

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18540129

研究課題名(和文) 繰返し測定データにおける統計的推測

研究課題名(英文) Statistical inference in repeated measurement data

研究代表者

百武 弘登 (HYAKUTAKE HIROTO)

九州大学・大学院数理学研究院・准教授

研究者番号：70181120

研究成果の概要：投薬後の血液中のある成分の濃度が一定時間ごとに測定されたり、生物の成長が数日ごとに測定されたりするようなデータを繰返し測定データといい、その統計解析法に関する研究を行った。繰返し測定データに対して薬物動態モデルのような非線形モデルが適用されることがあり、そのパラメータの統計的推測が重要である。従来の研究の中心はパラメータの推定法が中心であり、その区間推定や検定などの推測法の開発はあまり進んでいなかった。しかしながら、データ解析を行う現場では、パラメータが有意であるかや、違いが有意であるかなどが要求されている。そこで、本研究課題では非線形混合効果モデルにおけるパラメータの信頼領域(信頼区間)の構成に焦点をあてることとした。信頼領域の構成においては統計量の分布だけでなく、点推定量でも正確に導出することが困難であるから、信頼領域を近似的に構成した。そして、それが従来の手法をもとに構成した近似信頼領域よりも近似精度が良いことを、実際の場면을想定したモデルをもとにしたシミュレーションにより検証した。さらに、繰返し測定データの解析で用いられることがある平行プロフィールモデルにおいて、コントロールとの多重比較に関連して多重方向決定の近似的方法を提案した。また、一様共分散構造をもつ多変量正規分布において、各成分の平均が等しい場合の平均の長さ一定の信頼区間の構成法を与えた。つまり、推測の精度と信頼度が要求される場合に、必要とされるデータ数を導き出す方法を与えた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	500,000	0	500,000
2007年度	500,000	150,000	650,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,500,000	300,000	1,800,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：数学・数学一般(含確率論・統計数学)

キーワード：統計数学、多変量統計解析、繰返し測定データ

1. 研究開始当初の背景

歯科麻酔学において、アレルギー患者の麻酔後のヒスタミン値の上昇を抑制するために数種類の抗ヒスタミン薬のいずれかが麻酔前に投与される。これはヒスタミン値が上昇するとアレルギー反応がでることがあるという理由からである。麻酔後のヒスタミン値のデータは繰返し測定値であり、データには薬物動態モデルが適合される。数種類の薬の効果を比較するためにモデルの最大値に関心があり、最大値はパラメータの非線形関数であり、何らかの近似的な統計的方法が必要とされていた。

ほかには、ロジスティックモデルのような生物の成長モデルにおいて、成長曲線の変化点(モデルとなる関数の変曲点)の推測なども考えられる。

このようなデータは観測される個体数はそれほど多くないが、大標本による近似がなされる。10 や 20 程度の標本数でも近似がいいのかを検証も、これまでは十分ではなかったので、近似精度についても調べる必要があった。

さらに発展的な研究として、一定の精度をもった推測を行うために必要な標本数の決定法を与えることも問題として挙げられる。これは来院する患者からデータを得る場合、データを得る患者数がどの程度であるかを知るためにも重要なものである。

2. 研究の目的

(1) 薬物動態モデルや成長に用いられるロジスティックモデルのような繰返し測定データに適用される非線形モデルに個体差を考慮にいられたランダム効果を組み込んだ非線形混合効果モデルのパラメータの統計的推測を行うことが目的である。具体的には、パラメータがどのような範囲の値をとるかを推測する区間推定をすることである。推測は近似的に与えられることから、実用が可能であるかを知るために、実際の場面を想定したシミュレーションにより近似の精度を検証することも目的である。

(2) 繰返しの測定時点数が小さい(4 時点以下程度)ときには、上記のようなモデルを適合させることが困難である。この場合は従来から、多変量統計解析に関連して多くの成果が挙げられているが、(多変量)分散分析のようなアプローチが中心である。本研究課題では、

多重比較法を繰返し測定データの解析へ発展させることも目的となる。

3. 研究の方法

近年、ランダム効果がない場合について、非線形関数を線形で近似するために、テーラー展開などを用いて区間推定などの統計的推測法を開発したり、シミュレーションにより近似が良好であることを検証するなど、いくつもの成果を挙げていた。それらをもとに非線形混合効果モデルに対する統計推測へ拡張する。このとき、近似の精度にどの程度の影響があるかをシミュレーションにより検証する。また、誤差には正規分布が仮定され、それをもとに信頼区間が構成されるが、正規性を仮定しなくても開発した方法が適用できるかも検証してみる。これは薬効データなどには、ガンマ分布や対数正規分布のような分布が、より適合していることがあるからである。

また、測定時点が少ないときはモデルの適合が困難であるので、従来の線形的な多変量統計推測法を多重比較に関して、さらに発展させる。

これらの研究は本課題に関連した図書の購入による情報収集と中央大学の藤越教授や東京理科大学の瀬尾准教授など関連した研究者と情報を交換しながら行った。また、実用面に関しては九州大学歯学研究院の畦森助教と現場のデータに関する情報を収集した。ただし、具体的なデータについては非公開のため参考にとどめた。

