

2019/4/25 北大SPH・統計解析の基礎⑤⑥

分散分析



北海道大学 医学統計学
横田 勲

今回の内容

2

- ▶ 実験計画法と分散分析
- ▶ 対比
- ▶ 検定の多重性
- ▶ 相関のあるデータ、unbalanced実験計画
 - ▶ ブロック因子を加えた二元配置分散分析
 - ▶ 繰り返し測定分散分析
 - ▶ Unbalancedな二元配置分散分析

Sir. R. A. Fisher

3

- ▶ Rothamsted 農事試験場
 - ▶ 小麦やジャガイモの収量
 - ▶ 多くの収量を得られる品種は？
 - ▶ 品種と肥料の最適な組合せを知りたい
 - ▶ 気象条件や地力の退行による影響を知りたい
- ▶ 品種はいくつもあるため、多群の比較に
- ▶ 組合せや土壌の状態を適切に検討したい



実験計画法

4

- ▶ 与えられた実験目的に対して、どのような実験をするのが最も効果的か
 - ▶ 実験回数が少ないが正しい情報を得るには
- ▶ 誤差の含まれる実験データから正しい結論を引き出すためには、データをどのように解析すべきか

鷲尾泰俊. 実験の計画と解析. 岩波書店. 1988.

基本用語

5

- ▶ 反応 response (特性値とも)
 - ▶ 興味のある品質特性、結果、測定値
 - ▶ 例：収量、強度、血中ヘモグロビン濃度
- ▶ 因子 factor
 - ▶ 反応のバラツキに影響を与える変数
 - ▶ 例：温度、触媒量、薬剤
- ▶ 水準 level
 - ▶ 因子の取りうる値
 - ▶ 例：40度・50度、実薬・プラセボ

単一因子実験 single factor experiment

6

- ▶ 順番に因子ごとの最適水準を決める方法
- ▶ 例：年齢と薬剤（対照／実薬）が因子
 - ▶ 若年の患者で、薬剤2つを比較
 - ▶ 例えば「実薬」が選ばれた
 - ▶ 薬剤を実薬に固定し、若年と高齢で比較
- ▶ 交互作用がある場合、誤った結論のおそれ
 - ▶ 実験パターンが因子の比較する順番により変化してしまう

交互作用がある 7

▶ 因子の効果が加法的でない

—●— 若年
—●— 高齢

交互作用なし

量的交互作用

質的交互作用

要因実験 factorial experiment 8

▶ 全因子の水準の組合せをすべて行う

		単一因子実験		要因実験	
		対照	実薬	対照	実薬
若年	対照	○	○	○	○
	実薬	○	○	○	○
高齢	対照	○	×	○	○
	実薬	○	×	○	○

因子が多い場合 9

- ▶ 要因実験では通り数が膨大に
 - ▶ 10因子あったら各2水準でも $2^{10} = 1024$ 通り
 - ▶ 多数回の実験を行うコストを抑えたい
 - ▶ 多数回の実験を均等な条件で行うことが困難
- ▶ 直交法 orthogonal arrayの利用
 - ▶ 代表的な、ラテン方格

実験順序のランダム化 10

- ▶ 対照薬をまず100例に投与して、次の100例に実薬を投与
 - ▶ 実薬のほうがよかったとしても、
 - ▶ 薬剤の効果
 - ▶ 時期効果（投与順序の効果）を分離できない
- ▶ ランダム化により、実験誤差は確率的変動をするものとして扱える

実験の場の管理（局所管理） 11

- ▶ 実験誤差を小さくするための工夫
- ▶ 実験環境が同じになるようなブロック
 - ▶ 乱塊法 randomized block design
 - ▶ 臨床試験では層別ランダム化 stratified randomized

- ▶ 完全ランダム化 completely randomized design

実験計画法の基本的原則 12

- ▶ Fisherの3原則とも
- ▶ ランダム化
- ▶ 局所管理
- ▶ 反復
 - ▶ 実験誤差と因子の効果（要因効果）を分離するため
 - ▶ そのための解析方法として、分散分析

