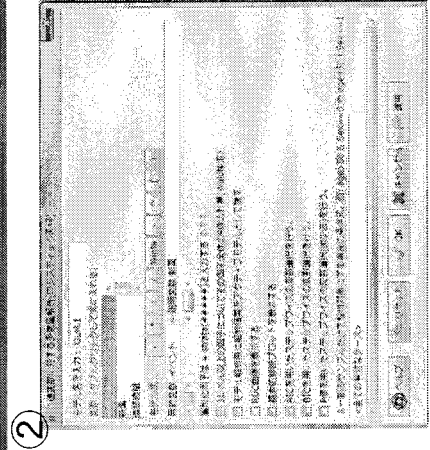
オッズ比を計算するおま、心筋梗塞あり者 1、なしを0とコーディングがあるか、なしを1、ありを0とコーディングがあるか選んだことは無いでしょうか。治療が成功したというほうが悪い方をイベントとしておいてあげます。オッズ比の場合にはこれはこれでいい。例えば、以下に示す例では「心筋梗塞なし」を1とした場合のオッズ比の逆数のオッズ比は「心筋梗塞あり」を1とした場合のオッズ比の0.44の逆数である $1 \div 0.44 = 2.25$ 倍に等しくなる計算で計算できます。オッズ比の場合はこのように簡単にはいけません。



このように、オッズ比は数学的にリスク比よりも優れているため、オッズ比を用いた回帰モデルであるロジスティック回帰モデルは、リスク比を用いた回帰モデルよりも計算がしやすいので統計ソフトにはロジスティック回帰モデルの方が汎用されることになりました。もちろんリスク比を用いた回帰モデルを搭載したソフトもありますが、それらが使える場合はリスク比でもかまいません。ただし、ケースコントロール研究ではリスク比はNGになりますので、避ける必要があります。

逆に、オッズ比をケースコントロール研究以外で用いてもOKですが、アウトカムの起こる頻度が高い研究の場合（10%以上）、オッズ比とリスク比は食い違ってくるので、オッズ比を元に計算した結果は、オッズがXX倍になった、といういい方をし、リスクがXX倍になったというようなことはくれぐれもいわないで下さい。

```
> odds <- cbind(odds, summary(glm.l1)$coefficients[,4])
> odds <- simif(odds, digits=3)
> names(odds) <- attr("names", c("odds ratio", "Lower 95%CI", "Upper 95%CI", "p (Intercept)"))
odds
オッズ比 95%信頼区間下限 95%信頼区間上限
(Intercept) 0.408 0.136 0.912
新薬 2.31 0.412
```



変数をダブルリックで
目的変数や説明変数へセット！

歯科補綴学会 サマージョークシヨツプ 第1日目 基本編 統計解析~交絡の調整~

大阪大学大学院 医学系研究科 臨床統計疫学専攻 附随講座
石原拓磨

コンテンツ

1. ランダム化比較研究 (RCT)
 - ・ 問題点
2. 観察研究
 - ・ 交絡と回帰分析

交絡の調整法は2日目に続く...

173

コンテンツ

1. ランダム化比較研究 (RCT)
 - ・ 問題点
2. 観察研究
 - ・ 交絡と回帰分析

交絡の調整法は2日目に続く...

174

効果あり

観察研究とRCT結果ミスマッチ例

効果なし、または有害

- ❖ 癌、心臓病予防のためのビタミン摂取
- ❖ 不整脈治療薬
- ❖ ホルモン療法
- ❖ 心筋梗塞治療のためのアグレッシブ血糖軽減法
- ❖ 心筋梗塞後のステント (PES)
- ❖ 腎臓透析の開始時期

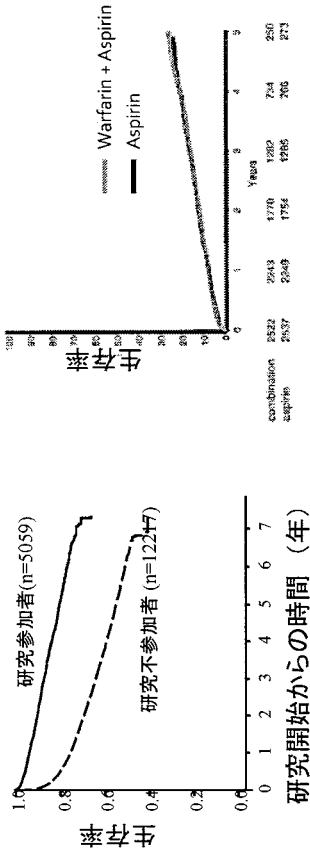
175

ランダム化臨床試験 — 問題点

- 一般化が困難
 - ・ 取り込み除外基準などで被験者の選別が行われ、結果が現実的な患者に当てはまらない場合が多い。
 - ・ 被験者が自己選択するので一般化が問題となる (健康労働者効果)。
 - ・ モニター効果 (ホーンソンの効果) により、通常より予後がよくなることが多い。
 - ・ プロトコル逸脱によって負のバイアスがかかる

176

ランダム化臨床試験 ホーン効果、健康労働者効果



Flore JD et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation*. 2002 Feb 5;105(5):557-63.

ランダム化臨床試験 一問題点

- 遂行が困難
- ランダム化が可能でないことが多い。
 - コストがかかる、研究期間が長い。
 - 稀なアウトカムには向かない。
- 一般化が困難
- 取り込み除外基準などで被験者の選別が行われ、結果が現実的な患者に当てはまらない場合が多い。
 - 被験者が自己選択するので一般化が問題となる (健康労働者効果)。
 - モニター効果 (ホーン効果)により、通常より予後がよくなることが多い。
 - プロトコル逸脱によって負のバイアスがかかる

最新メディカル

最新医療の技術
最新医療の技術
最新医療の技術

最新医療の技術

最新医療の技術
最新医療の技術
最新医療の技術

【最新】カルシウム拮抗薬シタラセトは

レガバラ：透析患者の動脈硬化性狭窄を改善

2007年11月9日、二次透析動脈硬化性狭窄のシタラセトは、動脈硬化性狭窄を改善し、透析患者の生存率を向上させることが示された。

健康と進歩の道

THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION

Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis

The RONCAL Study Investigators

OBJECTIVES: Cinacalcet, a calcimimetic, lowers parathyroid hormone-related protein (PTHrP) levels and improves survival in patients with secondary hyperparathyroidism. We evaluated the effect of cinacalcet on cardiovascular morbidity and mortality in patients with secondary hyperparathyroidism.

DESIGN: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

SETTING: A tertiary care center.

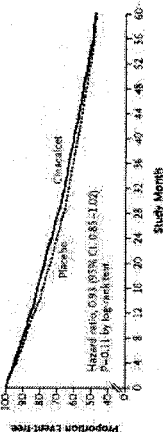
PARTICIPANTS: 212 patients with secondary hyperparathyroidism.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: The primary end point was the time to first cardiovascular event. Secondary end points were the time to death or hospitalization for cardiovascular disease, the time to death or hospitalization for noncardiovascular disease, and the time to death or hospitalization for any cause. Cinacalcet significantly reduced the time to first cardiovascular event (P < 0.001), the time to death or hospitalization for cardiovascular disease (P < 0.001), and the time to death or hospitalization for any cause (P < 0.001).

コンテンツ

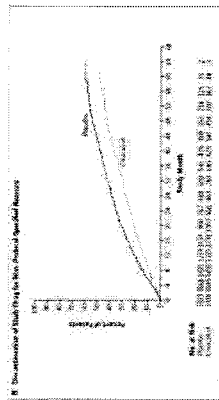
1. ランダム化比較研究 (RCT) ・ 問題点
2. 観察研究 ・ 交絡と回帰分析

A Primary Composite End Point



No. at Risk
Placebo
Clopidogrel

0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
193	188	182	176	170	164	158	152	146	140	134	128	122	116	110	104
193	188	182	176	170	164	158	152	146	140	134	128	122	116	110	104



ORIGINAL CONTRIBUTION

観察研究例：冠動脈疾患患者における、アスピリンの死亡率への影響

Aspirin Use and All-Cause Mortality Among Patients Being Evaluated for Known or Suspected Coronary Artery Disease: A Propensity Analysis

Patricia A. Gurm, MD
Verena Himmelfarb, MD
Jonka Watanabe, MD
Eugene H. Blackstone, MD
Abhimaj S. Laxmi, MD

Context: Although aspirin has been shown to reduce cardiovascular morbidity and mortality, its use among patients with known or suspected coronary artery disease (CAD) remains controversial. The association between aspirin use and long-term all-cause mortality has not been well defined.

Objectives: To determine whether aspirin is associated with a mortality benefit in stable patients with known or suspected coronary disease and to identify patient characteristics that predict like or unlike aspirin mortality benefit from aspirin.

研究デザイン： 前向き観察的コホート研究、1施設、アカデミック病院 (Cleveland Clinic Foundation)、1990-1998年、平均追跡期間3.1年、既存の心臓病のためエコーをとった6174名の患者



ベースライン
エコー

アスピリン使用群
(N=2310)

アスピリン非使用群
(N=3864)



死亡をエンドポイントとして追跡

解析結果

Table 2. Cox Proportional Hazards Analyses of Time to Death Among Patients Using Aspirin (N = 6174)*

Model	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Unadjusted	1.08 (0.85-1.39)	.50

アスピリン使用によって死亡ハザードが8%増加しかし、有意差はなかった

どこがおかしい?????

観察研究の患者背景

背景因子	アスピリンあり N=2,310	アスピリンなし N=3,864	P値
年齢、平均(SD)	62(11)	56(12)	<0.001
男性	77%(1,779)	56%(2,167)	<0.001
冠動脈疾患	70%(1,609)	20%(778)	<0.001
糖尿病	17%(388)	11%(432)	<0.001
高血圧	53%(1,224)	41%(1,569)	<0.001
喫煙	10%(234)	13%(500)	0.001
冠動脈バイパス移植	30%(689)	6%(240)	<0.001
心筋梗塞	16%(369)	7%(285)	<0.001
βブロッカー服用あり	35%(811)	14%(550)	<0.001

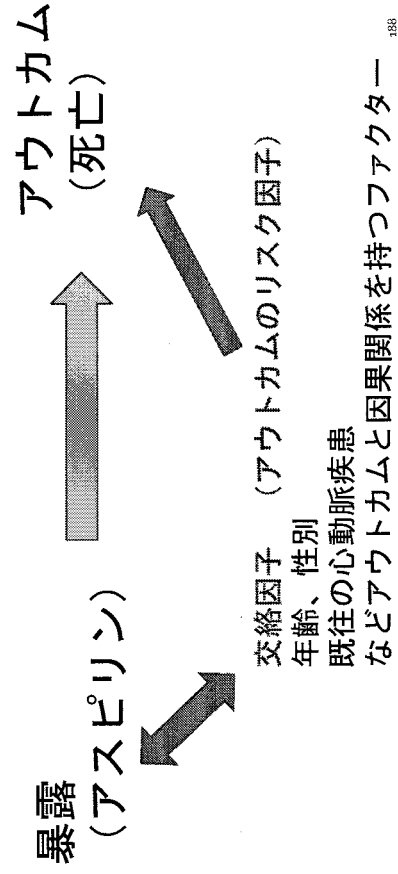
ベースライン特性比較

背景因子	アスピリンあり N=2,310	アスピリンなし N=3,864	P値
年齢、平均(SD)	62(11)	56(12)	<0.001
男性	77%(1,779)	56%(2,167)	<0.001
冠動脈疾患	70%(1,609)	20%(778)	<0.001
糖尿病	17%(388)	11%(432)	<0.001
高血圧	53%(1,224)	41%(1,569)	<0.001
喫煙	10%(234)	13%(500)	0.001
冠動脈バイパス移植	30%(689)	6%(240)	<0.001
心筋梗塞	16%(369)	7%(285)	<0.001
βブロッカー服用あり	35%(811)	14%(550)	<0.001

交絡

❖ アスピリンを使用する患者はそうでない患者に比べて重症度が高い。つまり、観測された差、はアスピリンの使用有無からくるものか単に比較群の重症度の違いからくるのか分からない。

交絡の仕組み



解析結果

Table 2. Cox Proportional Hazards Analyses of Time to Death Among Patients Using Aspirin (N = 6174)^a

Model	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Unadjusted	1.00 (0.99, 1.00)	.99

歯科補綴学会 サマナーワークショップ 第1日目 基本編 統計解析~生存時間解析~

大阪大学大学院 医学系研究科 臨床統計疫学専攻講座
石原拓磨

Introduction to Survival Analysis

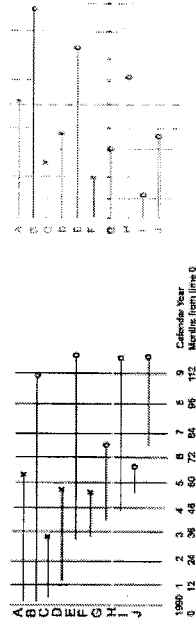
Overview:

- 1 生存時間解を行うシチュエーション
- 2 General methods of describing risk of event over time
- 3 Computing Kaplan Meier Product Limit estimate
- 4 Median and Mean survival time based on K-M curves

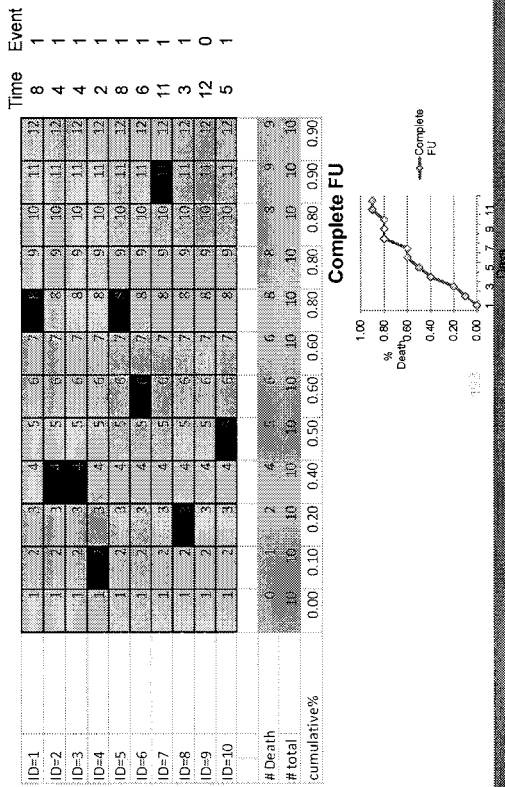
生存時間解析 / Survival Analysis / Time to Event Analysis

明確な起点(time origin)からの特定のイベント(event)やエンドポイント(endpoint)までの時間という形のデータに対する解析
(菅岡悦良(2013)「医薬統計のための生存時間データ解析 原著第2版」共立出版)

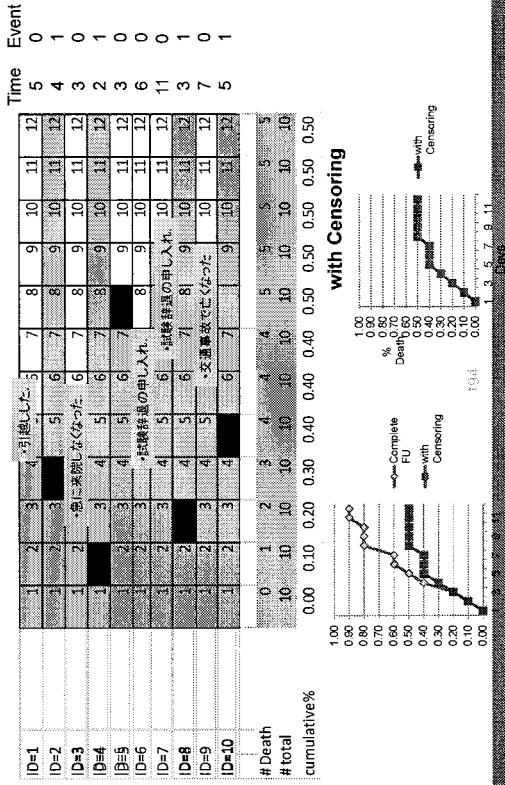
Figure 1. 仮想データ:10名を対象とした冠動脈バイパス手術を受けるまでの(無作為化を行った時点からの)時間



打ち切り(Censored)なしの完璧なデータ



打ち切りデータを含む場合(Observation without an event)



打ち切りデータを考慮しながら死亡率をどのように推定する？

発症率を使う？

$$\text{Incidence Rate} = \frac{\text{Number of subjects developing outcome (5)}}{\text{Total follow-up time for the subjects in a cohort (49 years)}} = 5 / 49 = 0.102 \text{ per person year}$$

Hazard vs Cumulative Probability of Survival

1年あたり10.2%の死亡率だったとき、3年後の死亡率は？

ハザード = 瞬間死亡率

毎年の死亡ハザード = 10.2%

K年目の累積イベント率 = $1 - (1 - \text{yearly rate})^k$

累積イベント率

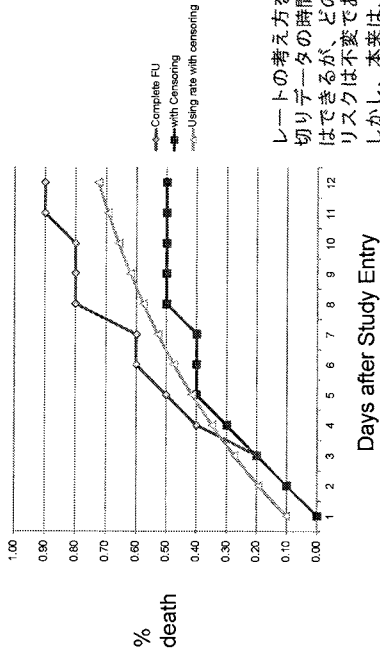
= 1人の人が時間を過ぎた直後に死亡する確率

= 1 - 1人の人が時間を過ぎた直後に死亡しない(生存している)確率

例えば、3年後の累積死亡率

$$= 1 - (1 - 0.102) \times (1 - 0.102) \times (1 - 0.102) = 1 - 0.73 = 0.27 = 27\%$$

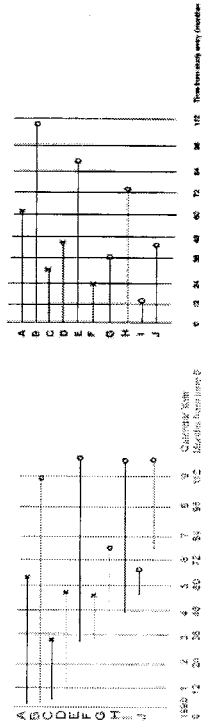
生存時間解析は、イベントが起きなかつた患者の観察時間まで考慮するのに非常に適している解析方法である。
理論が打ち切りデータによる過小評価を防ぐという考えに基づいている。



レートの方を用いると、打ち切りデータの時間を考慮することにはできるが、どの時間をとってもリスクは不変である。
しかし、本来は、時間ごとにリスクは変わるはずで、その変化は考慮できていない。

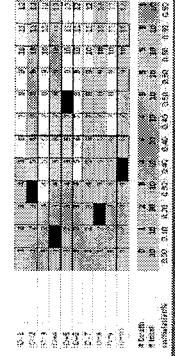
一般的な生存時間解析のコンセプト

Figure 1. Hypothetical Data: Survival time of 10 patients who entered in a study of Coronary Artery Bypass Surgery (years since randomization)



カプランマイヤー法による推定 (Product Limit Estimates)

Years in study	# subjects at risk at beginning of time i	# subjects who died at the end of time i	# subjects censored at the end of time i	Pr (death or Hazard	Probability of survival 1-hazard	Cumulative probability of survival	Cumulative probability of dying
2	10	1	0	1/10=0.1	0.9	0.9	0.1
3	9	1	1	1/9=0.11	0.89	0.8	0.2
4	7	1	1	1/7=0.14	0.86	0.69	0.31
5	5	1	1	1/5=0.2	0.8	0.55	0.45
6	3	0	1	0	1	0.55	0.45
8	2	1	0	1/2=0.5	0.5	0.27	0.73
9	1	0	1	0	1	0.27	0.73

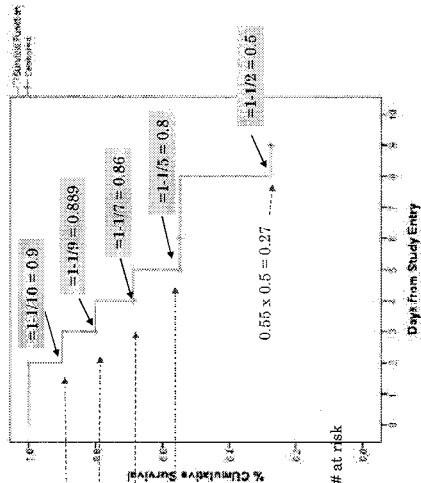


Pr(death) = # who died at time i / # at risk at beginning of time i
at risk ... その時点までリスクに曝されていた人数

Kaplan-Meier Curve

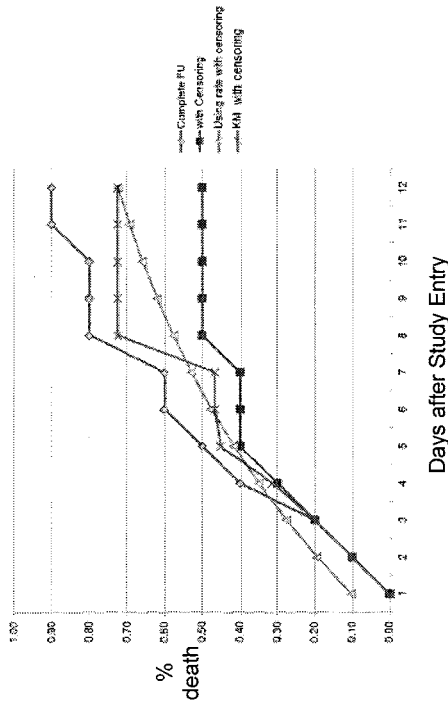
累積生存率

Prob. of surviving at each time point
(1-Hazard of death)



すべてのタイムポイントにおける生存率。時点の生存率を計算するためには、それまでの時点の情報も必要。

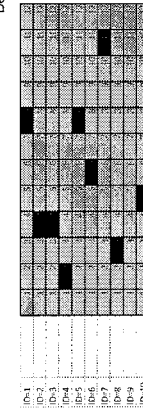
生存率曲線の比較



打ち切りによるバイアス

ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#death	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
control	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



#death	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
control	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注意：打ち切りが群に関連していると、結果にバイアスがかかる

Important notes on how to deal with censoring

- Censored observations are counted in # at risk up to the time they are censored, but they are removed from the denominators of the risk estimation when subsequent events occurred. More censorings occurs, denominator decreases. Thus lower tail of survival curve is less reliable. Thus always present # at risk in K-M curves.

