

多変量の生存時間解析

高木 廣文

●生命表解析で、生死に影響を与える変数が多数ある場合の解析方法について解説する。とくに、Cox による比例ハザードモデルについて例をもとに結果の解釈を中心に説明する。

*

キーワード：寿命モデル、生存時間解析、比例ハザードモデル、リスク、疫学

生物は特定の時間が経過するとかならず死に至るし、機械は故障する。このような生体の死や機械の故障などの非可逆的変化について時間経過による個体の生死の状況をまとめた表は生命表として知られている。生命表は平均余命や平均寿命を求めるために用いられている。

一方、個体の寿命などと各種の要因との関連についての分析方法は、すでに説明したように生存時間解析として知られている¹⁾。

肺癌の手術を行った患者の予後に影響する要因はなにか。また、新しい治療法による患者の延命効果はあるのであろうか。そのような疑問に答えるためにはまず患者を長期にわたり追跡し、その後の変化（死亡、重篤化など）についてデータを収集する必要がある。各症例の生死の状況が調べられ、患者の最終状態に対する、それぞれの変数の影響を検討しなければならない。そのためには生存時間解析のための適切な統計手法が不可欠である。

すでに説明したように、生死に影響する変数が治療方法のように、1つしかない場合、ログランク検定などを利用することができる¹⁾。しかし、生

死に影響を与える変数は実際には年齢や重症度など多数あるのが普通であろう。そのような場合、寿命モデルとよばれる特定の関数を仮定し、多くの変数の生死などへの影響を解析することがある。寿命モデルには生存時間の関数として指数分布、ワイブル分布、ガンマ分布、対数正規分布などを仮定する場合が多い²⁾。

しかし、ここでは生死について、そのような寿命モデルを仮定せずに、各種の要因の生死に対する影響を分析する方法である“Cox の比例ハザードモデル”について説明する。統計理論ではなく、実例を用いた解析を通して、とくに結果の解釈を中心に解説する。

■ハザード関数

ある対象集団について観測を開始した時点から死亡などの非可逆的変化が発生するまでの時間を考えよう。ある症例の死亡時点において、その時間まで生存した対象集団での、その瞬間におけるハザード（瞬間致命率、死亡率）が求められる。死亡などの非可逆的変化が発生する時点まで生存していた対象者すべての集団は、全員が非可逆的変化を受けるリスクがあることから「リスク集合」とよばれることがある。

対象集団内での1例ずつの死亡からリスク集合の死亡率（または逆に、生存率）を求めていく方法として Kaplan-Meier 法がよく用いられる。

生物は、十分に長期間の観測を行えば、かならずその死亡が確認できるはずである。しかし、実際には調査や観測はある期間内で行われるため、観測期間終了時に生存している対象者はその時点で観測を打切ることになる。そのため、死亡までの生存期間は不明となる。そのようなケースは「打

表 1 退役軍人の肺癌治療データ

OBS	状態	罹病期間	年齢	前治療	治療	生存期間	生死
1	60	7	69	0	1	72	1
2	70	5	64	10	1	411	1
3	60	3	38	0	1	228	1
4	60	9	63	10	1	126	1
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
21	40	3	55	0	1	123	0
22	60	5	67	0	1	97	0
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
134	60	5	64	0	0	111	1
135	70	18	67	10	0	231	1
136	80	4	65	0	0	378	1
137	30	3	37	0	0	49	1

OBS：通し番号

状態：Karnofsky スケール。数値が大きいほど状態がよい。

罹病期間：調査前の観察月数。

年齢：追跡開始時年齢（年）。

前治療：なし＝0，あり＝10。

治療：標準＝0，テスト＝1。

生存期間：生存日数。

生死：死亡＝1，打ち切り＝0。

切り標本」とよばれる。また、特定の時点までは生存が確認できたが、それ以降は調査不能となった例もありうるが、両者ともに分析に含めるのが普通である。ただし、そのような場合、観測打ち切りの理由が余命に大きく影響しないことが、分析に打ち切り例を含めるための前提となるので、注意が必要である。

すでに説明した多重ロジスティックモデルでも多数のリスク要因を考慮した解析が行える。しかし、多重ロジスティックモデルには時間の概念が入っておらず、一定期間後の特定の状態（たとえば死亡など）により各変数のリスクを分析するものであった。そのため、時間を考慮し、かつ多変量を扱える生存時間解析の方法が必要である。

Cox の比例ハザードモデルはこの要求に応えるものである。すなわち、比例ハザードモデルは、ハザード関数が複数の説明変数の線形関数の指数関数に比例する、と仮定したモデルである。すなわち、いま変数が p 個あるとすれば、

$$\text{合成得点} = (\text{重み } 1) \times (\text{変数 } 1) + \cdots + (\text{重み } p) \times (\text{変数 } p)$$

と各変数に重みづけをした合成得点を考える。つぎに、ハザード関数として、

$$\text{ハザード関数} = [\text{時間の関数}] \times \exp[\text{合成得点}]$$

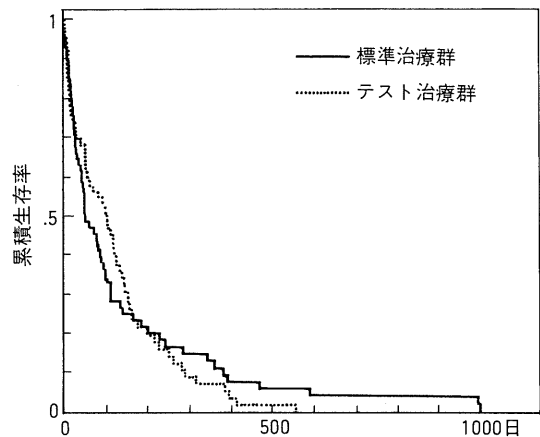


図 1 治療群別累積生存率の推移

とするモデルを考えればよい。ここで、[時間の関数]とは時間のみからなるある関数で、説明変数には関係しないものである。解析上はこの関数を特定化しなくとも説明変数の解析が行えることがわかっている。

比例ハザードモデルによる生存時間解析でも重回帰分析の場合と同じように、各変数にかかる重みを推定すればよい。そのためには最尤法による繰り返し計算が必要であるが、適当な統計ソフトを用いれば比較的簡単に計算は行える。

求めた重みとその標準誤差から、後述するよう

表2 比例ハザードモデルの係数とその検定結果

変数名	係数 (標準誤差)	F 値	p 値
1. 状態	-0.03390 (0.00534)	40.308	0.0000
2. 罹病期間	0.00148 (0.00900)	0.027	0.8693
3. 年齢	-0.00380 (0.00925)	0.169	0.6818
4. 前治療	-0.00759 (0.02215)	0.117	0.7323
5. 治療	-0.18903 (0.18635)	1.029	0.3123

表3 各変数の1単位当りの推定ハザード比と信頼区間

変数名	ハザード比	95%信頼区間 (下限, 上限)	99%信頼区間 (下限, 上限)
1. 状態	0.967	(0.957, 0.977)	(0.953, 0.980)
2. 罹病期間	1.001	(0.984, 1.019)	(0.979, 1.025)
3. 年齢	0.996	(0.978, 1.014)	(0.973, 1.020)
4. 前治療	0.992	(0.950, 1.036)	(0.937, 1.051)
5. 治療	0.828	(0.574, 1.193)	(0.512, 1.338)

に各変数の死亡に対するハザード比やその信頼区間を求め、変数のリスクについて検討を加えることができる。

■単純な生存時間解析

表1はアメリカの退役軍人137例の肺癌の治療に関するデータである⁴⁾。変数は患者の状態(Karnofsky スケール)、罹病期間、年齢、前治療、治療、生存期間、生死の7変数である。それぞれの変数の意味とデータについては表1の下段に示したようになっている。ここで問題は標準治療に比べテスト治療を受けた症例で、生存時間に差がないかを調べることにあるとしよう。

2つのグループで治療方法が異なる以外、他の条件が完全に一致しているのならば、以下のようすでに説明した生存時間解析の手法を用いることができる。

まず、2つの治療グループでのそれぞれの累積生存率の推移を調べてみよう。図1は2つの治療グループごとに、Kaplan-Meier 法により累積生存率を求め、図示したものである。累積生存率の推移は、はじめはテスト治療グループで生存率が高いが、後半は逆に低くなっている。しかし、両者に生存時間に違いがあるのかは、この図だけでははっきりとは断言できない。

図を作成する方法とは別に、統計的な検定によって2グループ間の生存時間を比べる方法があ

る。打ち切り例の存在を考慮し、ノンパラメトリックに検定を行いたければ、一般化 Wilcoxon 検定を用いることができる。この場合には正規近似値(z 値)は0.977となり、p 値(有意確率)は0.328となる。また、ログランク検定ではカイ2乗値は0.008となり、p 値は0.928となる。これらの結果はいずれも2つの治療グループ間の生存時間には有意差がないことを示すものといえよう。

しかし、2つの治療グループ間での年齢の相違、重症度の相違、それまでの治療の影響など、考慮すべき要因がある。したがって、それらの要因を考慮せずに、単純な解析結果のみから2つの治療法に差がないという結論を出すのは危険であるといえる。このような場合、死亡などの結果に影響を与える変数をすべて含めた比例ハザードモデルによる生存時間解析が有効である。

■比例ハザードモデルによる解析

表1のデータで、①状態、②罹病期間、③年齢、④前治療、⑤治療の5つを説明変数とした比例ハザードモデルによる生存時間解析を行った。

表2は推定された各変数の係数(重み)と、その推定に関する精度を示す標準誤差、また後述する検定のためのF値およびp値を示したものである。

表2での変数の係数が正の値の場合には、ハザードが大きくなる、すなわち死亡の増加に寄与

表4 比例ハザードモデルによる生存関係など

時点	死亡時間	全数	死亡	打ち切り	累積生存率	1-ハザード	生存関数
1	1.00	137	2	0	0.985401	0.9884768	0.988477
2	2.00	135	1	0	0.978102	0.9940922	0.982637
3	3.00	134	1	0	0.970803	0.9940085	0.976750
4	4.00	133	1	0	0.963504	0.9939274	0.970818
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
45	83.00	66	0	1	0.486618	1.0000000	0.466442
46	84.00	65	1	0	0.479132	0.9794285	0.456847
47	87.00	64	1	1	0.471645	0.9790951	0.447297
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
100	991.00	2	1	0	0.009005	0.2227654	0.001057
101	999.00	1	1	0	0.000000	0.0000000	0.000000

累積生存率は Kaplan-Meier 法による

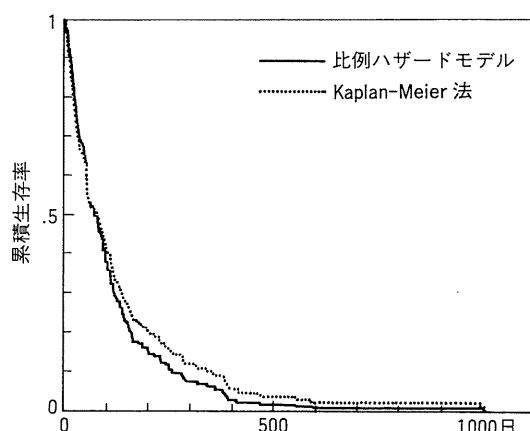


図2 累積生存率の比較

することを示している。逆に、係数が負の場合には死亡に対してその変数は抑制的に寄与することになる。ただし、それらの寄与の程度が偶然による可能性もあり、統計学的な検定が必要となる。

帰無仮説「母係数=0」の検定、すなわちその変数の生存時間への影響はない、という帰無仮説の検定は表2中の F 値を用いて行える。 F 値が大きく、 p 値が小さければ（通常、5%を用いることが多いが）、帰無仮説を棄却することになる。すなわち、推定した変数の係数は0ではなく、その変数はハザードの増減になんらかの影響を及ぼしていることを示している。したがって、その変数はリスク因子と考えてよいことになる。

表2では状態の F 値が40.308と最大であり、 p 値も0.0000未満と高度に有意となっていた。したがって、患者の状態が生存期間に影響することがわかる。しかし、他の変数の F 値は小さく、統計

