

# 医学統計勉強会

## 経時的繰り返し測定データの解析

帝京大学臨床研究センター（TARC）・帝京大学大学院公衆衛生学研究科 共催

帝京大学大学院公衆衛生学研究科

宮田 敏

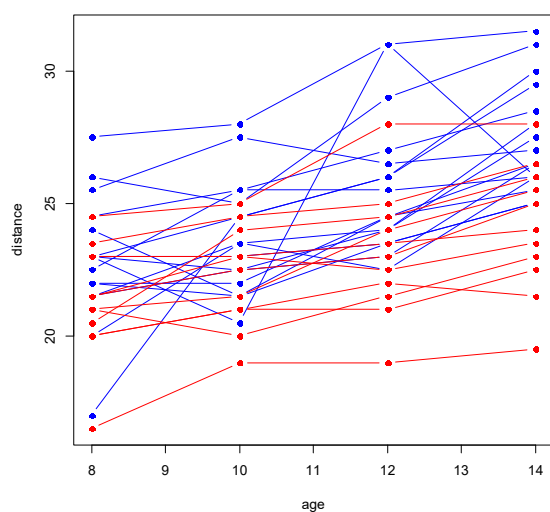
## 経時的繰り返し測定データの解析

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—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。

2025/12/24

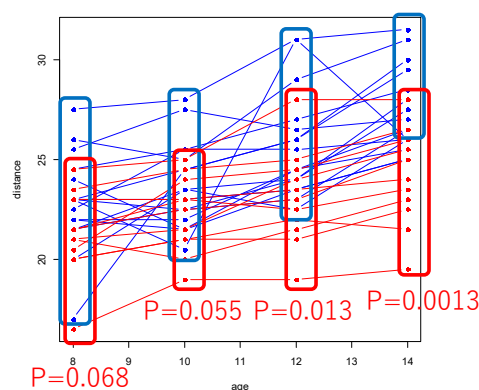
帝京大学 医学統計勉強会 第8回経時的繰り返し測定データの解析

3

## 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。



2025/12/24

帝京大学 医学統計勉強会 第8回経時的繰り返し測定データの解析

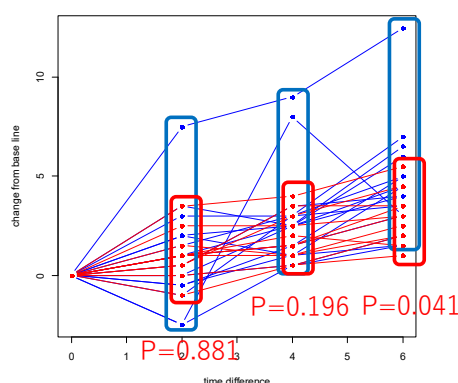
4

## 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**の方法： $k$ 個の検定全体の有意水準を  $\alpha$  とするには、個々の検定の有意水準を  $\alpha/k$  とする。
  - **Holm**の方法：検定の  $p$  値を  $p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_k$  とする。
    1.  $p_1 > \alpha/k$  ならば、全ての帰無仮説を棄却しない。
    2.  $p_1 \leq \alpha/k$  ならば、最初の帰無仮説を棄却する。
    3. 以降、 $p_i \leq \alpha/(k-i)$  ならば  $i$  番目の帰無仮説を棄却し、 $p_i > \alpha/(k-i)$  ならば  $i$  番目の帰無仮説を棄却せずに終了。

**Holm**の方法の方が帰無仮説を棄却しやすい。現代においてBonferroniの方法を使う理由は、特にない。

## 各時点における群間比較の問題点・注意点（続き）

- 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。

```
> ### Bonferroniの方法による多重比較 ###
>
> p <- c(0.8805, 0.196, 0.04079)
>
> p.adjust(p, method="bonferroni")
[1] 1.00000 0.58800 0.12237
>
> ### Holmの方法による多重比較 ###
>
> p.adjust(p, method="holm")
[1] 0.88050 0.39200 0.12237
```

Bonferroni の方法による修正 $p$ 値

Holm の方法による修正 $p$ 値

- 各時点における群間比較の場合、一つのデータが時点を変えて「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**、**Dunnett**の方法による多重比較（Baselineとの比較）

