統計数理(2014)
第 62 巻 第 1 号 93–102

特集「疫学研究のデザインとデータ解析：最近の理論的展開と実践」
[研究詳解]

ペアワイズ条件付き尤度を用いた統計解析

藤井 良宜†

(受付 2013 年 9 月 3 日；改訂 2014 年 3 月 3 日；採択 3 月 4 日)

要　旨

層別分割表解析における共通オッズ比の簡便な推定量として，マンテル-ヘンセル推定量はよく知られている．この推定量は，単に簡便な推定量であるばかりでなく，比較的高い効率を持っている．その理由の一つとして，マンテル-ヘンセル推定量がペアワイズ条件付き尤度を用いて構成できる点が挙げられる．本論文では，マンテル-ヘンセル推定量とペアワイズ条件付き尤度法との関係を詳しく解説するとともに，その他にペアワイズ条件尤度を適用できる例を挙げながら，この方法の有効性について解説する．

キーワード：条件付き推定，オッズ比，マンテル-ヘンセル推定量，コホート内症例対照研究，カウンターマッチング．

1. はじめに

コンピュータ技術の向上や高速の最適化アルゴリズムの開発によって，大きなデータや複雑なモデルの解析が可能になってきている．特に，最尤推定法は確率モデルを特定することによって自動的に解析方法が決定でき，複雑なパラメトリックモデルの分析においては一つの有効な手段として用いられている．また，最尤法によって得られる推定量や検定法についてはよく調べられており，ある正則条件のもとでは一致性や漸近正規性，漸近有効性などのよい性質をもつことが知られている(たとえば，Lehmann, 1999 を参照)．その一方で，確率モデルが複雑になると仮定するモデルの違いが最尤推定量の値に大きく影響する場合もある．特に，データのサイズとともにパラメータ数が増大する場合には，一致性すらも保てない場合があることはよく知られている(Neyman and Scott, 1948)．

そのため，モデルを完全にパラメータを使って特定するのではなく，モデルの中のある種の構造の部分をパラメータで表現し，その他の部分は特定しない形のセミパラメトリックモデルが用いられることも多くなっている．生存時間解析における比例ハザードモデルがその一例である．セミパラメトリックモデルに対する解析においては，比例ハザードモデルでの部分尤度法のように，周辺尤度関数や条件付き尤度関数の積として与えられる関数を尤度関数の代わりに用いる方法がある．このような関数は，総称して複合尤度関数(composite likelihood function)と呼ばれている(たとえば，Lindsay, 1988; Varin et al., 2011 を参照)．本論文では，複合尤度関数の中でも，特に観測値のペアごとに条件付き分布を考えるペアワイズ条件付き尤度に焦点を当て，その特徴や有効性について詳しく解説する．ペアワイズ条件付き尤度は，層別分割表解析で用いられるマンテル-ヘンセル推定量が高い漸近効率を持つ理由の説明やその拡張を考える際に用いられたものである(Liang, 1987; Fujii and Yanagimoto, 2005)．第 2 節では，準備とし

† 宮崎大学 教育文化学部：〒 889–2192 宮崎県宮崎市学園木花台西 1–1

表 1. 第 k 層のデータ.

	B	$\overline{B}$	合計
A	X_{11k}	X_{12k}	X_{1+k}
$\overline{A}$	X_{21k}	X_{22k}	X_{2+k}
合計	X_{+1k}	X_{+2k}	N_k

てマンテル-ヘンセル推定量に関するこれまでの研究結果を概説する．そして，マンテル-ヘンセル推定量がペアワイズ条件付き尤度関数を用いて導かれることについて第 3 節で詳しく述べる．さらに，第 4 節では，2 標本問題においてペアワイズ条件付き尤度を定式化し，この尤度に基づく推定量の漸近的な性質について述べる．第 5 節では，ペアワイズ条件付き尤度を考えることができる 2 つの場合を例として取り上げ，ペアワイズ条件付き尤度法が推定方法の簡潔化やサンプリングデザインの制限の緩和につながることを示す．最後に，第 6 節では，ペアワイズ条件付き尤度法の今後の拡張の可能性や問題点について考える．

