

## **Abstract**

In clinical trials and drug development studies, we are often interested in identifying which treatment or dose level is more effective than the control or zero dose group in prolonging the survival time of patients. In this thesis, we are finding simultaneous confidence interval on the differences of the restricted mean lifetimes between each treatment and control groups for right-censored survival data. We further conduct a simulation study to investigate the simultaneous confidence interval of the competing procedures under different hazard alternatives, restricted time points and samples sizes. Finally, the use of those procedures is illustrated with two right-censored survival data sets.



## 摘要

在藥品治療研究和臨床實驗中，我們想了解哪種藥品劑量或處理方式相對於對照組或零劑量組較為有效。本文中將針對右設限存活資料，建立實驗組與對照組之限制平均壽命之差異的聯合信賴區間，並應用此聯合信賴區間進行多重比較。文中也將利用模擬方式，探討在不同的樣本、限制時間、風險函數及維度下，所提方法及既有之多重比較方法的聯合信賴區間的覆蓋機率之表現。並以實例加以說明所提方法的應用。

## 目錄

第一章緒論	7
第二章限制平均壽命差異之聯合信賴區間檢定	9
第一節文獻回顧	9
第二節限制平均壽命差異之聯合信賴區間估計	10
第三節限制時間的選取	11
第三章蒙地卡羅研究	13
第一節模擬方法	13
第二節模擬結果	14
第四章資料分析	16
資料一：三種飲食對腫瘤生成的影響	16
資料二：白細胞介素療法和腎臟腫瘤生成的影響	19
第五章結論及未來研究方向	25
參考文獻	26
附錄	29

## 圖目錄

圖 1. 不同 Weibull 分配的存活函數圖	29
圖 2. 不同 Log-normal 分配的存活函數圖	29
圖 3. 脂肪-腫瘤資料之 Kaplan-Meier 存活函數估計	30
圖 4. 白介素療法-腫瘤生成資料之 Kaplan-Meier 存活函數估計	30



## 表目錄

表 1. Weibull( $\lambda, \gamma$ ) 存活分布、設限分布 $U(0,10)$ 、限制時間點 $L$ 、 $n_0 = \dots = n_3 = N$ 及 $\alpha = 0.05$ 下聯合信賴區間的覆蓋機率	31
表 2. Weibull( $\lambda, \gamma$ ) 存活分布、設限分布 $U(0,10)$ 、限制時間點 $L$ 、 $n_0 = \dots = n_4 = N$ 及 $\alpha = 0.05$ 下聯合信賴區間的覆蓋機率	32
表 3. $\text{Log-normal}(\mu, \sigma^2)$ 存活分布、設限分布 $U(0,10)$ 、限制時間點 $L$ 、 $n_0 = \dots = n_3 = N$ 及 $\alpha = 0.05$ 下聯合信賴區間的覆蓋機率	33
表 4. $\text{Log-normal}(\mu, \sigma^2)$ 存活分布、設限分布 $U(0,10)$ 、限制時間點 $L$ 、 $n_0 = \dots = n_3 = N$ 及 $\alpha = 0.05$ 下聯合信賴區間的覆蓋機率	34
表 5. Weibull( $\lambda, \gamma$ ) 存活分布、設限分布 $U(0,10)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_3 = 30$ 及顯 著水準 $\alpha = 0.05$ 之下聯合信賴區間的覆蓋機率。	35
表 6. Weibull( $\lambda, \gamma$ ) 存活分布、設限分布 $U(0,10)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_4 = 30$ 及顯 著水準 $\alpha = 0.05$ 之下聯合信賴區間的覆蓋機率。	36
表 7. $\text{Log-normal}(\mu, \sigma^2)$ 存活分布、設限分布 $U(0,10)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_3 = 30$ 及顯著水準 $\alpha = 0.05$ 之下聯合信賴區間的覆蓋機率。	37
表 8. $\text{Log-normal}(\mu, \sigma^2)$ 存活分布、設限分布 $U(0,10)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_4 = 30$ 及顯著水準 $\alpha = 0.05$ 之下聯合信賴區間的覆蓋機率。	38
表 9. 餵食不同食物老鼠因腫瘤死亡之時間(單位：天)	39

表 10. 三種不同食物對於腫瘤生成影響資料之聯合信賴區間( $L=100$ )	39
表 11. 三種不同食物對於腫瘤生成影響資料之聯合信賴區間( $L=150$ )	40
表 12. 三種不同食物對於腫瘤生成影響資料之聯合信賴區間( $L=170$ )	40
表 13. 老鼠在不同療法下因腎臟腫瘤死亡的時間(單位：天)	41
表 14. 白細胞介素療法對腎臟腫瘤生成影響資料之聯合信賴區間 ( $L=60$ )	41
表 15. 白細胞介素療法對腎臟腫瘤生成影響資料之聯合信賴區間 ( $L=50$ )	42
表 16. 白細胞介素療法對腎臟腫瘤生成影響資料之聯合信賴區間 ( $L=40$ )	42

## 第一章 緒論

在藥物劑量反應或臨床實驗中，經常就多個實驗組跟對照組來比較。通常我們有興趣的是實驗組或新藥相對於對照組或舊藥是否能夠延長病人的存活時間。在醫學上收集的資料，經常是右設限存活資料。如：King(1979)利用餵食低脂肪食物、飽和脂肪食物跟不飽和脂肪食物各 200 天，來研究不當飲食可能導致腫瘤產生的假設。記錄從餵食開始時間到產生腫瘤的時間；若到實驗時間結束未有腫瘤產生，或是在實驗時間未結束前，實驗單位不是因為腫瘤死亡，則記錄設限時間。另如：Wigginton (1996)研究白介素細胞對於腎臟腫瘤生成的抑制表現，用四組有注射腎臟腫瘤病毒的老鼠，將其一組不做任何治療，另三組各做不同的治療實驗，記錄其實驗開始時間至其產生腫瘤時間；若是在實驗時間結束尚未有腫瘤生成，或實驗單位死亡原因並非腫瘤則觀察到設限時間。

針對右設限存活資料的多對一的多重比較問題，已有相當多的文獻資料。Chakraborti 和 Desu(1991)利用 Gehan(1965)的雙樣本統計量提出一個多對一的多重比較。Chen(1994, 2000)則根據數個 Gehan 雙樣本統計量提出一個廣義的 Steel 檢定(SMAX)。進一步根據加權秩(weighted logrank statistic)統計量，提出廣義的 Steel 檢定及封閉降



階檢定程序，進行多對一的多重比較。當病人的風險函數不成比例，或風險函數交叉時，利用 WLR 統計量進行檢定時不具檢定力。因此 Pepe 和 Fleming(1989)提出加權 Kaplan-Meier 統計量(weighted Kaplan-Meier,WKM)去解決此狀況下的檢定問題，且研究結果發現，WKM 統計量在風險函數不成比例或是風險函數交叉時，仍能保持不錯的檢定力。然而上述這些多重比較皆根據檢定統計量進行檢定。因此，本文考慮建構限制平均壽命差異的信賴區間，以比較病人的存活分布。

第二章將根據限制平均壽命差異建構右設限存活資料的多對一檢定方法。第三章利用蒙地卡羅方法模擬所提方法的聯合信賴區間之覆蓋機率，並與現有的多對一比較方法做比較。第四章我們將利用兩筆實際的資料來進行分析，說明本文所提之多重比較方法在右設限存活資料的實際應用情況。最後，第五章將根據研究結果加以總結及討論未來可再進一步研究的方向。

## 第二章 限制平均壽命差異之檢定

### 第一節 文獻回顧

假設存活時間  $T$  下的存活函數為  $S(t)$ ，則  $T$  的平均數定義為

$$u = \int_0^{\infty} S(t) dt \quad \circ$$

Irwin(1949)和 Kaplan-Meier(1958)在當存活資料為右設限的情況時，限制存活時間在  $(0, L]$  之間求得其平均壽命(restricted mean

lifetime)：

$$u(L) = \int_0^L S(t) dt$$

其主要的估計方法是將  $(0, L]$  切割成  $I$  個互相不重疊的區間，

$(t_0, t_1], (t_1, t_2], \dots, (t_{I-1}, t_I]$ ，其中  $t_0=0$  且  $t_I=L$ 。令  $\Delta_j = t_j - t_{j-1}$  且令  $\hat{S}(t_j)$  為  $S$  函

