

変量効果モデルによるメタアナリシスにおける モデル誤特定下での予測区間の推定

長島 健悟 医療健康データ科学研究センター 特任准教授

【変量効果モデルによるメタアナリシスと予測区間】

- 過去に行われた臨床試験の結果を統合し、関心のある薬剤・治療法の治療効果（や副作用）の大きさを評価するための研究手法
- 統合する試験間の違いを考慮するため、変量効果モデルと呼ばれる方法を用いて、平均治療効果と異質性（治療効果の違い）の大きさを評価することが標準的
- 各試験の治療効果が全く同じという仮定をおいたモデルと同じ解釈をする誤用が非常に多い
- 近年、試験の対象となった集団内での治療効果の異質性を考慮し、新たな試験を行ったときに期待される治療効果を推定するために、予測区間[1]が用いられるようになった
- K 個の互いに独立な確率変数 Y_k ($k = 1, 2, \dots, K$)を統合する各試験の治療効果の推定値とすると、変量効果モデルは、

$$\begin{aligned} Y_k &= \theta_k + \epsilon_k, \\ \theta_k &= \mu + u_k, \end{aligned}$$

で定義される

- θ_k は真の治療効果、 μ は平均治療効果パラメータ、 $\epsilon_k \sim N(0, \sigma_k^2)$ は試験内の誤差確率変数、および $u_k \sim N(0, \tau^2)$ は各試験の平均治療効果からの違いを表す試験間変動の確率変数で正規性を仮定
- 平均治療効果パラメータ μ と異質性パラメータ τ^2 が未知であり、これらの推測が主な興味の対象とされてきた
- 予測区間は $\theta_{new} \sim N(\mu, \tau^2)$ を含む範囲を見積ったもので、平均治療効果と異質性の両方を加味した効果の指標となっている上に、実臨床での治療効果予測の参考として用いることができる
- 変量効果分布の正規性の仮定はデータから検証不可能であるため、正規分布から乖離した場合の予測区間の性能評価は必須であるが、今まで検討がなされてこなかった
- 本研究では誤特定下での性能評価を目的とした

【予測区間の推定方法[1, 2, 3, 4]】

- Higginsらの予測区間[1]

$$\left[\hat{\mu} - t_{K-2}^\alpha \sqrt{\hat{\tau}_{DL}^2 + \widehat{SE}[\hat{\mu}]^2}, \hat{\mu} + t_{K-2}^\alpha \sqrt{\hat{\tau}_{DL}^2 + \widehat{SE}[\hat{\mu}]^2} \right],$$

- $\hat{\tau}_{DL}^2 = \max[0, \hat{\tau}_{UDL}^2]$, $\hat{\tau}_{UDL}^2 = \{Q - (K - 1)\} / (S_1 + S_2 / S_1)$,
 $Q = \sum_{k=1}^K v_k (Y_k - \bar{Y})^2 \sim F_Q(\tau^2)$, $\bar{Y} = \sum_{k=1}^K v_k Y_k / \sum_{k=1}^K v_k$,
 $S_r = \sum_{k=1}^K v_k^r$, $v_k = \sigma_k^{-2}$, $\hat{w}_k = (\sigma_k^2 + \hat{\tau}_{DL}^2)^{-1}$,
 $\widehat{SE}[\hat{\mu}]^2 = (\sum_{k=1}^K \hat{w}_k)^{-1}$, $\hat{\mu} = \sum_{k=1}^K \hat{w}_k Y_k / \sum_{k=1}^K \hat{w}_k$,
 t_{K-2}^α は自由度 $K - 2$ の t 分布の $100(1 - \alpha/2)\%$ 点
- Partlettらの予測区間[2] (Higginsらの予測区間を修正)
 - τ^2 のDerSimonian-Laird推定量 $\hat{\tau}_{DL}^2$ をREML推定量に置換
 - $\widehat{SE}[\hat{\mu}]$ を修正推定に置換
 - Higginsら/Partlettらの予測区間は正規分布が仮定できても試験数や異質性パラメータの値 (τ^2) が小さい場合に、被覆確率が過小となる[3]
- Nagashimaらの予測区間[3]
 - 近似を用いずに $\hat{\tau}_{UDL}^2$ の正確な分布からのブートストラップ標本による推測に置き換えた
 - $\widehat{SE}[\hat{\mu}]$ を修正推定に置換
 - 正規分布の仮定のもとで試験数や異質性パラメータの値が小さい場合でも、被覆確率が保たれる[3]

- Wangらの予測区間[4]

- アンサンブル推定量, $\hat{\theta}_i^* = \hat{\mu} + \sqrt{\frac{\hat{\tau}^2}{\hat{\tau}^2 + \sigma_k^2}} (Y_i - \hat{\mu})$, を用いた手法
- $\hat{\theta}_i^*$ の $(1 - \alpha/2) \times 100\%$ 点から $\alpha/2 \times 100\%$ 点の間を予測区間とする方法
- $\text{Var}[\hat{\theta}_i^*] \approx \tau^2$ であり、他の3手法とは推定対象が異なると予想した (他の予測区間のSEに相当する値は $\sqrt{\hat{\tau}_{DL}^2 + \widehat{SE}[\hat{\mu}]^2}$ など)

