

3. ロジスティック回帰

あるいはオッズ比と 95% 信頼区間と P 値を含めよう。

- 予測変数が連続であれば、単位を換えたほうが分かりやすい。年当たりのリスク増分よりも、10 年当たりの死亡リスク増分のほうがよい。年当たりだと、きわめて 1 に近くなるからである。
- どのタイプの P 値かを示しなさい (例えば、尤度比あるいはワルト)。
- ロジスティック回帰の仮定が満たされていたかを確認しなさい。特にイベントは独立かどうか、関連性は対数線形なのかどうかなどに注意しよう。もしマッチングデザインならば、条件付きロジスティック回帰など適切な手法を用いたかにも気をつけよう。
- 感度分析 (sensitivity analysis) を行ったら、それを報告しなさい。
- 解析に用いた統計ソフトの名前を示しなさい。ソフトが異なれば用語の定義が異なることもあるので、これは大切なことである。
- 説明変数については、交互作用の検定について示しなさい。

3.13 ロジスティック回帰の読み方

1.11 節と 2.10 節に書いたポイントに加えて、以下のことを述べる。

- ロジスティック回帰は適当か？ 結果変数は二値変数一つだけか？ 結果変数に時間要素があれば⁽²⁰⁾、生存時間解析のほうが良い (第 4 章)。
- 結果変数は「相対リスク (relative risks)」として示すことが多いが、「近似相対リスク (approximate relative risks)」あるいは「オッズ比 (odds ratio)」としたほうが正しい。オッズ比を用いると、非有意というのは 95% 信頼区間が 1 を含むことになる (重回帰では 0 を含む、であった)。
- 何らかの感度検定 (sensitivity tests) を実施してあるか？ 過剰分散 (over dispersion) の証拠はあるか？

訳注：イベント発生までの日数など。

- マッチングを伴うケースコントロール調査であれば、条件付きロジスティック回帰を用いていたか？

【よく質問されること (FAQ)】

1. 独立変数のコード化の仕方はいかに影響があるのか？

これはソフトに依存する。あるソフトでは、何か正の数であればイベント有り、0ならイベント無しとなっているものがある。0/1を1/0に変えると、回帰モデルの係数の符号が変わるだけである。

2. 連続変数のときのオッズ比は、どのように解釈すればよいのか？

連続変数では、2人いた場合、1人がもう1人より1単位高いときのオッズ比である。ここでは線形性を仮定しているが、これが正しいかをチェックするのは難しい。1つの提案としては、連続変数をソートし、5つのほぼ同じサイズのグループに分ける。そして、最も低いグループをベースラインとして、高いほうの4グループに対応してダミー変数を含めたモデルを立てる。ここで、モデルの係数 (coefficients) を眺める (オッズ比ではなく)。もしそれらが直線的に増えていけば、線形モデルが適当であろう。そうでなければ、ダミー変数を使ったモデルでの結果を報告しなさい。

【多肢選択問題】

1. 乳がんと経口避妊薬の関係をみた、マッチングを伴わないケースコントロール調査があり、交絡の可能性として喫煙状況 (はい・いいえ) を含んでいた。避妊薬使用者での乳がんのオッズ比は1.5 (95% 信頼区間: 1.1~2.0) で、これは調整なしの結果であった。調整済みオッズ比は1.2 (95% 信頼区間: 0.9~1.5) であった。

- (i) 喫煙状況を考慮した結果は統計的に有意である。
- (ii) 解析に喫煙を考慮することは大切なことである。

3. ロジスティック回帰

- (iii) 女性は喫煙状況でマッチングされている。
 - (iv) 経口避妊薬を飲んでいた非喫煙女性において、乳がんの近似的相対リスクは1.2である。
 - (v) モデルの従属変数とは、女性が乳がんかどうかである。
2. 精神科の患者における、自殺についてのケースコントロール調査がある。ケースと生存しているコントロールは、年齢と性別でマッチングされた。本研究の目的は、ケアの継続(二値変数)が自殺リスクへ与える影響をみることであった。適切なモデルでのケアの中止に伴う係数は2であった。
- (i) 正しい解析法は条件付きロジスティック回帰である。
 - (ii) モデルの独立変数として年齢を含めることはできない。
 - (iii) ケア中止に伴う自殺へのオッズ比は、 $\exp(2) = 7.4$ である。
 - (iv) ケースと同数のコントロールを置くことは重要なことである。
 - (v) 通常のロジスティック回帰をすると、条件付きロジスティック回帰の結果と大変異なるだろう。

