

〈教育報告〉

平成20年度専門課程Ⅱ
生物統計分野

統計的メタボリックシンドローム・シミュレータの開発に関する研究

圖師誠

Research on Development of Statistical Metabolic Syndrome Simulator

Makoto ZUSHI

Abstract

Metabolic syndrome consists of a cluster of cardiovascular disease (CVD) risk factors: abdominal obesity, hyperglycemia, high blood pressure, and hyperlipidemia. Several definitions have been proposed. Estimating visceral fat accumulation is important to identify individuals at high risk for CVD and many of the metabolic syndrome definitions treat waist circumference as a diagnostic criterion. The Ministry of Health, Labor, and Welfare reported that the prevalence of metabolic syndrome has risen to 10.7 million people in the 40 – 74 years old age group, pre-metabolic syndrome has risen to 9.4 million people in Japan. However, the definition of metabolic syndrome varies among countries, medical evaluation is not unified, and little information is available regarding the relation to the incidence of CVD. Further studies are therefore warranted.

The present study was performed to develop a metabolic syndrome simulator, to allow diagnosis of metabolic syndrome corresponding to several diagnostic criteria based on the checkup results and to calculate prevalence rates. The simulator allows determination of the changes in prevalence rate according to changes in the values of the diagnostic criteria. It may provide useful information to guide health policies for the prevention of lifestyle-related diseases.

keywords: metabolic syndrome, diagnostic criteria, simulator, prevalence rate, prediction

Thesis Advisors: Kazue YAMAOKA, Toshiro TANGO

I. 目的

メタボリックシンドロームは肥満、高血糖、高血圧、脂質異常などの代謝異常が複合した病態であり、動脈硬化性疾患のリスクを高める複合型リスク症候群としてその診断基準がいくつか公表されている。しかし、同症候群は各国で診断基準が異なるなど、医学的な評価が定まっていない面もあり、冠動脈疾患等との関連を表すデータも少なく、検証が求められている。そこで本研究では、特定の地域や集団での健康診断結果をもとに、いくつかの診断基準に対応したメタボリックシンドロームの診断を行い、統計的に有病率を求めるメタボリックシンドローム診断シミュレータを開発した。これにより診断基準の項目の要約値しか得られなかった場合に、その値が変化することによる有病率の変化などについても検討することが可能となり、健康政策などへの有用な情報を提供することが期待される。

II. 研究デザインと方法

II-1. 研究デザイン

地域や集団での実際の健康診断データ（検討用データ）の要約統計量を用いて、シミュレータを構築する。診断したい集団の平均値を用いて、検討用データと同一の分散共分散行列をもつ多変量正規分布に従うという一仮定の下で診断用データを発生させ、メタボリックシンドロームの診断基準ごとに、有病率を算出する。さらに取り上げる対象集団によって変化すると考えられる平均値などを変動させたときの有病率の変化をシミュレートする。

本研究の診断用データの事例として、3つの事例について検討した。

[事例1] 検討用データの平均値

[事例2①②] 2種類の文献データの平均値

指導教官： 山岡和枝，丹後俊郎（技術評価部）

Ⅲ. 結果

Ⅲ-1. 診断用データ生成とシミュレート

事例1および事例2 (①②) の平均値を用いて生成した診断用データの各診断項目の平均値は、シミュレータに入力した平均値とほぼ同じ値となることが確認された。

Ⅲ-2. 有病率のシミュレート結果

[事例1] 検討用データの要約統計量を用いたシミュレート結果

検討用データを5つの診断基準で診断した結果と、シミュレーションによる有病率の比較を行ったところ、どちらもほぼ同等な有病率となり、シミュレーションでの算定結果は妥当であると考えられた。さらに、感度分析として検討用データの分散共分散行列を±10%程度変動させた時の有病率は、ほとんど変動しなかった。

[事例2] 2種類の文献データの平均値を用いたシミュレート結果

日本で実施された研究の文献(①)に記載された有病率とシミュレータで算定した有病率がほぼ同様な値であった。次に、米国で実施された研究の文献(②)について同様の検討を行った結果、論文に記載された診断基準よりシミュレータで算定した有病率が若干低かった。

Ⅲ-3. 診断項目と有病率の関連

事例2①について各診断項目の平均値をばらつかせたときの有病率の変化を確認した。その結果、胴囲に関しては日本と厚生労働省の基準およびIDFについては、胴囲が上がるごとに有病率が高くなっているが、NCEPなどその他の基準については、あまり変わらなかった。その他の診断項目もそれぞれ項目の平均値の変化に伴い有病率も変化した。が、血圧およびBMIの有病率はあまり変化しなかった。

Ⅳ. 考察

(1) 変数について

本研究では対数変換のみを考えシミュレートしたが、実際の健康診断データ等の項目では、この変換でも正規分布を仮定できない場合も考えられるので他の変換なども検討する必要がある。

また実際の健康診断データでは、項目欠損があることが想定され、本研究では検討用データと同様なデータを発生させ補完したが、データを補完する方法についてはさらに検討を要する。

(2) 本シミュレータの応用

文献で一部の要約統計量しか得られていない、あるいは異なった診断基準での有病率が求められているメタアナリシスに用いるなどに応用することも考えられる。また、メタボリックシンドロームに伴う冠動脈疾患の罹患率の算定も、健康政策の上では有用な情報となりうるため、それらのデータを用いてシミュレータに組み込み予測するなど今後の課題である。