# 反復測定分散分析

## 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。

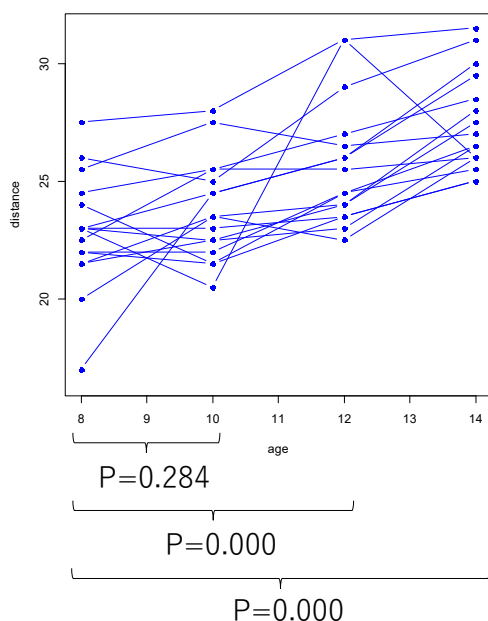
$$X_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{ij}, \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$$

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。（交互作用は想定しない）

## Rによる反復測定分散分析



```
> ##### 反復測定の一元配置分散分析 #####
>
> Orthodont$age <- as.factor(Orthodont$age)
> fit.aov <- aov(distance ~ age + Subject, data=Orthodont,
+ subset = Sex == "Male")
> summary(fit.aov)
```

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
age	3	200.5	66.84	23.369	2.86e-09 ***
Subject	15	200.7	13.38	4.677	2.79e-05 ***
Residuals	45	128.7	2.86		

```
> ### Dunnettの方法による多重比較（baselineと各時点の比較） ###
>
> library(multcomp)
> fit.dunnett.mc <- glht(fit.aov, linfct = mcp(age = "Dunnett"))
> summary(fit.dunnett.mc)
```

Simultaneous Tests for General Linear Hypotheses

Multiple Comparisons of Means: Dunnett Contrasts

Fit: aov(formula = distance ~ age + Subject, data = Orthodont, subset = Sex == "Male")

Linear Hypotheses:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
10 - 8 == 0	0.9375	0.5980	1.568	0.284
12 - 8 == 0	2.8438	0.5980	4.756	<1e-04 ***
14 - 8 == 0	4.5938	0.5980	7.682	<1e-04 ***

# 反復測定 of 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、 $\alpha_i$ ：各サンプルの母数効果、 $\beta_j$ ：時点の母数効果、 $\gamma_k$ ：性別の母数効果、 $\delta_{jk}$ ：時点と性別の**交互作用**。

性別の母数効果  $\gamma_k$  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**  $\delta_{jk}$  の**有意性**。

反復測定 of 二元配置分散分析では、交互作用項の有意性検定が本質。

## Rによる反復測定 of 二元配置分散分析

```
> ##### 反復測定 of 二元配置分散分析 #####
>
> fit.aov2 <- aov(distance ~ age*Sex + Subject, data=Orthodont)
> summary(fit.aov2)
```

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
age	3	237.2	79.06	40.032	1.49e-15 ***
Sex	1	140.5	140.46	71.120	1.79e-12 ***
Subject	25	377.9	15.12	7.654	3.04e-12 ***
age:Sex	3	14.0	4.66	2.362	0.0781 .
Residuals	75	148.1	1.98		

時間経過の中で有意差あり  
性差間で有意差あり

年齢と性差の交互作用項

P = 0.0781 で微妙であるが、時間経過の中での**応答変数の変化パターン**に、性差間で差があると解釈すべき。

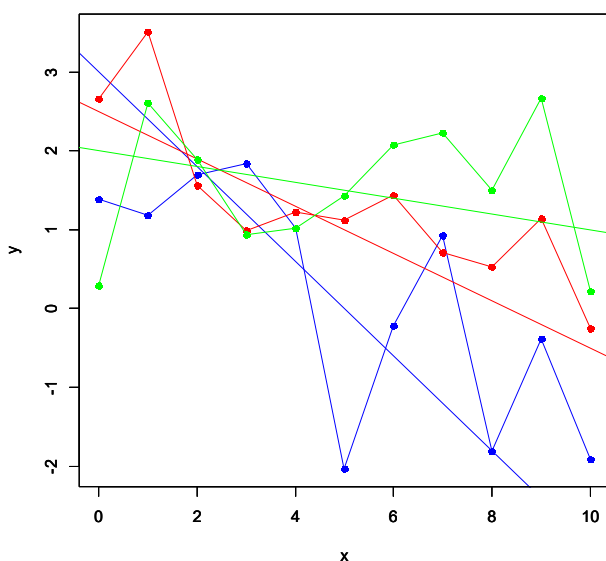
# 正規混合効果モデル

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**多数のパラメーター**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**



