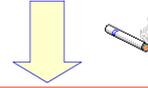


因果推論と研究デザイン

高木 廣文
東邦大学看護学部

●タバコは肺がんの原因？

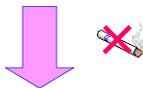
- ・ Hiroさんはタバコを吸っていた。
- ・ Hiroさんは肺がんになった。



Hiroさんの肺がんの原因はタバコである？

●タバコを吸わないのに肺がんになった

- ・ Hiroさんはタバコを吸っていない。
- ・ Hiroさんは肺がんになった。

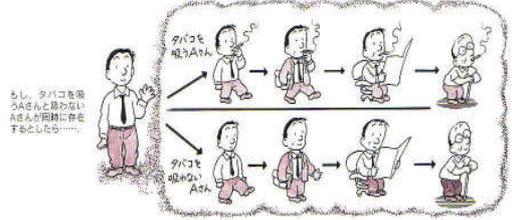


Hiroさんの肺がんの原因はタバコではない！

タバコを吸う人生と吸わない人生

カワノタケ・フクザキ・モリス

タバコ以外は、まったく同じに生活を送ったとして、その後起きたことを見てみると……



正しい因果推論は？

タバコを吸う



4通りの場合がある！

肺がん

タバコを吸わない



老衰

1) タバコは無関係：健康

タバコを吸う



肺がん

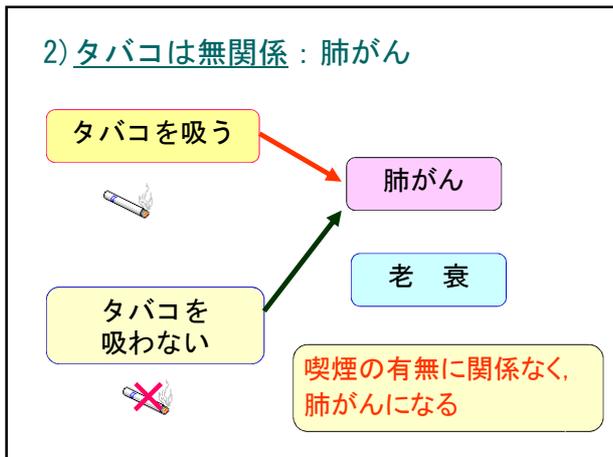
タバコを吸わない



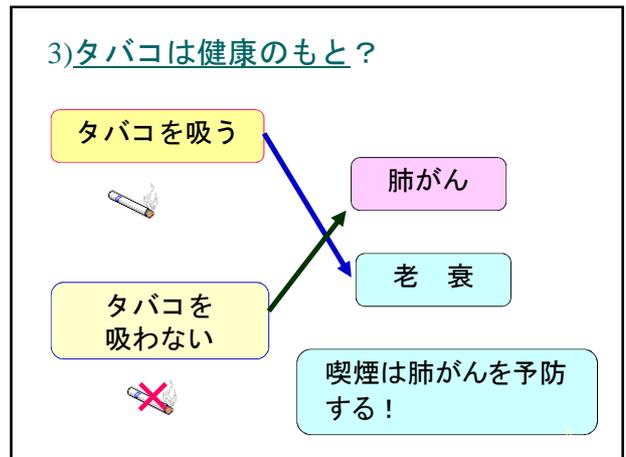
老衰

喫煙の有無に関係なく、肺がんにならない

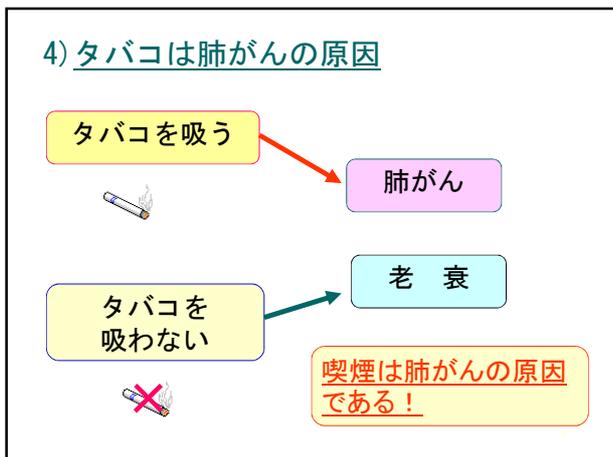
2) タバコは無関係：肺がん



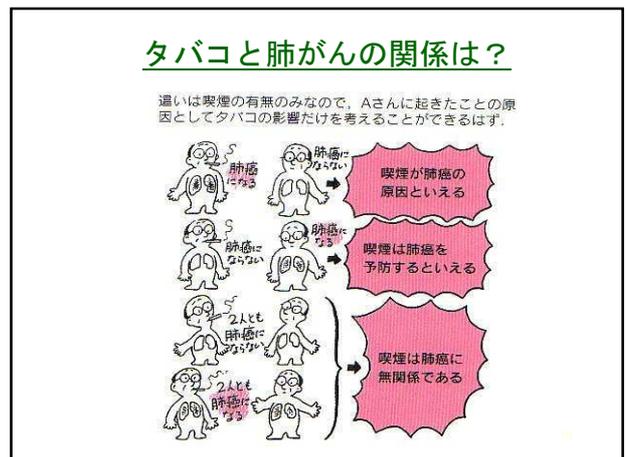
3) タバコは健康のもと？



4) タバコは肺がんの原因



