

小標本かつ高確率で発現するイベント下での
ロジスティック回帰パラメータの統計的推測
Statistical Inference for the Logistic Regression Parameter
in a Small Sample with High Probability Occurrences

経営システム工学専攻

大倉征幸

OHKURA Masayuki

1. はじめに

新薬の開発において収集されるデータには、二値のデータを含むことが多い。そして、あるイベントの発現を二値データとして収集し、イベント発現の原因・リスクを特定することを目的に調査を実施する場合がある。ロジスティック回帰モデルは、あるイベントの発現が何らかの要因（リスクファクター）と影響しているかどうかを調査する際に有用であり、医薬分野や社会科学分野を含め、様々な分野で利用されている。

本研究では、総標本サイズが少なく（小標本）、イベント発現確率が高いまたは低い条件下でロジスティック回帰モデルを適用した場合における、回帰パラメータの統計的推測に関して論じる。

ロジスティック回帰モデルでは、最尤法で回帰パラメータを推定することが多い。しかし、最尤推定量は、完全分離または準完全分離の状態では存在しないことが知られている (Albert and Anderson (1984))。小標本であると、見かけ上、あるリスクファクターのある水準において、まったくイベントが発現していない（または、すべて発現している）ようなデータが得られやすい。このことから、完全分離または準完全分離の状態となりやすくなる。

2. 精確ロジスティック回帰の近似推定値

ロジスティック回帰モデルにおける回帰パラメータ推定は、最尤法を用いるのが一般的である。最尤推定量は完全分離または準完全分離の状態では存在せず、オーバーラップの状態ではないと存在しない (Albert and Anderson (1984))。しかし、King and Ryan (2002) は、オーバーラップの状態でも、完全分離または準完全分離に近い状態の場合、最尤法が必ずしも妥当な結果を導くとは限らないと主張した。

最尤法が妥当でないと考えられる場合、その代わりとして精確ロジスティック回帰推定法が考えられる。しかし、最尤法は多くの統計ソフトウェアで実施可能であるのに対し、精確ロジ

スティック回帰推定法が利用可能な統計ソフトウェアは少なく、また、リスクファクターが連続量の場合は算出できない等の問題がある。Firth 法は、完全分離または準完全分離の状態であっても回帰パラメータ推定が可能であり (Heinze and Schemper (2002)), 最尤法に替わる有用な推定法かもしれない。しかし、完全分離または準完全分離に近い状態での推定値の妥当性は、十分検証されていない (Cytel Inc. (2005))。したがって、Firth 法推定値を無条件で利用するのは難しいのではないかと考えられる。

本研究の目的は、完全分離または準完全分離に近い状態において、精確ロジスティック回帰推定値の最尤推定値による近似を行う方法の検討である。最尤法は多くの統計ソフトウェアで実施可能であり、精確ロジスティック回帰推定値の最尤推定値による近似を行うことによって、既存の統計ソフトウェアで最尤法から妥当な回帰パラメータの推定結果を得ることが可能となる。また、Firth 法の検証も行う。もし、Firth 法が完全分離または準完全分離に近い状態において、この状態において妥当とされる精確ロジスティック回帰推定値と差がないのであれば、Firth 法を積極的に利用すべきである。Firth 法も精確ロジスティック回帰推定値と差があるのであれば、最尤法と同様に精確ロジスティック回帰推定値の Firth 法による近似を行う方法を検討する。

完全分離または準完全分離に近い状態において、最尤推定値および Firth 法推定値は、この状態で妥当とされる精確ロジスティック回帰推定値と差があることを示した。そして、精確ロジスティック回帰推定値の最尤推定値または Firth 法推定値による近似が可能であることを示した。さらに、近似精度はデータ構造に依存することが示唆され、特に、最尤推定値の場合、データ構造を考慮することにより、精確ロジスティック回帰推定値の最尤推定値による近似の精度を改善できることを、シミュレーションにより示した (大倉・鎌倉 (2007))。

3. 小標本かつイベント発現確率が高い場合のロジスティック回帰モデルにおける回帰パラメータの検定法

多くの統計ソフトウェアでは、ロジスティック回帰モデルの回帰パラメータを最尤法で推定する。しかし、最尤推定量は、完全分離または準完全分離の状態では存在しない。小標本の場合、あるいは、イベント発現確率が高いまたは低い場合には、完全分離または準完全分離の状態となりやすく、小標本かつイベント発現確率が高いまたは低い場合は、高確率でもって完全分離または準完全分離の状態となる。最尤推定値を求める場合、Newton 法等による反復法を必要とするが、完全分離または準完全分離の状態では、反復法が収束しない。統計ソフトウェアでは、反復法実施前に完全分離または準完全分離の状態であるかを評価せず、反復法を実施する過程で完全分離または準完全分離の状態の可能性を評価する。したがって、完全分離または準完全分離の状態であっても、最尤推定値を求めるため、反復法を実施する。商用ソフトウェアでは、

完全分離または準完全分離の状態の可能性や反復法が収束しなかったことを警告表示した上で、規定の反復回数を終えた時点の推定結果を表示する。ところが、Rに標準で提供されている glm 関数は、最尤推定値が求まっていないにもかかわらず、そのことを明確に表示せず、規定の反復回数を終えた時点の推定結果を表示してしまう。

