

ベイズ流メタアナリシスにおける予測区間の頻度論的性能の評価

濱口 雄太

総合研究大学院大学 複合科学研究科 統計科学専攻 博士課程(3年次編入学)5年

背景と目的

- メタアナリシスは過去に行われた試験の結果を統合し、治療効果を評価する手法である。
- 試験による治療効果の違い(異質性)を考慮するため、変量効果モデルが頻用されている。

$$Y_n = \theta_n + \epsilon_n \quad \epsilon_n \sim N(0, \sigma_n^2)$$

$$\theta_n = \mu + u_n \quad u_n \sim N(0, \tau^2)$$
- 新たに行う試験に期待される治療効果を評価するため、予測区間が使用されている。
- 予測区間を算出するHigginsらによる既存の手法(HTS法)の課題は、「異質性が小さい場合」、「試験数が少ない場合」に過小評価されることである。
- 過小評価される原因は、「分散成分パラメータの推定量の不確実性を考慮していないこと」、「大標本近似を使用していること」が考えられる。
- 既存の手法(HTS法)に替わる候補として無情報事前分布を使用したベイズ流の手法が挙げられる。この手法は分散成分パラメータの推定量の不確実性を考慮するが、頻度論的な性能を保証する根拠は大標本近似であると考えられる。このベイズ流の手法を使用した予測区間の性能を数値的に評価した報告はない。
- 本研究は、ベイズ流の予測区間の頻度論的性能を評価することを目的とした。

手法

- ベイズ流の予測区間に関して、新たに行う試験に期待される治療効果の予測分布は $\theta_{new} \sim N(\mu, \tau^2)$ とされる。
- パラメータの事前分布に関して、平均治療効果は $\mu \sim N(0, 10000)$ 、試験間分散は図1の11種類の無情報事前分布に従う手法を使用する。
- 新たに行う試験に期待される治療効果の事後予測分布の2.5%分位点および97.5%分位点から構成される区間を予測区間とする。

Uniform	$p(\tau) \propto 1$	Shrinkage	$p(\tau) = \frac{2s_0^2\tau}{(s_0^2 + \tau^2)^2}, \quad s_0^2 = \frac{n}{\sum_{i=1}^n \sigma_i^{-2}}$
Sqrt	$p(\tau) \propto \frac{1}{\sqrt{\tau}}$	I2	$p(\tau) = \frac{2\delta^2\tau}{(\delta^2 + \tau^2)^2}$
Jeffreys	$p(\tau) \propto \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(\frac{\tau}{\sigma_i^2 + \tau^2}\right)^2}$		$\delta^2 = \frac{(n-1)\sum_{i=1}^n \sigma_i^{-2}}{(\sum_{i=1}^n \sigma_i^{-2})^2 - \sum_{i=1}^n \sigma_i^{-4}}$
Berger-Deely	$p(\tau) \propto \prod_{i=1}^n \left(\frac{\tau}{\sigma_i^2 + \tau^2}\right)^{1/n}$	Proper 1	$\tau \sim \text{Uniform}(0, 10)$
Conventional	$p(\tau) \propto \prod_{i=1}^n \left(\frac{\tau}{(\sigma_i^2 + \tau^2)^{3/2}}\right)^{1/n}$	Proper 2	$\frac{1}{\tau^2} \sim \text{Gamma}(0.001, 0.001)$
DuMouchel	$p(\tau) = \frac{s_0}{(s_0 + \tau)^2}, \quad s_0^2 = \frac{n}{\sum_{i=1}^n \sigma_i^{-2}}$	Proper 3	$\frac{1}{\tau^2} \sim \text{Gamma}(0.01, 0.01)$

図1 試験間分散パラメータの無情報事前分布

シミュレーション

- 疑似乱数を使用して実際のメタアナリシスに近いデータを生成した。
- 試験数および試験間分散パラメータを変化させたデータにおける各手法の95%予測区間の被覆確率および期待区間幅を算出した。
- 本発表では、 $n = 7, \tau^2 = 0.1$ である条件のデータの結果を示す。

