

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25730014

研究課題名(和文) 動的な治療レジメにおける治療目標値の推定

研究課題名(英文) Estimation of the optimal level of biomarkers targeted in a dynamic treatment regime

研究代表者

篠崎 智大 (Shinozaki, Tomohiro)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：60644482

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：対象者に、より効果の大きな治療を届ける「個別化医療」を実践するためには、日常診療の経過に伴って変化する生体指標に応じて治療方針を選択するようなレジメ(治療戦略)を考えることが重要である。本研究では、あらかじめレジメを固定するのではなく、患者状態の経過に応じて適応的に治療方針を変えていく「動的な治療レジメ」と、その動的レジメ内で生体指標をどの値にコントロールすべきかを推定するための方法論を検討した。具体的には、(1) 周辺構造モデル、(2) 構造ネストモデル、(3) g-計算アルゴリズムを応用・発展させ、その統計学的性質を評価した。

研究成果の概要(英文)：To carry "personalized medicine" for patients, that is, to conduct more effective medical treatments according to individual patient's characteristics, we should consider the set of treatment regimes (treatment strategy) that is based on patient's time-dependent biomarkers during clinical practice. In this study, I focused on "dynamic treatment regimes" that are defined as adaptive treatment strategies based on the patient's time-varying characteristics, and to estimate the appropriate levels of the biomarkers to be targeted in the regimes. In particular, I have utilized, extended, and statistically evaluated the following causal-inference methods: 1) marginal structural models, 2) structural nested models, and 3) the parametric g-computation algorithm.

研究分野：生物統計学

キーワード：統計的因果推論

1. 研究開始当初の背景

最近の日常診療データを利用した臨床研究の広がりや、医療費削減に対する社会的要求から、より効果の大きい対象者に治療を限定する「個別化医療」への期待が高まっている。個別化医療は、(a) 抗がん剤の領域で研究の盛んな「効果を発現することが期待できる治療対象者」を生体指標で識別し、選択的に治療を行うことと一般に捉えられることが多いが、(b) 日常診療の経過に伴って変化する生体指標に応じて治療方針を選択するようなレジメ（治療戦略）の探索も、重要な要素である。後者のように、あらかじめ治療方針を固定するのではなく、患者状態の経過に応じて適応的に治療方針を変えていく、そのルールのことを統計学では「動的な治療レジメ」という。

「動的な治療レジメ」は 2000 年前後までは広く認知されるような形では明確に定義されておらず、観察研究はもちろん、臨床試験のような実験研究からも、統計学的に妥当な方法論で推測を行うことができない状況であった。統計的因果推論と呼ばれる分野から (1) 周辺構造モデルの inverse-probability weighting 推定法、(2) 構造ネストモデルの g-推定法、(3) パラメトリックモデルを用いた g-計算アルゴリズムという優れた方法論が提案・応用され始めたのが、本課題開始から遡って 10 年の間くらいであった。これらの方法論を広く実用に堪える形で応用し、さらに必要に応じて手法自体を発展させることは、統計科学領域において感心を集めるテーマであったと考えている。

2. 研究の目的

上記のような「動的な治療レジメ」の効果推定を行うための統計的方法論を発展させることを目的としたのが、本研究課題であった。本課題ではさらに、動的な治療レジメにおいて、治療後の生体指標の管理・モニタリング方法に道筋をつけることも目的としていた（しかし、後述するように、この目的に対しては十分な成果を得ることができなかった）。研究成果の具体例として、「Hb 値が x g/dL を下回ったらエリスロポチン治療を開始し、それ以降は y g/dL に維持する」といった治療レジメを推奨することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、主に統計解析手法の方法論的研究であり、次に定める手順に従って、研究を進めることとなった：(1) 治療後の共変量を用いた「治療目標値を定める動的レジメ」の記述、および治療目標値を定めた動的レジメの効果の定式化、(2) 既存の推定方法を拡張したモデルの推定、(3) シミュレーション実験による推定方法の評価、(4) 臨床研究データ解析を通じた結果の解釈、(5) 論文作成、

