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

ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析 (logistic regression analysis) は，一つのカテゴリ変数（二値変数）の成功確率を，複数の説明変数によって説明，予測する多変量解析 (multivariate analysis) の一つ．

$$\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \cdots + \beta_k x_{ki}, i = 1, \ldots, n.$$

$$Y_i = \begin{cases} 1 \\ 0, \end{cases} \quad P(Y_i = 1) = p_i.$$

Yは0か1のいずれかをとる二値変数。Y=1になる確率pを、説明変数で予測したい。

Example : Risk Factors Associated with Low Infant Birth Weight

Springfield, Massachusetts にある Baystate Medical Center で収集された，189人の幼児のデータ．低出生体重に対するリスクファクターを探索することが目的．

low	出生体重が2.5kgを下回るか否かのダミー変数 (0/1). 被説明変数
age	母親の年齢（年）.
lwt	最終月経期間における母親の体重.
race	母親の人種 (1 = 白人, 2 = 黒人, 3 = その他).
smoke	妊娠期間の喫煙の有無 (0/1).
ptd	過去の早産の有無 (0/1).
ht	高血圧症の有無 (0/1).
ui	子宮炎症の有無 (0/1).
ftv	妊娠後最初の3ヶ月間に医師の診断を受けた回数．(0, 1, 2+)

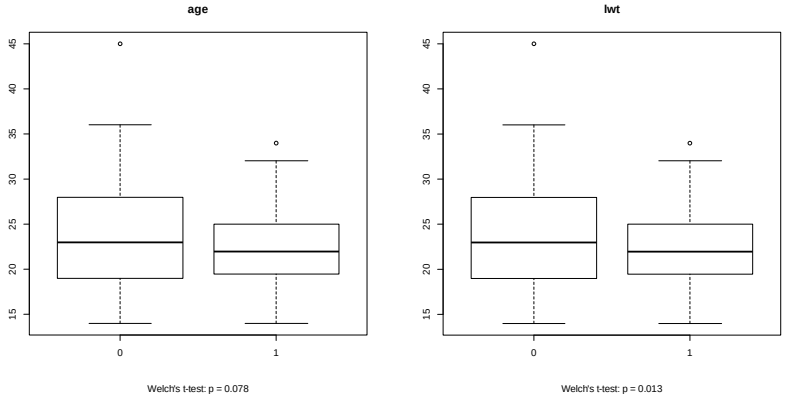
Hosmer, D.W. and Lemeshow, S. (1989) *Applied Logistic Regression.* New York: Wiley
Venables, W.N. ana Ripley, B.D. (1999) *Modern Applied Statistics with S-PLUS*. New York: Springer-Verlag

データの要約

連続説明変数の数量的要約：age, lwt

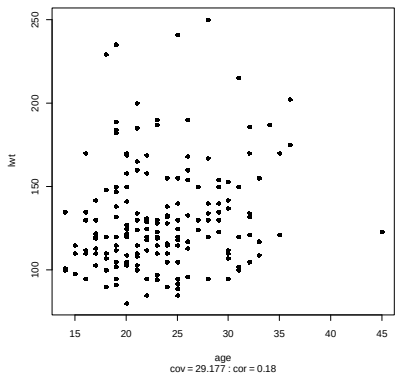
	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.		SD	IQR
age	14	19	23	23.24	26	45		5.3	7
lwt	80	110	121	129.8	140	250		30.58	30

連続説明変数の視覚的要約：boxplot & Welch's t-test



- age, lwtともに、low=1 (低体重)の場合に値が小さい.
- lwtの差が有意 (p=0.013)
- Ageは有意差なし (p=0.078)

連続説明変数間の視覚的要約：scatter plot & correlation



- 共分散=29.177，相関係数=0.18
- ageとlwtの間に，弱い正の相関がある．
- ロジスティック回帰の場合も，線形回帰の場合と同様，多重共線性が起こらないように注意する．
- 連続な説明変数相互の間で，線形関係が存在しないことを確認．

