

# 東海大學

統計研究所

碩士論文

區間設限下兩組限制平均壽命差異之估計

The estimation of difference between two  
restricted mean lifetimes for interval-censored  
data

學 生：余詩涵

指導教授：張玉媚 博士

中 華 民 國 一 〇 八 年 七 月

# 東海大學碩士班研究生

## 論文口試委員審定書

統計學系碩士班余詩涵君所提之論文

區間設限下兩組限制平均壽命差異之估計

---

經本委員會審議，認為符合碩士資格標準。

論文口試委員召集人 陳春樹 (簽章)

委員 張文娟  
江存記

中華民國 108 年 07 月 04 日

## 摘要

在醫學研究中，最廣泛比較的是兩組治療下存活機率的差異，在實際狀況下，兩組治療的風險比例是會隨著時間而變化，例如，對於冠狀動脈患者在手術治療和藥物治療下兩種治療效果的差異，在治療前期，手術治療的死亡風險較高，但在後期治療效果反而是藥物治療的死亡風險高。在這樣的情況下，在比較存活機率的檢定中，對數等級檢定(log-rank test)有較弱的檢定力。一種替代方案是考慮兩組之間的限制平均壽命，其可以基於非參數或半參數方法估計。在本文中，對於混合區間設限資料，我們考慮兩種方法來構建兩組治療限制平均壽命差異的信賴區間。第一種方法基於兩組治療限制平均壽命的估計差異，這兩組治療限制平均壽命的估計是使用 Turnbull 的非參數最大概似估計(NPMLE)獲得的。第二種方法基於偽觀察值法，此方法依賴於“leave-one-out” jackknife 的方法，限制平均壽命的估計也是使用 Turnbull 的 NPMLE。在模擬結果中發現第一種方法表現良好，第二種方法表現保守，因為三明治法的變異數估計高估了真實的變異數。在實際 HIV 資料分析中會說明兩種方法的應用。

**關鍵詞：**區間設限；限制平均壽命；偽觀察值法

# Abstract

Comparing the difference between two groups of treatment is widely used in medical research. In practice, the risk ratio of the two groups of treatment can change with time. For example, for the comparison between the effect of surgical treatment and drug treatment in coronary patients, the mortality rate of surgical treatment is higher than drug treatment in the early stage while the outcome can be reversed in the late stage. In this situation, it is well known that log rank test has low power of detecting the survival difference between the two treatments. One alternative is to consider the restricted mean survival time (rmst) between the two groups, which can be estimated based on nonparametric or semiparametric approach. In this article, for mixed interval censored data, we consider two approaches to constructing confidence intervals for the difference of rmst between two treatment groups. The first approach is based on the estimated difference of two rmsts, which are obtained using Turnbull's nonparametric maximum likelihood estimator (NPMLE). The second approach is based on pseudo-observation scheme, which also relies on delete-one jackknife pseudo-observation of Turnbull's NPMLE. Simulation results indicate that the first approach performs well while the second approach gives conservative intervals since sandwich variance estimators overestimate the true variances. Both methods are applied to HIV data for illustration.

*Key words* : Interval censored ; Restricted mean survival time ; Pseudo-observation method

## 致謝辭

誠摯感謝指導教授 張玉媚博士這兩年來耐心的教導與指正讓我受益良多，老師總是能在每次的 meeting 中解決我所遇到的瓶頸，也辛苦老師在指導許多研究生中時也能不厭其煩的指正我和提供許多寶貴的意見。感謝兩位口試委員 沈葆聖博士與陳春樹博士，在口試期間提供許多寶貴的意見，使得本篇論文更完整，特別是沈葆聖博士，能在我遇到瓶頸時能及時的指導與糾正。

在兩年的碩士期間，非常感謝所有統計所的老師在課堂上的指導與教誨，讓自己在不同統計領域的知識上獲益匪淺。還有謝謝系辦的助教們，總是不厭其煩的幫助我，即使是瑣碎的事情都能即時地幫我解決。再來是這兩年來共同努力的夥伴同學們，不管是在課業、論文和生活上，遇到任何瓶頸時總是能互相幫忙和提供許多意見，而且總是能在煩悶的研究生生活中提供許多歡笑。最後感謝我的家人，總是默默的付出，讓我能無後顧之憂的準備以及完成學業。

余詩涵 謹誌於私立東海大學

統計學系

中華民國一〇八年七月九日星期二

# 目錄

第一章 研究背景及目的 .....	1
第二章 文獻回顧.....	3
2.1 區間設限(interval censored).....	3
2.1.1 區間設限下存活函數的定義及估計方法.....	3
2.1.2 Turnbull's self-consistent 演算法 .....	4
2.1.3 ICM 和 EM-ICM 演算法 .....	6
2.2 限制平均壽命(Restricted mean survival time).....	6
2.2.1 限制平均壽命的定義及估計方法.....	6
2.3 偽觀察值(pseudo-observation) .....	7
2.3.1 偽觀察的定義及估計方法 .....	7
2.3.2 存活分析上的估計 .....	10
2.3.2.1 存活函數的偽觀察值.....	10
2.3.2.2 限制平均壽命的偽觀察值.....	11
第三章 研究方法.....	12
3.1 兩組限制平均壽命相減的差異(方法一).....	15
3.2 偽觀察值方法比較兩組的差異(方法二).....	15
第四章 模擬資料分析 .....	17
4.1 模擬設計方法.....	17

4.2 模擬結果.....	18
第五章 實例分析.....	22
5.1 資料簡介.....	22
5.2 分析結果.....	22
第六章 結論與建議.....	30
參考文獻.....	31

## 表目錄

表 1：樣本數為 100 且區間設限比例約 90%，兩組限制平均壽命的比較	20
表 2：樣本數為 200 且區間設限比例約 90%，兩組限制平均壽命的比較	20
表 3：樣本數為 400 且區間設限比例約 90%，兩組限制平均壽命的比較	20
表 4：樣本數為 100 且右設限比例約 30-50%，兩組限制平均壽命的比較 .....	21
表 5：樣本數為 200 且右設限比例約 30-50%，兩組限制平均壽命的比較 .....	21
表 6：樣本數為 400 且右設限比例約 30-50%，兩組限制平均壽命的比較 .....	21
表 7：AIDS 病患人口分布表 .....	24
表 8：偽觀察值法(PO)的單變項分析(考慮多點時間點下).....	28
表 9：在兩種不同年齡的組別下，限制平均壽命的比較.....	28
表 10：在兩種不同治療的組別下，限制平均壽命的比較 .....	29

# 圖目錄

圖 1 : Construction of the interval time grid points .....	5
圖 2 : 面積法計算限制平均壽命.....	14
圖 3 : HIV 感染的時間分布 (年齡組).....	25
圖 4 : HIV 感染的時間分布 (治療組).....	26
圖 5 : 存活機率圖 (年齡組).....	27
圖 6 : 存活機率圖 (治療組).....	27
圖 7 : 不同時間點下信賴區間分布 (年齡組).....	28
圖 8 : 不同時間點下信賴區間分布 (治療組).....	29

# 第一章 研究背景及目的

在需要定期檢查的醫學或健康研究中，經常會遇到區間設限(interval censored)的資料，區間設限是一個不完整的資料結構，我們感興趣的事件發生在一個區間內而不是一個確切的時間點上。舉例來說，在後天免疫缺陷綜合症(AIDS)的研究中，通常是透過血液檢測來確定是否有感染 AIDS，需要週期性和連續地對病患做檢查，若檢測出感染 AIDS，無法確定感染日為檢測當天，因此定義感染時間在兩次的檢查之間。

針對區間資料，經常根據 Cox 比例風險模型(Cox, 1972)來比較不同治療方式下的效果，有許多不同的演算法可以估計參數，在 Lindsey and Ryan (1998)提到 Cox 比例風險模型，在區間設限資料下，估計參數時會有偏差，且 Henschel et al. (2007)提到在區間設限下常用 EM 演算法來估計共變數的效應，但發現演算有收斂上的問題。

由於區間設限在 Cox 比例風險模型有估計上的困難，Han et al. (2010)提到利用折刀法的偽觀察值(pseudo-observations)對存活函數做非參數估計，接著可直接放入廣義線性方程式，利用迴歸模型來對變數做估計，避開在風險函數模型中的假設下，可直接利用迴歸模型的參數估計值來反應變數的差異，而且在參數估計值的部分，幾乎無偏差。所以，偽觀察方法在區間設限資料下的估計是可行的。

在比較存活機率時，常使用幾種方法來比較兩組間的差異，首先，第一種方法是比較在固定時間點上的存活機率 Klein (2007)，而當選擇到的固定點  $t$ ，兩組有一樣的存活機率時，就無法從單點的機率來判斷兩組治療的差異，可能在時間  $t$  之前兩組存活機率差距很大。第二種方法是最常使用的 Log-rank 檢定，但兩組曲線若有交叉的情況發生時，在檢定統計量上是沒有顯著上的差異，若無法滿足風險值不隨時間改變的假設，在 Log-rank 檢定上是看不出兩組的差異。由於在存活機率比較也很難比較兩組的差異性，所以我們選擇針對感興趣的時間點  $t$  前，比較平均存活時間的差異。

平均存活時間通常可以代替整個存活曲線的訊息，Chen (2001)有提到可以利用兩組的樣本平均值來估計平均壽命。當事件發生時間有右設限的情況發生時，估計平均存活時間可能是不可行的。在這種情況下，比較限制平均壽命或限制到某個時間  $t$  的壽命期望可能更合適。而且若是當預計治療效果只會影響患者一段時間，即使有右設限存在也不成問題，所以這邊選擇限制平均壽命來比較。

在 Andersen (2010)這篇也有回顧了偽觀察的方法在存活分析上的應用，利用風險函數上的參數估計，針對單點的存活函數、限制平均存活時間、競爭風險累積發生率函數在偽觀察方法的估計和迴歸分析。

本文於第二章回顧 Turnbull (1976)如何估計區間設限的存活機率、用面積法計算限制平均壽命的面積和利用偽觀察值法轉換存活函數及限制平均壽命在迴歸模型上的應用。接著在第三章會介紹我們的兩種方法，針對區間設限資料下比較兩組限制平均壽命，第一種方法是利用無母數的方法直接將兩組限制平均壽命相減來比較；第二種方法是利用偽觀察值法直接對限制平均壽命放入迴歸模型，從係數上反應兩組的差異。在第四章利用模擬研究，比較兩種方法在點估計、平均寬度、覆蓋機率上的表現。並且在第五章透過實際資料來說明本文所提出的方法，最後針對模擬結果和實例分析提出建議與討論。

