

# 東海大學

統計研究所

碩士論文

伽瑪脆弱模型下二組存活中位數差異之信  
賴區間估計與應用

Estimation of the confidence interval for the  
difference between two median survival times  
under a gamma frailty model

指導教授：張玉媚 博士

學生：陳冠銘

中華民國一〇二年六月

# 摘要

在醫學藥物試驗當中，經常根據兩接受不同處理組病人的存活中位數 (median survival time) 之差異衡量兩種藥物療效。當收集的資料為長期追蹤之臨床數據，治療效果通常隨時間降低，此時很容易違反風險成比例的假設，必須使用脆弱模型 (frailty model) 來配適此類的臨床數據。因此，本文推廣 Su 和 Wei (1993) 估計存活中位數差異之信賴區間方法，針對右設限長期追蹤之臨床數據，在脆弱模型下建立兩組存活中位數差異之信賴區間。透過模擬研究探討所提方法在覆蓋機率及平均信賴區間的表現。最後，將所提方法應用於實際資料做說明。

**關鍵詞：**信賴區間；伽瑪脆弱模型；存活中位數；右設限存活資料



## Abstract

In medical medicine studies, we often evaluate the effect of two drugs according to the difference of median survival time between two groups of patients. When the data are from the clinical trials with long term follow-up, the treatment effect diminishes as time progresses. Thus, the proportional hazards assumption may be violated. To account for variability due to unobserved factors, we consider the confidence interval for the difference between two median survival times under a gamma frailty model by extending the Su and Wei (1993) method. The associated coverage probability and the average length of the interval will be evaluated via a simulation study. The implementation of the proposed confidence interval will be illustrated with a real data set.

*Key words:* Confidence interval; Gamma frailty model; Median survival time; Right-censored survival data

## 致謝辭

首先，要誠摯的感謝指導教授 張玉媚博士在專業知識與研究態度上的悉心指導，使我受益良多。也感謝兩位口試委員 俞一唐博士與 陳春樹博士，在口試期間提供許多寶貴的意見，使得本篇論文更為完備。

在兩年的研究所求學生涯之中，在各位老師不厭其煩的教誨之下學到了許多專業知識，與做人處事的基本態度。而班上的同學們在遇到困難時也都會互相幫助，一同尋找解決之道，真的很慶幸能認識這群摯友。

最後，僅將這份榮耀獻給我的父母。在我遇到困難的時候都會在我身旁支持、鼓勵著我，讓我能順利完成學業，真的非常感謝你們。



陳冠銘 謹識於

私立東海大學統計研究所

中華民國一〇二年六月

# 目錄

第一章	緒論.....	1
第二章	文獻回顧.....	2
	2.1 Cox 模型之下存活中位數差異或比率之信賴區間.....	2
	2.2 伽瑪脆弱模型理論.....	4
第三章	伽瑪脆弱模型下二組存活中位數差異之信賴區間.....	7
第四章	模擬研究.....	9
第五章	實例分析.....	13
	5.1 小細胞肺癌臨床資料.....	13
	5.2 伽瑪脆弱模型下二組存活中位數差異之信賴區間估計與應用....	14
第六章	結論與建議.....	17
參考文獻	.....	18



# 第一章 緒論

在醫藥研究中，經常根據存活中位數了解病人的存活情形。而且，已經有很多文獻探討單樣本存活中位數的區間估計，例如：Brookmeyer 和 Crowley (1982)、Efron (1981)、Emerson (1982)、Reid (1981)、Simon 和 Lee (1982) 及 Slud et al. (1984)等。另外，針對雙樣本問題，Wang 和 Hettmansperger (1990)整併兩個單樣本存活中位數之信賴區間(confidence interval)，建立一個雙樣本存活中位數差異之信賴區間。但是，應用此一方法必須估計存活時間的密度函數，為了避免此一麻煩，Su 和 Wei (1993)利用 Basawa 和 Koul (1988)所提的最短距離統計量(minimum dispersion statistics)，求取兩組存活中位數差異或比值的信賴區間。Chen 和 Chang (2007)則進一步推廣 Su 和 Wei (1993)的方法，分別在分層 Cox 模式和不分層 Cox 模式之下，提出雙樣本條件存活中位數差異或比率的信賴區間。

然而，許多長期追蹤的臨床藥物試驗，藥物治療的效果會隨著時間而降低，此時很容易違反比例風險模型(proportional hazards model)的假設，因此 Jeong et al. (2003)，使用伽瑪脆弱模型(gamma frailty model)來分析長期追蹤的藥物試驗，藉由加入脆弱因素，使得在違反比例風險模型的假設下也能合理的預測存活率。因此，我們仿造 Jeong et al. (2003)使用伽瑪脆弱模型分析長期追蹤的臨床藥物試驗之模式，再藉由 Su 和 Wei (1993)的方法建構出二組存活中位數差異之信賴區間估計，並與 Cox 比例風險模型下所估計出的存活中位數差異之信賴區間做比較。

本文於第二章回顧 Chen 和 Chang (2007)在 Cox 模型之下所提出的雙樣本條件存活中位數差異或比率的信賴區間，並簡述 Jeong et al. (2003)所使用的伽瑪脆弱模型。第三章推廣 Su 和 Wei (1993)與 Jeong et al. (2003)的方法，建立伽瑪脆弱模型之下二組存活中位數差異之信賴區間估計。第四章進行模擬研究，並且在第五章利用 Ying et al. (1995)所使用的小細胞肺癌(small cell lung cancer)病人的資料說明本文所提方法之應用。第六章則為結論。

## 第二章 文獻回顧

在此章節，我們回顧 Chen 和 Chang (2007) 在 Cox 模型之下所提出的雙樣本條件存活中位數差異或比率的信賴區間，並簡述 Jeong et al. (2003) 所使用的伽瑪脆弱模型。

