

# 原發性膽汁肝硬化存活分析

## Primary Biliary Cirrhosis (PBC) Survival Analysis

在 1983 年 1 月 1 號到 1987 年 1 月 1 號之間，歐洲 6 個醫學中心實行 PBC3 疾病的隨機臨床試驗，試驗有 349 個有肝臟疾病 (PBC) 被隨機分配使用 Cyclosporin A (CyA, 176 patients) 或是安慰劑 (173 patients) 進行治療。實驗的目的在研究治療因子對存活時間的影響。然而，在試驗期間，使得有些病人進行肝臟移植，使得研究者重新定義反應變數為病人死亡或肝臟移植。病人從隨機分配治療開始被追蹤，試驗失敗 (死亡或肝臟移植)，失去追蹤，或到 1989 年 1 月 1 號試驗結束; 61 為病人死亡 (CyA:30,placebo:31)，另外 29 個病人移植肝臟 (CyA:14,placebo:15)，4 位病人失去追蹤。在實驗開始時，有一些臨床、生物化學、組織學的變數被紀錄下來，如: 血清膽紅素、血清白蛋白、性別、年齡目的是估計藥物治療因子對失敗的時間的效果。

變數說明參考表 1。

表 1: 末期腎臟病腎臟移植存活研究: 變數說明

變數	描述
ptno	病患辨識碼
unit	醫學中心代碼 (1 = Hvidovre, 2 = London, 3 = Copenhagen 4 = Barcelona, 5 = Munich, 6 = Lyon)
tment	治療組別: 0 = placebo, 1 = CyA
sex	性別: 0 = 女 (female) 1 = 男 (male).
age	診斷時的年齡, 單位: 年
stage	病理組織分期: 1, 2, 3, 4
gibleed	上消化道出血病史: 0 = no, 1 = yes
crea	血清肌酸, creatinine 單位: micromoles/L
alb	血清白蛋白, albumin, 單位: g/L
bili	血清膽紅素, serum bilirubin, 單位: micromoles/L
alkph	血清鹼性磷酸, alkaline phosphatase, 單位: IU/L
asptr	肝功能指數, aspartate transaminase, IU/L
weight	體重, 單位: kg
days	存活時間, 單位: days
status	設限狀態: 0 = 設限, 1 = 移植, 2 = 死亡

表 2: Description of categorical variable

Var	level	Placebo	CyA	p	test	Missing
n		173	176			
unit	Hvidovre	11 ( 6.4)	12 ( 6.8)	0.999	exact	0.00
	London	74 ( 42.8)	76 ( 43.2)			
	Copenhagen	22 ( 12.7)	24 ( 13.6)			
	Barcelona	40 ( 23.1)	39 ( 22.2)			
	Munich	12 ( 6.9)	11 ( 6.2)			
	Lyon	14 ( 8.1)	14 ( 8.0)			
sex	Female	148 ( 85.5)	150 ( 85.2)	1.000	exact	0.00
	Male	25 ( 14.5)	26 ( 14.8)			
stage	1	25 ( 17.6)	24 ( 16.1)	0.522	exact	16.60
	2	46 ( 32.4)	38 ( 25.5)			
	3	31 ( 21.8)	37 ( 24.8)			
	4	40 ( 28.2)	50 ( 33.6)			
gibleed	No	142 ( 82.1)	157 ( 89.2)	0.067	exact	0.00
	Yes	31 ( 17.9)	19 ( 10.8)			
status	Censor	127 ( 73.4)	132 ( 75.0)	0.949	exact	0.00
	Transplant	15 ( 8.7)	14 ( 8.0)			
	Death	31 ( 17.9)	30 ( 17.0)			

由表 2 發現，大多數的實驗在倫敦、巴塞隆納、哥本哈根，佔的比例較大。女性在試驗中佔的比例較男性多很多，兩組性別人數相差不遠，故性別可以拿來公平比較，病理組織第一期站 16.1% 第四期站 33.6 % 第二、三期各站約 25%，此變數有 16.7 % 的遺失值。上消化道出血病史，使用 CyA 的組別出現人數較少，但比例大約相等，其 Fisher exact test 並無拒絕虛無假說。

