Dobutamine hydrochloride (Dobutrex) の臨床効果と安全性の評価に基づく標的患者像の探索

松原 義弘^{*1} 林 和 敏^{*1} 佐藤 尚志^{*2}
坂本 亜州紀^{*2} 後藤 昌司^{*1} 佐久間 昭^{*3}

(受付: 1990年3月30日)

Clinical Efficacy and Safety of Dobutamine Hydrochloride: Patients' Profiles

Yoshihiro MATSUBARA^{*1} Kazutoshi HAYASHI^{*1} Takashi SATO^{*2}
Yasunori SAKAMOTO^{*2} Masashi GOTO^{*1} and Akira SAKUMA^{*3}

^{*1} Shionogi Kaiseki Center, Shionogi & Co., Ltd, 1-22-41 Izumi-cho, Suita 564, Japan

^{*2} New Product Planning and Development Department, Shionogi & Co., Ltd.

^{*3} Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

In this paper, we evaluated the clinical efficacy and safety of dobutamine hydrochloride (Dobutrex), based on the data collected as a part of postmarketing surveillance of the drug. Taking into account the results of the evaluation, we explored profiles of the adapted patients to this drug, constructed by combining categories of patients' background and treatment factors. Namely, at first, we focused on the improvement ratings as a measure to evaluate clinical efficacy, and evaluated relationships between the improvement ratings and patient factors and those between improvement ratings and treatment factors by applying regression tree method with improvement ratings as response and patient and treatment factors as explanatory variables. The background factors that contributed to clinical efficacy judged by improvement ratings were severity, and presence or absence of underlying diseases and complications, and seven "patients profiles" were exposed based on these factors. The treatment factors that contributed to clinical efficacy were the dose used for the longest period duration administration and presence or absence of concomitant drugs, and seven "treatment profiles" were exposed on these treatment factors as well. Joint evaluation of "patients profiles" and "treatment profiles" suggests that high ratings in efficacy are expected for patients with myocardial infarction or other diseases of mild to moderate severity when their morbid states can be controlled by dose less than 10 µg within 24 hr.

Then, we evaluated safety in the same manner as we did efficacy, using incidence of

---

^{*1} 塩野義製薬解析センター 〒564 吹田市泉町 1-22-41

^{*2} 塩野義製薬企画部 ^{*3} 東京医科歯科大学難治疾患研究所情報医学研究部門

side effects as a measure to evaluate safety. As a result, it was seen that the percentage of side effects became relatively high when a high dose was given in a short time to the patients with severe disease. On the whole, the risk of side effects was related more closely to treatment factors than to background factors. Thus, it is necessary to take maximal notice that side effects are liable to occur in patients who are given high doses of the drug in a short time.

Key words : postmarketing surveillance, patients profiles, regression tree, singular value decomposition

はじめに

Dobutamine hydrochloride (Dobutrex, 以下 DBX) は主作用である心筋収縮作用が強く、副作用である心拍数増加作用、不整脈誘発作用、末梢血管に対する収縮作用あるいは拡張作用が弱い薬物である。本剤の市販後調査の一環として、1981年9月19日から1987年9月18日までの6年間に本剤が投与された急性心不全症例を対象にその使用成績が調査され、全国390施設から6,506例の調査表が回収・集積された。これらの集積症例では、有効性の評価が2種の判定基準（有効度判定基準と改善度判定基準）のいずれかでなされていた。ここでは現行の有効性評価基準である改善度判定基準により評価された2,305例を解析対象として、本剤の特徴を有効性と安全性の両面から評価する。とくに、DBXの標的患者像を背景因子と治療因子の組合せから探索する。

データの内容

調査・回収された6,506例のそれぞれについてDBXの有効性と安全性が評価されていた。ただし、調査の途中で有効性の判定基準が「著効、有効、やや有効、無効、不明」(以下、有効度判定と略す)から「著明改善、改善、やや改善、不変、判定不能」(以下、改善度判定と略す)に変更された。有効度判定または改善度判定が不明あるいは判定不能の症例を除く評価対象は有効度判定3,835例と改善度判定2,305例の計6,140例であった。背景因子として性、年齢、重症度(軽度、中等度、重症)、基礎疾患(急性心筋梗塞(Ⅰ)、その他の心疾患(Ⅱ)、その他の疾患(Ⅲ))、合併症(有、

無)、および治療因子として手術(有、無)、併用薬(有、無)、最長投与量、最高投与量、総投与量、投与期間が観測されていた。ここに、DBXは原則的に漸増方式で投与されており、ここでの投与期間はDBXの投与された総期間を表す。また、最長投与量、最高投与量、総投与量はそれぞれ、投与期間内で最も長期に投与された用量、最高用量、および累積投与量を表す。両判定基準での患者背景因子別の症例構成をTab. 1に示す。有効度判定基準と改善度判定基準の症例構成には、とくに顕著な差は認められなかった。これらの判定基準での有効率[(著効+有効)/評価対象]と改善率[(著明改善+改善)/評価対象]はそれぞれ79.0%(3030/3835)と74.0%(1705/2305)であった。また、安全性の測度として、副作用の有無が観測された。全症例に対する副作用発現率は2.55%(169/6506)であった。以降での安全性の評価に限り、これらの併合症例を解析対象とした。

有効性の評価

解析に先だって、上記の性、年齢、重症度、基礎疾患、合併症の5背景因子と後述の理由により選択した手術、併用薬、投与期間、最長投与量の4治療因子の観測状況を点検した。その結果、これらの9因子の観測値が完備していた症例は2,190例(以降では完備症例と呼ぶ)であり、改善度判定症例の95.0%(2190/2305)を占めた。これらの症例に対する改善率は73.56%(1611/2190)、残りの115例(以降では不完備症例と呼ぶ)に対する改善率は81.73%(94/115)であった。また、不完備症例に副作用の発現はみられなかった。完備症例の背景因子の分布を改善度判定症例と対比

Tab. 1 有効度評価症例と改善度評価症例における背景因子の分布

因 子		有効度判定症例	改善度判定症例	
			全体	9 因子完備症例
性	男	55.5% (2126/3834)	56.3% (1298/2304)	56.8% (1243/2190)
	女	44.5% (1708/3834)	43.7% (1006/2304)	43.2% (947/2190)
年齢	～20歳	8.1% (321/3829)	8.2% (189/2305)	8.5% (186/2190)
	21～60歳	40.2% (1539/3829)	35.5% (819/2305)	35.5% (777/2190)
	61歳～	51.7% (1978/3829)	56.3% (1297/2305)	56.0% (1227/2190)
重症度	軽	7.6% (290/3810)	7.4% (169/2296)	7.4% (161/2190)
	中	33.1% (1261/3810)	38.1% (875/2296)	37.6% (824/2190)
	重	59.3% (2259/3810)	54.5% (1252/2296)	55.0% (1205/2190)
基礎疾患	(I)	15.3% (584/3827)	19.8% (457/2305)	19.9% (436/2190)
	(II)	9.3% (356/3827)	10.6% (244/2305)	11.1% (242/2190)
	(III)	75.4% (2887/3827)	69.6% (1604/2305)	69.0% (1512/2190)
合併症	有	50.1% (1919/3827)	46.8% (1073/2293)	47.9% (1050/2190)
	無	49.9% (1908/3827)	53.2% (1220/2293)	52.1% (1140/2190)

し Tab. 1 の第 3 列に示す。背景因子でみたこれらの症例構成に顕著な差異が認められなかったことから、以降では完備症例 (2,190 例) を解析対象とした。

最初に、改善度判定「著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化」を応答, および性, 年齢, 重症度, 基礎疾患, 合併症の有無の背景因子を説明変数として背景因子と改善度判定の関係を評価した。その際に, ①応答と説明変数がともにカテゴリで与えられ, 誤差の正規性や等分散性の仮定が満たされにくいこと, ②本研究が探索的研究であり, 応答と説明変数の間の関係を非線形性を考慮して探索的に評価せねばならないことから, 当初より通常の回帰解析での線形モデルを想定して解析を進められないこと, ③改善度判定に関与した要因の探索だけでなく, 同程度の改善度の得られた患者層も同定しなければならないこと, ④探索的解析では結果の解釈 (reification) がいちだんと重みを増すことから, そのグラフィカル表現が容易でなければならないことなどの理由により, ここでは回帰樹木法^{1,2)}を適用した。実際に, 改善度については著明改善から悪化までの順に 1 から 5 までの評点を与えた。また, 連続量で与えられている年齢は, 第 3 相臨床試験までの段階で一貫して 20 歳以下, 21 歳以上 60 歳以下, 61 歳以上の 3 区分で扱われていたこともあり, ここでもこ

の区分を用いた。基礎疾患については, その分類区分が順序評価で与えられていないために, ダミー変数を用いて基礎疾患① (心筋梗塞のとき 1, それ以外のとき 0) と基礎疾患② (その他心疾患のとき 1, それ以外のとき 0) の 2 変数へ変換表示した³⁾。この場合に, その他疾患は基礎疾患①と基礎疾患②がいずれも 0 であることに対応する。回帰樹木法では, 説明変数のとりうる範囲がある基準に従って逐次に 2 分割され, その結果は樹木図 (一種のデンドログラム) で表示される。この樹木図で, 各分岐点は「ふし」と呼ばれ, 通常, このふしの分岐の基準として, そのふしに属する個体の応答に関するふし内平方和の分岐による減少量が用いられる。ここではこのふし内平方和の減少分が小さくなり, しかも安定する時点で各ふしの分岐を停止させた。その結果, Fig. 1 で各ふしは箱で表示され, そのふしの分岐順位 (クラスター番号), 症例数, 平均改善度 (改善度評点の平均), 改善度に関するふし内平方和が順に数値で与えられている。この回帰樹木図の解釈から改善度判定成績の変動に対する背景因子の説明寄与は重症度, 合併症, 基礎疾患, 年齢の順に高く, とくに患者層「重症」と患者層「軽症または中等症」の間では以降に続く背景因子の説明寄与の順序が異なっていた。回帰樹木図 (Fig. 1) の解釈から, 改善度判定は背景因子の単純な線形結合で

表せないことが示唆される。なお、Fig. 1 のクラスター番号は説明変数の分割順序を示す。すなわち、解析対象 2,190 例は最初に「軽症または中等症」と「重症」の 2 個の層に分割され、次に「軽症または中等症」の層は「心筋梗塞またはその他

の疾患」と「その他心疾患」、「重症」の層は「合併症なし」と「合併症あり」の各層に分割された。このような過程を経て最終的に Tab. 2 に示す 7 個の患者層が構成された。なお、Tab. 2 の「※」印はその因子のカテゴリー区分を問わないこと、

Fig. 1 背景因子に関する回帰樹木

および2カテゴリー以上が含まれる因子についてはそのいずれかのカテゴリーであればよいことを意味する。とくに、改善率が高かったのは「軽症または中等症」で「心筋梗塞またはその他の疾患」の患者層、あるいは「軽症または中等症」のその

他心疾患で合併症なしの患者層であり、逆に改善率が低かったのは重症で合併症ありの患者層であった。

治療因子についても背景因子の場合と同様に、改善度判定を応答、治療因子を説明変数とする回

Fig. 2 治療因子に関する回帰樹木

Tab. 2 患者層とその対応する改善率

層/因子	性	年 齢	重症度	基礎疾患	合併症	改善率 (症例数)
A1	*	60歳以下	軽症, 中等症	心筋梗塞 その他の疾患	*	82.9% (372/449)
A2	*	61歳以上	軽症, 中等症	心筋梗塞 その他の疾患	*	89.1% (376/422)
A3	*	*	軽症, 中等症	その他心疾患	あり	55.3% (26/47)
A4	*	*	軽症, 中等症	その他心疾患	なし	85.1% (57/67)
A5	*	*	重症	心筋梗塞 その他の疾患	あり	61.5% (380/618)
A6	*	*	重症	その他心疾患	あり	43.6% (44/101)
A7	*	*	重症	*	なし	73.3% (356/486)

