

表1 Meta-analysisが付与された文献のサブカテゴリ別件数(2002年, 総数1,064件)

A: Anatomy Category +		
A1	Body Regions	11
A2	Musculoskeletal System	18
A3	Digestive System	9
A4	Respiratory System	1
A5	Urogenital System	6
A6	Endocrine System	0
A7	Cardiovascular System	5
A8	Nervous System	20
A9	Sense Organs	4
A10	Tissues	5
A11	Cells	5
A12	Fluids and Secretions	5
A13	Animal Structures	1
A14	Stomatognathic System	3
A15	Hemic and Immune Systems	3
A16	Embryonic Structures	3
A17	Integumentary System	3
C: Diseases Category +		
C1	Bacterial Infections and Mycoses	62
	Bacterial Infections +	29
	Brain Abscess +	0
	Central Nervous System Infections +	2
	Infection +	34
	Mycoses +	6
	Zoonoses	0
C2	Virus Diseases	36
	Arbovirus Infections +	0
	Bronchiolitis, Viral	0
	Central Nervous System Viral Diseases +	0
	DNA Virus Infections +	6
	Encephalitis, Viral +	0
	Eye Infections, Viral +	1
	Fatigue Syndrome, Chronic	0
	Hepatitis, Viral, Animal +	0
	Hepatitis, Viral, Human +	8
	Meningitis, Viral +	0
	Opportunistic Infections +	2
	Pneumonia, Viral	0
	RNA Virus Infections +	27
	Sexually Transmitted Diseases +	22
	Skin Diseases, Viral +	0
	Slow Virus Diseases +	6
	Tumor Virus Infections +	0
	Viremia	0
	Zoonoses	0

C3	Parasitic Diseases		8
		Central Nervous System Parasitic Infections +	0
		Ectoparasitic Infestations +	0
		Eye Infections, Parasitic +	0
		Helminthiasis +	2
		Intestinal Diseases, Parasitic +	0
		Liver Diseases, Parasitic +	1
		Lung Diseases, Parasitic +	0
		Opportunistic Infections +	2
		Parasitemia	0
		Parasitic Diseases, Animal +	1
		Pregnancy Complications, Parasitic	0
		Protozoan Infections +	3
		Skin Diseases, Parasitic +	0
		Zoonoses	0
C4	Neoplasms		144
		Cysts +	2
		Hamartoma +	0
		Neoplasms by Histologic Type +	42
		Neoplasms by Site +	107
		Neoplasms, Experimental +	0
		Neoplasms, Hormone-Dependent	0
		Neoplasms, Multiple Primary +	0
		Neoplasms, Post-Traumatic	0
		Neoplasms, Radiation-Induced +	2
		Neoplasms, Second Primary	0
		Neoplastic Processes +	5
		Neoplastic Syndromes, Hereditary +	0
		Paraneoplastic Syndromes +	0
		Precancerous Conditions +	1
	Pregnancy Complications, Neoplastic +	0	
	Tumor Virus Infections +	0	
C5	Musculoskeletal Diseases		52
		Bone Diseases +	26
		Cartilage Diseases +	0
		Fasciitis +	1
		Foot Deformities +	1
		Foot Diseases +	1
		Hand Deformities +	0
		Jaw Diseases +	5
		Joint Diseases +	20
		Muscular Diseases +	5
		Musculoskeletal Abnormalities +	3
		Rheumatic Diseases +	18
		Tennis Elbow	0

C6	Digestive System Diseases	88
	Biliary Tract Diseases +	2
	Digestive System Abnormalities +	1
	Digestive System Fistula +	1
	Digestive System Neoplasms +	26
	Gastrointestinal Diseases +	60
	Liver Diseases +	27
	Pancreatic Diseases +	4
Peritoneal Diseases +	1	
C7	Stomatognathic Diseases	37
	Jaw Diseases +	5
	Mouth Diseases +	25
	Pharyngeal Diseases +	4
	Stomatognathic System Abnormalities +	3
	Temporomandibular Joint Disorders +	2
C8	Respiratory Tract Diseases	79
	Bronchial Diseases +	20
	Ciliary Motility Disorders +	0
	Laryngeal Diseases +	4
	Lung Diseases +	62
	Nose Diseases +	4
	Pleural Diseases +	1
	Respiration Disorders +	9
	Respiratory Hypersensitivity +	22
	Respiratory System Abnormalities +	0
	Respiratory Tract Fistula +	0
	Respiratory Tract Infections +	8
	Respiratory Tract Neoplasms +	18
	Thoracic Diseases +	0
Tracheal Diseases +	0	
C9	Otorhinolaryngologic Diseases	16
	Ciliary Motility Disorders +	0
	Ear Diseases +	6
	Laryngeal Diseases +	4
	Nose Diseases +	4
	Otorhinolaryngologic Neoplasms +	6
Pharyngeal Diseases +	4	

C10	Nervous System Diseases	134
	Autoimmune Diseases of the Nervous System +	7
	Autonomic Nervous System Diseases +	0
	Central Nervous System Diseases +	82
	Chronobiology Disorders +	0
	Cranial Nerve Diseases +	3
	Demyelinating Diseases +	6
	Nervous System Malformations +	0
	Nervous System Neoplasms +	5
	Neurocutaneous Syndromes +	0
	Neurodegenerative Diseases +	11
	Neurologic Manifestations +	37
	Neuromuscular Diseases +	9
	Neurotoxicity Syndromes +	2
	Sleep Disorders +	3
	Trauma, Nervous System +	8
C11	Eye Diseases	8
	Asthenopia	0
	Conjunctival Diseases +	0
	Corneal Diseases +	0
	Eye Abnormalities +	0
	Eye Diseases, Hereditary +	0
	Eye Hemorrhage +	0
	Eye Infections +	1
	Eye Manifestations	0
	Eye Neoplasms +	0
	Eyelid Diseases +	0
	Lacrimal Apparatus Diseases +	0
	Lens Diseases +	0
	Ocular Hypertension +	2
	Ocular Hypotension	0
	Ocular Motility Disorders +	1
	Optic Nerve Diseases +	0
	Orbital Diseases +	1
	Pupil Disorders +	0
	Refractive Errors +	1
	Retinal Diseases +	2
	Scleral Diseases +	0
	Uveal Diseases +	1
	Vision Disorders +	1
	Vitreoretinopathy, Proliferative	0
	Vitreous Detachment	0

