

最小二乗平均値

医薬品の説明会に出ていますと、臨床効果を示す際に、普通なら「**平均値**」の表現で良いのではないかと思うところを「**最小二乗平均値**」として表示している場合があります。最近の例ですと、前立腺肥大に伴う排尿障害治療薬「ザルティア錠」、パーキンソン病に伴うオフ時間改善薬「ノウリアスト錠」などがありました。

特殊なケースで利用される平均値らしく、最小二乗法とも違うみたいで、さっぱり理解できないのですが、最近、私と契約している薬局の以前製薬会社に勤めていた薬剤師さんから簡単な資料を頂きました。それを見ても中々ピンとこないのですが、それなりの概略を紹介してみたいと思います。

1) 調整された平均値

最小二乗平均値は別名を「**調整済み平均値**」とも呼びます。この用語も良くみかけます。通常の計算で出された平均値だと誤差が大きくなってしまい、結果の判断に支障をきたすような場合に利用されるようです。

ちなみに最小二乗平均値は **Lsmean** とも表現され、これでインターネット検索をかけるといろいろと記事がでてきます(英文が多いですが)。

また**エクセル統計 2015** ソフト(私は持っていませんが定価 4 万円します!)の**共分散分析**の中で最小二乗平均値が算出できるようです。

2) 具体的にはどういうものなのか

エクセルのソフトなどを利用せずに非常に簡単な例で説明してみます。

ここに高血圧用の新薬 A 薬があります。この効果をプラセボと無作為二重盲検試験で比較してみました。各々の群 4 名ずつに投与した 1 週間後と 2 週間後の血圧(単位は mmHg)の結果が、下記のようなったとします(解釈を簡単にするため投与開始時点での血圧は無視しています)。

	投与 1 週間後	投与 2 週間後
プラセボ群	160、155、163、157 単純平均 158.8	155、148、150、153 単純平均 151.5
A 薬群	135、140、145、138 単純平均 139.5	125、132、128、120 単純平均 126.3

※単純平均とは各血圧の総和を 4 名で割ったもの(算術平均値)

- ・以上の結果が出た時に、A 薬群の降圧効果をどう評価するになります。つまり 1 週間後に平均 139.5mmHg まで降圧し、さらに 2 週間投与すると平均 126.3mmHg にまで下げる効果があると考えてよいかどうかです。
- ・少し**気になるのはプラセボ群の血圧**でプラセボ群は薬効がないはずなので基本的には 1 週間後であろうと 2 週間後であろうと変化はほとんどなく、むしろ高血圧が悪化する可能性すらあります。ところが、今回の例では**プラセボ群の血圧は 2 週間後に平均 7.3mmHg も減少**しています。
 - ☛このようにプラセボ間で違いが大きそうな時は、投与 2 週間後は投与 1 週間後と比べて**実施日に起因する何らかの偏り(系統誤差)**が生じたと考えます(逆も考えられますが、相対的なものなので 2 週間後にしました)。

- ☛ その偏りは実施日に起因するものと考えたので、プラセボ群だけでなく当然**A薬群にも生じる**と考えます。
- ・ 1週間後の血圧の結果と**同じ土俵で比較**するためには、2週間後の血圧の結果に**何らかの調整を加えて**公平な判断を下せるようにします。そこでどのように調整をすれば良いかという話になってきます。以下、調整方法の概略です。
 - ① 投与1週間後と投与2週間後の**プラセボの全平均値**(延べ8例)を求めます→155.1mmHg
 - ② **投与1週間後**のプラセボ群とA薬群の**平均血圧の差**を求めます→-19.3mmHg
 - ③ **投与2週間後**のプラセボ群とA薬群の**平均血圧の差**を求めます→-25.2mmHg
 - ☛ ここで投与2週間後にはプラセボ群とA薬群に**共通の偏り**があるわけですが、両者の**平均値の差は偏りの影響を受けません**。
 - ☛ 2週間後の偏りの値は本来分かりませんが、たとえば偏りが-7mmHgだったとすると
 - プラセボ群の**本来の**平均値は $151.5+7=158.5\text{mmHg}$
 - A群の**本来の**平均値は $126.3+7=133.3\text{mmHg}$
 - となり両群間の差は**-25.2mmHg**で当然ですが実測した値③と変わりありません。
 - ④ 全平均値①に②と③のプラセボとの差を各々足していくと**調整済み平均値(最小二乗平均値)**が出てきます。これがプラセボを基準としたA薬の1週間後と2週間後の偏りの無い血圧の値になるわけです。単純平均値と比べると差のあることがわかります。

投与群	調整済み平均値	単純平均値
プラセボ群	155.1 mmHg	155.1 mmHg
A群投与後1週間値	135.8 mmHg	139.5 mmHg
A群投与後2週間値	129.9 mmHg	126.3 mmHg

3) 最小二乗平均値が用いられる場合について

今回参考にさせて頂いた記事から、ほとんどそのまま転載させてもらおうと「**プラセボ群の症例数が実薬群に比べて相対的に小さい場合は**、投与された人の誤差による変動を受けやすくなります。その影響でプラセボ群の中で、**実施日の違いで無視できないほどの差が生じた時にのみ使う解析方法**です。通常は単純な一元配置モデルでの解析を基本とすべきです」と記載されています。

先ほど例にあげたザルティア錠の比較試験では**プラセボ群は304例、実薬群は306例**となっておりプラセボ群の例数としては十分すぎると思うのですが最小二乗平均値が利用されていました。

ザルティア錠の場合は4週、8週、12週で評価をしていますが、週を追うごとに**患者数が減少**しています。別の最小二乗平均値の資料を見てみますと、患者数の相違も関連してくるような記事がありましたので、プラセボ群の相対的な数の大小だけでなく患者数の脱落も最小二乗平均値が利用される理由になっているようです(この部分は私の理解不足です)。

4) まとめ

要するに結果を考察するにあたって、**真実の値をねじ曲げているような要因をできるだけ排除**する手段として用いるのが最小二乗平均値の考え方と言えるでしょう。

平均値には、その他にも**算術平均値、幾何平均値**と言われているものがありますが、いずれの場合も計算式は「総和÷総数」なので、どのような平均値であろうと**一般の平均値(算術平均値)**と同様に考えておけば間違いは無いだろうと思います。

以上