Tab. 3 治療層とその対応する改善率

層/因子	手術	併用薬	投与期間	最長投与量	改善率 (症例数)
B1	*	*	1時間以内	5 μ g 以下	84.1% (58/69)
B2	*	*	1時間超, 24時間以内	5 μ g 以下	79.0% (1075/1360)
B3	*	あり	1時間超, 24時間以内	5 μ g 超, 10 μ g 以下	56.5% (83/147)
B4	*	なし	1時間超, 24時間以内	5 μ g 超, 10 μ g 以下	88.5% (23/26)
B5	*	*	24時間超	5 μ g 超, 10 μ g 以下	72.9% (274/376)
B6	*	*	1時間超, 24時間以内	10 μ g 超	38.6% (27/70)
B7	*	*	24時間超	10 μ g 超	50.0% (71/142)

帰樹木法を適用し、改善度判定と治療因子の関係を評価した。その際に、最高投与量と総投与量は総投与量が投与期間と最長投与量で求められること、最高投与量が最長投与量にはほぼ等しいこと、最高投与量の不明例が最長投与量よりも多いことにより、解析でとりあげなかった。すなわち、治療因子として手術、併用薬、投与期間、最長投与量の4項目をとりあげた。このとき、連続量で与えられた投与期間と最長投与量は先の年齢区分と同様の理由でそれぞれ3区分（1時間以内、1時間 $<h\leq 24$ 時間、24時間超）と4区分（3 μ g 以内、3 μ g $<d\leq 5$ μ g、5 μ g $<d\leq 10$ μ g、10 μ g 超）に分けた。帰樹木図 (Fig. 2) を解釈すると、改善度判定に寄与した治療因子として最長投与量、投与期間、併用薬が示唆され、背景因子の場合と同様に最終的に7個の治療層が構成された。これらの治療層を Tab. 3 に与える。Tab. 3 の「*」印およびカテゴリーの意味は背景因子の場合と同様である。

改善率が高かったのは B4「最長投与量 5 μ g 超 10 μ g 以下、投与：1時間超 24時間以内、併用薬なし」、および B1「最長投与量 5 μ g 以下、投与時間1時間以内」の治療層であり、逆に改善率が低かったのは最長投与量が 10 μ g を超える治療層であった。

背景因子の患者層に施される治療因子の組合せ効果が改善度判定にどの程度反映されるかを評価するために、上記で得られた患者層と治療層で構成される 49 組の組合せ対について改善率を算出した。これらの組合せ対における改善率を Tab. 4 に与える。

この結果、患者層“A1, A2, A4”では、A2 $\times$ B1, A2 $\times$ B3, A2 $\times$ B7の3種の対を除き、いずれの対でもその改善率が高かった。患者層“A3, A5, A6”では、B2またはB5の治療層との組合せで改善率が高かった。

