

機関番号：37104

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20300099

研究課題名 (和文) 多状態生存時間データに対する関数分散分析法の開発と応用

研究課題名 (英文) Development of functional ANOVA models for multi-state survival data and its applications

研究代表者

柳川 堯 (YANAGAWA TAKASHI)

久留米大学・バイオ統計センター・教授

研究者番号：80029488

研究成果の概要 (和文) : セミマルコフ性の仮定を弱めたイベントヒストリーデータの新しい解析法を開発し, 医療データに適用して有用性を示した. 具体的には, 加速モデルを用い, 次の状態への推移までの時間の分布と推移確率の各々をスプライン関数で非線形化した共変量でモデル化する方法である. 従来の方法では, 推移時間と推移確率への共変量の影響を切り離れた評価はできなかったが, 開発した方法では可能となり, しかも非線形の影響まで評価できる.

研究成果の概要 (英文) : New method for the analysis of event history data is developed by weakening the assumption of Semi-Markov property and by modeling not only the waiting time of transition from a state to the other state, but also transition probability, separately, by means of covariates that are transformed by spline functions so that it enables to evaluate their non-linear effects. The method is applied to several medical data and its usefulness is demonstrated.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2009年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2010年度	3,300,000	990,000	4,290,000
総計	12,000,000	3,600,000	15,600,000

研究分野：情報科学

科研費の分科・細目：統計科学

キーワード：統計数学, 医療・福祉, 社会医学

## 1. 研究開始当初の背景

多状態を推移する事象について, 一つの状態から他の状態に推移するまでの待時間の解析は, セミマルコフ性を仮定するとき限り妥当性が保証されるCox比例ハザードモデルを用いて行われていた.

## 2. 研究の目的

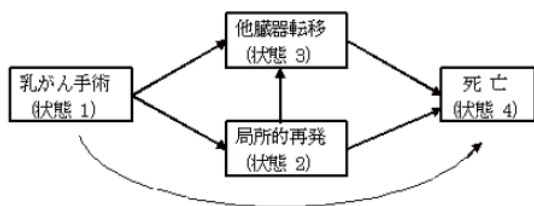
医療データには, セミマルコフ性の仮定は厳しすぎる. この仮定を弱め, かつ予後因子の非線形の影響をも調査できる解析法を開発し, 医療・福祉データに適用して, その有用性を明らかにする.

## 3. 研究の方法

加速的生存解析法を取り入れ, また予後因子の非線形の影響の解明にはスプライン関数を用いた関数分散分析手法を適用する.

## 4. 研究成果

(1) 多段階モデル (図参照) において, 任意の状態から他の状態に推移するまでの待ち時間に及ぼす予後因子の, 線形・非線形の影響を評価できるだけでなく, 推移確率に対する影響をも調査できる解析法が開発できた.



乳がん手術→死亡の多段階モデル

- (2) 開発した方法を在宅介護データ，心血管病をターゲットとする久山町研究の追跡データ，中学生の視力低下調査データに適用し有意義な結果を得た．開発した方法は，セミマルコフ性の仮定を弱めており，多様な医学データ，医療データに適用されることが期待できる．
- (3) 方法論開発の途上で生じた種々の理論的問題について，研究を実施し有意義な成果を得た．代表的な成果は以下のとおりである．
  - ・誤特定を前提とした Cox 回帰の重み付き推定方程式による推測法を提案し，理論的ならびに数値的な観点から正当化を行った（国際的学術専門誌に掲載）．
  - ・非線形モデルにおいて、情報量規準に基づきモデル選択を行う際の効率的な選択手法を開発し、胃癌患者からのデータに適用し、手法の有用性を示した．成果を、国際研究集会で発表した．
  - ・関連研究として、セミパラメトリック理論に基づく共変量調整法に関して、通常の logrank 検定に対する漸近相対効率の興味深い公式を導出し、それに基づいて無作為化臨床試験におけるモデル選択法を開発した．
  - ・層別された 2XJ 分割表に対する Mantel-Haenszel 法をセル度数がスパースな場合にも適用できるように拡張した（国際的学術専門誌に掲載）．
  - ・Mantel-Haenszel 法による層別された分割表解析における列カテゴリー選択のための情報量規準を構成した（国際的学術専門誌に掲載）．
  - ・カーネルロジスティック回帰のベイズ的変数選択理論を開発し、高次元データの非線形判別法として知られるサポートベクトルマシンの変数選択法に適用する方法を開発した（国際的学術専門誌に掲載）．
  - ・また、開発した方法をさらに発展させ病原性と共生性の毒性タンパク質に適用し、両者の差異を明らかにすることに成功した（2010 年情報処理学会論文賞受賞）．

