

## Gamelによる Boag model 多変量解析 [GAMEL] の使用方法

---

### はじめに

[BOAG] を使うと、全治率と余命（生存期間の中央値）が数値で得られるということが分かりました。そこで次の出番がこの [GAMEL] です。全治率・余命に有意の影響を与える因子は何でしょうか。また、全治率・余命の両者に影響する因子は同じでしょうか。[GAMEL] はこの2つの疑問に答えてくれます。

GAMELによって拡張されたBoagモデルでは、全治率を求める数式と余命を求める数式は別々の回帰式です。そのため、影響を及ぼす因子を別々に求めることができます。

統計学的に述べますと、検定ファイル [BOAG] は、特定の患者群を対象として、その群の生存特性をBoagのパラメーター（全治率、平均対数生存時間）によって評価することでした。[GAMEL] は、群ではなく項目（変数または因子）の「生存」に及ぼす影響を、回帰分析によって評価するものです。

ここで一口に「生存」といっても、それを測る尺度は色々あります。ここでは各因子がBoagのパラメーターにどのような影響を及ぼすかを調べます。例えば癌手術でリンパ節を広く郭清すれば、全治例が増えるかとか、癌死が先に引き延ばされるだけかなどを回帰係数の値から評価します。

ここではBoagのパラメーターが従属変数で、リンパ節郭清が独立変数です。なおBoagパラメーターは合計3個ありますので、回帰式も3個となります。

そこで全治をみるためのものを  $c$ 、延命をみるためのものを  $m$ 、延命期間のばらつきをみるためのものを  $s$  とし、それぞれの回帰式の後ろに付けることにします。

$$c = 1 / \{1 + \exp(-B_c X_c)\}$$

$$m = B_m X_m$$

$$s = \exp(B_s X_s)$$

$c$ : 全治率

$m, s$ : 対数生存時間の平均,  $SD$

$B_c, B_m, B_s$ : 回帰係数ベクトル

$X_c, X_m, X_s$ : 予後因子ベクトル

### 1. メインメニュー

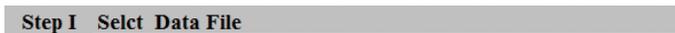
- 1) スタットメイトのサブメニューの生存率の中から [GAMEL] をクリックします。
- 2) メニュー画面 [GAMEL Menu] が表示されます。簡単な説明文を右側に示しました (図1)。
- 3) 本検定を解説するために、「StatMate V」フォルダ内にある胃癌データ [GC\_TENRI.xls] を利用します。データの内容は [共通解説] を参照してください。
- 4) 本使用方法を以下に解説します。



図1 Gamelのメニュー画面 [GAMEL Menu]

## 2. Step I 分析データの選択

1) 「Step I Select Data File」をクリックします。



2) Survival Data Fileは [Browse] をクリックして, 「StatMate V」フォルダ内にある [GC\_TENRI.xls] を選びます (図2)。

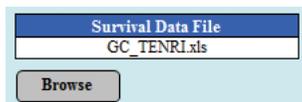


図2 分析ファイルの選択

3) [GC\_TENRI.xls] の使用するワークシート名を確認する画面が表示されます。[OK] をクリックしてください (図3)。

下段に見本例としてのデータ行列を表示させています。選択した実データではありません。



図3 ワークシート名確認画面

4) 右にある GC\_TENRI.xls をクリックすると, [Browse] で選択したデータを見ることができます。

5) [GAMEL Menu] でメニュー画面に戻ります (図4)。(「Go to Step II」で次のStepに進むことができます。)