実際にEZRでグラフを描いてみましょう！

Datasetファイル

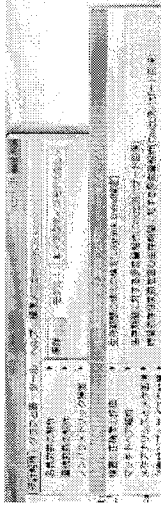
⇒11日目

⇒MI.csv

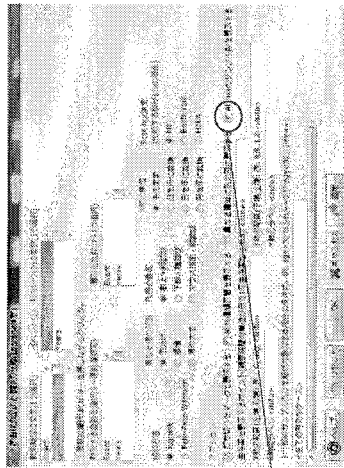
というファイルをEZRにインポートしましょう。

名前	更新日時	種類	サイズ
MI	2016/01/24 09:40	Microsoft Excel	11
MI	2016/01/24 09:38	Microsoft Excel	11
MI	2016/02/01 11:40	Microsoft Excel	11
MI	2016/02/01 11:40	Microsoft Excel	11
MI	2016/01/24 09:38	Microsoft Excel	11

①

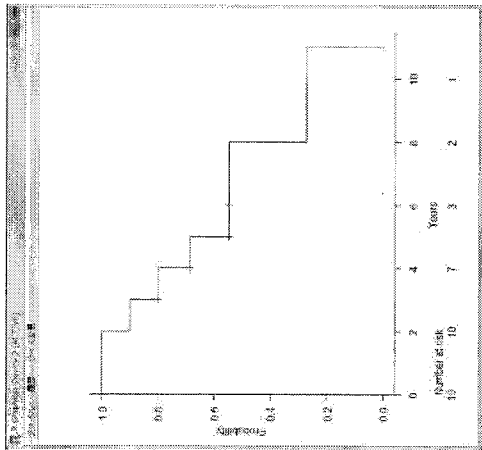


②



必ずチェックを入れましょう！

結果



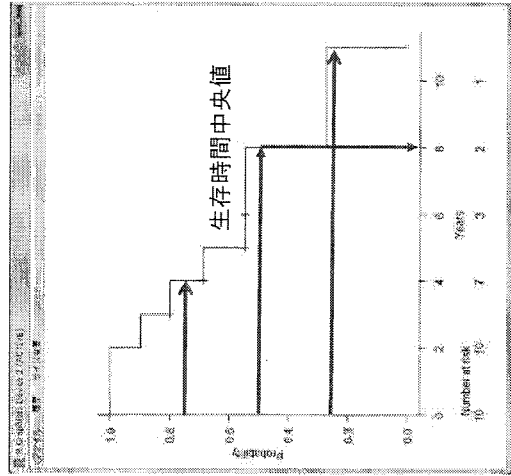
```

> summary(km)
Call: summary(km(formula = Surv(Years, Event == 1) ~ 1, data = Dataset,
na.action = na.omit, conf.type = "log-log")
  time n.risk n.event survival std.error lower 95% CI upper 95% CI
1     2     10         0      0.900    0.0949   0.4780   0.985
2     3     9         1      0.800    0.1265   0.4087   0.946
3     4     7         1      0.666    0.1515   0.3048   0.887
4     6     6         1      0.500    0.2174   0.1928   0.806
5     8     4         1      0.250    0.2724   0.0118   0.670
6    10     1         1      0.000    0.4000   NA       NA
  > summary.km(survfit(km),
  1)
      サンプル数 生存期間中央値 95%信頼区間
1             10              7              2
  
```

解釈

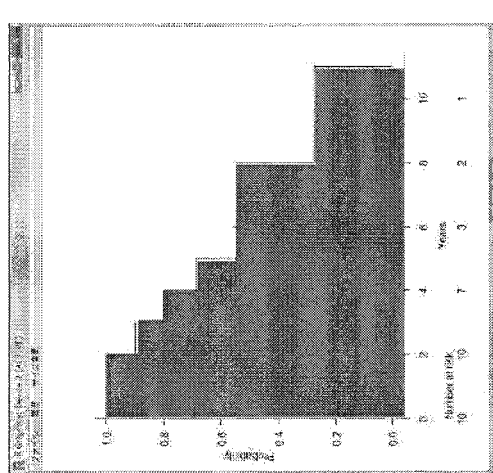
累積生存率

75%
50%
25%



平均は？

累積生存率



平均生存時間 = カプランマイヤー曲線下面積

実際にEZRで2群のグラフを比較してみよう！

Datasetファイル

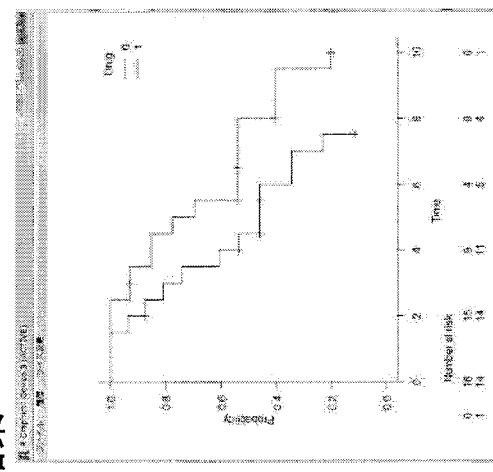
⇒11日目

⇒NewDrug30.csv

というファイルをEZRにインポートしましょう。

変名	変数型	変数名	変数型
id	empresk_data	20160124 9:10	phdata\$sk_Event
id	empresk_data_drug	20160124 9:28	phdata\$sk_Event
id	NS	20160202 9:22	phdata\$sk_Event
id	NewDrug30	20160303 9:00	phdata\$sk_Event
id	time_varying	20160704 9:55	phdata\$sk_Event

結果

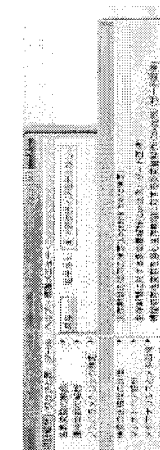


```

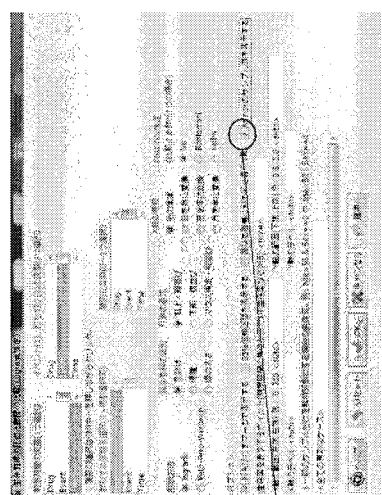
> (res <- survdiff(Surv(Time,Event==1)~Drug, data=dataSet, rho=0, nr=
survdiff(formula = Surv(Time, Event == 1) ~ Drug, data = dataSet,
na.action = na.omit, rho = 0)
N Observed Expected (O-E)^2/E
Drug=0 16 11 7.43 1.74 3.29
Drug=1 14 6 11.57 1.11
Ohiiss= 3.3 on 1 degrees of freedom, p= 0.0714
> ks.summary.table <- summary.ks(survfit=kr, survdiff=res)
> remove(res)
> ks.summary.table
ks.summary.table
サンプル数 生存期間中央値 95%信頼区間 P値
Drug=0 16 7.43 4.3 87.5 0.0714
Drug=1 14 6.0 6.0 4.5-NM

```

①



②



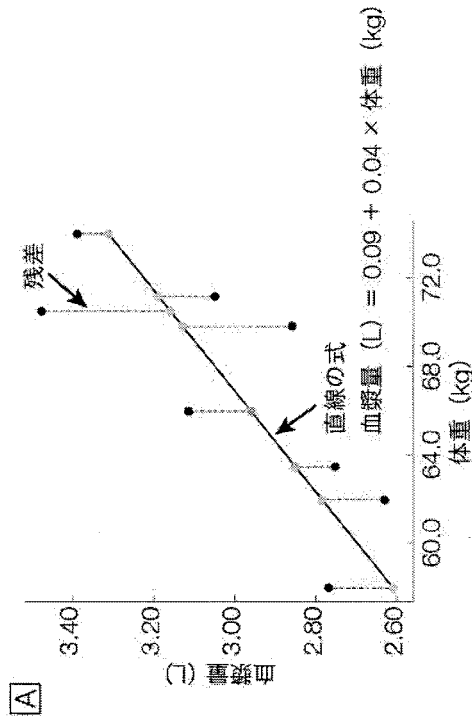
必ずチェックを入れましょう！

Table 3.1 Type of outcome variable determines choice of multivariable analysis.

Type of outcome interval	Example of outcome variable	Type of bivariate analysis	Type of multivariable analysis
Dichotomous	Blood pressure, weight, temperature	Chi-squared, Fisher's exact, t test, correlation coefficient, linear regression, F test, ANOVA	Multiple linear regression, analysis of variance (and related procedures)
Ordinal	Death, cancer, intensive care unit admission	Chi-squared, Fisher's exact, t test, chi-squared for trend, Mann-Whitney test	Multiple logistic regression
Nominal	Stage of disease, severity of symptoms	Chi-squared for trend, Mann-Whitney test, Spearman's rank correlation coefficient	Proportional odds regression
Time to outcome	Cause of death, site of attack	Chi-squared, ANOVA, Kruskal-Wallis	Multinomial logistic regression
Counts	Time to death, time to cancer	Log rank	Proportional hazards regression analysis
Incidence rates	Number of infections, number of hospital admissions	Poisson regression, negative binomial regression	Poisson regression, negative binomial regression
	Rate of new infections, rate of car accidents	z scores	Poisson regression, negative binomial regression

回帰モデルを理解する

回帰係数を紐解く



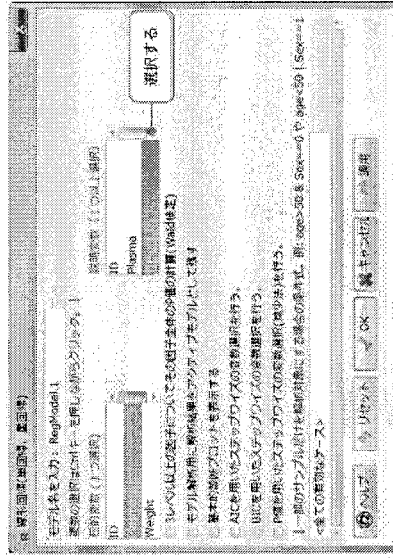
アーセット [classmate] を用いて、線形回帰モデルを構築し、P 値を求めてみましょう。



Intercept 「切片」は体重がゼロkgの人の血漿量

Weight の回帰係数は体重と血漿量の相関を表す「傾き」 = 0.044

体重が1 kg 増加するごとに、血漿量が0.044 リットル増加する (P = 0.029)



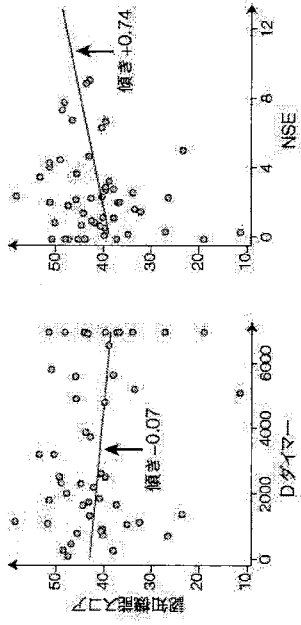
	回帰係数推定値	標準誤差	t 統計量	P 値
(Intercept)	0.086	1.024	0.084	0.936
Weight	0.044	0.015	2.857	0.029

T 検定：説明変数に 2 値カテゴリ変数を用いた単変量線形回帰モデル

分散分析：説明変数に 3 値以上のカテゴリ変数を用いた単変量線形回帰モデル

ピアソンの相関：説明変数に連続変数を用いた単変量線形回帰モデル

線形回帰モデル



Dダイマーと認知機能スコアの関連を表す「傾き」= -0.07
NSEと認知機能スコアの関連を表す「傾き」= +0.74

ピアソンの相関

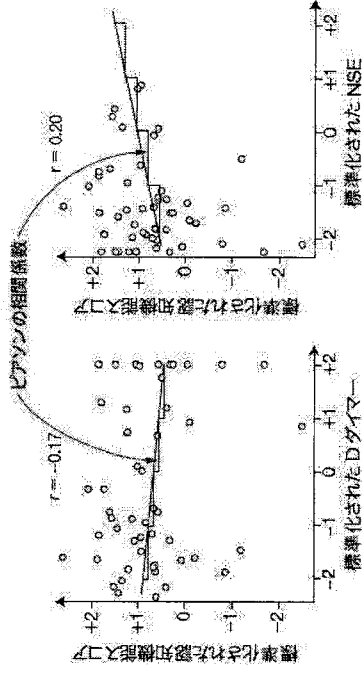


表 統計手法を選択する際の6つのポイント

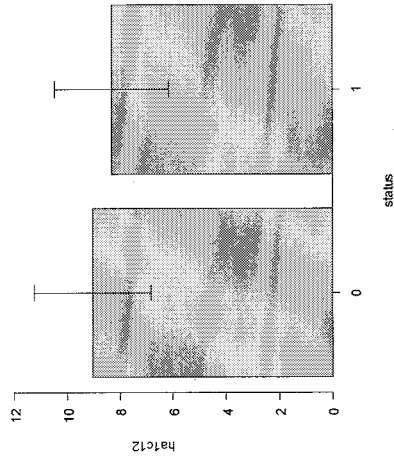
対応なし		対応あり		相関 (関連性)	
連続変数 (正規分布)	2	連続変数 (正規分布)	2	連続変数 (正規分布)	2
連続変数 (非正規分布)	>2	連続変数 (非正規分布)	>2	連続変数 (非正規分布)	>2
連続変数 (正規分布)	2	連続変数 (非正規分布)	>2	連続変数 (非正規分布)	>2
連続変数 (正規分布)	2	連続変数 (非正規分布)	>2	連続変数 (非正規分布)	>2
連続変数 (正規分布)	2	連続変数 (非正規分布)	>2	連続変数 (非正規分布)	>2
連続変数 (正規分布)	2	連続変数 (非正規分布)	>2	連続変数 (非正規分布)	>2
連続変数 (正規分布)	2	連続変数 (非正規分布)	>2	連続変数 (非正規分布)	>2
連続変数 (正規分布)	2	連続変数 (非正規分布)	>2	連続変数 (非正規分布)	>2
連続変数 (正規分布)	2	連続変数 (非正規分布)	>2	連続変数 (非正規分布)	>2
連続変数 (正規分布)	2	連続変数 (非正規分布)	>2	連続変数 (非正規分布)	>2
連続変数 (正規分布)	2	連続変数 (非正規分布)	>2	連続変数 (非正規分布)	>2

線形回帰モデルを用いて
スチューデントのT検定を行う
アウトカム: 連続変数
説明変数: 2レベルのカテゴリ変数

スチューデントのT検定

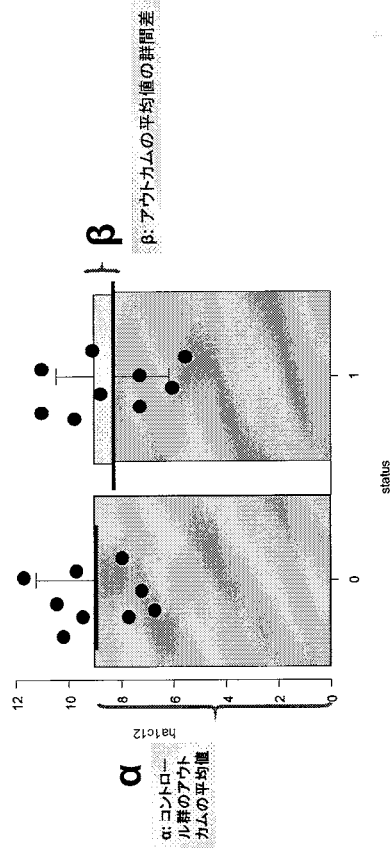
DMRCT180.csv

Example 1: 生活習慣病改善指導を介入とおいた2型の糖尿病患者を被験者とするRCTで、12か月後のヘモグロビンA1cの値を介入群とコントロール群で比較したい。



スチューデントのT検定

Example 1: 生活習慣病改善指導を介入とおいた2型の糖尿病患者を被験者とするRCTで、12か月後のヘモグロビンA1cの値を介入群とコントロール群で比較したい。



スチューデントのT検定を線形回帰モデルを用いて表す

$$Y = \alpha + \beta \times X + \varepsilon$$

- Y 12か月後のヘモグロビンA1cの値
- X 割り付け群 (status): 0= コントロール群, 1=介入群
- α 切片
- β 回帰係数

スチューデントのT検定

コントロール群のアウトカムの平均値 ($X=0$).

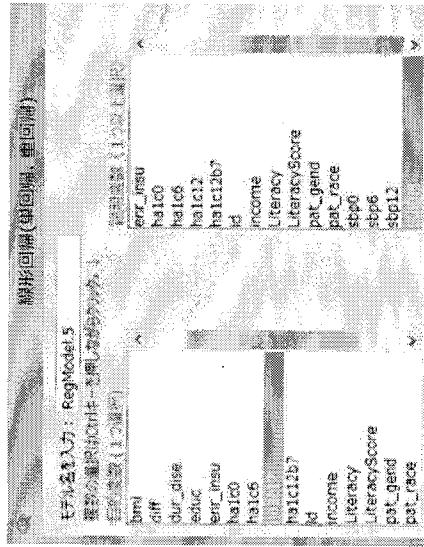
$$Y = \alpha + \beta \times 0 = \alpha$$

介入群のアウトカムの平均値 ($X=1$).

$$Y = \alpha + \beta \times 1 = \alpha + \beta$$

差 = β

EZRを用いてスチューデントのT検定を線形回帰モデルを用いて行う (1)

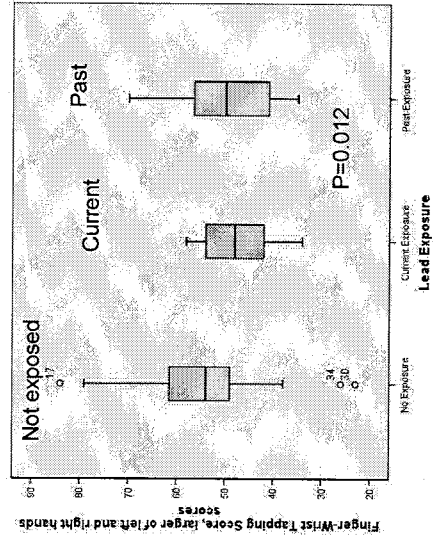


EZRを用いてスチューデントのT検定を線形回帰モデルを用いて行う (1)

	回帰係数推定値	標準誤差	t統計量	P値
(Intercept)	9.04846	0.2300834	39.326243	1.053558e-89
status	-0.7428201	0.3235942	-2.295529	2.286895e-02



Lead.csv



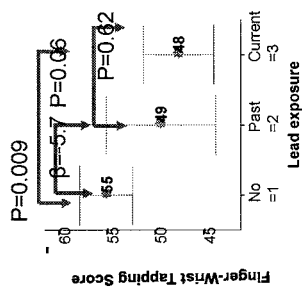
線形回帰モデルを用いて
1-way ANOVA を行う

アウトカム: 連続変数

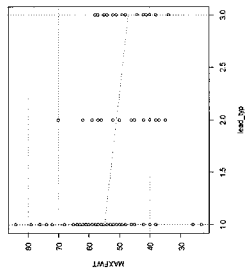
説明変数: 3レベル以上のカテゴリ変数

カテゴリ変数を回帰モデルに説明変数として入れるとき二通りの入れ方がある。

1. 因子として入れる



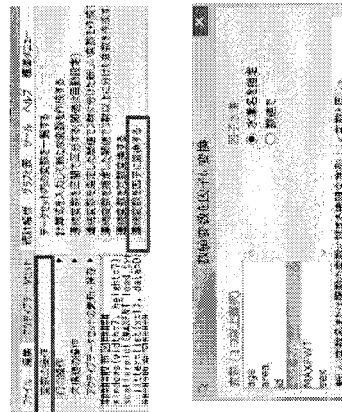
2. 連続変数として入れる



1. 回帰モデルの説明変数を因子として入れるとどうなるか

Conducting 1-way ANOVA using linear regression:
Creating dummy variables.

lead typ	Past	Current
1	0.00	0.00
1	0.00	0.00
1	0.00	0.00
1	0.00	0.00
1	0.00	0.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00



説明変数を因子とした場合の1WayANOVA

1WayANOVA を線形回帰モデルを用いて表すことができる

$$Y = \alpha + \beta_2 \times X_2 + \beta_3 \times X_3 \dots$$

Y Finger-Wrist Tapping Score

X₂ Past exposureの時は1、それ以外は0のダミー変数

X₃ Current exposureの時は1、それ以外は0のダミー変数

α 切片

β₂ X2の対する回帰係数

β₃ X3の対する回帰係数

EZRで因子として扱うとは

Current: Current exposureの時は1、それ以外は0のダミー変数

Past: Past exposureの時は1、それ以外は0のダミー変数

	Past (X_2)	Current (X_3)
No-exposure	0	0
Past	1	0
Current	0	1

線形回帰モデルの式に説明変数の値を入れて、 α 、 β が何を表すか見てみよう！

No Exposure群

$$Y = \alpha + \beta_2 \times 0 + \beta_3 \times 0 = \alpha \quad (\text{Mean of } Y \text{ among No})$$

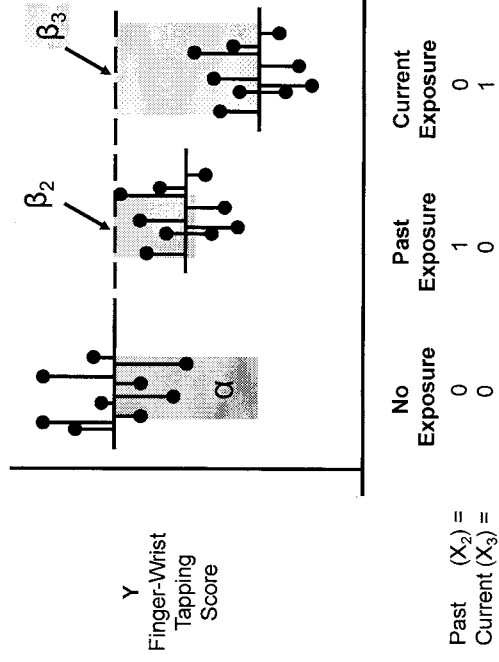
Past Exposure群

$$Y = \alpha + \beta_2 \times 1 + \beta_3 \times 0 = \alpha + \beta_2 \quad (\text{Mean of } Y \text{ among Past})$$

