

—基礎科学から医学・医療を見る—

## 生存時間データ解析と比例ハザードモデル

中澤 秀夫

日本医科大学基礎科学数学

Survival Time Data Analysis and Proportional Hazard Model

Hideo Nakazawa

Department of Mathematics, Nippon Medical School

## Abstract

Survival time data analysis and the proportional hazard model are explained. In particular, through concrete examples that appear in medicine, hypothesis testing and interval estimation with the software package SPSS are described.

(日本医科大学医学会雑誌 2015; 11: 29–36)

**Key words:** survival time data analysis, Kaplan-Meier method, Mantel-Cox method, log-rank test, proportional hazard model, interval estimation, hypothesis testing

## 1. 生存時間データ解析

これは、独立で同一の生存時間分布に従うセンサー標本（打ち切り例を含む標本）から生存率曲線を求める方法である。

## 1.1 例題と Kaplan-Meier 法

右表は、2001年1月1日から24カ月の間に抗癌剤Aを投与した肺癌患者10人と、抗癌剤Bを投与した肺癌患者9人について、投与開始から死亡に至るまでの月数を調べた（仮想的）データである。ただしデータには、次のような患者例が含まれている：

肺癌以外の原因で死亡した例、

観察最終日（2001年12月31日）に生存していた例、何らかの事情で途中で観察を打ち切った例（センサーデータ）。

以上において、

追跡期間：投与初日から死亡または観察打ち切りま

での日数、

生存：観察最終日に生存していた、

死亡：観察最終日以前に肺癌で死亡、

不明：観察最終日以前に治療を打ち切ったため生存状況不明、

を表す。A、B両群間で生存率に違いはあるか？

A群

患者	追跡期間	最終状況
1	2	生存
2	4	死亡
3	5	不明
4	7	死亡
5	10	死亡
6	10	生存
7	12	死亡
8	12	死亡
9	14	生存
10	15	死亡（別原因）

Correspondence to Hideo Nakazawa, Department of Mathematics, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

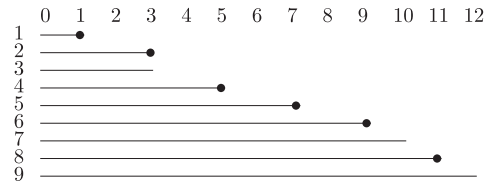
E-mail: nakazawa-hideo@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

B 群

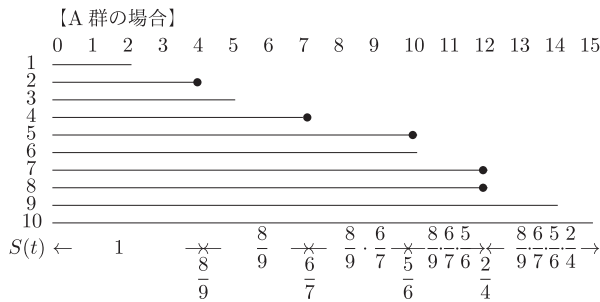
患者	追跡期間	最終状況
1	1	死亡
2	3	死亡
3	3	不明
4	5	死亡
5	7	死亡
6	9	死亡
7	10	不明
8	11	死亡
9	12	生存

【B 群の場合】

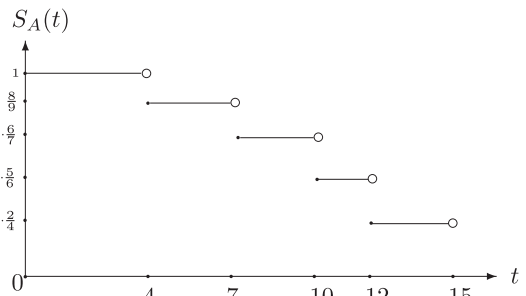


という図が描ける. これより A 群と同様の計算を実行することにより  $S_B(t)$  に関する次の結果を得る:

$$S_B(t) = \begin{cases} 1 & (0 \leq t < 1), \\ \frac{8}{9} & (1 \leq t < 3), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{7}{8} & (3 \leq t < 5), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{7}{8} \cdot \frac{5}{6} & (5 \leq t < 7), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{7}{8} \cdot \frac{5}{6} \cdot \frac{4}{5} & (7 \leq t \leq 9), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{7}{8} \cdot \frac{5}{6} \cdot \frac{4}{5} \cdot \frac{3}{4} & (9 \leq t \leq 11), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{7}{8} \cdot \frac{5}{6} \cdot \frac{4}{5} \cdot \frac{3}{4} \cdot \frac{1}{2} & (11 \leq t \leq 12) \end{cases}$$



これら  $S_A(t)$ ,  $S_B(t)$  のグラフは, 以下のような単調減少なグラフになる (これらは生存率曲線と呼ばれる):



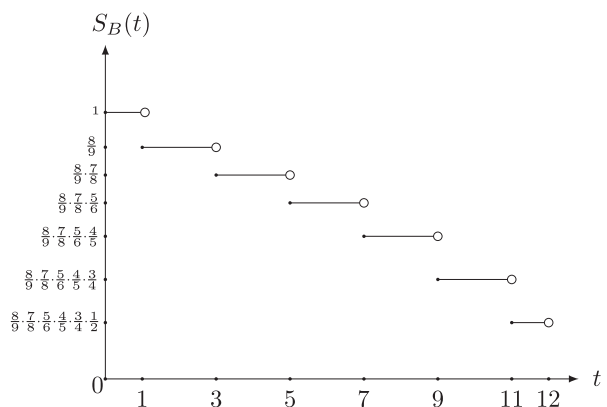
以下では  $S_A(t)$ ,  $S_B(t)$  で, 時刻  $t$  における A, B 群それぞれに対する生存時間関数を表すものとする (これについては, 後述の 2.1 節冒頭の説明を参照のこと).

まず, 与えられたセンサー標本から上のような図を A 群に対して描く. 図中の数値の意味は次の通り:

$t=4$  で死亡者が一人発生するが, この時点で対象者人数 (上図の線の本数) = 9. 黒丸は死亡を表す. したがって生存割合は  $1 - \frac{1}{9} = \frac{8}{9}$ . 同様にして  $t=7$  では  $\frac{6}{7}$ ,  $t=10$  では  $\frac{5}{6}$ ,  $t=12$  では  $\frac{4}{5}$  となる. よって,  $S_A(t)$  は  $0 \leq t < 4$  では  $S_A(t) = 1$ , 同様に,  $4 \leq t < 7$  では  $S_A(t) = 1 \times \frac{8}{9}$ ,  $7 \leq t < 10$  では  $S_A(t) = 1 \times \frac{8}{9} \times \frac{6}{7}$ ,  $10 \leq t < 12$  では  $S_A(t) = 1 \times \frac{8}{9} \times \frac{6}{7} \times \frac{5}{6}$ ,  $12 \leq t < 15$  では  $S_A(t) = 1 \times \frac{8}{9} \times \frac{6}{7} \times \frac{5}{6} \times \frac{4}{5}$  となる. 以上をまとめると

$$S_A(t) = \begin{cases} 1 & (0 \leq t < 4), \\ \frac{8}{9} & (4 \leq t < 7), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{6}{7} & (7 \leq t < 10), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{6}{7} \cdot \frac{5}{6} & (10 \leq t < 12), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{6}{7} \cdot \frac{5}{6} \cdot \frac{4}{5} & (12 \leq t \leq 15) \end{cases}$$

となる. 同様にして B 群の場合も考えると,



**SPSS で生存率曲線を描く手順**

例題に対して A 群の生存率曲線を描く方法を説明する:

[1] A 群のデータを入力する

(最上段の「追跡期間, 「最終状況」は入力不要):

追跡期間	最終状況
2	0
4	1
5	0
7	1
10	1
10	0
12	1
12	1
14	0
15	0

[2] 分析→生存推定値→Kaplan-Meier と進み、生存変数に第1列を、状態変数に第2列をそれぞれ指定する。

[3] オプションに行って、作図の生存推定値にチェックを入れ、続行を押す。

[4] 事象の定義に行って、単一値が選ばれていることを確認し、その右の空欄に「1」と書き、続行を押す、最後に OK を押す。

### 1.2 2群の生存時間の差の検定—Mantel-Cox 法

Mantel-Cox 法は死亡イベントが起こったすべての時点で、A、B 各群と生存者数・死亡者数を記した 2×2 分割表を作り、ある規則に従って統計量を計算することで 2 群の生存率の違いを検定する方法である。

#### Mantel-Cox 法による仮説検定

死亡イベントが起こった時刻列を  $t_1, t_2, \dots, t_n$  とし、その際のクロス表が以下ようになったとする：

$t_1$	死亡	生存	合計
A 群	$a_1$	$b_1$	$M_{11}$
B 群	$c_1$	$d_1$	$M_{01}$
合計	$N_{11}$	$N_{01}$	$N_1$

$t_2$	死亡	生存	合計
A 群	$a_2$	$b_2$	$M_{12}$
B 群	$c_2$	$d_2$	$M_{02}$
合計	$N_{12}$	$N_{02}$	$N_2$

