

観察疫学研究による治療の有効性評価のための疑似的ランダム化

研究分担者 氏名 川村 孝(京都大学健康科学センター)

研究要旨

観察研究による難病治療の有効性評価のための妥当な解析方法について検討した。傾向スコアを用いた場合、オーバーラップ重み付け法が臨床の要請に叶い、解析対象者数の減少を防ぐ方法であった。また治療が変動する場合に、時間依存性傾向スコアの有用性が示唆された。社会施策など曝露要因を強く規定する因子があれば、手段変数として利用できると思われた。

A. 研究目的

難病研究には、その発症や増悪の要因を探索・検証するもののほか、予防や治療の有効性について評価するものもある。予防・治療法評価の決定打となるランダム化対照試験(RCT)は、難病ゆえに患者数が少ない、研究を安全に行うために難病にありがちな合併症保有者を除外することが少なくないが、それによって研究に参加する対象者の特性が偏る といった問題点がある。そのため観察研究を用いてリアルワールドでの予防・治療法を評価することが期待されている。

本年度は、難病の観察研究を用いた治療の有効性評価における解析の妥当性確保について検討することとした。

B. 研究方法

公表された情報、自らの経験、あるいは研究班員の班会議での報告に基づき、研究方法について分析・考察を行った。

(倫理面への配慮)

本分担研究は公開済みの一般的資料に基づいて論理的に考察するものであって、人を直接の対象とせず、また個人情報を取り扱わないため、各種の法令や倫理指針の対象にはならず、特段の倫理的配慮を要しない。

C. 研究結果

1. 傾向スコアによる重み付けの改善

観察研究における予防・治療等の有効性の評価に「傾向スコア」が多用されている。RCTの実施が不可能な疾患や治療手技であるために観察研究でしか評価できない場合、RCTの実施に先立って研究対象者の選定基準や薬物の投与量の決める場合、あるいはサンプルサイズの見積もる場合に用いられる。

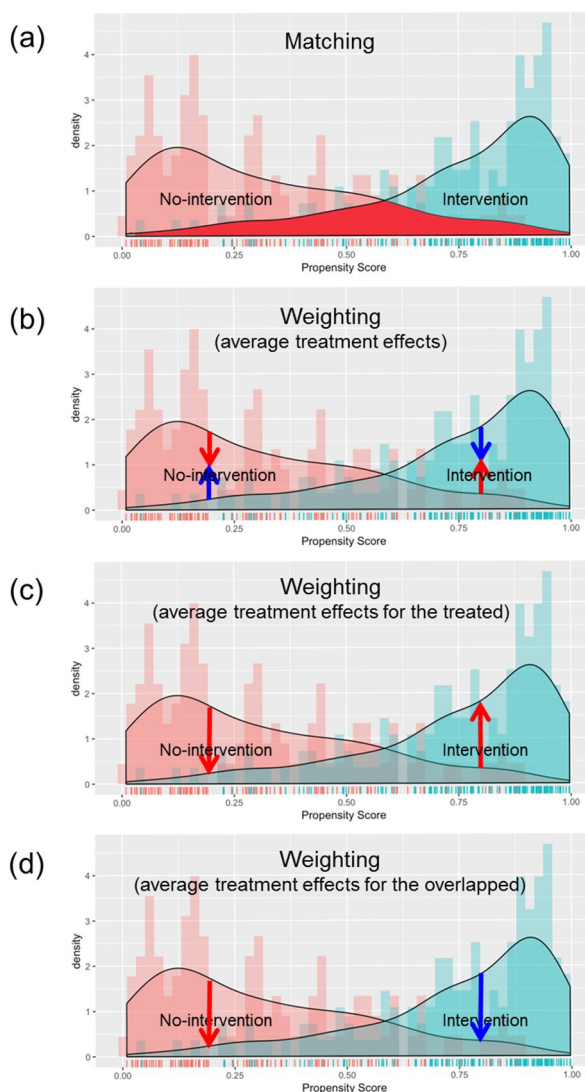
傾向スコアの使用方法には、¹ 多変量解析における調整因子、² 層化因子、³ マッチング因子、⁴ 重み付け因子 として用いられることが知られている。このうち、重み付けには、(4-1) 各群を研究対象者全員の構成になるよう重み付けするaverage treatment effects(ATE)、(4-2) 治療等を実施した群の構成になるよう重み付けするaverage treatment effects for the treated(ATT)の2種類方法が用いられてきた。

