## 保健統計学特講 2021.5.18

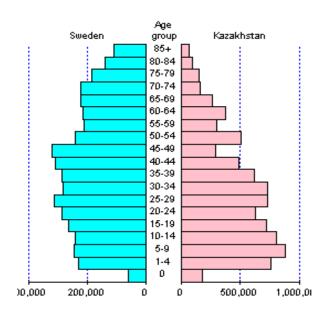
- 交絡と回帰モデル
- ・ 症例数とパワー計算:保健学共通特講 IV のサンプルサイズの設計の話の裏返し
  - 一般にサンプルサイズが大きいほど検出力(Statistical power)は大きくなる
  - 検出力は1から第二種の過誤(本当は差があるのにそれを見 逃す確率)を引いた値
- 多重検定
  - 3群以上の比較をするとき、2群間の比較を繰り返すと全体としての第一種の過誤(本当は差がないのに誤って差があると判定してしまう確率)が大きくなってしまうので、個々の検定の有意水準あるいは有意確率を調整する(これを検定の多重性の調整という)必要がある。多重比較ともいう
  - ・ボンフェローニの不等式に基づくボンフェローニの方法が最も 単純。ホルムの方法や FDR が標準的。

# 交絡 (confounding) とは

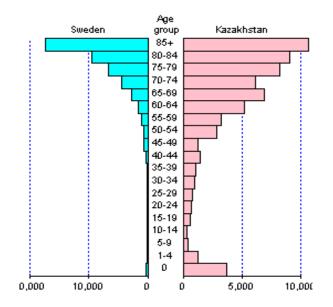
- 原因→結果という因果関係を考えているとき,原因とも結果とも関連があって,しかも中間媒介因子ではない因子があるとき,これを交絡因子と呼ぶ。交絡因子の影響によって,注目している因果関係は歪められる。この歪みを交絡と呼ぶ
- 交絡要因の3条件(例:肥満⇒高血圧に対する<u>年齢</u>)
  - 注目している要因(肥満)ではない
  - 注目している要因(肥満)と結果である健康影響(高血圧)の両方と因果的に関連
  - 要因曝露の結果ではない(肥満が高齢をもたらすのではない)

# 交絡の例(1)

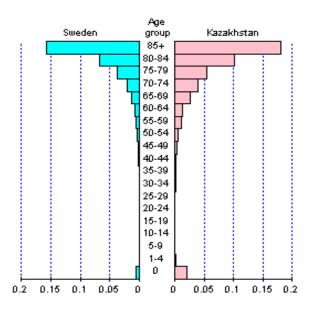
#### Population structure of Sweden and Kazakhstan females in 1992



#### Number of death by age in Sweden and Kazakhstan females in 1992



#### Age specific death rates of Sweden and Kazakhstan females in 1992



- スウェーデンの女性とカザフスタンの女性の 1992 年の死亡率
- スウェーデンの方がカザフスタンより衛生水準・医療水準・生活水準が高い
  - →年齢別死亡率は全年齢層でスウェーデンくカザフスタン
    - → 当然, 平均寿命はスウェーデン>カザフスタン
  - →が、 粗死亡率はスウェーデン (10.5) >カザフスタン (6.3)
- 理由は以下2点
  - どちらの国でも高齢者の死亡率>>若者や成人の死亡率
  - 高齢者の割合はスウェーデン>カザフスタン
- 年齢構造が交絡因子となっている

## 交絡の例 (2)

• 年齢が交絡因子となっているために、喫煙者の方が非喫煙者より も死亡率が低くなることがある(出典:『ロスマンの疫学』)

間の死亡リスク\*

喫煙者	非喫煙者	合計
139	230	369
443	502	945
582	732	1,314
0.24	0.31	0.28
	139 443 582	139 230 443 502 582 732

