

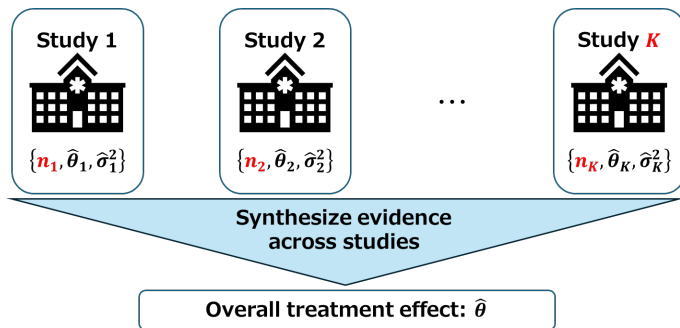
# 少数試験に対する一般化線形ランダム効果 (GLMM) メタアナリシスの推測

花田圭佑 杉本知之

和歌山県立医科大学医学部医療統計学講座

大阪大学大学院基礎工学研究科

# 本発表の目的



- メタアナリシスにおける小標本の問題は、以下の 2 点から生じる.
  - 試験数が少ない ( $K$  が小さい)  $\Rightarrow$  今回はこちらに注目
  - 各試験内のサンプルサイズが小さい ( $n_1, \dots, n_K$  が小さい)

目的：要約データのみを用いた GLMM に対する小標本補正を与える.

# メタアナリシスは少数試験であることが多い

- 多くの臨床分野で、メタアナリシスは**少数の試験**から構成される。

Table: メタアナリシスに含まれる試験数 [Davey et al., 2011]

	全体	50%	75%	90%	99%	Max
メタアナリシス全体	22,453	<b>3</b>	6	<b>10</b>	28	294
二値アウトカム	14,886	<b>3</b>	6	<b>10</b>	28	294
連続アウトカム	6,672	<b>3</b>	5	<b>8</b>	24	98
二値 & 連続	895	<b>4</b>	7	<b>12</b>	46	133

- 実データメタアナリシスの約 90% が 10 試験以下  
⇒ ほとんどのケースで少数試験下での推測となる。

# 既存の小標本補正法

- ✓ 試験数  $K$  に対する小標本補正が提案されている.
  - Bartlett 補正付き profile 尤度 [Noma, 2011].
  - 被覆率が名目水準になるように調整した exact 信頼区間 [Michael et al., 2019].
  - ...
- ✓ 標準的な仮定下で,  $K$  が小さいときの被覆率を改善

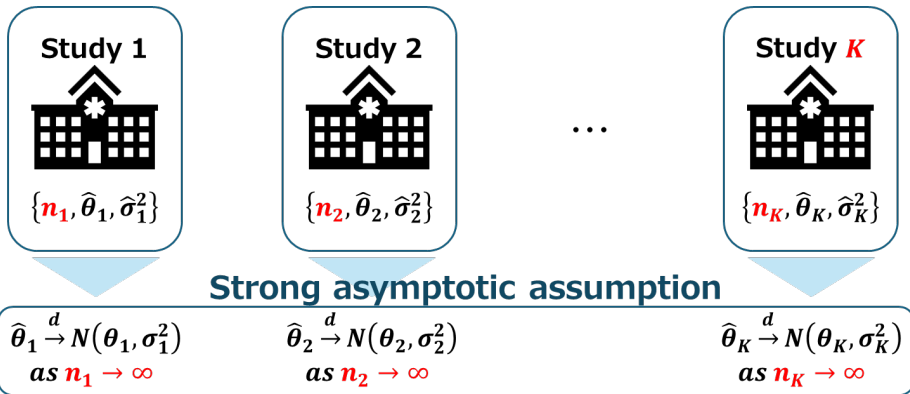
## Normal-normal model (標準的な仮定, Jackson et al. [2018])

within-study assumption (A1)–(A3) と between-study normality (A4) を満たすモデル

- (A1) 不偏性:  $E[\hat{\theta}_k | V_k] = \theta_k$ .
- (A2) 試験内分散:  $\text{Var}(\hat{\theta}_k | V_k) = \sigma_k^2$  は既知 (又は十分精度の良い推定値).
- (A3) 試験内正規性:  $\hat{\theta}_k | \theta_k \sim N(\theta_k, \sigma_k^2)$ .
- (A4) 試験間正規性:  $\theta_k = \theta_0 + V_k, V_k \sim N(0, \tau^2)$ .