離散説明変数の要約：分割表 & Fisher's exact test

		race		
		white	black	other
low	0	73	15	42
	1	23	11	25

p-value = 0.079

		smoke	
		0	1
low	0	86	44
	1	29	30

p-value = 0.036

		ptd	
		0	1
low	0	118	12
	1	41	18

p-value = 0

		ht	
		0	1
low	0	125	5
	1	52	7

p-value = 0.052

		ui	
		0	1
low	0	116	14
	1	45	14

p-value = 0.027

		ftv		
		0	1	2+
low	0	64	36	30
	1	36	11	12

p-value = 0.293

- イベントの有無と離散説明変数の間の分割表
- イベントの有無と離散説明変数の間の独立性の検定 (Fisher's exact test)
- smoke = 1, ptd = 1, ui = 1：低出生時体重が有意に多い
- 人種が白人以外，ht = 1：イベント発生が多い傾向

ロジスティック回帰モデル (logistic regression model)

$$\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \cdots + \beta_k x_{ki}, i = 1, \ldots, n.$$

$$Y_i = \begin{cases} 1 \\ 0, \end{cases} \quad P(Y_i = 1) = p_i.$$

$\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right)$: 対数オッズ (log odds), ロジット (logit)

$\frac{p_i}{1-p_i}$: オッズ (odds)

$\frac{p_i}{1-p_i} > 1 \Leftrightarrow p_i > 0.5$

「オッズが1より大きい」⇔
「イベントの発生確率が50%より大きい」

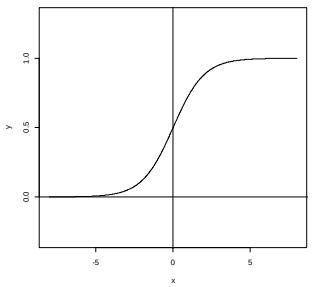
$\beta > 0$ ⇒ x上昇に伴うリスクの増加

ロジスティック回帰モデルとイベント発生確率

$$\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \cdots + \beta_k x_{ki}$$

$$\Leftrightarrow p_i = \frac{\exp\{\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \cdots + \beta_k x_{ki}\}}{1 + \exp\{\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \cdots + \beta_k x_{ki}\}}$$

ロジスティック関数：$p(z) = \frac{e^z}{1+e^z}$



$\beta > 0$ ⇒ xの増加は $z = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k$ を増やす
⇒ イベント発生確率pが上昇する

ロジスティック回帰モデルとオッズ比の関係

いま、$x_2,\ldots,x_k$ が一定であったとき x_1 の値が1単位増加

p：元のイベント発生確率

q： x_1 が1単位増加した後のイベント発生確率

$$\log(p/1-p)=\beta_0+\beta_1x_1+\cdots+\beta_kx_k$$

$$\log(q/1-q)=\beta_0+\beta_1(x_1+1)+\cdots+\beta_kx_k$$

$$\Leftrightarrow$$

$$\log(q/1-q)-\log(p/1-p)=\log\left(\frac{q/1-q}{p/1-p}\right)=\beta_1$$

$$\Leftrightarrow \frac{q/1-q}{p/1-p}=e^{\beta_1}$$ ： x_1 が1単位増加した前後のオッズ比

ロジスティック回帰モデルの推定と検定

ロジスティック回帰のパラメターは，最尤法 (MLE, Maximum Likelihood Estimation) により推定される.

Example : Low Infant Birth Weightデータ

Coefficients:					
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(>|z|)	
(Intercept)	0.82302	1.24471	0.661	0.50848	
age	−0.03723	0.0387	−0.962	0.33602	
lwt	−0.01565	0.00708	−2.211	0.02705	*
raceblack	1.19241	0.53597	2.225	0.02609	*
raceother	0.74069	0.46174	1.604	0.10869	
smokeTRUE	0.75553	0.42502	1.778	0.07546	.
ptdTRUE	1.34376	0.48062	2.796	0.00518	**
htTRUE	1.91317	0.72074	2.654	0.00794	**
uiTRUE	0.68019	0.46434	1.465	0.14296	
ftv1	−0.43638	0.47939	−0.91	0.36268	
ftv2+	0.17901	0.45638	0.392	0.69488	

Null deviance: 234.67 on 188 degrees of freedom					
Residual deviance: 195.48 on 178 degrees of freedom					

- 回帰係数の推定値： $\beta>0$ であれば，xの増加はイベント確率とリスクの上昇.
- 回帰係数の有意性検定のp値
- 推定量の標準誤差（Std. Error 信頼区間に使う）

ロジスティック回帰モデルの推定と検定

回帰係数の信頼区間 (CI, Confidence Interval)

CI: $\hat{\beta} \pm 1.96 \times (\hat{\beta}$の標準誤差)

$$\hat{\beta}_2 \pm 1.96 s_{\hat{\beta}_2} \Leftrightarrow -0.01565 \pm 1.96(0.00708) \Leftrightarrow (-0.02953, -0.00177)$$