$t_n$	死亡	生存	合計
A 群	$a_n$	$b_n$	$M_{1n}$
B 群	$c_n$	$d_n$	$M_{0n}$
合計	$N_{1n}$	$N_{0n}$	$N_n$

これらに対して Mantel-Cox 検定量  $x^2_{MC}$  は次で定義される：

$$x^2_{MC} := \frac{\left( \sum_{k=1}^n a_k - \sum_{k=1}^n \frac{N_{1k} M_{1k}}{N_k} \right)^2}{\sum_{k=1}^n \frac{M_{1k} M_{0k} N_{1k} N_{0k}}{N_k^2 (N_k - 1)}}$$

検定統計量  $x^2_{MC}$  は自由度 1 の  $x^2$  分布に従うことが知られているので、危険率  $\alpha$  で A、B 両群に差があるかないかを検定する場合には、帰無仮説「両群の生存率には差はない」のもとで、次の不等式のどちらが成り立つかを調べればよい：

もしも  $x^2_{MC} > x^2_1(\alpha) \Rightarrow$  仮説は棄却される

もしも  $x^2_{MC} \leq x^2_1(\alpha) \Rightarrow$  仮説は棄却されない

この方法による検定は手計算では非常に面倒なので通常は SPSS などの統計ソフトにより計算を実行して結論を得るのが普通である。

#### §1.1 の例題に対する計算結果

ここでは内容の理解のために手計算による計算結果を以下に記す。

p.29~30 の A、B 両群に対する表をもとに 2×2 分割表を作ると以下ようになる：

$t = 1$	死亡	生存	合計
A 群	0	10	10
B 群	1	8	9
合計	1	18	19

$t = 3$	死亡	生存	合計
A 群	0	9	9
B 群	1	7	8
合計	1	16	17

$t = 4$	死亡	生存	合計
A 群	1	8	9
B 群	0	6	6
合計	1	14	15

$t = 5$	死亡	生存	合計
A 群	0	8	8
B 群	1	5	6
合計	1	13	14

$t = 7$	死亡	生存	合計
A 群	1	6	7
B 群	1	4	5
合計	2	10	12

$t = 9$	死亡	生存	合計
A 群	0	6	6
B 群	1	3	4
合計	1	9	10

$t = 10$	死亡	生存	合計
A 群	1	5	6
B 群	0	3	3
合計	1	8	9

$t=11$	死亡	生存	合計
A 群	0	4	4
B 群	1	1	2
合計	1	5	6

$t=12$	死亡	生存	合計
A 群	2	2	4
B 群	0	1	1
合計	2	3	5

この表に基づいて、検定統計量を計算する。まず分子の括弧内第1項の  $\sum_{k=1}^n a_k$  の計算をする。これは各表の左上の数値の和であるから5となる。同様に、分子括弧内第2項の  $\sum_{k=1}^n \frac{N_{1k}M_{1k}}{N_k}$  は各表の(左下) × (右上) ÷ (右下)の数値の合計であるから、

$$\begin{aligned} & \sum_{k=1}^n \frac{N_{1k}M_{1k}}{N_k} \\ &= \frac{10}{19} + \frac{9}{17} + \frac{9}{15} + \frac{8}{14} + \frac{14}{12} + \frac{6}{10} + \frac{6}{9} + \frac{4}{6} + \frac{8}{5} \\ &= \frac{156623}{22610} = \frac{156623}{2 \cdot 5 \cdot 7 \cdot 17 \cdot 19} (\approx 6.927156122 \dots) \end{aligned}$$

である。以上によって検定統計量の分子の値は

$$\begin{aligned} & \left(5 - \frac{156623}{22610}\right)^2 = \frac{1898606329}{22610^2} \\ &= \frac{43573^2}{2^2 \cdot 5^2 \cdot 7^2 \cdot 17^2 \cdot 19^2} (= 3.713930719 \dots) \end{aligned}$$

となる。次に分母の値であるがこれは、各表の(右上) × (右真中) × (左下) × (真ん中下) ÷ (右下) ÷ (右下) ÷ (右下 - 1) の合計で、

$$\begin{aligned} & \frac{10 \cdot 9}{19^2} + \frac{9 \cdot 8}{17^2} + \frac{9 \cdot 6}{15^2} + \frac{8 \cdot 6}{14^2} + \frac{7 \cdot 5 \cdot 2 \cdot 10}{12^2 \cdot 11} \\ &+ \frac{6 \cdot 4}{10^2} + \frac{6 \cdot 3}{9^2} + \frac{4 \cdot 2}{6^2} + \frac{2 \cdot 3}{5^2} = \frac{13213268407}{5623333100} \\ &= \frac{3^2 \cdot 97 \cdot 15135359}{2^2 \cdot 5^2 \cdot 7^2 \cdot 11 \cdot 17^2 \cdot 19^2} (= 2.349704021 \dots). \end{aligned}$$

