

## 論文題目

2つの閾値に基づく動的治療レジメンに対する周辺生存関数の推定

指導教員 松山裕准教授

東京大学大学院医学系研究科

平成18年4月進学

保健学博士課程

健康科学・看護学専攻

田中夕香理

### 1. 緒言

動的な治療レジメン(Dynamic treatment regime:以下, DTR)は, 時間依存性共変量に基づき, 各時点において処方する治療を逐次的に判断するレジメンを指す. DTR の治療目標は, 臨床検査値等の患者の状態を表す短期的アウトカムを改善・維持管理することだけでなく, 死亡や心疾患などの長期的アウトカムを改善することにある. DTR の臨床効果を厳密に評価することは, 短期的なアウトカムを最適に保つような治療レジメンが必ずしも最終的なアウトカムを改善できるとは限らないと考えられる疾患の治療方針を決定していく際に特に有用な情報を与える. 例えば, 腎性貧血患者に対するエリスロポエチン製剤の投与レジメンは, 長期的アウトカムに与える影響を検討すべきDTRの一つとして挙げられる. 臨床現場では, 貧血の改善が見込まれる目標Hb値の範囲に患者のHb値が到達・維持されるようにエリスロポエチン製剤の投与をコントロールすることが一般的になされている. 一方, 維持Hb値が高すぎる場合には心疾患系イベントのリスクが上昇することが指摘されており, 目標Hb値の上限をいくつに設定すれば良いかを支持するエビデンスの蓄積が望まれている. このような背景を受け, 日本人の腎性貧血患者の目標Hb値を検討することを目的とした前向き観察研究であるJET Studyが現在実施中である.

近年, 観察研究データに基づきDTRの臨床効果を評価する方法論が, 因果推論の枠組みで提案されている. その1つに, Inverse Probability Weighting (IPW)法を用いた推定方法がある. 既存の方法は, 「ある値を超えたら治療を処方する」のような1つの閾値に基づくDTRに適用可能である. 一方, 腎性貧血患者に対するエリスロポエチンの投薬レジメンのように, 短期的アウトカムの改善・維持管理を目標とした, 積極的に薬剤投与を開始すべき臨床検査値の下限値と, 長期的アウトカムの改善・リスク予防を目的とした積極的に休薬を開始すべき上限値の2つの閾値に基づくDTRを検討すべき場合, 既存の推定方法を拡張する必要がある. さらに, 生存時間データに対するDTRの推定方法は未だ提案されていない. そこで本研究は, 生存時間データに対し, 2つの閾値に基づくDTRの周辺期待値の推定方法を提案し, その提案法をJET Studyデータに適応する.

### 2. 方法

生存時間データに対する, 全対象者が2つの閾値に基づくDTRに従ったときに観察されるアウトカムの期待値である周辺期待値を推定する方法を提案する. 例えば, 2つの閾値に基づくレジメン $j$ を「 $X_{ik}$ が $x_{low}$ 未満ならば投薬する,  $x_{high}$ 以上ならば休薬する」とする. ここで,  $X_{ik}$ を対象者 $i$ の時点 $k$ における共変量とする. このレジメン $j$ に応じて処方される時点 $k$ における治療変数 $d_j(X_{ik})$ は以下のように定式化される.

$$d_j(X_{ik}) = \begin{cases} 1 & \text{if } X_{ik} < x_{low} \\ 0 \text{ or } 1 & \text{if } x_{low} < X_{ik} \leq x_{high} \\ 0 & \text{if } X_{ik} \geq x_{high} \end{cases}$$

上記のレジメン  $j$  の周辺期待値は,  $X_{ik}$  が  $x\_low$  以上  $x\_high$  未満の対象者の治療割合によってその値が変化するため, その治療割合を  $q$  と設定する.

生存時間データに対する, 上記の 2 つの閾値に基づくレジメン  $j$  の周辺期待値  $S_j(t)$  の推定方程式は以下の式で表わされる.  $S_j(t)$  は時間  $t$  における周辺生存確率を示す.

$$E \left( \frac{(I(T_i > t) - S_j(t)) \Delta_i}{K_j(U_i)} \left[ \prod_{k=0}^{K_i} I(A_{ik} = d_j(X_{ik})) w_{ik} \right] \right) = 0$$

$$w_{ik} = \begin{cases} \pi^{-1}(A_{ik} = 1 | \bar{X}_{ik}, \bar{A}_{ik-1}) & \text{if } X_{ik} < x\_low \\ I(A_{ik} = 1) q \pi^{-1}(A_{ik} = 1 | \bar{X}_{ik}, \bar{A}_{ik-1}) + I(A_{ik} = 0) (1 - q) \pi^{-1}(A_{ik} = 0 | \bar{X}_{ik}, \bar{A}_{ik-1}) & \text{if } x\_low \leq X_{ik} < x\_high \\ \pi^{-1}(A_{ik} = 0 | \bar{X}_{ik}, \bar{A}_{ik-1}) & \text{if } x\_high \leq X_{ik} \end{cases}$$

