

臨床研究における経時データ解析

山口 拓洋

東北大学大学院医学系研究科 医学統計学

東北大学病院 臨床試験データセンター

東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学

国立がん研究センター 中央病院 支持療法開発センター / 社健センター健康支援部

国立がん研究センター 生物統計セミナー 2017MAR29

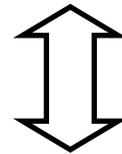
内容

- 経時データとは
- いくつかの例
- 単純な解析
- 2つの解析アプローチ
 - 周辺モデル
 - 混合効果モデル
- 欠測データ(ちょっとだけ)
- まとめ

Longitudinal Study

- 経時研究、縦断研究、継続研究
 - (広義には) 個人の状態を時間を追って観察する研究

ほとんどの研究がこのタイプ



Cross Sectional Study (断面研究、横断研究)

繰り返し測定

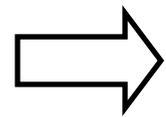
- 同一個人に対して、
同じ変数を繰り返し(異なる時点で)測定可能
- 繰り返し測定変数
 - 治療(曝露、介入)変数
 - 交絡変数(共変量、予後因子...)
 - 結果変数(反応変数、イベント発生変数...)

経時データ、反復測定データ

- (狭義には)同一個人に対して、結果変数を繰り返し測定
 - Longitudinal Data
 - Repeated Measures Data

経時データの特徴

- 異なる個人間での結果
 - 独立と考えても問題なさそう
- 同一個人内での結果
 - 相関があると考えるのが自然



同一個人内の結果変数の
相関を考慮した解析

本日のメインテーマ

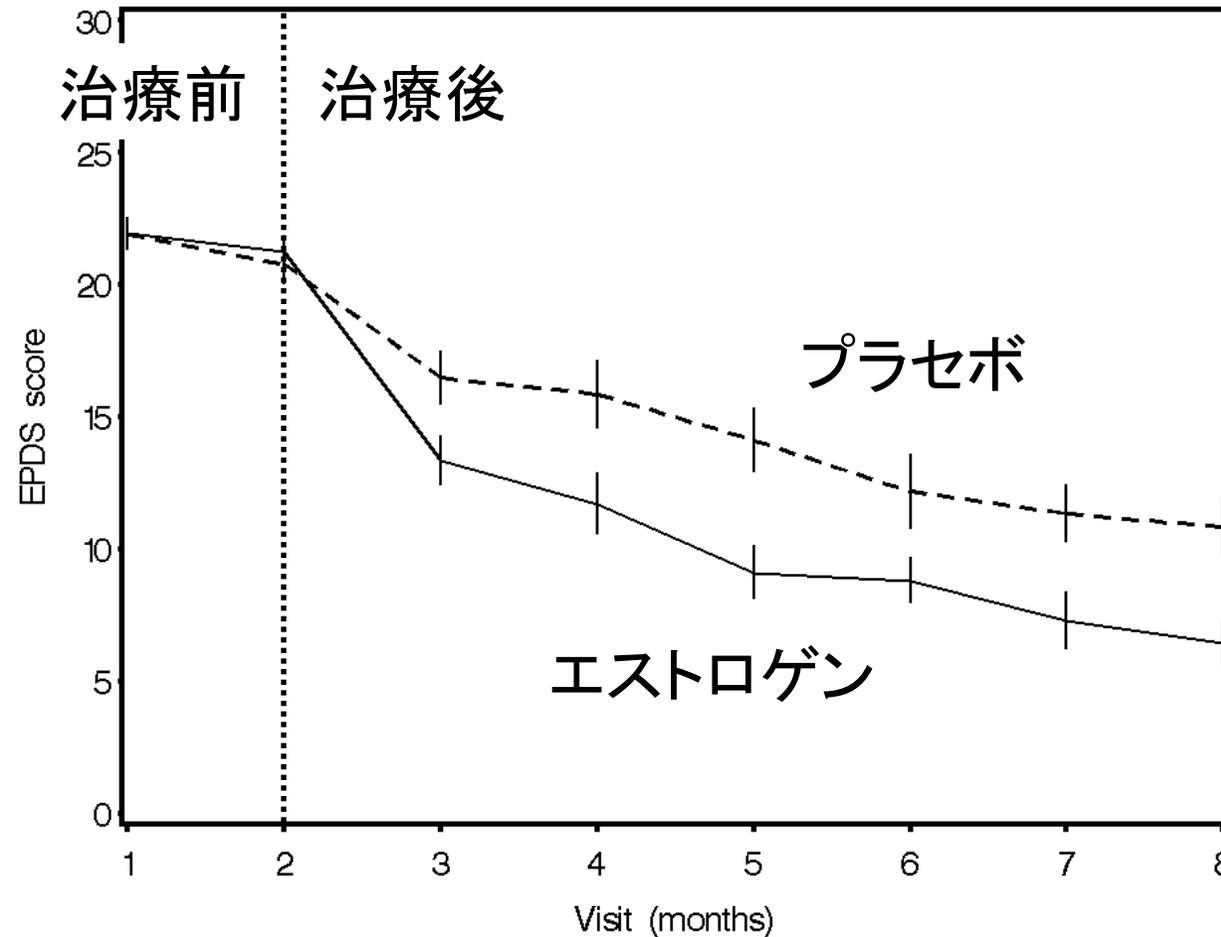
内容

- 経時データとは
- いくつかの例
- 単純な解析
- 2つの解析アプローチ
 - 周辺モデル
 - 混合効果モデル
- 欠測データ(ちょっとだけ)
- まとめ

例1:うつ

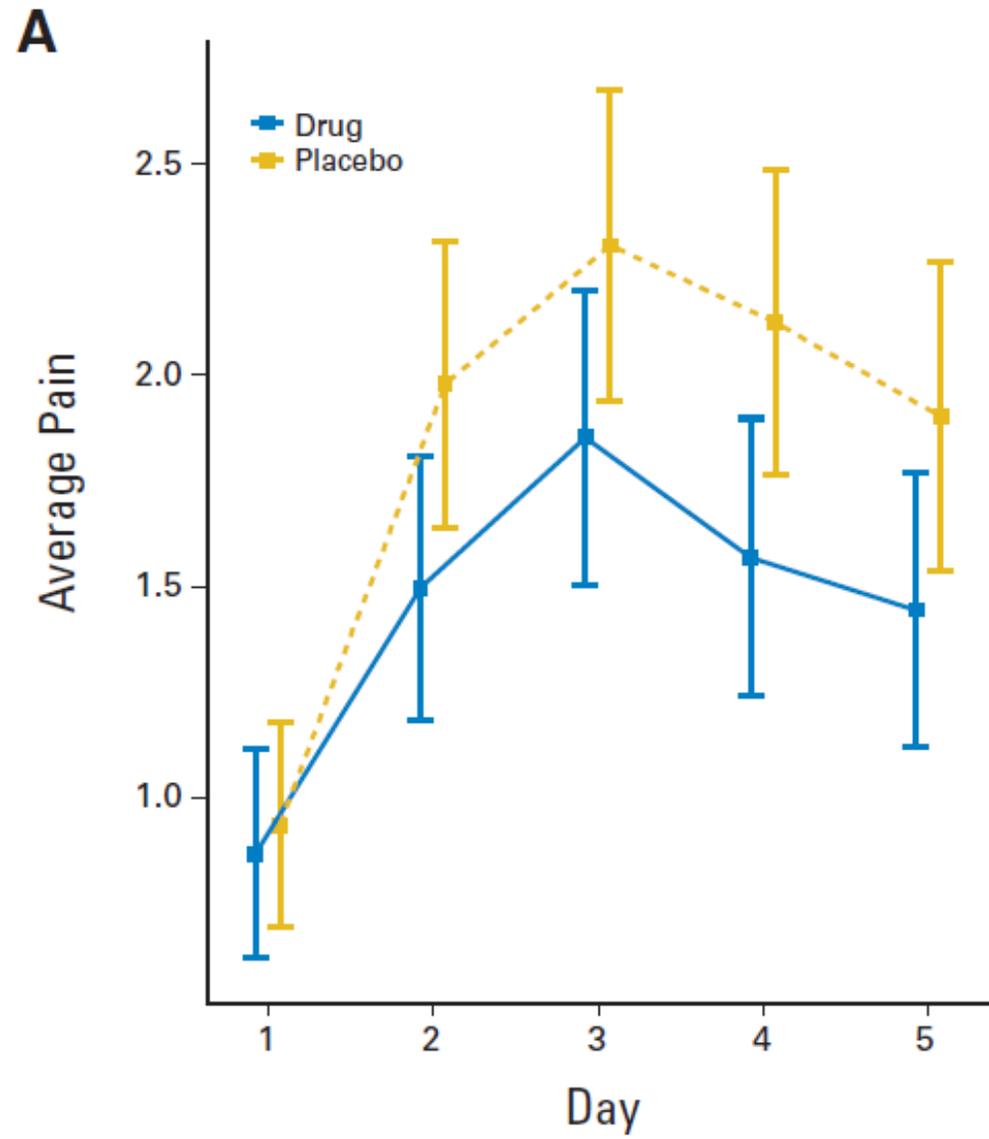
- 出生後の母親のうつに対するエストロゲンパッチの臨床試験 (Gregoire *et al.*, 1996)
 - 対象者: 出生後3ヶ月以内に大うつ病発症の女性61人
 - 比較群: エストロゲンパッチ(34人)かプラセボ(27人)にランダム化
 - 評価項目: Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)
 - 評価時期: 治療開始前2回、開始後毎月1回(半年間)
 - EPDSの平均値の群間比較

各群での平均値の推移



例2: 痛み (1)

- がん患者におけるペグフィルグラスチム投与に伴う骨痛予防の臨床試験 (Kirshner *et al.*, 2012)
 - 対象者: ペグフィルグラスチム投与を予定しているがん患者
 - 比較群: ナプロキセン(257人)かプラセボ(253人)にランダム化
 - 評価項目: Numerical Rating Scale (NRS、0から10段階)
 - 評価時期: 治療開始から毎日5日間
 - Area Under the Curve (AUC) の平均値の群間比較



例3：痛み (2)

- 骨転移を伴う進行乳がん患者における痛み予防の臨床試験 (Cleeland *et al.*, 2013)
 - 対象者：骨転移のある進行乳がん患者
 - 比較群：ゾレドロン酸(1020人)かデノスマブ(1026人)にランダム化
 - 評価項目：Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)
 - 評価時期：治療開始前2回、開始後毎月1回(半年間)
 - Responder or time-to-event analysis

