

第31回造血細胞移植学会総会 学会セミナー
2009年2月5日(木) 12:00-13:00
ロイトン札幌

生物統計・データマネジメントセミナー

名古屋大学医学部
造血細胞移植情報管理・生物統計学

鈴木律朗、熱田由子

本日の内容

1. 臨床医に必要な生物統計の基礎
2. 会員からの質問 Q & A
3. TRUMPの使い方
 - (1) データ返還について
 - (2) プログラムの基本構造と使い方
4. バクスター骨髄採取キット欠品問題

発表内容は、学会HP(のどこか)に掲載しますので、ご参照ください。

統計ソフト Stata



★ 利点

- 機能・拡張性に優れ、多くの生物統計専門家が使用。
- コマンドも、入力式からメニュー式に最近変更になった。
- Excelのテーブルを、直接貼りつけられる。

★ 欠点 “help + コマンド名” で、ヘルプが表示される。

- やや高価。(1,000 \$ 前後)
- マニュアルがすべて英語。日本語の解説本がない。

なぜ統計解析が必要か？

- 「当たり前」でないことから真実を拾うため
「当たり前」なことを検定する必要はない

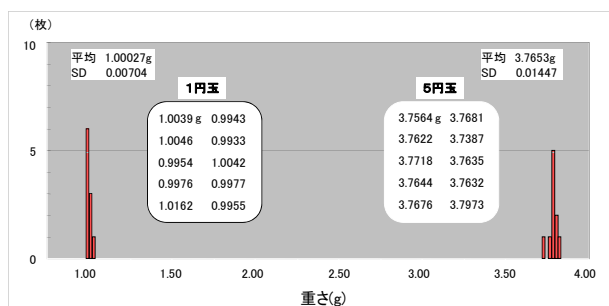
1円玉と5円玉のたとえ

仮説: 1円玉と5円玉の重さには有意差があるか？

検定する必要はない

理由: 「当たり前」だから

1円玉と5円玉:ヒストグラム

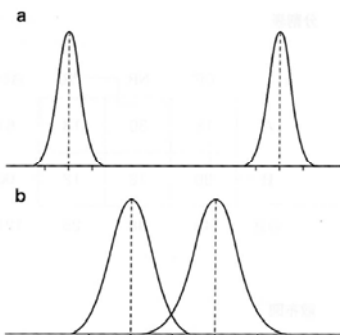


※ 各群3枚ずつ調べれば、 $P = 0.05$

なぜ統計解析が必要か？

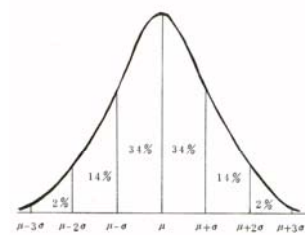
- ヒトに関する生物事象には、「個人差」があるから。
- ヒトは、工業製品とは違う。

バラツキの存在下での判断

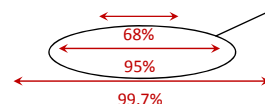


バラツキの幅と2群の差が異なる。

正規分布



信頼区間



「95%信頼区間」の実際

0/1	0%-97.5%	1/1	2.5%-100%
0/2	0%-84.2%	1/2	1.3%-98.7%
0/3	0%-70.8%	1/3	0.8%-90.6%
0/4	0%-60.2%	1/4	0.6%-80.6%
0/5	0%-52.2%	1/5	0.5%-71.6%
0/6	0%-45.9%	1/6	0.4%-64.1%
		2/3	9.4%-99.2%
		2/4	6.8%-93.2%
		2/5	5.3%-85.3%
		2/6	4.3%-77.7%
		3/4	19.4%-99.4%
		3/5	14.7%-94.7%
		3/6	11.8%-88.2%
		4/4	39.8%-100%
		5/5	47.8%-100%
		6/6	54.1%-100%