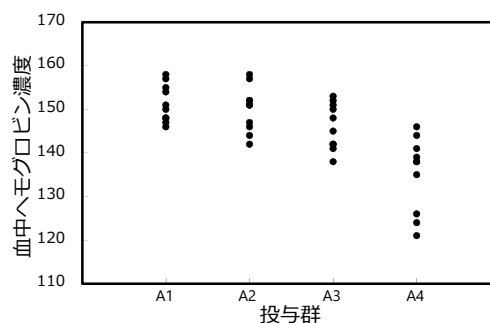
例：ラットの投与実験

13

- ▶ ある薬物Aの影響を調べるために、ラット40匹を10匹ずつの4群に分け、薬剤の静脈内投与を35日続けた
 - ▶ A1: 対照群 A2: 薬物Aを5mg/kg
 - ▶ A3: 薬物Aを10mg/kg A4: 薬物Aを20mg/kg
- ▶ 反応：血中ヘモグロビン濃度 (mg/dl)
- ▶ 因子：薬物濃度 (投与群)
- ▶ 水準：A1, A2, A3, A4の4水準

ヘモグロビン濃度の分布

14



一元配置

15

- ▶ a 個の水準があり、各水準で n 回ずつ、合計 an 回の実験をランダムな順序で実施
 - ▶ 完全ランダム化実験法の採用
- ▶ y_{ij}
 - ▶ 第 i 水準の j 番目の反応
 - ▶ $i = 1, \dots, a$
 - ▶ $j = 1, \dots, n$
 - ▶ n は水準ごとに異なってもよい

一元配置の構造モデル

16

$$y_{ij} = \mu_i + \varepsilon_{ij}$$

第 i 水準での平均 (真の特性値) データ y_{ij} に含まれる実験誤差

- ▶ 実験計画法では以下のような構造モデル

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij}$$

- ▶ α_i を全体平均 (μ) と第 i 水準の効果 (α_i) に分解
 - ▶ $\sum_{i=1}^a \alpha_i = 0$ という制約
- ▶ ε_{ij} は互いに独立に平均0、分散 σ^2 の正規分布に従うと仮定

問題の設定

17

- ▶ 水準間に違いがあるか
 - ▶ 水準間に違いがない、という帰無仮説

$$H_0: \alpha_1 = \alpha_2 = \dots = \alpha_a = 0$$
 に対する検定
- ▶ 違いがあるなら、どのくらいの差か
 - ▶ $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_a$ の推定

分散分析 (analysis of variance; ANOVA)

18

- ▶ データのバラツキを理由別に分解し比較
- ▶ データのバラツキ：偏差平方和
 - ▶ n 個のデータ y_1, \dots, y_n のバラツキは、それぞれの偏差の2乗の和 $\sum_i^n (y_i - \bar{y})^2$ で測る
- ▶ 表記
 - ▶ $\bar{y}_i = \sum_j^n y_{ij} / n$: 第 i 水準の平均値
 - ▶ $\bar{y}_{..} = \sum_i^a \sum_j^n y_{ij} / an$: 全反応の平均値

平方和の分解

19

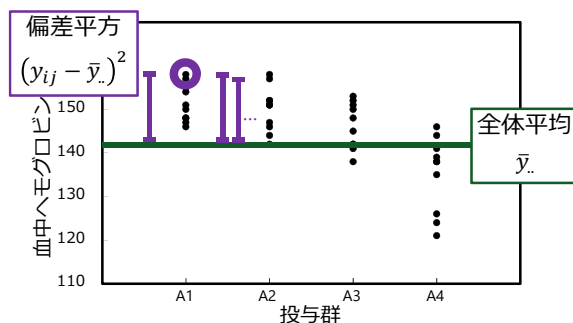
$$\sum_i^a \sum_j^n (y_{ij} - \bar{y})^2 = n \cdot \sum_i^a (\bar{y}_i - \bar{y})^2 + \sum_i^a \sum_j^n (y_{ij} - \bar{y}_i)^2$$

総平方和 S_T 群間平方和 S_M 群内平方和 S_E
 自由度 $an - 1$ $a - 1$ $a(n - 1)$

- ▶ 群間平方和：水準間での反応のバラツキ
 - ▶ 水準の違いによるもの
- ▶ 群内平方和：水準内での反応のバラツキ
 - ▶ 実験誤差によるもの

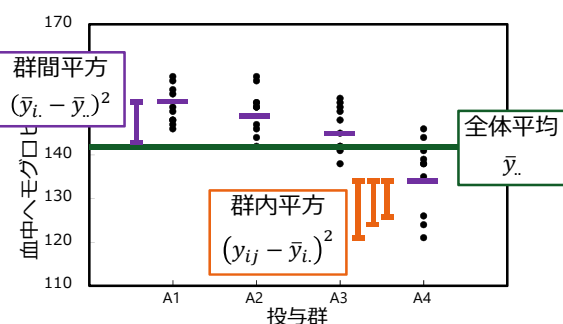
総平方和

20



群間平方和と群内平方和

21



平均平方による比較

22

- ▶ 平方和を自由度で割った統計量
 - ▶ 分散に同じ
- ▶ 群間平均平方 (モデル平均平方)