以上より、求める検定統計量の値は

$$\begin{aligned} x_{MC}^2 &= \frac{1898606329 \times 11}{13213268407} = \frac{20884669619}{13213268407} \\ &\approx 1.580595 \dots \approx 1.581 \end{aligned}$$

となる。これは  $x_1^2(0.05) = 3.84$  よりも小さいので帰無仮説は棄却されず、A, B 両群間での有意な違いはない。

【注意】 この計算において、素因数分解サイト

<http://keisan.casio.jp/exec/system/1161228771>

や分数電卓サイト

<http://ja.numberempire.com/fractionscalculator.php>

を利用した。

### 1.3 SPSS によるログランクテスト

SPSS を用いて例題に対する仮説検定をする方法を説明する。すなわち、A 群の母集団生存率を  $S_A(t)$ 、B 群の母集団生存率を  $S_B(t)$  とし、A, B 両群の母集団生存率の違いを調べるために、帰無仮説

$$[S_A(t) = S_B(t) \text{ for any } t \geq 0]$$

の真偽を調べる。そのための方法のひとつが前節で紹介した Mantel-Cox 法であるが、ほかにも Peto-Peto の方法\*や、一般化 Wilcoxon 検定 (generalized Wilcoxon test) など、様々な方法が知られている。これらをまとめてログランク検定 (log rank test) と呼ぶ。以下では Mantel-Cox 法によるログランクテストを SPSS を用いて行う。

#### 1.4 1.1 の例題に対する SPSS によるログランクテスト (Mantel-Cox 法) の数値結果と仮説検定

SPSS を用いると次のような数値結果を得る：

$x^2$	自由度	$p$ 値
1.581	1	0.209

この意味は、「Mantel-Cox 検定量  $x^2$  は自由度 1 の  $x^2$  分布に従い、 $p$  値 =  $P(x^2 > 1.581) = 0.209$ 」である。したがって、有意水準 (危険率) を 5% ( $\alpha = 0.05$ ) として「 $\alpha = 0.05 > 0.209 = p$  値」が成り立たないので帰無仮説は棄却されず、2 群の生存率には有意な違いがあるとは言えない。

なお、一般的には次のようにする：

[1] SPSS の数値結果が以下ようになったとする：

$x^2$	自由度	$p$ 値
$x_{MC}^2$	1	$p$

[2] 危険率  $\alpha$  での仮説検定を行う。帰無仮説「差はない」を置く。次の処方により判定する：

$$\alpha > p \Rightarrow \text{仮説は棄却される}$$

$$\alpha \leq p \Rightarrow \text{仮説は棄却されない}$$

#### SPSS による操作手順

SPSS を用いてログランクテストを実行する場合には、以下の手順に従えばよい (例題を例にとって説明する)：

[1] A, B 両群のデータを合わせて入力する：

ここに、A 群は 3 列目を「1」、B 群は 3 列目を「2」とした。なお最上段の「追跡期間」「最終状況」「群」は入力不要。

\*R. Peto, et al, Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I, II. British J. Cancer, 34, 584-612 (1976) ; 25, 1-29 (1977).

追跡期間	最終状況	群	追跡期間	最終状況	群
2	0	1	1	1	2
4	1	1	3	1	2
5	0	1	3	0	2
7	1	1	5	1	2
10	1	1	7	1	2
10	0	1	9	1	2
12	1	1	10	0	2
12	1	1	11	1	2
14	0	1	12	0	2
15	0	1			

[2] 分析→生存推定値→Kaplan-Meierと進み、生存変数に第1列を、状態変数に第2列を、因子に第3列をそれぞれ指定する。

[3] 因子の比較の欄で、ログランクにチェックを入れ、続行を押す。

[4] オプションの欄で、作図の生存推定値にチェックを入れ、続行を押す。

[5] 事象の定義の欄で、単一値が選ばれていることを確認し、その右の欄に「1」と書き、続行を押し、OKを押す。

## 2. 比例ハザードモデル

### 2.1 ハザードとは何か

ハザード(hazard)とは大雑把には「瞬間死亡率」に相当する。生存時間(死亡あるいは故障までの時間、生存した時間)を確率変数と見なし、これを  $T$  で表す。 $T$  は「生存時間確率変数」(survival time random variable)と呼ばれる。 $T \geq 0$  である。任意の非負の実数  $t \geq 0$  を一つ固定するとき、 $T$  が  $t$  以上となる確率を  $P(T \geq t)$  で表す。これを  $S(t) = P(T \geq t)$  と表し、「生存率関数」あるいは「生存時間関数」(survival function)と呼ぶ。これは時刻  $t$  の直前まで生存する確率、あるいは、時刻  $t$  以後に死亡する確率を表す。数学的議論により、次の結果を得る：

