

# 競合リスクデータの解析

—臨床試験から医療経済シミュレーションまで—

京都大学大学院医学研究科  
臨床統計学/臨床統計家育成コース 田中司朗



# 競合リスク

- 再発を調べる研究で、交通事故による死亡が起きたら、それ以降に再発が発生するかどうかを観察できなくなる
- このように、複数の別の種類のイベントがあり、最初の一つしか観察できないことを競合リスクの問題と呼ぶ
- 起源
  - 天然痘による死亡がなくなったら平均寿命はどうなる？



# 事例1. 造血幹細胞移植研究



ELSEVIER

Biology of Blood and  
Marrow Transplantation

journal homepage: [www.bbmt.org](http://www.bbmt.org)

ASBMT<sup>™</sup>  
American Society for Blood  
and Marrow Transplantation

Clinical Research: Pediatric

## Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adolescents and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia



Daisuke Tomizawa <sup>1,\*</sup>, Shiro Tanaka <sup>2</sup>, Tadakazu Kondo <sup>3</sup>, Yoshiko Hashii <sup>4</sup>, Yasuyuki Arai <sup>3</sup>,  
Kazuko Kudo <sup>5</sup>, Takashi Taga <sup>6</sup>, Takahiro Fukuda <sup>7</sup>, Hiroaki Goto <sup>8</sup>, Jiro Inagaki <sup>9</sup>,  
Katsuyoshi Koh <sup>10</sup>, Kazuteru Ohashi <sup>11</sup>, Yukiyasu Ozawa <sup>12</sup>, Masami Inoue <sup>13</sup>, Koji Kato <sup>14</sup>,  
Junji Tanaka <sup>15</sup>, Yoshiko Atsuta <sup>16,17</sup>, Souichi Adachi <sup>18</sup>, Hiroyuki Ishida <sup>19</sup>

# 事例1. 造血幹細胞移植研究

- データベース
  - 日本造血細胞移植学会レジストリ (TRUMP)
- 対象
  - 造血幹細胞移植を受けたAML患者2973人
- 比較する集団
  - 小児 (0~14歳) とAYA世代 (15~29歳)
- アウトカム
  - 全生存期間
    - あらゆる原因による死亡日までの期間
  - 無病生存期間
    - 再発と判断された日, 二次がんの診断, あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早い方までの期間
  - 再発
  - 治療関連死

# 講義の目標1

- 小児・AYA世代AML患者2973人において, 造血幹細胞移植からの予後を調べた
- 再発は976人
- 死亡は1305人で, そのうち原病死は825人
- 「再発確率」を求めるとき, 死亡をどう扱うのが適切か



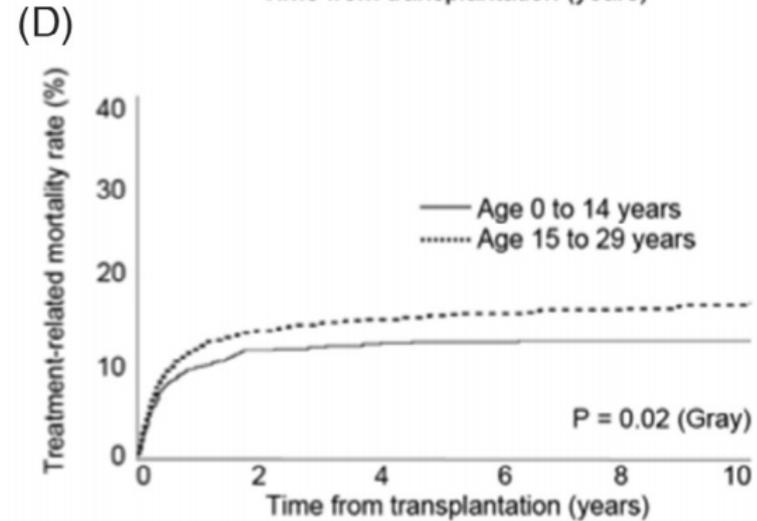
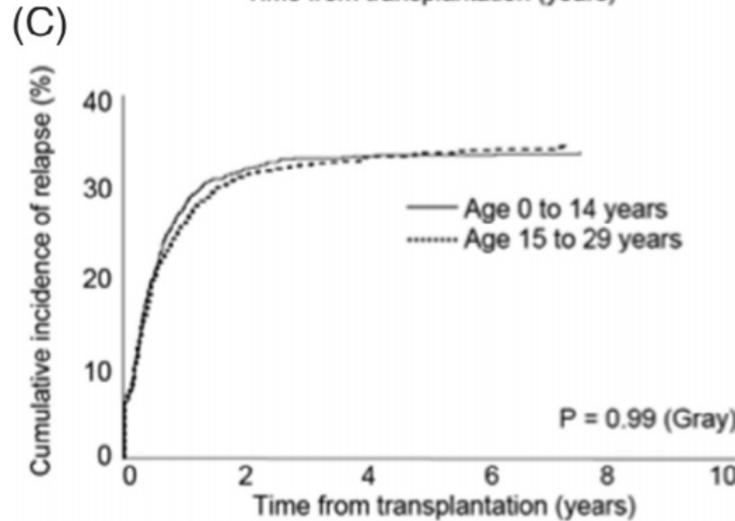
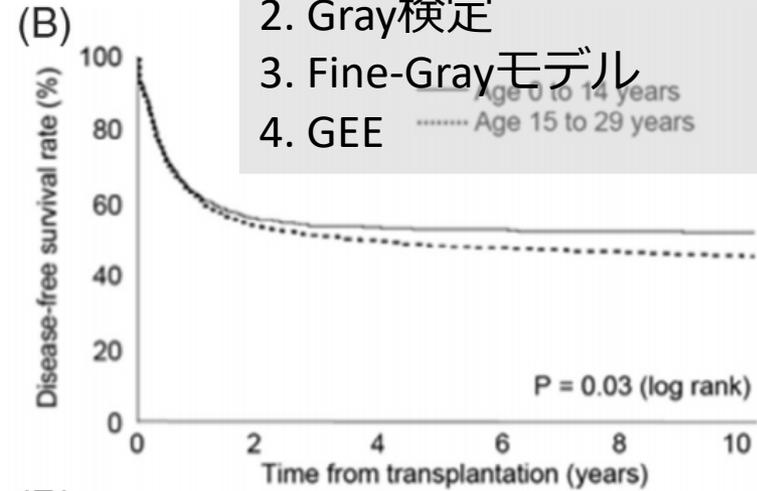
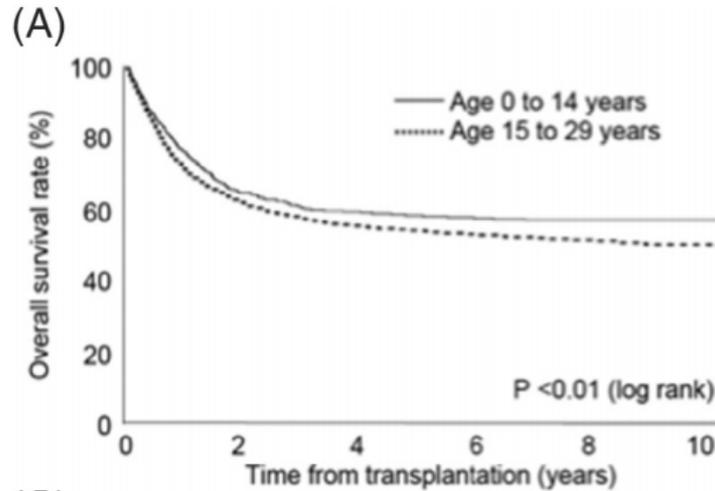
# 講義の目標1

- 競合リスクデータの解析の目的
  - 共変量と特定のイベントの発生との関連を調べる
  - ある研究状況下でのイベント間の関連を調べる
  - あるイベントが除去 (removal) された下での, 特定のイベントの発生率を推定する
- この講義では, がん臨床試験でもっともよく議論になる一つ目について解説する

# 講義の目標2

競合リスクデータ解析の標準的な手法を、どのようにSASで実行するか

1. Cumulative incidence法
2. Gray検定
3. Fine-Grayモデル
4. GEE



# アウトライン

- 事例
  - 造血幹細胞移植研究
- ハザードと確率
- 事例
  - NSABP B14試験
  - 医療経済シミュレーション
- 生存曲線の推定
  - Kaplan-Meier法
  - Cumulative incidence法
- 数理
  - マルチステートモデル
  - Fine-Grayモデル
  - Pseudo-observations法と一般化推定方程式
- SASによる競合リスクデータの解析

# アウトライン

- 事例
  - 造血幹細胞移植研究
- ハザードと確率
- 事例
  - NSABP B14試験
  - 医療経済シミュレーション
- 生存曲線の推定
  - Kaplan-Meier法
  - Cumulative incidence法
- 数理
  - マルチステートモデル
  - Fine-Grayモデル
  - Pseudo-observations法と一般化推定方程式
- SASによる競合リスクデータの解析

# 通常 of 統計解析

- 打ち切りがなければ, 全生存期間は連続データ
- 全生存期間の平均値を比較すればよい
  - 10年 v.s. 12年など
  - 平均値の差のt検定

# 生存時間解析

- 打ち切りがあると単純な方法で解析できない
  - 平均値が求まらない
  - 死亡の有無（2値データ）として解析すると全生存期間の長さが反映されない
- そこで、生存関数とハザード関数という数学的概念を使う

# 生存関数とハザード関数

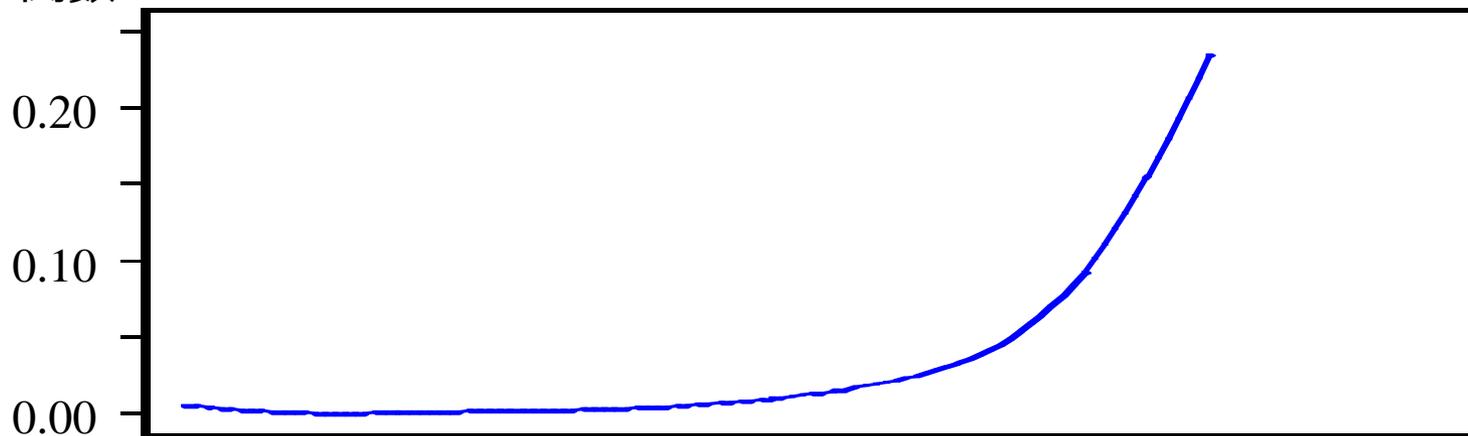
- 生存関数（生存曲線）
  - ある時点で、まだイベントを発生していない確率
  - 0から1までの値, 単位はない
  - 例: がん患者の5年生存割合
- ハザード関数
  - ある時点で、イベントを発生するスピード
  - 0から無限大, 単位は1/時間
  - 例: 1年あたりの骨折発生率
- 自動車の走行距離と時速の関係に似ている

# ハザードからの確率計算

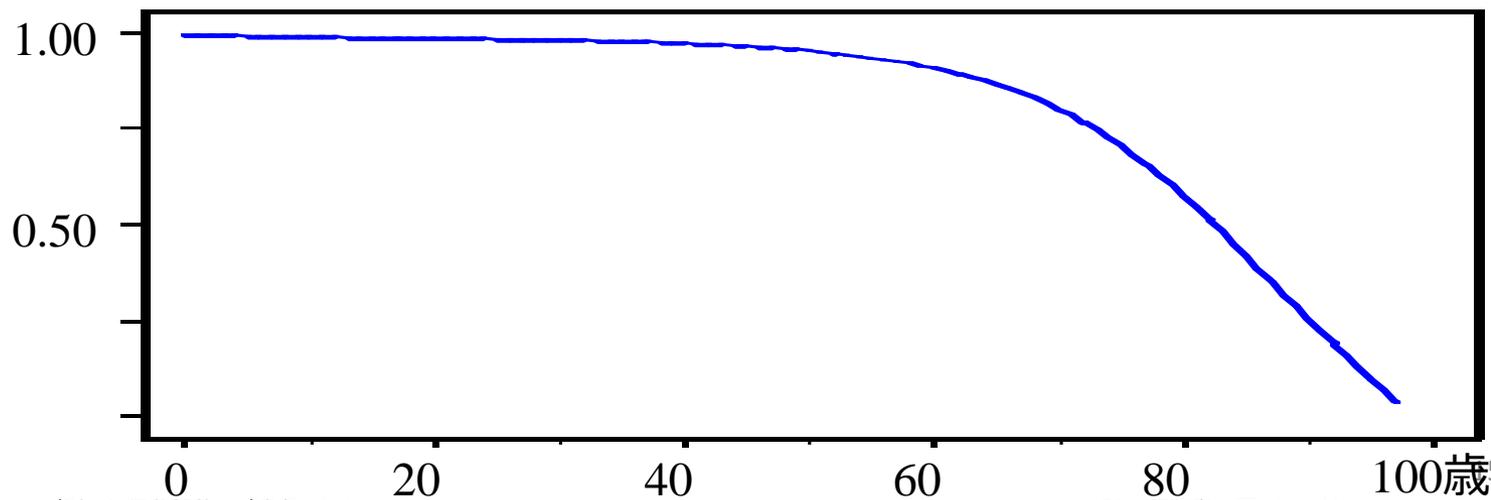
- ハザードが1年あたり0.02のとき
  - 1年後の生存確率: 0.98
  - 2年後までの生存確率:  $0.98 \times (1-0.02) = 0.9604$
  - 3年後までの生存確率:  $0.9604 \times (1-0.02) = 0.941192$
- ハザードの影響は, このように, その後の生存関数に累積していく
- 実際の統計解析では, ハザードは時間を通じて一定ではないので, 時間の関数として扱われる

