

生存時間解析における種々の方法の性能比較

2017SS078 田中一州

指導教員：松田真一

1 はじめに

本研究では、3つのデータに生存時間解析の手法であるログランク検定とCox回帰分析をそれぞれ行い、性能の比較、検討を行うことを目的とする。

2 データについて

この節では本研究で扱う3つのデータについて述べる。

2.1 鍼灸に関するデータについて

鍼灸に関するデータはある鍼灸院に慢性ではない頸、肩、腰、膝を痛め、施術を受けに来ている179人が対象で、目的変数を施術期間(40日まで)、説明変数を(i)性別、(ii)年齢、(iii)部位とする。

2.2 肺がんに関するデータについて

肺がんに関するデータはRのsurvivalパッケージにある北部中央がん医療グループ提供の進行肺がん患者の166人が対象で、目的変数を生存時間、説明変数を(i)性別、(ii)年齢、(iii)医者からのKPSとする。

2.3 骨髄移植に関するデータについて

骨髄移植に関するデータは、Klein and Moeschberger[1]についている付録D「137人の骨髄移植患者についてのデータ」で、目的変数を生存時間、説明変数を(i)性別、(ii)年齢、(iii)病状グループ、(iv)患者のCMVの免疫状態、(v)MTXの使用とする。

3 統計的方法について

本研究では、ログランク検定とCox回帰分析を用いた。ログランク検定では多重性を考慮するためにHolmの方法を用いた。Cox回帰分析の説明変数の選択する手法として変数減増法を併用した。(Klein and Moeschberger[1], Kleinbaum and Klein[2], 白石・杉浦[3], 杉本[4]参照)

4 データ解析

紙面の都合上、解析した主要な結果だけを述べる。

4.1 鍼灸に関するデータの解析結果

部位でのKM曲線は図1となり、ログランク検定を行うとp値は表1となる。

表1 ログランク検定(p値, 部位, 鍼灸)

	肩	腰	膝
頸	7.04×10^{-4}	0.256	0.116
肩	—	9.01×10^{-7}	5.71×10^{-2}
腰	—	—	1.96×10^{-3}

ここで、多重性を考慮するために、Holmの方法を使用すると曲線が隣り合わない(腰, 膝), (腰, 肩), (頸, 肩)には有

意差があり、腰が一番治りやすく、以下、頸、膝、肩の順に治りにくい。

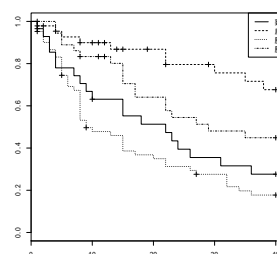


図1 KM曲線(部位, 鍼灸)

4.2 肺がんに関するデータの解析結果

医者からのKPSでのKM曲線は図2となる。ログランク検定を行うとp値は0.0207となり、医者からのKPSについて有意差があった。KM曲線が800日付近で交わるので、200日から600日の間で生存率の差を調べると、正常の活動が可能な患者の生存率が平均22%高いことがわかった。

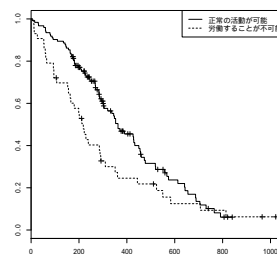


図2 KM曲線(医者からのKPS, 肺がん)

また、変数選択の結果から、Cox回帰分析を行うと表2になる。表2からハザード比を求めると表3のようになる。表3より、50代以下の正常な患者が一番生存率が高く、次に60代以上の正常となっているので、正常の活動が可能な患者のほうが生存率が高いことがわかった。

表2 Cox回帰の結果(肺がん)

基準ハザード：50代以下の男性(正常な活動可能) n=165, number of events=118					
	回帰係数	HR	標準誤差	z値	p値
女性	-0.424	0.654	0.199	-2.13	0.0332
60代以上	0.224	1.251	0.228	0.98	0.3253
不可能	1.524	4.591	0.433	3.52	0.0004
60代以上：不可能	-1.314	0.269	0.498	-2.64	0.0083

表3 ハザード比(肺がん)

	50(可)	50(不)	60(可)	60(不)
50代以下(可能)	—	0.22	0.80	0.65
50代以下(不可)	4.59	—	3.67	2.97
60代以上(可能)	1.25	0.27	—	0.81
60代以上(不可)	1.54	0.34	1.23	—

4.3 骨髄移植に関するデータの解析結果

病状グループでのKM曲線は図3となり、ログランク検定を行うとp値は表4となる。ここで、多重性を考慮するために、Holmの方法を使用するとALLとAML低リスク、AML低リスクとAML高リスクで有意差がある。有意差があることから、AML低リスクが一番生存率が高いことがわかった。

