

1. 以下の各文の下線部について解釈や解析方法について不適切な点があれば指摘し、改善案を示せ

(1) 住民登録が整備されていない途上国の海沿いに位置する Q 郡の住民を対象に、魚の摂取と水銀曝露の関係を調べる目的で、Google Earth で Q 郡の村落数を見ると 50 あったので、そこから交通路や都市化の程度などを考えて代表的と考えられた 5 つを選び(A)、その住民の成人全員について魚の摂取頻度を(1)ほとんど食べない、(2)月 1 回以上週 1 回未満、(3)週 1 回以上毎日未満、(4)毎日、から選んでもらい、同時に毛髪サンプルを集めて水銀濃度を調べたところ、下表の結果が得られたとする (注: 架空のデータである)。

Eating fish frequency	N	Median (Hg 濃度)	Mean ± SD (Hg 濃度 µg/g hair)	成人耐容摂取量の目安 (Hg 5 µg/g hair) 以上の人数
A. Rarely or None	20	1.04	1.39 ± 1.09	0
B. monthly to weekly	30	1.72	1.78 ± 0.55	0
C. weekly to daily	100	3.59	3.72 ± 1.00	10
D. everyday	50	6.82	6.77 ± 1.34	45

このデータから、魚の摂取頻度と水銀曝露の関係を分析するには、2 つのアプローチがある。1 つは、とくに魚の摂取頻度が低いグループで毛髪水銀濃度が正規分布しないことに注目し、成人耐容摂取量の目安である 5 µg/g hair 以上の人数の割合に魚の摂取頻度が異なる群間で差がないかを検定する方法である。カイ二乗検定をすると、カイ二乗値が 132.29、自由度 3 なので、p<0.001 となって帰無仮説は棄却され、魚の摂取頻度と水銀曝露には有意な関連があるとは言えない(B)。もう 1 つのアプローチは、魚の摂取頻度が異なる群間で水銀濃度の量的な差があるかどうかを調べる方法である。Welch の方法による一元配置分散分析の結果は、F 値 207.56、第一自由度 3、第二自由度 64.726 となるので、やはり p<0.001 となって帰無仮説は棄却される。この場合、魚の摂取頻度が異なる 2 群ずつの間で毛髪水銀濃度を比較するには、t 検定か Wilcoxon の順位和検定を繰り返せば良い(C)。

- (A) **恣意的に選ぶのではなくランダムに 5 つ選んでクラスターサンプリングにする方が代表性は担保される**
- (B) **有意水準 5% で統計的に有意な関連がある (即ち、魚の摂取頻度が異なる群間で毛髪水銀濃度が耐容摂取量以上となる人の割合が有意に異なる) と言える**
- (C) **たんに t 検定や Wilcoxon の順位和検定を繰り返すと検定の多重性の問題が生じるので、Holm の方法や FDR 法で第一種の過誤を調整した多重比較をしなくてはならない**

(2) やせ薬 A の薬効が血中レプチン濃度上昇を介しているのかどうかを調べる目的で、5 匹のマウスに対してやせ薬 A を 2 週間毎日投与したところ、体重が 12.8, 11.4, 11.6, 13.2, 13.8 g 減少し、血中レプチン濃度がそれぞれ 1.8, 1.5, 1.7, 2.5, 2.3 ng/mL 上昇した。体重増加と血中レプチン濃度上昇の相関係数を計算すると -0.87 で、p 値が 0.057 と 5% より大きかったので、この体重減少はレプチンとは関係がないと結論できる。

**この体重減少とレプチン濃度上昇との関連は統計学的に有意ではなかった。しかし相関係数の絶対値がきわめて大きいので、レプチン濃度上昇を介している可能性はあり、サンプルサイズを増やして再検討すべきである**

(3) マーカーの測定値がある閾値を超えると疾病 X を疑うべきとされる標準的な定量的検査方法 A に対して、より安価または迅速等の理由で、同じマーカーの新しい検査方法 B を開発したとする。B が妥当であることを示すには、一定数の患者群に対して A と B の測定結果の相関係数がきわめて大きければ (例えば 0.9 以上なら) よい。

**相関係数が大きくても絶対レベルが違う可能性や傾きが 1 でない可能性があるので不十分であり、測定値が A と互換であるかどうか調べるには Brand-Altman プロットが必要。しかし目的は異常値検出なので、患者群と対照群について B の測定値を用いて ROC を行い、AUC が A より大きければ妥当と考えられる。**