### 2.1 Cox 模型之下存活中位數差異或比率之信賴區間

令  $T_{ij}$  與  $C_{ij}$ ， $j=1, \dots, n_i$ ， $i=1, 2$ ，分別為第  $i$  組第  $j$  位病人的存活時間與設限時間， $n_i$  為第  $i$  組之樣本數。假設  $\mathbf{Z}_{i1}, \dots, \mathbf{Z}_{in_i}$ ，為  $q \times 1$  維的共變數向量，且假設  $T$  和  $C$  兩個隨機變數條件在共變數  $\mathbf{Z}$  之下是獨立的。觀察值為  $(X_{ij}, \delta_{ij}, \mathbf{Z}_{ij})$ ，其中  $X_{ij} = \min(T_{ij}, C_{ij})$ ，設限指標  $\delta_{ij} = I(T_{ij} \leq C_{ij})$ 。令  $S_i(t|\mathbf{z})$  為條件存活函數， $\xi_i(\mathbf{z})$  為給定共變數  $\mathbf{z}$  下第  $i$  組病人之存活中位數。本節介紹根據非分層 Cox 模型，在共變數  $\mathbf{z}$  之條件下， $\Delta(\mathbf{z}) = \xi_2(\mathbf{z}) - \xi_1(\mathbf{z})$  或  $\Delta(\mathbf{z}) = \xi_2(\mathbf{z}) / \xi_1(\mathbf{z})$  之條件信賴區間估計。

由 Cox(1972) 可以知道給定共變數之下風險函數為

$$\lambda_i(t|\mathbf{z}) = \lambda_{0i}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_i' \mathbf{z}), \quad i=1, 2,$$

其中， $\lambda_{0i}(t)$  為第  $i$  組病人之基準風險函數， $\mathbf{z}$  為  $q \times 1$  維之共變數， $\boldsymbol{\beta}_i$  為  $q \times 1$  維未知參數。令  $t_{i(1)} < t_{i(2)} < \dots < t_{i(r_i)}$  為第  $i$  組排序後的死亡時間點， $R_i(t_{i(j)})$  為第  $i$  組在時間點  $t_{i(j)}$  之涉險人數， $i=1, 2$ 。令  $d_{i(j)}$  為在時間點  $t_{i(j)}$  下的死亡人數， $j=1, 2, \dots, r_i$ ， $i=1, 2$ 。假設對於  $i=1, 2$ ， $\hat{\boldsymbol{\beta}}_i$  為  $\boldsymbol{\beta}_i$  的最大部分概似估計值(maximum partial likelihood estimator)。對於  $t \geq 0$ ， $\Lambda_{0i}(t)$  即為第  $i$  組之基準累積風險函數。在 Cox 模型下，兩組基準累積風險函數的 Breslow (1972, 1974) 估計式為

$$\hat{\Lambda}_{0i}(t) = \sum_{t_{i(j)} \leq t} \left\{ d_{i(j)} / \sum_{\ell \in R_i(t_{i(j)})} \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}'_i \mathbf{z}_{i\ell}) \right\}, \quad i=1, 2,$$

因此，存活函數的估計式為

$$\hat{S}_i(t | \mathbf{z}) = \left\{ \hat{S}_{0i}(t) \right\}^{\exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}'_i \mathbf{z})},$$

其中  $\hat{S}_{0i}(t) = \prod_{u \leq t} \left\{ 1 - \left[ d_{i(j)} / \sum_{\ell \in R_i(t_{i(j)})} \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}'_i \mathbf{z}_{i\ell}) \right] \right\}$ ， $i=1, 2$ 。接著利用等式

$\hat{S}_i(t | \mathbf{z}) = 0.5$ ，可推得存活中位數  $\hat{\xi}_i(\mathbf{z})$  為

$$\hat{\xi}_i(\mathbf{z}) = \sup \left[ t : \hat{S}_i(t | \mathbf{z}) \geq 0.5 \right], \quad i=1, 2.$$

當估計及推導  $\boldsymbol{\beta}_i$  的相關性質時，可得到  $\mathbf{S}_i^{(r)}(\boldsymbol{\beta}_i, t) = \sum_{\ell \in R_i(t)} \mathbf{X}_{i\ell}^{\otimes r} \exp(\boldsymbol{\beta}'_i \mathbf{z}_{i\ell})$ ，

$\mathbf{E}_i(\boldsymbol{\beta}_i, t) = S_i^{(0)}(\boldsymbol{\beta}_i, t)^{-1} S_i^{(1)}(\boldsymbol{\beta}_i, t)$  與  $\mathbf{V}_i(\boldsymbol{\beta}_i, t) = S_i^{(0)}(\boldsymbol{\beta}_i, t)^{-1} S_i^{(2)}(\boldsymbol{\beta}_i, t) - \mathbf{E}_i(\boldsymbol{\beta}_i, t)^{\otimes 2}$ ，其中  $i=1, 2$ ， $r=0, 1, 2$ ，且對於列向量  $a$ ， $a^{\otimes 0} = 1$ ， $a^{\otimes 1} = a$  與  $a^{\otimes 2} = aa'$ 。此外，對於  $t \in [0, \tau]$ ，在所有觀察到的死亡時間點上， $\sqrt{n} \left\{ \hat{S}_i(t | \mathbf{z}) - S_i(t | \mathbf{z}) \right\}$  會弱收斂到高斯過程，期望值為 0，變異數估計為

$$\hat{\sigma}_i^2(t | \mathbf{z}) = n_i^{-1} \hat{S}_i^2(t | \mathbf{z}) \exp(2\hat{\boldsymbol{\beta}}'_i \mathbf{z}) \left\{ \hat{a}_i(t) + \hat{\mathbf{h}}_i(t | \mathbf{z})' \hat{\Sigma}_i^{-1} \hat{\mathbf{h}}_i(t | \mathbf{z}) \right\},$$

其中

$$\hat{a}_i(t) = n_i \sum_{t_{i(j)} \leq t} \left\{ d_{i(j)} / \left[ \sum_{\ell \in R_i(t_{i(j)})} \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}'_i \mathbf{z}_{i\ell}) \right]^2 \right\},$$

$$\hat{\mathbf{h}}_i(t | \mathbf{z}) = \sum_{t_{i(j)} \leq t} \left\{ \mathbf{z} - E_i(\hat{\boldsymbol{\beta}}_i, t_{i(j)}) \right\} \left\{ d_{i(j)} / \sum_{\ell \in R_i(t_{i(j)})} \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}'_i \mathbf{z}_{i\ell}) \right\},$$

且

$$\hat{\Sigma}_i = n_i^{-1} \sum_{t_{i(j)} \leq \tau} \mathbf{V}_i(\hat{\boldsymbol{\beta}}_i, t_{i(j)}) d_{i(j)}.$$

