生存時間解析

第1回 基礎・群間比較の方法 (基本・発展)

2019/9/30版

統計数理研究所

長島 健悟

https://nshi.jp/

生存時間解析

- 生存時間解析 (広義)
  - 打切り・切断を伴う確率変数の統計的推測理論
- 例：臨床研究でおなじみ
  - 打切りを伴う非再帰的単一イベント発生時間データの解析 (Nelson–Aalen estimator, Kaplen–Meier estimator, logrank test, Cox regression models)

※以降, 若干の生存時間解析の知識を前提に話します

教科書の紹介（応用寄り）

- Hosmer DW, Lemeshow S, May S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data, 2nd Editon*. Wiley, 2008.（和訳あり）
- Klein JP, Moeschberger ML. *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data, 2nd Edition*. Springer 2005.
- Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research, 3rd Edition*. CRC Press 2015. （第2版の和訳あり）
- Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data. Extending the Cox Model*. Springer 2000.

教科書の紹介（数理寄り）

- Andersen PK, Borgan Ø, Gill RD, Keiding N. *Statistical Models Based on Counting Processes*. Springer-Verlag, 1993.
- Aalen OO, Borgan Ø, Gjessing HK. *Survival and Event History Analysis*. Springer, 2008.
- Fleming TR, Harrington DP. *Counting Processes and Survival Analysis*. Wiley, 1991.

基礎

イベント・打切り・切断

- イベント (event)
  - 興味のある事象, 死亡等
- 打切り (censoring)
  - イベントが生じなかった事は分かる
- 切断 (truncation)
  - イベントが生じていない対象は研究から除外

イベントのタイプ

タイプ	説明
非再帰的イベント	一種類のイベントが一度だけ観測されうる
再発イベント	一種類のイベントが複数回観測されうる
多状態モデル	複数種類のイベントが複数回観測されうる; terminalイベントと呼ばれる終着点がある場合も
競合リスクイベント	多状態モデルの特殊な場合

打切り・切断のタイプ

タイプ		説明
打切り	左側	観察開始前にイベントが発生、いつ発生したのか不明
	右側	観察期間内にイベントが発生しなかったことが分かる
	区間	イベントがある時間区間内で発生したことが分かる
切断	左側	イベント発生時間が一定の値を超えた人だけが観察される
	右側	イベントが発生した人だけが観察される

色々な関数

- 生存時間解析では, 色々な関数があらわれる
  - 確率 (密度) 関数
  - 分布関数
  - 生存関数
  - (累積) ハザード関数

こんなに沢山の関数が必要なのか？
なぜ出てくるのか？

通常の統計解析の場合

- ある分布にしたがう確率変数
- 正確な分布 / 漸近分布や分布のパラメータを推測
  - t統計量：$\frac{\bar{Y}-\mu_0}{\sqrt{s^2/n}} \sim t(n-1)$
    t分布の分布関数でp値, 95%信頼区間
  - ノンパラ推定量, 最尤推定量, …

分布関数が分かれば大体大丈夫

分布関数の推定量の例

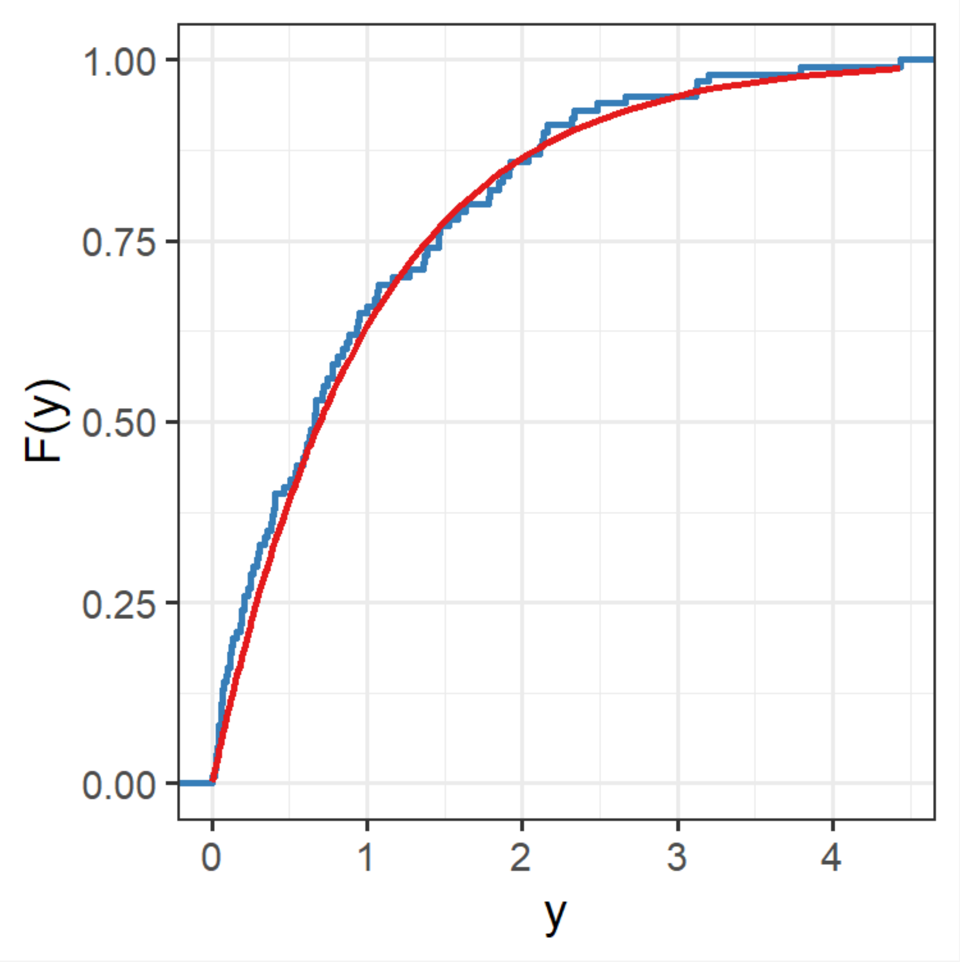
- 観測値は$Y_i\ (i = 1, \ldots, n)$
  - i.i.d.で分布$F(y) = \Pr(Y < y)$にしたがう
- 経験分布関数

$$\mathbb{F}_n(y) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} I(Y_i \leq y)$$