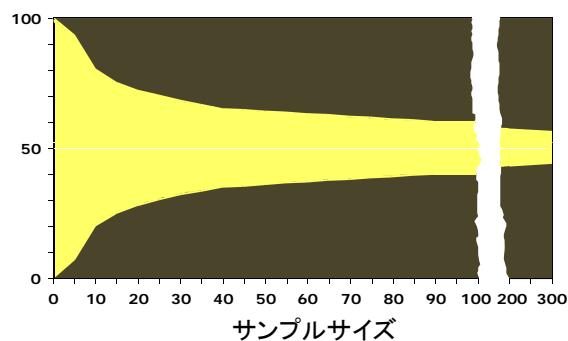
意外に広い

Stata command: cii

```

cii 6 3
-----+-----
variable | obs   Mean   Std. Err.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
         |      6   .5     .2041241    .1181172   .8818828
    
```

「生存率50%」の95%信頼区間



群間比較

医学論文は、2群間の比較(生存解析を含む)と多変量解析ができれば、だいたい書いてしまう。

2群間の比較

- t 検定 (Student's t-test)
- カイ2乗検定 (χ^2 -test)
- フィッシャーの直接確率検定法 (Fisher's exact test)
- ノン・パラメトリック検定 (Mann-Whitney's U-test)

それぞれ特徴がある。

t 検定 (Student's t-test)

Stata command: `ttest`

【一群の場合】

`ttest 変数 = 平均値`

【二群の場合】

`ttest 変数1 = 変数2` (対応のある場合)

`ttest 変数1 = 変数2, unpaired` (対応のない場合)

t 検定 (Student's t-test)

対象の分布が、正規分布である必要がある。

— それを検定するのが、「F検定」

※ 実は、生物学的事象が正規分布していることは、ほとんどない。

→ 正規化の変換(対数変換)をするか、
ノン・パラメトリック検定(Mann-Whitney 検定)を使用すべき。

カイ2乗検定 (χ^2 -test)

★ 特徴

- 計算が比較的簡便
 - Excel では、内部関数として持っている
- 個数 (N) が少ない場合の検定で、差を過大評価する可能性がある。

$N \leq 5$ の度数がある場合、Fisher の直接確率検定を使用すべき。

カイ2乗検定 (χ^2 -test)

Stata command: `tabi 数a 数b ¥ 数c 数d, chi2`

または `csi 数a 数b 数c 数d`

```
tabi 65 50 \ 40 55, chi2
```

	Exposed	unexposed	Total	Total
Cases	65	50	115	115
Noncases	40	55	95	95
Total	105	105	210	210
Risk	.6190476	.4761905	.547619	Pr = 0.038
	Point estimate [95% Conf. Interval]			
Risk difference	.1428571	.0096152	.2760981	
Risk ratio	1.3	1.011919	1.670093	
Attr. frac. exp.	.2307692	.0117791	.4012911	
Attr. frac. pop.	.1304348			
	chi2(1) = 4.32 Pr>chi2 = 0.0376			

Fisherの直接確率検定法(1)

★ 特徴

- 個数 (N) がいくつでも、信頼できるP値を出せる。
- N が大きくなると、コンピューターに計算負荷がかかるので、昔は実用的ではなかった。
 - N が大きいと χ^2 検定がされたのは、このため
- N が小さいと、手計算できる。

Fisherの直接確率検定法(2)

★ 注意

- 解釈が何とおりかある。
- コンピューターソフトによって、使っている方法が異なる！！
 - その点までの説明は、通常は書かれていない。

Fisherの直接確率検定法(3)

Stata command: `tabi 数a 数b ¥ 数c 数d`
 または `csi 数a 数b 数c 数d, exact`

```
csi 65 50 40 55, exact
      Exposed  unexposed  Total
Cases
  exposed     65         50        115
  unexposed    40         55         95
Total
  exposed     105        105        210
  unexposed    40         55         95
Risk
  risk         .0390476    .4761905    -.3471429
point estimate
  [95% Conf. Interval]
Risk difference
  risk - ratio    1.4228171    .0096152    .2766995
  risk - ratio    1.0218439    1.0700299
  risk - ratio    .2307592    .0517791    .4652111
  risk - ratio    .1304348
1-sided Fisher's exact P = 0.0260
2-sided Fisher's exact P = 0.0520
```

