

医学統計勉強会

第7回 生存時間解析

帝京大学臨床研究センター (TARC) ・ 帝京大学大学院公衆衛生学研究科 共催

帝京大学大学院公衆衛生学研究科

宮田 敏

生存時間解析 生存曲線, Cox比例ハザードモデル

生存時間解析 (survival time analysis) では, 基準となるある時点から, 目的となるイベントの発生までの時間を解析する. 例えば, ある疾患の登録研究において, 登録時から疾患発症, 死亡, 入院などのイベント発生までの時間が解析対象となる.

生存時間解析では, 対象となる事象をイベント (event), エンドポイント (end point), 結果 (outcome), 解析対象の時間を生存時間 (survival time, failure time) などと呼ぶ. 生存時間を説明する変数は, 説明変数, 独立変数, 共変量 (covariate), 危険因子 (risk factor), 予後因子 (prognostic factor) などと呼ばれる.

打ち切り (censor(ing))

生存時間解析では、イベントの発生が観察出来ず、正確な生存時間が不明となる場合がある。

- 観察期間終了時までイベントが起こらなかった。
- 同意撤回，通院中止などによる打ち切り(withdraw)
- 行方不明，追跡不能 (lost to follow-up)

このような状況を**打ち切り (censor)**が生じたと言う。生存時間データは、**生存時間 (観察期間)**と**打ち切りの有無**の二つの情報のペアとして記録される。

打ち切りが生じた場合，生存時間は不明となるが「観察期間中にイベントが起こらなかった」という情報は手に入る。

生存時間解析の基本概念

確率変数 T を，あるイベントが起こるまでの時間を表すとする。

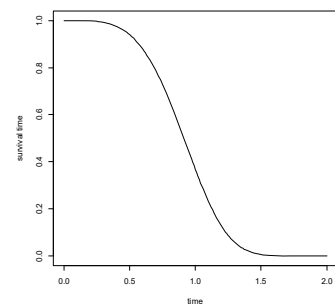
$f(t)$: 確率密度関数, $F(t) = P(T \leq t)$: 分布関数

定義: **生存関数 (survival function)**

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t) = \int_t^{\infty} f(x) dx,$$

$$f(t) = -\frac{d}{dt} S(t).$$

生存関数は， $t = 0$ のとき $S(0) = 1.0$ となり， $t = \infty$ のとき 0 に収束する単調減少 (非増加) 関数。



生存時間解析の基本概念（続き）

定義: **ハザード関数 (hazard function)**:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt} \log[S(t)]$$

ハザード関数は、 t 時点までイベントが起こらなかったとき、続く t 時点以降でイベントが起こる瞬間的な確率あるいは瞬間死亡率を示す。

ハザード関数は、 t 時点におけるイベント発生リスクを表し、必ず非負の関数となる。

生存時間解析の基本概念（続き）

定義: **累積ハザード生存関数**:

$$H(t) = \int_0^t h(x) dx = -\log[S(t)],$$

$$S(t) = e^{-H(t)} = \exp\left[-\int_0^t h(x) dx\right] = \exp[-H(t)].$$

ここで、 $H(t) = \int_0^t h(x) dx$ は累積ハザード。確率変数 T に対しては確率密度関数 $f(t)$ 、累積分布関数 $F(t)$ 、生存関数 $S(t)$ 、ハザード関数 $h(t)$ 、累積ハザード関数 $H(t)$ が一意的に定まる。