タバコと肺がんの関係は？



● 正しい因果推論のためには

Hiroさんへのタバコの影響を調べるため

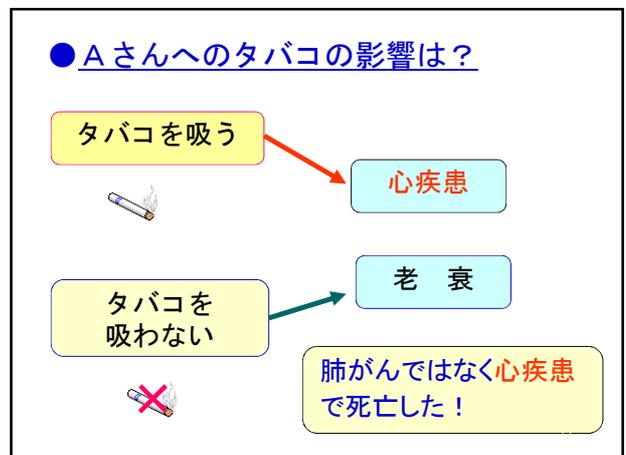
- ・ タバコを吸うHiroさんを追跡調査： A
- ・ タバコを吸わないHiroさんを追跡調査： B



正しい因果推論： AとBの結果を比較

Counter-Factual Model (半現実的モデル)

● Aさんへのタバコの影響は？



● 集団へのタバコの影響を調べるには

多くの対象について

- ・ タバコを吸う場合を追跡調査： A
- ・ タバコを吸わない場合を追跡調査： B



正しい因果推論： A と B の結果を比較

肺がん，心疾患等，個別にリスクを推定する。

● 現実にCounter-Factual Modelを適用する？

タイムマシンか多重世界を観測する装置が必要になる！



正しい因果推論のためには次善の策が必要！

● 現実世界ではコントロールが必要

対象との比較のためのコントロール



調べたい要因以外は全て同一であることが望ましい

- ・ 一卵性双生児：遺伝的に同一
- ・ 兄弟姉妹：遺伝的に近い，同一家庭環境等
- ・ 似たものを集める

● マッチング matching

- ・ 対象にあわせたコントロールを選ぶ：性，年齢，職業などをあわせる。



- 前向き研究：曝露－非曝露研究
- 後向き研究：ケース・コントロール研究
- ・ 1例ずつマッチさせるのは結構大変！

無作為割付 random allocation

研究対象者を多数集める

乱数で決める

Case (新薬治療群)

Control (標準薬群)

