

統計的因果推論入門： 高度なデータサイエンスの手法が明らかにする 「因果」についての新たな知見

野間 久史

統計数理研究所

2023年3月10日

ROIS産学連携・知的財産セミナー

e-mail: noma@ism.ac.jp

URL: <https://www.ism.ac.jp/~noma/>

1

「まわりの外的な物体を見回して、因果律の作用を考えると、どれ一つとして必然的な結びつきや力を発見することはできない。

（中略）われわれは、一つの出来事が実際に、確かに他のことに続いて起こることを見いだせるだけだ」

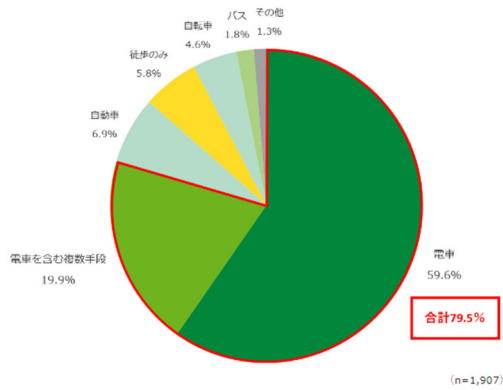


David Hume (1711-1776)

https://en.wikipedia.org/wiki/David_Hume

2

【図表1】首都圏オフィスワーカーの通勤手段 (*1)



みなさんは、毎日、どのような手段で、オフィスまで通勤されていますか？

*1 自宅から自身が定用するオフィスへの通勤手段について、「電車」「バス」「自転車」「自動車」「徒歩のみ」の5つの選択肢から1つを選択した場合はそれぞれ該当項目に、電車を含む複数を選択した場合は「電車を含む複数手段」に、上記該当しないものを「その他」に分類した。

<https://soken.xymax.co.jp/hatarakikataoffice/data/column061.html>

3

問題です

- ▶ 最近の医学研究によって、前述の通勤手段のうち、特定の方法をとっている人たちが、糖尿病の発症率が20%以上下がるというエビデンスが出ました。どの通勤手段だと思いますか？
- ▶ 1. 徒歩
- ▶ 2. 自転車
- ▶ 3. 電車
- ▶ 4. 自家用車
- ▶ 5. 電車を含む複数の手段

4

自転車通勤で糖尿病を防げる—J-ECOHサブスタディ

提供元: HealthDay News



ツイート



いいね! 6

公開日: 2022/12/14

自転車通勤をしている人は糖尿病発症リスクが2割以上低いことが報告された。職域多施設研究 (J-ECOHスタディ) の運動疫学サブスタディのデータを、帝京大学大学院公衆衛生学研究所の桑原恵介氏らが前向きに解析した結果であり、「Diabetes Care」にレターとして10月17日掲載された。



近年、環境保護や健康増進の観点から、自転車を利用した通勤への関心が高まっており、海外からは自転車通勤が糖尿病リスクを抑制する可能性を示す研究結果も報告されている。ただしアジア人での研究は行われていないことから、桑原氏らはJ-ECOHスタディのデータを用いてこの点を検討した。

J-ECOHスタディは、国立国際医療研究センターが主体となり、国内十数社の企業と共同で行っている疫学研究で、今回の研究は身体活動の詳細なデータがある1社での運動疫学サブスタディとして実施。2006年度に企業内健診を受診し、以後2017年度まで健診を受けていて、糖尿病発症の有無を把握し得た労働者3万1,678人 (平均年齢44.0±9.8歳、男性84.9%) を解析対象とした。ベースライン時点で、糖尿病、心血管疾患、脳卒中、がんの既往のある人や、解析に必要なデータが欠落している人は除外されている。

自転車通勤をしていた群での糖尿病発症率は2万6,602人中219人、その他の群では23万939人中2,812人だった。年齢と性別のみの調整では、自転車通勤群の糖尿病発症ハザード比 (HR) が0.77 (95%信頼区間0.68~0.88) であり、その他の群に比べてリスクが有意に低く、全ての交絡因子を調整したモデルでもHR0.78 (同0.63~0.96) と、22%有意に低リスクであることが示された。

自転車通勤をしていた人たちは、徒歩通勤の人など、他の通勤手段を用いていた人たちよりも、20%以上、糖尿病の発症リスクが低かった!

<https://www.carenet.com/news/general/hdni/55474>

5

ちょっと待てよ??

- ▶ 3万人以上の対象者の10年以上のデータで分析した?
- ▶ 徒歩通勤の人、公共交通機関を使う人と、自転車通勤の人は、そもそもの健康状態や運動習慣が違うのでは?
- ▶ 10年間も経つと、健康状態が変わる人がいるし、体形も変わっていく人もいるはず
- ▶ そもそも通勤手段も、10年間も経てば、変わる人が多いのでは? しかも、健康状態が理由になる人もいるはず...
- ▶ 自転車通勤をすることは、本当に糖尿病を発症させない「原因」となっていたと結論できるのだろうか?

6

統計的因果推論

- ▶ 「因果関係」の分析を行うための統計学の方法論として発展した、古典的統計学とは異なる枠組みに基づく推論手法
- ▶ 近年、因果推論を用いた政策効果の分析に関する研究がノーベル経済学賞を受賞したなどの経緯から、広く注目を集めている

7

因果推論と最新の科学研究

Volume 45, Issue 12
December 2022



E-LETTERS – OBSERVATIONS | OCTOBER 17, 2022

Commuter Cycling and Risk of Type 2 Diabetes: A Cohort Study in Japan

Kelsuke Kuwahara, Susumu S. Sawada, Hisashi Noma, Toru Honda, Shuichiro Yamamoto, Tohru Nakagawa, Takeshi Hayashi, Tetsuya Mizoue

Check for updates

Corresponding author: Kelsuke Kuwahara, kkuwahara@med.teikyo-u.ac.jp

Diabetes Care 2022;45(12):e179–e180

<https://doi.org/10.2337/oc22-1267> Article history

PubMed: 36251985

Participants reported primary mode of commuting at the annual health checkup using four response options (cycling, walking, train or bus, and car or motorbike); we classified them into two groups, cycling commuting or not, in each year. Diabetes diagnosis was defined as hemoglobin A_{1c} $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol), fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L), nonfasting plasma glucose ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L), or treatment for diabetes using annual health checkup data. We calculated hazard ratios of diabetes according to updated cycling commuting data using marginal structural Cox regression. We performed multiple imputation using chained equations to account for missing data on explanatory variables with 200 data sets for main and sensitivity analyses using R version 4.2.0.

<https://diabetesjournals.org/care/article/45/12/e179/147724/Commuter-Cycling-and-Risk-of-Type-2-Diabetes-A>

8

タモキシフェンと乳がんの再発

1980-90年代（日本）：乳がんの外科手術後のタモキシフェンの使用と再発の関係について調べた臨床研究（後ろ向きコホート研究；Sato and Matsuyama, 2003）

タモキシフェン	再発あり	再発なし	合計
使用	464	2085	2549
非使用	424	1928	2352

タモキシフェン使用群の再発割合：464/2549 = 18.2%

タモキシフェン非使用群の再発割合：424/2352 = 18.0%

リスク差（Risk Difference）：

18.2% - 18.0% = 0.2% (95%CI: -2.0%, 2.3%), P = 0.873

9

リンパ節転移の有無で層別すると...

タモキシフェン	リンパ節転移あり			リンパ節転移なし		
	再発あり	再発なし	合計	再発あり	再発なし	合計
使用	368	847	1215	96	1238	1334
未使用	253	507	760	171	1421	1592

リスク差：-3.0%

(95%CI: -7.2%, 1.2%), P=0.162

リスク差：-3.5%

(95%CI: -5.6%, -1.5%), P < 0.001

Matsuyama et al. (2000), Sato and Matsuyama (2003) 10

まさに、「矛盾」！！？

- ▶ 全体の結果
 - ▶ タモキシフェンの使用は、乳がんの再発とほとんど関係がない
- ▶ リンパ節転移で層別した結果
 - ▶ タモキシフェンの使用は、乳がんの再発を予防する効果がある
- ▶ 解析に使ったデータは、まったく同じものであり、何の作為的な操作も行っていないが、層別することで、結果の解釈がまったく覆ってしまう??

11

どの解釈が正しいでしょうか？

- ▶ ① タモキシフェンに、乳がんの再発の予防効果はない
- ▶ ② タモキシフェンに、乳がんの再発の予防効果がある
- ▶ ③ タモキシフェンの予防効果はあるともないとも言えない
- ▶ ④ 結論は保留し、「全体では有意差が出なかった」「層別すると有意差が出た」と、結果を客観的に報告するだけでよい（読者に任せる）

12

リンパ節転移の有無で層別すると...