オッズ比の信頼区間

オッズ比： $e^{\hat{\beta}_2} = \exp\{\hat{\beta}_2\} = \exp\{-0.01565\} = 0.9845$

信頼区間： $(\exp\{-0.02953\}, \exp\{-0.00177\}) \Leftrightarrow (0.9709, 0.9982)$

ロジスティック回帰モデルの予測と判別

- ロジスティック回帰モデルの回帰係数が推定できたとする．係数の推定値を元のモデルに代入すれば，イベント発生確率の予測式ができる．

$$\hat{p} = \frac{\exp\left[\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_1 + \cdots + \hat{\beta}_k x_k\right]}{1 + \exp\left[\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_1 + \cdots + \hat{\beta}_k x_k\right]}$$

- $\hat{p} > 0.5$ ⇒イベント発生あり
- $\hat{p} < 0.5$ ⇒イベント発生なし，と「判別」すれば，新しい患者さんに対してイベント発生の有無を予測できる ⇒ 個別化医療 (individualized medicine)

ロジスティック回帰モデルの適合度検定

個々の回帰係数の有意性ではなく，ロジスティック回帰モデル全体の当てはまりの良さを検定したい.
（回帰分析の model utility test に相当する）

Hosmer-Lemeshow検定　H_0:当てはめたモデルが正しい

イベントの予測確率に従い，標本を k=10 群に分ける.
O_i :第i群のイベント発生数，N_i:第i群のサンプル数
$\hat{\pi}_i$:第i群の平均イベント発生確率,

検定統計量 $\chi^2 = \sum \dfrac{(O_i - N_i\hat{\pi}_i)^2}{N_i\hat{\pi}_i(1-\hat{\pi}_i)} \sim \chi^2_{\text{degrees of freedom}=k-2}$

HL検定はp値が大きく、H_0を棄却できないほうが嬉しい。

ロジスティック回帰モデル適用の問題点

多重共線性 (multicollinearity) ：説明変数の間に強い線形関係（＝比例関係）が存在する場合．推定が不安定になる.

完全分離：説明変数の値によって，イベントの発生の有無が完全に分離した場合．ロジスティック回帰の推定ができない（するまでもない）.

外れ値 (outlier)：残差 $r_i = Y_i - \hat{\pi}_i$ あるいは標準化残差 $r_i \Big/ \sqrt{\hat{\pi}_i(1-\hat{\pi}_i)}$ で検出する.

変数選択

多数の説明変数の候補の中から被説明変数の変動を説明する最適な組み合わせを探索する．探索の過程は，
1）変数増加法 (forward selection)
2）変数減少法 (backward elimination)
3）変数増減法 (stepwise procedure)

方法1：取り込む，もしくは取り除く説明変数の有意性を逐次検定する方法．

方法2：モデルの当てはまりの良さを測る尺度（=モデル選択基準）を定義し，そのモデル選択基準を最適化するように説明変数を選択する方法

変数選択（方法1）

Step1 (forward selection) : 既存のモデルに説明変数を一つ加え，有意性検定のp値を求める．p値が「投入」確率より小さければモデルに残す．投入できる変数がなくなるまで続ける．

Step2 (backward elimination) : 既存のモデルから，一つずつ説明変数を除いたときの有意性を検定しp値を求める．最も大きいp値が「除去」確率を上回ったとき，その変数を除く．

全ての変数のp値が除去確率を下回ったとき，変数選択を止める．（投入確率、除去確率は0.1~0.2とする）

変数選択（方法2）

モデル選択基準の最適化：

AIC (Akaike's Information Criterion, 赤池の情報量基準)

$$AIC = -2\log L + 2p$$

BIC (Bayesian Information Criterion, ベイズ情報量基準)

$$BIC = -2\log L + \log(n)p$$

ただし、$\log L$: 対数尤度（回帰分析における残差二乗和に当たる），p:パラメターの数，n: サンプル数

変数選択（ Low Infant Birth Weight データ）

Coefficients:					
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(>|z|)	
(Intercept)	−0.12533	0.967561	−0.13	0.89694	
lwt	−0.01592	0.006954	−2.289	0.02207	*
raceblack	1.300856	0.528484	2.461	0.01384	*
raceother	0.854414	0.440907	1.938	0.05264	.
smokeTRU	0.866582	0.404469	2.143	0.03215	*
ptdTRUE	1.128857	0.450388	2.506	0.0122	*
htTRUE	1.866895	0.707373	2.639	0.00831	**
uiTRUE	0.750649	0.458815	1.636	0.10183	

Null deviance: 234.67 on 188 degrees of freedom					
Residual deviance: 197.85 on 181 degrees of freedom					

- 全ての説明変数を用いたfull modelから出発して、方法2に従いAICを最小化.
- age, ftv がモデルから脱落.
- uiは p=0.10183 であるが，変数選択はモデル全体のfitnessを最適化しているので、このまま残してよい.