數在時間  $t_j$  的精算法(actuarial method)估計值，則我們可求得限制

平均壽命的估計式為  $\hat{u}(L) = \sum_{j=0}^I w_j \hat{S}(t_j)$ ， $w_j = (\Delta_{j+1} + \Delta_j)/2$ ， $\Delta_0 = \Delta_{j+1} = 0$ 。

$\hat{u}(L)$  的變異數為  $V\{\hat{u}(L)\} = \sum_{j=1}^I w_j^2 V\{\hat{S}(t_j)\} + 2 \sum_{i < j} w_i w_j \text{cov}\{\hat{S}(t_i), \hat{S}(t_j)\}$ ，其中

的變異數  $V\{\hat{S}(t_j)\}$  和共變異數  $\text{cov}\{\hat{S}(t_i), \hat{S}(t_j)\}$  為 Greenwood(1926)估計

式。Karrison(1987, 1997)應用兩組限制平均壽命的差異去比較不同

的兩組處理組效應( $\hat{\Delta}u(L) = \hat{u}_1(L) - \hat{u}_2(L)$ )，其中  $\hat{\Delta}u(L)$  的標準差為

$s.e.\{\hat{\Delta}u(L)\} = \sqrt{\text{Var}\{\hat{u}_1(L)\} + \text{Var}\{\hat{u}_2(L)\}}$ ，則  $z = \hat{\Delta}u(L) / s.e.\{\hat{\Delta}u(L)\}$  的極限分配

趨近於標準常態分配，所以當  $z > z_\alpha$  的時候，我們宣稱第一組的處理

比第二組處理來的有效，其中  $z_\alpha$  為標準常態分配中的  $100\alpha$  分位數。

## 第二節 限制平均壽命差異之聯合信賴區間估計

令  $\{(T_{ij}, C_{ij}), i=0,1,\dots,k, j=1,\dots,n_i\}$ ，為兩相互獨立的存活時間及設限時間，而我們實際觀測到的資料為  $\{(Y_{ij}, \delta_{ij}), j=1,\dots,n_i, i=0,1,\dots,k\}$ ，其中的  $Y_{ij} = \min(T_{ij}, C_{ij})$ ，右設限指標函數  $\delta_{ij} = I(T_{ij} \leq C_{ij})$ 。令  $S_i(t)$  為第  $i$  組病人的存活函數， $u_i(L) = \int_0^L S_i(t) dt, i=1,\dots,k$  為在限制存活時間  $(0, L]$  下所求得的平均壽命，其限制平均壽命的估計式為

$$\hat{u}_i(L) = \sum_{j=0}^I w_j \hat{S}_i(t_j), j=0,\dots,I, \text{ 其中 } w_j = (\Delta_{j+1} + \Delta_j)/2, \text{ 且 } \Delta_0 = \Delta_{j+1} = 0. \text{ 另}$$

限制平均壽命變異數的估計式為

$$\text{Var}(\hat{u}_i(L)) = \sum_{j=1}^I w_j^2 \text{Var}\{\hat{S}_i(t_j)\} + 2 \sum_{j < k} w_j w_k \text{cov}\{\hat{S}_i(t_j), \hat{S}_i(t_k)\}, i=1,\dots,k.$$

在本研究中，我們最有興趣的是第  $i$  個處理組與控制組平均壽命，限制在時間  $(0, L]$  之間的差異，即  $\Delta u_i(L) = u_i(L) - u_0(L), i=1,\dots,k$  以此為衡量第  $i$  處理組相對於控制組的效應差異。因此第  $i$  個處理組與控制組平均壽命差異的估計式則為  $\hat{\Delta} u_i(L) = \hat{u}_i(L) - \hat{u}_0(L), i=1,\dots,k$ 。其變異數與共變異數的估計式為： $\hat{\sigma}_{ii} = \text{Var}(\hat{\Delta} u_i) = \text{Var}(\hat{u}_i) + \text{Var}(\hat{u}_0), i=1,\dots,k$

$$\hat{\sigma}_{ij} = \text{Cov}(\hat{u}_i, \hat{u}_j) = \text{Var}(\hat{u}_0), 1 \leq i \neq j \leq k \text{ 令 } D_i = \hat{\Delta} u_i(L) / \sqrt{\text{Var}(\hat{\Delta} u_i(L))}, \text{ 也為}$$

Greenwood(1926)估計式。根據 Karrison(1987, 1997)雙樣本結果，我們可以推廣當虛無假設  $(H_0: S_0(t) = S_i(t), i=1,\dots,k)$  成立時， $D = (D_1, \dots, D_k)$  的漸近分布將會服從一個  $k$  維常態，其平均數是為零向量，而相關係

數矩陣的一致估計量則為  $\hat{\Sigma} = \frac{\hat{\sigma}_{ij}}{\sqrt{\hat{\sigma}_{ii}\hat{\sigma}_{jj}}}$ 。值得注意的是，在當各組的樣

本數相同及設限比例相同時， $\Sigma$  為一個對角線為 1，非對角線為 0.5 的  $k$  維的相關係數矩陣。

定義  $Z=(Z_1, \dots, Z_k)$  為一個  $k$  維標準常態分布，平均數為 0，其相關係數矩陣為  $\Sigma$ 。我們可以根據這個  $k$  維標準常態分布  $f_{mu}(Z)$ ，在

$H_0: S_0(t) = S_i(t), i=1, \dots, k$  假定下來求其  $100(1-\alpha)$  信心水準下的臨界值 (Critical value)  $C_k$ ，其臨界值的精算式為

$$1-\alpha = \int_{-C_k}^{C_k} \dots \int_{-C_k}^{C_k} f_{mu}(Z) dz_1 \dots dz_k,$$

根據所得的臨界值可以計算其  $100(1-\alpha)$  信心水準下聯合信賴區間的估計式為  $(\hat{\Delta}u_i - C_k \text{Var}(\hat{\Delta}u_i), \hat{\Delta}u_i + C_k \text{Var}(\hat{\Delta}u_i)), i=1, \dots, k$ ，當  $\Delta u_i$  不被其聯合信賴區間  $(\hat{\Delta}u_i - C_k \text{Var}(\hat{\Delta}u_i), \hat{\Delta}u_i + C_k \text{Var}(\hat{\Delta}u_i))$  所覆蓋時，我們則拒絕虛無假設  $(H_0: S_0(t) = S_i(t), i=1, \dots, k)$ 。總歸而言，在  $\Delta u_i$  均不被其聯合信賴區間所覆蓋時，我們則宣稱第  $1, \dots, k$  組的處理效應相對於對照組效應顯著。

### 第三節 限制時間的選取

在限制時間的選取上並沒有一定的規則，可以依照研究者的需求去做選擇，只是選取的方法上必須要客觀且切合實際需求。在本節定義限制時間為  $L_i = \sup\{t: S_i(t)G_i(t) \geq p\}, 0 < p < 1, i=0, 1, \dots, k$ ，其中  $G_i(t) = P\{C_i > t\}$  為設限時間的存活函數。根據前面假設，在時間  $L_i$  後，在第  $i$  組下我們期望至少還有  $n_i S_i(L)G_i(L)$  個病人在涉險。例如：當

$L_i=5$ ， $S_i(L)=0.4$ ，其設限分布為均勻分布 $U(0,10)$ ，樣本數為 100 下，則在設限時間 $L_i=5$ 之後，第  $i$  組的期望涉險人數為  $100 \times 0.4 \times 0.5=20$

限制時間的選取可以依照各組的風險函數差異情況來做不同的決定，在風險函數差異出現在早期時，則該選擇較小的設限時間，以避免掉在後期的風險函數沒有差異或有風險函數交叉發生時所產生的差異相互抵銷的情況，而無法顯著表現出存活時間的差異。而在風險函數呈晚期差異或是成比例變動時，我們則應選取較大的設限時間為合適，其所呈現的平均壽命差異也較為明顯。但是我們要較為注意的是，選取的設限時間不宜過大或過小，太小的設限時間無法有顯著的差異，而太大的設限時間將導致涉險的人數太少，而使得估計的存活函數的變異數過大的問題產生。

