様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ３０ 年　 ６ 月　 １ 日現在

機関番号：３２７１３
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2014～2017
課題番号：２６８７０５６４

研究課題名（和文）無情報打ち切りが成立しない場合にイベント予測確率を評価する方法の開発と応用

研究課題名（英文）Evaluation and application of assessment measure for risk prediction model when independent censoring assumption is not hold

研究代表者
井上　永介（Inoue, Eisuke）

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：５０５２８３３８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,700,000円

研究成果の概要（和文）：独立打ち切りの仮定が成立しないときの、リスク予測モデル評価指標の提案と評価を行った。
c統計量の打ち切り確率を層別に推定し、Maximum Rank Correlation推定量の目的関数改良と組み合わせて評価した。NRI推定量開発と評価では、提案法の一致性と漸近正規性を示し、計算機実験による評価を行った。Restricted Mean Survival Time回帰モデルの評価では、独立打ち切りが成立しないときにIPCW法に生じるバイアスの原因を理論的に示した。これは群比較問題で影響が大きくなるため、IPCWではなくPseudo Observation法を利用して推測することが勧められる。

研究成果の概要（英文）：The assessment measures of risk prediction model using time-to-event data were proposed and evaluated when the independent censoring assumption is not hold.
In the evaluation of the c-statistic, the weight of the censoring probability in the estimator was estimated by strata. Based on this statistic, the objective function of the Maximum Rank Correlation estimator was improved and evaluated by the simulation studies. In the NRI study, the consistency and asymptotic normality of the proposed estimators were shown. In addition, simulation studies were conducted to show the properties of the estimators. As for the regression model research for the Restricted Mean Survival Time, the cause of bias in the IPCW method was found by the theoretical consideration. Since this phenomenon clearly appears in the group comparison problem, it is recommended to use the Pseudo Observation method rather than IPCW.

研究分野：生物統計学

キーワード：予測モデル　生存時間解析　独立打ち切り　NRI　RMST　c統計量

１．研究開始当初の背景

医師は医療現場で患者の状態を評価し、治療方針を決定する。その際、現在の患者の状態をもとに、その患者がある疾患に罹患する確率（予測リスク）を知ることができれば、医療現場での意思決定において有用な情報となる。例として、10 年間の心筋梗塞・狭心症発生確率を求めることができる Framingham risk score が高血圧治療の開始や強化を決定する際の指針として利用されている。予測リスクは医療行為の補助を目的としたものであるから、その評価は慎重に行われなければならない。海外で開発された予測リスクであれば、日本人集団で改めて評価することも必要となる。Hilden & Gerds (2013) によると、予測リスクの評価は discrimination、calibration の観点から行う必要があり、それぞれ c 統計量、E/O 比などの指標を利用することができる。くわえて、既存の予測リスク算出ツールに新しいバイオマーカー等を加えた場合の相対的評価指標 NRI が開発され、広く利用されつつある。

上記の指標は、イベント発生までの時間と観察打ち切り時間の間に独立性の仮定を置いている(独立センサー) 。この仮定は患者状態悪化による脱落等が多くなると成立しなくなり、疫学研究などで懸念される問題である。予測リスクは疫学データを用いて構築・評価されることが多いため、独立センサーが成立しない時のための評価指標推定量を開発することは、医学分野での応用を考える上で重要である。

これまで、共変量を与えたもとでイベント時間と打ち切り時間が独立 (条件付き独立センサー) という仮定が成立する場合の c 統計量(Gerds et al., 2012) と NRI 推定量(Zheng et al., 2013) が提案されているものの、その評価は十分ではない。また、実装が十分ではなく、NRI 等を算出するときは研究者が自身でプログラム開発から始めなければならない。誰もが必要に応じて利用できるパッケージとして一般公開すれば、医学研究の進歩に寄与し、医療現場で活用できるリスク予測ツールの開発促進につながると考えられる。

２．研究の目的

条件付き独立センサーの条件下で妥当な NRI 推定量を提案し、既存法との比較および評価を行う。さらに、上で挙げた他の指標についても独立センサーが成立しないときの推定量を開発し評価する。推定量の評価では、理論的考察に加えて計算機実験や実際のデータに適用することも行う。くわえて、本研究で提案する方法を実装した統計ソフト R のパッケージを開発し CRAN に登録する。提案法の利用を促進することで、医療現場に正確な予測リスクツールを提供し、証拠に基づく医療の実践に寄与することをねらう。

