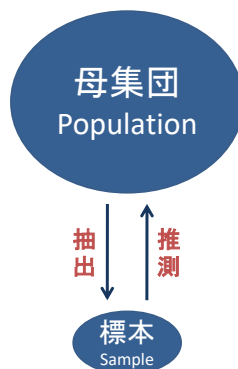


がん生物統計の基礎 (2)

統計的推測の方法 (臨床研究の進め方)



母集団から標本を抽出して母集団の特徴を統計学的に推測します。

統計的推測の手法には

- 1.点推定
- 2.区間推定
- 3.仮説検定

があります。

統計的推測のための3手法

1. 点推定

- 標本データから、ある1つの代表値（パラメータ）を求めること
- 例：平均値、奏効割合、ハザード比

2. 区間推定

- 標本データから、代表値（パラメータ）を含むであろう区間を求めること
- 例：95%信頼区間

3. 仮説検定

- 標本データから、ある研究仮説が成り立つかどうかを判定すること
- 例：t検定、Fisherの正確検定、ログランク検定

点推定

母集団から抽出した標本データから母集団のある1つの代表値（パラメーター）を求めることを「点推定」と言います。抽出したデータから平均値、奏効率、ハザード比などを求めます。（例：母集団の平均値は250mgと推定される。母集団の奏効率は50%と推定される。母集団のハザード比は0.7と推定される。）

推定値が計算されたとしても、抽出された標本数が少ないと誤った結果を導きやすく、抽出する標本数が多いのは資源の無駄になります。[適正な標本数の信頼性を見極めるためには区間推定を行います。](#)

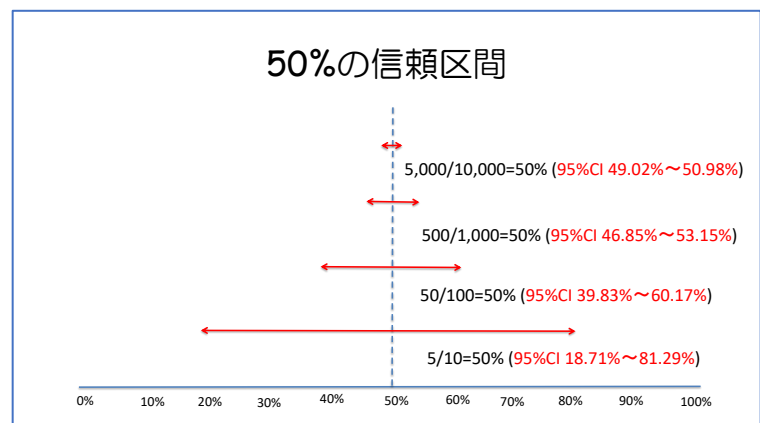
区間推定：95%信頼区間

区間推定とは、点推定で得られた代表値を含む値の信頼性を現します。代表的な例が95%信頼区間（95% Confidence Interval: 95% CI）です。点推定で測定された平均値、率、ハザード比に95%信頼区間を付けることで測定された値を含む範囲が分かります。

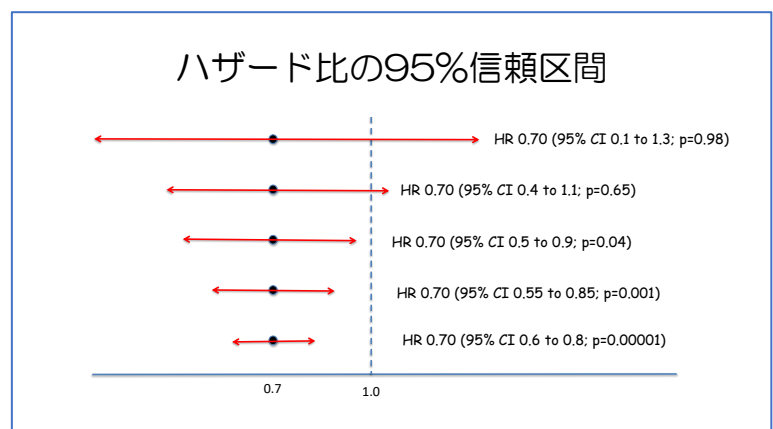
平均値の95%信頼区間は「平均値 $\pm$ 2SD(標準偏差)」で示されます。（既に解説）