2. マンテル-ヘンセル推定量

表 1 のような層別 2×2 分割表を考える．ここで，k は層の番号を表すものとし，層ごとにこのような 2×2 分割表が与えられていることを表す．ただし，k は K 以下の自然数の値をとるものとする．

このような層別 2×2 分割表の解析の目的は，2 つの因子 A, B の関連を調べることにあり，その他の変数の影響を層別することで調整を行っている．2 つの因子 A, B の関連の強さを測る指標の 1 つにオッズ比があり，第 k 層のオッズ比 ψ_k は次の式で定義される．

$$\psi_k = \frac{E[X_{11k}X_{22k}]}{E[X_{12k}X_{21k}]}$$

2×2 分割表に対しては，データ収集の方法によってポアソン分布モデル，多項分布モデル，2 項分布モデル，非心超幾何分布モデルなどが考えられる(詳しくは，柳川, 1986 を参照)が，ここでは，確率分布モデルを明確に特定していないので一般的な表現を用いている．多項分布モデルを仮定する場合のように，$E[X_{11k}X_{22k}] = E[X_{11k}]E[X_{22k}]$ が成り立つ確率モデルも多いことを注意しておく．2 つの因子 A, B の全体的な関連を調べる際には，それぞれの層でのオッズ比が均一であるという仮定の下で，共通するオッズ比を推定する手法が用いられる．この場合の推定量としては，最尤推定量，条件付き最尤推定量，マンテル-ヘンセル推定量，重み付き最小二乗推定量が主に用いられている．最尤推定量は，行ごとに 2 項分布モデルを適用した際のオッズ比の最尤推定量として導かれることが多いが，確率分布モデルとして，各度数がポアソン分布に従うと仮定するポアソン分布モデルや各層の観測値の総数を固定する多項分布モデルにおいても，同じオッズ比の推定量が得られることはよく知られている(たとえば柳川, 1986)．最尤推定量は層の数を固定して，層ごとのデータの総数が大きくなるような漸近モデルでは漸近有効な推定量となるが，層の数が多くなる場合には局外母数の数が多くなり，一致性すら持たない場合がある．たとえば，症例対照研究で症例 1 人に対して対照を 1 人選択するような 1 対 1 マッチングの場合には，最尤推定量はオッズ比の 2 乗を推定することになる(Breslow, 1981)．

これに対して，層ごとに行の和と列の和の両方を条件付けた非心超幾何分布モデルを仮定した場合のオッズ比の最尤推定量は条件付き最尤推定量と呼ばれている．上に挙げた 3 つのモデルにおいても条件付き分布を考えることで非心超幾何分布を構成できるため，条件付き最尤推定量は漸近有効な推定量となる．条件付き最尤推定量は，各層でのデータの総数が大きくなる

場合だけでは無く，層の数を大きくした場合にも一致性を持つことなど，漸近的によい性質を持っている．

ところが，条件付き最尤推定量は各層でのデータの総数が大きい場合には計算の負荷が大きいため，簡便な推定量としてマンテル-ヘンセル推定量が用いられてきた(Mantel and Haenszel, 1959)．マンテル-ヘンセル推定量 $\hat{\psi}_{MH}$ は，次の式で与えられる．

$$\hat{\psi}_{MH} = \frac{\sum_{k=1}^{K} X_{11k}X_{22k}/N_k}{\sum_{k=1}^{K} X_{12k}X_{21k}/N_k} \tag{2.1}$$

マンテル-ヘンセル推定量については，比較的簡便に計算できることから 1980 年代に研究が活発に行われ，最尤推定量に比べて若干効率が落ちるものの，層の数を大きくした場合にも一致推定量となる(Breslow, 1981)などの漸近的な性質が示されてきた．また，層内である種の相関を持つデータに対しても一致推定量であること(Liang, 1985)なども示されている．

この推定量の良さに関しては，不偏な推定関数に基づく説明が行われることが多い．実際，推定関数を

$$g(\psi) = \sum_{k=1}^{K} \frac{1}{N_k}(X_{11k}X_{22k} - \psi X_{12k}X_{21k}) \tag{2.2}$$

