

2 変量条件付線型混合効果モデルに基づく 適応的投与量の変更

船 渡 川 伊 久 子

目次

1	はじめに	3
2	研究方法	6
2.1	対象	6
2.1.1	予測モデル構築の対象	6
2.1.2	適応的投与量変更の臨床研究の対象	7
2.2	条件付線型混合効果モデル	7
2.2.1	条件付線型モデル	7
2.2.2	線型混合効果モデル	9
2.2.3	条件付線型混合効果モデル	9
2.2.4	2変量条件付線型混合効果モデル	10
2.2.5	PTHと補正Caのデータに対するモデル	11
2.2.6	パラメータの推定	12
2.2.7	将来の値の予測	13
2.3	適応的投与量変更の臨床研究の方法	14
3	結果	16
3.1	予測モデルの構築結果	16
3.2	適応的投与量変更の臨床研究の結果	19
4	考察	22
5	まとめ	26
6	謝辞	27
7	付録	28

要旨

慢性腎不全維持透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対し、活性型ビタミンD製剤である maxacalcitol は副甲状腺ホルモン抑制効果を持つ一方、副作用として高カルシウム血症を発現する。Maxacalcitol の至適投与量は、有効性を示す intact-PTH (intact-副甲状腺ホルモン) レベルと副作用を示す補正 Ca レベルにより患者ごとに決められるが、患者間の用量反応性の違いが大きい。そこで、医師が逐次的に患者の反応に応じた適応的投与量変更を行うための情報支援を試みた。過去の検査データの経時推移から、数段階の投与量を投与した場合の次回検査データの予測を行い、補正 Ca が安全域上限を超える確率が 5% 以下で、intact-PTH が目標範囲になる確率を最大とする推奨投与量を逐次的に算出した。予測のために 2 変量条件付線型混合効果モデルを新たに提案し、intact-PTH と補正 Ca には患者ごと投与量により異なる均衡値があり、互いに影響を与え合いながら均衡値に向かって推移することを表現した。予測式に基づいて適応的投与量変更の臨床研究を行った結果、本モデルによる予測と推奨投与量の算出による情報支援は高カルシウム血症を予防しながら投与量を決定するために有用であった。

1 はじめに

慢性腎不全維持透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対し、ビタミンD製剤である maxacalcitol (OCT, 22-oxa-1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$) は副甲状腺ホルモン抑制効果を持つ一方、副作用として高カルシウム血症を発現する。Maxacalcitol の至適投与量は、intact-PTH (intact-副甲状腺ホルモン, 以下 PTH) レベルと補正 Ca レベルにより患者ごとに広く分布すると考えられている (黒川, 他, 2000A)。開始投与量は PTH が 500 pg/mL 未満では 1 回 5 μ g, 500 pg/mL 以上では 1 回 10 μ g とし, その後は患者間のバラツキのため一律の投与量基準をあてはめることには無理があり, 反応に応じて投与量を適宜増減する (黒川, 他, 2000B)。

図1に臨床試験のある患者の PTH, 補正 Ca, 及び投与量の推移を示す。この患者は, 10 μ g より投与を開始し, PTH は減少していくものの補正 Ca が上昇したため休業し, 補正 Ca の減少を確認した後に投与を再開し, その後も検査値に応じて投与量を調整している。

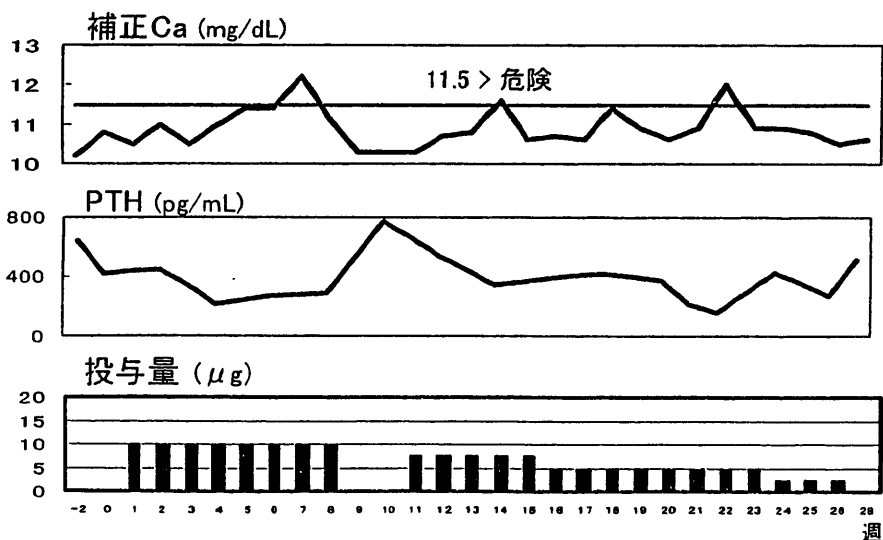


図1. ある患者のPTH, 補正Ca, 投与量の推移の例

このように、投与量に応じてPTHは減少し、補正Caは上昇するが、PTHと補正Caの用量反応性の患者間の違いが大きいため、患者ごとに投与量の調整が必要である。そこで、医師が逐次的に患者の反応に応じた適応的投与量変更を行うための情報支援を試みる。過去の検査データの経時推移から、数段階の投与量を投与した場合の次回検査データの予測を行い、補正Caが11.5 mg/dLを超える確率を5%以下とし、PTHが目標範囲100~200 pg/mLになる確率を最大とする推奨投与量を逐次的に算出する。一般臨床試験(黒川, 他, 2000B)のデータから予測モデルを構築し、新たな臨床研究で予測モデルに基づく適応的投与量変更の性能と実施可能性の検討を行う。Maxacalcitolの投与後、PTHの減少は初期に著しく、初期と維持期では推移が異なると考えられ、開始時投与量の選択方法は前述のように既に与えられているため、本研究では維持期について検討する。

PTHと補正Caは試験や研究の各対象者から異なる時点で複数観測されており、この種のデータを連続量の経時測定データと呼ぶ。解析の一般的なアプローチとして線型混合効果モデル(Laird and Ware, 1982)が用いられる。その際、経時データで典型的に観測される個体による変量効果と時間的な系列相関及び測定誤差が同時に考慮される(Diggle, 1990)。以前の研究では、本研究とは別の活性型ビタミンD₃製剤の固定用量比較試験におけるPTHと補正Caの経時データに対し2変量線型混合効果モデルを用いた(Toyoda et al., 2001)。その際、PTHと補正Caの推移に患者ごとに異なる直線を仮定した。しかしながら、本研究の対象観測期間がより長い点と、投与量が個体内で適宜変更される点で以前の研究と異なっている。観測期間が短い場合には直線でのモデル化が妥当であると考えられたが、期間が長い本研究では初期の変化の方が後期の変化よりも大きく、次第に均衡値に近づく曲線でのモデル化が妥当であると考えられた。また、投与量が適宜変更される場合、ある時点の反応はそれまでの投与量の履歴に依存すると考えられる。このような場合、線型混合効果モデルで反応を限られた数の共変量の線型関数として表すことには無理があると考えられる。本研究では、反応の初期変化が大きく均衡値に漸近し、さらに共変量の履歴を考慮できる単純なモデルとして、反応を直前の反応と共変量に回帰する条件付線型モデルを用いる。

反応を直前の反応と共変量に回帰させるモデルは、自己回帰モデル(Rosner et al., 1985;

Rosner and Munoz, 1988), 条件付モデル (Rosner and Munoz, 1992), 条件付自己回帰モデル (Schmid, 1996), dynamic モデル (Anderson and Hsiao, 1982; Schmid, 2001), 状態依存モデル (Lindsey, 1993), 推移モデル (Diggle et al., 2002) 等, 様々に呼ばれているが, 本論文では条件付モデルと呼ぶこととする. 経済学の分野で Anderson and Hsiao (1982) は条件付モデルによりある均衡値に向かう推移を示すことができることを述べ, 個体の違いを表す変量切片を含めたモデルを用いている. 臨床試験, 特に薬効評価の分野ではこのような均衡値をもつ推移データがしばしば得られるが, 条件付モデルのこの性質を利用した解析はこれまでには行われていない. また, 条件付モデルでは, ある時点の反応はその時点の共変量だけでなく, 共変量の履歴に影響を受け, 時間が離れるほど影響は弱くなる. 臨床試験では投与量を個体内で適宜変更するデザインがしばしば用いられ, 反応は投与量の履歴に依存していると考えられる場合があるが, 条件付モデルのこの性質を利用した解析はこれまでには行われていない. 条件付モデルが薬効評価の分野であり用いられていない理由として, 通常, 薬効評価では条件付でない集団としての推移により関心があること, 誤差が独立構造に限られていたこと, 数学的に見通しのよい行列表現が導入されなかったこと, 反応が均衡値にどのように近づくかといった観点からの検討がなされることが少なかったこと等が挙げられる.

本論文では, まず, 条件付線型モデルで反応が均衡値にどのように近づくかを示し, 条件付線型モデルの2つの特徴である, 均衡値に近づく性質と共変量の履歴を考慮できる性質について述べる. さらに, 新しい枠組みとして, 切片だけではなく個人差に対応する一般的な変量効果を導入し, 誤差構造を拡張した条件付線型混合効果モデルを提案する. その際, 行列表現を導入し, 条件付でない表現を与える. さらに, PTH と補正 Ca を同時に解析するために, 反応変数が2変量である場合に拡張した2変量条件付線型混合効果モデルを提案する.

