

氏 名 濱口 雄太

学位(専攻分野) 博士(学術)

学位記番号 総研大甲第 2354 号

学位授与の日付 2022 年 9 月 28 日

学位授与の要件 複合科学研究科 統計科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 ベイズ流メタアナリシスにおける予測区間の評価と影響力解
析

論文審査委員 主 査 二宮 嘉行
統計科学専攻 教授
逸見 昌之
統計科学専攻 准教授
野間 久史
統計科学専攻 准教授
丸尾 和司
筑波大学 医学医療系 准教授

(様式3)

博士論文の要旨

氏名 濱口 雄太

論文題目 ベイズ流メタアナリシスにおける予測区間の評価と影響力解析

はじめに

過去に実施された医学研究の結果を統合して治療効果を総合的に評価する方法としてメタアナリシスが活用されている。近年、メタアナリシスの実践において、従来の頻度論的な手法に加えベイズ流の手法が急速に普及している。本研究では、近年のベイズ流メタアナリシスの方法論における重要な2つの研究課題として、(1)ベイズ流の予測区間の評価、(2)外れ値試験の検出や影響力解析の方法の開発を取り上げ、その技術評価・方法開発を行った。

ベイズ流の予測区間の評価

メタアナリシスにおける変量効果モデルは、試験間の異質性を考慮して平均治療効果を定量的に評価できる。平均治療効果は変量効果の分布の単なる平均であり、現実の世界における真の治療効果を定量するには試験間の異質性の程度も反映できる指標が求められる。そこで、将来に実施すると想定される試験の真の治療効果がある確率で含まれる区間として予測区間が提案された。予測区間は治療効果と試験間の異質性の不確実性を同時に評価できるため、近年のメタアナリシスにおいて重要性が示されている。予測区間を計算する方法として Higgins, Thompson and Spiegelhalter (2009, J Royal Stat Soc A 172: 137-159) により提案された手法 (HTS 法) は最も広く使用されている。しかし、HTS 法は試験数が十分に大きいという大標本近似を使用しており、試験数が 20 以下の場合が大半である医学研究のメタアナリシスでは HTS 法の予測区間の被覆確率が過小になることが問題とされている。

この問題に対する効果的な代替法として、Higgins らはベイズ流の予測区間を使用するアプローチを提案している。一般的に、無情報事前分布を使用するベイズ流の手法は頻度論的な予測や推定において良い近似を与えることが報告されており、頻度論的なアプローチでもベイズ流の手法が実践で使用されている。しかし、ベイズ流の手法が頻度論的な確率と一致するのは大標本近似が成立する場合であると報告されており、シミュレーション実験による研究ではベイズ推定は頻度論的な感覚と必ずしも一致しないことや頻度論的な性能が選択する事前分布により大幅に変わることが示唆されている。これまで、実践的なメタアナリシスの条件下におけるベイズ流の予測区間の性能は確固たるエビデンスにより示されていないため、実務家がベイズ流の予測区間を実践でどのように使用すれば良いか明確ではなかった。本研究では、11 種類の無情報事前分布を使用したベイズ流の予測区間および HTS 法の頻度論的な性能を、シミュレーション実験および 2 つのメタアナリシスの事例への適用により評価した。

結果として、シミュレーション実験により頻度論的な被覆性能が一貫して優れたベイズ

流の予測区間はいずれの無情報事前分布を選択した場合でも存在しなかった。また、2つのメタアナリシスの事例への適用により、選択した無情報事前分布により異なる結論が導き出される可能性があることが示唆された。これらの結果により、実務家はこれまで代替法として提案されていたベイズ流の予測区間を実践で使用しないよう注意することができ、また、使用する場合においても結果の解釈に十分に注意することができると考えられる。

ベイズ流の外れ値試験の検出や影響力解析の方法の開発

メタアナリシスでは治療効果の試験間の異質性が大きい事例が存在することがあり、そのような事例では他の試験と比較して極端な値を示す外れ値に相当する試験が含まれることがある。このような外れ値は、メタアナリシスの結果にバイアスを生じることで最終的な結論に深刻な影響を及ぼす可能性がある。そのため、各試験が外れ値であるかどうか、また、その影響力を評価することが重要となる。これまで、外れ値を検出するために要約統計量をプロットしたグラフによる視覚的な評価が用いられており、主観的な評価であることが問題であった。また、回帰分析における影響力を診断する手法が頻度論的なメタアナリシスに適用されているものの、近年普及しているベイズ流の単変量メタアナリシスでは実務家が容易に使用できる外れ値の検出および影響力診断の手法はこれまでに提案されていなかった。本研究では、ベイズ流の単変量メタアナリシスにおける相対距離、標準化残差、ベイズ流 P 値、および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の4つの指標を開発した。これらの指標の特性を、4つのメタアナリシスの事例で評価した。

結果として、各事例のフォレストプロットにより外れていると視覚的に判断される試験はいずれかの提案した指標により外れ値として検出された。また、外れ値として検出された試験を除外してメタアナリシスを行う感度分析の結果、いずれの事例においてもメタアナリシスの結論が変わることはなかった。これらの指標の詳細な特性はシミュレーション実験を通じて評価する必要があるものの、実務家が容易に使用できる指標を提案できたと考えられる。これらの指標がベイズ流のメタアナリシスの実践で使用されることで外れ値を慎重に取り扱うことができ、その結果、医療における適切な意思決定に貢献できると考えられる。

結論

本研究から得られた成果は、今後、ますます標準的な方法として普及することが予想されるベイズ流メタアナリシスの実践において、従来にない有益な知見をもたらすものであると考えられる。また、本研究から得られた結論は、近年、さまざまな領域で普及している診断法のメタアナリシスやネットワークメタアナリシス、多変量メタアナリシス等のより高度な方法にも、一般化することができるものと予想される。

