

2019/12/9 北大・医理工統計学⑦-1

生存時間解析



北海道大学 医学統計学
横田 勲

1

今回の内容

- ▶ Kaplan-Meier法
- ▶ ログラंक検定
- ▶ Cox比例ハザードモデル
 - ▶ ハザード比一定という仮定
- ▶ 無情報な打ち切り

到達目標

- ▶ 生存時間の要約・検定・推定を行える

2

例：Gehanの白血病データ

- ▶ プラセボ群の再発までの時間(week)
 - ▶ 1, 1, 2, 2, 3, 4, 4, 5, 5, 8, 8, 8, 8, 11, 11, 12, 12, 15, 17, 22, 23 (n=21)
- ▶ 6-MP群の再発までの時間(week)
 - ▶ 6*, 6, 6, 6, 7, 9*, 10*, 10, 11*, 13, 16, 17*, 19*, 20*, 22, 23, 25*, 32*, 32*, 34*, 35* (n=21)
 - ▶ *付はその時点で追跡不能となった

3

Time-to-event アウトカム

- ▶ 連続量、カテゴリカルのほか、医学研究でよく登場するアウトカム
- ▶ あらかじめ定義した「イベント」が起こるまでの時間
 - ▶ 死亡、再発、入院、治癒、寛解など
 - ▶ のぞましくない場合も、のぞましい場合も
 - ▶ at risk : まだイベントを起こしていない状態

4

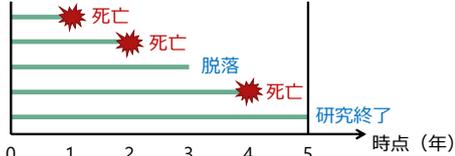
発生しやすさの表現

- ▶ 発生リスク、発生オッズ
 - ▶ ある期間における発生数を基に計算
 - ▶ 打ち切りがない場合に利用可能
- ▶ 発生率
- ▶ ハザード
 - ▶ 似ているが、ちょっと違う
 - ▶ 率比とハザード比の解釈はほぼ同じ

5

発生率 incidence rate

- ▶ 単位時間あたりのイベント発生
 - ▶ 単位は1/(人)時間



0 1 2 3 4 5 時点(年)

▶ $\frac{3}{1+2+3+4+5} = 0.2$ (/人年)

6

発生率に関する効果の指標① 7

- ▶ 観察人時間 observed person-time
 - ▶ のべ何単位時間だけ観察したか
 - ▶ 40人を5年、20人を6年観察した場合、320人年
 - ▶ 発生数を観察人時間で除したものが発生率
- ▶ 発生率差 incidence rate difference
- ▶ 発生率比 incidence rate ratio

7

発生率に関する効果の指標② 8

曝露	疾病発生数	観察人年	発生率 [1/年]
あり	12	320	0.0375
なし	16	800	0.0200

- ▶ 発生率差
 - ▶ $\frac{12}{320} - \frac{16}{800} = 0.0375 - 0.0200 = 0.0175$ [1/年]
 - ▶ 曝露により1年あたりの発生率が0.0175増加
- ▶ 発生率比
 - ▶ $\frac{12/320}{16/800} = \frac{0.0375}{0.0200} \approx 1.88$
 - ▶ 曝露により1年あたりの発生率が1.88倍に増加

8

発生率とハザード 9

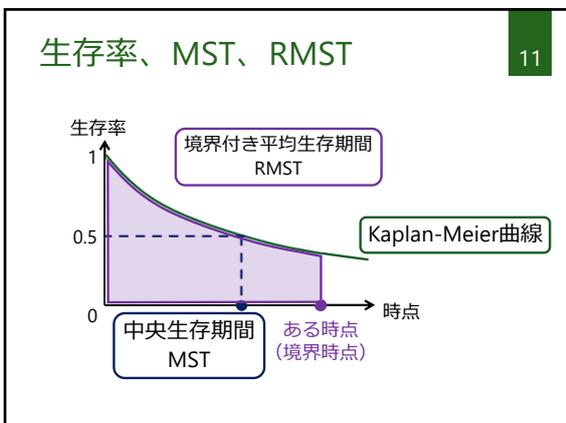
- ▶ 発生率は観察人時間あたりの疾病発生数
 - ▶ カウントデータ
- ▶ よく似た指標に、ハザード (hazard / hazard rate)
 - ▶ 直前まで観察である下で、その次の瞬間における発生しやすさ
 - ▶ 1/単位時間 が単位であり、解釈は発生率とほぼ同様
 - ▶ 効果の指標としてハザード比
- ▶ 生存時間データ
 - ▶ 打ち切り(censoring)を含むデータ
 - ▶ ある時点まで生存は確認されているが、その時点以降に存在するイベント時点が正確に分からない

9

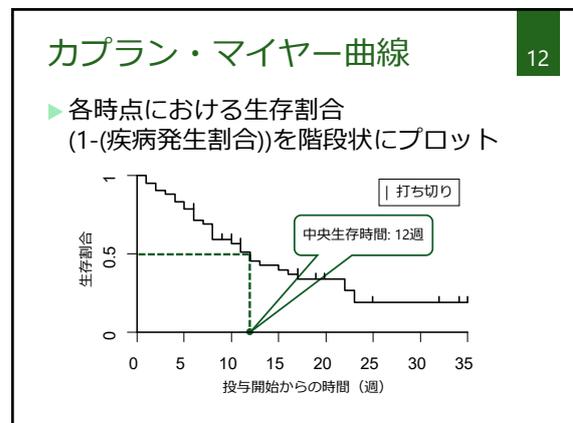
生存時間データの要約 10

- ▶ 生存率 survival rate
 - ▶ その時点でイベント未発生者の割合 (確率)
 - ▶ 多くはKaplan-Meier法を用いて推定
 - ▶ 生存率の時点に対するプロットをKaplan-Meier曲線
- ▶ 中央生存期間 Median Survival Time, MST
 - ▶ 生存率が50%となった時点
 - ▶ 半分の方がイベントを起こす時点
- ▶ 境界付き平均生存期間 Restricted Mean Survival Time
 - ▶ 境界時点までの生存期間の平均値

10



11



12

Kaplan-Meier法①

13

- ▶ 直前までat riskである人について、イベントを起こさなかった確率を乗じる
 - ▶ 生存例は、それまでの間、常に生存してきた
- ▶ 以下のデータセットを想定

イベント発生時点 (年)	内容
1	死亡
2	死亡
3	脱落 (打ち切り)
4	死亡
5	研究終了 (打ち切り)

13

Kaplan-Meier法②

14

生存率

期間 (年)

- ▶ 5人中1人死亡したため、生存率は $1 - \frac{1}{5} = 0.8$
- ▶ 5人中2人死亡したため、生存率は $1 - \frac{2}{5} = 0.6$
- ▶ 直前での生存率は0.8であり、4人中1人死亡したため、 $0.8 \times \left(1 - \frac{1}{4}\right) = 0.6$
- ▶ 直前での生存率は0.6であり、2人中1人死亡したため、 $0.6 \times \left(1 - \frac{1}{2}\right) = 0.3$

14

打ち切り例の扱い

15

- ▶ 3年で打ち切りとなった対象者
 - ▶ 1年、2年での生存率を計算する際には、at riskであった人として解析に寄与
 - ▶ 4年、5年での生存率計算では分母に入らず
 - ▶ 生存率の計算自体には反映されている

15

追跡開始時は5人でスタート

16

生存率

期間 (年)

- ▶ 1人あたり、20%の確率をもつ
- ▶ 3年で打ち切りとなった人の予後は分からない
- ▶ 3年でat riskな人の予後で置き換えよう
- ▶ 4年では、 $\text{1人} + \text{1人} = 30\%$ だけ生存率が低下

16

Kaplan-Meier推定量

17

$$\hat{S}(t) = \prod_{\{k\}; t_k \leq t} \left(1 - \frac{d_k}{n_k}\right)$$

- ▶ d_k : 時点 t_k におけるイベント数
 - ▶ 打ち切りのみ観察される場合は0
- ▶ n_k : 時点 t_k の直前におけるat risk数
- ▶ 縦軸にKaplan-Meier推定した生存率、横軸に追跡時間とした曲線をプロット

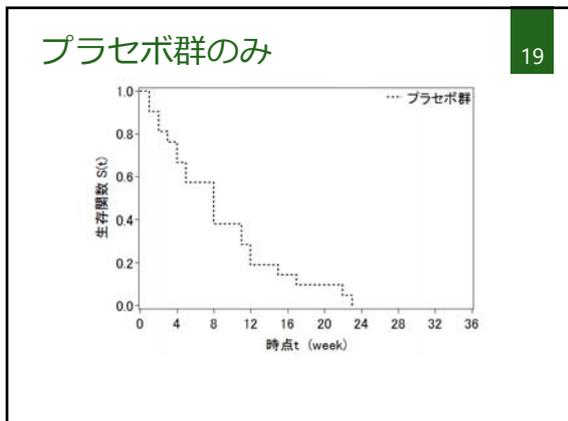
17

練習① Gehanの白血病データ

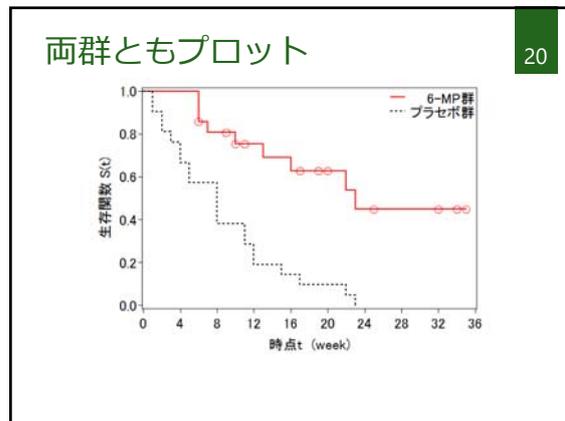
18

- ▶ プラセボ群の再発までの時間(week)
 - ▶ 1, 1, 2, 2, 3, 4, 4, 5, 5, 8, 8, 8, 8, 11, 11, 12, 12, 15, 17, 22, 23 (n=21)
- ▶ 6-MP群の再発までの時間(week)
 - ▶ 6*, 6, 6, 6, 7, 9*, 10*, 10, 11*, 13, 16, 17*, 19*, 20*, 22, 23, 25*, 32*, 32*, 34*, 35* (n=21)
 - ▶ *付はその時点で追跡不能となった
- ▶ 6-MP群のKaplan-Meier曲線を描き、発生率を求めてみよう

18



19



20

ログランク検定

- ▶ 2群の生存関数の間に有意差があるか
 - ▶ 帰無仮説は、「2群の生存関数が等しい」
- ▶ ログランク検定統計量

$$\frac{\sum_k (O_k - E_k)}{\sqrt{\sum_k V_k}}$$
 - ▶ O_k : 時点 k での観察イベント数
 - ▶ E_k : 時点 k での期待イベント数
 - ▶ V_k : 時点 k での分散

21

期待死亡数

- ▶ 時点 k に対する分割表

	死亡	生存	計
6-MP群	d_{Ak}	$n_{Ak} - d_{Ak}$	n_{Ak}
プラセボ群	d_{Bk}	$n_{Bk} - d_{Bk}$	n_{Bk}
計	d_k	$n_k - d_k$	n_k

- ▶ 分割表の解析の考えから、6-MP群の期待死亡数は

$$E_k = d_k \times n_{Ak} / n_k$$

22

時点 k における分散

	死亡	生存	計
6-MP群	d_{Ak}	$n_{Ak} - d_{Ak}$	n_{Ak}
プラセボ群	d_{Bk}	$n_{Bk} - d_{Bk}$	n_{Bk}
計	d_k	$n_k - d_k$	n_k

$$V_k = \frac{d_k(n_k - d_k)n_{Ak}n_{Bk}}{n_k^2(n_k - 1)}$$

23

Gehanデータの例 ; 時点1

	死亡	生存	計
6-MP群	0	21	21
プラセボ群	2	19	21
計	2	40	42

- ▶ 期待死亡数
 - ▶ $E_1 = 2 \times \frac{21}{42} = 1$
- ▶ 分散
 - ▶ $V_1 = \frac{2 \times 40 \times 21 \times 21}{42^2 \times (42 - 1)}$

24

Gehanデータの例 ; 時点2

	死亡	生存	計
6-MP群	0	21	21
プラセボ群	2	17	19
計	2	38	40

- ▶ 期待死亡数
 - ▶ $E_2 = 2 \times \frac{21}{40} = 1.05$
- ▶ 分散
 - ▶ $V_2 = \frac{2 \times 38 \times 21 \times 19}{40^2 \times (40 - 1)}$

25

Gehanデータの例 ; 全時点

- ▶ $\sum_k O_k = 9, \sum_k E_k = 19.249$
- ▶ $\sum_k V_k = 6.25696$
- ▶ 時点を層とした層別解析
 - ▶ Mantel-Haenszel検定統計量に同じ

26

重み付きログランク検定

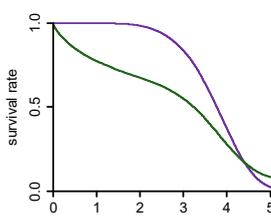
$$\frac{\sum_k w_k (O_k - E_k)}{\sqrt{\sum_k w_k^2 V_k}}$$

- ▶ 重み w_k を導入
 - ▶ $w_k = 1$ なら通常のログランク検定
 - ▶ $w_k = n_k$ (at risk数) なら Gehan-Breslow流の一般化Wilcoxon検定
 - ▶ $w_k = S(t_k)$ なら Peto-Prentice流の一般化Wilcoxon検定
 - ▶ $w_k = S(t_k)^\rho \{1 - S(t_k)\}^\gamma$ (ρ, γ は予め設定) なら Fleming-Harringtonの $G(\rho, \gamma)$ class検定

27

一般化Wilcoxon検定

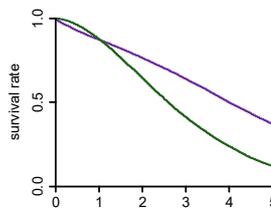
- ▶ 追跡早期に差が現れる場合に効率的
 - ▶ 感染症の治癒までの期間など



28

F-Hの $G(0,1)$ class重み付き検定

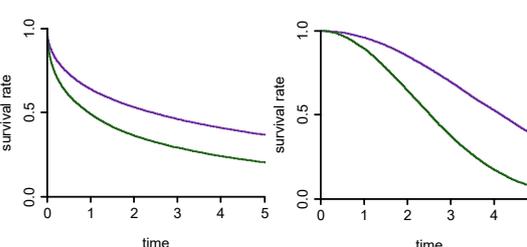
- ▶ 追跡後期に差が現れる場合に効率的



29

通常のログランク検定

- ▶ 差の現れ方が一定である場合に効率的



30

ハザード hazard 31

- ▶ 直前まで生存している下で
微小時間あたりのイベント発生
- ▶ 単位は1/時間

31

時点とともに変化するハザード 32

- ▶ 前スライドでは、
1年時点で1/5、2年時点で1/4、
4年時点で1/2、それ以外の時点では0
- ▶ 要約指標には向かない
- ▶ 時が経つにつれ、発生しやすさが
変化することを柔軟に捉えられる
- ▶ 術後すぐは再発は少ないが、
しばらくしてから再発が起こりうる
- ▶ ある期間経過後は再発がまれ (治癒する)

