

- ### Competing risk eventsの設定方法
- 参考文献を参照
 - Competing risk event: "terminal" in the analysis
 - Eventの後に起こりうるeventは関心外
 - 例: CI of aGVHD
 - Death without aGVHD
 - Relapse
 - 2nd transplantation (1st transplantation後のeventがinterest)
 - Graft failure??
 - Methodに明記

- ### Cumulative incidence法の論理
- Gooley TA, et al. Stat Med 1999;19:695
 - Competing risk eventsとcensored casesを区別
 - Censored: KM法と同じ
 - Competing risk events: Eventともせず、censoredともせず。

参考文献

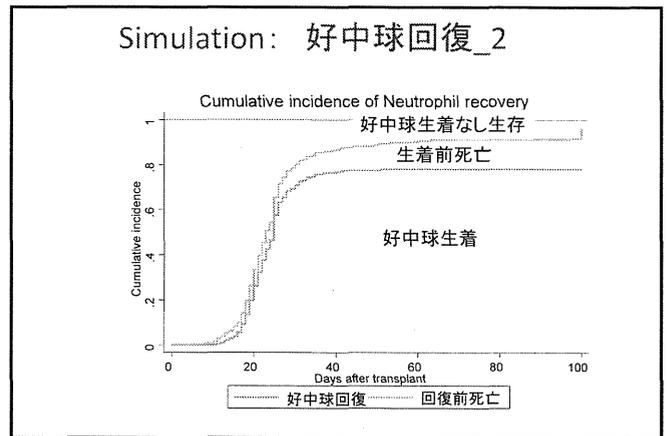
Table 1 Competing risks outcomes

Outcome	Competing risk
Relapse	Death in remission
Death in remission	Relapse
Progression	Death without progression
Acute GVHD	Death without aGVHD, relapse, second transplant
Chronic GVHD	Death without cGVHD, relapse, second transplant
Engraftment	Death without engraftment
Death from disease	Death due to other causes (eg infection, GVHD)

Klein et al. BMT 2001; 28: 909

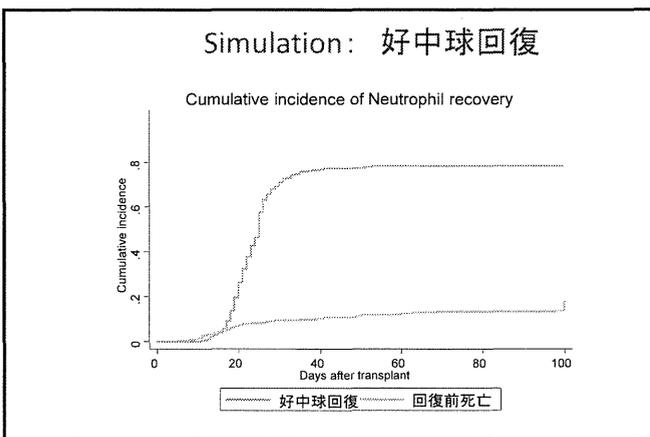
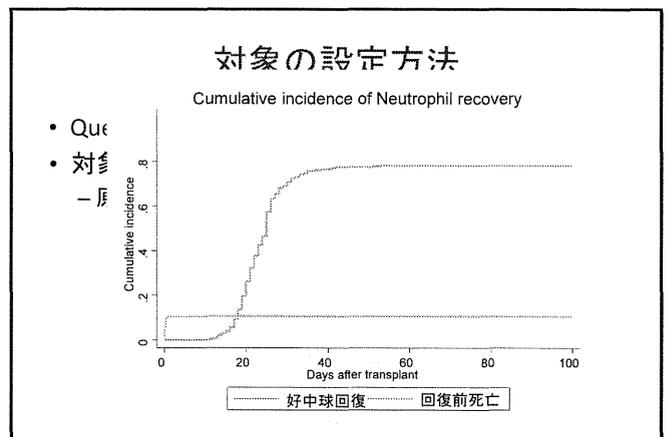
Outcome	Relevant event	Censored cases	Competing events	Population
Overall survival	Death regardless of cause	Patients alive at last contact	-	All patients
Disease-free survival	Relapse of the disease or death regardless of cause	Patients alive in continuous complete remission at last contact	-	Patients in CR at transplant OR: Patients achieving CR (see note 1)
Relapse incidence	Relapse	Patients alive without relapse at last contact	Death without evidence of relapse	All patients OR: Patients in CR (see note 1)
Non relapse mortality	Death without previous relapse	Patients alive without relapse at last contact	Relapse	All patients
Progression-free survival	Progression of the disease or death regardless of cause	Patient alive with no indication of disease progression at last contact	-	All patients
Engraftment	Persistent blood cells count above the predefined level	Patients alive with no recovery at last follow-up	Death before recovery (and relapse or progression?)	All patients

Statistical Guidelines for EBMT
http://www.ebmt.org/4Registry/stat_docs/1999/OPMAN_StatGuidelines_oct2003.pdf



対象の設定方法

- Question about 「生着率」
- 対象
 - 全移植症例？
 - 移植後28日以内の早期死亡は除く？
- 対象が全移植例の場合、不当に生着率を低く見積もることにならないでしょうか・・・？



GVHDの解析において

- Acute GVHDをアウトカムとした解析における対象
 - All patients
 - All engrafted patients
- Chronic GVHDをアウトカムとした解析における対象
 - Patients who survived 100 days or longer