## 第二章 文獻回顧

### 2.1 區間設限(interval censored)

#### 2.1.1 區間設限下存活函數的定義及估計方法

區間設限的資料出現在許多醫學研究中，經常無法精確地定義疾病的發病時間，在一個需要定期回診的醫學研究例子來說，而當觀察的疾病需要在每次的回診過程中來定義疾病發生的時間，而我們只知道真實的發生時間會在某兩次連續的觀察時間之間。倘若真實發病時間小於第一次觀察時間，定義為左設限；若真實發病時間大於最後一次觀察時間，定義為右設限。

有三種區間設限的類型：

- (1) case-1 interval censored model(current-status)：每個觀察者只有觀察一次，表示事件發生在某個時間點之前或之後。
- (2) case-2 or case-k interval censored model (Huang&Wellner, 1997)：每個觀察者觀察兩(k)次，表示事件發生在兩(K)次觀察的時間之間。
- (3) mixed case interval censored model (Schick & Yu, 2000)：觀察的次數和追蹤時間是隨機的，表示有觀察一次或好幾次的。

對於區間設限的資料，無母數最大概似函數估計值(NPMLE)的統計推論方法已經被許多人拿出來廣泛的研究。例如：case-1 (current-status)的資料，在假設事件時間和設限時間獨立的情況下，Ayer et al. (1955), Peto (1973), Turnbull (1976) , Groeneboom 和 Wellner (1992)等人提出用於得到事件時間的分布函數的 NPMLE 的演算法。Groeneboom (1991)開發了一種 iterative convex minorant algorithm (ICM)的演算法，比 Turnbull(1976)的 EM 演算法還快的多。此外 Ayer et al. (1955)證明 NPMLE 在連續的時間點上分布有弱一致性(weak consistency)。Groenboom and Wellner (1992), van de Geer (1993), Wang and Gardiner (1996) and Yu et al. (1998a, 1998b)等人，建立了 NPMLE 的均勻強一致性(uniform strong consistency)。在 mixed case IC model (MIC)，Shick and Yu (2000)建立了 NPMLE 的強一致性(strong

consistency)是在拓撲(topology)的 NPMLE 中根據觀察時間的分布所推論出。Song (2002)提供了針對 mixed case IC model (MIC)的方法，是利用 NPMLE 的特徵化和 ICM 的演算法來計算 NPMLE。Shen (1998)使用 sieve 最大概似和 monotone splines 建立了基準風險得到近似於回歸參數的估計。

## 2.1.2 Turnbull's self-consistent 演算法

Turnbull (1976)開發了一種演算法又可稱作自我一致方程式(self-consistency equation)，來估計區間設限下的存活函數  $S(t)$ 。目標是在最大的概似函數下找出區間機率估計，並加上每個區間機率值和為 1 的限制式，

$$\hat{p} = \operatorname{argmax} L(\mathbf{p}), \text{ subject to } \sum_{j=1}^m p_j = 1.$$

自我一致方程式(self-consistency equation)定義方式如下，假設收集之區間設限資料，其觀察者的左端點的時間定義為  $L_i$ ；右端點的時間定義為  $R_i$ ， $i = 1, \dots, n$ 。

定義  $K = \{(l_1, r_1], \dots, (l_m, r_m]\}$  為一個遞增不重複的數列，是從資料中所有的左和右間隔端點的集合中獲得的， $l_j$  是左端點， $r_j$  是右端點， $l_j$  和  $r_j$  之間沒有包含其他左右端點的數值，Turnbull 證明生存函數的最大概似估計都集中在  $K$  集合中。所以，後續都著重在估計  $(l_1, r_1], \dots, (l_m, r_m]$  的時間間隔的機率。

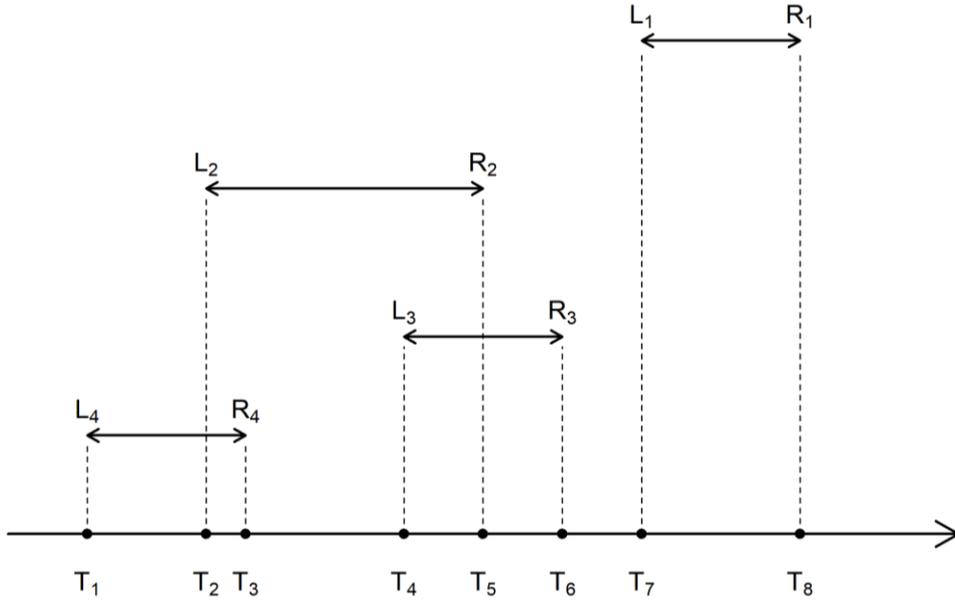


圖 1 : Construction of the interval time grid points

令  $\alpha_{ij} = I\{(l_j, r_j] \in (L_i, R_i]\}$  為指標函數，若  $(l_j, r_j]$  有包含在  $(L_i, R_i]$  裡面則為 1，沒有為 0。定義事件發生的機率  $p_j = S(l_j) - S(r_j)$ ， $j = 1, \dots, m$ ，而概似函數定義為：

$$L(\mathbf{p}) = \prod_{i=1}^n P(L_i < T_i \leq R_i) = \prod_{i=1}^n [S(L_i) - S(R_i)] = \prod_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \alpha_{ij} p_j。$$

(1) 步驟一：初始值：預設所有區間的機率相同  $p_j = \frac{1}{m}$ 。

(2) 步驟二：Product-Limit 的估計值，

$$d_j(\mathbf{p}) = \sum_{i=1}^n \frac{\alpha_{ij}}{\sum_{k=1}^m \alpha_{ik} p_k}。$$

(3) 步驟三：計算加權後之區間機率，

$$\pi_j = \left(1 + \frac{d_j(\mathbf{p})}{M(\mathbf{p})}\right) p_j，$$

其中  $M(\mathbf{p}) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \frac{\alpha_{ij} p_j}{\sum_{k=1}^m \alpha_{ik} p_k}$ 。

(4) 步驟四：更新每個區間的估計值，

$$p_{jm} = \frac{\pi_j}{\sum_{j=1}^m \pi_j}。$$

(5) 步驟五：若更新的估計值 $p_{jm}$ 和所有 $\tau_j$ 下舊有的 $p_j$ 的誤差非常小，則停止迭代。反之，則持續步驟二至四繼續更新估計值 $p_{jm}$ ，

$$|p_{jm} - p_j| < c, c \rightarrow 0。$$

得到區間估計的機率值 $\{\hat{p}_1, \dots, \hat{p}_m\}$ 後，則存活函數的估計值為，

$$\hat{S}(t) = \begin{cases} 1, & \text{if } t \leq l_1, \\ 1 - (\hat{p}_1 + \dots + \hat{p}_j), & \text{if } r_j \leq t \leq l_{j+1}, 1 \leq j \leq m-1。 \\ 0, & \text{if } t \geq r_m. \end{cases}$$

### 2.1.3 ICM 和 EM-ICM 演算法

ICM 演算法是由 Groeneboom and Wellner (1992)提出來的，是廣義梯度投影優化方法的一個特例，它結合了 Newton-Raphson scheme 和 isotonic least squares regression，在區間設限下，保證迭代過程的每個步驟的新估計是適當的分佈函數。EMICM 演算法是由 Wellner and Zhan (1997)開發出來，一種混合算法，它結合了自我一致性演算法和 ICM 演算法，它利用 ICM 演算法在無母數最大概似估計(NPMLE)中來找出所有由 EM 演算法生成的自我一致估計值。

## 2.2 限制平均壽命(Restricted mean survival time)

### 2.2.1 限制平均壽命的定義及估計方法

Irwin (1949)提出將平均時間限制在特定區間 $[0, \tau]$ 進行比較，被稱為限制平均壽命。而因為是將存活函數限制到指定的間隔內，所以防止了設限資料對於存活函數的影響。限制平均壽命是一種總結存活時間分佈的度量，且不依賴於比例風險的假設。關於使用限制平均壽命估計治療效果作為 Cox 比例風險模型方法的替代方法，

已經進行了大量的方法學研究(Zucker, 1998; Royston and Parmar, 2011; Uno et al., 2014)，在 Karrison (1987, 1997)有討論到截止點 $\tau$ 的選擇是重要的考量因素。

其定義為假設有一個 time-to-event 的隨機變數時間  $T$ ，觀察到的存活時間為  $X = \min(T, \tau)$ ， $\tau$ 為截斷的時間點，由 Irwin (1949)所提出，定義之限制平均壽命公式如下，

$$\mu(\tau) = E[\min(T, \tau)] = \int_0^{\tau} S(t)dt。$$

也定義為存活函數曲線下的區域到時間 $\tau$ ，利用面積計算方式來估計限制平均壽命。首先，將所事件發生之時間由小到大排序， $t = \{0, t_1, \dots, t_I\}$ ，再來將時間切割成  $I$  個子區間， $(t_0, t_1], (t_1, t_2], \dots, (t_{I-1}, t_I]$ ， $t_0 = 0$ 。接下來，定義每段區間的寬度為 $D_i = t_i - t_{i-1}, i = 0, \dots, I$ ，每段區間的存活時間為 $\hat{S}(t_i), i = 0, \dots, I$ ， $\hat{S}(t_0) = 1$ 面積計算的方程式如下，

$$\hat{\mu}(\tau) = \sum_{i=0}^I D_i \hat{S}(t_i)。$$

## 2.3 偽觀察值(pseudo-observation)

### 2.3.1 偽觀察的定義及估計方法

偽觀察值源自於折刀法(Quenouille, 1949)，利用“leave-one-out”的方法，最早應用在存活分析上是由 Andersen (2003)所提出的，他們提出了在作為執行多狀態模型迴歸分析的一種方法，提供了一種替代 Cox 或半參數變換模型的方法，這些模型通常用於存活分析。它允許在預先指定的時間點對存活機率進行建模，且在不依賴於風險比例假設的情況下，可以在廣義線性模型的框架內對藉由偽觀察值法轉換的反應變數進行迴歸分析。

