

機械学習を用いた因果効果の異質性のレビュー

—医学研究での効果的な応用に向けて—

概要

京都大学大学院医学研究科の井上浩輔 准教授（社会疫学、白眉センター）、近藤尚己 教授、ハーバード大学公衆衛生大学院の安富元彦 博士課程学生、京都大学成長戦略本部の古川壽亮 教授らの研究グループは、これまでに出版された医学論文情報を検索し、因果効果の異質性を調べるためにどのような機械学習手法が使われているのかを明らかにしました。

機械学習手法の発展に伴い、治療効果が特定のグループでどのように異なっているのか（因果効果の異質性）を評価する試みが広がっています。異質性を理解することで、高い治療効果が予想されるグループに限定して治療を行うなど、個別化医療のさらなる発展が期待されます。しかし、多くの機械学習手法が利用可能となった現在、各手法の特徴や利点・限界、実際の研究で利用される頻度などを網羅的に検討した研究はありませんでした。本研究では、ランダム化比較試験のデータに対して機械学習手法を用いて異質性を検討した臨床論文を対象とし、スコーピングレビューを行いました。

レビューの結果、32 報の論文が特定され、応用領域としては循環器、集中治療を中心に、精神、呼吸器、社会学など多岐に渡っていました。さらに、各論文で応用されていた各機械学習手法の概要・プログラミングコードも掲載しており、臨床研究者が今後異質性の評価を行う際に参考にすべきレビュー論文となることが期待されます。

本研究成果は、2024 年 9 月 19 日に、国際学術誌「*Journal of Clinical Epidemiology*」にオンライン掲載されました。

1. 背景

近年、均一な治療を全員に提供するのではなく、個人が最大の治療効果を得られるよう治療を個別化する考え方（個別化医療）が広まっています。個別化医療を進める上で必要不可欠な情報は、ある特定のグループで治療効果が異なるのか（因果効果の異質性）です。例としては、女性で薬剤 X の治療効果が高い一方で、男性では薬剤 X の治療効果が全くない、というような状況が挙げられます。元来は、ランダム化比較試験を行う際に、事前に興味のあるグループを明記し、そのグループで因果効果の異質性を検討することが多く行われてきました。しかし、この方法では事前に想定していないグループでの因果効果の異質性や、年齢などの連続的な変数と因果効果の関わりを検討することはできません。そこで近年の機械学習手法の発展に伴い、事前に仮説を設定せずに、さまざまな切り口から因果効果の異質性を検討することが可能になってきました。これらの機械学習手法の発展はめざましく、現在では多くの手法が存在しますが、各手法を実際の利用頻度なども含めて解説した研究はありませんでした。そのため、本研究では、現時点での機械学習手法の利用状況と各手法の特徴を網羅的に検討することを目的としました。

2. 研究手法・成果

本研究では、Medline、EMBASE の 2 つの書誌情報検索データベースを用いてスコーピングレビューを行いました。ランダム化比較試験のデータに対して機械学習手法を適用し異質性を検討した論文を対象とし、2010 年から 2022 年の間に出版された 32 報の論文がレビューの対象となりました。手法として、**causal forest**、**Bayesian causal forest** が頻繁に用いられ、研究分野は循環器、集中治療を中心に、精神、呼吸器、社会学など多岐に渡っていました。私たちは各手法について、概要・利点・限界を説明し、実装のための R プログラミングコードを付記しました。加えて、機械学習手法を用いる際の注意点についても、詳細な説明を行なっています。

3. 波及効果、今後の予定

因果効果の異質性は個別化医療を進める上で必要不可欠な情報ですが、機械学習手法の急速な発展に伴い、どの手法を使って異質性を評価するべきなのかは多くの臨床研究者が疑問に思っているところです。各手法を解説したレビュー論文が過去に何報か出版されていますが、その多くは統計的な解説に注力しており、実際に手法を利用する研究者の視点では実用性に欠けるものでした。本研究が、多くの臨床研究者に参照され、機械学習手法がより適切な形で研究利用されることが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 「予防・健康づくりの社会実装に向けた研究開発基盤整備事業（ヘルスケア社会実装基盤整備事業）」の協力を得て行われました。

<用語解説>

causal forest：ランダムフォレストを一般化し、因果推論に特化した機械学習手法。

Bayesian causal forest：ベイズ手法を用いて因果推論を行う機械学習手法。

<研究者のコメント>

機械学習手法は現在急速に発展していますが、これらは数理的な土台に基づいており、臨床研究者・疫学者が手法を完全に理解した上で正しい手法を選択することはときに困難です。本研究は、実際に手法を利用する研究者の目線に立ち、頻繁に用いられている機械学習手法は何なのか、それぞれの手法の特徴は何なのか、という疑問に答えるべく始めました。本文中で各手法の概要を説明している部分では、統計を専門とする共著者と相談を重ね、臨床研究者・疫学者が理解しやすいような表現を心がけています。因果効果の異質性の研究の発展に貢献できるようなレビューとなれば幸いです。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Machine Learning Approaches to Evaluate Heterogeneous Treatment Effects in Randomized Controlled Trials: A Scoping Review（ランダム化比較試験における治療効果の異質性を評価するための機械学習アプローチ：スコーピングレビュー）

著者：

Kosuke Inoue^{1,2*}, Motohiko Adomi^{3*}, Orestis Efthimiou^{4,5}, Toshiaki Komura⁶, Kenji Omae^{7,8}, Akira Onishi⁹, Yusuke Tsutsumi^{10,11}, Tomoko Fujii^{12,13}, Naoki Kondo¹, Toshi A. Furukawa¹³

*equally contributed

¹Department of Social Epidemiology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan.

²Hakubi Center, Kyoto University, Japan.

³Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

⁴Institute of Primary Health Care (BIHAM), University of Bern, Bern, Switzerland

⁵Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland

⁶Department of Epidemiology, School of Public Health, Boston University, Boston, MA, USA

⁷Department of Innovative Research and Education for Clinicians and Trainees, Fukushima Medical University Hospital, Fukushima, Japan.

⁸Center for Innovative Research for Communities and Clinical Excellence, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan.

⁹Department of Advanced Medicine for Rheumatic Diseases, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan.

¹⁰Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

¹¹Department of Emergency Medicine, National Hospital Organization Mito Medical Center, Ibaraki, Japan.

¹²Intensive Care Unit, Jikei University Hospital, Tokyo, Japan.

¹³Departments of Health Promotion and Human Behavior and of Clinical Epidemiology, Kyoto University Graduate School of Medicine/School of Public Health, Kyoto, Japan.

掲載誌： *Journal of Clinical Epidemiology* DOI : 10.1016/j.jclinepi.2024.111538

責任著者：井上浩輔