医学統計勉強会

東北大学病院循環器内科・東北大学臨床研究推進センター　共催

東北大学大学院医学系研究科EBM開発学寄附講座

宮田　敏

自己紹介

1988	4	一橋大学経済学部入学
1992	3	一橋大学経済学部卒業（経済学学士）
1992	4	一橋大学大学院経済学研究科修士課程入学
1994	3	一橋大学大学院経済学研究科修士課程修了（経済学修士）
1994	4	一橋大学大学院経済学研究科博士後期課程入学
1995	4	一橋大学大学院経済学研究科博士後期課程休学
1995	6	オハイオ州立大学大学院統計学部入学
1998	3	一橋大学大学院経済学研究科博士後期課程退学
2001	8	オハイオ州立大学大学院統計学部卒業（Ph.D.　取得）
2001	9	文部科学省統計数理研究所　講師着任
2002	3	文部科学省統計数理研究所　講師退職
2002	4	財団法人癌研究会ゲノムセンター情報解析部門研究員着任
2012	3	公益財団法人がん研究会ゲノムセンター研究員　退職
2012	4	東北大学大学院医学系研究科循環器EBM開発学　着任

医学統計勉強会

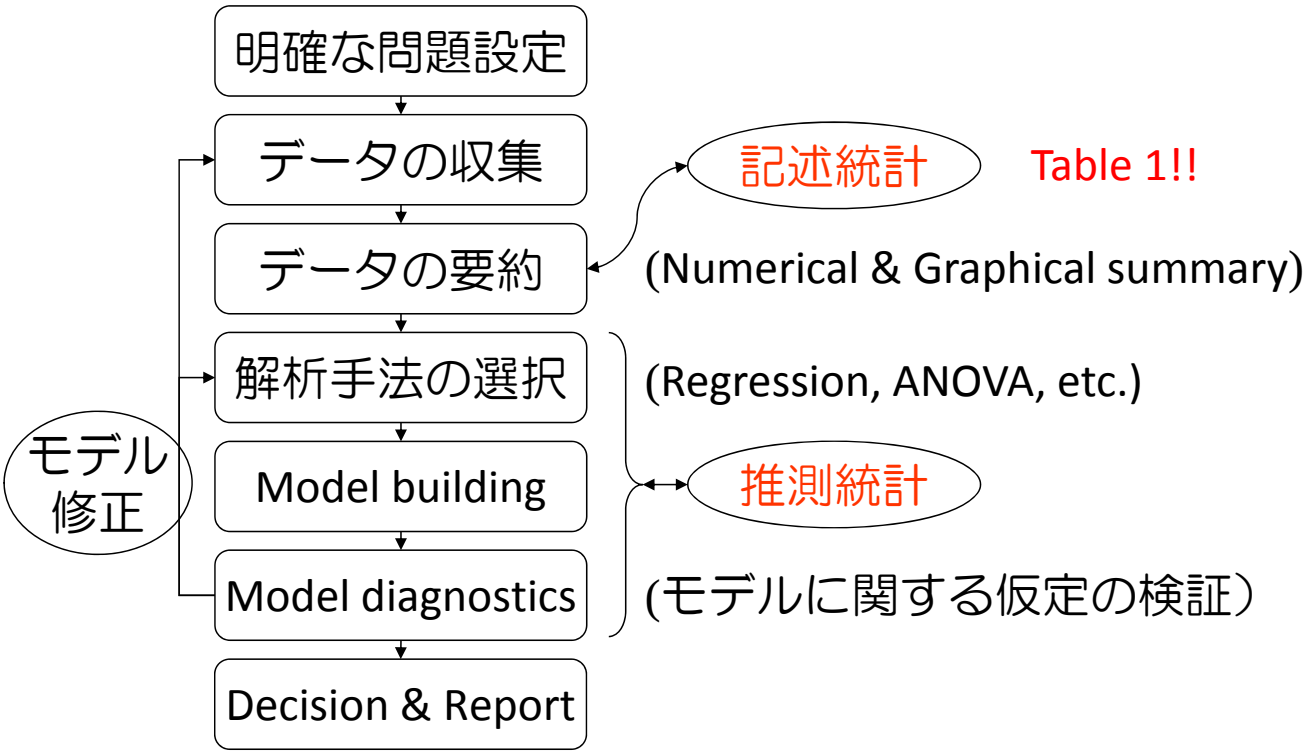
10月3日～11月27日　木曜日　19:00～20:30　臨床大講堂

第１回　基本統計量
第２回　回帰分析
第３回　ロジスティック回帰分析
第４回　生存時間解析　生存曲線
　　Cox比例ハザードモデル
第５回　比率と分割表
第６回　継時的繰り返し測定データの解析
第７回　傾向スコア
第８回　無作為化比較試験

This course is not for statisticians,
not for mathematicians,
but for users of statistics!!