線形モデルを超えて　ー非線形モデルの世界へー

線形回帰モデルも，ロジスティック回帰モデルも，
「線形性の仮定」を前提としている．

線形回帰モデル：$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \cdots + \beta_k x_{ki} + \varepsilon_i, \varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$

ロジスティック回帰モデル：$\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \cdots + \beta_k x_{ki}$

「線形性の仮定」は，あくまで単純化のための仮定．
現実のデータには，しばしば非線形な構造が存在する．

⇒　非線形モデルへの，モデルの拡張．

一般化加法モデル (Generalized additive model, GAM)

線形モデルの一次式に，非線形変換を導入する．

加法モデル：$y_i = \beta_0 + f_1(x_{1i}) + \cdots + f_k(x_{ki}) + \varepsilon_i, \varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$

ロジスティック加法モデル $\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = \beta_0 + f_1(x_{1i}) + \cdots + f_k(x_{ki})$

$f_1, \ldots, f_k$ はxの非線形変換で，データに適合するように自動的に選ばれる．

GAMは，ソフトウエアによっては実装していないものもある．興味のある方は，ご相談ください．

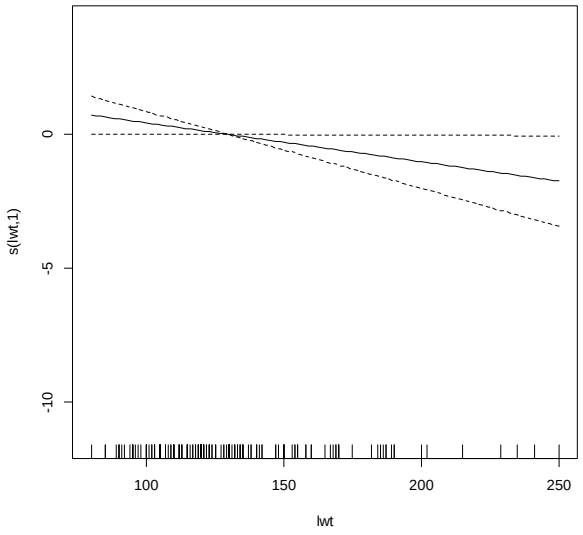
一般化加法モデル (Low Infant Birth Weight データ)

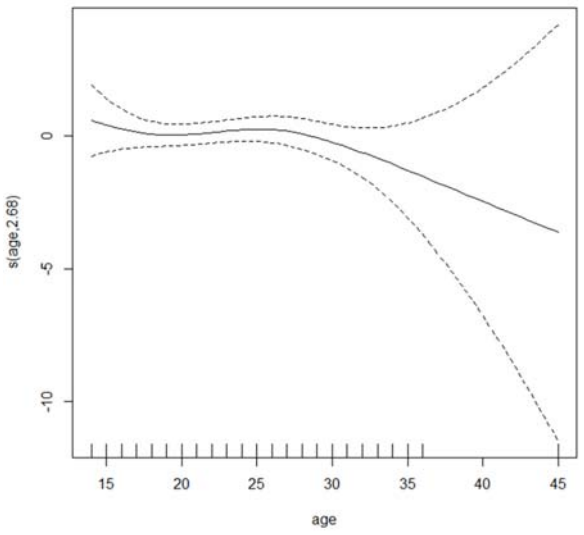
$$\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = \beta_0 + f_1(\text{age}) + f_2(\text{lwt}) + \text{race} + \text{smoke} + \text{ptd} + \text{ht} + \text{ui}$$