# 人間の一生

ハザード関数



生存関数

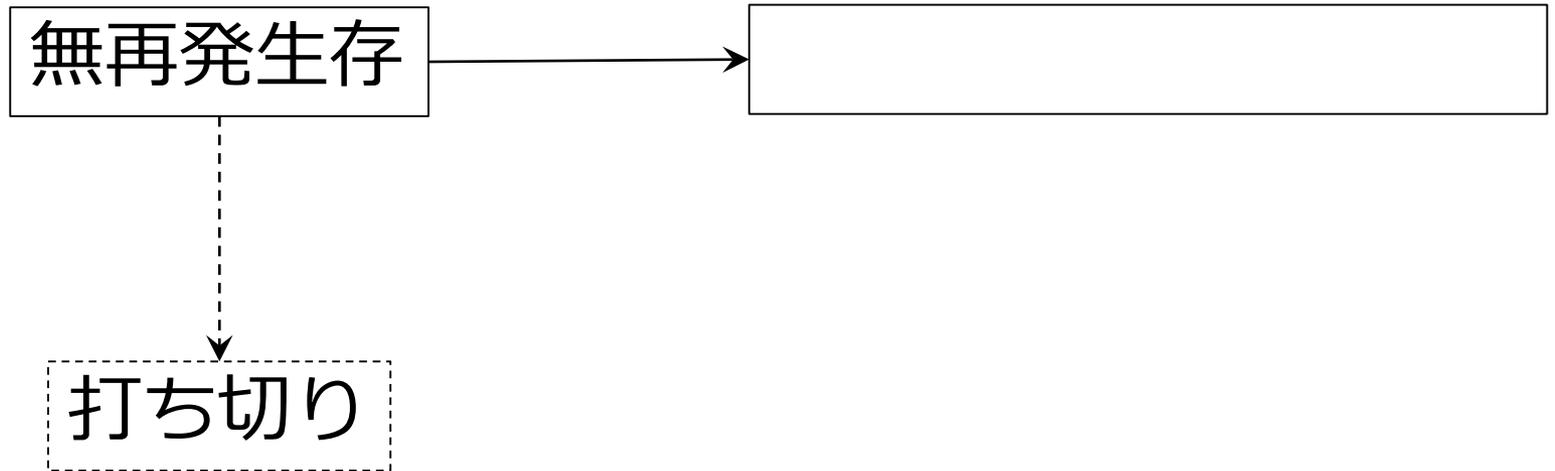


# 全生存期間を解析するときのモデル



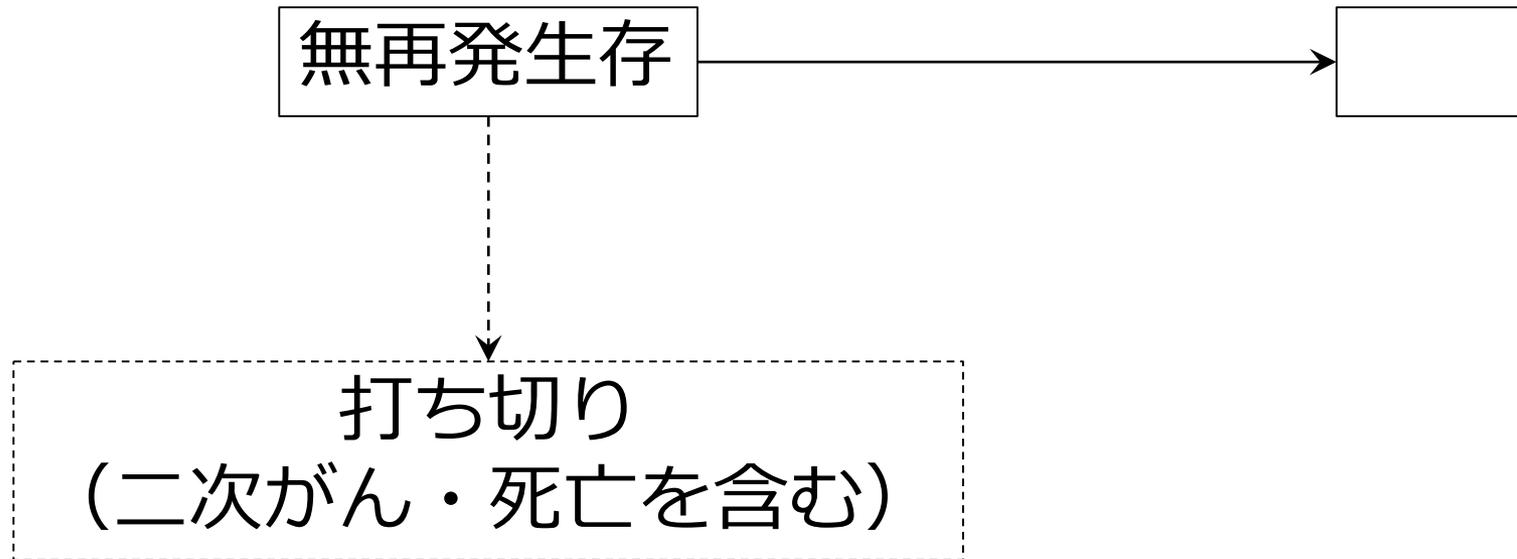
\*データ上は打ち切りが発生するが、打ち切りに興味がないため  
確率モデル上は打ち切りの確率は考えていない

# 無病生存期間を解析するときのモデル



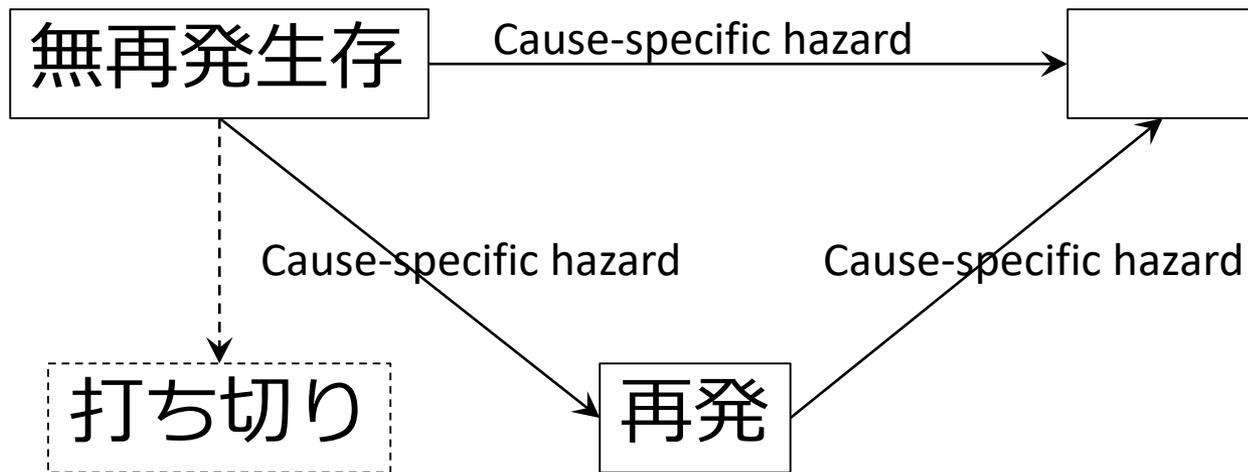
\*データ上は打ち切りが発生するが、打ち切りに興味がないため  
確率モデル上は打ち切りの確率は考えていない

# 再発を解析するときの 素朴なモデル



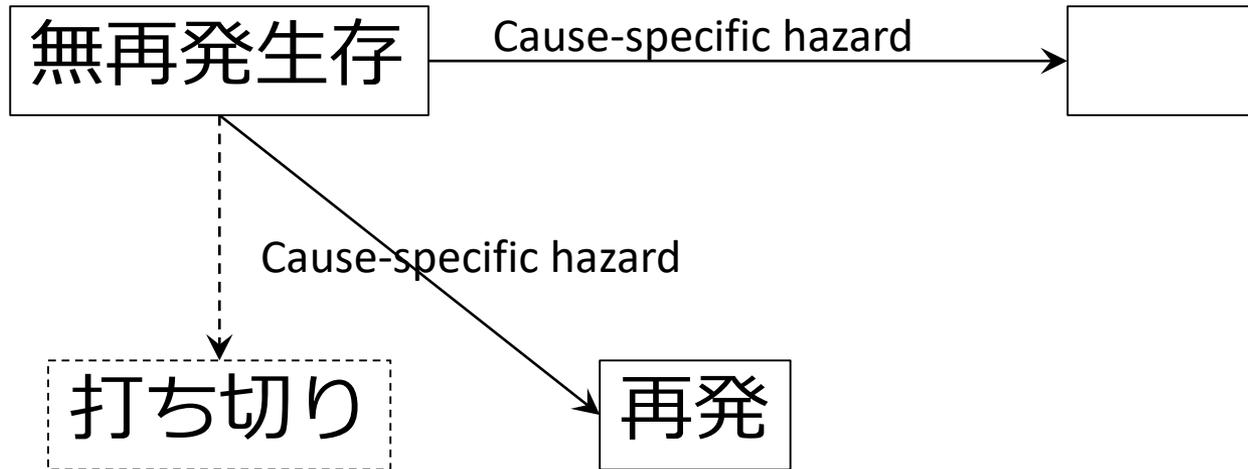
\*データ上は打ち切りが発生するが、打ち切りに興味がないため  
確率モデル上は打ち切りの確率は考えていない

# よりもっともらしいモデル (マルチステートモデル)



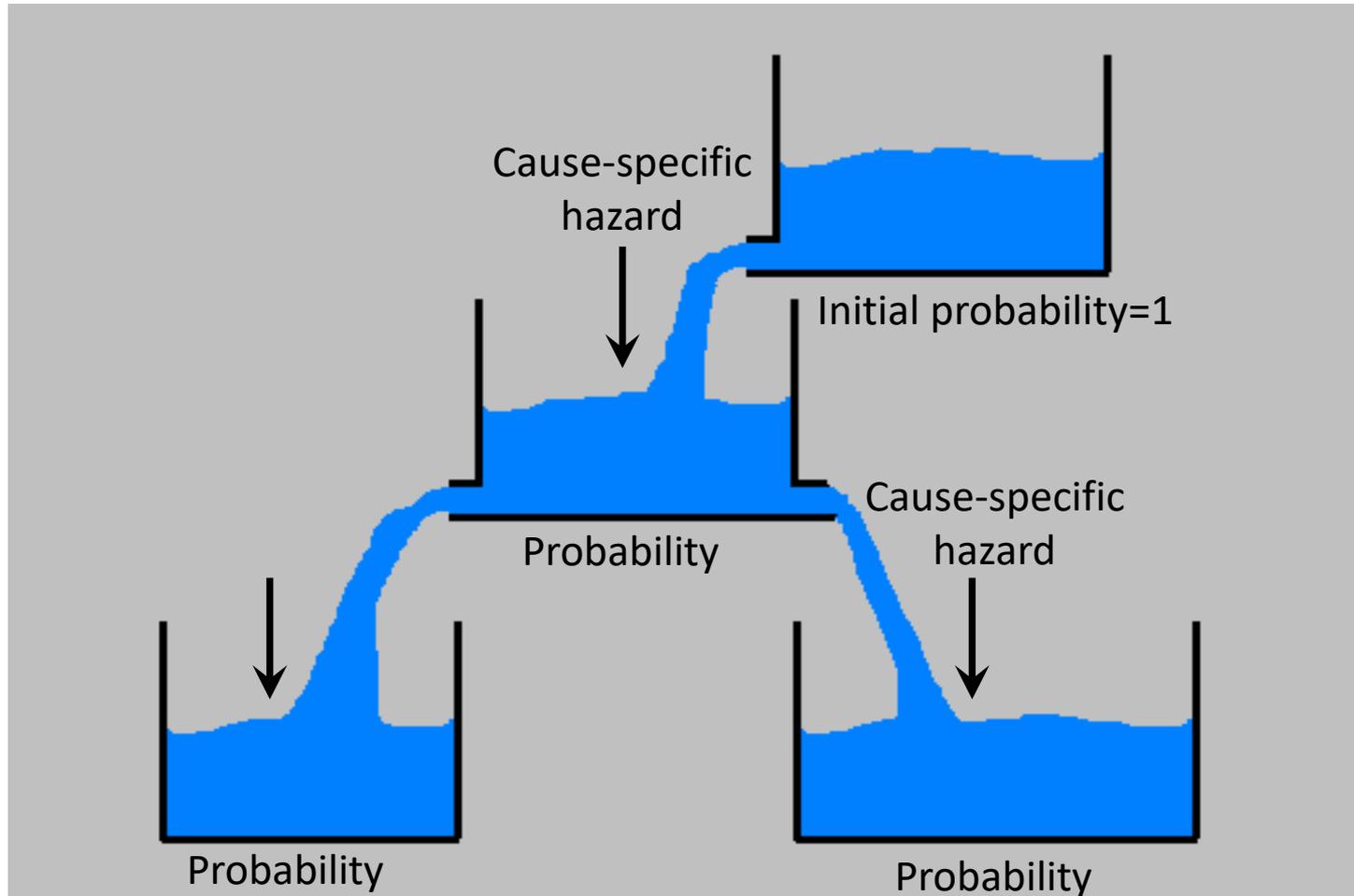
\*データ上は打ち切りが発生するが、打ち切りに興味がないため  
確率モデル上は打ち切りの確率は考えていない