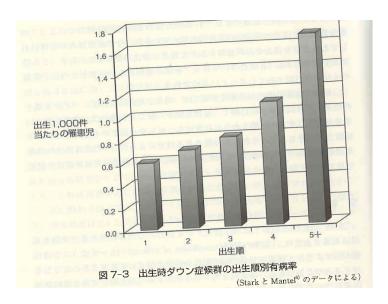
\* Appleton ら<sup>3)</sup> のデータによる

表 1-1 英国ウィッカムの女性における調査開始時の喫煙状況による 20 年 表 1-2 英国ウィッカムの女性における調査開始時の年齢別喫煙状況による 20年間の死亡リスク

年齢 (歳)	生存状況	喫煙者	非喫煙者	総数
18-24	死亡	2	1	3
	生存	53	61	114
	死亡リスク	0.04	0.02	0.03
25-34	死亡	3	5	8
	生存	121	152	273
	死亡リスク	0.02	0.03	0.03
35-44	死亡	14	7	21
	生存	95	114	209
	死亡リスク	0.13	0.06	0.09
45~54	死亡	27	12	39
	生存	103	66	169
	死亡リスク	0.21	0.15	0.19
55-64	死亡	51	40	91
	生存	64	81	145
	死亡リスク	0.44	0.33	0.39
65-74	死亡	29	101	130
	生存	7	28	35
	死亡リスク	0.81	0.78	0.79
75+	死亡	13	64	77
	生存	0	0	0
	死亡リスク	1.00	1.00	1.00

## 交絡の例(3)

• ダウン症ハイリスクなのは出生順位が後の子か? それとも母の 年齢が高い子か? (出典『ロスマンの疫学』)



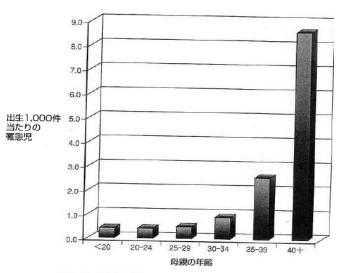


図 7-4 出生時ダウン症候群の母親の年齢別有病率

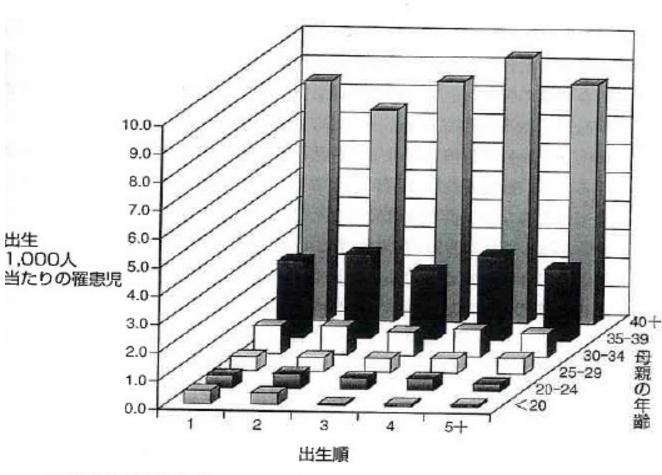


図 7-5 出生時ダウン症候群の出生順および母親の年齢別有病率

## 交絡の制御

- デザインによる制御
  - 性別や年齢による交絡がありそうな場合は、それらで層別した層別無作為抽出をする、コホート研究なら曝露群と非曝露群を設定するときに年齢や性別をマッチングする、特定の年齢や性別に限定化して研究すると、それらの影響がデータに表れない。
- 解析方法の工夫による制御
  - 層別解析:層別に比較する
  - 標準化:年齢調整死亡率とか
  - プール化:どの層でも同じ関連や違いがあると仮定して要約統計量を計算する(マンテルヘンツェルの要約オッズ比など)
  - 多変量解析: 交絡因子も独立変数に含めたロジスティック回帰分析などの一般化線型モデル, 傾向スコアを用いた共変量の調整, DID 法など

#### ロジスティック回帰分析の例

 エコポイントチェックデータ https://minato.sip21c.org/advanced-statistics/ecopx.txt



お名前(本名でなくて構いません)					
年齢	10代	10ft v			
性別	男性 >				
同居人の人数(本人を含む)	1人 🕶				
以下の取り組みについて	いつも	大体	時々	たま(こ(み)	皆無(B)
1. 新聞・雑誌をリサイクルに出している	0	0	•	0	0
2. 古紙100%のトイレットペーパーを使用している	0	0		0	0
3. 飲料容器やトレーをリサイクルに出している	0	0	•	0	0

