医学統計セミナー アドバンスコース

多群・経時データの解析と多重比較

下川 敏雄
和歌山県立医科大学 臨床研究センター

2016年度 医学統計セミナー

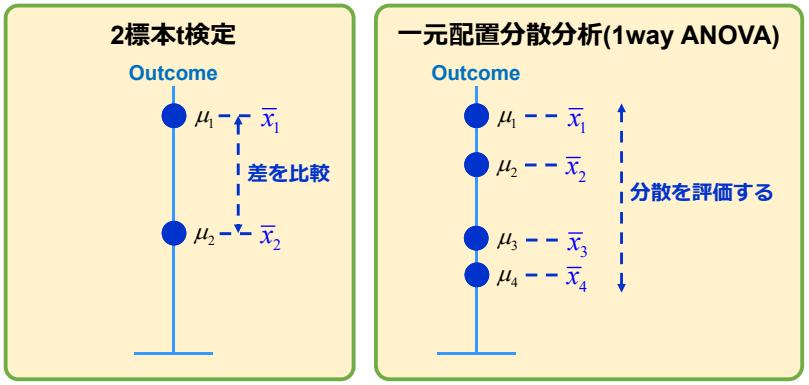
- ベーシック・コース
  - 基礎統計学 (6月15日・住金棟5F 大研修室)
  - 量的データの解析 (7月27日・住金棟5F 大研修室)
  - 質的データの解析 (8月24日・住金棟5F 大研修室)
  - 共変量調整を伴う解析 (11月2日・病院棟4F 臨床講堂1)
  - 生存時間・臨床検査データの解析(11月16日・住金棟5F 大研修室)
- アドバンス・コース
  - 多群・経時データの解析と多重比較 (11月30日・病院棟4F 臨床講堂1)
  - 臨床試験における症例数設定とガイドライン (12月28日・住金棟5F 大研修室)
  - アンケート調査データの解析 (2月1日・病院棟4F 臨床講堂1)
  - 統計的因果推論と傾向スコア (2月22日・住金棟5F 大研修室)
  - メタアナリシス (3月22日・病院棟4F 臨床講堂1)

本講義の概要

- 多群データの解析
  - 分散分析とは？
  - 多重比較とは？
- 経時データの解析
  - 経時対応に対する統計分析手法
  - 経時対応データに対する分散分析
  - 混合効果モデル

多群データの解析

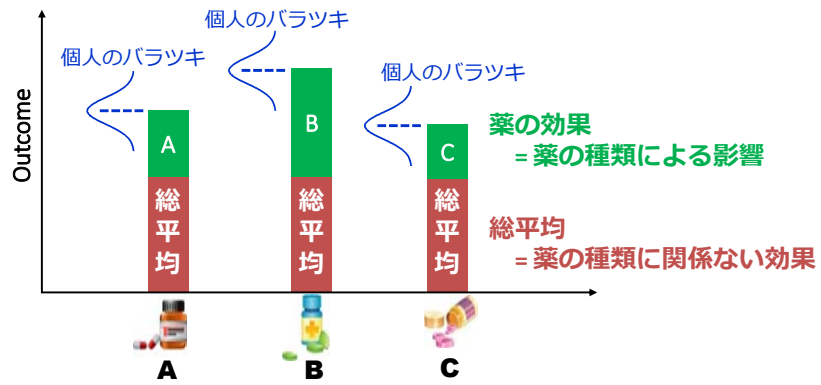
分散分析の基本：一元配置の分散分析



- 分散分析では，帰無仮説「H_0：母平均はすべて等しい」と定義する．これは，「母平均の分散(バラツキ)が0である」と定義することと 同じ意味である．
- ちなみに，群数が2の場合の分散分析は，2標本t検定に一致する．

分散分析表

- ANOVAモデルの模式図



(薬(因子)の効果 [処理平均のバラツキ]) と 個人(誤差)のバラツキの比が評価される

評価するための表を**分散分析表**という

分散分析表(1/2)

	MAXFWT	lead_typ
1	72	No Exposure
2	61	No Exposure
3	49	No Exposure
4	48	No Exposure
5	51	No Exposure
6	49	No Exposure
7	50	No Exposure
8	58	No Exposure
9	50	No Exposure

子供の脳機能をタッピングスコアで計量化し，それを鉛の曝露の度合いで群別した3群で比較する(新谷, 2016).

- MAXFWT：右手と左手で別々に図ったタッピングスコアの大きいほうの値
- lead_typ：グループ変数
  - No Exposure (暴露無し)
  - Past Exposure (過去に曝露あり)
  - Current Exposure (現在も曝露)

JMPによる実行

STEP.1：「分析」→「2変数の関係」
X，説明変数： lead_typ， Y，目的変数： MAXFWT

STEP.2：「▼」から「平均／ANOVA」を選択

分散分析表(2/2)

分散分析

要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
lead_typ	2	966.791	483.395	4.5985	0.0125*
誤差	92	9671.146	105.121		
全体(修正済み)	94	10637.937			

- 因子(lead_typ)の自由度
  ＝水準の数-1
- 誤差の自由度
  ＝標本サイズ-水準の数
- 全体の自由度
  ＝標本サイズ-1

- 因子(lead_typ)の平方和
  ＝Σ(水準の平均－全体平均)^2
  ⬅ **当てはまりの良さ**
- 誤差の自由度
  ＝Σ(データ－水準の平均)^2
  ⬅ **当てはまりの悪さ**
- 全体の自由度
  ＝Σ(データ－全体平均)^2