由表 3 發現血清肌酸在 CyA 治療組別有幾位有特別大的值，血清膽紅素、血清鹼性磷酸在 CyA 組別最大值的部分比安慰劑組少很多。其餘變數並無太多差異

表 3: Description of continous variable

	Placebo	CyA	Missing
n	173	176	
ptno (median [range])	366.00 [101.00, 730.00]	364.00 [1.00, 736.00]	0.0
age (median [range])	55.00 [26.00, 75.00]	56.00 [30.00, 74.00]	0.0
crea (median [range])	78.00 [35.00, 135.00]	78.00 [38.00, 199.00]	2.0
alb (median [range])	39.00 [25.46, 58.00]	38.00 [20.63, 56.70]	1.7
bili (median [range])	18.81 [4.00, 453.10]	19.35 [2.33, 421.80]	0.0
alkph (median [range])	789.00 [66.33, 5108.00]	825.35 [107.50, 3728.00]	0.0
asptr (median [range])	81.50 [14.37, 313.00]	88.66 [10.50, 316.30]	0.9
weight (median [range])	59.00 [38.00, 98.00]	59.00 [40.00, 90.00]	2.9
days (median [range])	928.00 [24.00, 2146.00]	930.50 [1.00, 2118.00]	0.0

為了瞭解兩組治療存活曲線是否有差異，使用 **Log-Rank Test** 進行檢定。由圖 1 兩組治療並無顯著差異。另外控制性別變數，也發現性別並不影響兩組治療，年齡只在 57 歲時，兩組治療有差異。控制血清白蛋白大於 40 時，兩組治療有差異。血清膽紅素大於 41 時，兩組治療有差異。表 4 為 **PBC3** 的生命量表，以年為單位計算存活函數，發現兩組之間的存活函數相差不遠。

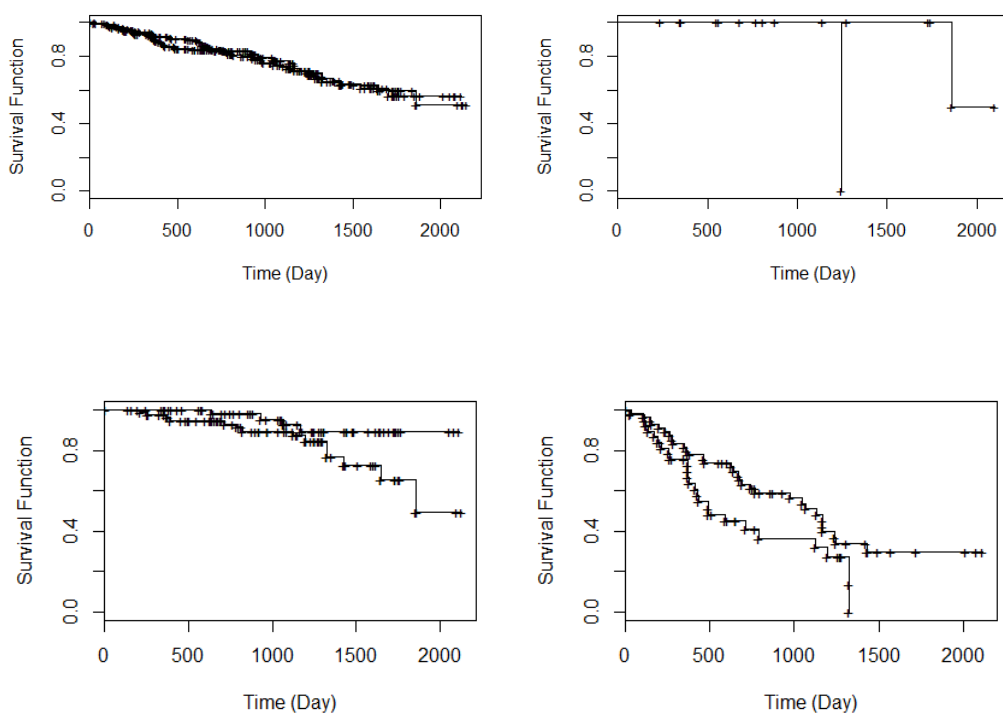


圖 1: PBC3:Logrank test (左上)tment (右上)age (左下)alb (右下)bili

表 4: PBC3 生命量表

Time	n.Risk	n.Event	n.Censor	Surv	Std.Err	Lower	Upper
Placebo							
(0,1]	173.00	14.00	13.00	0.92	0.02	0.88	0.96
(1,2]	146.00	13.00	27.00	0.84	0.03	0.78	0.89
(2,3]	106.00	9.00	24.00	0.77	0.03	0.70	0.83
(3,4]	73.00	8.00	36.00	0.68	0.04	0.60	0.76
(4,5]	29.00	1.00	20.00	0.66	0.05	0.57	0.75
(5,6]	8.00	1.00	7.00	0.58	0.09	0.41	0.75
CyA							
(0,1]	176.00	12.00	15.00	0.93	0.02	0.89	0.97
(1,2]	149.00	12.00	26.00	0.86	0.03	0.80	0.91
(2,3]	111.00	8.00	34.00	0.80	0.03	0.73	0.86
(3,4]	69.00	10.00	31.00	0.68	0.04	0.59	0.77
(4,5]	28.00	2.00	19.00	0.63	0.05	0.53	0.73