Outcome	Relevant event	Censored cases	Competing events	Population
Acute GVHD	aGVHD	Patients alive with no occurrence of aGVHD at 100 days	Death without aGVHD within 100 days (and relapse or progression?)	All patients
Chronic GVHD	cGVHD	Patients alive with no episode of cGVHD at last follow-up	Death without cGVHD (and relapse or progression?)	Patients surviving 100 days (set the start of the clock at 100d)

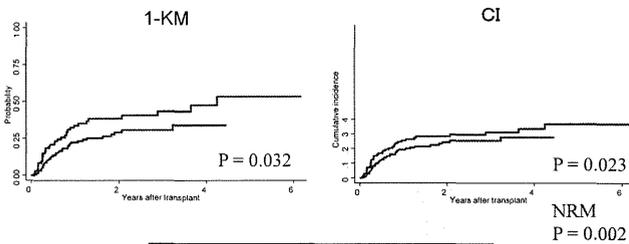
群間比較

- 曲線どうしの比較
 - Logrank test (1-KM)
 - Gray's test (フリー統計ソフト、“R”で可能)
- X軸の定点(例:移植後2年)での二群間の比較
 - 定点での点推定値、および分散を用いて算出
 - $Z = (p1-p2)/(V(p1)+V(p2))^{1/2}$
 - P値は正規表を参照し、Z値から算出

Competing risk regression model

- Effect on outcomeに関して、marginal significanceの場合は、Cox model/competing risk regression modelの結果が異なることがあるが、大抵は類似の結果となる。
- 最近のHSCTのregistry studiesでも、必ず“competing risk regression model”という訳でもない。
- Reviewerに“competing risk regression model”でアウトカムを検討するように、と言われて変更した経験あり。
- 結果に“competing risk regression model”での解析結果を表示する場合も、Cox modelでの解析も行っておくことは推奨される。

競合リスクの割合が変わると・・・



Regression model

- Cox proportional hazard model
 - stcox
- Fine and Gray's model (Competing risk regression model)
 - stcrreg

```

1  ////*****Cumulative incidence*****////
2
3  **user written command, stcompetを uses
4  **findit levels7
5  **st0059をインストール
6
7  *****Non-relapse mortality*****
8
9  *解析用のイベント変数：event_relapse*
10 * 1, relapse, 2, death in remission, 3, censored
11 *解析用の生存時間：ci_rel_year*
12
13 *****Cumulative incidence*****
14
15 stset ci_rel_year, failure(event_relapse==2)
16 stcompet CI = ci Low = lo High = hi SE = se, compet1(1)
17
18 *最初の症例が寛解時死亡でなければ、CI=0とする
19 replace CI = 0 if _n==1 & event_relapse!=2
20
21 *それぞれの競合リスクのCIが算出されるため、ここではNRMのCIのみを残す
22 sort _t event_relapse
23 list event_relapse CI in 1/100
24 replace CI = . if event_relapse!=2
25 replace CI = CI[_n-1] if missing(CI)
26
27 **グラフを描出する際に、時間0の時のy軸値を0に記載するためのコマンドです。
28 **_N+1以上の数字を記載する必要があります。
29 count
30 set obs 5000
31 replace _t = 0 in 5000
32 replace CI = 0 in 5000
33
34 sort _t event_relapse
35 twoway line CI _t, connect(stairstep) lpattern(solid) lwidth(thick) lcolor(black) /*
36 */ title("") ytitle(Cumulative incidence of NRM, size(5)) xtitle(Years after transplant, size(5)) /*
37 */ scheme(s1color) ylabel(0(0.1)0.5, nogrid labs(4)) xlabel(0(2)10, labs(4))
38 translate @Graph CI_NRM.emf, trans(Graph2emf)
39 *graph save CI_NRM
40 *translate @Graph CI_NRM.tif, trans(Graph2tif)
41
42
43 log using Seminar2013_cmpr_nrm
44 set more off
45 list ci_rel_year event_relapse CI Low High SE if event_relapse==2
46 log close

```

47 translate Seminar2013_cmpr_nrm.smcl Seminar2013_cmpr_nrm.txt

48

49 **datasetは保存しない！！

```

1  ////*****Cumulative incidence*****////
2
3  **user written command, stcompetを使います
4  **findit levels7
5  **st0059をインストール
6
7  ****Non-relapse mortality*****
8
9  *解析用のイベント変数：event_relapse*
10 * 1, relapse, 2, death in remission, 3, censored
11 *解析用の生存時間：ci_rel_year*
12
13 ****Cumulative incidence*****
14
15 tab abo_majormis
16
17 stset ci_rel_year, failure(event_relapse==2)
18 stcompet CI = ci Low = lo High = hi SE = se, compet1(1) by(abo_majormis)
19
20 sort abo_majormis _t event_relapse
21 *各群の最初の症例が寛解時死亡でなければ、CI=0とする
22 by abo_majormis: replace CI = 0 if _n==1 & event_relapse!=2
23
24 *それぞれの競合リスクのCIが算出されるため、ここではNRMのCIのみを残す
25 replace CI = . if event_relapse!=2
26 by abo_majormis: replace CI = CI[_n-1] if missing(CI)
27
28 **グラフを描出する際に、時間0の時のy軸値を0に記載するためのコマンドです。
29 **_N+1以上の数字を記載する必要があります。
30 count
31 set obs 5000
32 replace _t = 0 in 5000
33 replace CI = 0 in 5000
34 replace abo_majormis = 0 in 5000
35
36 count
37 set obs 5001
38 replace _t = 0 in 5001
39 replace CI = 0 in 5001
40 replace abo_majormis = 1 in 5001
41
42
43 sort abo_majormis _t event_relapse
44 twoway line CI _t if abo_majormis==1, connect(stairstep) lpattern(solid) lwidth(thick) lcolor(
    black) || line CI _t if abo_majormis==0, connect(stairstep) lpattern(solid) lwidth(thick) lcolor(
    gs9) /*