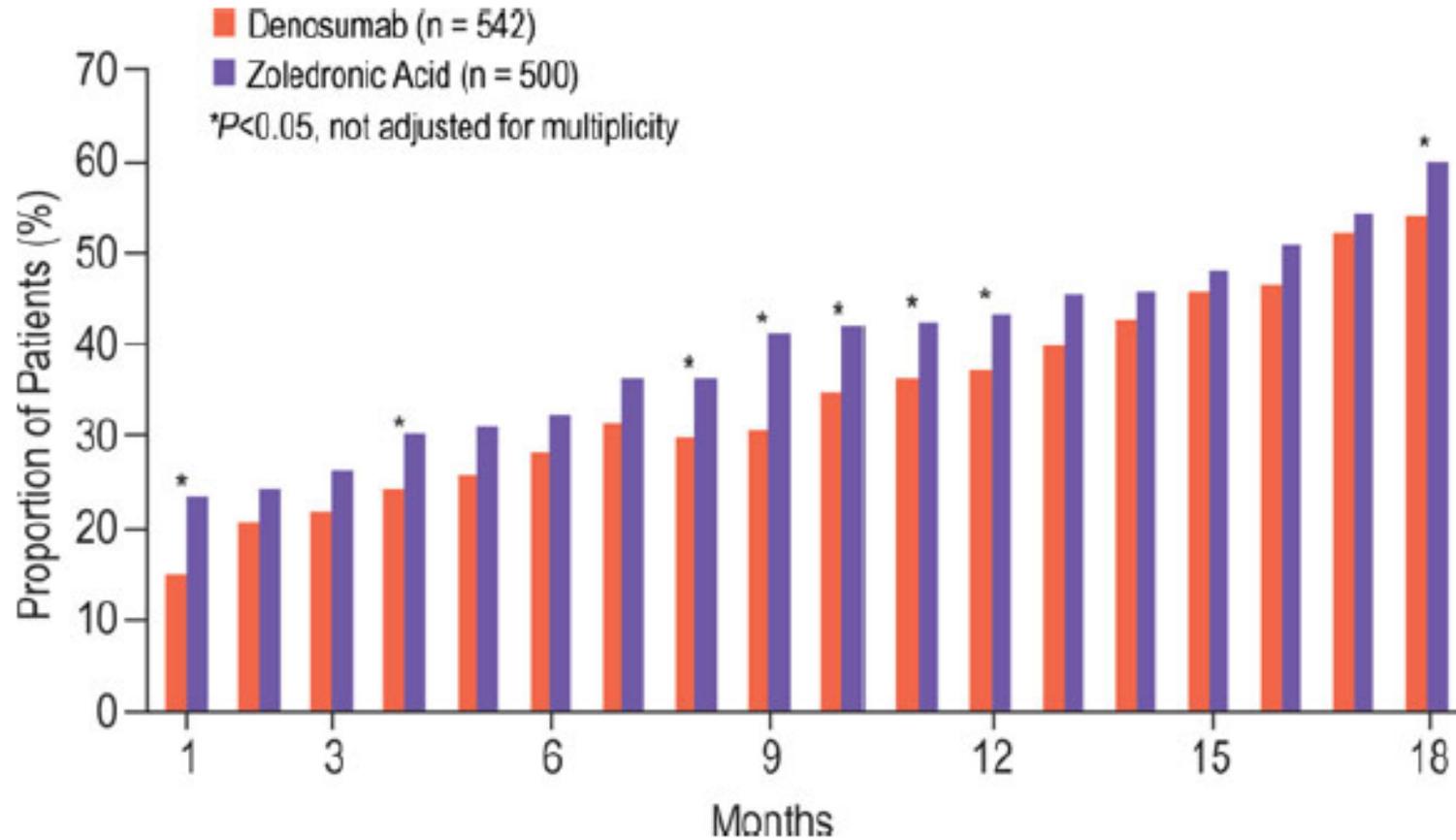


Figure 1. Pain prevention is illustrated according to the proportion of patients that shifted from no pain or mild pain at baseline to moderate pain or severe pain on-study.

例4：発熱

- 成人急性骨髄性白血病 (AML) の地固め療法における発熱に対するM-CSFのランダム化プラセボ対照二重盲検試験 (Ohno *et al.*, 1997)
 - 対象者：成人急性骨髄性白血病患者
 - 比較群：M-CSFグループ(87人)、プラセボグループ(91人)にランダム化
 - 評価項目：各コース中に38度以上の発熱を起こすかどうか
 - 評価時期：1から3コース終了時点
 - 発熱の発生割合の群間比較
(M-CSFにより感染症にともなう発熱リスクを減少させるか)

時点ごとの発熱の発生割合

時点	治療群	event	No event	合計
1コース	M-CSF	56 (64.4%)	31	87
	Placebo	69 (75.8%)	22	91
2コース	M-CSF	49 (59.8%)	33	82
	Placebo	62 (69.7%)	27	89
3コース	M-CSF	21 (28.0%)	54	75
	Placebo	35 (43.2%)	46	81

結果変数の型

- 連続データ : EPDSスコア、NRSの値
- 二値データ : 発熱の有無
- カウントデータ : 発作回数...
- 生存時間データ : 再発までの時間...

いずれも経時データ

- 同一対象者に対して時間を追って結果変数を繰り返し測定
- 統計的に妥当な(バイアスのない)治療効果の推定を行うためには、同一対象者内の結果変数間の相関を考慮する必要がある

相関のあるデータ

- 通常のデータ
 - 1個人にひとつの結果変数
 - 結果変数は互いに独立
 - さまざまな統計手法が適応可能
- 相関のあるデータ
 - 1個人に対して結果変数を繰り返し測定
 - クラスター(家族、地域など)に対して結果変数を測定
 - 1個人に対して異なる結果変数を測定
 - 多変数相互の関係:(非回帰系の)多変量解析手法

内容

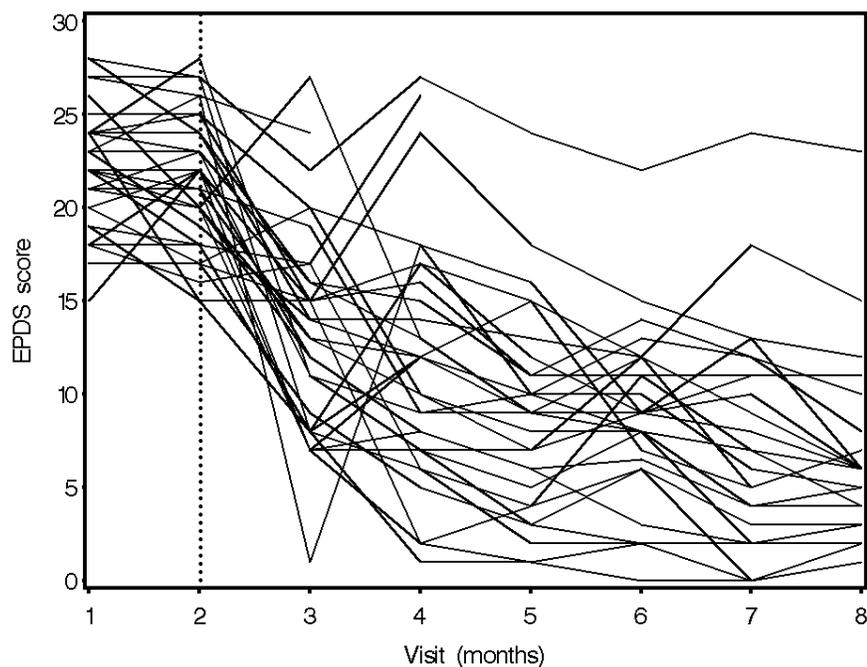
- 経時データとは
- いくつかの例
- 単純な解析
- 2つの解析アプローチ
 - 周辺モデル
 - 混合効果モデル
- 欠測データ(ちょっとだけ)
- まとめ

単純な解析手法

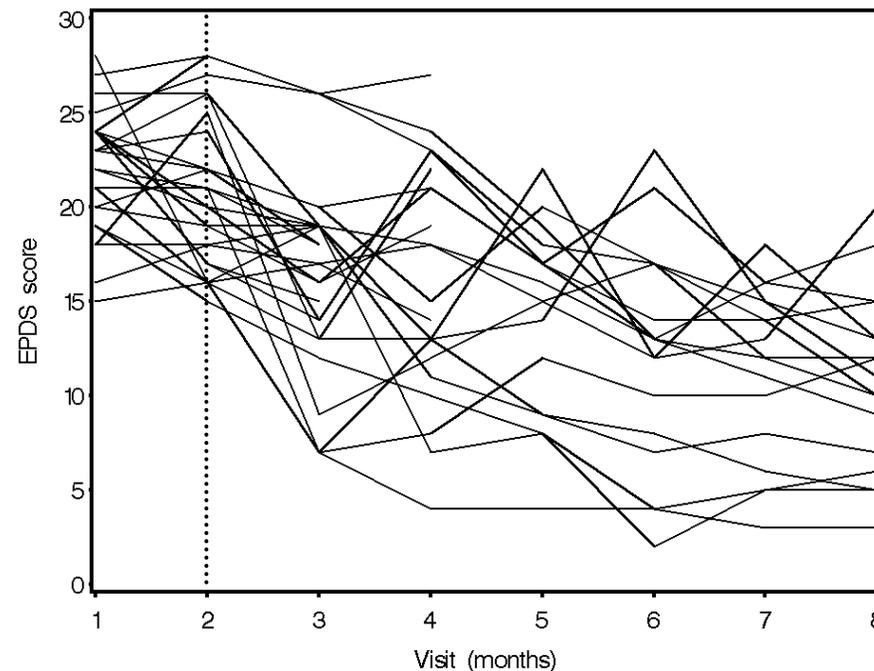
- 結果変数の簡略化(要約指標)
Derived Variable Analysis
 - 平均値
 - 最大値、最小値(最悪値、最善値)
 - 変化率(傾き)
 - 主要な評価時点での値、ベースラインからの変化量
 - ...
- 時点毎の比較
- ...