(4) 固形がんに対する X の薬効が従来薬より有意に優れているかを調べる目的で、患者 40 人から同意を得てランダムに 2 群に分け、20 人は新薬 X、他方の 20 人は従来薬により化学療法を実施した。寛解したのは両群とも 6 人ずつであり、寛解率はまったく同一であった。他のデータとしては、寛解または観察打ち切りまでの日数と、観察打ち切り例について画像診断により推定された固形がんの体積減少率をとっていたので、各群 14 名ずつの体積減少率の平均値

を Welch の t 検定で比較したところ、p 値が 0.07 だったため、有意水準 5%で考えると、新薬と従来薬の薬効に統計的に有意な差はないと結論できた。

Welch の t 検定をする際、寛解した 6 人を除外せず、100%減少として比較しなくてはならない。さらに、寛解または観察打ち切りまでの日数についてログランク検定や Cox 回帰など生存時間解析をしてからでないと、結論するのは危険である

2. 集団における疾病量を示す値としての罹患率(incidence rate)について説明せよ。この値を得るためにどういうデザインの研究が必要かにも触れること。

コホート研究により、観察人時の合計で疾病罹患数を割ることで得られる値である

3. 5 人の健常被験者について糖負荷試験を行い、負荷前、負荷直後、30 分後、1 時間後、2 時間後、3 時間後の 6 時点での血中無機リン酸濃度を測定したとき、糖負荷後の血中無機リン酸濃度が経時的に変化するかどうか検定する統計手法としては何が使えるか？ もしサンプルサイズを大きくすることによって、より検出力の高い統計手法が使えるとしたら、どれだけ増やせばどういう手法が使えるようになるかも説明せよ。

Friedman の検定。サンプルサイズを大きくすれば反復測定分散分析が利用できる

4. 珈琲を飲むと計算能力が向上するかどうかを調べるため、6 人の被験者に対して、珈琲を飲む前後で単純計算をしてもらって得点を比較するという実験研究を行った。結果が下表の通りだったとき、珈琲を飲んで計算能力は向上したと言えるか？ 有意水準 5%での検定結果を示せ (ソフトウェアや関数電卓を使ってもよいが、自由度 5 の t 分布の 97.5%点が 2.571 であることと  $\sqrt{2}=1.414$ ,  $\sqrt{3}=1.732$ ,  $\sqrt{5}=2.236$  を使えば四則演算だけで計算できる)

珈琲飲用前の得点	7	8	6	10	5	6
珈琲飲用後の得点	9	9	9	9	8	10

$(2+1+3-1+3+4)/6=2$ ,  $(2-2)^2+(1-2)^2+(3-2)^2+(-1-2)^2+(3-2)^2+(4-2)^2=16$ ,  $\sqrt{(16/5)/6} = 4/\sqrt{5*6}$

$2/\{4/(\sqrt{2*\sqrt{3*\sqrt{5}}})\} = (\sqrt{2*\sqrt{3*\sqrt{5}}})/2 = 2.73... > 2.571$  より有意水準 5%で有意な差があったと言える。

5. 腹痛に対して従来薬と新薬での頓服治療をランダムに割り付ける RCT で、新薬が従来薬よりも優れた効果をもつかを調べたいとする。従来薬の服用では 70%の人に腹痛軽減効果があるとされている。新薬で効果が見られる人の割合が 15%以上増えれば臨床的に意味があると考えられるとして、有意水準 5%、検出力 80%で両側カイ二乗検定を行いたい場合、必要なサンプルサイズは、従来薬群と新薬群が同数として何人ずつか。

power.prop.test(p1=0.7, p2=0.85, sig.level=0.05, power=0.8) の結果から各群 121 人

※ (注) 1.(1)のデータは、以下のコードを実行すれば、HgFish というデータフレームになる。

# <http://minato.sip21c.org/test2016.R> 参照 (解析のためのコードも含んでいる)

```
set.seed(201607207)
```

```
A <- rlnorm(20, 0.01, 1)/2 + runif(20, 0, 0.5)
```

```
B <- rlnorm(30, 0.01, 1)/2 + runif(30, 0.5, 2)
```

```
C <- rlnorm(100, 0.01, 1)/2 + runif(100, 2, 4)
```

```
D <- rlnorm(50, 0.01, 1)/2 + runif(50, 4, 8)
```

```
Hg <- c(A, B, C, D)
```

```
Hg <- ifelse(Hg<0, 0, Hg)
```

```
HighHg <- (Hg>=5)
```

```
Fish <- c(rep(1, 20), rep(2, 30), rep(3, 100), rep(4, 50))
```

```
Fishc <- factor(Fish, labels=c("None", "Monthly", "Weekly", "Daily"))
```

```
HgFish <- data.frame(Hg=Hg, HighHg=HighHg, Fish=Fishc)
```