

## 1 生存期間の要約

医学研究では**評価項目**（従属変数、目的変数）が連続変数になることは意外に少なく、二値変数（有効、無効、生死など）あるいは**生存期間の解析**（死亡までの期間、再発までの期間など）であることが多い。例えば高血圧の治療や脂質異常症の治療などでは、短期間の評価項目としては血圧、コレステロール値などの連続変数になるが、やはり長期的には心血管系イベントの発生率、発生までの期間が**より重要な評価項目（hard endpoint）**となる。

**生存期間（あるいはあるイベントの発生までの期間）**を要約する場合は**生存曲線**を描くのがわかりやすい。生存曲線とは、ある明確に定義された**イベント（出来事、エンドポイント）**の発生を時間に対してプロットした曲線であり、そのイベントは必ずしも死亡である必要はなく、1度だけ生じるものであればよい（複数回生じるイベントの解析には別の解析方法が必要）。単にイベント発生までの期間を連続変数として解析する方法も考えられるが、この場合は解析時点でまだイベントが発生していないサンプル（すなわち解析時点で観察が**打ち切り**となっているサンプル）を正しく扱うことができない。生存期間の解析の特徴は**打ち切り（censor）**サンプルを扱うことができる点である。例えば生死を扱う場合、解析時点で生存中の患者や、ある時期まで生存したことは知られているが、その後について有用な情報がない患者などを打ち切りとして扱う。後者の場合、その患者が観察から脱落した理由が重要であり、その理由が生存に影響するものであれば解析結果に偏りを生じる可能性があるので注意が必要である（例えば末期がん患者のホスピスへの転院による観察終了）。単に生死を評価する場合は**全生存率（overall survival, OS）**、疾患がない状態での生存を評価する場合は**無病生存率（disease-free survival, DFS）**、腫瘍の増悪がない状態での生存を評価する場合は**無増悪生存率（progression-free survival, PFS）**などの用語が用いられる。全生存率は全患者が対象となっていることが多いが、無病生存率は完全寛解状態となった患者だけを対象として寛解到達時点を観察開始時期にしている場合が多く、**対象症例**や**観察開始時期**が異なることが多いので注意しなくてはならない。また、**無イベント生存率（event-free survival, EFS）**では**イベントの定義**が何であるかも確認する必要がある。

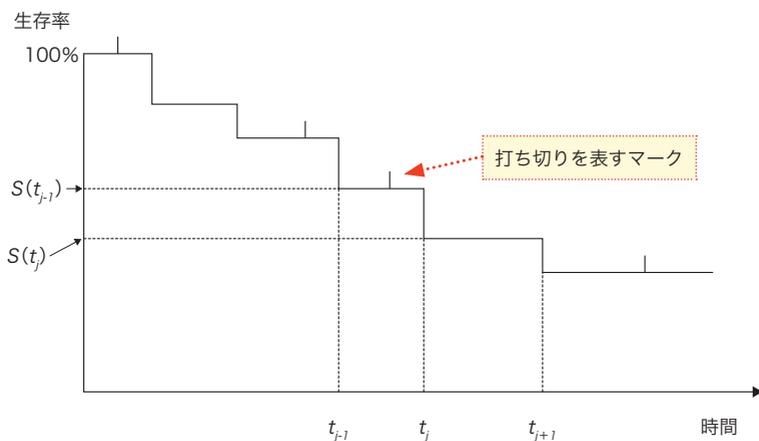
生存曲線の作成には**生命保険数理法**や**Kaplan-Meier法**などが用いられる。前者では月や年などの一定間隔ごとに生存率が計算される。後者では新たにイ

イベントが発生するごとに生存率が再計算される。通常はサンプルサイズが極端に大きくない限り後者が用いられている。**Kaplan-Meier 法**による生存率の計算は、イベントが発生するごとに、その直後にイベントが発生していないサンプル数をその直前にイベントが発生していなかったサンプル数（**at risk のサンプル数**）で割った値を、イベント発生直前の生存率にかけることで計算される。したがって、そのイベントの発生前に打ち切りとなったサンプルは分子と分母から除外されることにより、打ち切りサンプルを考慮しているのである。打ち切りの時点では生存曲線は下降しないが、次のイベント発生の時点で分母が小さくなるため、曲線の下降の深さが大きくなる。at risk のサンプル数が小さくなると曲線の信頼性は低くなるので、信頼性を明らかにするために X 軸の下に at risk のサンプル数を示すことが望ましい（262 頁の図）。**Kaplan-Meier 法**では打ち切りサンプルも、もし打ち切りにならなければ他のサンプルと同様の確率でイベントを生じていたであろうという仮定に基づいている。このことが後述する競合リスクの問題に関連してくるのである。



#### Kaplan-Meier 曲線の描き方

$t$  の時点での生存率を  $S(t)$  とすると、 $S(t) = S(t_{j-1}) \times (1 - q_j)$  で計算される。ただし、 $q_j$ （ハザード）は  $t_j$  の時点で死亡した数を  $t_j$  の直前まで生存した数（at risk のサンプル数）で割った値である。 $t_{j-1}$  と  $t_j$  の間に打ち切りになったサンプルは分母に含まれない。打ち切り症例は tick mark と呼ばれる小さな縦棒などで表す。