(3) その他

検討用データと同一の分散共分散行列をもつ多変量正規分布に従うという強い仮定の下でデータを発生させているが、分散共分散行列の値の変化に伴う有病率の変化を検討したところ、有病率の変化は小さいと推測されたことから、本シミュレータでの診断結果に対する影響は少ないと考えられる。

なお、今回の研究では診断項目の平均値の変化に伴う有病率の変化を検討したが、変化させた診断項目以外の項目については、変化しないものと見なして有病率の算定を行った。しかし診断項目は互いに関連することが考えられるため、個々の診断項目のみを変動させるのではなく、多変量回帰分析などを利用して診断項目全体の関連のもとで推定し、シミュレータに組み入れることも今後の課題である。

V. まとめ

地域や集団での健康診断結果として、平均値を用いて、メタボリックシンドローム有病率を簡便にシミュレートすることができた。また診断項目の平均値の変動に対して有病率の変動をシミュレートすることができ、健康政策などに有用な情報を提供することが期待される。

文献

- 1) Niwa Y, Iishikawa S, et al. Metabolic syndrome mortality in a population-Based cohort study: Jichi Medical School Cohort Study. *Journal of Epidemiology* 2007; 17: 203-9.
- 2) Malik S, Wong ND, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-50.

〈教育報告〉

平成20年度専門課程Ⅱ
生物統計分野

医薬品の有効性・安全性評価のための対応のあるカウントデータの統計的推測

角真理子

Statistical Inference of Paired Count Data for the Safety and Efficacy Assessment of Drugs

Mariko SUMI

Abstract

Purpose: In clinical trials where the endpoint is the count of a recurrent event over a specified observation period, we propose simple methods for comparing the incidence rate of recurrent events between two different observation periods, e. g., the baseline period and the treatment period.

Method: We assumed a Poisson distribution for event occurrence, and derived a conditional score test for the ratio of incidence rates. We also derived methods for determination confidence interval and sample size determination. We examined the validity of the proposed method using simulations, applied this method to data from an actual randomized controlled trial, and performed comparisons with the paired-t test and Wilcoxon's signed rank test.

Results and Conclusion: It was shown that the proposed methods could provide adequate power and expected coverage probability of the true parameter value. The power of the proposed method was shown to be comparable or better than paired-t test and Wilcoxon's signed rank test.

keywords: paired count data, recurrent event, score test

Thesis Advisors: Toshiro TANGO

I. 目的

各被験者について、ベースライン期間と試験期間、各期間でのイベント発現回数という形のデータの統計解析手法について検討する。

II. 研究デザインと方法

1. 試験デザイン

本研究では、試験薬の投与によりイベント発現回数に変化するか否かを検討することを想定する。図1のように、 $t=T_0$ を薬剤投与開始時点とし、 i 番目の症例について、 $0 \leq t < T_0$ の発現回数を y_{0i} 、観察期間（ベースライン期間）を t_{0i} 、 $T_0 \leq t < T_0 + T_1$ の発現回数を y_{1i} 、観察期間（投薬期間）を t_{1i} 、ベースライン期間における単位時間あたりのイベントの発生率を λ_i 、 T_0 時間以内の発現率と T_0 時間以降の発現率の比を θ とする。

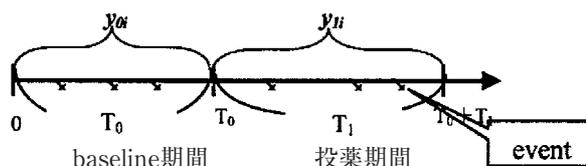


図1. 問題設定と定義

2. 統計モデル

各期間でのイベント発生回数（確率変数）は、イベントの発生にそれぞれポアソン分布を仮定して

$$\Pr(Y = y_{0i} | t_{0i}) = \frac{(\lambda_i t_{0i})^{y_{0i}}}{y_{0i}!} e^{-\lambda_i t_{0i}} \quad (1)$$

$$\Pr(Y = y_{1i} | t_{1i}) = \frac{(\lambda_i \theta t_{1i})^{y_{1i}}}{y_{1i}!} e^{-\lambda_i \theta t_{1i}} \quad (2)$$

指導教官： 丹後俊郎（技術評価部）

と表される。ここで、 $S_i (S_i = y_{0i} + y_{1i}; i$ 番目の症例のイベントの総発生数) が観測されたという条件のもとでの条件付尤度は次のように与えられる。

$$CL = \prod_{i=1}^n S_i C_{y_{0i}} \cdot p_i^{y_{0i}} \cdot (1 - p_i)^{n - y_{0i}} \quad (3)$$

$$\text{ただし, } P_i = \frac{\lambda_i \theta t_{1i}}{\lambda_i t_{0i} + \lambda_i \theta t_{1i}} = \frac{\theta t_{1i}}{t_{0i} + \theta t_{1i}}$$

$$Cl = \log CL = \sum \{ \log_i C_{y_{0i}} + y_{0i} \log \theta t_{1i} + y_{1i} \log t_{0i} - S_i \log (t_{0i} + \theta t_{1i}) \} \quad (4)$$

