

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

中村 理恵

総合研究大学院大学
複合科学研究科
統計科学専攻

令和3（2021）年度

概要

シワは多くの消費者にとって、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好発部位となる顔面のシワは、発生時期や進行の程度に大きな個体間差があることわかっている。これらの個体間による違い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おり、シワの効果的な予防や改善のためには、個人ごとに異なるシワの要因やシワの進行状態に関する情報を組み込むことは有益である。しかしながら、既存研究において、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情報はほとんど提供されていない。本論文では、同一女性を対象に 7 年間連続してシワ状態と皮膚に関する観察研究を実施し、得られたデータを用いて、特定の個人における将来のシワ状態を予測する多変量予測モデルの開発と検証を試みた。シワ予測モデルの開発には線型混合効果モデルを適用し、予測モデルに個人間の違いを導入した。さらに、開発した最終予測モデルの予測性能、及び内的検証法における過剰適合の程度を評価するための Harrel のブートストラップ・バイアス調整法を用いたシワ予測モデルの検証を実施した。最後に、シワ予測モデルの予測因子の違いによるシワの進行への影響について評価するための感度解析を行った。本論文は医学の分野において予測モデルの開発、検証、報告のガイドラインとなる TRIPOD(Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis) 声明に準拠し、報告を実施する。

目次

概要	2
第1章 緒言	5
1.1 化粧品によるシワ予防及びシワ改善への取り組み	5
1.2 シワの発生と進行を加速する要因に関する先行研究	8
1.3 研究の目的	11
第2章 シワ予測モデルの開発へのアプローチ	13
2.1 多変量予測モデル開発のための枠組みの活用	13
2.2 経時的データ解析への線型混合効果モデルの応用	19
第3章 シワ予測モデル開発のための研究方法	29
3.1 研究参加者	29
3.2 シワ状態の評価方法と皮膚表面状態の測定方法	29
3.3 シワ予測モデルのアウトカムの決定	32
3.4 シワ予測モデルの予測因子の定義	32
3.5 シワ予測モデル開発のための統計解析手法	34
3.6 シワ予測モデルの性能評価指標の選択	34
3.7 シワ予測モデルの内部検証方法	35
3.8 新しいデータを用いたシワ予測モデルの検証	36
第4章 シワ予測モデル開発に関する研究結果	37
4.1 研究参加者	37
4.2 シワ予測モデルの開発と性能評価結果	42
4.3 シワ予測モデルの内部検証結果	43
4.4 シワ予測モデルの特性	44
4.5 シワのリスク因子を検証するための感度解析	47

4.6 新しいデータを用いたシワ予測モデルの性能評価結果	50
第5章 考察	54
付録	61
シワ予測モデルを応用したアプリケーションソフトウェアの開発と社会実装 事例の報告	61
謝辞	70
参考文献	71

第1章 緒言

1.1 化粧品によるシワ予防及びシワ改善への取り組み

シワは皮膚の老化に伴い顕在化し、見た目の印象に大きな影響を与えることから消費者の関心が高い老化現象の一つである¹。シワの好発部位である顔面には、目尻シワ、下眼瞼のシワ、鼻唇溝の法令線、口元や口唇の垂直シワ、眉間シワ、前額部のシワなど多様なシワが存在し、これらはほとんどの人において、加齢とともにゆっくりではあるが確実に出現し、深く広く進行していく^{2,3}。近年の研究から顔面のシワ状態は、生物学的な年齢よりも他者からの認知年齢に大きく寄与することが明らかとなっており⁴、多くの若々しい見た目を願う消費者にとって、老化を明らかに映し出す顔面のシワは自尊心を傷つけ、大きな心理的苦痛の要因となりうる。

シワは、その形状と発生機序、深さによって複数のタイプに分類することができる。Pie'rard⁵らは、シワは、萎縮性のシワ、表出性のシワ、弾力性のシワ、重力性のシワの四つのタイプに分類できることを提案しており、顔面のシワタイプの多くは表出性のシワもしくは弾力性のシワに分けられる。表出性のシワは筋肉細胞が存在する皮下組織に起源とし、顔の表情によって同じ部位が繰り返し収縮することで、長い時間をかけて一時的な浅い初期のシワから持続的かつ深い定着したシワへと成長する。表出性のシワの代表的な顔面のシワには目尻シワ、眉間のシワ、法令線などが挙げられる。一方、弾力性のシワは真皮と呼ばれる、線維芽細胞が存在する弾性組織を起源とし、頬、上唇、首などに発生する。このようにシワタイプをシワの発生機序と深さから分類することで、シワタイプごとにどのような方法で予防、改善できるか、どのようなケアが必要なのか、を選択することが可能となった。一般に化粧品に分類されるスキン

ケアによる予防、改善の効果は表出性の初期のシワから軽度な持続性のシワに限定されているのが現状である⁶。

皮膚は、大きく表皮、真皮、皮下組織からなる（図 1）。表皮は、皮膚表面の最外層にある皮膚表面に存在し、基底細胞の分裂によって生じた細胞が表面に移動しながら分化し、最終的にバリアとして機能する角層細胞を作る組織で、古くなった角層は垢として剥がれ落ち、常に新しい角層に置き換わる。一方、真皮は、皮膚の構造の中核を成す組織で、膠原繊維、弾性繊維、グルコサミノグリカンなどの細胞外マトリックスとこれらを産生する繊維が細胞をはじめとする数種の細胞成分、そして血管や神経などが存在している。正常な弾性繊維により皮膚の弾力性維持に機能する。これらの皮膚組織は加齢とともに、個体の自然老化（生物学的な老化）と、日光による光老化（紫外線暴露により起こる老化）によって正常な機能が失われていく。表皮においては、基底細胞の増殖性が低下し、角層が粗造化し、柔軟性が消失する⁷。真皮においては、細胞外マトリックスが質、量ともに変性し弾力が低下する^{8,9}。また紫外線暴露は真皮の弾性繊維を損傷し、網状構造を消失させる。このように二つのタイプの老化により相乗的に皮膚組織の老化が進行し、その過程においてシワは出現し定着していく。

シワに関する科学的な知見に基づき、化粧品分野においてはシワの予防や改善のためのスキンケア製品、ケア方法の開発に取り組んできた^{8,10}。医薬品に分類されない化粧品は作用や効果が緩和であるため、その効果に限界はある一方で、光老化の予防に化粧品は大きく貢献してきた。皮膚の紫外線暴露量を大きく軽減させることができる紫外線防御剤の使用はシワの予防に有益であることが多くの研究で明らかになっている^{8,11}。また、光老化により破壊された真皮組織の修復にレチノイン酸を含む塗布剤が有効であることが、米国の多施設臨床試験¹²⁻¹⁴によって有効であることが確認され、シワに対する高い効果が化粧品

配合成分として認められている。近年まで、日本では化粧品が抗シワ機能を訴求することが厚生労働省から認可されてこなかったが、平成23年の2月に、化粧品の機能として抗シワ効果をエビデンスに基づき訴求できることが承認された。これにより、大手化粧品会社による抗シワ製剤、及びシワに関する研究開発が激化し、抗シワ化粧品市場は非常に活況である。しかしながら未だ、深く刻まれたシワは化粧品で改善することは難しく、美容医療に頼るしかその改善の方法がないのも現状である。

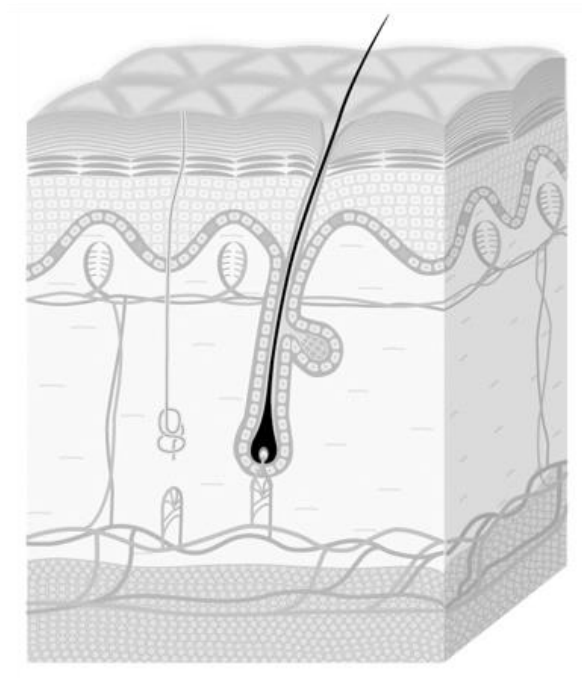


図1 皮膚断面の概略図

1.2 シワの発生と進行を加速する要因に関する先行研究

前節で述べたように、シワを含む皮膚の老化は自然老化と光老化に大別できる。自然老化は時間の経過に伴う生物学的な変化の結果、必然的に起こる加齢変化を指し、その加齢変化を加速させる要因は個体に内在していることから、内在性の老化に分類される。一方、光老化は皮膚が暴露されている外環境の一つである紫外線により生じる変化を指し、紫外線を含む外在性の要因が大きく関与していることから外在性の老化に分類できることが多くの先行研究で報告されている^{15,16}。

個体それぞれに内在し、老化を加速させる要因において、最も大きな影響を与える要因が個体の遺伝子である^{17,18}。遺伝子の染色体の末端に存在する小さなDNA配列であるテロメアは、老化に伴いその構造に短縮が起こる。細胞分裂の度に繰り返されるテロメアの短縮が個体の老化プロセスを進行させる。テロメアはテロメラーゼによって修復されることがわかっており、テロメラーゼの働きでテロメアが維持されれば、老化のプロセスを止めることができるが、この理論に基づいた全身あるいは局所的な治療法はまだない^{17,19}。また、内在性の要因として、ホルモン分泌の変化が顔面のシワに大きく関与することが示唆されている²⁰。一般に女性ホルモンとして知られるエストロゲンの分泌は、更年期において著しく減少する。エストロゲンは、真皮に存在する線維芽細胞によるコラーゲンの合成に影響を与え、ヒアルロン酸の合成を促進し、皮膚組織の保水力を高め、細胞外マトリックスを増加させる役割を担っている。そのため、低エストロゲン状態は、皮膚組織の機能低下を引き起こし、皮膚の老化を加速させる^{8,20,21}。エストロゲンの補充は、更年期の女性の皮膚状態の改善に効果があることがわかっている^{20,21}。

一方、外在性の老化を加速させる要因として紫外線の曝露、喫煙習慣、重力

のほか、食事、大気汚染、睡眠などが挙げられる。これらの多くは、内在性の老化要因と異なりそれぞれのライフスタイルの中で制御可能であり、化粧品が老化予防の観点において貢献できる領域は、外在性の要因がほとんどである。外在性の老化を最も加速させる要因が紫外線暴露^{2,22-24}である。外在性の老化において紫外線暴露を要因する老化は、光老化として研究されてきた。紫外線は皮膚深部まで到達し、繰り返し曝露されることで、高速かつ劇的な変化が引き起こされる。長い時間をかけてゆっくりと変化する自然老化と大きく異なる点である。このような光老化は、皮膚の色が濃い人種で顕著であり、皮膚の色が薄い人種においては、顔面の皮膚の明らかな老化の90%の原因を占めると言われている²⁵⁻²⁷。また、喫煙習慣も老化の大きな要因の一つとなることが報告されている^{15,22,28}。喫煙の程度と顔面のシワ状態には強い相関関係があることが報告されており、慢性的な喫煙は、体内の毛細血管の血流を減少させ、皮膚組織への栄養分の供給を不足させることで、皮膚機能を低下させる²²。また、喫煙により増加する体内の活性酸素は、皮膚の角層細胞の機能を消失させることが報告されている²⁹。このような喫煙による皮膚機能の低下は、結果としてシワを引き起こす。

一方、外在性の要因、内在性の要因のいずれにも分類されない要因として、近年、個人の表情の癖がシワの一因となることが示唆されている³⁰。表情によって生じる一時的なシワが、同じ表情を繰り返すことによって永続的なシワに変化することが示唆されている。顔面のシワが表出する部位は表情筋が発達しているため、その収縮弛緩によって繰り返し特定の部位の皮膚に歪みが生じ、その結果としてシワが定着することが考察されている。

以上より、顔面の皮膚では、メカニズムの全く異なる二つのタイプの老化が相乗して起こり、加齢とともに、非常に多岐にわたる老化特徴が皮膚表面に出現する。消費者に認知される具体的な老化特徴には、皮膚表面の萎縮や乾燥、

柔軟性の低下、並びにちりめん状のシワなどの比較的初期の状態から、さらに老化が進行することで表れるシワやタルミといった深刻な老化特徴が挙げられる。このように多岐にわたる老化特徴の表出は、個体ごとに異なる内在要因と外在要因が複雑に関係しており、その特徴の表れ方や速度には個人間に大きな差が生じることは自明である。同じ年齢でも、見た目の印象年齢が大きく異なるのはこういった老化の個人間差が大きく影響している。そのため、全ての消費者にとって効果的なシワを含めた顔面の老化を予防するための画一的なアプローチや改善方法を確立することは難しく、現状においてすべての消費者が納得する解決策は提案できていない。

1.3 研究の目的

以上より、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、先行研究から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^{10,12,13}。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。

そこで、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。予測モデルに用いる個人ごとの特徴には、追跡時点の年齢と、非侵襲的に測定することができる皮膚表面状態の物性値に焦点を当てることとした。皮膚表面状態の物性値には、個人のシワに関する要因の違いやシワの進行の程度の違いが反映されているだけでなく、また、今後の予測モデルの実用化において簡便さと再現のしやすさを期待することが出来る。

予測モデル開発の実施に当たっては、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。

本論文は以下のように構成される。2章では、予測モデル開発に用いられる臨床予測モデルの枠組みに関する概略を述べ、多変量線型混合効果モデルを用いた経年的データの解析に関する既存手法をレビューする。3章ではシワ予測モデル開発のために実施した研究の方法を示す。4章では、シワ予測モデル開発の研究結果について示し、最後に、5章が考察となる。

第2章 シワ予測モデルの開発へのアプローチ

2.1 多変量予測モデル開発のための枠組みの活用

シワ予測モデルの開発および検証に関する研究を実施するにあたり、臨床研究の分野において近年、盛んに研究が行われている多変量予測モデルの枠組みを採用することを試みた^{31,32}。

医療の現場では、医師や患者の意思決定を支援することを目的に予測モデルがしばしば用いられる。例えば、診断予測モデルは、ある患者が特定のアウトカムを有する確率を推定するためのモデルであり、この確率に基づき、検査追加の必要性や、重篤な疾患の可能性の除外などの意思決定が行われる。また、予後予測モデルは、ある患者が将来、特定のイベントを発生する確率を推定するためのモデルであり、この確率に基づき、患者の治療方法や生活習慣への介入方法などの決定が行われる。いずれの予測モデルにおいても、信頼できる確度の高い予測を行うためには、単一の予測因子では不十分なことが示唆されており、個人を対象に測定された複数の予測因子に関する情報に基づくことが必要である³²⁻³⁴。そのため、予測モデル開発には複数の予測因子と予測確率の数式となる多変量予測モデルが有用であることが示唆され、³⁵、臨床分野において多変量予測モデルの開発、検証、更新、実用化が盛んに進められている。

多変量予測モデルの研究は、1) 予後あるいは診断予測因子を見つける研究、2) 外的検証を行わない予測モデル開発研究、3) 外的検証を行う予測モデル開発研究、4) 予測モデルを検証する研究、5) モデルの持つインパクトを測る研究、の5つのカテゴリに分けられる³⁶⁻³⁹。TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis、以下 TRIPOD) 声明は、これらの研究のいずれか一つ以上に該当する研究を対象とし、研究に

関する報告の透明性を高めることを目的に作成された多変量予測モデル研究のため最新のガイドラインである³¹。加えて、これまでの予測モデル研究の報告において総じて指摘されていた方法論的な弱さを考慮し^{40,41}、予測モデルの開発、検証、更新に関する報告の改善を目的とした22のアイテムからなるチェックリストが含まれる(表1)。チェックリストは、予測モデルの開発に関するもの(D)、モデルの検証に関するもの(V)、いずれにも関わるもの(D;V)に分類され、さらに各アイテムは、タイトルと抄録に関するもの(item 1、2)、背景と目的に関するもの(item 3)、方法に関するもの(item 4 から 12)、結果に関するもの(item 13 から 17)、考察に関するもの(item 18 から 20)、そしてその他の情報に関するもの(item 21、22)、から構成されている。臨床研究の分野では、研究の種類ごとにチェックリストが開発され、研究報告時には必要事項を記載したチェックリストを添付すること推奨されている⁴²⁻⁴⁹。

本研究は個人の将来のシワを予測するためのモデル開発と検証を目的としており、多変量予測モデル研究の分類における、2) 外的検証を行わない予測モデル開発研究、及び1) 予後あるいは診断予測因子を見つける研究、に該当する。本研究において、臨床分野における正確な予後予測モデル開発研究に当てはめてシワ予測モデルを検討することは、消費者にとって以下に挙げる点において、非常に利点となると考える。第一に、将来のシワの推定値は、個々の消費者が自分のシワの進行状態について知ることを可能にする。即ち、消費者はシワが深刻になる前に、前もってシワのケアが必要な時期を知ることが出来る。第二に、消費者は将来のシワの進行のリスクとなる自身の状況を理解することで、消費者ごとに、リスクを回避するために適切な行動をとることができる。即ち、自身のシワリスクに合わせたケア方法を選択できるようになる。第三に、個々の消費者ごとのシワの予測は、エビデンスに基づいてパーソナライズされたシワ改善、予防方法の確立を可能にする。即ち、パーソナライズされた手段

