

# 臨床試験の estimand としての動的治療レジメの推測

東京理科大・工 篠崎智大

医学研究は人を対象として行われる研究（ときには実験）であり、疾患に対する治療効果や、何らかの物質・状態への曝露効果がしばしば目標となる。医学においても他分野と同様、因果推論には反事実モデルが広く受け入れられているが、長期に亘る追跡の中で治療や曝露も変化するため、教科書的な「治療を受けた場合」と「受けなかった場合」との比較では、現実のモデルとして不十分である。そこで、「治療を受け続けた場合」と「一度も受けなかった場合」という繰り返し治療の枠組みの利用が 2000 年以降盛んになってきている。例えば、1 時点の治療  $X$  に対して、その台  $\mathcal{X}$  の要素  $x$  と  $x'$  に対応した潜在確率変数の期待値による

$$E(Y^x) - E(Y^{x'})$$

という比較に代えて、時間に沿った治療の列  $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_K)$  の要素  $\mathbf{x}, \mathbf{x}' \in \mathcal{X}^{\otimes K}$  で定義された潜在確率変数の期待値で

$$E(Y^{\mathbf{x}}) - E(Y^{\mathbf{x}'})$$

という比較を行うといった具合である。 $\mathcal{X} = \{0, 1\}$  である場合に  $\mathbf{x} = (1, 1, \dots, 1)$  と  $\mathbf{x}' = (0, 0, \dots, 0)$  とした比較が「治療を受け続けた場合」と「一度も受けなかった場合」の比較に対応する。

しかし、現実には治療後の副作用による治療禁忌が生じたり、治療後の経過に応じて二次・三次治療が導入されたりし、上記の「治療継続」と「無治療継続」下の効果も現実の医学研究に用いるモデルとして限界がある。James Robins の因果モデル (Robins, 1986, 1987, 1989; Robins and Richardson, 2010) では、予め値の定まっていない「ルールとして定められた治療方針」(治療レジメ) の効果、特に治療開始後の何らかのイベント・生体指標に応じて適応的に治療を変更する「動的な治療レジメ」の効果の定義・推測を可能とする。治療レジメは一般に、治療  $x_k$  と共変量  $c_k$  の履歴 (上線で表す) の関数を各時点の治療に対応させた

$$\mathbf{g} = (g_1(\bar{x}_0, \bar{c}_1), \dots, g_k(\bar{x}_{k-1}, \bar{c}_k), \dots, g_K(\bar{x}_{K-1}, \bar{c}_K)) \in \mathcal{X}^{\otimes K}$$

という列で与えられるが、「治療継続」や「無治療継続」のように  $g_k(\bar{x}_{k-1}, \bar{c}_k) = g_k$  として決定論的かつ  $\bar{x}_{k-1}$  と  $\bar{c}_k$  の関数でない定数で与えられる場合に「静的な治療レジメ」と呼ばれる。任意の 2 つのレジメ  $\mathbf{g}, \mathbf{g}' \in \mathcal{X}^{\otimes K}$  に対して、治療列をレジメで与えた下での潜在確率変数の比較

$$E(Y^{\mathbf{g}}) - E(Y^{\mathbf{g}'})$$

が定義できるが、Robins の因果モデルで識別可能な  $\mathbf{g}$  の満たす条件はその各要素が  $X$  の台  $\mathcal{X}$  に含まれることだけではない。本講演では、治療レジメの効果の実在性と識別可能性をいくつかの因果モデルの下で議論し、また自らを「介入主義者」だと標榜する Robins のモデルの中で、「臨床試験」が因果推論の方法としても推測目標としても実質的な役割を果たすことを指摘したい。

## 文献

- Robins, J. (1986). A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period: application to control of the healthy worker survivor effect. *Mathematical Modelling*, 7, 1393–1512.
- Robins, J. (1987). A graphical approach to the identification and estimation of causal parameters in mortality studies with sustained exposure periods. *Journal of Chronic Diseases*, 40, 139S–161S.
- Robins, J. M. (1989). The analysis of randomized and non-randomized AIDS treatment trials using a new approach to causal inference in longitudinal studies. In: Sechrest, L., Freeman, H., and Mulley A, editors. *Health Service Research Methodology: A Focus on AIDS*. Washington DC: U.S. Public Health Service, National Center for Health Services Research, pp. 113–159.
- Robins, J. M. and Richardson, T. S. (2010). Alternative graphical causal models and the identification of direct effects. In: Shrouf, P., Keyes, K. M., and Ornstein, K., editors. *Causality and Psychopathology: Finding the Determinants of Disorders and Their Cures*. Oxford University Press: New York, pp. 103–158.