3. 検定

検定の帰無仮説は $H_0: \theta = 1$, 対立仮説は $H_1: \theta \neq 1$ である。条件付尤度を用いてスコア検定統計量は

$$X_{sc} = \sum_{i=1}^n \left\{ y_{1i} - \frac{S_i \cdot t_{1i}}{t_{0i} + t_{1i}} \right\} / \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{S_i t_{1i} t_{0i}}{(t_{0i} + t_{1i})^2}} \sim N(0, 1) \quad (5)$$

となり、 $|X_{sc}| \geq Z_{\alpha/2}$ のとき H_0 を棄却する。

4. 推定

点推定は最尤推定量をもって点推定量とした。 θ の $100(1 - \alpha)\%$ 信頼区間は、

$$\left| \sum_{i=1}^n \left\{ y_{1i} - \frac{S_i \theta t_{1i}}{t_{0i} + \theta t_{1i}} \right\} / \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{S_i \theta t_{1i} t_{0i}}{(t_{0i} + \theta t_{1i})^2}} \right| \leq Z_{\alpha/2} \quad (6)$$

となる範囲である。これをsecant法により求める。

5. 必要症例数

イベント発現頻度の比 θ を有意水準 α , 検出力 $1 - \beta$ で検出するために必要な症例数は、score統計量および漸近的正規近似に基づく標本サイズを求める等式を利用して (7) 式になる。

$$n = \frac{1}{(\theta - 1)^2 \cdot \lambda k T_0} \left\{ Z_{\alpha/2} \sqrt{1 + \theta k} + Z_{\beta} \cdot (1 + k) \sqrt{\frac{\theta}{(1 + \theta k)}} \right\}^2 \quad (7)$$

ただし各症例で共通の期間 $t_{0i} = T_0$, $t_{1i} = T_1 = kT_0$ を設定し、 λ_i の平均を λ とした。実際には『実数 n より大きい最小の整数』となる。

6. 実データへの応用例

本提案法をてんかん患者に対する治療薬を評価した臨床試験の発作回数データのデータ¹⁾ に応用した。

7. シミュレーションによる検討

(7) 式により計算された必要症例数を用いて、提案法の検出力をシミュレーションにより検討した。またこのデータについて (6) 式で表される信頼区間を構築し、設定した θ (真値) が含まれる確率 (被覆確率) を計算した。 $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.8$, λ_i には応用したデータに近い分布: LN (3.15, 0.56) を仮定して各1000回のシミュレーションを行った。

8. 他の方法との比較

本研究では、他の既存の検定方法として対応のある t 検定と wilcoxon の符号付順位和検定を考え、提案法との検出力の比較をシミュレーションにより検討した。また、症例

数を固定し θ を変動させた場合の検出力の変化を検討した。ここでは $\theta = 0.85$ のときに検出力80%となるよう計算した標本サイズを用い θ は0.7から0.95まで変化させた。

III. 結果

1. 必要症例数

計算された必要症例数 (一部) を表1に示す。

2. 実データへの応用例

II. 6. で実データに応用した結果を表2に示した。placebo群では悪化して有意に発作の発現率が上昇するが、治療薬群では有意に発作の発現が抑えられたと推測できる (ただしはずれ値を除いた)。

3. シミュレーションによる検討

検出力に関して、ほぼ設定どおりの検出力が保たれた。また、提案法により構築した95%信頼区間は95%の真値の被覆確率を保つことができた。

4. 既存の方法との比較

3方法の検出力をシミュレーションにより比較した結果、症例数が多い場合にはいずれの方法においてもほぼ設定どおりの検出力を保ち、症例数が少ない場合には他の方法の検出力が低下する一方、提案法では高い検出力を保つ傾向にあった (図2)。また、症例数を固定し θ を変動させた場合も提案法では比較的高い検出力を保つことができた。

表1. 必要症例数

λT_0	θ	k				
		1	2	3	4	5
10	0.9	149	111	99	92	89
	0.8	36	26	23	22	21
	0.7	15	11	10	9	9
30	0.9	50	37	33	31	122
	0.8	12	9	8	8	13
	0.7	5	4	4	3	3

表2. てんかん治療薬の臨床試験データに適用した結果

	θ の推定値 (MLE)	95% 信頼区間 (lower; upper)	統計量	p値
Placebo群	1.118	(1.020, 1.226)	2.387	0.017
治療薬群	0.827	(0.747, 0.914)	-3.698	0.0002

応用データに近い分布の場合

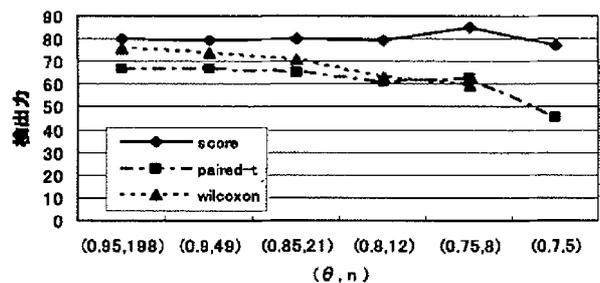


図2. 他の方法との検出力の比較

Ⅳ. 考察

本研究における提案法では、設定どおりの検出力と信頼区間の真値の被覆確率が保たれ、これにより提案法の妥当性が確認された。また、既存の方法として、対応のあるt検定、wilcoxonの符号付順位和検定と比較検討した結果、提案法では少ない症例数の場合や θ の見積もりを誤った場合にも他の方法より高い検出力を保つことができた。これ

により提案法は検出力という観点で優れていると考えられる。

参考文献

- 1) Garrett M. Fitzmaurice, et al. Applied longitudinal analysis. John Wiley & Sons ; 2004.
- 2) 丹後俊郎. 無作為化比較試験. 東京：朝倉書店；2003.