C12	Urologic and Male Genital Diseases		61
		Fournier Gangrene	0
		Genital Diseases, Male +	27
		Tuberculosis, Urogenital +	0
		Urogenital Diseases +	26
	Urologic Diseases	35	
C13	Female Genital Diseases and Pregnancy Complications		43
		Genital Diseases, Female +	22
		Pregnancy Complications +	22
C14	Cardiovascular Diseases		170
		Cardiovascular Abnormalities +	1
		Heart Diseases +	69
		Hyperemia	0
		Pregnancy Complications, Cardiovascular +	2
		Scimitar Syndrome	0
		Syphilis, Cardiovascular	0
		Tuberculosis, Cardiovascular +	1
	Vascular Diseases +	139	
C15	Hemic and Lymphatic Diseases		26
		Hematologic Diseases +	19
		Lymphatic Diseases +	8
C16	Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities		31
		Abnormalities +	11
		Cretinism	0
		Fetal Diseases +	6
		Genetic Diseases, Inborn +	9
	Infant, Newborn, Diseases +	7	
C17	Skin and Connective Tissue Diseases		27
		Connective Tissue Diseases +	13
		Skin Diseases +	14
C18	Nutritional and Metabolic Diseases		30
		Metabolic Diseases +	22
		Nutrition Disorders +	10

C19	Endocrine Diseases	41
	Adrenal Gland Diseases +	1
	Breast Diseases +	19
	Diabetes Mellitus +	11
	Dwarfism +	0
	Endocrine Gland Neoplasms +	10
	Gonadal Disorders +	4
	Hyperinsulinism	1
	Neoplastic Endocrine-Like Syndromes +	0
	Parathyroid Diseases +	0
	Pituitary Diseases +	0
	Polyendocrinopathies, Autoimmune	0
	Thymus Hyperplasia	0
	Thyroid Diseases +	7
Tuberculosis, Endocrine	0	
C20	Immunologic Diseases	72
	Autoimmune Diseases +	24
	Blood Group Incompatibility +	0
	Glomerulonephritis, Membranoproliferative	0
	Graft vs Host Disease	0
	Hypersensitivity +	22
	Immunologic Deficiency Syndromes +	20
	Immunoproliferative Disorders +	6
Purpura, Thrombocytopenic +	0	
C21	Disorders of Environmental Origin	76
	DNA Damage +	0
	Environmental Illness +	0
	Motion Sickness +	0
	Occupational Diseases +	8
	Poisoning +	7
	Substance-Related Disorders +	22
	Wounds and Injuries +	40

C22	Animal Diseases	2
C23	Pathological Conditions, Signs and Symptoms	173
	Pathological Conditions, Anatomical +	13
	Pathologic Processes +	91
	Signs and Symptoms +	79
E: Analytical, Diagnostic and Therapeutic Techniques and Equipment Category		
E1	Diagnosis	77
E2	Therapeutics	171
E3	Anesthesia and Analgesia	19
E4	Surgical Procedures, Operative	95
E5	Investigative Techniques	97
E6	Dentistry	20
E7	Equipment and Supplies	31
F: Psychiatry and Psychology Category		
F1	Behavior and Behavior Mechanisms	118
F2	Psychological Phenomena and Processes	55
F3	Mental Disorders	113
F4	Behavioral Disciplines and Activities	46
G: Biological Sciences Category		283
H: Physical Sciences Category		47
I: Anthropology, Education, Sociology and Social Phenomena Category		72
J: Technology and Food and Beverages Category		35
K: Humanities Category		12
L: Information Science Category		28
M: Persons Category		43
N: Health Care Category		170

メタ・アナリシスに向けた新たな統計手法の開発に関する研究
 — グループ化データにおける回帰直線の傾きの比の信頼区間の構成 —
 (医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

研究協力者 高橋 邦彦 国立保健医療科学院技術評価部
 主任研究者 丹後 俊郎 国立保健医療科学院技術評価部

研究要旨：メタ・アナリシスにおいて回帰直線を用いた研究結果を統合することは大変重要であり、通常2つの回帰直線の傾きの差の推定、信頼区間がよく用いられている。本研究では、グループ化された要約統計量から本来の回帰直線の再現をはじめに論じ、さらに2つの回帰直線の傾きの比の推定および信頼区間の構成について考察を行った。さらに推定精度の比較のため、いくつかの数値例を用いて検討を行った。

A. 研究目的

一般に連続量を扱う研究において線形回帰分析はよく用いられる解析手法である。たとえば、アルコールの摂取量と血圧の関係を回帰分析によってみる事ができる。その際、複数群からデータが得られた場合、各群の回帰直線の傾きを用いて、その比によって群間の比較を行うことが考えられる。一般的な回帰直線の傾きの比に対する信頼区間の構成については、Fiellerの定理などがあるが、実際にそれらを用いた研究はあまり知られていない。

一方でメタ・アナリシスを想定した場合、このような回帰直線を用いた研究結果を統合することは大変重要であるが、一般に回帰直線を再現できる情報が掲載されることは多くない。特に、連続データ（飲酒量など）をあるカテゴリーのグループごとにまとめ、その基本統計量などの情報を各グループごとに記述した表として掲載されることも多い。

本研究ではこのような「グループ化されたデータの要約統計量を用いた回帰直線の傾きの比推定とその信頼区間の構成」のための統計解析理論の開発とその検討を行い、最終的にそれらの手法を用いたメタ・アナリシスによるデータの統合を目指すものである。

B. 研究方法

ある1つの回帰直線を想定した連続量データ $(X_1, Y_1), (X_2, Y_2), \dots, (X_n, Y_n)$ の組があり、それを p クラスのグループに分け、以下のようなデータにまとめられているものとする。

X の範囲	範囲内の Y		
	データ数	平均	標準誤差
$I_0 \leq X \leq I_1$	n_1	\bar{y}_1	s_1
$I_1 \leq X \leq I_2$	n_2	\bar{y}_2	s_2
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
$I_{p-1} \leq X \leq I_p$	n_p	\bar{y}_p	s_p
Total	N		

(1) まず、上の表にあるグループ化されたデータの要約統計量のみ得られているものとし、その回帰直線の推定について検討を行う。

各階級 $j (i = 1, 2, \dots, p)$ に対して、 X の範囲の代表値を d_i とおき、 d_i, m_i について

$$\bar{y}_i = \alpha + \beta d_i + s_i \varepsilon_i \quad i = 1, 2, \dots, p \quad (1)$$

という関係が成り立つとする。ただし、 ε_j は互いに独立にいずれも正規分布 $N(0, \sigma^2)$ に従うものとする。このときの加重回帰係数 $\tilde{\beta}$ は

$$\tilde{\beta} = \frac{\sum(1/s_i^2) \sum(d_i \bar{y}_i / s_i^2) - \sum(d_i / s_i^2) \sum(\bar{y}_i / s_i^2)}{\sum(1/s_i^2) \sum(d_i^2 / s_i^2) - (\sum(d_i / s_i^2))^2} \quad (2)$$

となり、その分散は

$$V(\tilde{\beta}) = \frac{\sum(1/s_i^2) \sigma^2}{\sum(1/s_i^2) \sum(d_i^2 / s_i^2) - (\sum(d_i / s_i^2))^2} \quad (3)$$

となる。

(2) 次に、上記のようなデータが2つの群についてそれぞれ得られているものとし、その時の回帰係数の比

の推定およびその信頼区間の構成法について検討を行う。その際、Fiellerの定理による信頼区間の構成をもとに、いくつかの信頼区間の構成を考え、本研究におけるグループ化されたデータの場合に適用できるような修正、改良についても検討する。

まず、2つの線形回帰モデル

$$\begin{cases} Y_{1i} = \alpha_1 + \beta_1 x_{1i} + s_{1i} \varepsilon_{1i} & (i = 1, 2, \dots, n_1) \\ Y_{2i} = \alpha_2 + \beta_2 x_{2i} + s_{2i} \varepsilon_{2i} & (i = 1, 2, \dots, n_2) \end{cases}$$

を考える。ただし、 ε_{ji} は互いに独立にいずれも正規分布 $N(0, \sigma^2)$ に従うものとする。このとき β の加重最小2乗推定量は

$$\begin{aligned} \tilde{\beta}_j &= \frac{\sum(1/s_{ji}^2) \sum(x_{ji} y_{ji}/s_{ji}^2) - \sum(x_{ji}/s_{ji}^2) \sum(y_{ji}/s_{ji}^2)}{\sum(1/s_{ji}^2) \sum(x_{ji}^2/s_{ji}^2) - (\sum(x_{ji}/s_{ji}^2))^2}, \\ V(\tilde{\beta}_j) &= \frac{\sum(1/s_{ji}^2) \sigma^2}{\sum(1/s_{ji}^2) \sum(x_{ji}^2/s_{ji}^2) - (\sum(x_{ji}/s_{ji}^2))^2} \\ &=: v_j^2 \sigma^2 \quad (j = 1, 2; i = 1, 2, \dots, n_j) \end{aligned}$$

となる。さらに

$$Q_j := \sum_{i=1}^{n_j} \frac{1}{s_{ji}^2} (Y_{ji} - \tilde{\alpha}_j - \tilde{\beta}_j x_{ji})^2$$

ただし、

$$\tilde{\alpha}_j := \frac{\sum(y_{ji}/s_{ji}^2) \sum(x_{ji}^2/s_{ji}^2) - \sum(x_{ji}/s_{ji}^2) \sum(x_{ji} y_{ji}/s_{ji}^2)}{\sum(1/s_{ji}^2) \sum(x_{ji}^2/s_{ji}^2) - (\sum(x_{ji}/s_{ji}^2))^2}$$

とする。このとき、 $(1/\sigma^2)Q_1$, $(1/\sigma^2)Q_2$ はそれぞれ独立に $\chi_{n_j-2}^2$ 分布に従い、

$$\frac{1}{\sigma^2} (Q_1 + Q_2) \sim \chi_{n_1+n_2-4}^2 \text{ 分布}$$

になる。ここで、

$$\rho := \frac{\beta_2}{\beta_1} \quad (\beta_1 \neq 0)$$

とおき、帰無仮説 $H: \beta_2 - \rho\beta_1 = 0$ 、対立仮説 $K: \beta_2 - \rho\beta_1 \neq 0$ の検定問題を考える。

$$\tilde{\beta}_j \sim N(\beta_j, v_j^2 \sigma^2) \quad (j = 1, 2)$$

となり、さらに

$$\tilde{\beta}_2 - \rho\tilde{\beta}_1 \sim N(\beta_2 - \rho\beta_1, (v_2^2 + \rho^2 v_1^2) \sigma^2)$$

となる。仮説 H の下では

$$T := \frac{\tilde{\beta}_2 - \rho\tilde{\beta}_1}{\sqrt{v_2^2 + \rho^2 v_1^2}} \bigg/ \sqrt{\frac{Q_1 + Q_2}{n_1 + n_2 - 4}} \sim t_{n_1+n_2-4} \text{ 分布}$$