2章で対象, 条件付線型混合効果モデル, 適応的投与量変更の臨床研究の方法を述べる. 3章で予測モデルの構築結果, 適応的投与量変更の臨床研究の結果を述べる. 4章で考察を述べる.

2 研究方法

2.1 対象

2.1.1 予測モデル構築の対象

予測モデルを構築するために無対照一般臨床試験（黒川, 他, 2000B）のデータを用いる。この試験は maxacalcitol の個体内用量可変多施設臨床試験で、長期投与における有効性、安全性、有用性を検討することを目的として、1995年11月から1996年10月に行われた。対象は週3回の血液透析施行中の安定期慢性腎不全患者中、活性型ビタミンD₃製剤で十分な効果が得られていない二次性副甲状腺機能亢進症を合併し、投与2週前に最大透析間隔後の透析前検査が、HS-PTH（高感度-PTH）が20,000 pg/mL以上、補正Caが9.0 mg/dL以上11.0 mg/dL以下、血清リンが7.0 mg/dL以下を満たす者である。ここで、補正Caとは血清アルブミンが4.0 g/dL以上の場合に血清Ca値を補正Ca (mg/dL) = 血清Ca (mg/dL) - 血清アルブミン (g/dL) + 4 で補正した値である。2週間の wash-out（無投与期間）後、投与開始2週間前のPTHが500 pg/mL以上の場合には1回投与量10 μg（週3回）、500 pg/mL未満の場合には1回投与量5 μgで透析終了直前に透析回路の静脈側より投与を開始し、4週間は投与を変更しなかった。4週以降はPTHの低下及び補正Caの上昇に注意しながら、1回投与量として15, 12.5, 10, 7.5, 5, 2.5 μgのいずれかの投与量で週3回（2.5 μg以下の投与量が必要と判断された場合には投与回数を減じて調節を行う）26週間投与を行った。PTHが150 pg/mL以下になった場合、及び補正Caが11.5 mg/dLを超えた場合は一時休薬した。補正Caは1週間に1回、PTHは2週間に1回測定した。

維持期の予測モデルを構築するため、4週以後の測定値を解析に用いた。治療を開始した症例は160人であった。このうち、決められた開始時投与量で開始されなかった5人と4週以後の測定時点数が5時点以下の6人を除いた149人を解析対象とした。

2.1.2 適応的投与量変更の臨床研究の対象

予測モデルに基づく適応的投与量変更の性能と実施可能性の検討を行うため、新たに臨床研究を単施設で行った。対象は週3回の血液透析施行中の安定期慢性腎不全患者で、二次性副甲状腺機能亢進症を合併し、既に maxacalcitol を4週以上投与している患者は投与4~2週間前のPTHが1500 pg/mL以下、補正Caが8.5 mg/dL以上、血清リンが7.0 mg/dL以下を満たす者とし、maxacalcitolの投与が4週未満あるいは経口ビタミンD投与患者はさらに、PTHが300 pg/mL以上、補正Caが10.5 mg/dL以下の基準を満たす者とした。患者より口頭で同意を得た。

2.2 条件付線型混合効果モデル

2.2.1 条件付線型モデル

この節では、条件付線型モデルでは反応が均衡値にどのように近づくかを示し、条件付線型モデルの2つの特徴である、均衡値に近づく性質と共変量の履歴を考慮できる性質について述べる。 i 番目 ($i = 1, \dots, N$) の対象者の時点 t の反応を $Y_{i,t}$ とする。時点 t の反応を1時点前の反応 $Y_{i,t-1}$ と共変量に回帰するモデルを条件付線型モデルと呼ぶこととする。簡単のため、ここでは誤差のない状況を考える。

まず、共変量のない次のモデルを考える。

$$Y_{i,t} = \rho Y_{i,t-1} + \beta \quad (1)$$

ここで、 ρ は前値への回帰係数、 β は切片である。 $\rho \neq 1$ を仮定し、(1)式を次のように反応の変化を表す式に変形する。

$$Y_{i,t} - Y_{i,t-1} = (1 - \rho)\{(1 - \rho)^{-1}\beta - Y_{i,t-1}\} \quad (2)$$

$0 < \rho < 1$ の時、 $(1 - \rho)^{-1}\beta$ は均衡値(漸近値)として解釈でき、 $\{(1 - \rho)^{-1}\beta - Y_{i,t-1}\}$ は均衡値までの残りの大きさである。反応は、残りの大きさに対し $(1 - \rho)$ 変化するため、 $(1 - \rho)$ は変化速度を表すと解釈できる。(2)式への変形により、反応がどのように均衡値

に近づくかが明らかである。図2(A)に $Y_{i,0} = 15$, $\rho = 0.6$, $\beta = 4$ での数値例を示す。この時、均衡値は10、変化速度は0.4である。

次に、時間依存性でない共変量 x_i を含む次のモデルを考える。

$$Y_{i,t} = \rho Y_{i,t-1} + \beta_0 + \beta_1 x_i \quad (3)$$

(2) 式と同様に、均衡値は $(1 - \rho)^{-1}(\beta_0 + \beta_1 x_i)$ である。均衡値は共変量の1次関数であり、共変量は均衡値を調整すると解釈できる。図2(B)に $Y_{i,0} = 12.5$, $\rho = 0.6$, $\beta_0 = 6$, $\beta_1 = -0.2$ とし、 x_i を 0, 5, 10, 15, 20 とした時の数値例を示す。この時、均衡値は $15 - 0.5x_i$ となる。

次に、時間依存性である共変量の時点 t での値を $x_{i,t}$ とし、次のモデルを考える。

$$Y_{i,t} = \rho Y_{i,t-1} + \beta_0 + \beta_1 x_{i,t} \quad (4)$$

簡単のため $Y_{i,0}$ は与えられているとし、前値の条件付でない反応は $Y_{i,t} = \rho^t Y_{i,0} + \sum_{j=1}^t \rho^{t-j} (\beta_0 + \beta_1 x_{i,j})$ である。これより、 j 時点前の共変量 $x_{i,t-j}$ の $Y_{i,t}$ に与える影響は $\rho^j \beta_1 x_{i,t-j}$ で、時間が離れるほど影響が弱まる。図2(C)に $Y_{i,0} = 15$, $\rho = 0.6$, $\beta_0 = 6$, $\beta_1 = -0.2$ とし、 $x_{i,t}$ をすべて10とした時と、 $x_{i,t}$ を4時点目のみ0とし、残りはすべて10とした時の数値例を示す。5時点目以降の共変量は同じ値であるが、反応は異なる。これは、反応はその時点の共変量だけではなく、共変量の履歴に依存するためである。

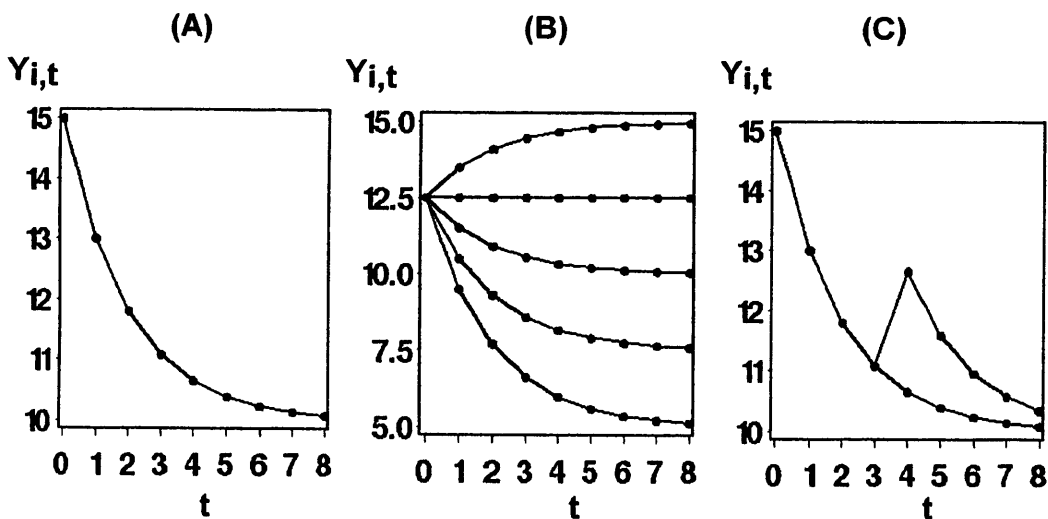


図2. 条件付線型モデルの数値例

(A) 共変量なし, (B) 時間依存性でない共変量, (C) 時間依存性共変量

2.2.2 線型混合効果モデル

この節では、経時データ解析の一般的なアプローチである線型混合効果モデル (Laird and Ware, 1988) を示す。\$i\$ 番目 (\$i = 1, \dots, N\$) の対象者の時点 0 から時点 \$T_i\$ の反応ベクトルを \$\mathbf{Y}_i = (Y_{i,0}, Y_{i,1}, \dots, Y_{i,T_i})^T\$ とする。ここで、行列 \$A\$ の転置を \$A^T\$ と記載する。線型混合効果モデルは次のように表される。

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i + \boldsymbol{\epsilon}_i \quad (5)$$

ここで、\$\boldsymbol{\beta}\$ は未知の \$p \times 1\$ の固定効果のパラメータベクトル、\$\mathbf{X}_i\$ は既知の \$(T_i + 1) \times p\$ の固定効果の説明変数行列、\$\mathbf{b}_i\$ は未知の \$q \times 1\$ の変量効果ベクトル、\$\mathbf{Z}_i\$ は既知の \$(T_i + 1) \times q\$ の変量効果の説明変数行列、\$\boldsymbol{\epsilon}_i\$ は \$(T_i + 1) \times 1\$ のランダムな誤差ベクトルとする。\$\mathbf{b}_i\$ と \$\boldsymbol{\epsilon}_i\$ はどちらも対象者間で独立で、互いに独立に平均 \$\mathbf{0}\$ で共分散行列がそれぞれ \$\mathbf{G}\$ と \$\mathbf{R}_i\$ の多変量正規分布に従うとする。\$\mathbf{Y}_i\$ の周辺分布は平均 \$\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}\$、共分散行列 \$\mathbf{Z}_i\mathbf{G}\mathbf{Z}_i^T + \mathbf{R}_i\$ の多変量正規分布となる。

2.2.3 条件付線型混合効果モデル

この節では、前節までの条件付線型モデルと線型混合効果モデルを組み合わせた条件付線型混合効果モデルを提案する。まず、条件付モデルの行列表現を導入する。\$\mathbf{F}_i\$ を対角のすぐ下の要素が 1 で、他の要素が 0 の \$(T_i + 1) \times (T_i + 1)\$ 正方行列とする。\$T_i = 3\$ の時の \$\mathbf{F}_i\$ を示す。

$$\mathbf{F}_i = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

\$\mathbf{F}_i\mathbf{Y}_i\$ は \$(0, Y_{i,0}, Y_{i,1}, \dots, Y_{i,T_i-1})^T\$ で、1 時点前の反応である。\$\rho\$ を前値への未知の回帰係数とすると、\$\rho\mathbf{F}_i\mathbf{Y}_i\$ により前値への回帰、つまり条件付モデルを行列表現することができる。

前節の線型混合効果モデルに $\rho \mathbf{F}_i \mathbf{Y}_i$ を加えた、次のモデルを条件付線型混合効果モデルとして提案する。

$$\mathbf{Y}_i = \rho \mathbf{F}_i \mathbf{Y}_i + \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i + \boldsymbol{\epsilon}_i \quad (6)$$

本論文では、1次の自己回帰に限るが、 $\rho \mathbf{F}_i$ を対角要素が 0 である任意の下三角行列に置きかえることでさらに一般化が可能である。 $\rho \neq 1$ を仮定し、2.2.1 節と同様、(6) 式を次のように反応の変化 $\mathbf{Y}_i - \mathbf{F}_i \mathbf{Y}_i$ を表す式に変形する。

$$\mathbf{Y}_i - \mathbf{F}_i \mathbf{Y}_i = (1 - \rho) \{ (1 - \rho)^{-1} (\mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i) - \mathbf{F}_i \mathbf{Y}_i \} + \boldsymbol{\epsilon}_i \quad (7)$$

$0 < \rho < 1$ の時、 $(1 - \rho)^{-1} (\mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i)$ は均衡値として解釈できる。

\mathbf{I}_A を $A \times A$ の単位行列とする。(6) 式の条件付でない表現を次に示す。

$$\mathbf{Y}_i = (\mathbf{I}_{T_i+1} - \rho \mathbf{F}_i)^{-1} (\mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i + \boldsymbol{\epsilon}_i). \quad (8)$$

ここで、 $(\mathbf{I}_{T_i+1} - \rho \mathbf{F}_i)^{-1}$ は (j, k) 要素が $\rho^{j-k} (j \geq k)$ である下三角行列となる。 $T_i = 3$ の時の $(\mathbf{I}_{T_i+1} - \rho \mathbf{F}_i)^{-1}$ を示す。

$$(\mathbf{I}_{T_i+1} - \rho \mathbf{F}_i)^{-1} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ \rho & 1 & 0 & 0 \\ \rho^2 & \rho & 1 & 0 \\ \rho^3 & \rho^2 & \rho & 1 \end{pmatrix}$$

反応ベクトル \mathbf{Y}_i の条件付での共分散行列を \mathbf{V}_i 、条件付でない共分散行列を $\boldsymbol{\Sigma}_i$ とすると、(6) 式より $\mathbf{V}_i = \mathbf{Z}_i \mathbf{G} \mathbf{Z}_i^T + \mathbf{R}_i$ 、(8) 式より $\boldsymbol{\Sigma}_i = (\mathbf{I}_{T_i+1} - \rho \mathbf{F}_i)^{-1} \mathbf{V}_i \{ (\mathbf{I}_{T_i+1} - \rho \mathbf{F}_i)^{-1} \}^T$ と $\mathbf{V}_i = (\mathbf{I}_{T_i+1} - \rho \mathbf{F}_i) \boldsymbol{\Sigma}_i (\mathbf{I}_{T_i+1} - \rho \mathbf{F}_i)^T$ が得られる。

2.2.4 2変量条件付線型混合効果モデル

この節では、前節のモデルを2変量に拡張する。ただし、詳細は付録に示す。 i 番目の対象者の r 番目 ($r = 1, 2$) の反応変数の時点 t の値を $Y_{r,i,t}$ とし、 $\mathbf{Y}_{i,t} = (Y_{1,i,t}, Y_{2,i,t})^T$ とし、時点 0 から時点 T_i の反応を $2(T_i + 1) \times 1$ のベクトル $\mathbf{Y}_i = (\mathbf{Y}_{i,0}^T, \mathbf{Y}_{i,1}^T, \dots, \mathbf{Y}_{i,T_i}^T)^T$ で

表す。 $\rho_{rr'}$ ($r = 1, 2, r' = 1, 2$) を反応 $Y_{r,i,t}$ の $Y_{r',i,t-1}$ への未知の回帰係数とし、 ρ を次の自己回帰係数の行列とする。

$$\rho = \begin{pmatrix} \rho_{11} & \rho_{12} \\ \rho_{21} & \rho_{22} \end{pmatrix}$$

2変量条件付線型混合効果モデルを次式で表す。

$$\mathbf{Y}_i = (\mathbf{I}_{t_i+1} \otimes \rho)(\mathbf{F}_i \otimes \mathbf{I}_2)\mathbf{Y}_i + \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i + \boldsymbol{\epsilon}_i \quad (9)$$

ここで、 \otimes は直積を表し、 $(\mathbf{F}_i \otimes \mathbf{I}_2)\mathbf{Y}_i$ は前値、 \mathbf{X}_i は $2(T_i+1) \times p$ 、 \mathbf{Z}_i は $2(T_i+1) \times q$ の説明変数行列、 $\boldsymbol{\epsilon}_i$ は $2(T_i+1) \times 1$ のランダムな誤差ベクトルである。均衡値を $\mathbf{Y}_{asym,i}$ とし、1変量の時と同様に、(9)式を次のように反応の変化を表す式に変形する。

$$\mathbf{Y}_i - (\mathbf{F}_i \otimes \mathbf{I}_2)\mathbf{Y}_i = \{\mathbf{I}_{t_i+1} \otimes (\mathbf{I}_2 - \rho)\}\{\mathbf{Y}_{asym,i} - (\mathbf{F}_i \otimes \mathbf{I}_2)\mathbf{Y}_i\} + \boldsymbol{\epsilon}_i \quad (10)$$

特に、2つの反応変数に対する説明変数が同じで未知の回帰係数だけが異なるとき、 \mathbf{X}_i は $\mathbf{x}_i \otimes \mathbf{I}_2$ 、 \mathbf{Z}_i は $\mathbf{z}_i \otimes \mathbf{I}_2$ の形に変形でき、均衡値は次のように表すことができる。

$$\mathbf{Y}_{asym,i} = (\mathbf{x}_i \otimes \mathbf{I}_2)\boldsymbol{\beta}' + (\mathbf{z}_i \otimes \mathbf{I}_2)\mathbf{b}_i' \quad (11)$$

$\boldsymbol{\beta}'$ は均衡値に関する固定効果、 \mathbf{b}_i' は変量効果である。均衡値の期待値は $(\mathbf{x}_i \otimes \mathbf{I}_2)\boldsymbol{\beta}'$ で、 \mathbf{b}_i' は平均ゼロ、分散共分散行列 \mathbf{G}' の正規分布に従う。(10)式の導出、均衡値が存在するための条件、(11)式の導出、 \mathbf{G}' の算出に関して付録に示す。

2.2.5 PTHと補正Caのデータに対するモデル

この節では、PTHと補正Caの予測に用いる2変量条件付線型モデルを示す。 i 番目 ($i = 1, \dots, N$) の対象者の時点 t のPTHの値を $Y_{PTH,i,t}$ 、補正Caの値を $Y_{Ca,i,t}$ とし、 $\mathbf{Y}_{i,t} = (Y_{PTH,i,t}, Y_{Ca,i,t})^T$ とする。ただし、PTHは事前の検討で当てはまりが良かった $(Y^{0.25} - 1)/0.25$ のBox-Cox変換(データ適応的なべき変換)を行う。反応ベクトルは $\mathbf{Y}_i = (\mathbf{Y}_{i,1}^T, \mathbf{Y}_{i,2}^T, \dots, \mathbf{Y}_{i,T_i}^T)^T$ とし、開始時の反応 $\mathbf{Y}_{i,0}$ は反応に含めず直前値としての共変量としてのみ用いる。固定効果と変量効果の説明変数はいずれもPTHと補正Caそれ

それぞれに対する切片と投与量とする。時点 t の投与量を $dose_{i,t}$ とする。時点 t の反応のモデル式を次に示す。

$$\begin{aligned} Y_{PTH,i,t} &= \rho_{11}Y_{PTH,i,t-1} + \rho_{12}Y_{Ca,i,t-1} + (\beta_1 + b_{i,1}) + (\beta_3 + b_{i,3})dose_{i,t} + \epsilon_{PTH,i,t-1} \\ Y_{Ca,i,t} &= \rho_{21}Y_{PTH,i,t-1} + \rho_{22}Y_{Ca,i,t-1} + (\beta_2 + b_{i,2}) + (\beta_4 + b_{i,4})dose_{i,t} + \epsilon_{Ca,i,t-1} \end{aligned} \quad (12)$$

変量効果の共分散行列 \mathbf{G} は無構造 (unstructured) を仮定する。同じ時点 t の PTH と補正 Ca の誤差には相関があるとし、その共分散行列を \mathbf{r} とし、異なる時点間の誤差は独立とし、誤差ベクトルの共分散行列 \mathbf{R}_i は対角が \mathbf{r} のブロック対角行列であると仮定する。

PTH と補正 Ca の均衡値をそれぞれ $Y_{asym,PTH,i,t}$, $Y_{asym,Ca,i,t}$ とし、(12) 式は次のように反応の変化を表す式に変形できる。

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} Y_{PTH,i,t} - Y_{PTH,i,t-1} \\ Y_{Ca,i,t} - Y_{Ca,i,t-1} \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} \rho'_{11} & \rho'_{12} \\ \rho'_{21} & \rho'_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} Y_{asym,PTH,i,t} - Y_{PTH,i,t-1} \\ Y_{asym,Ca,i,t} - Y_{Ca,i,t-1} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \epsilon_{PTH,i,t} \\ \epsilon_{Ca,i,t} \end{pmatrix} \\ Y_{asym,PTH,i,t} &= \beta'_1 + b'_{i,1} + (\beta'_3 + b'_{i,3})dose_{it} \\ Y_{asym,Ca,i,t} &= \beta'_2 + b'_{i,2} + (\beta'_4 + b'_{i,4})dose_{it} \end{aligned}$$

PTH と補正 Ca のそれぞれの均衡値は患者ごとに投与量の一次式で表せる。

2.2.6 パラメータの推定

パラメータの推定を行うため、(9) 式の直前値への回帰 $(\mathbf{I}_{t+1} \otimes \boldsymbol{\rho})(\mathbf{F}_i \otimes \mathbf{I}_2)\mathbf{Y}_i$ を固定効果として扱い、次のように変形する。

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i^* \boldsymbol{\beta}^* + \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i + \boldsymbol{\epsilon}_i \quad (13)$$

ここで、 $\boldsymbol{\beta}^* = (\boldsymbol{\beta}^T, \rho_{11}, \rho_{12}, \rho_{21}, \rho_{22})^T$, $\mathbf{X}_{i(11)} = (0, 0, Y_{1,i,0}, 0, \dots, Y_{1,i,T_i-1}, 0)$, $\mathbf{X}_{i(12)} = (0, 0, Y_{2,i,0}, 0, \dots, Y_{2,i,T_i-1}, 0)$, $\mathbf{X}_{i(21)} = (0, 0, 0, Y_{1,i,0}, \dots, 0, Y_{1,i,T_i-1})$, $\mathbf{X}_{i(22)} = (0, 0, 0, Y_{2,i,0}, \dots, 0, Y_{2,i,T_i-1})$, $\mathbf{X}_i^* = (\mathbf{X}_i, \mathbf{X}_{i(11)}, \mathbf{X}_{i(12)}, \mathbf{X}_{i(21)}, \mathbf{X}_{i(22)})$ とする。これは通常の線型混合効果モデルである。最尤推定値を得るために、Shar et al. (1997) が提案した 2 変量混合効果モデルで同時点の測定値が相関を持っている場合の推定方法を用いる。

2.2.7 将来の値の予測

経時測定データにおける将来の値の予測に関して、既にいくつかの研究が行われてきている (Fearn, 1975; Ware and Wu, 1981; Lee, 1988; Chi and Reinsel, 1989; Donnelly et al., 1995; Sy et al., 1997; Taylor and Law, 1998)。ここでは、Fearn (1975) と同様の方法で予測を行う。

ある対象者 i に対して、 j 個の測定値 $w_i^{(1)}$ を観測した後、次の時点の PTH と補正 Ca の値 $\mathbf{W}_i^{(2)} = (W_{iPTH}^{(2)}, W_{iCa}^{(2)})^T$ を予測する。既に得られている過去の試験の対象者のデータから、モデルのパラメータの推定値 $\hat{\beta}^*$, $\hat{\mathbf{G}}$, $\hat{\mathbf{R}}_i$ と固定効果の推定値の分散 $Var(\hat{\beta}^*)$ を得る。 $\mathbf{W}_i = (\mathbf{W}_i^{(1)}, \mathbf{W}_i^{(2)})$ の予測分布は次のようになる。

$$\mathbf{W}_i \sim N(\mathbf{X}_i^* \hat{\beta}^*, \mathbf{X}_i^* Var(\hat{\beta}^*) \mathbf{X}_i^{*T} + \mathbf{Z}_i \hat{\mathbf{G}} \mathbf{Z}_i^T + \hat{\mathbf{R}}_i)$$

予測分布の平均と分散を次のように既に観測した部分と、予測する部分に分割する。

$$\mathbf{X}_i^* \hat{\beta}^* = \begin{pmatrix} \mathbf{a}^{(1)} \\ \mathbf{a}^{(2)} \end{pmatrix}, \mathbf{X}_i^* Var(\hat{\beta}^*) \mathbf{X}_i^{*T} + \mathbf{Z}_i \hat{\mathbf{G}} \mathbf{Z}_i^T + \hat{\mathbf{R}}_i = \begin{pmatrix} \mathbf{A}_{11} & \mathbf{A}_{12} \\ \mathbf{A}_{21} & \mathbf{A}_{22} \end{pmatrix}$$

これより、 $w_i^{(1)}$ が与えられたもとでの $\mathbf{W}_i^{(2)}$ の予測分布は次のようになる。

$$\mathbf{W}_i^{(2)} \sim N(\mathbf{a}^{(2)} + \mathbf{A}_{21} \mathbf{A}_{11}^{-1} (\mathbf{w}_i^{(1)} - \mathbf{a}^{(1)}), \mathbf{A}_{22} - \mathbf{A}_{21} \mathbf{A}_{11}^{-1} \mathbf{A}_{12})$$

この予測分布の平均を $\mathbf{c} = (c_{PTH}, c_{Ca})$ 、共分散行列を \mathbf{C} 、その分散要素を C_{PTH} と C_{Ca} とする。標準正規分布の累積分布関数を $Prob(z)$ として、補正 Ca が 11.5 mg/dL 以上となる予測確率は $1 - Prob\{(11.5 - c_{Ca})/\sqrt{C_{Ca}}\}$ 、PTH が 100~200 pg/mL に入る確率は $Prob\{(BC_{200} - c_{PTH})/\sqrt{C_{PTH}}\} - Prob\{(BC_{100} - c_{PTH})/\sqrt{C_{PTH}}\}$ となる。ここで、 BC_a は値 a の Box-Cox 変換後の値とする。90% 予測同時信頼領域は以下の不等式を満たす領域から求める。

$$(\mathbf{W}_i^{(2)} - \mathbf{c})^T \mathbf{C}^{-1} (\mathbf{W}_i^{(2)} - \mathbf{c}) \leq 2F_{2,n-1}(1 - 0.9)$$

ここで、 $F_{2,n-1}(1 - \alpha)$ は自由度が 2 と $n - 1$ の F 分布の $(1 - \alpha) \times 100$ パーセント点である。

パラメータの推定と予測には SAS IML (SAS Institute, Inc., 1995) を用いてプログラムを作成した。2変数の測定間隔が等しくないため、あるいは反応の途中欠測のため共変量としての前値が欠測になる場合には、さらに前の値による補完を行った。

2.3 適応的投与量変更の臨床研究の方法

予測モデルに基づく適応的投与量変更の性能と実施可能性の検討を新たな臨床研究として単施設で行った。既に maxacalcitol を 4 週以上投与している患者は、試験開始直前の投与量で投与を開始し、4 週以降より予測と推奨投与量の算出を行った。Maxacalcitol の投与が 4 週未満あるいは経口ビタミン D 投与患者は、2 週間の wash-out を行い、投与開始 2 週前の PTH が 500 pg/mL 未満では 1 回 5 μ g, 500 pg/mL 以上では 1 回 10 μ g で投与を開始し、6 週以降より予測と推奨投与量の算出を行った。Wash-out を行った場合、投与開始後 4 週以後の検査値を解析対象とした。

補正 Ca は 1 週間に 1 回、採血から 1 日以内に測定し、その値を予測での直前値として、次週の PTH と補正 Ca の予測と推奨投与量の算出を行い、医師に報告書を送付した。推奨投与量は補正 Ca が 11.5 mg/dL を超える確率を 5% 以下とし、PTH が目標範囲 100~200 pg/mL になる確率を最大とする投与量とした。目標値は黒川ら (2000B) を参考に設定した。医師は報告書を参照して、投与量を決定し、採血から 2 日後の透析時に投与量の変更を行い、推奨投与量と実際の投与量が異なる場合にはその理由を記した。これらは単一の医師が行った。PTH は 2 週間に 1 回測定した。PTH の測定結果を得るまでには時間を要するため、予測での前値としては、2~3 週前の値を用いた。推奨投与量及び実際の投与量は、1 回投与量として 20, 17.5, 15, 2.5, 10, 7.5, 5, 2.5, 0 μ g のいずれかとした。

補正 Ca \times P 積が 90 (mg/dL)² を超えた場合は休薬し、90 (mg/dL)² 未満に復した後、投与を再開した。PTH が 60 pg/mL 以下になった場合は休薬し、150 pg/mL 以上になった後、投与を再開した。

医師に送付する報告書には、PTH、補正 Ca、及び投与量の今までの推移図、次週の予測、及び推奨投与量を記載した。次週の予測に関しては、各投与量に対する PTH と補正 Ca の

90%同時予測信頼領域の図、補正Caが11.5 mg/dLを超える確率、PTHが100 pg/mL以上かつ200 pg/mL以下となる確率、PTHが50%以上減少する確率を示した。図3に適応的投与量変更の例を示す。この例では、投与量が12.5 μg 以下の時補正Caが11.5 mg/dLを超える確率が5%以下となり、そのうちでPTHが目標範囲100~200 pg/mLになる確率を最大とする12.5 μg が推奨投与量となる。

評価は投与終了時のPTHと補正Ca値、高カルシウム血症の発現頻度、予測値と実測値の比較、推奨投与量と実際の投与量の比較によって行った。高カルシウム血症は補正Caが11.5 mg/dLを超えた場合とした。予測値と実測値の比較の指標として、予測値と実測値の差の2乗の平均の平方根、予測値と実測値の差の絶対値の平均、予測値が実測値よりも低かった割合、予測値が95%予測信頼区間に含まれた割合と、両変数の予測値が95%同時予測信頼領域に含まれた割合を用いた。

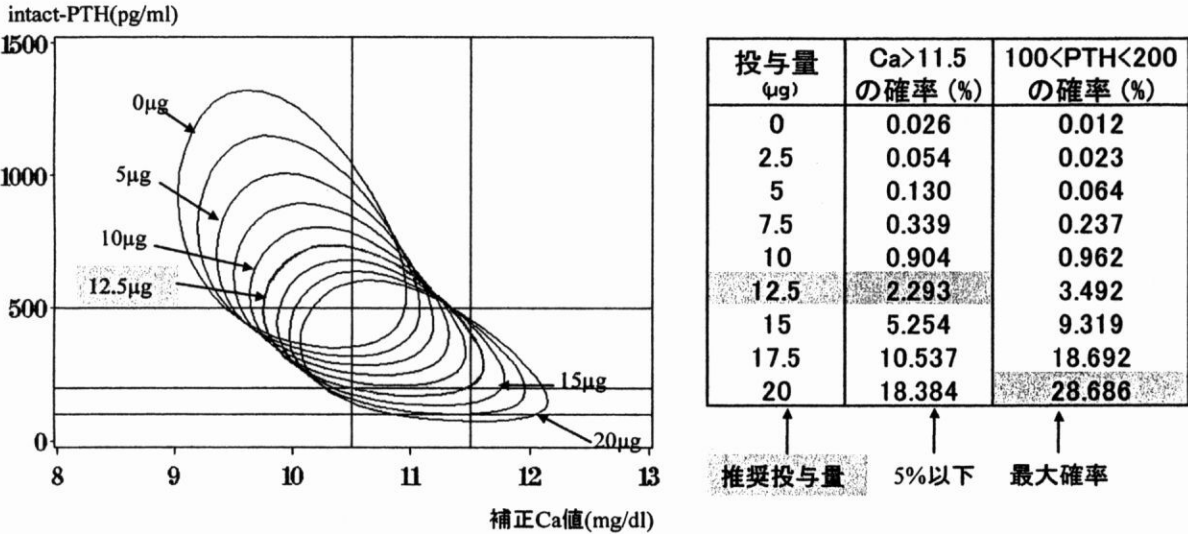


図 3. 適応的投与量変更の例

3 結果

3.1 予測モデルの構築結果

一般臨床試験（黒川, 他, 2000B）のデータを用いて, 予測モデルを構築した。投与開始時の PTH の平均は 854 pg/mL, 標準偏差は 695 pg/mL, 中央値は 705 pg/mL, 補正 Ca の平均は 9.9 mg/dL, 標準偏差は 0.8 mg/dL であった。PTH の測定には時間を要するため, 予測モデルの共変量としての PTH には直前値よりも 1 つ前の値を用いた。2 変量条件付線型混合効果モデルを当てはめた結果, 以下の推定値を得た。

$$\begin{pmatrix} Y_{PTH,i,t} - Y_{PTH,i,t-1} \\ Y_{Ca,i,t} - Y_{Ca,i,t-1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.770 & 1.073 \\ 0.047 & 0.625 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} Y_{asym,PTH,i,t} - Y_{PTH,i,t-1} \\ Y_{asym,Ca,i,t} - Y_{Ca,i,t-1} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \epsilon_{PTH,i,t} \\ \epsilon_{Ca,i,t} \end{pmatrix}$$

$$Y_{asym,PTH,i,t} = (17.23 + b'_{i,1}) + (-0.46 + b'_{i,3})dose_{it}$$

$$Y_{asym,Ca,i,t} = (9.88 + b'_{i,2}) + (0.12 + b'_{i,4})dose_{it}$$

誤差 $(\epsilon_{PTH,i,t}, \epsilon_{Ca,i,t})^T$ の共分散行列 \mathbf{r} と変量効果 $(b'_{i,1}, b'_{i,2}, b'_{i,3}, b'_{i,4})^T$ の共分散行列 \mathbf{G}' の推定値を示した。

$$\mathbf{r} = \begin{pmatrix} 1.676 & -0.2020 \\ (-0.38) & 0.1650 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{G}' = \begin{pmatrix} 11.62 & -0.105 & 0.149 & -0.060 \\ (-0.04) & 0.496 & 0.070 & -0.018 \\ (0.15) & (0.34) & 0.088 & -0.022 \\ (-0.22) & (-0.33) & (-0.95) & 0.0061 \end{pmatrix}$$

ここで, 対角より下の括弧内の数字はピアソン相関係数を示した。

表 1 に各投与量に対する PTH と補正 Ca のそれぞれの均衡値の期待値を示した。

表 1. PTH と補正 Ca の均衡値の期待値

投与量 (μg)	0	2.5	5	7.5	10	12.5	15	17.5	20
PTH (pg/mL)	794	635	502	391	299	225	165	118	82
補正 Ca (mg/dL)	9.9	10.2	10.5	10.8	11.1	11.4	11.7	12.0	12.3

図 4, 5 に患者ごとの均衡値の用量反応曲線の推定結果を示した。図 4 は全解析対象者 149 人について、PTH を変数変換後のスケールで示した。図 5 は投与量が 0 μg の時の PTH の均衡値が 1500 pg/mL (変数変換後 20.9) 以下の対象者 134 人について、PTH を変換前のスケールに戻して示した。

表 2 に投与量が 0 μg の時の PTH と補正 Ca のそれぞれの均衡値の集団の分布を示した。これは、予測モデルの推定値より、投与量が 0 μg の時、PTH の均衡値は変数変換後のスケールで平均 17.23 で標準偏差 3.4、補正 Ca の均衡値は平均 9.88 mg/dL で標準偏差 0.70 mg/dL であることから求めた。PTH は変数変換前のスケールに戻して示した。

表 2. 投与量が 0 μg の時の均衡値の集団の分布

	10% 点	25% 点	50% 点	75% 点	90% 点
PTH (pg/mL)	320	500	790	1200	1680
補正 Ca (mg/dL)	9.0	9.4	9.9	10.4	10.8

表 3 に 2.5 μg 増量した時の PTH と補正 Ca の均衡値の変化、つまり用量反応性、の集団の分布を示した。これは、予測モデルの推定値より、2.5 μg 増量した時、PTH の均衡値の減少は変数変換後のスケールで平均 1.15 で標準偏差 0.75、補正 Ca の均衡値の上昇は平均 0.30 mg/dL で標準偏差 0.20 mg/dL であることから求めた。PTH は変数変換前のスケールに戻して示すため、200 pg/mL 、及び 500 pg/mL からどれだけ減少するかを示した。

