

國立中央大學

統計研究所

碩士論文

廣義線性模式之多重比較

指導教授：陳玉英 教授

研究生：葉政侃

中華民國九十四年六月



國立中央大學圖書館 碩博士論文電子檔授權書

(93年5月最新修正版)

本授權書所授權之論文全文電子檔，為本人於國立中央大學，撰寫之碩/博士學位論文。(以下請擇一勾選)

- () **同意** (立即開放)
() **同意** (一年後開放)，原因是：_____。
() **同意** (二年後開放)，原因是：_____。
() **不同意**，原因是：_____。

以非專屬、無償授權國立中央大學圖書館與國家圖書館，基於推動讀者間「資源共享、互惠合作」之理念，於回饋社會與學術研究之目的，得不限地域、時間與次數，以紙本、微縮、光碟及其它各種方法將上列論文收錄、重製、公開陳列、與發行，或再授權他人以各種方法重製與利用，並得將數位化之上列論文與論文電子檔以上載網路方式，提供讀者基於個人非營利性質之線上檢索、閱覽、下載或列印。

研究生簽名：_____ 葉政侃

論文名稱：_____ 廣義線性模式之多重比較

指導教授姓名：_____ 陳玉英

系所：_____ 統計 _____ 所 博士 碩士班

學號：_____ 92225022

日期：民國 94 年 6 月 16 日

備註：

1. 本授權書請填寫並親筆簽名後，裝訂於各紙本論文封面後之次頁（全文電子檔內之授權書簽名，可用電腦打字代替）。
2. 請加印一份單張之授權書，填寫並親筆簽名後，於辦理離校時交圖書館（以統一代轉寄給國家圖書館）。
3. 讀者基於個人非營利性質之線上檢索、閱覽、下載或列印上列論文，應依著作權法相關規定辦理。

摘 要

多重比較 (multiple comparisons) 在實務上的應用非常廣泛，但是，過去的研究大多著眼於連續型的資料，本文則針對具共變數 (covariates) 的離散型反應變數，進行多重比較。本文建議就不同處理組的資料分別配適廣義線性迴歸模型，然後建立成對廣義線性模型差異之聯合信賴束，其中建立信賴束所需之臨界值將用模擬方法獲得。本文分別就二元資料及計數資料討論此種多重比較的建立。最後以兩個實例說明本文所提方法的應用。

致 謝 辭

本論文得以順利完成由衷感謝指導教授 陳玉英 博士，陳老師在學生研究所期間的殷殷教誨與悉心指教，令我獲益匪淺。此外，還要感謝口試委員 嵇允嬋 教授、謝國文 教授與 鄭秀麗 教授在論文口試當天，不吝於對學生的提出指正，並提供眾多寶貴的意見與建議，致使本論文的內容更加充實完善，特此致上十二萬分的謝意。

在中央大學攻讀碩士這二年期間，首先，要感謝我親愛的家人，有你們不斷地給予鼓勵，才能使我在遇到挫折時再站起來，你們是我支持下去的原動力。當然，還要感謝陪我一起茁壯、一起成長、一起玩樂的同窗好友們：雨潔、方元、勝全、玉華、世鐘、軒御、義富、立憲、聖凱，你們的陪伴，為我的學生生涯增添許多歡笑與回憶；在彼此的互相扶持之下，我們一同經歷這人生的一個考驗。另外，我還要感謝春樹學長、玉媚學姊、啟軒學長，謝謝你們常常在我有疑惑時，不吝給予我意見，讓我在作抉擇之前，能有更詳盡的考量。

謹將本文獻給摯愛的父母、親友、以及所有愛護關心我的人。

葉政侃 謹識於

中央大學統計研究所

中華民國九十四年六月

目 錄

第一章	緒論.....	1
第二章	文獻回顧.....	3
2.1	多重比較簡介.....	3
2.2	廣義線性模型.....	7
第三章	統計方法.....	12
3.1	邏輯迴歸模式之多重比較.....	12
3.2	對數線性迴歸模式之多重比較.....	18
3.3	廣義線性模型多重比較之應用.....	20
第四章	資料分析.....	22
4.1	實例一.....	22
4.2	實例二.....	39
第五章	模擬研究.....	45
第六章	討論與未來研究.....	47
	參考文獻.....	48
	附錄.....	49

圖 表

圖次

- 圖一：隨機變數 T 之 95 百分位估計及其標準差與模擬次數關係.....17
- 圖二：不同劑量等級針對吸煙與否所觀測之 $P(Y = 1)$ 的折線圖.....24
- 圖三：不同劑量等級針對不同年齡層所觀測之 $P(Y = 1)$ 的折線圖.....24
- 圖四：實例一之六組成對對數勝算比之 95% 信賴束.....29-36
- 圖五：實例一之三組成對對數勝算比之 95% 信賴束.....37-38
- 圖六：實例二成對之對數期望發生次數比之 95% 信賴束.....42-44

表次

- 表一：實例一原始資料處理不分組所配適之邏輯迴歸模式結果.....22
- 表二：實例一成對比較之指標值.....26
- 表三：實例二原始資料不分組所配適之對數線性模型結果.....40
- 表四：實例二成對比較之指標值.....41
- 表五：模擬三組成對比較之覆蓋機率.....46

第一章 緒論

多重比較 (multiple comparisons) 的研究大多是針對各組平均數的比較而言，目的在研究不同組別的平均數是否有統計檢定的顯著性，或是研究不同組別平均數差異的信賴區間。典型的比較有所有成對比較 (all pairwise comparisons, 簡記為 MCA)，多對一比較 (many to one comparisons, 簡記為 MCC) 和相鄰組的比較 (adjacent-group comparisons, 簡記為 MCG)。這方面的研究已經有許多學者專家提出各種有母數或是無母數的方法 (Hochberg and Tamhane, 1987 and Hsu, 1996)。

Royen (1990) 在多重比較方法方面提出新的想法，針對多組簡單迴歸直線進行多重比較。在他的多重比較方法中只有一個共變數，除需要每一條迴歸直線的設計矩陣 (design matrix) 皆相同外，並且單一變數的範圍為 $(-\infty, \infty)$ 。Spurrier (1999) 針對具單一變數的資料建立多組簡單迴歸直線差異的聯合信賴束 (confidence band)。之後，Liu et al. (2004) 推廣 Spurrier (1999) 的研究，除了允許有多個共變數，也允許每一條迴歸線的設計矩陣可以不盡相同，並且每個共變數可限制範圍。這使得針對線性模型進行多重比較的想法大幅度地推廣至比較實用的領域。例如：將線性迴歸模式的多重比較應用於藥品批次分

類的問題 (Ruberg and Hsu, 1992)。

值得注意的是, Spurrier (1999)及 Liu et al. (2004)的研究都是針對連續型的反應資料而言,但是在實際問題中,經常觀察及收集的多為離散的資料,例如藥物的有效性(治療成功率)的研究,反應值為有效($x=1$)或無效($x=0$)。針對此種二元資料(binary data),已有邏輯迴歸模式(logistic regression models)可供配適。因此本文考慮推廣 Liu et al. (2004)的研究,在有共變數情形下進行多組二元資料的多重比較,亦即針對多組邏輯迴歸直線差異建立其聯合信賴束。此外,也討論計數資料中對數線性迴歸模式(log-linear regression models)的多重比較。

本文在第二章回顧多重比較方法與廣義線性模式。第三章介紹廣義線性模式的多重比較。第四章利用兩個實例說明本文所建議的多重比較方法。最後第五章結語及討論未來研究。

第二章 文獻回顧

2.1 多重比較簡介

針對多樣本問題，除各個單一母體特性的推論與整體母體差異性檢定外，對於兩個或多個母體特性異同的瞭解，也是一個重要的問題。針對數個母體之間參數差異進行檢定或區間估計，一般稱為多重比較。因為推論對象不只一個，此時，所需推論方法為聯合檢定或聯合區間估計。

假設研究中有 k 個實驗組，其中第 i 組第 j 個觀察值為 y_{ij} ， $i = 1, 2, \dots, k$ ， $j = 1, 2, \dots, n_i$ 。以及第 i 組中 n_i 個觀察值 y_{ij} 之平均值為 \bar{y}_i ， $i = 1, 2, \dots, k$ 。假設第 i 個處理組的平均值為 μ_i ， $i = 1, 2, \dots, k$ ，針對成對比較，一般是建立 $\mu_i - \mu_j, 1 \leq i < j \leq k$ 的聯合信賴區間或多重檢定。針對多對一比較，則是就 $\mu_i - \mu_1, i = 2, \dots, k$ ，建立其聯合信賴區間或多重檢定。

當研究中的資料除反應變數外，另有相關的共變數時，則所得資料除反應值 y_{ij} 之外，尚有相對應的 p 個共變數 $x_{1j}^i, \dots, x_{pj}^i$ ， $i = 1, 2, \dots, k$ ， $j = 1, 2, \dots, n_i$ 。Liu et al. (2004) 建議針對第 i 組資料配適一般線性迴歸模型

$$Y_i = X_i \beta_i + \varepsilon_i \quad i = 1, \dots, k,$$

其中反應變數 $y_i^t = (y_{i1}, \dots, y_{in_i})$ ，設計矩陣為 $X_i^t = \begin{pmatrix} 1 & x_{11}^i & x_{21}^i & \cdots & x_{p1}^i \\ 1 & x_{12}^i & x_{22}^i & \cdots & x_{p2}^i \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{1n_i}^i & x_{2n_i}^i & \cdots & x_{pn_i}^i \end{pmatrix}$ ，

$\beta_i^t = (\beta_0^i, \dots, \beta_p^i)$ ， $e_i^t = (e_{i1}, \dots, e_{in_i})$ ，並且 e_{ij} 為獨立的服從 $N(0, \sigma^2)$ 之隨機變數， $j=1, \dots, n_i$ ， $i=1, \dots, k$ 。經由最小平方方法配適之迴歸直線則為

$$\hat{y}_i = x^t b_i, \quad i=1, \dots, k,$$

其中 $b_i^t = (b_0^i, \dots, b_p^i)$ 為 β_i^t 之估計式， $x^t = (x_1, \dots, x_p)$ 。Liu et al. (2004) 進一步針對 $x^t(\beta_i - \beta_j)$ ， $(i, j) \in \Lambda$ ， $x_l \in [a_l, b_l]$ ， $l=1, \dots, p$ ，建構聯合信賴束，其中 $\Lambda = \{(i, j): 1 \leq i < j \leq k\}$ 對應所有成對比較， $\Lambda = \{(1, j): j=2, \dots, k\}$ 則對應多對一的比較。值得一提的是， $x^t(\beta_i - \beta_j)$ 的估計式為 $x^t b_i - x^t b_j$ ，

$i, j \in \Lambda$ ，且此一估計式的變異數為 $\sigma^2 x^t \Delta_{ij} x$ ，其中

$$\Delta_{ij} = (X_i^t X_i^t)^{-1} + (X_j^t X_j^t)^{-1}。$$

考慮

$$T = \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{|x^t [(b_i - \beta_i) - (b_j - \beta_j)]|}{\hat{\sigma} \sqrt{x^t \Delta_{ij} x}}, \quad (2.1)$$

若能解出 c_α 使得 $P\{T < c_\alpha\} = 1 - \alpha$ ，則對所有 $x_l \in [a_l, b_l]$ ， $l=1, \dots, p$ ，及任何 $(i, j) \in \Lambda$ ，得知 $x^t(\beta_i - \beta_j)$ 的 $100(1 - \alpha)\%$ 信賴束為

$$x^t \beta_i - x^t \beta_j \in x^t b_i - x^t b_j \pm c_\alpha \hat{\sigma} \sqrt{x^t \Delta_{ij} x} ,$$

其中 $\hat{\sigma} = \sqrt{\hat{\sigma}^2}$, $\hat{\sigma}^2 = \sum_{i=1}^k (n_i - p - 1) s_i^2 / \sum_{i=1}^k (n_i - p - 1)$, 以及

$$s_i^2 = y_i^t [I - X_i (X_i^t X_i)^{-1} X_i^t] y_i / (n_i - p - 1) .$$

若 $\Delta_{ij} = (X_i^t X_i)^{-1} + (X_j^t X_j)^{-1}$ 為實對稱且正定矩陣，則存在可逆矩陣

P_{ij} 使得 $\Delta_{ij} = P_{ij}^t P_{ij}$, 並且使得

$$Z_{ij} = (P_{ij}^t)^{-1} (z_i - z_j) , \quad i, j \in \Lambda ,$$

其中 $z_i = b_i - \beta_i \sim MVN(0, (X_i^t X_i)^{-1})$, $i = 1, 2, \dots, k$ 。所以，(2.1) 式可以改

寫為

$$\begin{aligned} T &= \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_i \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{|x^t [(b_i - \beta_i) - (b_j - \beta_j)]|}{\hat{\sigma} \sqrt{x^t \Delta_{ij} x}} \\ &= \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_i \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{|x^t (P_{ij}^t Z_{ij})|}{(\hat{\sigma}/\sigma) \sqrt{x^t P_{ij}^t P_{ij} x}} \\ &= \sup_{(i,j) \in \Lambda} Q_{ij} \frac{\|Z_{ij}\|}{(\hat{\sigma}/\sigma)} , \end{aligned} \quad (2.2)$$

$$\text{其中 } Q_{ij} = \sup_{x_i \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{|(P_{ij} x)^t Z_{ij}|}{\|P_{ij} x\| \|Z_{ij}\|} . \quad (2.3)$$

藉由 (2.2) 式模擬 T 的首要工作就是計算 Q_{ij} , 但是 Q_{ij} 的計算不易，

必須藉輔助方法加以求解。

令矩陣

$$P_{ij} = (p_{ij}^0, p_{ij}^1, \dots, p_{ij}^p), \text{ 以及}$$

$$L_{ij} = \{P_{ij}x : x_l \in [a_l, b_l], l = 1, \dots, p\}$$

$$= \{p_{ij}^0 + x_1 p_{ij}^1 + \dots + x_p p_{ij}^p : x_l \in [a_l, b_l], l = 1, \dots, p\},$$

則 L_{ij} 為所有共變數 $x_l \in [a_l, b_l], l = 1, \dots, p$ ，與 P_{ij} 的行向量 $(p_{ij}^0, p_{ij}^1, \dots, p_{ij}^p)$ 的線性組合，所以 (2.3) 式中的 Q_{ij} 即可寫成

$$Q_{ij} = \sup_{l \in L_{ij}} \frac{|l_{ij}' Z_{ij}|}{\|l_{ij}\| \|Z_{ij}\|}, \quad (2.4)$$

其中 $(l_{ij}' Z_{ij}) / (\|l_{ij}\| \|Z_{ij}\|)$ 是 l_{ij} 與 Z_{ij} 兩向量所成角度的餘弦。因此只要找到所有滿足 $x_l \in [a_l, b_l], l = 1, \dots, p$ ，的 l_{ij} 與 Z_{ij} 或是 l_{ij} 與 $-Z_{ij}$ 之間最小的角度即可，如此即可求得滿足指標集合 Λ 中的所有 Q_{ij} 。