ただし,  $w_{ik}$  は以下で表わされるような各対象者の重みであり, 時点  $k$  において共変量歴, 治療歴で条件付けた下で実際に受けた治療を受ける確率の逆数である. また, 対象者  $i$  の時点  $k$  における治療変数を  $A_{ik}$ , アウトカムが観察されるまでの時間を  $T_i$ , 潜在打ち切り時間を  $C_i$  とし, 実際に観察される追跡期間は  $U_i = \min(T_i, C_i)$  となる.  $\Delta_i = I(T_i < C_i)$  は打ち切りの有無を示す指示変数,  $K_j(U_i)$  はレジメン  $j$  に従っている対象者における打ち切り分布を示す. なお,  $1 - S_j(t)$  は時間  $t$  における累積イベント発症確率を表す.

### 3. シミュレーション実験

#### 3.1 設定

ベースライン共変量, 時間依存性共変量に応じて治療の受けやすさが変わり, 共変量と治療変数の間に質的な交互作用が存在する状況のデータを作成し, 提案法により累積イベント発症確率がバイアスなく推定されることを確認するためにシミュレーション実験を行った. 対象者数は 1000 人, 繰り返し数は 100 回とし, 時点 0, 1 の 2 時点を設定した. エンドポイントはイベント発症までの時間とし, 加速モデルに基づき各対象者の生存時間を算出した. 治療変数と時間依存性共変量の交互作用効果は 0 から 1.0 まで 0.2 刻みで 6 通りの状況を想定した.

発生させた追跡時間を用いて, 全対象者が「 $X_{ik}$  が  $x\_low$  未満なら治療あり」「 $X_{ik}$  が  $x\_high$  以上なら治療なし」「 $X_{ik}$  が  $x\_low$  以上,  $x\_high$  未満ならば治療を受ける確率  $q$ 」というレジメンに従った場合の累積イベント発症確率を提案法により推定する.  $q$  は 30% と 70% の 2 通りを設定する. また, 比較のため, 決定ルールを守った対象者のみを抽出して得られる累積イベント発症確率 (調整なし法), ベースライン共変量のみを調整して得られる累積イベント発症確率 (ベースライン共変量のみ調整法) を算出した. なお, 推定値を算出する際に設けた 2 つの閾値は,  $x\_low$  を 3 と固定し,  $x\_high$  を 3~8 とした.

#### 3.2 結果

治療確率  $q$  が 70%, 治療変数と時間依存性共変量の交互作用が若干強い状況における累積イベント発症確率の結果を図 1 に示す. 横軸が休業する閾値  $x\_high$ , 縦軸が累積イベント発症確率を表す. 調整なし法, ベースライン共変量のみ調整法により得られた推定値は真値から乖離していた. 一方で, 提案法による推定値は真値とほぼ一致しており, バイアスがないことが確認された.

なお,  $x_{high}$  および  $q$  に関する他の設定状況においても, 同様の傾向の結果が得られた.

#### 4. JET Study への適応結果

本研究では, 投与開始 6ヶ月時点までのデータを用いる. 投与 6ヶ月時まで試験継続している対象者および 6ヶ月時まで死亡イベントあるいは中止している対象者計 2977 人のうち, エリスロポエチン製剤を投与開始前に Hb 値が測定されており, 試験期間中の Hb 値が欠測していない対象者 2870 名を解析対象集団とした. また, 入院あるいは死亡イベントを起こしている 575 人をイベント発症者とした. DTR を「 $x_{low}$  未満なら投薬,  $x_{high}$  以上なら休薬」とし, その 2 つの閾値に関しては,  $x_{low}$  を 9g/dL と固定した下で,  $x_{high}$  を 10,11,12,13g/dL の 4 つに設定した. また,  $x_{low}$  と  $x_{high}$  の間の Hb 値が観測される対象者の治療を処方される確率  $q$  は, 治療を受けている対象者の割合が多いことを考慮し, 80%と設定し, 各レジメンに対する累積イベント発症曲線を調整なし法ベースライン共変量のみ調整法, 提案法により推定した.

