

## 複数の経時的な中間変数存在下での直接効果と間接効果の推定

臨床研究において、治療効果のメカニズムに関心がある場合、治療の総合効果に関心のある中間変数を介した間接効果と、それを介しない直接効果に分解する媒介分析（mediation analysis）に関心をもたれる場合がある。因果媒介分析は、これまで自然な直接効果・間接効果（natural direct/indirect effects）による効果の分解が行われてきたが、解釈性や識別性の問題から、より複雑な問題には中間変数の仮想的な確率的介入に基づく介入性直接効果・間接効果（interventional direct/indirect effect）を用いた分解が行われるようになってきている

（Vansteelandt and Daniel, 2017; VanderWeele and Tchetgen Tchetgen, 2017; Yamamuro et al., 2021）。

本抄読会では、まず1時点で測定される1つの中間変数が存在する場合の直接効果・間接効果について、構造的因果モデルにおける介入の概念を用いて整理する。次に、高血圧症の治療薬として承認され、腎保護作用も期待されているエサキセレノンの臨床試験を題材として、複数の経時的な中間変数存在下での介入性直接効果と間接効果の推定について議論をする。特に、臨床的な関心として

- (1) エサキセレノンの UACR（urine albumin-to-creatinine ratio; 尿中アルブミン・クレアチニン比）に対する効果のうち、どの程度を中間時点での UACR、血圧値のそれぞれを通る効果で説明できるか？
- (2) どの時点までの中間変数への効果を見れば、最終的な治療効果を説明するのに十分であるか？

といった問いに興味があり、それらの問いに対応した効果の分解を検討する。また、結果変数と各中間変数に対する周辺構造モデルに基づいて、関心のある効果を推定する方法について述べる。

### 参考文献

Vansteelandt S, Daniel RM. Interventional effects for mediation analysis with multiple mediators. *Epidemiology*. 2017; 28(2): 258-265.

VanderWeele TJ, Tchetgen Tchetgen EJ. Mediation analysis with time varying exposures and mediators. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol*. 2017; 79(3): 917-938.

Yamamuro S, Shinozaki T, Iimuro S, Matsuyama Y. Mediation analysis for time-varying treatment and repeated-measured multiple mediators: Application to atorvastatin's effect on cardiovascular disease via cholesterol lowering and anti-inflammatory actions in elderly type 2 diabetics. *Stat Methods Med Res*. 2021; 30(8): 1782-1799.