になる。等分散のときと同様に、 t を自由度 n_1+n_2-4 の t 分布の上側 $100(\alpha/2)\%$ 点として $0 < \alpha < 1$ について

$$1 - \alpha = P_T^H \{T^2 \leq t^2\}$$

を ρ について解けばよい。

以上の方法を、グループ化されたデータ (d_1, \bar{y}_1) , (d_2, \bar{y}_2) , \dots , (d_p, \bar{y}_p) に適用して比の信頼区間を構成する。

C. 研究結果

(X, Y) が2次元正規分布に従う場合にいくつかの数値例を用いて、傾きの比の推定精度について考察を行った。以下、2つの回帰直線モデル

$$\text{モデル I : } Y_{1i} = \alpha_1 + \beta_1 x_{1i} + \varepsilon_{1i}$$

$$\text{モデル II : } Y_{2i} = \alpha_2 + \beta_1 x_{2i} + \varepsilon_{2i}$$

$$(i = 1, 2, \dots, N)$$

を、ある2次元正規分布に基づく乱数として発生させ、それぞれの場合に2つのモデルの傾きの比について推定を行う。

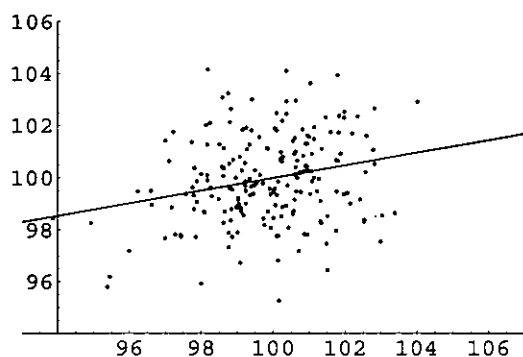
(i) モデル I, II がそれぞれ2次元正規分布

$$I, II : N_2 \left(\begin{pmatrix} 100 \\ 100 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 3 & 1 \\ 1 & 3 \end{pmatrix} \right)$$

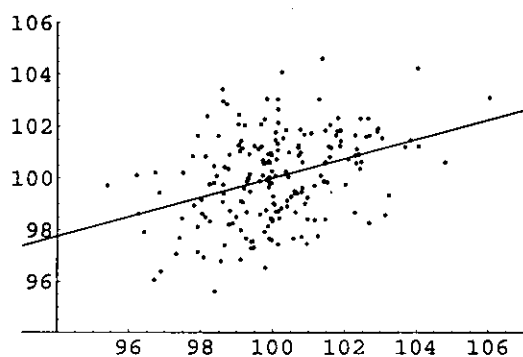
に対応する回帰直線とすると、2次元正規分布の分散共分散から、母回帰係数は

$$\beta_1 = \beta_2 = \frac{1}{3}, \quad \rho = \frac{\beta_2}{\beta_1} = 1$$

となる。ここでこの2次元分布に従うある乱数を $N = 200$ ずつ発生させた。データの様子は以下のようになった。



モデル I



モデル II

このデータから一般の線形単回帰による回帰直線の推定を行うと

$$\text{モデル I : } y = 75.941 + 0.241x$$

$$\text{モデル II : } y = 62.651 + 0.374x$$

であり、傾きの比は

$$\hat{\rho} := \frac{\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_1} = \frac{0.374}{0.241} = 1.553,$$

95%信頼区間 (CI) は、Fieller の定理より

$$\text{CI: } (0.831, 3.654)$$

であった。

このデータを以下のようにグループ化した。

モデル I			
X の範囲	データ数	\bar{y}	se
$(-\infty, 98)$	27	98.960	0.3056
$[98, 100)$	72	99.982	0.1765
$[100, 102)$	85	100.220	0.1887
$[102, \infty)$	16	100.129	0.4324
Total	200		

モデル II

X の範囲	データ数	\bar{y}	se
$(-\infty, 98)$	17	98.735	0.3871
$[98, 100)$	85	99.745	0.1822
$[100, 102)$	71	100.335	0.1881
$[102, \infty)$	27	101.007	0.2546
Total	200		

このとき、各階級の X の値 (d_i) を

- a. {97, 99, 101, 103}
- b. {96, 99.5, 100.5, 104}
- c. {90, 99, 101, 104}
- d. {1, 2, 3, 4}

として、単純回帰 (一般の線形単回帰) に基づく方法および “B. 研究方法” に述べた加重回帰に基づく方法でそれぞれ推定を行った。

X 座標	β_1	β_2	ρ	95%信頼区間
a. 単純	0.202	0.370	1.831	(1.691, 1.989)
a. 加重	0.220	0.346	1.571	(1.440, 1.720)
b. 単純	0.160	0.289	1.806	(1.666, 1.966)
b. 加重	0.201	0.285	1.419	(1.302, 1.551)
c. 単純	0.100	0.156	1.554	(1.473, 1.642)
c. 加重	0.112	0.169	1.509	(1.420, 1.605)
d. 単純	0.404	0.741	1.831	(1.691, 1.989)
d. 加重	0.440	0.691	1.571	(1.440, 1.720)

となった。

(ii) モデル I, II を、それぞれ 2 次元正規分布

$$\text{I: } N_2 \left(\begin{pmatrix} 50 \\ 100 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 14 & 5 \\ 5 & 14 \end{pmatrix} \right),$$

$$\text{II: } N_2 \left(\begin{pmatrix} 50 \\ 100 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 6 & 4 \\ 4 & 15 \end{pmatrix} \right)$$

に対応する回帰直線とすると、2 次元正規分布の分散共分散から、母回帰係数は

$$\beta_1 = 0.357, \beta_2 = 0.422, \rho = 1.181$$

となる。ここで各々から大きさ $N = 200$ のある乱数を発生させ、そのデータから一般の線形単回帰による回帰直線の推定を行うと

$$\text{モデル I : } y = 86.719 + 0.265x$$

$$\text{モデル II : } y = 63.616 + 0.728x$$

であり、傾きの比とその 95%信頼区間は

$$\hat{\rho} := \frac{\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_1} = 2.745, \text{ CI: } (1.629, 5.685)$$

でとなった.

