บทที่ 2

สถิติทดสอบและผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการอธิบายการแจกแจงการอยู่รอด (Survival distribution) นั้น ต้องใช้ฟังก์ชันของเวลาการอยู่รอด คือ ฟังก์ชันความหนาแน่น ฟังก์ชันการอยู่รอด และฟังก์ชันการสูญเสีย ทั้งนี้เพราะฟังก์ชันเหล่านี้สามารถบอกถึงรูปแบบของการแจกแจงการอยู่รอดได้ ดังกล่าวแล้วในตอนที่ 1.1 และถ้าทราบฟังก์ชันใดฟังก์ชันหนึ่งใน 3 ฟังก์ชันนี้แล้ว ก็จะสามารถหาอีก 2 ฟังก์ชันได้จากความสัมพันธ์ของฟังก์ชัน (ดูตอนที่ 2.2)

ในบทนี้จะกล่าวถึงความรู้พื้นฐานในการอธิบายการแจกแจงการอยู่รอด ดังนี้

2.1 <u>ความรู้พื้นฐาน</u>

2.1.1 <u>นิยาม</u>

ให้ตัวแปรสุ่ม T แทนเวลาการอยู่รอด และให้ $f(t)$ และ $F(t)$ แทนฟังก์ชันความหนาแน่น (density function) และฟังก์ชันการแจกแจงสะสม (Cumulative distribution function) ของเวลาการอยู่รอดตามลำดับ

(1) ฟังก์ชันความหนาแน่น (Density function) ตัวแปรสุ่ม T เป็นตัวแปรสุ่มแบบต่อเนื่อง ดังนั้นฟังก์ชันความหนาแน่นของ T มีค่าเท่ากับลิมิตของความน่าจะเป็นที่แต่ละหน่วยตัวอย่างสูญเสียในช่วงเวลาสั้น ๆ จาก t ถึง $t+\Delta t$ ต่อหน่วยเวลา Δt หรือเป็นความน่าจะเป็นของการสูญเสียในช่วงเวลา t ถึง $t+\Delta t$ ต่อหน่วยเวลา Δt นั้นคือ

$$f(t) = \lim_{\Delta t \to \infty} P(\text{แต่ละหน่วยตัวอย่างสูญเสียในช่วง } (t, t+\Delta t))/\Delta t$$

ซึ่งมีคุณสมบัติดังนี้

(ก) $f(t) \geq 0$ เมื่อ $t > 0$ และ $f(t) = 0$ เมื่อ $t < 0$

(ข) $\int_{-\infty}^{\infty} f(t)\, dt = 1$

กราฟของ $f(t)$ เรียกว่า เส้นโค้งความหนาแน่น (density curve) ใช้ในการหาค่าอัตราหรือความถี่สูงสุดของการสูญเสีย และบอกสัดส่วนของการสูญเสียในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง

(2) ฟังก์ชั่นการอยู่รอด (Survival function) ให้แทนด้วย $S(t)$ มีค่าเท่ากับความน่าจะเป็นที่แต่ละหน่วยตัวอย่างมีการอยู่รอดนานกว่าเวลา t นั่นคือ

$S(t) =$ P (แต่ละหน่วยตัวอย่างมีการอยู่รอดนานกว่าเวลา t)

$$= P(T > t)$$

$$= 1 - F(t)$$

มีคุณสมบัติดังนี้

(ก) $S(t)$ เป็นฟังก์ชั่นไม่เพิ่ม (non increasing function)

(ข) $S(t)$ เป็นฟังก์ชั่นต่อเนื่องของ t

(ค) $S(t) = 1$ เมื่อ $t = 0$

(ง) $S(t) = 0$ เมื่อ $t = \infty$

กราฟของ $S(t)$ เรียกว่า เส้นโค้งการอยู่รอด (Survival curve) ใช้ในการหาค่ามัธยฐานการอยู่รอด (median survival time) และยังใช้ในการเปรียบเทียบการแจกแจงการอยู่รอดของ 2 กลุ่ม หรือมากกว่า

(3) ฟังก์ชั่นการสูญเสีย (failure, hazard function) ให้แทนด้วย $h(t)$ มีค่าเท่ากับลิมิตของความน่าจะเป็นที่แต่ละหน่วยตัวอย่างสูญเสียในช่วงเวลาสั้น ๆ จาก t ถึง $t+ \Delta t$ ต่อหน่วยเวลา Δt เมื่อแต่ละหน่วยตัวอย่างมีเวลาการอยู่รอดถึง t นั่นคือ

$H(t) = \lim_{\Delta t \to 0}$ P(แต่ละหน่วยตัวอย่างที่มีอายุ t สูญเสียในช่วง

$(t, t+ \Delta t))/ \Delta t$

ฟังก์ชันการสูญเสียเป็นอัตราการสูญเสียที่มีเงื่อนไข (Conditional failure rate) ซึ่งเงื่อนไขก็คือ หน่วยตัวอย่างแต่ละหน่วยจะต้องมีการอยู่รอดจนถึงเวลา t (มีอายุเท่ากับ t)

ฟังก์ชันการสูญเสียมีคุณสมบัติ ดังนี้

(ก) $h(t) \geq 0$ เมื่อ $-\infty < t < \infty$

(ข) $\lim_{t \to -\infty} \int_{-\infty}^{t} h(t)\, dt = 0$ และ

$\lim_{t \to \infty} \int_{-\infty}^{t} h(t)\, dt = \infty$

ฟังก์ชันการสูญเสียสามารถเขียนในเทอมของฟังก์ชันการแจกแจง $F(t)$ และฟังก์ชันความหนาแน่น $f(t)$ ได้ดังนี้

$$h(t) = f(t)/(1 - F(t))$$

เนื่องจาก $S(t) = P(T > t)$

$$= 1 - P(T < t)$$

$$= 1 - F(t)$$

ดังนั้น $h(t) = f(t)/S(t)$

ฟังก์ชันการสูญเสียเป็นอัตราการสูญเสีย ใช้หาความเสี่ยงในการสูญเสียของหน่วยตัวอย่างและฟังก์ชันการสูญเสียอาจจะเป็นฟังก์ชันเพิ่ม (increase) หรือเป็นฟังก์ชันลด (decrease) หรือเป็นค่าคงที่ หรือมีหลายแบบรวมกันก็ได้

เนื่องจาก $\Delta t \cdot h(t)$ คือ สัดส่วนของหน่วยตัวอย่างที่มีการอยู่รอดถึง t ซึ่งจะสูญเสียในช่วงเวลาจาก t ถึง $t + \Delta t$ ดังนั้นฟังก์ชันการสูญเสียคือ การวัดการสูญเสียในลักษณะของฟังก์ชันของอายุของแต่ละหน่วยตัวอย่าง ฟังก์ชันการสูญเสียจึงเป็นฟังก์ชันที่ให้ค่าความเสี่ยงของการสูญเสียต่อหน่วยเวลา