#### 定理1 (ハザードによる生存時間関数の表示)

(1) 連続時刻の場合：

連続的生存時間確率変数  $T (\geq 0)$  に対し、生存時間関数  $S(t)$  は、任意の非負の時刻  $t$  におけるハザード(連続ハザード)  $\lambda(t)$  を用いて

$$S(t) = e^{-\Lambda(t)}$$

と表される。ただし

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(\tau) d\tau$$

は累積ハザードを表す。

(2) 離散時刻の場合：

離散的生存時間確率変数  $T (\geq 0)$  に対し、生存時間関数  $S(t_n)$  は、任意の非負の離散時刻列  $t_1, t_2, \dots$  におけるハザード(離散ハザード)  $\lambda(t_n)$  を用いて

$$S(t_n) = \prod_{k=1}^n \{1 - \lambda(t_k)\}$$

と表される。特に各  $\lambda(t_k)$  が微小ならば

$$S(t_n) \simeq e^{-\Lambda(t_n)}$$

が成り立つ。ただし

$$\Lambda(t_n) = \sum_{k=1}^n \lambda(t_k)$$

は離散累積ハザードを表す。

証明は省略するが、確率密度関数の定義、分布関数の定義、条件付き確率、微分の定義、変数分離型常微分方程式の解法などの道具が必要となる。詳しくは、中村<sup>7</sup>を参照のこと。

### 2.2 比例ハザードモデル

Coxによる比例ハザードモデル(proportional hazards model)の対象は、独立ではあるが同一ではない分布に従う症例、つまり、症例ごとに生存時間関数が異なる標本である。解析には、比例ハザード性(proportional hazards)の仮定のもとに、部分尤度(partial likelihood)が用いられる。

個体の生存時間に影響を与える可能性のある因子を予後因子(prognostic factor)と呼ぶ。様々な予後因子  $\vec{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$  (これを共変量などとも呼ぶ)から、生存か死亡かを表す1つのアウトカムの2分変数の値  $\{0, 1\}$  への関数に対する重回帰分析の一種と見なせるが、ロジスティック回帰と異なる点は、データに打ち切り例(センサーデータ(censored date))を含むことである(このことに関しては後述の3節を参照のこと)。

2つのハザード関数  $\lambda_1(t), \lambda_2(t)$  に対して  $t$  に無関係な定数  $c$  が存在して

$$\lambda_1(t) = c\lambda_2(t)$$

が任意の  $t \geq 0$  に対して成り立つとき、2つのハザード関数は比例するという。

以下では共変量  $\vec{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$  は時刻  $t$  には依存しないとして共変量を持つハザード  $\lambda(t, \vec{x})$  を考える。数学的議論によって次が成り立つことが証明される(中村<sup>7</sup>参照)：

**定理2** 比例ハザードモデル

$$\lambda(t, \vec{x}) = \lambda_0(t) r(\vec{x})$$

において、 $r(\vec{x})$  が対数線形性

$$\log r(\vec{x}) = \sum_{k=1}^n b_k x_k$$

を満たすとき、次が成り立つ：

$$\lambda(t, \vec{x}) = \lambda_0(t) \exp\left(\sum_{k=1}^n b_k x_k\right).$$

ただし、 $\lambda_0(t)$  はベースラインハザード (baseline hazard),  $r(\vec{x})$  は相対危険度 (relative risk) 関数である。