ロジスティック回帰モデルに含めたリスクファクターの影響を調べる目的で、回帰パラメータに対して統計的仮説検定を実施することがある。その際、簡便性から Wald 検定を利用することが多い。しかし、小標本かつイベント発現確率が高いまたは低い場合、第一種過誤の確率が極度に保守的となり、Wald 検定が妥当でないことを Pooi (2003) が示唆している。したがって、小標本かつイベント発現確率が高いまたは低い場合、最尤法による回帰パラメータ推定結果および検定結果の解釈に注意が必要である。

Firth 法推定値とその標準誤差を用いて、Wald 検定を実施することも可能である。しかし、大倉・鎌倉 (2007) は、回帰パラメータが正の値となるような完全分離または準完全分離に近い状態のデータに対し、Firth 法推定値が精確ロジスティック回帰推定値と比べ、過小推定となることをシミュレーションで示した。よって、小標本かつイベント発現確率が高いまたは低い場合、Firth 法推定値が過小推定であるならば、Firth 法による Wald 検定は、第一種過誤の確率が極度に保守的となっている可能性がある。

本研究では、回帰パラメータ推定値の標準誤差から、完全分離または準完全分離の状態を確認できるかどうかを検討した。また、完全分離または準完全分離に近い状態となりやすい、小標本かつイベント発現確率が高い場合に、回帰パラメータを最尤法または Firth 法によりそれぞれ推定し、その結果からパラメトリックブートストラップ法により回帰パラメータの統計的仮説検定を実施する方法を提案した。回帰パラメータ推定値の標準誤差が大きい場合、完全分離または準完全分離の状態を疑って良いことを示した。最尤法によるパラメトリックブートストラップ法を用いた検定は、小標本かつイベント発現確率が高い条件下で、最尤法による Wald 検定よりも第一種過誤の確率を改善することを示した。さらに、Firth 法によるパラメトリックブートストラップ法を用いた検定は、Firth 法による Wald 検定だけでなく、最尤法によるパラメトリックブートストラップ法を用いた検定と比較しても、第一種過誤の確率を改善していることを示した (大倉・鎌倉 (2010 年 11 月掲載決定))。

4. まとめ

本研究では、単変量ロジスティック回帰モデルを想定し、完全分離または準完全分離に近い状態において、回帰パラメータ推定値の統計的推測について論じた。

完全分離または準完全分離に近い状態のオーバーラップを考え、精確ロジスティック回帰推定値の最尤推定値による近似を行う方法を検討した。シミュレーションの結果、精確ロジスティック回帰推定値に比べ、最尤推定値は過大に、Firth 法推定値は過小に評価することが分かった。精確ロジスティック回帰推定値の最尤推定値または Firth 法推定値による近似が可能であることを示した。最尤推定値に関しては、精確ロジスティック回帰推定値の最尤推定値による近似の改善が可能と考えられた。そこで、重複度、オーバーラップの範囲内の標本サイズおよび標本サイズを非線形回帰モデルに含め、この非線形回帰モデルの結果も組み入れた近似法による近似精度の改善をシミュレーションで評価した結果、精確ロジスティック回帰推定値の最尤推定値による近似の改善が示唆された。したがって、オーバーラップの状態が近似に影響していることが示唆された。

完全分離または準完全分離の状態を、ロジスティック回帰モデルを適用した後に確認する方法を検討した。また、小標本かつイベント発現確率が高い状態を仮定し、最尤法または Firth 法による Wald 検定の保守性と、第一種過誤の確率の改善方法を検討した。回帰パラメータ推定値の標準誤差が 10 以上であると、完全分離または準完全分離の状態であると考えて良いことが示唆された。また、小標本かつイベント発現確率が高い状態において、最尤法または Firth 法による Wald 検定は保守的であることをシミュレーションにより示した。この保守性を改善する方法として、パラメトリックブートストラップ法による検定を提案した。パラメトリックブートストラップ法による検定は、保守性を改善することが分かった。小標本かつイベント発現確率が高い条件下において、Firth 法によるパラメトリックブートストラップ法を用いた検定の有用性が示唆された。

本研究では、完全分離または準完全分離に近い状態において、回帰パラメータの推定法と検定法について、単変量ロジスティック回帰モデルを用いて提案した。実際に多用されるのは、多変量ロジスティック回帰モデルである。しかし、多変量ロジスティック回帰モデルにおいても、単変量ロジスティック回帰モデルと同様な性質を持っていると予想される。よって、単変量ロジスティック回帰モデルでの性質を明らかにしたことは重要であり、多変量ロジスティック回帰モデルで考察する際に役立つと確信している。今後は、本研究結果を多変量ロジスティック回帰モデルの場合に拡張することが課題となる。

最尤法は大標本理論に基づいて構成された回帰パラメータの推定方法であり、回帰パラメータの検定方法もやはり大標本理論に基づいている。しかし、データを得るための予算の問題や、そもそも多くのデータが存在しない状況も存在する。したがって、小標本における考察は、今後重要な課題となるであろう。