

総合薬学講座 生物統計の基礎

内田 吉昭

神戸薬科大学

2013年10月22日

青本 p.682

目標

- 1 帰無仮説の概念を説明できる.
- 2 パラメトリック検定とノンパラメトリック検定の使い分けを説明できる.
- 3 主な 2 群間の平均値の差の検定法 (t 検定、Mann-Whitney U 検定) について、適用できるデータの特性を説明し、実施できる。(知識・技能)
- 4 χ^2 検定の適用できるデータの特性を説明し、実施できる。(知識・技能)
- 5 最小二乗法による直線回帰を説明でき、回帰係数の有意性を検定できる。(知識・技能)
- 6 主な多重比較検定法 (分散分析、Dunnnett 検定、Tukey 検定など) の概要を説明できる.
- 7 主な多変量解析の概要を説明できる.
- 8 基本的な生存時間解析法 (Kaplan-Meier 曲線など) の特徴を説明できる.

赤字は味村先生の教科書には載っていない。香川のいるマン U と覚えれば良い。

93 回 (平成 20 年)

問 230 データ解析に関する記述のうち正しいものの組合せはどれか.

- a t 検定はパラメトリック検定である
- b ノンパラメトリック検定ではデータが正規分布していなければならない
- c χ^2 検定は被験薬の投与群と非投与群との比較に用いられる
- d 最小二乗法により求められる相関係数は -1.0 から $+1.0$ の範囲の値として得られる
- e 有意水準とは, 対立仮説を棄却する確率のことである

b 誤り (ノンパラメトリック検定は正規分布でなくて良い)

e 誤り (有意水準とは帰無仮説を棄却するかどうかを判定する基準)

98 回 (平成 25 年)

問 192 薬物治療の効果判定の統計処理に用いられる Tukey 法に関する記述のうち、正しいのはどれか。2 つ選べ。

- 1 すべての群の同時対比較を行う検定方法である。
- 2 1 つの対照群と 2 つ以上の処理群を比較検定する方法である。
- 3 分散が等しくないデータの比較検定に適している。
- 4 正規分布に従わないデータの比較検定に適している。
- 5 パラメトリックなデータの比較検定に適している。

正しいのは 1 と 5

パラメトリック ⇒ 正規母集団

生物統計から、
国試に出題される量は多くない。(衛生薬学などの範囲が少しある)

98回国試

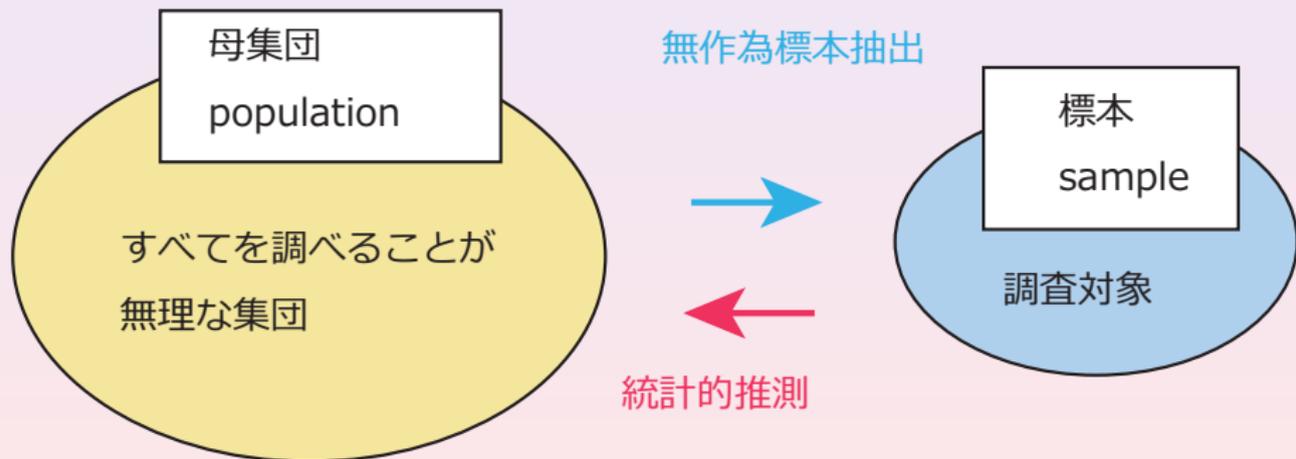
問 19 無作為化比較試験・横断研究・コホート研究 問 67 交絡要因
問 68 EBM 問 126 オッズ比 問 292 単盲検試験