と定義するとき，$g(\psi) = 0$ の解として，マンテル-ヘンセル推定量は与えられる．Davis(1985)では，この推定方程式に着目して，オッズ比が均一でない場合の推定方法を提案している．オッズ比の定義からもわかるように，この推定関数はオッズ比 ψ やその他のパラメータの値にかかわらず期待値が 0 であり，不偏な推定関数となることがわかる．この不偏性がマンテル-ヘンセル推定量のさまざまな確率モデルでの一致性を導いていると考えられる．さらに，各層の重みとして付けられている $1/N_k$ については，Yanagimoto(1990)において共通オッズ比が 1 の場合の局所最適な重みとしてうまく説明されている．

3. ペアワイズ条件付き尤度によるマンテル-ヘンセル推定量の解釈

マンテル-ヘンセル推定量のベースになっている各層での推定関数

$$X_{11k}X_{22k} - \psi X_{12k}X_{21k}$$

については，単なる形のシンプルさだけではない特徴を持っている．ここでは，Fujii and Yanagimoto(2005)に基づいて，ペアワイズ条件付き尤度を使ったこの推定関数の解釈について述べる．

第 k 層のデータに対して，行和である X_{1+k} および X_{2+k} を条件付けた 2 項分布モデルを考える．$Y_1, Y_2, \ldots, Y_{X_{1+k}}$ を第 k 層で因子 A をもつ個体 X_{1+k} 人に対してそれぞれが因子 B をもつかどうかを表す 2 値変数とする．すなわち，Y_i は因子 B をもてば 1，もたない，すなわち $\overline{B}$ であれば 0 をとる変数とする．本来であれば，Y は層 k ごとに異なるので，層に関する添え字をつけるべきであるが，この節では説明を簡単にするために，省略することにする．同様に，$Z_1, Z_2, \ldots, Z_{X_{2+k}}$ は因子 A をもたない個体 X_{2+k} 人が因子 B をもつかどうかを表す 2 値変数とする．今，$Y_1, Y_2, \ldots, Y_{X_{1+k}}$ は独立で，$P(Y_i = 1) = p_1$ であり，$Z_1, Z_2, \ldots, Z_{X_{2+k}}$ は独立で，$P(Z_j = 1) = p_2$ であると仮定する．このとき，オッズ比は $\psi = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)}$ と表される．今，Y_i と Z_j を一つずつ選び，$Y_i + Z_j$ を条件付けたときの Y_i の分布を考える．$Y_i + Z_j$ が 0 や 2 の場合には Y_i は一意に決まるので，条件付き確率は必ず 1 となる．$Y_i + Z_j = 1$ の場合には，

$$P(Y_i = 1 | Y_i + Z_j = 1) = \frac{\psi}{1+\psi} \tag{3.1}$$

となり，この分布はオッズ比 ψ にのみ依存する．Y_i と Z_j のペアごとにこのような条件付き尤度 $L_{i,j}(\psi)$ を求め，その積をとった

$$\prod_{i=1}^{X_{1+k}} \prod_{j=1}^{X_{2+k}} L_{i,j}(\psi)$$

をペアワイズ条件付き尤度（pairwize conditional likelihood）と呼ぶことにする．この尤度に基づいてスコア関数を計算すると

$$\sum_{i=1}^{X_{1+k}} \sum_{j=1}^{X_{2+k}} \frac{Y_i(1-Z_j)-\psi Z_j(1-Y_i)}{\psi(1+\psi)} \tag{3.2}$$

$$= \frac{X_{11k}X_{22k}-\psi X_{12k}X_{21k}}{\psi(1+\psi)} \tag{3.3}$$

となる．このスコア関数はマンテル-ヘンセル推定量の推定関数を $\psi(1+\psi)$ で割ったものである．ただし，分母の $\psi(1+\psi)$ は，推定関数から取り除いてもオッズ比の推定には影響を与えないので，ペアワイズ条件付き尤度に基づいてマンテル-ヘンセル推定量を導くことができることがわかる．