為了知道各個變數，先配飾簡單 Cox 回歸模型，( unit ) 醫學中心，各個醫學中心之間並無顯著差異。tment (治療因子) 在簡單模型中亦無顯著差異。男性比女性有更高的風險，男性比女性高 1.962 倍。此處 Stage (病理組織分期)，當成有序的連續型變數進行分析，發現當期數越高風險越大。alb(血清白蛋白 g/L)，每公升增加一克，則風險降低 0.879 倍。bili (血清膽紅素 micromoles/L) 每公升增加 1 micromoles 則風險增加 1.009 倍。asprr (肝功能指數 IU/L) 每公升增加 1 IU，則風險增加 1.007 倍。weight (體重) 當體重增加 1 單位時，風險降低 0.968 倍。

表 5: PB3 : Simple Coxph Model

	coef	exp(coef)	se(coef)	lower .95	upper .95	z	Pr(> z )
London	0.798	2.220	0.522	0.798	6.178	1.528	0.127
Copenhagen	0.033	1.033	0.602	0.317	3.364	0.054	0.957
Barcelona	0.846	2.329	0.544	0.802	6.767	1.554	0.120
Munich	0.716	2.047	0.674	0.546	7.671	1.063	0.288
Lyon	0.119	1.126	0.768	0.250	5.070	0.154	0.877
tment	-0.059	0.943	0.211	0.624	1.426	-0.278	0.781
sex	0.674	1.962	0.250	1.203	3.202	2.698	0.007
age	0.012	1.012	0.011	0.991	1.034	1.136	0.256
stage	0.995	2.706	0.145	2.037	3.593	6.874	<0.001
gibleed	0.691	1.995	0.254	1.213	3.282	2.720	0.007
crea	-0.014	0.986	0.007	0.973	0.999	-2.086	0.037
alb	-0.129	0.879	0.020	0.845	0.915	-6.381	<0.001
bili	0.009	1.009	0.001	1.008	1.011	10.475	<0.001
alkph	0.0001	1.000	0.000	1.000	1.000	1.794	0.073
asprr	0.007	1.007	0.002	1.004	1.010	4.317	<0.001
weight	-0.033	0.968	0.012	0.946	0.991	-2.759	0.006

表 6 發現，由於 stage 為重要變數，但其遺失值過多，因此 AIC 算起來與其他變數之間的差異較大。若是能減少遺失值的發生，能配飾出更好的模型。

表 6: PBC3: All Possible Subset

Size	Model	AIC
2	Surv(days, status) ~ 1 + tment + stage	726.37
3	Surv(days, status) ~ 1 + tment + stage + bili	690.91
4	Surv(days, status) ~ 1 + tment + stage + alb + bili	663.58
5	Surv(days, status) ~ 1 + tment + stage + alb + bili + weight	644.68
6	Surv(days, status) ~ 1 + tment + stage + crea + alb + bili + weight	628.88
7	Surv(days, status) ~ 1 + tment + sex + stage + alb + bili + asptr + weight	628.34
7	Surv(days, status) ~ 1 + tment + stage + crea + alb + bili + asptr + weight	620.08
8	Surv(days, status) ~ 1 + tment + sex + stage + crea + alb + bili + asptr + weight	612.01

在最佳模型之下，tment (治療因子) P 值為 0.07，無法拒絕虛無假設，但使用 CyA 的組別比使用安慰劑的組別風險少 0.635 倍。男性風險比女性多 3.181 倍。若 stage (組織病理分期) 期數越高，每多一期則風險多 1.936 倍。alb (血清白蛋白) 每公升增加一克，則風險降低 0.933 倍，bili (血清膽紅素 micromoles/L) 每公升增加 1 micromoles 則風險增加 1.007 倍，asptr (肝功能指數 IU/L) 每公升增加 1 IU，則風險增加 1.005 倍，weight (體重) 每增加一公斤，則風險減少 0.973 倍。crea (血清肌酸，單位: micromoles/L) 每公升增加 1 micromoles，則風險降低 0.997 倍。此筆資料由於 stage 的遺失值過多，若是遺失值少一些，治療因子有機會拒絕虛無假設。