タモキシフェン	リンパ節転移あり			リンパ節転移なし		
	再発あり	再発なし	合計	再発あり	再発なし	合計
使用	368	847	1215	96	1238	1334
未使用	253	507	760	171	1421	1592

リンパ節転移（再発の強いリスク要因）のある患者ほど、「予防効果がある」と考えられたタモキシフェンを割り付けられやすい強い傾向があった

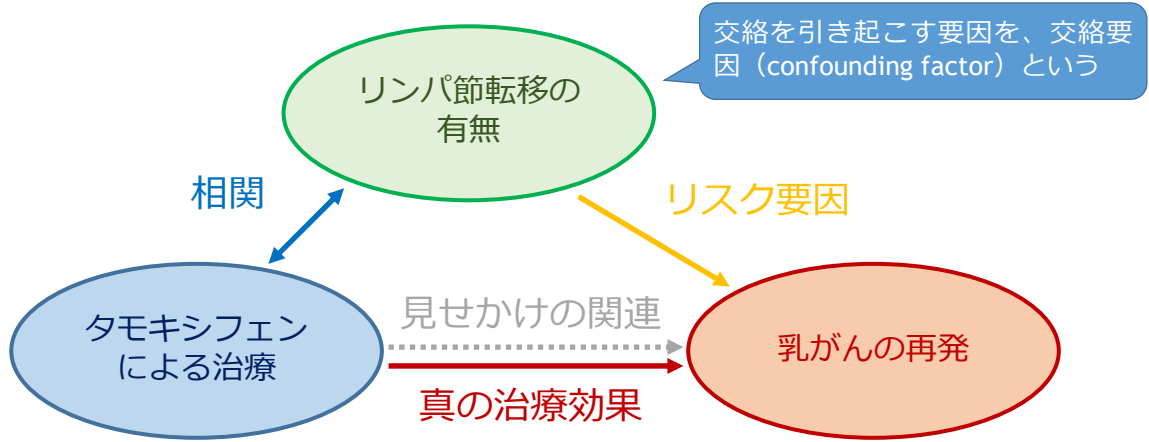
Matsuyama et al. (2000), Sato and Matsuyama (2003) 13

交絡 Confounding

- ▶ 重症（高リスク）である患者ほど、有望であると思われる治療を割り付けられやすい傾向がある
- ▶ 「治療ありグループ」の患者に高リスクの患者が多く、「治療なしグループ」の患者に低リスクの患者が多いならば??
- ▶ 単純な比較（全体の結果）は、純粹な「治療のありなし」の比較ではなく、「背後にある別なリスク要因（交絡要因）による高リスク群と低リスク群の比較」になってしまう
 - ▶ 真の治療効果 ≠ 見せかけの関連
 - ▶ 「交絡（Confounding）」というバイアスとして知られる

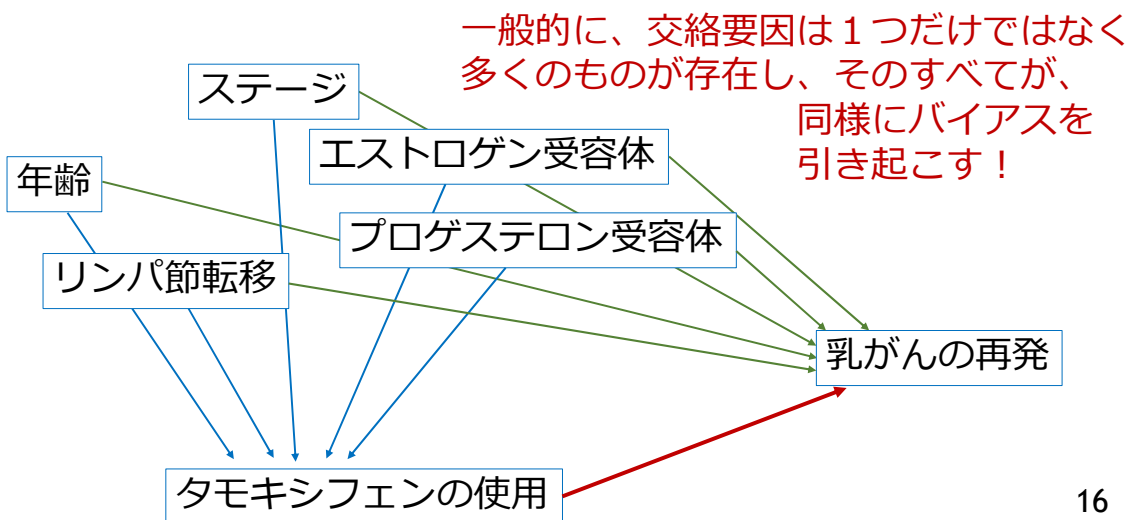
14

交絡と交絡要因



15

観察研究での割り付けメカニズム



16

交絡によるバイアスを除くには？

- ▶ 交絡が起こる原因は、比較群間で、バイアスを引き起こす交絡要因の分布が偏ることであった
- ▶ なんらかの方法によって、交絡を引き起こし得るリスク要因の分布を、比較群間ですべて強制的に揃えることができれば、交絡によるバイアスは起こらない
- ▶ はたして、そのようなことはできるのか？
- ▶ その答えが、「ランダム化比較試験」という研究デザインである！！

17

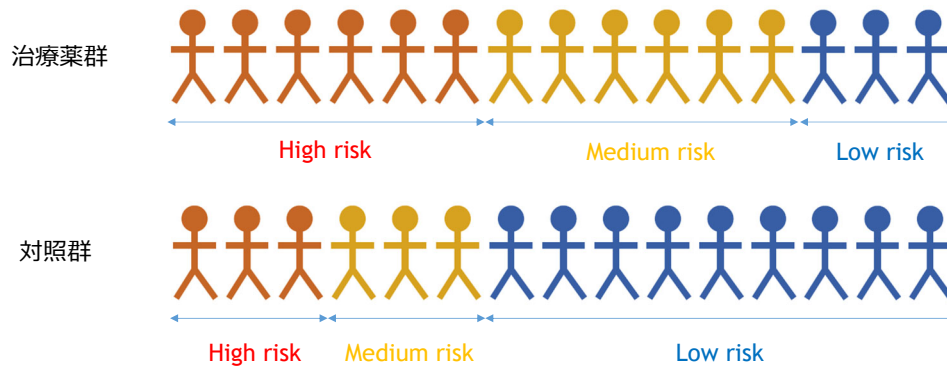
ランダム化比較試験

- ▶ 医薬品開発などの臨床試験で用いられる、現在の国際スタンダード
- ▶ 患者集団に、試験治療をランダムに割り付けることにより、比較群間で、すべての交絡要因（未知のもの、未測定のものも含め）の分布のバランスがとれる
- ▶ 交絡によるバイアスを除き、真の治療効果を正しく推定することができる

18

観察研究における「交絡」

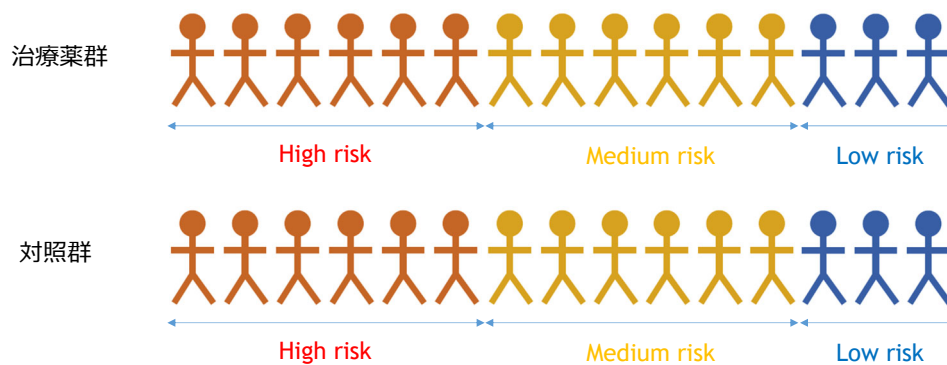
- ▶ 比較群間での背景要因の偏りによって、バイアスが生じる！



比較の妥当性が成り立たず、交絡によるバイアスが生じる！

19

ランダム化比較試験



比較群間のすべての背景要因のバランスがとれるため、
交絡のない治療効果の推定が可能になる！

20

Psychotherapies
Original research

Components of smartphone cognitive-behavioural therapy for subthreshold depression among 1093 university students: a factorial trial

Masatsugu Sakata¹, Rie Toyomoto¹, Kazufumi Yoshida¹, Yan Luo¹, Yukako Nakagami², Teruhisa Uwatoko³, Tomonari Shimamoto², Aran Tajika¹, Hidemichi Suga⁴, Hiroshi Ito⁵, Michihiro Sumi⁵, Takashi Muto⁶, Masataka Ito⁷, Hiroshi Ichikawa⁸, Masaya Ikegawa⁸, Nao Shiraiishi⁹, Takafumi Watanabe⁹, Ethan Sahker¹⁻¹⁰, Yusuke Ogawa¹¹, Steven D Hollon¹², Linda M Collins¹³, Edward R Watkins¹⁴, James Wason¹⁵, Hisashi Noma¹⁶, Masaru Horikoshi¹⁷, Taku Iwami²

Tochi A Furukawa¹
Correspondence to Professor Tochi A Furukawa, Kyoto University Graduate School of Medicine Faculty of Medicine, Kyoto, Other, Japan; furukawa@uhp.kyoto-u.ac.jp

Abstract
Background Internet-based cognitive-behavioural therapy (iCBT) is effective for subthreshold depression. However, which skills provided in iCBT packages are more effective than others is unclear. Such knowledge can inform construction of more effective and efficient iCBT programmes.
Objective To examine the efficacy of five components of iCBT for subthreshold depression.
Methods We conducted a factorial trial using a smartphone app, randomly allocating presence or absence of five iCBT skills including self-monitoring, behavioural activation (BA), cognitive restructuring (CR), assertiveness training (AT) and problem-solving. Participants were university students with subthreshold depression. The primary outcome was the change on the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) from baseline to week 8. Secondary outcomes included changes in CBT skills.
Findings We randomised a total of 1093 participants. In all groups, participants had a significant PHQ-9 reduction from baseline to week 8. Depression reduction was not significantly different between presence or absence of any component, with corresponding standardised mean differences (negative values indicate specific efficacy in favour of the component) ranging between -0.04 (95% CI -0.16 to 0.08) for BA and 0.06 (95% CI -0.06 to 0.18) for AT. Specific CBT skill improvements were noted for CR and AT but not for the others.