4. ペアワイズ条件付き最尤推定量の漸近的性質

ここでは，ペアワイズ条件付き尤度に基づく推定量の漸近的性質について考える．2 標本問題を考える．2 つの群の結果を $Y_1, Y_2, \ldots, Y_m$ と $Z_1, Z_2, \ldots, Z_n$ とする．このとき，ペアワイズ条件付き尤度は，次のような形で与えられる．

$$\prod_{i=1}^{m}\prod_{j=1}^{n} P(Y=y_i|Y_i+Z_j=y_i+z_j) \tag{4.1}$$

Y や Z の分布については，マンテル-ヘンセル推定量の場合には 2 値分布を考えていたが指数型分布族のようにもっと一般的な分布を考えても構わない．ただし，連続型分布を考える場合には，条件付き確率の代わりに条件付き密度関数を考えるものとする．$P(Y=y_i|Y_i+Z_j=y_i+z_j)$ は母数 θ にのみ依存しており，研究の目的は θ の推定にあるものと仮定する．Y や Z の分布は必ずしも θ だけを母数とする必要はなく，その他の母数 δ を含んでいてもよいものとする．説明を簡単にするために，θ は 1 次元の母数とする．

ここで，

$$g_{i,j}(\theta) = \frac{d}{d\theta}\log P(Y=y_i|Y_i+Z_j=y_i+z_j) \tag{4.2}$$

と表すと，スコア関数は次のように表すことができる．

$$g(\theta) = \sum_{i=1}^{m}\sum_{j=1}^{n} g_{i,j}(\theta) \tag{4.3}$$

このスコア関数を 0 にする母数 θ の値を，推定量 $\hat{\theta}$ とし，これをペアワイズ条件付き最尤推定量と呼ぶ．

今，$m/(n+m)=\pi$ を保ちながら $n,m\to\infty$ とするとき，ある条件のもとで $\hat{\theta}$ は漸近的に正規分布に従い，

$$\sqrt{n+m}(\hat{\theta}-\theta) \to N(0, V(\theta,\delta)) \tag{4.4}$$

表 2. 遺伝子型の分布.

遺伝子型	AA	Aa	aa
度数	x	y	z

となる．ここで，$N(\mu, \sigma^2)$ は平均 μ, 分散 σ^2 の正規分布を表すものとし，$V(\theta, \delta)$ は次のように与えられる．

$$V(\theta,\delta) = \frac{\pi Cov(g_{1,1}(\theta), g_{2,1}(\theta)) + (1-\pi) Cov(g_{1,1}(\theta), g_{1,2}(\theta))}{\pi(1-\pi)E\left[\frac{d}{d\theta}g_{1,1}(\theta)\right]^2} \tag{4.5}$$

Fujii and Yanagimoto (2005) では，Y や Z の分布に対して指数型分布族を仮定して，上の漸近分散を導いている．

5. ペアワイズ条件付き尤度の適用例

マンテル-ヘンセル推定量をペアワイズ条件付き尤度を用いて導出できることを説明した．このようにペアワイズ条件付き尤度を用いる利点として次の 2 つが考えられる．一つ目は条件付き推定において必要とされる計算の負荷を軽減し，シンプルな推定方法を導くことができる点である．そして，局外母数を取り除くために条件付き分布を考える場合が多いが，その条件付けを有効にするためにデータ収集に制限を掛ける場合がある．もう一つの利点は，ペアワイズ条件付き尤度を考えることによって，この制限を少なくし，柔軟なデータ収集法を扱えるようにできる点である．この節では，この 2 つの利点を示す例を一つずつ紹介する．

5.1 ハーディ-ワインバーグ平衡からのずれの推定

ある集団での 2 つの対立遺伝子 A, a をもつ遺伝子型 AA, Aa, aa の度数が表 2 で与えられている．ここでは，(x, y, z) の分布として，それぞれの確率が p_1, p_2, p_3 である多項分布を仮定する．p_1, p_2, p_3 が，あるパラメータ p を用いて

$$p_1 = p^2, p_2 = 2p(1-p), p_3 = (1-p)^2$$

で表されるとき，この集団はハーディ-ワインバーグ平衡の状態にあるという．遺伝子解析を行う際には，データを入手した集団がこの平衡状態にあるかどうかという点が問題となる場合があり，医学雑誌の中には，この平衡条件のチェックを義務付けているものもある．そこで，この平衡状態にあるかどうかを調べるために