令  $\xi_2(\mathbf{z}) = \xi_1(\mathbf{z}) + \Delta(\mathbf{z})$  或  $\xi_2(\mathbf{z}) = \xi_1(\mathbf{z}) \cdot \Delta(\mathbf{z})$ 。最短距離統計量為

$$G_1\{\Delta(\mathbf{z})\} = \min_{\xi_1(\mathbf{z})} W_1\{\Delta(\mathbf{z}), \xi_1(\mathbf{z})\},$$

其中

$$W_1\{\tau(\mathbf{z}), \xi_1(\mathbf{z})\} = \frac{\{\hat{S}_1(\xi_1(\mathbf{z}) | \mathbf{z}) - 0.5\}^2}{\hat{\sigma}_1^2(\xi_1(\mathbf{z}) | \mathbf{z})} + \frac{\{\hat{S}_2(h\{\Delta(\mathbf{z}), \xi_1(\mathbf{z})\} | \mathbf{z}) - 0.5\}^2}{\hat{\sigma}_2^2(h\{\Delta(\mathbf{z}), \xi_1(\mathbf{z})\} | \mathbf{z})}.$$

根據 Su 和 Wei (1993) 的推論， $G_1\{\Delta(\mathbf{z})\}$  為自由度 1 之漸近卡方分佈。藉由反推  $G_1(\cdot)$  可以得到  $\Delta(\mathbf{z})$  的  $100(1-\alpha)\%$  信賴區間

$$CI_1(\mathbf{z}) = \{\Delta(\mathbf{z}) : G_1\{\Delta(\mathbf{z})\} < \chi_1^2(\alpha)\},$$

其中  $\chi_1^2(\alpha)$  為卡方分佈之第  $\alpha$  個百分位數。

## 2.2 伽瑪脆弱模型理論

在醫學藥物試驗當中，在患者接受藥物治療結束後，會持續追蹤患者存活情形，但是治療效果會隨著時間而降低。在這樣的情況下，很容易違反比例風險模型之假設。於是，使用脆弱模型，藉由加入一個脆弱因子，使得預測存活機率更為合理。

通常脆弱因子是個隱藏的效應，難以觀察出來，因此通常會假設一穩定且合理的機率分佈來描述它的影響。最常使用的分佈為伽瑪分佈，因為伽瑪分佈之脆弱模型可藉由拉普拉斯轉換(Laplace transform)，輕易的導出存活函數與累積風險函數，在先前的研究中，已被廣泛使用，例：Greenwood 和 Yule (1920)、Vaupel et al. (1979)、Congdon (1995)、dos Santos et al. (1995)、Hougaard (2000) 等。

基於以上理由，Jeong et al. (2003) 根據伽瑪脆弱模型，配適違反比例風險模型假設的第三期乳癌之長期追蹤臨床試驗資料(NSABP)，針對不符合風險比例假

設的資料做有效的估計與推論。

假設  $T$  為死亡時間， $C$  為設限時間，且右設限資料為  $X_i = \min(T_i, C_i)$  及  $\delta_i = I(T_i \leq C_i)$ 。則在脆弱模型的假設下，第  $i$  個個體的風險函數可定義為

$$h(t | w, z_i) = wh_0(t) \exp(\beta z_i), \quad (1)$$

其中， $w$  為脆弱因子， $h_0(t)$  為未知的基準風險函數， $z_i$  即為每個個體的共變數。因此，存活函數可寫為

$$S(t | w, z_i) = \exp\{-w \exp(\beta z_i) u(t)\},$$

其中， $u(t)$  為基準累積風險函數。當假設脆弱因子為伽瑪分佈，即  $W \sim \Gamma\left(\frac{1}{\gamma}, \frac{1}{\gamma}\right)$ ， $E(W) = 1$ 。再令基準病人存活時間為 Weibull  $(\rho, \kappa)$ ，其中  $\rho > 0$ ， $\kappa > 0$  分別為韋伯分佈的尺度參數(scale parameter)及形狀參數(shape parameter)。因此累積基準風險  $u(t) = (\rho t)^\kappa$ ，則脆弱模型下的邊際存活函數為

$$S(t | z_i) = E_W(e^{-\exp(\beta z_i) u(t) W}) = \left\{1 + \gamma (\rho t)^\kappa \exp(\beta z_i)\right\}^{-1/\gamma}.$$

且在此模型下，有兩個良好的性質：

1. 當  $\gamma = 1$  時，符合比例勝算(proportional odds)的特性，即

$$\frac{1 - S(t | z_i = 1)}{S(t | z_i = 1)} = e^\beta \frac{1 - S(t | z_i = 0)}{S(t | z_i = 0)}$$

2. 當  $\gamma \rightarrow 0^+$  時，符合比例風險(proportional hazards)的特性，即

$$\begin{aligned} -\log\{S(t | z = 1)\} &= -e^\beta \log\{S(t | z = 0)\} \\ \Rightarrow H(t | z = 1) &= e^\beta H(t | z = 0). \end{aligned}$$

令  $\phi = (\gamma, \beta, \kappa, \rho)$ ，則對數概似函數可表示為

$$l(\phi) = \sum_{i=1}^n \delta_i \log\{h(x_i; \phi, z_i)\} + \sum_{i=1}^n \log\{S(x_i; \phi, z_i)\},$$

其中

$$\log\{h(x_i; \phi, z_i)\} = \beta z_i + \log(\rho) + (\kappa - 1) \log(\rho x_i) + \log(\kappa) - \log\{1 + \gamma (\rho x_i)^\kappa \exp(\beta z_i)\}$$

與

$$\log\{S(x_i; \phi, z_i)\} = (-1/\gamma) \log\{1 + \gamma(\rho x_i)^\kappa \exp(\beta z_i)\}。$$

利用數值分析法，得到  $\phi$  的最大概似估計為  $\hat{\phi} = (\hat{\gamma}, \hat{\beta}, \hat{\kappa}, \hat{\rho})$ ，再藉由 delta-method 導出漸進變異數的估計式為

$$\widehat{\text{var}}\{\hat{S}(t; z_i, \hat{\phi})\} = \left( \frac{\partial S(t; z_i, \phi)}{\partial \phi} \right) \Bigg|_{\phi=\hat{\phi}} I^{-1}(\hat{\phi}) \left( \frac{\partial S(t; z_i, \phi)}{\partial \phi} \right)^T \Bigg|_{\phi=\hat{\phi}},$$

