

2重対数プロットに基づいた 比例ハザード性の検証方法の提案

.....

東京理科大学工学研究科経営工学専攻

横山 雄一 大内 喜海 浜田 知久馬

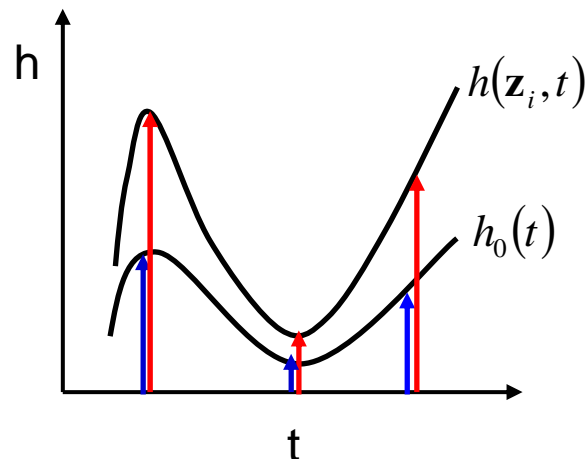
メールアドレス: yoko@ms.kagu.tus.ac.jp

概要

2重対数プロットに基づいて比例ハザード性を
定量的に検証する方法を提案し, 事例に適応する.
また, 提案法の汎用的なプログラムを示す.

比例ハザードモデル

- **比例ハザード性を仮定**
 - ▣ 共変量の効果が時点によらず一定
- 生存関数に特定の分布を仮定する必要がない

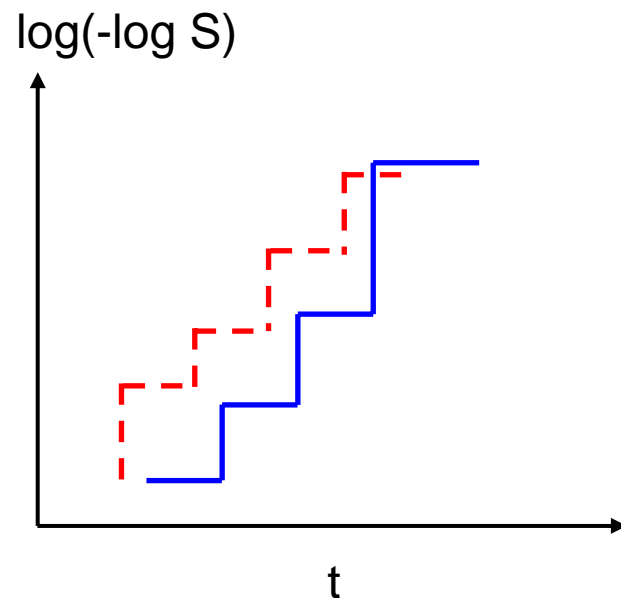


$$h(\mathbf{z}_i, t) = h_0(t) \cdot \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{z}_i)$$

- - ▣ 個体 i の特性を表す共変数ベクトル: \mathbf{z}_i
 - ▣ 個体 i のハザード関数: $h(\mathbf{z}_i, t)$
 - ▣ 基準個体 ($\mathbf{z}_i = 0$) のハザード関数: $h_0(t)$
 - ▣ 推定すべきパラメータベクトル: $\boldsymbol{\beta}$
- 比例ハザードモデルによる解析
 - ▣ ハザード比の点推定値, 信頼区間
 - ▣ 生存率の予測
- 比例ハザード性の検証
 - ▣ モデルを用いた解析では, 前提としたモデルが正しいかどうかを検証する必要がある
 - ▣ **2重対数プロット**が基礎となる

2重対数プロット

- 共変量の値で層別し、生存率 S の2重対数 $\log(-\log S)$ を縦軸、時間 t を横軸にとったプロット
 - ⌘ 比例ハザード性の下では層間でプロットは平行になる
 - ⌘ 平行性の有無は視覚的判断で行うため、解析者の主観が入る可能性が大きい



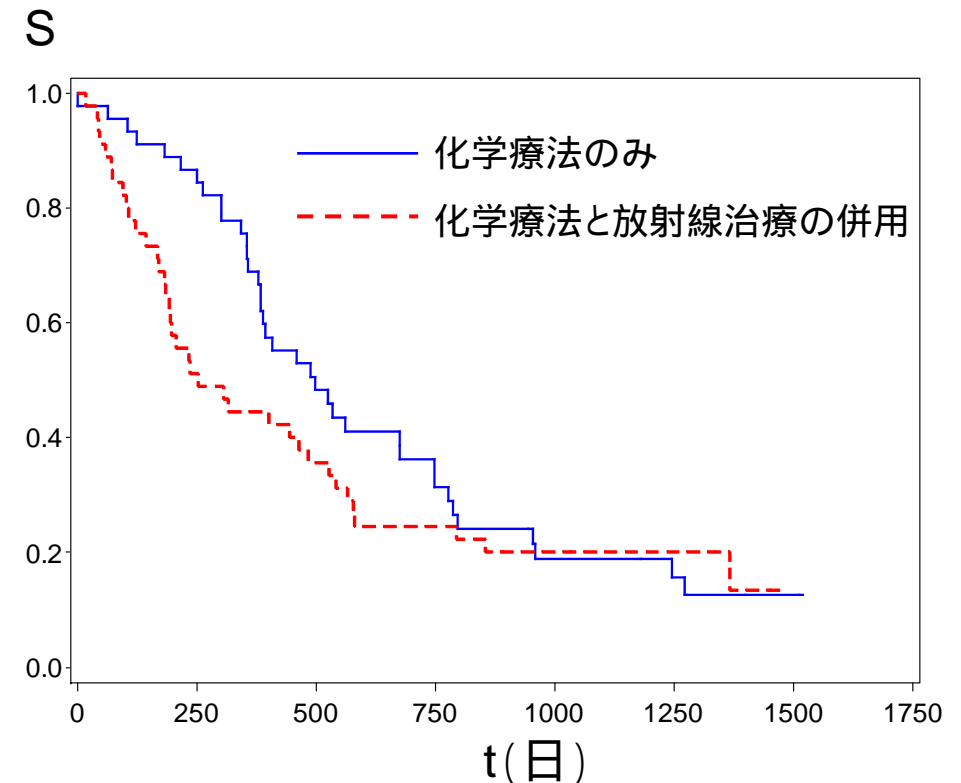
本発表の目的

2重対数プロットに基づいて
比例ハザード性を定量的に
検証する方法を提案する

対象データ

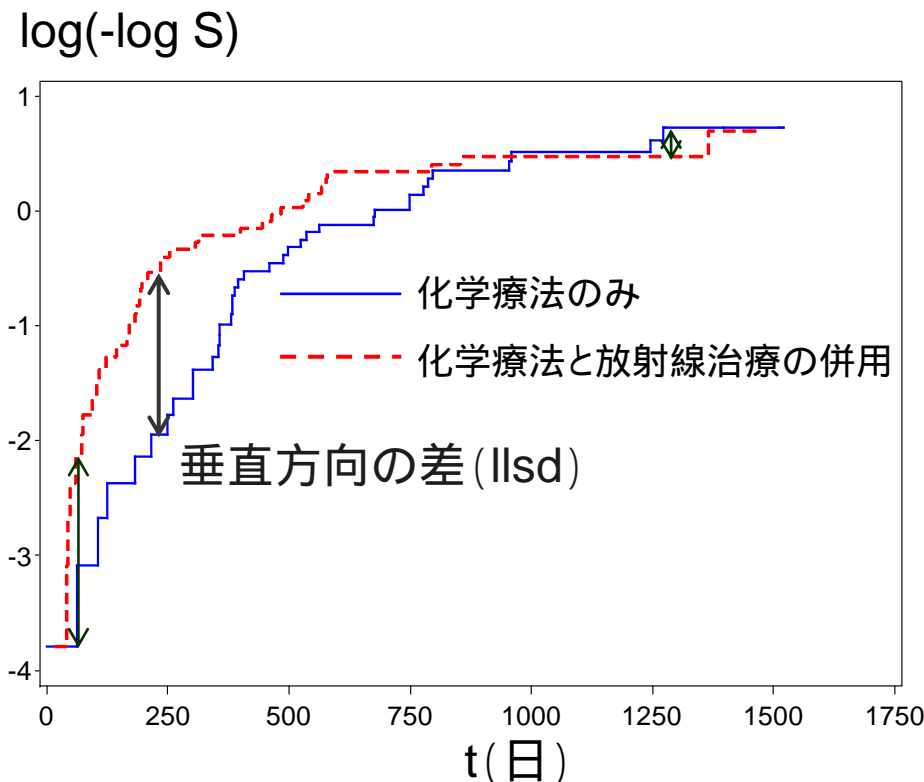
- 切除不能の胃がん患者の臨床研究^[5]
 - ⌘ 化学療法あるいは化学療法と放射線治療の併用をランダムに割り付け, 死亡までの時間(日)を観測
 - ⌘ 患者数: 90人 (45, 45)
 - ⌘ 死亡数: 74人 (37, 37)