さらに、ハザード関数  $\lambda(t, \vec{x})$ ,  $\lambda(t)$  の累積ハザード関数とは各々

$$\Lambda(t, \vec{x}) = \int_0^t \lambda(\tau, \vec{x}) d\tau,$$

$$\Lambda_0(t) = \int_0^t \lambda_0(\tau) d\tau$$

で定義され、生存時間関数  $S(t, \vec{x}), S_0(t)$  :

$$S(t, \vec{x}) = \exp\{-\Lambda(t, \vec{x})\}, S_0(t) = \exp\{-\Lambda_0(t)\}$$

の間には次の関係がある：

$$S(t, \vec{x}) = S_0(t)^{r(\vec{x})}.$$

この両辺で自然対数をとり、**定理2**を用いることによって、次の定理が成り立つことが分かる：

**定理3** 比例ハザードモデル

$$\lambda(t, \vec{x}) = \lambda_0(t) r(\vec{x})$$

において、相対危険度関数  $r(\vec{x})$  が対数線形性

$$\log r(\vec{x}) = \sum_{k=1}^n b_k x_k$$

を満たすとき、次が成り立つ：

$$\begin{aligned} & \log(-\log S(t, \vec{x})) \\ &= \log(-\log S_0(t)) + \sum_{k=1}^n b_k x_k. \end{aligned}$$

**2.3 SPSS による比例ハザードモデルの信頼区間と仮説検定**

SPSS による数値結果が次の表のようになったとする：

	B	S.E.	Wald	自由度	p value
$b_1$	$\beta_1$	$e_1$	$\gamma_1$	1	$p_1$
$b_2$	$\beta_2$	$e_2$	$\gamma_2$	1	$p_2$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$b_k$	$\beta_k$	$e_k$	$\gamma_k$	1	$p_k$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$b_n$	$\beta_n$	$e_n$	$\gamma_n$	1	$p_n$

[1]  $b_k$  の  $100(1-\alpha)\%$  信頼区間は

$$\beta_k - z(\alpha) \times e_k \leq b_k \leq \beta_k + z(\alpha) \times e_k,$$

ただし、 $z(\alpha)$  は標準正規分布表における両側確率  $100\alpha\%$  点を表し、代表的な値は次の通り：

$\alpha$	0.01	0.05	0.1
$z(\alpha)$	2.576	1.960	1.645

[2] 危険率  $100\alpha\%$  で帰無仮説  $b_{k^*} = 0$  の仮説検定を行う場合、 $p$  値  $p_k$  に対して次が成り立つ：

- (i)  $\alpha > p_k \Rightarrow$  仮説は棄却される,
- (ii)  $\alpha \leq p_k \Rightarrow$  仮説は棄却されない.

**2.4 例題**

次の表は、特定の手術を受けた患者 26 人に対し、手術直後に実施したある検査の数値、性別、最終状況 (合併症の有無)、追跡期間 (日) を調べたものである。検査数値と性別は、それぞれ合併症の危険因子であると言えるか？

番号 $i$	検査数値 $x_i$	性別 $y_i$	最終状況 $z_i$	追跡期間 $w_i$
1	32.0	0	0	30
2	29.0	0	0	25
3	27.5	1	0	24
4	28.0	0	0	19
5	25.0	1	0	20
6	33.0	0	0	15
7	21.0	0	0	16
8	32.0	1	0	24
9	29.0	0	0	29
10	31.0	0	0	13
11	21.5	0	0	12
12	23.0	0	1	12
13	27.5	1	1	15
14	26.0	1	1	16
15	23.0	0	1	10
16	23.0	1	1	11
17	26.0	0	1	14
18	26.0	1	1	13
19	29.0	0	1	16
20	21.5	0	1	10
21	24.0	0	1	9
22	24.5	1	1	10
23	26.0	1	1	15
24	23.0	1	1	8
25	24.0	1	1	10
26	26.0	0	1	13

この問題を、次の [1], [2] を考察することにより判定せよ。

[1] 信頼度 95% の信頼区間, [2] 危険率 5% の仮説検定. ただし, 表中の記号はそれぞれ次を表すものとする:

$i$  = 患者の番号,  $x_i$  = 検査数値,  
 $y_i$  = 性別 (0: 男, 1: 女),  $z_i$  = 最終状況  
 (0: censored (観察打ち切り), 1: endpoint (合併症発症)),  $w_i$  = 追跡期間 ( $w_i = 0$  なら術後観察打ち切りまでの日数,  $w_i = 1$  なら術後発症までの日数).

