

連載

ヘルスサービスリサーチ(16)

「経時データ解析の考え方—階層モデルの視点から—」

筑波大学医学医療系

筑波大学次世代医療研究開発・教育統合 (CREIL) センター生物統計室 高橋 秀人

1. はじめに

ヘルスサービスリサーチの本質は、「サービスの質を評価する」¹⁾ことが基本であり、Donabedian (ドナベディアン) の提唱した3概念、すなわちストラクチャー (Structure: 構造: サービス提供側の組織, 施設, 人的配分等のシステム), プロセス (Process: 過程: 提供されるサービス), アウトカム (Outcome: 結果: サービス提供を受けたことによる利用者の状態) を軸に実施される。このとき評価は、それぞれの概念の時間的な変化がその間に実施した方策によって生じるという考え方, あるいはアウトカムの変化は、ストラクチャー, プロセスの変化によって生じるなどの考え方を基に実施される。

この際何らかの評価指標を定義し、データに基づいてその指標を計算し、方策によりその指標が変化したかどうかを統計学的検定 (あるいは信頼区間) により判断することが主流である。この場合データは経時的に (多時点で) 得られることになり、このようなデータは個人ごとの時系列構造 (プロファイル) に関連があるため、特別な解析が必要になってくる。

こうしたデータ構造はヘルスサービスリサーチに限らず、患者さんを対象に新治療が従来法より効果があるかどうか、新薬開発の際の新薬が従来薬より効果が高いかどうかを判断する臨床試験をはじめ、多くの場面で生じ、計算機の発展とあいまって、1980年ごろより飛躍的にその方法論が発展し、特にこの20年はその方法論の開発が進んできた²⁾。本稿では、ヘルスサービスリサーチ研究に役立つと思われる経時データ解析の考え方について解説する。なお経時データの解析の考え方は、行列操作の数学に慣れている読者にとっては、わかりやすい成書が数多く出版されているが、一般読者向けの文献はあまり見当たらないため、本稿では解析の本質的な考え方についての解説を試みた。

2. データの構造

介護保険に関する仮想のサンプルデータとして、

表1 介護保険に関する仮想のサンプルデータ

個人ID (i)	年齢	性別	観察時点 (j) (観察開始から の月数: t_{ij})	サービス 利用点数 (x_{ij})	サービス利用 点数の対数値 $\log(1+x_{ij})$
1	87	1	1	1,460	3.165
1	87	1	2	6,633	3.822
1	87	1	3	2,112	3.325
1	87	1	4	5,932	3.773
1	87	1	5	6,762	3.830
1	87	1	6	5,983	3.777
1	87	1	7	6,762	3.830
1	87	1	8	6,022	3.780
1	87	1	9	9,970	3.999
1	87	1	10	9,970	3.999
1	87	1	11	9,970	3.999
1	87	1	12	9,230	3.965
2	75	2	1	3,318	3.521
2	75	2	2	3,985	3.601
2	75	2	3	3,318	3.521
2	75	2	4	2,651	3.424
2	75	2	5	4,479	3.651
2	75	2	6	3,318	3.521
2	75	2	7	3,985	3.601
2	75	2	8	3,318	3.521
2	75	2	9	3,318	3.521
2	75	2	10	3,318	3.521
2	75	2	11	3,235	3.510
2	75	2	12	2,651	3.424
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
405	65	1	1	20,068	4.303
405	65	1	2	15,878	4.201
405	65	1	3	10,768	4.032
405	65	1	4	20,258	4.307
405	65	1	5	10,841	4.035
405	65	1	6	11,708	4.069
405	65	1	7	8,505	3.930
405	65	1	8	14,704	4.167
405	65	1	9	30,344	4.482
405	65	1	10	30,262	4.481
405	65	1	11	31,497	4.498
405	65	1	12	32,369	4.510

表2 経時データ (一般)

個人 ID (i)	観察時点 インデックス (j)	観測時刻 (t _{ij})	アウトカム (y _{ij})	説明変数 (Z _{ij})
1	1	t ₁₁	y ₁₁	Z ₁₁
1	2	t ₁₂	y ₁₂	Z ₁₂
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
1	n ₁	t _{1n₁}	y _{1n₁}	Z _{1n₁}
2	1	t ₂₁	y ₂₁	Z ₂₁
2	2	t ₂₂	y ₂₂	Z ₂₂
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
2	n ₂	t _{2n₂}	y _{2n₂}	Z _{2n₂}
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
N	1	t _{N1}	y _{N1}	Z _{N1}
N	2	t _{N2}	y _{N2}	Z _{N2}
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
N	n _N	t _{Nn_N}	y _{Nn_N}	Z _{Nn_N}

