

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 3月31日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22540142

研究課題名（和文） 繰返し測定データに対する同時推測

研究課題名（英文） Simultaneous inferences for repeated measurement data

研究代表者

百武 弘登（HYAKUTAKE HIROTO）

九州大学・数理研究院・准教授

研究者番号：70181120

研究成果の概要（和文）：繰返し測定データに対して、ランダム効果をもつ非線形モデルを適合させたときのモデルのパラメータの推測について研究成果を得た。二標本問題においては、パラメータの関数を比較するための信頼区間の近似を与え、シミュレーションにより近似の良さも検証した。さらに、多標本問題において、モデルが平行である場合の水準差のペアごとの多重比較のための同時信頼区間も近似的に与えた。また、ひとつの母集団は繰返し測定データが得られるが、もう一方の母集団は一次元でしかデータが得られない場合について、多変量正規分布の平均ベクトルの各成分と一変量正規分布の平均との多重比較のための同時信頼区間や各成分と一変量の平均の検定も近似的に与え、その近似の良さをシミュレーションにより検証した。また、誤差が独立で、ランダム効果があるモデルでの欠測値があるときのプロフィール分析について考察した。

研究成果の概要（英文）：Parameter estimation of nonlinear repeated measurement models with random effects is considered. In two sample problem, we give the approximation to the confidence intervals of the difference of the functions of the nonlinear random effect models. Under parallel profile models with mixed effects, simultaneous confidence intervals for the level differences are approximated and accuracy of approximation is examined by simulation. Simultaneous confidence intervals of univariate normal mean and elements of multivariate normal mean are given. A test for equality of each element of multinormal mean and univariate normal mean also discussed. Profile analysis with missing data is considered for random effect models.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,500,000	450,000	1,950,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：数学・数学一般（含確率論・統計数学）

キーワード：統計数学、多変量統計解析、繰返し測定値

1. 研究開始当初の背景

歯学の臨床研究において、麻酔後のアレルギー反応を調べるため、麻酔1分後、2分後、4分後のように一定時間ごとにヒスタミン値を測定することがある。このようなデータを繰り返し測定データといい、その変化を薬物動態モデルなどに適合させ、どのような処置（前投薬として抗ヒスタミン薬の投与など）を行えば、ヒスタミン値を抑制できるか、最大値がどの程度になるかなどを知ることが重要である。また、薬物動態において、最大値と最大となる時点を同時に推定することも興味のある問題である。このような問題を数学的に定式化（モデル化）し、データ解析へ実用できるような繰り返し測定値に対する統計的推測法が必要とされてきた。また、処置を要する患者の処置前の計測値と処置後の計測値のような多次元データと処置を要しない患者の一次元データによる比較の問題のような次元の異なるデータをもとにした多重比較の問題の解決も重要である。これらの問題においては、患者ごとによる影響などの個体変動を考慮することも必要であるので、ランダム効果や混合効果をもつモデルの推測へと発展させることが応用には不可欠である。

また、患者群（処置群）とコントロール群では、データのバラツキが違っている場合も少なくないので、誤差分散が異なるときの推測法を研究することも必要であるし、常にデータとして計画通りに取得できないこともあるので、欠測値があるときの推測法について研究することも重要である。

2. 研究の目的

繰り返し測定データに対する、混合効果またはランダム効果をもつ線形や非線形モデルにおいて、誤差の正規性や等分散など従来の条件を緩和したときのパラメータの信頼区間の構成などの統計的推測について研究することが目的である。特に、誤差分散の同等性が成り立たないような状況においては、線形モデルのもとでは、いくつかの成果も挙げられているが、非線形モデルのもとでは、成果はそれほど多くない。このような状況を考慮しつつ、具体的には、モデルのパラメータやパラメータの関数の信頼領域を近似的に与え、その精度を計算機によるシミュレーションで検証することである。さらに、複数の母集団の比較のための多重比較へと発展させることも目的である。

もうひとつの目的は、コントロールとの多重比較において、処置群に相関がある場合の

平均の差の同時信頼区間の構成をすることである。処置群に相関があるということは多次元データと一次元データの比較の問題への適用が可能となるということである。

3. 研究の方法

線形モデルに関しては、まず正確な推測法が可能であるかを従来の研究をもとに検討し、それが困難である場合には、非線形モデルを含めた推測法をテラー展開などによるモデルやパラメータの関数の近似を用いて推測法を開発した。さらに、開発した推測法が実際の現場で適用できるようにしていった。たとえば、応用においては、母集団の比較をしたいことが多く、従来の Tukey 法や Dunnett 法などのよく知られた多重比較法と絡めた発展ができないかを考察しつつ研究した。

理論面に関しては、多変量統計解析や関連する統計量の分布について多くの成果を挙げている若木教授（広島大学）や瀬尾教授（東京理科大学）らと情報交換しつつ進めていった。この理論的成果をもとに実際の場面を想定した計算機によるシミュレーションで有用性を検証した。

また、実用面に関しては、九州大学歯学研究院の研究者と本研究課題と関連した統計的方法の臨床データへの適用について議論し、理論面に関する新たな問題の発展へと繋げていった。

4. 研究成果

非線形モデルの誤差分散が異なる場合のパラメータやその関数の近似信頼領域をテラー展開などによって与え、さらにランダム効果の共分散行列が異なる場合の二標本問題へと拡張しパラメータの関数の差の信頼区間を Welch 流に近似し、それらの近似が良好であることをシミュレーションにより検証したのが、雑誌論文②である。

