ORTHO MEDICO
Industry News Topics

〒112-0002
東京都文京区小石川1丁目4番1号
住友不動産後楽園ビル2階

2020 年 11 月

ロジスティック回帰を主解析とした臨床試験【第 34 生物統計学】

1　概要

臨床試験において、得られた指標が他の指標と数理的にどのような関係にあるのか調べることで新たな知見を得られることがあります。目的とする指標が連続量の場合は、乗算同士の加減で表現された線形式から直接予測することができるのに対し、ある基準を満たした被験者割合などを算出するために0か1のどちらかで表した二値アウトカムを説明しようとする場合はそれに合わせたモデルを構築する必要があります。今回は、2 値変数のアウトカムに対する統計モデルとして用いられるロジスティック回帰の原理を紹介します。

2　二値アウトカムに対するモデル構築の基本となる考え方

統計モデルとは、予測された値と実際に観測される値との間に誤差が生じることを考慮に入れた数学モデルのことを言います。モデルを用いて予測したい変数を「目的変数」、予測のための計算に用いる変数を「説明変数」または「共変量」と呼び、多くの統計モデルでは以下のような形式で表現されます。

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_n x_n + \varepsilon \quad \ldots ①$$

Y: *目的変数*　$x_1 \sim x_n$: *説明変数*　β_0: *切片*　$\beta_1 \sim \beta_n$: *傾き*　ε: *誤差*

このような乗算同士の加減で表現された式を線形式と呼び、下図 1 における青い直線のように、説明変数の増加あるいは減少に伴い、目的変数も一定範囲にとどまらず増減しうる形になっています。こうした性質から0と1の二値だけで表現されるアウトカムを直接表現することには適していません。

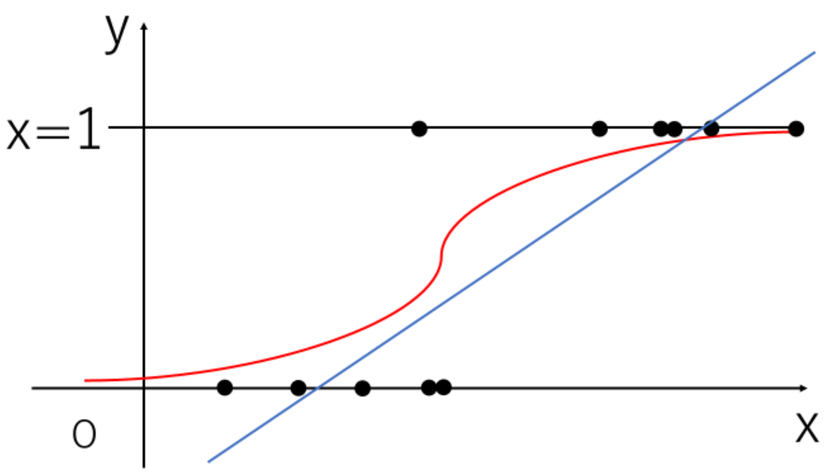

図 1: 二値アウトカムのプロットとそれに近似させた直線およびシグモイド曲線

〒112-0002
東京都文京区小石川1丁目4番1号
住友不動産後楽園ビル2階

モデルから導かれる予測値が本来の目的変数の取りうる範囲を超えてしまうという問題を解決するため、説明変数の増減に伴い、図 1 の赤い曲線のように x=0 もしくは x=1 に漸近していくシグモイド状の曲線で二値アウトカムのプロットに近似させることができ、以下のような式で表すことができます。このモデルによって予測される 0 から1までの範囲をとる値は、説明変数がある値をとるとき、目的とする二値アウトカムは1になる確率 p と考えることができます。

$$f(x_1,\cdots,x_n)=\frac{\exp(\beta_0+\beta_1x_1+\cdots+\beta_nx_n)}{1+\exp(\beta_0+\beta_1x_1+\cdots+\beta_nx_n)}+\varepsilon=p\ \ldots②$$