Current Exposure群

$$Y = \alpha + \beta_2 \times 0 + \beta_3 \times 1 = \alpha + \beta_3 \quad (\text{Mean of } Y \text{ among Current})$$

Graphical Presentation of One-way ANOVA using a regression formula



回帰係数の意味

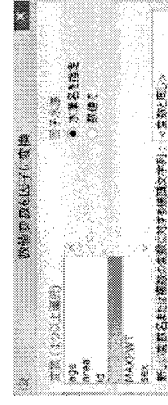
α No Exposure群のアウトカムの平均値

β_2 Past Exposure と no-exposure のアウトカムの平均値の群間差

β_3 Current Exposure と no-exposure のアウトカムの平均値の群間差

EZRをつかって 1-way ANOVA を線形回帰モデルを用いて行う
連続変数を因子に変換する(タミ一変数を作成する)

lead_typ	Past	Current
1	0.00	0.00
1	0.00	0.00
1	0.00	0.00
1	0.00	0.00
1	0.00	0.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
2	0.00	1.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00
3	1.00	0.00



EZRをつかって 1-way ANOVA を線形回帰モデルを用いて行う

```
####線形回帰(単回帰、重回帰)####
> RegModel.3 <- lm(MAXFWT~lead_typ, data=Dataset)
> (res <- summary(RegModel.3))

Call:
lm(formula = MAXFWT ~ lead_typ, data = Dataset)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-32.095  -6.065   0.412   6.506  28.905

Coefficients:
(Intercept)  55.095  1.292  42.652 < 2e-16 ***
lead_typ[T.2]  -5.695   2.946  -1.833  0.05625 .
lead_typ[T.3]  -7.507   2.802  -2.678  0.00875 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 10.25 on 92 degrees of freedom
(25 observations deleted due to missingness)
Multiple R-squared:  0.09088
Adjusted R-squared:  0.07112
F-statistic: 4.598 on 2 and 92 DF, p-value = 0.01249

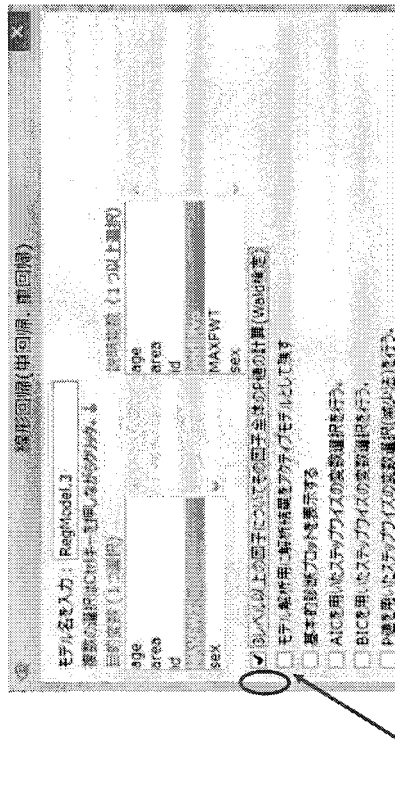
回帰係数推定値 標準誤差 t統計量
(Intercept)  55.095238 1.29739 42.851988 2.106620e-62
lead_typ[T.2]  -5.695238 2.946618 -1.933461 5.625396e-02
lead_typ[T.3]  -7.507003 2.802175 -2.678981 8.747887e-03
```

これはANOVA p-value アウトカム
の平均値がすべてのグループで同じかどうかを検定

$H_0: \beta_2 = \beta_3 = 0$

β_2 control vs past
 β_3 control vs current

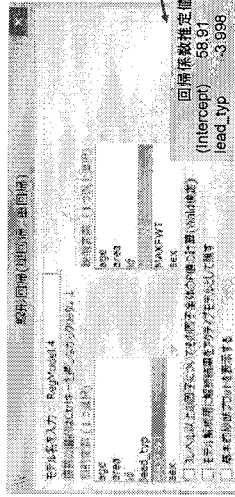
EZRをつかって 1-way ANOVA を線形回帰モデルを用いて行う



This is to compute ANOVA
p-value testing mean of Y is
the same among all groups

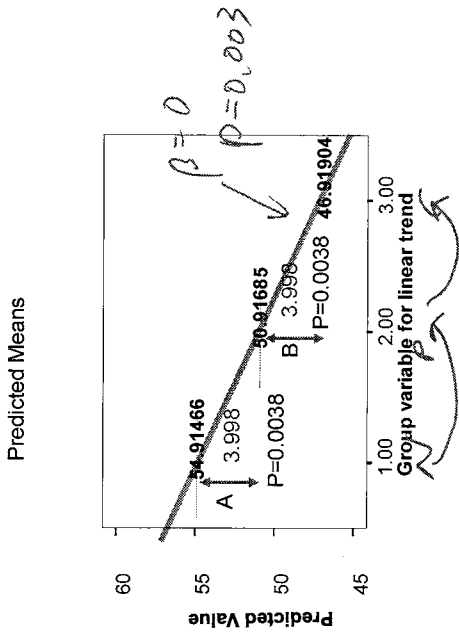
2. 回帰モデルの説明変数を
連続変数として入れるとどうなるか

EZRをつかって 1-way ANOVA を線形回帰モデルを用いて行う



連続変数として入れると
回帰係数は一つだけ計算される

Interpretation of the result of the analysis of linear trend.



回帰モデルの説明変数を因子として入れる場合と連続変数として入れる場合の結果の比較

B=-3.998
No-exposure and past Exposure群のアウトカムの平均値の群間差= -3.998
Past-exposure and Current Exposure群のアウトカムの平均値の群間差= -3.998

連続変数として入れた場合は、「傾き」暴露用量が増えれば増えるほどアウトカムが上昇(または減少)するといったように、線形で変化するモデルとなる。回帰係数のP値はその「傾き」がゼロかどうかを検定する。

それに対し、1WayANOVA は説明変数を因子として扱ったため、線形で増えると仮定せず、参照群とそれぞれの比較群との群間差をそれぞれのグループのアウトカムの平均値を対比較し解析できる。

線形回帰モデルに限らず全ての回帰モデルにおいて説明変数を連続として扱うか、因子として扱うかは解析者が決めなくてはならない。

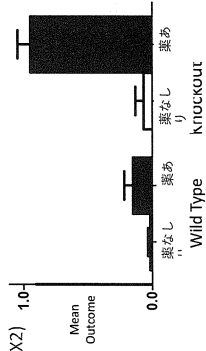
2-way ANOVA を線形回帰モデルをもちいておこなう

比較群が2変数以上の組み合わせから起こる場合

1-way ANOVA
Outcome(Y) = Group (X)

2-way ANOVA

Outcome(Y) = Type(X1)+Drug(X2)+Group (X1) × Type (X2)



注) Group は因子としてEZRに入れる
Type と Drug は 2 値なので、連続でも因子でもどちらでもよい

ID	Group	Type	Drug	Outcome
1	1	Wild	なし	0.2
2	1	Wild	あり	0.5
3	1	Wild	あり	0.01
4	2	Wild	あり	0.01
5	2	Wild	あり	0.15
6	2	Knockout	なし	0.12
7	2	Knockout	なし	0.05
8	3	Knockout	あり	1.5
9	3	Knockout	あり	0.8
10	4	Knockout	あり	1.2
11	4	Knockout	あり	1.2
12	4	Knockout	あり	1.2

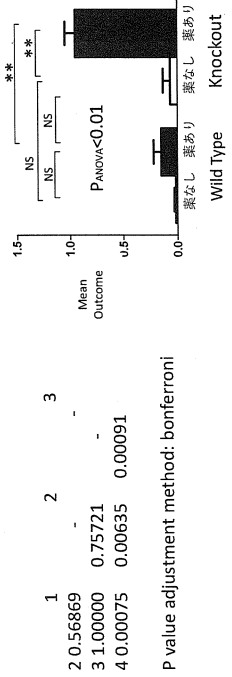
今出たデータ
→ t テスト

1-way ANOVA
Outcome(Y) = Group (X)

```
> summary.anova
平均      標準偏差      P値
Group=1 0.06333333 0.07571878 0.000401
Group=2 0.36666667 0.15275252
Group=3 0.09333333 0.03785939
Group=4 1.16666667 0.35118846
```

```
> pairwise.t.test(subset(Dataset, )$Outcome, subset(Dataset, )$Group,
+ var.equal=TRUE, p.adj="bonferroni")
```

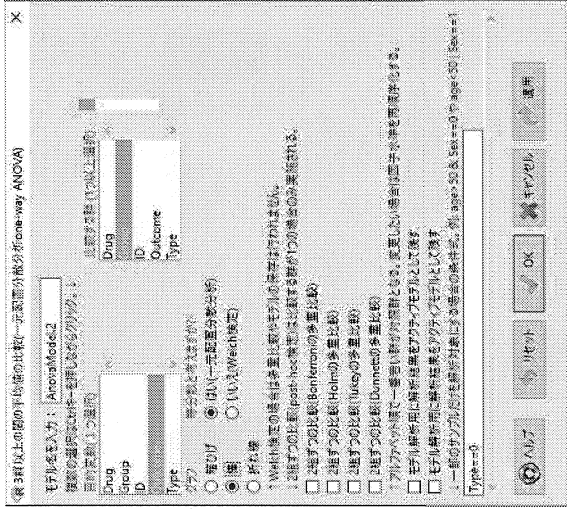
Pairwise comparisons using t tests with pooled SD



1-way ANOVA

Outcome(Y) = Group (X)

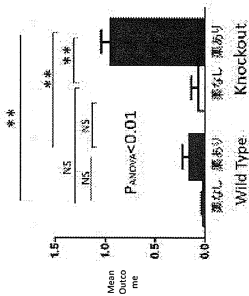
注) Group は因子としてEZRに入れる



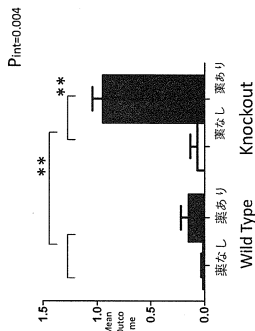
前ページの解析は対比較 (P値) が多すぎる
多重性の問題を避けるにはどうしたらいいだろう?



ポストホク (Post hoc)
事前計画のない対比較
1-way ANOVA



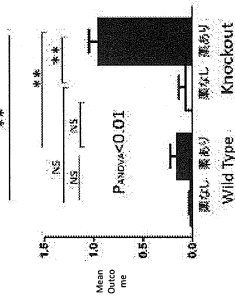
アプライオリ (A Priori)
事前計画された解析
2-way ANOVA



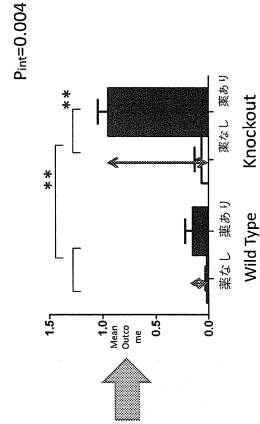
平均 標準偏差 P値
Drug=0.06333333 0.07571878 0.0633
Drug=1.026666667 0.11547005

Wild Typeだけに限定して Student's T 検定

ポストホク (Post hoc)
事前計画のない対比較
1-way ANOVA



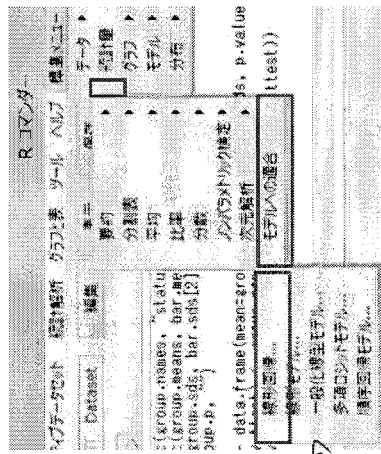
アプライオリ (A Priori)
事前計画された解析
2-way ANOVA



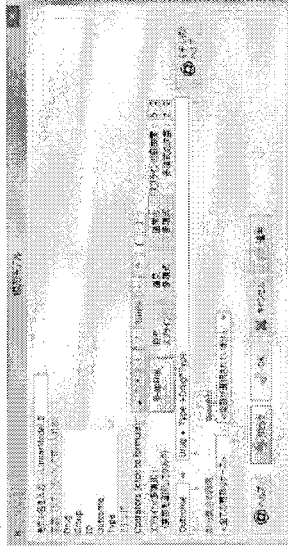
平均 標準偏差 P値
Drug=0.09333333 0.03785939 0.00624
Drug=1.116666667 0.35118846

Knockoutだけに限定して Student's T 検定

2-way ANOVA を線形回帰モデルで行う。
 1. インターアクションの項を作成する。



2-way ANOVA を線形回帰モデルで行う。



```
> summary(LinMod1.2)
Call:
lm(formula = Outcome ~ Drug + Type + Drug * Type, data = Dataset)
Residuals:
    -0.36607  -0.05647  -0.00833  0.04667  0.33333
Min       1Q       Median       3Q      Max
-0.36607  -0.05647  -0.00833  0.04667  0.33333

Coefficients:
(Intercept)  0.06233  0.10348  0.578  0.5789
Drug         0.02000  0.13483  0.194  0.6512
Type        0.87000  0.21896  3.973  0.4641 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.1896 on 8 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.8985, Adjusted R-squared:  0.8549
F-statistic: 22.61 on 3 and 8 DF, p-value: 0.002918
```

2WayANOVAを線形書きモデルの式によって表す。

$$Y = \alpha + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \beta_3 \times \text{Drug} \times X_1 \times X_2$$

Type: 1=knockout 0=wild type

Drug: 1=Drug 0=No drug

α 切片

β_1 Drugのmain effect の回帰係数

β_2 Typeのmain effect の回帰係数

β_3 Type と Drugのinteraction (cross-product)の回帰係数

2WayANOVAを線形書きモデルの式によって表す。

$$\text{Outcome} = +\beta_1 \times \text{Drug} + \beta_2 \times \text{Type} + \beta_3 \times \text{Drug} \times \text{Type}$$

Mean outcome for Drug=0 and Type=0:

$$\alpha + \beta_1 \times 0 + \beta_2 \times 0 + \beta_3 \times 0 \times 0 = \alpha$$

Mean outcome for Drug=1 and Type=0:

$$\alpha + \beta_1 \times 1 + \beta_2 \times 0 + \beta_3 \times 1 \times 0 = \alpha + \beta_1$$

Mean outcome for Drug=0 and Type=1:

$$\alpha + \beta_1 \times 0 + \beta_2 \times 1 + \beta_3 \times 0 \times 1 = \alpha + \beta_2$$

Mean outcome for Drug=1 and Type=1:

$$\alpha + \beta_1 \times 1 + \beta_2 \times 1 + \beta_3 \times 1 \times 1 = \alpha + \beta_1 + \beta_2 + \beta_3$$

回帰係数の意味

Wild type mice でDrug群とNoDrug群の平均アウトカムの群間差:

$$= \alpha + \beta 1 - \alpha$$

$$= \beta 1$$

Knockout mice でDrug群とNoDrug群の平均アウトカムの群間差:

$$= \alpha + \beta 1 + \beta 2 + \beta 3 - (\alpha + \beta 2)$$

$$= \beta 1 + \beta 3$$

Then what's $\beta 3$?

回帰係数の意味

よって,

$\beta 3$ = Wild type mice でDrug群とNoDrug群の平均アウトカムの群間差
 - Knockout mice でDrug群とNoDrug群の平均アウトカムの群間差

つまり, $\beta 3$ のP値を見ることによって, DrugとType間でインターアクションが起こっているかどうか, 言い換えれば, Drugの効果が無WildType群とKnockoutMice群で変わるかどうかを検定できる。

$H_0: \beta 3 = 0$

インターアクション例

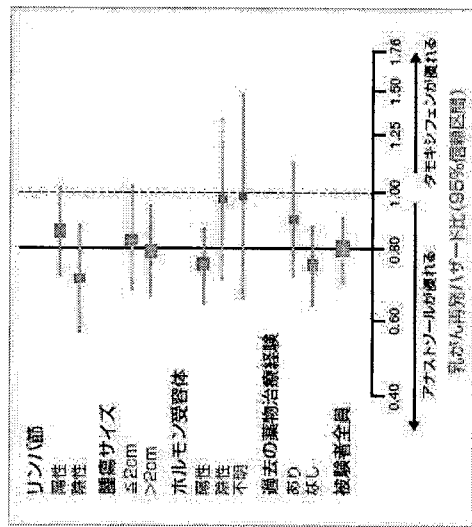


図 2 ATAC試験のサブグループ解析の結果

観察研究の統計解析 交絡と回帰モデルと傾向スコア

大阪大学医学系研究科
臨床統計疫学寄附講座
新谷歩

無作為比較(RCT)研究例

ARTICLES

Articles

Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk:
a randomised trial in general practice

Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP)

THE LANCET • Vol 357 • January 13, 2001

研究デザイン: RCT
P: 心臓病ハイリスク患者
E: アスピリン有
C: アスピリン無
O: 死亡

ランダム化臨床試験の患者背景

背景因子	アスピリン有 (N=2226)	アスピリン無 (N=2269)
年齢(平均)	64.5	64.3
男性(%)	43%(949)	42%(963)
高血圧	69%(1527)	68%(1538)
高脂血症	41%(921)	36%(821)
肥満	22%(492)	24%(544)
糖尿病	17%(377)	16%(365)
喫煙有	15%(328)	15%(339)
血圧(平均)	145	145
BMI	27.5	27.7

ランダム化が
なされているため
背景がそろおう

ランダム化臨床試験の結果

	アスピリン有 (N=2226)	アスピリン無 (N=2229)	ハット比
死亡率	2.8%(N=62)	3.4%(N=78)	0.81 (0.58-1.13)

背景が揃っているため、アウトカム
(死亡率)を直接比較できる。

信頼区間が1を含む
ため有意差なし

観察研究例：冠動脈疾患患者における、アスピリンの死亡率への影響

Aspirin Use and All-Cause Mortality Among Patients Being Evaluated for Known or Suspected Coronary Artery Disease
A Propensity Analysis

Patricia A. Cain, MD
Marko Thanasis, MD
Junko Watanabe, MD
Eugene H. Blackstone, MD
Michael S. Lauer, MD

Context Although aspirin has been shown to reduce cardiovascular morbidity and short-term mortality following acute myocardial infarction, the association between aspirin use and mortality in patients with suspected coronary artery disease is unclear.
Objectives To determine whether aspirin is associated with a mortality benefit in stable patients with known or suspected coronary disease and to identify patient characteristics that predict the maximum absolute mortality benefit from aspirin.

研究デザイン：前向き観察的コホート研究。1施設、アカデミック病院 (Cleveland Clinic Foundation)、1990-1998年、平均追跡期間3.1年、既存の心臓病のためエコーをとった6174名の患者

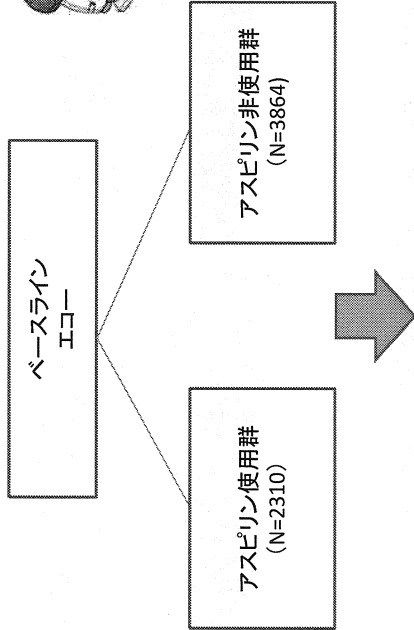
観察研究結果

Table 2. Cox Proportional Hazards Analyses of Time to Death Among Patients Using Aspirin (N = 6174)*

Model	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Unadjusted	1.08 (0.85-1.39)	.50

アスピリン使用によって死亡ハザードが8%増加しかし、有意差はなかった

どこがおかしい??????