例1: 個人ごとのプロフィール

エストロゲン



プラセボ



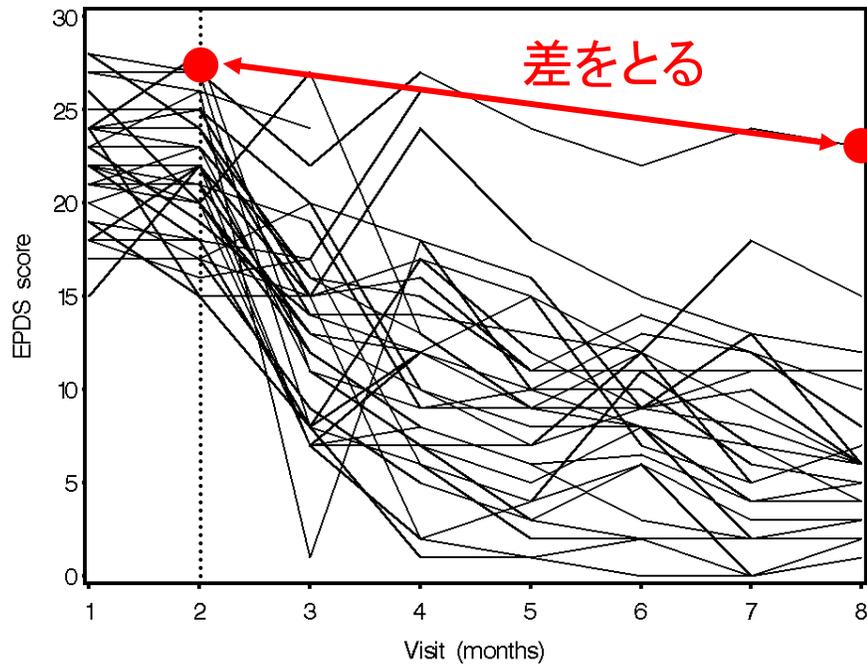
例1: 結果変数の簡略化

- EPDSスコアの変化量
 - ベースライン時と半年後の差
- 回帰直線の当てはめ
 - 個人毎の傾き
- 要約指標に関する群間比較(用量反応性)

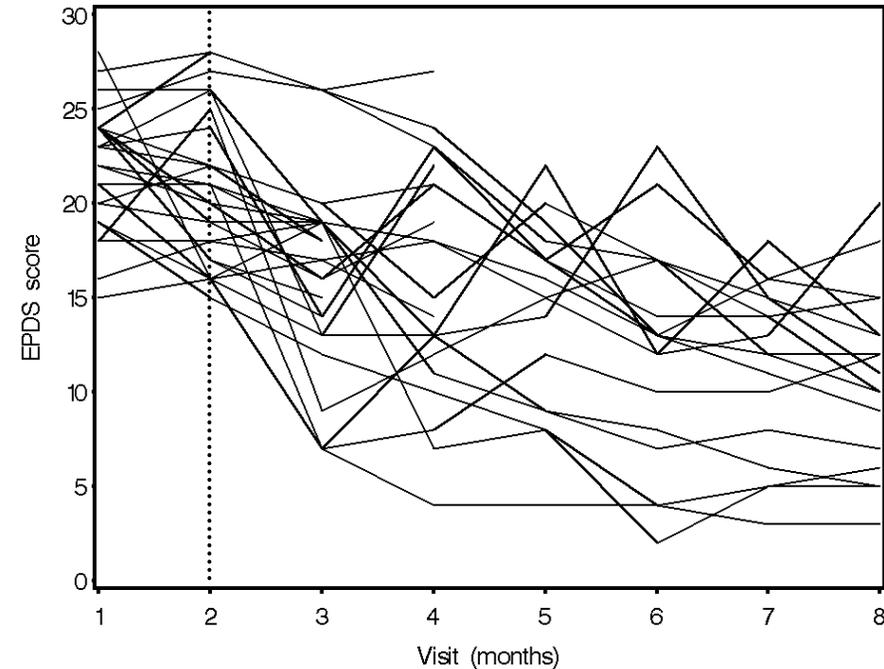
例1: 治療前からの変化量を比較

- 1個人にひとつの結果(スコア変化量)

エストロゲン



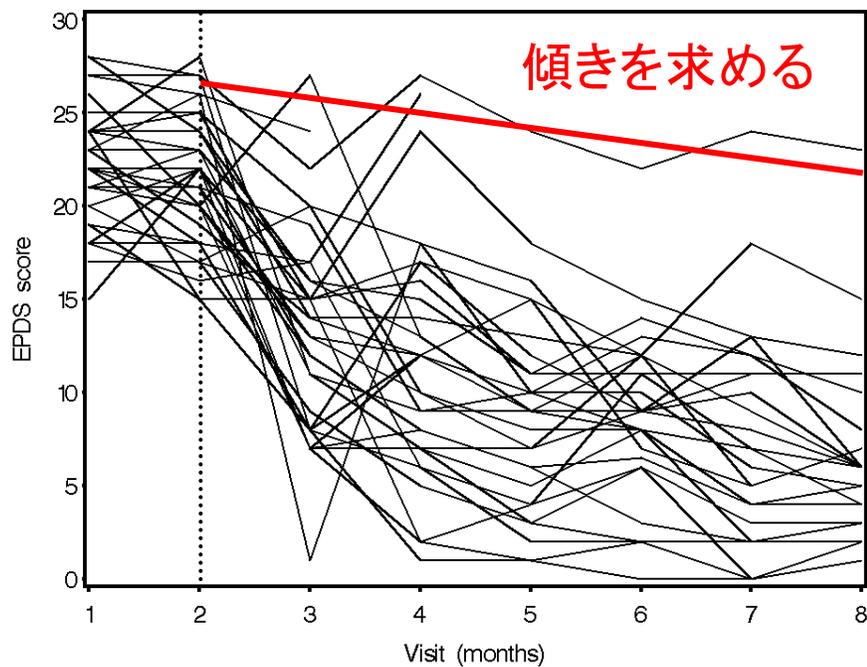
プラセボ



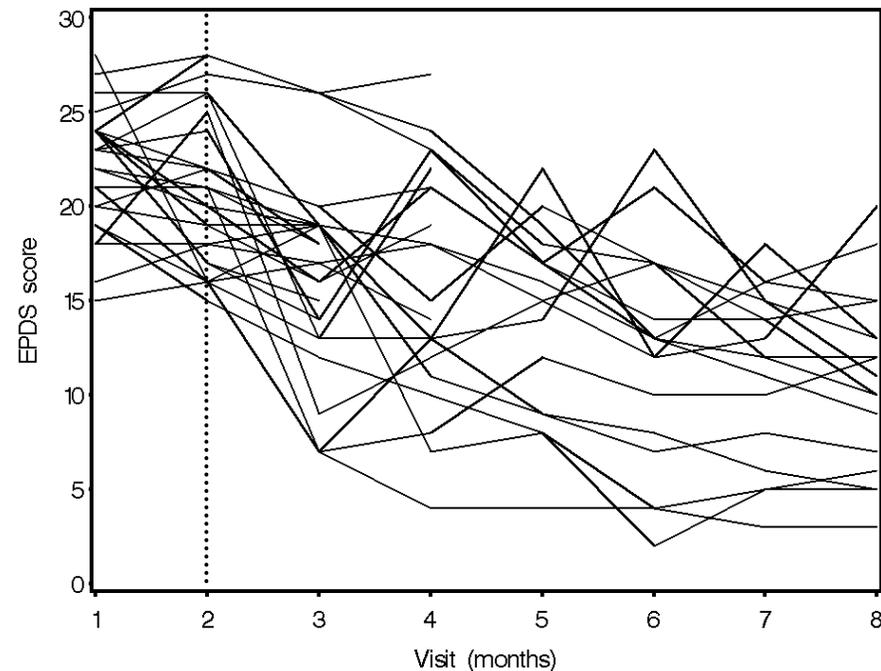
個人毎の回帰直線の傾きの比較

- 1個人にひとつの結果(スコア変化率)

エストロゲン



プラセボ



例2: 個人ごとのAUC (Area Under the Curve) を比較

- 個人ごとに、時点1から5までの曲線下面積を算出
- 面積が小さいほど痛みが少ない
- AUCの平均値の群間比較

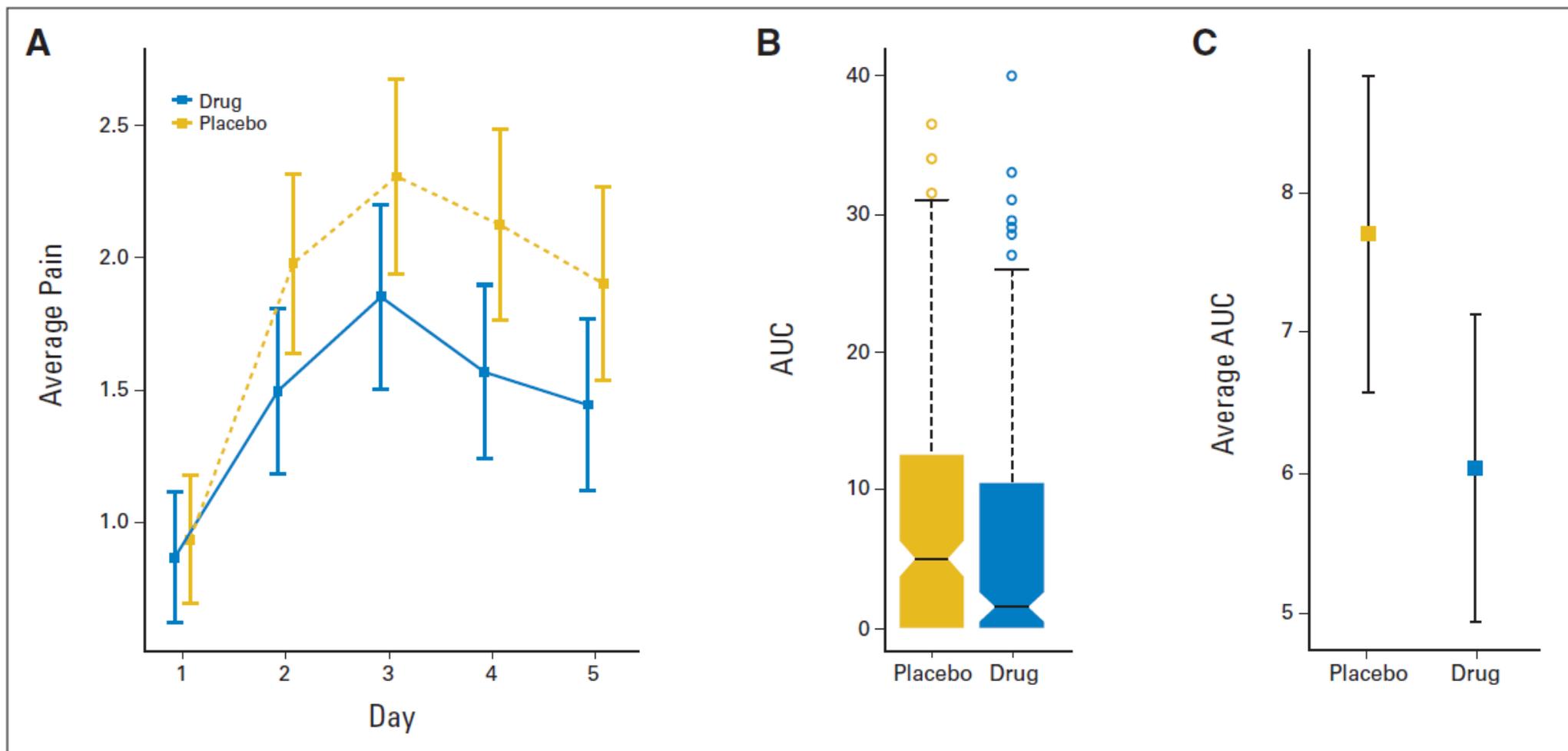


Fig 3. (A) Mean bone pain by day. Mean across patients and 95% CIs for daily bone pain, down by day and arm, on a scale of 0 to 10. Day 1 denotes the day of pegfilgrastim injection. (B) Area under the curve (AUC) distributions. Notched box plots of AUC for bone pain. Nonoverlapping notches indicate a statistically significant difference in the medians. (C) Mean AUC bone pain. Mean and 95% CIs for the average AUC. The possible range of AUC in (B) and (C) is 0 to 40.

