JCOG臨床試験セミナーの
スライドを一部改変したものです

生存時間解析

生物統計部門/JCOGデータセンター
水澤 純基

国立がん研究センター

生物統計基礎セミナー第3回

2014. 1.30

営利目的でのご利用はご遠慮ください

前回の復習：連続量データの解析

- Step1：ヒストグラムで分布の確認
- Step2：群間比較
  - t検定

$$t = \frac{\overline{X}_A - \overline{X}_B}{\sqrt{V\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}\right)}}$$

  - Wilcoxon順位和検定

	BMI (Kg/m^2)				平均値
A群	22.0 [2]	28.3 [8]	19.4 [1]	22.3 [3]	23.0
B群	23.3 [4]	25.1 [7]	24.6 [6]	23.5 [5]	24.1

営利目的でのご利用はご遠慮ください

前回の復習：2値データの解析

- Step1：　（2×2）分割表を作成して頻度集計
- Step2：群間比較
  - Fisherの直接確率検定
  - 片側P値 ＝ 0.0053 ＋ ・・・ ＋ 1.2×10^{-106} ＝ 0.0174

		大腸がん発症		
		あり	なし	合計
アスピリン	あり	129	4932	5061
	なし	87	2440	2527
	合計	216	7372	7588

216	4845	5061
0	2527	2527
216	7372	7588

Pr = 2.4×10^{-37}

215	4846	5061
1	2526	2527
216	7372	7588

Pr = 1.3×10^{-35}

214	4847	5061
2	2525	2527
216	7372	7588

Pr = 5.0×10^{-34}

・・・

129	4932	5061
87	2440	2527
216	7372	7588

Pr = 0.0053

観測データと同じ分割表

・・・

0	5061	5061
216	2311	2527
216	7372	7588

Pr = 1.2×10^{-106}

営利目的でのご利用はご遠慮ください

前回の復習：2値データの解析

- Step1：　（2×2）分割表を作成して頻度集計
- Step2：群間比較
  - カイ2乗検定

		大腸がん発症		
		あり	なし	合計
アスピリン	あり	129	4932	5061
	なし	87	2440	2527
	合計	216	7372	7588

観測

129（2.5%）	4932（97.5%）
87（3.4%）	2440（96.6%）

期待

144（2.8%）	4917（97.2%）
72（2.8%）	2455（97.2%）

- 観測度数と期待度数の差に基づく検定
  - 観測度数と期待度数の差が大きいほど
    帰無仮説の下で稀な結果が観測されたといえる
- 統計量

$$\frac{(129-144)^2}{144}+\frac{(4932-4917)^2}{4917}+\frac{(87-72)^2}{72}+\frac{(2440-2455)^2}{2455}$$

- 自由度1のカイ二乗分布に近似的に従う
  - 期待度数が大きいほど近似がよい
- P = 0.0273（両側5%水準で有意！）

営利目的でのご利用はご遠慮ください

アウトカムの型と統計手法

	連続量	2値(0 /1)	生存時間
アウトカムの例	BMI、血圧、 臨床検査値	奏効割合	全生存期間 無増悪生存期間
データの要約	ヒストグラム	分割表	?
群間比較(検定)	t検定、 Wilcoxon検定	カイ2乗検定、 Fisherの 直接確率検定	?
モデルのあてはめ	重回帰分析	ロジスティック回帰	?

