




審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1210 号	氏名	貞嶋 栄司
審査担当者	主査	角間 辰之	
	副主査	鹿毛 政義	
	副主査	手塚 何 聡	
主論文題目 : Meta-analysis of prognostic studies for a biomarker with a study-specific cut-off value (カットオフ値が異なる予後因子研究のメタアナリシス)			

審査結果の要旨 (意見)

個々の試験結果を統合してより高い科学的根拠を構築する目的でメタ解析が用いられる。しかし解析対象とする複数の試験間には様々な相違点が存在しメタ解析を困難にしている。本研究では、バイオマーカーの高発現群と低発現群の基準となるカットオフ値が異なる予後因子研究を解析対象とし、クリエイティブなメタアナリシスの方法論を開発した。具体的には、バイオマーカーが従う分布を導入することでイベント発現リスクの推定する方法を提案した。更に解析法の拡張としてランダム効果モデルや非線形モデルの提案をおこない多様な臨床試験への応用を考慮している。以上、理論と応用の両面の意義が高い本研究は学位論文にふさわしいと判断する。

論文要旨

バイオマーカーの発現レベルの予後への影響を評価する予後因子研究は広く行われるが、症例数が必ずしも十分でない事などの理由から、結論の一般化可能性に疑問が残ることが多い。そのため最近メタアナリシスの報告例が増加している。しかし、予後因子研究では、連続値を研究毎に異なるカットオフ値で低発現群と高発現群へ二値化して解析されることが多く、通常のメタアナリシスの方法の単純な適用結果の解釈は困難である。本研究では研究ごとにカットオフ値の異なる複数の予後因子研究のメタアナリシスに対する新しい方法を提案する。

メタアナリシスでは、被験者の個別の測定結果は観測不可能で、各研究の要約統計量のみが利用可能であるが、用量反応性のメタアナリシスの方法を応用し、近似的に被験者毎のバイオマーカーとイベント発現リスク関係を推定し、それにより複数の研究結果を要約する方法を提案する。計算機シミュレーション実験を通じて提案法の有用性を明らかにした。提案法を用いて、早期乳癌に対する Ki-67 の発現レベルと無病生存期間を評価した 45 研究のメタアナリシスを実施し、Ki-67 が無病生存期間に高度に有意な関連があり、更にその結論はメタアナリシスで問題となる出版バイアスの影響を考慮しても不変であることが見いだされた。