

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 24 年 4 月 1 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500279

研究課題名（和文） コホート内症例対照データ解析における尤度比検定の検出力に関する研究

研究課題名（英文） Researches on the statistical power of the likelihood ratio test in the cohort-based nested case-control data analyses

研究代表者

和泉 志津恵（IZUMI SHIZUE）

大分大学・工学部・准教授

研究者番号：70344413

研究成果の概要（和文）：本研究では、コホート内症例対照研究データ解析において、遺伝子及び環境因子を含む因果推論的統計モデルに対する尤度比検定の統計的検出力を算出する方法を構築した。そして、開発方法の汎用化を図るために統計解析システム R において提案方法のアプリケーションを開発した。さらに、分子疫学サンプルデータに基づいた数値実験を行い、提案方法の特性を評価した。これらの成果により、分子疫学調査の研究効率の向上が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We proposed a statistical method to calculate the statistical power of the likelihood ratio test for the statistical models of causal inference with genetic and environmental factors in the analyses of the cohort-based nested case-control data. And we developed an application of our proposed method in the statistical analysis system R to increase the usage of our proposed method. Further we evaluated the characteristics of our proposed method through the numerical experiments using some sample data sets on molecular epidemiologic studies. Therefore these achievements assist in increasing some efficiency of the molecular epidemiologic researches.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

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：医薬生物・ゲノム統計解析・分子疫学・疫学・計量生物

1. 研究開始当初の背景

(1) 国内の研究動向

ヒトゲノムの解読完了が 2003 年に宣言され、RNA や DNA 等の分子バイオマーカー

を用いた基礎研究によって、発がん機構の理解が深まりつつある。わが国の死亡原因の第 1 であるがんに対して、第 3 次対がん 10 年総合戦略が 2004 年度から開始され、がん

対策基本法が 2006 年に衆議院で成立した。がんは、極めて複雑性に富んだ病気であり、発がんの要因やがんの生物学的特性など、その全貌が十分に解明されているとはいえない。このような分子疫学調査において観察される多様な情報を整理・解析・解釈するために、既存の統計的方法の改良と新たな統計的方法の開発が急務である。

(2) 国外の研究動向

米国では 1971 年に国家がん対策法を成立させたのを機に、がん対策が急速に進み、1972-2007 年にがん研究に対する統計的方法の論文を数多く発表した。1990 年代に入って、がん対策の効果が表れ始め、がんによる死亡率は着実に低下している。米国に比べると、同時期に日本におけるがん対策に関連する統計的方法の論文は数少なく、分子バイオマーカーデータの特性を生かした統計的方法の開発が強く望まれている。

2. 研究の目的

分子疫学調査の研究効率を上げるために、コホート内症例対照研究データ解析において、遺伝子及び環境因子を含む因果推論的統計モデルを適用する場合、尤度比検定の検出力を算出する方法を構築し、そのアプリケーションを開発することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) コホート内症例対照研究データ解析において、対立仮説の下での尤度比検定統計量の漸近分布を導出し、統計的検出力の算出方法を構築する。対照抽出のデザインは、無作為、マッチング、カウンターマッチングの 3 通りを考え、対照抽出の確率を取り入れた尤度関数を定義する。遺伝子及び環境因子に対する因果推論的アプローチを比例ハザードモデルに適用する。まず、データの設定は、症例と対照の人数比を 1 : 1、遺伝子及び環境因子を 2 値のカテゴリ変数とする。次に、より一般的なデータの設定を考慮し、症例と対照の人数比を 1 : m ($m=1, 2, 3$)、遺伝子及び環境因子をカテゴリ変数や連続変数とする。そして、発表された分子疫学研究の論文から準備したサンプルデータを用いて、数値実験を行い、提案方法の特性を評価する。その評価結果に基づいて、提案方法をさらに拡張し改良する。

(2) 提案方法を利用して統計的検出力を算出するアプリケーションを開発する。IT を活用して Web 上で研究内容やアプリケーションに関する情報を発信する。

4. 研究成果

(1) まず、初年度では、症例と対照の人数比を 1:1 とし、遺伝子及び環境因子を 2 値のカテゴリ変数とし、対照を無作為に抽出するデザインにおいて尤度比検定統計量のパラメトリックな分布を求めた。そして、対立仮説のもとで、統計量の分布の非心度が単純な式に変形できることを示した。このデザインにおける尤度比検定に基づく統計的検出力を算出する方法を構築し、アプリケーションのプロトタイプを作成した。