青本の pp.699-702 の問題と
国試過去問 (過去 10 年だと上の 2 題+ α) を勉強していれば十分かもしれない

1) 母集団と標本

無作為 (ランダム) が重要

標本から全体像の母集団を推測する.



青本 p.683

2) 推定



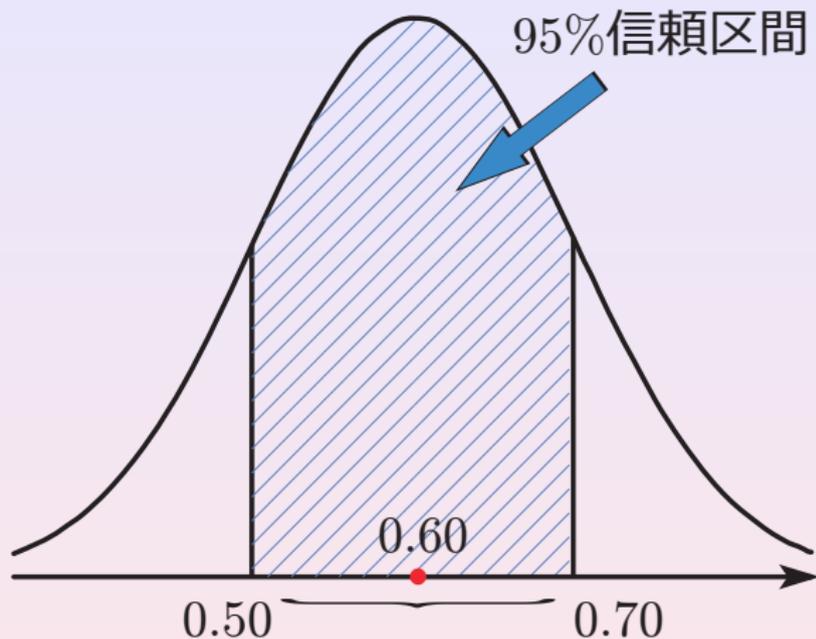
100 人の患者 (標本)
薬剤 A を投与 60 人に効果
有効率 $0.6 = \frac{60}{100}$

点推定 (1 つの値だけで評価)

母集団の値と近いけれど、どれくらい近いかがわからない。

母集団の比率は **0.625** かもしれない \Rightarrow 確率付きで考える。

2 推定と信頼区間



この区間が母比率を含む確率が95%

母集団と標本の評価が、**確率**で、できる. ⇒ 教科書 第4章

3) 検定

100 人の標本 (患者) に対して, 薬剤 A を投与 ➡ 60 人に効果 有効率 **60%**

従来の薬剤 B の有効率は **50%**

薬剤 A の有効率は薬剤 B より**本当**に高いか

もしかすると, 薬剤 A の**本当の有効率**は **45%** なのだが,
偶然標本 100 人のうち 60 人に効いたのかもしれない。

検定を行なって調べる。

1.5.1 帰無仮説の概念

青本 p.684 訂正

危険率 (p 値) は危険率 (有意水準 α) に訂正

4 行目 (修正) 得られたデータに基づいて検定統計量を計算し p 値
~~と呼ばれる数値 (危険率)~~ を算出する. この p 値と予め設定した有意水準 (α)
を比較し

■ 青本の危険率の書き方に難あり.

多くの教科書で, 危険率 = 有意水準 である

1.5.1 帰無仮説の概念

H_1 (対立仮説) 自分が主張したいこと

H_0 (帰無仮説) それとは反対のこと

有意水準 (危険率) α

標本のデータから検定統計量を計算し p 値を求める.

注意 2 回生の授業では検定統計量が棄却域に入るかどうかで判断した.