この場合のデータを以下のようにグループ化する.

モデル I			
X の範囲	データ数	\bar{y}	se
$(-\infty, 45)$	17	96.902	0.8558
$[45, 50)$	82	99.697	0.3571
$[50, 55)$	88	100.508	0.3938
$[55, \infty)$	13	100.482	1.0943
Total	200		

モデル II			
X の範囲	データ数	\bar{y}	se
$(-\infty, 45)$	4	97.152	1.0494
$[45, 50)$	98	98.901	0.3792
$[50, 55)$	92	101.184	0.3433
$[55, \infty)$	6	105.227	1.2435
Total	200		

各階級の X 座標 d_i として

- a. $\{42.5, 47.5, 52.5, 57.5\}$
- b. $\{44, 45, 50, 56\}$

としたとき、推定値はそれぞれ

X 座標	β_1	β_2	ρ	95%信頼区間
a. 単純	0.231	0.530	2.295	(2.079, 2.551)
a. 加重	0.227	0.482	2.127	(1.908, 2.389)
b. 単純	0.220	0.628	2.854	(2.482, 3.338)
b. 加重	0.193	0.531	2.749	(2.315, 3.348)

と求められた.

(iii) モデル I, II がそれぞれ, 2次元正規分布

$$\text{I: } N_2 \left(\begin{pmatrix} 100 \\ 100 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 5 & 1/2 \\ 1/2 & 3 \end{pmatrix} \right),$$

$$\text{II: } N_2 \left(\begin{pmatrix} 100 \\ 100 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 2 & 1 \\ 1 & 2 \end{pmatrix} \right)$$

に対応する回帰直線モデルとする. このとき母回帰係数およびその比は

$$\beta_1 = 0.129, \beta_2 = 0.500, \rho = 3.873$$

である. ここでそれぞれの分布から大きさ $N = 100$ のある乱数を発生させ, そこから推定された回帰直線は

$$\text{モデル I: } y = 86.601 + 0.135x$$

$$\text{モデル II: } y = 46.129 + 0.539x$$

$$\hat{\rho} := \frac{\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_1} = 3.998, \text{ CI: } (1.774, 62.306)$$

であった.

このデータを以下のようにグループ化する.

モデル I			
X の範囲	データ数	\bar{y}	se
$(-\infty, 98)$	19	99.507	0.3811
$[98, 100)$	38	100.117	0.2357
$[100, 102)$	26	100.065	0.7542
$[102, \infty)$	17	100.599	0.3718
Total	100		

モデル II			
X の範囲	データ数	\bar{y}	se
$(-\infty, 98)$	7	98.342	0.3922
$[98, 100)$	50	99.709	0.1609
$[100, 102)$	34	100.403	0.2213
$[102, \infty)$	9	101.437	0.4698
Total	100		

各階級の X 座標 d_i として

- a. $\{90, 99, 101, 104\}$
- b. $\{98, 99, 101, 103\}$
- c. $\{1, 2, 3, 4\}$

としたとき、推定値はそれぞれ

X 座標	β_1	β_2	ρ	95%信頼区間
a. 単純	0.071	0.210	2.966	(2.660, 3.341)
a. 加重	0.071	0.203	2.863	(2.492, 3.345)
b. 単純	0.180	0.566	3.139	(2.740, 3.658)
b. 加重	0.157	0.484	3.088	(2.535, 3.905)
b. 単純	0.322	0.998	3.095	(2.859, 3.368)
b. 加重	0.300	0.918	3.063	(2.721, 3.491)

と求められた.

D. 考察

上の結果から次のような様子をつかむことができた.

- 各階級の X の値 d_i の取り方によって回帰係数の推定値, 比の推定値が変わる.
- グループ化する前の全データによる通常の傾きの推定値による比と, 本来の理論的な母回帰係数の比で大きな違いが出ることもある. さらに, グループ化されたデータからの推定値では bias がかかる.
- 全体的には単純回帰に基づく信頼区間より, 加重回帰に基づく信頼区間の方が安定することが多い.

以上を踏まえ, 今後, 次のような点を検討しながら研究を進めていくことを考える.

- 母回帰係数の比と最小 2 乗法による推定値の間の bias, さらにそれとグループ化されたデータに基づく推定値の間の bias を検討する.
- 各階級の X の値 d_i の最適な定め方, とくに両端の階級での d_i の取り方について検討が必要である.
- 本報告での推定法では, 各階級内のデータ数 n_i を直接利用していない. この情報をうまく推定に生かせるような方法を検討する.

E. 結論

グループ化されることによりかなり大きな情報の損失があることが確認できた. また, グループ化する前の段階であっても, 母回帰係数とその点推定値ではかなり違いがあることが確かめられた. 当然その比を考えれば, 差を考えるよりもより推定のばらつきは大きくなる. しかしそのようなデータからなるべく推定精度のよい手法を考えることはメタ・アナリシスにとって重要かつ有用であると考え. 今後, さらにこの研究をつめ, よりよい手法を提案するとともに, 実際にメタ・アナリシスに適用した研究を行うことが必要と考えられる.

F. 研究発表

特になし.

