生存時間解析

第3回 Counting Process

2019/11/22版

統計数理研究所

長島 健悟

https://nshi.jp/

本日の内容

- Counting process
  - Nelson–Aalen estimator
  - Kalan – Meier estimator
  - Cox regression

メリット

- 確率過程の理論的結果の活用
- 生存時間データとの高い親和性
  - N–A&K–M推定量のモーメントや漸近分布の導出
  - Cox回帰モデルの残差の表現
- 論文と本がより深く読める

確率過程

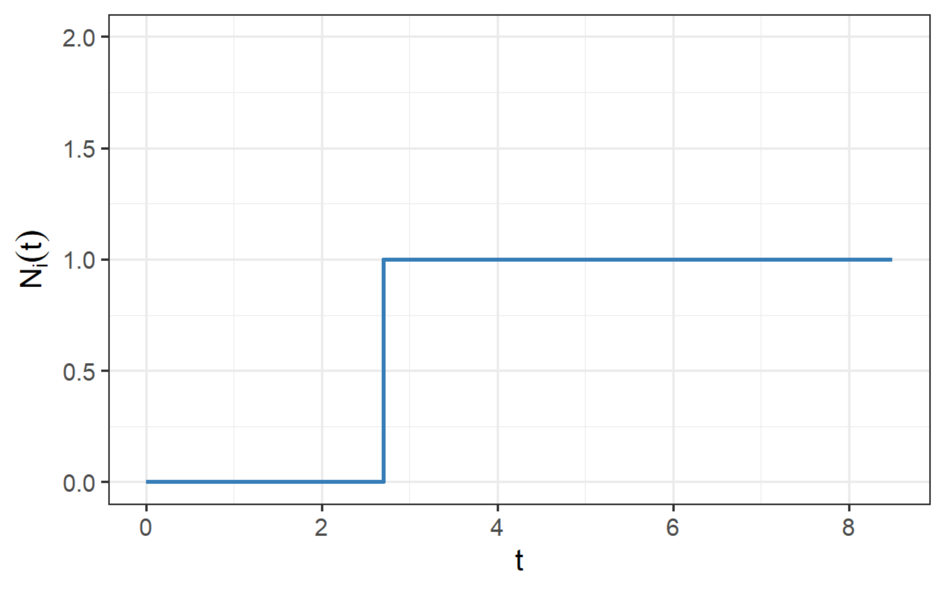
- 確率変数
  - $(\Omega, \mathcal{F}, P)$上で可測な$X(\omega): \Omega \to \mathbb{R}$
    - $\omega \in \Omega$ ⟵ 普通の標本空間
    - $\{\omega \mid X(\omega) \le x\} \in \mathcal{F}$ for all $x \in \mathbb{R}$
- 確率過程：確率変数が時間の関数
  - $(\Omega, \mathcal{F}, P)$上で可測な$X(t, \omega): \Gamma \times \Omega \to \mathbb{R}$
    - $\{ X(t, \omega) \mid t \in \Gamma \}$ ($\Gamma = \{0,1, \ldots \}$ or $[0, \infty)$)
    - $\omega \in \Omega$ ⟵ Sample path($X(t, \omega) \in \mathbb{R}$)
      を生成する標本空間

確率過程

- 確率過程
  - ωを固定：$X(t, \omega)$は時間tの関数
  - tを固定：$X(t, \omega)$は確率変数
  - $\Pr(X(t) \leq x)$? $\mathrm{E}[X(t)]$?
- 実用レベルの習得も結構大変
  - 根源的な所は確率論・測度論から学習

Counting process

- Counting process：$N(t)$
  - 時点t以下のイベント数の数え上げ (counting)
  - ステップ幅1, 右連続, 非減少なtの関数



観測値のモデルと仮定

- 観測値

$$X = \min(T, U), \delta = I(T \leq U)$$

  - T：生存時間確率変数 (非負)
  - U：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とUは独立, それぞれ特定の確率分布にしたがう

Notation

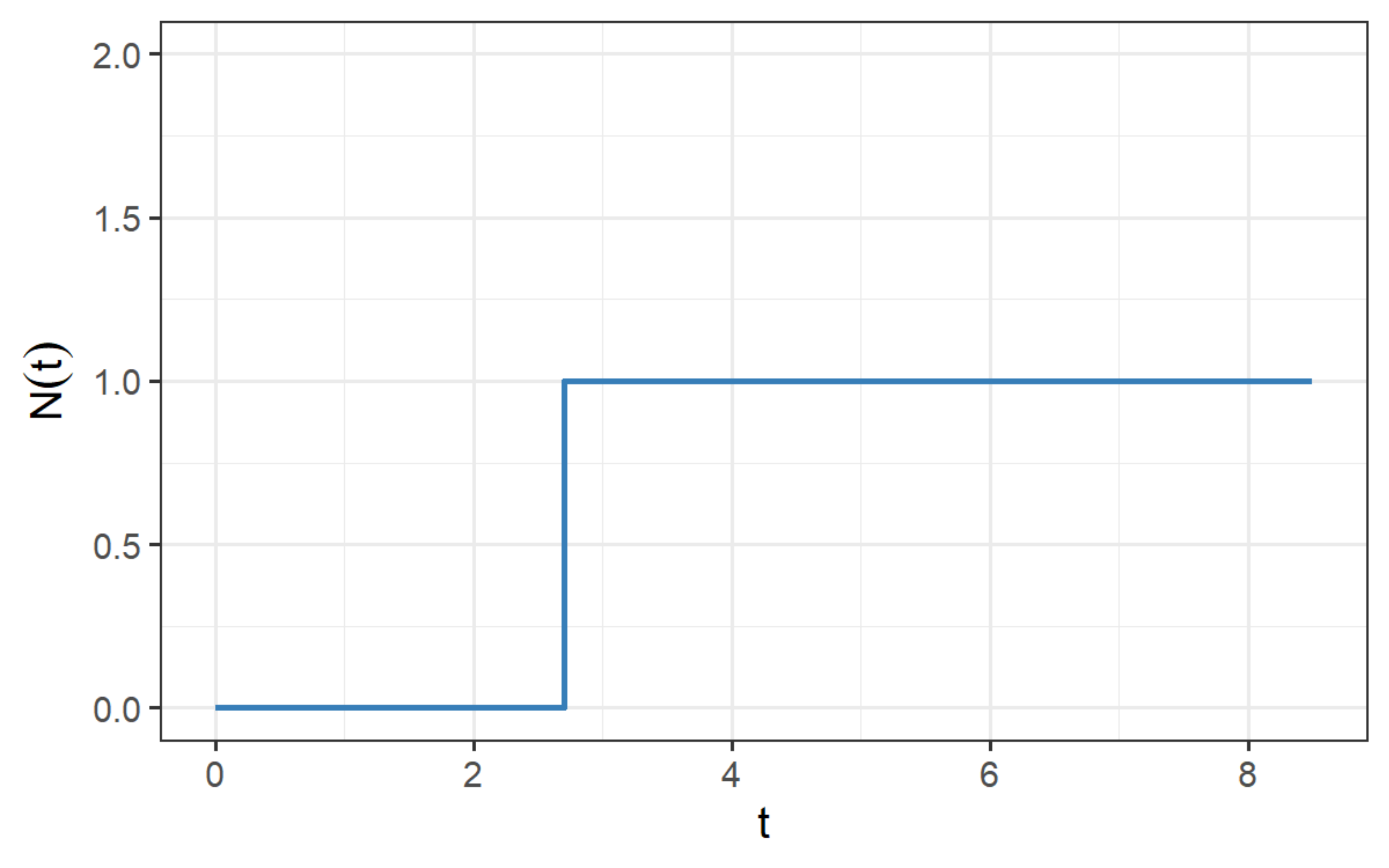
- Counting process：$\{\, N(t) \mid t \in [0, \infty) \,\}$
  - 時点t以下のイベント数を数え上げる