生存曲線

例として、以下の生存時間データを考える。2, 4, 4, 5, 7, 8, 10 の計7時点でイベントが起こった。このとき、生存時間曲線は以下のように作られる。

1. 観察開始時0日から2日目まで、イベントはなし

$$S(t) = 1.0, 0 \leq t \leq 2$$

2. 2日目で1件イベントが発生（死亡）したので、2日目が過ぎた瞬間を2+0とすると、

$$S(2+0) = 6/7$$

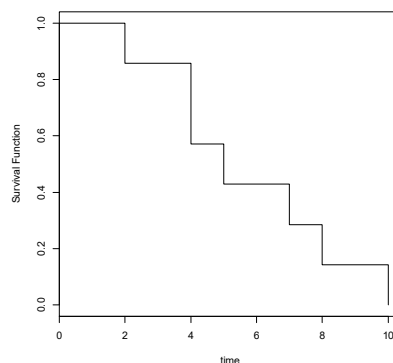
3. 2+0日目から4日目まではイベントはなし

$$S(t) = 6/7, 2 < t \leq 4$$

生存曲線（続き）

4. 4日目には2件イベントが発生。このように同じ時点で複数のイベントが起こることをタイ(tie)という。4日目が過ぎた瞬間の4+0では、

5. これ以降も同様。 $S(4+0) = 4/7$



ここで4日目の状況を考える。4日目まで6件生存中で、4日目にタイのイベント2件が起こり、生存率は4/7となった。

上の式の最右辺は、
$$S(4+0) = \frac{4}{7} = \frac{4}{6} \times \frac{6}{7}$$

(4日目に生存中の個体のうち、4日目を過ぎた瞬間生存している個体の割合) × (4日目までの生存率)

と解釈出来る。打ち切りがある場合も、実はこの定義を踏襲する。

打ち切りのある場合を考えるため、元のデータの7日目と10日目が「打ち切り」とする。

2, 4, 4, 5, 7+, 8, 10+

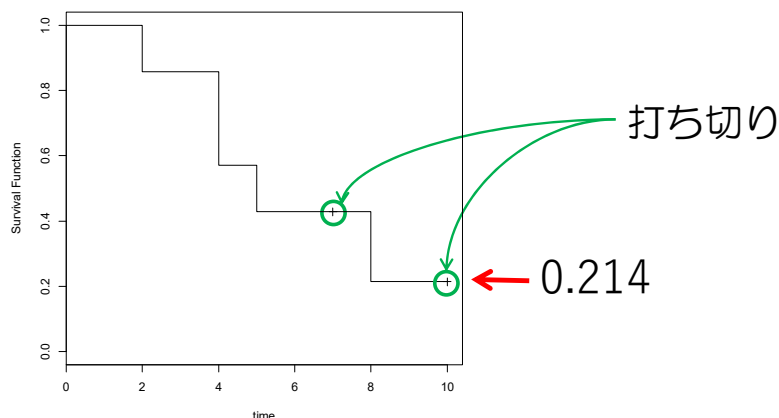
1. 5日目までに4件のイベント発生。5日目までの生存率=3/7.
2. 7日目に最初の打ち切り。打ち切り例の本当の生存時間は「7以上」ということ以外は不明.
3. 5日目が過ぎた瞬間生存しているのは3件だが、打ち切りがあったため、次のイベントのある8日目に生存中の個体は2件に減る.

8日目の生存率は、

(8日目に生存中の個体のうち、8日目を過ぎた瞬間生存している個体の割合) × (8日目までの生存率)

$$= (1/2) \times (3/7) = 3/14 = 1.5/7 = 0.214$$

なお、イベント発生時の個体の数を **number at risk** と呼ぶ。



Kaplan-Meier (product-limit) 推定量

生存時間： $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_m$

イベント数： $d_j \geq 1, j = 1, \dots, m$

打ち切り数： $w_j \geq 0,$

Number at risk $n_j, n_{j+1} = n_j - (d_j + w_j)$

Kaplan-Meier (product-limit) 推定量

$$S(t) = \frac{n_j - d_j}{n_j} S(t_{j-1} + 0) = \frac{n_j - d_j}{n_j} \frac{n_{j-1} - d_{j-1}}{n_{j-1}} S(t_{j-2} + 0) = \dots = \prod_{1 \leq i \leq j} \left(\frac{n_i - d_i}{n_i} \right)$$

