

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：11101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700336

研究課題名(和文) 不完全観測下でのCox型計数過程モデルにおける3タイプ尤度推測の統合と用途開発

研究課題名(英文) Unification of three-type likelihood-inferences and its application development in Cox-type counting processes model under incomplete data

研究代表者

杉本 知之 (Sugimoto, Tomoyuki)

弘前大学・理工学研究科・准教授

研究者番号：70324829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円、(間接経費) 780,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、臨床医学などにおいて、ある疾患にかかった患者の治療法や予後因子の影響を統計的に評価するためのデータ解析のツールとしてよく利用されるCox回帰モデルのさらなる有意義な適用と展開を意図して、いくつかの様式の不完全データを伴う場合において未解決である統計的推測の理論と方法の研究を行った。この統計推測において生じる3タイプの部分尤度の性質と役割、およびこれらの3タイプ尤度の相互関係を、理論とその応用の観点で明らかにするための研究を行った。

研究成果の概要(英文)：In this research, we studied the statistical inference theory and statistical methods outstanding in several situations accompanied with incomplete data, in order to create further useful applications and developments of the Cox regression models, which are often used as a tool for data analysis to evaluate the effect of patient's treatment or prognosis factors statistically in the area of clinical medicine, and so on. We investigated the properties and roles on the three types of partial likelihoods, and their relationships to elucidate them in terms of theory and applications.

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：統計的推測 統計数学 データ分析 生存時間解析 統計解析 点過程論

1. 研究開始当初の背景

事象時間データとは、関心のあるイベントを経験するまでの時間を応答として観察して得られるデータであり、Cox 回帰モデルは、事象時間のデータの統計解析のために、現在、必要不可欠なツールとなっている。

Cox 回帰の統計推測の基礎理論が整備されるとともに、Cox 回帰モデルを基盤にして、実地の問題に適合するように、データの守備範囲の拡大がなされてきた。ただし、実地における有意義な拡張を与えるような Cox 型計数過程モデルを定式化しても、その想定モデルにデータをあてはめるとき、不完全観測データを伴う形で推測しなければならない問題を伴うことが多く、未解決な統計的推測の課題が存在している。

2. 研究の目的

本研究目的は、Cox モデルの適用を拡張するため、不完全観測を伴うときの Cox 型計数過程モデルのより有益な統計的推測の展開を得ることである。とくに、このとき生じる 3 タイプの部分尤度の性質と役割、およびこれらの 3 タイプ尤度の相互関係を、統計理論とその応用の観点で明らかにし、そして、3 タイプ尤度の長所を活かした、統計解析への用途開発を行うことを目的としている。これらの研究は、実地において、有意義な現象を扱う Cox 型計数過程モデルをとりあげて行い、各モデルの特徴にあわせ、データ解析のために有益なツールの開発を行っていく。

3. 研究の方法

重要な現象をとり扱う Cox 型計数過程モデル

(1) 治癒混合 Cox 回帰モデル (異質な二つの潜在母集団をもつ場合)、

(2) 2 重中途打ち切りデータ、もしくはこの一般形としての区間中途打ち切りデータを伴う Cox モデル、

(3) 死因を必ずしも特定できないような不完全観測を伴う競合リスク問題の Cox モデル
(4) 欠測もしくは不完全観測の共変量をもつ Cox モデル

をとりあげて、本研究を遂行する。3 タイプの尤度『MPL:周辺部分尤度』、『PPL:疑似部分尤度』、『SPL:セミパラメトリック・周辺プロフィール尤度』の互いの関係を明らかにするために、ハザード関数上の無限次元積分に対する Laplace 原理や、スコア関数の前進と後退からなるマルチンゲール分解の数理的方法を研究する。これらの研究の中で、各尤度からの推定量の性質を、漸近論および有限標本挙動の両側面から提示する。また、本研究に関連する文献の収集を行い、計算プログラム開発を行。3 タイプ尤度の関係と互いの長所を活用し、いくつかの Cox 型計数過程モデル

ルに対して、例えば、安定した最適化計算法を開発すること、実地においてより有意義な 2 標本検定法の研究と開発、無限行列表現を回避し計算可能な漸近分散公式と区間推定法の導出、モデル点検法などのデータ解析の用途開発を行う。

4. 研究成果

いくつかの Cox 型計数過程モデル、治癒混合モデル、2 重中途打ち切りデータ、相対生存時間 Cox モデルに関する統計的推測をとりあげて、3 タイプ部分尤度を統合するための数理的基盤整備の研究を実施した。

2 重中途打ち切りデータに対する周辺プロフィール尤度の Fisher 行列の逆行列の方法と漸近理論の定式化を行った研究結果を発展させて、3 重対角行列の新たな逆行列公式が定式化された。この逆行列公式は、ノンパラメトリック推測に現れる高次元の Fisher 情報行列の逆行列計算などにおいて、計算効率の良さや極限形式を研究しやすい利点をもつことが示された。同様に、周辺プロフィール尤度の Fisher 行列の漸近理論の定式化を行った研究結果を発展させて 2 重中途打ち切りデータのマルチンゲール接近法を定式化し、前進と後退のマルチンゲール接近法を定式化し、ノンパラメトリック最尤推定量 (NPMLE) の漸近分布が前進と後退の Gaussian マルチンゲールの重ね合わせ和になることを明らかにした。さらに、この結果を用いて、ノンパラメトリック最尤推定量の分散共分散推定量がある陽的な表示形式が得られることがわかった。これは疑似部分尤度と周辺プロフィール尤度を結びつけるための重要な結果の一つである。