Tab. 4の7 $\times$ 7行列において、各セルの出現頻度は極端に不均衡であり、とくに約37%にあた

Tab. 4 背景因子と治療因子の組合せでの改善率

層	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	合計
A1	88.0 (44/50)	80.1 (254/317)	84.6 (22/26)	88.9 (8/9)	94.1 (32/34)	100.0 (2/2)	90.9 (10/11)	82.9 (372/449)
A2	62.5 (5/8)	90.9 (290/319)	68.4 (13/19)	100.0 (6/6)	92.3 (48/52)	100.0 (4/4)	71.4 (10/14)	89.1 (376/422)
A3		73.5 (25/34)	0.0 (0/3)		11.1 (1/9)		0.0 (0/1)	55.3 (26/47)
A4	100.0 (1/1)	84.1 (58/63)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)			85.1 (57/67)
A5	80.0 (4/5)	67.0 (203/303)	47.5 (19/40)	50.0 (1/2)	70.3 (109/155)	23.3 (7/30)	44.6 (37/83)	61.5 (380/618)
A6		54.7 (29/53)	16.7 (2/12)		39.3 (11/28)	25.0 (1/4)	25.0 (1/4)	43.6 (44/101)
A7	80.0 (4/5)	81.5 (221/271)	56.5 (26/46)	87.5 (7/8)	74.2 (72/97)	43.3 (13/30)	44.8 (13/29)	73.3 (356/486)
合計	84.1 (58/69)	79.0 (1075/1360)	56.5 (83/147)	88.5 (23/26)	72.9 (274/376)	38.6 (27/70)	50.0 (71/142)	73.6 (1611/2190)

る 18 個のセルの出現頻度は 5 例未満である。このために、Tab. 4 の改善率の変動を患者層と治療層の 2 方向に直交分解し、これらの層による改善率の変動の寄与を評価したうえで各患者層における最良の治療法を探索した。その際に、Tab. 4 の 7×7 行列には出現頻度に空のセルがあるために NILES (Nonlinear Iterative LEast Squares) 基準による低ランク近似法 (特異値分解)^{4,5)} を適用し、各セルに付加する重みとして対応するセルの出現頻度を与えた。この結果、Tab. 4 の 7×7 行列は行 (患者層) 効果を特徴付ける 7×2 行列と列 (治療層) 効果を特徴付ける 2×7 行列の積で近似され、その近似の程度は 99.75% であった。これらの「特徴行列」の解釈は、それぞれの行列を構成するおのおの 2 個の 7×1 列ベクトルの一方のベクトルを垂直軸に、他方のベクトルを水平軸に対応させ、それらのベクトルの各要素対を平面上に同時描写 (パイプロット表示)⁶⁾ することによって行える。Fig. 3 にその同時描写を与える。Fig. 3 の A1 から A7、および B1 から B7 はそれぞれ Tab. 4 の患者層と治療層に対応する。この図で、垂直軸に沿った布置の高さは、Tab. 4 との対応から患者層と治療層の改善率に対する平均的効果を表していることを示唆している。すなわち、患者層 “A 2, A 4, A 1”, および治

療層 “B 4, B 2, B 1” で平均的に高い改善率が得られることが示唆される。また、患者層 $\times$ 治療層交互作用効果は A と B のベクトルの方向性から解釈できる。すなわち、患者層 “A 1, A 4” にとくに寄与する治療層は “B 3, B 5, B 7, B 6” であり、逆にこれらの治療層は患者層 “A 3, A 6” とほぼ直交しており、患者層 “A 3, A 6” に対してほとんど治療効果をもたないことが読みとれる。これらのことを確認するために、患者層と治療層に対応する係数ベクトルの要素の内積をとることで、各セルの改善率を予測 (推定) した。このとき、係数ベクトルの要素を行と列で個々に大きさの順に並べかえて算出した。実際に、先述の近似の程度はこのときの推定精度を意味し、これらの特徴行列の抽出による評価はほぼ完璧に実際の改善度判定の状況を反映していた。

このことは Tab. 4 の算定根拠となった患者層と治療層の構成で同一の改善度判定を応答として、それを最適に説明するように組合せ対を選んでいることが一因とも考えられるが、このような不完備な 2 元表での予測・評価に特異値分解が有用であることを確かめた結果にもなっている。これらの改善率の推定値を ◎ : 90% 以上, ○ : 80% 以上 90% 未満, □ : 70% 以上 80% 未満, ◇ : 60% 以上 70% 未満, △ : 50% 以上 60% 未満,

