

小児科診療 UP-to-DATE

2018年11月14日放送

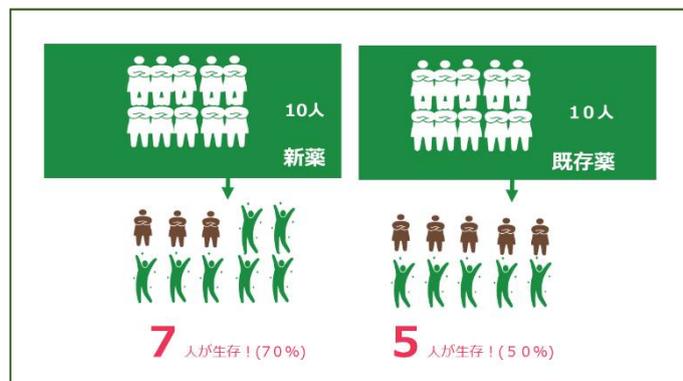
医療統計の基礎的知識

大阪市立大学大学院 医療統計学
教授 新谷 歩

「この人は何の病気にかかっているのだろうか」、「この人は後どのくらい生きられるのだろうか」、「この人にはどんな治療法が良いのだろうか」など、医療の現場において生じるクエスチョンに答えるためには、データを集め解析する、医療統計学の知識が大変重要です。医療統計学の中心的な役割を担うのが P 値と呼ばれる指標です。P 値は小さければ小さいほどエビデンスレベルが高いとされています。

P 値と統計的仮説検定

P 値の P は Probability の頭文字で、偶然の確率を表しています。例えばここで新しい抗がん剤を使った 10 人の 5 年生存率が 70%、別の 10 人で既存の抗がん剤を使った人では 50%だったとします。生存者の数で言うと 5 年後に生存していた人は 7 人と 5 人ということになりますね。それではこのデータを基に新薬は既存薬よりも効果があるといって良いのでしょうか？ 今回は生存者の数は 7 人と 5 人だったけれど、もう一度別の 20 人でデータを採ってみると、新薬で治療された人のうち、二人の結果が変わっただけで生存者の数は同数の 5 人と 5 人になってしまいます。



そうなんです。同じ薬を用いてデータを採ったとしても、患者さん自身の個人差や環境の違いなどから、同じ結果が毎回得られるとは限りません。人のデータのみならず自然界のデータにはこのランダム性がつきものです。

このデータを基に我々は「新薬が既存薬よりも効果がある」という仮説を証明したいわけですが、どうすればよいでしょうか。統計的仮説検定とは、「新薬が既存薬よりも効果がある」ということに対するエビデンスをストレートに集めるのではなく、「新薬は既存薬よりも効果がないことはない」というダブルネガティブな手法を用います。なぜこんなまどろっこしいことをするのか考えてみましょう。

科学的証拠とは何か

新薬に効果があると証明したい場合、どのアプローチを取りますか？

A. 薬に効果があることを示す証拠を挙げる
B. 薬に効果がないことに対立する証拠を挙げる

どちらのアプローチのほうが正しいと思いますか。

「カラスが黒い」という仮説を証明するために、あなたは1年間カラスを追い続けたとします。1年で5,000羽の黒いカラスを見ました。さてこのエビデンスを基に「カラスは黒い」という仮説は証明できたでしょうか？ 5,001羽目になんと白いカラスを発見しました。この白いカラス1羽で「カラスは黒い」という仮説は棄却されるのです。このように仮説とは、そうであると採択するためにはエビデンスはいくらあっても足りませんが、そうでないと棄却するためには1つのエビデンスで十分なのです。

カラスは黒い？

黒いカラスをたくさん見つける

→何匹の黒いカラスを見つければ証明できる？

白いカラスを一羽見つける

→「カラスは黒い」とは言えない
…1つのデータで仮説は反証できる

よって、「新薬が既存薬よりも効果がある」という仮説を証明したいときに、「新薬は既存薬よりも効果がない」という仮説を、効果がないわけではないと棄却することで「新薬に効果がある」ということを示すのです。