由 (2.2) 得知 T 即為所有滿足指標集合 Λ 中的 Q_{ij} 與 $\|Z_{ij}\|$ 之乘積中的最大值。又因為 c_α 是使得該信賴束的信心水準達到 $(1-\alpha)$ 的臨界值，也就是 $P(T \leq c_\alpha) = 1-\alpha$ ，所以，Liu et al. (2004) 建議重複模擬 T 值 m 次後，將所有 T 值依小至大排序，則 c_α 值即為此一排序中第 $(1-\alpha)m$ 位置的 T 值。

2.2 廣義線性模型

假設反應變數 Y 為二元資料，即 $y=1$ 代表成功， $y=0$ 代表失敗，共變數矩陣為 X ，則邏輯線性迴歸模型為

$$\log \text{it} \{ \pi(x_i) \} = \log \left\{ \frac{\pi(x_i)}{1 - \pi(x_i)} \right\} = \beta^t x_i, \quad i = 1, \dots, n,$$

其中 $\pi(x_i) = P(Y = 1 | X = x_i)$ 。

模型建立之後，首要工作便是參數的估計，假設在 n_i 個具有共變數為 $x_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})$ 的實驗對象中有 m_i 個成功，則其概似函數為

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n \pi(x_i)^{m_i} \{1 - \pi(x_i)\}^{n_i - m_i},$$

其對數概似函數為

$$\begin{aligned} \ell(\beta) = \log L(\beta) &= \sum_{i=1}^n m_i \log \left(\frac{\pi(x_i)}{1 - \pi(x_i)} \right) + \sum_{i=1}^n n_i \log(1 - \pi(x_i)) \\ &= \sum_{i=1}^n m_i (\beta^t x_i) - \sum_{i=1}^n n_i \log \{1 + \exp(\beta^t x_i)\} \\ &= \sum_{i=1}^n m_i \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij} - \sum_{i=1}^n n_i \log \left\{ 1 + \exp \left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij} \right) \right\}. \end{aligned} \quad (2.1)$$

將 (2.1) 式分別對未知參數做一次微分可得

$$\frac{\partial \ell}{\partial \beta_j} = \sum_{i=1}^n m_i x_{ij} - \sum_{i=1}^n n_i x_{ij} \left\{ \frac{\exp \left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij} \right)}{1 + \exp \left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij} \right)} \right\}, \quad j = 1, \dots, p, \quad (2.2)$$

再將 (2.1) 式對未知參數做二次微分可得

$$\frac{\partial^2 \ell}{\partial \beta_j \partial \beta_s} = - \sum_{i=1}^n n_i x_{ij} x_{is} \frac{\exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}\right)}{\left\{1 + \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}\right)\right\}^2}, \quad j, s = 0, 1, \dots, p, \quad (2.3)$$

由 (2.2) 及 (2.3) 式，可求得如下兩矩陣：

$$U^t = \left(\frac{\partial \ell}{\partial \beta_1}, \dots, \frac{\partial \ell}{\partial \beta_p} \right) \quad \text{以及} \quad H = \left[\frac{\partial^2 \ell}{\partial \beta_j \partial \beta_s} \right]_{j,s=0,1,\dots,p},$$

利用牛頓法(Newton-Raphson method)可知

$$\beta^{(n+1)} = \beta^{(n)} - (H^{(n)})^{-1} U^{(n)}。$$

因此若給定起始值為 $\beta^{(0)}$ ，在不失一般性的情形之下，經過反覆疊代至 β 收斂為止，則此收斂值即為所求參數的最大概似估計量。

另外，經過一些基本運算，(2.3) 式可簡化為

$$\frac{\partial^2 \ell}{\partial \beta_j \partial \beta_s} = -w_i x_j x_s, \quad j, s = 0, 1, \dots, p,$$

其中 $w_i = n_i \pi(x_i) \{1 - \pi(x_i)\} = n_i P(Y = 1 | x_i) P(Y = 0 | x_i)$ 。所以 $H = -X'WX$ ，

其中 $W = \text{diag}\{n_i \hat{\pi}(x_i) [1 - \hat{\pi}(x_i)]\}$ ，為其對角元素為 $\{n_i \hat{\pi}(x_i) [1 - \hat{\pi}(x_i)]\}$ ，其它非對角元皆為 0 的矩陣。

因此，樣本的 Fisher 情報矩陣為

$$I(b) = -H = X'WX, \quad W = \text{diag}\{n_i \hat{\pi}(x_i)[1 - \hat{\pi}(x_i)]\},$$

則目標參數 $\beta_i' = (\alpha_i, \beta_{i1}, \dots, \beta_{ip})$ 的變異數-共變異數矩陣為

$$\text{Cov}(b) = I^{-1}(b) = \{X'WX\}^{-1}, \quad W = \text{diag}\{n_i \hat{\pi}(x_i)[1 - \hat{\pi}(x_i)]\}.$$

在廣義線性模式中，還有另一種常見的模型，就是對數線性迴歸模型。若反應變數 Y 為計數資料，令 $\tilde{\mu} = (\mu_1, \dots, \mu_N)'$ 代表期望的次數，以及第 i 個對象的共變數為 $x_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})$ ，則對數線性迴歸模型為

$$\log \mu = X' \beta, \quad (2.4)$$

其中矩陣 X 為模型的設計矩陣。

其觀測次數 $\{Y_i = n_i\}, i = 1, \dots, N$ 的聯合概似函數為

$$L(\mu) = \prod_i \frac{e^{-\mu_i} (\mu_i)^{n_i}}{n_i!},$$

則對數概似函數為

$$\begin{aligned} \ell(\mu) &= \sum_i n_i \log \mu_i - \sum_i \mu_i \\ &= \sum_i n_i \left(\sum_j x_{ij} \beta_j \right) - \sum_i \exp \left(\sum_j x_{ij} \beta_j \right), \end{aligned} \quad (2.5)$$

將 (2.5) 式對未知參數做一次微分可得

$$\begin{aligned}\frac{\partial \ell(\boldsymbol{\mu})}{\partial \beta_j} &= \sum_i n_i x_{ij} - \sum_i x_{ij} \exp\left(\sum_j x_{ij} \beta_j\right) \\ &= \sum_i n_i x_{ij} - \sum_i \mu_i x_{ij}, \quad j = 0, 1, \dots, p,\end{aligned}\quad (2.6)$$

另外，將 (2.5) 式對未知參數做二次微分可得

$$\begin{aligned}\frac{\partial^2 \ell(\boldsymbol{\mu})}{\partial \beta_j \partial \beta_s} &= -\sum_i x_{ij} \left(\frac{\partial \mu_i}{\partial \beta_s}\right) \\ &= -\sum_i x_{ij} \left\{ \frac{\partial}{\partial \beta_s} \left[\exp\left(\sum_m x_{im} \beta_m\right) \right] \right\} \\ &= -\sum_i x_{ij} x_{is} \mu_i.\end{aligned}\quad (2.7)$$

由 (2.6) 及 (2.7) 式，以下兩矩陣也可求得

$$U^t = \left(\frac{\partial \ell}{\partial \beta_1}, \dots, \frac{\partial \ell}{\partial \beta_p} \right) \quad \text{以及} \quad H = \left[\frac{\partial^2 \ell}{\partial \beta_j \partial \beta_s} \right]_{j,s=0,1,\dots,p},$$

再次利用牛頓法可知

$$\boldsymbol{\beta}^{(n+1)} = \boldsymbol{\beta}^{(n)} - \left(H^{(n)} \right)^{-1} U^{(n)},$$

$$\text{其中 } u_j^{(n)} = \sum_i (n_i - \mu_i^{(n)}) x_{ij}, \quad h_{js}^{(n)} = -\sum_i \mu_i^{(n)} x_{ij} x_{is},$$

$$\text{以及 } \boldsymbol{\mu}^{(n)} = \exp\{X^t \boldsymbol{\beta}^{(n)}\}.$$

通常給定起始值為 $\mu_i^{(0)} = n_i$ ，若有任何 $n_i = 0$ 則做連續化修正

$$\mu_i^{(0)} = n_i + \frac{1}{2}, \quad \text{在不失一般性的情形之下，經過反覆疊代至 } \boldsymbol{\beta} \text{ 收斂為止，}$$

則此收斂值即為目標參數的最大概似估計量。

另外，由 (2.7) 式可知 $H = -X' \text{diag}(\hat{\mu})X$ ，

$$\text{其中 } \text{diag}(\hat{\mu}) = \begin{bmatrix} \hat{\mu}_1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & \hat{\mu}_{n_k} \end{bmatrix}, \quad \hat{\mu}_i = \exp\left\{\sum_j x_{ij} b_j\right\}, \quad i = 1, \dots, N。$$

則樣本的 Fisher 情報矩陣為

$$I(b) = -H = X' \text{diag}(\hat{\mu})X，$$

所以目標參數 $\beta' = (\alpha, \beta_1, \dots, \beta_p)$ 的變異數-共變異數矩陣為

$$\text{Cov}(b) = I^{-1}(b) = \{X' \text{diag}(\hat{\mu})X\}^{-1}。$$

第三章 統計方法

3.1 邏輯迴歸模式之多重比較

針對具有共變數的 k 組二元資料，建議先配適邏輯迴歸模式

$\text{logit}\pi_i(x) = x_i^t \beta_i, i = 1, \dots, k$ 。此時任兩邏輯迴歸模式的差

$$\text{logit}\pi_i(x) - \text{logit}\pi_j(x) = \log \left\{ \frac{\pi_i(x)}{1 - \pi_i(x)} \bigg/ \frac{\pi_j(x)}{1 - \pi_j(x)} \right\},$$

即為第 i 組相對於第 j 組的對數勝算比。

若要建構第 i 組與第 j 組邏輯線性模型差異的信賴束，必須先求

出 $(x^t b_i - x^t b_j)$ 的變異數，因為

$$\text{Cov}(b_i) = I^{-1}(b_i) = \{X_i^t W_i X_i\}^{-1}, \quad W_i = \text{diag}\{n_i \hat{\pi}_i(x)[1 - \hat{\pi}_i(x)]\},$$

可求得

$$\text{Var}\{\text{logit}(\hat{\pi}_i(x))\} = \text{Var}(x_i^t b_i) = x^t \text{Cov}(b_i) x = x^t \{X_i^t W_i X_i\}^{-1} x,$$

所以，此一對數勝算比的信賴束為

$$x^t b_i - x^t b_j \pm c_\alpha \sqrt{x^t \Delta_{ij} x}, \quad \forall x_l \in [a_l, b_l], l = 1, \dots, p, \quad i, j \in \Lambda, \quad (3.1)$$

其中 $\Delta_{ij} = (X_i^t W_i X_i)^{-1} + (X_j^t W_j X_j)^{-1}$ ，

$$W_k = \text{diag}\{n_k \hat{\pi}_k(x)[1 - \hat{\pi}_k(x)]\}, \quad k = i, j,$$

c_α 值則是使得該信賴束的信心水準達到 $(1-\alpha)$ 的臨界值，也就是

$P(T \leq c_\alpha) = 1 - \alpha$ ，其中隨機變數 T 的形式為

$$T = \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{|x^t [(b_i - \beta_i) - (b_j - \beta_j)]|}{\sqrt{x^t \Delta_{ij} x}}. \quad (3.2)$$

為求得 T 的百分位，假設 $\Delta_{ij} = (X_i^t W_i X_i)^{-1} + (X_j^t W_j X_j)^{-1}$ 為實對稱且正定矩陣，則存在可逆矩陣 P_{ij} 使得 $\Delta_{ij} = P_{ij}^t P_{ij}$ ，並且使得

$$Z_{ij} = (P_{ij}^t)^{-1} (z_i - z_j), \quad i, j \in \Lambda,$$

其中 $z_i = b_i - \beta_i \sim MVN(0, (X_i^t W_i X_i)^{-1})$ ， $i = 1, 2, \dots, k$ 。

所以，(3.2) 式可以改寫為

$$\begin{aligned} T &= \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{|x^t [(b_i - \beta_i) - (b_j - \beta_j)]|}{\sqrt{x^t \Delta_{ij} x}} \\ &= \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{|x^t (P_{ij}^t Z_{ij})|}{\sqrt{x^t P_{ij}^t P_{ij} x}} \\ &= \sup_{(i,j) \in \Lambda} Q_{ij} \|Z_{ij}\|, \end{aligned} \quad (3.3)$$

$$\text{其中 } Q_{ij} = \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{|(P_{ij}^t x)^t Z_{ij}|}{\|P_{ij}^t x\| \|Z_{ij}\|}, \quad (3.4)$$

藉由 (3.3) 式模擬 T 的首要工作就是計算 Q_{ij} 。不過， Q_{ij} 的計算不易，

必須藉輔助方法加以求解。令矩陣 $P_{ij} = (p_{ij}^0, p_{ij}^1, \dots, p_{ij}^p)$ ，再令

$$\begin{aligned} L_{ij} &= \{P_{ij} x : x_l \in [a_l, b_l], l = 1, \dots, p\} \\ &= \{p_{ij}^0 + x_1 p_{ij}^1 + \dots + x_p p_{ij}^p : x_l \in [a_l, b_l], l = 1, \dots, p\}, \end{aligned}$$

則 L_{ij} 為所有共變數 $x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p$ 與 P_{ij} 的行向量 $(p_{ij}^0, p_{ij}^1, \dots, p_{ij}^p)$ 的線性組合。所以 (3.4) 式中的 Q_{ij} 即可寫成

$$Q_{ij} = \sup_{l \in L_{ij}} \frac{|l_{ij}^T Z_{ij}|}{\|l_{ij}\| \|Z_{ij}\|}, \quad (3.5)$$

其中 $(l_{ij}^T Z_{ij}) / (\|l_{ij}\| \|Z_{ij}\|)$ 是 l_{ij} 與 Z_{ij} 兩向量所成角度的餘弦。因此只要找到所有滿足 $x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p$ 的 l_{ij} 與 Z_{ij} 或是 l_{ij} 與 $-Z_{ij}$ 之間最小的角度即可，如此即可求得滿足指標集合 Λ 中的所有 Q_{ij} 。

舉例來說，若吾人有興趣的是所有成對比較，此時指標集合為 $\Lambda = \{(i, j): 1 \leq i \neq j \leq k\}$ ，若資料分成六組時，則會有 $C_2^6 = 15$ 種不同的比較方式，也會有 15 個 Q 值。同理，若吾人有興趣的是多對一比較，則 $\Lambda = \{(i, j): 2 \leq i \leq k, j=1\}$ ，若資料分成六組時，則會有 $6-1=5$ 種不同的比較方式，也會有 5 個 Q 值。

所以，由 (3.3) 式得知，T 值即為所有滿足指標集合 Λ 中的 Q_{ij} 與 $\|Z_{ij}\|$ 之乘積中的最大值。又因為 c_α 滿足 $P(T \leq c_\alpha) = 1 - \alpha$ 。因此，當吾人重複模擬 T 值 m 次後，將所有 T 值依小至大排序，則 c_α 值即為此一排序中第 $(1-\alpha)m$ 位置的 T 值。