3　ロジスティック回帰モデルとオッズ比の関係

前チャプターにおいて、ロジスティック回帰モデルから得られる結果は目的変数が1になる確率 p と述べました。その場合目的変数が 0 になる確率は 1-p であることが分かります。
したがって

$$\frac{p}{1-p}=\exp(\beta_0+\beta_1x_1+\cdots+\beta_nx_n)\ \ldots③$$

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right)=\beta_0+\beta_1x_1+\cdots+\beta_nx_n\ \ldots④$$

という式が導かれます。確率 p に対して$\frac{p}{1-p}$ をオッズ、$\log\left(\frac{p}{1-p}\right)$ を対数オッズと呼びます。上記の式から、0 か1の二値で表される目的変数が 1 になる確率の対数オッズを、説明変数を用いた線形式で表せることがロジスティック回帰モデルの特徴であると言うことができます。オッズは特定の事象の起こりやすさを群間で比較して示す尺度であり、臨床試験においても重要な指標です。

4　臨床試験における活用例

ここまで解説したロジスティック回帰の理論を臨床試験においてどのように活用できるのか、あるバイオマーカーを主要アウトカムとして境界域にある被験者を二群に分け被験食品もしくはプラセボを投与する試験を想定し、模擬データを用いて紹介します。
表 1 は介入の結果、境界域から正常域への改善が見られた、もしくは見られなかった人数を群別にまとめたものです。改善の見られた被験者の割合に差があるのか調べるために、二値データの分布に違いがあるか検証するオーソドックスな手法であるカイ二乗検定を行うと p=0.067 となり、両側 5%で対立仮説は棄却されます。
この試験においてロジスティック回帰を用いて介入の効果があるのか調べます。説明変数として群コードのみを用いる場合、群コードと、介入前に目的とするアウトカムを測定した実測値を用いた場合の二通りの解析を行います。

お問い合わせ先　株式会社オルトメディコ　企画部
〒112-0002 東京都文京区小石川1丁目4番1号　住友不動産後楽園ビル2階
TEL: 03-3818-0610　FAX: 03-3818-0617　Mail: planning-department@orthomedico.jp

〒112-0002
東京都文京区小石川1丁目4番1号
住友不動産後楽園ビル2階

表 1. 介入と改善の有無を示したクロス集計表と、SPSS Statistics を用いたカイ二乗検定の結果表

	改善あり	改善なし	合計
プラセボ投与群	13	17	30
被験食品投与群	21	9	30
合計	34	26	60

	カイ 2 乗値	自由度	正確な有意確率（両側）
Pearson のカイ 2 乗検定	4.344	1	0.067
Fisher の直接確率検定			0.067

SPSS Statistics を用いて解析した結果、以下のような表が出力されます。「B」とは各群で改善がみられる確率に対する対数オッズを表す線形式のパラメータである切片（④式における β_0）または傾き（④式における β_1~β_n）に、「Exp(B)」はプラセボ投与群で改善がみられる確率と比較して被験食品群で改善がみられる確率のオッズ比にあたります。群の項目の有意確率が p=0.040 あるいは p=0.039 となるため、改善の見られた被験者の割合は群間で異なっていると解釈できます。カイ二乗検定で検出出来なかった群間差も取りこぼさない精度の高い解析を可能にしてくれることが分かります。

表 2. SPSS Statistics を用いたロジスティック回帰分析の結果表

	B	有意確率	Exp(B)	EXP(B)の 95%信頼区間	
				下限	上限
群	1.116	0.040	3.051	1.053	8.839
定数	-0.268	0.467	0.765		

	B	有意確率	Exp(B)	EXP(B)の 95%信頼区間	
				下限	上限
群	1.127	0.039	3.085	1.061	8.971
ベースライン	-0.027	0.665	0.973	0.860	1.101
定数	3.548	0.687	34.761		

5　まとめ

今回は二値アウトカムの予測に用いるロジスティック回帰を紹介しました。臨床的にクリアしたい水準を満たすのかどうか高い精度で予測できる実用性の高い手法です。試験に際しては、得られるデータの性質を理解し、最適な解析計画を立てるようにしましょう。

ORTHO MEDICO

お問い合わせ先　　株式会社オルトメディコ　企画部
〒112-0002 東京都文京区小石川1丁目4番1号　住友不動産後楽園ビル2階
TEL: 03-3818-0610　FAX: 03-3818-0617　Mail: planning-department@orthomedico.jp