32

ハザードの比較 33

- ▶ 試験群のハザード

- ▶ 対照群のハザード

33

ハザード比 34

- ▶ ハザード自体はとびとびの値をとるので、
期間全体を通して、何倍の違いであるか
- ▶ 時点によらずハザード比は一定、という仮定
(比例ハザード性)
- ▶ ハザードは時間経過とともに変化してもよい

34

生存関数とハザード関数 35

- ▶ 生存期間を表す確率変数 T
 $S(t) = \Pr(T \geq t)$
- ▶ ハザード関数 $\lambda(t)$
$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$$
- ▶ t まではat riskであるものの ($T \geq t$)、
その後 $t + \Delta t$ までにイベント発生する確率
- ▶ 解くと、
$$\lambda(t) = -\frac{d}{dt} \log_e S(t)$$

35

$S(t)$ と $\lambda(t)$ の対応関係 36

- ▶ $S(t) = \exp\{-\int_0^t \lambda(u) du\}$ より、

36

ハザードが一定の場合 37

- ▶ 発生率とハザードは同等
 - ▶ Poisson回帰、指数回帰のいずれの方法とも同じ率比、ハザード比を推定可能
 - ▶ 生存関数に分布を仮定するので、パラメトリックなモデルとよぶ
 - ▶ ハザードが一定なので、当然ハザード比も一定

37

Cox比例ハザードモデル 38

- ▶ ハザード比一定を仮定した下で、次のような回帰モデルを考える

$$\lambda(t|\mathbf{X}) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})$$
 - ▶ $\lambda_0(t)$: ベースラインハザード関数
 - ▶ ハザードは経時変化してよい
 - ▶ \mathbf{X} : 説明変数 (共変量)
 - ▶ 試験群なら $x = 1$ 、対照群なら $x = 0$ とコード化
 - ▶ 試験群のハザード関数: $\lambda_0 \exp(\beta)$
 - ▶ 対照群のハザード関数: λ_0
 - ▶ 対照群に対する試験群のハザード比: $\exp(\beta)$

38

Cox回帰の推定結果 39

▶ ハザード比を推定する回帰分析

パラメータ	自由度	パラメータ推定値	標準誤差	カイ 2 乗	Pr > ChiSq	ハザード比	95% ハザード比信頼区間
β	1	-1.59787	0.42162	14.3630	0.0002	0.202	0.089 0.462

対数ハザード比 $e^{-1.598} \approx 0.202$

ログランク検定のp値と同じ (設定等によってちょっと違うこともある)

39

練習② 率比を求める 40

- ▶ Gehanデータについて、率比を求めよう
 - ▶ 人時間法によって各群で発生率を計算
 - ▶ 群間で発生率の比をとる
 - ▶ Cox回帰に基づき求められたハザード比と比べてみよう

40

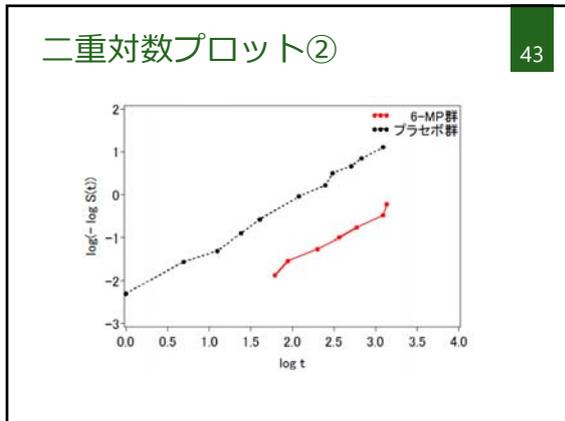
比例ハザード性のチェック 41

- ▶ 時点を含む共変量を追加
 - ▶ $\log t$ や $\log(1+t)$
 - ▶ 回帰係数が0に近い、P値が大きいことを確認
- ▶ 二重対数プロット
 - ▶ 横軸に時点 or 時点の対数
 - ▶ 縦軸に生存関数の推定値の二重対数 $\log\{-\log S(t)\}$
 - ▶ プロットが平行であるかを確認

