

Interrupted time-series analysis の解析手順

1. はじめに

Interrupted time-series analysis は、「複雑なモデル」を考慮しない限り、「一般・一般化線形モデル」をベースに解析を実施します。ここでいう、「複雑なモデル」とは、介入前後の要因以外に、「周期性（季節性）」や「自己相関（数か月前の値が反ってきて影響を与える）」等を考慮することを指します。本資料では、「複雑なモデル」ではなく、「一般・一般化線形モデル」を利用したシンプルな Interrupted time-series analysis について統計ソフト JMP®を用いた手順を説明します。

2. 手順概要

先述の通り、「一般・一般化線形モデル」を手法として利用します。すなわち、回帰分析やポアソン回帰分析を利用する手順と、JMP 上での操作と同じとなります。よって、手順のポイントは下記 3 つとなります。

1. 従属変数に対して利用する解析モデルを決定する。
2. データセットを「想定するモデル」の内容に合わせて作成する。
3. 上記①で決定したモデルで解析する。

上記について、具体的に説明していきます。

3. 手順（ポアソン回帰分析の場合）

①従属変数に対して利用する解析モデルを決定する。

こちらは「interrupted time-series analysis」に限った話ではなく、一般的に回帰分析を行う場合と同様です。従属変数（評価したい変数、グラフの縦軸）が、連続量の変数であり、正規分布を仮定してもよいなら「線形回帰分析」が採用されます。一方、縦軸が何かの起こる「回数」であるなら、「ポアソン回帰分析」が採用されます。多くの場合、上記 2 つのうち、どちらかになると思われます。

Q. 正規分布を仮定できない時はどうするか。

→こちらは、今回の解析に限った内容ではなく、一般的に回帰分析を検討されるときと同様、適したモデルを検討する必要があります。対数正規分布であれば、対数変換等が比較的よく見受けられる方法です。また、後述の「ポアソン回帰分析」も、正規分布が仮定できない場合の代替方法の 1 つです。

②データセットを「想定するモデル」の内容に合わせて作成する。

ここが、本解析の肝となります。これ以外は、通常の回帰分析と変わらないといって過言ではありません。具体的に別添資料「sample データ.xlsx」をご参照ください。

1) まず、Sample data のようなデータが得られたとします。

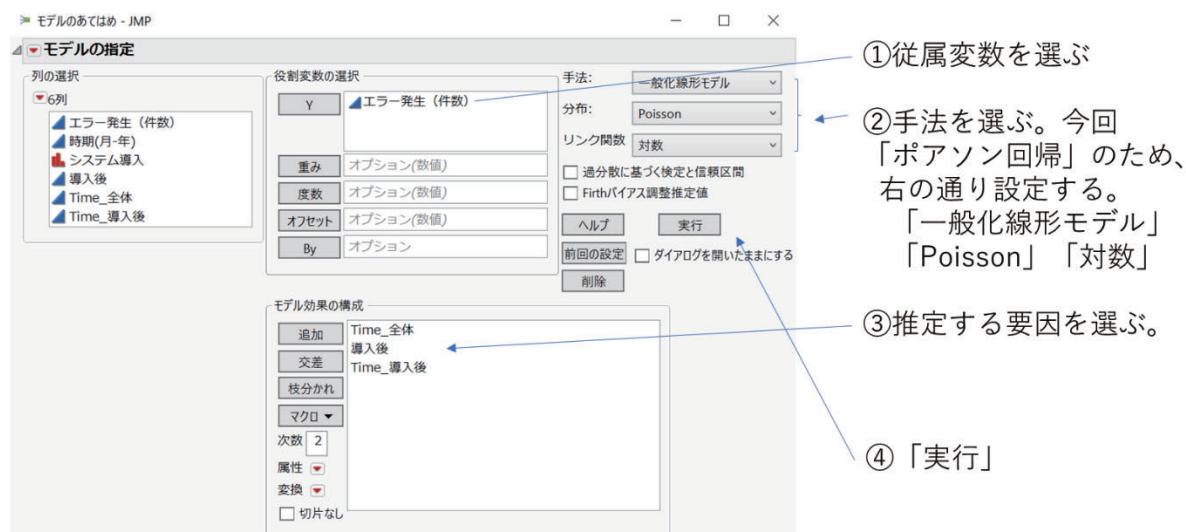
Sample data は、「ある施設で「ある管理システム」の導入前後で、エラー発生件数がどのように変わったか？」を調べるために集めたデータとお考え下さい。従属変数は「エラー発生件数」となります。メインの独立変数は、「時期」と、「システム導入の前後」となります。

2) 次に、「Interrupted time-series」モデルを作成します。別添資料（sample データ.xlsx）の「モデルイメージ」を参照ください。

上記モデルイメージを基に、解析用データセットを作成します。別添資料（sample データ.xlsx）の「解析用データセット」を参照ください。黄色背景箇所（D 列～F 列）が、回帰式に利用するため作成した新たな変数となります。