偽觀察值的定義：

假設 $X_1, \dots, X_n$ 為觀察到的樣本， $X$ 皆為獨立且相同分佈的隨機變數，參數 $\theta$ 可以表示成：

$$\theta = E[\phi(X)] ,$$

$\phi(X)$ 為觀察樣本 $X$ 的函數。當考慮共變數，共變數 $Z$ 皆為獨立且相同分佈，偽觀察值方法假設可以從樣本中可以合理地估計期望值：

$$\theta_i = E[\phi(X_i)|Z_i], i = 1, \dots, n .$$

第 $i$ 個偽觀察的參數估計量為：

$$\hat{\theta}_i = n \hat{\theta} - (n - 1) \hat{\theta}^{-i}, i = 1, \dots, n ,$$

$\hat{\theta}$ 為 $\theta$ 的不偏估計值， $\hat{\theta}^{-i}$ 為 $\hat{\theta}(\cdot)$ 去掉第 $i$ 個觀察值的參數估計量。

接下來是偽觀察值的回歸模型，首先，定義為下方的廣義線性模型(generalized linear model)：

$$g(\theta_i) = \beta^T Z_i^* ,$$

$g(\cdot)$ 為連結函數(link function)，其中 $\beta = [\beta_0 \beta_1]$ ， $Z_i^* = [1 Z_i]$ 。而當參數為多變量時，

$$\theta_i = [\theta_{i1}, \dots, \theta_{ik}]^T ,$$

廣義線性模型的定義則為，

$$g(\theta_{il}) = \beta^T Z_{il}^* , l = 1, \dots, k .$$

在一般的完全參數模型即可使用最大概似估計法來估計廣義線性模型之參數，但是在重複測量及群集的狀況下就不適合用，Andersen et al. (2003)建議用偽觀測替換函數，然後使用基於偽觀測的Liability Liang and Zeger (1986)廣義估計方程式(generalized estimating equation, GEE)估計未知參數，利用score equations來找出參數估計值，如下方方程式：

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial}{\partial \beta} g^{-1}(\beta^T Z_i^*) V_i^{-1} (\hat{\theta}_i - g^{-1}(\beta^T Z_i^*)) \right) = \sum_{i=1}^n U_i(\beta) = 0。$$

最大的不同是 GEE 考慮每個重複或是族群間的相關性，如下方方程式中的  $V_i$ ，即為工作共變異數矩陣(working covariance matrix)，

$$V_i = \text{Var}(y_i | X_i) = \frac{A_i^{\frac{1}{2}} R(\alpha) A_i^{\frac{1}{2}}}{\phi}，$$

$R(\alpha)$  是反應變數(y)之間的相關性，稱作工作相關性矩陣(working correlation matrix)，有以下四種相關性矩陣：

1. 獨立矩陣(independence)：

$$\text{Cov}(Y_{ij'}, Y_{ij}) = 0, j' \neq j，$$

$$R_{in}(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}。$$

2. 可交換矩陣(exchangeable)：

$$\text{Cov}(Y_{ij'}, Y_{ij}) = \alpha, j' \neq j，$$

$$R_{ex}(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & \alpha & \alpha \\ \alpha & 1 & \alpha \\ \alpha & \alpha & 1 \end{bmatrix}，$$

適用於集群資料(Clustered data)。

3. AR(1)矩陣(Auto-regressive first order)：

$$\text{Cov}(Y_{ij'}, Y_{ij}) = \alpha^{|j-j'|}, j' \neq j，$$

$$R_{ar(1)}(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & \alpha & \alpha^2 \\ \alpha & 1 & \alpha \\ \alpha^2 & \alpha & 1 \end{bmatrix}，$$

適用於重複測量的間隔是相同長度的研究。

4. 未結構化(unstructured) :

$$\text{Cov}(Y_{ij'}, Y_{ij}) = \alpha_{jj'}, j' \neq j,$$

$$R_{un}(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & \alpha_{12} & \alpha_{13} \\ \alpha_{12} & 1 & \alpha_{23} \\ \alpha_{13} & \alpha_{23} & 1 \end{bmatrix},$$

未結構化矩陣中，需要估計的參數太多，會導致很沒有效率的模型，一般不考慮用未結構化的矩陣的。

最後是對參數的變異數估計，是利用三明治估計值(sandwich estimator)，來求得，如下方方程式，

$$\sum = I(\hat{\beta})^{-1} \hat{v} \hat{r} \{U(\beta)\} I(\hat{\beta})^{-1},$$

其中  $I(\beta) = \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial g^{-1}(\beta^T Z_i^*)}{\partial \beta} \right)^T V_i^{-1} \left( \frac{\partial g^{-1}(\beta^T Z_i^*)}{\partial \beta} \right)$ ， $\hat{v} \hat{r} \{U(\beta)\} = \sum_{i=1}^n U_i(\hat{\beta}) U_i(\hat{\beta})^T$ 。

## 2.3.2 存活分析上的估計

### 2.3.2.1 存活函數的偽觀察值

假設  $X_1, \dots, X_n$  為觀察的存活時間， $X$  皆為獨立且相同分佈的隨機變數，且定義在固定在一時間點  $t_0$  之存活機率為  $S(t_0) = E[I(X_j > t_0)]$ ， $j = 1, \dots, n$ ，則這裡在定點  $t_0$  之下， $X$  的函數為  $\phi(X_j) = \phi_{t_0}(X_j) = I(X_j > t_0)$ ， $j = 1, \dots, n$ 。所以，參數  $\theta$  為時間  $t_0$  之存活機率  $S(t_0)$ 。

針對右設限資料，利用 Kaplan-Meier 估計存活函數，其估計近似無偏差  $\hat{S}(t_0)$ ，則第  $j$  個偽觀察的參數估計量為，

$$\hat{S}_j(t_0) = n \hat{S}(t_0) - (n-1) \hat{S}^{-j}(t_0), j = 1, \dots, n,$$

$\hat{S}^{-j}(t_0)$  為去掉第  $j$  個觀察值的存活函數估計值。

若欲比較其時間點不只有一個時， $t_1, \dots, t_k$ ，而  $X$  的函數則為  $\phi(X_j) = [\phi_{t_1}(X_j), \dots, \phi_{t_k}(X_j)]$ ，參數為  $\theta = [\theta_1, \dots, \theta_k] = [S(t_1), \dots, S(t_k)]$ ，而在  $k$  個時間點下的，第  $j$  個偽觀察的參數估計量為，

$$\hat{S}_{jl}(t_l) = n\hat{S}(t_l) - (n-1)\hat{S}^{-j}(t_l), j = 1, \dots, n, l = 1, \dots, k。$$

### 2.3.2.2 限制平均壽命的偽觀察值

限制平均壽命定義為  $\mu(\tau) = E[\min(X, \tau)]$ ， $\tau > 0$ ，這裡  $X$  的函數為  $\phi(X) = \min(X, \tau)$ ，參數  $\theta$  為  $\mu(\tau)$ ， $\mu(\tau) = \int_0^\tau S(t)dt$ ，參數估計為  $\hat{\mu}(\tau) = \int_0^\tau \hat{S}(t)dt$ 。所以，在第  $j$  個偽觀察的參數估計量為，

$$\hat{\mu}_j(\tau) = n \int_0^\tau \hat{S}(t)dt - (n-1) \int_0^\tau \hat{S}^{-j}(t)dt = \int_0^\tau \hat{S}_j(t)dt, j = 1, \dots, n。$$

### 第三章 研究方法

假設觀察到的樣本是一區間設限的樣本，我們令觀察樣本間是互相獨立且同分布(*i. i. d*)，事件發生時間為 $T_i$ ，因為無法知道確切事件發生的時間點，所以我們定義事件發生的時間在兩個觀察的時間間隔裡 $\{T_i \in (L_i, R_i], Z_i; i = 1 \sim n\}$ ， $(L_i, R_i]$ 為事件發生的時間間隔， $L_i$ 為觀察時間的左端點， $R_i$ 為觀察時間的右端點，若 $L_i = 0$ 則為左設限，若 $R_i = \infty$ 則為右設限， $Z_i$ 為處理指標，當 $Z_i = 0$ 為對照組，當 $Z_i = 1$ 為處理組，觀察集合為 $\omega$ 。從 $\{(L_i, R_i]; i = 1 \sim n\}$ 建立一個遞增不重複的數列 $\{(l_j, r_j]; j = 1 \sim m\}$ 。我們使用(Turnbull, 1976)自我一致方程式(*self-consistency equation*)來估計區間機率，則定義區間發生事件的機率為 $p_j = S(l_j) - S(r_j) = P(l_j < T_i \leq r_j)$ ， $\alpha_{ij}$ 為指標函數， $\alpha_{ij} = I\{(l_j, r_j] \in (L_i, R_i]\}$ 。則概似函數為：

$$L(\mathbf{p}) = \prod_{i=1}^n P(L_i < T_i \leq R_i) = \prod_{i=1}^n [S(L_i) - S(R_i)] = \prod_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \alpha_{ij} p_j,$$

為解其概似函數之最大值，及找出區間機率出現的機率為最大，利用自我一致方程式的解，使用期望最大化(EM)算法找出區間機率的估計值。可以得到存活函數的估計為：

$$\hat{S}(t) = \begin{cases} 1, & \text{if } t < l_1, \\ 1 - (\hat{p}_1 + \dots + \hat{p}_j), & \text{if } r_j \leq t \leq l_{j+1}, 1 \leq j \leq m-1, \\ 0, & \text{if } t \geq r_m. \end{cases}$$

其中 $\hat{p}_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{\alpha_{ij} \hat{p}_j}{\sum_{k=1}^m \alpha_{ik} \hat{p}_k}$ ， $j = 1, \dots, m$ 。

接下來計算限制平均存活壽命，假設限制之時間為 $\tau$ ，我們這邊將時間點切成幾個區塊，加總所有區塊的面積作為限制平均壽命的估計，在估計區間的存活機率時，會有左端點和右端點的時間，因為存活機率都會在左端點開始變化，所以我們這邊只取左端點的時間做為區間寬度的切點，所以針對左端點時間來定義計算存活

面積區間寬度 $D_j = l_{j+1} - l_j, j = 1 \sim m - 1$ ，存活時間為 $\hat{S}(t_j), j = 0 \sim m$ ， $\hat{S}(t_0) = 1$ ，面積法計算方式如下式及圖 2：

$$\hat{\mu}(\tau) = \begin{cases} \tau, & \text{if } \tau \leq l_1, \\ l_1 + \sum_{j=1}^k D_j \hat{S}(t_j) - (l_{k+1} - \tau) \hat{S}(t_k), & \text{if } l_k \leq \tau \leq l_{k+1} \end{cases} \circ$$

