

レスポンドー群と非レスポンドー群の 治療効果を定量的に比較する指標

杉田 稔・伊津野 孝*

REVIEW ARTICLE

W'Waves

臨床医学研究の重要な目的は、どのような治療法がどのような患者に最適かという解答を、信頼できるものとして得ることである。ある治療法による効果が、多くのサブグループ (subgroup) で同じかどうかを知りたいがっている医学研究者も少なからず存在する。臨床医学の現場で、一つの治療法に対してある患者にはその効果が非常に顕著であるのに、別の患者にはほとんど無効であることをしばしば経験する。前者はその治療法に対するレスポンドー (responder) と、後者は非レスポンドー (non-responder) といわれている。そこで、ある治療法に対して、その効果が非常に有効なレスポンドー群とそうでない非レスポンドー群の治療効果の大きさを定量的に比較する指標が必要となる。もし治療前に、患者がどちらの群に属するかが判明していれば、その患者の治療効果を、その指標により他の群と比較して定量的に示すことができる。筆者らは、二つのサブグループの治療効果を定量的に比較する、便利で理解しやすい指標を開発した。この方法は、Coxの比例ハザードモデルやロジスティックモデルに簡単な工夫をすることにより可能になる。

この方法は、すでに筆者らにより詳細に報告されている¹⁾。本論文では、仮想的なデータを使用して、この方法をより理解しやすく解説して報告する。

統計学的方法の概要

材料としては仮想的なデータを使用する。

統計学的方法について下記に述べる。統計学的モデルとして、いろいろな原因 (たとえば治療) による治療後の生存時間や無病期間の変化を観察するのに適している、Coxの比例ハザードモデルを採用する。その説明変数として、主効果である治療の有無 x 、サブグループ s 、交絡変数 z を考慮する。サブグループとは、レスポンドー群か非レスポンドー群ということである。この場合、治療×サブグループは、統計学的に表現すれば交互作用 (interaction) 因子である。交互作用とは、本来測定したいこと (ここでは治療効果) が他の変数 (サブグループ) の値により変化することである。交絡変数とは、生存時間や無病期間を観察して癌の治療効果を測定する場合の臨床病期のように、本来測定したい治療とは独立して、生存時間や無病期間に影響する因子である。治療変数は治療有で $x=1$ 、治療無で $x=0$ という値をとり、サブグループ変数はレスポンドー群で $s=1$ 、非レスポンドー群で $s=0$ という値をとる。交絡変数 z の値は特に規制されていないが、たとえば癌の臨床病期の場合、その値をそのまま採用することもできる。ただし、臨床病期 z の値の割り当てかたはこれ以外にもいろいろ考えられる。

Coxの比例ハザードモデルを数式で表現すれば、

$$\lambda(t)/\lambda_0(t) = \exp(\beta_x \cdot x + \beta_s \cdot s + \beta_z \cdot z + \gamma_{xs} \cdot xs + \gamma_{xz} \cdot xz + \gamma_{sz} \cdot sz + \kappa_{xsz} \cdot xsz)$$

となる。その左辺の $\lambda(t)$ は研究対象集団のハザード関数で、右辺の説明変数の値によって影響を受ける。ハザード関数 $\lambda(t)$ は時点 t における

*東邦大学医学部衛生学教室

表1 説明変数の値を求める方法の例

患者番号	患者の情報			説明変数の値						
	治療	サブグループ ^a	臨床病期	x	s	z	xs	xz	sz	xsz
1	有	レスポンド ^a -	I	1	1	1	1	1	1	1
2	有	非レスポンド ^a -	II	1	0	2	0	2	0	0
3	無	レスポンド ^a -	III	0	1	3	0	0	3	0
4	無	非レスポンド ^a -	IV	0	0	4	0	0	0	0
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

死亡率あるいは無病期間終了の率を示す。λ₀(t)は基準集団のハザード関数である。ギリシャ文字は統計学的パラメーターを、その添え字は説明変数との対応を示す。統計学的パラメーターは、説明変数の変化によりどの程度研究対象集団のハザード関数に影響を与えるかを示す指標である。患者のデータが揃っていれば、パラメーターとその95%信頼区間について、計算機でSASなどのパッケージプログラムを使用することにより、その計算値を容易に求めることができる。説明変数x, s, z, xs, xz, szとxszのうち必要なものだけをパッケージプログラムをおける説明変数として採用し、それに順番につけて、Coxの比例ハザードモデルによりパラメーターとその95%信頼区間の値を計算する。説明変数x, s, z, xs, xz, szとxszで、すべてを計算対象としないこともある。死亡率などにかなり影響を及ぼしている説明変数を選択する方法に、ステップワイズ法などがある。ステップワイズ法は一般にしばしば使用されるが、万能ではない。特に、患者数が多い場合には説明変数を選択しやすく、それが少ない場合には説明変数を選択しにくい。

パラメーターで、βは主効果に、γは2次の交互作用に、αは3次の交互作用に関するものである。したがって、その添え字の数はそれぞれ1, 2, 3個である。主効果に関するパラメーターで、exp(β_x)は治療によるハザード比を、exp(β_s)はサブグループによるハザード比を、exp(β_z)は交絡変数によるハザード比を示す。ハザード比は、それに対応する説明変数が1増加することによる死亡率、あるいは無病期間終了の率の変化を示す。exp(β_x)は治療無(x=0)の場合と比較して、治

療有(x=1)の場合の死亡率の比を示す。このハザード比exp(β_x)が1より小さいことは、その治療が有効だということである。

exp(γ_{xs})は、治療によるレスポンド^a群のハザード比と非レスポンド^a群のハザード比の比(hazard ratio ratio)をあらわす。これはresponder/non-responder ratioともいえる。また、その逆数exp(-γ_{xs})は、治療効果に関するレスポンド^a群と非レスポンド^a群の比をあらわす。この提唱された指標を理解しやすく提示することが、本論文の目的である。レスポンド^a群の治療効果が非レスポンド^a群のそれよりも大きいならば、exp(γ_{xs})は1より小さく、exp(-γ_{xs})は1より大きい。

統計学的方法についての詳細は、筆者らの文献¹⁾に記されている。

仮想的なデータによる例

以下に述べる仮想的なデータによる例をそのまま、本研究の方法を実際に使用する場合のマニュアルとして使用できるように構成させる。また、例示された数値の意義についても簡単に記載する。

① ある部位の癌に対する一つの治療法の有効性に関する臨床医学研究を想定しよう。治療効果の評価のエンドポイントを患者の死亡とする。患者n人について、その生存期間あるいは観察終了までの観察期間、その治療の有無x, レスポンド^a群か非レスポンド^a群かのサブグループsと、交絡変数としての癌の臨床病期zが得られているとする。

② 説明変数の値を求める方法を、仮想的なデータにより表1に示す。説明変数x, sとzの

表2 レスポンダー群と非レスポンダー群における x , z と xz のパラメーターに関する回帰係数, そのハザード比とその p 値

因子	レスポンダー群			非レスポンダー群		
	回帰係数	ハザード比	p 値	回帰係数	ハザード比	p 値
治療 x	$\beta_x : -0.75$	$\exp(\beta_x) : 0.47$	0.0050	$\beta_x : -0.01$	$\exp(\beta_x) : 0.99$	0.85
臨床病期 z	$\beta_z : 1.01$	$\exp(\beta_z) : 2.75$	0.0001	$\beta_z : 1.02$	$\exp(\beta_z) : 2.77$	0.0001
交互作用 xz	$\gamma_{xz} : 0.01$	$\exp(\gamma_{xz}) : 1.01$	0.88	$\gamma_{xz} : 0.02$	$\exp(\gamma_{xz}) : 1.02$	0.80

表3 フルモデルからのステップワイズ法と説明変数として x , s , z と xs を対象とした場合のパラメーターに関する回帰係数, そのハザード比とその p 値

因子	フルモデルからのステップワイズ法			説明変数として x , s , z と xs を対象		
	回帰係数	ハザード比	p 値	回帰係数	ハザード比	p 値
治療 x	$\beta_x : \text{—}$	$\exp(\beta_x) : \text{—}$	—	$\beta_x : 0.03$	$\exp(\beta_x) : 1.03$	0.75
サブグループ s	$\beta_s : 0.99$	$\exp(\beta_s) : 2.69$	0.0002	$\beta_s : 1.03$	$\exp(\beta_s) : 2.80$	0.0001
臨床病期 z	$\beta_z : 1.11$	$\exp(\beta_z) : 3.03$	0.0001	$\beta_z : 1.12$	$\exp(\beta_z) : 3.06$	0.0001
交互作用 xs	$\gamma_{xs} : -0.77$	$\exp(\gamma_{xs}) : 0.46$	0.0045	$\gamma_{xs} : -0.80$	$\exp(\gamma_{xs}) : 0.45$	0.0040

値の割り当てかたはすでに上記に示した。交互作用因子 xs , xz , sz と xsz の値は x , s と z の値から掛け算により計算される。

③ サブグループごとに x , z と xz を説明変数として, Cox の比例ハザードモデルにより, それに対応するパラメーター, その95%信頼区間とその統計学的検定 p 値を計算する。その結果を表2に示す。ただし, 95%信頼区間について, 本論文の表においてはその記載を省略する。

この表2で治療によるハザード比 $\exp(\beta_x)$ の計算値はレスポンダー群で0.47, 非レスポンダー群0.99と, 2倍以上の顕著な差が認められた。つまり, レスポンダー群では治療により死亡率を半分以下に減少させたのに対して, 非レスポンダー群ではほとんど治療効果はなかったことである。このことは, 統計学的検定でその p 値が示している。臨床病期によるハザード比 $\exp(\beta_z)$ の計算値は両群とも2.75程度で, 臨床病期が1進行すれば死亡率がその程度 (2.75倍位) 高くなることを示している。このことは当然である。

また, 表2でレスポンダー群と非レスポンダー群両群とも, 交互作用因子である xz のパラメーター γ_{xz} に関する回帰係数が0に近く, そのハザード比が1に近いことは, その交互作用がほとんどないことを示している。つまり, その治療効

果は臨床病期が変わってもほとんど不変である。

もし, x と z の交互作用因子 xz が顕著な場合には, その交絡変数である z をサブグループ変数として, 本研究における作業を最初からはじめるべきである。

④ 全患者を対象として全部の説明変数 x , s , z , xs , xz , sz と xsz により, Cox の比例ハザードモデルを使用して, それに対応するパラメーター, その95%信頼区間とその統計学的検定 p 値を計算する。この場合, ステップワイズ法などにより, 死亡率にかなり影響を及ぼしている説明変数の取捨選択を, 自動的に計算機に実施させることも一つの方法である。表3の左半分に, 最初は全部の説明変数を対象 (フルモデル) としたステップワイズ法により変数選択された説明変数についてのパラメーターに関する回帰係数, そのハザード比とその p 値を, その表の右半分に, 治療 x , サブグループ s , 交絡変数 z と交互作用因子 xs についての値を示す。

この表3の左半分において, フルモデルからのステップワイズ法でサブグループ s , 交絡変数としての臨床病期 z と交互作用因子 xs の説明変数が選択された。サブグループのハザード比 $\exp(\beta_s)$ の計算値は2.5以上, 臨床病期のハザード比 $\exp(\beta_z)$ の計算値は3以上であった。サブグルー

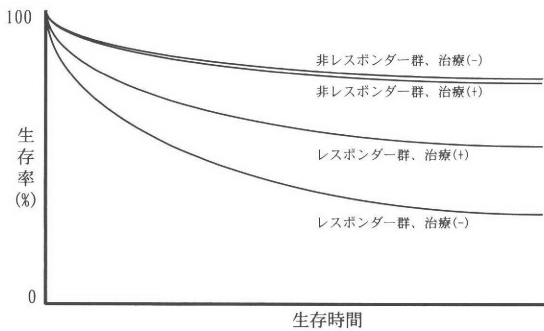


図1 ある癌治療におけるレスポナー群と非レスポナー群のその治療有無別生存曲線

プのハザード比の値が2.5以上であることは、レスポナー群のほうが非レスポナー群よりも死亡率が2.5倍以上であることを示している。また、臨床病期のハザード比の値が3以上であることは、臨床病期が1進行すれば死亡率が3倍以上になることを示している。治療とサブグループの交互作用 xs のハザード比 $\exp(\gamma_{xs})$ の計算値は0.5以下であった。このことは、治療によるレスポナー群の死亡率の低下の程度は、非レスポナー群のその2倍以上であることを示している。 $\exp(\gamma_{xs})$ は、治療によるレスポナー群のハザード比と非レスポナー群のハザード比の比をあらわす。これの逆数 $\exp(-\gamma_{xs})$ は、レスポナー群と非レスポナー群の治療効果の比をあらわす。また、 $\exp(\gamma_{xs})$ と $\exp(-\gamma_{xs})$ に関する、95%の信頼区間の値にも意義がある。

表3の右半分において、治療 x 、サブグループ s 、交絡変数としての臨床病期 z と交互作用因子 xz を説明変数とした場合の計算結果は、治療 x のハザード比 $\exp(\beta_x)$ の計算値がほとんど1に近く、その他はその左半分とほぼ同様であった。この表の右半分では、治療によるレスポナー群のハザード比と非レスポナー群のハザード比の比 $\exp(\gamma_{xs})$ の値が0.45と意義あるものであるから、治療によるハザード比 $\exp(\beta_x)$ の値1.03は非レスポナー群 ($s=0$) に関するもので、サブグループによるハザード比 $\exp(\beta_s)$ の値2.80は非治療群 ($x=0$) に関するものである。この指標 $\exp(\gamma_{xs})$ の値を、その95%信頼区間を含めて求めることが本論文の要所である。

ここでは、3次の交互作用因子 xsz はステップワイズ法で選択されず、全説明変数を対象として計算した場合でもそのハザード比 $\exp(\kappa_{xsz})$ の計算値がほとんど1近傍であった。このことは、治療によるレスポナー群と非レスポナー群のハザード比の比、あるいはレスポナー群と非レスポナー群の治療効果の比が交絡変数 z の影響を受けないことを意味している。もし、この値 $\exp(\kappa_{xsz})$ の計算値が1からかなり遠い場合には、そこでこの方法による計算を中止すべきである。

臨床病期 z を無視して、レスポナー群と非レスポナー群別、治療の有無別のKaplan-Meier生存曲線を図1に示す。これによると、非レスポナー群では治療の有無がその生存曲線に影響をほとんど与えていないが、レスポナー群では治療がその生存曲線の低下を防いでいる。また、レスポナー群の生存曲線のほうが非レスポナー群のそれよりも下にある。この図では臨床病期 z を無視しているが、 z を含有する交互作用因子の影響が顕著でないため、それを無視しても問題はない。

おわりに

一つの治療法があるサブグループに属する患者に有効で、別の治療法が別のサブグループに属する患者に有効であるという情報は臨床医学研究から得られ、それにより患者に最適の治療を受けさせることが可能となる。臨床医学の現場で、一つの治療法に対してある患者にはその効果が非常に顕著であるのに、他の患者にはほとんど無効であることをしばしば経験する。その治療法に対して、前者はレスポナーと、後者は非レスポナーといわれている。そこで、ある治療法に対して、その効果が非常に有効なレスポナー群とそうでない非レスポナー群の、治療効果の大きさを定量的に比較する指標が必要となる。もし治療前に、患者がどちらかの群に所属するかが判明していれば、その患者の治療効果を、その指標により他の群と比較して定量的に示すことができる。本論文における指標はまさにそれで、治療によるレスポナー群のハザード比と非レスポナー群のハ

ザード比の比をとったものである。これは、統計学的には $\exp(\gamma_{xs})$ で表現され、その逆数 $\exp(-\gamma_{xs})$ は、レスポンドー群と非レスポンドー群の治療効果の比をあらわす。ある治療法が非レスポンドー群よりもレスポンドー群に有効である場合、 $\exp(\gamma_{xs})$ は 1 より小さく、 $\exp(-\gamma_{xs})$ は 1 より大きくなる。この場合、一つのサブグループ（レスポンドー群）が一つの遺伝子型あるいは表現型に、他のサブグループ（非レスポンドー群）が他の遺伝子型あるいは表現型に対応するのかも知れない。

主効果である治療の有無 x 、サブグループ s 、交絡変数 z という説明変数を考慮して、Cox の比例ハザードモデルに簡単な工夫をすることで、本論文で扱われている指標は容易に得られる。つまり、治療 x とサブグループ s の交互作用 xs の、パラメーター γ_{xs} の指数変換値 $\exp(\gamma_{xs})$ を求めることである。交互作用 xs のパラメーター γ_{xs} の医学的・統計学的意味の理解は困難だが、その指数変換値 $\exp(\gamma_{xs})$ のその理解は容易である。つまりそれは、治療によるレスポンドー群のハザード比と非レスポンドー群のハザード比の比をとったものである。また、計算機で SAS などのパッケージプログラムを使用することにより、その計算値も容易に得られるので、その利用の観点からも便利である。当然、その指標の 95% 信頼区間も、計算値が容易に求められる。

癌の臨床病期は、治療評価のためのエンドポイントである死亡に、治療とは独立に影響を及ぼす交絡変数である。本論文では、交絡変数の数を癌の臨床病期一つだけとしたが、本研究の方法論において、その数に制限はない。ただし、ある交絡変数と治療との交互作用の、癌の死亡率に及ぼす影響が顕著な場合には、その交絡変数をサブグループ変数として、本論文における方法を最初からはじめなければならない。

表 2 に示したように、レスポンドー群と非レスポンドー群別々に、治療によるハザード比が計算された。本論文で扱われている指標は、この二つのハザード比を結合させたもので、その点推定値も、その 95% 信頼区間も計算値として容易に得ら

れる。

治療前に、患者がどのサブグループに属しているか既知の場合、本論文で扱われている指標を使用すれば、その治療に対する他のサブグループを基準とした、その患者のサブグループの治療効果の大きさが容易に具体的に示されるから、臨床医にとって治療方針の意志決定が容易になる。また、その指標を使用して、患者にこれから実施しようとしている治療法と、それによる予後を説明することにより、患者からインフォームドコンセントを得ることが容易になる。

変数の取捨選択を、ステップワイズ法などのように統計学的有意をもって、計算機内で自動的に実施する方法は確かに便利である。ステップワイズ法は一般にしばしば使用されるが、万能ではない。統計学的有意と医学的有意の違いを十分に理解して、統計学を使用しなければならない。ステップワイズ法の場合、患者数が多い場合には説明変数を選択しやすく、それが少ない場合には説明変数を選択しにくい。したがって、本論文で示した仮想例も一つの場合にすぎない。医学的有意を十分に認識して、本論文で提示した指標を使用しなければならない。

これまで、生存期間を結果変数とする Cox の比例ハザードモデルにより、本論文で提示した指標を説明してきた。しかし、結果変数として時間の概念のない生死を採用する場合には、ロジスティックモデルを使用すれば、この指標をそのまま利用できる。この場合、治療によるレスポンドー群のハザード比と非レスポンドー群のハザード比の比 hazard ratio ratio ではなく、そのオッズ比の比 odds ratio ratio となる。

レスポンドー群および非レスポンドー群とは、なにをもっていうのかが問題となろう。基本的には、なんらかの客観的指標で区別されるものである。では、どのように区別すべきかが問題となろう。ある区別の方法により仮に患者を 2 群に分割して、本論文の指標を計算して、その値によりその方法の妥当性を吟味することも可能である。このように、試行錯誤的によりよい区別方法をみつけて、両群を区別することも一つの方法である。

しかし、この方法はたんに数値によるものであるから、あくまでもその医学的意義の吟味をおろそかにすべきではない。また、ある疾病、あるいは症候群に対する治療法も一般に多数あるから、この区別方法の数は無数にある。

文 献

- 1) Sugita, M., Izuno, T., Kanamori, M., Ogoshi, K., Mitomi, T., : An Indicator quantitatively comparing two treatment effect sizes on responder and non-responder groups—exponential of estimated interaction parameter. *Cancer Immunol. Immunother.* 41 : 251-256, 1995.