

平成30年6月29日現在

機関番号：27602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2017

課題番号：15K00052

研究課題名（和文）非線形用量反応関係の統合のための新たな方法論の開発と保健医療分野への応用

研究課題名（英文）Meta-analysis of Non-Linear Dose-Response Curves and its Application

研究代表者

中尾 裕之（Nakao, Hiroyuki）

宮崎県立看護大学・看護学部・教授

研究者番号：40336293

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：疫学研究では、ある因子の曝露量がいくつかの区間にカテゴライズされた区間データとして表され、疾病リスクは、その区間ごとに基準群に対する相対的な値が要約データとして表されることが多い。そのようなデータに対して、非線形な、特に、J型の用量反応関係を検討した。我々は、区間データを適切に取り扱いながら、3次スプラインの曲線当てはめを用いて推定する手法を提案し、アルコール摂取と総死亡の関連のメタアナリシスの先行研究（Di Castelnuovo et al, 2009）のデータに対し、その手法を適用した再解析と評価を行い、疫学研究への適用性について検討を行った。

研究成果の概要（英文）：In epidemiological studies, it is often necessary to determine the relationship between exposure levels and the risk of disease. Exposure levels are often available in intervals. Recently we proposed a procedure for assessing nonlinear associations between exposure levels and the risk of disease from a summarized grouped data using a restricted cubic spline model with 3 knots. We applied this procedure to perform a meta-analysis for the association between alcohol intake and the log RR of total mortality based on summarized data that was used in Di Castelnuovo et al (2009). We would demonstrate the shape of the estimated curves by the cubic spline model, and assess the differences between our results and those of Di Castelnuovo et al, in application of our procedure to epidemiological studies.

研究分野：疫学・統計学

キーワード：メタアナリシス 疫学 用量反応関係

1. 研究開始当初の背景

メタアナリシスは、ランダム化比較試験やリスク評価などにおいて、過去に独立して行われた研究を系統的に収集し、結果を統合して、より高い見地から分析する統計解析方法であり、その一連の手続きである。いくつかの統計的方法とともにその手順が提案されており、そこから得られた結果は、根拠に基づいた医療 (EBM) において最も質の高い根拠とされ、実際に多くの研究が行われている。また最近では、従来の方法を拡張し、より推定精度を高めるための統合方法や、多変量メタアナリシス、間接的な推定を行うネットワークメタアナリシス、個人毎のデータと文献に基づく要約データの同時分析など、メタアナリシスの新たな方法論の研究も進められている。

医学、疫学、看護学研究においては、治療薬の用量と治療効果、毒物の摂取量と毒性、喫煙量と肺がん死亡リスク、教育介入量と介入効果のように、ある因子の曝露量が増えるにつれて疾病リスク (や効果) がどの程度大きくなるかというような用量反応関係の検討が主要な関心となることがある。これらの研究では、曝露量が連続量で測定されていても、連続量の曝露は、いくつかの区間にカテゴリー化された区間データとして表され、疾病リスクは、その区間ごとに基準群に対する相対的な値が要約データとして表されていることが多い。

このような要約データに対して「基準群よりも、微量曝露群の方がリスクは低く、さらに曝露量が増えるにつれてリスクは高くなっていく」というような、いわゆる J 型の用量反応曲線を示す研究結果がいくつか報告され (アルコール摂取量と総死亡のリスク¹⁾、アルコール摂取量と冠動脈疾患のリスク²⁾、コーヒー摂取量と脳卒中のリスク³⁾)、ここでは、非線形回帰の手法を適用することで J 型の用量反応曲線の推定を行っている。

しかしながら、用量反応関係を検討した複数の研究結果を統合する場合、研究ごとに区間の区切りが異なっており、また、基準群がゼロ用量 (アルコールは摂取しない、コーヒーは飲まない等) でないものも含まれており、それらを単純に統合することは不適切であり、結果の解釈が困難なものになる。また、区間データの代表点の定め方についても、各区間の中点を代表点として代入し、複数の研究が統合されることも多いが、この点の決め方によって最終的なパラメータの推定結果が異なってきてしまう。

このような区間データの代表点の問題に対して⁴⁾は、曝露量にべき正規分布を仮定したうえで最尤推定量によって各区間の代表点を推定することを提案し、単純な線形回帰モデルの下で検討を行い、従来の中点を用いるものよりも精度よく回帰係数の推定を行うことが出来ることを示した。我々は、この方法を応用することで、区間データを適切に

取り扱いながら、3 次スプラインの曲線当てはめを用いて J 型の用量反応関係を推定する手法を提案し、シミュレーションによって、従来の区間データの中心点を代表点とした方法と比較し、提案法が精度よく線形、非線形用量反応曲線の推定を行えることを示した⁵⁾。このような結果を踏まえて、本研究では、その手法をメタアナリシスに拡張し、従来法との違いと有効性を評価する。

2. 研究の目的

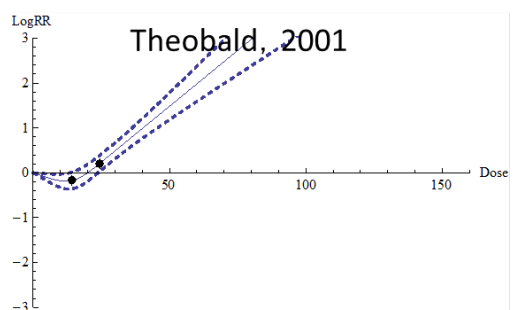
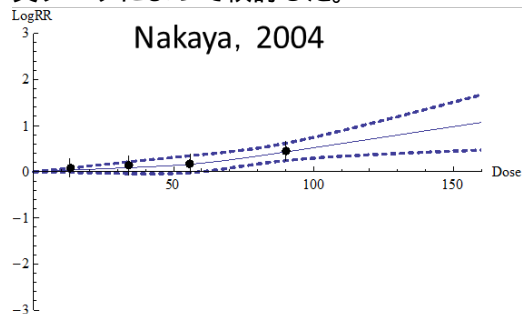
本研究では、要約データで表された用量反応関係、特に、非線形な用量反応曲線の統合について検討する。適切とは言えない古典的な方法を改良し、複雑な問題を考慮し、適切で精度良い統合方法とメタアナリシスの手続きを開発する。また、非線形な用量反応関係の統合において、想定するモデル、推定方法、データを利用する手続き、区間データの代表点の選び方等での違いを評価する。さらに、これらの結果を医学、疫学、看護学研究、保健医療分野に適用し、それぞれの専門的な観点からの議論を行い、提案法の評価を行う。不適切な手法で導き出された結果を正し、解釈をしなおして、それぞれの分野に素早く、そして適切に成果を還元することを目指す。

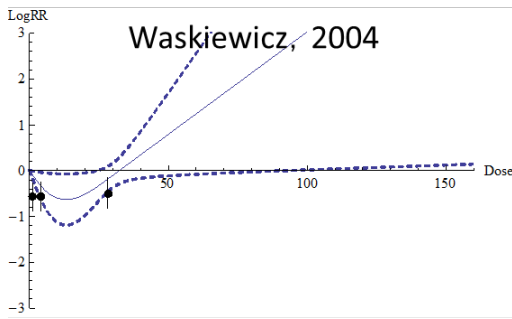
3. 研究の方法

本研究では、以下 3 つのテーマに着目し研究を行った。

(1) J 型の用量反応曲線の cubic spline model の当てはめと複数の曲線の統合

下図のような、要約データを基にして表される J 型の用量反応関係の統合について、提案法⁵⁾を拡張し、従来法との違いと有効性を実データによって検討した。





(2) 統合方法の違いについての比較と評価

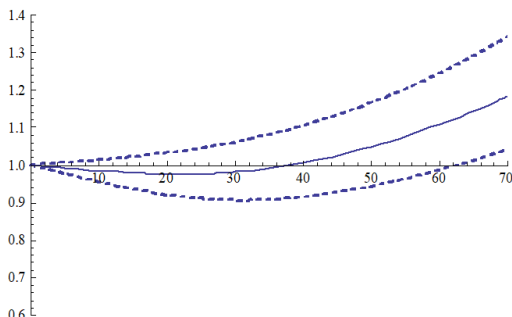
非線形な用量反応関係の統合において、想定するモデル、推定方法、データを利用する手続き、区間データの代表点の選び方等での違いを評価した。また、有効な手法と、それが有効となる状況を明らかにした。