4. 研究成果

(1) 非線形混合効果モデルにおいては、従来はひとつのパラメータの推測に対する統計量の分布に t 分布を近似させて、信頼区間の構成や有意性の検定がなされていた。それを多次元のパラメータの信頼領域の構成に直接拡張したものが考えられる。しかしながら、近似の根拠が不十分であった。そこで、一次のテーラー展開による近似を用いて推定量の分布を与えることにより、信頼領域を提案した。さらに、従来の拡張と新しく提案した方法をシミュレーションにより近似の良さを比較し、提案した方法が良い近似であることが検証された。さらに、近似の良さへの影響について、ランダム効果の影響が誤差の影響より大きいこともわかった。これらの成果

は論文②および発表②である。また、発表①では、母集団の比較のもととなる二標本問題やパラメータの関数の信頼領域を与えた。ここでは、薬物動態モデルにおいて、薬効の比較をモデルの最大値および最大となる時点の推測を想定して、シミュレーションを行った。

(2) 複数の多変量正規母集団の平均ベクトルに対するプロフィール分析は、平行性、母集団間の同等性および成分間の同等性の3つの仮説の検定からなる。ここでは、平行性を仮定したもとでなされる母集団間の同等性の検定に変えて、コントロールとの多重比較を行った。さらに、平行プロフィールが等しいという帰無仮説に対する対立仮説として、コントロールより大きいという仮説と小さいという仮説の2つを考える多重方向決定問題を考察した。共分散行列が一様共分散構造である場合は一変量の場合で従来提案されていた方法が直接適用できることを示した。しかしながら、共分散行列が一般の場合は統計量の分布を導くことが困難であった。その解決法として一変量で用いられたダネットの方法を近似的に適用した。さらに、有意水準を一定に保ったときの、正しい決定をする確率と第3種の過誤の確率がどの程度であるかをシミュレーションにより検証した。その結果、第3種の過誤確率は一変量の場合に与えられた上限値より、つねに小さくなっていることも確かめられた。これらの成果は論文①である。

(3) 多変量正規分布の各成分の平均が同じで共分散行列が一様共分散構造をもつ場合に、区間の長さ信頼係数を与えたときの平均の信頼区間を構成するために必要な標本数を与えた。分散と相関係数が未知である場合には、あらかじめ標本数を定めることができないことから、二段階法により必要な標本数を与えた。さらに欠測値がある場合についても近似的に二段階法を与えた。近似であることからシミュレーションにより区間の長さを一定にしたときの信頼係数について調べた結果、条件をほぼ満たしていることが確かめられた。この成果は論文⑤である。

さらに、多変量二段階法に関しては図書①にもまとめたものがある。

(4) その他の関連した成果として、歯学分野において患者の追跡調査によって得られたデータによる歯科治療の比較を、ロジスティックモデルを用いて行った。その成果は論文③である。論文④は多変量統計解析における

分布の近似に対する漸近展開やプロフィール分析などに関連した従来の研究についてまとめたものである。

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5件)

- ① Hiroto Hyakutake and Tatsuya Fujimaru, Multiple directional decision with a control in parallel profile model, Far East Journal of Theoretical Statistics, vol. 25, 221-228, 2008, 査読有
- ② Yuko Baba, Hirofumi Nishimaru and Hiroto Hyakutake, Confidence regions of parameters in a nonlinear repeated measurement model with mixed effects, Hiroshima Mathematical Journal, vol. 37, 111-117, 2007, 査読有
- ③ Masako Unemori, Yoko Matsuya, Hiroto Hyakutake, Shigeki Matsuya, Yasuharu Goto and Akifumi Akamine, Long-term follow-up of composite resin restorations with self-etching adhesive, Journal of Dentistry, vol. 35, 535-540, 2007, 査読有
- ④ Hiroto Hyakutake, Professor Siotani's contributions to statistics, SUT Journal of Mathematics, vol. 42, 1-6, 2006, 査読無
- ⑤ Hiroto Hyakutake, Masaaki Anan and Tomoya Mizuyoshi, Fixed width confidence interval for equal means with intraclass correlation model, SUT Journal of Mathematics, vol. 42, 123-131, 2006, 査読有

[学会発表] (計2件)

- ① Mami Sako and Hiroto Hyakutake, Confidence regions of functions of parameters in a nonlinear repeated measurement model with mixed effects, Conference in Honor of Professor E. J. Dudewicz, Syracuse University, 2008.
- ② 百武弘登, Confidence regions of

parameters in a nonlinear repeated measurement model, 研究集会「生物情報を解明するための統計理論とその応用」, 日本女子大学, 2007.

〔図書〕(計1件)

- ① 百武弘登, 多変量 2 段階推測, 杉山高
一, 藤越康祝, 杉浦成昭, 国友直人 編
「統計データ科学事典」, 朝倉書店,
310-311, 2007..

6. 研究組織

(1) 研究代表者

百武弘登 (HYAKUTAKE HIROTO)
九州大学・大学院数理学研究院・准教授
研究者番号: 70181120