

多変量解析Ⅰ.

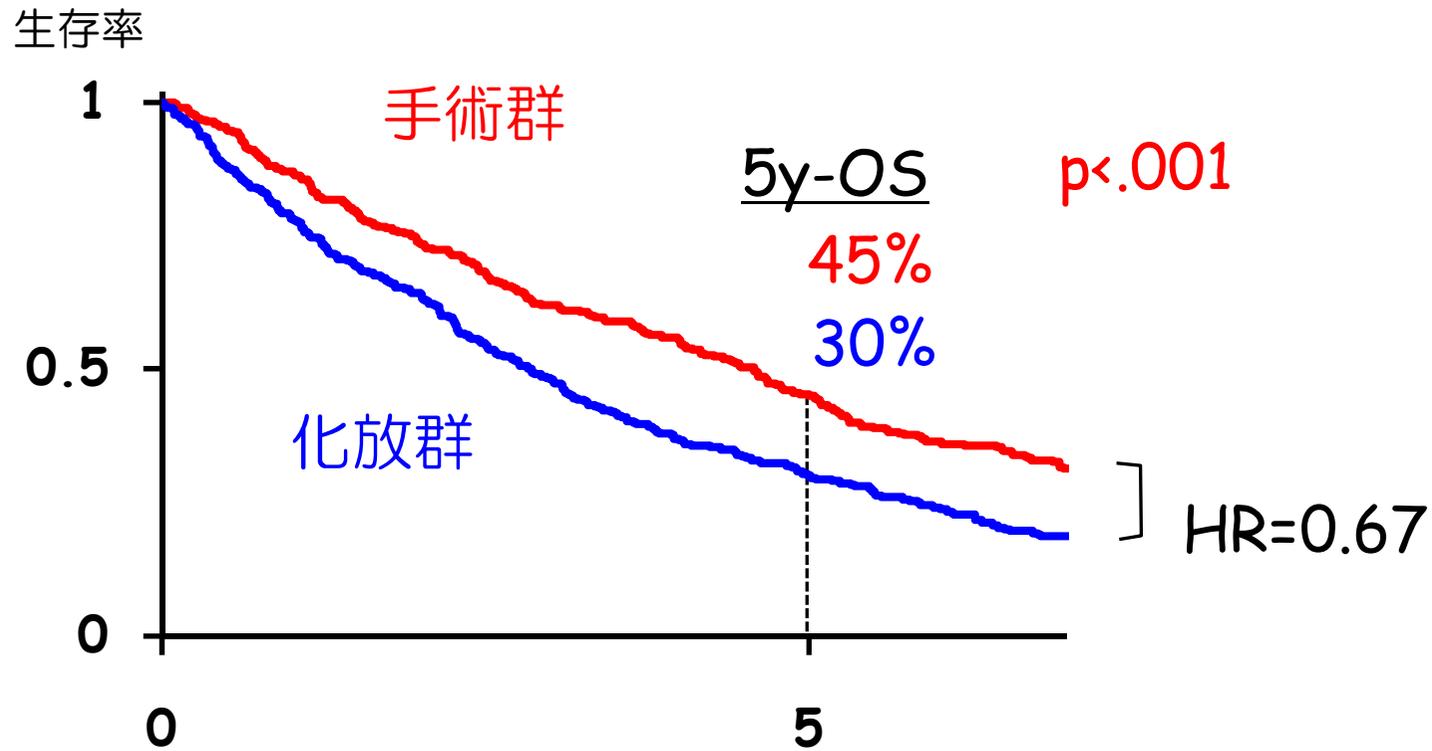
～因果推論のための交絡調整

京都大学医学部附属病院

探索医療センター検証部

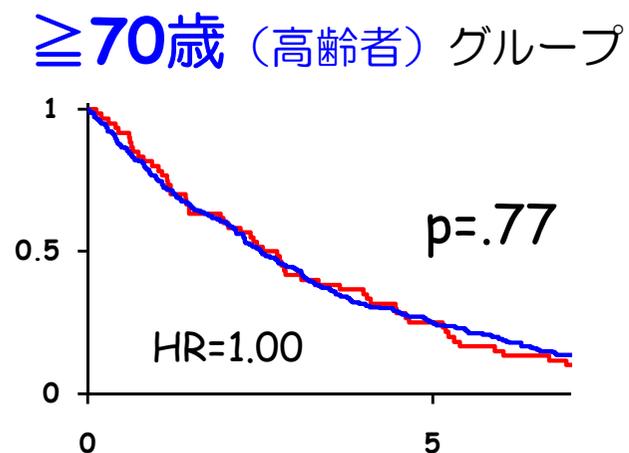
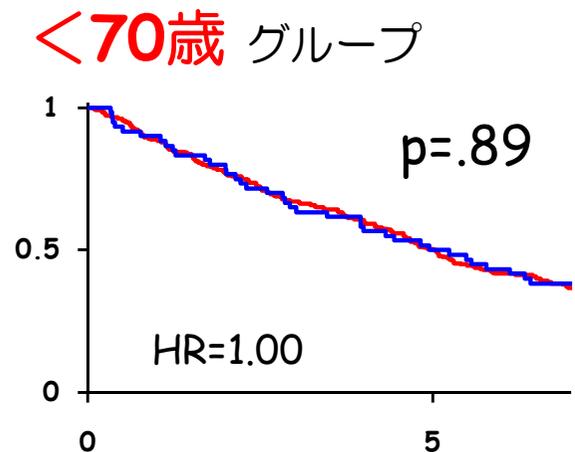
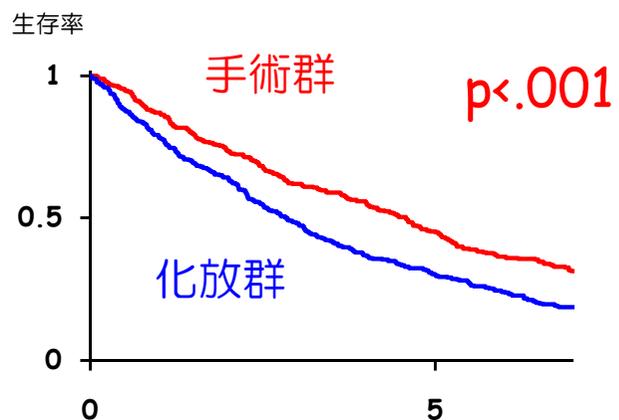
吉村健一

例 1. 手術 vs. 化学放射線療法



手術 > 化放 ?

例 1. 「年齢」で層別してみると・・・



手術 = 化放 ?

例 1. 解釈

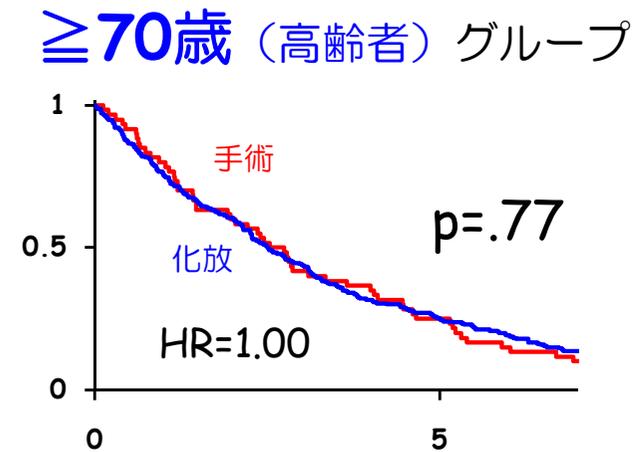
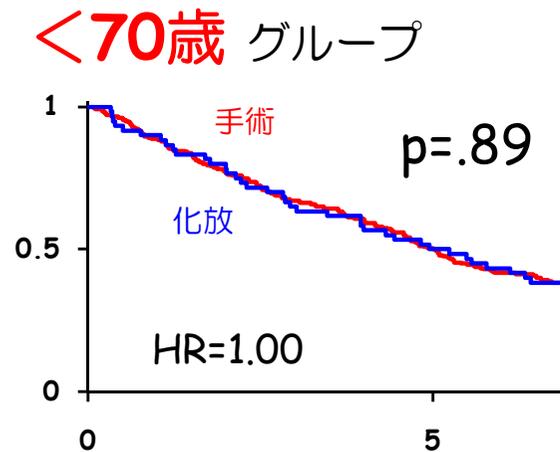
- 手術する方が予後が良い？
- どちらをしても予後は変わらない？
- 年齢によって結果が変わるので結果が信用できない？

