

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07465

研究課題名(和文) 医学データにおける統計的変換モデルの研究

研究課題名(英文) Study on statistical transformation model in medical data

研究代表者

丸尾 和司 (Maruo, Kazushi)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：10777999

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：多変量回帰モデルにBox-Cox変換を施し，パラメータの推定法やモデル誤特定を考慮したパラメータのロバスト推測法を導出した．これらの結果から，ランダム化比較試験において，群・時点間で分布形状が異なる場合に利用可能な群間でのモデル中央値の差の推測法を開発した．この手法は柔軟性と解釈可能性の両方を兼ね備えている．シミュレーション研究から，従来法と比べて，治療効果のバイアスの面から性能が高いことが示された．

研究成果の概要(英文)：We derived results for inference on parameters of the multivariate regression model with the Box-Cox transformation where transformation parameters differ for each visit and group based on the asymptotic theory approach. We also provided a robust variance estimator of the maximum likelihood estimator of the parameters of this model in consideration of the model misspecifications. Using these results, we developed an inference procedure for the difference of the model median between treatment groups at the specified occasion in the context of mixed effects models for repeated measures analysis for randomized clinical trials, which provided interpretable estimates of the treatment effect. From simulation studies, it was shown that our proposed method had moderate or high performance for bias compared with the existing methods.

研究分野：生物統計学

キーワード：治療効果の解釈可能性

1. 研究開始当初の背景

連続量を評価項目とした医学研究において、そのデータ解析に用いられるのは一般に正規分布に基づく統計モデルである。しかしながら、医学データは右に裾を引く歪んだ分布形状を示すことが多く、正規モデルのあてはまりの悪さによって、パラメータの推定効率の低下やそれに伴う治療効果の検出力の低下が懸念される。正規モデルのあてはめを改善する方法として、Box-Cox 変換に基づく統計モデルがあり、単峰の歪んだデータに対し柔軟にあてはまることで知られるが、変換後の解析結果の解釈に難がある。そこで、Maruo et al. (2015, Stat. Med., 34: 1634 - 1644) は、変換前の原尺度上の分布であるべき正規分布の着想から、ランダム化比較試験における線形回帰モデルの枠組みで Box-Cox 変換後の各群のモデル平均値に逆変換を施した、原尺度上の解釈可能な「モデル中央値」とその群間差の推測法を提案した。しかしながら、欠測のある経時データを対象としたとき、線形回帰モデルの枠組みに基づく解析法を適用することは難しい。そこで、Maruo et al. (2017; Stat. Med. 36, 2420-2434) は、Lipsitz et al. (2000; JRSS, C, 49, 287 - 296.) の経時データにおける Box-Cox モデルの解釈可能性を高める解析法を開発したが、このモデルは群・時点の数によらず 1 つの変換パラメータのみを設定しており、このことは群・時点間で同一の分布形状を仮定していることを意味する。この仮定は妥当な場合も多いが、群間の治療効果発現プロファイルの違いや疾患の自然な変化により群・時点間で分布形状が異なることもあり得る。

このような背景から、Maruo et al. (2017) の解析法のさらなる拡張が求められた。

2. 研究の目的

本研究では、群・時点間で形状の異なる経時欠測データに対して、Box-Cox 変換とその逆変換に基づく任意の時点の群間のモデル中央値の差の推測法を提案することを目的として研究を行った。

近年、医学研究の中でも、特に医薬品の開発においては、成功確率の低下と開発コストの上昇が問題になっている。解釈の観点から適用しやすく、なおかつ治療効果の検出力の高いことが期待される本研究対象手法は、歪んだ連続量をエンドポイントとした医学研究の効率上昇やそれに伴うコスト減少などの社会的要請に答え得るものであると考えられた。

3. 研究の方法

上記のような背景を踏まえた研究計画は以

下のとおりである：

(A) 拡張モデルの開発

Maruo et al (2017) について、群・時点で異なった形状 (べき乗) パラメータを導入したうえで、各群・時点における中央値とその群間差の推測法を開発する。具体的な開発事項は以下のとおりである：

