

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25330048

研究課題名(和文)因果効果に対する多重モデル推測

研究課題名(英文)Multiple model inference in causal inference

研究代表者

服部 聡 (Hattori, Satoshi)

久留米大学・バイオ統計センター・教授

研究者番号：50425154

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：観察研究から妥当な医学的結論を得るには、交絡因子の影響を適切に排除することが必要となる。それには何らかの統計的なモデリングを経由する必要がある。モデリングの不確実性を軽減する方法として二重頑健推定量と呼ばれる、二種類の統計的モデリングを許容する方法が広く用いられているが、本研究ではそれをさらに進めた多重頑健推定量の開発を行った。

研究成果の概要(英文)：It is very important to adjust for confounding factors to make a valid inference from observational studies. We developed two estimators of multiple robustness, which are more robust than the standard methods.

研究分野：バイオ統計学

キーワード：傾向スコア 層別解析 漸近理論

1. 研究開始当初の背景

医学研究において、無作為化試験は複数の治療効果の比較を行う方法として望ましい方法と見なされる。治療法を無作為に割り付けることで、各治療群間で、背景要因の分布が同様となり、適切な比較が可能となることがその理由であるが、一方で倫理的な理由などから治療法を無作為に割り付けることが困難な状況も存在する。そのような研究は観察研究と呼ばれ、目的変数(治療効果を測る指標)に影響を与える背景要因が治療群間で同様の分布を持たない可能性が大きく、その場合には適切な評価を困難とする。運動の認知症予防効果を調べるための利根町研究においては、運動介入は希望者のみに行われ、認知機能の指標の良好な被験者が運動介入群に多く見られた。このような背景要因は交絡要因と呼ばれ、観察研究から因果効果を推定する際には、交絡因子の影響を調整し排除する必要がある。交絡因子の調整には、目的変数に対する回帰モデル(アウトカム回帰)や傾向スコアなどが広く用いられている。二重頑健推定量はその両者を組み合わせた方法であり、アウトカム回帰あるいは傾向スコアのいずれかが正しく特定されれば、交絡要因の影響を調整可能であり、より頑健な方法と考えられる。しかしながら、いずれのモデルも誤特定した場合には適切な推定を与えず、二重頑健推定量も回帰モデルの特定の不確実性に直面する。

2. 研究の目的

本研究では、因果効果の推定において、アウトカム回帰あるいは傾向スコアのモデルとして複数の候補を同時に組み込むことでモデル化の不確実性を軽減する方法論(多重モデル推測)の開発を行う。

3. 研究の方法

多重頑健推測法の最近の発展の調査を包括的に行うとともに、それらが採用していない傾向スコアによる層別解析を積極的に多重頑健推測理論に組み入れることで、新たな推定量の開発を行う。一致性、漸近正規性などの推定量の理論的性質を解明し、シミュレーション実験および実際の観察研究のデータへのあてはめにより、実際の医学研究で現れる程度の被験者数において、提案する方法が適切に働くかを調べる。

4. 研究成果

二重頑健推定量は、目的変数への回帰モデルと傾向スコアによる逆確率重み付け推定量を組み合わせた方法であるが、傾向スコアによる別の調整法である傾向スコアによる層別解析を二重頑健推定量にさらに組み合わせた層別二重頑健推定量を提案した。逆確率重み付け推定量に比べ、より多くのモデルを組み込むことを許容しており、より頑健な推定法を与える。また、層別解析を基に推定量

を構成していることから、傾向スコアによる層別解析が持つ長所、すなわち、傾向スコアのリンク関数の誤特定に対して頑健である、あるいは、著しく0または1に近い傾向スコアが存在する場合にも安定した推定を与えるなどの性質を保持しており、他の多重頑健推定量よりも実用的な推定を与えることが、シミュレーション研究により明らかとなった。

