MCMC 法の $I \times J$ 分割表への適用： 一般化マンテル検定と相関検定

三共(株) 大久保 直 樹

MCMC Method for $I \times J$ Contingency Tables : Extended Mantel Test and Correlation Test

Naoki OHKUBO

要 旨 一般に、周辺和を所与として行う分割表の条件付き検定では、データが従う分布が(非心)超幾何分布となり、検定統計量の分布が一般に極めて複雑である。このため、 p 値は多くの場合、カイ二乗近似でしか求められない。そこで、Markov Chain Monte Carlo (MCMC) 法を適用して、正確な p 値を推定する方法を検討し、その挙動を実証的に調べた。この方法は、データをコンピュータの中でサンプリングし p 値を推定する方法で複雑な計算を実行する必要はない。

1. はじめに

分割表に対する検定問題において p 値は、多くの場合、検定統計量の分布をカイ二乗近似することによって求められる。そこで、どの程度の標本数ならカイ二乗近似が満足できるかが常に問題となる。他方、標本数が極めて小さいときは、Fisher の直接法に見られるように、直接的に p 値が計算される。標本数が増えると直接法は莫大な計算時間がかかるが、近年の計算機の発展、およびネットワークアルゴリズム等の計算法の開発 (Mehta and Patel (1983), Mehta *et al.* (1984)) によってかなり大きな標本数に対しても直接法の適用が可能となっている。本稿では、直接法の代替法として Markov Chain Monte Carlo (MCMC) 法を適用し、その挙動を調べ、実用可能性を検討する。この方法は、分割表の従う確率分布からアルゴリズムによってコンピュータの中でサンプリングし、検定統計量の分布を推定し p 値を求める方法である。

MCMC 法を分割表に適用した試みは、既にいくつかの先駆的研究がある。Diaconis and Efron (1985) は、一様分布に従う分割表を random walk により生成し、適合度検定や独立性のカイ二乗検定による適用を考えた。Sakata *et al.* (1997) は、Metropolis walk を用いて、一般化シフト検定法へ適用し、 p 値を求めることにより、Gram-Charlier 近似との比較を考えた。

本稿では、Diaconis and Efron (1985) とは異なり Metropolis walk を用いる。Metropolis 法は Sakata *et al.* (1997) でも適用され良い挙動をもつことが報告されている。また、適用対象と

Key words: metropolis walk, reversible Markov chain, testing hypothesis

してカテゴリーに順序のある分割表の検定（一般化マンテル検定，相関検定）に焦点をあて MCMC 法を適用し p 値を求め，その挙動を吟味する．この方法は基本的には Sakata *et al.* (1997) と同じであるが，適用対象がカテゴリーに順序のある分割表に対する検定という点で Sakata *et al.* (1997) とは異なる．一般化マンテル検定と相関検定に限った理由は，これらの検定が臨床試験データの解析で頻繁に用いられることによる．

本稿の構成は以下のとおりである．MCMC 法の数理を明らかにするため，2 節で reversible Markov chain に関する定義を与え，3 節で Metropolis walk について概説する．4 節で MCMC 法の分割表への適用と， p 値の直接確率法を与える．5 節では，ダンピング症候群データと分割表にまとめられた小標本データに MCMC 法を適用し， p 値の推定値を求め，従来の検定法から求められる p 値と比べることにより精度を検証する．最後に解析結果のまとめを示す．

2. Reversible Markov chain

状態空間 S 上の離散型 ergodic Markov chain を $\{X_k, k \in \mathbf{Z}\}$ とし，その推移確率 $p_{ij}^{(n)} \equiv P\{X_{n+t}=j \mid X_t=i\}$ ($i, j \in S$) は時刻 t に依存しないものとする．ergodic Markov chain とは，irreducible, aperiodic, positive persistent な Markov chain のことである．ここで，irreducible, aperiodic, positive persistent は次のように定義されている．

irreducible: $\forall i, j \in S$ に対して $\exists n, m \in \mathbf{Z} - \{0\}$ s.t. $p_{ij}^{(n)} > 0, p_{ji}^{(m)} > 0$.

aperiodic: $p_{ii}^{(n)} > 0$ なるあらゆる $|n|$ の最大公約数が 1.

positive persistent:

$$\mu_i = \sum_{n=-\infty}^{\infty} n f_{ii}^{(|n|)} < \infty,$$

ただし， $f_{ii}^{(n)} \equiv P\{X_n=i, X_k \neq i, k=1, \dots, n-1 \mid X_0=i\}$, $i \in S$.