は、消費者が予防や改善の方法を継続するための強い動機付けにあることが期待される。

以上の観点から、多変量予測モデル研究の最新のガイドラインである TRIPOD 声明は、本研究の目的である個人の将来のシワを予測するためのモデル開発と検証を実施するにあたり、方法論を充実させ、質の良いかつ透明性の高い研究報告を実施するための最適な指針となることが考えられる。本研究では、シワ予測モデルの開発にあたり TRIPOD 声明で推奨されている予測モデル開発のフレームワークの概略に準拠し、予測モデルの開発ならびに検証を実施し、その報告を行う。同時に、チェックリストを活用し、本研究報告において記載しているアイテムごとの記載頁を明示する（表1）。TRIPOD 声明に準拠する多変量予測モデルに関する研究報告は、化粧品分野における研究においては初めての事例となる。

表1 TRIPOD 声明に含まれるチェックリストアイテムに従ったシワ予測モデル
研究報告

セクション/ トピック	アイ テム		チェックリストアイテム	頁
タイトルと抄録				
タイトル	1	D; V	研究目的が多変量予測モデルの開発 かつ/または検証な のか、対象集団、予測されるアウトカムが分かる。	表 紙
抄録	2	D; V	研究目的、研究デザイン、セッティング、対象者、サ ンプルサイズ、予測因子、アウトカム、統計解析、結 果、結論のサマリーが備わっている。	1
イントロダクション				
背景と目 的	3a	D; V	医学的文脈（診断なのか予後予測なのかを含む）と多 変量予測モデルを開発または検証する意義を既存のモ デルへのリファレンスを含めて説明する。	5
	3b	D; V	研究目的を開発なのか、検証なのか、両方なのか明記 する。	11
方法				
データソ ース	4a	D; V	研究デザインまたはデータソース（例：ランダム化試 験、コホート、レジストリーデータ）、可能であれば開 発と検証のデータセットを分けて記述する。	29
	4b	D; V	組み入れ開始日、終了日、可能であればフォローの終 了期間を含む重要な研究の日付を明記する。	29
対象者	5a	D; V	参加施設の数と場所を含む研究セッティングの重要な 要素を明記する（例：プライマリ・ケア、二次ケア、 一般人口）。	29
	5b	D; V	対象者の組み入れ基準を記述する。	29
	5c	D; V	関連があれば治療の詳細を記述する。	
アウトカ ム	6a	D; V	どうやって、いつ評価されたかを含めて、予測モデル で予測されるアウトカムを明示する。	29
	6b	D; V	予測されるアウトカムの評価に際して、マスク化を行	30

			うために実施した行動について報告する。	
予測因子	7a	D; V	どうやって、いつ評価されたかを含めて、多変量予測モデルの開発または検証に使われたすべての予測因子をはっきりと定義する。	32
	7b	D; V	予測因子の評価に際して、マスク化を行うために実施した行為について報告する。	32
サンプルサイズ	8	D; V	サンプルサイズがどのように決まったか説明する。	29
欠測値	9	D; V	補完方法の詳細を含めて、欠測値がどのように扱われたか記述する（例：コンプリートケース、単一補完法、多重補完法）。	-
統計解析手法	10a	D	予測因子が解析に際してどのように扱われたか記述する。	33
	10b	D	モデルのタイプ、モデルの作成過程（全ての予測因子の選択過程）、内的検証の方法を明記する。	34
	10c	V	検証に際しては、予測結果をどのように計算したか記述する。	34
	10d	D; V	モデルの性能を評価するために使用した全ての指標を明記する、重要であれば複数のモデルを比較する。	34
	10e	V	検証の過程で、もしなされているのであれば、モデルのアップデート（例：再較正）について記述する。	-
リスク群	11	D; V	リスク群が作成されていれば、どのように作成されたか詳細を記述する。	-
開発 vs. 検証	12	V	検証に際しては、開発とセッティング、組み入れ基準、アウトカム、予測因子の違いを明らかにする。	-
結果				
対象者	13a	D; V	対象者のアウトカムの有無と人数、可能であればフォローアップのまとめを含めて研究を通じた対象者の流れを記述する。ダイアグラムが手助けになるだろう。	37
	13b	D; V	予測因子とアウトカムについて欠測がある対象者を含めて、対象者の特徴（基本的な人口統計、臨床的な特徴、可能な予測因子）を記述する。	39
	13c	V	検証に際しては、重要な変数（人口統計、予測因子、	-

			アウトカム)の分布を含めて開発のデータとの比較を提示する。	
モデルの開発	14a	D	それぞれの解析における対象者とアウトカムの数を明示する。	38
	14b	D	もしなされているのであれば、それぞれの予測因子候補とアウトカムの調整抜きの相関を報告する。	41
モデルの仕様	15a	D	個人での予測を可能とする予測モデルの全てを提示する(全ての回帰係数と切片や、任意の時点での基準となる生存率など)	42
	15b	D	予測モデルをどのように使うか説明する。	44
モデルの性能	16	D; V	予測モデルの性能を示す指標を信頼区間とともに報告する。	43
モデルの更新	17	V	もしなされているのであれば、モデルの更新からの結果(モデルの仕様、モデルの性能)を報告する。	-
考察				
限界	18	D; V	研究の限界(サンプルに代表性がないこと、予測因子に対してイベントが少ないこと、欠測値など)について議論する。	57
解釈	19a	V	検証を行う場合、結果を考察する際に、開発データでの性能、およびその他の検証データを言及する。	56
	19b	D; V	目的、限界、似た研究からの結果、他の重要なエビデンスを踏まえて、全ての結果の解釈を提示する。	58
見込み	20	D; V	モデルの潜在的な臨床応用および今後の研究の見込みについて議論する。	58
他の情報				
補足情報	21	D; V	研究プロトコルやウェブ計算機、データセットといった補足情報の利用可能性について情報を提示する。	60
資金源	22	D; V	研究における研究資金源および資金提供者の役割について提示する。	-

2.2 経時的データ解析への線型混合効果モデルの応用

2.2.1 経時的な繰り返しデータが持つ階層構造

人や生物を対象にして得られた観察データの多くは、何らかの階層構造を持つことが多い。例えば、遺伝に関する研究では、子孫が家族の中でグループ化されるといふ自然な階層構造を持ち、同じ親から生まれた子供は、そうでない集団から無作為に選ばれた個人よりも、身体的・精神的な特徴において共通する点を多く持つ可能性が高い。また、例えば、複数の施設による多施設共同試験として行われる多施設共同臨床試験では、施設ごとに試験結果に傾向があり、被験者が登録する施設間差を適切に考慮した統計解析を行うことで、施設内での治療の割り付けの不均衡の調整や検出力の向上などの利点があることが知られている⁵⁰（添付資料、別冊）。このように、多くの観察データに潜在する階層構造は、レベル（階層）の違いによってグループ化された集団で構成されている状態を意味し、例えば、遺伝研究の例では、子孫<家族、多施設共同臨床試験の例では、患者<施設という階層構造を仮定することができる。また、階層構造を考慮する必要があるデータの事例には、同一個体から複数回繰り返し集められた経時的な研究データが該当する。このような場合においては、データ取得の時点もしくは機会<個体、といった階層構造を持つ。一般的に、個体間の変動は、繰り返し取得された同一個体内の変動よりも非常に大きいため、強い階層構造となり、同一個体内の相関を考慮した解析が不可欠であり、経時的な研究のための分析手法が多数開発されてきた⁵¹⁻⁵³。

このような階層構造を持つことが明らかな場合に、データ解析の手法として従来通りの分散分析や回帰分析に当てはめて実施することは以下に挙げる分析上の課題がある。第一に、それぞれの手法で仮定されている個々のデータの独立性は厳密には成り立たない。個々のデータはデータの属するグループ内には、

ある程度の相関を有する可能性が高く、このような級内相関が存在する場合に、標準誤差は過小評価されてしまうことが知られている。第二に、分散分析や回帰分析で得られる各パラメータの平均値には、個々のデータの属するグループの性質と個々のデータに存在する性質の違いが混在してしまい、パラメータの推定結果を用いた個々のデータやグループに関する推測が難しい、そして第三に、グループに属する個々のデータが極端に少ない場合にパラメータの推定誤差が大きくなってしまふ、などといった課題があった。

2.2.2 線型混合効果モデルの概要

線型混合効果モデルはこのようなデータが持つ階層構造を直接モデル化する。そのため、階層線型モデル、マルチレベルモデル、変量係数モデル、潜在変数モデルと呼ばれることもある。線型混合効果モデルは、個々のデータによるばらつきと、データが属する上位レベルのグループの違いによるデータのばらつきを同時に且つ区別して評価することができる。同一グループ内のデータ同士は他のグループのデータと比較した場合、類似している可能性があることを認めた上で、個々のデータの性質の違いとグループの性質の違いが、個々のデータに与える影響の大きさを純粋に評価することができるモデルである⁵⁴。そのため線型混合効果モデルは、医学統計分野において観察対象の時間の経過とともに繰り返し観察される変化や要因の違いによる変化を、個体の違いを考慮して解析する手法として頻繁に用いられている。特に同一対象者から得られた経時的なデータの解析において頻繁に用いられ、書籍や、論文、ソフトウェアの充実した手法の一つとなっている^{51,53,55}。さらに、線型混合効果モデルは、パラメータ推定においても優れた性質を持つ^{52,56,57}。基本的な線型混合効果モデルは、共通の母数に基づいて回帰される項と、データの帰属するグループの違いを表す変量効果の項、さらに誤差項から構成される。その結果、推定される

共通の母数効果となる回帰係数は全てのデータをプールして安定した推定値として計算される。また、変量効果として取り込まれるグループの違いによる効果を予測することが可能であり、標本平均の縮小作用を生み出すことができる。即ち、線型混合効果モデルを用いることにより、母数の共通化と変量効果による標本平均の縮小効果から、階層構造を持つデータセットを対象とする予測モデルの推定精度の改善が期待できる。

線型混合効果モデルは医学統計の分野に限らず、教育分野もしくは社会科学分野にも広く適用されており、実践的な応用が浸透しつつある手法である。本項では、線型混合効果モデルにおいて最も基本的なランダム切片混合効果モデルを事例に挙げながら線型混合効果モデルの基本概念と基本モデルを概説し、最後に本研究のシワ予測モデルへの応用について述べる。

2.2.3 ランダム切片線型混合効果モデル

線型混合効果モデルにおいて、最も基礎的なモデルが切片にのみ変量効果を導入するランダム切片モデルである。次のモデルがしばしば用いられる

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + u_i + e_{ij} \quad (2.1)$$

i 番目($i = 1, \dots, N$)は個人を、 j は個人の観測点($j = 1, \dots, n_i$)を表す。 u_i は変量効果(ランダム効果)を表す確率変数とし、 β_0 と β_1 は全データに共通の固定効果とする。さらに u_i 、 e_{ij} は互いに独立に、正規分布に従うことを仮定する。

$$u_i \sim N(0, \sigma_u^2)$$

$$e_{ij} \sim N(0, \sigma_e^2)$$

$$\text{cov}(u_i, e_{ij}) = 0$$

グループごとの変量効果は、データ全体から計算される母数であるため、グループごとの切片の値の偏差を表す。個人のデータの偏差を表す e_{ij} と u_i は互いに独立である。ランダム切片モデルは、誤差項をグループレベルの変量効果と個人レベルの変量効果の分散成分に分類してモデル化しているため、分散成分分析とも表現される。

さらに上記の式を一般化し、ベクトルを用いて次のように記述する。 i 番目 ($i = 1, \dots, N$) の対象者の観測点 j ($j = 1, \dots, n_i$) の反応を Y_{ij} とし $\mathbf{Y}_i = (Y_{i1}, \dots, Y_{ini})^T$ とベクトル表記する。上付きの T は転置を示す。

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{v}_i + \boldsymbol{\varepsilon}_i \quad (2.2)$$

$\boldsymbol{\beta}$ は未知の $p \times 1$ の固定効果のパラメータベクトル、 \mathbf{X}_i は既知の $n_i \times p$ の固定効果の計画行列、 \mathbf{v}_i は未知の $q \times 1$ の変量効果の確率ベクトル、 \mathbf{Z}_i は既知の $n_i \times q$ の変量効果の計画行列とする。 $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ は $n_i \times 1$ のランダムな誤差ベクトルとし、 $\boldsymbol{\varepsilon}_i = (\varepsilon_{i1}, \dots, \varepsilon_{ini})^T$ とする。 \mathbf{v}_i と $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ は独立に平均ベクトル $\mathbf{0}$ 、分散共分散行列がそれぞれ \mathbf{G} 及び \mathbf{R}_i の多変量正規分布に従うと仮定し、次のように記す。

$$\mathbf{v}_i \sim \text{MVN}(\mathbf{0}, \mathbf{G})$$

$$\boldsymbol{\varepsilon}_i \sim \text{MVN}(\mathbf{0}, \mathbf{R}_i)$$

ここで、 \mathbf{G} は $q \times q$ の正方行列、 \mathbf{R}_i は $n_i \times n_i$ の正方行列で、その対角要素は分散、非対角要素は共分散である。以上の仮定より、 \mathbf{Y}_i の周辺分布は多変量正規分布であり、平均は $\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}$ 、分散共分散行列を \mathbf{V}_i とすると次のように示される。

$$\mathbf{V}_i = \mathbf{Z}_i\mathbf{G}\mathbf{Z}_i^T + \mathbf{R}_i$$

$$\mathbf{Y}_i \sim \text{MVN}(\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}, \mathbf{Z}_i\mathbf{G}\mathbf{Z}_i^T + \mathbf{R}_i)$$

ここで、 \mathbf{V}_i は $n_i \times n_i$ の正方行列である。異なるグループ間は独立であると仮定

する。特にランダム切片モデルにおいては、 \mathbf{Z}_i は全ての成分が1の $n_i \times 1$ の行列となる。また、グループごとに得られる個々のデータの誤差が独立あることを仮定した場合の \mathbf{R}_i は、対角成分が全て1、非対角成分が全て0の $n_i \times n_i$ の正方行列となる。

2.2.4 ランダム切片線型混合効果モデルにおける分散共分散構造

階層構造を持つデータにおいて、変量効果が与えられた元での個々のレベルのデータが独立であることを仮定する場合、条件付き独立という。この仮定のもとで、グループごとの分散 σ_u^2 及び個々のデータレベルの分散 σ_e^2 と、 y_{ij} の分散 σ^2 の間には、次のような関係がある。

$$\sigma^2 = \sigma_u^2 + \sigma_e^2$$

また、同じグループ内のデータ同士の相関係数を級内相関係数と呼び、ランダム切片混合モデルにおいては次のような式で記述される。

$$\frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \sigma_e^2}$$

σ_u^2 は個体間分散、 σ_e^2 は個体内分散ともいう。級内相関係数は、モデルの誤差変動全体の中でグループの違いが原因で生じる誤差変動の割合であることから、グループの重要性、あるいは効果の程度を把握することが可能となる⁵⁸。

次に、計算を簡単にするためベクトル表現された \mathbf{Y}_i の分散共分散行列 $\mathbf{V}_i = \mathbf{Z}_i \mathbf{G} \mathbf{Z}_i^T + \mathbf{R}_i$ は、変量効果に関する $\mathbf{Z}_i \mathbf{G} \mathbf{Z}_i^T$ とモデルの誤差 \mathbf{R}_i の仮定によってモデル化される。 \mathbf{R}_i に対して頻繁に用いられる分散共分散の構造には、独立等分散、無構造、compound symmetryなどが、挙げられる⁵⁵。特に、独立等分散を仮定する場合は、変量効果と組み合わせることで、変量効果に関する $\mathbf{Z}_i \mathbf{G} \mathbf{Z}_i^T$ でグルー

プ内の相関を考慮し、その際のランダム切片モデルの \mathbf{Y}_i の分散共分散行列 \mathbf{V}_i は、以下のようになる

$$\mathbf{V}_i = \mathbf{Z}_i \mathbf{G} \mathbf{Z}_i^T + \mathbf{R}_i$$

$$\begin{aligned} \mathbf{V}_i &= \begin{pmatrix} 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix} \sigma_u^2 (1 \cdots 1) + \sigma_e^2 \begin{pmatrix} 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 1 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} \sigma_u^2 + \sigma_e^2 & \cdots & \sigma_u^2 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_u^2 & \cdots & \sigma_u^2 + \sigma_e^2 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

ここで、 $\rho = \sigma_u^2 / \sigma_e^2$ とおくと、

$$\mathbf{V}_i(\rho) = \begin{pmatrix} \sigma_e^2(1 + \rho) & \cdots & \rho\sigma_e^2 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho\sigma_e^2 & \cdots & \sigma_e^2(1 + \rho) \end{pmatrix}$$

と書くことができる。

2.2.5 線型混合効果モデルにおける固定効果の推定

線型混合モデルにおける推定には尤度に基づく方法を用いることが多い。階層構造を持つデータにおいては、グループの異なるデータは独立と仮定できる一方で、同一グループ内のデータは独立ではない。線型混合効果モデルでは、同一グループの目的変数 \mathbf{Y}_i の周辺分布は平均 $\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}$ 、分散共分散行列 \mathbf{V}_i の多変量正規分布となるため、その確率密度関数は以下のようになる。

$$f(\mathbf{Y}_1, \dots, \mathbf{Y}_N) = \prod_{i=1}^N (2\pi)^{-\frac{n_i}{2}} |\mathbf{V}_i|^{-\frac{1}{2}} \exp \left\{ -\frac{(\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta})^T \mathbf{V}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta})}{2} \right\}$$

但し、 $|\mathbf{V}_i|$ は行列 \mathbf{V}_i の行列式である。最尤法 (maximum likelihood method : 以下 ML) は、確率密度関数をデータが与えられた下で未知パラメータ (平均、分

散) の尤度関数としてとらえ、以下で表される対数尤度関数を最大とする未知パラメータを推定する。

$$l_{ML} = -\frac{K}{2} \log(2\pi) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \log |\mathbf{V}_i| - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta})^T \mathbf{V}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta})$$

但し、ここで K はデータの総数を指す。分散成分の値が既知の場合、固定効果 $\boldsymbol{\beta}$ は次式で推定される。

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = \left\{ \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_i^T \mathbf{V}_i^{-1} \mathbf{X}_i \right\}^{-1} \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_i^T \mathbf{V}_i^{-1} \mathbf{Y}_i \quad (2.3)$$

対数尤度関数の $\boldsymbol{\beta}$ を(2.3)で置き換えて、分散共分散パラメータの最尤推定値を求める。さらに、推定された分散共分散パラメータを以下の式に代入することで、 $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ が得られる。

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = \left\{ \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_i^T \hat{\mathbf{V}}_i^{-1} \mathbf{X}_i \right\}^{-1} \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_i^T \hat{\mathbf{V}}_i^{-1} \mathbf{Y}_i \quad (2.4)$$

また、分散成分の推定において不偏に近くなるように自由度が調整されている点において優れていると示唆されている制限付き最尤法 (restricted maximum likelihood method : 以下 REML) は $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ の推定において最尤法と並んで代表的な方法の一つである。REML の対数尤度関数は以下に与えられる。

$$l_{REML} = -\frac{K-P}{2} \log(2\pi) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \log |\mathbf{V}_i| - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \log |\mathbf{X}_i^T \mathbf{V}_i^{-1} \mathbf{X}_i| - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i \hat{\boldsymbol{\beta}})^T \mathbf{V}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i \hat{\boldsymbol{\beta}})$$

ただし、 P は固定効果 $\boldsymbol{\beta}$ のパラメータ数を、 $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ には式(2.3)を代入する。

2.2.6 ランダム切片モデルの変量効果の予測

変量効果を含む線型混合効果モデル (2.2) の \mathbf{Y}_i と \mathbf{v}_i の同時分布は次の共分散行列をもつ多変量正規分布となる。

$$\begin{pmatrix} \mathbf{Y}_i \\ \mathbf{v}_i \end{pmatrix} \sim MVN \left(\begin{pmatrix} \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} \\ \mathbf{0} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \mathbf{Z}_i \mathbf{G} \mathbf{Z}_i^T + \mathbf{R}_i & \mathbf{Z}_i \mathbf{G} \\ \mathbf{G} \mathbf{Z}_i^T & \mathbf{G} \end{pmatrix} \right)$$

これにより、観測値 \mathbf{Y}_i が与えられたときの変量効果 \mathbf{v}_i の条件付期待値は次のようになる。

$$\mathbf{E}(\mathbf{v}_i | \mathbf{Y}_i) = \mathbf{G} \mathbf{Z}_i^T \mathbf{V}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta}) \quad (2.5)$$

分散共分散パラメータが既知である場合、 $\mathbf{E}(\mathbf{v}_i | \mathbf{Y}_i)$ は最良線形不偏予測子 (best linear unbiased predictor : BLUP) と呼ばれる。 \mathbf{v}_i は確率ベクトルであるため推定ではなく予測という言い方が一般的である。また、最良とは線形不偏推定量及び予測子において最小誤差分散を持つことを指す。分散共分散パラメータが未知の場合において、それぞれの分散比を観測値から得られる最尤推定値や制限付き最尤推定値を用いて式 (2.4) に置き換えることで予測される $\hat{\mathbf{v}}_i = \hat{\mathbf{G}} \mathbf{Z}_i^T \hat{\mathbf{V}}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i \hat{\boldsymbol{\beta}})$ を経験 BLUP (empirical BLUP : EBLUP) と呼ぶ。これは経験ベイズ法にもとづく推定である⁵⁹。

線型混合効果モデルの枠組みで導かれる BLUP は、階層構造を持つデータのグループ間の差を予測し、その結果、グループごとの安定した推定値を与えるだけでなく、モデル全体の推定精度を高めることが示唆されている。ここでは、ランダム切片モデル(2.1)を対象にした場合の具体的な BLUP とその性質を検証する。式 (2.1) が与えられた場合の変量効果 u_i の条件付期待値は次のようになる。ここでは分散成分の比を $\rho = \sigma_u^2 / \sigma_e^2$ と置く。

$$E(u_i | y_i) = \frac{\rho n_i}{1 + \rho n_i} (\bar{y}_i - \bar{x}_i' \hat{\beta})$$

ただし、 \bar{y}_i は、グループごとに観測される y_i の算術平均、 \bar{x}_i はグループごとに観測される算術平均を示す。さらに、変量効果 u_{0j} を用いてグループごとの予測値 \hat{y}_i の BLUP は以下のように与えられる。

$$\hat{y}_i = \bar{x}_i' \hat{\beta} + \frac{\rho n_i}{1 + \rho n_i} (\bar{y}_i - \bar{x}_i' \hat{\beta})$$

変形すると、

$$\hat{y}_i = \frac{\rho n_i}{1 + \rho n_i} \bar{y}_i + \frac{1}{1 + \rho n_i} \bar{x}_i' \hat{\beta}$$

となる。各グループの予測値 \hat{y}_i は、 \bar{y}_i と $\bar{x}_i' \hat{\beta}$ の加重平均になっている。 \bar{y}_i はグループごとに直接観測された平均値であるので、グループごとの特徴を強く反映する。しかしながら、グループにおいて観測される n_i が小さいときは、予測誤差が大きくなることが懸念される。 $\bar{x}_i' \hat{\beta}$ は全データに基づき構成されており、各グループの特徴は \bar{y}_i 程強く反映されないと考えられるが、全てのデータを用いて推定される母数である β に依存するため、安定した推定が可能になる。このような BLUP の性質は、線型混合効果モデルにおいて各グループの n_i が小さい場合や、級内相関が小さい場合においては、各グループの予測値を縮小させる効果を持つ。また、母数効果はグループに依存せず共通であることから、データをプーリングする作用が働く。その結果、安定したモデル全体の推定を可能とし、モデルの推定精度を高める。

2.2.7 シワ予測モデル開発への線型混合効果モデルの適用

以上より、階層構造を持つデータにおいて、線型混合効果モデルを用いることで、観測されたデータの帰属するグループの違いを適切にモデルに取り込み、同時に、グループ間の違いを級内相関の大きさやグループ内のデータ数に応じて定量的に評価することで、各グループの影響を考慮したモデルによる推定が可能となる。その結果、線型混合効果モデルは将来予測や推論に適した信頼性の高い予測値が得られる。

本研究の目的は中年女性の長期に渡る追跡研究から得られる経年的な繰り返しデータを用いて、個人の将来のシワ状態を精確に予測することである。第1項で記述したように、シワの進行やその要因は個体の違いによる差が非常に大きい。また、同一個体から得られるデータ同士は、異なる個体から得られるデータと比較して相関を持つことは明らかである。即ち、異なる個体間の差を無視した母数効果のみからなる回帰モデルの予測モデルでは十分な予測精度を確保することは難しいことが懸念される。さらに、追跡研究では研究参加者の脱落や欠測などによる欠測データを避けることは難しい。そこで、本研究では、線型混合効果モデルをシワ予測モデルに適用することで、観測されない個体間差をモデルに取り込み、個体のシワ状態の進行の違いを定量的に評価することで、信頼性の高いシワ予測モデルの開発を試みた。また、最尤法に基づく手法を用いてパラメータ推定を行う線型混合効果モデルは、一定の仮定の下では欠測値によるバイアスの無い推定値が得られる⁶⁰。加えて、将来のシワを予測するための予測因子の候補には、単一ではなく複数の因子をもちいることでより高い予測精度を期待できることから、開発するモデルには多変量線型混合効果モデルを採用した。

第3章 シワ予測モデル開発のための研究方法

3.1 研究参加者

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。研究対象者は株式会社コーセー（東京都、日本）に勤務する女性社員を対象とし、皮膚状態の評価は毎年11月に株式会社コーセー研究棟（東京都、日本）にて実施した。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名の女性社員のデータを対象とした。研究に参加した全ての対象者は、株式会社コーセーにおいて開催された倫理委員会により承認されたヘルシンキ条約に基づき作成された研究参加同意書に同意した。

3.2 シワ状態の評価方法と皮膚表面状態の測定方法

シワ状態を含む皮膚表面状態の評価に際しては、全ての対象者は市販されている同一の洗顔料（ソフティモ、コーセーコスメポート）を用いて洗顔し、皮膚表面のメイクアップ料や皮脂、汗などを完全に除去した。洗顔後、室温20°Cから22°C、湿度50±5%、に制御された環境試験室にして30分間安静にし、皮膚状態を馴化した。

対象者のシワの評価は訓練を受けた3人の専門評価者により、目視評価を実施した。シワの評価部位は、日本化粧品学会が公式に定めたガイドラインに従い右目尻を対象に⁶、ガイドラインに明示されているシワグレード標準表（図2）を参考にシワグレード0から7までを0.25刻みに評価した。また、各評価時のシワ状態はVISIA-Evolution（Canfield Scientific Inc., Fairfield, 123 USA）を

用いてデジタル画像と記録した。

対象者の皮膚表面状態を評価するため、角層水分量、経皮水分蒸散量、皮脂量、皮膚色に関する機器評価を以下の機器と測定方法を採用して実施した。角層水分量は、皮膚が保持する水分量を示し、一般的に皮膚表面の乾燥もしくは湿潤の程度を判断するために用いられる測定値となる。本研究では右顔の頬上部を SKICON-200EX (IBS Co, Ltd., Tokyo, Japan)を用いて測定した⁶¹。続いて経皮水分蒸散量（以降 TEWL と略す）を評価した。TEWL は広く皮膚のバリア機能の指標として用いられており、本研究では角層水分量と同部位を Vapometer (Delfin Technologies, Ltd., Kuopio, Finland)を用いて測定した⁶¹。続いて、顔面の皮脂量を測定するため、額中央部の皮脂量を Sebumeter (Courage + Khazaka electronic GmbH, 128 Köln, Germany)を用いて測定した。最後に、右頬上部の皮膚色を分光測色計 Spectrophotometer CM-700d (Konica Minolta, Tokyo, Japan)を用いて皮膚色の色相表現の一つである、L*値、a*値、b*値を測定した。それぞれの測定値は、L*値は皮膚色の明るさの指標に、a*値は皮膚色の赤みもしくは炎症の指標に、b*値は皮膚色の黄みの指標として用いられる⁶²。



図2 シワグレード標準

3.3 シワ予測モデルのアウトカムの決定

本研究の主要な目的は、経年的に取得した 20 歳から 60 歳までの日本人女性を対象に、シワのグレードを予測するモデルを開発することである。始めに、観察されたすべてのデータを用いて、シワのグレードの分布並びに、年齢とシワグレードの関係をプロットし視覚的に検討した結果、シワグレードの分布が正規分布に従い、また年齢とシワグレード間には、比較的強い線形関係があることを確認した。そこで、観察されたシワグレードは評価値をそのまま連続変数のアウトカムとして扱い、またシワグレードの予測には線型のモデルが候補となると示唆された。

3.4 シワ予測モデルの予測因子の定義

予測モデル開発にあたり、シワ状態の予測因子の候補には各測定時点の年齢に加え、角層水分量、経皮水分蒸散量、皮脂量、皮膚色の明るさ L^* 値、赤み a^* 値、黄み b^* 値の機器測定値を選択した。また、試験期間中の観測された各機器の個人ごとの平均値は、対象者間の生まれ持った皮膚状態の違いを示す個人に特有の値として有用であると仮定した。そこで、各機器測定値の平均値を予測因子の候補として扱うこととした。予測因子の候補の選定においては、先行研究を参考に、シワとの関連が示唆されている皮膚の乾燥状態³⁰を検証できる項目として角層水分量と皮脂量を、また、光老化に大きく関与する²³皮膚色の測定項目として皮膚色の明るさ、赤み、黄みを対象とした。また、本研究では、シワとの関連性が示唆されている皮膚表面の pH^{30} に代わる指標として、 pH と同様に皮膚の健全性を把握するための機能指標として解釈でき、皮膚科学領域で広く使用されてきた水分蒸散量を候補予測因子とした。最後に、皮脂量の分

布は分散の大きさを考慮し、予測モデル開発時には自然対数に変換して用いることとした。最終的なモデルの予測候補因子の一覧を表2に示す。

表2 シワ状態の予測因子

Predictors	Procedure	Interpretation
Age	Age for each study participant for each year	Value at the time
SC ^{†1} hydration	Value for each year (2011-2017)	Value at the time
	Means value during the study period	Specific value for each individual
TEWL ^{†2}	Value in each year (2011-2017)	Value at the time
	Means value during the study period	Specific value for each individual
Ln ^{†3} (sebum volume)	Value in each year (2011-2017 except 2015)	Value at the time
	Means value during the study period	Specific value for each individual
Skin color L*	Value in each year (2011-2016)	Value at the time
	Means value during the study period	Specific value for each individual
Skin color a*	Value in each year (2011-2016)	Value at the time
	Means value during the study period	Specific value for each individual
Skin color b*	Value in each year (2011-2016)	Value at the time
	Means value during the study period	Specific value for each individual

†1 Stratum corneum

†2 Trans epidermal water loss

†3 Natural logarithmic transformation

3.5 シワ予測モデル開発のための統計解析手法

シワ予測モデルの開発に用いるデータは、同一対象者から経年的に繰り返し取得していることを考慮し、第2節で述べた階層構造を適切に処理することが出来る線型混合効果モデルを用いることを本研究の指針とした。線型混合効果モデルは経年的データにおける測定できない個人間の差を変量効果としてモデルに取り込み、表現することができるだけでなく、同時に取得データに認められる欠損値を柔軟に扱うことができる。また、パラメータ推定においては、母数の共通化と変量効果による標本平均の縮小効果から、経年的なデータセットを対象とする予測モデルの推定精度の改善が期待できる。そこで、本研究では、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することとした。予測モデル開発にあたっての予測因子の選択は、モデルの生成の過程において全ての変数間の関連を検討することができる backward stepwise法⁶³を用い、すべての候補予測変数を含むモデルから検証を実施した。また、変数間の交互作用を考慮し、候補予測変数に対し、網羅的に2次の交互作用項を変数として加えた。変数の組み合わせの比較には赤池情報量規準(AIC)を用い、AICが最も小さくなる組み合わせを最良のモデルとして採用した。最後に予測因子を用いて感度分析を行い、シワのリスク因子に関する分析を実施した。すべての分析は、Rバージョン3.5.2の統計ソフトウェアを用いて行い、予測モデル開発には、Rパッケージ [lme4](#)⁶⁴を使用した。

3.6 シワ予測モデルの性能評価指標の選択

最終モデルの性能は、以下に示す四つの指標である説明分散比、二乗平均平方根誤差、校正勾配、校正切片を用いて評価した。これらの指標は2020年に

Archer ら⁶⁵、2019 年に Hudda ら⁶⁶により、連続変数をアウトカムとする際の予測モデル開発の性能評価を統合的に評価できる指標として提案されている。

- 説明分散比（以下 R^2 ）：観測されるシワグレードの分散に対する予測因子によって説明されるシワグレードの分散の割合

$$R_{val}^2 = 1 - \left(\frac{\text{var}(Y_i - Y_{PREDi})}{\text{var}(Y_i)} \right).$$

- 二乗平均平方根誤差（以下RMSE）：予測されるシワグレードと観測されるシワグレードの差分の平均
- 較正勾配（以下Calibration slope）：シワグレードの予測値と観測値に基づく回帰直線の傾き、理想的な傾きは1となる
- 較正切片（以下Calibration – in – the – large）：シワグレードの予測値と観測値に基づく回帰直線切片、理想的な切片は0となる

加えて、全参加者のデータを用いて、予測されたシワグレードと観察されたシワグレードを対象にキャリブレーションプロットを作成し視覚的に評価した⁶⁷。

3.7 シワ予測モデルの内部検証方法

本研究では観測対象者数が48人と少数であること、類似したデータセットの取得が困難であることから、モデル検証の方法として全てのデータを用いた内部検証法を採用した。内部検証の方法として、Archer ら⁶⁵が提案したモデルの

性能指標を用いた過剰適合の程度を定量的に評価した。予測モデルの過剰適合の程度は、Harrell のブートストラップ・バイアス調整法^{63,68}を用いて全データを対象に評価した。調整法の具体的な方法として始めに、観測値のデータセットを用いて 1,000 回のブートストラップリサンプリングを行った。次に、1,000 個のブートストラップサンプルに対して予測モデル開発を繰り返し、1,000 個の予測モデルに対する性能指標を算出した。過剰適合の程度の推定値は、1,000 個のブートストラップサンプルから得られた性能指標の計算値と、元の観測されたデータセットの性能評価指標の計算値との差から求めた。前項で記載した指標のうち、説明分散比、較正勾配、較正切片を用いて過剰適合の程度を評価した。

3.8 新しいデータを用いたシワ予測モデルの検証

シワ予測モデルの検証のために、研究参加者を継続して追跡し、研究期間から 1 年後の 2018 年の目尻シワの目視評価データを収集した。開発したシワ予測モデルに各参加者の研究参加 1 回目時点に測定した皮膚状態をベースラインとして用いることで、2018 年時点のシワを予測した。次に、本研究対象外となった 2014 年以降にシワ状態の評価及び、皮膚表面状態の評価研究に 1 度以上参加した株式会社コーセー所属の女性社員を対象に、シワ予測モデルを適用し、シワ状態を予測した。予測には実践的な利用場面を考慮し、皮膚表面状態の各参加者の 1 回目の測定値をベースラインとして用いた。

