SASを用いたEMICMアルゴリズムによるMST推定の性能評価

中川 雄貴, 若林 将史, 浜田 知久馬
東京理科大学 工学研究科

Performance evaluation of the MST estimation method using the EMICM algorithm with SAS Software

Yuki Nakagawa, Masashi Wakabayashi, Chikuma Hamada
Graduate School of Engineering, Tokyo University of Science

要旨:

SAS Global Forum 2010 において，区間打切りデータにおける生存関数の推定をSAS で実行するプログラムが発表された[8]. 本発表ではその論文で用いられている EMICM アルゴリズムによる生存関数推定法の性能を検討する.

キーワード: EMICMアルゴリズム，MST，区間打切り，生存関数

生存時間解析

- 生存時間解析
  試験終了時の患者の生存や追跡不能等の打切りを扱う

- 生存関数
  ある時点tまでイベントが起きない確率 $S(t) = \Pr(T \geq t)$

  - 本研究では生存関数に指数分布を仮定

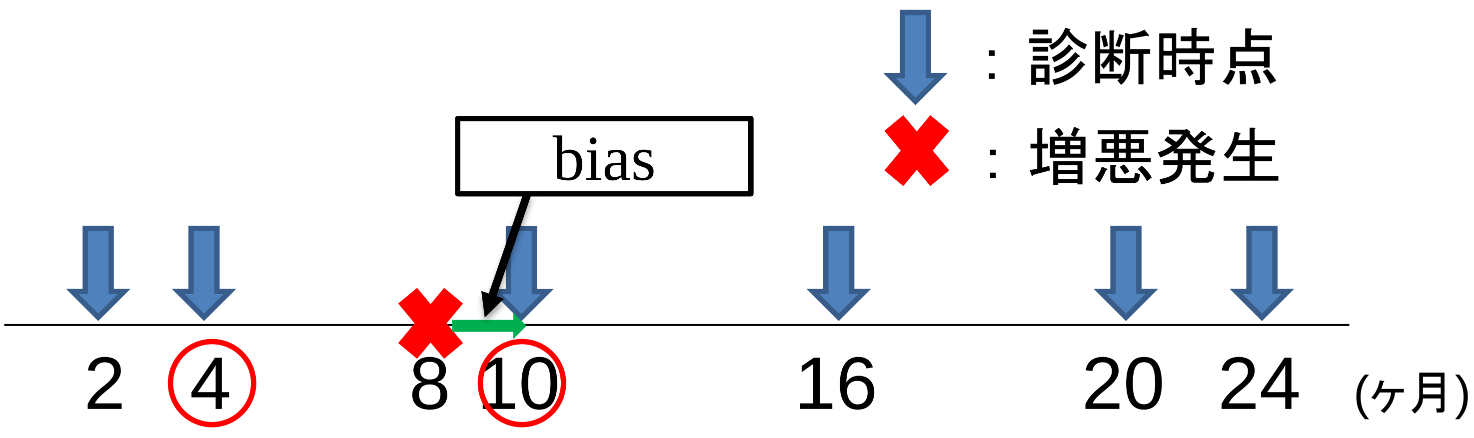
    $\mathrm{h}(t) = \lambda$
    $S(t) = \exp(-\lambda t)$

区間打切りデータ

- ある区間内でイベントが起きたことしかわからないデータ

- がんの臨床試験における区間打切りデータ
  - 増悪は隣接した診断時点間で発生→正確な発生時点が確認できない
  - 増悪確認時点を増悪発生時点として解析→生存時間の過大評価

- 区間打切りの例

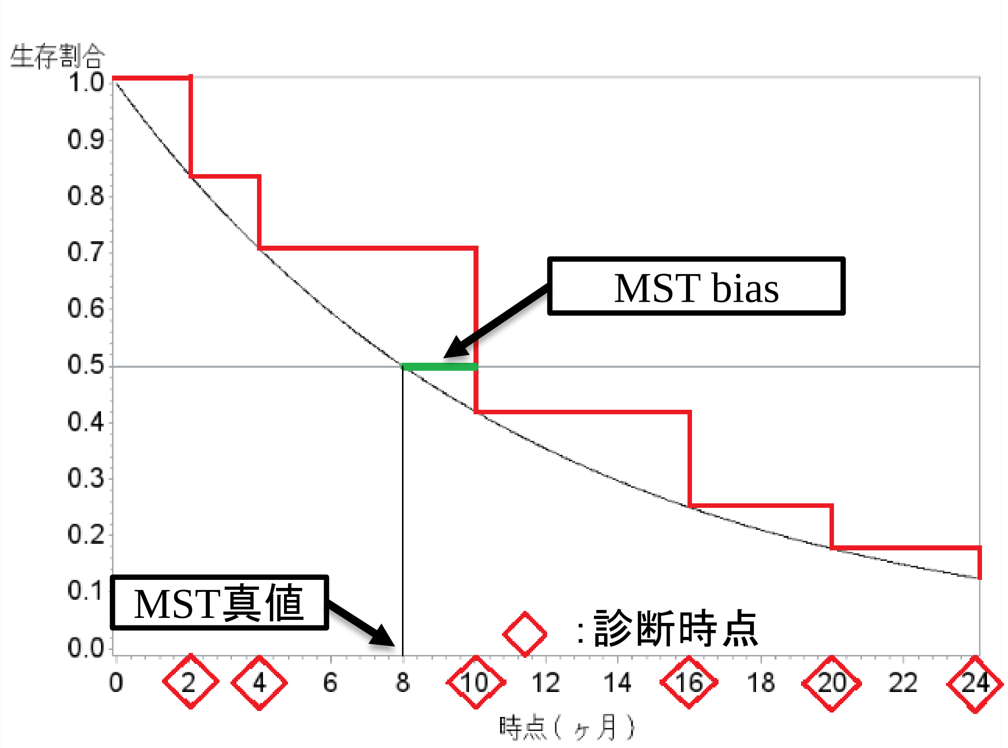


MST : Median Survival Time

- 生存割合が 50% となる時点 : がんの治療効果の指標
  治療後の生存期間中央値 (Median Survival Time)
  →増悪の 50% 時点

- MST
  指数分布を仮定した場合

$$S(t) = \exp(-\lambda t)$$
$$0.5 = \exp(-\lambda\ \mathrm{MST})$$
$$\mathrm{MST} = -\frac{\log(0.5)}{\lambda}$$



MSE : Mean Square Error

- 推定値のばらつきの指標
  二乗損失の期待値 : 平均二乗誤差(Mean Square Error)

- 定義式

$$
\begin{aligned}
\mathrm{MSE} &= E\left[\{X-\mu\}^2\right] \\
&= E[\{(X-\theta)+(\theta-\mu)\}^2] \\
&= V[X]+(\theta-\mu)^2
\end{aligned}
$$

- X : 推定値
- μ : 真値
- θ : 推定値の期待値$E[X]$

- MSE を小さくする推定法→精度と正確度の高い推定法

カプラン・マイヤー法

- 生存関数の推定法
  生存時間分布に特定の分布の仮定はしない，打切り考慮

- カプラン・マイヤー推定量
  - t_i ：イベント発生時点
  - n_i ：リスク集合の大きさ
  - d_i ：イベント発生数

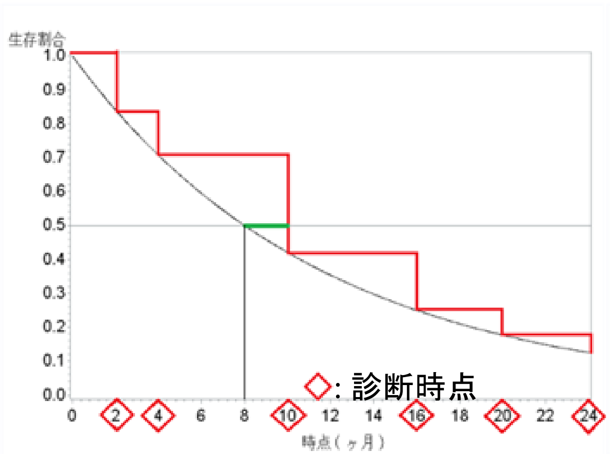
$$\hat{S}(t) = \left(1 - \frac{d_1}{n_1}\right) \times \left(1 - \frac{d_2}{n_2}\right) \times \cdots \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right)$$
$$= \prod_{(t_i<t)} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right)$$

