

一般化推定方程式

野間 久史

統計数理研究所

2020年11月9日

昭和大学 第11回実践臨床統計学セミナー

e-mail: noma@ism.ac.jp

URL: <http://www.ism.ac.jp/~noma/>

1

THE LANCET
Global Health

Log in Register

ARTICLES | VOLUME 5, ISSUE 4, P428-438, APRIL 03, 2017

Mobile phone-delivered reminders and incentives to improve childhood immunisation coverage and timeliness in Kenya (M-SIMU): a cluster randomised controlled trial

Dustin G Gibson, PhD, Benard Ochieng, MS, E Wangeci Kagucia, MHS, Joyce Were, BSc, Kyla Hayford, PhD, Prof Lawrence H Moulton, PhD, et al. Show all authors

Open Access • Published: April, 2017 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30072-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30072-4)

Check for updates

Open access funded by Bill & Melinda Gates Foundation

PDF (568 KB) Figures Save Share Reprints Request

PlumX Metrics

Summary

Introduction

Methods

Results

Discussion

Supplementary

Material

References

Article info

Figures

Summary

Background

As mobile phone access continues to expand globally, opportunities to deliver health services and improve vaccine coverage. We aim to evaluate whether monetary incentives can improve immunisation uptake in Kenya.

Methods

In this cluster-randomised controlled trial, villages were randomised to either receive a 75 Kenya Shilling (KES) incentive, and SMS plus 200 KES (85 KES) incentive, or no incentive. Participants in incentive groups, additionally, received money if their child was timely immunised (immunisation within 2 weeks of the due date). Caregivers and interviewers were not masked. The primary outcome was the proportion of fully immunised children (receiving BCG, three doses of polio vaccine, three doses of pentavalent vaccine, and measles vaccine) by 12 months of age.

The proportion of fully immunised children (receiving BCG, three doses of polio vaccine, three doses of pentavalent vaccine, and measles vaccine) by 12 months of age constituted the primary outcome and was analysed with log-binomial regression and **Generalized Estimating Equations to account for correlation within clusters.**

2

[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(17\)30072-4/](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(17)30072-4/)

一般化推定方程式とは？

- ▶ 臨床研究・疫学研究では、しばしば独立性（相関ゼロ）を仮定できないデータの解析を行う必要がある
- ▶ クラスタランダム化比較試験では、共通の治療法を割り付けられた村の全員が「同じ村に住んでいる」という属性から、類似した、相関を持つアウトカムを示す傾向がある（類似した生活習慣，社会経済的属性，教育水準，遺伝的特徴，etc）
- ▶ 一般化推定方程式は、線形回帰モデル、ロジスティック回帰モデル、ポアソン回帰モデルを一般化して、相関を持つ非独立なデータの解析を行うための方法である

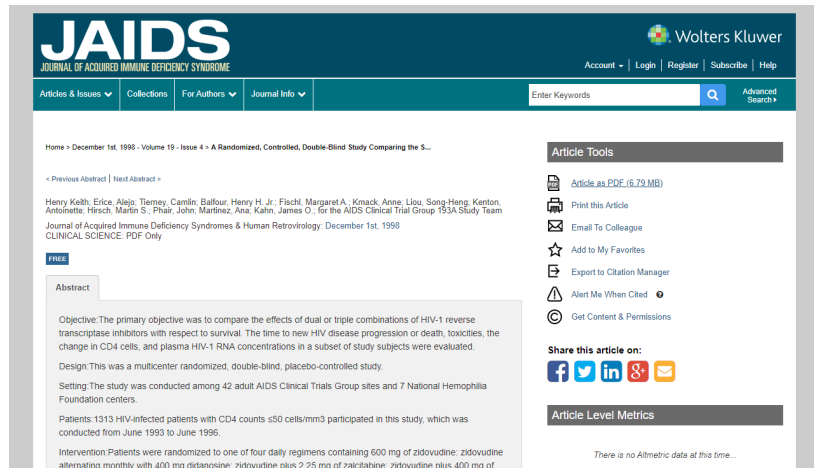
3

クラスター構造を持つ非独立なデータ

- ▶ クラスタランダム化比較試験
 - ▶ 地域や村・家族、学校などを単位として、ランダムに処置の割り付けを行う「クラスターの単位」のランダム化比較試験
- ▶ 経時的繰り返し測定データ
 - ▶ 同一個人に、複数時点で繰り返しアウトカムの測定を行う研究
 - ▶ 「個人」が「クラスターの単位」となった「複数時点のデータ」が測定される

4

ACTG193A試験



https://journals.lww.com/jaids/Abstract/1998/12010/A_Randomized,_Controlled,_Double_Blind_Study.4.aspx

5

ACTG193A試験

- ▶ AIDS Clinical Trials Group (ACTG) によって、1990年代に米国で行われた臨床試験 (Henry et al., 1993)
- ▶ 1313人の参加者に対して、4種類の逆転写酵素阻害剤の併用療法・交替療法をランダムに割り付け
- ▶ 各個人に、8, 16, 24, 32週時点でのCD4細胞数が経時的繰り返し測定データとして測定されている
- ▶ ここでは、Zidovudine, Didanosine, Nevirapineの3剤併用群 (n=300) とそれ以外の2剤併用・交替療法の3群 (n=979) を比較することとする

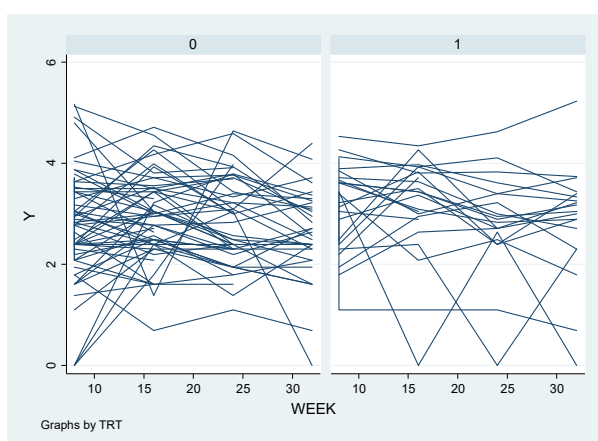
6

log(CD4+1) のデータの時点ごとの要約

	追跡開始時点	8週目	16週目	24週目	32週目
3剤併用群 (n=330)					
欠測	—	22	50	84	122
(%)	—	(6.7%)	(15.2%)	(25.5%)	(37.0%)
平均	2.83	3.27	3.25	3.06	2.99
標準偏差	0.96	1.13	1.17	1.14	1.23
Otherwise (n=979)					
欠測	—	100	164	263	413
(%)	—	(10.2%)	(16.8%)	(26.9%)	(42.2%)
平均	2.94	2.93	2.86	2.73	2.67
標準偏差	0.90	1.13	1.10	1.07	1.06
P値 (t検定)	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

