

第3回計量生物セミナー開催のお知らせ

第3回計量生物セミナーを下記の要領で開催いたします。

1. テーマ：
臨床の部 臨床試験におけるプロトコル逸脱例の諸問題
生物の部 DNA多型と計量形質解析
2. 日時：1995年10月28日(土)午後1時から
29日(日)午後3時
3. 場所：富士教育研修所(静岡県裾野市下和田656番地)
4. 参加費：企業30,000円、大学・研究機関
15,000円(宿泊費、食費含む)
5. 交通：JR東海道新幹線三島駅より、
タクシー20分、バス50分

Biometrics の要約 (Vol. 50, No. 4)

"Multivariate Survival Analysis Using Piecewise Gamma Frailty (pp. 975-988)"

M.C. Paik et al.

「区分的ガンマ脆弱因子を用いた多変量生存時間解析」

この論文では、変量効果が巢型(nested)構造を持つ相関生存時間データに対して、区分的ガンマ脆弱因子(frailty)と呼ばれる脆弱因子モデルを提案する。この脆弱因子モデルでは、あるユニットで一人のメンバーの死亡時刻を与えたときのもう一人のメンバーのハザード比として定義される依存関数が脆弱因子の分布の仮定によって決定される。区分的ガンマ脆弱因子モデルでは、変量効果や脆弱因子が巢型構造をもつことによって、時間区間で依存関数が変化することを可能とする。このモデルは、区分的指数モデル(Breslow, 1974)やガンマ脆弱因子モデル(Clayton, 1978; Oakes, 1982)などのこれまでに提案されているモデルを特別な場合として含んでいる。提案された方法を例示するためにてんかんの家族性集積の研究に利用する。

"Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias (pp. 1088-1101)"

C.B. Begg and M. Mazumdar

「出版バイアスに関する順位相関検定の検出力特性」

出版バイアスを正確に評価することは、メタアナリシスを行う上で非常に重要である。従来、出版バイアスの存在を確認するには、一般的な方法として視覚的に確認するじょうご図(funnel-plot)が使用されている(じょうご図についての解釈は、Berlin, J.A., The use of meta-analysis in pharmacoepidemiology. In: Pharmacoepidemiology, 2nd ed., 525-547, John Wiley & Sons, 1994. に詳細に記述されている)。出版バイアスが存在する場合には、効果の大きさとその分散に相関が見られる。この事実にもとづいて、相関を検定するために定式化したものとして、調整済み順位相関検定を提案し、この検定の検出力特性をシミュレーションにより評価する。メタアナリシスに含める研究の数、選択メカニズムの性質、効果の推定値の分散の範囲、真の効果の大きさ、はすべて検定の検出力に影響を与えることが分かった。メタアナリシスに含める研究の数は、医学研究での代表値として25を、人文社会科学の代表値として75をシミュレーションで用いた。また、出版メカニズムに関しては、効果の検定結果に依存する場合と効果の大きさに依存する場合を考えた。以上の条件でシミュレーションを行った結果、75の研究を含む大規模なメタアナリシスでは、検定の検出力はかなり高く、25の研究を含む小規模なメタアナリシスでは、検出力が若干弱くなることが示された。しかしながら、検出力が低い場合でも、要約した効果の推定値が大きい場合には相対的にほとんどバイアスはなかった。それでもなお小規模メタアナリシスにおいては、注意を払って検定結果を解釈する必要がある。特に、検定で有意でないからといって、出版バイアスを無視することはできない。ここに提案した方法は、じょうご図を補完するための手順であり、メタアナリシスのための探索的な道具として有用

である。

萱沼 康 (山之内製薬)

“On Inconsistency of Breslow’s Estimator as an Estimator of the Hazard Rate in the Cox Model (pp. 1142-1145)”

D. Burr

「累積ハザードのBreslow推定量をハザードの推定量として用いることの非一貫性」

Coxの比例ハザードモデルにおいて、累積ハザード関数に対するBreslow推定量はよく知られている。また、この推定量はハザード関数の推定方法を提供しているものとして時折使われている。筆者は、このハザードの推定量に対する漸近的な結果を示し、証明を与えた。これによって、この推定量が一致推定量ではなく漸近的に不偏な推定量となっていることが示される。

藤井良宜 (宮崎大学教育学部)

Biometrics の要約 (Vol. 51, No. 1)