**解** 一般の生存率  $S(t, x, y)$  と、基準となる生存率  $S_0(t)$  との間には

$$S(t, x, y) = S_0(t)^{r(x, y)}$$

の関係があると仮定する. さらにハザード比  $r(x, y)$  は対数線形性

$$\log r(x, y) = b_0 + b_1x + b_2y \Leftrightarrow r(x, y) = e^{b_0 + b_1x + b_2y}$$

を満たすと仮定する (比例ハザードモデル). 合併症のハザードが、検査数値と性別に依存していると言えるか否かを考察する. SPSS によれば次の数値結果が得られる:

	B	S.E.	Wald	自由度	p 値
$b_1$	-0.267	0.099	7.302	1	0.007
$b_2$	0.633	0.554	1.305	1	0.253

(なお検査数値 ( $x$ ), 性別 ( $y$ ) が危険因子であるか否かを判断する際には  $b_0$  は重要ではないので出力されない)

[1]  $b_1$  の信頼度 95% 信頼区間は ( $\alpha = 0.05$  なので)

$$\begin{aligned} -0.267 - 1.96 \times 0.099 &\leq b_{1*} \\ &\leq -0.267 + 1.96 \times 0.099 \\ \Leftrightarrow -0.461 &\leq b_{1*} \leq -0.073 \end{aligned}$$

となる. この信頼区間には  $b_{1*} = 0$  は含まれないので  $b_{1*} \neq 0$  と推定され, したがって合併症の発生確率は数値検査に影響を与えると言える.

同様に,  $b_2$  の 95% 信頼区間は

$$\begin{aligned} 0.633 - 1.96 \times 0.554 &\leq b_{2*} \\ &\leq 0.633 + 1.96 \times 0.554 \\ \Leftrightarrow -0.453 &\leq b_{2*} \leq 1.719 \end{aligned}$$

となる. この信頼区間には  $b_{2*} = 0$  を含むので,  $b_{2*} \neq 0$  とは推定できず, したがって合併症の発生確率は性別に依存するとは言えないことが分かる.

[2] 危険率 5% の仮説検定をする ( $\alpha = 0.05$ ). まず検査数値が合併症の発症に影響しているか否かを考

えるために, 帰無仮説「 $b_{1*} = 0$  (すなわち, 合併症のハザードは検査数値とは無関係である)」と仮定する. SPSS の数値結果から  $\alpha = 0.05 > 0.007 = p_1$  が成り立っているため, 仮説は棄却され, 検査数値は合併症発症に影響を与えると言える.

一方, 性別が合併症発症に影響を与えるか否かを考えるために, 帰無仮説「 $b_{2*} = 0$  (すなわち, 合併症のハザードは性別とは無関係である)」と仮定する. SPSS の数値結果から  $\alpha = 0.05 > 0.531 = p_2$  が成り立たないので, 仮説は棄却されず, 性別は合併症の発症の危険因子とは言えない.

**【注意】** ハザード  $r(x, y)$  の比を考えることでも検査数値, 性別のどちらが合併症の危険因子となるのかを以下のようにして判定することができる:

性別に関して, 男性なら  $y = 0$ , 女性なら  $y = 1$  であるから,

$$r(x, 0) = e^{b_0} e^{b_1x}, \quad r(x, 1) = e^{b_0} e^{b_1x} e^{b_2}$$

したがってこれらの比は

$$\frac{r(x, 0)}{r(x, 1)} = e^{b_2} = (\star)$$

となる. 推定値  $b_2 = 0.633$  を用いれば

$$(\star) = e^{0.633} \approx 1.883$$

となる. これは合併症発症のハザードが, 女性の場合, 男性の 1.883 倍になることを意味する. なお,  $b_{2*}$  の信頼区間の結果:  $-0.453 \leq b_{2*} \leq 1.719$  より

$$e^{-0.453} \leq e^{b_{2*}} \leq e^{1.719} \Leftrightarrow 0.636 \leq e^{b_{2*}} \leq 5.579$$

となり, この区間に数値 1 が含まれるので, 合併症発症のハザードが性別の影響を受けるとは言えない.

$b_{1*}$  に対しても同様に,

$$e^{b_{1*}} = e^{-0.267} \approx 0.766,$$

また  $b_{1*}$  の信頼区間  $-0.461 \leq b_{1*} \leq -0.073$  によって

$$e^{-0.461} \leq e^{b_{1*}} \leq e^{-0.073} \Leftrightarrow 0.631 \leq e^{b_{1*}} \leq 0.930$$

となり, この区間に 1 が含まれないので, 合併症発症のハザードは検査数値の影響を受けると言える.

なお, 以上の結論は, **解** で得られた結論と矛盾しないことにも注意する.