# 再発と死亡を競合リスクとして扱うモデル



\*データ上は打ち切りが発生するが、打ち切りに興味がないため  
確率モデル上は打ち切りの確率は考えていない

# ハザードと確率のイメージ



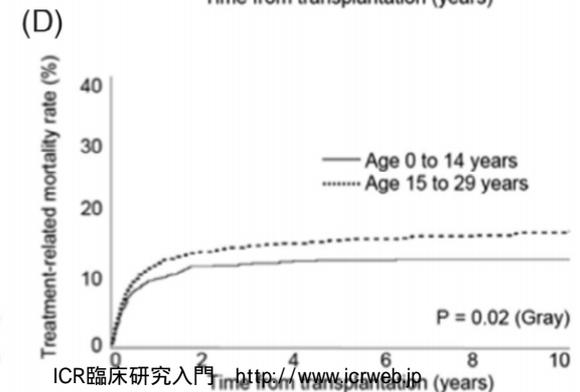
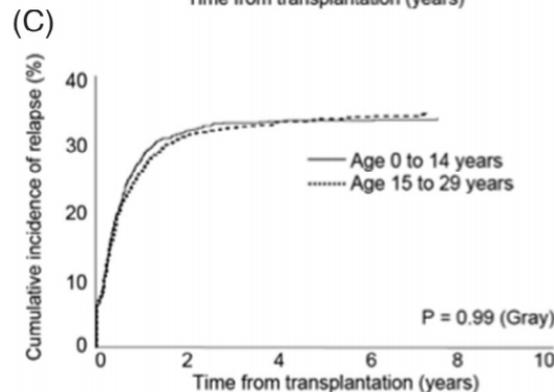
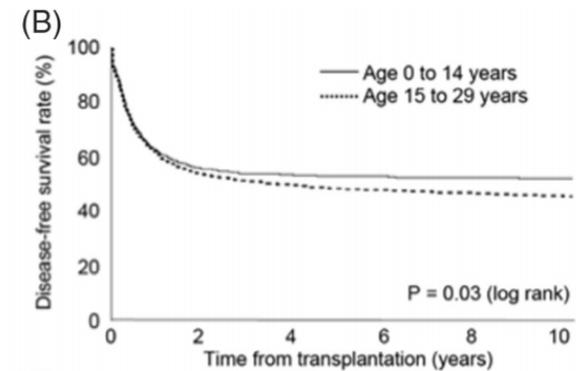
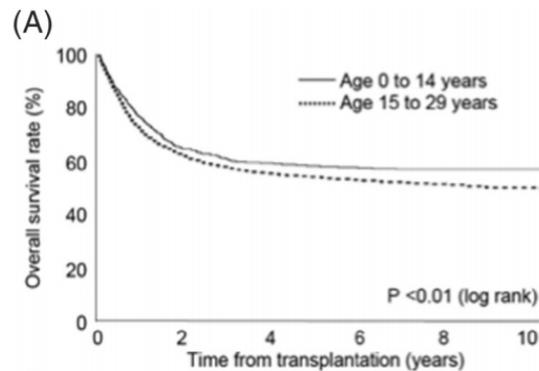
# どこが違ってくるか

- 通常は生存関数とハザード関数が一対一に対応
  - 生存関数= $\exp(-\text{ハザード関数の積分})$
- 競合リスクがあると, この関係は成立しない

Survival function (生存関数)

- 競合リスクがないとき
- Kaplan-Meier法

1-生存関数に対応



# ハザードからの確率計算

- 1年あたりに死亡するハザードが0.01とする
- 同じように, 再発ハザードが0.01, 二次がんハザードが0とする
  - 1年後の無病生存確率: 0.98
  - 2年後までの無病生存確率:  $0.98 \times (1-0.02) = 0.9604$
  - 3年後までの無病生存確率:  $0.9604 \times (1-0.02) = 0.941192$
- 再発確率 (cumulative incidence function) は?
  - 1年後の再発確率: 0.01
  - 2年後の再発確率:  $0.99 \times 0.01$
  - 2年後まで累積した再発確率:  $0.01 + 0.99 \times 0.01 = 0.0199$

# アウトライン

- 事例
  - 造血幹細胞移植研究
- ハザードと確率
- 事例
  - NSABP B14試験
  - 医療経済シミュレーション
- 生存曲線の推定
  - Kaplan-Meier法
  - Cumulative incidence法
- 数理
  - マルチステートモデル
  - Fine-Grayモデル
  - Pseudo-observations法と一般化推定方程式
- SASによる競合リスクデータの解析

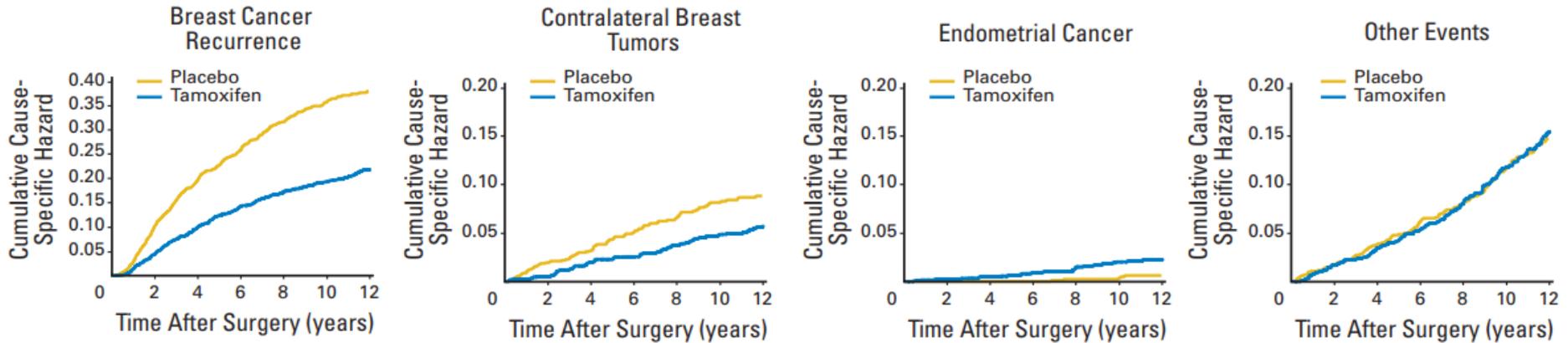
# 事例2. NSABP B14試験

- タモキシフェン術後補助療法とプラセボを比較したランダム化臨床試験
- 対象
  - ER陽性早期乳癌患者2818人
- 主要エンドポイント
  - 無病生存期間
- 副次エンドポイント
  - 再発
  - 対側乳癌
  - 子宮内膜癌
  - その他の二次がん・他因死

# 事例2. NSABP B14試験

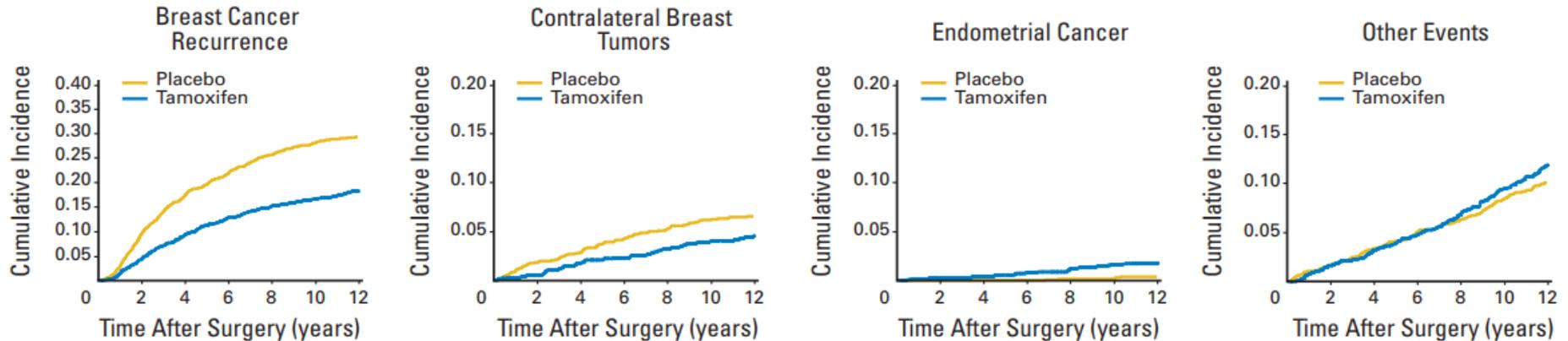
**A**

**Cumulative Cause-Specific Hazards**



**B**

**Cumulative Incidence**



# 事例3. 医療経済シミュレーション

## 13 モデル分析

**13.1** 7.の原則に基づき、予後や将来費用を予測するために決定樹モデル、マルコフモデル等を用いたモデル分析を行ってもよい。

**13.2** モデル分析を行う際には、そのモデルの妥当性について示さなければならない。例えば、

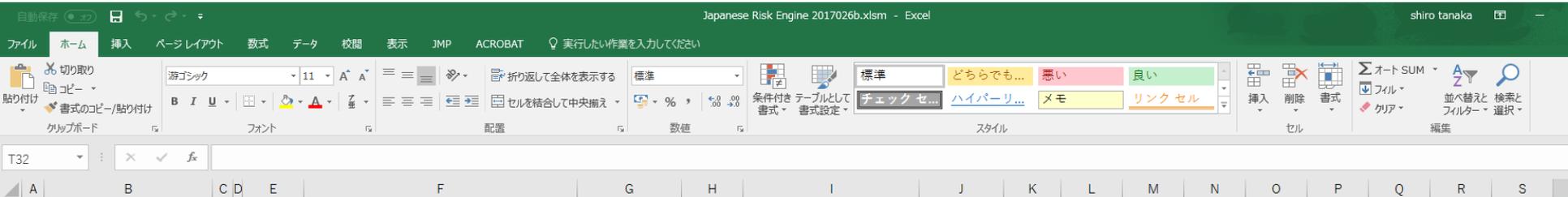
(A) 内的妥当性: なぜそのような構造のモデルを構築したのか、病態の自然経過を十分にとらえられているか、使用しているパラメータは適切なものか等

(B) 外的妥当性: その他の臨床データ等と比較して、モデルから得られた推計が適切なものであるか等

**13.3** モデルを構築する際に使用した仮定については明確に記述すること。

**13.4** モデルを構築する際に使用したパラメータとそのデータソースについてはすべて記述すること。

**13.5** 使用したモデルや計算過程については電子ファイルの形式で、第三者の専門家が理解できかつパラメータ等を変更できる形で作成すること。



## Long-term cost-effectiveness model for Japanese patients with T2DM

- START
- Diagrams
  - JJRE
  - UKPDS
- Model settings
  - Treatment settings
  - Baseline characteristics
  - Costs
  - Events
  - Drugs
  - Utilities
  - Hypoglycemia rates
- Results
  - Base-case
  - DSA
  - PSA
- Figures
  - Risk factors
  - Events

This model has been designed to assess the long-term cost-effectiveness of novel antidiabetes drugs developed by Novo Nordisk when applied within the Japanese health care system.

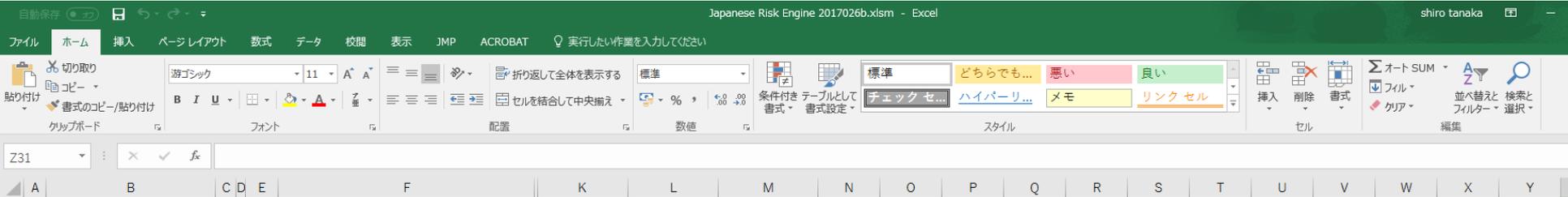
Two risk engines were used to compute (1) micro- and macrovascular events [coronary heart disease, stroke, retinopathy, end-stage renal disease, and amputation] and (2) mortality from events, diabetes, and other causes. There are two data sources for the risk engines - the UKPDS equations (from Clarke et al. Diabetes Care, 2004) and the JJRE (from Tanaka et al. Diabetes Care, 2013). The "Diagrams" worksheet shows how the risk engines link to estimate event rates and mortality.