〈教育報告〉

平成20年度専門課程Ⅱ
生物統計分野

経時的測定データの個人内変動パターンに基づくイベント発生リスクの評価

富田尚希

Statistical Method to Evaluate the Effects of Time-Dependent Changes in Risk Factors on Survival Time

Naoki TOMITA

Abstract

The effects of risk factors on the development of disease are usually assessed based on the baseline value of each risk factor in cohort studies. However, such analysis has the potential limitation that the baseline values may not sufficiently explain the development of a disease when the value of the risk factor changes markedly according to time. The Cox proportional hazards model with time-dependent covariates is sometimes applied to analyze the data of cohort studies where the risk factors are measured repeatedly. The repeated measurements are included as time-dependent covariates to consider the changes in risk factors over time. However, the model assesses the risk of a disease according to the value of a risk factor at each time point, but not the pattern of change. Here, we propose a model to assess the effects of risk factors on the development of disease in terms of the baseline value and the rate of change (*i.e.*, intercept and slope) assuming that the value of a risk factor changes linearly according to time. The performance of our proposed model was compared with models that include only the baseline value and time-dependent covariates by Monte-Carlo simulation.

keywords: Cohort study, time-dependent covariate, longitudinal data, failure time data, proportional hazard model

Thesis Advisors: Tetsuji YOKOYAMA, Kazue YAMAOKA, Toshiro TANGO

I. 目的

コホート研究では、共変量（危険因子）についてのベースライン調査を行った後、疾病発生の追跡調査を行い、共変量が疾病発生に及ぼす影響を評価する。共変量の値が時間とともに大きく変化する場合、その値は個人ごとに経時的に複数回測定して解析に用いることが望ましい。しかし、現在報告されているコホート研究のほとんどは、ベースライン値だけを用いてその後の疾病発生との関係を分析しており、経時的に複数回測定されたデータを解析に用いた研究は少ない。本研究では、経時的に反復測定した検査値が直線的な変動パターンを示す場合を想定し、この「変動パターン」が疾病発生に及ぼす影響を、直線変化の「ベースライン値（切片）」と「単位時間あたり変化率（傾き）」を通して評価するモデルを考えた。従来の解析法と比較して

この解析法がどのような特徴をもつかをシミュレーションにより検討し、実際のコホート研究のデータに適用した。

II. 研究デザインと方法

血圧を危険因子の例にとり、上記に対応するモデルとして以下の4つについて評価を行った。

[Model 1] (時間依存性共変量なしのCox回帰)

$$\log \lambda_i(t) = \alpha(t) + \beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \gamma_1 y_i(0)$$

[Model 2] (時間依存性共変量を含むモデル)

$$\log \lambda_i(t) = \alpha(t) + \beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \delta_1 y_i(t)$$

[Model 3.1] (ベースライン値・変化率のモデル)

$$\log \lambda_i(t) = \alpha(t) + \beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \gamma_1 b_{i1}^* + \gamma_2 b_{i2}^* t$$

[Model 3.2] (ベースライン値・変化率・交互作用)

$$\log \lambda_i(t) = \alpha(t) + \beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \gamma_1 b_{i1}^* + \gamma_2 b_{i2}^* t + \gamma_3 b_{i1}^* b_{i2}^* t$$

b_{i1}^* , b_{i2}^* は、それぞれ個人*i*の直線的に変動する検査値の

指導教官： 横山徹爾（人材育成部）
山岡和枝，丹後俊郎（技術評価部）

「切片（ベースライン値に相当）」と「傾き（血圧値の年平均変化量に相当）」であり、血圧測定値 $y_i(t)$ の平均 \bar{y}_i と測定時刻 t の平均 \bar{t}_i と分散 S_{it} 、両者の共分散 S_{ity} を用いて、以下のように定義する。

$$b_{i1}^* = \bar{y}_i - b_{i2}^* \bar{t}_i, \quad b_{i2}^* = \frac{S_{ity}}{S_{it}}$$

次に、個人 i のハザードは、

$$\log \lambda_i(t) = \alpha(t) + \beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \eta_1 b_{i1} + \eta_2 b_{i2} t + \eta_3 b_{i1} b_{i2} t$$

で表わされるとし、パラメータ η_1 、 η_2 、 η_3 を変化させて以下の3つの状況を考えて。

シナリオ1：ベースライン値のみが（疾病発生に）影響する（ $\eta_1 \neq 0$ 、 $\eta_2 = 0$ 、 $\eta_3 = 0$ ）。

シナリオ2：ベースライン値に加え、変化率が影響する（ $\eta_1 \neq 0$ 、 $\eta_2 \neq 0$ 、 $\eta_3 = 0$ ）。

シナリオ3：ベースライン値・変化率の主効果に加え、交互作用も影響する（ $\eta_1 \neq 0$ 、 $\eta_2 \neq 0$ 、 $\eta_3 \neq 0$ ）。