ただし、第2項の j は $t_j < t$ となる最大の j 。

2群の生存関数の比較：Log-rank検定

$$H_0 : S_1(t) = S_2(t), \forall t$$

$$H_1 : S_1(t) \neq S_2(t)$$

帰無仮説が正しいとき、2群を併せたデータのイベントごとに以下の2×2分割表を考える。

	死亡数	生存数	合計
治療群	d_j		n_j
対照群			$N_j - n_j$
合計	D_j	$N_j - D_j$	N_j

検定統計量

$$Z^2 = \frac{(D - E)^2}{V} \sim \chi(1) \text{ under } H_0, \text{ where } D = \sum d_j, E = \sum E_j, V = \sum V_j.$$

例：白血病患者に対する寛解期間の臨床比較試験

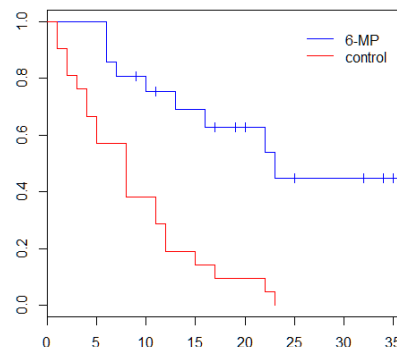
time: resimen time in weeks

cens: censoring, 0/1

treat: treatment, control or 6-MP (6-mercaptopurine)

pair	time	cens	treat
1	1	1	control
1	10	1	6-MP
2	22	1	control
2	7	1	6-MP
3	3	1	control
3	32	0	6-MP

Log-ran test p-value = 4.17×10^{-5}



Log-rank検定の特徴と問題点

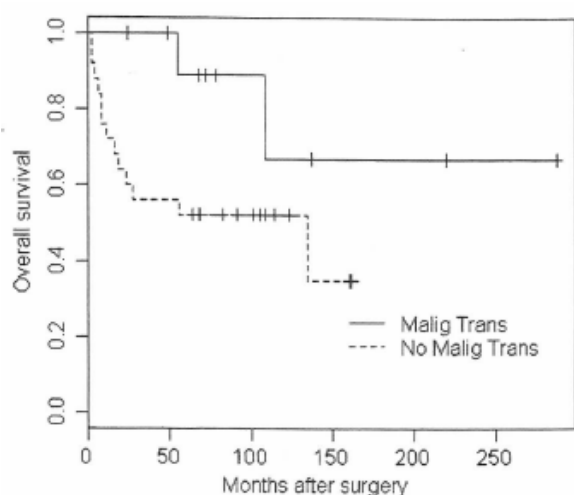
Log-rank検定は時間に依存しない: Kaplan-Meier推定量による生存曲線の印象と、log-rank検定の結果が一致しないことがある。

Log-rank検定は単変量解析である: log-rank検定は、単一の因子によって群を場合分けし、群間で生存関数に有意差がないかを検定。生存時間に影響する他の因子がある場合、log-rank検定は不適切。

⇒ 層別log-rank検定, Cox比例ハザードモデル。

Log-rank検定以外に、**一般化Wilcoxon検定**がある。

例: 一般化Wilcoxon検定



一般化Wilcoxon検定は、log-rank検定と同じ状況で用いられるが、より**早い時点での生存曲線の差に対して検出力が高い**

log-rank test $p = 0.0551$,
Peto and Peto's test $p = 0.0409$

線維腺腫の既往がある症例の転帰は、線維腺腫の既往がない症例よりも有意に良好であった

Fig. 2 Twenty-year survival of patients treated for primary malignant phyllodes tumors. *Malignant transformation* group (cases with history of fibroadenoma); *no malignant transformation* group without malignant transformation (cases without history of fibroadenoma)

Abe, M. et al (2011) Malignant transformation of breast fibroadenoma to malignant phyllodes tumor: long-term outcome of 36 malignant phyllodes tumors, *Breast Cancer* (2011) 18:268-272

層別Log-rank検定

Log-rank検定で2群を比較する際、群を分ける要因以外に、アウトカムに影響を与える因子が存在する場合がある。⇒ log-rank検定は不適切。

危険因子によってデータがいくつかの層 (strata = sub group) に分けられるとき、層ごとに分割表を集計し、後で全体を合成する ⇒ 層別log-rank検定

