Kaplan-Meier Survival Curves and Log-Rank Test

The Product-limit method (= Kaplan-Meier method)

Life table 法による場合には、人を 5—10 歳などグループに分けて死亡する確率をみていました。しかし product limit 法では個人にフォーカスをあて、1 人 1 人が正確にどれくらい生きるかを検討します。そして life table では等間隔で時間を区切っていましたが、product limit 法では人数が少ないので（だから product limit)、死亡などの event が発生した時点で S(t)が変化します。

S(t) は multiplicative rule で考えることができます。例えば P(Ａ)はある患者さんが時間０から２まで生きる確率とします。そして P(Ｂ)はその患者さんが２という瞬間を生きる確率とします。よってその患者さんが２を超えて生存する確率は $P(A\cap B)$で表されます。これを multiplicative rule にあてはめると

$$P(A\cap B) = P(A)P(B|A)$$

となります。時間２を越えて生存する確率はS(2)であり、２まで生存する確率はS(0)とします。P(B|A)は０まで生きている患者さんが２を超えて生存する確率ですから、裏を返せば０から２の間に死亡する確率を１から引いてやればよいことになります。０ー２の間に死亡する確率をq_2 としますと、$1-q_2$ は０から２の間に死亡しない確率となります。

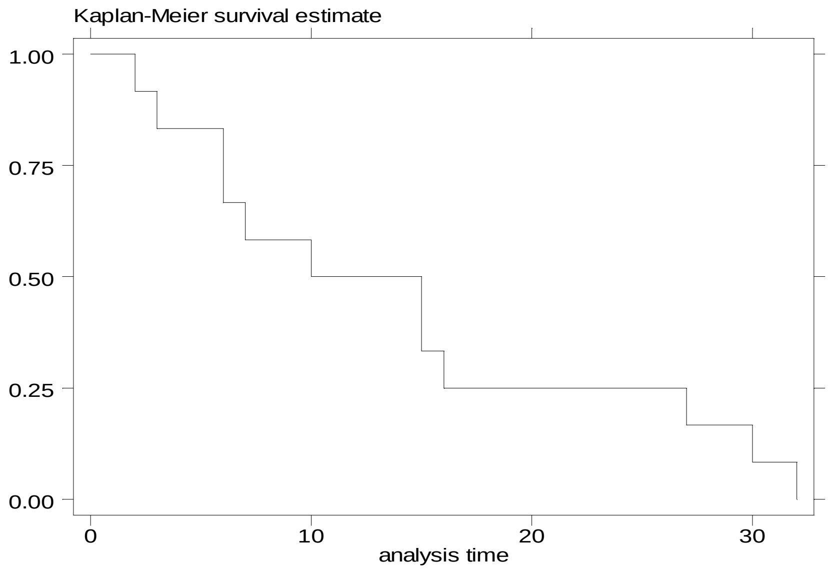
例えばここに 12 人の血友病患者さんがいるとします。残念ながらかつて使用した血友病製剤に AIDS ウイルスが混入していたため、全員 AIDS の診断を受けています。そこで死亡するまでに時間を検討したところ以下のような結果を得ました。

Patient Number	Survival (months)
1	2
2	3
3	6
4	6
5	7
6	10
7	15
8	15
9	16
10	27
11	30
12	32

これを 1 ‐ 2 ヶ月の間に亡くなった患者さんの数とやると生命表の原理となってしまいます。そこで患者さんが亡くなった時間を軸に検討してみます。最初の時点では 12 人全員が生存していますから、S(0) = 1 です。しかし 2 ヶ月の時点で 1 人亡くなっています。さてS(2)は 2 ヶ月を超えて生存する確率ですが、2 ヶ月以内に死亡する確率を１から引いて求めることができます｡2 ヶ月の時点で 12 人中 1 人が亡くなっていますから、2 ヶ月までに死亡する確率は 1/12 = 0.0833 です。よって $1 - q_2$ すなわち 1 – 0.0833 = 0.9167 の割合の患者さんが 2 ヶ月を超えて生存することになります。S(0) = 1 ですからS(2) = S(0) x $(1 - q_2)$ = 1 x (1 – 0.0833) = 0.9167 となります｡さて次に 3 ヶ月の時点でもう 1 人亡くなっています。2 ヶ月から 3 ヶ月の間に 1 人が亡くなる確率は 1/11 = 0.0909 です。3 ヶ月を超えて生存する確率はS(3) = S(2) x $(1 - q_2)$ = 0.9167 x (1 – 0.0909)=0.8334 となります。このように計算を続けていったのが下の表です。

Time	q_t	$1 - q_t$	l_t	S(t)
0	0.0000	1.0000	12	1.0000
2	0.0833	0.9167	11	0.9167
3	0.0909	0.9091	10	0.8333
6	0.2000	0.8000	8	0.6667
7	0.1250	0.8750	7	0.5833
10	0.1429	0.8571	6	0.5000
15	0.3333	0.6667	4	0.3333
16	0.2500	0.7500	3	0.2500
27	0.3333	0.6667	2	0.1667
30	0.5000	0.5000	1	0.0833
32	1.0000	0.0000	0	0.0000

