

生存時間解析

<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

リスクを「レート(率)」「累積イベント割合」で表現する

リスクをレート(率)で表す

累積イベント割合

イベントフリー時間の平均値の計算

イベントフリー時間の中央値の計算

参考文献

無断転載禁止

はじめに

ロジスティック回帰モデルの単元では、死亡と生存、疾患の発生の有無など、特定のイベントの発生の有無のような2値データとして観測されるアウトカムの解析について学びました。そこではオッズ比やリスク比が用いられましたが、オッズ比やリスク比の計算には追跡時間やイベントが発生するまでの時間が考慮されていません。それ故に、これらを考慮すべきときに、オッズ比やリスク比を用いると誤った解析結果を導いてしまうことがあります。この章ではイベントの発生の有無だけでなく、イベントが発生するまでの時間を考慮に入れた解析について学びます。

学習目標

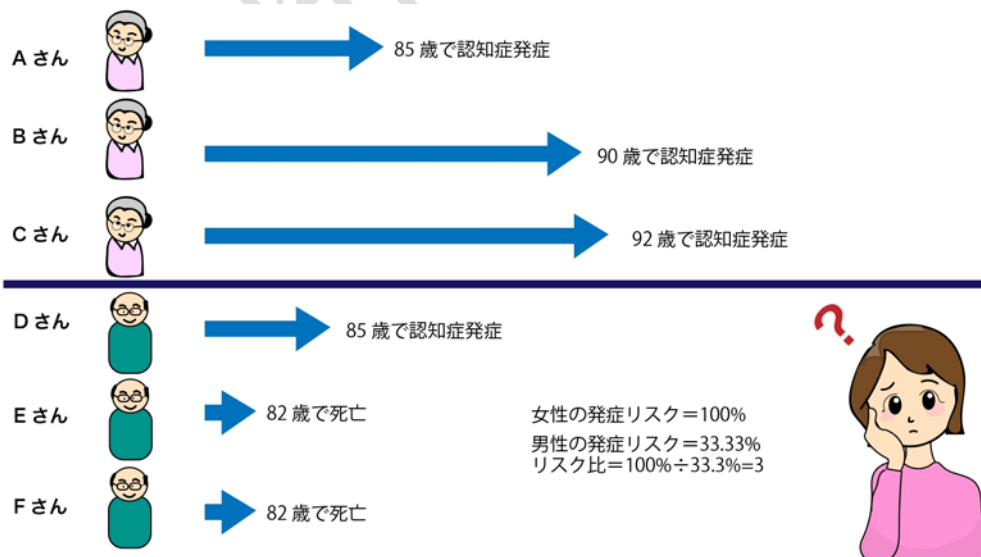
本単元を通じてあなたが習得を目指すのは

- イベント発生に関する疫学的指標である割合・率・累積発生割合の特徴を理解する
- Kaplan-Meier(カプランマイヤー)法について理解する

リスクを「レート(率)」「累積イベント割合」で表現する

次のような例を考えてみましょう。脳機能が正常な80歳の女性3人と男性3人について、誰がアルツハイマー型認知症を発症するかを数年間追跡しました。女性3人の中では3人全員、男性3人では1人がアルツハイマー型認知症を発症したとします。女性では100%、男性では約33%の割合で認知症になったので、女性と男性の間で認知症になるリスク比は $100\% \div 33\% \approx 3$ となります。この結果だけを見ると、女性の方が男性よりもアルツハイマー型認知症になるリスクは3倍高いという結果になります。

しかしデータをよく見てみると女性3人はそれぞれ85歳、90歳、92歳で発症、男性では85歳で認知症を発症しており、残りの男性2人はともに82歳で亡くなっていました。



どこがおかしいですね。男性2人は追跡開始から2年後に亡くなっているのだから、これは女性だから認知症になるリスクが高いのではなく、女性は長生きするから認知症になる機会が男性よりも多くあった、というだけな

