

●講座/臨床研究のための統計学

Ⅵ. 生命表解析の方法*

高 木 廣 文**

1. 生命表解析的基本的方法

例題 6・1

膀胱癌患者を無作為に2群に分け、一方に治療法Aを他方にBを行い、経過を観察した。5年間の経過観察の結果は、第1表に示したようになった。この結果から両治療法による生存率に差があるといえるだろうか。

第1表 2群の患者数と生存数

治療 開始年	患者数	生存数				
		'81	'82	'83	'84	'85
A治療法						
'80	19	18	17	12	9	8
'81	23		15	11	8	5
'82	11			8	6	5
'83	21				20	16
'84	20					17
B治療法						
'80	20	18	15	13	11	10
'81	18		17	16	11	8
'82	21			20	14	9
'83	24				18	16
'84	15					13

【検定法 6・1】

第1表からわかるように、患者により治療開始年に4年間の差があり、観察期間も1年間から5年間まで開きがある。分析のためには、観察開始時期を同一時点に揃え直し、以後の生存数、死亡数、また観察打ち切り例数などを整理する必要

がある。たとえば、観察が1年間のみの患者の場合、それ以後の期間はデータがないので、観察期間以降については打ち切り例として処理されることになる。

2群の生存率の差を分析するために、ここでは、グリーンウッド (Greenwood) の方法を用いることにする。

各期間ごとに、期間の始めの生存数 (当初生存数)、期間中の死亡数、および打ち切り例数を第1表から求め、第2表に示した。

各期間での生存率を求めるためには、期間中の打ち切り例 (あれば脱落例も) を考慮し、実際に有効となる症例数を算出する必要がある。これは「有効観察症例数」として第2表に示した。第1年目では打ち切り例はないので、そのまま当初生存数が有効観察症例数となるが、第2年目ではA群では、17例の打ち切りがあり、打ち切りが期間の中間の時点で起きたものとして (6.1) 式から、

$$78 - 17/2 = 69.5$$

が有効観察症例数となる。他の数値も同様にして計算される。

次に、死亡例数と有効観察症例数を用いて、各期間中の生存率を (6.2) 式により求める。

A群について、第1年目は、

$$p_1 = 1 - 16/94 \div 0.82979$$

となり、同様に2年目は、

$$p_2 = 1 - 11/69.5 \div 0.84173$$

のように求められる。

上記の手順により、第2表が作成できるが、実際に問題となるのは、観察開始時点からの累積生

* Statistics in Clinical Studies Ⅵ. Methods of the Life Table Analysis

** 聖路加看護大学 Takagi, Hirofumi: St. Luke's College of Nursing

第 2 表 2 群の生存率

期間 (年)	当初生存数 (L_i)		死 亡 例 (d_i)		打ち切り例 (w_i)		有効観察症例 ($N_i = L_i - w_i/2$)		期間中の生存率 ($p_i = 1 - d_i/N_i$)	
	A 群	B 群	A 群	B 群	A 群	B 群	A 群	B 群	A 群	B 群
1	94	98	16	12	0	0	94	98	0.82979	0.87755
2	78	86	11	12	17	13	69.5	79.5	0.84173	0.84906
3	50	61	9	12	16	16	42	53	0.78571	0.77358
4	25	33	6	5	5	9	22.5	28.5	0.73333	0.82456
5	14	19	1	1	5	8	11.5	15	0.91304	0.93333

第 3 表 2 群の累積生存率

期 間 (年)	累積生存率 (P_i)		標 準 誤 差 ($SE(P_i)$)		z 値
	A 群	B 群	A 群	B 群	
1	0.82979	0.87755	0.03876	0.03311	0.937
2	0.69845	0.74509	0.04883	0.04508	0.702
3	0.54879	0.57639	0.05855	0.05523	0.343
4	0.40244	0.47527	0.06679	0.06132	0.803
5	0.36745	0.44358	0.06955	0.06491	0.800