### 質問項目

```
AGE
      年齢(10歳階級)
                                           0=10-19 1=20-29 2=30-39 3=40-49 4=50-59 5=60-69 6=70-
SEX
      性別
                                           0=M
                                               1=F
FAMSIZE
      自分を含む同居人数
Q01
      新聞雑誌リサイクル
                                           0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
                                                     2=時々 3=たまに 4=皆無
Q02
      古紙100%トイレットペーパー使用
                                          0=いつも 1=大体
Q03
                                          0=いつも 1=大体
                                                     2=時々 3=たまに 4=皆無
      飲料容器トレーリサイクル
Q04
      買い物袋持参
                                          0=いつも 1=大体
                                                     2=時々 3=たまに 4=皆無
Q05
      冷暖房より着る服で調節
                                          0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
Q06
      食材を期限切れで捨てない
                                           0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
      風呂は家族で続けて入る(一人暮らしの場合はお湯を少なくする:0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
Q07
Q08
      風呂水を洗濯等に利用
                                           0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
Q09
      車のアイドリングストップ(車を持っていない人は「いつも」になる) 0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
Q10
      マイカーを避けて公共交通を利用
                                           0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
      太陽熱温水器を利用
                                           0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
Q11
      家電製品は省エネ型以外は買わない
                                           0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
Q12
Q13
      米のとぎ汁は流さず有効利用
                                           0=いつも 1=大体
                                                     2=時々 3=たまに 4=皆無
                                           0=いつも 1=大体
                                                     2=時々 3=たまに 4=皆無
Q14
      油をふき取ってから皿洗い
Q15
                                           0=いつも 1=大体
                                                     2=時々 3=たまに 4=皆無
      塩ビ系プラ製品を買わない
Q16
      洗剤は合成洗剤でなく石鹸利用
                                           0=いつも 1=大体
                                                     2=時々 3=たまに 4=皆無
Q17
      洗剤(石鹸を含む)をはかって適量使用
                                           0=いつも 1=大体
                                                     2=時々 3=たまに 4=皆無
Q18
      除草剤や殺虫剤を使わない
                                           0=いつも 1=大体
                                                     2=時々 3=たまに 4=皆無
Q19
                                           0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
      車のバッテリーや電池を適正処理
Q20
      トイレや風呂場の強力洗浄剤を利用しない
                                           0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
Q21
      有機溶剤を利用しない
                                           0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
Q22
                                           0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
      有機農産物を選ぶ
Q23
      地場の農産物を選ぶ
                                           0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
Q24
      早寝早起き
                                           0=いつも 1=大体 2=時々 3=たまに 4=皆無
                                                      2=時々 3=たまに 4=皆無
Q25
      煙草を吸わない
                                           0=いつも 1=大体
```

## ロジスティック回帰(1)

- Q4とQ10の関係には年齢と性別の影響が両方ある(年齢と性別はQ4とQ10の関係を交絡している)
- 年齢と性別とQ10を独立変数, Q4を従属変数としてロジスティック回帰分析
- 年齢と性別の影響を調整して、
  - Q10 が TRUE の人(いつも/大体/時々公共交通利用 =公共交通利用者)は
  - Q10 が FALSE の人(公共交通利用がたまに/皆無ーマイカー族)に比べて,
  - どれくらい Q4 が TRUE である(いつも/大体/時々買い物袋持参=エコバッグ派である)割合が高いかわかる