帰無仮説の考え方は

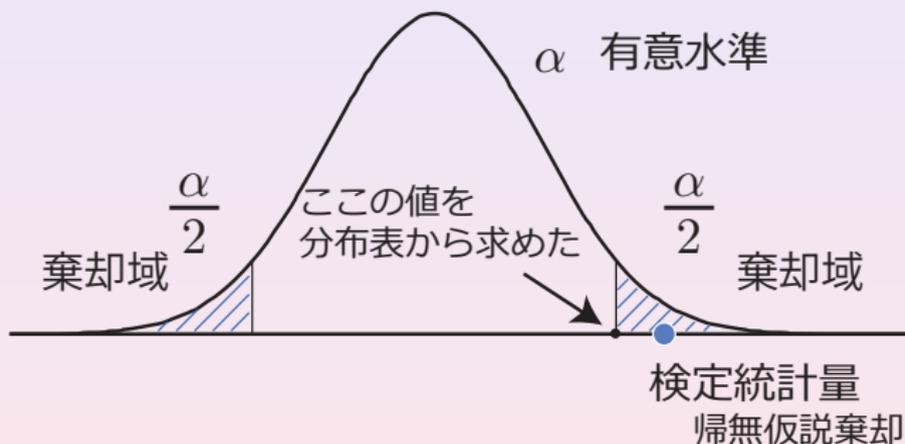
「宇宙怪人しまりす 医療統計を学ぶ 検定の巻」

第 1 話 がわかりやすい.

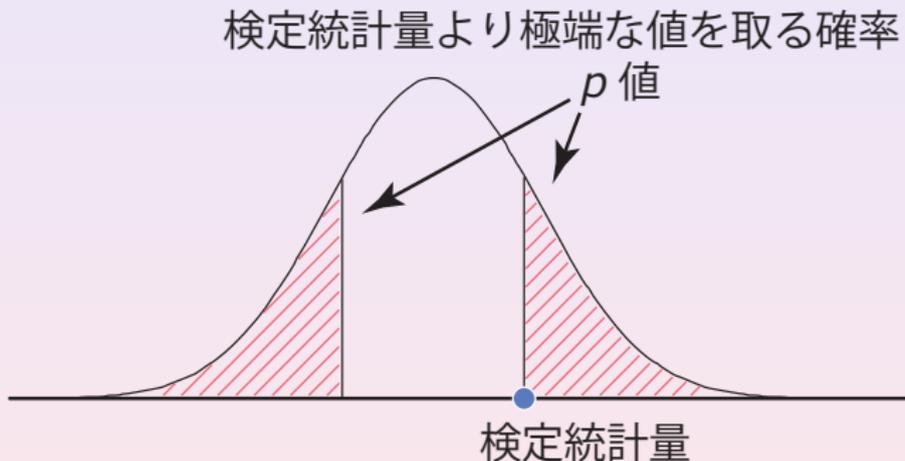


宇宙怪人しまりす

検定統計量が棄却域に入ると帰無仮説を棄却した。



p 値とは、
帰無仮説のもとで、標本から得られた検定統計量より
標本平均値 \bar{x} がより極端な値をとる確率



青本 p.684 (訂正)

下から 7 行目 確率を**危険率** (p 値) とよぶ.

下から 4 行目 **危険率** (p 値) である.

青本 p.684 で重要な所

帰無仮説は等号で表される ($\mu = \mu_0$)

対立仮説は \neq または不等号で表される ($\mu \neq \mu_0$)

p 値が 0.05 未満 (5 %未満) なら小さい (統計的に有意) と判定
⇒ 有意水準 $\alpha = 0.05$ と同じ

このことは、
誤って帰無仮説を棄却することが 5 %存在している
ことを意味する

p.685 4行目から6行目 マーカー

検定では、対立仮説を支持するという結論は得られるが、
帰無仮説を積極的に支持するという結論は原則として得られない。

そのために採択されたときには、対立仮説を棄却して
「 H_1 であるとはいえない」という表現をする

$\left\{ \begin{array}{l} H_0 : \text{棄却} \Rightarrow H_1 \text{である. 積極的に支持} \\ H_0 : \text{採択} \Rightarrow H_1 \text{であるとはいえない. 積極的には支持していない} \end{array} \right.$