表 7: PBC3 : Minimum AIC Coxph Model

	coef	exp(coef)	se(coef)	lower .95	upper .95	z	Pr(> z )
tment	-0.453	0.635	0.254	0.387	1.044	-1.789	0.074
sex	1.157	3.181	0.346	1.615	6.268	3.345	0.001
stage	0.660	1.936	0.159	1.417	2.645	4.146	0.000
crea	-0.003	0.997	0.009	0.979	1.015	-0.328	0.743
alb	-0.070	0.933	0.025	0.888	0.980	-2.779	0.005
bili	0.007	1.007	0.001	1.004	1.010	5.197	0.000
asptr	0.005	1.005	0.002	1.000	1.009	1.985	0.047
weight	-0.027	0.973	0.017	0.941	1.007	-1.536	0.125

圖 2、3 得知，此處繪製配飾模型的平賭殘插隊共變數的圖形，發現只有 bilirubin 變數經過 log 轉換後較合適。albumin、creatinine、weight、aspartate transaminase, 變數為線性函數。

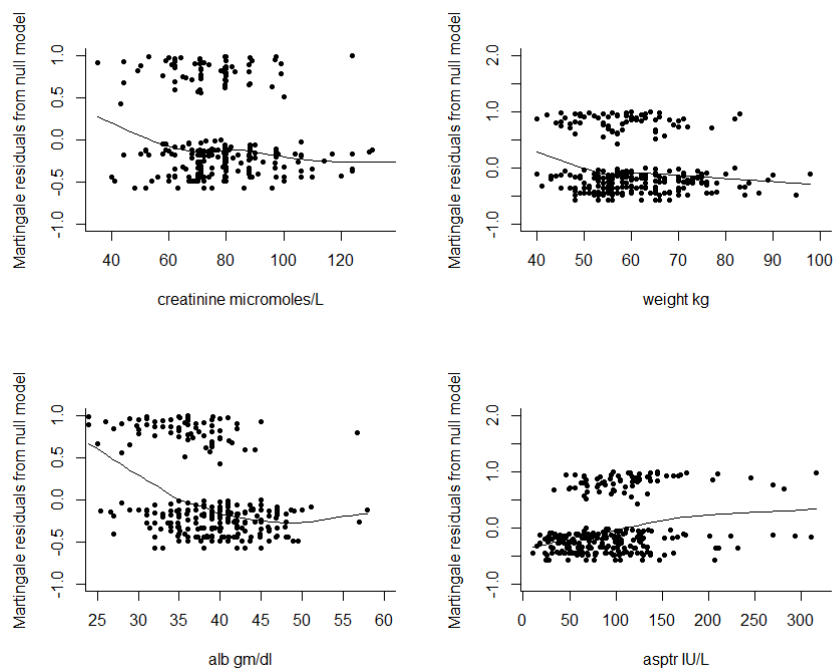


圖 2: PBC3 : 加入共變數的平賭殘差對共變數圖形

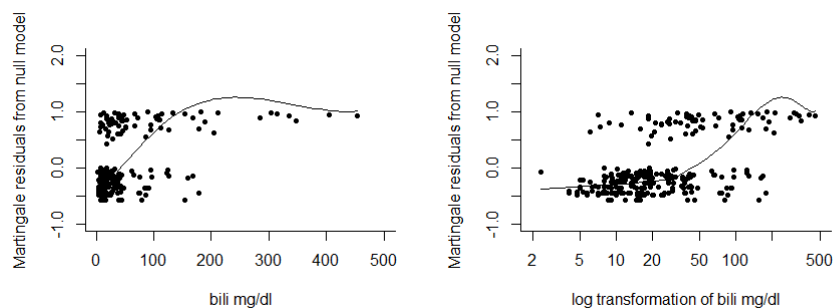


圖 3: PBC3 : 加入共變數的平賭殘差對共變數 Bilirubin 函數轉換比較

圖 4 得知，此模型中的連續型共變數並無隨時間改變。

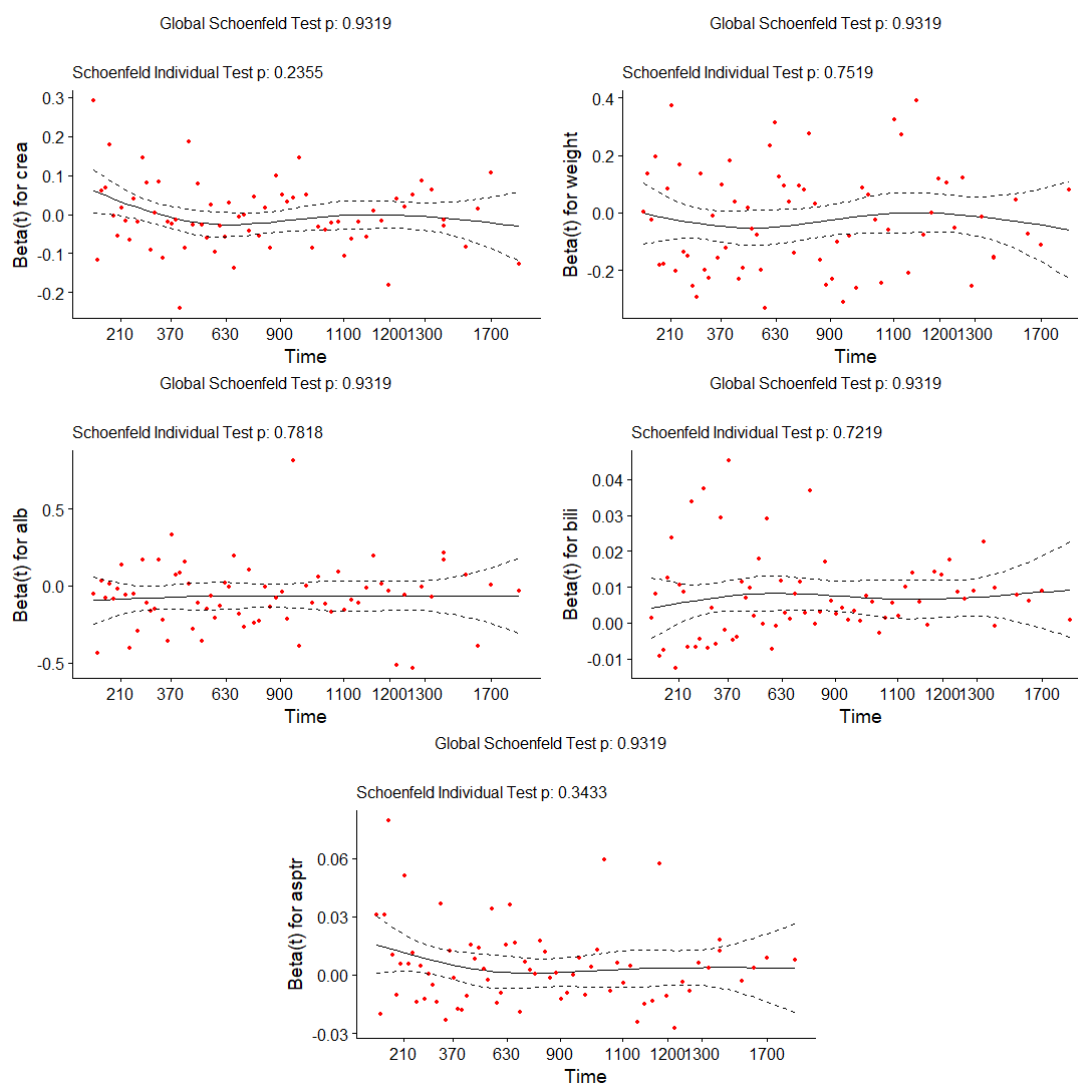


圖 4: PBC3 : Scaled Schoenfeld 殘差對時間 days 繪製平滑曲線圖

圖 5 得知，此筆資料有些離群值，也可以找到較短或較長的存活時間的高或低的危險分數有較大的 Deviance 殘差，QQ 圖中 Deviance 殘差並非常態分配，繪製 deviance 殘差對 bilirubin 可以看出 bilirubin 為非線性關係。