表1のようなある町の介護保険におけるサービス利用点数の12か月の推移に関する個人ID, 年齢, 性別, 観測時刻インデックスの情報を想定する。対象サイズは405人である。

このデータは表2のように一般的に書き表すことができる。すなわち個人数(サイズ) N で, 個人 i からは経時的に n_i 回のデータを収集した(観測時点が n_i 点)。それぞれの時点における時刻 t_{ij} , アウトカム変数 y_{ij} および説明変数 Z_{ij} となる。

3. 簡便な解析

さてサンプルデータに対し, サービス点数の変化に性差があるかを検討することを考える。この解析としてまず次のようなアプローチが考えられる。

サービス利用点数をアウトカム変数として, その変化をデータ収集の最終月 ($j=n_i$) と初期状態 ($j=1$) の差とし, 初期状態かどこか適当な時点の説明変数を用いて, その変数との関連を線形回帰分析で検討する(性別は経時的にも変化せず2値なので2群間の比較でも検討できる)。

この方法による結果の解釈は, データ収集の最終月と初期状態のアウトカム変数の2時点変化について, 用いた時点の説明変数が関連したかどうかとなる。例えば表1のデータを用いて, サービス利用点数(対数値)を従属変数, 性別を説明変数とした回帰分析(表3(a), (b))では, 性別(1:男性, 2:女性)の変化について, サービス利用点数(対数値)は0.21064点しか変わらず, これは5%で有意ではなく($P=0.1253 > 0.05$), すなわち, サービス利用点数の変化に性差はないことがわかる(サービス点数は対数変換した方がより正規分布に近いので変換

表3(a) サンプルデータを用いた回帰分析の分散分析表

変動因	自由度	平方和	平均平方和	F 値	P 値
回帰による変動	1	2.53338	2.53338	2.36	0.1253
誤差による変動	268	287.19622	1.07163		
全変動	269	289.72960			

表3(b) サンプルデータを用いた回帰分析のパラメータ推定

変数	自由度	パラメータ推定値	標準誤差	t 値	P 値
切片	1	0.08264	0.24078	0.34	0.7317
性別	1	0.21064	0.137	1.54	0.1253

欠損値135例

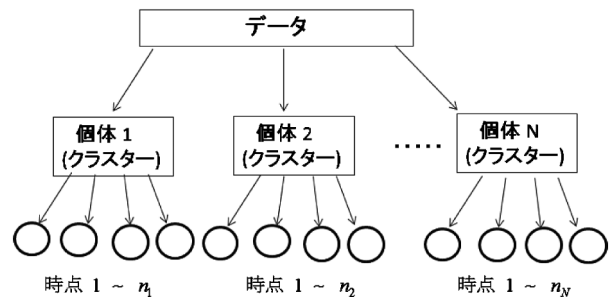


図1 経時データの構造

して解析している)。

この方法はわかりやすい結果を与えるが, 細かく見ると, 初期状態と最終月のどちらかの値の欠損が大きく影響する点や, 死亡者からは死亡日以後の情報は観測されなくなり, これが基本的に欠損値となっている点, およびアウトカム変数の変化を初期状態と最終月のみで考えており, この2点以外にも情報があるにも関わらず, それを用いていないという意味でラフな解析になっている点が気にかかる。この意味で, もう少し「アウトカム変数の変化に関連する変数を探索する」という初期の目的に接近した解析が望まれるところである。このような状況について経時データ解析は力を発揮する。

4. 経時データ解析

経時データの本質は, 図1のように経時データ(時点ごとのデータ: Z とする)は, 個人のようなクラスター (W とする) 単位で集められている, すなわちデータに包含関係 $Z \subset W$ のある2つの単位 Z, W (入れ子構造)があると考えられる。この構造は経時データのみならず, Z としてクラス内の生徒, W としてそのクラスを考えたときも同様と

なる。

さてこのような経時データでは、データの経時パターン^①の記述が重要となり、次の入れ子構造に対する混合効果モデルを考えると、解析のスタイルが理解しやすい。入れ子構造の混合効果モデルは、Laird ら³⁾によって考案され、多水準モデル (Multi-level modeling) や階層線形モデル (Hierarchical Linear Model) として Snijders ら⁴⁾ や Raudenbush ら⁵⁾ がまとめている。