結論は H_1 を使って述べれば良い。

教科書 p.55 表 5.2

	$\mu = \mu_0$ (H_0 正しい)	$\mu \neq \mu_0$ (H_0 間違い)
有意差なし (H_0 棄却できず)	正しい	第2種の過誤 β
有効差あり (H_0 を棄却)	第1種の過誤 α	正しい

α (有意水準): H_0 が正しいのに あわてて捨ててしまった
あわて者の誤り

β : H_0 が間違っているのに捨てないといけないのに
ぼんやり (べーたーとして)として捨てなかった誤り

1.5.2 パラメトリック検定とノンパラメトリック検定の使い分け

教科書 第9章

パラメトリック手法 母集団に対して正規分布のようなある特定の分布を仮定した手法母集団に**パラメーター**が入っている

ノンパラメトリック手法 母集団に対して特定の分布を仮定しない手法

パラメトリック検定は母集団が**正規分布**であることを仮定する事が多い

- 1) 正規分布については教科書 p.23-26 を参照せよ
- 2) 中心極限定理 — **標本平均値の分布**

1.5.3 t 検定, Mann-Whitney U 検定

データの代表値 p.688 マーカー

平均値	データの和をデータ数で割ったもの
最頻値 (モード)	データの中で出現頻度の高い値
中央値	データを大小順に並べたときの中央の値

〈 平均値, 分散, 標準偏差, 標準誤差 〉

データ $\{x_1, x_2, x_3, \dots, x_n\}$

$$\text{平均 } \bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n}$$

$$\text{分散 } s^2 = \frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n - 1}$$

$$\text{標準偏差 } s = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

標準偏差 (SD:Standard Deviation) は**標本**のばらつきを表す.

$$\text{標準偏差 } s = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

標準誤差 (SE : Standard Error) は**標本平均** \bar{x} (または統計量) のばらつきを表す.

$$SE = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

教科書 p.11 参照

t 検定 (パラメトリック検定)

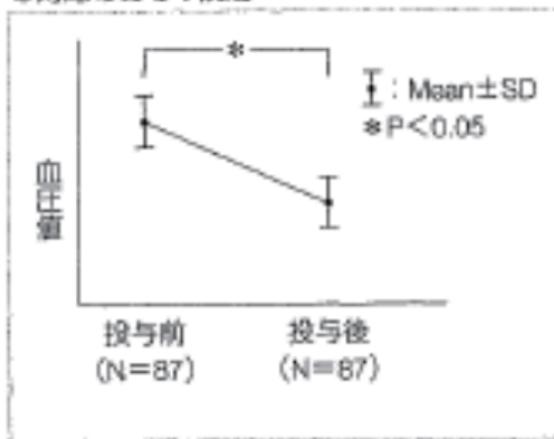
青本 p.688

1) t 検定 (パラメトリック検定)

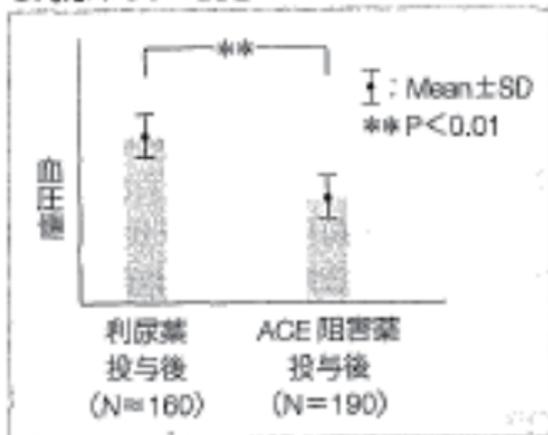
対応のない t 検定—薬剤 A と薬剤 B は別々の患者に投与され、各患者からは 1 つのデータだけが得られる。教科書 p.63 5.3.2

