

Kaplan-Meier プロットに付加情報を追加するマクロの作成

A SAS macro for extended Kaplan-Meier plots

長島健悟¹, 佐藤泰憲^{2,3}

¹ 城西大学 薬学部 薬科学科

² 千葉大学 医学部

³ ハーバード大学 公衆衛生大学院 生物統計部門

Kengo Nagashima¹, Yasunori Sato^{2,3}

¹Department of Pharmaceutical Technochemistry, Josai University

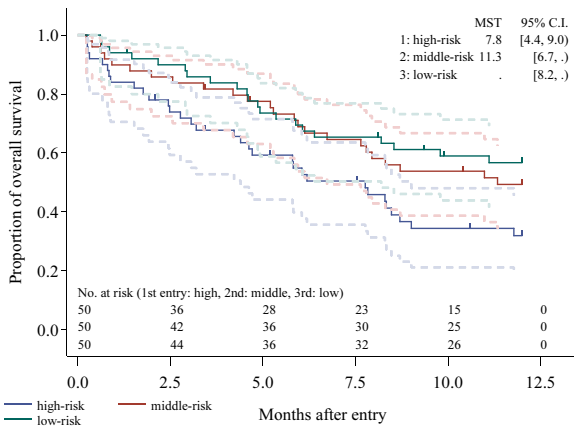
²School of Medicine, Chiba University

³Department of Biostatistics, Harvard School of Public Health

SAS ユーザー総会 アカデミア/テクノロジー&ソリューションセッション 2010
2010年7月27日

%km_data() マクロの目的

きれいな Kaplan-Meier プロットの作成
リスク集合の大きさなどの付加情報を手軽に出力



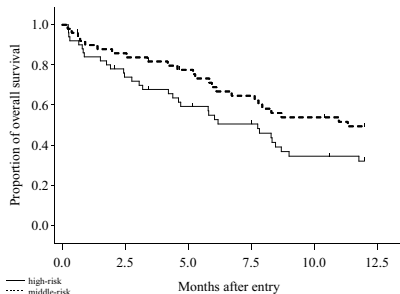
生存時間データ解析と結果の報告

- 生存時間データ
 - あるイベント (発症・死亡・再発など) が発生するまでの時間を対象とするデータ
 - 生存期間がエンドポイントの臨床試験など
- 通常行われる解析
 - ① **生存関数の推定 (Kaplan-Meier プロット)**
 - ② Log-rank 検定 (生存関数の群間比較)
 - ③ 比例ハザードモデル (多変量解析) など

Kaplan-Meier プロット

Kaplan-Meier プロット

- Kaplan-Meier 推定量によって推定した生存関数をグラフ化したもの



- 主要医学雑誌や新薬の承認申請などに生存時間データの解析結果を示す場合, Kaplan-Meier プロットに加えて
 - リスク集合の大きさ, log-rank 検定の P 値, 比例ハザードモデルによるハザード比, 生存期間中央値なども合わせて示すことが要求される

主要医学雑誌の例 (BMJ)

- No. at risk, 推定値, 信頼区間

not displayed

主要医学雑誌の例 (JAMA)

- No. at risk, P 値

not displayed

主要医学雑誌の例 (J Clin Oncol)

- No. at risk, 推定値, 信頼区間, P 値

not displayed

主要医学雑誌の例 (Lancet)

- No. at risk, 推定値, 信頼区間, P 値

not displayed

主要医学雑誌の例 (N Engl J Med)

- No. at risk, P 値

not displayed

マクロ作成の理由

- なるべくきれいに
- なるべく簡単に
- 報告に使えるグラフを作成しよう

`%km_data()` マクロを作成

%km_data() マクロの機能

- ① 付加情報の出力
 - リスク集合の大きさ
 - 生存関数の差の検定
 - CoX の比例ハザードモデルに基づくハザード比
 - 生存期間中央値
- ② 生存関数の信頼区間
- ③ 打ち切り記号の拡張

