
BEHAVIORMETRIC SOCIETY OF JAPAN 13TH ANNUAL CONFERENCE

第13回 日本行動計量学会大会



発表論文抄録集

1985年9月2日(月)～4日(水)

北海道大学工学部

比例ハザードモデルによる
パーキンソン病の生命表解析

○高木廣文*、稲葉 裕**、高橋月容***

（*聖路加看護大学看護学部、**順天堂大学医学部、***東京大学医学部）

はじめに：パーキンソン病は、原因不明の異常運動疾患の1つである。疫学的には、性別による発症頻度に大差ないが、若干男性に高率であると考えられている。また、発症年齢のピークは50-60歳にあり、40歳未満での発症例を「若年性」、それ以上での発症を「一般型」と区別することがある。一般に、若年性の患者の予後はよいといわれている。患者は臨床三大主徴と呼ばれる特有の症状が観察されることが多い。すなわち、筋強剛（固縮、硬直）・アキネジア（無動症状、寡動）・振戦（四肢、全体のみるえ）である。これらの症状に対して薬物療法としてドーパ剤（L-ドーパ、ドーパミンの前駆物質）が用いられることが多く、また脳の変性に対して（脳定位）手術が行われることもある。本研究は、患者の寿命に対する、性・発症型・三大主徴・治療法の影響を検討することを目的とする。

資料：順天堂大学医学部附属順天堂医院を昭和47年中に受診していたパーキンソン病患者を対象とし、昭和59年末日まで追跡を行った。該当する患者は330例あったが、必要とされるデータが完備していたのは176例であった。

方法：各事象発生年齢等の患者特性別の平均値の検定は、通常のt検定を用い、等分散の仮定できない場合にはWelchの方法を用いた。また、患者の最終状態（死亡か打ち切り）と各特性の関連の尺度としてオッズ比を求め、有意性についてはフィッシャーの直接確率を2倍した値を用いた。各特性の寿命への影響を検討するために比例ハザードモデルを用いた。説明変数ベクトルを $x' = (x_1, x_2, \dots, x_p)$ とし、係数ベクトルを $\beta' = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ としたとき、時点 t におけるハザード関数 $\lambda(t)$ を、

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \cdot \exp(x' \beta)$$

とするモデルがCoxによる比例ハザードモデルである。 β の推定は、 β についての部分尤度を最大にするようにして求められる。実際の計算はニュートン・ラフソン法により β を推定した。また、変数減少法によりモデルに最も適合のよい変数を選択したが、適合の基準として情報量規準AICを用い、変数削除の基準にはF値を用いた。

結果と考察：表1に患者の特性別による各事象の発生年齢および期間（発症から最終状態までの年数）の平均値とも値を示した。性別、三大主徴の有無、ドーパ剤の治療の有無には、有意差は認められなかった。脳手術は、発症・初診・最終年齢のすべてで「有」が若く、また期間は長く有意であった。また、死亡例では発症・初診年齢が高く、期間は短い傾向があり、有意差が認められた。ただし、最終年齢には有意差がなく、打ち切り例でやや年齢が低いのみであった。表2は各特性別に最終状態が死亡か打ち切りかを比較したものである。オッズ比が2以上のものは、性と発症型のみであり、男が女に比べ、また一般型が若年性に比べ、死亡例として観測される傾向が高いが、有意であったのは性だけである。ここまでの結果から、発症年齢が若ければ期間が長くなり、また女性は打ち切り例となることが多いことが認められた。これは、人間の寿命についての常識と一致するものである。表3は各事象発生年齢および期間との相関を示したものであるが、発症・初診・最終年齢間の相関が極めて高いこ