(3) 医学、疫学、看護学研究、保健医療分野におけるメタアナリシスへの適用

医学、疫学、看護学研究、保健医療分野の研究者らとそれぞれの専門的な観点からの議論を行い、提案法の評価と結果の解釈を実施した。既に報告があるような用量反応関係、特に非線形関係を想定したメタアナリシス研究について、同じデータに提案法を適用した再解析や、新しい研究結果を加えたメタアナリシスを行い、看護や保健分野において観測される区間データに、メタアナリシスを適用した。

4. 研究成果

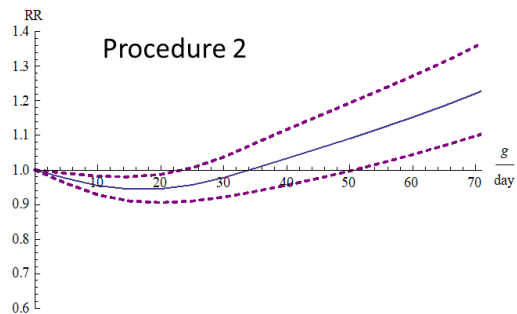
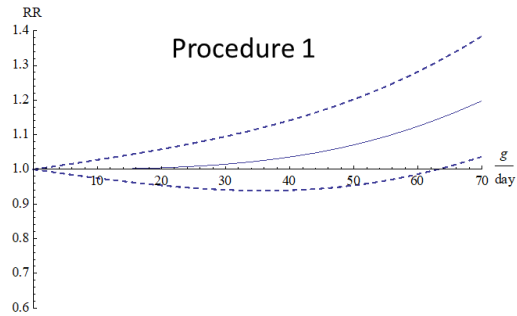
ある因子の曝露量がいくつかの区間にカテゴライズされた区間データとして表され、疾病リスクは、その区間ごとに基準群に対する相対的な値が要約データとして表されるようなデータに対して、非線形な、特に、J型の用量反応関係を検討した。我々は、区間データを適切に取り扱いながら、3次スプラインの曲線当てはめを用いて推定する手法を提案している。そこで、アルコール摂取と総死亡の関連のメタアナリシスの先行研究¹⁾のデータに対し、その手法を適用した再解析を行い、疫学研究への適用について検討を行い、その成果について、研究発表を行った¹¹⁾。



その結果、我々の手法で統合した曲線は、

先行研究で得られている曲線とは異なっていた。とりわけ、アルコール摂取の低用量域において、乖離が見られた。

そこで、次のような異なる統合方法で比較を行った。1つ目は、個々の研究の曲線を3次スプラインで推定し、推定された回帰係数2つを、2変数の変量効果モデル(REML, Jackson et al, 2010)で統合する方法(procedure 1)で、2つ目は、個々の研究の曲線を同じように3次スプラインで推定し、推定された曲線を、用量を固定した上でポイントワイズに統合する方法(procedure 2)である。

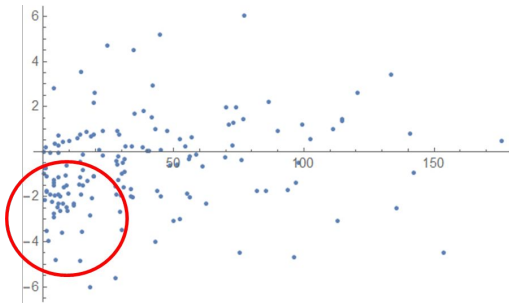


推定された曲線は、どちらも先行研究とは異なり、特に低用量域で違いがみられ、利用される回帰モデルや用量の代表点の決め方に敏感であった。よって、得られた結果については、慎重に解釈する必要があると考えられた。その成果については、研究集会で発表を行った¹⁰⁾。

これらのことから問題となるのは、異なる統合方法の評価方法である。そこで、deviance D, 決定係数 R^2 , 相関を除いた残差プロットによるモデルへの適合度を評価する方法⁶⁾を用いて、統合方法の違いを評価することを試みた。

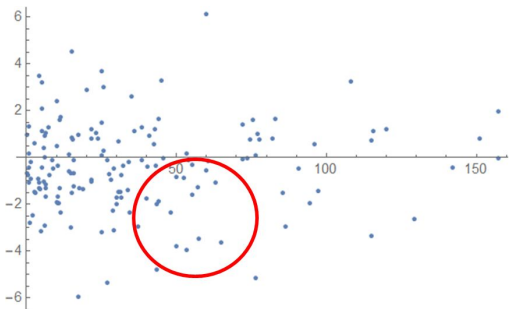
Restricted cubic spline model,
Likelihood-based assignment