実データの生存曲線のプロット



提案法の紹介

実データの2重対数プロット



$$\begin{aligned} r &= \text{llsd}(60) - \text{llsd}(1271) \\ &= 1.6565 - (-0.2544) = 1.9109 \end{aligned}$$

乖離の指標

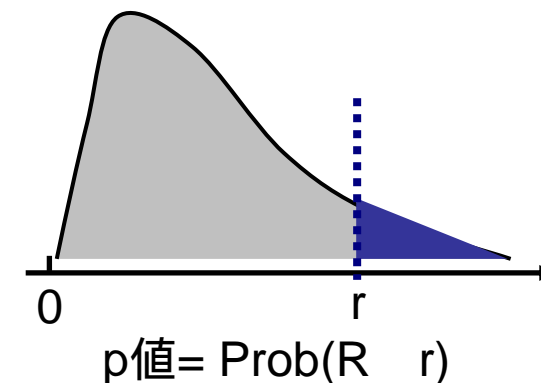
■ 差の範囲 t_j : イベントが起きた時点

$$r = \max_j(\text{llsd}(t_j)) - \min_j(\text{llsd}(t_j))$$

• $H_0: (t) =$ の検定 (比例ハザード性の検定) (t) : 時点 t の対数ハザード比

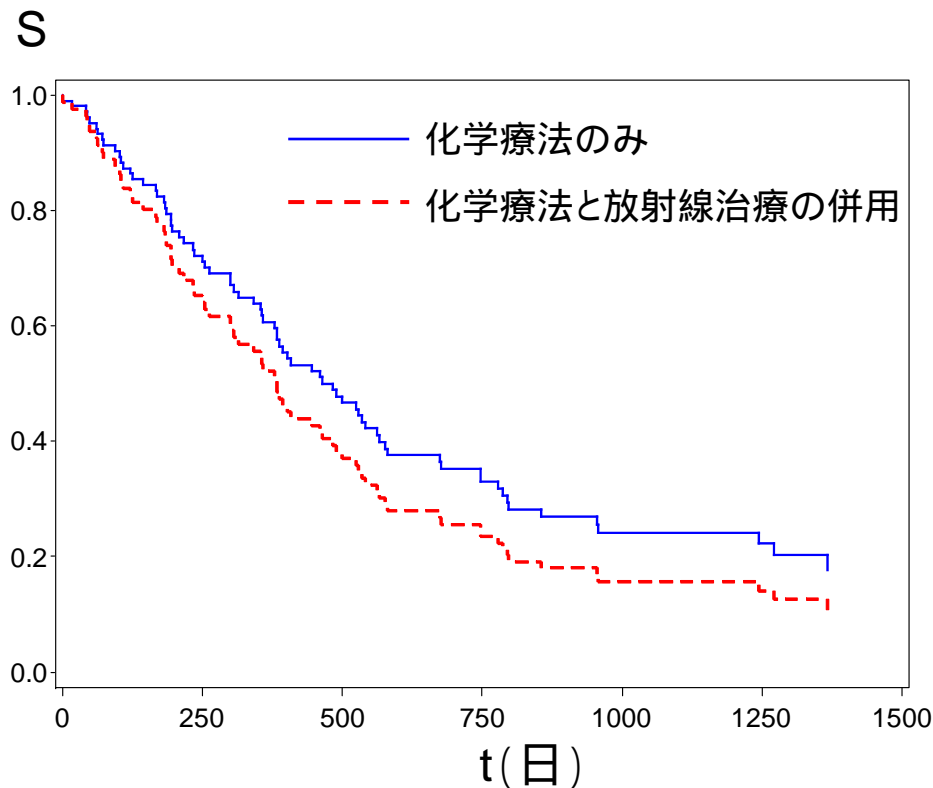
- 比例ハザード性の下で得られた差の範囲の分布 (R) と比較する
- 分布はシミュレーションにより求める