この設定の下、サンプル数3000人、繰返し数1000回のシミュレーション用データを発生させた。年齢は $N(70, 10^2)$ の正規乱数にて、性別は50%ずつの確率で男女に分けた。切片 b_{i1} 、傾き b_{i2} はそれぞれ $N(130, 10^2)$ 、 $N(0.5, 1^2)$ で相関係数0.1の二変量正規分布に従うとした。血圧の測定値 $y_i(t)$ は、ベースライン測定より1年ごとに得られるとし、計10回とした。

$$y_i(t) = b_{i1} + b_{i2} t + e_i, \quad e_i \sim N(0, \sigma^2)$$

σ^2 は測定誤差の分散である。ベースライン測定値には欠測なしで残りの時点では、それぞれ独立に40%の確率で欠測するよう設定した。イベント発生までの時間 T_i は形状パラメータ1.5、尺度パラメータ25のWeibull分布に従うとし、打ち切り時間 C_i は形状パラメータ1.5、尺度パラメータ40のWeibull分布に従うとした。ただし、最長で時刻=10で打ち切りとした。最終の観測時点 t_i^* は、 $t_i^* = \min(T_i, C_i)$ と定義した。このデータを3000人のそれぞれについて発生させ、 t_i^* が小さい順に並べ替えたものを観測時間に関連したデータセットとし、Penmutational algorithm法¹⁾を用いて共変量データセットと対応させた。

Ⅲ. 結果

1. シミュレーション結果

$\sigma = 0$ の場合、シナリオ1でModel 1が、シナリオ2ではModel 2でバイアスが小さかったが、最小のバイアスを示したのはModel 3.1, 3.2の切片であった。シナリオ3では

Model 3.1, 3.2の切片でバイアスが小さかった。測定誤差が大きくなっても傾向は同じであった。

2. 実際のコホート研究のデータへの適用結果

新発田市コホート研究（1977～90年：1942人）²⁾のデータに適用した。ベースライン血圧値の効果 γ_1 、時点ごとの血圧値の効果 δ_i はいずれも有意であり、Model 1よりもModel 2, 3.1, 3.2でより大きな効果が推定された。また、Model 3.1では、血圧の変化率（ γ_2 ）についても有意な正の効果も推定され、血圧のベースライン値だけでなく、Model 1, 2ではわからなかった「血圧の経年的な上昇」がリスクとして重要であることが示された。

Ⅳ. 考察

ベースライン以外に変化率が疾病発生に対して影響をもつことが考えられる場合、ベースライン血圧値のみを考慮するよりも経時的な繰返し測定データを用いたほうがベースライン血圧値の推定についてバイアスが少なく推定精度が高くなることが示された。しかし変化率の効果の推定は切片の効果の推定とは異なり、大きなバイアスと誤差が生じることがわかった。このバイアスは、測定誤差が無視できる場合には見られないことから、測定誤差を含んだ検査値を用いて回帰を行ったことが原因と考えられる。したがって変化率の推定の際には測定誤差の影響を考慮することが望ましく、その検討は今後の課題である。本研究で用いたモデルは個人ごとの経時データの回帰で得られた傾きと切片をCoxの比例ハザードモデルの共変量として用いるという単純なものである。しかし、シミュレーションの結果、従来のモデルではわからなかった経年的上昇がリスクとなる可能性が示唆された。疫学研究において、危険因子のベースライン値だけでなく、その変化が疾病発生に影響する可能性がないかを考え、それをモデルに反映させて解析を行うことの重要性が示された。

引用文献

- 1) Sylvestre MP, Abrahamowicz M. Comparison of algorithms to generate event times conditional on time-dependent covariates. *Stat Med* 2008; 27 (14) : 2618-34.
- 2) Nakayama T, et al. A15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. *Stroke* 1997; 28 (1) : 45-52.

〈教育報告〉

平成20年度専門課程Ⅱ
生物統計分野

経時的測定データに基づく治療効果評価のための 比例オッズモデルを組み込んだ混合モデル

中村 竜児

A Mixture Model Combined with Proportional Odds Model for Cure Rate Assessment based on Longitudinal Data

Ryoji NAKAMURA

Abstract

In clinical medicine, drugs are usually administered to control some response variable reflecting the patient's disease state. The response variable is scheduled to be observed at regular intervals to assess changes from baseline. Standard statistical analysis procedures assume there is heterogeneity among patients' profiles and the mean profile is meaningful. However, if there are subject \times time interactions, the mean profile is meaningless. To address this problem, Tango (1989) suggested a mixture model. Furthermore, Taguchi (2008) incorporated a proportional odds model into Tango's model to take both covariate adjustments and the nature of "ordered" classes into account. For application, Taguchi considered an adjustment for "sex" within the model, which consists of a mixture of three classes.