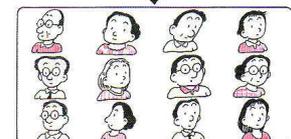
無作為割付の効果は？

無作為化

Case Group



Control Group



一人ひとり異なるが、集団で見るとかなり似たものになる。

無作為割付の特徴

- ・割り当てたグループでの各種特性は、平均的には同一になると期待される。
- ・一回の割り当てでは、必ずしも同一特性をもった集団に分割されるとは限らない。
- ・対象者数が多いほど、集団特性が均一化されるものと期待できる。
- ・各種の推測統計学の手法が適用可能。

19

EBMで求められる研究デザイン

- I a 複数のランダム化比較試験のメタ分析
- I b 少なくとも1つのランダム化比較試験
- II a 少なくとも1つのよくデザインされた非ランダム化比較試験
- II b 少なくとも1つの他のタイプがよくデザインされた準実験的研究
- III 比較試験や相関研究、症例対照研究など、よくデザインされた非実験的記述的研究
- IV 専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床経験

(US Agency for Health Care Policy and Research)

20

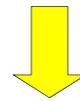
標本数の定め方

高木 廣文
東邦大学看護学部

21

サンプルサイズの定め方

研究を行った場合、統計学的仮説検定
で有意な結果を得たい。



適切な標本数の設定

22

検定・推定と標本数の関係

- ・統計学的な有意性と標本数には関係が深い。
- ・検定で有意差がなければ差がないのか？
- ・検定で有意であれば関係があるのか？

23

オッズ比に関する検定について

表. 患者-対照研究での四分表

	要因		計
	あり	なし	
患者群	a	b	x
対照群	c	d	y
計	m	n	N

* オッズ比 : $OR = ad/bc$

24

母オッズ比 $\psi=1$ の検定

通常は「イエーツの補正済みカイ2乗検定」

$$\chi_Y^2 = \frac{N(|ad - bc| - N/2)^2}{x \times y \times n \times m}$$

自由度1のカイ2乗分布に従うことで検定

$$\chi_Y^2 > 3.84 \Rightarrow 5\% \text{水準で有意}$$

25

連続修正しないカイ2乗検定

$$\chi_0^2 = \frac{N(ad - bc)^2}{x \times y \times n \times m}$$

自由度1のカイ2乗分布に従うことで検定

$$\chi_0^2 > 3.84 \Rightarrow 5\% \text{水準で有意}$$

26

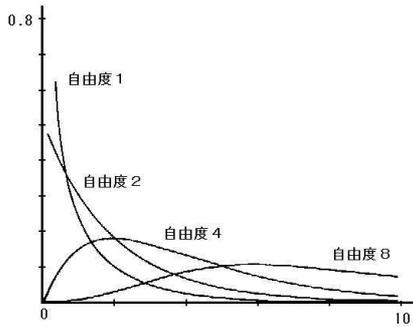


図 カイ2乗分布と自由度

27

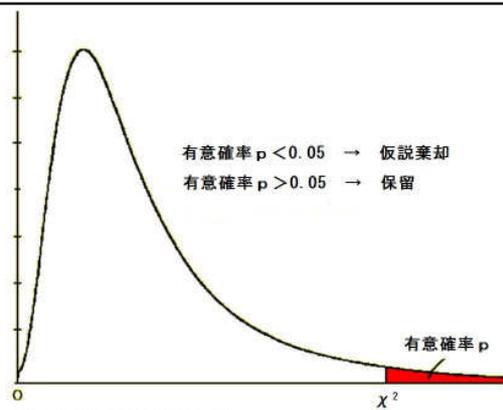


図 カイ2乗検定の考え方

表. 喫煙の胃ガンへの影響

	喫煙		計
	あり	なし	
患者群	10	10	20
対照群	5	15	20
計	15	25	40

$$\chi_Y^2 = 1.707, \quad p = 0.191$$

$$\chi_0^2 = 2.667, \quad p = 0.102$$

29

表. 喫煙の胃ガンへの影響(標本数3倍)