表1 患者の特性別による各事象発生年齢等の比較

特性	標本数	発症年齢 平均値(SD)	初発年齢 平均値(SD)	手術年齢 平均値(SD)	最終確認年齢 平均値(SD)	期間 ¹⁾ 平均値(SD)
1. 性						
男性	89(24) ²⁾	51.3(11.0)	56.5(10.1)	49.3(8.7)	67.5(8.9)	16.2(6.2)
女性	87(19)	51.5(10.8)	56.1(10.3)	52.5(9.9)	66.5(9.0)	15.0(6.1)
t 値		0.09	0.27	1.14	0.73	1.21
2. 振戦						
あり	154(38)	51.7(10.9)	56.4(10.2)	51.2(9.4)	67.2(8.9)	15.5(6.2)
なし	22(5)	49.5(10.5)	55.1(10.1)	47.1(8.8)	65.8(9.1)	16.2(6.3)
t 値		0.90	0.56	0.93	0.78	0.46
3. 筋強剛						
あり	180(39)	51.3(10.3)	56.2(9.7)	50.9(8.5)	66.8(8.6)	15.5(6.2)
なし	16(4)	52.4(15.6)	56.5(14.2)	48.8(17.3)	68.7(12.1)	18.4(6.2)
t 値		0.27	0.08	0.24	0.61	0.50
4. アキネジア(無動症状)						
あり	113(24)	52.2(10.2)	57.3(9.7)	50.5(8.7)	67.2(9.1)	15.0(6.3)
なし	63(19)	50.0(11.9)	54.4(10.8)	50.9(10.3)	66.8(8.6)	16.8(5.8)
t 値		1.29	1.86	0.13	0.28	1.87
5. ドーパ剤による治療						
あり	163(42)	51.3(10.2)	56.3(9.5)	51.3(8.3)	67.1(8.3)	15.7(6.2)
なし	13(1)	52.3(17.8)	55.6(17.1)	23.1(---)	68.4(15.3)	14.1(6.3)
t 値		0.20	0.15	(3.35)	0.15	0.92
6. 脳手術						
あり	45(43)	46.2(9.5)	51.4(10.2)	50.7(9.3)	64.4(8.8)	18.2(5.8)
なし	131	53.2(10.7)	58.0(9.6)	---	67.9(8.8)	14.7(6.1)
t 値		3.87**	3.91**	---	2.34*	3.31**
7. 最終確認状態						
打ち切り	100(27)	48.6(10.8)	53.8(10.0)	50.1(8.8)	66.3(8.8)	17.7(5.9)
死亡	76(16)	55.1(9.8)	59.8(9.3)	51.7(10.3)	68.0(9.0)	12.9(5.5)
t 値		4.10**	4.25**	0.53	1.30	5.41**

1) 発症年齢から最終確認年齢までの期間

2) 手術を受けた患者のうち、手術年齢の判明している例数

* Welch の検定による

* p<0.05, ** p<0.01

表2 患者の最終確認状態と各特性との関連

特性	死亡	打ち切り	オッズ比	確率*
1. 性(男/女)	46/30	43/57	2.03	0.03
2. 振戦(有/無)	67/9	87/13	1.11	1.00
3. 筋強剛(有/無)	70/6	90/10	1.30	0.84
4. アキネジア(有/無)	52/24	61/39	1.39	0.39
5. ドーパ剤(有/無)	69/7	94/6	0.63	0.60
6. 脳手術(有/無)	16/60	29/71	0.65	0.31
7. 発症型(一般/若年) ¹⁾	70/6	83/17	2.39	0.12

1) 発症年齢が40歳未満を若年性、40歳以上を一般型とした。

* フィッシャーの直接確率を2倍した値。

表3. 各事象発生年齢および期間との相関係数

1. 発症年齢	1.000			
2. 初発年齢	0.927	1.000		
3. 最終年齢	0.823	0.861	1.000	
4. 期間	-0.570	-0.387	-0.002	1.000
	1.	2.	3.	4.

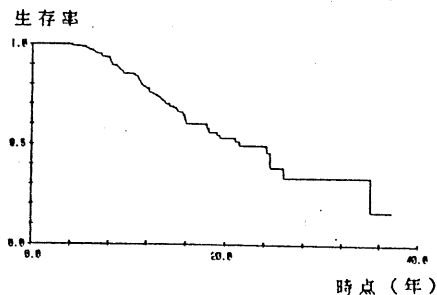


図1 累積生存率の推移

とがわかる。期間と発症年齢

の相関は負に高く、上記の結果と符合する。Kaplan-Meier

法により累積生存率を求め、その推移を図1に示した。50

%生存率の時点は発症から約21.4年であった。比例ハザー

ドモデルの変数に、各年齢を含めると、内部相関が高すぎ

かつ発症年齢の影響が大きすぎ、他の特性の評価に有効ではなかつた。分析には発症型

(若年性を1、一般を2)、性(男を1、女を2)、三大主徴

と2治療法(有を1、無を2)を説明変数とした。表4から

F値が2以上の変数は、発症型、脳手術、ドーパ剤であり、

各症状の有無と性別による影響は少ないようである。変数減少後、発症型と

脳手術の2変数のみが残された(表5)。発症型は若年性、手術は「有」の場合、

ハザードが低いことが示されたが、脳手術が若年者により多いという事実の

影響があるものと考えられる。終りに、調査に御協力下さいました順天堂大学医学部神経学

教室の榎林博太郎教授と長岡正範講師に感謝します。

表4. 比例ハザード・モデルにおける各変数の係数の推定値

変数名	係数	標準誤差	F値	限界確率
1. 発症型	1.4550	0.4972	8.563	0.004
2. 脳手術	5.23370-1	0.2926	3.198	0.076
3. ドーパ剤	6.98680-1	0.4752	2.162	0.143
4. アキネジア	-3.24030-1	0.2799	1.340	0.249
5. 性	-2.60880-1	0.2397	1.184	0.278
6. 振戦	-1.37050-1	0.3613	0.144	0.705
7. 筋強剛	-1.20970-1	0.4549	0.071	0.791

A I C 685.358

表5. 変数減少後における各変数の係数の推定値

変数名	係数	標準誤差	F値	限界確率
1. 発症型	1.5236	0.4960	9.300	0.003
2. 脳手術	6.23540-1	0.2853	4.777	0.030

A I C 679.378