・数学的議論は最小限にとどめる.
・医学統計で扱うデータ解析の，基礎的概念と解析手法を扱う．(回帰分析，ロジスティック回帰分析，生存時間解析等を含む)
・計算機の積極的な利用が必要.

データ解析のフローチャート



データの準備

元データの取り扱い

i. データの形は長方形

- 第一行目に変数名。**全角文字**は避ける方が無難。
- グラフ、解析結果などを張り付けない。別ファイルで保存。
- データの形は、長方形になるはず。

systemID	hospitalID	sex	age	height	bodyweight
4	1185645	1	64	173	75.4
11	3329388	1	69	164	72
12	4022624	1	78	155.2	47.2
14	4402536	1	83	159.1	60
22	4862866	2	73	147.6	40.5

データの準備

元データの取り扱い（続き）

ii.　元データは絶対に改変しない。

- 解析の過程で、変数を変換したり、新しい変数を定義することがある。
- 新しく作ったデータを、元データに上書きしない。
- データを改変したら、新しいファイル名で保存。
- 元データを改変すると、元データが何であるか分からなくなる。元データが分からなくなれば、意図せざるデータのねつ造まであと一歩。

データの準備

元データの取り扱い（続き）

iii.　患者さんの個人情報は記載しない。

- 残念ながら、いまだに氏名、カルテ番号など、患者さん個人を特定できる情報が付いたままのデータを見かける。
- 個人情報は、データ解析の立場からは無意味。
- 個人情報が漏えいすれば、研究は中止、研究者の辞表が何枚か必要。被害者には、お詫びの仕様がない。
- データを受け取ったら、個人情報はすぐに匿名化もしくは削除。

データの準備

元データの取り扱い（続き）

iv.　解析記録の保存。

- 患者さんを診察すれば、医師がカルテに記録するのは当然。実験をすれば、実験ノートに記録するのは常識。統計解析の記録を残すのも、それと同じ。

- 元データと解析の記録を見れば、第三者が解析を再現できる程度の記録が必要。
  - 解析の再現性
  - 備忘録　　「三日後の自分は遠い親戚。一週間後の自分は赤の他人」
  - 出来れば、プログラムを書いて解析する。