「あなたが好きです」と言わないで「あなたが嫌いではありません」と言うようにまどろっこしい論法を取るのです。

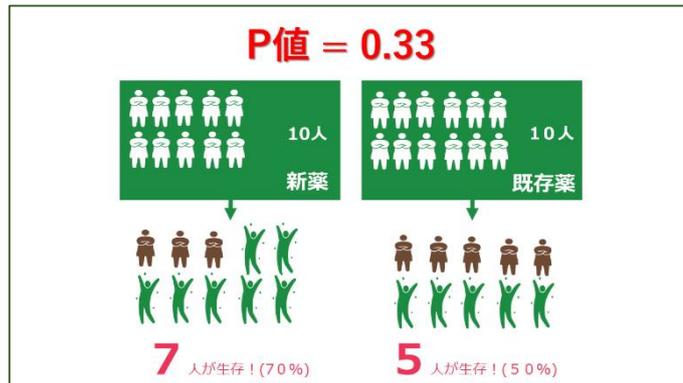
P値の落とし穴：統計的有意差と臨床的有意差

P値はこの「新薬に効果がない」という仮説が仮に正しい時に、データで確認された差またはそれ以上の差が起こる確率を表します。

新薬と既存薬の効果が同じであれば、普通に考えると5年後の生存者の数はどちらの群も同じになるはずですが、たまたまぐれで二つの数に差がでることもあるわけです。10人のうち7人と5人が5年後に生存したこの例の場合P値は0.33。3回に一回はまぐれでこれくらいの差また

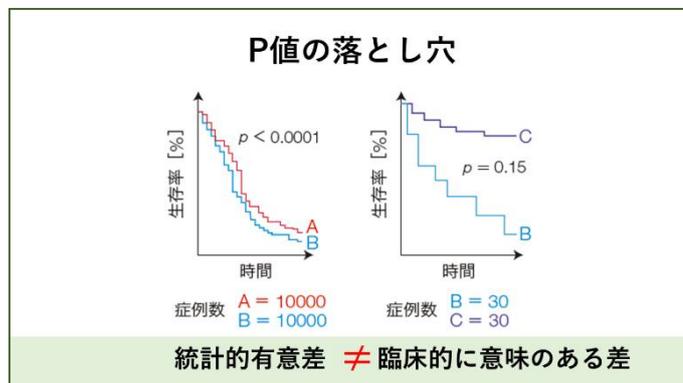
はそれ以上の差が出てしまうわけです。言い換えれば、3 回に 1 回は間違っ新薬は既存薬よりも効果があると結論づけてしまうのです。

慣習的に臨床研究ではこの白を黒と言ってしまう間違いの確率が、5%未満の時に、新薬は既存薬よりも統計的有意差をもって効果があると見なしてよい、とされています。

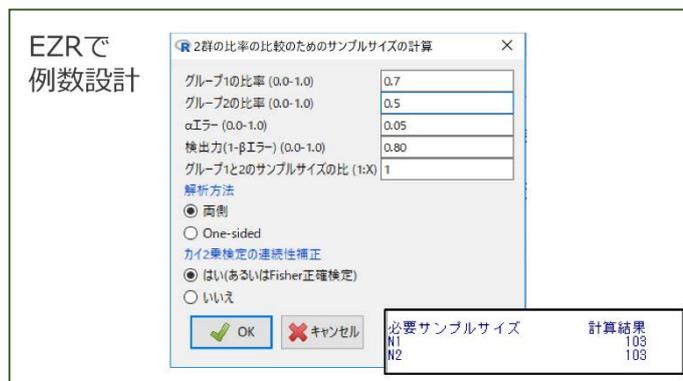


生存率の差が 70%と 50%でも、新薬と既存薬で治療された人の数がそれぞれ 10 人でなく、100 人になると、P 値は 0.006 となります。症例数が大きくなればなるほど、間違いの確率である P 値が小さくなります。言い換えれば、どんなに些細な臨床的に意味のない差でも、症例数をどんどん大きくしていけばいつか必ず統計的有意差は出るのです。

ここに落とし穴があります。P 値をもって統計的有意差が出たからと言って、それが臨床的に意味のある差だとは言えるとは限りません。逆に新薬で治療した人と既存薬で治療した人の生存率の差が大きかったとしても、症例数が小さすぎれば統計的有意差を見出すことはできません。



せっかく臨床的に意味のある差が観察されたのに、症例数の不足によって統計的有意差を見逃してしまう悲劇を防ぐために、臨床研究を計画する時点で、どのくらい新薬に効果があるかを予想して、そこに統計的有意差を見出すために最低限必要な症例数を計算することが重要です。必要症例数の計算は最近では無料の統計ソフトなどを用いて行えます。私が勧めている統計ソフトは、全世界の統計専門家が愛用している R というソフトを日本語環境に対応させ、簡単なポイント