2 × 多群間の比較

- カイ2乗検定 (χ^2 -test)

★ 注意

「多群」の間に、**序列関係**がある場合、**Mann-Whitney検定**を用いた方が感度が高くなる場合がある。

Stataでは、`tabi`しか使えません。

2 × 多群間の比較 — 具体例 —

	CR	PR	NR	PD	計
治療A	5	6	5	9	25
治療B	9	7	5	4	25

2 × 4群の χ^2 検定 P = 0.37

Stata command: `tabi 5 6 5 9 ¥ 9 7 5 4`

2 × 多群間の比較 — 具体例 —

	CR	PR	NR	PD	計
治療A	5	6	5	9	25
治療B	9	7	5	4	25

CR rate 治療A 20%
 治療B 36%

2 × 2群の χ^2 検定 P = 0.37

2 × 多群間の比較 — 具体例 —

	CR	PR	NR	PD	計
治療A	5	6	5	9	25
治療B	9	7	5	4	25

Response rate 治療A 44%
 治療B 64%

2 × 2群の χ^2 検定 P = 0.21

2 × 多群間の比較 — 具体例 —

	CR	PR	NR	PD	計
治療A	5	6	5	9	25
治療B	9	7	5	4	25

ノンパラメトリック検定
 Mann-Whitney 検定 P = 0.045
 全体の傾向を見ることができる。

Stata command: `ranksum 変数1, by(変数2)`

注: Stataでは、`data editor`機能を使います。

よく使われる検定の使い分け

データの種類	2値	連続値、 序列のある集計値	Time-to-event
2群間の比較	Exact test χ^2 test	Student t-test Mann-Whitney U test	Logrank test Generalized Wilcoxon test
対応のある 2群間の比較		Paired t-test Wilcoxon signed-rank sum test	
3群以上の比較	Exact test χ^2 test	ANOVA (Analysis of variance) Kruskal-Wallis test	Logrank test Generalized Kruskal-Wallis test
対応のある 3群以上の比較		Repeated measures ANOVA Friedman's test	
多変量解析 (回帰分析)	Logistic regression	Multiple regression	Cox proportional hazard regression

生存／非生存のデータ

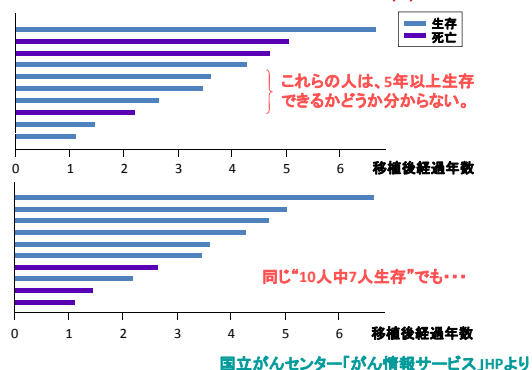
- Time-to-event 解析として扱う。

||
「生存時間解析」

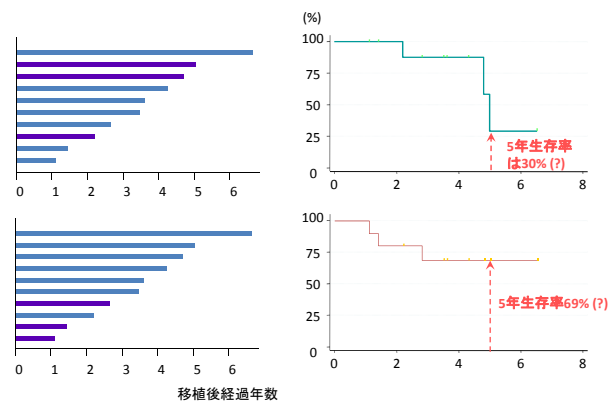
||
Survival analysis

Time-to-event 解析の必要性

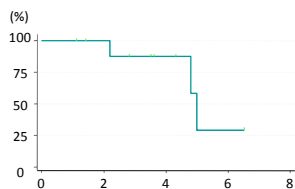
★ 10人中7人が生存 = 生存率70% (?)