## ロジスティック回帰(2)

- Q4 が TRUE である割合を p とすると, log(p/(1-p))=β₀+β₁AGE+β₂SEX+β₃Q10 TRUE を 1, FALSE を 0 とすると, 他の変数を調整した上での Q10 の効果は,
  - Q10 が TRUE の場合の Q4 が TRUE である割合を p<sub>1</sub>とすれば, log(p<sub>1</sub>/(1-p<sub>1</sub>))=β<sub>0</sub>+β<sub>1</sub>AGE+β<sub>2</sub>SEX+β<sub>3</sub>
  - Q10 が FALSE の場合の Q4 が TRUE である割合を p<sub>0</sub>とすれば, log(p<sub>0</sub>/(1-p<sub>0</sub>))=β<sub>0</sub>+β<sub>1</sub>AGE+β<sub>2</sub>SEX
  - 辺々引けば log(p<sub>1</sub>/(1-p<sub>1</sub>)) log(p<sub>0</sub>/(1-p<sub>0</sub>))=β<sub>3</sub>
  - 結局この左辺は、log[(p<sub>1</sub>/(1-p<sub>1</sub>))/(p<sub>0</sub>/(1-p<sub>0</sub>))] となる。これは対数オッズ比である。 つまり、AGE と SEX の影響を調整した上で Q10 が TRUE である人は FALSE の人に比べて、exp(β<sub>3</sub>) 倍、Q4 が TRUE になりやすい
  - 「性別と年齢の影響を調整した上で、公共交通利用者はマイカー族に比べて、エコバッグ派である可能性が exp(β<sub>3</sub>) 倍大きい」ということである。β<sub>0</sub> ~ β<sub>3</sub> は、一般化線型モデルの係数として推定される。