例3 : Responder or Time-to-Event Analysis

- 連続データを離散(2値)データへ変換、
割合 / 悪化までの時間の比較
- 3値 : Mild (1 to 4), Moderate (5, 6), Severe (7-10)
- 2値 : No or Mild (0 to 4), Moderate or Severe (5-10)
- 痛みが悪化 (No or Mild → Moderate or Severe) した患者の
割合 / 悪化するまで時間の群間比較

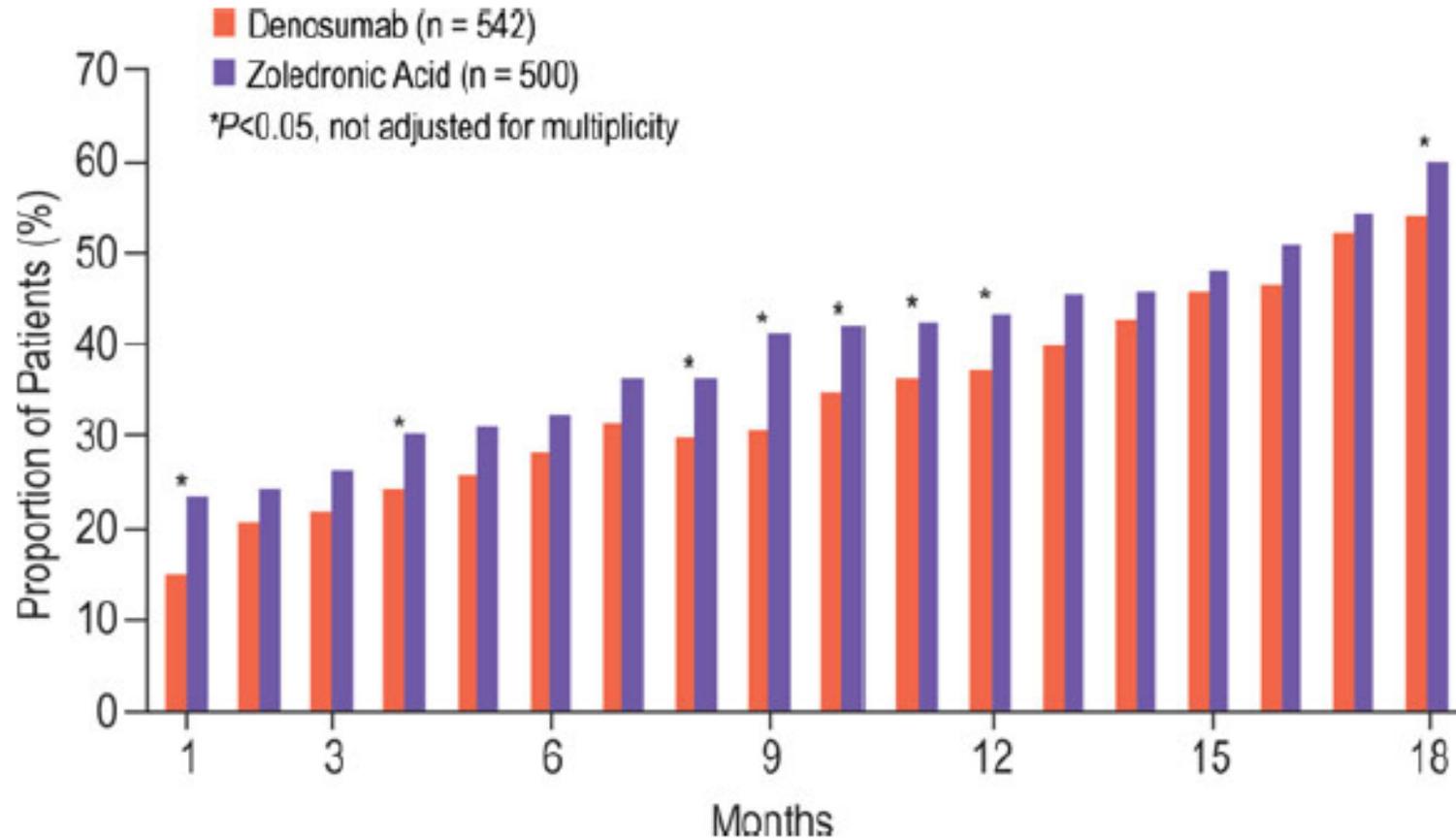


Figure 1. Pain prevention is illustrated according to the proportion of patients that shifted from no pain or mild pain at baseline to moderate pain or severe pain on-study.

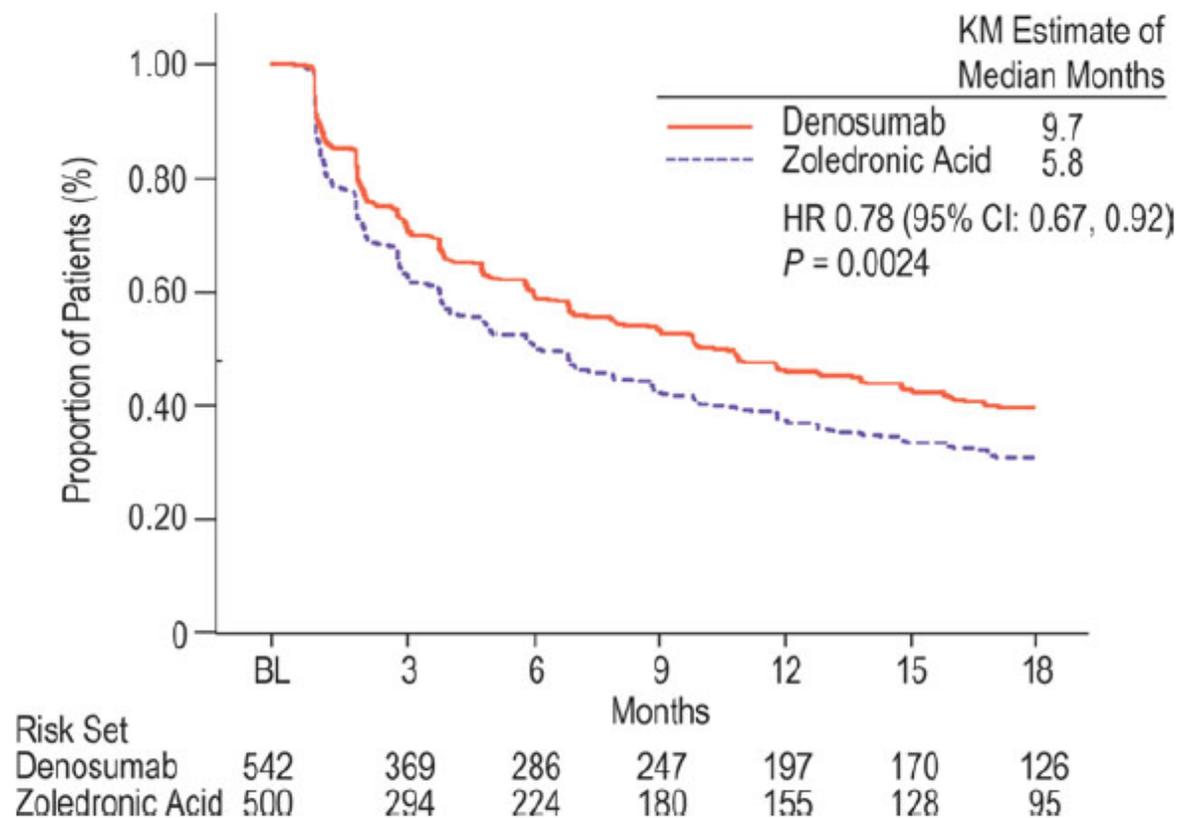


Figure 2. Pain prevention is illustrated according to the time to moderate pain or severe worst pain (scores >4) among patients who had no pain or mild pain at baseline (scores from 0 to 4). KM indicates Kaplan-Meier; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

例4: 時点ごとの発熱リスク(割合)の比較

	治療群	発熱		合計	
		あり	なし		
1コース	M-CSF	56	64.4%	31	87
	プラセボ	69	75.8%	22	91
2コース	M-CSF	49	59.8%	33	82
	プラセボ	62	69.7%	27	89
3コース	M-CSF	21	28.0%	54	75
	プラセボ	35	43.2%	46	81

- 効果の指標の推定、Fisher検定

	リスク差	リスク比	Fisher P値
1コース	-0.12	0.89	0.07
2コース	-0.11	0.86	0.12
3コース	-0.15	0.65	0.04

単純な解析手法

- 結果変数の簡略化(要約指標)
- 時点ごとの比較
- ...
 - 解析のための数学的前提は少ない
 - 理解しやすい
 - 解析は単純

単純な解析手法の問題点

- 情報のロス
 - 結果の一部のみを使用
 - 解析対象者数の減少
- 被験者の脱落(選択バイアス)と欠測データ
- 時点毎の結果の食い違い、検定の多重性
- 情報量不足
 - 時点毎の結果は不安定、推定不能
- 臨床的に意義のある主たるエンドポイント(e.g.時点)を事前に決定することは難しい

経時観察の目的

- 個人内の結果変数の経時変化の検討、予測
- 変化に影響を与える要因の検討
- 観察期間全体を通しての治療効果を評価
- ...

複数の相関のあるデータを解析

モデルに基づく解析

- 複数観察される結果変数と治療変数や共変量の間関係、あるいは結果変数の経時変化に数学的な前提(統計モデル)を仮定した解析

相関を考慮する目的

- 妥当な治療(介入)効果の推定・検定
 - 時間に依存しない変数(治療、性別...)の効果については、相関を考慮しないと分散を過小評価し、 α エラーが増加
- 検出力の増加
 - 時間に依存する変数(時期...)の効果については、相関を考慮しないと分散を過大評価し、 β エラーが増加
- 個人(クラスター、地域...)効果の安定した推定と推定精度の向上
 - 経験ベイズ推定、ベイズ的階層モデル

Dunlop (1994)

結果変数間の相関を考慮した 代表的な3つのモデル

- 混合効果モデル Mixed effects model
- 周辺モデル Marginal model
 - 一般化推定方程式 GEE
- 条件付きモデル Conditional model (今回は略)
 - 推移モデル Transition model (Markov model)

個人内の結果変数の相関の
取り扱い方法の違い

Diggle *et al.* (2002)

相関の考慮

- 周辺モデル
 - 相関が生じる原因を特定しない
- 混合効果モデル
 - 相関が生じる原因を特定し積極的に考慮

周辺モデル

- 周辺
 - ある特定の時点
- 周辺分布(時点ごと)を考えれば、結果は一人ひとつ！
 - 通常モデル解析と同じ
 - 集団での平均的な効果を推定(回帰モデル、平均構造)
- 時点間の相関は別に考える(多くの場合、主目的ではない)
 - 相関は相関行列で考慮(相関モデル、相関構造)