“Modelling Age-Specific Survival in Nesting Studies, Using a General Approach for Doubly-Censored and Truncated Data (pp. 51-60)”

D.M. Heisey and E.V. Nordheim

「二重打ち切りと切断のあるデータに対する一般的方法を用いた、巣の研究における年齢別生存率のモデル化」

巣の活用研究では、生物学者、特に鳥類学者は研究対象地域内の（卵を抱いた状態という意味で activeな）活動中の巣を探し出そうとする。これらの巣は後に少なくとも1度以上再調査されるが、鳥や巣へ影響を与えるためその回数は最小限に抑えられる。各調査では、生物学者により巣が壊れたあるいは放棄された状態 (failure) か、依然活動中であるか、または（通常孵化や巣立ちにより）本来の目的を達した状態にあるかどうか調べられる。こうした研究では活動中の巣のみが研究対象となるため、観察された巣のサンプルは左側切断によって通常偏りを持つ；さらに巣の初期状態（抱卵開始）と最終事象（巣の崩壊または放棄）の正確な日付けが不確かであるため、こ

でのデータは二重に打ち切られる。本論文はそのようなデータを解析するための一般的な2変量分割表の解析法を提示している。その方法では、弱い構造を持つステップ・スプライン・ハザードモデルを用いるが、このモデルでは、柔軟性は依然持ち続けたままで、厳密なノンパラメトリック法で出くわす推定可能性の問題を回避している。また、ここでの方法では、Heisey and Nordheim (1990) によって指摘された、Pollock and Cornelius (1988) のネスト・サバイバル法におけるバイアスの潜在的な原因を取り除いている。本論文では、提示された方法とこれに関連するAIDSの潜伏期間の分布を推定するために開発された手法との比較も行っている。

松浦正明 (広島大学原医研)

“Methods of Inference for Estimates of Absolute Risk Derived from Population-Based Case-Control Studies (pp. 182-194)”

J. Benichou and M.H. Gail

「地域ベースのケース・コントロール研究から疾病発生割合を推定する方法」

疾病発生割合（絶対リスク）は、年齢やその他のリスク要因を固定したもとの、一定期間中に特定の疾病を発生する確率である。Gail et al. (1989) は、地域ベースのケース・コントロールデータから疾病発生割合の点推定を行った。ここでは、ケース・コントロールデータによる相対リスクの推定値とコホートデータによる疾病発生率の推定値を結合している。Gail et al. は分散の推定値も与えたが、相対リスク推定のバラツキを考慮しただけであった。本論文では、相対リスクのバラツキ、ベースライン疾病発生率推定値のバラツキ、および両者の共分散、全てのバラツキを考慮した分散の推定値を与える。シミュレーションにより導いた分散の推定値と対応する信頼区間の妥当性を示す。提案した方法を Gail et al. と同じ地域ベースの乳がんのケース・コントロール研究に適用する。

佐藤俊哉 (統計数理研究所)

“Latent Variable Models for Clustered Ordinal Data (pp.268-275)”

「クラスター化された順序データに関する潜在変数モデル」

この論文では、多値で順序のある反応を複数持つようなデータについて共変量の効果を調べるために、潜在変数モデルによる分析法を提案している。複数の反応を持つことから、反応の間の相関を考慮に入れて分析することが必要であり、個々の反応を単独に分析しその結果を総合するだけでは不十分である。Liang and Zeger (1986), Zeger and Liang (1986), Prentice (1988) らの開発したGEEはそのような分析に対して一つの解決法を与えているが、反応の間の相関をどのようにとらえるかがポイントとなる。多値で順序をもつことから、その相関として Pearson の相関を使うことが考えられるが、クラスター内で反応の周辺分布が異なる場合には問題が多い。またオッズ比を用いて相関を表現することも考えられるが、この場合多くのオッズ比を用いなければならなくなり、なんらかの単純化が可能である場合を除き現実的な方法とはいえない。そこで、ここではQuら (1992) がクラスター化された二値データに関して開発した潜在変数モデルを拡張し、多値順序変数データの場合にGEEを適用する方法を提案している。この方法は、まず周辺分布についてカテゴリの累積確率に関して logistic, probit, extreme value モデルなどのモデルを仮定し GLMの場合と同様の共変量との対応づけを行なうにおいて、反応間の相関については2変量正規分布をもとにした潜在分布を利用して相関を導入しようとするものである。応用例としては、Tretinoin emollient クリームの有効性の評価例を紹介している。そこでは両腕 (2時点測定)、顔 (1時点測定) における効能 (4レベル) についてプラセボとの比較に関する分析例が示されている。また、このモデルによる分析法の性能に関するシミュレーション実験の結果も報告している。