死亡をエンドポイントとして追跡

観察研究の患者背景

背景因子	アスピリンあり N=2,310	アスピリンなし N=3,864	P値
年齢、平均 (SD)	62 (11)	56 (12)	<0.001
男性	77% (1779)	56% (2167)	<0.001
冠動脈疾患	70% (1609)	20% (778)	<0.001
糖尿病	17% (388)	11% (432)	<0.001
高血圧	53% (1224)	41% (1569)	<0.001
喫煙	10% (234)	13% (500)	0.001
冠動脈バイパス移植	30% (689)	6% (240)	<0.001
心筋梗塞	16% (369)	7% (285)	<0.001
βブロッカー服用あり	35% (811)	14% (550)	<0.001

観察研究の患者背景

背景因子	アスピリンあり N=2,310 50(44)	アスピリンなし N=3,864 56(14)	P値
年齢、性別			<0.001
身体			<0.001
冠動脈			<0.001
糖			<0.001
高			<0.001
血			<0.001
冠動脈バ			<0.001
心筋梗塞	1070(300)	170(20)	<0.001
βブロッカー服用あり	35%(811)	14%(550)	<0.001

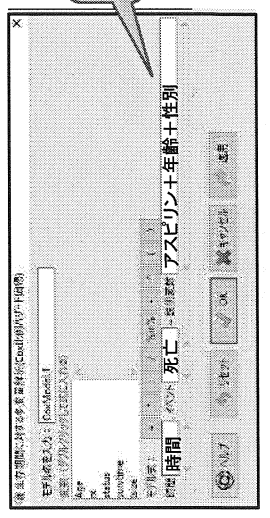
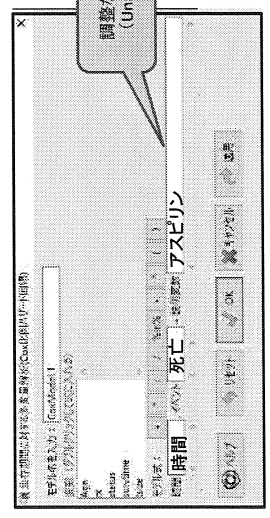
- ❖ 多変量回帰モデルによる背景調整
- ❖ 傾向スコアマッチング
- ❖ 傾向スコア逆数重み法

交絡の対処法

交絡の対処法

- ❖ 多変量回帰モデルによる背景調整

- ❖ 多変量回帰モデルによる背景調整



EZRダウンロード

EZRとは

世界中で統計家が使っている無料ソフトウェアをベースに、開発された無料統計ソフト。

結果

多変量回帰を用いた背景調整

Table 2. Cox Proportional Hazards Analyses of Time to Death Among Patients Using Aspirin (N = 6174)^a

Model	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Unadjusted	1.08 (0.85-1.39)	.50

調整なし	4.86%	アスピリン 使用あり	4.86%	アスピリン 使用なし	4.5%	ハザード比	1.08
年齢調整	3.86%	アスピリン 使用あり	3.86%	アスピリン 使用なし	4.5%	ハザード比	0.86

調整なし	4.86%	アスピリン 使用あり	4.86%	アスピリン 使用なし	4.5%	ハザード比	1.08
年齢調整	3.86%	アスピリン 使用あり	3.86%	アスピリン 使用なし	4.5%	ハザード比	0.86

結果

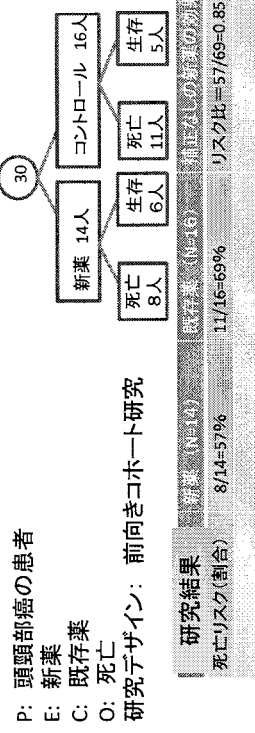
多変量回帰を用いた背景調整

	アスピリン 使用あり	アスピリン 使用なし	ハザード比
調整なし	4.86%	4.5%	1.08
年齢調整	3.86%	4.5%	0.86
性別調整	3.36%	4.5%	0.75

Table 2. Cox Proportional Hazards Analyses of Time to Death Among Patients Using Aspirin (N = 6174)^a

Model	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Unadjusted	1.08 (0.85-1.39)	.50
Adjusted for age and sex	0.75 (0.58-0.98)	.02

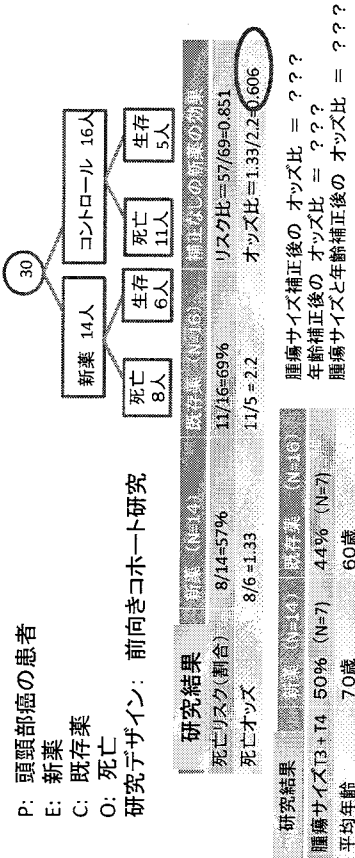
交絡の補正：統計的補正



解析してみよう！

交絡の補正：統計的補正

P: 頭頸部癌の患者
 E: 新薬
 C: 既存薬
 O: 死亡
 研究デザイン: 前向きコホート研究



新薬には腫瘍が大きく高齢の患者さんが多く含まれている。年齢や腫瘍サイズはアウトカム(死亡)の高リスクファクターであるので、新薬の死亡集の一部は患者背景の違いに依存すると考えられる。これを無視すると新薬の効果には不利となる結果となる。

P: 頭頸部癌の患者
 E: 新薬
 C: 既存薬
 O: 死亡
 研究デザイン: 前向きコホート研究

RX: 0=既存薬、1=新薬
 tsize: 0=ステージ1または2、1=ステージ3又は4
 survtime=生存時間
 Status: 0=生存、1=死亡
 Age=年齢

Age	Survival	Death	Survival	Death
45	0	0	0	0
46	0	0	0	0
47	0	0	0	0
48	0	0	0	0
49	0	0	0	0
50	0	0	0	0
51	0	0	0	0
52	0	0	0	0
53	0	0	0	0
54	0	0	0	0
55	0	0	0	0
56	0	0	0	0
57	0	0	0	0
58	0	0	0	0
59	0	0	0	0
60	0	0	0	0
61	0	0	0	0
62	0	0	0	0
63	0	0	0	0
64	0	0	0	0
65	0	0	0	0
66	0	0	0	0
67	0	0	0	0
68	0	0	0	0
69	0	0	0	0
70	0	0	0	0
71	0	0	0	0
72	0	0	0	0
73	0	0	0	0
74	0	0	0	0
75	0	0	0	0
76	0	0	0	0
77	0	0	0	0
78	0	0	0	0
79	0	0	0	0
80	0	0	0	0
81	0	0	0	0
82	0	0	0	0
83	0	0	0	0
84	0	0	0	0

EZ-Rダウンロード

EZRとは
 全世界で使われている統計家一押しのソフトウェアを駆使して、簡易インターフェイスRコマンドを用い、進化させたのがEZ-Rであり、日本語に対応しているのが我々日本人にとって大変嬉しい。

生存解析での交絡の補正
コックス比例ハザードモデル

イベント(有り無し)とイベントの時間を
用いた生存率解析

腫瘍サイズと年齢で補正するには、
モデルには rx, tsize と Age
を同時に入れる

```

coxph(Surv(tstart, tstop, event) ~ rx + tsize + Age, data = data)

```

結果

	オッズ比	95%信頼区間	P値
(Intercept)	0.000000	0.000000	0.000000
rx	1.100000	1.000000	0.000000
tsize	1.000000	1.000000	0.000000
Age	1.000000	1.000000	0.000000

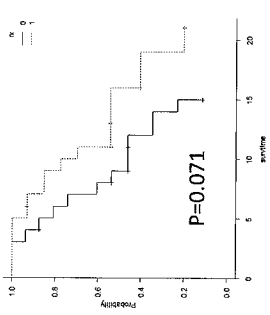
29

```

ka-summary.table <- SummaryTable(survfit1, size, sizefree)
resova(res)

```

ka-summary.table
全期間中央値 95%信頼区間 P値
rx: 14 16 0.0714
tsize: 14 16 0.0714



生存率解析での交絡の補正
コックス比例ハザードモデル

腫瘍サイズと年齢で補正するには、
モデルには rx, tsize と Age
を同時に入れる

よりあえず補正なしの
ハザード比を計算。これは
カプランマイヤー曲線に対応。
モデルには rx 以外入れない

```

coxph(Surv(tstart, tstop, event) ~ rx, data = data)

```

結果

	オッズ比	95%信頼区間	P値
(Intercept)	0.000000	0.000000	0.000000
rx	1.100000	1.000000	0.000000

31

```

coxph(Surv(tstart, tstop, event) ~ rx + tsize + Age, data = data)

```

よりあえず補正なしの
ハザード比を計算。これは
カプランマイヤー曲線に対応。
モデルには rx 以外入れない

腫瘍サイズと年齢で補正するには、
モデルには rx, tsize と Age
を同時に入れる

32

重回帰分析に入れられる説明変数の数

アウトカムが連続変数 → 線形回帰モデル → 総症例数 ÷ 15
 (例: Creatinine, GFR値など)

アウトカムが2値 → ロジスティック回帰 → イベントあり、無しの小さい方の人数 ÷ 10

生存率解析 → コックス比例ハザード回帰 → イベントありの人数 ÷ 10
 (例: 死亡・生存と生存時間)

説明変数の選び方

~~それぞれの交絡因子を100%使用して「未使用」の2群間でスコアの差を
 定やピアソンのカイ乗検定などを用いて比較し、有意差の出たもののみモデルに
 加える~~

データを一切見ず、文献や医学的見地を参照し、アウトカムである死亡に対するリス
 ク因子の中からリスクの大きい順に選び出す。

Table 1. Baseline and Baseline Characteristics According to Aspirin Use*

Variable	No. of Subjects (n = 2510)	No. Aspirin (n = 2664)	P [†] Value
Demographics			
Age, mean (SD), y	65 (11)	66 (12)	<.001
Women, No. (%)	1179 (47)	1232 (46)	<.001
Cardiovascular risk factors			
Myocardial infarction, No. (%)	398 (16)	432 (16)	<.001
Stroke, No. (%)	429 (17)	468 (17)	<.001
Peripheral vascular disease, No. (%)	324 (13)	357 (13)	<.001
Diabetes mellitus, No. (%)	1254 (50)	1331 (50)	<.001
Hypercholesterolemia, No. (%)	1605 (64)	1718 (64)	<.001
Current cigarette smoking, No. (%)	457 (18)	449 (17)	<.001
Smoking cessation, No. (%)	355 (14)	365 (14)	<.001
Family history of heart failure, No. (%)	27 (1)	25 (1)	.94
Comorbidities			
Medication use			
Beta-blocker use, No. (%)	174 (7)	178 (7)	.32
Beta-blocker use, mg, mean (SD)	12 (12)	13 (12)	.8324
Dihydropyridine calcium channel blocker use, No. (%)	811 (32)	855 (32)	<.001
Dihydropyridine calcium channel blocker use, mg, mean (SD)	428 (229)	424 (213)	<.863
Diuretic use, No. (%)	251 (10)	263 (10)	<.001
Diuretic use, mg, mean (SD)	775 (343)	785 (352)	<.001
Lipid-lowering therapy, No. (%)	349 (14)	341 (13)	<.001
Aspirin use, No. (%)	349 (14)	241 (9)	<.001
Cardiovascular outcomes			
Cardiovascular mortality, No. (%)	28 (1)	29 (1)	<.001
Cardiovascular mortality, mean (SD), days to event	50 (2)	53 (2)	<.001
Cardiovascular mortality, hazard ratio (95% CI)	1.4 (1.3)	1.4 (1.3)	<.001
Cardiovascular mortality, mean (SD), days to event	50 (2)	53 (2)	<.001
Cardiovascular mortality, hazard ratio (95% CI)	1.4 (1.3)	1.4 (1.3)	<.001
Baseline characteristics			
Baseline blood pressure, mean (SD), mm Hg	145 (23)	148 (23)	<.001
Baseline heart rate, mean (SD), beats/min	65 (13)	65 (13)	.31
Baseline serum potassium, mean (SD), mEq/L	3.6 (0.3)	3.6 (0.3)	.17
Baseline serum sodium, mean (SD), mEq/L	137 (5)	137 (5)	.15
Baseline serum creatinine, mean (SD), mg/dL	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	.15
Baseline serum creatinine, mean (SD), mg/dL	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	.15
Baseline serum creatinine, mean (SD), mg/dL	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	.15
Baseline serum creatinine, mean (SD), mg/dL	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	.15
Baseline serum creatinine, mean (SD), mg/dL	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	.15
Baseline serum creatinine, mean (SD), mg/dL	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	.15
Baseline serum creatinine, mean (SD), mg/dL	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	.15
Baseline serum creatinine, mean (SD), mg/dL	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	.15
Baseline serum creatinine, mean (SD), mg/dL	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	.15
Baseline serum creatinine, mean (SD), mg/dL	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	.15
Baseline serum creatinine, mean (SD), mg/dL	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	.15

観察研究例：冠動脈疾患患者における、アスピリンの死亡率への影響

Aspirin Use and All-Cause Mortality Among Patients Being Evaluated for Known Coronary Artery Disease

N=276 死亡
約27の説明変数を入れていることができる

How often do you take aspirin to prevent cardiovascular mortality and mortality from ischemic heart disease, stroke, and peripheral vascular disease mortality have not been well defined. While aspirin is associated with a mortality benefit in primary and secondary prevention, its use in the setting of chronic coronary disease and its ability to affect the mortality benefit of other medications is unclear.

研究デザイン： 前向き観察的コホート研究、1施設、アカデミック病院 (Cleveland Clinic Foundation)、1990-1998年、平均追跡期間3.1年、既存の心臓病のためエコーをとった6174名の患者

交絡の対処法

❖傾向スコアマッチング

傾向スコアによるマッチング(疑似ランダム化)

被験者全員			
	アスピリンあり (N=2310)	アスピリンなし (N=3864)	P値
年齢	62 (11)	56 (11)	<0.001
男性	77% (1779)	56% (2167)	<0.001
冠動脈疾患	70% (1609)	20% (778)	<0.001
糖尿病	17% (388)	11% (432)	<0.001
高血圧	53% (1224)	41% (1569)	<0.001
喫煙	10% (234)	13% (500)	0.001
冠動脈バイパス手術	30% (689)	6% (240)	<0.001
心筋梗塞	16% (369)	7% (285)	<0.001
Bプロテアーゼ服用	35% (811)	14% (550)	<0.001

マッチペアのみの解析

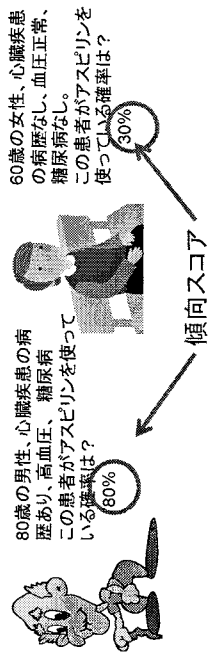
- 比較群のバランスが取れているので、RCTのデータ解析の
ように、回帰分析を用いての交絡の補正はマッチなしの解
析に比べるとそれほど重要ではない。

Table 4. Cox Proportional Hazards Analyses of Aspirin Use and Mortality Among Propensity-Matched Patients (n = 2702)*

Model	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Unadjusted	0.53 (0.38-0.74)	.002

傾向 (Propensity) スコアとは？

- 傾向スコアは各被験者が研究対象である暴露(この場合アスピリン)を使用している傾向を確率で表したものだ。
- アスピリン使用有無をアウトカム変数とするロジスティック回帰分析で得られる予測確率。説明変数には交絡因子をすべて入れる。



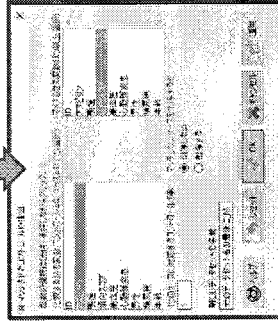
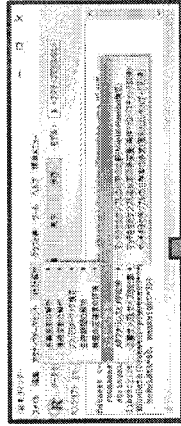
EZRで傾向スコアを作る



ID	年齢	性別	アスピリン	傾向スコア
1	47	0	0	0.01
2	47	0	1	0
3	58	1	1	0
4	78	0	1	0
5	43	0	1	0
6	93	1	0	0
7	46	1	0	0
8	83	1	1	0
9	52	0	1	0
10	74	1	0	1

傾向スコア =
 アスピリン(暴露)をアウトカムとした2値ロジスティック回帰分析で得られるアスピリンを使う確率

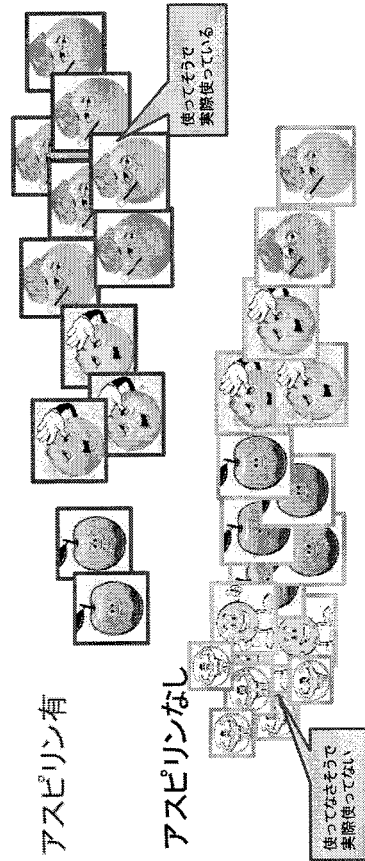
EZRで傾向スコアを作る



ID	年齢	性別	アスピリン	傾向スコア
1	47	0	0	0.01
2	47	0	1	0
3	58	1	1	0
4	78	0	1	0
5	43	0	1	0
6	93	1	0	0
7	46	1	0	0
8	83	1	1	0
9	52	0	1	0
10	74	1	0	1

アスピリン有

アスピリンなし



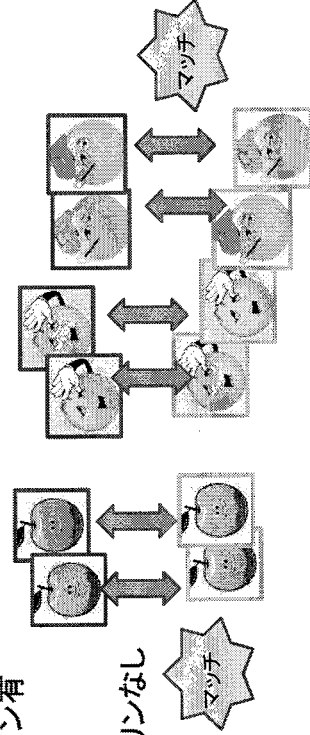
使ってなさそう
実際使っていない

使ってそう
実際使っている

傾向スコア(アスピリンを使ってそうなる確率)

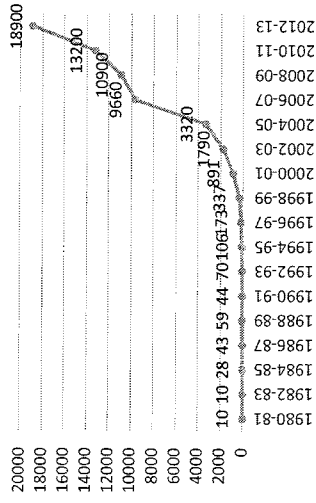
アスピリン有

アスピリンなし



傾向スコア(アスピリンを使ってそうなる確率)

Google スカラーに於ける“傾向スコア”のヒット数

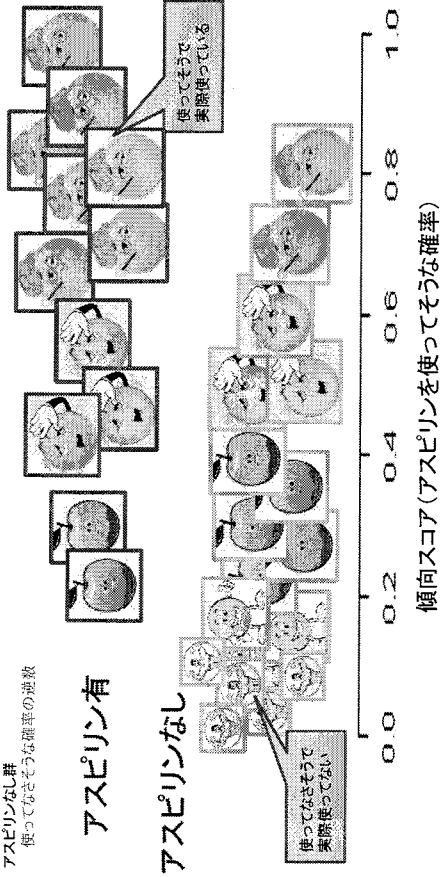


交絡の対処法

- ❖ 多変量回帰モデルによる背景調整
- ❖ 傾向スコアマッチング
- ❖ 傾向スコア逆数重み法

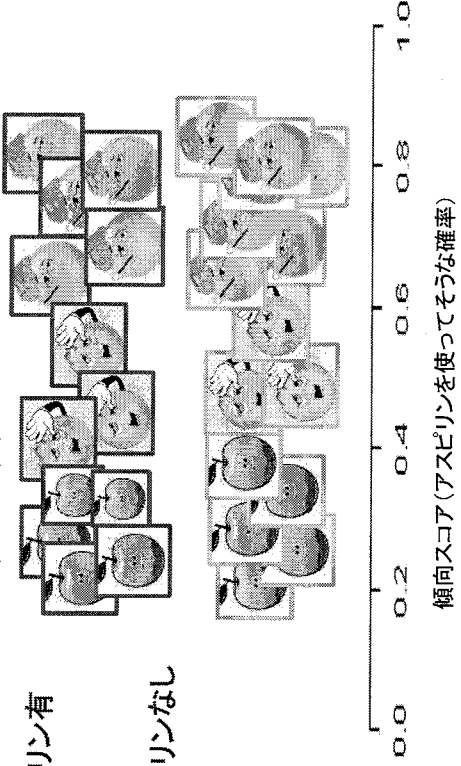
傾向スコア逆数重み法

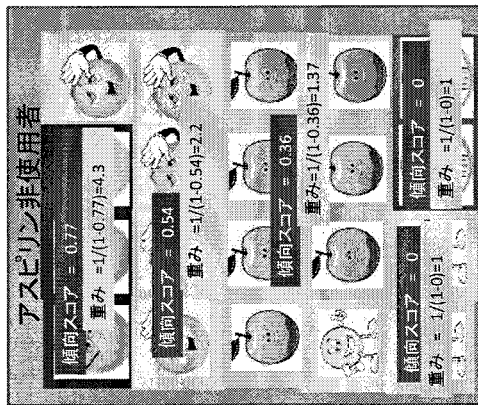
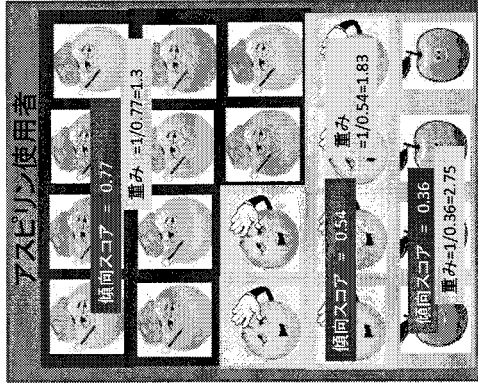
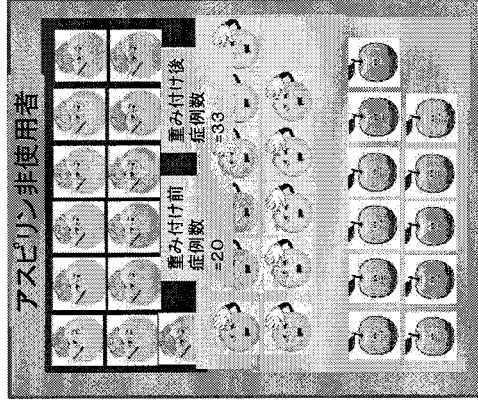
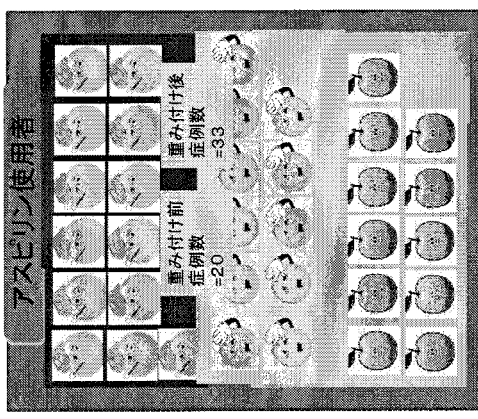
データの薄いところを水増し:
 アスピリン有群
 使ってそうな確率の逆数
 アスピリンなし群
 使ってなさそうな確率の逆数