不完全観測をともういくつかの Cox 型計数過程モデルに対して、ハザード関数上の高次元 Laplace 原理を確立するための基礎研究として、周辺部分尤度の漸近収束を保証するための $\{0, 1\}^n$ 上の部分過程理論の研究を行い、その理論的結果が定式化された。そして、さらに、周辺部分尤度の Laplace 近似の残余項の評価計算とその理論研究を行い、周辺部分尤度と周辺プロフィール尤度を結びつける重要な関係を得ることができた。また、数値実験を行い、周辺部分尤度から自然に得られる経路積分型のハザード推定量と、周辺プロフィール尤度から非線形 Fredholm 型方程式を解くことで得られるハザード推定量が非常によく似た推定量であることを確認し、その評価を行った。

上記のような研究に並行して、データ解析のために有益ないくつかのツールの新たな開発を行っている。たとえば、安定した最適化計算法の開発、実地においてより有意義な 2 標本検定法の研究、無限行列表現を回避し

計算可能な漸近分散公式と区間推定法の導出などである。また、相対生存モデルにおいて、Survival 回帰樹木法を開発を行い、生存関数のノンパラメトリック推定法の研究を行い、EM アルゴリズムに基づく推定法と周辺プロフィール尤度に基づく推定法を開発した。また、二つの事象時間データがコンピュータ型の相関構造をもつ場合を考え、それが無競争リスク問題として観察される場合における、2 変量ログランク統計量の挙動についての理論的研究を行い、その結果に基づいて、実践的な応用として、標本サイズ計算法を提案することができた。

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 8 件)

1. Sugimoto, T. Asymptotic distribution of the nonparametric distribution estimator based on a martingale approach in doubly censored data. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, **65**, 859-888, 2013, 査読有
DOI: 10.1007/s10463-012-0395-4
2. Sugimoto, T., Sozu, T., Hamasaki, T. & Evans, S. R. A logrank test-based method for sizing clinical trials with two co-primary time-to-events endpoints. *Biostatistics*, **14**, 409-421, 2013, 査読有
DOI: 10.1093/biostatistics/kxs057
3. Sugimoto, T. On consistencies of the profile likelihood estimators and their derivatives of the distribution function in doubly censored data. *Communications in Statistics -Theory and Methods*, **42**, 2741-2757, 2013, 査読有
DOI: 10.1080/03610926.2011.581781
4. Hamasaki, T., Sugimoto, T., Evans, S. R. & Sozu, T. Sample size determination for clinical trials with co-primary outcomes: Exponential event-times. *Pharmaceutical Statistics*, **12**, 28-34, 2013, 査読有
DOI:10.1002/pst.1545.
5. Sugimoto, T. On an inverse formula of a tridiagonal matrix. *Operators and Matrices*, **6**, 465-480, 2012, 査読有
DOI: dx.doi.org/10.7153/oam-06-30
6. Sugimoto, T., Sozu, T. & Hamasaki, T. A convenient formula for sample size calculations in clinical trials with multiple co-primary continuous endpoints *Pharmaceutical Statistics*,

11, 118-128, 2012, 査読有

DOI: 10.1002/pst.505

7. Sugimoto, T. A Wald-type variance estimation for the nonparametric distribution estimators for doubly censored data. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, **63**, 645-670, 2011, 査読有
DOI: 10.1007/s10463-009-0251-3
8. 伊藤ゆり・杉本知之「地域がん登録資料に基づくがん患者の治癒確率の推定」統計数理, **59**, 287-300, 2011, 査読有

[学会発表] (計 3 件)

①Sugimoto T. & Ito Y. "Relative survival trees with application to cancer registry data" *34th Annual conference of the International Society for Clinical Biostatistics*, Abstract Book C4.1, 2013.

②Komukai S., Sugimoto T., Hattori S. & Ito Y. "Semiparametric maximum likelihood estimation for relative survival rate" *34th Annual conference of the International Society for Clinical Biostatistics*, Abstract Book C4.4, 2013.

③Hamasaki T., Sugimoto T., Sozu T. & Evans S. R. "Sample size considerations when using two time-to-event outcomes for comparing two interventions in clinical trials" *ASA's Joint Statistical Meetings*, 2013

[図書] (計 1 件)

- ① 下川敏雄・杉本知之・後藤昌司「樹木構造接近法」共立出版, 228p, 2013, 査読有り

[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
<http://www.st.hirosaki-u.ac.jp/~sugimoto/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉本 知之 (Sugimoto, Tomoyuki)
弘前大学・大学院理工学研究科・准教授
研究者番号：70324829

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：