

論 文 要 旨

ランダム化比較試験におけるモデル誤特定に 頑健な Natural Direct Effect の推定

生物統計情報学コース

49-226605

金田 匠海

ランダム化比較試験において、興味のある中間変数を介した間接効果・中間変数を介さない直接効果をそれぞれ推定することで因果メカニズムを解明する因果媒介分析がしばしば行われる。潜在結果変数アプローチに基づく自然な直接効果 (Natural Direct Effect; NDE)・自然な間接効果 (Natural Indirect Effect; NIE) を用いて直接効果・間接効果をそれぞれ定義することが一般的であるが、その推定において、モデル誤特定によりバイアスと推定効率の低下という問題が生じることが知られている。本研究では、治療の割り付けが完全ランダム化法に従う場合の二重ロバスト推定量を動的割り付け法の場合に拡張し、かつモデル誤特定に起因するバイアス・推定効率の両方を改善する推定方法を提案した。シミュレーション実験では、提案法がモデル誤特定に対する二重ロバスト性を有し、かつモデル誤特定に起因するバイアス・推定効率の両方を改善することが確認された。提案法を、心血管系イベント発症の主要なリスク因子である LDL コレステロールを低下させる、スタチン治療の 1 つであるピタバスタチンの有効性・安全性を評価した REAL-CAD 試験に適用した。興味のある中間変数をベースライン時点から 6 ヶ月後の LDL コレステロール値として提案法を適用した結果、心血管系イベント発症リスクに対し、NDE が -0.0046 (95%信頼区間: $-0.0158, 0.0070$)、NIE が -0.0067 (95%信頼区間: $-0.0142, 0.0004$) と推定された。この結果は、統計学的に有意差は認められないものの、ピタバスタチンが LDL コレステロールの低下を介して心血管系イベントの発症を抑制することを示唆していた。加えて、LDL コレステロールの低下を介さない直接効果も心血管系イベントの発症を抑制する方向に作用することが示唆された。