次に、次年度では、コホート内において対照を抽出するデザインを単純無作為からマッチング(層別無作為)、カウンターマッチングに広げて、無作為に抽出するデザインにおいて考案した尤度比検定に基づく統計的検出力を算出する方法を拡張した。対照を抽出するデザインに合わせて、アプリケーションのプロトタイプを改良した。

さらに、最終年度では、症例と対照の人数比を 1 : m ($m=1, 2, 3$) とする場合、曝露変数と交絡変数の関連性を考慮する場合、さらに曝露変数と交絡変数の交互作用をモデルに含める場合について、初年度と次年度に考案した尤度比検定に基づく統計的検出力を算出する方法を拡張した。

一方、分子疫学サンプルデータに基づいた数値実験を行い、提案方法の特性を評価した。その結果、カウンターマッチングにおける検出力は無作為抽出のデザインと比べて高く、コホートにおける検出力とほぼ同等な値を示した。また、マッチングの場合、尤度比検定に基づく検出力がスコア検定に基づく検出力とほぼ同等な値となることを示した。そして、症例と対照の人数比を 1 : m とした場合、m が大きくなるほど統計的検出力は高くなるが、曝露変数と交絡変数の間の関連性が強い場合、統計的検出力は低くなり、どちらの場合にもカウンターマッチングにおける検出力が他のデザインと比べて高くなることを示した。

本研究の成果をまとめた原著論文やコホート内症例対照データ解析についてのデザインと方法をまとめた総説論文を発表した[論文④, ⑩; 発表⑤~⑩]。

そして、がんの分子疫学データを用いた統計的データ解析をとおして、コホート内症例対照研究の特徴を調べた[論文①, ⑤~⑦, ⑫~⑮; 発表③]。加えて、分子疫学研究への提案方法の応用も検討し、提案方法を用いて新たな分子疫学研究をデザインした[図書③]。

(2) 提案方法を利用して尤度比検定に基づく統計的検出力を算出するアプリケーションを統計処理ソフトウェア R

(<http://www.okada.jp.org/RWiki/>) を用いて作成し、提案方法の汎用性を高めた。また、研究成果の公開サイトを開設した。

本研究から得られた成果により、分子疫学分野でのコホート内症例対照研究の活用性が高まり、分子疫学調査の研究効率が向上すると期待される。また、新たに構築した尤度比検定の統計的検出力の計算方法は、コホート内症例対照研究を計画する上で有用であると考えられる。さらに、アプリケーションの開発により、分子疫学分野の研究者が提案方法を簡便に利用できる環境を整えることができた。したがって、今後の生物統計学や分子疫学へこれらの成果の与える影響は意義深いと考えられる。

今後の課題のひとつとして、別のデザイン（たとえば、ケース・コホート研究）における統計的検出力を推定する場合に、本研究の方法の更なる拡張も考えられる。加えて、重み付き Cox 回帰を用いて欠測値が含まれるデータを解析する場合、統計的検出力の推定方法の開発は、別の興味深い課題と考えられる。

この他、本研究課題に間接的に関係するものとして、構造方程式モデルに関する成果[論文③, ⑨; 発表①; 図書①], 時系列データに対するモデルなどに関する成果[論文②, ⑧, ⑩; 発表②, ④], データ分析についての統計教育に関する成果[論文⑩, ⑪, ⑰, ⑱; 図書②]も研究発表欄にリストしている。

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 19 件)

