

医学統計勉強会

東北大学病院循環器内科・東北大学臨床研究推進センター 共催

東北大学大学院医学系研究科EBM開発学寄附講座

宮田 敏

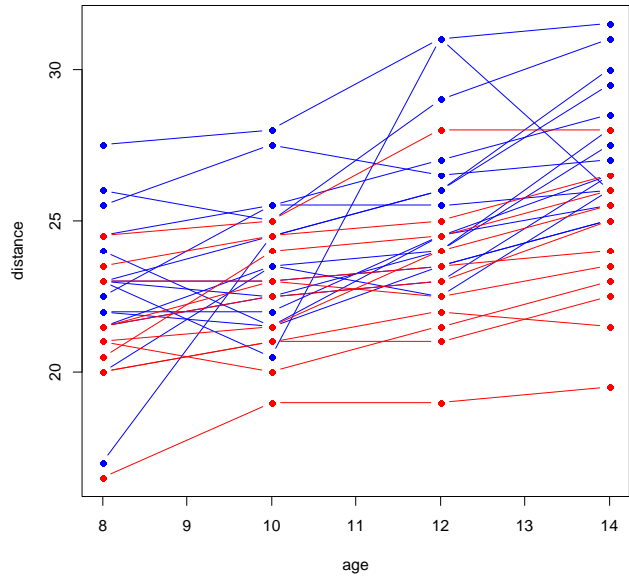
経時的繰り返し測定データの解析

臨床試験や各種の実験では、同じ対象から繰り返してデータを測定する場合がある。

- 同じ実験を3度繰り返して、反応量の平均をとる。
- 薬剤を投与し、投与前、1週間後、... の反応量を測定する。

反復測定データ (repeated measurement data) のうち、経時的に順序を変更出来ないものを経時的測定データ (longitudinal data) と呼ぶ。いくつかの群（プラセボ群 vs. 処置群など）の経時的データを比較する際は、サンプルを各群にランダムに割り付ける。

例：Orthodont一歯列矯正の成長データ



小児27名（男子16名、女子11名）の成長を、8歳から14歳まで追ったデータ。

Potthoff, R. F. and Roy, S. N. (1964) A generalized multivariate analysis of variance model useful especially for growth curve problems, *Biometrika* 51: 313-326

distance: 脳下垂体中心と翼突上顎裂の距離 (mm)

age: 計測時の被験者の年齢 (歳)

Subject: 被験者識別コード

Sex: 被験者の性別

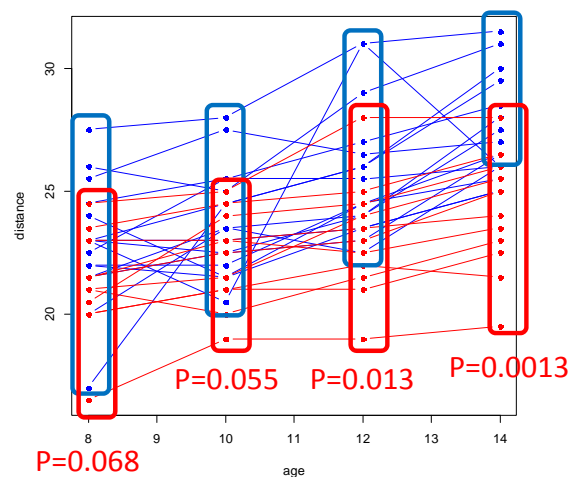
— 男子 — 女子

- ageの上昇と共に、distanceも線形に上昇する正の相関関係がある。
- 男子のほうが、distanceの値が大きい。
- ageが上昇するに伴い、男子のほうがdistanceの上昇の傾きが大きい。

各時点における群間比較

Baselineおよび各観測時点での群間比較が目的。

⇒ Welch's t-test もしくは Mann-Whitney U test により、群間比較を行う。

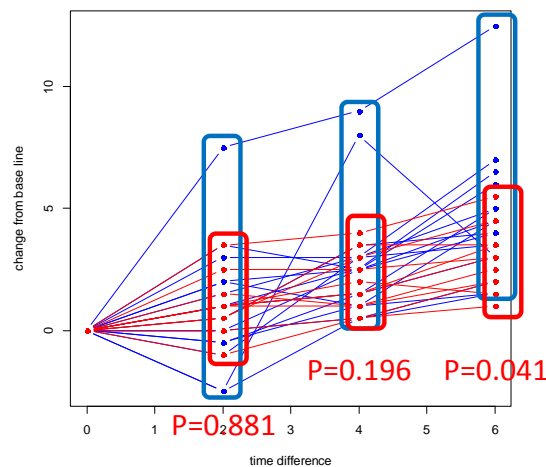


各時点における群間比較の問題点・注意点

- 二群比較に用いる **Welch's t-test** もしくは **Mann-Whitney U test** は、分布の形により選択する。(正規分布⇒t検定. 非正規分布⇒MW検定)
- 経時測定データは、**baselineの値**に依存する。各群が無作為に割り付けられた場合、baselineの値は誤差を除いて一定のはず。⇒ もしbaselineに無視出来ない差があるときは、個体差を考慮した効果指標を用いる。