%km_data() マクロの構成

- ① LIFETEST Procedure / PHREG Procedure で解析
- ② マクロで解析結果のデータセットを整形
- ③ GPLOT Procedure でグラフ描画

```
/* マクロ読み込み */
%include "&Path.kmdata_v213.sas";

/* 色の設定 */
%global color1 color2 scolor1 scolor2;
%let color1 = cx445694;
%let color2 = cxA23A2E;
%let scolor1 = cxD4D9E8;
%let scolor2 = cxF1CECE;

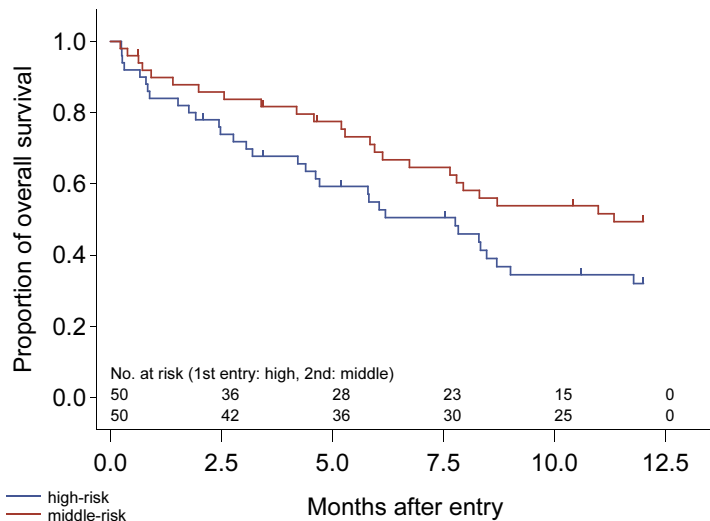
/* データ整形 (マクロによる処理) */
%km_data(
  D1, T, GroupC, Censor, 1,
  out = graph, anno = anno,
  CI = 1, censEXT = 1, Size = 2,
  atrisk = 1, atriskorder = 0 to 12.5 by 2.5, Step = 5,
  Label = "No. at risk (1st entry: high, 2nd: middle, 3rd: low)",
  Test = 1, TestX = 98, TestY = 97, Type = logrank,
  HR = 1, HRX = 98, HRY = 92
);

/* グラフ描画 */
proc gplot data = Graph;
  plot (Sv1 Sv2 Sv3) * T / anno = anno overlay;
run; quit;
```

重要なマクロ引数

- ① data: 入力データセット名
 - ② time: [data] 内の生存時間変数名
 - ③ group: [data] 内の層の変数名
 - ④ censor: [data] 内の打ち切りの変数名
 - ⑤ censorv: 変数 [censor] の打ち切りを表わす値
 - ⑥ out: 出力データセット名
 - ⑦ anno: 出力する annotate データセット名 (付加情報のほとんどは annotate 機能を利用して描画します)
- 残りは付加情報の出力オプションなどです
 - 詳細は論文集または HP をご参照下さい
 - プログラム例のデータは, 論文集プログラム 7 と同じ

リスク集合の大きさ



リスク集合の大きさ

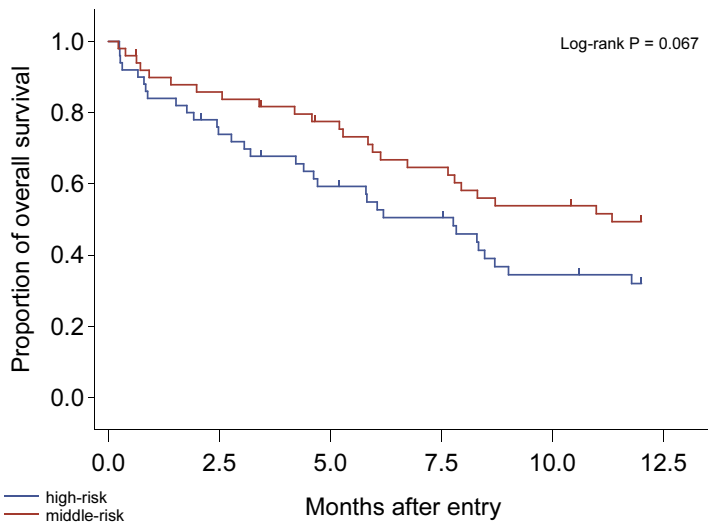
```
data D2; set D1; where Group in (1, 2);
%km_data(
  D2, T, GroupC, Censor, 1,
  out = graph, anno = anno,

  censEXT = 1, cWidth = 20,

  Size = 1, Step = 5,
  afont = "'Arial'",
  atrisk = 1, atriskorder = 0 to 12.5 by 2.5, Base = 0,
  Label = "No. at risk (1st entry: high, 2nd: middle)"
);
```

