



The number needed to treat needs an associated odds estimation

相野, 博司

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2006-07-12

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2889

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002889>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 6 2 】

氏 名・（本 籍） 相野 博司 （ 兵庫県 ）

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

学 位 記 番 号 博ろ第1979号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当

学位授与の 日 付 平成18年7月12日

【 学位論文題目 】

The number needed to treat needs an associated
odds estimation

（治療必要数（number needed to treat）への
オッズ概念の導入に関する研究）

審 査 委 員

主 査 教 授 西尾 久英

教 授 秋田 穂束

教 授 熊谷 俊一

【緒言】

医療においては、様々な局面において意思決定が必要とされる。従来の臨床現場では、医療における意思決定の問題を医師個人の主観的、経験的判断にまかせるのが通例であった。近年、個々の臨床問題に対して、患者の意向、医師の技能、および信頼性の高い臨床研究による実証結果を統合して意思決定を行なう Evidence-based medicine (根拠に基づく医療:EBM)と呼ばれる科学的体系化がなされた。

EBM の普及とともに、患者の意思決定概念は、医師の裁量権優位のニュアンスを持つインフォームド・コンセントから、患者・医師の対等な意思決定の共有 (shared decision) へ移行しつつある。しかしながら、shared decision が適切に実践されるためには、難解な統計学的要素を伴う evidence を患者と医師がともに理解することが前提となる。このことから、医師は evidence を正しく理解し吟味するだけでなく、患者に正しく情報提供を行い、shared decision に基づく意思決定を支援する必要がある。

Number needed to treat (治療必要数: NNT) は、絶対リスク減少 (Absolute risk reduction: ARR) の逆数と定義されている。NNT は、ある治療法を他の治療法に切り換えた際、その切り換え効果が患者 1 人分に見出されるために必要な治療患者数を示している。NNT は、介入による効果の大きさを“人数”で表現する統計値であり、“人数化”による分かりやすさが特徴である。今日では NNT は臨床試験の outcome を簡便に表現することを目的に汎用されており、shared decision に基づいた EBM に必須のツールとなっている。

例えば、 $NNT=X$ である介入を X 人の患者に曝露することを想定すると、介入結果として、効果が患者 1 人に発現することが期待される。しかしながら、確率的には当然の帰結として、 X 人の患者全員に効果が見出されない場合や、 X 人の患者全員に効果が見出される場合も存在する。すなわち、NNT が人数であることを強調されるあまり、逆に確率分布が無視される原因となり、確率的思考に十分精通しない医師や患者は evidence の正しい解釈を誤り、結果的に適切な意思決定が困難となる。

特に、ある介入の NNT が示された場合、その NNT の人数分だけの治療を行っても治療効果がいずれの患者にも見出されない帰結、すなわち治療効果が全く得られない確率を認識することは重要である。介入の施行を論理的に決断する際には、必須の思考過程となる。しかし、NNT を変数として捉えた場合、その介入が無効となる確率がどの程度存在するのかが算出されていなかった。

そこで本研究では、近年の EBM トランスレーショナル研究の中心にある NNT に注目し、統計学的に適切な解釈のために有用な理論的指標を開発した。

【方法】

はじめに、介入モデルの設定を目的として、介入に対するアウトカムの確率分布をモデル化した。介入モデルとしてベルヌーイ試行を繰り返すモデルを想定し、介入結果として効果が得られる患者人数の確率分布として 2 項分布を用いた。それぞれ独立した n 人の患者に、治療成功確率が p である介入を行なった結果、 x 人が responder となる確率分布は、

$$P(x) = nCx p^x q^{n-x} \quad (\text{ただし、} q=1-p) \quad (1)$$

と定式化された。

【結果】

オッズの定式化

各試行の治療成功確率は ARR で生起するものとし、その試行を NNT の値の回数だけ繰り返すモデルを想定した。これを NNT 試験と呼ぶこととした。(1) 式によって定式化された治療モデルをこの NNT 試験に適用すると、 $n=NNT$, $p=ARR$ となる。NNT 試験において全ての患者に治療効果がみとめられない確率を算出すると、

$$P(x=0) = \left(1 - \frac{1}{NNT}\right)^{NNT}$$

と、NNT の関数として定式化された。

次に、この NNT 試験における介入効果の有無を解釈する方法として、公衆衛生学の分野で汎用されている Odds 概念を導入した。

NNT 試験において、少なくとも 1 人に治療効果が得られる Odds は、

$$NNT\text{-associated odds} = \{1 - \left(1 - \frac{1}{NNT}\right)^{NNT}\} / \left(1 - \frac{1}{NNT}\right)^{NNT}$$

と、NNT の関数として定式化された。

NNT-associated odds の算出

NNT 試験において全ての患者に治療効果がみとめられない確率は、 $NNT=2, 3, 4$ ではそれぞれ、25.0%, 29.6%, 31.6%であった。また、NNT の増大に従って、 $1/e$ (約 37%) に収束した。

NNT-associated odds は、 $NNT=2$ では 3.00 となり、NNT の増加に対して急速に低下し、その極限値は $e-1$ (約 1.72) となることが判明した。

【考察】

治療が無効となる確率がどの程度存在するかを認識することは、あらゆる介入の意思決定の過程において重要である。そこで、治療効果の評価を2項分布モデルで記述することを試み、NNTの値を試行サイズとするNNT試験において、全患者に治療効果が見出されない確率を算出した。その確率は、NNT=3以上では、約30%から37%という無視できない値であることを明らかにした。この事実、NNTの人数への介入を施行すれば「必ず1人」の効果が現れる」といった誤った認識の修正に有用である。あくまでもNNTの人数の介入を行えば、「平均として1人」の介入効果が現れる」のであって、これは「必ず1人」ではない。NNTを解釈する際には、治療無効確率を十分に認識する必要がある。

NNT-associated oddsは、NNTが高値では1.72に収束していくという現象は大変興味深い事実である。NNT=10およびNNT=100のNNT-associated oddsは、それぞれ1.87, 1.73と算出されたが、両値は、「NNT=10の介入の方が、NNT=100の介入よりも10倍の効果が期待できる。」と解釈することが誤りであることを意味している。NNTの増減に対して治療の切り換え効果がどのように変化するか主観的に想像することは困難であるが、本論文の理論的分析は介入効果を定量的に提示することを可能とした。本分析は、今後のEBMにおける臨床試験の結果の解釈に重要な指針を与えるものと示唆される。さらに、今後の発展的課題として、オッズ比としての精緻化、医療費用効果分析などへの応用が考えられるが、いずれも、アウトカムリサーチの根底をなす基礎理論として重要になると示唆される。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 1980 号	氏 名	相野 博司
論文題目 Title of Dissertation	The number needed to treat needs an associated odds estimation 治療必要数 (Number needed to treat) へのオッズ概念の導入に関する研究		
審査委員 Examiner	主 査 西尾久英 Chief Examiner 副 査 秋月 利雄 Vice-examiner 副 査 熊谷 俊一 Vice-examiner		
審査終了日	平成 18 年 5 月 17 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

Number needed to treat (治療必要数 : NNT) は、絶対リスク減少(Absolute risk reduction : ARR)の逆数と定義されている。NNT は、ある治療法を他の治療法に切り換えた際、その切り換え効果が患者 1 人分に見出されるために必要な治療患者数を示している。NNT は、介入による効果の大きさを“人数”で表現する統計値であり、“人数化”による分かりやすさが特徴である。今日では NNT は臨床試験の outcome を簡便に表現することを目的に汎用されており、shared decision に基づいた EBM に必須のツールとなっている。

例えば、 $NNT=X$ である介入を X 人の患者に曝露することを想定すると、介入結果として、効果が患者 1 人に発現することが期待される。しかしながら、確率的には当然の帰結として、 X 人の患者全員に効果が見出されない場合や、 X 人の患者全員に効果が見出される場合も存在する。すなわち、NNT が人数であることを強調されるあまり、逆に確率分布が無視される原因となり、確率的思考に十分精通しない医師や患者は evidence の正しい解釈を誤り、結果的に適切な意思決定が困難となる。

特に、ある介入の NNT が示された場合、その NNT の人数分だけの治療を行っても治療効果がいずれの患者にも見出されない帰結、すなわち治療効果が全く得られない確率を認識することは重要である。介入の施行を論理的に決断する際には、必須の思考過程となる。しかし、NNT を変数として捉えた場合、その介入が無効となる確率がどの程度存在するのかは算出されていなかった。

研究者らは、近年の EBM トランスレーショナル研究の中心にある NNT に注目し、統計学的に適切な解釈のために有用な理論的指標を開発した。

はじめに、介入モデルの設定を目的として、介入に対するアウトカムの確率分布をモデル化した。介入モデルとしてベルヌーイ試行を繰り返すモデルを想定し、介入結果として効果が得られる患者人数の確率分布として 2 項分布を用いた。各試行の治療成功確率は ARR で生起するものとし、その試行を NNT の

値の回数だけ繰り返すモデルを想定した。これを NNT 試験と呼ぶこととした。NNT 試験において全ての患者に治療効果がみとめられない確率を算出し、NNT の関数として定式化した。

次に研究者らは、この NNT 試験における介入効果の有無を解釈する方法として、公衆衛生学の分野で汎用されている Odds 概念を導入した。NNT 試験において、少なくとも 1 人に治療効果が得られる Odds も、NNT の関数として定式化された。NNT 試験において全ての患者に治療効果がみとめられない確率は、 $NNT=2, 3, 4$ ではそれぞれ、25.0%, 29.6%, 31.6%であった。また、NNT の増大に従って、 $1/e$ (約 37%) に収束した。NNT-associated odds は $NNT=2$ では 3.00 となり、NNT の増加に対して急速に低下した。その極限値は $e-1$ (約 1.72) となることを示した。

治療が無効となる確率がどの程度存在するかを認識することは、あらゆる介入の意思決定の過程において重要である。研究者らは、治療効果の評価を 2 項分布モデルで記述することを試み、NNT の値を試行サイズとする NNT 試験において、全患者に治療効果が見出されない確率を算出した。その確率は、 $NNT=3$ 以上では、約 30%から 37%という無視できない値であることを明らかにした。この事実は、NNT の人数への介入を施行すれば「必ず 1 人」の効果が現れる」といった誤った認識の修正に有用である。また、NNT の増減に対して治療の切り換え効果がどのように変化するのか主観的に想像することは困難であるが、本研究の理論的分析は介入効果を定量的に提示することを初めて可能としたものであり、今後の EBM における臨床試験の結果の解釈に大きな影響を与えるものと思われる。

本研究は、EBM の指標として用いられるようになった NNT について、その基礎理論を研究したものであるが、従来ほとんど検討されてこなかった治療介入に対するアウトカムの確率分布および治療効果の Odds 比について重要な知見を得たものとして価値ある集積と認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。