4.1 経時データ構造を表すモデル (線形混合効果モデル)

今考えているデータの構造をもう一度振り返ると、各個人について複数回の観測値がある (繰り返し測定) データとなっている。このとき同一個人の複数回の観測値は、経時変化のためもはや独立ではなく、互いに関連しあっていると考えるのが自然である。そこで時系列の関連を主に直線で代表させるような次のモデルを考える (より厳密にはさらに繰り返しデータとして相関構造を仮定する)。

$$y_{ij} = b_{0i} + b_{1i}t_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad \text{---①}$$

$$\begin{cases} b_{0i} = \beta_0 + v_{0i} \\ b_{1i} = \beta_1 + v_{1i} \end{cases} \quad \text{---②}$$

ここで各文字は下記のように定めることにする。

- i : 個人を表すインデックス ($i=1, \dots, N$)
- y_{ij} : 個人 i の時刻 t_{ij} ($i=1, \dots, n_i$) におけるアウトカムの値
- b_{0i} : 個人 i の経時プロファイルに直線回帰式を仮定したときの y 切片
- b_{1i} : 個人 i の経時プロファイルに直線回帰式を仮定したとき、個人 i の時間の変化に対するアウトカムの変化の傾き
- β_0 : y 切片に関する集団の特性値 (固定効果)
- β_1 : 傾きに関する集団の特性値 (固定効果)
- v_{0j} : 個人 i の y 切片に関する特性値 (変量効果), 個人 i とは独立に正規分布 $N(0, \sigma_{v_0}^2)$ に従う
- v_{1j} : 個人 i の傾きに関する特性値 (変量効果), 個人 i とは独立に正規分布 $N(0, \sigma_{v_1}^2)$ に従う
- ε_{ij} : データとモデルの誤差, i, j は v_{0i}, v_{1i} が与えられた下で、独立に正規分布 $N(0, \sigma^2)$ に従う
- $\sigma_{v_0v_{0i}}$: v_{0j}, v_{1j} の共分散 (共分散とは、基準化されていない v_{0j}, v_{1j} の粗い相関を表す情報で、これをそれぞれの標準偏差 $\sigma_{v_0}, \sigma_{v_1}$ で除することにより基準化され、 v_{0j}, v_{1j} の相関係数を得ることができる)。

本モデルは、①の時系列の関連を表す部分において、切片にも傾きにも個人のランダム変動 $\sigma_{v_0}^2, \sigma_{v_1}^2$

が含まれているので、ランダム切片勾配モデル (random intercept and slope model) と呼ばれている。このモデルは、同一個人の複数回の観測値の相関構造として、個人によって傾きと切片が異なる直線を想定している。ここで①の直線を表す部分 (レベル 1) は個人 i の時刻 t_{ij} における値 (同一個人の複数回の観測値) は、初期状態の値 b_{0i} と時間による傾向性 (傾き) b_{1i} で定まるという相関構造を表し、②の部分 (レベル 2) は、個人 i の直線の y 切片 b_{0j} は集団の平均的な値 β_0 と、個人 i 独自の効果 v_{0j} の和として表され、直線の傾き (傾向性) においても集団の平均的な値 β_1 と、個人 i 独自の効果 v_{1i} の和として表されるという、個人個人の変動が直線の切片と傾きに影響を与えている状態をモデルとして表している。これは経時的に変化しているデータに対して、その傾向を直線で代表させ、ただし個人の変化を初期状態の値とその傾きの度合いに許容する寛容なモデルとなっている。

本モデルの②で v_{1i} を除いたモデル (すなわち、経時データの変化の傾きは個人に関わりなく共通とする) は、ランダム切片モデル (random intercept model) と呼ばれている。両モデルの違いを模式的に表せば、図 2-1、図 2-2 のようになる。

実際、サンプルデータから任意の 20 人を取り出して、個人ごとに経時プロファイルを書いてみると、傾きや切片に個人間変動があることが見られ、ランダム切片勾配モデルに対応しているように見える (図 3)。

簡便な解析における回帰モデル (3 節) とランダム切片勾配モデルとの違いは、第一に簡便な解析ではアウトカム変数の変化として、初期状態と最終月の差を考えているが、ランダム切片勾配モデルで

