

平成 29 年 8 月 29 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19223

研究課題名(和文)精神領域における早期診断法開発のための新しい臨床性能試験デザイン

研究課題名(英文)A new trial design to develop early diagnosis medicine in psychiatry

研究代表者

室谷 健太(MUROTANI, KENTA)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：10626443

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：確定診断がある患者と、ない患者が混在しているときに、確定診断がある患者の情報をうまく取り込んだ形で診断法の性能評価するための方法論の開発と、その方法を用いた臨床性能試験デザインを提案した。確定診断がある患者それぞれに対して多項分布を仮定することで尤度の構成を行い、確定診断がまだついていない患者に対しては、各々の多項分布を有病率を混合比とした混合分布であると仮定することで確定診断のない患者の情報も取り込んだ。各患者は互いに独立に同一分布に従う、という仮定のもとで、その尤度はそれらの積で表現することが出来るため、その尤度に基づき比較パラメータの統計的推測を可能にした。

研究成果の概要(英文)：The development of diagnostic methods utilizing biomarkers to diagnose whether patients have certain diseases has been continuing. To date, the evaluation of such diagnostic methods has only been performed in patients who have received a 100% positive diagnosis (definitive diagnosis) of a certain disease. However, the process to reach a definitive diagnosis requires much time, thus there are difficulties in using this approach in patients who present with some psychiatric disorders for which it is difficult to make a definitive diagnosis. The applicant has discussed performance evaluations of diagnostic methods in cases where a definitive diagnosis is not possible in a previous study and obtained certain results (Murotani et al 2015). I develop a hybrid performance evaluation that utilizes the method by Murotani et al. 2015 and traditional methods.

研究分野：生物統計学

キーワード：診断法の比較 臨床試験デザイン 混合分布 多項分布 確定診断

1. 研究開始当初の背景

ある疾患に罹っているかどうかを、早くかつ正確に診断することは、適切な治療計画を立てる上で、最も基本かつ重要なことである。疾患に罹っているかどうかを診断する方法（以後、単に診断法と呼称する）の評価は、伝統的に感度や特異度が用いられており、現代の臨床性能評価におけるスタンダードとして定着している。この評価方法の特徴は、興味ある疾患に罹っているかいないかが確定診断された患者に対して診断法を適用して得られたデータを必要としている点である。実はこの点が現代の潮流には必ずしも合致しない場合がある。その1つが精神疾患である。

近年のストレス社会において精神疾患は重大な疾患の1つとなった。2008年の厚生労働省の調査によると、がん152万人、糖尿病237万人に対して、精神疾患は323万人に上ることが明らかにされ、我が国で毎年3万人以上出る自殺者の多くが何らかの精神疾患に罹っていることを鑑みると、精神疾患の早期診断、早期治療、予防法の開発は急務と言える問題である。例えば、代表的な精神疾患の1つである統合失調症は2011年の厚生労働省の患者調査で患者数は71万3千人、人口の約1%が罹患しているとされ、現在、早期診断法の開発が熱望されている精神疾患である。近年、その早期診断に有用と考えられる統合失調症発症脆弱性因子の候補遺伝子が同定され(O'Donovan et al 2008 Nat Genet)、統合失調症早期診断法の開発が世界的な競争となっていると言っても過言ではない。

しかし、どれだけ有用な早期診断法が研究レベルで発見されたとしても、実際に医療技術として世に出ない限り、それは医療イノベーションには繋がらない。開発された技術はICH-GCPに準拠した臨床試験を実施して、その性能が国に認められなければならない。統合失調症をはじめとする精神疾患の臨床試験の実施において顕著な問題となるのが、確定診断の存在である。

統合失調症の確定診断は国際診断基準(DSM-IV)においてA.特徴的症状、B.社会的または職業的機能の低下、C.期間、D.分裂感情障害と気分障害の除外、E.物質や一般身体疾患の除外、F.広汎性発達障害との関係、の6つ全てに該当した時点ではじめて、確定診断が得られる仕組みとなっている。ところが、中には少しずつ病状が悪化する症例もいるため、統合失調症である疑いがほぼ確実であるにも関わらずなかなか確定診断がつかず、実際についたときにはかなり病状が進行している患者も少なくない。だからといって、統合失調症の疑いが少しでもある患者を全

員登録して、確定診断がつかずまでフォローアップするように臨床試験計画を立てたとしても、性能評価に必要な症例数は割合に基づく通常の症例数設計によって事前に規定されているため、全員の情報を使うことはない。さらに、最終的に解析に使うかどうか分からない患者の追跡を行う実質的負担は大きい。以上のことを考慮すると、精神疾患の早期診断法開発の障壁となっているポイントは確定診断された患者データのみを解析対象とする伝統的な評価方法に基づくデザインしかないという点である(図1(A))。