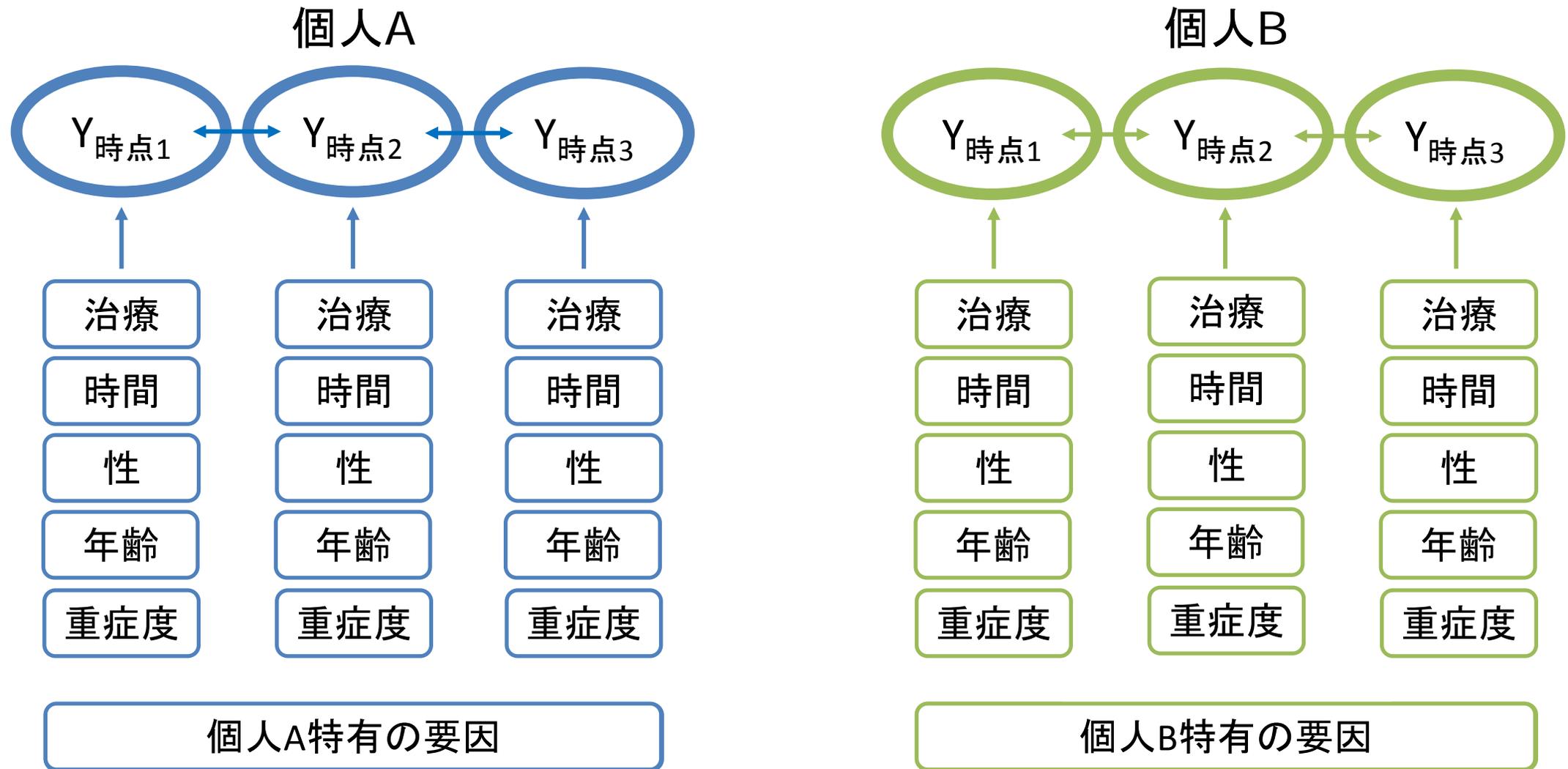
混合効果モデル

- 個人間の異質性 Heterogeneity
 - 個人間で治療などの効果は異なると仮定
- 個人特有の何らかの要因により生じている
 - 個人効果(相関)を規定する要因の検討
- 同定・測定可能な要因か？
 - その多くは未知・未測定

個人内の結果変数間に相関

- 個人差を表す潜在的な因子
 - 研究で観察されている要因以外に、観察されていない要因が存在
- この要因は個人間で異なるが個人内では共通であり、
よって、複数の結果変数間に相関が生じる
 - 個人特有の効果を与えたもとでは、個人内の結果変数は独立と考えられる
- 個人特有の効果に変量効果を仮定

測定されていない要因による相関



内容

- 経時データとは
- いくつかの例
- 単純な解析
- 2つの解析アプローチ
 - 周辺モデル
 - 混合効果モデル
- 欠測データ(ちょっとだけ)
- まとめ

例1: うつ

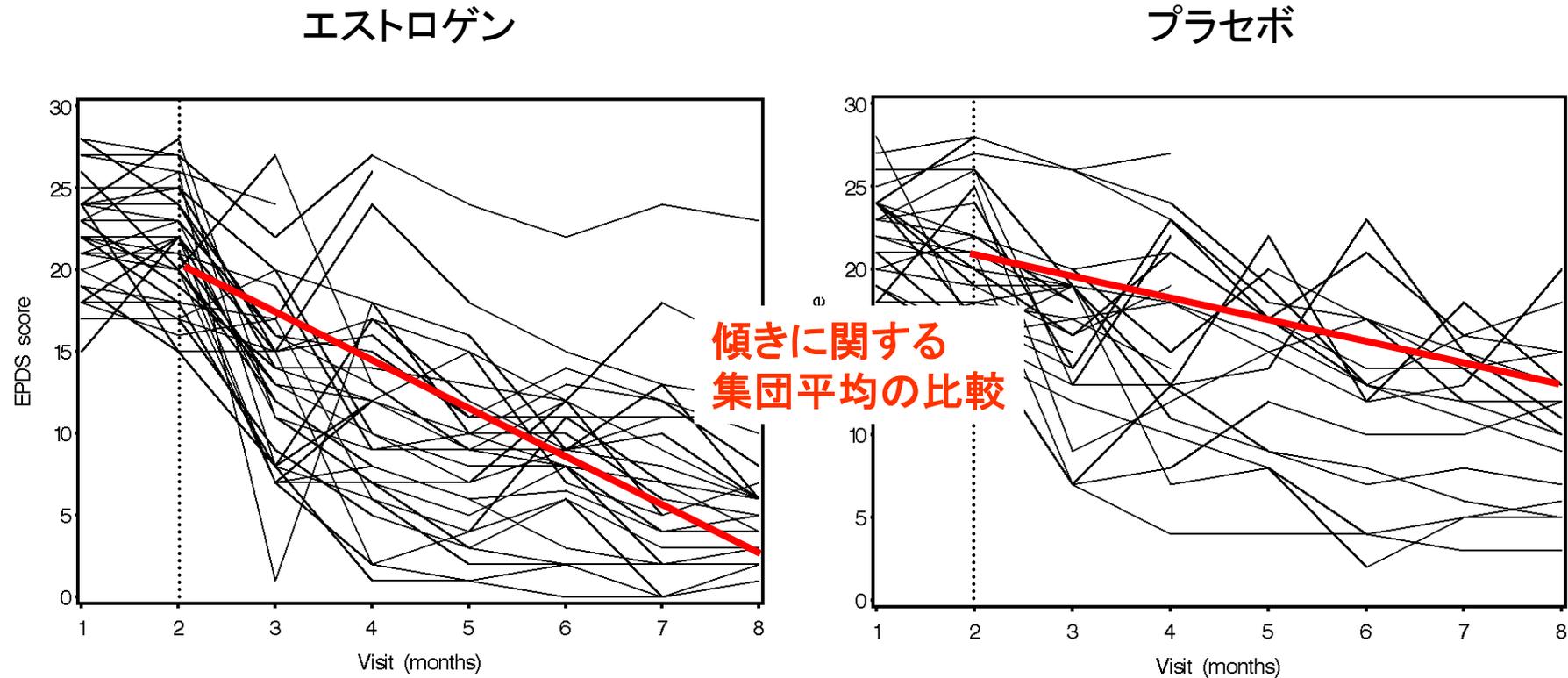
- 出生後の母親のうつに対するエストロゲンパッチの臨床試験 (Gregoire *et al.*, 1996)
 - 被験者: 出生後3ヶ月以内に大うつ病発症の女性61人
 - 比較群: エストロゲンパッチかプラセボかにランダム化
 - 評価項目: Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)
 - 評価時期: 治療開始前2回、開始後毎月1回(半年間)
 - EPDSの平均値の群間比較

周辺モデル

2つの構造のモデル化

- 平均構造（回帰モデル）
 - 結果変数の平均的な挙動
 - 結果変数と治療変数、共変量の平均的な関係
 - 治療効果、時期効果、共変量効果
- 相関構造（相関モデル）
 - 結果変数間の関係
- 構造の特定に必要な情報
 - 対象者数は多い、反復測定数はそんなに多くない
 - 後者の方が相対的に情報量不足

変化率(傾き)の群間比較



傾きが大きいほど治療効果あり

平均構造のモデル化

- Y_{it} : i 番目の対象者の時点 t (治療開始時をゼロ) における結果変数

$$E(Y_{it}) = \begin{cases} \beta_0 + \beta_1 t & \text{プラセボ群} \\ \beta_2 + \beta_3 t & \text{エストロゲン群} \end{cases}$$

平均値、期待値

β_0 : プラセボ群の切片に関する集団平均

β_1 : プラセボ群の傾きに関する集団平均

β_2 : エストロゲン群の切片に関する集団平均

β_3 : エストロゲン群の傾きに関する集団平均

相関構造のモデル化と代表的な相関構造 独立モデル

- 無相関、かつ時点に関係なく分散共通
 - 3時点では、 3×3 の相関行列

(1, 2): 1時点目と2時点目の結果変数間の相関係数

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

無構造モデル

- 相関構造に制約を置かない

$$\begin{pmatrix} 1 & r_{12} & r_{13} \\ r_{12} & 1 & r_{23} \\ r_{13} & r_{23} & 1 \end{pmatrix}$$

r : 相関係数

等分散・等相関モデル

- 時点によらず分散共通、時点間の相関一定
- Compound Symmetry
- Exchangeable

$$\begin{pmatrix} 1 & r & r \\ r & 1 & r \\ r & r & 1 \end{pmatrix}$$

自己回帰モデル

- 時系列解析でよく用いられる

$$\begin{pmatrix} 1 & r & r^2 \\ r & 1 & r \\ r^2 & r & 1 \end{pmatrix}$$

経時データでの関心事とモデルの誤特定

- Primary interest: 平均構造
 - 治療効果、時期効果、共変量効果
 - モデルの誤特定はなし(できる限り少なくする)
- Secondary interest: 相関構造
 - 結果変数間の相関
 - モデルの誤特定はやむを得ない(できる限り少なくする)

相関構造のモデル化が誤っていたとしても、
治療効果の妥当な推論を行いたい

平均パラメータ(平均効果、回帰パラメータ、回帰係数)の推定

- 点推定
 - 平均構造のモデルが正しければ、当てはめた相関構造が真であるかによらずバイアスなし
 - 一般化推定方程式 (Generalized Estimating Equation; GEE) を利用
- 分散(標準誤差)、信頼区間
 - モデル分散(通常分散)
 - 平均パラメータの検定、信頼区間があてにならない
 - ロバスト分散
 - あてはめた相関構造によらず、平均パラメータの検定、信頼区間は妥当