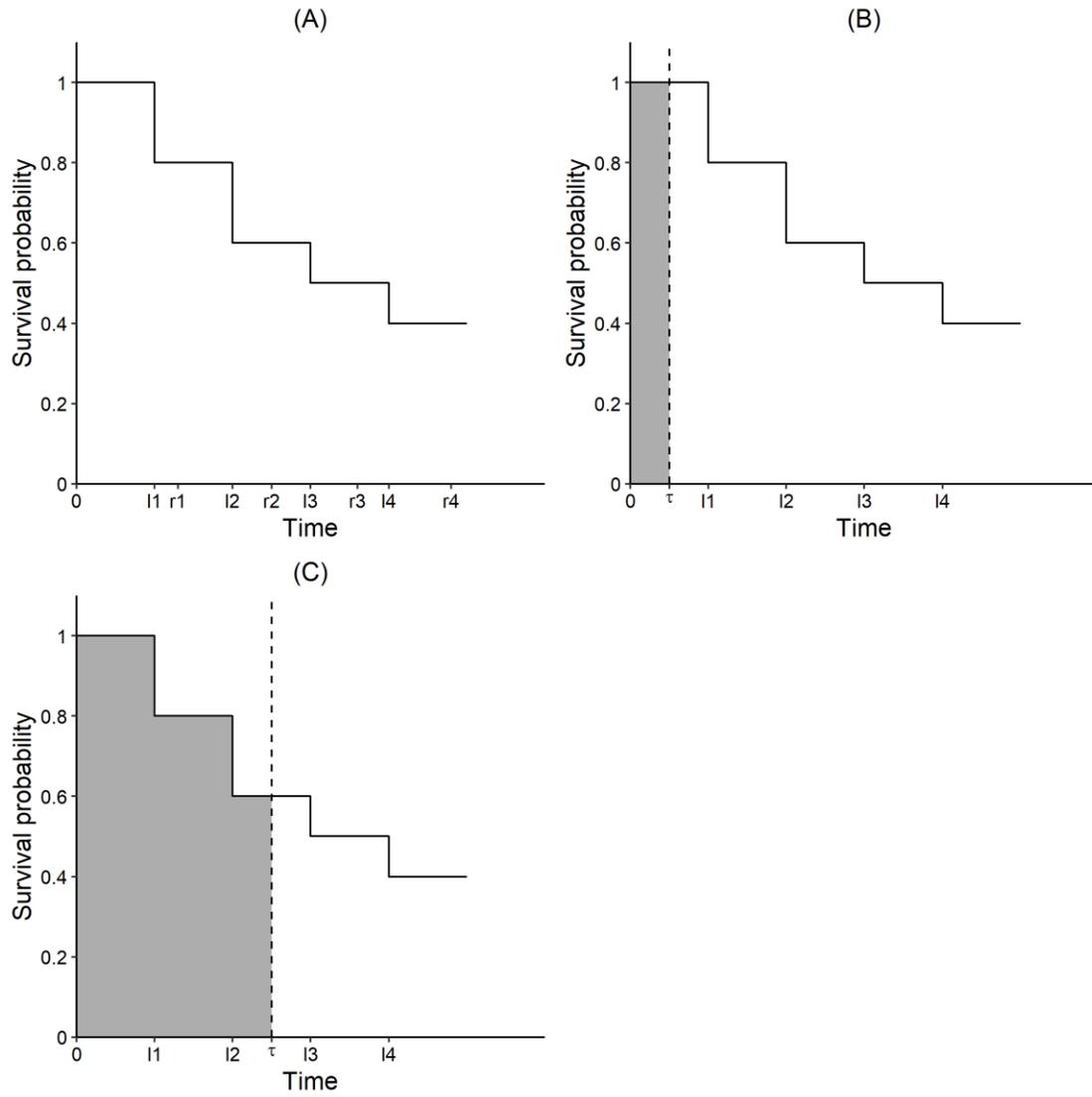


圖 2：面積法計算限制平均壽命

### 3.1 兩組限制平均壽命相減的差異(方法一)

由前面得到之限制平均壽命的估計為 $\hat{\mu}(\tau)$ ，可以得到兩組個別的限制平均壽命為 $\hat{\mu}_0(\tau)$ 、 $\hat{\mu}_1(\tau)$ ，所以原始資料的兩組限制平均壽命差異 $\Delta(\tau)$ 之估計為：

$$\hat{\Delta}_1(\tau) = \hat{\mu}_1(\tau) - \hat{\mu}_0(\tau)。$$

由於 $\hat{\Delta}_1(\tau)$ 之變異數難以估計，根據 Massonnet et al. (2006)提出的無母數拔靴法，來建立 $\hat{\Delta}_1(\tau)$ 的信賴區間估計。估計做法如下：

令 $A_i = \{(L_i, R_i, Z_i), i = 1 \sim n\}$ ，

1. 從 $A_i$ 抽取  $n$  個樣本，採取放回的抽樣方式，得到拔靴樣本 $A_i^* = \{(L_i^*, R_i^*, Z_i^*), i = 1 \sim n\}$ 。
2. 對拔靴樣本 $A_i^*$ 估計其限制平均壽命 $\hat{\mu}_0^*(\tau)$ 、 $\hat{\mu}_1^*(\tau)$ ，所以其點估計為，

$$\hat{\Delta}_1^*(\tau) = \hat{\mu}_1^*(\tau) - \hat{\mu}_0^*(\tau)。$$

3. 對步驟 1 和 2 重複  $B$  次，得到 $\hat{\Delta}_{1(1)}^*(\tau), \dots, \hat{\Delta}_{1(B)}^*(\tau)$ 。

令 $d(\alpha)$ 為 $|\hat{\Delta}(\tau) - \Delta(\tau)|$ 的 $100(1 - \alpha)\%$ 百分位數，而對應的估計式 $\hat{d}(\alpha)$ 為 $\{|\hat{\Delta}_{1(1)}^*(\tau) - \hat{\Delta}(\tau)|, \dots, |\hat{\Delta}_{1(B)}^*(\tau) - \hat{\Delta}(\tau)|\}$ 的 $100(1 - \alpha)\%$ 百分位數。所以， $\Delta(\tau)$ 的信賴區間估計為，

$$CI_1(\tau) : \hat{\Delta}_1(\tau) \pm \hat{d}(\alpha) \quad (1)$$

### 3.2 偽觀察值方法比較兩組的差異(方法二)

使用偽觀察法重新對定義發生機率，利用“leave-one-out”，將樣本除去第 $i$ 個觀察值後對樣本從新估計，得到新的限制平均存活偽觀察值估計為，

$$\hat{\mu}_i(\tau) = n \int_0^\tau \hat{S}(t) dt - (n-1) \int_0^\tau \hat{S}^{-i}(t) dt = \int_0^\tau \hat{S}_i(t) dt, \quad i = 1, \dots, n,$$

其中  $\hat{S}^{-i}(t)$  為去掉第  $i$  個觀察值的存活函數估計值。迴歸模型定義為：

$$g(\mu_i(\tau)) = \beta^T Z_i^*, \quad i = 1 \sim n,$$

$g(\cdot)$  為連結函數(link function)，其中  $\beta = [\beta_0 \beta_1]$ ， $Z_i^* = [1 Z_i]$ 。利用 score equations 來找出參數估計值，如下方方程式：

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial}{\partial \beta} g^{-1}(\beta^T Z_i^*) V_i^{-1} (\hat{\mu}_i(\tau) - g^{-1}(\beta^T Z_i^*)) \right) = \sum_{i=1}^n U_i(\beta) = 0,$$

限制平均壽命的差異估計值為：

$$\hat{\Delta}_2(\tau) = \hat{\beta}_1.$$

利用三明治法估計  $\hat{\Delta}_2(\tau)$  的變異數估計為：

$$\hat{\sigma}^2 = \hat{\Sigma},$$

其中  $\hat{\Sigma} = I(\hat{\beta})^{-1} \text{var}\{U(\hat{\beta})\} I(\hat{\beta})^{-1}$ ， $I(\beta) = \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial g^{-1}(\beta^T Z_i^*)}{\partial \beta} \right)^T V_i^{-1} \left( \frac{\partial g^{-1}(\beta^T Z_i^*)}{\partial \beta} \right)$ ，

$\text{var}\{U(\beta)\} = \sum_{i=1}^n U_i(\beta) U_i(\beta)^T$ 。因此，其  $\Delta(\tau)$  的  $100(1-\alpha)\%$  區間估計為：

$$CI_2(\tau) : \hat{\Delta}_2(\tau) \pm Z_{\frac{\alpha}{2}} \hat{\sigma} \quad (2)$$

## 第四章 模擬資料分析

### 4.1 模擬設計方法

本文利用模擬研究討論在區間設限資料之下比較兩組限制平均壽命，探討所提出的兩種方法相減法 $CI_1(\tau)$  (1)及偽觀察值法 $CI_2(\tau)$  (2)在點估計、平均寬度和覆蓋機率的表現。

我們考慮事件發生的時間是韋伯分布，形狀參數是 $\gamma=1、2$ ，尺度參數是 $\lambda = \exp(\beta_b Z)$ ， $\beta_b=0、0.5$ ，則存活函數是 $S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma)$ ，這邊給定共變數 $Z$ 是伯努利分布(Bernoulli distribution)且 $Pr(Z = 1) = 0.5$ ，限制時間 $\tau = (-\log(1 - p))^{1/\gamma}$ ， $p=0.7$ 。令 $S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma) = 1 - u$ ， $u \sim U(0,1)$ ，進而可以推導出事件時間生成公式如下，

$$t = \left(-\frac{\ln u}{\lambda}\right)^{\frac{1}{\gamma}},$$

及限制平均壽命的生成公式如下，

$$\mu(\tau) = \int_0^\tau S(t)dt = \int_0^\tau \exp(-\lambda t^\gamma)dt = \frac{1}{\alpha} \lambda^{-\frac{1}{\gamma}} \Gamma\left(\frac{1}{\gamma}, \lambda \tau^\gamma\right)。$$

令迴歸模型為：

$$\begin{aligned} \mu(\tau) &= \beta_0 + \beta_1 Z \\ \Rightarrow \frac{1}{\gamma} \lambda^{-1/\gamma} \Gamma\left(\frac{1}{\gamma}, \lambda \tau^\gamma\right) &= \beta_0 + \beta_1 Z_1 \end{aligned}$$