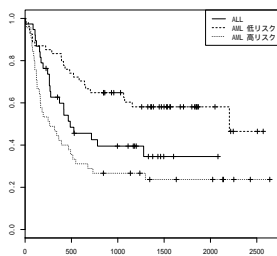


図3 KM曲線(病状グループ, 骨髄移植)

表4 ログランク検定(p値, 病状グループ, 骨髄移植)

	AML低リスク	AML高リスク
ALL	0.0247	0.105
AML低リスク	—	0.000156

また、変数選択の結果から、Cox回帰分析を行うと表5になる。表5からハザード比を求めると表6のようになる。表6より、女性で比べると陰性でMTX使用した患者が一番生存率が高く、次に陰性でMTX未使用の患者となっているので、女性では患者のCMVの免疫状態が陰性のほうが生存率が高いことがわかった。

表5 Cox回帰の結果(骨髄移植)

基準ハザード: ALLの女性, CMV陰性, MTX未使用 n=137, number of events=80					
	回帰係数	HR	標準誤差	z値	p値
男性	-0.0589	0.9428	0.3457	-0.170	0.8647
AML低リスク	-0.7012	0.4960	0.3130	-2.241	0.0250
AML高リスク	0.1960	1.2165	0.2984	0.657	0.5113
陽性	0.3213	1.3790	0.3846	0.835	0.4035
使用した	-1.1250	0.3246	0.6567	-1.713	0.0867
男性:陽性	-0.9518	0.3861	0.4959	-1.919	0.0550
男性:使用	0.9854	2.6788	0.5545	1.777	0.0755
陽性:使用	1.1998	3.3194	0.6059	1.980	0.0477

5 性能比較

ログランク検定でp値が大きくなる原因は、KM曲線が交差するところが2つ以上あることが原因だと考える。また、サンプルサイズが小さい場合、KM曲線の落差が大き

表6 ハザード比(骨髄移植)

	女(陽, 使)	女(陽, 不)	女(陰, 使)	女(陰, 不)
女性(陽性, 使用)	—	1.08	4.58	1.49
女性(陽性, 未使用)	0.93	—	4.25	1.38
女性(陰性, 使用)	0.22	0.24	—	0.32
女性(陰性, 未使用)	0.67	0.73	3.08	—

くなり滑らかな曲線にならない。KM曲線の縦軸は割合になっているため、サンプルサイズに応じて落差の幅が決まるため、サンプルサイズを大きくすることでKM曲線の信頼性が高くなると考える。今回の解析では、ログランク検定を行うときは1つの群に対して打ち切りデータを除いてサンプルサイズが30程度あると十分だと考える。理由として、1つイベントが起こると約3%生存割合が下がるためである。

変数選択の結果からCox回帰分析を行い、HRの表を交互作用項をもとに作った。外れ値の除去と変数選択を行うことで、精度が向上されることが確認できたが、以下で述べる欠点も見られた。交互作用項が複数ある場合、グループを細分化することができる。細分化することにより様々な場合でのHRがわかるため、グループ間での生存率の高さがわかる。これにより、どの要因が生存率に影響を及ぼすのかがわかる。一方、HRは1が基準でほとんど0から9の範囲で表されるが、本研究では100以上になるところがあった。理由として、グループ1つあたりのサンプルサイズが小さいことが関係しているためである。よって、Cox回帰分析を6回行った結果から、今回の解析ではグループ1つにサンプルサイズが少なくとも20程度必要だと考える。

本研究を通して、手法の選び方は1つの説明変数について調べたいときはログランク検定、すべての変数を使って調べたいときはCox回帰分析を行うといいと考える。

6 おわりに

本研究を通して、どちらの手法にも割合が深く関わっていてサンプルサイズが大きいことで信頼性が高くなるとわかった。本研究を進めるにあたり様々な参考文献を読み、層化Cox法などほかにも方法があることを知ったので今後比較、検討を行いたいと思う。

参考文献

- [1] Klein, J.P. and Moeschberger, M.L. (打波守 訳): 『生存時間解析』, 丸善出版, 2012.
- [2] Kleinbaum, D.G. and Klein, M. (神田英一郎・藤井朋子 訳): 『エモリー大学クライバウム教授の生存時間解析』, サイエンス社, 2015.
- [3] 白石高章, 杉浦洋: 『多重比較法の理論と数値計算』, 共立出版, 2018.
- [4] 杉本典夫: 『"統計学入門 - 第7章". 我楽多頓陳館』, <http://www.snap-tck.com/room04/c01/stat/stat07/stat0703.html> . (2020/12 閲覧)