[演習問題の解答]

1. (i) 誤り (信頼区間が1を含むので), (ii) 正解, (iii) 誤り (その研究はマッチングしていないので), (iv) 正解, (v) 正解
2. (i) 正解, (ii) 正解, (iii) 正解, (iv) 誤り (条件付ロジスティック回帰の議論を参照せよ), (v) 誤り (もしマッチング要因が予後に影響しないなら、条件付きもほとんど一致した結果になるため)

■文献

- 1 Swinscow TDV. *Statistics at Square One, 9th edn.* (revised by MJ Campbell). London: BMJ Books, 1996.
- 2 Collett D. *Modelling Binary Data.* London: Chapman and Hall, 1991.
- 3 Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression.* New York: John Wiley, 1989.
- 4 Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479–82.
- 5 Campbell MJ. Teaching logistic regression. In: Pereira-Mendoza L, Kea LS, Kee TW, Wong W-K, eds. *Statistical Education-expanding the Network. Proceedings of the fifth international conference on teaching statistics.* Voorburg: ISI 1998: 281–6.
- 6 Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, eds. *Statistics with Confidence.* London: BMJ Books, 2000.
- 7 Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *BMJ* 1986; 293: 1217–22.
- 8 Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research 1: The analysis of case control studies.* Lyon: IARC, 1980.
- 9 Eason J, Markowe HLJ. Controlled investigation of deaths from asthma in hospitals in the North East Thames region. *BMJ* 1987; 294, 1255–8.
- 10 Churchill D, Allen J, Pringle M, Hippisley-Cox J, Ebdon D, Macpherson M and Bradley S. Consultation patterns and provision of contraception in general practice before teenage pregnancy: case control study. *BMJ* 2000; 321: 486–9.

4

生存時間解析

要 旨

従属変数が生存時間の場合、比例ハザードモデル (proportional hazard model) あるいはコックスモデル (Cox model) というモデルが使える。Swinscow¹では、二値の独立変数が一つしかない場合に用いるログランク検定について述べた。コックス比例ハザードモデルは、複数の独立変数を扱えるようにログランク検定を一般化したものである。それらの独立変数は、二値変数でも分類変数でも連続変数でもよい。

4.1 緒 言

ある事象までの時間が主要な変数である生存時間解析については、Swinscow¹で述べた。通常はある疾患の治療開始から死亡までの時間を扱うが、実際にはいかなる事象 (event) までの時間でもよい。例えば、骨折が治癒するまでの時間、ニトログリセリン・パッチが貼られている時間でもよい。転帰が二値という悪い事象が起こる場合を想像するが、好ましい事象 (event) の場合でも、それは生存時間 (survival time) である。

生存時間解析については二つの大きな特徴がある。

- 打ち切りデータ (censored observations) の存在。これには2通りの場合がある。ひとつは、事象を発生することなくデータセットから除かれる場合である。ある疾患の発症から死亡までの研究を例にとると、研究対象が追跡不能になることもあるし、バスに轢かれることもある。その場合に私たちが知りうることは、彼らがある特定の時点までは生

4. 生存時間解析

存していたということのみである。二つめは、臨床試験が終了する場合のように、研究がある特定の時点で終結する場合である。データ収集が中止された時点で生存していた対象は、打ち切りとして扱われる。臨床試験では、ある期間にわたり被験者の登録を行うことが多いため、より後期に登録された被験者のほうが初期に登録された被験者よりも追跡期間は短くなる。

- 生存時間に特定の分布を仮定しないモデル、いわゆるセミパラメトリックモデル (semi-parametric model) への展開。この方法は、完全なパラメトリックモデルよりも少ない仮定に基づいており、非常に柔軟性が高い。

これらのモデルにおける最も重要な仮定は、ある研究対象が打ち切りとなる確率はその対象が事象を発生する確率と関連しないという仮定である。もし治療に反応しにくい対象が死亡前に研究から除外され、打ち切りデータと扱われるようであれば、このモデルは妥当ではなくなる。この仮定は、情報のない打ち切り (uninformative or non-informative censoring) の仮定とよばれている。