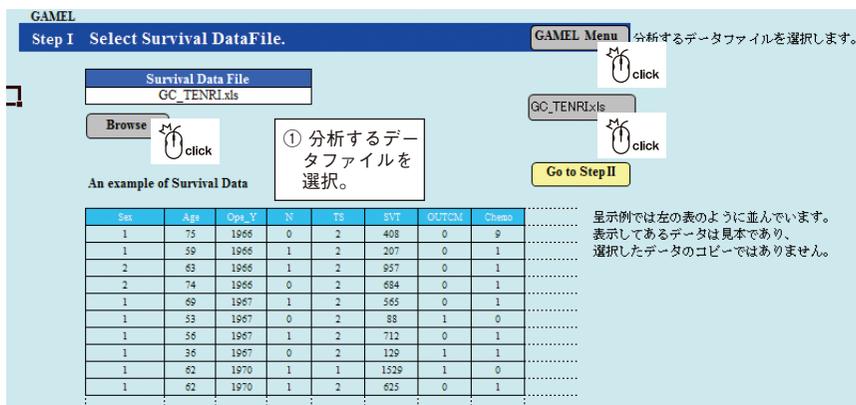


図4 Step I 分析するデータファイル選択画面

### 3. Step II 生存分析の必須項目の選択

- 1) 「Step II Enter Survival Variable Numbers and Outcome Codes」をクリックします。

#### Step II Enter Survival Variable Numbers and Outcome Codes

- 2) [a.Enter variable No. of "Survival time" and "Outcome".] に項目番号を入力します (図5)。胃癌データ [GC\_TENRI.xls] ではSurvival timeはFOLT (follow up time) という項目名です。

a. Enter variable No. of "Survival time" and "Outcome".

Survival time =	16
Outcome =	15

b. Enter Outcome codes representing

Death from the disease	0
Death from unknown causes	1
Death from other causes	2
Alive (Censored)	3
Therapy-related Death	9999
Alive with the disease	9999

図5

- 3) [b.Enter Outcome codes representing] は、アウトカムの6つのカテゴリー（癌死=0，死因不明=1，他病死=2，打ち切り=生存中=3，治療関連死=4，再発で生存中=5）が、それぞれどのような数値（コード）で表されているかを入力します。そのカテゴリーに属する患者が一人もいなくても、形式的にコードを決めておきます。初期値は“9999”としています (図6)。
- 4) **GAMEL Menu** でメニューに戻ります。(「Go to Step III」で次のStepに進むことができます。)

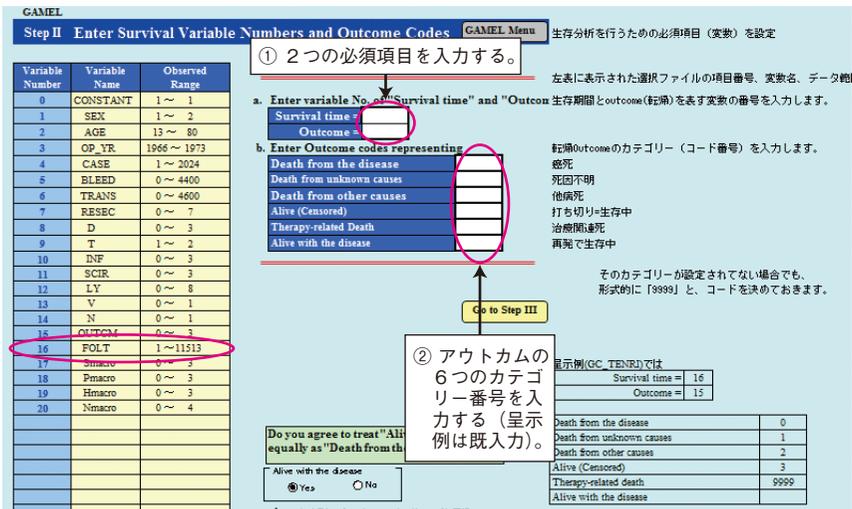


図6 Step II 必須項目の生存期間と予後 (outcome) の選択画面

注) 死因不明は、分析から除外されます。

呈示例 (GC\_TENRI.xls) では、「再発で生存中」は、「癌死」に含まれています。

分析データに「再発で生存中」のカテゴリがある場合、左のボタンを「Yes」にすると、癌死となります。

#### 4. Step III 回帰分析のパラメーター (c, m, s) に対する変数 (因子) の選択

1) 「Step III Select Explanatory Variables」をクリックします。

##### Step III Select Explanatory Variables

2) 回帰分析をするにあたり、どの説明変数を選ぶかを決めます。

回帰分析はそれぞれ  $c$ ,  $m$ ,  $s$  の3つありますので、合計3組の説明変数を選び、表bの1~3行までのセルに入力します。ただし、各行の第1列目 (灰色セル) は、全て0を入力し、各行第2列目から変数番号を入力します。