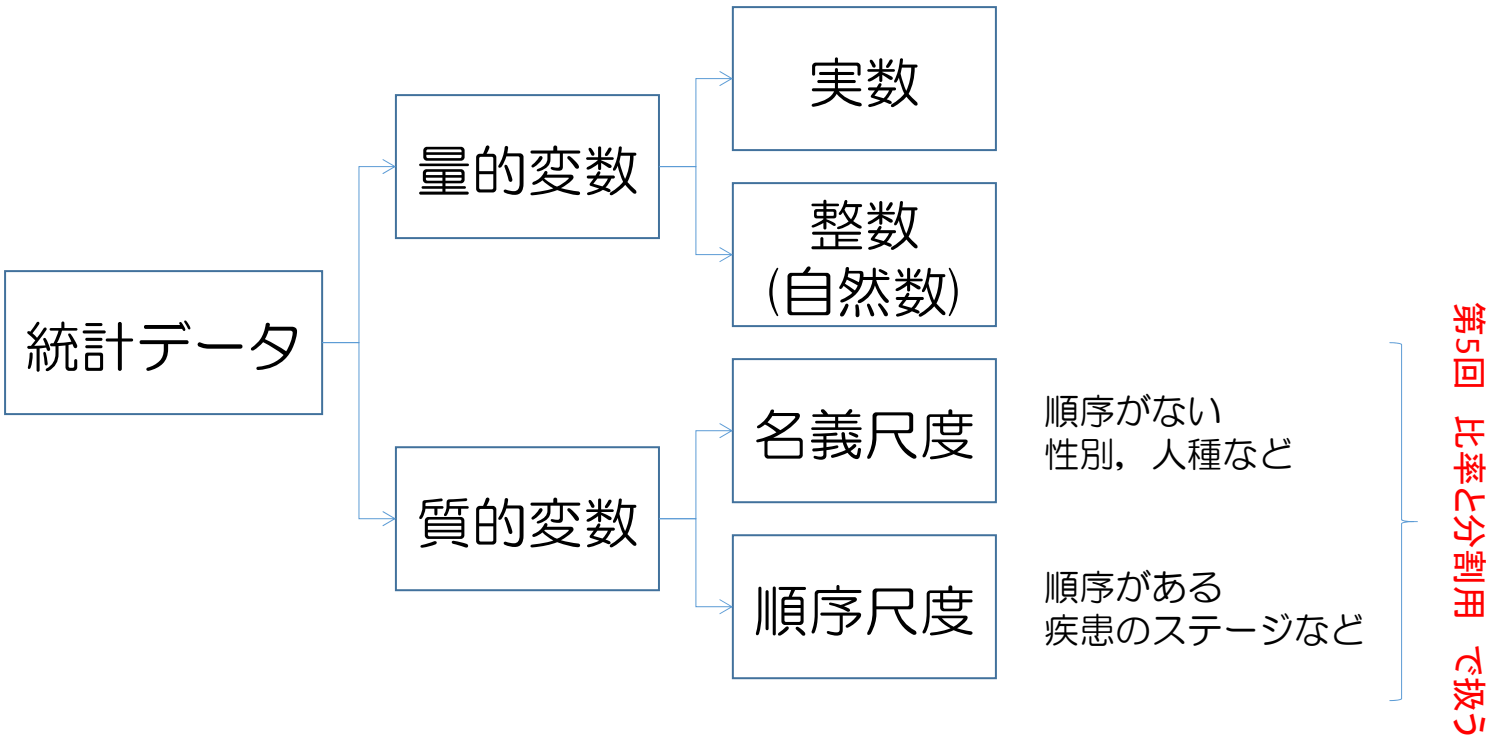
データの準備

データ入手時にすべきこと：入力ミス、異常値の発見

表計算ソフトのフィルター機能が便利

- データの範囲：　本来正の値をとるはずが、負の値をとる。小数点の間違いで、体重35kgが3.5kgになる、等。
- 全角文字と半角文字の混在：　“w” と “w” など。
- 質的変数の数字表記：　男性→1, 女性→2など。男性→M, 女性→Fのように書き直す。
- 異常な値の検出：　“3.14” と “3,14” など。
- 欠測値の数：　欠測値の数が想定より多い場合、データが正常に認識されていないことがある。

統計データと尺度



記述統計 (Table 1) の重要性

- 記述統計はデータを要約し，データの持つ全体的な特徴，傾向を把握する.
- 同じ目的（例：平均の推定）でも，データの持つ性質により複数の解析方法が存在する場合がある. 適切な解析方法を選択するために，データの特徴を把握することが重要.
- データの収集が，公正に行われていることを示す.
  - 比較対照の際，対照のための条件以外の背景因子に，極端な差がないことを示す.
  - データに異常な値がないことを確認.

Numerical summary: Location

データの位置（location）に関する要約。

$x_1, x_2, \ldots, x_n$：観察された標本。n：標本数。

平均（Mean）： $\bar{x} = \dfrac{x_1 + \cdots + x_n}{n} = n^{-1}\sum_{i=1}^{n} x_i$

中央値（Median）：データを、最小の $x_{(1)}$ から最大の $x_{(n)}$ まで並べ直したものを $x_{(1)}, \ldots, x_{(n)}$ とする。

$$\tilde{x} = \begin{cases} x_{((n+1)/2)} & : n \text{ が奇数} \\ (x_{(n/2)} + x_{(n/2+1)})/2 & : n \text{ が偶数} \end{cases}$$

Locationに関する，その他の要約

- Percentile (パーセント点): k% percentile はデータの中の点で，標本の k% より大きく，(100-k)% より小さい点．
- Quartile (四分位点): The first quartile (第一四分位点) = 25% percentile． The third quartile (第三四分位点) = 75% percentile．
- Trimmed mean (刈り込み平均): k% trimmed mean は，データから上下k%を取り除いた後の平均．
- Five numbers summary:
  (min., 1st quartile, median, 3rd quartile, max.)

Numerical summary: Variance

データの広がり (分散, variance) に関する要約。

$x_1, x_2, \ldots, x_n$:観察された標本。n:標本数。

分散 (variance)：個々の標本と標本平均との二乗距離の平均。

$$s^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2$$

標準偏差 (Standard Deviation) : $s = \sqrt{s^2}$

四分位点間距離(Inter Quartile Range, IQR)：

f_s = (3rd quartile – 1st quartile)

"Continuous variables were expressed as mean ± SD, mean ± SE or median (interquartile range), as appropriate."

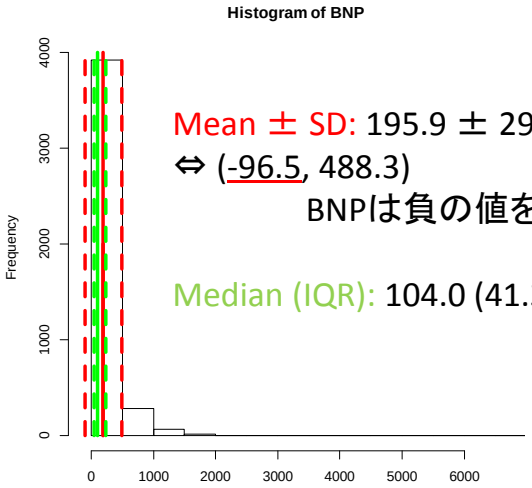
Mean ± SD (Standard deviation): 平均(Mean)を中心にMean ± SDの範囲に、データ全体の60～70%が分布している。

Mean ± SE (Standard error): Standard error (Standard Error of Mean, SEM) = 標準誤差 = 標本平均の標準偏差 $= s/\sqrt{n}$.

