

各種の変量効果（ランダム効果）を含む
実験データ解析入門

第 19 回 高橋セミナー

2005 年 1 月 29 日

高橋 行雄

10/31/2005 7:49 PM

表紙裏

2005年1月13日, 新規作成,
ファイル名 : C:\R2\R2_ANZ_S19_変量効果 PPK\S19_変量効果入門.doc

各種の変量効果（ランダム効果）を含む実験データ解析入門

目 次

1.	はじめに	1
1.1.	これまでのセミナーで取り上げた事例.....	1
1.2.	JMP のマニュアルにみる変量効果モデル.....	4
2.	野生動物の季節による行動量	8
2.1.	分割実験として解析した場合.....	10
2.2.	JMP で変量効果を REML で解いた場合.....	12
2.3.	JMP で変量効果をモーメント法で解いた場合.....	14
2.4.	動物種ごとの季節変動.....	16
2.5.	変量効果を考慮した水準平均および水準間の差の 95%信頼区間.....	18
3.	機械の評価	21
3.1.	変量効果, REML での解析.....	21
3.2.	固定効果としての解.....	24
3.3.	担当者の評価の平均についての分析.....	25
4.	野球選手の打率	28
5.	イヌ安全性試験の経時データの解析の基礎（第 8 回 再掲）	32
5.1.	分割実験の基礎.....	32
5.2.	何が求めたいのか.....	34
5.3.	混合モデルによる解析.....	35
6.	線形および非線形のランダム係数モデルの考え方	40
	フル・サンプリング.....	40
	SAS/NLMIXED の結果の抜粋.....	41
	スパース・サンプリング,.....	42
7.	REME 法についての補足	45
7.1.	固定効果モデルとランダム効果モデル.....	45
7.2.	最良不偏推定量 (BLUP).....	48

図 表 目 次

図 1	種ごと季節ごとの行動量.....	10
図 2	動物種別の運動量の変化.....	11
図 3	交互作用プロットによるよ作図.....	18
図 4	機械別, 担当者別の評価の変動図.....	22
図 5	担当者ごと, 機械別の評価.....	24
図 6	要因効果.....	27
図 7	打率の変動.....	29
図 8	モデルの設定.....	29
図 5.1	JMP による混合効果モデル.....	36
図 5.2	投与量×週の推定平均と SE.....	37
図 5.3	差の推定と SE.....	38
図 5.4	対比による投与前との差の群間比較.....	39
図 13	非線形ランダム係数モデルによるトラフ値の推定.....	42
表 1	動物の行動データリスト.....	8
表 2	動物の行動.....	9
表 3	分割実験とみなした分散分析表.....	11
表 4	種別による輪切り検定.....	17
表 5	REML 法での 1 次誤差と 2 次誤差を考慮した 95%信頼区間.....	19
表 6	動物種内の季節間相互の多重比較.....	19
表 7	同じ季節での動物種間の検定.....	20
表 8	機械の評価データ.....	21
表 9	機械に対する評価.....	23
表 10	変量効果としての担当者.....	24
表 11	固定効果として解いた場合の分散分析表.....	25
表 12	評価の平均値についての 2 元配置.....	26
表 13	2 元配置繰り返しなしの分散分析表.....	26
表 14	機械についての平均値.....	26
表 15	選手ごとの打率.....	28
表 16	算術平均と SD.....	29
表 17	分散成分.....	30
表 18	REML 法で変量効果として推定された選手ごとの平均打率.....	30
表 5.1	雌の対照群と 300ng/kg 群の比較.....	32
表 5.2	2 元配置とした分散分析の誤用.....	32
表 5.3	3 元配置とした分散分析の誤用.....	33
表 5.4	分割実験と見なした場合のランダム化の手順.....	33
表 5.5	分割実験として編成後の分散分析表.....	33
表 5.6	2 方分割実験として組み直した分散分析表.....	34
表 5.7	投与群間の差の平均と分散の期待値.....	35
表 5.8	JMP による分散分析表.....	36
表 5.9	差の推定値のマトリックスの見方.....	37
表 28	トラフ値の収束値の推定.....	42
表 29	スパースサンプリングの事例.....	43
表 30	スパースサンプリングの場合のあてはめ.....	44
表 31	推定値.....	44
表 32	一元配置のデータ.....	45
表 33	因子 A を固定効果とした分散分析表.....	45
表 34	因子 A の水準平均の推定値.....	46
表 35	分散成分.....	46
表 36	分散の期待値 (期待平均平方).....	47
表 37	REML 法によるランダム効果の推定.....	49

1. はじめに

テーマは、「各種の変量効果（ランダム効果）を含む実験データ解析入門」です。JMP の 5.1 で変量効果の機能が改良され実用レベルに達しましたので、これまで断片的に取り上げてきた「変量効果」を中心に JMP を用いた実習を含めてセミナーを行います。

JMPの「統計プラットホームの改良」

・「最小 2 乗法の REML (REstricted or REsidual Maximum Likelihood) 法で、変量効果を交差させたときの処理が簡潔になりました。これまでのバージョンでは、変量効果の水準のすべての組み合わせに対して計画列が作成されていました。バージョン 5.1 では、データ内で実際に起こる組み合わせに対してのみ計画列が作成されます。」

・「これまでのバージョンでは、効果の組み合わせが完全に含まれていることが要求されました。たとえば、モデルに $A*B*C$ という効果がある場合、 $A*B$, $A*C$, $B*C$ も含める必要があり、欠けているものがあると警告メッセージが表示されました。新しいバージョンでは、組み合わせをすべて含める必要がなくなっています。項を除外することができないと、分割実験モデルの誤差項が正しく作成できないためです。」

変量効果を含むデータの解析は、最近の流行の PPK の基本概念でもあり、PPK における個体間の誤差、個体内の誤差の分離の問題と同じです。定例会で取り上げられているトラフ値データにおける変量効果（個体間変動）については、SAS の NLMIXED を用いる方法を提示します。

1.1. これまでのセミナーで取り上げた事例

第 2 回目：複数の誤差を持つ実験データ

第 1 節 はじめに

実験データには、複数の誤差が含まれる。血圧の場合を考えてみよう。測定を 2 回繰り返すと微妙に食い違いが生じる。いわゆる測定誤差である。毎日、同じ時刻に 3 回の測定して平均値を比較した場合にも、食い違いが生じる。いわゆる個体内誤差である。測定の対象が異なれば、血圧も異なる。さらに、実験のランダム化の手順によってもいくつかの実験誤差が生じる。

統計的検定手法は、一般的に考慮する誤差が一つであることを前提にしている。ところが、少し手の込んだ実験によって得られたデータには、これらの誤差が複合して入り込んでいて、単純な統計手法の適用では、処理法間の統計的な差を検出できない場合がある。

幾つかの事例を通じて、複数の誤差を統計的に分離し、それをを用いて処理法間の比較の方法を紹介する。

第3節 アトロピンの逐次増量

3.1節 適切でない実験データの解析

統計の応用分野で、適切でない統計解析の事例をよく目にする。多くは、適用している統計手法が前提にしている仮定とのミスマッチである。高橋も駆け出しのころ、臨床試験データの解析で、1標本の問題を2標本の問題として解くプログラムを書き、結果を報告したこともある。気が付いたときは、すでに遅し、であった。

適切でない統計解析の事例は、各学問分野で、その分野の典型的な実験データの解析を解説している教科書にも散見する。これは、教科書が出版された当時の統計の教科書に、その分野で広く行われている実験データを適切に解析する方法が述べられていなかった場合、統計の理論はあったが、計算手段がない場合に実験にも起きる。

薬理試験の分野で、同一検体または同一個体内での逐次増量による試験が、*in vitro*に限らず *in vivo* の試験でも多用されている。この章では、医薬品研究法文献1) で述べられている古典的な解析事例の問題点を指摘し、近代的な統計解析法を示す。

3.2節 ウサギの流延抑制

文献には、マグヌス装置を用いた摘出臓器に対する薬物の用量反応曲線の推定に、Lack of Fit の解析を含む回帰分析による計算手順が示されている。この計算例として、アトロピン投与によるウサギの流延抑制が示されている。表 2 にデータを示す。

このデータから用量反応関係を示そうとしたときに、回帰直線の当てはめについての統計的な知識があり、コンピュータによる計算プログラムが手元にあった場合に、それ以上の統計的素養がなければ、迷わずアトロピンの用量を横軸に、抑制率を縦軸にした散布図を作成し、回帰直線を当てはめ、実験結果を要約し解釈するに違いない。

この回帰分析の統計的問題点は、第 1 は、1羽のウサギに 4 用量を投与しているにもかかわらず、それを無視して 4 羽に異なる用量を投与して得られたデータと見なす手法を適用していることである。第 2 は、投与量を逐次的に増量しているにも係わらず、ランダムに投与したことを前提にした統計手法を適用していることである。表 2 を見ただ

けでは、第2の問題が、あるか否かは分からない。第3は、抑制率には、下限と上限があり、薬理反応は、その範囲内でシグモイド曲線になり、回帰直線を当てはめて良いか吟味が必要であるが、無視されている。

第5回目： スパースな TK データの統計解析

第1節 はじめに

——前略——

スパースな薬物濃度データより、群間の比較も行いたいであるが、この課題のためには、非線型混合モデルを前提にする必用があり、残念ながら JMP では、まだサポートされていないので、機会を改めて紹介したい。

ダミー変数を回帰モデルに含めることにより、Excel によっても共分散分析が行え、投与前値を共変量とし、さらに群間比較が容易に行えことを医薬安全研でも何回か紹介してきた。これと同じように、各個体をダミー変数として非線型回帰モデルに含めることにより、各個体の薬物濃度を推定することが可能である。

いきなり非線形の問題に入る前に、線形のランダム係数モデルで、練習をしておくことは、問題の本質を理解するために不可欠である。

第2節 ランダム係数モデル

経時データの解析事例としてこれまでの医薬安全研で使ってきた事例である。心不全ブタにおける A 薬と B 薬の降圧効果を持続点滴増量法による用量反応を比較するのが実験目的である。実験は、心不全ブタ 18 匹を溶媒、A 薬、および B 薬に群分けをし、持続点滴増量法により投与する。始めの 30 分間は 1 mg/kg/min を投与し 15 分目と 30 分に血圧を測定する。次の 30 分間は 3 mg/kg/min を投与し 45 分目と 60 分に血圧を測定し、更に 10 mg/kg/min に増量し、75 分と 90 分に血圧を測定する。血圧の下降は、これまでの実験結果より 15 分目には定常となることが経験的に知られているとしよう。さらに、持ち越し効果は、投与量を 3 倍に増量した場合には、その効果に比べて相対的に小さく誤差程度と見なせるとしよう。時点間の相関は、0.8 前後で、複合対称 (Compound Symmetry) であることも知られていたとしよう。

第7回目： 臨床第1相試験の計画と解析

第1相臨床試験での様々な実験デザインと解析事例を網羅的に解説した。第3節のクロスオーバー型の「生物学的同等性試験」が典型的な変量効果モデルである。

第 8 回目： 複数の誤差を伴う分散分析の基礎 —経時データへの応用—

今回のテーマとねらいは同じである。取り上げた事例は、イヌの毒性試験における経時測定データである。

5.3 節 混合モデルによる解析

各投与群の症例数が同数で、データに欠測値がなければ、完全ランダム化されていることを前提とした要因配置の分散分析表を組み直し、誤差分散を計算し直すして検定統計量を計算できる。

一見簡単のように見えても、生データの 13 週目の平均値の群間比較には、個体間分散と個体内分散を合成する必要がある。この問題の解決は、SAS などの世界標準といわれる統計ソフトにおいても長年の課題であった。SAS でも誤差の分解と合成および検定統計量の算出ができるようになったのは、リーリース 6.07 からであった。

JMP では、バージョン 4 からのこの問題によりやく対応できるようになったばかりである。SAS の MIXED プロシジャに比べれば、その機能はかなり限られているが、計算可能となったことは喜ばしい。

第 9 回目から第 18 回目までは、用量反応関係がシグモイド曲線状となる実験データの解析を主にしていたので、今回のテーマは 3 年ぶりである。

1.2. JMP のマニュアルにみる変量効果モデル

「JMP Start Statistis 3rd. ed.」を翻訳した「JMP を用いた統計およびデータ分析」の 14 章の追加トピックとして「変量効果と枝分かれ効果」がある。

追加トピック：変量効果と枝分かれ効果	345
枝分かれ	346
反復測定	348
方法 1: 変量効果 - 混合モデル	348
方法 2: 実験単位の縮小	352
方法 3: 相関測定 - 多変量モデル	354
さまざまな分析	356
要約	356

オンラインドキュメントとして提供されている JMP の「統計およびグラフ機能ガイド」マニュアルにも変量効果モデルについて 1 章をさいている。

14 標準的な最小2乗法: 変量効果

「モデルのあてはめ」プラットフォーム	273
変量効果に関するトピック	275
変量効果について	275
一般性	276
2つの手法から選択	276
JMPでの分散成分のパラメータ化について	277
負の分散	277
REMLでは変量効果の推定値が縮小される	277
REML法が従来の結果と同じになる場合	279
変量効果に対するF検定	279
REMLでの反復計算	280
変量効果の指定	280
分割実験の例	280
「モデルの指定」ダイアログボックス	282
REMLの結果	283
モーメント法の結果	284
不釣り合い型の例	286

変量効果に関するトピック

変量効果について

変量効果の水準は、母集団から無作為抽出されたものです。仮説検定を行うにあたって、応答変数に対する各水準の効果は、母集団において平均が0で、かつ、正の分散を持つ正規分布に従うと仮定します。変量効果の分散は、**分散成分**と呼ばれることもあります。

この定義から考えると、どんなモデルにも少なくとも1つの変量効果があると言えます。それは残差誤差と呼ばれる効果です。個々のオブザベーションはより大きな母集団から無作為抽出されたと仮定され、残差誤差は、母集団において平均が0で正の分散 (σ^2) を持つ正規分布に従うと仮定されます。

残差誤差以外の変量効果も持つ典型的なモデルとして、反復測定モデルや分割実験モデルが挙げられます。表 14.1 「分割実験モデルに見られる効果の種類」(275 ページ) は、反復測定モデルと分割実験モデルに見られる効果の種類をまとめたものです。これらのモデルでは、実験は2層に分かれています。まず、処理(処置)のうちのいくつかは、実験全体のプロットまたは被験者(個体)に施されます。次に、各プロットが下位プロットに分割され(反復測定実験では、被験者ごとに複数回、測定が行われ)、下位プロットにその他の処理(処置)が施されます。このような実験では、プロット(または被験者)全体の効果を1つの変量効果、下位プロットをもう1つの変量効果とみなします。通常、下位プロットの効果はモデルの効果には含めず、残差誤差として扱います。