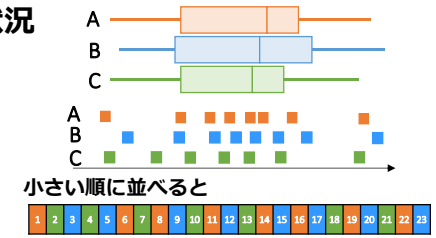
$$\frac{\text{平方和}}{\text{自由度}}$$

$$\frac{\text{因子平均平方和}}{\text{誤差平均平方和}}$$

分散分析とは，当てはまりの良さと当てはまりの悪さによって評価される

一元配置の分散分析に対するノンパラメトリック検定：Kruskal-Wallis検定

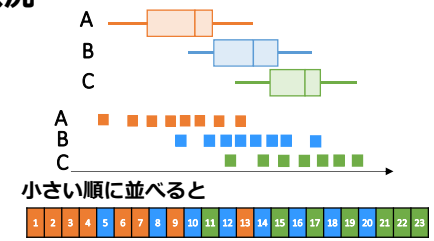
有意でない状況



3種類の色がほぼ交互に出てくる

3群それぞれの順位の平均値がほぼ同じになるはず

有意である状況



3種類の色に偏りが生じる

3群それぞれの順位の平均値に違いが出るはず

Kruskal-Wallis検定は，順位の平均値に違いがあるか否かを評価することで，ノンパラメトリック(正規分布に依らず)に比較している．

JMPによる実行

JMPによる実行

STEP.1：「分析」→「2変数の関係」
X，説明変数： lead_typ，　Y，目的変数： MAXFWT

STEP.2：「▼」から「ノンパラメトリック」→「Wilcoxon検定」を選択

Wilcoxon/Kruskal-Wallisの検定(順位和)

水準	度数	スコア和	スコアの期待値	スコア平均	(平均-平均0)/標準偏差0
Current Exposure	17	562.500	816.000	33.0882	-2.459
No Exposure	63	3414.50	3024.00	54.1984	3.074
Past Exposure	15	583.000	720.000	38.8667	-1.395

一元配置検定(カイ2乗近似)

カイ2乗	自由度	p値(Prob>ChiSq)
9.8244	2	0.0074*

データが正規分布に従わない，あるいは等分散性(すべての群(水準)で分散が同じでない)場合に適用することができる。

多重比較とは何か？

「下手な鉄砲も数打てば当たる」では評価にならない

3種類のコレステロール治療の比較
A vs. B，A vs. C，B vs. C　**(3回の比較)**

有意水準α=0.05とは，違いがないのに(H_0が正しい)のに，違いがある(H_1が正しい)と誤ってしまう確率を表している．

➡ **つまり，コレステロール治療の効果に違いがないのに，20回検定すると，1回は有意差が出てしまう(H_1と判断してしまう)．**

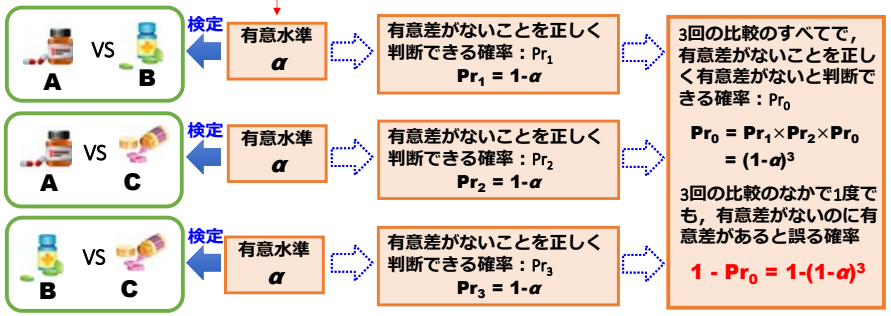
➡ **3回比較するということは，その可能性が増しているといえる．**

これを多重性という

多重性を少し数理的に考える

いま，3種類の薬剤の有効性を考える．

有意水準とは「有意差がないのに有意差があると誤る確率(第1種の過誤)」をあらわす



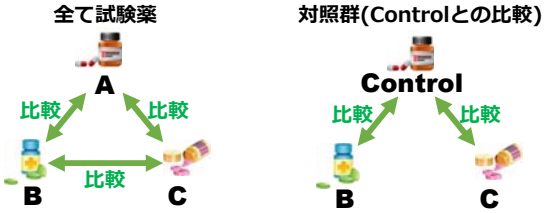
1回の検定の有意水準αを
α=0.05(1回の検定において有意差がないのに有意差があると誤る確率を0.05とする)
とし，3回の検定を繰り返した場合，3回の検定の中で1度でも有意差がないのに有意差があると誤る確率は，

$$1-(1-\alpha)^3 = 1-(1-0.05)^3 = 1-(1-0.05)^3 = 0.142$$

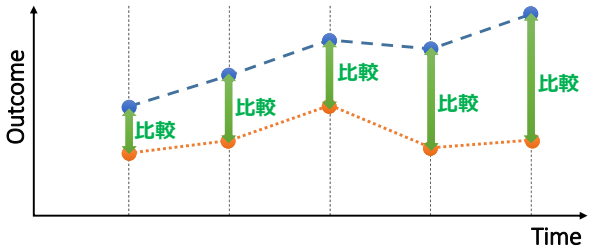
となり，誤りの確率が増大してしまう．

多重比較はどのような場面で用いるか？

■ 3群以上での比較の場面における対比較

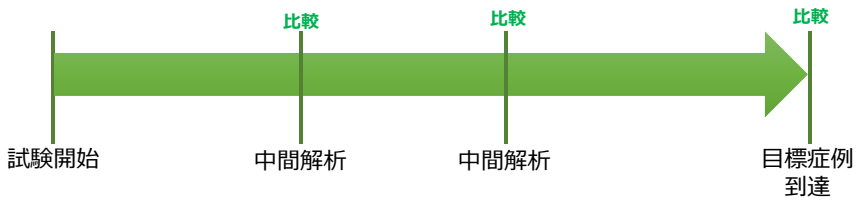


■ 経時測定データにおいて，時点ごとに群間を比較する(下図なら5回比較)