ロジスティック回帰と比較した場合の生存時間解析の大きな利点は、たとえ研究対象が事象を発生しなくても、どのくらい追跡されたかという情報を解析に用いることができることである。生存時間解析では、ある対象は10日間しか追跡されず、別の対象は10年間追跡されたという事実が考慮される。逆に、単純な χ^2 検定あるいはロジスティック回帰で解析に用いられるのは、対象が事象を発生したか否かだけである。

さらに詳しい内容は、Collett² および Parmar and Machin³ に述べられている。

4.2 モデル

生存時間解析における従属変数は、ハザード (hazard) とよばれている。

これは、ある時点で死亡する確率であるが、その時点まで生存しているという条件付きの確率であり、それゆえに特別な名称が付けられている。

1000人のコホート (cohort) を出生から死亡まで追跡したと仮定し、45～54歳の年齢群で19人の死亡が観察されたとする。この10年間の年齢群には、 10×1000 人年分のリスク (person-years at risk) があることになる。そこで、45～54歳の人年当り死亡率は $19 / (10 \times 1000) = 1.9 / 1000$ と考える。しかし、もし45歳まで生存している人が910人しかいなかったならば、45歳まで生存したという条件下で、次の10年間の人年当り死亡リスクは $19 / (10 \times 910) = 2.1 / 1000$ になる。これは通常、死力 (force of mortality) とよばれている。一般に、ある特定の年齢群の X 人が、ある年の始めに生存していて、期間 t の間に x 人が死亡したとすると、その期間でのリスクは $x / (tX)$ となる。その期間 t の幅を小さくしていくと死亡数 x も小さくなるので、比 x/t は一定になる。これが、ある時点における瞬間死亡率 (instantaneous death rate) あるいはハザード率 (hazard rate) である (これは、ある地点から距離 x を走行するのにかかる時間 t を測定して、車の速度を測るのと同じ理屈である。 x と t を小さくしていけば、ある地点での瞬間速度を得ることができる)。

このモデルでは、対象 i の時点 t でのハザード $h_i(t)$ と基準ハザード $h_0(t)$ とを以下の式で結びつける。

$$\text{Log}\{h_i(t)\} = \text{log}\{h_0(t)\} + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p \quad (4.1)$$

ここで、 x_1, x_p は対象 i に関する共変量である。

この式は以下のようにも書ける。

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p) \quad (4.2)$$

基準ハザード $h_0(t)$ は参照点として、重回帰式 (2.1) における切片 β_0 と考えることができる。重要な違いは、重回帰における切片は定数であるが、基準ハザードは時間とともに変化するという点である。切片項と同様に、式 (4.1) でのハザード $h_0(t)$ は共変量がすべて0の対象の死亡率を表している。例えば年齢が共変量の場合、 $h_0(t)$ は解釈しにくい

4. 生存時間解析

かもしれないが、この値が現実的かどうかは重要ではなく、研究対象にとって基準となっていることが重要である。

モデル(4.1)は、対数変換ではなくロジット変換を用いたモデル(3.1)と対比できる。オッズ比を導き出すモデル(3.1)とは異なり、このモデルからは相対リスク (relative risks) が得られる。したがって、モデルに二値の共変量 X を一つ含めた場合、 $\exp(\beta)$ は $X=0$ に対する $X=1$ の死亡に関する相対リスクとなる。モデル(4.1)は、相対リスクが推定可能な前向き研究 (prospective studies) で用いることができる。

このモデルは Cox¹ によって提唱されたため、しばしばコックス回帰モデル (Cox regression model) として引用される。2人の対象 i と j に関して、 $h_i(t)/h_j(t)$ は時間を通して一定であること、言い換えると、2人の共変量が時間とともに変化しなければ、 $h_0(t)$ が変化しても2人のハザードは互いに比例することを仮定している。このため、このモデルは比例ハザードモデル (proportional hazards model) とよばれる。パラメータを含む式(4.1)は一つのモデルを特定しているように見えるが、 $h_0(t)$ を特定する必要はない。それは誤差項の分布を特定しないのに等しい。このような理由から、このモデルをセミパラメトリック (semi-parametric) とよぶこともある。

