

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03208

研究課題名（和文）多変量メタアナリシスにおける公表バイアスに対する感度解析

研究課題名（英文）Sensitivity analysis for publication bias in multivariate meta-analysis

研究代表者

服部 聡（Hattori, Satoshi）

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50425154

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000円

研究成果の概要（和文）：メタアナリシスは複数の医学研究を併合してより強固な医学的根拠を得るための方法で、臨床ガイドラインの策定などで重要な役割を果たしています。メタアナリシスは学術論文中に報告された過去の研究結果を元に行われますが、良い結果のみが論文として公表される傾向にあり、バイアスを生むこととなります。そのような公表バイアスに対処する方法は、無作為化臨床試験での治療効果のメタアナリシスでは広く研究されてきていますが、ネットワークメタアナリシスや診断法・予後因子研究などの多変量メタアナリシスではほとんど研究されてきていません。本研究では、この問題に対するパラメトリック感度解析の方法を開発しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多変量メタアナリシス、特に、ネットワークメタアナリシスの適用例は近年劇的に増加しており、伝統的な方法では見出すことのできなかつた知見が多く生み出されています。しかしながら、公表バイアスに対処する方法はほとんど開発されてきておらず、果たして、メタアナリシスによる結果が十分に説得力があり安定したものであるかについての危惧が常に残る状態でした。本研究では多変量メタアナリシスに適用可能な公表バイアスの影響を定量化する方法を与えています。多変量メタアナリシスの結果の妥当性を考察することができ、臨床医学研究への大きなインパクトが期待されます。

研究成果の概要（英文）：Meta-analysis is a statistical method to synthesize published research findings and plays very important roles in creating clinical guidelines. Meta-analysis is usually conducted with published results in scientific journals. Then, good results are likely included in the analysis and it leads bias, called the publication bias. In the standard meta-analysis for randomized clinical trials, lots of methods for publication bias have been established. On the other hand, very limited development has been made for multivariate meta-analysis such as the network meta-analysis and meta-analysis of diagnosis or prognosis studies. In this research, several parametric sensitivity analysis methods for publication bias in the multivariate meta-analysis were developed.

研究分野：医学統計学

キーワード：メタアナリシス 公表バイアス 選択モデル 感度解析

1. 研究開始当初の背景

メタアナリシスは複数の医学研究を併合してより強固な医学的根拠を得るための方法で、臨床ガイドラインの策定などで重要な役割を果たしています。メタアナリシスは学術論文中に報告された過去の研究結果を元に行われますが、学術雑誌では統計的有意差を伴う科学的にインパクトのある結果が掲載されやすい傾向があり、その結果として、それらを単純に併合解析した結果は、結果を過大評価する可能性を持つこととなります。このようなバイアスは公表バイアスと呼ばれ、メタアナリシスの結果を解釈する上での大きな懸念となっています。

メタアナリシスの対象としては、無作為化臨床試験による治療効果の推定が最も典型的で、このような一変量のメタアナリシスに対しては、funnel plot や trim-and-fill 法などのグラフィカルな方法、Egger 回帰や Begg の順位回帰などの、公表バイアスの存在を確認する簡明な方法があり、広く用いられています。しかしながら、これらは必ずしも客観的でない側面を持つことから、様々な感度解析の方法が開発されてきています。計量経済学分野での Heckman モデルを修正した Copas の選択モデルの方法がもっとも有名ですが、一方で、Heckman モデルによる公表されやすさのモデル化は必ずしも解釈が容易でない側面もあります。各研究では、治療効果を評価する t 統計量型の検定統計量の結果を各研究では報告しており、その結果が論文の公表されやすさを記述していると考えの方が自然といえます。そのような動機から、t 検定統計量型の選択関数による方法も開発されてきています。これらは、公表されやすさを記述する選択関数を適当なパラメトリックモデルでモデル化していることに相当しており、パラメトリック感度解析とでも呼ぶべき方法を与えています。これらの方法は柔軟な感度解析の方法を与えますが、一方で、パラメトリックモデルの仮定はデータからは確認ができず、その適切性に対する懸念が残ることとなります。そのため、特定のパラメトリックモデルの仮定に依らないで、十分広い選択関数のクラスの中で、公表バイアスが最大でどの程度となるかの最悪評価によるノンパラメトリックな感度解析法も開発されてきました。

2. 研究の目的

一変量メタアナリシスでは公表バイアスに対処する方法が多く開発されてきているものの、近年重要性を増しているネットワークメタアナリシスや、バイオマーカーと診断あるいは予後との関連を調べる診断法あるいは予後因子研究に対しては、方法論がほとんど発展してきておらず、メタアナリシスの結果を解釈する上での大きな障害となっています。本研究では多変量メタアナリシスに対する公表バイアスの評価法の包括的な研究を行いました。