それぞれの新しいデータに対する性能評価には、説明分散並びに二乗平均平方誤差を算出し、同時にキャリブレーションプロットを作成し、視覚的な精度検証を実施した。

第4章 シワ予測モデル開発に関する研究結果

4.1 研究参加者

研究期間中の参加者の平均年齢は、研究開始時の 38.64 歳（95%信頼区間（以降 CI）, 35.47-41.81）から、最終評価時の 44.24 歳（95%CI, 41.47-47.34）であった。各測定年のシワのグレードと皮膚表面状態の機器測定値の平均を表 3 に示した。次に、試験期間中の参加者ごとのシワのグレードと年齢をプロットしたところ、比較的強い線形関係（相関係数、0.775（95%CI, 0.726-0.816））が見られ、多くの参加者がシワグレードは年齢とともに増加していることを確認した（図 3）。同様に、記録したデジタル画像においても、加齢に伴うシワの変化を目視で確認することができ、代表的な観察結果として、24 歳から 30 歳までの参加者及び、52 歳から 58 歳までの参加者の 3 年ごとの目尻のシワの変化の様子を示した（図 4）。さらに、参加者ごとの、皮膚状態の測定値の経年的な変化（図 5）と、シワグレードと皮膚状態の測定値（図 6）との関係性をプロットした。その結果、皮膚状態の機器測定値は加齢に伴う、参加者に共通する顕著な変化は認められず、同時に、シワグレードと機器測定値間においても、共通する変化は認められなかった。一方で、シワグレードを含めた全ての皮膚状態の測定値において、経年変化には大きな個人間差があることが示唆された。

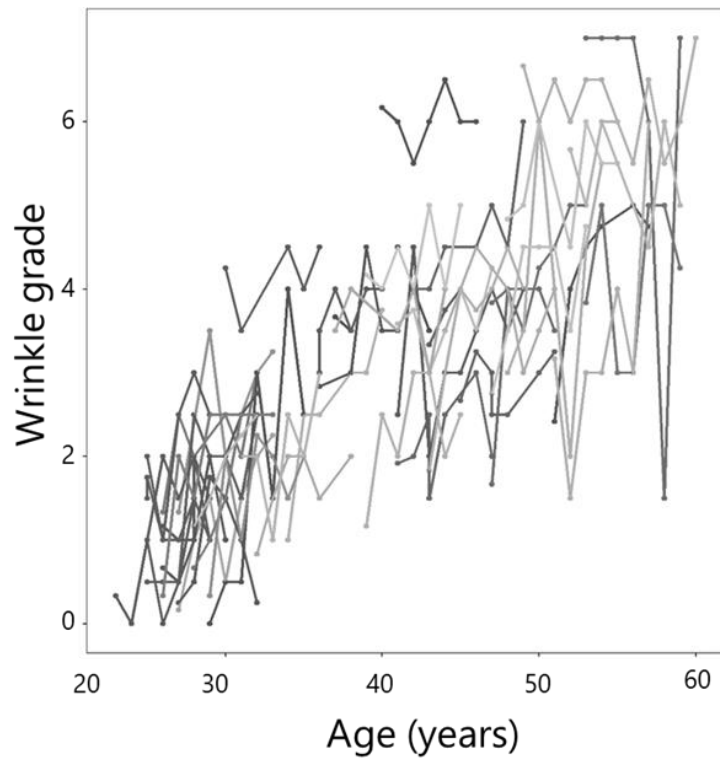


図3 個人ごとの年齢とシワのプロット

表 3 研究期間中の参加者の推移

	2011 (n=39)	2012 (n=42)	2013 (n=47)	2014 (n=46)	2015 (n=47)	2016 (n=43)	2017 (n=41)
Age	38.64 (35.47-41.81)	39.10 (36.04-42.14)	38.94 (35.99-41.88)	40.04 (37.00-43.09)	40.53 (37.60-43.46)	42.56 (39.47-45.65)	44.24 (41.14-47.34)
Wrinkle grade	2.65 (2.01-3.29)	2.96 (2.42-3.51)	3.10 (2.58-3.61)	3.16 (2.70-3.62)	3.22 (2.75-3.69)	3.38 (2.94-3.82)	3.79 (3.27-4.31)
SC [†] hydration	259.22 (233.84-284.62)	259.19 (234.63-283.74)	258.89 (233.35-284.42)	249.75 (223.29-276.22)	145.12 (125.00-165.24)	248.83 (215.09-282.58)	288.36 (234.55-342.16)
TEWL	14.67 (13.50-15.83)	16.88 (15.11-18.65)	19.27 (17.75-20.79)	18.22 (16.83-19.62)	17.01 (15.43-18.60)	17.44 (16.42-18.46)	14.51 (13.50-15.53)
Ln [‡] (sebum)	3.57 (3.33-3.81)	3.18 (2.96-3.39)	1.12 (0.79-1.47)	3.39 (3.16-3.63)	Not available	3.37 (3.13-3.61)	3.20 (2.86-3.54)
Skin color L*	65.86 (65.11-66.60)	64.89 (64.02-65.73)	64.51 (63.74-65.27)	64.55 (63.71-65.40)	64.76 (63.97-65.54)	64.88 (64.07-65.70)	Not available
Skin color a*	6.72 (6.37-7.06)	6.89 (6.42-7.35)	7.34 (6.90-7.78)	7.14 (6.64-7.65)	6.34 (5.87-6.80)	6.58 (6.02-7.14)	Not available
Skin color b*	16.89 (16.32-17.47)	16.56 (15.95-17.17)	16.62 (16.04-17.20)	16.8 (16.15-17.39)	16.7 (16.06-17.30)	16.73 (16.04-17.41)	Not available

Data are presented as means (95% confidence interval)

†1 Stratum corneum †2 Trans epidermal water loss †3 Natural logarithmic transformation

Data was missing for some study participants

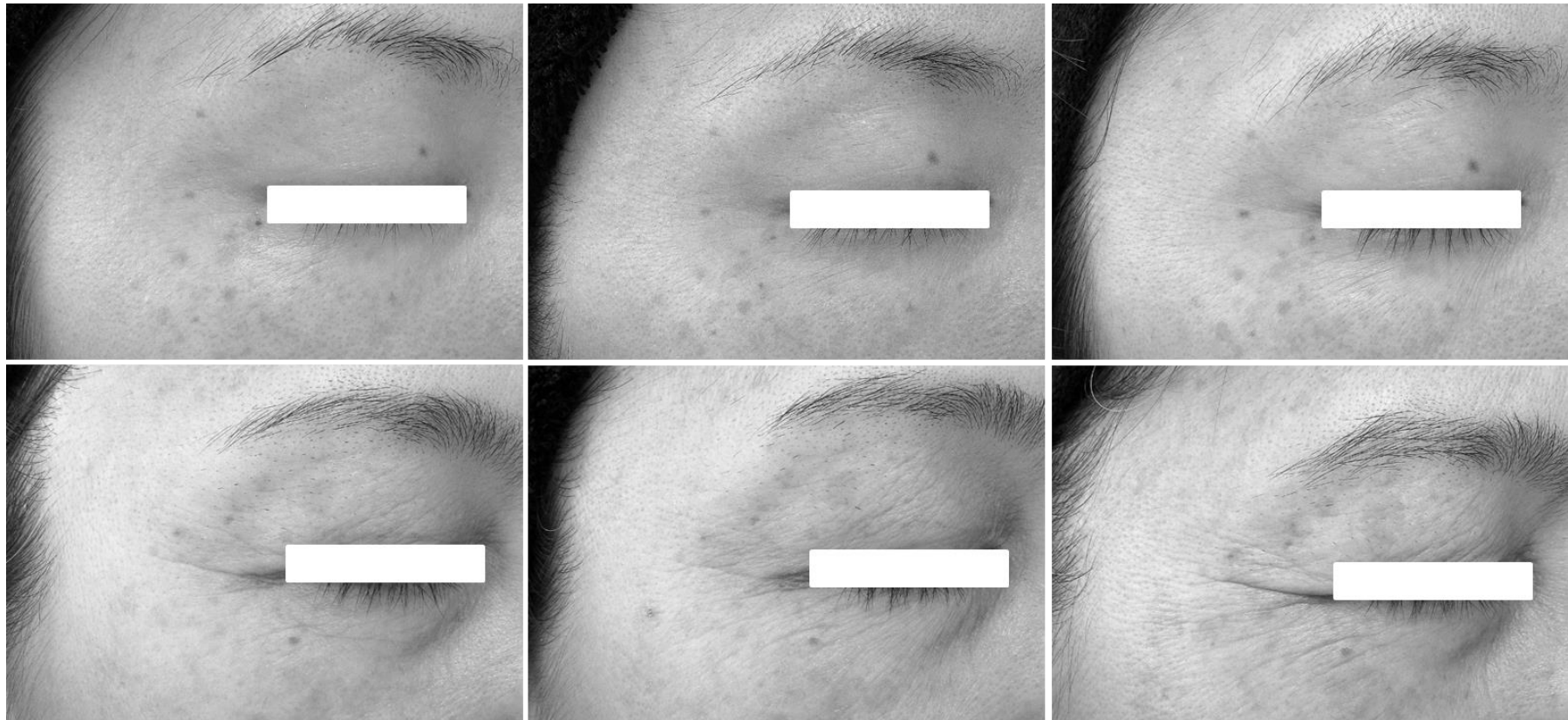


図4 研究参加者の7年間のシワ状態の3年ごとの観察結果

上：24歳、27歳、30歳時点のシワの状態、下：52歳、55歳、58歳時点のシワの状態

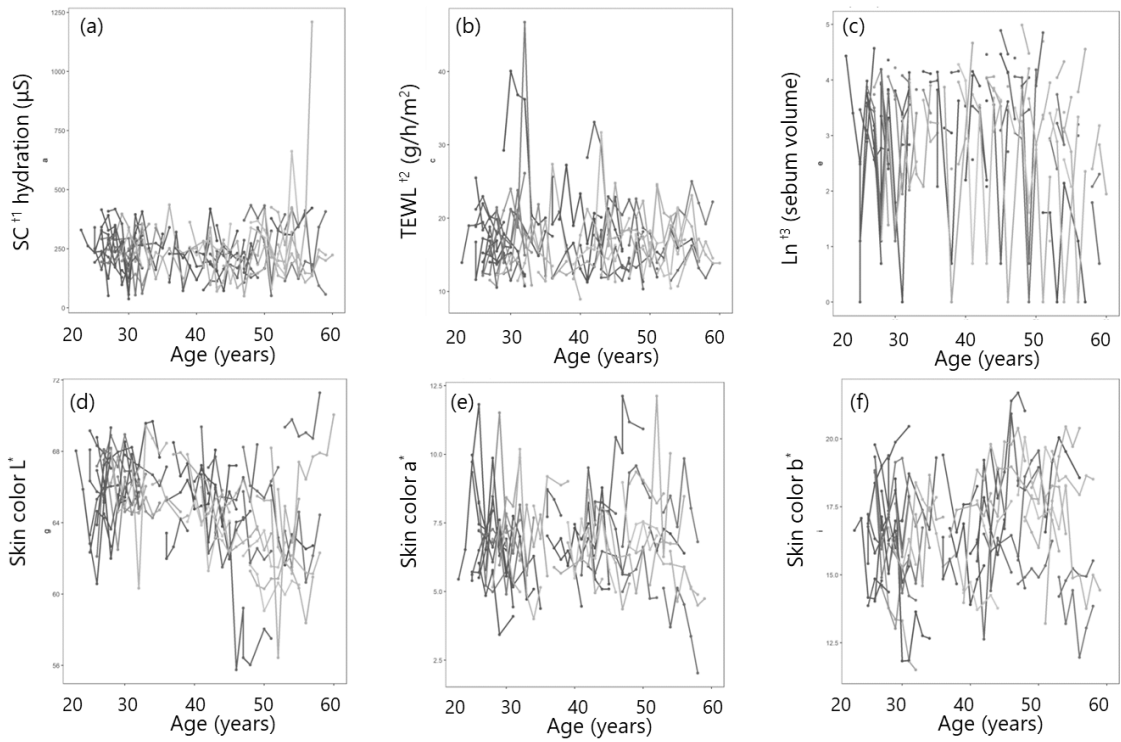


図5 個人ごとの年齢と各機器測定の関係

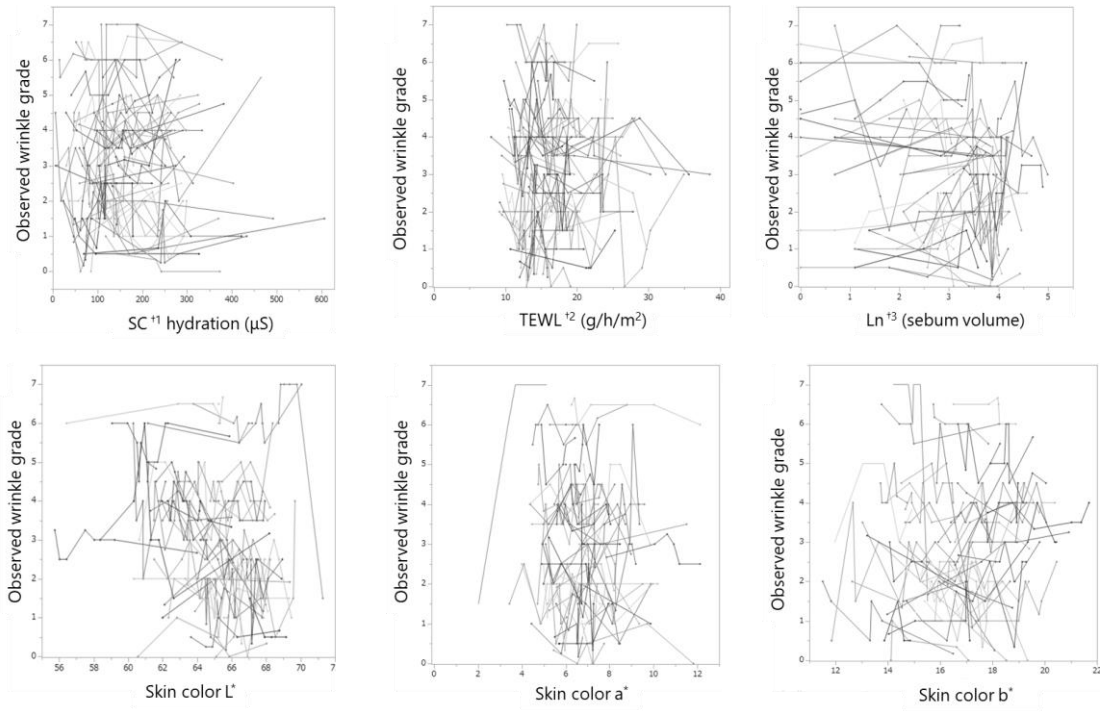


図6 個人ごとの機器測定値とシワグレードの関係

† 1 Stratum corneum † 2 Trans epidermal water loss † 3 Natural logarithmic transformation

4.2 シワ予測モデルの開発と性能評価結果

シワ予測モデルの開発は、切片に変量効果を導入した線形混合効果モデルを用いて実施した。フルモデル (AIC criterion : 1607) から始め、AIC が最小となった最終のシワ予測モデル (AIC criterion : 586) の予測因子には、年齢、各年の皮脂量、各年の皮膚色 a*値、観察期間中の皮膚色 L*値の平均値、および皮脂量と皮膚色 a*値の交互作用項が選択された (表 4)。続いて、最終モデルの予測精度を評価した結果、 $R^2 = 87.92$ (95% CI, 85.16-90.68), $RMSE = 0.517$ (95% CI, 0.382-0.661) と良好な予測精度が得られた。また、予測モデルの適合性は Calibration slope=1.01, Calibration-in-the-large=0.04、と良好であり、キャリブレーションプロットからも良好なモデルであることを目視においても示唆された (図 7)

表 4 予測モデルの係数

Variable	β coefficient	95% CI	p value
Age	0.1469	0.1230 – 0.1705	<0.001
Ln [†] (sebum volume)	0.7540	0.2268 – 1.2812	0.0056
Skin color a*	0.3270	0.083 – 0.5710	0.0094
Means [‡] [Skin color L*]	0.1654	0.049 – 0.2814	0.0070
Interaction Ln(sebum volume)×Skin color a*	-0.1044	-0.1795 – -0.0294	0.0070

wrinkle grade was the outcome of the model.