Determinants of risk include several variables, such as demographic characteristics (age, sex), cardiovascular risk factors HbA1c, SBP, BMI, smoking, and cholesterol indices, such as Total:HDL ratio (used in the UKPDS) or the NHDL-c (used in the JJRE), and history of prior events. The user is able to customize these inputs by navigating to any of the 5 worksheets referred to as 'Model settings' - see the navigation bar to the left. The 'Reset' button allows the user to put the model settings back to their default settings. From any of these worksheets, the user may navigate to others.

Results are provided as 'Base-case', 'Deterministic Sensitivity Analysis (DSA)' and 'Probabilistic Sensitivity Analysis (PSA)'.

Figures are provided that assist in visualizing effects of different settings on risk factors (e.g., HbA1c, SBP, BMI), event rates for each outcome, and a scatterplot from the PSA.

All other sheets represent the programming (algorithms) using the risk equations. It is recommended not to alter them directly so as to avoid programming errors, or irreversible damage to the program itself. Users are able to visualize, with full transparency, the mathematical algorithms so as to gain confidence in the credibility and reliability of the model, and use of the risk equations.



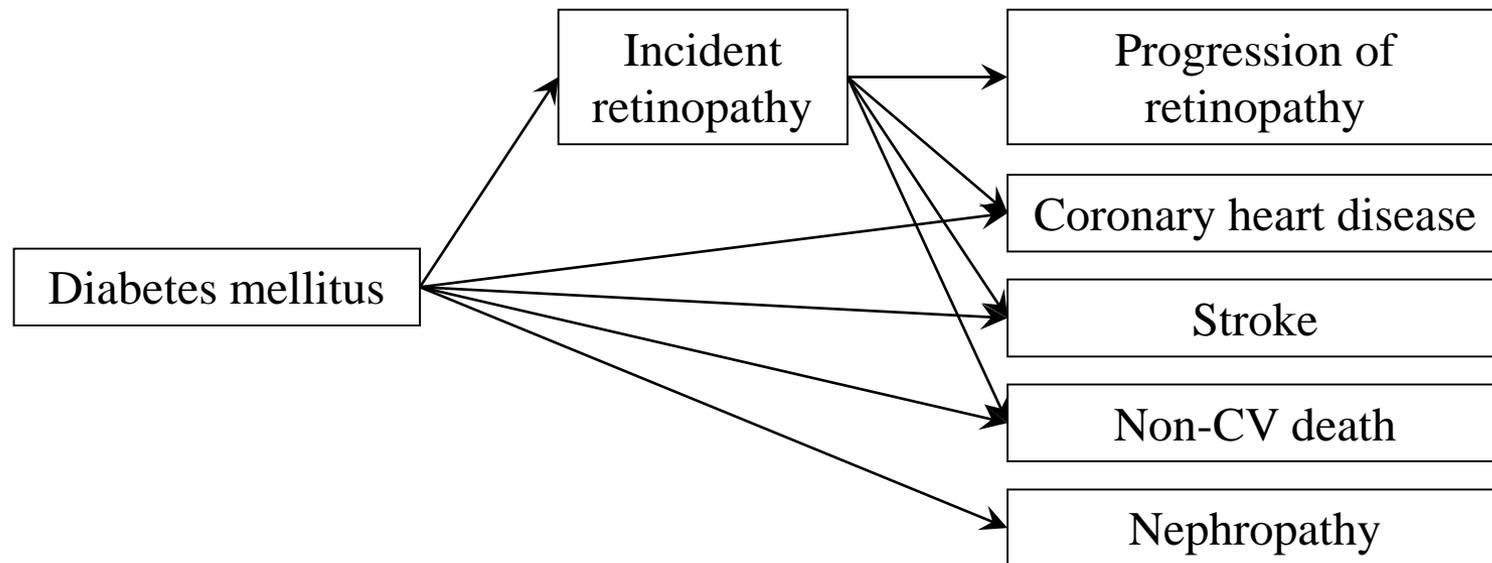
## Long-term cost-effectiveness model for Japanese patients with T2DM

- START
- Diagrams
- JJRE
- UKPDS
- Model settings
- Treatment settings
- Baseline characteristics
- Costs
- Events
- Drugs
- Utilities
- Hypoglycemia rates
- Results
- Base-case
- DSA
- PSA
- Figures
- Risk factors
- Events

	JJRE		Difference (A minus B)
	Drug A	Drug B	
Overall survival, y	22.41	22.12	0.29
QALY	12.04	11.01	1.03
Cumulative events within time horizon			
Coronary heart disease	13.8%	15.0%	-1.2%
Stroke	14.3%	15.6%	-1.3%
Amputation	4.4%	5.1%	-0.6%
Retinopathy	33.8%	38.9%	-5.2%
Nephropathy	10.5%	11.5%	-1.1%
Hypoglycemia due to Drug A or B			
Non-severe	1.0%	8.8%	-7.8%
Severe	0.9%	0.9%	0.0%
Costs (\$)			
Diabetes drug costs			
Drug A or Drug B	¥1,571,297	¥313,318	¥1,257,980
Treatment intensification	¥1,253,319	¥1,229,105	¥24,214

# 医療経済シミュレーションと マルチステートモデル

- 糖尿病合併症発生の確率を定式化



- Cause-specific hazardの比例ハザードモデル
  - $\lambda_j(t) = \lambda_{0j}(t)\exp(X\beta_j)$
  - Breslow推定量によるベースラインハザードの推定

# アウトライン

- 事例
  - 造血幹細胞移植研究
- ハザードと確率
- 事例
  - NSABP B14試験
  - 医療経済シミュレーション
- 生存曲線の推定
  - Kaplan-Meier法
  - Cumulative incidence法
- 数理
  - マルチステートモデル
  - Fine-Grayモデル
  - Pseudo-observations法と一般化推定方程式
- SASによる競合リスクデータの解析

# 質問

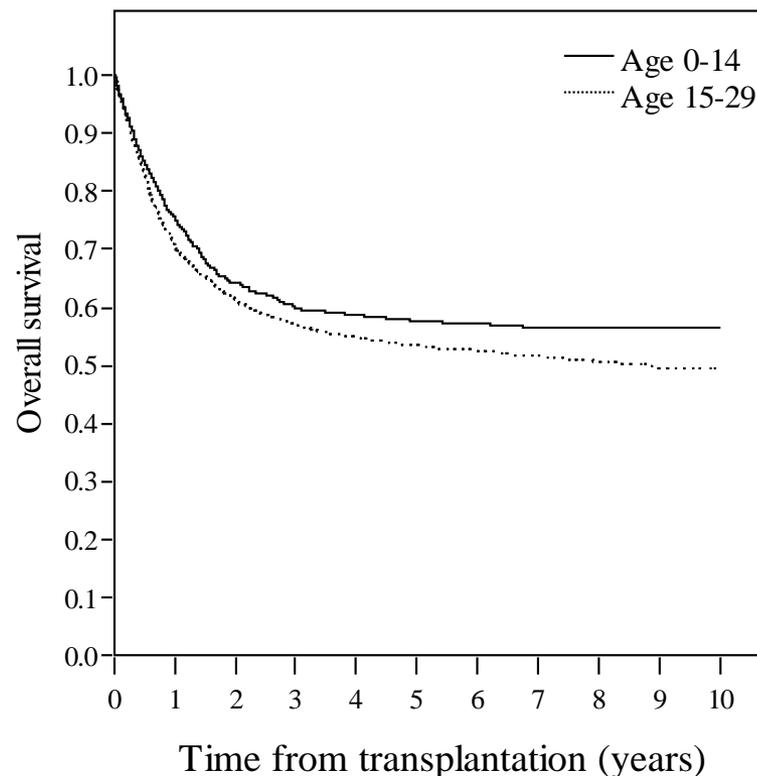
- 造血幹細胞移植後1年以内に死亡する確率が30%と仮定する
- また, 3年以内に必ず移植合併症が起きるとする
- 3年移植合併症発生確率は次のどちらだろうか?
  - 100%
  - $(1-0.3) \times 100\% = 70\%$

# Kaplan-Meier法と cumulative incidence法の違い

- 3年移植合併症発生確率の計算結果
  - Kaplan-Meier法（死亡を打ち切りに）： 100%
  - Cumulative incidence法： 70%
- 計算方法が違っていると解釈も変わる
  - Net probability: 死亡という現象がない仮想世界の量
  - Crude probability: 現実にかかる現象を反映した量

# アットリスクの考え方(1)

- 研究対象として選択されており, 将来イベントを発生する可能性のある状態
- アットリスク集団は時点ごとに定義される

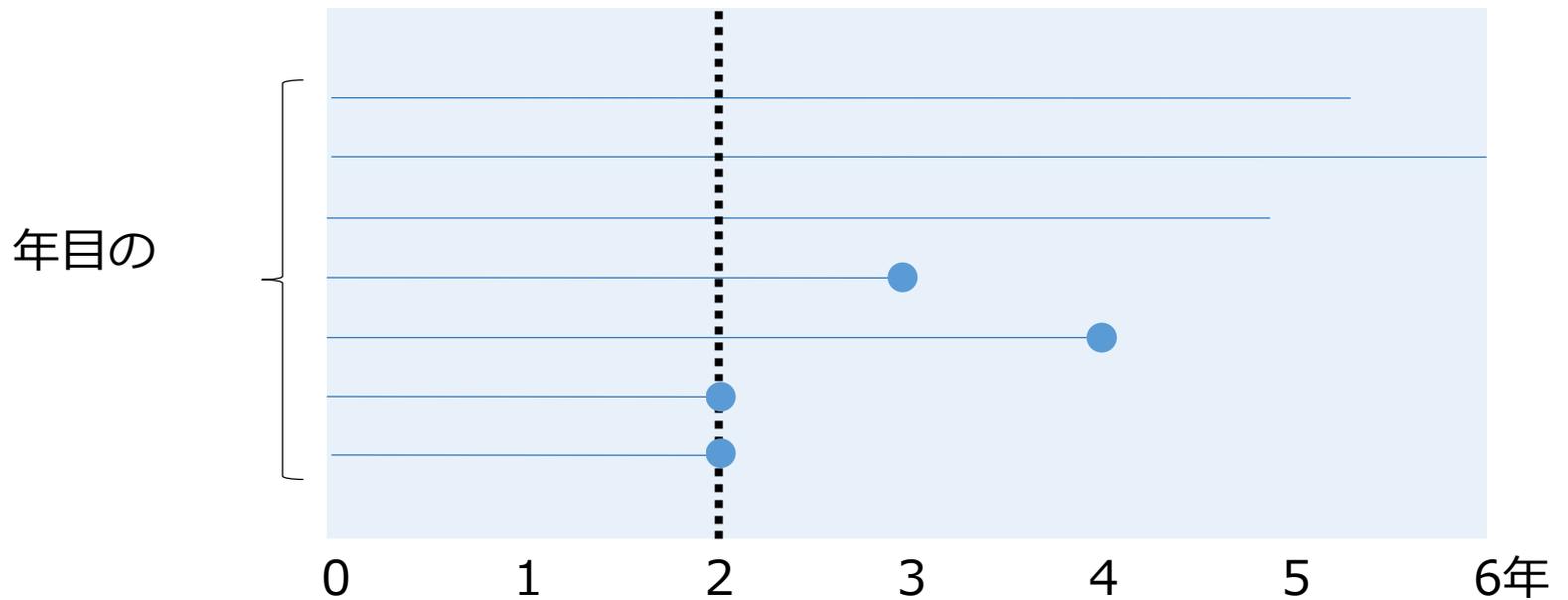


No. at Risk  
Age 0-14  
Age 15-29

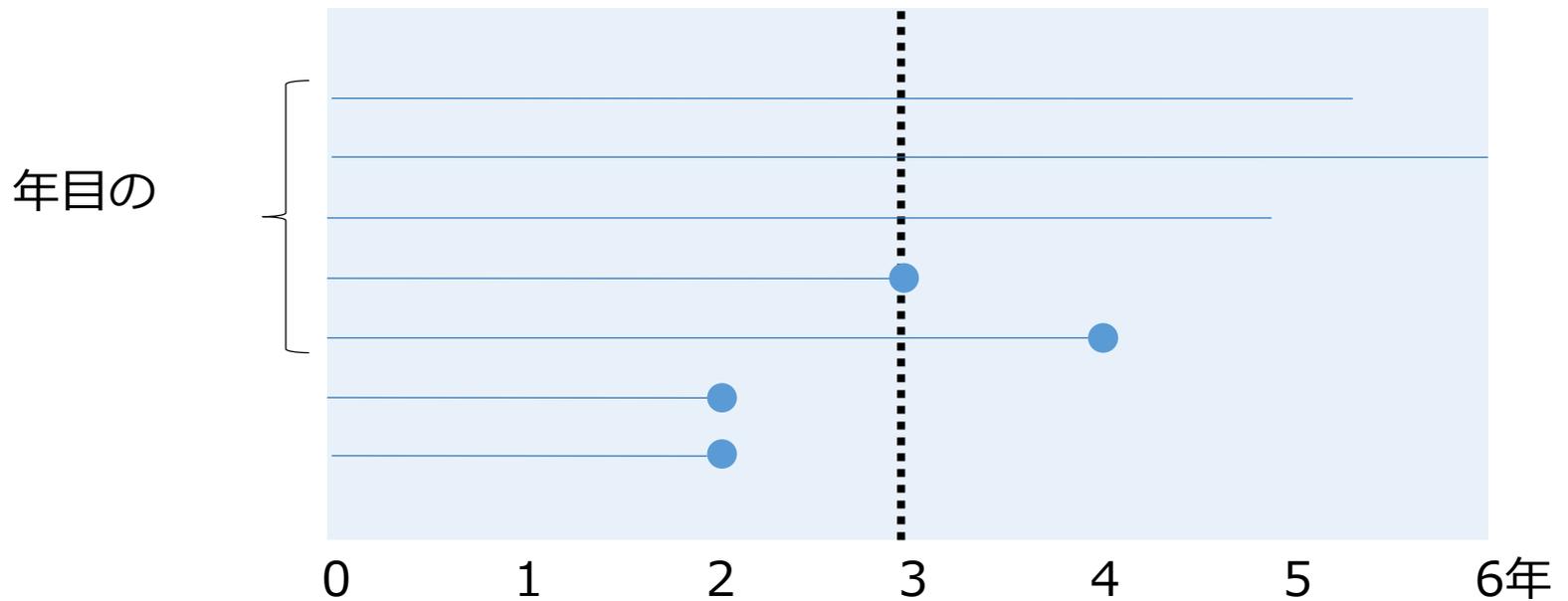
1123	813	644	560	508	459	407	360	324	299	259
1850	1232	971	807	700	600	523	454	387	324	288

