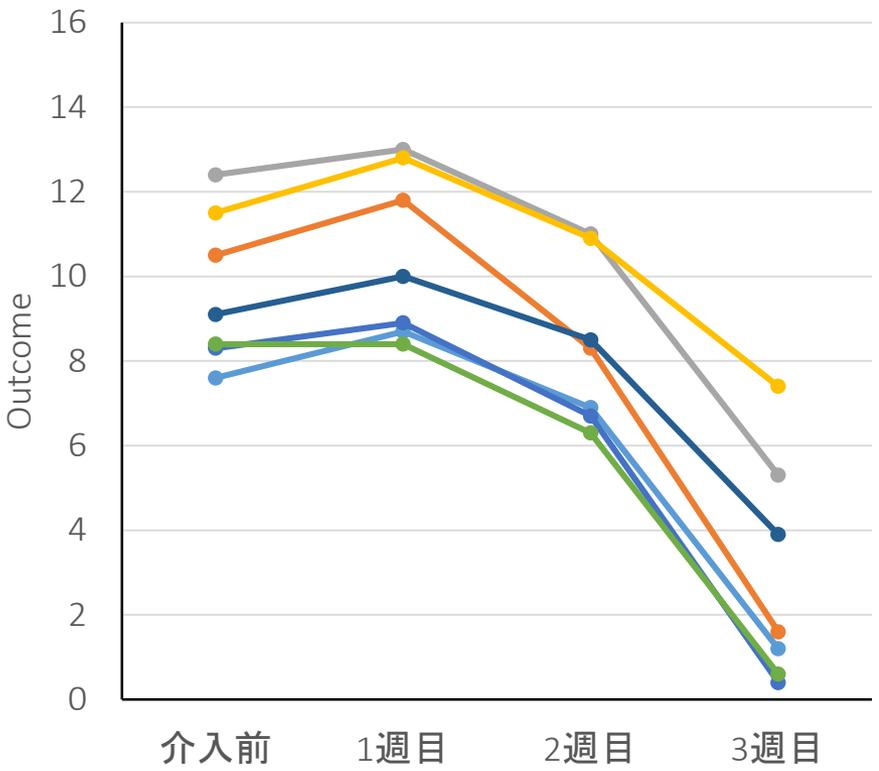

経時データの解析

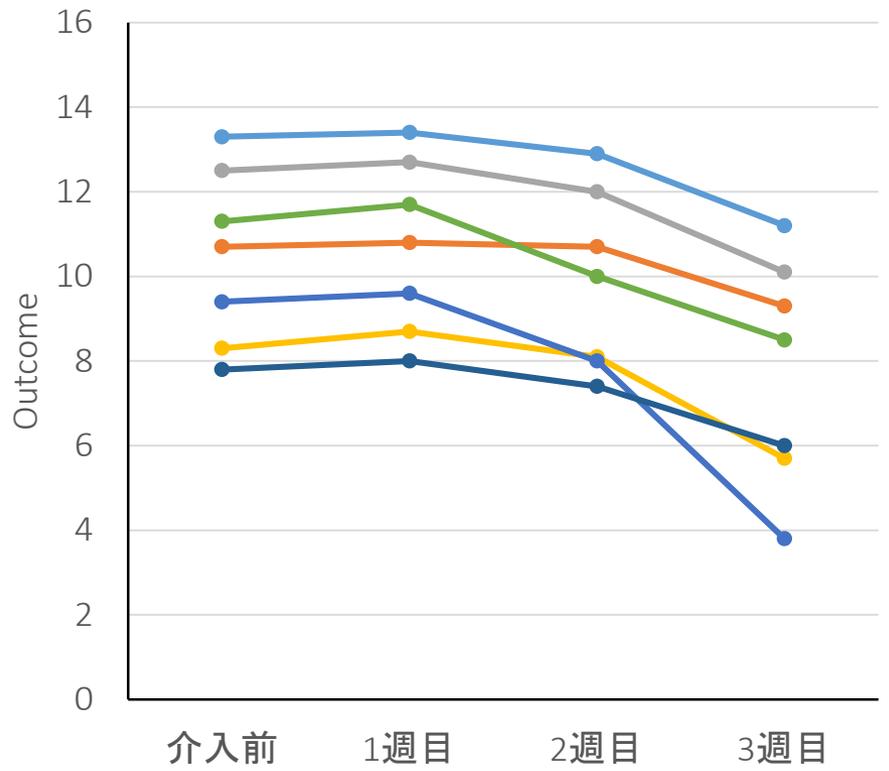
下川 敏雄

和歌山県立医科大学 臨床研究センター

経時データの例示



(a) 薬剤Aの経時的推移



(b) 薬剤Bの経時的推移

14名の被験者を7名ずつランダムに分けて、それぞれの群に薬剤(薬剤A, 薬剤B)を投与したときのアウトカムの経時的な推移を表した仮想例

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

時点毎での変化に対する評価 (Bonferroni法による多重比較調整を伴う対応のあるt検定)

	対応のあるt検定		Bonferroni法による調整	
	薬剤A	薬剤B	薬剤A	薬剤B
介入前 vs. 介入後1週目	0.003	0.003	0.010	0.009
介入前 vs. 介入後1週目	0.002	0.026	0.007	0.077
介入前 vs. 介入後1週目	<0.001	0.002	<0.001	0.006

