

競爭風險存活資料分析(Competing risks analysis)

內科部研究中心 許秋婷 博士

常見的存活分析以 Kaplan-Meier 方法繪製存活曲線，或是以回歸模式 Cox proportional regression model 探討疾病的危險因子。然而這兩種方法僅適用於單一感興趣事件(event)發生的評估，例如疾病的發生、復發、併發症或死亡為感興趣的事件。

但是實務上常發現，病患的疾病進程有可能會出現二種以上不同的事件，若感興趣的事件為其中一種，此即為競爭風險。因為出現某種事件可能會阻礙了其它事件發生的可能性，從而影響了感興趣事件發生的機率。

實際例子: 追蹤 COPD 病患發生肺炎的相關研究中，我們探討病患發生肺炎的機率，然而有些病患卻在研究期間死亡(death)。這些病患可能因為疾病潛在因素而死亡，因此我們不確定他們發生肺炎的情形，那麼死亡即為肺炎的競爭風險事件(competing risk event)。

在進行統計分析時，我們設定肺炎為感興趣事件時，哪病患死亡情形的處理方式為何？若是把病患死亡和病患失聯歸為設限資料(censored data)，這樣分析正確嗎？如果欲呈現肺炎和死亡的不同時間點發生的機率，該如何及算呢？

目前，統計學針對競爭風險資料的分析已有相當成熟的方法論，在方法論的發展上有別於傳統計算存活率(survival rate)，而是以累積發生函數(cumulative incidence function)呈現特定感興趣事件在每一個時間點發生的機率，分析工具則是以 R，SAS 為主要分析工具。目前，本人以免費公開的統計軟體 R 為主，競爭風險資料分析是套裝 package “cmprsk”，可自行下載自 <http://www.r-project.org/>。

實際資料與研究問題:

研究目的: 探討 COPD 病患發生肺炎的相關性研究。

資料說明: COPD 病患研究資料包含 2440 個病人，這些病人平均追蹤了 52 個月，研究想探討 COPD 病患使用 ICS-containing therapy 和 CAP (Community-Acquired Pneumonia)的相關性，其中追蹤時間僅記錄到死亡或 CAP 的時間，因此符合使用競爭風險迴歸分析，且資料追蹤超過五年，因此考量死亡為 CAP 的競爭風險。

以下呈現 5 個 COPD 病人原始數據:

ID	性別	年齡	BMI	FEV%	CVD	ICS-used	Follow-up (month)	Pneumonia	Died
101	1	78	28	67.5	1	1	45.03	1	0
102	1	75	26.30	36.5	0	1	6.53	0	1
103	1	59	24.92	28.5	1	1	44.53	1	0
104	0	70	26.84	83.3	0	0	40.77	0	1
105	1	81	20.67	86.7	0	0	84.37	0	0

Figure 1:

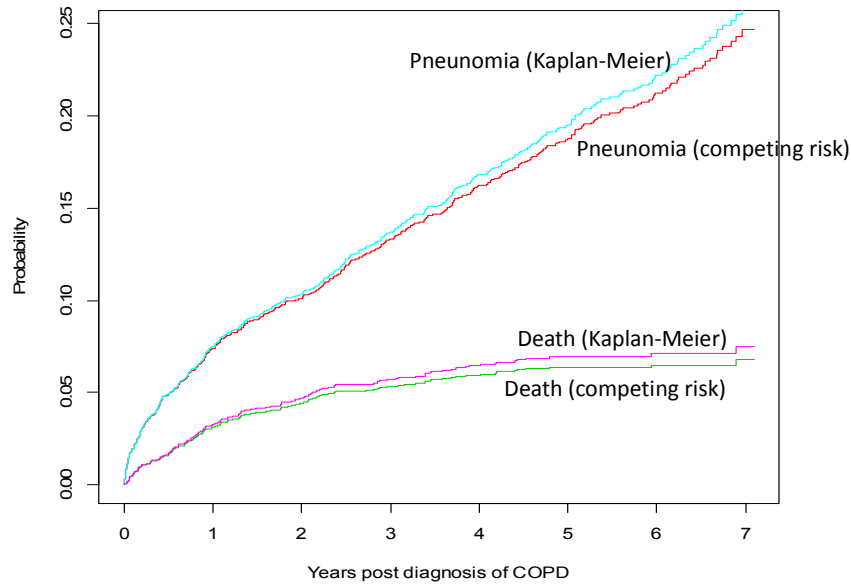


Figure 1 為比較 kaplan-meier 和 competing risk analysis 計算得到的 cumulative incidence function。由圖表顯示，用 kaplan-meier 計算得到的 cumulative incidence function，略為高估。