営利目的でのご利用はご遠慮ください

問題1：平均値・t検定で良いでしょうか？

- 対照群の平均値： (3+5+8+12)/4 = 7m
- 試験群の平均値： (3+5+8+12)/4 = 7m ？？

試験群の方が明らかに生存している時間は長いはず

営利目的でのご利用はご遠慮ください

問題2：12か月時点の生存割合の比較

(カイ2乗検定、Fisherの直接確率検定)で良いでしょうか？

- 対照群の生存割合： 1/4 = 25%
- 試験群の生存割合： 1/4 = 25% ？？

試験群の方が明らかに生存している時間は長いはず

営利目的でのご利用はご遠慮ください

生存時間解析(survival analysis)とは？

- 生存時間とは
  - ある特定の時点（**起算日**）から、目的の**イベント**が起きるまでの**時間**のこと
    - 臨床試験に登録されてから死亡日まで
    - 手術日から再発日まで

- 生存時間に興味のある場合に用いる解析手法のことを**生存時間解析**という

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

臨床研究で用いられる生存時間解析

肺がん内科グループ
JCOG0301

切除不能III期 非小細胞肺癌
71才以上

↓

ランダム割付

（標準治療） 100例 → 放射線単独 (RT)

（新治療） 100例 → 放射線+化学療法 (CRT)

Statistical analysis

The primary endpoint of overall survival was analysed by the stratified log-rank test for eligible patients with performance status (0 *vs* 1–2 [because of the small number of patients with performance status of 2]) and stage (IIIA *vs* IIIB) as stratification factors. Overall survival and PFS were estimated using the Kaplan-Meier method; hazard ratios (HRs) were calculated by Cox regression, and response rates were compared by the

群	生存期間中央値	2年生存割合
CRT	22.4か月	46.3%
RT	16.9か月	35.1%

Number at risk							
Chemoradiotherapy	99	60	31	17	6	3	2
Radiotherapy	98	54	21	6	1	1	0

営利目的でのご利用はご遠慮ください

生存時間解析の3種の神器を学ぶ

- 生存曲線の推定の仕方と解釈
  - **Kaplan-Meier法**
  - リスク集合
- 生存曲線の群間比較
  - **ログランク検定**
- 生存曲線の群間の治療効果の推定
  - **Cox回帰**と比例ハザード性
- 率・比・割合の違い

営利目的でのご利用はご遠慮ください

生存曲線

営利目的でのご利用はご遠慮ください

生存曲線とは

- 縦軸に時点毎の生存割合、横軸に時間をとり、集団における各時点の生存割合をつないだもの
- 死亡が発生するとその時点で生存割合が減少する

時点0の時は全員生存している

- **CRT群**の生存曲線は**RT群**よりも全体的に上にある
  ＝ **CRT群**に登録された集団の方がより長く生存した

Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

営利目的でのご利用はご遠慮ください

JCOG 0301　肺がん内科/ NSCLC-高齢者-カルボ放射線 PhaseIII　調査

追跡調査用紙　までにデータセンターに郵送

施設名　○○○○○がんセンター　担当医　○× ○×

患者イニシャル　姓 A　名 A　性別 男　生年月日 昭和30年10月10日

カルテ番号　12345-6789　症例番号

転帰　0□ 生存　最終生存確認日　年　月　日

1□ 死亡　死亡日　年　月　日

前回調査の報告

死因　1□ 原病死　2□ 他病死　3□ 治療関連死　8□ その他　9□ 不明

死亡の状況

いずれの死因の場合も死亡時の状況を記入

- ヒゲの印は**打ち切り例**を表す
  - その時点まではイベントが起きていないことはわかっているが、それ以降の情報がない患者のこと
  - 最終生存確認日で打ち切り
- 階段は**死亡例**を表す
  - 死亡日でイベント

営利目的でのご利用はご遠慮ください

生存曲線から得られる要約値

- 生存期間中央値(MST)、年次生存割合
  - RT群の生存期間中央値は**16.9か月**、2年生存割合は**35%**

Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Kaplan-Meier法

営利目的でのご利用はご遠慮ください

例1：打ち切りがない場合

- Kaplan-Meier法による生存曲線の推定

営利目的でのご利用はご遠慮ください

生存時間が短い順に並びかえる

- 短い順に、B → D → C , E → A

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Kaplan-Meier曲線(KM曲線)