しかし、仮定 (A1)–(A3) は本当に妥当だろうか？

✓ 試験レベルの要約量が漸近正規性をもつなら妥当と考えられる



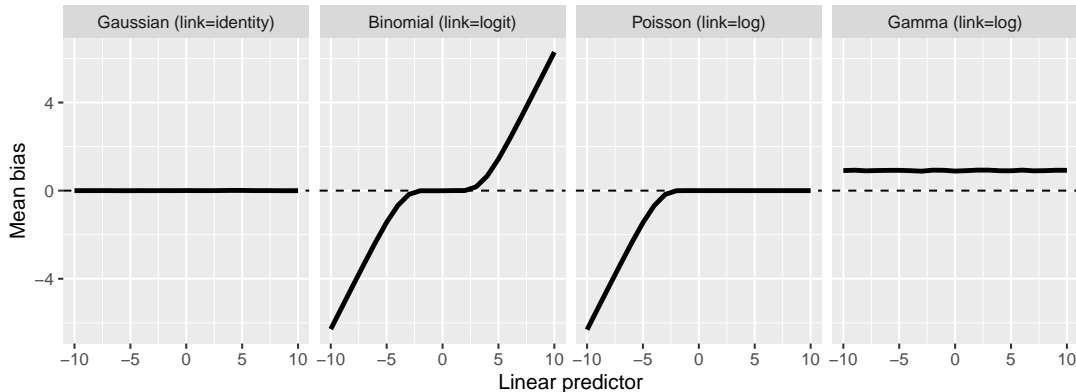
しかし、メタアナリシス実施時点では  $n_k$  は固定

$n_k$  が小さい試験もメタアナリシスに含まれる。

# 非線形変換によるバイアス

✗  $n_k$  が小さいとき、変換した推定量（対数オッズ比など）は**バイアス**をもつ

✗ (A1) の違反  $\Rightarrow K \rightarrow \infty$  でも  $\hat{\theta}$  にバイアスが残る



**GLMM メタアナリシスのもとでの小標本補正が必要！**

# ランダム効果メタアナリシスの GLMM への拡張

- 試験  $k(=1, \dots, K)$  の個体のアウトカムを  $Y_{ki}(i=1, \dots, n_k)$  とする (未観測).
- 試験  $k$  のモデル:

$$\mu_k = E(Y_{ki} | V_k), \quad \theta_k = g(\mu_k) = \mathbf{x}_k^\top \boldsymbol{\beta} + V_k.$$

- 共変量  $\mathbf{x}_k$  は個体レベルではなく試験レベル共変量とする.

個人データ  $Y_{ki} | V_k$  に指数型分布族を仮定したときの尤度関数

$$L_{ki}(\boldsymbol{\beta}, \tau^2; y_{ki} | v_k) \propto \exp \left[ \frac{\{y_{ki}(\mathbf{x}_k^\top \boldsymbol{\beta} + v_k) - b(\mathbf{x}_k^\top \boldsymbol{\beta} + v_k)\}}{a(\varphi_k)} \right]$$

- 試験間ランダム効果  $V_k$  :

$$V_k \stackrel{\text{i.i.d.}}{\sim} f_V(\cdot; \tau^2), \quad E(V_k) = 0, \quad \text{Var}(V_k) = \tau^2.$$

# 要約データの十分性

- 標本平均  $\bar{y}_k = \frac{1}{n_k} \sum_{i=1}^{n_k} y_{ki}$  は  $(\boldsymbol{\beta}, \tau^2)$  に対して十分統計量である.  
✓  $(\boldsymbol{\beta}, \tau^2)$  に関する情報は,  $\{\bar{y}_k, \mathbf{x}_k, n_k\}_{k=1}^K$  にすべて含まれる.