```

```
45 */ title("") ytitle(Cumulative incidence of NRM, size(5)) xtitle(Years after transplant, size(5)) /*
46 */ scheme(s1color) ylabel(0(0.1)0.5, nogrid labs(4)) xlabel(0(2)10, labs(4)) /*
47 */ legend(ring(0) position(1) cols(1) region(lwidth(none)) order(1 "Major mismatch" 2
    "Matched or minor mismatch") size(5))
48 translate @Graph CI_NRM2.emf, trans(Graph2emf)
49
50
51 log using Seminar2013_cmpr_nrm2
52 set more off
53 list ci_rel_year event_relapse CI Low High SE if abo_majormis==0 & event_relapse==2
54 list ci_rel_year event_relapse CI Low High SE if abo_majormis==1 & event_relapse==2
55 log close
56 translate Seminar2013_cmpr_nrm2.smcl Seminar2013_cmpr_nrm2.txt
57
58
59 **datasetは保存しない！！
60
61
62 ///***群間比較***///
63 *1. KM法でのlogrank検定
64 *2. Gray's test (→Stataでは不可、R, EZRで可)
65 **Stataでこれができれば移植生存解析最適に。Stataに意見を是非出してください
66 *3. Point estimation
67
68
69 *1. KM法でのlogrank検定
70 sts test abo_majormis
71
72 *3. Point estimation
73 *Z valueを算出し、正規表からp valueを確認
74 gen Z = (p1 - p2) / sqrt(se1*se1 + se2*se2)
```

```
1  /////*****Competing risk regression model/Fine and Gray's model*****/////
2
3  **default function/command since Stata 11
4
5  stset ci_rel_year, failure(event_relapse==2)
6  stcrreg abo_majormis, compete(event_relapse==1)
7
8
9  **多変量解析における考え方はCox modelと同様
10 *****Multivariate analyses*****
11 ///***補正変数作成***///
12 /*
13  ・年齢 (0-15, 16-39, 40-)
14  ・患者性別 (F/M)
15  ・患者・donor, 性別一致度 (match, M to F, F to M)
16  ・原疾患 (AML, ALL)
17  ・移植時病期 (standard, advanced)
18  ・Donor, 細胞種類 combination :
19      Rel-BM
20      Rel-PB
21      UR-BM
22      UR-CB
23  ・移植前処置 (MAC / RIC)
24  ・GVHD prophylaxis (CyA-based, Tac-based) */
25
26 *patient age
27 tab pt_age_group1, missing
28 label list pt_age_group1_label
29 *patient sex
30 tab pt_sex, missing
31 label list sex_label
32 *patient-donor sex mismatch
33 tab sex_mismatch2, missing
34 label list sex_mismatch2_label
35 *diagnosis
36 tab diagnosis2, missing
37 label list diagnosis2_label
38 *stage at transplant
39 tab stage1, missing
40 label list stage1_label
41 *donor, source combination
42 tab sct_type, missing
43 label list sct_type_label
44 *RIC/MAC
45 tab ric_mac, missing
46 *ric if 1
```

```

47 *GVHD prophylaxis
48 tab gvhd_pro2, missing
49 label list gvhd_pro2_label
50
51 ///***Cox analysesの基本コマンド書式***///
52 *stcox var1 var2 var3
53 stset lyear, failure(event_os==1)
54 stcox abo_majormis
55 stcox abo_majormis stage1
56 *結果の見方の確認： HR, SE, z, P value, HRの95%信頼区間の順
57
58 /*
59 ///***ダミー変数***///
60 *ダミー変数1
61 tab pt_age_group1, missing
62 stcox pt_age_group1
63 stcox i.pt_age_group1
64
65 *ダミー変数2, missing values
66 tab sex_mismatch2, missing
67 stcox i.sex_mismatch2
68 *Number of obs確認, complete datasetでの解析となる。
69 stcox i.pt_age_group1
70 stcox i.pt_age_group1 i.sex_mismatch2
71 /*Missing valuesが有る場合の対応のうち以下の2を実施する。
72 1. complete
       dataset (missingが<5%の場合はこれでもよいが、変数が多いと全体での割合大きくなることに注意)
73 2. missingを一つの値として扱う
74 3. multiple imputation
75 */
76 gen sex_mismatch2_dummy = sex_mismatch2
77 replace sex_mismatch2_dummy = 9 if sex_mismatch2==.
78 tab sex_mismatch2 sex_mismatch2_dummy
79 stcox i.sex_mismatch2_dummy
80 *Number of obs確認
81
82 *その他の変数もmissing valuesに関してdummy変数化
83 foreach x of varlist stage1 ric_mac gvhd_pro2 {
84 gen `x'_dummy = `x'
85 replace `x'_dummy = 9 if `x'==.
86 }
87 */
88
89 ///***ステップワイズ法による変数の絞り込み***///
90 **手動で (complete datasetで) 行ってみる
91 stcox abo_majormis i.pt_age_group1 pt_sex i.sex_mismatch2 diagnosis2 stage1 i.sct_type

