

Mediation analysis for multiple mediators

新薬の承認取得を主目的に実施される臨床試験において、総合効果において薬剤の有効性及び安全性を検証することが第一目的である。しかしながら、総合効果が示されただけでは、その薬剤の特性や臨床的意義を示すには十分ではなく、薬剤がアウトカムに影響を与えるメカニズム（パス）についても明らかにすることが重要となることもある。例えば、アルドステロン拮抗薬のアルブミン尿減少効果を検証する臨床試験を考える。現状、糖尿病性腎症の治療には、レニン・アンジオテンシン系阻害薬（ACE阻害薬またはARB）が第一選択薬とされているが、その（降圧に依らない）腎保護効果は必ずしも明らかではない。近年の研究では、アルドステロンの様々な腎組織障害作用が明らかにされており、アルドステロン拮抗薬が降圧効果を上回る腎保護効果を有することが期待されている。したがって、アルドステロン拮抗薬の臨床試験において、降圧作用を介さないアルブミン尿の減少効果を示すことができれば、レニン・アンジオテンシン系阻害薬との差別化を図ることにもつながると考えられる。

このようなメカニズムの解析は **Mediation analysis** と呼ばれ、社会科学や医学の分野では古くから行われてきている。統計的には、直接効果・間接効果の推定問題として、近年では潜在結果変数モデルの導入により、古典的な方法に代わる新たな方法が盛んに議論されている。しかしながら、近年提案されている方法は中間変数が1つの場合を想定していることが多い（理論的には拡張可能であるが、実装上の困難を伴い実用的でない場合もある）。一方で、実臨床では複数の中間変数に興味がある場合もあり、そのような状況でも容易に適用できる実用的な方法が必要とされる。

本発表では、中間変数が複数ある場合の直接効果・間接効果の推定のための実用的な方法として提案されている、Natural (in)direct effect に基づく方法（VanderWeele and Vansteelandt 2013）及び Intervantional (in)direct effect に基づく方法（Vansteelandt and Daniel 2017）を中心に紹介する。

Reference

- Tyler VanderWeele and Stijn Vansteelandt. Mediation Analysis with Multiple Mediators. *Epidemiologic Methods* 2013; 2: 95–115.
- Stijn Vansteelandt and Rhian M. Daniel. Interventional effects for mediation analysis with multiple mediators. *Epidemiology*. 2017; 28: 258–265.