③上記①で決定したモデルで解析する。

1. JMP に上記の「解析用データセット」を読み込む。
2. ②「分析」→「モデルのあてはめ」を選択する。
3. 下記のように、設定を行い、解析を実行する。



4. 解析結果を得る。

項	推定値	標準誤差	尤度比カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)	下側信頼限界	上側信頼限界
切片	2.8067985	0.0863225	636.4497	<.0001*	2.6344672	2.9729469
Time_全体	0.0040409	0.0050346	0.6444445	0.4221	-0.005824	0.0139181
導入後	-0.181545	0.1399536	1.698585	0.1925	-0.458067	0.0908788
Time_導入後	-0.047381	0.0090664	27.944671	<.0001*	-0.065254	-0.029699

この「推定値」が求めていた情報となります。

Q. モデル全体の検定は評価するのか

→必要であれば、解析結果の評価に利用できます。即ち、解析の目的によります。例えば、「より当てはまりの良いモデルを構築したい」などが目的であれば、必須の項目になります。

5. 結果の解釈を行う。

別添資料（sample データ.xlsx）の「結果解釈（ポアソン）」を参照ください。

4. 手順（線形回帰分析の場合）

①従属変数に対し、利用する解析モデルを決定する。

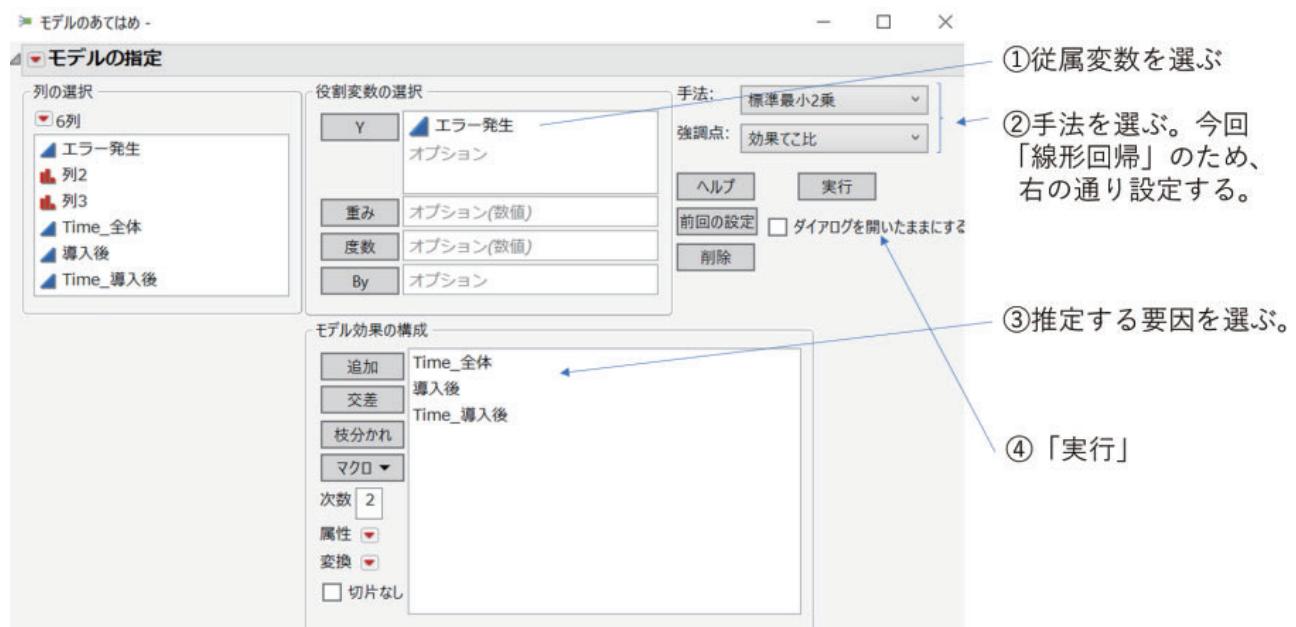
②データセットを「想定するモデル」の内容に合わせて作成する。

ここまでの中は上記の①、②の手順と同様です。今回の例として3のポアソン回帰分析で用いたデータを線形モデルで実施した例を以下に示します。

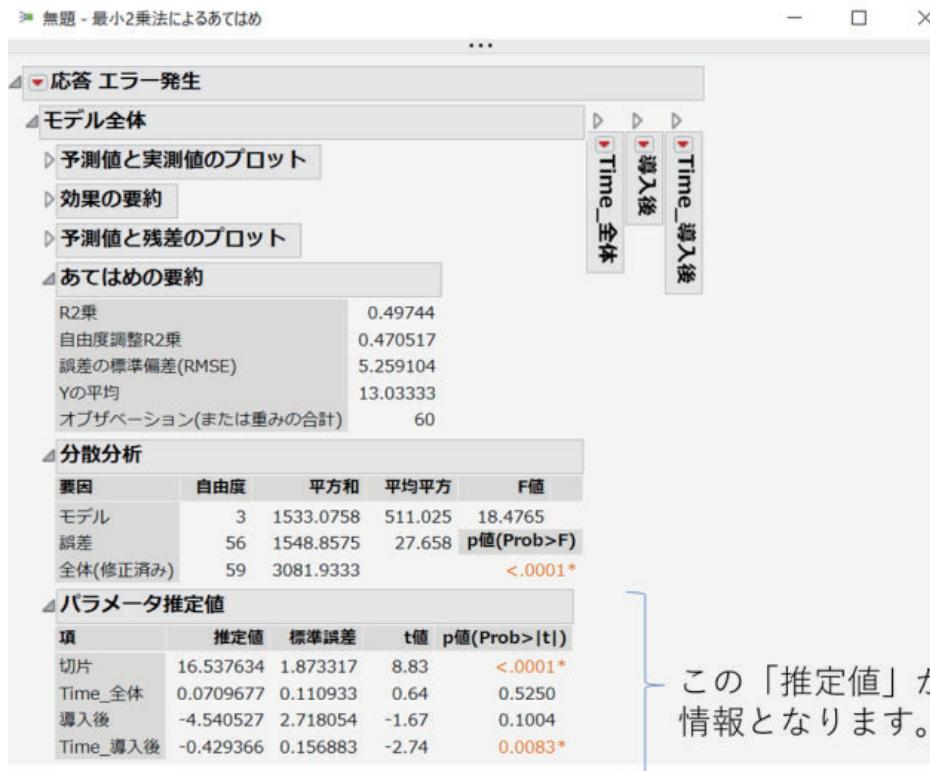
3と同様、モデルイメージを基に解析用データセットを作成します。別添資料（sample データ.xlsx）の「解析用データセット」を参照ください。黄色背景箇所（D列～F列）が、回帰式に利用するために作成した新たな変数となります。こちらも、ポアソン回帰分析の場合と変わりありません。

③上記①で決定したモデルで解析する。

1. JMPに上記の「解析用データセット」を読み込む。
2. 「分析」→「モデルのあてはめ」を選択する。
3. 下記のように、設定を行い、解析を実行する。



4. 解析結果を得る。



この「推定値」が求めていた情報となります。

6. 結果の解釈を行う。

別添資料 (sample データ.xlsx) の「結果解釈（線型モデル）」を参照ください。

(参考)

Table 1. Changes in Antimicrobial Use Before and After the Implementation of Postprescription Review and Feedback Analyzed by Interrupted Time Series Analysis^a

Antimicrobials	Days of Therapy per 1000 Patient-Days per Month					