## 要約データのみを用いた試験 $k$ の尤度

$$L_k(\boldsymbol{\beta}, \tau^2) \propto \int \exp \left[ \frac{n_k \{ \bar{y}_k (\mathbf{x}_k^\top \boldsymbol{\beta} + v_k) - b(\mathbf{x}_k^\top \boldsymbol{\beta} + v_k) \}}{a(\varphi_k)} \right] f_V(v_k; \tau^2) dv_k.$$

## 最尤推定量

$$(\hat{\boldsymbol{\beta}}, \hat{\tau}^2) = \arg \max_{(\boldsymbol{\beta}, \tau^2)} \log L(\boldsymbol{\beta}, \tau^2), \quad L(\boldsymbol{\beta}, \tau^2) = \prod_{k=1}^K L_k(\boldsymbol{\beta}, \tau^2).$$



# 最尤推定量と信頼区間

## $\beta_\ell$ に対する profile 尤度比統計量

$\beta_\ell$  を興味のあるパラメータとすると, profile 尤度比統計量は

$$T(\beta_\ell^0) = -2\{\log L(\hat{\beta}(\beta_\ell^0), \hat{\tau}^2(\beta_\ell^0)) - \log L(\hat{\beta}, \hat{\tau}^2)\} \xrightarrow{d} \chi_1^2 \quad (K \rightarrow \infty)$$

ここで,  $\hat{\beta}(\beta_\ell^0)$  と  $\hat{\tau}^2(\beta_\ell^0)$  は制約  $\beta_\ell = \beta_\ell^0$  の下での制約付き MLE である.

- ✗ この近似には多くの試験数  $K$  が必要となる.  
⇒ 試験数  $K$  に対する小標本補正を考える.

# 古典的な Bartlett 補正

## Bartlett 補正 [Lawley, 1956]

Bartlett 補正は検定統計量  $T$  を次のように修正する：

$$T_{BC}(\beta_\ell^0) = \frac{T(\beta_\ell^0)}{1 + 2\mathbf{C}_{BC}(\beta_\ell^0)}, \quad \mathbf{C}_{BC} = \frac{1}{2K} \left\{ l_2^{-2} \left( \frac{1}{4} l_4 - l_{31} + l_{22} \right) - l_2^{-3} \left( \frac{5}{12} l_3^2 - 2l_3 l_{21} + 2l_{21}^2 \right) \right\}$$

$$l_r = E \left[ \frac{\partial^r l}{\partial \beta_\ell^r} \right], \quad l_{rs} = \frac{\partial^s l_r}{\partial \beta_\ell^s}, \quad l(\beta_\ell) = \sum_{k=1}^K \log L_k(\hat{\beta}(\beta_\ell), \tilde{\tau}^2), \quad r = 1, 2, 3, 4, \quad s = 1, 2,$$

ただし、すべての期待値と微分は  $\beta_\ell = \beta_\ell^0$  のもとで算出。

- ✓ Bartlett 補正により、収束オーダーは  $O(K^{-1})$  から  $O(K^{-2})$  に改善
- ✗ profile 尤度の 3 階・4 階微分が必要となる。
  - 各種リンク関数や指数型分布族の構造とランダム効果の組み合わせ
  - 解析的に求めるのは困難

# 本研究の貢献：Simplified Bartlett correction (SBC)

- $C_{BC}(\beta_\ell^0)$  を normal-normal model での補正項 [Noma, 2011] で近似：

$$C_{SBC}(\beta_\ell^0) = \frac{\sum_{k=1}^K (\sigma_k^2 + \tilde{\tau}^2)^{-3}}{\left\{ \sum_{k=1}^K (\sigma_k^2 + \tilde{\tau}^2)^{-1} \right\} \left\{ \sum_{k=1}^K (\sigma_k^2 + \tilde{\tau}^2)^{-2} \right\}} > 0.$$