３．研究の方法

(1) <u>独立センサーの仮定を緩和した c 統計量推定方法の開発と評価</u>

既存の c 統計量推定方法が持つ仮定を条件付き独立センサーにまで緩和した推定量を提案し評価する。これに付随して、複数のバイオマーカーの組み合わせで予測を行う際に使用される Maximum Rank Correlation 統計量（Pepe et al., 2006, Cai & Cheng, 2008）の目的関数を上記 c 統計量に置き換えた予測リスクの性能を評価する。MRC 推定量には indicator function が含まれ、その最適化が難しく、数値的方法が利用されている。計算量の関係から、このままでは変数選択を行うことが難しい。そこで、indicator function を滑らかな関数（ロジスティック関数）で近似し、微分で最適化を行う方法の評価を行う。

(2) <u>独立センサーの仮定を緩和した NRI 推定量の開発と実装</u>

条件付き独立センサーの仮定に対応した NRI 推定量を提案し、その評価を行う。打ち切り確率を層別に推定する方法と、Weighted Kaplan-Meier 法を利用した 2 種類の推定量を提案する。これら推定量の一致性と漸近正規性を確認し、計算機実験により経験的なバイアスと MSE を評価する。実データに適用し、実際の解釈が既存法とどの程度異なるか吟味する。さらに、計算機実験に利用した R プログラムをパッケージにまとめて CRAN に公開する。

(3) <u>独立センサーの仮定が成立しないときの Restricted Mean Survival Time (RMST) 回帰モデルの性能評価</u>

研究計画策定時は計画していなかったものの、昨今の RMST に対する注目の大きさから研究項目として追加した。RMST を目的変数とした回帰モデルとして、Inverse probability of Censoring Weighting 法(IPCW 法)と Pseudo Observation 法（PO 法）が提案されている。両方法とも独立センサーの仮定を必要とするものの、方法間で回帰係数を推測する方法が大きく異なる。よって、この仮定が成立しない時の挙動が異なる可能性がある。そこで、計算機実験を行って独立センサーの仮定が成立しないときのバイアスがどの程度発生するか確認し、この結果を理論的に考察した。

４．研究成果

(1) 観察打ち切りを考慮するために必要な c 統計量の重みを層別に推定することで、条件付き独立センサーの仮定にまで緩和し、計算機実験にてバイアスおよび MSE を評価した。特に問題なく仮定不成立に対応できていたため、この結果をもとにして、MRC 推定量の研究を進めた。MRC 推定量の目的関数を微分可能な形に改良し、その予測能力を計算機実

験により評価した。比較対照として Cox 回帰モデルによる予測方法と既存の MRC 推定量を置いた。

マーカー数が２の単純な設定では、計算機実験の結果概要は以下のとおりであった。

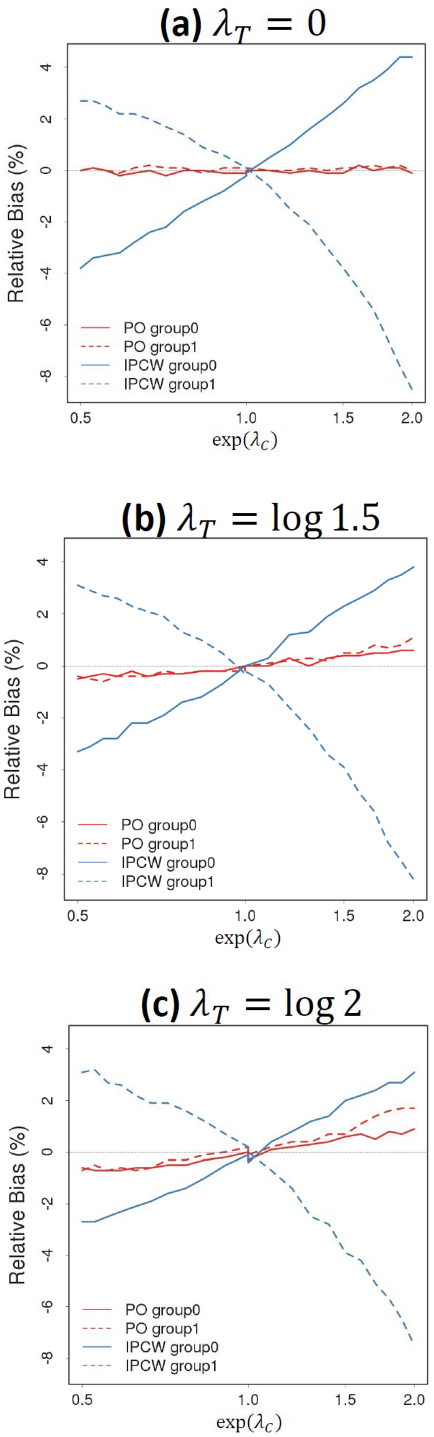
・提案法は Cox 法と同等であった
・既存法は若干のバイアスがあった
・Cox 法の信頼区間被覆確率が低かった

