

原稿作成日： 2019 年 3 月 29 日

比例ハザード回帰モデル

<教材提供>

AMED 支援「国際誌プロジェクト」提供

無断転載を禁じます

無断転載禁止

目次

はじめに

比例ハザード性 (Proportional hazards)

複合イベント

繰り返し起こるイベントや追跡期間中に変化する暴露を考慮する方法

不死身バイアス

競合リスク (Competing Risk) を考慮した生存時間解析

参考文献

無断転載禁止

はじめに

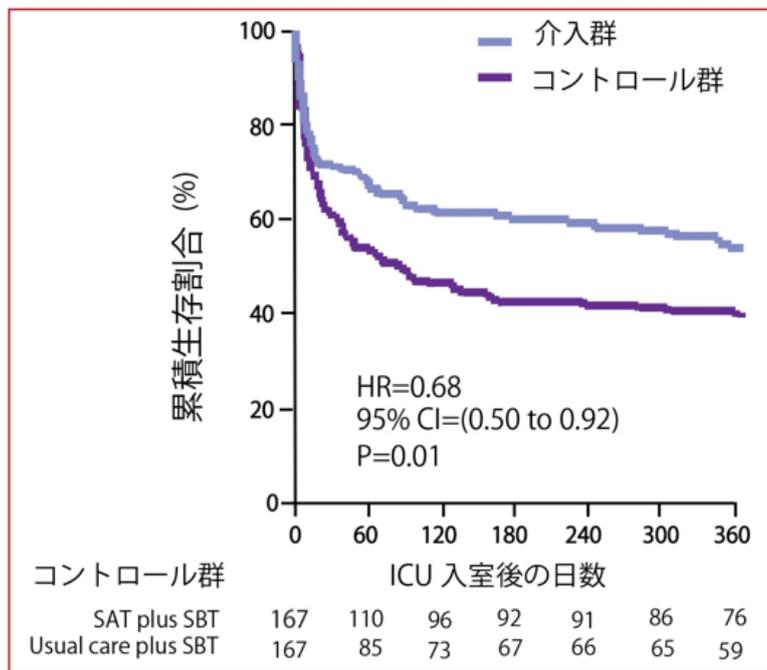
生存時間解析の單元では、Kaplan-Meier 法を用いた累積イベント割合（又は累積イベントフリー割合）の計算方法について学びました。Kaplan-Meier 曲線を用いることで各時点における累積イベントフリー割合を表すことはできますが、介入群と対照群とのイベントの発生割合の違いを定量的に表すためには、**比例ハザード回帰モデル**を利用します。また、多変量比例ハザード回帰モデルを用いることで、比較群間の背景のズレを調整することができます。この單元では生存時間解析で用いられる多変量比例ハザード回帰分析とその周辺事項について学びます。

学習目標

本單元を通じてあなたが習得を目指すのは

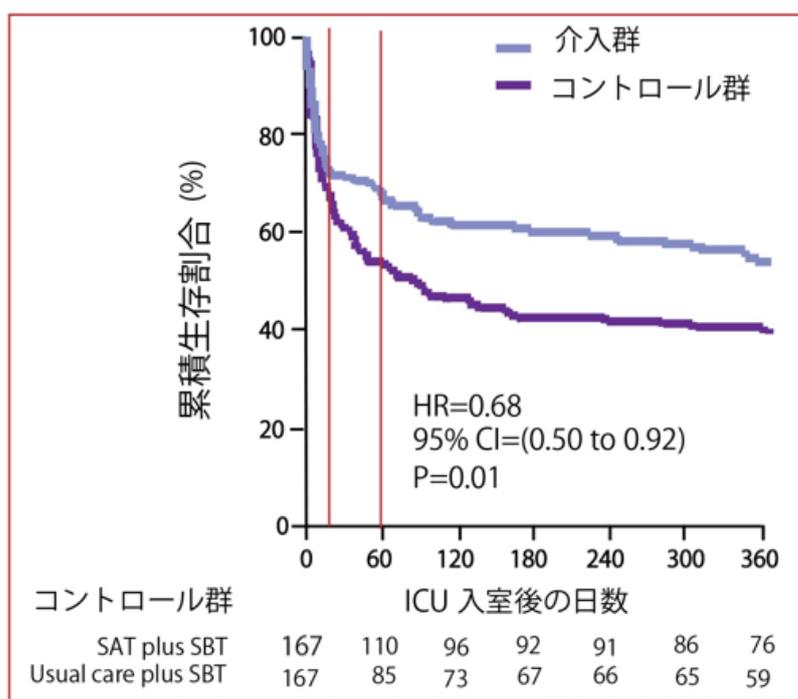
- 比例ハザード回帰分析の基本を理解する
- 比例ハザード回帰分析を行う際のイベントや時間の定義に関する注意点を理解する
- イベントが複数回生じる場合や、時間によって暴露状態が変わる時の注意点を理解する