ロバスト分散に基づく推測

- 相関構造のモデル化を誤った場合でも、平均パラメータに対する分散の偏りのない推定量
 - 相関構造の誤特定に対して、頑健な (robust) 分散
- ロバスト分散を用いた検定・信頼区間
 - 当てはめた相関構造が真であるかどうかにかかわらず、妥当
 - 作業相関構造 Working Correlation Structure

White (1982), Liang and Zeger (1986)

エストロゲンパッチデータ

共分散構造		傾き				傾きの差
		エストロゲン群		プラセボ群		
独立	点推定値	-2.49		-1.80		-0.69
	SE	0.16	0.16	0.19	0.23	0.28
等分散・等相関	点推定値	-2.46		-1.77		-0.69
	SE	0.13	0.15	0.16	0.22	0.27
1次の自己回帰	点推定値	-2.49		-1.76		-0.73
	SE	0.21	0.14	0.22	0.25	0.25

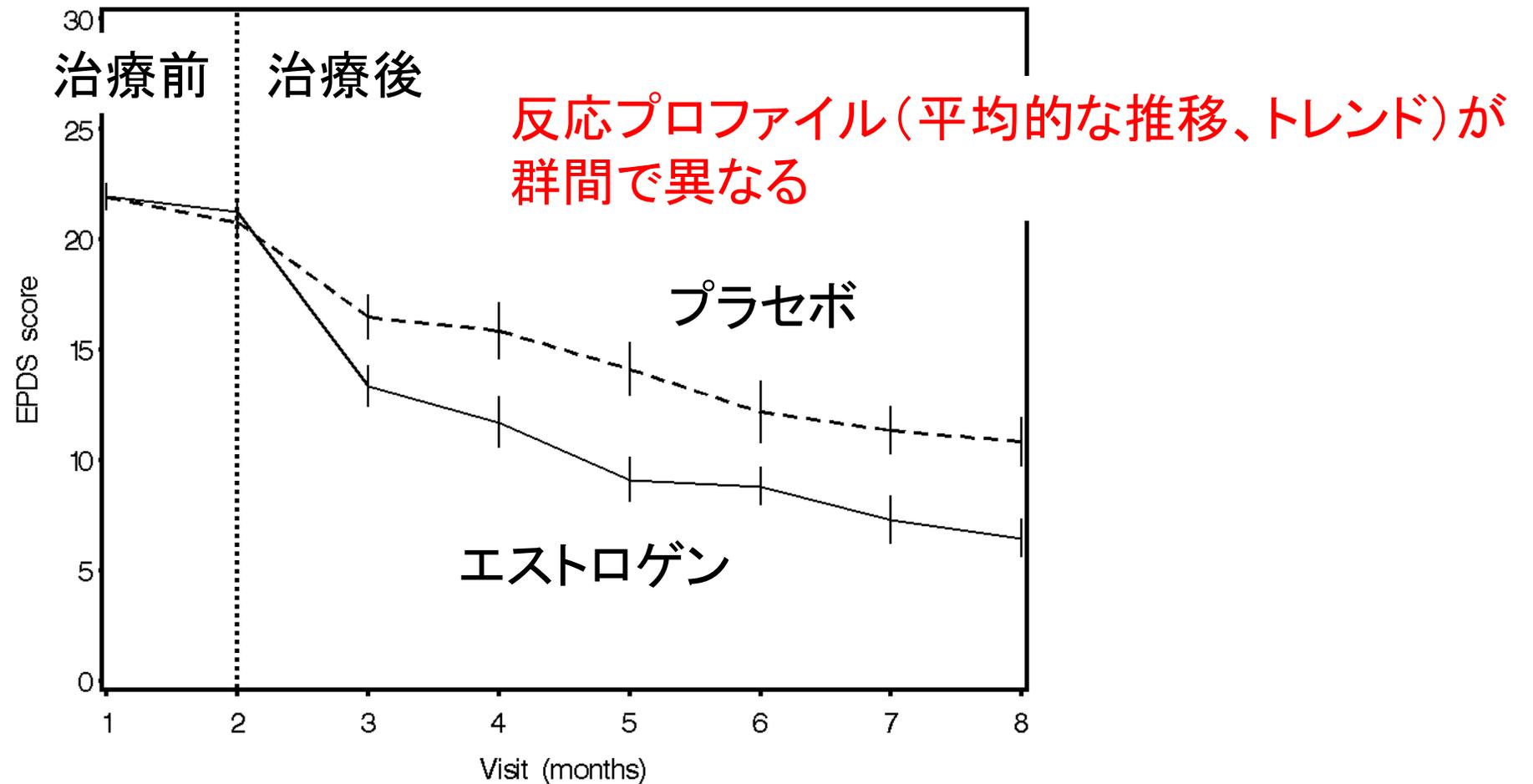
平均構造のモデル化 (1)

- 研究の第一義的な目的
 - 治療効果のバイアスのない推定
 - 平均構造を正しくモデル化
- できる限り仮定の少ないモデル
 - 飽和モデル (Saturated model)
- データのもつ情報量の限界、推定結果の安定性
 - 時点ごとに異なるパラメータ?
 - 経時変化パターン: 線型変化、2次関数的な変化...
- できるだけ簡単なモデル
 - モデルの簡略化 Parsimonious model

平均構造のモデル化 (2)

- ランダム化研究
 - 共変量の影響はまず考えなくてもよい
 - 結果変数の経時変化(時間効果)のモデル化に注意
 - 治療効果、時間効果、
治療と時間の交互作用効果(反応プロファイルの違い)を
モデルに含めるのが常套手段
- 疫学研究
 - 共変量の影響(交絡)を考慮しなければならない
 - 時間効果のモデル化にも注意

治療と時間の交互作用効果



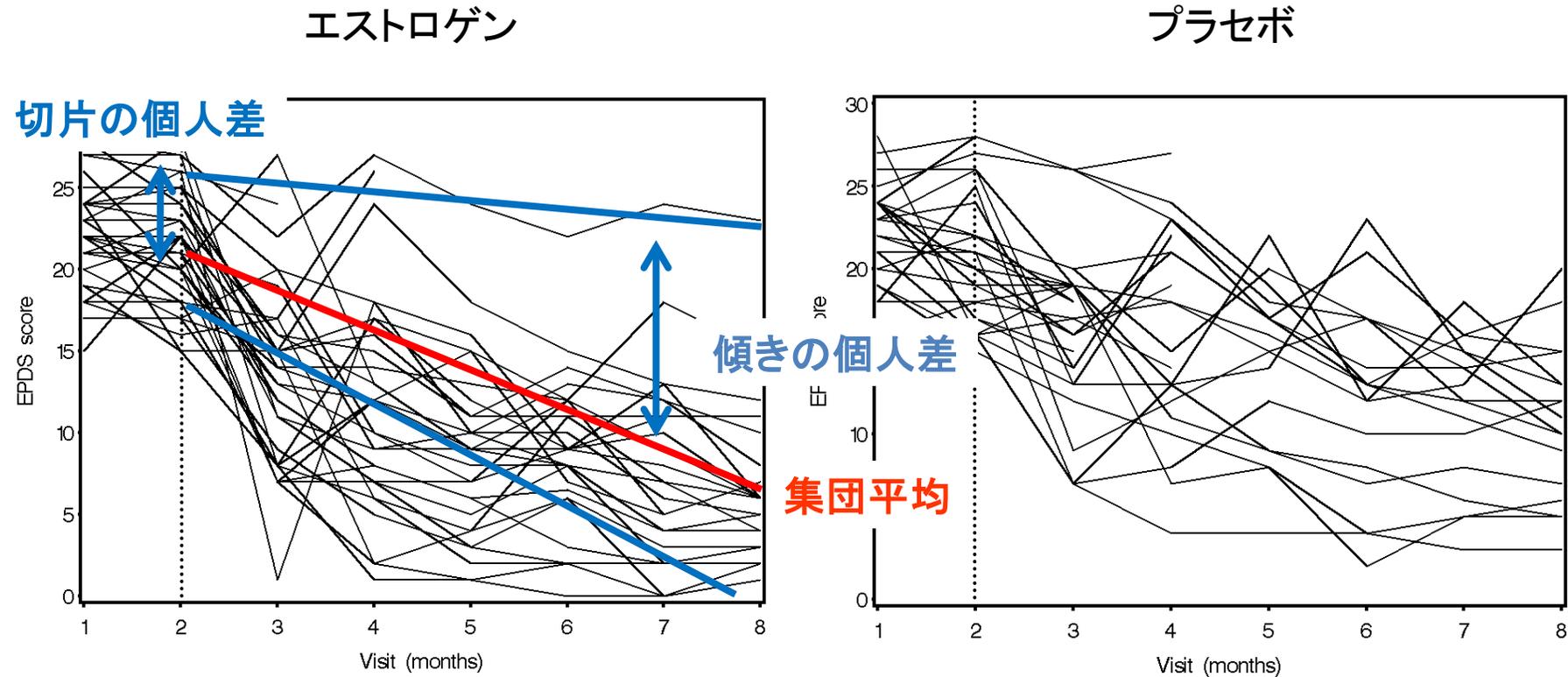
内容

- 経時データとは
- いくつかの例
- 単純な解析
- 2つの解析アプローチ
 - 周辺モデル
 - 混合効果モデル
- 欠測データ(ちょっとだけ)
- まとめ

混合効果モデル

- 個人間の異質性 Heterogeneity
 - 個人間で効果は異なると仮定
- 個人差を表す潜在的な因子
 - 研究で観察されている要因以外に、観察されていない要因が存在
 - この要因は個人間で異なるが個人内では共通であり、よって、複数の結果変数間に相関が生じる(個人特有の効果を与えたもとでは、個人内の結果変数は相関なし)

変化率(傾き)の群間比較



個人特有の効果

- Y_{it} : i 番目の対象者の時点 t (治療開始時をゼロ) における結果変数

$$E(Y_{it}|b_i) = \begin{cases} \beta_0 + \beta_1 t + b_{i0} + b_{i1} t & \text{プラセボ群} \\ \beta_2 + \beta_3 t + b_{i0} + b_{i1} t & \text{エストロゲン群} \end{cases}$$