これを生存曲線として描くと下のようになります。



しかしこれは僅か 12 人の患者さんのデータなわけで、世界の血友病の患者さんが AIDS になった場合どれくらい生きられるかを推論するには、一定の幅をもって行なわなくてはなりません。その計算は難しいのでコンピュータに行なわせます（後述）。

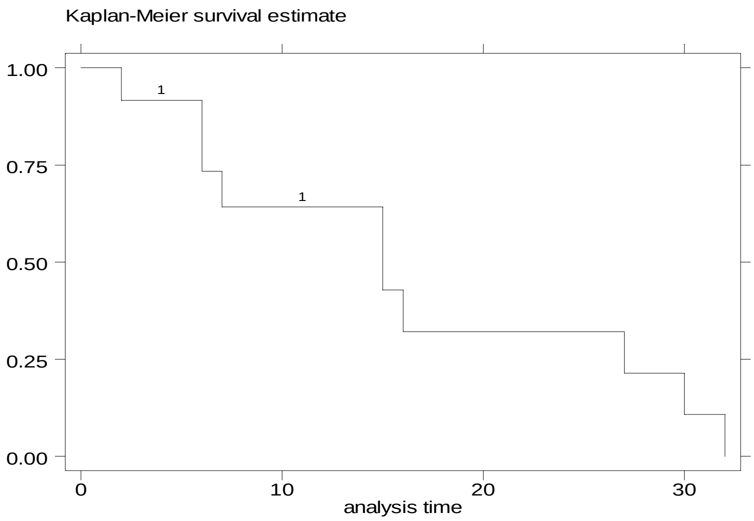
実際、全ての event が発生する前に結論を出し調査を打ち切るのが常であります。最終的な event に到達するまえに調査が打ち切られた患者さんを censor と呼びます（他章参照）。例えば上の例で 2 番目と 6 番目の患者さんはそれぞれ 3 ヶ月、10 ヶ月の時点で調査が修了し censor となったとします。そのような場合慣例として数値の脇に＋を付して censor であることを示します。

Patient Number	Survival (months)
1	2
2	3+
3	6
4	6
5	7
6	10+
7	15
8	15
9	16
10	27
11	30
12	32

Time	q_t	$1 - q_t$	S(t)
0	0.0000	1.0000	1.0000
2	0.0833	0.9167	0.9167
3	0.0000	1.0000	0.9167
6	0.2000	0.8000	0.7333
7	0.1250	0.8750	0.6417
10	0.0000	1.0000	0.6417
15	0.3333	0.6667	0.4278
16	0.2500	0.7500	0.3208
27	0.3333	0.6667	0.2139
30	0.5000	0.5000	0.1069
32	1.0000	0.0000	0.0000

3 ヶ月と 10 ヶ月では死亡がなく、S(t)は 1 つ前のものと同じになります。6 ヶ月の時点では 11 人でなく 10 人中 2 人が死亡したと考え、q_6は 0.2 となります。しかしS(5) は censor でない状態では 0.8333 でしたが、censor の場合 0.9167 に(1 – 0.2) をかけてやることになり、censor のない場合より少し生存曲線が改善された状態となります。これは、前の例では 3 ヶ月の時点で患者さんが亡くなったと設定していますが、今回は患者さんが少なくとも 3 ヶ月以上生存しているので、生存曲線は少し改善するはずです。

これを生存曲線として描くと下のようになります。



グラフ中の標は censor を示しています。3 ヶ月と 10 ヶ月で 1 人ずつが censor となっています。コンピュータで 50%生存率等を計算してもらいましょう。

```
. stsum

       failure _d:  censor
 analysis time _t:  time

       |              incidence      no. of    |------ Survival time -----|
       | time at risk     rate       subjects       25%       50%       75%
---------+------------------------------------------------------------------
-
 total |         169   .0591716          12         6        15        27
```