また、一変量正規分布の平均と多変量正規分布の平均ベクトルの各成分との同時信頼区間を雑誌論文①と学会発表①で与えた。ここでは多変量正規分布の共分散行列が一樣共分散の構造をもつ場合で考察しており、コントロールとの多重比較に用いられる Dunnett 法を修正することにより同時信頼区間の構成することができた。さらに、雑誌論文①では多変量正規分布の平均ベクトルの成分のすべてが一変量正規分布の平均と等しいかの検定も尤度比をもとにして検定統計量を導出し、検定統計量の分布に対する漸

近展開も与えている。雑誌論文①は同時信頼区間、検定ともに近似によるものであるので、シミュレーションによる検証を行い、それほど大きくない標本数でも近似が良好であることがわかった。また、相関係数の推定においては、欠測値がある場合の相関係数の推定問題と類似の方程式が導かれることも判明した。

追加的な成果として、多標本問題でランダム効果をもつ線形または非線形モデルが平行である場合における多重比較で、すべてのペアの水準差の同時信頼区間を近似的に与え、その近似精度が良好であることをシミュレーションにより検証したのが雑誌論文⑤および学会発表②、③である。ここでは、理論面で水準差の推定量やその分散の推定に関して必要となる共分散行列として現れるWishart行列の自由度の近似を与え、同時信頼区間の構成においてTukey法が近似的に適用できることを示した。また、応用として肥満患者やコントロール群の耐糖試験による血漿リン酸値の比較を例として挙げている。

また、学会発表④、⑥では、個体ごとの誤差分散が異なる場合のパラメータの推定量を平均2乗誤差の観点で考察し、それをもとにパラメータの信頼領域について提案されていた近似を改良した。学会発表⑤では、繰返し測定データで、よく見かける欠測値がある場合で、しかもランダム効果をもつときのプロフィール分析について考察した。ここでは、欠測値が単調である場合は、平行性の検定においては近似によらない精確な推測が可能であることを示し、検出力についても考察した。また、平行性のもとでの水準差の検定では、テーラー展開により検定統計量の分布の近似を与え、シミュレーションにより近似の良さを検討し、それほど多くない標本数でも近似が良好であることがわかった。

歯学データへの応用としては雑誌論文④、⑥があり、ここでは骨格などによる患者群の多重比較をデータ解析に適用している。この研究においては、年代と患者群の組み合わせによりグループ分けしたときのグループごとの比較となったが、患者ごとに追跡調査をして経時的にデータの取得をすれば、繰返し測定データとして扱うことができるので、さらに詳細な比較も可能となることを課題として現場に提供できたし、本研究のさらなる発展へとつなげることもできた。

また、繰返し測定データの解析の基礎となる多変量統計解析において、分布の近似を与える漸近展開や標本数の設定のもととなるヘテロセダスティック法に関するレビューを雑誌論文③でまとめた。

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)

[雑誌論文] (計 6件)

- ① T. Furukatsu, D. Shimamoto, H. Hyakutake, On comparison of univariate normal mean and elements of multivariate normal mean, *Advances and Applications in Statistics*, 査読有, Vol. 16, 2010, 147-161.
- ② M. Sako and H. Hyakutake, Confidence regions of functions of parameters in a nonlinear repeated measurement model with mixed effects, *Journal of Combinatorics, Information & System Sciences*, 査読有, Vol. 36, 2011, 63-73.
- ③ 早川毅, 百武弘登, 故塩谷實教授の研究について, *日本統計学会誌*, 査読なし, 41巻, 2012, 475-483.
- ④ M. Yoshihara, M. Terajima, N. Yanagita, H. Hyakutake, R. Kanomi, T. Kitahara, I. Takahashi, Three-dimensional analysis of the pharyngeal airway morphology in growing Japanese girls with and without cleft lip and palate, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 査読有, Vol. 141, 2012, S92-S101.
- ⑤ Hiroto Hyakutake, Pairwise comparisons for parallel profile models with mixed effects, 査読有, Vol. 51, 2012, 67-73.
- ⑥ K. Nakamura, A. Hara, S. Nakata, H. Hyakutake, I. Takahashi, Relationship between the stability of muscle activity in the masseter muscle and craniofacial morphology, *Orthodontic Waves*, 査読有, in press.

[学会発表] (計 6件)

- ① 百武弘登, On comparison of univariate normal mean and elements of multivariate normal mean, 研究集会「統計的推測方法の理論的展開とその応用」, 2010年11月17-19日, 熊本大学.
- ② Hiroto Hyakutake, Pairwise comparisons for parallel profile models with mixed effects, *PROBASTAT 2011*, 2011年7月4-8日, Slovakia.
- ③ 百武弘登, Comparisons of parallel profile models with random effects, 研究集会「多変量解析の新展開」, 2012年月日, 那覇市.
- ④ 上田謙吾, 百武弘登, 誤差分散の異なるランダム効果モデルのパラメータ推定について, 研究集会「医学統計と数理の接

点を探る」, 2012年12月7-9日, 南山大学.

- ⑤ 沢津橋広平, 百武弘登, 欠測値がある場合のランダム効果モデルのプロフィール分析について, 研究集会「医学統計と数理の接点を探る」, 2012年12月7-9日, 南山大学.
- ⑥ 百武弘登, 上田謙吾, 誤差分散の異なるランダム効果モデルのパラメータ推定について, 日本数学会年会, 2013年3月20-23日, 京都大学.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

百武 弘登 (HYAKUTAKE HIROTO)
九州大学・大学院数理学研究院・准教授
研究者番号: 70181120

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: