

Title	生存時間解析における統計的診断
Author(s)	松原, 義弘
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39403
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	松 原 義 弘
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 6 1 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 1 2 月 2 2 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	生 存 時 間 解 析 に お け る 統 計 的 診 断
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 稲 垣 宣 生 (副査) 教 授 白 旗 慎 吾 教 授 福 島 正 俊

論 文 内 容 の 要 旨

致命的疾患にかかった患者の生存時間はその患者の受けた治療あるいは治療後の経過や結果（予後）を評価するための重要な基準である。生存時間研究では生存時間を規定する分布を同定し、生存時間分布を数理的モデルで特徴付け、生存に關与する患者や治療の特性、すなわち予後因子を抽出することが一つの目標になる。Cox (1972) は予後因子を共変量として、それらの共変量を生存時間分布で規定されるバザード関数と結びつけるモデルとして比例バザード・モデルを提案した。このモデルはその形式の簡明さと解釈の容易さ、およびたいの有名な統計ソフトウェアに組み込まれていることもあって、実地の生存時間解析で汎用されている。

本研究では、生存時間解析の背景に潜む要件に留意し、比例バザード・モデルのあてはめ過程で生じる統計的診断の問題を検討した。とくに、データ適応型分布族としてベキ正規分布、対数ガンマ分布、一般化ロジスティック分布をとりあげ、それらの分布のうえで比例バザード・モデルのあてはめとその診断の方法を開発し、評価した。最初に、データ適応型分布族のうえで比例バザード・モデルの同定とパラメータの推測を行った。所与のデータにバザード・モデルをあてはめることの妥当性は、対立する一つのモデルとして加法バザード・モデルを考え、そのモデルと比例バザード・モデルの適合度を比較することで確認した。また、共変量×時間、層×共変量、あるいは共変量間の交互作用を評価することで、比例バザード・モデルの適用条件である比例性の点検やモデルの適合度の点検を行った。比例バザード・モデルをあてはめた結果に対しては、一般化残差の点検、あるいは外れ値や影響測定値の検出を含む標本挙動を吟味することによって、モデルの適合の良否を評価した。さらに、通常の回帰解析過程における診断で妥当性確認の方法としてその有用性が評価されているブートストラップ法と回帰樹木法を生存時間解析の場面に適用した。最後に、ここで提示した種々の診断法を4種の文献データおよび一つの実験データに適用し、それらの有用性を示した。また、生存時間解析に関する現状のコンピュータ・ソフトウェアの問題に触れ、著者らの開発したソフトウェア“SD-BASE II”の特徴と機能を概略した。

ここで、提示したパラメトリック接近法による比例バザード・モデルの同定および点検・診断の方法は、従来のセミパラメトリック接近法よる場合よりも実地でより柔軟に適用でき、しかもより多くの生産的知見を与えることができる。

論文審査の結果の要旨

本論文では、癌などのような致命的疾患にかかった患者の生存時間が腫瘍の状態や治療方法などの予後因子にどのように影響されるかを統計的に診断するために、D.R.Cox によって提案された比例バザードモデルを実用化する研究を中心に生存時間解析の研究を行い、さらに、心臓移植・口腔咽頭癌・胃癌・進行肺癌の文献4例と本人が解析に参画した胃癌の実地臨床例に対して予後要因が生存時間に与える効果を数値的に評価解析し、その研究が実用的に有効であることを実証している。

ベキ正規分布、対数ガンマ分布、一般ロジスティック分布を含むデータ適応型分布族という概念を導入し、その分布族から潜在基礎生存分布をデータに即して選ぶ方式を提案している。また、予後因子としては背景因子・腫瘍因子・治療因子・制御因子・環境因子などを取り、それらの因子の線形結合の指数関数が生存分布のハザード関数に比例的に作用すると考えて比例ハザードモデルを構成している。しかし、実際問題では単一比例ハザードモデルがそのまま当てはまる場合ばかりではなく、実地例に対する統計的診断が効力を持つには様々な工夫が必要であり、本論文では再手術などによる生存関数の変化を2相比例ハザードモデルにより解析する方法や、治療因子として化学療法・放射線療法・それらの併用を考え腫瘍因子として癌の部位を取りそれらの2元素配置実験計画を多層比例ハザードモデルにより解析する方法など、実用上重要な方法を提案し研究している。さらに、データをベキ変換することや実験終了段階でまだ結果の出していない（中途打ち切り）データの取り扱いなども実用上重要な問題として研究している。特に、本研究では生存時間解析における統計診断のための会話型統計ソフトの開発をも行い広く実用に供していることは、統計学においてこのような総合的研究が必要かつ有用であることから注目に値する。

以上の成果は、生存時間解析における要因の統計的診断の研究に大きな貢献をするものであり、博士論文として価値あるものと認める。