各時点における変化量および変化率の平均値 (括弧内は標準偏差)

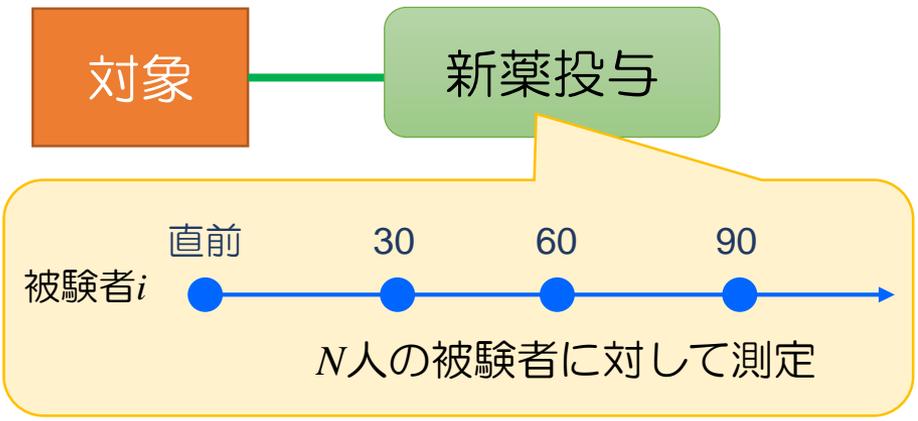
	変化量		変化率		Bonferroni法による多重比較調整後のp値		
	薬剤A	薬剤B	薬剤A	薬剤B	変化量	変化率	ANCOVA
1週目	-0.83 (0.47)	-0.23 (0.13)	-0.83 (0.47)	-0.23 (0.13)	0.020	0.023	0.028
2週目	1.31 (0.69)	0.60 (0.54)	0.14 (0.08)	0.06 (0.05)	0.158	0.127	0.205
3週目	6.77 (1.67)	2.67 (1.38)	0.72 (0.23)	0.27 (0.16)	0.001	0.003	0.002

繰り返し測定データの解析：パターン1



Clinical Question

N 名の神経障害性疼痛患者に対して、新薬の除痛薬を投与し、投与直前、30分後、60分後、90分後のVASの変化を調査した。



Data structure

直前	30分後	60分後	90分後
●	● Patient.1	●	●
●	● Patient.2	●	●
●	● Patient.3	●	●
●	●	●	●
●	●	●	●
●	● Patient. N	●	●

- 2元配置の分散分析
- 多変量分散分析

JMPの仮想例の例示

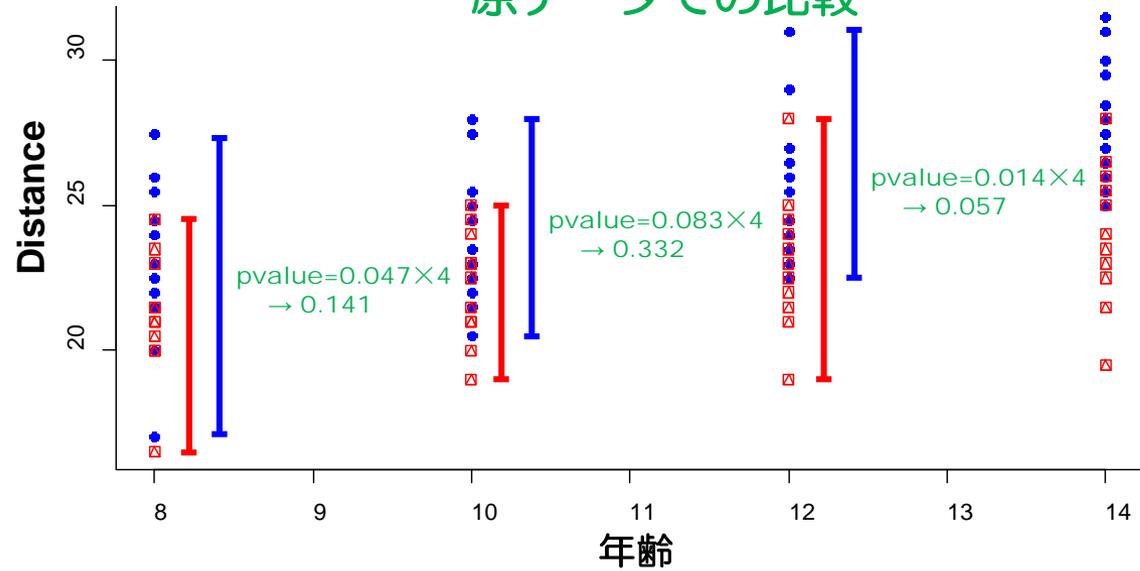
11人の女の子の脳下垂体と翼突上顎裂の距離を8歳，10歳，12歳，14歳の時点で比較する研究である。

