

Principal Stratification による高 Hb 濃度の治療効果推定に関する

EM アルゴリズムの適用

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うものであった。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が、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、目標Hb濃度到達程度を用いた部分集団解析(As-treated法)による解析が行われた。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ため、As-treated法では高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。治療開始後の変数に関する問題への対処として、Frangakis とRubinによって治療後変数に関するPrincipal Stratification (PS) のアプローチが提案されており、前回抄読会では、PSに基づいた高Hb濃度の治療範囲の治療効果の推定について報告した。

本発表では、推定の際に用いるEMアルゴリズム部分に、異なるタイプのEMアルゴリズム(通常のEMアルゴリズム、Expectation Conditional Maximization アルゴリズム、Deterministic Annealing EMアルゴリズム)を適用した場合のシミュレーション結果を示し、推定精度の違いについて報告する。また、前回抄読会で頂いたコメントへの対応結果についても示す。

【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.
- Dempster, A.P et al. Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B: Methodological*, 39. 1-37
- 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