

博士論文  
(要 旨)

ランダム効果メタアナリシスの推測と正確分布

2024年1月

滋賀大学大学院データサイエンス研究科  
データサイエンス専攻

氏名 花田圭佑

指導教員 杉本知之

指導教員 笛田薫

# 要旨

メタアナリシスは複数の研究結果を統合して分析するという意味で医療の世界で顕著に利用され、普及が進んでいる。本論文では、このようなメタアナリシスを、複数の試験成績や観察研究の結果を統合し、全体の治療効果を示すものと捉え、この問題における統計的諸問題を取り扱う。メタアナリシスにおける要約では、試験間の不均一性を考慮しない固定効果モデルと、試験間の不均一性を考慮するランダム効果モデルが用いられる。固定効果モデルは試験間の治療効果が均質であると仮定するのに対し、ランダム効果モデルは試験間の治療効果に何らかの差が存在すると仮定する。固定効果モデルは、試験間分散を考慮しないことから理論的には単純であるが、試験感の不均一性があるもとではその正確性は担保されないため、試験感の治療効果が等しいという仮定が成り立つ状況に限定して利用すべきである。このような理由から、メタアナリシスではランダム効果モデルを使用するのがスタンダードである。

要約統計量を用いたメタアナリシスでは、様々な推測方法が提案されているが、検定統計量が帰無仮説のもとで漸近的に標準正規分布に従うことを前提として治療効果を推測する。メタアナリシスはシステマティックレビューを通して質の担保された試験を選択するため、希少疾患などの試験数が少ない分野では、検定統計量の漸近正規性を満たすほどの試験数を収集できないことも多い。試験数が少ないもとでは、検定統計量の漸近正規性が成り立たず、信頼区間及び  $p$  値の正確性は担保されない。

別の問題として、要約統計量を用いるメタアナリシスと個別被験者データを用いるメタアナリシスの精度の違いが挙げられる。個別被験者データを用いるメタアナリシスには多くの利点があるものの、被験者のプライバシーや同意の問題から個別被験者データが利用できないことも多い。2値データの場合、被験者数とイベント数から治療効果の推測が可能であるが、生存時間データの治療効果を個別被験者データから推測するには、イベント及び打ち切りの有無とその発生時点が必要であり、2値データ及び連続データよりも個別被験者データ利用のハードルが高い。最近に、個別被験者データを Kaplan-Meier 曲線から復元する方法が研究されている。主要評価項目がイベント時間のとき、要約統計量に加えて、データの特徴として、Kaplan-Meier 曲線を与えることが多い。そのような Kaplan-Meier 推定値から個別被験者データを復元して実施できるメタアナリシスがある。ただし、個別被験者データを復元して利用するメタアナリシスが、真の個別被験者データを利用した場合に比して、どの程度の精確性をもつかについてはまだ不明な点が多い。

本論文では、これら2つの問題に対して、少ない試験数のもとの要約統計量を用いたメタアナリシスにおける正確な推測を提案し、生存時間データの個別被験者データを復元して実施するメタアナリシスが有用な状況を評価した。

第1に、検定統計量の正確分布と、条件付き検定統計量の正規性を受け入れた Almost-Exact 分布を構築した。検定統計量の Almost-Exact 分布は、試験間分散の推定量と真値が得られたもとでの条件付き検定統計量の分布から算出され、試験数が少ない状況下でも正確な推測を可能としたが、未知パラメータである試験間分散が必要であるという限界がある。試験間分散の真の値を用いることができるとき、検定と区間推定は一貫して名目有意水準通りに実施できる。一方で、試験間の不均一性が大きく、研究数が少ない場合に、試験間分散の推定値を用いると、信頼区間の被覆確率が名目有意水準から乖離する。我々は、検定統計量の Almost-Exact 分布を特徴付ける指標パラメータとして、不均一性尺度の条件付き期待値の使用を提案した。提案する不均一性尺度パラメータによって、全体の治療効果に対する保守的な信頼区間が構築できることを示した。

第2に、生存時間データに対する個別被験者データを Kaplan-Meier 曲線から復元し、メタアナリシスに利用する方法を紹介した。併せて、最近のメタアナリシスの拡張法の生存時間データに対する性能も調査した。個別被験者データのメタアナリシスでは、個別被験者データからハザード比や RMST の群間差等の要約統計量を算出し、メタアナリシスの様々な方法が適用できる。試験によって利用されている要約統計量が異なることもあるが、個別被験者データを復元することで統一した指標を算出できるメリットも大きい。個別被験者データを復元して利用するメタアナリシスは、試験数が小さいときでも、真の個別被験者データを用いるメタアナリシスと同程度の結果が得られた。個別被験者データを復元するメタアナリシスは、シミュレーションと実データ解析により真の個別被験者データと同程度の精度をもつことが示されたため、生存時間アウトカムに対して、個別被験者データが利用できない場合の有用なメタアナリシスの方法として推奨される。