- 層の分割が、恣意的になりがち。
- 多数の層に分割すると、層ごとのサンプル数が少なくなる。 ⇒ Cox比例ハザードモデル

例: NCCTG Lung Cancer Data

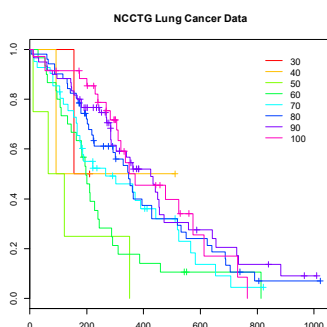
inst: Institution code

time: Survival time in days

status: censoring status 1=censored, 2=dead

pat.karno: Karnofsky performance score (bad=0-good=100) as rated by patient

全身状態の評価指標である Karnofsky performance score により、肺がんの予後を評価したデータ。



Loprinzi CL. Laurie JA. Wieand HS. Krook JE. Novotny PJ. Kugler JW. Bartel J. Law M. Bateman M. Klatt NE. et al. Prospective evaluation of prognostic variables from patient-completed questionnaires. North Central Cancer Treatment Group. Journal of Clinical Oncology. 12(3):601-7, 1994.

Log-rank 検定: $p = 0.00202$

層別 log-rank 検定 (実施施設で層別): $p = 0.00326$

Cox比例ハザードモデル

Cox比例ハザードモデル (Cox proportional hazard model) は、多変量の生存時間解析モデル。

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt} \log[S(t)]$$

Cox比例ハザードモデル：

$$h(t | x) = h_0(t) \exp\{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k\}$$

$h_0(t)$: ベースラインハザード (baseline hazard)

$\exp\{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k\}$: 相対危険度関数 (relative risk function)

比例ハザード性: Cox比例ハザードモデルでは、時間に依存する部分 (baseline hazard) と、共変量に依存する部分 (relative risk) が分割されている。このため、異なるハザード関数の比が比例関係にあり、ハザード比は共変量のみ依存し、時間に依存しない。

$$h(t | x') = \exp\{\beta'(x' - x)\} h(t | x)$$

対数線形性: Cox比例ハザードモデルは、相対危険度関数を通じて、共変量にはその一次式のみ依存する。 X_1 のみが1単位変化したときのハザード比は、

$$\frac{h(t | x')}{h(t | x)} = \frac{h_0(t) \exp\{\beta_0 + \beta_1(x_1 + 1) + \dots + \beta_k x'_k\}}{h_0(t) \exp\{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k\}} = e^{\beta_1}$$

Cox比例ハザードモデルの推定

Cox比例ハザードモデルは、partial likelihood method (部分尤度法)によって推定される。最尤推定量の性質に従い、信頼区間の構成、仮説検定が行われる。

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
treatcontrol	1.5721	4.8169	0.4124	3.812	0.000138	***
	exp(coef)	exp(-coef)	lower 0.95	upper 0.95		
treatcontrol	4.817	0.2076	2.147	10.81		
Likelihood ratio test= 16.35 on 1 df, p=5.261e-05						
Wald test = 14.53 on 1 df, p=0.0001378						
Score (logrank) test = 17.25 on 1 df, p=3.283e-05						

Cox比例ハザードモデル:推定と検定のチェックポイント

1. パラメターの推定値 $\beta_1 = 1.5721$
2. パラメターの有意性検定のp値 $p = 0.000138$
3. ハザード比 $e^{\beta_1} = 4.8169$
4. ハザード比の信頼区間 (2.147,10.81)
5. モデルの適合度検定 (以下の三通りあるが、気にしない)

Likelihood ratio test= 16.35 on 1 df, p=5.261e-05
Wald test = 14.53 on 1 df, p=0.0001378
Score (logrank) test = 17.25 on 1 df, p=3.283e-05

