

# 生存時間研究における治療効果分類のための生存時間樹木法の開発

和歌山県立医科大学 下川敏雄

## 1. はじめに

生存時間 CART 法に代表される樹木構造接近法は、予後因子の探索、あるいは予後分類を行うための強力な統計的方法として、広範に用いられるようになってきている。近年では、試験治療が著効なサブグループ摘出法のための拡張が報告されている。例えば、Dusseldrop & Mechelen(2014)は、治療効果の違いが顕著なサブグループを再帰的に構築された樹木モデルで表す方法として QUINT(QUalitative INteraction Trees)法を提案している。また、Seibold et al.(2016)は、サブグループ内に線形モデルを当てはめる方法として、モデルに基づく再帰分割法(MOB; MOdel Based recursive partitioning)を提案している。一方で、前者の方法は、連続的なアウトカムのみが考慮されており、生存時間解析への拡張は試みられていない。また、モデルに基づく再帰分割法では、群間の比例ハザード性が仮定されている。そのため、比例性が満たされない状況においては適切な適用であるとは言い難い。

一方で、免疫チェックポイント阻害療法を含むがん免疫療法では、治療効果が数カ月後から現れることが多い。したがって、既存薬へのの上乗せ効果を比較する試験においては、比例性を満たさない可能性がある。本報告では、非比例性の状況のもとで群間比較を行う方策として、境界内平均生存期間 RMST(Restricted mean survival time)の差が最大になる樹木モデルを構築する方法を提案する。

## 2. RMST の差に基づく樹木法

### 2.1 境界内平均生存期間(RMST)

RMST とは、「境界期間  $\tau$  内でのイベント発現までの時間に対する平均値」である。つまり、真の生存時間関数  $S(t)$  での RMST は、

$$\mu(\tau) = \int_0^{\tau} S(t) dt$$

である。いいかえれば、RMST は真の生存時間関数  $S(t)$  での境界期間  $\tau$  までの曲線下面積と捉えることができる。実際には、Kaplan-Meier 法などを用いて推定生存時間関数  $\hat{S}(t)$  を得たもとで、その曲線下面積に基づいて、RMST の推定量  $\hat{\mu}(\tau)$  を計算する。

RMST の差  $\Delta_{\mu}$  の推定量を  $\hat{\Delta}_{\mu}(\tau) = \hat{\mu}_A(\tau) - \hat{\mu}_C(\tau)$  とするとき、RMST の差の 95%信頼区間は、

$$\hat{\Delta}_{\mu}(\tau) \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{\sigma}_A^2(\tau) + \hat{\sigma}_C^2(\tau)}$$

で得られる。ここに、 $\hat{\sigma}^2(\tau)$  は、RMST の分散であり、 $\hat{S}(t)$  を Kaplan-Meier 法を用いて計算した場合には、Greenwood の公式を用いて計算する。また、 $z_{\alpha/2}$  は標準正規分布の上側  $\alpha/2$  パーセント点である。

### 2.2 生存時間樹木法への実装

CART 法に代表される通常の樹木構造接近法では、応答のふし内の不均一性を最小化(あるいはふし間の分度の最大化)するように再帰的にモデルを構築する。そのため、生存時間樹木法では、予後因子を解釈することになる。これに対して、本報告でとり上げる樹木モデルの目標は、治療法に対する影響評価であり、予測因子の抽出にある。Dusseldrop & Mechelen(2014)は、2種類の治療法(A, B)に対する治療効果の違いが顕著なサブグループを抽出するための方法として、QUINT 法を提案している。そこでは、(1) 治療 A が治療 B に比べて優れているサブグループ、(2) 治療 B が治療 A に比べて優れているサブグループ、(3) 治療効果に違いが認められないサブグループ、の3種類に分けて解釈できるような樹木を構築する。

## 3. おわりに

本報告では、境界内平均生存期間 RMST の差に基づく治療効果の差を評価するための生存時間樹木法を提案した。当日の発表では、事例検討および数値検証による評価についても触れる。

## 参考文献

[1] Dusseldrop, E., Mechelen, I.V. (2014) *Statistics in Medicine*, 33, 219-237. / [2] Uno, H., Claggett, B., Tian, L., Inoue, E., Gallo, P., et al.(2014) *Journal of Clinical Oncology*, 32, 2380-2385. / [3] Seibold, H., Zeileis, A. Hothorn, T. (2016) *The International Journal of Biostatistics*, 12, 45-63.