7. 生存時間解析

7.1 生存率と生命表

生存率は究極の評価指標(エンドポイント)

(1) 生存率

ある患者の予後 (生存率等) を予想したい
または
予後に影響するリスクファクターを検討したい

↓

途中で必然的に死亡等による脱落例が発生する

↓

生存時間解析を適用

臨床試験では治療の評価指標のことを**エンドポイント**と呼ぶ。これは患者の生死を観察することによって治療の評価を行うことに由来する。→**<u>生存率は究極の評価指標</u>**

多種類のリスクファクターに基いて患者の予後を予想したり、リスクファクターの影響力を検討したりするための手法を**生存時間解析(主として医学・薬学分野での名称)**または**生命表解析(主として人口統計学・生命保険分野での呼び方)**という。前向き研究から得られたデータに適用。

(2) 生命表と累積生存率

2 種類の手術法 A と B の効果を検討するために、腫瘍患者 22 名を無作為に 2 群に分けてそれぞれ A と B の手術を施し、その予後を前向きに観測した結果が表 7.1 のようになった。

＜表 7.1 腫瘍患者の術後生存期間＞

No.	手術法	観測期間(月)	転帰
1	A	4	脱落
2	A	5	死亡
3	A	8	死亡

4	A	13	死亡
5	A	16	打ち切り
6	A	27	死亡
7	A	28	死亡
8	A	32	打ち切り
9	A	35	打ち切り
10	A	36	死亡
11	A	50	打ち切り
12	A	56	打ち切り
13	B	2	死亡
14	B	4	死亡
15	B	6	死亡
16	B	12	死亡
17	B	13	死亡
18	B	15	打ち切り
19	B	18	死亡
20	B	20	脱落
21	B	25	死亡
22	B	35	死亡

・脱落…試験期間が終了する前に偶発的な出来事で観測を中止すること

・打ち切り…試験期間が終了したため生存中であるにもかかわらず観測を打ち切ること

原則として生存時間解析では被験者が死亡するまで観測を続ける

↓

脱落例と打ち切り例は同じように取り扱い、死亡例とは違う方法で生存率に反映する

・カトラー・エドラー法による生存率(古典的生存率、生命保険数理法)

観測期間全体をある期間で区切り、その期間内に発生した死亡数と脱落または打ち切り数を数えて生存率を計算し、生命表にまとめる古典的な簡便法。観測対象者数が非常に膨大な時に適していて、主として人口統計学や生命保険分野で用いられる。

観測期間を 12 ヶ月で区切り、24 ヵ月後の生存率を予測する場合

↓

0 〜 12 ヵ月間を生存し、さらに 12 〜 24 ヶ月間も生存する確率が 24 ヵ月後の生存確率

↓

24 ヵ月後の生存率＝0 〜 12 ヵ月の生存率× 12 〜 24 ヵ月の生存率

累積生存率 (生命表生存率)

累積生存率曲線：累積生存率の時間的変化を表すグラフ

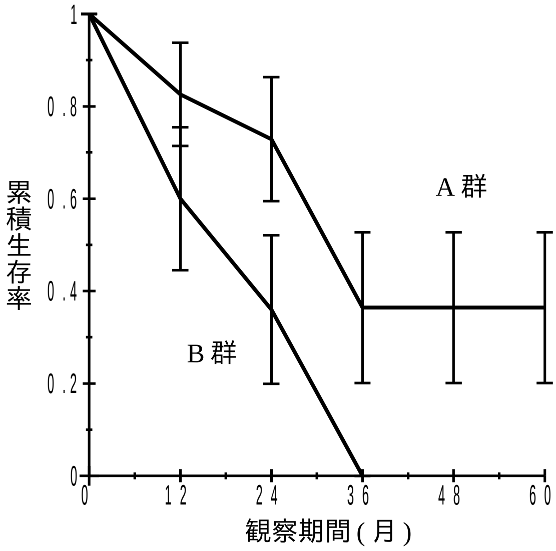

図 7.1 古典的累積生存率曲線

･カプラン･マイヤー法による生存率

死亡例や打ち切り例が発生するたびに生存率を計算する正確な方法。主として医学･薬学分野で用いられる。

＜表 7.2 腫瘍患者のカプラン･マイヤー法による生命表＞

群	No.	生存期間(転帰)	生存数/観測数	累積生存率	累積生存率の標準誤差
A	1	4(+)	(12/12)	1	0
	2	5	10/11	0.909	0.087
	3	8	9/10	0.818	0.116
	4	13	8/9	0.727	0.134
	5	16 +	(8/8)	0.727	0.134