率の95%信頼区間は「母数が多いほど信頼区間が狭くなります」[詳細は別途解説](#)

母数が少ないと結果の信頼性がありません。誤った結論を導きやすくなります。



ハザード比の95%信頼区間は「1を跨ぐと有意性が無くなります」[詳細は別途解説](#)



がんの臨床研究では95%信頼区間が常に求められるので非常に重要です！

仮説検定

統計的推測で最も重要な手法は「仮説検定」で臨床研究の基本です。

臨床研究とは仮説を立て、仮説を検証することを言います。

どのような患者群(P)に、どのような介入(I)を行うとどのようなものと比較(C)して、どのような結果(O)になるという仮説を形成します。比較する対象を明確化して下さい。

仮説：必ず何かと比較する

P	Patient：患者
I	Intervention：介入
C	Comparison：比較
O	Outcome：結果

比較する対象を明確化することが最も大事！
比較する対象が曖昧だと仮説が立てられない！

結果をどのように予想しているのかを明確化します。臨床研究をやって見るまで分かりませんが、仮説の段階で「より大きいはずだ」、「より小さいはずだ」、「ほとんど同じはずだ」と断言します。実際に臨床研究を行って有意差が得られれば仮説は証明されたことになります。

仮説を作る（結果を予測する）

P	Patient：患者
I	Intervention：介入
C	Comparison：比較
O	Outcome：結果

より大きい、より小さい、ほとんど同じ！

それではどのようにして「仮説を検証する」のでしょうか？

帰無仮説

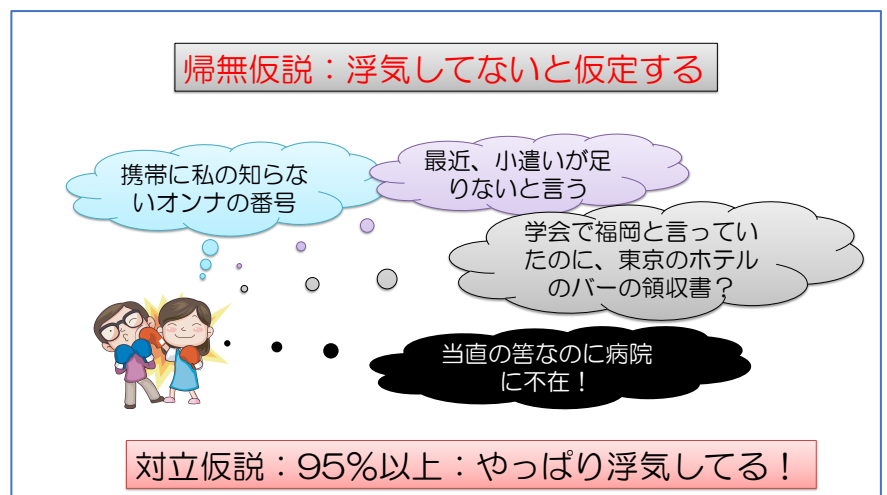
仮説を 100%間違いなく検証するためには全例調査が必要になります。抽出された標本データだけでは 100%母集団を現しているとは言えないからです。そこで統計学の基本的な考えに「**帰無仮説**」「**対立仮説**」があります。



