

令和元年5月29日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K12403

研究課題名（和文）予後因子研究のメタアナリシスの方法

研究課題名（英文）Meta-analysis techniques for prognosis studies

研究代表者

服部 聡（Hattori, Satoshi）

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50425154

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：診断法研究のメタアナリシスにおける要約ROC解析に対する公表バイアスの影響評価を行う方法は皆無であったが、最初の感度解析法の提案をHattori and Zhou (2018)に報告した。現在はその方法を生存時間データの場合に拡張している。また時間依存性予測値曲線をメタアナリシスにより推定する方法を提案し、Hattori and Zhou (2017)に報告した。さらに、生存時間とバイオマーカーの関連を評価する指標であるC-indexをメタアナリシスにより推定する方法を開発した。現在は専門誌への投稿準備を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

個別化医療への期待より、バイオマーカーと生存時間の関連を統計的に評価することが重要となる。我々の研究により関連を評価する上で有用な指標である時間依存性予測値直線、C-indexなどを、先行研究で報告された情報のメタアナリシスにより効率的に推定することが可能となった。また、メタアナリシスを行う際の大きな問題である公表バイアスの影響を評価する方法を開発した。バイオマーカー研究のメタアナリシスにおいては、これまで公表バイアスの影響を評価する方法は皆無であったが、より客観的な評価が可能となった。

研究成果の概要（英文）：No statistical methods were available to quantify magnitude of publication bias on the summary receiver operating characteristic (ROC) curve in meta-analysis of diagnosis studies. In this project, we proposed a sensitivity analysis method for the summary ROC curve, which is the first method to address the issue, in Hattori and Zhou (2016). We are extending this method to survival outcomes. We also developed methods to estimate time-dependent predictive-value curves and reported in Hattori and Zhou (2017). Furthermore, we developed a method to estimate the concordance-index for survival outcomes based on meta-analysis of information reported in literatures. We are preparing for a paper reporting this method to submit to a statistical journal. The achievement enables us to evaluate relationship between a biomarker and a survival outcome more objectively accounting for potential influence of publication bias.

研究分野：医学統計学

キーワード：メタアナリシス 診断法研究 予後因子研究 公表バイアス 感度解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

予後因子研究はバイオマーカーと生存期間等の関連を明らかにする医学研究で、疾患の特徴づけ、治療を必要とする患者集団の特定、治療の標的分子の候補の抽出等に重要な役割を果たしている。

図1は乳癌症例に対するKi-67の予後因子研究の結果であるが、0~1の間の連続値として測定されるKi-67を0.1をカットオフとして高発現群と低発現群に分け、それぞれの生存曲線のKaplan-Meier推定量が示されている(Dimagara et al. 1996)。非統計家にとって理解しやすいことから、予後因子研究ではこのような二群比較として解析されることが多いが、カットオフ値が試験ごとに異なることから、メタアナリシスの実施が困難なものとなる。de Azambuja et al.(2007)は乳癌におけるKi-67の予後因子研究38試験のメタアナリシスの結果を報告しているが、通常の治療効果のためのメタアナリシスの方法を形式的に適用しており、カットオフが試験間で異なるため、報告された併合ハザード比の解釈は困難である。予後因子研究のメタアナリシスに対する方法論を議論した論文は、他のグループによる2編(Riley et al. 2015; Combesure et al. 2016)と我々のグループによる査読中論文2編(Sadashima et al. 2016; Hattori, Zhou 2016a)を含めても、4編に留まっている。しかしながら、予後因子研究は一ないしは小数施設で少ない被験者数で行われることが多く、予後因子研究の結果がどれだけ一般化可能な安定した結果かは明確でない。そのため、メタアナリシスに対する期待は大きく、先の乳がんにおけるKi-67以外にも、肺がんや頭頸部がんにおけるFDG-PETなど多くのメタアナリシスの適用がなされ始めている。しかしながら、その大半がカットオフ値の不均一性を無視して標準的なメタアナリシスの方法を適用するにとどまっており、方法論の整備が強く望まれる状況にあった。