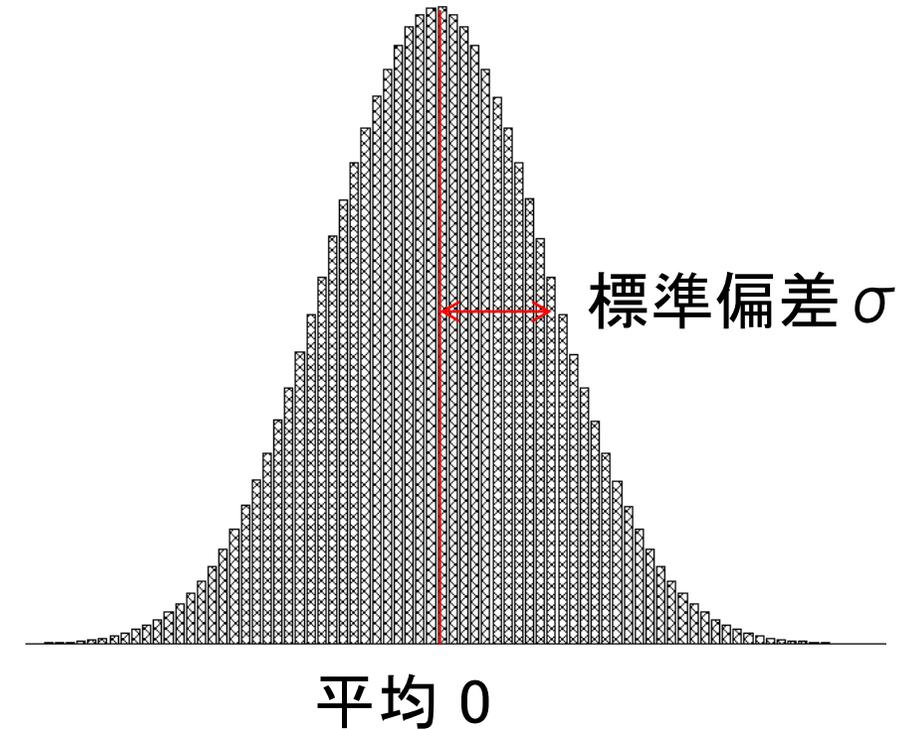
個人効果を与えたもとでの
平均値、期待値

b_{i0} : 切片に関する集団平均からのズレ

b_{i1} : 傾きに関する集団平均からのズレ

個人特有の効果

- 個人特有の効果の推定
 - 通常のサンプルサイズ(時点数)では、仮定をおかずに推定するのは困難
- 仮定
 - 個人特有の効果は、ある一定の大きさでばらついているが、平均を取ればゼロとなる
 - 平均がゼロ、分散(標準偏差)がある値の正規分布からのサンプル



相関の考慮の仕方

- 相関を規定する要因
 - 個人ごとの回帰パラメータ(変量効果)
- 個人特有の効果を与えたもとでは、個人内の結果変数は独立
 - 個人特有の効果で個人内の相関構造を評価

固定効果と変量効果

- 固定効果（母数効果） Fixed Effect
 - 因子の水準に普遍性があり、効果自体の推定に関心がある因子
 - 治療変数、時期変数、共変量...
- 変量効果（ランダム効果） Random Effect
 - 因子の水準はある集団からのサンプルと考えられ、効果自体の推定ではなくそのバラツキの大きさに関心がある因子
 - 測定単位（個人、クラスターなど）に特有の効果

多施設共同研究における施設の取り扱い

- 関心が試験の対象となった施設のみにある場合
→ 固定効果
- 試験が実施可能であった全ての施設からランダムに施設が選択されたとし、想定する母集団に対して推論を行いたい場合
→ 変量効果

混合効果モデル

- 固定効果と変量効果の両方を含んだ回帰モデル
 - 線型混合効果モデル Linear Mixed Effects Model
 - 一般化線型混合効果モデル Generalized Linear Mixed Effects Model
 - 非線型混合効果モデル Non-Linear Mixed Effects Model

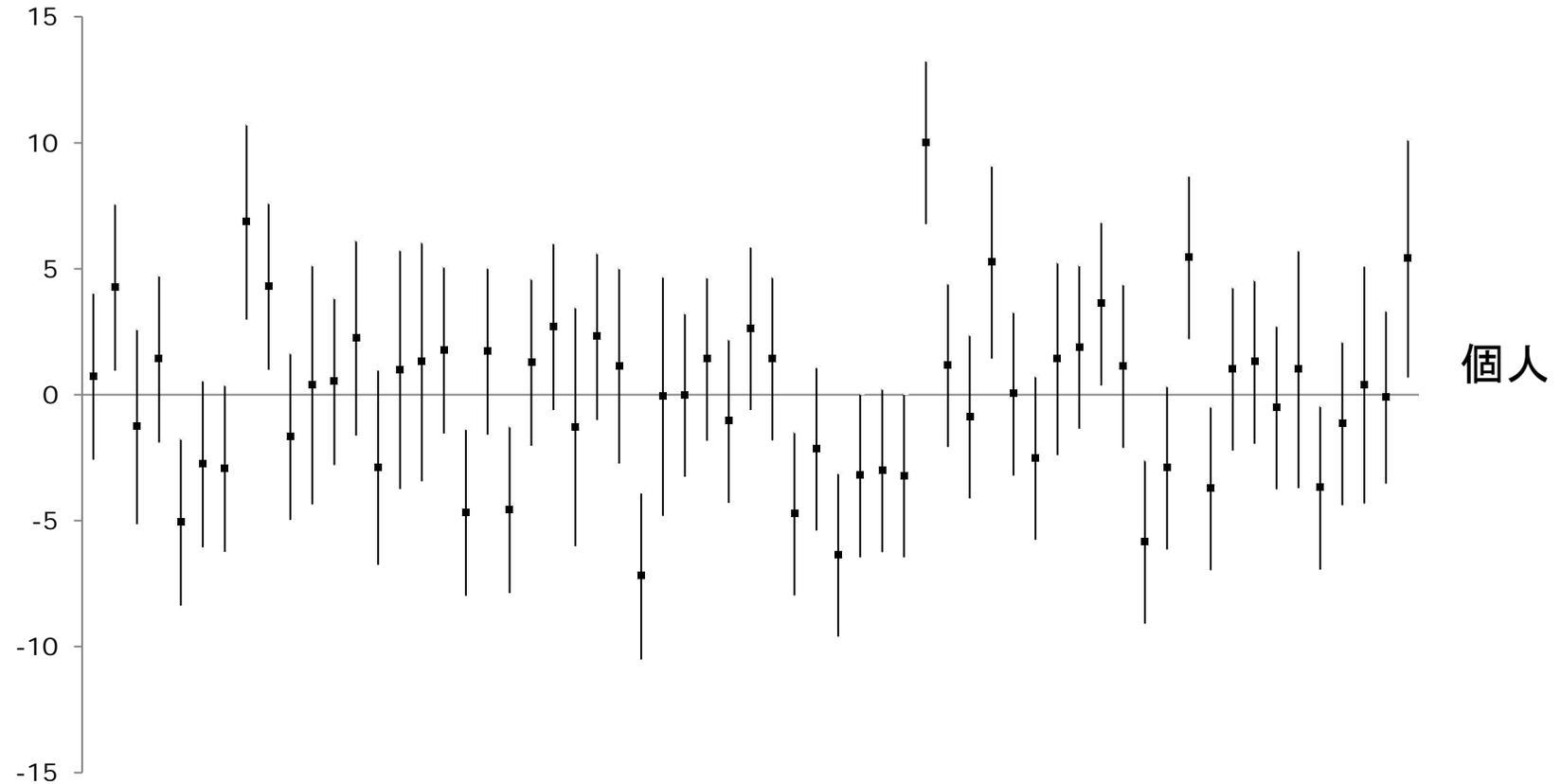
エストロゲンパッチデータ

切片と傾きを変量効果	傾き		傾きの差
	エストロゲン群	プラセボ群	
点推定値	-1.90	-1.53	-0.37
SE	0.18	0.22	0.29

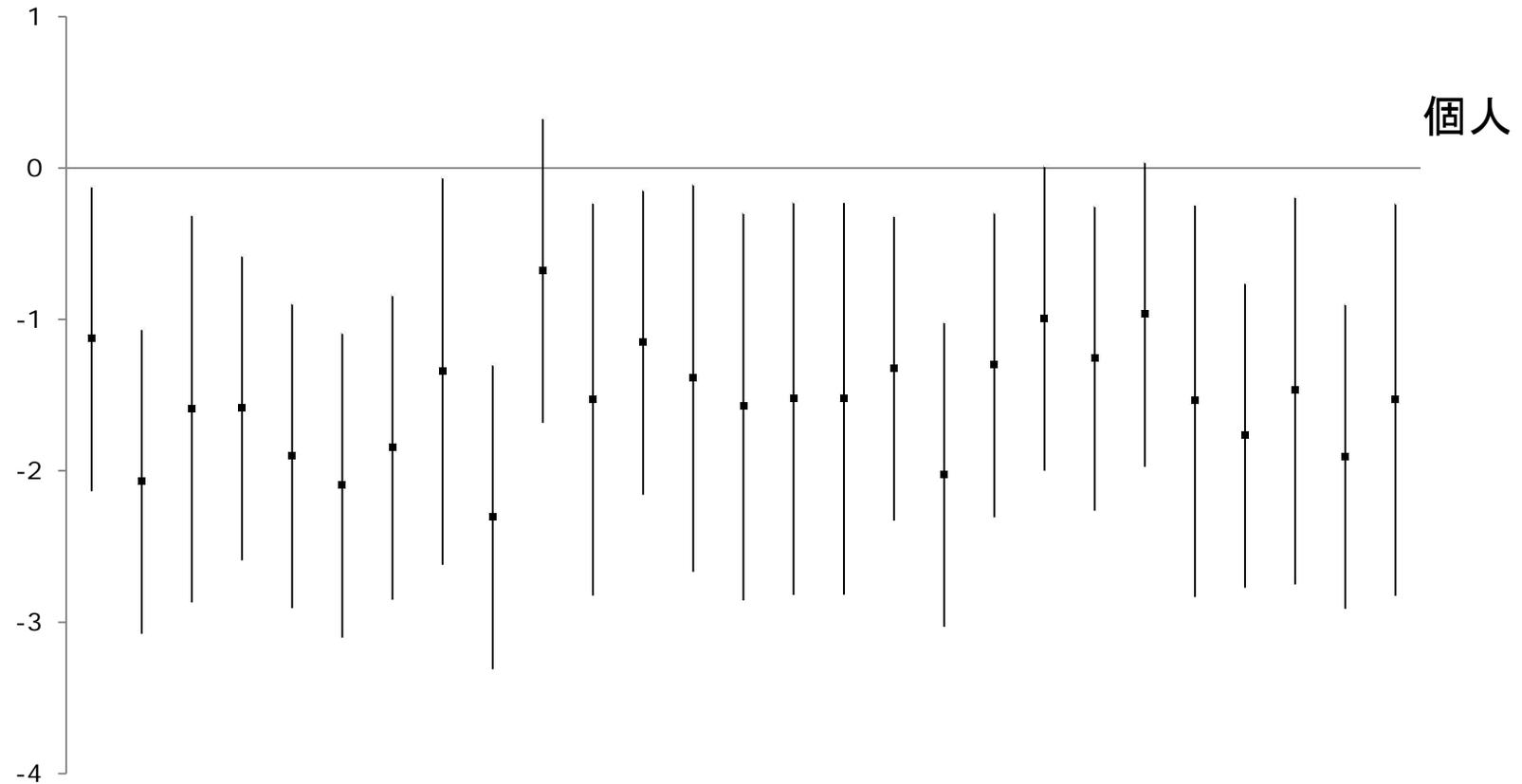
個人差の検討

- 切片に関する個人間のばらつき(個人差)
 - 分散 14.26 (SE 3.8)
- 傾きに関する個人間のばらつき(個人差)
 - 分散 0.39 (SE 0.6)
- 切片と傾きの関係
 - 共分散 0.096 → 相関係数 0.041
- 各個人の切片と傾きの予測
 - 反応しやすい(しにくい)個人の同定