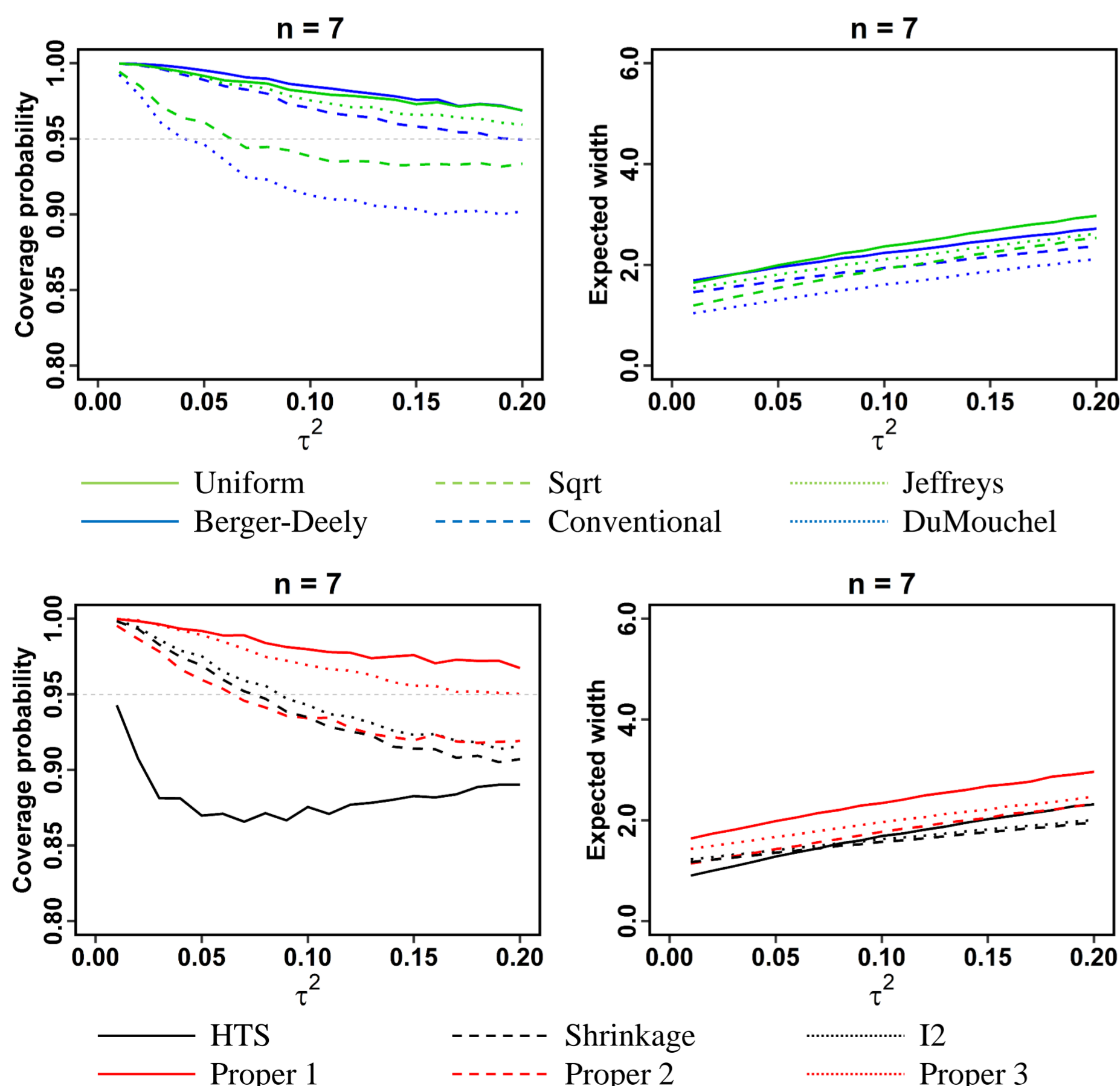


図2 予測区間の被覆確率および期待区間幅($n = 7$)