	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

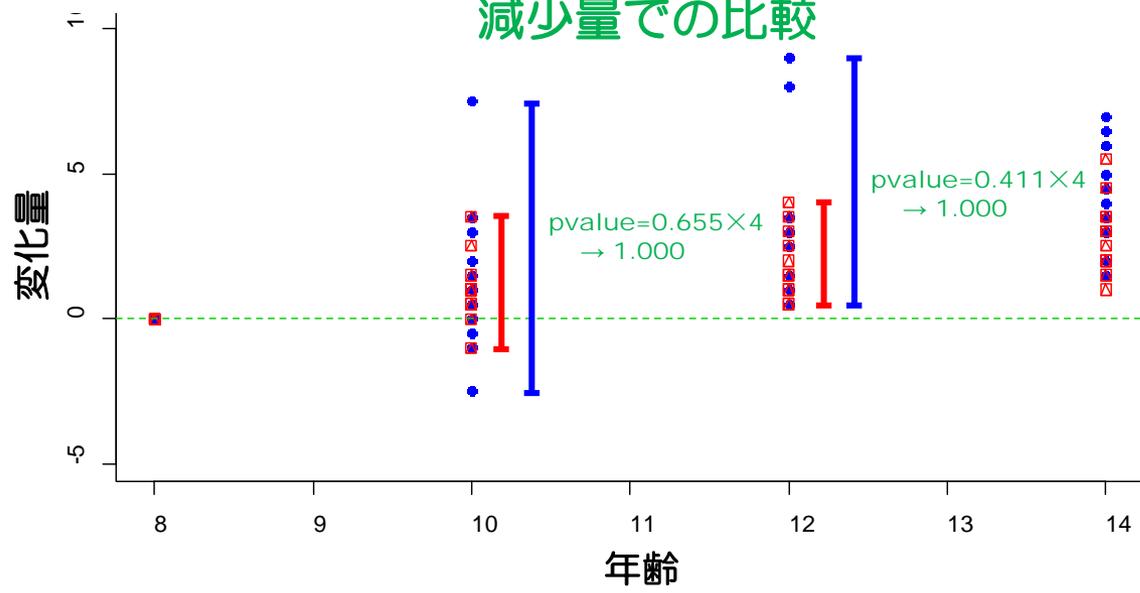
時点毎での比較

原データでの比較



時点毎に比較する場合には、多重比較が必要になる。Wilcoxon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**。

減少量での比較



時点毎に比較する場合には、多重比較が必要になる。Wilcoxon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**。

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実行分散分析を実行できる

- (1) 2元配置の分散分析を用いる場合(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

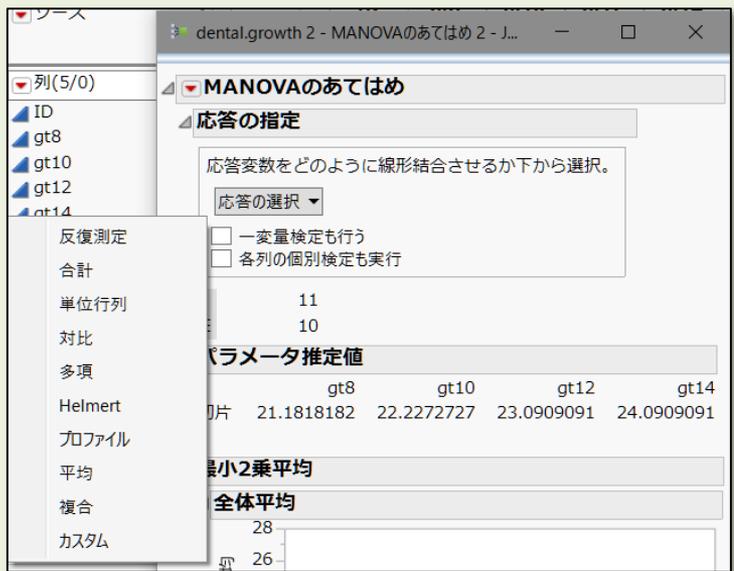
JMPによる実行：多変量分散分析を用いる場合

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*	

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 $\epsilon=$	1	26.0978	3	30	<.0001*	
一変量のG-G調整 $\epsilon=$	0.8351638	26.0978	2.5055	25.055	<.0001*	
一変量のH-F調整 $\epsilon=$	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。

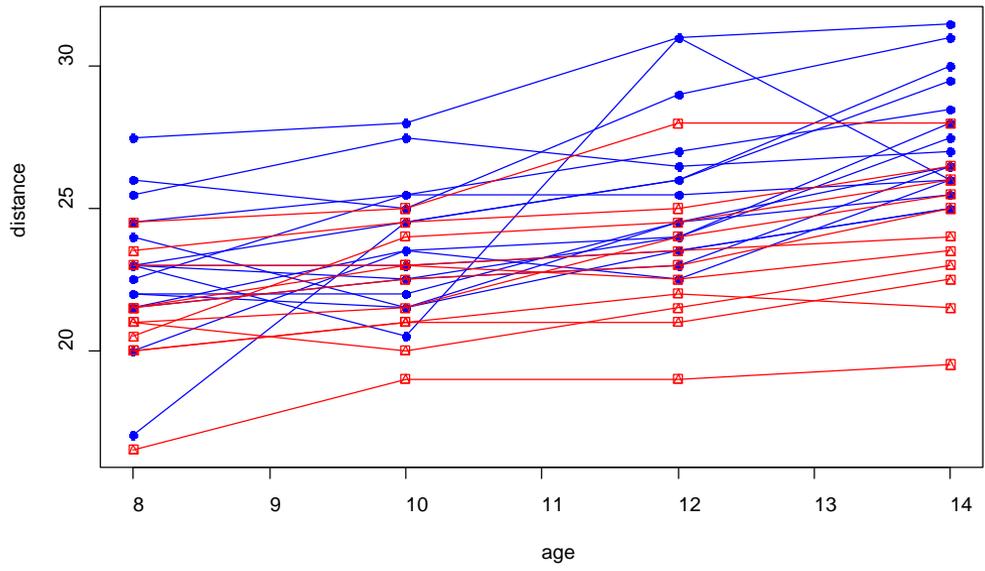
経時データでは、この過程を満たすことがなく、それを弱めた仮定(相関があると考えられるすべての水準対の「差」の分散が等しい)を**球面性**という。