其中

$$\left( \frac{\partial S(t; z_i, \phi)}{\partial \phi} \right) = \left( \frac{\partial S(t; z_i, \phi)}{\partial \gamma}, \frac{\partial S(t; z_i, \phi)}{\partial \beta}, \frac{\partial S(t; z_i, \phi)}{\partial \kappa}, \frac{\partial S(t; z_i, \phi)}{\partial \rho} \right),$$

且  $I^{-1}(\hat{\phi})$  是由  $i_{ij} = \frac{\partial \ell(\phi)}{\partial \phi_i} \frac{\partial \ell(\phi)}{\partial \phi_j}$  所計算出來的觀察訊息矩陣，在 Jeong et al. (2003)

附錄 B 中有詳細的推導及計算過程。

因此，在時間點  $t$  之存活機率的 95% 信賴區間為

$$\hat{S}(t; z_i, \hat{\phi}) \pm 1.96 \times \sqrt{\widehat{\text{var}}\{\hat{S}(t; z_i, \hat{\phi})\}}。$$

### 第三章 伽瑪脆弱模型下二組存活中位數差異之信賴區間

本章推廣 Su 和 Wei (1993)與 Jeong et al. (2003)的方法，考慮在脆弱模型(1)之下，建立伽瑪脆弱模型之下二組存活中位數差異之信賴區間估計。令  $T_{ij}$  為第  $i$  組第  $j$  位病人的存活時間， $C_{ij}$  為第  $i$  組第  $j$  位病人的設限時間， $Z_{ij}$  為共變數， $j=1, \dots, n_i$ ， $n_i$  為第  $i$  組的樣本數， $i=0, 1$ ，且假設  $T$  和  $C$  兩個隨機變數條件在共變數  $Z$  之下是獨立的。觀察到的右設限存活資料為  $(X_{ij}, \delta_{ij}, Z_{ij})$ ，其中  $X_{ij} = \min(T_{ij}, C_{ij})$ ，設限指標  $\delta_{ij} = I(T_{ij} \leq C_{ij})$ 。

令  $S(t|z=i)$ ， $i=0, 1$  為第  $i$  組病人的存活函數。利用等式  $S(t|z=i)=0.5$ ，可推得兩組的存活中位數為

$$\xi_i = \sup [t : S(t|z=i) \geq 0.5], \quad i=0, 1,$$

則  $\xi_i$  為第  $i$  組病人之存活中位數。令  $\Delta = \xi_1 - \xi_0$  為兩組存活中位數之差異，因此，本文考慮利用 Su 和 Wei (1993)之方法，建構  $\Delta$  的  $100(1-\alpha)\%$  信賴區間。

令  $\xi_1 = \xi_0 + \Delta$ 。我們利用最短距離統計量

$$G(\Delta) = \min_{\xi_0} W(\Delta, \xi_0),$$

其中

$$W(\Delta, \xi_0) = \begin{pmatrix} \hat{S}(\xi_0 | z=0) - 0.5 \\ \hat{S}(\xi_0 + \Delta | z=1) - 0.5 \end{pmatrix}' \hat{\Psi}^{-1} \begin{pmatrix} \hat{S}(\xi_0 | z=0) - 0.5 \\ \hat{S}(\xi_0 + \Delta | z=1) - 0.5 \end{pmatrix},$$

且

$$\hat{S}(\xi_0 | z=0) = \{1 + \hat{\gamma}(\hat{\rho}\xi_0)^{\hat{\kappa}}\}^{-1/\hat{\gamma}},$$

$$\hat{S}(\xi_0 + \Delta | z = 1) = \left\{ 1 + \hat{\gamma} [\hat{\rho}(\xi_0 + \Delta)]^{\hat{\kappa}} \exp(\hat{\beta}) \right\}^{-1/\hat{\gamma}},$$

$$\hat{\Psi} = \begin{bmatrix} \hat{\sigma}^2(\xi_0 | z = 0) & \widehat{\text{cov}}(\hat{S}(\xi_0 | z = 0), \hat{S}(\xi_0 + \Delta | z = 1)) \\ \widehat{\text{cov}}(\hat{S}(\xi_0 + \Delta | z = 1), \hat{S}(\xi_0 | z = 0)) & \hat{\sigma}^2(\xi_0 + \Delta | z = 1) \end{bmatrix},$$

$$\hat{\sigma}^2(\xi_0 | z = 0) = \widehat{\text{var}}\{\hat{S}(\xi_0 | z = 0)\},$$

$$\hat{\sigma}^2(\xi_0 + \Delta | z = 1) = \widehat{\text{var}}\{\hat{S}(\xi_0 + \Delta | z = 1)\},$$

$$\widehat{\text{cov}}(\hat{S}(\xi_0 | z = 0), \hat{S}(\xi_0 + \Delta | z = 1)) = \left( \frac{\partial S(\xi_0 | z = 0)}{\partial \phi} \right) \Bigg|_{\phi = \hat{\phi}} I^{-1}(\hat{\phi}) \left( \frac{\partial S(\xi_0 + \Delta | z = 1)}{\partial \phi} \right) \Bigg|_{\phi = \hat{\phi}}^T.$$

根據 Su 和 Wei (1993) 的推論， $G(\Delta)$  為自由度 1 之漸近卡方分佈。藉由反推  $G(\cdot)$  可以得到  $\Delta$  的  $100(1-\alpha)\%$  信賴區間

$$CI_f = \{\Delta : G(\Delta) < \chi_1^2(\alpha)\},$$

其中  $\chi_1^2(\alpha)$  為卡方分佈之第  $\alpha$  個百分位數。

## 第四章 模擬研究

本章利用模擬研究，討論在伽瑪脆弱模型下，求  $CI_f$  的覆蓋機率以及平均區間長度的表現。

藉由模擬造出  $T \sim Weibull(\rho, \kappa)$ ，脆弱項  $W \sim \Gamma(\frac{1}{\gamma}, \frac{1}{\gamma})$ ，之存活資料，存活函數為

