

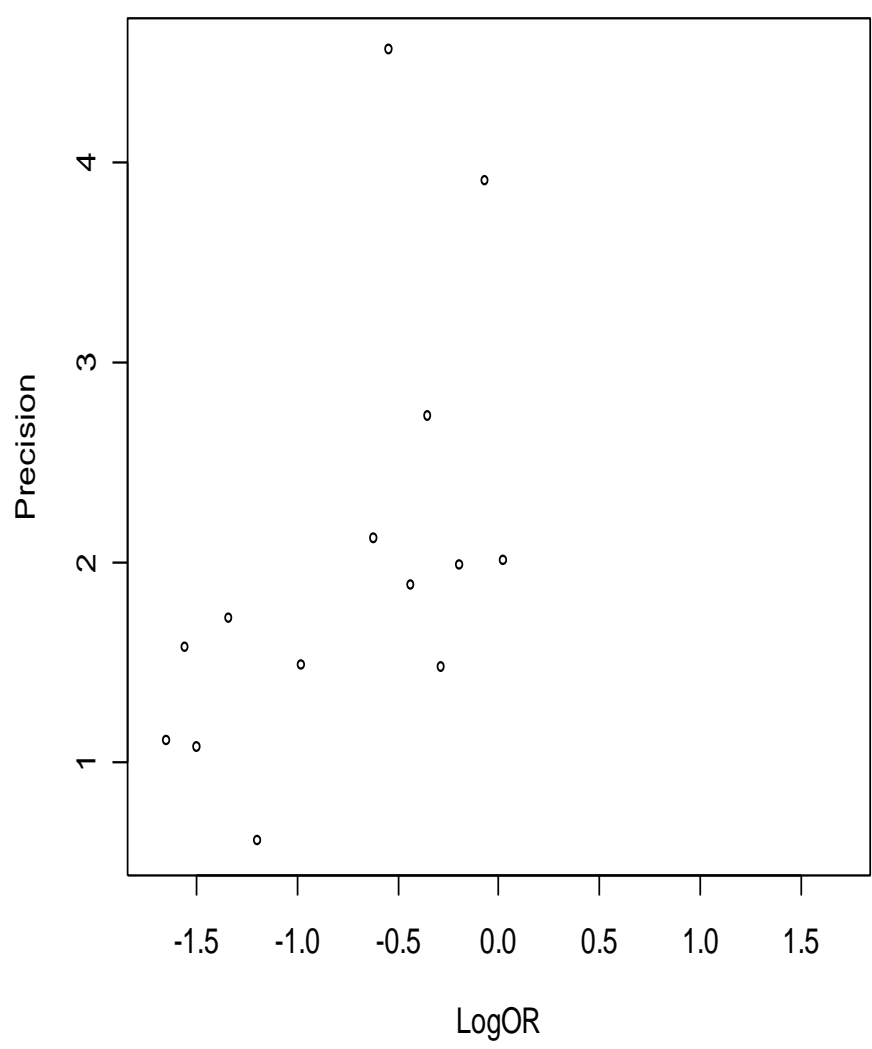
メタアナリシスと出版バイアス

逸見 昌之 数理・推論研究系 准教授

1. はじめに

本研究室では、主に医学・生物統計学に関連した統計的手法の開発とそれを支える基礎理論の研究を行っています。このオープンハウスでは、その中からメタアナリシスについての研究をご紹介します。メタアナリシスとは、共通の目的で行われた複数の研究結果(統計的結果)を統合し、より強い統計的エビデンスを得るための統計解析のことで、近年医学・健康科学などの分野で盛んに行われています。しかしながら、メタアナリシスに含める研究の選択は必ずしも無作為(ランダム)に行われるとは限らず、そのことを無視すると、統合結果にはバイアスが混入してしまう恐れがあり、これを通常、出版バイアスの問題と呼んでいます。私たちは最近、この出版バイアスの問題に対処するために以下のような方法を提案しましたが、それを事例を通して説明します。

2. Corticosteroids(早産による胎児の死亡を予防する薬剤)に対する臨床試験のメタアナリシス



・i番目の臨床試験(i=1...14)から得られる結果

	死亡	生存	Log OR (予防効果指標)
新薬	a_i	b_i	$y_i = \log\{(a_i/b_i)/(c_i/d_i)\}$
既存薬	c_i	d_i	Precision $1/s_i$ (s_i は y_i の標準誤差)

・メタアナリシスによる結果(予防効果の均一性を仮定)

$$\text{overall log odds ratio } \hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^{14} y_i/s_i^2}{\sum_{i=1}^{14} 1/s_i^2} = -0.48$$

(overall Log OR)

95%信頼区間 $[-0.71, -0.25]$ P-値 5.3×10^{-5}

・もし臨床試験の選択がランダムなら、このデータプロットは真の効果のところを中心に、下へいくほど(効果指標の標準誤差が大きいほど)大きく左右対称に(扇状に)広がるはず。しかし、

・実際は下へ行くほど、Log OR が正の領域(予防効果が認められない方)にあるべき結果が欠けている。そして、そのままメタアナリシスを行った結果、予防効果を強く支持する結果が出た。(出版バイアス?)