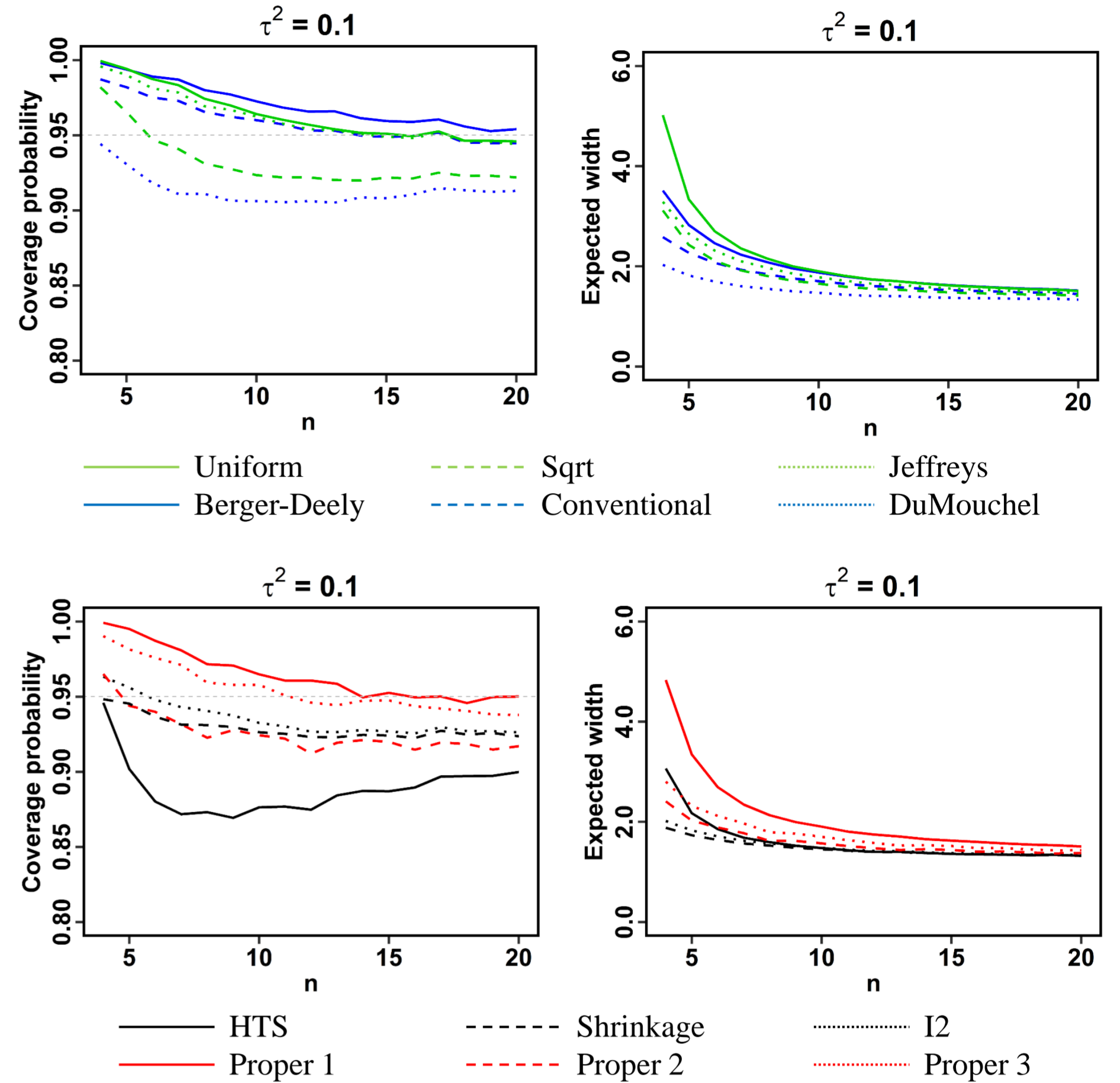


図3 予測区間の被覆確率および期待区間幅($\tau^2 = 0.1$)

事例への適用

- 2種類のメタアナリシスの事例に対して、各手法の95%予測区間を算出した。
- 既存の手法として、HTS法に加え、制限付き最尤推定法による τ^2 の推定量を反映したHTS-HK法、HTS-SJ法を使用した。
- また、 τ^2 の推定量の正確な分布を使用したpimeta法を使用した。