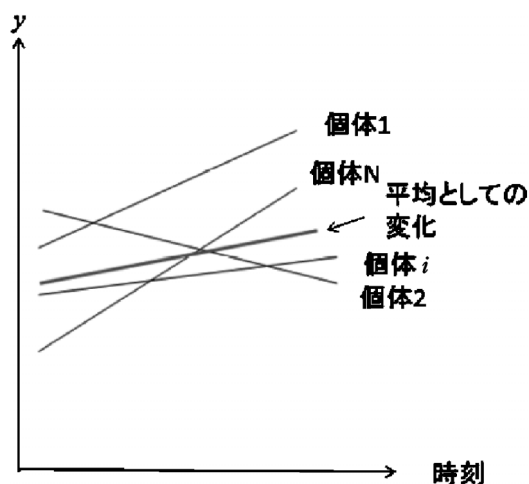


図 2-1 ランダム切片勾配モデル (個体によって傾きと切片は異なる)

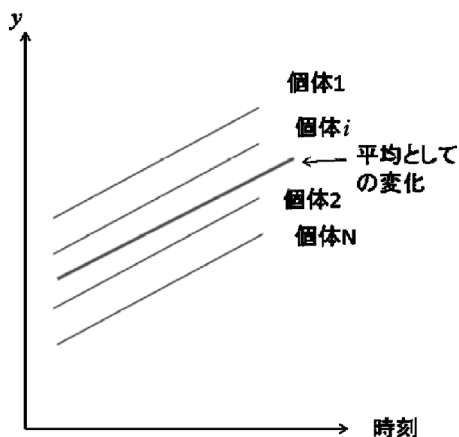


図 2-2 ランダム切片モデル (個体によって切片は異なるが傾きは等しい)

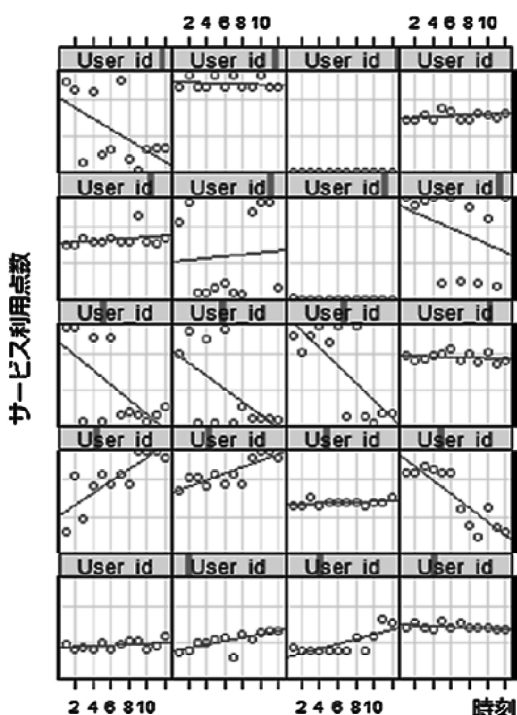


図 3 サンプルデータ任意の20人の経時プロフィール

は、個人 i について n_i 個のデータより生成される線形回帰直線を考えている点であり、第二に人間の個体間変動を含めたモデルになっている点である。

4.2 説明変数との関連の解析

さて、説明変数との関連性を明らかにするためには、上記モデルに説明変数を加えたモデルとする必要がある。解析の目的に応じて、どの時点の説明変数をモデルへの加えるかが異なってくる。たとえばアウトカム変数の経時変化に対して、初期状態における説明変数との関連性を明らかにしたいのか（説明変数は Z_{i1} 、各月全体の平均的な値との関連を明らかにしたいのか（説明変数は $\bar{Z}_i : Z_{i1}, Z_{i2}, \dots, Z_{in_i}$ の平均値）、あるいは時間とともに変化する説明変

数との関連を明らかにしたいのか（説明変数は $Z_{i1}, Z_{i2}, \dots, Z_{in_i}$ ）、各月において平均値との乖離との関連を明らかにしたいのか（説明変数は $Z_{i1} - \bar{Z}_i, Z_{i2} - \bar{Z}_i, \dots, Z_{in_i} - \bar{Z}_i$ ）、など解析の目的によって様々な使い方がある。

説明変数を性別とすると、説明変数が1つ（個人 i において Z_i とする）で、時間とともに変化しない場合に対応する（ $Z_{i1}, Z_{i2}, \dots, Z_{in_i}$ を Z_i で代表させる）。このときモデルは次のようになる。

$$y_{ij} = b_{0i} + b_{1i}t_{ij} + \varepsilon_i \quad \text{---③}$$

$$\begin{cases} b_{0i} = \beta_0 + \beta_{01}Z_i + v_{0i} \\ b_{1i} = \beta_1 + \beta_{11}Z_i + v_{1i} \end{cases} \quad \text{---④}$$