- サンプルサイズ小：偏りなし
- サンプルサイズ大：真の分布に一致
  正規分布で近似可

経験分布関数の例

- 指数分布にしたがうデータ100個で図示

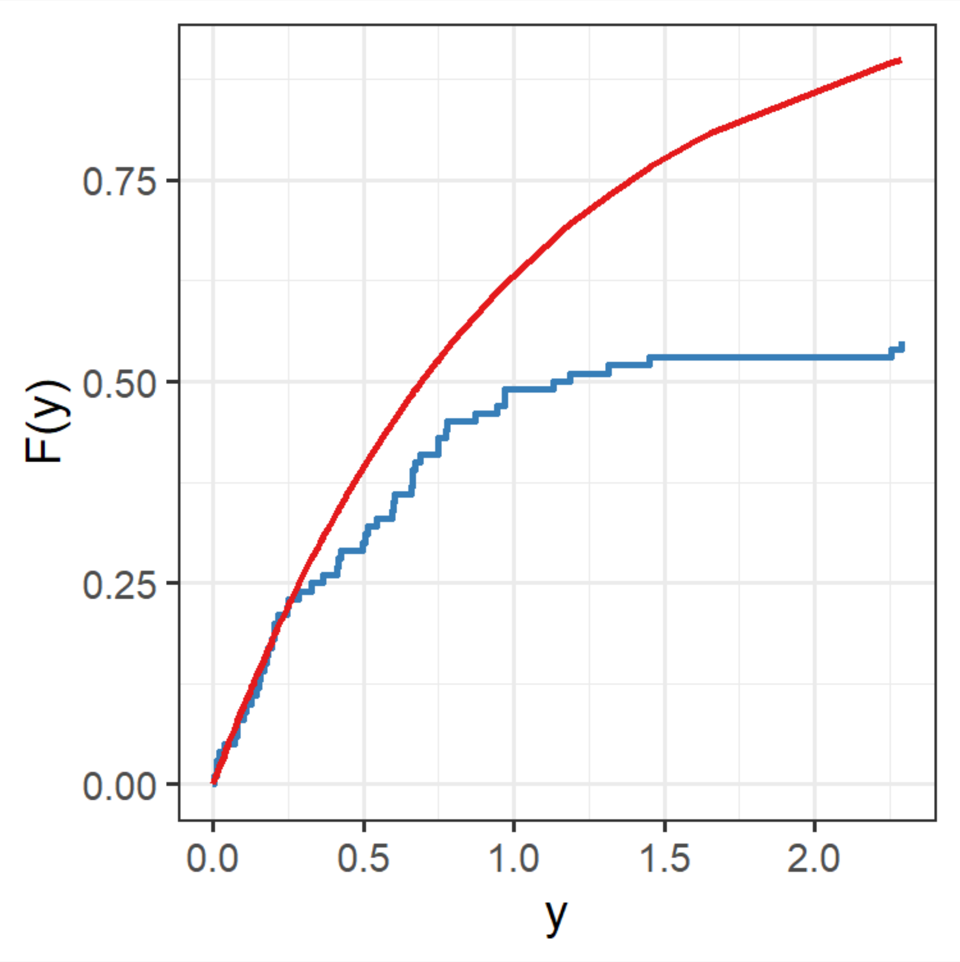


ということは...

経験分布関数を使えば
うまく推定できる？

経験分布関数の例

- 打切りを伴うデータ100個 (指数分布)



打切りデータにおける推測

うまく推定できず…

- 普通の経験分布関数は右側打切りの情報を考慮しない
  - 経験分布関数×, 標本平均×, t検定×, …
  - 分布関数は打切りと相性が良くない

打切りを扱う新たなものが必要

右側打切りの対処

生存関数

(累積) ハザード関数

打切りの扱い

生存関数

- 時点tまで "非イベント" である確率

$$
\begin{aligned}
S(t) &= \Pr(T > t) \\
&= 1 - \Pr(T \le t) = 1 - F(t)
\end{aligned}
$$

  - Fの代替
  - $t < 0$のとき$S(t) = 1$
  - $S(\infty) = 0$
  - $S(t)$は非増加関数

ハザード関数

- ハザード関数：$\lambda(t)$, 時点tの瞬間イベント発生率

$$
\begin{aligned}
\lambda(t) &= \lim_{\Delta\to 0} \frac{1}{\Delta t} \Pr(\, t \le T < t + \Delta t \mid T \ge t \,) \\
&= \lim_{\Delta\to 0} \frac{1}{\Delta t} \frac{S(t) - S(t+\Delta t)}{S(t)} \\
&= -\left\{ \frac{\mathrm{d}S(t)}{\mathrm{d}t} \right\} / S(t) \\
&= f(t)/S(t)
\end{aligned}
$$

累積ハザード関数

- 累積ハザード関数：$\Lambda(t)$

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(s)\mathrm{d}s = -\int_0^t \frac{\{S(s)\}'}{S(s)}\mathrm{d}s$$

$$= -\log S(t)$$

$$S(t) = \exp\{-\Lambda(t)\}$$

補足

- 条件付き確率の定義

$$\Pr(A \mid B) = \frac{\Pr(A, B)}{\Pr(B)}$$

- 積分の公式

$$\{\log f(x)\}' = \frac{\{f(x)\}'}{f(x)}$$

$$\log f(x) = \int_0^x \frac{\{f(x)\}'}{f(x)} \mathrm{d}x$$

各関数の関係

- $S(t)$と$\Lambda(t)$と$\lambda(t)$は一対一対応

各関数にもとづく推測に関連がある

  - この段階では新たに3つの関数を導入しただけ

※競合リスクイベントなど, 一対一対応関係がない場合もある

観測値のモデルと仮定

- 観測値

$$X_i = \min(T_i, U_i), \delta_i = I(T_i \le U_i)$$

  - T_i：生存時間確率変数 (非負)
  - U_i：右側打切り時間確率変数 (非負)
  - 実際には "どちらかしか観測できない"
- 仮定
  - T_iとU_iは独立, それぞれ特定の確率分布にしたがう

打切りの考慮

- 独立性から

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta \to 0} \frac{1}{\Delta t} \Pr(\, t \le T < t + \Delta t \mid T \ge t \,)$$

$$= \lim_{\Delta \to 0} \frac{1}{\Delta t} \Pr(\, t \le T < t + \Delta t \mid T \ge t, U \ge t \,)$$

$$= \lim_{\Delta \to 0} \frac{1}{\Delta t} \Pr(\, t \le T < t + \Delta t \mid X \ge t \,)$$

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{f(t)}{\Pr(X \ge t)}$$

打切りの考慮

- TとUが独立 (1行目と2行目)

$$
\begin{aligned}
&\Pr(\, t \le T < t + \Delta t \mid T \ge t, U \ge t \,) \\
&= \frac{\Pr(t \le T < t + \Delta t, T \ge t, U \ge t)}{\Pr(T \ge t, U \ge t)} \\
&= \frac{\Pr(t \le T < t + \Delta t, T \ge t \,) \Pr(U \ge t)}{\Pr(T \ge t) \Pr(U \ge t)} \\
&= \Pr(\, t \le T < t + \Delta t \mid T \ge t \,)
\end{aligned}
$$

ハザード関数の性質

- ハザード関数の推測は打切りがあっても行うことができる

打切りがあっても観測できる(イメージを後述)

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{f(t)}{\Pr(X \geq t)}$$

打切りがあると直接観測できず

打切りがあっても観測できる

累積ハザード関数の素朴な近似

- 微小区間$[t, t+\Delta t]$について

$$\begin{aligned}\Lambda(t+\Delta t) - \Lambda(t) &\approx \lambda(t)\Delta t \\ &\approx \Pr(\, t \le T < t + \Delta t \mid X \ge t\,)\end{aligned}$$

- イベント時点 (非イベント時点は$= 0$)

$$\frac{\Pr(t \le T < t + \Delta t, \delta = 1)}{\Pr(X \ge t)} = \frac{d/n}{y/n} = \frac{d}{y}$$