定義 1. 次の定義を与える．

1. $\{X_k, k \in \mathbf{Z}\}$ の推移確率と， $\{Y_k \equiv X_{-k}, k \in \mathbf{Z}\}$ の推移確率が等しいとき， $\{X_k, k \in \mathbf{Z}\}$ は reversible であるという．
2. $i, j \in S$ に対して，Markov chain の推移確率を $p_{ij} = P\{X_n=j \mid X_{n-1}=i\}$ ，ある確率分布を $\pi_i, i \in S$ としたとき，次の関係式を detailed balance equation という．

$$\pi_i p_{ij} = \pi_j p_{ji} \quad \text{for } \forall i, j \in S. \quad (1)$$

次の定理の証明は Guttorp (1995) で与えられている．

定理 1. $\{X_k\}$ は detailed balance equation を満たす．

$\iff \{X_k\}$ は reversible で定常分布 $\pi_i, i \in S$ を持つ．

3. 分割表の集合上の Metropolis walk

表 1 の $I \times J$ 分割表において，各行の和 $\mathbf{r} = (x_{1\cdot}, x_{2\cdot}, \dots, x_{I\cdot})$ と各列の和 $\mathbf{c} = (x_{\cdot 1}, x_{\cdot 2}, \dots, x_{\cdot J})$ を固定したときの分割表の集合を次のように定義する．

$$\mathbf{x}(\mathbf{r}, \mathbf{c}) \equiv \{x_{ij} > 0 : \sum_{j=1}^J x_{ij} = x_{i\cdot}, \sum_{i=1}^I x_{ij} = x_{\cdot j}, 1 \leq i \leq I, 1 \leq j \leq J\}.$$

表 1. $I \times J$ 分割表

	B_1	B_2	$\cdots$	B_J	計
A_1	x_{11}	x_{12}	$\cdots$	x_{1J}	$x_{1\cdot}$
A_2	x_{21}	x_{22}	$\cdots$	x_{2J}	$x_{2\cdot}$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\ddots$	$\vdots$	$\vdots$
A_I	x_{I1}	x_{I2}	$\cdots$	x_{IJ}	$x_{I\cdot}$
計	$x_{\cdot 1}$	$x_{\cdot 2}$	$\cdots$	$x_{\cdot J}$	N

また, $\mathbf{x}=(x_{ij}; 1 \leq i \leq I, 1 \leq j \leq J) \in \mathcal{X}(\mathbf{r}, \mathbf{c})$ の確率分布を $P\{\mathbf{x}\}$ で表す. $P\{\mathbf{x}\}$ を定常分布として持つ $\mathcal{X}(\mathbf{r}, \mathbf{c})$ 上の Markov chain を生成するために, 次のようなアルゴリズムを考える. これは, Metropolis walk の特別な場合である.

Step 1: $\mathbf{x} \in \mathcal{X}(\mathbf{r}, \mathbf{c})$ から, 行のペア $(i_1, i_2), 1 \leq i_1 < i_2 \leq I$ と列のペア $(j_1, j_2), 1 \leq j_1 < j_2 \leq J$ をランダムに選ぶ. 選ばれた行と列の小行列を次のように表す:

$$\begin{matrix} & j_1 & j_2 \\ \begin{matrix} i_1 \\ i_2 \end{matrix} & \begin{pmatrix} x_{i_1 j_1} & x_{i_1 j_2} \\ x_{i_2 j_1} & x_{i_2 j_2} \end{pmatrix} \end{matrix}$$

Step 2: step 1 の小行列を用いて, 現在点 $\mathbf{x}$ から推移候補点 $\mathbf{y}$ を以下の方法で決める.

$$\begin{pmatrix} x_{i_1 j_1} & x_{i_1 j_2} \\ x_{i_2 j_1} & x_{i_2 j_2} \end{pmatrix} \xrightarrow{\text{確率 } 1/2} \begin{pmatrix} x_{i_1 j_1}+1 & x_{i_1 j_2}-1 \\ x_{i_2 j_1}-1 & x_{i_2 j_2}+1 \end{pmatrix} \text{ or } \begin{pmatrix} x_{i_1 j_1}-1 & x_{i_1 j_2}+1 \\ x_{i_2 j_1}+1 & x_{i_2 j_2}-1 \end{pmatrix}$$

ただし, (i_1, i_2) 以外の行, (j_1, j_2) 以外の列は動かさない. この変換により生成した新しい値に負の値が出現した場合には, 現在の点 $\mathbf{x}$ に止まると解釈して, step 1 に戻りペアを選びなおす.