表 14.1 分割実験モデルに見られる効果の種類

分割実験モデル	効果の種類	反復測定モデル
プロット全体への処理	固定効果	被験者（個体）に対する処置
プロット全体のID	変量効果	被験者のID
下位プロットへの処理	固定効果	被験者内の処置
下位プロットのID	変量効果	測定時点（反復測定のID）

これらのモデルを、多層構造のモデル (layered model) として扱う計算方法があります。ここでは、モデルは次のような2つの異なる実験で構成されているとみなされます。

- 1 プロット全体への処理。プロットまたは被験者を実験単位として、誤差が計算されます。
 - 2 下位プロットへの処理。個々の測定値を実験単位として、誤差が計算されます。この誤差は、残差誤差に相当します。
- プロット（被験者）ごとに平均を計算し、それをデータとして、プロット全体に対する処理（または、被験者に対する処置）の一元配置分散分析を実行。
 - プロット全体に対する処理の平均平方をプロット全体のIDの平均平方で割ったものを、F値として計算。
 - 分割実験または反復測定を異なる列に分けてデータテーブルを作成し、MANOVAにおける単変量統計量を使用。

これらの方法は、変量効果の構造が単純で、欠損値がない釣り合い型データでないとは機能しませんが、変量効果がどんな構造であっても使用できる、より一般的なモデルも存在します。このモデルは、固定効果と変量効果の両方を含むため、**混合モデル**といえます。

測定の精度を調べる分析も、複数の変量効果が現れる典型的な例です。これは、複数の部品、オペレータ、測定機器を使って繰り返し測定を行ったときの分析で、すべての効果が変量効果として扱われます。

2つの手法から選択

JMPには、変量効果モデルをあてはめる手法が2つ用意されています。

- モーメント法は、多くの統計の本で取り上げられている手法なので、普及度の高い手法を使いたいときに適しています。この手法が広く普及しているのは、その他の手法が非常に複雑で、最近になるまで計算に時間がかかりすぎたためです。
- より新しく、より包括的でもあるREML (REstrictedまたはRESidual Maximum Likelihood) 法は、今日では実用的になり、推奨できる手法です。

REML法はPattersonとThompsonによって1974年に考案され、Henderson、Harville、Searleを始めとする人々がさらに改良を加えてきました。REML法を推奨する一番の理由は、他の手法と違い、エレガントな方法で正確な答えを得られることです。たとえば、交互作用ごとに対比を使用して検定を行うと、異なる対比で比較を行うたびに分散も違ってきますが、REML法ではそれがすべて（漸近的に）正しく求められます。従来の手法を採用している統計ソフトでは、あらゆる対比に対する検定が不可能か、または対比の分散が正しく計算されません。

変数効果の指定

変数効果を使ったモデルにも、他のモデルと同じ「モデルの指定」ダイアログボックスを使います。ある効果を変数効果であることを指定するには、モデル効果リストの中からその効果を選択し、[属性] ポップアップメニューから [変数効果] を選択します。すると、モデル効果リストの中に表示されているその効果名の後ろに、「&変数効果」が追加されます。

今回は、ここに示された事例を切り口として、変数効果と固定効果を共に含む線形混合効果モデルについて概説し、PPK（母集団薬物データ解析）で用いられている非線形混合効果モデルについてSASのNLMIXプロシジャを用いた反復投与時のトラフデータの解析事例を示す。

2. 野生動物の季節による行動量

JMP のマニュアルに示されている事例は、野生動物の季節による行動量に関する調査データである。

分割実験の例

複数の層から構成される計画で、最も一般的なものは、釣合い型分割実験です。この実験は、特に時間経過を伴う反復測定としてよく実行されます。一部の効果を実験単位に適用した後、実験単位を（場合によっては期間で）分割し、その下位単位にその他の効果を適用します。

例として、「サンプルデータ」フォルダ内の「動物.jmp」データを見てみましょう（これは架空のデータです）。図 14.1 はテーブルの一部です。このデータは、キツネとコヨーテの餌の捕獲習性について、季節ごとの差を調べたものです。3頭ずつのキツネとコヨーテに印をつけ、それを1年間にわたって定期的に（季節ごとに）観察し、穴からどれぐらい離れて徘徊したかを平均距離（マイル、四捨五入した数値）として記録しました。モデルは次の要素で定義されます。

- 連続量の応答変数、「距離（マイル）」。
- 効果として「種別」。値は「キツネ」または「コヨーテ」。
- 効果として「季節」。値は「秋」、「冬」、「春」、「夏」。
- 「個体」と呼ばれる動物のIDコード。キツネとコヨーテの値はともに名義尺度で、1、2、3です。

JMP のサンプルデータに、新たな変数として季節順を加えたデータを解析に用いることにする。

表 1 動物の行動データリスト

動物_TKH追加	種別	個体	距離(マイル)	季節	季節順
○	1	キツネ	1	0 秋	1_秋
○	2	キツネ	1	0 冬	2_冬
○	3	キツネ	1	5 春	3_春
○	4	キツネ	1	3 夏	4_夏
×	5	キツネ	2	3 秋	1_秋
×	6	キツネ	2	1 冬	2_冬
×	7	キツネ	2	5 春	3_春
×	8	キツネ	2	4 夏	4_夏
△	9	キツネ	3	4 秋	1_秋
△	10	キツネ	3	3 冬	2_冬
△	11	キツネ	3	6 春	3_春
△	12	キツネ	3	2 夏	4_夏
○	13	コヨーテ	1	4 秋	1_秋
○	14	コヨーテ	1	2 冬	2_冬
○	15	コヨーテ	1	7 春	3_春
○	16	コヨーテ	1	8 夏	4_夏
×	17	コヨーテ	2	5 秋	1_秋
×	18	コヨーテ	2	4 冬	2_冬
×	19	コヨーテ	2	6 春	3_春
×	20	コヨーテ	2	6 夏	4_夏
△	21	コヨーテ	3	7 秋	1_秋
△	22	コヨーテ	3	5 冬	2_冬
△	23	コヨーテ	3	8 春	3_春
△	24	コヨーテ	3	9 夏	4_夏

生データリストのままではデータの構造が把握しづらいので、次に示すように「列の分割」を用いて表形式に整理し、全体をコピーし、Excelに結果を貼り付け、さらにWordに取り込んだ結果を表 2 に示す。

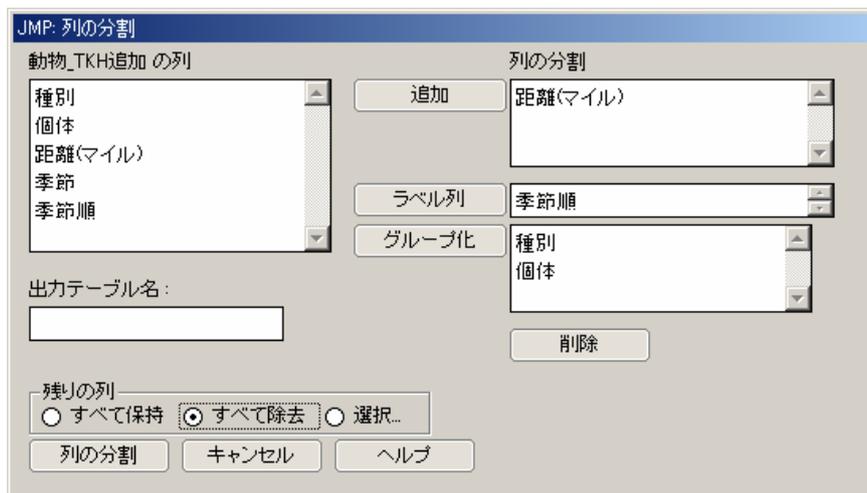


表 2 動物の行動

種別	個体	季節			
		秋	冬	春	夏
キツネ	1	0	0	5	3
	2	3	1	5	4
	3	4	3	6	2
コヨーテ	1	4	2	7	8
	2	5	4	6	6
	3	7	5	8	9

反復測定の実例。「種別」、「個体[種別]{変数効果}」、「季節」、「種別*季節」で「距離(マイル)」へのあてはめを行う。種別 (キツネとコヨーテ) は各季節ごとにどのくらいの距離を歩き回るか知るために観察された。

出典： Winer, B.J., "Statist. Principles in Experimental Design".

図 1 に生データのプロットを示す。この図から、キツネよりコヨーテの行動量が季節にかかわらず多いこと、夏にキツネの行動量が減るけれどもコヨーテは逆に増えることが観察される。さらに、キツネの行動は、他の季節に比べて春に多いが、コヨーテは、他の季節に比べて冬の行動が少ないことも観察される。

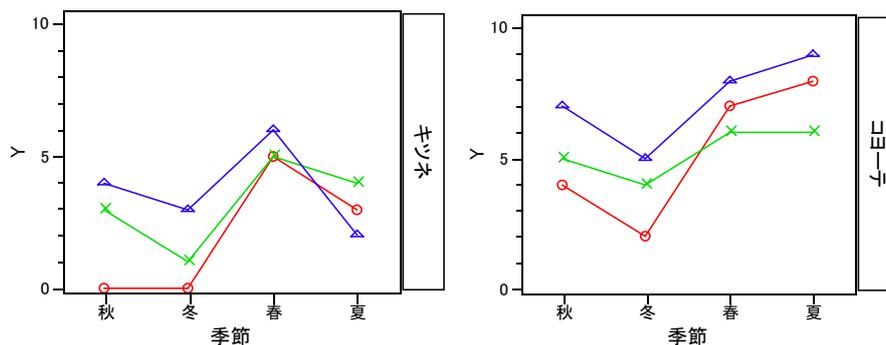


図 1 種ごと季節ごとの行動量

個体： ○—1 ×—2 ▲—3

この図は、個体を変数となるように「列の分割」を行い「動物_plot.JMP」を作成し、「重ね合わせプロット」を用いて作成した。

2.1. 分割実験として解析した場合

動物のデータは、典型的な分割実験スタイルになっている。動物種ごとに3匹の個体ごとに季節ごとの行動量が示されている。知りたいことは、次のようなことであろう。

- Q1：キツネとヨコテの年間の行動量に統計的に差があるか。
- Q2：キツネとヨコテの行動量に季節による統計的に違いがあるのか。
- Q3：キツネあるいはヨコテの行動量に季節による統計的に違いがあるのか。

分割実験とみなした分散分析表を 表 3 に示す。この分散分析表から、Q1：年間行動量は、一次誤差が2次誤差に対して有意 ($p=0.0419$) なので、1次誤差でF検定をして、 $p=0.0261$ と有意である。Q2：季節順と種別の交互作用は、 $p=0.1662$ であるので、このデータからでは、統計的な差は支持されない。Q3：キツネとヨコテを合わせた季節による行動量の差は $p=0.0023$ とあるが、種別ごとに季節による差があるかは、標準的な分散分析表からはわからないので、季節の平方和と動物種と季節の交互作用の平方和を、動物種ごとの季節内の平方和に分解しなおす必要がある。

表 3 分割実験とみなした分散分析表

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値(2次)	F 値(1次)	p 値
種別	1	51.042	51.042	35.68	11.89	0.0261
個体 (1次誤差)	2	14.583	7.292	5.10	-	-
種別*個体 (1次誤差)	2	2.583	1.292	0.90	-	-
誤差 (1次)	4	17.166	4.292	3.47		0.0419
季節順	3	47.458	15.819	12.80		0.0005
季節順*種別	3	7.458	2.486	2.01		0.1662
誤差 (2次)	12	14.833	1.236			
全体 (修正済み)	23	137.958				

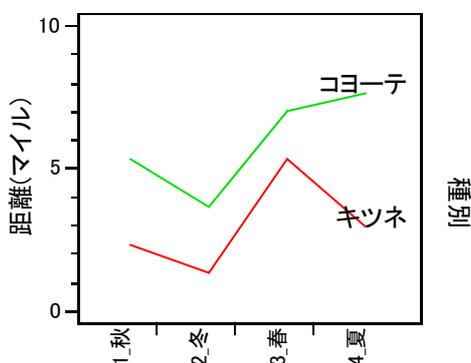


図 2 動物種別の運動量の変化

SAS の GLM プロシジャによる解析プログラム

```

Title 'JMPmix01.sas 2005-1-13 Y.Takahashi' ;

data d01 ;
  input animal $ id @@ ;
  do season = '1:autumn', '2:winter', '3:spring', '4:summer' ;
    input y @@ ;
    output ;
  end ;
datalines ;
キツネ 1 0 0 5 3
キツネ 2 3 1 5 4
キツネ 3 4 3 6 2
コヨーテ 1 4 2 7 8
コヨーテ 2 5 4 6 6
コヨーテ 3 7 5 8 9
;
proc glm data=d01 ;
  class animal id season ;
  * model y = animal id id*animal season animal*season;
  model y = animal id(animal) season animal*season;
  test h=animal e=id(animal) ;
run ;

```

2.2. JMP で変量効果を REML で解いた場合

「JMP を用いた統計およびデータ分析入門」に示されている解析方法実際に行ってみよう。

モデルには2つの層があります。

- 1 上の層は個体間変動（被験者間変動）を扱う層です。キツネであること、またはコヨーテであることの効果（「種別」効果）について、個体間の変動を考慮に入れて検定します。下の層は、個体内変動（被験者内変動）を扱う層です。4つの季節を水準とする因子（「季節」効果）について、個体内に見られる季節ごとの変動を考慮に入れて検定します。個体内変動は、残差誤差として表されます。
- 2 「季節」効果に対しては、残差誤差をそのままF統計量の分母として使用することができます。一方、個体間の変動は、残差誤差ではなく、「種別」から枝分かれしている「個体」の効果（個体 [種別]）によって把握しなければいけません。個体間の効果である「種別」のF統計量を計算するときは、残差誤差ではなく、この枝分かれ効果を分母にします。

[モデルのあてはめ] コマンドを実行すると、モデルの項を構成し、誤差項を指定するためのダイアログボックスが開きます。「動物」データの枝分かれモデルを正しいF統計量を使って実行するには、以下の手順に従って応答変数の列を指定し、「モデル効果の構成」リストに項を追加します（その結果、ダイアログボックスは図 14.2 のようになります）。

