

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：82723

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25400206

研究課題名(和文)混合効果モデルにおける統計的推測

研究課題名(英文)Statistical inference in the mixed effects model

研究代表者

百武 弘登 (Hyakutake, Hiroto)

防衛大学校(総合教育学群、人文社会科学群、応用科学群、電気情報学群及びシステム工・総合教育学群・教授)

研究者番号：70181120

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：医学などの臨床データには、個体差による影響があるものが少なくない。そこで、個体差も考慮にいたランダム効果をもつモデルの推測について、二群の比較のための信頼区間の構成の方法を近似的に与えた。得られた成果は、実用場面を想定して、誤差の分散が異なる場合や欠測データがある場合などを前提としたものであり、提案した近似信頼区間の精度をシミュレーションにより検証している。さらに、矯正歯科学における臨床データの統計解析もしている。

研究成果の概要(英文)：There are individual difference in clinical data, hence we consider statistical inference for the random effects model. In two sample problem, we give approximated confidence intervals, when the error variances are different. We also give the exact test for parallelism with missing data and an approximated confidence interval of the level difference under parallel profile model. Applications to clinical data analysis of dental measurements are given.

研究分野：統計学

キーワード：数理統計学 線形モデル ランダム効果 信頼区間 矯正歯科学

1. 研究開始当初の背景

臨床データなどでは、個体差による影響を考慮して解析することが必要とされることがあり、ランダム効果をもつ混合効果モデルにおける推測が重要であるが、従来の研究では、推定法の開発は盛んになされてきたが、臨床データを統計解析する現場において必要とされる仮設検定や区間推定についての研究は十分ではなかった。また、九州大学歯学研究院の研究者との交流があり、そのなかで臨床データの統計解析が従来の方法では対応できないことがわかり、具体的な統計的推測の開発が求められていると感じたことが背景にある。矯正歯科学の臨床研究において、顎の骨や気道などの測定はCT画像によりなされる。下顎骨と気道の大きさには相関があることがわかっており、矯正により下顎骨の大きさが変化したときの気道への影響を臨床データにより統計的に推測することも重要である。しかし、画像により下顎骨の長さを測定するとき、同じ部位でも測定ごとに違った値となる。熟練の研究者であれば、測定値のバラツキは小さいが、経験の浅い歯科医は測定値のバラツキが大きくなる傾向があることが、事前研究によりわかっている。このため、ランダム効果の分散やモデル誤差の分散が母集団ごとに異なる場合の推測法の開発が重要となる。また、下顎骨を説明変数、気道を被説明変数とした回帰分析では、測定誤差を考察することになる。さらには、計画通りにデータを取得できない場合もあることから、欠測値があるときの推測について研究することも必要とされる。

2. 研究の目的

ランダム効果をもつ混合効果モデルにおけるパラメータの推測において、誤差が等分散であることやランダム効果の分散に関する従来の条件を緩和したときについて研究することが目的である。特に、コントロール群と処置群の比較においては、場面によっては、誤差分散の同等性が仮定できないことがあり、このような場合のパラメータの比較のための信頼区間の構成や検定などを、実用できるような形式で与えることが目的となる。ただし、信頼区間は近似的に与えるので、近似の精度をシミュレーションにより検証する。当面は二標本問題について考察するが、可能であれば、多重比較へと拡張することも検討する。

もうひとつの目的は、欠測データがある場合において、ランダム効果をもつモデルの比較のための信頼区間の構成などの統計的推測を与えることである。実際、臨床データの解析の現場では、転院などにより途中からのデータが欠測となっているような患者のデータは除去されることが少なくない。しかし、

このようなデータも活用することで、より効率の良い推測法が与えられることが期待されるので、大きな成果となる。

さらに、九州大学歯学研究院の研究者と臨床データの統計解析に関する討論の中から、本研究課題の応用へさらなる発展や新たな課題につなげつつ、データ解析をしていくことも目的である。

3. 研究の方法

ランダム効果をもつ統計モデルのパラメータの信頼区間の構成については、まず正確な構成が可能であるかを若木教授(広島大学)や瀬尾教授(東京理科大学)などの関連する研究者との情報交換や文献調査により検討し、それが困難である場合は、統計量の分布に対するテラー展開などによる近似を用いた推測法を提案する。多変量正規母集団の二標本問題について、Koizumi and Seo (2009, J. Jpn. Soc. Comp. Statist.) による欠測値がある場合に対して提案された正確な検定法を、ランダム効果をもつモデルのプロファイル分析への適用へと発展させることを検討する。また、誤差分散が異なる場合においては、古典的ではあるが、データ解析の現場でも受け入れやすいと思われる Welch の方法をランダム効果モデルにおけるパラメータの推測に取り入れることも検討する。二標本問題を中心に研究していくが、多重比較への発展も視野にいれて考察する。これには二宮准教授(九州大学)との情報交換とともに進めていく。

また、実用面を考慮するため高橋教授をはじめとする九州大学歯学研究院の研究者との臨床データの統計解析に関する情報収集や討論をしつつ、データ解析の現場において必要とされる数理的な側面を進展させていく。

4. 研究成果

二標本問題において、線形回帰モデルのパラメータベクトルの差の信頼領域を、誤差分散やランダム効果の分散が異なる場合において、いくつか提案した。モデルにおけるランダム効果は回帰パラメータに付加されているとした。実際の場面としては、同じ実験を異なる施設または測定者により結果が測定され、施設(測定者)ごとにデータのバラツキ具合に差があることを想定している。パラメータの推定量としては、Rukhin (2011, J. Statist. Plann. Inferences) が提案した最小二乗推定量の重み付き平均による推定量、本研究において Rukhin の推定量の重みを修正したもの、および通常の標本平均による推定量を考察した。これらを用いて、Yao (1965, Biometrika), Johansen (1980,