【シミュレーション】

- 疑似乱数を用いて実際のメタアナリシスに近いデータを生成し、 $\theta_{new} \sim N(\mu, \tau^2)$ を含む確率を推定した (下記以外にも検討)
- 正規分布ではない5種類の変量効果分布 (下記2~6) を検討

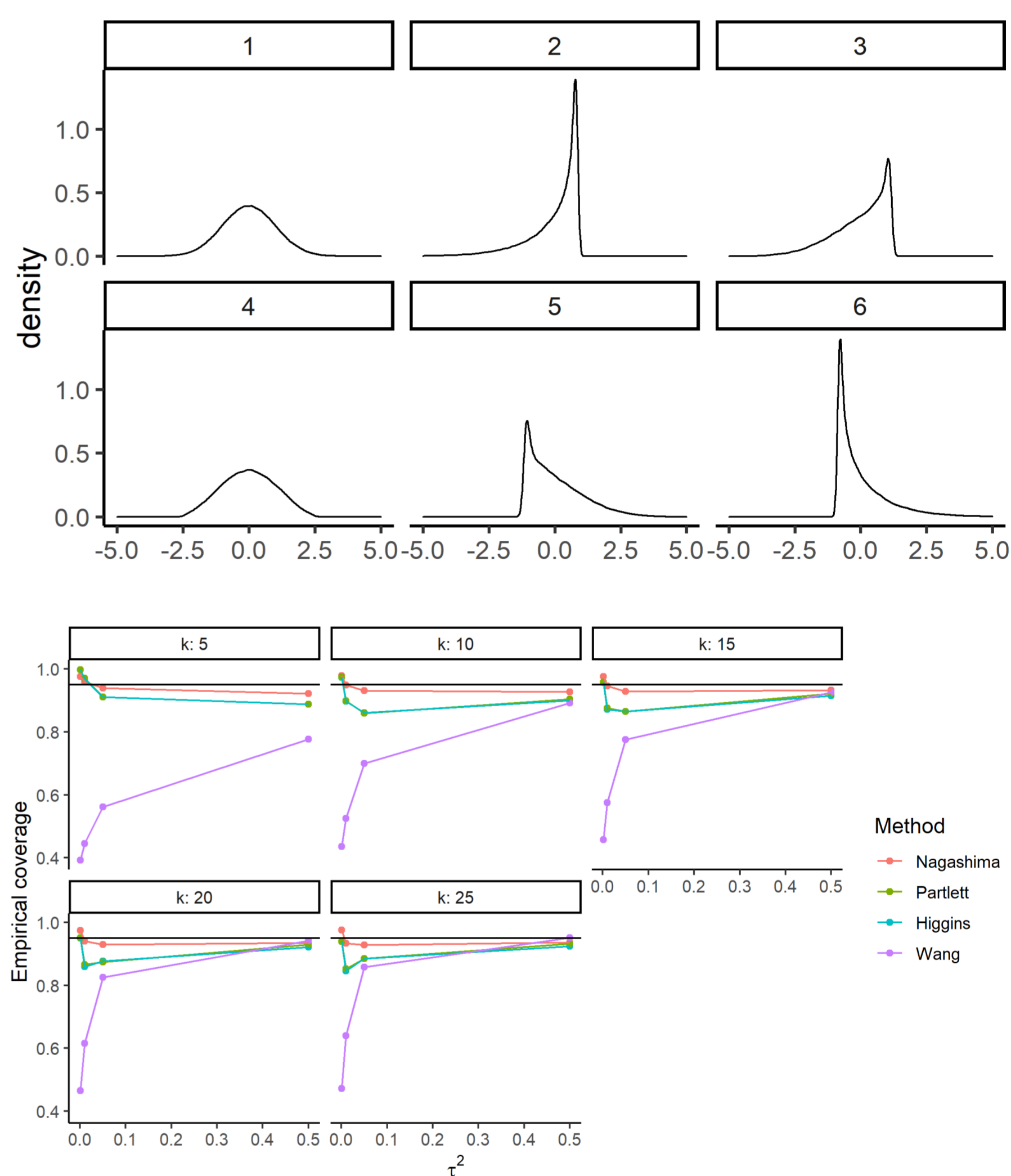


図 1: 変量効果分布6のシミュレーション結果

- Nagashimaらの予測区間は変量効果分布が正規分布でない場合も名義の被覆確率 (95%) に近かった
- Higginsら, Partlettらの予測区間の被覆確率は K や τ^2 が小さいときに過小であった
- Wangらの予測区間は他の予測区間とは異なる手法であることを確認した
- 他の分布 (2~5) でも同様の傾向であった
- Nagashimaらの予測区間は変量効果分布が正規分布でない場合も被覆確率に大きな問題が生じなかった
- R package (pimeta) を公開: CRAN Task ViewのMeta-Analysis

[1] Higgins JPT, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. J R Stat Soc Ser A Stat Soc 2009; 172: 137-159.

[2] Partlett C, Riley RD. Stat Med 2017; 6: 301-317.

[3] Nagashima K, Noma H, Furukawa TA. Stat Methods Med Res 2019; 28: 1689-1702.

[4] Wang CC, Lee WC. Res Syn Meth 2019; 10: 255-266.