Step 3: $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in \mathcal{X}(\mathbf{r}, \mathbf{c})$ に対し, 確率の比 $r(\mathbf{y} | \mathbf{x}) = \frac{P\{\mathbf{y}\}}{P\{\mathbf{x}\}}$ を求める.

$r(\mathbf{y} | \mathbf{x}) \geq 1$ のときは $\mathbf{y}$ へ推移する. $r(\mathbf{y} | \mathbf{x}) < 1$ のときは, 確率 $r(\mathbf{y} | \mathbf{x})$ で $\mathbf{y}$ へ推移し, 確率 $1 - r(\mathbf{y} | \mathbf{x})$ で $\mathbf{x}$ に止まる.

定理 2. Metropolis walk は, 確率分布 P を極限分布とする $\mathcal{X}(\mathbf{r}, \mathbf{c})$ 上の ergodic Markov chain を構成する.

(証明の概略)

ergodic Markov chain の定義より irreducible, aperiodic, reversible を示せばよい. また, 定常分布として $P\{\mathbf{x}\}$ をもつことを示すには定理 1 より detailed balance equation を満たすことを示せばよいが, irreducible chain が定常分布を持つときは positive persistent であり, しかも aperiodic ならば, 極限分布は定常分布であることを示した一般的な定理 (Guttorp (1995) pp. 16-58) を利用すれば, 定理 2 の証明は, irreducible 性, 式 (1) の detailed balance equation が成り立つことと aperiodic 性を示せばよい. step 1 で推移候補点 $\mathbf{y}$ が選ばれる確率は $1/2$ で step 2 で実際に $\mathbf{y}$ に推移する確率は $\min(1, r(\mathbf{y} | \mathbf{x}))$ であるから, $\mathbf{x}$ から $\mathbf{y} (\mathbf{y} \neq \mathbf{x})$ への推移確率は $P_{xy} = \min(1, r(\mathbf{y} | \mathbf{x}))/2$ で与えられる. よって,

$$P(\mathbf{x})P_{xy} = P(\mathbf{x})\min(1, P(\mathbf{y})/P(\mathbf{x}))/2 = P(\mathbf{y})\min(1, P(\mathbf{x})/P(\mathbf{y}))/2 = P(\mathbf{y})P_{yx}.$$

すなわち, detailed balance equation が満たされる. また, $P_{\mathbf{x}\mathbf{y}} > 0$ は明らかであることから irreducible である. ここで, aperiodic の証明には, Markov chain のいくつかの概念の定義を必要とするので省略する. 詳細は Guttorp (1995) に見られる.

4. MCMC 法を用いた検定

4.1. $I \times J$ 分割表

表 1 で与えられた $I \times J$ 表について考える. 両周辺を所与としたとき, 表 1 で与えられた確率標本の条件付き分布は次で与えられる.

$$f(\mathbf{x}) = \frac{\prod_{i=1}^I x_{i\cdot} \exp\{\sum_{i=2}^I \sum_{j=2}^J x_{ij} \ln \phi_{ij}\}}{\sum^* \prod_{i=1}^I \frac{x_{i\cdot}}{y_{i1}! \dots y_{ij}!} \exp\{\sum_{i=2}^I \sum_{j=2}^J y_{ij} \ln \phi_{ij}\}},$$

ただし, $E(X_{ij})$ を X_{ij} の期待値とするとき, ϕ_{ij} は,

$$\phi_{ij} = \frac{E(X_{ij})E(X_{11})}{E(X_{i1})E(X_{1j})}, \quad i=2, \dots, I, j=2, \dots, J,$$

で与えられ, かつ分母の $\sum^*$ はすべての $y_{ij} \in \mathbf{x}(\mathbf{r}, \mathbf{c})$ に関する和を表す.