[†] natural logarithmic transformation [‡] Average skin color for all measurement periods

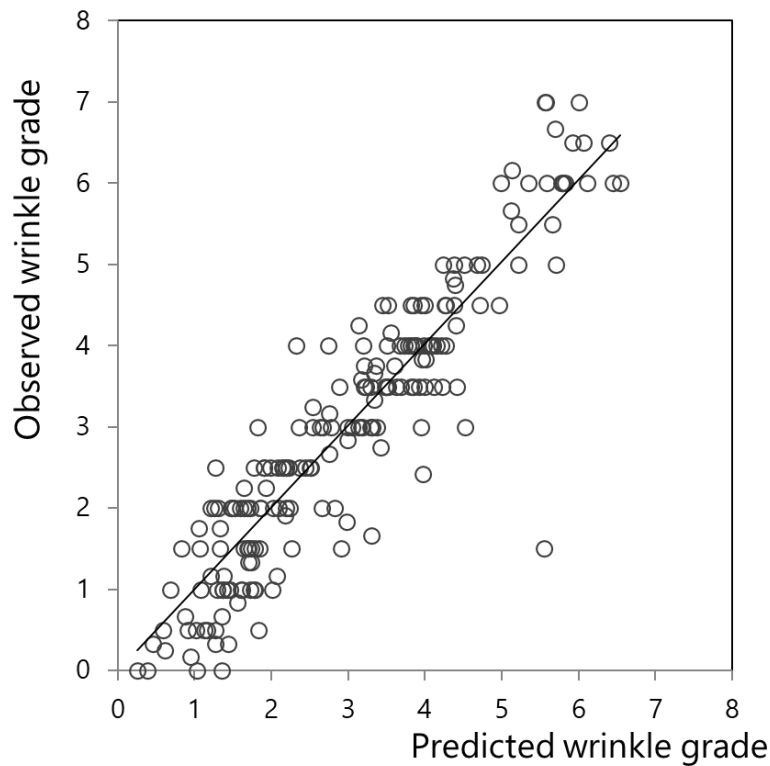


図7 キャリブレーションプロットによるシワ予測モデルの評価

4.3 シワ予測モデルの内部検証結果

予測精度指標の楽観的バイアスを定量的に評価するために、ブートストラップ・バイアス調整法⁶⁸を用いて内部検証を行った。その結果、内部検証によって推定された過剰適合の程度はいずれの指標値においても小さく、開発したモデルの過剰適合はほとんど認められなかった。また、いずれの指標を用いて算出されるブートストラップ法によるシュリンケージファクターは、説明分散比に対して算出すると 0.888、較正スロープに対して算出すると 0.999、較正切片に対し算出すると 0.997、とどの指標を用いた場合においても 1 に近い値となることが確認された。

表 5 最終モデルの過剰適合の評価結果

Measure	Apparent performance	Average optimism	Optimism corrected
R ² 95%CI	87.92 (85.16-90.68)	0.11	84.63
Calibration slope 95%CI	1.01 (0.93-1.09)	0.000	1.01 (0.92-1.10)
Calibration in-the-large 95%CI	0.04 (0.03-.05)	0.003	0.04 (0.03-0.05)

4.4 シワ予測モデルの特性

数式 1 に、22 歳から 60 歳までの日本人女性を対象に、開発したシワのグレードの予測モデルを示す。本研究では、シワグレードと各予測因子の影響度に関する解釈を容易にするため、すべての予測因子とシワグレードとの間には一次線形の関係性で評価することを目的とした。最終的な予測モデルの回帰係数は、年齢が 1 歳上がるごとにシワの程度が 0.147 (95% CI, 0.123-0.171) ずつ増加し、個人の平均皮膚色 L*値が高いほど、すなわち皮膚の色が明るいほどシワの程度が高いことを示していた。さらに、皮脂量と皮膚色 a*値の 1 歳加齢するごとの係数は 0.754 (95% CI, 0.227-1.281)、0.327 (95% CI, 0.08-0.571) であり、皮脂量と皮膚色の a*値が増加すると、即ち、皮脂が多く、皮膚の色の赤みが強いと、より高いシワのグレードを予測した。一方で、皮脂量と皮膚色 a*値の間の乗算項として交互作用項が含まれており、その推定係数は -0.104 (95% CI, -0.180--0.030) であったため、皮脂の多さと皮膚色の赤みの強さが一貫してシワグレー

ドを上げる要因であるとは断言することはできないと考える。本研究で開発したシワ予測モデルは、年齢、皮膚色 L^* 値、皮脂量、皮膚色 a^* 値が個人の目尻のシワグレードを予測する重要な因子であることを明示し、さらに皮膚色が明るいことは加齢と同様に、個人のシワに対しリスクとなることが示唆された。

次に、予測モデルにおける変量効果の個人間差に関して検証を行った。個人レベルの変量効果の標準偏差は 0.4847 (95%CI, 0.2258-0.7437)、モデル全体の残差の標準偏差は 0.5455 (95%CI, 0.4400-0.6942) となり、用いたデータセットは個人間のばらつきが大きいことが推定された。また、級内相関を計算すると 0.4705 と大きく、変量効果を仮定しない通常モデルでは十分に予測精度が出なかったことが示唆された。さらに各個人において推定された変量効果の最良線形予測因子を視覚的に比較するため、フォレストプロットを作成した。(図 8)。その結果、予測された EBLUP は参加者ごとに大きく異なることが観察され、予測値からは、予測因子としてモデルに取り入れた皮膚状態の違いを補正した際の、個人ごとのシワに対する測定されていないリスクの差異が示唆された。即ち、個人のシワリスクの違いは本研究で観測した皮膚表面状態の他にも潜在する可能性が示唆され、変量効果の EBLUP はシワリスクの個人間差を把握することが出来る有用な指標の一つとなることが示唆された。

数式 1 最終シワ予測モデル

$$\begin{aligned}
 & \text{Wrinkle grade}_i \\
 &= 0.1469 \times \text{age}_i + 0.7540 \times \text{Ln}(\text{sebum volume}_i) + 0.3270 \times \text{skin color } a_i^* \\
 &+ 0.1654 \times \text{Means}[\text{skin color } L_i^*] - 0.1044 \times [\text{Ln}(\text{sebum}_i) \times \text{skin color } a_i^*] \\
 &- 15.90 + b_{0,i} \\
 &b_{0,i} \sim N(0, 0.4847)
 \end{aligned}$$

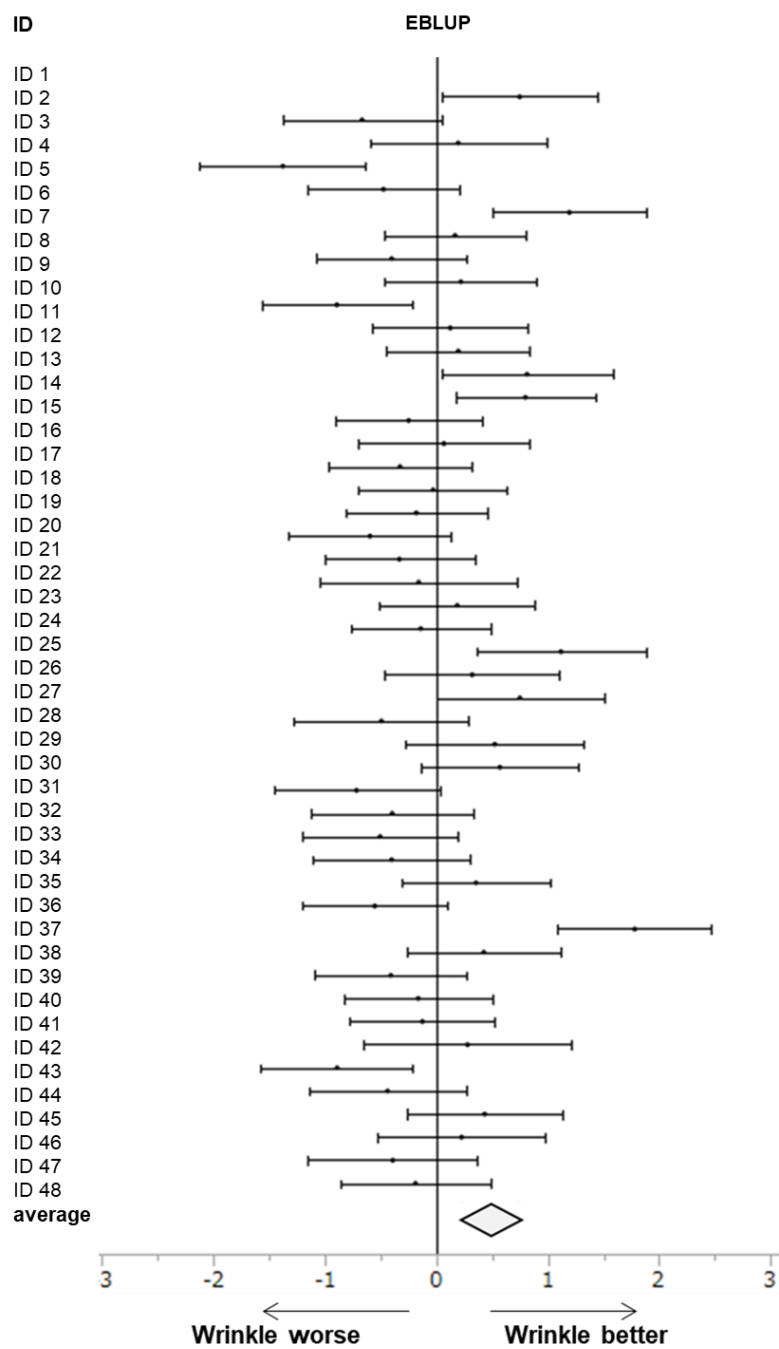


図 8 個人ごとの変量効果の EBLUP のフォレストプロット

4.5 シワのリスク因子を検証するための感度解析

続いて、シワ予測モデルの予測因子として選択された皮膚表面状態がシワの経年的な変化におけるリスク因子となる可能性を検証するため、感度分析を実施した。そこで、皮膚色 L*値、皮脂量、皮膚色 a*値に対し、それぞれの平均値を基準に、参加者を平均値より高い群と低い群の2群に参加者を分類した。それぞれの予測因子ごとのグループは、皮膚色 L*値の高いグループ（最大 69.21、最小 65.29）と低いグループ（最大 65.29、最小 57.51）、皮脂量の高いグループ（最大 147.00、最小 32.67）、低いグループ（最大 32.67、最小 1.00）皮膚色 a*値の高いグループ（最大 12.13、最小 6.84）、低いグループ（最大 6.84、最小 2.02）に分類された。各予測因子の年齢とシワグレードとの関係を分類したグループごとにプロットし、視覚的に評価した（図 9）。その結果、シワグレードの経年的な傾きに対し、皮膚色 L*値の2群間に違いが観察され、高 L*値群において加齢によるシワグレードの増加が大きい可能性が示唆された。一方で、皮脂量及び皮膚色 a*値においては、明らかな群間差は観察されなかった。視覚的に観察された傾きの違いを定量的に評価するため、シワ予測モデルの開発方法と同様に、線形混合効果モデルを用いて、群ごとの予測モデルを開発し、年齢項の傾きの比較を実施した。その結果、年齢の回帰係数は、皮膚色の違いによる2群間の差は、高 L*値群で 0.160 (95%CI, 0.138-0.186)、低 L*値群で 0.130 (95%CI, 0.096-0.158) と推定され、両群間に有意な差は認められなかった ($p = 0.100$)。本データセットにおいては検定に用いたデータ数に限りがあり、十分な検出力が期待できない状況下で、皮膚色 L*値の違いによる経年的なシワの変化の及ぼす影響の可能性は非常に興味深く、皮膚色の明るい女性は暗い女性と比較して、年齢が1歳上がるごとに 0.03 の差があり、20年後には 0.6、40年後には 1.2 という非常に大きな差となる可能性が示唆された。

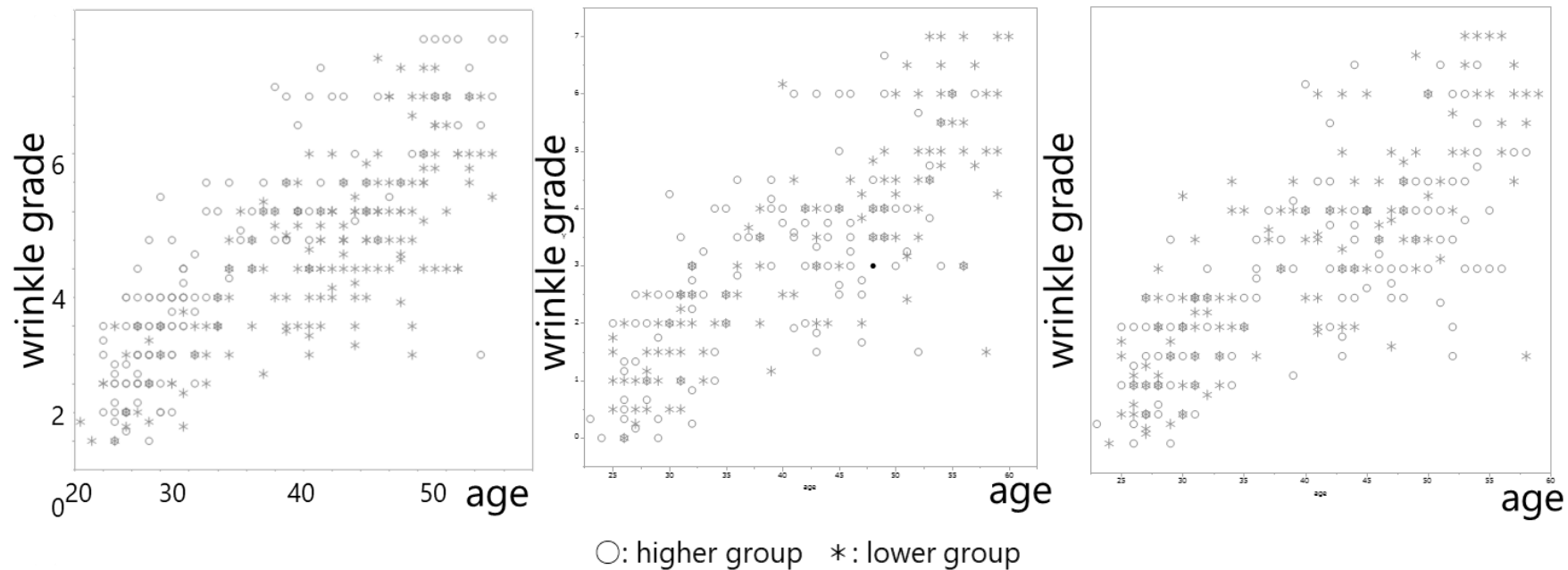


図9 予測因子ごとの加齢とシワグレードの関係

左：皮膚色 L* 値の高い群と低い群の比較、中央：皮脂量の高い群と低い群の比較、右：皮膚色 a* 値の高い群と低い群の比較

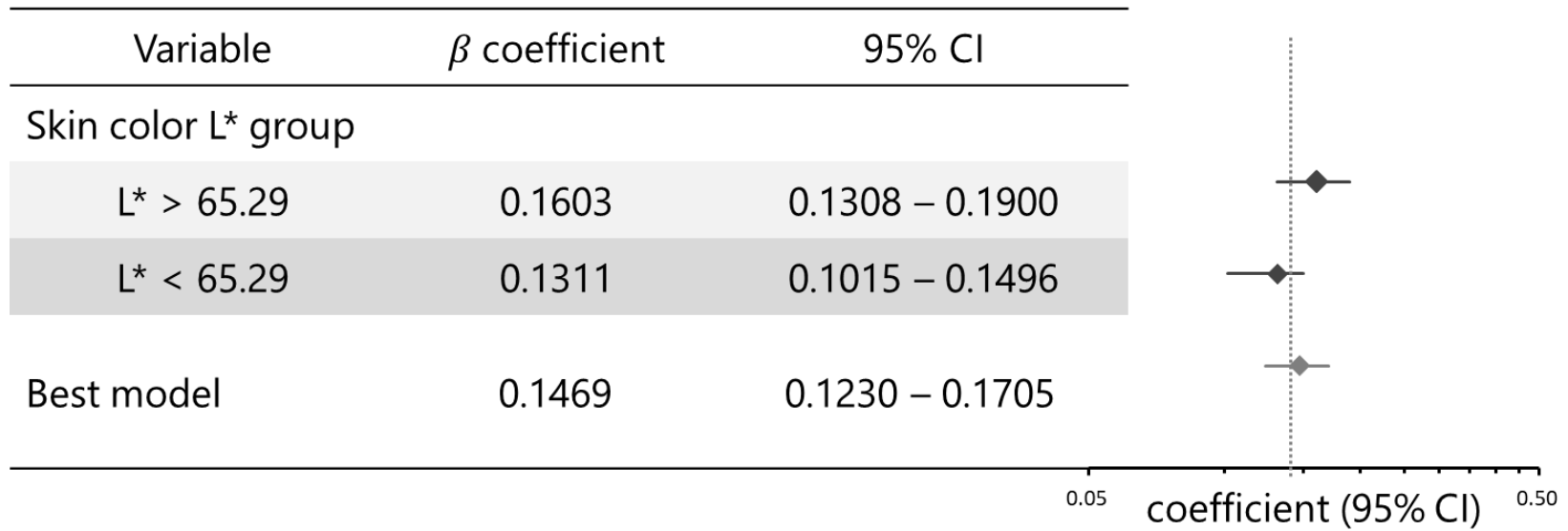


図 10 皮膚色 L* 値の違いによるモデルの比較

4.6 新しいデータを用いたシワ予測モデルの性能評価結果

シワ予測モデルの開発に用いた 48 名の内、追跡が可能であった 34 名に対し観察研究の終了 1 年後のシワの状態の目視評価を実施した。個人の予測値は、個人ごとのベースラインとする 1 度目の測定値を最終シワ予測モデルの各予測因子に入力して算出した。加えて 4.4 で予測した個人ごとの変量効果の EBLUP を最終予測モデルに plug-in した際の個人ごとのシワの予測値を算出した。それぞれの結果に対し、観測値と予測値のキャリブレーションプロット作成した (図 11)。予測モデルの性能評価の結果、個人ごとの変量効果の EBLUP を plug-in しない場合の説明分散比は 68.82 (95%CI, 60.82-76.82)、RMSE は 0.753 (95%CI, 0.564-0.942) と計算された。さらに、個人ごとの変量効果の EBLUP を plug-in した場合の性能評価結果は、説明分散比が 85.63 (95%CI, 80.13-90.73)、RMSE は 0.511 (95%CI, 0.420-0.662) と良好な予測精度で計算され、各参加者の 1 年後のシワを高い精度で予測できることが示唆された。開発した予測モデルは、1 点の皮膚表面状態の測定値を入力することで、実用面において十分な予測が可能であることが確認され、同時に、個人ごとの変量効果の予測値は、経年的なシワの変化を個人ごとにより精度高く予測したい場合においては、非常に有用な情報となることが考察された。続いて、本研究の追跡研究期間から外れて経年的に皮膚表面状態並びにシワ状態の評価を実施した株式会社コーセーに在籍する 7 名の女性のデータを対象に、シワ予測モデルによる予測値と観測値の比較を実施した。始めに 7 名の観測された経年変化を図 12 に示す。新たなデータとして対象とした女性はほとんどが 1 名を除き 20 代であったため、観測されたシワは比較的軽度な状態がほとんどであった。次に、開発したシワ予測モデルに皮膚表面状態と、シワの観察が実施されたそれぞれの時点の年齢を代入して予測した。すべての観測値とそれぞれの予測値のキャリブレーションプ