# ロジスティック回帰(3)

Q04c

3.683\*\*\*

0.830\*\*\*

2.131\*\*\*

0.578\*

308

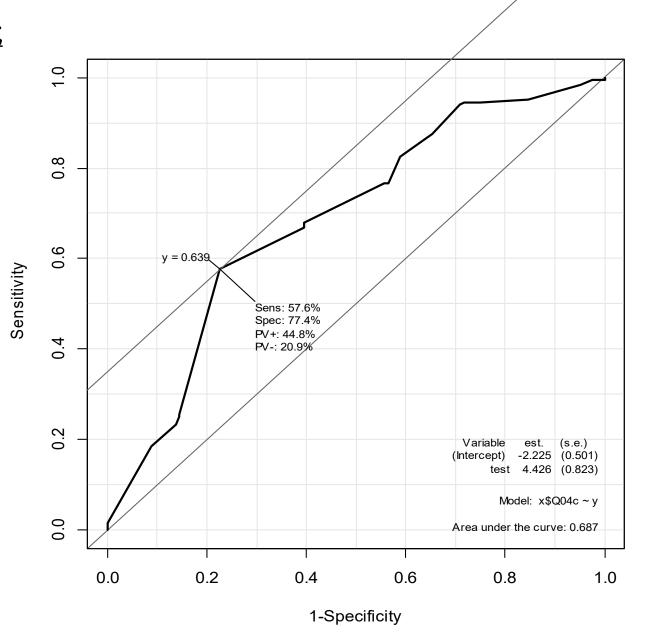
-191.603

391.206

```
Rのコード
x <- read.delim("http://minato.sip21c.org/advanced-statistics/ecopx.txt") # 読み込み
x$Q04c <- ifelse(x$Q04>=2.5, 1, 0) # スコアなので 1/0 に変換
x$Q10c <- ifelse(x$Q10>=4.8, 1, 0) # スコアなので 1/0 に変換
res <- glm(Q04c ~ Q10c+AGE+SEX, family=binomial(logit), data=x) # ロジスティック回帰
summary(res) # 回帰分析の結果を出力
exp(coef(res)) # 対数オッズ比なので係数の exp() をとってオッズ比を得る
exp(confint(res)) # 信頼区間の exp() をとってオッズ比の 95% 信頼区間を得る
library(fmsb) # fmsb パッケージを読み込む
NagelkerkeR2(res) # モデルの説明力を示す Nagelkerke の R<sup>2</sup>の計算
                                                                                     Table 1:
library(stargazer) # きれいに出力するための stargazer パッケージを読み込む
sink("logistic-res.tex") # このファイルを TeXLive でコンパイルすると右の表生成
                                                                                        Dependent variable:
cat("\\documentclass[a4paper,12pt]{article}\n\\begin{document}\n")
stargazer(res, ci=TRUE, apply.coef=exp, type="latex",
                                                                     Q10c
notes=sprintf("Nagelkerke's R-squared: %4.2f", NagelkerkeR2(res)$R2))
                                                                                          (3.117, 4.248)
cat("\\end{document}\n")
                                                                     AGE
sink()
                                                                                          (0.613, 1.047)
出力結果 Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -0.5479 0.3232
                           -1.695 0.09006
                                                                     SEX
           1.3036 0.2886
                                   6.28e-06 ← 6.28×10<sup>-6</sup> の意味
Q10c
                            4.517
                                                                                          (1.592, 2.670)
AGE
          -0.1864 0.1106
                           -1.685
                                   0.09202
SEX
          0.7565 0.2751
                           2.750
                                   0.00596
                                                                     Constant
AIC: 391.21
                                                                                          (-0.055, 1.212)
                         AGE
                                   SEX
            Q10c
(Intercept)
 0.5781719 3.6826760 0.8299727
                                2.1308305
            2.5 %
                       97.5 %
                                                                     Observations
(Intercept) 0.3032334 1.081392
                                                                     Log Likelihood
          2.1093893
                     6.560746
Q10c
                                                                     Akaike Inf. Crit.
AGE
          0.6667677
                     1.030981
          1.2550376
                                                                     Note:
                                                                                     *p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01
SEX
                     3.700273
                                                                                    Nagelkerke's R-squared: 0.13
$R2 [1] 0.1333421 ← モデルの説明力は 13% 程度
```

# ロジスティック回帰(4)

- 得られたロジスティック回帰式を使って Q04c を予測するための ROC 分析
   y <- predict(res,
   data.frame(Q10c=x\$Q10c,
   AGE=x\$AGE, SEX=x\$SEX),
   "response")
  library(Epi)
  ROC(y, x\$Q04c)</li>
- 最適カットオフ 0.639, 感度 0.576,特異度 0.774
- AUC は 0.687 (あまり良くない)



### 混合効果モデル

- アウトカムとなる健康事象が個人レベルで,個人レベルの要因と集団レベルの(サブグループ)要因があり,個人レベルでの回帰モデルの切片と傾きの片方または両方がサブグループによって違う場合,混合効果モデルを当てはめて交絡を調整する
- 例えば、Demographic and Health Surveys の 2017 年インドネシアのデータ (IDIR71FL.SAV という SPSS 形式のデータ)には V012 (年齢)、V025 (都市部/農村部)、V106 (教育歴)、V201 (既往出生児数)、V361 (避妊利用)が含まれている。既往出生児数を他の変数で説明するモデルを考える。
  - x <- read.spss("IDIR71FL.SAV")</li>
  - Im(V201~V012+V025+V106+V361, data=x) # 重回帰
  - glm(V201 ~ V012+V025+V106+V361, data=x, family="poisson") # ポアソン回帰
  - library(ImerTest)
  - Imer(V201 ~ V012 + V106 + V361 + (1 | V025), data=x, REML=FALSE) # 混合
- この結果はどれも大差ない。係数の信頼区間を得るには confint(coef()) を使う。年齢の係数は正、教育歴なしに比べどの教育歴も負、避妊利用は現在利用中に比べたのカテゴリは負、都市部に比べ農村部は正の係数となっている
- 混合効果モデルにはグループレベルの変数により切片だけが異なるランダム切片モデル (上のコードはそれを仮定している)と,傾きも異なると仮定するモデルがある

#### DID (時間経過が交絡である場合)

- Snow J (1855) が分析したロンドンのコレラのデータ
- 1854年の感染地図と自然実験(右の2社の両方から給水を受けている地域で、水の塩分を調べて、どちらの会社からの給水か特定し、S&V社からの給水を受けている群で死亡リスクが数倍あることを示した)は有名
- 1849 年には両社ともテムズ川 下流から採水していた が、1852 年にL社は上流に 採水地点を移した