	6	27	6/7	0.623	0.15
	7	28	5/6	0.519	0.157
	8	32 +	(5/5)	0.519	0.157
	9	35 +	(4/4)	0.519	0.157
	10	36	2/3	0.346	0.176
	11	50 +	(2/2)	0.346	0.176
	12	56 +	(1/1)	0.346	0.176
B	13	2	9/10	0.9	0.095
	14	4	8/9	0.8	0.126
	15	6	7/8	0.7	0.145
	16	12	6/7	0.6	0.155
	17	13	5/6	0.5	0.158
	18	15 +	(5/5)	0.5	0.158
	19	18	3/4	0.375	0.161
	20	20(+)	(3/3)	0.375	0.161
	21	25	1/2	0.188	0.155
	22	35	0/1	0	0

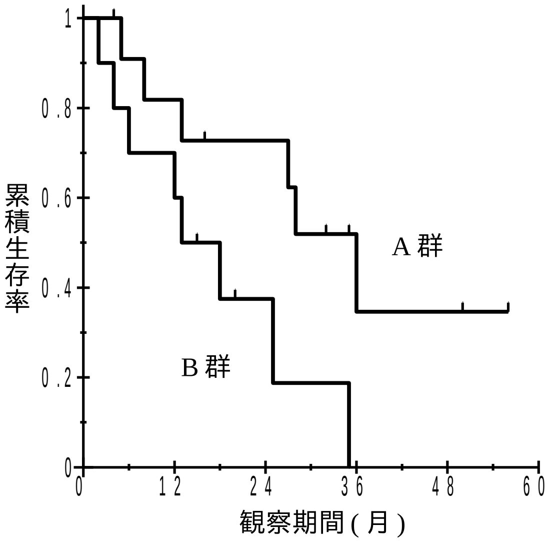

図 7.2 カプラン･マイヤー法による累積生存率曲線

7.2 生存率の比較方法

生存率を比較するには生存時間を比較する方法と瞬間死亡率を比較する方法がある

(1) 2 群の生存率を比較する手法

・一般化ウィルコクソンの 2 標本検定

ウィルコクソンの 2 標本検定を拡張したもので、脱落例を考慮して生存時間に順位を付け、その順位平均を 2 群間で比較するノンパラメトリック手法。

・コックス・マンテルの検定

死亡例または脱落例が発生するたびに群と生死に関する 2×2 分割表を作成し、それにマンテル・ヘンツェルの検定を適用して**瞬間死亡率(単位時間当たりの死亡率、ハザード)**の差を比較するノンパラメトリック手法。

・ログランク検定

コックス・マンテル検定の近似的な簡便手法。3 群以上でも比較的簡単に計算することができる。

※「ログランク検定」という名称は生存率を比較する手法の総称であり、統計ソフトによってはコックス・マンテル検定のことをこの名称で呼んだり、一般化ウィルコクソンの 2 標本検定のことをこの名称で呼んだりしているものがある。

・パラメトリック・ハザード比検定

累積生存率曲線を指数関数で回帰し、その回帰係数を 2 群間で比較するパラメトリック手法。回帰係数は対数ハザードに相当するため、パラメトリックなハザード比の検定になる。

(2) 計算結果

```
=== 生命表解析(life table analysis) ===                    [DANS V7.0]

 データ名:表7.1

 群　項目:群 (A,B)
 期間項目:観察期間 (月)
 転帰項目:転帰 (0:死亡 1:生存)
```

7.生存時間解析

```
○Kaplan-Meier法による累積生存率　　死亡コード:0　+:打ち切り (+):脱落

・群1:群 (A,B)=A
  例数=12  死亡数=6  平均生存時間=51.6667  平均瞬間死亡率(ハザード)=0.0193548
  指数回帰による50%生存時間推定値=35.8126  95%信頼区間=3.17915-100.154
  実データによる50%生存時間推定値=35.1125  95%信頼区間=8-56以上

・群2:群 (A,B)=B
  例数=10  死亡数=8  平均生存時間=18.75  平均瞬間死亡率(ハザード)=0.0533333
  指数回帰による50%生存時間推定値=12.9965  95%信頼区間=2.22461-35.2754
  実データによる50%生存時間推定値=15  95%信頼区間=4-25

・ログランク検定　　　　　　:χ^2=4.14713  自由度=1  有意確率p=0.041705*
・一般化Wilcoxonの2標本検定:正規分布z=1.72493  有意確率p=0.0845401+
・Cox-Mantelの検定　　　　 :χ^2=3.42451  自由度=1  有意確率p=0.0642351+
  交互作用(異質性)の検定　 :χ^2=11.5056  自由度=11  有意確率p=0.40193
  Coxのβ=1.30764  標準誤差=0.607053  ハザード比(群2/群1)=3.69742
  βの95%信頼区間=0.117833-2.49744  ハザード比=1.12506-12.1513
・パラメトリック・ハザード比検定:χ^2=3.5226  自由度=1  有意確率p=0.0605376+
  β=1.01362  標準誤差=0.540062  ハザード比(群2/群1)=2.75556
  βの95%信頼区間=-0.0448824-2.07212  ハザード比=0.95611-7.94165
```

・50%生存時間（MST:Median Sarvival Time）…累積生存率が 50%になる時の時間

一般化ウィルコクソンの 2 標本検定は、近似的に 2 群の 50%生存時間を比較していると考えるとわかりやすい。

・平均瞬間死亡率(ハザード)…観測期間全体の平均的な瞬間死亡率

コックス・マンテルの検定とログランク検定は、近似的に 2 群の平均瞬間死亡率を比較していると考えるとわかりやすい。

2 群の平均瞬間死亡率の差は 2 群の累積生存率曲線の離れ具合に反映される。

・交互作用(異質性)の検定…群と瞬間死亡率の間の交互作用の検定

2 群の瞬間死亡率の差が時期によって異なっているかどうかの検定。これは 2 群の累積生存率曲線が非平行かどうかの検定に相当し、検定結果が有意の時は 2 群の累積生存率曲線が非平行、つまりどこかで交わる可能性があることになる。

コックス・マンテルの検定とログランク検定は
2 群の瞬間死亡率の差が時期によって変化しないという前提で計算

↓

群と瞬間死亡率の間に交互作用がある時は結果の信頼性が低くなる

・ハザード比…2 群の瞬間死亡率つまりハザードの比

コックス・マンテルの検定では、観測期間全体を通して瞬間死亡率が一定と仮定した時の瞬間死亡率の比。これはノンパラメトリックな値のため、パラメトリック・ハザード比検定のハザード比とは少し異なる値になる。

ノンパラメトリック手法は死亡例の順番だけを計算に用いるため、生存時間間隔が異なっても順番が同じならハザード比も検定・推定結果も同じになる。それに対してパラメトリック手法は生存時間間隔が異なると、それを反映してハザード比と検定・推定結果が変わる。そのためパラメトリック手法の方が合理的。

$$\boxed{\text{ハザード比}} \underset{\text{指数変換}}{\overset{\text{対数変換}}{\rightleftarrows}} \boxed{\beta = \text{対数ハザード比} = \text{対数ハザードの差}}$$