    $N(t) = I(X \le t, \delta = 1) = \delta I(T \le t)$

    とかける

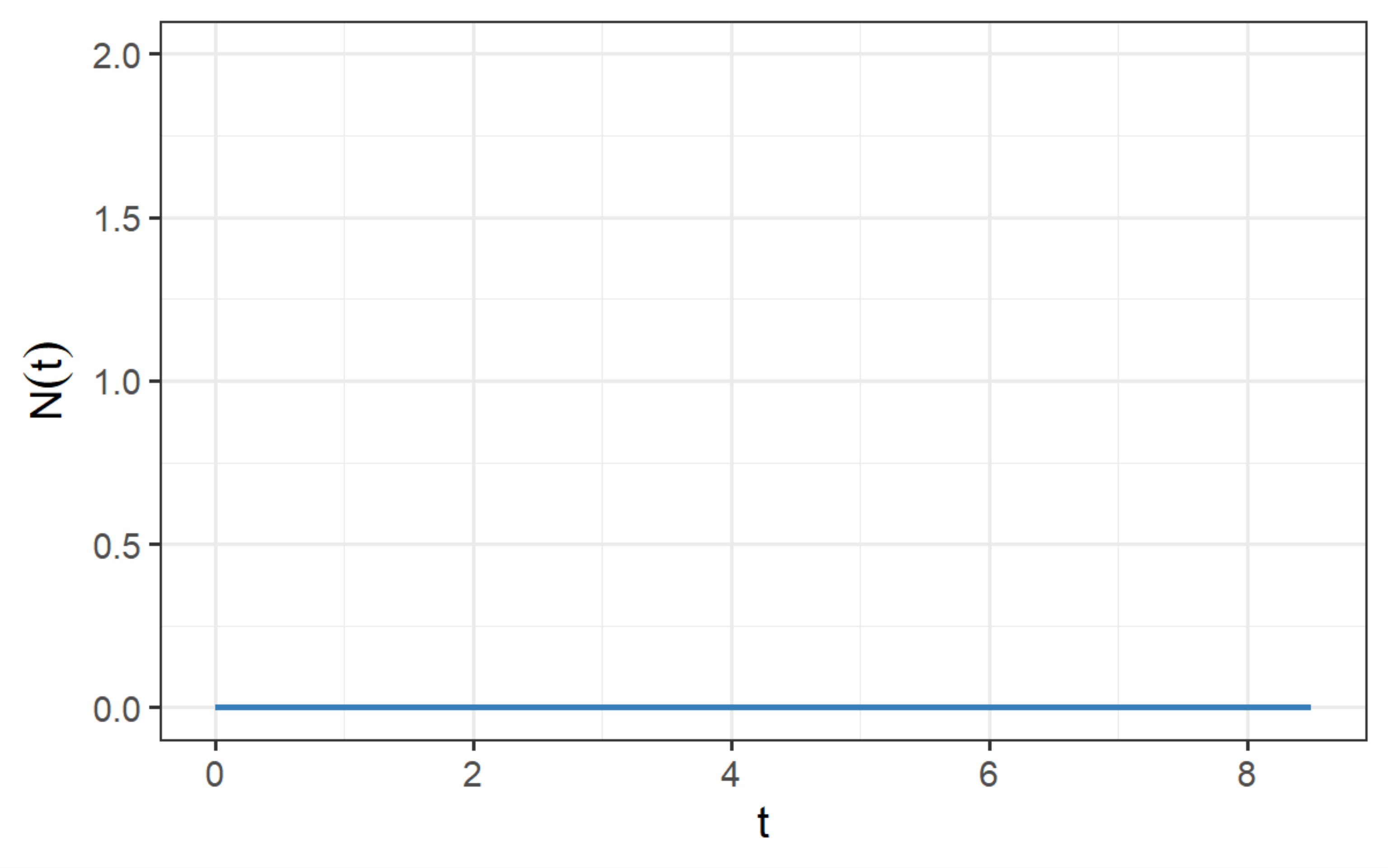
例

- $X = 2.7,\ \delta = 1$ (時点2.7でイベント)