生存率である。累積生存率は (6.3) 式に示すように、その期間までの各期間の生存率の積となる。したがって、第 1 年目の累積生存率は、その期間中の生存率と一致するが、2 年目では、A 群の場合、

$$P_{2A} = 0.82979 \times 0.84173 \div 0.69845$$

のようになり、以下順に各期間について計算すればよい。第 3 表に、2 群の各期間についての累積生存率を示し、またその変化を第 1 図に示した。

第 1 図の生存率曲線を見ると、B 群の方が A 群に比べ累積生存率が高いようである。この差が有意であるかは、以下のように検定すればよい。

検定のためには、(6.4) 式を用いて各期間での累積生存率の標準誤差を求める必要がある。

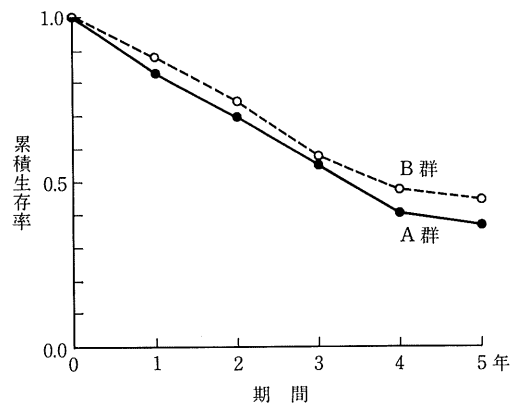
A 群の第 1 年目については、

$$SE(P_{1A}) = 0.82979 \times \sqrt{16 / \{94 \times (94 - 16)\}} \\ \div 0.03876$$

となり、同様に 2 年目では、

$$SE(P_{2A}) = 0.69845 \times \sqrt{[16 / \{94 \times (94 - 16)\} \\ + 11 / \{69.5 \times (69.5 - 11.5)\}]} \\ \div 0.04883$$

となる。このようにして、第 3 表に示した「標準誤差」が求められる。



第 1 図 2 群の累積生存率の推移

2 群の累積生存率の差は、(6.5) 式により検定することができる。

第 5 年目については、2 群の累積生存率とその標準誤差を用いて、

$$z_0 = \frac{|0.36745 - 0.44358|}{\sqrt{0.06955^2 + 0.06491^2}} \div 0.800$$

を求める。 z_0 は標準正規分布に従うので、両側 5 % 点の値 1.96 と比較すればよい。 z_0 の方が小さいので有意とはいえない。他の期間についても第 3 表に示すように、 z_0 の値はすべて有意とはならない。

上記の結果から、治療法 A と B による生存率に、各期間での差があるとはいえないことになる。

【解説 6・1】

特定の手術を行った患者の予後や、治療法の効果などを調べる場合、患者を長期に渡り追跡し、その後の変化（死亡、重篤化など）について分析する必要が生じる。「生命表解析」はそのような問題に対して有効な方法である。

すでに例題で示したように、各患者の追跡を開

始する時点がそれぞれ異なつても、分析のためにはすべての患者の追跡が、同一時点から始まつたものとして分析を行う（原点を揃える）。以下の解説では、上記の点をわざわざ断わらないが、すべての生命表解析の方法に共通する手順である。

まず、ここでは生命表解析で基本的な方法である「グリーンウッドの方法」について説明する。

追跡開始時点に、N例の患者がいるものとしよう。観察期間を特定の時点に区切り、それらを時点0（追跡開始時点）、時点1、時点2、…、時点iのように呼ぼう。

時点(i-1)とiの間を期間iとする。期間iの開始時点の生存者数を L_i とし、期間中の死亡例数を d_i とする。また、期間中に追跡不明となつた例（脱落例）や、特定の理由により観察を中止した例（打ち切り例）などが w_i 例あるとする。脱落や打ち切りが期間の中間で起こるとすると、実際の分析に有効な例数は、