しかし、臨床や公衆衛生の現場で必要なのは、全員が当該治療等を受けるというあり得ない設定でも当該治療を受けるのが当たり前という偏った対象者でもなく、当該治療を受けるかどうかを迷う場面での有効性である。そのため、ATEもATTも妥当ではなく、マッチング法のみが現実の問題に対処する方法と考えられてきた。

一方、マッチング法では治療群と非治療群の重なり

のある部分でのみマッチングを行うために、マッチングに用いられなかった対象者の多くが研究から除外されて解析の対象者数が大きく減少するという難点があった。

近年提唱された両群の傾向スコアの重なり(オーバーラップ部)の分布になるよう重み付けする方法が提唱された[Desai R.J. BMJ 2019; 367: 15657]。この方法には、マッチング法と同様の対象者スペクトルが得られ、かつオーバーラップ部の全員が解析対象になるため、マッチング法ほど解析対象者数が減少しないという長所がある(図)。



2. 時間依存性傾向スコアの導入

コホート研究は、登録時のベースライン時点での研究対象者の状態とその後発生もしくは変動する転帰との関連を統計学的に分析するのが基本である。しかし、日々の臨床では変動する患者の状態に合わせて治療内容を調整している。古典的なコホート研究の解

析方法では、そのような変動する治療の影響を評価することができない。

そこで、追跡中の時間軸を細分化して、その時点時点での治療選択確率を計算しながら総合的に転帰と対比する手法が時間依存性傾向スコア法time-dependent propensity scoreである[Lu B. Biometrics 2005; 61: 721-8]。

難病ではないが、病院外心停止において高度気道管理の評価が解析手法によって真っ二つに分かれているので、時間依存性傾向スコアを用いて再評価した。

その結果、除細動可能な心調律であれば高度気道管理による転帰改善はほとんどないが、除細動不可能な心調律の場合は高度気道管理によって良好な脳機能が得られる確率が1.3倍になるというものであった[Izawa J. BMJ 2019; 364: 1430]。

3. 手段変数の活用

手段変数はinstrumental variable (IV) のことで、操作変数を記されることが多いが、instrumentに操作という意味はなく、IVは操作する・されるものではなく道具あるいは便法として用いられるものであること、すでにinstrumental ADLが手段的ADLと記されていることから手段変数としておく。

手段変数は、「曝露要因の有無や程度を決めるが転帰には影響しないもの」と定義される。例えば血中のHDLを決める因子の1つであるendothelial lipase G (LIPG) を作る遺伝子に単遺伝子多型(Asn396Ser)があるかないかによって血中のHDL濃度が異なるが、他の虚血性心疾患リスク因子には影響しない。従って虚血性心疾患にとってはこの遺伝子多型はランダムに割り振られる因子となり(メンデルのランダム化)、虚血性心疾患の発症に遺伝子多型による差があるかどうかを観察すれば、HDLが虚血性心疾患の防御因子であるかどうかを決めることができる。

難病においては、種々の社会施策が手段変数になり得る。難病ではないが、麻疹ワクチンの複数回接種によってより高い抗体価が得られるかどうかを評価するために、特定の期間(5年間)に実施された麻疹のキャッチアップ・キャンペーンを麻疹ワクチンの複数回接種の手段変数とし、このキャンペーンの対象年齢であるかどうかによって転帰である麻疹抗体価に差異があるかど

うかを調べた。

通常の複数回接種か単回接種かで多変量解析を行うと、抗体価の対数値は複数回接種群で0.34IU/mL高く、抗体陰性者は8.7分の1に減った。手段変数であるキャッチアップ・キャンペーン該当年齢か否かを割付因子として検討すると(RCTのintension-to-treat解析に相当)、該当年齢だと抗体価の対数値は0.45IU/mL高く、抗体陰性者は7.6分の1に減り、通常の変量解析で得られた結果がより確かとなった。手段変数のもう一つの解析方法である二段階法(2SLS法)を行って複数回接種が全く行われない場合と完全に行われた場合の抗体価には0.77IU/mLの差があり、複数回接種が完全に行われれば、理論上全員が抗体陽性になり得ることが示された[論文執筆中]。