打ち切りがなければ・・・
・生存数÷対象数と同じ！
・1イベントの階段の幅 ＝ 1÷対象数

営利目的でのご利用はご遠慮ください

例2：打ち切りがある場合

- Kaplan-Meier法による生存曲線の推定

営利目的でのご利用はご遠慮ください

生存時間が短い順に並びかえる

- 短い順に、B → D → C , E → A

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Kaplan-Meier曲線(KM曲線)

打ち切りがあると・・・
・生存数÷対象数にならない
・1イベントの階段の幅 ≠ 1÷対象数

営利目的でのご利用はご遠慮ください

表の数値と生存曲線はKaplan-Meier法で求める

群	解析対象	生存期間中央値	2年生存割合
RT群	98例	16.9か月	35.1%
CRT群	99例	22.4か月	46.3%

営利目的でのご利用はご遠慮ください

リスク集合

営利目的でのご利用はご遠慮ください

リスク集合(Number[patients] at risk)

- ある時点まで追跡されている症例（イベント or 打ち切りを受けていない）の数のこと
- 最近は”追跡が十分か” を示すためにJournalから記載を求められることが多い

リスク集合

Number at risk							
Chemoradiotherapy	99	60	31	17	6	3	2
Radiotherapy	98	54	21	6	1	1	0

Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

営利目的でのご利用はご遠慮ください

リスク集合から打ち切りの分布が予測可能

- 打ち切りがなければ、KM曲線の生存割合
  = 生存数÷対象者数

- 3y時点
  - 160/200=**80%**
  - KM曲線と一致

- 5y時点
  - 44/200=**22%**
  - KM曲線と異なる
  - 3y～5yの間に多くの打ち切りがある

営利目的でのご利用はご遠慮ください

打ち切り記号がなくとも研究の精度を判断できる

- リスク集合を見比べれば、どの程度追跡がしっかりなされたか確認できる
  - S-1群の4年時点の at risk 46 ⇒ 363

Sakuramoto S et al. NEJM **2007**;357:1810-20

Sasako M et al. JCO **2011**;29:4387-4393

営利目的でのご利用はご遠慮ください

ログランク検定

営利目的でのご利用はご遠慮ください

ログランク検定のp値はどの時点を比較したp値？

- プロトコールの設定
  - **5年**生存割合 80% vs 70% (HR=0.70)
  - 登録3年、追跡**5年**

- 登録終了後1年6か月時点の結果
  - Log-rank P=0.003
  - **3年生存割合**
    - 80.1% vs 70.1%

Sakuramoto S et al. NEJM 2007;357:1810-20

営利目的でのご利用はご遠慮ください

どの理解が正しいでしょうか？

プロトコールに追跡5年と書いてあるので、**5年生存割合**の比較だと思います。
しかし、何故3年生存割合の値を書いているのだろう？

進行がんでは普通MSTの比較をしているので、これも**MST**の比較だと思います。
しかし、これはMSTに到達していない。どうやって計算したんだろう？

3年生存割合を書いているので、**3年生存割合**の比較だと思います。3年あたりで曲線が一番開いていますし、意図的にそこを選択したのでは？

営利目的でのご利用はご遠慮ください

ログランク検定の重要な考え方①

- 生存曲線**全体**を比較している
  - ある特定の時点の差を比較しているのではない！！

・イベント発生時点ごとの
生存曲線のズレを足し併せて、
曲線全体の差を比較している

・単純には、2つの生存曲線が
離れているほど、ズレは大き
くなる（=p値は小さくなる）

営利目的でのご利用はご遠慮ください

ある1時点での差ではないので・・・

営利目的でのご利用はご遠慮ください

ログランク検定の重要な考え方②

- 検定の計算には**イベント**の起きた**順番だけ**を用いる
  - イベントが起きなければ計算しない
  - イベントが起きた**時間**は使わない
- 下記の曲線の比較はどちらも同じlog-rank検定のp値
  - 後述するCox回帰も同じ考え方。どちらも同じHRと95%CI
  - 両側Log-rank p=0.108, HR 0.19 95%CI[0.02-1.84]