F 君のカミさんが旦那の「浮気」を証明したいと考えましたが、一日中一緒にいないので、浮気を証明することは困難でした。

仮説は「浮気をしている」ですが、逆に「浮気はしていない」との仮説を立ててみました。

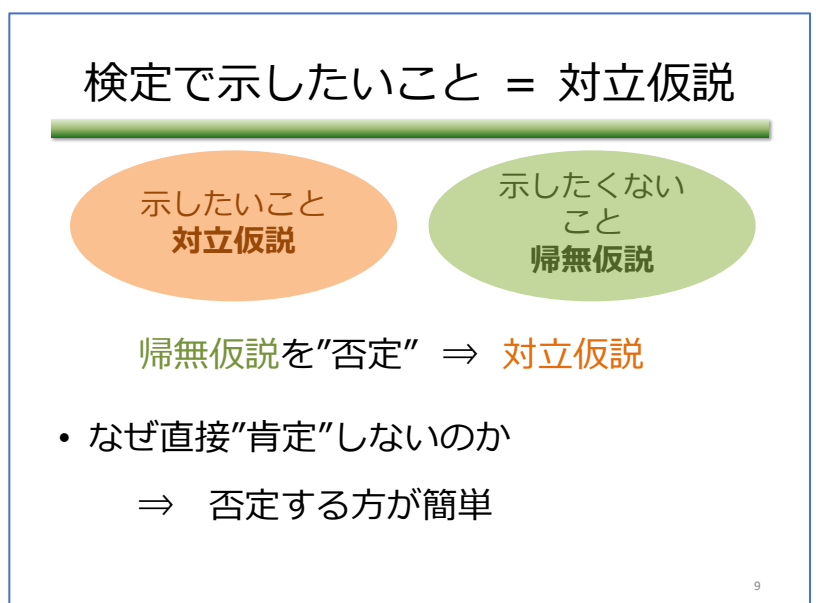
これを「**帰無仮説**」と言います。



「浮気はしていない」と仮説を立てたものの様々な証拠が出て来ました。総合的に検証すると 95%以上の確率で「やっぱり浮気をしている」と結論付けることが出来ました。これを「**対立仮説**」と呼びます。