本研究による成果は、今後の医療技術評価や診療ガイドラインの作成、医療政策の策定等、さまざまな重要な科学的評価・意思決定の問題に資するものであると考えられる。

博士論文審査結果

Name in Full
氏名 濱口 雄太

Title
論文題目 ベイズ流メタアナリシスにおける予測区間の評価と影響力解析

【論文の概要】

提出された論文は、ベイズ流のメタアナリシスの方法論において、近年、重要な研究課題として議論が進められているベイズ流予測区間と外れ値の検出・影響力解析について、技術評価・方法開発を行ったものである。和文で書かれており、全5章67頁からなる。

第1章は、本論文の序章となっており、本研究の背景とベイズ流メタアナリシスの概要について述べられている。第2章では、本研究で用いられるベイズ流メタアナリシスの統計モデルと推測・予測手法について解説がなされている。第3章で、第一の研究として、ベイズ流予測区間の性能評価の研究について述べられている。予測区間は、試験間の治療効果の異質性を定量的に評価するためのアウトカムとして、Higgins, Thompson and Spiegelhalter (J Royal Stat Soc A 172:137-159) によって提案され、近年、医学研究のメタアナリシスで急速に普及している。しかしながら、Higgins らによって提案された予測区間の構成方法は、試験数が十分に大きいという大標本近似をもとにしており、試験数が20以下となることが一般的である医学研究のメタアナリシスでは、統計的な誤差を過小に評価することが明らかにされている。この問題に対する有効な代替法として、Higgins らはベイズ流の予測区間を用いるアプローチを提案しており、現在まで、実践でも広く用いられるようになってきているが、その妥当性について詳細な評価を行ったエビデンスはこれまでになかった。本研究では、広範な条件下でのシミュレーション実験を通して、11種類の無情報事前分布を使用したベイズ流の予測区間の妥当性と精度について、詳細な分析が行われている。結果としては、一貫して正確な頻度論的な予測確率を与えるベイズ流の予測区間は、いずれの無情報事前分布を用いた場合からも得られなかった。また、最新のメタアナリシスの事例研究を通して、選択された事前分布によって異なる結論が導き出される可能性があることも示唆された。結論として、無情報事前分布を用いた場合でも、ベイズ流予測区間は、頻度論的な予測確率を担保する方法にはならず、より妥当な方法の開発・普及が望まれることが示された。第4章では、第二の研究として、ベイズ流メタアナリシスにおいて、外れ値となる試験の検出および影響力解析の手法の開発研究について述べられている。Carlin-Louis 式のベイズ流の影響力解析の方法に基づく4つの手法が提案されており、(1) 相対距離、(2) 標準化残差、(3) ベイズ流 P 値、(4) 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が示されている。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、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。最新のメタアナリシスの事例解析を通して、その有効性が明確に示されている。第6章では、以上の技術評価および新規方法についての考察および結論がまとめられている。

【論文の評価】

医学・社会科学などの領域において、最新の科学的エビデンスを統合するための研究手法として、メタアナリシスは中心的な役割を果たしており、特に、ベイズ流の解析手法は、近年の計算技術および計算機性能の発展を受けて、標準的な方法のひとつとして急速に普及している。本研究では、その方法論の中でも、近年の重要な研究課題である2つの問題を取り上げ、詳細な技術評価・手法開発を行っている。まず、第一の予測区間の評価研究は、現在の標準的な手法である **Higgins-Thompson-Spiegelhalter** の予測区間が統計的な誤差を過小評価してしまう問題が明らかにされたことで、確固たるエビデンスがないまま、有効な代替手法として用いられるようになっていたベイズ流の予測区間について、大規模なシミュレーション実験を通して、詳細な評価を行ったものである。結果としては、現実的な条件のもとで、11種類ものさまざまな無情報事前分布を用いたベイズ流の予測区間のすべてが、予測確率の評価において問題があるということが示された。すなわち、現状の実践において、広く用いられているこれらの方法からは、誤ったエビデンスが導かれてしまうリスクがあるという明確なエビデンスが得られている。医療・社会に影響を及ぼし得る、メタアナリシスの実践において、本研究から得られたエビデンスは極めて有用かつ重要性の高いものであると考えられる。第二の研究である外れ値の検出・影響力解析の開発研究においても、現在まで、ベイズ流のメタアナリシスにおいては、外れ値の検出や影響力診断のための方法はほとんど開発されておらず、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いことが問題となっていた。本研究では、**Carlin-Louis** 式の枠組みにおける新規方法が系統的に開発されており、この問題に対して有効な解決の手段を与えたものとなっている。最新の医学研究のメタアナリシスでの事例解析を通して、その有用性が明確に示されており、本研究で開発された手法は、誤ったエビデンスが重要な意思決定に用いられてしまうリスクを軽減するための有用な方法となると考えられる。

メタアナリシスから得られたエビデンスは、現在、政策やガイドラインの策定にも広く用いられており、これらの研究から得られるエビデンスの精確性は、将来の医療・社会の発展のためにも、ますます重要なものとなると考えられる。本論文で扱われた2つの研究は、いずれも、最新の統計科学の研究において未解決であった重要な問題を解決したものと評価することができ、また、医療・社会などに関わる重要な問題の解決に資する有意義な研究成果であると考えられる。

【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 **Biometrical Journal** 誌、計量生物学誌に掲載されている。

以上をもち、審査委員会は、本論文が博士（学術）の学位を授与するに十分な水準を達成するものであると判定した。