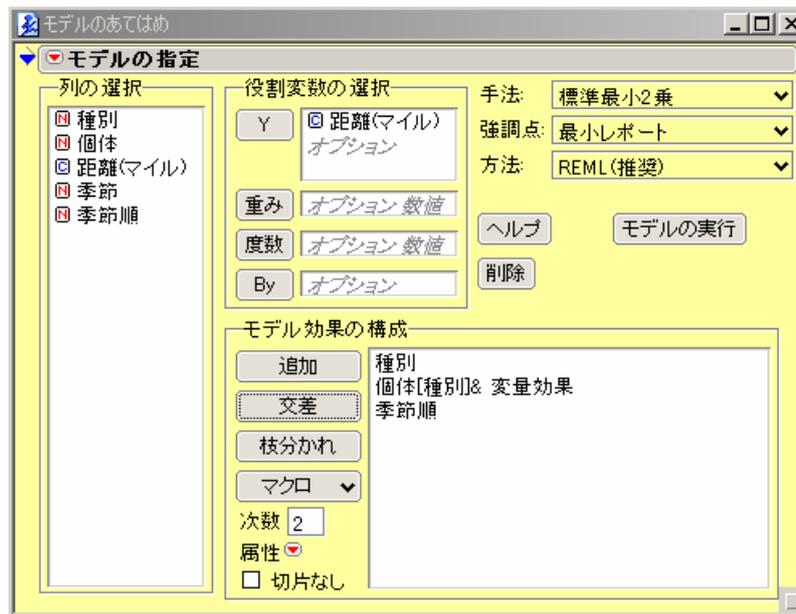
注: JMP では、データ内に実際にある組み合わせだけを対象として計画列が作成されます。

注: すべての効果が完全に含まれている必要はありません。たとえばモデルに $A*B*C$ が含まれるなら、 $A*B$ 、 $A*C$ 、 $B*C$ は含まれていなくてもかまいません。

- 「列の選択」リストで「距離（マイル）」を選択し、[Y] をクリックします。
- 「列の選択」リストで「種別」を選択し、[追加] を選択します。
- 「列の選択」リストで「個体」を選択し、[追加] を選択します。
- 「列の選択」リストからもう一度「種別」を選択し、「モデル効果の構成」リストで「個体」を選択します。両方のリストで同時に変数が選択されると、[交差] ボタンと [枝分かれ] ボタンがアクティブになります。[枝分かれ] をクリックし、「種別」から枝別れしている「個体」の効果（個体 [種別]）をモデルに追加します。
- 枝分かれ効果である「個体 [種別]」を選択し、[属性] ポップアップメニューから「変量効果」を選択します。これで、枝分かれ効果が「個体 [種別] & 変量効果」のように表示され、「種別」効果の誤差項として指定されたこととなります。
- 「列の選択」リストで「季節」を選択し、[追加] を選択します。

[属性] ポップアップメニューを使って効果を変量効果として指定すると、ダイアログボックスの右上の方に、[方法] オプション（REML と EMS）が表示されます。デフォルトでは REML が選択されています。

図 14.2 反復測定実験の「モデルの指定」ダイアログボックス



注: JMPでは、データ内に実際にある組み合わせだけを対象として計画列が作成されます。

注: すべての効果が完全に含まれている必要はありません。たとえばモデルにA*B*Cが含まれるなら、A*B、A*C、B*Cは含まれていなくてもかまいません。

REMLの結果

REMLの特長は、レポートに修正を加える必要がないことです (図 14.3)。すべての推定値は適切に縮小されており、標準誤差も適切に計算されています (SAS Institute Inc. 1996)。各分散成分に対しては、誤差分散との比、および合計分散に占める割合が求められます。

すべての調整が自動的に行われるため、平方和を組み合わせで検定するための特別な表はありません。また、期待平均平方が必要ないため、期待平均平方の表もありません。

モデルに変量効果があると、「分散分析」表は表示されません。なぜならREML法による推定値の場合、分散が通常のように分けられず、自由度の考え方も通常と異なるからです。残差誤差の分散は、「分散分析」表ではなくREMLのレポートで調べます。

図 14.3 REML分析のレポート

あてはめの要約	
R2乗	0.856639
自由度調整R2乗	0.793919
誤差の標準偏差(RMSE)	1.111805
Yの平均	4.458333
オブザベーション(または重みの合計)	24

REML分散成分の推定値

変量効果	分散比	分散成分	標準誤差	95%下限	95%上限	全体に対する百分率
個体[種別]&変量効果	0.6179775	0.7638889	0.8760328	0.1836961	82.414868	38.194
残差		1.2361111				61.806
合計						100.000

-2対数尤度= 73.65563

分散成分: 残差 1.236 は, 表 3 の誤差 (2 次) に一致し,
 変量効果の 0.7638 は分散の期待値の構造から $(4.292-1.236)/4=0.764$ と一致する.

効果の検定

要因	パラメータ数	自由度	分母の自由度	平方和	F値	p値(Prob>F)
種別	1	1	4	14.701321	11.8932	0.0261
個体[種別]&変量効果	6	4	12	12.222222	.	縮小
季節順	3	3	12	47.458333	12.7978	0.0005
種別*季節順	3	3	12	7.458333	2.0112	0.1662

平方和: 変量効果の検定は、従来のように推定値でなく縮小された予測変数が対象。

注) 種別と変量効果の平方和は表 3と一致しないが、種別のF値の 11.89 と表 3 の分割実験とみなした分散分析表のF値とは一致している。季節順と種別*季節順の平方和、F値も一致している。

「分散成分の推定値」表には、分散成分の95%信頼区間も表示されます。これはSatterthwaite (1946) 近似法を使って計算したものです。信頼区間の列は、右クリック (Macintoshの場合はCtrlキーを押しながらクリック) でコンテキストメニューを開き、表示/非表示を切り替えることができます。

同じ方法で、変動係数も表示させることができます。

2.3. JMP で変量効果をモーメント法で解いた場合

モーメント法の結果

右図のように、「モデルの指定」ダイアログボックスの [方法] ポップアップメニューには、従来の方法であるモーメント法 (EMS:期待平均平方法) も用意されています。



モーメント法を選択したときは、次のような結果が出ます。

- 各効果ごとに、期待平均平方の係数が求められます。この係数は、分散成分と固定効果を線形結合したもので、効果ごとの平均平方の期待値を表します。どの効果においても、残差誤差の分散に対する係数は1になります。
- 変量効果 (残差誤差も含む) に対する期待平均平方の係数が、1つの行列にまとめられます。この行列をもとに、各変量効果の分散成分が求められます。

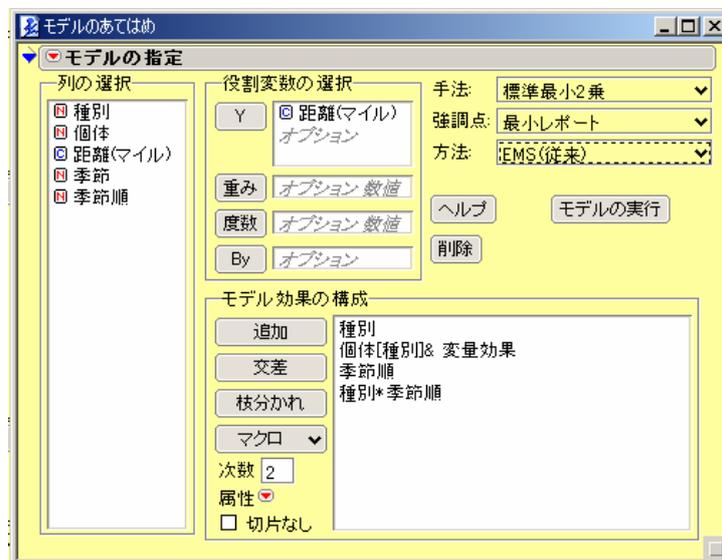
- 検定される各効果に対し、分母が合成されます。この分母は、分子の中にある、検定される効果自身と固定効果を除いた平均平方を線形結合したものです。そのため、分子と分母に共通な項の期待値が等しくなります。分子の残りの項が効果の検定を形成します。
- 合成された分母の自由度は、Satterthwaite法で計算されます。
- 効果に対する検定では、合成された分母が使用されます。

JMPのモーメント法（従来の方法）による変量効果の処理は、SASのGLMプロシージャでRandomステートメントとTESTオプションを使った場合と同じです。図 14.4は結果の例です。

警告: 最小2乗平均の標準誤差と、対比に対するF検定の分母でも、上記の合成分母が使用されます。合成分母を使って計算された対比は、特に交互作用の各水準を比較するときに不適切なことがあります。また、てこ比プロットとカスタム検定は、残差を考慮して行われるため、不適切なことがあります。

警告: 交差や枝分かれの効果は、必ず交差または枝分かれとして指定しなければなりません。たとえば、被験者IDからその被験者が属するグループがわかる場合（被験者が1グループだけに属する場合）には、その被験者がグループに対して枝分かれ構造にあることを必ず指定しなければなりません。交差として指定したり、何も指定しなかった場合には、間違った結果が出てしまいます。

制限: 変量効果の中には、現在の「モデルのあてはめ」で指定できないものもあります。その例として挙げられるのが、「行*列-処置」のような形式で誤差を表さなければならないラテン方格計画です。このような特殊なケースをJMPであてはめるためには、何度かモデルを実行し、その結果である一連の平方和を使って、F検定を手計算で行う必要があります。



注) 種別と季節順の交互作用を、表 3 と対比できるように追加した。前述の「動物」の例では、標準的なモーメント法のレポートは次のようになります。

図 14.4 モーメント法を使ったときの「動物」データのレポート

あてはめの要約	
R2乗	0.89248
自由度調整R2乗	0.793919
誤差の標準偏差(RMSE)	1.111805
Yの平均	4.458333
オブザベーション(または重みの合計)	24

分散分析				
要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	11	123.12500	11.1932	9.0552
誤差	12	14.83333	1.2361	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	23	137.95833		0.0003

誤差と全体の平方和は、表 3と一致している。

分散成分推定値		
成分	分散成分推定値	全体に対する百分率
個体[種別]&変量効果	0.763889	38.194
残差	1.236111	61.806
合計	2	100.000

平均平方がその期待値に等しいものとして推定したものです。

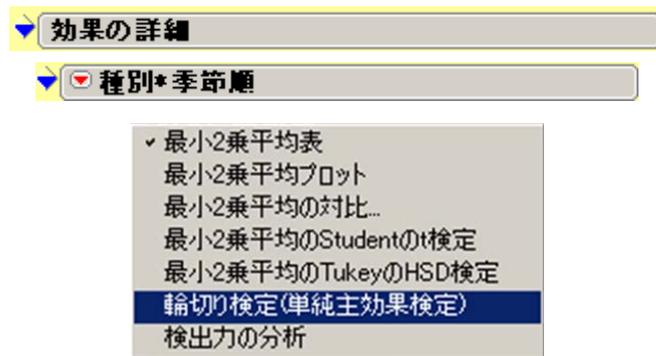
分散成分: 残差 1.236 は、表 3 の誤差 (2 次) に一致し、
変量効果の 0.7638 は分散の期待値の構造から $(4.292-1.236)/4=0.764$ と一致する。

変量効果を考慮した検定					
要因	平方和	分子の平方平均	分子の自由度	F値	p値(Prob>F)
種別	51.0417	51.0417	1	11.8932	0.0261
個体[種別]&変量効果	17.1667	4.29167	4	3.4719	0.0419
季節順	47.4583	15.8194	3	12.7978	0.0005
種別*季節順	7.45833	2.48611	3	2.0112	0.1662

注) REMLでは、種別の平方が表 3 とは一致しないが、
EMS(従来法)では、51.042 と一致している。

2.4. 動物種ごとの季節変動

JMP では、分散分析の結果に基づいて、様々な角度から詳細な分析が可能である。季節順の主効果と種別と季節順の交互作用の自由度 6 の平方和 $47.46 + 7.46 = 54.92$ を、動物種ごとの季節効果にまとめ直してみよう。「効果の詳細」の「中の種別と季節順の交互作用」のプルダウンメニューから「輪切り検定 (単純主効果検定)」を選択する。



闇雲な輪切り検定の結果は探索的とみなされるので、あらかじめ解析計画で規定したものと、事後的な検定とを区別すべきである。輪切り検定を指定すると、動物種別だけではなく、季節別に動物種ごとの検定も自動的に行われるのであるが、その取り扱いには注意を払わなければならない。

表 4 に結果を示す。共に季節による運動量の違いがあることが確認される。平方和は、 $26 + 28.92 = 54.92$ 、自由度 $3 + 3 = 6$ と主効果と交互作用の平方和を加えたものと一致する。解析の目的が、季節による違いのを検討するのではなく、動物種による季節間差であるのならば、輪切りの検定は余分であり、交互作用の検討となる。

表 4 種別による輪切り検定

種別=キツネで輪切り		種別=コヨーテで輪切り	
平方和	26	平方和	28.91666667
分子の自由度	3	分子の自由度	3
分母の自由度	12	分母の自由度	12
F値	7.0112359551	F値	7.797752809
p値(Prob>F)	0.0055894482	p値(Prob>F)	0.0037504027

平方和は、 $26 + 28.92 = 54.92$ 、自由度 $3 + 3 = 6$ と主効果と交互作用の平方和を加えたものと一致する。

JMP には、分析に用いた要因についていくつかのグラフ表示が備わっている。因子プロファイルの中の交互作用プロットで、2つの要因間の最小2乗平均がすべてグラフ化される。

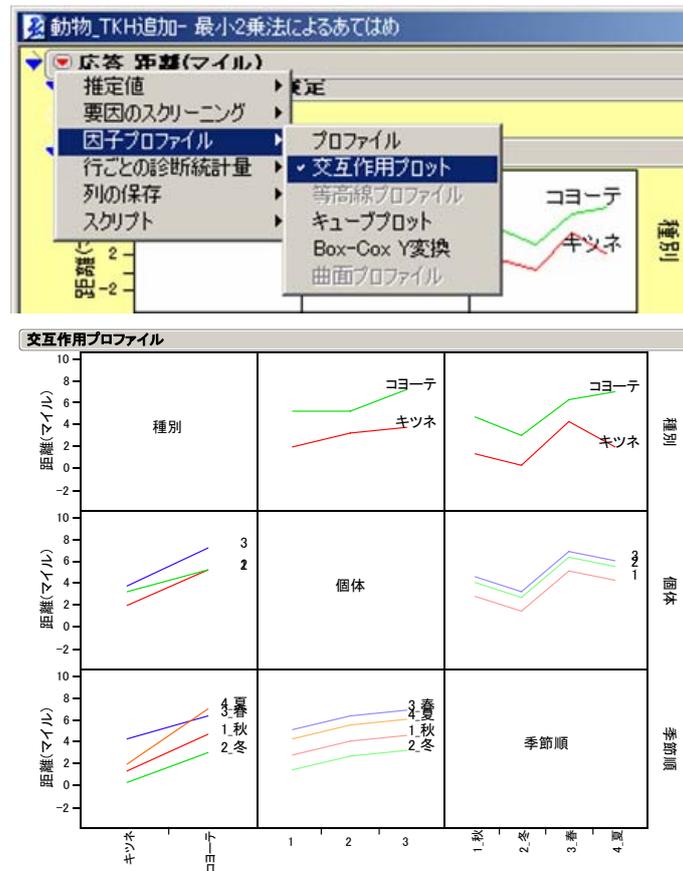


図 3 交互作用プロットによるよ作図

2.5. 変量効果を考慮した水準平均および水準間の差の 95%信頼区間

種別と季節の組み合わせ平均について REML の出力で、変量効果（1次誤差）を考慮した 95%信頼区間は、**最小2乗平均表**を選択することにより得られる。標準出力には、95%信頼区間の出力はないので、列情報の追加で対応する。EMS（従来法）では、2次誤差のみを用いており、過小評価となる。