比例ハザード性 (Proportional hazards)



上の図は、集中治療室における覚醒と呼吸プロトコルの介入の有効性を見るために、人工呼吸器管理がなされている患者さんを「介入あり群（介入群）」と「介入なし群（対照群）」に無作

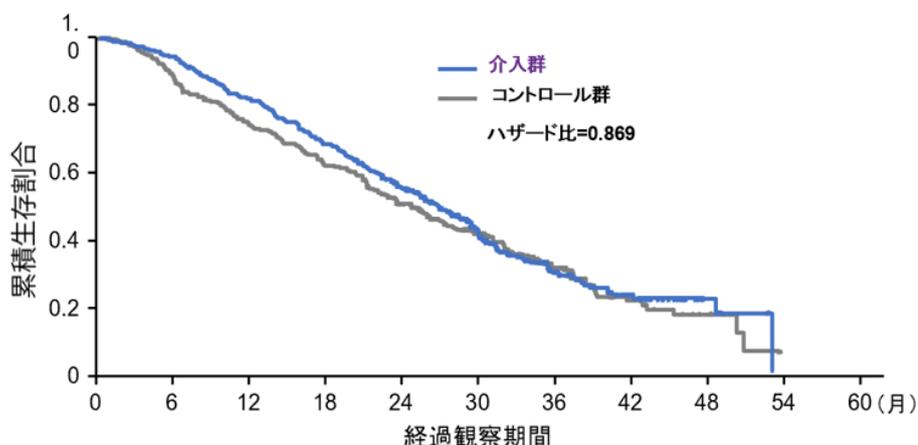
為に割り当て、ICU 入室から 1 年間の生存割合を比較したものです[1]。HR と書かれているものがハザード比 (Hazard Ratio) を示しています。ハザードとは瞬間的なイベントの発生割合のことで、ハザード比が 0.68 であるということは「追跡期間中に平均的には、対照群の死亡に関するハザードを 1 としたとき、介入群では 0.68 となる、つまり介入によって死亡に関するハザードが介入を行わない場合と比べて 32% 軽減される」と解釈できます。この図をよく見ると、ICU 入室後 15 日間までの期間では介入群と対照群の曲線が急激に下降していることから、両群ともにハザードが高いことが示唆されます。15 日目を過ぎたあたりからは、介入群の方が対照群よりも曲線が上に位置しながら両群とも当初の急激な下降が緩和していることから、介入群の方が対照群よりもハザードが改善していることが示唆されています。60 日を超えたあたりからは、両群の曲線の上下関係はそれまでと変わらず、緩やかな下降を示しており、両群のハザードは当初よりも低くなっていることが示唆されます。これらの結果を踏まえると、ハザード比とは比較群間のハザードの比のことですから、この研究ではハザード比も (i) ICU 入室から 15 日間、(ii) 15 日後から 60 日まで、(iii) 60 日以降の 3 つの区間で異なるのではないかとすることも示唆されます。ただし、図中に示されているハザード比は、あくまで追跡期間である 1 年間の平均的なハザード比であるということに注意してください。



以下の図は、ある種類のがんに罹患している患者さんを対象として、Kaplan-Meier 法を用いて累積生存割合をプロットしたものです。この研究は、がん患者さんを新規薬剤群と既存薬剤群に無作為に割り当て、その後 5 年間追跡するというものです。図中のハザード比 (HR) は 0.869 とありますが、これは当該追跡期間における平均的なハザード比を計算したにすぎません。

