

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：62603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24500355

研究課題名(和文) 総合的観点からのメタアナリシスの方法論の構築

研究課題名(英文) Developing the methodology of meta-analysis from a unified perspective

研究代表者

逸見 昌之 (Henmi, Masayuki)

統計数理研究所・データ科学研究系・准教授

研究者番号：80465921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：目的を同じくする複数の統計的な研究結果を統合して、より強いエビデンスをもつ結果を得るための統計解析をメタアナリシスという。本研究では、これまで医学研究において主に検証的な目的で行われてきたメタアナリシスに加え、近年、他分野で行われている類似の手法を整理しながら、総合的な見地からメタアナリシスの方法論の構築を目指した。研究期間内に得られた主な成果としては、予測を目的とした回帰モデルのメタアナリシスが挙げられる。これは、各研究における説明変数の組合せが異なる状況において、バイアスの補正を行いながら回帰係数を統合するもので、医学研究のみならず、多方面での応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Meta-analysis is a statistical analysis to obtain stronger evidence by combining statistical results of some studies with the same purpose. In this research, I aimed to develop the methodology of meta-analysis from a unified perspective by considering similar methods to meta-analysis conducted in various research areas as well as medical research, where meta-analysis has been conducted mainly for confirmatory purpose. The main research outcome obtained during the study period includes a method of meta-analysis of regression models for prediction. This method combines regression coefficients by correcting the bias in the case where the sets of covariates (explanatory variables) are different in the studies included in the meta-analysis, and is expected to be applied to many other areas as well as medical research.

研究分野：統計科学

キーワード：予測モデル 回帰モデル 多変量メタアナリシス

1. 研究開始当初の背景

(1) 目的を同じくする複数の統計的な研究結果を統合して、より強いエビデンスをもつ結果を得るための統計解析であるメタアナリシスはこれまで、臨床医学や健康科学の分野へ応用を念頭に置いて、その方法論の開発が行われることが多かった。歴史的には、心理学や教育学などの社会科学での適用が先行しているが、EBM (根拠に基づく医療) という理念が提唱されて以来、メタアナリシスはその中核をなす方法論として需要が高まり、医学統計学において1つの大きな分野となっている。本研究の代表者もこの流れの中で、2004年からの3年間、英国のWarwick大学統計学科においてメタアナリシスの研究プロジェクトに従事し、主に医学研究への応用を目的として、統計的方法論の基礎研究を行った。

(2) 一方、バイオインフォマティクスや脳科学といった比較的新しいライフサイエンスの分野においても、メタアナリシスの需要が高まりつつある。これらの分野における重要な課題の1つは、ある疾患に関連のある遺伝子や、ある心理的タスクに関連する脳の部位を探索することであるが、個々の研究 (マイクロアレイやfMRIでの測定など) では十分なサンプルサイズを得ることが難しく、また一度に多くの検定を行うことから、偽陽性率が高くなりやすいことがしばしば問題となる。そこで、メタアナリシスによって、(検出力をある程度確保しながらも) この偽陽性率をできるだけ低く抑えるという需要が生じているが、これは、臨床試験や疫学調査などの医学研究で従来行われてきた、仮説検証型のメタアナリシスとは異なる問題であり、それぞれの分野で別々に方法論の研究が行われている。

(3) また、機械学習の分野では、「マルチタスク学習」という名の下で、メタアナリシスに類似した研究が行われてきている。機械学習で興味の対象となるのは、主に予測や判別といった「タスク」であるが、マルチタスク学習では、複数のタスクが与えられたときに、それぞれの学習データ (あるいは学習結果) を効果的に結合して、個々の予測や判別の精度を上げることを目的としている。これも通常のメタアナリシスとは目的を異にしているが、複数のデータや結果を統合して、個々の解析結果よりも精度を上げる、という意味では共通するものがあり、実際、これまでに提案されている階層ベイズモデルに基づく方法は、医学研究で用いられている方法と類似した構造を有している。またこの分野では、密度比の重み付けによる方法などの、新たな方法も提案されており、逆にこれらが、医学研究におけるメタアナリシスに対して、新たな視点や応用をもたらす可能性もある。