$$S(t | z_i) = \{1 + \gamma(\rho t)^\kappa \exp(\beta z_i)\}^{-1/\gamma},$$

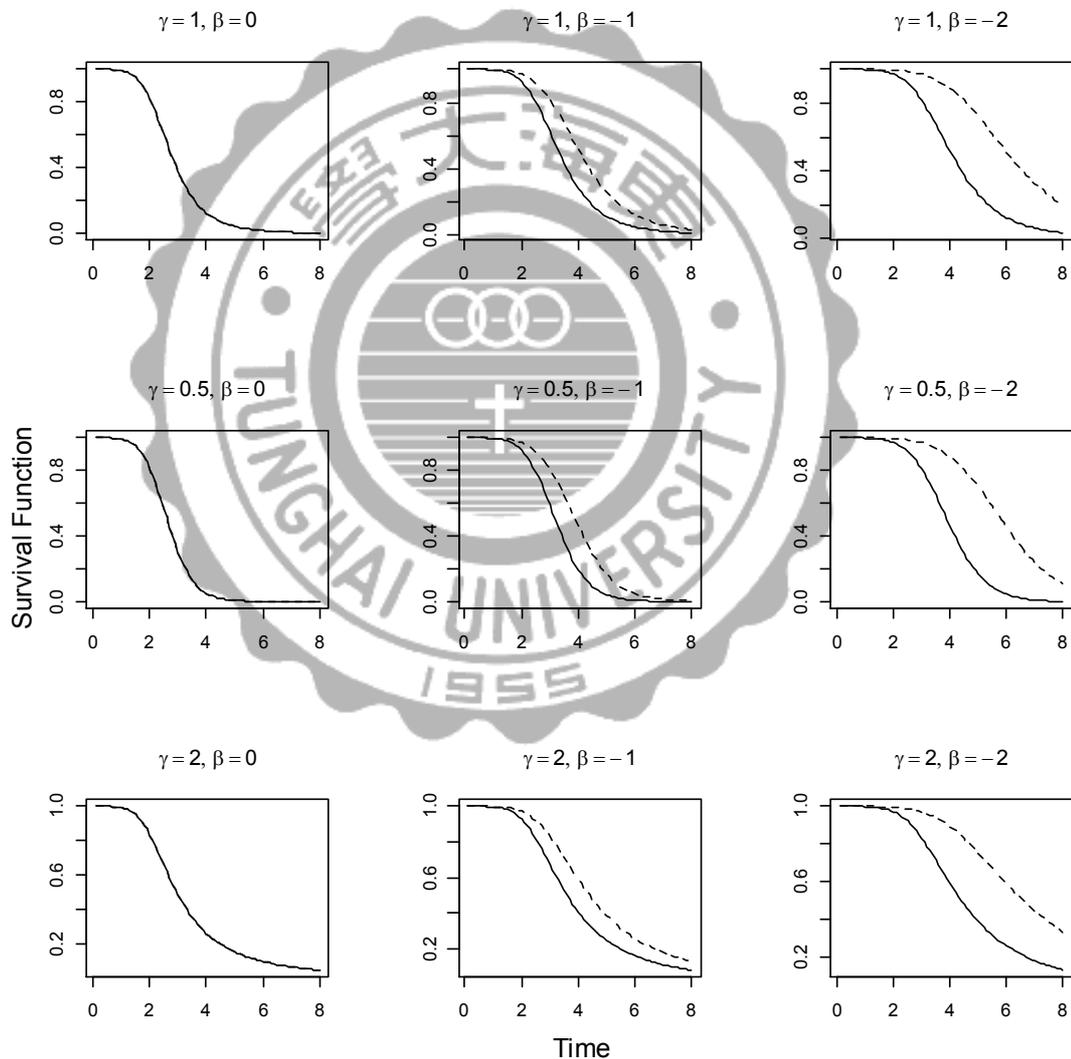
其中， $\rho > 0$ ， $\kappa > 0$  分別為韋伯分佈的尺度參數(scale parameter)及形狀參數(shape parameter)。考慮  $\rho = 0.37$ 、 $\kappa = 5$  與表一中  $\gamma$  及  $\beta$  之參數組合，設限分佈為  $U(4, 10)$  且共變數  $z = 0$  或  $1$ 。

模擬的次數為 3000 次，兩組處理的樣本數有  $n_0 = n_1 = 50$ 、 $100$  兩種情況，在表一和表二中  $\gamma$  及  $\beta$  參數組合的設計之下，設限比率約介於 0.5%~16% 之間，並將各種參數組合的存活函數圖形繪於圖一。利用脆弱模型理論估計出存活函數與漸近變異數，接著使用最短距離統計量求得二組存活中位數差異的 95% 和 90% 之信賴區間，然後計數 3000 個信賴區間來估計平均信賴區間寬度及其中包含真正存活中位數差異的比率來估計信賴區間的覆蓋機率。而我們也將模擬資料使用 Cox 模型估計存活中位數差異之信賴區間，記為  $CI_c$ 。模擬結果如表一及表二。

從表一及表二的結果得知，當樣本數較小時，覆蓋機率會略低於所設定的信心水準，但當樣本數提高時，覆蓋機率皆能維持其信心水準。且在樣本數變大時，信賴區間的平均寬度有縮減的趨勢。而且，在表中可發現到，使用 Cox 模型來分析含有脆弱效應之模擬資料時，會因為忽略了脆弱效應，導致覆蓋機率不準確的情況發生，且區間寬度也較寬。

我們額外設計了當  $n_0 = n_1 = 100$ ，參數組合為  $\gamma = 0.0001$ 、 $\beta = -1$  之下的模擬

資料，並使用這兩種方式估計出存活中位數差異之信賴區間，在顯著水準為 0.05 之下，脆弱模型與 Cox 模型下存活中位數差異之信賴區間之覆蓋機率分別為 0.957 與 0.947，平均寬度分別為 0.298 與 0.400。此結果驗證了在脆弱模型之下當  $\gamma \rightarrow 0^+$  時，符合比例風險的特性，但在信賴區間的平均寬度表現上，脆弱模型還是較為優秀的。



圖一. 不同之  $\gamma$  及  $\beta$  參數組合之存活函數圖形

表一. 在脆弱模型及Cox模型下, 不同之 $\gamma$ 及 $\beta$ 參數組合及樣本數為 $n_0 = n_1 = n$ ,

設限分佈 $U(4,10)$ 之 $100(1-\alpha)\%$ 信賴區間覆蓋機率之估計

		$n = 50$				$n = 100$			
		$CI_f$		$CI_c$		$CI_f$		$CI_c$	
$\gamma$	$\begin{matrix} 1-\alpha \\ \beta \end{matrix}$	0.95	0.90	0.95	0.90	0.95	0.90	0.95	0.90
1	0	0.936	0.886	0.976	0.943	0.943	0.886	0.972	0.937
	-1	0.938	0.888	0.918	0.843	0.946	0.890	0.845	0.749
	-2	0.938	0.888	0.870	0.786	0.946	0.887	0.774	0.673
0.5	0	0.942	0.898	0.978	0.941	0.940	0.884	0.970	0.934
	-1	0.942	0.895	0.925	0.862	0.941	0.887	0.891	0.802
	-2	0.944	0.893	0.896	0.834	0.940	0.890	0.858	0.771
2	0	0.939	0.889	0.978	0.941	0.954	0.904	0.969	0.934
	-1	0.937	0.889	0.937	0.872	0.951	0.904	0.891	0.807
	-2	0.936	0.886	0.895	0.825	0.948	0.900	0.820	0.719

表二. 在脆弱模型及Cox模型下,不同之 $\gamma$ 及 $\beta$ 參數組合及樣本數為 $n_0 = n_1 = n$ ,

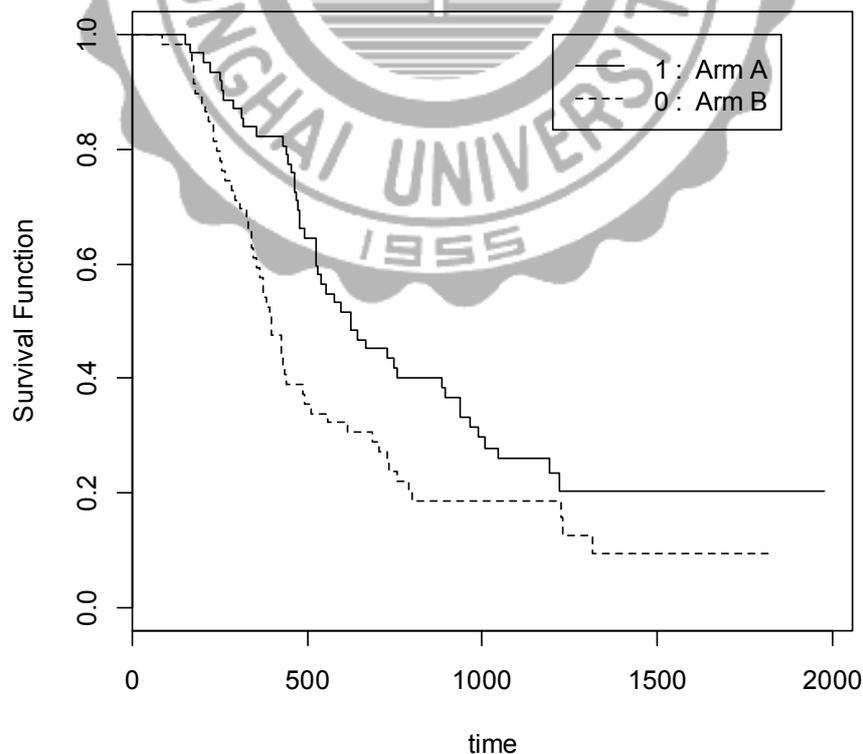
設限分佈 $U(4,10)$ 之 $100(1-\alpha)\%$ 信賴區間平均寬度之估計

		$n = 50$				$n = 100$			
		$CI_f$		$CI_c$		$CI_f$		$CI_c$	
$\gamma$	$\begin{matrix} 1-\alpha \\ \beta \end{matrix}$	0.95	0.90	0.95	0.90	0.95	0.90	0.95	0.90
1	0	0.726	0.609	0.773	0.647	0.512	0.427	0.525	0.436
	-1	0.811	0.681	0.899	0.755	0.573	0.479	0.614	0.513
	-2	0.924	0.776	1.103	0.925	0.657	0.549	0.760	0.636
0.5	0	0.577	0.484	0.626	0.526	0.406	0.338	0.428	0.356
	-1	0.646	0.542	0.722	0.608	0.455	0.379	0.497	0.415
	-2	0.732	0.615	0.836	0.703	0.521	0.436	0.588	0.493
2	0	1.044	0.876	1.171	0.976	0.737	0.616	0.789	0.656
	-1	1.168	0.980	1.363	1.136	0.825	0.691	0.919	0.768
	-2	1.333	1.120	1.736	1.451	0.944	0.790	1.177	0.982

## 第五章 實例分析

### 5.1 小細胞肺癌臨床資料

引用 Ying et al. (1995)所使用的小細胞肺癌(small cell lung cancer)病人資料。對於治療小細胞肺癌之病人，經常結合醫百幸(etoposide-E)與順鉑(cisplatin-P)這兩種藥物來做治療，但這兩種藥物在臨床上的最佳治療程序尚未被證實。因此，對於 121 位小細胞肺癌之病人，隨機分配到 Arm A(先使用藥物 P 再使用藥物 E)與 Arm B(先使用藥物 E 再使用藥物 P)兩種治療方式，希望藉由此臨床實驗，找出這兩種藥物在使用上之最佳程序。如果到觀察期結束，病患尚未死亡，或是因為其他因素死亡，則記錄病患從接受治療到實驗截止的時間為設限時間。在實驗中有 121 位病人，其中 62 位病人接受 Arm A 之處理，59 位病人接受 Arm B 之處理。將這兩組資料的 Kaplan-Meier (1958)存活函數估計繪於圖二。由圖二，可知整體而言，使用 Arm A 藥物處理程序的病人存活機率較高。

