大規模統計処理に対する期待と現実、そしてSAS　SASユーザー総会 2015

早期新生児の動脈管開存時間の生存時間解析の方法に関する研究

野村 怜史・佐野 雅隆・寒水 孝司・浜田 知久馬
東京理科大学大学院 工学研究科 経営工学専攻

研究背景

➢ 早期新生児の動脈管開存[4]

- 早期新生児
  生後7日未満の乳児
- 動脈管
  胎児期に見られる肺動脈と大動脈をつなぐ血管
  出生後間もなく自然閉鎖
- 動脈管開存症
  生後，動脈管が閉鎖せず開存
  肺や心臓に負担 → 心不全症状

➢ 生存時間解析[3]

- 生存時間解析
  試験終了時の患者の生存や追跡不能等の途中脱落を扱う
- 生存関数 $S(t)$
  ある時点tまでイベント(目的の反応)が起きない確率

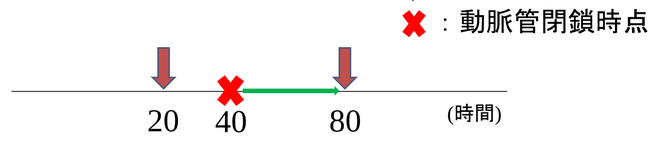
$$S(t) = \Pr(T \geqq t)$$

本研究では以下を想定
生存時間 = 早期新生児の動脈管が閉鎖するまでの時間

➢ 打切りデータ

- 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
- 左側打切りデータ
  ある診断時点の左側でイベントが起きたことしかわからないデータ
- 右側打切りデータ
  ある診断時点の右側でイベントが起きたことしかわからないデータ

＊区間打切りの例



➢ ノンパラメトリックな生存関数推定法

カプラン･マイヤー法
イベント確認時点をイベント発生時点として生存関数を推定

区間打切りを考慮しない

区間打切りを考慮したノンパラメトリックな最尤推定法[1][2]
区間打切りの影響を考慮して生存関数を推定

EMICM アルゴリズムを用いた最尤推定法によって
生存関数を推定し，特定の収束基準を満たすまで推定値を更新

➢ パラメトリックな生存関数推定法[3]

指数分布，対数ロジスティック分布などを仮定

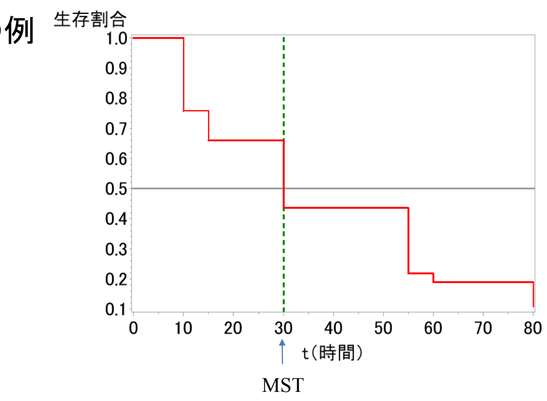
加速モデル
生存時間：$T = T_0 \times \exp(\boldsymbol{\beta}^T \boldsymbol{z})$ を仮定
$\boldsymbol{\beta}$ ：パラメータベクトル
$\boldsymbol{z}$ ：共変量ベクトル
T_0：基準個体の生存時間
例）指数分布

$$S(t) = \exp(-\lambda t \times \exp(-\boldsymbol{\beta}^T \boldsymbol{z}))$$

区間打切りを考慮した際，尤度への寄与
（前後の診断時点の生存関数の差）

➢ MST : Median Survival Time

- 生存時間を評価する際に用いられる指標
  →患者の生存時間の50%点
- MSTの例



目的

ノンパラメトリックな生存関数推定法
　区間打切りを考慮しない解析
　区間打切りを考慮した解析

パラメトリックな生存関数推定法
　区間打切りを考慮しない解析
　区間打切りを考慮した解析

以上4種類の解析法によるシミュレーションにより評価

シミュレーション条件

- 生存時間分布
  対数ロジスティック分布($\gamma = 0.5, 1.0$)
- 患者数：400人
- 観察期間：168時間（7日間）
- 診断時点：実データの個体診断情報から復元抽出
- MSTの真値：30時間
- シミュレーション回数：10000回