- Profile likelihood ratio statistics with simplified Bartlett correction (PLSBC)：

$$T_{SBC}(\beta_\ell^0) = \frac{T(\beta_\ell^0)}{1 + 2C_{SBC}(\beta_\ell^0)}.$$

## Theorem (漸近 $\chi^2$ 近似)

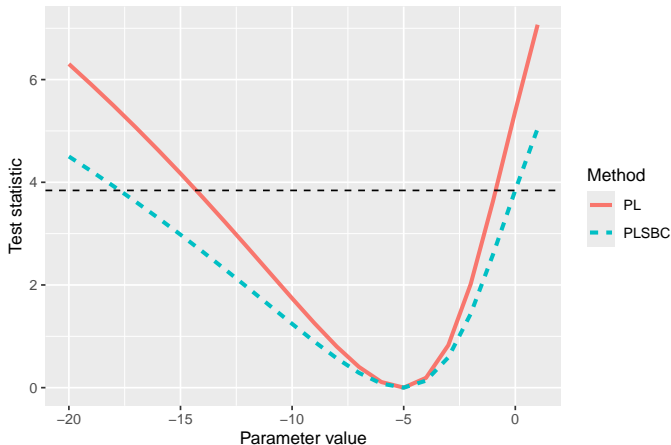
$Y_{ki}$  が指数型分布族に従い,  $V_k \sim N(0, \tau^2)$ ,  $n_k = na_k$ ,  $\sum_{k=1}^K a_k = 1$ ,  $a_k > 0$  とする.  
このとき任意の  $\beta_\ell^0$  について以下が成り立つ.

$$T_{SBC}(\beta_\ell^0) = T_{BC}(\beta_\ell^0) + O_p(n^{-1/2}) = \chi_1^2 + O_p(n^{-1/2} + K^{-2}).$$

# Profile 尤度と SBC の比較

✓ SBC は  $T(\beta_\ell)$  を小さくシフト．信頼区間を広げる．

100(1 -  $\alpha$ )%信頼区間 :  $\{\beta_\ell \mid T_{SBC}(\beta_\ell) \leq q_{\chi^2_1, \alpha}\}$



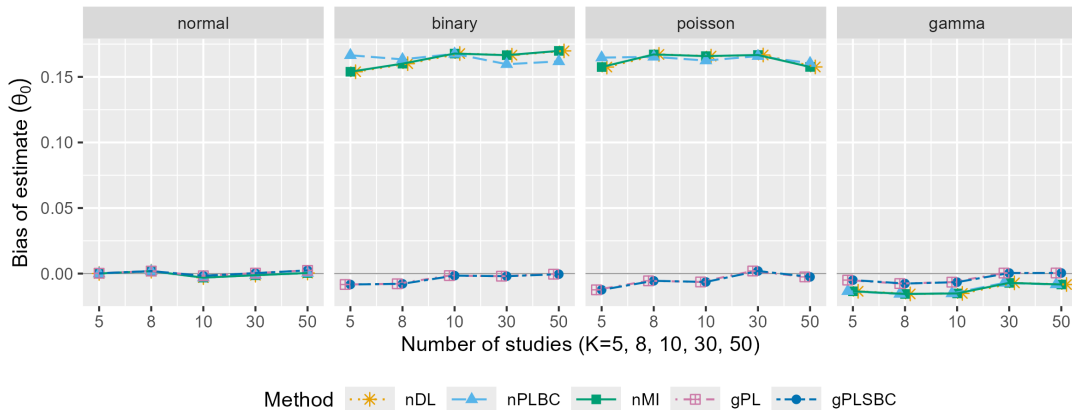
# シミュレーション設定 (main scenario)

- 比較方法：
  - normal-normal：
    - nDL：古典的な逆分散重み付け推定量 [DerSimonian and Laird, 1986].
    - nPLBC：Bartlett 補正付き profile 尤度 [Noma, 2011].
    - nMI：normal-normal model における exact 信頼区間 [Michael et al., 2019].
  - GLMM：
    - gPL：GLMM における profile 尤度推定.
    - gPLSBC：PL with simplified Bartlett correction (提案法).
- アウトカム分布：正規，二項，ポアソン，ガンマ.
- データ生成モデル：

$$g(\mu_k) = \theta_0 + V_k, \quad V_k \sim N(0, \tau^2), \quad g(\cdot): \text{link function.}$$

- $\theta_0 = -2$ ,  $\tau^2 = 1$ ,  $K = 5, 8, 10, 30, 50$ ,  $n_k \sim \lfloor U(15, 150) \rfloor$ .
- 各設定での反復数：10,000 回.