のではないのでしょうか？ 長生きすれば認知症でも糖尿病でも、病気になる機会は増えていくために、それらのイベントが起こる可能性が高くなるということが考えられます。

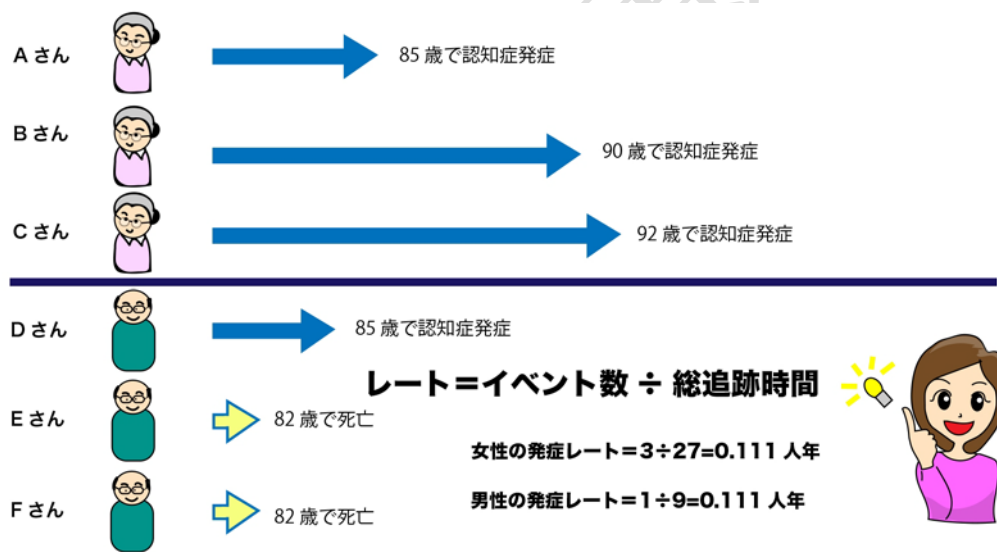
このように比較群間(ここでは男性群と女性群)で追跡時間が異なる(つまり関心の対象となるイベント=認知症の起こる可能性が異なる)場合に、追跡時間を考慮に入れない解析では、比較群間のリスクの違いを正しく推測できなくなってしまいます。先ほどの例のように女性で追跡時間が長い、つまり女性の方が認知症にかかる機会が多い場合には、本当に女性は認知症にかかるリスクが高かったのか、(本当は男女で認知症発症リスクは差がないのに)女性の方が認知症にかかる可能性が高かったためにリスクが高いように見えてしまったのか、分からなくなってしまいます。そのため比較群間で追跡時間が異なる場合には、これを無視した指標であるオッズ比やリスク比を使うべきではありません。これらの指標にかわるものとして、例えば、レート(率)と累積イベント割合があります。

リスクをレート(率)で表す

レート(率)は以下の式で定義されます。

$$\text{率} = \text{イベント数} \div \text{総追跡時間}$$

それではアルツハイマー型認知症の例でレートを計算してみましょう。



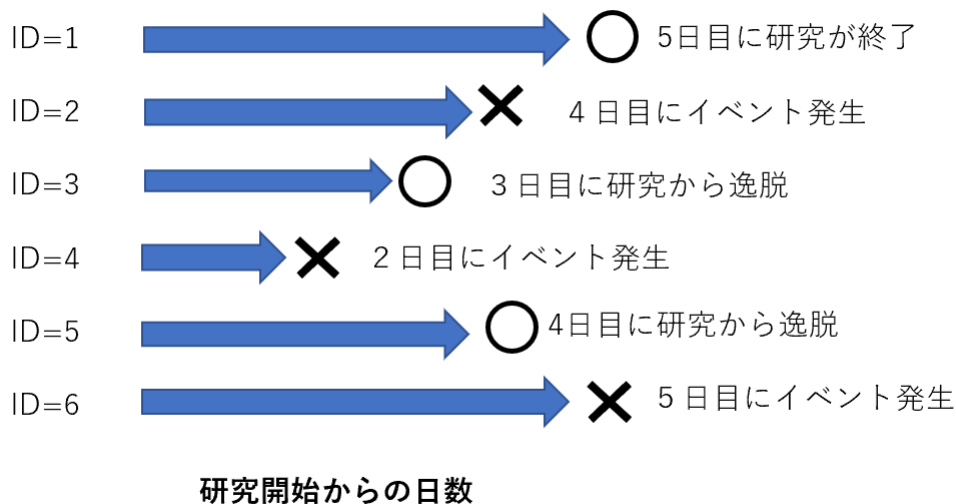
女性では3人がアルツハイマー型認知症を発症したのでイベント数は3であり、Aさんは5年、Bさんは10年、Cさんは12年追跡された後発症しているので、総追跡時間は27年です。この全対象者の追跡時間を合計したものを人年と呼びます。レートは総イベント数を総追跡時間で割ると得られるので、女性の発症率は $3 \div 27 = 0.111$ /人年。この結果は、1人を1年間追跡すると約0.111人でイベントが起こると解釈できます。論文の記載をするときは小数点以下の数字をなくすために、1,000や100をかけて0.111(/人年)を111(/1,000人年)と表したりもします。これは、1,000人を1年追跡すると111人に認知症が発症するということを意味します。男性の発症率を同じようにして計算すると、 $1 \div 9 = 0.111$ /人年となります。このとき、男女間での発症率の比は1となり、認知症の起こりやすさは男女間で違いがないということになります。

累積イベント割合

上記のレートを用いた計算には欠点があります。6人をそれぞれ5年、10年、12年と長期に追跡したデータを基に「1000人を1年追跡すると」というように、平均的な時間あたりのリスクをそのまま利用することは適切でしょうか？ 80歳の人を10年間追跡すると、80歳の時と90歳の時では認知症の発症リスクが異なるように、リスクは追跡時点によって変わるのではないのでしょうか？

レートはあくまでも、ある一定の追跡時間に対しての平均的な発症イベントの起こりやすさを表す指標なので、時々刻々と変化するイベントの起こりやすさを考慮できません。これを考慮する指標が「累積イベント割合」です。

それでは以下の例で累積イベント割合を計算してみましょう。6人の患者さんを研究開始から追跡します。1番目の患者さんは研究参加が遅かったので、5日目に研究が終了し、イベントの発生を待たず追跡終了となりました。2番目の患者さんは4日目にイベントが発生しました。残り4人の患者さんのデータは以下に示しておりです。○で表されたデータはイベントが起こらなかった(言い換えると、イベントが起こる前に追跡が終了した)データを示しています。このような状態を専門用語で打ち切り(censoring)と呼びます。

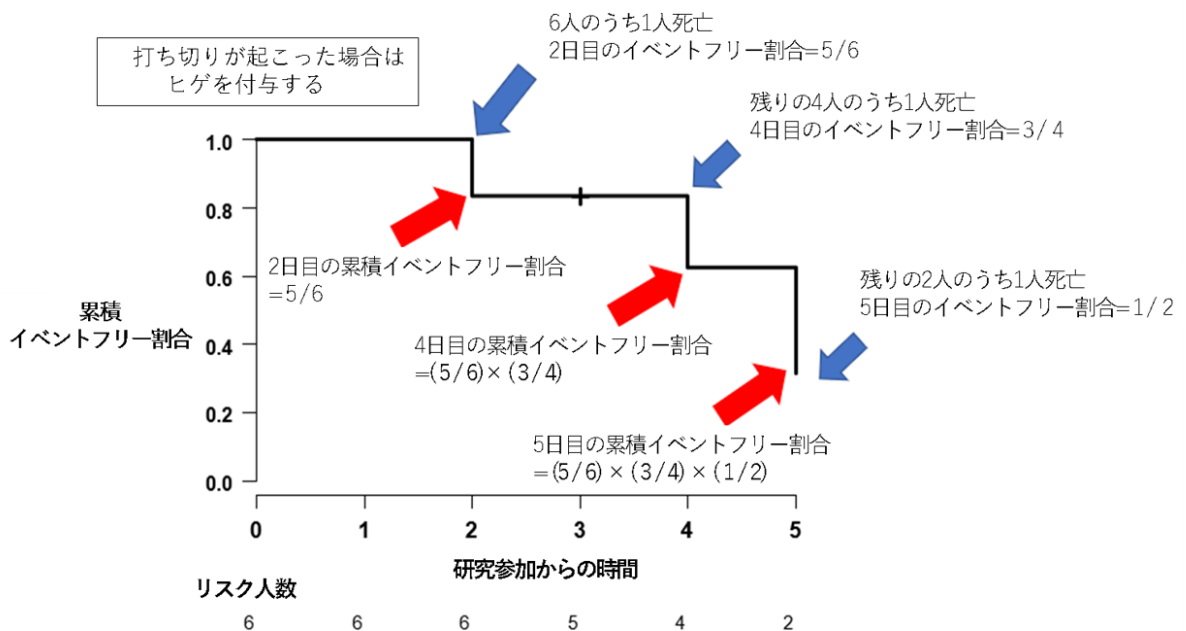


Kaplan-Meier(カプランマイヤー)法という累積イベント割合を計算する方法を用いて、それぞれの日における累積イベント割合を計算してみましょう。

日数	リスク人数	イベント人数	抜け落ちた数	その日のイベント割合	その日のイベントフリー割合	累積 (その日までの) イベントフリー割合	累積 (その日までの) イベント割合
1	6	0	0	0/6=0	1	1	1-1
2	6	1	0	1/6	5/6	$1 \times 5/6$	$1 - (1 \times 5/6)$
3	5	0	1	0/5=0	1	$1 \times 5/6 \times 1$	$1 - (1 \times 5/6 \times 1)$
4	4	1	1	1/4	3/4	$1 \times 5/6 \times 1 \times 3/4$	$1 - (1 \times 5/6 \times 1 \times 3/4)$
5	2	1	1	1/2	1/2	$1 \times 5/6 \times 1 \times 3/4 \times 1/2$	$1 - (1 \times 5/6 \times 1 \times 3/4 \times 1/2)$