多重比較はどのような場面で用いるか？

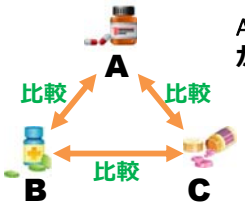
■臨床試験における中間解析



- ■ 中間解析とは，無作為化比較試験において，目標登録症例に到達する前に，中間評価を行い，早期に試験を中止するか否かを検討する．
- ■ 上図では，2回の中間解析を実施するため，合計3回の比較を行う．
- ■ 1例が終了する毎に中間解析を行ってしまうと，「下手な鉄砲も数打てば当たる」状況となるため，多重比較を行わなければならない．

多重比較の方法

Bonfferoniの方法 (JMPにはないが手計算できる)



A群，B群，C群の対比較の場合で全体での有意水準がαの場合には

- ■ A群　対　B群 ➡ 有意水準α/3と比較(or p値を3倍)
- ■ A群　対　C群 ➡ 有意水準α/3と比較(or p値を3倍)
- ■ B群　対　C群 ➡ 有意水準α/3と比較(or p値を3倍)

有意水準αを比較回数で割る(or p値を比較回数で掛ける)方法がBonfferoniの方法である．多重比較が簡単なため，最も用いられる方法の一つである．

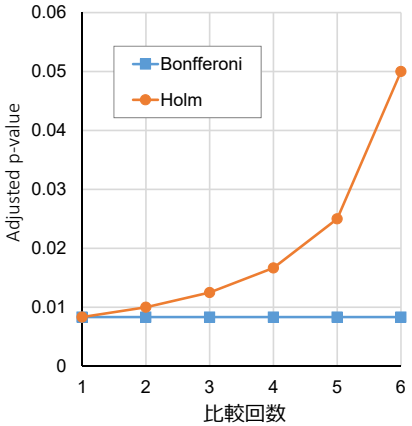
多重比較の方法

Holmの方法 (JMPにはないが手計算できる)

最小のp値から並べ替え，シーケンシャルに比較する方法．

いま，6回の比較のp値が次のように与えられているとする．

0.001　0.006　0.011　0.012　0.032　0.045

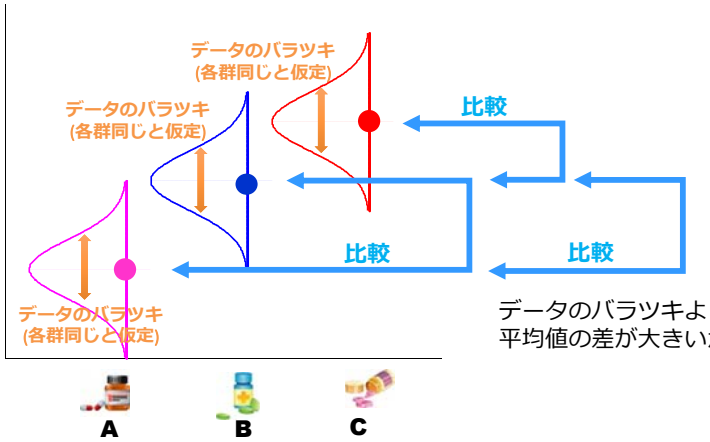


順位	p値	Bonfferoni法		Holm法	
		比較α	判定	比較α	判定
1	**0.001**	0.05/6= 0.008	有意	**0.05/6=** 0.008	有意
2	**0.006**	0.05/6= 0.008	有意	**0.05/5=** 0.010	有意
3	**0.011**	0.05/6= 0.008	非有意	**0.05/4=** 0.013	有意
4	**0.012**	0.05/6= 0.008	非有意	**0.05/3=** 0.017	有意
5	**0.032**	0.05/6= 0.008	非有意	**0.05/2=** 0.025	非有意
6	**0.045**	0.05/6= 0.008	非有意	**0.05/1=** 0.050	非有意

以降はすべて有意でない

多重比較の方法

Tukeyの方法

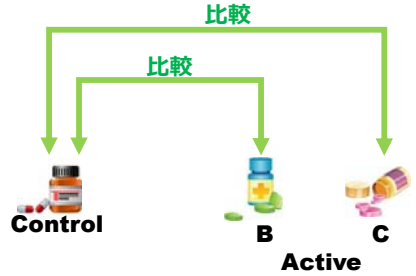


データのバラツキよりも，ペアの平均値の差が大きいか否かを評価

一元配置分散分析において有意だった場合には，Tukeyの方法でもいずれかの対比較において有意になっている．

多重比較の方法

Dunnettの方法



Controlとの比較のみを実施する多重比較がDunnettの方法である．

Dunnettの方法では，
- 正規分布に従うこと
- すべてのグループ(群)のあいだで，分散が等しいこと

が仮定される．

JMPによる実行

JMPによる実行

STEP.1：「分析」→「2変数の関係」
X，説明変数： lead_typ，　Y，目的変数： MAXFWT

STEP.2：「▼」から「平均の比較」→（手法）を選択

JMPには，以下の比較が用意されている．
- **各ペア，Studentのt検定**
  → 多重比較を実施せずにt検定を行う
  (Bonfferoniの多重比較, Holmの多重比較はこれをもとに手計算).
- **すべてのペア，TukeyのHSD検定**
  → Tukeyの方法を行う(ANOVAの実施が必須).
- **最適値との比較**(HsuのMCB)
  → 閾値に対する比較(単アーム試験と同様の比較)
- **コントロール群との比較**(Dunnett)
  → Dunnettの多重比較で実施(コントロール群を設定する必要あり)