二群以上を比較するときは，平均を比較しているのでMean ± SE が第一選択.
一群の時は，データ全体の散らばりの範囲に興味があればMean ± SD も可能.

Mean ± SD (Standard deviation): 平均(Mean)を中心にMean ± SDの範囲に、データ全体の60～70%が分布している。

Median (interquartile range, IQR): 中央値(Median)を中心に，IQRの範囲にデータ全体の50%が分布している.



Mean ± SD: 195.9 ± 292.4
⇔ (-96.5, 488.3)
BNPは負の値をとらない

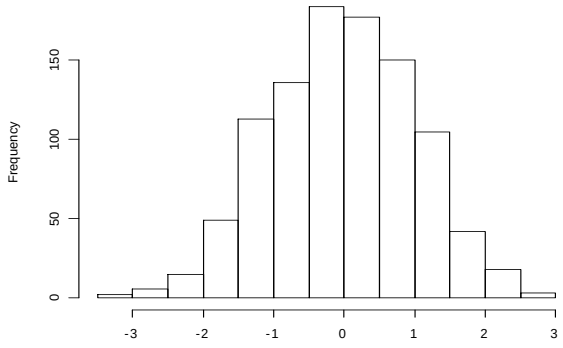
Median (IQR): 104.0 (41.3, 238.0)

Mean ± SDは，不合理な値(データの範囲を逸脱)をとることがある.

分布が歪んでいるときは，Median (IQR) が第一選択.

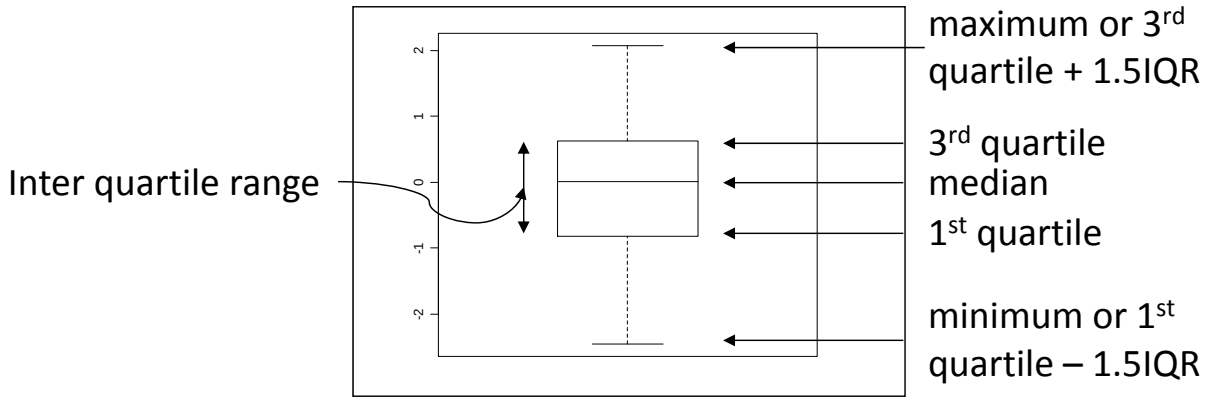
Graphical summary: Histogram

- 階級 (Classes/Bins): Sub-interval of the sample range
- 度数 (Frequency): それぞれの階級のなかの標本数.
- 相対度数 (Relative Frequency): = 度数/標本数.
- ヒストグラム (Histogram): 頻度もしくは相対頻度を表した棒グラフ.

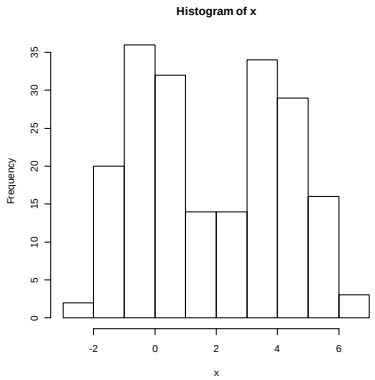


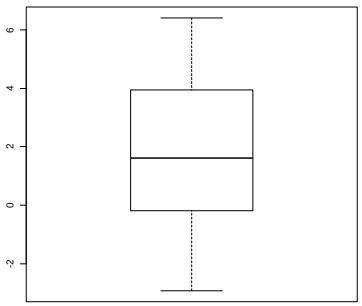
Graphical summary: Box-plot

1)縦軸に変数値をとる．2)下限が1st quartile、上限が3rd quartileとなる”Box”を描く． 3)medianの位置に線を描く． 4)Boxの上下辺からmax., min.まで線を引く．5)上下辺から1.5×IQR以上離れた標本ははずれ値(Outlier) として，点で表す．