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

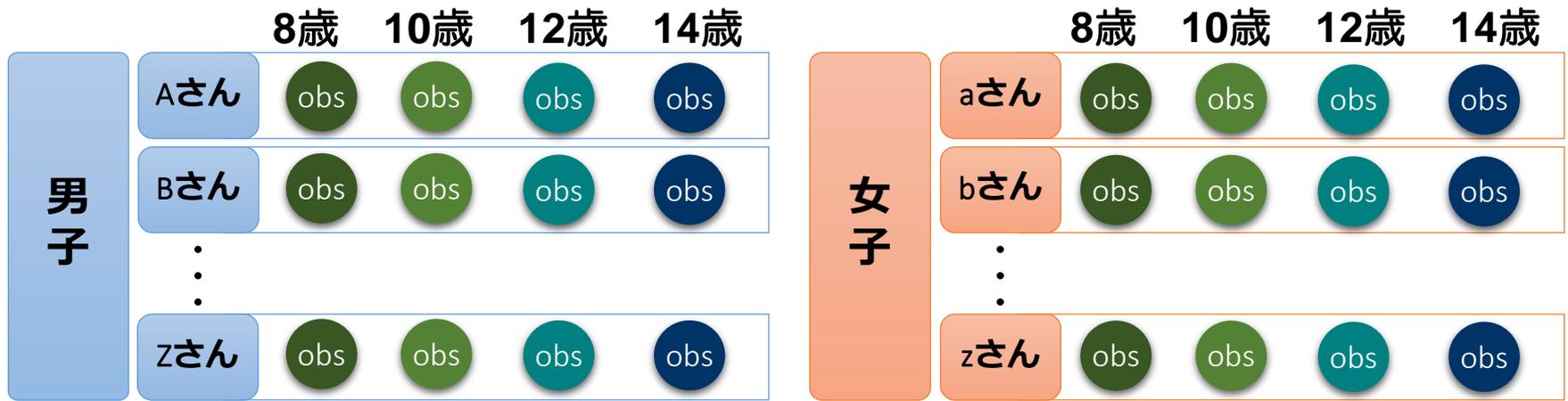
歯列矯正の成長データ (Potthoff & Roy, 1964)

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



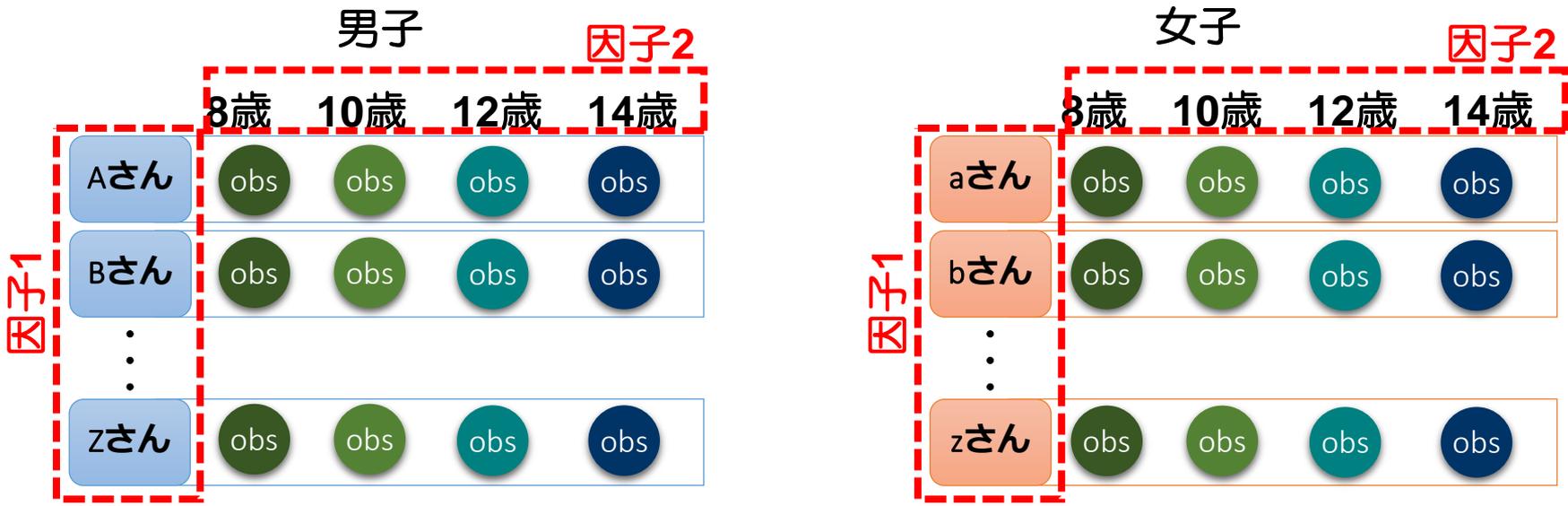
経過繰り返しデータでは、

- 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籠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。