ロットを図 13 に示す。プロットから視覚的に良好な予測精度が確認でき、さらにそれぞれの性能評価指標に対し計算した結果、説明分散比は 67.92 (95%CI, 60.02-75.82)、RMSE は 0.5292 (95%CI, 0.298-0.761) と算出された。経年的な研究の煩雑さから、7 名という限られたデータ数ではあるが、シワ予測モデル開発に用いていない女性を対象にした予測精度の検証においても比較的良好な結果を示し、本モデルの汎用性の可能性が示唆された。

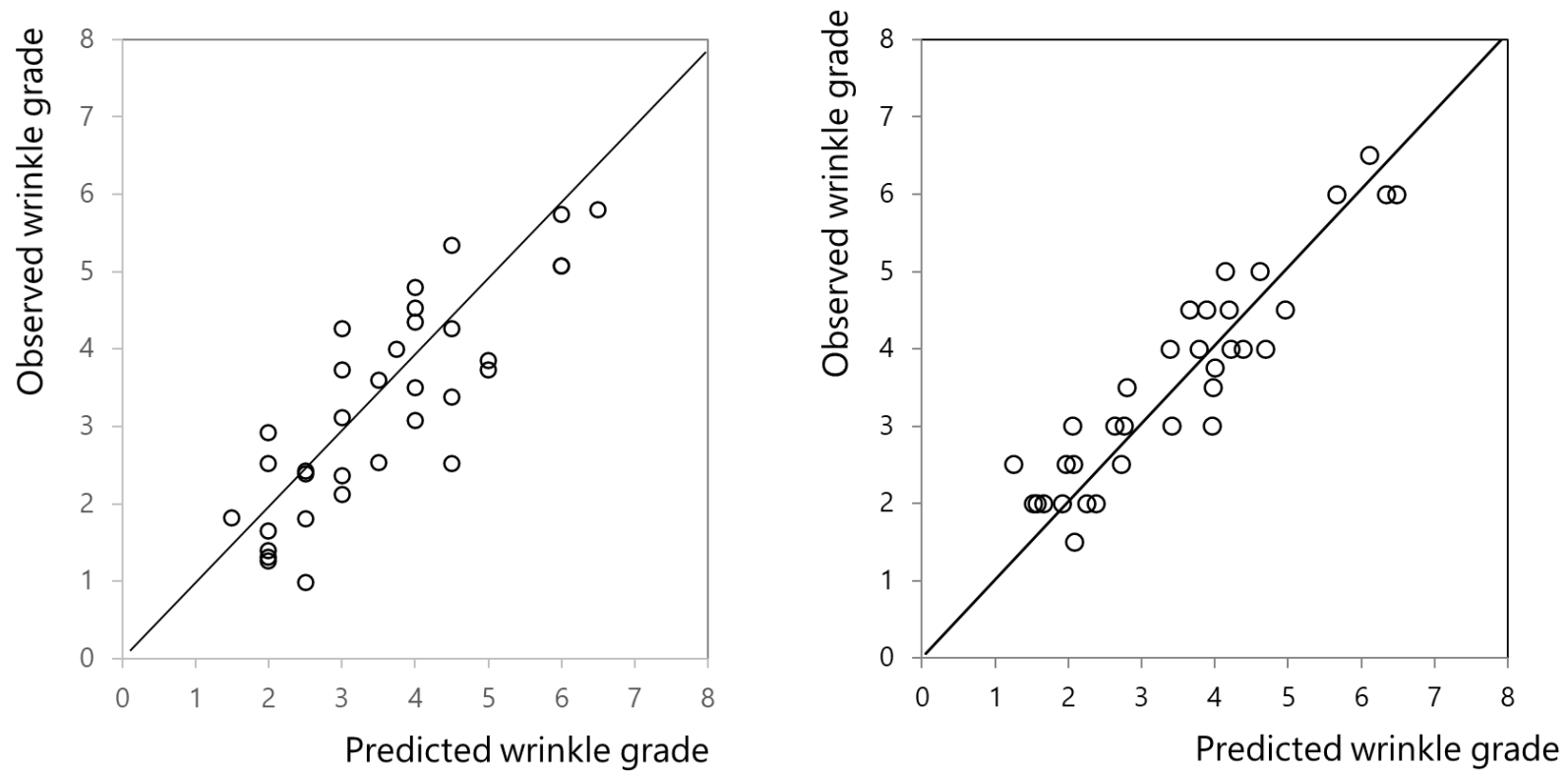


図 11 新しいデータに対するシワ予測モデルのあてはまりの検証結果

左：モデル開発に用いた参加者 34 名を追跡した 1 年後の観測値と個人の変量効果を plug-in していない予測値

右：モデル開発に用いた参加者 34 名を追跡した 1 年後の観測値と個人の変量効果を plug-in した予測値

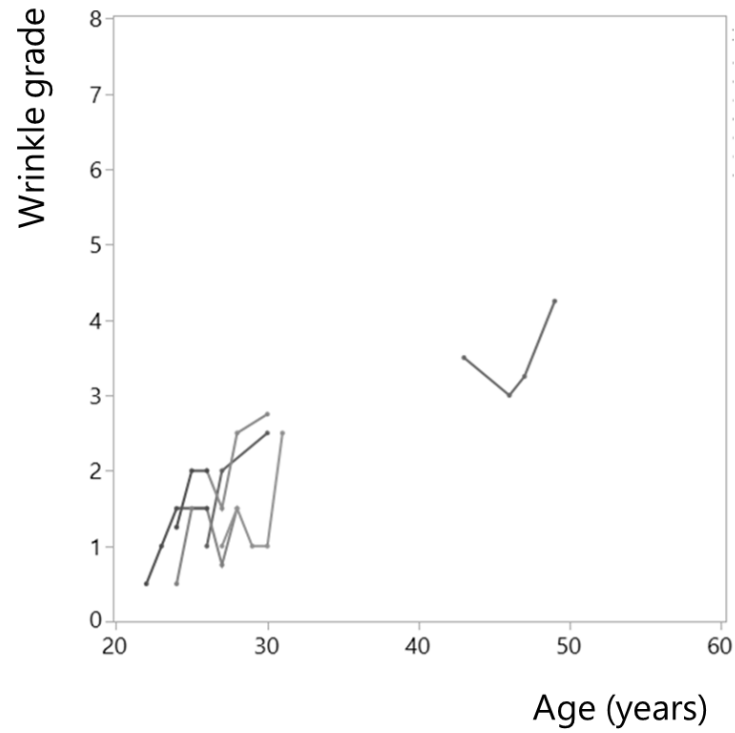


図 13 7名の女性のシワの経年変化プロット

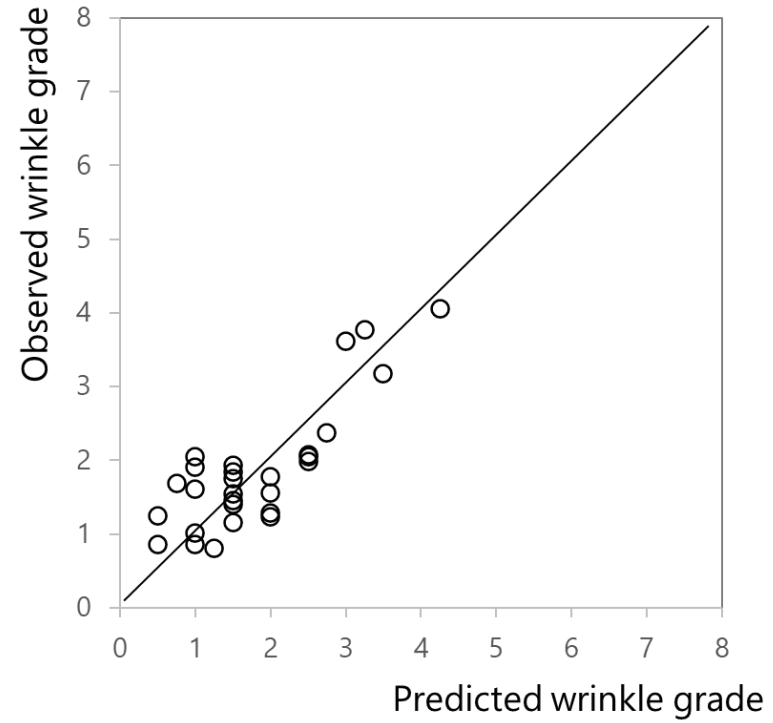


図 12 7名の女性の観測値と予測値のキャリブレーションプロット

第5章 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。

これまでのシワに関する研究では、研究対象者を横断的に集めた観察研究の結果から、シワの進行に影響を与える要因として、角層の水分量^{30,69,70}、皮膚色のL*値^{23,24,30,71}、皮膚表面のpH^{30,72,73}の三つの皮膚表面状態が主として横断的な観察研究により報告されてきた。それぞれの測定値が示すシワを悪化させる皮膚表面状態は、水分が不足し乾燥している状態、皮膚の色が明るいこと、皮膚表面のpHがアルカリ性に寄っている状態であることがシワの深刻な進行に関連することが示唆されている。本研究で開発したシワ予測モデルでは、各年の角層水分量に関する説明変数は予測因子として選択されなかった。これは、本研究の参加者の観察期間が7年という比較的短期間であったため、角層の継続的な乾燥がシワの状態に影響を与えるのに十分な期間ではなかった可能性が考察される⁷⁴。一方、皮膚色の明るさは、先行研究と同様に、シワの予測因子となることが示唆された。一般的には、表皮のメラニン含有量が多い暗い色の皮膚をもつ個体は、メラニン含有量の少ない明るい色の皮膚をもつ個体に比べて、紫外線照射によるダメージから最大で15倍保護されていることが示唆されてい

る²⁴。そのため、シワの外的要因の一つである紫外線暴露による光老化の進行が抑えられ、シワの深刻な悪化が生じにくい。さらに、このような皮膚色の違いによるシワの進行の程度の違いは人種間の差としても報告されており、欧米に多く分布する表皮のメラニン含有量が著しく少ない白色の皮膚を持つ人種は、メラニン含有量を比較的多く持つアジア人種と比較してシワの進行は、より若年期に始まり、中年期においてはシワの程度がより深刻であることが報告されている⁸。このように既報の知見に裏打ちされた予測因子となる皮膚色の明るさは、本研究では経年的なシワの進行のリスク因子となることを検出するに至らなかったが、従来報告されてこなかった皮膚色の明るさの違いが、どの程度シワの進行に影響を与えるのかを定量的に捉えることを可能にし、皮膚色の明るさの違いにより、生涯にわたったシワグレードの違いは1以上にもなることが推測された。続いて、本研究でシワの予測因子として選択された皮脂量については、いくつかの先行研究で言及されているが、結論は一致していない。例えば、中国人女性を対象とした調査研究では、高い皮脂量がシワの悪化を防ぐことが示唆されている⁷³。一方、別の研究グループでは、皮脂量の分泌が抑制されている状態は皮膚表面の毛穴や皮膚の微細構造を均一に維持し、皮膚の弾力性が失われるのを防ぐことが示されており、その結果として、シワが重症化しにくくなることが示唆されている⁷⁵⁻⁷⁷。今回の予測モデルでは、皮脂量の係数はシワグレードとの加法的な関係性を示唆しているが、交互作用項として皮脂量と皮膚色の赤みの測定値の乗算値が減算されることから、皮脂量とシワの進行に関する一貫した関係性を結論付けることは困難であった。同様に、皮膚色 a*値がシワの進行に影響を与える予測因子として選択された。先行研究において、皮膚色の赤みとシワの進行に関して言及した報告事例はなく、本研究のシワ予測モデル研究において初めて示唆した興味深い結果である。一般的に、皮膚色 a*値は、皮下のヘモグロビン濃度に影響される測定値であることが明らか

かとなっており、皮膚科学研究においては、紅斑の程度を示す指標として汎用されている⁷⁸⁻⁸⁰。このことから、紅斑の程度を皮下における炎症状態であると解釈することでシワの進行を加速する可能性を説明できると考察するが、皮脂量と同様に、シワの進行と一貫した関連性を結論づけることは難しく、皮脂量と同様に皮膚色の赤みとシワの関係性に関しては更なる検証が必要であると考えられる。

本研究の強みの一つは、シワ予測モデルの開発に対するアプローチとして、TRIPOD 声明で推奨されている枠組みを、シワに関する研究において初めて応用したことである。従来、化粧品分野における人を対象としたデータ分析に関する報告では、その解析手法や解析結果を明示し、十分に議論・検証している事例は少ない。本研究では、臨床分野における予測モデル研究の検証に重点をおき、加えて統計的なアプローチとして回帰モデルを重点的に取り扱っている TRIPOD 声明に準拠することで、シワ予測モデル開発の方法論に関し、国際的な基準に倣って記述することを実施した。その結果、従来のシワに関する研究領域ではほとんど検証されてこなかった予測モデル開発に関する手法の確かさを明示できただけでなく、今後の化粧品科学の研究において、臨床分野で推奨されている国際的な声明が有用な研究指針となることを示唆した。二つめの強みは、経年的に繰り返し取得されたデータの持つ階層構造を仮定し、予測モデルに多変量線型混合効果モデルを採用したことである。線型混合効果モデルの中でも、最も単純なモデルである切片にのみ変量効果を導入することで、個人ごとのシワ状態の予測とシワリスクに関する説明が可能な実用性の高いモデルを開発した。加えて、予測モデルは運用において十分に高い予測精度を実現した。さらに、線型混合効果モデルの枠組みで予測される変量効果の個人ごとの予測値は、個人の将来における予測精度を高めるだけでなく、個人間の予測値の差異から皮膚表面状態だけでは説明しきれない潜在するシワリスクの大

きを考察することを可能とする。このように線型混合効果モデルを採用することで、伝統的な統計手法では行うことが難しかった統計的な推測を可能にすることを本研究において実証した。線形混合効果モデルは新しい統計手法の一つであり、この手法を用いた予測モデル開発に関する先行研究は未だ限定的である。本研究は、線型混合効果モデルが、データに階層構造を仮定できるデータセットを対象とした予測モデル研究において有用な統計的アプローチとなることを支持する知見となると考える。最後に、シワ予測モデルで用いられる予測因子は非侵襲的に得ることが出来る僅か三つの皮膚表面状態が特定されたことである。選択されたそれぞれの皮膚表面状態は、環境や測定機器の制約が比較的厳密ではない物性値あり実用化が容易である。加えて、それぞれの物性値は化粧品による介入が効果的あることが期待される皮膚表面状態でありシワ予測モデルの実用面での最大の強みの一つと言える。

本研究で開発したシワ予測モデルにはいくつかの制約がある。第一の制約は、予測モデルの開発に用いたデータの偏りである。本研究では、皮膚表面状態を高い精度で測定し、同時に数年に渡る研究期間中の脱落者数を抑えるため、同じ職場で働く 23 歳から 60 歳までの日本人女性 48 名を対象とした。そのため、この予測モデルは、男性、アジア人以外の人種や民族、60 歳以上に該当する人のシワの進行を予測するには十分な精度に達していないことが懸念される。また、本研究では、喫煙習慣や紫外線暴露の履歴、日焼け止めの利用頻度、などシワの進行のリスク要因となりうる調査項目に関するデータは収集できておらず、個人ごとのシワプロファイルの違いを、より精確に理解するためには有用なデータとなることが考察できる。しかしながら、本研究では研究参加者や測定項目を限定することで、重要な予測因子候補である皮膚表面状態の機器測定値を経年的にかつ安定して収集することができ、その結果、従来報告されてこなかった個人のシワ状態を定量的に予測することが出来るモデルの開発を実現

した。今後は、対象者を広げ、調査項目を追加していくことで、シワ予測モデルの適用範囲の制約を緩和させていく予定である。二つ目の制約は、予測モデル開発のためのアプローチを、線型混合効果モデルに限定したことである。一般的に、臨床研究における予測モデルの開発には、予測範囲を小さく抑えるため、固定効果モデルが広く用いられる^{63,68,81,82}。また、シワを予測するためのモデルの選択においては、切片と傾きに変量効果を導入した線型混合効果モデルや、シワグレードが厳密には連続量ではないことを考慮して結果変数を順序尺度として扱うモデル、加えて予測因子とシワグレード間の非線形関係を許容した分類ツリーやニューラルネットワーク、遺伝的プログラミングやランダムフォレスト、あるいはベクターマシン学習テクニックなどの機械学習手法を用いたモデルなども対象となる。近年、予測ツールの開発、検証、更新に関する機械学習手法を用いた研究は非常に盛んであり、従来の統計的なアプローチと比較して、同等、もしくは同等以上の精度を持つことが報告されている⁸³。しかしながら、これら非回帰モデルによる手法では、透明性の問題、特に研究の再現性や臨床応用できるかということが特に懸念される場所である。実際、本研究では、単純な線型関係によりシワの加速に関与する因子を特定し、シワの進行リスクを評価できる実用的なモデルの開発を目指した。その結果、RMSEが0.5166と十分な精度が得られると同時に、僅か三つに特定した予測因子からなるモデルは、後述する社会実装の実現に大きく寄与することとなった。今後は、サンプル数の観点から本研究では対象としなかった複数の手法を用いた際の精度の比較、並びに個人ごとのシワプロファイルの違いの要因探索を継続して実施していきたいと考える。最後に、本研究は厳密な外的検証には至っていない。TRIPOD 声明において推奨されるように、モデルの一般化可能性を確認するためにも今後取り組んでいく予定である。