例 1. 解釈

- ~~手術する方が予後が良い？~~
- (年齢によらず) どちらをしても予後は変わらない
- ~~年齢によって結果が変わるので
結果が信用できない？~~

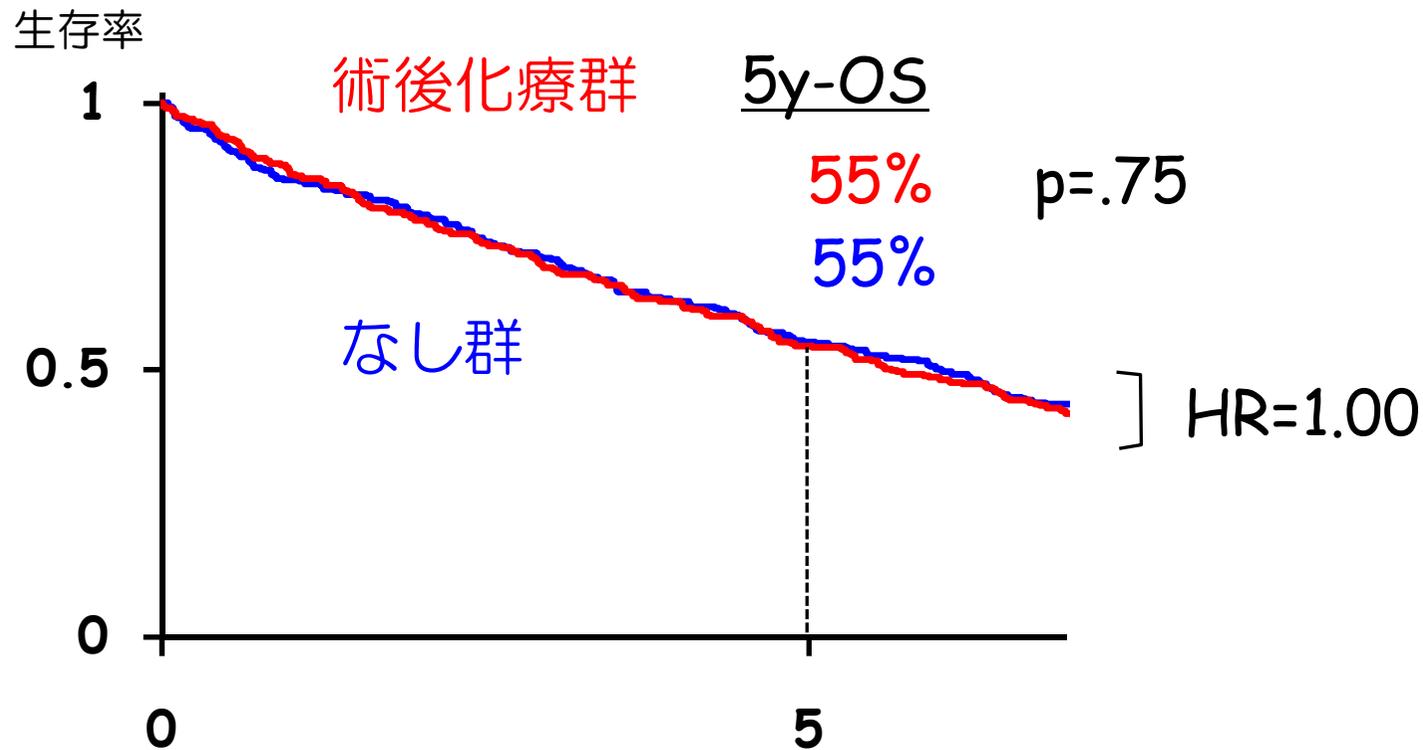
例 1. 解釈

- ~~手術の方が予後が良い?~~
- (年齢によらず) どちらをしても予後は変わらない



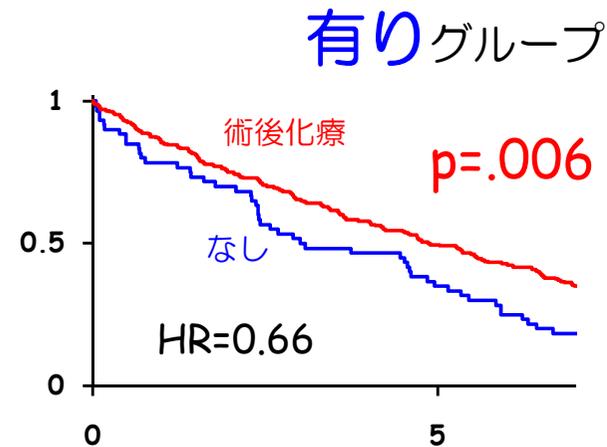
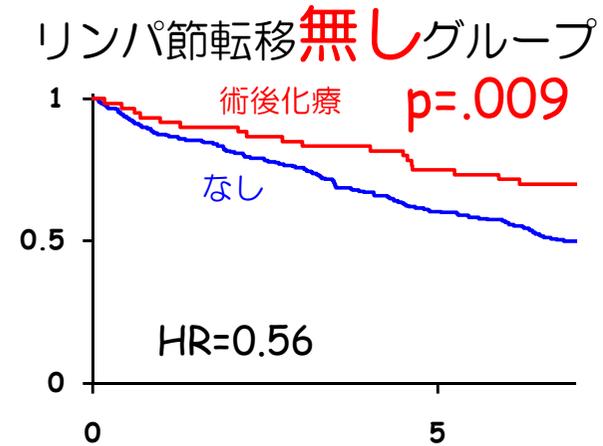
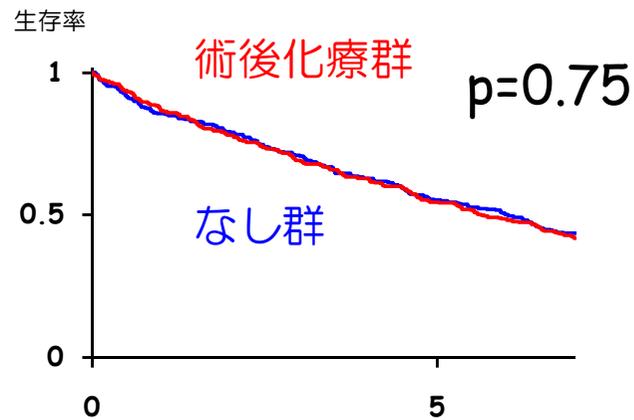
6

例 2. 術後補助化学療法の延命効果



術後化療の効果無し？

例 2. 「リンパ節転移」で層別してみると・・・



術後化療の効果有り？

例 2. 解釈

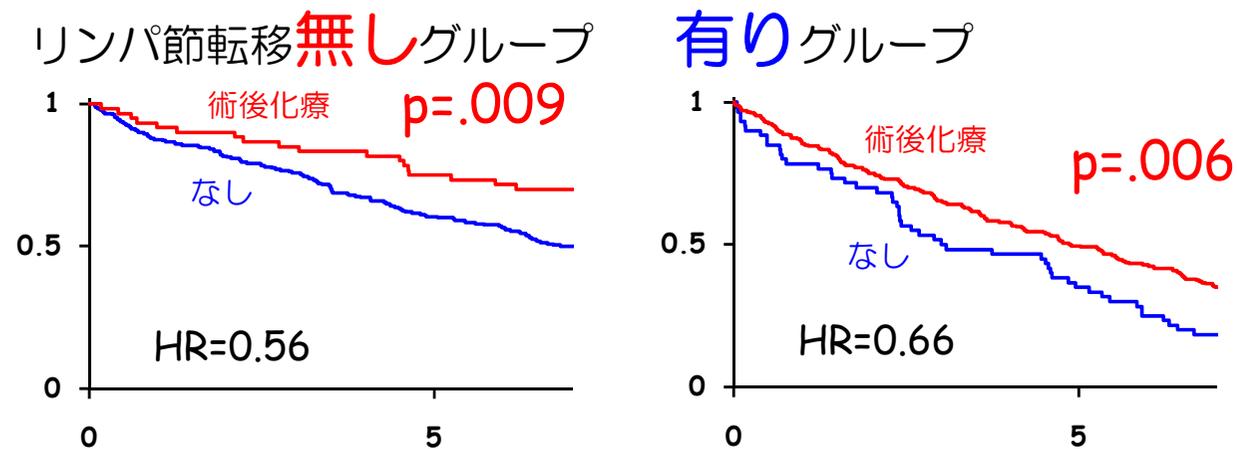
- 術後化学療法をしても予後は変わらない？
- 術後化学療法した方が予後が良い？
- 「リンパ節転移」によって結果が変わるので結果が信用できない？

例 2. 解釈

- ~~術後化学療法をしても予後は変わらない？~~
- (転移によらず) 術後化学療法した方が予後が良い
- ~~「リンパ節転移」によって結果が変わるので
結果が信用できない？~~

例 2. 解釈

- ~~術後化学療法をしても予後は変わらない?~~
- (転移によらず) 術後化学療法した方が予後が良い



11

例3. コホート研究（20万人）

	男性（10万人）		女性（10万人）	
	曝露有り	無し	曝露有り	無し
罹患数	4,500（人）	50	100	90
コホート	<u>90,000</u> （人）	<u>10,000</u>	<u>10,000</u>	<u>90,000</u>
リスク	0.05	0.005	0.01	0.001
	リスク比=10		リスク比=10	

男性と女性を区別しない
調整しないリスク比 = $\frac{(4500+100) / 10万}{(50+90) / 10万} = 33$

曝露無しに対する有りのリスク比=10と考えるのが自然

Why ?

何故、このようなことが起こるのか。



交絡の存在

本日の内容：交絡と因果推論

- 交絡とは 一交絡と交絡因子
- 交絡の制御法（研究デザイン・交絡調整法）
 - 最強の方法
 - 研究デザインにおいて交絡を防ぐ
 - 統計解析において交絡を除く

本日の内容：交絡と因果推論

- 交絡とは ー交絡と交絡因子
- 交絡の制御法（研究デザイン・交絡調整法）
 - 最強の方法
 - 研究デザインにおいて交絡を防ぐ
 - 統計解析において交絡を除く

交絡とは confounding

- ラテン語で一緒に混ぜる “**confundere**” が語源
- 結果に影響を与える他の要因との関連によって興味のある要因（曝露）と結果の関連が見かけ上、**歪められて**しまうこと
- 交絡が存在する場合、**交絡を適切に調整しない限り**曝露と結果の関連を評価できない
 - 原因と結果に関する推論（**因果推論**）が適切に行えない

19世紀の哲学者 J.S.Mill



- 「論理学大系 *A System of Logic*」 1843年

- 因果関係を検証するために行う実験の必要条件に関して

... none of the circumstances that we do know shall have effects susceptible of being *confounded with* those of the agents whose properties we wish to study

興味のある薬剤の効果と交絡しそうな既知の条件が無いこと

- * ランダム化 Randomization 以前
- * オリジナルは Francis Bacon と言及
(1561-1626)

曝露と結果の関連

- 2×2分割表 *2 by 2 contingency table*

		5年生存（結果）			
		生存	死亡		
曝露	手術	90	110	計200例	<u>45%</u>
	化放	60	140	計200例	<u>30%</u>

年齢で分けると 治療法と予後は「関連無し」

<70歳 (治療法によらず生存率 **50%**)

	生存	死亡
手術	80	80
化放	20	20

高齢者では化放を選択した患者が多い

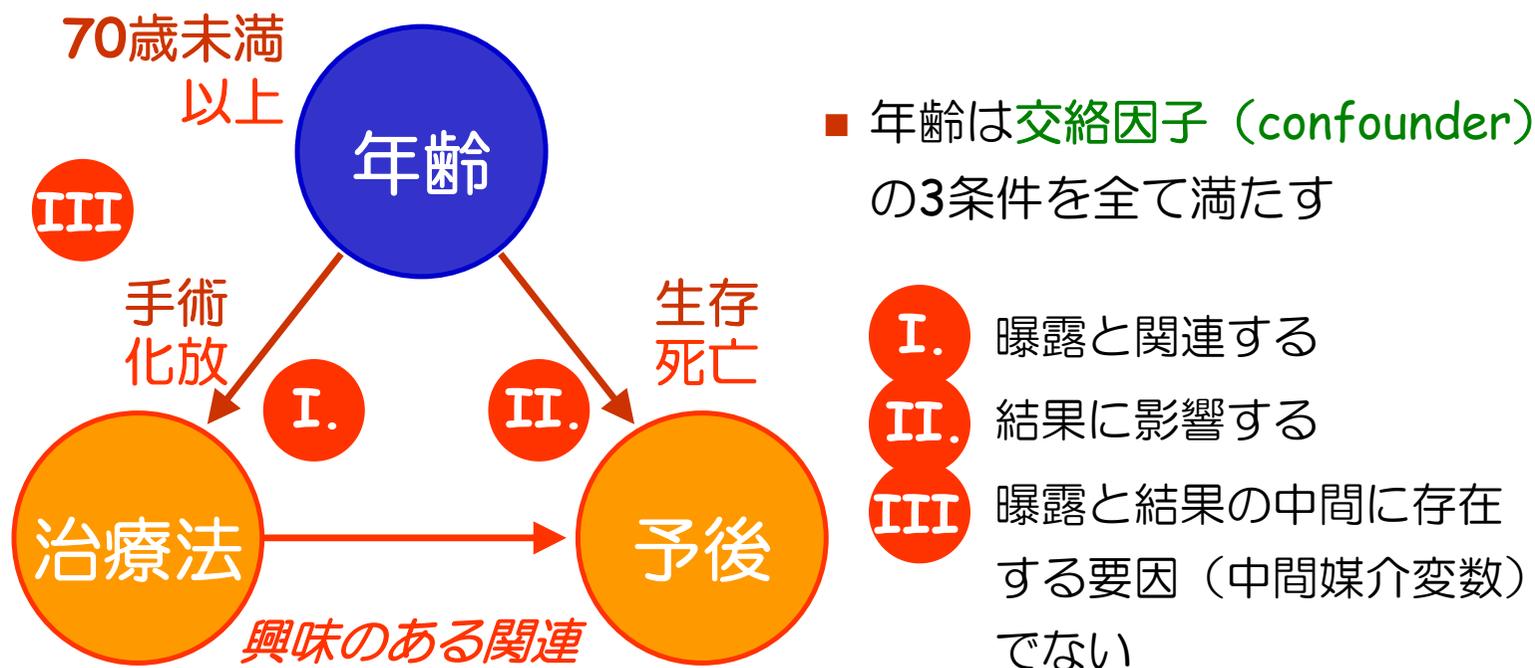
≥70歳 (生存率 **25%**)