	Baseline Trend in the Preintervention Period (95% CI)	P	Slope in the Intervention Period (95% CI)	P	Change in Slope	P
Carbapenems	-0.73 (-0.89 to -0.57)	<.001	-0.003 (-0.06 to 0.06)	.92	0.73 (0.55-0.91)	<.001
Piperacillin/tazobactam	-0.04 (-0.31 to 0.24)	.80	-0.24 (-0.33 to -0.15)	<.001	-0.20 (-0.49 to 0.08)	.16
Cefepime	0.12 (-0.10 to 0.34)	.29	0.35 (0.18-0.52)	<.001	0.23 (-0.04 to 0.51)	.19
3 antipseudomonal agents	-0.63 (-0.91 to -0.36)	<.001	0.10 (-0.05 to 0.26)	.21	0.73 (0.42-1.06)	<.001
Fluoroquinolones	-0.04 (-0.11 to 0.02)	.21	-0.02 (-0.05 to 0.01)	.07	0.02 (-0.05 to 0.09)	.63
Ceftazidime	-0.05 (-0.12 to 0.14)	.29	-0.06 (-0.10 to -0.02)	.001	-0.01 (-0.08 to 0.06)	.82
Cefazolin	-0.16 (-0.45 to 0.13)	.76	0.03 (-0.11 to 0.17)	.63	0.19 (-0.13 to 0.52)	.24
Ampicillin	0.33 (0.26-0.41)	<.001	0.02 (-0.03 to 0.07)	.54	-0.32 (-0.42 to -0.22)	<.001
Ampicillin/sulbactam	-0.36 (-0.53 to -0.18)	<.001	0.22 (0.08-0.35)	.002	0.58 (0.35-0.80)	<.001
Cefamycins	-0.04 (-0.29 to 2.13)	.76	-0.51 (-0.62 to -0.41)	<.001	-0.47 (-0.75 to -0.20)	<.001
Ceftriaxone	0.59 (0.36-0.82)	<.001	0.37 (0.28-0.47)	<.001	-0.22 (-0.47 to 0.04)	.10
Vancomycin	0.15 (-0.01 to 0.30)	.05	0.09 (-0.01 to 0.18)	.06	-0.06 (-0.24 to 0.12)	.49
All antimicrobials	-0.27 (-0.91 to 0.37)	.40	0.29 (-0.04 to 0.62)	.09	0.56 (-0.18 to 1.30)	.13
Overall antimicrobial cost, \$	9.5 (-12.9 to 31.8)	.84	-27.9 (-36.7 to -19.1)	<.001	-37.4 (-61.6 to -13.2)	.003