(A-1) モデル及び尤度の構成とそれに基づくパラメータ推定法の開発

Maruo et al. (2017) のモデルを拡張し、対数尤度の構成を行う。拡張された提案モデルについては、形状パラメータが群・時点間で異なり、変換後の尺度が異なることから、必然的に固定効果パラメータや共分散パラメータも時点・群間で異なってくる。従ってパラメータの数が多くなり、パラメータベクトルの推定のための計算時間の増大や推定アルゴリズムの収束の問題が懸念される。このため、安定性と効率の高さを備えたプログラムの作成が必要であり、まずそのようなプログラムの開発を統計ソフトウェア R を用いて行う。具体的には、形状パラメータに注目したプロファイル尤度を構成したうえで、形状パラメータとそれ以外のパラメータの推定のそれぞれについて、推定アルゴリズム (準ニュートン法やシンプレックス法など) を安定性・効率の高さの観点から適切に選択し、プログラミングする。

(A-2) パラメータ推測手順の開発

Maruo et al (2017) の計算や、Cox の誤ったモデルのもとでの最尤推定量の挙動の結果などに基づき、上記のモデルベース及びロバスト分散推定量を導出する。モデルベース推定量は、通常の観測情報量行列に基づく推定量であり、ロバスト推定量は、理論分布や共分散構造の誤特定に対応するための推定量である。これらは代数計算による導出であるため、計算の確認のために統計ソフトウェア R に基づく小規模なシミュレーションを並行して行う。

(A-3) モデル選択法の実装

群間・時点間で分布形状が異なるか否かのモデル選択について、すでに提案されているどのモデル選択規準 (たとえば、AIC, TIC, AICc など) を用いるべきかを、提案手法との理論的整合性や選択性能の観点から選択する。

(A-4) 提案法の性能評価

提案法の性能をランダム化比較試験における治療効果のバイアスや検出力の観点から、シミュレーション実験や実データの解析に

基づき評価する。

(B) 柔軟性をもった別の理論分布族が真のデータ構造である場合に、Box-Cox 変換前の分布であるべき正規分布を誤ってあてはめることを考える。このようなモデル誤特定の文脈で、分布の特性値、特にパーセント点の推定量のバイアス・推定効率を評価し、Box-Cox 変換モデルのモデル誤特定に対するロバストネスを評価する。

4. 研究成果

方法(A)に関する成果

(A-1) 群・時点間で異なった形状パラメータを設定するために、各群・時点におけるアウトカムを「別変数」と捉えたうえで、多変量回帰モデルへ Box-Cox 変換を実装し、モデル及びその尤度関数を構成した。パラメータ推定については、形状パラメータに関するプロフィール対数尤度をリッジ安定化 Newton-Raphson 法に基づき最大化する手順を R プログラムとして開発した。

(A-2) 対数尤度の Hessian とスコアの二乗に基づくモデル分散とロバスト分散を導出し、これの計算も R プログラム化した。これらに基づき、経時アウトカムに対するラインダム化比較試験において、特定の時点での Box-Cox 変換の逆変換に基づくモデル中央値を導出し、その Wald 流の統計的検定及び信頼区間法を構成した。これらのモデル中央値の推測過程に基づき、経時アウトカムに対するラインダム化比較試験において、柔軟性と解釈可能性を持ち合わせた薬効推定が可能となる。

(A-3) 上述の提案モデルに基づくモデル中央値の推測は様々なデータにあてはあまり柔軟性の高いことが期待できるが、パラメータ数が多く、より単純なモデルの当てはまりが良い場合には推定効率が低下する恐れがある。たとえば、時点数 3 個、群数 2 個、共変量 1 個という、経時的にアウトカムが観測されるラインダム化比較試験においては比較的単純な状況においてさえ、パラメータ数が 30 個になる。従って、提案法を含む下記の階層モデルを検討した：

MMRM 法：群間で分布形状が同一であり、誤差分布は正規分布に従う。

単一の Maruo et al. (2017)に基づくモデル：誤差分布の正規性は満たされないものの、群間で分布形状が同一である。

群毎に Maruo et al. (2017)に基づくモデル：群間で誤差分布形状が異なるものの、時点間では同一である。

提案法：群・時点間で誤差分布形状が異なる。

階層構造としては、モデル 1 モデル 2 モデル 3 モデル 4 となる。いずれのモデルが選択されるかによって、治療効果の解釈に影響を及ぼす。たとえば、モデル 1 が選択された場合には、治療効果を平均値で解釈することが正当化されるが、それ以外のモデルが選択された場合には、平均値で解釈しづらい恐れのあることが示唆される。また、モデル 2 が選択され、なおかつ Wald 検定に基づき各群の中央値が異なることが検証された場合には、群間で分布形状が同一であることから、ランダムに選択された被験者が仮に両治療を投与されたら優位性が示された治療の方が効く確率が 50%以上であることが示されたこととほぼ同義となる。モデル選択基準は、モデル誤特定を想定していることから、TIC を用いた。

