

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18700280

研究課題名（和文） 繰り返し測定データに対するノンパラメトリック推測法の開発と応用

研究課題名（英文） Study on non-parametric statistical inference for repeated measurements

研究代表者

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

## 研究成果の概要：

医学研究においては、関心のある評価項目が経時的に繰り返し測定され、評価されることがしばしば行われる。このような繰り返し測定データの解析に対し、最近生存時間の手法が効果的に導入されたが、本研究ではその方法の適切性を評価するための方法を開発した。理論的あるいは計算機シミュレーションにより、提案法は実際の医学研究に有意義な方法であることが見出された。

## 交付額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2006年度 | 1,100,000 | 0       | 1,100,000 |
| 2007年度 | 1,000,000 | 0       | 1,000,000 |
| 2008年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 年度     |           |         |           |
| 年度     |           |         |           |
| 総計     | 3,100,000 | 300,000 | 3,400,000 |

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：医薬生物統計

## 1. 研究開始当初の背景

(1). 医学研究においては、関心のある変数の時間の経過に伴う変化に関心があることが多く、経時的に繰り返し評価することがよく行われる。このようなデータは繰り返し測定データと呼ばれ、一般化推定方程式などの統計的なモデルがしばしば用いられるが、経時推移を時間の関数としてパラメトリックモデルによりモデリングした上で解析することがしばしば行われる。しかしながら、実際の医学研究では症例が脱落することがしば

しばおこり、経時推移を適切にモデリングすることは困難を伴う。更に、測定時点はしばしば症例によりまちまちとなる。このような繰り返し測定データに対して、測定時期を再発事象と見なし、生存時間解析で頻りに用いられる計数過程による方法が最近導入された。

(2). 計数過程による方法により、経時推移をモデリングすることなく、さらに症例毎に測定時期がまちまちであるような状況に対し

で適用可能な簡明な方法が提案された。しかしながら、扱えるモデルは一般化線形モデルとしては恒等リンクあるいは対数リンクの場合に限られる。これらは、評価変数が二値変数の場合、リスク差あるいはリスク比に対してモデリングを行っていることになり、意義のあるものであるが、二値データの場合の一つの自然なモデルとしてオッズ比に対するモデルすなわちロジスティック回帰モデルがある。計数過程に基づく方法では、この重要なモデルが取り扱えず、大きな制約であった。

(3). 経時推移をモデリングすることなく、関心のある回帰パラメータを推定する方法として、一般化推定方程式を拡張した方法などが知られている。その方法でも測定時点がまちまちの場合は取り扱えるが、背景情報に依存して評価時点が決定されるような場合には対応できない。計数過程の方法によれば、測定時点を事象と見なすことで、例えばCox回帰モデルなどにモデル化することができ、その意味で計数過程による方法に対する期待は大きいと考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、恒等リンクあるいは対数リンク以外の場合のリンク関数を持ち、更に一部の回帰係数が時間依存的の場合を許容する回帰モデルに対する計数過程に基づく統計的推測法の開発を目的とした。

## 3. 研究の方法

計数過程の方法は有力な方法論と考えられるが、繰り返し測定データに対しては一般化推定方程式をはじめとして、様々な方法が採り得る。伝統的な方法による研究の動向に注意を払いつつ、計数過程での方法の可能性を模索した。提案する統計量の理論的性質を生存時間解析でよく発達した理論的枠組みに従って行った。小標本での性質を実際の医学データへの適用ならびに計算機シミュレーションにより検討した。

## 4. 研究成果

(1) 当初設定していた研究課題は困難が多く、更に本研究で計画していた計数過程による方法以外での進展が見られたこともあり、研究計画を変更した。計数過程の方法による一般のリンク関数を持つモデルの推測理論の構成は困難であるが、依然として計数過程による方法は関心を集めており、関連する研究を推進することは重要であると考えられることから、計数過程の方法での他の問題に関して研究を進めた。

(2) これまで、計数過程の方法での経時測定データの解析手法に対する回帰モデル診断の方法は議論されてこなかった。経時推移のモデリングをする必要はないものの、例えば共変量の関数形やリンク関数の特定など、様々なモデルの仮定があり、統計手法の妥当性はその仮定の妥当性に強く依存する。本研究では、繰り返し測定データのセミパラメトリック推測理論の拡張ならびに回帰診断法の開発を行った。推定法を提案し、理論的性質、すなわち一致性ならびに漸近正規性を示した。また、回帰診断のための適合検定等計量を累積残差に基づいて提案し、それがモデルが正しいという帰無仮説の基で平均0の正規確率過程に弱収束することを示した。適合度検定を客観的に行うためには、検定統計量のモデルが正しいと仮定したときの帰無分布を知る必要がある。累積残差による統計量は帰無仮説のもとで平均0の正規確率過程であることを示したが、漸近的にそれと同等となる確率過程のサンプルパスを計算機上でシミュレートする方法を開発した。この方法を実装する計算機プログラムを作成した。提案した適合度検定統計量は様々なサブタイプを考えることができ、様々なモデルの不適切性への指向性の強い適合度検定が構成できる。例えばある共変量の関数形の特定を確認するには、残差を共変量方向に累積すれば系統的なモデルの乖離を発見できる可能性が高い。提案法をC型肝炎の臨床試験第2相試験データに適用したところ、治療効果のリスク比が試験期間と通じて一定と考えたモデルの当てはまりが、リンク関数の特定が試験期間を通じて一定でないときに敏感な統計量が有意となり、試験期間を通じて単一のリスク比にて効果を要約することに説得力がないことが示唆され、他のモデルの当てはめが推奨される結論を得た。また、シミュレーション実験を通じて、提案法の小標本時での有効性を確認した。成果は論文としてまとめ、学術専門誌において発表した。また国際会議 (Taipei International Statistical Conference 2006) において招待講演として発表した。