ランダム切片勾配モデル①②において、説明変数 Z_i はそれぞれの係数 b_{0i}, b_{1i} に関連してモデルに関わっている点に注意する（説明変数を b_{0i} のみや b_{1i} のみに組み込む場合も考えることができる）。説明変数が時間とともに変化する場合は、各時点の説明変数を $Z_{i1}, Z_{i2}, \dots, Z_{in_i}$ とおき、次のようなモデルを考えるとよい。

$$y_{ij} = b_{0i} + b_{1i}t_{ij} + \varepsilon_i \quad \text{---⑤}$$

$$\begin{cases} b_{0i} = \beta_0 + \beta_{01}Z_{i1} + \beta_{02}Z_{i2} + \dots + \beta_{0n_i}Z_{in_i} + v_{0i} \\ b_{1i} = \beta_1 + \beta_{11}Z_{i1} + \beta_{12}Z_{i2} + \dots + \beta_{1n_i}Z_{in_i} + v_{1i} \end{cases} \quad \text{---⑥}$$

もし説明変数が P 種類になれば、 b_{0i} については、 $\beta_{01}Z_{i1} + \beta_{02}Z_{i2} + \dots + \beta_{0n_i}Z_{in_i}$ の部分が説明変数の数に応じて増加する（ b_{1i} についても同様）。

4.3 線形混合効果モデルの一般化

一般的な成書では個人 i について、時刻インデックス j のみの表示だけでなく、全時刻分を表示し、モデルを見やすくするために行列表示されることが多い。参考までに①②について全時刻分をまとめて行列表記すると、次のようになる。

$$\begin{pmatrix} y_{i1} \\ y_{i2} \\ \vdots \\ y_{in_i} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & t_{i1} \\ 1 & t_{i2} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & t_{in_i} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 & t_{i1} \\ 1 & t_{i2} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & t_{in_i} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_{0i} \\ v_{1i} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{i1} \\ \varepsilon_{i2} \\ \vdots \\ \varepsilon_{in_i} \end{pmatrix} \quad \text{---⑦}$$

対応は①②式で $j=1$ とした場合と⑦式の最上行の $\beta_0, \beta_1, v_{0i}, v_{1i}, t_{ij}, \varepsilon_i$ との対応から類推されたい。⑦式の左辺のベクトルから途中の行列、右辺の最後の項のベクトルまでをそれぞれ $y_i, X_i, Z_i, v_i, \varepsilon_i$ とおけば、下記のようなシンプルなる形になる。

$$y_i = X_i\beta + Z_iv_i + \varepsilon_i \quad \text{---⑧}$$

ここで ε_i のそれぞれの成分 ε_{ij} は独立に平均0で共通の分散 σ^2 の正規分布 $N(0, \sigma^2)$ に従い、 v_i の成分 v_{0i}, v_{1i} は、それぞれ正規分布 $N(0, \sigma_{v_0}^2), N(0, \sigma_{v_1}^2)$ に従い、その共分散は $\sigma_{v_0v_1}$ となる。

説明変数 Z_i との関連を考える場合は (⑥式)、上

記の X_i, β を修正し、次のモデルになる。

$$\begin{pmatrix} y_{i1} \\ y_{i2} \\ \vdots \\ y_{in_i} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & t_{i1} & Z_i & Z_i \times t_{i1} \\ 1 & t_{i2} & Z_i & Z_i \times t_{i2} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & t_{in_i} & Z_i & Z_i \times t_{in_i} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_{01} \\ \beta_{11} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 & t_{i1} \\ 1 & t_{i2} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & t_{in_i} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_{0i} \\ v_{1i} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{i1} \\ \varepsilon_{i2} \\ \vdots \\ \varepsilon_{in_i} \end{pmatrix} \quad \text{---(9)}$$

修正した X_i, β を再び X_i, β とおいてこれを用いると、やはり

$$y_i = X_i \beta + Z_i v_i + \varepsilon_i \quad \text{---(8)'}$$

となる。一般に $y_i = X_i \beta + Z_i v_i + \varepsilon_i$ の形で表現でき、 ε_i の成分がそれぞれ独立な正規分布、 v_i の成分がそれぞれ正規分布に従うとするモデルは、線形混合効果モデルと呼ばれ、経時データは一般にこのモデルを用いて解析できる。

