日本統計学会誌
第 36 巻，第 2 号，2007 年 3 月
177 頁～184 頁

繰り返し観察データの解析のためのランダム係数成長曲線モデルによる局所リッジ推定

大瀧　慈*，佐藤健一*，神田隆至**，藤越康祝***

Local Ridge Estimate Using Random Coefficient Growth Curve Models for Analyzing Repeated Measurements

Megu Ohtaki*, Kenichi Satoh* , Takashi Kanda** and Yasunori Fujikoshi***

Vonesh and Carter 型のランダム係数成長曲線モデルにおける平均母数に線形制約を付与し，リッジ回帰分析を行う方法を提案する．推定量と分散の記述を行いモデル選択のための交差確認基準の導入を行い，実データの解析への応用例について紹介する．この実データへの解析結果より，交差確認基準による予測誤差の小さいという意味で，予測制度の高い解析を行えることが分かった．

Key Words and Phrases: Growth curve model, Random coefficient model, Repeated observations, Ridge regression

1. はじめに

成長曲線モデル（Wishart, 1938; Rao, 1959; Potthoff and Roy, 1964）によるデータ解析に関して，Newton-Raphson 法や E-M アルゴリズムの適用による最尤推定値を数値的に求める方法が提案されている（Laird and Ware, 1982; Laird, Lange and Stram, 1987）．しかし，これらのアルゴリズムでは必ずしも 解が収束するとは限らず，また，収束しているようにみえてもその値が「最尤解」になっている保証は与えられていない．それに対して，Vonesh and Carter（1987）は，繰り返し算法を用いなくてもよい簡便な推定方法を提案した．その後，Ohtaki（1994）は，彼らのモデルを基にして母数に線形構造を導入し，モデルに内在する未知母数の個数を減少させることを提案し，Windows 上で動作する PC 用のプログラム “GROWTH2”（大瀧，加藤，1996）を開発した．本論文では，成長曲線モデルにリッジ回帰 構造（Hoerl and Kennard, 1970, 2000）を取り入れることで，予測精度の向上が期待できることについて論ずる．以下，そのモデルを記述し，Grizzle and Allen（1969）による犬を使った実験データを対象とした解析への応用について紹介する．

* 広島大学・原爆放射線医科学研究所・計量生物分野
** 広島工業大学・情報学部・知的情報システム学科
*** 中央大学・大学院データ科学

2. ランダム係数成長曲線モデル

変量が個の個体の各々について，繰り返し測定されているとする．個体 i に関する測定値を $\boldsymbol{y}_i=(y_{i1},\cdots,y_{ir_i})'$ とするとき，

$$\boldsymbol{y}_i=X_i\boldsymbol{\xi}_i+\mathbf{e}_i,$$
$$\boldsymbol{\xi}_i=\Xi\mathbf{a}_i+\boldsymbol{\beta}_i,\qquad i=1,\cdots,N \tag{1}$$

が成立しているとする．ここで，X_i は個体内計画行列（$r_i\times q$, $rank\,X_i=q\leq r_i$, 既知），$\mathbf{a}_i$ は個体間計画行列（$k\times 1$, 既知）である．また，$\boldsymbol{\beta}_i(q\times 1)$ および $\mathbf{e}_i(r_i\times 1)$, $i=1,\cdots,N$, は互いに独立な確率ベクトルで，$E(\boldsymbol{\beta}_i)=0$, $Var(\boldsymbol{\beta}_i)=\Delta\geq 0$, $E(\mathbf{e}_i)=0$, $Var(\mathbf{e}_i)=\sigma^2I_{r_i}$, $Cov(\boldsymbol{\beta}_i,\mathbf{e}_j)=O$ を満たす多変量正規分布に従っているものとする．このとき，

$$\begin{aligned}\boldsymbol{y}_i&=X_i\Xi\mathbf{a}_i+X_i\boldsymbol{\beta}_i+\mathbf{e}_i,\\&=(\mathbf{a}_i\otimes X_i)vec(\Xi)+X_i\boldsymbol{\beta}_i+\mathbf{e}_i,\quad i=1,\cdots,N\end{aligned}$$