2. 研究の目的

以上のように、近年になって、広い意味でのメタアナリシスと言えるような研究が、さまざまな分野において個々に行われつつある。各分野にはそれぞれ固有の問題があるので、別々に研究が行われることは自然ではあるが、一方で、医学研究における伝統的なメタアナリシスとも少なからず関連を有している。代表者は英国での研究プロジェクト以来、ずっと後者の研究を続けてきたが、その経験をベースにし、他分野の研究者とも協力しながら、個々の問題を総合的な観点から考えることで、各分野に有用な方法を提供し、さらにメタアナリシスをより汎用的・普遍的な統計的方法論として発展させることが、本研究の目的である。

3. 研究の方法

本研究は、分野横断的に行うものであるため、バイオインフォマティクスや脳科学、機械学習などを専門とする研究者の協力を仰ぎながら行っていく。まずは、上記の研究背景を踏まえ、それらの専門家と連絡を取り合いながら、各分野の問題意識や現状などを把握し、取り組みやすい問題から順次取り組んでいく。方法論に対する考察や研究の進展具合に応じた舵取りは、自分が中心になって行っていくが、基本的には連携研究者や研究協力者との共同研究として研究を推進していく。また、メタアナリシスの方法論の研究が世界で最も進んでいる国の1つは英国であるが、英国滞在時に知り得た研究者とも、最新の動向を踏まえた議論を行う。研究成果は論文としてまとめ上げ、統計科学や各分野の学術誌に公表し、また、広く研究成果を発信するために、国内外の研究集会などでも積極的に発表を行う。

4. 研究成果

(1) 本研究では全期間を通じて、上記の分野を中心にメタアナリシスやそれに類する手法の研究の現状を調査し、また、それぞれの分野の専門家とも議論を行ってきたが、個々の分野で発展している手法は独自性が強いものが多く、それらをメタアナリシスの方法論として普遍化するのは、なかなか一筋縄ではいかないことが分かってきた。そこで、まずは着手できる個別の問題から研究を開始したが、その1つは共変量シフト(covariate shift)に関するものである。共変量シフトとは、主に機械学習の分野で、教師ありの訓練データと教師なしのテストデータとの間で、共変量 (入力変数) の従う確率分布が異なる状況を指す用語であるが、この状況下において予測や判別を行う際には、与えられた損失関数に対して訓練データとテストデータの共変量の確率密度比による重み付けが

なされる。これは、研究背景(3)において述べた密度比の重み付けによるマルチタスク学習とも関連しているが、本研究ではこの問題を(ラベルの)欠測データ問題として捉え、セミパラメトリック推測の観点からその有効性について論じた(学会発表 ~)。また、本研究の初年度には、医学統計の分野において行われているメタアナリシスの手法の総まとめも行い、その後の研究の足掛かりとした。これは、システム制御情報学会の学会誌に掲載されたが(雑誌論文)、その分野にもメタアナリシスへの興味を喚起するきっかけになるものと期待される。

