

Rで統計解析入門

(12) 生存時間解析〔中篇〕



準備：データ「DEP」の読み込み

1. データ「DEP」を以下からダウンロードする
<http://www.cwk.zaq.ne.jp/fkhud708/files/dep.csv>
2. ダウンロードした場所を把握する　ここでは「c:/temp」とする
3. R を起動し，2. の場所に移動し，データを読み込む
4. データ「DEP」から薬剤 A と B のデータを抽出

```
> setwd("c:/temp") # dep.csv がある場所に移動
> getwd() # 移動できたかどうか確認
> DEP <- read.csv("dep.csv") # dep.csv を読み込む
> AB <- subset(DEP, GROUP != "C") # 薬剤 A と B のデータを抽出
> AB$GROUP <- factor(AB$GROUP) # 薬剤の水準を 2 カテゴリに
> AB$GROUP <- relevel(AB$GROUP, ref="B") # カテゴリのベースを「B」に変更
> AB$Y <- ifelse(AB$EVENT==1, 1, 0) # あり 1,なし 0なる変数を作成
> head(AB, n=2)
```

	GROUP	QOL	EVENT	DAY	PREDRUG	DURATION	Y
1	A	15	1	50	NO	1	1
2	A	13	1	200	NO	3	1



準備：架空のデータ「DEP」の変数

- ▶ **GROUP**：薬剤の種類（A, B, C）
- ▶ **QOL**：QOL の点数（数値） 点数が大きい方が良い
- ▶ **EVENT**：改善の有無（1：改善あり，2：改善なし）
QOL の点数が 5 点以上の場合を「改善あり（イベント発生）」とする
- ▶ **Y**：改善の有無（1：イベント，0：打ち切り）
変数 **EVENT** の 2 を 0 に置き換えただけの変数
- ▶ **DAY**：観察期間（数値，単位は日）
- ▶ **PREDRUG**：前治療薬の有無（YES：他の治療薬を投与したことあり，
NO：投与したことなし）
- ▶ **DURATION**：罹病期間（数値，単位は年）



準備：架空のデータ「DEP」（一部）

GROUP	QOL	EVENT	DAY	PREDRUG	DURATION
A	15	1	50	NO	1
A	13	1	200	NO	3
A	11	1	250	NO	2
A	11	1	300	NO	4
A	10	1	350	NO	2
A	9	1	400	NO	2
A	8	1	450	NO	4
A	8	1	550	NO	2
A	6	1	600	NO	5
A	6	1	100	NO	7
A	4	2	250	NO	4
A	3	2	500	NO	6
A	3	2	750	NO	3
A	3	2	650	NO	7
A	1	2	1000	NO	8
A	6	1	150	YES	6
A	5	1	700	YES	5
A	4	2	800	YES	7
A	2	2	900	YES	12
A	2	2	950	YES	10
B	13	1	380	NO	9
B	12	1	880	NO	5
B	11	1	940	NO	2
B	4	2	20	NO	7
B	4	2	560	NO	2
B	5	1	320	YES	11
B	5	1	940	YES	3
B	4	2	80	YES	6
B	3	2	140	YES	7
B	3	2	160	YES	13



本日のメニュー

1. **Cox** 回帰分析（説明変数：カテゴリ変数 1 つ）
2. Cox 回帰分析（説明変数：連続変数 1 つ）
3. 多変量 Cox 回帰分析
 - ▶ 交絡と交絡因子
 - ▶ 交互作用と効果修飾因子
4. 比例ハザード性の確認



Cox 回帰分析とは

- ▶ 「(5) 2 標本 t 検定と回帰分析」で紹介した回帰分析と同様、モデルを用いた解析手法
 - ▶ 回帰分析：連続変数に対する手法
 - ▶ Cox 回帰分析：「イベントが起こるまでの時間」に対する手法
 - ▶ データ「DEP」でいえば「改善ありとなるまでの時間」に対して解析を行う
- ▶ モデル式は以下の通り（切片項 β_0 が無い点に注意）：

$$h(t) = h_0(t) \times \exp \{ \beta_1 \times \text{説明変数 1} + \dots + \beta_k \times \text{説明変数 k} \}$$

（ $h_0(t)$ ：ベースラインハザード関数）



Cox 回帰分析とは

- ▶ モデル式は以下の通り：

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\{\beta_1 \times \text{説明変数 1} + \dots + \beta_k \times \text{説明変数 k}\}$$

- ▶ ベースラインハザード関数 $h_0(t)$ とは、「説明変数1」・・・「説明変数k」が全て 0 となったときのハザード関数のこと
- ▶ Cox 回帰分析では、この関数 $h_0(t)$ は推定しない (?!)
- ▶ データ「DEP」に関して、ハザード $h(t)$ を「薬剤の種類」で推定する場合は、以下のようなモデルを立てて分析を行う

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\{\beta_1 \times \text{薬剤}\}$$



Cox 回帰分析とは

- ▶ Cox回帰分析を行った結果，モデルが以下の様に推定されたとする

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\{2.0 \times \text{薬剤}\} \quad (\text{薬剤} : A \ 1, B \ 0 \text{とする})$$

- ▶ 上記モデルから「薬剤Aのハザード」と「薬剤Bのハザード」はそれぞれ

- ▶ 薬剤 A のハザード： $h_A(t) = h_0(t) \times \exp\{2.0 \times 1\} = h_0(t) \times \exp(2.0)$

- ▶ 薬剤 B のハザード： $h_B(t) = h_0(t) \times \exp\{2.0 \times 0\} = h_0(t)$

$h_0(t)$ の値が分からないため，ハザードの値は決まらない点に注意

- ▶ ここで $h_A(t)$ を $h_B(t)$ で割り算し，薬剤間のハザード比を計算してみる

- ▶ ハザード比： $h_A(t) / h_B(t) = \{ h_0(t) \times \exp(2.0) \} \div h_0(t) = \exp(2.0)$

- ▶ $h_0(t)$ の値を推定しなくても，「薬剤 B に対する薬剤 A のハザード比」が $\exp(2.0) = 7.4$ と決まり，「ハザード比」は 7.4（薬剤 B に対する薬剤 A の改善割合は 7.4 倍）と解釈することが出来るようになった



Cox 回帰分析とは

- ▶ 2 頁前で「ベースラインハザード関数 $h_0(t)$ は推定しない」としたが、前頁で紹介したとおり、ベースラインハザード関数を推定しなくても「薬剤 B に対する薬剤 A のハザード比」が決まるというカラクリがあるので、ハザード比だけに興味がある場合は、ベースラインハザード関数は推定する必要はない
- ▶ ちなみに、Cox 回帰分析では「比較する 2 群のハザード比がどの時点でも一定となる」、すなわち「比例ハザード性」が成り立っていることを仮定している
 - 「ハザード比」を「薬剤 B に対する薬剤 A のハザード比」と解釈（特定の時間についてではなく、全体としてのハザード比と解釈）することが出来る



データ「DEP」に対する Cox 回帰分析

- ▶ 以下のモデルについて Cox 回帰分析を行い回帰式 を求める

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\{\beta_1 \times \text{薬剤}\} \quad (\text{薬剤} : A \quad 1, B \quad 0)$$