Parametric coefficients:					
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(>|z|)	
(Intercept)	−2.2253	0.4163	−5.346	9.01E−08	***
raceblack	1.2503	0.5326	2.348	0.01889	*
raceother	0.7803	0.4502	1.733	0.08307	.
smokeTRUE	0.906	0.4118	2.2	0.0278	*
ptdTRUE	1.1749	0.4704	2.497	0.01251	*
htTRUE	1.8562	0.7109	2.611	0.00903	**
uiTRUE	0.7608	0.4694	1.621	0.10504	
Approximate significance of smooth terms:					
	edf	Ref.df	Chi.sq	p−value	
s(age)	2.68	3.38	3.426	0.3863	
s(lwt)	1	1	4.242	0.0395	*

- 線形項については，元のロジスティックモデルと同様の結果
- 非線形項については，ageは有意ではないが，lwtは有意．

一般化加法モデル (Low Infant Birth Weight データ，続き)





- lwtに対しては非線形な変換が選択されず．
- ageに関して30歳以前はリスクに影響を与えない一方で，30歳以降リスクが低下する傾向が見られた．

Take Home Message

1. ロジスティック回帰モデル
2. データの要約
3. ロジスティック回帰モデルの推定と検定
4. 予測と判別
5. 適合度の検定
   Hosmer-Lemeshow検定
6. ロジスティック回帰モデル適用の際の問題点
   多重共線性，完全分離，外れ値
7. 変数選択
8. 線型モデルを超えて
   一般化加法モデルの紹介

以上

参考文献

丹後，山岡，高木「ロジスティック回帰分析」朝倉書店 (1996/06) ISBN-10: 4254126565

内田「SPSSによるロジスティック回帰分析」オーム社 (2011/3/24) ISBN-10: 4274068323

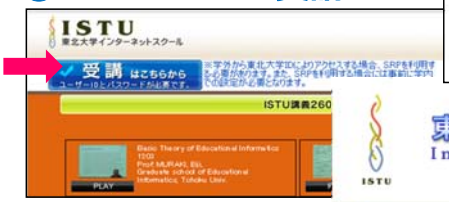
T.J. Hastie, R.J. Tibshirani “Generalized Additive Models” Chapman and Hall/CRC; 0002版 (1990/6/1) ISBN-10: 0412343908

ISTU 医学統計勉強会 閲覧方法

次の順序でクリック

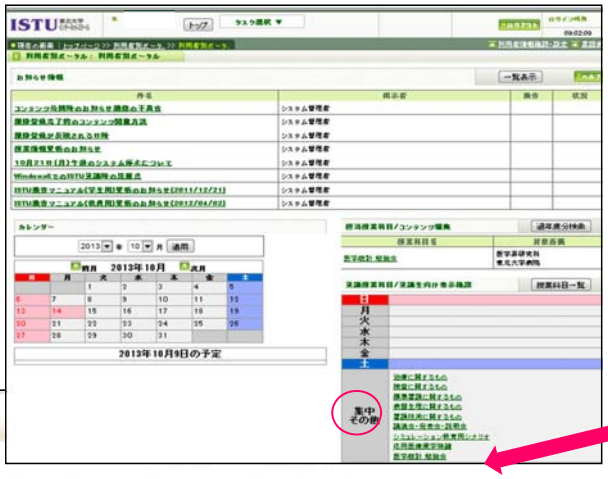
① EAST Homeの左側、全学システム→ISTU

② ISTU Home 受講



③東北大ID、PW

⑤ISTU 受講/教材確認のページ 中央、タイトル



④ISTU 利用者ポータル

その他、右一番下

「医学統計勉強会」

閲覧対象者:

★東北大IDとPWがあれば、聴講可能

ご不明な方は

教育情報基盤センターのページ

http://www.dc.tohoku.ac.jp/guide/local/auth/auth.html

統合電子認証システムのページ

http://www.bureau.tohoku.ac.jp/auth/auth-ing-staff.html

ISTU 閲覧方法

東北大ID
パスワード をご用意ください。

次の手順に従ってご覧ください。

1. EASTにログイン。左側の「全学システム」クリック
   ISTUをクリック
2. ISTUホームページ、「受講はこちらから」をクリック
   →東北大学インターネットスクールログイン画面
   東北大IDとパスワードにてログイン
3. 利用者ポータル画面
   右下「受講授業科目/受講生向け表示確認 」に
   →集中その他の一番下に
   「医学統計勉強会」が表示されている
4. 「医学統計勉強会」をクリック
   授業コンテンツ一覧に
   2013/09/26 第一回の右側
   基本統計量 -Table1を究めよう- をクリックすると
   動画が自動的に開始される。

医学統計勉強会 2013年秋