介入群の累積生存割合は、30 カ月時点まで既存薬剤群のそれよりも上の位置にありますが、やがてその差が縮まっています。これはがんの治療薬に関する無作為化比較試験でよく見られる現象です。新規薬剤と既存薬剤の有効性を比較する場合にこのような現象が起こる状況として考えられるのは、ある患者さんが試験において既存薬剤に割り当てられたとしても、既存薬剤

が効かなかったために、新規薬剤による治療が行われたといった状況です。このように新規薬剤での治療が規定されていたにもかかわらず既存薬剤で治療されたなど、規定外の薬剤が処方された場合であっても、無作為化比較試験における最終解析では、実際に処方された薬剤の群ではなく、試験において無作為化割付によって規定された群に所属しているものとして扱われます。これを Intention-to-treat (ITT) による解析といいます。追跡期間が長くなれば長くなるほど割付と異なった治療が行われる可能性が大きくなるため、ITT に準じた解析を用いると、暴露の効果が薄まってしまうという結果が報告されることがよくあります。



通常の比例ハザード回帰モデルは、追跡期間を通して平均的なハザード比を1つしか計算しません。これはハザード比で表される治療効果が時間とともに変化することは無視して、時間によらない平均的な治療効果を計算してしまっていることを意味します。比例ハザード回帰モデルでは、「ハザード比(つまり治療効果)が時間によって変わらない」という「比例ハザード性」を仮定しています。それ故に、このデータのようにハザード比が時間経過とともに変わる場合には、比例ハザード回帰モデルによって推定されたハザード比は、あくまでも追跡期間全体を考慮し平均的に計算したものであるため、追跡時間(上の図では経過観察期間)によって、治療効果が変わる場合には注意が必要です。

比例ハザード回帰分析

AMED研究公正高度化モデル開発支援事業
 国際誌プロジェクト

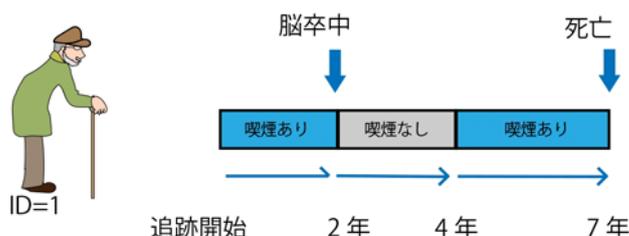
複合イベント

比例ハザード回帰モデルでは、イベントが起こるまでの時間をアウトカムとして用いますが、統計的な検出力(本当に差があるときに差があると統計的な検定で判断する確率)はイベント発生数が多いほど高くなります。逆にイベント発生数が少なければ検出力は低くなります。検出力を上げる方法として、複合イベントをアウトカムとして用いることが考えられます。例えば、抗がん剤の効果を評価するときによく用いられる無増悪生存期間というアウトカムは、がんの増悪、増悪せずに死亡のいずれか最初に起こったものをイベントとして定義します。この場合 Kaplan-Meier 図で表される累積イベントフリー割合は、増悪せずに生存している累積の割合と解釈できます。循環器領域では、主要心血管イベントをアウトカムとして用いる場合、3ポイント MACE (Major cerebro-cardiovascular events) と呼ばれる指標を用いることがあります。MACE は心血管イベント死、非致死性心筋梗塞、又は非致死性脳卒中のいずれか最初に起こったものをイベントとして定義した複合イベントです。

複合イベントを用いた生存時間解析で注意すべき点として、Kaplan-Meier 法や通常の比例ハザード回帰モデルに基づく解析においては、あくまでも複数あるイベントのうちの最初のイベントを解析上のアウトカムとして定義している点です。例えば、非致死性の脳卒中後に心筋梗塞が起こり、しばらくして亡くなったというように2つ以上のイベントが起こった場合は、2回目以降のイベントは解析では無視されることとなります。これを踏まえて研究計画上も、最初のイベントが起こった時点で追跡を終了する場合がありますが、繰り返し起こる全てのイベントを解析に利用できる時間依存型の生存時間解析も最近では用いられるようになってきています。イベント発生数が多い方が検出力は増すので、1度目のイベントが発生しても、最終的な死亡が確認されるまでは追跡を行うことが推奨されます。