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\{0.969 \times \text{薬剤}\} \text{となった}$$

```
> library(cmprsk)
> result <- coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP, data=AB)
> summary(result)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
GROUPA	0.9694	2.6365	0.5347	1.813	0.0698	.

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95		
GROUPA	2.636	0.3793	0.9244	7.519		

Concordance= 0.672 (se = 0.07)
Rsquare= 0.087 (max possible= 0.921)
Likelihood ratio test= 3.63 on 1 df, p=0.05679
Wald test = 3.29 on 1 df, p=0.06983
Score (logrank) test = 3.55 on 1 df, p=0.05972



データ「DEP」に対する Cox 回帰分析

- ▶ 薬剤 A の回帰式： $h_A(t) = h_0(t) \times \exp\{0.969 \times 1\} = h_0(t) \times \exp(0.969)$
- ▶ 薬剤 B の回帰式： $h_B(t) = h_0(t) \times \exp\{0.969 \times 0\} = h_0(t)$
- ▶ 薬剤間のハザード比： $h_A(t) / h_B(t) = \exp(0.969) = 2.64$
回帰式の「**GROUPA の $\exp(\text{coef}) : 2.64$** 」を見ればよい
- ▶ 薬剤間のハザード比に対する「p」の意味：
 H_0 ：薬剤間のハザード比が 1 かどうかの検定
 - ▶ 結果は「p : 0.07」となっており、5% よりも大きいので「帰無仮説が間違っているとはいえない」と結論付ける

```
      coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
GROUPA 0.9694    2.6365  0.5347  1.813  0.0698 .
---
      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
GROUPA    2.636    0.3793    0.9244    7.519
```



本日のメニュー

1. Cox 回帰分析（説明変数：カテゴリ変数 1 つ）
2. Cox 回帰分析（説明変数：連続変数 1 つ）
3. 多変量 Cox 回帰分析
 - ▶ 交絡と交絡因子
 - ▶ 交互作用と効果修飾因子
4. 比例ハザード性の確認



データ「DEP」に対する Cox 回帰分析

- ▶ 以下のモデルについて Cox 回帰分析を行い回帰式 を求める

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\{\beta_1 \times \text{罹病期間}\}$$

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\{-0.207 \times \text{罹病期間}\} \text{となった}$$

```
> result <- coxph(Surv(DAY,Y) ~ DURATION, data=AB)
> summary(result)
              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
DURATION -0.20758  0.81255  0.09441 -2.199  0.0279 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
DURATION      0.8125     1.231     0.6753     0.9777

