

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22700297

研究課題名(和文) 経時データと生存時間データを有効に利用する統計手法の開発

研究課題名(英文) Development of statistical methods utilizing longitudinal data and time to event data effectively.

研究代表者

米本 孝二 (Yonemoto, Koji)

久留米大学・バイオ統計センター・講師

研究者番号：90398090

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：危険因子の疾患発症に与える影響について、その非線形性を柔軟に捉えるモデリングアルゴリズムを考え、数値実験にて性能を評価した。また生存時間データと経時データの同時モデリングを用いると regression dilution bias を削減できることを示し、観察研究において同時モデリングが有用である可能性を示した。また栄養疫学において食事パターンの抽出に縮小ランク回帰法を用いる際に、事前情報にバイオマーカーを用いると結果のバラツキが大きく、その一般化可能性に問題がありそうであることを示した。さらに疫学研究において、多くの実際の疫学研究に取り組み、国際誌に多くの論文が掲載された。

研究成果の概要(英文)：For effect of risk factors on development of diseases, we proposed a modeling algorithm which can detect nonlinearity of the effect and confirmed performance of it by a simulation study. We showed that using joint modeling can reduce effect of regression dilution bias, i.e., joint modeling may be useful for observational studies. In nutrition epidemiology, variability of dietary patterns extracted by using reduced rank regression with biomarkers is large so generalizability of the pattern may be problematic. Moreover, we conducted many epidemiological studies, and many papers were published in international journals.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：同時モデリング 非線形 縮小ランク回帰法 疫学 生存時間データ 栄養疫学 経時データ

1. 研究開始当初の背景

(1)多くの疫学研究では、各被験者の健康診断のデータは繰り返し測定され、特定の疾患の発症や死亡の情報も記録される。繰り返し測定される経時データのある疾患発症までの時間に与える影響の評価として、従来は繰り返し測定データを時間依存共変量としてCoxの比例ハザードモデルに組み込むことで解析が行われていた。しかし、比例ハザードモデルは、共変量が誤差なく正確に全員に対し測定されていることが要求される。そこで生存時間データと経時データの同時モデリング手法の開発が行われてきているが、その応用は介入研究に偏っており、観察研究において同時モデリングが有効であるかどうかはよく分かっていない。また、統計モデルの構築において、従来のアルゴリズムでは危険因子が疾患発症に与える影響について非線形な関連が必ずしもきちんとならなく捉えることが出来ていない。

(2)栄養疫学の世界では疾患に関与する食事パターンの抽出がトピックとなっている。これまでは集団における食事パターンの解析として因子分析やクラスターリングを用いた方法が多用されていたが、これらの方法は集団としての食事パターンに着目しており、必ずしも疾患発症に関与する食事パターンの抽出に成功していなかった。そこでHoffmannらは疾患発症に関与することが分かっている栄養素やバイオマーカーの情報を有効に利用するために食事パターンの解析に縮小ランク回帰法を用いることを提案した。しかし、この方法の性能について詳細な研究は少ない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、疫学データの解析において、蓄積された情報の有効な利用法を確立し、精度の高い危険因子の探索や評価を可能にすることである。そのために次の事項について明らかにすることを目的とした。

(1)非線形性を柔軟に捉えるモデリングアルゴリズムの開発。

(2)観察研究における同時モデリング手法の可能性の評価。

(3)栄養疫学で食事パターンの解析において近年情報の有効利用法として良く用いられている縮小ランク回帰法の拡張。

3. 研究の方法

(1)人工的に数値実験データを生成し、そのデータに対して従来のアルゴリズムと非線形性を捉えるために考えたアルゴリズムを適用し、結果を比較した。

(2)疫学研究におけるデータの特徴を考え、数

値実験にて同時モデリングを用いた結果と従来の方法を用いた結果を比較した。

(3)栄養疫学の実データを用い、そのデータからランダムにサンプリングを行い、縮小ランク回帰法において栄養素を事前情報に用いた場合、バイオマーカーを事前情報に用いた場合の2通りの方法の解析を行い、結果の再現性を評価した。