越智義道 (大分大学工学部)

“An Implicitly Defined Parametric Model for Censored Survival Data and Covariates (pp. 249-258)”

S. Piantadosi and J. Crowley

「打ち切りと共変量のある生存データに暗に定義できるパラメトリックモデル」

パラメトリック生存関数はふつう時間や共変量で具体的に表現できる関数として定義されている。しかし、ある種の生存曲線を描くような簡単な微分方程式をいくつか考えることで、ある微分方程式が得られる。この微分方程式は生存関数が具体的に解けないにも関わらず、この結果で得られる生存関数は有用な性質を持っている。指数分布と一様分布の混成であり、計算上はその他の生存関数と同じように使うことができ、モデルのパラメータへの共変量の影響も直接的な方法で組み込むことができる。このモデルの導出と使用例を示す。

藤井良宜 (宮崎大学教育学部)

“Simple Test for the Hardy-Weinberg Law for HLA Data with No Observed Double Blanks (pp. 354-357)”

J.-m. Nam

「劣性形質が観測されなかったHLAデータでのHardy-Weinbergの法則の簡単な検定」

ヒトの適合抗原体の遺伝子座の集まりをHLAシステムといい、自己と非自己を識別する反応を支配している。どれだけ非自己を正確に認識できるかが、その生命体の維持にひいてはその主の保存にかかっている。このように多型性が本質的に働き、HLAシステムは多遺伝子座・多遺伝子から成り、アレルは互いに共優性である。医学的にも生物学的にも重要なテーマの一つで、生物統計学においても重要なテーマである (例えば「蛋白質 核酸 酵素」1994年39巻15号の特集IV “自己・非自己の識別” 参照)。

本論文はHLAデータから Hardy-Weinberg の法則の検定を考えている。検定すべき仮説は、表現型 $A_i, A_i A_j, O$ の確率が $p_i^2 + 2p_i r, 2p_i p_j, r^2$ と書ける。ここで、 p_i, r は $\sum p_i + r = 1$ となる遺伝子頻度で、この仮説の局外パラメータとなっている。表現型 $A_i, A_i A_j, O$ の観測数を n_i, n_{ij}, n_{oo} とする時、Bernsteinの推定量は $p_{Bi} = 1 - \sqrt{(1 - g_i)}$ で与えられる。ここで $g_i = (n_i + \sum_j n_{ij}) / N$ であり、 p_{Bi} は g_i の代わりに真値を代入して整

理すると p_i となるので、Fisher一致推定量であることが知られている。著者は検定統計量として X_c^2 を提案している。これはEguchi and Matsuura (1990)で考察した「Oが観測されなかった場合、従来の検定統計量 $X_D^2=D^2/V(D)$ (ここで $D=1-(\sum p_{Bi}+r_E)$, $r_E=n_{00}/N$)が大きな値となる」という経験的結果からヒントを得ている。その原因として、 p_{Bi} の漸近バイアスが $1/N$ の項で $1/r$ に比例すること、Oが観測されない時は r がゼロに近いと推測できること、が考えられる。これから g_i の代わりに $g_{ic}=N_{ri}/(N+.25)$ を用いた p_{Bic} と $r_{Ec}=(n_{00}+.25)/(N+.25)$ を考え、 $D_c=1-(\sum p_{Bic}+r_{Ec})$ から検定統計量 $X_c^2=D_c^2/V(D_c)$ を提案している。著者はDの漸近バイアスの主項 $O(1/N)$ が $r=0$ の近傍で振る舞いの悪さを消し去った D_c にもとづく X_c^2 を推奨している。

江口真透 (統計数理研究所)

関連学会等のお知らせ

第6回日本疫学会総会

日時:1996年1月25日(木)-26日(金)

