

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20331

研究課題名（和文）臨床試験で用いられるカテゴリカル変数に対する統計手法

研究課題名（英文）Statistical methods for categorical variables used in clinical trials

研究代表者

篠田 覚（SHINODA, Satoru）

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：60909290

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,700,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、質的データに対して有用な結果解釈ができる解析手法を新たに開発するために、次の4つの課題に取り組んだ：(1)臨床的な関心に基づいて臨床評価尺度を併合する場合を想定した解析手法；(2)治療後の複数時点の推移を確認する場合を想定した解析手法；(3)ベイズ法を用いた解析手法；(4)直感的な解釈ができる視覚化。得られた研究成果を国内学会で4回発表した。研究成果を発表した際に得られたコメントを踏まえて解析手法の再検討を行い、追加のデータ解析などから解析手法の性質を多面的に評価した。また、論文を執筆して査読付き国際学術雑誌へ投稿し、内1件が採択された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床研究で用いられる質的な臨床評価尺度に対して、量的な集計解析で評価している事例が散見される。等間隔性の無い質的データに対して、平均値を算出したり、Student's t-testを適用したりすることは、誤った結果解釈を導くことに懸念がある。

本研究では、臨床研究における質的データの解析に対して有用な結果解釈ができる解析手法の開発を検討した。本研究から得られた研究成果は従来の解析手法よりも拡張した解析手法となっており、応用面だけではなく理論面についても重要な成果である。

研究成果の概要（英文）：To address the issues related to qualitative data analysis in clinical studies, our objective was to develop novel analytical methods. We considered the following issues: (1) An analysis method was devised to accommodate cases where clinical rating scales reclassified the original categories into three groups based on clinical interest; (2) Another analysis method was considered to address situations involving the examination of transitions at multiple time points after treatment; (3) Bayesian methods were considered for an alternative analysis approach; (4) Categorical Visualization techniques were considered to facilitate intuitive interpretation. The findings from these studies were presented on four occasions at national conferences. Based on comments from the audience, we drafted research papers and submitted them to international peer-reviewed journals, and one of the papers was accepted for publication.

研究分野：カテゴリカルデータ解析

キーワード：分割表解析 順序カテゴリカルデータ 統計モデル 臨床試験

1．研究開始当初の背景

臨床研究において、有効性や安全性の評価に、例えば Lanza score、Clinical Global Impression や Bristol Stool Form Scale などの 5～7 水準の臨床評価尺度を用いることがある。これら例のように、水準間の等間隔性や特定集団の正規性などのバリデーションが取られていない場合は、順序カテゴリカル変数として捉えることが妥当であるが、量的データとして集計解析が適用されることがある。一例として、7 水準である Bristol Stool Form Scale の開発の際には妥当性や信頼性の評価を外部基準との相関係数や反復測定によって行われているものの、臨床評価尺度の正規性や等間隔性は確認されていない（Lewis and Heaton, 1997）。しかしながら、Bristol Stool Form Scale に対して、平均値や標準偏差などを算出したり、Student's t-test などを適用して評価されていることが確認される（Tsuji et al., 2014; Imai et al., 2019）。水準 2 から 3 への推移と水準 3 から 4 への推移について、差だと同じ 1 だが、臨床的な意味からだと前者は便秘から理想便への推移であり、後者は理想便のままであると解釈されるため、差の平均値を用いて標本を評価することは不適切である。また、正規性が仮定できない状況で上記のようなパラメトリックな解析を適用した場合、過剰検出や インフレーションによって誤った解釈に導かれる懸念がある。

質的データに対する統計手法の研究について、例えば、治療前後の臨床評価尺度の推移を評価する際、正方分割表として集計することが考えられる。また、得られた分割表から母集団を推察するために、解釈が容易な統計モデルを導入されたり、関心のある統計モデルからの隔たりを測る指標を開発されたり、分割表統計解析に関する研究はこれまでに数多く検討されている。ただし、医療データへの適用に着目した分割表統計解析に関する研究は数多くない。また、治療前後の推移を表す正方分割表に対して、改善傾向か悪化傾向かを評価できる指標の開発もあるが（Tahata et al., 2009; Shinoda et al., 2020）、医療データの標本数は一般的に数百例規模であり、臨床評価尺度の水準数によっては正方分割表に 0 セルが増えることで指標の適用条件を満たすことができず、算出できない場合が懸念される。また、検出感度の向上や 2 群比較可能な解析手法など、臨床上の要望を十分に満たしていない状況である。

2．研究の目的

本研究の目的は、臨床研究における正規性や等間隔性の仮定が正しくない質的データに対して、有用な結果解釈ができる解析手法を新たに開発することである。具体的には次の 4 つの課題を設定した。

- (1) 臨床的な関心に基づいて臨床評価尺度を併合する場合を想定して、併合された質的データに対して有用な結果解釈を得られる新たな解析手法を検討する
- (2) 治療後の複数時点の推移を確認する場合を想定して、多元分割表に対する新たな解析手法を検討する
- (3) 正方分割表に 0 セルがあることによって既存の解析手法の適用が困難な場合を想定して、ベイズ法を用いた新たな解析手法を検討する
- (4) 質的データ解析の結果解釈を補佐する方法として、直感的な解釈ができる視覚化を検討する