$$N_i = L_i - w_i / 2 \quad (6.1)$$

となる。 N_i は「有効観察症例」と呼ばれることもある。

期間iでの生存率 p_i は、

$$p_i = 1 - d_i / N_i \quad (6.2)$$

により求められる。

追跡開始時点から時点iまでの生存率は「累積生存率」とよばれ、

$$P_i = p_1 \times p_2 \times \dots \times p_i \quad (6.3)$$

により求められる。

累積生存率の標準誤差 $SE(P_i)$ は近似的に、

$$SE(P_i) = P_i \cdot \sqrt{\sum_{j=1}^i \left\{ \frac{d_j}{N_j \cdot (N_j - d_j)} \right\}} \quad (6.4)$$

により与えられる。

グループがAとBの2群ある場合、時点iでの累積生存率 P_{iA} と P_{iB} を比較するためには、(6.4)式を用いてそれぞれの標準誤差 $SE(P_{iA})$ と $SE(P_{iB})$ を計算し、

$$z_0 = \frac{|P_{iA} - P_{iB}|}{\sqrt{\{SE(P_{iA})\}^2 + \{SE(P_{iB})\}^2}} \quad (6.5)$$

を求める。 z_0 が標準正規分布に従うことから検定が可能である。すなわち、 z_0 が1.96（または2.58）より大きければ5%（または1%）水準で両群に有意差があるものとし、小さければ有意差なしと

すればよい。ただし、この方法では各期間での累積生存率の差を検定できるものの、全体の生存率の変化の差を検定することはできない。

上記の手法を若干手直しすることで、「カプラン-マイヤー (Kaplan-Meier) の方法」と呼ばれる生命表解析の方法を導くことができる。カプラン-マイヤーの方法は、死亡が1例ずつ起きた時点で、その時の生存率などを計算する方法である。

追跡開始時点に、上記と同様にN例の患者がいるものとしよう。患者の死亡が観測された時点それぞれ、時点1、時点2、…、時点iとすると、時点iでの累積生存率 P_i は脱落や打ち切り例がなければ、

$$P_i = \frac{(N-1)}{N} \times \frac{(N-2)}{(N-1)} \times \dots \times \frac{(N-i)}{(N-i+1)} \\ = 1 - i/N \quad (6.6)$$

となる。時点(i-1)とiの間に w_i 例の脱落（打ち切り）があれば、単に以後の分析からそれらを除外すればよい。したがって、時点iでの全体の有効観察症例数を N_i とすると、

$$N_i = N_{i-1} - w_i \quad (6.7)$$

とかけ、時点iでの累積生存率は一般に、

$$P_i = \frac{(N_1-1)}{N_1} \times \frac{(N_2-1)}{N_2} \times \dots \times \frac{(N_i-1)}{N_i} \quad (6.8)$$

により求められる。

累積生存率の標準誤差 $SE(P_i)$ は、死亡が1例ずつならば(6.4)式から、

$$SE(P_i) = P_i \cdot \sqrt{\sum_{j=1}^i \left\{ \frac{1}{N_j \cdot (N_j - 1)} \right\}} \quad (6.9)$$

により近似される。

2群の累積生存率の差を検定するには、上記のように(6.4)式を用いて行えばよい。

2. マンテル-ヘンツェルの方法

例題 6・2

前例について、マンテル-ヘンツェルの方法により、各期間中の生存率を併合した形で、治療法AとBの生存率の差を検定せよ。

【検定法 6・2】

第2表から各期間ごとに治療群別の生存数と死亡数を求め、第4表の(1)から(5)までに示した。なお、打ち切りや脱落は各期間の当初に起き

第4表

	(1) 1年目			(2) 2年目			(3) 3年目			(4) 4年目			(5) 5年目		
	A群	B群	計	A群	B群	計	A群	B群	計	A群	B群	計	A群	B群	計
死亡数	16	12	28	11	12	23	9	12	21	6	5	11	1	1	2
生存数	78	86	164	39	49	88	16	21	37	8	14	22	8	10	18
計	94	98	192	50	61	111	25	33	58	14	19	33	9	11	20