Concordance= 0.653 (se = 0.08 )
Rsquare= 0.133 (max possible= 0.921 )
Likelihood ratio test= 5.71 on 1 df,  p=0.01686
Wald test              = 4.83 on 1 df,  p=0.0279
Score (logrank) test = 5.21 on 1 df,  p=0.02248
```



データ「DEP」に対する Cox 回帰分析

- ▶ 回帰式：薬剤間のハザード比 $= h_A(t) / h_B(t) = \exp(-0.207) = 0.812$
- ▶ 罹病期間が **1** 年（1 単位）増えた時の対数ハザード比 $= -0.207$
- ▶ 罹病期間が **1** 年（1 単位）増えた時のハザード比 $= \exp(-0.207) = 0.812$
- ▶ 罹病期間が **5** 年（5 単位）増えた時の対数ハザード比 $= -0.207 \times 5 = -1.03$
- ▶ 罹病期間が **5** 年（5 単位）増えた時のハザード比 $= \exp(-1.03) = 0.357$
罹病期間が **5** 年増えた時のハザード比は「 $\exp(-0.207) \times 5$ 」ではなく
「 $\exp(-0.207 \times 5) = \exp(-1.03)$ 」となる点に注意

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
DURATION	-0.20758	0.81255	0.09441	-2.199	0.0279 *

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95	
DURATION	0.8125	1.231	0.6753	0.9777	



本日のメニュー

1. Cox 回帰分析（説明変数：カテゴリ変数 1 つ）
2. Cox 回帰分析（説明変数：連続変数 1 つ）
3. 多変量 Cox 回帰分析
 - ▶ 交絡と交絡因子
 - ▶ 交互作用と効果修飾因子
4. 比例ハザード性の確認



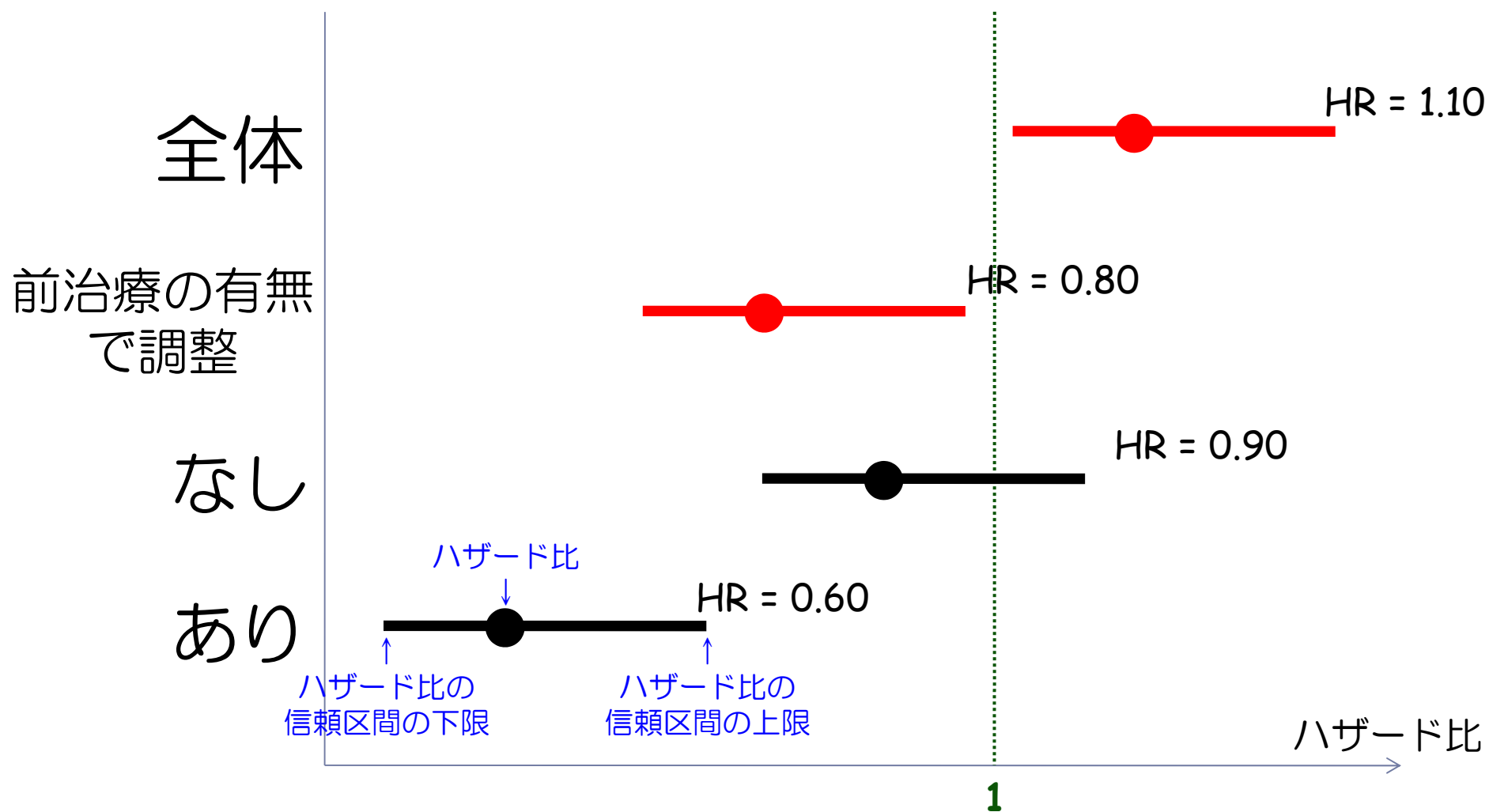
多変量 Cox 回帰分析とは

- ▶ モデルに説明変数が複数含まれた Cox 回帰分析
- ▶ 多変量 Cox 回帰分析を用いると以下の様なことが出来る
 - ① 交絡の有無の確認
 - ② ある変数で調整した上で薬剤間のハザード比を算出
(調整ハザード比)
 - ③ 交互作用の有無の確認

薬剤間で「前治療薬の有無の割合」に不均衡がある場合、
「前治療薬の有無の割合の不均衡」の影響をかわした上で
(調整した上で) ハザード比を求めたものが「調整ハザード比」

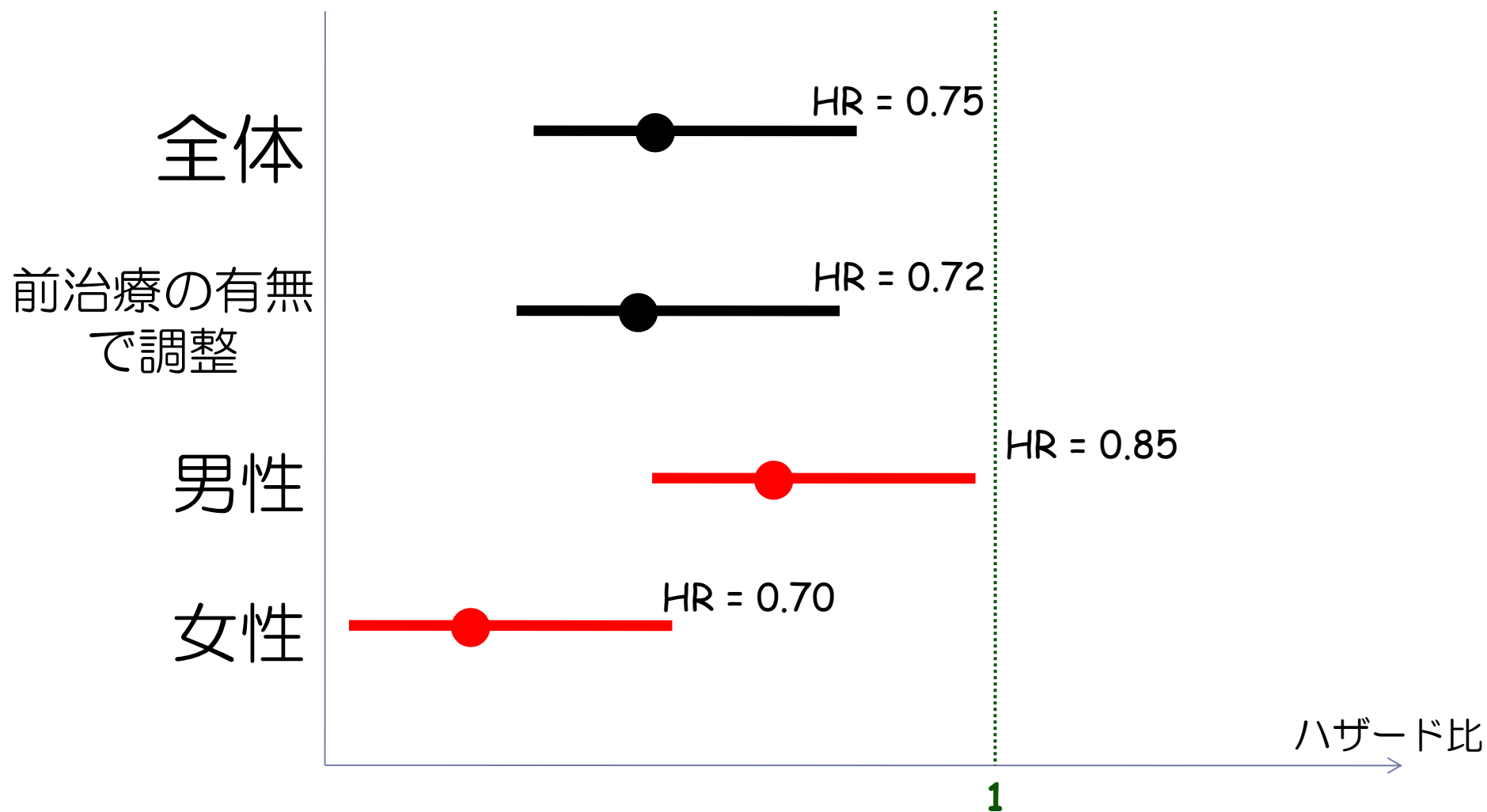


前治療の有無が交絡因子である例



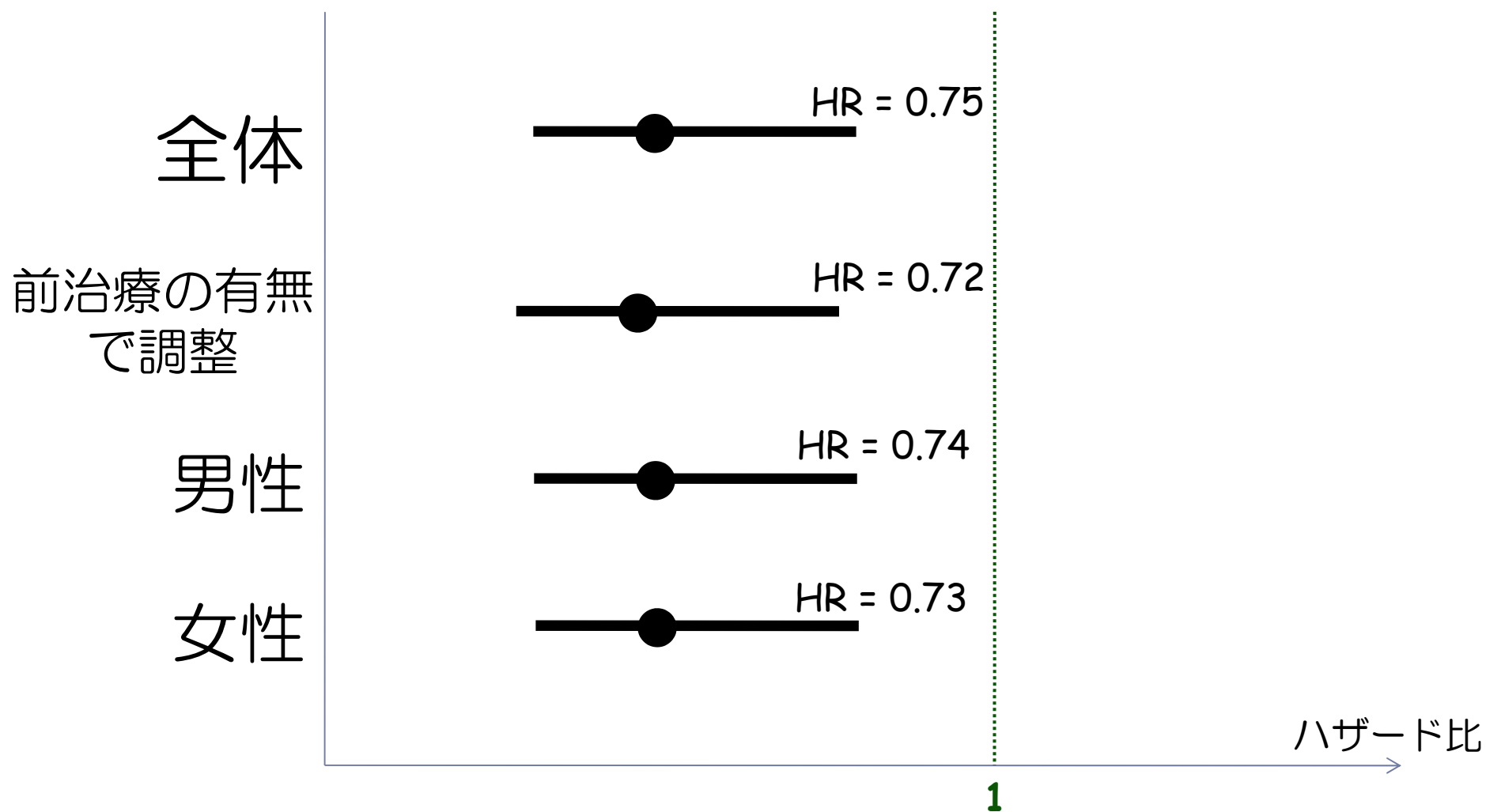


前治療の有無が交絡因子でなく効果修飾因子である例





前治療の有無が交絡因子でも効果修飾因子でもない例





① ある因子が交絡因子かどうかの判定方法

興味のある因子が薬剤，「前治療の有無」が交絡因子かを判定する場合

1. 薬剤間のハザード比を求める（[全体の結果](#)） &
前治療の有無別に，薬剤間のハザード比を求める（[層別の結果](#)）

以下の条件を両方とも満たす場合「前治療の有無」は交絡因子

- ▶ 薬剤間で前治療の有無の分布（あり：なしの比）が異なる
 - ▶ 全体の結果と層別の結果が異なる
2. 以下のモデルで [Cox 回帰分析](#)し，薬剤の効果（傾き β_1 ）が変わる場合，「前治療の有無」は交絡因子
 - ▶ $h(t) = h_0(t) \times \exp\{\beta_1 \times \text{薬剤}\}$
 - ▶ $h(t) = h_0(t) \times \exp\{\beta_1 \times \text{薬剤} + \beta_2 \times \text{前治療の有無}\}$



【例】 交絡も交互作用もない場合

	前治療なし	前治療あり	全体
薬剤間の対数ハザード比	1.51	1.55	1.53