手術	10	30
化放	40	120

	生存	死亡	
手術	90	110	<u>45%</u>
化放	60	140	<u>30%</u>

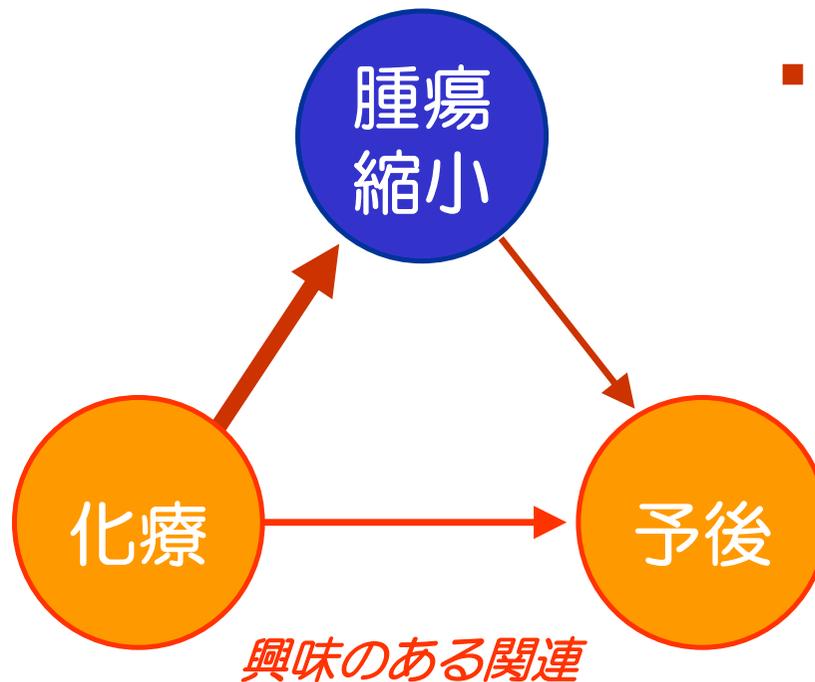
見かけ上の関連

「年齢-予後-治療法」の関係を図示してみると



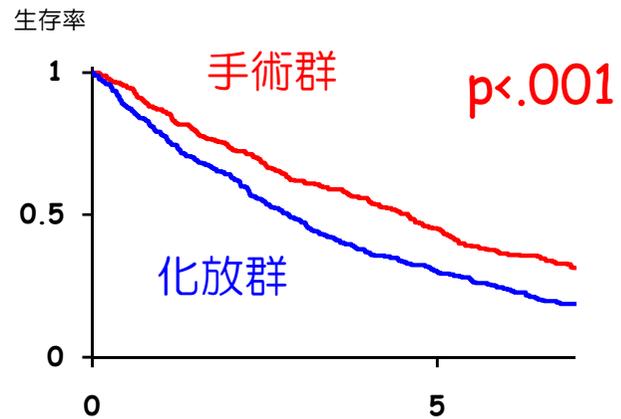
- ・ 交絡因子はI~IIIを全て満たすもの
- ・ 適切に調整しない限り、因果推論が行えない

条件 **III** 中間媒介変数で調整してはならない
因果の通り道上の変数で調整しない

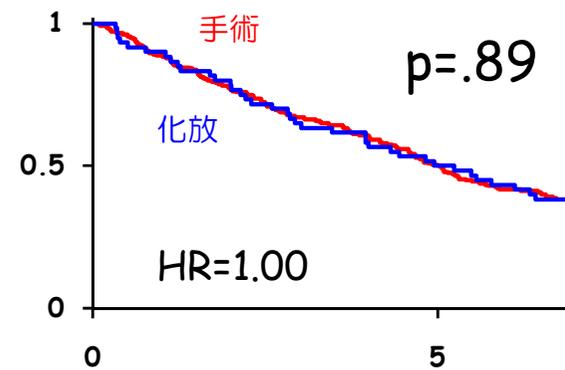


- 腫瘍の縮小は因果の間にある
中間媒介変数
- 治療法が予後に与える結果の一部と考える方が適切
 - 調整すると治療法の効果を過小評価
 - 中間媒介変数は調整すべきでない

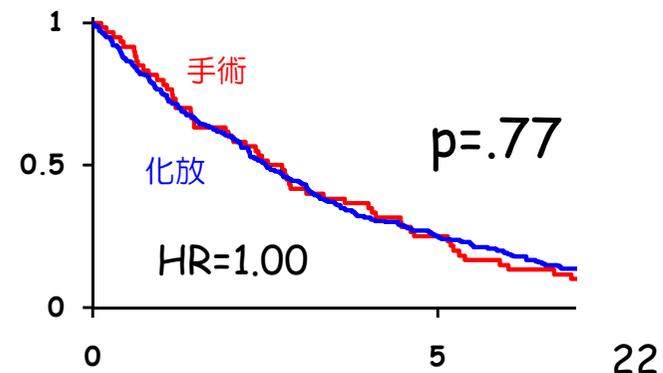
調整した場合と調整しない場合で結果が異なる
 =交絡が存在する



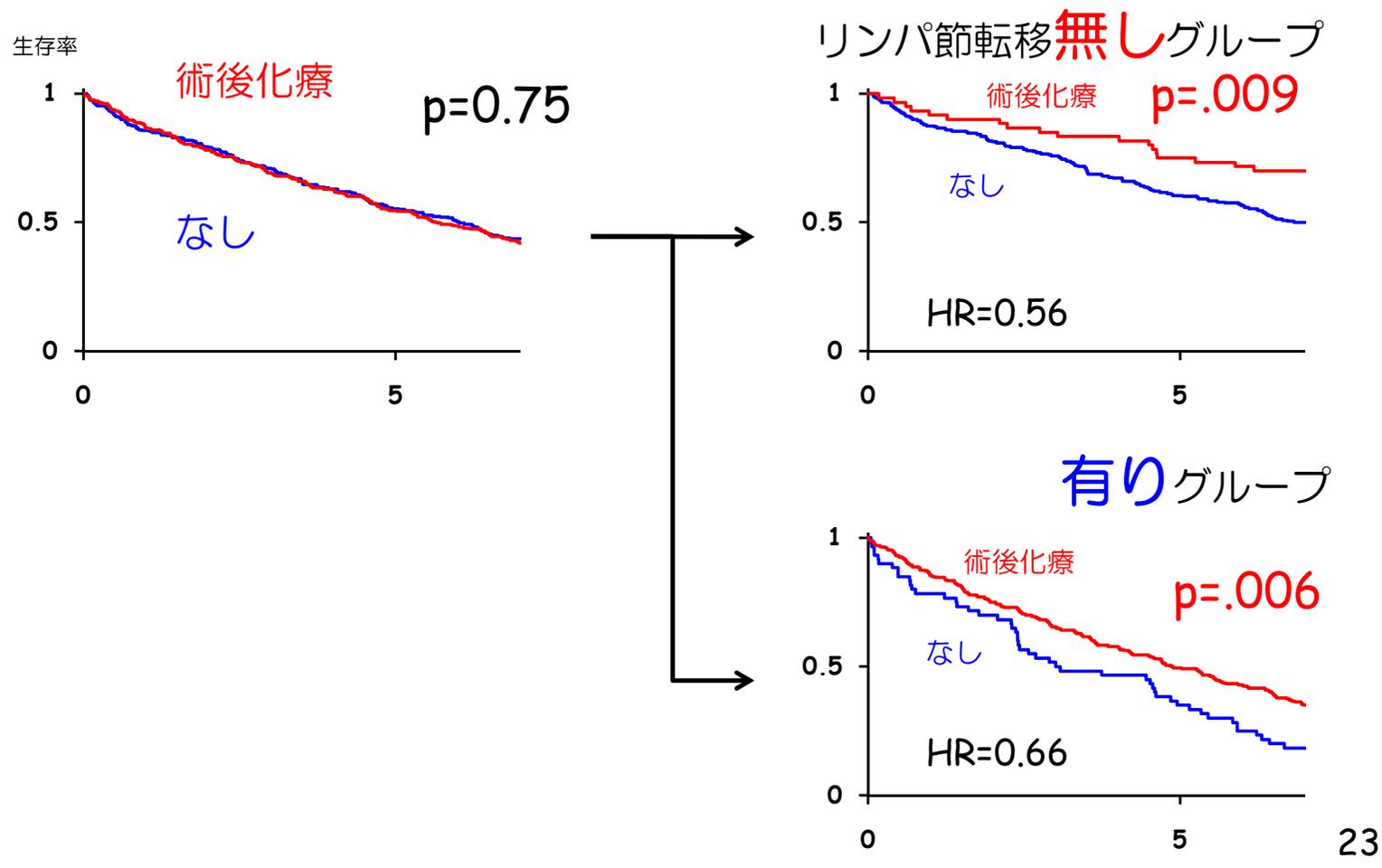
<70歳 グループ



≥ 70 歳 (高齢者) グループ



調整した場合と調整しない場合で結果が異なる
 =交絡が存在する



調整した場合と調整しない場合で結果が異なる
 =交絡が存在する

	男性		女性	
	曝露有り	無し	曝露有り	無し
罹患数	4,500	50	100	90
コホート	<u>90,000</u>	<u>10,000</u>	<u>10,000</u>	<u>90,000</u>
リスク	0.05	0.005	0.01	0.001
	リスク比=10		リスク比=10	

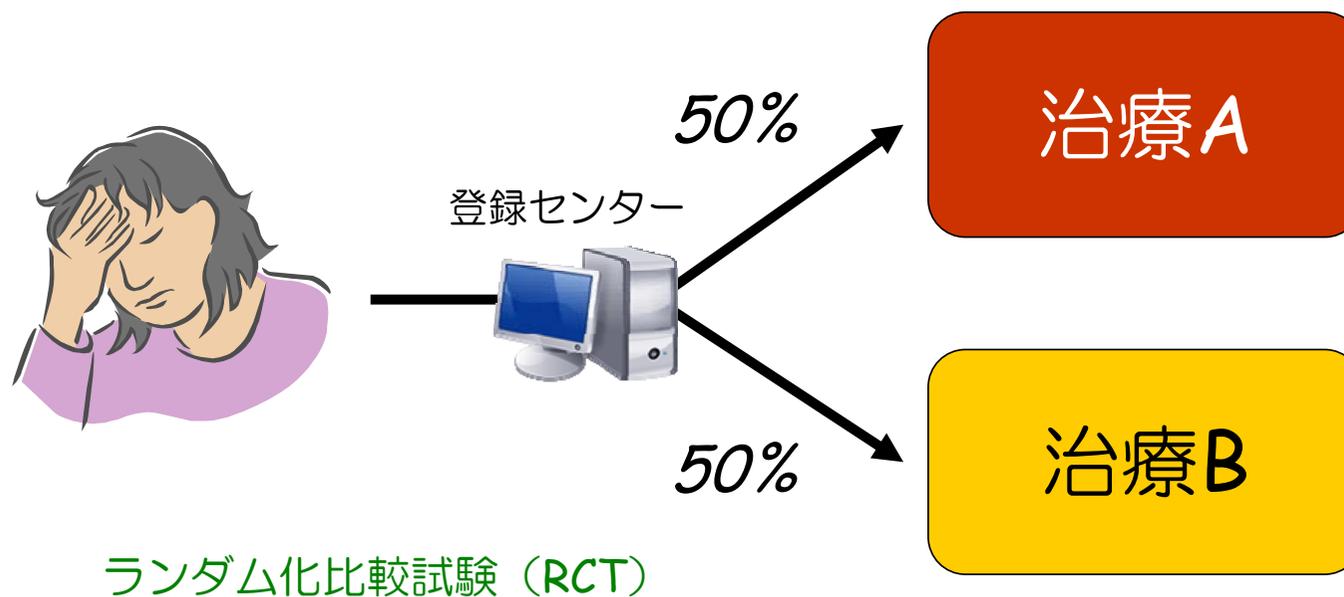
$$\text{調整しないリスク比} = \frac{(4500+100) / 10万}{(50+90) / 10万} = 33$$

