

87

- 例) 今持っているサイコロが、いかさまサイコロかどうかを実験で評価する
- もしちゃんとしたサイコロなら、1がでる可能性は1/6である
- これを検証するために実験を計画する

88

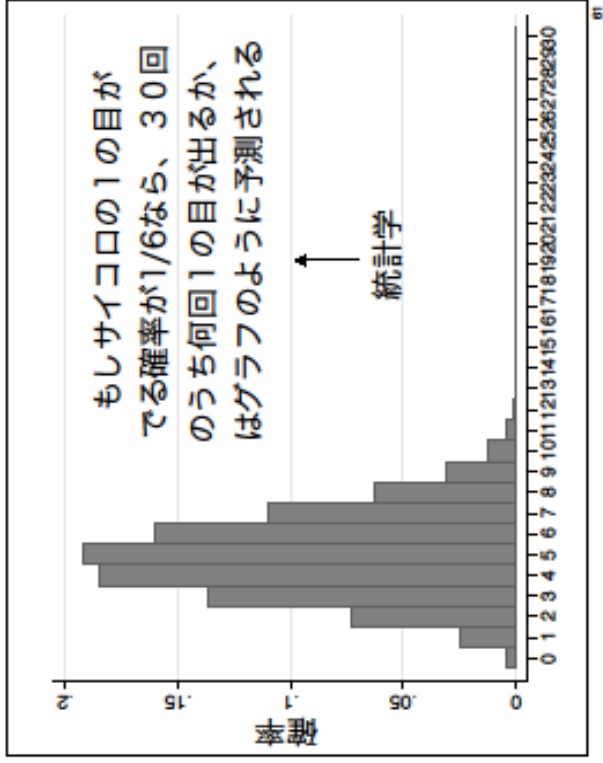
おまけ3 α 、 β エラー

89

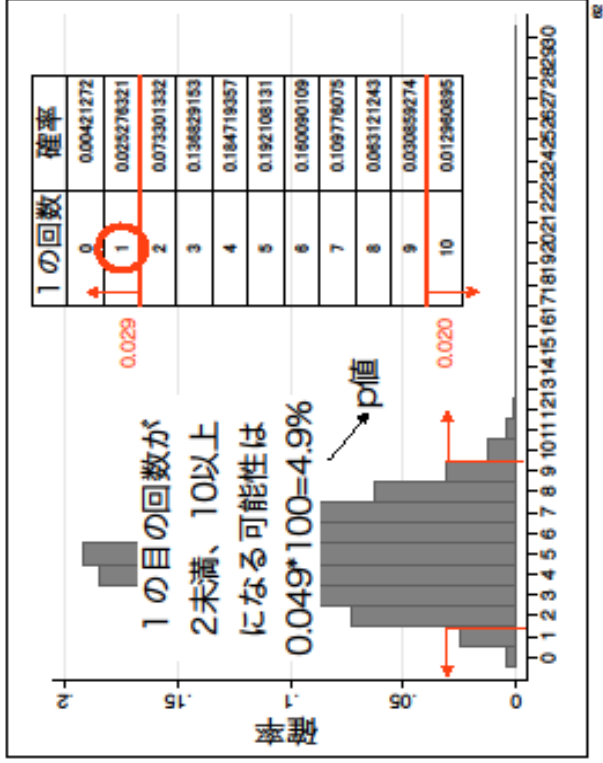
1. 「1」の目がでる可能性は1/6である **仮説の設定**
2. サイコロを30回振る **実験方法の規定**
3. 「1」の目が2回未満あるいは10回以上出た場合はいかさまサイコロと判定 **判断基準の設定**

これらを実験前にかからじめ規定してから評価することが、実験により科学的評価をする、という事である。

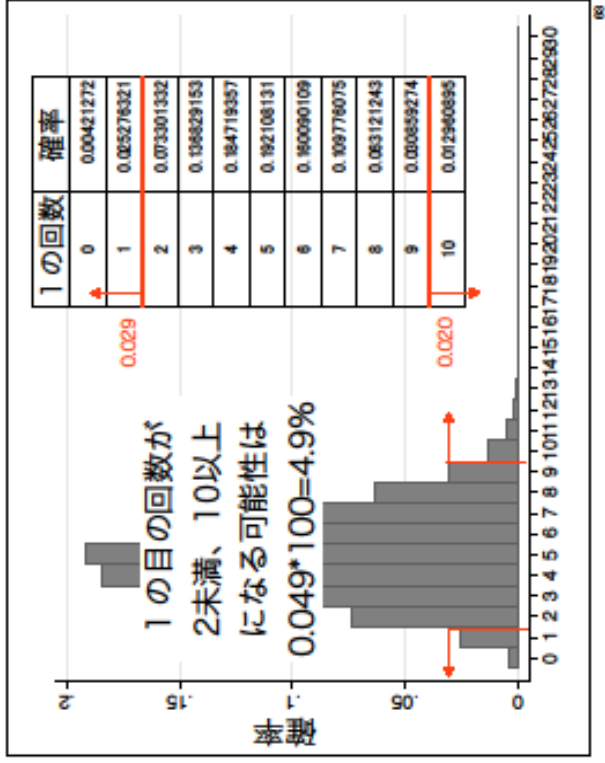
90



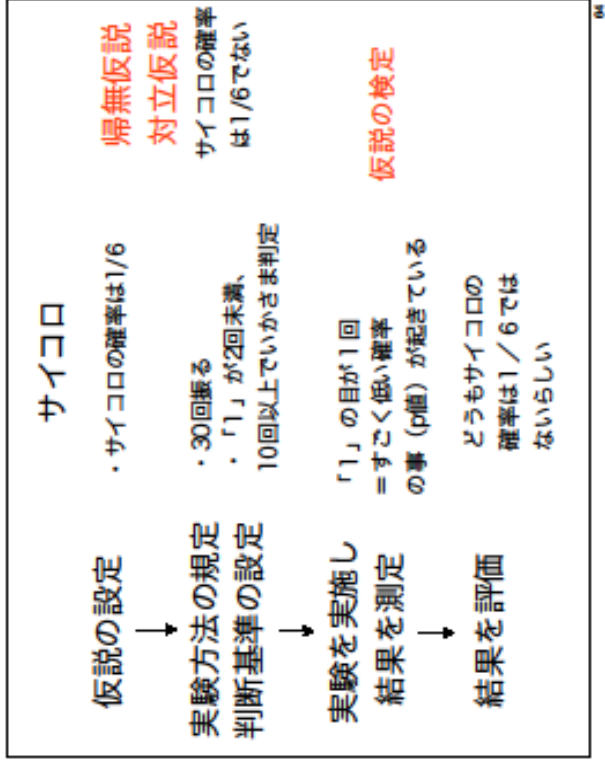
81



82



83



84

Cox modelの場合

仮説の設定

- ・要因Aがあると
HRは1.0

帰無仮説

実験方法の規定
判断基準の設定

- ・800人の集団でHRを計算
- ・p値が α エラー(0.05)より低い場合には、帰無仮説を捨てて、対立仮説を採るぞ

対立仮説
HR=1.0

実験を実施し
結果を測定

- ・要因Aがある場合に
HR=1.3であった
p値=0.02だった

結果を評価

- ・要因Aはイベント
の発生を促える要
因であった

帰無仮説が正しい時 のエラー = α エラー

仮説検定の結果

HR=1が真実 = 帰無仮説正しい	HR=1と判断	HR ≠ 1と判断
	正しい	誤り = α エラー

もう一つのエラー

β エラー

- ・ α エラーは、帰無仮説が正しい時に、間違っ
て帰無仮説が誤っているという判断をする確率
- ・ β エラーは、対立仮説が正しい時に、間違っ
て対立仮説を誤っているという判断をする確率
- ・ つまり、 $100-\beta$ は、対立仮説が正しい時
に、それを正しいと判断する確率(検出力と
かパワーと呼ばれる)

帰無仮説

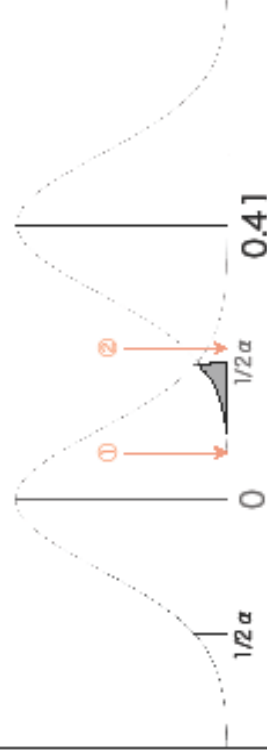
HR=1

logHR=0

対立仮説

HR=1.5

logHR=0.41



$\alpha=0.05$ として研究をして①の結果だ
った場合、有意差無し。

対立仮説が正しい時に、誤って帰無仮説を
採っている部分(0.05)の面積は

対立仮説が正しいのに②より対立仮説を採って
帰無仮説を採りしめる β エラー

②の結果の場合は有意である。

二つのエラー

仮説検定の結果

	帰無仮説が正しいと判断	対立仮説が正しいと判断
帰無仮説が本当に正しい時	正しい	誤り = α エラー
対立仮説が本当に正しい時	誤り = β エラー	正しい

競合リスクイベントの扱いの解説と演習

競合リスクイベントの扱い の解説と演習

名古屋大学医学部
遠山細胞移植情報管理・生物統計学
熱田 由子

Outcome dataの種類

1st type: "survival data"

- ランダムな時間におこる単純なイベント
- Overall survival (death), Relapse free survival (death or relapse)

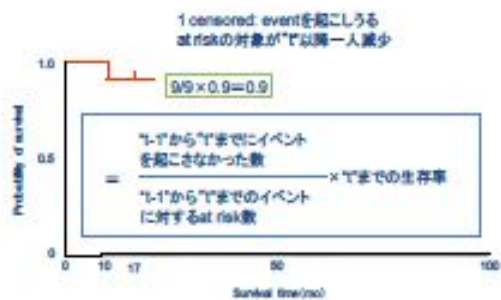
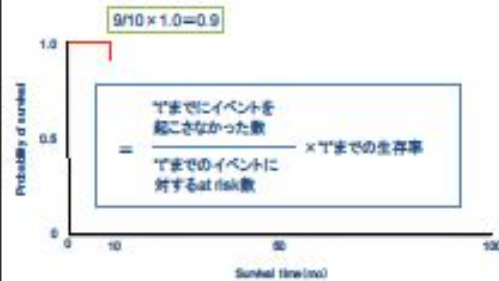
2nd type: "competing risk data"