34

# アットリスクの考え方(2)

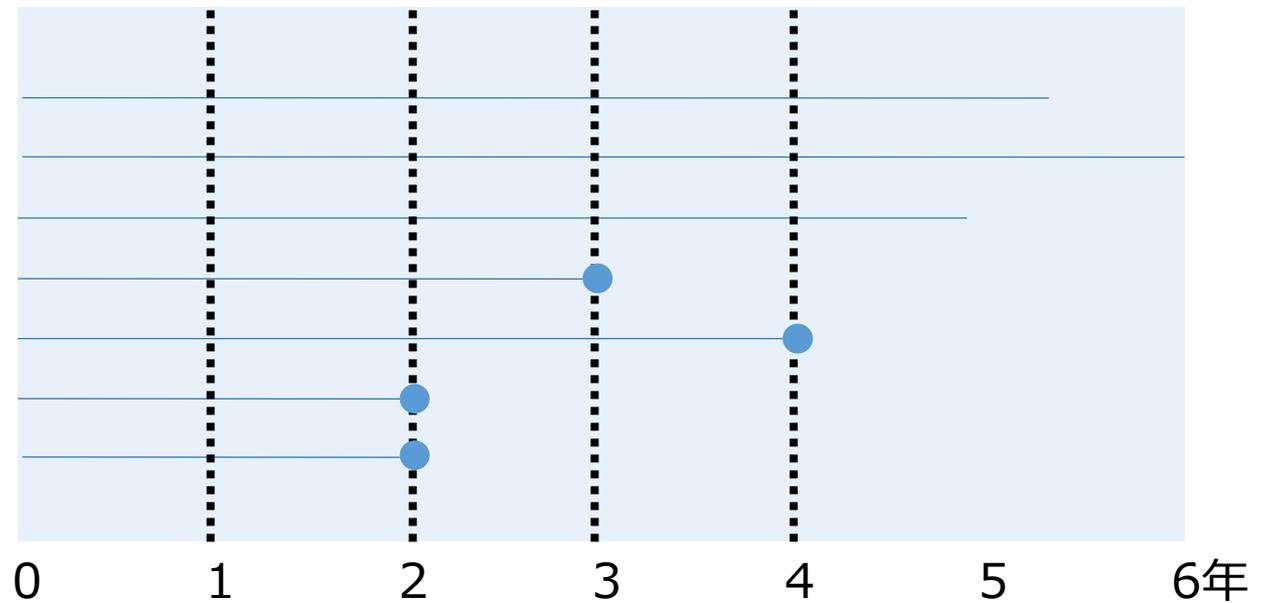


# アットリスクの考え方(3)



# Kaplan-Meier法 (打ち切りがない場合)

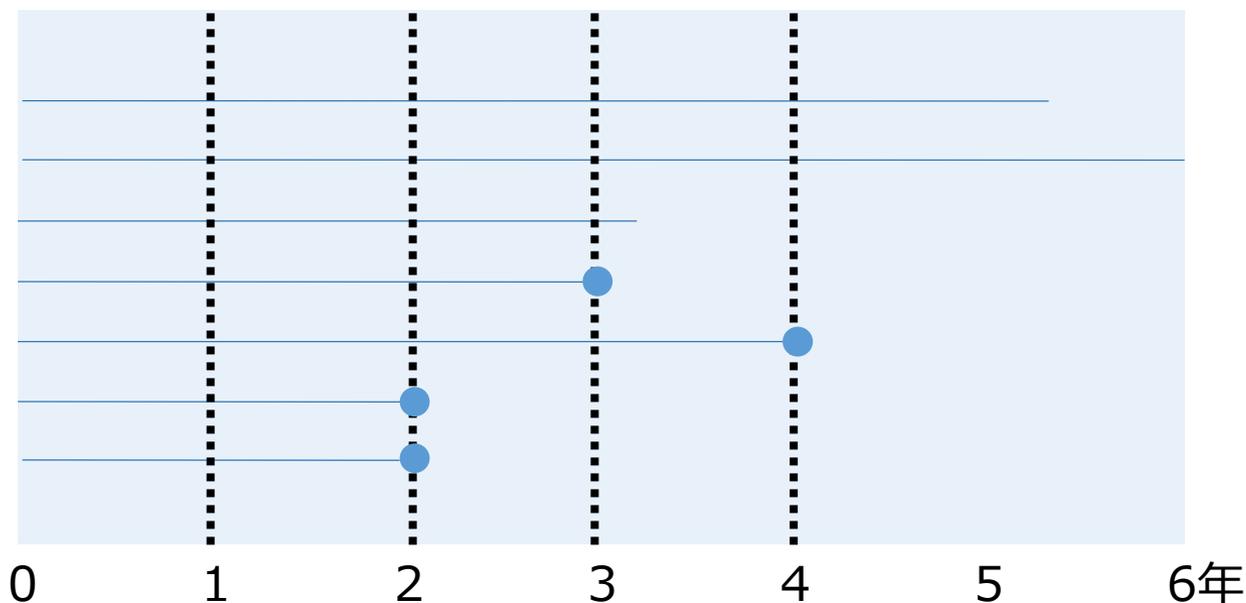
7/7	7/7	5/7	4/7	?
0/7	0/7	2/7	1/5	1/4



4年目までの生存確率の推定量  $=3/7$   
7人中4人イベント発生という単純な割合に一致

# Kaplan-Meier法 (競合リスクがない場合)

7/7      7/7      5/7      4/7      ?  
0/7      0/7      2/7      1/5      1/3



3年目までの生存確率

$$=4/7$$

4年目のハザード

$$=1/3$$

4年目までの生存確率の推定量

$$=4/7 \times (1 - 1/3) = 8/21$$

# Kaplan-Meier法 (競合リスクがある場合)



競合リスク●は発生時点で打ち切り扱い

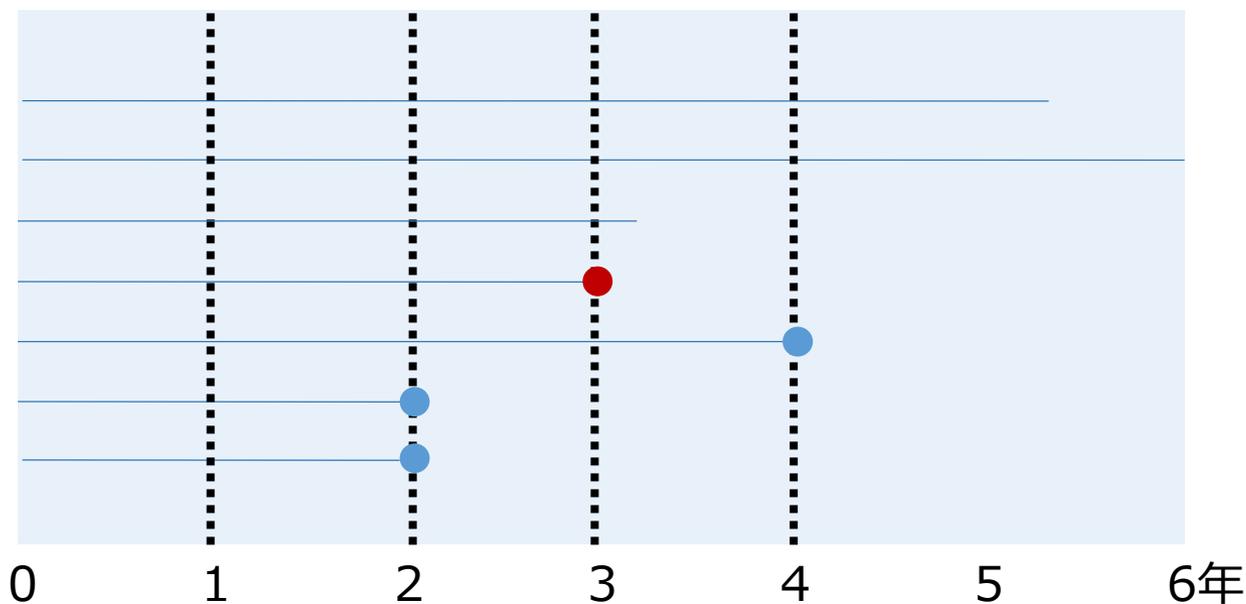
3年目までの無再発確率 =  $5/7$

4年目のハザード =  $1/3$

4年目までの無再発確率の推定量 =  $5/7 \times (1 - 1/3) = 10/21$

# Cumulative incidence法

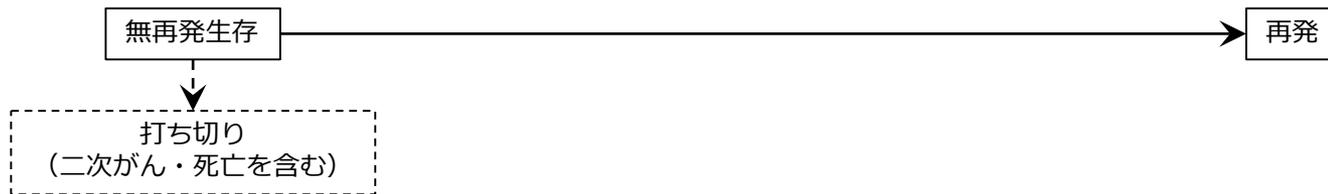
7/7	7/7	5/7	4/7	?
0/7	0/7	2/7	0/5	1/3



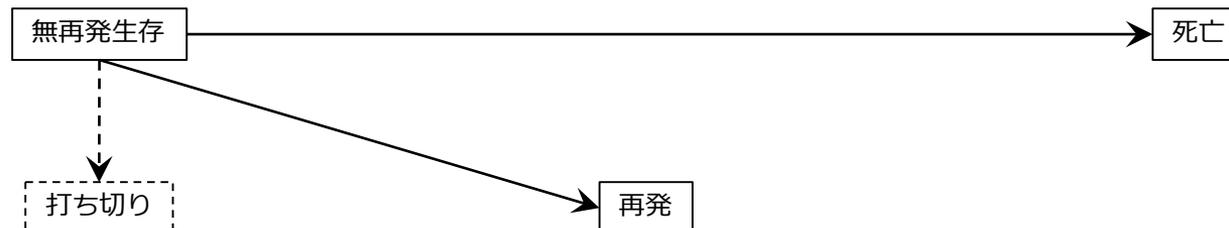
各時点のハザードに、その時点までの生存確率を掛けて、累積  
 3年目までの生存確率  $=4/7$   
 4年目のハザード  $=1/3$   
 このふたつの掛け算  $=4/7 \times 1/3$   
 4年目までの再発確率の推定量  $=2/7 + 4/7 \times 1/3 = 10/21$

# Kaplan-Meier法と cumulative incidence法の違い

- Kaplan-Meier法による再発確率は11/21
  - 死亡を「打ち切り」つまり「いなくなったもの」として扱った



- Cumulative incidence法による再発確率は10/21
  - 死亡は生存確率の計算に反映
  - ハザードの計算には含めない



# Kaplan-Meier法と cumulative incidence法の違い

- 大小関係
  - KM法による再発確率 $\geq$ CI法による再発確率
- 死亡に依存するかどうか
  - KM法は死亡のハザードに依存しない
  - CI法による再発確率は, 再発・死亡の両方のハザードによって決まる
- 解釈
  - Net probability: 死亡という現象がない仮想世界の量
  - Crude probability: 現実にかかる現象を反映した量

# Kaplan-Meier法と net survival probability

- 起源
  - 天然痘による死亡がなくなったら死亡率はどうなる?
- Kaplan-Meier法はこの確率に相当する
  - ただし, Kaplan-Meier法が妥当であるためには, イベントと打ち切りとが独立でなければならない
  - 天然痘罹患と死亡は独立でないから, 死亡率がどうなるかは, データから識別できない