本日の内容：交絡と因果推論

- 交絡とは 一交絡と交絡因子
- 交絡の制御法（研究デザイン・交絡調整法）
 - 最強の方法
 - 研究デザインにおいて交絡を防ぐ
 - 統計解析において交絡を除く

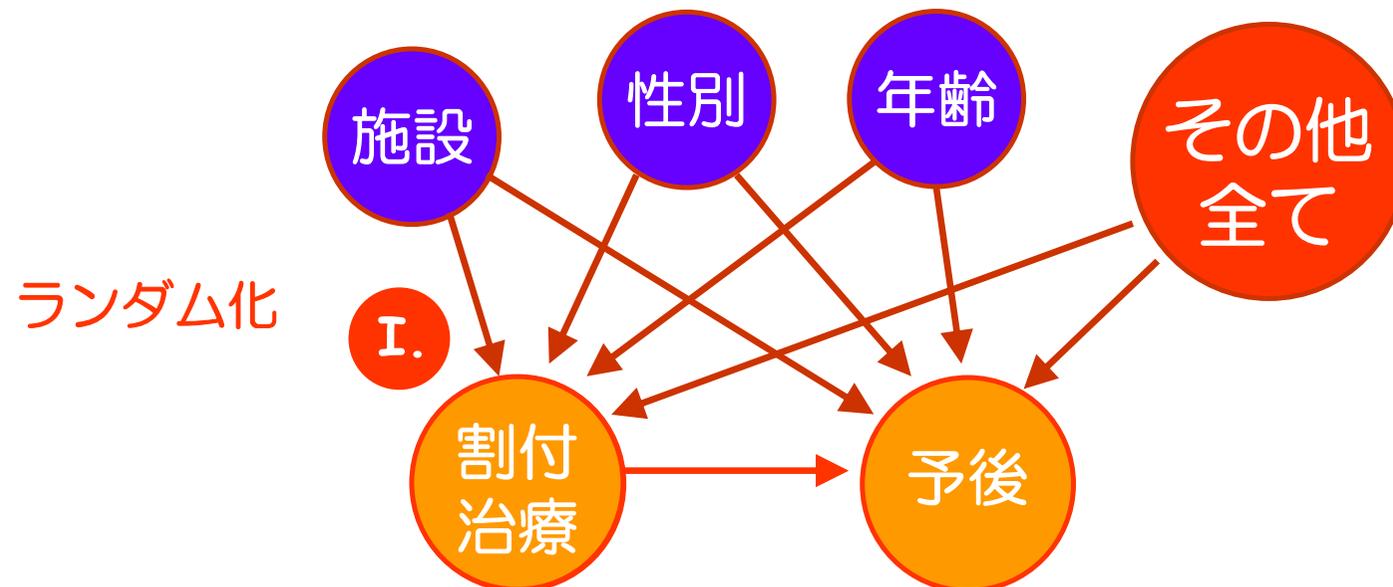
交絡に対する最強！の方法

- ランダム化：何らかの“確率”に基づいて治療割付する
randomization



ランダム化

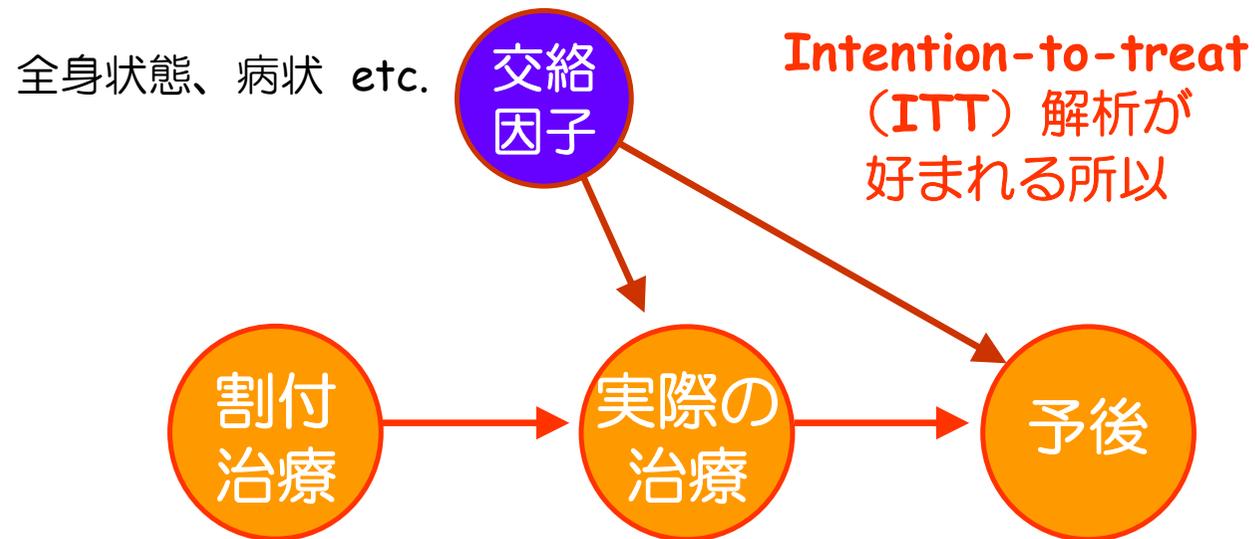
- 群間での“バランス” = 交絡の条件 **I.** を満たさない
 - 交絡因子と関係なく、曝露（治療法）を割り付け
 - 既知の交絡因子に限らず、未知の交絡因子でもOK



ランダム化 randomization

■ 限界

- 倫理的に許容されない場合もある
 - タバコ、電磁波など悪い影響の評価（毒性評価）は許容されない
- 状況によっては容易でない、コストがかかる
- 「割付治療」と「実際の治療」が異なるような場合・・・



28

「交絡を制御する」とは？

- 何故、交絡を制御するか
 - 交絡自体には興味がない、興味のある関連の評価を阻害するもの
 - 研究者は交絡を防ぎたい or 交絡の影響を除きたいと考えている
- 交絡の制御
 - **研究デザイン**において交絡を**防ぐ**
 - **統計解析**において交絡の影響を**除く**
 - 交絡を制御するためには交絡因子の候補となる因子に関する情報を得なければならない
 - ランダム化を除いて

本日の内容：交絡と因果推論

- 交絡とは 一交絡と交絡因子
- 交絡の制御法（研究デザイン・交絡調整法）
 - 最強の方法
 - 研究デザインにおいて交絡を防ぐ
 - 統計解析において交絡を除く

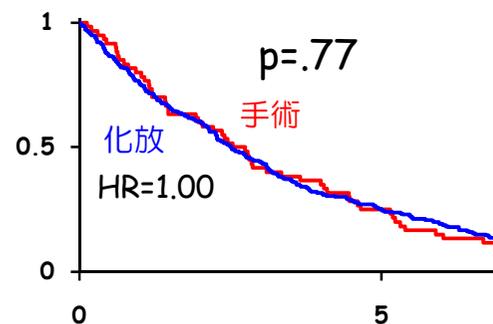
研究デザインにおいて交絡を防ぐ

■ 限定 (restriction)

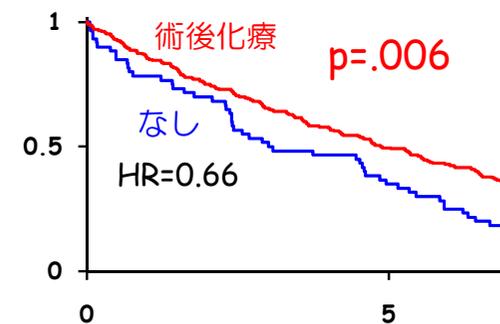
- 研究に含める対象者の規準を限定する

- 高齢者に限定、リンパ節転移を有する対象に限定

例1. ≥ 70 歳 (高齢者) グループ



例2. リンパ節転移有りグループ



- 利点 . . . 単純、簡単、複数の因子でも可
- 限界 . . . 一般化可能性も限定される

研究デザインにおいて交絡を防ぐ, cont.

■ マッチング matching

- 交絡因子の候補となる既知の因子の分布が等しくなるように研究対象者を選択
- **コホート研究**：条件 **I.** を満たさない、交絡でない

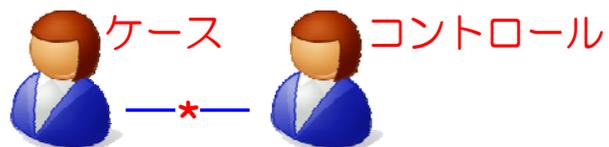


女性、30歳、非喫煙



男性、50歳、喫煙

- **ケース・コントロール研究**：調整解析の効率を上げる



女性、30歳、非喫煙



男性、50歳、喫煙

再掲 例3. コホート研究 (20万人)

曝露有りでリスク10倍、男性は女性に比べてリスク5倍

	男性		女性	
	曝露有り	無し	曝露有り	無し
罹患数	4,500	50	100	90
コホート	<u>90,000</u>	<u>10,000</u>	<u>10,000</u>	<u>90,000</u>
リスク	0.05	0.005	0.01	0.001
	リスク比=10		リスク比=10	

$$\text{調整しないリスク比} = \frac{(4500+100) / 10\text{万}}{(50+90) / 10\text{万}} = 33$$

例3. Matched Cohort Design

曝露有りと曝露無しから1万人ずつ性別をマッチングして選択

	男性		女性	
	曝露有り	無し	曝露有り	無し
罹患数	450	45	10	1
コホート	<u>9,000</u>	<u>9,000</u>	<u>1,000</u>	<u>1,000</u>
リスク	0.05	0.005	0.01	0.001
	リスク比=10		リスク比=10	

$$\text{調整しないリスク比} = \frac{(450+10) / 1万}{(45+1) / 1万} = 10$$

本日の内容：交絡と因果推論

- 交絡とは 一交絡と交絡因子
- 交絡の制御法（研究デザイン・交絡調整法）
 - 最強の方法
 - 研究デザインにおいて交絡を防ぐ
 - 統計解析において交絡を除く

統計解析において交絡の影響を除く

- 研究デザインで調整不可能 or 対処できなかった交絡を調整
 - 層別解析 stratification
 - 回帰モデル regression model
 - いわゆる“多変量解析” multivariate analysis

層別解析による調整

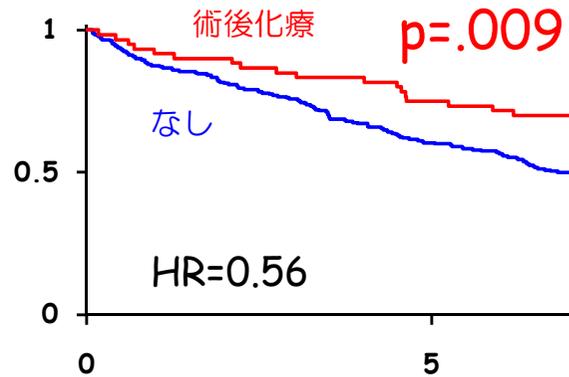
例2.