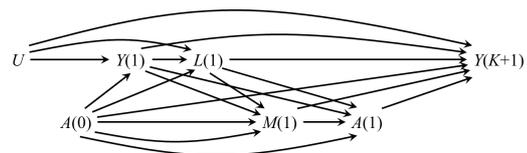
国際学会での成果報告。ただし、上記 1 から 4 は一つの研究（論文）内で網羅されることが普通なので、論文ごとに上記の手順で研究を進めた。なお、自ら臨床データを取得することは本課題の範疇外である。

4. 研究成果

(1) 繰り返し測定されたコレステロール値を介さないプラスタチン治療レジメの直接効果推定

動的レジメは、2 時点以上にわたる治療と、初回治療後に測定される生体指標が基本的なデータ構造となる。同様のデータ構造だが異なる問題設定として、治療後の生体指標（これを中間変数とみなす）を介さない治療効果である直接効果（direct effects）を、治療効果全体から切り離して推定する、直接・間接効果の識別問題がある。従来 of 直接・間接効果識別に関する文献は、治療が 1 時点の場合が主であったが、本研究では、「治療の直接効果」と「中間変数の効果」それぞれに対して構造ネストモデルを仮定することで、多時点にわたる治療の直接効果を推定できることを示した。推定に用いた方法は逐次的 g-推定法（sequential g-estimation）と呼ばれる方法である。もとは 1 時点の治療に対して提案されていた手法であったが、多時点に拡張したのは本研究が初である。

論文は医学統計専門誌（Shinozaki et al., *Statistics in Medicine* 2014, 33, 3214-3228）に掲載された。論文内では、本手法を臨床試験データ MEGA Study に適用しデータ解析を行った結果も示されている。



図：データに想定した因果構造。A がプラスタチン（治療）、M が血清コレステロール値（中間変数）、Y が CHD 発症（イベント）を表し、括弧内はそれぞれの対応する時点。実際にはデータの測定時点は 5 年間で 10 以上あるが、簡単のため省略して図示している。

(2) ランダム化試験における構造ネストモデル g-推定量の頑健かつ効率的な拡張法

構造ネストモデルは上記(1)でも用いられているように、非常に汎用性が高く、モデル化に置く仮定の観点からもバイアス・分散のトレードオフのバランスが良く、統計的な性能も優れているという認識が高まっている。構造ネストモデルの特長の一つが、(a) 観察データに基づいて多数の共変量を用いる g-推定法と、(b) ランダム化のみに基づきほぼデータに仮定をおかない g-推定法の 2 種類を使い分けることができる点である。つまり、

ランダム化試験においては、構造ネストモデルを用いて、ほとんど無仮定に正しい推測を行うことができる。一方で、共変量情報を用いないことによる、統計的な効率低下、識別可能なモデル空間の制限が問題点であるので、必ずしも b (ランダム化に基づく g-推定法) が a (観察データに基づく g-推定法) より望ましいわけではないというジレンマがある。

そこで、本研究では、ランダム化試験における構造ネストモデルの推定法として、従来の g-推定法の定義を広げた推定方法を提案・定式化し、シミュレーション実験を通して性能評価を行った。なお、この手法は、最適な「動的レジメ」選択を目的として実施される多段階ランダム化試験への適用可能性が高い。研究内容は他の文献に例を見ないのであり、臨床的にも非常に有用な方法論研究だと考えている。

以上の研究成果は国内外の学会・シンポジウムで発表した。本研究課題の期間内での論文作成はできなかったが、がん臨床試験データへ適用を行い、それを盛り込んだ形で論文文化を進めている。

(3) 周辺構造モデルに基づく二重に頑健な (doubly robust) 標準化リスクの推定量の提案

動的レジメからは距離を置いた研究内容となるが、付随する研究成果として、周辺構造モデルの推定量そのものの拡張を行った。

上記(1)と(2)で扱った構造ネストモデルも周辺構造モデルも、データの一部のみをパラメータを用いてモデル化する「セミパラメトリック」モデルと呼ばれるものである。近年、このセミパラメトリック手法を扱う分野で注目を集めている方法論が「二重に頑健な」(doubly robust) 推定量であり、この理論に従えば、交絡因子で条件付けたアウトカムに対する回帰モデルと、同じく交絡因子で条件付けた治療を受ける確率 (propensity score と呼ばれる) のいずれかが正しく特定されていれば (ただし両方とも正しい必要はない)、漸近的にバイアスのない推定量を得ることができる。これまで提案されている周辺構造モデルの「二重に頑健な推定量」は、集団全体の期待値に対するものであったが、本研究では「治療を受けた集団」で定義されるクラスの周辺構造モデルに拡張した。この拡張は、概念的にはこれまでも様々な分野の文献で言及されてきたが、明示的に周辺構造モデルで定式化したのは初の試みだったと思われる。上記のような集団における治療 (曝露) 効果は、疫学分野で「標準化」として知られるものであったので、標準化リスクの差/比に着目して論文を書き上げた。