営利目的でのご利用はご遠慮ください

p値はログランク検定で求める

群	解析対象	生存期間中央値	2年生存割合
RT群	98例	16.9か月	35.1%
CRT群	99例	22.4か月	46.3%

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Cox回帰
(Cox比例ハザードモデル)

営利目的でのご利用はご遠慮ください

注：仮想例

統計的有意差 ≠ 臨床的有意差

同じp<0.01でも臨床的意味は異なる

p値は治療効果の大きさを表す指標ではない

営利目的でのご利用はご遠慮ください

治療効果の大きさを表す指標

- 曲線のある1時点に着目した指標
  - 年次生存割合
    - 2年生存割合 CRT:46.3% vs RT:35.1%
  - 生存期間中央値（MST）
    - CRT: 22.4か月 vs RT:16.9か月
- 曲線全体を一つの効果にまとめた指標
  - **ハザード比**(**HR**：**H**azard **R**atio)
    - 群間の**ハザード（瞬間死亡率）**の比をとったもの

営利目的でのご利用はご遠慮ください

"生存曲線"と"ハザード"と"ハザード比"の関係

指数分布：時点を通してハザードが一定。両群指数分布ならHRは一定

ワイブル分布：時点を通してハザードが変化。両群同じ形状のワイブル分布ならHRは一定

時点によらずHRが一定の時「**比例ハザード性**が成立している」という

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Coxの比例ハザードモデル(Cox回帰)

- このような式で表されるモデルのことをいう
  - 時間とその時点におけるハザードの関係をモデル化したもの

時点tの新治療群のハザード

= 時点tの標準治療群のハザード × exp(β)

- 多変量解析の場合、expの中に複数の変数が追加される
  - 詳細は第5回・6回の生物統計セミナーで！

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Cox回帰でできること

- 治療効果の大きさを推定できる
  - 要約指標：**ハザード比（HR）**

- 標準治療群に対する新治療群のHRを求める場合、
  - 標準治療の症例のハザード
    ＝ (時点tの標準治療群のハザード) × 1
  - 新治療の症例のハザード
    ＝ (時点tの標準治療群のハザード) × exp(β)

$$\mathrm{HR} = \frac{\text{新治療群のハザード}}{\text{標準治療群のハザード}} = \frac{\cancel{\text{標準治療群のハザード}}}{\cancel{\text{標準治療群のハザード}}} \cdot \frac{\exp(\beta)}{1} = \exp(\boxed{\beta})$$

データから推定する

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

ハザード比(HR)の解釈

- **CRT**の**RT**に対するHR=0.68
  - **CRT**は**RT**より死亡リスクが32%減る
  - **CRT**は**RT**に比べてリスクが0.68倍になる

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Cox回帰の前提

- Cox回帰で求まるHRは1つ
  - 曲線全体の効果を平均して1つに要約
- 「比例ハザード性」が成り立っていること
  - 「どの時点でもハザード比がほぼ一定である」
- 比例ハザード性が成り立っていないと、
  - 1つのHRで効果を要約することが妥当とは言えない
  - 解釈が難しくなる

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Cox回帰で求めるHRの妥当性

比例ハザード性成立. Cox回帰で求めたHR=0.5

比例ハザード性不成立. Cox回帰で求めたHR=1.2 ⇐ 解釈可能？

比例ハザード性が成立していない時のHRは妥当ではない

営利目的でのご利用はご遠慮ください

IPASS study

Mok, Tony S., et al. *NEJM* 361.10 (2009): 947-957.

IV期/再発 非小細胞肺癌
1st line

ランダム割付

608例 Calboplatin+ Paclitaxel（標準治療）

609例 Gefitinib（新治療）

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Songun, Ilfet, et al. *The lancet oncology* 11.5 (2010): 439-449.