(A)従来の臨床性能試験デザインスキーム



(B)提案する臨床性能試験デザインスキーム



図1. 提案する臨床性能試験デザイン骨子

Murotani et al. Jpn Biometrics 2009 はオッズ比の比として定義されるパラメータ(と表す)が診断法の評価尺度と解釈できることを示した。現時点では確定診断がない患者のみを対象に診断法を適用して得られたデータに基づいた議論となっているため、仮に解析対象集団の中に、確定診断がついている患者がいたとしても、その情報を有効に使用していない、という問題点があった。

2. 研究の目的

確定診断がある患者と、ない患者が混在しているときに、確定診断がある患者の情報をうまく取り込んだ形で診断法の性能評価するための方法論の開発と、その方法を用いた臨床性能試験デザインを提案することである(図1(B))。

3. 研究の方法

Murotani et al. Jpn Biometrics 2009 は診断法(ここでは仮に New test, Standard test の2つとする)の性能評価に適用できるパラメータとして、を定義した(次式)。

$$= \frac{\Pr(T_N = 1|D = 1)\Pr(T_N = 0|D = 0)}{\Pr(T_N = 0|D = 1)\Pr(T_N = 1|D = 0)} \bigg/ \frac{\Pr(T_S = 1|D = 1)\Pr(T_S = 0|D = 0)}{\Pr(T_S = 0|D = 1)\Pr(T_S = 1|D = 0)}$$

ここで TN (TS) は New (Standard) の診断法の検査結果、D は真の疾患状態を表す確率変数である。

確定診断がある患者について、D=1 と D=0 それぞれに対して多項分布を仮定すること

で尤度の構成を行い、確定診断がまだついていない患者に対しては、 $D=1$ (0)の多項分布を有病率 $p=Pr(D=1)$ を混合比とした混合分布であると仮定することで確定診断のない患者の情報も取り込んだ。各患者は互いに独立に同一分布に従う、という仮定のもとで、その尤度はそれらの積で表現することが出来る。

このように考えることで、これまでは確定診断のある患者のデータに基づいてしか比較できなかったが、2つの多項分布とその混合分布を有病率を混合比とする混合分布と捉えることで確定診断のない患者のデータの情報も取り込んだ比較パラメータの推定が可能となった。

実際には、構成された尤度に基づき、の最尤推定量を数値最適化法を用いて推定することで比較パラメータを推定することが出来る。また、最尤推定量の漸近正規性を利用することで、検定や信頼区間の構成も可能となり、症例数設計についても可能となった。

この開発した方法の挙動をいくつかのシナリオを設定し、数値シミュレーションによって検証した。

また、臨床医に実際デザインを組むとした場合に考慮すべき事柄などを実務的観点から考察し、本研究で開発されたデザインを実際の臨床研究で動かすときの注意点等についても調べた。

4. 研究成果

はじめに、確定診断がない状態での尤度の構成と数値シミュレーションを行った。確定診断がない状況下では n を十分大きくしたとしてもの推定について、特に真値が >0 のときにunderestimateする傾向があることが示唆された。それらの結果は Austin Biometrics and Biostatistics 誌に掲載された。

次に、確定診断がある患者とない患者が混在している状況下での方法論を開発した。ポイントとなるのは確定診断がない患者だけのときに発生したバイアスが確定診断のある患者の割合が増加すると補正されるかどうかという点であった。はじめに方法論が開発された時点で EARBC2015 で発表し、国内外の研究者と意見交換した後、数値シミュレーションを実施した後、IBC2016 にて発表した。結果は予想通りに、確定診断がある患者の割合の増加がバイアス補正を導く、というものであった。

確定診断があるかないかが現在 2 値

であるが、実際、それらは経時的変動を持っている変化であり、時間因子を考慮しなければ正確とはいいいくことが方法論開発の中で課題としてあがった。次の課題であり、それらの問題点と展望を IBC2016 で発表した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文]

(計 1 件)

Murotani K, Hirakawa A, Aoyama Y, Yanagawa T. Follow-up design for comparing two binary diagnostics tests. Austin Biom and Biostat. 2015; 2(2): 1016. (査読有)

[学会発表]

(計 2 件)

1. Murotani K, A method for comparing two binary diagnostic tests with a mix of patients with definitive and non-definitive diagnoses. East Asia Regional Biometric Conference 2015(EARBC-2015), 2015.12.20-22, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

2. Murotani K and Kotorii N. A comparison of two binary diagnostic tests with consideration to the background of mixed patients who with or without definitive diagnosis. XXVIIIth International Biometric Conference (IBC 2016), 2016.7.10-15, Victoria Conference Centre, Victoria, BC Canada.

[図書]

(計 0 件)

[産業財産権]

出願状況

(計 0 件)

取得状況

(計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者:

室谷 健太(MUROTANI, Kenta)

愛知医科大学

臨床研究支援センター
講師
研究者番号：10626443

(2)分担研究者：なし

(3)連携研究者：なし

(4)研究協力者：
小鳥居 望(KOTORII, Nozomu)