第5表 期間 i での4分表

	A群	B群	計
死亡数	a_i	b_i	r_i
生存数	c_i	d_i	s_i
計	n_i	m_i	t_i

$$\begin{aligned} r_i &= a_i + b_i, \quad s_i = c_i + d_i \\ n_i &= a_i + c_i, \quad m_i = b_i + d_i \\ t_i &= n_i + m_i = r_i + s_i \end{aligned}$$

るものとして、「生存数」と「計」からは除外している。マンテル-ヘンツェルの方法は、第4表に示したように多数の4分表がある場合、それらを併合して検定するための一般的な方法である。

2群の生存率の差を検定するためには、まずA群の死亡数の合計、

$$16 + 11 + 9 + 6 + 1 = 43$$

を求める。次に、各クロス表でのA群の死亡数の期待値を(6.11)式を用いて求める。

$$\begin{aligned} & 94 \times 28 / 192 + 50 \times 23 / 111 + 25 \times 21 / 58 \\ & + 14 \times 11 / 33 + 9 \times 2 / 20 = 38.6871 \end{aligned}$$

となる。また、分散の和は(6.12)式により、

$$\begin{aligned} & \frac{28 \times 164 \times 94 \times 98}{192^2 \times (192 - 1)} + \frac{23 \times 88 \times 50 \times 61}{111^2 \times (111 - 1)} \\ & + \frac{21 \times 37 \times 25 \times 33}{58^2 \times (58 - 1)} + \frac{11 \times 22 \times 14 \times 19}{33^2 \times (33 - 1)} \\ & + \frac{2 \times 18 \times 9 \times 11}{20^2 \times (20 - 1)} = 16.2219 \end{aligned}$$

となるので、これらの数値を(6.10)式に代入すると、

$$\chi^2_{MH} = \frac{(|43 - 38.6871| - 0.5)^2}{16.2219} = 0.896$$

となる。 χ^2_{MH} は自由度1のカイ2乗分布に従う。その上側5%点の値3.84と比べると、上記の χ^2_{MH} の方が小さいので有意ではない。したがって、各期間の生存数と死亡数によるクロス表を併合して

比較した場合でも、両治療法の生存率に差があるとはいえないことになる。

【解説 6・2】

2群の生存率の比較を行う場合、前述のグリーンウッドの方法では各期間の終了時点ごとの累積生存率についての差を検定した。場合によつては、各期間の生存率の比較を要約した形で行いたいと考えることもあるだろう。ここでは、そのような方法の1つとして「マンテル-ヘンツェル(Mantel-Haenszel)の方法」を説明する。

マンテル-ヘンツェルの方法は、同一の2変数について 2×2 のクロス表(4分表)が多数ある場合、それらを併合して検定するためのものであるが、生命表解析にも有効な方法である。

A群とB群について、ある期間 i での生存数と死亡数が第5表のようになるものとしよう。ただし、打ち切り例や脱落例は表中に含まないものとする。第5表のようなクロス表が全部で k 個あるものとする、求めるべき統計量は、

$$\chi^2_{MH} = \frac{\{|\sum_{i=1}^k a_i - \sum_{i=1}^k E(a_i)| - 0.5\}^2}{\sum_{i=1}^k V(a_i)} \quad (6.10)$$

である。ただし、 $E(a_i)$ は a_i の期待値、 $V(a_i)$ は分散であり、

$$E(a_i) = n_i r_i / t_i \quad (6.11)$$

および、

$$V(a_i) = n_i m_i r_i s_i / \{t_i^2(t_i - 1)\} \quad (6.12)$$

である。

χ^2_{MH} は自由度1のカイ2乗分布に従うことから検定ができる。すなわち、 χ^2_{MH} が3.84より大きければ、2群の生存率に5%水準で有意差があるものとし、6.63より大きければ1%水準で有意差があるとすればよい。

