

京都大学	博士 (社会健康医学)	氏名	櫻井(駒嶺) 真希
論文題目	<p>Dealing with missing data in laboratory test results used as a baseline covariate: results of multi-hospital cohort studies utilizing a database system contributing to MID-NET® in Japan (ベースライン共変量として用いる臨床検査値が欠測している場合の対処：データベースシステムMID-NET®内の複数施設データを用いたコホート研究事例)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>【背景・目的】 日本の10拠点23病院の医療情報を含むデータベースシステムであるMID-NET®を用いる場合、解析に必要な臨床検査値が欠測となることがあるが、欠測への対処方法(以下、欠測方法)の違いが結果に与える影響は明らかではない。そこで、MID-NET®に含まれる10病院のデータを用いて、臨床検査値を交絡調整に用いる場合の欠測方法の適用について知見を提供することを目的に、本研究を行った。</p> <p>【方法】 Cox比例ハザードモデルをアウトカムモデルとし、そのベースライン共変量の1つとして臨床検査値を用いるコホート研究のシナリオを2つ作成した後、各シナリオについて病院毎の対象集団(以下、施設コホート)および施設コホートを統合した対象集団(以下、統合コホート)を特定した。そして、着目する1つの臨床検査値の欠測に対して、3つの欠測方法(single regression imputation (SRI), multiple imputation (MI), inverse probability weighted (IPW))を含む5つの方法をそれぞれ適用し、方法間で調整ハザード比(aHR)の点推定値および95%信頼区間(95%CI)を比較した。欠測に関する病院間でのばらつきは、施設コホートごとに欠測方法を適用する施設別アプローチまたは統合コホートに欠測方法を適用し施設効果を固定効果として扱う統合アプローチにより考慮した。交絡調整方法は、傾向スコアを用いた重み付け(PS重み付け)、傾向スコアを用いたマッチング(PSマッチング)または交絡因子を共変量とする回帰モデルを用いた。</p> <p>【結果】 シナリオ1では、第二世代抗精神病薬による糖尿病リスクと第一世代抗精神病薬による糖尿病リスクを比較した。施設別アプローチでSRI, MI, IPWを適用し、PS重み付けで交絡調整した場合のaHRは、それぞれ0.61 [95%CI, 0.39-0.96], 0.63 [95%CI, 0.42-0.93], 0.76 [95%CI, 0.46-1.25]だった。シナリオ2では、ロスバスタチンによる肝障害のリスクとアトルバスタチンによる肝障害のリスクを比較した。PSマッチングにより交絡調整した解析では、欠測方法の相違によるaHRの差異が大きかったが、PS重み付けにより交絡調整した解析では、シナリオ1と同様、aHRの点推定値に関してはSRIの適用結果とMIの適用結果で実質的な差異は見られなかった。欠測に関する病院間でのばらつきを考慮するアプローチの相違に関しては、SRIの適用結果とMIの適用結果において、両シナリオともに大きな変化は見られなかった。</p> <p>【結論】 欠測方法の相違はアウトカムモデルのパラメータ推定値の差異に寄与しうるが、SRIとMIを用いた場合、aHRの点推定値は類似しうる。欠測に関する病院のばらつきを考慮する2つのアプローチの相違も結果に大きく影響しない。なお、PSマッチングによる交絡調整では、欠測方法間でaHRの変動や95%CIの幅が広がったこと等を踏まえ、その適用は慎重に行う必要がある。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

日本の10拠点23病院の医療情報を含むMID-NET®が医薬品と有害事象との関連性評価に活用されている。その際、医薬品処方前の臨床検査値は交絡調整に用いられるため、臨床検査値の欠測が問題となる。

本研究では、MID-NET®に含まれる10病院のデータを用いて、Cox比例ハザードモデルにより関連性評価を行うコホート研究を実施し、欠測対処方法(single regression imputation : SRI, multiple imputation : MI, inverse probability weighted : IPW等)、欠測の病院間でのばらつきを考慮するアプローチ(欠測対処方法を病院毎のコホートに適用するアプローチ：施設別アプローチ等)、交絡調整方法(傾向スコアによる重み付け等)をそれぞれ変更させた解析を行うことで、方法間で調整ハザード比(aHR)の点推定値及び95%信頼区間(95%CI)を比較した。例えば、第二世代抗精神病薬と糖尿病との関連性評価では血糖値の欠測が13%あったが、施設別アプローチによりSRI, MI, IPWを適用し傾向スコアによる重み付けで交絡調整した場合のaHRは、それぞれ0.61 [95%CI, 0.39-0.96], 0.63 [95%CI, 0.42-0.93], 0.76 [95%CI, 0.46-1.25]となり、SRIとMIの適用ではaHRの点推定値が類似しうることが示された。また、欠測の病院間でのばらつきを考慮するアプローチを変更しても多くの場合はaHRに大きな変化はなかった。

以上の研究は、MID-NET®に含まれる10病院のデータを用いた事例研究を通じて、臨床検査値を交絡調整に用いる場合の欠測対処方法の適用に関する知見の深化に貢献し、医薬品と有害事象との関連性評価の発展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、令和6年1月19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。