$$\psi = \frac{p_2^2}{4p_1p_3}$$

というパラメータを導入し，この ψ の推定問題を考える．この場合も 2×2 分割表の場合と同様にパラメータ空間は 2 次元であり，ψ 以外の局外母数が一つ存在する．しかし，$n = x + y + z$ とし，$2x + y$ を条件付けたときの y の分布を考えると

$$P(y|2x+y=t) = \frac{\begin{pmatrix} & n & \\ x & y & z \end{pmatrix}(2\sqrt{\psi})^y}{\sum_i \begin{pmatrix} & n & \\ \frac{t-i}{2} & i & n-\frac{t+i}{2} \end{pmatrix}(2\sqrt{\psi})^i}$$

となり，ψ にのみ依存し，局外母数を除外した推定が可能となる（Haldane, 1954）．ただし，データ数が大きい場合には条件付き分布の計算は厄介である．そこで，マンテル-ヘンセル推定量の場合と同様にペアワイズ条件付き尤度を構成してみよう．この場合には 2 標本問題ではないため，n 人の中から個体 i と個体 j を選び，この 2 人だけで表 2 と同様の表を作成する．その時の 3 つの度数を x_{ij}, y_{ij}, z_{ij} とする．この表に対して $2x_{ij}+y_{ij}$ を条件付けると $2x_{ij}+y_{ij}=2$ のときだけ意味のある確率となり，条件付きスコア関数は

$$\frac{y_{ij}(y_{ij}-1)-4\psi x_{ij}z_{ij}}{2\psi(1+2\psi)}$$

となる．この条件付きスコア関数をすべての i, j の組み合わせで和をとることによって

$$\frac{y(y-1)-4\psi xz}{2\psi(1+2\psi)}$$

という不偏な推定関数を構成できる．実際に Olson and Foley（1996）ではこの推定関数を用いて，層別されたデータに対する共通する ψ の推定方法が提案されている．

5.2 コホート内症例対照研究におけるカウンターマッチングデザイン

まず，コホート研究を考える．コホートに属する個体 i の生存時間を T_i とし，その個体が共変量ベクトル z_i を持つときの時刻 t でのハザード関数 $\lambda(t|z_i)$ に対して，比例ハザードモデル

$$\lambda(t|z_i)=\lambda_0(t)\exp(\beta^T z_i)$$

を仮定する．ただし，$\lambda_0(t)$ は未知の非負関数であり，β は z_i と同じ次元を持つ母数ベクトルとする．生存時間解析ではすべての個体が必ずしも死亡まで観測されるわけではないため，共変量を与えたときに生存時間 T_i とは独立な打ち切り時間を C_i とし，$T_i<C_i$ のときだけ死亡が観測されるものとする．$t_{(1)}\le t_{(2)}\le\cdots\le t_{(K)}$ を死亡が発生した時刻を表すものとし，時刻 $t_{(k)}$ において死亡した個体を i_k とする．また，その時刻 $t_{(k)}$ 以前に死亡も打ち切りも観測されていない個体の集合を時刻 $t_{(k)}$ におけるリスクセットと呼び，R_k で表すものとする．

コホート研究では，死亡に関連するすべての共変量は観測されているものと仮定している．しかし，実際には必ずしもすべての共変量が観測されているわけではなく，追加となる情報を収集する必要がある場合もある．そのような場合に用いられる研究デザインの一つが，コホート内症例対照研究である（Thomas, 1977）．ここでは，簡単のため 2 次元の共変量 $z_i=(z_{1,i}, z_{2,i})$ のうち，主要な曝露要因 $z_{1,i}$ はコホート全体で観測されており，$z_{2,i}$ は観測されていないものとする．そこで，コホート内で症例対照研究を行い，症例あるいは対照として選ばれた個体に対してのみ $z_{2,i}$ は観測されているものとする．

この場合には，$z_{1,i}$ は曝露変数であるため，一般の症例対照研究のように $z_{1,i}$ でマッチングを行うと，曝露効果の推定が難しくなる．逆に，できるだけ症例とは曝露変数が異なるような対照を集める必要があるだろう．その一つの方法が，Langholz and Borgan（1995）によって提案されたカウンターマッチング法である．