以下是模擬臨界值 c_α ，亦即 \hat{c}_α 的運算法則：

步驟一：決定 $P_{ij}, \forall (i, j) \in \Lambda$ 。

步驟二：模擬 $z_i = b_i - \beta_i \sim MVN(0, (X_i' W_i X_i)^{-1}), i = 1 \dots k$ 。

步驟三：計算 $Z_{ij} = (P_{ij}')^{-1}(z_i - z_j), i, j \in \Lambda$ 。

步驟四：求得 (3.5) 式中的 Q_{ij} 。

步驟五：計算 (3.3) 式中的 T。

重複步驟一到步驟五共 m 次求得 m 個 T 值。令其順序統計量為

$T_{(1)} < \dots < T_{(m)}$ ，則臨界值 $\hat{c}_\alpha = T_{((1-\alpha)m)}$ 。

模擬次數 m 與 \hat{c}_α 值的精確度息息相關，要精確地估計棄卻值 c_α 便要有足夠的模擬次數，因此，若給定 m 就可以估計 \hat{c}_α 的標準差。假設函數 $g(c_\alpha)$ 為棄卻值 c_α 之下所計算 T 值的分配，則吾人可以將 T 視為一個試行次數為 m，成功機率為 α 的二項分配，即 $\alpha = P\{T > c_\alpha\}$ ，得知 $g(c_\alpha)$ 的變異數即為

$$\text{var}\{g(c_\alpha)\} = \frac{m\alpha(1-\alpha)}{m^2} = \frac{\alpha(1-\alpha)}{m},$$

由 Delta 方法知

$$\text{var}\{g(c_\alpha)\} = \{g'(c_\alpha)\}^2 \text{var}(c_\alpha),$$

所以

$$\text{var}(c_\alpha) = \{g'(c_\alpha)\}^{-2} \text{var}\{g(c_\alpha)\} = \frac{\alpha(1-\alpha)}{g^2(c_\alpha)m},$$

因此，在不失一般性的條件之下，可以得知 \hat{c}_α 的近似分配為

$$\hat{c}_\alpha \sim N\left(c_\alpha, \frac{\alpha(1-\alpha)}{g^2(c_\alpha)m}\right),$$

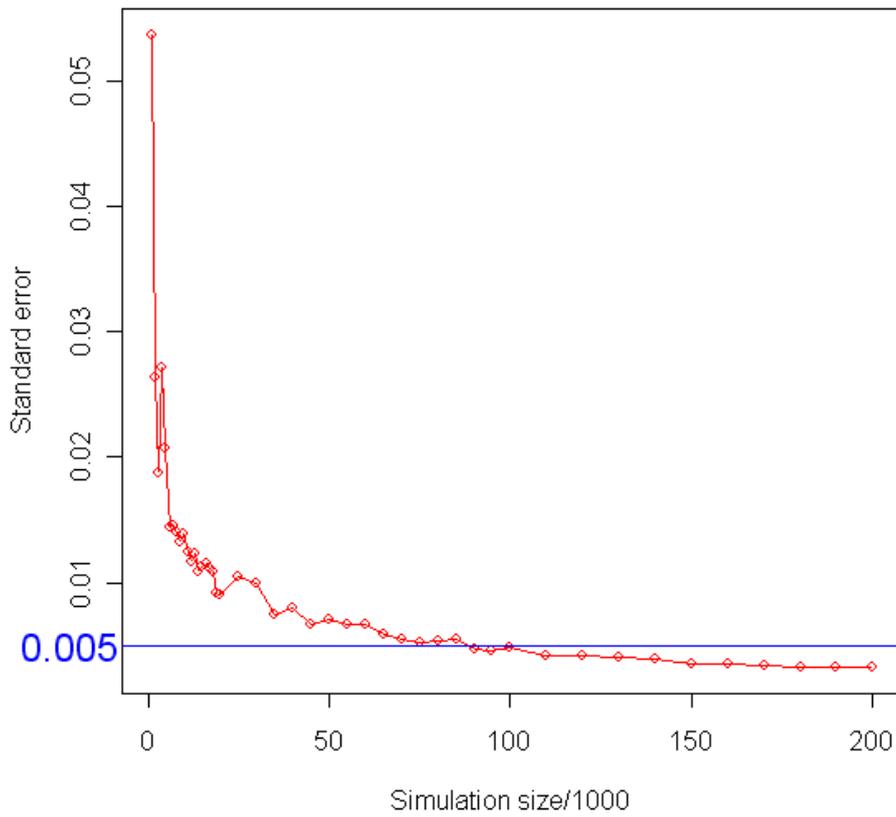
其中 c_α 為 T 之母體的 $100(1-\alpha)$ 分位點。雖然得知 \hat{c}_α 的近似分配，不過其標準差仍然與函數 $g(c_\alpha)$ 有關，但是明顯地 $g(c_\alpha)$ 的真實值並無法求得，因此吾人可利用之前所模擬的 m 個 T 值來做近似分配的估計

$$g(c_\alpha) \approx \frac{1}{mh\sqrt{2\pi}} \sum_{i=1}^m \exp\left\{-\left(\frac{\hat{c}_\alpha - T_i}{h}\right)^2 / 2\right\},$$

其中 h 是讓估計更加平滑的參數，在此取 $h=0.01$ 。求出 $g(c_\alpha)$ 的估計值後，即可估計 \hat{c} 的標準差。另外， \hat{c}_α 的標準差也可以用自助法 (bootstrapping) 加以估計，但是兩者的結果會非常接近 (Liu et al. 2004)。

圖一為實例一模擬 95 分位的 T 值與其相對應之標準差之間的關係圖，很合理的隨著模擬次數越多，其標準差也會越來越低，且模擬次數大約在十萬次以上之後，標準差將趨於穩定，約為 0.005，表示

會有 95% 的機率使得 $|\hat{c}_\alpha - c_\alpha| < 0.01$ 。因此實例一的模擬次數便設定為十萬次。



圖一：隨機變數 T 之 95 百分位估計及其標準差與模擬次數關係。

3.2 對數線性迴歸模式之多重比較

針對具有共變數的 k 組計數資料，令 $\tilde{\mu} = (\mu_1, \dots, \mu_N)'$ 代表期望發生次數，建議先配適對數線性迴歸模式 $\log \mu_i = x_i' \beta_i, i = 1, \dots, k$ 。此時任兩對數線性迴歸模式的差

$$\log \mu_r - \log \mu_s = \log \left(\frac{\mu_r}{\mu_s} \right),$$

即為第 r 組相對於第 s 組期望次數比的對數。若其值為 2，表示第 r 組的期望發生次數為第 s 組的 e^2 倍。

若要建構第 r 組與第 s 組對數線性迴歸模型差異的信賴束，必須先求出 $(x' b_r - x' b_s)$ 的變異數，因為

$$\text{Cov}(b_k) = I^{-1}(b_k) = \{X_k' \text{diag}(\hat{\mu}_k) X_k\}^{-1},$$

可求得

$$\text{Var}\{\log \hat{\mu}_k\} = \text{Var}(x' b_k) = x' \text{Cov}(b_k) x = x' \{X_k' \text{diag}(\hat{\mu}_k) X_k\}^{-1} x,$$

所以，此一對數期望發生次數比的信賴束為

$$x' b_r - x' b_s \pm c_\alpha \sqrt{x' \Delta_{rs} x}, \forall x_l \in [a_l, b_l], l = 1, \dots, p, r, s \in \Lambda \quad (3.6)$$

其中 $\Delta_{rs} = (X_r' \text{diag}(\hat{\mu}_r) X_r)^{-1} + (X_s' \text{diag}(\hat{\mu}_s) X_s)^{-1}$ 。

c_α 值則是使得該信賴束的信心水準達到 $(1-\alpha)$ 的臨界值，也就是

$P(T \leq c_\alpha) = 1 - \alpha$ ，其中隨機變數 T 的形式為

$$T = \sup_{(r,s) \in \Lambda} \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{|x^T [(\hat{\beta}_r - \beta_r) - (\hat{\beta}_s - \beta_s)]|}{\sqrt{x^T \Delta_{rs} x}}。 \quad (3.7)$$

為求得 T 的百分位，假設 Δ_{rs} 為實對稱且正定矩陣，則存在可逆

矩陣 P_{rs} 使得 $\Delta_{rs} = P_{rs}^T P_{rs}$ ，並且使得

$$Z_{rs} = (P_{rs}^t)^{-1} (z_r - z_s) \quad , \quad r, s \in \Lambda \quad ,$$

其中 $z_r = b_r - \beta_r \sim MVN(0, Cov(b_r))$ ， $r = 1, 2, \dots, k$ 。

接下來之推論與 3.1 節所述有關邏輯迴歸模式之多重比較相似，不同之處為矩陣 Δ 的形式，與生成 Z 所用到的多變量常態分配中的參數。

3.3 廣義線性模型多重比較之應用

多重比較的應用非常廣泛，例如 Ruberg and Hsu (1992) 討論藥物批次合併的問題 (batch pooling problem)，針對許多不同批次的藥物，研究其藥效之有效期限，並藉由多重比較的方法來將不同批次的藥物進行合併的動作。因此，最基本的還是如何將不同組別合併，才能作其它更深入的後續分析。

在此提供兩種指標來評估模型差異的顯著與否。

『指標一』： 仿照 Ruberg and Hsu (1992) 在比較不同組之藥效平均值的差異上，他們認為在觀測時間共變數內，任兩組平均值的最大差異若不超過某一指定的誤差界限 ($\delta > 0$)，則認為此兩組是沒有差異，所以可加以合併。因此，建議在共變數的可能範圍內，取兩迴歸直線差異之信賴束上下界絕對值的最大值

$$R_{ij} = \max_{x_j \in [a_i, b_j], l=1, \dots, p} \left| x^t b_i - x^t b_j \pm \hat{c}_\alpha \sqrt{x^t \Delta_{ij} x} \right| ,$$

若 $R_{ij} \leq \delta$ 則合併第 i 組與第 j 組。

『指標二』： 根據 Liu et al.(2004)所建議，令

$$L_{ij} = \max_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \left\{ x^t b_i - x^t b_j - \hat{c}_\alpha \sqrt{x^t \Delta_{ij} x} \right\},$$

$$U_{ij} = \min_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \left\{ x^t b_i - x^t b_j + \hat{c}_\alpha \sqrt{x^t \Delta_{ij} x} \right\},$$

分別為信賴束下界的最大值與信賴束上界的最小值。若區間 (L_{ij}, U_{ij}) 包含 0，則建議合併第 i 組與第 j 組成為同一組。

在所有成對比較的問題中，上述的兩種準則皆可以使用。不過，因為此兩指標各有優缺點，Liu et al. (2004)建議兩種指標一起使用，也就是當 $R_{ij} > \delta$ ，而且區間 (L_{ij}, U_{ij}) 也不包含 0 時，才認為此兩條迴歸線有顯著的差異，否則都可以考慮將它們合併成同一組。

第四章 資料分析

4.1 實例一

Wijesinha and Piantadosi (1995) 模擬 455 個病人，在分別接受不同的劑量處理之下的藥效反應。此處劑量處理共分 1~65 個不同等級，每個病人皆有兩個共變數，分別是吸煙狀況以及實際年齡，資料詳見附錄。

此一實例具二元反應變數，假設 $Y=1$ 代表具藥效（成功），反之 $Y=0$ 表示不具藥效（失敗），共變數 $X_1=1$ 代表有抽煙習慣， $X_1=0$ 表示沒有有抽煙習慣， X_2 代表實際年齡，範圍在 10 歲至 80 歲中間。吾人有興趣的是在不同等級的劑量處理之下，此兩共變數對於處理效果之反應變數 Y 的影響，在不同組別之下是否有明顯的差異。

在不分組的情形之下，針對各參數配適邏輯迴歸模式所求得的 $-2\log L$ (deviance) 如下表一

表一：實例一原始資料處理不分組所配適之邏輯迴歸模式結果。

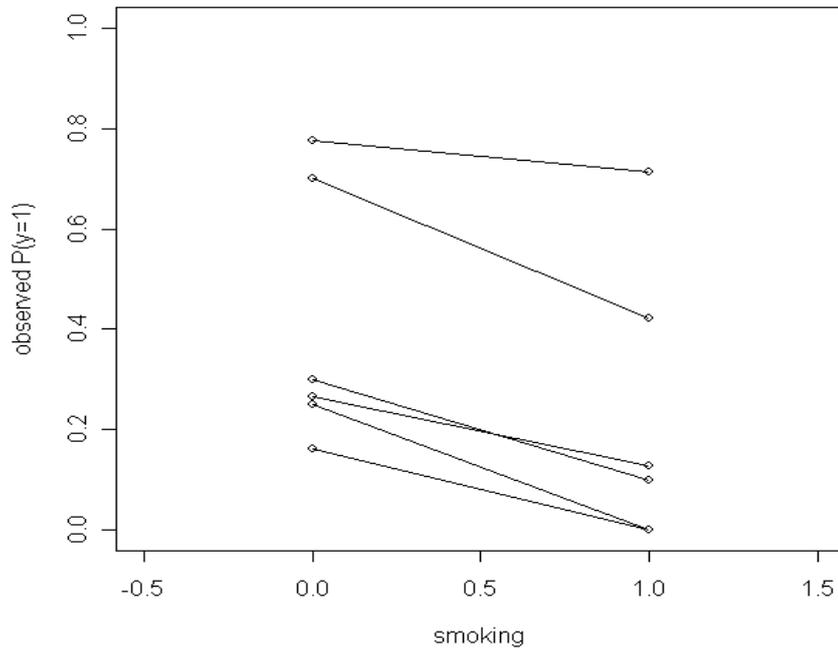
Model	-2logL
none	563.3
smoking	547.76
age	561.77
smoking+age	545.78
smoking+age+smokingXage	545.29

很明顯的 X_1 (抽煙與否) 是除了劑量處理外最重要的共變數。具 X_1 之模型再加入 X_2 (實際年齡) 之後, 其邊際貢獻在 $\alpha = 0.10$ 之下尚稱顯著 (p 值約為 0.08)。但是, 具 X_1 及 X_2 的模型再加入 X_1X_2 之後, 則顯示 X_1 與 X_2 的交互作用項不顯著。因此實例一不考慮 X_1 與 X_2 的交互作用項, 僅考慮 X_1 與 X_2 。