3) 呈示例の [GC\_TENRI.xls] では、全治率  $c$  に影響を与える変数は、リンパ節転移 N (No. 14) と、壁深達度 T (No. 9) として、それぞれの変数番号 [14・9] を1行2列目と1行3列目に入力します。

同様に癌死期間  $m$  に影響する変数は T だけと考えれば、第2行第2列目に [9] と入力します。最後に  $s$  に影響する変数はないと考えれば、表bの3行目はそのままとします。

しかし、実際の回帰分析では、定数だけは計算しますので、第1列目には0を入力しておきます (図7)。

本検定では、5つの変数までの分析が可能です。

	1	2	3	4	5	6
C	0	9	14			
M	0	9				
S	0					

図7

- 4) もし全例が癌死し、全治率 $c$ が0であることが初めからわかっていたら、Curabilityは [No] にチェックをします。初期値は [Yes] です。
- 5) **GAMEL Menu** でメニューに戻ります (図8)。

**GAMEL**  
Step III Explanatory Variables for Three Regressions

Variable Number	Variable Name	Observed Range
0	CONSTANT	1 ~ 1
1	SEX	1 ~ 2
2	AGE	13 ~ 80
3	OP_YR	1966 ~ 1973
4	CASE	1 ~ 2024
5	BLEED	0 ~ 4400
6	TRANS	0 ~ 4600
7	RESEC	0 ~ 7
8	D	0 ~ 3
9	I	1 ~ 2
10	INF	0 ~ 3
11	SCIR	0 ~ 3
12	LY	0 ~ 8
13	V	0 ~ 1
14	N	0 ~ 1
15	OUTCM	0 ~ 3
16	FOLT	1 ~ 11513
17	Smacro	0 ~ 3
18	Pmacro	0 ~ 3
19	Hmacro	0 ~ 3
20	Nmacro	0 ~ 4

**a. Do you assume some patients in this group are curable?**  
Curability  Yes  No  
選択患者群の一人でも根治可能性があれば [Yes]、全例死亡することが明らか初期値は [Yes] です。

**b. Enter the Variable numbers for three regressions(C,M,S)**

	1	2	3	4	5	6
C	0					
M	0					
S	0					

Note: "Variable number=0" indicates Constant.

(表入力例) 3つのパラメータそれぞれに変数の番号を入力します。  
[1]  

	1	2	3
C	0	9	14
M	0	9	14
S	0	9	14

「1」列には、通常「0」を入力します(回帰式の常数)。  
「2~8」列に、左の表を参考にC,M,Sに影響を及ぼしそうな変数(項目番号)を入力します。

C・M・Sは、それぞれ独立した回帰式ですので、C・M・Sに対応する変数の数や番号は自由に選べられます。  
入力例[2]は、Mへの影響は変数9のみ、またSは変数に影響されない、とみなした場合の入力です。

G: Cure Rate  
M: Mean Log Failure Time  
S: SD of Log Failure Time

治癒ありか無し(全死)かを選択できません(初期=YES)。

図8 Step III 回帰分析する変数(項目番号, 因子)の選択画面

#### 5. Step IV 選択した変数(c, m, s)に対する回帰式の計算

- 1) **Step IV Estimate Parameters** をクリックすることにより計算が開始され、分析の結果、解が得られた場合(収束した場合)には、右側に [Converged] と表示されます(図9)。

**Step IV Estimate Parameters (Converged)**

図9

最下段の [Comment] 欄にも "Converged" と表示されます(図10)。

**Comment**  
Converged

図10

- 2) 収束しない場合はデータがBoagモデルに適合しなかったため、データの再吟味が必要です。例えば患者数や追跡が不十分だったり、あまりにも早期や晩期に癌死が起きた場合などです。
- 3) "Converged" が表示されれば、**Step V Results** をクリックして次のStepに進みます(図11)。

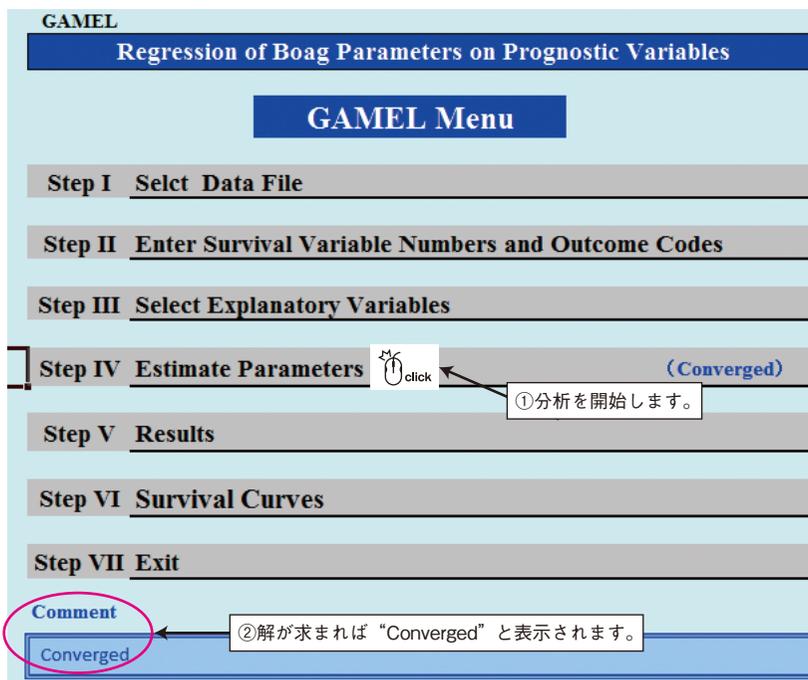


図11 Step IV 回帰式の計算

## 6. Step V 回帰パラメーターなどの統計量の表示

- 1) 呈示例 (GC\_TENRI.xls) について、Boagパラメーターに影響を与える変数（因子）をリンパ節転移N（No. 14）と壁深達度T（No. 9）で考えて分析した結果です（図12）。[BOAG]と同様、まず、収束の有無、最大対数尤度、赤池の情報量基準（AIC）などが表示されます。AICはモデルの適合のよさをみる尺度で、小さいほどよいモデルです。ついで各回帰分析につき、項目毎に回帰パラメーター（切片と回帰係数）、その95%信頼区間、Waldの $\chi^2$ 値とP値が表示されます。ここである因子が癌死までの期間を有意に延長しているかどうかをみるためには、回帰式 $m$ においてその項目の回帰係数の信頼区間が0を跨がず、その一方側にあるかどうかによって判定できます。勿論、Waldの検定でP値が有意水準をクリアしているかによっても判定できます。その結果どの因子が全治率を高め、どの因子が単に再発死を先延ばしするだけなのかなど臨床医や患者にとって有用な情報が得られます。