JMPの結果

- **TukeyのHSD検定の結果**

差の順位レポート

水準	- 水準	差	差の標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	p値
No Exposure	Current Exposure	7.507003	2.802175	0.83152	14.18249	0.0236*
No Exposure	Past Exposure	5.695238	2.945618	-1.32197	12.71244	0.1351
Past Exposure	Current Exposure	1.811765	3.632034	-6.84066	10.46418	0.8720

No exposureとCurrent Exposureで有意差あり(No Exposureのほうがタッピングスコアが高い)

- **Dunnettの多重比較**(No Exposureとの比較)

Dunnettの検定を使ったコントロール群との比較

コントロール群 = No Exposure

棄却限界値

|d|	Alpha
2.26876	0.05

LSD閾値行列

水準	Abs(Dif)-LSD	p値
No Exposure	-4.14	1.0000
Past Exposure	-0.99	0.1078
Current Exposure	1.15	0.0173*

値が正の場合、ペアになっている平均の間に有意差があることを示します。

Current Exposureとの間で有意差あり

Controlとの比較であるDunnettの多重比較のほうが比較回数が少ない分，p値が小さいことがわかる．

JMPの結果

■ **Bonfferoniの多重比較，Holmの多重比較**

「各ペア，Studentのt検定」を実施

差の順位レポート

水準	- 水準	差	差の標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	p値
No Exposure	Current Exposure	7.507003	2.802175	1.94164	13.07237	0.0087*
No Exposure	Past Exposure	5.695238	2.945618	-0.15501	11.54549	0.0563
Past Exposure	Current Exposure	1.811765	3.632034	-5.40177	9.02530	0.6191

	p値	Bonferoni	Holm
No Exposure - Current Exposure	0.0087	0.0087×3 = 0.0261	0.0087×3 = 0.0261
No Exposure - Past Exposure	0.0563	0.0563×3 = 0.1689	0.0563×2 = 0.1126 （有意でないので終了）
Past Exposure - Current Exposure	0.6191	0.6191×3 = 1.8573 （1を超えたので1.000）	-

いずれの多重比較においても，No Exposure – Current Exposureで有意差が認められる．

経時データの解析

JMPによる実行：２元配置の分散分析の場合

11人の女の子の脳下垂体と翼突上顎裂の距離を8歳，10歳，12歳，14歳の時点で比較する研究である．

	ID	Age	Distance
1	1	gt8	21
2	1	gt10	20
3	1	gt12	21.5
4	1	gt14	23
5	2	gt8	21

- ID：被験者番号
- Age：年齢(8,10,12,14歳)
  gt8，gt10，gt12，gt14
- Distance：距離

JMPでは2種類の方法で繰り返し測定の分散分析を実行できる
(1) **２元配置の分散分析用いる場合**(Ageは順序尺度にすること)
(2) **多変量分散分析**(MANOVA)**を用いる場合**

JMPによる実行：2元配置の分散分析を用いる場合

STEP.1：「分析」→「モデルのあてはめ」
Y：Distance，　モデル効果の構成：Age, ID

STEP.2：「▼」から「平均の比較」→（手法）を選択

JMPによる実行：多変量分散分析の場合

JMPによる実行：多変量分散分析を用いる場合

ID	gt8	gt10	gt12	gt14
1	21	20	21.5	23
2	21	21.5	24	25.5
3	20.5	24	24.5	26
4	23.5	24.5	25	26.5
5	21.5	23	22.5	23.5

STEP.1：「分析」→「モデルのあてはめ」
Y：gt8，gt10，gt12，gt14を入れる

STEP.2：「手法」を「MANOVA」にする

STEP.3：「応答の指定」を「反復測定」にして
「時間」を選択する．
（一変量検定も行うにチェックする）

二つの結果

２元配置の分散分析

効果の検定

要因	パラメータ数	自由度	平方和	F値	p値(Prob>F)
ID	10	10	177.22727	27.3934	<.0001*
Age	3	3	50.65341	26.0978	<.0001*

同じ

多変量分散分析

時間

検定	値	正確なF検定	分子自由度	分母自由度	p値(Prob>F)
F検定	5.6136205	14.9697	3	8	0.0012*
一変量の調整なしε=	1	26.0978	3	30	<.0001*
一変量のG-G調整ε=	0.8351638	26.0978	2.5055	25.055	<.0001*
一変量のH-F調整ε=	1	26.0978	3	30	<.0001*

Greenhouse-Geiser法

Huynh-Feldt法(上の改良版)

球面性の仮定：多変量分散分析では被験者iのデータが左下のような形をしている．

各時点では相関構造をもつことは明らかである．このとき，すべての時点での分散・共分散が等しい(つまり，互いの相関がすべて等しい)と仮定することを**複合対称性**という．

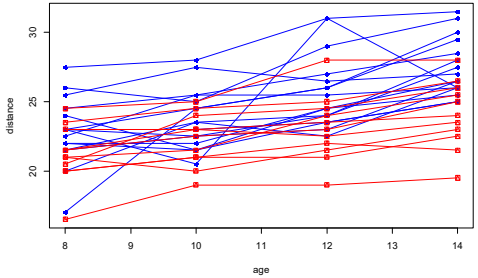
経時データでは，この過程を満たすことがなく，それを弱めた仮定(相関があると考えられるすべての水準対の「差」の分散が等しい)を**球面性**という．