水準	最小2乗平均	標準誤差
キツネ.1_秋	2.3333333	0.81649658
キツネ.2_冬	1.3333333	0.816496
キツネ.3_春	5.3333333	0.816496
キツネ.4_夏	3.0000000	0.816496
コヨーテ.1_秋	5.3333333	0.816496
コヨーテ.2_冬	3.6666667	0.816496
コヨーテ.3_春	7.0000000	0.81649658
コヨーテ.4_夏	7.6666667	0.81649658

表 5 REML 法での 1 次誤差と 2 次誤差を考慮した 95%信頼区間

最小2乗平均表				
水準	最小2乗平均	標準誤差	下側95%	上側95%
キツネ,1_秋	2.3333333	0.81649658	0.554340	4.1123266
キツネ,2_冬	1.3333333	0.81649658	-0.445660	3.1123266
キツネ,3_春	5.3333333	0.81649658	3.554340	7.1123266
キツネ,4_夏	3.0000000	0.81649658	1.221007	4.7789932
コヨーテ,1_秋	5.3333333	0.81649658	3.554340	7.1123266
コヨーテ,2_冬	3.6666667	0.81649658	1.887673	5.4456599
コヨーテ,3_春	7.0000000	0.81649658	5.221007	8.7789932
コヨーテ,4_夏	7.6666667	0.81649658	5.887673	9.4456599

標準誤差が 0.816 となっているが、EMS 法では、2 次誤差のみを用いて $\sqrt{1.236/3} = 0.642$ が出力され誤差の過小評価となるので用いてはならない。REML 法では、分散成分出力を合成して、 $\sqrt{(0.764+1.236)/3} = 0.816$ が標準誤差となっている。詳細は 5 章を参照のこと。

種ごとに季節間の差について 8 水準間でのチューキの多重比較の結果を示す。この結果は、1 次誤差の影響がキャンセルされて入り込まないので、EMS 法の結果と一致する。

表 6 動物種内の季節間相互の多重比較

最小2乗平均差の Tukey の HSD 検定
Alpha= 0.050 Q= 3.61924

平均[]-平均[] 差の標準誤差 差の下側信頼限界 差の上側信頼限界	キツネ,1_秋	キツネ,2_冬	キツネ,3_春	キツネ,4_夏	平均[]-平均[] 差の標準誤差 差の下側信頼限界 差の上側信頼限界	コヨーテ,1_秋	コヨーテ,2_冬	コヨーテ,3_春	コヨーテ,4_夏
キツネ,1_秋	0	1	-3	-0.6667	コヨーテ,1_秋	0	1.66667	-1.6667	-2.33333
	0	0.90779	0.90779	0.90779		0	0.90779	0.90779	0.90779
	0	-2.2855	-6.2855	-3.9522		0	-1.6188	-4.9522	-5.6188
	0	4.28549	0.28549	2.61882		0	4.95216	1.61882	0.95216
キツネ,2_冬	-1	0	-4	-1.6667	コヨーテ,2_冬	-1.6667	0	-3.3333	-4
	0.90779	0	0.90779	0.90779		0.90779	0	0.90779	0.90779
	-4.2855	0	-7.2855	-4.9522		-4.9522	0	-6.6188	-7.2855
	2.28549	0	-0.7145	1.61882		1.61882	0	-0.0478	-0.7145
キツネ,3_春	3	4	0	2.33333	コヨーテ,3_春	1.66667	3.33333	0	-0.6667
	0.90779	0.90779	0	0.90779		0.90779	0.90779	0	0.90779
	-0.2855	0.71451	0	-0.9522		-1.6188	0.04784	0	-3.9522
	6.28549	7.28549	0	5.61882		4.95216	6.61882	0	2.61882
キツネ,4_夏	0.66667	1.66667	-2.3333	0	コヨーテ,4_夏	2.33333	4	0.66667	0
	0.90779	0.90779	0.90779	0		0.90779	0.90779	0.90779	0
	-2.6188	-1.6188	-5.6188	0		-0.9522	0.71451	-2.6188	0
	3.95216	4.95216	0.95216	0		5.61882	7.28549	3.95216	0

季節間相互の差の誤差は、動物種間の 1 次誤差は入り込まないので 2 次誤差のみを用いた $\sqrt{2 \cdot (1.236/3)} = 0.908$ が使われている。

同じ季節の間で、種の違い、キツネとコヨーテの差を検定しよう。検定は 8 水準間のチューキの多重比較の結果を示すが、意味のあるのは、同じ季節同士で、他の季節間の比較可能性は乏しい。

表 7 同じ季節での動物種間の検定

平均[i]-平均[j] 差の標準誤差 差の下側信頼限界 差の上側信頼限界	キツネ.1_秋	キツネ.2_冬	キツネ.3_春	キツネ.4_夏
コヨーテ.1_秋	3 1.1547 -1.1791 7.17914	4 1.1547 -0.1791 8.17914	0 1.1547 -4.1791 4.17914	2.33333 1.1547 -1.8458 6.51247
コヨーテ.2_冬	1.33333 1.1547 -2.8458 5.51247	2.33333 2.33333 1.1547 1.1547 -1.8458 6.51247	-1.6667 1.1547 -5.8458 2.51247	0.66667 1.1547 -3.5125 4.8458
コヨーテ.3_春	4.66667 1.1547 0.48753 8.8458	5.66667 1.1547 1.48753 9.8458	1.66667 1.66667 1.1547 1.1547 -2.5125 5.8458	4 1.1547 -0.1791 8.17914
コヨーテ.4_夏	5.33333 1.1547 1.1542 9.51247	6.33333 1.1547 2.1542 10.5125	2.33333 2.33333 1.1547 1.1547 -1.8458 6.51247	4.66667 1.1547 0.48753 8.8458

標準誤差が 1.1547 となっているが、EMS 法では、2 次誤差のみを用いて $\sqrt{2 \cdot (1.236/3)} = 0.908$ が出力され誤差の過小評価となるので用いてはならない。REML 法では、分散成分出力を合成して、 $\sqrt{2 \cdot (0.764 + 1.236)/3} = 1.1547$ が計算されている。

2 つの誤差の合成方法については、5 章で詳細に示す。

3. 機械の評価

3.1. 変量効果, REML での解析

3種類の機械に対して6人の作業者が何回か機械の性能について評価をした結果である。全体で44個のデータが得られている。それぞれの機械に対する作業者の評価のバラツキを知りたい。

不釣り合い型の例

「サンプルデータ」フォルダ内の「機械.jmp」データテーブルには、6人の被験者と3台の異なる機械から得た44の応答変数の値（「評価」）が含まれていて、それらの値は次の図のように分布しています。

分割表		担当者							
		1	2	3	4	5	6		
機械	1	1	1	2	1	2	3	3	12
	2		1	3	2	3	2	3	14
	3		3	3	3	3	3	3	18
			5	8	6	8	8	9	44

表 8 機械の評価データ

機械	繰返	1	2	3	4	5	6
1	1	52.0	51.8	60.0	51.1	50.9	46.4
	2	.	52.8	.	52.3	51.8	44.8
	3	51.4	49.2
2	1	64.0	59.0	68.6	63.2	64.8	43.7
	2	.	60.0	65.8	62.8	65.0	44.2
	3	.	.	.	62.2	.	43.0
3	1	67.5	61.5	70.8	64.1	72.1	62.0
	2	67.2	61.7	70.6	66.2	72.0	61.4
	3	66.9	62.3	71.0	64.0	71.1	60.5

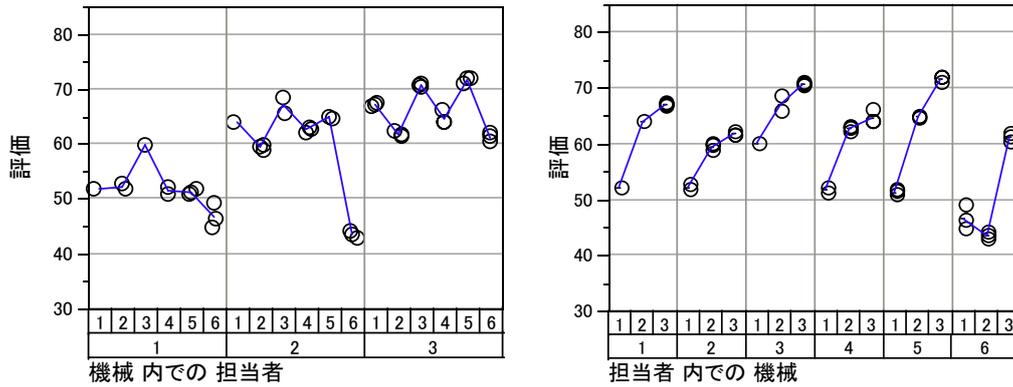


図 4 機械別，担当者別の評価の変動図

「変動性図 / ゲージチャート」により作図した. 機械 3 の評価が高く作業員間の変動も小さいが，作業員 6 は，機械 2 に対して辛めの評価をしている.

図 14.5 のように「モデルの指定」ダイアログボックスでモデルを定義し、「担当者」と「機械*担当者」の2つの変数効果を指定します。

図 14.6 は、この分析の分散成分推定値と効果検定です。

図 14.5 「モデルの指定」ダイアログボックスでモデルに対して2つの変数効果を指定

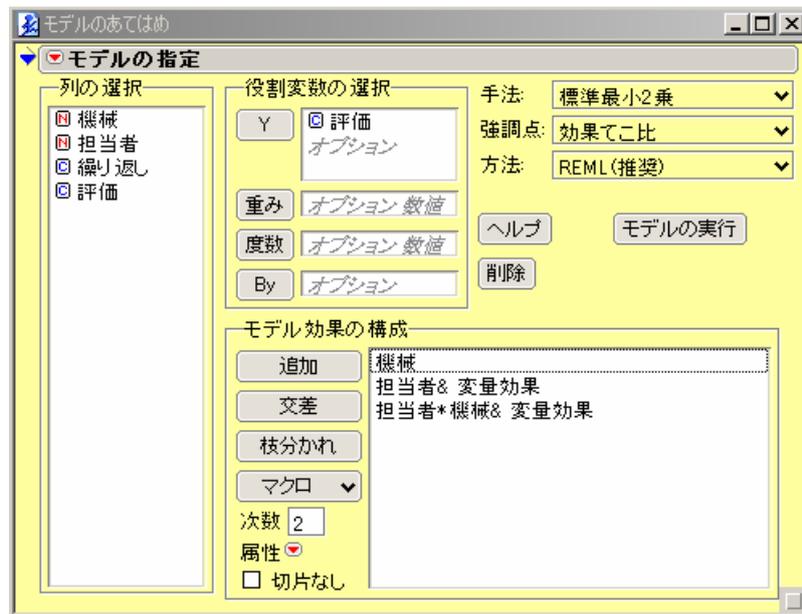


図 14.6 2つの変数効果がある不釣り合い型計画の分析レポート

REML分散成分の推定値						
変数効果	分散比	分散成分	標準誤差	95%下限	95%上限	全体に対する百分率
担当者&変数効果	25.785496	22.455781	18.496888	7.1555688	323.89959	59.785
担当者*機械&変数効果	16.344589	14.23399	7.651617	6.1994012	59.607903	37.896
残差		0.8708687				2.319
合計		37.560639				100.000
-2対数尤度= 184.06872						

効果の検定						
要因	パラメータ数	自由度	分母の自由度	平方和	F値	p値(Prob>F)
機械	2	2	10	34.77430	19.9653	0.0003
担当者&変数効果	6	5	10	20.07525	.	縮小
担当者*機械&変数効果	18	10	26	396.27023	.	縮小

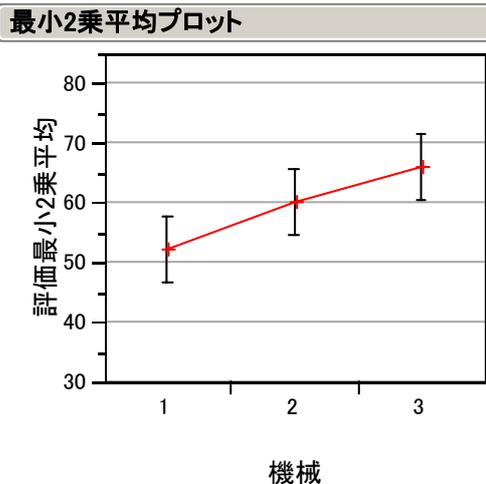
平方和:変数効果の検定は、従来のように推定値でなく縮小された予測変数が対象。

変数効果の「分散比」とは、その「分散成分」の値を残差の分散成分で割ったものです。つまり、この値が1のときは、変数効果と残差の分散成分が等しく、残差の分散成分をF値の分母として使用できることを意味します。分散比が1より大きいときは、残差よりも変数効果の分散成分の方がF値の分母に適しています。

表 9 機械に対する評価

機械					
最小2乗平均表					
水準	最小2乗平均	標準誤差	下側95%	上側95%	平均
1	52.354000	2.4906153	46.804563	57.903437	51.2083
2	60.316445	2.4874066	54.774158	65.858733	59.0000
3	66.272222	2.4826082	60.740626	71.803818	66.2722

最小2乗平均差のTukeyのHSD検定
Alpha= 0.050 Q= 2.74129



最小2乗平均差のTukeyのHSD検定			
Alpha= 0.050 Q= 2.74129			
平均[i]-平均[j]	最小2乗平均[j]		
差の標準誤差	1	2	3
差の下側信頼限界			
差の上側信頼限界			
1	0	-7.9624	-13.918
	0	2.2147	2.20935
	0	-14.034	-19.975
	0	-1.8913	-7.8617
2	7.96245	0	-5.9558
	2.2147	0	2.20574
	1.89133	0	-12.002
	14.0336	0	0.09078
3	13.9182	5.95578	0
	2.20935	2.20574	0
	7.86175	-0.0908	0
	19.9747	12.0023	0