Rの分布

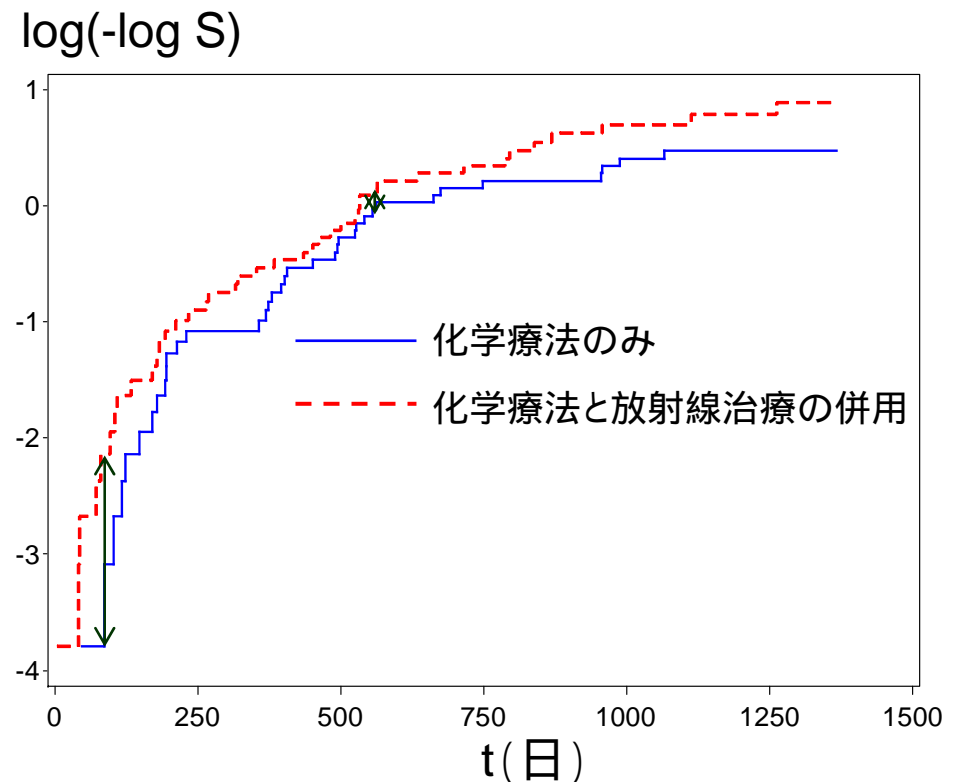


提案法の紹介

比例ハザード性を仮定した
生存曲線のプロット



区分指数モデルにより
再現されたデータの
2重対数プロット(1例)



$$\begin{aligned} R &= \text{llsd}(81.3) - \text{llsd}(562.6) \\ &= 1.6565 - 0.0605 = 1.5960 \end{aligned}$$

手順

1. 実データにおいて、検証したい共変量で層別した2重対数プロットから、 r を算出する
2. 比例ハザード性の下で、 R の分布がどのようなかをシミュレーションによって求める
 - a. 比例ハザード性を仮定したノンパラメトリックな生存関数(区別指数モデル)に基づいて、生存時間を表す乱数を発生させる
 - b. 手順(a)によって再現されたデータにおいて、 R を算出する
 - c. 手順(a)、(b)を1000回繰り返して、 R の分布を求める
3. 手順2の R の分布において、手順1の r の値以上になった数を計算し、 p 値($=\text{Prob}(R \geq r)$)を算出する
4. 手順3の p 値が0.05を下回れば有意な比例ハザード性からの乖離があったと判断する

適用結果

r	p 値
1.9109	0.234

今後の課題

- 乖離の指標の検討

- ▣ 乖離の指標として、差の範囲を利用したがその他の指標についても検討する必要がある
 - 最大の差
 - 差の時間に対する傾き

- 途中打ち切りの考慮

- ▣ 途中打ち切りを考慮することにより、性能の改善が期待できる

主要参考文献

- [1] Bender R, Augustin T, Blettner M. Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models. *Statistics in Medicine* 2005; **24**:1713-1723.
- [2] Collett D. *Modelling Survival in Medical Research*. 2nd edn. Chapman & Hall. 2003.
- [3] Lee ET, Wang JW. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. 3rd edn. John Wiley & Sons. 2003.
- [4] Ng'andu NH. An empirical comparison of statistical tests for assessing the proportional hazards assumption of Cox's model. *Statistics in Medicine* 1997; **16**:611-626.
- [5] Stablein DM, Carter WH, Novak JW. Analysis of survival data with nonproportional hazard functions. *Controlled Clinical Trials* 1981; **2**:149-159.
- [6] 大橋靖雄, 浜田知久馬. 生存時間解析. 東京大学出版会. 1995.