

氏 名 松嶋 優貴

学位(専攻分野) 博士(統計科学)

学位記番号 総研大甲第 2235 号

学位授与の日付 2021年3月 24日

学位授与の要件 複合科学研究科 統計科学
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 診断法のメタアナリシスにおける極端なプロファイルをもつ研究の検出と影響力の評価

論文審査委員 主 査 逸見 昌之
統計科学専攻 准教授
伊庭 幸人
統計科学専攻 教授
野間 久史
統計科学専攻 准教授
服部 聡
大阪大学 大学院医学系研究科 医学専攻 教授

(様式3)

博士論文の要旨

氏名 松嶋 優貴

論文題目 診断法のメタアナリシスにおける極端なプロファイルをもつ研究の検出と影響力の評価

はじめに

臨床疫学や医療技術評価の分野において、診断法の性能評価に関する臨床研究のメタアナリシスは重要な研究方法であり、近年、臨床ガイドラインや医療政策の策定にも広く用いられている。診断法のメタアナリシスの統計解析においては、現在では2変量メタアナリシスモデルが標準的な解析方法の1つとされている。この方法では、診断法の研究からの2つの相関をもつアウトカム（すなわち感度および特異度）を同時にモデル化し、これらの相関関係の情報を統計的推測に組み入れることが可能である。

診断法のメタアナリシスにおいては、対象となる臨床研究が実施された背景、時期、地域、施設、患者集団、診断マーカーのカットオフ値などの相違により、研究間での系統的な異質性が認められることが一般的であるため、変量効果モデルを用いて、異質性をモデル化した解析を行うことが一般的である。しかしながら、実践においては、これらの異質性の範囲を大きく超えた極端なプロファイルをもつ、外れ値に相当する研究が含まれることがある。このような外れ値については、全体の統合解析の結果にバイアスを及ぼす可能性があり、最終的な結論に深刻な悪影響を及ぼすおそれもある。そのため、これらの統合解析を行う際には、あらかじめそれぞれの研究が、極端なプロファイルをもつ外れ値となっているか否か、また、その影響力の評価を行うことが重要となる。

診断法のメタアナリシスにおける外れ値の検出方法としては、いくつかの探索的な方法やグラフィカルツールが提案されていたものの、それらの方法は解析者の主観に強く依存した評価方法であるという欠点をもっていた。近年、この問題に対処するために、頻度論に基づく2変量の変量効果モデルに適用できる定量的な評価方法を、Negeri and Beyeneは提案した(2020, Stat Methods Med Res 29: 1227-1242)。一方で、診断法のメタアナリシスにおいては、ベイズ流の方法も、ひとつの標準的な解析方法であるが、その枠組みにおいて、外れ値の評価、および、影響力解析を行うための方法は、これまでに提案されていなかった。

本研究では、診断法のメタアナリシスに適用できるベイズ流の影響力診断方法を開発し、小児の尿路感染症患者における膀胱尿管逆流の超音波によるスクリーニング、および、喘息患者における好酸球性気道炎症の代替マーカーによる事例解析を通じて、その実践上の有用性の評価を行った。

方法

診断法のメタアナリシスで各研究の影響度を評価する際には、感度、特異度およびその相関関係を同時に評価する必要がある。そのため、本研究では、2変量の変量効果モデル

の解析結果を用いて、2 変量の影響度を統合して評価する指標を開発した。外れ値、または、影響度の大きな研究を検出するためのベイズ流の方法として、本論文では、以下の 5 つの方法を提案する：(1) 相対距離、(2) 標準化残差、(3) ベイズ流 P 値、(4) SROC (summary receiver operating characteristic) 曲線の AUC (area under the curve) への影響度、(5) 尺度混合正規分布における尺度パラメータの事後推定値。5 つの方法のうち、相対距離、SROC 曲線の AUC への影響度はメタアナリシスの結果への影響度が大きい研究の検出を目的とする方法である。また、標準化残差、ベイズ流 P 値、尺度混合正規分布における尺度パラメータの事後推定値は、極端なプロファイルをもつ外れ値の検出を目的とする方法である。

相対距離は、 i 番目の研究をメタアナリシスから除外する leave-one-out 交差検証法によって、感度および特異度の推定値への影響度を評価する指標である。標準化残差は逸脱度に関する尺度として定義され、研究 i の観測値と leave-one-out データセットから得られる事後予測平均の差を、事後予測分散で標準化した値である。ベイズ流 P 値は事後予測分布を用いたモデル確認の方法であり、観測データと、階層ベイズモデルから得られる事後予測サンプルの間の乖離を評価する方法である。SROC 曲線の AUC への影響度は、 i 番目の研究をメタアナリシスから除外することによる、AUC の推定値への影響度を評価する指標である。尺度混合正規分布における尺度パラメータの事後推定値は、分散成分に尺度パラメータを導入することにより、正規分布に従う誤差からの乖離を測る指標である。

なお、本論文ではベイズ流の外れ値の検出および影響力診断の方法として提案を行ったが、相対距離、標準化残差、SROC 曲線の AUC への影響度については、頻度論に基づく手法にも、同様に適用することができる。

実データ解析への応用

診断法のメタアナリシスについての 2 つの事例（小児の尿路感染症患者における膀胱尿管逆流の超音波によるスクリーニング、および、喘息患者における好酸球性気道炎症の代替マーカー）への適用を通して、提案する方法の有用性を示す。いずれの事例においても、提案する方法は外れ値の可能性のある研究や影響力の大きな研究を検出することができた。また、それらの研究を除いてメタアナリシスを行う感度分析の結果、元々の結論を変えるような重大な影響力は認められなかった。