臨床試験のような前向き研究において、事象を発生した対象 (who has suffered an event) をランダムに選んで、その生存時間を T とする。任意の時点 t について、ランダムに選ばれた対象が t 以上生存する確率 $P(T \geq t)$ が生存曲線 $S(t)$ である。打ち切りデータが存在しなければ、 $S(t)$ の推定値は t 以上生存している対象の割合に等しい。打ち切りが含まれる場合、生存曲線は Swinscow¹ に述べられているカプラン・マイヤー生存曲線 (Kaplan-Meier survival curve) により推定される。任意の時点 t について、ハザードは

$$h(t) = P(T = t) / P(T \geq t)$$

となる。

$S_0(t)$ をハザード $h_0(t)$ に相当する基準生存曲線とし、 $S_x(t)$ を共変量 X_1, \dots, X_p をもつ対象の生存曲線とする。モデル (4.1) の下では、

$$S_x(t) = S_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p) \quad (4.3)$$

となることが示せる。

後述するように、この関係は比例ハザードの仮定を確認する際に有用である。

生存曲線の推定において重要な二つの要約統計量は、事象数とリスク状態にある人年 (person-years at risk) である。なお、対象 1 人当たり事象は 1 回しか起こらないとする。

4.3 コックス回帰の利用

1. 従属変数が二値事象のときに用いられるロジスティック回帰の代用として、事象までの時間に関する情報もある場合に用いる。事象が発生していない場合は打ち切りとする。
2. 手術後の生存時間、疾患発症後からの生存時間、あるいは骨折が治癒するまでの時間などに関する、予後の指標を開発するために用いる。

4.4 コンピュータ出力の見方

モデル (4.1) への当てはめは、部分尤度 (partial likelihood) とよばれる最尤法の一つにより行われる。その方法は、3 章で述べたマッチングを伴うケースコントロールの方法とほぼ同様である。事象が発生した任意の時点について、対象 (ケース) が死亡し、残りの生存者がコントロールになると考えればよい。共変量を与えた下で、他のすべての生存者と比較して、この特定の対象がケースとなる確率をモデル (4.1) から定式化できる。そして、すべてのケースについて、この確率を最大化するような係数を求めるのである。コンピュータ出力には尤度、回帰係

4. 生存時間解析

表 4.1 リノレン酸あるいは対照治療にランダムに割り付けられた, Dukes' C の大腸がん患者 49 名の生存時間(+は打ち切りを表す)

治療法	生存時間 (月)
γリノレン酸 (n=25)	1+, 5+, 6, 6, 9+, 10, 10, 10+, 12, 12, 12, 12, 12+, 13+, 15+, 16+, 20+, 24, 24+, 27+, 32, 34+, 36+, 36+, 44+
対照 (n=24)	3+, 6, 6, 6, 6, 8, 8, 12, 12, 12+, 15+, 16+, 18+, 18+, 20, 22+, 24, 28+, 28+, 28+, 30, 30+, 33+, 42

そのデータはコンピュータに以下のように入力されている。

時間	事象	群 (1=γリノレン酸, 0=対照)
1	0	1
5	0	1
6	1	1
etc.		

数およびその標準誤差が含まれる。Dukes' C の大腸がん患者 49 名に関する, McIlmurray and Turkie⁵ のデータが Swinscow¹ では用いられている。このデータを表 4.1 に示す。

カプラン・マイヤー生存曲線を図 4.1 に示す。図中の数字はリスク集合の大きさである。コックス回帰に関する出力を表 4.2 に示す。

2 人の生存時間が等しいとき、データに同点 (tie) が発生したという。同点を扱う方法はいくつかある。最もよく用いられるのは Breslow の方法 (Breslow's method) であり、同点がそれほど多くないときには良い近似法である。いくつかのパッケージでは「正確な (exact)」方法も利用できるが、通常この方法はより多くの計算時間を必要とする。この例では、同点の数が多く近似法の精度が良くないため、「正確な (exact)」部分尤度が示されている。

この出力から、実薬治療に関するハザード比は 0.759 (95% 信頼区間: 0.315~1.830) であることが分かる。尤度比およびワルト法 (Wald meth-

