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

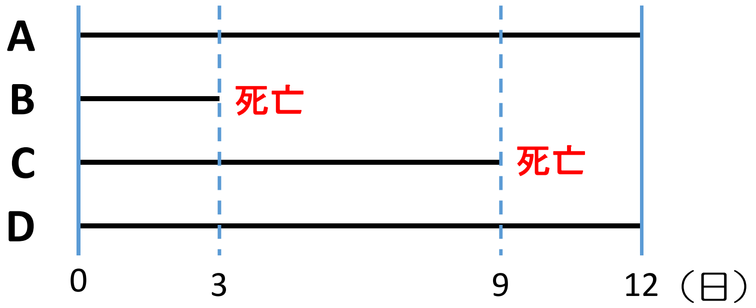
比率と分割表

疾患の発症率など，物事の頻度 (frequency) を議論する際，以下の三つの概念を使い分ける.

- 比 (ratio)：A, B (≠0)が存在するとき、A/Bを比という. AとBは互いを含まない.
  - 例：性比．BMI=体重/身長^2
- 割合 (proportion)：A, B (≠0) が存在し，分子Aが分母Bに含まれるとき，A/Bを割合という．0 ≦ 割合 ≦ 1.
- 率 (rate)：単位時間あたりのイベントの発生割合.
  - 率 = イベント発生件数/延べ観察時間

割合と率：

例：4匹のマウスの生存時間を観察した.



死亡割合：イベント数/標本数 = 2/4 = 0.5

死亡率（人日法）：イベント数/延べ観察時間

=2/(12+3+9+12)=0.0556

「率」は，時間単位によって値が変わることに注意.

母比率の推定と検定

$X_1, \cdots, X_n$：イベントの有無

$$X_i = \begin{cases} 1: \text{イベント有り} \\ 0: \text{イベントなし} \end{cases}, P(X_i = 1) = p \quad \text{母比率}$$

推定量： $\hat{p} = X/n$

期待値： $E(\hat{p}) = p$

分散： $V(\hat{p}) = p(1-p)/n$

標準誤差：$s.e.(\hat{p}) = \left(p(1-p)/n\right)^{1/2}$

母比率の信頼区間（信頼水準$100(1-\alpha)$%）

$$\left(\hat{p}-z_{\alpha/2}\sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}},\hat{p}+z_{\alpha/2}\sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}}\right)$$

ただし、 $z_{\alpha/2}$:標準正規分布の上側 $100(\alpha/2)$ %点

母比率の仮説検定（有意水準α）

$$H_0: p = p_0$$
$$H_1: p \neq p_0$$

棄却域：

$$Z=\frac{|\hat{p}-p_0|-1/2n}{\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}}>z_{\alpha/2}$$

Clopper-Pearson正確信頼区間

前ページの信頼区間と仮説検定はよく用いられるが、標本数が十分大きいときに適用される近似を用いている。（通常 $np>5$ 程度）また、$\hat{p}=0$ あるいは1となったとき、信頼区間が構成出来ない.

Clopper-Pearson正確信頼区間 （テキストP.4）

$$\left(\frac{x}{(n-x+1)F_1+x},\frac{(x+1)F_2}{(x+1)F_2+n-x}\right)$$

ただし、$F_1=F(\alpha/2,2(n-x+1),2x)$:df1=2(n-x+1), df2=2x のF分布の上側$100(\alpha/2)$ %点. $F_2=F(\alpha/2,2(x+1),2(n-x))$:df1=2(x+1), df2=2(n-x) F分布の上側 $100(\alpha/2)$ %点.

カテゴリデータの要約

度数分布：水準　カテゴリの種類
度数　各水準のデータ数
割合（相対度数）　度数/サンプル数 (%)

分割表 (Contingency table)：2種類のカテゴリデータの水準の組み合わせごとに，度数を求めた表.

（例）

2×2分割表

	疾患有り	疾患なし
要因陽性	a	c
要因陰性	b	d

要因の有無により疾患を予測するとき、その精度を測るために以下の概念を定義する。

- 正答率 (accuracy rate)：$(a+d)/(a+b+c+d)$
- 感度 (sensitivity)：疾患有りのうち、陽性と判断される割合。$a/(a+c)$　疾患有りなのに陰性と判断される割合を偽陰性率 (false negative rate) と呼ぶ。
- 特異度 (specificity)：疾患なしのうち、陰性と判断される割合。$d/(b+d)$　疾患なしなのに陽性と判断される割合を偽陽性率 (false positive rate) と呼ぶ。
- 陽性的中率 (positive predictive rate)：陽性のうち疾患有りの割合。$a/(a+b)$
- 陰性的中率 (negative predictive rate)：陰性のうち疾患なしの割合。$d/(c+d)$

検査数値が，三段階以上もしくは実数値をとる場合、カットポイントのとる場所により，複数の2×2分割表にデータをまとめることが出来る。検査数値の順序に従って分割表を作り，感度、特異度が求める。

