The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	標本再抽出法を利用した、医薬学データのための新規計量薬学手法の開発とその応用
Author(s)	岡本, 晃典
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45677
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

【9】

氏　　名	岡　本　晃　典（おか もと こう すけ）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学　位　記　番　号	第　19421　号
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学系研究科応用医療薬科学専攻
学　位　論　文　名	**標本再抽出法を利用した、医薬学データのための新規計量薬学手法の開発とその応用**
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　高木　達也 （副査） 教　授　松田　敏夫　　教　授　東　純一　　教　授　西原　力

論　文　内　容　の　要　旨

近年のコンピュータ技術の発達により、様々な計算手法が開発、適用されるようになってきている。母集団における統計量の分布推定を行う Resampling 法もその一つである。今回は、Rsampling 法の代表的な手法の一つである Bootstrap 法を主として用い、新規計量薬学手法の開発及び検証を行った。

Bootstrap 法ではまず、観察標本から重複を許した抽出である復元抽出を繰り返し行い、観察標本と同サイズの Bootsrap 標本を作成する。次に Bootstrap 標本から推定する統計量を算出する。これら Bootstrap 標本の作成と統計量の算出を十分な回数、反復する。算出された統計量を統合し、構築される Bootstrap 分布が母集団における統計量の推定分布となる。

今回の研究では、医薬学分野において多用される多重比較法、有用なデータ解析法として注目されるデータマイニング手法、そして帰無仮説の概念を拡張した仮説検定に関して、Bootstrap 法を応用した新規手法を開発し、それらの有効性を検証した。

有意水準αの有意性検定を繰り返し行った場合、一回でも第一種の過誤が発生する確率は、当初設定した有意水準、公称の有意水準α_0を大きく上回ることになる。それを避けるため、例えば個々の有意性検定で使用する有意水準をより低く設定する、あるいは検定回数を考慮した分布に基づく棄却限界値を使用する等を行う手法が、多重比較法である。前者の有意水準を調整するタイプは、様々な統計量に適用可能であり、簡便かつ理解しやすく汎用性が高いが、検出力に劣っている。後者のタイプは検出力に秀でているものの、検定対象が固定され、また適用の条件が細分化されており、適切な手法の選択は困難である。そこでこの研究では両者の長所を併せ持った新規手法を、Bootstrap 法を用いて開発した。この新規手法は、帰無仮親が成立するように観察標本を標準化し、第一種の過誤の発生する確率を Bootstrap 法によりシミュレートすることで、個々の有意性検定において使用する有意水準の調節を行うものである。

この新規手法は人工データを用いた多群の平均値の差の多重比較と重回帰分析における偏回帰係数の多重比較に関するシミュレーショントライアルにおいて、公称の有意水準を保持する適切な多重比較法であり、従来の多重比較法に匹敵する検出力を持つことが確認された。様々な検定統計量やデータの状況に対応して、新規手法は同様に汎用性の高い従来の手法と使い分けることが可能である。

データマイニング手法は大量のデータから有益な知識を抽出する手法である。しかし、データマイニング手法は要因の解析手段を備えていないものが多く、リスクファクターの検証のように、結果に対する要因の解析が重要である医薬学分野では、データマイニング手法は積極的には利用されていない。この研究ではデータマイニング手法の一つである、樹状モデルにおける属性の重要性の検証を可能にする新規手法を開発し、検証を行った。

新規手法では、まず標本から樹状モデルを構築し、次に重要性を検証したい属性を取り除いた上で再度構築された樹状モデルにおいて見られた、先の樹状モデルからの変化を基に属性の革性を検証する。これを Bootstrap 標本で行うことで、その検証に分布推定が付加され、統計的な保証が与えられる。この新規手法により二つの指標、index1 と index2 が作成される。Index1 は検証したい属性を取り除いた際のモデル全体での誤判別数の変化から算出され、その属性のモデル構築に対する重要性を検証するために使われる。Index2 は判別クラスの各組み合わせ毎に求められる誤判別数の変化を基に算出され、その属性がどの組み合わせの属性間の判別に関して影響が強いのかを示す指標である。

