

論文の内容の要旨

論文題目 繰り返しイベントデータに対する動的予測
 – 動的擬似値を用いたランドマークアプローチ –

氏名 横田 勲

序文

生存時間をアウトカムとした臨床研究では、追跡開始時のみならず追跡途中に得られる経時データを利用した予後予測にしばしば興味がある。経時的に得られる予測結果の表し方のひとつに w 年生存割合の考えを拡張した動的予測がある。これはある時点 s まで at risk にある下で、時点 $s + w$ までにイベントを起こす確率を推定する。ハザードとは異なり、予測結果は 0 から 1 をとる値で表される。

有用な動的予測のモデルを作成するためには、臨床経時データを柔軟かつ適切に取り入れることが重要であり、このために有用なアプローチのひとつにランドマークモデルがある。このモデルでは、ランドマーク時点 s までに得られる経時データのみを利用し、時点 $s + w$ におけるイベント発生確率を推定する。ランドマーク時点別にモデルを想定するため、想定したモデルに対する仮定は比較的少なく、例えば通常の生存時間解析にて前提となる比例ハザード性の仮定も不要である。

動的予測のためのランドマークモデルは通常の生存・死亡アウトカムのほか、競合リスクアウトカムに対して提案された一方、繰り返しイベントデータに対する提案は行われていない。繰り返しイベントデータに対する回帰モデルはいくつか提案されているが、ハザード比の解釈が異なるという難解な点が残る。また繰り返しイベントの追跡中において、死亡のような繰り返しイベントに競合する終端イベントが観察される場合がある。この終端イベント発生を打ち切りと扱えば、情報のある打ち切りとなってしまうおそれがあり、適切に対処したモデルは存在するものの一般的ではない。

そこで、本研究ではランドマークモデルを用いて、繰り返しイベントデータに対する動的予測モデルを提案する。本研究によって、実際に観察されるほぼすべての種類の生存時間データに対する、ランドマークモデルに基づいた動的予測が可能となる。

方法

ランドマーク時点 s_m における k 回目の潜在的な繰返しイベント時点に関する確率変数を T_{mk}^* 、終端イベント時点に関する確率変数を T_m^D と表す。動的予測幅を定数 w と表せば、 s_m にて at risk にある下で、 $s_m + w$ までに終端イベントを起こさずに k 回繰返しイベントと終端イベントを起こす条件付き確率 $\theta_k(s_m), \theta^D(s_m)$ が動的予測で目的とする母数であり、以下の指示関数 $I(\cdot)$ の期待値として与えられる。

$$\theta_k(s_m) = F_k(s_m + w | s_m) = E \left\{ I \left(T_{mk}^* \leq s_m + w, T_{m,k+1}^* > s_m + w \mid T_{mk}^* > s_m \right) \right\} \quad (1)$$

$$\theta^D(s_m) = F^D(s_m + w | s_m) = E \left\{ I \left(T_m^D \leq s_m + w \mid T_m^D > s_m \right) \right\} \quad (2)$$

右側打ち切りによって一部の対象者に関して右辺の確率変数が観察されない。そこでジャックナイフ法での擬似値の考え方をうい、対象者 i について以下に示す動的擬似値 $\hat{\theta}_{ik}(s_m), \hat{\theta}_i^D(s_m)$ を定義する。

$$\begin{aligned} \hat{\theta}_{ik}(s_m) &= n_{s_m} \cdot \hat{F}_k(s_m + w | s_m) - (n_{s_m} - 1) \cdot \hat{F}_k^{(-i)}(s_m + w | s_m) \\ \hat{\theta}_i^D(s_m) &= n_{s_m} \cdot \hat{F}^D(s_m + w | s_m) - (n_{s_m} - 1) \cdot \hat{F}^{D,(-i)}(s_m + w | s_m) \end{aligned}$$