$$V_M = \frac{S_M}{a - 1}$$
- ▶ 群内平均平方 (誤差平均平方)

$$V_E = \frac{S_E}{a(n - 1)}$$

自由度 Degrees of Freedom

23

- ▶ 偏差平方和(データのバラツキの表現方法)
 - ▶ n 個のデータ y_1, \dots, y_n のバラツキは、それぞれ平均値からの偏差 $(y_i - \bar{y})$ の二乗和

$$\sum_i^n (y_i - \bar{y})^2$$
- ▶ 自由度
 - ▶ 偏差平方和が何個の独立な二乗和から成るか
 - ▶ 何個の二乗和が特定されれば、偏差平方和が判明するか
 - ▶ 平均が分かっているので、 $n - 1$ 個が独立な個数

要因効果のF検定

24

- ▶ 帰無仮説：水準間で反応に差がない
- ▶ 以下の統計量が自由度 $(a - 1, a(n - 1))$ の F 分布に従う

$$F = \frac{V_M}{V_E}$$
- ▶ 2群比較の場合、 F は検定統計量の2乗に一致

分散分析表

25

要因	平方和	自由度	平均平方	F値	P値
モデル	S_M	$a - 1$	V_M	V_M/V_E	
誤差	S_E	$a(n - 1)$	V_E		
全体	S_T	$an - 1$			

ラットの例

26

要因	平方和	自由度	平均平方	F値	P値
モデル	1614.8	3	538.3	14.49	<0.01
誤差	1337.6	36	37.2		
全体	2952.4				

- ▶ 4群のどこかでヘモグロビン濃度に違いがあった
- ▶ で、どこどこが違ったの？

それぞれの群間で比較

27

$$t = \frac{\bar{y}_i - \bar{y}_{i'}}{\sqrt{(1/n_i + 1/n_{i'})V_E}}$$

- ▶ それぞれt検定をしてみよう
 - ▶ 併合分散 s^2 を誤差の平均平方 V_E で置き換え
- ▶ A1とA2で検定、A1とA3で検定、A1とA4で検定、A2とA3で検定.....

いくつかの群同士で比べたい

28

- ▶ 薬物A自体に効果があるか
 - ▶ A1 v.s. A2,A3,A4
- ▶ 薬物Aに効果がある場合、用量と反応に直線的な関係があるか
 - ▶ A2 v.s. A4

対比 contrast

29

- ▶ $H_0: c_1\mu_1 + c_2\mu_2 + c_3\mu_3 + c_4\mu_4 = 0$
 - ▶ ただし、 $\sum_i c_i = 0$ となるように $\{c_i\}$ を定める
- ▶ 例えば

	c_1	c_2	c_3	c_4
対比①	-3	1	1	1
対比②	0	-1	0	1

直交 orthogonal 対比

30

- ▶ 対比ベクトルの内積がゼロ
 - ▶ $c_1^{(1)}c_1^{(2)} + c_2^{(1)}c_2^{(2)} + c_3^{(1)}c_3^{(2)} + c_4^{(1)}c_4^{(2)} = 0$
- ▶ モデル平方和を独立に分解可能
 - ▶ 一元配置の場合、モデル自由度の数だけ直交する対比ベクトルを構成可能
- ▶ あらかじめ興味のある対比を設定すればより検出力の高い実験計画を組める

仮説検定での2つのエラー

31

- ▶ α エラー (type-I エラー, 第一種の過誤)
 - ▶ 本当は差がないのに有意差ありという誤り
 - ▶ 消費者リスク
 - ▶ (Awatenbo)あわてんぼうさんの間違い
- ▶ β エラー (type-II エラー, 第二種の過誤)
 - ▶ 本当は差があるのに有意差を出せない誤り
 - ▶ 生産者リスク
 - ▶ (Bonyari)ぼんやり者の間違い