LN転移	群	# of pts	5y-OS	層別	層別なし
無	術後化療	60	75%	HR=0.56 *	5y-OS 術後化療群 55% なし群 55%
	なし	240	60%		
有	術後化療	240	50%	HR=0.66 *	
	なし	60	35%		

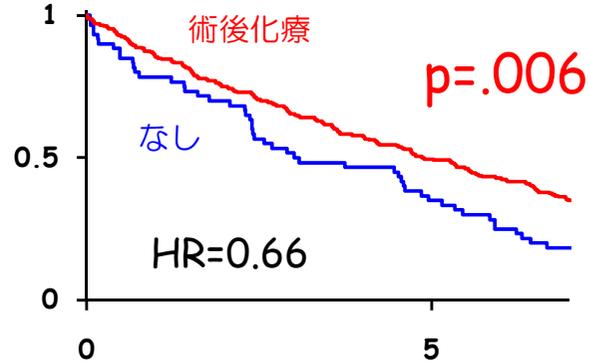
- 交絡因子の候補となる因子の水準（層）別に解析
 - それぞれの層内ではリンパ節転移による交絡がない
- 結果の提示方法
 - 層間で効果が共通でない（交互作用あり）と考える場合
 - 層ごとに別々に提示する
 - 共通でない原因の探索も有用
 - 標準化

標準化 Standardization

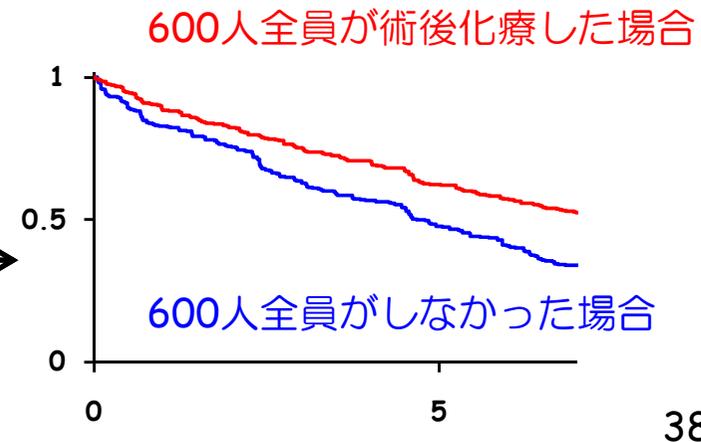
リンパ節転移無しグループ (n=300)



有りグループ (n=300)



- 交絡因子が「リンパ節転移」のみと仮定して標準化
 - 集団全員が曝露あり (なし) の場合の結果を推定 (IPTW法)



38

層別で効果が共通であると考えられる場合

例2.

LN転移	群	# of pts	5y-OS	層別	層別なし
無	術後化療	60	75%	HR=0.56 *	5y-OS 術後化療群 55% なし群 55%
	なし	240	60%		
有	術後化療	240	50%	HR=0.66 *	
	なし	60	35%		

- 層間で異なるのは単なる誤差と考える
- 共通効果の推定
 - 「無し」でのHR=0.56と「有り」でのHR=0.66で“平均”をとる
 - それぞれの精度を考慮して精緻に平均をとると HR=0.60
- 共通性を仮定するのは適切か？
 - 非常に重要な問い
 - 回帰モデルでは（盲目的に）共通性が仮定されることが多い

層別解析による調整, cont.

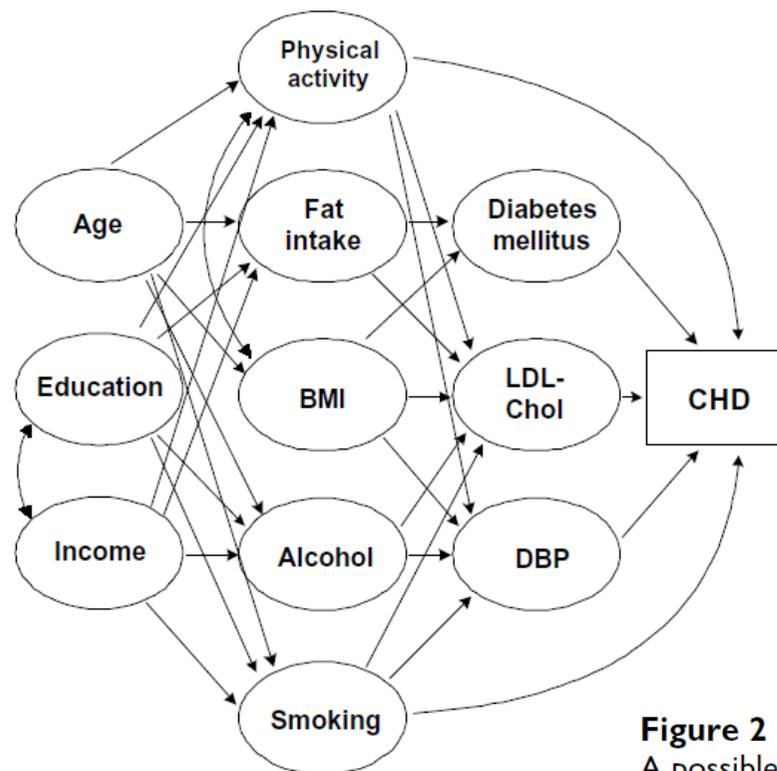
■ 利点

- 容易に実行、容易に解釈
- 回帰モデルに比べると仮定がほとんど不要
- 曝露と結果の関連を層別に評価
 - 交互作用（効果の非一様性：効果の修飾）が評価できる

■ 欠点

- 交絡因子の候補となる因子が一定以上増えると不可能
 - 層別の対象者数が過小になる

例. 冠動脈性心疾患の罹患に与える影響



- 複数の交絡因子による更に複雑な交絡にも対応する必要性
- 層別解析では限界

Figure 2

A possible causal diagram based on established relationships for estimating the incidence of coronary heart disease (CHD). Other interactions may also be possible.

回帰モデルによる調整（いわゆる“多変量解析”）

- 数学的なモデルにより多くの変数を同時に考慮できる
 - 強い仮定とひきかえに効率の良い解析

例. 観察研究：BRiTE コホート

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Bevacizumab Beyond First Progression Is Associated With Prolonged Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Large Observational Cohort Study (BRiTE)

Axel Grothey, Mary M. Sugrue, David M. Purdie, Wei Dong, Daniel Sargent, Eric Hedrick, and Mark Kozloff

A B S T R A C T

Purpose

Bevacizumab provides a survival benefit in first- and second-line metastatic colorectal cancer (mCRC). In a large, observational, bevacizumab treatment study (Bevacizumab Regimens: Investigation of Treatment Effects and Safety [BRiTE]) in patients who had mCRC, a longer-than-expected overall survival (OS) of 25.1 months was reported. The association between various pre- and post-treatment factors (including the use of bevacizumab beyond first progression [BBP]) and survival was examined.

From the Mayo Clinic Rochester, Rochester, MN; Genentech Inc, South San Francisco, CA; Ingalls Hospital, Harvey; and the University of Chicago, Chicago, IL.

Submitted January 20, 2008; accepted April 18, 2008; published online ahead of print at www.jco.org on October 13, 2008.

Supported by Genentech Inc.

JCO 2008, 26:5326-34 42

回帰モデルによる調整（いわゆる“多変量解析”）

- 数学的なモデルにより多くの変数を同時に考慮できる
 - 強い仮定と引きかえに効率の良い解析

例. 観察研究：BRiTE コホート

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

... In **multivariate analyses**, compared with no BBP, BBP was strongly and independently associated with improved survival

(HR, 0.48; P=.001). ...

From
est
Fra
and
Chi
Submitted
April 18, 2008
of print at www.jco.org on October
2008.
Supported by Genentech Inc.

er
ns:
er-than-
between various pre-
(including the use of bevacizumab beyond first progression [BBP]) and
survival was

BBP, Bevacizumab Beyond First Progression.

JCO 2008, 26:5326-34 43

Table 2. Median OS of Pre- and Post-Treatment Variables and Multivariate Analysis of the Variables on SBP

Variable*	Evaluation Time Point†				Multivariate Analysis		
	OS		SBP		HR‡	95% CI	P
	Median	95% CI	Median	95% CI			
Age at first progression (per 10 years)					1.04	0.97 to 1.10	.284
Ethnicity							
White (n = 1,152)	22.9	21.4 to 25.1	11.6	10.4 to 13.0		1.0 (reference)	
Black (n = 178)	24.2	20.7 to 31.3	13.7	12.0 to 15.8	0.88	0.70 to 1.11	.268
Other (n = 96)	27.5	20.3 to NA	13.2	10.0 to NA	0.77	0.57 to 1.05	.103
Baseline ECOG PS§							
0 (n = 632)	29.5	27.2 to NA	16.5	15.0 to 19.2		1.0 (reference)	
1 (n = 598)	19.9	17.8 to 21.6	9.6	8.4 to 11.1	1.30	1.10 to 1.53	.002
≥ 2 (n = 87)	12.8	10.9 to 16.3	6.2	3.9 to 8.5	1.60	1.21 to 2.12	.001
Baseline albumin, per g/dL					0.73	0.64 to 0.82	< .001
Baseline alkaline phosphatase, per 100 U/L					1.18	1.13 to 1.23	< .001
Site of primary tumor, %							
Colon (n = 1,131)	21.9	20.4 to 24.1	11.3	10.2 to 12.6		1.0 (reference)	
Rectum (n = 293)	29.2	26.2 to NA	17.5	12.8 to 22.1	0.79	0.65 to 0.97	.020
Exposure to EGFR inhibitors¶							
No (n = 884)	22.4	19.9 to 26.6	11.0	9.0 to 13.0		1.0 (reference)	
Yes (n = 542)	24.8	22.2 to 27.0	13.4	12.1 to 15.7	0.97	0.81 to 1.16	.738
Exposure to all three active chemotherapy agents							
No (n = 681)	20.2	17.5 to 22.6	8.7	7.5 to 11.1		1.0 (reference)	
Yes (n = 745)	26.6	24.7 to 28.4	14.4	12.7 to 15.9	0.94	0.78 to 1.14	.539
Time to first progression, per month					0.91	0.89 to 0.93	< .001
Best first-line response							
CR (n = 156)	NA	29.2 to NA	NA	17.8 to NA		1.0 (reference)	
PR (n = 468)	27.2	24.7 to 33.2	14.0	11.6 to 15.9	1.64	1.15 to 2.35	.007
SD (n = 488)	22.9	20.2 to 25.2	12.0	10.0 to 13.4	1.64	1.15 to 2.35	.007
PD (n = 314)	11.6	10.3 to 13.0	7.5	6.3 to 9.0	1.33	0.89 to 1.99	.158
Post-first progression therapy							
No BBP (n = 531)	19.9	18.0 to 22.0	9.5	8.4 to 11.2		1.0 (reference)	
BBP (n = 642)	31.8	27.9 to NA	19.2	16.8 to 20.7	0.49	0.41 to 0.58	< .001
No postprogression treatment (n = 253)	12.6	10.6 to 15.7	3.6	2.7 to 4.3	2.05	1.64 to 2.56	< .001

NOTE. First-line chemotherapy regimen was also included in the model.
Abbreviations: OS, overall survival; SBP, survival beyond first progression; HR, hazard ratio; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EGFR, epidermal growth factor receptor; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; BBP, bevacizumab use beyond progression.
*Sample sizes (n) relate to patients who had an investigator-assessed disease response and were included in the multivariate model.
†Unadjusted median overall survival and survival beyond first progression for patients who had investigator-assessed disease progression.
‡Multivariate result for survival beyond first progression performed only on patients who had an investigator-assessed disease response.
§Unknown performance status score (n = 109) was included in the model as a separate level.
¶Includes cetuximab and/or other epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies.
||Active chemotherapy agents include FU (or capecitabine), irinotecan, and oxaliplatin.