- n：全体の人数, y：時点Xで非イベント

これを全イベント時点で累積&
$\Delta t \to 0$の極限を考える

累積ハザード関数の推定量

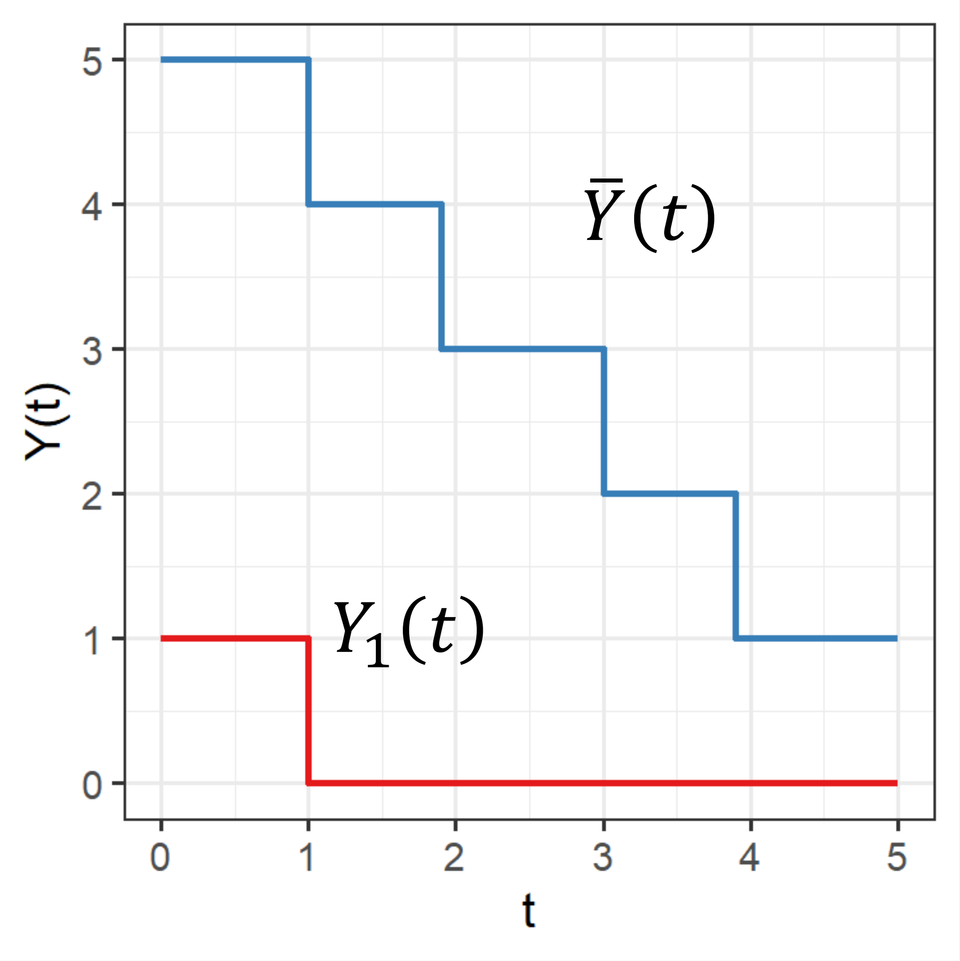
- Nelson–Aalen推定量

$$\hat{\Lambda}(t) = \sum_{\{j | X_j \leq t, \delta_j = 1\}} \frac{D_j}{\bar{Y}(X_j)}$$

- $\bar{Y}(t) = \sum_{i=1}^{n} Y_i(t)$：リスク集合のサイズ
- $Y_i(t) = I(X_i \geq t)$：リスク集合過程 (at-risk process)
- D_i：イベント数

リスク集合過程

- X_i ：1, 1.9+, 3, 3.9+, 5 (+付きは打切り)



計算例

- X_i：1, 1.9+, 3, 3.9+, 5 (+付きは打切り)
  - $\hat{\Lambda}(0)$：$X_j \leq 0, \delta_j = 1$は0人
  - $\hat{\Lambda}(1)$：$X_j \leq 1, \delta_j = 1$はX_1だけ
    - $\bar{Y}(X_1) = 5$, $\hat{\Lambda}(1) = 1/5$
  - $\hat{\Lambda}(1.9)$：$X_j \leq 1.9, \delta_j = 1$は$X_1$のまま
  - $\hat{\Lambda}(3)$：$X_j \leq 3, \delta_j = 1$はX_1とX_3
    - $\bar{Y}(X_3) = 3$, $\hat{\Lambda}(3) = 1/5 + 1/3$

$\widehat{\Lambda}(t)$の変換推定量

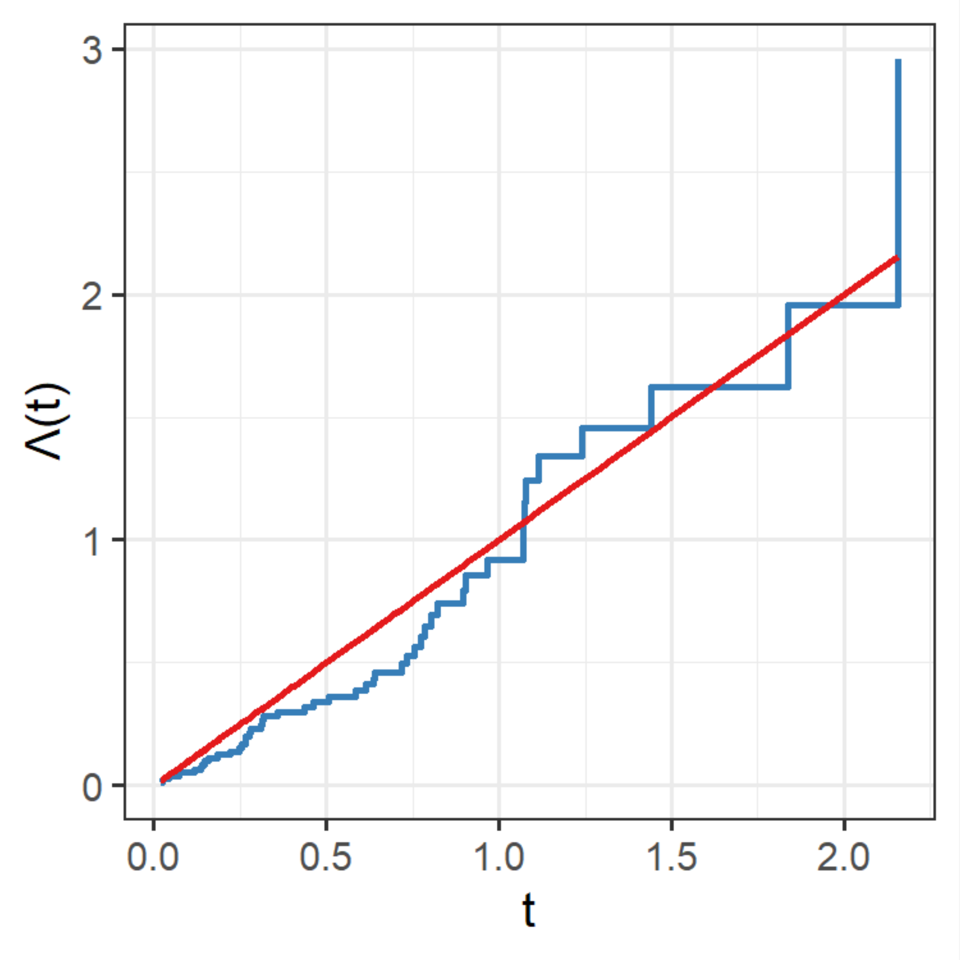
- Nelson–Aalen推定量を変換すると生存関数の推定量が得られる

$$\tilde{S}(t) = \exp\left\{-\widehat{\Lambda}(t)\right\}$$

$$= \prod_{\{j|X_j \le t, \delta_j = 1\}} \exp\left\{-\frac{D_j}{Y(X_j)}\right\}$$