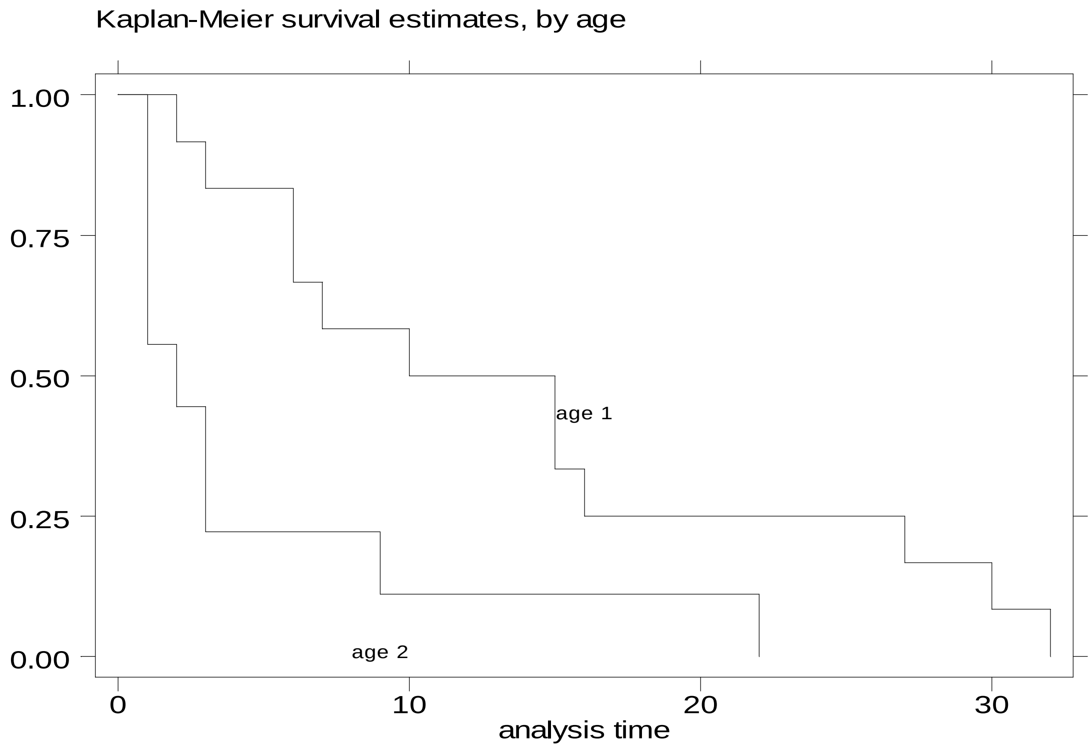
6 ヶ月以上、15 ヶ月以上、27 ヶ月以上生存する確率はそれぞれ 6%、50%、75%です。先にこの生存曲線は一定の幅を持つべきであると話しました。それもコンピュータで計算できます。それぞれの S(t)における 95% CI として求めることができます。

```
. sts list

       failure _d:  censor
 analysis time _t:  time

         Beg.         Net          Survivor     Std.
```

```
 Time    Total   Fail   Lost          Function     Error     [95% Conf. Int.]
-----------------------------------------------------------------------------
-
    2      12      1      0            0.9167    0.0798     0.5390    0.9878
    3      11      0      1            0.9167    0.0798     0.5390    0.9878
    6      10      2      0            0.7333    0.1324     0.3790    0.9056
    7       8      1      0            0.6417    0.1441     0.3022    0.8483
   10       7      0      1            0.6417    0.1441     0.3022    0.8483
   15       6      2      0            0.4278    0.1565     0.1387    0.6942
   16       4      1      0            0.3208    0.1495     0.0790    0.6010
   27       3      1      0            0.2139    0.1325     0.0337    0.4956
   30       2      1      0            0.1069    0.1005     0.0061    0.3752
   32       1      1      0            0.0000         .          .         .
-----------------------------------------------------------------------------
-
```

２つの生存曲線を比較するときには log-rank test を用いますが、その原理については３つの生存曲線を参照してください。具体的には通常大人数を扱うことが多いため、コンピュータで行ないます。先の例では 40 歳以下の 12 人の血友病患者さんを対象としましたが、さらに 41 歳以上の 9 人の血友病で AIDS の診断を受けた患者さんのデータを入手しました。

Patient Number	Survival (months)	Patient Number	Survival (months)
1	2	1	1
2	3	2	1
3	6	3	1
4	6	4	1
5	7	5	2
6	10	6	3
7	15	7	3
8	15	8	9
9	16	9	22
10	27		
11	30		
12	32		



以下コンピュータの計算ですが、年齢を 40 で区切った場合、40 歳以下の若年者の方で予後が良いことが判りました。

```
. sts test age

        failure _d:  censor
  analysis time _t:  time


Log-rank test for equality of survivor functions
------------------------------------------------

     |  Events
age  |  observed      expected
------+-------------------------
1    |       12        16.28
2    |        9         4.72
------+-------------------------
Total |       21        21.00

          chi2(1) =      6.17
          Pr>chi2 =    0.0130

. sts test age, wilcoxon

        failure _d:  censor
  analysis time _t:  time


Wilcoxon (Breslow) test for equality of survivor functions
----------------------------------------------------------

     |  Events                    Sum of
age  |  observed      expected       ranks
------+--------------------------------------
1    |       12        16.28        -73
2    |        9         4.72         73
------+--------------------------------------
```

```
Total |       21        21.00          0

          chi2(1) =      7.80
          Pr>chi2 =    0.0052

. stsum, by(age)

        failure _d:  censor
  analysis time _t:  time

        |             incidence      no. of    |------ Survival time -----|
age     | time at risk    rate       subjects       25%      50%      75%
---------+--------------------------------------------------------------------
-
      1 |         169   .0710059          12         6       15       27
      2 |          43   .2093023           9         1        2        3
---------+--------------------------------------------------------------------
-
  total |         212   .0990566          21         2        6       15

.
```