治療効果の修飾を評価するための個人レベルと試験レベルのメタアナリシス

(医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

分担研究者 折笠 秀樹 富山医科薬科大学教授
研究協力者 手良向 聡 京都大学医学部附属病院助手

研究要旨

メタアナリシスというのは一般的には、文献での要約データを用いて結果を併合するための統計学的方法論である。しかし、もう一方では個別の生データを用いて、試験ごとの結果をモデリングによって併合することも可能である。本研究では非小細胞肺がんの術後化学療法に関するデータを用いて、この両者のアプローチによる結論の違いについて事例研究を行った。結論としては、予後因子による治療効果への修飾が想定される場合には、特に、個別の生データを可能な限り入手してメタアナリシスを行うほうが妥当と思われた。

A. 研究目的

臨床試験のメタアナリシスにおいて、サブグループ間における治療効果の違いに関心がある場合がある。本研究では、実データを用いて、試験レベルの情報、すなわち文献の要約情報のみを用いた解析（メタ回帰分析）と、個人レベルの情報を利用した解析（通常の回帰分析）の比較を行い、それらの結果および解釈の違いについて検討した。

B. 研究方法

非小細胞肺癌切除後の補助免疫化学療法の効果を調べた 10 個のランダム化臨床試験のメタアナリシス・データ (n=1,355、治療群：n=686、対照群：n=669) を用いた (Table 1)。関心のある患者特性として癌の進行度（ステージ I あるいはステージ II～

IV) を取り上げ、それらのサブグループ間での治療効果の違いを評価した。

個人レベルの解析では、個人を測定単位、治療、癌の進行度、治療と癌の進行度との交互作用を説明変数、全生存時間（イベントは死亡）を目的変数とした Cox 回帰モデル（モデル A）、試験レベルの解析と比較するために、死亡リスク（イベントは試験終了時の死亡）の対数を目的変数とした指数リスクモデル（モデル B）を用いた。試験レベルの解析では、試験を測定単位、試験終了時の各治療群の死亡数から推定したリスク比の対数を目的変数、ステージ II～IV の患者の割合を説明変数とし、対数リスク比の分散の逆数で重みづけたメタ回帰モデル（モデル C）を用いた。

C. 研究結果

サブグループ解析の結果は、ステージ I

ではハザード比 0.71 (95%CI: 0.55-0.92)、ステージ II~IV ではハザード比 0.86 (95%CI: 0.71-1.04) であった。モデル A を用いると、治療と癌の進行度との交互作用の係数の推定値は 0.169 (p=0.293) であった。モデル B を用いた場合、それは 0.179 (p=0.188) であった (Table 2)。モデル C の結果において、その傾きの推定値は 0.20 (SE: 0.37, p=0.603) であった。すなわち、ステージが重症 (II~IV) になるほどリスク比は 1 に近づく (効果が小さくなる) 結果であった (Figure 1)。

次に、ステージ I の症例のみを含む 2 つの試験を除いて分析を行ってみた。個人レベルのデータを用いたモデル A とモデル B においては、交互作用項の検定に対する P 値は多少変わったものの、回帰係数の符号は変化しなかった。すなわち、量的交互作用のみで質的交互作用は見られなかった (Table 3)。一方、モデル C の結果においては、先ほどの Figure 1 とは著明な変化が見られた。メタ回帰の傾きの推定値は -0.86 (SE: 0.53, p=0.153) であり、先ほどの推定値が 0.20 に対して符号が変化していた (Figure 2)。すなわち、ステージが重症 (II~IV) になるほどリスク比は小さくなる (効果が大きくなる) 結果であった。2 つの試験を除くか除かないかで著明な変化が確認された。

D. 考察

試験レベルの解析には、地域相関研究 (ecologic study) と同様のバイアス (aggregation bias) を考慮する必要がある、今回示したように関心のある患者特性と試験が交絡して効果が分離できないという状

況では、それらの試験をどう扱うかによって結論が変わる可能性も示唆された。全てのメタアナリシスにおいて個人データを入手することは困難ではあるが、特に治療効果の修飾に関心がある場合には、可能な限り個人レベルの情報を収集すべきであると考えられる。

E. 結論

文献での要約データを用いたメタアナリシスは誤解を招くことが明らかになった。患者のある背景が効果に影響する (リスク要因として) ような場合には、それによる交互作用などの検討に個別データを用いたメタアナリシスを行うほうが妥当であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

- 1) 折笠秀樹: 論文の書き方. In: 「EBN と臨床研究 (日野原重明・井村裕夫、監修)」, pp.276-287, 中山書店、東京、2003.
- 2) 折笠秀樹: EBM と生物統計学. Jpn J Biomet 2003; 24(Special issue): S104-S113.
- 3) 折笠秀樹: 系統的レビューとメタアナリシスの実際. 日本循環器病予防学会誌 2003; 38: 34-42.
- 4) 折笠秀樹: 介入試験の原則. Lipid 2003; 14: 26-30.
- 5) 折笠秀樹: 臨床医学における介入研究. 整形外科 2003; 54: 101-108.
- 6) 折笠秀樹: 仮説の設定と必要症例数. 血圧 2003; 10: 1275-1279.

- 7) Hirayama A, Kodama K, Yui Y, Nonogi H, Sumiyoshi T, Origasa H, Hosoda H, Kawai C: Effect of trapidil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2003; 92: 789-793.
- 8) Yokoyama A, Origasa H, for the JELIS Investigators: Effects of eicosapentanoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: Rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). Am Heart J 2003; 146: 13-20.
- 9) Teramukai S, Matsuyama Y: Exploring between study heterogeneity in individual patient data meta-analysis. Controlled Clinical Trials 2003; 24: 113S-114S.
- 10) 手良向聡, 松山裕: ベイズ流階層モデルを用いたメタアナリシス. 臨床研究・生物統計研究会誌 2003; 23: 83-89.

