



Title	The Hazards Model with Long-term Survivors and its Inference
Author(s)	杉本, 知之
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44596
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	すぎもと 知 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 18071 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 7 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	The Hazards Model with Long-term Survivors and its Inference (長期生存者を伴うハザード・モデルとその推測)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 後藤 昌司 (副査) 教 授 白旗 慎吾 教 授 稲垣 宣生 助教授 安芸 重雄

論 文 内 容 の 要 旨

Cox (1972) により提案された比例ハザード・モデルは、統計科学の発展に大きく寄与し、生存時間を主指標とする疾患の予後因子の探索で重要な役割を果たしている。とくに、癌など難治疾患の医学論文での比例ハザード・モデルの引用回数の多さ、生存時間解析の進化の歴史、セミパラメトリック推測論の拡大などの観点から、この影響の大きさをみることができる。ただし、実際の適用では、比例ハザード・モデルの有意義な修正を求めるいくつかの場面が存在する。

本研究では、標本内に原病のリスクから治癒している個体が存在するという自然な想定により、通常のプロポーション・モデルの枠組みを拡張する。この拡張は、通常のプロポーション・モデルから得られる知見よりも、より鮮明に医学的意義のある形で知見を抽出することを可能にし、ニーズも高い。とくに、潜在ハザードを局外関数（または局外パラメータ）とし、関心のあるパラメータについて魅力的な推測を与えるセミパラメトリック接近法において、このような拡張を行い、省察を行った。

最初に、セミパラメトリック推測のために、確率変数の次元の縮小をはかる方法と無限次元のパラメータ空間を有限次元空間へ射影する方法によって、本モデルの周辺全尤度から局外関数を排除した。このとき、導出された修正尤度は、周辺部分尤度、周辺プロフィール尤度、擬似部分尤度の 3 タイプからなる。これらの修正尤度の解法を提案し、二、三の事例に適用し、評価した。とくに、最終結論に達していない胃癌の術後療法や拡大郭清手術の効果の有効性を評価し、新たな視点にたつ医学的意義をもつ生産的知見を提示した。

提案のセミパラメトリック推測の妥当性を立証するため、これらの修正尤度に関する大標本研究を行った。擬似部分尤度では、尤度の凹性に代わる推定解の別の一意性条件を見つけることができ、マルチンゲール接近法とその応用に洞察の効く形式を与えた。その結果、擬似部分尤度からの推定量の一致性と漸近正規性が得られた。また、周辺部分尤度の議論では、その構造が積積分の周辺という異常な形式を与えるが、その無数の積積分それ自体をある確率過程と捉える着想により、周辺部分尤度の極限がある決定的な極限関数へ収束することが証明された。その結果、周辺部分尤度からの推定量の一致性が得られた。

論文審査の結果の要旨

Cox (1972) により提案された比例ハザード・モデルは、統計科学の発展に大きく寄与し、生存時間を主指標とする疾患の予後因子の探索で重要な役割を果たしている。比例ハザード・モデルの理論が深耕され、その適用が拡大している一方で、比例ハザード・モデルの有意義な修正が望まれるいくつか場面も存在している。

本研究は、標本内に原病のリスクから治癒している個体が存在するという自然な想定により、通常の比例ハザード・モデルの枠組みを拡張し、その研究成果を纏めたものである。この拡張は、通常、明確に観測できない治癒事象をとり扱う点で観測機構上の不完全データの問題を含むが、通常の比例ハザード・モデルから得られる知見を、より鮮明に医学的意義のある形で摘出することを可能にし、ニーズも高い。とくに、潜在ハザードを局外関数とし、関心のあるパラメータについて魅力的な推測を与えるセミパラメトリック接近法において、この拡張の省察を行っている。

最初に、セミパラメトリック推測のために、確率変数の次元の縮小をはかる方法と無限次元のパラメータ空間を有限次元空間へ射影する方法によって、本研究のモデルと観測機構により得られる周辺全尤度から局外関数を排除している。このとき、周辺部分尤度、周辺プロフィール尤度、擬似部分尤度の3タイプの修正尤度を導出し、これらの修正尤度の解法を提案し、二、三の事例に適用し、評価している。実際に、最終結論に達していない胃癌の術後療法や拡大郭清手術の有効性を評価し、新たな視点にたつ医学的意義をもつ生産的知見を提示している。また、本論文で提案されたセミパラメトリック推測の妥当性確認のため、大標本研究を行っている。擬似部分尤度では、尤度の凹性に代わる推定解の別の一意性条件を見つけ、マルチンゲール接近法とその応用に洞察の効く形式を与えている。その結果、擬似部分尤度からの推定量の一致性と漸近正規性が得られている。他方、周辺部分尤度の議論では、その構造が積積分の周辺という異常な形式を与えるが、その無数の積積分それ自体をある確率過程と捉えることにより、周辺部分尤度の極限がある決定的な極限関数へ収束することを証明している。その結果、周辺部分尤度からの推定量の一致性が得られている。

以上のように、比例ハザード・モデルの枠組みを治癒個体という不完全観測事象の想定により拡張し、そのセミパラメトリック推測論の方法と大標本性質を明らかにしている本論文は、統計科学の理論と応用に寄与するものであり、博士（理学）の学位論文として、十分に審査する価値のあるものと認める。