この方法では，まずコホート全体を $z_{1,i}$ によって層別し，各死亡発生時点において層ごとに $z_{2,i}$ を観測する個体数，すなわち症例と対照を合わせた数，をあらかじめ決定する．第 ℓ 層で観測する個体数を m_ℓ で表すと，時刻 $t_{(k)}$ での症例 i_k に対して，i_k の属する層 $\ell(i_k)$ からは $(m_{\ell(i_k)}-1)$ 人の対照を無作為に選び，それ以外の層 ℓ からは m_ℓ 人の対照を選ぶ．この選ばれた症例と対照に関してのみ，$z_{2,i}$ の情報を収集する．このデザインでは，カウンターマッチングとはいっても，いつも症例と異なる対照だけを選択しているわけではない．たとえば，2 つの曝露カテゴリーがあり，1 人の症例に対して対照を 3 人選択する場合でも，対照 3 人をすべて

症例とは別のカテゴリーから選ぶことはできない．それは，このようなサンプリング法をとると，共変量 $z_{1,i}$ の情報だけで，どの個体が症例であるのかはっきりしてしまうからである．これは，これから述べる部分尤度法による解析方法と密接に関わっている．カウンターマッチング法についての詳細については，藤井 他(2007)にまとめられている．

部分尤度法は，Langholz and Borgan(1995)で提案されたカウンターマッチングデザインに対する解析方法である．基本的なアイデアは比例ハザードモデルで用いられる方法と同じである．時刻 $t_{(k)}$ における症例と対照によって構成される集合を観測リスクセットと呼び，$\tilde{R}_k$ と表す．さらに，各個体 i に対して時刻 $t_{(k)}$ において i の属する層を $\ell(i)$ とし，$w_i(t_{(k)}) = n_{\ell(i)}(t_{(k)})/m_{\ell(i)}$ とする．ただし，$n_\ell(t)$ は時刻 t において層 ℓ に属する観測リスクセットの要素の数を表すものとする．このとき，各死亡発生時点で，「観測リスクセット $\tilde{R}_k$ の中のある個体が死亡する」という条件の下で，個体 i_k が死亡する条件付き確率を計算し，その積を取ったものを部分尤度とする．すなわち，

$$L(\beta) = \prod_k \left[\frac{\exp\{\beta' z_{i_k}(t_{(k)})\} w_{i_k}(t_{(k)})}{\sum_{j \in \tilde{R}_k} \exp\{\beta' z_j(t_{(k)})\} w_j(t_{(k)})} \right] \tag{5.1}$$

となる．この部分尤度は，通常の尤度と同様に取り扱うことができる．たとえば，この尤度を最大にする母数 β を推定量とするとき，この推定量が漸近正規性を持つことは，点過程に基づいて Borgan et al.(1995)で示されている．

部分尤度法では，まずすべての共変量を条件付けを行ったうえで，さらに「観測リスクセット $\tilde{R}_k$ の中のある個体が死亡する」という条件を付けて尤度を構成している．そのため，対照を症例とは異なる層からすべて選択すると，リスクセットの共変量の情報だけで，どの個体が症例であるのかが特定され，尤度が意味をなさない．そのため，症例と対照の数の合計があらかじめ決められた値をとるように対照を選んでいるのである．このように，部分尤度法を用いることによって，対照のサンプリング方法に制限がかかっていることになる．この制約を少なくするために，ここでは Liang(1987) や Fujii and Yanagimoto(2005)のアイデアを用いて，ペアワイズ条件付き尤度によるカウンターマッチングデザインの解析方法を考えてみよう．各死亡時刻 $t_{(k)}$ において，$\tilde{R}_k$ の中から，1 人の対照 j を選ぶ．この対照 j と症例 i_k のペアに対して，「この 2 人の個体 i_k と j が $\tilde{R}_k$ に属し，どちらか一方が症例である」という条件の下で，i_k が症例となる条件付き確率を計算すると，

$$\frac{\exp\{\beta' z_{i_k}(t_{(k)})\} w_{i_k}(t_{(k)})}{\exp\{\beta' z_{i_k}(t_{(k)})\} w_{i_k}(t_{(k)}) + \exp\{\beta' z_j(t_{(k)})\} w_j(t_{(k)})} \tag{5.2}$$