Fisher の直接法が標本数 N が大きいとき計算が困難であるのは, 分母の $\sum^*$ の計算に多大な計算時間を要するからである. しかし, MCMC 法の場合, step 2 の確率の比 $r(\mathbf{y} | \mathbf{x})$ は極めて簡単な式で与えられ即時に計算できる. 例えば, step 2 で第一候補が選ばれたとき, $r(\mathbf{y} | \mathbf{x})$ は次式で表される.

$$r(\mathbf{y} | \mathbf{x}) = \frac{x_{i_2 j_1} x_{i_1 j_2}}{(x_{i_1 j_1} + 1)(x_{i_2 j_2} + 1)}.$$

4.2. 仮説と統計量

(1) 一方のカテゴリーに順序がある場合

カテゴリー $B_1, B_2, \dots, B_J$ に順序があつて, スコア $c_1, c_2, \dots, c_J, (c_1 \leq c_2 \leq \dots \leq c_J)$ が割り付けられているとする. このとき, 帰無仮説

$$H_0: \phi_{ij} = 1, \quad i=2, 3, \dots, I; j=2, 3, \dots, J, \quad (\text{つまり } A \text{ と } B \text{ は独立})$$

の推定に一般化マンテル検定を適用する. 検定統計量は次で与えられる.

$$S^2 = (N-1) \sum_{i=1}^I \frac{[\sum_{j=1}^J c_j (x_{ij} - e_{ij})]^2}{x_{i\cdot}} \bigg/ \sum_{j=1}^J (c_j - \bar{c})^2 x_{\cdot j}$$

ここに,

$$\bar{c} = \sum_{j=1}^J c_j \frac{x_{\cdot j}}{N}, \quad e_{ij} = \frac{x_{i\cdot} x_{\cdot j}}{N}$$

である. 一般化マンテル検定は, $\ln \phi_{ij} = \beta_i (c_j - c_1)$ $i=2, 3, \dots, I; j=2, 3, \dots, J$ とおくとき対立仮説

$$H_1: \beta_i \neq 0 \text{ なる } i \text{ が少なくとも 1 つ存在する } (i=2, 3, \dots, I)$$

に対する一様最強力相似検定である (柳川 (1986)).

(2) 両方のカテゴリーに順序がある場合

カテゴリー $A_1, A_2, \dots, A_I$ と $B_1, B_2, \dots, B_J$ に順序があって、それぞれスコア $d_1, d_2, \dots, d_I$ ($d_1 \leq d_2 \leq \dots \leq d_I$) と $c_1, c_2, \dots, c_J$ ($c_1 \leq c_2 \leq \dots \leq c_J$) が割り付けられているとする。帰無仮説

$$H_0: \phi_{ij} = 1, \quad i=2, 3, \dots, I; \quad j=2, 3, \dots, J, \quad (\text{つまり } A \text{ と } B \text{ は独立})$$

の検定に相関検定を適用する。検定統計量は、

$$Q^2 = (N-1) \left(\frac{\sigma_{cd}}{\sigma_d \sigma_c} \right)^2$$

である。ここに、

$$\begin{aligned} \bar{d} &= \sum_{i=1}^I d_i \frac{x_{i\cdot}}{N}, \quad \bar{c} = \sum_{j=1}^J c_j \frac{x_{\cdot j}}{N}, \quad \sigma_d^2 = \sum_{i=1}^I (d_i - \bar{d})^2 \frac{x_{i\cdot}}{N}, \\ \sigma_c^2 &= \sum_{j=1}^J (c_j - \bar{c})^2 \frac{x_{\cdot j}}{N}, \quad \sigma_{cd} = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J (d_i - \bar{d})(c_j - \bar{c}) \frac{x_{ij}}{N} \end{aligned}$$