當 $Z = 0$ ， $\beta_0 = \frac{1}{\gamma} \Gamma\left(\frac{1}{\gamma}, \tau^\gamma\right)$ 為對照組的限制平均壽命；當 $Z = 1$ ， $\beta_1 = \frac{1}{\gamma} e^{-\beta_b/\gamma} \Gamma\left(\frac{1}{\gamma}, e^{\beta_b} \tau^\gamma\right) - \beta_0$ 為處理組與對照組限制平均壽命的差異。因此，建立兩組限制平均壽命的差異的區間估計等同於建立 $\beta_1$ 的區間估計。

區間設限(case II interval censoring)資料生成方式：觀察時間( $T_{obs}$ )的分布為均勻分布  $U(0,1)$ ，檢查間隔( $T_{interval}$ )為均勻分布  $U(0,4)$ ，檢查次數為 6 次。左端點時間為  $T_L$ ，右端點時間為  $T_R$ ，其中  $T_L = T_{obs}$ ， $T_R = T_{obs} + T_{interval}$ ，

$$\begin{cases} T_L = T_L, T_R = T_R, & \text{if } T_L \leq t < T_R \\ T_L = 0, T_R = T_{obs}, & \text{if } t < T_L, \\ T_L = T_{obs}, T_R = \infty, & \text{if } t \geq T_R \end{cases}。$$

增加右設限比例的區間設限資料生成方式：觀察時間( $T_{obs}$ )的分布為均勻分布  $U(0,1)$ ，檢查間隔( $T_{interval}$ )改為  $U(0,1)$ ，檢查次數減少至 2 次。

模擬次數為 500 次，拔靴次數為 200 次，總樣本數  $n$  分別為 100、200、400，設限比例分為兩種，區間設限比例約 90% 和右設限比例介於 30-50% 之間，在給定  $p=0.7$  下，分別利用相減法(Diff)和偽觀察值法(PO)求出兩組限制平均壽命差異的點估計和 90%、95% 的信賴區間，然後計算各 500 個兩個方法估計的限制平均壽命差異的平均值來當作點估計，而覆蓋機率和平均寬度，則利用 500 個區間包含真正的限制平均壽命差異的比例，模擬結果列於表 1~6。

## 4.2 模擬結果

在區間設限比例多時，從表 1-3 可以發現，在樣本數為 100 時，兩種方法的點估計非常接近，點估計的誤差也很小，在平均寬度上相減法(Diff)的寬度比較小，但在覆蓋機率上相減法(Diff)稍嫌不足，偽觀察值法(PO)則些微保守。當隨著樣本數增加時，相減法(Diff)與偽觀察值法(PO)的平均寬度差異變小，但是相減法(Diff)的平均寬度依然小於偽觀察值法(PO)，然後兩種的覆蓋機率都有維持在信心水準上。此外，在  $\gamma = 2$ 、 $\beta_b = 0$  的條件下，相減法(Diff)和偽觀察值法(PO)的平均寬度較大，但在點估計上誤差是最小的，覆蓋機率也是最接近信心水準。

當右設限比例增加時，從表 4-6 可以發現，雖然在點估計的誤差相較於區間設限資料大，但是平均寬度比區間設限資料小，而在覆蓋機率的部分幾乎都超過信心

水準。在 $\gamma = 2$ 、 $\beta_b = 0.5$ 的條件下，相減法(Diff)和偽觀察值法(PO)的點估計和覆蓋機率是最佳的，但是點估計偏差較大、平均區間寬度變小、覆蓋機率超過信心水準上，結果相較於區間設限資料差。而在兩種方法的比較上，在點估計的部分，偽觀察值法(PO)相較於相減法(Diff)好；在平均區間寬度，偽觀察值法(PO)的寬度較寬；覆蓋機率的部分，偽觀察值法(PO)和相減法(Diff)都有不錯的表現，都有維持在信心水準上。

針對模擬結果歸納出下列幾項來討論：

1. 當樣本數增加時，在區間設限比例較高的部分，雖然在點估計上偏差變大、覆蓋機率稍微超過信心水準，但是在平均寬度有逐漸變小的趨勢；在右設限比例高時，在點估計、覆蓋機率雖然看不來有隨著樣本增加改善，但是在平均寬度有逐漸變小的趨勢。
2. 當右設限比例較高時，雖然會導致點估計偏差越大、覆蓋機率超過信心水準，但平均寬度有很明顯的變小。
3. 偽觀察值法(PO)雖然在平均寬度上比相減法(Diff)高，且覆蓋機率也稍微偏高，但在點估計上的相對於相減法(Diff)有較小的偏差，而且隨著樣本數增加，與相減法(Diff)在平均寬度上的差異也漸漸減少。

表 1：樣本數為 100 且區間設限比例約 90%，兩組限制平均壽命的比較

$\gamma$	$\beta_b$	$\beta_1$	Point Estimate		Interval width			Coverage	
			Diff	PO	$1-\alpha$	Diff	PO	Diff	PO
1	0	0.000	0.014	0.012	0.90	0.303	0.392	0.904	0.928
					0.95	0.359	0.466	0.938	0.972
1	0.5	-0.076	-0.054	-0.049	0.90	0.302	0.410	0.886	0.922
					0.95	0.359	0.489	0.932	0.960
2	0	0.000	0.008	0.008	0.90	0.359	0.435	0.894	0.916
					0.95	0.433	0.519	0.948	0.962
2	0.5	-0.052	-0.067	-0.066	0.90	0.370	0.462	0.890	0.912
					0.95	0.445	0.550	0.936	0.962

表 2：樣本數為 200 且區間設限比例約 90%，兩組限制平均壽命的比較

$\gamma$	$\beta_b$	$\beta_1$	Point Estimate		Interval width			Coverage	
			Diff	PO	$1-\alpha$	Diff	PO	Diff	PO
1	0	0.000	0.017	0.016	0.90	0.212	0.242	0.916	0.930
					0.95	0.252	0.288	0.964	0.974
1	0.5	-0.076	-0.068	-0.065	0.90	0.209	0.246	0.920	0.928
					0.95	0.248	0.293	0.966	0.976
2	0	0.000	0.023	0.022	0.90	0.230	0.259	0.876	0.918
					0.95	0.272	0.309	0.924	0.956
2	0.5	-0.052	-0.067	-0.066	0.90	0.233	0.267	0.906	0.916
					0.95	0.277	0.318	0.948	0.966

表 3：樣本數為 400 且區間設限比例約 90%，兩組限制平均壽命的比較

$\gamma$	$\beta_b$	$\beta_1$	Point Estimate		Interval width			Coverage	
			Diff	PO	$1-\alpha$	Diff	PO	Diff	PO
1	0	0.000	0.018	0.017	0.90	0.147	0.156	0.908	0.914
					0.95	0.174	0.186	0.940	0.976
1	0.5	-0.076	-0.066	-0.064	0.90	0.145	0.154	0.918	0.924
					0.95	0.172	0.184	0.956	0.960
2	0	0.000	0.016	0.018	0.90	0.159	0.169	0.888	0.906
					0.95	0.188	0.201	0.946	0.956
2	0.5	-0.052	-0.070	-0.068	0.90	0.161	0.171	0.896	0.920
					0.95	0.191	0.204	0.944	0.956

表 4：樣本數為 100 且右設限比例約 30-50%，兩組限制平均壽命的比較

$\gamma$	$\beta_b$	$\beta_1$	Point Estimate		$1-\alpha$	Interval width		Coverage	
			Diff	PO		Diff	PO	Diff	PO
1	0	0.000	0.016	0.012	0.90	0.206	0.225	0.956	0.942
					0.95	0.244	0.268	0.978	0.986
1	0.5	-0.076	-0.053	-0.047	0.90	0.207	0.225	0.932	0.906
					0.95	0.245	0.269	0.970	0.966
2	0	0.000	0.018	0.012	0.90	0.224	0.242	0.940	0.956
					0.95	0.265	0.289	0.976	0.986
2	0.5	-0.052	-0.057	-0.050	0.90	0.233	0.253	0.944	0.952
					0.95	0.275	0.302	0.980	0.986

表 5：樣本數為 200 且右設限比例約 30-50%，兩組限制平均壽命的比較

$\gamma$	$\beta_b$	$\beta_1$	Point Estimate		$1-\alpha$	Interval width		Coverage	
			Diff	PO		Diff	PO	Diff	PO
1	0	0.000	0.023	0.022	0.90	0.142	0.146	0.898	0.926
					0.95	0.167	0.174	0.956	0.960
1	0.5	-0.076	-0.065	-0.059	0.90	0.141	0.145	0.918	0.904
					0.95	0.167	0.173	0.972	0.954
2	0	0.000	0.026	0.025	0.90	0.153	0.160	0.888	0.896
					0.95	0.181	0.191	0.944	0.936
2	0.5	-0.052	-0.061	-0.055	0.90	0.156	0.164	0.916	0.942
					0.95	0.184	0.195	0.956	0.976

表 6：樣本數為 400 且右設限比例約 30-50%，兩組限制平均壽命的比較

$\gamma$	$\beta_b$	$\beta_1$	Point Estimate		$1-\alpha$	Interval width		Coverage	
			Diff	PO		Diff	PO	Diff	PO
1	0	0.000	0.014	0.013	0.90	0.100	0.102	0.934	0.924
					0.95	0.118	0.122	0.960	0.968
1	0.5	-0.076	-0.070	-0.067	0.90	0.099	0.100	0.944	0.944
					0.95	0.117	0.120	0.974	0.978
2	0	0.000	0.011	0.010	0.90	0.108	0.111	0.924	0.936
					0.95	0.127	0.132	0.966	0.978
2	0.5	-0.052	-0.075	-0.073	0.90	0.109	0.112	0.866	0.886
					0.95	0.129	0.133	0.938	0.964

## 第五章 實例分析

### 5.1 資料簡介

我們引用來自 Kim, De Gruttola, and Lagakos (1993) 血友病患者資料說明所提方法的應用。資料收集自兩家法國的醫院 Hospital Kremlin Bicetre 和 Hospital Coeur des Yvelines，在 1978 年接受過治療的 257 位 A 或 B 型血友病患者，在接受輸血治療時，容易接收到受污染血液而面臨「人類免疫缺陷病毒」(HIV)感染的風險。其中有 188 名患者感染了病毒，其中 41 名隨後進展為「性免疫缺陷綜合症」(AIDS)。病患從 1978 年觀察至 1986 年為期 9 年的時間，定期每半年接受治療，定義感染 HIV 的時間為在某兩次連續的觀察時間之間，左端點時間為  $L_i$ ，右端點時間為  $R_i$ ，左端點時間若為 0 則為左設限，右端點為  $\infty$  則為右設限，每一個單位時間表示為 6 個月。資料有兩個共變數，一個是年齡別，以 20 歲為畫分，分為小於 20 歲與大於 20 歲；另一個是治療別，在治療期間每一年的輸血量少於 1,000 ug/kg 為輕微治療，而重度治療是輸血量超過 1,000 ug/kg。主要分析目的是血友病患者在兩個共變數年齡組或治療組，針對不同時間點感染 HIV 的差異，我們利用相減法(Diff)和偽觀察值法(PO)來分析，在兩組年齡組或治療組下，限制平均壽命的差異。