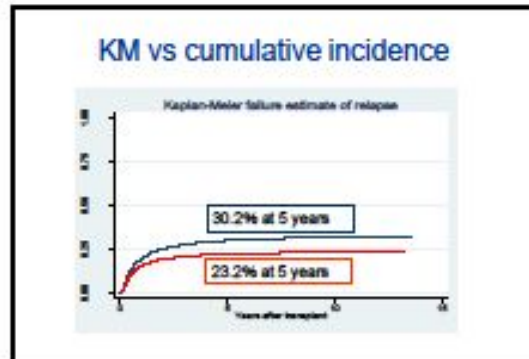
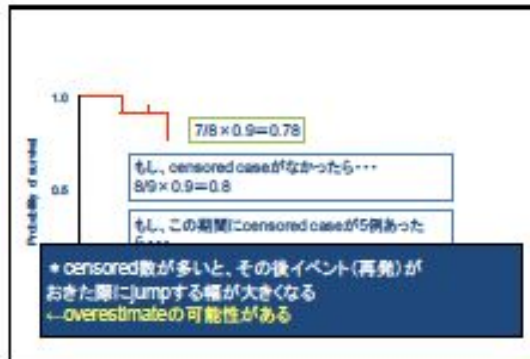
- あるイベントが起こることで、同じ対象における他のイベントが起こらなくなるイベント
- Relapse ⇔ death without relapse

Outcome dataの種類

Kaplan-Meier法で生存曲線を抽出

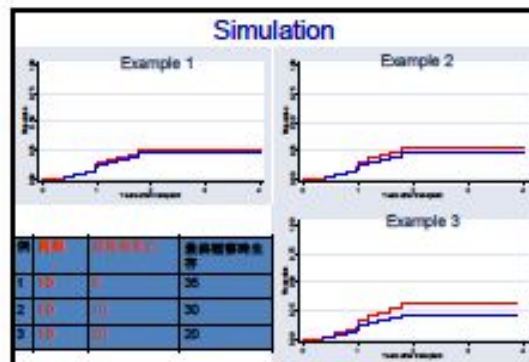
Cumulative incidence curveで抽出すべき





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。



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

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 GVHD, relapse, second transplant
Chronic GVHD	Death without GVHD, relapse, second transplant
Explantation	Death without explantation
Death from disease	Death due to other causes (eg infection, GVHD)

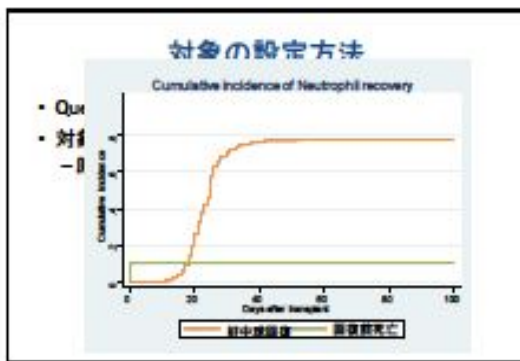
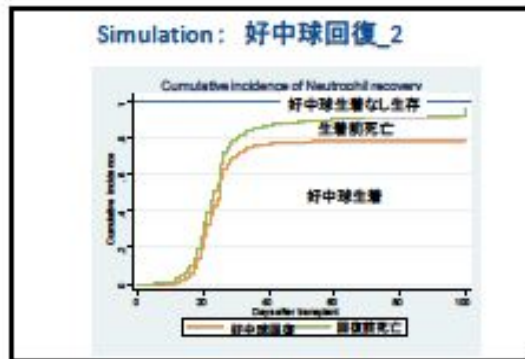
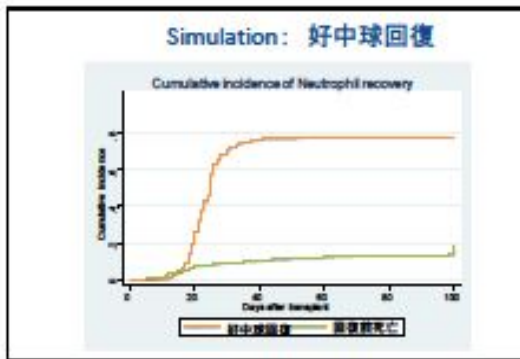
Klein et al. BMT 2001; 28: 909

Outcome	Event	Definition	Competing events	Analysis
Survival	Death	Death due to any cause	Relapse	All patients
Relapse-free survival	Relapse	Relapse due to any cause	Death	All patients
Relapse-free survival	Relapse	Relapse due to any cause	Death	All patients
Relapse-free survival	Relapse	Relapse due to any cause	Death	All patients
Relapse-free survival	Relapse	Relapse due to any cause	Death	All patients

Statistical Guidelines for EBMT
http://www.ebmt.org/registar/2014/2014EBMT-Peptide_StatisticalGuidelines_v201301.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？
- 対象が全移植症例の場合、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

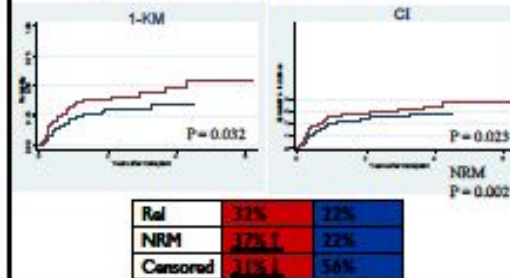
- Acute GVHDをアウトカムとした解析における対象
 - All patients
 - All engrafted patients
- Chronic GVHDをアウトカムとした解析における対象
 - Patients who survived 100 days or longer

Outcome	Event	Definition	Competing events	Analysis
Acute GVHD	Acute GVHD	Acute GVHD within 100 days	Death	All patients
Chronic GVHD	Chronic GVHD	Chronic GVHD after 100 days	Death	Patients who survived 100 days or longer