対数ロジスティック分布：$S(t) = \frac{1}{1+\lambda t^{\gamma}}$

ICLIFETEST プロシジャ

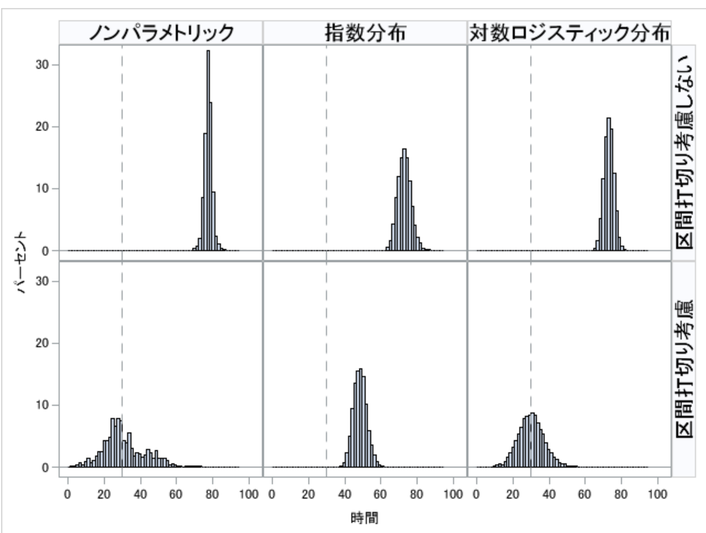
区間打切りを考慮してノンパラメトリックな
生存関数を推定するプロシジャ
SAS9.4より実装された

```
proc iclifetest <options>;
        time(区間左端,区間右端);
        strata 群変数;
run;
```

上記が基本構文
LIFETESTプロシジャやLIFEREGプロシジャを踏襲した構文
特徴はtime文

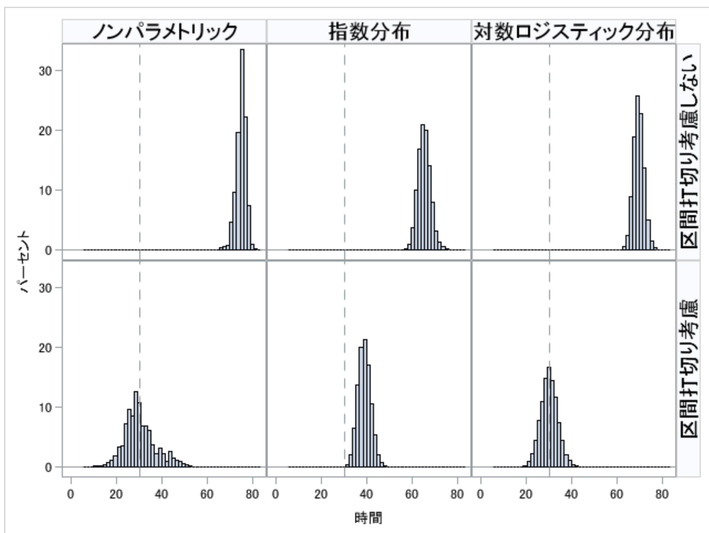
シミュレーション結果

真の生存時間分布：対数ロジスティック分布($\gamma = 0.5$)



※パラメトリックな手法は分布を正しく仮定した場合
誤特定した場合の2種類の解析を行っている

真の生存時間分布：対数ロジスティック分布($\gamma = 1.0$)



※パラメトリックな手法は分布を正しく仮定した場合
誤特定した場合の2種類の解析を行っている

まとめ

区間打切りを考慮していない解析
　→MST過大評価
区間打切りを考慮した解析
　→ノンパラメトリック：ばらつきが大きいが偏りはない
　→パラメトリック：分布を誤特定すると偏り

→生存時間分布が未知である場合
　区間打切りを考慮したノンパラメトリックな解析

参考文献

[1] Sun, J. The Statistical Analysis of Interval-censored Failure Time Data. Springer. 2006.

[2] Peto, R. Experimental Survival Curves for Interval-censored Data, Applied Statistics, **22**, 86-91, 1973.

[3] 大橋靖雄, 浜田知久馬. 生存時間解析. 東京大学出版会. 1995.

[4] 動脈管開存症　日本小児外科学会
http://www.jsps.gr.jp/general/disease/cv/PDA.html
（最終閲覧日：2015/1/26）