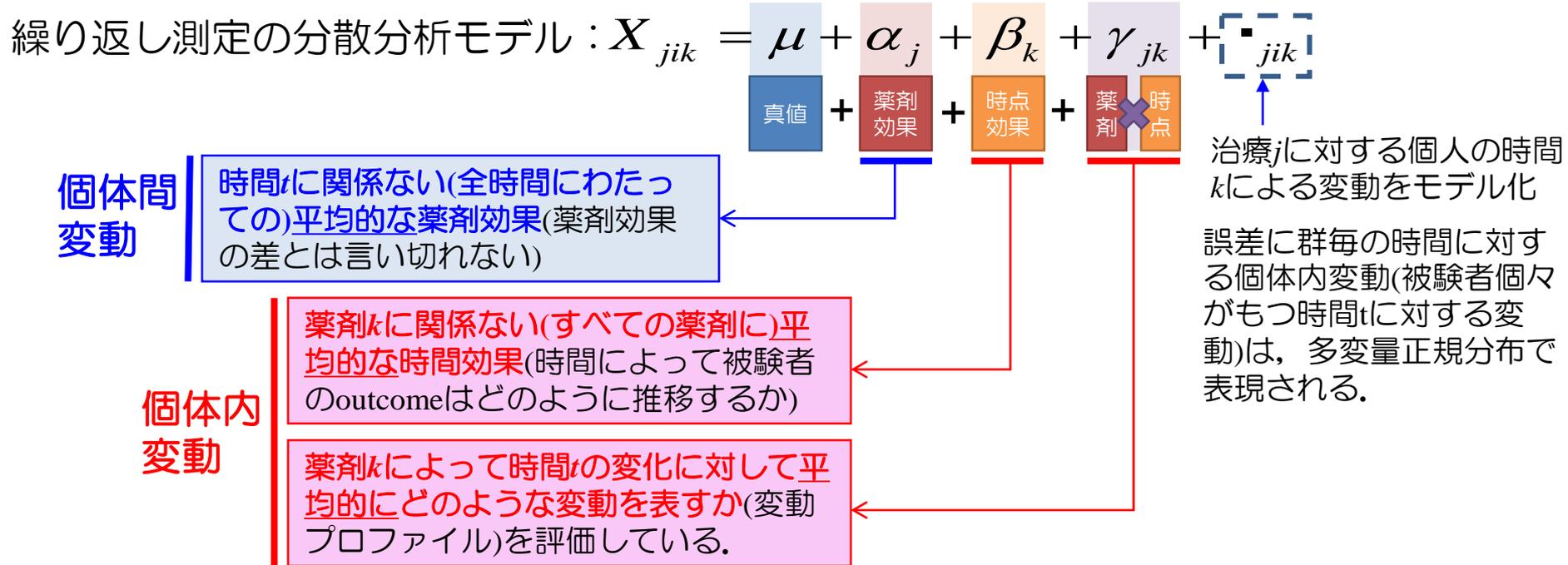
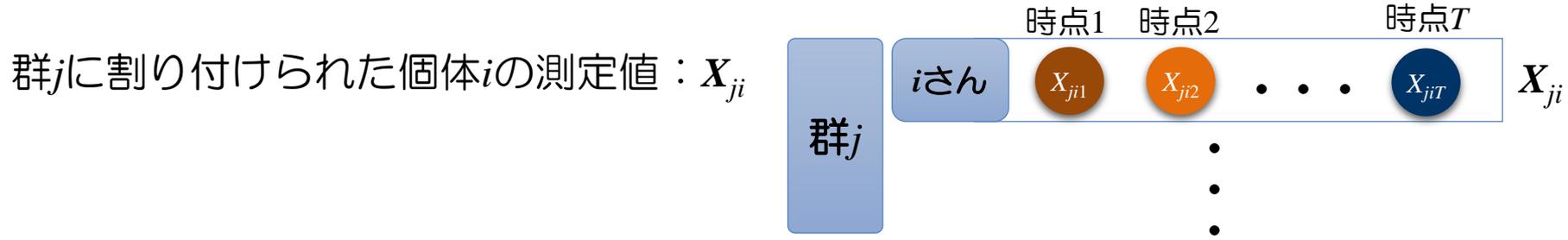
群間比較を想定しない場合：先ほどの繰り返し測定の分散分析