註: 因本研究病患有 74% 的病患有設限資料，死亡個案也僅追蹤到本院內有紀錄之死亡個案，院外死亡或失聯的個案過多，所以較不能看出 kaplan-meier 和 competing risk analysis 的差異。但本篇文章意在傳達競爭風險統計方法。

Cox regression model vs Competing risk regression model:

Table 1: 以傳統的 Cox regression model 分析，Pneumonia 為感興趣的事件，病患死亡和失聯歸為 censored，分析結果如下:

Risk factors	coef	Adjusted Hazard Ratio (aHR)	95% CI		P
			lower	upper	
Gender (male)	0.15	1.16	0.91	1.47	0.233
Age (per year)	0.04	1.04	1.03	1.05	<0.001
BMI (per kg/m ²)	-0.02	0.98	0.96	1.00	0.075
FEV1 % predicted (per 1 %)	-0.01	0.99	0.99	1.00	0.001
CAD(yes)	0.20	1.22	0.99	1.49	0.058
ICS-used	0.26	1.30	1.07	1.58	0.009

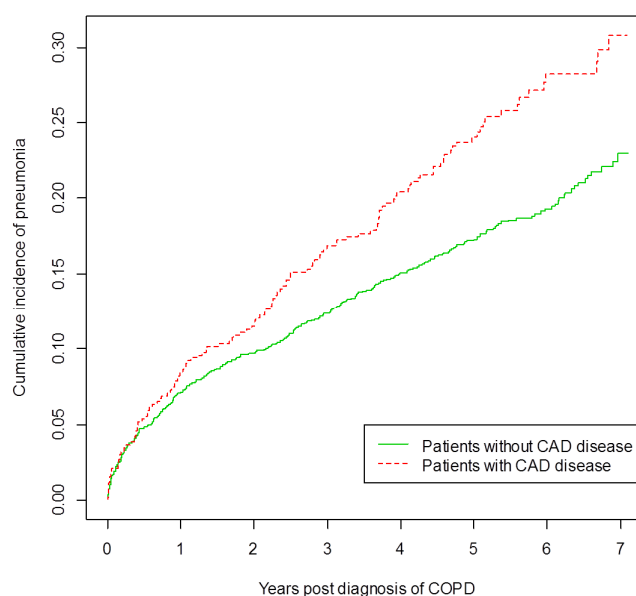
Table 1 呈現出與 COPD 病患會進展到 CAP 的有相關的因素有年齡、肺功能(FEV1 %)和有使用 ICS 藥物的患者。其中心血管疾病的患者對於 CAP 的影響雖為正相關(HR=1.22),但是 P 值卻是 0.058.

Table 2: 以 Cox regression model with competing risk analysis 進行分析，Pneumonia 為感興趣的事件，病患死亡為競爭風險，失聯為 censored，分析結果如下:

Risk factors	coef	Adjusted Hazard Ratio (aHR)	95% CI		P
			lower	upper	
Gender (male)	0.13	1.14	0.90	1.44	0.280
Age (per year)	0.04	1.04	1.03	1.05	<0.001
BMI (per kg/m ²)	-0.02	0.98	0.96	1.00	0.052
FEV1 % predicted (per 1 %)	-0.01	0.99	0.99	1.00	0.003
CAD(yes)	0.22	1.25	1.02	1.52	0.034
ICS-used	0.28	1.32	1.08	1.61	0.007

使用 Cox regression model with competing risk analysis, table 2 的結果與 table 1 相仿，但結果卻顯示心血管疾病的患者對於 CAP 是顯著的影響(p-value=0.034).

進一步以圖形檢視心血管疾病的患者對於 CAP 累積發生率:



結論:

當存活資料存在有競爭風險時，Kaplan-Meier 或 Cox 回歸方法為未經調整的存活分析方法，會產生不可靠的結果。因此建議使用 competing risk 分析方法能得到不偏(unbias)估計量。對於多變量分析，統計軟體 R 或 SAS 能提供很好的工具用以檢定變數的影響，而對於疾病病因研究，正確的風險比(hazard ratio)是也能被估算出來。