

主要層別解析の実例

-周辺構造モデルを用いた主要層別効果の推定および感度解析-

国立国際医療研究センター
臨床研究センター 生物統計研究室
上村夕香理

Uemura Y, Taguri M, Kawahara T, Chiba Y. (2019). *Biometrical Journal* **61**(6):1448-1461.

The Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT)-02

Orimo et al.,2011

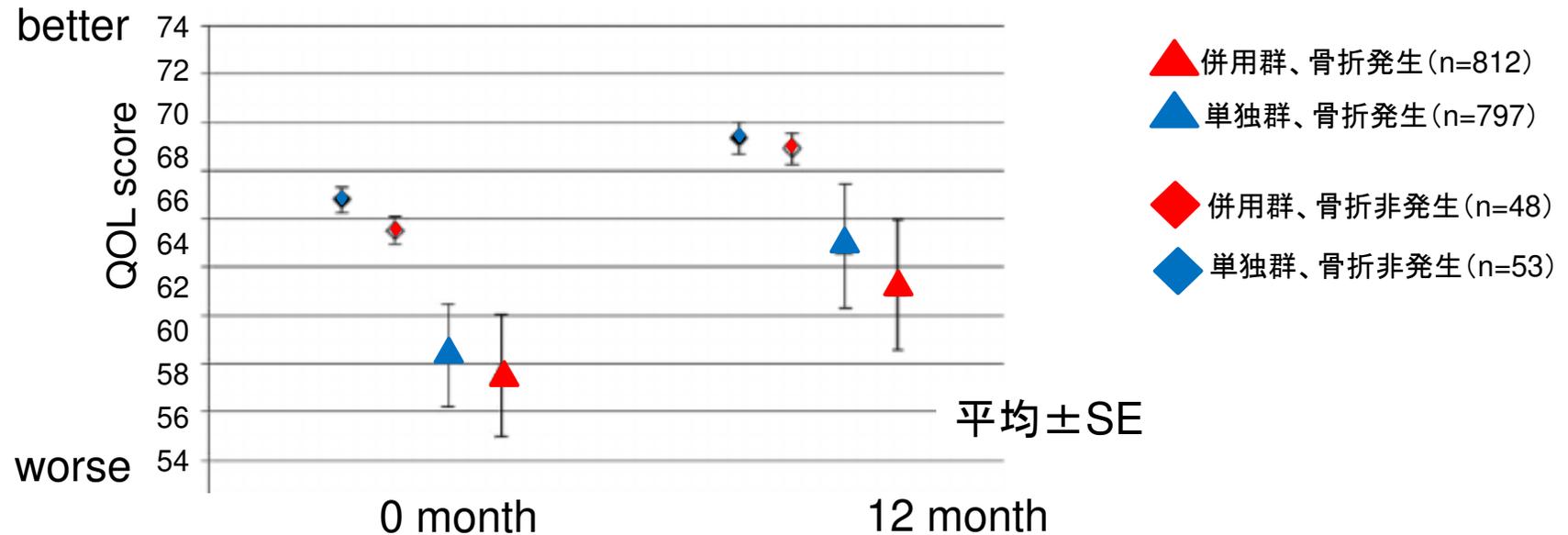
- 対象
 - ✓ 70歳以上の新規椎体骨折のリスクを有する閉経女性
- ランダム割り付け群
 - ✓ アレンドロネート(単剤治療)群
 - ✓ アレンドロネート+ビタミンD2製剤(併用治療)群
- アウトカム
 - ✓ 主要アウトカム:新規椎体骨折
 - ✓ 副次アウトカム:非椎体骨折、QOL等
- 2年間の追跡調査
 - ✓ 骨折発生:0,6,12,24か月時に評価
 - ✓ QOL:0,6,12か月時に評価
- 有効性の解析に用いた集団(FAS)
 - ✓ 単独治療群1027例、併用治療群995例の2022例

骨粗鬆症患者におけるQOL評価

- QOLを維持する重要性
 - ✓ 骨折の有無にかかわらず、骨粗鬆症患者であることでQOLが下がる報告がある
 - ✓ 骨折発生の有無にかかわらず、QOLの維持は治療の重要なgoalの1つ
 - ✓ 骨折の発生でよりQOLが下がる傾向にある
- 研究者の疑問
 - ✓ 骨折を起こす患者さんにおいて、併用治療は単剤群治療よりもQOLが維持されるのか？
 - ✓ 骨折を起こさない症例において、併用治療は単剤群治療よりもQOLを改善するのか？

JOINT-02 study

crudeなQOL群間差（骨折発生有無別）



QOL変化量 = 12か月時のQOLスコア - ベースライン時のQOLスコア

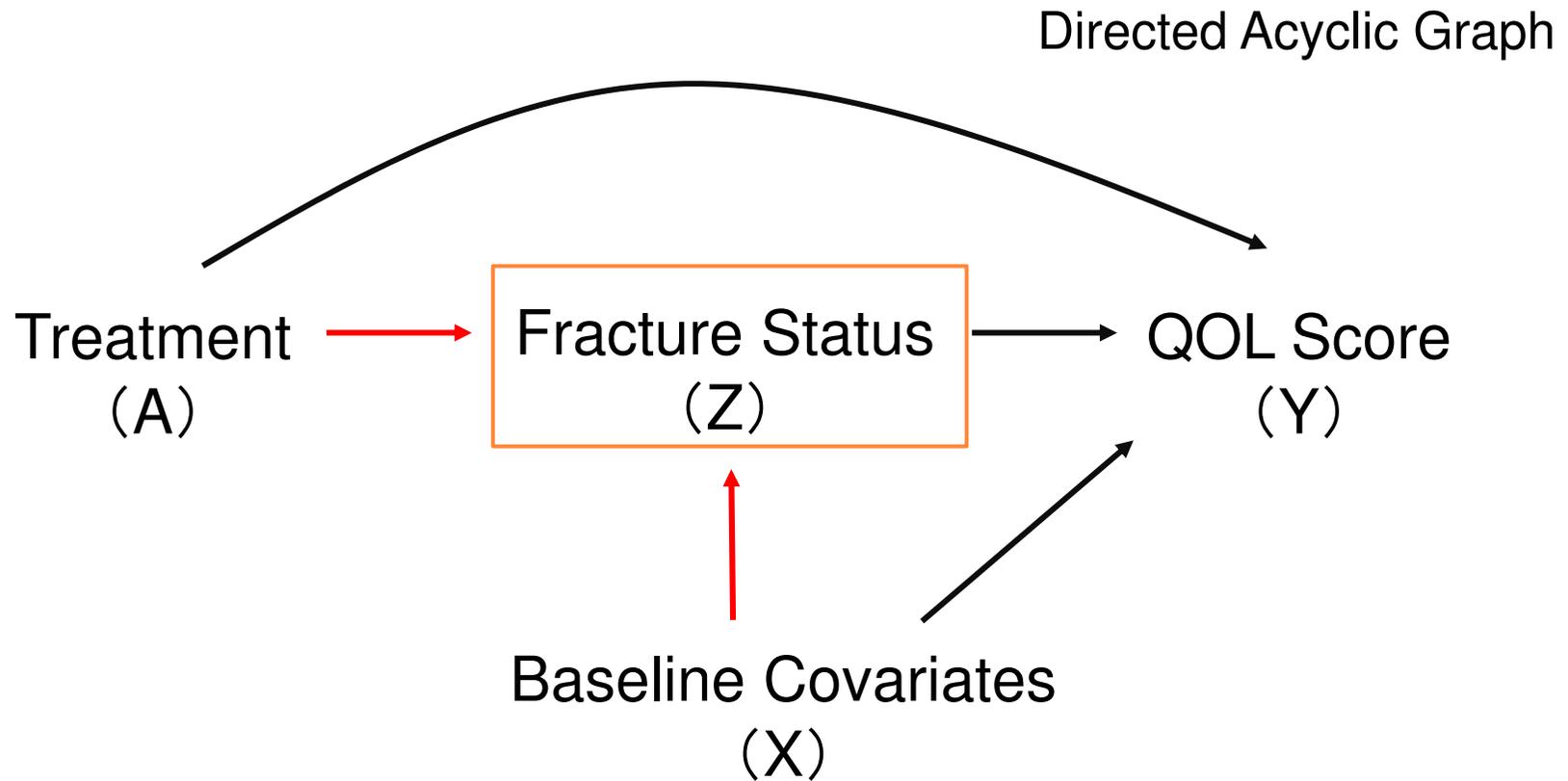
治療群間差 = 併用治療群のQOLの変化量 - 単治療群のQOL変化量

		Estimate	95% CI	p value
Crude estimates	Among the fractured	-0.38	(-4.79, 4.02)	0.86
	Among the unfractured	1.00	(0.089, 1.91)	0.032

骨折非発生症例では併用治療群でQOLを上昇させる傾向？

骨折発生例では併用治療群でQOLが悪化させる傾向？？

Collider-stratification bias



- 2つの赤い矢印がFracture status(Z)にcollide
- collideしている変数で条件づけることでバイアスが生じる

Principal Stratification framework

- Frangakis and Rubin (2002)によって提案
- 主要層別: Principal Strata
 - ✓ 各治療群に割り付けられた場合に、観察されるであろう潜在的な中間変数で患者を層別したサブグループ
 - ✓ 主要層別効果: Principal Strata Effect (PSE)
 - 層ごとに群間比較をして得られる治療効果
- 様々な場面で主要層別のアプローチは用いられている
 - ✓ RCTにおけるnoncomplianceが起きている
 - ✓ 「死亡」でエンドポイントがtruncateされている
 - ✓ Surrogate endpoint
 - ✓ Mediation

目的

- Chiba (2011)
 - ✓ 周辺構造モデルを用いたPSEの推定方法を提案
 - 周辺構造モデル = Marginal Structural Model: MSM (Robins et al.,2000)
- 目的
 - ✓ 上記方法を適用する簡便な方法を提示し、JOINT-02 studyに適用する
 - ✓ Chiba (2011) の方法に対する感度解析手法の提案

notation

- i : 対象者 ($i=1, \dots, n$)
- 割り付け治療 A_i
 - ✓ $A_i=0$: 単治療群、 $A_i=1$: 併用治療群
- ベースライン共変量ベクトル X_i
- 新規骨折の発生変数(治療後2値変数) Z_i
 - ✓ $Z_i=0$: 骨折なし、 $Z_i=1$: 骨折あり
- QOLスコアの変化量(アウトカム) Y_i

※これ以降、必要に応じて i は除いて表記

潜在結果変数に基づく主要層別

- Z_a : 治療 $A=a$ にsetした際に得られる骨折発生 Z
 - ✓ 実際には Z_0 あるいは Z_1 のいずれかしか観察できない
 - $Z_0=1$: 仮に単剤治療を受けた場合に骨折を発生する
 - ✓ 潜在結果変数に基づく4つに層に全ての患者は分類可能

名称	(Z_1, Z_0) の値
Always fractured	(1, 1)
Fractured when only treated combination	(1, 0)
Fractured when only untreated monotherapy	(0, 1)
Always unfractured	(0, 0)

- Y_a : 治療 $A=a$ にsetした際に得られるQOLスコア Y

推定したい治療効果

- $PSE(z) \equiv E(Y_1 - Y_0 \mid Z_1 = Z_0 = z)$
 - ✓ $PSE(1) = E(Y_1 - Y_0 \mid Z_1 = Z_0 = 1)$ Always fractured
 - ✓ $PSE(0) = E(Y_1 - Y_0 \mid Z_1 = Z_0 = 0)$ Always unfractured

治療を受ける前に定まっている層

- 層ごとの群間比較は妥当
 - ✓ 各タイプの人ランダムに割りつけられる
 - ✓ 治療選択後バイアスの影響を受けない
- Crudeな解析結果は？

		群間差	95%信頼区間	p値
粗解析	骨折した対象者	-0.38	(-4.79, 4.02)	0.86
	骨折しなかった対象者	1.00	(0.089, 1.91)	0.032

$$E(Y \mid Z=1, A=1) - E(Y \mid Z=1, A=0)$$

治療後の変数で条件づけた集団で得られる治療効果にはバイアスが入る

PSEの推定に必要な3つの仮定

- 仮定1 : SUTVA
 - ✓ Stable unit treatment value assumption
 - ✓ Consistency assumption
- 仮定2 : Z と X で条件付けた下で Y_a と A は独立
 - ✓ 未測定の交絡因子がない
- 仮定3 : すべての症例に対して $Z_1 \leq Z_0$
 - ✓ monotonicity assumption

名称	(Z_1, Z_0) の値
Always fractured	(1, 1)
Fractured when only treated combination	(1, 0)
Fractured when only untreated monotherapy	(0, 1)
Always unfractured	(0, 0)

主要層別効果PSE

- PSE(0) : **Always unfractured**における治療効果

- PSE(0)

$$= E(Y_1 - Y_0 \mid Z_0 = Z_1 = 0)$$

$$= E(Y_1 - Y_0 \mid Z_0 = 0)$$

$$= E(Y_1 - Y_0 \mid A = 0, Z = 0)$$

$$= \underline{E(Y_1 \mid A = 0, Z = 0)} - \underline{E(Y \mid A = 0, Z = 0)}$$

仮定3. $(Z_1, Z_0) = (1, 0)$ の
対象者は存在しない

仮定1.

単剤治療群に割り付けられ、
骨折発生しなかった $(A, Z) = (0, 0)$
対象者が仮に併用治療を受けた
場合のQOLスコア Y_1 は？

単剤治療群に割り付けられ、
骨折発生しなかった $(A, Z) = (0, 0)$
対象者におけるQOLスコアの
単純な平均値

Inverse-Probability-of-Treatment-Weighted (IPTW)推定値

- $$\hat{E}(Y_1 | A_i = 0, Z_i = 0)$$

$$= \frac{1}{n_{00}} \sum_{i=1}^n \frac{\Pr(A_i = 0 | Z_i = 0, X_i)}{\Pr(A_i = 1 | Z_i = 0, X_i)} I(A_i = 1, Z_i = 0) Y_i$$

併用治療群に割り付けられかつ骨折を発生しなかった対象者の
重み付きアウトカムの和

- ✓ n_{az} : $(A, Z)=(a, z)$ である症例の人数
- ✓ $I(A_i = a, Z_i = z)$: $A_i=a, Z_i=z$ であった場合に1、それ以外であれば0をとる指示変数

PSEを推定するための簡便なprocedure

- 1. 治療後変数である骨折と治療の関連をモデル化
 - ✓ 例えば、"retrospective" logistic model
 - ✓ $\text{logit}\{\text{Pr}(A = 1 | Z = z, X = x)\} = \alpha_0 + \alpha_1 z + \alpha_2' x$
- 2. 上記回帰モデルから得られる予測値を用いて各症例の重み w_i を算出

治療変数(A_i)	骨折の有無(Z_i)	重み(w_i)
1	1	1
1	0	$\frac{\text{Pr}(A = 0 Z = 0, X = x_i)}{\text{Pr}(A = 1 Z = 0, X = x_i)}$
0	1	$\frac{\text{Pr}(A = 1 Z = 1, X = x_i)}{\text{Pr}(A = 0 Z = 1, X = x_i)}$
0	0	1

PSEを推定するための簡便なprocedure

- Marginal Structural model (MSM) を用いて因果パラメータを推定する

$$E(Y_a | Z_1 = Z_0 = z) = \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2 z + \beta_3 az$$

- ✓ 重み付き回帰モデルの当てはめ (重み w_i)

$$E(Y | A = a, Z = z) = \gamma_0 + \gamma_1 a + \gamma_2 z + \gamma_3 az$$

- ✓ PSE(1) と PSE(0) を求める

- $PSE(0) = (\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1) - (\hat{\beta}_0) = \hat{\beta}_1$

- $PSE(1) = (\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) - (\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_2) = \hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_3$

SASプログラム例

- /* Estimation of Propensity Scores */
Proc logistic data = PSE descending;
 model TRT = EVENT AGE PRE_FRACTURE OHVD BMD;
 output out = pred1 p = pred_trt;
run;
- /* Calculation of each subjects' weight */
Data pred2; set pred1;
 pred_notrt = 1-pred_trt;
 if EVENT = 0 then do;
 if TRT = 0 then weight = 1; if TRT = 1 then weight = pred_notrt / pred_trt;
 end;
 if EVENT = 1 then do;
 if TRT = 0 then weight = pred_trt / pred_notrt; if TRT = 1 then weight = 1;
 end;
run;
- /* Weighted regression analysis */
Proc GENMOD data = pred2;
 class ID TRT EVENT / param = ref ref = first;
 model QOL_diff = TRT EVENT TRT*EVENT;
 weight weight;
 repeated subject = ID / type = ind;
 estimate 'PSE(0)' TRT 1;
 estimate 'PSE(1)' TRT 1 TRT*EVENT 1;
run;

未測定の交絡の仮定に対する感度解析

- 「仮定2: Z と X で条件付けた下で Y_a と A は独立」に対する感度解析
- 感度パラメータ
 - ✓ $\delta(a, x) \equiv E(Y_a | A=1, Z=1-a, X=x) - E(Y_a | A=0, Z=1-a, X=x)$
 - ✓ $\delta(a, x)=0$
 - 未測定の交絡因子によるバイアスは存在しない
 - ✓ $\delta(0, x) < 0$
 - $E(Y_0 | A=1, Z=1, X=x) < E(Y_0 | A=0, Z=1, X=x)$
 - $X=x$ の層において、併用治療を受けたにも関わらず骨折を起こした集団の健康状態が単剤治療群で骨折を起こした集団と比較して悪い場合

感度解析の実装

- バイアス修正後アウトカム $Y^{\delta(z,x)}$ を利用

$$Y^{\delta(A,X)} = Y + (Z - A) \delta(A, X)$$
- PSE(z)をバイアスなく推定可能
 - ✓ $\delta(a, x)$ が既知
 - ✓ アウトカムをバイアス修正後アウトカムに置き換え

治療変数 (A_i)	骨折の有無 (Z_i)	重み(w_i)	バイアス修正後アウトカム ($Y_i^{\delta(a,x)}$)
1	1	1	Y_i
1	0	$\frac{\Pr(A=0 Z=0, X=x_i)}{\Pr(A=1 Z=0, X=x_i)}$	$Y_i - \delta(1, x)$
0	1	$\frac{\Pr(A=1 Z=1, X=x_i)}{\Pr(A=0 Z=1, X=x_i)}$	$Y_i + \delta(0, x)$
0	0	1	Y_i

PSE(0)

感度パラメータに用いる関数

- 未測定の変数因子によるバイアスが測定されている変数因子に依存しない場合
 - ✓ $\delta_1(a, x) = \theta$
 - $A=0,1$ でバイアスの方向が同じ
 - ✓ $\delta_2(a, x) = \theta(2a-1)$
 - $A=0,1$ でバイアスの方向が逆
- 未測定の変数因子によるバイアスが測定されている変数因子に依存する場合
 - ✓ $\delta_3(a, x) = \theta x$
 - ✓ $\delta_4(a, x) = \theta(2a-1)x$

JOINT-02研究への適用

- 解析対象集団
 - ✓ ベースライン時にQOLが測定された1710例
 - 単独群865名 (QOLスコア: 平均66.4, SD15.1)
 - 併用群845名 (QOLスコア: 平均65.2, SD15.4)
- 興味あるアウトカムY
 - ✓ 12か月時のQOLスコア と0か月時のQOLスコアの差
- 治療後変数Z
 - ✓ 12ヶ月時までには発生した新規椎体骨折、非椎体骨折
- 主要層別効果PSE(0),PSE(1)の推定
 - ✓ MSMの適用
- 感度解析の実施

推定結果

		群間差	95%信頼区間	p値
Crude 解析	骨折した対象者	-0.38	(-4.79 , 4.02)	0.86
	骨折しなかった対象者	1.00	(-0.089 , 1.91)	0.032
MSM法	PSE(1)	0.30	(-4.42 , 5.02)	0.90
	PSE(0)	0.99	(0.081 , 1.90)	0.033

群間差>0: 単独群と比較し併用群でよりQOLの改善が大きい

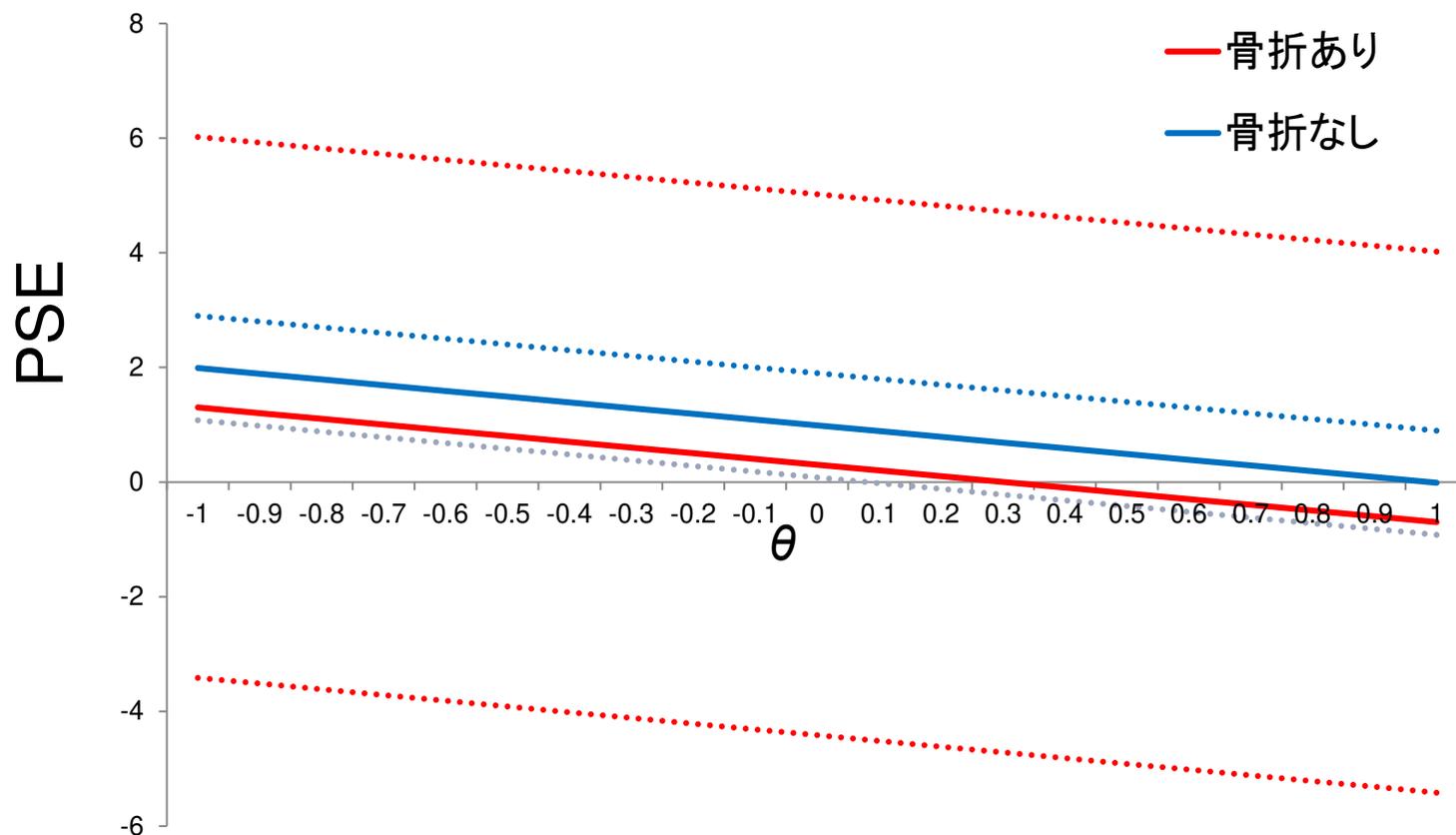
PSE(0): いずれの治療を受けても骨折を発生する層での平均因果効果

PSE(1): いずれの治療を受けても骨折を発生しない層での平均因果効果

感度解析結果

- 感度パラメータ: $\delta_1(z, x) = \theta$

✓ $\delta(0, x) < 0 \quad E(Y_0 | A=1, Z=1, X=x) < E(Y_0 | A=0, Z=1, X=x)$

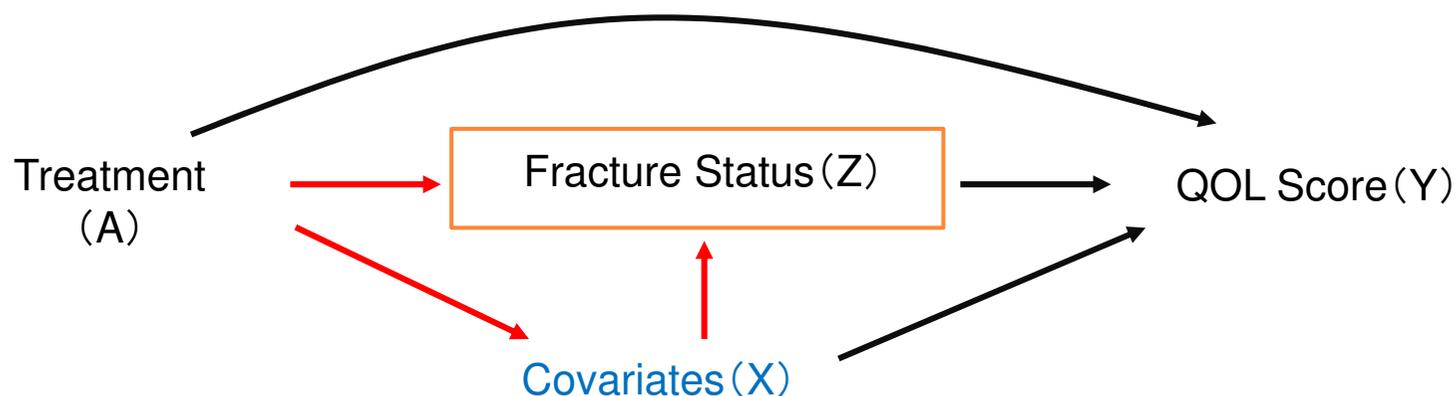


本手法および感度解析の利点

- 簡単な3つのステップにより実装が可能
 - ✓ 治療後変数である骨折と治療の関連をモデル化
 - ✓ 各症例の重み w_i を算出
 - ✓ MSMを用いた因果パラメータの推定
- 未測定の交絡因子は存在しないという仮定に対する感度解析
 - ✓ 感度パラメータによりバイアス修正後アウトカムを用いた感度解析が可能
 - ✓ 得られた結論の頑健性等について検討

本手法に関する考察

- Monotonicityという強い仮定が必要
 - ✓ 併用治療を受けたら骨折をするが、単剤治療であれば骨折しない、という人は存在しないという仮定
 - 併用治療: アレンドロネート+ビタミンD
 - 単剤治療: アレンドロネート
 - ✓ ビタミンDにより骨折リスクが上昇するとは考えにくい
- 治療に影響を受ける、Zの交絡因子になる変数は調整できない



JOINT-02への適用結果に関する考察

- 主要層別効果PSE($Z=1$)
- Crudeな解析結果と比べて併用治療の効果が見られた
 - ✓ $E(Y_0 | A=1, Z=1) < E(Y_0 | A=0, Z=1)$
 - 併用群において単剤群と比較して健康状態の悪い対象者が骨折していると考えられる
- X で条件付けたもとにおいても併用群において健康状態の悪い対象者が骨折している場合
 - ✓ $\delta(a, x) < 0$ となり、併用治療の効果はより大きくなる
 - ✓ $E(Y_0 | A=1, Z=1, X=x) < E(Y_0 | A=0, Z=1, X=x)$
 - ✓ 併用効果がより大きいことが見込まれる

文献

- Uemura Y, Taguri M, Kawahara T, Chiba Y. (2019). Simple methods for the estimation and sensitivity analysis of principal strata effects using marginal structural models: Application to a bone fracture prevention trial. *Biometrical Journal* **61**(6):1448-1461.
- Chiba, Y. (2011). Marginal structural models for estimating principal stratum direct effects under the monotonicity assumption. *Biometrical Journal* **53**, 1025–1034.
- Frangakis, C. E. and Rubin, D. B. (2002). Principal stratification in causal inference. *Biometrics* **58**, 21–29.
- Hayden, D., Pauler, D. K., and Schoenfeld, D. (2005). An estimator for treatment comparisons amongst survivors in randomized trials. *Biometrics* **61**, 305–310.
- Orimo, H., Nakamura, T., Fukunaga, M., et al. (2011). Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT) - 02. *Current Medical Research and Opinion* **27**, 1273–1284.
- Robins, J. M., Hernán, M. A., and Brumback, B. A. (2000). Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* **11**, 550–560.
- Rosenbaum, P. R. (1984). The consequences of adjustment for a concomitant variable that has been affected by the treatment. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A* **147**, 656–666.