例：**baselineからの差** (change from baseline)
baselineからの比 (percent change from baseline)

各時点における、baselineからの差の検定



- Baselineと各時点の値の差を、各時点で検定した。
- 14歳時（6時点差）の場合のみ、有意となった。
- 元データにおいてそれ以外の時点で差があるかに見えたのは、結局baselineの値に影響されたもので、性差の成長に与える影響の差ではなかった。

各時点における群間比較の問題点・注意点（続き）

- **多重比較**：経時データの群間比較で複数の検定を同時に検定する場合、多重性を考慮して補正する必要がある。
 - **Bonferroni**型多重比較：k個の検定全体の有意水準を α とするには、個々の検定の有意水準を α/k とする。
 - Orthodontデータの場合、個々の有意水準は $\alpha/k = 0.05/3 = 0.0167$. 14歳時点も有意でなくなる。
- 各時点における群間比較の場合、一つのデータが時点を交えて「繰り返して測定される」という性質を使っていない ⇒ **反復測定の分散分析**

反復測定の分散分析

反復測定の一元配置分散分析：

群が一つしかない場合の、経時データの解析を考える。各時点において、応答変数の平均に有意な差があるかを検定する。

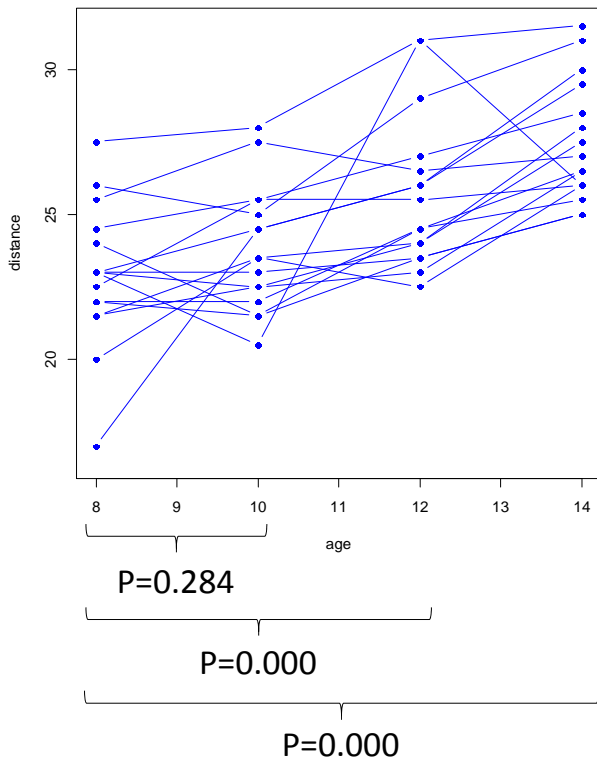
$$X_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{ij}, \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$$

ただし、 $\alpha_i, i = 1, \dots, n$ ：各サンプルの母数効果、

$\beta_j, j = 0, \dots, T$ ：時点の母数効果

この場合、各時点において各サンプルの値は一つしかないので「繰り返しのない二元配置分散分析」になる。

SPSSによる反復測定分散分析



被験者間効果の検定						
従属変数: distance						
ソース		タイプ III 平方和	自由度	平均平方	F 値	有意確率
切片	仮説	39900.062	1	39900.062	2982.253	.000
	誤差	200.687	15	13.379 ^a		.000
age	仮説	200.531	3	66.844	23.360	.000
	誤差	128.719	45	2.860 ^b		
Subject	仮説	200.687	15	13.379	4.677	.000
	誤差	128.719	45	2.860 ^b		
a. MS(Subject)						
b. MS(誤差)						

多重比較						
従属変数: distance						
Dunnett の t (2 サイドの)						
(I) age	(J) age	平均値の差 (I-J)	標準誤差	有意確率	95% 信頼区間	
					下限	上限
10	8	.938	.5980	.284	-.516	2.391
12	8	2.844*	.5980	.000	1.390	4.297
14	8	4.594*	.5980	.000	3.140	6.047