Fig. 3 Tab. 4 の組合せ改善率に対するバイプロット表示

Fig. 4 患者層と治療層の組合せによる期待改善率

×: 50% 未満の 6 段階で記号化し, Fig. 4 に与えた. この結果から, 患者層 “A 1, A 2, A 4” と治療層 “B 1, B 2, B 4, B 5” のほとんどの組合せで 90% 以上の改善率が期待でき, とくに, 患者層 “A 1, A 4”, すなわち「心筋梗塞またはその他心疾患」で「軽症または中等症」の患者層についてはどの治療層との組合せにおいても高い改善率が期待できることが示唆される. 逆に患者層 “A 3, A 5, A 6” と治療層 “B 1, B 3, B 5, B 6, B 7” では, A 5 と “B 1, B 5” の組合せを除き, 50% 以上の改善率は期待できないことが示唆さ

れる.

しかし, 患者層 “A 3, A 6”, すなわちその他心疾患で合併症ありの患者層でも, 治療層 “B 4, B 2”, すなわち最長投与量が $10 \mu\text{g}$ 以下で投与 1 時間超 24 時間以内の治療層との組合せで相対的に高い改善率の得られることが示唆される.

安全性の評価

本剤の市販後調査データにおける有効性の評価基準は, 調査の途中で厚生省の指示により初期の有効度判定基準から改善度判定基準に変更されたが, 安全性については同一評価基準であるために, ここでは両判定集団のなかで上記の 5 個の背景因子と 4 個の治療因子が完備した 5,906 例について, 背景因子および治療因子が副作用発現に及ぼす影響を評価した. ここでも, 副作用の発現の有無を応答, 先の背景因子と治療因子をそれぞれ説明変数とする回帰樹木法を適用した. この結果, 副作用の発現に主に寄与する背景因子は合併症, 年齢, 重症度, および治療因子では投与期間, 最長投与量, 併用薬であった.

なお, 改善度判定症例については有効性と安全性を同時に評価するために, 先の有効性の評価で得られた患者層と治療層の組合せ対で副作用発現率を算出した (Tab. 5). この表から, 副作用発現率が高かった患者層と治療層はそれぞれ “A 2, A

Tab. 5 背景因子と治療因子の組合せによる副作用発現率

層	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	合計
A1	4.0 (2/50)	0.9 (3/317)	0.0 (0/26)	0.0 (0/9)	2.9 (1/34)	0.0 (0/2)	0.0 (0/11)	1.3 (6/449)
A2	12.5 (1/8)	0.0 (0/319)	5.3 (1/19)	0.0 (0/6)	0.0 (0/52)	0.0 (0/4)	0.0 (0/14)	0.5 (2/422)
A3		2.9 (1/34)	0.0 (0/3)		0.0 (0/9)		0.0 (0/1)	2.1 (1/47)
A4	0.0 (0/1)	1.6 (1/63)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)			1.5 (1/67)
A5	0.0 (0/5)	3.0 (9/303)	2.5 (1/40)	0.0 (0/2)	1.9 (3/155)	3.3 (1/30)	6.0 (5/83)	3.1 (19/618)
A6		1.9 (1/53)	0.0 (0/12)		0.0 (0/28)	0.0 (0/4)	0.0 (0/4)	1.0 (1/101)
A7	0.0 (0/5)	2.6 (7/271)	0.0 (0/46)	0.0 (0/8)	1.0 (1/97)	3.3 (1/30)	0.0 (0/29)	1.9 (9/486)
合計	4.3 (3/69)	1.6 (22/1360)	1.4 (2/147)	0.0 (0/26)	1.3 (5/376)	2.9 (2/70)	3.5 (5/142)	1.8 (39/2190)

5”と“B1, B2, B7”であり、とくに高い改善率が期待できない A5 の背景因子をもつ患者層に B2 と B7 の治療が施された場合、および 80% 以上の改善率が期待できる A2 の患者層に B1 の治療が施された場合の副作用発現率が高かった。