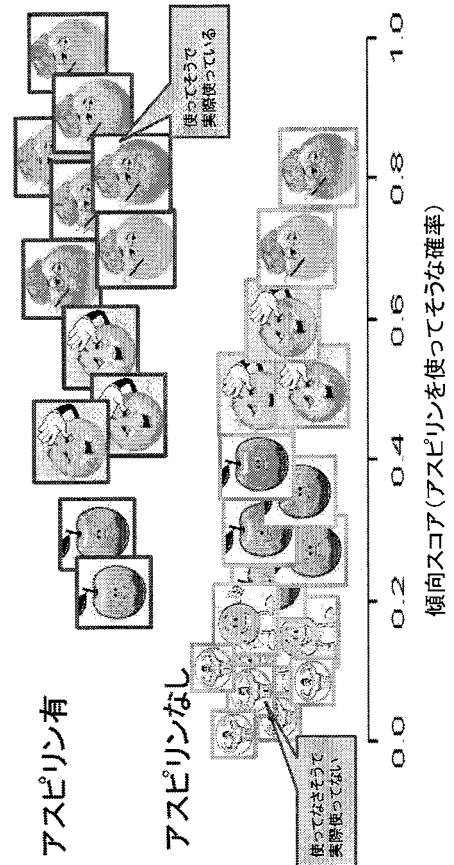
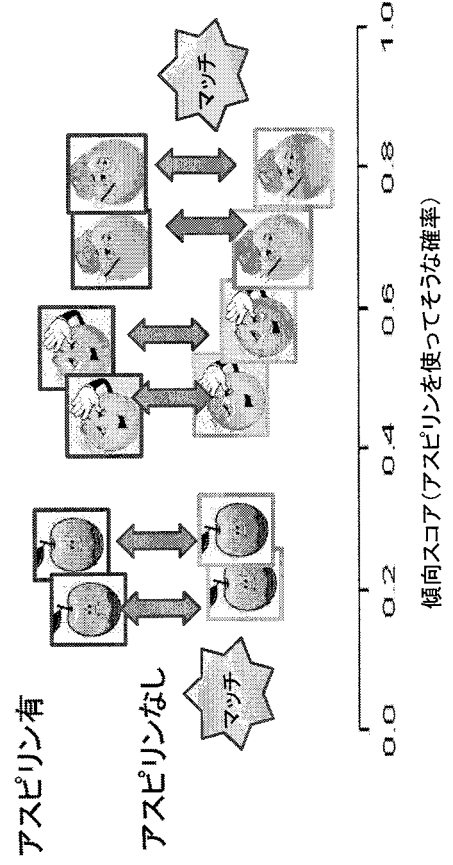
傾向スコア逆数重み法

アスピリン有
 アスピリンなし



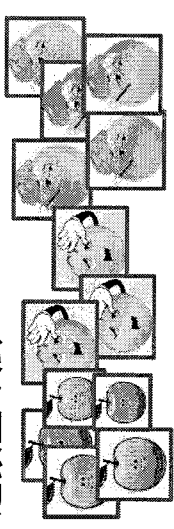


傾向スコアマッチング法

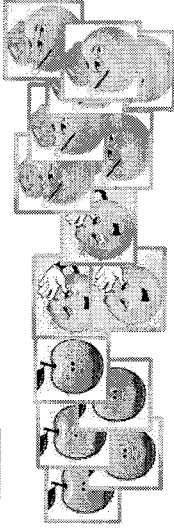


傾向スコア逆数重み法

アスピリン有

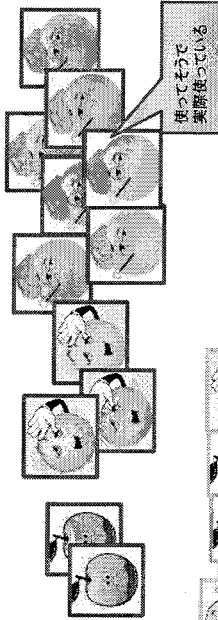


アスピリンなし

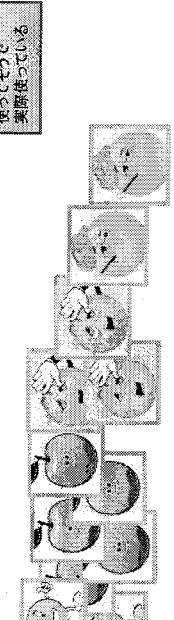


傾向スコア(アスピリンを使ってそうな確率)

アスピリン有



アスピリンなし

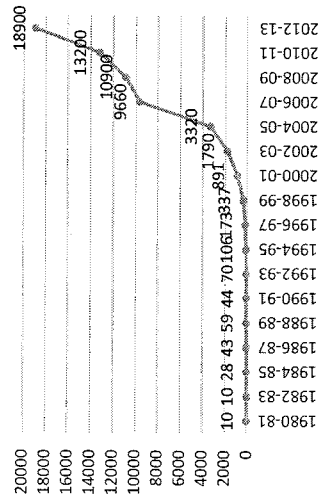


傾向スコア(アスピリンを使ってそうな確率)

使ってそう
実際使っている

使ってなさそう
実際使っていない

Google スカラーに於ける“傾向スコア”のヒット数



EZRで傾向スコアマッチング(頭頸部がんの例)

傾向スコアをロジスティック回帰を用いて作成

交絡になりうる背景因子(アウトカムのリスク因子)

投与される確率 (傾向スコア)

Case	Score
1	0.4161508
2	0.4742328
3	0.4000000
4	0.4900000
5	0.3119080
6	0.4082764
7	0.4268156
8	0.4702111
9	0.4823687
10	0.4595908
11	0.4570383
12	0.4298558
13	0.4670698
14	0.4453279
15	0.4503942
16	0.4681387
17	0.4560946
18	0.4500000
19	0.4792279
20	0.4800000
21	0.4800000
22	0.4638888
23	0.4700000
24	0.4800000
25	0.4700000
26	0.4800000
27	0.4800000
28	0.4800000
29	0.4800000
30	0.4800000
31	0.4800000
32	0.4800000

EZRで傾向スコアマッチング(頭頸部がんの例)

計算した傾向スコアをデータベースに加える

計算された傾向スコアをデータベースに加える

ID	傾向スコア
1	0.0941396023
2	0.0521608053
3	0.0515888125
4	0.0517717744
5	0.0528282828
6	0.0528282828
7	0.0528282828
8	0.0528282828
9	0.0528282828
10	0.0528282828
11	0.0528282828
12	0.0528282828
13	0.0528282828
14	0.0528282828
15	0.0528282828
16	0.0528282828
17	0.0528282828
18	0.0528282828
19	0.0528282828
20	0.0528282828
21	0.0528282828
22	0.0528282828
23	0.0528282828
24	0.0528282828
25	0.0528282828
26	0.0528282828
27	0.0528282828
28	0.0528282828
29	0.0528282828
30	0.0528282828
31	0.0528282828
32	0.0528282828
33	0.0528282828
34	0.0528282828
35	0.0528282828
36	0.0528282828
37	0.0528282828
38	0.0528282828
39	0.0528282828
40	0.0528282828
41	0.0528282828
42	0.0528282828
43	0.0528282828
44	0.0528282828
45	0.0528282828
46	0.0528282828
47	0.0528282828
48	0.0528282828
49	0.0528282828
50	0.0528282828

提案される確率 (傾向スコア)

EZRで傾向スコアマッチング(頭頸部がんの例)

計算した傾向スコアでマッチング

計算した傾向スコアでマッチング

ID	傾向スコア	マッチング結果
1	0.0941396023	0
2	0.0521608053	0
3	0.0515888125	0
4	0.0517717744	0
5	0.0528282828	1
6	0.0528282828	1
7	0.0528282828	1
8	0.0528282828	1
9	0.0528282828	1
10	0.0528282828	1
11	0.0528282828	1
12	0.0528282828	1
13	0.0528282828	1
14	0.0528282828	1
15	0.0528282828	1
16	0.0528282828	1
17	0.0528282828	1
18	0.0528282828	1
19	0.0528282828	1
20	0.0528282828	1
21	0.0528282828	1
22	0.0528282828	1
23	0.0528282828	1
24	0.0528282828	1
25	0.0528282828	1
26	0.0528282828	1
27	0.0528282828	1
28	0.0528282828	1
29	0.0528282828	1
30	0.0528282828	1
31	0.0528282828	1
32	0.0528282828	1
33	0.0528282828	1
34	0.0528282828	1
35	0.0528282828	1
36	0.0528282828	1
37	0.0528282828	1
38	0.0528282828	1
39	0.0528282828	1
40	0.0528282828	1
41	0.0528282828	1
42	0.0528282828	1
43	0.0528282828	1
44	0.0528282828	1
45	0.0528282828	1
46	0.0528282828	1
47	0.0528282828	1
48	0.0528282828	1
49	0.0528282828	1
50	0.0528282828	1

マッチID、IDと4が解析から外されている。

EZRで傾向スコアマッチング(頭頸部がんの例)

マッチングした子データアウトカムを解析 (マッチIDは特に解析では考慮せず、通常の解析を行う)

傾向スコアの分布

score	Probability
0	0.00
5	0.10
10	0.20
15	0.30
20	0.40
25	0.50
30	0.60
35	0.70
40	0.80
45	0.90
50	1.00

Number at risk

score	Number at risk
0	14
5	11
10	6
15	1
20	0

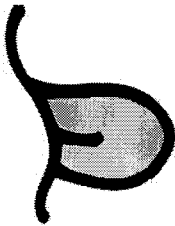
舌がん手術のリンパ節の予防郭清の効果は?



多施設共同T1-2N0M0舌扁平上皮癌に予防郭清を行う ことの是非についての後ろ向き研究

- 東海大学医学部外科系口腔科学講座¹⁾
 長崎大学口腔腫瘍学講座²⁾
 横州大学医学部歯科口腔科学講座³⁾
 奈良県立医科大学医学部口腔科学講座⁴⁾
 豊後大学歯学部口腔科学講座⁵⁾
 大阪大学大学院歯学研究科口腔科学第一教室⁶⁾
 北海道大学大学院歯学研究科口腔科学講座⁷⁾
 吉岡大学医学部 歯学部口腔科学分科⁸⁾
 兵庫医科大学 歯学部口腔科学分科⁹⁾
 神戸大学大学院医学研究科口腔科学分科¹⁰⁾
 〇大鶴光博¹⁾・大田真英¹⁾・梅田正博²⁾・柳本篤市²⁾・栗田浩³⁾・横田孝広³⁾・梅田忠昭⁴⁾
 山川延宏⁴⁾・上田倫弘⁵⁾・山下徹郎⁵⁾・大倉正也⁶⁾・相川五郎⁶⁾・大廣 洋一⁷⁾・栗林和代⁷⁾
 山下善弘⁸⁾・長井健太郎⁸⁾・野口一馬⁹⁾・岸本裕亮⁹⁾・長谷川 巧実¹⁰⁾・吉森孝英¹⁰⁾・横田祐也¹⁰⁾
 内藤博之¹¹⁾

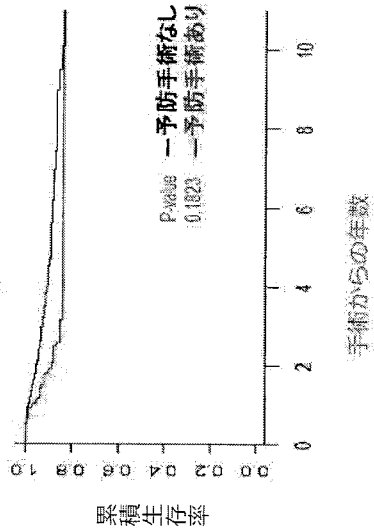
どのくらいの深さで
予防手術をする？



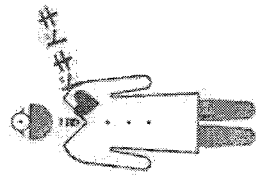
予防手術をした患者さんの特徴(全症例)

変数名	予防手術あり (N=131)	予防手術なし (N=1103)	P値
人数	62.00 (45.60, 71.00)	64.00 (53.00, 73.00)	P=0.031
年齢			
性別	89 (67.9%)	636 (57.7%)	P=0.024
T分類	119 (90.8%)	417 (37.8%)	P<0.001
がんの深さ 亡くなった人	9.00 (7.00, 13.00)	3.00 (1.00, 5.00)	P<0.001
	112 (85.5%)	995 (90.2%)	P=0.093
WHO分類 1	85 (64.9%)	785 (71.2%)	P=0.002
WHO分類 2	36 (27.5%)	270 (24.5%)	
WHO分類 3	10 (7.6%)	26 (2.4%)	
WHO分類 CIS	0 (0.0%)	22 (2.0%)	

全症例



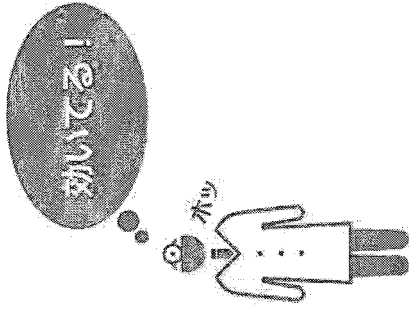
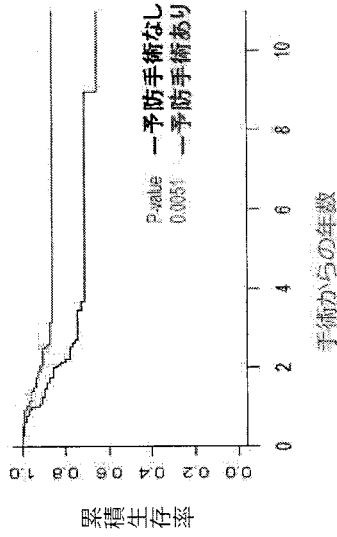
効いてない?!



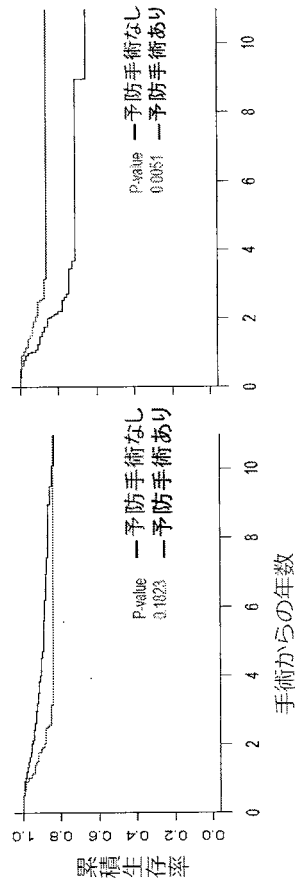
予防手術をした患者さんの特徴(背景を揃えた比較)

変数名	予防手術あり (N=101)	予防手術なし (N=101)	P値
人数			
年齢	62.00 (44.00, 70.00)	58.00 (48.00, 70.00)	P=0.649
性別	66 (65.3%)	65 (64.4%)	P=0.883
病分類	89 (88.1%)	83 (82.2%)	P=0.235
がんの深さ	8.00 (5.00, 10.00)	8.00 (6.00, 10.00)	P=0.87
WHO分類 1	70 (69.3%)	65 (64.4%)	P=0.584
WHO分類 2	27 (26.7%)	29 (28.7%)	
WHO分類 3	4 (4.0%)	7 (6.9%)	
WHO分類 CIS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

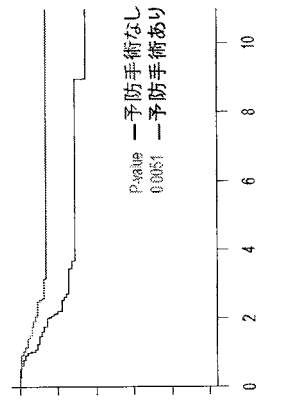
背景を揃えた比較



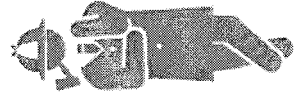
全症例



背景を揃えた比較

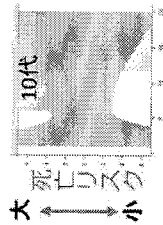


Why?



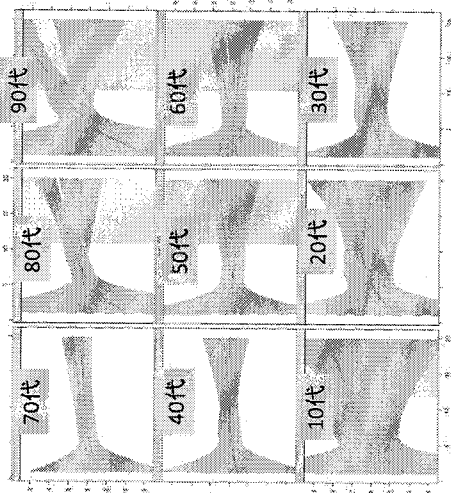
予防手術の効果が逆転した!

予防手術あり
 予防手術なし
 効果 P<.05
 逆効果 P<.05



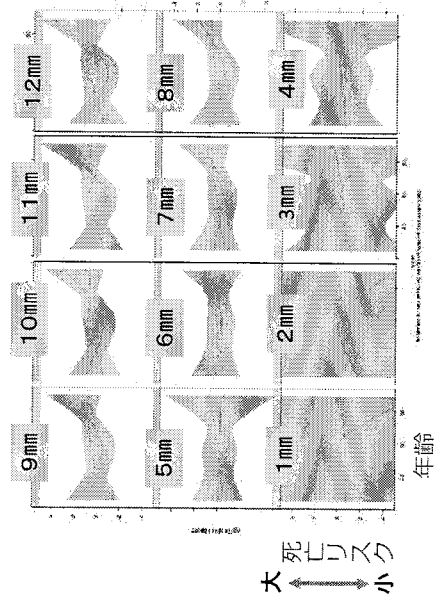
がんの深さ

大死リスク
↑
↓
小



50代・60代
約10mm以上で効果あり

10代・80代・90代
約10mm以上で逆効果



大死リスク
↑
↓
小

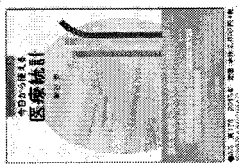
年齢

観察研究のデータ解まとめ

- 観察研究では、無作為割り付けがないので、患者背景の違いに注意。ここを無視すると見たい暴露因子の効果にバイアスがかかる。交絡の調整は観察研究の肝である
- 交絡の調整には、多変量回帰モデルによる調整法と、傾向スコアによる調整法がよく用いられる。
- 多変量回帰モデル、傾向スコアによる交絡の補正は未測定因子の交絡には対処できない(RCTは対処できる)。

今日から使える 医療統計

論文を紐解くための
統計学の極意がここに



米国の生物統計家として20年の豊富なキャリアを持つ著者が、熟知した「医療系論文」に多用される統計的「論文集」で「ポイント」を解説。"で読めるだけ"形式を脱却し、今日から使える統計学の知識を、著者に例題/具体例/マテリアルを印し込みつつ本物形式で伝授。論文を紐解くための統計学の極意がここに。大きな反響を呼んだ「週刊医学界新聞」連載、待望の単行本化。

- 目次
- Chapter 1 統計の基礎知識 - 統計ってなんなの?
 - Chapter 2 クラフの読み方、使い方
 - Chapter 3 医学統計学のための読み方
 - Chapter 4 文脈と前提分析モデル
 - Chapter 5 検定とパワー計算
 - Chapter 6 多変量検定
 - Chapter 7 中間検定
 - Chapter 8 医学統計学 - 説明変数の選び方
 - Chapter 9 シンダム化比較試験(RCT)におけるアータリ
 - Chapter 10 インターアクション (交互作用)
 - Chapter 11 効果・特異性
 - Chapter 12 効果・非効果の検定
 - Chapter 13 オブザーベイション

みんなの医療統計

12日間で
基礎理論とEZRを
完全マスター!