- (4) 研究成果を解説した専門書を 3 冊出版して研究成果を公表した．
- (5) 海外で開催された国際会議で研究成果を発表するとともに、バイオ統計学久留米国際会議を 2 回開催(The 2<sup>nd</sup> Kurume Symposium on Biostatistics; Analysis of Longitudinal and Event History Data and Related Topics, 平成 20 年 2 月 25 日, 26 日, 27 日; The 3<sup>rd</sup> Kurume Symposium on Biostatistics; Analysis of Longitudinal Data and Related Topics, 平成 21 年 1 月 30 日, 31 日)して、国内外の研究者に対して研究成果の公表・普及を行った．

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 21 件)

- ① Yamashita, N., Nagata, E., Ohyama, T. and Yanagawa, T.: Modeling transition probabilities and duration time for event history data, 査読有, Bulletin of Informatics and Cybernetics, Vol. 42, 71-79, 2010.
- ② Hattori, S. and Yanagawa, T.: Mantel-Haenszel estimators for irregular sparse K2xJ tables, 査読有, Statistical Planning and Inference, 140, 2425-2432, 2010.
- ③ Kaba, Y., Kawaguchi, A. and Yanagawa, T.: An analysis of the risk factors of reduced visual acuity in male junior high school students using spline logistic model analysis method: findings of a cross-sectional study, 査読有, Japanese Journal of Public Health, Vol. 57, 165-174, 2010.
- ④ Yahara, K., Jiang, Y. and Yanagawa, T.: Computational identification of discriminating features of pathogenic and symbiotic type III selected effector proteins, 査読有, IPSJ Transaction on Bioinformatics, Vol. 3, 95-107, 2010.
- ⑤ Yonemoto, K.等 (10 名の著者のうち 5 番目): The effect of metabolic syndrome defined by various criteria on the development of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population, 査読有, Atherosclerosis 210, 249-255, 2010.
- ⑥ Jiang, Y. and Yanagawa, T.: Variable selection for support vector machine using the GBIC of the kernel logistic regression, 査読有, Bulletin of Informatics and Cybernetics, 42, 45-54, 2010.
- ⑦ Kakuma, T.等(11名の著者のうち9番目):

- Characteristic prefrontal blood volume patterns when imaging body type, high-calorie food, and mother-child attachment in childhood anorexia nervosa: A near infrared spectroscopy study, 査読有, Brain & Development, 32, 162-167, 2010.
- ⑧ Hattori, S.: Regression diagnostics of the semiparametric proportional rate model for irregularly-spaced repeated measurements, 査読有, Communications in Statistics, Theory and Methods, 38, 542-559, 2009.
- ⑨ 服部 聡: 生存時間解析におけるセミパラメトリック推測とその周辺, 査読有, 統計数理, 57, 119-138, 2009.
- ⑩ Hattori, S.: Approximate subject-deletion influence diagnostics for Inverse Probability of censoring Weighted (IPCW) method, 査読有, Statistics and Probability Letters, 79, 1833-1838, 2009.
- ⑪ Araki, Y. and Konishi, S.: Functional regression modeling via regularized Gaussian basis expansions, 査読有, Annals of the Institute of Statistical Mathematics, 61, 811-833, 2009.
- ⑫ Araki, Y. and Konishi, S.: Functional Logistic Discrimination Via Regularized Basis Expansions, 査読有, Communications in Statistics - Theory and Methods, 38, 2944-2957, 2009.
- ⑬ Yanagawa, T., Aoki, S. and Ohyama, T.: Diversity of human finger vein patterns and its application to personal identification, 査読有, Bulletin of Informatics and cybernetics, 41, 1-9, 2009.
- ⑭ Murotani, K., Aoyama, Y., Nagata, S. and Yanagawa, T.: Exact method for comparing two diagnostic tests with multiple readers based on categorical measurements, 査読有, Japanese Journal of Biostatistics, 30, 69-79, 2009.
- ⑮ Yonemoto, K. 等 (10名の著者のうち2番目): Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama Study, 査読有, Hypertens Res, 32, 11119-1122, 2009.
- ⑯ Yonemoto, K. 等 (10名の著者のうち4番目): Proposed criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence: the Hisayama Study, 査読有, Stroke, 40, 1187-1194, 2009.
- ⑰ Yonemoto, K. 等 (11名の著者のうち4番目): Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama Study, 査読有, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 80, 366-370, 2009.
- ⑱ Yasuda, M., Kiyohara, Y., Hata, Y., Arakawa, S., Yonemoto, K., Doi, Y., Iida, M., Ishibashi, T.: Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population the Hisayama study, 査読有, Ophthalmology, 116, 2135-2140, 2009.
- ⑲ Mukai, N., Doi, Y., Ninomiya, T., Hata, J., Yonemoto, K., Iwase, M., Iida, M., Kiyohara, Y.: Impact of metabolic syndrome compared with impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study, 査読有, Diabetes Care, 32, 2288-2293, 2009.
- ⑳ Kashihara, M., Azuma, K., Kawahara, A., Basaki, Y., Hattori, S., Yanagawa, T., Terazaki, Y., Takamori, S., Shirouzu, K., Aizawa, H., Nakano, K., Kage, M., Kuwano, M., and Ono, M.: , 査読有, Nuclear Y-box binding protein-1 (YB-1), a predictive marker of prognosis, is correlated with expression of HER2/ErbB2 and HER3/ErbB3 in non-small cell lung cancer, Journal of Thoracic Oncology, 1066-1074, 2009.
- 21 Kawaguchi, A., Yonemoto, K., Tanizaki, Y., kiyohara, Y., Yanagawa, T. and Truong, Y. K.: Application of functional ANOVA models for hazard regression to the Hisayama data, 査読有, Statistics in Medicine, 27, 3515-3527, 2008.
- [学会発表] (計10件)
- ① Araki, Y. and Yanagawa, T.: Regularized functional classification of the kinetic trace of developmental mouse retina, Australian Statistical Conference 2010, December 9, 2010, Perth, Australia.
- ② Hattori, S.: Estimation of treatment effect based on possibly misspecified Cox regression, International Biometric Conference, December 7, 2010, Florianopolis-SC, Brazil.
- ③ Yanagawa, T.: Collapsing ordered categories for detecting the emergence of toxic chemical by using dose-response curves, 2010 Joint