水道会社	1849 年コレ ラ死者数	1854 年コレ ラ死者数
S&V	2261	2458
L	162	37
両方から	3905	2547

- ・ 採水を変えなかった(非介入群) S&V 社から給水を受けている群は死者やや増、採水を変えた(介入群) L 社から給水を受けている群は死者減。たうしての減少が採水点を変えたがあるので不明
- 差の差を取ると43%減
   (37-162)/162-(2458-2261)/
   2261=-0.43

# 症例数とパワー計算(1)

- 「保健学共通特講 IV 」テキスト第 4 章を参照 https://minato.sip21c.org/ebhc-text.pdf
- 例えば独立2群の平均値の差のt検定をする場合
  - 標準偏差, 意味のある差, αエラー, βエラーを決めればサンプルサイズを計算できる

$$n = 2(z_{\alpha/2} - z_{1-\beta})^2 \text{SD}^2 / d^2 + z_{\alpha/2}^2 / 4$$

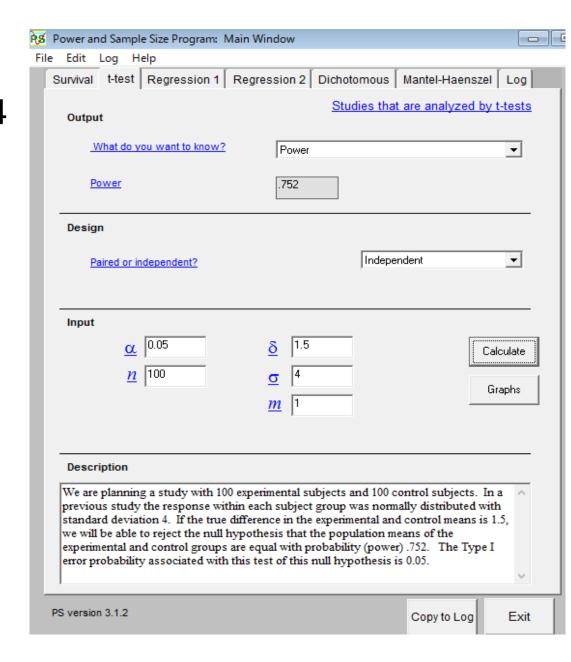
⇔サンプルサイズ,標準偏差,実際の差,α エラーがわかれば β エラーがわかる→ 1 − β エラーとして検出力も

$$z_{1-\beta} = z_{\alpha/2} - \sqrt{\frac{(n - z_{\alpha/2}^2/4) \cdot d^2}{2 \cdot \text{SD}^2}}$$

- パワー計算とは検出力を求めること。
- 他の条件が同じなら、サンプルサイズが大きいほど検出力は上がる

## 症例数とパワー計算(2)計算例

- 独立2群間の両側t検定をして、 サンプルサイズが各群100人、 平均値の差が1.5、標準偏差が4で、有意水準が0.05の場合、
- PSによれば(右図)検出力は 0.752
- Rでは
  power.t.test(n=100, delta=1.5, sd=4, sig.level=0.05, type="two.sample", alternative="two.sided")
  と打てば、power=0.7513...
- EZR では 0.755 となる
- ・ 小数点以下3桁目が微妙に違うが気にしなくて良い



## 効果量について

- 統計的仮説検定では、「差がない」とか「関連がない」という帰無仮説の下で、解析対象のデータよりも「差がある」「関連がある」側に外れたデータが偶然得られる確率に相当するp値が「有意水準」より低いとき、偶然でないと見なして帰無仮説を棄却する
  - サンプルサイズを大きくすれば、「偶然でない」差や関連を検出できる可能性(~検出力)は上がるが、差や関連が「ゼロではない」ことの確信度があがるだけ
  - p値からでは、差や関連の大きさは不明
- しかし、研究者が本当に知りたいのは、処置やグループの違いが結果にどれくらい大きな差をもたらすのか、あるいは二つの変数の関連はどれくらい大きいのか、という点。その指標が効果量
- 最近は信頼区間に加えて効果量も示すべきとする Journal が多い
- 参考文献としては、大久保街亜、岡田謙介『伝えるための心理統計:効果量・信頼区間・検定力』勁草書房、ISBN978-4-326-25072-1 がお薦め