(A-4) 提案法の性能評価のために、以下のようにシミュレーションによる実験を行った。

シミュレーションデザイン：並行群間ラインダム化比較試験で、経時的に評価項目が測定されることを想定した。また、時点数は 3 で、最終時点为主要な時点とした。症例数は各群 50 例とし、各群の形状パラメータについては、対照群(1)において時点間で不変、試験群においてベースライン時点では対照群と同一だが、徐々に差が広がっていき、最終時点において形状パラメータ(2)が 1 と最大で 0.5 異なる状況を想定した。最終時点でのエフェクトサイズ(モデル中央値の差)については、変換後尺度上での MMRM の検出力が 80%になるように設定した。また、脱落については、対照群における最終時点の脱落割合が 30%になるようなロジスティックモデルに基づく MAR 構造の脱落を設定した。また、時点間での相関構造は相関係数が 0.7 の AR(1)を設定した。比較する統計モデルは、従来法である Maruo et al.(2017)と提案法とした。性能評価指標は両手法における真の中央値の差のバイアス、提案法に SE の推定値の SD に対するバイアス、両手法における検出力とした。

シミュレーション結果：表 1~3 はこれらのシミュレーションの結果(一部)である。まず、提案法の薬効差に関するバイアスについては、従来法と比較してかなり軽減できて

いたが、提案法 SE については、恐らく最尤法における小標本バイアスのため過小推定されていた。検出力については、従来法が十分に当てはまっている状況において、パラメータ数の多さから提案法の検出力が低くなった。

表 1. モデル中央値の差に対するバイアスの評価

1	2	真値	従来法	提案法
0	-0.5	-45.9	-40.0	-45.6
0	0	-35.2	-36.5	-35.4
0	0.5	-28.6	-41.1	-29.2
0.5	0	-23.1	-20.5	-22.6
0.5	0.5	-21.0	-21.6	-21.2
0.5	1	-17.7	-21.4	-18.4

表 2. モデル中央値の差における SE のバイアス評価

1	2	真値	提案法
0	-0.5	14.6	13.7
0	0	15.0	14.5
0	0.5	16.2	14.5
0.5	0	8.2	7.3
0.5	0.5	8.1	7.3
0.5	1	8.5	7.3

表 3. 検出力の評価

1	2	従来法	提案法
0	-0.5	83.5	92.4
0	0	75.0	69.8
0	0.5	76.1	50.9
0.5	0	76.4	83.5
0.5	0.5	80.0	78.9
0.5	1	78.4	68.0

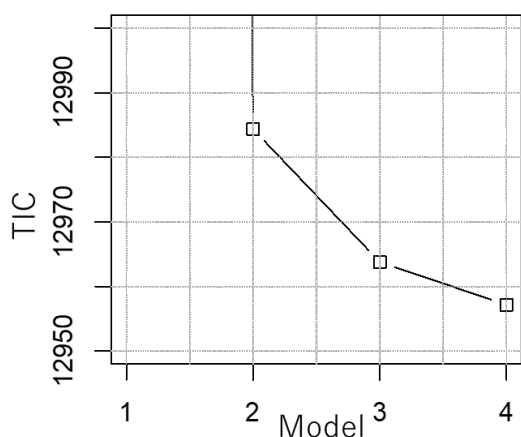


図 1. AID 臨床試験データにおける 4 個のモデルのモデル選択規準 TIC

また、これらのモデルを Maruo et al. (2017) において当てはめた AIDS の臨床試験データにあてはめ、前述の階層モデルに基づくモデル選択を行った結果、モデル 1、すなわち、正規分布に基づくモデルの当てはまりが非常に悪く、モデル 4、すなわち提案モデルが最も当てはまった(図 1)。さらに、各モデルにおける 32 週時点における治療効果(モデル 1: 平均差, モデル 2~4: 中央値の差)の推測を行った結果、ここでもモデル 1 の薬効差は他とかなり異なり、解釈に難のあることが示唆された。また、モデル 2~4 は、SE で提案法が最も大きく、シミュレーションで得られた結果と合致していた。