検定を繰り返すと・・・

32

- ▶ 第一種の過誤が保たれない
 - ▶ 1回あたりの検定は片側2.5%水準で行っても、「全体の有意水準」がこれを超えてしまう

全く効果のない薬を開発

33

- ▶ あくまでこの薬は効かない(差はない)
 - ▶ 効くかどうか分からないので治験をやる
- ▶ いつもは1回だけ検定を行う
 - ▶ 40回に1回は誤って有意差あり(α エラー)
- ▶ とにかく10回検定をやりまくる
 - ▶ 1回でも有意差があれば大喜び!
 - ▶ 10回とも有意差なしとなる確率は 0.975^{10}
 - ▶ 少なくとも1回有意差ありと言ってしまう確率
 $1 - 0.975^{10} = 22.4\% \gg 2.5\%$

有意水準を厳しくしよう!

34

- ▶ Bonferroni法
 - ▶ K 回検定を繰り返すならば、有意水準を α/K
 - ▶ $1 - \left(1 - \frac{\alpha}{K}\right)^K < \alpha$
 - ▶ 40回に1回くらいなら、効かない薬が世の中に出てもまあいい
 - ▶ 10回検定を行うなら、有意水準を10で割ればよい($0.025/10=0.0025$)
 $1 - 0.9975^{10} = 2.47\% < 2.5\%$

Bonferroni法の欠点

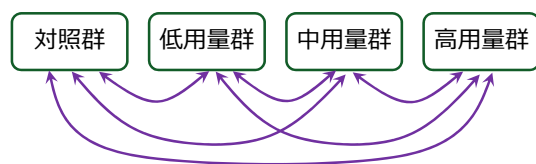
35

- ▶ 有意水準を厳しくするため、 β エラーをかなり増やしてしまう
 - ▶ 本当は差があるのに、有意差ありといえない場合が増えてしまう
- ▶ 必要な検定のパターンに応じ、様々な改良法が提案されている
 - ▶ なかには第一種の過誤をきちんと制御できない方法もある
 - ▶ しかも古い教科書では使用をすすめていることも

Tukey法

36

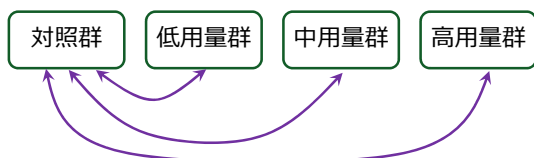
- ▶ すべての群に関する対比較に興味
 - ▶ この例では ${}_4C_2=6$ 通りの比較



Dunnett法

37

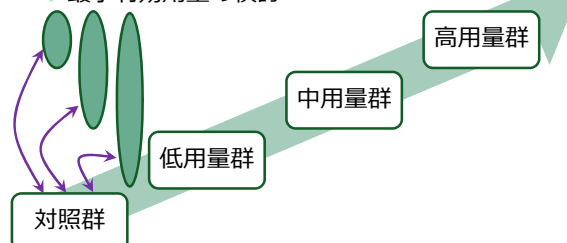
- ▶ 対照群との比較に興味
- ▶ この例では3通りの比較



Williamsの多重比較

38

- ▶ 対照群との比較、かつ、
- ▶ どの用量以上で差がみられるかに興味
- ▶ 最小有効用量の検討



Fisher's Least Significant Difference 法

39

- ▶ 分散分析における要因全体のF検定を利用
 - ▶ F検定がある有意水準で有意であった場合、水準間の比較を同じ有意水準で行う
- ▶ 3水準(3群)の比較の場合のみ妥当
 - ▶ 4水準以上の場合、水準間の比較をそのままの有意水準で行ってはならない

最近使われる多重比較法

40

- ▶ ブートストラップ(bootstrap)法
- ▶ 並べ替え(permutation)法
 - ▶ 計算負荷の大きい手法が利用できるようになったため、近年増加
 - ▶ データの正規性からのかい離にも対応

臨床試験での多重検定

41

- ▶ 多群の比較ではなく、評価項目や検定内容が複数あること
 - ▶ 多項目の比較ともいう
 - ▶ 検定を繰り返すため、多重性の問題が生じる
- ▶ すべて有意差がつけばよしとするか
いずれかに有意差がつけばよしとするか
 - ▶ 後者のみ多重性の調整が必要