## 第三章蒙地卡羅研究

### 第一節 模擬方法

本章節利用模擬方法，研究本文所提根據限制平均壽命差異建立之成對比較(MVT)方法與既有的 Holm(1979)與 Bonferroni(1986)所提之多重比較方法，在為右設限存活資料下，建立的聯合信賴區間來進行覆蓋機率的比較。

本文考慮在  $k=3$  和  $k=4$  個處理組與一個對照組在不同樣本數  $n_0 = n_1 = \dots = n_3 = n = 30, 50$ ，以及限制平均時間點分別為  $L=2.5$  和  $3$  之下，計算聯合區間的覆蓋機率。考量的存活函數分別為 Weibull 分布和 Log-normal 分布，其存活函數分別為  $S(t) = e^{-\lambda t^\gamma}, t > 0$  及

$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma}\right), t > 0$ ，其中  $\Phi$  為常態分配的累積分配函數，其

中  $\lambda$  為尺度參數(scale parameter)， $\gamma$  為形狀參數(shape parameter)。

設限分布為介於 0 到 10 的均勻分佈，記為  $U(0,10)$ ，此時的設限機率大約介於 0.1~0.2 之間。

本文考量的存活函數分別為 Weibull 分布及 Log-normal 分布，我們分別模擬四種狀況：

Weibull 分布：

(1)  $\lambda = 0.2, \gamma = 1.25$  (2)  $\lambda = 0.2, \gamma = 1.0$  (3)  $\lambda = 0.1, \gamma = 1.0$  (4)  $\lambda = 0.1, \gamma = 1.5$ ，結果列於表 1 及表 2。

Log-normal 分布：(1)  $\mu = 2, \sigma^2 = 2$  (2)  $\mu = 2, \sigma^2 = 1$  (3)  $\mu = 1.5, \sigma^2 = 1$  (4)  $\mu = 1.5, \sigma^2 = 2$ ，結果列於表 3 及表 4。

$$S_1 > S$$

另外考慮四種對立假說：(I)  $S_3 = S_2 = S_0$ ，  
 $S_2 > S$

(II)  $S_3 = S_0$ ，(III)  $S_3 > S_2 = S_1 = S_0$ ，

(I)  $S_3 > S_2 > S_1 > S_0$ 。

模擬次數為 5000 次，在顯著水準  $\alpha = 0.05$  下，研究聯合信賴區間之覆蓋機率，即個別的信賴區間均覆蓋其真實限制平均壽命值差異的次數占 5000 次模擬結果的比率，利用信賴區間覆蓋的次數計算其 5000 次模擬結果的覆蓋機率。結果列於表 5、表 6、表 7 及表 8。

## 第二節 模擬結果

由表 1、表 2、表 5 和表 6 的結果發現，在 Weibull 分布下的覆蓋機率，在限制時間點為  $L=2.5$  和  $L=3$  情況下的覆蓋機率很相似，在處理組數  $k=3$  時 MVT 的覆蓋機率略大於名目水準 ( $\alpha = 0.05$ )，但是處理組數  $k$  增加為 4 時，MVT 的覆蓋機率相較於其他多重比較方法，更

為接近名目水準。

由表 3、表 4、表 7 及表 8 的結果發現 Log-normal 分布，在限制時間點為  $L=2.5$  的覆蓋機率就很接近名目水準，當限制時間點提高到為  $L=3$  時也沒有太大的改變，主要是因為 Log-normal 分布的風險函數差異在早期，所以在限制時間點較早的情況就有夠多資訊，能夠提供處理組跟對照組有差異的證據。

我們另外根據模擬結果發現，不同的分布及在相同維度下，MVT 和 Holm 遠小於 Bonferroni 的覆蓋機率，是由於在 Bonferroni 方法下的臨界值都是根據顯著水準  $\alpha/k$  所算出來的，而在較大維度  $k$  下，其名目水準也相對的較小且聯合信賴區間也顯得較大，表現出 Bonferroni 的方法有比較保守的想法，而 MVT 和 Holm 的方法比較上來看，在低維度情況 Holm 方法的覆蓋機率雖然跟 MVT 差不了多少，但是其臨界值的計算方法上，Holm 方法並沒有考慮統計量之間的相關性，所以在 MVT 模擬方法在維度較高的情況下也能有好的表現。



## 第四章資料分析

### 資料一：三種飲食對腫瘤生成的影響

King(1979)懷疑飲食的不當將導致腫瘤的生長，於是將年齡相等及生理狀況相似的老鼠隨機分成三組(每組各 30 隻)。實驗開始時，先將腫瘤病毒注入老鼠腳趾，然後分別餵食低脂肪食物(Low-Fat)、飽和脂肪食物(Saturated)與不飽和脂肪食物(Unsaturated)200 天，記錄其實驗開始至有腫瘤發生的時間，若至實驗結束仍未發現腫瘤或死亡原因並非腫瘤，則該筆資料為右設限資料。實驗資料列於表 9。

根據實驗資料，我們以餵食低脂肪食物視為第 0 組(對照組)，餵食飽和脂肪食物的為第 1 組，而餵食不飽和脂肪食物的老鼠為第 2 組，比較餵食低脂肪食物的老鼠是否比餵食飽和脂肪食物和餵食不飽和脂肪食物的老鼠活得久。

我們首先選取限制時間點為  $L=100$  天，經過計算後我們得知：

$$\hat{\Delta}\mu_1 = \hat{\mu}_0 - \hat{\mu}_1 = 2.76, \quad \hat{\Delta}\mu_2 = \hat{\mu}_0 - \hat{\mu}_2 = 5.90$$

對應的相關係數矩陣為  $\hat{\Sigma} = \begin{bmatrix} 1 & 0.430 \\ 0.430 & 1 \end{bmatrix}$ ,

在顯著水準  $\alpha = 0.05$  下，MVT 的方法利用 R 程式套件 McpMod 中的 crit (ValBretz, Pinheiro, and Branson (2005)和 Hothorn, Bretz and

Genz, (2001))指令來計算臨界值，可得：

臨界值為  $C_\alpha = 2.243$ ，餵食不飽和脂肪食物(第 2 組)和餵食飽和脂肪食物(第 1 組)相對於餵食低脂肪食物(第 0 組)的聯合信賴區間：

$$(1.297, 10.502), (-1.957, 7.489)$$

根據上述結果我們可以得知，在限制時間點為  $L=100$  天的情況下，餵食不飽和食物的老鼠比餵食低脂肪食物的老鼠更容易生成腫瘤，但是餵食飽和脂肪食物的老鼠和餵食低脂肪食物的老鼠，在腫瘤生成方面卻無顯著差異。

在顯著水準  $\alpha=0.05$  下，Holm 的方法：臨界值為  $C_\alpha = 2.248$ ，餵食不飽和脂肪食物(第 2 組)和餵食飽和脂肪食物(第 1 組)相對於餵食低脂肪食物(第 0 組)的聯合信賴區間：

$$(1.111, 10.688), (-2.147, 7.679)$$

根據上述結果我們可以得知，在限制時間點為  $L=100$  天的情況下，也是餵食不飽和食物的老鼠比餵食低脂肪食物的老鼠更容易生成腫瘤，餵食飽和脂肪食物的老鼠相對於餵食低脂肪食物的老鼠，在腫瘤生成的情況仍是無顯著差異。

在顯著水準  $\alpha=0.05$  下，Bonferroni 的方法：臨界值為  $C_\alpha = 2.527$ ，餵食不飽和脂肪食物(第 2 組)和餵食飽和脂肪食物(第 1 組)相對於餵食低脂肪食物(第 0 組)的聯合信賴區間：

(0.470,11.329), (-2.805,8.337)