```

```

ric_mac gvhd_pro2
92 *P valueが高い変数から一つずつ抜いて走らせる, backward selection, begin with full model
93
94 **コマンドを使う、まずは二値変数に限って
95 sw, pr(.05): stcox abo_majormis pt_sex diagnosis2 stage1 ric_mac gvhd_pro2
96 **dummy variable (factor variable)を含む場合
97 xi: sw, pr(.05): stcox abo_majormis (i.pt_age_group1) pt_sex (i.sex_mismatch2) diagnosis2
stage1 (i.sct_type) ric_mac gvhd_pro2
98
99
100 ///***補正の方法***///
101 /*① 変数をすべて用いるフルモデルで補正する。
102 : 文献や医学的見地を参照し、主要評価項目全生存に対するリスク因子を用いる。*/
103 stcox abo_majormis i.pt_age_group1 pt_sex i.sex_mismatch2 diagnosis2 stage1 i.sct_type
ric_mac gvhd_pro2
104
105 /*② 選択した因子をモデルに加える。
106 ②-1: 全ての検討する因子を含めたフルモデルからスタートし、血液型の変数は常に残した上で、
107 backward
stepwiseにてP値が高い変数から順にフルモデルから除き血液型の変数以外は有意な因子のみを残した最
最終モデルとする。
108 */
109 *"lockterm1"で、最初の変数を強制的に常にモデルに入れる
110 *複数の変数を強制的に常にモデルに入れる場合は、stcoxの次の最初の変数として、括弧内にまとめて記
載する
111 xi: sw, lockterm1 pr(.05): stcox abo_majormis (i.pt_age_group1) pt_sex (i.sex_mismatch2)
diagnosis2 stage1 (i.sct_type) ric_mac gvhd_pro2
112
113
114
115 ///***competing risk regression***///
116 xi: sw, lockterm1 pr(.05): stcrreg abo_majormis (i.pt_age_group1) pt_sex (i.sex_mismatch2)
diagnosis2 stage1 (i.sct_type) ric_mac gvhd_pro2, compete(event_relapse==1)

```

時間依存性変数の扱いの解説と演習

TRUMP統計セミナー2013 応用編
2013年11月23日(土) 10時~15時
@名古屋大学大幸キャンパス内

時間依存性変数の 取り扱いについて

自治医科大学附属
さいたま医療センター
諫田淳也

前提

生存期間のあるイベントの有無で比較する場合

↓

そのイベントの有無は生存期間の前に決定している必要がある。

観察開始後に決定したイベントの場合、不都合なことがある。

↓

慢性GVHDを例に考えてみる。

慢性GVHDの有無が生存に与える影響の解析

慢性GVHD発症前に死亡した症例は、慢性GVHD未発症に含まれる。逆に言うと、慢性GVHD発症例は少なくとも100日以上生存している。

→バイアスが生じる

ランドマーク解析

観察開始後のある一定の固定した時点(ランドマーク)において、その時点でのイベント発症の有無でグループ分けして比較する方法。

注：ランドマーク時点以降に、そのイベント発症が得られても、グループの変更は行わない。

欠点 ①ランドマークの設定により結果が左右される
②ランドマーク以後の因子の変化は無視される。(ex. 慢性GVHD発症)
③ランドマーク以前の死亡者も無視される。

ランドマーク解析の欠点

ランドマーク時点までにエンドポイントが発生した(ex. 死亡した)症例は解析対象から除かれる。

↓

ランドマークまでの期間が長くなればなるほど、解析対象が減少し、生存率の推定が不安定となる。

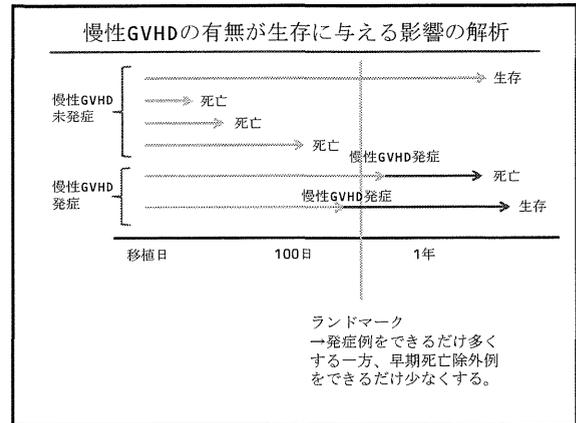
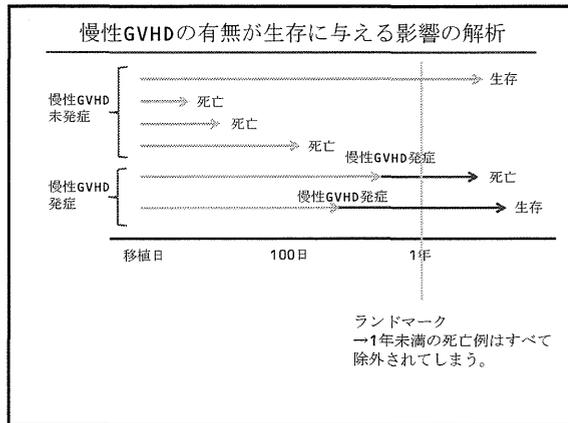
ランドマーク以後にイベントが発症した症例は、イベント非発症群となる。