○新谷 歩



3月23日刊行

大規模オンラインオープンコース

Starts on January 19, 2016

edX COURSES

Introduction to Applied Biostatistics: Statistics for Medical Research

University of Osaka

150か国、8400人登録

osaka

医学統計科目等履修生プログラム

講義担当教員
新谷 歩 大阪大学医学部医科学科
大阪大学大学院医学系研究科
臨床統計学専攻准教授

医学統計学総論 (3単位)
医学論文からの要約を用いながら、基礎理論、EZRの活用、EZRの活用によるデータの分析、実践的なEZRの活用、EZRの活用によるデータの分析、実践的なEZRの活用

申し込みは2月初旬ごろ
詳しくは講座ウェブサイトをご覧ください!

stat.academy.jp

http://stat.academy.jp

レポート（クラスター）データの解析

1

Motivating Example

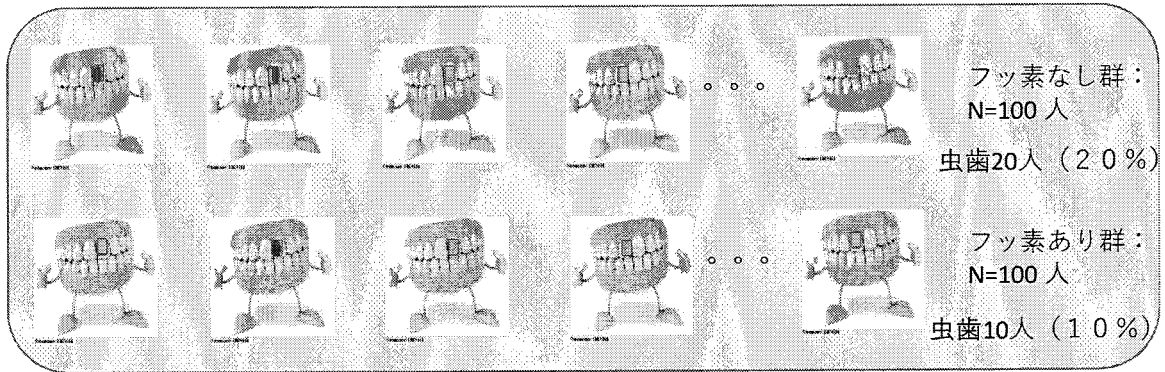
虫歯予防（フッ素など）の効果を調べる無作為割り付け試験
200本の歯をランダムに割り付ける
解析データのユニット：歯

結果：

フッ素加工の歯の虫歯割合	10%
フッ素加工なしの歯の虫歯割合	20%

デザイン1：1人から1歯

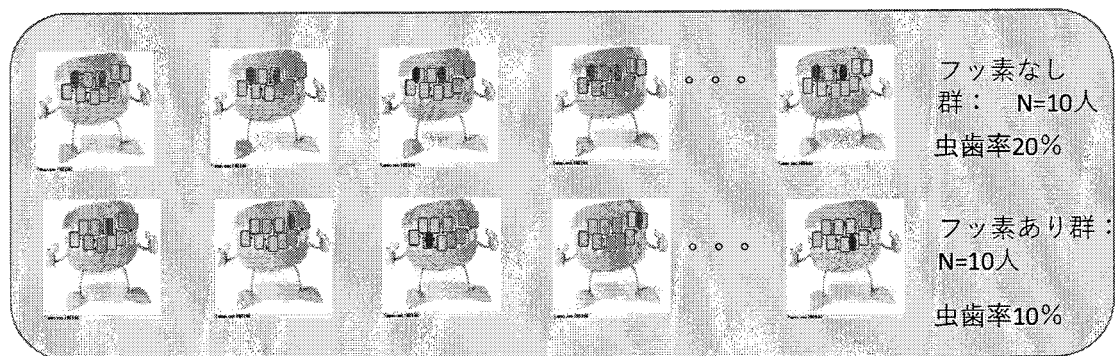
100人をフッ素あり、100人をフッ素なしに割り付ける



デザイン2：1人から10歯

10人をフッ素あり、10人をフッ素なしに割り付ける

結果1：フッ素あり群はそれぞれ1本虫歯



デザイン2：1人から10歯

10人をフッ素あり、10人をフッ素なしに割り付ける

結果2：フッ素あり群の一人に10本虫歯

なし群は二人が10本虫歯

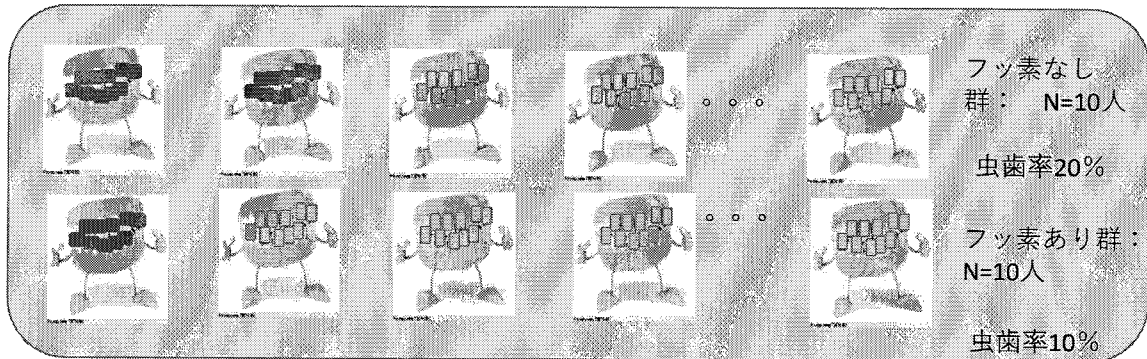


表 回帰分析モデルを選択する際の4つのチェックポイント

ID	虫歯	フッ素
1	0	0
2	0	0
3	1	0
4	1	0
5	0	0
6	1	1
7	0	1
8	0	1
9	0	1
10	0	1
11	0	1
12	1	0
13	1	0
14	0	0
15	0	0

	連続変数	正規分布	暴露因子1つにつき 15	線形回帰モデル
	連続変数	非正規分布		線形回帰モデル*
	順序変数			順序ロジスティック回帰
データは1回のみ採取	2値変数		暴露因子1つにつき、アウトカムのカテゴリーが少ないほうの数が10	2値ロジスティック回帰
	名義変数(カテゴリー数 ≥ 3)			多項ロジスティック回帰
	打ち切り例のある2値変数(生存時間解析)		暴露因子1つにつき、アウトカムのイベント数10	コックス比例ハザードモデル
各患者からデータは繰り返し取られている	連続変数	正規分布		混合効果モデル、一般化推定方程式
	連続変数	非正規分布		混合効果モデル*、一般化推定方程式*
	順序変数			一般化推定方程式
	名義変数(カテゴリー数 ≥ 3)			一般化推定方程式

*正規分布になるようアウトカムを変換する。

●表 回帰分析モデルを選択する際の4つのチェックポイント

ID	虫歯	フッ素		連続変数	正規分布	暴露因子1つにつき15	線形回帰モデル	
1	0	0	データは1回のみ採取	連続変数	正規分布		線形回帰モデル	
1	0	0		連続変数	非正規分布		線形回帰モデル*	
1	1	0		順序変数			順序ロジスティック回帰	
1	1	0		2値変数		暴露因子1つにつき、アウトカムのカテゴリーが少ないほうの数が10	2値ロジスティック回帰	
1	0	0		名義変数(カテゴリー数 ≥ 3)			多項ロジスティック回帰	
1	1	1		打ち切り例のある2値変数(生存時間解析)		暴露因子1つにつき、アウトカムのイベント数10	コックス比例ハザードモデル	
1	0	1		各患者からデータは繰り返し取られている	連続変数	正規分布		混合効果モデル、一般化推定方程式
1	0	1			連続変数	非正規分布		混合効果モデル、一般化推定方程式
2	0	1			順序変数			一般化推定方程式
2	1	0			名義変数(カテゴリー数 ≥ 3)			一般化推定方程式
2	1	0						
2	0	0						
2	0	0						

*正規分布になるようアウトカムを交換する。

第253号 2011年4月20日 医学書院

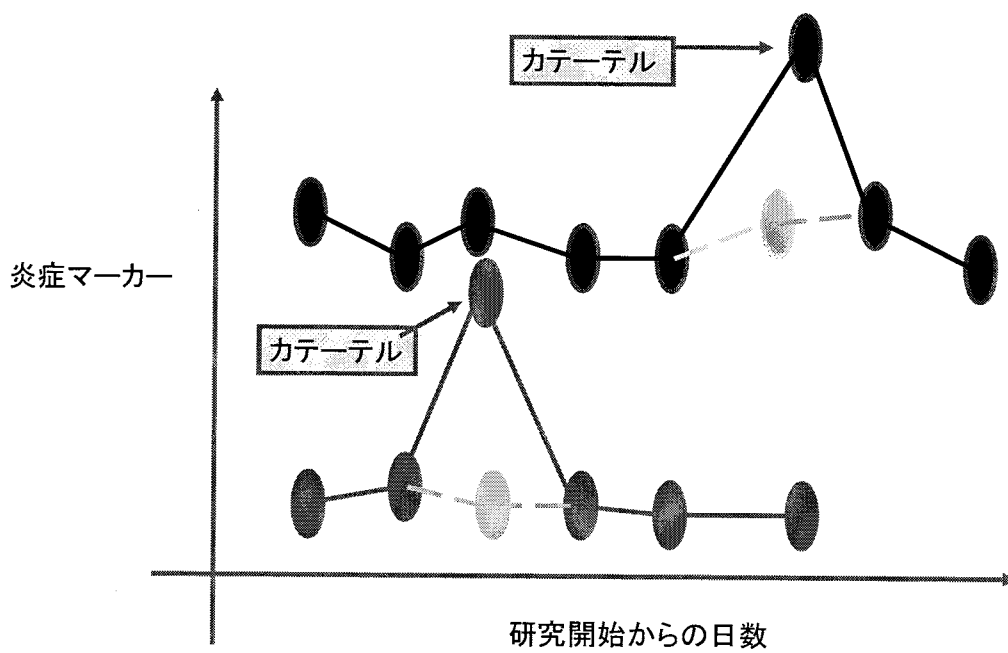
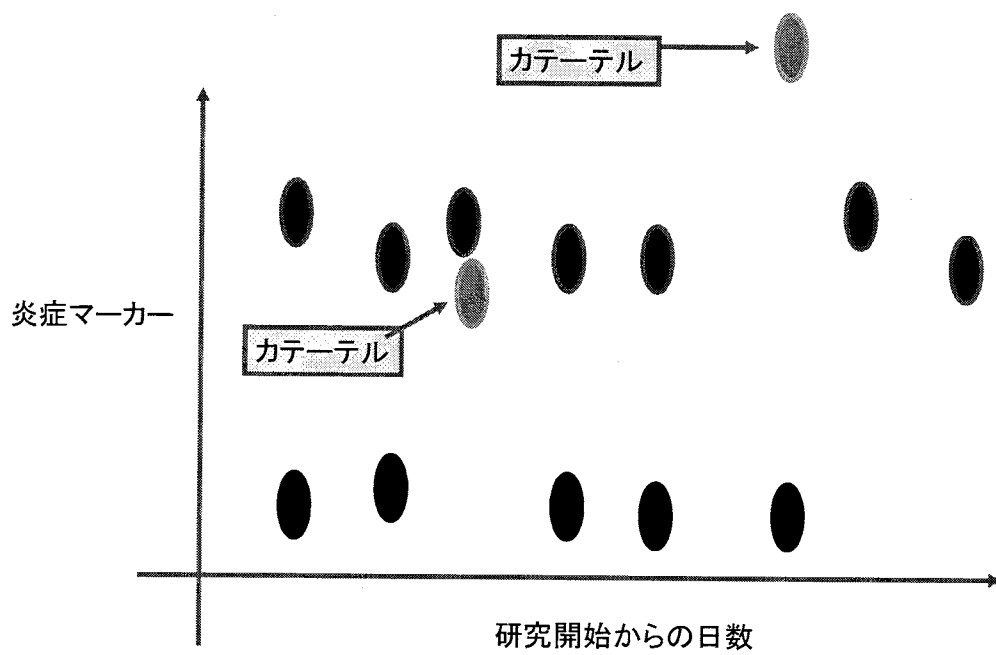
今日から使える
医療統計学講座

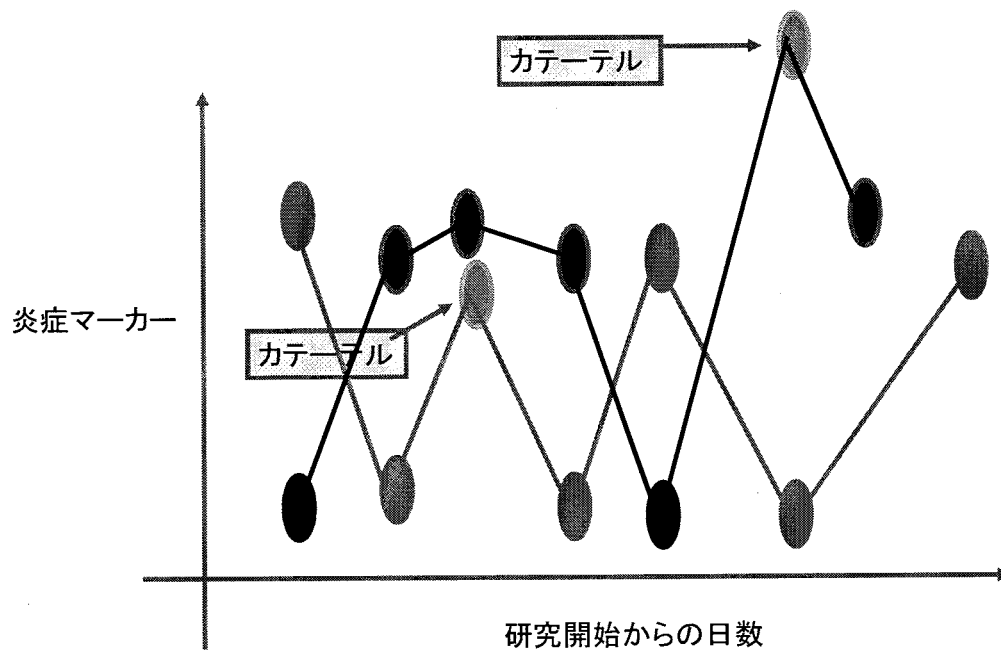
第253号
回帰分析モデルの選び方

新刊表 医療ワンダー・ビジネス大学出版部・医療統計学

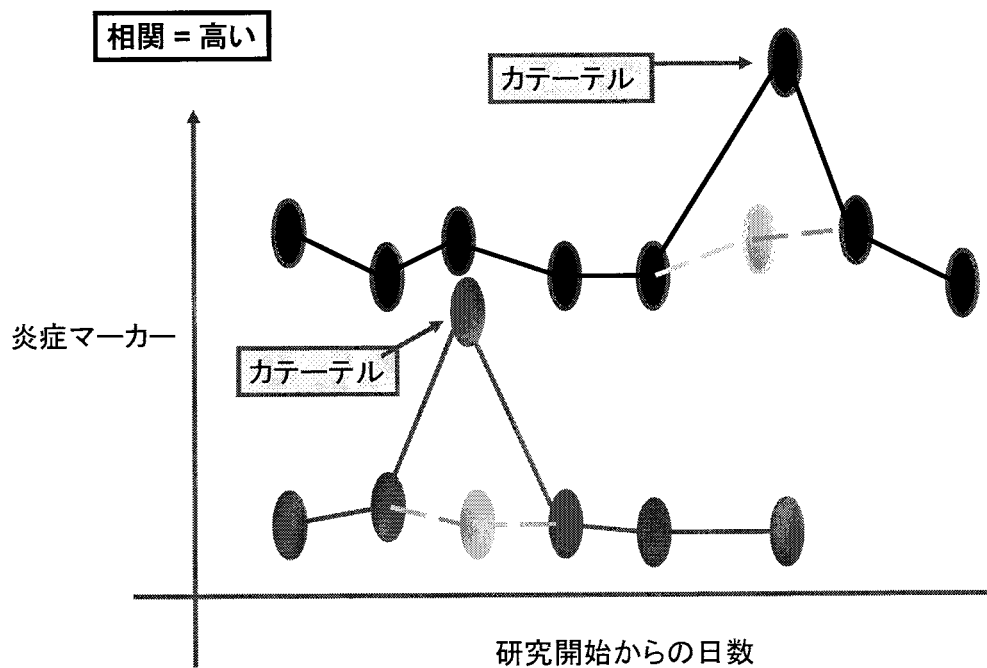
解析結果

	ロジスティック回帰	GEE回帰
デザイン1	p = 0.052	p = 0.052
デザイン2 結果1	p = 0.052	p < 0.000000 1
デザイン2 結果2	p = 0.052	p = 0.54

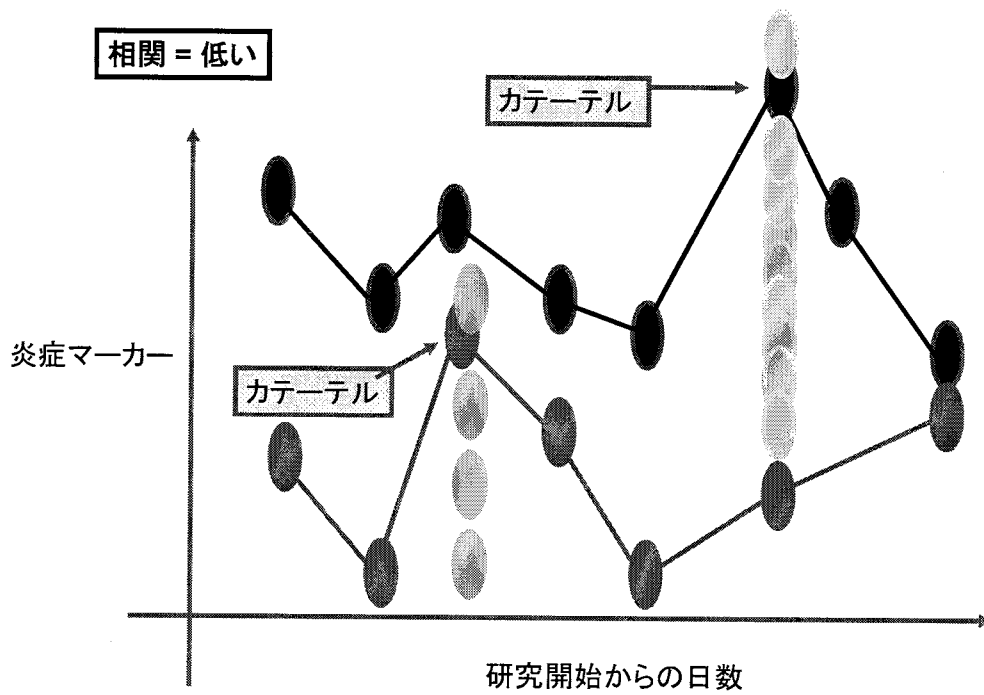




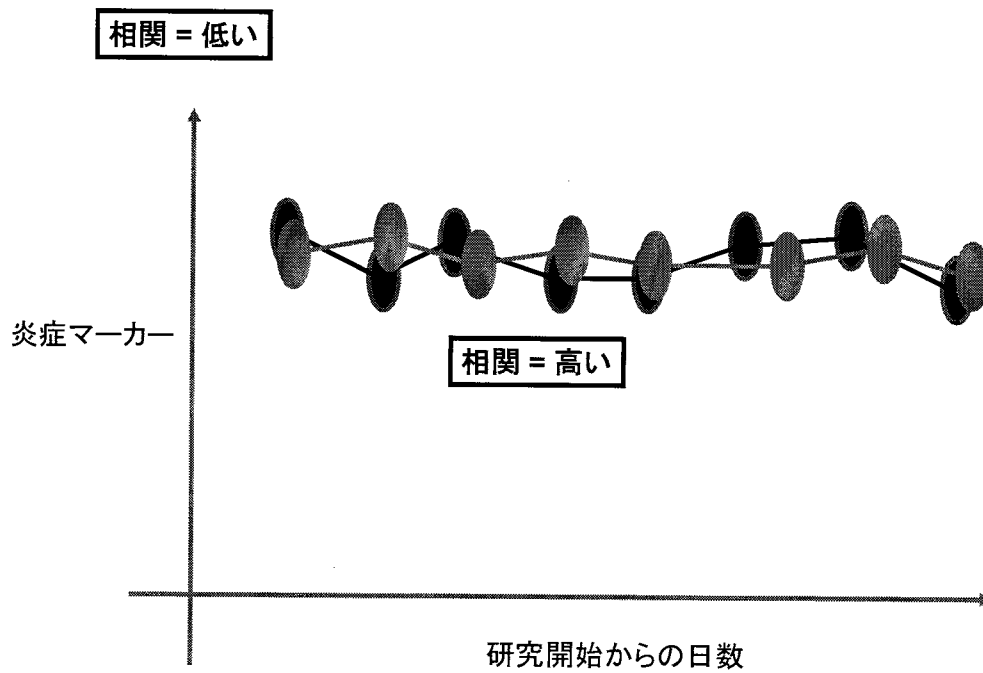
Ayumi Shintani, Ph.D., M.P.H.



Ayumi Shintani, Ph.D., M.P.H.



Ayumi Shintani, Ph.D., M.P.H.



Ayumi Shintani, Ph.D., M.P.H.

繰り返しデータの相関とは？

データの相関が強ければ強いほど繰り返しを考慮に入れた解析と入れない解析で結果が変わる

級数内相関(Intra-class Correlation Coefficient)

$$= \frac{\text{患者間のデータのバラつき}}{\text{患者間のデータのバラつき} + \text{患者内でのデータのバラつき}}$$

つまり、繰り返しデータの相関とは以下の時に高くなる

被験者間で相違

-> 虫歯になりやすい子と、なりにくい子がいる

被験者ごとのアウトカムが類似

-> 虫歯になりやすい口内環境を持つ子は虫歯が多い

治療者間で相違

-> 治療成績の良い医師とそうでない医師がいる

治療者ごとのアウトカムが類似

-> うまい治療者の治療を受けた患者さんはアウトカムが良い

治療者内でクラスター

時間でリピート (患者内でクラスター)

被験者ID	治療者ID	虫歯あり	術式
1	1	0	0
2	1	0	0
3	1	1	0
4	1	1	0
5	1	0	0
6	1	1	1
7	1	0	1
8	1	0	1
9	1	0	1
10	2	0	1
11	2	0	1
12	2	1	0
13	2	1	0
14	2	0	0
15	2	0	0

ID	時間	虫歯	術式
1	1	0	0
1	2	0	0
1	3	1	0
1	4	1	0
1	5	0	0
1	6	1	1
1	7	0	1
1	8	0	1
1	9	0	1
1	10	0	1
2	1	0	1
2	2	1	0
2	3	1	0
2	4	0	0
2	5	0	0

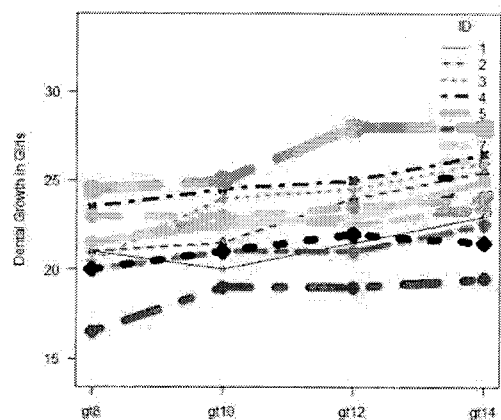
解析してみよう！

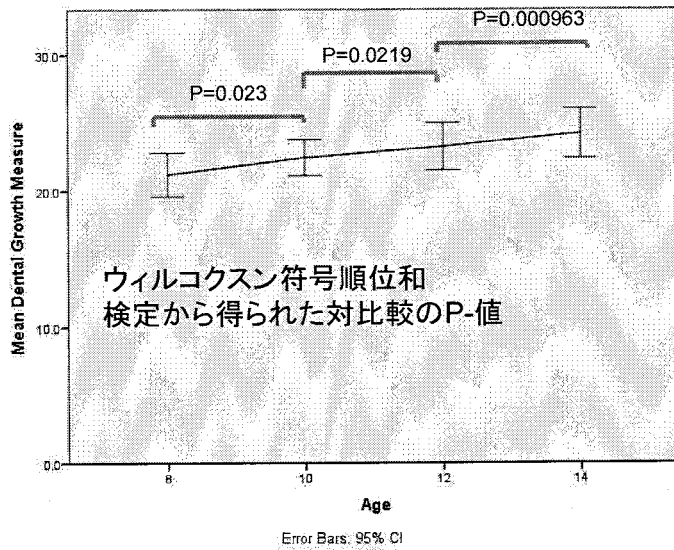
例1: 1群で時間によってアウトカムの平均値が変わることを検定

11人の女の子の脳下垂体と翼突上顎裂の距離を8歳、10歳、12歳、14歳時点の4時点で比較してみましょう。データセットは【dental.growth.csv】を使います。

それぞれの年齢における脳下垂体と翼突上顎裂の距離を比べると、それぞれの年齢群に入っているデータは同じ女の子からくり返し測定されているので、比較群間が対応している（関連している）とみなします。フリードマン検定に必要なデータは、1人が1行に入っている横のフォーマットを用います。

