

氏 名	サイ 蔡	シ 志	コウ 紅
学位(専攻分野)	博 士 (社会健康医学)		
学 位 記 番 号	社 医 博 第 17 号		
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日		
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当		
研究科・専攻	医 学 研 究 科 社 会 健 康 医 学 系 専 攻		
学位論文題目	Nonparametric Bounds on Treatment Effects with Noncompliance by Covariate Adjustment (ノンコンプライアンスが存在する場合に共変量で調整した治療効果の限界)		
論文調査委員	(主 査) 教 授 福 原 俊 一	教 授 吉 原 博 幸	教 授 川 村 孝

### 論 文 内 容 の 要 旨

Intent-to-treat (ITT) 法は、ランダム化臨床試験 (RCT) において治療効果を推測する有力な統計手法として知られている。しかし、割り付けられた治療を試験参加者が守らない「ノンコンプライアンス (治療不遵守)」が存在する場合には、ITT 法では真の治療効果を正しく推定することができない。この問題に対して、Robins (1989) と Manski (1990) は、ランダム割り付けを操作変数とみなす場合、「ノンコンプライアンス」が存在するときでさえ、治療効果の限界 (とりうる範囲) を求めることができることを示した。これは Robins-Manski 法 (以下従来法) と呼ばれている。しかし、操作変数を利用して治療効果を評価する際、しばしば限界が広すぎて役に立たないことが指摘されている。一方、RCT では、いくつかの共変量が観測されている場合が多い。しかし、操作変数と共変量情報の両方に基づいて治療効果の評価を行うとき、治療効果の限界がどのように評価できるかは明らかにされていない。この状況を踏まえて、本論文の目的は、RCT に基づく治療効果を推測する際、操作変数および共変量情報を利用することによって従来法より狭い限界が与えられることを示すことにある。

本論文の主な結果として、(a)観測された共変量情報に基づいて、臨床試験から得られたデータを層別する、(b)各層に対して、操作変数を利用して治療効果の限界を計算する、(c)(b)で得られた結果を共変量の分布で重み付けした後に要約する、という簡易的な手続きを取ることによって、従来法よりも狭い限界が得られることを数学的に証明した。本論文で提案した方法の特徴として、(1)解析に利用する情報は、「ランダム割り付け、治療、反応、共変量」の区別のみであり、観測された共変量が交絡要因である必要はない、(2)ノンパラメトリックモデルに基づいており、ロジスティックモデルなど特定のモデルを仮定する必要がない、(3)従来の治療効果の推定理論とは異なり、データから検証できない仮定を用いることなく限界を導出している、をあげることができる。これらのことから、多くの RCT に対して適用可能であることがわかる。

RCT に基づいて治療効果を評価する際ノンコンプライアンスの存在が問題となるが、本論文は治療効果の限界を絞り込むために、RCT で得られる共変量による調整が有効であることを明らかにしたものであり、医学研究に対して有用な知見を与えている。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Intent-to-treat (ITT) 法は、ランダム化臨床試験において治療効果を推測する有力な統計手法として知られている。しかし、割り付けられた治療を試験参加者が守らない「ノンコンプライアンス (治療不遵守)」が存在する場合には、ITT 法では真の治療効果を正しく推定することができない。この問題に対して、Robins (1989) と Manski (1990) は、ランダム割り付けを操作変数とみなす場合、治療効果の存在範囲を求めることができることを示した。この存在範囲は Robins-Manski 限界と呼ばれている。しかし、この Robins-Manski 限界はしばしば広すぎて役に立たないことが指摘されている。一方、ランダム化臨床試験では、いくつかの共変量が観測されている場合が多い。この状況を踏まえて、本論文では、(a)共

変量情報に基づいて、臨床試験から得られたデータを層別する、(b)各層に対して、治療効果の限界を計算する、(c)(b)で得られた結果を共変量の分布で重み付けした後に要約する、という手続きを取ることによって、従来の治療効果の限界よりも狭い限界が得られることを示した。なお、本論文で提案した方法で利用する情報は、「ランダム割り付け、治療、結果、共変量」の区別のみである。したがって、観測された共変量が交絡要因である必要はなく、多くのランダム化臨床試験に対して適用可能である。

以上の研究は、ノンコンプライアンスが存在するランダム化臨床試験に基づいた治療効果の限界の数理的な解明に貢献し、今後の臨床試験の解析に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（社会健康医学）の学位論文として十分価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成19年1月15日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。