Table 1. A list of 10 studies considered in meta-analysis

Study	Treatment group	Control group
	No. deaths / No. patients	No. deaths / No. patients
1 Kanazawa (1)	71 / 112	82 / 105
2 Kanazawa (3)	17 / 46	23 / 48
3 Komagome	18 / 36	29 / 42
4 Kagoshima	25 / 45	22 / 36
5 Hokkaido (1)	25 / 52	26 / 51
6 Hokkaido (2)	23 / 43	18 / 37
7 Hokkaido (3)	42 / 80	41 / 74
8 Tokyo Medical	73 / 174	76 / 178
9 Yokohama	5 / 36	15 / 37
10 Kobe	21 / 62	29 / 61
Total	320 / 686	361 / 669

Table 2. Application of the two models to the 10 studies

Model	β_1 (treat)	β_2 (stage)	β_3 (interaction)	$\exp(\beta_1)$	$\exp(\beta_1+\beta_3)$
A	-0.327 (p=0.011)	1.126 (p<0.001)	0.169 (p=0.293)	0.721	0.854
B	-0.261 (p=0.033)	0.634 (p<0.001)	0.179 (p=0.188)	0.770	0.921

Figure 1. Application of the model C to the 10 studies

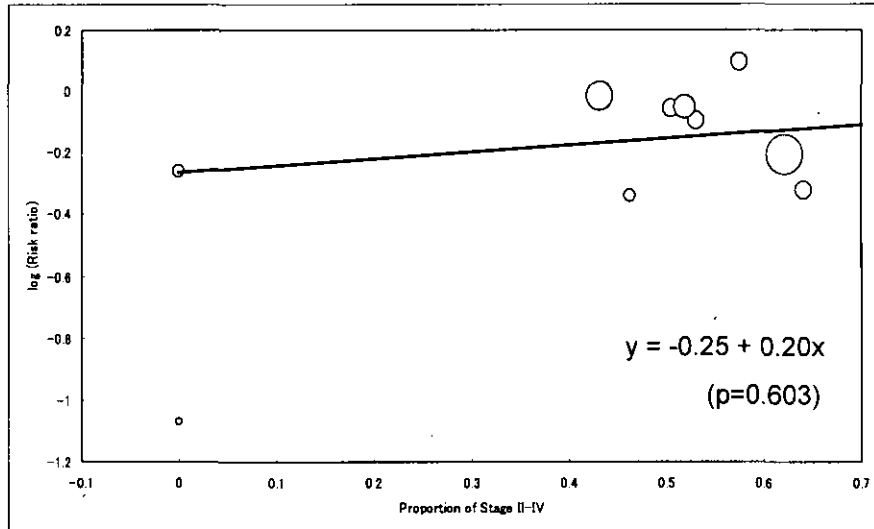
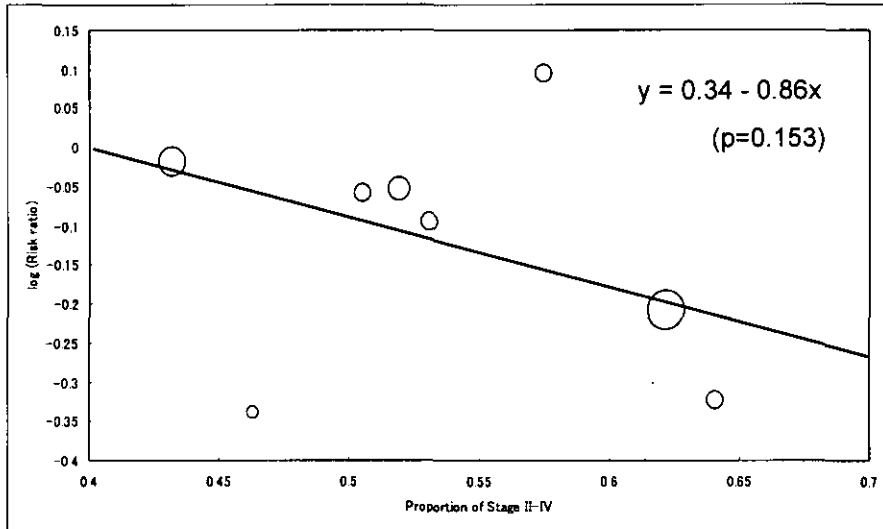


Table 3. Application of the two models when excluding 2 studies comprising patients with stage I.

Model	β_1 (treat)	β_2 (stage)	β_3 (interaction)	$\exp(\beta_1)$	$\exp(\beta_1+\beta_3)$
A	-0.250 ($p=0.090$)	1.161 ($p<0.001$)	0.092 ($p=0.601$)	0.779	0.854
B	-0.185 ($p=0.146$)	0.673 ($p<0.001$)	0.103 ($p=0.465$)	0.831	0.921

Figure 2. Application of the model C when excluding 2 studies comprising patients with stage I.



メタアナリシスを利用した薬物治療の有用性に関する研究
(医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

分担研究者 橋口 正行 所属 北里大学薬学部
臨床薬学研究センター
医薬品情報部門
研究協力者 望月 眞弓 所属 北里大学薬学部
臨床薬学研究センター
医薬品情報部門

研究要旨:

- 【目的】 気分改善などを目的に健康食品として広く使用されているSt. John's wort (SJW) のうつ症状に対する有用性について国内外の臨床試験論文を収集し、質の高い論文に基づいて効用と有害事象をメタアナリシスにより総合的に評価した。
- 【方法】 医学中央雑誌、JMEDICINE、Cochrane Library及びMedlineを用い、文献検索を行った。採択基準は、1) Randomized Control Trial、2) 対象はうつ病の患者、3) SJWとプラセボまたは他の抗うつ薬との比較、4) 評価方法はthe Hamilton Depression Scale (HAMD) による改善度を用いている論文とした。効用としてHAMDスコアの10以上またはベースラインの50%以上の減少をresponderと定義し、メタアナリシスにより効用(responderの人数)と副作用の判定を行った。
- 【結果】 メタアナリシスには採択条件を満たした論文27件を使用した。プラセボ対照が16件、三環系抗うつ薬対照が7件、また選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 対照が6件であった。プラセボ対照のメタアナリシスではSJWはプラセボに比しうつ症状を改善し、副作用は抗うつ薬に比べ頻度は低かった。三環系抗うつ薬対照の解析では、効用はSJWと三環系抗うつ薬とに差はなかったが、副作用の頻度はSJWが三環系抗うつ薬より低かった。SSRI対照の解析では、効用および副作用ともにSSRIと同等であった。
- 【結論】 SJWのうつ症状改善における効用が認められ、SJWの臨床的有用性が示唆された。