表 3. 2.5 μg 増量した時の均衡値の変化の集団の分布

		10% 点	25% 点	50% 点	75% 点	90% 点
PTH 減少量 (pg/mL)	200 pg/mL から	10	30	50	70	90
	500 pg/mL から	20	70	110	150	190
補正 Ca 上昇量 (mg/dL)		0.05	0.17	0.30	0.43	0.55

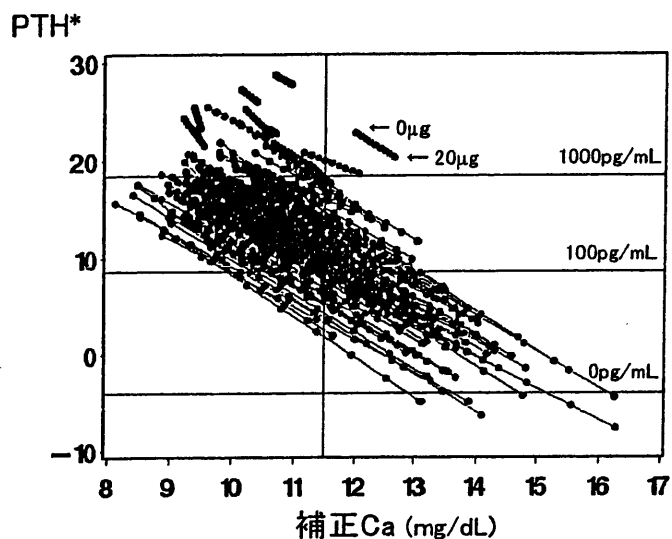


図4. 患者ごとの均衡値の用量反応曲線(全対象者 149人)
 PTH*はBox-Cox変換： $[PTH(\text{pg/mL})^{0.25}-1]/0.25$

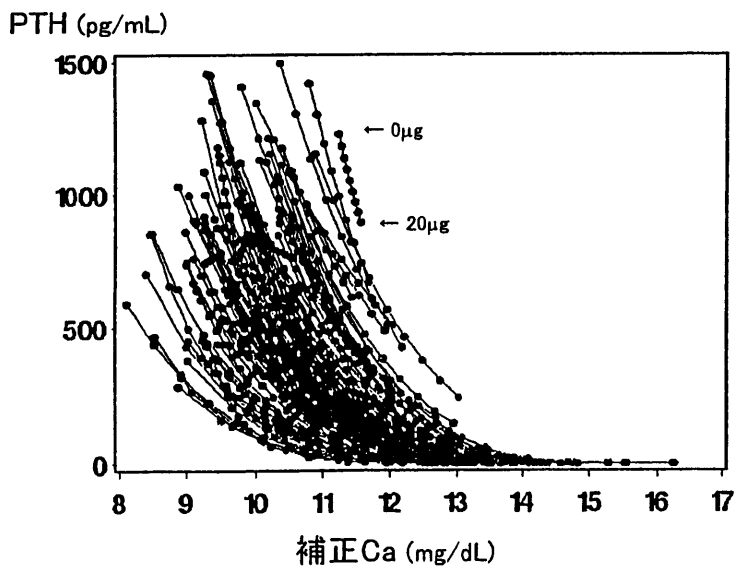


図5. 患者ごとの均衡値の用量反応曲線(投与量0での
 PTHの均衡値が1500 pg/mL以下の対象者 134人)

3.2 適応的投与量変更の臨床研究の結果

適応的投与量変更の臨床研究は2001年10月から2002年6月に29人を対象に行った。Wash-outを行った症例は24人であった。投与開始時のPTHの平均は666 pg/mL, 標準偏差は236 pg/mL, 中央値は631 pg/mL, 補正Caの平均は9.9 mg/dL, 標準偏差は0.7 mg/dLであった。

表4に投与終了時のPTHと補正Caについて示した。

表4. 投与終了時のPTHと補正Ca

	PTH (pg/mL)	補正Ca (mg/dL)
	平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)
終了時	311 (152)	10.44 (0.76)
変化量	-355 (232)	0.53 (0.63)
変化割合 (%)	-51.9 (23.1)%	5.5 (6.6)%

投与開始時のPTHは300~500 pg/mLが7人, 500~800 pg/mLが16人, 800 pg/mL以上が6人であったのに対し, 投与終了時には, 100 pg/mL以下が2人, 100~200 pg/mLが6人, 200~300 pg/mLが6人, 300~500 pg/mLが11人, 500~800 pg/mLが4人であった。予測開始後, 29例中18例 (65.5%), 496時点中28時点 (5.6%) で高カルシウム血症 (補正Caが11.5 mg/dLを超える) が発現した。高カルシウム血症の発現回数は1回が11例, 2回が4例, 3回が3例であった。

図6にPTHと補正Caそれぞれの予測値に対する実測値を示した。表5にPTHと補正Caの予測値と実測値の比較結果を示した。予測を行った495時点のうち, その週の補正Caの測定値が間に合わず, 1週前の値を用いた時点は67時点 (13.5%) であった。

補正Ca (mg/dL) 29人 495時点 PTH(pg/mL) 29人254時点

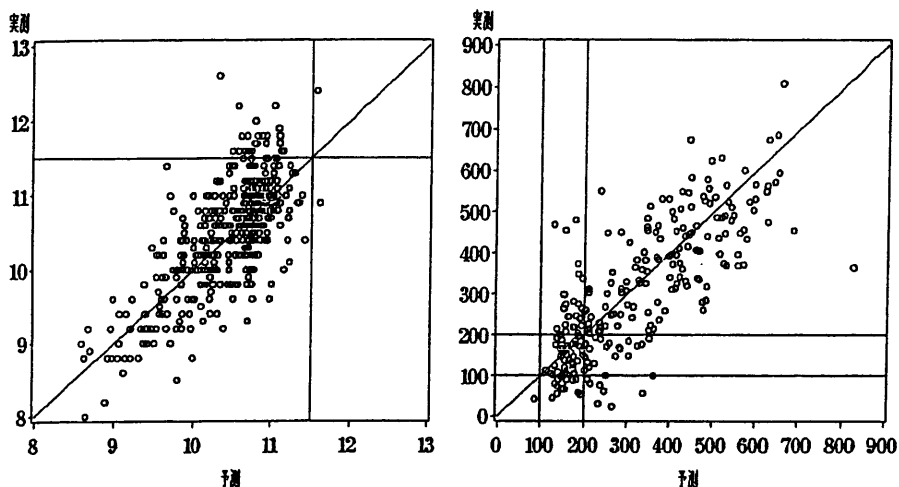


図6. 予測値に対する実測値

表 5. 予測値と実測値の比較

	補正 Ca (mg/dL)	PTH (pg/mL)
測定数	495	254
予測値と実測値の差の2乗の平均の平方根	0.487	104
予測値と実測値の絶対差	0.373	78.4
予測値が実測値よりも低かった割合	51.7%	40.6%
予測値が95%予測信頼区間に含まれた割合	90.9%	93.3%
予測値が95%同時予測信頼領域に含まれた割合	91.3%	

表6に予測式から推奨された投与量と実際に医師が決定した投与量の差を示した。

表 6. 推奨投与量と実際の投与量の差

実投与量-推奨投与量 (μg)	-12.5 以下	-10	-7.5	-5	-2.5	0	2.5	5	7.5	10
時点数	9	4	6	25	66	238	44	30	11	4

推奨投与量よりも実投与量の方が高かった理由は、「PTHが高い」、「PTHが上昇しそう」、「補正Caが許容できる」、「投与量を変更したばかり」であった。特に、4例15時点で推奨投与量よりも7.5 μg以上高い投与量が選択され、その理由は「PTHが高い」であった。このうち4例5時点(33%)で次週の補正Caが11.5 mg/dLを超えた。実投与量の方が低かった理由は、「PTHが低い」、「PTHが低下しそう」、「補正Caが高い」、「補正Caが上昇しそう」、「イライラ等の症状がある」、「PTHの予測確率が同様である」、「投与量を変更したばかり」であった。特に、3例19時点で推奨投与量よりも7.5 μg以上低い投与量が選択され、その主な理由は「イライラの症状がある」、「PTHが低い」であった。このうち理由が「PTHが低い」の場合は3例8時点であり、4時点(50%)で次回PTHは目標下限である100 pg/mL以下となり、残り4時点(50%)では目標上限である200 pg/mLを越えていた。

4 考察

2変量条件付線型混合効果モデルを新たに提案し、PTHと補正Caが患者ごとに maxacalcitolの投与量により異なる均衡値を有し、互いに影響を与え合いながら均衡値に向かって推移することを表現した。このモデルを一般臨床試験のデータに当てはめた結果、患者間の用量反応性の違いが大きく、患者ごとの用量反応性を考えて投与量選択を行う必要性が確認された。

適応的投与量変更の臨床研究では、高カルシウム血症の発現割合は5.6%で、設定した5%以下に近い値となった。投与終了時のPTHの減少割合は平均52%で、安全にかつ高い改善を達成できた。予測性能は実測値との比較より実用的に満足できるレベルであると考えられ、予測及び推奨投与量の算出による情報支援は有用で、かつ治療上の混乱もなく現実の診療上も実施可能性が高いと考えられた。最終的には情報支援を行った場合の行わなかった場合に対する優位性の確認には比較試験が必要である。