繰り返し起こるイベントや追跡期間中に変化する暴露を考慮する方法

生存時間解析は、イベントが複数回起こるような場合にも用いられますが、喫煙状況など暴露因子が時間で変わる場合にも利用できます。時間で変わる暴露因子のことを時間依存型共変量と呼びます。追跡開始時に80歳で喫煙をしていた被験者が82歳の時に脳卒中を発症し、その結果喫煙をやめ、またその2年後の84歳の時に喫煙を再開、87歳で死亡したというケースを見てみましょう。データは喫煙の状態が変わった時点、又はアウトカムが起こった時点で追跡期間を区切ります。それぞれの追跡期間における暴露因子(喫煙)の状態と、それぞれの追跡期間の最後にイベントが起こったかどうかという情報がデータセットの各行に含まれているような状態になります。



データセットはエクセルの1行に、それぞれの追跡期間のデータが入力されます。追跡期間は開始時点(StartTime)と終了時点(StopTime)で定義し、暴露(Smoke: 喫煙状態)はその区間で患者が喫煙していたか、していなかったかを示し、アウトカム(Event)はその期間の最後の時点でイベントが起こったかどうかを示しています。実際の解析方法については、ビデオで紹介されます[2, 3]。

時間依存型の共変量を考慮した生存時間解析

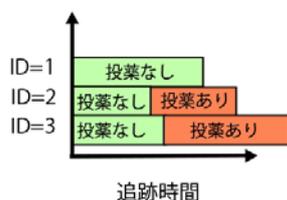
AMED研究公正高度化モデル開発支援事業
国際誌プロジェクト

解析に用いるデータセット[2]

ID	StartTime	StopTime	Smoke	Event
1	0	2	1	1
1	2	4	0	0
1	4	7	1	1

不死身バイアス

暴露(投薬状況)が時間で変わる場合



ID	Time	Event	Exp
1	8	0	0
2	10	1	1
3	15	0	1

間違ったデータセット

ID	Stat Time	Stop Time	Event	Exp
1	0	8	0	0
2	0	5	0	0
2	5	10	1	1
3	0	7	0	0
3	7	15	0	1

正しいデータセット

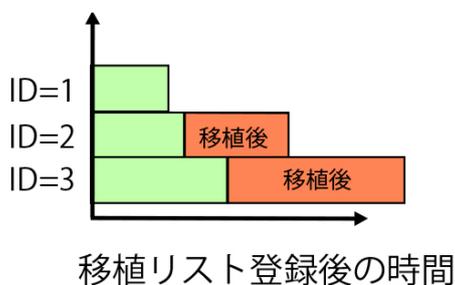
先に述べた喫煙の例のように、コホート研究では追跡期間中に研究対象となる薬剤の使用の状態が変わることがあります。例えば、ID=2 の患者さんは追跡開始時点では投薬されていなかったけれど、研究開始から5年たってから投薬が開始され、10年目に亡くなった、といったような場合です。この場合、通常のKaplan-Meier法による1人1行のデータを用いた解析では、投薬状態が途中で変わるということが考慮できません。この時、追跡期間中に薬剤を一度でも使ったかどうかという情報から、投薬の有無のグループに分けて解析してしまう方法が大変多く行われています。しかしこのようなグループの分け方をしてしまうと、投薬されていなかった最初の5年間についても投薬されたものとして扱われてしまいます。そのため研究対象となる薬剤を利用していなかった最初の5年間の生存は、薬剤の効果によって得られた効果として解析されてしまい、薬剤の効果量が誤って推定されてしまうということが起こり得ます。このようなバイアスを不死身バイアスと呼び、薬剤疫学の領域では特に注意を呼び掛けています。今回の例であれば、投薬されたおかげで5年長生きできたのではなく、5年生存したから投薬できた、つまり追跡期間が長いほど投薬できる機会が増えたのだと理解できます。投薬されるためには追跡され続ける必要があります。追跡されるには生存していなければならない(不死身でなければならない)という意味からこの名前が付けました。

