

メタアナリシスにおける予測区間の推定

長島 健悟 医療健康データ科学研究センター 特任准教授

【研究背景 —メタアナリシスと予測区間—】

- 過去に行われた臨床試験の結果を統合し、関心のある薬剤・治療法の治療効果（や副作用）の大きさを評価するための研究手法
- 統合する試験間の違いを考慮するため、変量効果モデルと呼ばれる方法を用いて、平均治療効果と異質性（治療効果の違い）の大きさを評価することが標準的
- 各試験の治療効果が全く同じという仮定をおいたモデルと同じ解釈をする誤用が非常に多い
- 近年、試験の対象となった集団内での治療効果の異質性を考慮し、新たな試験を行ったときに期待される治療効果を推定するために、予測区間[1]が用いられるようになった

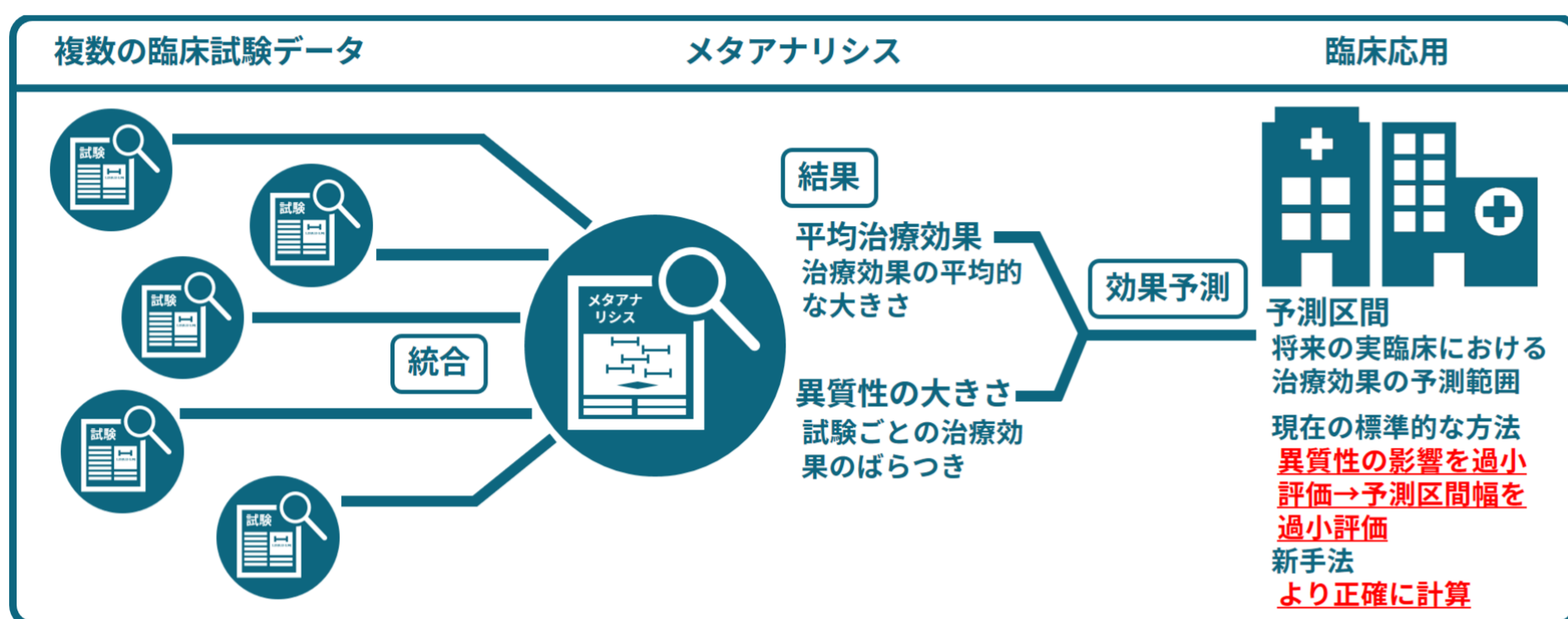


図 1: 変量効果メタアナリシスと予測区間

- 既存の予測区間[1, 2]は、特に統合する試験数や異質性が小さい場合に、予測区間幅を過小評価することが知られていた
- 本研究では、この問題を解決する事を目的とした

【変量効果モデル】

- K 個の互いに独立な確率変数 Y_k ($k = 1, 2, \dots, K$)を統合する各試験の治療効果の推定値とすると、変量効果モデルは、

$$\begin{aligned} Y_k &= \theta_k + \epsilon_k, \\ \theta_k &= \mu + u_k, \end{aligned}$$