ヒストグラムとボックスプロット：二峰型



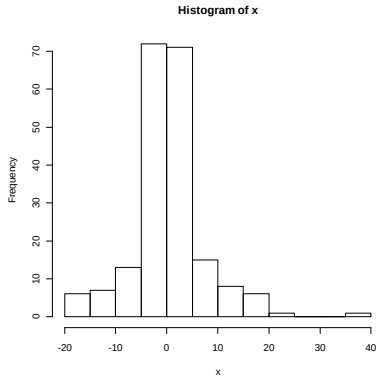


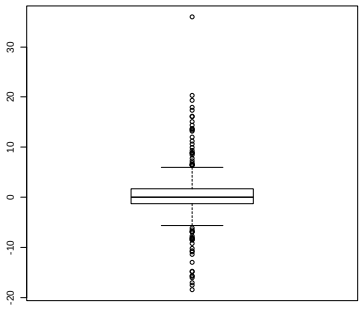
```
x1 <- rnorm(100, mean=0)
x2 <- rnorm(100, mean=4)
x <- c(x1, x2)
hist(x)
boxplot(x)
```

データの分布が「二峰型」の場合、ヒストグラムはその特徴をとらえているが，ボックスプロットではピークが二つあるという特徴がつかめない．

ヒストグラムは分布の特徴の，全体的な傾向をとらえるのに適している．

ヒストグラムとボックスプロット：裾が重い





```
x1 <- rnorm(100, mean=0, sd=1)
x2 <- rnorm(100, mean=0, sd=10)
x <- c(x1, x2)
hist(x)
boxplot(x)
```

データの裾が重い分布の場合，ボックスプロットのほうが「極端に大きい（小さい）異常値」をとらえるのに適している．

結局，ヒストグラムとボックスプロットは両方検討する必要がある．さらに，このような分布の形状に関する情報は，数値的な要約では得られないことに留意する．

平均・中央値の差の検定

二標本問題：二つのグループの平均値の差の検定

帰無仮説 $H_0: \mu_1 = \mu_2$

対立仮説 $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$

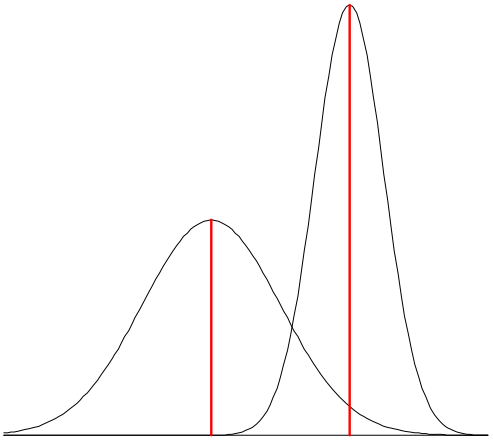
Welch's t-test（ウェルチのt検定）：二群のデータがそれぞれ正規分布に従う．不等分散を仮定する．

⇔ Mean ± SE, Mean ± SD に対応．

Mann-Whitney test, Wilcoxon's rank sum test：二群のデータは任意の同じ形の分布に従う．当然二群の分散は等分散になる．⇔ Median (IQR) に対応．

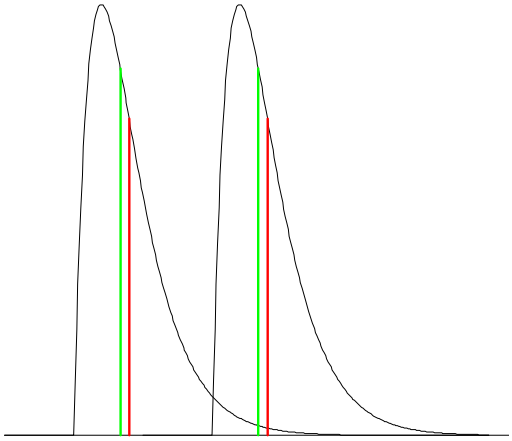
検定をしたら、必ず*p*値を明記する。

T検定に適した比較



- 二群とも正規分布に従う
- 分散は異なってもよい

MW検定に適した比較



- 正規分布に従わなくてもよい
- 分布の形状は同じ．分散も同じ．

データの分布が正規分布に従わず，分散も等しくない場合．取りあえず元データを対数変換するなどして，等分散に近づける．それでもだめなら，専門家にご相談ください．

三群以上の比較：

帰無仮説 H_0: $\mu_1 = \cdots = \mu_k$, k: グループの数

対立仮説 H_1: 少なくとも一つの母平均が他から異なる

分散分析 (Analysis of Variance, ANOVA)：各群のデータがそれぞれ正規分布に従う．等分散を仮定する．

Kruskal-Wallis test：各群のデータは任意の同じ形の分布に従う．当然各群の分散は等分散になる．

データの分布が正規分布に従わず，分散も等しくない場合．やはり対数変換などで，等分散に近づける．

Box-Cox変換：分散の安定化と正規性の向上を同時に達成する変換．詳細は，ご相談ください。

多重比較 (Multiple Comparison)