である。相関検定は $\ln \phi_{ij} = \beta(d_i - d_1)(c_j - c_1)$ ($i=2, 3, \dots, I; j=2, 3, \dots, J$) とおくとき、対立仮説

$$H_1: \beta \neq 0$$

に対する一様最強力相似検定である (柳川 (1986))。

4.3. p 値の推定

帰無仮説 H_0 のもとで、MCMC サンプリングをすることにより、 p 値を推定する。手順は以下のとおりである。

手順：

1. Metropolis walk により、 $m+n$ 個の分割表を生成する。はじめの m 個のサンプルはまだ目的の確率分布に収束していないものと考えて捨てる。このような期間を“burn-in period”と呼ぶ。
2. 手順 1 で生成した n 個の分割表から、帰無仮説 H_0 のもとで検定統計量 t_{m+i} , ($i=1, 2, \dots, n$) を計算する。
3. t_0 を観測データによる検定統計量の値とし、 k を $\{t_i \geq t_0\}_{i=m+1, \dots, m+n}$ の個数としたとき、 p 値の推定値は、

$$\widehat{p \text{ 値}} = \frac{k}{n}$$

で与えられる。

4.4. 直接確率法

検定統計量 T の正確な p 値の計算法を説明する。 $\mathbf{x}(r, c)$ は、3 節と同様に $I \times J$ 分割表において、各行の和 $r = (x_{1\cdot}, x_{2\cdot}, \dots, x_{I\cdot})$ と各列の和 $c = (x_{\cdot 1}, x_{\cdot 2}, \dots, x_{\cdot J})$ を固定したときの分割表の集合と定義する。データからの検定統計量を t_0 とし、帰無仮説の下での超幾何分布を $f(\mathbf{x}), \mathbf{x} \in \mathbf{x}(r, c)$ としたとき、正確な p 値の直接確率は、

$$P\{T \geq t_0\} = \sum_{\mathbf{x}: T(\mathbf{x}) \geq t_0} f(\mathbf{x})$$

により与えられる。

5. データ解析

2つのデータを考え、MCMC法の適用を吟味解析する。第1のデータは、カイニ乗近似の p 値で満足できると思われる標本数が比較的大きなデータである。データの説明及び解析の目的を5.1節で与えている。第2のデータは、正確な p 値が直接計算できる標本数が小さなデータである。データの説明及び解析の目的を5.2節で与えた。

5.1. ダンピング症候群データ

十二指腸潰瘍の手術直後に、無気力、ふさぎ込みなどのダンピング症候群を示す患者が出現することが知られている。表2は、Grizzle, Starmer and Koch (1969) によって解析されたデータの転写である。手術法はA: 十二指腸0% 摘出, B: 十二指腸25% 摘出, C: 十二指腸50% 摘出, D: 十二指腸75% 摘出とまとめられる。このデータは手術のカテゴリー、ダンピング症候群のカテゴリーの両方に順序があるのが特徴である。手術の方法によって、ダンピング症候群を示す患者の出現率を低下させることができるかを調べることが目的である。

相関検定では、帰無仮説 H_0 に対立仮説 “十二指腸摘出の割合を増やすと、ダンピング症候群の重症度が増加する” を対比し、一般化マンテル検定では、“十二指腸摘出の割合を考慮せずにダンピング症候群の重症度が増加する” を対比する。このダンピング症候群データを用いて、MCMC法を用いた検定による p 値の推定値を、従来の方法による p 値と比べることにより以下の2通りについて検証する。

- I. 110000個のサンプルを生成し、始めの10000個をburn-in periodの個数としてとり、残りの100000個のサンプルを用いて p 値の推定値、標本平均、標本分散を求める。
- II. burn-in sampleの個数の影響を吟味するため、この個数を $m=500, 1000, 5000, 10000$ と変化させ、推定に使うサンプルの個数 $n=500, 1000, 2000, 5000, 10000, 50000$ として、 p 値の推定値を計算する。

Iの場合は、カイニ乗近似の場合との比較に着目し、IIの場合は、近似の精度を落とさずに、Metropolis walkの数をどれだけ少なくできるかを吟味することが目的である。ここで用いるスコアは $(c_1, c_2, c_3)=(0, 1, 2)$, $(d_1, d_2, d_3, d_4)=(0, 1, 2, 3)$ とする。解析結果は6節に与えた。

表2. ダンピング症候群データ

	ダンピング症候群			計
	無	軽	重	
A	18	6	1	25
B	18	6	2	26
C	13	13	2	28
D	9	15	2	26
計	58	40	7	105