リスク人数 その日のスタート時点にいる人の数
 イベント人数 その日のうちに起こったイベントの数
 抜け落ちた数 その日のうちに抜け落ちた数

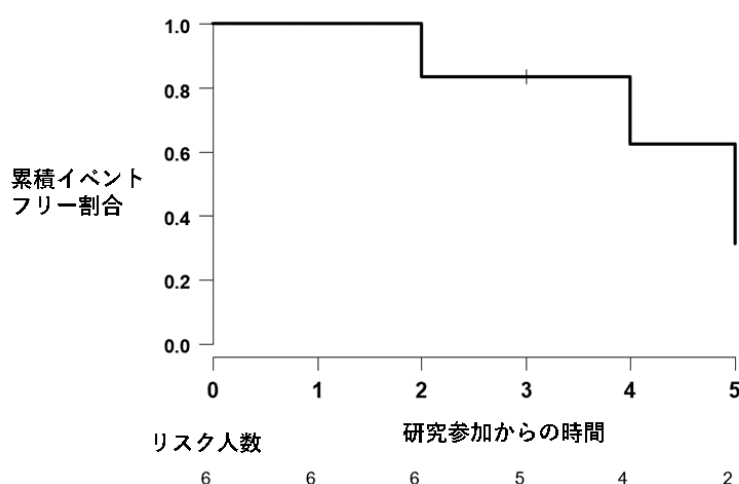
Kaplan-Meier 法で重要なことは、まずそれぞれの日のスタート時点で何人の人が追跡されているか(リスクに曝されているか)を特定することです。上の表ではこれを「リスク人数」として表していますが、英語では Number at risk と言います。1日目の始まりには全員が追跡されているので6人。1日目ではイベントも打ち切りも起こらなかったため、2日目も同じく6人。3日目では、2日目にイベントが発生した人は追跡終了となるので5人。4日目では、3日目の1人の打ち切り例を除いて4人、というふうにそれぞれの日について数えていきます。Kaplan-Meier 法では累積イベント割合を求めるために、累積のイベントフリー(イベントなし)の割合をまず計算します。累積のイベントフリーの割合は、日ごとのイベントフリーの割合を掛け算(累積)していくことで求められます。例えば、2日目の終わりまでにイベントが起こらない患者さんの割合は、1日目と2日目それぞれにイベントが起こらない割合を乗じることで得られます。3日目の終わりまでにイベントが起きないためには、1日目も2日目も3日目もイベントが起こっていないということなので、1日目、2日目、3日目それぞれの日のイベントフリーの割合を掛け合わせることで、3日目の累積のイベントフリーの割合が得られます。これを最後まで繰り返していくと、追跡期間中における、それぞれの時間でのイベントフリー割合が得られます。



さらに、1 から累積のイベントフリー割合を引くと累積のイベント割合が得られます。ここで重要なのは、Kaplan-Meier 法では打ち切りとなった人は、次のイベントが発生した時のイベント発生割合を計算する際の分母から除かれることです。もし打ち切りとなり研究から抜けてしまった患者さんが、そのまま次の日のイベント発生割合を計算するときの分母に含まれている場合を考えてみます。打ち切りとなった患者さんについてはそもそもイベントが観測できず、イベントが絶対生じない(観測されない)患者さんとしてイベント割合の計算に含まれてしまうため、イベント発生割合が小さく見積もられてしまいます。このようなそもそもイベントが観測できない打ち切り症例を、イベント発生割合の計算の際に分母から除いておくことで、彼らが計算に含められてしまうのを防ぐことができ、これによってイベント発生割合が(除かない場合に比べて)水増しされて計算されます。

例えば、10 人に煙草を吸っていますかと質問したときに、5 人が吸っていない、3 人が吸っていると答え、残りの 2 人は回答しませんでした。喫煙率を計算するとき、分母に回答なしの 2 人を加えると $3/10=30\%$ 、分母からこれらを抜くと $3/8=37.5\%$ となります。このように分母から回答なしの人を抜くことによって、実際の 30% よりも高いリスクでイベント割合を計算することになります。

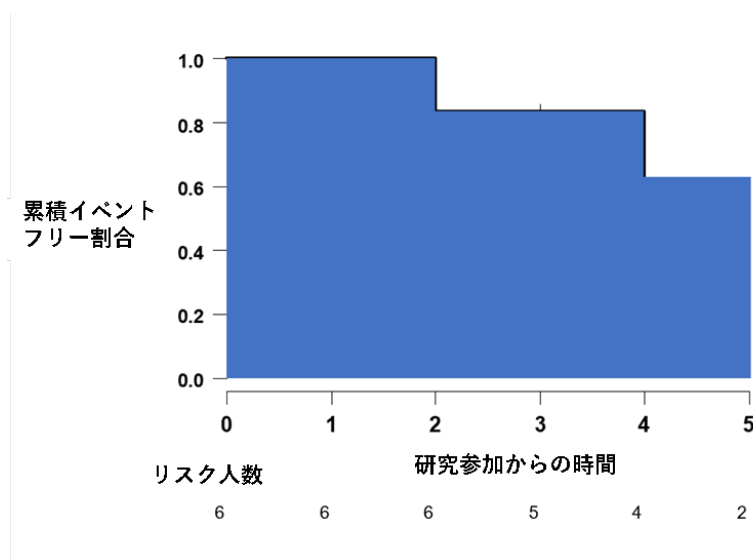
また打ち切りが多いほど追跡可能な人数は減っていきます。このことを明示すべく、Kaplan-Meier 法で累積イベントフリー割合をプロットした図においては、打ち切りが生じた時点でヒゲを付与し、また、X 軸に書かれた時間の下にそれぞれの時間におけるリスクに曝されている人数(Number at risk)も付記することが求められます。ここに記載するリスクに曝されている人数が小さくなるほど、計算結果の信頼性が落ち、解釈に関する注意を要するからです。下の図では 2 日目に 1 人にイベントが起こったので累積イベントフリー割合が 100% から 83% に落ちていますが、5 日目にはイベントフリーの割合は 62.5% から半減しています。これはどちらも 1 人にイベントが起こったことによるものですが、各時点におけるリスクに曝されている人数が 5 日目の方が少ないので、イベントが生じた数が同じ 1 人だったとしても、後者の方が信頼性に乏しくなります。リスクに曝されている人数は、研究参加からの時間とともに減少することが多いです。それ故、図の右側の曲線の信頼性は低下していることに留意しましょう。