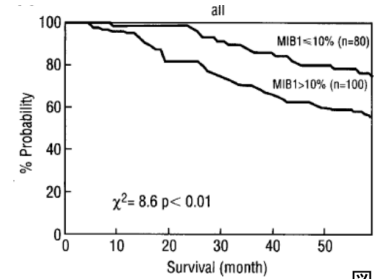


図1

引用文献:

- Combesure C, Daures JP, Foucher YA. literature-based approach to evaluate the predictive capacity of a marker using time-dependent summary receiver operating characteristics. *Statistical Methods in Medical Research* 25:674–685, 2016.
- de Azambuja, E., Cardoso, F., de Castro Jr, G., Colozza, M., Mano, M. S., Durbecq, V., Sotiriou C., Larsimont D., Piccart-Gebhart MJ., and Paesmans, M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12155 patients. *British Journal of Cancer* 96; 1504–1513, 2007.
- Domagala W, Markiewski M, Harezga B, Dukowicz A, Osborn M. Prognostic significance of tumor cell proliferation rate as determined by the MIB-1 antibody in breast carcinoma: its relationship with vimentin and p53 protein. *Clin Cancer Res* 2:147–154, 1996.
- Hattori S, Zhou XH. Time-dependent summary receiver operating characteristics. *Statistics in Medicine* 47: 46-4763, 2016a.
- Riley RD, Elia ED, Malin G, Hemming K, Price MP. Multivariate meta-analysis of prognostic factor studies with multiple cut-points and/or methods of measurement. *Statistics in Medicine* 34:2481–2496, 2015.
- Sadashima E, Hattori S, Takahashi K. Meta-analysis of prognostic studies of a biomarker with a study-specific cut-off value. *Research Synthesis Methods* 7, 402–419, 2016.

2. 研究の目的

上述のように、予後因子研究のメタアナリシスの方法論の提案は極めて限られる状況にあり、予後因子研究をメタアナリシスにより統合し、より安定した信頼に足る結果を得る際の障害となっていた。本研究では、医学研究におけるバイオマーカーの予後因子研究のためのメタアナリシスの方法論を構築する。

3. 研究の方法

具体的には以下の3つのテーマ

テーマ1: 要約ROC解析に対する公表バイアスの影響の感度解析法

テーマ2: 時間依存性要約予測値曲線の推定法

テーマ3: 開発した方法による予後因子研究のメタアナリシスの実施

を目標として研究を進めた。

4. 研究成果

研究開始当初では投稿中であったSadashima et al.(2016)ならびにHattori, Zhou (2016a)の改訂ならびに出版を本研究内で行い、以降の研究の基盤を確立した。また、研究開始当初は投稿準備中であったHattori and Zhou (2018)を学術論文に投稿し、採択された。この方法は診

断法研究、すなわち、二値アウトカムを対象とした研究のメタアナリシスに対する公表バイアスの要約 ROC 曲線への影響の評価を与える最初の方法である。テーマ 1 はこの方法を生存時間アウトカムの場合に拡張することが目標であった。その方針に従い、Hattori and Zhou (2016a) で用いられた多重代入法を用いることで、もともと二値データを対象としていた Hattori and Zhou (2018) による感度解析の方法を生存時間アウトカムの場合に移植し、メタアナリシスに基づく時間依存性 ROC 曲線の推定への公表バイアスの影響を評価する方法を開発した。現在は学術誌への投稿準備中である。これらの方法により診断法あるいは予後因子研究における公表バイアスの影響の評価を可能となったが、一方で感度解析に頼らざるを得ず、すなわち、すべての未知パラメータをデータから推定することができず、解釈に改善の余地がある。この推定上の困難を乗り越えるために、ベイズ流推測による感度解析法の開発を行っている。実データへの適用を行い、異なる観点からの感度解析法の枠組みを与えることが示唆された。現在、論文を投稿準備中である。