多重性の制御法

42

- 有意水準を分ける
 - ▶ Bonferroni流と同じ発想
 - ▶ 評価項目Aは片側2%で、評価項目Bは片側0.5%で、というのもOK
- 検定に順序性、階層性をもたせる
 - ▶ 評価項目Aに有意差があった場合のみ、評価項目Bの検定を行う
 - ▶ 有意水準はそれぞれ片側2.5%で行えばよい
 - ▶ 例) 非劣性が示されたならば、優越性の検定を行う

多重性制御の実際（臨床試験）

43

- ▶ 主要評価項目：絶対に制御する
 - ▶ その試験の一番言いたいことを主張できるか否かを決めるため
- ▶ 副次評価項目：制御しないことも
 - ▶ 付随的に検討したい内容であれば・・・
 - ▶ 効果の推定として95%信頼区間を知りたい
 - ▶ 制御するなら、信頼区間の係数も合わせねば

多重性制御の実際（観察研究）

44

- ▶ 対象者の治療選択を制限しない、対象者が受けてしまった曝露を調査
 - ▶ リスク因子を知りたいという文脈が多い
- ▶ たいてい制御しない、というか、検定自体がナンセンス
 - ▶ 効果（影響）の大きさに興味
 - ▶ P値は効果の大きさを表す指標ではない
 - ▶ 人数を増やせば増やすほどP値は小さくなる
 - ▶ 検定をやめて区間推定だけを行うべき

多重性制御の実際（遺伝統計）

45

- ▶ ある遺伝子変異が疾病をひき起こすか
 - ▶ 遺伝子をばらばらに解析していた
- ▶ ゲノムワイド関連解析(GWAS)
 - ▶ 一塩基多型(SNPs)の組み合わせ単位で解析
 - ▶ 有意水準は 5×10^{-8} が主流
 - ▶ 100万回検定を行うときのBonferroni流調整
 - ▶ 大して意味はないけど、投稿規定にあるから...
 - ▶ 別の指標(q-value, false discovery rate)の提案も

多重性制御の実際（基礎実験）

46

- ▶ 分散分析を行って、Dunnett法で調整
 - ▶ 先輩がそう言ってたから...
- ▶ 決定論的メカニズムを示す研究において確率を用いること自体がナンセンス
 - ▶ 実験誤差の約2倍以上は差があることを主張
 - ▶ 検定で有意差を出すことが本質ではないから、右に倣えの解析方法でもまあいいか...
- ▶ 実験を何度も繰り返し、たまたま大きな差が出た場合だけ切り取っていないか

関連のあるデータ

47

- ▶ アウトカム（反応）が互いに独立という前提が成立しない状況
 - ▶ 同一対象者、マッチしたペア、施設等
- ▶ 乱塊法に基づく計画
 - ▶ 互いに独立とみなせるブロック内で調べたい要因のすべての水準を調べる
- ▶ 分割法に基づく計画
 - ▶ ブロック内で調べたい要因の1つの水準だけ調べる

介入前後での比較

48

- ▶ 同一対象者において、治療介入前後での値の変化を確認
 - ▶ 例：水疱性角膜症患者に対し、治療前後での角膜内皮細胞数を比較
- ▶ 介入しなければ変化しないことが説明つく状況において、有用な比較

時期クロスオーバー試験

49

- ▶ 介入しなければ元の状態に戻る慢性疾患患者に対し、時期を変えて複数の治療を実施し比較
 - ▶ 例：花粉症に対する抗ヒスタミン薬の比較
 - ▶ 対症療法であり、しばらく時間をおけば (wash-out 期間)、元の症状に戻る
- ▶ 背景が揃っているので統計的効率がよい
 - ▶ 有意差が付きやすい

同時クロスオーバー試験

50

- ▶ 同一対象者において、左右の値の違いを確認
 - ▶ 例：両目とも視力が悪い対象者に対し、片目だけ手術を行い、左右差を比較
- ▶ 同時に比較するため、さらに交絡要因のバランスがとれるはず

背景要因によるマッチング

51

- ▶ 背景要因の似た対象者同士をペアにしてアウトカムを比較
 - ▶ 例：外科手術成績を比較するため、重症度でマッチした集団で術式を比較
- ▶ 同一ペア内でのアウトカムに相関
 - ▶ マッチしたペアを一つの単位とみなす

ブロック因子を含む二元配置

52

- ▶ a 個の水準を n 個の各ブロックでブロック内ではランダムな順序で実施
 - ▶ 前後比較、クロスオーバー型試験
 - ▶ 乱塊法に基づく実験計画
- ▶ 構造モデル