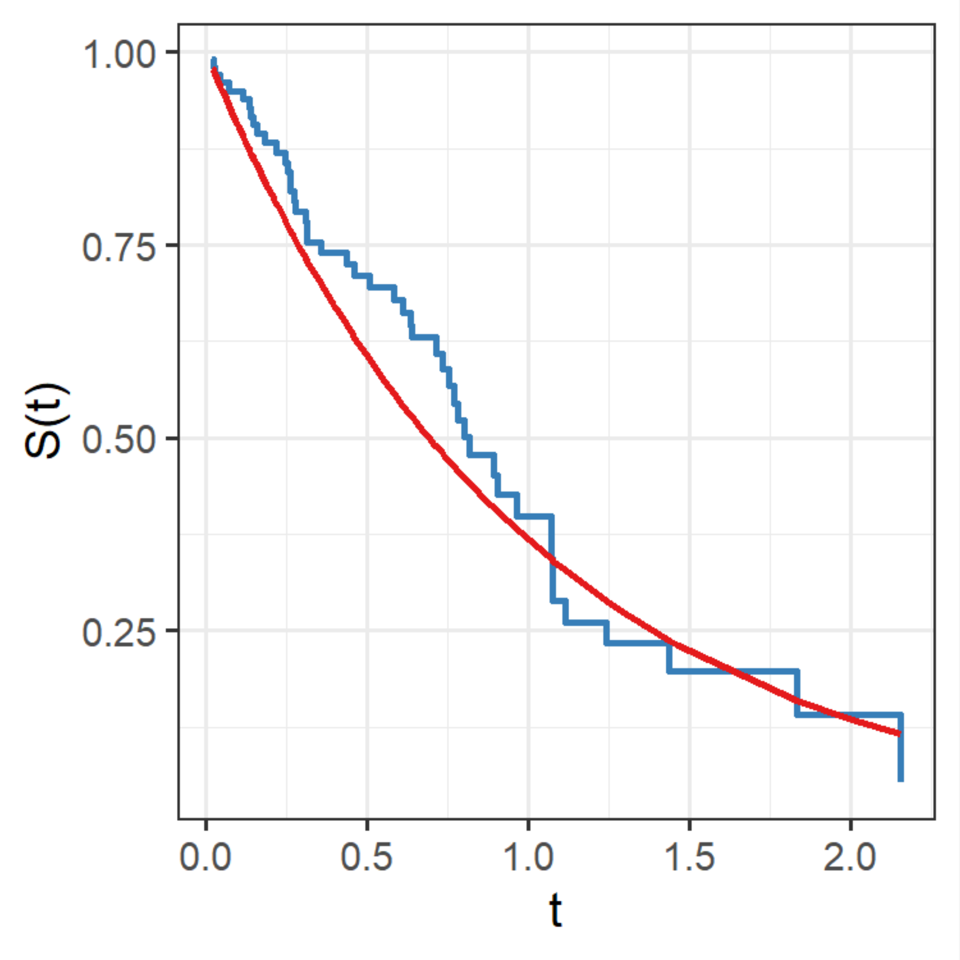
Nelson–Aalen推定量の例

- 打切りを伴うデータ100個 (指数分布)



$\tilde{S}(t)$の例

- 打切りを伴うデータ100個 (指数分布)



補足説明

- T_iに関する情報が知りたいが
- 観測できるのはX_iとδ_i
  - 鍵になるのは

独立性から打切り時でも推定できる
(累積) ハザード関数などの性質

X_iからT_iの情報を取り出す操作

$$\{i \mid X_i, \delta_i = 1\}$$

(時間を微小区間に分割して極限をとる)

生存関数の推定量

- Kaplan–Meier推定量

$$\hat{S}(t) = \prod_{\{j|X_j \le t, \delta_j = 1\}} \left\{1 - \frac{D_j}{Y(X_j)}\right\}$$

  - 別名Product Limit Estimator (積極限推定量)
  - Nelson–Aalen推定量とは異なる原理

生存関数の推定量

- 時間を区間 ($0 = t_0 < \cdots < t_K = t$) に分割し, 条件付き確率の積を取る

$$S(t) = \prod_{k=1}^{K} \frac{\Pr(T \geq t_k)}{\Pr(T \geq t_{k-1})} = \frac{S(t_K)}{\cancel{S(t_{K-1})}} \frac{\cancel{S(t_{K-1})}}{\cancel{S(t_{K-2})}} \cdots \frac{\cancel{S(t_1)}}{S(t_0)}$$

  - イベント時点 (非イベント時点は1)

$$\Pr(T \geq t_k, \delta = 1) = \Pr(X \geq t_k)$$

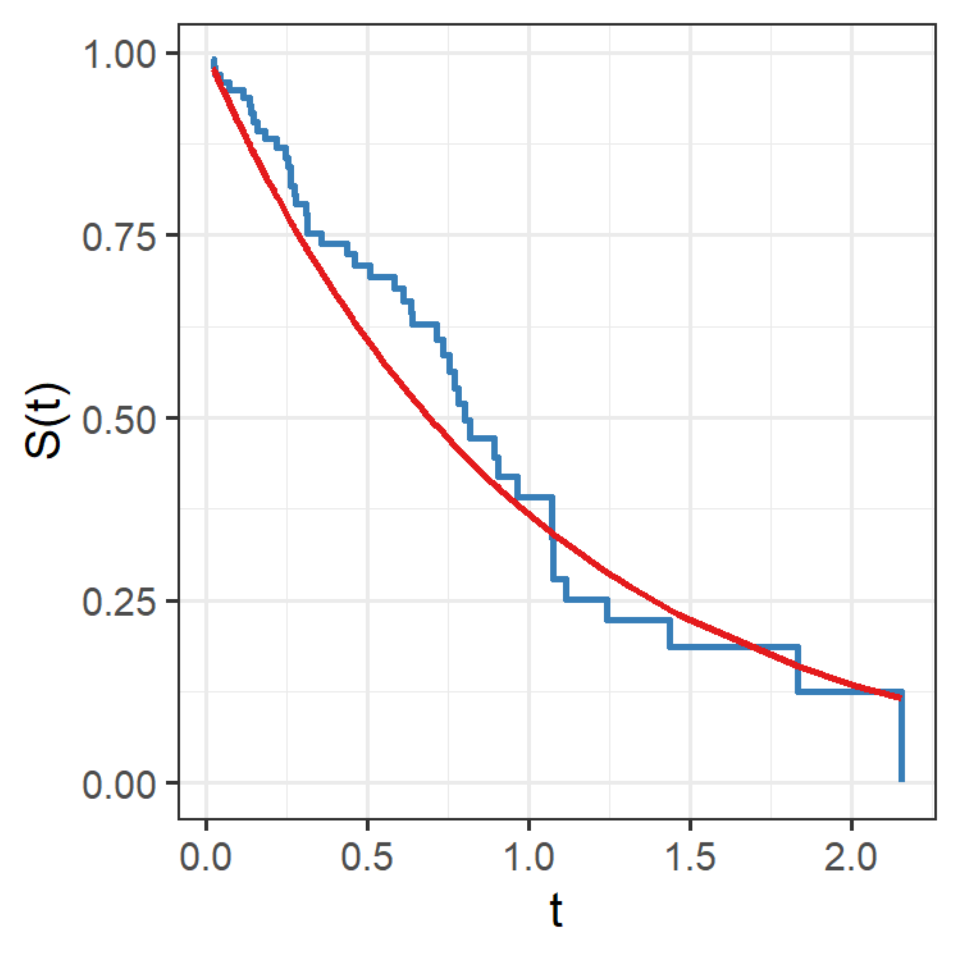
$$\frac{\Pr(X \geq t_k)}{\Pr(X \geq t_{k-1})} = \frac{\left(y_{t_{k-1}} - D_k\right)/n}{y_{t_{k-1}}/n} = 1 - \frac{D_k}{y_{t_{k-1}}}$$