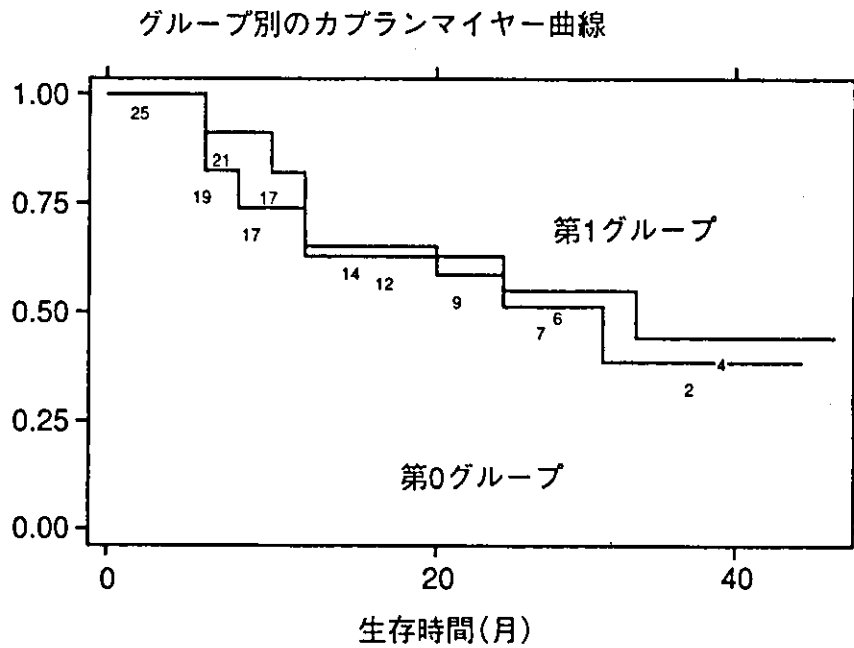


図 4.1 表 4.1 のデータについての Kaplan・マイヤー生存曲線

表 4.2 γ -リノレン酸データの解析(コンピュータ出力)

Cox regression-exact partial likelihood

No. of subjects	=	49	Number of obs	=	49
No. of failures	=	22			
Time at risk	=	869			
Log likelihood	=	-55.704161	LR chi 2(1)	=	0.38
			Prob > chi 2	=	0.5385

<u>t</u> <u>d</u>	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
gp	.7592211	.3407465	-0.614	0.539	.3150214 1.82977

ods) による検定結果から、その P 値は 0.54 であり、効果に関する証拠は弱いことが読み取れる。このリスクと信頼区間は、ログランク検定を用いた Swinscow¹ の 12 章の結果と非常に類似している。この z 統計量はハザード比とその信頼区間の比ではなく、(出力にはないが) 回帰係数 (regression coefficient), すなわち対数ハザード比とその信頼区間の比であることに注意すべきである。

4. 生存時間解析

4.5 生存時間解析の実例

Oddy ら⁶ は、6 歳まで追跡したコホートを用いて母乳と喘息発症との関連を検討した。転帰は喘息を発症した年齢であり、交絡因子（性、妊娠期間、アボリジニの家系、家庭内での喫煙）を調整し、母乳との関連を調べるためにコックス回帰が用いられた。彼らは、「回帰モデルを用いるときには、二次以上の項あるいは交互作用項の追加を検討する適合度検定 (tests for goodness-of-fit)、残差分析、回帰てこ比 (regression leverage) や影響度 (influence) の検定を行うべきである」と述べている。その結果、「生後 4 ヶ月より前に母乳以外のミルクを与えること」が、幼年期の喘息のリスク因子であることを見いだした (ハザード比 1.22, 95% 信頼区間: 1.03~1.43, $P=0.02$)。

4.6 モデルの解釈

モデル (4.1) における予測変数は、連続変数でも離散変数でもよい。予測変数が二値で一つだけの場合、解釈は Swinscow¹ で述べたログランク検定と密接に関連する。X に関する回帰係数を b とすると、 $\exp(b)$ は相対ハザード (relative hazard) [「相対リスク (relative risk)」とよばれることも多い] となる。共変量が二つ以上の場合、その解釈は第 3 章で二値の転帰について述べた解釈と非常に似通っている。特に、線形予測子は指数的に転帰と結びついているため、ロジスティック回帰の 3.4 節で述べたように、線形予測子が加法的であると転帰は乗法的となる。喘息の例では、生後 4 ヶ月以前に母乳以外のミルク製品を与えられた小児に対する 1.22 倍という喘息のリスクは、他の共変量すべてが共通であるとして推定されている。幼年期に喘息を発症するリスクが男児で 2 倍のように乗法的の場合、生後 4 ヶ月以前にミルク製品を与えられた男児のリスクは与えられなかった女児の $2 \times 1.22 = 2.44$ 倍になる。