Biometrika), Yanagihara and Yuan (2005, Commun. Statist. Simula. Comput.)らが提案した Behrens- Fisher 問題における近似信頼領域を適用した。これら3つの信頼領域は、F 分布における自由度の近似の与え方に違いがある。本研究で考察している信頼領域においては、計算機によるシミュレーションの結果、Johansen による近似信頼領域に、重みを修正した推定量または通常の標本平均による推定量を用いた場合に、近似が良好であることがわかった。Rukhin による信頼領域は設定した信頼係数より信頼度が大きくなることも検証できた。この成果は雑誌論文 において公表している。

次の二標本問題における成果は、欠測データがある場合のプロフィール分析に関するものである。それぞれの正規母集団の平均ベクトルにランダム効果が付加されたときの平均に関する統計的推測として、2つの平均ベクトルの平行性の検定、平行性のもとでの平均の差(水準差)の信頼区間について考察した。ランダム効果を考慮にいれたときには、分散共分散行列が一樣共分散構造をもち、相関係数は非負となる。一樣共分散構造をもつ正規母集団の平均の検定については、Koizumi and Seo (2009, J. Jpn. Soc. Comp. Statist.) が欠測が単調である場合の精確な検定を与えている。平行性の検定に、この方法を適用できることを示したが、Koizumi and Seo は、2母集団の欠測状態をそろえることで近似によらない検定を提案しているため利用しない標本がある。このため、標本すべてを用いるように改良をして、精確な平行性の検定が与えられることを示した。さらに、平行性のもとでの水準差の信頼区間の構成を近似的に与えた。ここでは、ランダム効果の分散の推定量が負にならないように構成されるため、2つの推定量の最大を用いることになり、信頼区間に用いられる統計量の導出が困難であった。そのため、ランダム効果の分散の2つそれぞれの推定量を用いた場合の統計量の分布の近似をテラー展開により近似し、さらにどちらの分散推定量となるのかの確率を与え、それを導出した近似分布の重みとして、近似信頼区間の構成に適用した。また、シミュレーションにより近似の精度を検証した結果、欠測の状態による違いより、誤差分散とランダム効果の分散の違いによる影響がありそうだということがわかった。具体的には、ランダム効果の分散が誤差分散より小さいときは設定した信頼係数より信頼度は大きくなり、誤差分散より大きいときは設定した信頼係数より小さくなる傾向があることがわかった。これらの成果は、雑誌論文 と学会発表 で公表している。

矯正歯科学における臨床データの統計解析の応用として、雑誌論文 においては顎骨を含む頭蓋骨のいくつかの部分の長さや角度と顔の筋肉の動きについての相関分析を行い、雑誌論文 では不正咬合の患者と正常

者の笑顔のときの唇の動きを経時的に測定したデータをもとに、違いがあるかの検定をした。近年、矯正歯科においては審美性も考慮されるようになり、この笑顔に関する研究成果は注目され、掲載された当該年の学術誌においてダウンロード数の Top 5 となった。雑誌論文 , はインプラントに不都合が生じる要因を探るために、インプラント前の患者のデータを用いて、ロジスティック回帰による分析をした。また、成果としては挙がっていないが、矯正歯科学のデータはCTにより測定されることが多く、測定誤差が生じやすいことから、測定誤差がある場合の回帰パラメータの推測に関して結果を得たので、現在は、それをもとにした論文を執筆している。

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)

M.H. Albogha, T. Kitahara, M. Todo, H. Hyakutake and I. Takahashi, Predisposing factors for orthodontic mini-implant failure defined by bone strains in patient-specific element models, *Annals of Biomedical Engineering*, 査読有, vol. 44, 2016, 2948-2956.

K. Sawatsuhashi and H. Hyakutake, Profile analysis for random effects model in two sample problem with monotone missing, *Far East Journal of Theoretical Statistics*, 査読有, vol. 52, 2016, 235-251.

M.H. Albogha, T. Kitahara, M. Todo, H. Hyakutake and I. Takahashi, Maximum principal strain as a criterion for prediction of orthodontic mini-implants failure in subject-specific finite element models, *Angle Orthodontist*, 査読有, vol. 86, 2016, 24-31.

T. Nakamichi, T. Kitahara, Y. Iwase, H. Hyakutake and I. Takahashi, Three-dimensional dynamic evaluation of a posed smile in normal occlusion and Class II malocclusion, *Orthodontic Waves*, 査読有, vol. 72, 2013, 131-141.

K. Ueda and H. Hyakutake, Note on estimating parameters in heterogeneous random effects models for two sample problem, *Advances and Applications in Statistics*, 査読有, vol. 37, 2013, 187-193.

K. Nakamura, A. Hara, S. Nakata, H. Hyakutake and I. Takahashi, Relationship between the stability of muscle activity in the masseter muscle

and craniofacial morphology,
Orthodontic Waves, 査読有, vol. 72,
2013, 55-62.

[学会発表](計 1件)

K. Sawatsuhashi and H. Hyakutake,
Profile analysis for random effect
model with missing data, Kumamoto
International Symposium “High
Dimensional Statistical Analysis &
Quantile Analysis for Time Series,
2016年3月, 熊本大学.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

百武 弘登 (HYAKUTAKE, Hiroto)
防衛大学校・総合教育学群・教授
研究者番号: 70181120