7.3 生存関数とハザード関数

生存関数はハザード関数によって決まる

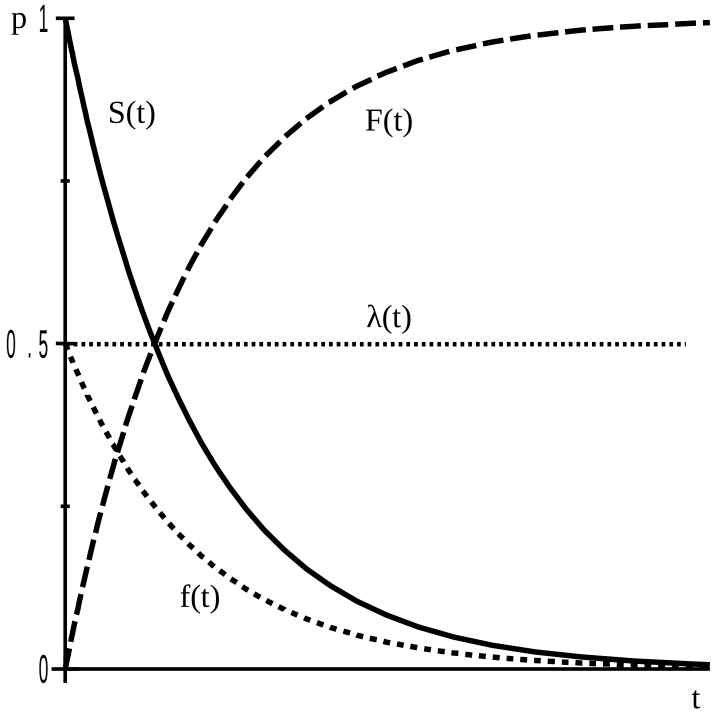

図 7.3 各種の関数

ハザード関数 λ(t) :瞬間死亡率の時間的変化を表す関数

↓

死亡率関数 f(t) :死亡率の時間的変化を表す関数
ハザード関数 λ(t) によって決まる

↓

死亡関数 F(t) :累積死亡率の時間的変化を表す関数
死亡率関数 f(t) を積分したもの

↓

生存関数 S(t) :累積生存率の時間的変化を表す関数
1 ー死亡関数 F(t)

7. 生存時間解析

累積生存率の時間的変化を表す関数を**生存関数(survival function)S(t)**といい、理論的累積生存率曲線に相当する。

累積死亡率の時間的変化を表す関数を**死亡関数 F(t)**といい、F(t)=1−S(t)になる。

死亡関数 F(t)を時間 t で微分したものを**死亡率関数 f(t)**=dF(t)/dt といい、時点 t における死亡率を表すと同時に生存時間の分布を表す関数になる。

時点 t における死亡者数は{f(t)×全例}となり、それをその時点の生存者数{S(t)×全例}で割ったものが瞬間死亡率つまり**ハザード関数(hazard function)λ(t)**={f(t)×全例}／{S(t)×全例}=f(t)／S(t)になる。

これらのことから、逆にハザード関数 λ(t)によって死亡率関数 f(t)が決まり、それによって死亡関数 F(t)と生存関数 S(t)が決まる。つまりハザード関数 λ(t)の内容が決まれば、生存率関数 S(t)を理論的に導くことができる。

$$F(t)=1-S(t)$$

$$f(t)=\frac{dF(t)}{dt}=\frac{d}{dt}\{1-S(t)\}=-\frac{d}{dt}S(t)$$

$$\lambda(t)=\frac{f(t)}{S(t)}=\frac{1}{S(t)}\{-\frac{d}{dt}S(t)\}$$

$$\int \lambda(t)\,dt=\int \frac{1}{S(t)}\{-\frac{d}{dt}S(t)\}dt=-\int \frac{1}{S(t)}dS(t)$$

$$=-\ln\{S(t)\}+K \quad (K:\text{積分定数})$$

$$S(t)=\exp\{K-\int \lambda(t)\,dt\}$$

$$S(0)=\exp\{K-0\}=e^{K}=1\rightarrow K=0$$

$$\therefore S(t)=\exp\{-\int \lambda(t)\,dt\}\rightarrow \ln\{S(t)\}=-\int \lambda(t)\,dt$$

＜例＞λ(t)が時間と無関係に一定の時

鉄砲を構えた敵に向かって軍隊が突撃する時の生存率を表すため、「**標的モデル**」と呼ばれる。

例えば 1 時間あたりの鉄砲の命中率を 50％とし、この命中率は時間によらず一定だとする。この時、100 名の軍隊が突撃すると 1 時間後には 50 名が死亡して生存者は 50 名になり、その 1 時間後には 25 名が死亡して生存者は 25 名になる。

このように時間が経つにつれて死亡者数が減っていくため、累積生存率の減り方は次第にゆっくりになり、図 7.3 の生存関数 S(t)のような指数関数になる。

$$\boxed{\begin{aligned} &\lambda(t)=\lambda\,(\text{定数}) \\ &S(t)=\exp(-\lambda t) \\ &F(t)=1-\exp(-\lambda t) \\ &f(t)=\lambda\cdot\exp(-\lambda t) \end{aligned}}$$

7.4 比例ハザードモデル

コックスの比例ハザードモデルは対数ハザード比を目的変数にした重回帰分析

(1) コックスの比例ハザードモデルによる重回帰型生存時間解析

ロジスティック回帰分析と同様に、ハザード比を対数変換することによって直線的にし、それを目的変数にして、生存率に影響をおよぼす多数のリスクファクターを説明変数(共変数)にして重回帰モデルを組み立てることができる。