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
 - $Z = (p1 - p2) / \sqrt{V(p1) + V(p2)}$
 - P値は正規表を参照し、Z値から算出

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

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、と書か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。

```
/////****Cumulative incidence****/////
```

```
**user written command, stcompet を用います
```

```
**findit levels7
```

```
**st0059 をインストール
```

```
*****Non-relapse mortality*****
```

```
*解析用のイベント変数：event_relapse*
```

```
* 1, relapse, 2, death in remission, 3, censored
```

```
*解析用の生存時間：ci_rel_year*
```

```
*****Cumulative incidence*****
```

```
stset ci_rel_year, failure(event_relapse==2)
```

```
stcompet CI = ci Low = lo High = hi SE = se, compet1(1)
```

```
*最初の症例が寛解時死亡でなければ、CI=0 とする
```

```
replace CI = 0 if _n==1 & event_relapse!=2
```

```
*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
```

```
sort _t event_relapse
```

```
list event_relapse CI in 1/100
```

```
replace CI = . if event_relapse!=2
```

```
replace CI = CI[_n-1] if missing(CI)
```

```
**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。
```

```
**_N+1以上の数字を記載する必要があります。
```

```
count
```

```
set obs 5000
```

```
replace _t = 0 in 5000
```

```
replace CI = 0 in 5000
```

```
sort _t event_relapse
```

```
twoway line CI _t, connect(stairstep) lpattern(solid) lwidth(thick) lcolor(black) /*
```

```
*/ title("") ytitle(Cumulative incidence of NRM, size(5)) xtitle(Years after transplant, size(5)) /*
```

```
*/ scheme(s1color) ylabel(0(0.1)0.5, nogrid labs(4)) xlabel(0(2)10, labs(4))
```

```
translate @Graph CI_NRM.emf, trans(Graph2emf)
```

```
*graph save CI_NRM
```

```
*translate @Graph CI_NRM.tif, trans(Graph2tif)
```

```
log using Seminar2013_cmpr_nrm
set more off
list ci_rel_year event_relapse CI Low High SE if event_relapse==2
log close
translate Seminar2013_cmpr_nrm.smcl Seminar2013_cmpr_nrm.txt
```

**dataset は保存しない！！

```
/////****Cumulative incidence****/////
```

```
**user written command, stcompet を用います
```

```
**findit levels7
```

```
**st0059 をインストール
```

```
*****Non-relapse mortality*****
```

```
*解析用のイベント変数 : event_relapse*
```

```
* 1, relapse, 2, death in remission, 3, censored
```

```
*解析用の生存時間 : ci_rel_year*
```

```
*****Cumulative incidence*****
```

```
tab abo_majormis
```

```
stset ci_rel_year, failure(event_relapse==2)
```

```
stcompet CI = ci Low = lo High = hi SE = se, compet1(1) by(abo_majormis)
```

```
sort abo_majormis _t event_relapse
```

```
*各群の最初の症例が寛解時死亡でなければ、CI=0 とする
```

```
by abo_majormis: replace CI = 0 if _n==1 & event_relapse!=2
```

```
*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
```

```
replace CI = . if event_relapse!=2
```

```
by abo_majormis: replace CI = CI[_n-1] if missing(CI)
```

```
**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。
```

```
**_N+1以上の数字を記載する必要があります。
```

```
count
```

```
set obs 5000
```

```
replace _t = 0 in 5000
```

```
replace CI = 0 in 5000
```

```
replace abo_majormis = 0 in 5000
```

```
count
```

```
set obs 5001
```

```
replace _t = 0 in 5001
```

```
replace CI = 0 in 5001
```

```
replace abo_majormis = 1 in 5001
```

```

sort abo_majormis _t event_relapse
tway 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) /*
*/ title("") ytitle(Cumulative incidence of NRM, size(5)) xtitle(Years after transplant, size(5)) /*
*/ scheme(s1color) ylabel(0(0.1)0.5, nogrid labs(4)) xlabel(0(2)10, labs(4)) /*
*/ legend(ring(0) position(1) cols(1) region(lwidth(none)) order(1 "Major mismatch" 2 "Matched or minor
mismatch") size(5))
translate @Graph CI_NRM2.emf, trans(Graph2emf)

```

```

log using Seminar2013_cmpr_nrm2
set more off
list ci_rel_year event_relapse CI Low High SE if abo_majormis==0 & event_relapse==2
list ci_rel_year event_relapse CI Low High SE if abo_majormis==1 & event_relapse==2
log close
translate Seminar2013_cmpr_nrm2.smcl Seminar2013_cmpr_nrm2.txt

```

****dataset は保存しない！！**

///**群間比較**///

*1. KM 法での logrank 検定

*2. Gray's test (Stata では不可、R, EZR で可)

****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**

*3. Point estimation

*1. KM 法での logrank 検定

```
sts test abo_majormis
```

*3. Point estimation

*Z value を算出し、正規表から p value を確認

```
gen Z = (p1 - p2) / sqrt(se1*se1 + se2*se2)
```

```
////*****Competing risk regression model/Fine and Gray's model*****////
```

```
**default function/command since Stata 11
```

```
stset ci_rel_year, failure(event_relapse==2)  
stcrreg abo_majormis, compete(event_relapse==1)
```

```
**多変量解析における考え方はCox modelと同様
```

```
*****Multivariate analyses*****
```

```
////***補正変数作成***////
```

```
/*
```

- ・年齢 (0-15, 16-39, 40-)
- ・患者性別 (F/M)
- ・患者・donor, 性別一致度 (match, M to F, F to M)
- ・原疾患 (AML, ALL)
- ・移植時病期 (standard, advanced)
- ・Donor, 細胞種類 combination :
 - Rel-BM
 - Rel-PB
 - UR-BM
 - UR-CB
- ・移植前処置 (MAC / RIC)
- ・GVHD prophylaxis (CyA-based, Tac-based) */

```
*patient age
```

```
tab pt_age_group1, missing
```

```
label list pt_age_group1_label
```

```
*patient sex
```

```
tab pt_sex, missing
```

```
label list sex_label
```

```
*patient-donor sex mismatch
```

```
tab sex_mismatch2, missing
```

```
label list sex_mismatch2_label
```

```
*diagnosis
```

```
tab diagnosis2, missing
```

```
label list diagnosis2_label
```

```
*stage at transplant
```

```
tab stage1, missing
```

```
label list stage1_label
```

```
*donor, source combination
```

```
tab sct_type, missing
```

```
label list sct_type_label
```

```
*RIC/MAC
```

```
tab ric_mac, missing
```

```
*ric if 1
```

```
*GVHD prophylaxis
```

```
tab gvhd_pro2, missing
```

```
label list gvhd_pro2_label
```

```
///***Cox analyses の基本コマンド書式***///
```

```
*stcox var1 var2 var3
```

```
stset lyear, failure(event_os==1)
```

```
stcox abo_majormis
```

```
stcox abo_majormis stage1
```

```
*結果の見方の確認： HR, SE, z, P value, HR の 95%信頼区間の順
```

```
/*
```

```
///***ダミー変数***///
```

```
*ダミー変数 1
```

```
tab pt_age_group1, missing
```

```
stcox pt_age_group1
```

```
stcox i.pt_age_group1
```

```
*ダミー変数 2, missing values
```

```
tab sex_mismatch2, missing
```

```
stcox i.sex_mismatch2
```

```
*Number of obs 確認, complete dataset での解析となる。
```

```
stcox i.pt_age_group1
```

```
stcox i.pt_age_group1 i.sex_mismatch2
```

```
/*Missing values が有る場合の対応のうち以下の 2 を実施する。
```

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)