区間打切りの場合の生存関数推定法

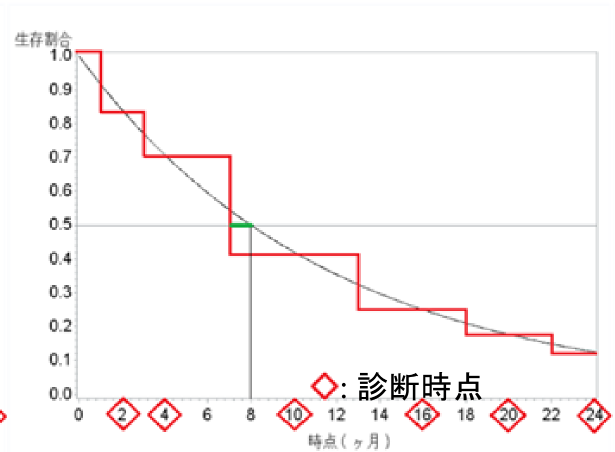
- カプラン・マイヤー法
  - 右側近似
    イベント確認時点をイベント発生時点として
    生存関数の推定を行う手法
  - 中点近似
    イベント確認時点と直前の診断時点の中点を
    イベント発生時点として生存関数の推定を行う手法

- EMICM(Expectation-Maximization Iterative Convex Minorant)アルゴリズム[4][5][6]
  生存時間分布に特定の分布を仮定することなく,
  区間打切りの影響を考慮して生存関数の推定を行う手法
  最尤推定で特定の基準を満たすまで推定値の更新を行う

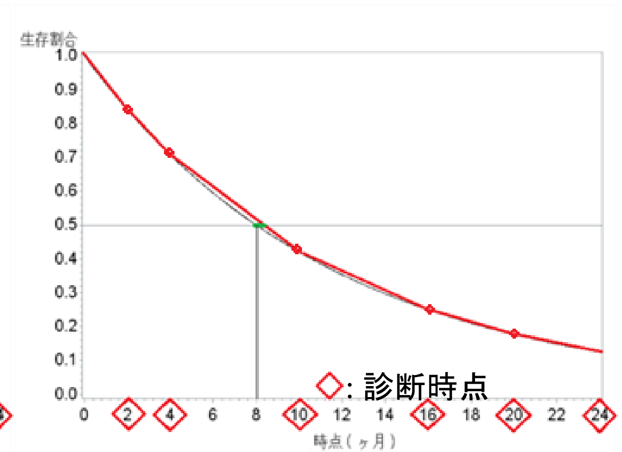
生存関数推定法に基づくMST bias の例



右側近似



中点近似



EMICM

- 推定法が異なれば，MST bias の大きさも異なる

研究目的

- 生存関数推定法の性能をシミュレーションによって評価
  - 複数の MST の真値を設定し，複数の診断スケジュールにおいて総合的に性能がよい適切な生存関数推定法の検討
  - 性能評価指標

    正確度 : MST bias

    正確度＋精度 : MSE

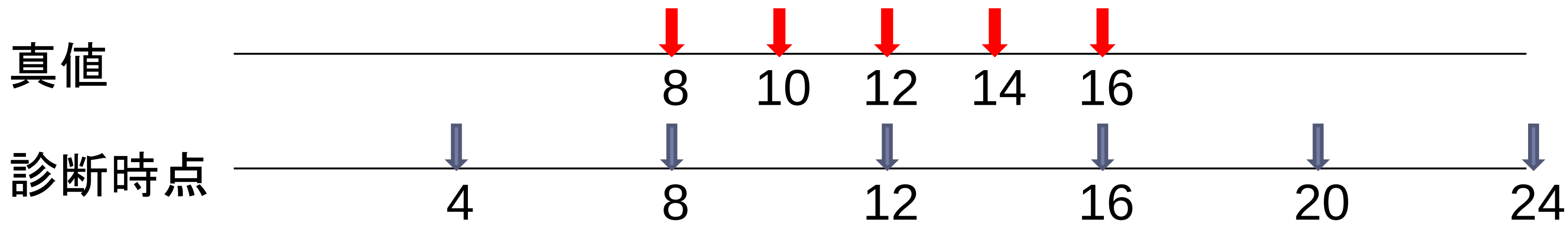
⇒臨床試験における適切な MST の推定法の検討

シミュレーション条件

- 想定する条件
  - 想定する臨床試験 : 追跡期間 24 ヶ月の臨床試験
  - 生存時間分布 : 指数分布
  - 患者数 : 99 人
  - 診断回数 : 6 回
  - MST の真値 : 8, 10, 12, 14, 16 ヶ月
  - シミュレーション回数 : 10000 回

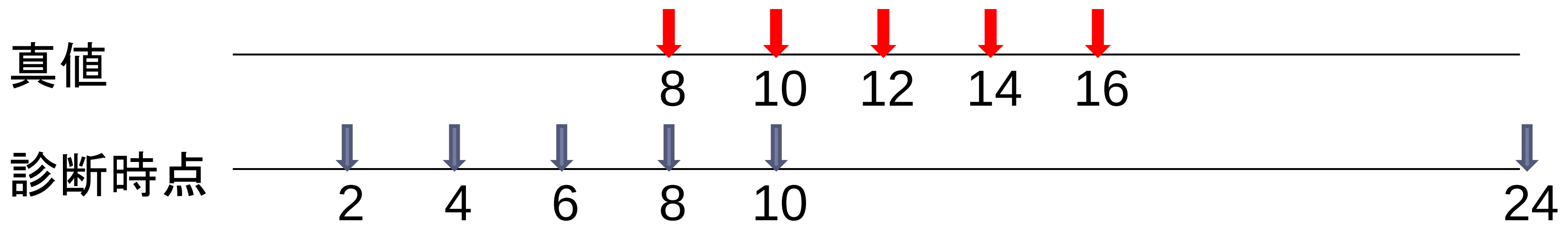
- 診断スケジュール
  - i (等間隔) : 4 , 8 , 12 , 16 , 20 , 24 ヶ月
  - ii (前半は密 後半は疎) : 2 , 4 , 6 , 8 , 10 , 24 ヶ月
  - iii (前半は疎 後半は密) : 2 , 16 , 18 , 20 , 22 , 24 ヶ月
  - iv (開始時と終了時に密) : 2 , 4 , 6 , 20 , 22 , 24 ヶ月

等間隔な診断スケジュール



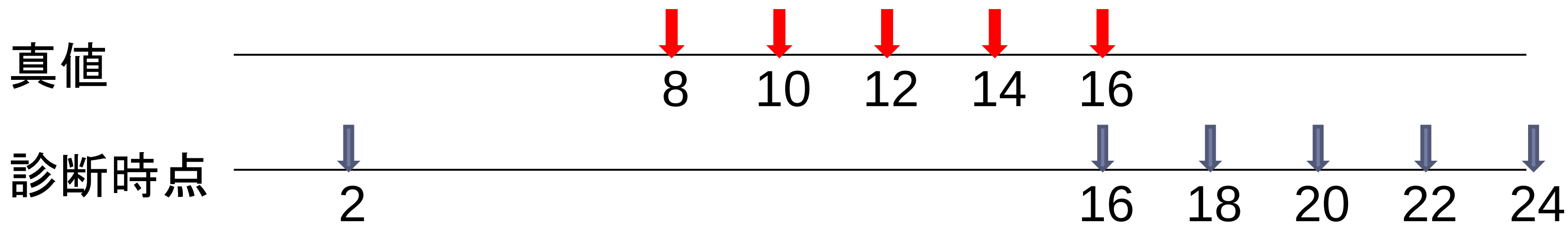
i	MST bias (月)			MSE (月^2)		
真値(月)	右側近似	中点近似	EMICM	右側近似	中点近似	EMICM
8	2.032	0.032	0.143	8.186	4.057	1.204
10	2.103	0.103	0.152	7.104	2.691	2.011
12	2.082	0.082	0.146	9.043	4.713	2.846
14	2.125	0.125	0.144	9.894	5.397	3.985
16	2.116	0.119	0.139	11.139	6.725	5.175