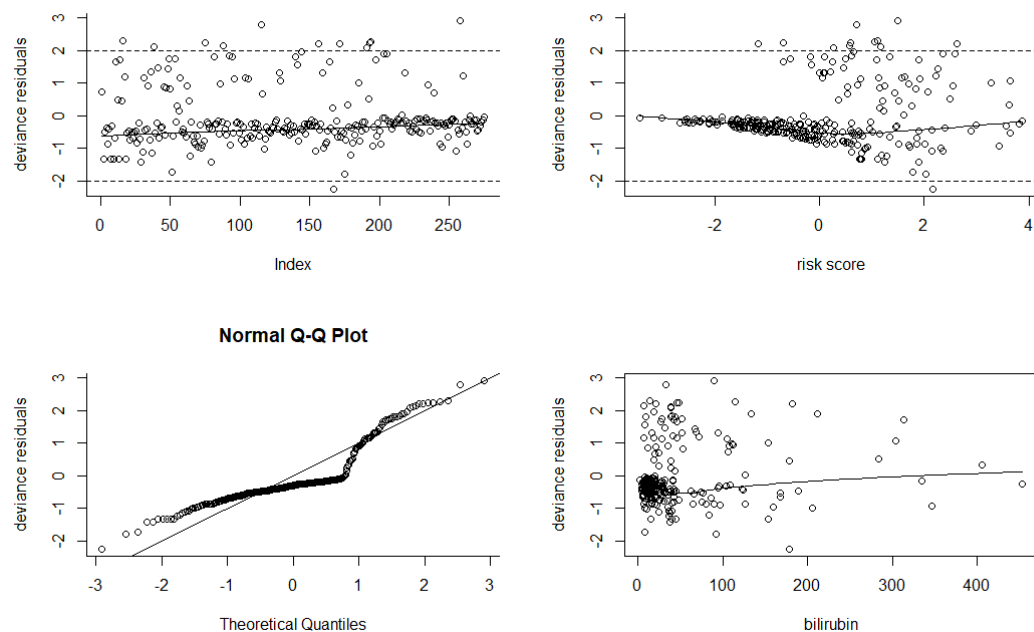


圖 5: PBC3 : 離群值的 Deviance 殘差分析



圖 6 可以幫助發現觀察值對  $\beta$  係數的影響，發現共變數幾乎都是一直線，除了 albumin 與 weight 與其他相比有較小變異。

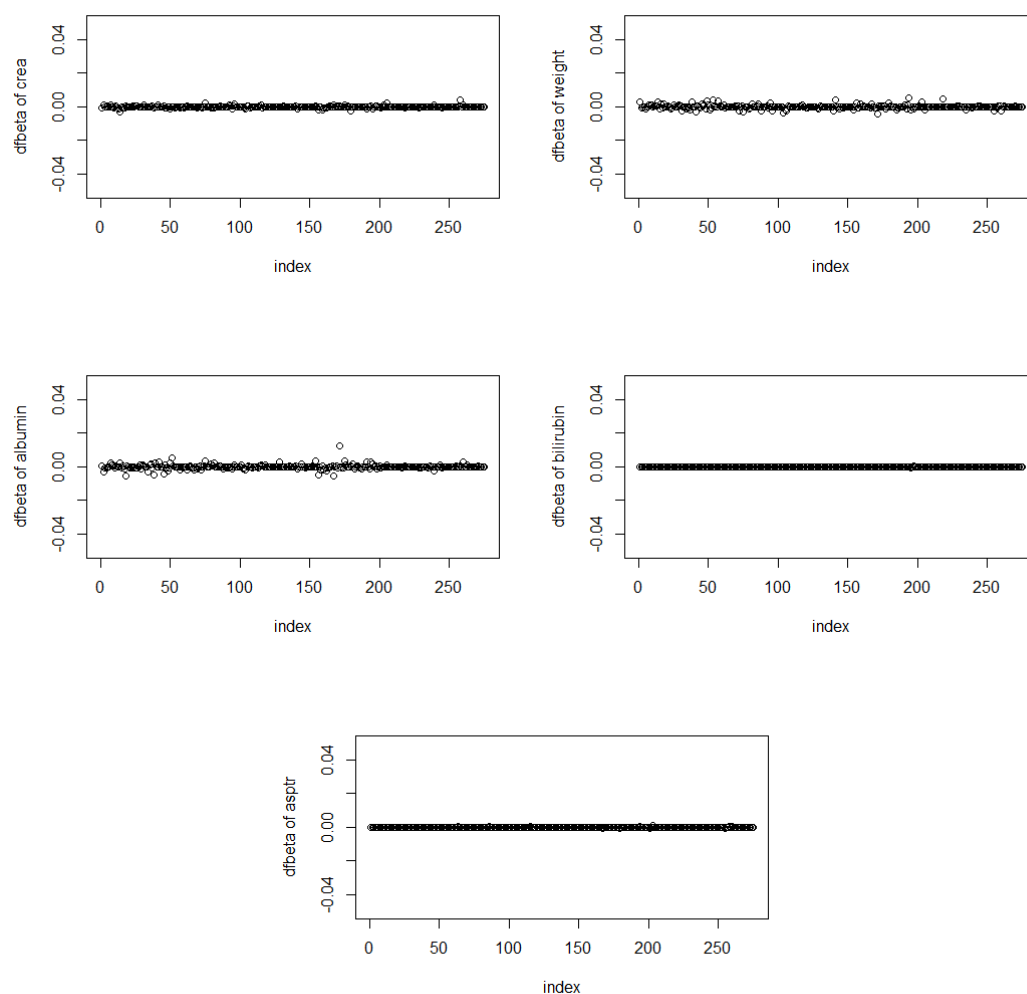


圖 6: PBC3: 影響點的 Dfbeta 分析

此處模型對 bilirubin 進行 Log 轉換，圖 8 為限制參數個數下最小 AIC 的模型。由於 8 個參數與 7 個參數下 AIC 差 7.09，故配飾兩模型進行 LR 檢定，是否能將 asptr 變數刪去。由 9 得知，無法拒絕虛無假設，故選擇 7 參數模型。

表 8: PBC3: log transformation of bilirubin All Possible Subset

model	aic
2 Surv(days, status) ~ 1 + tment + stage	726.37
3 Surv(days, status) ~ 1 + tment + stage + log(bili)	678.63
4 Surv(days, status) ~ 1 + tment + stage + crea + log(bili)	654.39
5 Surv(days, status) ~ 1 + tment + stage + crea + log(bili) + weight	637.91
6 Surv(days, status) ~ 1 + tment + stage + crea + alb + log(bili) + weight	624.07
7 Surv(days, status) ~ 1 + tment + sex + stage + crea + alb + log(bili) + weight	616.89
8 Surv(days, status) ~ 1 + tment + sex + stage + crea + alb + log(bili) + asptr + weight	609.78

表 9: 模型變數刪減:asptr 變數

	loglik	Chisq	Df	P(> Chi )
1	-296.89			
2	-297.27	0.75	1	0.3849