(3) 関連する研究として、脱落を伴う繰り返し測定データに対する、脱落確率での重み付き推定方程式による推測法に関して、局所影響度分析の方法を開発した。この研究の対象となる手法は計数過程によるものではなく、その意味では本研究の主題からはそれるが、いずれの方法も、測定時点あるいは脱落確率という関心ある変数以外の変数に対してモデリングを行い、その結果に基づいて関心のある変数に対する推定方程式を構成するという共通点を有する。このような2段階のモデリングを内包する方法論に対して回帰モ

デル同定の方法論は未成熟であり、累積残差による適合度検定の研究はこのような問題において、系統的なモデルの不適切さを見出す方法であり、局所影響度分析の方法は、系統的なモデルの誤特定はないものの、モデルが不安定か否かを検討する方法ということになる。ある1例の症例に解析結果が強く依存するか否かを確認する局所影響度診断等計量を効率良く近似する方法を開発した。各症例の影響を評価するには、その症例を除外したデータに対し解析を行い、推定結果がどれくらい変化するかを見ればよいが、症例数が多いときなど計算時間が膨大となる。提案した方法により著しく計算時間を短縮することができる。この研究結果についても論文投稿を行い、学術専門誌への掲載が決定している。

#### 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7件)

Hattori, S. and Kato, M. (2009). Approximate subject-deletion influence diagnostics for Inverse Probability of Censoring Weighted (IPCW) method. *Statistics and Probability Letters* (in press, 査読あり).

服部 聡 (2009). 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. *統計数理* (in press, 査読あり).

Hayamizu, K., Yamashita, N., Hattori, S., and Kakuma, T. (2009). A Change-point Regression Approach for Efficacy Evaluation of Dietary Supplements. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 44, pp285-290 (査読あり).

Hattori, S. (2009). Regression diagnostics of the semiparametric proportional rate model for irregularly-spaced repeated measurements. *Communications in*

*Statistics, Theory and Methods* 38, pp542-559 (査読あり).

Hattori, S. (2008). Checking the linear transformation model for clustered failure time observations. *Lifetime Data Analysis* 14, pp253-266 (査読あり).

Hattori, S. (2006). Some properties of misspecified additive hazards models. *Statistics and Probability Letters*, 76, pp1641-46 (査読あり).

Hattori, S. (2006). A note on misspecified transformation models. *Bulletin of Informatics and Cybernetics*, 38, pp51-58 (査読あり).

[学会発表](計13件)

Hattori, S. (2008). Comparing randomized groups based on accelerated failure time model. IASC2008, 2008年12月6日, パシフィコ横浜

Kato, M., and Hattori, S. (2008). Approximate subject-deletion influence diagnostics for Inverse Probability of Censoring Weighted (IPCW) methods. IASC2008, 2008年12月7日, パシフィコ横浜

加藤舞, 服部聡 (2008). 重み付き推定方程式に対する局所影響度分析. 統計関連学会連合大会, 2008年9月9日

Hattori, S. and Kato, M. (2008). Approximate subject-deletion influence diagnostics for Inverse Probability of Censoring Weighted (IPCW) methods. International Biometric Conference, Dublin, 2008年7月16日, Dublin, Ireland.

Hattori, S. and Kato, M. (2008). Approximate subject-deletion influence diagnostics for Inverse Probability of Censoring Weighted (IPCW) methods. The 2nd International Kurume Symposium on Biostatistics: Analysis of Longitudinal Data and Related Topics, 2008年2月25-27日, 九州大学百年記念講堂

Hattori, S. and Yanagawa, T. (2007). Mantel-Haenszel estimator for irregular sparse  $K \times J (J > 2)$  tables.

East-Asia Regional Biometrics Conference 2007, 2007年12月6日, 東京大学弥生講堂 (Invited Talk)

Hattori, S. (2007). Regression diagnosis of a semiparametric marginal model for repeated measurements. Workshop on Stochastic Analysis and Statistics, 2007年11月29日, 東京大学数理学研究科

服部 聡(2007). セミパラメトリック周辺モデルに対する回帰診断. 2007年度統計関連学会連合大会, 2007年9月7日, 神戸大学

Hattori, S. and Yanagawa, T. (2007). Modified projection-method Mantel-Haenszel estimators for sparse  $K \times J (J > 2)$  tables. ISI2007, 2007年8月22-29日, Lisbon, Portugal

Hattori, S. (2007). Semiparametric Inference for Irregularly-spaced repeated measurements. The 2007 Taipei International Statistical Symposium and ICSA International Conference. 2007年6月25日, Academia Sinica (Invited Talk)

服部 聡(2006). Analysis of gap times with nonproportional hazards models. 2006年度統計関連学会連合大会, 2006年9月7日, 東北大学

服部 聡(2006). Counting process approach to longitudinal data analysis. 2006年度統計関連学会連合大会, 2006年9月6日, 東北大学 (招待講演)

Hattori, S. and Yanagawa, T. (2006). Mantel-Haenszel projection method estimators for sparse  $K \times J$  tables (poster presentation). XXIIIrd International Biometric Conference, 2006年7月16日-21日, Montreal, Canada

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし