

動的治療方針の推定問題について

国立循環器病研究センター データサイエンス部

大前 勝弘

多くの疾患において、ある治療に対する患者の反応は不均一である。このような異質性は、治療効果、副作用、遵守性のどの意味でも想定されうる。もしこのような反応が治療開始前の情報、例えば、患者の身体的特徴や、既往歴、遺伝情報などによって推測されうるならば、より期待効果の高い治療選択の一助になるだろう。また、治療に対する患者の反応を実際に観測してみて、当初の予想とは異なり思わしくない予後を辿ることが想定されたならば、治療を中断したり変更したりする必要が生じるだろう。理想的には、十分な治療効果を得てそれを維持するために、患者の特性や反応を考慮に入れながら逐次的に治療選択をすることにより、より効果的で負担や費用の少ない治療がもたらされうる。このように、個々の患者の特徴や遺伝情報に合わせて治療選択を考慮したいという潮流は、個別化医療という標語と共に近年非常に高い注目を浴びている。個々の患者の特徴や治療歴、臨床転帰に基づいて適応的に患者の治療を選択するというパラダイムは動的治療計画 (Dynamic Treatment Regime, DTR)、多段階治療戦略 (Multi-stage Treatment Strategy)、適応的治療戦略 (Adaptive Treatment Strategy)、治療方針 (Treatment Policy) などと呼ばれる。近年においては、医療技術やデータマネジメント手法の発展により、これまでにない規模で DTR を評価するためのデータを継続的に収集することが可能になり始めており、これらのデータをどのように用いて最適な治療レジメを導けるかという方面への関心が高まっている。このように、多様な種類のデータに基づいた、複数回に及ぶ一連の治療に関する DTR の構築が目指されている。そのゴールとして掲げられる「最適治療レジメ (Optimal Treatment Regime, OTR)」とは、通常、最良の平均期待アウトカムが得られるような治療法決定法則として定義される。

これまでに、臨床試験および観察研究からのデータに基づいて OTR を推定するための方法論の研究が進められてきた。OTR は比較的新しいアイデアであり、その方法論的研究は日進月歩をたどる一方で、依然として臨床試験等への広い応用には至っていない。比較的単純な回帰ベースのアプローチはモデルの誤特定に対してロバストでなく、そのような問題に対処するためのより複雑な方法論に関しては、方法論の専門家以外からのアクセシビリティが高くないことが指摘されている。その結果、実際に DTR が臨床研究に応用されている例は現時点では限定的である。応用面の拡がりを阻害する別の要因として、DTR 推定のための方法論の統一的な視点が得られにくいことも挙げられる。その理由の一つは、多くの先行研究論文が伝統的な統計的推論だけでなく、臨床研究デザイン、強化学習、因果推論などのアイデアを複合的に取り入れているため、候補となる方法論全体の概要をつかむのが容易でないことである。そこで本セミナーでは、DTR の推定のためにデータが満たすべき条件と、実際にそれらのデータから OTR を推定するための方法論についての基本的な枠組みを紹介したい。さらに、より発展的なテーマとして、最適な DTR それ自身が集団内で不均一であるという着眼から、ロバストな DTR 推定の方法の必要性と、具体的な解決案について議論する。