G-G調整およびH-F調整は球面性の仮定が崩れた場合における調整された値である．

経時データに対する「比較」：例示

歯列矯正の成長データ (Potthoff & Roy, 1964)

これは，正常歯列者の脳下垂体と翼突上顎裂までの距離[以下，distance](mm)を小児27名(男子16名，女子11名)に対して測定した経時データである(測定は8歳，10歳，12歳，14歳に測定されている)．

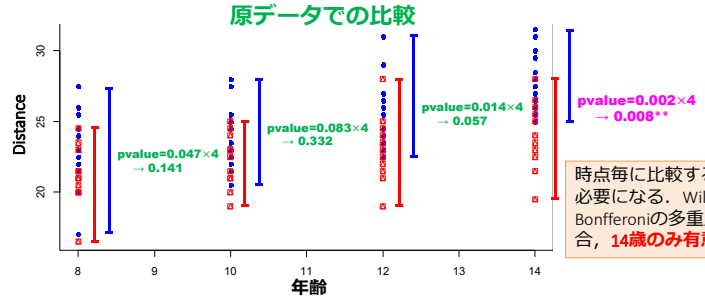


男女とも年齢とともにdistanceが上昇しており，男性のほうが女性に比べて高いことが示唆される．

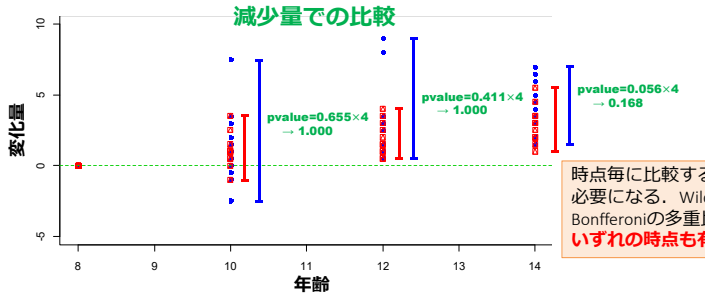
経時データに対する「比較」

- □ **時点毎に比較する**
  - **・介入前後での比較(アーム毎で比較)**
    - 対応のあるt検定 or Wilcoxon符号付順位検定 ＋ 多重比較 (時点-1回の比較)
  - **・データをそのまま比較する**
    - 2標本t検定 or Wilcoxon符号付順位検定 ＋ 多重比較 (時点-1回の比較)
    - 共分散分析ANCOVA (介入前のデータで調整)
  - **・変化量 or 変化率を比較する**
    - 2標本t検定 or Wilcoxon符号付順位検定 ＋ 多重比較 (時点-1回の比較)
    - 共分散分析ANCOVA (介入前のデータで調整)
- □ **経時的な変動を比較する**
  - **・介入前後での比較(アーム毎で比較)**
    - 反復測定の分散分析 or Friedman検定
  - **・経時的な変化を群間で比較する**
    - 混合効果モデル

時点毎での比較

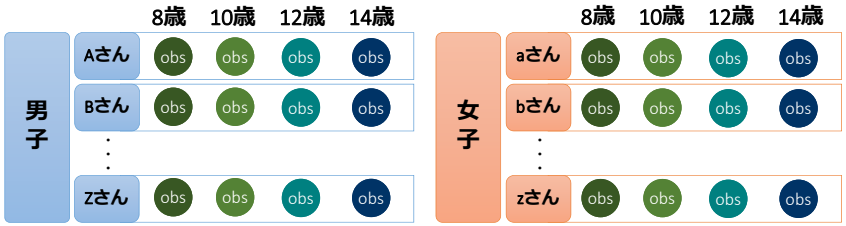


時点毎に比較する場合には，多重比較が必要になる．Wilcoxn検定に対してBonfferoniの多重比較調整を実施した場合，**14歳のみ有意．**



時点毎に比較する場合には，多重比較が必要になる．Wilcoxn検定に対してBonfferoniの多重比較調整を実施した場合，**いずれの時点も有意でない．**

経時繰り返しデータでの分散分析：データを見る



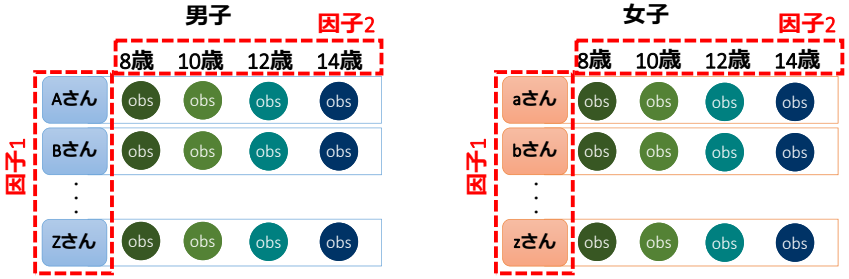
経過繰り返しデータでは，

・男子のなかのAさん　　・女子のなかのaさん

のようになっている．このようなデータのことを巣篭もり型あるいは入れ子型(nested)という．

このとき，各年齢での個々の観測値には相関構造があり(つまり，Aさんの加齢による変化には相関がある)，通常の分散分析で解析することは誤りである．

群間比較を想定しない場合：先ほどの繰り返し測定の分散分析

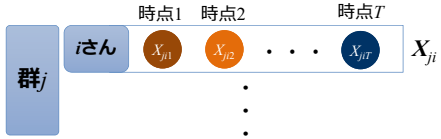


因子2において有意になれば，介入によって測定値(distance)が変動したことを意味する．

ただし，性差を評価できない

経時繰り返し測定の分散分析：多変量分散分析

群jに割り付けられた個体iの測定値：X_{ji}



繰り返し測定の分散分析モデル：$X_{jik} = \mu + \alpha_j + \beta_k + \gamma_{jk} + \epsilon_{jik}$

真値 + 薬剤効果 + 時点効果 + 薬剤×時点

治療jに対する個人の時間kによる変動をモデル化

誤差に群毎の時間に対する個体内変動(被験者個々がもつ時間tに対する変動)は，多変量正規分布で表現される．

個体間変動

時間tに関係ない(全時間にわたっての)平均的な薬剤効果(薬剤効果の差とは言い切れない)

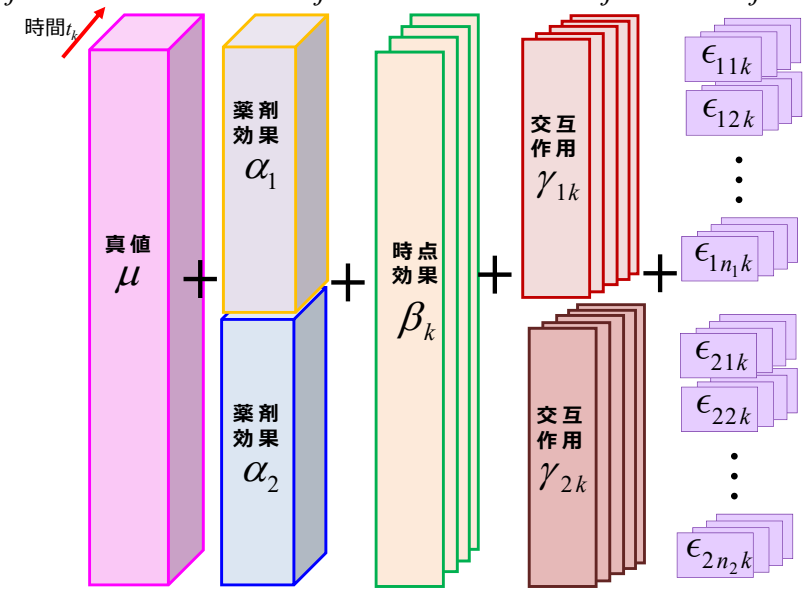
個体内変動

薬剤kに関係ない(すべての薬剤に)平均的な時間効果(時間によって被験者のoutcomeはどのように推移するか)

薬剤kによって時間tの変化に対して平均的にどのような変動を表すか(変動プロファイル)を評価している．

もう少しモデルを詳しく見る：多変量分散分析

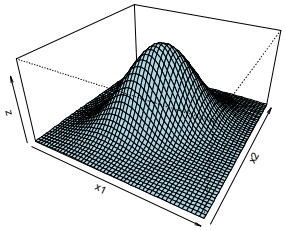
$$X_{jik} = \mu + \alpha_j + \beta_k + \gamma_{jk} + \epsilon_{jik}$$



経時繰り返し測定の分散分析における誤差構造

繰り返し測定の分散分析モデル：$X_{jik} = \mu + \alpha_j + \beta_k + \gamma_{jk} + \epsilon_{jik}$

誤差は多変量正規分布：$\boldsymbol{\epsilon}_{ji} = (\epsilon_{ji1}, \epsilon_{ji2}, \ldots, \epsilon_{jik})^{\mathrm{T}}$, $\boldsymbol{\epsilon}_{ji} \sim \mathrm{MVN}(0, \boldsymbol{\Sigma}_k)$



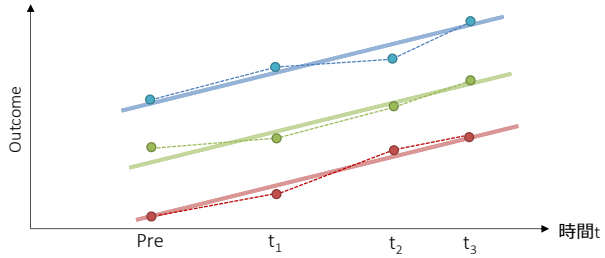
時点効果 β_k

この時点効果は，任意の時点t_kにおける平均的な効果を表している．実際には，個々の時点には相関があるが，このことは考えられていない．

そのため，経時繰り返し測定の分散分析では，誤差構造を多変量にすることで，時点間の相関構造を含めるようにしている．

より一般的な場合：線形混合効果モデル

いま，3名の患者に対して，ある薬剤を投与したときの効果を経時的に評価した結果を以下に示す．



その結果，各被験者の変化は，介入前の値(pre)，すなわち切片に違いがあるものの，変化を表す直線(傾き)に違いがないように見える．つまり，

i番目の患者のOutcome ＝ **i番目の患者の切片** ＋ **傾き** × **時間** ＋ **誤差**

で表される．ただし，(被験者数分の切片)＋(傾き)を考えると，**パラメータが被験者数**を上回ってしまう．そこで，**切片を平均μ(全体平均)の確率変数**とみなすことを考える．こうすれることで，パラメータ数を削減できる(具体的には，被験者数分の切片を平均μ，分散τ^2で表すことができる)．これが，線形混合効果モデルの動機である．