4.7 モデルの一般化

Oddy ら⁶が、アボリジニの小児の喘息発症率はアボリジニでない小児の定数倍でないと仮定したとしよう。その場合、これら二群に対して二つの別のモデルを当てはめることが可能である。アボリジニの小児については、

$$\log(h_{iA}(t)) = \log(h_{0A}(t)) + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p$$

アボリジニでない小児については、

$$\log(h_{iNA}(t)) = \log(h_{0NA}(t)) + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p$$

これは層別コックスモデル (stratified Cox model) とよばれている。他の共変量である性、妊娠期間、家庭内の喫煙などの回帰係数 (β_i) は共通であると仮定している。これは重回帰において、分類変数の分類ごとに異なる切片を当てはめるといふ考えの応用である。

モデル (4.1) では、共変量は研究開始時に一度だけ測定されたと仮定している。しかし、共変量が時間依存的であることを許容するモデルへの拡張も可能である。アスベストに曝露されたコホートの生存時間解析の例では、仕事を変えるたびに埃への曝露量は変化するかもしれない。これらは、比較的容易にコンピュータ解析に組み入れることができる。

また $h_0(t)$ の分布を特定して、完全にパラメトリックなモデルへ拡張することもできる。よく用いられる分布は、指数分布を一般化したワイブル分布 (Weibull distribution) である。共変量 X の効果が $\exp(-\beta)$ 倍で時間尺度を変化させることから、このワイブル分布は加速故障モデル (accelerated failure time model) を導く。このモデルでは、より早く死亡したというよりは、より早く生きたと考えることになる。この手法の詳細はこの本の範囲を超えているが、コンピュータ・パッケージで広く利用可能となってきた。通常それはコックス回帰モデルと類似の結果を与える。

4.8 モデルのチェック

モデルの線形性についての仮定は2.6節で述べた重回帰モデルでの仮定と同様であり、同じ方法でチェックすることができる。てこ比と影響度を決定する方法も重回帰における方法と類似しているので、2.7節が参考になる。残差を計算する方法はいくつかあり、様々なパッケージでマルチンゲール残差 (martingale residuals)、Schoenfeld 残差 (Schoenfeld residuals)、あるいは乖離残差 (deviance residuals) を計算できるが、詳細はこの本の範囲外である。コックスモデルはセミパラメトリックモデルであるため、残差の正確な分布を求めることは重要ではない。残差は外れ値のチェックに有用である。

ハザード比が時間を通して一定であるということも重要な仮定である。この仮定は、二群比較で共変量がない場合はわかりやすい。最も簡単なチェック法は、群ごとに Kaplan-Meier 生存曲線を描くことである。それらが交差していれば、比例ハザードの仮定は満たされていないかもしれない。小さなデータセットでは生存曲線の誤差が大きいため、比例ハザードであっても曲線は交差することがある。しかし、もし時点によりどちらが良好かが異なっていたら、ある群の生存率が他の群より良好かどうかの全体的な検定をするのは無意味なことは明らかである。より洗練されたチェック法は、2重対数プロット (complementary log-log plot) とよばれるものである。二群の生存曲線が $S_1(t)$ と $S_2(t)$ であると仮定しよう。群の違いは別として、この二群はすべての予後変数について同様であるとする。このとき式(4.1)と(4.3)から、比例ハザードの仮定が正しければ、

$$\log\{-\log(S_1(t))\} = k + \log\{-\log(S_2(t))\}$$

が成り立つ。ここで、 k は定数である。もし比例ハザードであれば、 $\log(-\log(S_1(t)))$ と $\log(-\log(S_2(t)))$ を t に対してプロットすると、2つの曲線は k の距離をおいて平行になる。