推奨投与量と実際の投与量を比較すると、補正Caが高いため推奨投与量は低いものの、PTHが高いため推奨投与量より高い投与量が投与された患者が複数存在した。これらの患者の均衡値は投与量が0 μg の時に補正Caが10 mg/dL付近と高く、かつPTHが500 pg/mL以上の重度の患者であった。一方、PTHが高いため推奨投与量は高いものの、PTHが減少しているため推奨投与量より低い投与量が投与された患者がいた。これと関連して、推奨投与量と実際の投与量が異なる理由として、「投与量を変更したばかり」が挙げられた。1時点先の予測に基づいて推奨投与量を算出すると、高い投与量が選択されやすく、また投与量の変更されやすい傾向があるため、多時点先や均衡値の予測を組み合わせることにより推奨投与量算出のアルゴリズムをさらに改善できると考えられた。

透析患者においては、PTHが過剰分泌されると繊維性骨炎が引き起こされ、一方分泌が少ないと無形成骨となり、いずれもCa \times リン積の上昇がみられ、Ca \times リン積が高値になると組織への石灰沈着や異所性石灰化が起こり、特にそれが血管や心臓の弁に起こると生命予後を悪化させる（三和ら, 2003）。また、Ca \times リン積、リン、Ca、PTHはいずれも高くても、低くても死亡のリスクが高くなる（三和ら, 2003）。このため、これらのコ

ントロールは透析患者の長期予後の観点から重要である。しかしながら、患者間でPTH及び補正CaのビタミンD治療に対する用量反応性が大きく違ううえ、投与量が適宜変更されるなか、2つの反応を同時にコントロールすることは難しく、予測と推奨投与量の情報支援を行い、投与量や治療方針の決定の参考にするには、日常の臨床現場の負担を軽減することとなり有用である。本研究では、PTHと補正Caについて検討したが、前述のように、Ca×リン積やリンも長期予後の観点から重要であり、今後の検討課題である。

従来、慢性腎不全維持透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症の臨床試験では、PTHや補正Caは経時的に測定されているものの、投与量が適宜変更されること、個体間差が大きいこと、多(2)変量データであることなどから用量反応の計量的な検討が難しかった。本研究の統計モデルにより、均衡値を要約指標として、maxacalcitolの投与量を2.5 µg増加すると平均的には補正Caは0.3 mg/dL増加し、PTHは200 pg/mL付近で50 pg/mL, 500 pg/mL付近で110 pg/mL減少するという結果を得た。提案した統計モデルは反応性予測や投与量選択以外に、薬効評価、重症度評価、治療方針の決定、治療目標値設定などへの応用が考えられる。いずれの状況においても、補正Caの値が少し異なるだけでも、PTHに関する結果が大きく変わり得ることに注意が必要であり、PTHと補正Caを同時に考えることが重要で、そのためには、本研究のような統計モデルが有用である。ただし、統計モデルより得られる結果は均衡値の存在などいくつかの仮定に基づくことに注意が必要である。

静注ビタミンD製剤、経口ビタミンD製剤、及び経口ビタミンDパルス療法の薬効評価においては、通常、PTH、補正Ca及び投与量は別々に集計される。しかしながら、上述のように補正Caが少し異なるだけでもPTHが大きく変わり得るため、薬効比較においてもPTHと補正Caの同時分布を用いて評価するべきである。

図4, 5に示した患者ごとの均衡値の用量反応曲線を見ると、補正Caのレベルを許容範囲に限ったとしても、1人の患者の中でPTHの取り得るレベルは広いと推察される。このため、患者の二次性副甲状腺機能亢進症の重症度を考える際、ある1時点のPTHのレベルだけで判断すると、その時の補正Caの値により評価は大きく変動し、不安定である。そこで、患者に対する用量反応曲線を予測し、用量反応曲線が右上に位置するほど、PTH

と補正 Ca がいずれも高く、重症の患者であると判断することが考えられる。あるいは、より簡便に、補正 Ca による影響を調整した PTH の換算式などを作成することが望まれる。特に、ビタミン D の治療効果がない場合には継続せず、副甲状腺摘除術、選択的副甲状腺エタノール注入療法、副甲状腺内ビタミン D 局所療法など他の治療法に切り替えるべきであるが、その判断は難しい。この場合も、患者に対する均衡値の用量反応曲線を予測し、切り替えの判断材料とすることが考えられる。

二次性副甲状腺機能亢進症を含む、腎性骨異常症 (Renal osteodystrophy) の治療ガイドラインはヨーロッパ透析・移植・腎臓学会 (EDTA) による Clinical Algorithms on Renal Osteodystrophy (Medical Expert Group, 2000) と米国の National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives (K/DOQI) Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease (National Kidney Foundation, 2003) が既に存在する。欧州のガイドラインでは PTH の治療目標値は 85~170 pg/mL (9~18 pmol/L), 補正 Ca の許容範囲は 8.8~10.8 mg/dL で、PTH が 470 pg/mL 以上から副甲状腺摘除術を検討する。一方、K/DOQI では PTH の治療目標値は 150~300 pg/mL, 補正 Ca の目標は 8.4~9.5 mg/dL で、10.2 mg/dL から高カルシウム血症とし、PTH が 500~800 pg/mL 以上で副甲状腺摘除術を検討する。欧州では PTH の目標値が低く、米国は補正 Ca の目標値が低い点が特徴である。田中ら (2004) は、米国よりも非糖尿病患者・長期透析患者の多い本邦において、目標値がどれほどの患者に達成可能なのか、疑問を抱く向きも多いと述べている。治療目標値に対して達成可能な患者数の推測には、図 4, 5 に示したような患者ごとの PTH と補正 Ca の均衡値の用量反応曲線が直接応用可能であると考えられる。

欧州と米国のいずれのガイドラインにおいても、治療目標値を達成することは難しいが、副甲状腺摘除術には及ばない患者の層が存在する。つまり、欧州では PTH が 170~470 pg/mL, 米国では 300~500 pg/mL の層である。特に、maxacalcitol は従来の経口活性型ビタミン D 製剤により効果が十分に得られていない患者を投与対象としており、このような層に属する患者が多数存在すると推察される。このような患者集団において PTH と補正 Ca をどのレベルでコントロールすべきか、今後の議論が望まれる。

経時データ解析では、線型混合効果モデルを用いて、反応の推移を患者ごとの直線でモデル化し、その時間に対する傾きを患者の要約指標として用いるアプローチがしばしば用いられる (WangClow et al., 1995; Little and Raghunathan, 1999)。観察期間が短期の場合には、直線でモデル化できる場合も多いが、観察期間が長期で、検査値の維持を目的としている場合には、均衡値に向かう推移でモデル化できる場合も多いと考えられる。条件付線型モデルにより均衡値に向かう推移を表現した解析は薬効評価の分野ではこれまで行われていないが、このような場面で有用である。条件付線型混合効果モデルにより、均衡値を患者の要約指標として用いることができる。特に個体内用量可変デザインの場合、条件付線型モデルによって投与量の履歴を考慮することができる。多変量経時データへの拡張も容易であり、複数の検査値が互いに影響を与え合いながら変化することを表現することが可能となる。

通常、条件付モデルでは個体内の誤差が時点間で独立であると仮定されてきた。この時、条件付でない誤差構造は1次の自己回帰構造に限定される。臨床データでは、しばしば反応の測定精度が低く、測定誤差、つまり条件付でない表現で独立な誤差を考慮しなくてはならないが、この時、条件付での誤差構造は独立とはならない。条件付モデルでの誤差構造を独立構造に限定せず、任意の構造に拡張することで、このような測定誤差を考慮した誤差構造を仮定することができる。

本論文では開始時のPTHと補正Caは固定値としたが、開始時もモデルに含めた方が効率が良いと考えられる (Azzalini, 1981)。また、誤差構造は時点間で独立としたが、前述のように、測定誤差が大きいと考えられる場合には対応した共分散構造を仮定した方が効率が良い。これらの点は容易に拡張できるが、推定すべきパラメータ数が多くなる。また、共変量である前値が欠測の場合には簡易的にさらに前の時点の値で補完を行ったが、(8)式と同様に条件付でない表現に変換することで、補完を行わずに最尤推定値を求めることが可能である。

5 まとめ

統計モデルに基づく将来の予測値から安全で有効な推奨投与量を患者ごとに各時点で算出する方法を提案した。予測のため、2変量条件付線型混合効果モデルを新たに提案し、PTHと補正Caが患者ごとに投与量により異なる均衡値を有し、互いに影響を与え合いながら均衡値に向かって推移することを表現した。

実際に統計モデルによる予測と推奨投与量の算出による情報支援を適応的投与量変更の臨床研究として行った結果、高カルシウム血症を予防しながら投与量を決定するために有用であることが示された。

6 謝辞

本試験を行うきっかけを与えて下さいました指導教官である大橋靖雄教授，東京女子医科大学の秋葉隆教授，中外製薬株式会社の深澤宣さん，横山貞明さんに深く感謝致します。実際に研究を行い数々の助言を与えて下さいました，新宿恒心クリニックの田中好子先生，中外製薬株式会社の山田義治さんに深く感謝致します。また，貴重なデータを提供して頂きました，中外製薬株式会社に感謝致します。論文を読んで助言を与えて下さいました，中外製薬株式会社の船渡川隆さんに深く感謝致します。

