

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20229

研究課題名（和文）変量効果モデルによるメタアナリシスにおけるモデル誤特定下での統計的推測

研究課題名（英文）Statistical inference for random-effects meta-analyses under model misspecification

研究代表者

長島 健悟（Nagashima, Kengo）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任准教授

研究者番号：20510712

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：メタアナリシスの予測区間を算出するために以前に公開済みであったRパッケージ（pimeta package）を、多くの推定手法を適用できるように改良・公開した。改良したパッケージで適用可能な各推定手法とソフトウェアの使用方法を解説したソフトウェア論文を作成した。単変量の変量効果モデルにおけるモデル誤特定下での予測区間の研究を行った。Nagashima et al. (2019)の方法が様々な条件下で他の予測区間の推定方法よりも名義の被覆確率を制御できること。Wang & Lee (2019)の方法は今までと異なるタイプの方法であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メタアナリシスの適用結果は、医療政策や診療ガイドラインの策定などの公的な用途にも活用されており、社会に与える影響は非常に大きいと考えられる。本研究の成果により、既存の方法論よりも正確なエビデンスを提供することが可能となるため、学術的に非常に大きな貢献が期待できる。

また、メタアナリシスで用いる変量効果モデルは、線形混合効果モデルの一種である。線形混合効果モデルは、幅広い領域で用いられる広範なモデルを含んでいる。モデル誤特定下での予測区間への影響は今までに検討されていない。本研究の成果により、広いクラスで適用可能な新しい理論的知見が得られると期待できる。

研究成果の概要（英文）：We updated the R package, pimeta, which was previously released to calculate prediction intervals for meta-analysis. The improved pimeta package can also apply prediction intervals not applicable in other software. We released a preprint of a software paper describing estimation methods applicable in the pimeta package and how to use the pimeta package. In addition, we investigated the statistical properties of prediction intervals under model misspecification in the random-effects model. As a result, the bootstrap prediction interval (Nagashima et al., 2019) can control coverage rates better than other methods under various conditions. Moreover, we showed that Wang & Lee's (2019) non-parametric prediction interval is entirely different from other methods (i.e., Higgins et al. 2009, Partlett & Riley 2017, and Nagashima et al. 2019).

研究分野：生物統計学

キーワード：メタアナリシス 変量効果モデル 予測区間 モデル誤特定

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

メタアナリシスとは、過去に行われた複数の臨床試験の結果を統合することで、関心のある薬剤・治療法の治療効果（または副作用）の大きさを評価する研究手法である。統合効果の推定には、各試験の効果の真値が異なる事を考慮した、変量効果モデル (DerSimonian & Laird, *Controlled Clinical Trials* 1986) がよく用いられる。このモデルでは、変量効果の分布が正規分布に従う事が仮定される。しかし、現実には正規分布の仮定が成立するとは限らず、仮定から乖離した場合の影響評価は非常に重要である。

また、変量効果モデルの統合結果の要約指標としては、従来、平均治療効果の信頼区間がよく用いられてきたが、近年では、統合結果を新たな集団に適用する際の参考になることから予測区間を示すことも重要視されている。予測区間を構成する統計量には変量効果分布のパラメータ推定量が直接含まれるため、信頼区間よりもモデル誤特定の影響を強く受けると考えられる。このような背景からも、変量効果の分布を誤特定した場合の統計学的推測の性質解明は、非常に重要な学術的課題であると考えられた。

メタアナリシスの適用結果は、医療政策や診療ガイドラインの策定などの公的な用途にも活用されており、社会に与える影響は非常に大きいと考えられる。既存の方法論よりも正確なエビデンスを提供することができれば、社会的にも学術的にも意義のある貢献が期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、単変量および多変量の変量効果モデルにおいて変量効果の分布を誤特定した場合の統合効果の推定に対する影響を評価し、誤特定の影響を受けにくい統計的推測手法を提案する事を目的とする。今までの研究は、単変量モデルを対象に、変量効果の分布を誤特定した場合について、シミュレーションに基づいて平均治療効果の信頼区間の性質を検討し、既存法では十分な性能が得られない場合がある事を示してきた (Kontopantelis & Reeves, *Statistical Methods in Medical Research* 2010 など)。しかし、予測区間に対する評価や多変量メタアナリシスにおける検討はなされていなかった。したがって、本研究では単変量および多変量の変量効果モデルの信頼区間と予測区間に対する変量効果分布の誤特定の影響を評価し、その結果を通じてモデル誤特定の影響を受けにくい手法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究の具体的な研究目的と、研究方法について説明する。

「変量効果モデルにおける様々なメタアナリシスの統計手法を適用可能な統計ソフトウェアの開発」

メタアナリシスの予測区間を算出するために以前に公開済みであった R パッケージ (pimeta package) の大幅な機能拡充を行い、本研究における検討成果を誰でも活用できるよう整備を行う。メタアナリシスの解析において頻用される手法をできる限りサポートするため、信頼区間 (DerSimonian-Laird method; Hartung & Knapp 2001; Sidik & Jonkman 2006; Kenward-Roger type estimator; Hardy & Thompson 1996; Noma 2011)、予測区間 (Higgins et al. 2009; Partlett & Riley 2017; Nagashima et al. 2019; Wang & Lee 2019)、異質性パラメータ (DerSimonian & Laird 1986; Hedges 1983; Paule & Mandel 1982; Hartung & Makambi 2003; Hunter & Schmidt 2004; ML; REML; Thompson & Sharp 1999; Sidik & Jonkman 2005; Sidik & Jonkman 2007; Morris 1983; Chung et al. 2013) の推定手法の多くを網羅する改定を行う。