(2) 研究背景(2)でも述べたように、医学研究においては従来、仮説検証型のメタアナリシスが多く行われてきたが、次に行った研究は予測のための回帰モデルのメタアナリシスの問題である。これは、研究期間の途中から研究協力者として加わった、総合研究大学院大学統計科学専攻の学生との共同研究という形で行ったものである。具体的には、まず、医学研究において予測モデルとしてよく用いられているロジスティック回帰モデルに着目し、メタアナリシスの対象となる各研究から得られるロジスティック回帰モデルの回帰係数(の推定量)を統合することで、統合されたロジスティック回帰モデルを構築するというを行っている。ここでもし、各研究における回帰モデルに含まれる共変量(説明変数)の組合せが全て同じであれば、多変量メタアナリシスという既存の方法が自然に適用可能であるが、本研究では、その組合せが異なる場合を考え、モデルの誤特定バイアスを補正しながら適切に回帰係数の統合を行う手法を提案した。実際の応用場面では、共変量の組合せが異なることが普通なので、その意義は大きいと思われるが、この手法にもいくつかの制約があり、その1つは、メタアナリシスの対象となる少なくとも1つの研究では、患者個々のデータ(individual patient data)が使用可能という想定である。そこで次に、この制約が緩和できる場合について考え、ロジスティック回帰モデルではなく、線型回帰モデルの(ある特別な)場合であれば、個別データを用いなくても統合が可能であることを示した。この結果は現在、共著論文として投稿中である。このように、回帰係数の統合という形での予測モデルのメタアナリシスの研究は進展したが、研究期間内に、機械学習の方法との関連を踏まえた予測のためのメタアナリシスや脳科学、バイオインフォマティクス等でのメタアナリシス、そして医学統計におけるメタアナリシスを包括的に捉え、総合的な見地から、メタアナリシスをより普遍的な統計的方法論として発展させるところまでには至らなかったため、今後の課題にしたいと考えている。

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2件)

逸見昌之、メタアナリシス入門 - 医学研究の場合を例として -、システム/制御/情報、査読無、57巻、2013年、153-159

Daiske Yoneoka, Masayuki Henmi, Norie Sawada and Manami Inoue, Synthesis of clinical prediction models under different sets of covariates with one individual patient data, BMC Medical Research Methodology, 査読有, 15巻, 2015年 101, DOI:10.1186/s12874-015-0087-x

[学会発表](計8件)

Masayuki Henmi, Covariate shift adaptation as a missing data problem, The 2nd IMS Asia Pacific Rim Meeting, 2012/07/02-2012/07/04, Tsukuba International Congress center

Masayuki Henmi, Covariate shift adaptation as a missing data problem, 8th World Congress in Probability and Statistics, 2012/07/09-2012/07/14, Istanbul, Turkey

Masayuki Henmi, Covariate Adjustment in Clinical Trials via Estimated Propensity Scores, 26th International Biometric Conference, 2012/08/26-2012/08/31, Kobe International Conference Center

Masayuki Henmi, Covariate shift adaptation from a view point of missing data problems, RSS 2013 International Conference, 2013/09/02-2013/09/05, Newcastle, UK

Daiske Yoneoka, Meta-analysis of logistic regression coefficients for clinical prediction models, 27th International Biometric Conference, 2014/07/06-2014/07/11, Florence, Italy

Masayuki Henmi, Meta-analysis of logistic regression models, RSS 2014 International Conference, 2014/09/01-2014/09/04, Sheffield, UK

米岡大輔,
ロジスティック回帰のメタアナリシス
～予測モデルへの応用～
2014 年度統計関連学会連合大会,
2014/09/14-2014/09/16
東京大学本郷キャンパス

米岡大輔,
ロジスティック回帰のメタアナリシス
2015 年度日本計量生物学会年会,
2015/03/12-2015/03/13
京都大学医学部 芝蘭会館

6 . 研究組織

(1)研究代表者

逸見 昌之 (HENMI, Masayuki)
統計数理研究所・データ科学研究系・准教授
研究者番号：8 0 4 6 5 9 2 1

(2)連携研究者

吉田 亮 (YOSHIDA, Ryo)
統計数理研究所・モデリング研究系・准教授
研究者番号：7 0 4 0 1 2 6 3

山下 宙人 (YAMASHITA, Okito)
国際電気通信基礎技術研究所・脳情報解析
研究所・計算脳イメージング研究室長
研究者番号：8 0 4 1 8 5 1 6

竹之内 高志 (TAKENOUCHI, Takashi)
公立はこだて未来大学・システム情報科学
部・准教授
研究者番号：5 0 4 0 3 3 4 0

川喜田 雅則 (KAWAKITA, Masanori)
九州大学・大学院システム情報科学府・助教
研究者番号：9 0 4 3 5 4 9 6

(3)研究協力者

COPAS, John
米岡 大輔 (YONEOKA, Daisuke)