3. 研究の方法

一変量メタアナリシスにおいては、funnel plot や trim-and-fill 法などのグラフィカルな方法が、その直感的な理解しやすさから広範に利用されていますが、その簡明さは一変量であるが故であり、多変量メタアナリシスに対してこれらの拡張を考えることは実りが大きくないと考えられます。そのため、パラメトリックあるいはノンパラメトリックな感度解析法を拡張することとしました。もっとも取り扱いが容易と思われる診断法研究のメタアナリシスの場合を最初に検討しました。その後、そのアイデアを、生存時間アウトカムを持つ予後因子研究に拡張しました。さらに、より取り扱いが困難と思われるネットワークメタアナリシスの状況への拡張を併せて検討しました。これらの研究は、研究協力者である北京大学の Yi Zhou 博士、ゲッチングン大学の Ao Huang 博士と定期的に打合せを持って推進しました。研究のコアとなるアイデアを議論し、数学的な基盤の確立を行いました。また、実際のメタアナリシスの提案法による再解析や、コンピュータ上で仮想的に生成したデータにもとづくシミュレーション研究により、提案法の性質を調べました。また、最悪評価に基づくノンパラメトリック感度解析法の開発を行いました。さらに、もともとの想定ではなかったものの、臨床試験登録を利用した方法の着想に至り、その検討を行いました。

4. 研究成果

診断法研究においては、試験毎に適切なバイオマーカーのカットオフ値を設定し、カットオフに依存した解析結果を感度・特異度などとして提示することがしばしば行われます。カットオフ値は試験により異なることが通常です。そのような状況下でカットオフ値に依存しない推測をするために、要約 ROC 曲線の方法が広く用いられています。要約 ROC 曲線における公表バイアスの評価に適用可能な先行研究としていくつかの提案がありますが、いずれも Heckman 型を選択関数による方法を採用していましたが、しかしながら、Heckman 型を選択関数は、カットオフに依存した公表されやすさをモデル化することはできず、診断法研究においては十分な説得力に欠けていると考えられます。本研究では、t 統計量型選択関数による感度解析法を拡張することで新しい方法を提案し、学術雑誌に発表しました (Zhou, Ao and Hattori 2023, *Statistics in Medicine*)。また、提案法を実行するプログラムコードを GitHub 上で公開し、その利用法を統計

ソフトウェア論文にまとめ、学術専門誌に投稿し、現在査読中です(Mizutani, Zhou et al. 投稿中)。

この方法は二値アウトカムを対象としていますが、予後因子研究では生存時間アウトカムとバイオマーカーの関連に主たる関心があります。この場合も、バイオマーカーを適当なカットオフ値で高発現と低発現に二値化し、各群の生存曲線を Kaplan-Meier 法で表示し、logrank 検定で比較することが広く行われています。やはり、カットオフ値は試験毎に異なっており、そのことが予後因子研究のメタアナリシスの実行を困難なものとしています。我々の先行研究で、要約 ROC 解析の方法を生存時間アウトカムに拡張した時間依存性要約 ROC 曲線を開発してきました。本研究では、Zhou, Ao and Hattori (2023)の方法を生存時間アウトカムに拡張し、時間依存性要約 ROC 曲線に対する公表バイアスの影響評価を可能とする方法を開発しました。二値データを対象とする診断法研究の場合には、各試験で報告されている感度・特異度により公表されやすさが決定されていると考えることが自然で、一変量の場合の t 検定統計量型の感度解析法を比較的直接的に拡張することが可能でした。しかしながら、生存時間アウトカムの場合には考えているモデルが高度に複雑となり、さらに、公表されやすさは ROC 曲線とは直接は関連のない logrank 検定統計量を介して決定されると考えることが自然となります。そのため、数学的な取り扱いには著しく複雑なものとなります。この困難な状況を生存時間解析における計数過程マルチンゲールなどの方法を用いることで克服し、新しい感度解析法を提案しました。提案法は時間依存性要約 ROC 曲線に対する公表バイアスを評価する最初の方法を与えており、学術専門誌への投稿準備を進めています。

これらのパラメトリック選択関数に基づく方法に加えて、一変量メタアナリシスで開発されている最悪評価に基づく感度解析法の拡張を検討しました。一変量の場合においても、その理論構成は極めて複雑であり、多変量への拡張は容易ではありません。そこで、初めに一変量の場合の公表バイアスの上限の計算を、数理計画法を用いて数値的に実現する方法を構成しました。一変量の場合には上限を計算する解析的な公式があるため、このような数値的な計算は応用上は不要と考えられますが、多変量へ拡張する際のひな型として構成しました。解析的な公式による上限の計算結果と数値的な方法での計算結果を比較したところ、極めて良好な一致を見せ、数理計画法による数値的構成の有効性が示唆されました。そのため、その着想を拡張し、診断法研究のメタアナリシスにおける要約 ROC 曲線に対するバイアスの上限を、非線形計画法により構成する方法を提案しました。さらに、そのアイデアをネットワークメタアナリシスの場合に拡張しました。ネットワークメタアナリシスの場合、ある特殊な設定の場合には、解析的な公式による上限の構成に成功したため、数値的な方法の有効性を、解析的な公式での結果と比較することで確認しました。数値的な方法は、解析的な方法で取り扱えない場合も含む広い状況で適用可能であるため、応用上の意義が大きいと考えられます。これらの方法は、診断法研究のメタアナリシスあるいはネットワークメタアナリシスに対する最悪評価に基づくノンパラメトリック感度解析の最初の方法を与えており、特定のパラメトリックモデルの想定を必要とせず、公表バイアスの評価が可能となり、臨床医学研究での意義が大きいと考えられます。