2.2 ความสัมพันธ์ของฟังก์ชันการอยู่รอด

ฟังก์ชันการอยู่รอดทั้ง 3 ชนิดที่กล่าวในตอนที่ 2.1.1 มีความสัมพันธ์ต่อกัน ดังนี้

(ก) $f(t) = F'(t) = -S'(t)$

(ข) $h(t) = f(t)/S(t) = -S'(t)/S(T)$

$= -\, d/dt \log S(t)$

(ค) $\int_0^t h(u)\,du = -\int_0^t S'(u)/S(u)\,du$

$= -\log S(t)$

$\therefore S(t) = \exp\left(-\int_0^t h(u)\,du\right)$

และ $f(t) = h(t) \exp\left(-\int_0^t h(u)\,du\right)$

2.3 การแจกแจงการอยู่รอด

รูปแบบการแจกแจงการอยู่รอด ที่มักพบอยู่เสมอ ได้แก่

(ก) การแจกแจงเอกซ์โปเนนเชียล

ในการศึกษาถึงเวลาการอยู่รอดแล้ว การแจกแจงที่นิยมกล่าวถึง คือ การแจกแจงเอกซ์โปเนนเชียล ในการแจกแจงแบบเอกซ์โปเนนเชียล จะมีอัตราการเสีย (Hazard rate) เป็นค่าคงที่เท่ากับ λ โดยที่เมื่อ λ มีค่ามาก จะมีความเสี่ยงสูง และมีเวลาการอยู่รอดสั้น และเมื่อ λ มีค่าน้อย จะชี้ให้เห็นถึงว่า เวลาการอยู่รอดยาวและความเสี่ยงต่ำ เมื่อ λ คือ ค่าพารามิเตอร์ของการแจกแจง

โดยรูปแบบของฟังก์ชันต่าง ๆ เป็นดังนี้

$$f(t) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda t}, & t \geq 0, \lambda > 0 \\ 0, & t < 0 \end{cases}$$

$$F(t) = 1 - e^{-\lambda t}, \quad t \geq 0$$

$$S(t) = 1 - F(t)$$
$$= e^{-\lambda t}; \quad t \geq 0$$

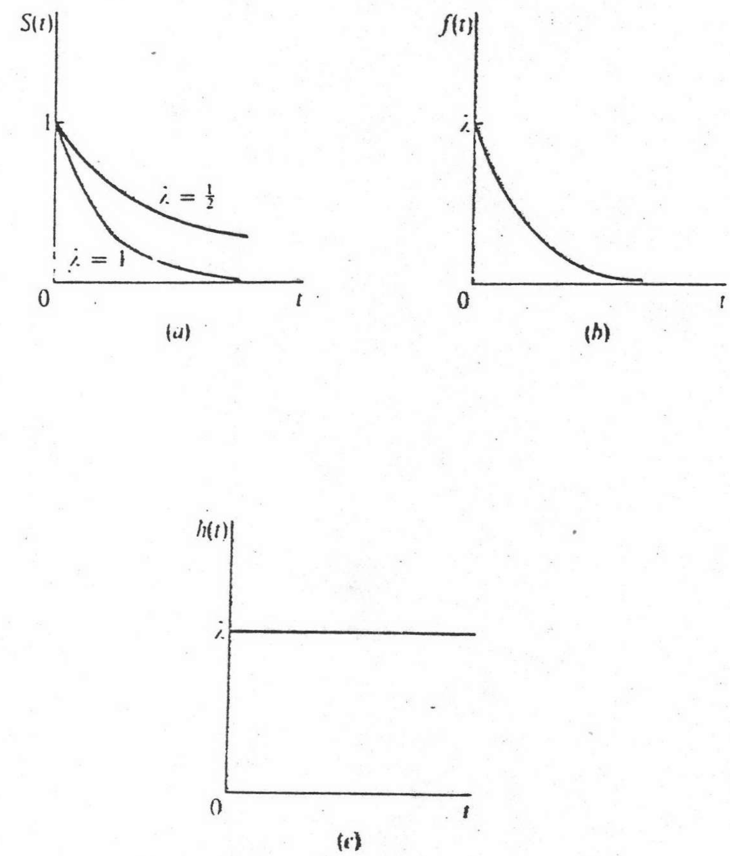
$$h(t) = f(t) / S(t)$$

$$= \lambda \quad ; t \geq 0$$

โดยที่ ค่าเฉลี่ย $= 1/ \lambda$

ความแปรปรวน $= 1/ \lambda^2$

สำหรับรูปแบบของฟังก์ชัน f(t), S(t) และ h(t) สามารถเขียนรูปได้ดังนี้



รูปที่ 1.1.1 แสดงฟังก์ชัน f(t), S(t) และ h(t) เมื่อการแจกแจงการอยู่รอดมีรูปแบบเอกซ์โปเนนเชียล

(ข) การแจกแจงแบบไวบูลล์

การแจกแจงแบบไวบูลล์ให้ค่าอัตราการเสียหลายค่า ซึ่งจะขึ้นกับค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ดังนี้

เมื่อ λ คือ scale parameter และ

γ คือ shape parameter

ถ้า $\gamma < 1$ และ $\lambda = 1$ แล้ว อัตราการเสียจะลดลง เมื่อค่า t เพิ่มขึ้น

$\gamma > 1$ และ $\lambda = 1$ แล้ว อัตราการเสียจะเพิ่มขึ้น เมื่อค่า t เพิ่มขึ้น

$\gamma = 1$ และ $\lambda = 1$ แล้ว อัตราการเสียจะคงที่ เมื่อค่า t เพิ่มขึ้น

โดยที่รูปแบบของฟังก์ชันต่าง ๆ ดังนี้

$$f(t) = \begin{cases} \lambda\gamma(\lambda t)^{\gamma-1}\exp[-(\lambda t)^{\gamma}] & ;\ 0 < t < \infty, \lambda, \gamma > 0 \\ 0 & ;\ \text{อื่น ๆ} \end{cases}$$

$$F(t) = 1 - [\exp - (\lambda t)^{\gamma}] \quad ;\ 0 < t < \infty, \lambda, \gamma > 0$$