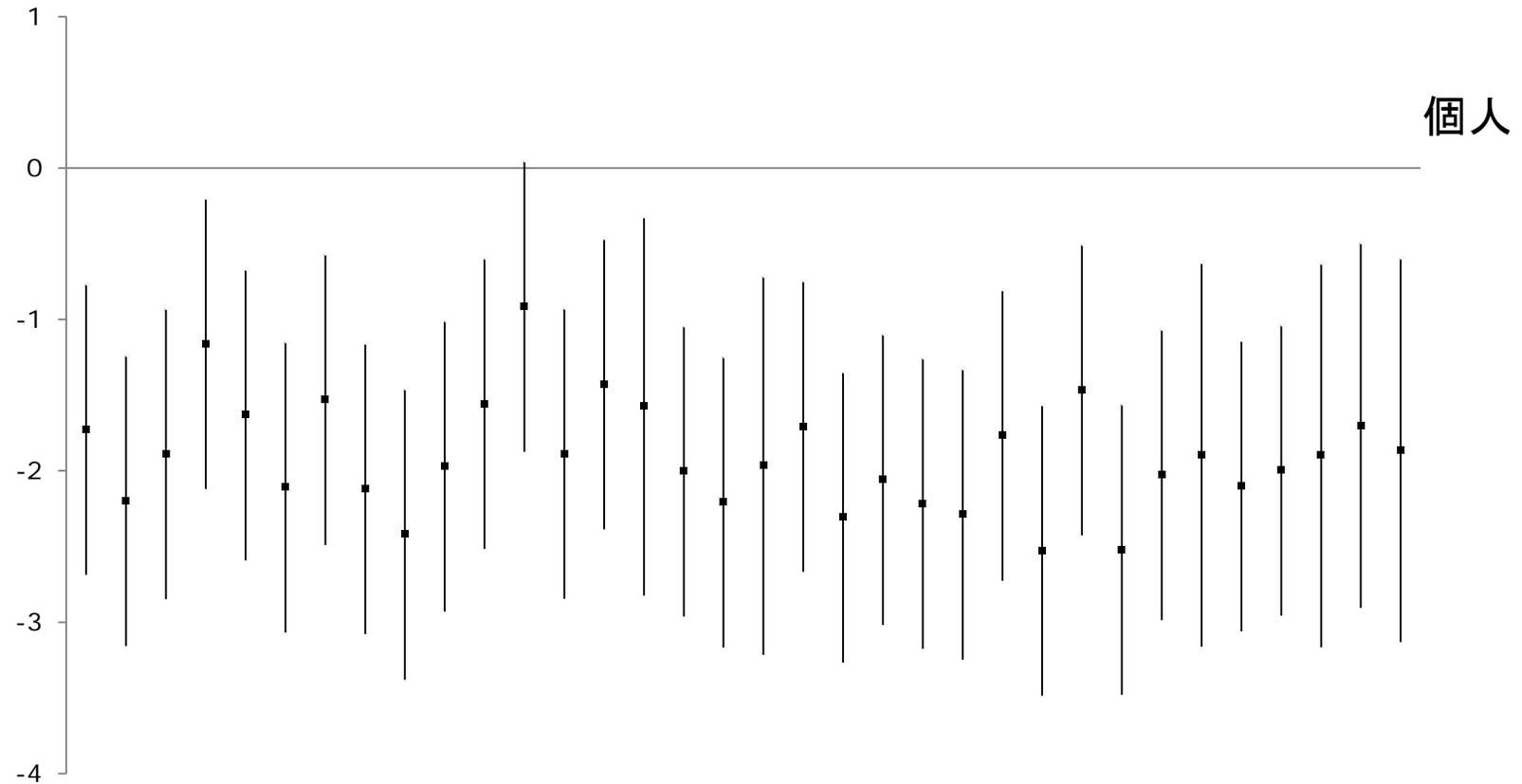
切片の個人差(予測値) 集団平均からのズレ



傾きの予測値 プラセボ群



傾きの予測値 エストロゲン群



変量効果の選択

- 混合効果モデル
 - 個人(クラスター)間のバラツキが大きいデータ
- 変量効果
 - 個体に特有の効果
 - 個体差を生じるレベルごと(理由は同定できなくてもよい)
- 経時データ
 - 切片に対する変量効果
 - 時点ゼロ(ベースライン)での個人差
 - 傾きに対する変量効果
 - 治療、あるいは変化に対する個人差
- 形式的な検討よりも、臨床的・疫学的に解釈可能な変量効果を取り込む

結果変数間の相関

- 集団平均アプローチ Population-Averaged
 - 個人内の結果変数間の相関: (作業)相関行列
 - 平均パラメータ(治療効果)の推定、検定に主眼
 - 相関構造には興味がない
- 対象特定アプローチ Subject-Specific
 - 個人内の結果変数間の相関: 変量効果
 - 回帰パラメータの異質性
 - 個人差、施設間差等の原因の探索

周辺モデル

平均構造のモデル化とロバスト分散

- 結果変数の周辺分布のみをモデル化
- 周辺モデルの重要性(治療効果の推定が目的)
- 一般化推定方程式 (GEE) によるパラメータ推定
- 平均構造に対するモデルが正しければ、
仮定した相関構造が真の相関構造でなくても
 - 平均パラメータ(治療効果など)の推定はバイアスなし
 - ロバスト分散を用いれば治療効果の検定、推定は問題なし

混合効果モデル 変量効果の導入

- 個人内の結果変数間の相関は、個人特有の何らかの要因（変量効果）によって生じている
- 変量効果を与えたもとでは、個人内の結果変数は独立
- 変量効果に対して分布を仮定
- 意味のある変量効果

内容

- 経時データとは
- いくつかの例
- 単純な解析
- 2つの解析アプローチ
 - 周辺モデル
 - 混合効果モデル
- 欠測データ(ちょっとだけ)
- まとめ

欠測データ

- 本来は測定されるべきデータであったが、何らかの理由で測定されなかったデータ
- 通常のデータには欠測データがある
- 特に、経時データではつきもの

結果変数の欠測

- 結果変数の測定が不十分
 - 追跡不能、悪化・改善による中止、副作用による中止
 - 薬剤を継続して使用することができない
 - 治療効果は無効か悪化
 - 有効性の評価から除くことはできない
 - 除くと治療効果の比較にバイアス
 - ITTの原理:とにかく主要エンドポイントは測定

欠測になった理由が問題

- 偶然の事故による打ち切り
- 研究終了時の打ち切り
- 死亡による打ち切り
- 状態の悪化による打ち切り
- ...

欠測理由

- 完全にランダム
 - 欠測の理由は存在せず
 - 統計的な影響は効率の減少
- ランダム
 - ある理由により選択的に欠測
 - 残った対象者(測定値)は、選択バイアスがある
 - その理由は同定可能(測定可能)
 - その理由を考慮した解析
 - 層別解析、モデルなど通常に対応

ランダムでない欠測

- 未知(未測定)の、しかも結果と関係した要因によって選択的に欠測
- 究極的には、観察されなかった結果によって選択的に欠測
 - 残った対象者(測定値): 選択バイアス
 - 欠測理由が未知(欠測)なのでどうしようもない

ランダムかランダムでないか

- 欠測データ
 - ランダムな欠測
 - ランダムでない欠測
 - 打ち切り理由: 重症な人ほど、高年齢ほど ...
 - どちらの欠測かはデータから決めることができない
- すべての統計手法の前提
 - ランダムな欠測
 - 周辺モデル (GEE) : 完全にランダムな欠測を仮定
 - 混合効果モデル: ランダムな欠測を仮定

欠測理由の測定

- 結果変数の測定の欠測（打ち切り）
 - どのような理由で生じたかをデータとしてとる
 - 改善/無効、副作用といった理由（結果）でなく、そこに至る経緯を代表する変数（原因）をできる限り測定
- 欠測理由による層別解析
 - 通常の解析との整合性の評価

内容

- 経時データとは
- いくつかの例
- 経時データの単純な解析
- 2つの解析アプローチ
 - 周辺モデル
 - 混合効果モデル
- 欠測データ(ちょっとだけ)
- まとめ

全体のまとめ

- 経時データ
 - 同一個人に対して結果変数を繰り返し測定
 - 異なる個人間での結果: 独立
 - 同一個人内での結果: 相関がある
 - 結果変数の簡略化(要約指標) vs. 全ての結果変数の利用
- 経時データの解析
 - 観察期間の全体を通しての治療効果を評価
 - バイアスのない治療効果の比較を行うためには、個人内の結果変数間の相関を考慮する必要
 - Primary interest: 平均構造
 - Secondary interest: 相関構造

(続き)

- 2つの解析アプローチ
 - 周辺モデル (GEE)
 - 平均構造のモデル化とロバスト分散
 - 混合効果モデル (Mixed effects model)
 - 変量効果の導入
- 欠測データ
 - できる限り欠測を少なくする
 - ITT原理
 - 欠測理由の同定と測定、調整した解析との比較
- 研究デザインが大事！

応用

- ランダムでない打ち切り(選択バイアス)と欠測データの解析
- 生存時間データと時間依存性変数の両者を考慮した解析
- 時間時間依存性交絡の解析
- 結果変数の推移のパターン分類

参考文献・資料

- Diggle PJ, Heagerty P, Liang KY, and Zeger SL. Analysis of Longitudinal Data. 2nd edition. Oxford Science Publication. 2002.
- Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. Applied Longitudinal Analysis. 2nd edition. Wiley Series in Probability and Statistics. 2011.
- Laird NM and Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. Biometrics, 38: 963-974, 1982.
- Ware JH. Linear models for the analysis of longitudinal studies. The American Statistician 39: 95-101, 1985.
- Zeger SL and Liang KY. An overview of methods for analysis of longitudinal data. Statistics in Medicine 11: 1825-1839, 1992.
- Dunlop DD. Regression for Longitudinal Data: A Bridge from Least Squares Regression. The American Statistician 48: 299-303, 1994.
- Albert PS. Longitudinal data Analysis (repeated measures) in clinical trials. Statistics in Medicine 18: 1707-1732, 1999.
- 松山裕、林邦彦、佐藤俊哉、大橋靖雄. Generalized Estimating Equationsの理論と応用. 薬理と治療. 24: 2531-2542, 1996.
- 松山 裕、山口拓洋 編訳. 医学統計のための線型混合効果モデル: SASによるアプローチ. サイエンティスト社. 2001 .
- 講義資料(医学データ解析入門: 東北大学、Longitudinal data analysis: Universiteit Hasselt & KU Leuven)