

氏 名 中村 理恵

学位(専攻分野) 博士(統計科学)

学位記番号 総研大甲第 2319 号

学位授与の日付 2022 年 3 月 24 日

学位授与の要件 複合科学研究科 統計科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 中高年女性の将来のシワ状態を予測する統計モデルの開発
と検証に関する研究

論文審査委員 主 査 日野 英逸
統計科学専攻 教授
野間 久史
統計科学専攻 准教授
朴 堯星
統計科学専攻 准教授
丸尾 和司
筑波大学 医学医療系 准教授

(様式3)

博士論文の要旨

氏 名 中村 理恵

論文題目 中高年女性の将来のシワ状態を予測する統計モデルの開発と検証に関する研究

背景と目的

シワは皮膚の老化に伴い顕在化する。顔面は、目尻シワ、法令線、眉間シワ、などシワの好発部位であり、若々しい見た目を願う多くの消費者にとって、顔面のシワは最も予防改善したいと願う老化現象の一つである。

先行研究から、シワの発生時期や進行の程度には個体間に大きな差があることが明らかにされており、これらの個体間差は個人が生まれ持った遺伝的要素や、個人が生涯を通じて曝露される環境的要素の違いに起因することが示唆されている。しかしながら、既存研究で示唆された個人差に関するエビデンスは、個人を特定しない横断型の観察研究に基づくものであり、特定の個人におけるシワの要因と一定期間中に起こるシワの進行状況の変化を直接観察した縦断型の観察研究に基づくエビデンスはほとんど報告されていなかった。また、シワとシワの進行状況を、最新の統計数理の技術を用いて定量的に評価した研究もこれまでにほとんど報告されていなかった。

本研究では、特定の個人におけるシワの要因と将来のシワの発生リスクを精確に評価するため、日本人女性におけるコホートを対象とした7年間の追跡研究を実施した。さらに本研究で得られたデータを用いて、個人ごとの特徴に基づく将来のシワ状態を予測するための多変量予測モデルを開発した。実施に当たっては、多変量予測モデルの開発に関する最新のガイドライン **TRIPOD** 声明に基づくモデルの構築、および、そのバリデーションを行った。さらに副次的な解析として、皮膚表面状態の違いとシワ状態の関係性についての分析を行い、将来のシワの進行を加速する個人ごとのリスク要因を評価することとした。

研究方法

2011年から2017年にかけて、健常な日本人女性を対象とする皮膚状態の評価を目的とした観察研究を実施した。シワ予測モデルの開発には2011年から2013年の間に少なくとも1度、皮膚状態の観察を行った22歳から60歳までの計48名の女性のデータを対象とした。アウトカムは、訓練を受けた専門評価者が0.25刻みに、化粧品学会が定めたガイドラインに従って評価した0から7のシワグレードとした。次に、シワを予測するための変数の候補として、シワと比較的強い相関関係を持つ年齢に加え、皮膚状態を示す機器測定値である皮膚水分量、経皮水分蒸散量、皮脂量、皮膚色を示す3つの指標となるL*値、a*値、b*値、さらに各測定値の研究期間中の平均値を選択した。

予測モデルの開発には、各対象者から繰り返し得られる皮膚状態のアウトカムを対象として、線形混合効果モデルを用いた。個人ごとの繰り返し測定データの相関を適切にモデル化するために、切片に変量効果を導入した多変量線型混合効果モデルをシワ予測モデルとして採用した。またモデルの開発の予測因子の選択には、ステップワイズ法の変数減少

法を採用し、AIC（赤池情報量基準）が最小となる変数の組み合わせを採用した。開発した最終モデルの予測性能評価には、説明分散比と二乗平均平方根誤差、較正勾配、及び較正切片を計算することで評価した。また、モデルの内的検証には、全ての取得データを用いて Harrel のブートストラップ・バイアス調整法を実施し、開発したモデルの過剰適合の度合いを推定し、モデルの性能評価の調整を行った。最後に、予測因子ごとのシワ状態との関係性を検証するための感度解析を実施した。

研究結果

最終的な多変量シワ予測モデルには、変数選択の結果、予測因子には年齢、皮脂量、皮膚色 a*値、皮膚色 L*値の研究期間中の平均値の4項目に加え、交互作用項として皮脂量と皮膚色 a*値の乗算項が選択された。開発したシワ予測モデルの予測性能は、説明分散比が 87.9%（95%信頼区間: 85.2-90.7）、二乗平均平方根誤差は 0.517（95%信頼区間: 0.382-0.661）、さらに実測値と予測値の一致性は較正勾配が 1.009、較正切片は 0.041 となり、全ての指標において良好であることが示唆された。さらに、内的検証を実施した結果、予測性能評価に用いたそれぞれの指標に対し計算された過剰適合の推定値はいずれも十分に小さいことが示唆された。

開発されたシワ予測モデルでは、22歳から60歳までの日本人女性は、1歳加齢するとシワグレードが 0.147（95%信頼区間: 0.123-0.171）増加し、研究期間中の皮膚色 L*値が高いほど、即ち皮膚色が白く明るいほど、シワの状態が深刻になることが示された。さらに皮脂量と皮膚色 a*値が大きくなる、つまり、皮脂量が多く、皮膚に赤みが強くなるとシワの程度が深刻になることが示唆された。一方で、これら2因子間の交互作用によりシワ状態の程度がある程度軽減されることが考察された。最後に、予測因子として選択された皮膚状態の違いが、年齢によるシワの進行を加速させるリスク要因となりうるか否かを検証するため、感度解析を実施した。その結果、皮膚色 L*値の高い群と低い群で、年齢とシワの関係をプロットした結果、目視的に違いがあることが推測されたが、それぞれのグループで開発されたシワ予測モデルの年齢の係数は、高い群で 0.160（95%信頼区: 0.131-0.190）、低い群で 0.131（95%信頼区間: 0.102-0.150）と推定され、係数間に有意な差は認められなかった。