7

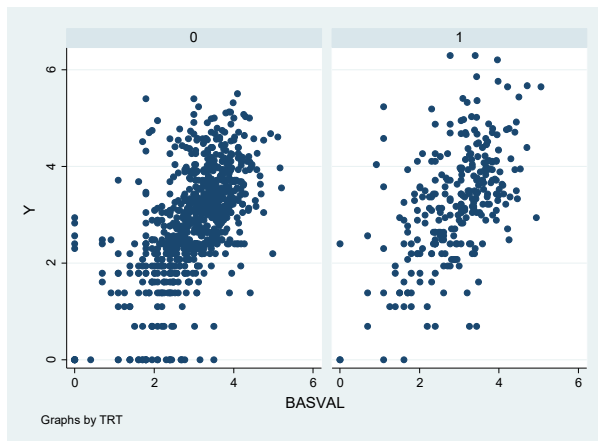
経時測定データの分布を見てみよう！



個人ごとに、CD4細胞数の数値は、
全時点を通じて、値の大きさのレベルや
推移の傾向が異なる

8

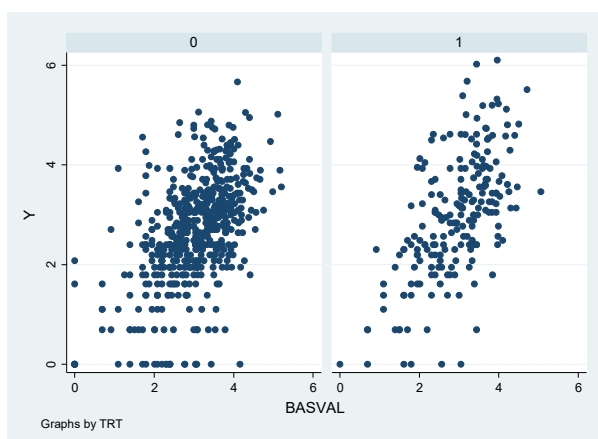
経時測定データの分布を見てみよう！



ベースライン時点と16週時点でのCD4細胞数には、各個人内で、強い相関がある
(ベースライン時点で大きな値をとっている個人は、16週時点でも大きな値をとる傾向がある)

9

経時測定データの分布を見てみよう！



ベースライン時点と32週時点でのCD4細胞数にも、各個人内で、強い相関がある
(ベースライン時点で大きな値をとっている個人は、32週時点でも大きな値をとる傾向がある)

10

IMPORTプロシジャによるデータの読み込み

```
proc import out=work.actg
datafile = "C:\SAS2\actg193a.csv"
dbms = csv replace;
getnames = yes;
datarow = 2;
run;
```

proc importで、CSV形式のデータファイルを読み込むことができます。(Cドライブ直下に "SAS2" というフォルダを作っていたと、以後の実習でも、プログラムの改変なしに、配布したコードでそのままデモを実行することができます。)

11

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1	PATIENT	VISIT	WEEK	TRT	THERAPY	AGE	GENDER	BASVAL	Y	y						
2	1	1	8	0	OTHERS	36 4271 M	3 1354942	3 0445224	0							
3	1	2	16	0	OTHERS	36 4271 M	3 1354942	2 7725887	0							
4	1	3	24	0	OTHERS	36 4271 M	3 1354942	2 8332133	0							
5	1	4	32	0	OTHERS	36 4271 M	3 1354942	3 2188758	0							
6	2	1	8	1	3COMB	47 8467 M	3 068053	3 8918203	0							
7	2	2	16	1	3COMB	47 8467 M	3 068053	3 9702919	0							
8	2	3	24	1	3COMB	47 8467 M	3 068053	3 6109179	0							
9	2	4	32	1	3COMB	47 8467 M	3 068053	3 3322045	0							
10	4	1	8	0	OTHERS	36 5969 M	4 1190372	4 1108739	0							
11	4	2	16	0	OTHERS	36 5969 M	4 1190372	4 7095302	0							
12	4	3	24	0	OTHERS	36 5969 M	4 1190372	4 1588831	0							
13	4	4	32	0	OTHERS	36 5969 M	4 1190372	2 8332133	1							
14	5	1	8	0	OTHERS	35 948 M	3 583519	3 4339872	0							
15	5	2	16	0	OTHERS	35 948 M	3 583519	3 4339872	0							
16	5	3	24	0	OTHERS	35 948 M	3 583519	3 7135721	0							
17	5	4	32	0	OTHERS	35 948 M	3 583519	3 0445224	0							
18	6	1	8	0	OTHERS	38 3956 M	2 3978953	2 3978953	0							
19	6	2	16	0	OTHERS	38 3956 M	2 3978953	2 3978953	0							
20	6	3	24	0	OTHERS	38 3956 M	2 3978953	3 0445224	0							
21	6	4	32	0	OTHERS	38 3956 M	2 3978953	0	1							
22	7	1	8	0	OTHERS	45 0815 M	2 3978953	3 7135721	0							
23	7	2	16	0	OTHERS	45 0815 M	2 3978953									
24	7	3	24	0	OTHERS	45 0815 M	2 3978953									
25	7	4	32	0	OTHERS	45 0815 M	2 3978953									
26	8	1	8	0	OTHERS	37 1992 M	2 7725887	2 3978953	0							
27	8	2	16	0	OTHERS	37 1992 M	2 7725887	3 0445224	0							
28	8	3	24	0	OTHERS	37 1992 M	2 7725887	2 4849067	0							
29	8	4	32	0	OTHERS	37 1992 M	2 7725887	2 3978953	0							