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

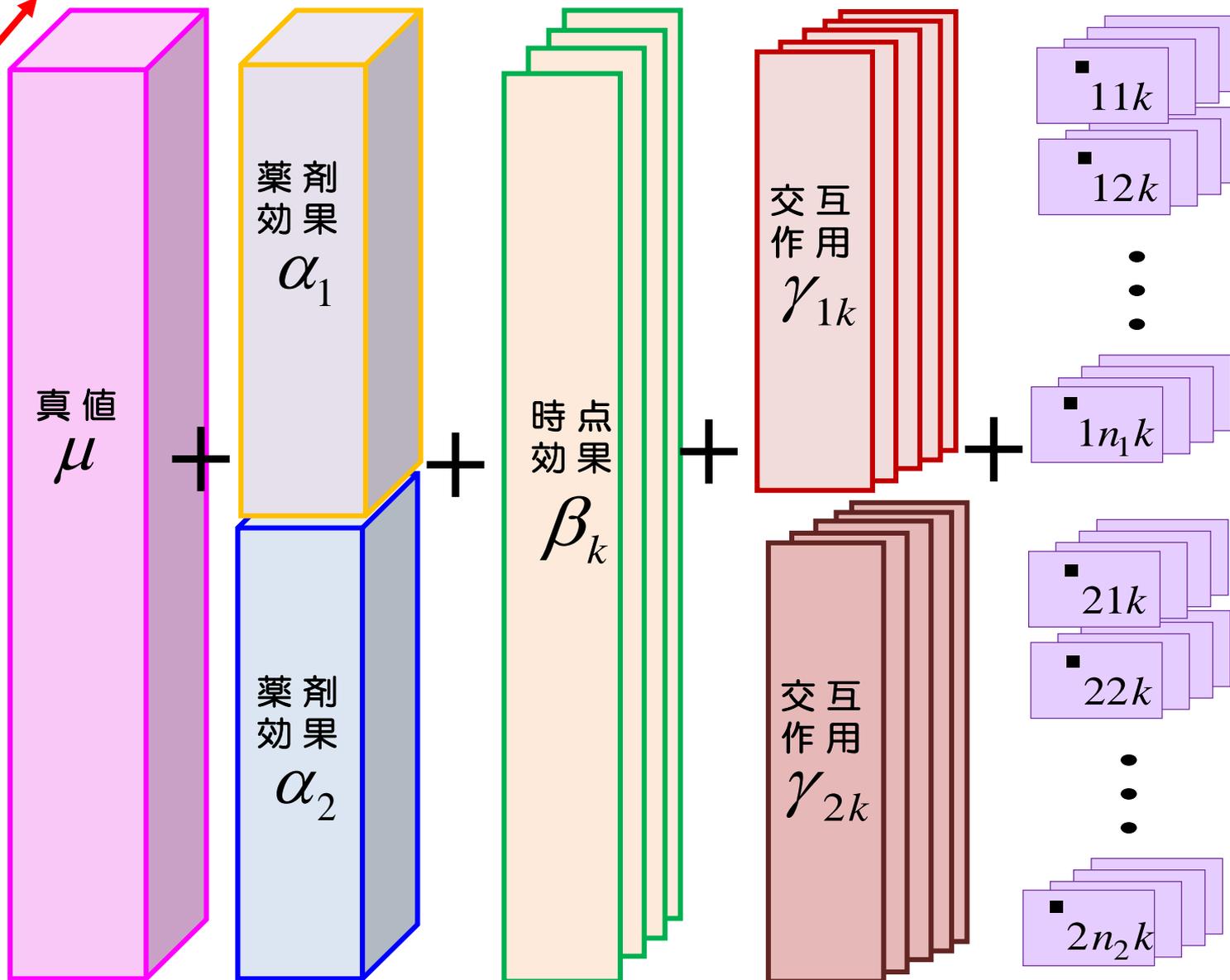
経時繰り返し測定の分散分析：多変量分散分析



もう少しモデルを詳しく見る：多変量分散分析

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

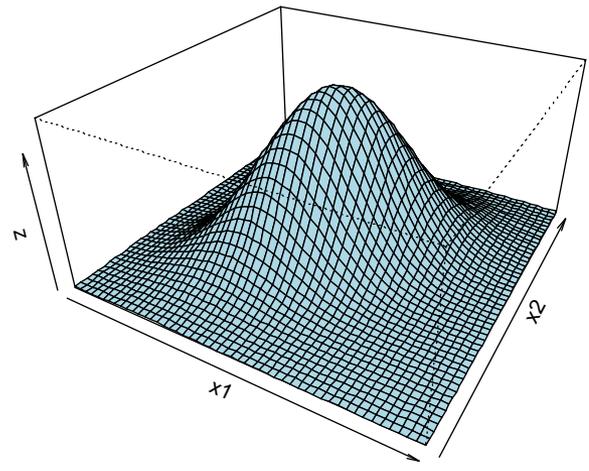
時間 t_k



経時繰り返し測定分散分析における誤差構造

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

誤差は多変量正規分布： $\epsilon_{ji} = (\epsilon_{ji1}, \epsilon_{ji2}, \dots, \epsilon_{jik})^T, \epsilon_{ji} \sim \text{MVN}(0, \Sigma_k)$