JCO 2008, 26:5326-34 44

Table 2. Median OS of Pre- and Post-Treatment Variables and Multivariate Analysis of the Variables on SBP

Variable*	Evaluation Time Point†				多変量解析		
	OS		SBP		ハザード比	95%CI	p値
	Median	95% CI	Median	95% CI			
Age at first progression (per 10 years)					1.04	0.97 to 1.10	.284
Ethnicity							
White (n = 1,152)	22.2	19.2 to 25.2	17.8 to NA	17.8 to NA		1.0 (reference)	
Black (n = 178)	24.1	20.2 to 25.2	11.6 to 15.9	11.6 to 15.9	0.88	0.70 to 1.11	.268
Other (n = 96)	27.1	22.9 to 29.0	NA	NA	0.77	0.57 to 1.05	.103
Baseline ECOG PS‡							
0 (n = 632)	29.0	25.2 to 32.8	5.0 to 19.2	5.0 to 19.2		1.0 (reference)	
1 (n = 598)	19.9	18.0 to 22.0	8.4 to 11.1	8.4 to 11.1	1.30	1.10 to 1.53	.002
≥ 2 (n = 87)	12.6	10.6 to 15.7	3.9 to 8.5	3.9 to 8.5	1.60	1.21 to 2.12	.001
Baseline albumin, per g/dL					0.73	0.64 to 0.82	< .001
Baseline alkaline phosphatase, per 100 U/L					1.18	1.13 to 1.23	< .001
Site of primary tumor, %							
Colon (n = 1,131)	21.1	18.0 to 22.0	0.2 to 12.6	0.2 to 12.6		1.0 (reference)	
Rectum (n = 293)	29.0	25.2 to 32.8	2.8 to 22.1	2.8 to 22.1	0.79	0.65 to 0.97	.020
Exposure to EGFR inhibitors¶							
No (n = 884)	22.2	19.2 to 25.2	9.0 to 13.0	9.0 to 13.0		1.0 (reference)	
Yes (n = 542)	24.1	20.2 to 25.2	2.1 to 15.7	2.1 to 15.7	0.97	0.81 to 1.16	.738
Exposure to all three active chemotherapy agents							
No (n = 681)	20.2	18.0 to 22.0	7.5 to 11.1	7.5 to 11.1		1.0 (reference)	
Yes (n = 745)	26.1	22.9 to 29.0	2.7 to 15.9	2.7 to 15.9	0.94	0.78 to 1.14	.539
Time to first progression, per month					0.91	0.89 to 0.93	< .001
Best first-line response							
CR (n = 156)	NA	NA	17.8 to NA	17.8 to NA		1.0 (reference)	
PR (n = 468)	27.2	25.2 to 29.0	11.6 to 15.9	11.6 to 15.9	1.64	1.15 to 2.35	.007
SD (n = 488)	22.9	20.2 to 25.2	10.0 to 13.4	10.0 to 13.4	1.64	1.15 to 2.35	.007
PD (n = 314)	11.6	10.3 to 13.0	3.0	3.0	1.33	0.89 to 1.99	.158
Post-first progression therapy							
No BBP (n = 531)	19.9	18.0 to 22.0	11.2	11.2	1.00	1.0 (reference)	
BBP (n = 642)	11.8	10.6 to 15.7	19.2	16.8 to 20.7	0.49	0.41 to 0.58	< .001
No postprogression treatment (n = 253)	12.6	10.6 to 15.7	3.6	2.7 to 4.3	2.05	1.64 to 2.56	< .001

調整した因子

- ・ 年齢
- ・ 人種
- ・ PS
- ・ Alb
- ・ ALP
- ・ 原発
- ・ EGFR阻害薬歴
- ・ Key Drug歴
- ・ 前治療レジメン
- ・ 前治療のTTP
- ・ ~のResponse

影響を除いたもの

後治療 興味のある変数(曝露)

No BBPと比べたBBPの調整HR

JCO 2008, 26:5326-34 45

多変量解析の結果 (BRiTE studyから一部)

変数		多変量解析
		ハザード比
人種	White	1.00
	Black	0.88
	Other	0.77
ECOG PS	0	1.00
	1	1.30
	≥2	1.60
中略		
後治療	No-BBP	1.00
	BBP	0.49
	No Tx	2.05

■ Cox回帰モデル

ハザード=ベースライン

×人種の効果×PSの効果

× . . . ×後治療の効果

という掛け算のモデル

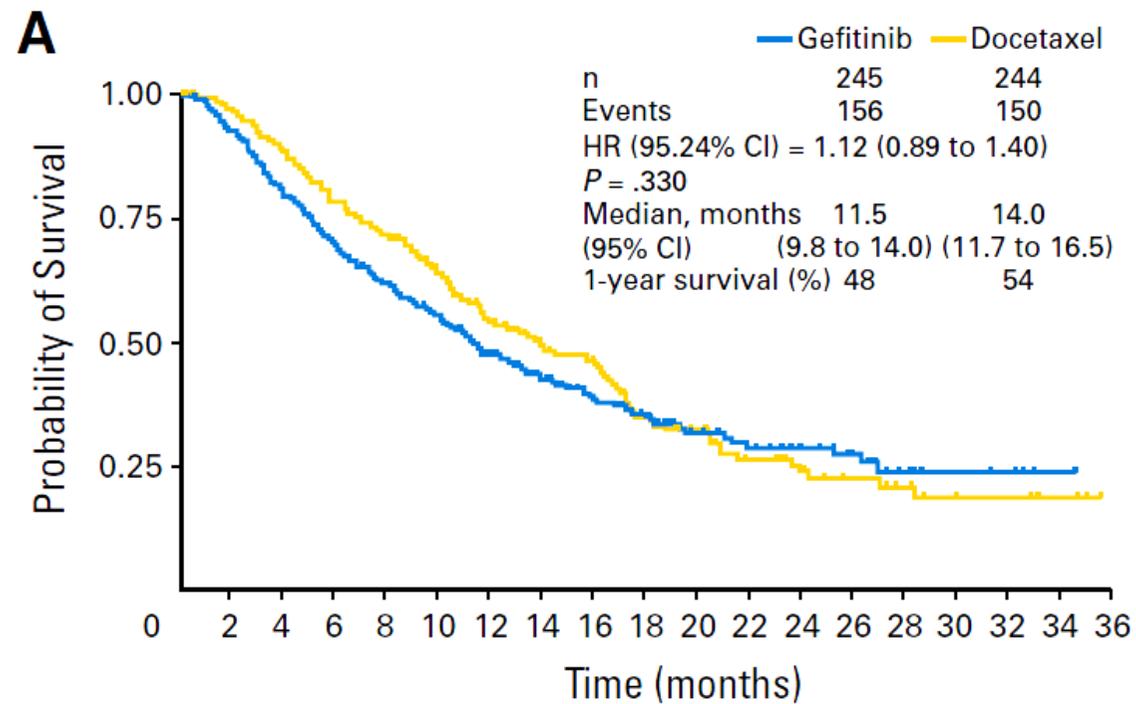
- 「White、PS=0、no-BBP」 に比べて「White、PS=0、BBP」のHR=0.49
- 「White、PS=0、no-BBP」 に比べて「White、PS=2、BBP」のHR=1.60×0.49
- 「White、PS=0、no-BBP」 に比べて「Black、PS=2、BBP」のHR=0.88×1.60×0.49
- HRは時間経過に依存せず一定 (比例ハザード性)

BBP, Bevacizumab Beyond First Progression.

JCO 2008, 26:5326-34 46

比例ハザード性？

V-15-32 trial

比例ハザード性の下で
曲線がクロスすることは稀

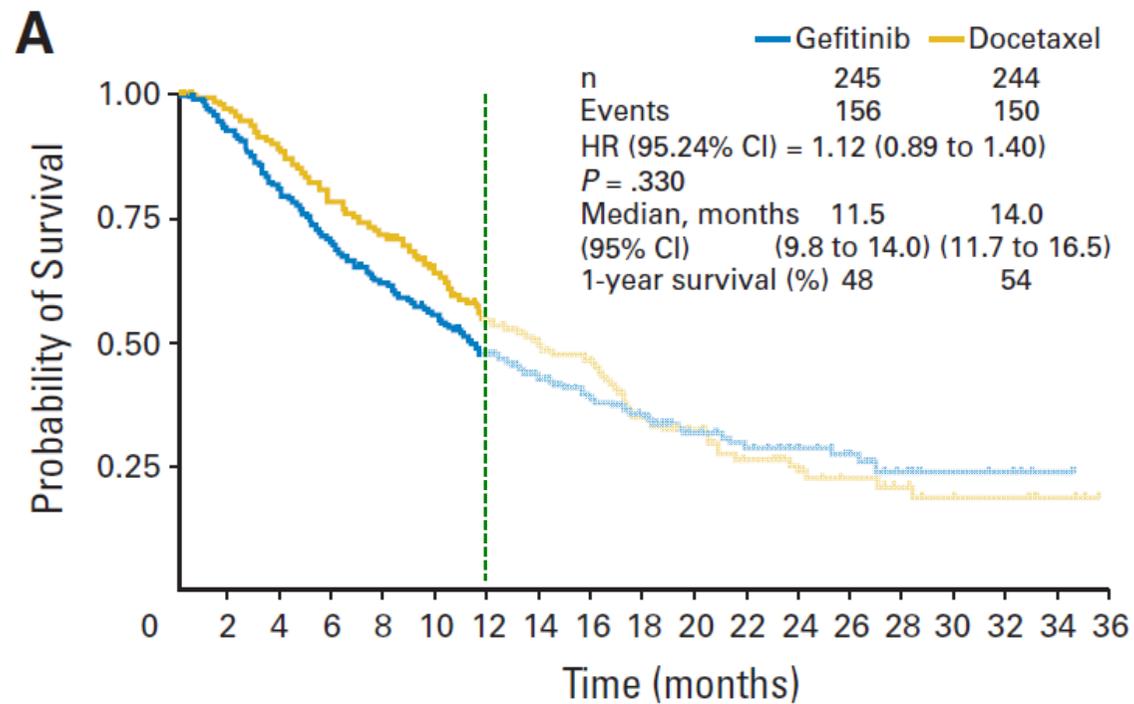
JCO 2008, 26:4244-4252

47

比例ハザード性？

V-15-32 trial

比例ハザード性の下で
曲線がクロスすることは稀



JCO 2008, 26:4244-4252

48

回帰モデルの種類

- Cox回帰モデル=Cox比例ハザードモデル
 - endpointが「生存時間」であり、曝露により時間がどの程度延長（短縮）されるかに興味がある状況で用いる
 - 生存時間の延長=ハザードの低下
短縮= の増加
 - ハザード=ベースライン×曝露の効果
×交絡因子の効果×・・・×・・・
 - かけ算によりハザードの比をモデル化
ハザード比

回帰モデルの種類, cont.