をクリックで操作できるように作られた EZR というソフトです。イーゼットアールと書き EZR と読みます。「みんなの医療統計」という私の著書でも使い方を説明していますので、良ければ参考

にしてみてください。

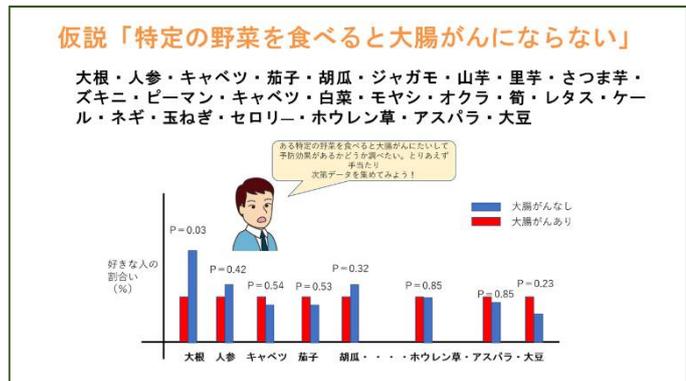
P 値の落とし穴：多重性の問題

P 値のもう一つの落とし穴に、「多重性の問題」があります。多重性の問題とは、何度も解析を行い、P 値を計算することによって、誤って白を黒としてしまう偽陽性の確率が上がってしまうことを言います。



例えば、ある野菜を食べることが大腸癌の予防になると考え、大腸癌の患者さん 100 人とそうでない人 100 人にアンケート調査をしました。大根やニンジンなど 30 種類の野菜でそれぞれが好きな割合を大腸癌ありとなしのグループで比べました。大根を比較したデータの P 値が 0.03 で、大根だけに統計的有意差が検出されたとします。これを持って、大根が大腸癌予防に関連があるという研究論文を書きました。ここに大きな問題があります。

30 個の野菜のそれぞれを比べたわけですから P 値は 30 回計算されたこととなります。それぞれの P 値が 0.05 を下回るかどうかで統計的有意差を判断するということは、それぞれの野菜に対して間違っ



すべての野菜に大腸がんに関連がなくとも、手当たり次第に検定を行えば、少なくとも 1 個の野菜で間違っ

このように「下手な鉄砲も数撃ちゃ当たる」的な解析を行って、間違っ

手当たり次第に行う解析のことを英語では、後付けの解析、Post-Hoc 解析と呼んでいます。後付けの解析による多重性による P 値の補正をさけるために、是非解析を行う前にきちんと仮説を

立て、見るべきものしか見ないという習慣をつけてください。この例では「野菜の中に含まれる繊維質が大腸癌の予防につながる」という仮説を立て、それならば 30 種類の野菜を手あたり次第に解析するのではなく、繊維質の一番多いごぼうを主の解析とし、次に繊維質の多い 5 つの野菜を副次解析として評価する、というようにデータを見る前に解析を絞り込み、きちんと優先順位を立てることが重要です。論文化する場合は統計的有意差に振り回されず、立てた優先順位に従って結果を報告すること心がけて下さい。そうすれば P 値の補正を避けることが可能になります。

国際誌における統計ガイドライン (多重性の問題)

①Nature

多重性によるP値の補正を行なっている場合はその旨を説明すること

③Science

多重比較により偽陽性の確率を調整するための有意水準の補正法についても記載すること。

④The EMBO Journal

一つのデータセットにおいて、複数の統計検定を行う場合、第一の過誤を調整するような調整を行うべきか、またはどのように複数の統計検定による第一の過誤を調整するような正しい検定を用いているかを説明するべきである。

⑤JAMA

無作為化研究でも観察研究でも研究開始前に主評価項目、副次的評価項目やサブグループや感度解析などを記載すること。研究開始時点で定められていなかった解析については「Post Hoc (後付けの)」の解析であると明示すること。2個以上の主評価項目が用いられた場合は、そのP値について多重性による補正を行うこと。副次的な評価項目においては多重性によるP値の補正を行うか、その結果を探索的なもの（あくまでも仮説を生み出すものであって仮説を検証するものではない）として報告すること。すべての解析結果は研究計画に記載されていなければならない。

本日は「医療統計の基礎的知識」として

- ・ P 値の意味と落とし穴
- ・ 症例数計算
- ・ 多重性による P 値の補正

についてお話しをしました。皆様の大切な研究データを正しく解析し世に出すために、医療統計学の知識は大変重要です。是非この機会に学んでいただければ大変嬉しく思います。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>