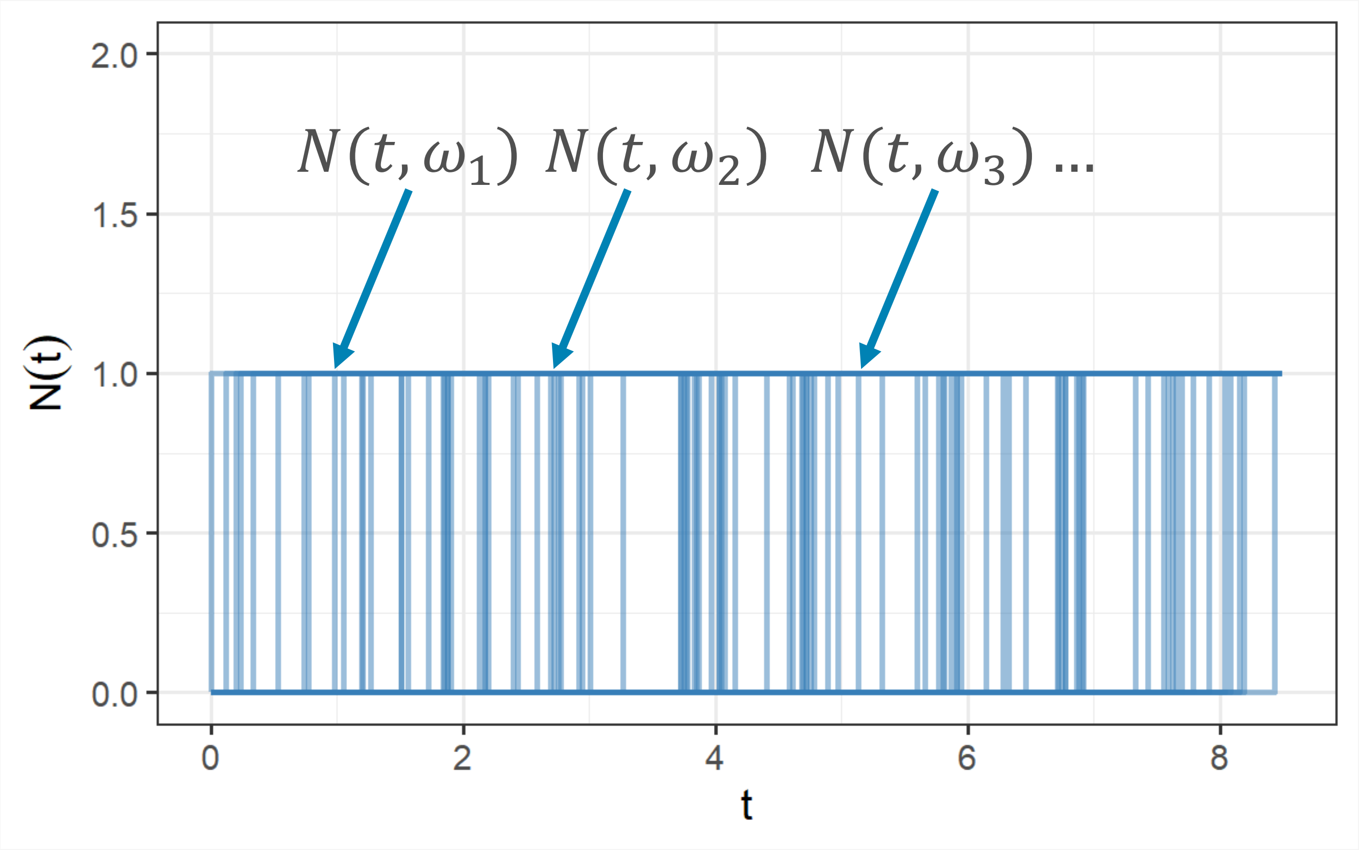
例

- $X = 3.5,\ \delta = 0$ (時点3.5で打切り)



標本空間とサンプルパスのイメージ

- $N(t,\omega)$：1本1本の線, Ω：ステップ幅1の全ての右連続関数を生成する集合



期待値$\mathrm{E}\{N(t)\}$

- $N(t)$は0,1の確率変数

$$\mathrm{E}\{N(t)\} = \Pr(X \le t, \delta = 1)$$
$$= \Pr(T \le t, T \le U)$$
$$= \int_0^t \int_t^\infty f_U(v) f_T(u)\, \mathrm{d}v\mathrm{d}u$$
$$= \int_0^t \Pr(U \ge u)\, f_T(u)\mathrm{d}u$$
$$= \int_0^t \Pr(U \ge u)\, S_T(u) \frac{f_T(u)}{S_T(u)} \mathrm{d}u$$

期待値$\mathrm{E}\{N(t)\}$

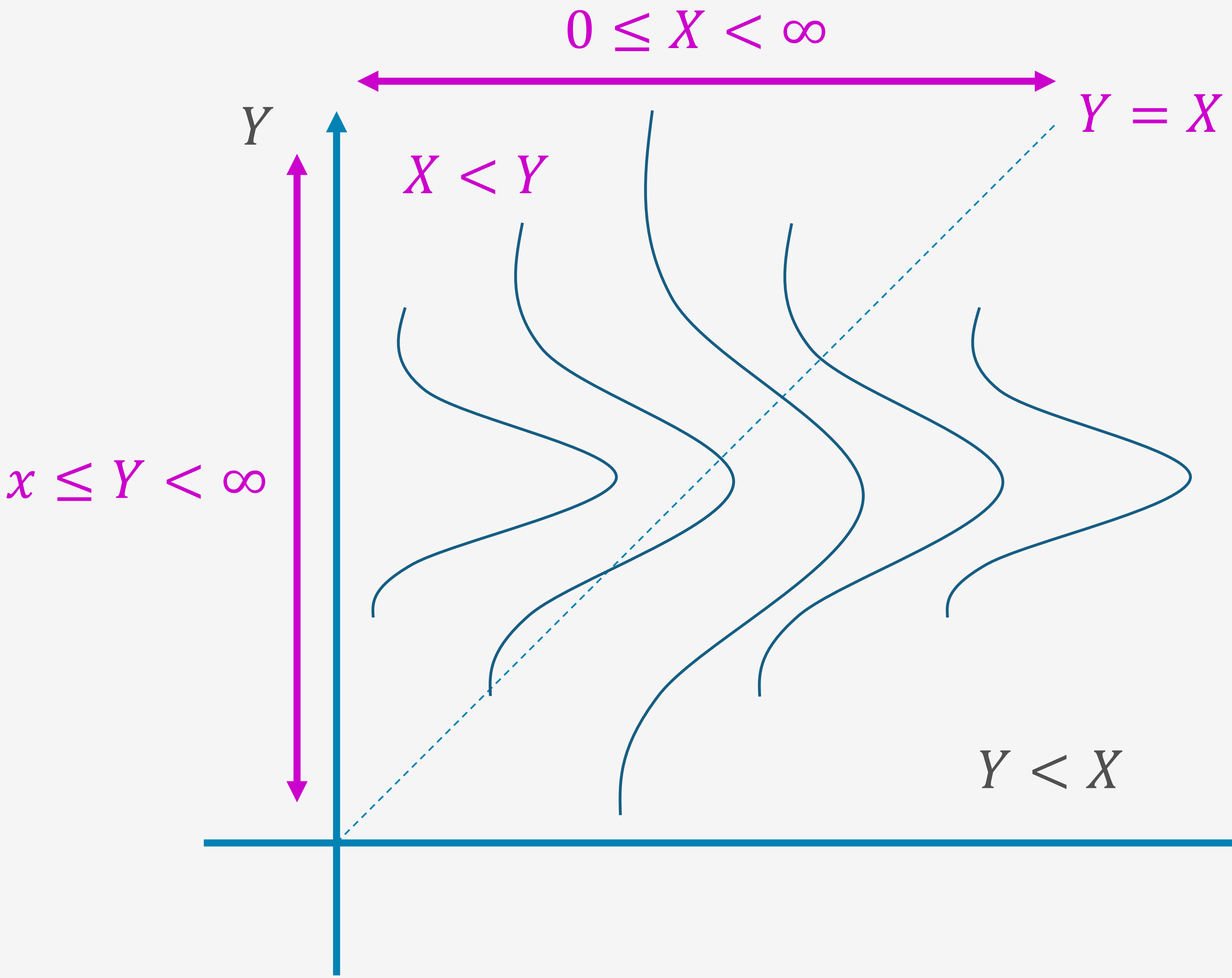
$$\mathrm{E}\{N(t)\} = \int_0^t \Pr(U \geq u)\, S_T(u)\, \frac{f_T(u)}{S_T(u)}\, \mathrm{d}u$$