混合効果モデル：ランダム切片モデル

ANOVAモデル： $X_{jik} = \mu + \alpha_j + \beta_k + \gamma_{jk} + \epsilon_{jik}$

回帰で書き換え

全体平均　治療効果　時間効果　治療×時間

混合効果モデル： $y_{jik} = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^{3} \beta_{2k} z_{jik} + \sum_{k=1}^{3} \beta_{3k} x_{1i} z_{jik} + b_{0i} + \epsilon_{ji}$

(ランダム切片モデル)

$x_{1i} = \begin{cases} 0 & ,女性 \\ 1 & ,男性 \end{cases}$

10歳：β_{21}
12歳：β_{22}
14歳：β_{23}

男性で10歳：β_{21}
男性で12歳：β_{22}
男性で14歳：β_{23}

個体間差　誤差

固定効果

変量効果

$b_{0i} \sim \mathrm{N}(0, \sigma^2_{B0})$
$\epsilon_{ji} \sim \mathrm{N}(0, \sigma^2_E)$

このモデルでは，個人によって

・ベースラインが異なること(個人差によるベースラインのバラツキ)

をモデルのなかに組み込んでいる．これをランダム切片モデルという．

混合効果モデル：ランダム傾き－切片モデル

ANOVAモデル：$X_{jik} = \mu + \alpha_j + \beta_k + \gamma_{jk} + \epsilon_{jik}$

回帰で書き換え

全体平均　治療効果　時間効果　治療×時間

混合効果モデル： $y_{jik} = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^{3} (\beta_{2k} + b_{ik}) z_{jik} + \sum_{k=1}^{3} \beta_{3k} x_{1i} z_{jik} + b_{0i} + \epsilon_{ji}$

(ランダム傾き-切片モデル)

固定効果　固定効果　固定効果　変量効果　固定効果　変量効果

$\boldsymbol{b}_i = (b_{0i}, b_{1i}, b_{2i}, b_{3i})^{\mathrm{T}} \sim \mathrm{MVN}(0, \Sigma)$, $\epsilon_{ji} \sim \mathrm{N}(0, \sigma^2_E)$

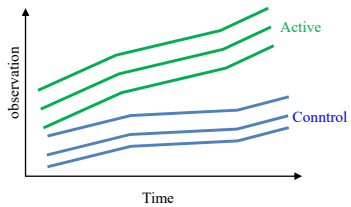
このモデルでは，個人によって

・ベースラインが異なること(個人差によるベースラインのバラツキ)
・時間t_kにおける経時変化に対する個人差

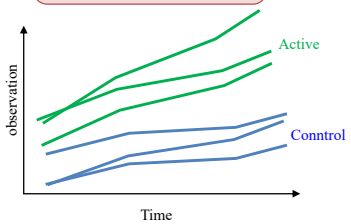
をモデルのなかに組み込んでいる．これをランダム切片モデルという．

ランダム切片モデル vs. ランダム切片-傾きモデル

混合効果モデル
(ランダム切片モデル)



混合効果モデル
(ランダム傾き-切片モデル)



Qestion：どちらのモデルが適切なのか？
Answer：**赤池の情報量基準(AIC)，尤度比検定を用いれば選択できる**

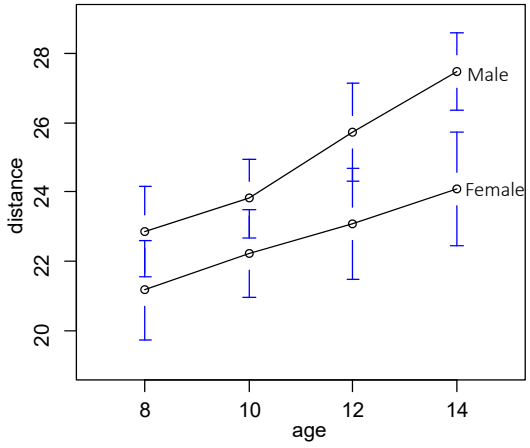
ランダム切片モデル
AIC = 440.64

ランダム傾き-切片モデル
AIC = 443.81

尤度比検定(ランダム傾き-切片モデル/ランダム切片モデルの尤度比検定の結果:0.659)

ランダム切片モデルが選択される

成長データでの結果



・年齢の主効果が優位(年齢により有意に上昇)
・性別×年齢で有意：成長するほど性差が出てくる.

経時測定データでの分散分析

性別
p値 = 0.518

年齢
p値 <0.001***

性別 × 年齢
p値 =0.024*

混合効果モデルでの結果
(ランダム切片モデル)

性別
p値 = 0.502

年齢
p値 <0.001***

性別 × 年齢
p値 <0.012*

「比較」の場面での解析

JMPのサンプルデータ「Dogs」は，犬に対して，morphine(モルヒネ)が投与された群とtrimeth(トリメタファン)が投与したときの，投与後1分後，投与後3分後，投与後5分後に計測されたヒスタミンの血中濃度を表している．ここでは，これらの対数値をとった下表の一部のデータのなかの

・log(ヒスタミン１)
・log(ヒスタミン３)
・log(ヒスタミン５)

を用いる.