12

ACTG193A

- ▶ PATIENT: 患者のID
- ▶ WEEK: 測定時点 (週 ; =8,16,24,32)
- ▶ TRT: 治療群 (3剤併用群=1, それ以外=0)
- ▶ AGE: 年齢 (歳)
- ▶ GENDER: 性別 (M or F)
- ▶ BASVAL: 試験開始時点でのCD4細胞数 (対数変換済)
- ▶ Y: 時点ごとのCD4細胞数 (対数変換済)
- ▶ D: ベースラインから20%以上のCD4細胞数の減少があれば 1, なければ 0 という2値変数

13

CORRプロシジャ : 相関係数の計算

```
proc corr data=actg;  
var Y BASVAL;  
where WEEK=16 and TRT=0;  
run;  
  
proc corr data=actg;  
var Y BASVAL;  
where WEEK=16 and TRT=1;  
run;
```

CORRプロシジャで、相関係数を計算することができます。

14

SAS システム
CORR プロシジャ

2 変数 : Y BASVAL

変数	N	平均	標準偏差	合計	最小値	最大値
Y	815	2.85501	1.09899	2327	0	5.50533
BASVAL	869	2.96852	0.87648	2580	0	5.19850

	Y	BASVAL
Y	1.00000 815	0.59240 <.0001 807
BASVAL	0.59240 <.0001 807	1.00000 869

SAS システム
CORR プロシジャ

2 変数 : Y BASVAL

変数	N	平均	標準偏差	合計	最小値	最大値
Y	280	3.24763	1.16935	909.33601	0	6.29711
BASVAL	308	2.88628	0.92495	888.97334	0	5.05943

	Y	BASVAL
Y	1.00000 280	0.54213 <.0001 280
BASVAL	0.54213 <.0001 280	1.00000 308

ベースライン時点と16週時点でのCD4細胞数の相関係数を見ても、
実際にかかなりの相関があることがわかる

15

CORRプロシジャ：相関係数の計算

```
proc corr data=actg;
var Y BASVAL;
where WEEK=32 and TRT=0;
run;

proc corr data=actg;
var Y BASVAL;
where WEEK=32 and TRT=1;
run;
```

CORRプロシジャで、相関係数を計算することができます。

16

SAS システム
CORR プロシジャ

2 変数 : Y BASVAL

変数	N	平均	標準偏差	合計	最小値	最大値
Y	566	2.66882	1.05850	1511	0	5.65948
BASVAL	869	2.96852	0.87648	2580	0	5.19850

	Y	BASVAL
Y	1.00000 566	0.53618 <.0001 561
BASVAL	0.53618 <.0001 561	1.00000 869

SAS システム
CORR プロシジャ

2 変数 : Y BASVAL

変数	N	平均	標準偏差	合計	最小値	最大値
Y	208	2.98734	1.23265	621.36775	0	6.10032
BASVAL	308	2.89628	0.92495	888.97334	0	5.05943

	Y	BASVAL
Y	1.00000 208	0.61785 <.0001 208
BASVAL	0.61785 <.0001 208	1.00000 308

ベースライン時点と32週時点でのCD4細胞数の相関係数を見ても、
実際にかんりの相関があることがわかる

17

経時的繰り返し測定データの特徴

- ▶ 同一個人内で繰り返し測定されるデータには、一定の傾向を持ち、ランダムに（無秩序に）分布するわけではない
- ▶ 同一個人内で繰り返し測定されるデータは、「独立」と見なすことができず、「相関」を持つ
 - ▶ 全期間を通しての各個人のとる値の平均値や、経時推移のトレンド（傾き・増減の傾向など）は異なる
- ▶ 他にも、喘息やてんかんの臨床試験などでは、同一個人内の発作の回数の経時プロファイルに、明確な傾向がある（全体的に発作の回数が多い患者と少ない患者でプロファイルが異なる）

18

前回まで解説した統計手法

- ▶ カイ二乗検定, Fisherの正確検定
- ▶ Studentのt検定, Wilcoxon検定
- ▶ 分散分析
- ▶ 線形回帰分析
- ▶ ロジスティック回帰分析
- ▶ すべての方法が、対象となったデータは互いに相関を持たない（独立である）という仮定を置いている
- ▶ 相関のあるデータにそのまま適用すると、誤ったP値や信頼区間が計算されることに！

19

一般化推定方程式 GEE

- ▶ Generalized Estimating Equation (GEE)
- ▶ クラスター構造を持つ、相関のあるデータセットの多変量解析のための統計解析の方法
- ▶ 相関があるデータセットを対象とした解析でも、GEEを使えば妥当なP値や信頼区間を計算することができる
- ▶ 経時的繰り返し測定データの解析や、多施設共同臨床試験（研究）、クラスターランダム化比較試験などに広く用いられている

Liang and Zeger (1986), Fitzmaurice et al. (2011)

20

GEEとは？①

- ▶ GEEの基本モデルは、これまで使ってきた基本的な回帰モデルである
- ▶ 結果変数と説明変数の間の関係を表す「平均構造」の関数（回帰関数）のモデルは、これまでの基本モデルとなる
 - ▶ 線形回帰モデル（連続データ）
 - ▶ ロジスティック回帰モデル（2値データ）
 - ▶ ポアソン回帰モデル（計数データ）

21

GEEとは？②

- ▶ 結果変数と説明変数の間の「平均構造」についての回帰関数は、そのまま
- ▶ 線形回帰モデル、ロジスティック回帰モデルは、対象となる結果変数が「互いに独立」という仮定を置いたモデルになっている
- ▶ GEEでは、この結果変数が、「個人」「地域」などのクラスター内で、特定の相関構造を持つという仮定を置く

22

例：線形回帰モデルにおけるGEE

- ▶ ① 全体の「平均の回帰関数」のモデル（線形モデルのまま）

$$Y_{i,j} = \alpha + \beta_1 x_{1,i,j} + \beta_2 x_{2,i,j} + \cdots + \beta_p x_{p,i,j}$$

i 番目の個人の j 時点での
結果変数

全体の平均の回帰関数

- ▶ ② 時点間の相関構造は、「相関係数行列」としてモデル化を行う。代表的なモデルの中から適当に選択する。

23

相関係数行列のモデル（3時点の場合）

$$\mathbf{C}_{IND} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \mathbf{C}_{EXC} = \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho \\ \rho & 1 & \rho \\ \rho & \rho & 1 \end{bmatrix}$$