<https://mentalhealth.bmj.com/content/25/e1/e18>

21

Healthy Campus Trial

大学生のメンタルヘルス増進のためのスマートフォン認知行動療法最適化研究：完全要因ランダム化試験

大学生は、社会参加の準備期間として自立を求められると同時に、学業成績や研究成果のプレッシャー、サークル活動やアルバイトでの対人関係への対応など、精神的な体力とストレス耐性スキルなどが求められる局面が多くなります。一方で、大学生活の時期である青年期は、成人と比較すると精神的体力のベースラインが低く、また、様々な要因で精神状態が変動しやすいため、精神的体力を増進し、ストレスへの耐性（レジリエンス）を高めることによって、メンタルヘルスを支える方法が必要と考えられます。

レジリエンスは精神的な耐久力や回復力とも言われ、レジリエンスの向上は精神的な体力の増進、仕業や勉強のパフォーマンス向上につながります。「レジリエ」は、科学的な根拠が実証されたiCBT（インターネット認知行動療法）メソッドに基づくスマホアプリです。「レジリエ」は、京都大学が実施する「iCBT（インターネット認知行動療法）メソッド」に参加することで利用できます。このトライアルでは、大学生の皆さんを対象として、スマホによるレジリエンス向上を詳しく検証し、より効果的な健康増進プログラムを開発することを目的としています。

概要	概要	目的	対象者	研究組織	参考文献
----	----	----	-----	------	------

研究の概要

目的

大学生のレジリエンスの向上を目的とするスマートフォン認知行動療法の5つの構成要素（セルフモニタリング、認知再構成、行動活性化、アサーション、問題解決）について、大学生1088名を対象に完全要因ランダム化試験を行い、各構成要素ごとの効果を推定する。この結果に基づき、もっとも効果的かつ効率的な大学生向けのスマートフォン認知行動療法パッケージの開発を目指す。

<http://ebmh.med.kyoto-u.ac.jp/hct/index.html>

認知行動療法の複数のコンポーネントの効果を同時に評価する要因実験デザインというランダム化比較試験のデザインを用いました。

22

Table 1 Baseline characteristics of total participants for acute phase analysis (N=1093) and by each component

	Components																					
	Total		SM		BA		CR		AT		PS											
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%										
Demographic																						
Age (M, SD)	21.6	3.03	21.7	3.05	21.6	3.01	21.7	2.98	21.5	3.08	21.7	3.11	21.6	2.94	21.6	3.23	21.6	2.82	21.6	3.27	21.6	2.78
Sex (female)	641	58%	319	59%	322	59%	326	59%	315	58%	315	59%	326	59%	323	59%	318	58%	330	60%	311	57%
Undergraduate	829	76%	406	75%	423	77%	415	75%	414	77%	422	78%	407	76%	414	76%	415	76%	415	76%	414	77%
Married	21	2%	10	2%	11	2%	8	1%	13	2%	9	2%	12	2%	9	2%	12	2%	9	2%	12	2%
Living alone	686	62%	353	65%	333	61%	356	64%	330	61%	346	64%	340	62%	344	63%	342	63%	341	62%	341	62%
Part-time employment	845	77%	413	76%	432	79%	437	79%	408	75%	421	77%	424	77%	426	78%	419	77%	426	78%	419	77%
Smoking regularly	68	6%	37	7%	31	6%	35	6%	33	6%	35	6%	33	6%	30	5%	38	7%	38	7%	30	6%
Drinking alcohol regularly	466	42%	229	42%	237	43%	237	43%	229	42%	233	42%	233	42%	229	44%	227	42%	224	41%	242	45%
Exercise regularly	666	61%	332	61%	334	61%	335	61%	331	61%	334	61%	332	60%	325	59%	341	62%	340	62%	326	60%
History of psychiatric/psychological treatment	130	12%	73	13%	57	10%	62	11%	68	13%	57	10%	73	13%	62	11%	68	12%	60	11%	70	13%
History of major depressive episode in past year (CID)	108	10%	60	11%	48	9%	55	10%	53	10%	58	11%	50	9%	48	9%	59	11%	56	10%	52	10%
Cognitive and behavioral skills																						
SM skills	7.60	3.11	7.49	3.17	7.71	3.04	7.59	3.09	7.61	3.13	7.57	3.18	7.63	3.03	7.54	3.14	7.66	3.08	7.60	3.10	7.61	3.12
BA skills	8.42	3.43	8.42	3.46	8.42	3.40	8.56	3.42	8.28	3.43	8.59	3.55	8.25	3.30	8.57	3.42	8.27	3.43	8.31	3.67	8.52	3.16
CR skills	9.78	4.21	9.86	4.40	9.70	4.01	9.72	4.36	9.84	4.05	9.93	4.12	9.63	4.29	9.89	4.26	9.66	4.16	9.97	4.13	9.59	4.28
AT skills	9.31	3.49	9.13	3.54	9.48	3.45	9.27	3.40	9.35	3.59	9.33	3.63	9.28	3.36	9.36	3.54	9.25	3.45	9.05	3.48	9.56	3.49
PS skills	10.4	3.13	10.2	3.11	10.7	3.14	10.4	3.08	10.6	3.18	10.4	3.14	10.5	3.13	10.6	3.16	10.3	3.10	10.4	3.25	10.5	3.01
Clinical characteristics																						
PHQ-9	8.10	2.76	8.21	2.88	7.99	2.64	8.15	2.82	8.04	2.70	8.06	2.69	8.14	2.84	8.17	2.77	8.03	2.76	8.04	2.70	8.15	2.83
GAD-7	6.40	3.33	6.28	3.15	6.52	3.51	6.64	3.32	6.16	3.33	6.45	3.26	6.34	3.40	6.51	3.37	6.29	3.29	6.42	3.21	6.37	3.45
Function	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
WHQ-HPQ Presenteeism	4.41	2.14	4.37	2.09	4.45	2.18	4.37	2.10	4.45	2.17	4.41	2.15	4.42	2.12	4.44	2.14	4.38	2.13	4.49	2.13	4.33	2.14

Sakata et al. (2022)

ランダム割り付けによる、背景要因の分布。すべての共変量が、比較群間で、きれいにバランスがとれて分布していることがわかります。これによって、交絡によるバイアスを防止することができます。

23

Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19

Joshua Geleis, M.D., Yifei Sun, Ph.D., Jonathan Platt, Ph.D., Jason Zucker, M.D., Matthew Baldwin, M.D., George Hripcsak, M.D., Angela Labella, M.D., Daniel K. Manson, M.D., Christine Kubin, Pharm.D., R. Graham Barr, M.D., Dr.R.H., Magdalena E. Sobieszczyk, M.D., M.P.H., and Neil W. Schluger, M.D.

Article Figures/Media Metrics

14 References 1041 Citing Articles

Abstract

BACKGROUND
Hydroxychloroquine has been widely administered to patients with Covid-19 without robust evidence supporting its use.

METHODS
We examined the association between hydroxychloroquine use and intubation or death at a large medical center in New York City. Data were obtained regarding consecutive patients hospitalized with Covid-19, excluding those who were intubated, died, or discharged within 24 hours after presentation to the emergency department (study baseline). The primary end point was a composite of intubation or death in a time-to-event analysis. We compared outcomes in patients who received hydroxychloroquine with those in patients who did not, using a multivariable Cox model with inverse probability weighting according to the propensity score.

June 18, 2020
N Engl J Med 2020; 382:2411-2418
DOI: 10.1056/NEJMoA2012410
Chinese Translation 中文翻译

Related Articles

EDITORIAL JUN 18, 2020
The Urgency of Care during the Covid-19 Pandemic—Learning as We Go
E.J. Rubin and Others

NEJM Career Center

PHYSICIAN JOBS MARCH 5, 2023
Hematology / Oncology
Huntsville, Alabama
Hematologist/Oncologist - The Cancer Center of Huntsville

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2012410>

しかしながら、現実世界のほとんどの科学研究では、治療のランダム割り付けなどではない！非ランダム化研究・観察研究では、どうすれば？

24

トランプ氏、抗マラリア薬の使用を再び擁護 新型コロナウイルス治療に有効と

2020年7月28日



アメリカのドナルド・トランプ大統領(74)は28日、抗マラリア薬「ヒドロキシクロロキン」について、新型コロナウイルスを撃退するのに有効だと再び主張した。有効性が確認できないとする米政権の公衆衛生当局者らの見解と、大統領の主張が矛盾する事態が続いている。

トランプ大統領はこの日、ヒドロキシクロロキンがCOVID-19治療薬として認められなかったのは、自分が勧めたからだに主張した。

「私が何かを薦めると、『使わないと言いたがる』と、ホワイトハウスで記者団に述べた。

前日の27日には、トランプ氏の長男「ドナルド・トランプ・ジュニア」氏がヒドロキシクロロキンを称賛する内容をツイートし、ツイッターがアカウントを一時制限した。

<https://www.bbc.com/japanese/53576156>

COVID-19のパンデミック初期に、有望な治療法などが存在しない中、トランプ米国前大統領が「ゲームチェンジャー」と呼び、使用を推奨した抗マラリア薬「ヒドロキシクロロキン」。トランプ氏自身も、予防薬として服用していると報道されました。

2020年の6月に、New York Cityの大規模医療センターのCOVID-19感染による入院患者 1,446人に対して、ヒドロキシクロロキンの有効性を評価した観察研究の結果が、New England Journal of Medicine誌に公表されました。