```
coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP, data=AB) # 薬剤のみのモデル  
coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP+PREDRUG, data=AB) # 薬剤 + 前治療の有無のモデル  
coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP*PREDRUG, data=AB) # 交互作用モデル (薬剤 × 前治療)
```

モデル	変数	係数(coef)	標準誤差	p値
①	GROUP	1.53	0.38	<.0001
②	GROUP	1.54	0.38	<.0001
	PREDRUG	0.10	0.30	0.7263
③	GROUP	1.55	0.55	0.0055
	PREDRUG	0.12	0.67	0.8538
	GROUP*PREDRUG	-0.02	0.75	0.9770



【例】 交絡がある場合

	前治療なし	前治療あり	全体
薬剤間の対数ハザード比	1.01	0.18	0.44

```
coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP, data=AB) # 薬剤のみのモデル  
coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP+PREDRUG, data=AB) # 薬剤 + 前治療の有無のモデル  
coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP*PREDRUG, data=AB) # 交互作用モデル (薬剤 × 前治療)
```

モデル	変数	係数(coef)	標準誤差	p値
①	GROUP	0.44	0.18	0.0150
②	GROUP	0.16	0.18	0.3753
	PREDRUG	1.30	0.22	<.0001
③	GROUP	-0.01	0.40	0.9882
	PREDRUG	1.20	0.30	<.0001
	GROUP*PREDRUG	0.22	0.45	0.6299



① ある因子が交絡因子かどうかの判定方法

	ハザード比	ハザード比	
前治療なし	薬剤 A	0.681	全体 ←全体
	薬剤 B		
前治療あり	薬剤 A	2.100	
	薬剤 B		

☆交絡が起こっているっぽい
確信が持てないのでモデルによる解析で確認する

```
> coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP, data=AB) # 全体
> coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP, subset=(PREDRUG=="NO"), data=AB) # 前治療なし
> coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP, subset=(PREDRUG=="YES"), data=AB) # 前治療あり
```



① ある因子が交絡因子かどうかの判定方法

```
> result <- coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP, data=AB) # 薬剤のみのモデル
> summary(result) # 結果の要約を表示
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
<u>GROUPA</u>	<u>0.9694</u>	<u>2.6365</u>	<u>0.5347</u>	<u>1.813</u>	<u>0.0698</u>

```
> result <- coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP+PREDRUG, data=AB) # 薬剤 + 前治療の有無
> summary(result) # 結果の要約を表示
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
<u>GROUPA</u>	<u>0.5747</u>	<u>1.7767</u>	<u>0.5638</u>	<u>1.019</u>	<u>0.3080</u>
PREDRUGYES	-1.2485	0.2869	0.6044	-2.066	0.0389 *

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

- ▶ 薬剤の傾きから対数ハザード比が 0.96 0.57
ハザード比が 2.63 1.77
交絡が起きている

▶ 24 (調整前で既に有意差が無いので、この考察にはあまり意味がないかも...)



② 調整ハザード比の算出

```
> result <- coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP+PREDRUG, data=AB) # 薬剤 + 前治療の有無
> summary(result) # 結果の要約を表示
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
GROUPA	0.5747	1.7767	0.5638	1.019	0.3080
PREDRUGYES	-1.2485	0.2869	0.6044	-2.066	0.0389 *

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

- ▶ 「薬剤+前治療の有無」のモデルにおける薬剤の傾き (0.57) から $\exp(0.57) = 1.77$ と計算したものが「調整ハザード比」となる
- ▶ 「前治療薬の有無の割合の不均衡」の影響をかわした上で（調整して）ハザード比を求めたもの
- ▶ 他にも交絡の原因となりそうな因子をモデルに追加した上で薬剤の傾きを推定することで、「薬剤間の調整ハザード比」を求めてもよい



③ ある因子が効果修飾因子かどうかの判定方法

興味のある因子が薬剤, 「前治療の有無」が効果修飾因子かを判定する場合

「薬剤」と「前治療の有無」の交互作用があるかどうかを判定する場合

1. 前治療の有無別に, 薬剤間のハザード比を求める (層別の結果)