3．研究の方法

質的な臨床評価尺度に対して量的な集計解析を用いて評価している事例を集約して、量的な集計解析を適用する背景や質的な集計解析をするための課題を整理することを試みた。

質的データの解析手法の発展と応用を考えるうえで、既存の研究成果を整理した。まず、正方分割表解析で研究されてきた統計モデルや関心のある統計モデルからの隔たりを測る指標を調査し、既存手法の性質を実データおよびシミュレーションによって評価して医療データへの適用への課題を整理した。なお、実データには既存の研究で用いられた正方分割表だけでなく、Clinical Trial Data Sharing として公開されている臨床研究のデータセットも用いた。また、近年関心が高まっているベイズ流による質的データ解析の研究を精査し、医療データへの適用を検討した。加えて、直感的な解釈ができる視覚化を検討するため、質的データの視覚化を調査し、正方分割表解析への視覚化に適用可能な質的データの視覚化の処理方法を用いることを検討した。視覚化の処理方法にはプログラミングスキルも重要になるため、R のグラフィックスに特化したパッケージである ggplot2 に関する文献を調査し、質的データの視覚化への適用方法を検討した。

4．研究成果

4 つの課題に対する主な成果を以下に述べる。

- (1) 臨床的な関心に基づいて臨床評価尺度を併合する場合を想定して、併合された質的データに対して有用な結果解釈を得られる新たな解析手法を検討する
併合された分割表に対する新たな指標を開発した。また、指標の数理的な性質として、

指標をより多角的に解釈するために、新たな定理を導いた。さらに、実データおよびシミュレーションによって指標の有用性を示した。

- (2) 治療後の複数時点の推移を確認する場合を想定して、多元分割表に対する新たな解析手法を検討する
新たに提案する解析手法を理論的に導いた。また、既存研究ではリンク関数を用いた統計モデルがいくつか提案されているが、リンク関数間の比較が無く、解析時にどのリンク関数を用いればよいかが不明瞭であることが問題であると考え、提案モデルにおけるリンク関数の動作特性について、実データおよびシミュレーションから多角的に評価し、応用時におけるリンク関数の選択の指針を検討した。
- (3) 正方分割表に 0 セルがあることによって既存の解析手法の適用が困難な場合を想定して、ベイズ法を用いた新たな解析手法を検討する
統計モデルからの隔たりを測る指標に対して、新たな指標を開発し、ベイズ流を用いた指標の信頼区間による推定方法を検討した。シミュレーションによって、指標の取りうる範囲で被覆確率がどのように推移するかを検討した。また、補足的に量的な解析手法との比較も検討した。
- (4) 質的データ解析の結果解釈を補佐する方法として、直感的な解釈ができる視覚化を検討する
課題(3)の指標を用いて、質的データの視覚化の処理方法を参考にした新たな視覚化を提案した。また、実データおよび人口データによって、視覚化の直感的な解釈と数理的な性質、臨床的な解釈をするときの有用性を示した。

これらの研究成果について、国内学会で発表した際に得られたコメントを踏まえて論文を執筆して査読付き国際学術雑誌へ投稿し、内 1 件が採択された。

<引用文献>

- Lewis, S.J. and Heaton, H. (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 32, 920-924.
- Tsuji, H., Chonan, O., Suyama, Y., Kado, Y., Nomoto, K., Nanno, M. and Ishikawa, F. (2014). Maintenance of healthy intestinal microbiota in women who regularly consume probiotics. *International Journal of Probiotics and Prebiotics* 9, 31-38.
- Imai, H., Iwai, H., Mizutani, M. and Kasugai, K. (2019). Efficacy and safety of a crystallized lactulose preparation (SK-1202) against chronic constipation in hemodialysis patients. *Nihon Toseki Igakkai Zasshi* 52, 219-226.
- Tahata, K., Yamamoto, K., Nagatani, N. and Tomizawa, S. (2009). A measure of departure from average symmetry for square contingency tables with ordered categories. *Austrian Journal of Statistics* 38, 101-108.
- Shinoda, S., Yamamoto, K., Tahata, K. and Tomizawa, S. (2020). A measure of asymmetry for ordinal square contingency tables with an application to modified LANZA score data. *Journal of Applied Statistics* 47, 1251-1260.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 篠田 覚, 山本 紘司
2. 発表標題 順序カテゴリ正方分割表における併合した表を用いた対称性に関する尺度の分解
3. 学会等名 応用統計学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上原 歩夢, 矢萩 隆哉, 篠田 覚, 吉本 拓矢, 田畑 耕治
2. 発表標題 多元分割表における補対数対数変換を用いた周辺対称モデルの拡張
3. 学会等名 応用統計学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢萩 隆哉, 上原 歩夢, 篠田 覚, 吉本 拓矢, 田畑 耕治
2. 発表標題 多元分割表における周辺累積非同等モデルの一般化
3. 学会等名 日本数学会秋季総合分科会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 篠田 覚, 吉本 拓矢, 田畑 耕治
2. 発表標題 正方分割表における松下距離に基づく周辺同等性からの隔たり尺度
3. 学会等名 科研費シンポジウム「多様な分野における統計科学の理論とその応用」
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------