In this presentation, we reexamine Taguchi's model by extending it with five latent classes and the "baseline value" as covariates. The usefulness of the model was illustrated with data from a clinical trial.

keywords: clinical trials, longitudinal data, mixture distributions, proportional odds model, covariate

Thesis Advisors: Eisuke HIDA, Toshiro TANGO

I. 目的

経時的測定データの解析について丹後¹⁾が提案し、田口²⁾が拡張した混合分布モデルによる薬効評価の方法を再検討し、共変量としてベースライン値を調整し、薬効評価を3段階から5段階に拡張することを試みる。

II. 方法

丹後¹⁾に掲載されているグリチロン錠二号の臨床試験におけるGPT (ALT) のデータを対数変換したLog (GPT) 値に適用する。

薬剤群をグリチロン群 ($d=1$) とプラセボ群 ($d=2$) とし、被験者 j ($=1, 2, \dots, N_d$) の測定時点 t ($=0, 1, \dots, T$) におけるLog (GPT) 値を X_{ajt} とし、ベースラインからの変化量 Y_{ajt} を、

$$Y_{ajt} = \mu(t) + \varepsilon_{ajt}, \quad t = 1, \dots, T, \quad \varepsilon_{ajt} \sim N(0, \sigma^2) \quad (1)$$

平均値の経時的変動を表す $\mu(t)$ を、

$$\begin{aligned} \text{不変群 } (i=0) & : \mu(t) = \mu_0(t) = 0 \\ \text{その他 } (i \neq 0) & : \mu(t) = \mu_i(t) = \beta_{i1}t + \beta_{i2}t^2 \end{aligned} \quad (2)$$

とする。以上から各反応群の確率密度関数は、

$$f_i(Y_{aj}) = \left(\frac{1}{2\pi\sigma^2} \right)^{\frac{T}{2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma^2} \sum_t^T (Y_{ajt} - \mu_i(t))^2 \right\} \quad (3)$$

被験者 j の経時的変動パターン Y_{aj} の確率密度関数を各反応群 (I群) の分布の混合分布とし、

$$g(Y_{aj} | \lambda) = \sum_{i=0}^{I-1} p_i f_i(Y_{aj}) \quad (4)$$

指導教官： 飛田英祐，丹後俊郎（技術評価部）

このモデルから次の被験者 j が反応群 i に帰属する事後確率 (相対的帰属確率) を得る.

$$Q_{ij}(t) = \frac{p_i f_i(Y_{ij})}{g(Y_{ij}|\lambda)} \quad (5)$$

式 (4) の p_i は各反応群の混合割合を表す ($\sum p_i = 1$). この混合割合と共変量との間に比例オッズモデルを適用する. 各反応群の改善方向からの順序 (カテゴリー) を (i) とし, 第 (i) カテゴリーの混合割合を $p_{(i)}$ として, 次の出現率を定義する.

$$q_k = \sum_{\theta=1}^k p_{\theta} \quad (k = 1, \dots, I-1) \quad (6)$$

これから次のロジスティックモデルが得られる.

$$\log\left(\frac{q_k}{1-q_k}\right) = \theta_k + \sum_{m=1}^M \gamma_m x_m \quad (k = 1, \dots, I-1) \quad (7)$$

x_m は薬剤群を含む共変量, γ_m は偏回帰係数を表し, これを指数変換するとオッズ比 (改善オッズ比) が得られる. 共変量の要因効果を判定するために次の様な仮説構造を考える.

$$\begin{aligned} H_0^{(m)}: \gamma_m &= 0 \\ H_1^{(m)}: H_0^{(m)} &\text{ではない} \end{aligned} \quad (8)$$

以上から本モデルで求めるパラメータは

$$\lambda = (\beta_{11}, \dots, \beta_{(I-1)2}, \sigma^2, \gamma_1, \dots, \gamma_M, \theta_1, \dots, \theta_{I-1})$$

である. パラメータの推定は最尤法により行う.

III. 結果

反応群を 3 群として共変量に性別のみと性別及びベースライン Log(GPT) を調整したモデルを検討した. 性別の改善オッズ比は, 性別のみの場合に 0.254 (95%信頼区間: 0.060-1.082, $p=0.0638$) であったが, 性別とベースライン Log(GPT) を入れたモデルでは 0.935 (95%信頼区間: 0.255-3.437, $p=0.9200$) と性別の影響がほとんど無くなった. このときのベースライン Log(GPT) の改善オッズ比は 26.453 (95%信頼区間: 8.020-87.251, $p<0.0001$) と有意であった. 以上から共変量としてベースライン Log(GPT) の有意性が示された.

反応群を 5 群として推定を行ったが, 最尤推定値を求める計算の途中で計算不能となってしまう, 反応群を 4 群とした. 性別とベースライン Log(GPT) の有意性は 3 群の場合と同様であった.

共変量をベースライン Log(GPT) のみとし, 反応群を 4 群として推定した結果から式 (5) に基づいて各症例を各反応群に分類し, 各反応群の領域を $\hat{\mu}_i(t) \pm 2\sigma$ で示した図に, 症例の変化量をプロットした (図 1). 図 1 からモデルの当てはまりの良さをグラフィカルに確認できた.

