

ネットワークメタアナリシスにおけるInconsistencyの評価の新しい枠組み

佐々木 光太郎 総合研究大学院大学 統計科学コース 博士後期課程4年

ネットワークメタアナリシス

ネットワークメタアナリシスは、既存の研究が示す治療の有効性や安全性に関するエビデンスを統合するメタアナリシスと呼ばれる方法の一種である。メタアナリシスでは、複数のエビデンスを統合することによって、より高い精度で治療効果を推定できる。従来のメタアナリシスでは直接比較が行われた臨床試験のデータのみを用いて解析が行われるが、ネットワークメタアナリシスでは直接比較のみでなく比較する治療間の間接的な関係を利用して統計モデルに基づく解析を行う。

例えば、薬剤A vs 薬剤B、薬剤B vs 薬剤Cという2つの比較を行った臨床試験があるとする。従来のメタアナリシスでは、これら2つの比較は別のものとして、それぞれに分けてエビデンス統合を行う。一方で、仮に薬剤Aが薬剤Bよりも有効であり、薬剤Cよりも薬剤Bの方が有効であったならば、間接的に薬剤Cよりも薬剤Aの方が有効であると考えるのが自然である。ネットワークメタアナリシスでは、対象とする複数の治療同士の比較結果をネットワークとみなし、このような間接比較の情報も用いて治療効果を推定する。直接比較されたデータがない治療同士(上の例では、薬剤A vs 薬剤C)についても、間接的な比較に関するエビデンスを統合できることがネットワークメタアナリシスの利点である。治療の比較を行う臨床試験には莫大な費用と手間がかかるため、直接的な比較結果がない治療の組み合わせがあることは珍しくない。ネットワークメタアナリシスは、こうしたエビデンスのギャップを埋めるために有効な方法である。

ネットワークメタアナリシスを用いた研究の例として、Sciarrettaらが行った降圧薬に関する研究¹が挙げられる。この研究では、過去に行われた26件の臨床試験の結果を基に、プラセボを含む8種のクラスの降圧薬による心不全の予防効果に関するエビデンスが統合され、その効果の比較が行われた。図1は解析対象の降圧薬の比較に関するネットワークである。結果として、カルシウム拮抗剤や β -ブロッカーに比べて、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARBs)の効果が高いことが分かった。

Inconsistencyの問題とその評価

ネットワークメタアナリシスの重要な問題の一つとして、直接比較の結果と間接比較の結果のinconsistency(不一致性)による仮定の逸脱がある。一般的なネットワークメタアナリシスの統計モデルは、直接比較と間接比較の結果が一致するという仮定に基づいている。先に述べた例では、間接的な比較である薬剤A vs 薬剤Cの治療効果が、薬剤Aと薬剤Cを直接比較したときの治療効果と一致する、というのが仮定にあたる。一般に、この仮定が満たされない場合には、ネットワークメタアナリシスは妥当な結果を与えない。臨床試験の質的な違いに注目してinconsistencyを評価することには限界があるため、データドリブンにinconsistencyを評価する方法が必要とされている。

現在実施している研究では、inconsistencyに関する診断を行うための指標を開発している。基本的なアイデアは、外れ値を診断するための影響力指標を応用して、直接比較と間接比較の推定値の乖離に関連する指標への影響が大きい試験を特定するというものである。モチベーションとなる事例は、先に例として挙げた降圧薬のネットワークメタアナリシスである。当研究にはJikei Heart Study²という臨床試験が含まれているが、この臨床試験ではデータ改ざんが行われていた可能性があることがSciarrettaらの研究論文の出版後に明らかになった。提案する指標では、このJikei Heart Studyを含むいくつかの試験が潜在的なinconsistencyの原因として特定された。これらの試験を除いて再解析を行った結果が図2である。