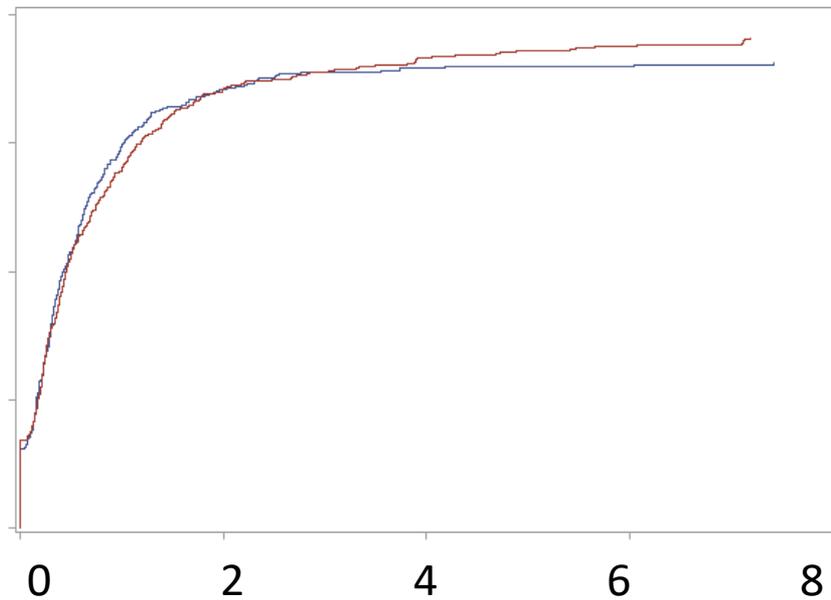
# 講義の目標1 (再掲)

1. 打ち切りとして扱う
2. イベントとして扱う
3. 解析から除外する
4. それ以外

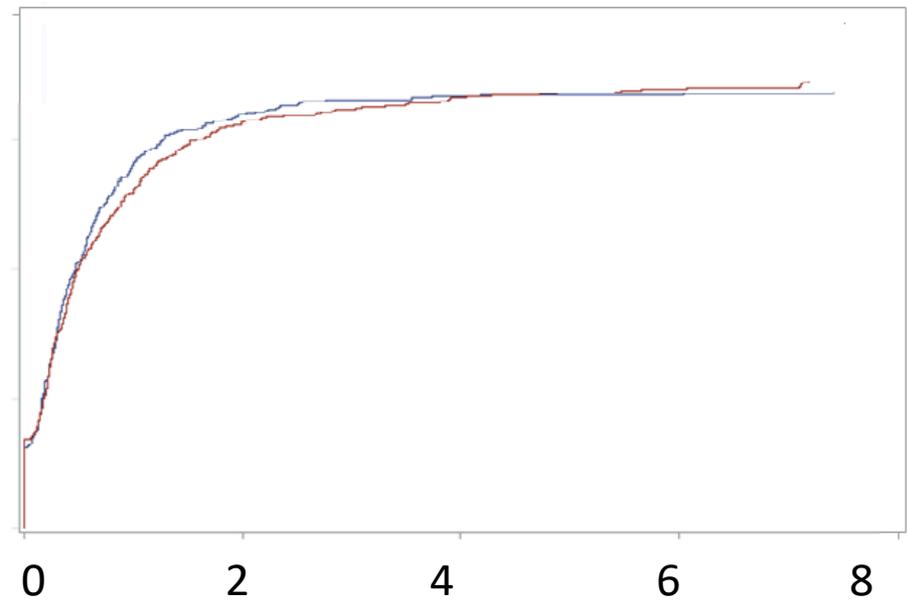


# 造血幹細胞移植研究における KM法とCI法の比較

1-Kaplan-Meier



Cumulative incidence

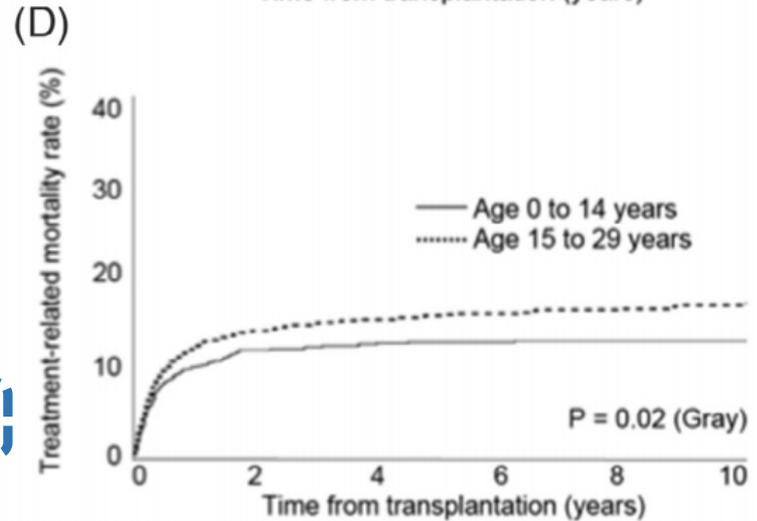
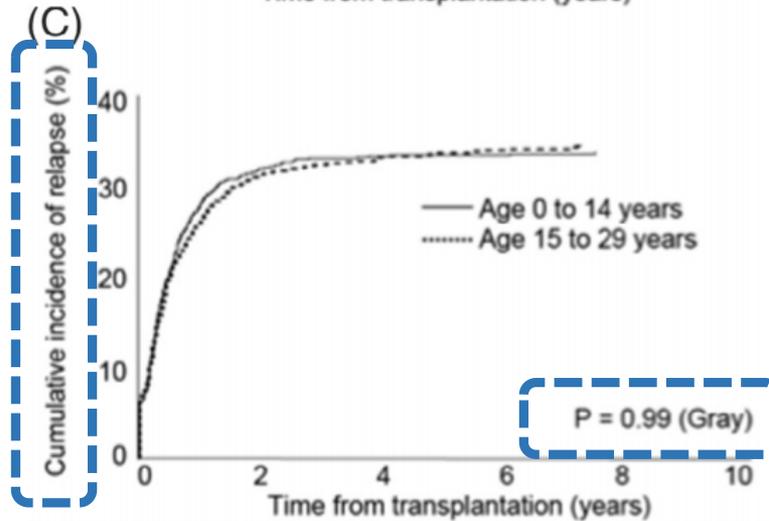
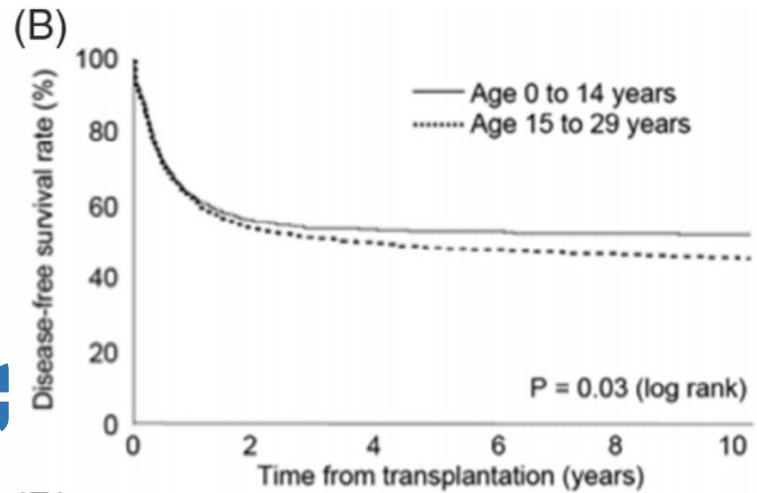
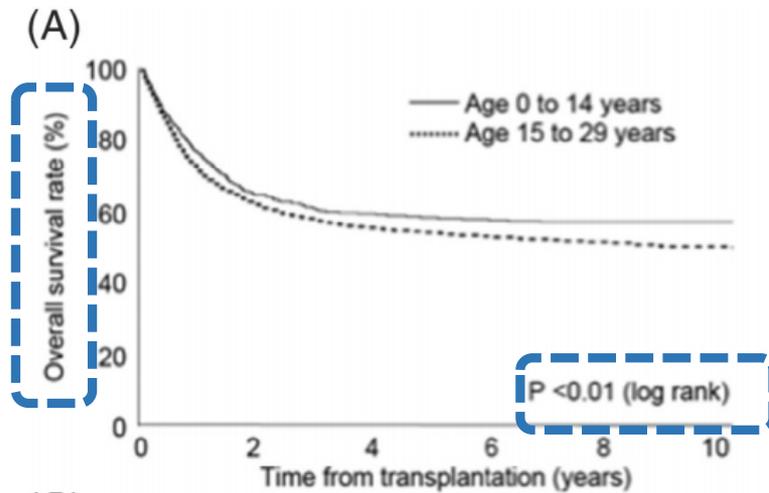


# JCOGの方針 (検証的な比較試験のとき)

- 生存時間型エンドポイントは、特に試験特有の事情がない限り、下表の五つから選択
- 「増悪または原病死」をイベントとするtime to progressionは、無増悪生存期間と区別し、競合リスクの問題を避けるため、用いない

エンドポイント	イベント (いずれか早いもの)		
全生存期間	あらゆる死亡		
無増悪生存期間	あらゆる死亡	増悪/再発	
無再発生存期間	あらゆる死亡	再発	
無病生存期間	あらゆる死亡	再発	二次がん
治療成功期間	あらゆる死亡	増悪/再発	治療中止

# 小括: 用語の整理



# 小括: 用語の整理

- Cumulative incidence function
- Net survival function
- Cause-specific hazard
- Subdistribution hazard

# 小括: 用語の整理

- そもそもcumulative incidenceとはなにか
  - 競合リスク  $j=1, \dots, J$  が存在するとき, 時点  $\tau$  までに  $j$  番目のイベントが発生する確率のこと
  - 競合リスクが存在するとき, この確率を考えるのがもっとも自然
- Net survival functionとの対比
  - CIFは, すべてのリスクの存在下で, 特定のイベントにより死亡する確率
  - NSFは, 特定のリスクのみの存在下で, 死亡する確率

# 小括: 用語の整理

- Cause-specific hazard
  - 時点  $\tau$  で  $j$  番目のイベントが発生するスピード
- 様々な確率の基礎となるパラメータ
  - Cumulative incidence functionは, cause-specific hazard から計算できる
  - この関係を知っておくことは重要である
  - なぜなら, 集団間で cause-specific hazard が異なっていたとしても, cumulative incidence functionは, 結果として同じになるかも知れない

# 小括: 用語の整理

- Subdistribution hazard
  - Fineらは, cumulative incidence functionから導かれる cause-specific hazardとは異なるハザードを定義した
  - そしてCox回帰と対になる回帰モデルを提案した
- 統計手法の対応関係
  - ログランク検定/Cox回帰: cause-specific hazardの解析
  - Gray検定/Fine-Grayモデル: subdistribution hazardの解析

# 小括: 用語の整理

	打ち切りデータ	競合リスクデータ	
		打ち切りとして扱う	競合リスクとして扱う
<b>確率に関連</b>			
基礎パラメータ	Hazard function	Cause-specific hazard	Cause-specific hazard
生存確率	Survival function	Net survival function	1-CIF
生存確率の解釈	Crude probability 識別可能	Net probability 仮想的で識別不能	Crude probability 識別可能
<b>統計手法に関連</b>			
推測の対象	Survival function	Net survival function/ cause-specific hazard	CIF/ subdistribution hazard
生存曲線の記述	Kaplan-Meier法	Kaplan-Meier法	Cumulative incidence法
仮説検定	ログランク検定	ログランク検定	Gray検定
回帰モデル	Cox回帰	Cox回帰	Fine-Grayモデル GEE

\*CIF: cumulative incidence function

# アウトライン

- 事例
  - 造血幹細胞移植研究
- ハザードと確率
- 事例
  - NSABP B14試験
  - 医療経済シミュレーション
- 生存曲線の推定
  - Kaplan-Meier法
  - Cumulative incidence法
- 数理
  - マルチステートモデル
  - Fine-Grayモデル
  - Pseudo-observations法と一般化推定方程式
- SASによる競合リスクデータの解析

# マルチステートモデルによる 定式化

- Transition probability
  - 状態  $h$  から状態  $j$  に移行する確率
  - $P_{hj}(s, t) = \Pr(\text{state } j \text{ at } t | \text{state } h \text{ at } s)$
- Cause-specific hazard
  - Transition probabilityの導関数
  - $\lambda_{hj}(t) = \lim_{\Delta \rightarrow 0} \frac{P_{hj}(t, t+\Delta)}{\Delta}$
- 競合リスクを扱うときのモデル
  - 初期状態  $h=0$
  - 競合リスク  $j=1, \dots, J$
  - 時点  $\tau$  までに  $j$  番目のイベントを発生する確率
    - $P_{0j}(0, t) = \Pr(T \leq \tau, \text{state } j)$   
 $= \int_0^\tau \lambda_{0j}(u) \Pr(T > u) du$