薬剤	ID	ヒスタミンの消…	ヒスタミン 1	ヒスタミン 3	ヒスタミン 5	Log(ヒスタミン 1)	Log(ヒスタミン 3)	Log(ヒスタミン 5)
morphi…	1	n	0.2	0.1	0.08	-1.6094379	-2.3025851	-2.5257286
morphi…	2	n	0.06	0.02	0.02	-2.8134107	-3.912023	-3.912023
morphi…	3	n	1.4	0.48	0.24	0.33647224	-0.7339692	-1.4271164
morphi…	4	n	0.57	0.35	0.24	-0.5621189	-1.0498221	-1.4271164
trimeth	9	n	0.62	0.31	0.22	-0.4780358	-1.171183	-1.5141277
trimeth	10	n	1.05	0.73	0.6	0.04879016	-0.3147107	-0.5108256
trimeth	11	n	0.83	1.07	0.8	-0.1863296	0.06765865	-0.2231436
trimeth	12	n	3.13	2.06	1.23	1.141033	0.72270598	0.20701417

JMPによる実行：多変量分散分析(rmANOVA)を用いる場合

STEP.1：「分析」→「モデルのあてはめ」
Y：「log(ヒスタミン1)，log(ヒスタミン3)」，「log(ヒスタミン5)」
モデル効果の構成：薬剤

STEP.2：「手法」を「MANOVA」にする

STEP.3：「応答の指定」を「反復測定」にして「時間」を選択する.
(一変量検定も行うにチェックする)

MANOVAの結果を詳しく見てみる

球面性の検定

Mauchlyの規準	0.5755434
カイ2乗	2.7622034
自由度	2
p値(Prob>ChiSq)	0.2513015

球面性に対する，Mauchlyの検定結果(有意ならば球面性を満たさないとして，MANOVAの結果あるいはG-G調整，H-F調整の結果を用いる)

交互作用内すべて

検定	値	正確なF検定	分子自由度	分母自由度	p値(Prob>F)
F検定	0.7707353	1.9268	2	5	0.2397
一変量の調整なしε=	1	3.0424	2	12	0.0854
一変量のG-G調整ε=	0.7020221	3.0424	1.404	8.4243	0.1107
一変量のH-F調整ε=	1	3.0424	2	12	0.0854

時間

検定	値	正確なF検定	分子自由度	分母自由度	p値(Prob>F)
F検定	5.874321	14.6858	2	5	0.0081*
一変量の調整なしε=	1	27.4517	2	12	<.0001*
一変量のG-G調整ε=	0.7020221	27.4517	1.404	8.4243	0.0004*
一変量のH-F調整ε=	1	27.4517	2	12	<.0001*

時間*薬剤

検定	値	正確なF検定	分子自由度	分母自由度	p値(Prob>F)
F検定	0.7707353	1.9268	2	5	0.2397
一変量の調整なしε=	1	3.0424	2	12	0.0854
一変量のG-G調整ε=	0.7020221	3.0424	1.404	8.4243	0.1107
一変量のH-F調整ε=	1	3.0424	2	12	0.0854

時間による違いはみられるものの，薬剤効果及び交互作用は認められなかった.

JMPによる線形混合効果モデルの略説

「テーブル」→「積み重ね」でlog(ヒスタミン１)，log(ヒスタミン３)，log(ヒスタミン５)を「積み重ねる列」に選択し，「積み重ねたデータ列」に「log(ヒスタミン)」，「元の列のラベル」に「時間」を入力してOKボタンを押す．

	薬剤	ID	ヒスタミンの消耗 y or n	ヒスタミン 1	ヒスタミン 3	ヒスタミン 5	時間	log(ヒスタミン)
+ 1	morphine	1	n	0.2	0.1	0.08	Log(ヒスタミン 1)	-1.6094379
+ 2	morphine	1	n	0.2	0.1	0.08	Log(ヒスタミン 3)	-2.3025851
+ 3	morphine	1	n	0.2	0.1	0.08	Log(ヒスタミン 5)	-2.5257286
+ 4	morphine	2	n	0.06	0.02	0.02	Log(ヒスタミン 1)	-2.8134107

[STEP.1]「列の選択」の「薬剤」「ID」を「モデル効果の構成」に移動，「log(ヒスタミン)」をYに移動(選択して「追加」ボタンを押す).

[STEP.2]「モデル効果の構成」のなかの「ID」を選択，「列の選択」の「薬剤」を選択し，「枝分かれ」ボタンを押す(「ID[薬剤]」に変わる).

[STEP.3]「ID[薬剤]」を選択し，属性右の▼から「変量効果」を選択（「ID[薬剤]&変量効果」に変わる）.

[STEP.4]「列の選択」の「時間」を選択し追加，「時間」「薬剤」を同時に選択し，交差.

固定効果の検定

要因	パラメータ数	自由度	分母自由度	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	1	3	0.2761	0.6356
時間	2	2	6	17.6647	0.0031*
薬剤*時間	2	2	6	0.0853	0.9193

JMPによる線形混合効果モデルの略説：相関構造を考えた場合

8/0列	薬剤	ID	ヒスタミンの消耗 y or n	ヒスタミン 1	ヒスタミン 3	ヒスタミン 5	時間	log(ヒスタミン)
+ 1	morphine	1	n	0.2	0.1	0.08	1	-1.6094379
+ 2	morphine	1	n	0.2	0.1	0.08	3	-2.3025851
+ 3	morphine	1	n	0.2	0.1	0.08	5	-2.5257286
+ 4	morphine	2	n	0.06	0.02	0.02	1	-2.8134107

時間は量的尺度とする

[STEP.1]「手法」を「混合モデル」にする.

[STEP.2]「固定効果」に「薬剤」「時間」を選択して「交差」ボタンを押す.

[STEP.3]「反復構造」タブの「構造」に「AR(1)」を選択，反復に「時間」を選択，個体に「ID」を選択する.

固定効果の検定

要因	パラメータ数	分子自由度	分母自由度	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	1	6.1	4.7367862	0.0718
時間	1	1	14.9	29.685662	<.0001*
薬剤*時間	1	1	14.9	2.4633386	0.1376

ご清聴ありがとうございました