↓

ランドマークまでの期間が短くなればなるほど、イベントの発症例が減少し、イベント発症群の生存率の推定が不安定となる。

慢性GVHDの有無が生存に与える影響の解析

ランドマーク
→全員慢性GVHD未発症
例にカウントされる。



慢性GVHDの有無が生存に与える影響の解析

データ・スクリプトを用いながらの解説
(スクリプト "StataSeminar2013_stsplit_cgVHD_JK": Line 1~Line 4)

```
> tab event_cgvh
```

event_cgvh	Freq.	Percent	Cum.
cGVHD	287	30.76	30.76
Death before cGVHD	168	18.01	48.77
Relapse before cGVHD	250	26.80	75.56
Censor	228	24.44	100.00
Total	933	100.00	

```
. tab event_cgvh, nolabel
```

event_cgvh	Freq.	Percent	Cum.
1	287	30.76	30.76
2	168	18.01	48.77
3	250	26.80	75.56
4	228	24.44	100.00
Total	933	100.00	

```
. count if cgvh_day==. & event_cgvh==1
```

12

慢性GVHDの解析におけるランドマークの決定方法

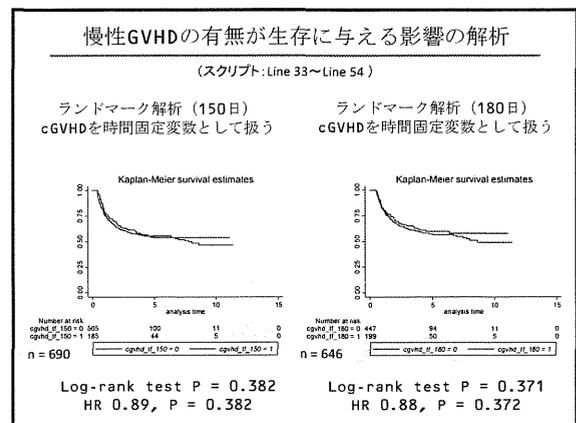
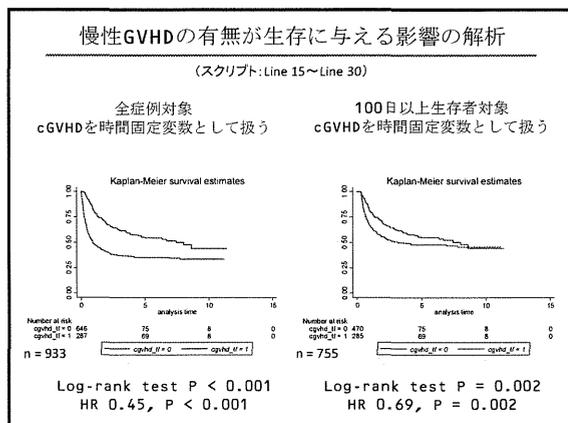
(スクリプト: Line 9~Line 11)

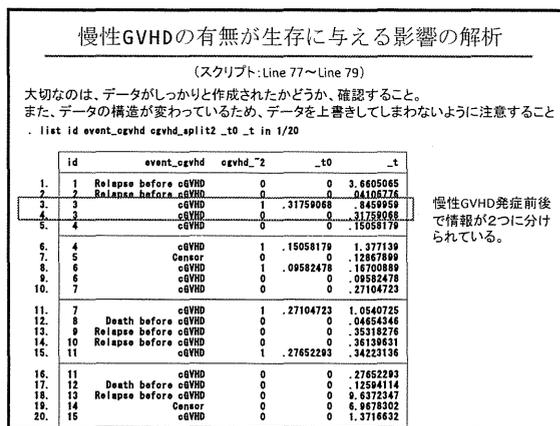
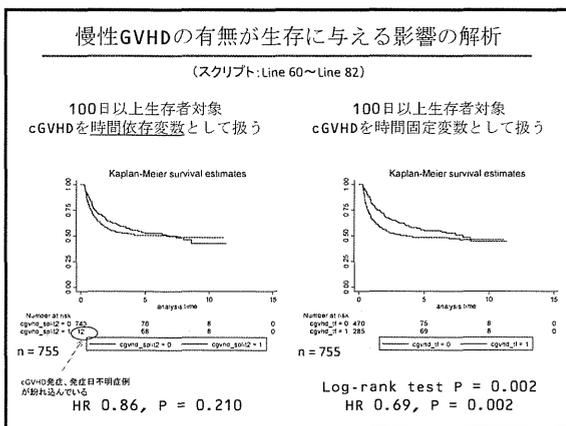
慢性GVHD発症者の発症日中央値、75パーセンタイル、90パーセンタイルは？

Variable	Obs	Percentile	Centile	Binom. [95% Conf. Interval]	Interp.
cgvh_day	451	50	104	100	111
		55	112	104	119
		60	120.4	112	132.4077
		65	133	122	142
		70	143	133	156
		75	158	145	175.5496
		80	181	163.3555	197
		85	206.4	188	226.7877
		90	266.6	215	338.0268

どのポイントが妥当？

答えはないので、感度分析的にランドマーク日を動かしながら結論の正しさを確認するのが良いかもしれない。





慢性GVHDの有無が生存に与える影響の解析

(スクリプト: Line 85~Line 89)

Cox解析
単変量解析
stcox cgvhd_split2 if lday>=100 & lday<.