$$S(t) = \exp[-(\lambda t)^{\gamma}]$$

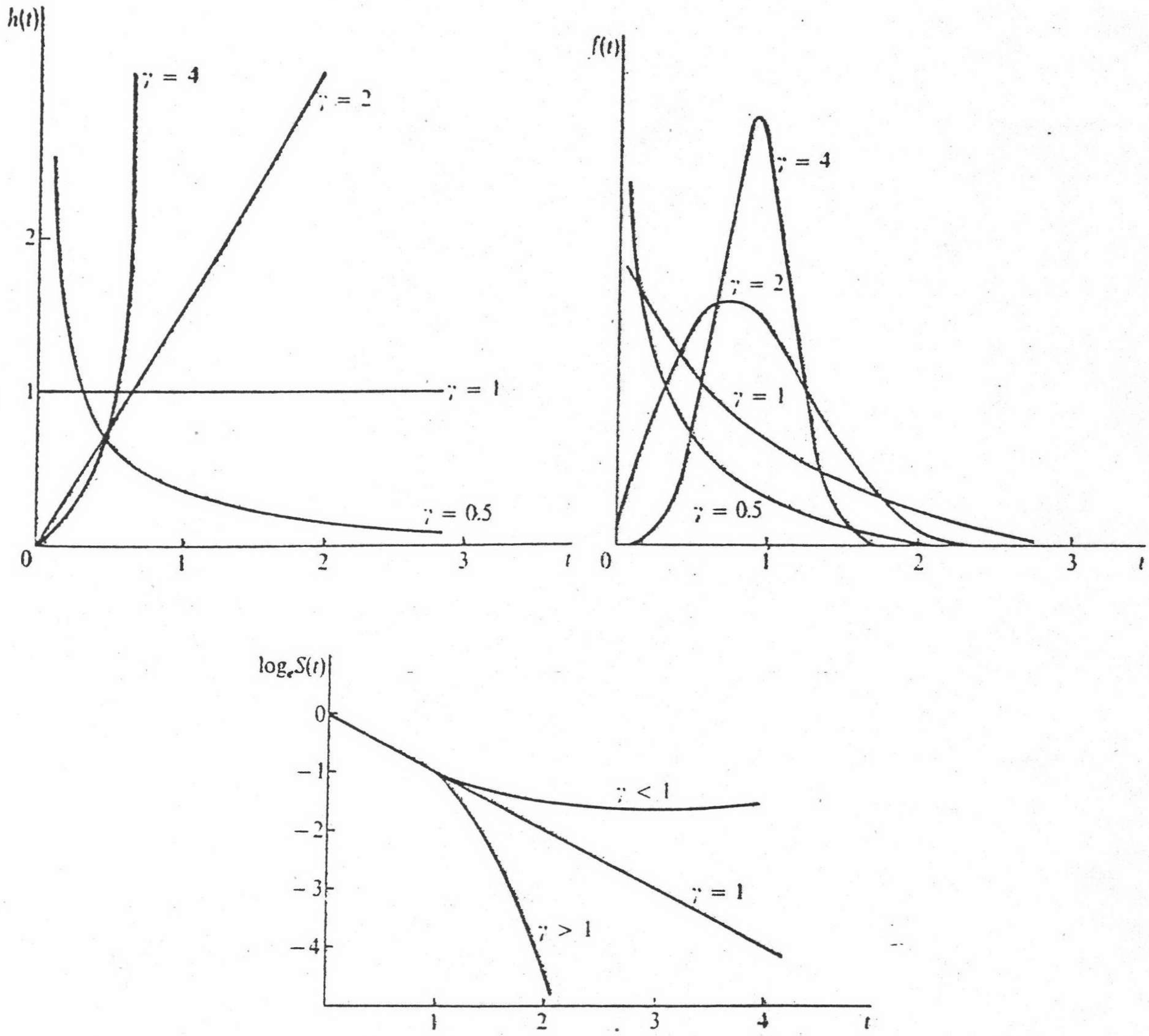
$$h(t) = \lambda\gamma(\lambda t)^{\gamma-1}$$

โดยที่ ค่าเฉลี่ย $= [\Gamma(1+\frac{1}{\gamma})]/\lambda$

ความแปรปรวน $= \frac{1}{\lambda^2}[\Gamma(1+\frac{2}{\gamma}) - \Gamma^2(1+\frac{1}{\gamma})]$

$\Gamma(\gamma) = (\gamma-1)!$ $\quad ,\gamma > 0$

สำหรับรูปแบบของฟังก์ชัน $f(t)$, $S(t)$ และ $h(t)$ สามารถเขียนรูปได้ ดังนี้



รูป 1.1.2 แสดงฟังก์ชัน S(t), f(t) และ h(t) เมื่อการแจกแจงการอยู่รอดเป็นแบบไวบูลล์

ในการ plot เส้นโค้งการอยู่รอด จะนิยมทำให้อยู่ในรูปของลอกการิทึมของ S(t) โดย $\log_e S(t) = -(\lambda t)^{\gamma}$

(ค) <u>การแจกแจงแบบลอกนอร์มอล</u>

การแจกแจงแบบลอกนอร์มอลนี้ พบว่าเมื่อ t เพิ่มมากขึ้น อัตราการเสียจะมีการเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เมื่อเพิ่มจนมีค่าสูงสุดแล้ว จะลดลงเข้าสู่ 0 เมื่อเวลาเข้าใกล้อนันต์ (Watson & Wells, 1961) ดังนั้น การแจกแจงนี้จึงเหมาะสมสำหรับรูปแบบของเวลาการอยู่รอดที่มีอัตราการเสียเพิ่มขึ้นในช่วงระยะแรกและลดลงในเวลาต่อมา

รูปแบบของฟังก์ชันต่าง ๆ แสดงได้ดังนี้

$$f(t) = \frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} \exp[-\frac{1}{2\sigma^2}(\log_e t - \mu)^2],\ t>0, \sigma>0$$

$$S(t) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_t^{\infty} \exp[-\frac{1}{2\sigma^2}(\log_e aX)^2]\ \frac{dX}{X}$$

$$= 1 - G(\log_e aX/\sigma)$$

$$a = \exp(-\mu)$$

เมื่อ $G(y)$ คือ การแจกแจงสะสมของการแจกแจงปกติมาตรฐาน

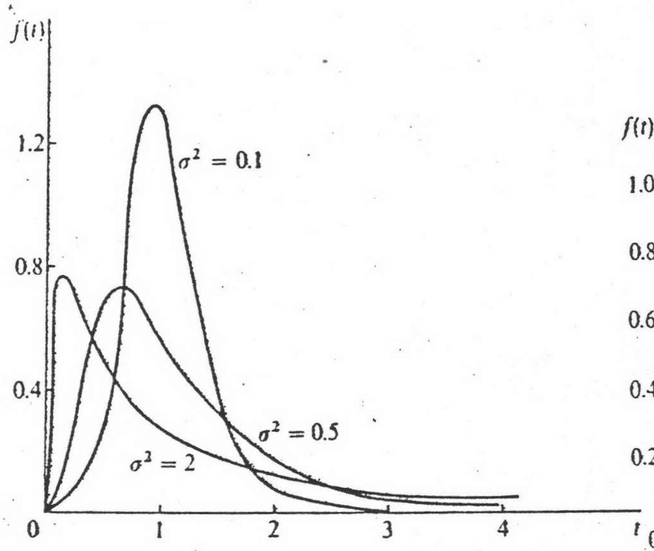
$$G(y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^y e^{-u^2/2}\, du$$

$$h(t) = \frac{\frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} \exp[-\frac{(\log_e at)^2}{2\sigma^2}]}{1 - G(\log_e at/\sigma)}$$

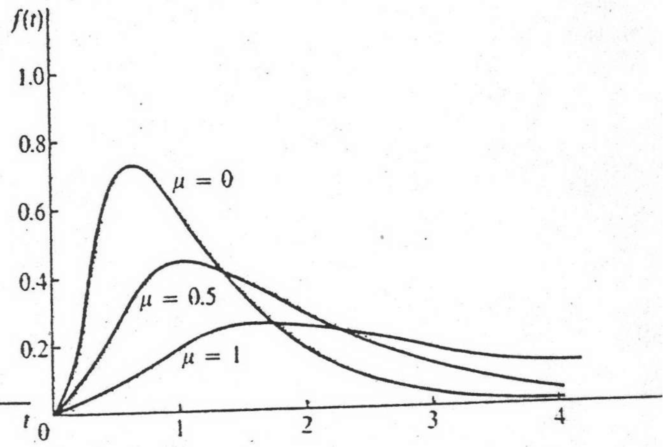
ค่าเฉลี่ย $= \exp(\mu + \frac{1}{2}\sigma^2)$

ความแปรปรวน $= [\exp(\sigma^2)-1]\exp(2\mu + \sigma^2)$

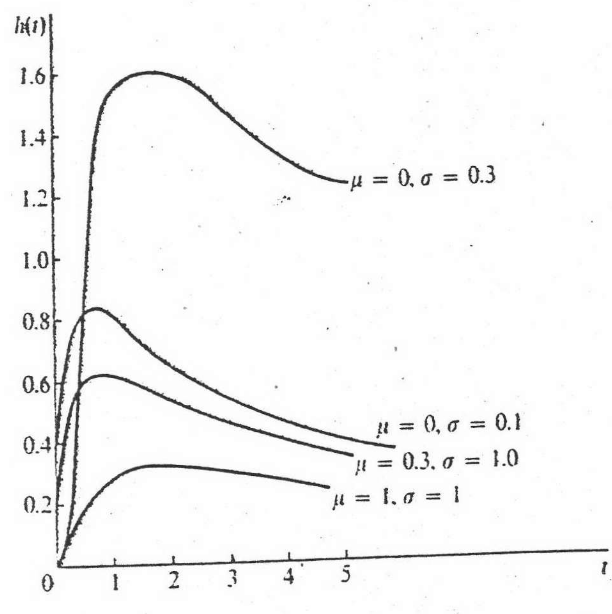
สำหรับรูปแบบของฟังก์ชัน f(t) และ h(t) เขียนเป็นรูปได้ ดังนี้



เมื่อ $\mu = 0$



เมื่อ $\sigma^2 = 0.5$



รูปที่ 1.1.3 แสดงฟังก์ชัน f(t) และ h(t) เมื่อการแจกแจงการอยู่รอดเป็นแบบลอกเนอร์มอล

(ง) การแจกแจงแกมมา

การแจกแจงแกมมาเป็นการแจกแจงที่รวมการแจกแจงแบบเอกซ์โปเนนเชียล และการแจกแจงไคสแควร์ไว้(Brown & Flood, 1947) การแจกแจงนี้มักใช้ในการอธิบายถึงรูปแบบของปัญหาทางด้านอุตสาหกรรม

2.4 ตัวสถิติทดสอบ

ในการวิเคราะห์ข้อมูลโดยทั่วไปแล้ว ถ้าข้อมูลเป็นข้อมูลที่ไม่ทราบการแจกแจง หรือข้อมูลไม่เป็นไปตามข้อตกลงของวิธีพาราเมตริกแล้ว เราจะใช้วิธีนอนพาราเมตริกในการวิเคราะห์ข้อมูลนั้น ในทางปฏิบัติวิธีนอนพาราเมตริกเป็นวิธีที่นิยมนำไปใช้กันมาก ทั้งนี้เพราะวิธีนอนพาราเมตริกสามารถเข้าใจและนำไปใช้ได้โดยง่าย อย่างไรก็ตามวิธีนอนพาราเมตริกจะมีประสิทธิภาพน้อยกว่าวิธีพาราเมตริก เมื่อข้อมูลมีการแจกแจงหรือข้อมูลเป็นไปตามทฤษฎี และจะมีประสิทธิภาพมากกว่าเมื่อข้อมูลไม่เป็นไปตามทฤษฎีที่ทราบ

ในกรณีที่ผู้วิจัยต้องการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับการแจกแจงการอยู่รอดในประชากร 2 กลุ่ม ในกรณีที่มีค่าสังเกตไม่สมบูรณ์ (Incomplete observation หรือ censored obserration) วิธีนอนพาราเมตริกสำหรับวิเคราะห์ข้อมูลการอยู่รอด ส่วนใหญ่แล้วจะพัฒนาไปใช้ในด้านการแพทย์ เพราะข้อมูลทางด้านนี้มักจะมีการเปลี่ยนแปลงไปตามสถานการณ์ที่แตกต่างกัน รูปแบบของการแจกแจงการอยู่รอดจึงไม่แน่นอน

ในบทนี้จะกล่าวถึงวิธีนอนพาราเมตริกบางวิธี สำหรับทดสอบสมมติฐานดังกล่าวแล้ว ได้แก่ วิธี Logrank test, วิธี Cox - Mantel test, วิธี Peto and Peto's Generalized Wilcoxon test และวิธี Modified logrank test ซึ่งสถิติทดสอบแต่ละวิธีมีข้อตกลงเบื้องต้น ดังนี้

1. สุ่มตัวอย่าง $x_1, x_2, \ldots, x_{n_1}$ จากประชากรกลุ่มที่ 1 และ
   $y_1, y_2, \ldots, y_{n_2}$ จากประชากรกลุ่มที่ 2

2. ให้กลุ่มตัวอย่าง ทั้ง 2 กลุ่ม เป็นอิสระต่อกัน

3. ประชากรที่สนใจศึกษามีการแจกแจงแบบต่อเนื่อง (Continuous distribution) ซึ่งในที่นี้จะสมมติให้ n_1 และ n_2 เป็นกลุ่มของประชากรที่ได้รับกรรมวิธีที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

โดยที่ $n_1 = n_2$

ให้ $X_1, \ldots, X_{r_1}$ เป็นค่าสังเกตซึ่งเกิดจากการสูญเสีย (failure time) r_1

ค่า $X_{r_1+1}, \ldots, X_{r_1}$ เป็นค่าสังเกตที่ไม่สมบูรณ์ (Censored observation) $(n_1 - r_1)$ ค่าในกลุ่มที่ 1

$Y_1, \ldots, Y_{n_2}$ เป็นค่าสังเกตซึ่งเกิดจากการสูญเสีย r_2 ค่า และ

$Y_{r_2+1}, \ldots, Y_{n_2}$ เป็นค่าสังเกตที่ไม่สมบูรณ์ $(n_2 - r_2)$ ค่า ในกลุ่มที่ 2

ถ้าค่าสังเกตในกลุ่มที่ 1 เป็นตัวอย่างซึ่งได้มาจากการแจกแจงของฟังก์ชั่นการอยู่รอด $S_1(t)$ และ

ค่าสังเกตในกลุ่มที่ 2 เป็นตัวอย่างซึ่งได้มาจากการแจกแจงของฟังก์ชั่นการอยู่รอด $S_2(t)$ ดังนั้น

ให้ สมมติฐานว่าง Ho : $S_1(t) = S_2(t)$;(กรรมวิธีที่ 1 ให้ผลเหมือนกับกรรมวิธีที่ 2)