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + u_j + \varepsilon_{ij}$$

第 i 水準の効果
第 j ブロックの効果

- ▶ $\sum_{i=1}^a \alpha_i = 0, \sum_{j=1}^n u_j = 0$ という制約

例：中心角膜厚データ

53

- ▶ 水準数3、ブロック数11の乱塊法

ID	術前[μm]	術後24週	術後2年
1	760	511	532
2	964	525	538
3	727	540	546
4	792	640	710
5	637	509	529
6	775	505	525
7	750	626	550
8	657	489	503
9	649	595	543
10	741	539	523
11	725	561	572

Kinoshita S, et al. N Engl J Med. 2018; 995-1003.

平方和の分解

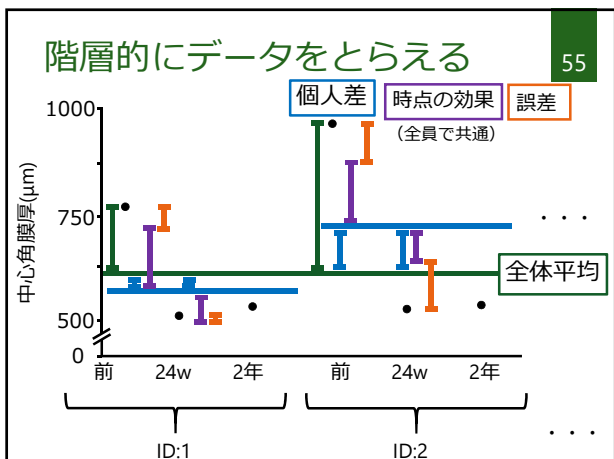
54

$$\sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n (y_{ij} - \bar{y})^2$$

$$= n \cdot \sum_{i=1}^a (\bar{y}_i - \bar{y})^2 + a \cdot \sum_{j=1}^n (\bar{y}_j - \bar{y})^2 + \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n (y_{ij} - \bar{y}_i - \bar{y}_j + \bar{y})^2$$

時点
個人 (ブロック)
誤差

自由度 $a - 1$ $n - 1$ $(a - 1)(n - 1)$



56 分散分析表

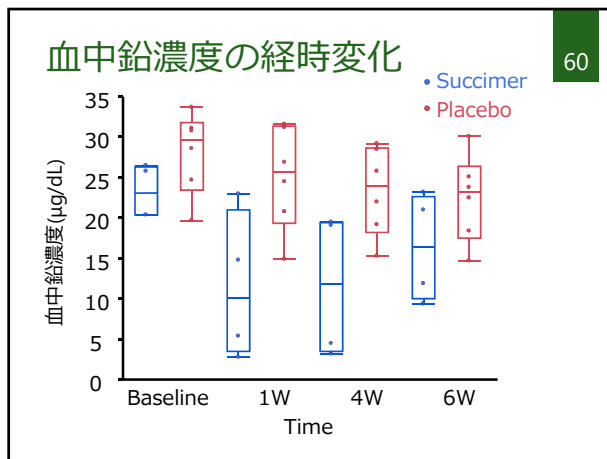
要因	平方和	自由度	平均平方	F値	P値
モデル	341114	12	28426	8.27	<.001
時点	272817	2	136409	39.69	<.001
個人	68297	10	6830	1.99	.09
誤差	68746	20	3437		
全体	409860	32			

- ### 57 繰り返し測定アウトカム
- ▶ 同一対象者において、アウトカムを複数回測定
 - ▶ 例：サクシマ投与/非投与群にランダム化後、投与前,1,4,6週に血中鉛濃度を測定し、サクシマの効果を群間比較
Rogan WJ, et al. NEJM 2001. Fitzmaurice GM, et al. in book 2011.
 - ▶ 同一対象者から得たアウトカムを独立とみなすと標準誤差を過小評価
 - ▶ Type-I error rateが上昇してしまう

- ### 58 分割法 split-plot design
- ▶ 階層性をもたせた実験計画
 - ▶ 例：繰り返し測定アウトカム
 - ▶ 治療を個人に割付け、個人内で複数回測定
 - ▶ 治療について1水準だけ測定
 - ▶ 時点について全水準測定
 - ▶ y_{ijk}
 - ▶ 治療が第*i*水準である個人*j*の、時点*k*の反応
 - ▶ $i = 1, \dots, a, j = 1, \dots, n_i, k = 1, \dots, t$
 - ▶ 合計 $\sum_i n_i$ 人に t 回ずつ測定