検査数値

	0	1	2	3	4	計
疾患有り	1	0	6	11	12	30
疾患なし	9	2	11	8	0	30

	0	1~4
疾患有り	1	29
疾患なし	9	21

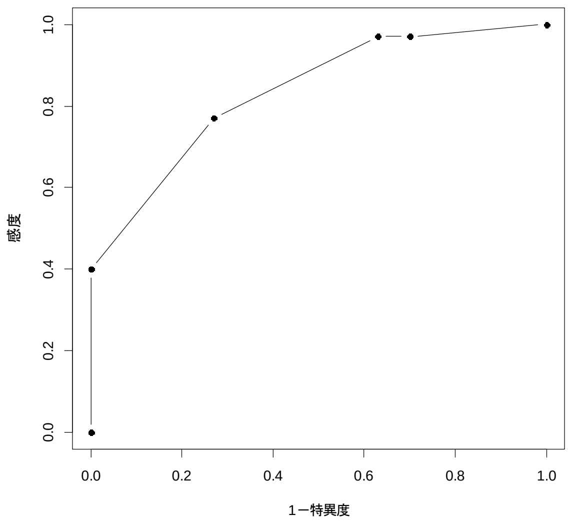
感度=0.97，特異度=0.3

	0~3	4
疾患有り	18	12
疾患なし	30	0

感度=0.4，特異度=0.1

柳川 堯, 木 由布子 (著)「バイオ統計の基礎―医薬統計入門」近代科学社 (2010/02)

前項のように，検査数値の可能なカットポイントの順に，一連の分割表を作り感度，特異度が計算出来る．縦軸に感度，横軸に (1-特異度) をとったグラフを**ROC曲線**(Receiver Operating Characteristic curve)と呼び、ROC曲線の下の面積を**AUC**(Area Under Curve)と呼ぶ。



分割表の検定（独立性の検定）

	6カ月以内死亡	6カ月以上生存
牛乳抗体陽性	29	80
牛乳抗体陰性	10	94

$$\hat{p}_1 = 29/(29+80) = 0.266$$
$$\hat{p}_2 = 10/(10+94) = 0.0962$$

帰無仮説　H_0: $p_1 = p_2$　母比率が一定.
対立仮説　H_1: $p_1 \neq p_2$　母比率が異なる.

もし，二つの変数に関連がなければ，グループによらず（=陽性でも陰性でも），母比率（=6カ月以内に死亡する確率）は一定のはず　⇒　帰無仮説 H_0
関連があれば，母比率が異なる　⇒　対立仮説 H_1

2×2分割表に限り，片側仮説が可能。H_1: $p_1 > (<) p_2$

分割表の検定（独立性の検定）続き

χ^2検定 (chi-squared test)：サンプル数が多いとき，検定統計量の分布がχ^2分布で近似されることを利用した検定．分割表の度数は，最低5は必要とされる．必ずYatesの連続補正 (Yates's continuity correction)を行う．

Fisherの直接法 (Fisher's exact test)：サンプル数によらず，正確なp値を計算できる検定．

Fisherの直接法が第一選択．分割表が大きすぎてFisher検定が実行できない場合に限り，Yatesの連続補正をしたχ^2検定を選択する．

分割表とオッズ比

	疾患有り	疾患なし
要因陽性	a	b
要因陰性	c	d

帰無仮説　H_0: $p_1 = p_2$　母比率が一定.
対立仮説　H_1: $p_1 \neq p_2$　母比率が異なる.

この検定を、オッズ比から考える. H_0:オッズ比=1

$$\text{陽性オッズ} = \frac{p_1}{1-p_1}, \quad \text{陰性オッズ} = \frac{p_2}{1-p_2}$$

$$\text{オッズ比} = \frac{p_1}{1-p_1} \bigg/ \frac{p_2}{1-p_2} = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)}$$

シンプソンのパラドックス

分割表で考える2つの要因の双方に影響を与える因子を、交絡因子 (confounding factor) と呼ぶ。交絡因子を無視して検定を行うと、本来存在した関連が見えなくなったり，その逆が起こることがある。

いま、A, B2つの要因の間の分割表を考えているとする。第3の要因Zの値によって，標本が二つの層に分けられたとする。それぞれの分割表は以下の通りとする。

Z1

	B	Not B
A	80	16
Not A	160	160

Odds ratio=5

Z2

	B	Not B
A	50	452
Not A	10	452

Odds ratio=5

交絡因子Zを無視して、二つの分割表を統合してしまうと、

	B	Not B
A	130	468
Not A	170	612

この分割表のオッズ比を計算すると、オッズ比=1となる。交絡因子Zで層別しておけばオッズ比=5、すなわち要因A有りのほうが5倍オッズが高かったことが分かるが、交絡因子を無視したためにリスクが全く見えなくなっている。

⇒ Mantel-Haenszel検定

Take Home Message

1. 比と割合と率
2. 母比率の推定と検定
   - Clopper-Pearsonの正確信頼区間
3. 分割表の推定
   - 感度、特異度、その他
   - ROC曲線
4. 分割表の検定
5. シンプソンのパラドックス
   - 交絡因子
6. Mantel-Haenszel検定

以上