

繰り返し測定データの多重比較について

百武 弘登 (九州大学数理学研究院)

薬物動態の研究において得られるデータは繰り返し測定値 (repeated measurements) として与えられる。このようなデータに対して、適当な非線型モデルを適合させて解析がなされる。たとえば、歯科麻酔学において、アレルギー性疾患の既往の患者の麻酔後の血漿ヒスタミン値は、最初は増加して、その後減少する傾向があり、非アレルギー患者より大きい値となる。そこで、ヒスタミン値を小さくするために麻酔前にある種の薬が投与される。前投薬はいくつかの種類があり、患者にはいずれかの薬剤が投与され、その効果の違いを推測することが要求される。

$\mathbf{y}_{ir} = (y_{ir,1}, \dots, y_{ir,p})'$, $(i = 1, \dots, k, r = 1, \dots, n_i)$ を第 i 母集団の r 番目の個体の観測値とする。 $y_{ir,j}$ は t_j 時点での観測値であり、これに対して、モデル

$$y_{ir,j} = f(t_j, \beta_i) + \varepsilon_{ir,j}$$

を仮定する。ただし、 f は既知の関数、 $\beta_i = (\beta_{i1}, \dots, \beta_{iq})$ は未知母数、 $\varepsilon_{ir,j}$ は誤差項とし、 $\varepsilon_{ir} = (\varepsilon_{ir,1}, \dots, \varepsilon_{ir,p})'$ の平均は 0、共分散行列は Σ で、各 ε_{ir} は独立とする。このとき、 β_i の関数 $g_i = g(\beta_i)$ を考え、 g_i に関する比較に興味がある。たとえば、ヒスタミンのデータに対して、Lindsey, et.al. (2000) や Davidian and Giltinan (1995) などで扱われている薬物動態モデルの特別な場合として、モデル

$$f(t, \beta_i) = \beta_{i1} + \beta_{i2}te^{-\beta_{i3}t}$$

を仮定したとき、その最大値に関心があるなら、

$$g_i = \max_t f_i(t) = \beta_{i1} + (\beta_{i2}/\beta_{i3})e^{-1}$$

である。

まず、すべてのペアの比較における g_i の差の同時信頼区間の近似を与える。 $\hat{\beta}_i$ を β_i の最小 2 乗推定量とし、 $V_i = \sum_r (\mathbf{y}_{ir} - \hat{\mathbf{f}}_i)(\mathbf{y}_{ir} - \hat{\mathbf{f}}_i)'$ とする。ただし、 $\hat{\mathbf{f}}_i = (f(t_1, \hat{\beta}_i), \dots, f(t_p, \hat{\beta}_i))'$ である。このとき、1 次の近似

により、 $\hat{\beta}_i$ は近似的に正規分布に従い、 $V = V_1 + \cdots + V_k$ は近似的にウィシャート分布 $W_p(\Sigma, \nu)$ に従う。ただし、 $\nu = n_1 + \cdots + n_k - k$ である。また、 $S = V/\nu$ は Σ の推定量である。さらに、 $\hat{g}_i = g(\hat{\beta}_i)$ も近似的に正規分布に従う。以上のことより、すべてのペアの比較に対する、 $g_i - g_{i'}, (i \neq i')$ の同時信頼区間が

$$\hat{g}_i - \hat{g}_{i'} \pm q \sqrt{a_i' S a_i / n_i + a_{i'}' S a_{i'} / n_{i'}} \quad \text{for all } i \neq i'$$

で近似できる。ただし、 $a_i = F^{(i)}(F^{(i)'} F^{(i)})^{-1} g_i$, $F^{(i)} = (\partial f_i / \partial \beta_i')$, $g_i' = (\partial g_i / \partial \beta_{i1}, \dots, \partial g_i / \partial \beta_{iq})$ である。また、 $\sqrt{2}q$ は処理数 k と自由度 ν のスチューデント化範囲分布の両側 $100(1 - \alpha)\%$ 点である。

さらに、患者ごとに複数の薬剤のうちいずれかが投与された場合、どの薬剤が最も効果があるのかを知りたい。ここでは、最良母集団と他の母集団との比較を考察する。最良とは、最大 (または最小) の g_i をもつ母集団をさす。ヒスタミンデータにおいては、できるだけヒスタミン値を小さくする前投薬が望まれるので、最小の g_i をもつ母集団が最良である。つまり、ここでの興味は $g_i - \min_{i' \neq i} g_{i'}$ の同時信頼区間を求めることである。

$$D_i^- = -\max_{i' \neq i} (\hat{g}_i - \hat{g}_{i'} - d \sqrt{a_i' S a_i / n_i + a_{i'}' S a_{i'} / n_{i'}})^-$$

$$A = \{i : D_i^- < 0\}$$

$$D_i^+ = \begin{cases} 0, & \text{if } A = \{i\} \\ -\max_{i' \in A, i' \neq i} (\hat{g}_i - \hat{g}_{i'} + d \sqrt{a_i' S a_i / n_i + a_{i'}' S a_{i'} / n_{i'}}), & \text{otherwise} \end{cases}$$

とする。ただし、 $-c^- = \min(0, c)$, $c^+ = \max(0, c)$ で、 d はコントロールとの多重比較における Dunnett の片側同時信頼区間で用いられる分布の $100(1 - \alpha)\%$ 点である。Hsu (1985, 1996) による正規分布の平均に関する最良との差の同時信頼区間の構成と同じような方法で、近似的に

$$P(g_i - \min_{i' \neq i} g_{i'} \in [D_i^-, D_i^+], \text{ for } i = 1, \dots, k) \geq 1 - \alpha$$

となること示せる。