Statistical Meetings, American Statistical Society, August 3, 2010, Vancouver, Canada.

- ④ Yanagawa, T.: Statistical challenge on observational chaos, Japan-Russian Symposium on Stochastic Analysis of Advanced Statistical Models, Sept 17, 2009, Steklov Mathematical Institute, Moscow.
- ⑤ Hattori, S.: Comparing randomized groups based on accelerated failure time model, The 1<sup>st</sup> IMS Asia Pacific Rim Meeting, June 28, -July 1, 2009, National Seoul University, Seoul.
- ⑥ Truong, Y. K. and Yanagawa, T.: Survival analysis involving measurement errors, The 3<sup>rd</sup> International Kurume Symposium on Biostatistics, January, 30, 2009, Kyushu University.
- ⑦ Yonemoto, K., Kiyohara, Y. and Yanagawa, T.: Multi-state model using functional ANOVA models and its application to the Hisayama data, The 3<sup>rd</sup> International Kurume Symposium on Biostatistics, January 30, 2009, Kyushu University.
- ⑧ Yanagawa, T.: Recent development of event history analysis, October. 14, 2008, North-East Normal University, Chanchun, China.
- ⑨ Kakuma, T., Hsu, W-L., Araki, Y.: Application of Causal Modeling on Radiation, Inflammation, and Selected Radiation/Inflammation-Induced Health Outcomes, The 2008 Joint Statistical Meetings, August 7, 2008, Denver, USA.
- ⑩ Hattori, S.: Approximate subject-deletion influence diagnostics for Inverse Probability of Censoring Weighted (IPCW) methods, July 13-18, 2008, Dublin, Ireland.

[図書] (計3件)

- ① 赤沢宏平, 柳川 堯, 近代科学社, サバイバルデータの解析: 生存時間とイベントヒストリーデータ, 2010, 165.
- ② 館田英典, 服部 聡, 近代科学社, ゲノム創薬のためのバイオ統計学: 遺伝子情報解析の基礎と臨床応用, 2010, 202.
- ③ 柳川 堯, 荒木由布子, 近代科学社, バイオ統計の基礎: 医薬統計入門, 2010, 258.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

柳川 堯 (YANAGAWA TAKASHI)

久留米大学・バイオ統計センター・教授

研究者番号: 80029488

### (2) 研究分担者

角間辰之 (KAKUMA TATSUYUKI)

久留米大学・バイオ統計センター・教授

研究者番号: 50341540

服部 聡 (HATTORI SATOSHI)

久留米大学・バイオ統計センター・准教授

研究者番号: 50425154

米本孝二 (YONEMOTO KOUJI)

久留米大学・バイオ統計センター・講師

研究者番号: 90398090

荒木由布子 (ARAKI YUKO)

久留米大学・バイオ統計センター・助教

研究者番号: 80403913

### (3) 研究協力者

Truong Kinh-Nhue Young (TRUONG

KINH-NHUE YOUNG)

University of North Carolina・Department

of Biostatistics, USA・教授

大山哲司 (TETUJI OHYAMA)

大分大学・医学部・助教