「単変量の変量効果モデルにおけるモデル誤特定下での予測区間の検討」

今までの研究では、モデル誤特定下でのシミュレーションに基づく平均治療効果の信頼区間の性質のみが検討されてきた。本研究では、単変量の変量効果モデルにおけるモデル誤特定下での予測区間での結果の検討を行う。検討の結果を通じ、モデル誤特定の影響を受けにくい手法を提案する。

「多変量の変量効果モデルにおける妥当な予測区間の提案」

実際のメタアナリシスのほとんどは、統合試験数 (サンプルサイズ) が 20 以下と小標本であることから、大標本近似を基礎とした標準的な手法の性能が十分でない事が指摘されてきた。予測区間については、すでに検討済みの小標本下で妥当な単変量の変量効果モデルの推測手法を提案 (Nagashima et al., *Statistical Methods in Medical Research* 2019) している。この結果を多変量モデルに拡張し、多変量モデルにおける妥当な予測区間を提案する。

「多変量の変量効果モデルにおけるモデル誤特定下での信頼区間と予測区間の検討」

上記のとおり結果を応用し、多変量モデルでのモデル誤特定下での信頼区間と予測区間による推測の問題について検討する。

4. 研究成果

メタアナリシスの予測区間を算出するために以前に公開済みであった R パッケージ (pimeta package) を、多くの推定手法を適用できるように改良・公開した。また、改良したパッケージについて各手法とソフトウェアの使用法の解説を目的としたソフトウェア論文を作成・投稿した。予測区間については、国外では普及を促す解説論文が臨床医学関連の雑誌に数多く投稿されており比較的インパクトのある領域である。改良したパッケージは、他のソフトウェアでは計算ができない方法も網羅しており、各手法の特徴などの情報を提供することで、今後の行われるメタアナリシスにおいて正確なエビデンスを提供する一助になると考えられる。現在ソフトウェア論文は改定中であり、プレプリント版が公開済みである。また、このソフトウェアは CRAN task view の Meta Analysis セクションに登録されている。

単変量の変数効果モデルにおけるモデル誤特定下での予測区間の研究を行った。大規模なシミュレーションを実施した結果、Nagashima et al. (2019) の方法は、様々な条件下で他の予測区間の推定方法よりも名義の被覆確率を制御できることが分かった。理論的な評価の結果、予測区間を構成する推定量は試験数が無限大のもとで正規分布に収束することと、誤特定下では実際の変数効果分布と予測区間の推定量の収束先である正規分布との差が重要であることを示した。また、単変量の変数効果モデルにおける予測区間の研究を進める中で、比較的最近提案された Wang & Lee (2019) が今までと異なるタイプの予測区間の推定手法であることが判明した。現在、国内外でモデル誤特定下での予測区間の性能を検討した研究はなく、インパクトのある成果が得られたといえる。特に、モデル誤特定下でも比較的ロバストな性能を持つ手法を特定できた点や、どのような状況で予測区間の性能が悪くなるかを明らかにした点も、今後の行われるメタアナリシスにおいて正確なエビデンスを提供する一助になると考えられる。また、Wang & Lee の方法は他の予測区間と同じタイプの予測区間と認識されていると思われるが、別の方法であることを示すことができ、これも大きな成果であるといえる。現在は論文執筆中であり、完成次第投稿する予定である。

多変量の変数効果モデルにおける妥当な予測区間の提案と誤特定下での挙動についての検討については、想定よりも計算に時間を要したため、現在も誤特定下でのシミュレーションを実施中である。この結果をもとに多変量の予測区間の提案と誤特定下での性能評価についてまとめ、論文投稿を進めていく予定である。

< 引用文献 >

- [1] DerSimonian, R., and Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 7(3): 177-188.
- [2] Kontopantelis, E., and Reeves, D. (2010). Performance of statistical methods for meta-analysis when true study effects are non-normally distributed: A simulation study. *Statistical Methods in Medical Research*; 21(4):409-26
- [3] Higgins, J. P. T, Thompson, S. G., Spiegelhalter, D. J. (2009). A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 172(1): 137-159.
- [4] Partlett, C, and Riley, R. D. (2017). Random effects meta-analysis: Coverage performance of 95 confidence and prediction intervals following REML estimation. *Stat Med*. 36(2): 301-317.
- [5] Nagashima, K., Noma, H., and Furukawa, T. A. (2019). Prediction intervals for random-effects meta-analysis: a confidence distribution approach. *Stat Methods Med Res*. 28(6): 1689-1702.
- [6] Wang, C. C., and Lee, W. C. (2019). A simple method to estimate prediction intervals and predictive distributions. *Res Syn Meth*. 30(28): 3304-3312.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

変量効果モデルによるメタアナリシスにおけるモデル誤特定下での予測区間の推定
<http://hdl.handle.net/10787/00034148>

pimeta package
<https://github.com/nshi-stat/pimeta>

pimeta: an R package of prediction intervals for random-effects meta-analysis
<https://arxiv.org/abs/2110.07856>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------