2. missing を一つの値として扱う

3. multiple imputation

```
*/
```

```
gen sex_mismatch2_dummy = sex_mismatch2
```

```
replace sex_mismatch2_dummy = 9 if sex_mismatch2==.
```

```
tab sex_mismatch2 sex_mismatch2_dummy
```

```
stcox i.sex_mismatch2_dummy
```

```
*Number of obs 確認
```

```
*その他の変数も missing values に関して dummy 変数化
```

```
foreach x of varlist stage1 ric_mac gvhd_pro2 {
```

```

gen `x'_dummy = `x'
replace `x'_dummy = 9 if `x'==.
}
*/

////**ステップワイズ法による変数の絞り込み**////
**手動で (complete dataset で) 行ってみる
stcox abo_majormis i.pt_age_group1 pt_sex i.sex_mismatch2 diagnosis2 stage1 i.sct_type ric_mac gvhd_pro2
*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

**コマンドを使う、まずは二値変数に限って
sw, pr(.05): stcox abo_majormis pt_sex diagnosis2 stage1 ric_mac gvhd_pro2
**dummy variable (factor variable)を含む場合
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

////**補正の方法**////
/*      変数をすべて用いるフルモデルで補正する。
: 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。*/
stcox abo_majormis i.pt_age_group1 pt_sex i.sex_mismatch2 diagnosis2 stage1 i.sct_type ric_mac gvhd_pro2

/*      選択した因子をモデルに加える。
-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、
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終モデルとする。
*/

*"lockterm1"で、最初の変数を強制的に常にモデルに入れる
*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
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

////**competing risk regression**////
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

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
藤田 淳也

前提

生存期間をあるイベントの有無で比較する場合



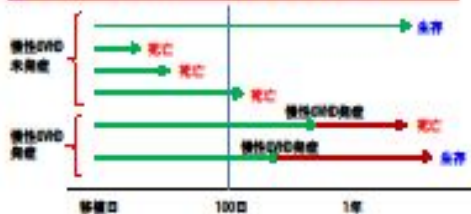
そのイベントの有無は生存期間の前に決定している必要がある。

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生した症例は、イベント非発症群となる。

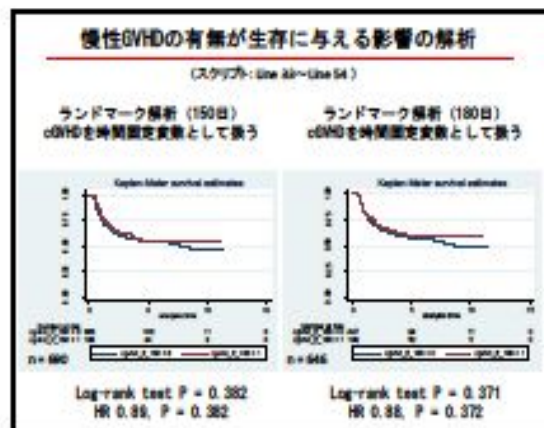
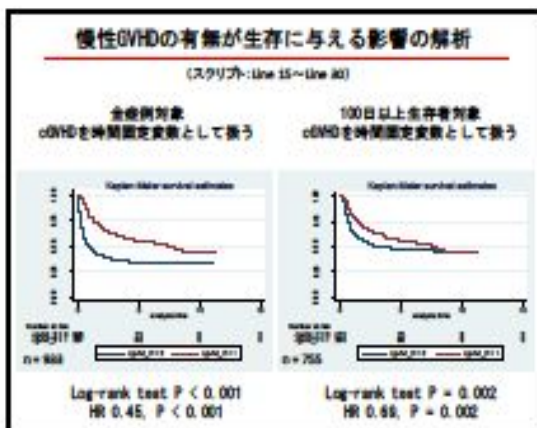
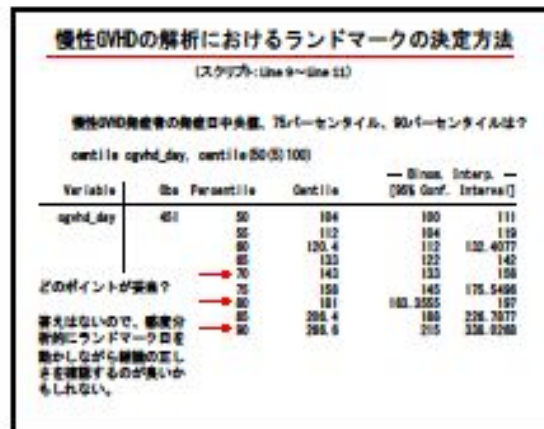
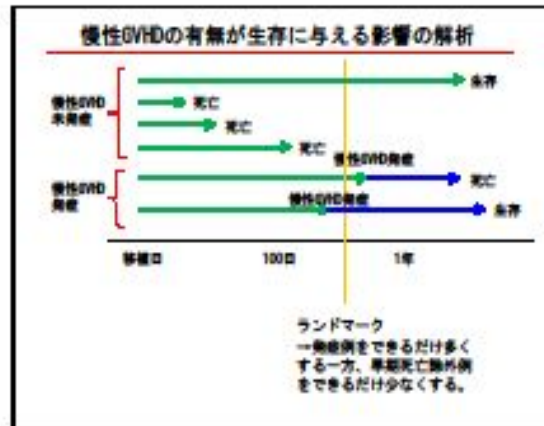
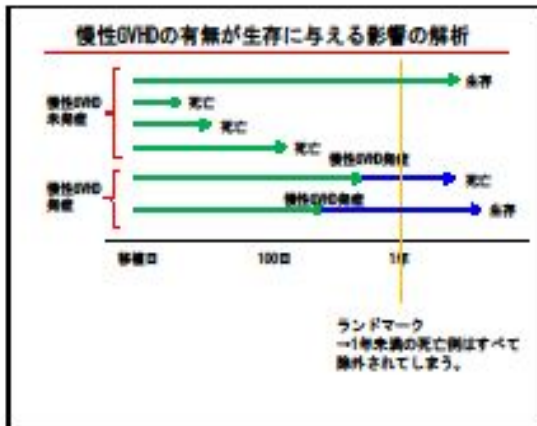


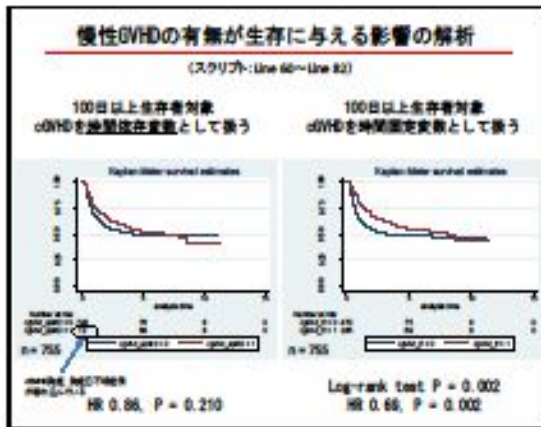
ランドマークまでの期間が短くなればなるほど、イベントの発症例が減少し、イベント発症群の生存率の推定が不安定となる。

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

(スクリプト: Line 85~Line 88)

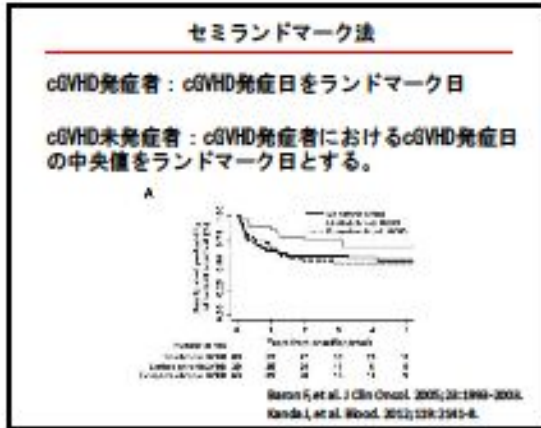
Cox解析
単変量解析
`stcox cgvhdsplit2 if lday>=100 & lday<.`

*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 cgvhdsplit2 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_30)
- #### 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 (02-4 vs. 00-1 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. 時間依存性共変量を用いる。

演習 (スクリプト StataSeminar2013_step04_agVHD24.R)
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_24 if lday=60 & lday<.
_____+-----
```

j	Exp. Belta	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
event_agvhd_24	1.00000	.000000	1.11	0.267	.870333 1.07960

```
_____+-----
stcox agvhd_24 pt_age pt_sex diagnosis stage3 if lday=60 & lday<.
_____+-----
```

j	Exp. Belta	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
event_agvhd_24	1.00000	.000000	0.41	0.681	.899408 1.09059
pt_age	1.01079	.000012	1.00	0.319	1.00980 1.01178
pt_sex	1.00000	.000000	1.00	0.319	.899408 1.09059
diagnosis	1.00000	.000000	0.70	0.484	.847322 1.17817
stage3	0.10200	.000010	10.49	0.000	0.091176 0.112824