根據上述結果我們可以得知，在限制時間點為  $L=100$  天的情況下，結果依舊是跟前面兩種比較方法相同，餵食不飽和食物的老鼠比餵食低脂肪食物的老鼠容易生成腫瘤，但是餵食飽和脂肪食物的老鼠相對於餵食低脂肪食物的老鼠，卻無明顯差異。

但是另外我們選取不同限制時間  $L=150$ 、 $170$ ，觀察在不同限制時間下是否會影響實驗結果。

當我們在限制時間點  $L=150$  天所得到的結果，餵食不飽和食物的老鼠和餵食飽和脂肪食物的老鼠相對於餵食低脂肪食物的老鼠在三種比較方法的聯合信賴區間分別為

Holm : (21.100,35.899) , (8.422,23.443)

Bonferroni : (20.109,36.890) , (7.416,24.449)

MVT : (21.450,35.549) , (8.777,23.088)

所以根據上述的結果我們可以得知，三種方法在限制時間點為  $L=150$  天的情況下，餵食不飽和食物的老鼠和餵食飽和脂肪食物的老鼠相對於餵食低脂肪食物的老鼠在腫瘤生成方面都是有顯著差異的。

在時間點為  $L=170$  天的限制時間下所得的結論也跟 150 天的一樣。因此我們可以知道，餵食不飽和食物的及餵食飽和脂肪食物的老鼠，比餵食低脂肪食物的老鼠更容易生成腫瘤。此外三種多重比較方

法中，以在 MVT 方法的臨界值最小，當三種方法的變異數都相同的情況下，MVT 方法提供較窄聯合信賴區間。

## 資料二：白細胞介素療法和腎臟腫瘤生成的影響

Gately(1993)和 Mass(1993)發現白細胞介素 IL-2 和白細胞介素 IL-12 是一種有效抑制癌症腫瘤生長的免疫細胞分裂素。Rossi(1994)初步實驗發現將 IL-2 和 IL-12 混合使用，抑制神經病痛腫瘤生長的效果比個別使用的效果更好。Wigginton(1996)則研究 IL-2、IL-12 和混合 IL-2 和 IL-12 三種療效對抑制腎臟腫瘤生長的效果。實驗開始前，將 40 隻 BALB/c 老鼠注射 100000 劑量的腎臟腫瘤病毒，使其在皮下生長腫瘤，然後隨機分成四組(每組 10 隻)，其中一組不進行任何治療，其餘三組分別進行 IL-2(每天兩次，每次 300000IU)、IL-12(每天一次，每次 0.5 毫克)和混合 IL-2 和 IL-12 的療法。紀錄自實驗開始至腫瘤發生的時間，若至實驗結束仍未發生腫瘤，或死亡解剖未發現腫瘤，則該筆資料視為右設限存活資料。實驗資料列於表 13。

根據實驗資料，我們將沒有接受任何治療的老鼠做為第 0 組(對照組)，接受 IL-2 療法的老鼠做為第 1 組、接受 IL-12 療法的老鼠做為第 2 組、接受 IL-2+ IL-12 混合療法則為第 3 組。於圖(3)繪出此三組資料之 Kaplan-Meier(1958)存活函數估計。

我們選取限制時間點為  $L=40$  天，經過計算得知：

$$\hat{\Delta}\mu_1 = \mu_1 - \mu_0 = 2.2 \quad , \quad \hat{\Delta}\mu_2 = \mu_2 - \mu_0 = 3.5 \quad , \quad \hat{\Delta}\mu_3 = \mu_3 - \mu_0 = 3.9$$

$$\text{對應的相關係數矩陣為 } \hat{\Sigma} = \begin{bmatrix} 1 & 0.797 & 0.834 \\ 0.797 & 1 & 0.952 \\ 0.834 & 0.952 & 1 \end{bmatrix} ,$$

在顯著水準  $\alpha = 0.05$  下，MVT 的方法：

臨界值為  $C_\alpha = 2.4512$ ，IL-2 療法的老鼠(第 1 組)、接受 IL-12 療法的老鼠(第 2 組)和接受 IL-2+ IL-12 混合療法(第 3 組)相對於沒有接受任何治療的老鼠(第 0 組) 的聯合信賴區間：

$$(-1.091, 5.491) , (0.415, 6.584) , (0.888, 6.911)$$

根據上述結果我們可以得知，在限制平均壽命差異為  $L=40$  天的情況下，接受 IL-2 療法的老鼠在抑制腫瘤生長方面沒有顯著的差異。接受 IL-12 療法的老鼠和接受 IL-2+ IL-12 混合療法的老鼠相對於沒有接受任何治療的老鼠，在抑制腫瘤生長方面都有顯著的差異。

在顯著水準  $\alpha = 0.05$  下，Holm 的方法：

$$\text{對應的相關係數矩陣為 } \hat{\Sigma} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

臨界值為  $C_\alpha = 2.4523$ ，IL-2 療法的老鼠(第 1 組)、接受 IL-12 療法的老鼠(第 2 組)和接受 IL-2+ IL-12 混合療法(第 3 組)相對於沒有接受任何治療的老鼠(第 0 組) 的聯合信賴區間：

$$(-1.092, 5.492) , (0.414, 6.585) , (0.887, 6.912)$$

根據上述結果我們可以得知，在限制時間點為  $L=40$  天的情況下，接受 IL-2 療法的老鼠在抑制腫瘤生長方面沒有顯著的差異。但是接受 IL-12 療法的老鼠和接受 IL-2+ IL-12 混合療法的老鼠相對於沒有接受任何治療的老鼠，在抑制腫瘤生長方面都有顯著的差異。

在顯著水準  $\alpha=0.05$  下，Bonferroni 的方法：臨界值為  $C_\alpha = 2.9131$ ，IL-2 療法的老鼠(第 1 組)、接受 IL-12 療法的老鼠(第 2 組)和接受 IL-2+ IL-12 混合療法(第 3 組)相對於沒有接受任何治療的老鼠(第 0 組) 的聯合信賴區間：

$$(-1.711, 6.111) , (-0.165, 7.165) , (0.321, 7.478)$$

根據上述結果我們可以得知，在限制時間點為  $L=40$  天的情況下，接受 IL-2 療法的老鼠和接受 IL-12 療法的老鼠在抑制腫瘤生長方面沒有顯著的差異。而接受 IL-2+ IL-12 混合療法的老鼠相對於沒有接受任何治療的老鼠，在抑制腫瘤生長方面有顯著的差異。

另外，我們選取不同限制時間  $L=50$ 、 $60$  天，觀察在不同限制時間下是否會影響實驗結果。限制時間  $L=50$  之下：

在顯著水準  $\alpha=0.05$  下，MVT 的方法：

臨界值為  $C_\alpha = 2.4523$ ，IL-2 療法的老鼠(第 1 組)、接受 IL-12 療法的老鼠(第 2 組)和接受 IL-2+ IL-12 混合療法(第 3 組)相對於沒有接受任何治療的老鼠(第 0 組) 的聯合信賴區間：

(0.490, 10.109), (1.523, 10.676), (6.151, 14.848)

根據上述資料我們可以得知，在限制時間點為  $L=50$  天的情況下，接受 IL-2 療法的老鼠、接受 IL-12 療法的老鼠和接受 IL-2+ IL-12 混合療法的老鼠相對於沒有接受任何治療的老鼠，三種治療方法在抑制腫瘤生長方面都有顯著的差異。

在顯著水準  $\alpha=0.05$  下，Holm 的方法：

對應的相關係數矩陣為  $\hat{\Sigma} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$

臨界值為  $C_\alpha = 2.4553$ ，IL-2 療法的老鼠(第 1 組)、接受 IL-12 療法的老鼠(第 2 組)和接受 IL-2+ IL-12 混合療法(第 3 組)相對於沒有接受任何治療的老鼠(第 0 組) 的聯合信賴區間：

(0.489, 10.110), (1.521, 10.678), (6.149, 14.850)

根據上述資料我們可以得知，在限制時間點為  $L=50$  天的情況下，接受另外三種治療方法的老鼠相對於沒有接受任何治療的老鼠，三種治療方法在抑制腫瘤生長方面都有顯著的差異。