と表現できる．ただし，$vec(\Xi)$ は $q\times k$ 行列 $\Xi=(\xi_{ij})$ の列ベクトルを縦に並べる変換で，$\Xi=((\xi_{11},\cdots,\xi_{q1})',\cdots,(\xi_{1k},\cdots,\xi_{qk})')$ とするとき，$vec(\Xi)=(\xi_{11},\cdots,\xi_{q1},\cdots,\xi_{1k},\cdots,\xi_{qk})'$ である．

しかし，このモデルは平均構造母数行列 Ξ により多くの未知母数を含むこととなり，このままでは推定効率の低下や解釈の困難性が生じうる．この問題に対処するために，長さ qk のベクトル $\boldsymbol{\xi}=(\xi_{11},\cdots,\xi_{q1},\xi_{12},\cdots,\xi_{q2},\cdots,\xi_{1k},\cdots,\xi_{qk})'$ を行数 q の行列 $\Xi=((\xi_{11},\cdots,\xi_{q1})',(\xi_{12},\cdots,\xi_{q2})',\cdots,(\xi_{1k},\cdots,\xi_{qk})')$ に変換する Mat_q 変換を用いて，

$$\Xi=Mat_q(G\boldsymbol{\lambda}) \tag{2}$$

とし，平均構造母数間に線形構造を導入し未知母数の個数を減少させる（Ohtaki, 1994）．ここで，G は既知行列($q\times l$)，$\lambda=(\lambda_1,\cdots,\lambda_1)'$ は未知母数ベクトル($l\times 1$)である．このとき，$vec(\Xi)=G\boldsymbol{\lambda}$ であるので，モデル（1）は

$$\boldsymbol{y}_i=(\mathbf{a}_i\otimes X_i)G\lambda+X_i\beta_i+\mathbf{e}_i,\quad i=1,\cdots,N,$$

と表現できるので，Laird-Ware モデル（Laird and Ware, 1982; Laird, Lange and Stram, 1987）

$$\boldsymbol{y}_i=Z_i\boldsymbol{\xi}+X_i\boldsymbol{\beta}_i+\mathbf{e}_i,\quad i=1,\cdots,N,$$

の特別な場合になっている．

3. 母数推定

モデル（1）の下で，$rank(X_i)=q$, $i=1,\cdots,N$ を仮定するとき，Vonesh and Carter（1987）による変数変換に，リッジ回帰構造（Hoerl and Kennard, 1970, 2000）を組み入れることで，

$$\mathbf{u}_i(\gamma,h)=(X_i'X_i+\gamma J_h)^{-1}X_i'\boldsymbol{y}_i, \tag{3}$$

$$S^2(\gamma,h)=\sum_{i=1}^{N}\boldsymbol{y}_i'[I_{r_i}-X_i(X_i'X_i+\gamma J_h)^{-1}X_i']\boldsymbol{y}_i \tag{4}$$

とおく．ただし，$\gamma\geq 0$, $J_h=diag(\mathbf{0}_h,\mathbf{1}_{q-h})$, $\mathbf{0}_h=(0,\cdots,0)'\in R^h$, $\mathbf{1}_{q-h}=(1,\cdots,1)'\in R^{q-h}$ である．このとき，

（ i ）　$\mathbf{u}_i(0,1)\sim N_q(Mat_q(G\boldsymbol{\lambda})\mathbf{a}_i,\Gamma_i),\ \Gamma_i=\Delta+\sigma^2(X_i'X_i)^{-1}$