以上の 3 つの方法で推定した累積イベント発症曲線を図 2 に示す. 調整なし法により, 休薬する閾値が低いほど累積発症確率が高いという結果が得られ(図 2-1), ベースライン共変量のみ調整法により, 休薬する閾値が高い 12g/dL および 13g/dL のレジメンの累積発症確率は閾値が低いレジメンと比較して若干高くなる傾向が見られた(図 2-2). 提案法により得られた累積発症確率は 4 つのレジメン間でほとんど差異がみられなかった(図 2-3). ただし, 投与開始 180 日付近で休薬を開始する閾値が高いレジメンの累積発症確率が若干高くなる傾向が見られた. さらに, 循環器系疾患や脳血管障害等の既往歴の有無によって, 休薬すべき閾値が異なる可能性があることを考え既往歴の有無で層別し, 4 つの各レジメンの累積イベント発症確率を提案法により推定した(図 3) その結果, 既往歴がある対象者の累積発症確率の方が高いという臨床的に尤もな結果が得られ, 既往歴が有る対象者は既往歴が無い対象者と比較して, 休薬する閾値が高いと投与開始 180 日付近で累積発症確率が高く傾向が, 若干強く見られた.

#### 5. 考察

生存時間データに対する, 2 つの閾値に基づく DTR の周辺期待値の推定方法を提案した. 2 つの閾値に基づく DTR は, 主に 2 つの観点において有用なレジメンと考えられる. 1点目は, 時間依存性共変量がある範囲に収まるように処方する疾患に対してはそもそも 1 つの閾値の DTR を設定するのは適切ではなく, 2 つの閾値の DTR を検討する必要があるという, 臨床的な観点における有用性である. 2点目は, 統計的観点における有用性である. 1 つの閾値を持つ DTR はレジメンに対する制約が厳しいため, 長期に渡る試験ではそのレジメンを遵守している対象者が必ずしも多いとは限らず, そのことが推定される周辺期待値の不安定さにつながる側面をもち, より制約が緩い, 2 つの閾値に基づくレジメンは有用と考えられる.

提案法により, 時間依存性共変量と治療変数との間に質的な交互作用がある状況下においても, バイアスなく周辺期待値を推定できることをシミュレーション実験により確認した. また, JET Study の 6 か月データに適用し, 腎性貧血患者における, 死亡・入院イベントに対する複数の DTR の累積イベント発症曲線を推定したところ, 調整なし法による累積イベント発症曲線は, 休薬する閾値が低いほどその推定値が高くなった. これは, 循環器系等の既往歴や循環器治療歴が有る対象者など, イベント発症に対するリスクが高い対象者ほど低い Hb 値で休薬する傾向があることを反映した結果であると考えられる. 一方で, 提案法による推定値はレジメン間で大きな違いが見られな

かったが、投薬開始後 180 日付近において、休薬する閾値を高く設定したレジメンの累積イベント発症確率が低い設定のレジメンと比較して若干高くなっており、治療変数と Hb 値の間に質的な交互作用がある可能性は否定されなかった。また、心疾患等の既往歴の有無別に DTR の効果の違いを検討したところ、既往歴を持つ対象者の方が、累積発症確率に対するレジメン間の違いが存在していた。今後、より長期間におけるイベント発症に対する DTR の効果の検討が必要ではあるものの、特に循環器系等の既往歴をもつ対象者においては、休薬する閾値に関して注意する必要性が示唆された。