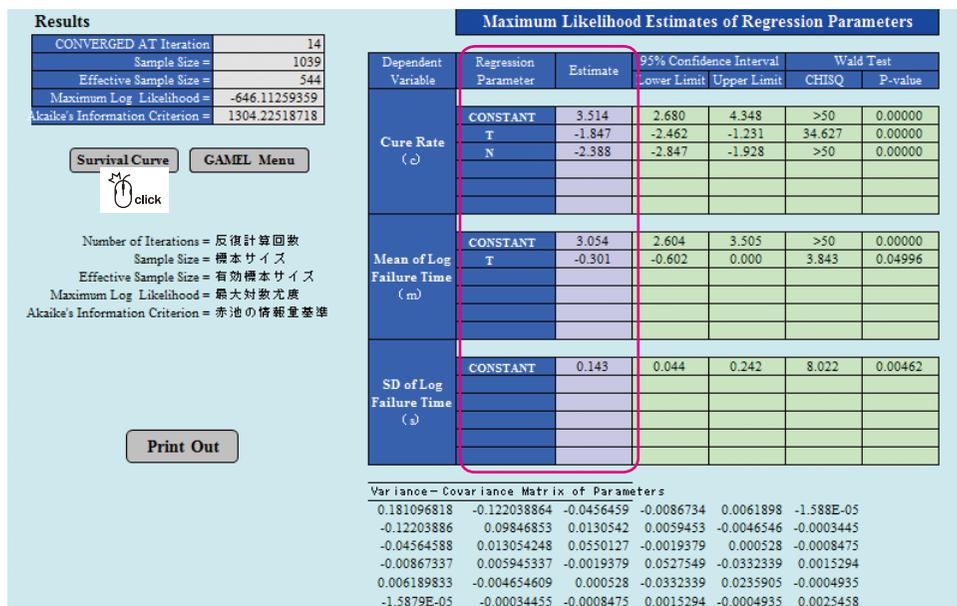


図12 Step V 回帰パラメータの統計量計算結果画面

- 2) これらの数値を用いてグラフを描くと、たいへん良く理解できます。グラフを見るには、この画面の左上にある **Survival Curve** をクリックし直接移動するか、[GAMEL Menu] に戻り **Step VI Survival Curves** をクリックします。
- 3) 結果の印刷  
[Print Out] をクリックすれば、上の図12に示すように計算結果の全画面が印刷できます。

## 7. Step VI 選択した因子別 Boag生存曲線と Kaplan-Meier曲線の表示

- 1) 選択した因子を組み合わせた滑らかな原病特異的生存曲線と Kaplan-Meier曲線を表示させることができます。選択した因子間でサブグループを白色セルに指定し入力します。
- 2) グラフは4つのパネルに描くことが可能で、[Select Panel] で選択します。まず、横軸（年や月）をどの程度まで表示するか入力します。また、横軸を等間隔か対数間隔のどちらで表示するかも選択できます。長期間になると対数間隔が見やすくなります。例題では [30] 年、対数間隔 [No] としています（図13）。（初期値は [No] です）

Maximum value of X-axis        Year    Max =< 60 Year

Log transformation of X-axis     Yes     No

図13

3) グラフを描くために変数の組み合わせで項目番号を白色セルに入力します。呈示例 (GC\_TENRI.xls) では, No. 9 = T: 壁深達度 (浅1, 深2), リンパ節転移 (無0, 有1) について回帰式を求めることとしました。

① Panel1 に表1のように,  $[T = 1 \cdot N = 0]$ ,  $[T = 1 \cdot N = 1]$  のサブグループを選択しました。この組み合わせは, T=1 (浅) を固定して, リンパ節転移Nの (有無) による変化をグラフで観察することになります。[Plot] をクリックすると, Panel1 に描画されます。グラフの色とサブグループは一致しています。

表1 Panel1 に描くサブグループ選択画面

		Number of Survival Curve				
		1	2	3	4	5
Selected Variable		Value (cell's color = Line's color)				
Name	Range	1	2	3	4	5
T	1 ~ 2	1	1			
N	0 ~ 1	0	1			

↑ 紫色の実践と点線のサブグループ  
 ↑ 紺色の実践と点線のサブグループ

② Panel2 に表2のようにサブグループを入力し曲線を描かせました。今度は, T=2 (深) を固定して, リンパ節転移Nの (有無) による変化をグラフで観察することになります。

表2 Panel2 に描くサブグループ選択画面

		Number of Survival Curve				
		1	2	3	4	5
Selected Variable		Value (cell's color = Line's color)				
Name	Range	1	2	3	4	5
T	1 ~ 2	2	2			
N	0 ~ 1	0	1			

↑

注) セルの色を変えるとグラフの線の色も変わります。

4) リンパ節転移Nの有無によって全治率*c*が大きく変化することが良く理解できたと思います (図14)。



図14 Step VI 選択した変数のサブグループによる生存曲線作成画面

- 5) [T] と [N] の逆のサブグループで再描画も試してください。その場合、グラフを上書きするかどうかのメッセージ表示されますので、[はい] を選択してください (図15)。

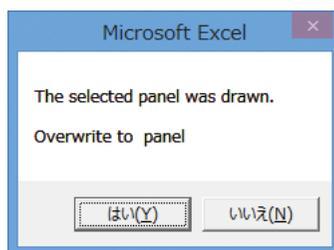


図15

- 6) それぞれのパネルを選び、[Copy] をクリックすればグラフがコピーされ、パワーポイントなどに貼り付けることができます。
- 7) 「Delete graph」をクリックすれば、グラフを消去できます。
- 8) **GAMEL Menu** でメニューに戻り、**Step VII Exit** をクリックして分析を終了します。結果を保存するには、[ファイル]メニューから [名前を付けて保存] を選び別名で保存してください。

(編集：瀬川義朗，高橋泰生)