IND (independent, 独立): クラスター内での結果変数は、すべて独立という仮定

EXC (exchangeable, 交換可能): クラスター内での結果変数は、互いにすべて共通の相関を持つという仮定

† ρ は、隣り合った時点間の結果変数の相関係数を表す。

* 交換可能 (exchangeable) は、複合対称 (compound symmetry) ともいう。

Diggle et al. (2002) 24

相関係数行列のモデル（3時点の場合）

$$\mathbf{C}_{AR(1)} = \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho^2 \\ \rho & 1 & \rho \\ \rho^2 & \rho & 1 \end{bmatrix}, \mathbf{C}_{UN} = \begin{bmatrix} 1 & \rho_{12} & \rho_{13} \\ \rho_{12} & 1 & \rho_{23} \\ \rho_{13} & \rho_{23} & 1 \end{bmatrix},$$

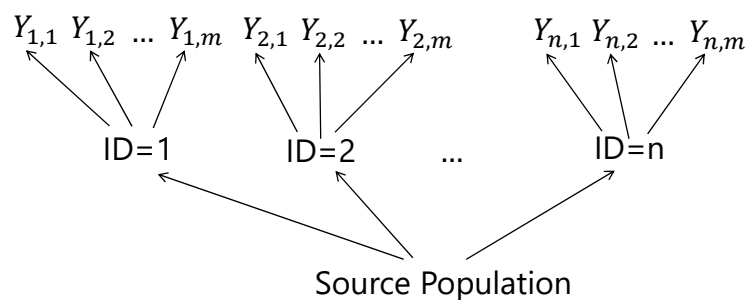
AR(1) (autoregressive(1), 自己回帰): クラスター内での結果変数は、距離が近いものほど強い相関を持ち、遠いものほど弱い相関を持つという仮定

UN (unstructured, 無構造): クラスター内での結果変数は、互いにすべて異なる相関を持つ（ARのように大小関係は仮定しない）と仮定し、そのすべての相関係数を推定する

† ρ は、隣り合った時点間の結果変数の相関係数を表す。

Diggle et al. (2002) 25

GEEの相関構造の考え方



1つ1つのデータは「個人」「地域」などのクラスター構造を持ち、クラスター内では相関を持つ。
一方、別々のクラスターの間では、独立となる。

26

例：ロジスティック回帰モデルにおけるGEE

- ▶ ① 全体の「平均の回帰関数」のモデル（ロジスティック回帰モデルのまま）

$$\text{logit}\{\text{Pr}(Y_{i,j} = 1)\} = \alpha + \beta_1 x_{1,i,j} + \beta_2 x_{2,i,j} + \cdots + \beta_p x_{p,i,j}$$

i 番目の個人の j 時点での
結果変数

全体の平均の回帰関数

- ▶ ② 時点間の相関構造は、「相関係数行列」としてモデル化を行う。代表的なモデルの中から適当に選択する。

27

GEEの解析に必要な基本情報

- ▶ ① 基本の回帰モデルの型：線形回帰モデル，ロジスティック回帰モデル，ポアソン回帰モデル
- ▶ ② 回帰モデルの式：結果変数と説明変数の組み合わせ
- ▶ ③ クラスターの単位を指定する変数：経時データであれば、データが繰り返し測定されている個人
- ▶ ④ 結果変数間の相関係数行列の型：独立，交換可能，自己回帰，無構造など
- ▶ これらの情報によって、GEEによる解析は実行できる！

28

GEEによる解析から得られるもの ①

- ▶ 回帰関数については、基本的には、線形回帰モデルやロジスティック回帰モデルと同じ
- ▶ 結果変数，説明変数間の平均的な関係（回帰関数）の中の回帰パラメータを推定し、検定のP値や信頼区間を計算できる
- ▶ 回帰パラメータから、交絡などを調整した上での治療効果の大きさを正しく推定・検定することができる
- ▶ 結果・出力は、線形回帰モデルやロジスティック回帰モデルと同じ形式になる

29

注意！分散・標準誤差の推定値

- ▶ GEEの統計ソフトウェアの出力では、2種類の分散・標準誤差の推定値が出力されることがある（信頼区間，P値も）
- ▶ モデル分散 Model Variance
- ▶ 経験（ロバスト）分散 Empirical (Robust) Variance
 - ▶ モデル分散による推定値は、一般的に誤った結果となっている（小さめの推定値が出てしまう）ため、使ってはダメ
 - ▶ 必ず、経験分散の推定値を使わなくてはならない！
 - ▶ SASのGEEのモジュールでは、デフォルトで経験分散の推定値が出力される

30

GEEによる解析から得られるもの ②

- ▶ クラスター内の結果変数間の相関係数行列の推定値
- ▶ 独立，交換可能，自己回帰，無構造などの仮定した相関係数行列のモデルに対して、データから相関係数を推定する
- ▶ GEEの解析結果には、その相関係数の推定値も出力される

31

しかし！ GEEの不思議な性質

- ▶ 結果変数間の相関係数行列の型（独立、交換可能、自己回帰、無構造）は、GEEによる解析を行う上で、必ず指定しなくてはならない
- ▶ しかし、この相関係数行列の型が、実際のデータの相関構造と異なっても（間違えた構造の仮定を置いていても）、なぜか、回帰モデルの回帰パラメータはバイアスなく、正確に推定することができる
- ▶ さらに、妥当な信頼区間・P値を計算することもできる

32

相関係数行列の役割とは？

- ▶ そもそも、GEEによる解析において、主たる関心があるのは、回帰モデルの回帰パラメータ
- ▶ 結果変数間の相関係数は、モデル化しなくてはならない要因であるが、関心の対象外である場合がほとんど
- ▶ 「正確な推定値が必要」というわけではないことが多い
- ▶ GEEを開発した人たちが「相関構造の仮定は便宜上の仮定だけにして、仮に誤っていたとしても、回帰パラメータを都合よく推定・検定できる方法にしよう」と考えて、手法を設計した