- atrisk = 1
- atriskorder で表示間隔を指定
- Base で表示位置を微調整
- Label を指定できる

生存関数の差の検定



生存関数の差の検定

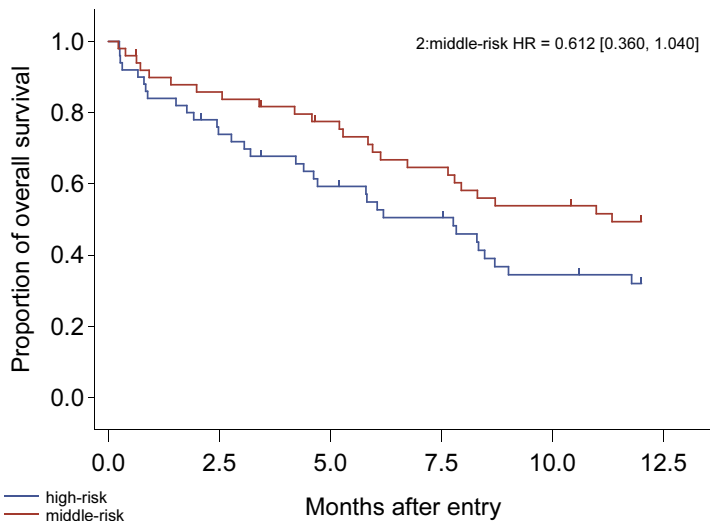
```
data D2; set D1; where Group in (1, 2);
%km_data(
  D2, T, GroupC, Censor, 1,
  out = graph, anno = anno,

  censEXT = 1, cWidth = 20,

  Size = 1, Step = 5,
  afont = "'Arial'",
  Test = 1, TestX = 98, TestY = 97, Type = logrank
);
```

- Test = 1
- TestX, TestY などで表示位置を微調整
- Type で検定の種類を指定

Cox の比例ハザードモデルに基づくハザード比



Cox の比例ハザードモデルに基づくハザード比

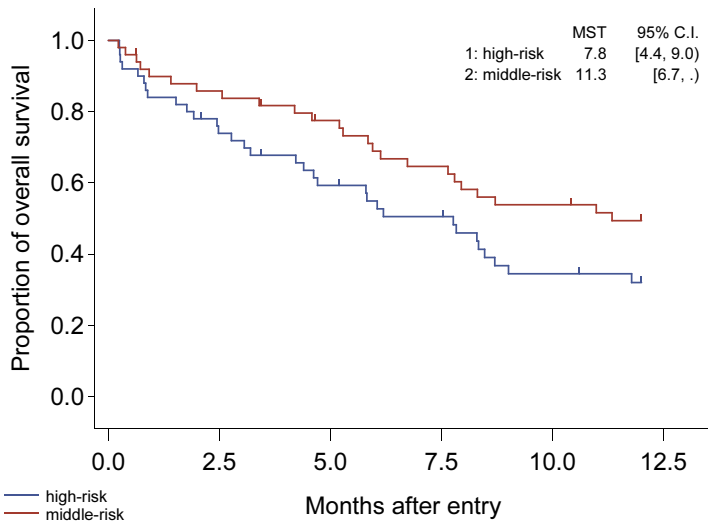
```
data D2; set D1; where Group in (1, 2);
%km_data(
  D2, T, GroupC, Censor, 1,
  out = graph, anno = anno,

  censEXT = 1, cWidth = 20,

  Size = 1, Step = 5,
  afont = "'Arial'",
  HR = 1, HRX = 98, HRY = 97
);
```

- HR = 1
- HRX, HRY などで表示位置を微調整

生存期間中央値



生存期間中央値

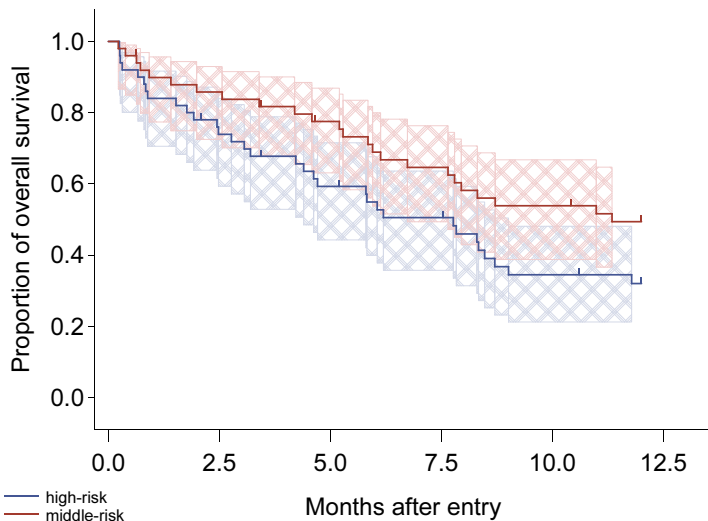
```
data D2; set D1; where Group in (1, 2);
%km_data(
  D2, T, GroupC, Censor, 1,
  out = graph, anno = anno,

  censEXT = 1, cWidth = 20,

  Size = 1, Step = 5,
  afont = "'Arial'",
  MST = 1, MlabX = 60, MmedX = 83, MciX = 98, MSTY = 95
);
```

- MST = 1
- MlabX, MmedX, MciX, MSTY などで表示位置を微調整

生存関数の信頼区間 (1)