最後選擇 6 個參數的模型配飾轉換後的 Coxph 模型，如下表 10，新模型中 tment (治療因子) 依舊無法拒絕虛無假設，但治療效果更明顯，且變異數變小一些，使用 CyA 的組別比使用安慰劑的組別風險少 0.626 倍。男性風險比女性多 2.987 倍。若 stage (病理組織期數) 每多一期，風險多 1.656 倍。alb (血清白蛋白) 每公升增加一克，則風險降低 0.948 倍，log(bili) (血清膽紅素 micromoles/L) 每公升增加 1 micromoles 則風險增加 2.243 倍，weight (體重) 每增加一公斤，則風險減少 0.977 倍。crea (血清肌酸，單位: micromoles/L) 每公升增加 1 micromoles，則風險降低 0.998 倍。

表 10: PBC3 Best Coxph Model:Bilirubin Log Transformation

	coef	exp(coef)	se(coef)	lower .95	upper .95	z	Pr(> z )
tment	-0.469	0.626	0.252	0.381	1.026	-1.858	0.063
sex	1.094	2.987	0.337	1.542	5.785	3.244	0.001
stage	0.504	1.656	0.164	1.201	2.282	3.081	0.002
crea	-0.002	0.998	0.009	0.981	1.016	-0.210	0.833
alb	-0.053	0.948	0.025	0.902	0.996	-2.122	0.034
log(bili)	0.808	2.243	0.143	1.693	2.971	5.630	0.000
weight	-0.023	0.977	0.018	0.944	1.012	-1.293	0.196

由於醫學中心可能會有群聚效應，故配飾分層分析、群聚邊際模型。分層分析的治療因子仍然不顯著，但在穩健變異數估計下，治療因子拒絕虛無假設，故應考慮群聚效應。一般 Cox 模型標準誤為 0.252，分層 Cox 模型標準誤為 0.260 穩健變異數估計標準誤為 0.251，一般 Cox 無考慮醫學中心內的相關性、分層模型則對醫學中心內相關性做最大且最嚴謹的矯正，使治療效果凸顯出來，但變異數是三者最大的。此試驗屬於平衡配對，故一般 Cox 模型與穩健變異數估計模型估出來的差不多。