# Cumulative incidence法

- Cumulative incidence function

- $P_{0j}(0, t) = \int_0^t \lambda_{0j}(u) \Pr(T > u) du$

- Cumulative incidence法

- 各時点のハザード（Nelson-Aalen推定量）に、その時点の生存関数（すべての競合リスクをイベントとしたKaplan-Meier推定量）を掛けて、累積

- $\int_0^t \hat{\lambda}_{0j}(u) \hat{S}(T > u) du$

# Fine-Grayモデル

- Subdistribution hazard

- $\lambda_j^s(t) = -\frac{\partial}{\partial t} \log\{1 - P_{0j}(0, t)\}$

- 比例ハザード性モデル

- $\lambda_j^s(t) = \lambda_{0j}^s(t) \exp(X\beta_j)$

- $PL(\beta_j) = \prod_{i=1}^n \frac{\exp(x_i\beta_j)}{\sum_{k \in R_i} w_{ik} \exp(x_k\beta_j)}$

- Cox回帰と違いは, リスクセット  $R_i$

- 対象者  $i$  のイベント時点でアットリスクだったもの

- 対象者  $i$  のイベント以前に競合リスクを起こしていたもの

- $w_{ik}$  で重みづけ

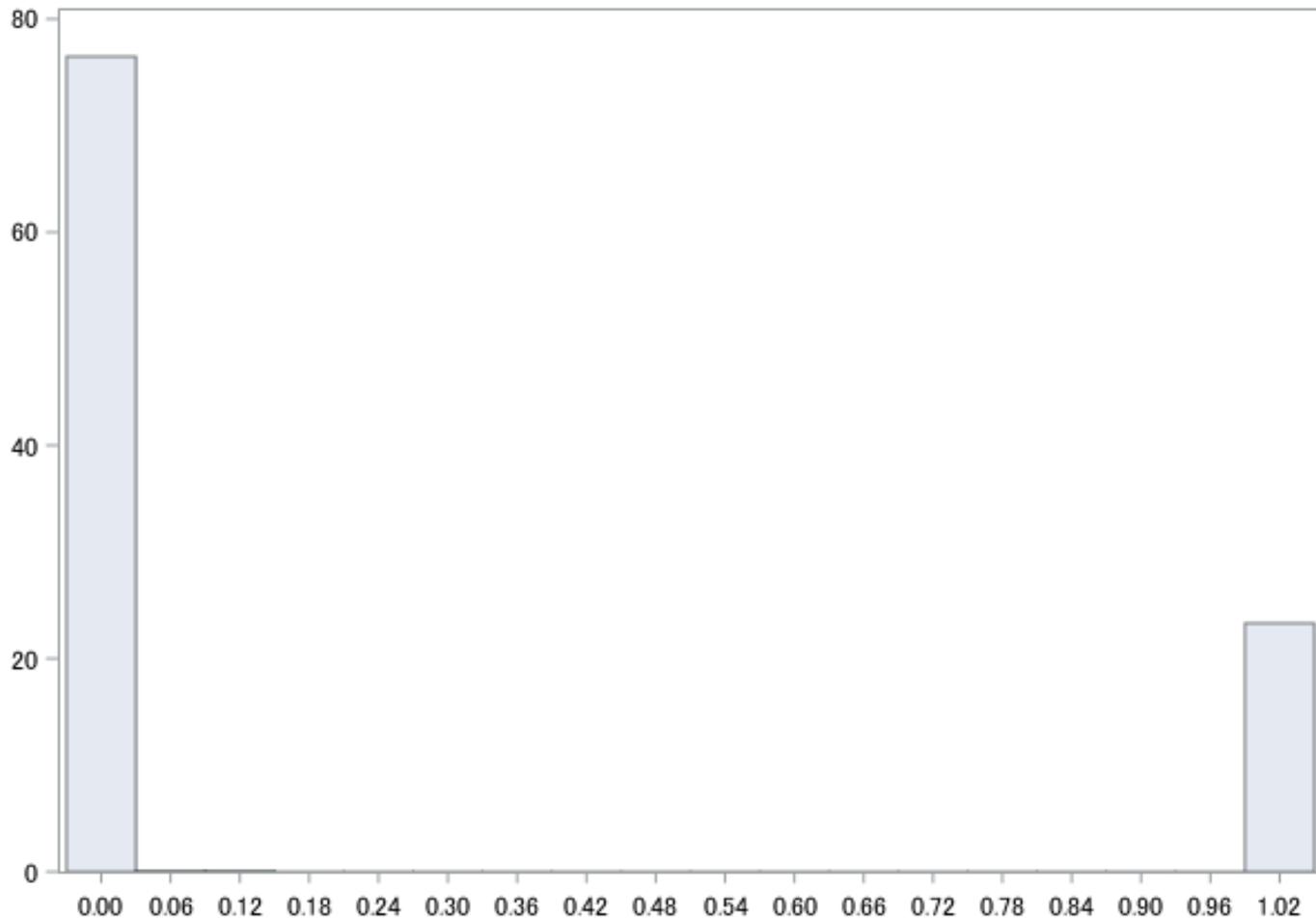
# Pseudo-observations

- 打ち切りデータにおけるパラメータ推定のためのテクニック
- $\hat{\theta}$ を関心のあるパラメータの不偏推定量とする
- 観測値 $i$ のpseudo-observationは, その観測値を除いたジャックナイフ推定量 $\hat{\theta}^i$ を用いて, 以下のように定義される

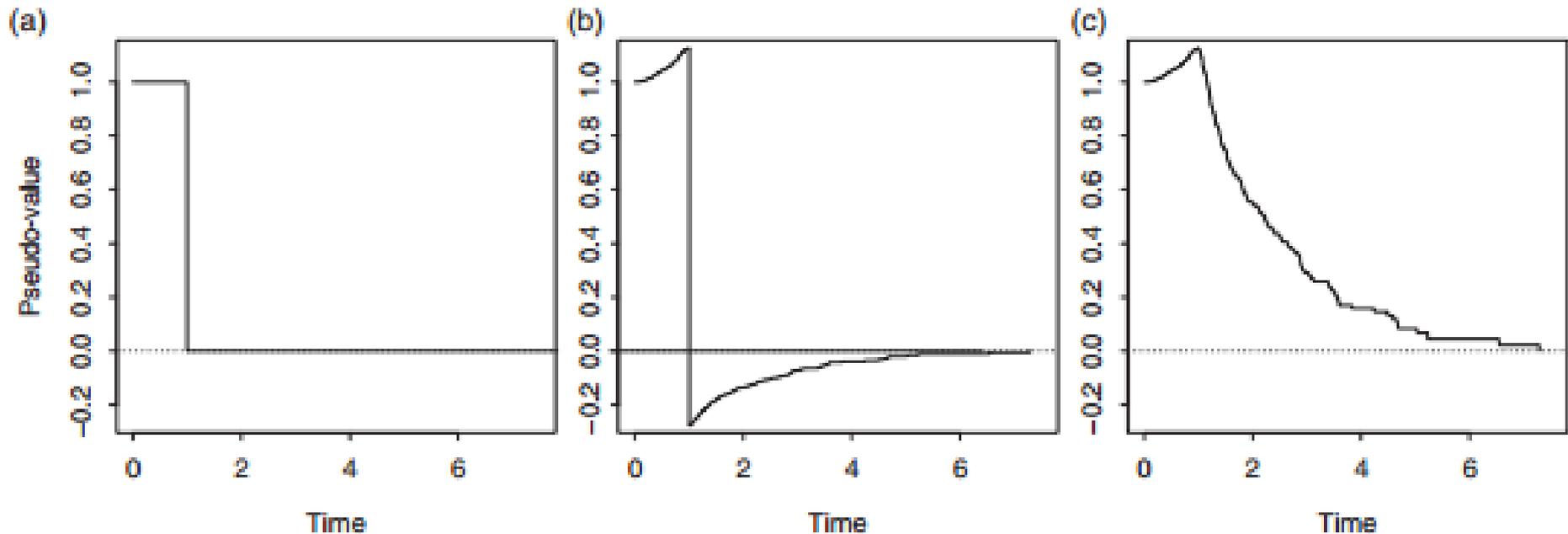
$$\hat{\theta}_i = n\hat{\theta} - (n - 1)\hat{\theta}^i$$

- $\hat{\theta}$ の例
  - Kaplan-Meier推定量
  - Cumulative incidence法 (Aalen- Johansen推定量)

# Pseudo-observationsの挙動



# Pseudo-observationsの挙動



**Figure 3** The pseudo-observations for the survival function in time. (a) The pseudo-observations for an individual with  $X_i = 1$  in a data set with no censoring; (b) the pseudo-observations for an individual from a censored data set, who experienced an event at time  $X_i = 1$ ; (c) the pseudo-observations for an individual, censored just after  $X_i = 1$ .

# 一般化推定方程式 (GEE)

- 観測値 $i$ の生存関数 $\theta_i$ と共変量 $X_i$ の関係は, 一般化線型モデルにより表されると仮定する
- Pseudo-observationsは以下のような性質を持つ

$$E(\hat{\theta}_i | X_i) = \theta_i$$

- CI法・ジャックナイフ法を用いれば打ち切りがあっても全対象者の $\hat{\theta}_i$ を計算できる
- 従って回帰パラメータは, GEEにより, 以下のモデルを当てはめることで推定できる

$$E(\hat{\theta}_i | X_i) = g^{-1}(X_i \beta)$$

# アウトライン

- 事例
  - 造血幹細胞移植研究
- ハザードと確率
- 事例
  - NSABP B14試験
  - 医療経済シミュレーション
- 生存曲線の推定
  - Kaplan-Meier法
  - Cumulative incidence法
- 数理
  - マルチステートモデル
  - Fine-Grayモデル
  - Pseudo-observations法と一般化推定方程式
- SASによる競合リスクデータの解析

# PHREG PROCEDUREの文法

```
PROC PHREG <options>;  
MODEL variable / <options>;  
BASELINE <options> / <options>;  
STRATA variable;  
RUN;
```

# PHREG PROCEDUREの文法

```
PROC PHREG DATA=data_input PLOTS(OVERLAY=ROW)=CIF;  
MODEL time*event(0) = /RL EVENTCODE=1;  
BASELINE COVARIATES=data_strata OUT=data_output  
          CIF=cif LOWERCIF=low UPPERCIF=up/ROWID=strata;  
STRATA strata;  
RUN;
```

# PHREG PROCEDUREの出力

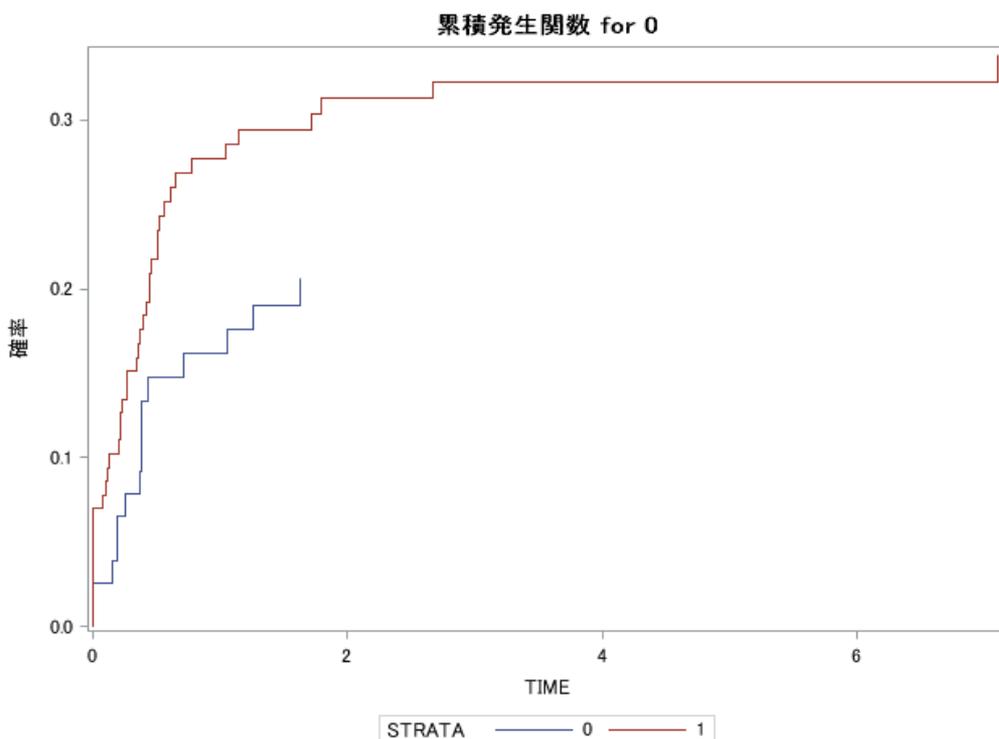
モデルの情報	
データセット	WORK.DATA_INPUT
従属変数	TIME
ステータス変数	EVENT
Event of Interest	1
Competing Event	2
Censored Value	0

読み込んだオブザベーション数	200
使用されたオブザベーション数	200

故障結果の要約					
層	STRATA	全体	関心の対象 である事象	競合事象	打ち切り
1	0	76	15	9	52
2	1	124	40	21	63
<b>Total</b>		200	55	30	115

