

Title	診断精度及び予後予測研究のメタアナリシスのための出版バイアス感度分析システムの開発
Author(s)	水谷, 祥佑
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96133
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

氏 名 (水谷祥佑)	
論文題名	診断精度及び予後予測研究のメタアナリシスのための出版バイアス感度分析システムの開発
論文内容の要旨	
<p>エビデンスに基づく医学 (Evidence-based medicine: EBM) が医療現場で重要視され始めてから30年以上が経過し、誤りを含む可能性のある研究結果や症例報告等を統合して判断、分析する統計手法であるメタアナリシス (Meta-analysis) は非常に重要なものになっている。メタアナリシスは、臨床研究において最も高いエビデンスレベルと位置づけられており、その影響力は臨床研究全般に及ぶ。メタアナリシスの報告数は近年急激に増加している。</p> <p>一方、メタアナリシスは研究結果や症例報告の出版にまつわる様々な要因によるバイアスが潜在的に存在しており、重大な間違いを生み出す可能性が指摘されていた。メタアナリシスの高いエビデンスレベルを確保するために、Moherらは2009年に「PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis) 声明」を提唱している。PRISMAではメタアナリシスを行う際の27個のチェックリストが提示されており、研究の特定、選択、評価、そして統合という一連のプロセスを規定している。これにより、メタアナリシスのエビデンスの確実性が担保されている。特に、PRISMAでも指摘されている出版バイアスは深刻な問題である。</p> <p>EBMを実践する上で患者の状態を正確に把握することはその後の介入方針を決定するエビデンスとして非常に重要である。新たな診断方法が開発されると、既存の標準検査と比較して診断精度の向上が得られるか等を評価することは必要となる。そのため、メタアナリシスは診断精度研究においても重要な役割を果たしている。医療検査の診断精度を評価する上で重要な診断精度研究は、通常、一つの研究例では、サンプルサイズが小さく、不正確な推定値を示す傾向がある。したがって、診断精度の正確な推定値を得るには、メタアナリシスの手法を用いて関連する複数の研究データを統合し、より高いレベルの推定値を確定させることができる。</p> <p>診断精度を対象としたメタアナリシスの報告数は増えている。それに伴い様々な診断精度のメタアナリシスのソフトウェアが開発されてきた。しかし、それらのソフトウェアは従来の描画解析には対応しているが出版バイアスの感度分析には対応していないという問題を抱えていた。そこで、本研究では診断精度のメタアナリシスにおいて、出版バイアスの感度分析を組み込んだソフトウェア、Diagnostic Test Accuracy meta-analysis and sensitivity analysis (DTAmetasa) を開発した。本ソフトウェアはGraphical User Interface (GUI) を備え、一般利用でも簡便な操作が可能である。</p> <p>DTAmetasaは標準的な統計手法の記述統計や、フォレストプロット、ファンネルプロットを搭載している。それに加えてメタアナリシスの解析ではReistmaモデルに基づくSROC曲線、一般線形混合モデルに基づくSROC曲線を使うことが出来る。出版バイアスを評価するための方法としてZhouらが開発した選択モデルに基づく感度分析法を用いて総合出版確率に基づくSROC曲線を表示できる。Zhouらの方法は、c_1, c_2 のパラメータを用いて出版バイアスの原因を考慮した複数のSROC曲線を描画可能とする。今回のDTAmetasaは、c_1, c_2 の4つの標準的な組み合わせと利用者によって変更できるインタラクティブなSROC曲線を表示した。この方法により、総合出版確率 p と c_1 と c_2 に異なる値を割り当てて比較できるようになっており、感度分析を行いメタアナリシスの結果がロバストかどうかを導き出すことが可能になっている。</p> <p>診断精度研究の手法では、患者の転帰を診断時の疾患の有無で捉える。一方で、予後研究においては、病状が悪化しているか否かなど、異なる時点における患者の転帰を収集する。このような場合、バイオマーカー (ゲノムバイオマーカーなど) の予後予測精度を検討することで、異なる時点における疾患の有無の識別精度を明らかにすることができる。診断精度研究と同じように、メタアナリシスは、異なる時点におけるバイオマーカーの予後精度の統合をする。予後研究のメタアナリシスは、分析ツールの不足のためか、臨床の現場ではあまり使用されていないが、バイオマーカーの予後精度を評価するための有望な方法である。予後予測のメタアナリシスにおいて、出版バイアスの感度分析を組み込んだソフトウェア、Prognostic meta-analysis and sensitivity analysis (PROGmetasa) を開発した。</p> <p>PROGmetasaは標準的な統計手法の記述統計や、フォレストプロットを搭載している。メタアナリシス及び出版バイ</p>	