25

ヒドロキシクロロキンと患者の予後

	死亡/挿管		合計
	あり	なし	
ヒドロキシクロロキン			
使用	262	549	811
非使用	84	481	565

ヒドロキシクロロキン使用群のイベント発生割合 : $262/811 = 32.3\%$

ヒドロキシクロロキン非使用群のイベント発生割合 : $84/565 = 14.9\%$

リスク比 (Risk Ratio) :

$32.3\%/14.9\% = 2.17$ (95%CI: 1.74, 2.71), $P < 0.001$

26

どの解釈が正しいでしょうか？

- ▶ ① ヒドロキシクロロキンに、死亡・重症化リスクの低減効果はない
- ▶ ② ヒドロキシクロロキンに、死亡・重症化リスクの低減効果がある
- ▶ ③ ヒドロキシクロロキンの死亡・重症化リスクの低減効果はあるともないとも言えない
- ▶ ④ 結論は保留し、「全体では有意差が出なかった」「層別すると有意差が出た」と、結果を客観的に報告するだけでよい（読者に任せる）

27

Table 1. Characteristics of Patients Receiving or Not Receiving Hydroxychloroquine, before and after Propensity-Score Matching.*

Characteristic	Unmatched Patients		Propensity-Score-Matched Patients†	
	Hydroxychloroquine (N=811)	No Hydroxychloroquine (N=565)	Hydroxychloroquine (N=811)	No Hydroxychloroquine (N=274)
Age — no. (%)				
<40 yr	80 (9.9)	105 (18.6)	80 (9.9)	28 (10.2)
40–59 yr	217 (26.8)	142 (25.1)	217 (26.8)	69 (25.2)
60–79 yr	367 (45.3)	220 (38.9)	367 (45.3)	118 (43.1)
≥80 yr	147 (18.1)	98 (17.3)	147 (18.1)	59 (21.5)
Female sex — no. (%)	337 (41.6)	258 (45.7)	337 (41.6)	113 (41.2)
Race and ethnic group — no. (%)‡				
Non-Hispanic white	74 (9.1)	57 (10.1)	97 (12.0)	36 (13.1)
Non-Hispanic black	89 (11.0)	92 (16.3)	120 (14.8)	40 (14.6)
Hispanic	412 (50.8)	286 (50.6)	530 (65.4)	172 (62.8)
Other	48 (5.9)	36 (6.4)	64 (7.9)	26 (9.5)
Missing data	188 (23.2)	94 (16.6)	0	0
Body-mass index — no. (%)§				
<18.5	13 (1.6)	13 (2.3)	18 (2.2)	7 (2.6)
18.5–24.9	147 (18.1)	98 (17.3)	184 (22.7)	53 (19.3)
25.0–29.9	224 (27.6)	157 (27.8)	279 (34.4)	96 (35.0)
30.0–39.9	218 (26.9)	133 (23.5)	268 (33.0)	99 (36.1)
≥40.0	52 (6.4)	20 (3.5)	62 (7.6)	19 (6.9)
Missing data	157 (19.4)	144 (25.5)	0	0
Insurance — no. (%)				
Medicaid	165 (20.3)	146 (25.8)	166 (20.5)	54 (19.7)
Medicare	396 (48.8)	261 (46.2)	399 (49.2)	141 (51.5)
No insurance	79 (9.7)	49 (8.7)	79 (9.7)	29 (10.6)
Commercial insurance	166 (20.5)	106 (18.8)	167 (20.6)	50 (18.2)
Missing data	5 (0.6)	3 (0.5)	0	0
Current smoking — no. (%)	89 (11.0)	68 (12.0)	89 (11.0)	32 (11.7)

40歳未満の若年者には、ヒドロキシクロロキンは、あまり処方されていない！
高年齢層の患者への処方が多かったことがわかります。

Geleris et al. (2020)

28

Past diagnoses — no. (%)				
Chronic lung disease†	146 (18.0)	105 (18.6)	146 (18.0)	49 (17.9)
Diabetes	301 (37.1)	190 (33.6)	301 (37.1)	94 (34.3)
Hypertension	398 (49.1)	38 (6.7)	398 (49.1)	146 (53.3)
Cancer	109 (13.4)	67 (11.9)	109 (13.4)	35 (12.8)
Chronic kidney disease	133 (16.4)	105 (18.6)	133 (16.4)	61 (22.3)
Transplantation, HIV infection, or immune-suppressive medications	40 (4.9)	18 (3.2)	40 (4.9)	11 (4.0)
Medications at baseline — no. (%)				
Statin	308 (38)	197 (34.9)	308 (38)	107 (39.1)
ACE inhibitor or ARB	236 (29.1)	142 (25.1)	236 (29.1)	85 (31.0)
Systemic glucocorticoid	216 (26.6)	57 (10.1)	216 (26.6)	42 (15.3)
Direct oral anticoagulant or warfarin	76 (9.4)	47 (8.3)	76 (9.4)	24 (8.8)
Azithromycin	486 (59.9)	127 (22.5)	486 (59.9)	102 (37.2)
Other antibiotic agent	604 (74.5)	305 (54.0)	604 (74.5)	183 (66.8)
Tocilizumab	58 (7.2)	12 (2.1)	58 (7.2)	9 (3.3)
Remdesivir	22 (2.7)	5 (0.9)	22 (2.7)	5 (1.8)
Initial vital signs — median (IQR)				
Systolic blood pressure — mm Hg	125 (111–139)	127 (111–144)	125 (111–139)	126 (110–138)

ヒドロキシクロロキンが処方された患者のほうが、糖尿病・高血圧などの生活習慣病の有病者が多く、治療薬の処方率も高かった！

Geleris et al. (2020)

29

ヒドロキシクロロキンの処方傾向

- ▶ 実臨床における観察研究であるため、ヒドロキシクロロキンの処方をランダムに行うということはまずあり得ない
- ▶ 有望な治療法がない中で、有効性のエビデンスが十分でない薬剤を投与する選択がされる患者は、やはり、高年齢で並存疾患のある高リスクの患者が明らかに多かった
- ▶ これらのさまざまな背景要因の違いが、交絡によるバイアスを引き起こし、バイアスが生じている可能性が！！
- ▶ 仮に、ヒドロキシクロロキンが有望な薬剤であったなら、この当時、その選択肢を安直に切り捨てるのは、大きな誤りに

30

ORIGINAL ARTICLE

Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19

Joshua Geleis, M.D., Yifei Sun, Ph.D., Jonathan Platt, Ph.D., Jason Zucker, M.D., Matthew Baldwin, M.D., George Hripcsak, M.D., Angela Labella, M.D., Daniel K. Manson, M.D., Christine Kubin, Pharm.D., R. Graham Barr, M.D., Dr.P.H., Magdalena E. Sobieszczak, M.D., M.P.H., and Neil W. Schluger, M.D.

The screenshot shows the NEJM article page. On the left is a navigation menu with icons for home, search, PDF, back, copyright, and more. The main content area has tabs for 'Article', 'Figures/Media', and 'Metrics'. Below the tabs, it shows '14 References' and '1041 Citing Articles'. The 'Abstract' section is expanded, showing 'BACKGROUND' and 'METHODS'. The 'BACKGROUND' text states: 'Hydroxychloroquine has been widely administered to patients with Covid-19 without robust evidence supporting its use.' The 'METHODS' text states: 'We examined the association between hydroxychloroquine use and intubation or death at a large medical center in New York City. Data were obtained regarding consecutive patients hospitalized with Covid-19, excluding those who were intubated, died, or discharged within 24 hours after presentation to the emergency department (study baseline). The primary end point was a composite of intubation or death in a time-to-event analysis. We compared outcomes in patients who received hydroxychloroquine with those in patients who did not, using a multivariable Cox model with inverse probability weighting according to the propensity score.' On the right, there is a 'Metrics' section with the date 'June 18, 2020', N Engl J Med 2020; 382:2411-2418, DOI: 10.1056/NEJMoa2012410, and a 'Chinese Translation 中文翻译' link. Below that is a 'Related Articles' section with an 'EDITORIAL' link and the title 'The Urgency of Care during the Covid-19 Pandemic — Learning as We Go' by E.J. Rubin and Others. At the bottom right, there is a 'NEJM CareerCenter' banner for 'PHYSICIAN JOBS' dated 'MARCH 5, 2023' for 'Hematology / Oncology' at 'Huntsville, Alabama' at 'The Cancer Center of Huntsville'.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2012410>

複雑に絡み合う交絡に関わる要因の影響を調整するために、この研究では、傾向スコア (propensity score) という統計的因果推論の方法が使われています。

31

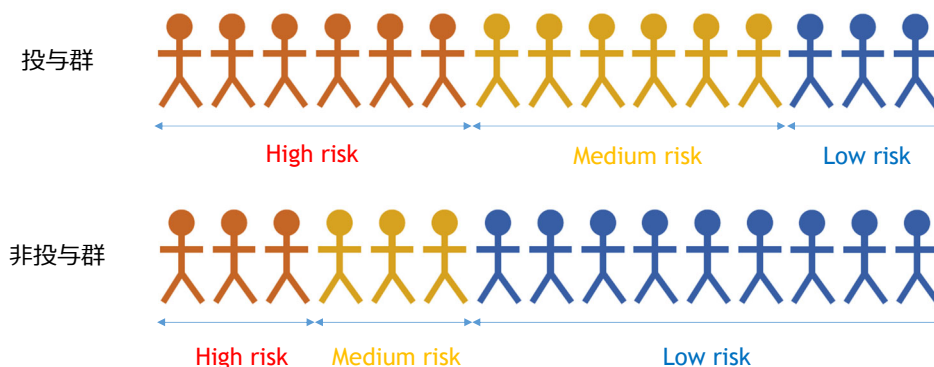
傾向スコア (propensity score) とは？

- ▶ 観察研究における治療の割り付けでは、ほとんど確実に、比較群間での重要なリスク要因の偏りは起こる
- ▶ 集団全体として、リスク要因の偏りが起こっていたとしても
- ▶ ハザード比などの治療効果の指標の評価を行う際に、患者ごとの「寄与率の重み」を調整することによって、調整後の集団における背景要因の分布が、あたかもランダム化比較試験のように、バランスがとれるとしたら？
- ▶ 交絡によるバイアス（リスク要因の偏りによるバイアス）は取り除くことができるのでは？
- ▶ 傾向スコアとは、それを実現するための因果推論の方法！

32

傾向スコア重み付け解析の考え方

- ▶ ヒドロキシクロロキン群にハイリスクの患者が偏っていたら...