41

二重対数プロット① 42

42

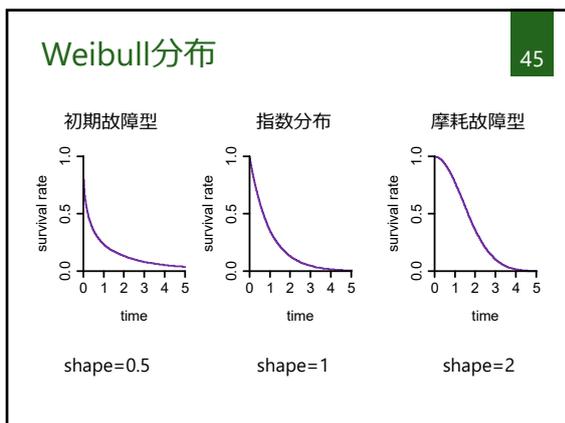


43

ハザード比の解釈

- ▶ ハザードも一定であれば、率比と同じ
- ▶ イベントが少なければ、リスク比に近い
- ▶ MST（中央生存期間）の比
 - ▶ 同じshapeパラメータをもつWeibull分布に従う場合（例えば、指数分布）

44



45

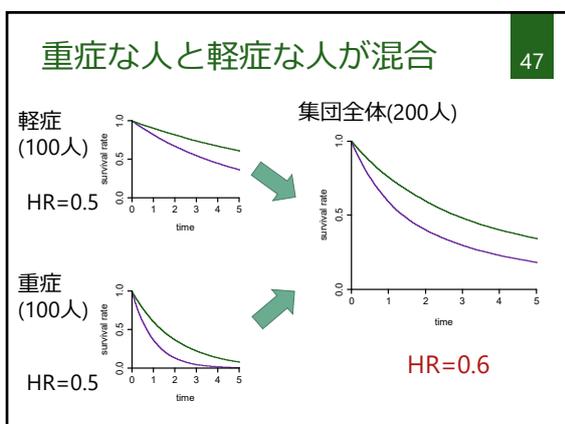
Cox回帰におかれる仮定

- ▶ 比例ハザード性のほかにも・・・

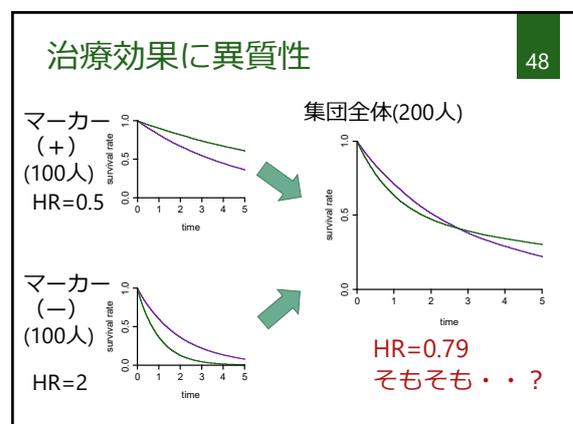
$$\lambda(t|X) = \lambda_0(t) \exp(X\beta)$$

- ▶ 全員共通するベースラインハザード $\lambda_0(t)$
 - ▶ 同じ群である対象者のイベント発生しやすさは同じという前提
- ▶ 効果はすべて $\exp(X\beta)$ で説明
 - ▶ 治療効果は全員共通

46



47



48

無情報な打ち切り noninformative censoring

49

- ▶ Kaplan-Meier法、ログランク検定、Cox回帰で置かれる仮定
 - ▶ ランダムな打ち切り、とも
- ▶ 打ち切りとイベント発生が無関係
 - ▶ 研究終了時の生存
 - ▶ 偶然の事故による追跡不能
- ▶ 打ち切り例の予後を、at risk例で置き換えるため

