氏　　　　名　千(ち) 葉(ば) 康(やす) 敬(たか)

学位(専攻分野)　博　士（社会健康医学）

学 位 記 番 号　論社医博第　2　号

学位授与の日付　平 成 19 年 11 月 26 日

学位授与の要件　学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

学 位 論 文 題 目　Bounds on potential risks and causal risk differences under assumptions about confounding parameters

（交絡パラメータについての仮定の下での潜在リスクと因果リスク差の範囲）

論文調査委員　(主　査) 教 授 木 原 正 博　教 授 福 原 俊 一　教 授 今 中 雄 一

論　文　内　容　の　要　旨

交絡は観察研究における主要な関心事であり，未観察交絡要因があるときには因果効果を不偏に推定することができない。また，ランダム化試験においても，治療のコンプライアンスに影響する要因は交絡要因としてはたらくため，この問題は同様に生じる。しかし，この場合においても，因果モデルを使って因果効果の範囲を推定することは可能である。本研究では，交絡によるバイアスに仮定をおくことによって，既存の潜在リスクと因果リスク差の範囲よりも狭い範囲を提案する。

はじめに，観察的コホート研究での潜在リスクと因果リスク差の範囲を提案する。交絡によるバイアスを，曝露群におけるリスクと「非曝露群の対象者がもし曝露を受けたら」という場合におけるリスクの差（αとおく）と，「曝露群の対象者がもし曝露を受けなかったら」という場合のリスクと非曝露群のリスクの差（βとおく）で定義する。このとき，αとβを「交絡によるバイアスの向きと大きさ」を表すパラメータとして解釈できる。$\alpha > 0$かつ$\beta > 0$は，曝露群の対象者は非曝露群の対象者よりも平均的に疾患に罹りやすいことを意味し，逆に，$\alpha < 0$かつ$\beta < 0$は，非曝露群の対象者は曝露群の対象者よりも平均的に疾患に罹りやすいことを意味する。$\alpha = \beta = 0$のときには交絡はないと言える。

この定義を用いて潜在リスクと因果リスク差の範囲を提案した。因果リスク差についての結果は以下の通りである。$\alpha \geq 0$かつ$\beta \geq 0$の仮定の下では，因果リスク差の上限は未調整のリスク差となる。逆に，$\alpha \leq 0$かつ$\beta \leq 0$の仮定の下では，因果リスク差の下限は未調整のリスク差となる。$\alpha = \beta$の仮定の下では，イベント発生割合が50%以下のとき，因果リスク差の範囲は，$-1 \times$（非曝露群でのイベント発生割合）と曝露群でのイベント発生割合の間になる。

次に，観察的コホート研究での結果を応用することで，ノンコンプライアンスを含むランダム化試験での潜在リスクと因果リスク差の範囲を提案した。前述の交絡によるバイアスを，割り付け群（治療群なら$r = 1$，コントロール群なら$r = 0$）ごとに，観察的コホート研究における曝露群を「実際に治療を受けた群」，非曝露群を「実際には治療を受けなかった群」と置き換えることで，それぞれα_rとβ_rで定義する。このとき，$\alpha_1 \geq 0$かつ$\beta_0 \geq 0$の仮定の下で，因果リスク差の上限はper protocolリスク差になる。逆に，$\alpha_1 \leq 0$かつ$\beta_0 \leq 0$の仮定の下で，因果リスク差の下限はper protocolリスク差になる。$\alpha_1 = \beta_1$かつ$\alpha_0 = \beta_0$の仮定の下では，因果リスク差は操作変数推定量に一致する。また，コントロール群のコンプライアンスが100%であるときには，α_1とβ_1の符号が同じであるという仮定の下で，交絡によるバイアスの向きを知ることができる。

これらの結果は，結果変数の最大値と最小値がわかっている場合には，結果変数が連続変数であるときにも拡張できる。

導入した仮定が成立するか否かはデータからは識別されない。しかしながら，交絡によるバイアスの向きを予想できる場合がある。例えば，治療効果を調べる観察研究において，医師が高リスクの患者に新治療を施す傾向がある場合には，交絡によるバイアスの向きは正になると予想される。このような予想がなされない場合であっても，感度解析の一環として提案した因果リスク差の範囲を使うことができる。αとβの分布を特定するために十分な情報があれば，これらの分布を用い

て感度解析を実行することも可能である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

交絡は観察研究における主要な関心事であり，未観察交絡要因があるときには因果効果を不偏に推定することができない。また，ランダム化試験においても，治療のコンプライアンスに影響する要因は交絡要因としてはたらくため，この問題は同様に生じる。しかし，この場合においても，因果モデルを使って因果効果の範囲を推定することは可能で，方法も提案されているが，その範囲は広くて実際には役に立たない。そこで，本研究では，交絡パラメータを導入し，これに仮定を加えることで，既存の範囲よりも狭い範囲を提案する。交絡パラメータは，曝露群における潜在的結果変数の期待値と非曝露群における潜在的結果変数の期待値の差として定義される。観察研究においては，調整をしない効果の指標が因果効果の上限または下限となることが示され，ノンコンプライアンスを含むランダム化試験においては，per protocolでの解析結果が因果効果の上限または下限となることが示された。「交絡パラメータを導入し，これに仮定を加える」というアイデアはこれまでの研究にはないものであり，提案された範囲は，現在提案されている範囲の中で最も狭い範囲を与えるものである。

以上の研究は未観察交絡要因があるときの因果効果の推定に大いに貢献し，疫学研究・臨床試験の方法論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10月18日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け，合格と認められたものである。