観測平均値に基づいています。
 誤差項は平均平方 (誤差) = 2.860 です。
 *. 平均値の差は 0.05 水準で有意です。
 a. Dunnett の t-検定は対照として 1 つのグループを扱い、それに対する他のすべてのグループと比較します。

反復測定二元配置分散分析

$$X_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \delta_{jk} + \varepsilon_{ijk}, \varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2)$$

ただし、 α_i : 各サンプルの母数効果、 β_j : 時点の母数効果、 γ_k : 性別の母数効果、 δ_{jk} : 時点と性別の交互作用。

性別の交互作用 γ_k は、baselineにおける性別の差を示しているが、本当に必要なのは時間経過と共に応答変数の値に変化があるかを示す交互作用項の有意性。反復測定二元配置分散分析では、交互作用項の有意性検定が本質。

正規混合効果モデル

反復測定データに対する分散分析モデルは

1. 各個体を識別するため**多数のパラメータ**が必要
⇒ 推定の「切れ味」が下がる。
2. 「時間」が、時点の主効果の水準として扱われ、**実数値としての意味を持たない**。

と言う欠点を持つ。

それぞれの個体の持つ個体差を、群ごとの平均的トレンドからのランダムな (= 変量効果) 乖離としてモデル化する ⇒ **正規線型混合効果モデル**

正規混合効果モデル

$$y_{ijk} = \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 t_j + \gamma(x_i t_j) + \varepsilon_{ijk}, \varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2)$$

$$x_i = \begin{cases} 1: \text{female} \\ 0: \text{male} \end{cases}, t_j: \text{time}, (x_i t_j): \text{interaction}$$



$$y_{ijk} = (\beta_0 + \beta_1) + (\beta_2 + \gamma)t_j + \varepsilon_{ijk} : \text{female}$$

$$y_{ijk} = \beta_0 + 0 + \beta_2 t_j + 0 + \varepsilon_{ijk} : \text{male}$$

各個体間の個体差（この場合は切片）を、上の母数効果モデルからのランダムな乖離として表現するため、変量効果 b_{ij} を導入する。

$$y_{ijk} = \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 t_j + \gamma(x_i t_j) + b_{ij} + \varepsilon_{ijk}, \varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2), b_{ij} \sim N(0, \sigma_b^2)$$

まず、混合効果を無視した、母数モデルを推定してみる。

$$y_{ijk} = \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 t_j + \gamma(x_i t_j) + \varepsilon_{ijk}, \varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2), b_{ij} \sim N(0, \sigma_b^2)$$

$$y_{ijk} = 16.34 + 1.03x_i + 0.78t_j - 0.3(x_i t_j)$$

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
(Intercept)	16.3406	1.4162	11.538	< 2e-16	***
age	0.7844	0.1262	6.217	1.07E-08	***
SexFemale	1.0321	2.2188	0.465	0.643	
age:SexFemale	-0.3048	0.1977	-1.542	0.126	

時間 age の係数が0.78と正の値であることから、時間経過と共にdistanceが増加することが分かる。しかし、性別の主効果、交互作用共に有意とはなっておらず、distanceの成長に対する性別の影響は明らかではない。

SPSSによる混合効果モデルの推定結果

固定効果の推定 ^a						
パラメータ	推定値	標準誤差	自由度	t	有意	95%信頼区間
						下限 上限
切片	16.340625	.981312	103.986	16.652	.000	14.394643 18.286607
[Sex=Female]	1.032102	1.537421	103.986	.671	.504	-2.016666 4.080870
[Sex=Male]	0 ^b	0
age	.784375	.077501	79.000	10.121	.000	.630113 .938637
[Sex=Female] * age	-.304830	.121421	79.000	-2.511	.014	-.546512 -.063147
[Sex=Male] * age	0 ^b	0

a. 従属変数: distance.
b. このパ:

共分散パラメータの推定 ^a						
パラメータ	推定値	標準誤差	WaldのZ	有意	95%信頼区間	
					下限	上限
残差	1.922055	.305821	6.285	.000	1.407116	2.625438
Subject 分散	3.298634	1.071635	3.078	.002	1.745027	6.235425

a. 従属変数: distance.

$$y_{ijk} = \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 t_j + \gamma(x_i t_j) + \varepsilon_{ijk}, \varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2)$$

$$y_{ijk} = 16.34 + 1.032x_i + 0.78t_j - 0.30(x_i t_j)$$

係数の推定値は、固定効果モデルと全く同じ。しかし変量効果を導入したことで、ageの主効果と交互作用が有意に推定されている。

Take Home Message

1. 反復測定データ
2. 各時点における群間比較
3. 反復測定データの分散分析
4. 正規混合効果モデル

以上