	喫煙		計
	あり	なし	
患者群	30	30	60
対照群	15	45	60
計	45	75	120

$$\chi_Y^2 = 6.969, \quad p = 0.008$$

$$\chi_0^2 = 8.000, \quad p = 0.005$$

30

関連係数φ (ファイ係数)

$$\phi = \frac{ad - bc}{\sqrt{x \times y \times n \times m}}$$

● 質的変数の相関係数

$$\chi_0^2 = N \times \phi^2$$

表. 標本数による関連係数の有意性

関連係数φ	0.1	0.2	0.3
標本数N	p値	p値	p値
10	0.752	0.527	0.343
20	0.655	0.371	0.180
40	0.527	0.206	0.058
80	0.371	0.074	0.007
160	0.206	0.011	0.0001
320	0.074	0.0003	0.0000
640	0.011	0.0000	0.0000

母相関係数ρ=0の検定

「無相関の検定」

標本数N, 標本相関係数 r_{xy} :

$$t_0 = |r_{xy}| \times \sqrt{\frac{N-2}{1-r_{xy}^2}}$$

t_0 : 自由度(N-2)のt分布に従う

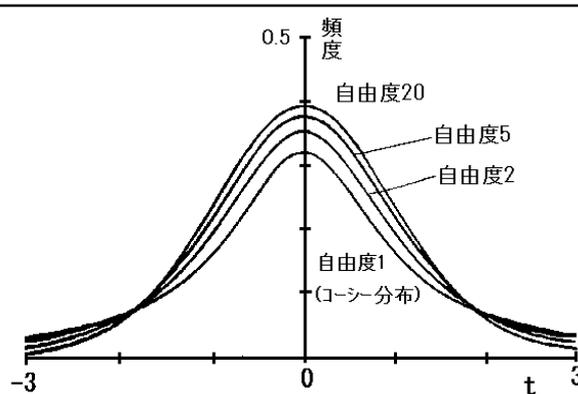


図 t分布の形状と自由度

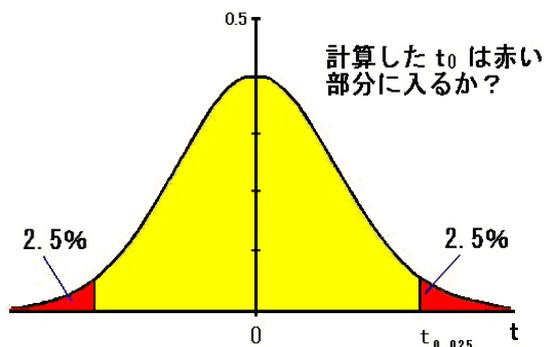


図 t検定の考え方

(例) 食塩摂取量と血圧

- 食塩摂取量と収縮期血圧について、成人男性20人を対象に調査したところ、単相関係数は0.25であった。

t値=1.095, p=0.288

- もしも100人調べていれば、...

t値=2.556, p=0.012

表. 標本数による相関係数の有意性

相関係数 ρ	0.1	0.2	0.3
標本数 N	p 値	p 値	p 値
10	0.783	0.580	0.400
20	0.675	0.398	0.199
40	0.539	0.216	0.060
80	0.377	0.075	0.007
160	0.208	0.011	.0001
320	0.074	.0003	.0000
640	0.011	.0000	.0000

統計的有意性と実際の有意性

統計学的検定：帰無仮説として

- ・「母相関は0」
- ・「2群の母集団での割合は等しい」
- ・「2群の母集団での平均値は等しい」

棄却されたからといって現実的な「有意」な関係や差があるとは限らない。

- ・求めた統計量の実際の有意性が必要。

38

研究に必要な標本数は？

- ・統計学的仮説検定法は、標本数が大きくなると小さな差でも有意となる。

有意な結果が欲しければ、
標本数を大きくすればよい

どのくらいの標本数にすればよいか？

39

標本数の決定での考慮事項

- ・有意水準（第1種の誤差 α ）：両側検定
通常は、5%か1%
- ・検出力（1 - 第2種の誤差 β ）：
 β は α の4倍程度→検出力は80%か95%
- ・効果量 effect sizeと変動度 variability
例) 2群の平均値の差 Δ 、その σ (SD)
→標準化効果量 standardized effect size
→ Δ/σ