และ สมมติฐานแย้ง H_1: $S_1(t) > S_2(t)$;(กรรมวิธีที่ 1 ให้ผลมากกว่ากรรมวิธีที่ 2)

หรือ H_2: $S_1(t) < S_2(t)$;(กรรมวิธีที่ 2 ให้ผลมากกว่ากรรมวิธีที่ 1)

หรือ H_3: $S_1(t) \neq S_2(t)$;(กรรมวิธีที่ 1 และกรรมวิธีที่ 2 ให้ผลไม่เหมือนกัน)

เนื่องจาก ความสัมพันธ์ระหว่างฟังก์ชั่นการอยู่รอด $(S(t))$ และฟังก์ชั่นการแจกแจง $(F(t))$ คือ

$$F(t) = 1 - S(t)$$

ดังนั้นสามารถเขียนสมมติฐานได้อีกแบบดังนี้ คือ

สมมติฐานหลัก $Ho : F_1(t) = F_2(t)$

สมมติฐานรอง $H_1 : F_1(t) < F_2(t)$

หรือ $H_2 : F_1(t) > F_2(t)$

หรือ $H_3 : F_1(t) \neq F_2(t)$

สำหรับรายละเอียดและการคำนวณสถิติทดสอบแต่ละวิธีเป็นดังนี้

2.4.1 วิธี Logrank test (Lr)

วิธี Logrank test นี้ แสดงโดย Peto และ Peto เมื่อปี ค.ศ. 1972 โดยมีนิยามและวิธีการคำนวณ ดังนี้

กำหนดให้ $t_{(1)} < t_{(2)}, <\ldots t_{(N)}$ เป็นค่าสังเกตของประชากรทั้ง 2 กลุ่ม

ให้ $m_{(i)}$ เป็นจำนวนของค่าสังเกตสมบูรณ์ (Uncensored observation) ซึ่งมีค่าเท่ากับ $t_{(i)}$

$r_{(i)}$ เป็นลำดับของค่าสังเกต $t_{(i)}$ โดยที่ค่า $t_{(i)}$ ที่มีค่าน้อยที่สุด จะมีค่า $r_{(i)}$ มากที่สุด นั่นคือเท่ากับ N

$-e(t_{(i)})$ เป็นค่าประมาณของค่าลอคของฟังก์ชั่นการอยู่รอด (Survival function) ที่ $t_{(i)}$ โดยที่

$$-e(t_{(i)}) = -\sum_{j \leq t_{(i)}} \frac{m_{(j)}}{r_{(j)}}$$

$W_{(i)}$ เป็นฟังก์ชั่นของค่าลอคของฟังก์ชั่นการอยู่รอด โดยที่

$$W_{(i)} = \begin{cases} 1-e(t_{(i)}) \text{ ; เมื่อค่า } t_{(i)} \text{ เป็นค่าสังเกตสมบูรณ์} \\ -e(T) \text{ ; สำหรับค่าสังเกตไม่สมบูรณ์ที่ } T \end{cases}$$

ดังนั้น จะเห็นได้ว่าค่าสังเกตสมบูรณ์ที่มีค่ามากที่สุด จะมีค่า $W_{(i)}$ น้อยที่สุด ส่วนค่าสังเกตไม่สมบูรณ์ จะมีค่า W_i เป็นค่าลบและผลรวมของค่า W_i จากกลุ่มทั้ง 2 กลุ่มนี้จะมีค่าเป็นศูนย์

นอกจากนั้นแล้ว ค่าสถิติ Logrank test นี้ ยังขึ้นอยู่กับค่าสถิติ S เมื่อ

S เป็น ผลรวมของค่า $W_{(i)}$ จากกลุ่มที่ 1 หรือกลุ่มที่ 2 ....2.1

V เป็น ค่าความแปรปรวนของ S

$$V = n_1 n_2 \sum_{i=1}^{n_1+n_2=N} \frac{W_{(i)}^2}{(n_1+n_2)(n_1+n_2-1)} \qquad \text{....2.2}$$

หรือ

$$V = \left\{ \sum_{j=1}^{N} \frac{m_{(j)}\,(r_{(j)} - m_{(j)})}{r_{(j)}} \right\} \frac{n_1 n_2}{(n_1+n_2)(n_1+n_2-1)}$$

และค่าสถิติทดสอบ Logrank test (Lr) = $S/\sqrt{V}$

2.4.1.1 <u>ค่าวิกฤตของสถิติทดสอบ Logrank test</u>

(ก) ถ้าค่าสถิติ S เป็นผลรวมของค่า $W_{(i)}$ จากกลุ่มที่ 2 ภายใต้สมมติฐาน

$$Ho : S_1 = S_2 \text{ หรือ } F_1 = F_2$$

$$H_1 : S_1 > S_2 \text{ หรือ } F_1 < F_2$$

ค่าสถิติ Lr จะมีค่าเข้าใกล้การแจกแจงปกติภายใต้ Ho (null hypothesis) จะปฏิเสธสมมติฐาน Ho เมื่อ

$Lr > Z_{\alpha}$; เมื่อ α คือ ระดับนัยสำคัญ

และภายใต้สมมติฐานรอง $H_2 : S_1 < S_2$ หรือ $F_1 > F_2$ จะปฏิเสธสมมติฐาน Ho เมื่อ

$Lr < - Z_{\alpha}$

(ข) ถ้าค่าสถิติ S เป็นผลรวมของค่า $W_{(i)}$ เมื่อค่า $W_{(i)}$ มาจากกลุ่มที่ 1 ภายใต้สมมติฐาน

$Ho : S_1 = S_2$ หรือ $F_1 = F_2$

$H_1 : S_1 > S_2$ หรือ $F_1 < F_2$

จะปฏิเสธสมมติฐาน Ho เมื่อ

$Lr < - Z_{\alpha}$

และภายใต้สมมติฐานของ $H_2 : S_1 < S_2$ หรือ $F_1 > F_2$ จะปฏิเสธสมมติฐาน Ho เมื่อ

$Lr > Z_{\alpha}$

(ค) ภายใต้สมมติฐาน $H_o : S_1 = S_2$ หรือ $F_1 = F_2$

$H_3 : S_1 \neq S_2$ หรือ $F_1 \neq F_2$

จะปฏิเสธสมมติฐาน เมื่อ

$|Lr| > Z_{\alpha/2}$

2.4.1.2 <u>ตัวอย่างการคำนวณสถิติ Logrank test</u>

จากข้อมูลเวลาการสูญเสียในการทดลองวิธีการรักษาโรค 2 วิธี ได้ผลดังนี้

กลุ่มที่ 1 : 23 16^+ 18^+ 20^+ 24^+

กลุ่มที่ 2 : 15 18 19 19 20

เมื่อ + หมายถึง ค่าสังเกตไม่สมบูรณ์

ภายใต้ Ho : $F_1 = F_2$

H_a : $F_1 < F_2$

ตารางที่ 2.1 แสดงการคำนวณสถิติ Logrank test

time in both sample (t)	$m_{(i)}$	$r_{(i)}$	$m_{(i)}/r_{(i)}$	$e(t_{(i)})$	$W_{(i)}$
15	1	10	0.100	0.100	0.900[a]
16^+					-0.100
18	1	8	0.125	0.225	0.775[a]
18^+					-0.225
19	2	6	0.333	0.558	0.442[a]
20	1	4	0.250	0.808	0.192[a]
20^+					-0.808
23	1	2	0.500	1.308	-0.308
24^+					-1.308

a มาจากกลุ่มที่ 2

<u>วิธีคำนวณ</u>

กำหนดค่า $m_{(i)}$, $r_{(i)}$ และคำนวณค่า $m_{(i)}/r_{(i)}$, $e(t_{(i)})$ ดังตาราง 2.1 เมื่อค่าสังเกต $t_{(i)}$ เป็นค่าสังเกตสมบูรณ์ (Uncensored observation)