3. 出版バイアスに対処するための統計モデル — 選択モデル —

・臨床試験の選択がランダムである場合の、結果に対する確率分布
 $y_i \sim n(y_i; \theta, s_i^2)$ (平均 θ 、分散 s_i^2 の正規分布、 θ は真の予防効果) $s_i \sim f(s_i)$ (ある確率分布、特定しない)

・臨床試験の選択のされ方を表す、選択関数
 $a(y, s) = P(\text{study selected} | y, s)$ (結果 (y, s) をもつ臨床試験が選択される確率)

・実際に選択された臨床試験の結果に対する確率分布
 $(y_i, s_i) \sim p^{-1} a(y_i, s_i) n(y_i; \theta, s_i^2) f(s_i)$ (但し、 p はこのメタアナリシスにおいて臨床試験が選択される確率。すなわち、 m を選択されなかった臨床試験数とすると近似的に $p \cong 14/(m+14)$)

・通常のアプローチ: 選択関数 $a(y, s)$ の形を特定する(モデル化)

・しかし、これにはデータそのものからは検証できない強い仮定が必要

→ できるだけ弱い仮定の下で、メタアナリシスによる統計的有意性の判断を下したい。

4. ある弱い仮定の下での、推定量のバイアス、P-値、そして信頼区間

・臨床試験の選択に対する仮定

大きな s (標準誤差)の値をもつ規模の小さな試験ほど、小さな s の値をもつ規模の大きな試験に比べて選択されにくい。(数学的には、 $P(\text{study selected} | s)$ が s の非増加関数ということ。)

この仮定の下で、

・統合推定量(overall log odds ratio) $\hat{\theta}$ のバイアス b について、 $|b| \leq \frac{14+m}{14} \phi \left\{ \Phi^{-1} \left(\frac{14}{14+m} \right) \right\} \frac{\sum_{i=1}^n s_i^{-1}}{\sum_{i=1}^n s_i^{-2}}$
 (ϕ 、 Φ はそれぞれ標準正規分布の密度関数、分布関数) (Copas and Jackson, 2004)

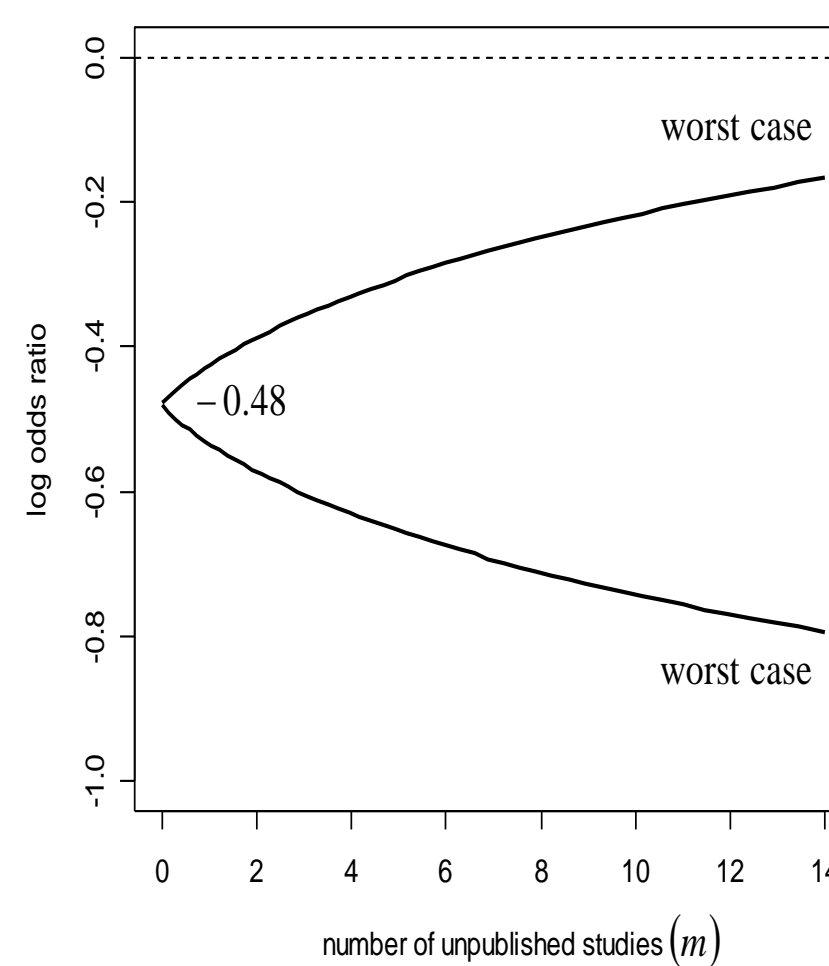
・帰無仮説 $H_0: \theta=0$ に対するP-値 P_v について、 $P_v \leq 2\Phi \left[-\frac{\sqrt{14}(\bar{w}\hat{\theta} - B_1(m))}{\sqrt{B_2(m) - B_1(m)^2}} \right]$ ($\bar{w} = (1/14)\sum_{i=1}^{14} (1/s_i^2)$)