となる．さらに，$\tilde{R}_k$ に属するすべての対照について上の条件付き確率の積をとることで次のような尤度を構成する．

$$\prod_{j \in \tilde{R}_k - \{i_k\}} \frac{\exp\{\beta' z_{i_k}(t_{(k)})\} w_{i_k}(t_{(k)})}{\exp\{\beta' z_{i_k}(t_{(k)})\} w_{i_k}(t_{(k)}) + \exp\{\beta' z_j(t_{(k)})\} w_j(t_{(k)})} \tag{5.3}$$

通常の尤度関数と同様に，この尤度関数の対数を β で微分することで，次の推定関数を得る．

$$S_k(\beta) = \sum_{j \in r_k - i_k} \{z_{i_k}(t_{(k)}) - z_j(t_{(k)})\} \left\{ \frac{\exp\{\beta' z_j(t_{(k)})\} w_j(t_{(k)})}{\exp\{\beta' z_{i_k}(t_{(k)})\} w_{i_k}(t_{(k)}) + \exp\{\beta' z_j(t_{(k)})\} w_j(t_{(k)})} \right\} \tag{5.4}$$

上の式の右辺の各項はすべて不偏な推定関数であるから，和をとっても不偏な推定関数である．さらに，すべての死亡時刻における推定関数 $S_k(\beta)$ の和を計算し，

$$W(\beta) = \sum S_k(\beta) \tag{5.5}$$

を最終的な β の推定関数とし，$W(\beta)=0$ の解 $\hat\beta$ を β の推定量とする．このとき，$\hat\beta$ の分散は，

$$\frac{\sum_k S_k(\hat\beta)^2}{\left\{\sum \frac{\partial}{\partial\beta} S_k(\hat\beta)\right\}^2} \tag{5.6}$$

によって推定することができる．

この方法では，2 つのペアの間でしか条件を付けていない．そのため，対照を症例とは異なる層から選択してもどちらが症例であるのかを特定はできず，尤度を構成できるのである．そのため，Langholz and Borgan（1995）で提案されたカウンターマッチングデザイン以外にももっとさまざまな対照の選び方が可能となる．このように，ペアワイズ条件付き尤度を用いることによって，さまざまな対照の選び方が可能となるのである．カウンターマッチング法は，これまでマッチングを主に用いてきた人々にとっては，直感的にはわかりづらい点もあることが指摘されている（Cologne, 1997）．上のように，さまざまな形の対照の選択方法を用いることによって，カウンターマッチング法の意味についても理解を得ることができるようになるのではないだろうか．

6. おわりに

局外母数が存在する推定問題では，局外母数の影響を取り除く一つの手段として条件付き尤度が用いられることがある．しかし，条件付き尤度の計算はデータのサイズが大きくなるにしたがって，その負荷が大きくなる傾向がある．ペアワイズ条件付き尤度は，そのような場合に簡潔な推定法を構成する手段を与えてくれる．第 4 節では指数型分布族を中心に考えているが，第 5 節で取り上げているように比例ハザードモデルのようなセミパラメトリックモデルにおいても，うまく条件付けを行うことによってペアワイズ条件付き尤度を用いることができる場合もある．

また，ペアにおいて条件付けを行っているため，Liang（1985）で示されている，マンテル-ヘンセル推定量が相関を持つデータに対してロバストであるという性質も，その他の応用例でも適用できる可能性は高い．

曝露変数による層別サンプリングで示したように，複雑なサンプリング方法に対しても対応できる可能性が高い点もペアワイズ条件付き尤度の特徴である．たとえば，症例対照研究においては，連続変数によるマッチングを考えるとき，症例に対してどの個体を対照とするのか，という問題があり，最適なマッチング法についても研究が行われている（Cologne and Shibata, 1995）．しかし，ペアワイズ条件付き推定を考えるのであれば，同じ個体が複数の症例に対して対照となっても一致推定量を導くことができるので，もっと柔軟な対照の選択が可能になることが期待できる．