在顯著水準  $\alpha=0.05$  下，Bonferroni 的方法：臨界值為  $C_\alpha = 2.9115$ ，IL-2 療法的老鼠(第 1 組)、接受 IL-12 療法的老鼠(第 2 組)和接受 IL-2+ IL-12 混合療法(第 3 組)相對於沒有接受任何治療的老鼠(第 0 組) 的聯合信賴區間：

$(-0.409, 11.009)$  ,  $(0.666, 11.533)$  ,  $(5.33, 15.662)$

根據上述資料我們可以得知，在限制時間點為  $L=50$  天的情況下，接受 IL-2 療法的老鼠、接受 IL-12 療法的老鼠和接受 IL-2+ IL-12 混合療法的老鼠相對於沒有接受任何治療的老鼠，只有接受 IL-2 療法的老鼠在抑制腫瘤生長方面沒有顯著的差異，其他接受 IL-12 療法的老鼠和接受 IL-2+ IL-12 混合療法的老鼠相對於沒有接受任何治療的老鼠在抑制腫瘤生長方面都有顯著的差異。

最後在限制時間  $L=60$  天所得到的結果，接受 IL-2 療法的老鼠、接受 IL-12 療法的老鼠和接受 IL-2+ IL-12 混合療法的老鼠相對於沒有接受任何治療的老鼠，在三種比較方法的聯合信賴區間分別為，

Holm :  $(1.411, 13.188)$  ,  $(3.108, 14.491)$  ,  $(11.761, 22.438)$

Bonferroni :  $(0.308, 14.291)$  ,  $(2.041, 15.558)$  ,  $(10.760, 23.439)$

MVT :  $(1.413, 13.186)$  ,  $(3.109, 14.490)$  ,  $(11.762, 22.437)$

所以根據上述結果我們可以得知，三種方法再限制時間  $L=60$  天的情況下，接受 IL-2 療法的老鼠、接受 IL-12 療法的老鼠和接受 IL-2+ IL-12 混合療法的老鼠相對於沒有接受任何治療的老鼠抑制腫瘤生長方面都有顯著的差異。

根據上述結果我們可以得知，在前期 IL-2+ IL-12 混合療法比其他兩種療法更能抑制腫瘤生長，到了後期三種療法對於抑制腫瘤生長



方面就都有顯著的療效。另外我們可以看到在三種不同的限制時間下，MVT 方法的臨界值都是最小的，而且三種方法的變異數都相等的情況下，MVT 方法的聯合信賴區間提供較多的訊息。

## 第五章 結論及未來研究方向

本文主要針對右設限存活資料，根據限制平均壽命的差異，建構出多對一的聯合信賴區間用以檢定處理組與對照組的療效。由模擬結果發現 MVT 相較於文中其他多重比較方法，能夠較為準確地建立聯合信賴區間檢定，不像 Holm 的方法並沒有考慮統計量的相關性，一旦有相關性存在時，就無法有效的表現出來。另外 Bonferroni 的方法不如 Holm 的表現，是在維度改變的情況下，Bonferroni 是與  $\alpha/k$  相對應的臨界值作比較，所以在維度高的時候其表現的不是很好。另外在選取限制時間的時候，必須客觀且切合實際情況所需，可依照兩組風險函數的差異情況來決定，過小的限制時間包含的訊息不足，可能造成處理組相較於對照組皆為無效的結果。

在實際情況上，我們還是希望能夠在各種的處理組中找出較為有效的處理，在這個部分我們未來可以利用降階或是序列檢定方法來做進一步研究，探討多個處理組間的差異問題。

## 參考文獻

- Bretz, F., Pinheiro, J. and Branson, M. (2005), Combining Multiple Comparisons and Modeling Techniques in Dose-Response Studies, *Biometrics*, **61**, 738–748
- Chakraborti S, Desu MM. (1991). Linear rank tests for comparing treatments with a control when data are subject to unequal patterns of censorship. *Statistical Neerlandica* **45**,227-254.
- Chen Y. I. (2000). Multiple comparisons in carcinogenesis study with right-censored survival data. *Statistics in Medicine* **19**, 353-367.
- Chi Y. (2000). Many-to-One multiple testing procedures for right censored data. *Technical Report*.
- Chi Y. (2005). Multiple testing procedures based on weighted Kaplan-Meier statistics for right-censored survival data. *Statistic in Medicine* **24**, 23-35.
- Fleming T. R. and Harrington D. P. (1981). A class of hypothesis tests for one and two-samples of censored data. *Communication in Statistics* **10**, 131-139.
- Gehan E. A. (1965). A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrary singly-censored samples. *Biometrika* **52**, 2003-223.
- Greenwood M.(1926). The natural duration of cancer. *Reports on public health and medical subjects* **33**, 1-26.
- Holm S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of statistics* **6**, 65-70.
- Hothorn, T., Bretz, F., and Genz, A. (2001). On multivariate t and Gauss probabilities in R, *R News*,**1**, 27–29

- Irwin J. O. (1949). The standard error of an estimate of exponential life. *Journal of Hygiene* **47**, 188-189.
- Kaplan E. L. and Meier P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Annal of the Institute of Statistical Mathematics* **53**, 457-481.
- Karrison T. (1987). Restricted mean life with adjustment for covariates. *Journal of the American Statistical Association* **82**, 1169-1176.
- Karrison T. (1997). Use of Irwin's restricted mean life as an index for comparing survival in different treatment groups-Interpretation and power considerations. *Controlled Clinical Trials* **18**, 151-167.
- King M., Bailey D. M., Gibson D. G., Pitha J. V. and McCay P. B. (1979). Incidence and Growth of Mammary Tumors Induced by 7,12-Dimethylbenz ( $\alpha$ ) anthracene as Related to the Dietary Content of Fat and Antioxidant. *Journal of the National Cancer Institute* **63**, 656-664.
- Mantel N. (1966). Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports* **50**, 163-170.
- Pepe MS. Fleming TR. (1989). Weighted Kaplan-Meier statistics: a class of distance tests for censored survival data. *Biometrics* **45**, 497-507.
- Pepe MS. Fleming TR. (1991). Weighted Kaplan-Meier statistics: large sample and optimality considerations. *Journal of Royal Statistical Society, Series B* **53**, 342-452.
- Peto R., Peto J. (1972). Asymptotically efficient rank invariant test procedures (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series A* **135**, 185-206.

Prentice R. L. (1978). Linear rank tests with right censored data. *Biometrika* **65**,167-179.

Rossi A. R., Pericle F., Rashleigh S., Janier J. and Djeu J. Y. (1994) Lysis of neuroblastoma cell lines by human nature killer cells activated by interleukin-2 and interleukin-12 , *Blood* **83**, 323-328.

Wigginton J. M., Komschlies K. L., Back T. C., Franco J. L., Brunda M. J. and Wiltout R. H. (1996) Administration of interleukin 12 with plus interleukin 2 and the rapid and complete eradication of murine reenal carcinoma. *Journal of National Cancer Institute* **88**, 38-43.