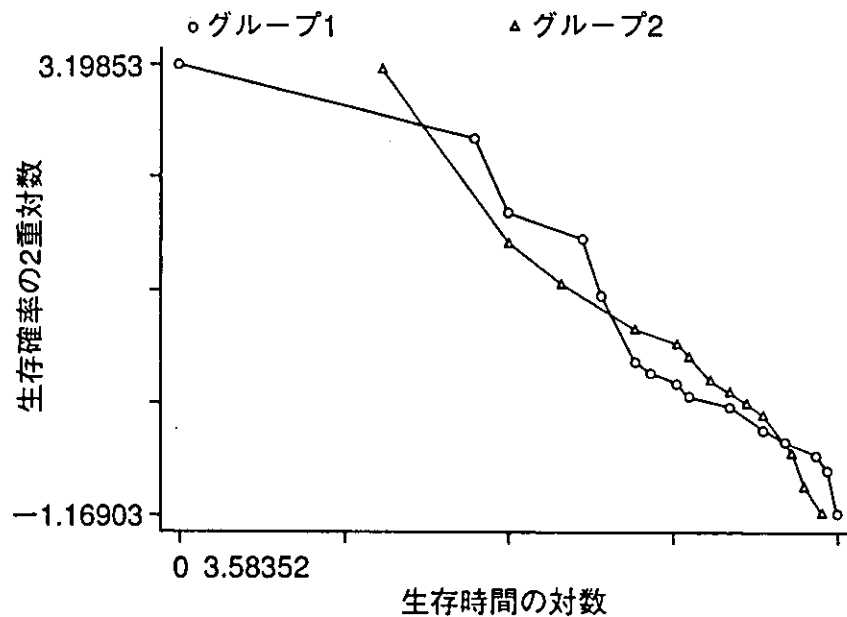


図 4.2 図 4.1 の生存曲線の 2 重対数プロット

表 4.3 比例ハザード性の検定 (コンピュータ出力)

Time: Time			
	chi 2	df	Prob>chi 2
global test	0.26	1	0.6096

表 4.1 のデータを用いて 2 重対数プロットを描いたのが図 4.2 である。2 つの曲線はかなり重なり合っているように見えるが、これは二群に明らかな差がないためであり、平行といってもよい。

比例ハザード性に関する正式な検定もいくつかあり、詳しくは Parmer and Machin (176~177 頁)³ に書かれている。多くのパッケージでそのような検定が利用できる。表 4.3 に示したのは、STATA⁷ で Schoenfeld 残差にもとづく比例ハザード性の検定を行った結果である。比例ハザード性を否定する根拠が弱いことは、直観的な図による検討でもこの検定でも一致しているようである。

比例ハザード性の検定は、共変量が多数ある場合に難しさを増す。特に比例ハザードの仮定は、すべての共変量と独立に、ある一つの変数に

4. 生存時間解析

ついて成り立っていることを前提としている。実際には、共変量のほとんどは単に交絡因子と考えられている因子であり、変数ごとに1つずつ比例性を検定しても統計的推測が向上するかどうかは疑問である。しかし、臨床試験の主要な予測因子である治療群などについては、その真のリスクが時間とともに変化するならば相対リスクを解釈できないので、比例ハザード性を検定しなければならない。

モデルに課される他の仮定についてはデータから調べることはできないが、ある手順に従って確認すべきである。これには、打ち切りと事象の発生が独立であることも含む。生存時間研究では、患者が死亡する直前に研究から除外されていないことを確認すべきである。生存時間研究では長期にわたって患者を登録するのが常であり、患者の登録方法や疾患の診断のような要因が研究期間中に変わらないことも重要なことである。

4.9 生存時間解析結果を報告するには

- 打ち切りの理由を明記し、それらが情報のない打ち切りであることを可能な限り確認しなさい。
- 事象、対象および追跡人年の総数を報告する。その際、追跡人年については範囲 (range) のようなばらつきの尺度を示しなさい。
- ある時点の推定生存率と信頼区間を群ごとに報告しなさい。
- 群ごとにカプラン・マイヤー生存曲線を図示しなさい。リスク集合の人数が少ないとき (例えば5人位)、図の右端で誤った解釈をしないように曲線を最後まで表示しないことである。図4.1に示したように一定の間隔でリスク集合の人数を示すとよい。大規模な研究では、時間軸の下に固定された時点でリスク集合の人数を示すことができる。
- 用いた回帰モデルを明記し、実施した感度分析および比例ハザード性の検定について記載しなさい。
- 各説明変数についてリスクの推定値だけでなく、信頼区間と正確な