D. 考察

1. 傾向スコア

傾向スコア法は観察研究において用いるものであって、未知あるいは未測の因子については補正できない。そのため、比較の構図がわかりやすくなるものの、RCTのような内的妥当性(比較可能性)が得られるわけではなく、観察研究の限界を打ち破るものではない。

なお、傾向スコア法は、測定可能な因子で治療等がおおむね決まるという前提が必要である。医学的な治療は症状や検査結果から決められることが多いので傾向スコアの適応になりやすいが、生活習慣ではそのような決定因子が存在するか、存在するとしても測定できるか、という問題がある。

2. 手段変数

手段変数は疑似的にランダム化実現することができ、交絡の排除という点で傾向スコアにはない強みがある。しかし、「特定の要因には影響するが転帰には影響しないことが確か」という好都合な手段変数がなかなか見つからないことが難点である。医療経済学などでは「病院と自宅との距離」が用いられることがあるが、それは、国土が狭く交通網が緻密な日本ではそれほど決定的な受診有無や治療選択の決め手にはならないであろう。また「受診する病院」を手段変数とすることも考えられるが、解析したい要因だけでなく他の要因も病院によって異なることが多いであろうから、別要因の交絡

が避けられない。

全ゲノム解析の時代なので遺伝子の変異が手段変数になることが期待され、実際にメンデルのランダム化を謳う論文は多数刊行されているが、一つの遺伝子の変異が検討している転帰や他の曝露要因に影響しないことを確認するのは容易でない。遺伝子の変異には点突然変異のほか欠失や挿入、逆位など、遺伝子の少し広い範囲で生ずるもの、また(厳密には変異とは言わないが)染色体レベルで生じる変化もある。特に注目した遺伝子と同じ染色体に、それも近い位置に転帰に影響する別の遺伝子があると、遺伝子の変異や染色体の組換えの際にそれが注目している遺伝子と一緒に動いてしまって想定外の交絡が発生してしまうおそれがある。

E. 結論

傾向スコアには観察研究では不可避の交絡が避けられないが、その限界をわきまえた上で、治療群と非治療群のオーバーラップする傾向スコア領域について少ない方の群の分布になるよう重み付けすることによって、臨床上の要請を満ち、かつ収集した対象者を最大限を活かした比較ができる。

手段変数は、社会施策など曝露要因の有無を左右する因子があれば、妥当性の高い解析が期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Kishimori T, Kiguchi T, Kawamura T, et al. Public-access automated external defibrillator pad application and favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest in public locations: A prospective population-based propensity score-matched study. *Int J Cardiol.* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.061>.
- (2) Kishimori T, Matsuyama T, Kawamura T, et al. Intra-aortic balloon pump and survival with favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a multicenter, prospective propensity score-matched study. *Resuscitation.* 2019;

<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.002>.

- (3) Fujii T, Sato T, Kawamura T, et al. Human atrial natriuretic peptide for acute kidney injury in adult critically ill patients: A multicenter prospective observational study. *J Crit Care* 2019; 51: 229-235.
- (4) Akehi Y, Yanase T, Kawamura T, et al. High prevalence of diabetes in patients with primary aldosteronism (PA) associated with subclinical hypercortisolism and prediabetes more prevalent in bilateral than unilateral PA: A large, multicenter cohort study in Japan. *Diabetes Care* 2019; 42: 938-945.
- (5) Izawa J, Komukai S, Kawamura T, et al. Pre-hospital advanced airway management for adults with out-of-hospital cardiac arrest: nationwide cohort study. *BMJ* 2019; 364: l430.
- (6) 川村 孝. 臨床研究の教科書 第2版. 2020年、医学書院. (5月刊行予定)

2. 学会発表

- (1) 川村 孝. 職場で行うRCT. 第92回日本産業衛生会:2019年5月:名古屋.
- (2) 川村 孝. 症例に始まる職場の研究:記述疫学研究,そして症例対照研究へ. 第92回日本産業衛生会:2019年5月:名古屋.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

H. 共同研究を行った他の難病研究班

重症型原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築(17ek0109122h0003). 研究代表者:成瀬光栄 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター内分泌代謝高血圧研究部長