### 5.2 分析結果

首先，針對資料做人口分布的敘述性統計，結果列於表 7，從表 7 可以看到，在年齡部分，小於 20 歲的有 170 位(比例約 66%)，大於 20 歲的有 87 位(比例約 34%)，資料族群較為年輕；在治療方面，輕微組的有 153 位(比例約 60%)，重度組的有 104 位(比例約 40%)，輕微組比例較重度治療組高。在設限比例上，左設限約為 0.4%，右設限比例約為 26.85%，區間設限比例約為 72.76%，主要以區間設限資料為主。

圖 3 為病患在不同年齡組別下發現感染愛滋病的時間分布圖，可以發現小於 20 歲的病人大部分是在較小的區間內感染愛滋病。圖 4 為治療組患者感染愛滋病的時間分布，發現輕微組的病人右設限比例比重度組的高出許多，表示重度組的病人大部分都在觀察時間內發現感染愛滋病。接下來，比較不同變數下感染愛滋病的風險，首先，比較兩組年齡感染愛滋病的風險，結果於圖 5 可以看到，小於 20 歲感染愛滋病的風險較高，在時間點 10(約  $10 \times 6 = 60$  個月=5 年)的時候，兩組感染的風險突然變得很高，以致於存活機率下降的很快。再來比較兩種治療下感染愛滋病的風險，結果於圖 6，在時間點 6(約  $6 \times 6 = 36$  個月=3 年)時，輕微組比重度組感染愛滋病的風險高，但在時間點 6 之後，反而是重度組感染愛滋病的風險較高。

接著，在考慮多個時間點下(7,9,11,13,15)有相關性存在時，分別利用偽觀察值法比較兩年齡組或治療組限制平均壽命的差異，結果列於表 8。由表 8 可知，在顯著水準為 0.05 時，年齡組是有顯著性的差異，而治療的組別則沒有差異。為了考慮不同時間點下的差異，我們分別固定不同時間點，首先比較兩組年齡限制平均壽命的差異，結果列於表 9 和圖 7。由表 9 得到，在每個時間點下，大於 20 歲的患者限制平均壽命比小於 20 歲的高，就時間點 7(約  $7 \times 6 = 42$  個月=3.5 年)來說，利用偽觀察值法(PO)可以看到大於 20 歲的病人相較於小於 20 歲的病人限制平均壽命多了 0.253(約  $0.25 \times 6 = 1.5$  個月)的時間；在時間點 9 以後，90%和 95%的信賴區間皆顯示兩組有顯著性差異。相減法(Diff)在參數估計值上比 PO 法低，標準差也略低，Diff 法顯示在 90%和 95%信賴區間從時間點 7 開始有顯著性。兩種方法皆顯示，隨時間增加，兩組限制平均壽命差異隨之遞增。接下來比較在不同治療下限制平均壽命的差異，結果列於表 10 和圖 8，偽觀察值法(PO)下，在時間點 9(約  $9 \times 6 = 54$  個月=4.5 年)以前，重度組的限制平均壽命比輕微組高，在時間點 9 以後，反而是輕微組的限制平均壽命相較於重度組高，在時間點 13(約  $13 \times 6 = 78$  個月=6.5 年)以後兩組才有顯著的差異。在相減法(Diff)下，每個時間點都是輕微組的限制平均壽命相較於重度組高，在時間點 11(約  $11 \times 6 = 66$  個月=5.5 年)以後兩組才有顯著的差異。

表 7：AIDS 病患人口分布表

N=257	
Age	
< 20	170(66.15%)
≥ 20	87(33.85%)
Treatment	
Light	153(59.53%)
Heavy	104(40.47%)
Censored	
Left	1(0.39%)
Right	69(26.85%)
Interval	187(72.76%)

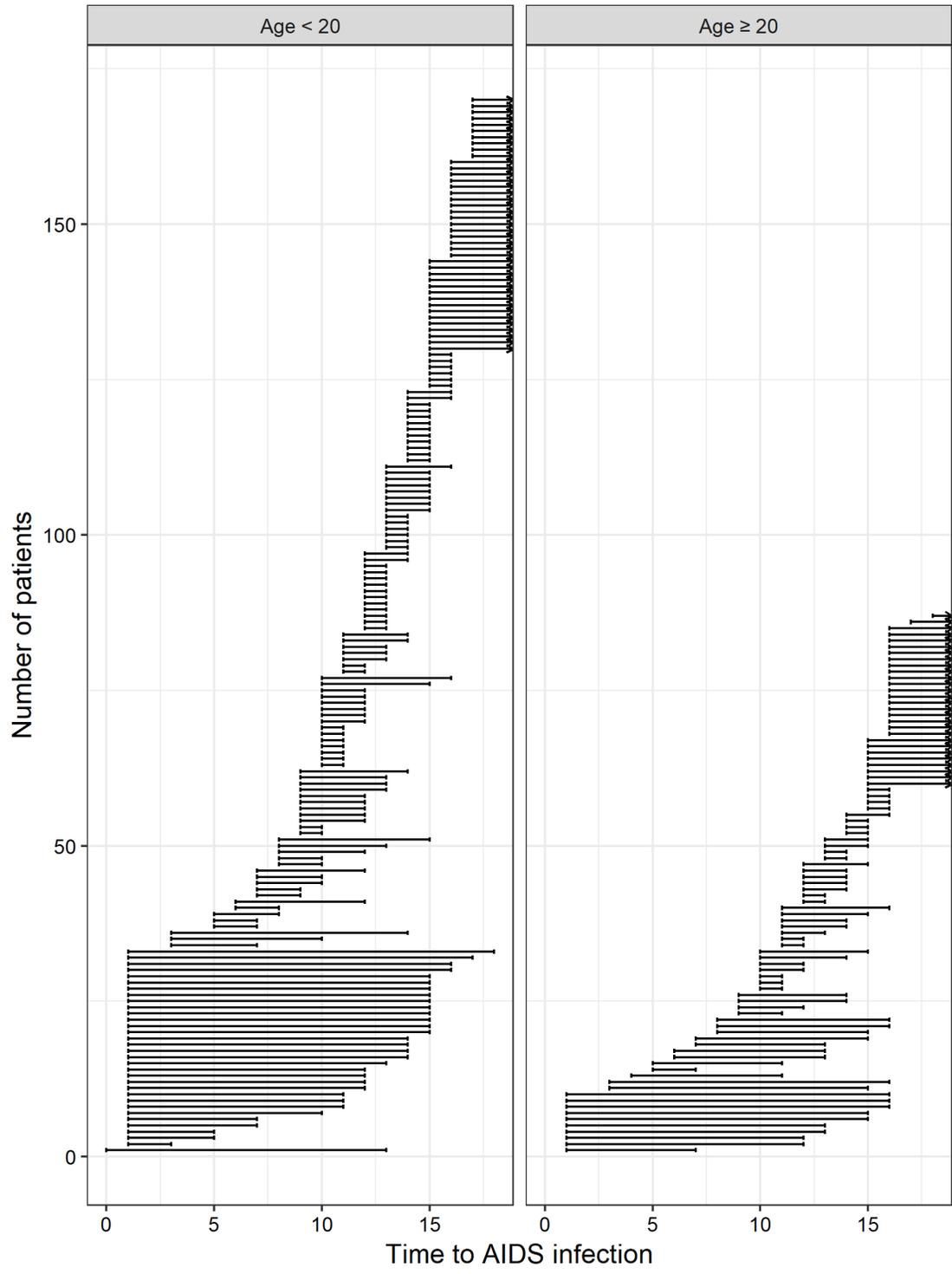


圖 3：HIV 感染的時間分布 (年齡組)

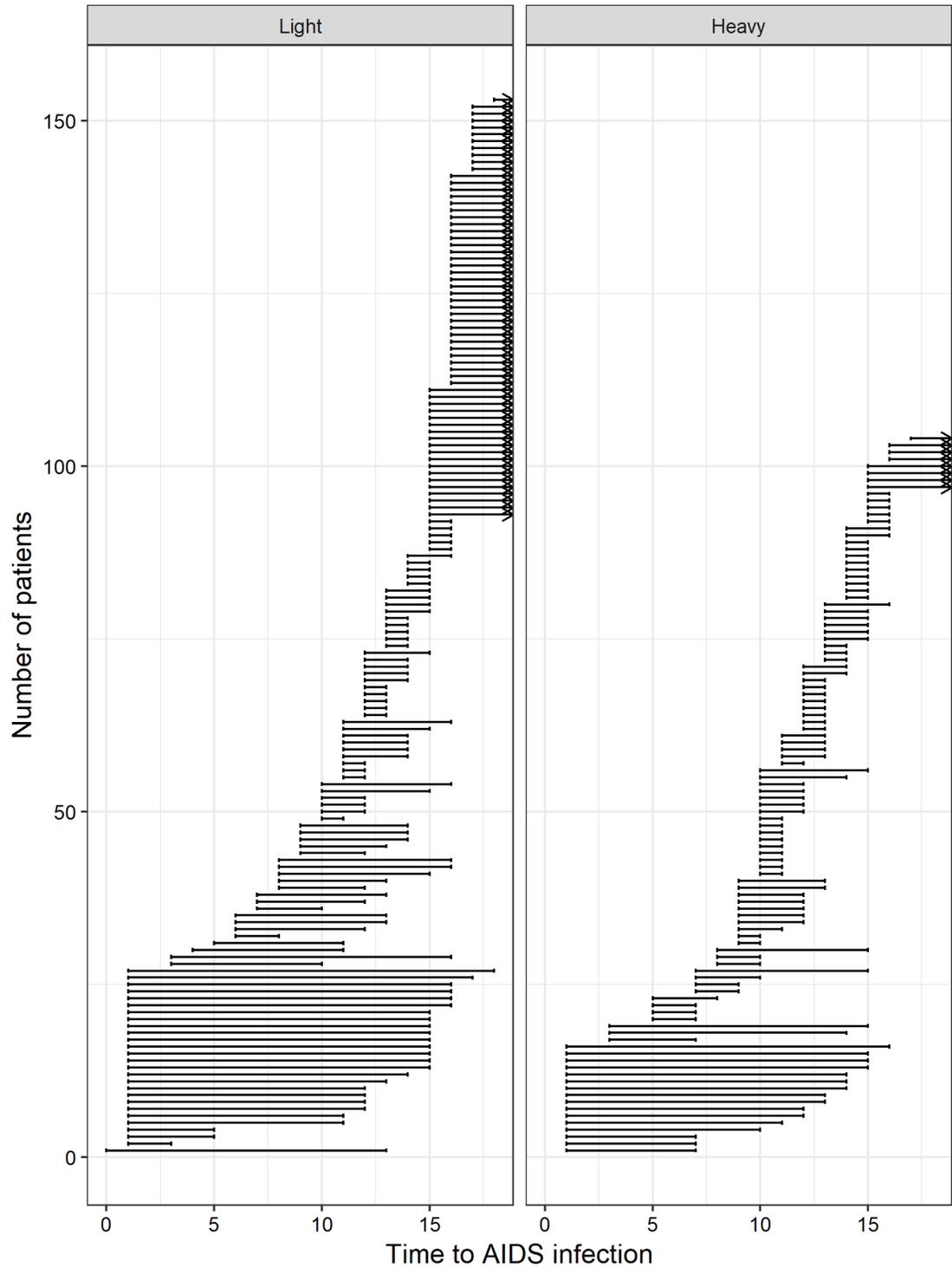


圖 4：HIV 感染的時間分布 (治療組)