$$= \int_0^t \Pr(U \geq u)\, \Pr(T \geq u)\, \lambda(u) \mathrm{d}u$$

$$= \int_0^t \Pr(X \geq u)\, \lambda(u) \mathrm{d}u$$

$$= \mathrm{E}\left\{\int_0^t I(X \geq u) \lambda(u) \mathrm{d}u\right\}$$

$\Pr(X \leq Y)$



期待値$\mathrm{E}\{N(t)\}$

- 以下の記法を使うと

$$\Lambda(t) = \int_0^t Y(u)\lambda(u)\mathrm{d}u$$

$$Y(t) = I(X \geq t)$$

- $\mathrm{E}\{N(t)\} = \mathrm{E}\{\Lambda(t)\}$より

$$\mathrm{E}\{M(t)\} = \mathrm{E}\{N(t) - \Lambda(t)\} = 0$$

  - Mは期待値0の確率過程

ハザード関数

- 独立性から

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

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

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

ハザード関数

- 微小区間$[t, t+\Delta t]$について

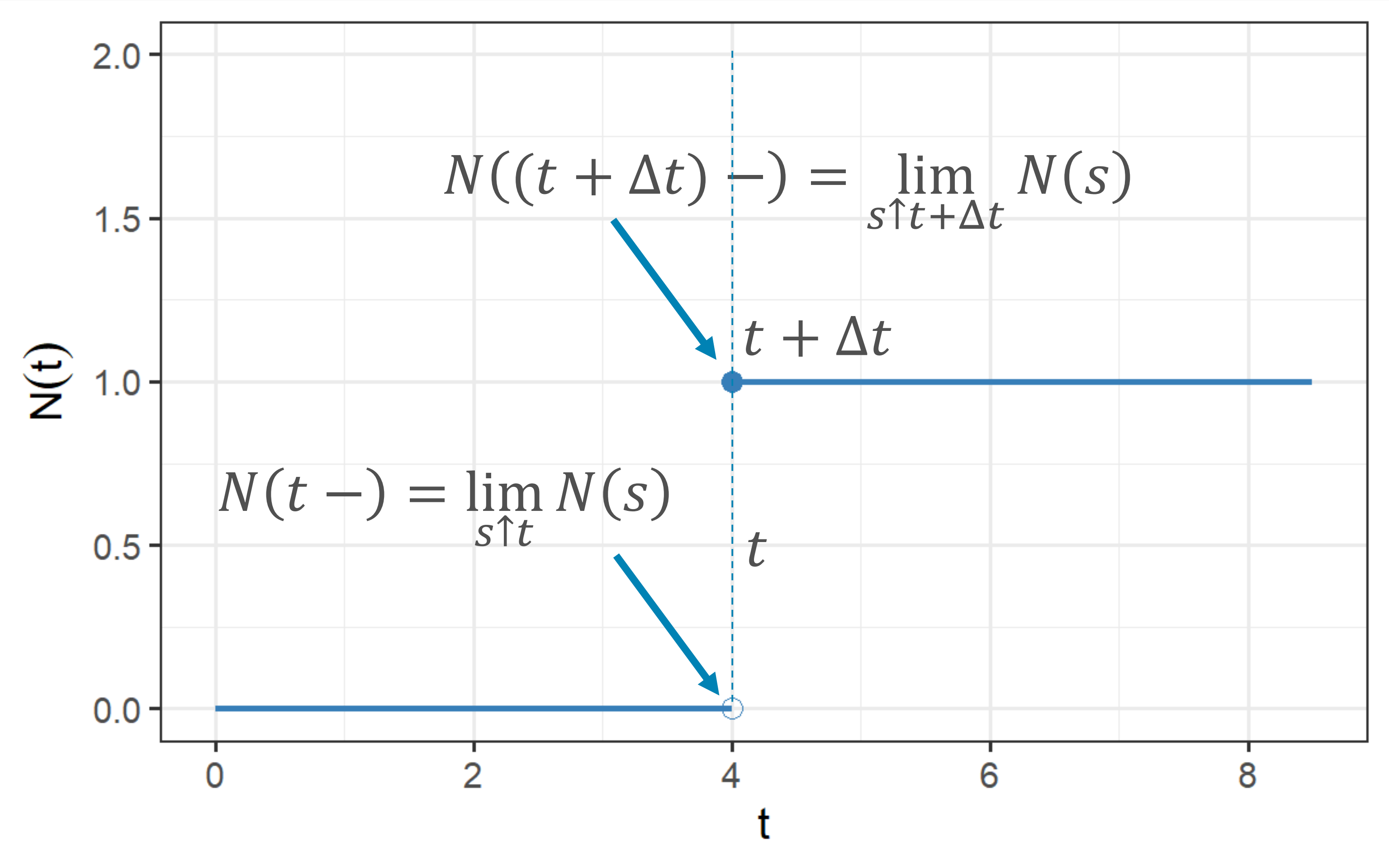
$$\Lambda(t+\Delta t) - \Lambda(t) \approx \lambda(t)\Delta t$$
$$\approx \Pr\left(t \le T < t + \Delta t \mid X \ge t \right)$$