対応のある t 検定—標本の各々の患者に時期を違えて薬剤 A と薬剤 B を投与する方法。教科書 p.65 5.4

●対応のある t 検定



●対応のない t 検定



対応のない t 検定の計算式は難しい (教科書 p.47 (5.9)-(5.10)) が、計算するソフトがあるので意味を理解すれば良い。

H_0 (帰無仮説) : 母集団における薬剤 A 又は B 投与後の血圧値の平均値には差がない = 帰無仮説は差がないに注意

H_1 (対立仮説) : 母集団における薬剤 A 又は B 投与後の血圧値の平均値には差がある \neq

2) Wilcoxon 順位和検定 (Mann-Whitney U 検定)

教科書 p.133 9.3 の Wilcoxon の符号付き順位和検定とは異なる
特定の分布を仮定しないノンパラメトリック検定 (正規母集団でなくてよい)
である.

定義等を知りたい学生は後で研究室に来るように

H_0 (帰無仮説) : 母集団における薬剤 A 又は B 投与後の血圧値の分布 (中央値) は差がない 差がないに注意

H_1 (対立仮説) : 母集団における薬剤 A 又は B 投与後の血圧値の分布 (中央値) は差がある

1.5.4 χ^2 検定 教科書 第6章

χ^2 検定は観測値と期待値の差を見ている.

ノンパラメトリック検定である

2×2 分割表 (cf. イエーツの補正 教科書 p.82 (6.5))

H_0 (帰無仮説): 母集団における薬剤 A 又は B による副作用発生率に
差はない 差はない

H_1 (対立仮説): 母集団における薬剤 A 又は B による副作用発生率には
差がある

青本 p.692

	計算尺度	順序尺度	名義尺度
対応のある データ	対のある t 検定 教科書 p. 63 と 【例 5.6】	Wilcoxon 符号付き 順位和検定 教科書【例 9.3】	符号検定 教科書 p. 133
対応の無い データ	2 群の t 検定 教科書 p. 65 と 【例 5.8】	Wilcoxon 順位和検定 統計学の授業で 行っていない	χ^2 検定

注意：この分類の仕方は人により少し異なる場合があるので、参考程度と
思って良い。

最小 2 乗法による直線回帰

青本 p.693

1.5.5 最小 2 乗法による直線回帰

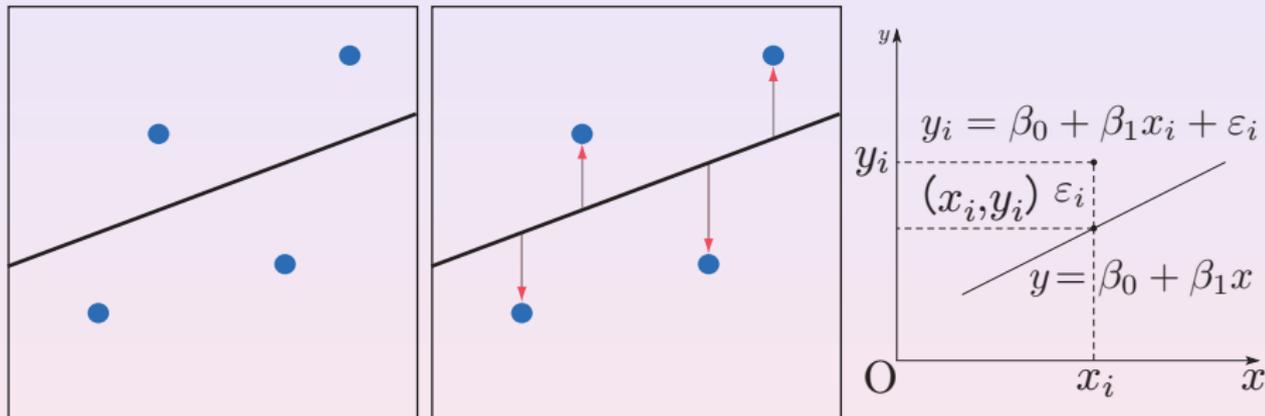
回帰直線は進化論で有名なダーウィンの従兄弟である
ゴールトンによって発見された。