33

GEEにおける作業相関係数行列

- ▶ GEEの相関係数行列の仮定は「間違えていてもよい、便宜的な仮定」であるため、作業相関係数行列（working correlation coefficient matrix）といわれる
- ▶ ただし、作業相関係数行列の仮定が、「真の構造」に近い（遠い）ほど、一般的に、回帰パラメータの推定値の精度や検定の検出力は上がる（下がる）という性質がある
- ▶ やはり、実務上は、真の構造に近いモデルを用いたほうがよい

Liang and Zeger (1986), Tsiatis (2006) 34

GENMODプロシジャ : GEEによる解析 ①

```
proc genmod data=actg;  
class PATIENT TRT(REF="0") WEEK(REF="32");  
model Y = TRT BASVAL WEEK TRT*WEEK / dist=normal  
link=identity;  
repeated subject=PATIENT / corr=exc CORRW;  
run;
```

GENMODプロシジャで、REPEATEDステートメントを加えることによって、GEEによる解析を行うことができます。
MODELステートメントで、回帰式を指定します。DIST/LINKで、結果変数の分布形を指定します。線形回帰の場合は、NORMAL/IDENTITYの組み合わせになります。

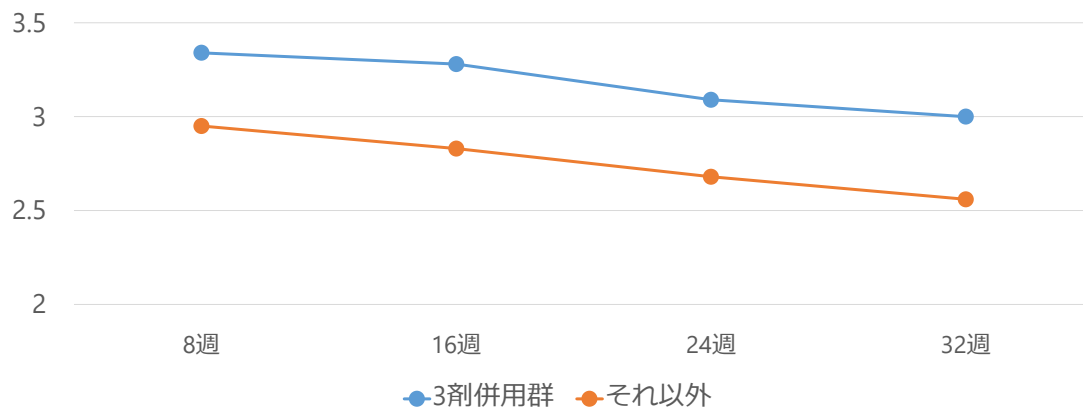
35

GENMODプロシジャ : GEEによる解析 ②

```
proc genmod data=actg;  
class PATIENT TRT(REF="0") WEEK(REF="32");  
model Y = TRT BASVAL WEEK TRT*WEEK / dist=normal  
link=identity;  
repeated subject=PATIENT / corr=exc CORRW;  
run;
```

REPEATEDステートメントにおけるSUBJECTで、クラスターを識別する変数（経時データの場合は、「個人」を識別する変数）を指定します。
CORRで、作業相関行列を指定します。「EXC」は、「EXCHANGEABLE」です。
CORRWをオプションに加えると、作業相関行列の推定値を出力に加えることができます。

36



時点の変数 (WEEK) を名義変数として定義し、交互作用項 TRT*WEEK を加えると、各時点ごとに、アウトカム変数の平均値が特定の傾向を持って推移する (e.g., 直線的に) といった仮定を置かず、無構造に、時点ごとの群間差についての推定・検定を行うことができます。TRTに、CLASSステートメントで指定した、“REF” のカテゴリの時点での群間差の推定値が出力されます。今回は、最終時点 (32週) を指定しています。

37

SAS システム

GENMOD プロシジャ

モデルの情報

データセット

WORK.ACTG

分布

Normal

リンク関数

Identity

従属変数

Y

読み込んだオブザベーション数

4748

使用されたオブザベーション数

3969

欠損値数

759

分類変数の水準の情報

分類	水準	値
PATIENT	1177	1 2 4 5 6 7 8 11 12 13 14 15 16 17 18 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 64 65 66 68 69 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 86 87 88 91 92 93 96 97 98 99 ...
TRT	2	1 0
WEEK	4	8 16 24 32

38

パラメータの情報			
パラメータ	効果	TRT	WEEK
Prm1	Intercept		
Prm2	TRT	1	
Prm3	TRT	0	
Prm4	BASVAL		
Prm5	WEEK		8
Prm6	WEEK		16
Prm7	WEEK		24
Prm8	WEEK		32
Prm9	TRT*WEEK	1	8
Prm10	TRT*WEEK	1	16
Prm11	TRT*WEEK	1	24
Prm12	TRT*WEEK	1	32
Prm13	TRT*WEEK	0	8
Prm14	TRT*WEEK	0	16
Prm15	TRT*WEEK	0	24
Prm16	TRT*WEEK	0	32

アルゴリズムは収束しました。

GEE モデルの情報	
相関構造	Exchangeable
サブジェクト効果	PATIENT (1187 levels)
クラスター数	1187
欠損値を含むクラスター数	418
相関行列の次元	4
最大クラスターサイズ	4
最小クラスターサイズ	0

アルゴリズムは収束しました。

39

作業相関行列				
	Col1	Col2	Col3	Col4
Row1	1.0000	0.4762	0.4762	0.4762
Row2	0.4762	1.0000	0.4762	0.4762
Row3	0.4762	0.4762	1.0000	0.4762
Row4	0.4762	0.4762	0.4762	1.0000