*時間固定性変数を用いて、多変量解析を行い、cGVHDのoutcomeに対する影響を補正することも可能

*例えば患者年齢 pt_age, 患者性別 pt_sex, 診断 diagnosis, 病期 stage3 (CR1/CR2 vs. others)により補正する場合、

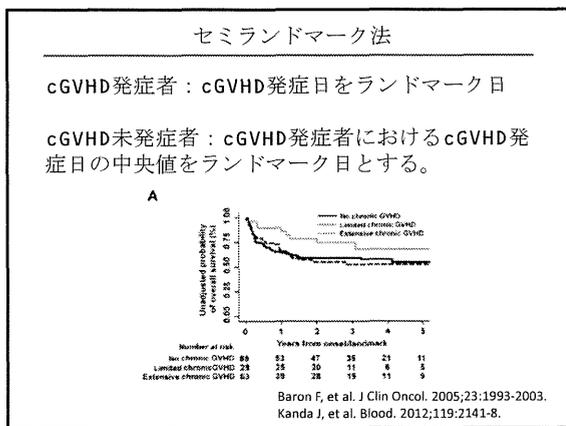
多変量解析
stcox cgvhd_split2 pt_age pt_sex diagnosis stage3 if lday>=100 & lday<.

慢性GVHDの有無が生存に与える影響の解析

図示の方法

- ① ランドマーク法
- ② セミランドマーク法?
- ③ 時間依存性変数を用いる (stsplitを用いて時間依存性変数前後でデータを分けた後に sts graphを用いて図を書くのみ)

①で図示されることが最も多い
②、③ともに使用される頻度は低い。
(②はまれ)



演習 (スクリプト StataSeminar2013_stsplit_aGVHD24_JK)

急性GVHDの有無が生存に与える影響の解析

Grade 2-4 aGVHDが生存に与える影響

1. ハザード比の算出(G2-4 vs. G0-1 aGVHD)
(単変量解析・多変量解析←年齢・性別・疾患・ステージで補正)
2. 図示(KM curve)

方法は1と2の方法を用いる

1. ランドマーク法 (移植後60日をランドマーク日とする。)を用いる。
2. 時間依存性変数を用いる。

演習 (スクリプト StataSeminar2013_stsplit_agVHD24_JK)
 急性GVHDの有無が生存に与える影響の解析

Grade 2-4 aGVHDが生存に与える影響
 1. ハザード比の算出(G2-4 vs. G0-1 aGVHD)
 (単変量解析・多変量解析←年齢・性別・疾患・ステージで補正)
 2. 図示(KM curve)

解析に必要な変数
 急性GVHD発症日: agvhd_day
 G2-4急性GVHD発症イベント: event_agvhd24
 (1=発症, 2=発症前死亡, 3=打ち切り)
 生存日数: Lday
 生存イベント: event_os (1=死亡, 0=打ち切り)
 補正因子: pt_age, pt_sex, diagnosis, stage3

ハザード比の算出(G2-4 vs. G0-1 aGVHD)
 ランドマーク法
 stcox agvhd_tf_60 if lday>=60 & lday<.

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
agvhd_tf_60	1.188112	.1196894	1.71	0.087	.9752323 1.447461

stcox agvhd_tf_60 pt_age pt_sex diagnosis stage3 if lday>=60 & lday<.

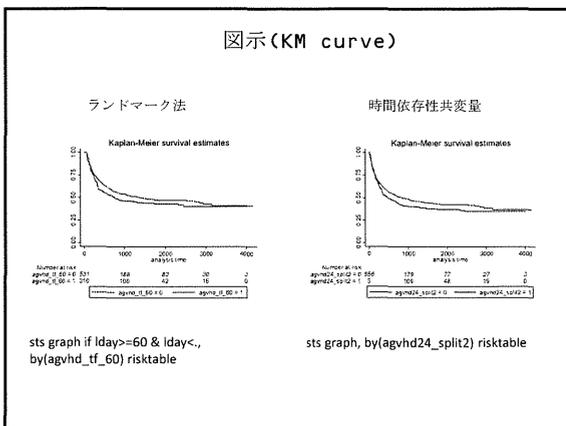
_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
agvhd_tf_60	1.064986	.1101031	0.61	0.543	.8696466 1.3042202
pt_age	1.010576	.0030412	3.30	0.000	1.0046333 1.016554
pt_sex	1.188921	.1164036	1.52	0.128	.9551447 1.423364
diagnosis	1.09187	.1278445	0.75	0.454	.867621 1.378577
stage3	3.142105	.3365135	10.69	0.000	2.647174 3.876991