Kaplan-Meier 生存曲線



Kaplan-Meier 生存曲線



注: Stataでは、data editor機能を使います。

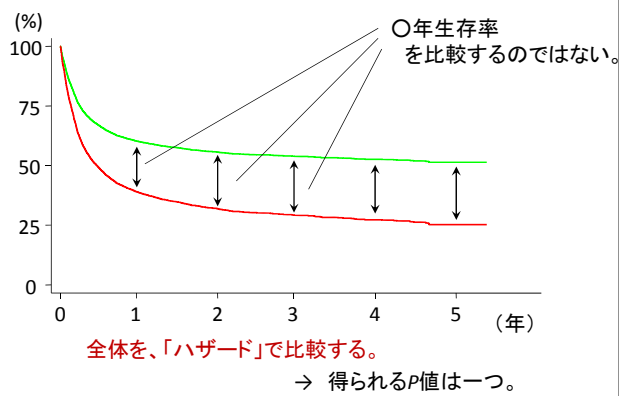
Stata command: `stset 変数1(生存期間) 変数2(生死)`

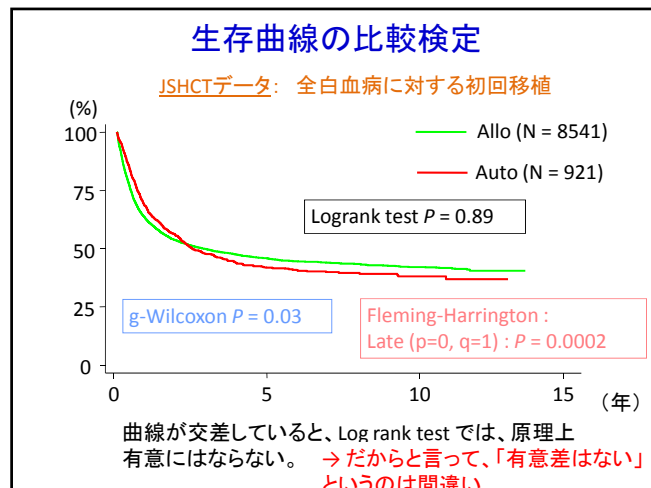
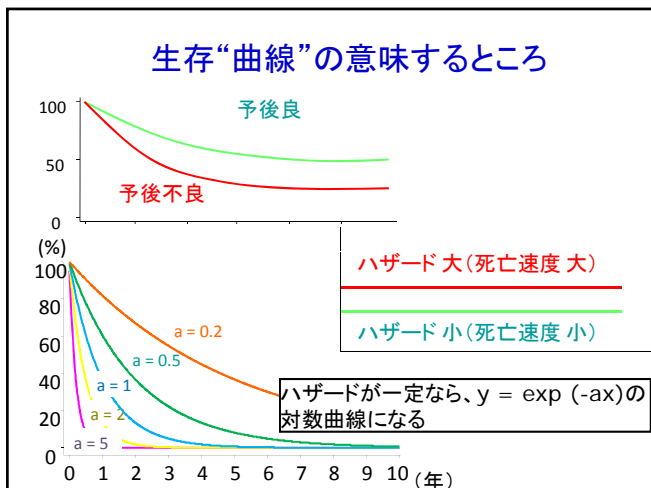
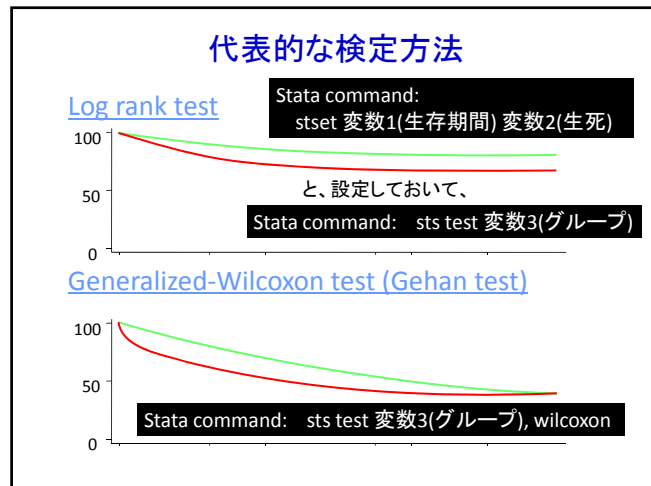
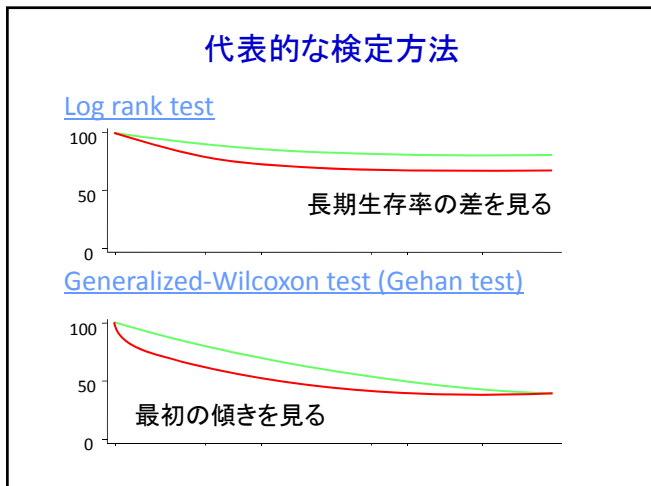
と、設定しておいて、