第 6 表 2 群の生存期間

確認例（死亡例）				打ち切り例*			
期間	A 群	B 群	計	期間	A 群	B 群	計
1	16	12	28	1 +	17	13	30
2	11	12	23	2 +	16	16	32
3	9	12	21	3 +	5	9	14
4	6	5	11	4 +	5	8	13
5	1	1	2	5 +	8	10	18
計	43	42	85	計	51	56	107

* 打ち切りは期間の間に起こっているので各期間の数値に「+」をつけた。

3. 一般化ウィルコクソン検定

例題 6・3

前例と同様に第 1 表に示した 2 治療群の追跡結果について、治療法 A と B による生存期間の差を検定せよ。

【検定法 6・3】

第 1 表を整理した第 2 表をもとに、最終生存期間の確認のできた症例数（すなわち死亡例）と打ち切り例数をそれぞれ求め、分析のために第 6 表のようにまとめる。

第 6 表をもとに、各期間に含まれる症例に対して与える得点を求める。「期間 1」に含まれる症例に対しては、これより生存期間の短い例はないので、 $S_1=0$ となり、また、期間の長い例数は、

$$R_1=(85-28)+107=164$$

となる。(6.15) 式から得点 w_1 は、 S_1 と R_1 の差であるから、

$$w_1=S_1-R_1=0-164=-164$$

となる。同様に、「期間 2」については、

$$w_2=28-(21+11+2+32+14+13+18)=-83$$

となる。他の期間についても同様にして求められる。また、打ち切り例については、打ち切り例同士での比較は行わないので、「期間 1+」は、

$$w_{1+}=28-0=28$$

となり、「期間 2+」は、

$$w_{2+}=28+23-0=51$$

と求められる。他も同様であり、このようにして求めた得点とその 2 乗の値を第 7 表にまとめた。

第 7 表をもとに、A 群の症例の得点の合計 W を

第 7 表 各症例に与える得点とその 2 乗

確認例			打ち切り例		
期 間	得 点	得 点 ²	期 間	得 点	得 点 ²
1	-164	26896	1 +	28	784
2	-83	6889	2 +	51	2601
3	-7	49	3 +	72	5184
4	39	1521	4 +	83	6889
5	65	4225	5 +	85	7225

求める。

$$\begin{aligned} W &= 16 \times (-164) + 11 \times (-83) + 9 \times (-7) + 6 \\ &\quad \times 39 + 1 \times 65 + 17 \times 28 + 16 \times 51 + 5 \times 72 + 5 \\ &\quad \times 83 + 8 \times 85 = -554 \end{aligned}$$

となる。したがって、A 群の方が生存期間は短いようである。次に、 W の分散 $V(W)$ を求めるが、そのために各症例の得点の 2 乗和を求めておく。

$$\begin{aligned} 2 \text{ 乗和} &= 28 \times 26896 + 23 \times 6889 + 21 \times 49 + 11 \\ &\quad \times 1521 + 2 \times 4225 + 30 \times 784 + 32 \times 2601 \\ &\quad + 14 \times 5184 + 13 \times 6889 + 18 \times 7225 \\ &= 1336680 \end{aligned}$$

となる。A 群は 94 例、B 群は 98 例、総計 192 例であり、(6.17) 式にこれらの数値を代入すると、

$$\begin{aligned} V(W) &= \frac{94 \times 98}{192 \times (192-1)} \times 1336680 \\ &\doteq 335773.7827 \end{aligned}$$

となる。これらを、(6.18) 式に代入すると、

$$z_0 = \frac{|-554| - 1}{\sqrt{335773.7827}} \doteq 0.954$$

となる。 z_0 は標準正規分布に従うので、その両側 5% 点 1.96 と比較する。 z_0 の方が小さいので、2 群の生存期間に差があるとはいえないことになる。