・全ての選択関数を許容する、 θ に対する(広い意味での)95%信頼区間

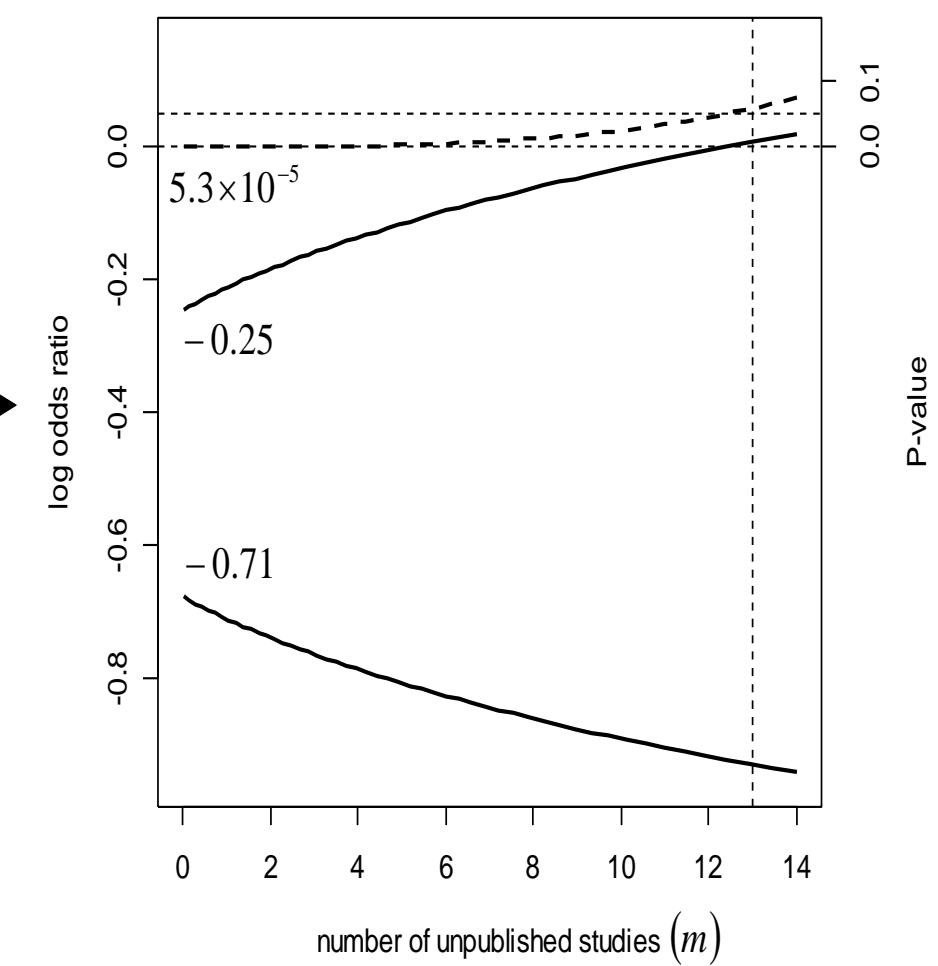
$\left[\hat{\theta} - \frac{1}{\bar{w}} B_1(m) - \frac{1.96}{\sqrt{14}} \sqrt{B_2(m) - B_1(m)^2}, \hat{\theta} + \frac{1}{\bar{w}} B_1(m) + \frac{1.96}{\sqrt{14}} \sqrt{B_2(m) - B_1(m)^2} \right]$
 ($B_1(m), B_2(m)$ は m のある関数で、 $B_1(0)=0, B_2(0)=1$) (Henmi, Copas and Eguchi, 2007)

・推定量のバイアスおよびP-値のバウンド、そしてこの信頼区間は全て未知の m (選択されなかった臨床試験数)に依存するが、 m の値を可能性のある範囲で動かすことによって、これらのバウンドや信頼区間の変化をみることができる(このようなアプローチを感度解析という)。

バイアスを調整した推定量(overall log odds ratio)



P-値のバウンドと信頼区間



・バイアスを調整した推定量も(少なくとも $m=14$ までは)負の値をとるが、推定量の分散(推定の不確実性)に対する、臨床試験の選択の影響が考慮されていないので、薬剤の効果が統計的に有意かどうかはまでは分からない。

・ m が大きくなるにつれてP-値のバウンドも信頼区間の幅も大きくなっていくが、ともに $m=13$ のところで、P-値のバウンドは0.05の値を超え、信頼区間は0.0を含む。これは、選択されなかった臨床試験が13件以上あれば、薬剤の効果に対する統計的に有意な結果が逆転する可能性があることを意味する。

参考文献

Henmi, M., Copas, J. B. and Eguchi, S. (2007). Confidence Intervals and P-values for Meta-Analysis with Publication Bias. *Biometrics* **63**, 475-482.
 Copas, J. B. and Jackson, D. (2004). A Bound for Publication Bias Based on the Fraction of Unpublished Studies. *Biometrics* **60**, 146-153.