以下の条件を満たす場合, 「前治療の有無」は効果修飾因子

- ▶ 「前治療ありのハザード比」と「前治療なしのハザード比」が異なる場合

2. 以下のモデルで [Cox 回帰分析](#)し, 交互作用項の効果

(傾き β_3 等で判定) がみられる場合, 「前治療の有無」は効果修飾因子

- ▶ $h(t) = h_0(t) \times \exp\{ \beta_1 \times \text{薬剤} + \beta_2 \times \text{前治療の有無} + \beta_3 \times \text{薬剤} \times \text{前治療の有無} \}$





【例】 交絡はないが交互作用がある場合

	前治療なし	前治療あり	全体
薬剤間の対数ハザード比	0.70	1.63	1.06

```
coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP, data=AB) # 薬剤のみのモデル  
coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP+PREDRUG, data=AB) # 薬剤 + 前治療の有無のモデル  
coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP*PREDRUG, data=AB) # 交互作用モデル (薬剤 × 前治療)
```

モデル	変数	係数(coef)	標準誤差	p値
①	GROUP	1.06	0.19	<.0001
②	GROUP	1.08	0.19	<.0001
	PREDRUG	0.26	0.17	0.1219
③	GROUP	1.66	0.33	<.0001
	PREDRUG	0.95	0.35	0.0071
	GROUP*PREDRUG	-0.94	0.40	0.0205



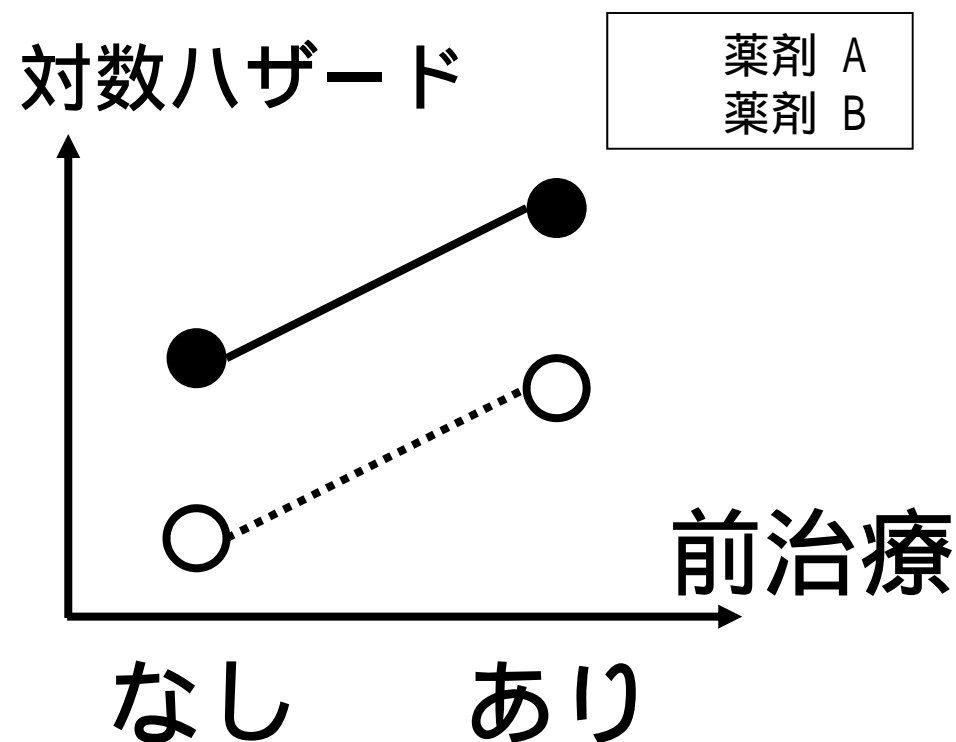
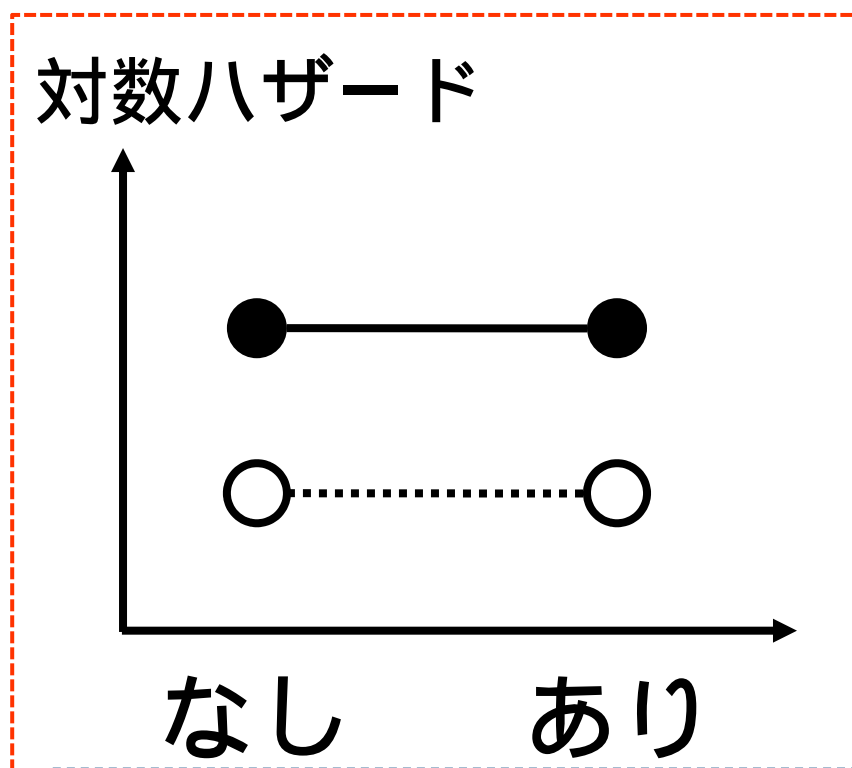
【おさらい】 交互作用とは

- ▶ [交互作用](#)：複数の変数の組み合わせにより生じる作用のこと
- ▶ [交互作用がある](#)：2つの要因（例えば「薬剤×前治療の有無」）が互いに影響を及ぼし合っている状態のこと
 - 「薬剤×前治療の有無」を「薬剤」と「前治療の有無」との交互作用を表すこととし[交互作用項](#)と呼ぶことにする
 - 「薬剤×前治療の有無」の交互作用がある場合、この要因である「前治療の有無」を[効果修飾因子](#)と呼ぶ



交互作用がない状態 (●, ○ : 対数ハザード)

- ▶ 左下の図は以下の特徴がある
 - ▶ 「薬剤×前治療の有無」の交互作用がない
 - ▶ 前治療の有無が対数ハザードに影響を及ぼしていない
前治療なしもありも、薬剤間の対数ハザードの差は同じ