Abbreviations: CI, confidence interval; USD, US dollar.

^aOverall antimicrobial cost was calculated at the rate of 100 Yen = 1 USD.

Q. 上記の表を作成する場合、JMP の解析結果のどれが該当するのか。上記で示される 95%信頼区間は、JMP で示される上側信頼限界、下側信頼限界が該当するのか。

→上記の表における Baseline Trend in the preintervention period が、今回の例題であれば「b1」、

Slope in the intervention period が「 $b_1 * b_3$ （ポアソン）」もしくは「 $b_1 + b_3$ （線形）」、Change in Slope が「 b_3 」に該当します。95%信頼区間は、JMPで示される上側信頼限界・下側信頼限界に該当します。

Q.「 $b_1 * b_3$ （ポアソン）」もしくは「 $b_1 + b_3$ （線形）」に対する p 値、信頼区間は JMP の結果からどのように処理すれば良いか。

→「 $b_1 * b_3$ 」もしくは「 $b_1 + b_3$ 」の P 値、信頼区間は、JMP で直接計算することは困難です。対処方法の 1 つとして以下の方法が考えられます。

1. まず「別添資料 解析用データセット」の G～I 列のように、導入後を起点とするような値にデータセットを新たに作成します（これにより導入後の変化を基準とした値が算出されるようなモデルになります）。
2. 上記で用意した変数を用いて、同様の解析を行う。
3. 本モデルの場合、線形回帰分析では下記のような値が得られます

項	推定値
b_0 (切片)	13.697
b_1 (Time_全体_2)	-0.358
b_2 (導入前)	4.970
b_3 (Time_導入前)	0.429

上記の b_1 に該当する値が、前回のモデルの $b_1 + b_3$ の推定値と一致しているため、本モデルでの b_1 の結果における P 値・信頼区間を、前モデルにおける $b_1 + b_3$ の値と解釈して利用することができます。

4. 本モデルの場合、ポアソン回帰分析では下記のような値が得られます

項	推定値
b_0 (切片)	2.699
b_1 (Time_全体_2)	-0.0434
b_2 (導入前)	0.2289
b_3 (Time_導入前)	0.0474

Excel の結果解釈（ポアソン）の「結果解釈（ポアソン回帰）_導入後を基準にする解析」を参照し、推定値より指數変換後、算出したいたい推定値を計算すると以下ようになる。

項	推定値
b_0 (切片)	14.866
b_1 (Time_全体_2)	0.958
b_2 (導入前)	1.257
b_3 (Time_導入前)	1.004

上記の b_1 に該当する値が、前回のモデルの $b_1 * b_3$ の推定値と一致しているため、本モデルでの b_1 の結果における P 値・信頼区間を、前モデルにおける $b_1 * b_3$ の値と解釈して利用することができます。

5. この時の b_0 ～ b_3 の説明は、結果解釈（線形モデルまたはポアソン回帰）_導入後を基準にする解

析を参照。

Q. グラフを作成する際の直線は、フリーハンドで書くのでしょうか。

→グラフ機能はJMPに実装されていないため、Excelのグラフ機能を利用するなどして対応する必要があります。

Q. モデルのあてはめにおいて、モデル効果の構成で、導入後を選択する際、連続変数となっていますが、名義変数ではなく良いのでしょうか。

→名義変数でも、連続変数でも、今回のモデルにおいては同様の結果が得られます。ただ、JMPは、名義変数の場合に参考基準が不明瞭であるため、切片の位置が不定になってしまいます（現在であればTime 0を切片にしたいが、そこにならない）。よって、傾きや検定結果は同じ値ですが、切片項の扱いが解析結果やデータの並び方によって都度解釈を変える必要がでてきます。そのため、一定の結果が得られる連続変数を用いたほうが、結果の解釈がしやすいです。

