

京都大学	博士 (社会健康医学)	氏名	岩上直嗣
論文題目	Optimal Sampling in Derivation Studies was Associated with Improved Discrimination in External Validation for Heart Failure Prognostic Models (心不全予後予測モデルの導出研究における適切なサンプリングは、そのモデルの外的妥当性における判別性に影響する)		
(論文内容の要旨)			
<p>医学は予測と予防の学問であり、医学研究は基礎・臨床問わず精度の高い診断・重症化予測とそれに応じた有効な治療法の開発を目標とする。予測は、古くは問診や身体所見に基づいて行われ、近代医学においては画像検査や遺伝子情報、バイオマーカー等が加わり精度が向上し、近年では人工知能等を活用した因子の組み合わせの方法も開発されている。データサイエンスに親和性の高い循環器領域においてはフラミンガムスコアをはじめとして多数の診断・予後予測モデルが報告され実臨床で用いられる。だが、精密医療の文脈で予測モデルの報告が急速に増え続ける一方で、その使い方については議論が成熟していない。数多あるモデルのうち、どれを使えばよいのか。それを知るには何がモデルの予測能を規定しているかを明らかにする必要がある。</p> <p>そこで本研究は心不全を例として予後予測モデルの外的妥当性の規定因子を探るべく、予測モデルの系統的検索を通じて同定された 224 のモデルを 3452 名の急性心不全患者コホートに当てはめ、入院後 30 日死亡の予測能を C 統計量で比較しその規程因子を調べた。結果、全モデルの平均 C 統計量は 0.64 (標準偏差 0.07) と低く、心不全領域におけるさらなる研究開発の必要性を示唆するものであった。その上で近年確立された二つの系統的評価ツール (CHARMS: CHecklist for critical Appraisal and data extraction for systematic Reviews of prediction Modelling Studies、QUIPS: Quality In Prognosis Studies) を用いて導出研究の性質や質ならびに今回検証に用いたコホート研究との差異につき網羅的に定量評価を行い、C 統計量との関連を調べた。結果、導出研究における研究デザインや施設背景、対象症例の規模や検証コホートとの性質の違い、モデルアウトカムや測定タイミング、統計手法といった CHARMS に基づく項目は単変量解析において有意な相関を示さなかった。他方、QUIPS における症例抽出の質に関する二側面の評価項目「十分かつ妥当なサンプリングフレームと症例リクルートに関する記載」および「十分な症例リクルートの時期と場所に関する記載」を合わせたスコア (0~2 点: 点数が高いほどバイアスリスクは低い) については有意な相関が認められた (標準化 <math>\beta</math> 0.25、95% CI 0.12 to 0.38、<math>P &lt; 0.001</math>)。さらに多変量解析にて、症例抽出に関連し得る研究デザイン (コホート研究・臨床試験、前向き・後ろ向き研究) や研究の規模 (単施設・多施設)、病型 (急性・慢性)、時期背景といった項目で補正を行っても有意性が認められた (標準化 <math>\beta</math> 0.24、95% CI 0.07 to 0.40、<math>P = 0.01</math>)。</p> <p>本研究の結果、心不全予後予測モデルの外的妥当性を規定するのは、導出研究の症例抽出がもたらす疾患母集団と実際の研究対象集団の差異であり、慣習的にモデル選択の際に推奨される症例や背景の類似性ではないことが示された。このことから、心不全モデルを使う場合には導出研究における症例抽出の記載と内容が適切であるかどうか、目的の心不全患者以外を含んだり、逆に不適切に除外するようになっていないかどうかを確認する必要があることが示唆された。また、心不全の予後予測能を C 統計量 0.64 より高めていくためには、研究者が適切な症例抽出を行い適切な報告を行うとともに、従来より曖昧さが指摘される心不全の定義をより明確にすることが重要であると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本研究は心不全予後予測モデルの外的妥当性の規定因子を探るべく、予測モデル論文の系統的検索を通じて同定された 224 のモデルを 3452 名の急性心不全患者コホートに当てはめ、入院後 30 日死亡の予測能を C 統計量で比較しその規程因子を調べたものである。規定因子の候補としては、既存の系統的評価ツールを用いた予測モデル導出研究の性質や質ならびに今回検証に用いたコホートとの差異についての評価結果を用いた。

全モデルの平均 C 統計量は 0.64 (標準偏差 0.07) と低く、予測モデル導出研究における症例抽出の質に関するバイアス評価項目 (0~2 点: 点数が高いほどバイアスリスクは低い) について関係が認められた (標準化  $\beta$  0.25、95% CI 0.12 to 0.38、 $P < 0.001$ )。多変量解析にて、症例抽出に関連し得る研究デザイン (コホート研究・臨床試験、前向き・後ろ向き研究) や研究の規模 (単施設・多施設)、病型 (急性・慢性)、時期背景といった項目で補正を行っても関係が認められた (標準化  $\beta$  0.24、95% CI 0.07 to 0.40、 $P = 0.01$ )。

以上の研究は心不全予後予測モデルの外的妥当性の規程因子の解明に貢献し、さらに同手法を汎用することで臨床疫学分野における予測モデル性能改善のためのボトルネックを客観的に示すことに寄与する。

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、令和 2 年 7 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降