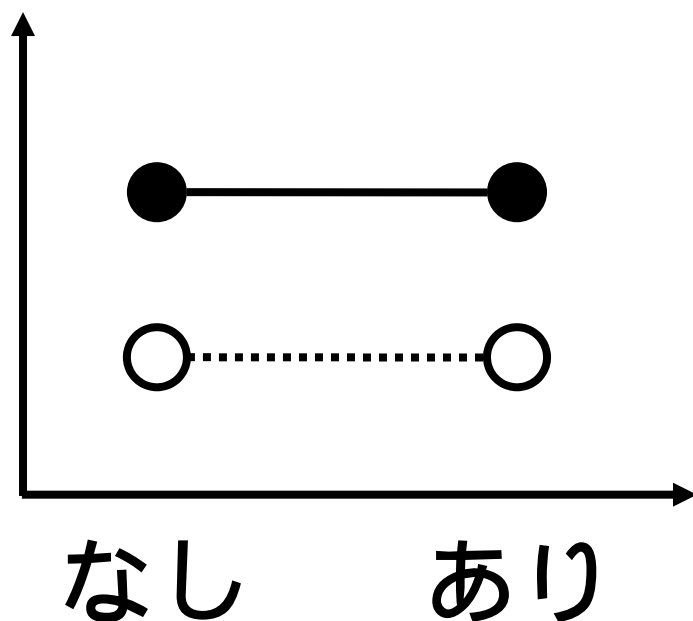




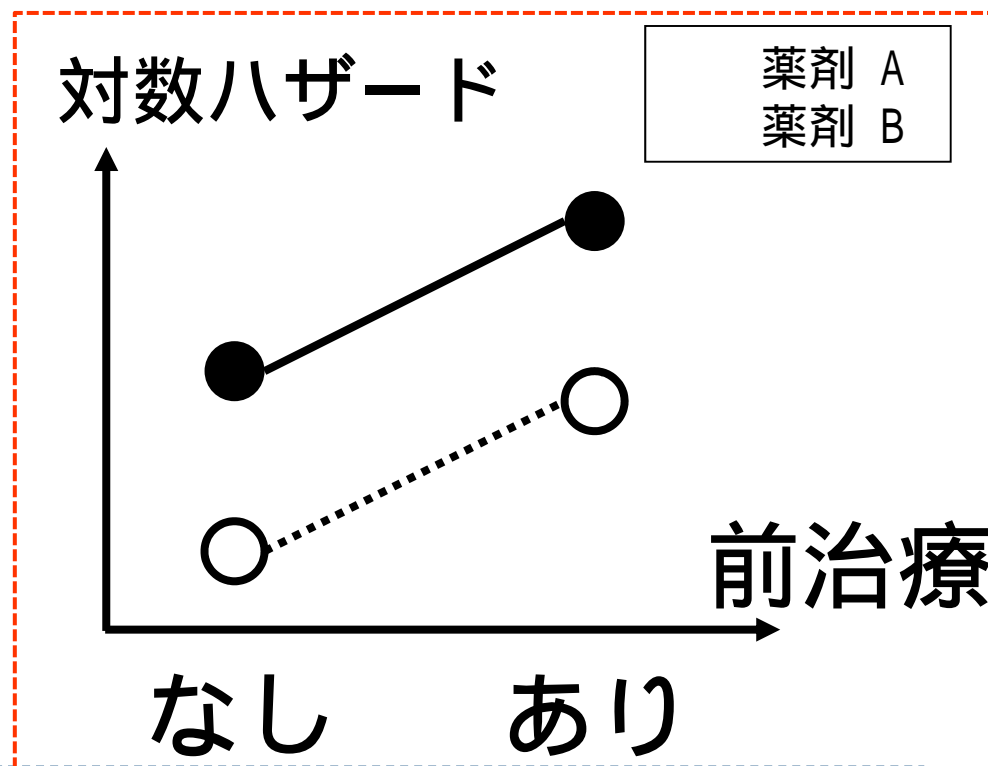
交互作用がない状態 (●, ○ : 対数ハザード)

- ▶ 右下の図は以下の特徴がある
 - ▶ 「薬剤×前治療の有無」の交互作用がない
 - ▶ 前治療の有無が対数ハザードに影響を及ぼしている
前治療なしもありも、薬剤間の対数ハザードの差は同じ

対数ハザード



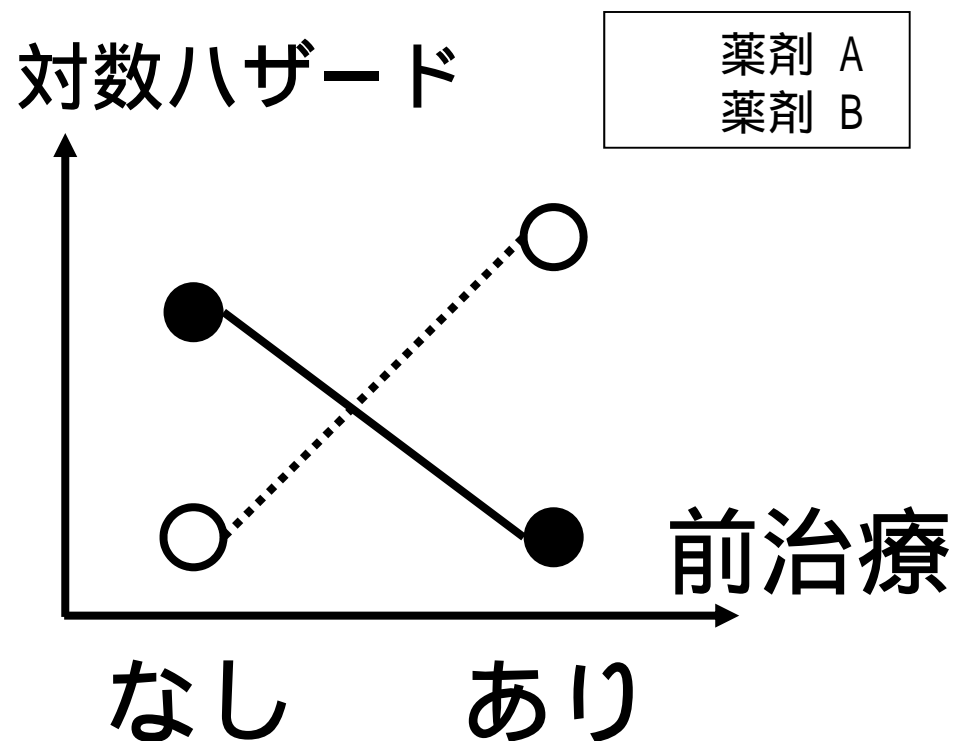
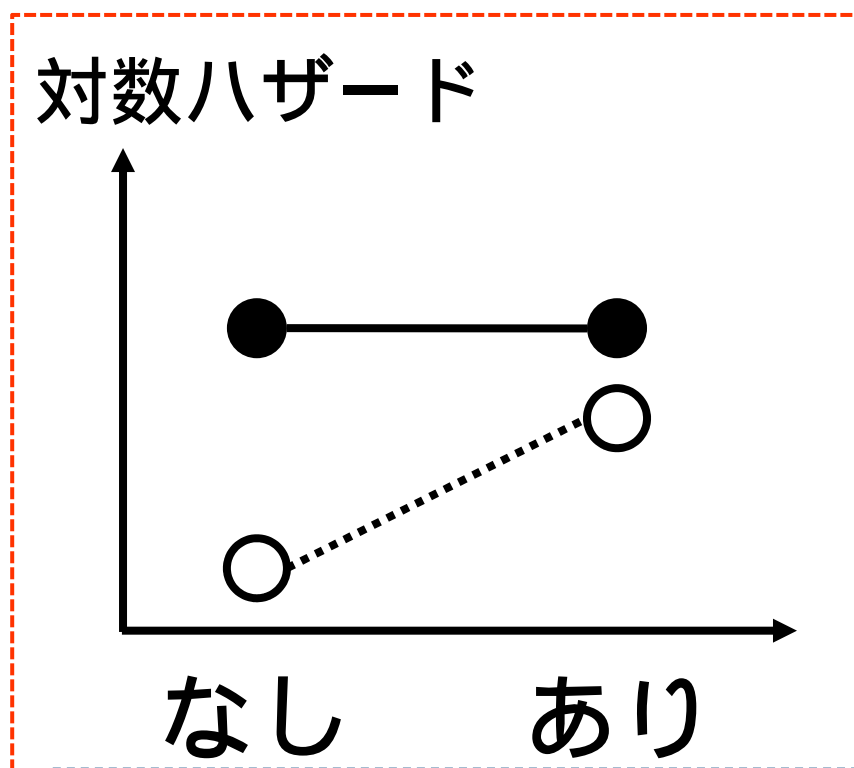
対数ハザード