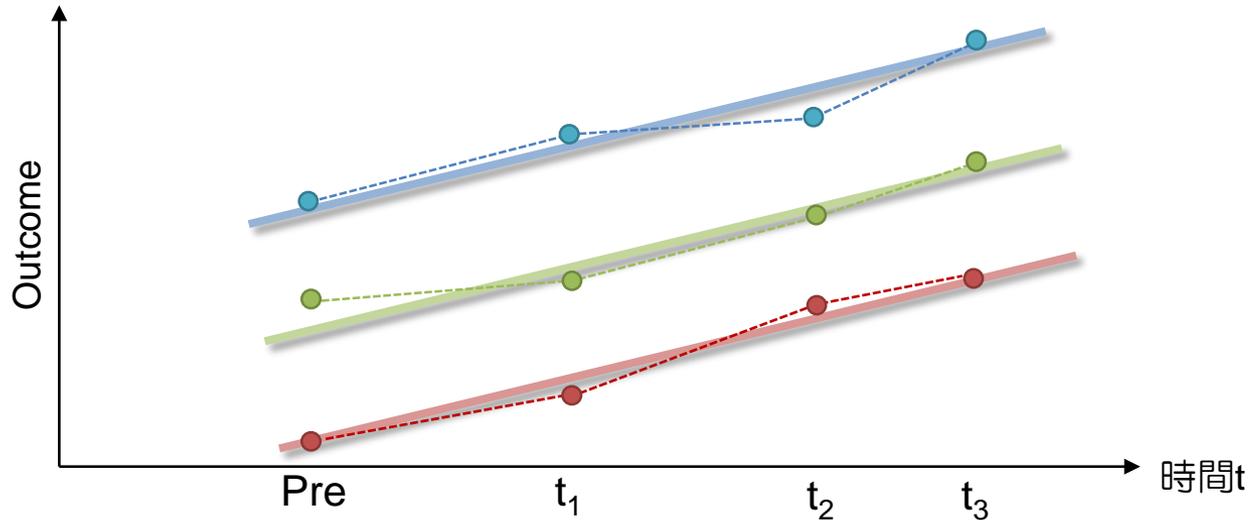
時点効果
 β_k

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、

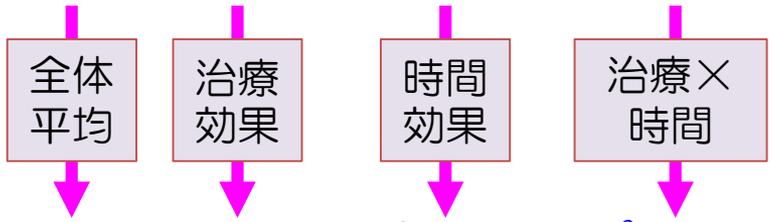
$$\boxed{\text{i番目の患者の Outcome}} = \boxed{\text{i番目の患者の切片}} + \boxed{\text{傾き}} \times \boxed{\text{時間}} + \boxed{\text{誤差}}$$

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 r^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。

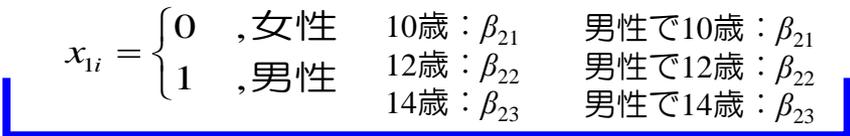
混合効果モデル：ランダム切片モデル

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

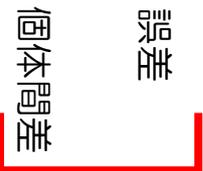
回帰で書き換え



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)



固定効果



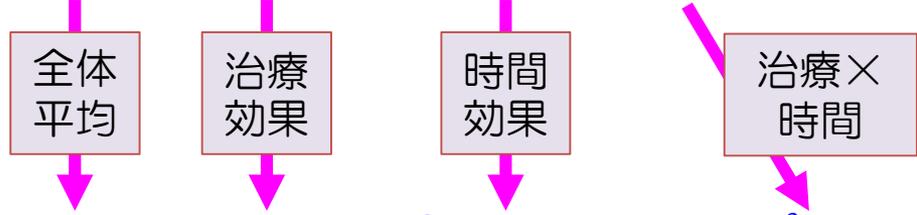
変量効果
 $b_{0i} \sim N(0, \sigma_{B0}^2)$
 $\epsilon_{ji} \sim N(0, \sigma_E^2)$

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：ランダム傾き一切片モデル

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

回帰で書き換え



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

(ランダム傾き-切片モデル)

$b_i = (b_{0i}, b_{1i}, b_{2i}, b_{3i})^T \sim \text{MVN}(0, \Sigma)$, $\epsilon_{ji} \sim \text{N}(0, \sigma_E^2)$