計算例

- X_i：1, 1.9+, 3, 3.9+, 5 (+付きは打切り)
  - $\hat{S}(0)$：$X_j \leq 0, \delta_j = 1$は0人, $\hat{S}(0) = 1$
  - $\hat{S}(1)$：$X_j \leq 1, \delta_j = 1$はX_1だけ
    - $\bar{Y}(X_1) = 5$, $\hat{S}(1) = 1 \times \left(1 - \frac{1}{5}\right) = \frac{4}{5}$
  - $\hat{S}(1.9)$：$X_j \leq 1.9, \delta_j = 1$は$X_1$のまま,
    - $\hat{S}(1.9) = \frac{4}{5}$
  - $\hat{S}(3)$：$X_j \leq 3, \delta_j = 1$はX_1とX_3
    - $\bar{Y}(X_3) = 3$, $\hat{S}(3) = \hat{S}(1) \times \left(1 - \frac{1}{3}\right) = \frac{8}{15}$

Kaplan–Meier推定量の例

- 打切りを伴うデータ100個 (指数分布)



$\hat{S}(t)$と$\widehat{\Lambda}(t)$の関係

- 漸近的に同等 (Breslow & Crowley, 1974)

$$\hat{S}(t) = \exp\left\{-\widehat{\Lambda}(t)\right\} + o_p\left(n^{-1/2}\right)$$

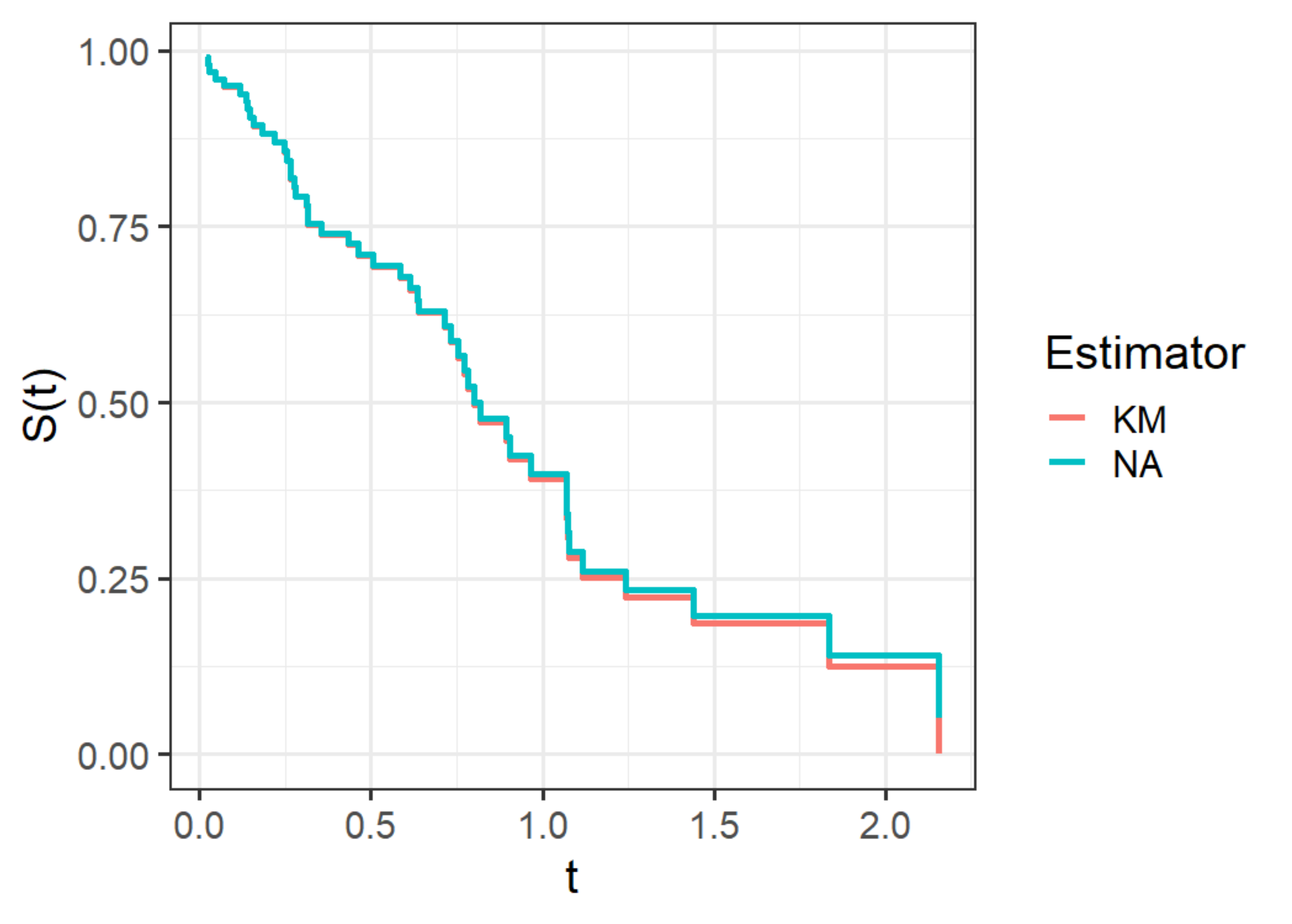
- マクローリン展開による近似とも言える

$$\exp\left\{-\frac{1}{Y(X_j)}\right\} \approx 1 - \frac{1}{Y(X_j)}$$

$$\exp(-x) \approx 1 - x + \frac{x^2}{2!} - \frac{x^3}{3!} + \cdots$$

$\hat{S}(t)$と$\hat{\Lambda}(t)$の関係の例

- 打切りを伴うデータ100個 (指数分布)



分散推定量

- 導出は省略

$$\mathrm{Var}\left[\widehat{\Lambda}(t)\right] = \sum_{\{j|X_j \le t, \delta_j = 1\}} \frac{D_j}{\{\bar{Y}(X_j)\}^2}$$

$$\mathrm{Var}\left[\hat{S}(t)\right] = \{\hat{S}(t)\}^2 \sum_{\{j|X_j \le t, \delta_j = 1\}} \frac{D_j}{\{\bar{Y}(X_j)\}^2}$$

- The Greenwood's formula

$$\mathrm{Var}\left[\hat{S}(t)\right] = \{\hat{S}(t)\}^2 \sum_{\{j|X_j \le t, \delta_j = 1\}} \frac{D_j}{\bar{Y}(X_j)\{\bar{Y}(X_j) - D_j\}}$$

漸近正規性

- nが大きいとき, 正規分布による近似ができる

$$\sqrt{n}\left\{\widehat{\Lambda}(t) - \Lambda(t)\right\} \to_d L(t)$$

$$\sqrt{n}\left\{\hat{S}(t) - S(t)\right\} \to_d -S(t)L(t)$$

- $L(t)$は$\mathrm{E}[L(t)] = 0, \mathrm{Var}[L(t)] = \int_0^t \{\Pr(U > s)S(s)\}^{-1} \mathrm{d}\Lambda(s)$のブラウン運動

統計量の性質：全体・小標本

- それぞれノンパラメトリック推定量であり, 分布の仮定によらない (近似の精度には影響あり)
- 小標本
  - $\hat{\Lambda}(t)$と$\hat{S}(t)$およびその分散推定量は, ほぼ不偏な推定量
  - $\bar{Y}(t) = 0$では原理的に推定できない
    $\bar{Y}(t) \neq 0$の範囲で不偏