59 例：血中鉛濃度(μg/dL)データ

ID	Group	Baseline	1W	4W	6W
79	P	30.8	26.9	25.8	23.8
69	S	20.4	2.8	3.2	9.4
44	S	25.8	23.0	19.1	23.2
11	P	24.7	24.5	22.0	22.5
8	S	26.5	14.8	19.5	21.0
29	S	20.4	5.4	4.5	11.9
46	P	28.6	20.8	19.2	18.4
13	P	33.7	31.6	28.5	25.1
74	P	19.7	14.9	15.3	14.7
53	P	31.1	31.2	29.2	30.1



繰返し測定分散分析の構造モデル

61

- ▶ $y_{ijk} = \mu + \alpha_i + u_{ij} + \beta_k + (\alpha\beta)_{ik} + \varepsilon_{ijk}$
- ▶ μ : 全体平均
 - ▶ α_i : 治療の主効果 (①)
 - ▶ u_{ij} : 1次誤差
 - ▶ 治療の割付をした個人における誤差
 - ▶ β_k : 時点の主効果 (②)
 - ▶ $(\alpha\beta)_{ik}$: 治療と時点の交互作用 (③)
 - ▶ ε_{ijk} : 2次誤差
 - ▶ 個人のうち各時点の測定に関する誤差

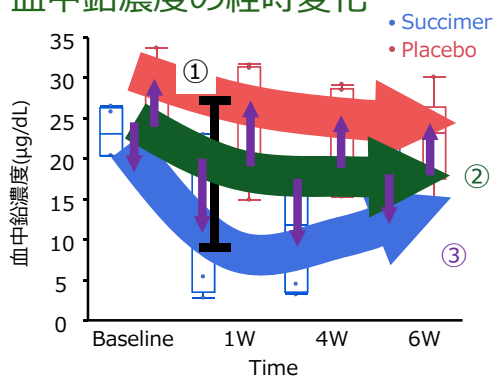
構造モデルの解釈

62

- ▶ 期間全体での治療群による違い
 - ▶ ①治療群の差
 - ▶ 1次誤差と比較
- ▶ 治療群ごとに異なる経時変化による違い
 - ▶ ②時点効果：全体での経時変化
 - ▶ ③治療と時点の交互作用：
 - ▶ 全体での経時変化と各群の経時変化のズレ
 - ▶ 2次誤差と比較

血中鉛濃度の経時変化

63



繰返し測定分散分析表

64

要因	平方和	自由度	平均平方	F値	P値
①治療	783.01	1	783.01	5.39	0.049
1次誤差	1161.55	8	145.19	26.00	< .01
②時点	404.36	3	134.79	24.14	< .01
③治療×時点	129.09	3	43.03	7.71	< .01
2次誤差	134.03	24	5.584		
全体	2560.42	39			

複合対称性 compound symmetry

65

- ▶ 個人内の測定間に共通の相関
 - ▶ 分散が互いに等しい、共分散が互いに等しい
- ▶ 球面性sphericityの仮定
 - ▶ CSよりゆるい仮定
 - ▶ F検定が妥当になる状況
- ▶ 2次要因に関するP値の調整
 - ▶ Greenhouse-Geisser法
 - ▶ Huynh-Feldt法

経時測定データ longitudinal data

66

- ▶ 一番シンプルな形が前後比較
- ▶ 乱塊法、分割法とも
 - ▶ ブロック内での測定順序をランダム化
 - ▶ 測定時点のランダム化は行えない (過去に戻ることはできない)
 - ▶ 治療に由来する経時的変化と、外的要因による影響 (時代効果) を分離できない
 - ▶ デザイン上の工夫
 - ▶ より柔軟な解析モデル (混合効果モデル)

施設間差の考慮

67

- ▶ 施設にまつわる様々な要因によって、治療効果に異質性(heterogeneity)が生じる
 - ▶ 治療方針の違い
 - ▶ 環境の違い
 - ▶ 源泉集団の違い, . . . etc
- ▶ 同一施設の対象者ではアウトカムが似るかもしれない
- ▶ 施設間差の影響を調整した下での治療効果を知りたい

unbalancedな2因子実験

68

- ▶ 施設がブロック
 - ▶ 同一施設内での個人は独立な測定
 - ▶ 施設内で治療群/対照群に割付られた対象者がいる
 - ▶ 通常施設によって割付人数は異なる
 - ▶ Unbalancedな実験
- ▶ ブロック内で複数の治療を行い、繰り返しもあるため交互作用を検討可能
 - ▶ 施設によって治療効果に変化するかを検討

