

機関番号：62603

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20700261

研究課題名 (和文) 偏りのあるサンプリング下における新しい統計的方法の開発と
その医学研究への応用研究課題名 (英文) New statistical methods under biased sampling and its
application to medical studies

研究代表者

逸見 昌之 (HENMI MASAYUKI)

統計数理研究所・数理推論研究系・助教

研究者番号：80465921

研究成果の概要 (和文)：医学研究に関する統計解析では、しばしばデータの取得に偏りが生じる。本研究では、このような状況における新しい統計的方法の開発を行った。具体的には、まずメタアナリシスの問題で、公表バイアスの影響を受けにくい信頼区間を構成した。また、降圧剤の臨床試験において、交絡因子の影響を調整しながら、療法 (単剤・併用) と薬剤 (試験薬・対照薬) 間の因果的交互作用を評価する方法を提案し、さらに、打ち切りという形でデータの偏りが起こる生存時間解析の分野で、通常用いられる Cox 回帰モデルの仮定が誤っていても、結果の解釈が可能な方法について考えた。

研究成果の概要 (英文)：In statistical analysis for medical studies, data sampling is often biased. In this research, new statistical methods have been developed for such situations. Firstly, we constructed a confidence interval which is robust to publication bias in meta-analysis. Then, for clinical trials of antihypertensive drugs, we proposed a method for evaluating causal interaction between the therapy and the treatment, controlling the effect of confounding factors. Finally, in survival analysis where the data is biased due to censoring, we considered a method which enables us to interpret a result of the analysis by the Cox regression model even when it is not correctly specified.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：統計科学

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：医学統計学、欠測データ解析、因果推論、最適化問題、統計数学

1. 研究開始当初の背景

(1) 新薬や新たな治療法の効果を評価する臨床試験や疾患のリスク要因を探索する疫学調査などでは、人間を対象とするが故に、データ解析をする上でさまざまな統計的困難が伴う。被験者の脱落等によるデータの欠測や、疾患に影響する別の因子(交絡因子)の存

在による見かけ上のリスク要因の検出などはその代表的な問題であるが、これらの問題に対処するために医学・生物統計学の分野では、さまざまな統計的手法が開発されてきた。しかしながら、これらの問題に共通することは、統計学で通常想定される、データの「ランダムサンプリング」が破られていることで

あり、偏りのない統計的推測を行うには通常、データの取得過程に対する強い仮定(欠測データ問題における MAR や因果推論における Strong Ignorability 等)が必要である。これらの仮定は、原理的にデータそのものからは検証不能であるため、しばしば感度解析、すなわち、可能性のある複数の(強い)仮定に対して統計的推測の結果がどう変わるかを見ることが行われるが、データ以外の背景情報からそのような仮定の探索範囲を決めるのは、一般に難しい問題である。

(2) 医学研究においてデータの「ランダムサンプリング」が崩れる1つの例として、メタアナリシスにおける公表バイアスの問題がある。メタアナリシスとは、目的を同じくする複数の研究結果(統計的結果)を統合して、より強い統計的エビデンスを得るための統計解析のことであるが、複数の研究結果を集める際、それは必ずしもランダムなプロセスではなく(例えば、統計的に有意でない結果は公表されにくいので有意な結果ばかりが集まってしまう)、そのままメタアナリシスを行うと結果にバイアスが入りうる。これを公表バイアスの問題と呼ぶが、本研究の代表者は2004年の6月から3年間、英国の Warwick 大学に研究員として在籍していた際に、メタアナリシスの研究プロジェクトにおいて、John Copas 教授とともにこの公表バイアスの問題に対処するための新たな感度解析法を提案した。

2. 研究の目的

本研究では、以上の研究背景にもとづき、欠測データや因果推論などの問題で生じる偏りのあるサンプリング下において、できるだけ弱い仮定のもとで、必要とされる統計的推論を行うための新たな方法論の構築を行い、その医学・健康科学研究への応用について検討する。より具体的には、上記のメタアナリシスにおける公表バイアスの問題で提案されたアプローチ、すなわち、データの取得過程に対するできるだけ弱い仮定の下で、検定の P-値や信頼区間等の統計的指標の最悪評価を行い、それにもとづいて感度解析をするというアプローチを、他の偏りのあるサンプリング下の問題(欠測データ問題、因果推論、生存時間解析等)に発展させることを主目的とするが、それだけに拘らず、広く、そのような状況に対処するための統計的方法の探究も行う。

3. 研究の方法

(1) 本研究は理論と応用の両方の側面を持っているが、医学や健康科学研究などに有用な方法論を提供するためには、まずそのための適切な問題設定が重要である。本研究の代表

者が勤務する統計数理研究所のリスク解析戦略研究センター医薬品・食品リスクグループでは、薬剤の市販前臨床試験や市販後使用成績調査データのデータベースが構築されつつあり、それらを用いて、薬剤の副作用の原因探索および仮説検証が行われようとしている。こういった薬剤疫学の課題も偏りのあるサンプリングで得られるデータを対象にしており、本研究期間全体を通じて、問題設定や方法論の検証・発展などに活用していく。また、代表者と親交のある、現場に近い生物統計家とも、他のさまざまな医学研究課題について、ディスカッションをする予定である。理論的な部分については代表者の得意とするところであり、基本的には自分でアイデアを練っていくつもりであるが、効果的に研究を進める上で、問題の定式化やその後のプロセスに必要な統計的・数学的考察に関して他の研究協力者とも議論を行う。問題設定の探索については、医学・健康科学方面、あるいは応用統計一般の最近の論文等を活用した文献調査も、並行して行っていく。

