

継時測定データの時点毎の多重比較

岸本淳司・小野裕亮

(SASインスティテュートジャパン)

The Power to Know.

2群の反復測定データの形式

	時点	t_1	t_2	\cdots	t_k
群1	個体 ₁	y_{11}	y_{12}	\cdots	y_{1k}
	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
	個体 _m	y_{m1}	y_{m2}	\cdots	y_{mk}
群2	個体 _{m+1}	$y_{m+1,1}$	$y_{m+1,2}$	\cdots	$y_{m+1,k}$
	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
	個体 _n	y_{n1}	y_{n2}	\cdots	y_{nk}

The Power to Know.

想定・問題点

- 処置前の、各個体のベースラインは測定されていない
 - 共分散分析は考えない
- 何をもって薬効とするか？
 - 時点を通した平均的効果か？
 - 時間と共に薬効が変化するモデルがあるか？
 - その薬効は交互作用で検出できるか？
 - いずれかの時点で有意差があればよいのか？
 - その際、検定の多重性の問題は？

The Power to Know.

標準的モデル(PROC MIXED)

```
proc mixed data=A;  
  class group time id;  
  model y = group time group*time /  
          ddfm=satterth;  
  repeated time / subject=id(group) type=cs;  
run;
```

The Power to Know.

MIXED の解説

- 入力データは、単変量型で用意する
 - 予稿で、データセットAが単変量型
- 固定効果検定の分母に(ここでは) satterthwaite近似を指定
- 反復測定誤差構造に(ここでは) TYPE=CSを指定

The Power to Know.

MIXED の結果

Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
group	1	14	2.76	0.1189
time	3	42	5.22	0.0037
group*time	3	42	1.82	0.1581

The Power to Know.

MIXED の結果の解釈

- ✓timeの主効果が有意だが、薬効としては解釈できない。
- ✓groupの主効果、group*timeの交互作用はいずれも有意ではないが、薬効はここに表れる。解釈は、期待される薬効のパターンに依存する。

The Power to Know.

GLM repeatedステートメントの解析

```
proc glm data=B;  
  class group;  
  model y1-y4 = group / nouni;  
  repeated time;  
run;
```

The Power to Know.

GLM repeatedステートメントの解析

- 入力データは多変量型データで用意する
 - 予稿では、データセットBが多変量型
- 解析の目的
 - 自由度を調整した単変量解析 (GG, HF) を実行する
 - 多変量解析を実行する

The Power to Know.

repeatedステートメントの多変量検定(1)

Manova Test Criteria and Exact F Statistics
for the Hypothesis of no time Effect

H = Type III SSCP Matrix for time

E = Error SSCP Matrix

S=1 M=1 N=4.5

Statistic	Value	F Value	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.01969842	136.86	4	11	<.0001
Pillai's Trace	0.98030158	136.86	4	11	<.0001
Hotelling-Lawley Trace	49.76549883	136.86	4	11	<.0001
Roy's Greatest Root	49.76549883	136.86	4	11	<.0001

The Power to Know.

repeatedステートメントの多変量検定(2)

Manova Test Criteria and Exact F Statistics
for the Hypothesis of no time*group Effect

H = Type III SSCP Matrix for time*group

E = Error SSCP Matrix

S=1 M=1 N=4.5

Statistic	Value	F Value	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.58758408	1.93	4	11	0.1755
Pillai's Trace	0.41241592	1.93	4	11	0.1755
Hotelling-Lawley Trace	0.70188408	1.93	4	11	0.1755
Roy's Greatest Root	0.70188408	1.93	4	11	0.1755

The Power to Know.

反復測定と多変量検定

GLMのrepeatedステートメントは、被験者内効果の反復測定効果を検定するようデザインされている

例: 同一被験者に複数の処置を行って比較する

```
proc glm;
  model drug1-drug3 = / nouni;
  repeated drug;
run;
```

継時測定の各時点を変数として被験者間効果を多変量検定するようにはなっていない

The Power to Know.

被験者間効果の多変量検定

```
proc glm data=B;
  class group;
  model y1-y4 = group / nouni;
  manova h=group;
run;
```

The Power to Know.