จากตัวอย่างที่ $t_{(i)} = 18$ จะสามารถคำนวณค่า $e(t_{(i)}) = 0.1 + 0.125 = 0.225$ และที่ $t_{(i)} = 19$ ค่า $e(t_{(i)}) = 0.225 + 0.333 = 0.558$ จากตาราง 2.1, ค่า $W_{(i)}$ จะคำนวณทุกค่าสังเกต เช่น $t_{(i)} = 18$; $W_{(i)} = 1 - 0.225 = 0.775$ สำหรับค่าสังเกตไม่สมบูรณ์ เช่น $t_{(i)} = 16^+$; $e(t_{(i)}) = -e(15) = -0.100$ ที่ $t_{(i)} = 18^+$; $e(t_{(i)}) = -e(18) = -0.225$ ซึ่งผลรวมของค่า $W_{(i)}$ เมื่อ $i = 1,\ldots,10$ จะมีค่าเท่ากับศูนย์

จาก 2.1 จะได้ $S = 0.90 + 0.775 + 0.442 + 0.442 + 0.192$

$= 2.751$ (เมื่อ S คำนวณจากค่าในกลุ่มที่ 2)

จาก 2.2
$$V = (5)(5)\ \frac{(0.900)^2 + (-0.100)^2 + \ldots + (-1.308)^2}{(5 + 5)\ (5 + 5 - 1)}$$

$$= 1.210$$

เมื่อ V คือ ค่าความแปรปรวนของ

จะได้ว่า $Lr = 2.751/\sqrt{1.210} = 2.5$

จากตารางการแจกแจงปกติมาตรฐาน เมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญ 0.05 จะได้ว่า

$$Z_{0.05} = 1.64$$

ดังนั้น $Lr > Z_{0.05}$

นั่นคือ จะปฏิเสธสมมติฐาน Ho ณ ระดับนัยสำคัญ 0.05

2.4.2 วิธี Peto and Peto's Generalized Wilcoxon Test (GW)

ตัวสถิติทดสอบ GW นี้ อธิบายโดย Peto และ Peto เมื่อปี ค.ศ. 1972 ซึ่งค่าสถิติทดสอบนี้จะมีวิธีการคล้ายกับวิธี Logrank test (Lr) โดยมีนิยามและวิธีการคำนวณดังนี้

กำหนดให้ $t(1) < t(2) < \ldots < t(N)$ เป็นค่าสังเกตของประชากรทั้ง 2 กลุ่ม

ให้ H เป็นค่าประมาณของฟังก์ชันการอยู่รอด $(\hat{S}(t))$ ด้วยวิธี Product - Limit ดังจะกล่าวรายละเอียดในภาคผนวก ค.

$$U_{(i)} = \begin{cases} H(t_{(i)}) + H(t_{(i-1)}) - 1 \text{ ; เมื่อค่าสังเกต } t_{(i)} \\ \text{เป็นค่าสังเกตสมบูรณ์} \\ \\ H(t_{(i)}) - 1 \text{ ; เมื่อค่าสังเกต } t^{+}_{(i)} \text{ เป็นค่าสังเกต} \\ \text{ไม่สมบูรณ์ ซึ่ง } t_{(i)} \leq t^{+}_{(i)} \end{cases}$$

โดยที่ $H(t_{(0)}) = 1$ และ

$\Sigma U_{(i)} = 0 \quad , \quad i = 1,\ldots N$

ค่าสถิติทดสอบ GW สามารถคำนวณได้ทำนองเดียวกับค่าสถิติทดสอบ L นั่นคือ

$$GW = S/\sqrt{V}$$

เมื่อ S และ V นิยามทำนองเดียวกับ (2.1) และ (2.2)

2.4.2.1 ค่าวิกฤตของสถิติทดสอบ Peto and Peto's Generalized Wilcoxon test

พิจารณาทำนองเดียวกับ 2.4.1.1

2.4.2.2 ตัวอย่างการคำนวณค่าสถิติของ Peto and Peto's Generalized Wilcoxon test

จากข้อมูลเวลาการสูญเสียในการทดลองวิธีการรักษาโรค 2 วิธี ดังนี้

กลุ่มที่ 1	3.0	5.7^{+}	6.5	15.0		
กลุ่มที่ 2	4.0^{+}	6.5	8.4^{+}	10.0	10.0^{+}	12.0

เมื่อ $Ho : F_1 = F_2$ หรือ $S_1 = S_2$

$H_A : F_1 \neq F_2$ หรือ $S_1 \neq S_2$

ตารางที่ 2.2 แสดงการคำนวณสถิติ Generalized Wilcoxon test

Time (t)	H(t)	$U_{(i)}$
3.0	0.90	0.90
4.0^+		-0.10^a
5.7^+		-0.10
6.5	0.643	0.543^a
6.5	0.643	0.543
8.4^+		-0.357^a
10.0	0.482	0.125^a
10.0^+		-0.518^a
12.0	0.241	-0.277^a
15.0	0.00	-0.759

a มาจากกลุ่มที่ 2

วิธีคำนวณ

จากตาราง 2.2 ค่า H(t) สามารถคำนวณได้ ดังวิธีการที่แสดงไว้ในภาคผนวก ค. จากตัวอย่างที่ $t_{(i)} = 3$; $U_{(i)} = 1 + 0.9 - 1 = 0.9$ และที่ $t_{(i)} = 8.4^{+}$ ซึ่งเป็นค่าสังเกตไม่สมบูรณ์

$$U_{(i)} = 0.643 - 1 = -0.357$$

จาก 2.1 จะได้ $S = 0.9 - 0.1 + 0.543 - 0.759$

$= 0.584$

จาก 2.2 $V = (4)(6) \dfrac{(0.90)^2 + (-0.10)^2 + \ldots + (-0.759)^2}{(6 + 4)(6 + 4 - 1)}$

$= 0.662$

จะได้ว่า $GW = 0.584/\sqrt{0.662} = 0.718$

จากตารางการแจกแจงปกติมาตรฐาน เมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญ (α) = 0.05