(4)実データから新たな問題意識を発掘するために、実際の疫学研究に取り組んだ。

4. 研究成果

(1)非線形性を柔軟に捉えることが可能なモデル選択アルゴリズムの開発を行った。従来のモデル選択アルゴリズムは、変数を1つずつ追加、あるいは削除してモデルの当てはまりが改善したかどうかを評価している。また非線形な関連を捉えるためにスプラインを用いることは多いが、上記アルゴリズムに従い、まず線形な影響が評価され、線形な影響が選択された後にスプラインを用いた非線形性を考慮する。しただけでその因子などはその影響をきちんとして評価できないので、私は最初線形な影響も同時に評価するたためなく、非線形な影響も同時に評価するたために変数の増加、削減を必ずしも変数1つずつに限定しない方法を考案し、数値実験でその性能を評価した。その結果、従来の方では線形な影響が適切に捉えられなかったが、このアルゴリズムではその影響をきちんとして評価することができた。この方法を応用し、疫学データに柔軟にこの方法を適用し、疾患への影響を考慮が可能なため、この結果は今後モデリングにおいて重要な意味を持っている。

(2)疫学研究において回帰モデルの係数を評価する際に因果関係希釈バイアスの影響を考慮する必要があるが、同時モデルを用いることでそのバイアスを小さくすることが出来ると考えられる。その予想を検証するため1つの生存時間データ、1つの経時データという簡単な場合を用いて同時モデリングを実行し、同時モデリングを用いる場合と用いない場合で結果を比較した。上記予想通り、バイアスが除去されることもあり、同時モデリングを用いた方が興味のある変数の影響をより強くクリアに検出することが出来た。このことは観察研究においても同時モデリングを使用することで、よりバイアスのない解析が可能であることを示しており、非常にインパクトのある結果であると思われる。

(3)栄養疫学では事前情報に栄養素を用いる場合、栄養素は食品摂取量から計算されているので食品摂取量と栄養素の量は直接関連している。しかし、人は同じ内容で同じ量の食事を摂取したとしても、その人の体質や生活習慣により代謝や吸収が異なる。従って栄養素よりもバイオマーカーを事前情報に用いたほうが、疾患発症に関与する食事パター

ンの抽出がより可能なのではないかと考えた。また通常の縮小ランク回帰法は、人による取り込まれ方の違いを考慮に入れず、事前情報に対する食事の影響は一定という仮定の下で解析されるところに問題があると考え、栄養学的に代謝・吸収に影響を与えると考えられるタバコや飲酒の有無を考慮に入れた食事パターンの解析法を開発しようと考えた。そこでまず飲酒の有無別、喫煙の有無別に集団を分け、縮小ランク回帰法を適用すると、集団を分けないときと比べて性能が良かった。そのことを統計的に評価するために、喫煙の有無別、飲酒の有無別と同じサンプルサイズのサンプルを集団全体からランダムサンプルを行い、そのランダムサンプルに手法を適用し性能を評価すると、その性能は非常に安定して折らずバラツキが非常に大きいことが分かった。したがって、飲酒、喫煙を考慮に入れた事が結果を良くしたのではなく、単に広いバラツキの中で偶然性能の良い結果が出てきた可能性があることが分かった。このことを更に掘り下げ、なぜバイオマーカーを用いるとこんなに結果のバラツキが大きいのかを考えた。その結果として、バイオマーカーは食事だけでなく多くの他の要因も影響を与えており、食事で説明できる部分が小さいこと、また食事がバイオマーカーに与える影響が非常に多様でそのことを捉えるにはとても大きなサンプルサイズが必要なのではと考えた。つまり栄養疫学の世界において良く出てくるようなサンプルサイズではバイオマーカーを用いた場合はとても不安定なのではないかと考えた。そこで事前情報に栄養素を用いる方法とバイオマーカーを用いる方法をランダムサンプルに適用し、その性能を比較すると、栄養素を用いる方法は結果のバラツキが小さく、一般化可能性が高いことが分かったが、バイオマーカーを用いる場合は結果のバラツキが大きく、一般化可能性が低いことが分かった。この結果は、栄養疫学においてバイオマーカーを事前情報に用いるときは注意が必要であることを示しており、近年の食事パターン抽出法で中心的役割を果たしている縮小ランク回帰法の安易な使用に警笛を鳴らす重要な結果であると考えられる。