## 附錄

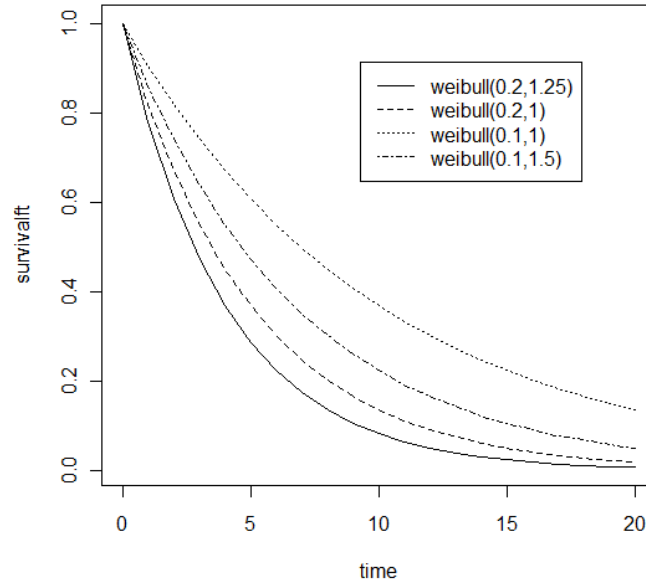


圖 1. 不同 Weibull 分配的存活函數圖:(1)  $\lambda = 0.2, \gamma = 1.25$  (2)  $\lambda = 0.2, \gamma = 1.0$  (3)  $\lambda = 0.1, \gamma = 1.0$  (4)  $\lambda = 0.1, \gamma = 1.5$ 。

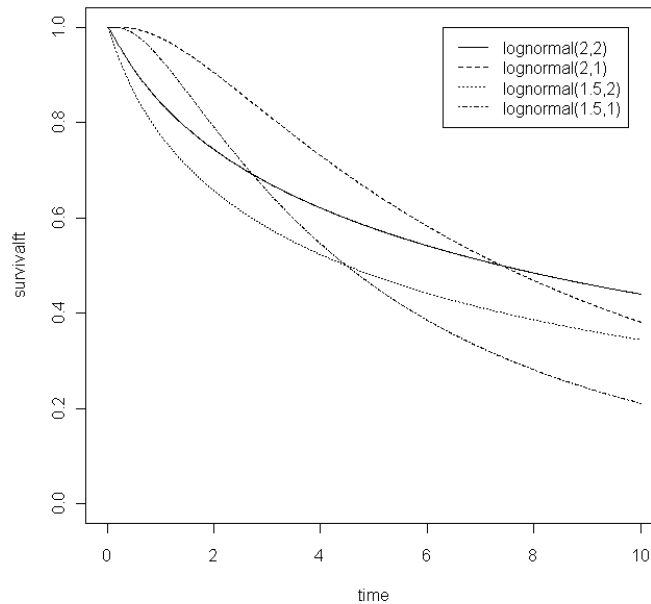


圖 2. 不同 Log-normal 分配的存活函數圖:(1)

$\mu = 2.0, \sigma^2 = 2.0$  (2)  $\mu = 2.0,$

$\sigma^2=1.0$  (3)  $\mu=1.5, \sigma^2=1.0$  (4)  $\mu=1.5, \sigma^2=2.0$ 。

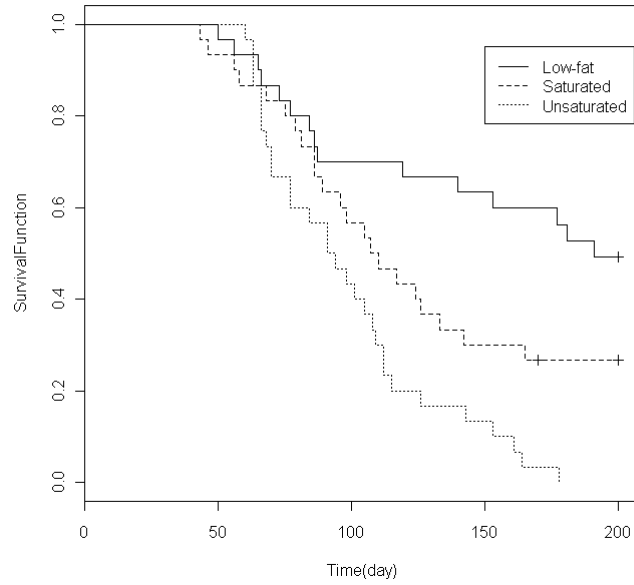


圖 3. 脂肪-腫瘤資料之 Kaplan-Meier 存活函數估計

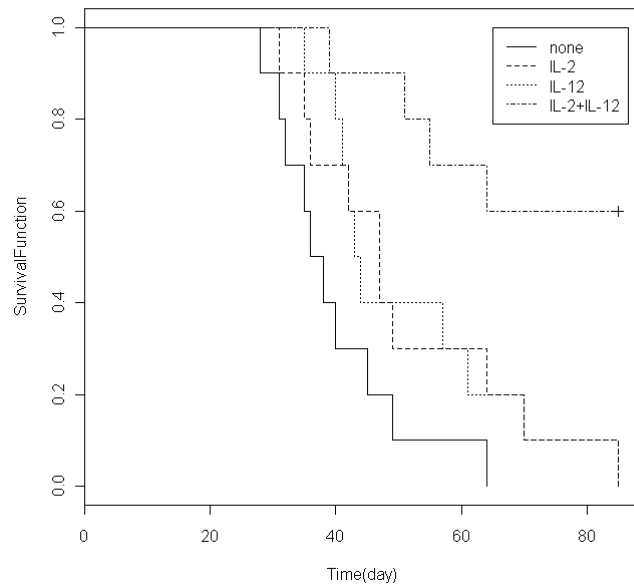


圖 4. 白介素療法-腫瘤生成資料之 Kaplan-Meier 存活函數估計

表 1. Weibull( $\lambda, \gamma$ ) 存活分布、設限分布  $U(0,10)$ 、限制時間點  $L$ 、

$n_0 = \dots = n_3 = N$  及  $\alpha = 0.05$  下的覆蓋機率

$\lambda$	$\gamma$	$N$	$L=2.5$			$L=3$		
			Bonf.	Holm	MVT	Bonf.	Holm	MVT
0.2	1.25	30	0.988	0.979	0.975	0.989	0.979	0.977
		50	0.986	0.969	0.967	0.98	0.972	0.970
0.2	1	30	0.977	0.963	0.963	0.987	0.968	0.965
		50	0.986	0.969	0.967	0.990	0.962	0.966
0.1	1	30	0.982	0.967	0.962	0.976	0.965	0.951
		50	0.983	0.967	0.959	0.978	0.967	0.962
0.1	1.5	30	0.974	0.960	0.955	0.979	0.963	0.958
		50	0.985	0.959	0.955	0.983	0.965	0.956



表 2. Weibull( $\lambda, \gamma$ ) 存活分布、設限分布  $U(0,10)$ 、限制時間點  $L$ 、

$n_0 = \dots = n_4 = N$  及  $\alpha = 0.05$  下的覆蓋機率

$\lambda$	$\gamma$	$N$	$L=2.5$			$L=3$		
			Bonf.	Holm	MVT	Bonf.	Holm	MVT
2	1.25	30	0.987	0.968	0.959	0.990	0.975	0.965
		50	0.988	0.969	0.963	0.987	0.972	0.962
2	1	30	0.989	0.964	0.961	0.989	0.969	0.959
		50	0.985	0.971	0.956	0.988	0.969	0.960
1.5	1	30	0.984	0.962	0.952	0.982	0.962	0.955
		50	0.979	0.956	0.950	0.985	0.958	0.950
1.5	1.5	30	0.982	0.965	0.949	0.979	0.959	0.949
		50	0.978	0.962	0.943	0.982	0.960	0.946

表 3.  $Log-normal(\mu, \sigma^2)$  存活分布、設限分布  $U(0,10)$ 、限制時間點  $L$ 、 $n_0 = \dots = n_3 = N$  及  $\alpha = 0.05$  下的覆蓋機率

$\mu$	$\sigma^2$	$N$	$L=2.5$			$L=3$		
			Bonf.	Holm	MVT	Bonf.	Holm	MVT
2.0	2.0	30	0.989	0.962	0.963	0.992	0.966	0.968
		50	0.988	0.963	0.960	0.990	0.966	0.965
2.0	1.0	30	0.979	0.962	0.961	0.985	0.964	0.963
		50	0.985	0.960	0.961	0.989	0.965	0.960
1.5	1.0	30	0.985	0.966	0.966	0.989	0.967	0.970
		50	0.987	0.963	0.958	0.990	0.970	0.968
1.5	2.0	30	0.977	0.960	0.959	0.986	0.961	0.962
		50	0.976	0.959	0.961	0.983	0.961	0.957

表 4.  $Log-normal(\mu, \sigma^2)$  存活分布、設限分布  $U(0,10)$ 、限制時間點  $L$ 、 $n_0 = \dots = n_3 = N$  及  $\alpha = 0.05$  下的覆蓋機率