生存関数の信頼区間 (1)

```
data D2; set D1; where Group in (1, 2);
%km_data(
  D2, T, GroupC, Censor, 1,
  out = graph, anno = anno,

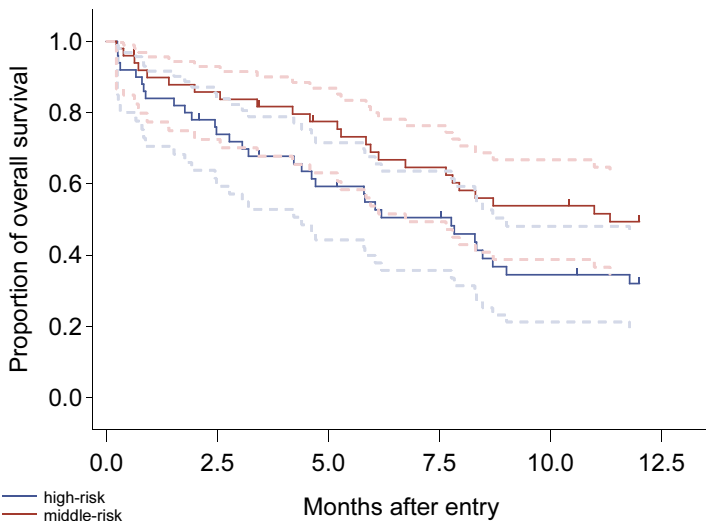
  censEXT = 1, cWidth = 20,

  Size = 1, Step = 5,
  afont = "'Arial'",

  CI = 1
);
```

- 特に設定はありません, CI = 1

生存関数の信頼区間 (2)



生存関数の信頼区間 (2)

```
data D2; set D1; where Group in (1, 2);
%km_data(
  D2, T, GroupC, Censor, 1,
  out = graph, anno = anno,

  censEXT = 1, cWidth = 20,

  Size = 1, Step = 5,
  afont = "Arial"
);
data Graph2;
length vname $10.;
set Graph;
var=Sv1; vname='Sv1'; output;
var=Sv2; vname='Sv2'; output;
var=SL1; vname='zSL1'; output;
var=SL2; vname='zSL2'; output;
```

```
var=SU1; vname='zSU1'; output;
var=SU2; vname='zSU2'; output;
proc sort data = Graph2; by vname T;
proc gplot data = Graph2;
plot var * T = vname / legend = legend1;
legend1 label = none position = (inside)
mode = share across = 1 origin = (1, 0.2)
value = (h = 1 "high-risk" "middle-risk")
order = ("Sv1" "Sv2");
symbol1 i = steplj c="&color1." w=20;
symbol2 i = steplj c="&color2." w=20;
symbol3 i = steplj c="&scolor1." w=20 l=2;
symbol4 i = steplj c="&scolor2." w=20 l=2;
symbol5 i = steplj c="&scolor1." w=20 l=2;
symbol6 i = steplj c="&scolor2." w=20 l=2;
run; quit;
```

- こちらも特に設定はありません, GPLOT Procedure を利用して信頼区間を描画します
- 凡例の拡張
変数 Sv1, Sv2 の凡例だけを出力する (order オプション)

%km_data() マクロの特徴

- 打ち切り記号をヒゲに拡張

```
%km_data(  
  D2, T, GroupC, Censor, 1,  
  out = graph, anno = anno,  
  censEXT = 1, cWidth = 20  
);
```

- 各情報の表示位置は微調整が必要
- GPLOT Procedure がベースなので、様々な形式の画像を出力できる (ベクトル形式の emf, eps 含む)

グラフ作成に時間がかからなくなった

ODS Graph

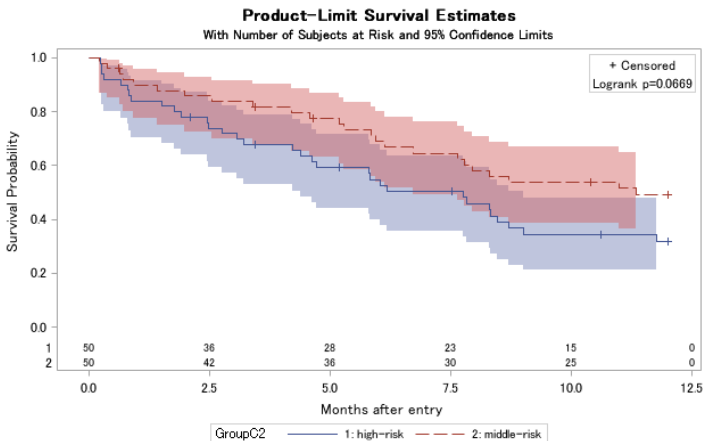
- LIFETEST Procedure の ODS Graph では SAS 9.2 からリスク集合の大きさなどが出力できるようになった

```
ods listing gpath = "&Path." style = Statistical sge = on;
ods graphics on /
  antialias = on border = off scale = on imagename = "Lifetest_ods"
  width = 6.33333333 in height = 4 in;
proc lifetest data = D1 plots=(survival(atrisk=(0 to 12.5 by 2.5) test cl));
  time T * Censor(1);
  strata GroupC;
run;
ods graphics off;
ods listing close; ods listing;
```