Exchangeable 型の作業相関	
相関係数	0.4762017852

GEE 適合度基準	
QIC	4000.2852
QICu	3998.0000

交換可能（EXC）の仮定のもとでの作業相関行列の推定結果が出力されています。

4つの時点（8,16,24,32週）の間の結果変数の相関係数の推定値は、0.4762となっています。相応の相関があることを示唆しています。

QIC, QICuは、GEEのモデルの「あてはまりの良さ」を測る指標です。小さいほど、あてはまりが良いと考えられます。

40

GEE パラメータ推定値の分析							
経験的標準誤差推定							
パラメータ		推定値	標準誤差	95% 信頼限界	Z	Pr > Z	
Intercept		0.3091	0.0844	0.1438 0.4745	3.66	0.0002	
TRT	1	0.4381	0.0717	0.2975 0.5787	6.11	<.0001	
TRT	0	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	
BASVAL		0.7571	0.0249	0.7083 0.8059	30.40	<.0001	
WEEK	8	0.3819	0.0405	0.3026 0.4613	9.44	<.0001	
WEEK	16	0.2709	0.0347	0.2029 0.3390	7.80	<.0001	
WEEK	24	0.1124	0.0352	0.0434 0.1814	3.19	0.0014	
WEEK	32	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	
TRT*WEEK	1 8	-0.0452	0.0725	-0.1873 0.0970	-0.62	0.5334	
TRT*WEEK	1 16	0.0115	0.0686	-0.1230 0.1460	0.17	0.8672	
TRT*WEEK	1 24	-0.0268	0.0682	-0.1605 0.1068	-0.39	0.6939	
TRT*WEEK	1 32	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	
TRT*WEEK	0 8	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	
TRT*WEEK	0 16	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	
TRT*WEEK	0 24	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	
TRT*WEEK	0 32	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	

線形回帰モデルの回帰パラメータの推定値、信頼区間、P値の出力です。SASのGENMODでは、デフォルトで、経験分散による信頼区間とP値が計算されます。

WEEK, TRT*WEEKを加えていることによって「時点ごとに群ごとのアウトカムの平均値が異なる」というモデルを仮定しています。
TRTの主効果の推定・検定の結果が、WEEKのREFカテゴリ（ここでは、32週）での「群間のアウトカムの平均値の差」の推定値と信頼区間、P値に対応します。
REFを変えれば、他の時点の群間差の推定値を得ることができます。

41

GENMODプロシジャ : GEEによる解析 ②

```
proc genmod data=actg;
class PATIENT TRT (REF="0") WEEK (REF="32");
model Y = TRT BASVAL WEEK TRT*WEEK / dist=normal
link=identity;
repeated subject=PATIENT / corr=un CORRW;
run;
```

GENMODプロシジャで、REPEATEDステートメントを加えることによって、GEEによる解析を行うことができます。
REPEATEDステートメントの CORR で、作業相関行列のモデルを指定することができます。"un" は "unstructured" です。

42

GEE モデルの情報	
相関構造	Unstructured
サブジェクト効果	PATIENT (1187 levels)
クラスター数	1187
欠損値を含むクラスター数	418
相関行列の次元	4
最大クラスターサイズ	4
最小クラスターサイズ	0

アルゴリズムは収束しました。

作業相関行列				
	Col1	Col2	Col3	Col4
Row1	1.0000	0.3700	0.3519	0.3714
Row2	0.3700	1.0000	0.6185	0.5936
Row3	0.3519	0.6185	1.0000	0.6250
Row4	0.3714	0.5936	0.6250	1.0000

GEE 適合度基準	
QIC	4000.2208
QICu	3998.0000

無構造（UN）の仮定のもとでの作業相関行列の推定結果が出力されています。

EXCのモデルのもとでは、QIC=4000.28, QICu=3998.00でした。これらの指標は、小さいほど、GEEのモデルのあてはまりが良いと言われます。ほとんど同等ではありますが、UNのモデルのほうが少しだけあてはまりが良いようです。

43

GEE パラメータ推定値の分析						
経験的標準誤差推定						
パラメータ		推定値	標準誤差	95% 信頼限界	Z	Pr > Z
Intercept		0.2585	0.0834	0.0949 0.4220	3.10	0.0020
TRT	1	0.4525	0.0718	0.3119 0.5931	6.31	<.0001
TRT	0	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.
BASVAL		0.7706	0.0247	0.7221 0.8191	31.14	<.0001
WEEK	8	0.3925	0.0403	0.3135 0.4714	9.74	<.0001
WEEK	16	0.2828	0.0345	0.2152 0.3503	8.21	<.0001
WEEK	24	0.1160	0.0351	0.0473 0.1847	3.31	0.0009
WEEK	32	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.
TRT*WEEK	1 8	-0.0584	0.0730	-0.2016 0.0847	-0.80	0.4237
TRT*WEEK	1 16	-0.0010	0.0683	-0.1348 0.1328	-0.01	0.9883
TRT*WEEK	1 24	-0.0311	0.0678	-0.1641 0.1018	-0.46	0.6461
TRT*WEEK	1 32	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.
TRT*WEEK	0 8	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.
TRT*WEEK	0 16	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.
TRT*WEEK	0 24	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.
TRT*WEEK	0 32	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.

線形回帰モデルの回帰パラメータの推定値、信頼区間、P値の出力です。SASのGENMODでは、デフォルトで、経験分散による信頼区間とP値が計算されます。

WEEK, TRT*WEEKを加えていることによって「時点ごとに群ごとのアウトカムの平均値が異なる」というモデルを仮定しています。TRTの推定・検定の結果が、WEEKのREFカテゴリ（ここでは、32週）での「群間のアウトカムの平均値の差」の推定値と信頼区間、P値に対応します。REFを変えれば、他の時点の群間差の推定値を得ることができます。

44

GEE Logistic Regression Model

- ▶ ① 全体の「平均の回帰関数」のモデル

$$\text{logit}\{\text{Pr}(Y = 1)\} = \alpha + \beta_1 x_{1,i,j} + \beta_2 x_{2,i,j} + \cdots + \beta_p x_{p,i,j}$$

i 番目の個人の j 時点での
結果変数

全体の平均の回帰関数

- ▶ ② 時点間の相関構造は、「相関係数行列」としてモデル化を行い、それぞれの相関係数パラメータはデータから推定する

45

GENMODプロシジャ : GEEによる解析 ③

```
proc genmod data=actg;  
class PATIENT TRT(REF="0") WEEK(REF="32");  
model D = TRT BASVAL WEEK TRT*WEEK / dist=bin  
link=logit;  
repeated subject=PATIENT / corr=un CORRW;  
lsmeans TRT*WEEK / ilink exp diff cl;  
run;
```