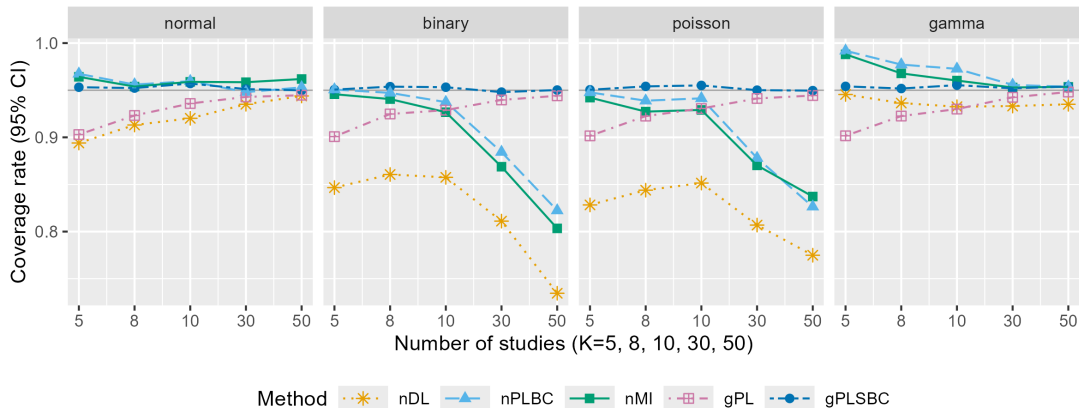
# シミュレーション結果：全体効果 $\hat{\theta}_0$ の平均バイアス



✓ GLMM (gPL, gPLSBC) は  $K \rightarrow \infty$  で一貫性をもつ.

✗ nDL, nPLBC, nMI は非正規アウトカムでバイアスあり.

# シミュレーション結果：名目 95% CI の被覆確率



- ✓ gPLSBC は全ての状況で名目水準に近い被覆率を保つ。
- ✗ nDL, nPLBC, nMI は非正規アウトカムで被覆率が過小評価
- ✗ gPL は試験数が少ないときに過小評価

# シミュレーション：Summary

	normal-normal (nDL, nPLBC, nMI)	GLMM (gPL, gPLSBC)
正規モデルが正しい場合	✓ バイアスはほぼ 0 ; ✓ 被覆率は 95% 付近	✓ バイアスはほぼ 0 ; ✓ 被覆率は 95% 付近
非正規アウトカム (二項, ポアソン, ガンマ)	✗ $K$ 大でもバイアスあり	✓ モデル特定により 構造的バイアスを軽減
$K$ が小さいときの被覆率	✗ nDL: 過小被覆 ; △ nPLBC/nMI: (A1)–(A3) が成り立つときは有効	✗ gPL: $K$ 小で過少被覆 ; ✓ gPLSBC: 被覆率 $\approx 95\%$



# 実データ 1 : COVID-19 における身体的距離 (2 値)

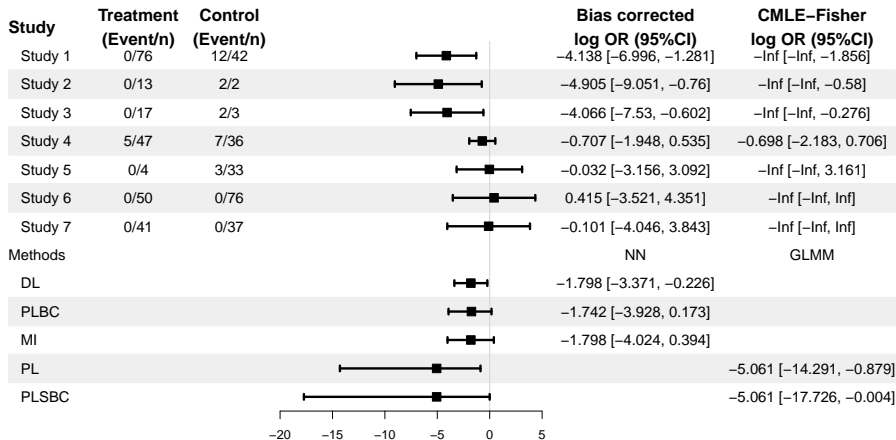
Chu et al. [2020] の再解析.