Stata command: `sts graph`

(様々なオプションがあります)

生存曲線の比較



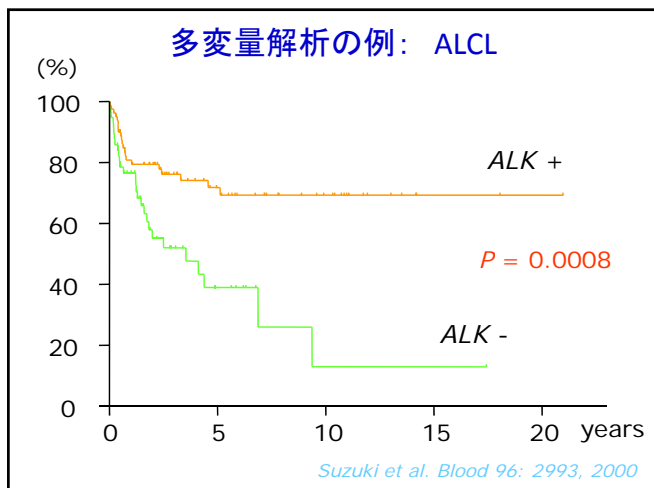


多変量解析

多変量解析は、目的でなくて手段である。

多変量解析

- 生物学的な因子は、互いに複雑な相関関係を持っている。
- ある因子の(予後などに対する)影響は、実際に原因でなくても、相関のある因子が影響しているように見えてしまう。
 - (例: 肺がんの発症は、男性に多い)
 - ↑
 - 男性に喫煙者が多いことの反映(?)
- 他の因子の影響を補正した場合にも、影響が有意かどうかを検定するのが多変量解析



多変量解析の例: ALCL

Variables	予後不良因子	Univariate		Multivariate	
		Relative risk (CI)	P	Relative risk (CI)	P
Age	> 60 y	3.1 (1.7-5.7)	0.0003	4.1 (2.1-7.8)	0.00003
CD56	Positive	2.7 (1.4-5.1)	0.003	3.1 (1.5-6.1)	0.001
Stage	III / IV	2.4 (1.2-4.8)	0.01	2.8 (1.3-6.1)	0.008
PS	2-4	3.4 (1.9-6.1)	0.00003	2.5 (1.4-4.6)	0.003
EBV	Positive	3.2 (1.6-6.7)	0.002	—	NS
ALK	Negative	2.5 (1.4-4.9)	0.001	—	NS
B症状	Present	2.1 (1.1-3.7)	0.01	—	NS
Extra LN	> 1 site	1.9 (1.1-3.5)	0.03	—	NS
LDH	> normal	1.8 (1.0-3.1)	0.05	—	NS
IPI	H-I / H	4.1 (2.2-7.3)	0.000004	—	—

ALKは、“有意な因子ではない”。(?)