機械1は、機械2と機械3に比べ統計的に劣る。機械2と機械3は、多重性を考慮した差の検定では有意な差ではない。

表 10 変量効果としての担当者

担当者&変量効果					
最小2乗平均表					
水準	最小2乗平均	標準誤差	下側95%	上側95%	平均
1	60.804264	2.0538515	56.227997	65.380530	63.5200
2	58.206182	2.0341392	53.673837	62.738526	58.6000
3	64.842922	2.0453928	60.285503	69.400341	67.8000
4	59.720091	2.0341392	55.187747	64.252436	60.7375
5	62.125485	2.0341379	57.593143	66.657827	62.3875
6	52.186392	2.0312774	47.660423	56.712360	50.5778

単純平均に対して最小2乗平均は、総平均 59.85 に対して幾分縮小する。これについては7章を参照のこと。標準誤差についての計算手順については検討中。

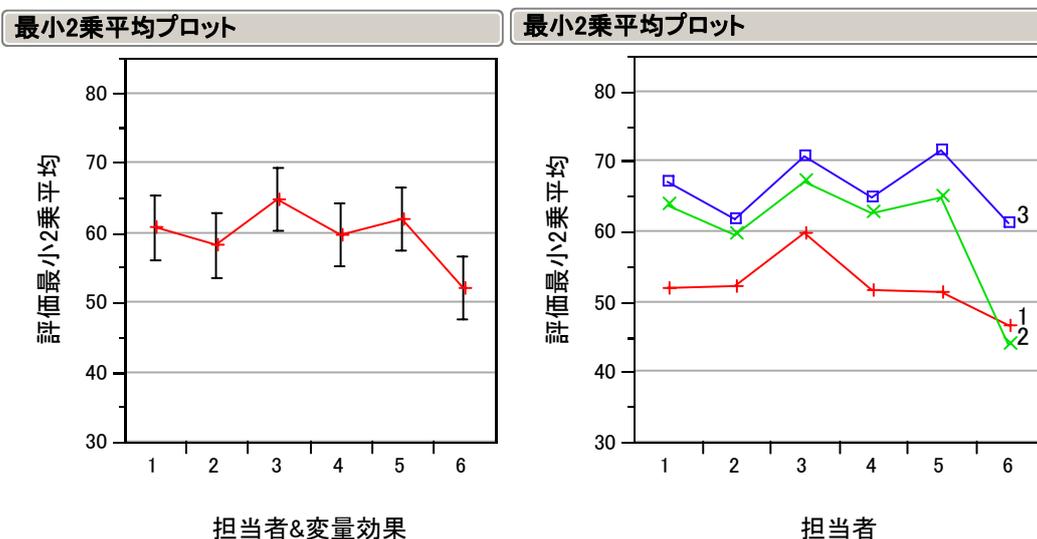


図 5 担当者ごと、機械別の評価

3.2. 固定効果としての解

すべての要因を固定効果として解くと、すべての要因が高度に有意となり、結果のミスリーディングに陥るばかりか、誤った判断基準を提供することになる。担当者と機械の交互作用も高度に有意なので、担当者によって、機械の評価のブレが無視できないとの結論になり、それらのブレを超えて機械の評価に差があるのか、といった本来の実験の目的とはかけ離れ結論を導き出さざるを得なくなってくる。

表 11 固定効果として解いた場合の分散分析表

分散分析					
要因	自由度	平方和	平均平方	F値	
モデル	17	3061.7433	180.103	206.4061	
誤差	26	22.6867	0.873	p値(Prob>F)	
全体(修正済み)	43	3084.4300			<.0001
効果の検定					
要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
機械	2	1238.1976	619.0988	709.5167	<.0001
担当者	5	1011.0538	202.2108	231.7432	<.0001
担当者*機械	10	404.3150	40.4315	46.3364	<.0001

機械の F 値が担当者内の評価誤差を使っているので 709.5 と大きくなっている。
担当者*機械の交互作用を用いて F 検定を行うべきである。

3.3. 担当者の評価の平均についての分析

繰り返しなしの 2 元配置分散分析とし、機械と担当者の交互作用で検定すれば簡単化できる。

変量効果を含んだ解析に不慣れな場合には、実験の下位のランダム化された結果については、それらの平均値についての解析を考えることにより簡単化できる。表 11 の分散分析表から、担当者と機械の交互作用が有意なので、下位の評価の平均値をもとめ、主効果のみの 2 元配置分散分析として解くことにより、交互作用を誤差項として、機械の評価を行うことができる。この際に、6 名の担当者を変量とみなすのか、いつも 3 種の機械を使う固定した 6 名なのか、によって解析方法を選択しなければならない。

担当者を変量効果とすることを避けたい場合には、担当者についての固定効果が優位ならば、機械の判定の効果に幾分かの揺らぎをプラス α すればよいし、担当者の効果が有意でなければ、この機械についての判定には普遍性があると判断すればよい。

表 12 評価の平均値についての 2 元配置

機械_TKH追加の要約 (機械, 担当者)						
機械_TKH追加の要約	ソース	モデルのあてはめ	機械	担当者	N	平均(評価)
○	1	1	1	1	1	52.0
○	2	1	2	2	2	52.3
○	3	1	3	1	1	60.0
○	4	1	4	2	2	51.7
○	5	1	5	3	3	51.4
○	6	1	6	3	3	46.8
○	7	2	1	1	1	64.0
○	8	2	2	2	3	59.6
○	9	2	3	2	2	67.2
○	10	2	4	3	3	62.7
○	11	2	5	2	2	64.9
○	12	2	6	3	3	43.6
○	13	3	1	3	3	67.2
○	14	3	2	3	3	61.8
○	15	3	3	3	3	70.8
○	16	3	4	3	3	64.8
○	17	3	5	3	3	71.7
○	18	3	6	3	3	61.3
列(4/0)						
<input checked="" type="checkbox"/>	機械 品					
<input checked="" type="checkbox"/>	担当者 品					
<input checked="" type="checkbox"/>	N 品					
<input checked="" type="checkbox"/>	平均(評価) 品					
行						
すべての行	18					
選択されている行	0					
除外されている行	0					
表示しない行	0					
ラベルのついた行	0					

表 13 2 元配置繰り返しなしの分散分析表

分散分析					
要因	自由度	平方和	平均平方	F値	
モデル	7	995.1490	142.164	9.8049	
誤差	10	144.9928	14.499	p値(Prob>F)	
全体(修正済み)	17	1140.1418		0.0009	
効果の検定					
要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
機械	2	584.73679	292.3684	20.1643	0.0003
担当者	5	410.41216	82.0824	5.6611	0.0099

表 14 機械についての平均値

機械					
最小2乗平均表					
水準	最小2乗平均	標準誤差	下側95%	上側95%	平均
1	52.361111	1.5545248	48.897414	55.824808	52.3611
2	60.338889	1.5545248	56.875192	63.802586	60.3389
3	66.272222	1.5545248	62.808525	69.735919	66.2722

最小 2 乗平均と単純「平均」は一致している。

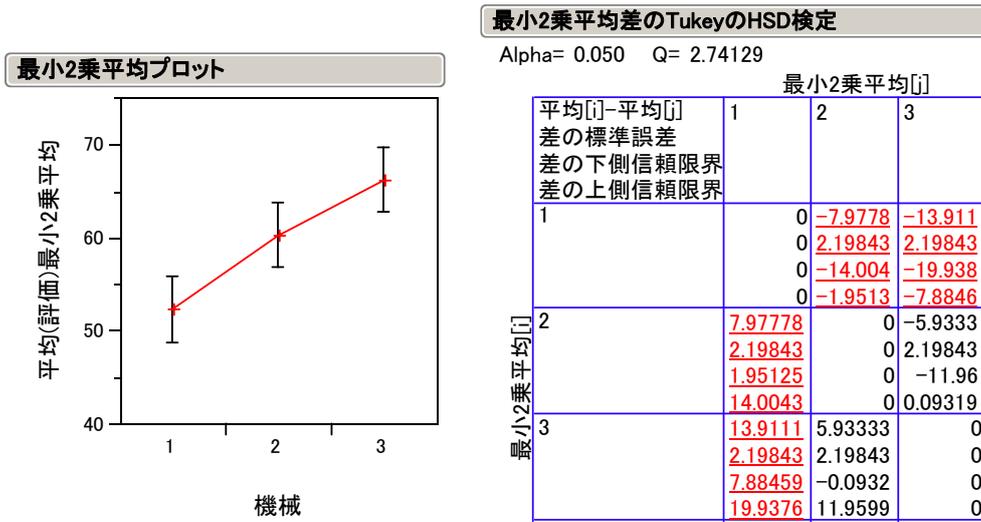


図 6 要因効果

エラーバーは 95%CL, 機械 2 機械 3 は有意な差ではない.

4. 野球選手の打率

REMLでは変量効果の推定値が縮小される

モーメント法の場合、一元配置モデルにおける最小2乗平均の推定値は、普通に計算した平均と等しくなります。一方、REML法での推定値は、単なる平均に比べ、全体平均に向かって縮小されます。より複雑なモデルにおいても、モーメント法の推定値は固定効果の場合と同じになりますが、REML法の推定値は、固定効果のものとは異なります。

固定効果の推定値が、変量効果の推定値としては「大きすぎる」のはなぜでしょうか。変量効果の水準については、固定効果より多くの情報があることと、その情報が固定効果とは違う種類のものであることが主な理由です。変量効果の水準はある分布（正規分布）から抽出されていると仮定されるので、元の分布の分散を推定し、それを使うことで、より良い（縮小した）推定値が得られます。

変量効果の推定値は、固定効果として扱ったときの推定値と比べ、ゼロに向かって縮小します。同じように、最小2乗平均は全体平均に向かって縮小します。縮小の度合いは、その変量効果の分散（分散成分）と、水準あたりの標本サイズによって決まります。

分散成分が大きいときは、水準間で大きな変動があると考えられるため、縮小の度合いは非常に小さくなります。分散成分が小さいときはより大きな収縮が生じ、分散成分がゼロのときは、各水準が持つ効果の推定値はちょうどゼロになるまで縮小します。つまり、固定効果の推定値は、分散成分が大きいときの変量効果と一致します。

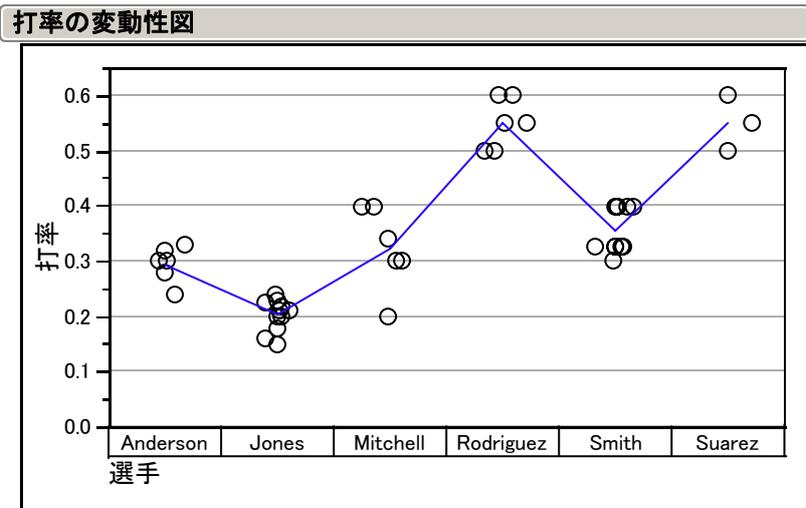
また、水準あたりのオブザベーションが多いと、推定値はあまり縮小せず、水準あたりのオブザベーションが少ないと、より大きな縮小が生じます。標本サイズが無限大の場合は縮小せず、固定効果のときと同じ結果になります。

REML法では、個々の水準に関する情報が、水準ごとの分散に関する情報を使って評価されます。

野球選手の打率データを例にとって説明すると、選手の分散成分は、選手それぞれの打率に通常どのぐらいの変動が見られるかを示します。出場回数が少ない選手の打率が非常に高くても（または低くても）、その推定値はあまり信頼されないはずでです。なぜなら、その推定値は、限られた打席数に基づき、大きな標準誤差が含まれているからです。しかし、それを全体平均と混ぜれば、つまり推定値を全体平均に向かって縮小すれば、その推定値はより信頼性の高いものとなります。出場回数が多く、打席数も多い選手であれば、そうでない選手よりも縮小の度合いは小さくなります。

表 15 選手ごとの打率

記録時期	Anderson	Jones	Mitchell	Rodriguez	Smith	Suarez
1	0.300	0.150	0.340	0.600	0.300	0.600
2	0.330	0.225	0.400	0.500	0.400	0.500
3	0.280	0.220	0.300	0.550	0.325	0.550
4	0.240	0.240	0.200	0.600	0.400	•
5	0.300	0.180	0.300	0.500	0.325	•
6	0.320	0.160	0.400	0.550	0.400	•
7	•	0.200	•	•	0.325	•
8	•	0.210	•	•	0.400	•
9	•	0.230	•	•	0.325	•
10	•	0.210	•	•	0.400	•
11	•	0.200	•	•	0.325	•



データがアンバランスなのでREMLのあてはめが行われました。

図 7 打率の変動

表 16 算術平均と SD

平均と標準偏差						
水準	数	平均	標準偏差	平均の標準誤差	下側95%	上側95%
Anderson	6	0.295000	0.032094	0.01310	0.26132	0.32868
Jones	11	0.202273	0.028580	0.00862	0.18307	0.22147
Mitchell	6	0.323333	0.075277	0.03073	0.24433	0.40233
Rodriguez	6	0.550000	0.044721	0.01826	0.50307	0.59693
Smith	11	0.356818	0.041969	0.01265	0.32862	0.38501
Suarez	3	0.550000	0.050000	0.02887	0.42579	0.67421

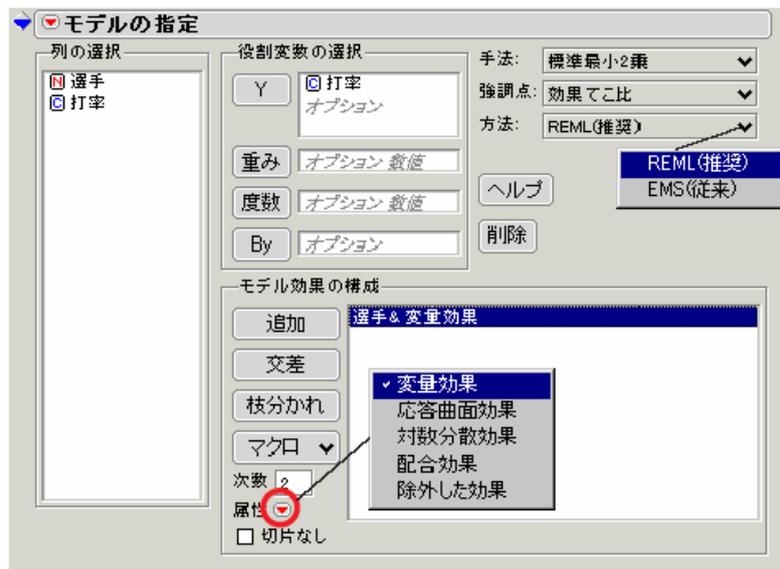


図 8 モデルの設定

表 17 分散成分

REML分散成分の推定値		
変量効果	分散比	分散成分
選手&変量効果	9.786163	0.019648
残差		0.0020077
合計		0.0216558
-2対数尤度= -117.1087		