(2) 代表者が先行研究で行ったようなアプローチを、より汎用的な方法論に発展させていくという方向性については、どこまで可能であるのかは研究を進めてみないと分からない面がある。現実の問題に対してうまく機能する方法を生み出すには、(データの取得過程に対する)適切な仮定の設定の仕方と、理論的な問題になったときの扱いやすさが鍵を握るので、時間がかかることもありうる。本研究では初年度から(医学・健康科学に関する問題を中心に)さまざまな実際の問題も見ていくが、データのサンプリングに偏りのある状況に対処するための今までの方法論の見直し(利点や欠点などの詳細な検討)も同時に行い、本研究の方向性を第一としながらも、それだけにこだわらず、そういった見直しなどから喚起される新たな可能性についても考えていく。

4. 研究成果

本研究の全期間を通じて、主に医学・健康科学研究を対象に、偏りのあるサンプリングが現れる様々な具体的状況の検討と、方法論構築のための理論的考察を行ったが、判明したことは、先行研究で行ったアプローチは、メタアナリシスにおける公表バイアスの問題特有の特殊な設定にかなり依拠していて、それをより一般の、偏りのあるサンプリング下の問題に拡張・発展させることは、なかなか一筋縄にはいかない難しい問題であるということである。しかしそれは主に技術的な部分においてであり、最悪評価に基づいて感度解析を行う、という方向性自体は、まだ発展の可能性を持っている。実際、研究期間内に

何度か学会発表(①, ③, ⑧)を行いながら検討を重ね、徐々に問題点が分かりつつある。この方向で論文となるような成果はまだ出ていないが、実現すれば応用上有用なものとなることが期待されるので、今後も研究を続けていくつもりである。「研究の方法」のところでも述べたが、本研究ではこのような事情もあったので、先行研究でのアプローチだけに拘らず、比較的早い段階から、もう少し広い立場からの研究も並行して行った。その1つは、Warwick大学のJohn Copas教授と行ってきたメタアナリシスに関する研究であるが、公表バイアスの影響を受けにくい信頼区間の構成法を提案し、その論文が医学統計学の主要雑誌なのである、Statistics in Medicine誌に受理された。この方法では、メタアナリシスを行うための個々の研究結果の選択過程に対して、特定の仮定を置かず済むので、本研究の方向性に合致しており、また、応用の現場ではしばしばそのような特定の仮定を置くのは困難なので、需要は大きいと思われる。(実際、論文出版の直後にいくつか海外から問い合わせがあり、また、すでに応用系の別の論文に引用された。)一方、因果推論における交絡の問題も、偏りのあるサンプリングが行われる典型的な問題であるが、統計数理研究所リスク解析戦略研究センターで構築された臨床試験のデータベースを用いて、降圧剤試験における療法(単剤・併用)と薬剤の種類(試験薬・対照薬)との因果的交互作用を評価するための新たな方法を提案し、論文にまとめた。臨床試験のデータを薬剤疫学的観点から事後的に用いて、リスク評価を行う新たな可能性の1つとして、本論文もStatistics in Medicine誌から高く評価されている(現在、改訂中)。さらに、生存時間解析においてもしばしば「打ち切り」という形で偏ったサンプリングが行われるが、この分野の専門家と協力しながら、通常よく用いられているCox回帰モデルの仮定が間違っている、解釈可能な結果が得られる方法について考察した。この内容も論文にまとめ、現在投稿中である。また、最終年度に行われた国際会議IBC2010では、「最悪評価によるアプローチ」についてこれまで得られた知見をまとめて、発表を行った。

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)

Masayuki Henmi, John B. Copas, Confidence intervals for random effects meta-analysis and robustness to publication bias, Statistics in Medicine, 査読有, 29巻, 2010, 2969-2983

[学会発表] (計8件)

- ① Masayuki Henmi, A bound analysis for non-ignorable missing data, 2008 Joint Meeting of ISI/ISM/ISSAS, 2008/06/19, Institute of Statistical Science Academia Sinica, Taiwan
- ② 逸見 昌之、メタアナリシスにおける公表バイアスの問題について、2008年度統計関連学会連合大会、2008年9月8日、慶応義塾大学矢上キャンパス
- ③ Masayuki Henmi, A worst-case bound Analysis for nonignorable missing data, 6th International Symposium on Imprecise Probability: Theories and Applications, 2009/07/17, Durham University, UK
- ④ Masayuki Henmi, Improving coverage probabilities of confidence intervals in random effects meta-analysis with publication bias, 30th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, 2009/08/24, University of Economics, Czech Republic
- ⑤ 逸見 昌之、ランダム効果メタアナリシスにおける固定効果推定量の効用について、2009年度統計関連学会連合大会、2009年9月7日、同志社大学京田辺キャンパス
- ⑥ Masayuki Henmi, Evaluating the therapy-treatment interaction in clinical trials of antihypertensive drugs by the propensity score weighting method, The International Conference of the Royal Statistical Society (RSS2010), 2010/09/14, Brighton Centre, UK
- ⑦ Masayuki Henmi, Evaluating the therapy-treatment interaction in clinical trials of antihypertensive drugs by the propensity score weighting method, Korean Statistical Society Fall Conference (招待講演), 2010/11/06, Korea
- ⑧ Masayuki Henmi, A worst-case bound Approach to missing data problems, XXVth International Biometric Conference (IBC2010), 2010/12/10, Federal University of Santa Catarina, Brazil

6. 研究組織

(1) 研究代表者

逸見 昌之 (HENMI MASAYUKI)

統計数理研究所・数理推論研究系・助教

研究者番号：80465921

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：