これを**コックスの比例ハザードモデルによる重回帰型生存時間解析**という。

・比例ハザードモデル

$$y=\ln\left(\frac{\lambda(t|x_{1,}\cdots,x_p)}{\lambda_0(t)}\right)=b_0+b_1x_1+\cdots+b_px_p$$

$$HR=\exp(y)=\frac{\lambda(t|x_{1,}\cdots,x_p)}{\lambda_0(t)}=\exp(b_0+b_1x_1+\cdots+b_px_p)$$

$$S(t|x_{1,}\cdots,x_p)=\{S_0(t)\}^{HR}$$

y:対数ハザード比　　HR:ハザード比　　b_0:定数　　b_1〜b_p:偏回帰係数

$\lambda(t|x_1, \cdots .x_p)$:ハザード関数

$\lambda_0(t)$:基準ハザード関数(全ての説明変数が平均値の時のハザード関数)

$S(t|x_1, \cdots .x_p)$:生存関数(理論的累積生存率関数)

$S_0(t)$:基準生存関数(全ての説明変数が平均値の時の生存関数)

(2) サンプルデータ

治療の有無と重症度の影響を調べるために腫瘍患者 70 名の予後を前向きに観測したところ、表 7.3 のようになった。

＜表 7.3 腫瘍患者の生存期間＞

No.	治療	重症度	観測期間(月)	転帰
1	無	重症	1	死亡

2	無	軽症	2	死亡
3	無	重症	2	死亡
4	無	軽症	3	死亡
5	無	重症	3	死亡
6	無	重症	3	死亡
7	無	軽症	4	死亡
8	無	軽症	4	死亡
9	無	軽症	4	死亡
10	無	症状無	5	死亡
11	無	症状無	5	死亡
12	無	軽症	5	死亡
13	無	重症	5	死亡
14	無	軽症	6	死亡
15	無	軽症	8	死亡
16	無	重症	8	死亡
17	無	軽症	9	死亡
18	無	症状無	12	死亡
19	無	症状無	12	死亡
20	無	軽症	12	死亡
21	無	重症	12	死亡
22	無	症状無	13	死亡
23	無	軽症	16	死亡
24	無	重症	27	死亡
25	無	症状無	28	死亡
26	無	症状無	28	死亡
27	無	軽症	31	死亡
28	無	症状無	32	脱落
29	無	重症	33	死亡
30	無	症状無	34	死亡
31	無	症状無	35	脱落
32	無	軽症	36	脱落
33	無	症状無	44	脱落
34	無	症状無	54	脱落
35	無	軽症	55	死亡
36	無	症状無	56	脱落

37	有	重症	3	死亡
38	有	重症	4	死亡
39	有	軽症	5	死亡
40	有	重症	5	死亡
41	有	軽症	7	死亡
42	有	重症	9	死亡
43	有	重症	10	死亡
44	有	重症	10	死亡
45	有	重症	11	死亡
46	有	軽症	13	死亡
47	有	症状無	14	死亡
48	有	症状無	18	死亡
49	有	軽症	18	死亡
50	有	重症	19	死亡
51	有	重症	19	死亡
52	有	軽症	21	死亡
53	有	重症	23	死亡
54	有	軽症	25	死亡
55	有	重症	26	脱落
56	有	症状無	27	死亡
57	有	軽症	28	死亡
58	有	軽症	28	脱落
59	有	軽症	30	死亡
60	有	重症	32	死亡
61	有	軽症	33	脱落
62	有	症状無	35	脱落
63	有	重症	37	死亡
64	有	軽症	49	死亡
65	有	軽症	52	脱落
66	有	症状無	54	死亡
67	有	症状無	56	死亡
68	有	症状無	58	脱落
69	有	軽症	59	脱落
70	有	症状無	60	脱落

(2) 計算結果

=== Cox の比例ハザードモデルによる生命表解析 === [DANS V7.0]

データ名:表7.3

期間項目 :観察期間（月）
転帰項目 :転帰（0:死亡 1:生存）
共変数x 1:群（0:A 1:B）
共変数x 2:重症度（0:症状無 1:軽症 2:重症）

・共変数の基礎統計量

x 1:例数=70	平均値=0.485714	標準偏差=0.503405	標準誤差=0.0601684
x 2:例数=70	平均値=1.01429	標準偏差=0.789292	標準誤差=0.0943384
y 1:例数=70	平均値=2.67845	標準偏差=1.02104	標準誤差=0.122038