表 11: PBC3：分層與邊際群聚穩健變異數模型比較

	分層 Cox 模型						
	coef	exp(coef)	se(coef)	lower .95	upper .95	z	Pr(> z )
tment	-0.474	0.623	0.260	0.374	1.036	-1.825	0.068
sex	0.871	2.390	0.365	1.169	4.884	2.389	0.017
stage	0.517	1.678	0.172	1.198	2.350	3.010	0.003
crea	0.004	1.004	0.010	0.984	1.023	0.354	0.723
alb	-0.051	0.951	0.028	0.899	1.005	-1.792	0.073
log(bili)	0.823	2.278	0.174	1.621	3.201	4.741	<0.001
weight	-0.019	0.981	0.018	0.947	1.016	-1.063	0.288

群聚邊際 Cox 模型穩健變異數估計							
	coef	exp(coef)	se(coef)	lower .95	upper .95	z	Pr(> z )
tment	-0.447	0.639	0.251	0.436	0.937	-2.295	0.022
sex	1.077	2.936	0.336	1.527	5.644	3.229	0.001
stage	0.510	1.665	0.164	1.023	2.709	2.052	0.040
crea	-0.002	0.998	0.009	0.987	1.008	-0.449	0.653
alb	-0.055	0.947	0.025	0.931	0.963	-6.189	<0.001
log(bili)	0.809	2.246	0.142	1.757	2.870	6.466	<0.001
weight	-0.023	0.977	0.018	0.949	1.006	-1.537	0.124

表 12 發現，簡單 Cox 模型中治療並無顯著差異。在檢驗 Log-Rank Test 後，發現控制變數後在某些狀況下會導致兩組治療的存活存活取縣有差異，放入其他變數之後的一般 Cox 模型治療效果大幅提升，其他變數能夠幫忙解釋治療因子所調能解釋的部分，而其 p 值仍未能拒絕虛無假設。群聚邊際 Cox 模型則提供穩健的變異數，可以發現治療因子顯著不為零，其標準差小於一般 Cox 模型，由於此試驗為配對試驗，故一般 Cox 模型與群聚邊際 Cox 模型無太大差異。

表 12: 模型比較

簡單 Cox 模型							
	coef	exp(coef)	se(coef)	lower .95	upper .95	z	Pr(> z )
tment	-0.059	0.943	0.211	0.624	1.426	-0.278	0.781
一般 Cox 模型							
	coef	exp(coef)	se(coef)	lower .95	upper .95	z	Pr(> z )
tment	-0.469	0.626	0.252	0.381	1.026	-1.858	0.063
sex	1.094	2.987	0.337	1.542	5.785	3.244	0.001
stage	0.504	1.656	0.164	1.201	2.282	3.081	0.002
crea	-0.002	0.998	0.009	0.981	1.016	-0.210	0.833
alb	-0.053	0.948	0.025	0.902	0.996	-2.122	0.034
log(bili)	0.808	2.243	0.143	1.693	2.971	5.630	0.000
weight	-0.023	0.977	0.018	0.944	1.012	-1.293	0.196
群聚邊際 Cox 模型穩健變異數估計							
	coef	exp(coef)	se(coef)	lower .95	upper .95	z	Pr(> z )
tment	-0.447	0.639	0.251	0.436	0.937	-2.295	0.022
sex	1.077	2.936	0.336	1.527	5.644	3.229	0.001
stage	0.510	1.665	0.164	1.023	2.709	2.052	0.040
crea	-0.002	0.998	0.009	0.987	1.008	-0.449	0.653
alb	-0.055	0.947	0.025	0.931	0.963	-6.189	<0.001
log(bili)	0.809	2.246	0.142	1.757	2.870	6.466	<0.001
weight	-0.023	0.977	0.018	0.949	1.006	-1.537	0.124

## 結論

此筆資料為多個地區的臨床試驗。若是單看治療因子發現並無顯著差異，而做了 Log-Rank Test 發現在控制變數之下，兩組治療會有差異，故可能病患的生理狀況會導致治療因子的差異。配飾一般 Cox 模型並無考慮到各個醫療中心內的相關性，配飾群聚邊際模型可以考慮到醫學中心內的相關。群聚邊際模型顯示治療效果並無一般 Cox 模型來的好，但是變異數較低，且係數顯著不為零，故選擇群聚邊際模型為最好。最後 Stage (病理組織分期) 的遺失值過多，若是要放在模型中會損失許多病患的資訊，若 Stage 不放入模型中的話，治療因子的效果將會更明顯。