体重と身長など 2 つの変量 (\mathbf{x}, \mathbf{y}) で与えられたデータ。

相関図



回帰直線 $y = \beta_0 + \beta_1 x$ で近似



β_0 回帰直線の y 切片

β_1 傾き

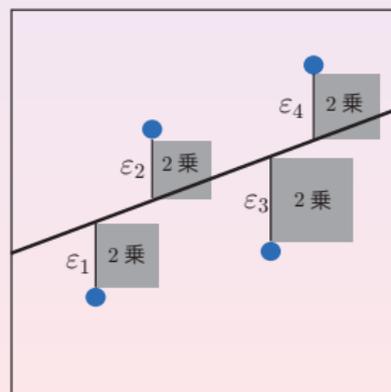
ϵ_i 誤差項

最小2乗法

点と直線の y 軸方向の差は $\varepsilon_i = y_i - (\beta_0 + \beta_1 x_i)$ より, 差の平方和は

$$\delta = \varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2 + \cdots + \varepsilon_n^2$$

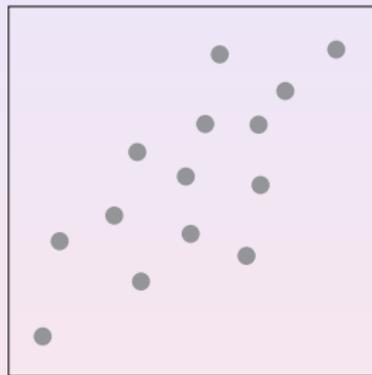
となる. この値が最小になるように β_0, β_1 を求める



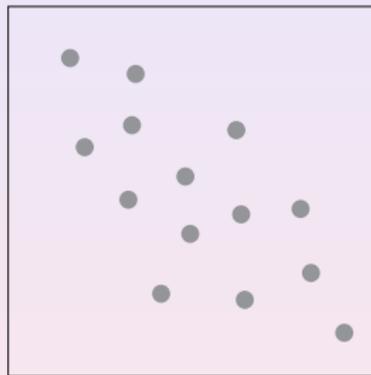
H_0 (帰無仮説) : $\beta_1 = 0$ 等号で表示

H_1 (対立仮説) : $\beta_1 \neq 0$

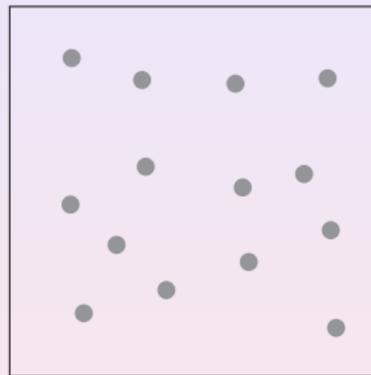
t 分布を使って検定.



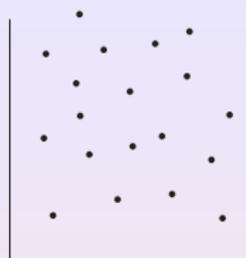
正の相関



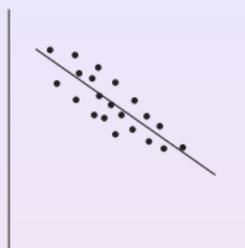
負の相関



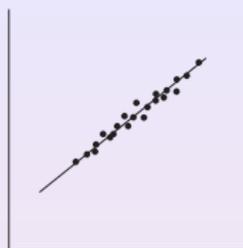
無相関



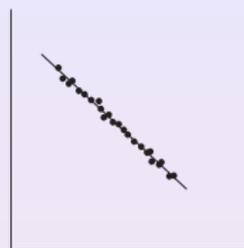
$$r = -0.16$$



$$r = -0.76$$



$$r = 0.97$$



$$r = -0.99$$

- 1 相関係数 r は $-1 \leq r \leq 1$ の値をとる.
- 2 相関係数 r が 1 に近いほど、正の相関関係が強くなる. $r = 1$ のときは右上がりの回帰直線上にデータがある. 直線の傾きと r は関係がない.
- 3 相関係数 r が -1 に近いほど、負の相関関係が強くなる. $r = -1$ のときは右下がりの回帰直線上にデータがある. 直線の傾きと r は関係がない.
- 4 データが直線的な分布から離れているとき r は 0 に近い値となり、逆もいえる.