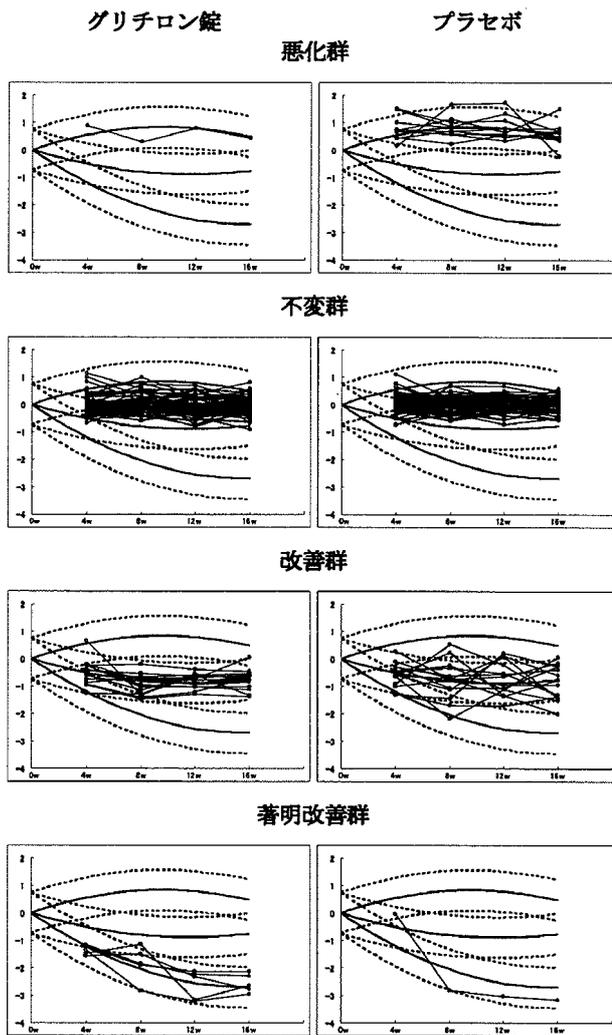


図 1. 4 群ベースライン値モデルにおける変動領域

IV. 考察

本研究のモデルを臨床試験における経時的測定データに適用した結果, 薬剤とベースライン値の有意性が認められ, 性別がみかけの共変量であったという新たな知見が得られた. また反応群を 3 群から 4 群へと薬剤評価を細かくした方がモデルの当てはまりが良いことを示せた.

参考文献

- 1) 丹後俊郎. 臨床試験における経時的測定データ解析のための混合分布モデル. 応用統計学. 1989; 18 (3): 143-61.
- 2) 田口奈緒子, 西川正子, 高橋邦彦, 丹後俊郎. 経時測定データを用いた治療効果の評価における共変量を考慮した混合分布モデルの応用. 国立保健医療科学院専門課程特別研究報告集; 2008.

〈教育報告〉

平成20年度専門課程Ⅱ
生物統計分野

有害事象の階層構造を利用したシグナル検出のための スキャン統計量に関する研究

吉田和生

Signal Detection of Adverse Events Using a Tree-based Scan Statistic

Kazuo YOSHIDA

Abstract

In postmarketing surveillance of drugs, it is important to detect early warning signs of adverse drug effects. Some different methods have been used in Europe and the USA for detecting such signals, but these methods tend to detect many false positive signals because of multiple testing without multiplicity adjustments. Recently, to resolve this problem, Doi *et al.* (2007) proposed a detection method using a scan statistics. However, existing methods can detect signals based on individual adverse events separately. On the other hand, it is often reasonable to detect signals of similar adverse events as a group.

In this paper, we propose a new method applying the tree-based scan statistic proposed by Kulldorff *et al.* (2003) to signal detection of adverse events. Real data from the FDA was used for illustration, and some simulation studies are discussed to compare performance with conventional methods.

keywords: signal detection, Tree-Based Scan Statistic, MedDRA, Adverse Event Reporting System (AERS) data

Thesis Advisors: Masako NISHIKAWA, Kunihiko TAKAHASHI, Toshiro TANGO

I. 目的

現在市販されている薬剤の未知の副作用を早期発見することは、製薬企業においても行政においても非常に重要な課題である。一般に、それまで知られていなかったか不完全にしか証拠付けられていなかった薬剤と有害事象との因果関係の可能性に関する情報をシグナルと呼び、このとき「詳細な調査が必要な自発報告の発見と調査の必要性の優先順位付け」を行うことをシグナル検出という¹⁾。現在用いられている手法では、シグナルを多く検出しすぎる傾向にある。土居ら(2007)は検定の多重性を考慮することでこの問題を解決することを目的とし、疾病集積性の検定においてその集積の検出・同定のために利用されているscan統計量を用いたシグナル検出の検討を行った。

ところで、現行のシグナル検出手法は、個々の有害事象に注目して検定を行っている。よって、ある薬剤の有害事象として、似た有害事象が何度も検出されることがある。この場合、似た有害事象はまとめて検出するほうが合理的

であると考えられる。一方で、グループ化せずに単独で発現率が高い有害事象については、単独で検出する必要がある。そこで本研究では、土居らによる研究を進展させるためKulldorff²⁾によって開発されたtree-based scan statisticの考えを有害事象のグループ化に適応したシグナル検出法を提案し、より合理的な解析をすることを目的に研究を行う。

II. 手法

有害事象のグループ化にMedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) という階層構造を有する医学用語集を用いた。

薬剤*i*とMedDRAの最下層であるPTでの有害事象*j*の報告件数 c_{ij} がポアソン分布 $c_{ij} \sim \text{Poisson}(\lambda_{ij} E_{ij})$ に従うとする。

windowの全体集合を $g = \text{「すべての薬剤」} \times \text{「すべてのPT} + \text{すべてのHLT} + \text{すべてのHLGT} + \text{すべてのSOC」}$ とする。いま、全体集合 g からの1要素をwindow G' とし、window