- (線形) 重回帰 (モデル)
 - endpointが「連続変数」であり、曝露によりどの程度の値が増加(減少)するかに興味がある状況で用いる
 - 例
 - QOLスコア = 切片 + 曝露の効果 + 交絡因子の効果 + . . .
 - 血圧測定値 =
 - CA19-9値 =
 - たし算により効果をモデル化
 - それぞれの効果はendpointにおける増分として解釈

回帰モデルの種類, cont.

- ロジスティック回帰モデル＝ロジスティック解析
 - endpointが「二値変数」であり、曝露によりどの程度の割合が増加（減少）するかに興味がある状況で用いる
 - 完全奏効率（CRの割合）
 - “スコアが10点以上”（二値化）となった割合
 - オッズ＝ベースライン×曝露の効果
×交絡因子の効果×・・・×・・・
- オッズ = $P / (1 - P)$
 - 割合が大→オッズ也大、割合が小→オッズも小
- かけ算によりオッズの比をモデル化

オッズ比

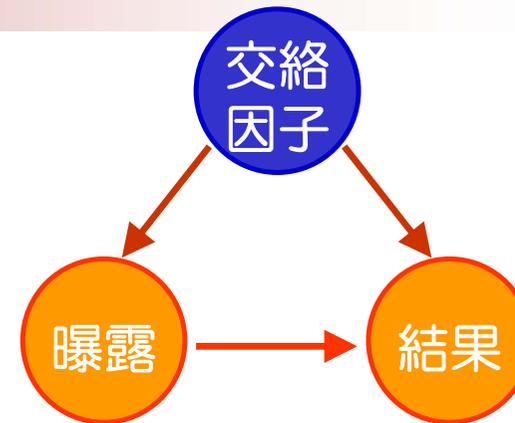
層別解析と回帰モデル

層別解析		回帰モデル
少ない	仮定	多い 〔モデルを適切に 選択する必要性〕
少ない	調整できる 因子の数	多い
容易	結果の 解釈しやすさ	難しい

- それぞれの利点・限界を理解した上で
状況に応じた使い分けが重要

調整すべき交絡因子について

- 何を調整すべきか
 - 層別解析でも回帰モデルでも同様
 - 交絡因子の候補となる因子を調整した場合としなかった場合で興味のある効果が変わるならば調整が必要
 - 調整し損なうとバイアス
 - バイアスを取り除くという観点からは片っ端から調整
 - ただし信頼区間の幅が広くなる
(バイアスと精度のtrade-off)
 - 状況により、調整する因子の選択（変数選択）が必要



因果推論における変数選択の方法

- まずは結果の“信憑性”を重視
 - 事前にこれまでの知見から順序付けしておく
 - これまでの知見から絶対外せないものは外さない
 - 肺がん罹患研究における「喫煙状況」

- どうしてもデータに依存して決めざるを得ない
 - p値で判断（検定に基づく方法）
 - いわゆる“変数選択法” 変数減少法 or 増加法 etc.
 - change-in-estimate法

ここまでで
決まるのが
本当は理想



検定に基づく方法

■ いわゆる“変数選択法”

□ 例. 候補となる因子が10個

- 変数減少法：10→9→8→… 逐次、有意でないものを除いていく

□ 10個含めた解析でp値が最大の変数を除く、続いて残り9個含めた…

- 変数増加法：1→2→3→… 逐次、有意なものを含めていく

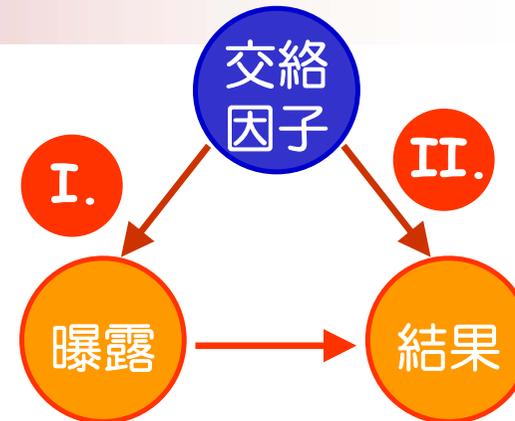
■ 限界

□ 適切な選択という観点において検出力は必ずしも十分でない

- $p < 0.05$ よりは $p < 0.20$ などが好ましい

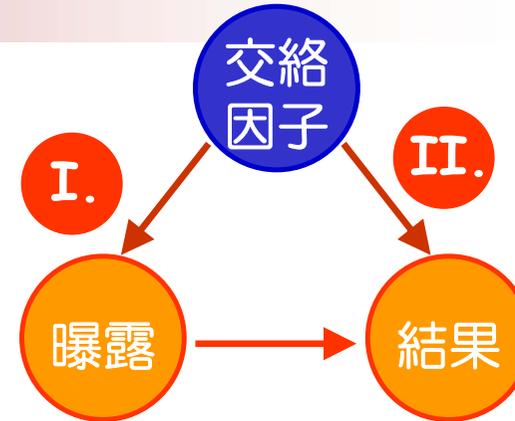
□ 評価しているのは主に条件 **II.**

- 交絡の大きさ自体を評価しているわけではない



change-in-estimate 法

- 興味があるのは曝露と結果の関連
- 候補となる因子で調整した解析と調整しない解析の間で効果の大きさを比較
 - 調整しない解析：リスク比1.33
 - 調整した解析：リスク比1.44 ($\frac{1.44-1.33}{1.33}=8\%$ 大きい)
 - 8%を重要な差と考えて選択するかは当該領域に依存
- 交絡の大きさ自体（条件 **I.** と条件 **II.** の総体）として評価
- 限界. 候補となる因子が複数の場合には煩雑
 - 変数減少or増加法におけるp値→change-in-estimateという置き換え可
- 限界. 点推定値のみをみていて、バラつきを考慮していない
 - 信頼区間の上限・下限の変動もいっしょにみる



変数選択についての補足

- 多重共線性の問題
 - 相関が高い変数を同時に含めると推定が不安定になる
 - 一般指針：解釈しやすい方を残し、他方は除く
 - 共に含めないと適切な解釈が行えないような状況は稀
 - どうしても共に残したいならば対象者数を増やす
- モデルに含める変数の数
 - 状況に依存するため、統計家でも難しい！
 - しばしば用いられる指針
 - 生存時間解析以外・・・対象者数10/変数
 - 生存時間解析・・・イベント数10/変数

「モデルは完全でない」

- 候補となる因子は1つずつ慎重に評価すること
- 必ず層別解析も行うこと
- なるべく沢山の因子で調整すること
- 複数の解析結果（感度解析）、先行知見などもふまえて総合的に解釈すること
- 多変量解析の限界を理解し、節度を持って解釈する必要性
 - モデル依存、データ依存
- 多変量解析でクリアな結論を出すのは困難
- 回帰モデルでは見かけ上、曝露と交絡因子の区別がないが因果推論が目的であると常に意識

同種が多変量解析法を用いていても予後因子解析、
予後予測（次回）とは全く異なる解析と考えたほうが良い？

- 因果推論では「曝露と結果の間の関連」に興味
 - この関連を適切に評価することが統計解析の目的
 - 曝露以外の変数は交絡の調整のために用いたものである

- 予後因子解析・予後予測では「結果の予測」に興味
 - 予測能をあげることが統計解析の目的
 - 極端に言えば・・・どの変数を用いようが予測が当たれば良い
 - 詳しくは次回

Take Home Messages (本日のまとめ)

- 交絡因子 (**confounder**)の3条件
 - 曝露と関連する
 - 結果に影響する
 - 曝露と結果の中間に存在する要因 (中間媒介変数) でない
- 交絡の制御は、研究デザインと統計解析それぞれで可能
 - 最強の方法はランダム化
 - 層別解析と回帰モデルはともに一長一短があり
これらを理解した上で適切に用いることが重要
 - 回帰モデルでは、選択したモデルによって結果が変わりうる
ことを踏まえて結果の解釈を行うことが好ましい



追加資料

61

補足. 例1と例2のまとめ

例1.

年齢	群	# of pts	5y-OS	層別	層別なし
<70歳	手術	240	50%	HR=1.00	<u>5y-OS</u> 手術群 45% 化放群 30% HR=0.67 *
	化放	60	50%		
≥70歳	手術	60	25%	HR=1.00	
	化放	240	25%		

例2.

LN転移	群	# of pts	5y-OS	層別	層別なし
無	術後化療	60	75%	HR=0.56 *	<u>5y-OS</u> 術後化療群 55% なし群 55% HR=1.00
	なし	240	60%		
有	術後化療	240	50%	HR=0.66 *	
	なし	60	35%		

例3. コホート研究 (20万人)

	男性 (10万人)		女性 (10万人)	
	曝露有り	無し	曝露有り	無し
罹患数	4,500 (人)	50	100	90
コホート	90,000 (人)	10,000	10,000	90,000
リスク	0.05	0.005	0.01	0.001
	リスク比=10		リスク比=10	

男性と女性を区別しない
調整しないリスク比 = $\frac{(4500 + 100) / 10万}{(50 + 90) / 10万} = 33$

曝露無しに対する有りのリスク比=10と考えるのが自然

例. Charigらの報告

BRITISH MEDICAL JOURNAL VOLUME 292

■ 腎結石摘出術の成績を比較

Comparison of treatment of renal calculi by open surgery, percutaneous nephrolithotomy, and extracorporeal shockwave lithotripsy

C R CHARIG, D R WEBB, S R PAYNE, J E A WICKHAM

Abstract

This study was designed to compare different methods of treating renal calculi in order to establish which was the most cost effective and successful. Of 1052 patients with renal calculi, 350 underwent open surgery, 350 percutaneous nephrolithotomy, 328 extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL), and 24 both percutaneous nephrolithotomy and ESWL. Treatment was defined as successful if stones were eliminated or reduced to less than 2 mm after three months. Success was achieved in 273 (78%) patients after open surgery, 289 (83%) after percutaneous nephrolithotomy, 301 (92%) after ESWL, and 15 (62%) after percutaneous nephrolithotomy and ESWL. Comparative total costs to the NHS were estimated as £3500 for open surgery, £1861 for percutaneous nephrolithotomy, £1789 for ESWL, and £3210 for both ESWL and nephrolithotomy. ESWL caused no blood loss and little morbidity and is the cheapest and quickest way of returning patients to normal life.

kidney stones to be broken up in situ by using focused shock generated by an ultrashort, high tension underwater electric discharge; it obviates the need for invasive surgery, although anaesthetic is still required.' In all, 750 treatments have now been performed at the London Stone Centre and over 80 000 have been performed world wide (Dornier Systems, West Germany).

With any new and capital expensive treatment three questions need to be answered: What is the difference in mortality? What is the difference in morbidity? Which mode of treatment is the most cost effective? We tried to define the current place of extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) in the management of renal calculi by comparing 350 cases of open stone removal, 350 cases of percutaneous nephrolithotomy, and 352 cases of ESWL. All patients were treated by the same team of surgeons under the supervision of one consultant. Patients in all groups were unselected and treated consecutively over 14 years (open surgery from 1970 to 1985, percutaneous nephrolithotomy from 1980 to 1985, ESWL in 1985).

BMJ 1986; 292:879-82. 64

BMJ 1986; 292:879-82.