交互作用がある状態 (●, ○: 対数ハザード)

- ▶ 左下の図は以下の特徴がある 量的な交互作用と呼ぶ
 - ▶ 「薬剤×前治療の有無」の交互作用がある
 - ▶ 前治療なしもありも, 薬剤 A の対数ハザードの方が高い
前治療の有無によって薬剤間の対数ハザードの差が異なる

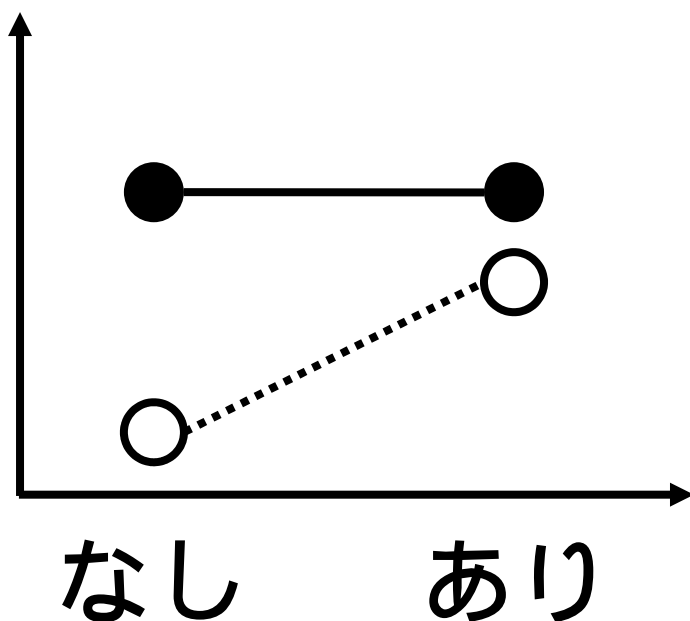




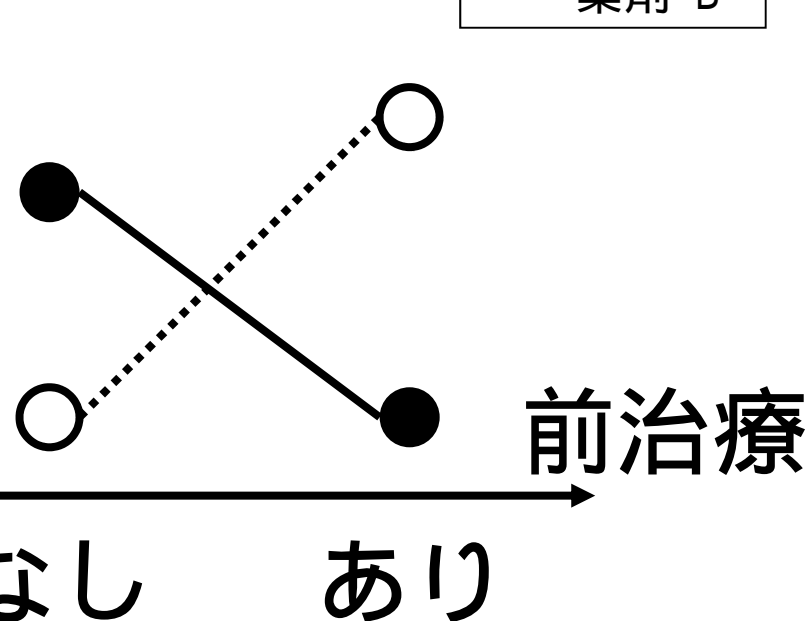
交互作用がある状態 (●, ○ : 対数ハザード)

- ▶ 右下の図は以下の特徴がある 質的な交互作用と呼ぶ
 - ▶ 「薬剤×前治療の有無」の交互作用がある
 - ▶ 前治療なし：薬剤 A の方が高い, 前治療あり：薬剤 B の方が高い
前治療の有無によって薬剤間の対数ハザードの差が異なる

対数ハザード



対数ハザード





【おさらい】 交互作用がある状態

- ▶ 前頁の図はいずれも「薬剤×前治療の有無」の交互作用がある状態
前治療の有無によって薬剤間の対数ハザードの差が異なる
「薬剤」と「前治療の有無」が互いに影響を及ぼし合っているため

左図：対数ハザードの違いはあるが、前治療がなしの場合もありの場合も
薬剤 A の対数ハザードの方が大きい（大小関係の逆転は起こっていない）
この状態を「量的な交互作用あり」の状態と呼ぶ

右図：対数ハザードの違いがあり、かつ前治療の有無によって大小関係の逆転が起こっている
この状態を「質的な交互作用あり」の状態と呼ぶ

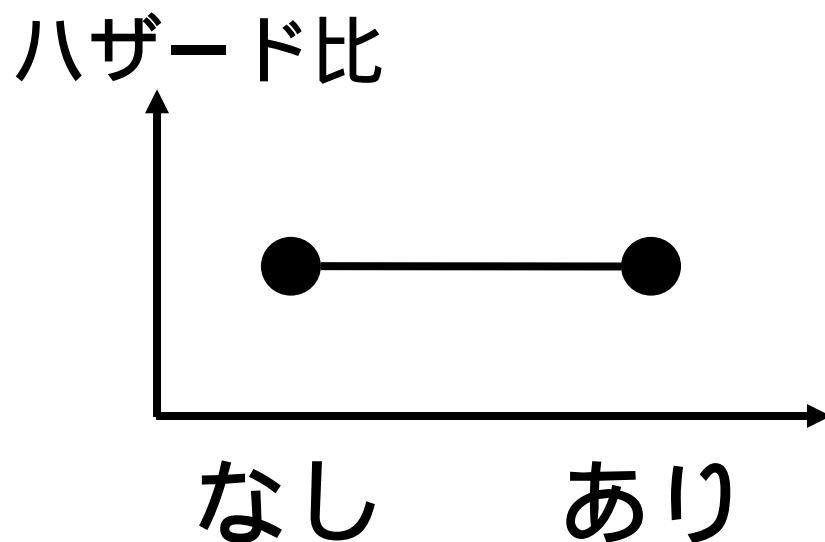
- ▶ …しかし、Cox 回帰分析では各薬剤の対数ハザード自体を求めることは出来ないので、対数ハザードでは交互作用の検討はやりにくい
- ▶ そこで、「対数ハザードの比の \exp 」をとった「ハザード比」を使って交互作用の有無の検討を行ってみる