時間依存型共変量を考慮しないで生存時間解析を行う場合には、暴露因子の有無等は追跡開始時の状態で定義されてしまいます。追跡開始時点で暴露がないにも関わらず、追跡期間のある時点で暴露があったからといって、あたかもそれが最初から起こっていたかのように解析してしまうと不死身時間バイアスが起きてしまいます。このように追跡途中で暴露の状態が変わる場合は、前述の時間依存型共変量を考慮した生存時間解析を用いる必要があります。

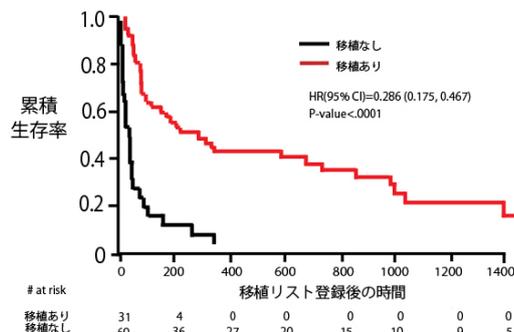
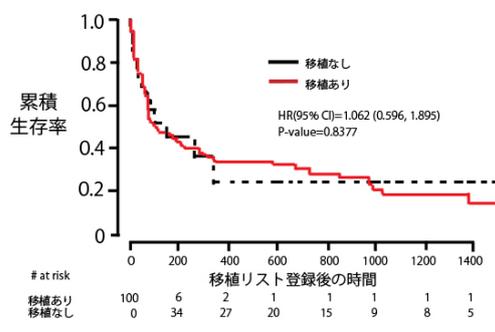
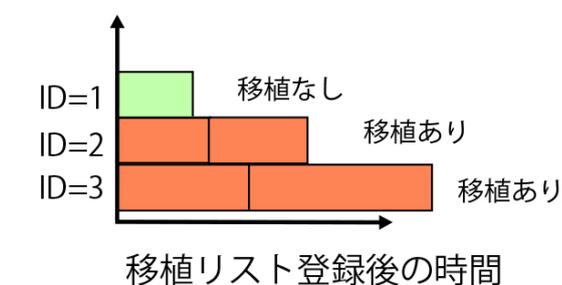
以下にスタンフォード心臓移植データの解析結果を示しています。この研究は心臓移植による生存率の改善を調べるために行われた前向きな観察研究です。ここでは、移植を申し込み、移植リストに名前が登録された時点を開始時点としています。実際に移植が行われた時間を考慮した解析と、移植が行われるまでの時間を無視した解析では、移植の効果が全く異なって推定されています。

時間依存型共変量を考慮した生存時間解析

移植までの時間を**考慮**した解析



移植までの時間を**無視**した解析



競合リスク(Competing Risk)を考慮した生存時間解析

死亡以外のイベントをアウトカムとして用いる生存時間解析では、死亡をどう扱うかが重要になります。例えば、心筋梗塞をイベントとする解析で、死亡により追跡が終了した、あるいは生存していながら研究参加を辞退したなど、何らかの理由で追跡ができなくなった患者さんのデータを一律に打ち切りとして扱ってしまうと、結果にバイアスが生じることがあります。死亡した場合はその後心筋梗塞が起こり得ないので、死亡を競合リスク(死亡すると心筋梗塞は起こらない、つまり死亡は心筋梗塞と競合するリスク)として扱うことが推奨されています。

競合リスクを考慮した回帰モデル

AMED研究公正高度化モデル開発支援事業
国際誌プロジェクト

この単位に関する国際誌におけるチェックポイント: Annals of internal medicine のチェックリストなどに該当なし

本単位は、日本医療研究開発機構(AMED)が実施する研究公正高度化モデル開発支援事業(第一期)の「医系国際誌が規範とする研究の信頼性にかかる倫理教育プログラム」(略称:AMED 支援国際誌プロジェクト、信州大学・大阪市立大学)によって作成された教材です。作成および査読等に参加した専門家の方々の氏名は、[こちら](#)に掲載されています。

参考文献

- [1] Girard TD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371 (9607): 126-34.
- [2] 新谷歩. みんなの医療統計 12日間で基礎理論とEZRを完全マスター!. 講談社, 2016年.
- [3] Rabe-Hesketh S and Skrondal A. *Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata Volume II: Categorical Responses, Counts, and Survival (Third Edition)*. Stata Press, 2012.