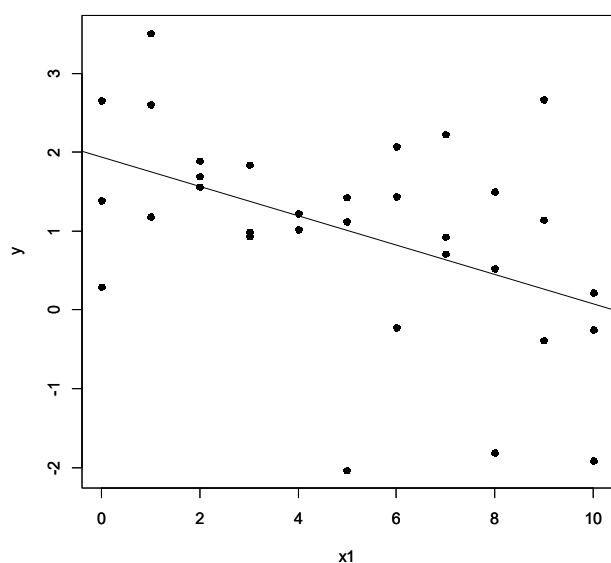
いま仮に、以下Model 1, 2, 3のデータがあったとする.

$$\text{Model1: } y = 3 - 0.6x + \varepsilon$$

$$\text{Model2: } y = 2.5 - 0.3x + \varepsilon$$

$$\text{Model3: } y = 2 - 0.1x + \varepsilon$$

1. それぞれのモデルは、線形で近似できる.
2. それぞれ切片と傾きは異なる.
3. 全体としては、右下がりの傾向がある.



```

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  1.9365    0.3739    5.179 1.28e-05 ***
x1          -0.1863    0.0632   -2.948 0.00604 **

```

もし、モデルを無視してデータをすべてまとめてしまうと、

1. 当然のことながら、各モデルの特徴は失われる。
2. この場合、傾きが小さ目に推定される。
3. 全てのモデルを推定するには (切片, 傾き)  $\times 3 = 6$  個のパラメーターが必要。

## 多くのパラメーターを推定することの問題点

1. 多くのものを一度に推定すると、推定の分散が大きくなる（自由度が小さくなる）  $\Rightarrow$  有意差が出にくくなる。
2. 全体としての傾向は、推定できない。

$$\text{Model1: } y = 3 - 0.6x + \varepsilon$$

$$\text{Model2: } y = 2.5 - 0.3x + \varepsilon$$

$$\text{Model3: } y = 2 - 0.1x + \varepsilon$$

必要なパラメーター数

=7

モデル数が増えると、この差は大きくなる



線形混合効果モデル (linear mixed effect model)

$$y = \beta_0 + b_0 + (\beta_1 + b_1)x + \varepsilon,$$

必要なパラメーター数

$$b_0 \sim N(0, \sigma_{b_0}^2), b_1 \sim N(0, \sigma_{b_1}^2), \varepsilon \sim N(0, \sigma^2), =5$$



```

> item <- c(rep("I", 11), rep("II", 11), rep("III", 11))   モデルのindicator
> Data <- cbind.data.frame(y, x1, item)
>
> library(lme4)
>
> fit.lme0 <- lmer(y ~ x1 + (1 + x1 | item), data=Data)
>
> summary(fit.lme0)
Linear mixed model fit by REML ['Eigen' / 'EigenMod']
Formula: y ~ x1 + (1 + x1 | item)
Data: Data

REML criterion at convergence: 95.1

Scaled residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.61999 -0.55320 -0.09196  0.64546  1.82209

Random effects:
Groups   Name             Variance Std.Dev. Corr
item     (Intercept)    0.09340   0.3056
         x1             0.02681   0.1637   -0.56
Residual              0.78417   0.8855
Number of obs: 33, groups: item, 3

Fixed effects:
              Estimate Std. Error t value
(Intercept)   1.9365     0.3381    5.728
x1            -0.1863     0.1064   -1.752

Correlation of Fixed Effects:
(Inter)
x1 -0.589