イベントフリー時間の平均値の計算

Kaplan-Meier 法は、がんに罹患した患者さんの生存割合を推定するときにも良く用いられます。イベントを死亡とした場合、イベントフリーとは生存を指すこととなります。このとき、平均生存期間(より一般的には平均イベントフリー時間)は、Kaplan-Meier 法で得られる累積イベントフリー曲線(累積生存割合の曲線 : Kaplan-Meier

曲線)下の面積として計算されます。以下の例における平均生存期間は3.228日です。誰にもイベントが起きない場合は6日となります。注意が必要な点として、今回の研究では6日で追跡が終わってしまったので平均生存期間は最高でも6日までですが、追跡期間が伸びればもちろん平均生存期間は伸びることになります。つまり平均は追跡期間に依存することに注意してください。

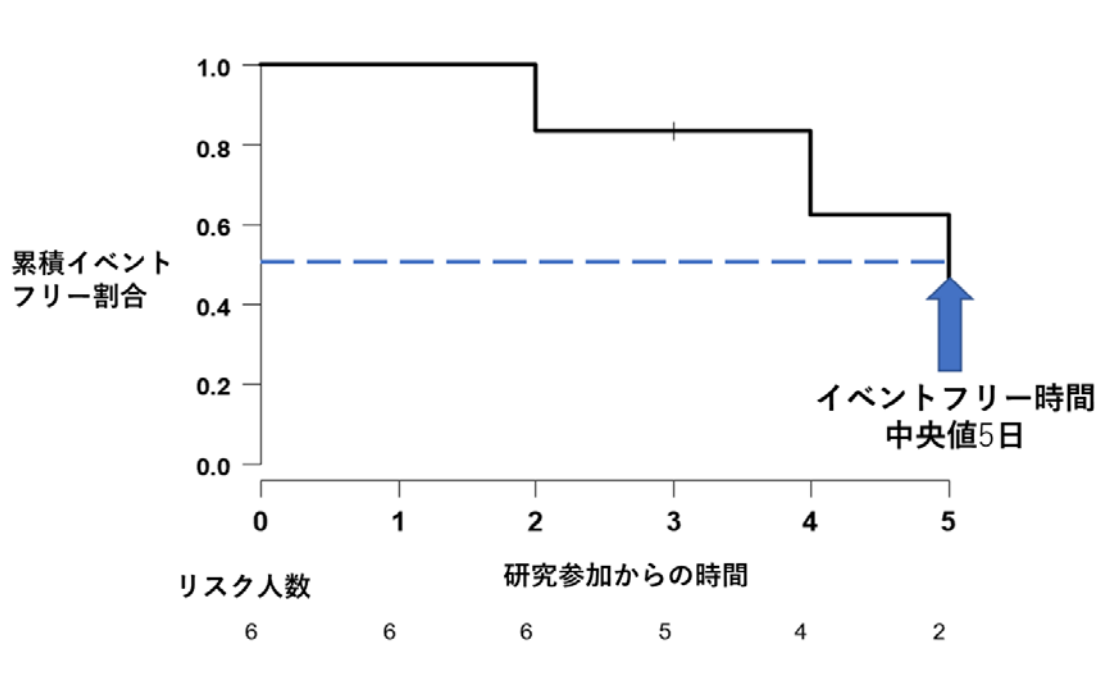


イベントフリー時間の中央値の計算

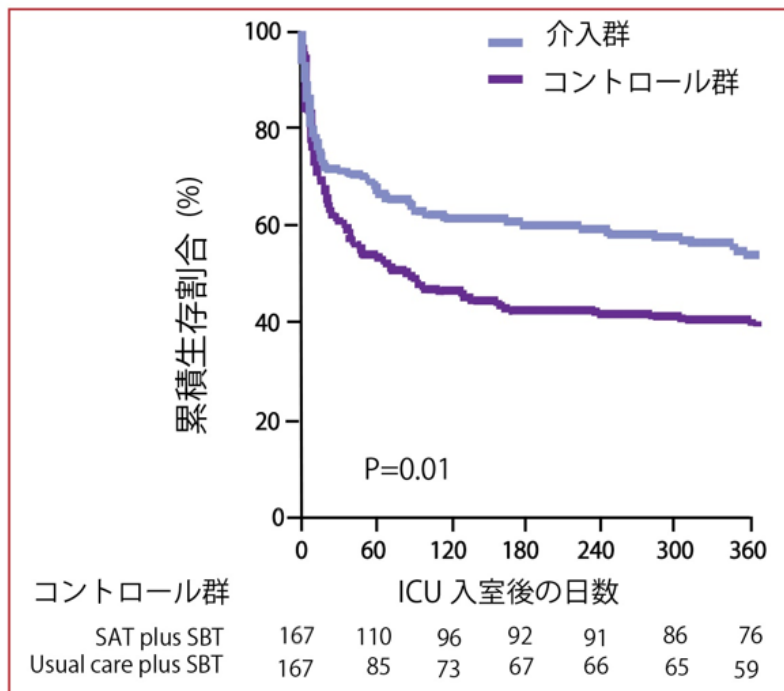
上述の平均イベントフリー時間に代わってよく用いられる指標がイベントフリー時間中央値です。イベントフリー時間の中央値は、累積イベントフリーの割合がちょうど50%になる時間を指します。

Kaplan-Meier曲線

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



下の図は、集中治療室における呼吸プロトコルの介入の有効性を検討するために、無作為に分けた「介入あり群(介入群)」と「介入なし群(コントロール群)」において、人工呼吸器管理患者のICU入室から1年間の生存時間を比較したものです[1]。1年後には約半数(介入群では55%、コントロール群では40%)の被験者のみが生存していると解釈できます。生存時間中央値はコントロール群では85日とグラフから計算できますが、介入群は研究終了時に累積生存割合が50%を下回らなかったため、生存時間中央値は計算できないということになります。このように生存時間中央値は、研究データによっては計算できないこともありますので、そのような場合には生存時間平均値を報告するようにしてください。



上記の図について累積生存割合を時間ごとに見ていくと、ICU 入室から 20 日目までに累積生存割合が急速に減少していることがわかります。その後 1 か月を越えると、累積生存割合はかなり安定し、変化がなくなっていきます。このように Kaplan-Meier 曲線を見ると、時間経過に伴う累積生存割合の推移がよくわかります。また曲線の群間比較は、ログランク検定によって行われていますが、ログランク検定の P 値は有意水準 5% を下回っているため、介入とコントロール群の生存時間曲線には統計的に有意な差があると結論づけられます。

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

本単元は、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.

無断転載禁止