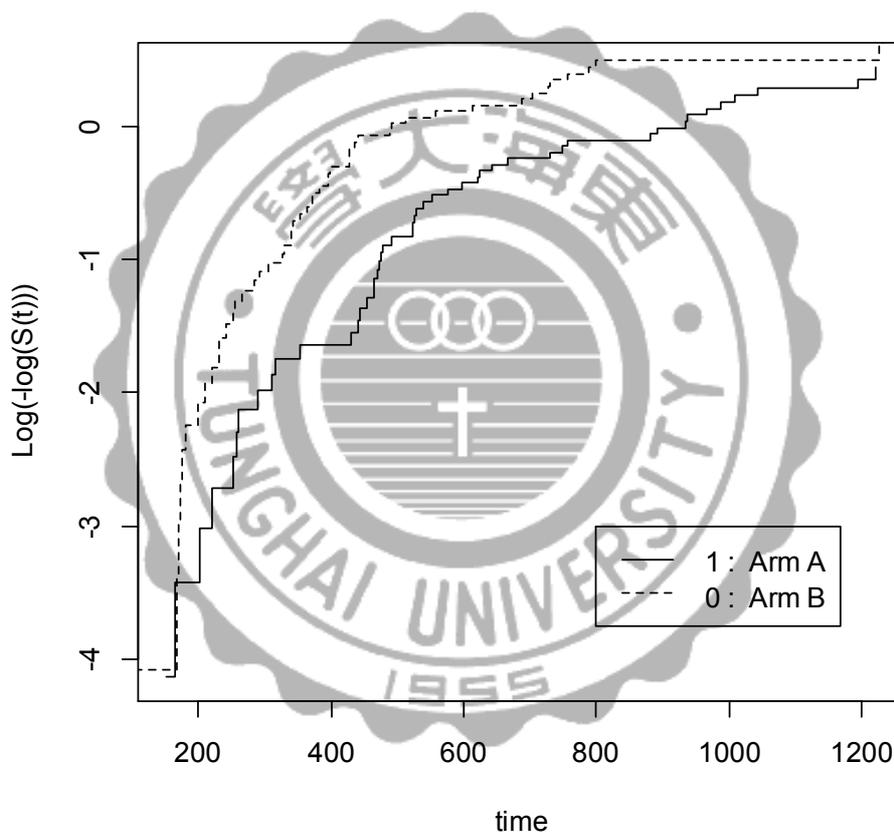


圖二. Kaplan-Meier 存活函數估計

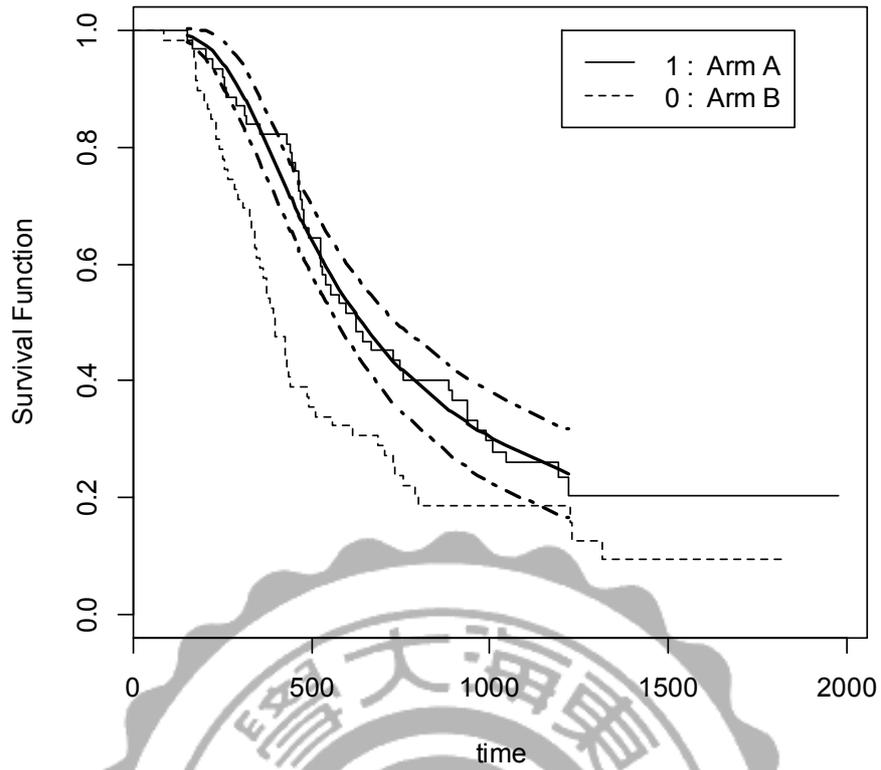
## 5.2 伽瑪脆弱模型下二組存活中位數差異之信賴區間估計與應用

我們知道，若  $\log(-\log(\hat{S}_i(t)))$  v.s  $t$  不平行，表示風險成比例的假設不妥。

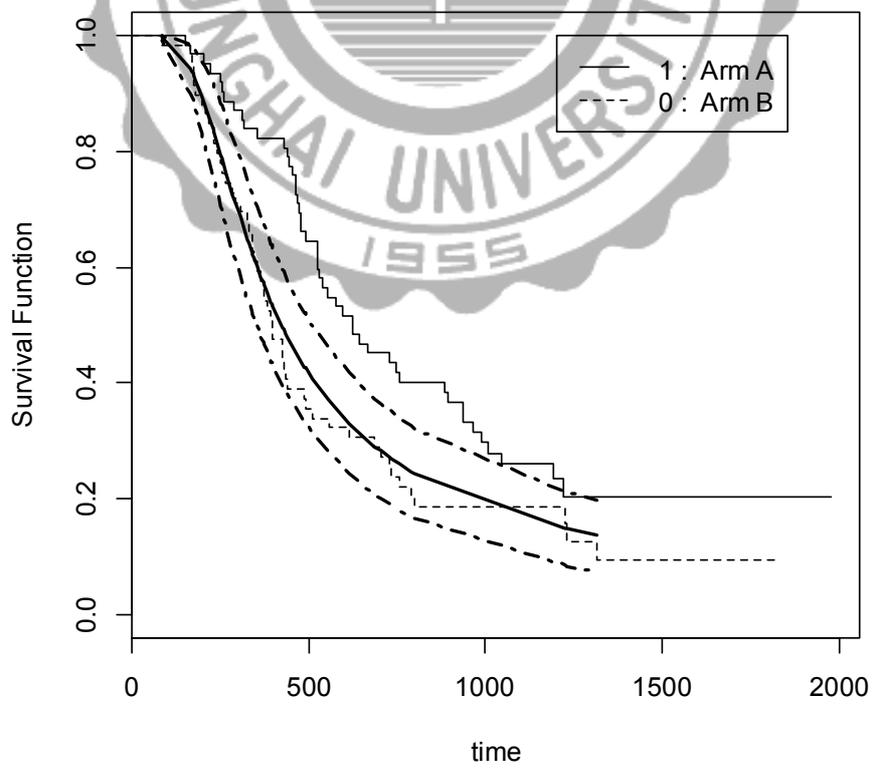
在圖三中，我們可以發現此資料並不符合比例風險模型之假設。因此，利用伽瑪脆弱模型，估計出存活函數，並繪製兩組存活函數與其 95%信賴區間於圖四、圖五。從圖中可看出 Kaplan-Meier 的存活函數估計大致上都落在 95%信賴區間當中，表示此資料適合使用脆弱模型來配適。