```

2025/12/24

帝京大学 医学統計勉強会 第8回経時的繰り返し測定  
データの解析

17

## 正規混合効果モデル（例題に戻る）

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

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

$$\begin{aligned} y_{ijk} &= (\beta_0 + \beta_1) + (\beta_2 + \gamma) t_j + \varepsilon_{ijk} : female \\ y_{ijk} &= \beta_0 + 0 + \beta_2 t_j + 0 + \varepsilon_{ijk} : male \end{aligned}$$

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。

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

混合効果 (random effect)  
この場合，各サンプルは切片方向にランダムに乖離する。

2025/12/24

帝京大学 医学統計勉強会 第8回経時的繰り返し測定  
データの解析

18

まず、混合効果を無視した、母数モデルを推定してみる。

$$y_{ijk} = \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 t_j + \gamma(x_i t_j) + \varepsilon_{ijk}, \varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2), b_{ij} \sim N(0, \sigma_b^2)$$
$$y_{ijk} = 20.25 + 0.80x_i + 0.96t_j + 0.61(x_i t_j)$$

```
> ### 通常の固定効果モデル ###
>
> Orthodont$age <- as.numeric(Orthodont$age)
> fit.lm <- lm(distance ~ age*Sex, data=Orthodont)
> summary(fit.lm)
```

```
Call:
lm(formula = distance ~ age * Sex, data = Orthodont)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-5.6156 -1.3219 -0.1682  1.3299  5.2469

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  20.2500    0.8334   24.297  < 2e-16 ***
age           0.9591    0.3043    3.152  0.00212 **
SexMale       0.7969    1.0827    0.736  0.46337
age:SexMale   0.6097    0.3953    1.542  0.12608
```