ID	gt8	gt10	gt12	gt14
1	21	20	21.5	23
2	21	21.5	24	25.5
3	20.5	24	24.5	26
4	23.5	24.5	25	26.5
5	21.5	23	22.5	23.5
6	20	21	21	22.5
7	21.5	22.5	23	25
8	23	23	23.5	24
9	20	21	22	21.5
10	16.5	19	19	19.5
11	24.5	25	26	28





フリードマン検定

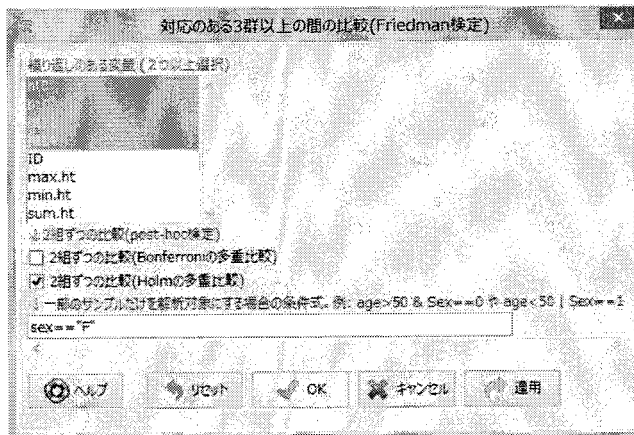
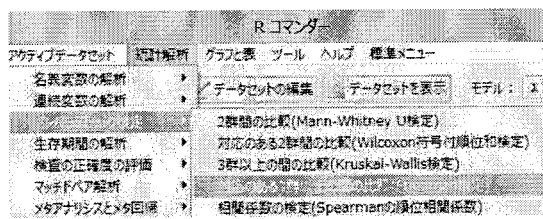
H0: 全ての年齢で分布が等しい
 $p < 0.001$

解釈: 少なくともどこか一つで違いがある。

よって、それぞれの対比較においてP値は補正しなくてもよい。

EZR でフリードマン検定を行う

横のフォーマットのデータセットを使用



```
> growth.hori
  ID sex  ht8  ht10 ht12 ht14
1  1  F  21.0 20.0 21.5 23.0
2  2  F  21.0 21.5 24.0 25.5
3  3  F  20.5 24.0 24.5 26.0
4  4  F  23.5 23.5 25.0 26.5
5  5  F  21.5 23.0 22.5 23.5
6  6  F  20.0 21.0 21.0 22.5
7  7  F  21.5 22.5 23.0 25.0
8  8  F  23.0 23.0 23.5 24.0
9  9  F  20.0 21.0 22.0 21.5
10 10 F  16.5 19.0 19.0 19.5
11 11 F  24.5 25.0 28.0 28.0
12 12 M  26.0 25.0 29.0 31.0
13 13 M  21.5 22.5 23.0 24.5
14 14 M  23.0 22.5 24.0 27.5
```

Friedman rank sum test

対応のある3群以上の間の比較
 (Friedman検定) P値 = 3.14e-06

フリードマン検定は単変量解析なので無作為化されていない研究には使えない
 背景調整のできる回帰分析が必要

レポートデータの入力フォーマットを変換

縦のデータ

```
> growth.long
  ID sex age  ht  id
1.1  1  F  1 21.0  1
2.1  2  F  1 21.0  2
3.1  3  F  1 20.5  3
4.1  4  F  1 23.5  4
5.1  5  F  1 21.5  5
6.1  6  F  1 20.0  6
7.1  7  F  1 21.5  7
8.1  8  F  1 23.0  8
9.1  9  F  1 20.0  9
10.1 10  F  1 16.5 10
11.1 11  F  1 24.5 11
12.1 12  M  1 26.0 12
13.1 13  M  1 21.5 13
14.1 14  M  1 23.0 14
15.1 15  M  1 25.5 15
16.1 16  M  1 20.0 16
17.1 17  M  1 24.5 17
18.1 18  M  1 22.0 18
19.1 19  M  1 24.0 19
20.1 20  M  1 23.0 20
21.1 21  M  1 27.5 21
22.1 22  M  1 23.0 22
23.1 23  M  1 21.5 23
24.1 24  M  1 17.0 24
```

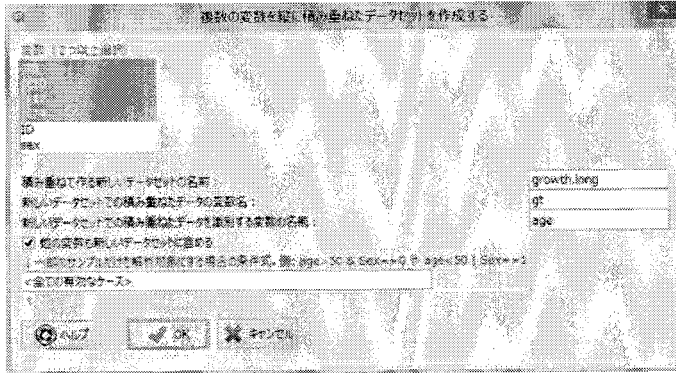
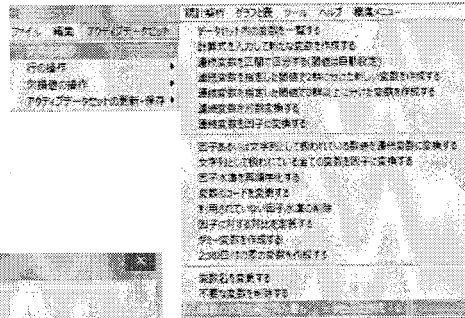
横のデータ

```
> growth.hori
  ID sex  ht0 ht10 ht12 ht14
1  1  F 21.0 20.0 21.5 23.0
2  2  F 21.0 21.5 24.0 25.5
3  3  F 20.5 24.0 24.5 26.0
4  4  F 23.5 24.5 25.0 26.5
5  5  F 21.5 23.0 22.5 23.5
6  6  F 20.0 21.0 21.0 22.5
7  7  F 21.5 22.5 23.0 25.0
8  8  F 23.0 23.0 23.5 24.0
9  9  F 20.0 21.0 22.0 21.5
10 10 F 16.5 19.0 19.0 19.5
11 11 F 24.5 25.0 28.0 28.0
12 12 M 26.0 25.0 29.0 31.0
13 13 M 21.5 22.5 23.0 26.5
14 14 M 23.0 22.5 24.0 27.5
```

Transforming Horizontal Data to Longitudinal Data

Restructure data from horizontal to longitudinal format (1)

EZRでは横のデータを縦には出来ますが、縦を横にできません。横から縦はRコンソールを用います。



Transforming Longitudinal Data to Horizontal Data

```
growth.hori2=reshape(growth.long, timevar = "age", idvar = "id", direction = "wide",
v.names= "gt")
```

```
>> growth.hori2
  ID sex id ht.1 ht.2 ht.3 ht.4
1.1 1  F  1 21.0 20.0 21.5 23.0
2.1 2  F  2 21.0 21.5 24.0 25.5
3.1 3  F  3 20.5 24.0 24.5 26.0
4.1 4  F  4 23.5 24.5 25.0 26.5
5.1 5  F  5 21.5 23.0 22.5 25.8
6.1 6  F  6 20.0 21.0 21.0 22.5
7.1 7  F  7 21.5 22.5 23.0 25.0
8.1 8  F  8 23.0 23.0 23.5 24.0
9.1 9  F  9 20.0 21.0 22.0 21.5
10.1 10 F 10 16.5 19.0 19.0 19.5
11.1 11 F 11 24.5 25.0 26.0 26.0
12.1 12 M 12 26.0 25.0 29.0 31.0
13.1 13 M 13 21.5 22.5 23.0 26.5
14.1 14 M 14 23.0 22.5 24.0 27.5
15.1 15 M 15 25.5 27.5 26.5 27.0
16.1 16 M 16 20.0 23.5 22.5 26.0
17.1 17 M 17 24.5 28.5 27.0 28.5
18.1 18 M 18 22.0 22.0 24.5 26.5
19.1 19 M 19 24.0 21.5 24.5 26.5
20.1 20 M 20 23.0 20.5 31.0 26.0
21.1 21 M 21 27.5 28.0 31.0 31.5
22.1 22 M 22 23.0 23.0 23.5 25.0
23.1 23 M 23 21.5 23.5 24.0 28.0
24.1 24 M 24 17.0 24.5 26.0 29.5
25.1 25 M 25 22.5 25.5 26.5 26.5
```

Generalized least square 法 (混合効果モデルと記載されることもあります)

```
#Linear and Nonlinear Mixed Effects Models
library(nlme)
#女の子だけ入ったデータセットを作成(縦のフォーマット)
dataF=subset(growth.long, sex=="F")

f.factor<-glst(gt~factor(age), data=dataF, correlation=corCAR1(form=~age|id), method="REML",
na.action="na.omit")

summary(f.factor)
```

```
> summary(f)
Generalized least squares fit by REML
Model: gt ~ factor(age)
Data: subset(growth.long, sex == "F")
AIC BIC logLik
151.6785 161.8118 -69.83927

Correlation Structure: Continuous AR(1)
Formula: ~age | id
Parameter estimate(s):
Phi
0.946736
```

混合効果モデルを用いた解析でPaired T検定で得られるP値と同等なP値が得られる。こちらの方法の利点は、アウトカムで欠損値があっても全データを解析に入れることができる。

gls: generalized least square method
factor: 年齢を因子に変換する
correlation: データの相関の形を想定
method= "REML" パラメータの推計法はRestricted MLE法を用いる
na.action="na.omit" 欠損データは行ごとに削除

```
Coefficients:
Value Std.Error t-value p-value
(Intercept) 21.181818 0.6825718 31.032368 0.0000
factor(age)[T.10] 1.045455 0.3108377 3.363345 0.0017
factor(age)[T.12] 1.909091 0.4280439 4.460035 0.0001
factor(age)[T.14] 2.909091 0.5107282 5.695967 0.0000
```

縦に入れられたデータセットを使います。

anova(f.factor)

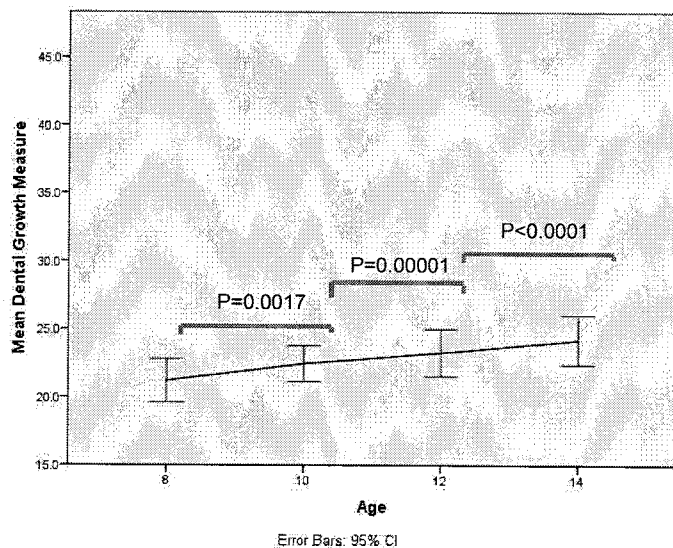
Denom. DF: 40

	numDF	F-value	p-value
(Intercept)	1	1280.4628	<.0001
factor(age)	3	10.8694	<.0001

フリードマン検定に対応するGlobal検定
H0: 全ての年齢で分布が等しい
p<0.001

解釈: 少なくともどこか一つで違いがある

よって、それぞれの対比較においてP値は補正しなくてもよい。





独立・非独立のときの確率を計算する

それでは検定間が独立な場合とそうでない場合で、間違っって有意差が出てしまう確率をフィギュアスケートのジャンプの例で実際に計算してみましょう。2回のジャンプで少なくとも1回は失敗する確率を計算します。

1回目と2回目のジャンプの成否がそれぞれ無関係（独立）な場合

1回目も2回目もジャンプを成功する確率が95%、失敗する確率はそれぞれ5%とします。1回目と2回目のジャンプの成否の組み合わせは、以下の4通りあります。

① 1回目のジャンプが成功、2回目も成功

$$0.95 \times 0.95 = 0.9025$$

② 1回目のジャンプが成功、2回目は失敗

$$0.95 \times 0.05 = 0.0475$$

③ 1回目のジャンプが失敗、2回目は成功

$$0.05 \times 0.95 = 0.0475$$

④ 1回目のジャンプが失敗、2回目も失敗

$$0.05 \times 0.05 = 0.0025$$

少なくとも1回は失敗する確率は、② + ③ + ④を計算すればよいので、間違っって有意差が出る確率は

$$0.0475 + 0.0475 + 0.0025 = 0.0975$$

1回目と2回目のジャンプの成否が無関係でない（相関がある）場合

1回目のジャンプを成功する確率が95%で、失敗する確率が5%とします。また、2回目のジャンプの成否の確率は1回目の成否によるものとし、1回目が成功したら2回目に成功する確率は99%と1回目より良くなるのに対し、1回目が失敗したら2回目は50%まで下がるとします。少なくとも1回は失敗する確率は、下記の② + ③ + ④となります。

$$\text{①の確率 } 0.95 \times 0.99 = 0.9405$$

$$\text{②の確率 } 0.95 \times 0.01 = 0.0095$$

$$\text{③の確率 } 0.05 \times 0.50 = 0.025$$

$$\text{④の確率 } 0.05 \times 0.50 = 0.025$$

よって、間違っって有意差が出る確率は

$$\text{②} + \text{③} + \text{④} = 0.0095 + 0.025 + 0.025 = 0.0595$$

上の2つの計算の結果から、2つの検定が無関係（独立）な場合の方が、関係（相関）がある場合より、少なくとも1つの検定でまぐれあたりが出てしまう確率が大きくなることがわかります。

よって多重性の問題は、リピートデータの解析時にはそれほど問題ではない

言い換えれば、通常のBonferroniなどのやり方でP値を調整すると、データ間の相関を考慮していないので、調整のし過ぎによる2型エラーが問題となる。

よってデータの相関を考慮した解析によってまず（分散分析のような）Globalな検定を試してみるとよい

混合効果モデル(相関データの種類)

```
f.factor<-glst(gt~factor(age),data=subset(growth.long, sex=="F"),
correlation=corCAR1(form=~age | id),method="REML",na.action="na.omit")
```

相関の種類を示す

```
> summary(f.factor)
Generalized least squares fit by REML
Model: gt ~ factor(age)
Data: subset(growth.long, sex == "F")
AIC   BIC   logLik
151.6785 161.8118 -69.83927

Coefficients:
                Value      Std.Error t-value  p-value
(Intercept)    21.181818   0.6825718 31.032368 0.0000
factor(age)[T.10] 1.045455   0.3108377  3.363345 0.0017
factor(age)[T.12] 1.909091   0.4280439  4.460035 0.0001
factor(age)[T.14] 2.909091   0.5107282  5.695967 0.0000

Correlation Structure: Continuous AR(1)
Formula: ~age | id
Parameter estimate(s):
Phi
0.946736
```

データの相関

8歳時と12歳時のデータの相関

8歳時と10歳時のデータの相関

8歳時と14歳時のデータの相関

		Dental Growth at 8 yo	Dental Growth at 10 yo	Dental Growth at 12 yo	Dental Growth at 14 yo
Dental Growth at 8 yo	Pearson Correlation	1	.889**	.878**	.847**
	Sig. (2-tailed)		.001	.001	.002
	N	10	10	10	10
Dental Growth at 10 yo	Pearson Correlation	.889**	1	.900**	.902**
	Sig. (2-tailed)	.001		.000	.000
	N	10	10	10	10
Dental Growth at 12 yo	Pearson Correlation	.878**	.900**	1	.949**
	Sig. (2-tailed)	.001	.000		.000
	N	10	10	10	10
Dental Growth at 14 yo	Pearson Correlation	.847**	.902**	.949**	1
	Sig. (2-tailed)	.002	.000	.000	
	N	10	10	10	10

10歳時と14歳時

10歳時と12歳時

14歳時と12歳時

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

相関の種類: Unstructured

Correlations

			Dental Growth at 8 yo	Dental Growth at 10 yo	Dental Growth at 12 yo	Dental Growth at 14 yo
Spearman's rho	Dental Growth at 8 yo	Correlation Coefficient	1.000	.866	.799	.781
		Sig. (2-tailed)		.001	.006	.008
		N	10	10	10	10
	Dental Growth at 10 yo	Correlation Coefficient		1.000	.902	.864
		Sig. (2-tailed)			.000	.001
		N		10	10	10
	Dental Growth at 12 yo	Correlation Coefficient			1.000	.976
		Sig. (2-tailed)				.000
		N			10	10
	Dental Growth at 14 yo	Correlation Coefficient				1.000
		Sig. (2-tailed)				
		N				10

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

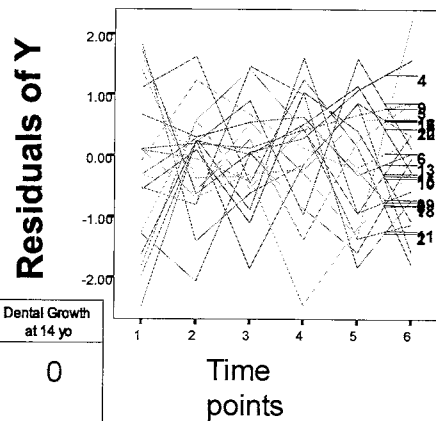
- 相関を仮定せず、データによって相関を計算する。レポートの回数が増えると計算する相関パラメータの数が増えるので、症例数の少ない研究ではOverfitの問題が発生する。→つまりここでやりたいのは、計算するパラメータの数を最低限に抑えつつ真の相関にFitした相関を仮定すること。

相関の種類: Independence

Correlations

			Dental Growth at 8 yo	Dental Growth at 10 yo	Dental Growth at 12 yo	Dental Growth at 14 yo
Spearman's rho	Dental Growth at 8 yo	Correlation Coefficient	1	0	0	0
		Sig. (2-tailed)				
		N				
	Dental Growth at 10 yo	Correlation Coefficient		1	0	0
		Sig. (2-tailed)				
		N				
	Dental Growth at 12 yo	Correlation Coefficient			1	0
		Sig. (2-tailed)				
		N				
	Dental Growth at 14 yo	Correlation Coefficient				1
		Sig. (2-tailed)				
		N				

Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



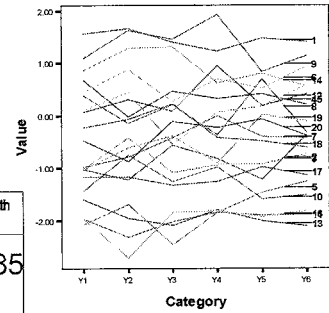
全ての相関はゼロを仮定している。通常同じ人から来ているデータはそうでない人のデータより類似しているため、この仮定は間違い。逆に相関ゼロとして回帰分析を行うと、通常の線形回帰と結果が等しくなる。

Correlation Structure:

- Exchangeable (compound symmetry)

			Dental Growth at 8 yo	Dental Growth at 10 yo	Dental Growth at 12 yo	Dental Growth at 14 yo
Spearman's rho	Dental Growth at 8 yo	Correlation Coefficient	1	0.85	0.85	0.85
		Sig. (2-tailed)				
		N				
	Dental Growth at 10 yo	Correlation Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	1	0.85	0.85	
		N				
Dental Growth at 12 yo	Correlation Coefficient					
		Sig. (2-tailed)				
		N	1	0.85	0.85	
Dental Growth at 14 yo	Correlation Coefficient					
		Sig. (2-tailed)				
		N				

Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



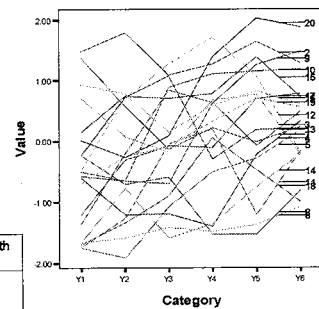
- 全ての相関は等しいことを仮定している(r 、相関係数)。例は $r=0.85$ と置いた場合。 r はすべての相関係数の平均で計算する。例えば8歳と10歳時のアウトカムと8歳と14歳時のアウトカムが同じ様に相関するという仮定。

Correlation Structure

- Auto regressive (1) / 1 st order Auto regressive

			Dental Growth at 8 yo	Dental Growth at 10 yo	Dental Growth at 12 yo	Dental Growth at 14 yo
Spearman's rho	Dental Growth at 8 yo	Correlation Coefficient	1	r^1	r^2	r^3
		Sig. (2-tailed)				
		N				
	Dental Growth at 10 yo	Correlation Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	1	r^1	r^2	
		N				
Dental Growth at 12 yo	Correlation Coefficient					
		Sig. (2-tailed)				
		N	1	r^1	r^2	
Dental Growth at 14 yo	Correlation Coefficient					
		Sig. (2-tailed)				
		N				

Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



- 相関係数 r はゼロより大きく1未満なので、レポートデータの測定時間の間隔が離れるほど相関が弱くなることを仮定できる。

NLMEのパッケージで使用可能な相関の種類

corAR1	Autoregressive process of order 1.
corARMA	Autoregressive moving average process, with arbitrary orders for the autoregressive and moving average components.
corCAR1	Continuous autoregressive process (AR(1) process for a continuous time covariate).
corCompSymm	Compound symmetry structure corresponding to a constant correlation.
corExp	Exponential spatial correlation.
corGaus	Gaussian spatial correlation.
corLin	Linear spatial correlation.
corRatio	Rational quadratics spatial correlation.
corSpher	Spherical spatial correlation.
corSymm	General correlation matrix, with no additional structure.

Ayumi Shintani, Ph.D., M.P.H.

相関のStructureの選択

- 被験者の数が少なくリピートの回数が多い場合はUnstructuredはOverfitが起こる可能性があるので推奨しない。逆に症例数が大きい場合はUnstructuredが推奨される。
- 時間によって相関が変わると思われるデータはCompound Symmetryは推奨しない。AR(1)のように時間の経過が大きくなるごとに相関を弱く仮定できるようなStructureが良いとされる。
- データがリピートではなくクラスター(時間の影響がない相関)している場合はCompoundSymmetryが良いとされる。

Ayui Shintni, Ph.D., M.P.H.