Q. 本分析を行った際の結果の書き方として、Table 1 のように b1、b3、b1+b3（もしくは b1*b3）を記載するのが一般的なのでしょうか。

→Table1 の表現方法は比較的一般的な記載内容です。Table1に加えて、「切片」項も記載することが多いです。Interrupted time-series analysisにて何を示したいか」によって表現は代わってきます。ただ、切片（b0）、導入前の傾き（b1）、導入後のベースの差（b2）、導入前後の傾きの差（b3）、導入後の傾き（b1+b3 or b1*b3）の5種について、その値と信頼区間（もしくは標準誤差）を記載されることで、誰からも指摘は来ない情報を提示できます（どれか1つ抜けている場合、Reviewerによっては「その値は？」と指摘される可能性があります）。

作成日：2019年12月10日

作成者：村木優一（京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野）、中村 康信（株式会社サテイスタ
医療統計部）

連絡先：村木優一 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野、京都市山科区御陵中内町5、y-muraki（アットマーク）mb.kyoto-phu.ac.jp

本資料の内容、テキスト、画像等の許可なく無断転載、無断複写、無断使用を固く禁じます。

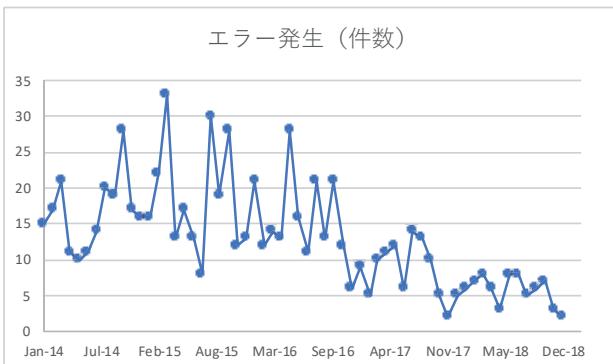
本資料の作成については、令和元年度厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の確立のための研究」研究班により作成しています。

時期(月-年)	エラー発生（件数）	システム導入
Jan-14	15	前
Feb-14	17	前
Mar-14	21	前
Apr-14	11	前
May-14	10	前
Jun-14	11	前
Jul-14	14	前
Aug-14	20	前
Sep-14	19	前
Oct-14	28	前
Nov-14	17	前
Dec-14	16	前
Jan-15	16	前
Feb-15	22	前
Mar-15	33	前
Apr-15	13	前
May-15	17	前
Jun-15	13	前
Jul-15	8	前
Aug-15	30	前
Sep-15	19	前
Oct-15	28	前
Nov-15	12	前
Dec-15	13	前
Jan-16	21	前
Feb-16	12	前
Mar-16	14	前
Apr-16	13	前
May-16	28	前
Jun-16	16	前
Jul-16	11	後
Aug-16	21	後
Sep-16	13	後
Oct-16	21	後
Nov-16	12	後
Dec-16	6	後
Jan-17	9	後
Feb-17	5	後
Mar-17	10	後
Apr-17	11	後
May-17	12	後
Jun-17	6	後
Jul-17	14	後
Aug-17	13	後
Sep-17	10	後
Oct-17	5	後
Nov-17	2	後
Dec-17	5	後
Jan-18	6	後
Feb-18	7	後
Mar-18	8	後
Apr-18	6	後
May-18	3	後
Jun-18	8	後
Jul-18	8	後
Aug-18	5	後
Sep-18	6	後
Oct-18	7	後
Nov-18	3	後
Dec-18	2	後

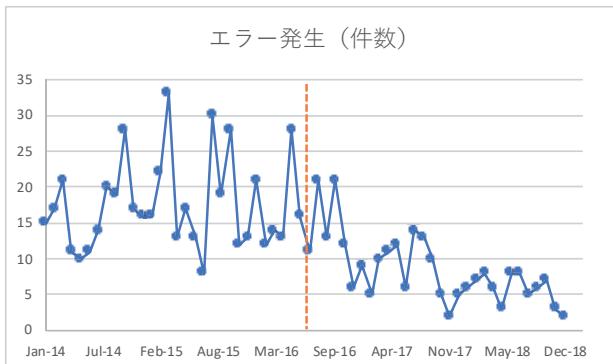
時期(月-年)	エラー発生 (件数)	システム導入
Jan-14	15	前
Feb-14	17	前
Mar-14	21	前
Apr-14	11	前
May-14	10	前
Jun-14	11	前
Jul-14	14	前
Aug-14	20	前
Sep-14	19	前
Oct-14	28	前
Nov-14	17	前
Dec-14	16	前
Jan-15	16	前
Feb-15	22	前
Mar-15	33	前
Apr-15	13	前
May-15	17	前
Jun-15	13	前
Jul-15	8	前
Aug-15	30	前
Sep-15	19	前
Oct-15	28	前
Nov-15	12	前
Dec-15	13	前
Jan-16	21	前
Feb-16	12	前
Mar-16	14	前
Apr-16	13	前
May-16	28	前
Jun-16	16	前
Jul-16	11	後
Aug-16	21	後
Sep-16	13	後
Oct-16	21	後
Nov-16	12	後
Dec-16	6	後
Jan-17	9	後
Feb-17	5	後
Mar-17	10	後
Apr-17	11	後
May-17	12	後
Jun-17	6	後
Jul-17	14	後
Aug-17	13	後
Sep-17	10	後
Oct-17	5	後
Nov-17	2	後
Dec-17	5	後
Jan-18	6	後
Feb-18	7	後
Mar-18	8	後
Apr-18	6	後
May-18	3	後
Jun-18	8	後
Jul-18	8	後
Aug-18	5	後
Sep-18	6	後
Oct-18	7	後
Nov-18	3	後
Dec-18	2	後