考察

本研究は、22歳から60歳までの中年期の日本人女性の個人のシワ状態を年齢と僅か三つの皮膚表面状態を用いて予測する統計モデルを開発したという点で、世界において初めての研究であるといえる。同時に、予測モデルの開発のために用いたデータセットは、連続して7年間の皮膚状態を標準化された測定方法を用いて蓄積されており、ここまでの良質な経時データに基づくシワに関する研究報告はこれまでほとんどされてこなかった。さらに、予測モデルで選択された変数の皮膚の明るさは皮膚科学分野の先行研究で示唆されている重要なシワリスク要因と一致し、開発したシワ予測モデルの実用化に向けた説得力のある裏付けになると考えられる。今後は、新たなデータを用いた外的検証を繰り返し、制約なく広く適用するためのモデルの評価、更新を検討する。我々は、本研究が将来のシワへの不安から一人でも多くの人を救う新たなアプローチとなることを期待している。

博士論文審査結果

Name in Full
氏 名 中村 理恵

Title
論文題目 中高年女性の将来のシワ状態を予測する統計モデルの開発と検証に関する研究

【論文の概要】

提出された論文は、日本国内において実施された長期間の追跡調査のデータベースをもとに、中高年女性の将来のシワ状態を予測するための多変量統計モデルを開発した研究によるものとなっている。和文で書かれており、全5章と付録による計79頁からなる。

第1章は、本論文の序章となっており、シワの発生の生物学的な機序、および、化粧品によるその予防・改善についての学術的背景について述べられている。第2章では、本研究で用いる多変量予測モデルに関する統計理論と、本研究で使用している予測モデル開発に関する最新のガイドライン TRIPOD 声明についての解説がなされている。第3章で、研究の方法について述べられている。本研究では、2011年から2013年の間に少なくとも1度、皮膚状態の評価が行われた22歳から60歳までの計48名の女性のデータが対象とされており、2017年までの間、継続的な追跡調査が行われている。アウトカムは、化粧品学会が定めたガイドラインによる、シワグレード（0から7にレイティングされる）とされている。予測因子の候補としては、年齢、皮膚水分量、経皮水分蒸散量、皮脂量、また、皮膚色を示す3つの指標となるL*値、a*値、b*値が挙げられている。予測モデルの開発には、線形混合効果モデルが用いられており、予測因子の選択には、赤池情報量規準によるステップワイズ法が用いられている。予測モデルの性能評価には、説明分散比、二乗平均平方根誤差、較正勾配、また、較正切片が用いられている。その内部妥当性の評価には、HarrellのBootstrapバイアス補正法が用いられている。第4章で、研究の結果について述べられている。変数選択の結果、最終モデルには、年齢、皮脂量、皮膚色a*値、皮膚色L*値の4項目に加え、交互作用項として皮脂量と皮膚色a*値の乗算項が選択された。予測モデルの性能については、説明分散比が87.9%（95%信頼区間: 84.2-90.7）、二乗平均平方根誤差は0.517（95%信頼区間: 0.382-0.661）、また、実測値と予測値の一致性については、較正勾配が1.009、較正切片は0.041となり、いずれの指標においても良好な結果が確認された。内的検証法によるバイアス補正の結果から、いずれの指標も、過剰適合の程度はそれほど大きくないことが示唆された。また、分析の結果、22歳から60歳までの日本人女性は、1歳加齢するごとにシワグレードが0.147（95%信頼区間: 0.123-0.171）増加し、研究期間中の皮膚色L*値が高いほど、すなわち、皮膚色が白く明るいほど、シワの状態が深刻になることが示された。さらに皮脂量と皮膚色a*値（皮膚の赤み）が大きくなるとシワの程度が深刻になることが示唆された。一方で、これら2因子間の交互作用によりシワ状態の程度がある程度軽減されることが考察された。最後に、第5章で、本研究についての考察、および、今後の課題がまとめられている。

【論文の評価】

化粧品学の分野では、これまで、データサイエンスの高度な技術を用いた研究はそれほど多くはなく、本研究は、7年間に渡る長期の追跡調査のデータベースを用いて、シワの進行やそれに関わる要因について、マルチレベルモデルによる詳細な分析を行った研究として、同領域では、前例がほとんどない先進的な研究として評価することができる。また、臨床医学研究の領域で開発された **TRIPOD** 声明という国際スタンダードのガイドラインにしたがって、精緻な計画と分析がなされた研究であるという点も、同領域では、先進性の高い研究と評価できる。

開発された多変量予測モデルの性能については、Harrell のバイアス補正法を用いたブートストラップ法に基づく内的検証法によって評価されており、詳細な分析の結果、良好な予測能力を持つことが確認されている。また、同じ対象者集団の継続的な追跡データを分析した結果、同モデルによって、将来のシワ状態を正確に予測することができたことが示されている。また、外部の独立な集団でのバリデーション分析の結果からも、同様に良好な予測性能を持つことが確認されている。本研究から得られた成果をもとに、出願者らは、国際特許の取得、および、シワ予測アプリの製品化なども行っており、化粧品学の領域において、本研究の先進性と独創性は、高く評価されている。今後、データサイエンス技術の普及が、ますます進んでいくと予想される同領域において、本研究は、高度な統計科学の技術と方法論を駆使した、国際的にも先進的な研究と評価することができ、審査委員会では、本論文が博士（統計科学）の学位を授与するに十分な水準を達成するものであると判定した。

【その他】

本博士論文の中心となる研究をまとめた論文は、査読付きジャーナル **Skin Research and Technology** 誌（第一著者）に掲載されている。