以上より、本研究において年齢と皮膚表面状態から、個人のシワの程度を定

量的に予測するモデルを開発した。このモデルは、個人ごとに何歳の時に、どの程度のシワに進行し、自身の皮膚表面状態がどの程度シワの進行に影響するのか、を定量的に推定することを可能にする。即ち、本モデルを用いて提供される情報は、消費者それぞれが、自らのシワの現状と将来の進行の程度を把握し、同時に自身の皮膚状態がシワの進行のリスクとなりうるか否か、を消費者自身が判断することを実現する。加えて、シワグレードに基づいて予測することで、これまで消費者自身では気づくことが難しかった僅かなシワの兆候や軽度なシワ状態をいち早く認識することを可能にする。その結果、消費者はシワが深刻になる前に、自身にとって最適なシワ予防のためのケア方法や化粧品、もしくはシワ改善のために必要な化粧品を、エビデンスに基づいて選択できる。シワ予測モデルは、従来のシワ予防のためのアプローチとは全く異なり、消費者自らが美容に関する意思決定を繰り返すことを支援する有益な情報提供のためのツールとなることを期待している。

我々は、既に本研究で提案するシワ予防アプローチが、消費者のシワ予防に対する意思決定に関与できるか否か、を広く概念検証するためのアプリケーションソフトウェア「未来のシワチェック」を開発し、社会実装を実現している（付録）。開発したアプリケーションは、開発したシワ予測モデルに基づき個人の未来のシワを予測し、個人ごとのシワ予防に対し有用な美容方法を提案する。現在は、その試験的な運用が開始されたところであるが、自身の情報端末を用いて負荷なく試すことができるアプリケーションとして開発したことで、広く速やかに普及されることを期待している。同時に、アプリケーションを通して、新たに蓄積されていくデータを用いて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、更新を検討し、精度向上を図る。また、本研究で取得した経年的な個人の皮膚表面状態とシワに関するデータセットへの新たなデータの追加を継続して実施し、より精確な個人のシワの評価と、シワリ

スク要因の理解を図っていく。我々は、本研究で開発したシワ予測モデルを継続的に発展させ、そこから得られる知見に基づく個人ごとのシワ予防方法を広く、速やかに普及させていくことで、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。

付録

シワ予測モデルを応用したアプリケーションソフトウェアの開発と社会実装事例の報告

開発したシワ予測モデルによるシワ予防のための新たなアプローチを広く消費者に波及させることを目的に、シワ予測モデルを搭載したアプリケーションソフトウェアの開発を行った。ソフトウェアの開発は予測モデル開発と同時に進行し、試作品の概念実証を繰り返した。その結果、2021年10月12日にウェブアプリケーションとしての市場導入を実現した ([リリース資料 1、2](#))。シワ予測モデルのウェブアプリケーションの速やかな市場導入は、第1に、シワ状態を予測するために必要な三つの予測因子が、いずれも専門的な測定機器を用いることなく、ソフトウェアの中で取得することが出来る情報に置き換えることが可能であったこと、第2に、三つの予測因子がそれぞれシワリスクとして、皮膚科学的な説明が可能であったこと、第3にそれぞれの予測因子に対し化粧品による介入が可能であったことが決め手となった。即ち、考察項で記述したように概念の実用化においては、統計的なアプローチは非常にアドバンテージとなることが証明された結果と考える。また、本研究はシワ改善美容液のリブランディングにも活用され ([リリース資料 3](#))、多くの[媒体](#)に広く取り上げられることとなった。同時に、株式会社コーセーの企業ホームページにはシワ予測研究に関する[特集サイト](#)が作られるに至った。本研究の一連の取り組みは、データ分析により見出した研究知見をデジタル技術と融合することにより速やかに社会実装へと導いた成功事例の一つとなると考える。また、消費者がシワ予測モデルへアクセスすることで、自動的なデータの蓄積が期待され、継続的なモデル更新のための貴重な資源となることが期待される。

～世界初 未来のシワを予測する数理モデル^{※1}を応用～ 顔写真から「今日」と「5年後」、「10年後」 “未来のシワレベルを予測”する WEB サービスを開発

株式会社コーセー(本社:東京都中央区、代表取締役社長:小林 一俊)は、現在の肌の状態と年齢から将来のシワ状態を予測する世界初^{※2}となる数理モデルを応用した、顔写真から“未来のシワレベルを予測”する WEB サービスを開発、2021年10月12日より展開を開始します。

※1 2021年2月25日発行ニュースリリース <https://www.kose.co.jp/company/ja/content/uploads/2021/02/2021022502.pdf>

※2 シワの変化を皮膚状態から直接定量的に予測する統計モデルとして



当社は、研究所で7年間にわたり蓄積した膨大な肌情報データベースをもとに、統計数理研究所と連携して、未来のシワを予測する数理モデルを世界ではじめて構築しました。

今回、そのモデルに基づき、「皮脂量」「年齢」に関する質問と、スマートフォンやタブレットで撮影した顔写真の画像から、「今日」、「5年後」、「10年後」の3つの時間軸で“未来のシワレベルを予測”できるデジタルツールを開発しました。シワは加齢に伴う最大の肌悩みと言われていますが、その発生や進行は個人差が大きく、個人を長期間追跡した経年変化のデータはほとんどなかったことから、個人ごとのシワ予防に関する技術は確立されていませんでした。当社では、長期間に渡り、同一人物の肌の経年変化に関する研究を続けており、その成果の蓄積が世界初の技術の開発につながりました。

本サービスは、同日 2021 年 10 月 12 日に提供を始める、『インフィニティ』『ONE BY KOSÉ』『ルシエリ』『エスプリーク』のデジタルカウンセリングツール「KOSÉ HADA mite」(WEB サービス)内のコンテンツ「未来のシワチェック」として展開します。

「今日」、「5 年後」、「10 年後」の 3 つの時間軸におけるシワレベルを 0～7 で予測し、予測と同じレベルのシワイメージを表示。さらに、将来のシワ発生リスクを 6 段階で分析し、4 つの肌タイプに分けて表示します。これらの結果に基づき、最後に、今からできる最適なお手入れ方法をご提案します。

「未来のシワレベル予測」の流れ

「KOSÉ HADA mite」(https://www.kose.co.jp/kose/hadamite_e/)にアクセス、「未来のシワチェック」を選択。

- ① 皮脂量を選択し、年齢を入力
- ② スマートフォンやタブレットで顔を撮影
- ③ 今日、5 年後、10 年後のシワレベル(0～7)を予測し、将来のシワ発生リスク(6 段階)と肌タイプを分析、最適なお手入れ方法をアドバイス



未来のシワチェック QR コード



(推奨環境 : iOS 13 以上 Safari v13 /Android OS 10 以上 Chrome for Android)

KOSÉ HADA mite について

「KOSÉ HADA mite (コーセーハダミテ)」は、『インフィニティ』『ONE BY KOSÉ』『ルシェリ』『エスプリーク』が展開する、デジタル×パーソナル提案でスキンケアからメイクまでトータルビューティを叶えるデジタルカウンセリングツールです。簡単な質問に答え、スマートフォンで顔を撮影するだけで、「肌状態」、「顔の特徴」から最適なアイテムやお手入れ方法、メイクを提案します。


肌バランスや肌年齢・水分量・油分量・キメ・シミ・シワ・赤み・くまのスコアを解析し最適なスキンケアアイテムを提案する「肌チェック」、今日と5年後、10年後のシワを予測し最適なお手入れ方法を提案する「未来のシワチェック」、水分・油分・肌バランス・肌の色を解析し最適なベースメイクを提案する「ベースメイクチェック」、目の形・唇の厚さ・輪郭などの顔の特徴、肌の色を解析し最適なポイントメイクを提案する「ポイントメイクチェック」の4コンテンツを展開。

◇KOSE HADA mite : https://www.kose.co.jp/kose/hadamite_e/

(推奨環境 : iOS 13 以上 Safari v13 /Android OS 10 以上 Chrome for Android)

このニュースに関するお問い合わせは、下記までお願いいたします。

株式会社コーセー コーポレートコミュニケーション室 TEL 03-3273-1514(直通)

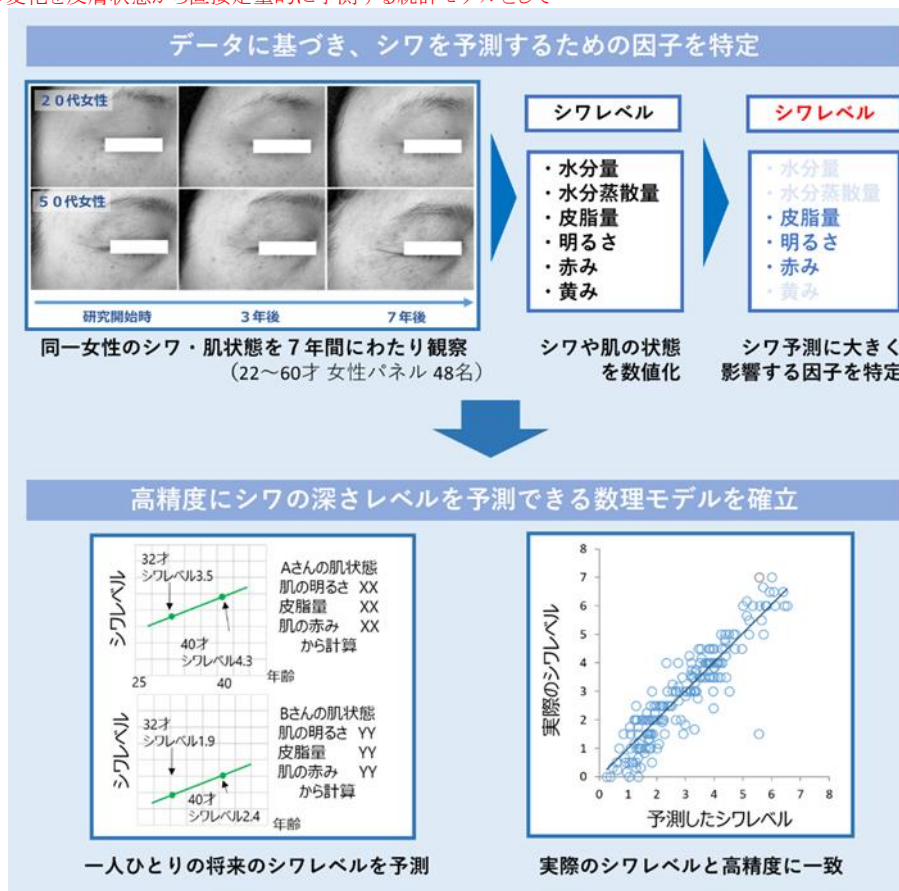
※お客さまからのお問い合わせは、お客様相談室  0120-763-325 でお受けしています。

世界初^{※1} 未来のシワを予測する数理モデルを開発

将来のシワレベルをデータで予測
一人ひとりの年齢や肌に合わせてシワ予防へ

株式会社コーセー(本社:東京都中央区、代表取締役社長:小林 一俊)は、大学共同利用機関法人 情報システム研究機構 統計数理研究所 医療健康データ科学研究センターの野間 久史准教授との共同研究により、年齢と肌の状態から将来のシワ状態を予測する世界初^{※1}となる数理モデルを開発しました。本研究では、コーセー研究所が7年以上にわたり蓄積した膨大な肌情報データベースをもとに、最新のデータサイエンス技術を駆使して予測モデルを構築、一人ひとりの現在の状態から、将来のシワの進行リスクを数値で可視化・評価する技術を開発しました。これにより、お客さまの個人特性に基づいた、将来のシワリスク低減につながる美容提案が可能になります。今後、美容カウンセリングやセルフ診断などに応用することで、お客さまが実感できるシワ予防のサービスや商品開発に繋げていきます。本技術は特許出願・論文投稿済みです。

※1 シワの変化を皮膚状態から直接定量的に予測する統計モデルとして



研究の背景

シワは加齢に伴う最大の肌悩みと言われていています。これまでの研究から、シワの発生や進行には紫外線の曝露量や生活習慣、ホルモンの分泌量、肌状態など個々人で大きく異なる複数の要因が関与していることが明らかになってきています。しかしながら、これらの要因を詳細に分析することで個人ごとの将来のシワを予測し、それが深くなる前にケアするというような、シワ予防に関わる技術はほとんど開発されていませんでした。

そこで当社は、統計数理研究所と連携して、7年以上にわたって研究所が蓄積してきた膨大な肌情報データベースをもとに、肌データの分析に着手しました。医学研究で用いられる最先端のデータサイエンスを駆使することで、個人差による影響を調整し、正確に加齢変化を反映できる説明性の高いシワ予測モデルの開発に成功しました。(図1)。

研究概要と開発技術 将来のシワは年齢、肌の明るさ、肌の赤み、皮脂量で記述できる

本研究では、22才から60才のコーセー研究所に所属する日本人女性48名を対象に、7年間にわたり毎年取得した肌データを用いて、シワ予測モデルの開発を行いました。取得したデータは、目尻のシワの目視評価値(シワレベル)と、肌の状態の指標となる測定値(水分量、経皮水分蒸散量、皮脂量、肌色の明るさ、肌色の赤み、肌色の黄み)となります。初期検討において、シワレベルと年齢の間に強い相関関係と大きな個人差が認められたことから、予測モデルの開発には、さまざまな要因に対して個人差があるため、その影響を調整することができる「マルチレベルモデル^{※2}」を用いた分析法を採用しました。そして各測定値との関連を複合的に分析したところ、最終的に年齢、肌色の明るさ、肌の赤み、皮脂量の4要素によって将来のシワレベルを予測することができることを突き止めました(図1上)。

この予測モデルを使うことで、現在の肌状態とシワレベルから、一人ひとりの将来のシワレベルを高い精度で予測することが可能となります(図1下)。また、本モデルから、皮脂量が多い方や肌が明るい方は、将来シワが早く進行する可能性が高いことなどが示唆されており、こういった知見も適切な美容提案を行う際の有益な手掛かりとなります。

今後の展望

本研究により、多くの人の肌悩みの一つであるシワを、一人ひとりの年齢と肌状態から定量的に予測することが可能になりました。当社では今後も、長年の蓄積データや解析技術を積極的に活用し、エビデンスに基づいて、未解決の顧客のニーズや悩みに応えられる新しい解決策の提供を加速していきます。

ワード解説

※2 マルチレベルモデル

データのもつ階層構造の違いを表現することができる統計手法です。例えば、データを取得した施設の違いや個人ごとの差を考慮することができるため、精度の高い推定が可能になります。

～コーセーNo.1^{※1}シワ改善アイテムをパワーアップリニューアル～
次世代型^{※2}シワ改善美容液
「ONE BY KOSÉ ザ リンクレス S」を発売

株式会社コーセー(本社:東京都中央区、代表取締役社長:小林 一俊)は、当社独自の技術力を結集した高効能特化型ブランド『ONE BY KOSÉ』の薬用シワ改善クリーム「ザ リンクレス」【医薬部外品】を刷新し、「ザ リンクレス S」【医薬部外品】(1品目2品種、限定品1品目2品種、ノープリントプライス)として、全国のコーセー取扱い店にて2021年10月16日より発売します。グローバルでは10の国と地域(中国、韓国、台湾、香港、シンガポール、タイ、マレーシア、ベトナム、インドネシア、ミャンマー)で順次展開します。

※1 累計販売個数における(当社調べ) ※2 ブランド内において



昨今のマスク着用の常態化に伴い、「目もとの小じわが以前よりも気になるようになった」「マスクを外した時の口元の印象が変わった」など、シワや顔の印象の変化に関する悩みが年齢層問わず寄せられていることを背景に、幅広い世代においてエイジングケア^{※3}に対する関心が高まっていることがうかがえます。

また、近年エイジングケア市場が成長していることで多様な商品が発売されているなか、より確実に高い効果感のあるアイテムが求められる傾向にあります。

※3 年齢に応じたお手入れのこと

今回、同じ年齢の肌を比較した際、シワには大きな個人差があったことから、シワは加齢によって増加するだけでなく、年齢とともにその個人差も大きくなるということに着目。シワが得意肌やシワ発生原因に関する研究を重ね、未来を変える次世代型のシワ改善美容液を開発しました。

当社は1990年代からアスタキサンチンに関して、長年に亘りその効能効果や化粧品への配合技術について研究を続けてきました。そして、2018年10月に当社の長年のアスタキサンチン研究

の成果である独自成分「AZ-アスタキサンチン^{※4}」を配合した、薬用シワ改善クリーム「ザ リンクレス^{※5}」を発売、好評を博してきました。今回、シワ改善効能と美白効能をもつ有効成分「リンクルホワイト N^{※6}」に加え、従来の「AZ-アスタキサンチン」のアスタキサンチンを高濃度に配合^{※7}、ニーム葉エキスを新たに加えた「W-アスタキサンチン S^{※8}」を組み合わせ、「ザ リンクレス S」としてパワーアップリニューアルします。

