



## 文献紹介

〈閉塞性睡眠時無呼吸症候群の症状としての日中の眠気の項目反応理論分析〉

Title: Item response theory analysis of daytime sleepiness as a symptom of obstructive sleep apnea

Authors: GJ Wellhagen, MO Karlsson, MC Kjellsson, D Garmann, A Bröker, Y Zhang, M Nokela, G Weimann, A Yassen

Journal : CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2024 Mar 12.

doi: 10.1002/psp4.13125. Online ahead of print.

【要旨】 閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）は、多くの健康リスクに関連する睡眠障害である。臨床試験における OSA 評価のゴールドスタンダードは、無呼吸低呼吸指数（AHI）であるが、時間を要する、費用がかかる、生活の質（QOL）などの面が無視される。したがって、日中の眠気を測定するエプワース眠気スケール（ESS）のような、患者報告アウトカムを代替エンドポイントとして使用することは興味深い。そこで項目反応理論（IRT）モデリングを用いて AHI と ESS との関連性を検討した。構築した IRT モデルから、AHI と ESS には高い相関関係はなく、おそらく同じ眠気状況を測定していないことが確認された。また、臨床的意義のある共変量関係も見られなかった。これは、治療が AHI の改善を目的とし、特に軽度の OSA 患者では、ESS は臨床開発でのエンドポイントとしてはよくない選択であることを示唆する。

## 【コメント(YY)】

この論文は「患者報告アウトカム（PRO）」に注目した内容であり、臨床試験データの解析を通じて PRO の妥当性を検証している。今回は ESS という PRO が必ずしも OSA 評価には適切ではないという結論であった。これは PRO を否定する訳ではなく、病態やそれに対する患者ケアや薬物治療の目的に応じた適切な PRO を用いる必要性を示す結論と考える。

以下、統計解析に偏ったコメントとなるが IRT について整理してみた。関心のある方は読んでいただきたい。

著者の MO Karlsson はスウェーデンウプサラ大学の pharmacometrics 研究で有名で、最近では本論文にある IRT に関する積極的な研究報告がみられる。PubMed で “Karlsson”, “IRT” と検索すると多くの過去の論文がヒットする。IRT は日本語でも多変量解析の教科書等で古くから取り扱われており（例えば豊田ら「項目反応理論」朝倉書店 2005、入門書として高橋「IRT 項目反応理論入門」オーム社 2021 など）、海外では薬学系 pharmacometrics 研究に導入されている。

ここに示した要旨だけでは解析の詳細はわからないので本文を読む必要があるが、本文そのものも IRT 理論が解っていることを前提に書かれているので、図表を理解するだけで



もかなり難解である。項目特性曲線 (Item Characteristic Curve, ICC) や項目情報関数 (Item Information Function, IIF) といったモデル解析用語や、Visual Predictive Check (VPC) といった結果のバリデーション方法が採用されており、この機会に IRT を理解するモチベーションを上げるために私自身もじっくり読んでみようと思う。

最近論文が電子ファイルのみで提供されるが、そのメリットとして方法などの詳細を別紙補足 (Supplemental) として提供していることがあげられる。この論文では詳細な共変量の内容や、解析に用いたプログラム NONMEM のコードまで提供されていて勉強になる。NONMEM が開発されて 50 年ほどになるが、今でもこういった新しい理論に対応できる解析プログラムであることに、改めて開発者である UCSF の故 Sheiner 先生、Beal 先生らの業績に驚く。

### **Abstract**

Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep disorder which is linked to many health risks. The gold standard to evaluate OSA in clinical trials is the Apnea-Hypopnea Index (AHI). However, it is time-consuming, costly, and disregards aspects (～の観点を無視する) such as quality of life. Therefore, it is of interest to use patient-reported outcomes like the Epworth Sleepiness Scale (ESS), which measures daytime sleepiness, as surrogate end points. We investigate the link between AHI and ESS, via item response theory (IRT) modeling. Through the developed IRT model it was identified that AHI and ESS are not correlated to any high degree and probably not measuring the same sleepiness construct. No covariate relationships of clinical relevance were found. This suggests that ESS is a poor choice as an end point for clinical development if treatment is targeted at improving AHI, and especially so in a mild OSA patient group.

2024.04. 5