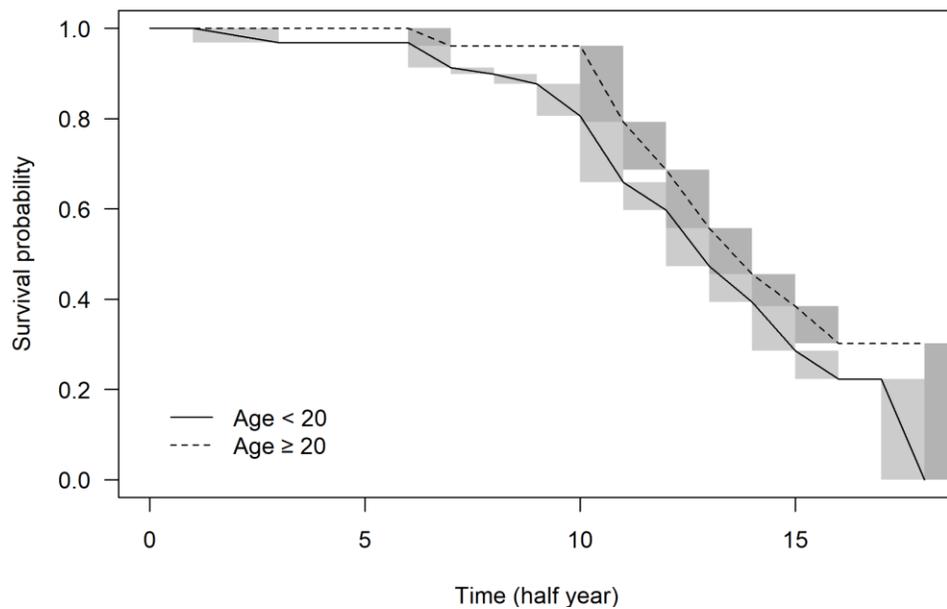


圖 5：存活機率圖 (年齡組)

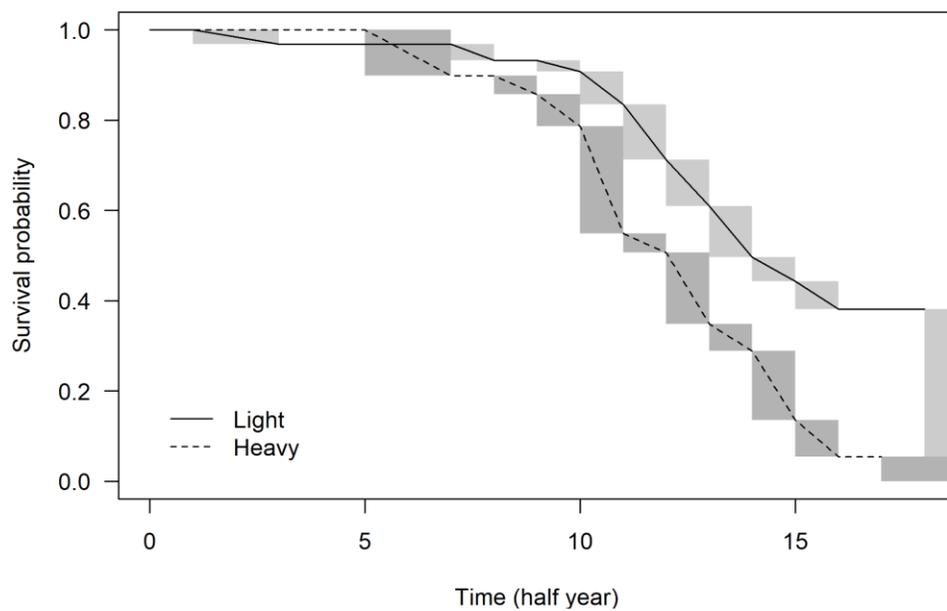


圖 6：存活機率圖 (治療組)

表 8：偽觀察值法(PO)的單變項分析(考慮多點時間點下)

	B1(PO)	SE	P-value
Age( $\geq 20$ )	0.629	0.250	0.012
GP(Heavy)	-0.462	0.281	0.100

表 9：在兩種不同年齡的組別下，限制平均壽命的比較

Variable	Point Estimate		Interval length			CI	
	PO	Diff	1- $\alpha$	PO	Diff	PO	Diff
AGE $\geq 20$ (7)	0.253	0.207	0.90	0.477	0.388	(0.01,0.49)*	(0.01,0.40)*
			0.95	0.568	0.439	(-0.03,0.54)	(-0.01,0.43)
AGE $\geq 20$ (9)	0.384	0.354	0.90	0.642	0.517	(0.06,0.70)*	(0.10,0.61)*
			0.95	0.764	0.702	(0.00,0.77)*	(0.00,0.71)*
AGE $\geq 20$ (11)	0.668	0.644	0.90	0.852	0.892	(0.24,1.09)*	(0.20,1.09)*
			0.95	1.015	1.094	(0.16,1.18)*	(0.10,1.19)*
AGE $\geq 20$ (13)	0.841	0.817	0.90	1.096	0.984	(0.29,1.39)*	(0.33,1.31)*
			0.95	1.305	1.082	(0.19,1.49)*	(0.28,1.36)*
AGE $\geq 20$ (15)	0.998	0.977	0.90	1.339	1.277	(0.33,1.67)*	(0.34,1.62)*
			0.95	1.595	1.556	(0.20,1.80)*	(0.20,1.75)*

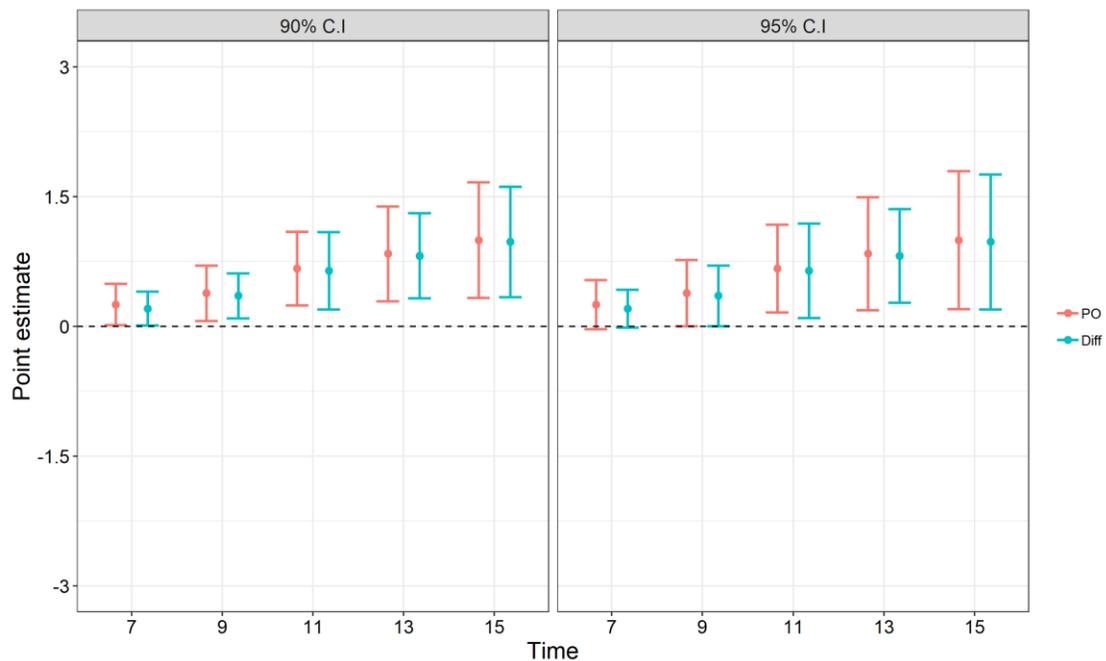


圖 7：不同時間點下信賴區間分布(年齡組)

表 10：在兩種不同治療的組別下，限制平均壽命的比較

Variable	Point Estimate		1- $\alpha$	Interval length		CI	
	PO	Diff		PO	Diff	PO	Diff
GP1 (7)	0.153	-0.013	0.90	0.533	0.375	(-0.11,0.42)	(-0.20,0.17)
			0.95	0.635	0.541	(-0.17,0.47)	(-0.28,0.26)
GP1 (9)	0.056	-0.122	0.90	0.744	0.674	(-0.32,0.43)	(-0.46,0.22)
			0.95	0.886	0.808	(-0.39,0.50)	(-0.53,0.28)
GP1 (11)	-0.354	-0.530	0.90	0.977	0.780	(-0.84,0.13)	(-0.92,-0.14)*
			0.95	1.164	1.039	(-0.94,0.23)	(-1.05,-0.01)*
GP1 (13)	-0.825	-0.999	0.90	1.221	1.214	(-1.44,-0.21)*	(-1.61,-0.39)*
			0.95	1.454	1.415	(-1.55,-0.10)*	(-1.71,-0.29)*
GP1 (15)	-1.338	-1.515	0.90	1.425	1.533	(-2.05,-0.63)*	(-2.28,-0.75)*
			0.95	1.697	1.827	(-2.19,-0.49)*	(-2.43,-0.60)*