4.4 パラメータの推定と検定、モデルの適合度

線形混合効果モデル $y_i = X_i \beta + Z_i v_i + \varepsilon_i$ において、 ε_i, v_i が正規分布に従うことから、最尤推定法や制限付き最尤推定法などにより $\beta_0, \beta_1, \beta_{01}, \beta_{11}$ と $\sigma_{v_0}^2, \sigma_{v_1}^2, \sigma_{v_0 v_1}$ が推定される。この下で t 分布や正規分布に従う検定統計量が導出され、検定や信頼区間などの統計学的推測ができる。推定や検定の考え方については、難解さを避けるために本稿では扱わないが、数学的にわかりやすい説明が Verbeke⁶⁾にある。

モデルの適合度は、いくつかの候補モデルを考え、AIC (赤池情報量基準: Akaike Information Criteria), BIC (ベイズ情報量基準: Bayes Information Criteria), $-2 \times (\text{残差対数尤度})$ などの指標を用いて、いくつかのモデルとの比較より実施することができる。いずれの指標も測定値とモデルに基づいた予測値との差を基に作られていると考えることができるので0に近い値を与えるモデルがよりデータに適合していると考えられる。

5. 解析例

5.1 経時データ構造に関するモデル選択

経時データ構造に関するモデルとして、A: ランダム切片傾きモデル (Aモデル), B: ランダム切片モデル (Bモデル) の2つを考える (表4-1, 4-2)。

$$y_{ij} = b_{0i} + b_{1i} t_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

Aモデル $\begin{cases} b_{0i} = \beta_0 + v_{0i} \\ b_{1i} = \beta_1 + v_{1i} \end{cases}$

Bモデル $\begin{cases} y_{ij} = b_{0i} + b_{1i} t_{ij} + \varepsilon_{ij} \\ b_{0i} = \beta_0 + v_{0i} \\ b_{1i} = \beta_1 \end{cases}$

Aモデル, BモデルのAICはそれぞれ, 5756.1, 6239.2と, A:モデルのAICがより0に近いので, A:モデルの方がデータへの当てはまりがよさそうである。そのためこれ以降はA:ランダム切片傾き

表4-1 ランダム切片傾きモデル (Aモデル) のパラメータ推定値, モデル適合度

(a) 分散共分散パラメータ推定値					
分散共分散パラメータ	変動因	推定値	標準誤差	Z値	P値
$\sigma_{v_0}^2$	個人	17.9698	1.2886	13.95	<.0001
$\sigma_{v_0 v_1}$	個人	-1.0786	0.1316	-8.2	<.0001
$\sigma_{v_1}^2$	個人	0.06899	0.01308	5.27	<.0001
σ^2		0.1219	0.00334	36.51	<.0001
(b) パラメータ推定値					
パラメータ	推定値	標準誤差	自由度	t値	P値
β_0	6.0696	0.2111	404	28.75	<.0001
β_1	0.1864	0.01335	3,079	13.96	<.0001
(c) モデル適合度					
AIC	5,756.1				
BIC	5,772.2				
$-2 \times (\text{残差対数尤度})$	5,748.1				

表4-2 ランダム切片モデル (Bモデル) のパラメータ推定値, モデル適合度

(a) 分散共分散パラメータ推定値					
分散共分散パラメータ	変動因	推定値	標準誤差	Z値	P値
$\sigma_{v_0}^2$	個人	15.7062	1.1145	14.09	<.0001
σ^2		0.1684	0.004295	39.21	<.0001
(b) パラメータ推定値					
パラメータ	推定値	標準誤差	自由度	t値	P値
β_0	6.2477	0.1976	404	31.63	<.0001
β_1	0.02584	0.002064	3,079	12.52	<.0001
(c) モデル適合度					
AIC	6,239.2				
BIC	6,247.2				
$-2 \times (\text{残差対数尤度})$	6,235.2				

モデルを基に説明変数との関連を考える。いずれのモデルでも、時刻変数の係数 β_1 が正値で有意 ($P < 0.05$) なので、時間とともにサービス利用点数が高くなっていくことがわかる。

5.2 サービス点数の経時変化と説明変数の関連

説明変数を性別 (sex) とし、これをA:ランダム切片傾きモデルに組み込むモデルことを考える。ここでは4.2節で紹介した一般的なモデルを含む次の3つのモデルで考える。

(1) 切片への関連のみを考えるモデル (表5-1)

A1モデル $\begin{cases} y_{ij} = b_{0i} + b_{1i} t_{ij} + \varepsilon_{ij} \\ b_{0i} = \beta_0 + \beta_{01} (\text{sex})_i + v_{0i} \\ b_{1i} = \beta_1 + v_{1i} \end{cases}$