多変量解析の例: ALCL

Variables	予後不良因子	Univariate		Multivariate 3	
		Relative risk (CI)	P	Relative risk (CI)	IP
Age	> 60 y	3.1 (1.7-5.7)	0.0003	—	—
CD56	Positive	2.7 (1.4-5.1)	0.003	2.9 (1.5-5.8)	0.002
Stage	III / IV	2.4 (1.2-4.8)	0.01	2.4 (1.1-5.2)	0.03
PS	2-4	3.4 (1.9-6.1)	0.00003	2.3 (1.2-4.3)	0.01
EBV	Positive	3.2 (1.6-6.7)	0.002	—	NS
ALK	Negative	2.5 (1.4-4.9)	0.001	2.3 (1.3-4.2)	0.006
B症状	Present	2.1 (1.1-3.7)	0.01	—	NS
Extra LN	> 1 site	1.9 (1.1-3.5)	0.03	—	NS
LDH	> normal	1.8 (1.0-3.1)	0.05	—	NS

ALKが、有意な因子になる。

多変量解析の解析方法は、一通りではない。

- ### 多変量解析
- ★ 注意点
- 何通りもの結論が可能。
 - 決して“絶対的な存在”ではない。
 - 解析者の意思で、様々な結論を引き出せる。
(逆に言うと、恣意的な解析も可能)
 - P値よりも、ハザード比と信頼区間が重要。
(P値だけを表示するのは、ダメ)
 - 重要性や因果関係は、P値やハザード比の大小で判断はできない。
- Stata command: stset 変数1(生存期間) 変数2(生死)
- と、設定しておいて、
- Stata command: stcox 変数3(グループ) 変数4 変数5



バクスター骨髄採取キット欠品問題

バクスター骨髄採取キット欠品問題

【発端】

バクスター社の生産する「ボーンマロウコレクションキット」が、同社の事業部門売却に伴い日本で入手困難となる旨が2009年12月中旬に報告される。欧米では他社（バイオアクセス社）が類似製品を製造しているため、ただちに問題にはならないが、本邦での保険承認はこの一品であるため骨髄採取が中断する危惧が生じた。



バクスター骨髄採取キット欠品問題

【経緯】

12月中より、状況に不安を感じた採取病院が、JMDPの骨髄採取を「保留」扱いするところが出始める。

キットは「骨髄採取術」で丸め請求されるので、レセプトには出ないが、厚労省は「使用した場合は混合診療にあたるので、全額自費負担」との見解を記者会見で発表。（報道はされず）

施設アンケート

造血細胞移植学会データセンターの登録施設から抽出した約200施設の連絡責任医師に、メールで緊急質問。
(2008. 12)



109施設から回答（返答率55%）

1. キットの使用:	全部使用	90施設 (83%)
	一部使用	4 施設 (4%)
	全く使用せず	15施設 (14%)
2. 支障が出るか否か		
【供給停止1ヶ月】	支障あり	23施設 (21%)
	支障なし	78施設 (72%)
	不明	7 施設 (6%)
【供給停止3ヶ月】	支障あり	70施設 (65%)
	支障なし	23施設 (21%)
	不明	15施設 (14%)
3. バンク採取	既に断った	1 施設
	断る	1 施設
	状況によっては断らざるを得ない	55施設 (51%)
	影響なし	27施設 (25%)
	認定施設でない	18施設 (17%)
	その他	7 施設 (7%)