的に有意なものではなかった。

ところで、表2では各変数の重みと検定結果はわかるが、リスク評価という点では変数のリスクの程度を直観的に把握するのは困難であろう。そのため、求めた重みとその標準誤差からハザード比とその信頼区間を求めることが多い。

表3は、各説明変数の1単位当りのハザード比と、その95%および99%信頼区間を求め、表示したものである。

変数のハザード比が1を越える場合にはハザードを増加させる傾向を示す。逆に、1未満であれば、ハザードを減少させる傾向を示している。また、求めた信頼区間に1が含まれなければ、その変数のリスクがあると統計的に判断すればよい。

表3の結果では状態のみが信頼区間に1を含んでおらず、統計学的に有意であるといえる。これは患者の重症度が軽いほどハザードが小さくなることを示すもので、妥当な結果といえよう。

当初の目的である、標準治療とテスト治療の比較ではテスト治療のほうがハザードは小さいようである。しかし、95%信頼区間に1が含まれており、有意差は認められないと考えるべきであろう。結局、標準治療とテスト治療の間に、患者の生存時間に相違はないものと考えられる。

■生存率の推移

分析対象集団の時間経過による死亡の推移の様子は死亡例発生時点での累積生存率を計算し、図に示すことで視覚的に把握できる。何度も述べるように累積生存率の計算はKaplan-Meier法を

用いればよい。

一方、比例ハザードモデルからも推定した各変数の係数を用いて生存関数を求めることができる。

表4に、Kaplan-Meier法による累積生存率とともに、比例ハザードモデルによるハザード（瞬間死亡率）を求め、1-ハザード（すなわち、生存率）を計算し、生存関数（累積生存率）を表示した。

比例ハザードモデルによる生存時間解析を行った場合、求めた生存関数がKaplan-Meier法による累積生存率と大幅な食い違いがないことが望ましい。もしも比例ハザードモデルから求めた生存関数が大幅に異なるようであれば、そのデータの生存時間解析に、比例ハザードモデルを用いることは適当でないことを示すものである。

表4の数値のみでは生存率の変化や相違はわかりにくいので、図で示すとよい。

図2は、Kaplan-Meier法による累積生存率と、比例ハザードモデルによる生存関数について時間経過による推移を図示したものである。両者を比較すると、比例ハザードモデルのほうが累積生存率の減少が若干速いが、それほどの違いはないようである。したがって、比例ハザードモデルを生存時間解析に用いることは適当なものと考えてよいであろう。

■おわりに

今回は生存時間解析で生存時間に影響すると考えられる要因が多数ある場合の解析法について実

例を用いて解説した。とくに、Coxによる比例ハザードモデルを用いた場合の、分析結果の解釈を中心に行った。

実際の統計理論や推定方法はそれほど簡単ではない。しかし、比例ハザードモデルをより正確に知りたいのならば、原論文³⁾か成書²⁾を参照してほしい。

現実のデータ解析においては、いきなり比例ハザードモデルを用いても、その結果の解釈に困ることも多いものと考えられる。ここで行ったように、Kaplan-Meier法による累積生存率を図示するなどして対象集団での死亡状況などを十分把握しておくことが重要である。その後、より複雑な解析を行うほうが研究の見通しはずっとよいものとなるであろう。

なお、比例ハザードモデルを用いる場合、適当な統計学のソフトが必要であるが、今回もHALBAU（現代数学社）⁵⁾を使用した。

最後に、本稿を精読し貴重な御意見をいただいた統計数理研究所の佐藤俊哉助教授に深謝する。

文献

- 1) 佐藤俊哉：初歩の生存時間解析。医学のあゆみ。173：987-993, 1995.
- 2) 柳井晴夫、高木廣文（編著）：多変量解析ハンドブック。現代数学社, 1986.
- 3) Cox, D. R.: Regression models and life-tables. *J. Royal Statist. Soc. Ser. B.* 34: 187-220, 1972.
- 4) Prentice, R. L.: A log-gamma model and its maximum likelihood estimation. *Biometrika*. 61: 539-544, 1974.
- 5) 高木廣文：HALBAU-4 マニュアル, III. 多変量解析, 現代数学社, 1994.

* * *