構造モデル

69

- ▶ y_{ijk}
 - ▶ 施設 j で第 i 水準の治療を受ける k 番目の個人
- ▶ $y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + \varepsilon_{ijk}$
 - ▶ μ : 全体平均
 - ▶ α_i : 治療 i の主効果
 - ▶ β_j : 施設 j の主効果
 - ▶ $(\alpha\beta)_{ij}$: 治療と施設の交互作用
 - ▶ 治療効果に施設間差があるか否か

Type II 平方和、Type III 平方和

70

- ▶ Type II 平方和
 - ▶ 交互作用を含まないモデルで主効果を検討
 - ▶ 主効果→交互作用と順序性をもたせた計画
 - ▶ 繰り返し数に依存する群間差
- ▶ Type III 平方和
 - ▶ 交互作用を含むすべての項をコントロールした下での平方和
 - ▶ 交互作用をコントロールした下での主効果?
 - ▶ 繰り返し数(k)に依存しない群間差 (最小二乗平均)

まとめ①

71

- ▶ 実験計画法と分散分析
 - ▶ 実験計画法に応じて分散分析法は決まる
- ▶ 対比
- ▶ 検定の多重性
 - ▶ 研究仮説に応じて考慮の仕方を考える
 - ▶ 検証的臨床試験とそうでない場合

まとめ②

72

- ▶ 相関のあるデータ
 - ▶ 相関を生む要因
 - ▶ 同一対象者、マッチしたペア、施設等
 - ▶ ブロック因子を加えた二元配置分散分析
 - ▶ 治療は全員で共通の前後比較
 - ▶ クロスオーバー試験
 - ▶ マッチしたペア内で治療を比較

まとめ③

73

- ▶ 相関のあるデータ（つづき）
 - ▶ 繰り返し測定分散分析
 - ▶ 治療をランダム化して、同一対象者を追跡
 - ▶ 経時測定データ
 - ▶ 不完全二元配置分散分析
 - ▶ 同一施設内でいずれかの治療を受けた対象者が複数いる
 - ▶ 平方和の種類

F分布 $\alpha=0.05$

分母の 自由度	分子の自由度											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20
1	161.45	199.50	215.71	224.58	230.16	233.99	236.77	238.88	240.54	241.88	245.95	248.01
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.43	19.45
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.70	8.66
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.86	5.80
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.62	4.56
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	3.94	3.87
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.51	3.44
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.22	3.15
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.01	2.94
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.85	2.77
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.72	2.65
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.62	2.54
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.53	2.46
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.46	2.39
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.40	2.33
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.35	2.28
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.31	2.23
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.27	2.19
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.23	2.16
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.20	2.12
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21	2.16	2.01	1.93
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12	2.08	1.92	1.84
50	4.03	3.18	2.79	2.56	2.40	2.29	2.20	2.13	2.07	2.03	1.87	1.78
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04	1.99	1.84	1.75
70	3.98	3.13	2.74	2.50	2.35	2.23	2.14	2.07	2.02	1.97	1.81	1.72
80	3.96	3.11	2.72	2.49	2.33	2.21	2.13	2.06	2.00	1.95	1.79	1.70
90	3.95	3.10	2.71	2.47	2.32	2.20	2.11	2.04	1.99	1.94	1.78	1.69
100	3.94	3.09	2.70	2.46	2.31	2.19	2.10	2.03	1.97	1.93	1.77	1.68
200	3.89	3.04	2.65	2.42	2.26	2.14	2.06	1.98	1.93	1.88	1.72	1.62
300	3.87	3.03	2.63	2.40	2.24	2.13	2.04	1.97	1.91	1.86	1.70	1.61
400	3.86	3.02	2.63	2.39	2.24	2.12	2.03	1.96	1.90	1.85	1.69	1.60
500	3.86	3.01	2.62	2.39	2.23	2.12	2.03	1.96	1.90	1.85	1.69	1.59
1000	3.85	3.00	2.61	2.38	2.22	2.11	2.02	1.95	1.89	1.84	1.68	1.58