アスの感度分析では、総合出版確率を使用したSROC曲線を描画する。利用者は解析時間と総合出版確率を随時更新可能でありインタラクティブなインターフェイスを備えている。複数の総合出版確率の変化によるSAUCの値の変化をプロット出来るので感度分析を行いメタアナリシスの結果がロバストかどうかを導き出すことが可能になっている。

これまでに開発された診断精度のメタアナリシスソフトウェアでは、出版バイアスに対処するためのツールは存在していなかった。一方、出版バイアスの影響を評価するための尤度ベースの感度分析手法は報告されてきていた。そこで、本研究で開発したDTAmetasa は、診断精度のメタアナリシスの出版バイアスを評価する最初のツールとしての機能を実装した。

本研究で開発したPROGmetasa は、予後研究のメタアナリシスとその出版バイアスを評価する最初のツールとして実装した。また、DTAmetasaと同時にウェブベースの GUI にすることにより操作が容易になった。これにより、利用者はソフトウェアをインストールすることなくメタアナリシスと出版バイアスの評価を容易に行えるようになっている。

本研究のソフトウェアは、最新の手法を搭載し、診断精度分析と予後研究のメタアナリシスの結果の信頼性を向上させることを可能とする。現在広く行われているメタアナリシスに容易に適用でき、臨床研究に貢献できる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (水谷 祥 佑)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	大久保忠恭
	副 査	教授	福澤薫
	副 査	教授	池田賢二
	副 査	准教授	前田真貴子

論文審査の結果の要旨

本研究で申請者は、診断精度及び予後予測研究のメタアナリシスのための出版バイアス感度分析システムの開発を行った。根拠に基づく医療（EBM）において、誤りを含む可能性のある複数の研究結果や症例報告等を統合して正しい判断、分析する統計手法であるメタアナリシスは非常に重要な手法になっている。メタアナリシスは、臨床研究において最も高いエビデンスレベルと位置づけられており、その報告数は近年急激に増加している。一方、研究や症例の報告に関しては出版にまつわる様々な要因によるバイアス（出版バイアス）が潜在的または意図的に存在しており、重大な間違いを生み出す可能性が指摘されていた。

EBMを実践する上で患者の状態を正確に把握することはその後の介入方針を決定する根拠として非常に重要である。新たな医療検査の診断方法が提案されたとき、既存の標準的検査と比較して診断精度の向上が得られたかを正当に評価することが必要となる。そのため、少数の研究例に対応した様々な診断精度のメタアナリシスのソフトウェアが開発されてきた。しかし、それらのソフトウェアは従来の描画解析には対応しているが出版バイアスの感度分析には対応していない状況であった。そこで、本研究では診断精度のメタアナリシスにおいて、出版バイアスの感度分析を組み込んだソフトウェア、DTAmetasa を開発した。

DTAmetasa は GUI を備え一般利用でも簡便な操作が可能であり、標準的な統計手法の記述統計や、フォレストプロット、ファンネルプロットを搭載している。それに加えてメタアナリシスの解析では Reistma モデル及び一般線形混合モデルに基づくSROC曲線を使うことができる。出版バイアスを評価するための方法として選択モデルに基づく感度分析法を用いて総合出版確率に基づくSROC曲線も表示できる。この方法により、メタアナリシスの結果がロバストかどうかを導き出すことが可能になっている。

予後研究においては、病状が悪化しているか否かなど、異なる時点における患者の状態を収集し、メタアナリシスにより予後予測を行っている。そのため、疾患の有無の識別精度が予測精度の検討では重要になる。しかし、予後研究に関しても出版バイアス等に十分対応した使い易いツールが無いことを反映して臨床現場からの報告例は少なかった。そのため、予後予測のメタアナリシスにおいて、出版バイアスの感度分析を組み込んだソフトウェア、PROGmetasa を開発した。

PROGmetasa は標準的な統計手法の記述統計や、フォレストプロットを搭載している。メタアナリシス及び出版バイアスの感度分析では、総合出版確率を使用した SROC 曲線を描画する。利用者は解析時間と総合出版確率を随時更新可能であり GUI を備えている。複数の総合出版確率の変化による SAUC の値の変化をプロット出来るので感度分析を行いメタアナリシスの結果がロバストかどうかを導き出すことが可能になっている。

両ソフトウェアともにウェブベースの GUI にすることにより操作が簡便になっており、利用者はソフトウェアをインストールすることなくメタアナリシスと出版バイアスの評価を行える。以上、診断精度及び予後予測研究のメタアナリシスのための出版バイアス感度分析システムの開発を成功させ臨床研究報告を容易にしたことにより、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。