（ ii ）　$S^2(0,1)/\sigma^2\sim\chi^2_{N(\bar{r}-q)},\ \bar{r}=\sum_{i=1}^N r_i/N$

（ iii ）　$\mathbf{u}_1(0,1),\cdots,\mathbf{u}_N(0,1)$ と $S^2(0,1)$ は独立

が得られる．

分散母数 $\boldsymbol{\theta}=(\sigma^2,\Delta)$ が既知であるとき，平均構造母数 $\boldsymbol{\lambda}$ のリッジ型推定量は次式で与えられる．

$$\hat{\boldsymbol{\lambda}}(\boldsymbol{\theta};\gamma,h)=\left[G'\sum_{i=1}^N\mathbf{a}_i\mathbf{a}_i'\otimes\hat{\Gamma}_i^{-1}(\boldsymbol{\theta};\gamma,h)G\right]^{-1}G'\sum_{i=1}^N\mathbf{a}_i\otimes\hat{\Gamma}_i^{-1}(\boldsymbol{\theta};\gamma,h)\mathbf{u}_i(\gamma,h) \tag{5}$$

ただし，$\hat{\Gamma}_i(\boldsymbol{\theta};\gamma,h)=\Delta+\sigma^2(X_i'X_i+\gamma J_h)^{-1}$．また，その共分散行列は

$$\hat{\Omega}(\boldsymbol{\theta})=\left[G'\sum_{i=1}^N\mathbf{a}_i\mathbf{a}_i'\otimes\hat{\Gamma}_i^{-1}(\boldsymbol{\theta};\gamma,h)G\right]^{-1} \tag{6}$$

となる．

分散母数 $\boldsymbol{\theta}$ が未知（通常のデータ解析において想定される状況）のとき，Vonesh and Carter (1987) の方法に準じて，その適当な不偏推定値量を（5）や（6）に代入し，Reinsel (1985) の方法を適用して，$\boldsymbol{\lambda}$ の推定量やその分散を求めることが考えられる．即ち，（4）で定めた $S^2(\gamma,h)$ を用いて，

$$s^2(\gamma,h)=\frac{S^2(\gamma,h)}{N(\bar{r}-q)}, \tag{7}$$

とすると，$s^2(0,1)$ は σ^2 の不偏推定量となる．ただし，$\bar{r}=\sum_{i=1}^N r_i/N$ である．一方，Δ については，（3）で定めた $\mathbf{u}_i(\gamma,h)$ と個体間計画ベクトル $\mathbf{a}_i$ を用いて $U(\gamma,h)=(\mathbf{u}_1(\gamma,h),\cdots,\mathbf{u}_N(\gamma,h))$ および $A=(\mathbf{a}_1,\cdots,\mathbf{a}_N)'$ として，

$$\begin{aligned}W(\gamma,h)&=U(\gamma,h)[I_N-A(A'A)^{-1}A']U(\gamma,h)',\\ \tilde{\Delta}(\gamma,h)&=\frac{1}{N-k}[W(\gamma,h)-s^2(\gamma,h)\sum_{i=1}^N z_i(X_i'X_i+\gamma J_h)^{-1}]\end{aligned} \tag{8}$$

とするとき，$\tilde{\Delta}(0,1)$ は Δ の不偏推定量となる．ただし，$z_i=1-\mathbf{a}_i'(\sum_{i=1}^N\mathbf{a}_i\mathbf{a}_i')^{-1}\mathbf{a}_i,\ i=1,\cdots,N$ である．

式（8）で定められる $\tilde{\Delta}(\gamma,h)$ は半正値性が保証されていないという問題点を持っている．これに対して，Vonesh and Carter (1987) による方法を適用し，以下のように修正推定量を求める．いま，$\hat{\zeta}(\gamma,h)$ を $det(W(\gamma,h)-\zeta\sum_{i=1}^N z_i(X_i'X_i+\gamma J_h)^{-1})=0$ の最小根とするとき，

$$\hat{\sigma}^2(\gamma,h)=\min(s^2(\gamma,h),\hat{\zeta}(\gamma,h)), \tag{9}$$

$$\hat{\Delta}(\gamma,h)=\begin{cases}\tilde{\Delta}(0,1), & \hat{\zeta}(\gamma,h)\geq s^2(\gamma,h)\\ \dfrac{1}{N-k}[W(\gamma,h)-\hat{\zeta}(\gamma,h)\sum_{i=1}^N z_i(X_i'X_i+\gamma J_h)^{-1}], & \hat{\zeta}(\gamma,h)<s^2(\gamma,h)\end{cases} \tag{10}$$