考察

本論文では、ベイズ統計学を用いた、診断法のメタアナリシスにおける外れ値の検出および影響力診断の方法を提案した。診断法のメタアナリシスでは、感度および特異度を 2 変量の同時モデルによって評価する必要があり、SROC 曲線の AUC のような特別な要約指標が用いられるという特徴がある。従って、外れ値の検出および影響力診断についても、診断法のメタアナリシスのための特別な方法が必要である。

実データ解析への応用においては、提案する方法を用いた外れ値の検出、および、感度分析によって、元々のメタアナリシスの結論の頑健性は支持された。このような定量的な評価は、診断法のメタアナリシスから統合されたエビデンスや、それに基づく政策立案および医療技術評価に有用であると考えられる。

博士論文審査結果

Name in Full
氏 名 松嶋 優貴

Title
論文題目 診断法のメタアナリシスにおける極端なプロファイルをもつ研究の検出と
影響力の評価

【論文の概要】

提出された論文は、臨床疫学や医療技術評価の分野において、近年、広く普及しつつある、診断法の性能評価に関する臨床研究のメタアナリシスにおいて、極端なプロファイルを持つ「外れ値」となる研究の検出とその影響力評価のためのベイズ流の方法を論じたものである。和文で書かれており、全10章と付録の計103頁からなる。

第1章は、本論文の序章となっており、診断法の評価におけるメタアナリシスと、関連する方法論における外れ値検出と影響力解析についての解説など、本研究の背景が述べられている。第2章では、診断法のメタアナリシスで用いられる統計モデルと、外れ値の検出に関する既存手法の解説がなされている。第3章から第7章で、その外れ値検出と影響力評価のための5つの提案手法について述べられている。提案する方法は、(1) 相対距離、(2) 標準化残差、(3) ベイズ流 P 値、(4) SROC (summary receiver operating characteristic) 曲線の AUC (area under the curve) への影響力統計量、(5) 尺度混合正規分布における尺度パラメータの事後分布に基づく影響力統計量を用いた方法となっている。相対距離、標準化残差は、個々の研究を除外した Leave-one-out 解析から得られる事後予測分布と観測データの乖離の程度を測る指標となっており、ベイズ流 P 値は、事後予測分布の中での観測データの極端さの程度を測る指標となっている。また、SROC 曲線の AUC は、診断法のメタアナリシスにおいて、総合的な診断性能を測るために最も広く用いられている指標であるが、本研究では、Leave-one-out 解析から、個々の研究を除いたときにこれがどの程度変化するかを定量的に測る影響力統計量が新たに提案されている。尺度混合正規分布を用いた方法では、個々の研究のアウトカム変数の誤差分布が外れ値を許容する二重指数分布や t 分布を含んだモデルである場合に、その分布の正規分布からの乖離の程度を尺度パラメータの事後分布から測る方法となっている。それぞれ、診断法のメタアナリシスにおいて特有の2変量統計モデルにおけるアウトカム変数の相関の情報を反映した、新たな影響力統計量が提案されている。第8章では、小児の尿路感染症患者における膀胱尿管逆流の超音波によるスクリーニングを評価したメタアナリシス、第9章では、喘息患者における好酸球性気道炎症の代替マーカーを評価したメタアナリシスによる事例解析が示されている。いずれの事例においても、個々の研究が最終的な解析結果に与える影響力の定量的な評価に関わる明確な統計的情報が示されており、提案する方法の実践上の有用性が示されている。第10章では、以上の新規方法と事例解析についての考察、および今後の課題がまとめられている。

【審査結果】

臨床医療・公衆衛生の発展において、有用な診断方法の開発は、最も重要な研究テーマのひとつであり、そのエビデンス統合のための方法として、診断法のメタアナリシスは、近年、臨床疫学・医療技術評価の分野で急速に普及している。一方で、その主要な統計解析の方法のひとつであるベイズ流の解析手法において、外れ値の検出や影響力診断のための方法はまったく開発されておらず、実践上も、グラフを視覚的に読み取るなどの解析者の主観による評価方法しか議論されていなかった。本研究では、ベイズ流の解析における実践的な方法が系統的に提案されており、特に、診断法のメタアナリシスにおいて特有の2変量統計モデルにおけるアウトカム変数の相関の情報に着目した手法は、これまでにない新規な手法となっている。本研究で提案された手法は、ベイズ流のアプローチに基づく診断法のメタアナリシスにおいて、汎用的に応用可能な方法であり、また、2つの事例解析を通して、実践的な条件下においての有用性も明確に示されている。近年では、診断法のメタアナリシスから得られたエビデンスは、臨床ガイドラインや医療政策の策定にも広く用いられるようになっており、本研究で提案された方法は、これらの研究において、正確なエビデンスの評価を可能とする有用なツールになるものと思われる。

予備審査において、相対距離の定義の仕方、感度や特異度のカットオフ依存性の外れ値影響度評価における解釈の仕方、尺度混合正規分布モデルにおける尺度パラメータの導入の仕方、実データ解析例における外れ値研究の除外の仕方、複数の提案手法の実際の適用場面における使い分けの仕方についての疑問点が出されたが、出願者はこれらの点に対して適切な対応を行っており、本論文の内容について、さらなる問題点は認められなかった。また、学位論文としての記述の仕方に関する問題点も出されていたが、この点も十分に改善されていた。以上の理由により、審査委員会は、本論文が学位の授与に値すると判断した。

【その他】

本研究の内容をまとめた研究論文が、査読付き国際学術誌 Research Synthesis Methods 誌に掲載されている。