40

2つの割合の差を検出するための標本数

2つの母割合： π_1, π_2

全標本数 N, 2群の標本数： $n_1 = pN, n_2 = qN$

有意水準 2α , 検出力 $(1-\beta)$

標準正規分布の α 点の値： z_α

$$N = \frac{[z_\alpha \sqrt{\pi(1-\pi)(1/p+1/q)} + z_\beta \sqrt{\pi_1(1-\pi_1)/p + \pi_2(1-\pi_2)/q}]^2}{(\pi_1 - \pi_2)^2}$$

ここで、 $\pi = p \times \pi_1 + q \times \pi_2$
($p+q=1$)

41

標本数が等しい場合

2つの母割合： π_1, π_2

全標本数 N, 2群の標本数： $n_1 = n_2 = N/2$

有意水準 2α , 検出力 $(1-\beta)$

標準正規分布の α 点の値： z_α

$$N = \frac{2[z_\alpha \sqrt{2\pi(1-\pi)} + z_\beta \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}]^2}{(\pi_1 - \pi_2)^2}$$

ここで、 $\pi = \frac{\pi_1 + \pi_2}{2}$

42

例)2群の割合を比較する場合の標本数

- ・喫煙者の妊婦での未熟児出生の母割合 : $\pi_1=0.15$
非喫煙の妊婦での " : $\pi_2=0.05$
- ・標本数は同数
- ・有意水準 5%, 検出力80%
- ・ $z_{0.025}=1.96, z_{0.20}=0.842$
⇒ $\pi = (0.15+0.05)/2=0.1$

$$N = \frac{2 \times [1.96 \times \sqrt{2 \times 0.1 \times (1-0.1)} + 0.842 \times \sqrt{0.15 \times (1-0.15) + 0.05 \times (1-0.05)}]^2}{(0.15-0.05)^2}$$

$$= \frac{2 \times [1.96 \times \sqrt{0.18} + 0.842 \times \sqrt{0.175}]^2}{0.01} = 280.27 \text{ (各群 } 141)$$

43

2群の母平均値の差の検定での標本数の近似式

- ・2つの母平均値の差 : Δ , 等分散 : σ^2
- ・検定の有意水準 : 両側 2α (片側 α)
- ・検出力 : $1 - \beta$
- ・標準正規分布の上側 α 点 : z_α
- ・各群の標本数 : $n_1 = pN, n_2 = qN, p+q=1$

$$N = (1/p + 1/q) \times (z_\alpha + z_\beta)^2 \times \frac{\sigma^2}{\Delta^2} + \frac{z_\alpha^2}{4}$$

44

2群の母割合の差の検定での標本数の近似式

- ・2つの母割合の差 : $\Delta = \pi_1 - \pi_2$
- ・分散 : $\sigma^2 = p(1-p), p = (\pi_1 + \pi_2)/2$
- ・検定の有意水準 : 両側 2α (片側 α)
- ・検出力 : $1 - \beta$
- ・標準正規分布の上側 α 点 : z_α
- ・各群の標本数 : $n_1 = pN, n_2 = qN, p+q=1$

$$N = (1/p + 1/q) \times (z_\alpha + z_\beta)^2 \times \frac{\sigma^2}{\Delta^2} + \frac{z_\alpha^2}{4}$$