【解説 6・3】

これまで解説してきた方法は、2 群の生存率について、その標準誤差（もしくは分散）を用いて検定を行うものであった。ここでは、ノンパラメトリックな方法により、2 群の生存期間の差を検定する方法として、「一般化ウィルコクソン検定 (Generalized Wilcoxon test)」について解説する。

A 群の標本数を m とし、その各症例の生存期間（死亡確認までの期間）を $x_1, x_2, \dots, x_k, x_{k+1}^*, \dots, x_m^*$ とする。ここで、 x^* は打ち切りもしくは脱落

のあつた例を示す。同様に、B群の標本数を n とし、各症例の生存期間を $y_1, y_2, \dots, y_1, y_{1+1}^*, \dots, y_n^*$ とする。

B群の各症例 y_j または y_j^* に対する、A群の各症例 x_i または x_i^* の生存期間の長短により、得点 u_{ij} を以下のように定める。

$$u_{ij} = \begin{cases} 1: x_i > y_j, \text{ または } x_i^* \geq y_j \\ -1: x_i < y_j, \text{ または } x_i^* \leq y_j^* \\ 0: \text{その他の場合} \end{cases} \quad (6.13)$$

A群の得点の総計を W とすると、

$$W = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n u_{ij} \quad (6.14)$$

となる。

ところで、2群の各症例を比較して得点を付けるかわりに、見方をかえてA群とB群を一緒にして、 $(m+n)$ 個の標本について考える。各症例 z_i もしくは z_i^* を相互に比べて、

S_i = 生存期間の短い例数 ($u_{ij}=1$ に対応)

R_i = 生存期間の長い例数 ($u_{ij}=-1$ に対応)

を求める。これらの差を、

$$w_i = S_i - R_i \quad (6.15)$$

とする。

A群の各症例について w_i を求めて合計すると、(6.14) 式による W と一致する。すなわち、

$$W = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n u_{ij} = \sum_{i=1}^m w_i \quad (6.16)$$

となる。

W の分散 $V(W)$ は、上記の w_i をA群とB群のすべてについて求め、 $N=m+n$ (全例数) として、

$$V(W) = \frac{mn}{N(N-1)} \cdot \sum_{i=1}^N w_i^2 \quad (6.17)$$

により求められる。

統計量 W とその分散 $V(W)$ を用いて、

$$z_0 = \frac{|W| - 1}{\sqrt{V(W)}} \quad (6.18)$$

を求め、 z_0 が標準正規分布に従うことにより、2群の生存期間の差を検定する。すなわち、 z_0 が 1.96 より大きければ、5%水準で有意差ありとすればよい。また、2.58 よりも大きければ1%水準で有意差があることになる。

生命表解析の方法について、ここでは紙面の都合上多くは取り上げることができなかつたが、興味ある読者は文献1, 2を参照してほしい。また、近年その利用が増加している「Coxの重回帰型生命表モデル(比例ハザードモデル)」を利用することで、生存率に対する多数の要因の影響を分析することが可能となるが、ここでは説明できなかつた。この点に関しては、文献1~3を参照してほしい。

4. おわりに

「臨床研究のための統計学」の連載も今回で最終となつた。今までとは若干異なつた手順で、各種の実際的な解析方法を説明するという心を心がけたつもりである。できるだけ分かりやすくするために、理論的にやや問題のある部分が残っているかもしれない。そのような点があれば、それはすべて著者の責任である。著者は、今回の連載により、多くの臨床研究に携わる方々が今まで以上に、各自のデータにふさわしい方法により分析を行い、成果を上げられることを期待している。

文 献

- 1) 富永祐民：治療効果判定のための実用統計学—生命表法の解説、蟹書房、1980.
- 2) 佐久間昭：薬効評価—計画と解析Ⅱ、東京大学出版会、1981.
- 3) 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.