ただし、 n_{s_m} は時点 s_m における at risk 数であり、 $\hat{F}_k^{(-i)}(\cdot), \hat{F}^{D,(-i)}(\cdot)$ は各々、対象者 i のデータのみ除いて $\hat{F}_k(\cdot), \hat{F}^D(\cdot)$ と同様の推定を行った、leave-one-out 推定量である。

本研究では、(1),(2) 式の $F_k(\cdot), F^D(\cdot)$ の推定方法として、終端イベントを検討しない場合の (M1) と (M2)、終端イベントを検討する場合の (M3) を提案する。

(M1) 繰返しイベント間の遷移関係について多状態モデルを仮定し、

Aalen-Johansen 推定量に基づいて $F_k(\cdot)$ を推定

(M2) Kaplan-Meier 推定量に基づいて推定した k 回目イベント時点に対する生存関数と、

$k + 1$ 回目イベント時点に対する生存関数の差として $F_k(\cdot)$ を推定

(M3) 繰返しイベントと終端イベント間の遷移関係について多状態モデルを仮定し、

Aalen-Johansen 推定量に基づいて $F_k(\cdot), F^D(\cdot)$ を推定

個人ごとに得られる動的擬似値を多値アウトカムとして、一般化線形モデル、特に本研究では、一般化ロジットモデルをあてはめる。まず、ランドマーク時点ごとに一般化ロジットモデルをあてはめ、推定方程式を解くことで動的予測を行う。さらに、ランドマーク時点の推移とともに予測確率は自然な関連性を示すことが多いため、時点の多項式を説明変数に加え、スムージングを行う。このモデルをスーパーモデルと呼び、複数のランドマーク時点に関し、同一対象者のアウトカムを利用するため、一般化推定方程式を用いて解を反復計算する。

シミュレーション実験

本研究において実際に適用を行う人数規模のシミュレーションデータを発生させ、提案法の一致性について確認を行った。繰り返しイベント過程としてマルコフ性のほかセミマルコフ性の状況を考慮し、さらに各々対象者間のイベントの起こりやすさに関する異質性の有無別で4通りのシナリオに基づくデータ発生を行った。適切なデータ発生が行われたことを確認し、提案法は仮定が満たされた下ではバイアスの少ない推定を行えることを確認した。

実データ適用：大腸がん肝転移切除例の追跡データ

1996年1月から2010年12月までに東京大学医学部附属病院肝胆膵外科にて大腸がん肝転移の先行肝切除術を受けた者のうち、術後補助化学療法が行われた者と臨床試験に登録された者を除く、263例を解析対象とした。初回肝切除の後の再発回数の最大値は4回であった。

大腸がん肝転移において術後補助療法試験を計画する場合、本来注目したいOS(overall survival)の代替となるエンドポイントとして、肝切除後初回再発までの時間であるRFS(recurrence-free survival)よりも再切除術が行えない再発発生までの時間であるTSF(time to surgical failure)のほうが有用という仮説がある。そこで、ランドマーク時点までのRFSイベント発生とTSFイベント発生の有無別に、3年後のOSイベント発生を動的予測した。その結果、ランドマーク時点1,2,3年としたときの3年死亡確率は各々、再発なしで12.9%,9.4%,7.8%、再発はあったものの切除不能再発はなしであれば31.4%,22.0%,12.4%、切除不能再発ありであれば91.3%,84.9%,86.8%であった。また、RFS、TSFそれぞれのOSに対する予測性能をc-indexを用いて評価した結果、TSFのほうがよりよい予測性能であった。

切除不能再発が起こっていない下で、どのような対象者が再発を起こしやすいかを前回肝切除時に判る腫瘍個数、過去の再発回数をを用いて予測した。各々の予測結果を、横軸にランドマーク時点、縦軸にランドマーク時点別に得られた結果の点推定値と95%信頼区間を点とエラーバーを用いて積み上げプロットし、3次多項式によるスーパーモデルにてスムージングした点推定値を面グラフとして重ねて描いたものを図1,2に示す。