比較の妥当性が成り立たず、交絡によるバイアスが生じる！

33

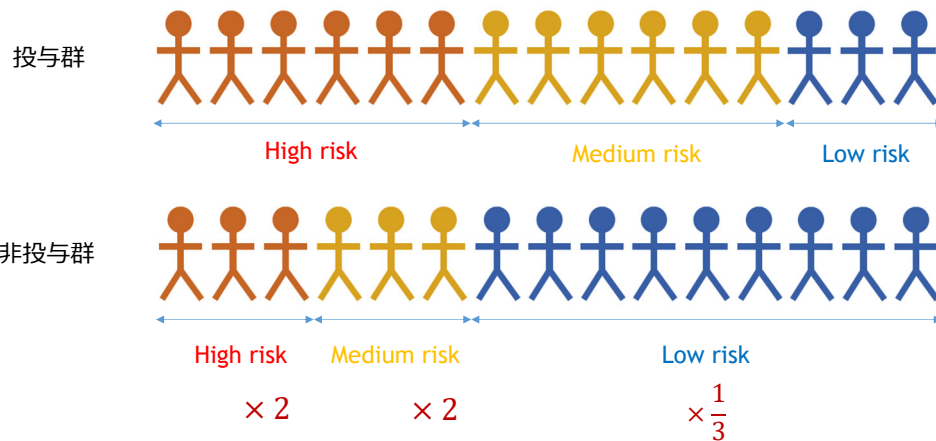
傾向スコア重み付け解析の考え方

- ▶ 比較群間のベースラインリスクがアンバランスな状態で、ハザード比を計算すると、バイアスが生じる
- ▶ しかし、ハザード比の推定値への個々人の寄与率を変えることはできる
- ▶ 「個々人の寄与率」を重み付けて、「高リスク患者」「中リスク患者」「低リスク患者」の寄与率を群間で揃えることにより、交絡によるバイアスを調整し、バイアスのないハザード比の推定値を得ることができる

選挙における「票」の重みと考えるとよい。通常は、全員が等しく「1票ずつ」の重みを持つが、傾向スコアの値に応じて、「1票の重み」を変えて分析を行う。

34

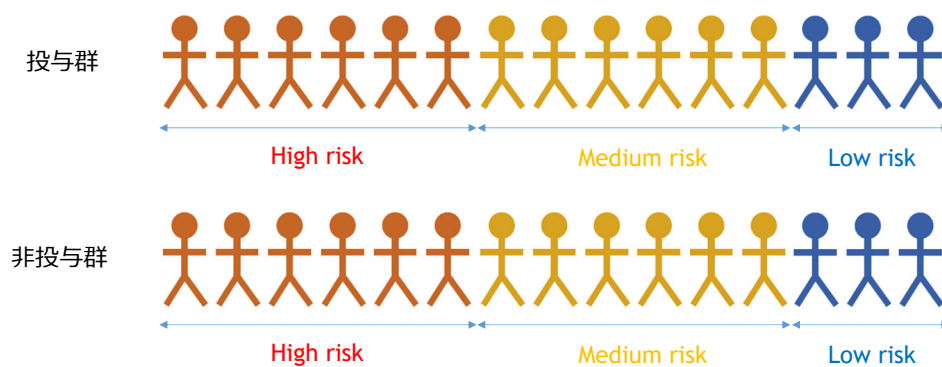
重み付けによる「寄与率」の調整



適当な重みを付与してやると...

35

重み付けによる「寄与率」の調整



両群のベースラインリスクのバランスがとれるため、
交絡のないハザード比の推定が可能になる！

36

傾向スコア重み付け解析

- ▶ それでは、実際に、どのような重みを用いれば、バイアスのない推定が可能になるのか？
- ▶ 「傾向スコアの逆数」を重み付け解析の重みにすると、ハザード比のバイアスのない推定を行うことができることが統計的因果推論の理論から証明されている！
- ▶ 傾向スコアとは...
 - ▶ 各患者が「いずれかの治療を割り付けられる確率」のこと

37

傾向スコア重み付け解析

- ▶ 傾向スコアは、ロジスティック回帰モデルなどを使って、データから推定される

$$e(\mathbf{Z}) = \Pr(X = 1) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \dots + \beta_p Z_p)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \dots + \beta_p Z_p)}$$

- ▶ 傾向スコア重み付け解析では、こうして推定された傾向スコア $e(\mathbf{Z})$ の逆数を重みにした解析を行う
- ▶ 傾向スコアの推定に使ったロジスティック回帰モデルに組み込まれた変数が、すべて比較群間でバランスがとれることが証明されている！

38

Table 1. Characteristics of Patients Receiving or Not Receiving Hydroxychloroquine, before and after Propensity-Score Matching.*

Characteristic	Unmatched Patients		Propensity-Score-Matched Patients†	
	Hydroxychloroquine (N=811)	No Hydroxychloroquine (N=565)	Hydroxychloroquine (N=811)	No Hydroxychloroquine (N=274)
Age — no. (%)				
<40 yr	80 (9.9)	105 (18.6)	80 (9.9)	28 (10.2)
40–59 yr	217 (26.8)	142 (25.1)	217 (26.8)	69 (25.2)
60–79 yr	367 (45.3)	220 (38.9)	367 (45.3)	118 (43.1)
≥80 yr	147 (18.1)	98 (17.3)	147 (18.1)	59 (21.5)
Female sex — no. (%)	337 (41.6)	258 (45.7)	337 (41.6)	113 (41.2)
Race and ethnic group — no. (%)‡				
Non-Hispanic white	74 (9.1)	57 (10.1)	97 (12.0)	36 (13.1)
Non-Hispanic black	89 (11.0)	92 (16.3)	120 (14.8)	40 (14.6)
Hispanic	412 (50.8)	286 (50.6)	530 (65.4)	172 (62.8)
Other	48 (5.9)	36 (6.4)	64 (7.9)	26 (9.5)
Missing data	188 (23.2)	94 (16.6)	0	0
Body-mass index — no. (%)§				
<18.5	13 (1.6)	13 (2.3)	18 (2.2)	7 (2.6)
18.5–24.9	147 (18.1)	98 (17.3)	184 (22.7)	53 (19.3)
25.0–29.9	224 (27.6)	157 (27.8)	279 (34.4)	96 (35.0)
30.0–39.9	218 (26.9)	133 (23.5)	268 (33.0)	99 (36.1)
≥40.0	52 (6.4)	20 (3.5)	62 (7.6)	19 (6.9)
Missing data	157 (19.4)	144 (25.5)	0	0
Insurance — no. (%)				
Medicaid	165 (20.3)	146 (25.8)	166 (20.5)	54 (19.7)
Medicare	396 (48.8)	261 (46.2)	399 (49.2)	141 (51.5)
No insurance	79 (9.7)	49 (8.7)	79 (9.7)	29 (10.6)
Commercial insurance	166 (20.5)	106 (18.8)	167 (20.6)	50 (18.2)
Missing data	5 (0.6)	3 (0.5)	0	0
Current smoking — no. (%)	89 (11.0)	68 (12.0)	89 (11.0)	32 (11.7)

傾向スコア推定のためのロジスティック回帰モデルに組み込んだすべての背景要因の分布が、ランダム化比較試験のように、比較群間でバランスがとれている！

Geleris et al. (2020)

39

Past diagnoses — no. (%)				
Chronic lung disease¶	146 (18.0)	105 (18.6)	146 (18.0)	49 (17.9)
Diabetes	301 (37.1)	190 (33.6)	301 (37.1)	94 (34.3)
Hypertension	398 (49.1)	38 (6.7)	398 (49.1)	146 (53.3)
Cancer	109 (13.4)	67 (11.9)	109 (13.4)	35 (12.8)
Chronic kidney disease	133 (16.4)	105 (18.6)	133 (16.4)	61 (22.3)
Transplantation, HIV infection, or immune-suppressive medications	40 (4.9)	18 (3.2)	40 (4.9)	11 (4.0)
Medications at baseline — no. (%)				
Statin	308 (38)	197 (34.9)	308 (38)	107 (39.1)
ACE inhibitor or ARB	236 (29.1)	142 (25.1)	236 (29.1)	85 (31.0)
Systemic glucocorticoid	216 (26.6)	57 (10.1)	216 (26.6)	42 (15.3)
Direct oral anticoagulant or warfarin	76 (9.4)	47 (8.3)	76 (9.4)	24 (8.8)
Azithromycin	486 (59.9)	127 (22.5)	486 (59.9)	102 (37.2)
Other antibiotic agent	604 (74.5)	305 (54.0)	604 (74.5)	183 (66.8)
Tocilizumab	58 (7.2)	12 (2.1)	58 (7.2)	9 (3.3)
Remdesivir	22 (2.7)	5 (0.9)	22 (2.7)	5 (1.8)
Initial vital signs — median (IQR)				
Systolic blood pressure — mm Hg	125 (111–139)	127 (111–144)	125 (111–139)	126 (110–138)

すべての背景要因の分布が、比較群間でバランスがとれている！

Geleris et al. (2020)

40

Cox回帰モデル

- ▶ Coxの比例ハザード回帰モデル

$$h(t|\mathbf{x}) = h_0(t)\exp(\beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)$$

- ▶ ハザード比推定のための部分尤度関数

$$\mathcal{L}(\beta) = \prod_i \frac{\exp(\beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip})}{\sum_{j \in R_i} \exp(\beta_1 x_{j1} + \dots + \beta_p x_{jp})}$$

- ▶ R_i : 時点 i でのRisk Set

ハザード比の値を決める際、
個々人の持つ投票権は、
1票ずつ（等しい重み）

41

傾向スコア重み付き解析

- ▶ 重み付き部分尤度関数

$$\mathcal{L}(\beta) = \prod_i \frac{\omega_i \exp(\beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip})}{\sum_{j \in R_i} \omega_j \exp(\beta_1 x_{j1} + \dots + \beta_p x_{jp})}$$

- ▶ $\omega_i = e(\mathbf{Z}_i)^{-1}$ or $(1 - e(\mathbf{Z}_i))^{-1}$
- ▶ 傾向スコアの逆数を重みにする！

ハザード比の値を決める際、
個々人の持つ投票権は、
 ω_j 票ずつ（重みが異なる！）

- ▶ Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) 法とも言われる

Robins et al. (2000) 42

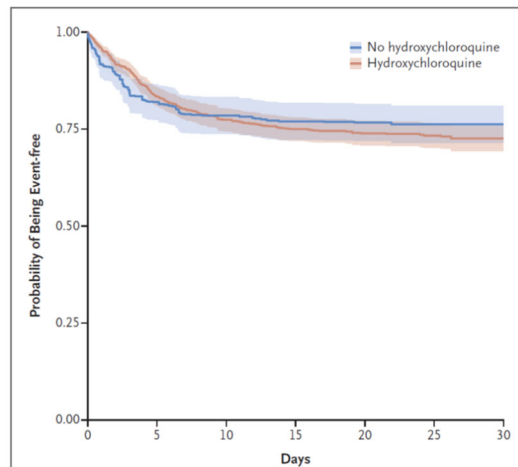


Figure 2. Freedom from Composite End Point of Intubation or Death.
The shaded areas represent pointwise 95% confidence intervals.

傾向スコアによる調整後のKaplan-Meier曲線。

Table 2. Associations between Hydroxychloroquine Use and the Composite End Point of Intubation or Death in the Crude Analysis, Multivariable Analysis, and Propensity-Score Analyses.

Analysis	Intubation or Death
No. of events/no. of patients at risk (%)	
Hydroxychloroquine	262/811 (32.3)
No hydroxychloroquine	84/565 (14.9)
Crude analysis — hazard ratio (95% CI)	2.37 (1.84–3.02)
Multivariable analysis — hazard ratio (95% CI)*	1.00 (0.76–1.32)
Propensity-score analyses — hazard ratio (95% CI)	
With inverse probability weighting†	1.04 (0.82–1.32)
With matching‡	0.98 (0.73–1.31)
Adjusted for propensity score§	0.97 (0.74–1.28)

* Shown is the hazard ratio from the multivariable Cox proportional-hazards model, with stratification according to sex, chronic lung disease, and body-mass index, and with additional adjustment for age, race and ethnic group, insurance, current smoking, past diagnoses, current medications, vital statistics, and laboratory tests on presentation. The analysis included all 1376 patients.

傾向スコア重みづけ解析によるバイアス調整後の結果としては、
ヒドロキシクロロキンによる死亡・挿管の相対リスクはほぼ1に！！

Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19

The RECOVERY Collaborative Group*

Article **Figures/Media** **Metrics**

40 References 699 Citing Articles Letters

Abstract

BACKGROUND
Hydroxychloroquine and chloroquine have been proposed as treatments for coronavirus disease 2019 (Covid-19) on the basis of in vitro activity and data from uncontrolled studies and small, randomized trials.

METHODS
In this randomized, controlled, open-label platform trial comparing a range of possible treatments with usual care in patients hospitalized with Covid-19, we randomly assigned 1561 patients to receive hydroxychloroquine and 3155 to receive usual care. The primary outcome was 28-day mortality.

November 19, 2020
N Engl J Med 2020; 383:2030-2040
DOI: 10.1056/NEJMoa2022926

Related Articles

CORRESPONDENCE MAR 4, 2021
Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19

NEJM CareerCenter

PHYSICIAN JOBS **MARCH 5, 2023**

同年11月のNew England Journal of Medicine誌では、4716人による大規模なランダム化比較試験（RECOVERY trial）によって、ヒドロキシクロロキンの有効性を評価した結果が公表されている。

45

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Hydroxychloroquine (N=1561)	Usual Care (N=3155)
Age		
Mean ±SD	65.2±15.2	65.4±15.4
Distribution — no. (%)		
<70 yr	925 (59.3)	1873 (59.4)
≥70 to <80 yr	342 (21.9)	630 (20.0)
≥80 yr	294 (18.8)	652 (20.7)
Sex — no. (%)		
Male	960 (61.5)	1974 (62.6)
Female†	601 (38.5)	1181 (37.4)
Race or ethnic group — no. (%)‡		
White	1181 (75.7)	2298 (72.8)
Black, Asian, or minority ethnic group	264 (16.9)	593 (18.8)
Unknown	116 (7.4)	264 (8.4)
Median no. of days since symptom onset (IQR)§	9 (5–14)	9 (5–13)
Median no. of days since hospitalization (IQR)	3 (1–6)	3 (1–5)
Respiratory support — no. (%)		
No oxygen received	362 (23.2)	750 (23.8)
Oxygen only	938 (60.1)	1873 (59.4)
Invasive mechanical ventilation	261 (16.7)	532 (16.9)
Previous disease — no. (%)		
Any of the listed conditions	882 (56.5)	1807 (57.3)
Diabetes	427 (27.4)	856 (27.1)
Heart disease	422 (27.0)	789 (25.0)
Chronic lung disease	334 (21.4)	712 (22.6)
Tuberculosis	4 (0.3)	9 (0.3)
HIV infection	8 (0.5)	13 (0.4)
Severe liver disease¶	18 (1.2)	46 (1.5)
Severe kidney impairment‖	111 (7.1)	261 (8.3)
SARS-CoV-2 test result — no. (%)		
Positive	1399 (89.6)	2867 (90.9)
Negative	156 (10.0)	275 (8.7)
Unknown	6 (0.4)	13 (0.4)

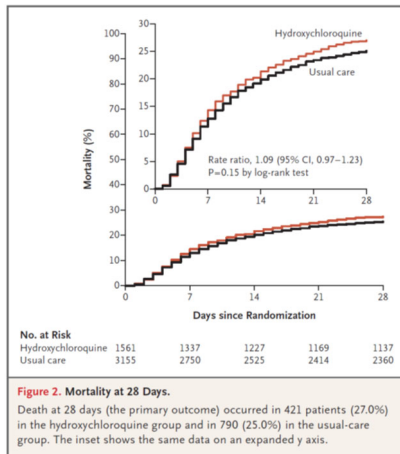
* Percentages may not total 100 because of rounding. HIV denotes human immunodeficiency virus, IQR interquartile range, and SD standard deviation.
† Among the women, 2 in the hydroxychloroquine group and 4 in the usual-care group were pregnant.
‡ Race or ethnic group is reported as it was recorded in the patient's electronic health record.
§ Data regarding the number of days since symptom onset were missing for 9 patients in the hydroxychloroquine group and 9 patients in the usual-care group.
¶ Severe liver disease was defined as a diagnosis that resulted in ongoing specialist care.
‖ Severe kidney impairment was defined as an estimated glomerular filtration rate of less than 30 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area.

ランダム比較試験では、前述の通り、すべてのリスク要因が、比較群間でバランスがとれることが保証されます。

傾向スコア解析などでは、「調整を行った変数」のみしかバランスがとれることは保証されませんが、ランダム化比較試験では、一般的に考慮される「既知のリスク要因」はもちろん、まだ最新の科学知見をもってしても「未知のリスク要因」であっても、バランスがとれることが、理論上、保証されます。その意味で、傾向スコア解析は、ランダム化比較試験の代わりにならない点には、気を付けましょう。

RECOVERY Collaborative Group (2020) 46

ランダム化比較試験の結果



主要アウトカムは「28日以内の死亡」でしたが、ヒドロキシクロロキン群のほうが、通常治療群よりもやや死亡率が高いという結果が得られました（相対リスク：1.09, 95%CI: 0.97-1.23, P=0.15）。

その他の副次的な分析によって、ヒドロキシクロロキン群のほうがアウトカムが悪いという結果もいくつか出ています。その他の研究によるエビデンスからも、ヒドロキシクロロキンの使用は推奨されないという結論が出されました。

RECOVERY Collaborative Group (2020) 47

UCLA Health | UCLA AIDS Institute

About Us | Research Programs | Conferences and Seminars | Grants | Our Expert Team | UCLA CARE Center

About Us

Home > About Us > Resources for Healthcare Professionals > Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)

Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)

Share this

Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) Program

The Multicenter AIDS Cohort Study is the first and largest study specifically created to examine the natural history of AIDS. This study, which is now in its third decade, involves nearly 7,000 gay men nationwide. The MACS is ongoing at four institutions: UCLA, Northwestern University in Chicago, the University of Pittsburgh, and Johns Hopkins University in Baltimore. The UCLA site is the largest, with 2,000 participants. After more than 25 years, the cumulative drop-out rate is less than 15%, reflecting a high level of commitment and interest on the part of the participants.

MACS participants are seen every 3 to 6 months and undergo a brief physical and mental status examination. In addition, they must donate blood and complete a long questionnaire regarding demographic factors, habits, disease history, and past and present sexual activities. The study has produced some 1200 papers and contributed landmark findings on the epidemiology of HIV infection and the virologic, immunologic, psychosocial, clinical and neurologic aspects of the disease. The MACS confirmed that anal intercourse was the major risk factor of CD4 cell depletion and the development of AIDS. Since then, the study's focus shifted to clarifying how the virus causes disease, how HIV is transmitted, how anti-HIV therapy has affected the participants and the process of aging in HIV-infected men.

According to Roger Detels, Principal Investigator of the UCLA MACS, "We have identified individuals who are very resistant to HIV infection. If we can figure out what the mechanisms of that resistance are, we may be able to start talking about developing protective strategies that are not vaccine-dependent."

Visit the [MACS website](#) for more information.

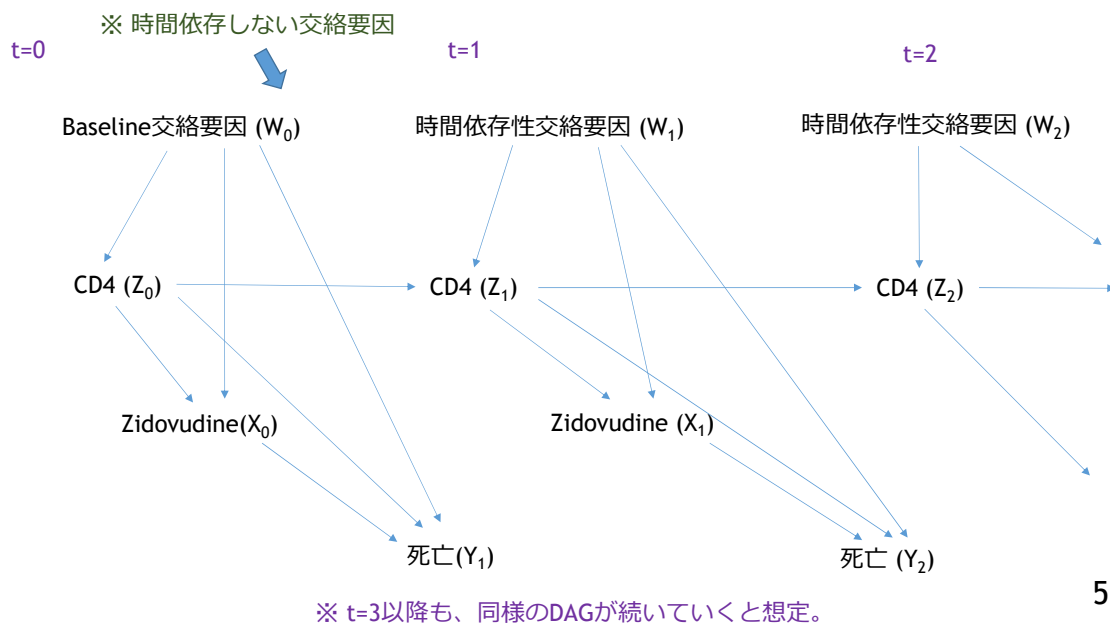
<https://www.uclahealth.org/aidsinstitute/multicenteraids-cohort-studymacs>

48

HIV治療におけるZidovudineの有効性の評価

- ▶ MACS (Multicenter AIDS Cohort Study): 1980-90年代に米国で行われた、HIV患者のフォローアップを行ったコホート研究
- ▶ Zidovudineの死亡率低減への有効性の評価が行われた
- ▶ 観察研究であり、追跡期間中、各患者に行われる治療は、HIVの進行状況や症状によって変化していた
- ▶ Zidovudineの処方は、一般的に疾患が進行し、症状が悪化した患者に対して行われる傾向があった
- ▶ 治療は時間によって変化する、また、治療が行われるかどうかは、時間によって変化する患者の状態によって決められていた

Hernan et al. (2000) 49

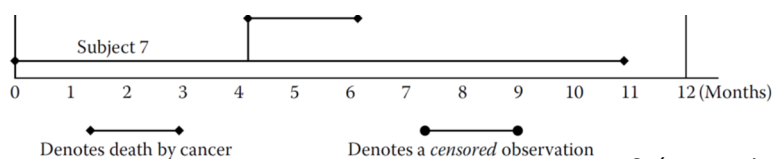


5

傾向スコア重み付け解析



傾向スコア重み付け解析でも、治療や交絡要因はFIXされ、追跡期間全体を通して「不変」という前提を置いている！



Suárez et al. (2016) 51

Cox回帰による解析の結果

	ハザード比の推定値と信頼区間
単変量解析	3.55 (95%CI: 2.95-4.27)
ベースラインでのリスク要因（交絡要因）を調整した解析の結果	2.32 (95%CI: 1.92-2.81)

なんと！Zidovudineを割り付けられた患者のほうが、死亡リスクは2倍以上高いという結果に！！
ベースラインにおける既知のリスク要因を、Cox回帰ですべて調整したとしても、Zidovudineは、死亡リスクを大きく高めてしまう、有害な薬剤であるという結果に！！？

Hernan et al. (2000) 52

時間依存性交絡の問題

- ▶ 時間依存性交絡がある場合には、傾向スコア重み付け解析でも、Cox回帰による多変量解析と同様、治療効果の評価には、バイアスが入ってしまう
- ▶ その原因は？
 - ▶ 傾向スコア重み付け解析は「ベースライン時点での割り付け確率のみ」を調整している
 - ▶ MACS研究のような事例では「Zidovudineの割り付けられやすさ」は、時点時点の患者の状態によって変化する！

41

時間依存性交絡：どうすれば調整できる??

- ▶ 重要なポイントは...
 - ▶ ① 患者の症状・状態が経時的に変化する
 - ▶ ② 治療の割付傾向も、経時的に変化する
- 傾向スコア = 治療の割付確率
- ▶ 「治療の割付確率」が時点時点で異なるのであれば、時点ごとに変化する「治療の割付確率」を、時点ごとに重み付けして解析すれば、時間依存性交絡は調整することができるのでは??
 - ▶ 周辺構造モデル (marginal structural model; MSM)

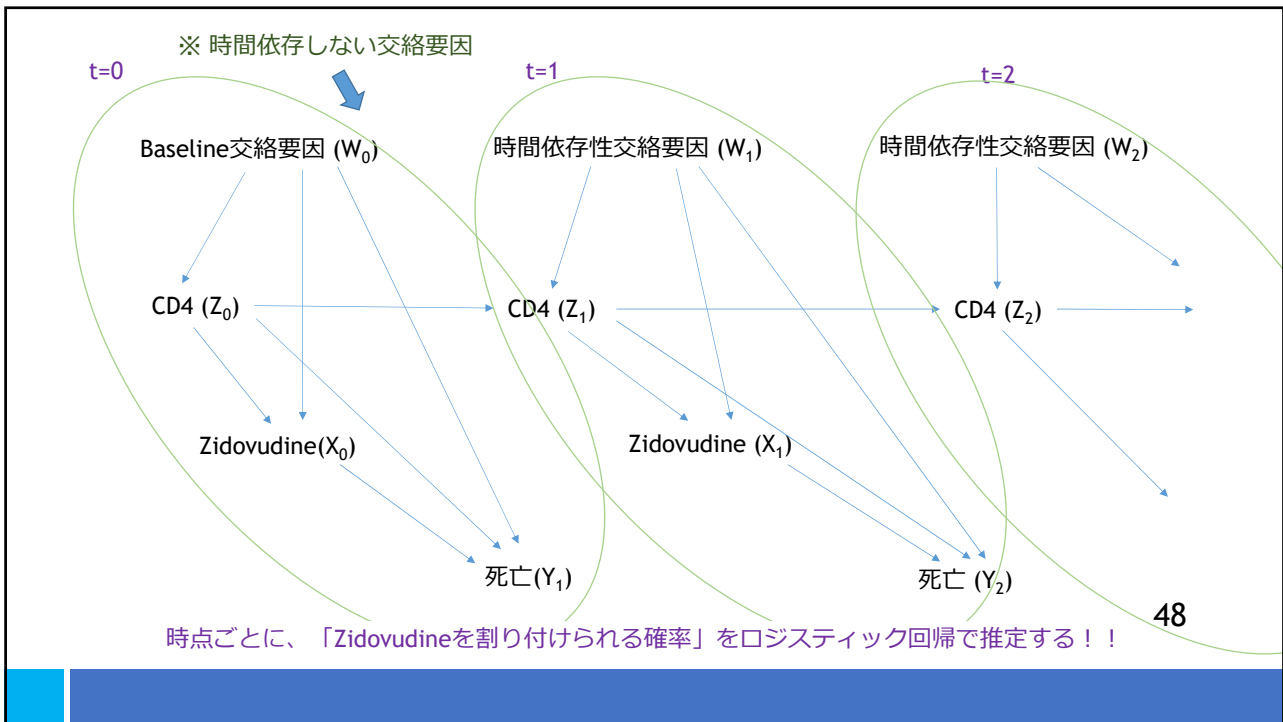
54

The screenshot shows the journal's website with the article title, authors (Hernán, Miguel Ángel; Brumback, Babette; Robins, James M.), and an abstract. The abstract discusses standard methods for survival analysis and introduces marginal structural models. A Google Scholar citation count of 1746 is shown in a box. The URL is https://journals.lww.com/epidem/fulltext/2000/09000/marginal_structural_models_to_estimate_the_causal.12.aspx. The page number 55 is in the bottom right corner.

