

京都大学	博士（社会健康医学）	氏 名	大 庭 幸 治
論文題目	How to use marginal structural models in randomized trials to estimate the natural direct and indirect effects of therapies mediated by causal intermediates（ランダム化比較試験における周辺構造モデルを用いた因果的な中間変数によって介在される治療の自然な直接効果と間接効果の推定）		
（論文内容の要旨）			
【背景】ランダム化比較試験では、被験者を治療しようとする意図に基づいた解析（Intention To Treat 解析）が標準的な解析方法とされている。一方で、治療－中間変数－結果変数といった各変数間に生物学的因果関係が想定される場合、より詳細な結果の解釈を行うために、治療の結果変数に対する影響が中間変数によってどの程度介在されていたのかを追加で評価することがある。このような評価は、既存の方法では一般に正しく評価できない事が知られており、近年までその統計学的方法論は確立されていない。本研究では、因果推論の枠組みで自然な直接効果・間接効果という概念を導入し、Intention to Treat 解析によって評価される総合効果のうち、実際のランダム化比較試験における直接効果・間接効果の評価を目的とする。 【方法】心血管疾患の高リスク因子を有する高血圧患者におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（カンデサルタン）とカルシウム拮抗薬（アムロジピン）の心血管系イベント抑制効果を比較したランダム化比較試験（CASE-J 試験）を対象とする。中間変数は治療後の収縮期血圧とし、カンデサルタン群とアムロジピン群において治療後の収縮期血圧の差による効果を間接効果、差によらない効果を直接効果とする。自然な直接効果は、反事実結果変数に基づく発症確率の差によって定義される。ここでカンデサルタン群の反事実結果変数は、全対象者がカンデサルタンで治療された際、仮にアムロジピンで治療された時に観察されるであろう収縮血圧値に中間変数がコントロールされた時の潜在的な結果変数である。反事実結果変数の発症確率を推定する為には、過去に提案された推定方法に基づいて 2 種類の周辺構造モデルを提案し、自然な直接効果・間接効果の評価を行う。 【結果】治療後の収縮期血圧の差は平均的に 1.9mmHg であり、カンデサルタン群よりもアムロジピン群で統計学的有意に収縮期血圧を抑制した。心血管系イベントについて、収縮期血圧を経由しないカンデサルタン群の自然な直接効果はアムロジピン群と比較して-1.14%（95%信頼区間 = -3.12 ～ 0.84）、自然な間接効果は 1.05%（95%信頼区間 = -0.33～ 2.43）であった。その他、脳イベント（脳卒中、一過性脳虚血発作）、心イベント（急性心筋梗塞、心不全、狭心症）のどちらについても 1.9mmHg の収縮期血圧差はイベント抑制傾向を示したものの有意な間接効果は確認されなかった。直接効果についても、心血管系イベント、心イベントについてカンデサルタン群はアムロジピン群と比べて抑制方向、脳イベントについては増大方向の影響を示したが、いずれも有意な差は確認されなかった。 【結論】CASE-J 試験において、収縮期血圧を介在しない効果・介在する効果を、自然な直接効果・間接効果として評価した。本研究は、ランダム化比較試験においてこれらの評価を行った最初の研究であり、結果のより深い理解や今後の同様の治療開発に有用であると考えられる。			

（論文審査の結果の要旨） ランダム化比較試験において、治療－中間変数－結果変数といった各変数間に生物学的因果関係が想定される場合、詳細な結果の解釈を行うために、治療の結果変数に対する影響が中間変数によってどの程度介在されていたのかを評価することは重要である。このような評価に関する統計学的方法論は近年まで確立されていなかった。本研究では因果推論の枠組みで、自然な直接効果・間接効果という概念を導入し、カンデサルタンとアムロジピンを比較した CASE-J 試験において自然な直接効果・間接効果の評価を行った。 自然な直接効果は、全対象者がカンデサルタンで治療された場合と全対象者がアムロジピンで治療された場合に、アムロジピンで治療された時に観察されるであろう収縮期血圧値に中間変数がコントロールされた時の潜在的な結果変数の差である。これらの潜在的な結果変数の発症確率を推定する為には、過去に提案された推定方法に基づいて 2 種類の周辺構造モデルを用いた。 CASE-J 試験において、収縮期血圧を介在しない効果・介在する効果を、自然な直接効果・間接効果として評価した。本研究は、ランダム化比較試験においてこれらの評価を行った最初の研究であり、結果のより深い理解や今後の同様の治療開発に有用であると考えられる。 以上の研究は治療効果の作用機序に関する効果の推定方法に貢献し、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 23 年 8 月 2 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。
--