統計量の性質：大標本

- $\widehat{\Lambda}(t)$は正規近似の精度が悪い (Bie et al., 1987) $[0, +\infty]$に値を取るため？
- $\hat{S}(t)$の変換にもとづく信頼区間の被覆確率は良い (Borgan and Liestøl, 1990)
  - log-minus-logやarcsin-square-root変換
  - Rのsurvfit関数は$\hat{S}(t)$の区間推定で性質が良くないlog変換を使う (S-PLUS?)

$$\log S(t) = -\Lambda(t)$$

ポイント

右側打切りがある場合, 通常の統計解析で用いる手法が使えない

打切りがあっても推定ができる(累積) ハザード関数などの性質を活用

$\Lambda(t)$と$S(t)$のノンパラメトリック推定量の漸近正規性に基づく推測が可

基本

分布の比較

- $\tilde{S}(t)$や$\hat{S}(t)$などによる生存関数 (分布関数) の推定方法はわかった
- 次は群間比較を行いたい

Logrank test

Logrank testの導出

- 打切りが存在しても大丈夫な統計量に基づく必要はあり
  - $\{i \mid X_i, \delta_i = 1\}$下での$\frac{D_i}{\bar{Y}(X_i)}$など
- 二群比較のlogrank testの導出とその解釈を見る

古典的なLogrank testの説明

- 時点ごとの分割表の重み付き和
- $T_1^o < \cdots < T_L^o$
  二群併合の並べ替えたイベント発生時点
- $D_{ik}, \bar{Y}_{ik}$各群のイベント数とリスク集合のサイズ $(i = 1, 2,\ k = 1, \ldots, L)$
  - $D_k = D_{1k} + D_{2k}, \bar{Y}_k = \bar{Y}_{1k} + \bar{Y}_{2k}$

古典的なLogrank testの説明

- 時点kのデータ

	群1	群2	Total
イベント	D_{1k}	D_{2k}	D_k
非イベント	$\bar{Y}_{1k} - D_{1k}$	$\bar{Y}_{2k} - D_{2k}$	$\bar{Y}_k - D_k$
Total	$\bar{Y}_{1k}$	$\bar{Y}_{2k}$	$\bar{Y}_k$

- 期待度数：$E_{1k} = \frac{D_k \bar{Y}_{1k}}{\bar{Y}_k}$
- 分散：$V_{1k} = \frac{D_k \bar{Y}_{1k} \bar{Y}_{2k} (\bar{Y}_k - D_k)}{\bar{Y}_k^2 (\bar{Y}_k - 1)}$

超幾何分布の期待値と分散

- $\Pr(X = x) = \dfrac{\binom{k}{x}\binom{N-k}{n-x}}{\binom{N}{k}}, x = 0, \dots, n$
- $\mathrm{E}[X] = \dfrac{nk}{N}$, $\mathrm{Var}[X] = \dfrac{nk(N-k)(N-n)}{N^2(N-1)}$

	群1	群2	Total
イベント	x	$n-x$	n
非イベント			$N-n$
Total	k	$N-k$	N

古典的なLogrank testの説明

- Logrank統計量

$$Z = \frac{\sum_{k=1}^{L} D_{1k} - E_{1k}}{\sqrt{\sum_{k=1}^{L} V_{1k}}} \sim_{\text{approx.}} N(0,1)$$

これは何を見ているのか？

Logrank統計量の解釈

- 分子：群1のNA推定量と二群をプールしたNA推定量の差の重み付き和

$$\sum_{k=1}^{L} \bar{Y}_{1k} \left(\frac{D_{1k}}{\bar{Y}_{1k}} - \frac{E_{1k}}{\bar{Y}_{1k}} \right) = \sum_{k=1}^{L} \bar{Y}_{1k} \left(\frac{D_{1k}}{\bar{Y}_{1k}} - \frac{D_k}{\bar{Y}_k} \right)$$

- 分母：その分散

Logrank testは本質的には (累積) ハザード関数の検定

“class $\mathcal{K}$”統計量 (Gill, 1980)

- Logrank testはclass $\mathcal{K}$統計量の特殊な場合である
- class $\mathcal{K}$統計量
  - 分子が $\sum_{k=1}^{L} K_k \bar{Y}_{1k} \left(\frac{D_{1k}}{\bar{Y}_{1k}} - \frac{E_{1k}}{\bar{Y}_{1k}} \right)$の形
  - 重みが異なる統計量が同一の枠組みで扱う
  - Gehan (1965), Tarone–Ware (1977), Harrington–Fleming (1982)など