(4)生活習慣病の疫学研究に数多く取り組み、研究成果が論文として国際誌に掲載された。

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20件)

Izumaru K., Ninomiya T., Nagata M. 他 7 名 (6 番目) Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and the development of kidney dysfunction in a Japanese community: the Hisayama

Study, *Circulation Journal*, 査読有り, 78: 732-737, 2014, doi:10.1253/circj.CJ-13-0422

Sekita A., Arima H., Ninomiya T. 他 10 名 (9 番目) Elevated depressive symptoms in metabolic syndrome in a general population of Japanese men: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 査読有り, 13, 862, 2013, doi:10.1186/1471-2458-13-862

Sanada S., Futami K., Terada A. 他 9 名 (4 番目) RECQL1 DNA Repair Helicase: A Potential Therapeutic Target and a Proliferative Marker against Ovarian Cancer. *Plos One*, 査読有り, Volume 8, 8, 1-8, 2013, doi:10.1371/journal.pone.0072820

Yutani S., Komatsu N., Yoshitomi M. 他 8 名 (5 番目) A Phase II study of personalized peptide vaccination for chemotherapy-resistant advanced pancreatic cancer patients., *Oncology Report*, 査読有り, 30, 1094-1100, 2013, doi: 10.3892/or.2013.2556

Fukuhara M., Arima H., Ninomiya T. 他 10 名 (7 番目) White-Coat and Masked Hypertension Are Associated With Carotid Atherosclerosis in a General Population: The Hisayama Study. *Stroke*, 査読有り, 44:1512-1517, 2013, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000704

Hata J., Ninomiya T., Hirakawa Y. 他 11 名 (11 番目) Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half century data from the Hisayama Study, 1961-2009. *Circulation*, 査読有り, 128:1198-1205, 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002424

Ozawa M., Ninomiya T., Ohara T. 他 6 名 (7 番目) Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 査読有り, 97:1076-1082, 2013, doi: 10.3945/ajcn.112.045575

Okamura K., Nagata N., Wakamatsu K. 他 5 名 (4 番目) Hypoalbuminemia and lymphocytopenia are predictive risk factors for in-hospital mortality in patients with tuberculosis. *Internal Medicine*, 査読有り, 52:439-444, 2013, DOI:10.2169/internalmedicine.52.8158

Narazaki K., Nofuji Y., Honda T. 他 3 名 (5 番目) Normative Data for the Montreal Cognitive Assessment in a Japanese Community-Dwelling Older

Population. Neuroepidemiology, 査読有り, 40:23-29, 2013, DOI: 10.1159/000339753

Shikata K., Ninomiya T., Yonemoto K. 他 8 名, Optimal cutoff value of the serum pepsinogen level for prediction of gastric cancer incidence: the Hisayama Study. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 査読有り, 47(6):669-675, 2012, DOI: 10.3109/00365521.2012.658855

Kaji R., Takedatsu H., Okabe Y. 他 6 名(6 番目) Serum IgG4 was Associated with the number and the distribution of the extrapancreatic lesions in type 1 Autoimmune Pancreatitis Patients. Journal of gastroenterology and hepatology, 査読有り, vol27, issue 2, 268-272, 2012, doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06933.x

Iida M., Ikeda F., Ninomiya T. 他 6 名(4 番目) White Blood Cell Count and Risk of Gastric Cancer Incidence in a General Japanese Population: the Hisayama Study. DOI: 10.1093/aje/kwr345

Doi N., Sakamoto T., Sonoda Y. 他 4 名(5 番目) Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes. GRAEFES ARCHIVE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY, 査読有り, 250,71-78,2012, doi: 10.1007/s00417-011-1777-7

Koike K., Fukami K., Yonemoto K. 他 9 名, A new vasculitis activity score for predicting death in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis patients. American Journal of Nephrology, 査読有り, 35, 1-6, 2012, DOI: 10.1159/000334357