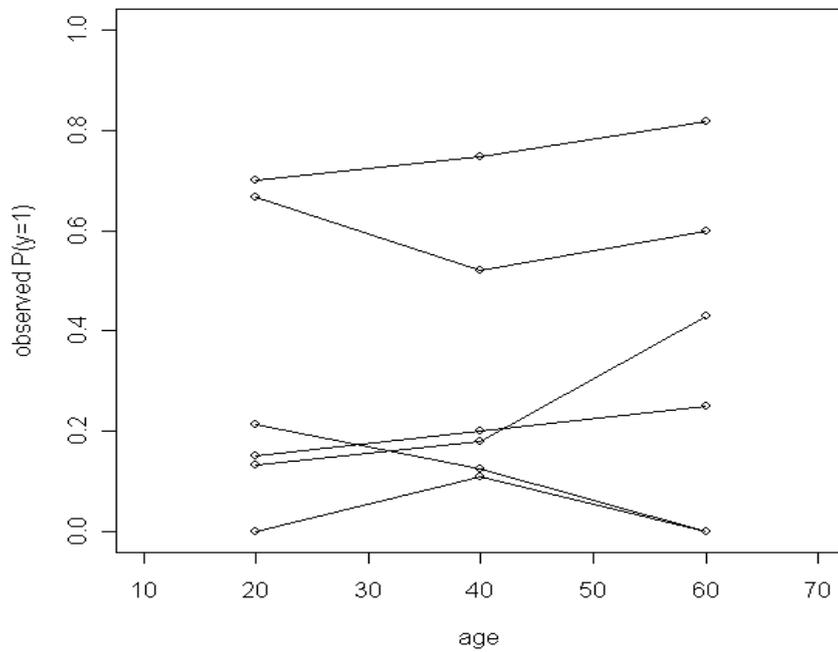
因為劑量處理水準分 1~65 不同等級, 先行分成六組, 此六組分別為低劑量組 (1~10)、中低劑量組 (11~20)、中劑量組 (21~30)、中高劑量組 (31~40)、高劑量組 (41~50) 以及特高劑量組 (51~65)。

檢視共變數 X_1 與劑量處理之交互作用是否存在, 可就上述六組分別對吸煙與否來計算觀測之 $P(Y=1)$ (圖二)。另外, 檢視共變數 X_2 與劑量處理之交互作用是否存在, 亦可就上述六組分別對不同年齡層來計算觀測之 $P(Y=1)$ (圖三), 此時年齡先行分成三組, 分別為 10~30 歲、30~50 歲以及 50~71 歲。

圖二的六條曲線大致上有平行的關係, 表示吸煙與否與劑量等級間無交互作用存在。但是, 圖三的六條曲線或有交叉, 顯示實際年齡與劑量等級間具交互作用。因此, 為避免模型過於複雜, 本文根據劑量分組, 進行個別配模, 然後建立劑量組的成對多重比較。



圖二：不同劑量等級針對吸煙與否所觀測之 $P(Y=1)$ 的折線圖。



圖三：不同劑量等級針對不同年齡層所觀測之 $P(Y=1)$ 的折線圖。

配適六組邏輯線性模式如下

$$\log it\pi_1(X) = -3.0732 - 9.5577x_1 + 0.0361x_2$$

$$\log it\pi_2(X) = -0.2641 - 10.0412x_1 - 0.0228x_2$$

$$\log it\pi_3(X) = -2.0558 - 1.3939x_1 + 0.0299x_2$$

$$\log it\pi_4(X) = -3.4566 - 1.1479x_1 + 0.0647x_2$$

$$\log it\pi_5(X) = 0.6763 - 1.1627x_1 + 0.0049x_2$$

$$\log it\pi_6(X) = 0.7193 - 0.3255x_1 + 0.0133x_2$$

根據 3.1 節介紹之臨界值 c_α 的估計步驟一到步驟五，經過十萬次的模擬次數得到 $\hat{c}_\alpha = 2.7211$ ，以及其標準差約為 0.0052。

就此六個處理組，此一多重比較具 15 種不同的成對比較，其中任兩組別之邏輯模型差異的信賴束給於圖四(a)~(o)。圖四顯示不同的年齡層與其抽煙與否對於任兩組邏輯斯模型之差異的影響。

就年齡層而言，在圖四(a)~(e)，顯示除了中高劑量(圖四(c))以外，其它劑量與低劑量的差異隨著年齡增加而降低，表示年齡越高不同組別的藥效差異會越小。並且，在年齡研究範圍內，無論病人抽煙與否，高及特高劑量比低劑量皆具顯著藥效。

圖四也顯示，除中高與中劑量(圖四(j))外，當病人有抽煙習慣時，相鄰組之較高劑量比較低劑量亦具顯著藥效。另外，除中高與

低劑量（圖四(c)）及中高與中低劑量（圖四(g)）外，病人在沒有抽煙習慣的情形下，劑量相隔兩組或以上時，較高劑量所具藥效皆高於較低劑量著。

最後值得一提的是，劑量處理與年齡具交互作用，因此，這也是為何圖四中成對劑量組的比較，有些差異隨年齡漸增，有些差異卻又隨年齡漸減。

表二列出由 3.3 節所示之指標值，用以評估成對模型是否可以合併。

表二：實例一成對比較之指標值

i	j	R	L	U	
1	2	3.8982	2.6333	-0.8136	
1	3	19.0938	18.1342	0.9442	*
1	4	19.9669	18.8649	0.2619	*
1	5	22.1112	20.8374	2.1085	*
1	6	22.8561	21.8697	2.6054	*
2	3	19.4326	18.4846	-1.1805	
2	4	20.8188	19.7176	-2.4875	
2	5	20.7269	19.5626	1.6137	*
2	6	22.0528	21.1912	1.5171	*
3	4	1.9319	0.8159	-0.8002	
3	5	3.5317	2.3449	1.4766	*
3	6	4.2624	3.3913	1.9538	*
4	5	4.7251	3.4211	0.4748	*
4	6	5.4701	4.4237	1.0028	*
5	6	1.9676	1.0278	0.5334	

若 $R > \delta = 3$ ，且區間 (L, U) 不包含 0 時，認為此兩組有顯著的差異。則表二顯示，有差異的組別分別為 $(1, 3)$ 、 $(1, 4)$ 、 $(1, 5)$ 、 $(1, 6)$ 、 $(2, 5)$ 、 $(2, 6)$ 、 $(3, 5)$ 、 $(3, 6)$ 、 $(4, 5)$ 以及 $(4, 6)$ 組，因此考慮將低及中低組合併成低劑量組，中及中高組合併為中劑量組，最後合併高及特高組合併為高劑量組。

針對此三組配適之邏輯線性模式如下

$$\log it \pi_1(X) = -1.5377 - 9.8359x_1 + 0.0043x_2$$

$$\log it \pi_2(X) = -2.6149 - 1.2525x_1 + 0.0433x_2$$

$$\log it \pi_3(X) = 0.6323 - 0.5762x_1 + 0.0126x_2$$

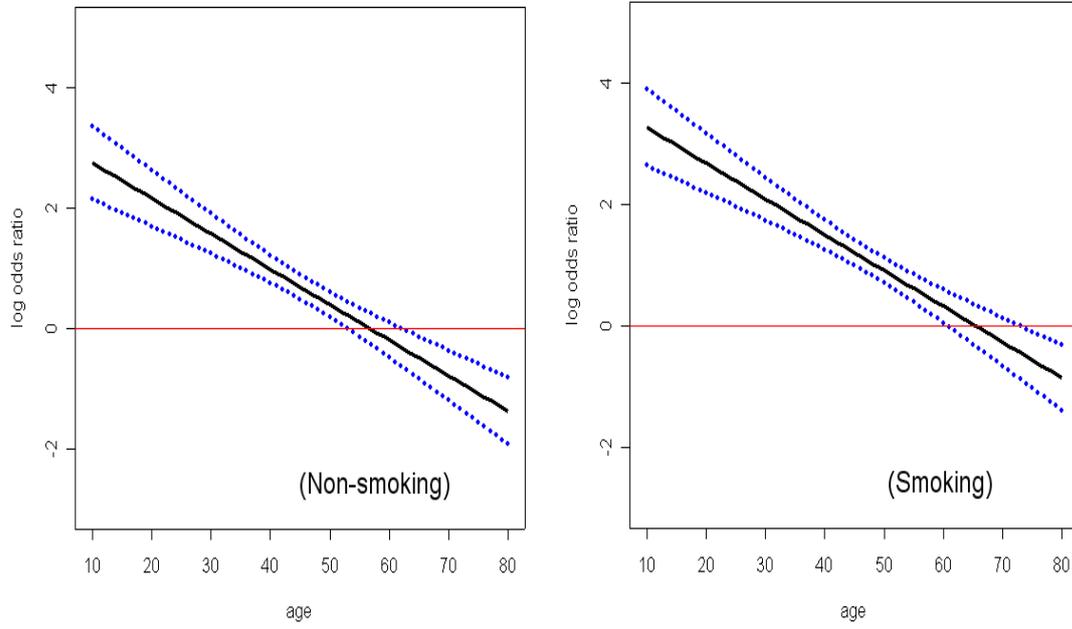
同樣地，經過十萬次的模擬次數得到 $\hat{c}_\alpha = 2.7298$ ，其標準差約為 0.0049。

就此三個處理組共 3 種不同的成對比較，其中任兩組別之邏輯模型差異的信賴束給於圖五(a)~(c)。圖形顯示在年齡研究範圍內，無論病人抽煙與否，高劑量比中與低劑量皆具顯著藥效。

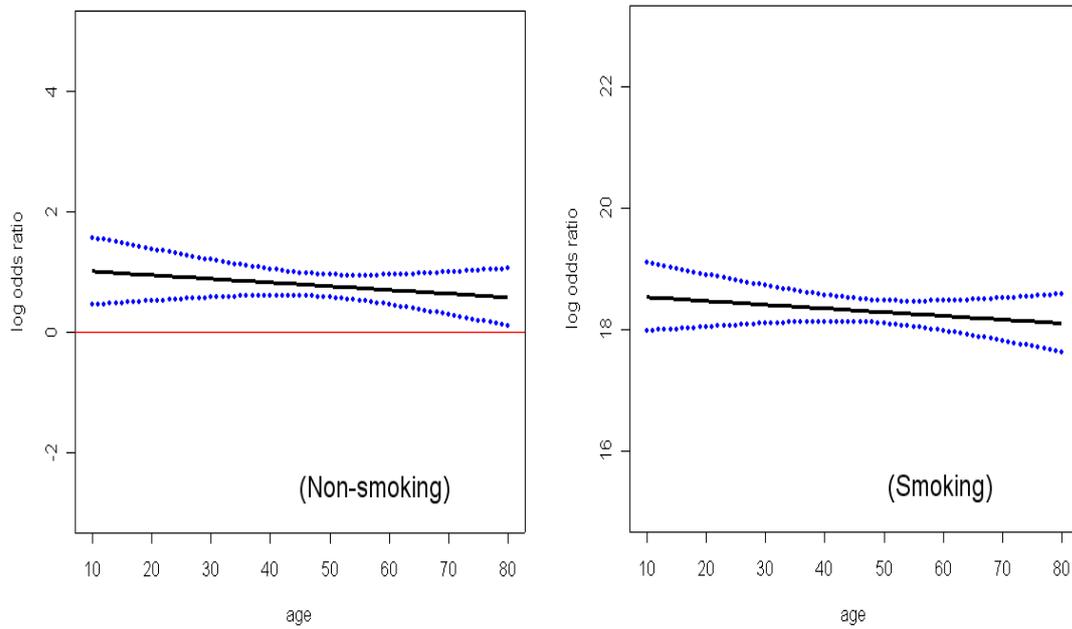
圖五也顯示，當病人有抽煙習慣時，較高劑量比較低劑量皆具顯著藥效。另外，病人在沒有抽煙習慣的情形下，除中與低劑量組（圖五(a)）外，較高劑量所具藥效皆高於較低劑量著。

由結果論，若由觀測的 $P\{Y_i = 1\}$ ，也就是劑量反應的成功率的角度來看，照上述方法所分的三個組別是非常合理的，低劑量組的成功率約為一成，中劑量組的成功率約為兩成，而高劑量組的成功率約為七成。表示此分析分法可以成功地做好分組與比較的工作，尤其是共變數間有交互作用存在的情形之下，分組配模可以避免繁複模式的設立。另外，若以劑量的角度來看，劑量等級越高 $P\{Y_i = 1\}$ 也越高，也代表此藥是有效的。

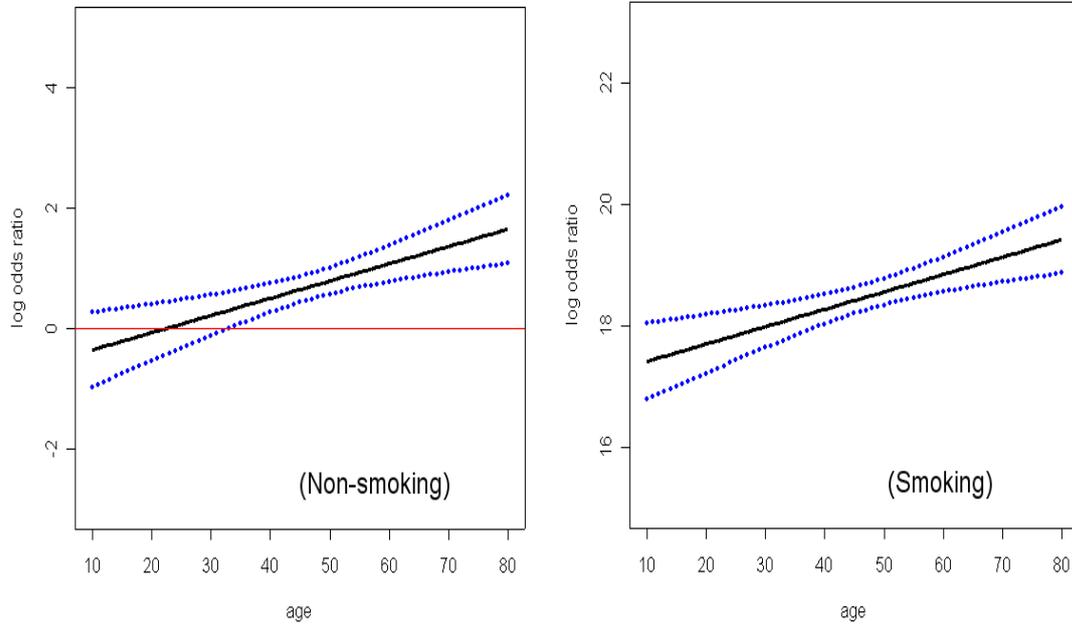
(a) 中低劑量組相對低劑量組



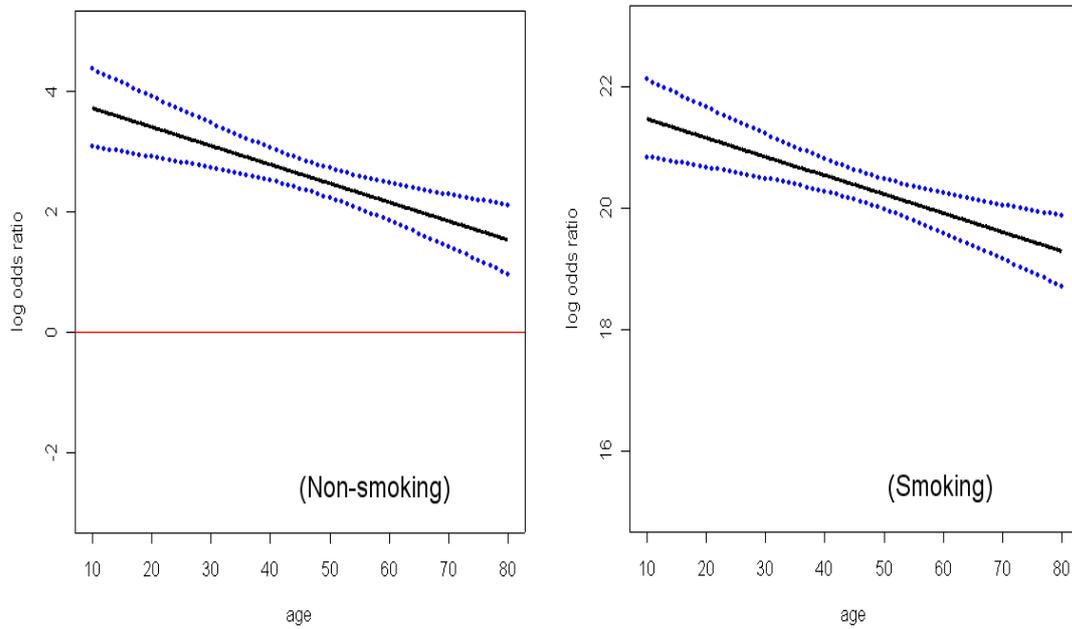
(b) 中劑量組相對低劑量組



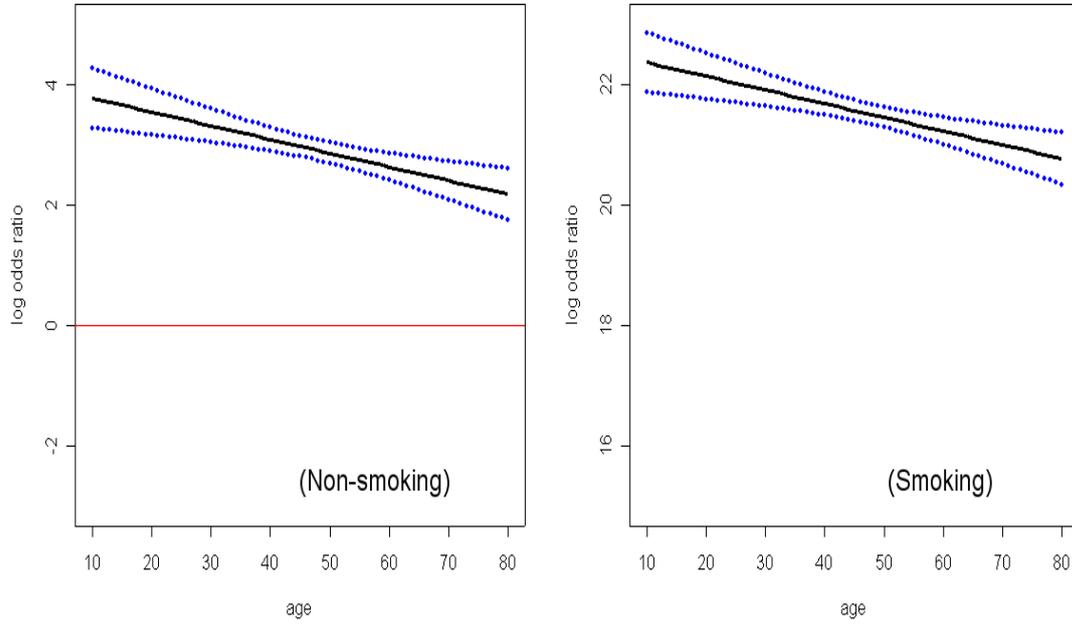
(c) 中高劑量組相對低劑量組



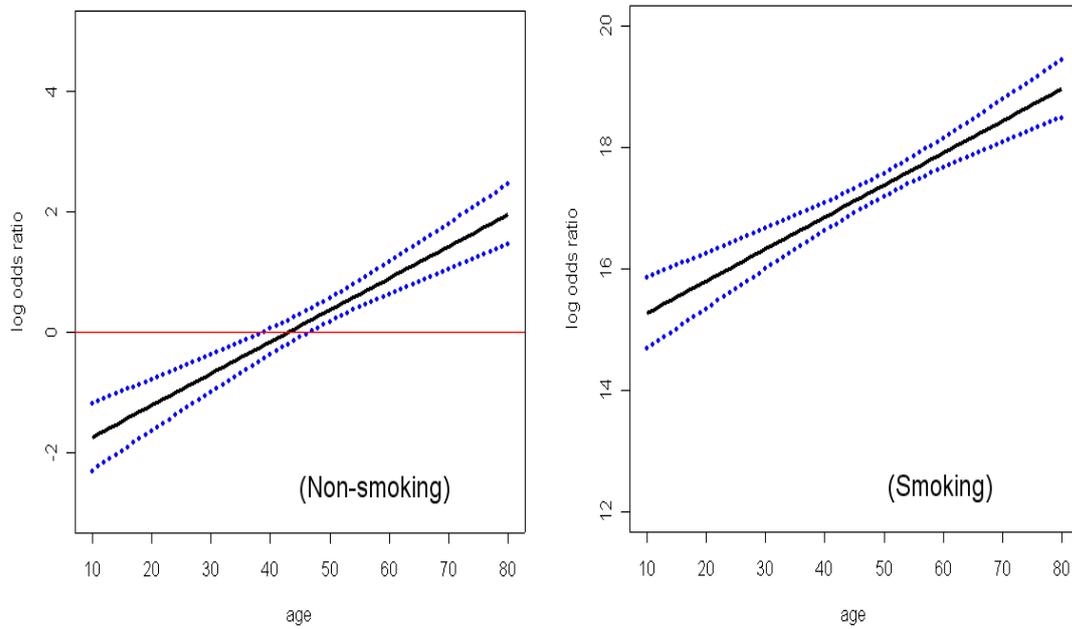
(d) 高劑量組相對低劑量組



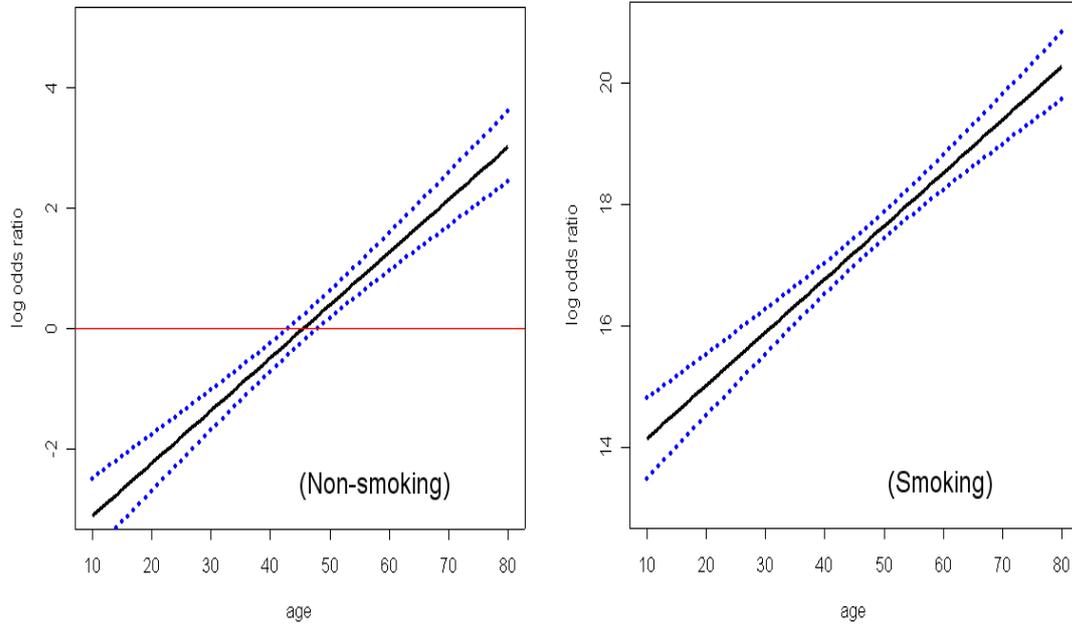
(e) 特高劑量組相對低劑量組



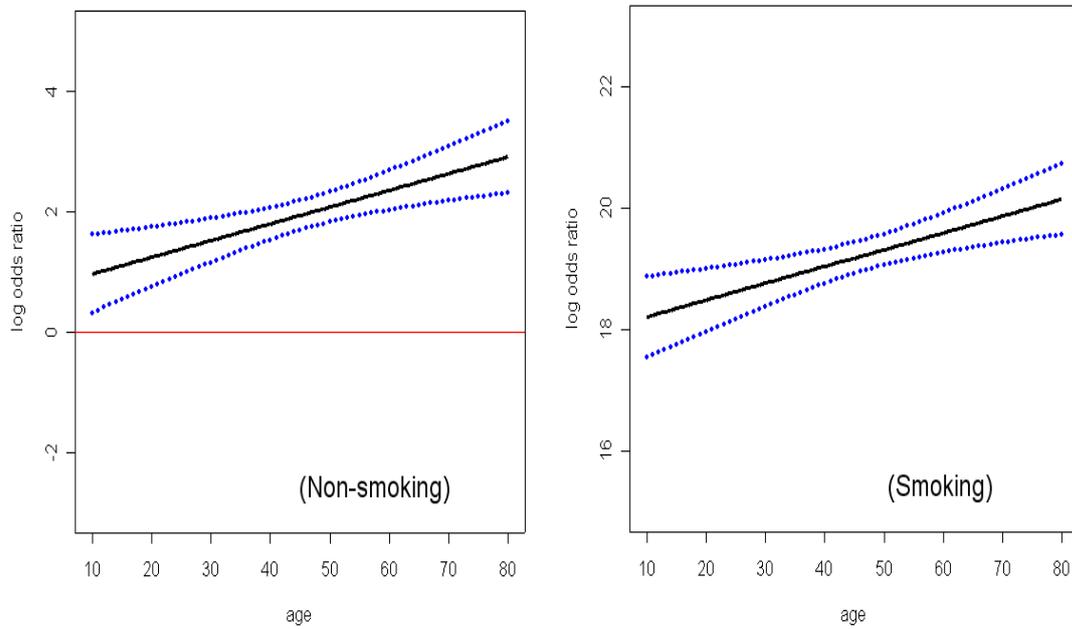
(f) 中劑量組相對中低劑量組



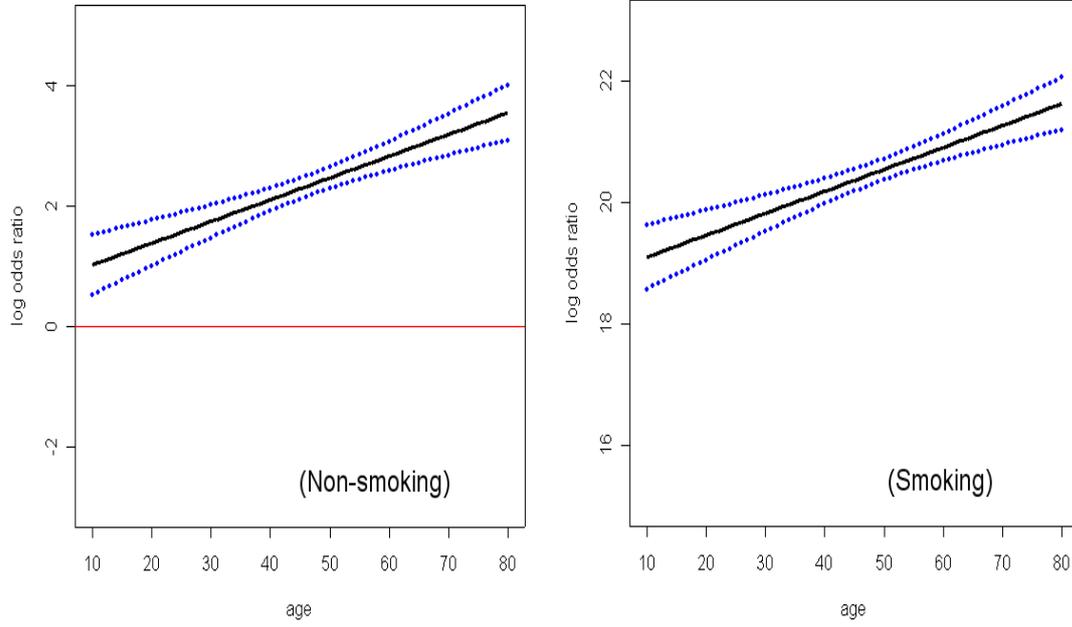
(g) 中高劑量組相對中低劑量組



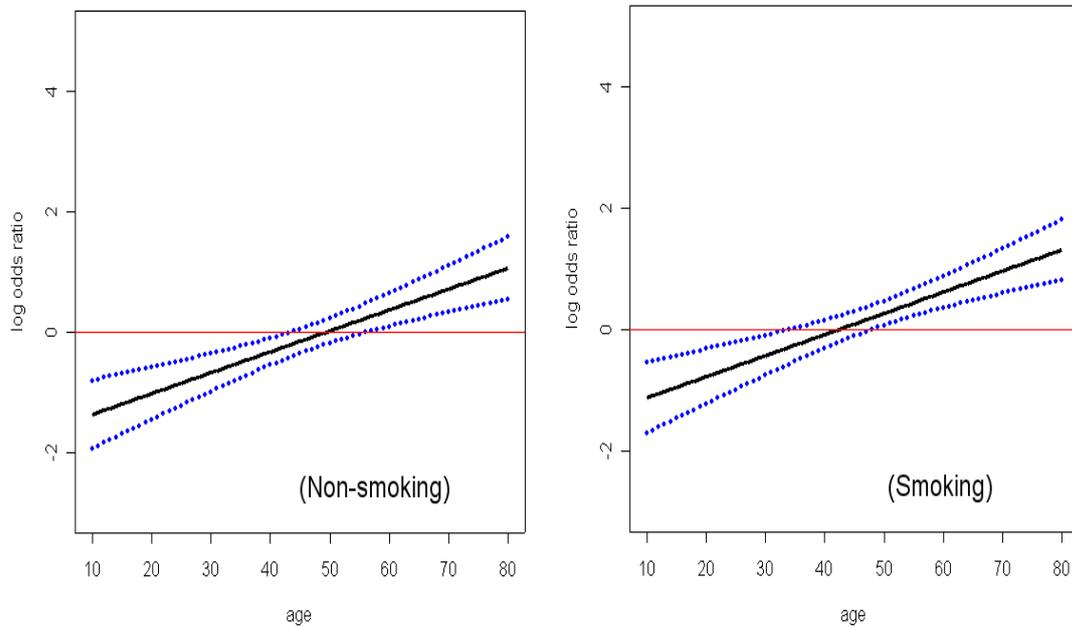
(h) 高劑量組相對中低劑量組



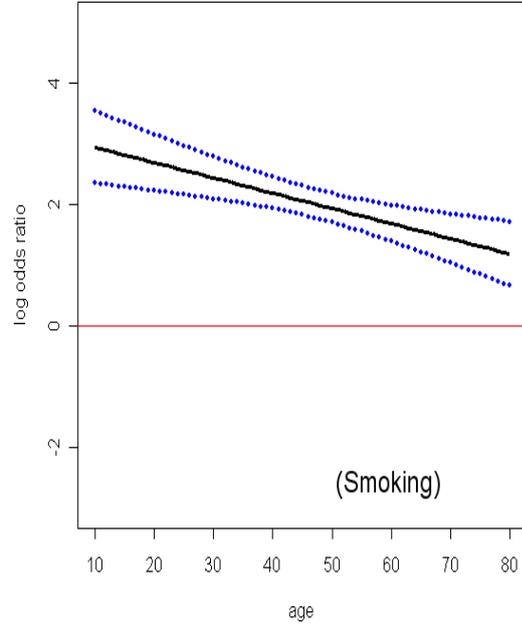
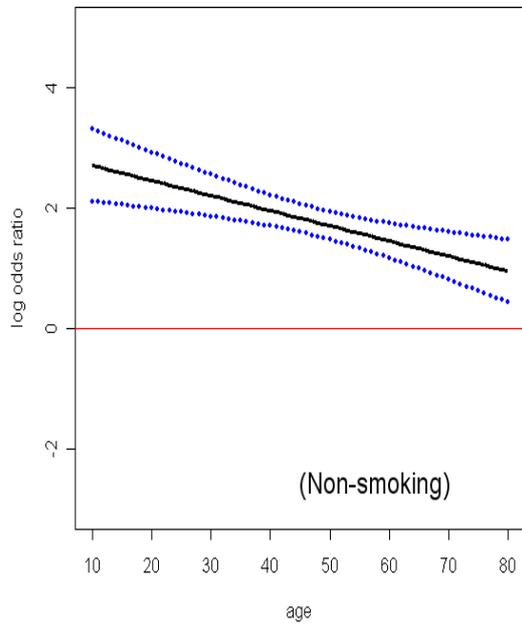
(i) 特高劑量組相對中低劑量組



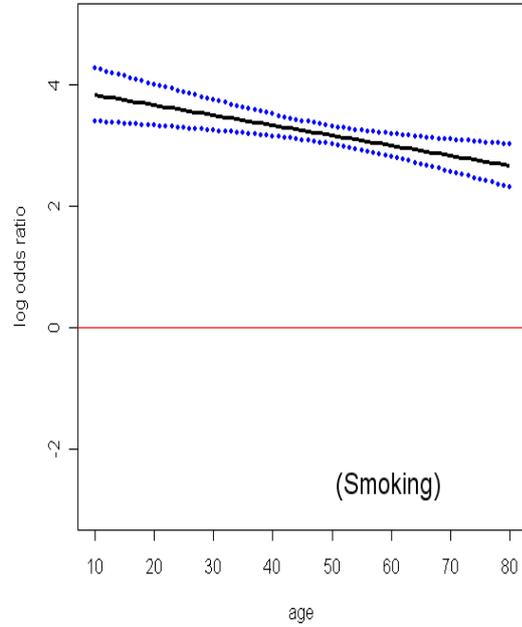
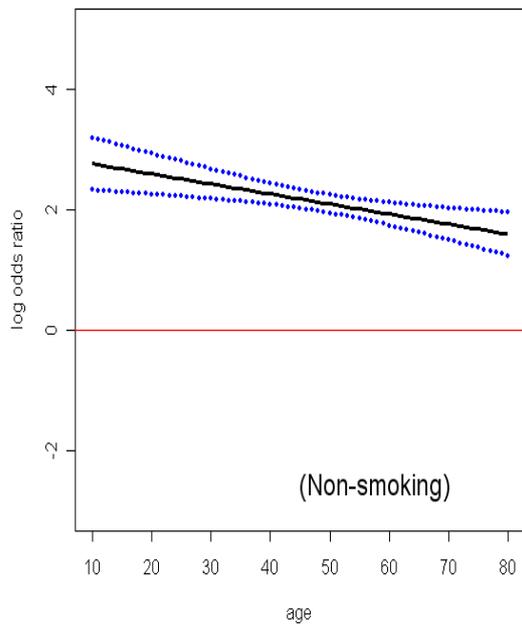
(j) 中高劑量組相對中劑量組



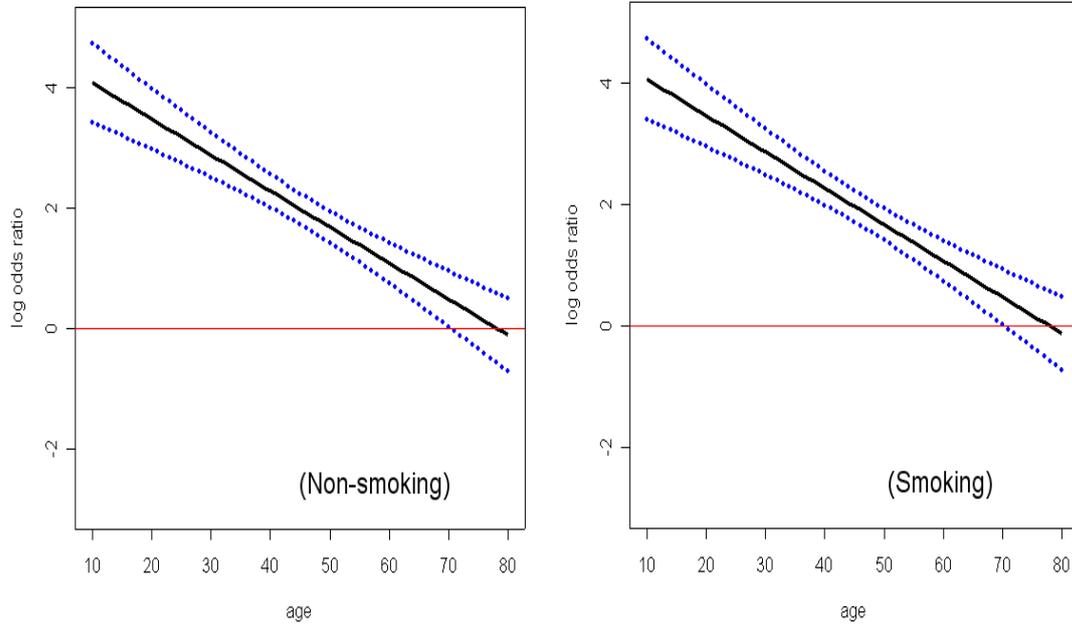
(k) 高劑量組相對中劑量組



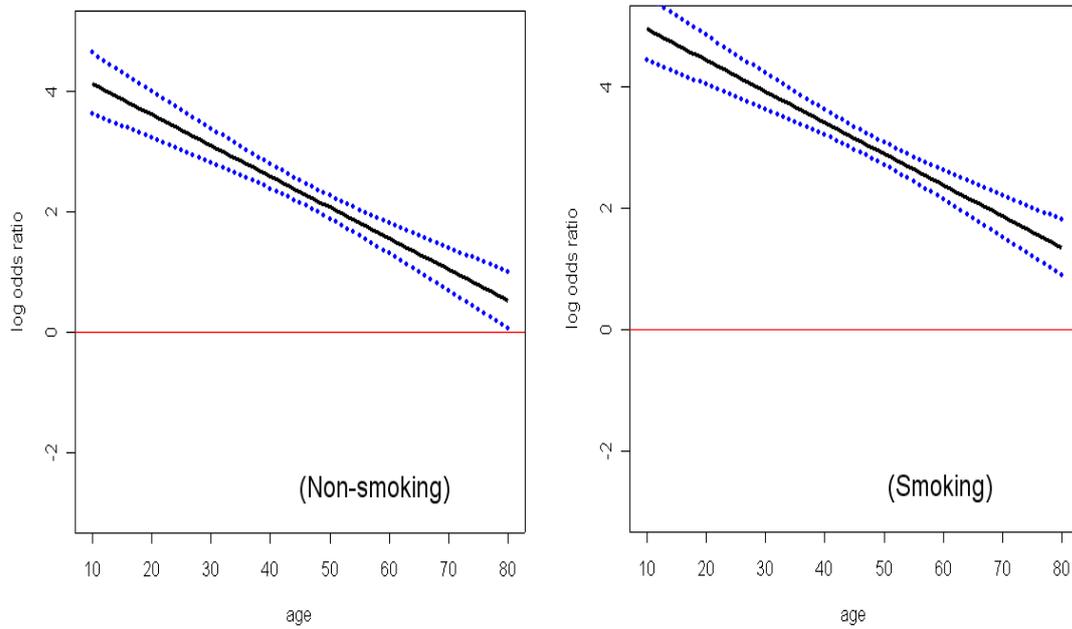
(l) 特高劑量組相對中劑量組



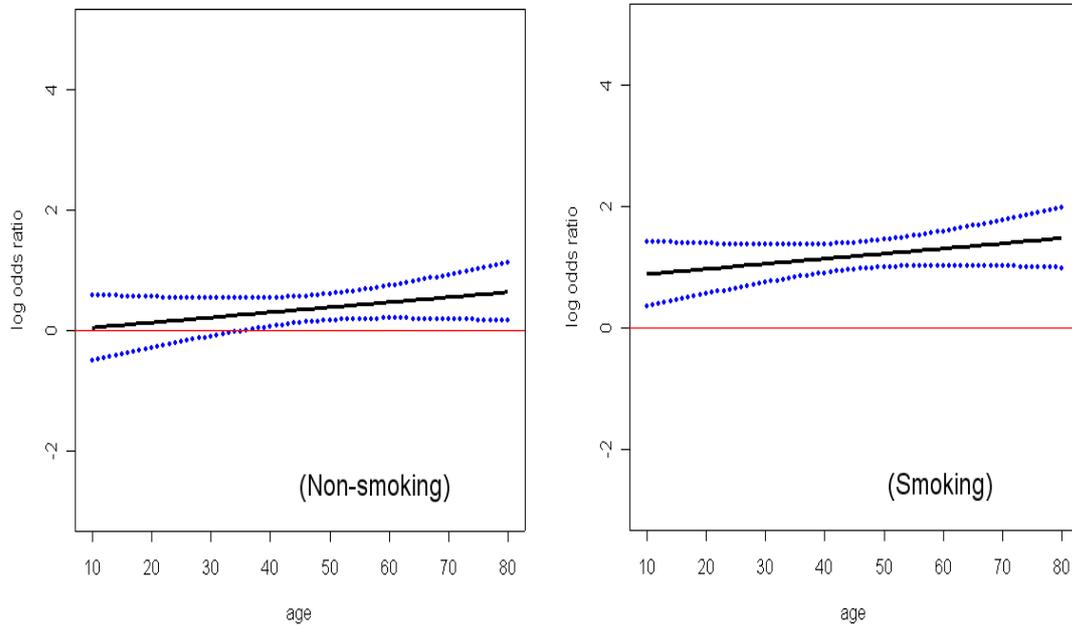
(m) 高劑量組相對中高劑量組



(n) 特高劑量組相對中高劑量組

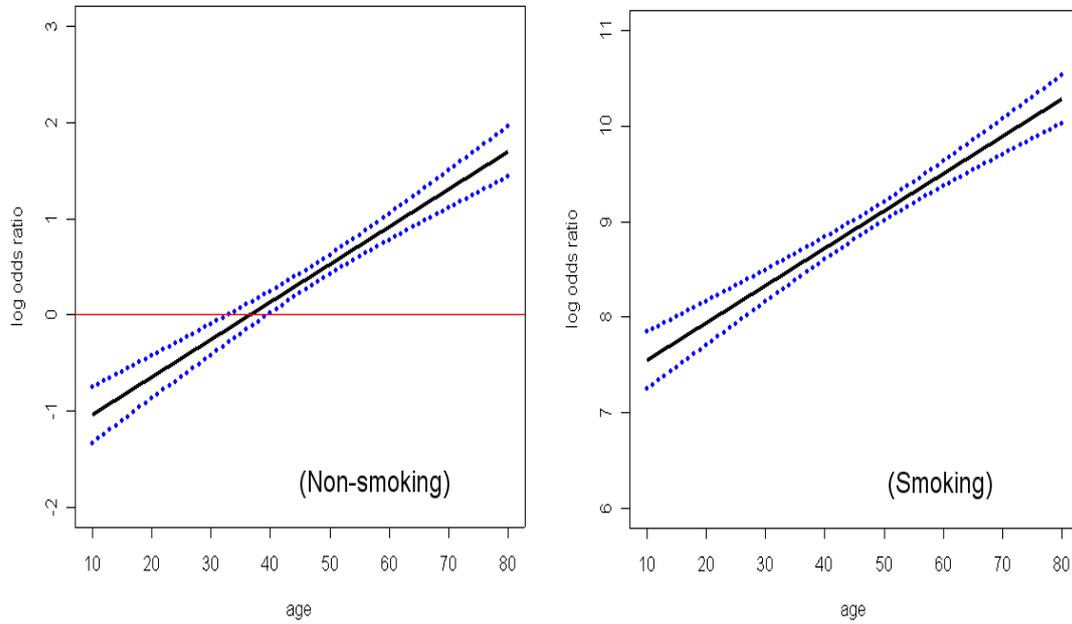


(o) 特高劑量組相對高劑量組

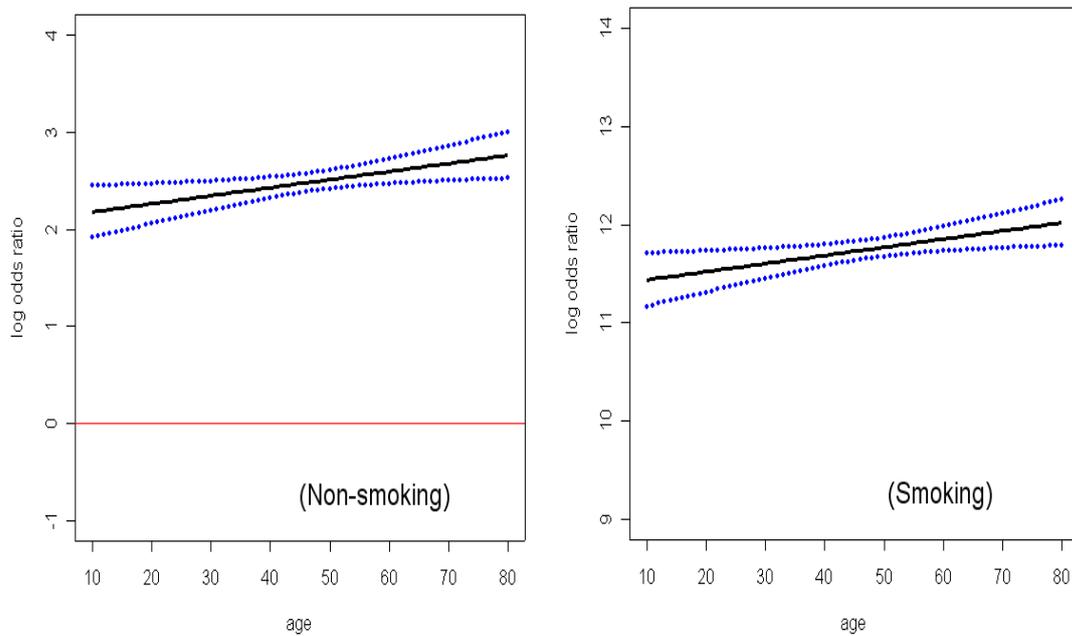


圖四：實例一之六組成對對數勝算比之 95% 信賴束。(左圖為未抽煙組，右圖為抽煙組)

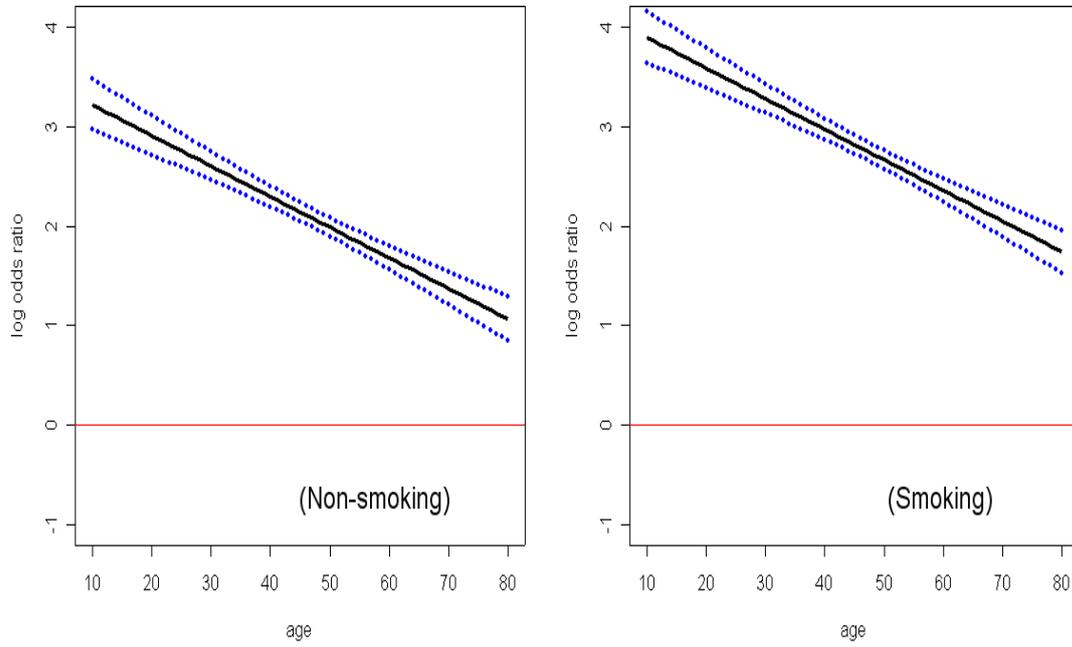
(a) 重新分組後之中劑量組相對低劑量組



(b) 重新分組後之高劑量組相對低劑量組



(c) 重新分組後之高劑量組相對中劑量組



圖五：實例一之三組成對對數勝算比之 95% 信賴束。(左圖為未抽煙組，右圖為抽煙組)

4.2 實例二

Dana (1982)觀察來自三個不同研究中心共 69 個女孩，分別接受三種不同的治療處理之下，在前後兩年蛀牙數的變化，研究治療處理能否有效降低蛀牙之發生率。接受治療處理的方法，分別為蒸餾水的安慰治療法（placebo treatment of distilled water：W），氟化物治療法（stannous fluoride：SF）以及磷酸鹽化合物治療法（acid-phosphate fluoride：APF）。資料詳見附錄。

此一實例具記數型反應變數 Y 代表蛀牙增加數，即處理之後蛀牙個數減去處理之前蛀牙個數。針對不同研究中心假設之兩個虛擬共變數，其中 $X_1 = 1$ 代表是第一研究中心， $X_1 = 0$ 則否， $X_2 = 1$ 代表是第二研究中心， $X_2 = 0$ 則否。 X_3 代表實際年齡，範圍在 6 歲至 17 歲中間。

吾人有興趣的是不同治療方法能否有效降低蛀牙之發生率，所以在未分組的情形之下，針對上述三種共變數配適對數線性迴歸模式，所求得的 $-2\log L$ (deviance) 如下表三

表三：實例二原始資料不分組所配適之對數線性模型結果。

Model	-2logL
none	79.2986
age	77.9098
center1+center2	75.6217
center1+center2+age	74.5584 *
center1+center2+age+cenetr1*age+cenetr2*age	73.5617

很明顯的研究中心的虛擬變數是除了劑量處理外最重要的共變數。除此之外，本文將考慮加上年齡的共變數。但是，因為其交互作用項不顯著，所以在實例二中亦不考慮交互作用項。

並且依照治療方法來分組，第一組為治療法 W，第二組為治療法 SF，第三組為治療法 APF，並針對各組來配適對數線性迴歸模式。因此，吾人有興趣的是在不同的治療處理之下，此兩種共變數對於反應變數 Y 的影響，在不同組別之下是否有明顯的差異。

配適此三組之對數線性迴歸模式為

$$\log \mu_1 = 0.3483 - 0.0679X_1 + 0.0018X_2 + 0.0653X_3$$

$$\log \mu_2 = 1.0978 + 0.0142X_1 - 0.2875X_2 - 0.0140X_3$$

$$\log \mu_3 = 1.4511 + 0.4732X_1 - 0.6087X_2 - 0.0904X_3$$

根據 3.2 節介紹之模擬臨界值 c_α 的估計步驟一到步驟五，經過十萬次的模擬次數得到 \hat{c}_α 為 2.0936，以及其標準差約為 0.0048。

就此三個處理組，會有 3 種不同的成對比較組合，其中任兩組別之對數線性迴歸模型差異的信賴束給於圖六(a)~(c)。因為是發生次數的對數比，所以其值越小表示越相對有效。

圖六顯示不同的年齡層與不同的研究中心，對於任兩組對數線性迴歸模型之差異的影響。就年齡層而言，任兩組模型的差異隨著年齡增加而降低，且其值離 0 越來越遠，表示隨著年齡越高，不同組別的藥效差異會越大。並且，在年齡低於 10 歲時，三種治療法的藥效並沒有明顯差異。

圖六也顯示，除第 2 組 (SF) 相對第 1 組 (W) (圖六(a)) 外，非第一研究中心且在十歲以上的病人，APF 比其它兩種藥物更具顯著藥效。另外，第一研究中心的病人在年齡研究範圍內，三種藥效並沒有明顯差異。

表四列出由 3.3 節所示之指標值，用以評估成對模型是否可以合併。

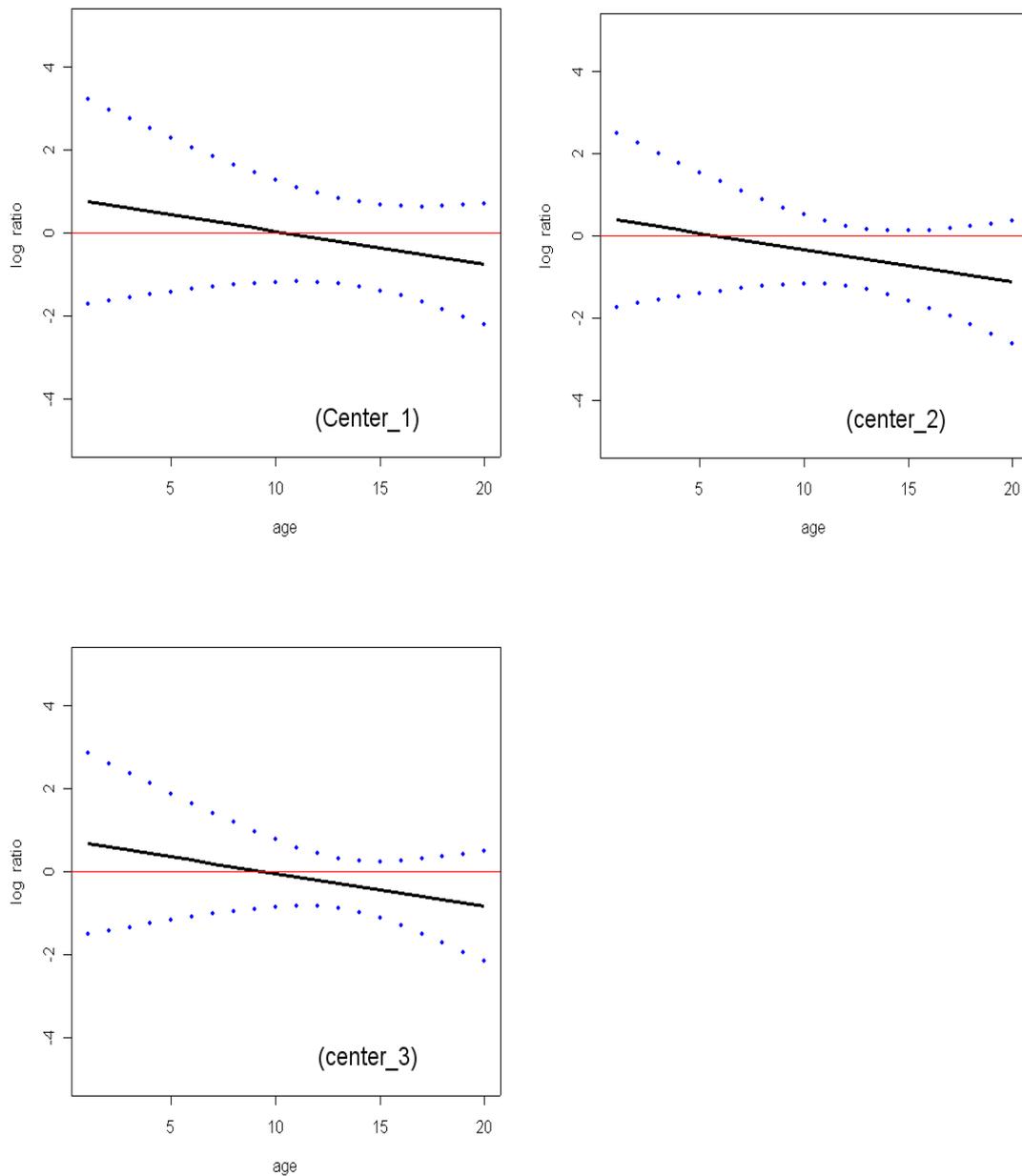
表四：實例二成對比較之指標值

I	j	R	L	U
1	2	3.2119	-0.83	0.1193
1	3	4.1149	-0.9708	-1.1285 *
2	3	3.1955	-1.1682	-0.2653 *

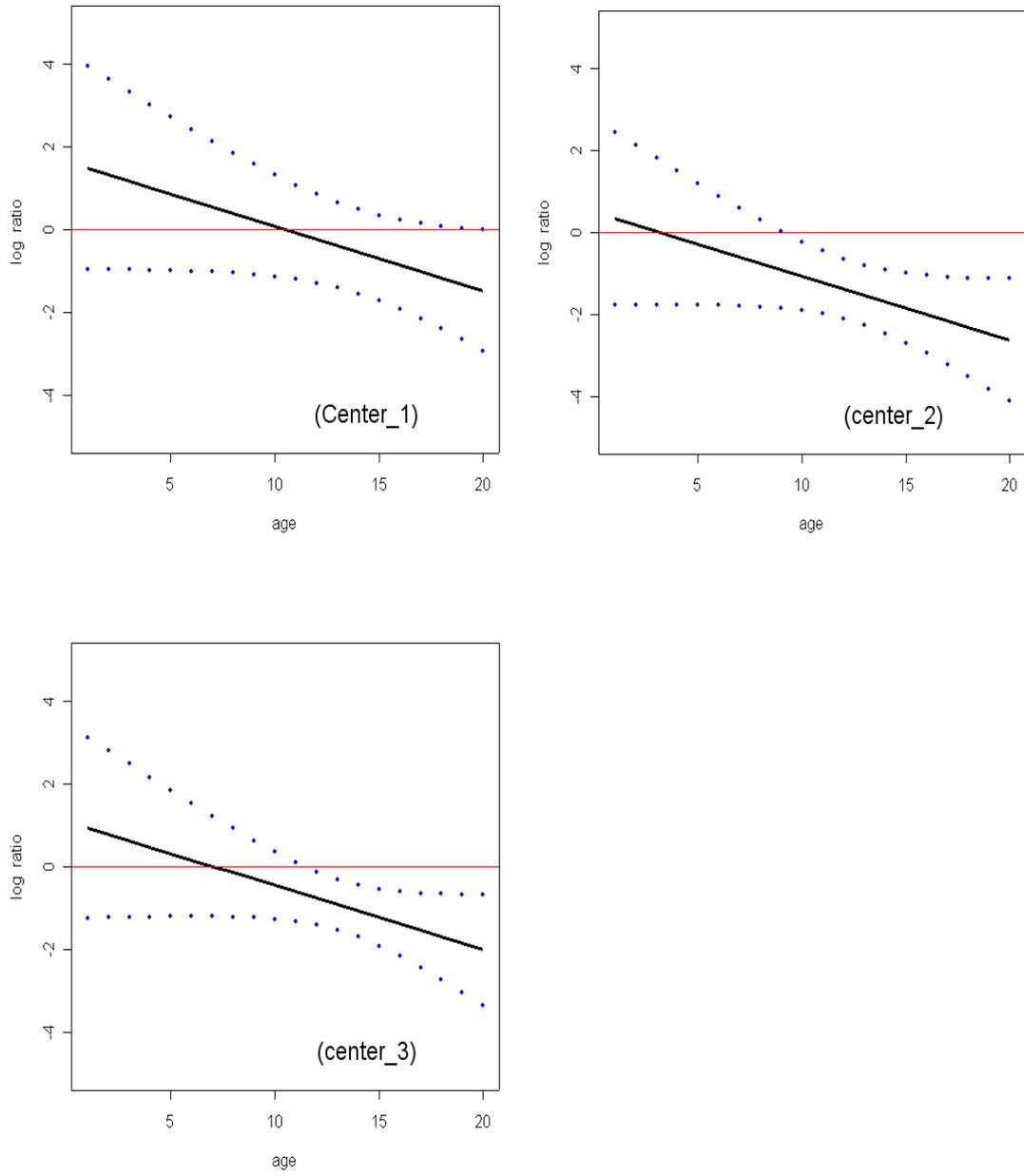
表四顯示，有差異的組別分別為 (1, 3) 以及 (2, 3) 組。這表示治療法 W 與治療法 SF 的療效差不多，而治療法 APF 的確比較能有效降低蛀牙之發生率。

以下為圖六

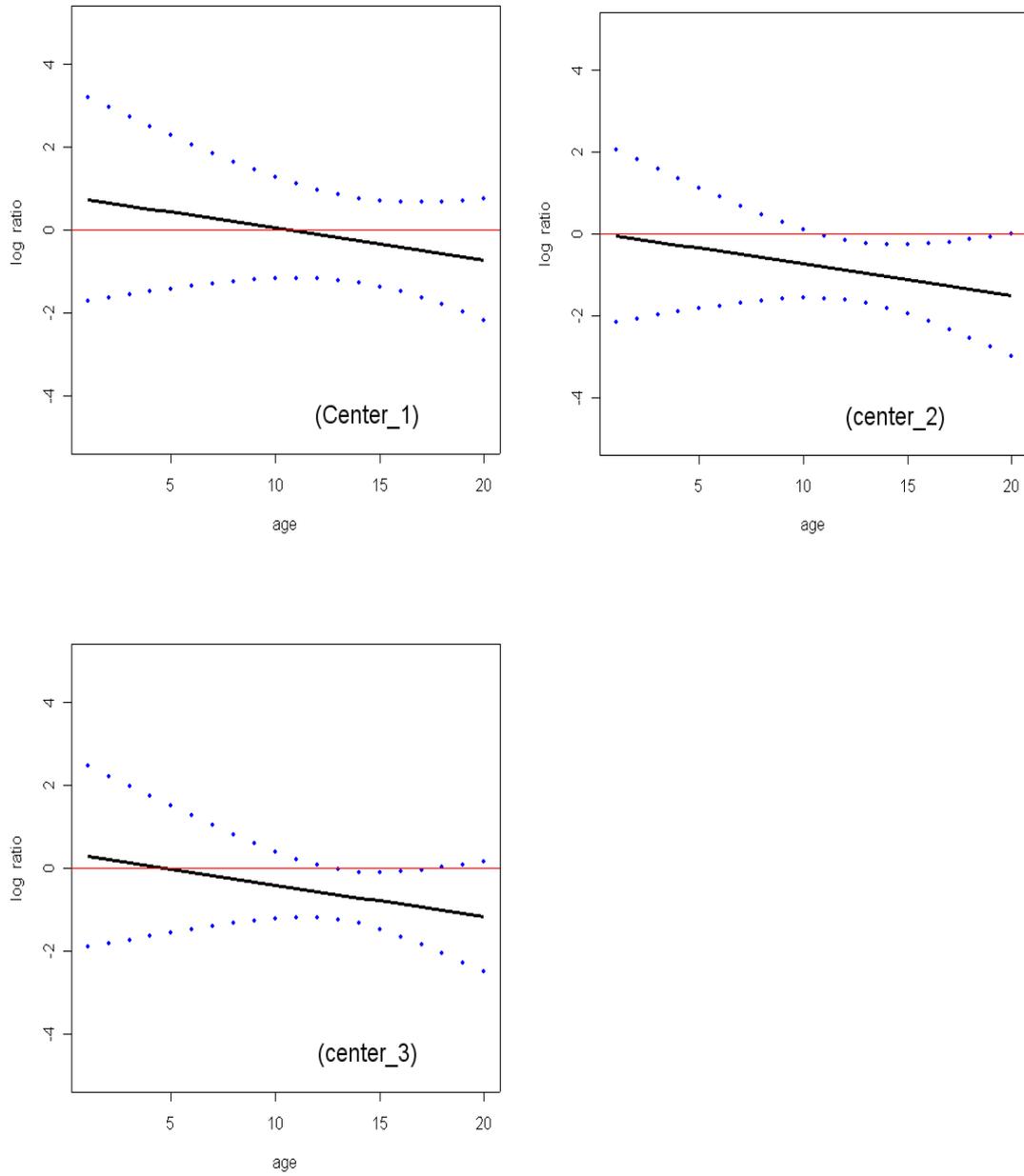
(a) 第 2 組 (治療法 SF) 相對第 1 組 (治療法 W)



(b) 第 3 組 (治療法 APF) 相對第 1 組 (治療法 W)



(c) 第3組 (治療法 APF) 相對第2組 (治療法 SF)



圖六：實例二成對之對數期望發生次數比之95%信賴束。

第五章 模擬研究

本章針對二元資料，考慮三組具兩種共變數的資料來做模擬的工作，並設定三種不同的邏輯線性模型，依照本文的統計方法，建構其成對多重比較的信賴束，並計算其覆蓋真正邏輯線性模型的機率，用此評估本文所用統計方法之優劣。

此兩共變數之假設參照實例一的資料型態， $X_1=1$ 代表有抽煙習慣， $X_1=0$ 表示沒有有抽煙習慣， X_2 代表實際年齡，範圍在 10 歲至 80 歲中間。參考第四章實例一的資料，隨機生成各組共變數 X_1 與 X_2 ，其中 X_1 服從成功機率為 0.5 的白努利分布，但各組之 X_2 服從不同的常態分布，其中第一組的平均值為 38.63，標準差為 9.42，第二組的平均值為 39.18，標準差為 10，第三組的平均值為 39.04，標準差為 11.12。另外，此處考慮之模型為如下三類

$$\text{模型一： } \text{logit}\pi_1(X) = -1.6 - 9.9x_1 + 0.003x_2$$

$$\text{logit}\pi_2(X) = -2.7 - 1.3x_1 + 0.03x_2$$

$$\text{logit}\pi_3(X) = 0.6 - 0.6x_1 + 0.01x_2$$

$$\text{模型二： } \text{logit}\pi_1(X) = -1.4 - 9.7x_1 + 0.005x_2$$

$$\text{logit}\pi_2(X) = -2.5 - 1.1x_1 + 0.05x_2$$

$$\text{logit}\pi_3(X) = 0.7 - 0.4x_1 + 0.02x_2$$

$$\begin{aligned} \text{模型三：} \quad \text{logit}\pi_1(X) &= -1.5 - 9.8x_1 + 0.004x_2 \\ \text{logit}\pi_2(X) &= -2.6 - 1.2x_1 + 0.04x_2 \\ \text{logit}\pi_3(X) &= 0.65 - 0.5x_1 + 0.015x_2 \end{aligned}$$

因此，在給定各組模型之參數後，便可以計算出其二元反應變數成功的機率如下

$$\pi_i(x) = P\{Y_i = 1 | X = x_i\} = \frac{\exp(x_i^T \beta_i)}{1 + \exp(x_i^T \beta_i)}, i = 1, 2, 3,$$

可依此成功機率，生成各組之二元資料。重複 1000 次，針對每一次的資料利用本文建議之統計方法，建構其成對多重比較之 95% 信賴束。若三組信賴束皆可包含其個別真實模型差異的曲線，則視為成功覆蓋一次，累計此成功覆蓋次數，便可計算此一 95% 信賴束之成功覆蓋機率，如表五所示。

表五顯示本文所題方法建構之信賴束，隨著各組人數增加，其覆蓋機率會逼近 95%。模型二顯示樣本數至少為 150，另兩個模型則至少為 200 時，此一聯合信賴束之覆蓋機率才會合理的維持在 95%。

表五：模擬三組成對比較之覆蓋機率

各組樣本數	模型一	模型二	模型三
50	0.845	0.893	0.857
100	0.873	0.912	0.884
150	0.928	0.949	0.932
200	0.945	0.961	0.953
250	0.963	0.957	0.958
300	0.952	0.955	0.949

第六章 討論與未來研究

如果資料是屬於連續型變數，Hsu (1996)針對組與組平均數之差異的多重比較做了深入的研究以及詳盡的整理。Spurrier (1999)則是考慮當實驗對象具一個共變數時，利用線性迴歸模型進行多重比較。Liu et al. (2004) 則是完成許多線性迴歸模型多重比較的推廣及改進。本文則是考慮實務上常見的離散型資料，研究廣義線性模式的多重比較。

本文建議針對各組離散型資料，先行配適廣義線性迴歸模型，然後建立成對模型差異的信賴束進行多重比較，其中所需臨界值則藉模擬估計得之。事實上，在模擬的過程中，對應的共變異數矩陣未必為實對稱且正定，因此彈性作法是，只要比較中有一個實對稱且正定的共變異數矩陣，則可藉之模擬估計臨界值。

另外，本文僅討論模型的成對比較。若應用所需，也可延伸此一研究進行多對一或相鄰處理組的多重比較。可能的作法是修正所需的共變異數矩陣及模擬建立信賴束所需之臨界值。

最後，此一多重比較應該可以適度修正進行最大安全劑量 (MAXSD) 和最低有效劑量 (MED) 的研究。當臨床試驗中具病人相關共變數時，MAXSD 及 MED 皆可能與此共變數有關。這些都是未來可以繼續推廣應用的研究方向。

參考文獻

- Agresti, A. (2002), *Categorical Data Analysis: Second Edition*. A John Wiley & Sons, INC., Publication.
- Edwards, D., and Berry, J. J. (1987), The Efficiency of Simulation Based Multiple Comparisons. *Biometrics*, **43**,913-928
- Hochberg, Y., and Tamhane, A. C. (1987), *Multiple Comparison Procedures*. New York: Wiley.
- Hsu, J. C. (1996), *Multiple Comparisons: Theory and Methods*. New York: Chapman & Hall.
- Liu, W., Jamshidian, M., and Zhang, Y. (2004), Multiple Comparison of Several Linear Regression Models. *Journal of the American Statistical Association*, **99**,395-403
- Quade, D. (1982), Nonparametric Analysis of Covariance by Matching. *Biometrics*, **38**,597-611.
- Royen, T. (1990), Tables for Studentized Multivariate Maximum Ranges and their Application by Maximum Range Tests. *Biometrical Journal*, **32**,643-680.
- Ruberg, S. J., and Stegeman, J. W. (1991), Pooling Data for Stability Studies: Testing the Equality of Batch Degradation Slopes. *Biometrics*, **47**,1059-1069.
- Ruberg, S. J., and Hsu, J. C. (1992), Multiple Comparison Procedures for Pooling Batches in Stability Studies. *Technometrics*, **34**,465-472.
- Spurrer, J. D. (1999), Exact Confidence Bounds for All Contrasts of Three or More Regression Lines. *Journal of the American Statistical Association*, **94**,483-488.
- Wijesinha, M. C., and Piantadosi, S. (1995), Dose-Response Models with Covariates. *Biometrics*, **51**,977-987.

附錄一 實例一原始資料

Dose group	Smoking	Binary	Age
1	1	1	none
		0	25,36,33,36,48,38,30,52,48,41,29,49,51,47,36 35,48,43,46,49,35,33,34,23,32,49,31,31,34,40 58,35,34,16,36,54,37,43,42,55,32,41,47,17,42 33,33,39,31,36
	0	1	38,42,43,34,41,38,50,46
		0	21,56,53,36,36,41,34,29,28,42,38,33,28,56,48 46,50,35,38,47,35,45,35,51,24,44,33,27,51,35 19,57,20,26,43,32,38,27,35,46,50

2	1	1	none
		0	39,38,25,37,44,50,29,50,32,34,35,48,22,39,45 39,56,28,47,20,48,50,34,42,40,33,49,48,59,28 52,40,33,33,32,44,52,56
	0	1	37,23,45,26,32,23,42,42,45,43
		0	36,44,40,42,31,23,38,42,36,41,38,43,31,31,32 23,38,56,52,36,26,42,37,45,44,31,19,46,29,55

3	1	1	23,22,50,45
		0	38,37,44,54,16,21,40,44,24,56,36,39,40,50,54 50,55,47,45,45,38,49,53,35,21,46,32,55,29,51 40,36,36,52,30,42
	0	1	49,42,33,32,51,50,64,39,37,35,58,43
		0	42,47,45,37,40,33,34,42,28,41,40,24,40,41,33 49,45,49,33,25,28,33,58,27,44,33,39,33

4	1	1	57,53,25,51
		0	29,27,27,47,46,35,34,55,57,53,48,42,44,38,29 42,49,26,47,31,12,27,25,33,41,39,34
	0	1	33,42,45,45,36,38,22,50
		0	32,34,35,27,23,42,42,39,36,40,42,39,29,41,39 45,51,41,40,36,25,17

5	1	1	47,22,20,33,46,50,40,40
		0	59,32,39,35,25,31,35,47,45,32,32
	0	1	12,35,45,53,57,36,55,40,47,33,30,25,24,50
		0	17,45,45,62,35,19

6	1	1	33,46,50,40,40,48,65,30,46,34,60,37,30,53,38 54,33,38,42,25,27,43,44,30,41,48,33,42,42,29 36,47,25,43,22
		0	47,45,32,32,29,27,63,41,24,32,39,45,38,37
	0	1	66,43,41,49,27,60,39,49,26,32,29,47,65,45,36 33,38,38,41,40,55,33,38,17,63,34,38,34,28,34 33,24,37,48,42,34,42,30
		0	40,42,26,71,50,32,23,35,45,26,40

附錄二 案例二原始資料

病患編號	治療前蛀牙個數	治療後蛀牙個數	研究中心	實際年齡	治療方法
1	7	11	1	13	W
2	20	24	1	17	W
3	21	25	1	16	W
4	1	2	1	13	W
5	3	7	1	10	W
6	20	23	1	17	W
7	9	13	1	13	W
8	2	4	1	9	W
9	11	13	1	14	SF
10	15	18	1	14	SF
11	7	10	1	11	APF
12	17	17	1	15	APF
13	9	11	1	11	APF
14	1	5	1	7	APF
15	3	7	1	11	APF
16	10	14	2	16	W
17	13	17	2	16	W
18	3	4	2	7	W
19	4	7	2	11	W
20	4	9	2	15	W
21	15	18	2	14	SF
22	6	8	2	11	SF
23	4	6	2	9	SF
24	18	19	2	17	SF
25	11	12	2	14	SF
26	9	9	2	13	SF
27	4	7	2	9	SF
28	5	7	2	9	SF
29	11	14	2	15	SF
30	4	6	2	10	SF
31	4	4	2	10	APF
32	7	7	2	15	APF
33	0	4	2	11	APF

34	3	3	2	9	APF
35	0	1	2	9	APF
36	8	8	2	16	APF
37	2	4	3	8	W
38	13	18	3	16	W
39	9	12	3	14	W
40	15	18	3	16	W
41	13	17	3	12	W
42	2	5	3	8	W
43	9	12	3	14	W
44	4	6	3	9	SF
45	10	14	3	15	SF
46	7	11	3	14	SF
47	14	15	3	13	SF
48	7	10	3	12	SF
49	3	6	3	12	SF
50	9	12	3	14	SF
51	8	10	3	13	SF
52	19	19	3	14	SF
53	10	13	3	14	SF
54	10	12	3	14	APF
55	7	11	3	11	APF
56	13	13	3	14	APF
57	5	8	3	9	APF
58	1	3	3	11	APF
59	8	9	3	12	APF
60	4	5	3	14	APF
61	4	7	3	10	APF
62	14	14	3	12	APF
63	8	10	3	11	APF
64	3	5	3	11	APF
65	11	12	3	16	APF
66	16	18	3	15	APF
67	8	8	3	10	APF
68	0	1	3	6	APF
69	3	4	3	7	APF