จะได้ว่า $Z\alpha/2 = 1.96$

ดังนั้น $|GW| < Z\alpha/2$

นั่นคือ จะยอมรับสมมติฐาน Ho ณ ระดับนัยสำคัญ 0.05

2.4.3 วิธี Cox - Mantel test (CM)

กำหนดให้ $t_{(1)} < t_{(2)} < \ldots < t_{(k)}$ เป็นค่าสังเกตในกลุ่ม 2 กลุ่ม

r_1 เป็น จำนวนค่าสังเกตสมบูรณ์ในกลุ่มที่ 1

r_2 เป็น จำนวนค่าสังเกตสมบูรณ์ในกลุ่มที่ 2

$m_{(i)}$ เป็น จำนวนค่าสังเกตซึ่งมีค่าเท่ากับ $t_{(i)}$ ในทั้ง 2 กลุ่ม

$R(t_{(i)})$ เป็น เซตของความเสี่ยงที่ค่าสังเกต $t_{(i)}$ ซึ่ง $R(t_{(i)})$ ประกอบด้วยค่าสังเกตสมบูรณ์ที่มีค่าอย่างน้อยที่สุดเท่ากับ $t_{(i)}$

ให้ $$U = r_2 - \sum_{i=1}^{k} m_{(i)} A_{(i)} \qquad \ldots 2.3$$

$$I = \sum_{i=1}^{k} \frac{m_{(i)}(r_{(i)} - m_{(i)})}{r_{(i)} - 1} A_{(i)}(1 - A_{(i)}) \qquad \ldots 2.4$$

เมื่อ $r_{(i)}$ เป็น จำนวนค่าสังเกตทั้งหมดใน $R(t_{(i)})$

$A_{(i)}$ เป็น สัดส่วนของ $r_{(i)}$ และ r_2 กล่าวคือ

$$A_{(i)} = \frac{r_2}{r_{(i)}}$$

ค่าสถิติทดสอบ CM สามารถคำนวณได้ดังนี้

$$CM = U/\sqrt{I}$$

2.4.3.1 ค่าวิกฤตของสถิติทดสอบ Cox - Mantel test

พิจารณาได้ทำนองเดียวกับ 2.4.1.1

2.4.3.2 ตัวอย่างการคำนวณค่าสถิติของ Cox - Mantel test

จากค่าสังเกตของเวลาการอยู่รอดในกลุ่ม 2 กลุ่ม ได้ข้อมูลดังนี้

กลุ่มที่ 1 : 6^+ 6 6 6 7 9^+ 10^+ 10 11^+ 13 16 17^+ 19^+ 20^+
22 23 25^+ 32^+ 32^+ 34^+ 35^+

กลุ่มที่ 2 : 1 1 2 2 3 4 4 5 5 8 8 8 8 11 11 12 12
15 17 22 23

เมื่อ Ho : $F_1 = F_2$ หรือ $S_1 = S_2$

H_A : $F_1 < F_2$ หรือ $S_1 > S_2$

วิธีการคำนวณ

จากตัวอย่าง $r_1 = 9, r_2 = 21$ และจำนวนค่าสังเกตสมบูรณ์ (K) = 17 ดังนั้น จากตาราง 2.3 จึงพบว่ามีค่าสังเกต ($t_{(i)}$) ทั้งหมด 17 ค่า ซึ่งเป็นค่าสังเกตสมบูรณ์จากทั้ง 2 กลุ่ม จาก $t_{(i)} = 6$; $m_{(i)} = 3$ เนื่องจากค่าสังเกต $t_{(i)} = 6$ ซึ่งเป็นค่าสังเกตสมบูรณ์จากกลุ่ม 2 กลุ่ม เกิดขึ้น 3 ครั้ง ส่วน $R(t_{(i)})$ จะแสดงถึงจำนวนของค่าสังเกตที่มีค่าอย่างน้อยที่สุด $t_{(i)}$ เช่น $t_{(i)} = 7$ จะมีค่าสังเกตที่น้อยกว่าหรือเท่ากับค่า $t_{(i)}$ อยู่ 17 ค่า ในกลุ่มที่ 1 และมี 12 ค่า ในกลุ่มที่ 2 ค่า $r_{(i)}$ จะแสดงถึงจำนวนผลรวมของค่า $R(t_{(i)})$ ในกลุ่มทั้ง 2 กลุ่ม เช่น $t_{(i)} = 7$, $r_{(i)} = 17 + 12 = 29$ และ $A_{(i)} = 12/29 = 0.4138$

จาก (2.3) $U = 21 - (2)(0.5) + (2)(0.475) + \ldots + (2)(0.1429) = 10.25$

และจาก (2.4) $I = 6.257$

จะได้ว่า $CM = 10.25/\sqrt{6.257} = 4.1$

พบว่า $CM > z_{0.05}$

นั่นคือ จะปฏิเสธสมมติฐานหลัก ณ ระดับนัยสำคัญ 0.05

2.4.4 วิธี Modified Log rank test (MLr)

วิธี MLr นี้ พัฒนามาจากวิธี Log rank test ซึ่งเมื่อข้อมูลมีรูปแบบเป็นชั้นภูมิ (Stratified data) วิธี MLr นี้จะใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพกว่า Log rank test โดยมีนิยามและวิธีคำนวณดังนี้

ให้ $\Delta = \begin{cases} 1 & ; \text{ เมื่อค่าสังเกตเป็นค่าสังเกตสมบูรณ์} \\ 0 & ; \text{ เมื่อค่าสังเกตเป็นค่าสังเกตไม่สมบูรณ์} \end{cases}$

$Z = \begin{cases} 1 & ; \text{ เมื่อค่าสังเกตมาจากกลุ่มที่ 2} \\ 0 & ; \text{ เมื่อค่าสังเกตมาจากกลุ่มที่ 1} \end{cases}$

$I(.)$ คือ indicator function

$P(j)$ คือ สัดส่วนของค่าสังเกตในชั้นภูมิ (Stratum) ที่ j ซึ่ง

$Zij = 1 \; ; i=1, \ldots N$

$q_{(j)} = 1 - P_{(j)}$

จากสูตรของ Log rank test ซึ่งคำนวณจากสูตร $Lr = T/V^{\frac{1}{2}}$

เมื่อ $T = \Sigma\Delta_{ji}[Z_{ji}\{1-\bar{Z}(X_{ji})\} - (1-Z_{ji})\{\bar{Z}(X_{ji})\}]$ (2.5)

พบว่า เมื่อข้อมูลเป็นแบบชั้นภูมินั้น ค่า mean จะไม่เท่ากับศูนย์ ดังนั้นเพื่อจะให้ mean มีค่าเป็นศูนย์ จึงแทนค่า Z_{ji} และ $1-Z_{ji}$ ใน (2.5) ด้วย q_jZ_{ji} และ $P_j(1-Z_{ji})$ ตามลำดับ

ให้ $L_{ji\alpha} = \sum_{k,m}\left\{q_kZ_{km}(2-\alpha)+ P_k(1-Z_{km})(\alpha-1)\right\} I(X_{km} \geq X_{ji})$;

