

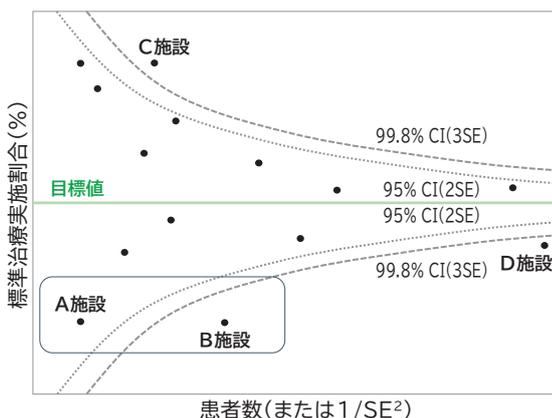


## RWDを用いた記述疫学研究： 現実を照らし可視化する

前回に引き続きリアルワールドデータ(Real World Data: RWD)を用いた医学研究に必要な統計的なエッセンスをお伝えしたいと思います。今回はRWDを用いた研究デザインと解析方法を紹介します。まず、RWDを用いた記述疫学研究です。第4回の観察研究のデザインでも登場しましたが、「人・場所・時間」という曝露条件について、疾病発生の分布をみる研究デザインです。

臨床研究の場面では、性別・年齢、居住地や医療機関ごとに実臨床の場面でどのような治療が行われているのかを記述したり、ガイドラインの変更に伴い、治療内容がどう変化していったかなどを確認したりします。例えば、標準治療の実施状況を地域や施設ごとに把握することは「医療の質評価」にもつながります。その際に用いる手法としてはFunnel Plotという手法があります。各集団のサイズに応じて、目標とする割合や全体平均を基準として、統計的に逸脱して高い、低いなどを確認する手法です(図1)。

図1：Funnel Plot(漏斗プロット)



自施設での標準治療実施割合は極端に低くなっていないかを評価できます。分母となる患者数が少ないとばらつきが大きく、患者数が多いとばらつきが小さくなる状況を考慮した評価が可能です。また、患者の年齢や合併症の有無などの交絡因子について多変量解析を用いて調整した比較も可能です<sup>\*1</sup>。

時間に着目した分析では、探索的な変化点を見出し、変化の程度を推定するJoinpoint regression model<sup>\*2</sup>は、ある治療法の普及の程度がどう変化したか、あるいは、疾病頻度がどう変化したかなどを検討することができます。RWDによる詳細な記述疫学研究は臨床現場での適用状況を共有し、日常臨床の振り返りにつながる研究手法だと思います。

## RWDによる予測モデル： 患者と医師の意思決定支援ツール

RWDの得意とする分野として、過去から長期間蓄積された治療内容の選択と結果をモデル化することが挙げられます。過去の患者が選択した治療内容とその帰結がデータベース化されているRWDを用いれば(特に予後の把握が重要な場合)、患者の基本属性、疾患の状況、治療内容を組み合わせた予後予測モデルの構築が可能です。樹木構造接近法やRandom Forestなど予後の異なるグループを組み合わせで表現するものや、Cox比例ハザードモデルやその他パラメトリックモデルを用いた生存時間解析の数理モデルによる予測ツールが用いられます。予測精度を上げるための深層学習なども発展している分野です。予測モデルの構築のガイドライン(TRIPOD+AI声明<sup>\*3</sup>)や適用ガイド<sup>\*4</sup>が参

考になります。適用したRWDのデータと予測モデルの当てはまりや予測精度の良さ(内的妥当性)だけでなく、他のデータベースでの妥当性評価(外的妥当性)も重要となります。作成した予後予測モデルは、かつてはノモグラムのような原始的なツールへの落とし込みをしていましたが、近年ではPCやモバイル端末で容易に選択と予測の視覚化ができるWebツールやアプリで実装することで、患者と医師の意思決定を支援するツールとなります。例えば、日本乳癌学会の研究で乳房温存術後の同側乳房内再発(Ipsilateral Breast Tumor Recurrence : IBTR)に特化した予測モデルが構築され<sup>※5</sup>、Webツール(<https://predictbc.org>)およびiOSアプリとして実装され、臨床現場で活用されています(図2)。

### RCTでは明らかにできない観察研究によるTrial : Target Trial Emulation

RWDを用いて、ランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial : RCT)を模倣する研究のデザインと分析の枠組であるTarget Trial Emulation(TTE)が近年注目されています。TTEはRCTのプロトコル(Target Trial)をRWDで再現(Emulate)するフレームワークで、RWDを用いた観察研究で限りなくRCTに近づける方法です<sup>※6, 7</sup>。特に、治療開始と観察開始のタイミングを一致させることで、

図2 : IBTR iPhone/iPad アプリ画面



観察研究特有のバイアスを排除し、信頼性の高い因果推論を可能にします。RCTはシンプルに治療効果の比較を行う上で適していますが、TTEはRWDを用いることで、実臨床での適用状況を踏まえつつ、RCTでは検証しにくい希少な疾患や高齢者などに拡大した対象での検証を行える点が魅力です。今後、臨床研究の場面においても主流のアプローチになってくると思います。

## 診療ガイドラインや制度の変更を 評価する：回帰不連続デザイン

最後に、より広い視点でのRWDを用いた評価手法として、回帰不連続デザイン(Regression Discontinuity Design : RDD)を紹介します。ある時点やある年齢を境に法律や制度の変更があった場合に、治療の実施割合や医療費、通院頻度、また治療のアウトカムなどが変化したかどうかを分析する方法です<sup>※8</sup>。例えば、ある治療法が保険適用となり、幅広く普及し、その時期を境に生存率が格段に向上したかどうか、高齢者の医療費自己負担額が増加する制度が始まる前後の集団での死亡率の変化など、社会全体に影響を与える変化(自然実験)があった場合の集団全体の変化を評価する方法です。社会の意思決定を支える重要な手法と言えます。社会全体に影響を与える変化だけでなく、ガイドラインで定められた「血圧140mmHg」や「HbA1c 7.0%」といった数値の閾値(境界線)を利用して、治療介入の有無による効果を評価することも可能です。皆さんの関心に合わせたリサーチクエストで適用を検討してみてください。

## 終わりに

これまで約7年間にわたり、少しずつですが医療統計のエッセンスをお伝えしてまいりました。「かなり役立つ～」と強気なタイトルでしたが、少しでも皆様にお役に立てば幸いです。医療統計の方法は日々進歩しています。まさに医学研究を続ける限り「生涯学習」が必要な分野です。これまで大阪医科薬科大学の統計相談や外部の共同研究の先生方とともに学ばせていただき、本当にありがとうございました。

## 文献

- ※1 : Quaresma M, Coleman MP, Rachet B. Funnel plots for population-based cancer survival: principles, methods and applications. *Stat Med.* 2014;33:1070-80.
- ※2 : Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000;19:335-51. (in eng).
- ※3 : Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, Riley RD, Beam AL, Van Calster B, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ.* 2024;385:e078378.
- ※4 : Efthimiou O, Seo M, Chalkou K, Debray T, Egger M, Salanti G. Developing clinical prediction models: a step-by-step guide. *BMJ.* 2024;386:e078276.
- ※5 : Sagara Y, Yoshida A, Kimura Y, Ishitobi M, Ono Y, Takahashi Y, et al. Development and Validation of an Ipsilateral Breast Tumor Recurrence Risk Estimation Tool Incorporating Real-World Data and Evidence From Meta-Analyses: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *JCO Clin Cancer Inform.* 2025;9:e2500182. (in eng).
- ※6 : Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol.* 2016;183:758-64. (in eng).
- ※7 : Hernán MA, Dahabreh IJ, Dickerman BA, Swanson SA. The Target Trial Framework for Causal Inference From Observational Data: Why and When Is It Helpful? *Ann Intern Med.* 2025;178:402-7. (in eng).
- ※8 : Moscoe E, Bor J, Bärnighausen T. Regression discontinuity designs are underutilized in medicine, epidemiology, and public health: a review of current and best practice. *J Clin Epidemiol.* 2015;68:122-33. (in eng).

## 略歴

大阪大学大学院医学系研究科博士前期・後期課程卒業後、大阪府立成人病センター(現大阪国際がんセンター)リサーチ・レジデント、研究員、主任研究員を経て、大阪医科薬科大学 医療統計学研究室 室長・特別職務担当教員[教授](現職)。現在、がん疫学、健康格差、医療統計の研究に主に従事。