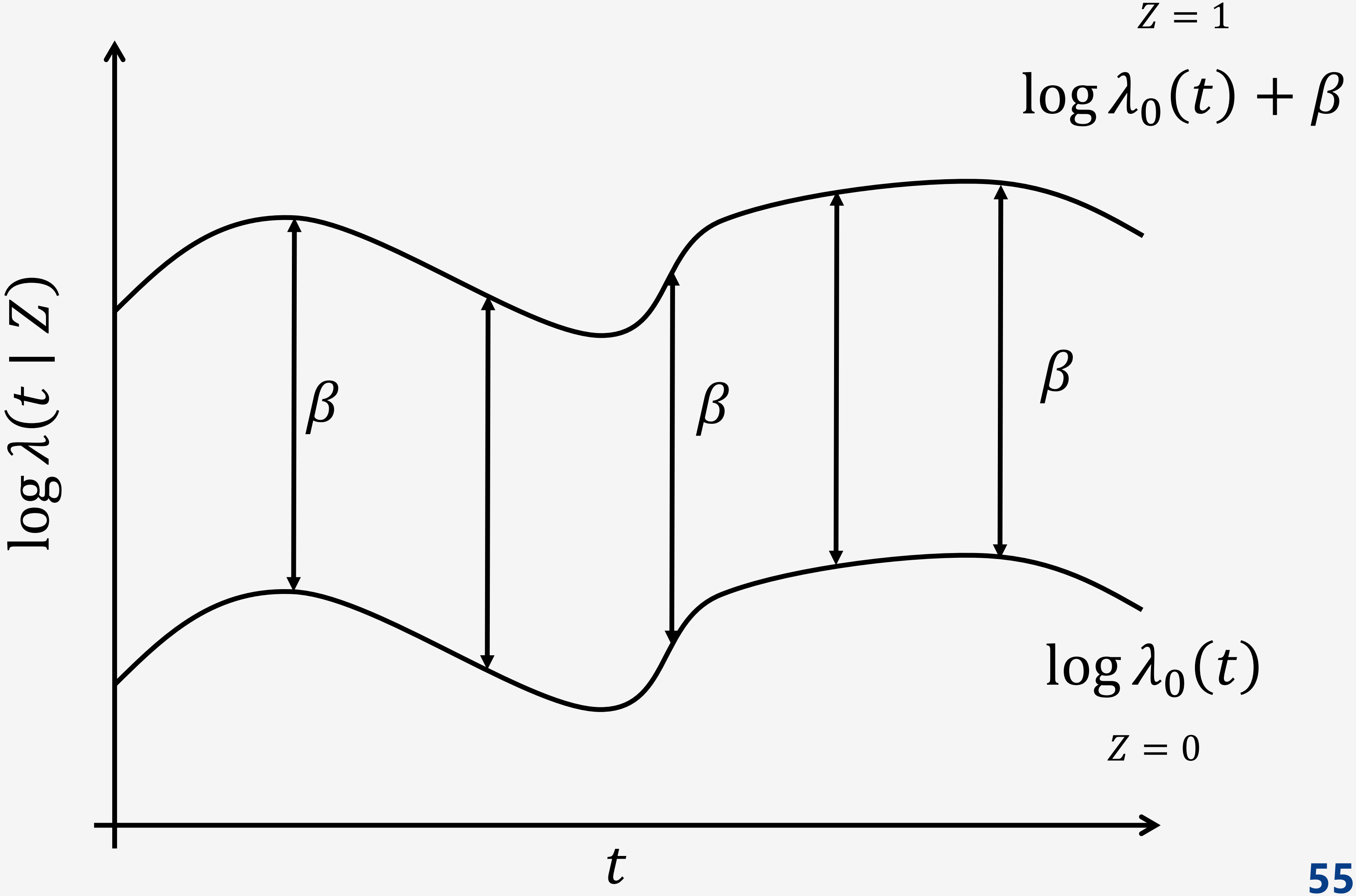
回帰モデル

- 共変量効果の推定や調整もしたい
- Cox回帰
  - ハザード関数に回帰構造を入れた

$$\lambda(t \mid Z) = \lim_{\Delta \to 0} \frac{1}{\Delta t} \Pr(t \leq T < t + \Delta t \mid X \geq t, Z) = \lambda_0(t) \exp(\beta Z)$$

  - $\lambda_0(t)$：ベースラインハザード関数
  - 打ち切り対処の基本は同じ

Cox回帰の$\lambda(t \mid Z)$のイメージ



部分尤度関数

- イベント発生時点を$T_1^o < \cdots < T_L^o$
- 部分尤度関数は

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^{L} \frac{\exp(\beta Z_j)}{\sum_{\{k|X_k \geq T_j\}} \exp(\beta Z_k)}$$

$$= \prod_{j=1}^{L} \frac{\lambda_0(T_j)\exp(\beta Z_j)}{\sum_{\{k|X_k \geq T_j\}} \lambda_0(T_j)\exp(\beta Z_k)}$$

対数尤度関数

- 対数尤度

$$\log L(\beta) = \sum_{j=1}^{L} \beta Z_j - \log\left\{ \sum_{\{k|X_k \geq T_j\}} \exp(\beta Z_k) \right\}$$

- 最大化する$\hat{\beta}$：最大部分尤度推定量
  - 一致性：$\hat{\beta} \to_p \beta_0$
  - 漸近正規性：

$$\sqrt{n}\left(\hat{\beta} - \beta_0\right) \to_d N(0, \Sigma(\beta_0)^{-1})$$

Cox回帰

- 本質的に(累積)ハザード関数の回帰モデル
- ベースラインハザード関数自体を推定せずに, 共変量の影響評価ができる (仮定を満たせば…)

※もう少し深い話をしようと試みましたが失敗しました…

発展

群間比較の発展的な方法

- 生存時間解析の代表的な方法のlogrank testとCox regressionを検討した
  - (累積) ハザード関数ベースの検定
- 近年注目されているRestricted mean survival time (RMST)とその検定について見てみる
  - これは生存関数ベースの手法

RMST

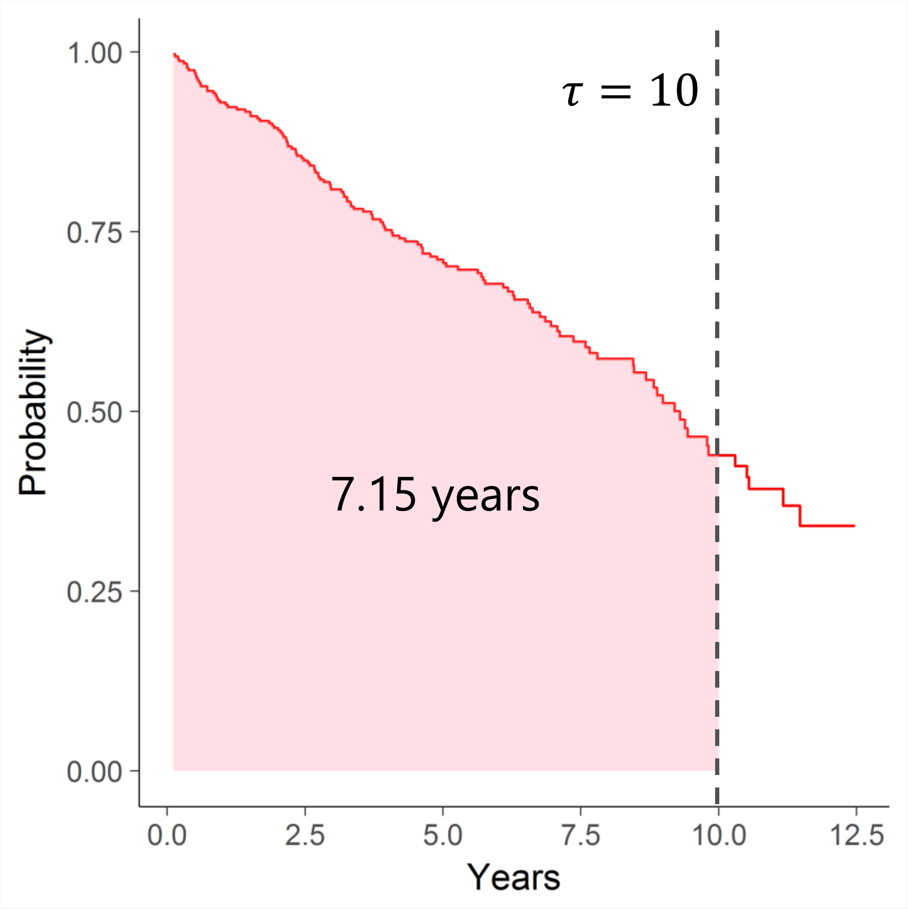
- 制限付き平均生存時間/境界内平均生存時間 (定訳不明)
- Tを生存時間, τを制限時間とする