前半は密で後半は疎な診断スケジュール



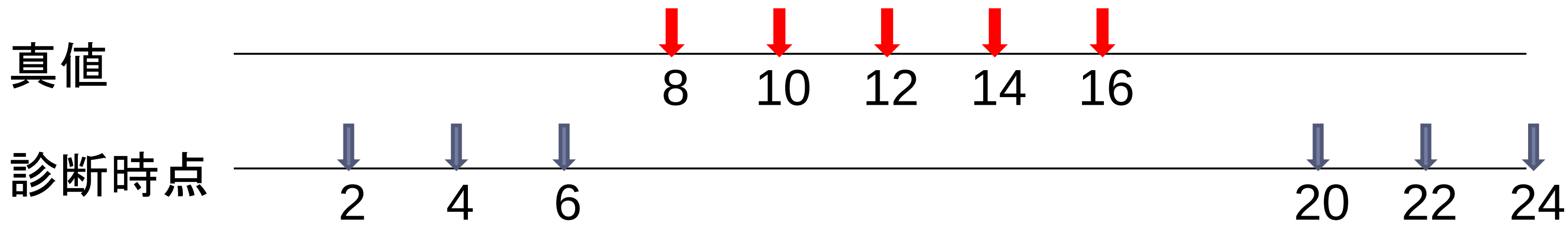
ii	MST bias (月)			MSE (月 ^{2})		
真値(月)	右側近似	中点近似	EMICM	右側近似	中点近似	EMICM
8	1.696	0.377	0.084	15.552	5.499	1.385
10	6.944	2.907	0.278	99.504	25.872	2.805
12	10.436	4.103	0.661	128.492	23.248	4.273
14	9.799	2.886	0.937	98.800	9.240	5.090
16	7.981	1.002	1.024	63.963	1.172	5.482

前半は疎で後半は密な診断スケジュール



iii	MST bias (月)			MSE (月^2)		
真値(月)	右側近似	中点近似	EMICM	右側近似	中点近似	EMICM
8	8.000	1.000	2.082	64.000	1.000	4.967
10	6.000	−0.996	1.626	36.011	1.019	3.611
12	4.040	−2.850	1.151	16.418	9.337	2.837
14	2.424	−3.534	0.678	6.906	22.895	2.907
16	1.549	−2.412	0.351	5.817	27.448	4.157

開始時と終了時に密な診断スケジュール



iv	MST bias (月)			MSE (月^2)		
真値(月)	右側近似	中点近似	EMICM	右側近似	中点近似	EMICM
8	11.574	4.756	1.069	139.744	24.513	3.215
10	9.993	2.996	1.402	99.958	9.008	3.908
12	8.000	1.000	1.382	64.003	1.008	4.055
14	6.011	−0.956	1.198	36.170	1.275	4.058
16	4.124	−2.554	0.915	17.321	10.099	4.209

まとめ

- シミュレーションによって生存関数推定法の性能を評価
  - 診断時点が等間隔な場合は中点近似が MST bias 最小
    →EMICM アルゴリズムによる推定も大きな差はない
  - すべての診断スケジュールにおいて
    EMICM アルゴリズムによる推定は安定して性能がよい

⇒EMICM アルゴリズムによる推定を用いるのが好ましい

参考文献

[1] Andrzej P., Marek K.. Bioinformatics. Springer. 2007.
[2]Dempster A.P., Laird N.M., Rubin D.B.. Maximum likelihood from incomplete data via The EM algorithm. *Journalo f theRoyalS tatisticalS ociety*, Series B, 39, 1-38. 1977.
[3] Efron B.. The two sample problem with censored data. In Proc. *5th Berkeley Symp*. on Math. Statist. Prob. . Berkeley：University of California Press, 831-853. 1967.
[4] Groeneboom P., Wellner J.A.. Information bounds and nonparametric maximum likelihood estimation. *DMV Seminar*, Band 19, Birkhauser, New York. 1992
[5] Jianguo S.. The Statistical Analysis of Interval-censored Failure Time Data. Springer. 2006.

参考文献

[6]Turnbull B. W.. Nonparametric estimation of survivorship function with doubly censored data. *Journal of the American Statistical Association*, 69, 169-173. 1974.
[7] Wellner J. A., Zhan Y. A hybrid Algorithm for Computation of the Nonparametric Maximum Likelihood Estimator from Censored Data, *Journal of the American Statistical Association,* 92, 945-959. 1997.
[8] Ying S., Gordon J., Se H. K.. Analyzing Interval-Censored Survival Data with SAS Software. *SAS Global Forum 2010*, paper257. 2010.
[9]大橋靖雄, 浜田知久馬. 生存時間解析. 東京大学出版会. 2010