- 特徴
 - 簡単で高品質
 - 雛形を編集できれば…
 - emf, eps ファイルでベクトル画像が出力できない

ODS Graph の出力

- ややフォントサイズが小さい
- いらぬ出力を削りたい場合は?

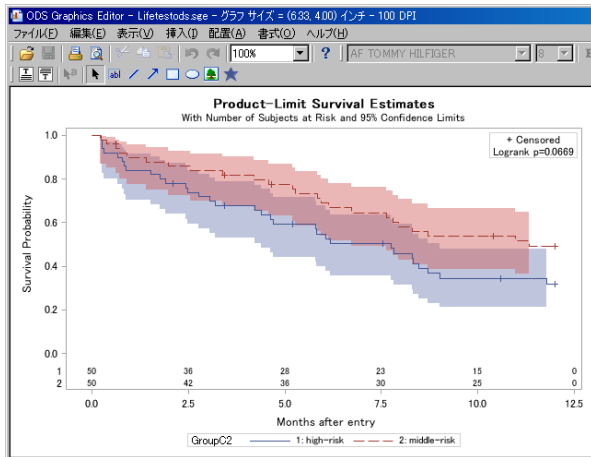
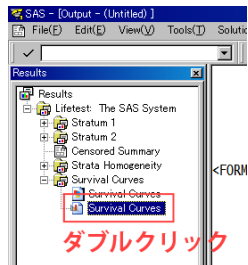


ODS Graph の出力を編集する

- ① ODS Graphics Editor
- ② TEMPLATE Procedure

ODS Graphics Editor

- sgc ファイルを手作業で編集できる (出力: ods listing sgc = on;)



ODS Graphics Editor

- 変更したい場合は 1 個ずつ手作業で編集しなければならない
- 大量のグラフがある場合はどうすれば...
- TEMPLATE Procedure

TEMPLATE Procedure

- SAS 出力の雛形を管理できる (グラフ以外も)
- 今回はグラフの雛形を編集する
 - グラフのフォントサイズの変更
 - タイトルとサブタイトルを削除
 - 打ち切り記号の変更
 - 凡例の位置などを変更

グラフフォントサイズの変更

- ODS の STYLE Statement で設定する
- 今回は style.Statistical をコピーしてフォントサイズだけ変更したものを作る

```
proc template;
define style Styles.MyStatistical;
parent = styles.Statistical;
style GraphFonts /
  'GraphTitleFont'=("Times New Roman",24pt, bold)
  'GraphFootnoteFont'=("Times New Roman",24pt, italic)
  'GraphLabelFont'=("Times New Roman",24pt)
  'GraphValueFont'=("Times New Roman", 24pt)
  'GraphDataFont'=("Times New Roman", 24pt)
  'GraphUnicodeFont'=(" <MTsans-serif-unicode> ", 24pt)
  'GraphAnnoFont'=("Times New Roman", 24pt);
end;
run;
```

- 最初から定義されている style 一覧を表示

```
proc template;
path sashelp.tmplmst;
list styles;
run;
```

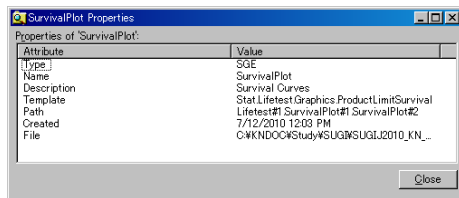
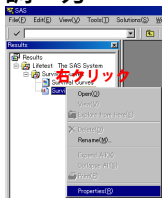
その他の変更

- まずグラフの雛形を表示する

```
proc template;  
  source Stat.Lifetest.Graphics.ProductLimitSurvival;  
run;
```

ログ画面に出力されるので、これをコピーして編集する

- 調べ方



Template をみると、名前 Stat.Lifetest.Graphics.ProductLimitSurvival が分かる

ログ出力 (雛形の定義)