A. 研究目的

厚生労働省の患者調査によると気分障害 (躁うつ病を含む) の患者数は、平成11年の調査で44万人と報告されており、その数は増加傾向にある。

St. John's wort (SJW、セイヨウオトギリソウ) は、ドイツで不安、うつ病、睡眠障害の治療薬として医薬品として承認されている。また、日本では気分改善などを目的に健康食品として広く使用されている。しかしながら、これらの効用については科学的に十分なエビデンスによって説明されているとは言い難い現状である。そこで、本研究では、信頼性の高い情報提供を行うためにSJWのうつ症状に対する有用性について国内外の臨床試験論文を収集し、質の高い論文に基づいて効用と有害事象を総合的に評価した。

B. 研究方法

1 論文の検索

- ・国内データベース

医学中央雑誌(1987-2002年)及びJMEDICINE (1981-2002年)を用い、検索式にセントジョーンズワートを使用して論文の検索を行った。

・海外のデータベース

Cochrane Library (2003年1st quarter) 及びMedline (1966-2003年9月) を用い、検索式にSt. John's wort/limits:Clinical trialを使用して論文の検索を行った。

2 論文採択基準

1から得られた論文について、以下の1) ~4) の基準を満たす論文を評価の対象として選定した。

- 1) Randomized Controlled Trial
- 2) 対象はうつ症状の患者
- 3) SJWとplaceboまたは他の抗うつ薬との比較
- 4) 評価方法はthe Hamilton Depression Scale (HAMD) による改善度を使用

3 解析方法

2で採択された論文について効用と有害事象に

関して解析を行った。

3.1 効用に関する解析方法

効用としてHAMDにより算出されたHAMDスコアの10以上またはベースラインの50%以上の減少をresponderと定義し、オッズ比(OR)で評価し95%信頼区間(CI)を付記した。メタアナリシスにおいてはデータの均一性をQ検定により評価し、均一であった場合には母数効果モデル(Peto法)を用い、不均一であった場合には変量効果モデル(Der-Simonian-Laird法;DL法)を用いた。

3.1.1 対照薬別の解析

placebo対照比較試験、三環系抗うつ薬対照比較試験、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)対照比較試験の3通りについて各々解析した。

3.1.2 うつ症状の重症度別の解析

placebo対照の論文に関しては対象患者の選択基準において軽症～中等症(HAMDスコア14-25)のうつ症状患者を対象としている論文、選択基準が14以上で軽・中等症～重症までのうつ症状患者を対象としている論文、および選択基準が25以上の重症のうつ症状患者を対象としている論文とに分けて解析した。

また、三環系抗うつ薬対照の論文においては、対象患者の選択基準において軽症～中等症(HAMDスコア14-25)のうつ症状患者を対象としている論文、選択基準が25以上の重症のうつ症状患者を対象としている論文とに分けて解析した。SSRI対照の論文に関しては対象患者の選択基準において軽症～中等症(HAMDスコア14-25)のうつ症状患者を対象としている論文を解析した。

3.1.3 有効成分hypericinの一日用量別の解析

有効成分であるhypericinの一日用量が1mg未満の用量、1mg以上2mg未満の用量、2mg以上の用量の3通りに分けて各々対照薬別に検討した。

3.2 有害事象に関する解析方法

有害事象は相対危険度(RR)で評価し95%信頼区間(CI)を付記した。メタアナリシスは、対照薬別実施し、データの均一性についてはQ検定により評価し、均一であった場合には母数効果モデル(general variance based method法;GVB法)を用い、不均一であった場合には変量効果モデル(Der-Simonian-Laird法;DL法)を用いた。Medline(1966-2003年2月)及びCochrane Library(2003年1st quarter)を用い、検索式にSt. John's wort / limits:Clinical trialを使用して論文の検索を行った。

C. 研究結果

1 採択された論文

検索された論文は合計213報であり、その内訳は、Cochrane Libraryから90報、MEDLINEから82報、医学中央雑誌から12報、JMEDICINEから29報であった。これらのうちで、採択基準を満たした論文は27報で、試験症例数は30～375例、投与期間は4～26週であった。そのうち、placeboを対照としたものが16報、三環系抗うつ薬(イミプラミンなど)を対照としたものが7報、SSRI(フルオキセチン3報、サートラリン3報)を対照としたものが6報であった。なお、一つの論文において2種類のSJW製品をplaceboと比較しているものや、2種類の対照薬(placeboと三環系抗うつ薬、またはplaceboとSSRI)と比較しているものもあった。

SJW製品の1日の服用量は150mg-1800mgであり、有効成分hypericinの1日の用量は0.45mg-3.15mg、hyperforinの1日の用量は4.5mg-31.5mgであり製品間において7倍の用量の差がみられた。

投与期間に関しては、4週間投与のものが6報、6週間投与のものが15報、7週間投与のものが1報、8週間投与のものが3報、12週間投与のものが1報、26週間投与のものが1報で、90%以上が8週間以内の投与であった。

2 効用・有害事象の解析

1で採択された論文を分析・整理し、効用に関しては、対照薬別、うつ症状の重症度別、有効成分の用量別に、有害事象に関しては対照薬別にメタアナリシスを行った。

2.1 効用に関する解析

効用においては、responder rateが算出可能でメタアナリシスによる評価対象にできたのはplacebo対照試験の15件、三環系抗うつ薬対照試験の5件、SSRI(フルボキサミンなど)対照試験の5件であった。

2.1.1 対照薬別の解析

placebo対照比較試験15件を用いてメタアナリシスをしたところ、統合odds比2.88 [95%CI: 2.00-4.16] (DL法)となり、うつ症状に対しSJW製品による有意な臨床的改善が見られた(図1)。Laakmannらは一つの論文において2種類のSJW製品をplaceboと比較していた。

一方、各種抗うつ薬のうちメタアナリシスで統合できた三環系抗うつ薬対照比較試験5件においては統合odds比0.99 [95%CI: 0.76-1.28] (Peto法)であり、三環系抗うつ薬との有意差は見られな