で定義される

- θ_k は真の治療効果、 μ は平均治療効果パラメータ、 $\epsilon_k \sim N(0, \sigma_k^2)$ は試験内の誤差確率変数、および $u_k \sim N(0, \tau^2)$ は各試験の平均治療効果からの違いを表す試験間変動の確率変数
- 平均治療効果パラメータ μ と異質性パラメータ τ^2 が未知であり、これらの推測が主な興味の対象とされてきた
- 予測区間は $\theta_{new} \sim N(\mu, \tau^2)$ を含む範囲を見積ったもので、平均治療効果と異質性の両方を加味した効果の指標となっている上に、実臨床での治療効果予測の参考として用いることができる

【既存の予測区間[1, 2]】

- Higginsらの予測区間[1]

$$\left[\hat{\mu} - t_{K-2}^\alpha \sqrt{\hat{\tau}_{DL}^2 + \widehat{SE}[\hat{\mu}]^2}, \hat{\mu} + t_{K-2}^\alpha \sqrt{\hat{\tau}_{DL}^2 + \widehat{SE}[\hat{\mu}]^2} \right],$$

- Partlettらの予測区間[2]: Higginsらの予測区間の異質性パラメータ (τ^2) のDerSimonian-Laird推定量 $\hat{\tau}_{DL}^2$ をREML推定量に置換
 - 既存の $\widehat{SE}[\hat{\mu}]$ の推定量を何種類か適用・検討
- $\hat{\tau}_{DL}^2 = \max[0, \hat{\tau}_{UDL}^2]$, $\hat{\tau}_{UDL}^2 = \{Q - (K - 1)\} / (S_1 + S_2 / S_1)$,
 $Q = \sum_{k=1}^K v_k (Y_k - \bar{Y})^2 \sim F_Q(\tau^2)$, $\bar{Y} = \sum_{k=1}^K v_k Y_k / \sum_{k=1}^K v_k$,
 $S_r = \sum_{k=1}^K v_k^r$, $v_k = \sigma_k^{-2}$, $\hat{w}_k = (\sigma_k^2 + \hat{\tau}_{DL}^2)^{-1}$,
 $\widehat{SE}[\hat{\mu}]^2 = (\sum_{k=1}^K \hat{w}_k)^{-1}$, $\hat{\mu} = \sum_{k=1}^K \hat{w}_k Y_k / \sum_{k=1}^K \hat{w}_k$,
 t_{K-2}^α は自由度 $K - 2$ の t 分布の $100(1 - \alpha/2)\%$ 点

- これらの予測区間は特に統合する試験数や異質性パラメータの値 (τ^2) が小さい場合に、被覆確率が過小となることがシミュレーションにより示されている
- 既存法の問題点
 - $(K - 2)(\hat{\tau}_{DL}^2 + \widehat{SE}[\hat{\mu}]^2) / (\tau^2 + SE[\hat{\mu}]^2)$ が漸近的に $\chi^2(K - 2)$ に従う事
 - $(\hat{\mu} - \mu) / \sqrt{\widehat{SE}[\hat{\mu}]}$ が漸近的に $N(0, 1)$ に従う事に基づいた予測区間を小標本下に適用（実際はほぼ $K \leq 20$ ）

【新しい予測区間[4]】

- 上記の問題点を解決するために
 - 近似を用いずにconfidence distribution [3]に基づく $\hat{\tau}_{UDL}^2$ の正確な分布からのブートストラップ標本による推測に置き換えた
 - $\hat{\tau}_{UDL}^2$ の正確な分布を Q の分布から導出: $H_{\tau^2}(q_{obs}) = 1 - F_{q_{obs}}(\tau^2)$
 - $(\hat{\mu} - \mu) / \widehat{SE}_H[\hat{\mu}]$ の分布が $t(K - 1)$ で近似できる事に基づく推測に置き換えた（小標本下でも良い近似を与える）
 - $\widehat{SE}_H[\hat{\mu}]^2 = \frac{1}{K - 1} \sum_{k=1}^K \frac{\hat{w}_k}{\sum_{l=1}^K \hat{w}_l} (Y_k - \hat{\mu})^2$
- θ_{new} の分布を統計量 $\hat{\mu} + Z \hat{\tau}_{UDL} - t_{K-1} \widehat{SE}_H[\hat{\mu}]$ で推定する方法を提案
 - $Z \sim N(0, 1)$, $t_{K-1} \sim t(K - 1)$, $\hat{\tau}_{UDL}^2 \sim H_{\tau^2}(q_{obs})$
 - $\hat{\mu}$ と $\widehat{SE}_H[\hat{\mu}]$ には推定値をプラグイン（導出過程は論文を参照）

【シミュレーション】

- 疑似乱数を用いて実際のメタアナリシスに近いデータを生成し、 $\theta_{new} \sim N(\mu, \tau^2)$ を含む確率を推定した（下記以外にも検討）