5.2. 小標本の分割表

カイ二乗近似の p 値が悪いと思われ、かつ正確な p 値が直接計算できるような標本数の小さい分割表を人工的に作成し、表 3 に与えた。表 3 より、各行の和 $r = (2, 2, 3, 4)$ と各列の和 $c = (2, 3, 6)$ を固定したとき、このような標本の分割表は 136 個ある。正確な p 値はこれら 136 個の分割表より算出される。MCMC 法は 136 個の表をランダムに推移する。目的は、直接法による p 値、カイ二乗近似による p 値と MCMC 法による p 値を比べることにより、MCMC 法による p 値の精度を検証することである。ここで用いるスコアは $(c_1, c_2, c_3) = (0, 1, 2)$, $(d_1, d_2, d_3, d_4) = (0, 1, 2, 3)$ とする。

表 3. 小標本の分割表

	B_1	B_2	B_3	計
A_1	0	0	2	2
A_2	0	0	2	2
A_3	0	1	2	3
A_4	2	2	0	4
計	2	3	6	11

6. 解析結果のまとめ

5.1 節の I の場合の結果を表 4 に示した。また、II の場合の結果を表 5 と表 6 に載せた。

- I. 表 4 に、ダンピング症候群データにおける相関検定と一般化マンテル検定の p 値、標本平均と標本分散の結果を与えた。表より MCMC 法による p 値はいずれの検定の場合もカイ二乗近似による方法に近いことが分かる。また、表は、相関検定について、標本平均と標本分散は自由度 1 のカイ二乗分布の平均と分散に近い値であること、同様に、一般化マンテル検定についても、標本平均と標本分散は自由度 3 のカイ二乗分布の平均と分散に近い値になることを示している。

表 4. ダンピング症候群データにおける p 値、標本平均と標本分散

	MCMC 法			カイ二乗近似	
	p 値	標本平均	標本分散	p 値	自由度
相関検定	0.0075	0.99	1.84	0.0079	1
一般化マンテル検定	0.056	2.95	5.52	0.062	3

- II. 表 5 と表 6 は、ダンピング症候群データにおける相関検定と一般化マンテル検定に対して、 $m = 500, 1000, 5000, 10000$, $n = 500, 1000, 2000, 5000, 10000, 50000$ と変化させ p 値を求めた結果である。表 5 では、 $n = 500$ のときについて、 $m = 1000, 10000$ のとき、 p 値の値が 0 になっている。これは n が小さいとき、 p 値が小さいために chain がうまく推移しないからである。 p 値が小さいと見積もられるときは大きな n の値を用いるべきことが示唆される。表 6 より、推定に使うサンプル数 n を 5000 個以上とれば、burn-in period の個数 m によらず良い精度が得られることが分かる。一般に burn-in period の個数 m が少なくなるに

表 5. ダンピング症候群データにおける MCMC 法の p 値 (相関検定)

	$n=500$	1000	2000	5000	10000	30000	50000
$m=500$	0.0100	0.0050	0.0040	0.0080	0.0078	0.0089	0.0087
1000	0	0.0010	0.0030	0.0070	0.0085	0.0089	0.0086
5000	0.0020	0.0010	0.0045	0.0078	0.0069	0.0097	0.0087
10000	0	0.0120	0.0095	0.0060	0.0076	0.0091	0.0086

表 6. ダンピング症候群データにおける MCMC 法の p 値 (一般化マンテル検定)

	$n=500$	1000	2000	5000	10000	30000	50000
$m=500$	0.054	0.045	0.050	0.066	0.058	0.061	0.063
1000	0.036	0.062	0.064	0.061	0.062	0.061	0.063
5000	0.042	0.025	0.037	0.051	0.052	0.065	0.060
10000	0.038	0.080	0.060	0.053	0.056	0.066	0.059

表 7. 小標本分割表における p 値

	相関検定	一般化マンテル検定
直接確率法	0.009	0.048
カイ二乗近似	0.015 (0.006)	0.059 (0.011)
MCMC 法	0.008 (0.001)	0.037 (0.011)

つれて、精度が悪くなると思われたが、表 5 と表 6 はその傾向を示していない。理由は以下のように推察される。

1. 定常分布への収束が速い。
2. 定常状態に到達していないようなサンプルを入れても、定常状態のサンプルを多く取ったために影響を受けなくなる。

また、II の結果において n を増やすと p 値は一定の値に収束すると予想されたが、そのような結果は得られなかった。例えば相関検定において、 n が 5000 以上の時はおよそ 0.007 ~ 0.0097 の範囲で振動しているが、 n をいくら多くとってもその範囲でのゆらぎは消えなかった。以上の結果を要約すれば、ダンピング症候群データに対しては、 $m=1000$, $n=5000$ 程度をとり、MCMC 法を適用すれば十分であろう。