AR(1)の相関を仮定した解析結果

```
#Linear and Nonlinear Mixed Effects Models
library(nlme)

f.factor<-glS(gt~factor(age),data=subset(growth.long, sex=="F"),
correlation=corAR1(form=~age | id),method="REML",na.action="na.omit")

summary(f.factor)
```

```
summary(f.factor)
Generalized least squares fit by REML
Model: gt ~ factor(age)
Data: subset(growth.long, sex == "F")
      AIC      BIC    logLik
151.6785 161.8118 -69.83927
```

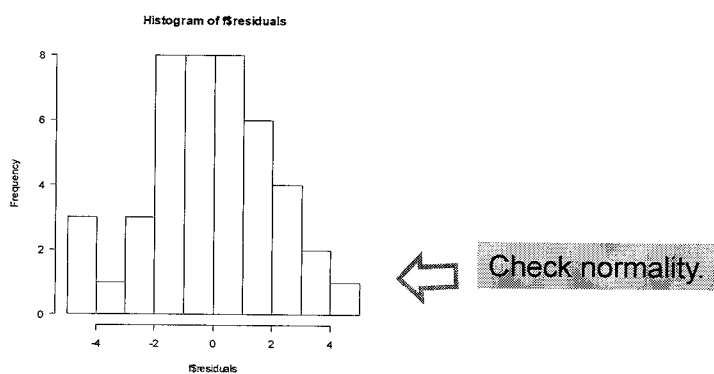
Ayumi Shintani, Ph.D., M.P.H.

以下のそれぞれの相関を仮定して行った解析結果からAICを以下の表に記入しよう

相関の仮定	AIC
corCompSymm	
corAR1	
corCAR1	
corARMA	

GLSを含む混合効果モデルは残差の正規性を確認する必要がある。正規性をとらない場合はログ変換などアウトカムの変換が有効。

```
hist(f.factor$residuals)
```



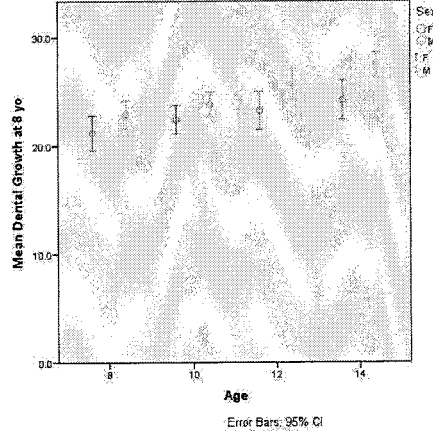
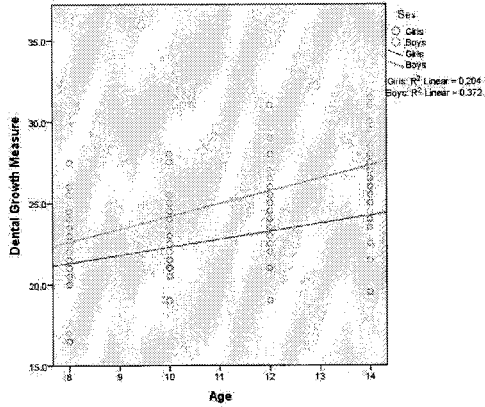
Ayumi Shintani, Ph.D., M.P.H.

例1. 男子と女子で脳下垂体と翼突上上顎裂の平均年間成長率を比較する。

2群のスロープの比較

Comparing rate of change between 2 groups

The data are from a study of dental growth measurements of the distance (mm) from the center of the pituitary gland to the pteryomaxillary fissure were obtained on 10 girls and 16 boys at ages 8, 10, 12, and 14



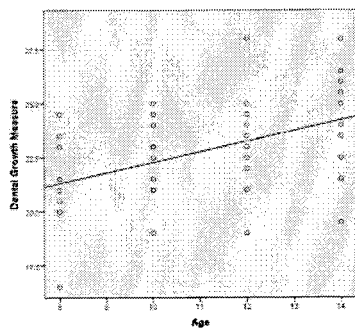
Ageを因子としてモデルに投入し、それぞれの年齢時のアウトカムの平均を年齢間で比較すると、P値の数が増え多重性の問題も出る上に、解析の検出力がデイズする。可能であれば年齢は連続変数としてモデルに投入し、傾きを男女で比較する方が有意差が出やすい。

まずは女子のみで層別解析を行い、女子のみでみた年間平均成長率を計算する。

```
f.linear<-glms(gt~age,data=subset(growth.long, sex=="F"),
correlation=corCompSymm
(form=~age | id),method="REML",na.action="na.omit")
summary(f.linear)
```

Coefficients:

	Value	Std.Error	t-value	p-value
(Intercept)	17.3727	0.85874	20.2304	0
age	0.4795	0.05259	9.1186	0



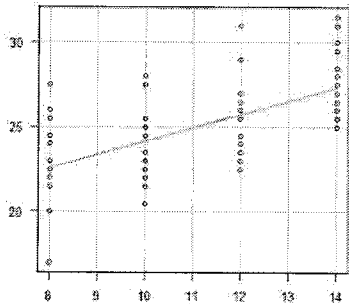
To do this, all you do is to change factor(age) to age in gls

Average annual rate of growth is 0.485 mm among girls.

次に男子のみで層別解析を行い、男子のみでみた年間平均成長率を計算する。

```
f.linear<-glS(gt~age,data=subset(growth.long, sex=="M"),
correlation=corCompSymm(form=~age |
id),method="REML",na.action="na.omit")
```

```
summary(f.linear)
```



Coefficients:

	Value	Std.Error	t-value	p-value
(Intercept)	16.3406	1.12872	14.4771	0
age	0.7844	0.09382	8.3608	0

Average annual rate of growth is 0.7725 mm among boys.

前ページの層別解析で計算した男子と女子の年間平均成長率が等しいかどうか統計検定を行う。ageとsexの掛け算の項をモデルに投入する。

```
f.linear.int<-glS(gt~age*sex,data=growth.long,
correlation=corCompSymm
(form=~age | id),method="REML",na.action="na.omit")
summary(f.linear.int)
```

Generalized least squares fit by REML

Model: gt ~ age * sex

Data: growth.long

AIC BIC logLik

445.76 461.62 -216.88

Correlation Structure: Compound symmetry

Formula: ~age | id

Parameter estimate(s):

Rho
0.63184

男子と女子の年間成長率の差
P<0.05 より有意差が出た。

Coefficients:

	Value	Std.Error	t-value	p-value
(Intercept)	17.3727	1.18351	14.6790	0.0000
age	0.4795	0.09347	5.1305	0.0000
sex[T.M]	-1.0321	1.53742	-0.6713	0.5035
age:sex[T.M]	0.3048	0.12142	2.5105	0.0136

線形性を仮定しない場合は、age を因子としてモデルに投入し、Age とSexの掛け算の項を見ることも可能だが、パラメータが多く出てくるので解釈がややこしい。

```
f.factor.int<-glm(gt~factor(age)*sex,data=growth.long, correlation=corCompSymm
(form=~age | id),method="REML",na.action="na.omit")
```

```
summary(f.factor.int)
```

```
> summary(f.factor.int)

Coefficients:
(Intercept)                21.181818  0.6915345  30.630168  0.0000
factor(age) [T.10]         1.045455
factor(age) [T.12]         1.909091
factor(age) [T.14]         2.909091  0.3532475  1.854370  0.0000
sex[T.M]                   1.693182
factor(age) [T.10]:sex[T.M] -0.107955
factor(age) [T.12]:sex[T.M]  0.934659
factor(age) [T.14]:sex[T.M]  1.68465
```

Mean outcome for girls at age = 8

Diff between age 10 to 8 among girls

Difference between boys and girls at age 8

Difference between boys and girls in diff from age 10 to 8

Difference between boys and girls in diff from age 12 to 8

Difference between boys and girls in reduction from 14 to 8

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Motivating Example

Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects

W. H. Dietz, J. Manson, R. G. Ross, and D. C. Coker, et al.

BACKGROUND

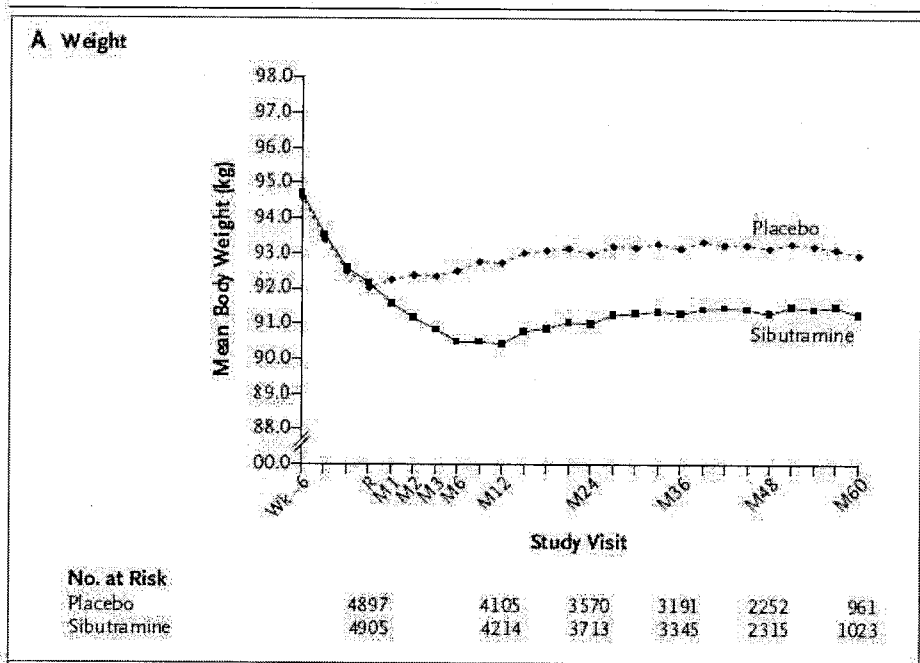
The long-term effects of sibutramine treatment on the rates of cardiovascular events and cardiovascular death among subjects at high cardiovascular risk have not been established.

METHODS

We enrolled in our study 10,744 overweight or obese subjects, 55 years of age or older, with preexisting cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, or both to assess the cardiovascular consequences of weight management with and without sibutramine in subjects at high risk for cardiovascular events. All the subjects received sibutramine in addition to participating in a weight-management program during a 6-week, single-blind, lead-in period, after which 9894 subjects underwent random assignment in a double-blind fashion to sibutramine (4906 subjects) or placebo (4898 subjects). The primary end point was the time from randomization to the first occurrence of a primary outcome event (nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, resuscitation after cardiac arrest, or cardiovascular death).

RESULTS

The mean duration of treatment was 3.4 years. The mean weight loss during the lead-in period was 2.6 kg; after randomization, the subjects in the sibutramine group achieved and maintained further weight reduction (mean, 1.7 kg). The mean blood pressure decreased in both groups, with greater reductions in the placebo group than in the sibutramine group (mean difference, 1.2/1.4 mm Hg). The risk of a primary outcome event was 11.4% in the sibutramine group as compared with 10.0% in the placebo group (hazard ratio, 1.16; 95% confidence interval [CI], 1.03 to 1.31; P=0.02). The rates of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke were



Statistical Analysis

Mean changes in body weight and vital signs from the baseline of the lead-in period to each scheduled study visit were evaluated longitudinally with the use of a mixed-effects model for repeated measures,¹⁵ including factors for treatment; country; sex; age; baseline values for body weight, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse rate; visit; interaction between treatment and visit; and interaction between baseline values and visit. The following covariance structures were considered: unstructured, compound symmetric, first-order autoregressive, and Toeplitz. The covariance structure that provided the best fit according to Akaike's information criterion was used in the analysis.

GEE

表 回帰分析モデルを選択する際の4つのチェックポイント

ID	虫歯	フッ素					
1	0	0	データは 1回のみ 採取	連続変数	正規分布	暴露因子1つにつき 15	線形回帰モデル
1	0	0		連続変数	非正規分布		線形回帰モデル*
1	1	0		順序変数			順序ロジスティック回帰
1	1	0		2値変数		暴露因子1つにつき、 アウトカムのカテゴリー が少ないほうの数が 10	2値ロジスティック回帰
1	0	0		名義変数 (カテ ゴリー数 ≥ 3)			多項ロジスティック回帰
1	1	1		打ち切り例のある2 値変数 (生存時間解 析)		暴露因子1つにつき、ア ウトカムのイベント数 10	コックス比例ハザードモデル
1	0	1					
1	0	1					
1	0	1	各患者か らデータ は繰り返 し取られ ている	連続変数	正規分布		混合効果モデル、一般化推定方程式
1	0	1		連続変数	非正規分布		混合効果モデル*、一般化推定方程式*
2	0	1		順序変数			一般化推定方程式
2	1	0		名義変数 (カテ ゴリー数 ≥ 3)			一般化推定方程式
2	1	0					
2	0	0					
2	0	0					

*正規分布になるようアウトカムを変換する。

この章の冒頭の虫歯の例

```
# geepack is a package containing GEE
library(geepack)
#Read dataset
gee <- read.table("C:/gee.csv", header=TRUE, sep=",")
#Will print only 2 digits after the decimal point
options(digits=2)

#geese fits GEE, we save the result of geese in an object "g"
g<-geese(Outcome1 ~Group, id = ID, data = gee, mean.link="logit",
family="binomial", corstr="exchangeable")
#view the contents of "g"
summary(g)
```

53

Selection of link function in GEE

mean.link: a character string specifying the link function for the means.

family: a description of the error distribution and link function to be used in the model.

When number of cluster = 1

アウトカムの種類	Regression	Mean.link	Family
連続変数	Linear	identity	gaussian
2値変数	Binary logistic	logit	binomial
2値のイベント(追跡時間を考慮)、頻度	Poisson	log	poisson

54

Correlation structure available in GEESE (function for GEE in R)

corstr: a character string specifying the correlation structure.

The following are permitted:

"independence "

"exchangeable "

"ar1 "

"unstructured "

大阪大学REDCap学外提供(REDCap-SaaS)



1 REDCap概要

REDCapは、NIH Clinical and Translational Science Award (CTSA) の助成を受け米国Vanderbilt大学が開発したEDC (Electric Data Capture system) であり、臨床研究におけるデータの収集をWebから実施できるシステムです。REDCapの特徴は、データ入力画面をIT専門家でない医師や看護師などが作成できる、世界標準の安全性を備えたデータ収集システムであることです。REDCap導入を希望する施設は、Vanderbilt大との契約によりソースコードが提供されます。

REDCapとは？→世界標準のデータ収集システム

- Webベースの安全なシステム
データの収集状況がリアルタイムで確認可能
- セットアップが簡単(IT専門家でなくても1日でセットアップできる)
- 多彩な出力形式に対応
- 収集されたデータベースや調査票を自身で全てカスタマイズ可能
- 入力型、値の範囲、入力条件による表示項目の分岐制御などが可能
- 豊富なWeb教材

REDCapを利用する事によるメリット

Before

- システム設定には専門家が必須。
項目の追加・削除・編集等に依頼が必要な為時間がかかる。
- 商用の高機能なEDCを利用する為には多額な費用が必要。
- 臨床研究のみで使用。

After

- 研究者自身でデータの管理を行う事が可能
(臨床研究リテラシーの向上が図られる)
- ソフトウェア料金が無料な為、導入コストを大幅に削減可能
- アカデミアでの情報基盤として研究以外にも教育や業務運営でも利用可能。

2. 全世界の主要施設でのREDCap使用状況

Institution	Production Projects	Development Projects	Total Users
Children's National Medical Center	1,215	915	1,582
Children's Hospital of Philadelphia	2,669	1,707	4,301
Cincinnati Children's Hospital Medical Center	1,252	537	3,153
Cleveland Clinic	2,280	2,216	5,127
Duke (DIMI, Comprehensive Cancer Center)	2,059	774	3,419
Harvard Catalyst	6,353	3,527	16,218
Indiana University	2,347	1,156	2,802
Johns Hopkins University	1,131	493	6,433
Mayo Clinic	1,921	1,241	5,348
Medical University of South Carolina	5,140	2,721	3,985
Stanford University	1,805	1,902	5,222
University of California, San Francisco	2,876	2,418	4,876
University of Colorado Denver	1,238	1,238	5,003
University of Iowa	1,122	905	2,863
University of Kansas Medical Center - Medical Informatics	1,546	1,635	2,648
University of Kentucky	1,901	981	1,900



上位3施設だけで3万近いプロジェクトが稼働中

全世界の主要施設でのREDCap使用状況MAP→



University of Kentucky	1,901	981	1,900
University of Minnesota	1,529	786	3,231
University of Pennsylvania - Office of Human Research	1,715	1,859	4,549
University of Rochester Medical Center	1,216	602	1,960
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas	2,136	848	1,387
University of Utah	1,020	938	3,138
University of Washington - Biomedical Informatics Core	1,505	1,272	3,820
Vanderbilt Institute for Clinical and Translational Research	17,989	10,490	20,460
Virginia Commonwealth University	3,701	2,781	3,207
Wake Forest Baptist Medical Center	1,255	452	2,915
Washington University in St. Louis	1,123	296	2,438

★...CTSA臨床橋渡し研究支援グラント参加施設(<http://project-redcap.org/> より、2015.7.24時点)

大阪大学REDCap学外提供(REDCap-SaaS)



大阪大学REDCap 学外提供とは？

REDCapは本来利用を希望する研究者の施設が導入及び運用を行う仕組みです。しかしながら、日本では、自施設へのREDCap導入を進めるためのインフラや人材が圧倒的に不足している事が分かり、開発元のVanderbilt大学との協議の上、日本におけるREDCap普及の為に大阪大学REDCapの外部提供(SaaS)契約が、特別に許可されました。(世界で初めて導入されたサービスです。)

手続き方法について(コンソーシアム型共同研究契約(以下、「共同研究契約」)の締結)

REDCap-SaaSサービスは、通常の商用EDCシステムのレンタルサービスや業務委託契約とは異なります。我が国の臨床研究のレベルアップとコスト削減のためにアカデミアでREDCapを共同運用するための本学と利用希望施設との共同研究、という形態をとらせていただきたいと思います。

本サービスを提供するにあたり、本学の法務や財務等の各部門と協議し、アカデミアの共同研究契約として、できるだけ事務手続きを簡略化する方法を検討いたしました。その結果、各施設とのコンソーシアム型共同研究として「基本契約」を締結し、研究者の個々の研究は「個別契約」にて対応することいたしました。考え方は「基本契約」はいわゆる大阪大学と申請施設との「包括契約」にあたり、「個別契約」は「包括契約」の枠組みの中でそれぞれの臨床研究毎に締結するという形になります。

【共同研究契約】手続きの流れ

1. 利用申込み(※)
2. 大阪大学にて、申込み内容を審議(月1回、病院運営会議にて)
3. 会議での承認後、共同研究契約書を作成
4. 締結後、利用開始

※ 契約は法人間、大阪大学 ⇄ 申込者の施設での契約になります。大阪大学は学長から権限委譲された病院長が署名捺印します。貴施設でどなたになるのかは、内部でご確認ください。「学長、或いは部局長」レベルの方かと想定しております。

REDCap-SaaS利用に関する経費

REDCap-SaaS 利用に関する経費の目安は下表の通りです。
本経費は、一般的な医師主導臨床研究での利用を想定しています。
※学会等の学術団体による利用につきましては、別途ご相談させていただきます。

内容	経費	備考
システム利用	1プロジェクトあたり 36万円(月額3万円)	初回ユーザID登録時から発生します。
ヘルプデスク	18万円(月額1.5万円)	メールでの技術的な問合せ(10回)や、REDCap Clinicの利用(6回)といったサポートを利用する事が可能です。
割付	システム利用に加えて 50万円/1研究	割付に別記表では、設定等の限りがあった場合、研究に及ぼす影響が非常に大きいので、REDCapで割付を実施する場合は、必ず本学にてシステム開発することとさせていただきます。
システム構築	成相談	システム構築をご希望の場合は、研究計画書、症例報告書(CRF)などデータ取集の概要がわかる資料をご準備の上、お問い合わせください。資料は最終版でなくても結構です。
ITコンサルティング	成相談	外部システムとの連携、Hook、Plug in作成、その他
統計コンサルティング	成相談	REDCap利用に際しての統計の相談

申込方法

REDCap-SaaSはポータルサイトからお申し込みいただけます。

大阪大学REDCapシステム 学外提供 (名称: REDCap-SaaS) ALOS申込ページ

大阪大学REDCapシステム 学外提供 (名称: REDCap-SaaS) ALOS申込ページ

コンソーシアム型共同研究契約 (以下、「共同研究契約」) の締結

1. 申込み(※)

2. 大阪大学にて、申込み内容を審議(月1回、病院運営会議にて)

3. 会議での承認後、共同研究契約書を作成

4. 締結後、利用開始

※ 契約は法人間、大阪大学 ⇄ 申込者の施設での契約になります。大阪大学は学長から権限委譲された病院長が署名捺印します。貴施設でどなたになるのかは、内部でご確認ください。「学長、或いは部局長」レベルの方かと想定しております。

REDCap ポータルサイト
→ 利用申請
→ 学外の方はこちら
よりアクセスいただけます。
<http://osku.jp/p026>

フェイスブックでも随時情報を更新中!
<https://www.facebook.com/japan.redcap>

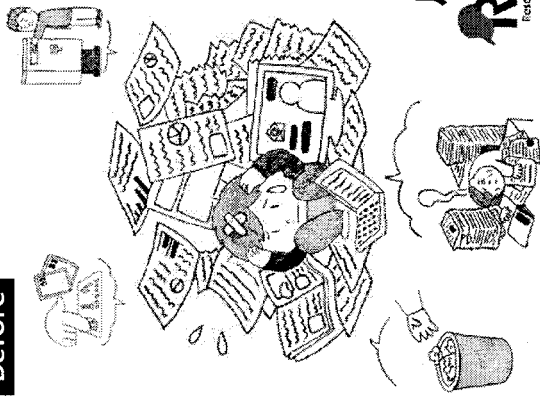


OU Dr. Wani

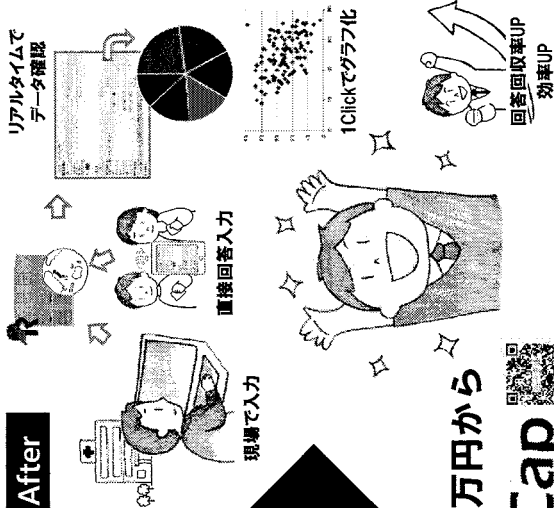


疫学研究を応援します WEBによるデータ収集 研究のIT化

Before



After



月額3万円から

REDCap
Research Electronic Data Capture



大阪大学 REDCapポータルサイト <http://osku.jp/p026>