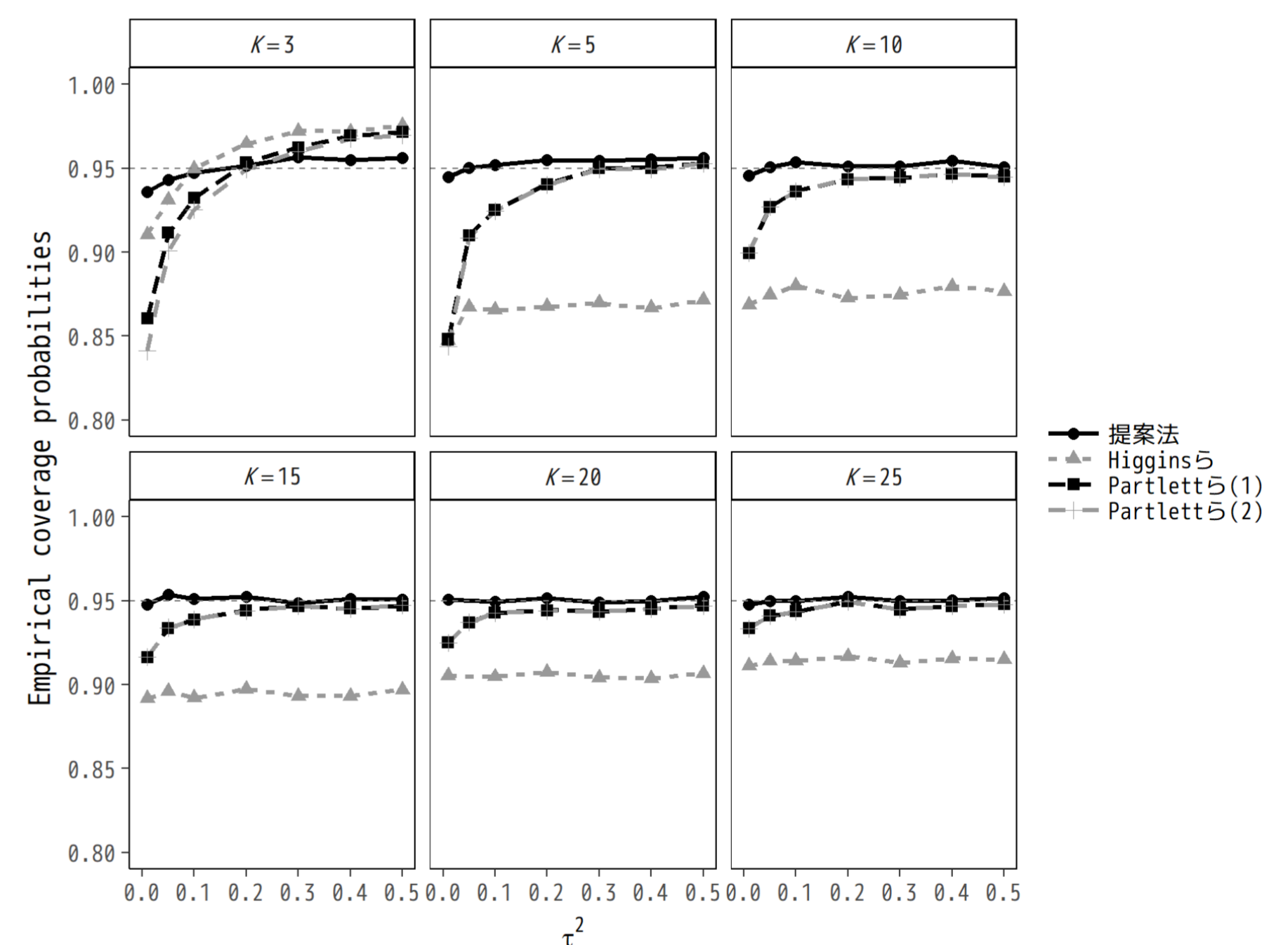


図 2: シミュレーション結果

- 既存法は95%(名義の被覆確率)より過小となるケースが多かった
- 提案法は $K = 3$ で τ が小さい場合を除き、95%に非常に近かった

【終わりに】

- 既存法の問題点をほぼ解決する新しい予測区間を提案した
 - R package (pimeta) を公開: CRAN Task ViewのMeta-Analysis

- Higgins JPT, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. J R Stat Soc Ser A Stat Soc 2009; 172: 137-159.
- Partlett C, Riley RD. Stat Med 2017; 6: 301-317.
- Xie M, Singh K. Int Stat Rev 2013; 81: 3-39.
- Nagashima K, Noma H, Furukawa TA. Stat Methods Med Res 2018. In press.