次に、5.2 節の表 3 の分割表に適用した結果について考察する。相関検定と一般化マンテル検定の直接確率法とカイ二乗近似と MCMC 法による p 値を計算した結果を表 7 に示した。カッコ内の数値は直接確率法との差である。MCMC 法は 50000 個の分割表を生成して、始めの 5000 個を burn-in period として、残りの 45000 個のサンプルで p 値を求めた。表 7 は、相関検定において、MCMC 法は正確な p 値とほぼ同一の p 値を与えていること、一般化マンテル検定では、正確な p 値からの偏差はカイ二乗近似と同一であるが、方向が異なっており、有意水準を 5% にとるとき、カイ二乗近似は帰無仮説を棄却するのに対して、MCMC 法は直接確率法と同一の判定を行うことを示している。

結論：

本稿では、分割表の解析に対する MCMC 法の適用について考察した。特に、第 III 相臨床試験の結果に頻繁に用いられる一般化マンテル検定と相関検定に焦点を当てた。この方法は burn-in

period の取り方に影響されると思われたが, burn-in period の数を 5000 個ほど取れば考察したすべての場合は安定した結果が得られた. 推定に使うサンプル数は 5000 個以上あれば安定した結果が得られることが分かった. また, 実際のデータに適用して検討したところ, 標本数が大きいときはカイ二乗近似から求められた p 値に近い結果が得られ, 標本数が小さいときは直接確率法から求められた p 値に近い結果が得られた. これらは限られたデータから得られた知見にすぎないが, 標本数が直接確率法の適用に難があるほどに大きく, かつカイ二乗近似にも不安が残るようなとき, MCMC 法は有用な方法であることを示唆している. 一般に, burn-in period の数 m , サンプル数 n は, カテゴリー数や p 値の大きさに依存するが, 通常の臨床試験のカテゴリー数 (高々 4×3 表程度) に対して, また一般化マンテル検定と相関検定に限っていえば, burn-in period の数を 5000 個以上, サンプル数を 5000 個以上とっておくと, 安定した結果が得られるようである. このことは限られた範囲であるが現場からのデータに適用して確認された. なお, カテゴリーに順序がない場合に関して, MCMC 法がどれほど真の分布をシミュレートしているかについて, Sakata *et al.* (1997) は統計量の分布を漸近展開して比較している. 彼らの結果も, MCMC 法が真の分布を良くシミュレートする方法であることを示している.

謝 辞 本稿の作成にあたって, 有益なご指摘を多数いただきました査読者の方々, および懇切丁寧にご指導をいただきました九州大学大学院の柳川 堯先生に心より御礼申し上げます. なお, 本稿は日本計量生物学会・応用統計学会 1999 年度合同年次大会の予稿に加筆修正したものである.

参 考 文 献

- Diaconis, P. and Efron, B. (1985): Testing for independence in a two-way table: new interpretations for the chi-square statistic, *The Annals of Statistics* **13**, 845-905.
- Grizzle, J.E., Starmer, C.F. and Koch, G.G. (1969): Analysis of categorical data for linear models, *Biometrics* **25**, 489-504.
- Guttorp, P. (1995): *Stochastic Modeling of Scientific Data*, Chapman & Hall.
- Mehta, C.R. and Patel, N.R. (1983): A network algorithm for performing Fisher's exact test in $r \times c$ contingency tables, *Journal of the American Statistical Association* **78**, 427-434.
- Mehta, C.R., Patel, N.R. and Tsiatis, A.A. (1984): Exact significance testing to establish treatment equivalence with ordered categorical data, *Biometrics* **40**, 819-825.
- Sakata, T., Nomakuchi, K. and Hayashi, T. (1997): Generalized shift test method and Metropolis walk, *Bulletin of Informatics and Cybernetics* **1**, 1-13.
- 柳川 堯 (1986): 離散多変量データの解析, 共立出版.

(2000 年 7 月 7 日受付 11 月 15 日最終修正)

著者連絡先: 〒104-8113 中央区銀座 2-7-12 三共 (株) 医薬開発本部 薬事部 医薬統計解析室