GENMODプロシジャで、REPEATEDステートメントを加えることによって、GEEによる解析を行うことができます。
MODELステートメントで、回帰式を指定します。DIST/LINKで、結果変数の分布形を指定します。ロジスティック回帰の場合は、BIN/LOGITの組み合わせになります。

46

GEE モデルの情報	
相関構造	Unstructured
サブジェクト効果	PATIENT (1187 levels)
クラスター数	1187
欠損値を含むクラスター数	418
相関行列の次元	4
最大クラスターサイズ	4
最小クラスターサイズ	0

作業相関行列				
	Col1	Col2	Col3	Col4
Row1	1.0000	0.2375	0.2291	0.1365
Row2	0.2375	1.0000	0.3520	0.3564
Row3	0.2291	0.3520	1.0000	0.4157
Row4	0.1365	0.3564	0.4157	1.0000

GEE 適合度基準	
GIC	4332.9781
GICu	4332.0043

無構造（UN）の仮定のもとでの作業相関行列の推定結果が出力されています。

47

GEE パラメータ推定値の分析							
経験的標準誤差推定							
パラメータ		推定値	標準誤差	95% 信頼限界	Z	Pr > Z	
Intercept		0.5765	0.1852	0.2135 0.9395	3.11	0.0019	
TRT	1	0.7362	0.1812	0.3812 1.0913	4.06	<.0001	
TRT	0	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	
BASVAL		-0.0357	0.0553	-0.1441 0.0728	-0.64	0.5192	
WEEK	8	1.0496	0.1163	0.8217 1.2776	9.02	<.0001	
WEEK	16	0.5470	0.0944	0.3619 0.7321	5.79	<.0001	
WEEK	24	0.2575	0.0929	0.0753 0.4396	2.77	0.0056	
WEEK	32	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	
TRT*WEEK	1 8	-0.1387	0.2489	-0.6265 0.3491	-0.56	0.5774	
TRT*WEEK	1 16	-0.0759	0.2123	-0.4919 0.3402	-0.36	0.7207	
TRT*WEEK	1 24	-0.1645	0.1888	-0.5344 0.2055	-0.87	0.3836	
TRT*WEEK	1 32	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	
TRT*WEEK	0 8	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	
TRT*WEEK	0 16	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	
TRT*WEEK	0 24	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	
TRT*WEEK	0 32	0.0000	0.0000	0.0000 0.0000	.	.	

ロジスティック回帰モデルの回帰パラメータ（対数オッズ比）の推定値、信頼区間、P値の出力です。SASのGENMODでは、デフォルトで、経験分散による信頼区間とP値が計算されます。

WEEK, TRT*WEEKを加えていることによって「時点ごとに群ごとのアウトカムの平均値が異なる」というモデルを仮定しています。TRTの推定・検定の結果が、WEEKのREFカテゴリ（ここでは、32週）での「群間のアウトカムの平均値の差」の推定値と信頼区間、P値に対応します。REFを変えれば、他の時点の群間差の推定値を得ることができます。

48

GENMODプロシジャ : GEEによる解析 ③

```
proc genmod data=actg;
class PATIENT TRT(REF="0") WEEK(REF="32");
model D = TRT BASVAL WEEK TRT*WEEK / dist=bin
link=logit;
repeated subject=PATIENT / corr=un CORRW;
lsmeans TRT*WEEK / ilink exp diff cl;
run;
```

LSMEANSステートメントで、TRT*WEEKを指定することで、治療群*時点のすべての組み合わせでのアウトカムの対比についての推定・検定の結果を出力することができます。"exp" というオプションをつけることによって、オッズ比の推定値・信頼区間を出力することもできます。

49

TRT*WEEK の最小 2 乗平均の差													
TRT	WEEK	_TRT	_WEEK	推定値	標準誤差	z 値	Pr > z	アルファ	下限	上限	指数	Exponentiated Lower	Exponentiated Upper
1	8	1	16	0.4398	0.1999	2.20	0.0279	0.05	0.04811	0.8315	1.5524	1.0493	2.2969
1	8	1	24	0.8180	0.2028	4.03	<.0001	0.05	0.4206	1.2153	2.2659	1.5228	3.3715
1	8	1	32	0.9110	0.2199	4.14	<.0001	0.05	0.4800	1.3420	2.4867	1.6160	3.8265
1	8	0	8	0.5975	0.2046	2.92	0.0035	0.05	0.1965	0.9986	1.8177	1.2172	2.7144
1	8	0	16	1.1002	0.2007	5.48	<.0001	0.05	0.7068	1.4935	3.0047	2.0275	4.4528
1	8	0	24	1.3897	0.2003	6.94	<.0001	0.05	0.9971	1.7824	4.0137	2.7103	5.9439
1	8	0	32	1.6472	0.2023	8.14	<.0001	0.05	1.2507	2.0437	5.1923	3.4928	7.7188
1	16	1	24	0.3781	0.1865	2.03	0.0427	0.05	0.01252	0.7437	1.4596	1.0126	2.1038
1	16	1	32	0.4711	0.1901	2.48	0.0132	0.05	0.09845	0.8438	1.6018	1.1035	2.3252
1	16	0	8	0.1577	0.1860	0.85	0.3965	0.05	-0.2068	0.5223	1.1708	0.8131	1.6859
1	16	0	16	0.6603	0.1818	3.63	0.0003	0.05	0.3040	1.0167	1.9354	1.3552	2.7641
1	16	0	24	0.9499	0.1815	5.23	<.0001	0.05	0.5942	1.3056	2.5854	1.8116	3.6998
1	16	0	32	1.2074	0.1837	6.57	<.0001	0.05	0.8474	1.5673	3.3446	2.3336	4.7938
1	24	1	32	0.09300	0.1643	0.57	0.5714	0.05	-0.2290	0.4150	1.0975	0.7953	1.5144
1	24	0	8	-0.2204	0.1780	-1.24	0.2156	0.05	-0.5693	0.1284	0.8022	0.5659	1.1371
1	24	0	16	0.2822	0.1736	1.63	0.1040	0.05	-0.05799	0.6224	1.3261	0.9437	1.8634
1	24	0	24	0.5718	0.1732	3.30	0.0010	0.05	0.2323	0.9112	1.7714	1.2615	2.4873
1	24	0	32	0.8292	0.1755	4.73	<.0001	0.05	0.4853	1.1731	2.2915	1.6247	3.2320
1	32	0	8	-0.3134	0.1836	-1.71	0.0879	0.05	-0.6733	0.04646	0.7310	0.5100	1.0476
1	32	0	16	0.1892	0.1793	1.06	0.2914	0.05	-0.1623	0.5407	1.2083	0.8502	1.7172
1	32	0	24	0.4788	0.1790	2.68	0.0075	0.05	0.1280	0.8295	1.6141	1.1365	2.2923
1	32	0	32	0.7362	0.1812	4.06	<.0001	0.05	0.3812	1.0913	2.0880	1.4640	2.9781
0	8	0	16	0.5026	0.1073	4.68	<.0001	0.05	0.2923	0.7129	1.6530	1.3395	2.0399
0	8	0	24	0.7922	0.1069	7.41	<.0001	0.05	0.5827	1.0016	2.2082	1.7909	2.7227
0	8	0	32	1.0496	0.1163	9.02	<.0001	0.05	0.8217	1.2776	2.8566	2.2743	3.5880
0	16	0	24	0.2896	0.09034	3.21	0.0014	0.05	0.1125	0.4666	1.3358	1.1191	1.5946
0	16	0	32	0.5470	0.09443	5.79	<.0001	0.05	0.3619	0.7321	1.7281	1.4361	2.0794
0	24	0	32	0.2575	0.09294	2.77	0.0056	0.05	0.07529	0.4396	1.2936	1.0782	1.5521