例. Charigらの報告

■ 腎結石摘出術の治療成功割合

- 開腹術 78% (273/350)
- 経皮的摘出術(PNL) 83% (289/350)

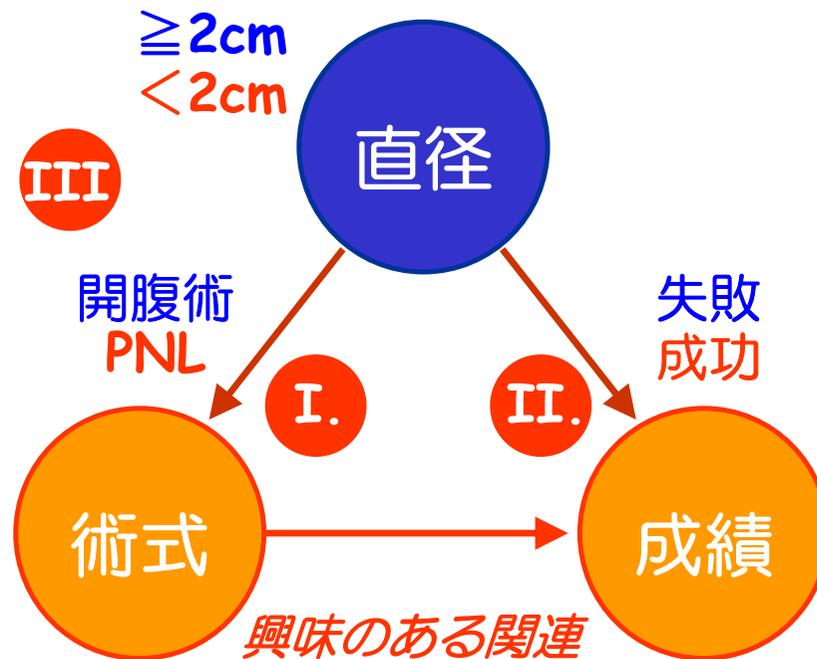
* 侵襲が小さい上に良い成績！

□ 直径 (<2cm/2cm≤) で分けてみると・・・

- <2cm
 - 開腹術 93% (81/87)
 - PNL 83% (234/270)
- ≥2cm
 - 開腹術 73% (192/263)
 - PNL 69% (55/80)

Success defined as no stones at three months or stone reduced to particles <2 mm in size. 65

例. Charigらの報告

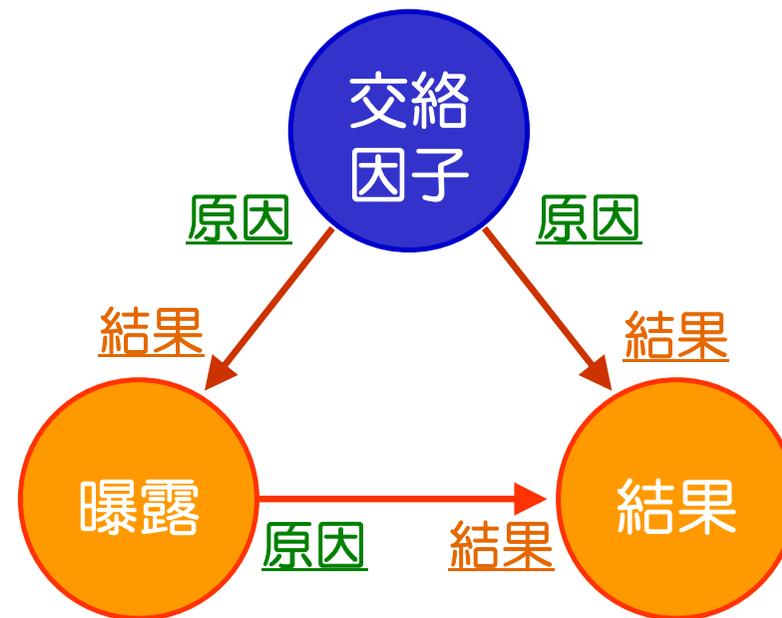


- 直径は交絡因子の3条件を全て満たす

- I. 曝露と関連する
- II. 結果に影響する
- III. 中間媒介変数でない

補足. 因果ダイアグラム causal diagram

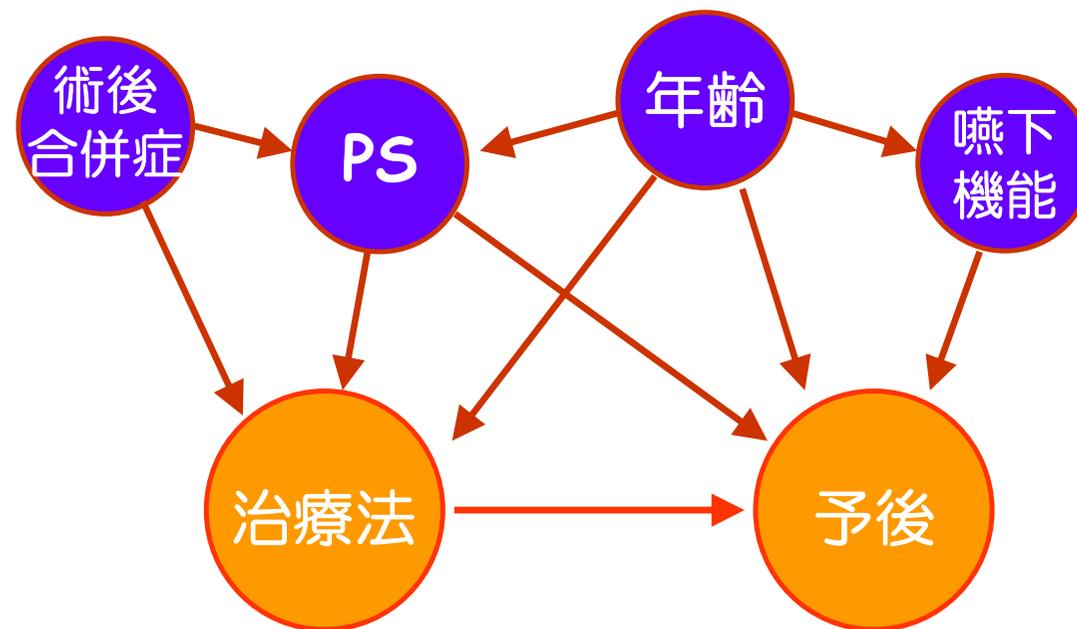
- 因果推論のために発展したツール
- 因果を「矢」で示したもの
 - 矢の起点：原因
 - 終点：結果
- 交絡因子の識別
調整方法の検討
にも便利



補足. 交絡因子の有無を考える

- 研究する状況に対して適切な図を書くと整理しやすい

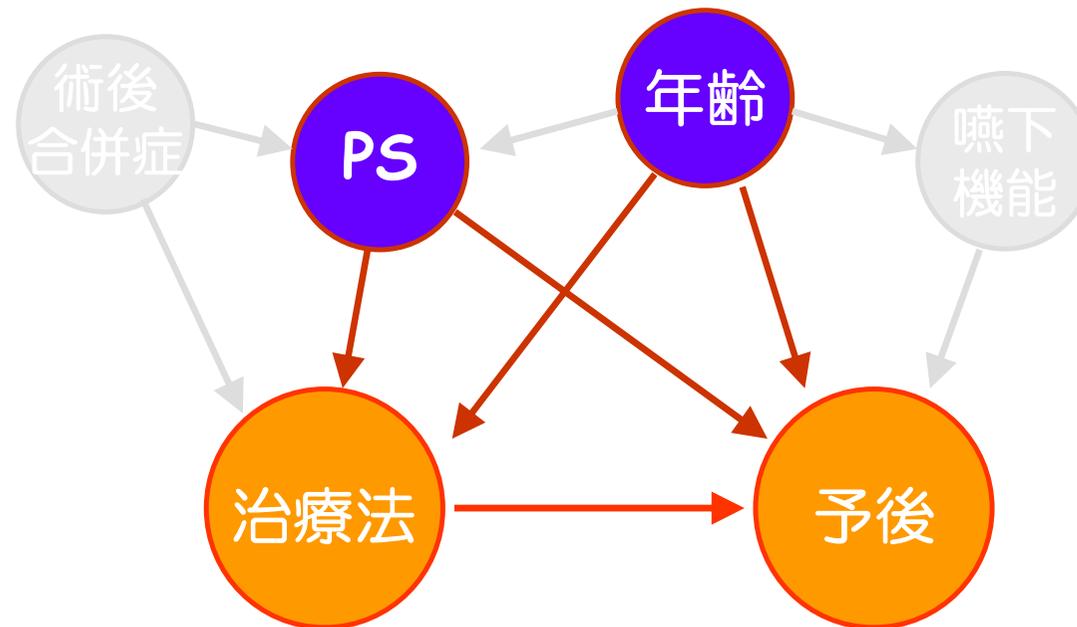
下の ● は全て3条件を満たす (交絡因子)



補足. 交絡因子となる典型パターン (1)

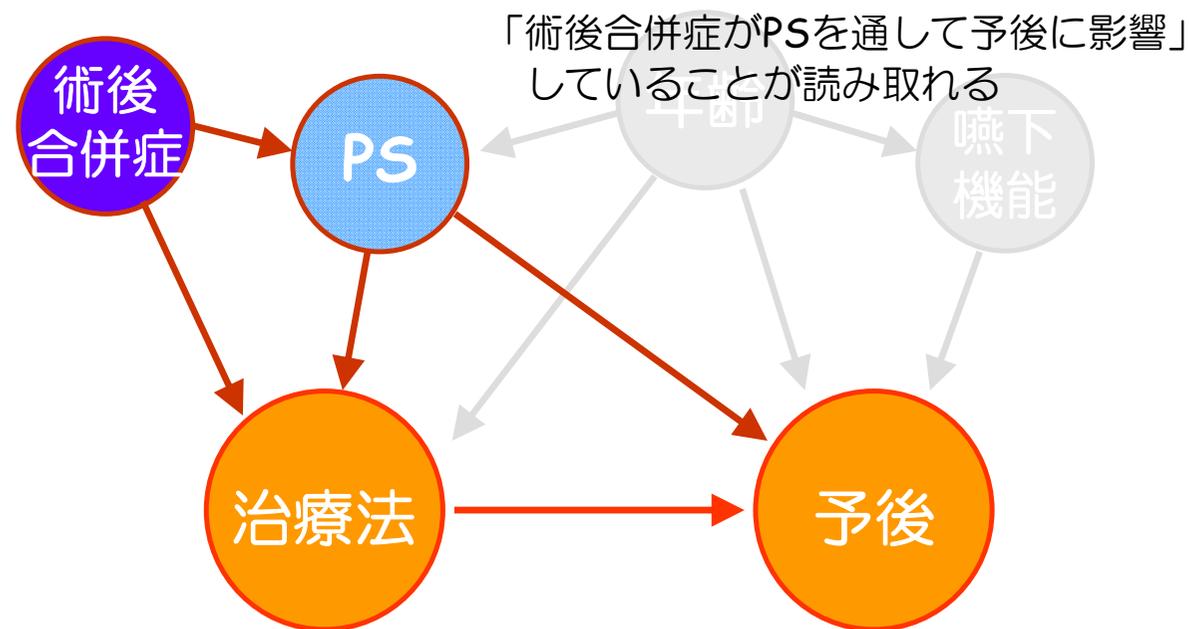
- 自身を起点とする矢が直接、曝露にも結果にも刺さっている

PSも年齢も共に条件を満たす



補足. 交絡因子となる典型パターン (2)

- 自身を起点とする矢を順に辿っていくと
(間接的でも) 曝露にも結果にも刺さっている



補足. 交絡因子となる典型パターン (3)

- 「交絡因子と曝露の間の関連」 (条件 **I.**) について
「中間媒介変数でない」 (条件 **III.**) ものであればOK

嚥下機能は曝露に
影響を与えないものの
PS・年齢を通して
治療法と関連がある