この手法は、「動的レジメ」の効果推定に直接関連を有する成果ではないものの、構造ネストモデルの g-推定法も同様に「二重に頑

健な」性質を有する推定量を与えるため、これらのセミパラメトリック推測の知見を前進させる面で有意義な研究となったと考えている。

この研究成果は疫学専門誌 (Shinozaki and Matsuyama, *Epidemiology* 2015, 26, 873-877) に方法論研究として掲載された。

(4) 動的レジメの直接効果推定

高齢者糖尿病患者を対象として「血清 LDL コレステロール値が x g/dL を下回ったらアトルバスタチン治療を開始する」という動的レジメの中で、最も長期的な心血管疾患発症を抑える x を求めるデータ解析を行った。このようなレジメの選択は、それ自体臨床的に有用ではあるものの、そのメカニズムがブラックボックス化されてしまう危険がある。そこで、上記(1)のように直接・間接効果識別を通してメカニズムを推定しようという目的で行った研究である。

推定方法として、パラメトリックモデルを用いた g-計算アルゴリズムを用いた成果は本課題開始前に海外の学会で発表された (Shinozaki, T., Matsuyama, Y., Iimuro, S., Ohashi, Y. and Ito, H. (July 2012). “Estimation of controlled direct effects for dynamic treatment regimes.” At: 2012 Joint Statistical Meetings, San Diego, CA. Abstract 37)。これ自身、方法論的には新規性があったものの、データ内にイベントが十分なく、論文化の際に壁に当たってしまった経緯がある。本課題内では、さらに周辺構造モデル、構造ネストモデルで同様の拡張を行おうとしたが、残念ながら研究期間内にまとめるには至らなかった。しかし、「動的レジメの治療目標値の推定」という目的には最も近いと考えられるため、引き続き論文文化を目指したいテーマである。

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2件)

Shinozaki, T., Matsuyama, Y. and Ohashi, Y. (2014). Estimation of controlled direct effects in time-varying treatments using structural nested mean models: application to a primary prevention trial for coronary events with pravastatin. *Statistics in Medicine*, 33, 3214-3228. (査読あり)

Shinozaki, T. and Matsuyama, Y. (2015). Doubly robust estimation of standardized risk difference and ratio in the exposed population. *Epidemiology*, 26, 873-877. (査読あり)

[学会発表](計5件)

Shinozaki, T. and Matsuyama, Y. (November 2014). “Doubly robust estimation of a marginal structural model in the exposed population.” At: Kyoto International Conference on Modern Statistics in the 21st Century, Kyoto, Japan. Chair: Manabu Iwasaki. (招待講演)

Shinozaki, T., Matsuyama, Y. and Ohashi, Y. (August 2013). “Sensitivity analysis in randomized trials with partial compliance using generalized method of moments applied to structural nested models.” At: 34th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Munich, Germany. Abstract C.34.2.

Shinozaki, T. and Matsuyama, Y. (July 2014). “Robust and efficient estimation of structural nested mean models in randomized trials with partial compliance using generalized method of moments.” At: The XXVIIth International Biometric Conference, Florence, Italy. Poster Group 2, Abstract 35.

Shinozaki, T. and Matsuyama, Y. (August 2015). “Doubly robust standardization in cohort studies with a binary exposure and censored events.” At: 2015 Joint Statistical Meetings, Seattle, WA. Abstract 316644.

篠崎 智大 (2014年3月). “ノンコンプライアンスを伴うランダム化試験における治療効果の推定：一般化モーメント法のg-推定法への応用.” 統計数理研究所リスク解析戦略研究センター 第5回生物統計ネットワークシンポジウム, 東京. (招待講演)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

篠崎 智大 (SHINOZAKI, Tomohiro)

東京大学・医学系研究科・助教

研究者番号：60644482