選手による打率は、分散成分から標準偏差は $\sqrt{0.01965} = 0.140$ である。選手内は、 $\sqrt{0.002001} = 0.045$ と小さい。これらのことは、経験的によく知られていることを計量化することに意義がある。

この例は、実際に実行して結果を調べることができます。打率データは「サンプルデータ」フォルダ内の「野球.jmp」ファイルにまとめられていて、「選手」と「打率」の変数を含んでいます。モーメント法 (EMS) とREMLを比較するために、モデルを2回実行します。「打率」がY、「選手」が変量効果です (図を参照)。

[方法] ポップアップメニューから [REML(推奨)] を選択し、モデルを実行します。

次に、[方法] として [EMS(従来)] を選択し、再びモデルを実行します。

こうしてモーメント法とREML法で計算した野球選手の推定値は、表 14.2 「モーメント法とREML法での推定値の比較」(279 ページ) のようになります。3回しか打席に立っていない「Suarez」選手は、他の選手より縮小の度合いが高くなっています。

表 18 REML 法で変量効果として推定された選手ごとの平均打率

効果の詳細			
選手&変量効果			
最小2乗平均表			
水準	最小2乗平均	標準誤差	平均
Anderson	0.29640407	0.01816461	0.295000
Jones	0.20389793	0.01345822	0.202273
Mitchell	0.32426295	0.01816461	0.323333
Rodriguez	0.54713393	0.01816461	0.550000
Smith	0.35702094	0.01345822	0.356818
Suarez	0.54436227	0.02551107	0.550000

表 14.2 モーメント法とREML法での推定値の比較

	モーメント法	REML	N
分散成分	0.01765	0.019648	
Anderson	0.29500000	0.29640407	6
Jones	0.20227273	0.20389793	11
Mitchell	0.32333333	0.32426295	6
Rodriguez	0.55000000	0.54713393	6
Smith	0.35681818	0.35702094	11
Suarez	0.55000000	0.54436227	3
最小2乗平均	通常の平均と同じ	平均から縮小	

REML法が従来の結果と同じになる場合

釣り合い型計画であれば、REMLでの固定効果のF値は、モーメント法（期待平均平方法）と同じ値になります。場合によっては、自由度が異なることがあります。REML法のF検定では、自由度を計算する方法がたくさんありますが、JMPでは、検定される効果を包含している変量効果の自由度のうち、最小の自由度が使用されます。

5. イヌ安全性試験の経時データの解析の基礎（第 8 回 再掲）

JMP による解析は, Ver5.1.1 で再実行し, 変量効果を animal No 単独から, animal No [dose] と枝分かれ型の変量効果とした. これにより, dose の主効果の F 検定の分母の自由度が適切に表示されるようになった.

5.1. 分割実験の基礎

表 5.1 に典型的な経時データを示す. このデータに対して分散分析を適用したいとしよう. どのようなモデルを考え実施しようとするのだろうか.

表 5.1 雌の対照群と 300ng/kg 群の比較

Dose (mg/kg)	動物番号 animal [R]	雄		
		投与前	4 週後	13 週後
0	1 [1]	807	815	810
	2 [2]	646	667	717
	3 [3]	695	774	780
	4 [4]	672	742	769
30	9 [1]	730	670	722
	10 [2]	826	766	780
	11 [3]	785	772	771
	12 [4]	653	606	612

[] 内の番号は, 単なる整理番号であり, 0mg/kg

の[1]番と 300mg/kg の[1]は異なる動物である.

完全ランダム

分散分析の誤用の典型例は, このデータを 2 因子繰り返しがある場合の分散分析として扱った場合である. この誤用は, 入門的な統計ソフトが要因配置実験に対して完全ランダム化実験を前提にしていることにも一因がある. 表 5.2 に結果を示すが, 何が問題なのであろうか.

表 5.2 2 元配置とした分散分析の誤用

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
dose	1	1683.38	1683.38	0.36	0.5584
week	2	1825.58	912.79	0.19	0.8263
dose*week	2	10893.25	5446.63	1.15	0.3387
誤差	18	85223.75	4734.65	.	.
全体	23	99625.96	.	.	.

次の誤用の例は, 動物の整理番号Rを用いて, 表 5.3 として 3 元配置分散分析を実施することである. 結果がかなり異なることがわかるであろう. さて, この分散分析は何

が問題なのであろうか。

表 5.3 3 元配置とした分散分析の誤用

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
dose	1	1683.38	1683.38	3.87	0.0968
R	3	29120.46	9706.82	22.30	0.0012
week	2	1825.58	912.79	2.10	0.2039
dose*R	3	51091.46	17030.49	39.13	0.0002
dose*week	2	10893.25	5446.63	12.51	0.0072
R* week	6	2400.42	400.07	0.92	0.5394
誤差	6	2611.42	435.24	.	.
全体	23	99625.96	.	.	.

要因の欄の R は、水準が同じでないと計算ができない統計ソフトを想定したことによる。

分割実験として

表 5.1を分割実験と見なした解析を試みてみよう。その前に、分割実験におけるランダム化の手順を表 5.4に例示する。

表 5.4 分割実験と見なした場合のランダム化の手順

Dose	animal	1 回目	2 回 目		
			投与前	4 週後	13 週後
0	1	④	ii	i	iii
	2	①	i	iii	ii
	3	⑤	iii	ii	i
	4	⑥	ii	iii	i
30	9	③	ii	i	iii
	10	②	i	ii	iii
	11	⑧	ii	iii	i
	12	⑦	iii	i	ii

第 1 回目のランダム化は 8 匹の animal について、ランダムな①～⑧の順行なわれたとし、それぞれの animal の中でさらにランダム化が行なわれ i, ii, iii, のような順序で実験が行われたとするのが、分割実験の前提である。

表 5.5 分割実験として編成後の分散分析表

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値	修正 F
dose	1	1683.38	1683.38	4.03	0.0677	0.13
(R)	3	29120.46	9706.82	23.24	0.0000	
(dose*R)	3	51091.46	17030.49	40.78	0.0000	
1 次誤差	6	80211.92	13368.65			32.01
week	2	1825.58	912.79	2.19	0.1551	
dose*week	2	10893.25	5446.63	13.04	0.0010	
2 次誤差	12	5011.83	417.65	.	.	
全 体	23	99625.96	.	.	.	

1 次誤差は、R と dose*R の平方和を足しあわせて計算する。2 次誤差は、R*

weekと表 5.3の誤差 (R*dose*week) を足しあわせたものになっている。

2 方分割実験

測定はまとめて行っていると見なすと、これは2方分割実験となり、表 5.3の分散分析表を表 5.6のように組み直すことになる。

2方分割実験は、8症例をランダムに0mg/kg群、30mg/kg群に割り振ることにより1方のランダム化が行なわれたと見なされる。測定時期は、動物実験なので8症例がすべて同日におこなわれたと見なしたときに、実際には、(投与前、4週後、13週後)の順であるが、([III]投与前, [I]4週後, [II]13週後)のようにランダムに測定されたと見なしたときに、2つの方向で輪切的にランダム化が行なわれていることから2方分割実験と考える。

いずれにしても経時データに対する古典的な分散分析を適用することは、「期間の経過」が無視された方法であることに注意が必要である。

表 5.6 2方分割実験として組み直した分散分析表

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
1 次単位 a					
dose	1	1683.38	1683.38	0.13	
1 次誤差 a	6	80211.92	13368.65		
1 次単位 b					
week	2	1825.58	912.79	-	
1 次誤差 b	0	-	-		
2 次単位					
dose*week	2	10893.25	5446.63	13.04	0.0010
2 次誤差	12	5011.83	417.65	.	
全体	23	99625.96	.	.	

1次誤差 a は、R と dose*R の平方和を足しあわせて計算する。1次誤差 b は、この実験では求められない。2次誤差は R*dose* week と R* week の平方和を足しあわせたものと等しい。

5.2. 何が求めたいのか

0mg/kg群と30mg/kgの2群間だけを考えた時に、13週目で2群間に有意な平均値の差があるのかを主要な解析としよう。この場合に表 5.7に示す分散の期待値から個体間分散 $s_{(1)}^2$ が個体内分散 $s_{(2)}^2$ より小さければ、症例ごとに投与前と13週目の差を計算し、群ごとにその平均値を計算し、2群間に有意な平均値があるかの検討が望ましい。

この場合の個体内分散 $s_{(2)}^2$ を実験データ全体から推定するのが分散分析の課題である。群間で症例数が同数でかつ経時観察にも欠測値がなければ、完全ランダムと見なした要因配置の3元配置分散分析表から個体内分散 $s_{(2)}^2$ を再計算することが可能である。個体内分散 $s_{(2)}^2$ の推定値は、表 5.5あるいは表 5.6の2次誤差の平均平方 417.65 であ

る。

投与前からの差について、0mg/kg 群と 30mg/kg 群の差 t 検定は、

$$t = \frac{-27.3 - 64.0}{\sqrt{\frac{2 \cdot 2 \cdot s_{(2)}^2}{n}}} = \frac{-91.3}{\sqrt{\frac{4 \times 417.65}{4}}} = \frac{-91.3}{20.43} = 4.47 \quad (5.1)$$

が自由度 12 の t 分布に従うことから検定できる。

表 5.7 投与前群間の差の平均と分散の期待値

	week	0 mg/kg		分散の	30 mg/kg		分散の	差	分散の
		n	mean	期待値	n	mean	期待値		mean
生データ	0	4	705.0	$(s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$	4	748.5	$(s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$	43.5	$2 \cdot (s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$
	4	4	749.5	$(s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$	4	703.5	$(s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$	-46.0	$2 \cdot (s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$
	13	4	769.0	$(s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$	4	721.3	$(s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$	-47.8	$2 \cdot (s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$
投与前からの差	0	4	0		4	0		0.0	
	4	4	44.5	$2 \cdot s_{(2)}^2/n$	4	-45.0	$2 \cdot s_{(2)}^2/n$	-89.5	$2 \cdot 2 \cdot s_{(2)}^2/n$
	13	4	64.0	$2 \cdot s_{(2)}^2/n$	4	-27.3	$2 \cdot s_{(2)}^2/n$	-91.3	$2 \cdot 2 \cdot s_{(2)}^2/n$

5.3. 混合モデルによる解析

各投与前群の症例数が同数で、データに欠測値がなければ、完全ランダム化されていることを前提とした要因配置の分散分析表を組み直し、誤差分散を計算し直すして検定統計量を計算できる。

一見簡単のように見えても、生データの 13 週目の平均値の群間比較には、個体間分散と個体内分散を合成するの必要があり、この問題の解決は、SAS などの世界標準といわれる統計ソフトにおいても長年の課題であった。SAS でも誤差の分解と合成および検定統計量の算出ができるようになったのは、リーリース 6.07 からであった。

JMP では、バージョン 4 からのこの問題によりやく対応できるようになったばかりである。SAS の MIXED プロシジャに比べれば、その機能はかなり限られているが、計算可能となったことは喜ばしい。

JMPでの解析は、表 5.5の分散分析表と再現と式 (5.1) の t 検定の再現を試みる。変量因子としてはRではなく animal No. を用い、固定効果としてdose, week, dose×weekとする。

図 5.1 JMP による混合効果モデル

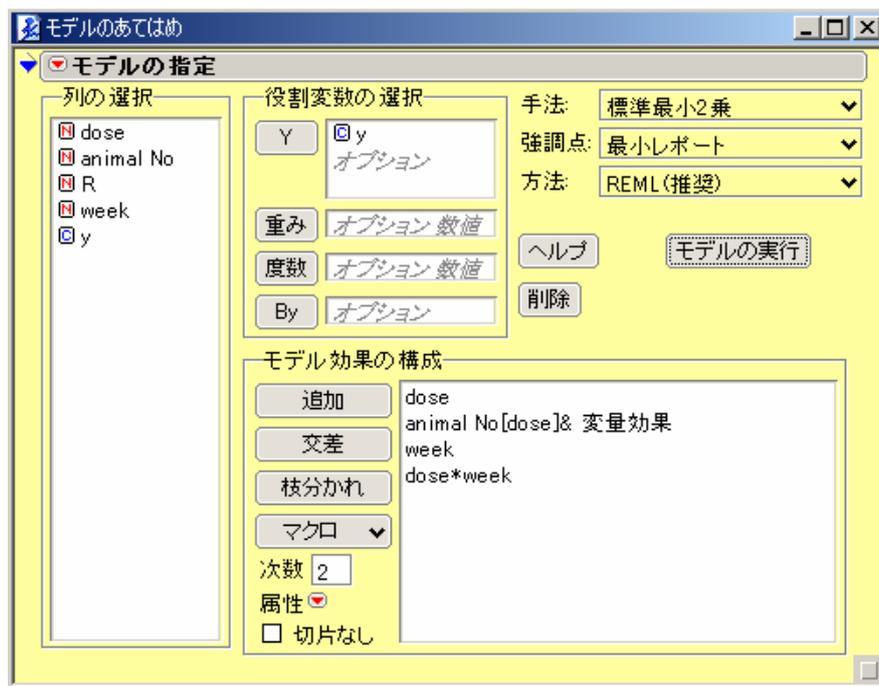


表 5.8に示す混合モデルの分散分析表は、表 5.5で示した組変え後の分散分析表と一部は同じであるが、異なる部分もある。

表 5.8 JMP による分散分析表

REML分散成分の推定値						
変量効果	分散比	分散成分	標準誤差	95%下限	95%上限	全体に対する百分率
animal No[dose]&変量効果	10.336337	4317	3151.0216	1512.6916	39507.525	91.179
残差		417.65278				8.821
合計		4734.6527				100.000
-2対数尤度= 197.3727						

効果の検定						
要因	パラメータ数	自由度	分母の自由度	平方和	F値	p値(Prob>F)
dose	1	1	6	52.591	0.1259	0.7348
animal No[dose]&変量効果	8	6	12	77706.000	.	. 縮小
week	2	2	12	1825.583	2.1855	0.1551
dose*week	2	2	12	10893.250	13.0410	0.0010

平方和: 変量効果の検定は、従来のように推定値でなく縮小された予測変数が対象。

固定効果としての week, dose × week の平方和と平均平方 (分散), 2 次誤差は一致するが, dose と変量効果としての animal No の平方は完全に異なる。これは推定方法の違いに起因する。効果の検定の平均平方 (分散) は, 12951.0 であり, REML 分散成分の推定値では 4316.9 となっている。前者には, 3 時点分の分散であるのに対して, 後者は

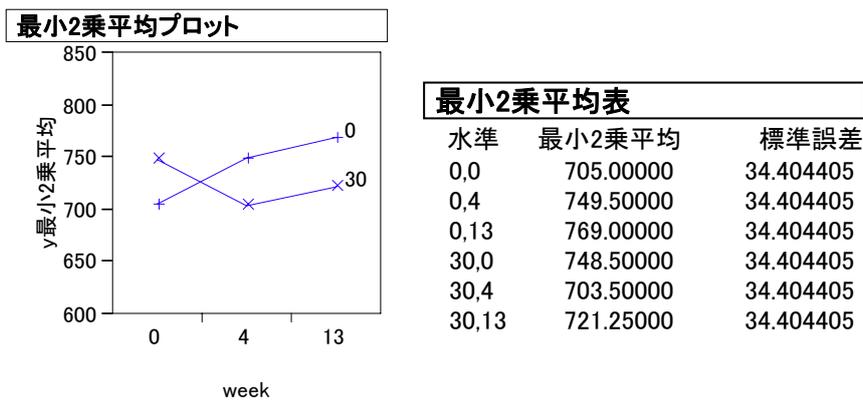
個体間分散 $s_{(1)}^2$ の推定値として 4316.9 が示されている.