時間依存性変数

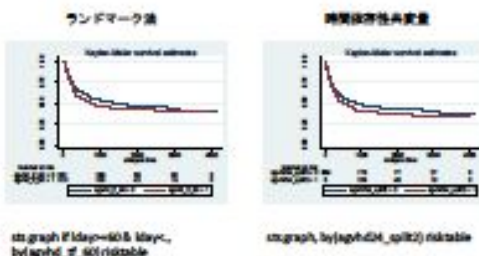
```
stcox agvhd24_spl02
_____+-----
```

j	Exp. Belta	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
event_agvhd24	1.00000	.000000	0.20	0.840	0.80000 1.19999

```
_____+-----
stcox agvhd24_spl02 pt_age pt_sex diagnosis stage3
_____+-----
```

j	Exp. Belta	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
event_agvhd24_spl02	1.00000	.000000	1.01	0.318	0.899408 1.10059
pt_age	1.01079	.000012	1.00	0.319	1.00980 1.01178
pt_sex	1.00000	.000000	1.00	0.319	.899408 1.09059
diagnosis	1.00000	.000000	0.70	0.484	.847322 1.17817
stage3	0.10200	.000010	10.49	0.000	0.091176 0.112824

図示 (KM curve)



GVHDの有無が生存に与える影響の解析

- 1) 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?

- 2) 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)
- 経過観察中でAという治療を受け、そのBの治療効果を判断する
- 移植・移植後という分類では、移植前に、診断時から移植できるまで長期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aGVHD発症に及ぼす影響
(Nekasone 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)

```
/////*****データ確認*****/////
```

```
tab event_cgvhd  
tab event_cgvhd, nolabel  
count if cgvhd_day==. & event_cgvhd==1
```

```
/////*****時間固定変数としての扱い、Landmark 解析*****/////
```

```
/*慢性 GVHD イベント、時間データの確認*/
```

```
sum cgvhd_day, detail  
centile cgvhd_day, centile(50(5)100)
```

```
/*時間固定変数としての扱い*/
```

```
*cGVHD なし、あり変数を作成する
```

```
gen cgvhd_tf = 1 if event_cgvhd==1  
replace cgvhd_tf = 0 if event_cgvhd>=2 & event_cgvhd<=4  
tab cgvhd_tf
```

```
*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
```

```
stset lyear, failure(event_os==1)  
sts graph, by(cgvhd_tf) risktable  
sts test cgvhd_tf  
stcox cgvhd_tf  
*100 日以上生存者に限る  
sts graph if lday>=100 & lday<., by(cgvhd_tf) risktable  
sts test cgvhd_tf if lday>=100 & lday<.  
stcox cgvhd_tf if lday>=100 & lday<.
```

```
*Landmark 解析
```

```
*Landmark 解析 day150
```

```
gen cgvhd_tf_150 = 1 if event_cgvhd==1 & cgvhd_day<=150  
replace cgvhd_tf_150 = 0 if event_cgvhd==1 & cgvhd_day>150  
replace cgvhd_tf_150 = 0 if event_cgvhd>=2 & event_cgvhd<=4  
tab cgvhd_tf_150 if lday>=150 & lday<.
```

```
stset lyear, failure(event_os==1)  
sts graph if lday>=150 & lday<., by(cgvhd_tf_150) risktable  
sts test cgvhd_tf_150 if lday>=150 & lday<.  
stcox cgvhd_tf_150 if lday>=150 & lday<.
```

```
*Landmark 解析 day180
```

```
gen cgvhd_tf_180 = 1 if event_cgvhd==1 & cgvhd_day<=180  
replace cgvhd_tf_180 = 0 if event_cgvhd==1 & cgvhd_day>180
```

```
replace cgvhdtf_180 = 0 if event_cgvhd>=2 & event_cgvhd<=4
tab cgvhdtf_180 if lday>=180 & lday<.
```

```
stset lyear, failure(event_os==1)
sts graph if lday>=180 & lday<., by(cgvhd_tf_180) risktable
sts test cgvhdtf_180 if lday>=180 & lday<.
stcox cgvhdtf_180 if lday>=180 & lday<.
```

```
/////*****時間依存性変数*****/////
```

```
*移植後 120 日で cGVHD を発症した場合
*固定時間変数
*cGVHD の値 : 1 観察期間 0 日から最終観察日まで
*時間依存性変数
*cGVHD の値 : 0 1 (120 日) 1 (最終観察日まで)
```

```
/*時間依存性変数としての扱い*/
```

```
*生存に対する慢性 GVHD の影響を見る場合
sort id
*id()で同一患者を示す
stset lyear, failure(event_os==1) id(id)
```

```
stsplit cgvhdsplit1 if event_cgvhd==1, at(0) after(time=ci_cgvhd_year)
gen cgvhdsplit2 = 0 if event_cgvhd>=2 & event_cgvhd<=4
replace cgvhdsplit2 = 0 if cgvhdsplit1==-1
replace cgvhdsplit2 = 1 if cgvhdsplit1==0
*(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
sort id
list id event_cgvhd cgvhdsplit2 _t0 _t in 1/20
```

```
*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
```

```
sts graph if lday>=100 & lday<., by(cgvhd_split2) risktable
stcox cgvhdsplit2 if lday>=100 & lday<.
```

```
*Cox 解析
```

```
stcox cgvhdsplit2 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)
stcox cgvhdsplit2 pt_age pt_sex diagnosis stage3 if lday>=100 & lday<.
```

```
/////*****データ確認*****/////
```

```
tab event_agvhd24
tab event_agvhd24, nolabel
count if agvhd_day==. & event_agvhd24==1
```

```
/////*****時間固定変数としての扱い、Landmark 解析*****/////
```

```
/*急性 GVHD ( grade 2-4 ) イベント、時間データの確認*/
sum agvhd_day, detail
centile agvhd_day, centile(50(5)100)
```

```
/////*****Landmark 解析*****/////
```

```
/*Landmark 解析*/
/*Landmark 解析 day60*/
gen agvhd_tf_60 = 1 if event_agvhd24==1 & agvhd_day<=60
replace agvhd_tf_60 = 0 if event_agvhd24==1 & agvhd_day>60
replace agvhd_tf_60 = 0 if event_agvhd24>=2 & event_agvhd24<=4
tab agvhd_tf_60 if lday>=60 & lday<.
```

```
stset lday, failure(event_os==1)
sts graph if lday>=60 & lday<., by(agvhd_tf_60) risktable
sts test agvhd_tf_60 if lday>=60 & lday<.
```

