

京都大学	博士 (社会健康医学)	氏名	野間久史
論文題目	Confidence intervals for a random-effects meta-analysis based on Bartlett-type corrections (Bartlett 型の補正に基づくメタアナリシスの変量効果モデルにおける信頼区間)		
(論文内容の要旨)			
<p>医学研究におけるメタアナリシスでは、統合される試験の間でさまざまな要因が異なることから、試験ごとの治療効果の大きさが異なることが想定される。この異質性を考慮に入れた上で、平均的な治療効果の推測を行うための方法として、DerSimonian and Laird (1982, Control Clin Trials 7: 177-88) による変量効果モデルによる方法 (以下、DL 法) が広く用いられてきた。しかし、近年の研究によって、DL 法をはじめとする多くの方法では、平均治療効果の信頼区間が真値を含む確率が名目の水準に満たず、統計的な誤差を過小評価することが報告されている。ひとつの原因として、これらの信頼区間が「統合される試験の数が十分に大きい」という仮定のもとでの近似を用いていることが考えられる。医学研究のメタアナリシスでは、一般的に、統合される試験の数は 20 未満であることが多いため、十分な近似が成り立っていない可能性がある。</p> <p>本研究では、Bartlett 型の補正に基づく平均治療効果の信頼区間の構成方法を開発した。Bartlett 型の補正は、尤度比検定やスコア検定などの検定統計量を補正し、より高次のカイ二乗近似を与える方法であり、試験数が小さいもとでの近似精度を改善することが期待される。したがって、対応する信頼区間が真値を含む確率も改善されることが期待できる。本研究では、まず、スコア検定の検定統計量とそれに基づく信頼区間の構成方法を与えた。この結果をもとに、尤度比検定の Bartlett 補正統計量とスコア検定の Bartlett 型の補正統計量を導出した。これらの統計量が、帰無仮説のもとでカイ二乗分布に従う性質を利用して、平均治療効果の信頼区間の構成方法を与えた。</p> <p>シミュレーション実験による評価では、一般的なメタアナリシスの設定のもとで、提案する Bartlett 型の補正を用いた信頼区間は、真値を含む確率が、一貫して DL 法よりも名目水準に近い値となった。特に、DL 法による信頼区間は、試験数が 10 未満の設定では、真値を含む確率が名目水準よりも 5% 以上小さく、統計的な誤差を過小評価する傾向が認められた。一方で、提案する方法は、試験数が 5 より大きな設定のもとでは、概ね真値を含む確率が名目水準に近い値となった。平均的な信頼区間幅を比較しても、提案法のほうが DL 法よりも 1.2 ~ 1.4 倍ほど広く、実際の不確実性を反映した結果を与える傾向があった。尤度比検定・スコア検定などの方法に比較しても、同様の改善が確認された。これらの結果から、本研究によって開発された方法は、DL 法をはじめとする従来の方法に比べ、より適切な統計的な誤差の評価を行うための方法として有用であると考えられる。</p> <p>本研究では、開発した方法を簡便に実行するためのソフトウェアも作成しており、Statistics in Medicine 誌のホームページ上で公開されている。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

医学研究におけるメタアナリシスでは、統合される試験の間でさまざまな要因が異なることから、試験ごとの治療効果の大きさが異なることが想定される。この異質性を考慮に入れた上で、平均的な治療効果の推測を行うための方法として、変量効果モデルによる方法が広く用いられている。しかし、現在の標準的な方法である DerSimonian-Laird 法は、平均治療効果の 95% 信頼区間が真値を含む確率が 95% に満たず、統計的な誤差を過小評価することが報告されている。

Bartlett 型の補正は、尤度比検定やスコア検定などの検定統計量を補正し、より高次の近似を与える方法であり、メタアナリシスにおいて試験数が小さいもとでの信頼区間の近似精度を改善することが期待される。本研究では、尤度比統計量・スコア統計量の Bartlett 補正に基づく信頼区間を導き、シミュレーション実験による性能評価を行った。

シミュレーション実験による評価では、一般的なメタアナリシスの設定のもとで、提案する Bartlett 型の補正を用いた 95% 信頼区間は、真値を含む確率が、一貫して DerSimonian-Laird 法よりも 95% に近い値となり、実際の不確実性を適切に反映した結果が得られる傾向にあった。

本研究では、開発した方法を簡便に実行するためのソフトウェアも作成しており、Statistics in Medicine 誌のホームページ上で公開予定である。

以上の研究は、メタアナリシスの統計的な誤差を適切に評価するための方法の開発に貢献し、メタアナリシスの実践に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (社会健康医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 10 月 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。