- $\lambda(t)\Delta t \approx \Pr\left(N\left((t+\Delta t)-\right) - N(t-) = 1 \mid X \ge t \right) = \mathrm{E}\left(N\left((t+\Delta t)-\right) - N(t-) \mid X \ge t \right)$
  - $N(t-) = \lim_{s \uparrow t} N(s)$, $N(t)$は0, 1

微小区間内のNの変化量の条件付き平均

$N(t-)$と$N\left((t+\Delta t)-\right)$

- 右連続左極限関数



ハザード関数

- ハザード関数の性質から以下も成立

$$Y(t)\lambda(t)\mathrm{d}t = \Pr(\,\mathrm{d}N(t) = 1 \mid X \geq t\,)$$
$$= \mathrm{E}\{\mathrm{d}N(t) \mid X \geq t\}$$

  - すなわち

$$\mathrm{E}\{\mathrm{d}N(t) - Y(t)\lambda(t)\mathrm{d}t \mid X \geq t\} = 0$$
$$\mathrm{E}\{\mathrm{d}M(t) \mid X \geq t\} = 0$$

マルチンゲール性

- 以下の性質を満たすときをいう

$$\mathrm{E}\{M(t) \mid \mathcal{F}_s\} = M(s) \text{ for all } t > s$$

  - $\mathcal{F}_s$はフィルトレーション：$\mathcal{F}$の部分シグマ加法族$\mathcal{F}_s \subset \mathcal{F}_t \subset \mathcal{F}$