- 長い…(134 行)

```

628 proc template;
629   source Stat.Lifetest.Graphics.ProductLimitSurvival;
630   define statgraph Stat.Lifetest.Graphics.ProductLimitSurvival;
631     dynamic NSTRATA xtime plotATRISK plotCensored plotCL plotHW plotEP labelLCL labelHW labelEP
632     maxTime StratumID classATRISK plotBand plotTest groupName yMin Transparency SecondTitle
633     TestName pValue;
634     BeginGraph;
635       if (NSTRATA=1)
636         if (EXISTS(STRATUMID))
637           entrytitle "Product-Limit Survival Estimate" * for * STRATUMID;
638         else
639           entrytitle "Product-Limit Survival Estimate";
640       endif;
641       if (PLOTATRISK)
642         entrytitle "with Number of Subjects at Risk" / textattrs=GRAPHVALUETEXT;
643       endif;
644       layout overlay / xaxisopts=(shortlabel=NAME offsetmin= .05 linearopts=(viewmax=MAXTIME))
645       yaxisopts=(label="Survival Probability" shortlabel="Survival" linearopts=(viewmin=0
646       viewmax=1 tickvalue=(0 .2 .4 .6 .8 1.0)));
647       if (PLOTBW=1 AND PLOTEP=0)
648         bandplot LimitUpper-HW_UCL LimitLower-HW_LCL x=TIME / modelname="Survival" fillattrs=
649         GRAPHCONFIDENCE name="HW" legendlabel=LABELHW;
650       endif;
651       if (PLOTBW=0 AND PLOTEP=1)
652         bandplot LimitUpper-EP_UCL LimitLower-EP_LCL x=TIME / modelname="Survival" fillattrs=
653         GRAPHCONFIDENCE name="EP" legendlabel=LABELEP;
654       endif;
655       if (PLOTBW=1 AND PLOTEP=1)
656         bandplot LimitUpper-HW_UCL LimitLower-HW_LCL x=TIME / modelname="Survival" fillattrs=
657         GRAPHDATA1 datatransparency=.55 name="HW" legendlabel=LABELHW;
658         bandplot LimitUpper-EP_UCL LimitLower-EP_LCL x=TIME / modelname="Survival" fillattrs=
659         GRAPHDATA2 datatransparency=.55 name="EP" legendlabel=LABELEP;
660       endif;
661       if (PLOTCL=1)
662         if (PLOTBW=1 OR PLOTEP=1)
663           bandplot LimitUpper-SOF_UCL LimitLower-SOF_LCL x=TIME / modelname="Survival" display=
664           (outline) outlineattrs=GRAPHREDICTIONLIMITS name="CL" legendlabel=LABELCL;
665         else
666           bandplot LimitUpper-SOF_UCL LimitLower-SOF_LCL x=TIME / modelname="Survival"
667           fillattrs=GRAPHCONFIDENCE name="CL" legendlabel=LABELCL;
668         endif;
669       endif;
670       stepplot y=SURVIVAL x=TIME / name="Survival" rolename=(_tip1=ATRISK _tip2=EVENT) tip=(y
671       x Time _tip1 _tip2) legendlabel="Survival";
672       if (PLOTCEASED=1)
673         scatterplot y=CENSORED x=TIME / markerattrs=(symbol=plus) name="Censored" legendlabel=
674         "Censored";
675       endif;
676     endgraph;
677   endrun;

```

タイトルとサブタイトルを削除

- ENTRYTITLE Statement

```
entrytitle "Product-Limit Survival Estimates";  
if (EXISTS(SECONDTITLE))  
  entrytitle SECONDTITLE / textattrs=GRAPHVALUETEXT;  
endif;
```

- 該当部分を削除した

打ち切り記号の変更

- SCATTERPLOT Statement
MARKERATTRS Option

```
if (PLOTCEASURED)
  scatterplot y=CENSORED x=TIME / group=STRATUM index=STRATUMNUM
  markerattrs=(symbol=plus);
endif;
```

- MARKERATTRS Option の symbol と size を変更した

```
if (PLOTCEASURED)
  scatterplot y=CENSORED x=TIME / group=STRATUM index=STRATUMNUM
  markerattrs=(symbol=CIRCLEFILLED size=8pt);
endif;
```

凡例の位置などを変更

- DISCRETELEGEND Statement
TYTLE Option, LOCATION Option, HALIGN Option, VALIGN Option, BORDER Option

```
DiscreteLegend "Survival" / title=GROUPNAME location=outside;
```