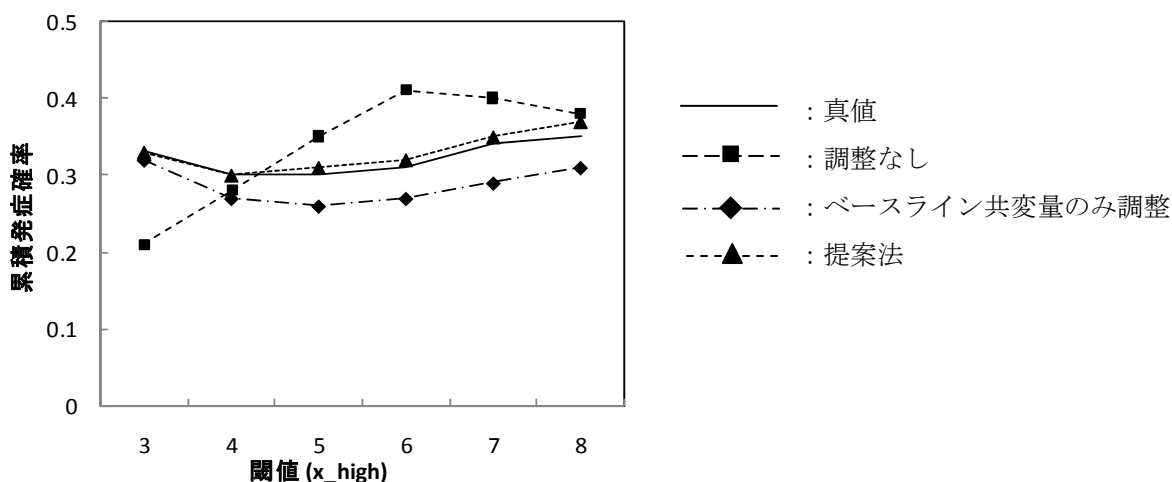


図 1. 各閾値に対する累積発症確率のプロット

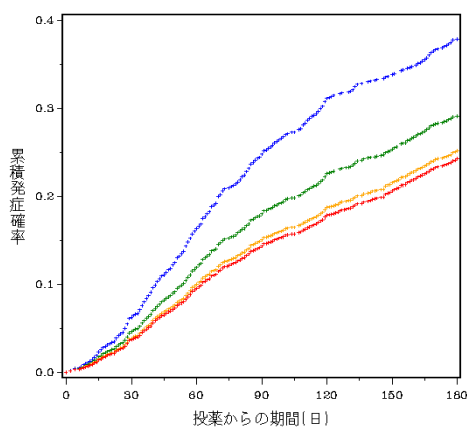


図 2-1. 調整なし法

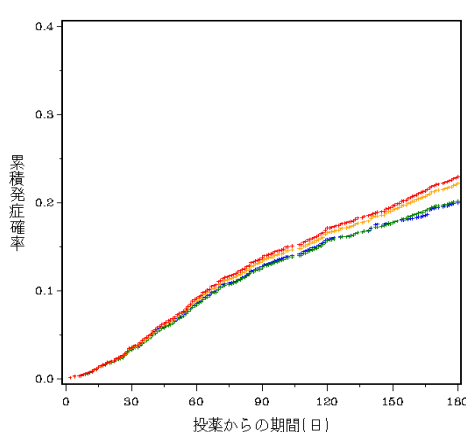


図 2-2. ベースライン共変量のみ調整法

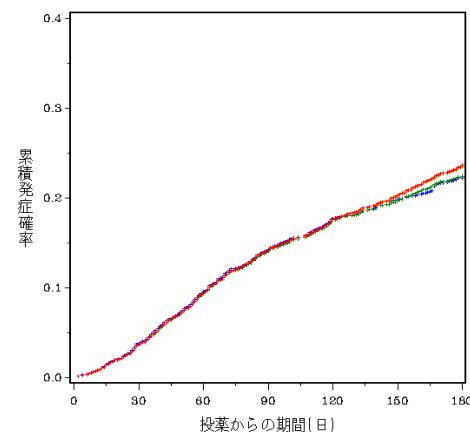


図 2-1. 提案法

++++ 13.0以上で休薬      +++++ 12.0以上で休薬  
 ++++ 11.0以上で休薬      ++++ 10.0以上で休薬

図 2. JET Study への適用結果： 各レジメンを遵守した対象者の累積イベント発症曲線

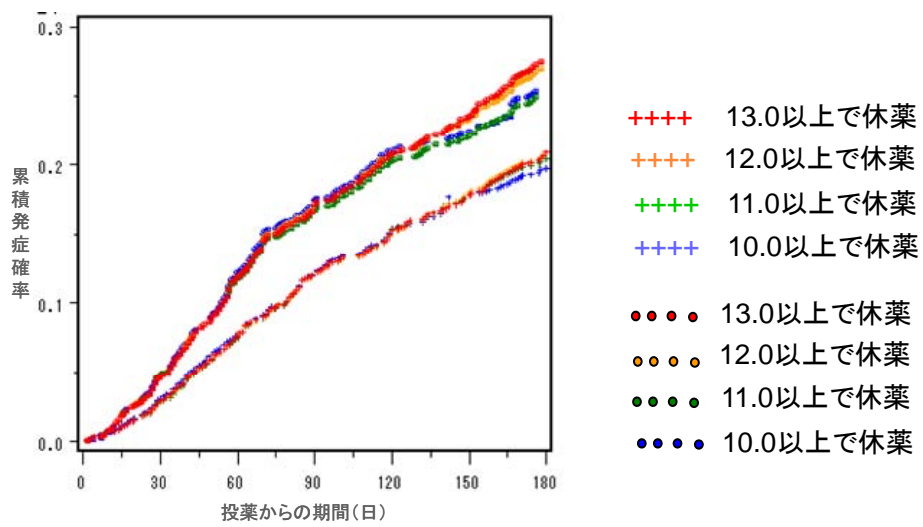


図 3. 既往歴の有無別の累積イベント発症曲線