**SPSS による操作手順**

以下のようにする:

[1] まず次のようなデータを入力する (なお, 最上段の「検査数値」「性別」「最終状況」「追跡期間」は入力不要):

検査数値	性別	最終状況	追跡期間
32.0	0	0	30
29.0	0	0	25
27.5	1	0	24
⋮	⋮	⋮	⋮

[2] 分析→生存推定値→Cox 回帰と進み、生存変数に第4列を、状態変数に第3列を、共変量に第1列と第2列をそれぞれ指定する。

[3] 事象の定義の欄で単一値が選ばれていることを確認し、その右の空欄に1と書き、続行を押し、OKを押す。

### 3. 多重ロジスティック回帰と比例ハザードモデルとの比較

儀我<sup>4</sup>により次の事柄が指摘されている。

追跡期間は、多重ロジスティック回帰では考慮されないが、比例ハザードモデルでは考慮されている。また、打ち切りデータ (censored data) を含む場合には、多重ロジスティック回帰では扱えないが、比例ハザードモデルの手法は適用可能である。

一方で、比例ハザード性があり、打ち切りデータがない状況では、これら二つの手法で得られる結論には差がないことが確かめられている。

以上のことから次の処方に従って使い分けをするのが良いと思われる：

①：追跡期間の情報や打ち切りデータを含む場合には、比例ハザードモデルを適用する。

②：追跡期間の情報や打ち切りデータを含まない場合、あるいは、比例ハザード性を仮定することが難しい場合には、多重ロジスティック回帰の方法を適用する。

最後に、これら二つの解析手法の違いをまとめると以下ようになる (対馬<sup>6</sup>)：

	多重ロジスティック回帰	比例ハザードモデル
独立変数 $x$ (要因)	2つ以上 (多変数). 量的 or 質的.	左に同じ.
従属変数 $y$ (結果)	1つのみ. 質的 (0, 1の2値).	左に同じ.
観察期間の変数	なし.	あり.
独立変数の影響度合い	オッズ比で判断.	ハザード比で判断.

これら二つの手法の利点と欠点をまとめると次のようになる：

	多重ロジスティック回帰	比例ハザードモデル
利点	(i) 独立変数 $x$ の尺度や分布型に対する厳密な仮定は不要. (ii) オッズ比を求めることが可.	(i) 左の(i)と同じ. (ii) 時間を考慮した影響度の解析が可 (iii) ハザード比を求めることが可.
欠点	(i) 従属変数 $y$ が 0 or 1 の 2 値 データ の 場合 しか 利用 不可 . (ii) 時間を考慮した影響度の解析は不可.	モデルの適合度の指標などが確立していない部分もあるために絶対に正しい手順であるとは言えない.

### 4. 文献ガイド

生存時間解析と比例ハザードモデルの意味については加納・高橋<sup>3</sup>の12章、丹後<sup>5</sup>の10章、浜田<sup>9</sup>の7章、Matthews et al<sup>10</sup>の6, 7, 12章、森實<sup>11</sup>の8章を、より詳しくは赤澤・柳川<sup>1</sup>を参照せよ。また数学的議論に関しては中村<sup>7</sup>を見よ。SPSSとの関連については石村・謝・久保田<sup>2</sup>の9, 10, 11章、対馬<sup>6</sup>の11, 12章を参照せよ。なお本論説は、2013年度日本医科大学臨床系大学院講義の講義録<sup>8</sup>に基づいている。

#### 文 献

1. 赤澤宏平, 柳川 堯: バイオ統計シリーズ3, サバイバルデータの解析—生存時間とイベントヒストリデータ, 2010, 近代科学社.
2. 石村貞夫, 謝 承泰, 久保田基夫: SPSSによる医学・歯学・薬学のための統計解析 (第3版), 2011, 東京図書.
3. 加納克己, 高橋秀人: 基礎医学統計学 (改訂第6版), 2011, 南江堂.
4. 儀我真理子: 医学・医療統計学入門, 2012年度日本医科大学臨床系大学院講義配布プリント, 2012.
5. 丹後俊郎: 医学への統計学 (第3版) (統計ライブラリー), 2013, 朝倉書店.
6. 対馬栄輝: SPSSで学ぶ医療系多変量データ解析—分析内容の理解と手順解説, バランスのとれた医療統計入門, 2008, 東京図書.
7. 中村 剛: Cox 比例ハザードモデル (医学統計学シリーズ), 2001, 朝倉書店.
8. 中澤秀夫: 医学・医療統計学入門, 2013年度日本医科大学臨床系大学院講義配布プリント, 2013.
9. 浜田知久馬: 学会・論文発表のための統計学—統計パッケージを誤用しないために, 2012, 真興交易医学出版部.
10. Matthews D.E, Farewell V.T.: 実践医学統計学 (宮原英夫, 折笠秀樹監訳, 小田英世, 寺良向聡, 森田智視訳) 2005, 朝倉書店.
11. 森實敏夫: 入門医療統計学—Evidenceを見出すために, 2004, 東京図書.

(受付: 2014年7月30日)

(受理: 2014年9月1日)