  - 次が成り立つ

$$\mathrm{E}\{\mathrm{d}M(t) \mid \mathcal{F}_{t-}\} = 0$$

$$M(0) = 0 \text{ なら } \mathrm{E}\{M(t)\} = 0$$

ハザード関数の続き

- (詳細は割愛) とくに$\{X \geq t\}$の情報は以下から観測できる

$$\mathcal{F}_{s-} = \sigma\{N(u), Y(u): 0 \leq u < s\}$$

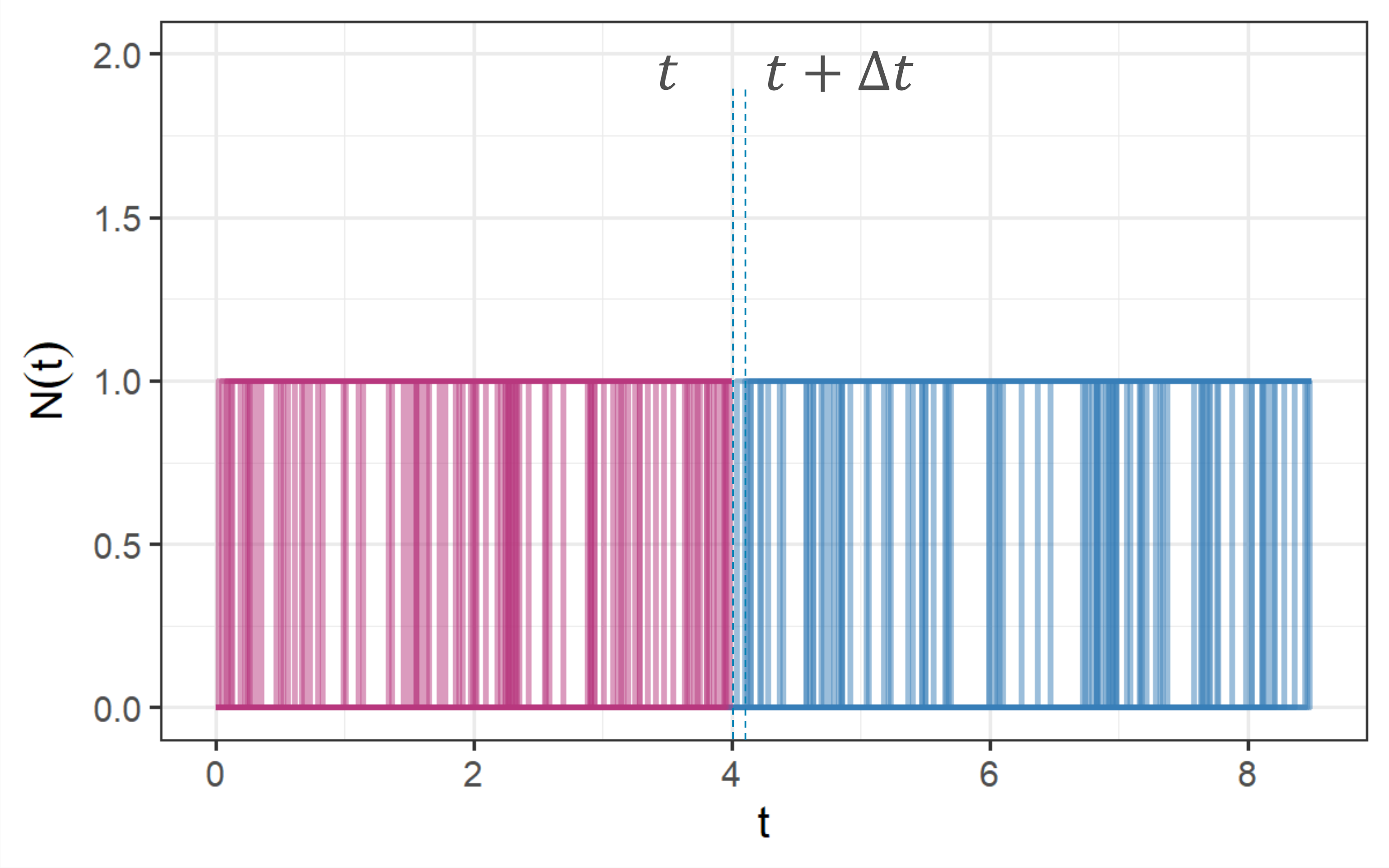
- ハザード関数の性質から以下も成立

$$\mathrm{E}\{\mathrm{d}M(t) \mid \mathcal{F}_{s-}\} = 0$$

マルチンゲールになっている

$\mathcal{F}_{t-}$のイメージ

- $X \geq t$のもとで…



計数過程の和

- 実際は複数の観測値から$\mathrm{E}\{N(t)\}$などを推測

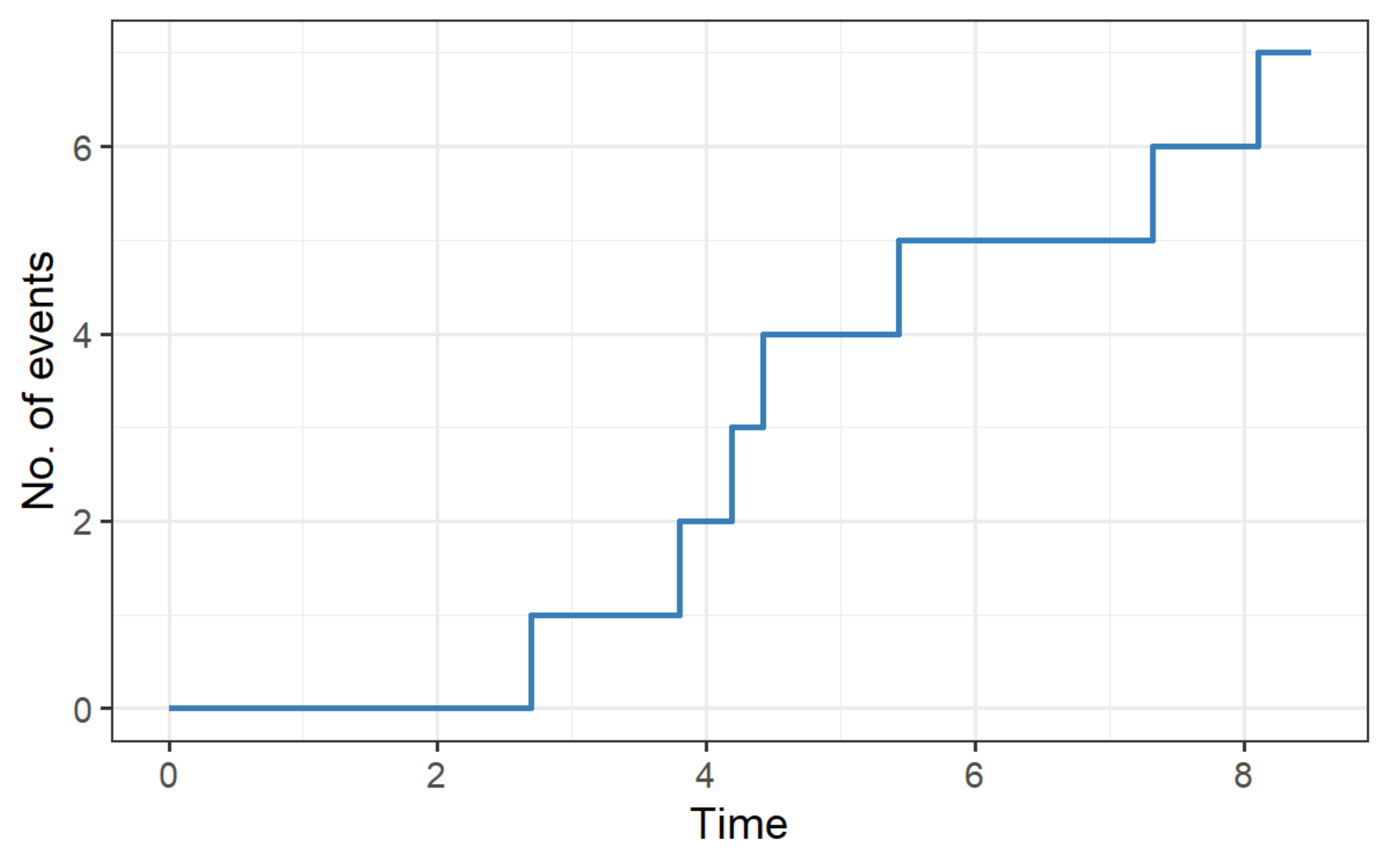
$$\bar{N}(t) = \sum_{i=1}^{n} N_i(t)$$

$$N_i(t) = I(X_i \leq t, \delta_i = 1)$$

$$\frac{1}{n}\mathrm{E}\{\bar{N}(t)\} = \frac{1}{n}\mathrm{E}\{N_i(t)\} = \mathrm{E}\{\Lambda(t)\}$$

計数過程の和の例

- 2.70, 3.50∗, 3.80, 4.19, 4.42, 5.43, 6.32∗, 6.46∗, 7.32, 8.11∗ (*は打切)



Nelson–Aalen推定量

- Nelson–Aalen推定量

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

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

Nelson–Aalen推定量

- これは

$$\hat{\Lambda}(t) = \int_0^t \frac{J(u)}{\bar{Y}(u)} \mathrm{d}\bar{N}(u)$$

とかける $(J(u) = I(\bar{Y}(u) > 0), 0/0 = 0)$

- 以下の推定量になっている

$$\Lambda^*(t) = \int_0^t I(\bar{Y}(u) > 0)\lambda(u)\mathrm{d}u$$

Nelson–Aalen推定量の性質

$$
\begin{aligned}
&\widehat{\Lambda}(t) - \Lambda^*(t) \\
&= \int_0^t \frac{J(u)}{\overline{Y}(u)} \mathrm{d}\overline{N}(u) - \int_0^t \frac{J(u)}{\overline{Y}(u)} \overline{Y}(u)\lambda(u)\mathrm{d}u \\
&\qquad\qquad\qquad = \int_0^t \frac{J(u)}{\overline{Y}(u)} \mathrm{d}\overline{M}(u)
\end{aligned}
$$