死亡コード=0 死亡数=56 打ち切り数=14 平均瞬間死亡率=0.036246

・相関行列 y1:ln(観察期間（月））

	x 1	x 2	y 1
x 1	1	0.165	0.307
x 2	0.165	1	-0.404
y 1	0.307	-0.404	1

・全変数を選択した結果(反復回数:4)
Coxの比例ハザードモデル:S(t)=S0(t)^exp(β0+Σβjxj)
S(t):補正生存関数 β0:定数 βj:共変数xjの偏回帰係数
S0(t):基準生存関数(全共変数が平均値の時の生存関数)

共変数	偏回帰係数	標準誤差	ハザード比	標準偏回帰係数	Waldのχ^2	有意確率p値
定数	-0.420249					
x 1	-0.669106	0.279439	0.512166	-0.336831	5.73346	0.0166446*
x 2	0.734747	0.185005	2.08495	0.57993	15.7727	7.14246e-05***

共変数	偏回帰係数	95%CI下限	上限	ハザード比	95%CI下限	上限
x 1	-0.669106	-1.2168	-0.121416	0.512166	0.296178	0.885665
x 2	0.734747	0.372143	1.09735	2.08495	1.45084	2.99622

対数尤度L(β)=-191.79 L(0)=-201.434 AIC(赤池の情報量基準)=387.58
全回帰の尤度比検定:χ^2=19.2873 自由度=2 有意確率p=6.48375e-05***

(3) 各種パラメーターの意味

・比例ハザード回帰式…対数ハザードと共変数の因果関係を比例ハザードモデルで近似した式

$$y=\ln\left(\frac{\lambda(t|x_{1,}\,x_2)}{\lambda_0(t)}\right)=-0.420249-0.669106\,x_1+0.734747\,x_2$$

・偏回帰係数…重回帰分析の偏回帰係数に相当する係数

他の変数が一定という条件で各変数が 1 増加した時
対数ハザードがいくつ変化するかを表す値

・標準誤差…偏回帰係数の標準誤差

・ハザード比…偏回帰係数を指数変換してハザード比にした値

他の変数が一定という条件で各変数が 1 増加した時
ハザードが相対的に何倍になるかを表す値

調整ハザード比または**補正ハザード比**とも呼ばれる

・標準偏回帰係数…共変数を標準偏差単位にした時の偏回帰係数、重回帰式の標準偏回帰係数に相当

他の変数が一定という条件で各変数が「1 標準偏差」増加した時
対数ハザードがいくつ変化するかを表す値

・ワルドの χ^2 値…偏回帰係数が 0 かどうかの検定を行うための検定統計量

この値は変数選択の基準値として利用されることもある。

・偏回帰係数の 95%信頼区間…偏回帰係数の推定結果

偏回帰係数について実質科学的に考察するための情報。

・ハザード比の 95%信頼区間…偏回帰係数の 95%信頼区間を指数変換した値

ハザード比について実質科学的に考察するための情報。

・AIC（赤池の情報量基準）…モデルの適合度を表す指標

AIC は回帰誤差と説明変数の数の両方を考慮した指標であり、この値が小さいほど単純でかつ適合度の良いモデルであることを表す。

・**全回帰の尤度比検定**…偏回帰係数の検定

全ての偏回帰係数が 0 かどうかの検定、つまり全てのハザード比が 1 かどうかの検定。

全回帰の尤度比検定結果：有意

↓

とりあえず共変数が生存率に影響を与えていると解釈

↓

しかし検定結果よりも比例ハザード式全体を実質科学的に考察する方が大切

(4) 比例ハザードモデルを利用した予後予測

・治療無(x_1=0)で軽症(x_2=1)の時の理論的生存関数

$$y=-0.420249-0.669106\times 0+0.734747\times 1=0.314498$$

$$S(t|x_1=0,x_2=1)=\{S_0(t)\}^{\exp(0.314498)}=\{S_0(t)\}^{1.369572}$$

・治療有(x_1=1)で軽症(x_2=1)の時の理論的生存関数

$$y=-0.420249-0.669106\times 1+0.734747\times 1=0.354608$$

$$S(t|x_1=0,x_2=1)=\{S_0(t)\}^{\exp(0.354608)}=\{S_0(t)\}^{0.7014484}$$

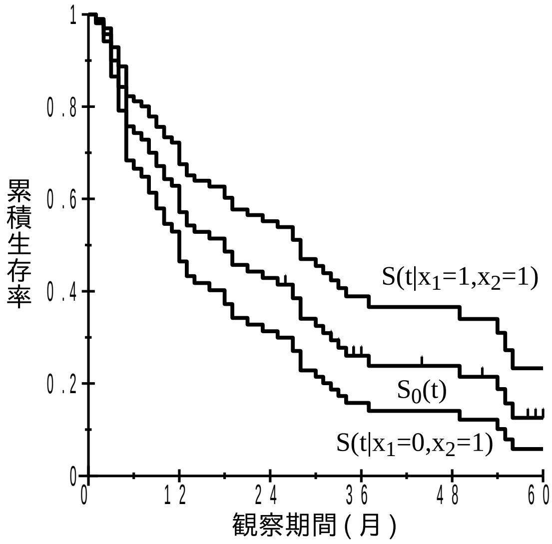

図 7.4 基準生存関数と理論的生存関数

(5) コックスの比例ハザードモデルによる重回帰型生存時間解析の注意点

i) 誤差の少ない信頼のおける多数のデータに適用したか？

目安：例数≧(変数の数×10)または(変数の数の 2 乗)の大きい方

全例が死亡するまで観測されているのが理想

ii) 比例ハザードモデルに組み込んだ項目が適当か？

iii) 組み込んだ項目はリスクファクターだけか？診断指標に相当するものはないか？

iv) 比例ハザード回帰式が実質科学的に納得できるか？

7.5 パラメトリック生存時間解析

パラメトリック生存時間解析は内挿･外挿できる点が特徴

(1) パラメトリックモデル

コックスの比例ハザードモデルはハザード関数 λ(t) の具体的な内容は決めず
実際のデータの瞬間死亡率を利用するセミパラメトリックまたはセミノンパラメトリックな手法

↕

ハザード関数 λ(t) の具体的な内容を想定してモデルを組み立てるのが
パラメトリック生存時間解析

･指数分布モデル

ハザードλが時間と無関係に常に一定と仮定したモデル→生存関数が指数関数になる。

単変量生命表解析も多変量生命表解析も可能。

$$\boxed{y=\ln(\lambda(x_{1,}\cdots,x_p))=b_0+b_1x_1+\cdots+b_px_p}$$

$$\boxed{\lambda(x_{1,}\cdots,x_p)=\exp(b_0+b_1x_1+\cdots+b_px_p)}$$

$$\boxed{S(t)=\exp(-\lambda t)=\exp\{-\exp(b_0+b_1x_1+\cdots+b_px_p)t\}}$$

λ(t)=λ(定数)：ハザード関数　　S(t)=exp(-λt)：生存関数

y：対数ハザード　　b_0：定数　　b_1～b_p：偏回帰係数

(2) 計算結果

･表 7.1 のデータに指数分布によるパラメトリック生存時間解析を適用した結果。

A 群：λ=平均瞬間死亡率=0.0193548　　S(t)=exp(-0.0193548t)

B 群：λ=平均瞬間死亡率=0.0533333　　S(t)=exp(-0.0533333t)

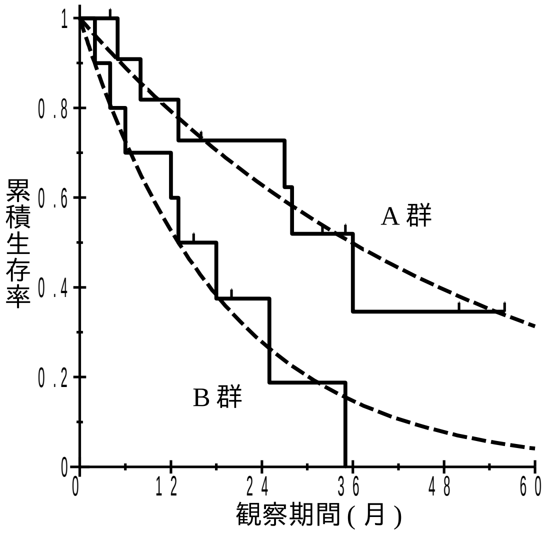

図 7.5 指数分布モデルによる理論的生存関数

パラメトリック生命表解析は生存率の内挿と外挿が可能
回帰直線を利用した検量線に相当する

ノンパラメトリック・セミパラメトリック生命表解析は死亡例の順番を用いて計算
そのため死亡例の生存時間が違っても順番が同じなら同じ結果
検量線を描くことが困難なため内挿も外挿も不可能