被験者間多変量検定の結果

MANOVA Test Criteria and Exact F Statistics for
the Hypothesis of No Overall group Effect

H = Type III SSCP Matrix for group

E = Error SSCP Matrix

S=1 M=1 N=4.5

Statistic	Value	F Value	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.58758408	1.93	4	11	0.1755
Pillai's Trace	0.41241592	1.93	4	11	0.1755
Hotelling-Lawley Trace	0.70188408	1.93	4	11	0.1755
Roy's Greatest Root	0.70188408	1.93	4	11	0.1755

The Power to Know.

時点ごとの比較

各時点ごとに、処置群間の効果について対応のないt検定を反復して実行する

$$H_{01}: \mu_{11} = \mu_{21}$$

$$H_{02}: \mu_{12} = \mu_{22}$$

:

$$H_{0k}: \mu_{1k} = \mu_{2k}$$

The Power to Know.

時点ごとの比較(1)

LSMEANSステートメントSLICE=オプション

```
proc mixed data=A;
  class group time id;
  model y = group time group*time/ddfm=satterth;
  repeated time / type=cs subject=id(group);
  lsmeans group*time / slice=time;
run;
```

The Power to Know.

LSMEANSステートメント SLICE=オプションの結果

Tests of Effect Slices

Effect	time	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
group*time	1	1	41.7	0.10	0.7506
group*time	2	1	41.7	5.93	0.0193
group*time	3	1	41.7	3.10	0.0855
group*time	4	1	41.7	0.04	0.8451

The Power to Know.

時点ごとの比較(2) CONTRASTステートメント

```
proc mixed data=A;
  class group time id;
  model y = group time group*time / ddfm=satterth;
  repeated time / type=cs subject=id(group);
  contrast 'T=1' group 1 -1 time*group 1 0 0 0 -1 0 0 0;
  contrast 'T=2' group 1 -1 time*group 0 1 0 0 0 -1 0 0;
  contrast 'T=3' group 1 -1 time*group 0 0 1 0 0 0 -1 0;
  contrast 'T=4' group 1 -1 time*group 0 0 0 1 0 0 0 -1;
run;
```

The Power to Know.

CONTRASTステートメントの結果

Contrasts

Label	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
T=1	1	41.7	0.10	0.7506
T=2	1	41.7	5.93	0.0193
T=3	1	41.7	3.10	0.0855
T=4	1	41.7	0.04	0.8451

The Power to Know.

多重性の調整

時点間の群間比較について多重性を調整した検定を行うためには、各比較のコントラスト間の相関をパラメタとして知る必要がある。

現実には我々が知ることができるのは標本から計算された推定値であって、真の相関はわからない

任意の相関構造をもつ多変量t分布の数値積分は困難である。

時点間の多重性の調整にはこのような理論的困難が存在する。

The Power to Know.

誤差に複合対称型が仮定できる場合

時点間の相関構造が複合対称型に限定された場合、群間比較コントラスト間の相関構造も複合対称型となる。

その多変量t分布の積分計算は容易である。

PROBMC関数のDunnett型比較の機能で計算できる
(岸本 1997a、岸本 1997b)。

The Power to Know.

複合対称型のシミュレーション結果

	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
1.0%	0.8	1.0	1.0	1.3	1.3	1.7	1.4	1.3	1.0
2.5%	2.0	2.4	2.5	2.8	2.8	3.0	2.7	2.8	2.4
5.0%	5.4	5.7	5.4	5.2	5.9	5.6	5.3	5.3	4.8

The Power to Know.

誤差に複合対称型が仮定できない場合

対策1: Hsuの因子分析的近似法

対策2: シミュレーションでp値を計算

PROC MIXEDを使って求めた最小自乗平均と
その共分散を使って近似p値を求める方法
→ Westfall *et.al.*(1999)

対策3: MULTTESTプロシジャを直接適用する方法
(標本再抽出法)

The Power to Know.

標本再抽出法のシミュレーション結果

	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
1.0%	0.2	0.0	0.0	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
2.5%	1.0	1.0	0.8	0.6	0.7	0.9	0.7	0.8	0.7
5.0%	2.7	2.8	3.3	3.3	4.1	4.2	3.3	3.6	4.3

The Power to Know.

まとまりのないまとめ

継時型データの被験者間効果の検定について

- ・ 多変量検定のアプローチは
 - ・ 検出力が低い
 - ・ GLMプロシジャの指定方法に注意
- ・ 時点ごとのt検定で多重性を調整する方法は
 - ・ 検定間の相関を考慮する方法なら検出力は良好
 - ・ MULTTESTを直接使う標本再抽出法は、シミュレーションの結果検出力が低い