■モデルイメージの構築と、回帰式の作成。

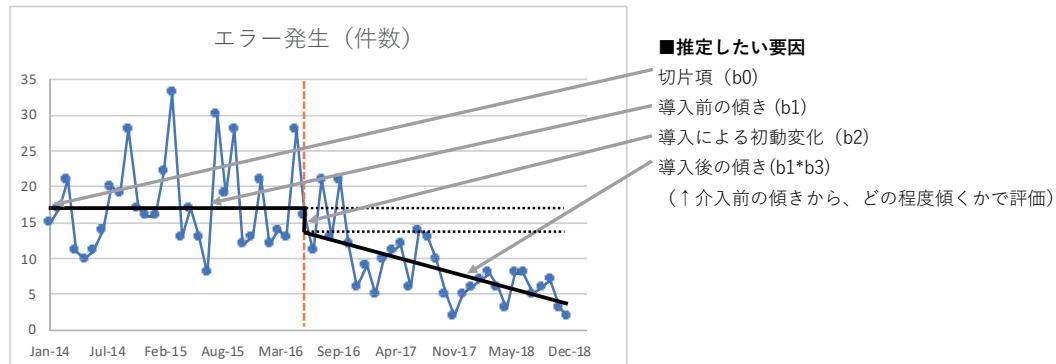
①右のデータから、散布図を作成しました。



②介入前後 (Jul-16) にマーク（オレンジ破線）を入れました。



③推定される直線を黒線にて適当（イメージ）に記載し、モデルを検討します。



④上記のモデルを、推定したい要因の結果を得るために回帰式に組み立てる。

今回は、従属変数が「回数」データのため、ポアソン回帰を採用。

$$\ln(\text{エラー発生回数}) = b_0 + b_1 * (\text{Time_全体}) + b_2 * (\text{導入後}) + b_3 * (\text{Time_導入後})$$

- ・ Time_全体 : 2014年1月からカウントされる月数
- ・ 導入後 : 導入前 = 0, 導入後 = 1とする変数
- ・ Time_導入後 : 導入（2016年7月）後からカウントされる月数
- ・ ln : 自然対数

⑤上記を、JMPにて解析するために、解析用データセットを作成。

エラー発生 (件数)	時期(月-年)	システム導入	Time_全体	導入後	Time_導入後	Time_全体_2	導入前	Time_導入前
15	Jan-14	前	0	0	0	-30	1	-30
17	Feb-14	前	1	0	0	-29	1	-29
21	Mar-14	前	2	0	0	-28	1	-28
11	Apr-14	前	3	0	0	-27	1	-27
10	May-14	前	4	0	0	-26	1	-26
11	Jun-14	前	5	0	0	-25	1	-25
14	Jul-14	前	6	0	0	-24	1	-24
20	Aug-14	前	7	0	0	-23	1	-23
19	Sep-14	前	8	0	0	-22	1	-22
28	Oct-14	前	9	0	0	-21	1	-21
17	Nov-14	前	10	0	0	-20	1	-20
16	Dec-14	前	11	0	0	-19	1	-19
16	Jan-15	前	12	0	0	-18	1	-18
22	Feb-15	前	13	0	0	-17	1	-17
33	Mar-15	前	14	0	0	-16	1	-16
13	Apr-15	前	15	0	0	-15	1	-15
17	May-15	前	16	0	0	-14	1	-14
13	Jun-15	前	17	0	0	-13	1	-13
8	Jul-15	前	18	0	0	-12	1	-12
30	Aug-15	前	19	0	0	-11	1	-11
19	Sep-15	前	20	0	0	-10	1	-10
28	Oct-15	前	21	0	0	-9	1	-9
12	Nov-15	前	22	0	0	-8	1	-8
13	Dec-15	前	23	0	0	-7	1	-7
21	Jan-16	前	24	0	0	-6	1	-6
12	Feb-16	前	25	0	0	-5	1	-5
14	Mar-16	前	26	0	0	-4	1	-4
13	Apr-16	前	27	0	0	-3	1	-3
28	May-16	前	28	0	0	-2	1	-2
16	Jun-16	前	29	0	0	-1	1	-1
11	Jul-16	後	30	1	1	0	0	0
21	Aug-16	後	31	1	2	1	0	0
13	Sep-16	後	32	1	3	2	0	0
21	Oct-16	後	33	1	4	3	0	0
12	Nov-16	後	34	1	5	4	0	0
6	Dec-16	後	35	1	6	5	0	0
9	Jan-17	後	36	1	7	6	0	0
5	Feb-17	後	37	1	8	7	0	0
10	Mar-17	後	38	1	9	8	0	0
11	Apr-17	後	39	1	10	9	0	0
12	May-17	後	40	1	11	10	0	0
6	Jun-17	後	41	1	12	11	0	0
14	Jul-17	後	42	1	13	12	0	0
13	Aug-17	後	43	1	14	13	0	0
10	Sep-17	後	44	1	15	14	0	0
5	Oct-17	後	45	1	16	15	0	0
2	Nov-17	後	46	1	17	16	0	0
5	Dec-17	後	47	1	18	17	0	0
6	Jan-18	後	48	1	19	18	0	0
7	Feb-18	後	49	1	20	19	0	0
8	Mar-18	後	50	1	21	20	0	0
6	Apr-18	後	51	1	22	21	0	0
3	May-18	後	52	1	23	22	0	0
8	Jun-18	後	53	1	24	23	0	0
8	Jul-18	後	54	1	25	24	0	0
5	Aug-18	後	55	1	26	25	0	0
6	Sep-18	後	56	1	27	26	0	0
7	Oct-18	後	57	1	28	27	0	0
3	Nov-18	後	58	1	29	28	0	0
2	Dec-18	後	59	1	30	29	0	0