分散分析の帰無仮説 $H_0 : \mu_1 = \cdots = \mu_k$ が棄却されたとき，どのμ_iが他から有意に異なるかが知りたい．

Tukey's HSD (Honestly Significant Difference)：すべての対比 $(\mu_i - \mu_j)$ についての検定を同時に行う．可能な対比の組み合わせは，$k(k-1)/2$通り．

Dunnettの方法：グループの一つがコントロール群である時，コントロール群と他の$(k-1)$の対照群との比較を同時に行う．

Williamsの方法：対立仮説 $H_1 : \mu_1 \leq \cdots \leq \mu_k$（あるいはその逆）を検定する．

多重比較 (Multiple Comparison)

前項の方法は，すべて正規性の仮定を必要とするパラメトリックな方法．正規性を必要としない，ノンパラメトリックな方法も存在する．

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \cdots = \mu_k$$

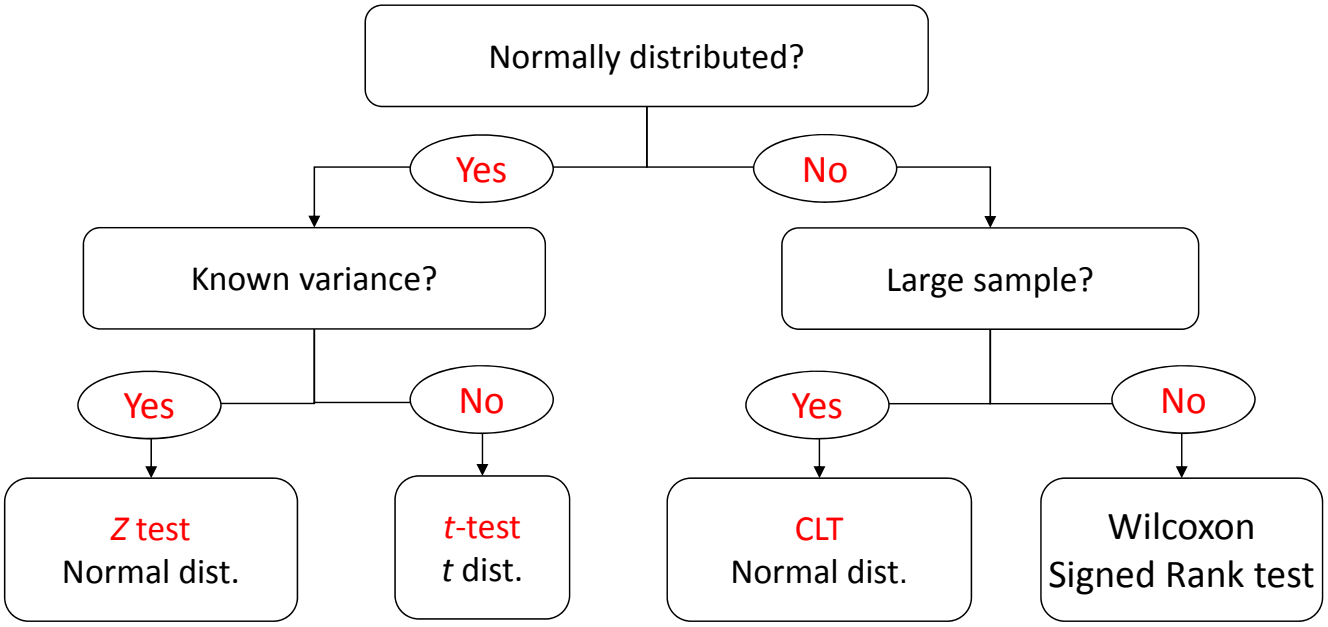
	$H_1 : \mu_1 \neq \mu_2, \cdots, \mu_i \neq \mu_j, \cdots, \mu_1 \neq \mu_k$	$H_1 : \mu_1 \neq \mu_2, \mu_1 \neq \mu_3, \cdots, \mu_1 \neq \mu_k$	$H_1 : \mu_1 \leq \cdots \leq \mu_k$
パラメトリック検定	Tukeyの方法	Dunnettの方法	Williamsの方法
ノンパラメトリック検定	Steel-Swassの方法	Steelの方法	Shirley-Williamsの方法