45

よく使う実際の計算では

- ・有意水準 $\alpha = 0.025$
- ・検出力 : $1 - \beta = 0.8$ (β は 2α の4倍)
- ・ $z_{0.025} = 1.96, z_{0.2} = 0.842$
- ・各グループの標本数 n :

$$n = 15.7 \times \frac{\sigma^2}{\Delta^2} + 0.5$$

46

例)2群の割合の差の比較のための標本数

- ・喫煙者の妊婦での未熟児出生の母割合 : $\pi_1=0.15$
非喫煙の妊婦での " : $\pi_2=0.05$
- ・標本数は2群とも同数 : n
- ・有意水準 5%, 検出力80%

$$p = (0.15 + 0.05)/2 = 0.1, \sigma^2 = 0.1 \times 0.9$$

$$n = 15.7 \times \frac{[0.1 \times 0.9]}{(0.15 - 0.05)^2} + 0.5$$

$$= 15.7 \times \frac{0.09}{0.01} + 0.5 = 141.8$$

47

例)2群の平均の差の比較のための標本数

- ・新喘息治療薬 : 2週間後 1秒肺活量 $V_1=2.0$ リットル
旧喘息治療薬 : " $V_2=1.8$
- ・1秒肺活量の標準偏差 $S=1.1$ リットル
- ・標本数は2群とも同数 : n
- ・有意水準 5%, 検出力80%

$$n = 15.7 \times \frac{1.1^2}{(2.0 - 1.8)^2} + 0.5$$

$$= 15.7 \times \frac{1.21}{0.04} + 0.5 = 475.4$$

48

無相関の検定を有意にする標本数

- ・相関係数（正とする）： r
- ・検定の有意水準： 両側 2α （片側 α ）
- ・検出力： $1-\beta$
- ・標準正規分布の上側 α 点： z_α
- ・標本数： N

$$N = 4 \times (z_\alpha + z_\beta)^2 \div \left[\ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right) \right]^2 + 3$$

無相関の検定を有意にする標本数 2

- ・相関係数： r
- ・検定の有意水準： 両側 5%
- ・検出力： 80%
- ・ $z_{0.025} = 1.96$, $z_{0.2} = 0.842$
- ・標本数： N

$$N = 31.4 \div \left[\ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right) \right]^2 + 3$$

例) 無相関の検定に必要な標本数

- ・塩分摂取量と最大血圧の相関係数： $r=0.3$
- ・検定の有意水準： 両側 5%
- ・検出力： 80%
- ・標本数： N

$$\begin{aligned} N &= 31.4 \div \left[\ln \left(\frac{1+0.3}{1-0.3} \right) \right]^2 + 3 \\ &= 31.4 \div \left[\ln \left(\frac{1.3}{0.7} \right) \right]^2 + 3 = 31.4 \div 0.3832 + 3 \\ &= 84.9 \end{aligned}$$

2つの相関係数の比較のための標本数

- ・2つの相関係数： r_1, r_0
- ・検定の有意水準： 両側 2α （片側 α ）
- ・検出力： $1-\beta$
- ・標準正規分布の上側 α 点： z_α
- ・標本数： N

$$\begin{aligned} N &= \left[\frac{z_\alpha + z_\beta}{z_1 - z_0} \right]^2 + 3 \\ z_1 &= \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r_1}{1-r_1} \right), \quad z_0 = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r_0}{1-r_0} \right) \end{aligned}$$

2つの相関係数の比較のための標本数 2

- ・相関係数： r_1, r_0
- ・検定の有意水準： 両側 5%
- ・検出力： 80%
- ・ $z_{0.025} = 1.96$, $z_{0.2} = 0.842$
- ・標本数： N

$$\begin{aligned} N &= 7.85 \div (z_1 - z_0)^2 + 3 \\ z_1 &= \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r_1}{1-r_1} \right), \quad z_0 = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r_0}{1-r_0} \right) \end{aligned}$$

例) 2つの相関係数の比較のための標本数

- ・相関係数： 0.3, 0.4
- ・検定の有意水準： 両側 5%
- ・検出力： 80%
- ・標本数： N

$$\begin{aligned} z_1 - z_0 &= 0.5 \times \ln(1.3/0.7) - 0.5 \times \ln(1.4/0.6) \\ &= 0.30952 - 0.42365 = -0.11413 \\ N &= 7.85 \div (-0.11413)^2 + 3 = 7.85 \div 0.01303 + 3 \\ &= 605.5 \end{aligned}$$