厚労省は、患者や医療現場より、
自分たちの制度維持が大事

部局間の業績争いも

バイオアクセス社製品使用のための対応方針について

バイオアクセス	医療従事者										
	特別承認	プロセス 企業間の合意	プロセス 企業間の合意	プロセス 企業間の合意	プロセス 企業間の合意	プロセス 企業間の合意	プロセス 企業間の合意	プロセス 企業間の合意	プロセス 企業間の合意	プロセス 企業間の合意	特別承認
1月	厚労省に提出する申請書の提出	1月	1月	1月	1月	1月	1月	1月	1月	1月	1月
2月	厚労省に提出する申請書の提出	2月	2月	2月	2月	2月	2月	2月	2月	2月	2月
3月	厚労省に提出する申請書の提出	3月	3月	3月	3月	3月	3月	3月	3月	3月	3月
4月	厚労省に提出する申請書の提出	4月	4月	4月	4月	4月	4月	4月	4月	4月	4月
5月	厚労省に提出する申請書の提出	5月	5月	5月	5月	5月	5月	5月	5月	5月	5月
6月	厚労省に提出する申請書の提出	6月	6月	6月	6月	6月	6月	6月	6月	6月	6月
7月	厚労省に提出する申請書の提出	7月	7月	7月	7月	7月	7月	7月	7月	7月	7月
8月	厚労省に提出する申請書の提出	8月	8月	8月	8月	8月	8月	8月	8月	8月	8月
9月	厚労省に提出する申請書の提出	9月	9月	9月	9月	9月	9月	9月	9月	9月	9月
10月	厚労省に提出する申請書の提出	10月	10月	10月	10月	10月	10月	10月	10月	10月	10月
11月	厚労省に提出する申請書の提出	11月	11月	11月	11月	11月	11月	11月	11月	11月	11月
12月	厚労省に提出する申請書の提出	12月	12月	12月	12月	12月	12月	12月	12月	12月	12月

国内

「手書きレセプト」開業医の約6割が「閉院を検討」ーオンライン請求義務化

1月29日16時47分配信 医療介護ニュース

2011年4月からレセプト(診療報酬請求書)のオンライン請求を義務化する厚生労働省の方針に対し、レセプト作成用コンピューター(レセコン)を使わず、レセプトを手書きしている開業医の約6割が「閉院を考えている」ことが、大阪府医師協会の調べで明らかになった。同協会では、「調査結果には、個々の医院の事情などを全く考慮せず、一律にオンライン請求を義務化することの弊害が明確に表れている」として、オンライン請求の義務化の撤回を求めている。

診療報酬の請求は、マ書きで紙レセプトを提出しレセコンで作成・提出しレセコンでデータを作成し、①紙やフロッピーディスクなどの記録メディアで提出しレセコンで作成し、データ送信用パソコンからISDN回線やインターネット回線を用いてオンラインで電子的に請求の4つの方法がある。これらについて、厚労省は11年度から、オンライン請求を義務化する方針を示している。

同協会では、レセコンを使わず、レセプトを手書きしている大阪府内の開業医を対象にアンケートを実施し、343人から回答を得た。

その結果、オンライン請求義務化について「絶対反対」が75%に上った。対応策としては「閉院を考えている」が58%で最も多く、「まだ分からない。様子を見る」が25%、「継続を準備中」(15%)だった。

「閉院を考えている」開業医に、その理由を尋ねたところ、「資金面で対応できない」(37%)、「新たな技術についていけない」(35%)などが挙げられた。

最終的には、バクスターが販売することで「迅速承認」に

それまでにしたこと

- ・ 国内施設アンケート
- ・ 海外からの情報収集
- ・ 学会としての反対意見、「要望書」
- ・ 国会議員への事情説明 → 厚労省への説明要求
- ・ マスコミへの説明・取材協力
- ・ 患者団体の要望書を議連提出
- ・ 署名活動の支援

医政局は、最後まで自局の制度(高度医療)に固執

でも、まだ終わったわけではありません

【短期的問題】

- ・ 本当に「迅速」承認されるのか?
- ・ 間に合わなかった場合の対応
- ・ バイオアクセス社キットへの習熟

【中長期的問題】

- ・ 生産中止になったら困る品目・薬剤の確保をどうするか
- ・ 別の問題が起きた場合の、学術界のアクションの取り方
- ・ マスコミ対応(社会への説明義務)
- ・ 行政よりも、「患者本位」の立場をとる必要性の周知

自助努力の必要性

我々の目標

「あってよかった、寄附講座」

“会員の皆さまのための”

造血細胞移植情報管理・生物統計学です。