50

GEEの名前の由来

一般化推定方程式
(結果変数は相関を持ってもOK, 正規分布以外の分布もOK)

一般化線形モデル
(結果変数は独立, 正規分布
以外の分布もOK)

線形回帰モデル
(結果変数は独立, 正規
分布に従う)

ロジスティック回帰モデル
ポアソン回帰モデル

推定方程式とは、推定値の計算の際に解く方程式のこと。一般化線形モデルの推定方程式を、相関がある場合にも妥当になるように、一般化したものを使うため、この名がついた。

51

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
	PATIENT	VISIT	WEEK	TRT	THERAPY	AGE	GENDER	BASVAL	Y	y						
2	1	1	8	0	OTHERS	36 4271 M	3 1354942	3 0445224	0							
3	1	2	16	0	OTHERS	36 4271 M	3 1354942	2 7725887	0							
4	1	3	24	0	OTHERS	36 4271 M	3 1354942	2 8332133	0							
5	1	4	32	0	OTHERS	36 4271 M	3 1354942	3 2188758	0							
6	2	1	8	1	3COMB	47 8467 M	3 068053	3 8918203	0							
7	2	2	16	1	3COMB	47 8467 M	3 068053	3 9702919	0							
8	2	3	24	1	3COMB	47 8467 M	3 068053	3 6109179	0							
9	2	4	32	1	3COMB	47 8467 M	3 068053	3 3322045	0							
10	4	1	8	0	OTHERS	36 5969 M	4 1190372	4 1108739	0							
11	4	2	16	0	OTHERS	36 5969 M	4 1190372	4 7095302	0							
12	4	3	24	0	OTHERS	36 5969 M	4 1190372	4 1588831	0							
13	4	4	32	0	OTHERS	36 5969 M	4 1190372	2 8332133	1							
14	5	1	8	0	OTHERS	35 948 M	3 583519	3 4339872	0							
15	5	2	16	0	OTHERS	35 948 M	3 583519	3 4339872	0							
16	5	3	24	0	OTHERS	35 948 M	3 583519	3 7135721	0							
17	5	4	32	0	OTHERS	35 948 M	3 583519	3 0445224	0							
18	6	1	8	0	OTHERS	38 3956 M	2 3978953	2 3978953	0							
19	6	2	16	0	OTHERS	38 3956 M	2 3978953	2 3978953	0							
20	6	3	24	0	OTHERS	38 3956 M	2 3978953	3 0445224	0							
21	6	4	32	0	OTHERS	38 3956 M	2 3978953	0	1							
22	7	1	8	0	OTHERS	45 0815 M	2 3978953	3 7135721	0							
23	7	2	16	0	OTHERS	45 0815 M	2 3978953									
24	7	3	24	0	OTHERS	45 0815 M	2 3978953									
25	7	4	32	0	OTHERS	45 0815 M	2 3978953									
26	8	1	8	0	OTHERS	37 1992 M	2 7725887	2 3978953	0							
27	8	2	16	0	OTHERS	37 1992 M	2 7725887	3 0445224	0							
28	8	3	24	0	OTHERS	37 1992 M	2 7725887	2 4849067	0							
29	8	4	32	0	OTHERS	37 1992 M	2 7725887	2 3978953	0							

アウトカムが
欠測している!!!

52

補足 : GEEと欠測データ

- ▶ 経時的な繰り返し測定データを対象とした研究では、ほとんど必ず、途中での間歇的な欠測や脱落が起こる
- ▶ GEEによる解析では、Inverse Probability Weighting法などの比較的難解な解析方法を使わなくては、欠測によるバイアスを調整した解析は行うことができない
- ▶ SASでは、PROC GEEで実行することができる
- ▶ 次回、解説を行う混合効果モデルを用いると、同様の相関を持つデータが欠測を持つ場合にも、簡便な解析で、バイアスのない推定値を得ることができる

高井, 星野, 野間 (2016) 53

文献

- ▶ Diggle, P. J., Heagerty, P. J., Liang, K.-Y., and Zeger, S. L. (2002). *Analysis of Longitudinal Data*. Oxford: Oxford University Press.
- ▶ Fitzmaurice, G. M., Laird, N. M., and Ware, J. (2011). *Applied Longitudinal Analysis*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- ▶ Henry, K., Erice, A., Tierney, C., *et al.* (1998). A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. AIDS Clinical Trial Group 193A Study Team. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* **19**, 339-349.
- ▶ Liang, K.-Y., and Zeger, S. L. (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* **73**, 13-22.

54

- ▶ Tsiatis, A. A. (2006). *Semiparametric Theory and Missing Data*. New York: Springer.
- ▶ 高井啓二, 星野崇宏, 野間久史. (2016). 欠測データの統計科学：医学と社会科学への応用. 東京: 岩波書店.