肯定するより否定する方が遥かに簡単です。

統計的推測における仮説検定は「帰無仮説」を否定して「対立仮説」を証明することになります。



仮説：AはBより効果がある

帰無仮説：AとBの効果は同じ

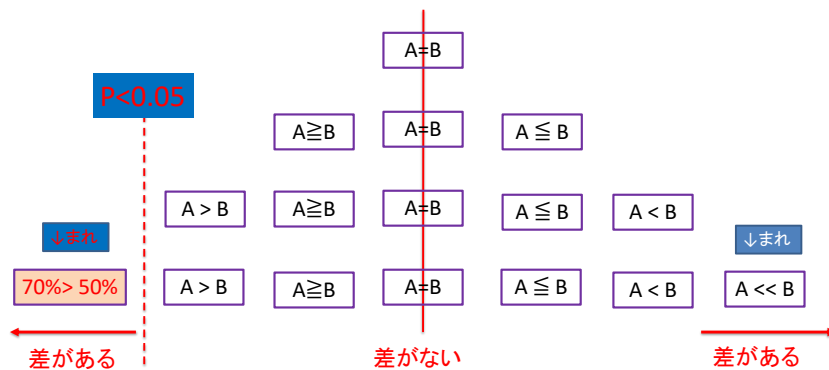
臨床研究の結果：
AとBの効果は同じとすると
帰無仮説と合わないことが起こる

対立仮説：AはBより効果がある

新薬 A の効果は 70% と考えられる。標準薬 B の効果は 50%。新薬 A の効果を臨床研究で検証したい。

仮説は「新薬 A は標準薬 B より効果が高い」ですが、帰無仮説にすると「新薬 A と標準薬 B の効果は同じ」になります。

仮説：Aの効果は70%で、Bの効果の50%より高い
帰無仮説：Aの効果もBの効果も差がない

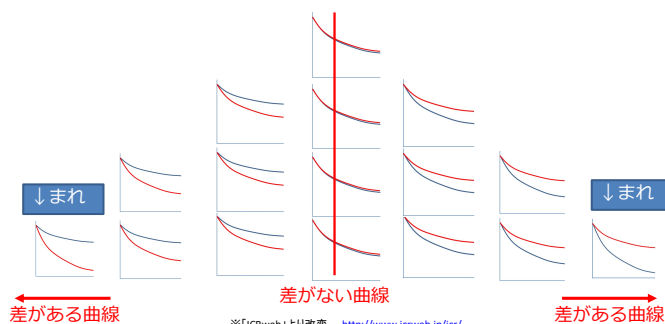


実際に臨床研究を行い、差が無いと仮定したのにも関わらず「 $A > B$ 」と言う「非常に稀 ($P < 0.05$)」な成績が得られた場合、**帰無仮説は否定され、対立仮説「新薬 A の効果は標準薬 B より効果がある」**が導かれます。

一方、 $A > B$ であっても非常に稀では無く $P < 0.3$ などという有意差が得られなかった場合は「A と B の効果は同じ」とした帰無仮説は否定されず、対立仮説である「A は B より効果がある」とした対立仮説は検証できないことになります。

“否定”するためには証拠が必要

帰無仮説「2つの生存曲線には差がない」
というもとで、起こりうる結果の分布



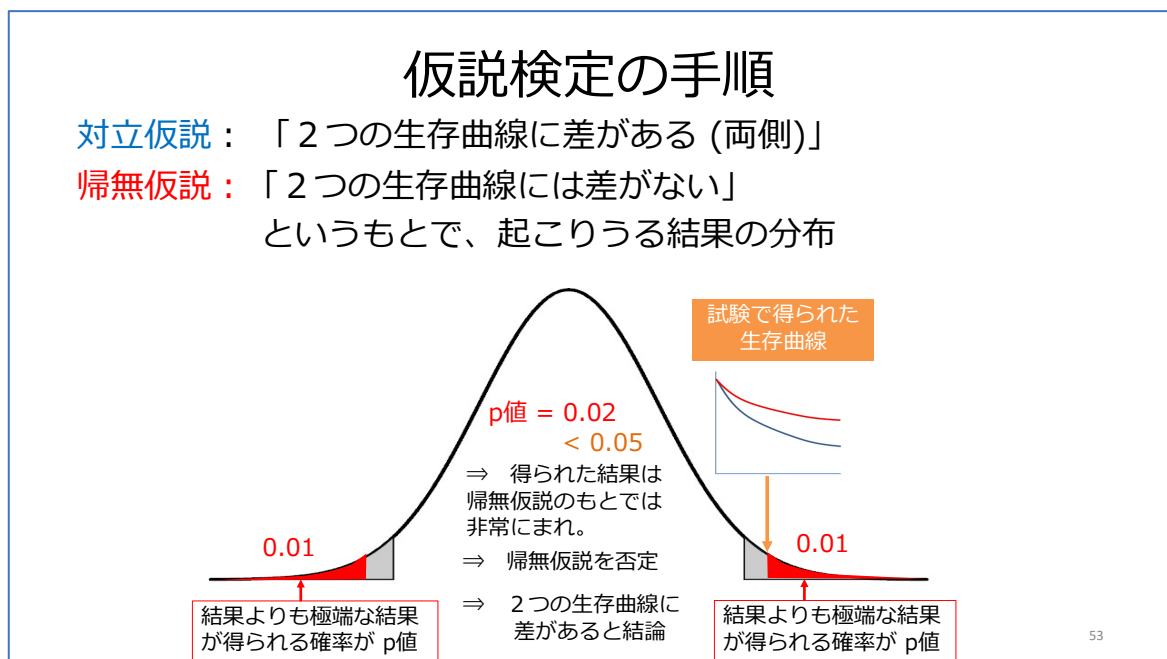
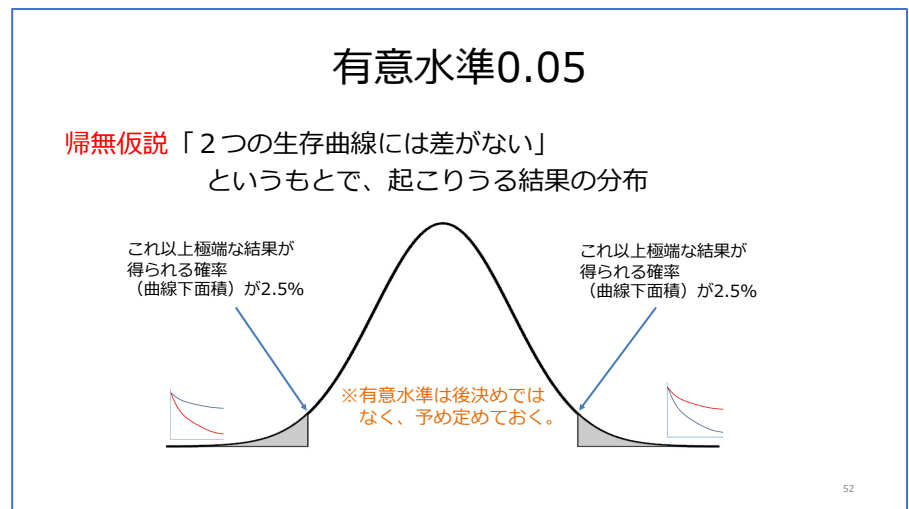
2つの生存曲線の場合も同様です。「2つの生存曲線には差がない」とした帰無仮説が非常に稀な、大きく差のある曲線が得られた場合に「対立仮説」が導かれます。