とする．

4. 交差確認基準

モデルの適合度を評価するために，以下のような交差確認基準を導入する．分散母数 $\boldsymbol{\theta}=(\sigma^2, \Delta)$ の推定量として，（9）と（10）で求めた（修正済み）推定量 $\hat{\boldsymbol{\theta}}(\gamma, h)=(\hat{\sigma}^2(\gamma, h), \hat{\Delta}(\gamma, h))$ を使用し，i 番目の標本を除外して得られる平均構造母数 $\boldsymbol{\lambda}$ の推定量を $\hat{\boldsymbol{\lambda}}_{(-i)}(\hat{\boldsymbol{\theta}}(\gamma, h); \gamma, h)$ として表すとき，一種の leave-one-out 法による基準 として，

$$CV(\gamma, h)=\sum_{i=1}^{N}\|\mathbf{y}_i-(\mathbf{a}_i\otimes X_i)G\hat{\boldsymbol{\lambda}}_{(-i)}(\hat{\boldsymbol{\theta}}(\gamma, h); \gamma, h)\|^2$$

が得られる．

5. 解　析　例

実データの解析例として，Grizzle and Allen（1969）の論文の中で紹介されている犬を用いた動物実験データに 対して，いろいろな値のリッジ母数を用いて，「母数が特別な構造を持たないモデルを用いた場合」と「母数が特別な構造を持つモデルを用いた場合」の解析結果を示す．

データは，犬のカリウム血中濃度に関するもので，36匹の犬に対して神経切除の前処理を行われた後，冠動脈を閉塞され，冠状静脈洞でのカリウム血中濃度を経時的に測定されている．神経切除処理として，

対　照　群：神経切除なし，（9匹），
第1処理群：外因性除神経心群, 冠動脈閉塞三週間前に神経切除，（10匹），
第2処理群：外因性除神経心群, 冠動脈閉塞直前に神経切除，（8匹），
第3処理群：両側胸部交感神経切除および星状神経節切除群，（9匹），

の4群に，無作為に割り付けられている．すべての群において，冠動脈閉塞後，1分後から13分後まで2分間隔で計7回，カリウムの血中濃度が測定されている．なお，本データには欠損値は存在しなかったが，一般に欠損値がある場合でも，提案手法は同様に適用できる．

[母数が特別な構造を持たないモデルを用いた場合]

“時間”変数としてはオリジナルな経過時間から全ての観察データにおける経過時間の平均値である7分を引いたものを用い，その時間変数に関して次数が最大で4次となる多項式モデルを適用した．例えば3次の多項式モデルの場合，式（2）において，$G=I$（単位行列）および $\lambda=(c_0,\cdots, c_3, \tau_{10},\cdots, \tau_{13}, \tau_{20},\cdots, \tau_{23}, \tau_{30},\cdots, \tau_{33})'$ とすることにより，母数に構造の無い（従来型の）成長曲線モデルが表現できる．ただし，c_j は対照群での，τ_{kj} は第 k 処置群の第 j 次の項の効果を現す（未知）母数である．それぞれの群での多項式の次数を用いてベクトル表記すると，全ての群に j 次の多項式を当てはめたモデルは，(j, j, j, j) で表される．表1の前半部分に，モデル（1, 1, 1, 1)，(2, 2, 2, 2)，(3, 3, 3, 3）および（4, 4, 4, 4）を適用し，リッジ母数 (γ, h) を変化させながら当てはめた場合に得られた適合度を計るための交差確認基準量 $CV(\gamma, h)$ の値を示す．表2にリッジ母数（0, 1）としてモデル（3, 3, 3, 3）を当てはめた場合の解析結果を示す．また，図1にその結果として得られる群別の平均的成長曲線のプロットを示す．

[母数が特別な構造を持つモデルを用いた場合]

表1　Grizzle and Allen (1969) による犬のカリウム血中濃度測定データに適用された各モデルのリッジ母数別交差確認基準 $CV(\gamma, h)$ の値

		Ridge constant (γ)				
h	Model	0.0	1.0	2.0	5.0	10.0
1	(1, 1, 1, 1)	116.43	116.40	116.37	116.31	116.23
1	(2, 2, 2, 2)	115.27	115.10	115.13	115.59	116.39
1	(3, 3, 3, 3)	114.46	114.36	114.31	114.33	114.59
1	(4, 4, 4, 4)	114.70	114.60	114.53	114.50	114.70
1	(2, 0, 2, 1)	114.87	114.84	114.81	114.73	114.65
1	(3, 0, 2, 1)	112.87	112.90	112.96	113.24	113.68
1	(3, 0, 2. 2)	113.18	113.21	113.27	113.54	113.94
1	(3, 0, 1, 1)	115.01	114.95	114.93	114.94	115.17

		Ridge constant (γ)				
h	Model	100.0	200.0	300.0	500.0	700.0
2	(2, 2, 2, 2)	115.12	115.02	114.95	114.88	114.87
2	(3, 3, 3, 3)	114.31	114.20	114.12	114.04	114.01
2	(4, 4, 4, 4)	114.20	114.17	114.17	114.17	114.17
2	(2, 0, 2, 1)	114.76	114.68	114.63	114.59	114.60
2	(3, 0, 2, 1)	112.75	112.67	112.62	112.60	112.62
2	(3, 0, 2, 2)	113.03	112.93	112.87	112.80	112.80
2	(3, 0, 1, 1)	114.92	114.86	114.80	114.66	114.53

平均構造母数に特別な構造を入れた成長曲線モデルによる解析として，測定されたデータと“時間”変数の間の用量反応関係が放物線により表されるものとして，式（2）における平均構造母数行列を規定する行列 G を，

$$G=\begin{pmatrix} I_3 & \mathbf{0}_3 & O & O \\ \mathbf{0}_3' & \mathbf{1} & \mathbf{0}_3' & \mathbf{0}_2' \\ O & \mathbf{0}_2 & O & O \\ O & \mathbf{0}_3 & I_3 & O \\ O & \mathbf{0}_2 & O & I_2 \\ \mathbf{0}_3' & \mathbf{0} & \mathbf{0}_3' & \mathbf{0}_2' \end{pmatrix},$$

とし，未知母数ベクトルを $\boldsymbol{\lambda}=(c_0, c_1, c_2, \tau_{10}, \tau_{20}, \tau_{21}, \tau_{22}, \tau_{30}, \tau_{31})'$ とすると，$G\boldsymbol{\lambda}=(c_0, c_1, c_2, \tau_{10}, 0, 0, \tau_{20}, \tau_{21}, \tau_{22}, \tau_{30}, \tau_{31}, 0)'$ となる．よって，放物線モデルの場合 $q=3$ であるので，この場合の平均構造母数として，

$$\Xi=Mat_3(G\boldsymbol{\lambda})=\begin{pmatrix} c_0 & \tau_{10} & \tau_{20} & \tau_{30} \\ c_1 & 0 & \tau_{21} & \tau_{31} \\ c_2 & 0 & \tau_{22} & 0 \end{pmatrix},$$

が得られ，測定されたデータを“時間”変数に対して，対照群での平均構造は Ξ の第1列の母数ベクトル $(c_0, c_1, c_2)'$ で規定されるので放物線，処理1群は $(\tau_{10}, 0, 0)'$ で定数のみ，処理2群は $(\tau_{20}, \tau_{21}, \tau_{22})'$ で放物線，処理3群は $(\tau_{30}, \tau_{31}, 0)'$ で直線により表されるというモデル (2021) を記述できる．同様にして，$q=4$ として，

表2　モデル（3, 3, 3, 3）でリッジ母数（0, 1）とした（リッジ構造を適用しない場合）の解析結果［固定効果の推定値：$\boldsymbol{\lambda}$］

	COEFF.	SE	T	P
c_0	4.758	.2020	23.554	.00000
c_1	.1899	.3939E-01	4.796	.00001
c_2	−.8499E-02	.4594E-02	−1.850	.06707
c_3	−.3819E-02	.1010E-02	−3.783	.00025
τ_{10}	3.585	.1917	18.707	.00000
τ_{11}	−.9187E-02	.3737E-01	−.246	.80626
τ_{12}	−.2024E-02	.4358E-02	−.464	.64334
τ_{13}	.3472E-04	.9577E-03	.036	.97115
τ_{20}	4.370	.2143	20.393	.00000
τ_{21}	.8700E-01	.4178E-01	2.083	.03965
τ_{22}	−.1406E-01	.4873E-02	−2.886	.00471
τ_{23}	−.9549E-03	.1071E-02	−.892	.37452
τ_{30}	4.025	.2020	19.923	.00000
τ_{31}	.1563E-01	.3939E-01	.397	.69227
τ_{32}	−.5324E-02	.4594E-02	−1.159	.24907
τ_{32}	.5401E-03	.1010E-02	.535	.59374

CV(0.0, 1)＝114.46

［ランダム効果の分散・共分散行列($\hat{\Delta}$)と測定誤差の分散($\hat{\sigma}^2$)］

$\hat{\sigma}^2$ ＝(自由度＝108),

$$\hat{\Delta}=\begin{pmatrix} 0.344 & 0.0199 & -0.00371 & 0.000355 \\ 0.0199 & 0.00930 & 0.000199 & -0.000178 \\ -0.00371 & 0.000199 & 0.000137 & -0.000000953 \\ 0.000355 & -0.000178 & -0.000000953 & 0.00000403 \end{pmatrix}$$

$$G=\begin{pmatrix} I_4 & \mathbf{0}_4 & O & O \\ \mathbf{0}_4' & 1 & 0_3' & 0_2' \\ O & 0_3' & O & O \\ O & \mathbf{0}_2 & I_3 & O \\ O & 0 & 0_3' & 0_2' \\ O & \mathbf{0}_2 & O & I_2 \\ \mathbf{0}_4 & 0 & \mathbf{0}_3 & \mathbf{0}_2 \end{pmatrix},$$

$$\boldsymbol{\lambda}=(c_0, c_1, c_2, c_3, \tau_{10}, \tau_{20}, \tau_{21}, \tau_{22}, \tau_{30}, \tau_{31})'$$

とすると，対照群に対して3次，第1処理群は定数，第2処理群は放物線，第3処理群は直線の多項式を仮定したモデル（3021）を表現できる．表1に示すモデルとリッジ定数の組み合わせの中では，モデル（3021）のもとでリッジ母数$(\gamma, h)=(500.0, 2)$を適用した場合に，交差確認基準の値が最も小さくなることが分かった．表3にその解析結果の詳細を示す．また，図2に各群の平均的成長曲線のプロットを示す．

以下，上記の結果についての解釈を述べる．カリウムの血中濃度が高くなると，塩分の主要素であるナトリウムの排泄が促進され，血圧を下げることが知られている．この実験は，冠動脈閉塞後，瞬時に高くなる血圧を低下させるために，カリウム濃度を上昇させる関連神経の存在を検証しょうとするものであり，図2の縮小推定を導入した成長曲線モデルにより表現して

表3　モデル（3, 0, 2, 1）でリッジ母数（500.0, 2）とした場合の解析結果
［固定効果の推定値：λ］

	COEFF.	SE	T	P
c_0	4.721	.1925	24.523	.00000
c_1	.1852	.3922E-01	4.721	.00001
c_2	−.6194E-02	.3419E-02	−1.812	.07279
c_3	−.3686E-02	.1005E-02	−3.667	.00038
τ_{10}	3.566	.1396	25.541	.00000
τ_{20}	4.274	.2001	21.355	.00000
τ_{21}	.5393E-01	.1865E-01	2.892	.00463
τ_{22}	−.1032E-01	.3625E-02	−2.846	.00530
τ_{30}	3.919	.1651	23.743	.00000
τ_{31}	.3877E-01	.1713E-01	2.263	.02566

CV(500.0, 2)＝112.60

［ランダム効果の分散・共分散行列($\hat{\Delta}$)と測定誤差の分散($\hat{\sigma}^2$)］

$\hat{\sigma}^2$＝(自由度＝108),

$$\hat{\Delta}=\begin{pmatrix} 0.305 & 0.0204 & -0.00190 & 0.000346 \\ 0.00204 & 0.00735 & 0.000145 & -0.000118 \\ -0.00190 & 0.000145 & 0.0000499 & -0.000000671 \\ -0.000346 & -0.000118 & -0.000000671 & 0.00000197 \end{pmatrix}$$

いる．対照群は，冠動脈閉塞後4分過ぎからカリウム濃度の上昇が始まり，10分後に最大値に達し，その後，減少に転じている．第2処理群では，最大値も低くなり，放物線的な傾向を示し，第3処理群では，13分後においても最大値に到達せず，ゆるやかな上昇をしている．この曲線形状は，放物線よりむしろ直線的であると言える．そして，第1処理群は定数直線で近似でき，カリウム濃度の上昇傾向がないことが示唆されているものと思われる．

6. 結　　語

Vonesh-Carter 型ランダム係数成長曲線モデルを対して平均母数に線形制約を与え，リッジ回帰推定手法を適用すると，交差確認基準による予測誤差が小さいという意味で，予測制度の高い解析を行えることが分かった．

謝辞

本稿をまとめるに際して，成蹊大学の岩崎学教授および査読担当者より貴重なコメントをいただいたことに深謝いたします．なお，この研究では科学研究補助金基盤研究（A）No. 16200022 の補助を受けた．

参　考　文　献

Grizzle, J. E. and Allen (1969). Analysis of growth and dose response curves, *Biometrics*, **25**, 357–381.

Hoerl, A. E. and Kennard, R. W. (1970). Ridge regression: Applications to nonorthogonal problems, *Technometrics*, **12**, 69–82.

Hoerl, A. E. and Kennard, R. W. (2000). Ridge regression: Biased estimation for nonorthogonal problems, *Technometrics*, **42**, 80–86.

Laird, N. M., Lange, N. and Stram, D. (1987). Maximum likelihood computations with repeated measures: Application of the EM algorithm, *Journal of the American Statistical Association*, **82**, 97–105.

Laird, N. M. and Ware, J. H. (1982). Random effects models for longitudinal data, *Biometrics*, **38**, 963–974.

Ohtaki, M. (1994). Growth curve models with linear structure for location and variance parameters, *Japanese Journal of Biometrics*, **15**, 59-66.

大瀧 慈, 加藤 浩 (1996). GROWTH2：母数に線形構造を持つ成長曲線モデルによる統計解析のためのプログラム, 広島大学原爆放射能医学研究所年報, **37**, 181-190.

Potthoff, R. F. and Roy, S. N. (1964). A generalized multivariate analysis of variance model useful especially for growth curve problems, *Biometrika*, **51**, 313-326.

Rao, C. R. (1965). Theory of least squares when the parameters are stochastic and its application to the analysis of growth curves, *Biometrika*, **52**, 447-458.

Reinsel, G. (1985). Mean squared error properties of empirical Bayes estimators in a multivariate random effects generalized linear model, *Journal of the American Statistical Association*, **80**, 642-650.

Vonesh, E. F. and Carter, R. L. (1987). Efficient inference for random-coefficient growth curve models with unbalanced data, *Biometrics*, **43**, 617-628.

Wishart, J. (1938). Growth rate determination in nutrition studies with the bacon pig, and their analysis, *Biometrika*, **30**, 16-28.