7 付録

ここでは、2.2.4節に示した2変量への拡張に関する詳細を示す。 $(I_2 - \rho)^{-1}$ が存在すると仮定して、(9)式は、 $(I_{t_i+1} \otimes \rho) = I_{2(t_i+1)} - \{I_{2(t_i+1)} - I_{t_i+1} \otimes \rho\} = I_{2(t_i+1)} - I_{t_i+1} \otimes (I_2 - \rho)$ と $\{I_{t_i+1} \otimes (I_2 - \rho)\}^{-1} = I_{t_i+1} \otimes (I_2 - \rho)^{-1}$ を用いて、次のように反応の変化を表す式に変形できる。

$$Y_i - (F_i \otimes I_2)Y_i = \{I_{t_i+1} \otimes (I_2 - \rho)\}[\{I_{t_i+1} \otimes (I_2 - \rho)^{-1}\}(X_i\beta + Z_i b_i) - (F_i \otimes I_2)Y_i] + \epsilon_i \quad (14)$$

行列方程式 $|\rho - \lambda I_2| = 0$ の根 λ_1, λ_2 の絶対値が1より小さい時、 J を十分大きくすると ρ^J の要素がゼロへ収束する (Harvey, 1981)。この時、(14)式の $\{I_{t_i+1} \otimes (I_2 - \rho)^{-1}\}(X_i\beta + Z_i b_i)$ は均衡値と解釈できる。これより、(10)式が得られる。

均衡値を説明変数の1次式で表すため、 X_i を $(x_i \otimes I_2)J_X$ 、 Z_i を $(z_i \otimes I_2)J_Z$ の形で表すこととする。2つの反応変数に対する回帰係数は異なるとした。ここで、 J_X は $2p' \times p$ 、 J_Z は $2q' \times q$ の要素が0か1である列を選択する行列であり、一方の反応変数のみに対する説明変数があることを考慮する。 x_i は $(t_i + 1) \times p'$ の行列、 z_i は $(t_i + 1) \times q'$ の行列で固定効果と変量効果それぞれの全ての説明変数を表す。特に、2つの反応変数の説明変数が同じで未知の係数だけが異なるとき、 $p = 2p'$ 、 $J_X = I_p$ 、 $q = 2q'$ 、 $J_Z = I_q$ で、 $x_i \otimes I_2 = X_i$ 、 $z_i \otimes I_2 = Z_i$ とすることができる。 $\beta' = \{I_{p'} \otimes (I_2 - \rho)^{-1}\}J_X\beta$ と $b'_i = \{I_{q'} \otimes (I_2 - \rho)^{-1}\}J_Z b_i$ を用いて、均衡値は次式となる。

$$Y_{asym,i} = (x_i \otimes I_2)\beta' + (z_i \otimes I_2)b'_i \quad (15)$$

ここで、行列の積が可能であるための条件が満たされているとき、 $(A \otimes B)(C \otimes D) = (AC \otimes BD)$ である (Searl, 1982) ことから、 $\{I_{t_i+1} \otimes (I_2 - \rho)^{-1}\}(x_i \otimes I_2) = x_i \otimes (I_2 - \rho)^{-1} = (x_i \otimes I_2)\{I_{p'} \otimes (I_2 - \rho)^{-1}\}$ を用いた。変量効果についても同様である。 β' は均衡値に関する固定効果、 b'_i は変量効果である。均衡値の期待値は $(x_i \otimes I_2)\beta'$ で、 b'_i は平均ゼロ、分散共分散行列 $G' = \{I_{q'} \otimes (I_2 - \rho)^{-1}\}J_Z G J_Z^T \{I_{q'} \otimes (I_2 - \rho)^{-1}\}^T$ の正規分布に従う。

参考文献

- [1] Anderson TW, Hsiao C. Formulation and estimation of dynamic models using panel data. *Journal of Econometrics* 1982;18:47-82.
- [2] Azzalini B. Replicated observations of low order autoregressive time series. *Journal of time series analysis* 1981;2:63-70.
- [3] Chi EM, Reinsel GC. Models for longitudinal data with random effects and AR(1) Errors. *Journal of the American Statistical Association* 1989;84:452-9.
- [4] Diggle PJ. An approach to the analysis of repeated measurements. *Biometrics* 1988;44:959-71.
- [5] Diggle PJ, Heagerty P, Liang K-Y, Zeger SL. *Analysis of Longitudinal Data*. Second edition. Oxford: Oxford University Press, 2002.
- [6] Donnelly CA, Laird NM, Ware JH. Prediction and creation of smooth curves for temporally correlated longitudinal data. *Journal of the American Statistical Association* 1995;90:984-9.
- [7] Fearn T. A Bayesian approach to growth curves. *Biometrika* 1975;62:89-100.
- [8] Harvey AC. *Time Series Models*. Oxford: Philip Allan, 1981. (国友直人, 山本拓訳. 時系列モデル入門. 東京大学出版会, 1985.)
- [9] 黒川清, 秋沢忠雄, 鈴木正司, 秋葉隆, 越川昭三, 出浦昭國, 平沢由平, 小椋洋介, 塚本雄介, 稲田俊雄, 星野正信, 下田研二, 栗原怜, 衣笠えり子, 中山文義, 野村幸範, 鈴木好夫, 乳原善文, 横山啓太郎, 尾形悦郎, Slatopolsky E. 透析期腎不全患者に合併した二次性副甲状腺機能亢進症に対する 22-Oxacalcitriol (OCT) 注射剤長期投与の効果. *腎と透析* 2000A;48:243-64.

- [10] 黒川清, 秋沢忠雄, 鈴木正司, 秋葉隆, 西沢良記, 大橋靖雄, 尾形悦郎, Slatopolsky E. 透析期腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する 22-Oxacalcitriol (OCT) 注射剤の安全性および有効性の検討. - 第Ⅲ相一般臨床試験 - 腎と透析 2000B;48:875-97.
- [11] Laird N, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982;38:963-74.
- [12] Lee JC. Prediction and estimation of growth curves with special covariance structures. *Journal of the American Statistical Association* 1988;83:432-40.
- [13] Lindsey JK. *Models for Repeated Measurements*. Oxford: Oxford University Press, 1993.
- [14] Little RJ, Raghunathan T. On summary measures analysis of linear mixed effects model for repeated measures when data are not missing completely at random. *Statistics in Medicine* 1999;18:2465-78.
- [15] Medical Expert Group. (Chair: Cannata-Andia JB). Clinical algorithms on renal osteodystrophy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2000;15 (Suppl 5):40-57.
- [16] 三和奈穂子, 秋葉隆. 統計から見たわが国の透析骨症の現状と予後. 黒川清 監修, 深川雅史 編集. 新しい透析骨症. 日本メディカルセンター, 2003:32-5.
- [17] National Kidney Foundation (Ecknoyan G, Levin A, Levin NW). K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases*. 2003;42 (Suppl 3):s1-s202.
- [18] Rosner B, Munoz A. Autoregressive model for the analysis of longitudinal data with unequally spaced examinations. *Statistics in Medicine* 1988;7:59-71.
- [19] Rosner B, Munoz A. Conditional linear models for longitudinal data. In *Statistical models for longitudinal studies of health*, Dwyer, J. M., Feinleib M, Lippert P, Hoffmeister H (eds). New York: Oxford University Press, 1992.

- [20] Rosner B, Munoz A, Tager IRA, Speizer F, Weiss S. The use of an autoregressive model for the analysis of longitudinal data in epidemiologic studies. *Statistics in Medicine* 1985;4:457-67.
- [21] SAS Institute, Inc., SAS/IML software Changes and Enhancements through Release 6.11, Chapter 4. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1995.
- [22] Schmid CH. An EM algorithm fitting first-order conditional autoregressive models to longitudinal data. *Journal of the American Statistical Association* 1996;91:1322-330.
- [23] Schmid CH. Marginal and dynamic regression models for longitudinal data. *Statistics in Medicine* 2001;20:3295-311.
- [24] Searl JK. *Matrix Algebra Useful for Statistics*. New York: John Wiley and Sons, Inc., 1993.
- [25] Shah A, Laird N, Schoenfeld D. A random-effects models for multiple characteristics with possibly missing data. *Journal of the American Statistical Association* 1997;92:775-9.
- [26] Sy JP, Taylor JMG, Cumberland WG. A stochastic model for the analysis of bivariate longitudinal AIDS data. *Biometrics* 1997;53:542-55.
- [27] Taylor JMG, Law N. Does the covariance structure matter in longitudinal modeling for the prediction of future CD4 counts? *Statistics in Medicine* 1998;17:2381-94.
- [28] Toyoda I, Matsuyama Y, Ohashi Y. Estimation and comparison of rates of change in repeated-measures studies with planned dropout. *Controlled Clinical Trials* 2001;22:620-38.
- [29] 田中純子, 秋葉隆. 透析療法における様々なガイドラインを考える. VII 骨代謝・異所性石灰化. *臨床透析* 2004;20:61-8.

- [30] Wang-Clow F, Lange M, Laird NM, Ware JH. A simulation study of estimators for rates of change in longitudinal studies with attrition. *Statistics in Medicine* 1995;14:283-97.
- [31] Ware JH, Wu MC. Tracking: Prediction of future values from serial measurements. *Biometrics* 1981;37:427-37.