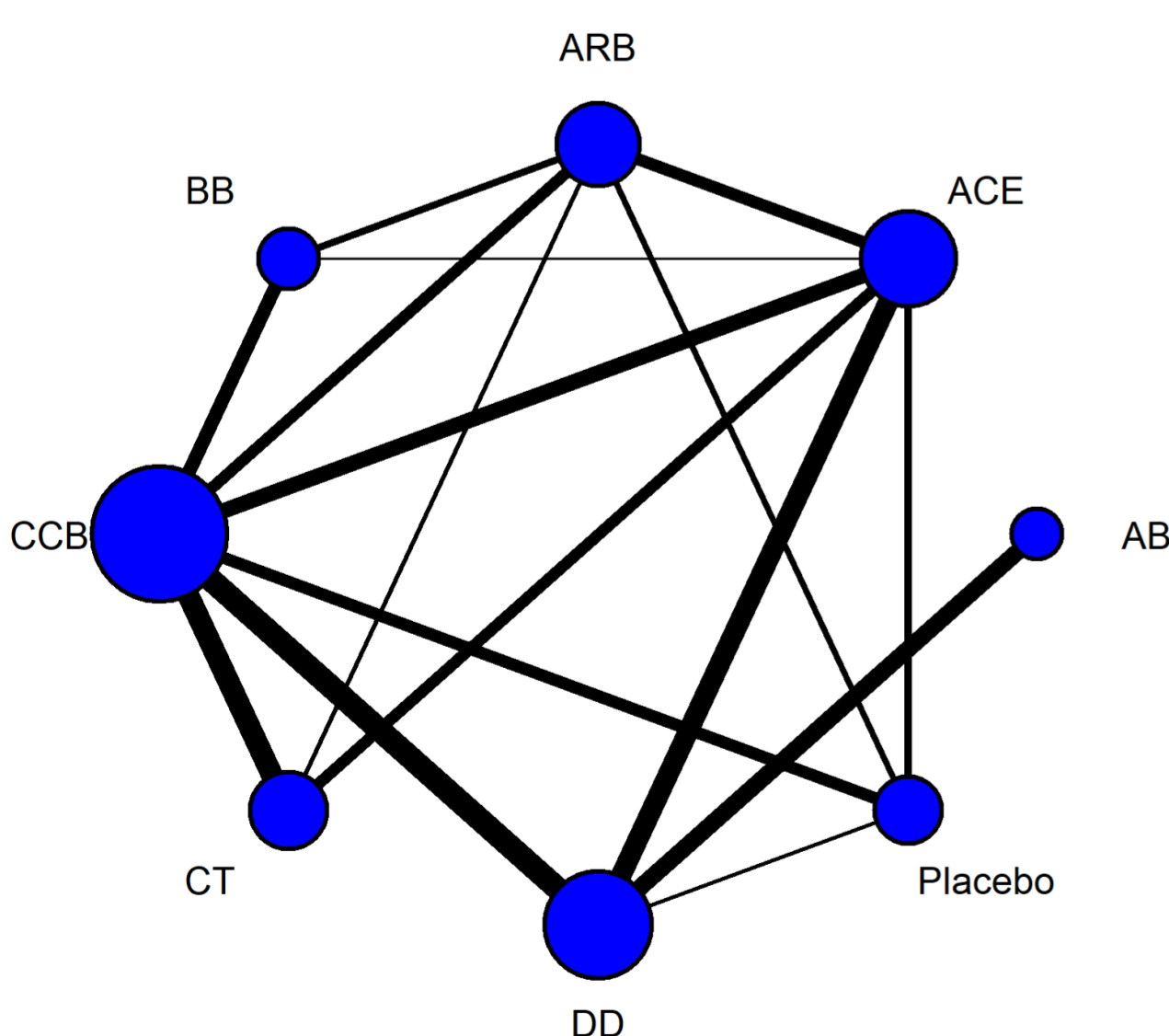


図1 解析対象の降圧薬のネットワーク。青いノードは降圧薬の各クラス、黒いエッジはそれらを比較したデータの存在を示す。

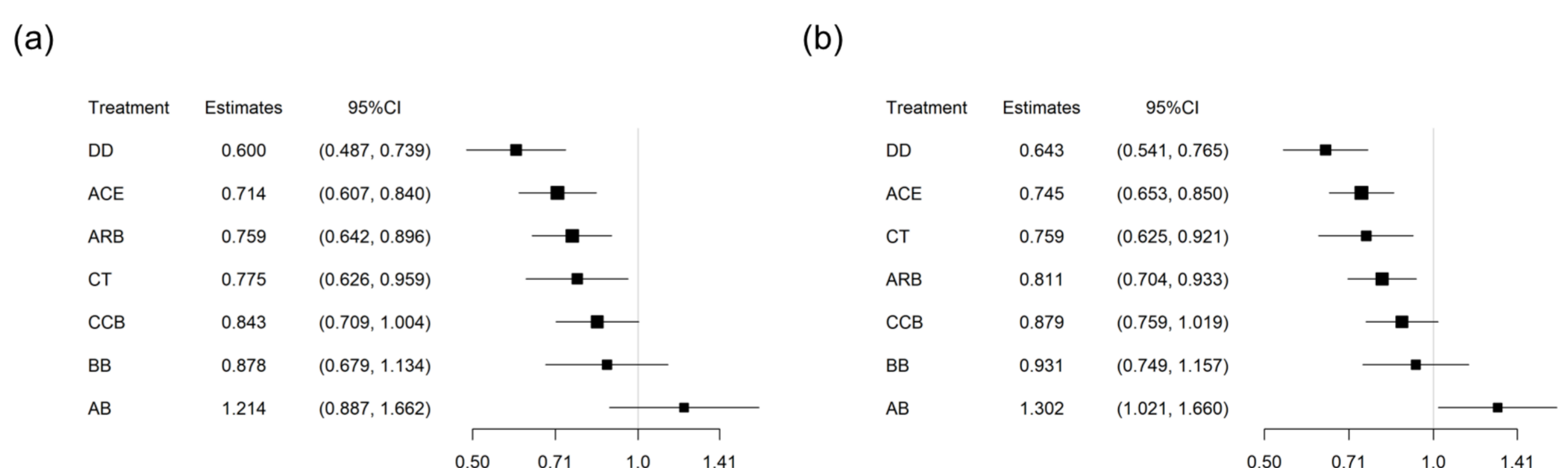


図2 降圧薬のネットワークメタアナリシスの結果。(a) Sciarrettaらの研究で用いられた26件の試験の解析結果。(b) 提案指標により検出された3つの試験を除いた解析結果。推定値はプラセボを対照としたオッズ比の推定値である。

- Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. Arch Intern Med. 2011;171(5):384-94.
- Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al. RETRACTED: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. The Lancet. 2007;369(9571):1431-9.

COI: 発表者はエーザイ株式会社の社員である。