Take Home Message

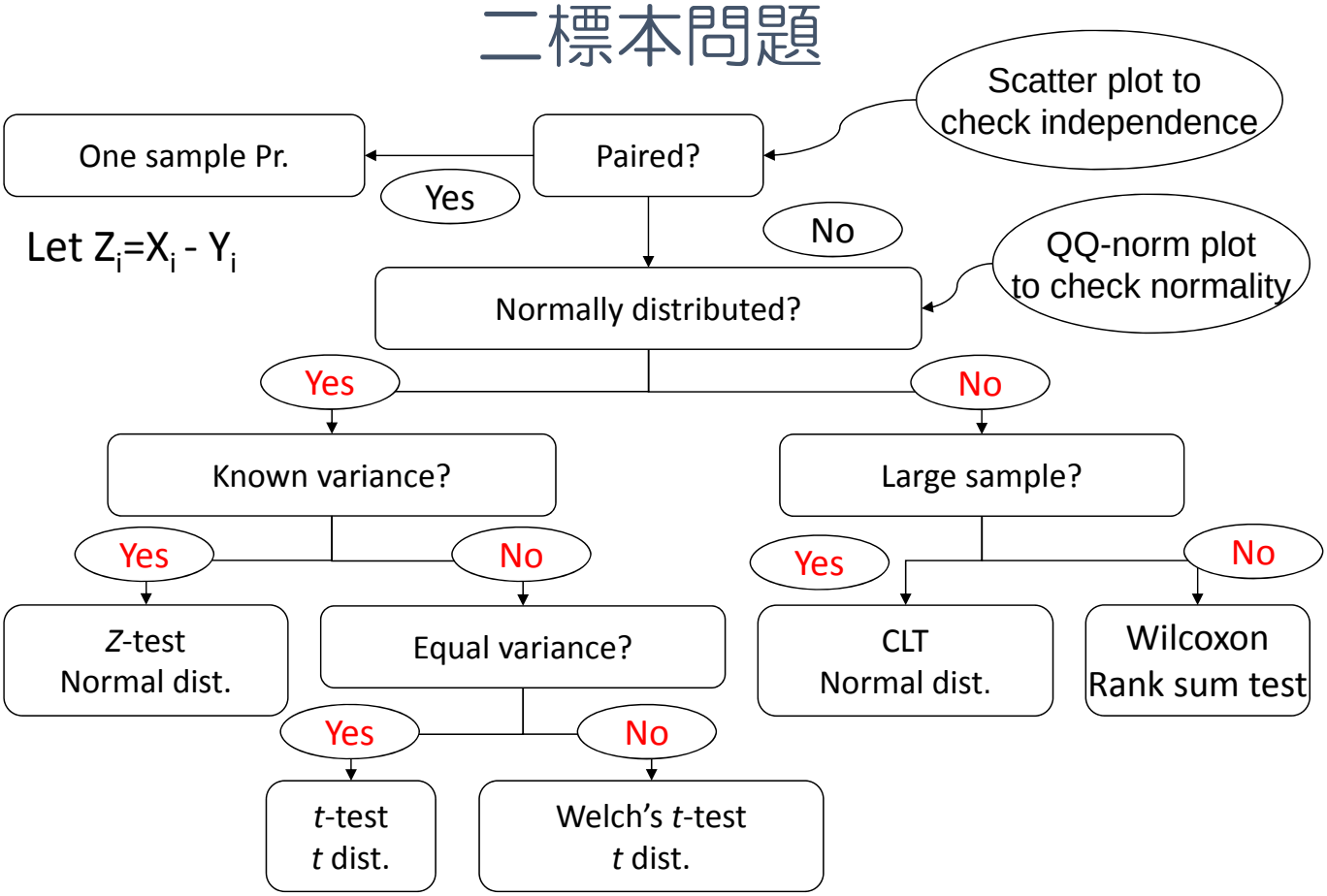
1. 統計学とは
2. データの準備
2. 記述統計
- 数値的要約：平均、中央値、分散、標準偏差、IQR
- 視覚的要約：ヒストグラム、ボックスプロット

3. カテゴリデータの要約と比較
4. 平均・中央値の比較
- 二標本問題：Welch's t-test, Mann-Whitney test
- 三群以上の比較：分散分析、Kruskal-Wallis test
- 多重比較