1.5.6 主な多重比較検定法（分散分析, Dunnett 検定, Turkey 検定など）

多重比較　例えば有意水準 α で群 (A, B, C) の検定で A-B, A-C, B-C と 3 回すると第 1 種の過誤の確率がほぼ 3α と上がってしまう.

差がない群間にも有意差が生じやすくなる.

⇒ 多重性 (multiplicity) の問題

第 1 種の過誤の確率を制御する方法 ⇒ 多重比較法

1) 分散分析法 教科書 p.105

H_0 (帰無仮説) : 4 群の母集団における平均値はすべて等しい

H_1 (対立仮説) : 4 群の母集団における平均値はすべて等しいとはいえない
(等しくない組み合わせがある)

H_0 :棄却 \Rightarrow 母集団における平均値に異なるものがある

どの対の平均値が異なるのかはわからない

2) Bonferroni 法

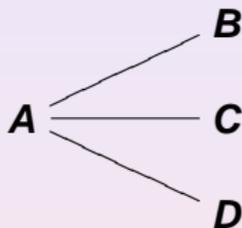
3 群の比較では合計 3 回の検定が必要

全体の有意水準を 0.05 としたい場合、各比較の有意水準を **$0.05 \div 3 \approx 0.01$** として検定を行う

- ① 単純でわかりやすい
- ② かなり保守的
- ③ 検出力が低下する欠点

3) Dunnett 法

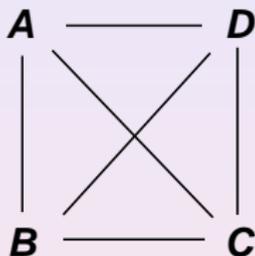
A 群（コントロール群）とそれ以外の群（B,C, D）



対ごとに平均値の差を検定するために、検定統計量及び有意水準の棄却限界値を定める。

全体としての第一種の過誤を制御しながら検定を行う

4) Tukey 法



対ごとに平均値の差を検定するために、検定統計量及び有意水準の棄却限界値を定める。

全体としての第一種の過誤を制御しながら検定を行う

1.5.7 主な多変量解析の概要

医学・薬学のデータ

多くの変数 (年齢・性別・体重・身長,...e.t.c.)

説明変数 (原因となる事柄に関する変数)

⇒ 応答変数 (結果となる事柄に関する変数)

1) 主成分分析

多くの説明変数 ⇒ 少数の無相関な合成変数に縮約して分析

2) 因子分析

多くの説明変数から少数の変数 (因子) によって説明

3) 重回帰分析

(単) 回帰分析を 2 つ以上の説明変数に拡張したもの

1.5.8 生存時間解析法

1) Kaplan-Meier 法 教科書 p.141 参照

Kaplan-Meier 曲線

2) ログランク (Log-rank) 検定

(コ克蘭) マンテル・ヘンツェルと同じ

教科書 p.143 参照

生存-死亡の**複数の 2×2 分割表を併合**して検定を行う。

ノンパラメトリック検定

3) Cox 比例ハザードモデル

生存時間に影響を及ぼすと考えられる共変量 (試験参加者の個人的な特徴 (年齢、性別など) や疾患歴・治療歴など) の影響を含めて

生存時間をモデル化し、2 群間の生存状況を比較したり、共変量の影響を検討するための手法

土居正明氏の以下のページがわかりやすい (他のページもお勧めです).
www012.upp.so-net.ne.jp/doi/biostat/CT39/Cox.pdf

青本 p.699 訂正 問 5 危険率とは, 帰無仮説が正しい...
を p 値とは, 帰無仮説が正しい... に訂正

標準偏差 \Rightarrow データのばらつきを表す

標準誤差 \Rightarrow 検定統計量のばらつきを表す

パラメトリック検定 (正規母集団) かノンパラメトリック検定か

連続データはどれか

値がアナログで表示される-アナログメモリの体重計・身長計など

離散的データはデジタル表示 飛び飛びの値

試験対策としては, 国試過去問と pp.699-702 の問題を行えばよいだろう