図 5.2の最小 2 乗平均は, 表 5.7の単純平均に一致し, SEは,

$$SE = \frac{(s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)}{n} = \sqrt{\frac{4316.9+417.6}{4}} = 34.4$$

となり, 図 5.2の標準誤差が, 分散成分から計算されたことがわかる.

図 5.2 投与量×週の推定平均と SE



すべての投与量×週の水準平均間について総当たり式に差の推定量, 差の SE, 差の 95% 信頼区間を求めることができる.

表 5.9 差の推定値のマトリックスの見方

		0mg/kg			30mg/kg		
		投与前	4 週	13 週	投与前	4 週	13 週
0mg/kg	投与前	—	群内	群内	群間		
	4 週	群内	—			群間	
	13 週	群内		—			群間
30mg/kg	投与前	群間			—	群内	群内
	4 週		群間		群内	—	
	13 週			群間	群内		—

図 5.3 差の推定と SE

最小2乗平均差のStudentのt検定						
Alpha= 0.050 t= 2.17881						
		最小2乗平均[j]				
平均[i]-平均[j]	0,0	0,4	0,13	30,0	30,4	30,13
差の標準誤差						
差の信頼下限						
差の信頼上限						
0,0	0	<u>-44.5</u>	<u>-64</u>	-43.5	1.5	-16.25
	0	<u>14.4508</u>	<u>14.4508</u>	48.6552	48.6552	48.6552
	0	<u>-75.986</u>	<u>-95.486</u>	-149.51	-104.51	-122.26
	0	<u>-13.014</u>	<u>-32.514</u>	62.5105	107.511	89.7605
0,4	<u>44.5</u>	0	-19.5	1	46	28.25
	<u>14.4508</u>	0	14.4508	48.6552	48.6552	48.6552
	<u>13.0144</u>	0	-50.986	-105.01	-60.011	-77.761
	<u>75.9856</u>	0	11.9856	107.011	152.011	134.261
0,13	<u>64</u>	19.5	0	20.5	65.5	47.75
	<u>14.4508</u>	14.4508	0	48.6552	48.6552	48.6552
	<u>32.5144</u>	-11.986	0	-85.511	-40.511	-58.261
	<u>95.4856</u>	50.9856	0	126.511	171.511	153.761
30,0	43.5	-1	-20.5	0	<u>45</u>	27.25
	48.6552	48.6552	48.6552	0	<u>14.4508</u>	14.4508
	-62.511	-107.01	-126.51	0	<u>13.5144</u>	-4.2356
	149.511	105.011	85.5105	0	<u>76.4856</u>	58.7356
30,4	-1.5	-46	-65.5	<u>-45</u>	0	-17.75
	48.6552	48.6552	48.6552	<u>14.4508</u>	0	14.4508
	-107.51	-152.01	-171.51	<u>-76.486</u>	0	-49.236
	104.511	60.0105	40.5105	<u>-13.514</u>	0	13.7356
30,13	16.25	-28.25	-47.75	-27.25	17.75	0
	48.6552	48.6552	48.6552	14.4508	14.4508	0
	-89.761	-134.26	-153.76	-58.736	-13.736	0
	122.261	77.7605	58.2605	4.23565	49.2356	0

投与前と 4 週後、および 13 週後の群内比較のための SE は、図 5.3 から 14.45 となっている。これは、

$$SE_{\text{群内の差}} = \sqrt{\frac{2 \cdot s_{(2)}^2}{n}} = \sqrt{\frac{2 \times 417.65}{4}} = 14.45$$

で計算されたものである。

図 5.3 には投与前との差の群間比較は行なわれていないので、対比による設定を行う必要がある。図 5.4 に 0mg/kg および 30mg/kg の投与前と 13 週目の差の対比について再計算した結果を示す。図 5.3 の結果と符号が異なるが同じ結果が得られている。それらの群間比較は、それらの対比の差により推定されるはずである。図 5.4 に結果を示すが、対比の係数が半分になっているので、推定値を倍にすれば $45.625 \times 2 = 91.25$ と表 5.7 に一致する。式 (5.1) の検定統計量 $t = 4.47$ は、当然のことながら一致している。

図 5.4 対比による投与前との差の群間比較

対比		検定の詳細		
対比の指定		0,0	-1	0
dose*week		0,4	0	0
0,0	-1	0,13	1	0
0,4	0	30,0	0	-1
0,13	1	30,4	0	0
30,0	0	30,13	0	1
30,4	0	推定値	64	-27.25
30,13	0	標準誤差	14.451	14.451
		t値	4.4288	-1.886
		p値(Prob> t)	0.0008	0.0838
		平方和	8192	1485.1
+または-をクリックして対比值を作成。				
列の新規作成 完了 ヘルプ				

対比		検定の詳細	
対比の指定		0,0	-0.5
dose*week		0,4	0
0,0	-0.5	0,13	0.5
0,4	0	30,0	0.5
0,13	0.5	30,4	0
30,0	0.5	30,13	-0.5
30,4	0	推定値	45.625
30,13	-0.5	標準誤差	10.218
		t値	4.465
		p値(Prob> t)	0.0008
		平方和	8326.6
+または-をクリックして対比值を作成。			
列の新規作成 完了 ヘルプ			

注) 対比の計算を2つに分けて再実行した。

6. 線形および非線形のランダム係数モデルの考え方

ランダム係数モデルというのは、同じ個体内のある因子が量的な因子である場合に、連続量として解析モデルに入れ、個体ごとに回帰係数をあてはめ、その回帰係数を変量効果とみなすような場合である。

第5回のセミナーでこの問題を取り上げている。ある連続因子に対して、非線形回帰式をあてはめるような場合もランダム係数モデルである。最近はやりの PPK は、非線形ランダム係数モデルといえる。

JMP では、線形ランダム係数モデルの当てはめは可能であるが、非線形の場合の混合効果モデルは、現時点でサポートされていないで、101回の安全研で示されたトラフデータについて SAS の NLMIXED プロシジャによる解析の事例を示す。

被験者をランダム効果とした非線形混合効果モデルの結果を示す。スプースサンプリングがなされたと想定した場合のトラフ値の収束値の推定した結果も合わせて示す。

フル・サンプリング

```
Title 'full_a04.sas 2004-12-2 Y.Takahashi' ;

data d01 ;
  input x time @@ ;
  do id = 1 to 6 ;
    input y missing @@ ;
    y2 = y ;
    if missing=0 then y2=. ;
    output ;
  end ;
datalines ;
1 24 10.9 1 10.2 1 11.3 1 12.6 1 7.6 1 16.1 1
2 48 16.3 1 14.7 1 17.7 1 16.6 0 15.6 0 17.2 0
3 72 14.2 0 19.1 0 19.5 0 20.4 1 14.5 1 22.3 1
4 96 18.2 0 19.3 0 23.3 0 21.0 0 16.4 0 24.0 0
5 120 18.9 1 18.5 1 18.5 1 20.9 0 16.3 0 25.0 0
6 144 22.1 0 17.5 0 16.1 0 19.5 0 17.9 0 22.0 0
7 168 19.3 0 25.9 0 21.8 0 18.2 1 20.1 1 27.0 1
8 192 18.6 0 20.0 0 18.7 0 20.2 0 17.2 0 20.8 0
9 216 15.6 0 19.9 0 21.9 0 23.3 0 15.9 0 26.0 0
10 240 16.4 1 21.1 1 17.7 1 24.0 1 17.4 0 24.8 1
;
proc sort data=d01 ;
  by id x ;

proc print data=d01 ;
run ;
```

```

proc nlmixed data=d01 ;
  parameters beta1 20 beta2 1 s1 10 s2 4 ;
  y_hat = (beta1 + b1) * ( 1 - exp(-beta2*x) ) ;
  model y ~ normal(y_hat, s2) ;
  random b1 ~ normal(0, s1) subject=id out=dd.out_b1 ;
  c_inf = beta1 + b1 ;
  predict c_inf out=dd.out_c_inf ;

  predict y_hat out=dd.out_pred ;
run ;

proc print data=dd.out_b1 ;
proc sort data=dd.out_c_inf nodupkey ;
  by id ;
proc print data=dd.out_c_inf ;

* proc print data=dd.out_pred ;
run ;

```

SAS/NLMIXEDの結果の抜粋

Parameter Estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t	Alpha	Lower	Upper
beta1	20.3105	0.9293	5	21.86	<.0001	0.05	17.9218	22.6993
beta2	0.8278	0.07460	5	11.10	0.0001	0.05	0.6361	1.0196
s1	4.4945	2.8696	5	1.57	0.1781	0.05	-2.8820	11.8711
s2	4.0933	0.7878	5	5.20	0.0035	0.05	2.0683	6.1183

<< b1 の 変量効果 >>

OBS	id	Effect	Estimate	StdErr
1	1	b1	-1.58777	1.37777
2	2	b1	-0.84342	1.37003
3	3	b1	-0.93642	1.37019
4	4	b1	1.04122	1.36239
5	5	b1	-2.31551	1.47763
6	6	b1	4.64190	1.46209

<< beta1 + b1 >>

OBS	id	Pred	StdErr
1	1	18.6269	0.68913
2	2	20.2814	0.68804
3	3	20.1867	0.68299
4	4	21.2076	0.68978
5	5	17.5936	0.70209
6	6	23.9670	0.73316

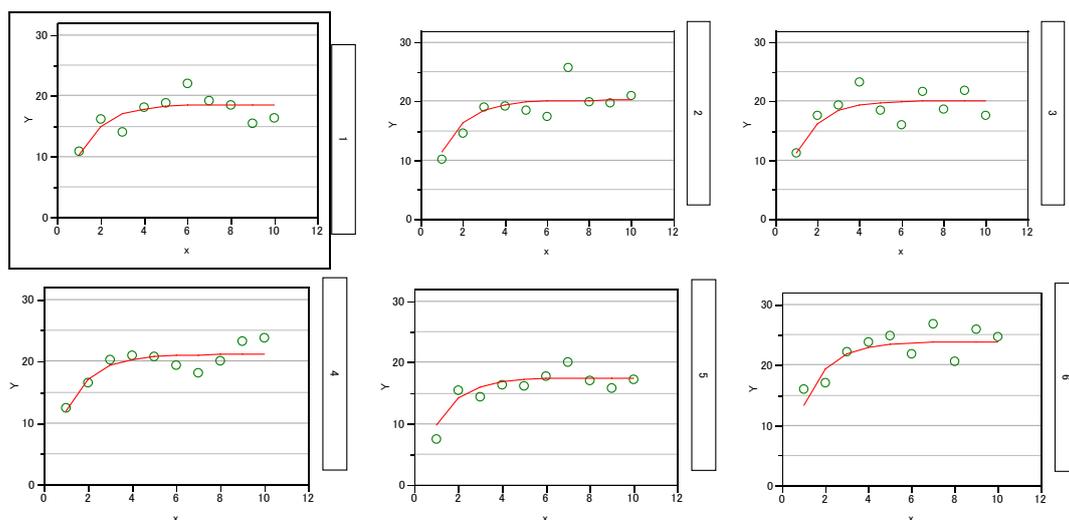


図 5 非線形ランダム係数モデルによるトラフ値の推定

被験者を固定効果（フィックス効果）にした場合と変量効果（ランダム効果）にした場合の推定値（トラフの収束値）の差を示す。変量効果モデルによる推定値は、固定効果モデルによる推定値に対して、平均推定値に回帰する傾向が読みとれる。

表 10 トラフ値の収束値の推定

被験者番号	固定効果	変量固定 beta1	変量効果 b1	beta1+b1 変量効果	変量-固定
1	18.450	20.311	-1.684	18.627	0.177
2	20.278	20.311	-0.029	20.281	0.004
3	20.173	20.311	-0.124	20.187	0.014
4	21.301	20.311	0.897	21.208	-0.093
5	17.308	20.311	-2.717	17.594	0.286
6	24.350	20.311	3.656	23.967	-0.383

スパース・サンプリング,

事後的に被験者あたり 10 回のフルサンプル測定に対して 4 回のスパースサンプルをしたと仮定した場合について、非線形混合効果モデルでの結果を示す。

表 11 スパースサンプリングの事例

day	id=1	id=2	id=3	id=4	id=5	id=6	n
1	1	1	1	1	1	1	6
2	1	1	1	・	・	・	3
3	・	・	・	1	1	1	3
4	・	・	・	・	・	・	・
5	1	1	1	・	・	・	3
6	・	・	・	・	・	・	・
7	・	・	・	1	1	1	3
8	・	・	・	・	・	・	・
9	・	・	・	・	・	・	・
10	1	1	1	1	・	1	6

スパースサンプリング, 1 が測定, ・ が測定せず.
フルサンプリングの 60%減.

```
proc nlmixed data=d01 ;
  parameters beta1 20 beta2 1 s1 10 s2 4 ;
  y_hat = (beta1 + b1) * ( 1 - exp(-beta2*x) ) ;
  model y2 ~ normal(y_hat, s2) ;
  random b1 ~ normal(0, s1) subject=id out=dd.out_b1 ;
  c_inf = beta1 + b1 ;
  predict c_inf out=dd.out_c_inf ;

  predict y_hat out=dd.out_pred ;
run ;

proc print data=dd.out_b1 ;
proc sort data=dd.out_c_inf nodupkey ;
  by id ;
proc print data=dd.out_c_inf ;

* proc print data=dd.out_pred ;
run ;
```