結びに代えて

本報告では、心筋収縮力増強剤 DBX の市販後調査の一環として過去 6 年間に集積された調査結果に基づき、本剤の特徴を有効性と安全性の両面から評価した。最初に、背景因子と改善度判定の関係、および治療因子と改善度判定の関係をそれぞれ個別に回帰樹木法を適用して評価した。このとき、以下の結果が得られた。

- ① 改善度判定に主に寄与した背景因子は重症度、基礎疾患、合併症であり、これらの因子によって 7 個の患者層が構成された。
- ② 改善率が高かったのは「心筋梗塞またはその他の疾患」で「軽症または中等症」の患者層であり、重症あるいは合併症ありの患者層では改善率が低かった。
- ③ 治療因子は最長投与量、投与期間、併用薬が改善度判定に関与し、背景因子の場合と同様に 7 個の治療層が構成された。
- ④ 高い改善率を示した治療層は「併用薬あり

を除く最長投与量が 10 μ g 以下で投与 24 時間以内」であり、最長投与量 10 μ g 超の治療層の改善率は低かった。

背景因子の患者層に施される治療因子の組合せ効果が改善度判定にどの程度反映されるかを評価するために、上記の患者層と治療層で構成される 49 組の組合せ対について改善率を算出し、これらの改善率の変動を患者層と治療層の方向に直交分解することでそれぞれの層に対応する係数（ベクトル）を推定した。そのうえで、これらの係数（ベクトル）の内積をとることで各対の改善率を予測した。その結果、「軽症または中等症」の「心筋梗塞またはその他の疾患」の患者層では、投与量 10 μ g 以下で 24 時間以内の投与で病態がコントロールできる場合に高い改善率の得られること、また各疾患ともに重症あるいは合併症ありの患者層は概して低改善率であるが、このような患者層でも 10 μ g 以下の投与量で病態がコントロールできる場合には相対的に高い改善率の得られることが示唆される。

安全性についても改善率の場合と同様に、背景因子と治療因子の絡みで評価した。この結果、短時間に高用量投与された患者ほど副作用発現が多かった。また、背景因子と治療因子の組合せでは重症で投与量の高い患者層で副作用発現率が高か

った。改善率が併用薬、投与期間、投与量などの治療法に大きく依存するのは、主として高い改善率の期待できない重症の患者層の場合であり、高い改善率の期待できる軽症または中等症で合併症のない患者層での改善率は治療法にほとんど依存しないことが示唆される。しかし、副作用発現に対するリスクには背景因子よりも治療因子の関与が強く、とくに短時間で高投与量の治療を行う場合には副作用発現に注意することが必要であると考えられる。

本論文の作成にあたり、査読者の方々には有意義なご指摘とご意見を頂戴した。ここに記して深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) Breiman, L., Friedman, J.H., Olsen, R. A. and Stone, C. T.: Regression trees. Classification and Regression Trees, Wadsworth, Belmont, Ch. 8, pp. 216-265 (1984).
- 2) Friedman, J.H.: A tree-structured approach to nonparametric multiple regression. Gasser, T. and Rosenblatt, M. (Eds.): Smoothing Techniques for Curve Estimation, Springer-Verlag, Berlin, pp. 5-22 (1979).
- 3) Bloomfield, P.: Linear transformations for multivariate binary data. Biometrics, **30**: 609-617 (1974).
- 4) Gabriel, K.R. and Zamir, S.: Lower rank approximation of matrices by least squares with any choice of weights. Technometrics, **21**: 489-498 (1979).
- 5) Wold, H.: Nonlinear estimation by iterative least squares procedure. David, F.N. (Ed.): Research Papers in Statistics, John Wiley & Sons, New York, pp. 411-444 (1966).
- 6) Gabriel, K.R.: The biplot graphic display of matrices with application to principal component analysis. Biometrika, **58**: 453-467 (1971).