G' 内の報告数を $c_{G'} = \sum_{(i,j) \in G'} c_{ij}$ 、期待報告数を $E_{G'} = \sum_{(i,j) \in G'} E_{ij}$ とする。

指導教官： 西川正子，高橋邦彦，丹後俊郎（技術評価部）

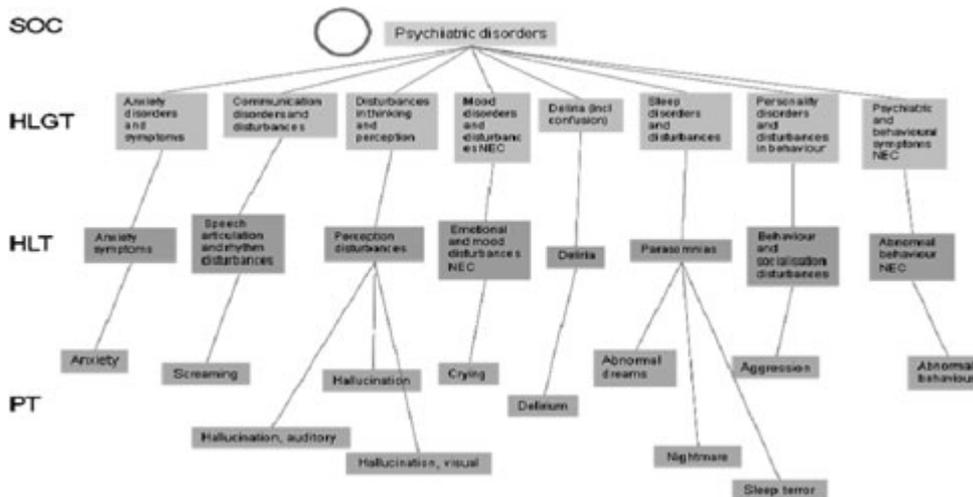


図1. MedDRAの構造

$$\lambda_{ij} = \lambda_G \text{ for } (i, j) \in G'$$

$$\lambda_{ij} = \lambda_R \text{ for } (i, j) \notin G'$$

とし、帰無仮説： $\lambda_G = \lambda_R = 1$ 、対立仮説： $\lambda_G > \lambda_R$ の検定問題を考え、検定統計量は

$$T'(G) = 2 \begin{cases} c_G \log \left(\frac{c_G}{\sum_{i,j \in G} E_{i,j}} \right) + (C - c_G) \log \left(\frac{C - c_G}{\sum_{i,j \notin G} E_{i,j}} \right) - C \log \left(\frac{C}{\sum_{i,j} E_{i,j}} \right) & \left(\frac{c_G}{E_G} > \frac{C - c_G}{\sum_{i,j} E_{i,j} - E_G} \right) \\ 0 & \text{(その他)} \end{cases}$$

となる。帰無仮説の検定にはモンテカルロ検定を行った。

III. 適用例

米国FDAの自発報告データベースであるAERS (Adverse Event Reporting System) データの2007年3月に報告された中から、第一被疑薬に関するデータを使用し、提案法による解析をおこなった。本データに含まれる自発報告は、薬剤663種類、PTでの有害事象1,320種類、総報告件数5,690件であった。この663×1320=875,160のセルのうち、報告数が0のセルが870,218 (99.4%)であった。

提案法による解析結果を表1に示す。

ところで、従来法ではPTの階層のみで検出を行っている。そこでscan (階層なし) 法とPRR法によって、このデータのシグナル検出を行った (表2)。

IV. シミュレーションによる評価

本手法の特徴は有害事象をグループ化してシグナルを検出することが可能なことである。そこである薬剤について有害事象グループを選択し、そこに含まれるPTの (i, j) について $\lambda_{ij} > 1$ 、それ以外のPTについては $\lambda_{ij} = 1$ として、各報告数 c_{ij} を独立にポアソン乱数によって発生させ、モンテカルロシミュレーションにより提案法の評価をした。

表1. scan (階層あり) によって検出したシグナル

	PT	HLT	HLGT	SOC	合計
シグナル数	4	8	3	7	22
(含まれるPT*)	(4)	(30)	(10)	(71)	(115)

*報告が1件以上あるPTで表示

表2. 提案法と従来法による検出シグナルの比較

	検出シグナル数	提案法と共通のシグナル数
scan (階層なし)	11*	9*
PRR	101*	25*

*報告が1件以上あるPTで表示

またその際、scan (階層あり) とscan (階層なし)、PRRを階層PTで性能を比較した。

V. 結果と考察

真のシグナルを設定したシミュレーションの結果、検出されたシグナルのほとんどは、設定した薬剤、階層を正確に検出できていることがわかった。また検出されたシグナルを階層PTで観察した他の手法との比較では、提案するscan (階層あり) 法はscan (階層なし) 法に比べ、より正確に真のシグナルを検出しており、またPRR法と比べても真以外のシグナルを誤って検出することが少なく、真のシグナルの検出精度もPRR法と同程度であった。

参考文献

- 1) 藤田利治. ファーマコピジランス. 丹後俊郎, 上坂浩之, 編. 臨床試験ハンドブック. 東京: 朝倉書店; 2006. p.464-86.
- 2) Kulldorff M, Fang Z, Walsh S. A tree-based scan statistic for database disease surveillance. Biometrics. 2003 Jun; 59: 323-31.