

欠測を含む経時データの解析方法 -Dynamic Linear Model-

【背景】

臨床試験、臨床研究を問わず経時的にデータを収集する研究において、データの欠測は頻繁に遭遇する問題である。欠測データが発生することによる一番の問題は、興味のあるパラメータの推定値にバイアスが入ることであり、可能な限り避けたい問題である。欠測の問題に対する手段として最良なのは、当然ながら欠測が極力生じないように試験デザインを洗練し、可能な限り完全なデータを収集することである。しかし、どれほどよくデザインされた試験であっても、介入の効果不十分、有害事象/副作用の発現、被験者の個人的都合などの制御できない理由により欠測データは生じてしまう。現実には、欠測を完全に防ぐことはおろか、一定割合に抑えることすら難しいことも稀ではないであろう。そのため、生じてしまった欠測によるバイアスをできる限り取り除くための様々な統計的な方法論が研究されてきた。

欠測データは、そのパターンによって *monotone missing* と *non-monotone missing* の2種類に大きく分けられる。*Monotone* は脱落に代表される欠測パターンであり、被験者のデータがある時点まではすべて収集されるがそれ以降のデータがすべて欠測になるパターンをいう。*Non-monotone* はそれ以外のすべての欠測パターンを指す。

Monotone な欠測データの解析方法として、2007年に Diggle らが *dynamic linear model* を提案した。

【目的】

本抄読会では、*dynamic linear model* について紹介し、その応用可能性について検討したい。

【方法】

Dynamic linear model は、*time-to-event* における解析方法を経時データに応用した方法である。*Time-to-event* を解析する方法論では、イベントの数そのものではなく、ハザード、つまり各時点においてイベントが発現する強さに対してモデルを仮定する。*Dynamic linear model* も同様であり、応答変数が連続量であるような経時データに対して、応答変数そのものではなく応答変数の時点間の変化量に対して線形モデルなどのモデルを仮定する。例えば応答変数 Y_t , $t = 1, 2, 3$ があるとき、時点間の変化量 $Y_2 - Y_1$, $Y_3 - Y_2$ のそれぞれに対し線形モデルを当てはめる。当てはめるモデルは $Y_2 - Y_1$, $Y_3 - Y_2$ のそれぞれに対し同じでも別々でもよい。*Dynamic linear model* では、応答変数が潜在的な確率過程に従っていると仮定する。時間依存性共変数があれば、それにも確率過程を仮定する。そして、応答変数に対する確率過程の *compensator* を集団の固定効果、*compensator* に対する残差を被験者の変数効果と考える。この変数効果はある種の *random walk* とみなせるので、マルチンゲールである。さらに、固定効果と変数効果に加えて、それらと独立な測定誤差が存在すると仮定する。

Dynamic linear model においても欠測メカニズムの仮定が必要であるが、いわゆる Rubin による missing completely at random、missing at random、missing not at random と異なり、time-to-event における independent censoring を応用している。つまり、時点 t における応答変数の欠測確率は時点 t より過去の情報に条件付ければ、時点 t の応答変数の値とは独立であるというモデルである。この欠測メカニズムのモデルは、変量効果に条件付けられているという点で shared parameter model に似ている。

Dynamic linear model の 1 つの利点は、パラメータの推定が応答変数の時点間の変化量に対する最小二乗推定でできることである。よって、既存のソフトウェアを用いて簡単に実行できる。パラメータの分散の推定はサンドウィッチ推定量によって推定できるようである。

【結果】

独自のシミュレーションを実施するには至っていない。実データへの当てはめは試したが公表できる段階にない。論文上のシミュレーションを見ると予想通り shared parameter model と類似した動作特性を示すことが示唆される。ただし、シミュレーションの設定によっては異なる挙動を示す可能性もあり、十分な検討はできていない。

【考察】

Diggle らの論文に対する discussion paper でも述べられているが、マルチンゲールを仮定しているので、compensator に対するモデルをいかに正しく構築できるかが重要である。このモデルの特定は、欠測メカニズムを正しく特定するための必要条件にもなっている。

また、臨床試験ではベースラインからの変化量を応答変数として一般線形モデルを当てはめる解析方法が実際に用いられることが多いが、これはベースラインと終了時点のみの 2 時点のデータに対して dynamic linear model を当てはめていることと同値である。このとき、もし応答変数が終了時点以外にも経時的に収集されているならば、同じデータに対して各測定時点を用いた dynamic linear model を当てはめることもできる。このとき、両者の推定値が一致するとは限らない。この点から compensator の正しい特定が重要であることが再認識されるとともに、dynamic linear model ではどのような測定間隔でデータを収集したかという試験デザイン上の要素が推定に影響し得ることがわかる。

Independent censoring の仮定が成立しない場合の推定値のバイアスの大きさについても興味がある。

【参考文献】

- Diggle P, Farewell D, Henderson R. Analysis of longitudinal data with drop-out: objectives, assumptions and a proposal (with discussion). *Applied Statistics* 2007; **56**: 499-550.
- Farewell DM. Marginal analyses of longitudinal data with an informative patten of observations. *Biometrika* 2010; **97**: 65-78.
- Rubin DB. Inference and missing data. *Biometrika* 1976; **63**: 581-592.
- Wu MC, Carrol RJ. Estimation and comparison of changes in the presence of informative right censoring by modeling the censoring process. *Biometrics* 1988; **44**: 175-188.