※4 アスタキサンチン(アスタキサンチン H)、ゲットウ葉エキス、濃グリセリン(保湿)

※5 2018年7月3日発行 ニュースリリース <https://www.kose.co.jp/company/ja/content/uploads/2018/07/20180703.pdf>

※6 ナイアシンアミド ※7 従来品「ザ リンクレス」と比較して

※8 高濃度アスタキサンチン(アスタキサンチン H)、ゲットウ葉エキス、ニーム葉エキス、濃グリセリン(保湿)

「リンクルホワイト N^{※6}」が真皮と表皮の両方へアプローチすることによって、目もと・口もと・額・眉間といった幅広い部位の浅いシワや年齢を感じさせるシワを改善。また、メラニンの生成を抑え、シミ・ソバカスを防ぎます。シワが気になる肌もうるおいでやわらかくし、力強いハリ感を与える、ソフニング&ストレッチキープ処方を採用。従来品よりさらにリラックス感を感じさせる、心やすらぐグリーンフローラルの香りです。

容器の色には、新たに植物エキスを想起させる「フューチャーエンパワーグリーン」を採用、外箱には既存の深みのあるレッドに、フューチャーエンパワーグリーンの曲線を描くことで、パワーアップした効果への期待感を演出しています。

『ONE BY KOSÉ』について

『ONE BY KOSÉ』は、2017年1月に、コーセー独自の技術力を結集した高効能特化型ブランドとして国内でデビュー。現在、日本を含む11の国と地域^{※9}で展開し、薬用導入美容液「セラムヴェール^{※10}」(販売名:OBK 薬用美容液)、薬用美白美容液「メラノショット ホワイト D^{※10}」(販売名:ONE BY KOSÉ メラノショット ホワイト D)、薬用シワ改善クリーム「ザ リンクレス^{※10}」(販売名:OBK 薬用リンクルリペア 美容液 a)、薬用皮脂分泌抑制化粧水「balancing チューナー^{※10}」(販売名:ONE BY KOSÉ balancing チューナー)をラインナップしています。2021年8月には高保湿化粧水「ザ ウォーター メイト」の発売を予定しており、多様な肌悩みに対し、それぞれ特化して解決するアイテムを拡充することで、チャネルや年齢・性別の垣根を越え幅広い顧客層に人気のあるブランドとして独自の地位を確立しています。

※9 2021年7月末時点 アイテムによって展開国、地域は異なります

※10 医薬部外品

リンクルホワイト N について

「リンクルホワイト N」は、ビタミン B 群の一種です。真皮と表皮とに働きかけ、シワを改善。また、メラニンの生成を抑え、シミ・ソバカスを防ぐ有効成分です。水溶性のため、様々な剤型への展開が可能な成分です。

シワ改善市場について

普段のスキンケアに気軽に取り入れるだけでシワを改善できる、医薬部外品の「シワ改善アイテム」は、2017年から2018年頃の相次ぐ新規有効成分の登場を契機に市場が急速に拡大しました。現在では美容液、化粧水、乳液など様々な剤型が発売されており、シワ改善効果だけにとどまらず、保湿や美白などの付加価値が加わったアイテムが求められる傾向にあります。

2021年10月16日発売 『ONE BY KOSÉ』 新商品(1品目4品種)

※ノープリントプライス



	商品名	特長	容量	参考小売価格
①	ONE BY KOSÉ ザ リンレス S 〈薬用シワ改善美容液〉	シワ改善・美白有効成分リンクルホワイト N 配合。	20g	5,800 円(税抜) 6,380 円(税込)
②	【医薬部外品】 (販売名: ONE BY KOSÉ ザ リンレス S)	《ラージサイズ》	30g	7,400 円(税込) 8,140 円(税抜)
③		《お試しミニサイズ約4週間分》限定品	6g	1,550 円(税抜) 1,705 円(税込)
④		《トライアル4回分》限定品	1回分×4 包	400 円(税抜) 440 円(税込)

このニュースに関するお問い合わせは、下記までお願いいたします。

株式会社コーセー コーポレートコミュニケーション室 TEL 03-3273-1514(直通)

※お客さまからのお問い合わせは、お客様相談室 ☎ 0120-526-311 でお受けしています。

謝辞

本研究に関して親身にご指導をして下さった総合研究大学院大学複合科学研究科統計科学専攻の野間 久史准教授に心より感謝申し上げます。また、授業やセミナーを通し指導下さった統計数理研究所の先生方皆さまに心より御礼を申し上げます。統計数理研究所、川崎 能典教授には統計思考院の受託研究員制度に関する相談から受け入れ、人材育成に関するご相談まで長きにわたってご指導くださったことを心より感謝しております。

勤務先である株式会社コーセーにおいて、長期間にわたって追跡研究にご参加下さった皆さまに心より御礼を申し上げます。また小椋 敦子研究所長ならびに石塚 由紀子情報統括部長には、学位取得の機会を与えて頂き深く感謝申し上げます。ならびに研究に対し多くの議論をしてくださった所属部門のみなさまに深く感謝申し上げます。

最後に支えてくださった家族に感謝を表します。

参考文献

1. Kligman Am Fau - Zheng P, Zheng P Fau - Lavker RM, Lavker RM. The anatomy and pathogenesis of wrinkles. (0007-0963 (Print)).
2. Akiba S, Shinkura R, Miyamoto K, Hillebrand G, Yamaguchi N, Ichihashi M. Influence of Chronic UV Exposure and Lifestyle on Facial Skin Photo-Aging -- Results from a Pilot Study. *Journal of Epidemiology*. 1999;9(6sup):136-142.
3. Batisse D, Bazin R, Baldeweck T. Influence of age on the wrinkling capacities of skin. *Skin Research and Technology*. 2002;8(3):148-154.
4. Gunn DA, Rexbye H, Griffiths CEM, et al. Why Some Women Look Young for Their Age. *PloS one*. 2009;4(12):e8021.
5. Piérard GE, Uhoda I, Piérard-Franchimont C. From skin microrelief to wrinkles. An area ripe for investigation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2003;2(1):21-28.
6. Guideline for evaluation of anti-wrinkle products. *J Jpn Cosmet SciSoc*. 2007;31(suppl 4):411-431.
7. Benedetto AV. The environment and skin aging. *Clinics in Dermatology*. 1998;16(1):129-139.
8. Ramos-e-Silva M, Celem LR, Ramos-e-Silva S, Fucci-da-Costa AP. Anti-aging cosmetics: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2013;31(6):750-758.
9. Longas MO, Russell CS, He XY. Evidence for structural changes in dermatan sulfate and hyaluronic acid with aging. *Carbohydr Res*. 1987;159(1):127-136.
10. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *The Journal of Pathology*. 2007;211(2):241-251.
11. Rona C, Vailati F, Berardesca E. The cosmetic treatment of wrinkles. *Journal of*

- Cosmetic Dermatology*. 2004;3(1):26-34.
12. Kligman LH, Duo CH, Kligman AM. Topical retinoic acid enhances the repair of ultraviolet damaged dermal connective tissue. *Connect Tissue Res*. 1984;12(2):139-150.
 13. Griffiths CE, Russman AN, Majmudar G, Singer RS, Hamilton TA, Voorhees JJ. Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid). *N Engl J Med*. 1993;329(8):530-535.
 14. Olsen EA, Katz HI, Levine N, et al. Tretinoin emollient cream for photodamaged skin: Results of 48-week, multicenter, double-blind studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;37(2, Part 1):217-226.
 15. Hamer MA, Pardo LM, Jacobs LC, et al. Lifestyle and Physiological Factors Associated with Facial Wrinkling in Men and Women. *J Invest Dermatol*. 2017;137(8):1692-1699.
 16. Guinot C, Malvy DJ-M, Ambroisine L, et al. Relative Contribution of Intrinsic vs Extrinsic Factors to Skin Aging as Determined by a Validated Skin Age Score. *Archives of Dermatology*. 2002;138(11):1454-1460.
 17. Kosmadaki MG, Gilchrest BA. The role of telomeres in skin aging/photoaging. *Micron*. 2004;35(3):155-159.
 18. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30(2):87-95.
 19. Olausson KA, Dubrana K, Domont J, Spano J-P, Sabatier L, Soria J-C. Telomeres and telomerase as targets for anticancer drug development. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2006;57(3):191-214.
 20. Brincat MP, Baron YM, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric*. 2005;8(2):110-123.

21. Brincat MP. Oestrogens and the skin. *J Cosmet Dermatol*. 2004;3(1):41-49.
22. Helfrich YR, Yu L, Ofori A, et al. Effect of Smoking on Aging of Photoprotected Skin: Evidence Gathered Using a New Photonumeric Scale. *Archives of Dermatology*. 2007;143(3):397-402.
23. Chung JH, Lee SH, Youn CS, et al. Cutaneous Photodamage in Koreans: Influence of Sex, Sun Exposure, Smoking, and Skin Color. *Archives of Dermatology*. 2001;137(8):1043-1051.
24. Brenner M, Hearing VJ. The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin†. *Photochemistry and Photobiology*. 2008;84(3):539-549.
25. Robinson MK. Population differences in skin structure and physiology and the susceptibility to irritant and allergic contact dermatitis: implications for skin safety testing and risk assessment. *Contact Dermatitis*. 1999;41(2):65-79.
26. Südel KM, Venzke K, Mielke H, et al. Novel aspects of intrinsic and extrinsic aging of human skin: beneficial effects of soy extract. *Photochem Photobiol*. 2005;81(3):581-587.
27. McCallion R, Li Wan Po A. Dry and photo-aged skin: manifestations and management. *J Clin Pharm Ther*. 1993;18(1):15-32.
28. Rexbye H, Petersen I, Johansens M, Klitkou L, Jeune B, Christensen K. Influence of environmental factors on facial ageing. *Age and Ageing*. 2006;35(2):110-115.
29. Vierkotter A, Schikowski T, Ranft U, et al. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol*. 2010;130(12):2719-2726.
30. Hillebrand GG, Liang Z, Yan X, Yoshii T. New wrinkles on wrinkling: an 8-year longitudinal study on the progression of expression lines into persistent wrinkles. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(6):1233-1241.
31. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent Reporting of a

- multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):55-63.
32. Steyerberg, EW. *Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating.* 2009;(Springer eBooks.) New York: Springer.
 33. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001380.
 34. Collins GS, Altman DG. Identifying patients with undetected renal tract cancer in primary care: an independent and external validation of QCancer® (Renal) prediction model. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(2):115-120.
 35. Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *Bmj.* 2009;338:b604.
 36. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *Bmj.* 2009;338:b375.
 37. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *Bmj.* 2009;338:b605.
 38. Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *Bmj.* 2009;338:b606.
 39. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):515-524.
 40. Bouwmeester W, Zuithoff NP, Mallett S, et al. Reporting and methods in clinical prediction research: a systematic review. *PLoS Med.* 2012;9(5):1-12.
 41. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *Jama.* 1997;277(6):488-494.
 42. Schulz KF, Altman DG, Moher D, the CG. CONSORT 2010 Statement: updated

- guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine*. 2010;8(1):18.
43. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008;61(4):344-349.
 44. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(16):1180-1184.
 45. Gallo V, Egger M, McCormack V, et al. STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology – Molecular Epidemiology (STROBE-ME): An Extension of the STROBE Statement. *PLOS Medicine*. 2011;8(10):e1001117.
 46. Janssens AC, Ioannidis JP, van Duijn CM, Little J, Khoury MJ. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies: the GRIPS statement. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(9):1004-1009.
 47. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Radiology*. 2003;226(1):24-28.
 48. Little J, Higgins JPT, Ioannidis JPA, et al. STrengthening the REporting of Genetic Association Studies (STREGA)— An Extension of the STROBE Statement. *PLOS Medicine*. 2009;6(2):e1000022.
 49. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-269, w264.

50. 中村 理恵, 野間 久史. 多施設共同臨床試験における極端なプロファイルを持つ施設の検出と影響力診断の方法. 計量生物学. 2021;41(2):117-136.
51. Goldstein H, Browne W, Rasbash J. Multilevel modelling of medical data. *Statistics in Medicine*. 2002;21(21):3291-3315.
52. Kubokawa T, Tsai M-T. Estimation of covariance matrices in fixed and mixed effects linear models. *Journal of Multivariate Analysis*. 2006;97(10):2242-2261.
53. Verbeke G, Fieuws S, Molenberghs G, Davidian M. The analysis of multivariate longitudinal data: a review. *Statistical methods in medical research*. 2014;23(1):42-59.
54. An Introduction to Multilevel Models. In: *Multilevel Statistical Models*. 2010:1-14.
55. Funatogawa I, Funatogawa T. Autoregressive Linear Mixed Effects Models. In: *Longitudinal Data Analysis: Autoregressive Linear Mixed Effects Models*. Singapore: Springer Singapore; 2018:27-58.
56. Kubokawa T. ESTIMATION OF VARIANCE AND COVARIANCE COMPONENTS IN ELLIPTICALLY CONTOURED DISTRIBUTIONS. *JOURNAL OF THE JAPAN STATISTICAL SOCIETY*. 2000;30(2):143-176.
57. Sugasawa S, Kubokawa T. Small area estimation with mixed models: a review. *Japanese Journal of Statistics and Data Science*. 2020;3(2):693-720.
58. Goldstein H, Browne W, Rasbash J. Partitioning Variation in Multilevel Models. *Understanding Statistics*. 2002;1(4):223-231.
59. Efron B, Morris C. Data Analysis Using Stein's Estimator and its Generalizations. *Journal of the American Statistical Association*. 1975;70(350):311-319.
60. 高井 啓二, 星野 崇宏, 野間 久史. 欠測データの統計科学 : 医学と社会科学への応用. Vol 1: 岩波書店; 2016.

61. 高橋 元次. 皮膚の機能・特性と物理計測. 表面科学. 2014;35(1):4-10.
62. 菊地 久美子, 片桐 千華, 吉川 拓伸, 溝上 陽子, 矢口 博久. 分光測色計による肌色計測と日本人女性の長期的な肌色の変遷. 日本色彩学会誌. 2016;40(6):195-205.
63. Steyerberg, EW. Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating. 2009;(Springer eBooks.) New York: Springer.
64. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*. 2015;67(1).
65. Archer L, Snell KIE, Ensor J, Hudda MT, Collins GS, Riley RD. Minimum sample size for external validation of a clinical prediction model with a continuous outcome. *Stat Med*. 2020.
66. Hudda MT, Fewtrell MS, Haroun D, et al. Development and validation of a prediction model for fat mass in children and adolescents: meta-analysis using individual participant data. *BMJ*. 2019;366:l4293.
67. Meurer WJ, Tolles J. Logistic Regression Diagnostics: Understanding How Well a Model Predicts Outcomes. *Jama*. 2017;317(10):1068-1069.
68. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15(4):361-387.
69. Imokawa G. Analysis of etiologic factors involved in stratum corneum function in fine wrinkle formation and its prevention. *Fragrance Journal*. 1992;11:29-41.
70. Tsukahara K, Osanai O, Kitahara T, Takema Y. Seasonal and annual variation in the intensity of facial wrinkles. *Skin Res Technol*. 2013;19(3):279-287.
71. Rawlings AV. Ethnic skin types: are there differences in skin structure and function? 1. *International Journal of Cosmetic Science*. 2006;28(2):79-93.

72. Jung YC, Kim EJ, Cho JC, Suh KD, Nam GW. Effect of skin pH for wrinkle formation on Asian: Korean, Vietnamese and Singaporean. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(3):e328-e332.
73. Kim EJ, Han JY, Lee HK, et al. Effect of the regional environment on the skin properties and the early wrinkles in young Chinese women. *Skin Research and Technology*. 2014;20(4):498-502.
74. Fujimura T, Haketa K, Hotta M, Kitahara T. Loss of skin elasticity precedes to rapid increase of wrinkle levels. *Journal of Dermatological Science*. 2007;47(3):233-239.
75. Akhtar N, Khan BA, Mahmood T, et al. Formulation and evaluation of antisebum secretion effects of sea buckthorn w/o emulsion. *J Pharm Bioallied Sci*. 2010;2(1):13-17.
76. Hameed A, Akhtar N, Khan HMS, Asrar M. Skin sebum and skin elasticity: Major influencing factors for facial pores. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019;18(6):1968-1974.
77. Cheng Y, Dong Y, Wang J, et al. Moisturizing and anti - sebum secretion effects of cosmetic application on human facial skin. *International Journal of Cosmetic Science*. 2010;32(1):81-81.
78. Han K, Choi T, Son D. Skin color of Koreans: statistical evaluation of affecting factors. *Skin Research and Technology*. 2006;12(3):170-177.
79. Andreassi L, Flori L. Practical applications of cutaneous colorimetry. *Clin Dermatol*. 1995;13(4):369-373.
80. Serup J, Agner T. Colorimetric quantification of erythema--a comparison of two colorimeters (Lange Micro Color and Minolta Chroma Meter CR-200) with a clinical scoring scheme and laser-Doppler flowmetry. *Clin Exp Dermatol*.

- 1990;15(4):267-272.
81. Harrell FE, Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med.* 1984;3(2):143-152.
 82. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Diabet Med.* 2015;32(2):146-154.
 83. Li Y, Sperrin M, Ashcroft DM, van Staa TP. Consistency of variety of machine learning and statistical models in predicting clinical risks of individual patients: longitudinal cohort study using cardiovascular disease as exemplar. *BMJ.* 2020;371:m3919.