P 値：有意水準 0.05 の意味

P は英語の probability、日本語では「有意水準」と言います。

$P < 0.05$ であれば有意差ありと判定されます。

なぜ $P < 0.05$ であれば有意差ありとするのか？同じ試験を 20 回行い、19 回以上同じ結果であれば良しとする統計学上のお決まりです。



対立仮説：「2つの生存曲線に差がある」を検証するための帰無仮説は「2つの生存曲線に差が無い」となります。

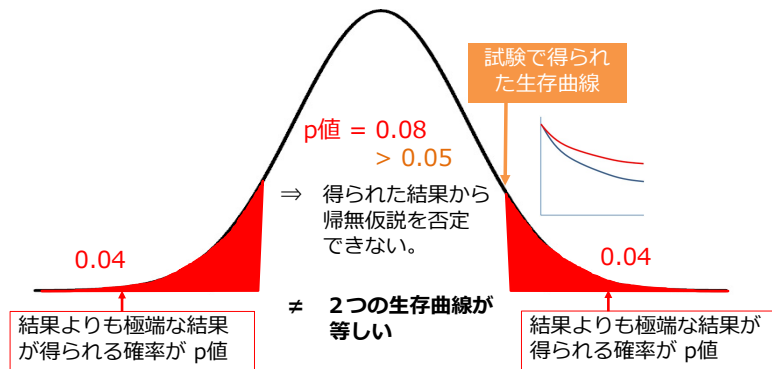
得られた結果は帰無仮説のもとでは非常に稀。その確率が P 値で $P = 0.02$ であれば $P < 0.05$ で帰無仮説を否定して 2 つの生存曲線に差があると結論します。

得られた結果の P 値が 0.08 で $P > 0.05$ の場合は帰無仮説を否定することが出来ず、この場合は「2 つの曲線には差が無い」ことを否定できません。

しかしながら、「差が無い」を否定できないだけで「2 つの生存曲線は等しい」とは言えません。

仮説検定の手順

帰無仮説「2つの生存曲線には差がない」
というもとで、起こりうる結果の分布



がん生物統計 (2)では臨床研究の基本である「仮説検定」までを解説しました。