臨床試験を実施する際には、事前に臨床試験登録を行うことが推奨され、実際に広く行われています。登録された試験の結果が論文として公表されているかを確認することで、公表バイアスの問題が生じているかの推察が可能となります。存在する試験を同定するためには臨床試験登録は有用ですが、一方で、登録された情報は公表バイアスの評価には十分に活用されていないのが現状です。この情報をバイアスの定量的評価に利用する方法の着想に至り、一変量メタアナリシスの場合に新しい方法を提案し、学術専門誌から出版しました(Huang, Morikawa, Friede and Hattori 2023)。未公表な研究の存在は、欠測データの問題とみることができますが、通常のメタアナリシスでは、いくつかの研究が背後に未公表かがわからず、その点で通常の欠測データの問題とは性格が大きく異なり、困難な問題となります。臨床試験登録により、未公表試験の数が分かり、公表バイアスの問題が通常の欠測データの問題に似た構造を持つようになります。実際、我々の方法は、通常の欠測データ解析の方法を公表バイアスの問題に導入するものとみることができ、公表バイアスの取り扱いの考え方を根本から変えるものとなっています。この考え方を推し進めることで、ネットワークメタアナリシスに対する公表バイアスの調整法を構築しました。実データ解析ならびにコンピュータシミュレーション研究により、その有効性を示しました。現在、学術専門誌への投稿の準備を進めています。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Masayuki Henmi, Satoshi Hattori, Tim Friede	4. 巻 12
2. 論文標題 A confidence interval robust to publication bias for random effects meta analysis of few studies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Research Synthesis Methods	6. 最初と最後の頁 674-679
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jrsm.1482	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Sho Komukai, Satoshi Hattori	4. 巻 39
2. 論文標題 Doubly robust inference procedure for relative survival ratio in population-based cancer registry data.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Statistics in Medicine	6. 最初と最後の頁 1884-1900
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/sim.8521	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hattori S and Zhou XH	4. 巻 40
2. 論文標題 Summary concordance index for meta-analysis of prognosis studies with survival outcome.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Statistics in Medicine	6. 最初と最後の頁 5218-5236
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/sim.9121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Huang A, Komukai S, Friede T, Hattori S	4. 巻 12
2. 論文標題 Using clinical trial registries to inform Copas selection model for publication bias in meta-analysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Research Synthesis Methods	6. 最初と最後の頁 658-673
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jrsm.1506	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhou Y, Huang A, Hattori S	4. 巻 42
2. 論文標題 A likelihood-based sensitivity analysis for publication bias on the summary ROC in meta-analysis of diagnostic test accuracy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Statistics in Medicine	6. 最初と最後の頁 781-798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sim.9643	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Huang A, Morikawa K, Friede T, Hattori S	4. 巻 -
2. 論文標題 Adjusting for publication bias in meta-analysis via inverse probability weighting using clinical trial registries.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biometrics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11111/biom.13822	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Komukai S and Hattori S	4. 巻 -
2. 論文標題 Asymptotic justification of maximum likelihood estimation for the proportional excess hazard model in analysis of cancer registry data.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese J of Statistics and Data Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s42081-023-00190-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hattori S, Komukai S, Friede T	4. 巻 41
2. 論文標題 Sample size calculation for the augmented logrank test in randomized clinical trials.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Statistics in Medicine	6. 最初と最後の頁 2627-2644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sim.9374	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Satoshi Hattori
2. 発表標題 Bayesian sensitivity analysis for publication bias in meta-analysis of diagnostic studies.
3. 学会等名 The 3rd International Conference on Econometrics and Statistics (EcoSta 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部 聡
2. 発表標題 要約concordance indexによる予後因子研究のメタアナリシス
3. 学会等名 統計関連学会連合大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黄傲 小向翔 服部聡
2. 発表標題 臨床試験登録システムを用いたCopas選択モデルの推測
3. 学会等名 統計関連学会連合大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	小向 翔 (Komukai Sho) (70794543)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	逸見 昌之 (Masayuki Henmi) (80465921)	統計数理研究所・数理・推論研究系・准教授 (62603)	

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