Fukuhara M., Arima H., Ninomiya T. 他 7 名(5 番目) Impact of Lower Range of Prehypertension on Cardiovascular Events in a General Population: the Hisayama Study. Journal of Hypertension, 査読有り, 30, 893-900, 2012, DOI:10.1097/HJH.0b013e328351d380

Yonemoto K., Doi Y., Hata J. 他 6 名, Body mass index and stroke incidence in a Japanese community: the Hisayama study. Hypertension Research, 査読有り, 34, 274-279, 2011, doi:10.1038/hr.2010.220

Yasuda M., Kiyohara W., Wang JJ. 他 5 名(5 番目) High serum bilirubin

levels and diabetic retinopathy the Hisayama Study. Ophthalmology, 査読有り, 118:1423-1428, 2011, doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.009

Sekita A., Ninomiya T., Tanizaki Y. 他 9 名(6 番目) Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA, 査読有り, 122: 319-325, 2010, DOI: 10.1111/j.1600-0447.2010.01587.x

Maebuchi D., Arima H., Doi Y. 他 8 名(5 番目) QT interval prolongation and the risks of stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Hypertens Research, 査読有り, 33: 916-921, 2010, doi:10.1038/hr.2010.88

Matsushita T., Umeno J. Hirakawa Y. 他 11 名(4 番目) Association study of the polymorphisms on chromosome 12p13 with atherothrombotic stroke in the Japanese population. Journal of Human Genetics, 査読有り, 55: 473-476, 2010, doi:10.1038/jhg.2010.45

[学会発表](計12件)

榎崎兼司, 地域在住高齢者における臨床前認知機能マーカーとしての体力指標の可能性, 運動疫学研究会, 2013年9月20日, 国立健康・栄養研究所

加藤光次, BKV サブタイプ3型が同種造血幹細胞移植後出血性膀胱炎の発症リスクである: 福岡骨髄移植グループ(FBMTG)の検討, 日本造血細胞移植学会, 2013年3月9日, 石川県金沢市

角南一貴, 骨髄腫細胞で検出される遺伝子変異の臨床的意義(JSCT-MM05付随研究), 日本造血細胞移植学会, 2013年3月8日, 石川県金沢市

Kato K., BK Virus Subtype III Is Associated with Hemorrhagic Cystitis After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. BMT Tandem Meetings, 2013年2月14日, Salt Lake City, USA.

Yonemoto K., Statistical Analysis Methods in the Hisayama Study. The 18th Hiroshima International Symposium "Additional factors in Hiroshima radiation effects due to atomic bomb--Biophysical and biometrical challenges to assessing health hazard--", 2013年1月31日, 広島県

小松誠和, 再燃前立腺がんに対するテーラーメイドペプチドワクチン臨床試験参加患者末梢血単核球における遺伝子発現解析, 第71回日本癌学会, 2012年9月19日-21日, 札幌

Narazaki K., Associations Of Physical Activity And Fitness With Cognitive Status In Community-dwelling Older Adults. American College of Sports Medicine, 2012年6月2日, San Francisco
廣瀬 靖光, 食道扁平上皮癌における18F-FDG 集積と biological parameter 関連性の検討, JRC2012, 2012年4月14日, パシフィコ横浜

志方健太郎, 将来の胃癌発症予測のための血清ペプシノゲンのカットオフ値の検討: 久山町研究, 第21回日本疫学会総会, 2011年1月21日, 札幌市

Fukuhara M., The impact of blood pressure on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. The 23rd scientific meeting of the international society of hypertension, 2010年9月28日, Vancouver Canada

Yasuda M., High serum bilirubin levels and diabetic retinopathy: the Hisayama Study. The third joint meeting of China-Korea-Japan ophthalmologists, 2010年9月14日-15日, 北京

川村良一, 地域一般住民における血中レジスチンと慢性腎臓病(CKD)の関係: 久山町研究. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会, 2010年5月27日, 岡山市

〔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

米本 孝二 (YONEMOTO Koji)
久留米大学・バイオ統計センター・講師
研究者番号: 90398090

(2) 研究分担者 ()

研究者番号:

(3) 連携研究者 ()

研究者番号: