

Principal Stratification を用いた高 Hb 濃度の治療効果の推定

慢性腎臓病は、慢性的な腎障害や腎機能低下が続き、末期腎不全となり人工透析や腎移植が必要となる疾患であり、今後もその数の増加が懸念されている疾患である。慢性腎臓病の合併症である腎性貧血の治療には、エリスロポエチン製剤投与などの赤血球生成促進剤を投与しHb濃度を増加させる治療が行われている。本邦の治療目標は、血液透析患者には目標Hb 値10.0~11.0 g/dL、保存期患者には目標Hb値11.0~13.0 g/dLが推奨されているが、腎性貧血の適切なHb濃度に関するリスク・ベネフィットについては様々な議論がなされている。近年、海外の複数の大規模臨床試験で、高Hb濃度を維持する事が予後に悪影響を与えているといった報告がなされており、高Hb濃度による治療が疑問視されている。

本発表のモチベーションスタディは2005年11月~2009年2月に実施された多施設共同無作為化オープン比較試験である。この試験は、被験者を高いHb濃度(11.0~13.0 g/dL)の治療群 (High群)と低いHb濃度(9.0~11.0 g/dL)の治療群 (Low群)にランダムに割り付け、主要評価項目である死亡、腎移植、透析導入、ベースライン時からの血清Cr濃度の2倍化までのいずれか早い期間を複合エンドポイントの群間比較を行った。最終解析の結果でのログランク検定の結果は、 $p=0.111$ と有意差はみられなかった。しかしながら、試験開始から治療域の範囲内にHb濃度を上昇させる必要がある事、目標Hb濃度範囲の上限近くでは休薬・減量される事、治療範囲内へのHb濃度のコントロールが難しい事が理由で、High群では目標Hb濃度(11.0~13.0 g/dL)に未到達又は維持できていない被験者が多く認められた。そのため、ITTや目標Hb濃度到達程度を用いた部分集団解析(As-treated法)による解析では、高Hb濃度の治療範囲の治療効果を十分に推定できていないと考えられる。

しかしながら、Hb濃度範囲の到達有無などの治療開始後の変数を用いた層別や調整した推定値にはバイアスがある事が知られている。この問題に対処する方法として、FrangakisとRubinにより、治療後変数に関するPrincipal Stratification (PS)のアプローチが提案されている。これは、比較するそれぞれの治療の下での治療後変数の潜在的な値に関して被験者を分類し、治療効果を推定するアプローチである。本発表ではPSの推定を用いて高Hb濃度の治療効果の推定を行う。また、シミュレーションにより、PSによる推定の精度確認を行う。

【参考文献】

- Tsubakihara Y, Gejyo F et al. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial.* 2012 Dec;16(6):529-40.
- Frangakis CE, Rubin DB. Principal stratification in causal inference. *Biometrics.* 2002 Mar;58(1):21-9.
- 田中司朗. Principal Stratificationを用いた代替エンドポイントの評価 -進行前立腺癌データへの適用-. 2008.
- 2008年版日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌 41 : 661-716, 2008