表 4. AIDS 臨床試験データにおける各解析モデルの治療効果の推定値

モデル	SE	p 値	
1	7.96	2.38	0.001
2	3.09	1.21	0.011
3	2.92	1.27	0.021
4	2.82	1.28	0.028

シミュレーションおよび実データでの検討に基づき、今後の課題としては、課題としては SE の小標本バイアスの補正と推定効率の低下に対するモデル選択を適切に反映した推測手順による対策があげられる。

これらの結果を 2016 年度統計関連学会連合大会において招待講演, 38th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics および日本計算機統計学会第 31 回シンポジウムで発表した。

方法 B に関する成果

Box-Cox 変換前の分布であるベキ正規分布の柔軟性の評価については、何らかのパラメトリック単峰分布(ここでは、一般化ガンマ分布や歪形状正規分布など)が真の分布の場合に、誤ってベキ正規分布をあてはめた際の中央値の推定量等の挙動を、誤ったモデルの下での最尤推定量の漸近挙動の結果に基づき、モデル中央値の最尤推定量のバイアス、最尤推定量の推定効率などを評価した。

図 2 は真の分布がガンマ分布の場合にベキ正規分布を誤って当てはめた際の中央値のバイアスを示している。この結果から、単峰の分布形状を呈する分布であれば、仮にモデルを誤特定したとしても、ベキ正規分布に基づく中央値の最尤推定量のバイアスや効率の低下の幅は小さかった。逆に峰のない指数分布様の分布形状を呈する場合には、変換後の正規化が十分に達成されないことから、中央

値の最尤推定量に大きなバイアスの混入が懸念された。この結果から、仮に Box-Cox 変換に基づく中央値の推測を、データの取得前に解析手法として事前特定する場合には、関心のある指標の分布が峰をもつか否かを事前情報などから十分に予測する必要があることが示唆された。

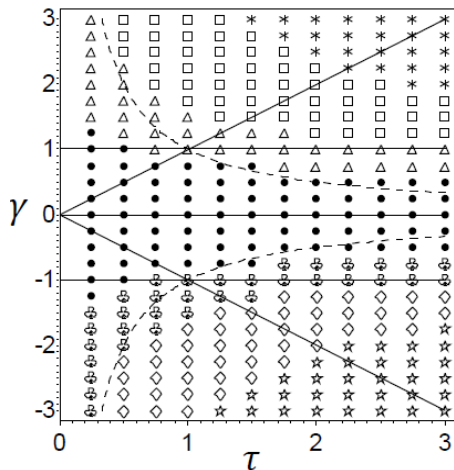


図 2. 真の分布が一般化ガンマ分布(γ : 形状パラメータ, τ : 尺度パラメータ)の場合のベキ正規分布の中央値のバイアス.*: $\sim -20\%$, \square : $-20\% \sim -5\%$, \triangle : $-5\% \sim -1\%$, \bullet : $-1\% \sim 1\%$, \diamond : $1\% \sim 5\%$, \otimes : $5\% \sim 20\%$, \star : $20\% \sim$.

この結果を日本計算機統計学会第 30 回シンポジウムで発表した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 4 件)

丸尾和司. (2017). 歪んだ分布形状を呈する経時欠測データの解析. 日本計算機統計学会第 31 回シンポジウム.

Maruo, K., Yamaguchi, Y., Noma, H., and Gosho, M. (2017). Inference on median difference for longitudinal skewed data in randomized clinical trials. 38th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics.

丸尾和司. (2016). 医学データにおける歪んだ分布の中央値の推測. 学会等名日本計算機統計学会第 30 回シンポジウム.

丸尾和司. (2016). 群・時点で形状の異なる経時欠測データの解析. 2016 年度 統計関連学会連合大会. (招待講演)

6. 研究組織

(1)研究代表者

丸尾 和司 (MARUO, Kazushi)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 10777999

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

五所 正彦 (GOSHO, Masahiko)
筑波大学・医学医療系・准教授

野間 久史 (NOMA, Hisashi)

統計数理研究所・データ科学研究系・
准教授