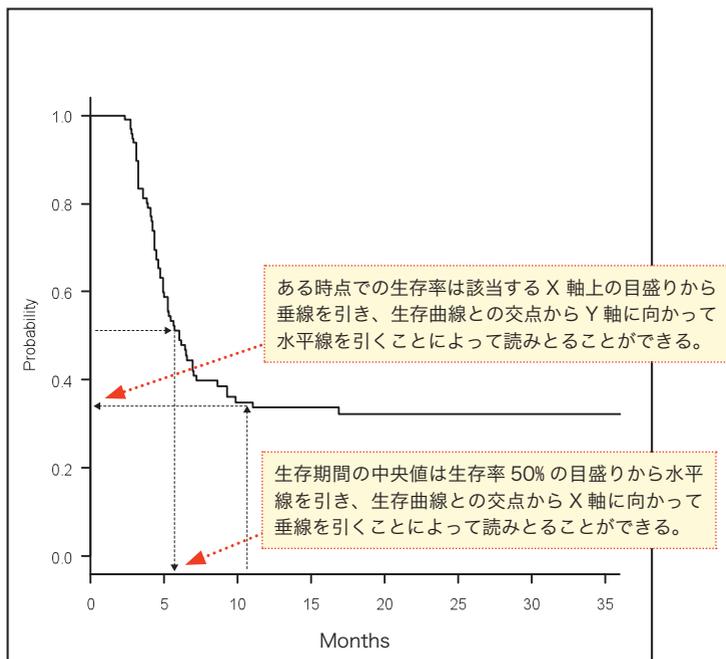


**生存率の信頼区間**の計算方法には生存率の標準誤差を単純にその時点での生存率に足し引きする方法（R では `conf.type="plain"`）、生存率の対数（ハザード）の標準誤差を用いて計算する方法（`conf.type="log"`）、ハザードの対数の標準誤差を用いて計算する方法（`conf.type="log-log"`）などがある。R の `survival` パッケージでは default は "log" となっているが、Stata などの他の統計解析ソフトと結果を揃えるために EZR では "log-log" を指定している。

**生存期間の中央値（median survival time）**は単に 50% 生存の目盛りから水平線を引き、生存曲線との交点から X 軸に垂線を引くことによって読みとれる。50% 生存のところで生存曲線が水平の場合にはその範囲の最初と最後の値の平均値で表す。生存期間の中央値の信頼区間も 50% 生存を示す水平線と生存曲線の信頼区間の上下限の曲線との交点から求めることができる。



### 生存期間の中央値、生存率の読み方



イベント発生までの期間、あるいはイベント発生がなければ最終観察までの期間の変数

イベントが発生した場合には1、発生していない場合（打ち切り）には0を入力した変数を指定

群間比較に用いる変数を指定。複数の変数を指定して一気に解析を行うことも可能。

層別化に用いる変数を指定する。例えばこの例では男女別に層別化して高年齢群と低年齢群を比較する。

検定方法の指定

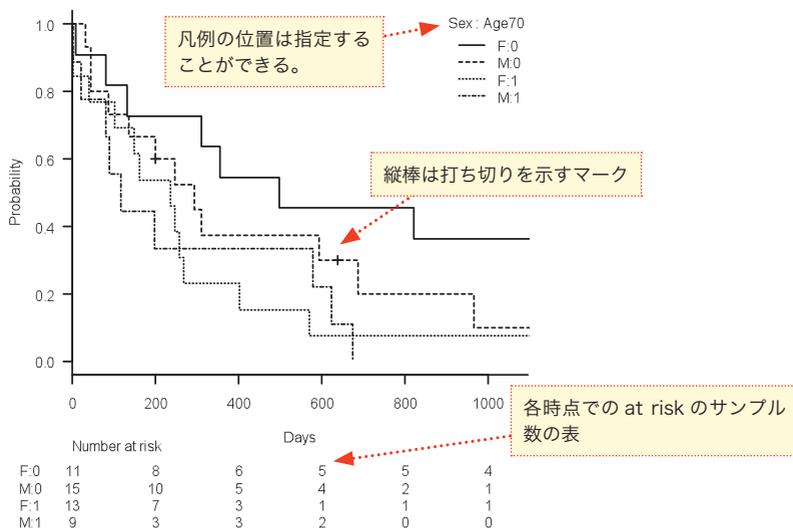
3群以上の比較における多重比較（post-hoc 検定）の指定

グラフの下に at risk のサンプル数を表示する。

マウスの左クリックで凡例の位置を指定する。

X軸、Y軸の描画範囲をカンマで区切って限定することができる。同様にX軸、Y軸に表示するラベルの文字列も指定できる。

例えば5年生存率を表示させたいのであれば、ここに5年と入力する（観察期間の単位が日であれば1825を入力する）。



層別化因子を指定する場合は、1つのグラフに各層を同時に描画するか、層ごとに別のグラフに描画するかを選択することができる。



層ごとに（ここでは Sex が M か F か）別のグラフに描画することを選択した場合のグラフ