- ① Lin Y, Nakachi K, Ito Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Yagyu K, Watanabe Y, Inaba Y, Tajima K, JACC Study Group, Lack of association between serum transforming growth factor-beta 1 and cancer mortality risk in a nested case-control study in Japan, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 10, 273-278, 2009, 査読有.
- ② 和泉志津恵, 江藤大豪, 歩行者事故のサーベイランスシステムの提案, 第 8 回 ITS シンポジウム 2009 論文集, CD-ROM, 91-96, 2009, 査読有.
- ③ 和泉志津恵, 原恭彦, 小畑経史, 江藤大豪, 二輪運転者の安全運転意識とヒューマンエラーの包括的モデル — 大分県交通事故データの分析 —, 第 8 回 ITS シンポジウム 2009 論文集, CD-ROM, 139-144, 2009, 査読有.
- ④ Izumi S, Fujii Y, Power calculation for likelihood ratio tests in the nested case-control designs with a randomly sampled control per case, *Japanese Journal of Biometrics*, 31(1), 1-11, 2010, 査読有.
- ⑤ Pham T-M, Fujino Y, Nakachi K, Suzuki K, Ito Y, Watanabe Y, Inaba Y, Tajima K, Tamakoshi A, Yoshimura T, Relationship between serum levels of insulin-like growth factors and subsequent risk of cancer mortality: Findings from a nested case-control study within the Japan Collaborative Cohort Study, *Cancer Epidemiology*, 34(3), 279-84, 2010, 査読有.
- ⑥ Members of Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, Nakachi K, Body-mass index and cancer mortality in the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration: pooled analyses of 424,519 participants, *Lancet Oncology*, 11(8), 741-52, 2010, 査読有.
- ⑦ Tamakoshi A, Suzuki K, Lin Y, Ito Y, Yagyu K, Kikuchi S, Watanabe Y, Inaba Y, Tajima K, Nakachi K, JACC Study Group, Relationship of sFas with metabolic risk factors and their clusters, *European Journal of Clinical Investigation*, 40, 527-33, 2010, 査読有.
- ⑧ Izumi S, Oshima M, Obata T, Yajima J, Hara T, Nishimura Y, Relationship of age to behavioral characteristics among adult pedestrians at the crosswalk, *Japanese Journal of Traffic Psychology*, 26(1), 15-26, 2010, 査読有.
- ⑨ 和泉志津恵, 吉田信彌, 運転者の動機の史的変化に関する 30 年の事故統計研究, 第 9 回 ITS シンポジウム 2010 論文集, CD-ROM, 155-160, 2010, 査読有.
- ⑩ 和泉志津恵, Robert Gould, 大学・大学院における統計教育の国際比較, 第 6 回統計教育の方法論ワークショップ論文集, 43-46, 2010, 査読無.
- ⑪ 櫻井尚子, 和泉志津恵, 深澤弘美, AP Statistics における単位認定試験の出題内容について, 第 6 回統計教育の方法論ワークショップ論文集, 25-28, 2010, 査読無.
- ⑫ Grant E, Neriishi K, Cologne J, Eguchi H, Hayashi T, Geyer S, Izumi S, Nishi N, Land C, Stevens RG, Sharp GB, Nakachi K, Associations of ionizing radiation and breast cancer-related serum hormone and growth factor levels in cancer-free female A-bomb survivors, *Radiation Research*, 176(5), 678-687, 2011, 査読有.
- ⑬ Stevens RG, Cologne JB, Nakachi K, Grant EJ, Neriishi K, Body iron stores and breast cancer risk in female atomic bomb survivors, *Cancer Science*, 102(12), 2236-2240, 2011,

- 査読有.
- ⑭ Sonoyama T, Sakai A, Mita Y, Yasuda Y, Kawamoto H, Yagi T, Yoshioka M, Mimura T, Nakachi K, Ouchida M, Yamamoto K, Shimizu K, TP53 codon 72 polymorphism is associated with pancreatic cancer risk in males, smokers and drinkers, *Molecular Medicine Reports*, 4(3), 489-495, 2011、査読有.
- ⑮ Yoshida K, Ohishi W, Nakashima E, Fujiwara S, Akahoshi M, Kasagi F, Chayama K, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K, Hayashi T, Kusunoki Y, Lymphocyte subset characterization associated with persistent hepatitis C virus infection and subsequent progression of liver fibrosis, *Human Immunology*, 72(10), 821-826, 2011、査読有.
- ⑯ Nakashima E, Fujii Y, Neriishi K, Minamoto A, Assessment of misclassification in a binary response: recovering information on clinically significant cataract prevalence from cataract surgery data in atomic-bomb survivors, *Journal of the Japan Statistical Society*, 41(1), 17-31, 2011、査読有.
- ⑰ 櫻井尚子, 和泉志津恵, 深澤弘美, 国内外で実施された統計学に関する各種試験問題の考察, 統計数理研究所共同研究レポート 260「統計教育実践研究」, 第3巻, 59-64, 2011、査読無.
- ⑱ Izumi S, Fujii Y, Tanaka S, The design and methods of the nested case-control studies, *Japanese Journal of Biometrics*, 32(2), 97-118, 2012、査読有.
- ⑲ 和泉志津恵, 深澤弘美, 櫻井尚子, 高等学校での数学 I 「データ分析」に関するアセスメントの提案, 統計数理研究所共同研究レポート 272「統計教育実践研究」, 第4巻, 30-33, 2012、査読無.

