

周辺「平均」ハザード比の推定

東京大学大学院 医学系研究科
健康科学・看護学専攻 生物統計学分野
篠崎 智大

治療や曝露の間で生存時間を比較する研究では、比例ハザードモデルを用いてハザード比を求めることが多い。しかし、1) ハザード比が時間に対して一定であること（比例ハザード性）を仮定したモデルに依っている、2) ハザードの定義によりハザード比それ自身が選択バイアスを孕んだ指標である、という2点からハザード比を効果指標とすることは適当でないと言われることがある。とはいえ上記1)に関して、比例ハザード性が崩れていても最尤法により推定されるハザード比はある条件下では *well-defined* なパラメータであり、時間依存性ハザード比の、ある意味での「平均」の近似とみなせることを指摘しておくべきである。しかし2)が言うのは、変化するハザード比を時間の関数として求めようがその「平均」を求めようが、因果的な解釈は困難ということであり、それに代わる指標（生存割合、期待生存時間など）を用いた比較が好ましいということである。

一方、観察研究や小規模なランダム化試験において、群間でアンバランスになることが予想される（あるいはアンバランスになると影響の大きい）予後変数は比例ハザードモデルで調整することができる。しかし、このような調整においては、比例ハザード性に加えて調整変数による効果修飾がないことを仮定するか、交互作用項を入れて考慮するかしないと、上記と同じくモデル誤特定時の推定対象の議論に陥る。さらに、このような調整（条件付き）ハザード比は集団全体に対する周辺ハザード比と異なる指標となり、これらを互いの安易な *alternative* とみなすべきではない（Shinozaki et al., 2016）。

本稿では周辺ハザード比の比例ハザード性が成り立っていない状況で、選択バイアスを含まないように解釈できるような周辺ハザード比の「平均」の取り方が可能であることを示し、既存の近似推定量（Schemper et al., 2009）で予後変数を調整するための簡便な修正法と、より直接的な重み付け推定量（Shinozaki and Matsuyama, 2016）を導く。打ち切りメカニズムが与える影響も考察する。

文献

Schemper, M., Wakounig, S. and Heinze, G. (2009). The estimation of average hazard ratios by weighted Cox regression. *Statistics in Medicine*, 28, 2473–2489.

Shinozaki, T., Mansournia, M.A. and Matsuyama, Y. (2016). On hazard ratio estimators by proportional hazards models in matched-pair cohort studies. Submitted.

Shinozaki, T. and Matsuyama, Y. (2016). A pairwise stratified proportional hazards model for inference on overall C for survival prediction models. Unpublished manuscript.