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

```
/////*****時間依存性変数*****/////
```

```
*移植後 60 日で aGVHD を発症した場合
*固定時間変数
*aGVHD の値 : 1 観察期間 0 日から最終観察日まで
*時間依存性変数
*aGVHD の値 : 0 1 ( 60 日 ) 1 ( 最終観察日まで )
```

```
/*時間依存性変数としての扱い*/
```

```
*生存に対する急性 GVHD の影響を見る場合
sort id
stset lday, failure(event_os==1) id(id)
```

```
stsplit agvhd24_split1 if event_agvhd24==1, at(0) after(time=ci_agvhd24)
gen agvhd24_split2 = 0 if event_agvhd24>=2 & event_agvhd24<=4
replace agvhd24_split2 = 0 if agvhd24_split1==-1
replace agvhd24_split2 = 1 if agvhd24_split1==0
```

```
sort id
list id event_agvhd24 agvhd24_split2 _t0 _t in 1/20
```



```
sts graph, by(agvhd24_split2) risktable  
sts graph, by(agvhd24_split2) risktable xla(0 (10) 100) tmax(100)
```

```
stcox agvhd24_split2  
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	札幌北榆病院
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附属病院
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	京都大学大学院研究科
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

【解析相談リスト】

氏名	所属	日程	研究課題
加藤剛二	名古屋第一赤十字病院	平成 25 年 4 月 19 日	小児急性リンパ性白血病に対する骨髄破壊的移植と骨髄非破壊的移植の比較検討
加藤剛二	名古屋第一赤十字病院	平成 25 年 5 月 17 日	小児急性リンパ性白血病に対する骨髄破壊的移植と骨髄非破壊的移植の比較検討
長谷川雄一	筑波大学	平成 25 年 6 月 20 , 21 日	同種造血細胞幹移植を受けた者の生着不全に関する研究
薬師神公和	神戸大学	平成 25 年 7 月 29 日	同種造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群の発症割合、リスク因子ならびに治療法に関する研究
飯田美奈子	愛知医科大学	平成 25 年 8 月 29 日	自家造血幹細胞移植における晩期死亡と死因の解析
飯田美奈子	愛知医科大学	平成 25 年 9 月 12 日	自家造血幹細胞移植における晩期死亡と死因の解析
寺倉精太郎	名古屋大学	平成 26 年 2 月 10 日	非血縁骨髄移植と非血縁臍帯血移植の比較研究(若年成人)
西田徹也	名古屋大学	平成 26 年 2 月 20 日	造血幹細胞移植後サイトメガロウイルス感染症の発症頻度、危険因子、予防法に関する研究
寺倉精太郎	名古屋大学	平成 26 年 3 月 17 日	非血縁骨髄移植と非血縁臍帯血移植の比較研究(若年成人)

【Stata 使用者リスト】

1	宮村能子	大阪大学医学部附属病院	小児科
2	吉原宏樹	聖路加国際病院	小児科
3	高見 昭良	金沢大学附属病院	血液内科
4	大中貴史	小倉記念病院	血液内科
5	後藤守孝	東京医科大学病院	血液内科
6	藤澤 信	公立大学法人横浜市立大学附属市民 総合医療センター	血液内科
7	三橋健次郎	東京女子医科大学病院	血液内科
8	安井昌博	大阪府立母子保健総合医療センター	血液・腫瘍科
9	近藤 健	北海道大学病院	血液内科
10	青木一成	京都大学大学院医学研究科	血液・腫瘍内科学
11	宮尾康太郎	安城更生病院	血液・腫瘍内科
12	深野玲司	国立病院機構 九州がんセンター	小児科
13	千原 大	愛知県がんセンター研究所	疫学予防部
14	藤原 弘	愛媛大学医学部附属病院	第一内科
15	澤山 靖	長崎大学病院	血液内科
16	吉満 誠	鹿児島大学病院	血液・膠原病内科
17	角南 一貴	独立行政法人国立病院機構 岡山医 療センター	血液内科
18	三田村 真	特定非営利活動法人 全国骨髄バンク 推進連絡協議会	
19	森下喬允	名古屋大学大学院医学系研究科	血液腫瘍内科
20	緒方正男	大分大学医学部附属病院	血液内科
21	高野久仁子	大分大学医学部附属病院	血液内科
22	冲中敬二	国立がん研究センター中央病院	総合内科
23	栗田尚樹	筑波大学附属病院	血液内科