

抄読会

Open cohort design を用いた Stepped wedge cluster randomized trial における

Time-to-recurrent-event データに対する解析手法の性能評価

博士課程 4 年 小山田隼佑

概要

Stepped wedge cluster randomized trial(SWCRT)は、クラスターレベルで介入が開始される順番を無作為化し、全てのクラスターが順次、対照条件から介入条件へと移行(switch)する試験デザインである¹⁾。

Open cohort design(試験中に対照条件と介入条件の両方に曝露する対象者と、いずれかにのみ曝露する対象者の双方が存在)な SWCRT である INSPIRED 試験では、高齢者向け住宅(ケアホーム)で専門的緩和ケア介入を提供するケアモデル(=介入条件)が、通常ケア(=対照条件)と比較して、ケアホーム入居者の入院回数の減少と入院期間の短縮に繋がるかどうかを検討した²⁾。試験の結果、何度も入院を繰り返す入居者が存在した。本試験における入院のように、同じ個人において経時的に繰り返し発生する同一のイベントを「再発事象」と呼ぶ³⁾。INSPIRED 試験では入院回数を「施設-月あたりの入院回数」として解析したが、「施設-月あたりの入院回数」が同じであっても、それぞれの「入院までの時間」には差があり、それ自体が介入効果を表している可能性がある。

あるイベントが発生するまでの時間(Time-to-event)に対する共変量の影響を、ハザード比を用いて評価する際、Cox 比例ハザードモデルが最も頻用されるが⁴⁾、再発事象に Cox 比例ハザードモデルを適用すると、最初に起きたイベントしか解析対象にすることができない。このような背景もあり、再発事象に対する Cox 比例ハザードモデルの拡張がなされ^{5,6,7)}、Time-to-event としての再発事象(Time-to-recurrent-event)の評価に利用されてきた。発表者は、繰り返し測定された「入院までの時間」を利用した「Time-to-event としての再発事象(Time-to-recurrent-event)」の枠組みで評価することで、既存の評価にはない新たな視点を提供できると考えた。

Open cohort design を用いた SWCRT は、その特性上、「対照条件と介入条件の両方に曝露される対象者の存在」と「同じクラスター内の個人個人のアウトカムが様々な理由で互いに似てくることによるクラスター効果」という 2 点に対処が必要となる。Time-to-first-event を解析対象とした Cox 比例ハザードモデルを適用する場合、前者には時間依存性共変量を用いて、後者にはクラスターでの層別化を用いて、それぞれ対応が可能である⁸⁾。Time-to-recurrent-event を解析対象とした拡張 Cox 比例ハザードモデルを適用する場合も、同様に対処が可能と考えられるが、そのような方法論的研究はこれまで存在しない。

そこで本研究では、「Open cohort design を用いた SWCRT における Time-to-recurrent-event に対して、いずれの解析手法の統計的性質が優れているのか」について、INSPIRED 試験で収集された繰り返す入院のデータを参考に、擬似乱数に基づいて発生させた Time-to-recurrent-event を利用して、様々なセッティングに基づくシミュレーションによって性能を評価すると共に、各解析手法を INSPIRED 試験の入院データに適用し、シミュレーションの結果を踏まえて解釈することを目的とした。

本日は、上記研究のシミュレーションおよび実例の解析が完了し、雑誌投稿論文として纏めたため、その内容に関して背景から結論までを一通り報告した。

参考文献

- 1) Hemming K, Haines TP, Chilton PJ, Girling AJ, Lilford RJ. The stepped wedge cluster randomised trial: rationale, design, analysis and reporting. *BMJ*. 2015; 350:h391.
- 2) Forbat L, Liu WM, Koerner J, Lam L, Samara J, Chapman M, et al. Reducing time in acute hospitals: A stepped-wedge randomised control trial of a specialist palliative care intervention in residential care homes. *Palliat Med*. 2020;34:571-9.
- 3) Cook RJ, Lawless JF. *The Statistical Analysis of Recurrent Events*. 2nd ed. NY: Springer; 2010.
- 4) Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J Royal Stat Soc B*. 1972;34(2):187-220.
- 5) Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. *Ann Stat*. 1982;10:1100-1120.
- 6) Prentice RL, Williams BJ, Peterson AV. On the regression analysis of multivariate failure time data. *Biometrika*. 1981;68:373-379.
- 7) Wei LJ, Lin DY, Weissfeld L. Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions. *J Am Stat Assoc*. 1989;84:1065-1073.
- 8) Zhan Z, de Bock GH, et al. The analysis of terminal endpoint events in stepped wedge designs. *Stat Med*, 2016.