$(\alpha=1,2)\ldots(2.6)$

$E_\alpha(X_{ji}) = L_{ji\alpha} / \sum_{k,m} I(X_{km} \geq X_{ji})$; $(\alpha = 1,2)\ldots(2.7)$

เมื่อ $\bar{Z}(X_{ji})$ และ $1-\bar{Z}(X_{ji})$ เป็นค่าประมาณของ Z_{ji} และ $1-Z_{ji}$ ดังนั้นค่าประมาณของ q_jZ_{ji} และ $p_j(1-Z_{ji})$ จึงเป็น $E_1(X_{ji})$ และ $E_2(X_{ji})$ ตามลำดับ

ให้ p คือ สัดส่วนของค่าสังเกตซึ่งมี $z_{ji} = 1$

$q = 1-p$

จาก (2.7) สามารถแทน $\sum_{k,m} I(X_{km} \geq X_{ji})$ ด้วย $pL_{ji1} + qL_{ji2}$ ดังนั้นค่า $E_\alpha(X_{ji})$ ใน (2.7) จึงสามารถเขียนใหม่ได้ ดังนี้

$$S_{ji\alpha} = L_{ji\alpha}/(pL_{ji1} + qL_{ji2}) , \alpha = 1,2 \qquad ...(2.8)$$

ดังนั้นค่า T ใน MLr คือ

$$T = \sum_{j,i} \Delta_{ji} \left\{ z_{ji} q_j S_{ji2} - (1-z_{ji}) p_j S_{ji1} \right\} \qquad ...(2.9)$$

ซึ่งค่า T นี้จะมีค่า mean เป็นศูนย์

ให้ $$d_{ji\alpha} = \Delta_{ji} S_{ji\alpha} - \sum_{k,m} \left[\frac{\left\{ pq_k z_{km} + qp_k(1-z_{km}) \right\}_{km} I(X_{km} \leq X_{ji}) S_{km\alpha}}{\sum_{k,m} \left\{ pq_k z_{k,m} + qp_k(1-z_{k,m}) \right\} I(X_{k,m} \geq X_{k,m})} \right] \qquad (2.10)$$

ดังนั้นค่าประมาณของ Varience คือ

$$V = \sum_{j=1}^{k} [p_j^2 \sum_{i=1}^{n_j} (1-z_{ji}) d_{ji1}^2 + q_j^2 \sum_{i=1}^{n_j} z_{ji} d_{ji2}^2 - n_j^{-1} \cdot$$

$$\left\{ \sum_{i=1}^{n_j} (1-z_{ji}) d_{ji1} \right\} \left(\sum_{i=1}^{n_j} z_{ji} d_{ji2} \right) \qquad ...(2.11)$$

นั่นคือ ตัวสถิติ MLr $= T/V^{\frac{1}{2}}$

2.4.4.1 <u>ค่าวิกฤตของสถิติทดสอบ Modified Log rank test</u>

พิจารณาทำนองเดียวกับ 2.4.1.1

2.4.4.2 ตัวอย่างการคำนวณค่าสถิติของ Modified Log rank test

จากค่าสังเกตของเวลาการอยู่รอดในกลุ่ม 2 กลุ่มได้ข้อมูลดังนี้

กลุ่มที่ 1 : 0.5 2.4 3.5 15.5^{+} 19.2^{+}

กลุ่มที่ 2 : 1.4 1.6 7.8^{+} 8.4 10.6

เมื่อ Ho : $F_1 = F_2$

H_1 : $F_1 \neq F_2$

ตารางที่ 2.4 แสดงการคำนวณค่าสถิติ Modified Log rank test

จากข้อมูลที่กำหนดให้สามารถจัดเรียงข้อมูลใหม่ได้ตามตารางต่อไปนี้

time(t_i)	L_1	L_2	S_1	S_2	D_1	D_2
.5	2.5	2.5	1.0	1.0	0.9	0.9
$^a1.4$	2.0	2.5	0.89	1.14	0.69	0.89
$^a1.6$	2.0	2.0	1.0	1.0	0.68	0.69
2.4	2.0	1.5	1.14	0.86	0.66	0.39
3.5	7.5	1.5	1.0	1.0	0.35	-0.36
$^a7.8^+$	1.0	1.0	0.8	1.20	-0.65	-0.64
$^a8.4$	1.0	0.5	1.0	1.0	0.1	0.11
$^a10.6$	1.0	0.5	1.33	0.67	-0.01	-0.44
15.5^+	1.0	0	2.0	0	-1.35	-1.11
19.2^+	0.5	0	2.0	0	-1.35	-1.11

วิธีการคำนวณ

จากตารางที่ 2.4 ; ค่า L,S และค่า D คำนวณได้จากสูตร (2.6),(2.8) และ (2.10) ตามลำดับ

จาก (2.8) ; $T = -0.68$

(2.10) ; $V = 1.28$

ดังนั้น $MLr = T/\sqrt{V}$

$MLr = -0.68/\sqrt{1.28}$

$MLr = -0.60$

พบว่า $|MLr| < Z_{\alpha/2}$ $(Z_{\alpha/2} = 1.96)$

นั่นคือ จะยอมรับสมมติฐาน Ho ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

2.5 ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในปัญหา 2 ตัวอย่าง (Two - Sample Problem), Donald M.Stablein และ I.A Koutrouvelis (ค.ศ.1985, 643-652) ได้ศึกษาถึงตัวสถิติทดสอบที่ใช้ในการทดสอบการเปรียบเทียบการแจกแจงการอยู่รอด เมื่อมีค่าสังเกตไม่สมบูรณ์ทางขวา (right - hand censored data) เมื่อกลุ่มตัวอย่างมีขนาดเล็ก และขนาดกลาง คือ n = 25 และ n = 50 ตามลำดับ ได้ผลดังนี้

ก) เมื่อค่าสังเกตไม่สมบูรณ์ทางขวาเป็น 70% พบว่า ตัวสถิติทดสอบ Log rank test จะมีอำนาจการทดสอบสูงที่สุด ซึ่งจะมีค่าใกล้เคียงกับค่าอำนาจการทดสอบของตัวสถิติทดสอบ Modified Komolgorov Sminov test โดยที่ตัวสถิติทดสอบ $B_{n,r}$ จะมีค่าอำนาจการทดสอบน้อยที่สุด

ข) เมื่อค่าสังเกตไม่สมบูรณ์ทางขวาเป็น 10-50% พบว่า ตัวสถิติทดสอบ $B_{n,r}$ จะมีอำนาจการทดสอบสูงที่สุด โดยที่เมื่อค่าสังเกตไม่สมบูรณ์มีค่ามากขึ้น อำนาจการทดสอบจะสูงขึ้น และตัวสถิติทดสอบ Logrank test จะมีอำนาจการทดสอบน้อยที่สุด

ค) เมื่อข้อมูลมีค่าสังเกตสมบูรณ์ทั้งหมด พบว่า โดยทั่วไปแล้วตัวสถิติทดสอบ $B_{n,r}$ จะมีอำนาจการทดสอบสูงที่สุด