圖三. 繪製 " $\log(-\log(S(t)))$ " v.s " $t$ " 圖檢測比例風險之假設



圖四. Arm A 治療方式在脆弱模型下之存活函數估計與 95%信賴區間



圖五. Arm B 治療方式在脆弱模型下之存活函數估計與 95%信賴區間

在小細胞肺癌之藥物試驗當中，由 Kaplan-Meier (1958) 所估計之兩組存活中位數分別為 Arm A : 622(天) 與 Arm B : 394(天)，兩組存活中位數之差異 (Arm A - Arm B) 為 228(天)；在伽瑪脆弱模型下所估計的分別為 Arm A : 639(天) 與 Arm B : 422(天)，兩組存活中位數之差異為 217(天)，而由 Cox 模型下所估計的分別為 Arm A : 613(天) 與 Arm B : 441(天)，兩組存活中位數之差異為 172(天)。

接著估計出二組存活中位數差異之信賴區間，並與 Cox 模型下之估計值做對照，列於表三。從表三可看出伽瑪脆弱模型與 Cox 模型下所估計出的存活中位數差異之信賴區間都不包含 0，表示在顯著水準  $1-\alpha$  之下皆拒絕  $H_0: \Delta=0$  之假設，代表著 Arm A 與 Arm B 兩種不同治療方式有顯著差異，顯示 Arm A 之治療程序較優於 Arm B。且使用伽瑪脆弱模型所估計出的存活中位數差異之信賴區間較 Cox 模型下的短，且不失其準確性。

表三. 在脆弱模型與 Cox 模型下二組存活中位數差異  $100(1-\alpha)\%$  信賴區間之估計

	脆弱模型		Cox 模型	
	0.95	0.90	0.95	0.90
信賴區間	(104.6, 338.5)	(123, 316.9)	(6.005, 351)	(37.01, 330)
區間寬度	233.9	194	345	293

## 第六章 結論與建議

本文主要探討伽瑪脆弱模型下建立二組存活中位數差異之信賴區間。首先第二章簡介 Chen 和 Chang (2007) 在 Cox 模型下建立存活中位數差異之信賴區間，與 Jeong et al. (2003) 使用伽瑪脆弱模型分析長期追蹤的臨床藥物試驗。第三章則推廣到在伽瑪脆弱模型之下建立兩組存活中位數差異之信賴區間。由模擬結果顯示，在含有脆弱因子的資料中，伽瑪脆弱模型在覆蓋機率的表現都接近所設定的信心水準，當樣本數增加信賴區間的寬度也會隨之縮減。在此也驗證了脆弱模型中，當  $\gamma \rightarrow 0^+$  時會符合比例風險的特性，表示當資料符合比例風險假設時，脆弱模型與 Cox 模型皆可適用。

針對右設限長期追蹤的臨床藥物試驗，未來可考慮在多組的狀況下，建立存活中位數差異之信賴域，或者在具有共變數的存活資料中更深入探討，做更合理、有效的預測。



## 參考文獻

1. Basawa IV, Koul HL. Large-sample statistics based on quadratic dispersion. *International Statistical Review* 1988; **56**:199-219.
2. Breslow NE. Discussion following “Regression models and life tables” by D. R. Cox. *Journal of the Royal Statistical Society* 1972; Series B **34**:187-220.
3. Breslow NE. Covariance analysis of censored survival data. *Biometrics* 1974; **30**:89-99.
4. Brookmeyer R, Crowley J. A confidence interval for the median survival time. *Biometrics* 1982; **38**:29-41.
5. Chen YI, Chang YM. Covariates-dependent confidence intervals for the difference or ratio of two median survival times. *Statistic in medicine* 2007; **26**:2203-2213.
6. Congdon P. Modelling frailty in area mortality. *Statistics in Medicine* 1995; **14**:1859-74.
7. dos Santos DM, Davies RB, Francis B. Nonparametric hazard versus nonparametric frailty distribution in modelling recurrence of breast cancer. *Journal of Statistical Planning and Inference* 1995; **47**:111-127.
8. Efron B. Censored data and the bootstrap. *Journal of the American Statistical Association* 1981; **76**:312-319.
9. Emerson JD. Nonparametric confidence intervals for the median in the presence of right censoring. *Biometrics* 1982; **38**:17-27.
10. Greenwood M, Yule GU. An inquiry into the nature of frequency distributions representative of multiple happenings with particular reference to the occurrence of multiple attacks of disease or of repeated accidents. *Journal of the Royal Statistical Society* 1920; **83**:255-279.

11. Hougaard P. Analysis of multivariate survival data. Springer, New York 2000.
12. Jeong JH, Jung SH, W S. A parametric model for long-term follow-up data from phase III breast cancer clinical trials. *Statistic in medicine* 2003; **22**:339-352.
13. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation form incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958; **53**:457-481.
14. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trials, Protocol B-14. A data from phase III breast cancer clinical trials 1982.
15. Reid N. Estimating the median survival time. *Biometrika* 1981; **68**:601-608.
16. Simon R, Lee YJ. Nonparametric confidence limits for survival probabilities and median survival time. *Cancer Treatment Reports* 1982; **66**:37-42.
17. Slud EV, Byar, DP, Green SB. A comparison of reflected verses test-based confidence intervals for the median survival time, based on censored data. *Biometrics* 1984; **40**:587-600.
18. Su JQ, Wei LJ. Nonparametric estimation for the difference or Ratio of median failure times. *Biometrics* 1993; **49**:603-607.
19. Vaupel JW, Manton KG, Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography* 1979; **16**:439 –454.
20. Wang JL, Hettmansperger TP. Two-sample inference for median survival times based on one-sample procedures for censored survival data. *Journal of the American Statistical Association* 1990; **85**:529-536.
21. Ying Z, Jung SH, Wei LJ. Survival analysis with median regression models. *Journal of the American Statistical Association* 1995; **90**:178-184.