■ 「結果解釈（ポアソン回帰）」

①ポアソン回帰のモデル式は、従属変数側に対数変換がなされているため、実データに戻すには、指數を取る必要があります。

$$\begin{aligned} \ln(\text{エラー発生回数}) &= b_0 + b_1 * (\text{Time_全体}) + b_2 * (\text{導入後}) + b_3 * (\text{Time_導入後}) \\ &\downarrow \\ \text{エラー発生回数} &= \exp(b_0 + b_1 * (\text{Time_全体}) + b_2 * (\text{導入後}) + b_3 * (\text{Time_導入後})) \\ &\downarrow \\ \text{エラー発生回数} &= \exp(b_0) * \exp(b_1 * (\text{Time_全体})) * \exp(b_2 * (\text{導入後})) * \exp(b_3 * (\text{Time_導入後})) \end{aligned}$$

上記の通り、ポアソン回帰モデルでは、係数の掛け算によって、エラー発生回数が計算されます。

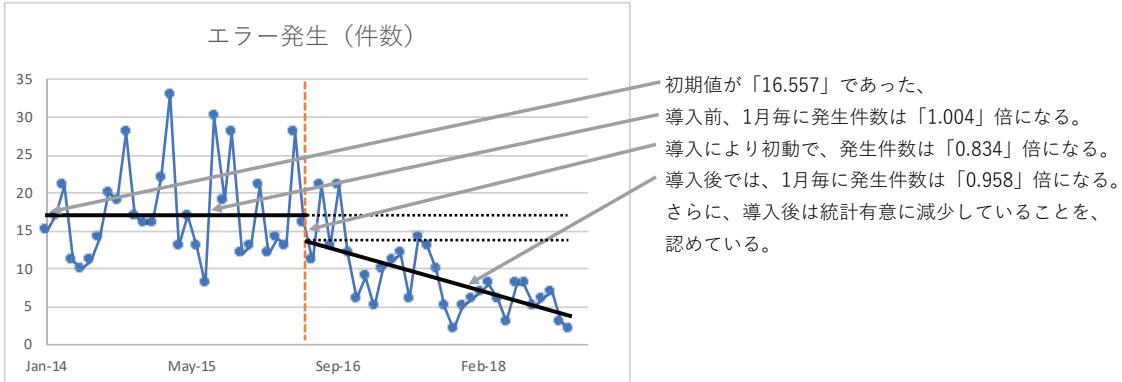
②JMPから得られた推定値を指数変換します。

項	推定値	$\rightarrow \exp(\text{推定値})$	
b0	2.807	16.557	切片
b1	0.004	1.004	Time_全体
b2	-0.182	0.834	導入後
b3	-0.047	0.954	Time_導入後

③もともと求めたかった推定値を計算します（特に、介入後の傾き）

項	$\exp(\text{推定値})$
切片項 (b0)	16.557
導入前の傾き (b1)	1.004
導入による初動変化 (b2)	0.834
導入後の傾き (b1*b3)	0.958