マルチンゲールの積分と予測可能過程

- Mをマルチンゲールな確率過程, Hを予測可能過程とすると以下が成り立つ
  - 予測可能過程：Hが$\mathcal{F}_t$で定まるかつ左連続

$$L(t) = \int_0^t H(s)\mathrm{d}M(s)$$

$$\mathrm{E}\{\mathrm{d}L(t) \mid \mathcal{F}_{t-}\} = \mathrm{E}\{H(t)\mathrm{d}M(t) \mid \mathcal{F}_{t-}\}$$
$$= H(t)\mathrm{E}\{\mathrm{d}M(t) \mid \mathcal{F}_{t-}\} = 0$$

Nelson–Aalen推定量の性質

- したがって

$\mathcal{F}_{t-}$で定まる

$$\hat{\Lambda}(t) - \Lambda^*(t) = \int_0^t \frac{J(u)}{\bar{Y}(u)} \mathrm{d}\bar{M}(u)$$

$$\mathrm{E}\left\{\mathrm{d}\left[\hat{\Lambda}(t) - \Lambda^*(t)\right] \mid \mathcal{F}_{t-}\right\} = 0$$

- $t = 0$で$\hat{\Lambda}(0) - \Lambda^*(0) = 0$なら

$$\mathrm{E}\left\{\hat{\Lambda}(t) - \Lambda^*(t)\right\} = 0$$

$\hat{\Lambda}(t)$は$\Lambda^*(t)$の不偏推定量

分散推定量

- Counting processの場合 (※本当はpredictable variation processから示す)

$$\mathrm{Var}\{M(t)\} = \mathrm{E}\{\Lambda(t)\}$$

- 予測可能過程

$$\mathrm{Var}\left\{\int_0^t H(s)\mathrm{d}M(s)\right\} = \mathrm{E}\left\{\int_0^t H^2(s)\mathrm{d}\Lambda(s)\right\}$$

- また

$$\mathrm{Var}\{M(t)\} = \mathrm{E}\{M^2(t) - \mathrm{E}\{M(t)\}^2\}$$
$$= \mathrm{E}\{M^2(t)\} = \mathrm{E}\{\Lambda(t)\}$$

分散推定量

- 以下もマルチンゲール

$$\mathrm{E}\{M^2(t) - \Lambda(t)\} = 0$$

- よって

$$\mathrm{E}\{M^2(t) - \Lambda(t)\} = \mathrm{E}\{N(t) - \Lambda(t)\} = 0$$

$$\mathrm{E}\{M^2(t)\} = \mathrm{E}\{N(t)\}$$

- $N(t)$を使って推定できる

分散推定量

- 以上から

$$\mathrm{Var}\{\hat{\Lambda}(t)\} \approx \mathrm{Var}\{\hat{\Lambda}(t) - \Lambda^*(t)\}$$

$$= \mathrm{E}\left\{\int_0^t \left(\frac{J(s)}{\bar{Y}(s)}\right)^2 \bar{Y}(s)\lambda(\mathrm{s})\mathrm{d}s\right\}$$

$$\widehat{\mathrm{Var}}\{\hat{\Lambda}(t)\} = \int_0^t \left(\frac{J(s)}{\bar{Y}(s)}\right)^2 \mathrm{d}\bar{N}(s)$$

途中まとめ

- Counting processの説明と期待値やハザード関数などについて説明
- マルチンゲールについて説明
- Counting processによるNelson–Aalen推定量の説明と不偏性・分散推定量について説明
  - マルチンゲール性が重要
  - 細かい部分をかなり大胆に飛ばしました (Fleming & Harringtonなどを参照)

Kaplan–Meier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

Kaplan–Meier推定量

- Product integral (乗法的積分)による定義
  - $S(t) = \exp\{-\Lambda(t)\}, \Lambda(t) = -\int_0^t \frac{\mathrm{d}S(s)}{S(s)}$

$$
\begin{aligned}
& S(t) \\
& = \lim_{\max|s_i - s_{i-1}| \to 0} \prod (1 - \{\Lambda(s_i) - \Lambda(s_{i-1})\}) \\
& = \mathit{\Pi}_{s \le t}\left(1 - \mathrm{d}\Lambda(s)\right) \\
& = \exp\{-\Lambda(t)\}\ (cont.) \\
& = \prod_{s \le t} \{1 - \Delta\Lambda(s)\}\ (disc.)
\end{aligned}
$$

Kaplan–Meier推定量

- $S^*(t) = \Pi_{s\le t}\big(1 - \mathrm{d}\Lambda^*(s)\big) = \exp\{-\Lambda^*(s)\}$
- $\Lambda^*(s) = \int_0^t J(s)\lambda(s)\mathrm{d}s$

$$\frac{\hat{S}(t)}{S^*(t)} - 1 = -\int_0^t \frac{\hat{S}(s-)}{S^*(s)}\{\mathrm{d}\Lambda^*(s) - \mathrm{d}\widehat{\Lambda}(s)\}$$

$$= -\int_0^t \frac{\hat{S}(s-)}{S^*(s)}\frac{J(s)}{\bar{Y}(s)}\mathrm{d}\bar{M}(s)$$

(Duhamel's equation; Gill and Johansen, 1990)

Kaplan–Meier推定量

- すなわち

$$\mathrm{E}\left\{\frac{\hat{S}(t)}{S^*(t)}\right\} - 1 = 0$$

$\hat{S}(t)$は$S^*(t)$の不偏推定量に関連

- 直接示すことはできず
- $\hat{S}(t) = \exp\left\{-\widehat{\Lambda}(t)\right\} + o_P\left(n^{-1/2}\right)$

Kaplan–Meier推定量

- また

$$
\mathrm{Var}\left\{\frac{\hat{S}(t)}{S^*(t)} - 1\right\}
$$

$$
= \mathrm{E}\left\{\int_0^t \left(\frac{\hat{S}(t)}{S^*(t)}\frac{J(s)}{\bar{Y}(s)}\right)^2 \bar{Y}(s)\lambda(\mathrm{s})\mathrm{d}s\right\}
$$