D = 814.575
 R^2 = 0.441036
 R_{adj}^2 = 0.433729



Fractional polynomials,
Midpoints assignment

$p=q=0.5$
 $D = 675.723$
 $R^2 = 0.536317$
 $R_{adj}^2 = 0.530256$



その結果，先行研究で得られた曲線の方が，deviance D ，決定係数 R^2 においては優れているものの，相関を除いた残差プロットにおいて，系統的な残差があることがわかった。実データへの1つの適用ではあるが，我々の提案する方法では，系統的な残差が軽減されており，先行研究による方法を改良することが示唆されるものの，全体的なモデルへの適合度という点で，問題が残る。その成果については，研究集会で発表を行った⁹⁾。

以上のような研究成果について，平成 29 年 1 月と 12 月に，宮崎県立看護大学において『メタアナリシスにおける方法論の新展開とその実践』研究集会を開催し，これらの結果と診断法・予後因子研究や経時測定データのメタアナリシス等における方法論について，医学，疫学，看護学研究，保健医療分野への適用可能性や，それぞれの専門的な観点からの議論を行い，コーヒー摂取量と大腸がん発生リスクの用量反応関係メタアナリシスについて，論文発表⁷⁾と学会発表⁸⁾を行った。

<引用文献>

1) Castelnuovo AD, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, Gaetano G (2006). Alcohol dosing and total mortality in men and women, an updated meta-analysis of 34 prospective studies. Arch Intern Med, 166, 2437-45.

2) Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K (2000). Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. Addiction, 95(10), 1505-23.

3) Larsson SC, Orsini N (2011). Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. Am J Epidemiol, 174(9), 993-1001.

4) Takahashi K, Tango T (2010). Assignment of grouped exposure levels for trend estimation in a regression analysis of summarized data. Statist Med, 29, 2605-2616.

5) Takahashi K, Nakao H and Hattori S (2013). Cubic spline regression of J-shaped dose-response curves with likelihood-based assignments of grouped exposure levels. J Biomet Biostat, 4:5.

6) Discacciati A, Crippa A, Orsini N (2017). Goodness of fit tools for dose-response meta-analysis of binary outcomes. Res Syn Meth, 8, 149-60.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

7) Horisaki K, Takahashi K, Ito H, Matsui S (2018). A dose-response meta-analysis to coffee consumption and colorectal cancer risk in the Japanese population: Application of a cubic-spline model. Journal of Epidemiology 28 (to appear) (査読有)。

〔学会発表〕(計4件)

8) 堀崎健, 高橋邦彦, 伊藤秀美, 松井茂之. 日本人におけるコーヒー摂取量と大腸がん発生リスクの用量反応関係メタアナリシス. 第28回日本疫学会学術総会. 2018年2月1日~3日「コラッセふくしま(福島県・福島市)」。

9) 中尾裕之. J型の用量反応関係のメタアナリシス: 飲酒量と総死亡についてのメタアナリシスの再解析. 『メタアナリシスにおける方法論の新展開とその実践』研究集会. 2017年12月26日~28日. 「宮崎県立看護大学(宮崎県・宮崎市)」。

10) 中尾裕之. J型の用量反応曲線のメタアナリシス: 疫学研究への適用. 『メタアナリシスにおける方法論の新展開とその実践』研究集会. 2017年1月23日~24日. 「宮崎県立看護大学(宮崎県・宮崎市)」。

- 11) Nakao H, Tkahashi K, Hattori S.
Meta-analysis of J-shaped
dose-response curves on alcohol dosing
and total mortality. East Asia
Regional Biometric Conference 2015.
2015年12月20日～22日「九州大学(福
岡県・福岡市)」.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

中尾 裕之 (NAKAO, Hiroyuki)
宮崎県立看護大学・看護学部・教授
研究者番号：40336293

(2)研究分担者

高橋 邦彦 (TAKAHASHI, Kunihiko)
名古屋大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：50323259

(3)連携研究者

服部 聡 (HATTORI, Satoshi)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：50425154