時間 age の係数が  $0.96 > 0$  であることから、時間経過と共に distance が増加する。

性別の主効果は Male で  $0.78 > 0$  より、男性で大き目の傾向があるが有意でない。

交互作用は  $0.61 > 0$  より、差が開く傾向があるが有意ではない。

2025/12/24

帝京大学 医学統計勉強会 第8回経時的繰り返し測定  
データの解析

19

## R (lmer/パッケージ) による混合効果モデルの推定結果

```
> fit.lme1 <- lmer(distance ~ age * Sex + (1 | Subject), data=Orthodont)
> summary(fit.lme1)
Linear mixed model fit by REML t-tests use Satterthwaite approximations
lmerMod
Formula: distance ~ age * Sex + (1 | Subject)
Data: Orthodont

REML criterion at convergence: 431

Scaled residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-3.5980 -0.4546  0.0158  0.5024  3.6862

Random effects:
 Groups   Name      Variance Std.Dev.
Subject (Intercept) 3.299    1.816
Residual              1.922    1.386
Number of obs: 108, groups: Subject, 27

Fixed effects:
            Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
(Intercept)  20.2500    0.7496 59.3100  27.013  < 2e-16 ***
age           0.9591    0.1869 79.0000   5.130 2.02e-06 ***
SexMale       0.7969    0.9738 59.3100   0.818  0.4165
age:SexMale   0.6097    0.2428 79.0000   2.511  0.0141 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

- 性別の差は有意では無い。登録時（8歳）では、有意差がなかったことを示す。
- ageは有意。係数が正であるから、加齢に伴い、yが増加する。
- 交互作用が有意。交互作用の係数が正の値であるから、男性の場合yの増加率が大きいことを意味する。

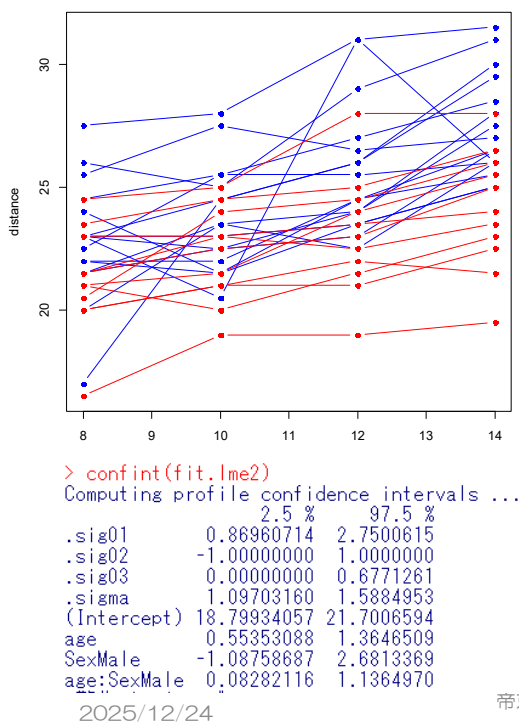
係数の推定値は、固定効果モデルと全く同じ。しかし変量効果を導入したことで、ageの主効果と交互作用が**有意**に推定されている。

2025/12/24

帝京大学 医学統計勉強会 第8回経時的繰り返し測定  
データの解析

20

## 混合効果モデルの続き



前項までのモデルは、全被験者共通の傾き、すなわち共通の成長速度を仮定していた。

改めて元データを見ると、被験者によって傾きも違っているように見える。

切片と傾きの両方に、変量効果を仮定することも出来る。

この場合は、あまり変わらなかった。

## 混合効果モデルの、その他の使い方

今回は、経時データに対して被験者のbaselineの値に変量効果を入れた。他に、混合効果モデルの使い方には以下のようなものがある。

- 反復測定データあるいは同じ被験者（検体）に異なる介入を行った場合、被験者のbaselineに混合効果を入れる。
- 被説明変数が実数の場合だけでなく、二値の場合（ロジスティック回帰）やその他の分布を持つ場合でも、変量効果を考えられる。

⇒ Generalized Linear Mixed-effect Model (GLMM)

# Verbal Aggression item responses

## Format

A data frame with 7584 observations on the following 13 variables.

Anger the subject's Trait Anger score as measured on the State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI)

Gender the subject's gender - a factor with levels M and F

item the item on the questionnaire, as a factor

resp the subject's response to the item - an ordered factor with levels no < perhaps < yes

id the subject identifier, as a factor

btype behavior type - a factor with levels curse, scold and shout

situ situation type - a factor with levels other and self indicating other-to-blame and self-to-blame

mode behavior mode - a factor with levels want and do

r2 dichotomous version of the response - a factor with levels N and Y

```
library(lme4)
data(VerbAgg)
fmVA <- glmer(r2 ~ Anger + Gender + btype + situ + (1|id) + (1|item), family = binomial, data = VerbAgg)
summary(fmVA)
```

2025/12/24

帝京大学 医学統計勉強会 第8回経時的繰り返し測定  
データの解析

23

```
> fmVA <- glmer(r2 ~ Anger + Gender + btype + situ + (1|id) + (1|item), family = binomial, data = VerbAgg)
> summary(fmVA)
Generalized linear mixed model fit by maximum likelihood (Laplace Approximation) ['glmerMod']
Family: binomial ( logit )
Formula: r2 ~ Anger + Gender + btype + situ + (1 | id) + (1 | item)
Data: VerbAgg

           AIC      BIC    logLik deviance df.resid
    8167.4    8222.9   -4075.7    8151.4     7576

Scaled residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-6.1035 -0.6227 -0.1782  0.6265 13.5481

Random effects:
Groups Name      Variance Std.Dev.
id      (Intercept) 1.7943   1.3395
item    (Intercept) 0.2453   0.4952
Number of obs: 7584, groups: id, 316; item, 24

Fixed effects:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  0.19925    0.40574   0.491  0.62338
Anger        0.05741    0.01679   3.418  0.00063 ***
GenderM      0.32061    0.19158   1.674  0.09422 .
btypescoid  -1.05865    0.25704  -4.119 3.81e-05 ***
btypeshout  -2.10507    0.25904  -8.126 4.42e-16 ***
situself    -1.05527    0.21052  -5.013 5.37e-07 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:
              (Intr) Anger  GendrM btypsc btypsh
Anger        -0.827
GenderM      -0.127  0.023
btypescoid  -0.316 -0.004 -0.002
btypeshout  -0.313 -0.008 -0.004  0.501
situself    -0.258 -0.005 -0.002  0.006  0.014
```

2025/12/24

帝京大学 医学統計勉強会 第8回経時的繰り返し測定  
データの解析

24