広く利用されている Cox 法と提案法の結果が同等であったことから、直接提案法の良さを言うことは難しいと判断した。

これに加えて、マーカー数を５に増加させ、イベント時間にタイが多数発生するような状況で各方法の予測性能を評価した。マーカー数が多数となったため、数値的に目的関数を最適化せざるを得ない既存法では予測性能の大きな低下があった。イベント時間のタイが増えることで Cox 法にはそれ以上の予測性能低下があり、提案法を使うべき状況を明確にすることができた。本結果は Joint Statistical Meeting 2017 にて報告した。

(2) Weighted Kaplan-Meier 法および層別 IPCW 法を用いて、独立センサーの仮定を条件付き独立センサーにまで緩和した推定量を考案した。両方の推定量の一致性および漸近正規性を導いた。また、計算機実験を詳細に行って、提案法の挙動を確認した。ここで用いた R プログラムのインターフェイスを誰でも使いやすいように改善し、CRAN にパッケージ名 ”nricens ” として登録および公開した。公開したことにより、世界から実際の使い方に関する質問が届くようになった。これまで、20 件以上の臨床研究論文で本パッケージが使われている。

(3) IPCW 法および PO 法を用いた RMST 回帰モデルの推測において、独立センサーが成立しない場合の影響を計算機実験により評価した。イベント時間に指数分布を設定し、ハザード比が 1、1.5、2 の二値変数の回帰係数のバイアスを評価した。打ち切り時間のハザード比を 0.5 から 2 まで連続的に変化させ、独立センサーの仮定を崩した。次の図(a),(b),(c)は、それぞれ、イベント時間のハザード比が 1，1.5，2 に対応し、横軸は打ち切り時間のハザード比である。赤線は PO 法、青線は IPCW 法の結果である。図(a)より、ハザード比が１であっても、PO 法に発生しないバイアスが IPCW 法に発生していることが分かる。このバイアスは打ち切り時間のハザード比に依存して大きくなっていた。図(b)および図(c)から、イベント時間のハザード比が大きくなると PO 法にも若干のバイアスが生じるが、IPCW 法ほどではない。さらに、PO 法では群間で同じ方向にバイアスが発生するが、IPCW 法では逆方向に発生する。この影響は群間差を推定するときに大きく影響する。IPCW 法で RMST 回帰モデルを構成するときには注意する必要がある。この結果は理論的にも説明することができた。理論的な考察の上では、IPCW 法の打ち切り確率のバイアスを層別などの方法で小さくすることができても、群間で逆方向のバイアスが入ることは避けられない。現状では、独立センサーの仮定が置けないときは、PO 法を利用して RMST 回帰モデルを構築することが勧められる。本結果は Joint Statistical Meeting 2016 にて報告した。



５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔学会発表〕（計３件）
1. Inoue E. Combining Biomarkers for Risk Prediction Using Approximated Rank Correlation Statistic with Censored Survival Data. Joint Statistical Meeting 2017. July 28-Aug 5. Baltimore, USA.
2. Inoue E. Impact of the Violation of Independent Censoring Assumption in Restricted Mean Survival Data Analysis for Time-to-Event Data. Joint Statistical Meeting 2016. July 29-Aug 6. Chicago, USA.
3. Inoue E. Multiple Imputation and Inverse Probability Weighting for Regression Models using Restricted Mean Survival Time with Missing Covariates. International Biometric Conference 2016, July 10-15. BC, Canada.

〔その他〕
ホームページ等
NRI を推定する R パッケージ
https://cran.r-project.org/web/packages/nricens/index.html

６．研究組織
研究代表者
井上　永介　（INOUE, Eisuke）
聖マリアンナ医科大学・医学部・教授
研究者番号：50528338