変量効果モデルによるメタアナリシスの予測区間

長島健悟（統計数理研究所）・野間久史（統計数理研究所）

メタアナリシスは過去に行われた臨床試験の結果を統合し，関心のある薬剤・治療法の治療効果や副作用の大きさを評価するための研究手法である．K 個の互いに独立な確率変数 Y_k $(k = 1, 2, \ldots, K)$ を治療効果の推定値とすると，変量効果モデルは，

$$\begin{aligned} Y_k &= \theta_k + \epsilon_k, \\ \theta_k &= \mu + u_k, \end{aligned}$$

で定義される．ただし，θ_k は真の治療効果，μ は平均治療効果パラメータ，$\epsilon_k \sim N(0, \sigma_k^2)$ は試験内の誤差確率変数，および $u_k \sim N(0, \tau^2)$ は各試験の平均治療効果からの違いを表す試験間変動の確率変数とする．近年，試験の対象となった集団内での治療効果の異質性を考慮し，新たな試験を行ったときに期待される治療効果を推定するために，予測区間 [1] が用いられるようになった．現在までに，Higgins らの予測区間 [1]

$$\left[\hat{\mu} - t_{K-2}^{\alpha}\sqrt{\hat{\tau}_{DL}^2 + \widehat{\mathrm{SE}}[\hat{\mu}]^2},\ \hat{\mu} + t_{K-2}^{\alpha}\sqrt{\hat{\tau}_{DL}^2 + \widehat{\mathrm{SE}}[\hat{\mu}]^2}\right],$$

と，異質性パラメータ（τ^2）の DerSimonian–Laird 推定量 $\hat{\tau}_{DL}^2$ を REML 推定量に置き換えた予測区間 [2] が提案されている．ただし，$\hat{\mu} = \sum_{k=1}^{K} \hat{w}_k Y_k / \sum_{k=1}^{K} \hat{w}_k$，$\hat{w}_k = (\sigma_k^2 + \hat{\tau}_{DL}^2)^{-1}$，$\hat{\tau}_{DL}^2 = \max[0, \hat{\tau}_{UDL}^2]$，$\hat{\tau}_{UDL}^2 = \{Q - (K-1)\}/(S_1 + S_2/S_1)$，$Q = \sum_{k=1}^{K} v_k (Y_k - \bar{Y})^2$，$v_k = \sigma_k^{-2}$，$\bar{Y} = \sum_{k=1}^{K} v_k Y_k / \sum_{k=1}^{K} v_k$，$S_r = \sum_{k=1}^{K} v_k^r$（$r = 1, 2$），$\widehat{\mathrm{SE}}[\hat{\mu}]^2 = (\sum_{k=1}^{K} \hat{w}_k)^{-1}$，$t_{K-2}^{\alpha}$ は自由度 $K-2$ の t 分布の $100(1-\alpha/2)\%$ 点である．これらの予測区間は特に統合する試験数や異質性パラメータの値（τ^2）が小さい場合に，被覆確率が過小となることがシミュレーションにより示されている．

Nagashima ら [4] は，既存法では予測区間を構成するために $(\hat{\mu} - \mu)/\sqrt{\widehat{\mathrm{SE}}[\hat{\mu}]}$ が漸近的に $N(0,1)$ で，$(K-2)(\hat{\tau}_{DL}^2 + \widehat{\mathrm{SE}}[\hat{\mu}]^2)/(\tau^2 + \mathrm{SE}[\hat{\mu}]^2)$ が漸近的に $\chi^2(K-2)$ で近似できるという仮定に基づいている事を示し，特に後者が被覆確率の低下に大きな影響を及ぼしている事を明らかにした．そして，前者は $(\hat{\mu} - \mu)/\widehat{\mathrm{SE}}_H[\hat{\mu}]$ が漸近的に $t(K-1)$ に従うという仮定に置き換え（小標本下でも良い近似を与える），後者は近似を用いずに confidence distribution [3] に基づく $\hat{\tau}_{UDL}^2$ の正確な分布からのパラメトリックブートストラップ標本を用いた推測に置き換えることで，予測区間の被覆確率が名義の値に非常に近くなる方法を提案した．ただし，$\widehat{\mathrm{SE}}_H[\hat{\mu}]^2 = \frac{1}{K-1}\sum_{k=1}^{K} \frac{\hat{w}_k}{\sum_{l=1}^{K} \hat{w}_l}(Y_k - \hat{\mu})^2$ である．また，$\hat{\tau}_{UDL}^2$ の正確な分布が Q の正確な分布に基づいて構成できることを示した．さらに，シミュレーションによって，特に既存法の性能が悪くなるような条件下（現実的なメタアナリシスでも充分起こりうると考えられる）で提案法がほぼ名義の値を達成することを示した．

参考文献

[1] Higgins JPT, Thompson SG and Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009; **172**: 137–159.

[2] Partlett C and Riley RD. Random effects meta-analysis: Coverage performance of 95% confidence and prediction intervals ollowing REML estimation. *Stat Med* 2017; **6**: 301–317.

[3] Xie M and Singh K. Confidence distribution, the frequentist distribution estimator of a parameter: a review. *Int Stat Rev* 2013; **81**: 3–39.

[4] Nagashima K, Noma H, Furukawa TA. Prediction intervals for random-effects meta-analysis: a confidence distribution approach. *Stat Methods Med Res* 2018. *In press.*