(2) 傾きへの関連のみを考えるモデル (表5-2)

表5-1 (1) 切片への関連のみを考えるモデル (A1モデル)

(a)分散共分散パラメータ推定値					
分散共分散パラメータ	変動因	推定値	標準誤差	Z値	P値
$\sigma_{v_0}^2$	個人	17.974	1.290	13.94	<.0001
$\sigma_{v_0v_1}$	個人	-1.071	0.131	-8.16	<.0001
$\sigma_{v_1}^2$	個人	0.068	0.013	5.24	<.0001
σ^2		0.122	0.003	36.5	<.0001
(b)パラメータ推定値					
パラメータ	推定値	標準誤差	自由度	t値	P値
β_0	6.003	0.321	403	18.73	<.0001
β_1	0.185	0.013	3,079	13.96	<.0001
β_{01}	0.039	0.140	403	0.28	0.7787
(c)モデル適合度					
AIC	5,758.2				
BIC	5,774.2				
$-2 \times (\text{残差対数尤度})$	5,750.2				

表5-2 (2) 傾きへの関連のみを考えるモデル (A2モデル)

(a)分散共分散パラメータ推定値					
分散共分散パラメータ	変動因	推定値	標準誤差	Z値	P値
$\sigma_{v_0}^2$	個人	17.957	1.288	13.94	<.0001
$\sigma_{v_0v_1}$	個人	-1.070	0.132	-8.14	<.0001
$\sigma_{v_1}^2$	個人	0.068	0.013	5.23	<.0001
σ^2		0.122	0.003	36.51	<.0001
(b)パラメータ推定値					
パラメータ	推定値	標準誤差	自由度	t値	P値
β_0	6.071	0.211	404	28.77	<.0001
β_1	0.172	0.020	3,078	8.62	<.0001
β_{11}	0.008	0.009	3,078	0.92	0.3594
(c)モデル適合度					
AIC	5,762.9				
BIC	5,779.0				
$-2 \times (\text{残差対数尤度})$	5,754.9				

$$\text{A2モデル} \begin{cases} y_{ij} = b_{0i} + b_{1i}t_{ij} + \varepsilon_{ij} \\ b_{0i} = \beta_0 + v_{0i} \\ b_{1i} = \beta_1 + \beta_{11}(\text{sex})_i + v_{1i} \end{cases}$$

(3) 切片と傾きへの関連を考えるモデル (表5-3) : 一般的なモデル

$$\text{A3モデル} \begin{cases} y_{ij} = b_{0i} + b_{1i}t_{ij} + \varepsilon_{ij} \\ b_{0i} = \beta_0 + \beta_{01}(\text{sex})_i + v_{0i} \\ b_{1i} = \beta_1 + \beta_{11}(\text{sex})_i + v_{1i} \end{cases}$$

A1, A2, A3モデルにおいて, AICはそれぞれ5758.2, 5762.9, 5758.6とほとんど変わらない。ここでAモデルのAICは5756.1で, A1, A2, A3のどのモデルのものよりも小さいので, 性別の変数を用いないモデルの方がAICの観点からはデータへのあてはまりがよいことになる。しかしこれらのモデルのAICの値に大きな差はないので, ここでは説明変数との関連を明らかにすることを優先し, これらのモデルを許容して説明変数との関連を考える。

表5-1~5-3より, A1モデルでは β_0, β_1 が共に有意であるが($P < 0.05$), β_{01} は有意ではなかった($P = 0.779$)。A2モデルでは β_0, β_1 が共に有意であるが($P < 0.05$), β_{11} は有意ではなかった($P = 0.359$)。A3モデルでは $\beta_0, \beta_{01}, \beta_{11}$ が有意($P < 0.05$)であったが, β_1 は有意ではなかった。これらのことからサービス点数(対数値)の直線的な変化に対して, 性別はy切片とその傾きの両方に有意に関連することがわかる。すなわち, 女性の方が男性よりも観測開始時点ではサービス利用点数は低い, その点数の増え方は女性の方が若干大きいことがわかる。A1, A2モデルで性別が関連しなかったことは, サービス利用点数(対数値)が直線的に変化すると

表5-3 (3) 切片と傾きへの関連を考えるモデル (A3モデル)