このように，ペアワイズ条件付き尤度法は，複雑なデザインであってもパラメータの推定については簡便な推定方法を導いてくれるが，その分散の推定については，まだまだ課題も多い．この点については，今後研究を進めていく必要があるであろう．

謝　辞

本論文を執筆するに当たり，多くの大変有益なコメントを下さった 2 名の査読者と編集委員の先生方に心から感謝申し上げます．

参 考 文 献

Borgan, Ø., Goldstein, L. and Langholz, B. (1995). Methods for the analysis of sampled cohort data in the Cox proportional hazards model, *Annals of Statistics*, **23**, 1749–1778.

Breslow, N. E. (1981). Odds ratio estimators when data are sparse, *Biometrika*, **68**, 73–84.

Cologne, J. B. (1997). Counter-intuitive matching, *Epidemiology*, **8**, 227–229.

Cologne, J. B. and Shibata, Y. (1995). Optimal case-control matching in practice, *Epidemiology*, **6**, 271–275.

Davis, L. J. (1985). Generalization of the Mantel-Haenszel estimator to non-constant odds ratio, *Biometrics*, **41**, 187–220.

Fujii, Y. and Yanagimoto, T. (2005). Pairwise conditional score functions: A generalization of the Mantel-Haenszel estimator, *Journal of Statistical Planning and Inference*, **128**, 1–12.

藤井良宜, ジョン・コローン, 和泉志津恵(2007). サンプリングデザイン：カウンターマッチング, 計量生物学, **28**, 47–58.

Haldane, J. (1954). An exact test for randomness of mating, *Journal of Genetics*, **52**, 631–635.

Langholz, B. and Borgan, Ø. (1995). Counter-matching: A stratified nested case-control sampling method, *Biometrika*, **82**, 69–79.

Lehmann, E. L. (1999). *Elements of Large-sample Theory*, Springer-Verlag, New York.

Liang, K.-Y. (1985). Odds ratio inference with dependent data, *Biometrika*, **72**, 678–682.

Liang, K.-Y. (1987). Extended Mantel-Haenszel estimating procedure for multivariate logistic regression models, *Biometrics*, **43**, 289–299.

Lindsay, B. (1988). Composite likelihood methods, *Contemporary Mathematics*, **80**, 220–239.

Mantel, N. and Haenszel, W. (1959). Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease, *Journal of the National Cancer Institute*, **22**, 719–748.

Neyman, J. and Scott, E. L. (1948). Consistent estimates based on partially consistent observations, *Econometrica*, **16**, 1–32.

Olson, J. M. and Foley, M. (1996). Testing for homogeneity of Hardy-Weinberg disequilibrium using data sampled from several population, *Biometrics*, **52**, 971–979.

Thomas, D. C. (1977). Addendum to a paper by F. D. K. Liddel, J. C., McDolad and D. C. Thomas, *Journal of the Royal Statistical Society, Series A*, **140**, 483–485.

Varin, C., Reid, N. and Firth, D. (2011). An overview of composite likelihood methods, *Statistica Sinica*, **21**, 5–42.

柳川 堯(1986).『離散多変量データの解析』, 共立出版, 東京.

Yanagimoto, T. (1990). Combining moment estimators of a parameter common through strata, *Journal of Statistical Planning and Inference*, **25**, 187–198.

Statistical Analysis Using Pairwise Conditional Likelihood Methods

Yoshinori Fujii

Faculty of Education and Culture, University of Miyazaki

Mantel-Haenszel estimators are well-known to the estimator for common odds ratio in the stratified contingency tables. It is not only simple estimator but also it has high efficiency. The reason why the estimator are preferable is that it can be constructed by using the pairwise conditional estimating functions. In this paper we described usefulness of the pairwise conditional likelihood methods. We provide the relationship between Mantel-Haenszel estimator and the pairwise conditional method. We also show two examples which can be applied the pairwise conditional likelihood methods.

Key words: Conditional estimation, odds ratio, Mantel-Haenszel estimator, nested case-control study, counter-matching.