

論 文 要 旨

制限付き平均生存時間の群間比較を行う上での 問題点と対処法の評価

生物統計情報学コース

49-206602

榎本 駿平

生存時間に関する指標の一つに制限付き平均生存時間 (restricted mean survival time、RMST) がある。RMST は、比例ハザード性が成り立たない状況であっても臨床的解釈が容易であるという利点をもつ。RMST の推定方法は先行研究によって複数提案されてきた。 Kaplan-Meier (KM) 推定量を積分する方法は中でも基本的なものであるが、観測によっては境界時間までの KM 推定量が定まらず、RMST の推定値を算出できないことがある。この推定量に基づく Z 検定についても同様の問題が起こり得る。実際に、KM 推定量の積分による推定ができない状況に遭遇した事例は存在するものの、どの程度の確率でそのような状況が起こるかについては調べられていなかった。本研究の第一の目的は、KM 推定量の積分による推定および Z 検定が実施できない事象の確率を評価することである。KM 推定量の積分による推定ができない場合への対処法として、KM 推定量を便宜的に修正する方法が考えられる。また、RMST の群間差に関する検定を実施する場合には、同様の対処法に基づく Z 検定の他に、並べ替え検定による対応が考えられる。本研究の第二の目的は、これらの対処法を取り入れた推定、検定手法の統計的性能を評価することである。第一の目的については、生存時間や打ち切りなどの設定を固定したもとで、KM 推定量の積分による推定値や対応する Z 統計量が算出できない事象の確率を評価する計算式を導出した。いくつかの具体的な設定のもとでこれらの確率の値を評価した結果、サンプルサイズが少

ない状況や境界時間を長く設定した状況において、これらの事象の確率が無視できないほどに大きくなることが示唆された。第二の目的については、KM 推定量の修正に基づくいくつかの推定方法と、これらの修正の結果得られる RMST の群間差に関する Z 検定および並べ替え検定について、性能評価のためシミュレーション実験を実施した。その結果、推定については、最大の観察時間が打ち切りであるときに、それ以降の KM 推定量を最大の観察時間における KM 推定量とする修正を KM 推定量に施したものを積分する方法によって、十分に小さいバイアスをもつ推定量が得られることが示唆された。検定については修正を施した並べ替え検定において、第 I 種過誤率が制御されることが示唆された。