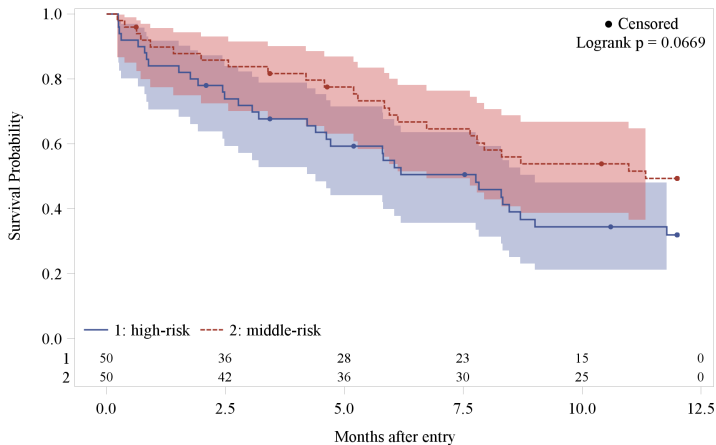
- TYTLE を消去, LOCATION を内部に設定, HALIGN と VALIGN で左下に, BORDER を消去

```
DiscreteLegend "Survival" / location=inside HALIGN=LEFT VALIGN=BOTTOM border=false;
```

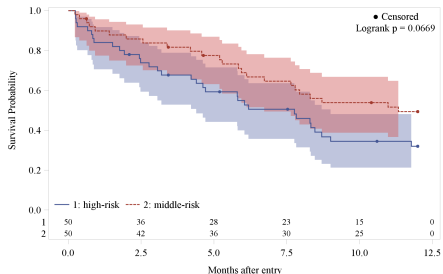
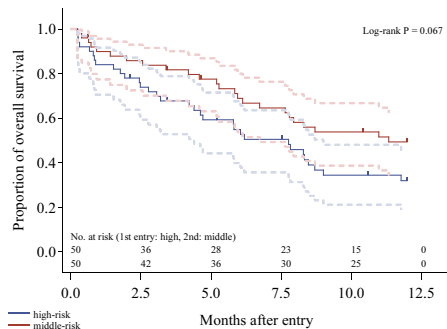
- 編集した雛形を TEMPLATE Procedure で実行する

```
proc template;  
.....  
run;
```

TEMPLATE Procedure で編集した結果



比較



- TEMPLATE Procedure は解説があまりないので結構大変 (マニュアルは 600 ページぐらい), 自動配置; 位置の微調整が必要ない
- %km_data() マクロは GPLOT Procedure に慣れている人◎, ベクトル画像が出力できる, 9.1.3 対応