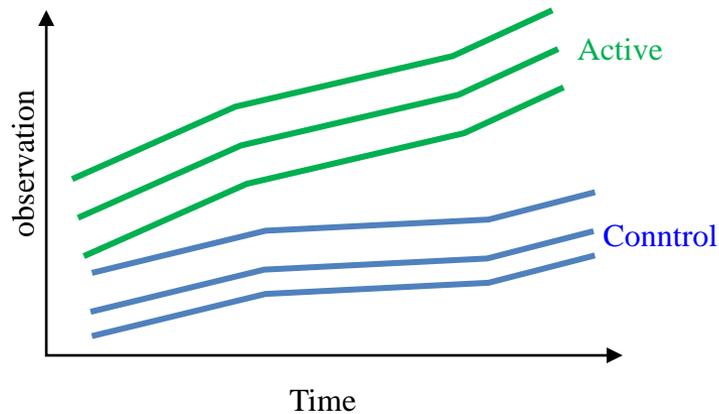
このモデルでは、個人によって

- 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

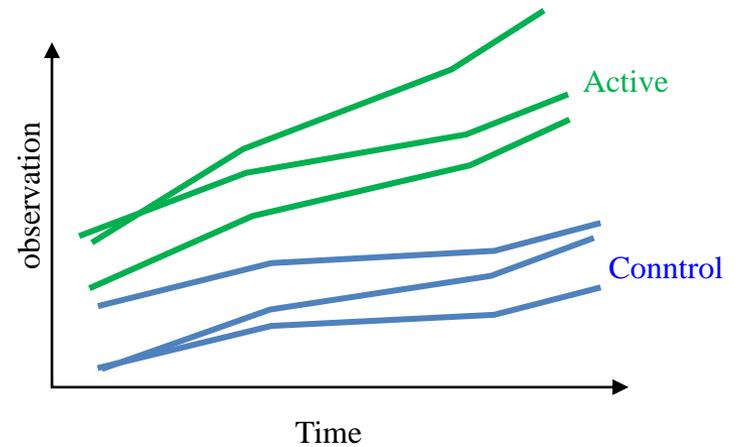
をモデルのなかに組み込んでいる。これをランダム傾き一切片モデルという。

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)



Question : 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

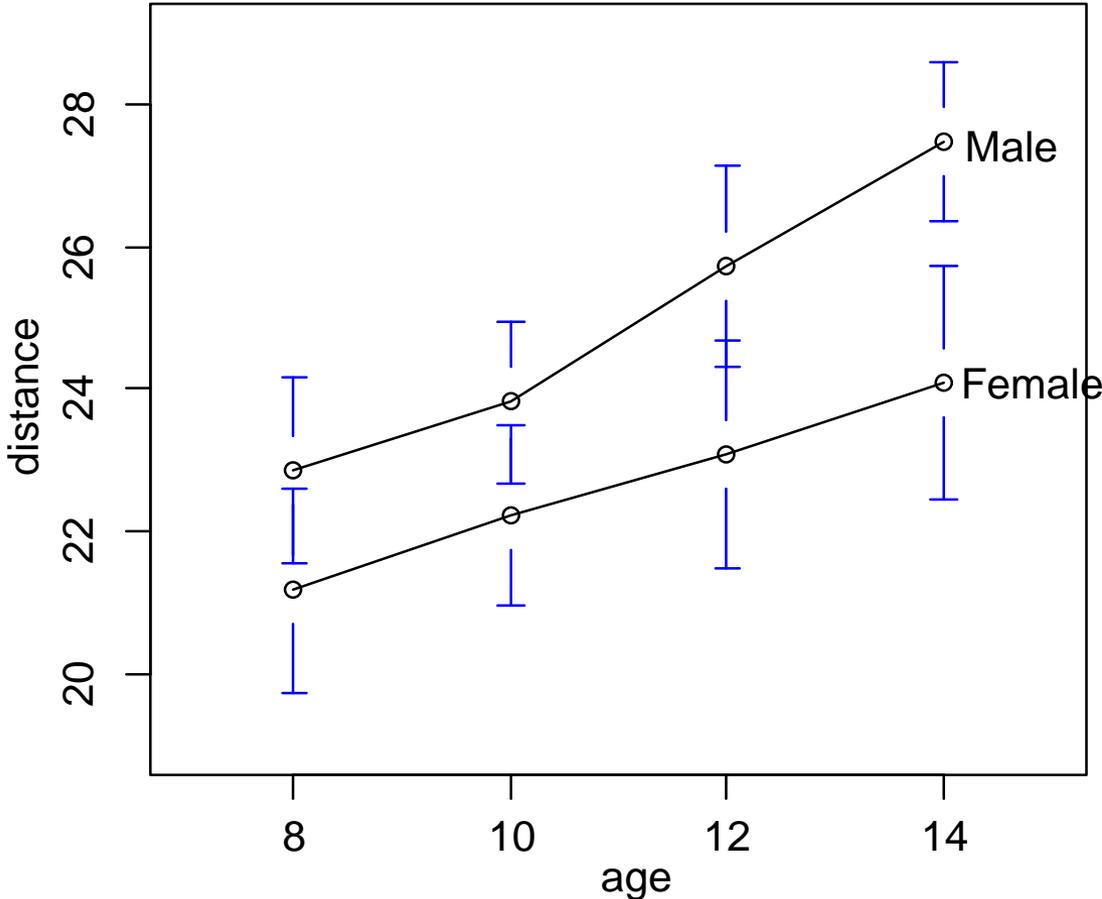
ランダム切片モデル
AIC = 440.64

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 $\epsilon=$	1	3.0424	2	12	0.0854
一変量のG-G調整 $\epsilon=$	0.7020221	3.0424	1.404	8.4243	0.1107
一変量のH-F調整 $\epsilon=$	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 $\epsilon=$	1	27.4517	2	12	<.0001*
一変量のG-G調整 $\epsilon=$	0.7020221	27.4517	1.404	8.4243	0.0004*
一変量のH-F調整 $\epsilon=$	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 $\epsilon=$	1	3.0424	2	12	0.0854
一変量のG-G調整 $\epsilon=$	0.7020221	3.0424	1.404	8.4243	0.1107
一変量のH-F調整 $\epsilon=$	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	ヒスタミンの消費 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。

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

		ヒスタミンの消費 y		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)
薬剤	ID	or	n					
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。

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

