

# メタアナリシスにおける公表バイアスの最悪評価 に基づく感度解析

## Worst-case sensitivity analysis for publication bias in meta-analysis

数理・推論研究系 逸見 昌之 (Masayuki Henmi)

### 1. 医学研究におけるメタアナリシス

同じ目的あるいは何らかの共通点を持った複数の研究から得られた統計解析の結果を統合して、よりエビデンスの高い結果を得るための統計解析のことをメタアナリシスと呼ぶ。医学研究における最も典型的な応用例は、医薬品の効果を検証するための臨床試験や疾患等の原因を探る疫学研究に対するメタアナリシスであり、例えば臨床試験であれば、ある疾患に対する新薬 A と既存薬 B とを比較するランダム化臨床試験の結果が複数ある際に、個々の研究では新薬 A の効果を支持する十分なエビデンスが得られなかったとしても、複数個の結果を統合することによって十分なエビデンスが得られることがある。

### 2. 公表バイアスの問題

一般に統計解析においては、観測データが関心のある母集団から偏りなく得られていることが重要であるが、メタアナリシスの場合は、観測データとなる複数の研究結果は公表されている論文等からしか得られないので、データに偏りが生じやすくなる。例えば、臨床試験や疫学研究などにおける二群比較では、統計的検定で有意な結果が公表されやすく、それらの結果だけを集めてメタアナリシスを行えば、当然その結果も有意となる。このように、公表データの偏りによりメタアナリシスの結果に生じるバイアスのことを公表バイアス (publication bias) と呼ぶ。図 1 は、ある薬剤を妊婦に投与した場合に早産を予防できるかどうかを検証するために行われた、複数のランダム化臨床試験の結果をプロットしたものである。横軸は各試験での対数オッズ比の推定量、縦軸はその標準誤差の逆数を表している。図の下の方ほど標準誤差が大きくなり、検定結果が有意になりにくくなるが、その部分で片側が欠けていることから、公表バイアスの存在が強く疑われる。このような図は一般にファンネルプロット (funnel plot) と呼ばれ、公表バイアスの存在の可能性を視覚的に検討するためによく用いられる。

### 3. 最悪評価による感度解析

公表バイアスを調整して妥当な統合結果を得るためには、個々の研究結果の公表のプロセスに関する強い仮定が必要であるが、それを観測される研究結果から検証することは不可能である。そこで、その仮定を有り得る範囲内で変化させて統合結果がどのように変わるかを調べるといった感度解析を行うことが推奨されているが、その仮定をどのように変化させるかというのは難しい問題である。この問題に対し我々は、標準誤差が大きい推定量を有する研究ほど結果が公表されにくいという、定性的な弱い仮定のみを用いて、統合結果として得られる信頼区間

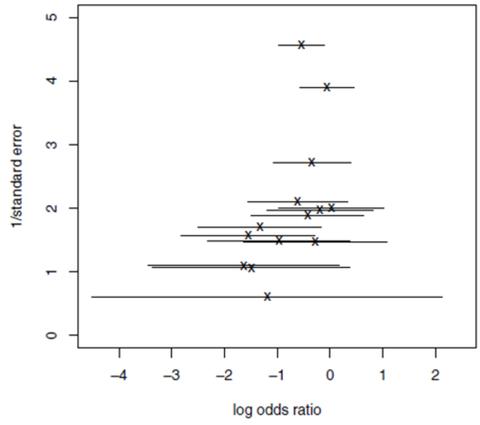


図 1. 臨床試験のファンネルプロット

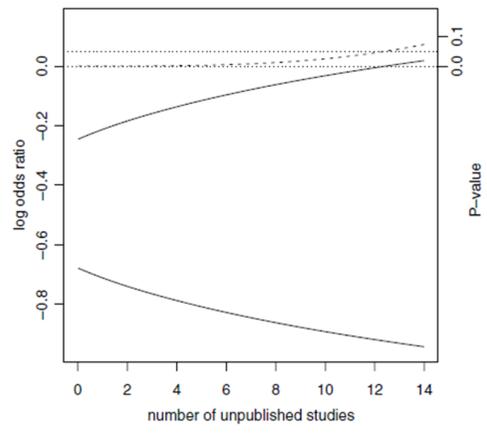


図 2. 信頼区間の存在範囲 (実線) と P-値の上限 (破線)

と P-値の最悪評価を行った。図 2 は、図 1 のデータを用いたメタアナリシスに対して、未公表の研究数ごとに、統合結果から得られる信頼区間の存在範囲 (実線) と P-値の上限 (破線) を表しており、この図から未公表の研究数が 13 を超えると統合結果としての検定の有意性が逆転する可能性があることが分かる。

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.