時間依存性共変量
 stcox agvhd24_split2

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
agvhd24_split2	1.225535	.110784	2.25	0.024	1.02655 1.463091

stcox agvhd24_split2 pt_age pt_sex diagnosis stage3

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
agvhd24_split2	1.098805	.102176	1.01	0.312	.9155358 1.31828
pt_age	1.013578	.0027209	5.02	0.000	1.008259 1.018925
pt_sex	1.130503	.1016011	1.36	0.172	.9479208 1.349252
diagnosis	1.102185	.1166202	0.93	0.354	.8975222 1.353775
stage3	3.057825	.2933677	11.65	0.000	2.53366 3.690429



GVHDの有無が生存に与える影響の解析

- 論文では、ランドマーク法、時間依存性変数のいずれを用いるべきか？
 メインでは時間依存性変数を用いた解析を行い、さらにランドマーク法を用いた解析を追加する？
- 競合因子を考慮することは可能かどうか。

他にどのような場面で時間依存性変数を用いるか

- 診断時からのアウトカムを解析する場合
 (すぐに治療開始する必要がない疾患など)
 経過観察途中でXという治療を受け、そのXの治療効果を判断する
 移植・非移植群という分類では、移植群に、診断時から移植できるまで長期間生存したという人が含まれるというバイアスが入る
- 移植後ステロイド投与の再発に及ぼす影響
 (Imahashi ClinTransplant 2010)
- 移植後グリベック投与のcGVHD発症に及ぼす影響
 (Nakasone Leukemia 2010)
- 治療反応性の分類により解析を行うような場合
 (CR vs. PR vs. NR)

```
1  /////*****データ確認*****/////
2  tab event_cgvhd
3  tab event_cgvhd, nolabel
4  count if cgvhd_day==. & event_cgvhd==1
5
6
7
8  /////*****時間固定変数としての扱い、Landmark解析*****/////
9  /*慢性GVHD イベント、時間データの確認*/
10 sum cgvhd_day, detail
11 centile cgvhd_day, centile(50(5)100)
12
13
14
15 /*時間固定変数としての扱い*/
16 *cGVHDなし、あり変数を作成する
17 gen cgvhd_tf = 1 if event_cgvhd==1
18 replace cgvhd_tf = 0 if event_cgvhd>=2 & event_cgvhd<=4
19 tab cgvhd_tf
20
21
22 *生存に対する慢性GVHDの影響を見る、固定時間変数での群分けでKM生存曲線を描いてみる
23 stset lyear, failure(event_os==1)
24 sts graph, by(cgvhd_tf) risktable
25 sts test cgvhd_tf
26 stcox cgvhd_tf
27 *100日以上生存者に限る
28 sts graph if lday>=100 & lday<., by(cgvhd_tf) risktable
29 sts test cgvhd_tf if lday>=100 & lday<.
30 stcox cgvhd_tf if lday>=100 & lday<.
31
32
33 *Landmark解析
34 *Landmark解析 day150
35 gen cgvhd_tf_150 = 1 if event_cgvhd==1 & cgvhd_day<=150
36 replace cgvhd_tf_150 = 0 if event_cgvhd==1 & cgvhd_day>150
37 replace cgvhd_tf_150 = 0 if event_cgvhd>=2 & event_cgvhd<=4
38 tab cgvhd_tf_150 if lday>=150 & lday<.
39
40 stset lyear, failure(event_os==1)
41 sts graph if lday>=150 & lday<., by(cgvhd_tf_150) risktable
42 sts test cgvhd_tf_150 if lday>=150 & lday<.
43 stcox cgvhd_tf_150 if lday>=150 & lday<.
44
45 *Landmark解析 day180
46 gen cgvhd_tf_180 = 1 if event_cgvhd==1 & cgvhd_day<=180
```

```
47 replace cgvhdtf_180 = 0 if event_cgvhd==1 & cgvhdday>180
48 replace cgvhdtf_180 = 0 if event_cgvhd>=2 & event_cgvhd<=4
49 tab cgvhdtf_180 if lday>=180 & lday<.
50
51 stset lyear, failure(event_os==1)
52 sts graph if lday>=180 & lday<., by(cgvhdtf_180) risktable
53 sts test cgvhdtf_180 if lday>=180 & lday<.
54 stcox cgvhdtf_180 if lday>=180 & lday<.
55
56
57
58
59
60 /////*****時間依存性変数*****/////
61 *移植後120日でcGVHDを発症した場合
62 *固定時間変数
63 *cGVHDの値：1 観察期間0日から最終観察日まで
64 *時間依存性変数
65 *cGVHDの値：0→1（120日）→1（最終観察日まで）
66
67 /*時間依存性変数としての扱い*/
68 *生存に対する慢性GVHDの影響を見る場合
69 sort id
70 *id()で同一患者を示す
71 stset lyear, failure(event_os==1) id(id)
72
73 stsplitt cgvhdsplit1 if event_cgvhd==1, at(0) after(time=ci_cgvhd_year)
74 gen cgvhdsplit2 = 0 if event_cgvhd>=2 & event_cgvhd<=4
75 replace cgvhdsplit2 = 0 if cgvhdsplit1==-1
76 replace cgvhdsplit2 = 1 if cgvhdsplit1==0
77 *（注意）データの構造が変わっている → データを上書きしてしまわないように注意
78 sort id
79 list id event_cgvhd cgvhdsplit2 _t0 _t in 1/20
80
81 *生存に対する慢性GVHDの影響を見る, 時間依存性変数での群分けでKM生存曲線を描いてみる
    100日以上生存者のみで解析
82 sts graph if lday>=100 & lday<., by(cgvhdsplit2) risktable
83 stcox cgvhdsplit2 if lday>=100 & lday<.
84
85 *Cox解析
86 stcox cgvhdsplit2 if lday>=100 & lday<.
87 *時間固定性変数を用いて、多変量解析を行い、cGVHDのoutcomeに対する影響を補正することも可能
88 *例えば患者年齢 pt_age, 患者性別 pt_sex, 診断 diagnosis, 病期 stage3 (CR1/CR2 vs. others)
89 stcox cgvhdsplit2 pt_age pt_sex diagnosis stage3 if lday>=100 & lday<.
```

```
1  /////*****データ確認*****/////
2  tab event_agvhd24
3  tab event_agvhd24, nolabel
4  count if agvhd_day==. & event_agvhd24==1
5
6
7  /////*****時間固定変数としての扱い、Landmark解析*****/////
8  /*急性GVHD (grade 2-4) イベント、時間データの確認*/
9  sum agvhd_day, detail
10 centile agvhd_day, centile(50(5)100)
11
12
13  /////*****Landmark解析*****/////
14  /*Landmark解析*/
15  /*Landmark解析 day60*/
16  gen agvhd_tf_60 = 1 if event_agvhd24==1 & agvhd_day<=60
17  replace agvhd_tf_60 = 0 if event_agvhd24==1 & agvhd_day>60
18  replace agvhd_tf_60 = 0 if event_agvhd24>=2 & event_agvhd24<=4
19  tab agvhd_tf_60 if lday>=60 & lday<.
20
21  stset lday, failure(event_os==1)
22  sts graph if lday>=60 & lday<., by(agvhd_tf_60) risktable
23  sts test agvhd_tf_60 if lday>=60 & lday<.
24
25  stcox agvhd_tf_60 if lday>=60 & lday<.
26  stcox agvhd_tf_60 pt_age pt_sex diagnosis stage3 if lday>=60 & lday<.
27
28  /////*****時間依存性変数*****/////
29
30  *移植後60日でaGVHDを発症した場合
31  *固定時間変数
32  *aGVHDの値：1 観察期間0日から最終観察日まで
33  *時間依存性変数
34  *aGVHDの値：0→1（60日）→1（最終観察日まで）
35
36  /*時間依存性変数としての扱い*/
37  *生存に対する急性GVHDの影響を見る場合
38  sort id
39  stset lday, failure(event_os==1) id(id)
40
41  stsplot agvhd24_split1 if event_agvhd24==1, at(0) after(time=ci_agvhd24)
42  gen agvhd24_split2 = 0 if event_agvhd24>=2 & event_agvhd24<=4
43  replace agvhd24_split2 = 0 if agvhd24_split1==-1
44  replace agvhd24_split2 = 1 if agvhd24_split1==0
45
46  sort id
```

```
47 list id event_agvhd24 agvhd24_split2 _t0 _t in 1/20
48
49 sts graph, by(agvhd24_split2) risktable
50 sts graph, by(agvhd24_split2) risktable xla(0 (10) 100) tmax(100)
51
52 stcox agvhd24_split2
53 stcox agvhd24_split2 pt_age pt_sex diagnosis stage3
```

TRUMP 統計解析セミナー（応用編）出席者名簿

1	青木 一成	京都大学医学研究科
2	青木 淳	駒込病院
3	有馬 靖佳	田附興風会医学研究所北野病院
4	飯田 美奈子	愛知医科大学
5	井上 政弥	島根大学医学部附属病院
6	今井 陽俊	札幌北楡病院
7	今橋 伸彦	名古屋大学大学院医学系研究科
8	梅田 雄嗣	京都大学医学部附属病院
9	鬼塚 真仁	東海大学医学部
10	加藤 剛二	名古屋第一赤十字病院
11	加藤 せい子	東京大学医科学研究所付属病院
12	河北 敏郎	国立病院機構熊本医療センター
13	川島 直実	名古屋第一赤十字病院
14	川瀬 有美	京都大学医学部附属病院
15	鍬塚 八千代	名古屋大学
16	嶋田 博之	慶応義塾大学医学部
17	杉盛 千春	石川県立中央病院
18	住 昌彦	長野赤十字病院
19	竹田 淳恵	神戸医療センター中央市民病院
20	千原 大	愛知県がんセンター研究所
21	寺倉 精太郎	名古屋大学医学部附属病院
22	中田 佳世	大阪府立成人病センター
23	長谷川大一郎	兵庫県立こども病院
24	林 邦雄	明和病院
25	菱田 朝陽	名古屋大学
26	深野 玲司	九州がんセンター
27	藤田 直人	広島赤十字・原爆病院
28	藤盛 好啓	兵庫医科大学
29	水谷 元紀	愛知医科大学医学部
30	宮尾 康太郎	安城厚生病院
31	宮村 能子	大阪大学医学部附属病院
32	森下 喬允	名古屋大学大学院医学系研究科
33	森島 聡子	藤田保健衛生大学医学部
34	森島 泰雄	愛知県がんセンター研究所
35	矢部 普正	東海大学医学部
36	渡邊 健一郎	京都大学大学研究科
37	倉田 美穂	日本造血細胞移植データセンター
38	柳澤 昌実	日本造血細胞移植データセンター