Hattori, Zhou (2016a) で開発した時間依存性要約 ROC 曲線は、感度と特異度に基づく方法であり、解釈が必ずしも容易でない欠点を有している。テーマ 2 は、時間依存性要約 ROC 曲線の欠点を克服する試みである。より解釈が容易と考えられる量として、陽性予測値と陰性予測値があるが、それらにおける ROC 曲線に相当する概念として、陽性/陰性予測値曲線がある。本研究では文献に報告された各研究の要約データに基づいて、予測値曲線を推定する方法を与え、Hattori and Zhou (2017) として公表した。別の問題として、Hattori, Zhou (2016a) による要約時間依存性 ROC 曲線では、例えば、1, 2, ..., 6 年など、いくつかの指定した時点での ROC 曲線を推定しており、時間全体を通じた要約ができない欠点がある。時間依存性 ROC 曲線の時点にわたっての要約として Concordance index を用いることができ、メタアナリシスでない個別データが利用可能な場合には推定方法が提案され、広く関心を集めてきている。本研究では、Concordance index をメタアナリシスにより推定する方法の着想を得て、そのための方法を開発した。実データへの適用ならびにシミュレーション研究による提案法の性能評価を行い、実際の場面で適切に推定を与えることを確認した。Concordance index をメタアナリシスにより推定する試み自体がこれまで考えてきておられず、本研究は問題提起を行うとともに、最初の方法を与えた。現在は学術専門誌への投稿準備を進めている。

以上のように、本研究の推進によって予後因子研究のメタアナリシスを行う上で有用な要約指標の推定方法や、それに対する公表バイアスの影響を評価する方法が整備されてきた。テーマ 3 はこれらの方法を用いて、実際の予後因子研究のメタアナリシスを行うことで、医学研究に貢献することを意図している。肺がんにおける FDG-PET あるいは TLG と生存時間の関連を調べる予後因子研究を提案法で行うべく、データの準備を行った。現在、各方法の適用を進めている。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 7 件)

[Hattori S](#) and Zhou XH. Sensitivity analysis for publication bias of diagnostic studies for a continuous biomarker. *Statistics in Medicine* 37, 327-342, 2018, 査読有.

Komukai S and [Hattori S](#). Doubly robust estimators for net survival rates in analyses of cancer registry data. *Biometrics* 73, 124-133, 2017, 査読有.

[Hattori S](#) and Zhou X-H. Meta-analysis of prognostic studies evaluating time-dependent diagnostic and predictive capacities of biomarkers. Matsui S. and Crowley J. J., editors, *Frontiers of Biostatistical Methods and Applications in Clinical Oncology*, pp257-276, Springer Monograph, 2017, 査読有.

[Hattori S](#) and Zhou XH. Time-dependent summary receiver operating characteristics for meta-analyses of prognostic studies. *Statistics in Medicine* 35, 4746-4763, 2016a, 査読有.

[Hattori S](#) and Zhou XH. Evaluation of predictive capacities of biomarkers based on research synthesis. *Statistics in Medicine* 35, 4559-4572, 2016b, 査読有.

Nomura T and [Hattori S](#). Estimation of the average causal effect vis multiple propensity score stratification. *Communications in Statistics, Simulation and Computation*, accepted, 2016, 査読有.

Sadashima E, [Hattori S](#), and Takahashi K. Meta-analysis of prognostic studies of a biomarker with a study-specific cut-off value. *Research Synthesis Methods* 7, 402-419, 2016, 査読有.

〔学会発表〕 (計 6 件)

[Hattori S](#). Summary concordance index for meta-analysis of prognostic studies with survival outcome. DAGStat2019, 2019 年 3 月

[服部 聡](#). Issues of selection bias in statistical analysis of observational studies. 日本循環器病学会, 2018 年 3 月

Hattori S. Time-dependent summary ROC analysis for meta-analysis of prognostic studies. CMStat2017, 2017年12月

服部 聡. 時間依存性要約 ROC 解析によるバイオマーカーの評価. 日本計算機統計学会 2017年11月.

Hattori S. Doubly robust estimator for net survival rate in analyses of cancer registry data. EcoStat2017, 2017年6月.

服部 聡. メタアナリシスに基づくバイオマーカーの予測値曲線の推定. 統計関連学会連合大会, 2016年9月.

〔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

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。