Coxモデルの比例ハザード性の検証

Cox比例ハザードモデルは、ハザード比が共変量のみ依存し特定の時点に依存しない、という**比例ハザード性の仮定**を大前提にしている。

Coxモデルにおいて、もし比例ハザード性が満たされていれば以下の関係が成り立つことが知られている。

$$\log\{-\log S(t)\} = \log\{-\log S_0(t)\} + \{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k\}$$

これは、任意の時点 t に対して $\log\{-\log S(t)\}$ の値は平行に移動することを意味している。

Cox比例ハザードモデル：比例ハザード性が成り立てば、以下の関係が成立する。

$$\log\{-\log S(t)\} = \log\{-\log S_0(t)\} + \{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k\}$$

単変量解析で $x = 0, 1$ であれば、以下のようになる。

$$\log\{-\log S(t)\} = \log\{-\log S_0(t)\} + \{\beta_0 + \beta_1 x_1\}$$

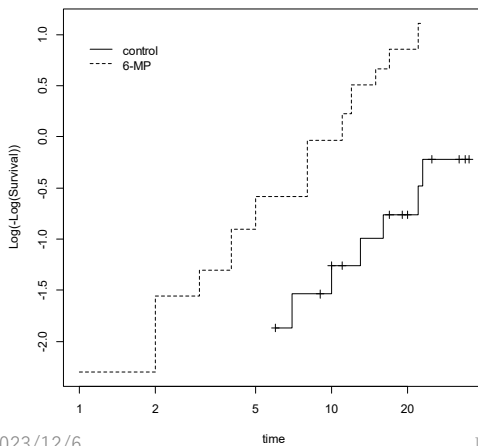
$$\begin{cases} x_1 = 0 \Rightarrow \log\{-\log S(t)\} = \log\{-\log S_0(t)\} + \beta_0 \\ x_1 = 1 \Rightarrow \log\{-\log S(t)\} = \log\{-\log S_0(t)\} + \beta_0 + \beta_1 \end{cases}$$

これは、 $x = 1$ の場合 $\log\{-\log S_0(t)\}$ が β_1 だけ平行移動したことを意味する。 x が連続変数であるときは、 x の値によって二群若しくは三群に分けて考える。

補対数-対数プロット (complementary log-log plot)

$$\log\{-\log S(t)\} = \log\{-\log S_0(t)\} + \{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k\}$$

を検証するため、縦軸に $\log\{-\log S(t)\}$ 横軸に $\log t$ をプロットする。もし、比例ハザード性が成り立っているならば、層ごとにプロットは平行になるはずである。



Gehanの白血病データ complementary log-log plot

6-MPによる治療群と、対照群でlog-log plotを描いた。プロットは十分に平行であり、比例ハザード性は満たされていると考えられる。

2023/12/6

医学統計勉強会 第7回 生存時間解析

25

補対数-対数プロットは、サンプルが複数の群に分けられるとき、群間で比例ハザード性が成り立つかを検討する手法。しかし多くの共変量があるとき、すべての共変量において比例ハザード性が成り立ち、Coxモデルの定義式が成り立つかは検定できない。

$$h(t|x) = h_0(t) \exp\{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k\}$$

各共変量ごとに比例ハザード性の成立を検定する方法に**シェーンフィールド残差 (Schoenfeld residual)**がある。

```
> fit.ph <- coxph(Surv(time, cens) ~ treat,
data=gehan)
> cox.zph(fit.ph)
```

```
              rho  chisq  p
treatcontrol -0.0279 0.0229 0.88
```

検定の帰無仮説は「比例ハザード性が成り立っている」なので、p値が大きく仮説を棄却できなければよい。

2023/12/6

医学統計勉強会 第7回 生存時間解析

26

非比例ハザード性への対処

比例ハザード性の仮定が破綻している場合、以下の理由が考えられる。

1. データ集団の中に、時間への依存の仕方が異なる、複数のハザード関数が存在する。

⇒ 層別Cox比例ハザードモデル

2. 共変量が時間によって一定ではない。

⇒ 時間依存型共変量

3. 対数線形性が破綻しており、非線形な構造が存在する。

⇒ Coxモデルの線形項に、非線形変換を導入した加法型モデルを検討する。

非比例ハザード性への対処（古典的な方法）

・ サブグループ解析

例えば、加齢による予後への影響を考える。若年層では加齢に伴い予後リスクが増大するのに対して、後期高齢者ではもはや加齢がリスクレベルに影響しないことが考えられる。 ⇒ 年齢層ごとに解析し、各層の中では比例ハザード性が保たれるようにする。

・ ダミー変数の導入

例えば、50歳代なら1、それ以外なら0といったダミー変数を各年代ごとに用意し、年代ごとの有意性を検定する。

一般化加法モデルによる非線形変換

Cox比例ハザードモデルの本質は、以下の二点。

- ハザード関数が、時間に依存する部分と共変量に依存する部分に分かれている。
- ハザード関数が共変量に依存する部分は、共変量の一次式に依存している。

$$h(t | x_1, \dots, x_k) = h_0(t) \exp\{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k\}$$

比例ハザード性が成り立たない場合、条件の2を緩めることにする。

$$h(t | x_1, \dots, x_k) = h_0(t) \exp\{\beta_0 + f_1(x_1) + \dots + f_k(x_k)\}$$

例: 米国在郷軍人局による肺がん試験に関するデータ

trt: 1=standard 2=test

time: survival time

karno: Karnofsky performance score (100=good)

age: in years

Cox比例ハザードモデルを当てはめてみると、Schoenfeld残差の検定からkarnoとageで強い非比例ハザード性が認められる。

	rho	chisq	p
trt	-0.104	1.44	0.23093
karno	0.333	13.49	0.00024
age	0.183	4.90	0.02681
GLOBAL	NA	15.80	0.00124

karnoとageに非線形関数を導入して一般化加法モデルを推定すると、karno（の非線形変換）のみが有意に予後に相関することが分かる。

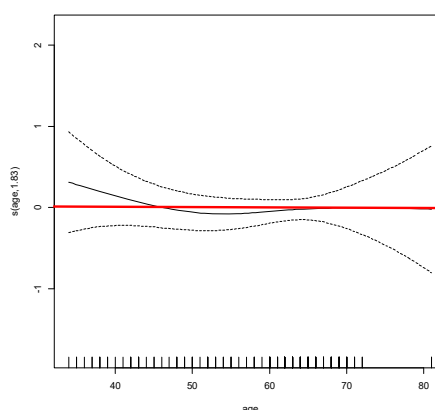
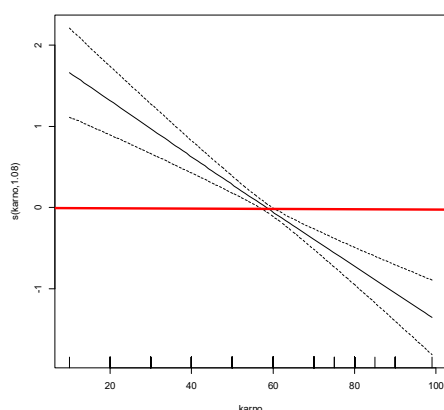
Parametric coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
trt	0.1970	0.1867	1.055	0.291

Approximate significance of smooth terms:

	edf	Ref.df	Chi.sq	p-value
s(karno)	1.08	1.153	39.604	1.16e-09 ***
s(age)	1.82	2.325	0.526	0.829

推定された非線形関数（縦軸は対数ハザード）



Log HR = 0
 \Leftrightarrow HR = 1

関数形が直線に近いとき、比例ハザード性が成り立つ。Karno（左図）はほとんど直線に見えるが、心の眼を開くとわずかに曲がっていることが分かる。

Take Home Message

1. 生存時間解析
2. 生存時間解析の基本概念
3. 生存率とKaplan-Meier推定量
4. 2群間の生存関数の差の検定
5. Cox比例ハザードモデル
6. Cox比例ハザードモデルの推定と検定
7. Coxモデルの比例ハザード性の検証
8. 非比例ハザード性への対処
9. 一般化加法モデルによる非線形モデル

以上