$$\mathrm{RMST}(t) = \mathrm{E}[Y] = \int_0^{\tau} S(u) \mathrm{d}u$$

  - 制約付き生存時間：$Y = \min(X, \tau)$
  - tまでの生存関数の曲線下面積
  - ただし $\Pr(X \geq \tau) > 0$

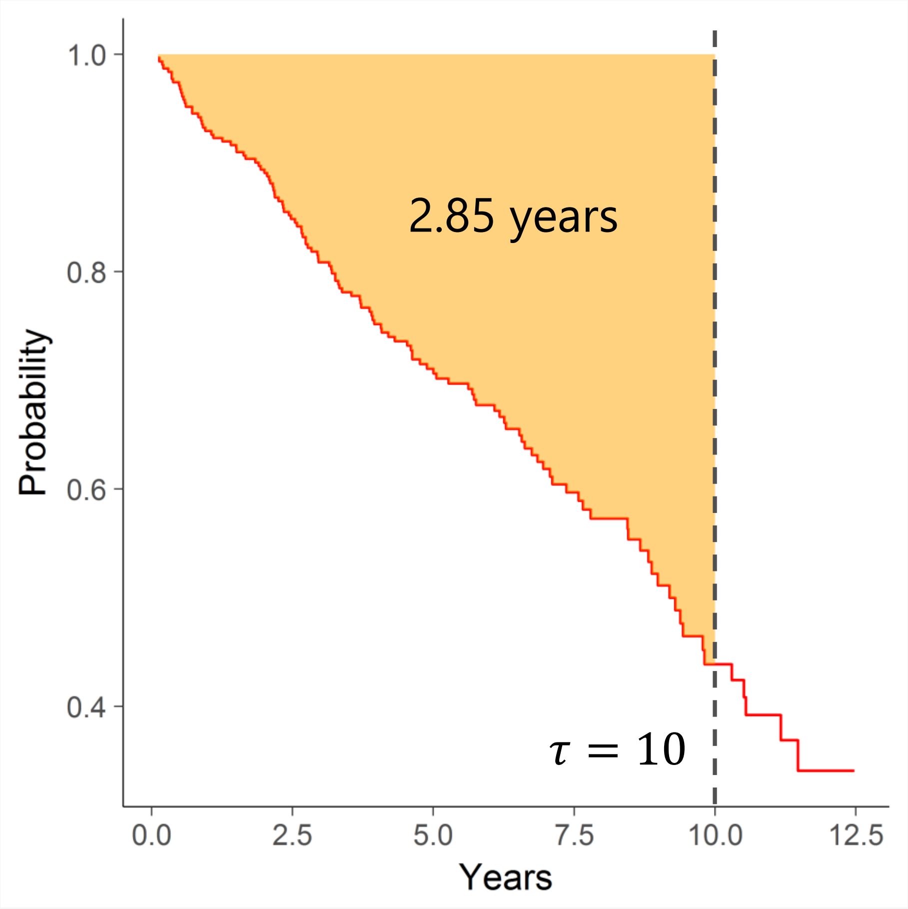
RMSTとRMTL

Restricted mean survival time (RMST)



10年観測したときの平均生存時間

Restricted mean time lost (RMTL)



10年観察したときの平均喪失時間

点推定量

- かなり昔から知られている (Irwin, 1949)

$$\widehat{\mathrm{RMST}}(\tau) = \int_0^{\tau} \hat{S}(u)\mathrm{d}u = \sum_{j=1}^{D} (t_{j+1} - t_j)\hat{S}(t_j)$$

- イベント発生時：$0 \leq t_1 < \cdots < t_D < \tau$
- $\hat{S}(t)$：Kaplan–Meier (KM)推定量
- 区間$[0, \tau]$のKM推定量曲線下面積
- KM推定量ベース, 打切りに対応

分散推定量

- 分散推定量

$$\widehat{\mathrm{Var}}\left[\widehat{\mathrm{RMST}}(t)\right] = \sum_{j=1}^{D}\left\{\sum_{i=j}^{D}\left(t_{j+1}-t_j\right)\hat{S}\left(t_j\right)\right\}^2 \frac{D_j}{\bar{Y}_j\left(\bar{Y}_j - D_j\right)}$$

  - D_j ：イベント数

- 旧SAS方式 (Kaplan & Meier, 1959, Sec 2.3)

$$\frac{\sum D_j}{\left(\sum D_j\right)-1}\sum_{j=1}^{D}\left\{\sum_{i=j}^{D}\left(t_{j+1}-t_j\right)\hat{S}\left(t_j\right)\right\}^2 \frac{D_j}{\bar{Y}_j\left(\bar{Y}_j - D_j\right)}$$

区間推定量

- KM推定量の漸近正規性を経由して正規近似が使える

$$\sqrt{n}\left\{\widehat{\mathrm{RMST}}(t) - \mathrm{RMST}(t)\right\} \to_d G(t)$$

  - $G(t)$：平均0のブラウン運動

- 正規近似を用いる普通の信頼区間

$$\widehat{\mathrm{RMST}}(t) \pm z_{1-\alpha/2}\sqrt{\widehat{\mathrm{Var}}\left[\widehat{\mathrm{RMST}}(t)\right]}$$

仮説検定

- 二群の差の検定 (Tian et al., 2016)
  - H_0: $\mathrm{RMST}_1(t) - \mathrm{RMST}_2(t) = 0$

$$\frac{\widehat{\mathrm{RMST}}_1(t) - \widehat{\mathrm{RMST}}_2(t)}{\sqrt{\widehat{\mathrm{Var}}\left[\widehat{\mathrm{RMST}}_1(t)\right] + \widehat{\mathrm{Var}}\left[\widehat{\mathrm{RMST}}_2(t)\right]}} \sim N(0,1)$$

- 二群の比の検定
  - H_0: $\dfrac{\mathrm{RMST}_1(t)}{\mathrm{RMST}_2(t)} = 1$

回帰モデル (共変量調整)

- IPW推定方程式 (Tian et al., 2014)

$$n^{-1}\sum_{i=1}^{n}\frac{\delta_i}{\hat{S}(Y_i)}Z_i\{Y_i-\eta^{-1}(\beta' Z_i)\}=0$$

の解$\hat{\beta}$を求める

- $Y_i=\min(X_i,\tau), Z_i$：共変量
- $\eta(\mathrm{E}[Y \mid Z=z])=\beta' Z_i, \eta: [0,t]\to\mathbb{R}$ なるリンク関数を考える; η^{-1}は逆関数

漸近相対効率

- Tian et al. (2018)
  - 比例ハザードモデルのハザード比の検定 (logrank検定) と比較
- 比例ハザード性が成り立つ場合と比例ハザード性が成り立たない場合を比較
  - 漸近相対効率と, シミュレーションベースの経験相対効率を算出
  - 細かい条件は割愛

漸近相対効率 (と経験相対効率)

- 比例ハザード性成立

$S_0(t)$	ARE (ERE) - rmst/logrank	
	light censoring	heavy censoring
0.9	0.90 (0.92)	0.99 (1.02)
0.8	0.91 (0.93)	0.99 (1.01)
0.7	0.92 (0.94)	0.99 (1.01)
0.6	0.93 (0.92)	1.00 (1.02)
0.5	0.94 (0.95)	1.00 (1.02)
0.4	0.95 (0.96)	1.00 (1.02)
0.3	0.97 (0.99)	1.00 (1.02)
0.2	0.98 (1.00)	0.99 (1.01)
0.1	0.99 (1.01)	0.98 (1.01)

漸近相対効率 (と経験相対効率)

- 比例ハザード性非成立 (一部抜粋)

$S_0(t) = 0.3$		$S_0(t) = 0.5$		$S_0(t) = 0.7$	
light	heavy	light	heavy	light	heavy
(i) HR単調増加: HR < 1 to > 1					
1.99 (1.81)	1.13 (1.10)	2.48 (2.17)	1.24 (1.19)	2.98 (2.57)	1.36 (1.29)
(ii) HR単調増加: HR < 1 to 1					
1.38 (1.32)	1.10 (1.05)	1.45 (1.39)	1.13 (1.09)	1.50 (1.44)	1.17 (1.13)
(iii) HR単調減少: HR = 1 to < 1					
0.60 (0.59)	0.95 (0.93)	0.57 (0.55)	0.89 (0.87)	0.54 (0.52)	0.84 (0.82)

- 非比例ハザード性の時のサンプルサイズが小さくなる例が報告される (Royston & Parmar 2013) が, ケースバイケース？
- 実データでHR/RMSTR>1なる報告あり (Trinquart, et al., 2016)

漸近相対効率 (と経験相対効率)

- 比例ハザード性が成立
  - 基本的にはlogrank testの方が高い
- 非成立
  - ケースバイケース
  - 使い分けを悩んでいるのであれば, シミュレーションなど

おわりに

まとめ

- 基礎
  - 打切りを考慮する原理
  - Nelson–Aalen, Kaplan–Meier estimators
- 基本
  - Logrank test, Cox regression
- 応用
  - RMST

生存時間解析を学習する際に...

- 色々な関数が出現
  - 意味や関数の関係性を把握しないと急激に意味がわからなくなる
- 離散と連続を行き来している事を意識
  - イベント時点を取り出す操作がこれを代替している
- 最終的には時間変化する確率変数 (確率過程) が分かると便利