#### 2系統の効果量

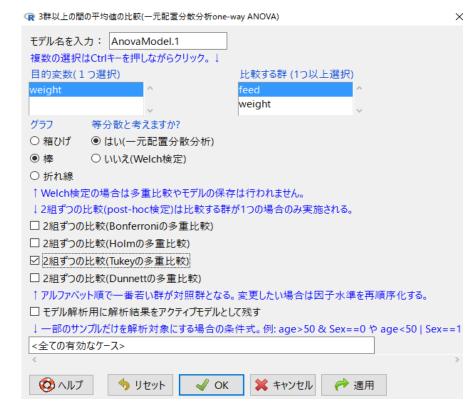
- 効果量とは、帰無仮説が正しくない程度を量的に表す指標
- データに適用する統計モデルにより2系統に分かれる
  - 独立変数と従属変数の区別を含む場合(独立2群間の平均値の差の検定も,群分け変数を独立変数,量の変数を従属変数と考える線型モデルで表せるので,この枠組みに含まれる)
    - →独立変数が従属変数に対して影響を及ぼす程度が効果量
    - → d 族の効果量(Cohen の d や Hedges の g など)
    - \* R では effsize パッケージの cohen.d() 関数で計算できる
  - 独立変数と従属変数の区別がない場合
    - →変数間の関連の大きさを表すのが効果量
    - → r 族の効果量(ピアソンの相関係数, 決定係数, イータ2乗, オメガ2乗など)
    - \* Rでは Isr パッケージの etaSquared() 関数でイータ2 乗を得る
  - 一般に効果量は標準化された値なので元データの単位によらない
- 帰無仮説が完全に正しいとき効果量は0

# 多重検定 (1)

- 「保健学共通特講 IV」テキスト第9章を参照
- 多重比較の方法は多数あるが、有名なのは、ボンフェローニ (Bonferroni) の方法、ホルム (Holm) の方法、シェフェ (Scheffé) の方法、テューキー (Tukey) の HSD、ダネット (Dunnett) の方法、ウィリアムズ (Williams) の方法である。最近は、FDR(False Discovery Rate) 法も良く使われるようになった。
- ボンフェローニの方法とシェフェの方法は検出力が悪いので、特別な場合を除いては使わない方が良い
- 平均値の差の多重比較ならテューキーの HSD(Rでは TukeyHSD()関数を使う), その他の場合はホルムの方法か FDR 法が薦められる
- Rの pairwise.t.test() や pairwise.prop.test() や fmsb パッケージの pairwise.fisher.test() などでは、p.adjust.method="fdr" のようなオプションとして 検定の多重性の調整方法を指定する
- 等分散を仮定しない方法として Games-Howell 法がある。R では userfriendlyscience パッケージの posthocTGH() 関数で可能である。
  - 組み込みデータ chickwts で、餌の違いによる鶏の体重を多重比較するには、 userfriendlyscience パッケージを呼び出した後、 posthocTGH(chickwts\$weight, chickwts\$feed, method="games-howell")

## 多重検定 (2) EZR での実行例

- Rの組み込みデータ(6週間異なる餌で飼育した後のヒョコ体重 chickwts:変数 feed が餌,変数 weight が体重)を分析
- 一元配置分散分析で feed の we i ght への効果 は有意
- EZRではファイル>パッケージに含まれるデータを読み込む> datasets の chickwts を選択し、統計解析>連続変数の解析>3群以上の間の平均値の比較と選び、右上画面でオプション選択
- Tukey の場合右下の図が表示される →中央の縦棒が「差がゼロ」の線。95%同時 信頼区間がそこに掛かっていない組合せが5% 水準で「有意差あり」
- # RではTukeyは res <- TukeyHSD(aov(weight~feed, data=chickwts)) plot(res) print(res) # 多重性調整済 p 値表示 # 他は(調整法は""内に指定) pairwise. t. test(chickwts\$weight, chickwts\$feed, p. adjust. method="fdr") # 行列形式で2つずつの餌の組合せについて 検定の多重性調整済 p 値が表示される</li>



#### 95% family-wise confidence level