[学会発表] (計 10 件)

- ① Izumi S, Shigemori G, Tsuru Y, Effects of generation on the risk of traffic accidents in the adult Japanese pedestrians and bicyclists: 25 years of follow-up, The 4th Japanese-Nordic Symposium of Traffic Psychology, 2009年6月12~13日、琉球大学
- ② 和泉志津恵, 江藤大豪, 空間の非円状クラスター検出における ULS Scan 法の改良, 2009年度統計関連学会連合大会, 2009年9月6~9日、同志社大学
- ③ Grant E, Neriishi K, Cologne J, Eguchi H, Hayamshi T, Geyer S, Izumi S, Nishi N, Land C, Sharp GB, Nakachi K. Effects of radiation on serum risk markers of breast cancer found in healthy A-bomb survivors, Joint scientific meeting of the international epidemiological association western pacific region and the Japan epidemiological association, 2010年1月9~10日、埼玉県立大学
- ④ 和泉志津恵, ULS Scan 法を用いた時空間クラスターの検出に関する改良, 2010年度日本計量生物学会年会, 2010年5月21~22日、統計数理研究所
- ⑤ 和泉志津恵, 藤井良宜, コホート内症例対照研究におけるデザイン別の検出力の推定方法, 2010年度統計関連学会連合大会, 2010年9月5~8日、早稲田大学
- ⑥ 藤井良宜, 和泉志津恵, コホートをベースとした研究デザインとその検出力, 科研費シンポジウム「医薬品の研究開発における新たな統計的課題と挑戦」, 2011年1月17~18日、大阪大学・中之島センター
- ⑦ 和泉志津恵, コホート内症例対照研究における標本数の設計, 2011年度日本計量生物学会年会・特別セッション「コホート内症例対照研究に関する手法と応用」, 2011年6月2~3日、大阪大学、招待講演
- ⑧ 藤井良宜, コホートに基づく観察研究のデザインと解析方法, 2011年度日本計量生物学会年会・特別セッション「コホート内症例対照研究に関する手法と応用」, 2011年6月2~3日、大阪大学、招待講演
- ⑨ Izumi S, Determining the sample size and power for nested case-control studies, East Asia Regional Biometric Conference 2012, 2012年2月2~3日、Seoul National University, Korea, Invited lecture
- ⑩ Fujii Y, Observational study based on cohort data and its analysis, East Asia Regional Biometric Conference 2012, 2012年2月2~3日、Seoul National University, Korea, Invited lecture

[図書] (計 3 件)

- ① 和泉志津恵, 大嶋美登子, 小畑経史, 西村靖史, 原恭彦, 矢島潤平, 大分県交通安全問題研究会, 平成 21 年度研究報告: 高齢者の交通事故防止に向けた探索的研究, 2010, 130
- ② 藤井良宜, R で学ぶデータサイエンス第 1 巻・カテゴリカルデータ解析, 共立出版, 2010, 179
- ③ Ito R, Hamatani K, Taga M, Imai K, Kasagi F, Ozasa K, Katayama H, Cologne JB, Misumi M, Izumi S, Oue N, Yasui W, Nakachi K, Kusunoki Y, Analyses of molecular characteristics of colorectal cancer

among atomic-bomb survivors (RP 5-10)、
Radiation Effects Research Foundation、
2010、58

[その他]
ホームページ等
<http://www.csis.oita-u.ac.jp/~shizue>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

和泉 志津恵 (IZUMI SHIZUE)
大分大学・工学部・准教授
研究者番号：70344413

(2) 連携研究者

中地 敬 (NAKACHI KEI)
放射線影響研究所・顧問
研究者番号：00142117

藤井 良宜 (FUJII YOSHINORI)
宮崎大学・教育文化学部・教授
研究者番号：10218985

(3) 研究協力者

Cologne John (COLOGNE JOHN)
放射線影響研究所・統計部・顧問

田中 佐智子 (TANAKA SACHIKO)
京都大学・EBM 研究センター・助教