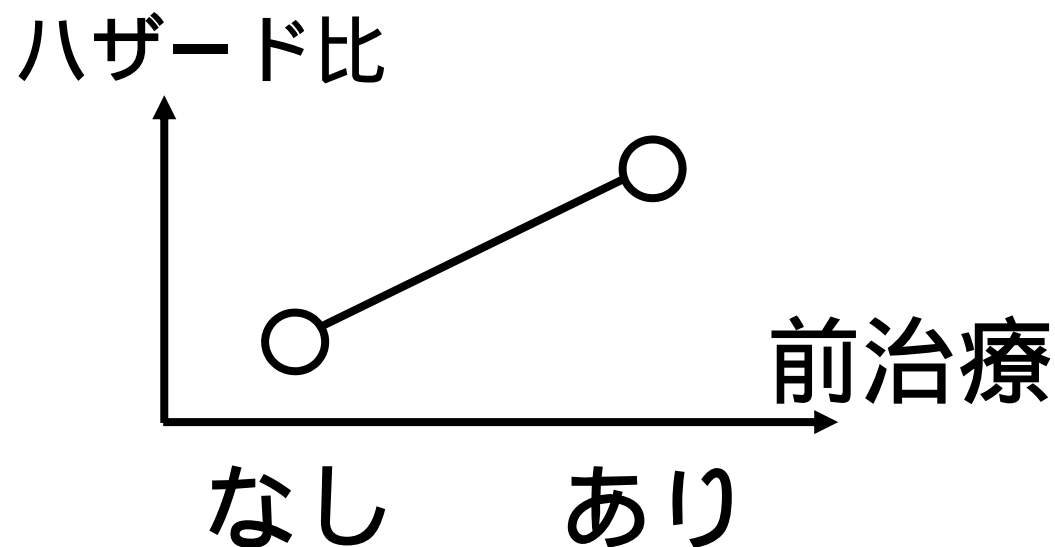
ハザード比による交互作用の有無の検討

- ▶ 交互作用なし：前治療の「なし／あり」が異なってもハザード比が変わらない
- ▶ 量的な交互作用：前治療の「なし／あり」が異なってもハザード比が変わるがいずれのカテゴリも「ハザード比が1以上」又は「1以下」となっている
- ▶ 質的な交互作用：前治療の「なし／あり」が異なってもハザード比が変わり、かつ一方では「ハザード比が1以上」、他方では「1以下」となっている

交互作用なし



交互作用あり





③ ある因子が効果修飾因子かどうかの判定方法

	ハザード比	ハザード比	
前治療なし	薬剤 A	0.681	全体 ←全体
	薬剤 B		
前治療あり	薬剤 A	2.100	
	薬剤 B		

☆質的な交互作用がありそうだが、念のためにモデルによる解析で確認する

```
> coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP, data=AB) # 全体
> coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP, subset=(PREDRUG=="NO"), data=AB) # 前治療なし
> coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP, subset=(PREDRUG=="YES"), data=AB) # 前治療あり
```



③ ある因子が効果修飾因子かどうかの判定方法

```
> result <- coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP*PREDRUG, data=AB) # 交互作用モデル
> summary(result) # 結果の要約を表示
Call:
coxph(formula = Surv(DAY, Y) ~ GROUP * PREDRUG, data = AB)

              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
GROUPA          0.4991    1.6473  0.6708  0.744  0.457
PREDRUGYES     -1.3838    0.2506  0.9143 -1.513  0.130
GROUPA:PREDRUGYES 0.2405    1.2719  1.2091  0.199  0.842
```

- ▶ 薬剤×前治療の有無の傾き = 0.2405

交互作用の検定の検出力は低いので検定結果だけでは判断出来ないが・・・, 検定結果は有意でないが傾きは0ではなさそうなので交互作用はありそう

層別の結果と合わせて「量的な交互作用」があると結論



③ ある因子が効果修飾因子かどうかの判定方法

```
> library(car) # 分散分析表用のパッケージ
> Anova(result, Type="II") # 分散分析表 (Type II 平方和)
Analysis of Deviance Table (Type II tests)

          LR Chisq Df Pr(>Chisq)
GROUP    1.1004  1  0.29417
PREDRUG   4.9096  1  0.02671 *
GROUP:PREDRUG 0.0394  1  0.84268
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

- ▶ 薬剤×前治療の有無の効果：検定結果は有意でない
交互作用の検定の検出力は低いので検定結果だけでは判断出来ないが・・・，もし検定結果が有意であれば「交互作用はありそう」と判断
交互作用の検定の結果のみで判断しない方が良い



本日のメニュー

1. Cox 回帰分析（説明変数：カテゴリ変数 1 つ）
2. Cox 回帰分析（説明変数：連続変数 1 つ）
3. 多変量 Cox 回帰分析
 - ▶ 交絡と交絡因子
 - ▶ 交互作用と効果修飾因子
4. 比例ハザード性の確認



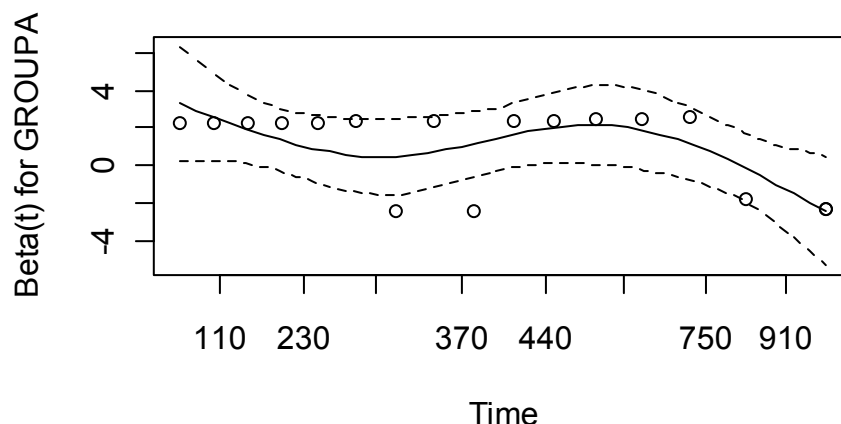
比例ハザード性の確認

- ▶ 関数 `coxph()` の実行結果を関数 `cox.zph()` に指定することで、比例ハザード性が成り立っているかどうかの検定を実行する

H_0 : 比例ハザード性は成り立っている

検定結果が有意であれば比例ハザード性は成り立っていない

```
> result <- coxph(Surv(DAY,Y) ~ GROUP, data=AB) # 薬剤のみのモデル
> (result2 <- cox.zph(result) )
      rho chisq      p
GROUPA -0.485  3.65 0.0559
> plot(result2)
```





本日のメニュー

1. **Cox** 回帰分析（説明変数：カテゴリ変数 1 つ）
2. **Cox** 回帰分析（説明変数：連続変数 1 つ）
3. 多変量 **Cox** 回帰分析
 - ▶ 交絡と交絡因子
 - ▶ 交互作用と効果修飾因子
4. 比例ハザード性の確認



参考文献

- ▶ 統計学（白旗 慎吾 著，ミネルヴァ書房）
- ▶ ロスマンの疫学（Kenneth J. Rothman 著，矢野 栄二 他翻訳，篠原出版新社）
- ▶ *Applied Survival Analysis*（Hosmer & Lemeshow, Wiley）
- ▶ *The R Tips* 第2版（オーム社）
- ▶ *R 流！イメージで理解する統計処理入門*（カットシステム）

Rで統計解析入門

終