

京都大学	博士（社会健康医学）	氏名	多田由希夫
論文題目	A bias-reduced generalized estimating equation approach for proportional odds models with small-sample longitudinal ordinal data (経時小標本順序アウトカムデータに対する比例オッズモデルのバイアス減少一般化推定方程式)		
(論文内容の要旨)			
<p>臨床試験では、各参加者が一定期間にわたって、関心のある順序データの結果変数が繰り返し観察されることがある。同じ参加者から繰り返し観察される結果変数は通常相関があるので、単一の結果変数に対する一般化線形モデルをそのまま適用することは適切ではない。経時データに一般化線形モデルを拡張するため、いくつかのアプローチがある。このうち、周辺モデルは、集団レベルの効果推定に用いられるが、結果変数の同時分布を仮定せず、一般化推定方程式（以下、GEE）によるパラメータ推定が可能である。GEEの特長として、時点間の作業共分散構造が誤特定されていても、平均のモデルが正しい限り、回帰パラメータの推定量が一致性を持つ点がある。一方、二値の結果変数に対して、標本サイズが小さい場合、GEEによる回帰パラメータの推定値がバイアスを持つことが示され、GEEにFirthの尤度スコア方程式の調整(Firth 1993, <i>Biometrika</i> 80:27-38)を適用して、推定値のバイアスを改善する方法が提案された(Paul and Zhang 2014, <i>Statistics in Medicine</i> 33:3869-3881)。本研究では、順序データの結果変数に対する周辺モデルに比例オッズモデルを適用する場合に、バイアスを減少させた回帰パラメータを推定するためのバイアス減少一般化推定方程式（以下、BR-GEE）を提案した。具体的には、比例オッズモデルに対するFirthの尤度スコア方程式の調整(Kosmidis 2014, <i>J Royal Stat Soc Ser B Methodol</i> 76:169-196)をGEEに拡張した。また、提案手法をシミュレーションデータおよび実データに適用し、有用性の検討を行った。</p> <p>シミュレーション研究では、順序データを経時的に観察する小標本の無作為化臨床試験を想定して、周辺モデルに比例オッズモデルを仮定し、GEEおよびBR-GEEの各手法で回帰パラメータを推定した場合の特性を評価した。GEEによる推定にはバイアスが生じること、BR-GEEによりバイアスおよび平均二乗誤差が減少することを示した。また、BR-GEEによる95%信頼区間の被覆確率および第一種の過誤確率は名目水準に近い、あるいは保守的な値を示した。例えば、参加者数を20人、結果変数のカテゴリー数を3、観察時点数を4、時点間の相関を示す対数オッズ比を2とし、作業共分散行列として独立を仮定したGEEのバイアス・平均二乗誤差の平方根・被覆確率・第一種の過誤確率がそれぞれ1.5、6.5、93.2%、10.8%であった一方、BR-GEEではそれぞれ0.0、1.0、95.7%、5.1%であった。なお、最終時点の治療効果に対応する回帰パラメータは第一種の過誤確率の評価では0、それ以外の評価では1.2に設定した。</p> <p>実データ例として腹腔鏡下胆嚢摘出術患者に対する気腹ガス吸引による術後疼痛軽減を評価した臨床試験データ(Lumley 1996, <i>Biometrics</i> 52:354-361)に対して、周辺モデルに比例オッズモデルをあてはめ、GEEおよびBR-GEEを適用した解析では、通常のGEEに比べて提案法において治療効果のオッズ比は小さい値であった。</p> <p>シミュレーション研究による評価、実データ例への適用の結果から、本研究により提案された手法は、小標本の経時順序データに対する比例オッズモデルに対して、回帰パラメータの推定値のバイアスを減少させるための手法として有用であると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

臨床試験で経時的に観察されたアウトカムに対し、時点間相関を考慮した治療効果の推定では周辺モデルが適用できる。その回帰係数は一般化推定方程式(GEE)で推定できるが、小標本経時二値アウトカムに対してロジスティック回帰モデルを適用する際、推定バイアスが生じる。これに対し、バイアスを減少する方法が提案されているが、順序アウトカムでの検討はなされていない。本研究では、小標本経時順序アウトカムに対し、比例オッズモデルの適用を想定し、回帰係数の推定バイアスを減少する方法を提案し、シミュレーション実験で性能を評価した。

その結果、補正なしのGEEに比べ、提案法でバイアス、平均二乗誤差の平方根が減少し、95%信頼区間の被覆確率及び第I種の過誤確率が名目の水準に近いことを確認した(標本サイズが20のとき、バイアスは、提案法:0.0、補正なし:1.5、平均二乗誤差の平方根は、提案法:1.0、補正なし:6.5、被覆確率は、提案法:95.7%、補正なし:93.2%、第一種の過誤確率は、提案法:5.1%、補正なし:10.8%)。

腹腔鏡下胆嚢摘出術後の疼痛を評価した臨床試験データへ適用して、提案法の有用性を確認した。

以上の研究は小標本経時順序アウトカムに対する比例オッズモデルのGEEによる回帰係数の推定バイアスを減少する方法の解明に貢献し、統計モデルによる臨床試験データの適切な要約に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(社会健康医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和6年11月15日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。