また、傾向スコアによる層別推定を複数の傾向スコアのモデルの候補を両立させて実行する方法を提案した。実際の場面では、複数の傾向スコアのモデルの候補を用意し、いずれが適当かを何らかの方法で選択することになるが、一般にその決定は難しい。選択する代わりに、それらのモデルの候補すべてを考慮して層別解析を実施する方法を提案した。具体的には、複数の傾向スコアの候補からなるベクトルに対して、クラスタリングの技術を用いることで、すべての傾向スコアの候補について均一になるような被験者集団に層別した上で、層別推定を実行する。この方法は既存のソフトウェアにより極めて簡明に実行できる利点を有する。さらに基本的には層別解析に基づくので、傾向スコアによる層別推定量が持つ長所を保持している。すなわち、傾向スコアモデルのリンク関数の誤特定に頑健であり、0または1に近い傾向スコアの存在下でも安定した推定を与える。シミュレーション実験によると、赤池情報量規準などにより、複数の傾向スコアからモデル選択をした場合には、少数の外れ値の混入に極めて敏感で、推定量に大きなバイアスが混入することが分かった。また、外れ値が混入していなくとも、赤池情報量規準によって傾向スコアが正しく選択されないことも多いことが観察された。そのような状況においても、すべての傾向スコアのモデルの候補を両立させる提案法は極めて頑健な推定法を与えることが示された。

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5件)

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, 査読あり, 掲載決定

Ota K, Azuma K, Kawahara A, Hattori S., Iwama E, Tanizaki J, Harada T, Matsumoto K, Takayama K, Takamori S, Kage M, Hoshino T, Nakanishi Y, and Okamoto I. Induction of PD-L1 Expression by the EML4-ALK Oncoprotein and Downstream Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer. Clinical Cancer Research, 査読あり, 21, 2015

pp4014-4021.

Kibe S, Yutani S, Motoyama S, Nomura T, Tanaka N, Kawahara A, Yamaguchi T, Matsueda S, Komatsu N, Miura M, Hina Y, Hattori S, Yamada A, Kage M, Itoh K, Akagi Y, Sasada T. Phase II Study of Personalized Peptide Vaccination for Previously Treated Advanced Colorectal Cancer. Cancer Immunology Research, 査読あり, 2, 2014, pp1154-62

Hattori S and Hemni M. (2014).

Stratified doubly robust estimator for the average causal effect. Biometrics, 査読あり, 70, 2014, pp270-277.

Takahashi K, Nakao H, Hattori S. Cubic spline regression of J-shaped dose-response curves with likelihood-based assignments of grouped exposure levels. Journal of Biometrics and Biostatistics, 査読あり, 2013, 4: 181.

Araki Y, Hattori S. Efficient regularization parameter selection via information criteria. Communications in Statistics, Simulation and Computation, 査読あり, 42, 2013, pp280-293.

Kato M, Hattori S, Hayamizu K. Estimation of amino acid requirement adjusting for carry-over effect based on approximate change-point regression Model. Biomedical Research, 査読あり, 24, 2013, pp 216-222.

Azuma K, Komatsu N, Hattori S, Matsueda S, Kawahara A, Sasada T, Itoh K, Hoshino T. Humoral Immune Responses to EGFR-derived Peptides Predict Progression-free and Overall Survival of Non-small Cell Lung Cancer Patients Receiving Gefitinib. Plos One, 査読あり, 2013, 0086667

[学会発表](計5件)

Hattori S and Zhou XH. Evaluation of

predictive capacities of biomarkers based on research synthesis. Joint Statistical Meeting, Seattle; 2015/8/10.

Hattori S and Zhou XH. Time-dependent summary receiver operating characteristics for meta-analyses of prognostic studies. Pacific Rim Cancer Biostatistics Conference, Washington Athletic Club, Seattle, USA; 2015/8/14
服部 聡. 診断法のメタアナリシスにおける感度解析. 統計関連学会連合大会, 岡山大学, 2015/9/8.

服部 聡. メタアナリシスにおける方法論の新展開とその実践:カットオフ値が異なる予後因子研究のメタアナリシス, 統計数理研究所共通公開研究集会 重点テーマ3:「次世代への健康科学」(27-共研-4301 ~ 4307), 統計数理研究所, 2015/12/4

服部 聡. 平均因果効果に対する層別二重頑健推定量, 日本統計学会春季大会, 東北大学, 2016/3/5

服部 聡. 時間依存性要約 ROC 解析による予後因子研究のメタアナリシス. 科研費シンポジウム「事象時間データ解析に関する理論と方法論およびその応用」(科学研究費補助金 基盤研究(B)「予測・因果・不完全データ解析とサイエンスの基礎」), 弘前大学創立 50 周年記念会館, 2013 年 12 月 21 日

Hattori S. and Sadashima E. (2013). Time-dependent summary ROC analysis for prognostic studies. EAR-BC2013, Renmin University, Beijing, China, 5July2013

[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:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

服部 聡 (HATTORI SATOSHI)
久留米大学バイオ統計センター・教授
研究者番号：50425154

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：