			$L=2.5$			$L=3$		
$\mu$	$\sigma^2$	$N$	Bonf.	Holm	MVT	Bonf.	Holm	MVT
2.0	2.0	30	0.985	0.960	0.960	0.986	0.967	0.963
		50	0.986	0.963	0.962	0.991	0.965	0.963
2.0	1.0	30	0.986	0.967	0.959	0.988	0.970	0.966
		50	0.981	0.965	0.960	0.983	0.969	0.965
1.5	1.0	30	0.975	0.966	0.959	0.979	0.959	0.958
		50	0.979	0.962	0.957	0.985	0.960	0.956
1.5	2.0	30	0.981	0.959	0.953	0.983	0.957	0.955
		50	0.973	0.960	0.948	0.979	0.961	0.953

表 5. Weibull( $\lambda, \gamma$ ) 存活分布、設限分布  $U(0,10)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_3 = 30$  及顯著水準  $\alpha = 0.05$  之下聯合信賴區間的覆蓋機率。

Alternatives					$L=2.5$			$L=3$		
	$\lambda_0$	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_3$	Bonf.	Holm	MVT	Bonf.	Holm	MVT
$\gamma = (1.0, 1.0, 1.0, 1.0)$										
I	0.2	0.05	0.05	0.05	0.987	0.957	0.960	0.988	0.960	0.963
II	0.2	0.2	0.05	0.05	0.990	0.965	0.965	0.992	0.971	0.970
III	0.2	0.2	0.2	0.05	0.979	0.950	0.955	0.987	0.955	0.958
IV	0.2	0.1	0.07	0.05	0.986	0.966	0.963	0.990	0.965	0.965
$\gamma = (1.5, 1.5, 1.2, 1.2)$										
I	0.2	0.05	0.05	0.05	0.986	0.966	0.966	0.989	0.968	0.973
II	0.2	0.2	0.05	0.05	0.983	0.962	0.960	0.983	0.965	0.963
III	0.2	0.2	0.2	0.05	0.985	0.963	0.965	0.988	0.967	0.969
IV	0.2	0.1	0.07	0.05	0.977	0.960	0.958	0.979	0.962	0.959
$\gamma = (1.0, 1.0, 1.0, 1.0)$										
I	0.2	0.1	0.05	0.05	0.986	0.963	0.960	0.988	0.963	0.962
II	0.2	0.1	0.1	0.05	0.988	0.960	0.959	0.986	0.965	0.963
III	0.2	0.2	0.05	0.07	0.983	0.957	0.959	0.986	0.962	0.965
IV	0.2	0.05	0.05	0.07	0.988	0.963	0.956	0.990	0.966	0.965
$\gamma = (1.5, 1.5, 1.2, 1.2)$										
I	0.2	0.1	0.05	0.05	0.981	0.960	0.959	0.983	0.963	0.963
II	0.2	0.1	0.1	0.05	0.990	0.968	0.966	0.991	0.968	0.970
III	0.2	0.2	0.05	0.07	0.983	0.955	0.958	0.985	0.959	0.963
IV	0.2	0.05	0.05	0.07	0.983	0.968	0.969	0.987	0.970	0.968

表 6. Weibull( $\lambda, \gamma$ ) 存活分布、設限分布  $U(0,10)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_4 = 30$  及顯著水準  $\alpha = 0.05$  之下聯合信賴區間的覆蓋機率。

Alternatives						$L=2.5$			$L=3$		
	$\lambda_0$	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_3$		Bonf.	Holm	MVT	Bonf.	Holm	MVT
$\gamma = (1.0, 1.0, 1.0, 1.0, 1.0)$											
I	0.2	0.05	0.05	0.05	0.05	0.983	0.953	0.961	0.983	0.961	0.965
II	0.2	0.2	0.05	0.05	0.05	0.990	0.960	0.963	0.989	0.971	0.969
III	0.2	0.2	0.2	0.05	0.05	0.976	0.945	0.959	0.986	0.953	0.957
IV	0.2	0.1	0.07	0.05	0.03	0.980	0.961	0.962	0.991	0.966	0.943
$\gamma = (1.5, 1.5, 1.2, 1.2, 1.2)$											
I	0.2	0.05	0.05	0.05	0.05	0.983	0.966	0.965	0.989	0.966	0.972
II	0.2	0.2	0.05	0.05	0.05	0.985	0.960	0.960	0.981	0.959	0.960
III	0.2	0.2	0.2	0.05	0.05	0.981	0.960	0.963	0.980	0.963	0.967
IV	0.2	0.1	0.07	0.05	0.03	0.979	0.957	0.955	0.977	0.960	0.954
$\gamma = (1.0, 1.0, 1.0, 1.0, 1.0)$											
I	0.2	0.1	0.05	0.05	0.05	0.987	0.960	0.961	0.986	0.963	0.962
II	0.2	0.1	0.1	0.05	0.03	0.983	0.958	0.959	0.986	0.965	0.959
III	0.2	0.2	0.05	0.05	0.07	0.982	0.955	0.958	0.983	0.963	0.963
IV	0.2	0.05	0.05	0.05	0.07	0.985	0.953	0.953	0.988	0.964	0.963
$\gamma = (1.5, 1.5, 1.2, 1.2, 1.2)$											
I	0.2	0.1	0.05	0.05	0.05	0.981	0.962	0.959	0.980	0.961	0.962
II	0.2	0.1	0.1	0.05	0.03	0.990	0.966	0.963	0.986	0.960	0.973
III	0.2	0.2	0.05	0.05	0.07	0.983	0.959	0.957	0.990	0.958	0.962
IV	0.2	0.05	0.05	0.05	0.07	0.983	0.958	0.966	0.988	0.968	0.958

表 7.  $\text{Log-normal}(\mu, \sigma^2)$  存活分布、設限分布  $U(0,10)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_3 = 30$  及顯著水準  $\alpha = 0.05$  之下聯合信賴區間的覆蓋機率。

Alternatives					$L=2.5$			$L=3$		
	$\mu_0$	$\mu_1$	$\mu_2$	$\mu_3$	Bonf.	Holm	MVT	Bonf.	Holm	MVT
$\sigma^2 = (2.0, 2.0, 2.0, 2.0)$										
I	1.25	1.5	1.5	1.5	0.988	0.970	0.963	0.989	0.971	0.963
II	1.25	1.25	1.5	1.5	0.990	0.966	0.967	0.992	0.972	0.970
III	1.25	1.25	1.25	1.5	0.982	0.952	0.956	0.988	0.953	0.962
IV	1.25	1.5	1.75	2.0	0.986	0.967	0.963	0.991	0.968	0.966
$\sigma^2 = (1.0, 1.0, 2.0, 2.0)$										
I	1.25	1.5	1.5	1.5	0.987	0.967	0.966	0.989	0.966	0.977
II	1.25	1.25	1.5	1.5	0.982	0.963	0.962	0.986	0.967	0.966
III	1.25	1.25	1.25	1.5	0.989	0.963	0.968	0.985	0.967	0.969
IV	1.25	1.5	1.75	2.0	0.978	0.963	0.960	0.982	0.966	0.963
$\sigma^2 = (2.0, 2.0, 2.0, 2.0)$										
I	1.25	1.5	1.75	1.75	0.989	0.962	0.961	0.989	0.969	0.966
II	1.25	1.5	1.5	1.75	0.986	0.963	0.956	0.988	0.967	0.970
III	1.25	1.25	1.5	1.75	0.990	0.959	0.959	0.987	0.966	0.962
IV	1.25	1.5	1.5	1.25	0.987	0.963	0.960	0.985	0.962	0.963
$\sigma^2 = (1.0, 1.0, 2.0, 2.0)$										
I	1.25	1.5	1.75	1.75	0.983	0.963	0.959	0.986	0.966	0.966
II	1.25	1.5	1.5	1.75	0.982	0.967	0.963	0.988	0.969	0.969
III	1.25	1.25	1.5	1.75	0.989	0.965	0.959	0.987	0.956	0.966
IV	1.25	1.5	1.5	1.25	0.983	0.970	0.967	0.987	0.969	0.963