用意されたモデルから作成された人工データに新規手法を適用し、得られた属性の重要性に関する推定結果が用意されたモデルと一致するかどうかを、トライアルを行い検証した。その結果、index1 はモデルで使われた属性の判別に有効であり、index2 はモデルにおいて各属性が関与している判別クラスの推定に有効であることが確認された。この新規手法により脳腫瘍の予後に関する疫学データを解析したところ、既知の医学的な知見に沿った結果が得られた。当新規手法により属性の検証が可能になったことで、樹状モデルのさらなる活用が期待される。

従来の帰無仮説は、例えば $H_0: \mu_1 = \mu_2$ のように厳密に両者が等しいかどうかを判断するが、その両者が実用的に意味のある差を持つかどうかを判断する際には、本来は、例えば $H_0: \mu_1 \approx \mu_2$ のように両者がほぼ等しいかどうかが判断されなければならない。この違いは、例えば 25.0 と 25.1 のような、実用的に意味のない微小な差に対する平均値の差の有意性検定において両者に差があると判断されるといった、判断のズレを生じる原因となっている。$H_0: \mu_1 \approx \mu_2$ を判断する検定手法は存在するものの、検定者による主観性が顕に入ること、検定対象が限られていること等の問題点を持つ。そこで $H_0: \mu_1 \approx \mu_2$ をより客観的に判断する新規手法を、Bootstrap 法を用いて開発し、その検証を行った。

新規手法では、Bootstrap 標本から検定統計量の信頼区間を算出し、信頼区間の上限と下限の Bootstrap 分布を構築する。その両分布を基に有意水準に基づく信頼区間の$(1-\gamma)\times 100\%$信頼区間を算出し、その区間から帰無仮説を判断する。新規手法は、有意水準に加えてもう一つの確率の水準である γ を導入することで $H_0: \mu_1 \approx \mu_2$ の判断を可能にしている。

この新規手法を平均値の差、及び分散比の検定に関するシミュレーショントライアルに適用した。その結果、新規手法は妥当な検出力を示し、中でもノンパラメトリックな新規手法は多様な統計量に適用可能であることが示された。

以上、Resampling 法を用い、医薬学分野において多用される、あるいは注目されている解析手法に関する新規計量薬学手法の開発を行った。いずれの検証においても、新規手法から適切かつ妥当な結果が得られた。新規手法は Resampling 法の特徴である、データの分布形や検定統計量に関する汎用性の高さを持つため、これら新規手法によりデータ解析が、より簡便かつ適切に実施可能になることが期待される。

論文審査の結果の要旨

標本再抽出法に代表されるコンピュータ集約型統計解析法は、主として 80 年代に提案されたものであるが、90 年代以降、計算機の急速な発展と共に普及し、現在では、薬学においても、PK、PD などの誤差解析法にしばしばブートストラップ法が用いられるなど、標準的な統計解析法になってきた。

申請者らのグループは、ブートストラップ法を中心とする標本再抽出法を応用し、医薬学データの解析に重要な多重比較法、決定木法に応用するだけでなく、自然検定法という新しい概念を導出するに至った。

まず申請者らのグループは、多重比較法における実質の α の決定に標本再抽出法を用いることにより、Bonferroni 法のように汎用的で、かつ、Dunnett 法や Tukey 法のように検出力の高い、新規多重比較法を開発することに成功

した。開発された新規手法は、いくつかのシミュレーションによって、有効なことが確認され、臨床データの解析にも応用された。この手法は、医薬学だけでなく、実験生物学分野で用いうる極めて応用力の高い手法として、今後期待される。

また、申請者らのグループは、データマイニング法として広く利用されている決定木法に着目した。決定木法は、属性の重要性が、通常、判定しにくいことにより、薬剤疫学などの分野では利用が困難であったが、申請者らのグループは、標本再抽出法を応用することにより、属性の重要性を数値として表すだけでなく、視覚的に表現する手法を開発した。この手法により、今後、医薬学分野はもちろん、より広い分野で、決定木法が応用されることが期待される。

更に申請者らのグループは、従来の検定法が、例えば、$\mu = \mu'$ のように、厳密に等しいという帰無仮説を立てざるを得なかったことに着目し、やはり標本再抽出法を用いることにより、$\mu \fallingdotseq \mu'$ 的な帰無仮説を検定できる、新規検定法を開発した。この手法は、薬剤疫学のように多数のデータを取り扱う分野での応用が期待される。

以上のように、これらの研究結果は、医薬学分野における様々なデータ解析に新たな展開を促すものであり、博士（薬学）の学位授与に値するものと判断する。