図1より、単発ではランドマーク時点の推移に従って、無再発確率は増加の一途をたどり、3年以降では75%を超えたが、多発では2年あたりから無再発確率は約60%弱で定常的となった。また、単発では、2年以降は2回以上の再発を3年以内に起こす確率はほぼ0となる一方、多発ではランドマーク時点によらず約10%であった。

図2より、初回肝切除以降再発のみられない対象者であれば、3年死亡確率は10%程度であるものの、再発確率は時間経過につれ減少する。一方、切除可能再発がみられた対象者であると、3年再発確率が30%強とほぼ一定で推移し、再発が起こりやすくなっていることが確認された。これら結果は腫瘍個数と腫瘍径を用いた調整解析でも同様の傾向を示した。

考察

繰り返しイベントデータに対する解析法は種々のものが提案されているが、実際の医学データへの適用例は少ない。この理由として、治療効果としてのハザード比の解釈がモデルにより異なることや、終端イベントの扱いの難しさが考えられる。本研究で扱った動的予測は、再発しやすさを確率で表現し、また終端イベントにも対応可能な解釈の容易な方法である。患者が将来どのような病態を経るのかの予測結果を分かりやすく示すことは、個別化医療へ向けた現在の潮流において必要なことであり、医師-患者間のコミュニケーションにおいて大いに役立つ可能性があることから、提案法をはじめとする動的予測を用いた解析が広まっていくと思われる。

実データ適用に関して、OSの代替エンドポイント評価では、初回再発の有無よりも切除不能再発発生の有無でサブグループ化したほうが、死亡の予測性能が高いことを示した。肝切除以外の治療法の効果を検討する場面において、再発はもちろん、切除不能再発を減らすことも意義のある治療とみなせると考えられる。

再発や死亡発生に対し、前回切除時の再発個数やそれまでの再発回数による予測を行い、これら因子が予測するために有用であることが確認された。図1より腫瘍個数に関して、3年再発確率は単発では減少し続ける一方、多発ではほぼ横ばいである。このことから、初回肝切除から時間がある程度経過したとしても、前回切除時多発であった患者は一定の再発リスクを持ち続けるといえる。図2より、再発回数について、初回肝切除後再発があった対象者のほうが、再び再発を起こしやすいことが確認された。再発を起こした対象者は特に注意して予後を確認する必要があるといえる。

終端イベントを検討しない場合、提案法(M2)は、統計解析パッケージにて簡便に実装可能である。一方、終端イベントを検討する場合はこのような簡便な方法ではなく、やや計算が複雑な(M3)のみ提案したことが本研究の限界である。

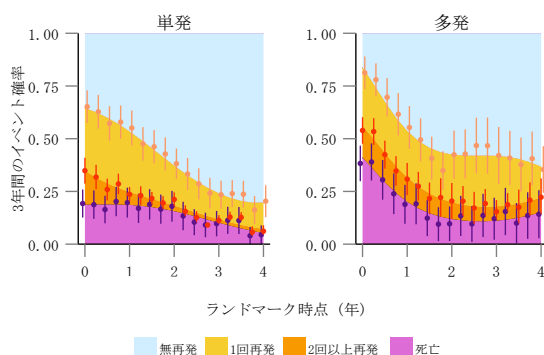


図1. 前回切除時腫瘍個数別の
3年イベント確率積み上げグラフ

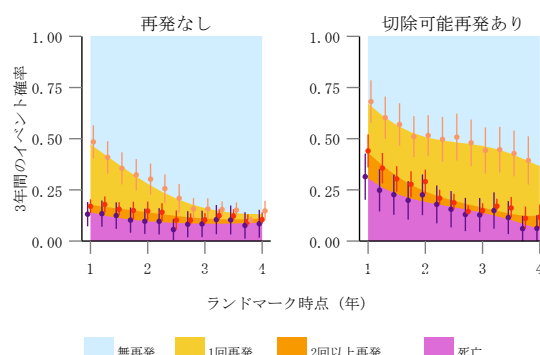


図2. 再発回数別の
3年イベント確率積み上げ面グラフ