\* GP1 : Heavy treatment

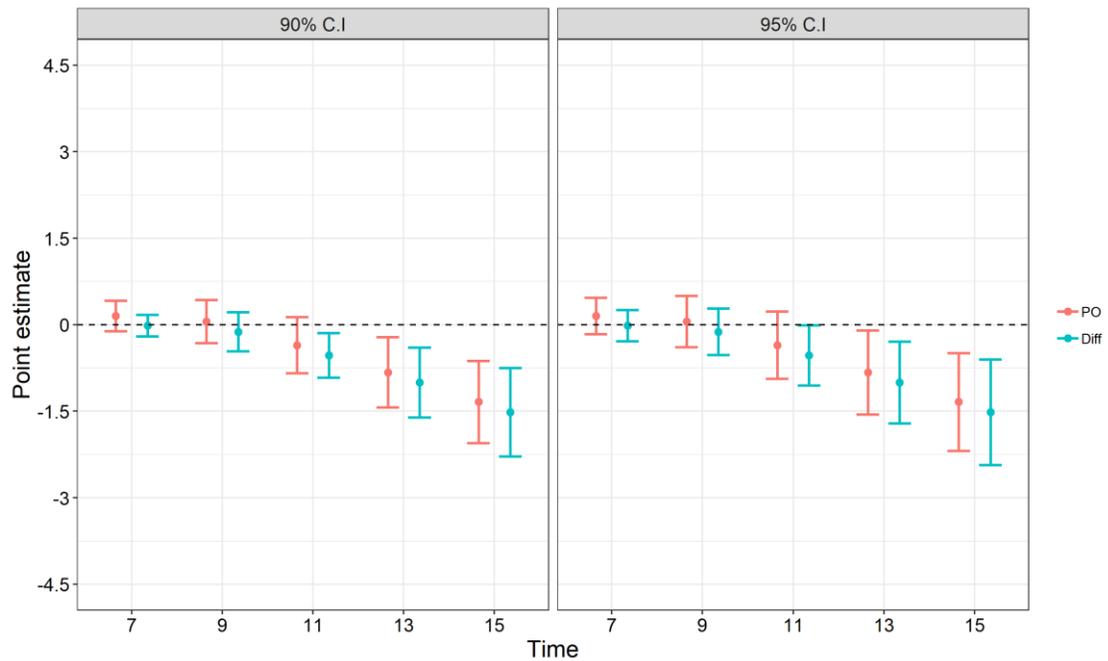


圖 8：不同時間點下信賴區間分布 (治療組)

## 第六章 結論與建議

本文針對區間設限資料下比較兩組限制平均壽命的差異，利用無母數的相減法(Diff)和迴歸模型的偽觀察值法(PO)來建立兩組限制平均壽命差異的區間估計。在第四章的模擬結果得到，在事件時間為韋伯分配，相減法(Diff)和偽觀察值法(PO)在區間設限比例約為 90%和右設限比例 30%-50%的條件下在點估計、平均寬度、覆蓋機率都表現得不錯，而偽觀察值法(PO)雖然在平均寬度上都相對於相減法(Diff)稍大，但在點估計的偏差相對來的小，而且隨著樣本數的增加平均寬度與相減法(Diff)的差異有逐漸變小。在右設限比例多的資料雖然在點估計和覆蓋機率上表現稍微不足，但平均寬度卻較小。

在第五章的實例分析中比較兩種組別的限制平均壽命，在年齡組部分，小於 20 歲感染 HIV 的風險一直都比大於 20 歲的高，在相減法(Diff)和偽觀察值法(PO)對於限制平均壽命的差異大於 20 歲的存活面積都大於小於 20 歲的組別，表示小於 20 歲感染 HIV 的風險都比較高；而在治療組的部分，在偽觀察值法(PO)在時間點 9 以前是輕微組的風險較高，而在時間點 9 以後反而是重度組的風險高，所以限制平均壽命的在時間 9 以前是正值，在時間點 9 以後是負值。由此可看出，不管資料是否有成風險比例的假設，相減法(Diff)和偽觀察值法(PO)都能看出在不同時間點下的差異。

在定期回診的研究，欲了解在特定時間下兩種治療平均壽命的差異時，相減法(Diff)和偽觀察值法(PO)是很好的比較工具，針對研究感興趣的時間點下比較兩組的差異。在相減法(Diff)因局限於單一變數且必須為兩組下才能比較差異，而在偽觀察值法因建立在迴歸模型上，可以增加其他共變數進來比較。

## 參考文獻

1. Lindsey, J. C. and Ryan, L. M. (1998). Tutorial in biostatistics methods for interval censored data. *Statistics in Medicine* 17, 219–238.
2. Henschel, V., Heiß, C., and Mansmann, U. (2007). intcox: Iterated Convex Minorant Algorithm for interval censored event data. R package version 0.9.1.1.
3. Han, S., Tsui, K.W., and Andrei, A. C., (2010). A novel semiparametric regression method for interval-censored data. *UNIVERSITY OF WISCONSIN DEPARTMENT OF BIostatISTICS AND MEDICAL INFORMATICS*, Technical Report, # 210.
4. Andersen, P. K., Hansen, M. G., and Klein, J. P. (2004). Regression Analysis of Restricted Mean Survival Time Based on Pseudo-Observations. *Lifetime Data Analysis*,10, 335–350.
5. Andersen, P. K., and Perme, M. P. (2010). Pseudo-observations in survival analysis. *Statistical Methods in Medical Research*,19: 71–99.
6. Chen, P. Y., and Tsiatis, A. A. (2001). Causal Inference on the Difference of the Restricted Mean Lifetime Between Two Groups. *Biometrics* 57, 1030-1038.
7. Klein, J. P., Logan, B., Harhoff, M., and Anderson, P. K. (2007). Analyzing survival curves at a fixed point in time. *Statistics in Medicine* 26, 4505-4519.
8. Quenouille, M. (1949). Approximate tests of correlation in time series. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* 11, 18–84.
9. Tukey, J. W. (1958). Bias and confidence in not quite large samples. *Annals of Mathematical Statistics* 29, 614.
10. Huang, J. ,Wellner, J.A. (1997). Interval censored survival data: A review of recent progress. In Proc. 1st Seattle Symp. Biostatist.: Survival Anal., D. Y. Lin and T. R. Fleming, eds. *New York: Springer*, pp. 123–69.

11. Schick, A. and Yu, Q. (2000). Consistency of the GMLE with Mixed Case Interval-Censored Data. *Scandinavian Journal of Statistics*, 27, 45-55.
12. Rossini, A.J., Tsiatis, A.A. (1996). A semiparametric proportional odds regression model for the analysis of current status data. *J. Am. Journal of the American Statistical Association* 91, 713–21.
13. Shen, X. (1998). Proportional odds regression and sieve maximum likelihood estimation. *Biometrika* 85, 165–77.
14. Rabinowitz, D., Betensky, R.A., Tsiatis, A.A. (2000). Using conditional logistic regression to fit proportional odds models to interval censored data. *Biometrics* 56, 511–8.
15. Huang, J. and Wellner, J. A. (1995). Asymptotic normality of the NPMLE of linear functionals for interval censored data, case 1. *Statistica Neerlandica*, 49, 153-163.
16. Peto, R. (1973). Experimental survival curves for interval-censored data. *Applied Statistics* 22, 86-91.
17. Turnbull, B. W. (1976). The empirical distribution function with arbitrarily grouped censored and truncated data. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 38, 290-295.
18. Groeneboom, P. and Wellner, J. A. (1992). Information Bounds and Nonparametric Maximum Likelihood Estimation. *Basel: Birkhäuser*.
19. Van der Geer, S. (1996). Hellinger-consistency of certain nonparametric maximum likelihood estimators. *The Annals of Statistics*, 21, 14-44.
20. Wang, Z and Gardiner, J. C. (1996). A class of estimators of the survival function from interval-censored data. *The Annals of Statistics* 24, 647-658.
21. Yu, Q., Schick, A., Li, L. and Wong, G. Y. C. (1998a). Asymptotic properties of the GMLE in the case 1 interval-censorship model with discrete inspection times. *Canadian Journal of Statistics*, 26, 619-627.

22. Yu, Q., Schick, A., Li, L. and Wong, G. Y. C. (1998b). Asymptotic properties of the GMLE with case 2 interval-censored data. *Statistics and Probability Letters*, 37, 223-228.
23. Song, S. (2004). Estimation with univariate case" interval censored data. *Statistica Sinica*, 14, 269-282.
24. Liang, K. Y. and Zeger, S. L. (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*, 73, 13-22.
25. Finkelstein, D.M., and Wolfe, R.A. (1985). A semiparametric model for regression analysis of interval-censored failure time data. *Biometrics* 41: 731-740.
26. Irwin, J. O. (1949). The standard error of an estimate of expectational life. *Journal of Hygiene*, 47, 188-9.
27. Royston, P., and Parmar, M. KB. (2013). Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *Royston and Parmar BMC Medical Research Methodology*, 13:152.
28. Karrison, T. (1987). Restricted Mean Life With Adjustment for Covariates. *Journal of the American Statistical Association*, 82, 1169-1176.
29. Karrison, T. (1997). Use of Irwin's Restricted Mean Life as an Index for Comparing Survival in Different Treatment Groups. *Controlled Clinical Trials*, 18, 151-167.
30. Zucker D. (1998). Restricted mean life with covariates: modification and extension of a useful survival analysis method. *Journal of the American Statistical Association*;93:702-709.
31. Royston P, Parmar M. (2011). The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. *Stat Med*;30(19):2409-2421.

32. Royston P, Parmar M. (2013). Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Method*;13(1):152-166.
33. Uno, H., Claggett, B., Tian, L., Inoue, E., Gallo, P., Miyata, T., Schrag, D., Takeuchi, M., Uyama, Y., Zhao, L., Skali, H., Solomon, S., Jacobus, S, Hughes, M., Packer, M., and Lee-Jen Wei (2014). Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. *J Clin Oncol*;32(22):2380-2385.
34. Solomon, S., Claggett, B., Tian, L., Cai, T., Pfeffer, M., Evans, S., and Lee-Jen Wei. (2015). Alternatives to hazard ratios for comparing the efficacy or safety of therapies in noninferiority studies alternatives to hazard ratios. *Ann Internal Med*;163(2):127-34.
35. Wellner, J. A. and Zhan, Y. (1997). A hybrid algorithm for computation of the nonparametric maximum likelihood estimator from censored data. *Journal of the American Statistical Association* 92, 945–959.
36. Kung-Yee Liang and Scott L. Zeger (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*, 73(1), 13–22.
37. Kim, M. Y., De Gruttola, V. G., and Lagakos, S. W. (1993). Analyzing doubly censored data with covariates, with application to AIDS. *Biometrics*, 49, 13-22.