④上記③の意味を解釈する。



■ 「結果解釈（ポアソン回帰）_導入後を基準にする解析」

②JMPから得られた推定値を指数変換します。

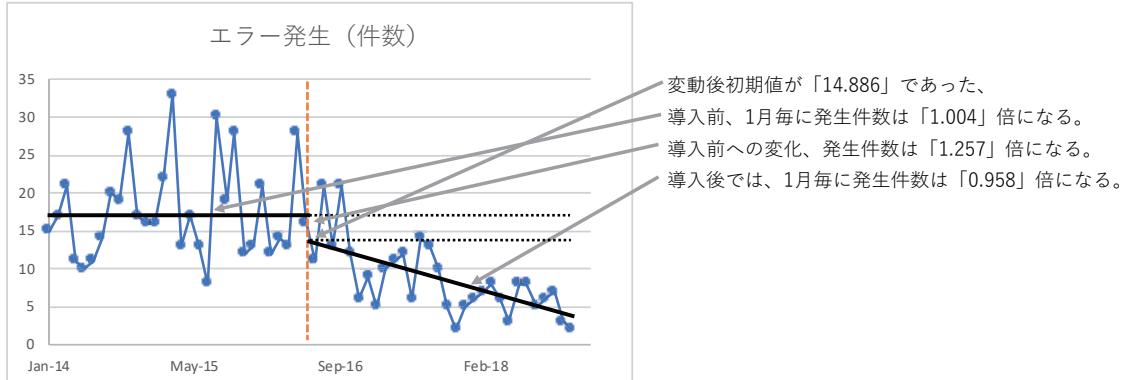
項	推定値	→ $\exp(\text{推定値})$
b0	2.699	14.866
b1	-0.043	0.958
b2	0.229	1.257
b3	0.047	1.049

切片
Time_全体_2
導入前
Time_導入前

③もともと求めたかった推定値を計算します

項	$\exp(\text{推定値})$
切片項 (b0)	14.866
導入後の傾き (b1)	0.958
導入前への変化 (b2)	1.257
導入前の傾き(b1*b3)	1.004

④上記③の意味を解釈する。



■ 「結果解釈(線形モデル)」

①線形回帰のモデル式は、下記の通りとなります。

$$\text{エラー発生回数} = b_0 + b_1 * (\text{Time}_\text{全体}) + b_2 * (\text{導入後}) + b_3 * (\text{Time}_\text{導入後})$$

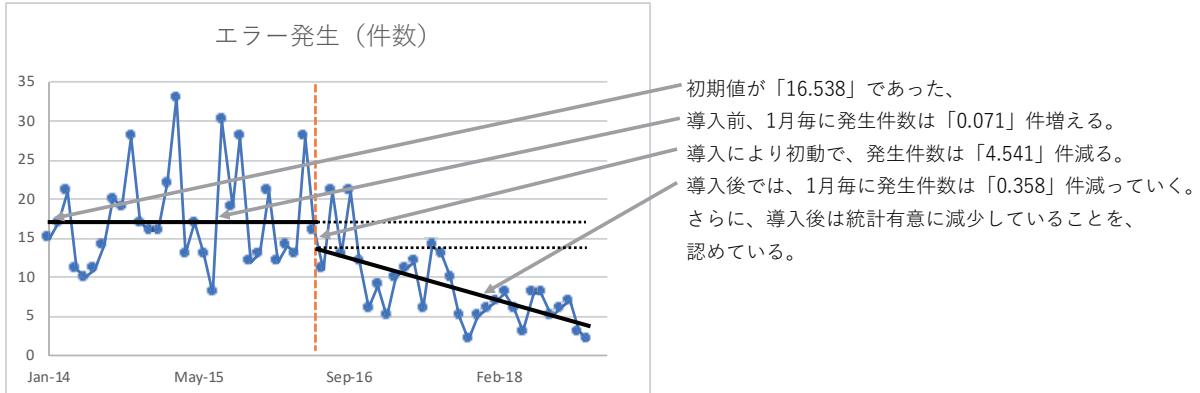
②JMPから得られた推定値を利用します。

項	推定値
b0	16.538
b1	0.071
b2	-4.541
b3	-0.429

③もともと求めたかった推定値を計算します(特に、介入後の傾き)

項	推定値
切片項 (b0)	16.538
導入前の傾き (b1)	0.071
導入による初動変化 (b2)	-4.541
導入後の傾き(b1+b3)	-0.358

④上記③の意味を解釈する。



■ 「結果解釈（線形モデル）_導入後を基準にする解析」

②JMPから得られた推定値を利用します。

項	推定値
b0	13.697
b1	-0.358
b2	4.970
b3	0.429

③もともと求めたかった推定値を計算します（特に、介入後の傾き）

項	推定値
切片項（b0）	13.697
導入後の傾き（b1）	-0.358
導入前への変化（b2）	4.970
導入前の傾き（b1+b3）	0.071

④上記③の意味を解釈する。