Dutch D1D2 trial

	D1	D2
術後死亡	15(4%)	32(10%)
合併症	94(25%)	142(43%)
再手術	30(8%)	59(18%)

営利目的でのご利用はご遠慮ください

率・比・割合の違い

営利目的でのご利用はご遠慮ください

用語の定義について

- 生存**割合**は生存**率**と言うこともあるが、それではいけない？
- 死亡**率**は「1-生存**割合**」または「1-生存**率**」で計算できる？
- “ハザード”はどの概念に当てはまる？

営利目的でのご利用はご遠慮ください

比・率・割合：広辞苑より

- 「率」：わりあい。ぶあい。
- 「割合」：物と物との比。歩合。比率。
- 「比」：同種類の二つの量A、Bがあって、Bが零でない時に、AがBの何倍かに当たるかという関係をAのBに対する比といい、これをA:Bと書く。

全部「比」になってしまう

営利目的でのご利用はご遠慮ください

比(ratio)

- 3つの中で最も意味が広く，ある量を別の量で割ったもの(一般には，次元がある)

- 分母と分子が別々なもので互いに相手を含まない

- 例
  - 性比=男性の数 / 女性の数
  - BMI=体重(kg) / 身長^2(m)

営利目的でのご利用はご遠慮ください

割合(proportion)

- 分子が分母に含まれる比の形式
  (次元はなく,0から1の間をとる)

- 例
  - 男性の割合 = 男性の数 / ある集団の大きさ
  - 打率 = 安打数 / 打数
  - 奏効率 = (CR+PR)/全適格数

営利目的でのご利用はご遠慮ください

率(rate)

- ある条件下での現象の変化の速さに関するもの(次元があり，1を超えることもあり)

- 例
  - 離婚率 ＝ 人口1000人あたりの**1年間**の離婚件数
  - 死亡率(人年法によるハザード)
    - 死亡数 / 観察時間の合計
    ＝ 3人年あたり2人死亡
    ＝ 100人年あたり66.7人死亡

⇔ 解釈：100人を1年観察すると66.7人死亡

営利目的でのご利用はご遠慮ください

問題1：率・比・割合のうちどれ？

1. 打率：**割合**
2. 死亡率：**率** (死亡率=1-生存割合ではない！)
3. 奏効率：**割合**
4. 生存率：**割合**
5. ハザード：**率**

営利目的でのご利用はご遠慮ください

問題2.この4名の死亡割合と死亡率は？

営利目的でのご利用はご遠慮ください

問題2の答え

死亡割合：2人÷4人 ＝ 0.5

死亡率：2人÷3年 ＝ 0.67人/年

2人÷36月 ＝ 0.056人/月

営利目的でのご利用はご遠慮ください

アウトカムの型と統計手法

	連続量	2値(0 /1)	生存時間
アウトカムの例	血圧値、 臨床検査値	奏効割合	全生存期間 無増悪生存期間
データの要約	ヒストグラム	分割表	**Kaplan-Meier法**
群間比較(検定)	t検定、 Wilcoxon検定	カイ2乗検定、 Fisherの 直接確率検定	**ログランク検定**
モデルのあてはめ	重回帰分析	ロジスティック回帰	**Cox回帰**

営利目的でのご利用はご遠慮ください

まとめ

- 生存曲線を推定するには**Kaplan-Meier法**を用いる
- Kaplan-Meier曲線で求まる生存割合は、打ち切りがなければ生存数÷対象者数と同じ

- 生存曲線の群間比較をするには**ログランク検定**を用いる
- ログランク検定はある一時点ではなく、曲線全体を比較

- 治療効果を求めるには**Cox回帰**を用いる
- Cox回帰から治療効果をハザード比で要約できる
- 比例ハザード性が成立していない時、Cox回帰で求めたHRは妥当ではない

- 研究では率・比・割合の違いを意識

営利目的でのご利用はご遠慮ください

文献

営利目的でのご利用はご遠慮ください