Kaplan–Meier推定量

- $S^*(t) \to S(t)$より

$$\mathrm{E}\left\{\int_0^t \left(\frac{\hat{S}(t)}{S^*(t)} \frac{J(s)}{\bar{\bar{Y}}(s)}\right)^2 \bar{Y}(s)\lambda(\mathrm{s})\mathrm{d}s\right\}$$

$$\approx \mathrm{E}\left\{\int_0^t \left(\frac{J(s)}{\bar{\bar{Y}}(s)}\right)^2 \bar{Y}(s)\lambda(\mathrm{s})\mathrm{d}s\right\}$$

$$= \mathrm{Var}\left\{\widehat{\Lambda}(t) - \Lambda^*(t)\right\}$$

Kaplan–Meier推定量

- $S^*(t) \to S(t)$より

$$\mathrm{Var}\{\hat{S}(t)\} \approx S^2(t)\mathrm{Var}\left\{\frac{\hat{S}(t)}{S^*(t)}\right\}$$

$$\approx S^2(t)\mathrm{Var}\{\widehat{\Lambda}(t)\}$$

漸近分布

- マルチンゲール中心極限定理から

$$\sqrt{n}\left\{\hat{\Lambda}(t) - \Lambda^*(t)\right\} \sim N\left(0, \sigma^2(t)\right)$$

  - Kaplan–Meier推定量も同様

Cox回帰

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

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

Cox回帰

- Counting process

$$\log L(\beta) = \sum_{i=1}^{n} \int_0^\infty \beta Z_i - \log\left\{ n S^{(0)}(\beta, x) \right\} \mathrm{d}N_i(x)$$

$$S^{(0)}(\beta, x) = n^{-1} \sum_{i=1}^{n} Y_i(t) \exp(\beta Z_i)$$

Cox回帰

- Cox回帰に現れるマルチンゲール

$$M_i(t) = N_i(t) - \int_0^t \lambda_i(s)\mathrm{d}s$$

$$\lambda_i(t) = Y_i(t)h_0(t)\exp(\beta Z_i)$$

- 例えばスコア関数もマルチンゲールである (Andersen & Gill, 1982)

Cox回帰

- スコア関数

$$U(\beta) = \frac{\partial \log L(\beta)}{\partial \beta}$$

$$= \sum_{i=1}^{n} \int_0^{\infty} \left\{ Z_i - \frac{S^{(1)}(\beta, x)}{S^{(0)}(\beta, x)} \right\} \mathrm{d}N_i(x)$$

$$S^{(1)}(\beta, x) = n^{-1} \sum_{i=1}^{n} Y_i(t) Z_i \exp(\beta Z_i)$$

Cox回帰

- 観察情報行列

$$I(\beta) = \frac{\partial U(\beta)}{\partial \beta}$$

$$= \sum_{i=1}^{n} \int_0^\infty \left\{ \frac{S^{(2)}(\beta, x)}{S^{(0)}(\beta, x)} - \left(\frac{S^{(1)}(\beta, x)}{S^{(0)}(\beta, x)} \right)^2 \right\} \mathrm{d}N_i(x)$$

$$S^{(2)}(\beta, x) = n^{-1} \sum_{i=1}^{n} Y_i(t) Z_i^2 \exp(\beta Z_i)$$

Cox回帰

- $N_i(t) = M_i(t) + \int_0^t \lambda_i(s)\mathrm{d}s$より

$$
\begin{aligned}
&U(\beta) \\
&= \sum_{i=1}^{n} \int_0^{\infty} \left\{ Z_i - \frac{S^{(1)}(\beta, x)}{S^{(0)}(\beta, x)} \right\} \mathrm{d}M_i(x) \\
&+ \sum_{i=1}^{n} \int_0^{\infty} \left\{ Z_i - \frac{S^{(1)}(\beta, x)}{S^{(0)}(\beta, x)} \right\} \lambda_i(x)\mathrm{d}x
\end{aligned}
$$

Cox回帰

$$
\sum_{i=1}^{n}\int_{0}^{\infty}\left\{Z_i-\frac{S^{(1)}(\beta,x)}{S^{(0)}(\beta,x)}\right\}\lambda_i(x)\mathrm{d}x
$$

$$
=\int_{0}^{\infty}\sum_{i=1}^{n}\left\{Z_i-\frac{S^{(1)}(\beta,x)}{S^{(0)}(\beta,x)}\right\}Y_i(t)\exp(\beta Z_i)\,h_0(x)\mathrm{d}x
$$

$$
=\int_{0}^{\infty}\left[\sum_{i=1}^{n}\{Z_iY_i(t)\exp(\beta Z_i)\}\right.
$$

Cox回帰

- よって

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^{n} \int_0^{\infty} \left\{ Z_i - \frac{S^{(1)}(\beta, x)}{S^{(0)}(\beta, x)} \right\} \mathrm{d}M_i(x)$$

$$\mathrm{E}\{U(\beta)\} = 0$$

Cox回帰

- さらに

$$
\begin{aligned}
&\mathrm{Var}\{U(\beta)\} \\
&= \mathrm{E}\left[\sum_{i=1}^{n}\int_0^\infty \left\{Z_i - \frac{S^{(1)}(\beta,x)}{S^{(0)}(\beta,x)}\right\}^2 Y_i(t)\exp(\beta Z_i)\, h_0(x)\mathrm{d}x\right] \\
&= \mathrm{E}\left[\int_0^\infty \left\{S^{(2)}(\beta,x) - \frac{\left(S^{(1)}(\beta,x)\right)^2}{S^{(0)}(\beta,x)}\right\} h_0(x)\mathrm{d}x\right] \\
&= \mathrm{E}[I(\beta)]
\end{aligned}
$$

Cox回帰

- マルチンゲール残差の推定量

$$\widehat{M}_i(t) = N_i(t) - \exp\left(\hat{\beta} Z_i\right) \int_0^t Y_i(s) \hat{h}_0(s) \mathrm{d}s$$

$$\widehat{\Lambda}_0(t) = \int_0^t \frac{1}{\sum_{i=1}^{n} Y_i(s) \exp(\beta Z_i)} \mathrm{d}N(s)$$

(Breslow estimator)

まとめ

- Counting process
  - Nelson-Aalen, Kaplan-Meier, Cox regression
- 説明不足な点が多々(ご容赦ください), 以下は大変素晴らしくまとまっています
  - Fleming TR, Harrington DP. *Counting Processes and Survival Analysis*. Wiley, 1991.
  - Aalen OO, Borgan Ø, Gjessing HK. *Survival and Event History Analysis*. Springer, 2008.