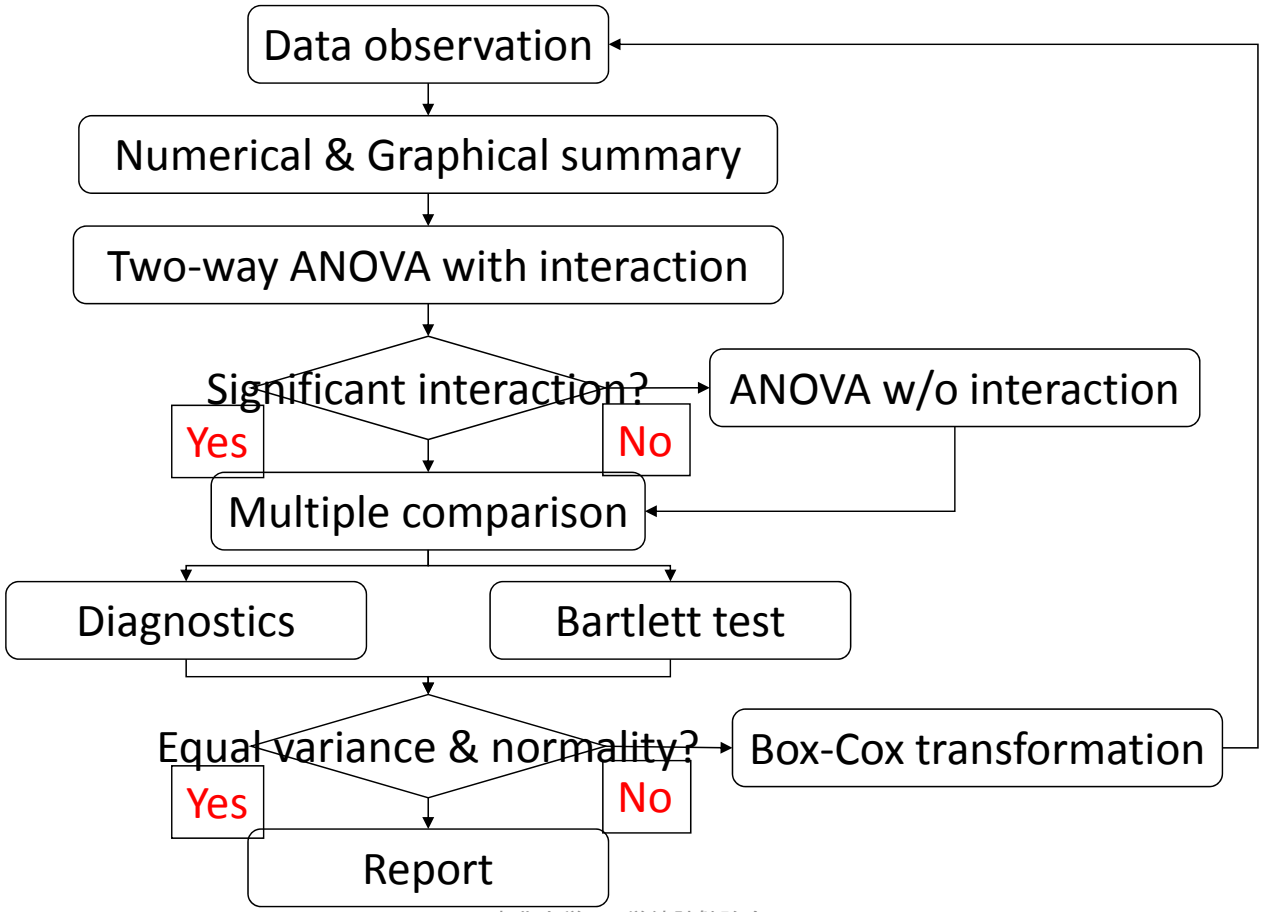
一標本問題



二標本問題


Scatter plot to check independence
Paired?
One sample Pr.
Yes
No
Let $Z_i=X_i - Y_i$
QQ-norm plot to check normality
Normally distributed?
Yes
No
Known variance?
Large sample?
Yes
No
Yes
No
Z-test Normal dist.
Equal variance?
CLT Normal dist.
Wilcoxon Rank sum test
Yes
No
t-test t dist.
Welch's t-test t dist.

分散分析


Data observation
Numerical & Graphical summary
Two-way ANOVA with interaction
Significant interaction?
ANOVA w/o interaction
Yes
No
Multiple comparison
Diagnostics
Bartlett test
Equal variance & normality?
Box-Cox transformation
Yes
No
Report

参考文献：

- 丹後 俊郎 (著)「新版 医学への統計学」朝倉書店; 新版 (1993/09)ISBN-10: 4254125461
- 丹後 俊郎 (著)「統計学のセンスーデザインする視点・データを見る目」朝倉書店(1998/10)　ISBN-10: 4254127510
- 東京大学教養学部統計学教室 (編集)「統計学入門 (基礎統計学)」東京大学出版会 (1991/7/9)　ISBN-10: 4130420658