		StdErr
OBS	Pred	Pred
1	18.3898	0.92358
2	19.1132	0.92728
3	19.0480	0.91581
4	21.6225	0.89994
5	16.5010	1.13344
6	23.0420	0.93821

表 12 スパースサンプリングの場合のあてはめ

被験者番号	フルサンプリング	スパースサンプリング			差
	変量効果	beta1	b1	beta1+b1	
1	18.627	20.289	-1.588	18.701	0.074
2	20.281	20.289	-0.843	19.445	-0.836
3	20.187	20.289	-0.936	19.352	-0.834
4	21.208	20.289	1.041	21.330	0.122
5	17.594	20.289	-2.316	17.973	0.380
6	23.967	20.289	4.642	24.931	0.964

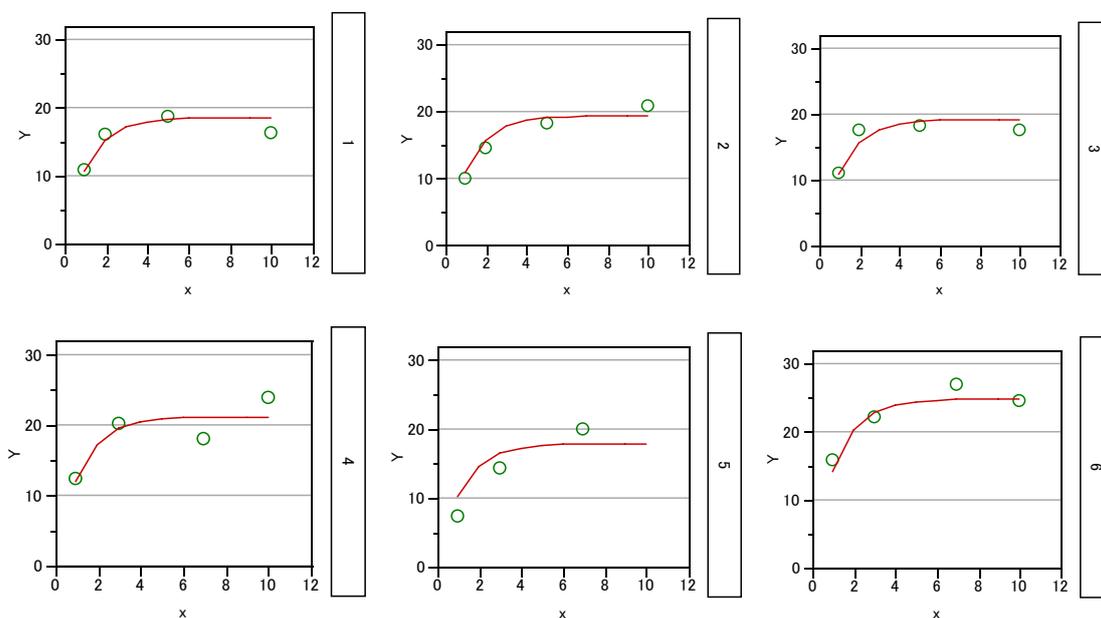


表 13 推定値

day	id=1	pred =1	id=2	pred =2	id=3	pred =3	id=4	pred =4	id=5	pred =5	id=6	pred =6
1	10.9	10.67	10.2	11.09	11.3	11.04	12.6	12.17	7.6	10.25	16.1	14.22
2	16.3	15.25	14.7	15.86	17.7	15.78	.	17.40	.	14.66	.	20.33
3	.	17.22	.	17.91	.	17.82	20.4	19.64	14.5	16.55	22.3	22.96
4	.	18.06	.	18.78	.	18.69	.	20.60	.	17.36	.	24.08
5	18.9	18.43	18.5	19.16	18.5	19.07	.	21.02	.	17.71	.	24.57
6	.	18.58	.	19.32	.	19.23	.	21.20	.	17.86	.	24.77
7	.	18.65	.	19.39	.	19.30	18.2	21.27	20.1	17.92	27.0	24.86
8	.	18.68	.	19.42	.	19.33	.	21.31	.	17.95	.	24.90
9	.	18.69	.	19.44	.	19.34	.	21.32	.	17.96	.	24.92
10	16.4	18.70	21.1	19.44	17.7	19.35	24.0	21.33	.	17.97	24.8	24.93

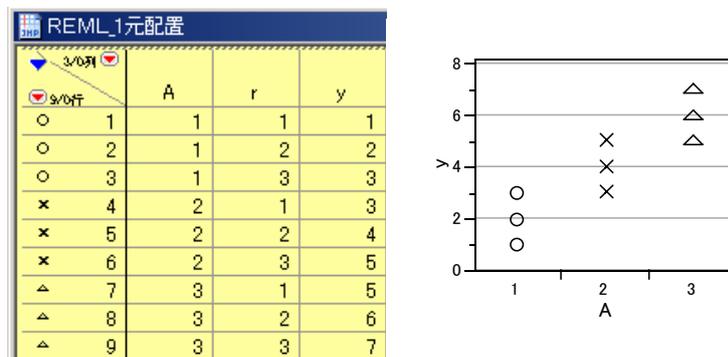
7. REML 法についての補足

混合効果モデルに対する標準的な手法である REML 法について、その計算原理について説明を省いてきた。ここでは、シンプルな人工的なデータを用いて、REML 法の考え方を示してみたい。私にとっても、このような試みは初めてなので、尻切れトンボとなることをご容赦願いたい。

7.1. 固定効果モデルとランダム効果モデル

繰り返しが 3 の 3 水準の 1 元配置の実験を考える

表 14 一元配置のデータ



因子 A を固定効果とみなした場合には、

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

ここで、

y_{ij} は応答変数、

μ は全体の平均、

α_i は因子 A の固定効果、

ε_{ij} は正規分布 $N(0, \sigma^2)$ に従うランダム誤差、

である。JMP で解くと

表 15 因子 A を固定効果とした分散分析表

分散分析				
要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	2	24.000000	12.0000	12.0000
誤差	6	6.000000	1.0000	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	8	30.000000		0.0080

ランダム誤差は、 $\hat{\sigma}^2 = 1.0$ と推定される。固定効果は、 $\hat{\mu} = 4$ 、 $\hat{\alpha}_1 = -2$ 、 $\hat{\alpha}_2 = 0$ 、 $\hat{\alpha}_3 = 2$ と推定される。因子 A の各水準の推定値は、 $\hat{\mu} + \hat{\alpha}_1 = 4 - 2 = 2$ 、 $\hat{\mu} + \hat{\alpha}_2 = 4 + 0 = 4$ 、 $\hat{\mu} + \hat{\alpha}_3 = 4 + 2 = 6$ となる。

表 16 因子 A の水準平均の推定値

最小2乗平均表					
水準	最小2乗平均	標準誤差	下側95%	上側95%	平均
1	2.0000000	0.57735027	0.5872748	3.4127252	2.00000
2	4.0000000	0.57735027	2.5872748	5.4127252	4.00000
3	6.0000000	0.57735027	4.5872748	7.4127252	6.00000

標準誤差は、各水準のデータ数は3であるので、
 $\sqrt{\hat{\sigma}^2 / 3} = \sqrt{1.0 / 3} = 0.577$ と計算されている。

因子 A は、ランダムに選択された因子で、実験の興味が、因子 A の変動を計量したいことにあるとする。JMP のマニュアルの例題にある野球選手の打率の解析は、選手によって打率がどのくらい変動するのかを計量するのが目的なので、選手をランダム効果としたのである。

因子 A をランダム効果とみなした場合には、

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

ここで、

y_{ij} は応答変数、

μ は全体の平均、

b_i は正規分布 $N(0, \sigma_b^2)$ に従うランダム誤差、

ε_{ij} は正規分布 $N(0, \sigma^2)$ に従うランダム誤差、

である。固定効果の場合にはギリシャ文字を使い、ランダム効果の場合にはアルファベットと使い分けている。JMP で因子 A の属性を変量（ランダム）効果にして分散成分を計算する。

表 17 分散成分

REML分散成分の推定値		
変量効果	分散比	分散成分
A&変量効果	3.6666661	3.6666662
残差		1
合計		4.6666662
-2対数尤度= 29.870054		

ランダム効果としての因子Aの分散は、表 17 から $\hat{\sigma}_b^2 = 3.667$ と推定されている。このことから、因子Aのある水準のデータは、 $y_{ij} = \mu + b_i + \varepsilon_{ij}$ であるので、平均 4 の分散 $\hat{\sigma}_b^2 + \hat{\sigma}^2 = 3.667 + 1.000 = 4.667$ の正規分布に従うことがわかる。

σ_b^2 をどのようにして推定するのであろうか。表 15 の因子Aを固定効果とみなした分散分析表で、因子Aの平均平方は、 $V_A = 12.0$ となっている。因子Aがランダム効果であるとした場合の分散 σ_b^2 とは大きく異なる。これは、分散分析表の因子Aの平均平方 V_A は、全体平均からある水準の 3 個のデータの平均値の差の平方和 $S_A = 3 \cdot (2-4)^2 + 3 \cdot (4-4)^2 + 3 \cdot (6-4)^2 = 24$ をもとめ、自由度 2 で割ったものが平均平方 $V_A = 24/2 = 12$ となっている。このことから、平均平方 V_A の期待値は $3\sigma_b^2$ に σ^2 が加わった $E(V_A) = 3\sigma_b^2 + \sigma^2$ となる。

JMP の解析方法を REML 法から、EMS (従来法) に切り替えて実行すると、因子 A の平均平方を構成する分散成分の大きさ (係数) が出力される。 σ_b^2 の推定値は、 $V_A = 3\hat{\sigma}_b^2 + \hat{\sigma}^2 = 12$ 、 $\hat{\sigma}^2 = 1.0$ から、 $3\hat{\sigma}_b^2 + 1.0 = 12$ から、 $\hat{\sigma}_b^2 = (12 - 1)/3 = 3.667$ と計算されている。

表 18 分散の期待値 (期待平均平方)

期待平均平方		
各行の平均平方の期待値を構成する各列の分散成分の係数		
期待平均平方		
	切片 A&変量効果	
切片	0	0
A&変量効果	0	3
プラス1.0倍の残差誤差分散		

繰り返しがそろっていて因子が互いに直行しているような完備型の実験データについては、ある因子を変量と考える場合の分散成分については、簡単な計算により求めることができたのであるが、繰り返しが不揃いの場合、因子が互いに直行しない場合には、もはや手計算では、計算不能であった。SAS の GLM プロシジャは、モーメント法による計算手順、JMP では、EMS (従来法) で、ランダム効果の因子の分散成分を計算している。モーメント法に代わる解析方法として、REML (REstricted Maximum Likelihood) が、ランダム効果を含む解析法としてここ 10 年の間に確立した。

<<<<<<<<<<< 以下, 更なる加筆を予定>>>>>>>>>>

REML 法は,

$$Y = X\beta + Zb + \varepsilon$$

について, X を固定効果のデザイン行列, β を固定効果の推定値, Z をランダム効果のデザイン行列, b をランダム効果の推定値, b と ε の誤差が,

$$\begin{pmatrix} b \\ \varepsilon \end{pmatrix} \sim N\left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} D & 0 \\ 0 & \Sigma \end{pmatrix}\right)$$

となるとする. Y の分散が,

$$V = \text{Var}(Y) = ZDZ' + \Sigma$$

になることから, 因子 A をランダム効果とみなした $y_{ij} = \mu + b_i + \varepsilon_{ij}$ は, 途中の計算は省略するが,

$$V = \phi_1 V_1 + \phi_2 V_2$$

ここで, ϕ_1 と ϕ_2 は未知パラメータであり,

<<<<<<<<< どのように簡潔に書くか試行錯誤中>>>>>>>>>>

7.2. 最良不偏推定量 (BLUP)

因子 A をランダム効果とした場合に, 因子 A の各水準の b_i の推定値を求めることは意味のないことのように思われるが, その推定値を応答変数として, その変動の原因を探るための解析を進めるためには, b_i の推定値を求めたいのである. 特に, スパースサンプリングのデータから, 個々の症例の特徴を示す要約統計量として b_i を推定できることに価値があると考えている. しかしながら, JMP のマニュアルで, ランダム効果とした因子の推定値が「縮小」するとの説明ができたが, その理論的な説明が欠如している.

<<<<<< 今後, 充実させる>>>>>>

ランダム効果モデルとして,

$$Y_{ij} = \mu + b_i + \varepsilon_{ij}$$

から, b_i は,

$$b_i = (\bar{Y}_i - \mu) - \bar{\varepsilon}_i$$

となり,

$$\hat{b}_i = E(b_i | \bar{Y}_i)$$

が,

$$\begin{pmatrix} b_i \\ \bar{Y}_i \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} 0 \\ \mu \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_b^2 & \sigma_b^2 \\ \sigma_b^2 & \sigma_b^2 + \frac{\sigma^2}{n} \end{pmatrix} \right)$$

としたときに,

$$\begin{aligned} \hat{b}_i &= E(b_i | \bar{Y}_i) \\ &= E(b_i) + \frac{\text{Cov}(b_i, \bar{Y}_i)}{\text{Var}(\bar{Y}_i)} (\bar{Y}_i - E(\bar{Y}_i)) \\ &= \frac{\sigma_b^2}{\sigma_b^2 + \frac{\sigma^2}{n}} (\bar{Y}_i - \mu) \end{aligned}$$

になる。したがって、 $(\bar{Y}_i - \mu)$ は因子 A を固定効果の推定値であるが、因子 A をランダム効果としたときに、 $\frac{\sigma^2}{n}$ が分母に入っているため、推定値 b_i は、 μ の方向に縮小するのである。

JMP の REML 法で計算した水準平均を次に示す。水準

表 19 REML 法によるランダム効果の推定

A&変量効果					
最小2乗平均表					
水準	最小2乗平均	標準誤差	下側95%	上側95%	平均
1	2.166667	0.56108362	0.7937445	3.5395888	2.00000
2	4.0000000	0.56108362	2.6270779	5.3729221	4.00000
3	5.8333333	0.56108362	4.4604112	7.2062555	6.00000

水準 1 の推定値は,

$$\hat{b}_1 = \frac{\sigma_b^2}{\sigma_b^2 + \frac{\sigma^2}{n}} (\bar{Y}_i - \mu) = \frac{3.667}{3.667 + \frac{1.0}{3}} (2 - 4) = -1.833$$

となり、水準平均は、 $\hat{\mu} + \hat{b}_1 = 4 - 1.833 = 2.167$ と平均値に向かって縮小している。水準 3 は,

$$\hat{b}_3 = \frac{3.667}{3.667 + \frac{1.0}{3}} (6 - 4) = 1.833$$

であり、 $\hat{\mu} + \hat{b}_3 = 4 + 1.833 = 5.833$ と平均値に向かって縮小している。