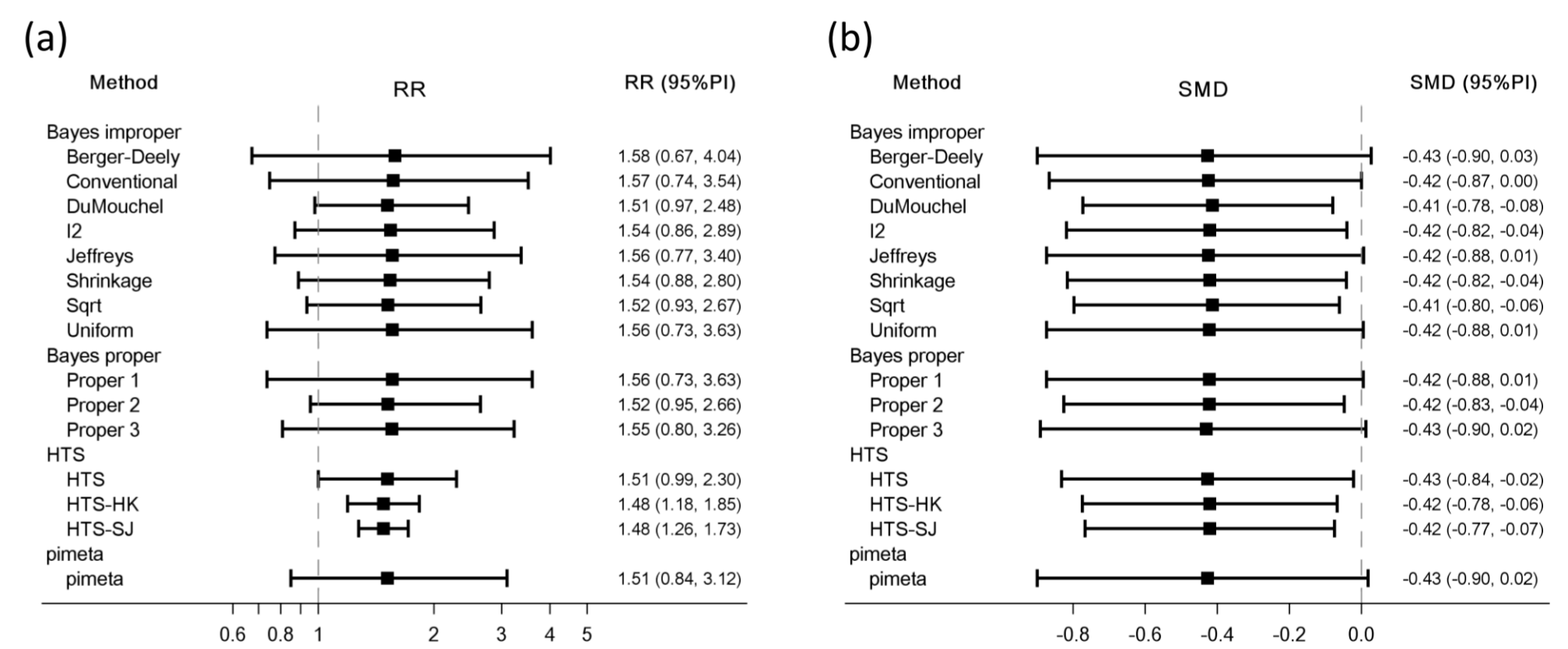


図4 事例に適用した各手法の予測区間

(a) Salvo et al. (2016); $n = 10, \hat{\tau}_{DL}^2 = 0.02$, (b) Häuser W et al. (2009); $n = 22, \hat{\tau}_{DL}^2 = 0.03$.

結果と考察

- 既存の手法(HTS法)の被覆確率は、名目水準である95%を下回り過小評価された。
- ベイズ流の手法の被覆確率は異質性が増加するに従い減少し、減少する程度は試験間分散パラメータの事前分布の種類により大きく異なった。
- ベイズ流の手法の被覆確率は試験数が少ない場合、試験間分散パラメータの事前分布の種類により大きく異なり、試験数が増加するに従い名目水準である95%に収束する傾向が見られた。
- ベイズ流の手法は、試験間分散パラメータの事前分布の種類により異なった解釈が導かれる可能性が示唆された。
- 異質性が小さい、または試験数が少ない場合、ベイズ流の手法による予測区間を使用することは適切でないことが示唆された。

参考文献

- Higgins JPT, Thompson SG and Spiegelhalter DJ. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009; **172**: 137–159.
- Partlett C and Riley RD. *Stat Med* 2017; **36**: 301–317.
- Nagashima K, Noma H, and Furukawa TA. *Stat Methods Med Res* 2018; **0**: 1–14.
- Hamaguchi Y, Noma H, Nagashima K, Yamada T, and Furukawa TA. *Biom J* 2020; In press.