表 8.  $\text{Log-normal}(\mu, \sigma^2)$  存活分布、設限分布  $U(0,10)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_4 = 30$  及顯著水準  $\alpha = 0.05$  之下聯合信賴區間的覆蓋機率。

Alternatives						$L=2.5$			$L=3$		
	$\mu_0$	$\mu_1$	$\mu_2$	$\mu_3$		Bonf.	Holm	MVT	Bonf.	Holm	MVT
$\sigma^2 = (1.5, 1.5, 1.5, 1.5, 1.5)$											
I	1.25	1.5	1.5	1.5	1.5	0.988	0.963	0.962	0.986	0.956	0.962
II	1.25	1.25	1.5	1.5	1.5	0.988	0.962	0.965	0.990	0.969	0.965
III	1.25	1.25	1.25	1.5	1.5	0.983	0.951	0.955	0.988	0.955	0.959
IV	1.25	1.5	1.75	2.0	2.2	0.985	0.960	0.960	0.986	0.964	0.962
$\sigma^2 = (1.5, 1.5, 2.0, 2.0, 2.0)$											
I	1.25	1.5	1.5	1.5	1.5	0.989	0.970	0.963	0.986	0.963	0.973
II	1.25	1.25	1.5	1.5	1.5	0.980	0.962	0.960	0.990	0.965	0.969
III	1.25	1.25	1.25	1.5	1.5	0.985	0.960	0.963	0.983	0.964	0.970
IV	1.25	1.5	1.75	2.0	2.2	0.977	0.965	0.967	0.980	0.967	0.960
$\sigma^2 = (1.5, 1.5, 1.5, 1.5, 1.5)$											
I	1.25	1.5	1.75	1.75	2.0	0.983	0.962	0.962	0.982	0.964	0.956
II	1.25	1.5	1.5	1.75	1.75	0.980	0.960	0.950	0.986	0.965	0.960
III	1.25	1.25	1.5	1.75	2.0	0.986	0.965	0.953	0.988	0.961	0.964
IV	1.25	2.0	1.5	1.25	1.25	0.990	0.953	0.957	0.979	0.972	0.965
$\sigma^2 = (1.5, 1.5, 2.0, 2.0, 2.0)$											
I	1.25	1.5	1.75	1.75	2.0	0.982	0.956	0.954	0.982	0.967	0.956
II	1.25	1.5	1.5	1.75	1.75	0.980	0.960	0.960	0.980	0.966	0.968
III	1.25	1.25	1.5	1.75	2.0	0.987	0.966	0.953	0.979	0.958	0.963
IV	1.25	2.0	1.5	1.25	1.25	0.977	0.964	0.966	0.986	0.963	0.957

表 9. 餵食不同食物老鼠因腫瘤死亡之時間(單位：天)

低脂肪									
50	56	65	66	73	77	84	86	87	119
140	140*	153	177	181	191	200	200*	200*	200*
200*	200*	200*	200*	200*	200*	200*	200*	200*	200*
飽和脂肪									
43	46	56	58	68	75	79	81	86	86
89	96	98	105	107	110	117	124	126	133
142	165	170*	200*	200*	200*	200*	200*	200*	200*
不飽和脂肪									
60	63	63	63	66	66	66	68	70	70
77	77	84	91	91	94	98	101	105	108
109	112	112	115	126	143	153	161	164	178

註：\*代表資料為設限資料

資料來源：King(1979)

表 10. 三種不同食物對於腫瘤生成影響資料之聯合信賴區間(L=100)

聯合信賴區間	Bonferroni	Holm	MVT
--------	------------	------	-----



飽和脂肪 V.S.低脂肪	(-2.805 , 8.337)	(-2.147 , 7.679)	(-1.957 , 7.489)
不飽和脂肪 V.S. 低脂肪	(0.470 , 11.329)	(1.111 , 10.688)	(1.297 , 10.502)
	$\begin{bmatrix} 1 & 0.430 \\ 0.430 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0.430 \\ 0.430 & 1 \end{bmatrix}$

表 11.三種不同食物對於腫瘤生成影響資料之聯合信賴區間(L=150)

聯合信賴區間	Bonferroni	Holm	MVT
飽和脂肪 V.S.低脂肪	(7.416 , 24.449)	(8.422 , 23.443)	(8.777 , 23.088)
不飽和脂肪 V.S. 低脂肪	(20.109 , 36.890)	(21.100 , 35.899)	(21.450 , 35.549)
	$\begin{bmatrix} 1 & 0.461 \\ 0.461 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0.461 \\ 0.461 & 1 \end{bmatrix}$

表 12.三種不同食物對於腫瘤生成影響資料之聯合信賴區間(L=170)

聯合信賴區間	Bonferroni	Holm	MVT
--------	------------	------	-----

---

飽和脂肪 V.S. 低脂肪	(13.131 , 31.206)	(14.129 , 30.208)	(14.148 , 30.189)
不飽和脂肪 V.S. 低脂肪	(30.106 , 47.831)	(31.085 , 46.852)	(31.104 , 46.833)
	$\begin{bmatrix} 1 & 0.475 \\ 0.475 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0.475 \\ 0.475 & 1 \end{bmatrix}$

---

表 13. 老鼠在不同療法下因腎臟腫瘤死亡的時間(單位：天)

---

療法	死亡時間									
Control	28	31	32	35	36	38	40	45	49	64
IL-2	31	35	36	42	47	47	49	64	70	85
IL-12	35	40	41	42	43	44	57	61	70	85
IL2+IL12	39	51	55	64	85*	85*	85*	85*	85*	85*

---

註：\*為設限時間

資料來源：Wigginton

表 14. 白細胞介素療法對腎臟腫瘤生成影響資料之聯合信賴區間

(L=60 天)

---

聯合信賴區間	Bonferroni	Holm	MVT
--------	------------	------	-----

---

IL-2 v.s. Control	( 0.308 , 14.291)	(1.411 , 13.188)	(1.413 , 13.186)
IL-12 v.s. Control	( 2.041 , 15.558)	(3.108 , 14.491)	( 3.109 , 14.490)
IL2+IL12 v.s. Control	(10.760 , 23.439)	(11.761 , 22.438)	(11.762 , 22.437)
	$\begin{bmatrix} 1 & 0.797 & 0.834 \\ 0.797 & 1 & 0.952 \\ 0.834 & 0.952 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0.797 & 0.834 \\ 0.797 & 1 & 0.952 \\ 0.834 & 0.952 & 1 \end{bmatrix}$

表 15.白細胞介素療法對腎臟腫瘤生成影響資料之聯合信賴區間  
( $L=50$ )

聯合信賴區間	Bonferroni	Holm	MVT
IL-2 v.s. Control	(-0.409 , 11.009)	(0.489 , 10.110)	(0.490 , 10.109)
IL-12 v.s. Control	(0.666 , 11.533)	(1.521 , 10.678)	(1.523 , 10.676)
IL2+IL12 v.s. Control	(5.337 , 15.662)	(6.149 , 14.850)	(6.151 , 14.848)
	$\begin{bmatrix} 1 & 0.657 & 0.728 \\ 0.657 & 1 & 0.803 \\ 0.728 & 0.803 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0.657 & 0.728 \\ 0.657 & 1 & 0.803 \\ 0.728 & 0.803 & 1 \end{bmatrix}$

表 16.白細胞介素療法對腎臟腫瘤生成影響資料之聯合信賴區間  
( $L=40$  天)

聯合信賴區間	Bonferroni	Holm	MVT
--------	------------	------	-----

---

IL-2 v.s. Control	(-1.711 , 6.111)	(-1.092 , 5.492)	(-1.091 , 5.491)
IL-12 v.s. Control	(-0.165 , 7.165)	(0.414 , 6.585)	(0.415 , 6.584)
IL2+IL12 v.s. Control	(0.321 , 7.478)	(0.887 , 6.912)	(0.888 , 6.911)
	$\begin{bmatrix} 1 & 0.574 & 0.652 \\ 0.574 & 1 & 0.698 \\ 0.652 & 0.698 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0.574 & 0.652 \\ 0.574 & 1 & 0.698 \\ 0.652 & 0.698 & 1 \end{bmatrix}$

---