- 非ランダム化試験 7 試験 : 感染者との距離が 1 m 以内 vs 1 m 超.
- 群ごとの感染者数と被験者数 ( $r_{kz}$ ,  $n_{kz}$ ) が利用可能.
- GLMM : logit リンク付き binary model :

$$\theta_{kz} = \log \frac{p_{kz}}{1 - p_{kz}} = \beta_0 + \beta_1 z + V_{kz}.$$

- GLMM による PL, PLSBC と normal-normal (DL, PLBC, MI) を比較する.

# 実データ 1：結果



- ✗ normal-normal model は、効果を帰無方向に縮小し、CI を狭く推定
- ✓ GLMM は 0 イベントを評価し、保守的に区間推定

# まとめ

- メタアナリシスは、**少数試験**で実施されることが多い  
⇒ 小標本補正により被覆率改善が必要

既存法：

- ✓ 正規モデルのもとでは一致性と名目被覆率を担保.
- ✗ 正規近似を行うと、バイアスと被覆率の過小推定が生じる.

提案法：

- ✓ GLMM により**要約データのみ**からアウトカムに適したモデリングが可能.
- ✓ PLSBC は、 $K$  が小さくても**名目被覆率をもつ信頼区間**を与える.
- ✓ Bartlett 補正に必要な 3,4 階導関数が不要.

## 参考文献 I

- Jonathan Davey, Rebecca M Turner, Mike J Clarke, and Julian PT Higgins. Characteristics of meta-analyses and their component studies in the cochrane database of systematic reviews: a cross-sectional, descriptive analysis. *BMC medical research methodology*, 11(1):160, 2011.
- Hisashi Noma. Confidence intervals for a random-effects meta-analysis based on bartlett-type corrections. *Statistics in medicine*, 30(28):3304–3312, 2011.
- Haben Michael, Suzanne Thornton, Minge Xie, and Lu Tian. Exact inference on the random-effects model for meta-analyses with few studies. *Biometrics*, 75(2):485–493, 2019.
- Dan Jackson, Martin Law, Theo Stijnen, Wolfgang Viechtbauer, and Ian R White. A comparison of seven random-effects models for meta-analyses that estimate the summary odds ratio. *Statistics in medicine*, 37(7):1059–1085, 2018.
- Derrick N Lawley. A general method for approximating to the distribution of likelihood ratio criteria. *Biometrika*, 43(3/4):295–303, 1956.
- Rebecca DerSimonian and Nan Laird. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7(3): 177–188, 1986.

## 参考文献 II

- Derek K Chu, Elie A Akl, Stephanie Duda, Karla Solo, Sally Yaacoub, Holger J Schünemann, Amena El-Harakeh, Antonio Bognanni, Tamara Lotfi, Mark Loeb, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of sars-cov-2 and covid-19: a systematic review and meta-analysis. *The lancet*, 395(10242):1973–1987, 2020.
- Samuel S Wilks. The large-sample distribution of the likelihood ratio for testing composite hypotheses. *The annals of mathematical statistics*, 9(1):60–62, 1938.
- Rabi N Bhattacharya, Jayanta K Ghosh, et al. On the validity of the formal edgeworth expansion. *Ann. Statist*, 6(2):434–451, 1978.
- Megan Rutter, Jonathan Bowley, Peter C Lanyon, Matthew J Grainge, and Fiona A Pearce. A systematic review and meta-analysis of the incidence rate of takayasu arteritis. *Rheumatology*, 60(11):4982–4990, 2021.
- Rui Long, Junying Tian, Shasha Wu, Yang Li, Xiuhua Yang, and Jun Fei. Clinical efficacy of surgical versus conservative treatment for multiple rib fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*, 83:79–88, 2020.