時間依存性交絡の調整方法

- ▶ 周辺構造モデル (marginal structural model; MSM)
- ▶ 時点ごとの「治療の割付確率」を傾向スコアと同じ要領で推定し、IPTW法によって重みづけを行うことで、時間依存性交絡を調整することができる
- ▶ 基本モデルは、Cox回帰やGEE-Logistic/Poisson回帰など
- ▶ ハザード比などの推定を行う際に、時点ごとに異なる重みを付与するIPTWを行う
- ▶ Time-to-eventをアウトカムにするなら、周辺構造Cox回帰モデル (Time-dependent Cox回帰にIPTWを行う)

Robins et al. (2000), Hernan et al. (2000) 56



周辺構造モデルによる重み付き解析

▶ 重み付き部分尤度関数

$$\mathcal{L}(\beta) = \prod_i \frac{\omega_{i,t} \exp(\beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip})}{\sum_{j \in R_i} \omega_{j,t} \exp(\beta_1 x_{j1} + \dots + \beta_p x_{jp})}$$

- ▶ $\omega_{i,t} = e(\mathbf{Z}_{i,t})^{-1}$ or $(1 - e(\mathbf{Z}_{i,t}))^{-1}$
 - ▶ 時点ごとに、ロジスティック回帰で推定した重み
- ▶ 時点ごとに推定された「治療の割付確率」を重みづけする！！
- ▶ 時点ごとに変化する「治療の割付確率」を、傾向スコア重み付け解析と同じ要領で、時点ごとに重みづけたCox回帰分析を行う

Robins et al. (2000) 58

Cox回帰による解析の結果

	ハザード比の推定値と信頼区間
単変量解析	3.55 (95%CI: 2.95-4.27)
ベースラインでのリスク要因を調整した多変量解析	2.32 (95%CI: 1.92-2.81)

なんと！Zidovudineを割り付けられた患者のほうが、死亡リスクは2倍以上高いという結果に！！（先行研究のRCTの結果と矛盾！）ベースラインにおける既知のリスク要因を、Cox回帰ですべて調整したとしても、Zidovudineは、死亡リスクを大きく高めてしまう、有害な薬剤であるという結果に！！？

Hernan et al. (2000) 59

周辺構造Cox回帰による解析の結果

	ハザード比の推定値と信頼区間
周辺構造Cox回帰による時間依存性交絡を調整した結果	0.74 (95%CI: 0.57-0.96)

時間依存性交絡を調整することで、結果は一転し、Zidovudineの処方によって、死亡リスクは有意に小さくなるという結果に！時間依存性交絡を調整することによって、このように、結論が大きく覆ったという事例は、近年までに多く報告されている。

Hernan et al. (2000) 60

糖尿病と自転車通勤

Volume 45, Issue 12
December 2022



E-LETTERS – OBSERVATIONS | OCTOBER 17 2022

Commuter Cycling and Risk of Type 2 Diabetes: A Cohort Study in Japan

Keisuke Kuwahara, Susumu S. Sawada, Hisashi Noma, Toru Honda, Shuichiro Yamamoto, Tohru Nakagawa, Takeshi Hayashi, Tetsuya Mizoue

Check for updates

Corresponding author: Keisuke Kuwahara, kkuwahara@med.tekyo-u.ac.jp
Diabetes Care 2022;45(12):e179–e180
<https://doi.org/10.2337/dc22-1267> Article history
PubMed:36251985

Participants reported primary mode of commuting at the annual health checkup using four response options (cycling, walking, train or bus, and car or motorbike); we classified them into two groups, cycling commuting or not, in each year. Diabetes diagnosis was defined as hemoglobin A_{1c} ≥6.5% (≥48 mmol/mol), fasting plasma glucose ≥126 mg/dL (≥7.0 mmol/L), nonfasting plasma glucose ≥200 mg/dL (≥11.1 mmol/L), or treatment for diabetes using annual health checkup data. We calculated hazard ratios of diabetes according to updated cycling commuting data using marginal structural Cox regression. We performed multiple imputation using chained equations to account for missing data on explanatory variables with 200 data sets for main and sensitivity analyses using R version 4.2.0.

<https://diabetesjournals.org/care/article/45/12/e179/147724/Commuter-Cycling-and-Risk-of-Type-2-Diabetes-A>

61

J-ECOH studyでも

- ▶ 3万人以上の対象者の10年以上のデータを分析した
- ▶ 徒歩通勤の人、公共交通機関を使う人と、自転車通勤の人は、ある程度、異なる背景要因を持つ
- ▶ 10年間も経つと、健康状態が変わる人がいるし、BMIが変わっていく人も多くいた
- ▶ 通勤手段も、10年間も経てば、変わる人が多かった
- ▶ 我々の研究グループでも、時間変化する要因の効果を、時間依存性を調整して評価するために、周辺構造モデルを用いた解析を行った！

Kuwahara et al. (2022) 62

自転車通勤で糖尿病を防げる—J-ECOHサブスタディ

提供元: HealthDay News



ツイート



いいね! 6 公開日: 2022/12/14

自転車通勤をしている人は糖尿病発症リスクが2割以上低いことが報告された。職域多施設研究 (J-ECOHスタディ) の運動疫学サブスタディのデータを、帝京大学大学院公衆衛生学研究所の桑原恵氏らが前向きに解析した結果であり、「Diabetes Care」にレターとして10月17日掲載された。



近年、環境保護や健康増進の観点から、自転車を利用した通勤への関心が高まっており、海外からは自転車通勤が糖尿病リスクを抑制する可能性を示す研究結果も報告されている。ただしアジア人での研究は行われていないことから、桑原氏らはJ-ECOHスタディのデータを用いてこの点を検討した。

J-ECOHスタディは、国立国際医療研究センターが主体となり、国内十数社の企業と共同で行っている疫学研究で、今回の研究は身体活動の詳細なデータがある1社での運動疫学サブスタディとして実施。2006年度に企業内健診を受診し、以後2017年度まで健診を受けて、糖尿病発症の有無を把握し得た労働者3万1,678人 (平均年齢44.0±9.8歳、男性84.9%) を解析対象とした。ベースライン時点で、糖尿病、心血管疾患、脳卒中、がんの既往のある人や、解析に必要なデータが欠落している人は除外されている。

自転車通勤をしていた群での糖尿病発症率は2万6,602人中219人、その他の群では23万9,939人中2,812人だった。年齢と性別のみの調整では、自転車通勤群の糖尿病発症ハザード比 (HR) が0.77 (95%信頼区間0.68~0.88) であり、その他の群に比べてリスクが有意に低く、全ての交絡因子を調整したモデルでもHR0.78 (同0.63~0.96) と、22%有意に低リスクであることが示された。

自転車通勤をしていた人たちは、徒歩通勤の人など、他の通勤手段を用いていた人たちよりも、20%以上、糖尿病の発症リスクが低かった！

<https://www.carenet.com/news/general/hdni/55474> 63

おわりに

- ▶ 現代科学研究の多くでは、物事の因果関係を対象とした分析が行われており、統計的因果推論は、従来の統計学とは異なる理論によって、その問題解決のための方法を与えている
- ▶ Targeted Learningなどの機械学習の方法も開発されており、今後、ますますその方法論は発展すると思われる
- ▶ 今後、実践における普及も進むと思われ、データサイエンスの専門家だけでなく、それに携わる実務家・研究者全般がその基礎理論についてのリテラシーは必要になるとと思われる

64

文献

- ▶ Geleris, J., Sun, Y., Platt, J., *et al.* (2020). Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* **382**, 2411-2418.
- ▶ Hernan, M. A., Brumback, B., and Robins, J. M. (2000). Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology* **11**, 561-570.
- ▶ Kuwahara, K., Sawada, S. S., Noma, H., *et al.* (2022). Commuter cycling and risk of type 2 diabetes: a cohort study in Japan. *Diabetes Care* **45**, e179-e180.
- ▶ Matsuyama, Y., Tominaga, T., Nomura, Y., *et al.* (2000). Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer in Japan. *Annals of Oncology* **11**, 1537-1543.
- ▶ RECOVERY Collaborative Group. (2020). Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* **383**, 2030-2040.
- ▶ Robins, J. M., Hernan, M. A., and Brumback, B. (2000). Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* **11**, 550-560.

65

- ▶ Sakata, M., Toyomoto, R., Yoshida, K., *et al.* (2022). Components of smartphone cognitive-behavioural therapy for subthreshold depression among 1093 university students: a factorial trial. *Evid Based Ment Health* **25**, e18-e25.
- ▶ Sato, T., and Matsuyama, Y. (2003). Marginal structural models as a tool for standardization. *Epidemiology* **14**, 680-686.
- ▶ Suárez, P. E., Pérez, C. M., Noguera, G. M., and Moreno-Gorrín, C. (2016). *Biostatistics in Public Health Using STATA*. Boca Raton: CRC Press.

66