場所:愛知県がんセンター

国際医学交流センター

参加費:5000円

連絡先:第6回日本疫学会総会事務局

〒464 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

愛知県がんセンター研究所疫学部内

TEL 052-762-6111 内線8852

FAX 052-763-5233

1995年度 第3回理事会議事録

日時:1995年4月22日(土) 12時~13時

場所:国立公衆衛生院 会議室

出席者:駒澤(会長), 魚井(会計), 佐藤(喬)(会計補佐), 高木(庶務), 上坂, 鶴飼, 大橋, 奥野, 越智, 折笠, 佐久間, 佐藤(俊), 柴田, 正法地, 丹後, 椿, 野澤, 林, 柳川, 吉村(以上, 理事), 芳賀(監事), 栗原(事務局)

1. 第2回理事会議事録の確認

前回の議事録について報告があり, 承認された。

2. 会費値上げ案について

1996年からIBS本部への送金が, 正会員が40ドルから45ドルへ, 学生会員が13ドルから15ドルに値上げされる予定である。学会の財政安定のために会費の値上げが必要である。しかし, 会費値上げのための臨時総会は開催しないことになった。

会費値上げは, 1997年度からとし, 1996年の総会に諮ることになった。会費値上げについては, ニュース・レター等で会員に知らせ, 総会に欠席する会員の委任状を総会開催前に提出してもらうことにした。なお, 値上げ額については, 今後検討することになった。

3. 計量生物セミナーについて

第1回計量生物セミナーのプロシーディングの購入希望者への販売価格を, 決めておく必要がある。上坂編集理事を中心に, 印刷部数とともに販売価格も, 早急に検討することになった。

4. 統計関連連合大会実行委員会について

駒澤会長から, 今後も年会や統研連での共通名簿作成などの活動を継続的に行うことについて説明がなされた。

会則の変更について

椿理事を中心に, 駒澤会長, 高木庶務理事で定数などの会則変更案を検討することにした

庶務担当理事 高木廣文

会計理事からのお知らせ

1996年度の会費の納入をお願い致します。本学会の会計年度は国際計量生物学会の会計年度に合わせて1-12月です。B会員およびC会員で, 会費を1年間未納にした会員は規定に従い雑誌Biometricsが届かなくなります。本学会の運営を健全にするためにも, これまでに会費を未納にしている会員は, 本年分と合わせ至急会費をご納入下さるようお願い致します。

開発途上国援助のための「特別会費」は, 会費に2,000円上乗せをお願い致します。なお, 特別会費を送金される場合にも通常の会費納入口座を利用し, 特別会費であることを通信欄に明記して下さい。詳しくは, ニュース・レター No.48 巻頭言をご覧ください。

会 費	1995年度	1994年度
A会員	3,500円	3,500円
B会員	8,000円	8,000円
C会員	4,500円	4,500円
特別会費*	2,000円	2,000円

*A, B, C会員会費に2,000円上乗せして下さい。

郵便振替口座：

00150-2-22365 日本計量生物学会

銀行振込口座：

第一勧業銀行飯田橋支店

普通 061-1499027

日本計量生物学会

または、

三和銀行 飯田橋支店

普通 624-3596166

日本計量生物学会

会計担当理事 佐藤喬俊, 魚井 徹

事務局からのお知らせとお願い

学会への連絡、問い合わせ等は下記事務局まで
 お願いします。また、所属、連絡先等に変更のあ
 った会員の方は、事務局まで御一報下さい。

ニュース・レター編集委員会からの お願い

編集委員会では会員からの原稿を募集していま
 す。国内・国外での関連学会への参加報告や印象
 記、海外での研究・活動状況などの報告を歓迎し
 ます。

ニュース・レターに掲載されているBiometrics
 掲載論文の日本語サマリー作成は、会員の方々の
 ボランティア活動に頼っています。編集委員会か
 ら要約の依頼がありましたら、ご多忙中とは思いま
 すが、御協力をよろしくお願い致します。

ニュース・レターを担当して5年になります
 が、ニュース・レターははたして読まれているの
 か? 疑問に思い調査したいと思います。この欄を
 読まれた方は、佐藤に会ったときに「チャペルヒ
 ルの空は青い」と言って下さい。結果は次号で報
 告いたします。

日本計量生物学会事務局 〒106 東京都港区南麻布4-6-7 統計数理研究所駒澤研究室内 TEL 03 (5421) 8738 栗原恵美子	編集委員会 佐藤俊哉, 越智義道, 林 邦彦 〒106 東京都港区南麻布4-6-7 統計数理研究所(佐藤) TEL 03 (5421) 8764 FAX 03 (3446) 1695
---	---