収束状態
収束基準 (GCONV=1E-8) は満たされました。

# PHREG PROCEDUREの出力



VIEWTABLE: Work.Data\_output

	STRATA	TIME	Cumulative Incidence Function Estimate	95% Lower Confidence Limit for Cumulative Incidence Function	95% Upper Confidence Limit for Cumulative Incidence Function
1	Age 0 to 14 years	0	0		
2	Age 0 to 14 years	0	0.0259725466	0.0259725466	0.0259725466
3	Age 0 to 14 years	0.1506	0.039046543	0.0225343444	0.0676581705
4	Age 0 to 14 years	0.1862	0.0521205366	0.0274731812	0.0988800794
5	Age 0 to 14 years	0.1944	0.0651945274	0.0314655645	0.1350786634
6	Age 0 to 14 years	0.2519	0.0786559601	0.0411381507	0.1503898439
7	Age 0 to 14 years	0.3723	0.0923229446	0.0512580832	0.1662864776
8	Age 0 to 14 years	0.3778	0.1059899252	0.0617186652	0.1820172911
9	Age 0 to 14 years	0.3806	0.1196569018	0.0668608665	0.2141428148
10	Age 0 to 14 years	0.386	0.1333238741	0.0776679627	0.2288621303
11	Age 0 to 14 years	0.4381	0.1472206184	0.0900110569	0.2407916451
12	Age 0 to 14 years	0.7091	0.1613725575	0.0960437484	0.2711379215
13	Age 0 to 14 years	1.0595	0.1757942901	0.1064939374	0.2901914717
14	Age 0 to 14 years	1.2621	0.1905076945	0.125280167	0.2896961469
15	Age 0 to 14 years	1.629	0.2062000955	0.1340136468	0.3172697734
16	Age 15 to 29 years	0	0		
17	Age 15 to 29 years	0	0.0700092556	0.0700092556	0.0700092556
18	Age 15 to 29 years	0.0767	0.078061073	0.0628001967	0.0970304465
19	Age 15 to 29 years	0.0986	0.08611289	0.066321734	0.1118099509
20	Age 15 to 29 years	0.1177	0.0941647065	0.0715901665	0.1238576802
21	Age 15 to 29 years	0.1259	0.1022165225	0.0740956479	0.1410098672
22	Age 15 to 29 years	0.2081	0.1103446738	0.0847263418	0.1437091084
23	Age 15 to 29 years	0.219	0.1184728246	0.0886237872	0.1583752018
24	Age 15 to 29 years	0.2218	0.1266009749	0.0867214323	0.1848194432
25	Age 15 to 29 years	0.2327	0.1347291246	0.0965631675	0.1879799253
26	Age 15 to 29 years	0.2656	0.1510742871	0.1087877674	0.2097978547
27	Age 15 to 29 years	0.345	0.1592865854	0.1139441731	0.2226723457
28	Age 15 to 29 years	0.3559	0.167498883	0.1218809879	0.2301907484
29	Age 15 to 29 years	0.3751	0.1758009736	0.1323465544	0.2335231351
30	Age 15 to 29 years	0.3943	0.1841030634	0.137181325	0.2470739945

# PHREG PROCEDUREの文法

```
PROC PHREG DATA=data_input;  
MODEL time*event(0) = strata/RL EVENTCODE=1;  
RUN;
```

# PHREG PROCEDUREの出力

故障結果の要約			
全体	関心の対象 である事象	競合事象	打ち切り
200	55	30	115

収束状態
収束基準 (GCONV=1E-8) は満たされました。

モデルの適合度統計量		
基準	共変量なし	共変量あり
-2 LOG L	560.845	557.227
AIC	560.845	559.227
SBC	560.845	561.235

包括的帰無仮説: BETA=0 の検定			
検定	カイ 2 乗値	自由度	Pr > ChiSq
Wald	3.4217	1	0.0643

最尤推定値の分析							
パラメータ	自由度	パラメータ 推定値	標準誤差	カイ 2 乗値	Pr > ChiSq	ハザード比	95% ハザード比信頼限界
STRATA	1	0.55450	0.29977	3.4217	0.0643	1.741	0.968 3.133

# PSUEDO\_OBS\_KM MACROの文法

```
%PSUEDO_OBS_KM(  
    DATA_IN=,          /* dataset for analysis */  
    DATA_OUT=,        /* dataset which includes pseudo-observations*/  
    ID=,                /* unique identifier for subjects */  
    T=,                 /* outcome variable: time to event */  
    D=,                 /* outcome variable: 1 uncensored, 0 censored */  
    TIMEPOINT=         /* time point for analysis*/  
);
```

# PSUEDO\_OBS\_CI MACROの文法

```
%PSUEDO_OBS_CI(  
    DATA_IN=,          /* dataset for analysis */  
    DATA_OUT=,        /* dataset which includes pseudo-observations*/  
    ID=,                /* unique identifier for subjects */  
    T=,                /* outcome variable: time to event */  
    D=,                /* outcome variable: 1 uncensored, 0 censored */  
    EPSILON=,          /* outcome variable: 1 event, 2 competing risk */  
    TIMEPOINT=         /* time point for analysis*/  
);
```

# PSUEDO\_OBS\_CI MACROの文法

```
%PSUEDO_OBS_CI(  
    DATA_IN=data_input,  
    DATA_OUT=data_tmp,  
    ID=id,  
    T=time,  
    D=censored,  
    EPSILON=competing_risk,  
    TIMEPOINT=5  
);
```

# PSUEDO\_OBS\_CI MACROの文法

```
DATA data_input;
```

```
MERGE data_input data_tmp;
```

```
BY id;
```

```
RUN;
```

```
PROC GENMOD DATA=data_output;
```

```
CLASS id;
```

```
MODEL pseudo_obs=strata / DIST=NORMAL LINK=IDENTITY;
```

```
REPEATED SUBJECT=id / CORR=UNSTR CORRW;
```

```
RUN;
```

# PSUEDO\_OBS\_CI MACROの結果

VIEWTABLE: Work.Data\_tmp

	ID	T	D	EPSILON	PSEUDO_OBS
1	1	0.3943	1	1	1.0322732525
2	2	17.4593	0	0	-0.017060019
3	3	0.7693	1	2	-0.010492111
4	4	20.0602	0	0	-0.017060019
5	5	2.6639	1	1	1.2863422371
6	6	0.2409	0	0	0.2026189278
7	7	0.9582	1	2	-0.012414378
8	8	0.7091	1	1	1.0589770859
9	9	5.7659	0	0	-0.017060019
10	10	0	1	1	0.9636668659
11	11	0	1	1	0.9636668659
12	12	1.3881	0	0	0.0302900229
13	13	1.1499	1	1	1.0934854886
14	14	0.8789	0	0	0.0651170581
15	15	1.9493	0	0	-0.00241505
16	16	2.9158	0	0	-0.017060019
17	17	0.0767	1	1	1.0021205337
18	18	3.8385	0	0	-0.017060019
19	19	0	1	1	0.9636668659
20	20	0.3778	1	2	-0.012353578
21	21	7.9151	0	0	-0.017060019
22	22	12.9884	0	0	-0.017060019
23	23	0.1862	1	1	1.0021205337
24	24	0.0657	1	2	0.0006723585
25	25	0.2519	1	1	1.0163804153
26	26	5.0897	0	0	-0.017060019
27	27	0	1	1	0.9636668659
28	28	7.2635	0	0	-0.017060019
29	29	14.3162	0	0	-0.017060019
30	30	5.7303	0	0	-0.017060019

パラメータの情報	
パラメータ	効果
Prm1	Intercept
Prm2	STRATA

アルゴリズムは収束しました。

GEE モデルの情報	
相関構造	Unstructured
サブジェクト効果	ID (200 levels)
クラスター数	200
相関行列の次元	1
最大クラスターサイズ	1
最小クラスターサイズ	1

アルゴリズムは収束しました。

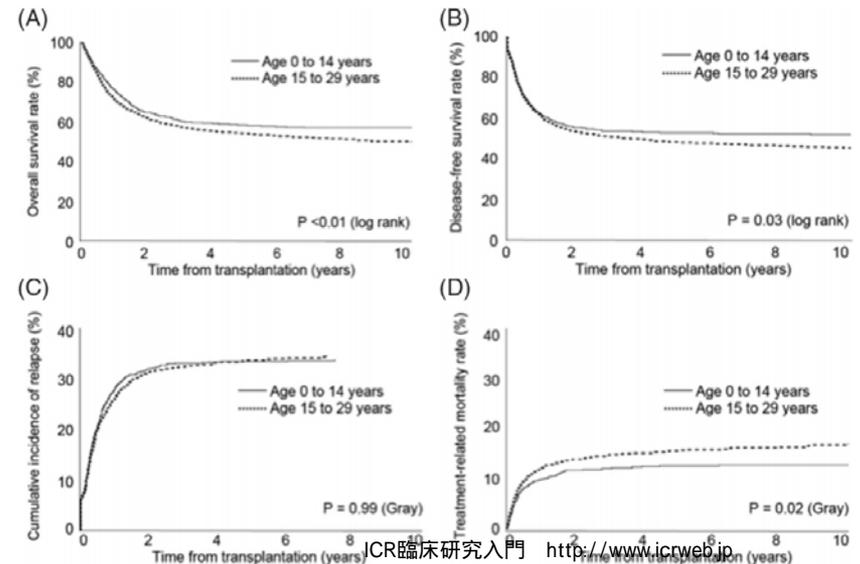
作業相関行列	
	Col1
Row1	1.0000

GEE 適合度基準	
QIC	201.8210
QICu	202.0000

GEE パラメータ推定値の分析						
経験的標準誤差推定						
パラメータ	推定値	標準誤差	95% 信頼限界	Z	Pr >  Z	
Intercept	-1.5684	0.2272	-2.0137 -1.1231	-6.90	<.0001	
STRATA	0.4435	0.2632	-0.0724 0.9595	1.68	0.0920	

# まとめ

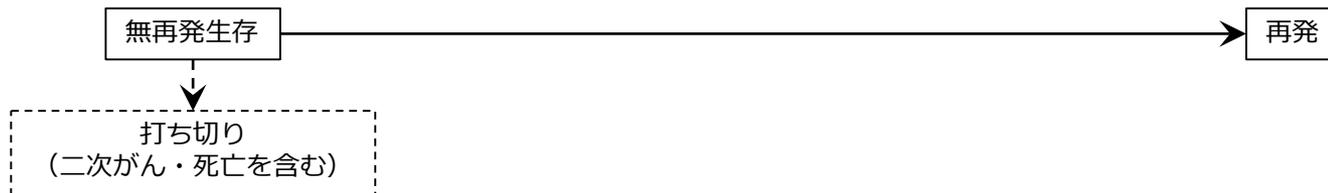
- 通常は生存関数とハザード関数が一対一に対応
  - 生存関数= $\exp(-\text{ハザード関数の積分})$
- 競合リスクがあると, この関係は成立しない
- たくさんの専門用語が導入されたのはそのため
  - Cumulative incidence function
  - Net survival function
  - Cause-specific hazard
  - Subdistribution hazard



# まとめ

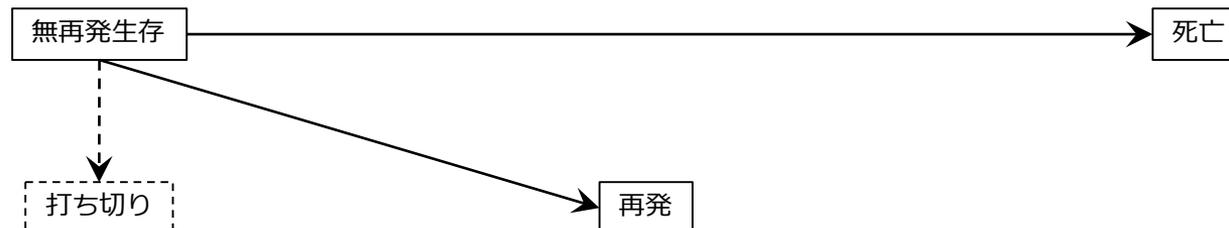
- Kaplan-Meier法

- 死亡を「打ち切り」つまり「いなくなったもの」として扱った



- Cumulative incidence法

- 死亡は生存確率の計算に反映
- ハザードの計算には含めない



# まとめ

- Cause-specific hazardの比例ハザードモデル
  - $\lambda_j(t) = \lambda_{0j}(t)\exp(X\beta_j)$
- Fine-Grayモデル
  - $\lambda_j^s(t) = \lambda_{0j}^s(t)\exp(X\beta_j)$
  - Subdistribution hazardのハザード比
  - PHREG PROCEDUREのEVENTCODEオプション
- Pseudo-observations法と一般化推定方程式
  - $E(\hat{\theta}_i|X_i) = g^{-1}(X_i\beta)$
  - Cumulative incidence functionのリスク差・リスク比
  - PSUEDO\_OBS\_CI MACRO

# 引用文献

- Andersen PK, Perme MP. Pseudo-observations in survival analysis. *Stat Method Med Res* 2010;19(1):71-99.
- Dignam JJ, Kocherginsky MN. Choice and interpretation of statistical tests used when competing risks are present. *J Clin Oncol* 2008;26(24):4027-34.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the sub distribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.
- Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*, 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2002.
- Klein JP, Andersen PK. Regression modeling of competing risks data based on pseudovalues of the cumulative incidence function. *Biometrics* 2005;61(1):223-9.
- Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H, Ohashi Y; for the Japan Diabetes Complications Study Group; the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: The Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1193-9.
- Tomizawa D, Tanaka S, Kondo T, Hashii Y, Arai Y, Kudo K, Taga T, Fukuda T, Goto H, Inagaki J, Koh K, Ohashi K, Ozawa Y, Inoue M, Kato K, Tanaka J, Atsuta Y, Adachi S, Ishida H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adolescents and young adults with acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(9):1515-22.