まとめと今後の予定

まとめ

- %km_data() マクロの紹介
- ODS Graph / TEMPLATE Procedure

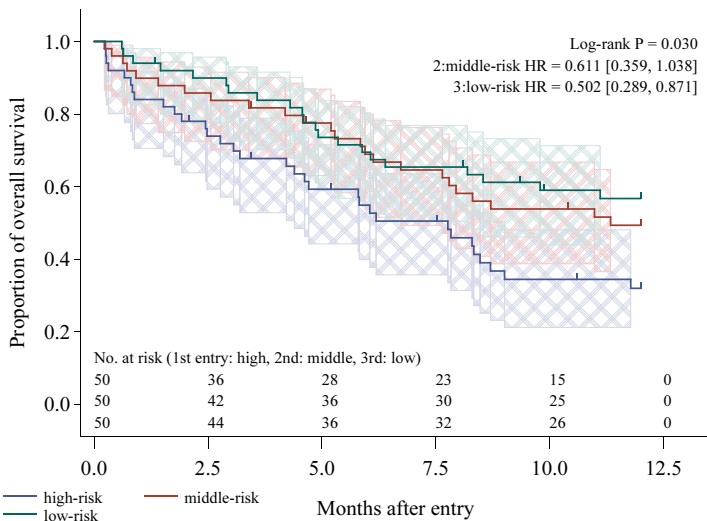
今後の予定

- 信頼区間の出力の見栄えを改善する
- グラフ描画領域外にリスク集合の大きさを出力できるようにする

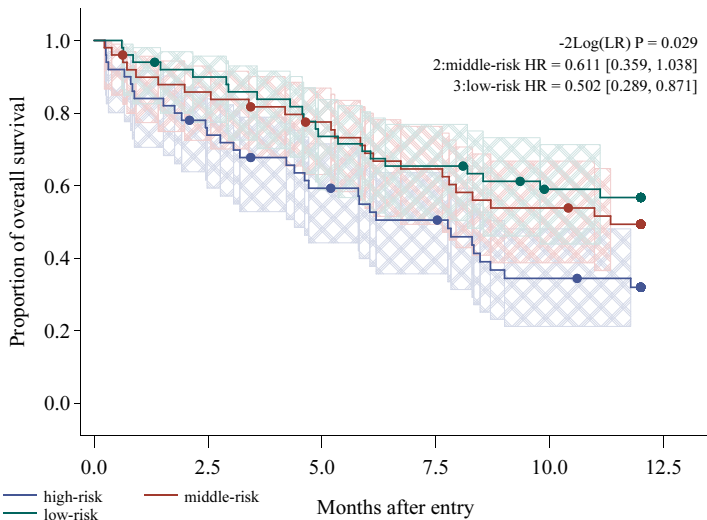
マクロファイルの配布ページ

- <http://www.josai.ac.jp/~nagasima/>

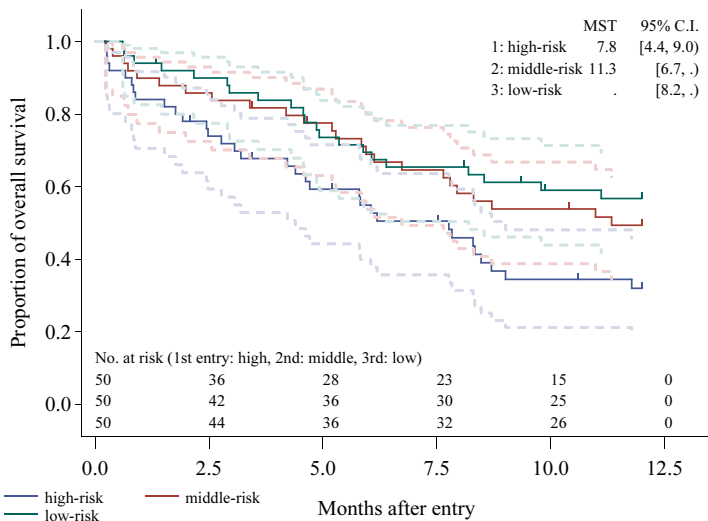
Example 1



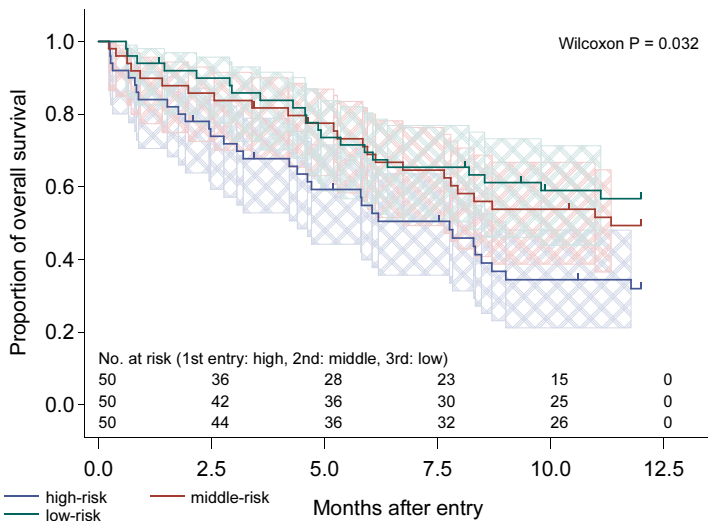
Example 2



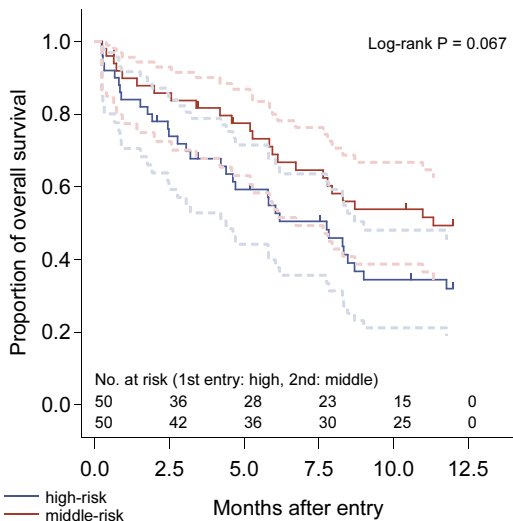
Example 3



Example 4



Example 5



参考文献

- [1] SAS Institute Inc. *SAS 9.2 Macro Language: Reference*. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc., 2009.
- [2] SAS Institute Inc. *SAS/STAT(R) 9.2 User's Guide, Second Edition*. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc., 2009.
- [3] SAS Institute Inc. *SAS/GRAPH(R) 9.2: Graph Template Language User's Guide, Second Edition*. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc., 2008.
- [4] Pocock SJ, Trivison TG, Wruck LM. How to interpret figures in reports of clinical trials. *BMJ* 2008; **336**(7654): 1166–1169.
- [5] Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs Gemcitabine chemotherapy before and after Fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; **299**(9): 1019–1026.
- [6] Reck M, Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAil. *J Clin Oncol* 2009; **27**(8): 1227–1234.
- [7] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; **371**(9617): 1007–1016.
- [8] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. *K-ras* mutations and benefit from Cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; **359**(17): 1757–1765.