・表 7.3 のデータに指数分布による多変量パラメトリック生存時間解析を適用した結果。

```
=== パラメトリック生命表解析 ===                                    [DANS V7.0]

データ名:表7.3

期間項目  :観察期間（月）
転帰項目  :転帰（0:死亡 1:生存）
共変数x  1:群（0:A 1:B）
共変数x  2:重症度（0:症状無 1:軽症 2:重症）

・共変数の基礎統計量
------------------------------------------------------------------------------
x  1:例数=70    平均値=0.485714    標準偏差=0.503405    標準誤差=0.0601684
x  2:例数=70    平均値=1.01429     標準偏差=0.789292    標準誤差=0.0943384
y  1:例数=70    平均値=2.67845     標準偏差=1.02104     標準誤差=0.122038
------------------------------------------------------------------------------
死亡コード=0  死亡数=56  打ち切り数=14  平均瞬間死亡率=0.036246
```

7. 生存時間解析

・相関行列　y1:ln(観察期間（月))

	x 1	x 2	y 1
x 1	1	0.165	0.307
x 2	0.165	1	-0.404
y 1	0.307	-0.404	1

・全変数を選択した結果(反復回数:4)
パラメトリックモデル(指数分布):S(t)=exp(-λt)
S(t):補正生存関数　λ=exp(β0+Σβjxj):ハザード(瞬間死亡率)
β0:定数　βj:共変数xjの偏回帰係数

共変数	偏回帰係数	標準誤差	ハザード比	標準 偏回帰係数	Waldのχ^2	有意確率 p値
定数	-3.63879	0.254483			204.454	1.33227e-15***
x 1	-0.666585	0.271464	0.513459	-0.335562	6.02957	0.0140682*
x 2	0.708172	0.172818	2.03028	0.558954	16.7919	4.17115e-05***

共変数	偏回帰係数	95%CI下限	上限	ハザード比	95%CI下限	上限
定数	-3.63879	-4.13757	-3.14001			
x 1	-0.666585	-1.19864	-0.134525	0.513459	0.301603	0.874131
x 2	0.708172	0.369455	1.04689	2.03028	1.44695	2.84878

対数尤度:回帰L(β)=-231.78　定数項L0=-241.776　飽和Lf=-231.183
擬似寄与率R^2=0.943587　AIC(赤池の情報量基準)=469.561

回帰とズレの検定

要因	(-1)*対数尤度	自由度	χ^2値	有意確率p値
回帰	9.99547	2	19.9909	4.56062e-05***
ズレ(LOF)	0.597586	3	1.19517	0.754163
全体	10.5931	5		

・各種パラメーターの解釈方法はコックスの比例ハザードモデルと同様。

$\lambda=\exp(-3.63879-0.666585x_1+0.708172x_2)$

$S(t)=\exp(-\lambda t)$

・治療無($x_1=0$)で軽症($x_2=1$)の時の理論的生存関数

$$\lambda=\exp(-3.63879-0.666585\times0+0.708172\times1)=\exp(-2.930618)=0.05336405$$

$$S(t|x_1=0,x_2=1)=\exp(-0.05336405t)$$

・治療有($x_1=1$)で軽症($x_2=1$)の時の理論的生存関数

$$\lambda = \exp(-3.63879 - 0.666585 \times 1 + 0.708172 \times 1) = \exp(-3.597206) = 0.02740025$$

$$S(t|x_1 = 1, x_2 = 1) = \exp(-0.02740025\mathrm{t})$$

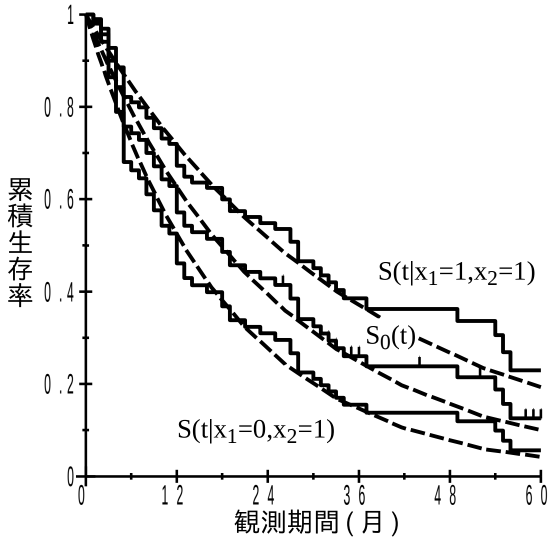

図 7.6 指数分布モデルによる理論的生存関数