(a)分散共分散パラメータ推定値					
分散共分散パラメータ	変動因	推定値	標準誤差	Z値	P値
$\sigma_{v_0}^2$	個人	17.824	1.280	13.93	<.0001
$\sigma_{v_0v_1}$	個人	-1.063	0.131	-8.13	<.0001
$\sigma_{v_1}^2$	個人	0.068	0.013	5.23	<.0001
σ^2		0.122	0.003	36.51	<.0001
(b)パラメータ推定値					
パラメータ	推定値	標準誤差	自由度	t値	P値
β_0	7.6893	0.8335	403	9.23	<.0001
β_1	0.0747	0.0522	3,078	1.43	0.1526
β_{01}	-0.941	0.469	403	-2.01	0.0454
β_{11}	0.064	0.029	3,078	2.19	0.0287
(c)モデル適合度					
AIC	5,758.6				
BIC	5,774.6				
$-2 \times (\text{残差対数尤度})$	5,750.6				

した場合に, 傾きやy切片の両方に性差があるのではないかと考えたときのみその関連をとらえることができるという性質であることを示すものと考えることができる。

ところで, A1, A2, A3のすべてのモデルにおいて $\sigma_{v_0}^2, \sigma_{v_1}^2, \sigma_{v_0v_1}$ は有意に0ではないので(すべてのモデルにおいて $P < 0.0001$), b_{0i}, b_{1i} に変動(バラつき)と相関が存在すると理解できる。この相関を相関係数で計算してみると, A1, A2, A3の各モデルでそれぞれ, $-0.969 (= -1.071 / \sqrt{17.974 \times 0.0068})$, $-0.968, -0.966$ と非常に強く, 傾きが大きくなれ

ば y 切片が小さくなる様相を示している。またこれらの値の大きさから、傾きの変動は y 切片の変動に比べれば微々たるものであること、すなわちサービス点数(対数值)の変化度(傾き)のバラつきは相対的に小さいことを示している。

6. おわりに

本稿ではヘルスサービスリサーチにおいて頻出する経時データについて、階層モデルの視点から線形混合モデルを用いて、解析の考え方を解説することを試みた。経時データの解析の考え方には様々なアプローチがあるので、本稿では階層モデルの観点からのアイディアの紹介に焦点を絞っている点をご理解いただければ幸いである。

ところでデータ解析的な立場からサンプルデータを見てみると、図3において、サービス利用点数が減少する人、増加する人、変動しない人、変動する人の4種類の群に大別できる。このことからすべてのデータを用いて解析することとは別に、それぞれの特徴のある群において、その変動要因を探るような層別解析に意味があると考えられる。

また本稿におけるサンプルの経時データは、対数変換することで正規分布に従う連続データと考えることができた。実際の状況では2値あるいは多値の名義変数、あるいは順序カテゴリー変数の場合が想定されるし、またカウントデータにおいてはポアソン分布にしたがうようなデータも頻出する。幸いなことに、これらの形のデータは、その確率(密度)分布が指数型分布族(exponential family)に含まれていることから統一的に扱うことができ、一般化推

定方程式(GEE: Generalized Estimating Equation)を用いた解析として現在広まりつつある。いずれのモデルでも繰り返しデータの相関構造を設定する場合、概念的抽象的になるため、その構造の妥当性の検討に苦慮することが多い。

経時データ解析は、このようにアウトカムの経時変化との関連を詳しく検討することができる魅力があるものの、想定モデルに強く依存した解析になるので、個人の経時プロファイルをよく観察し、そのモデルの妥当性、適合性に神経を配る必要がある。

文 献

- 1) 田宮菜奈子. ヘルスサービスリサーチ(1)「連載開始にあたって」. 日本公衆衛生雑誌 2010; 57: 491-492.
- 2) Diggle PJ, Liang KY, Zeger SL. Analysis of Longitudinal Data. Oxford: Clarendon Press, 1990.
- 3) Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. Biometrics 1982; 38: 963-974.
- 4) Snijders TAB, Bosker R. Multilevel Analysis: an Introduction to Basic and Advanced Multilevel Modeling. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, Ltd., 1999.
- 5) Raudenbush SW, Bryk AS. Hierarchical Linear Models: Applications and Data Analysis Methods. Newbury Park, CA: SAGE Publications, Inc., 2002.
- 6) Verbeke G, Molenberghs G. Linear Mixed Models in Practice: a SAS-Oriented Approach. Lecture Notes in Statistics 126. New York: Springer-Verlag, 1997. [医学統計のための線形混合モデル: SASによるアプローチ(松山裕, 山口拓洋, 編訳). 東京:サイエンティスト社, 2001]