49

情報のある打ち切り

50

- ▶ 例えば、
 - ▶ 重症患者の転院による追跡不能
 - ▶ 死因不明の死亡
- ▶ 対処法
 - ▶ イベントの定義を変更
 - ▶ 「がんによる死亡」から「あらゆる死亡」に
 - ▶ 競合リスクとみなす
 - ▶ 統計モデルによる対処
 - ▶ IPCW(inverse probability of censoring weighted)法
 - ▶ 打ち切り理由を丁寧に測定しておく必要

50

複合エンドポイントの例

51

- ▶ Composite endpoints
- ▶ 心血管イベント
 - ▶ 脳卒中、TIA
 - ▶ 急性心筋梗塞
 - ▶ 狭心症、心不全での入院
 - ▶ 解離性大動脈瘤での入院
 - ▶ 下肢動脈閉塞
 - ▶ 血栓症
 - ▶ 透析
 - ▶ Cr倍化

Sawada T, et al. Eur Heart J 2009; 30; 2461-9. Retracted.

51

競合リスク解析

52

- ▶ Competing risks
- ▶ イベントが複数あり、いずれか一つが発生すると、他のイベント発生を観察できなくなる



52

競合リスク版“3(4)種の神器”

53

- ▶ 累積発生割合 cumulative incidence function
 - ▶ Kaplan-Meier推定の代わり
- ▶ Gray の検定
 - ▶ ログランク検定の代わり
- ▶ 原因別ハザード回帰、Fine-Grayモデル
 - ▶ Cox比例ハザードモデルの代わり
 - ▶ 回帰係数の解釈に多くの議論

53

練習③ 同じハザード比

54

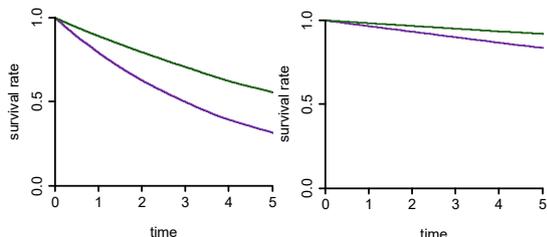
- ▶ ハザード比0.5倍もの治療効果！
 - ▶ 生存曲線はきれいな指数分布に従っている
- ▶ 以下の場合、最も近い試験治療群での3年生存率は？
 - ▶ 標準治療群の3年生存率：50%
 - ▶ 1) 25% 2) 50% 3) 60% 4) 70% 5) 75% 6) 80%
 - ▶ 試験治療群でのMSTIは？
 - ▶ 標準治療群の3年生存率：90%
 - ▶ 1) 50% 2) 80% 3) 90% 4) 95% 5) 99%

54

ハザード比は相対指標

55

- ▶ 同じハザード比でも、印象は大きく異なる



55

絶対的な効果指標

56

- ▶ 中央生存期間
 - ▶ 中央生存期間まで達しなかったら・・・?
 - ▶ 中央値を用いる恣意性
 - ▶ ○年生存率
 - ▶ ○年を用いる恣意性
 - ▶ 複数時点の生存率をなるべく表示
 - ▶ 発生率
 - ▶ 生存時間の分布に依存
 - ▶ 指数分布に従っていいからいいかも
- いくつか示しておくべき

56

まとめ

57

- ▶ 生存時間の3種の神器
 - ▶ Kaplan-Meier法、ログランク検定、Cox回帰
- ▶ ハザード比の意味
- ▶ 無情報打ち切り
 - ▶ 競合リスク解析

57

教科書

58

- ▶ 大橋靖雄, 浜田知久馬. 生存時間解析. 東京大学出版会. 1995.
 - ▶ 日本での生存時間解析に関する成書

58