(precise) P 値も明記しなさい。これらは相対リスクと呼ぶことができるが、おそらく相対ハザードと呼んだほうがよい。

- 解析に用いたコンピュータプログラムを報告しなさい。多くの論文では、読んだとは思われないが Cox¹ 論文を引用している。

4.10 生存時間解析結果の読み方

- 比例ハザードの仮定には問題ないか、またそれは確認されているか？
- 結論はその仮定に依存しすぎていないか？
- 臨床試験の場合には、打ち切りデータの数が治療群ごとに記載されているか？

[よく質問されること (FAQ)]

事象の変数はどのようにコード化しておけばよいのか？

ロジスティック回帰と異なり、事象変数を 0/1 とコード化するか、1/0 とコード化するかにより結果は異なる。したがって、事象（例えば、死亡）と打ち切り（例えば、生存）を区別することは非常に重要である。それは、オッズ比と異なりハザード比はコード化に関して対称ではなく、関心が生存にあるか死亡にあるかに左右されるからである。例えば、二群の死亡率がそれぞれ 10% と 15% の場合、2 番目の群では死亡率が 50% 増加したとすることができる。しかし、二つの群の生存率はそれぞれ 90% と 85% であり、2 番目の群では生存率は $5/90=6\%$ 減少したことになる。

[演習問題]

本章の最後の表は、Piantadosi⁸ から引用したデータの解析である。それは中皮腫患者 76 名の生存時間に関するデータであり、予後変数の候補は、年齢 (歳)、性、体重変化 (wtchg)、健康状態 (ps) (高

4. 生存時間解析

あるいは低) および5つの組織型である。健康状態は比例ハザード性を満たさないとされたため、解析は健康状態で層別されている。二つのモデルが当てはめられ、一つは年齢、性、体重変化を含むモデル、もう一つはさらに組織型をダミー変数として含むモデルである。この解析の目的は、生存時間に関して重要な予後因子を見出すことである。

アウトプット中のA~Gを埋めなさい。

Model 1

Iteration 0 : log likelihood=188.55165

Stratified Cox regr. —Breslow method for ties

No. of subjects =	76	Number of obs =	76
No. of failures =	63		
Time at risk =	32380		
Log likelihood =	-188.04719	LR chi2(A) =	B
		Prob > chi2 =	0.7991

_t _d	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
age	.0038245	.0128157	0.298	0.765	-.0212939	.0289429
wtchg	.2859577	.3267412	0.875	0.381	-.3544433	.9263586
sex	-.1512113	.3102158	C	0.626	D	E

Stratified by ps

_t _d	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
age	1.003832	.0128648	0.298	0.765	.9789312	1.029366
wtchg	1.331036	.4349043	0.875	0.381	.7015639	2.525297
sex	.859666	.266682	C	0.626	F	G

Stratified by ps

_t _d	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
age	1.003832	.0128648	0.298	0.765	.9789312	1.029366
wtchg	1.331036	.4349043	0.875	0.381	.7015639	2.525297
sex	.859666	.266682	C	0.626	F	G

Stratified by ps

4. 生存時間解析

■文献

- 1 Swinscow TDV. *Statistics at Square One, 9th edn* (revised by MJ Campbell). London: BMJ Books, 1996.
- 2 Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. London: Chapman and Hall, 1994.
- 3 Parmar MK, Machin D. *Survival Analysis: a practical approach*. Chichester: John Wiley, 1995.
- 4 Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J Roy Statist Soc B* 1972; 34: 187-220.
- 5 McIlmurray MB, Turkie E. Controlled trial of γ -linolenic acid in Dukes' C colorectal cancer. *BMJ* 1987; 294: 1260; 295: 475.
- 6 Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, Kendall GE, Burton PR. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999; 319: 815-19.
- 7 STATA Corp. STATA Statistical Software release 6.0. College Station, TX: Stata Corporation, 1999.
- 8 Piantadosi A. *Clinical Trials: a methodologic perspective*. Chichester: John Wiley, 1997.