

#####

# 說明 #

#####

iSQoL2 是用 R 語言寫成的，它也是一個 R package，執行時會用到其他相關的 R packages (**bit**, **data.table**, **fastmatch**, **ff**, **Hmisc**, **lokern**, **namespace**, **plotrix**, **rms**, **survival**, **tcltk**。最後兩個)，因此必須先安裝 R 與上述幾個 R packages 後才能使用。不同於一般的 R package，iSQoL2 提供了功能選單和視窗介面，讓不熟悉 R 語言的使用者可以很方便與輕易地操作。

本簡易中文手冊主要說明如何在衛生福利部資料科學中心使用 iSQoL2。資料科學中心僅提供下載最新版的 R package (適用於最新版的 R)，若使用者要使用舊版的 R package，填寫申請單時最好註明 R package 的版本和下載網址。另外，iSQoL2 需向統計處窗口申請攜入，其餘官網的 R package 可直接向分中心管理人員申請攜入。

#####

# 更新通知 #

#####

iSQoL2 6.0 版 (2022-04-28) 已經放置到網站 <http://sites.stat.sinica.edu.tw/isgol/>。主要修改處：

- 可在 R 版本 4.0.x、4.1.x、4.2.x 上執行 (在 3.5.3 和 3.6.1 測試也可執行)。新增加兩個 R packages: **data.table** 和 **namespace**，移除一個 R package: **ffbase** (R 4.x 已經無法下載 binary 格式)。
- 更新 1991-2020 年台灣地區的生命表。
- 修正執行過程中的警告訊息。
- 當估計 survival function 因 confounding factor 分布不平衡導致偏差時，則以 Adjusted Kaplan-Meier 方法來估計 index cohort 在追蹤期間內的 survival function 和模擬對照組 (Reference population) 的 lifetime survival function。
  - 若要維持 < 6.0 版本的估計方法 (每位 index cohort 權重相等)，不需變更資料檔中的格式 (維持 5 行)，系統自動給每一位 index cohort 相等的權重 (weight=1)。
  - 若要使用 Adjusted Kaplan-Meier 方法來估計，則使用者必需給定每一位 index cohort 權重值，並放在輸入資料檔中的第 6 行。權重意義與估計方式，請參考文獻：Xie J. and Liu C. (2005) Adjusted Kaplan-Meier estimator and log-rank test with inverse probability of treatment weighting for survival data. *Statistics in medicine*.
  - 當 index cohort 給定權重值時，則每一位 index cohort 隨機產生對應的 reference group 的權重值等於 index cohort 的權重值。
- 以  $\text{logit}[W(t)]$  (或  $W(t)$  的其他轉換) 第一步建立的限制性立方樣條模型 (Rrestricted cubic

spline (RCS) model) 時，內設排除 t=0, 1, 2, ..., 5 (InitialParameters.txt 檔案中參數..FirstN.Sdel=6) 的 logit[W(t)] 的資料點參與 RCS 模型的建立。

- 暫存結果資料夾改為 C:/Users/.../Documents/iSQoL2 (舊版暫存位置在 C:/Users/.../Documents/iSQoL2\_WR)。

注意：使用 iSQoL2 6.0 前，

- (1) 若您目前在衛生福利部資料科學中心使用的 R 版本<4.0，則需攜入適用於 R < 4.0 的 R package: **data.table** 和 **namespace**，其餘相關的 R packages 可以延用之前的攜入。若之前未曾攜入，則需申請攜入其他相關的 R packages: **bit**, **data.table**, **fastmatch**, **ff**, **Hmisc**, **lokern**, **namespace**, **plotrix**, **rms**。
- (2) 之前沒在衛生福利部資料科學中心使用過 iSQoL2，或是有用 R<4.0 執行過 iSQoL2，但現在要改用 R≥4.0 執行 iSQoL2，請重新攜入適用於 R≥4.0 的 R packages: **bit**, **data.table**, **fastmatch**, **ff**, **Hmisc**, **lokern**, **namespace**, **plotrix**, **rms**。

```
#####  
# 準備哪些檔案與如何申請攜入? #  
#####
```

以 R 4.1.3 版和 iSQoL 6.0 為例：

[步驟 1] 在您自己的電腦上先安裝 **R 4.1.3 版**：(此步驟需要網路)

請到網站 <https://www.r-project.org/> 下載 R (Windows 版) 與安裝。安裝後，請查詢您的電腦中啟動 R 的執行檔路徑，步驟 2 會用到。

<附註>

- ★ 我的電腦沒有安裝過 R，可以使用 iSQoL2 嗎?  
iSQoL2 必須在 R 上執行，因此若您的電腦還未安裝過 R，請連上網路下載 R 與安裝。2022-04-28 前最新版本 R 為 4.2.0，要安裝其他版本請到 [Previous releases of R for Windows \(ntu.edu.tw\)](https://www.r-project.org/) 下載。
- ★ 如何查詢 R 的執行檔路徑?  
安裝 R 後，電腦桌面上通常會用 R 的圖示。將滑鼠游標移到 R 圖示上，按住滑鼠右鍵點擊後會出現一個小視窗。再以滑鼠左鍵點擊視窗上的「內容」後再出現另一個視窗 (如右圖)，視窗上的「捷徑」頁面上的 [目標(T):] 顯示的字串即為啟動 R 的執行檔路徑 (右圖紅色框框處)。



[步驟 2] 在您的電腦上下載 **iSQoL2** 與安裝、設定：(此步驟需要網路)

從 <http://sites.stat.sinica.edu.tw/isqol/> 下載 **iSQoL2** (壓縮檔案為 iSQoL2\_MyWork\*.zip)

與解壓縮，例如解壓縮到您電腦的 d:/ 槽，解壓縮後 d 槽會有一個 iSQoL2\_MyWork 的資料夾 (使用者可自行更改此資料夾名稱)。請用記事本開啟檔案 d:/iSQoL2\_MyWork/Rpath.txt，確認檔案內容中的路徑跟您電腦上啟動 R 的執行檔路徑是否一樣。若不一樣，更改後儲存。

接下來，以滑鼠點擊兩次 d:/iSQoL2\_MyWork/ 下的檔案 Ropen.bat 來啟動 R。開啟 R 後，按照畫面的訊息指令來安裝 iSQoL2 與其他相關的 R packages，安裝過程中系統會自動設定所有相關 R packages 的路徑。

[步驟 3] 成功完成步驟 2 後，從電腦上 R Console 畫面找出每一個 R package (**bit**, **data.table**, **fastmatch**, **ff**, **Hmisc**, **lokern**, **namespace**, **plotrix**, **rms**) 的下載連結網址複製到申請書上，再將申請書寄給資料分中心的負責人。如下圖紅色框框處為 namespace package (binary 格式，非 source 格式) 適用於 R 4.1.x 的下載處。

```
> source('Start_iSQoL2.R')

You must have an internet connection to install namespace package.
=> Do you have an internet connection?

1: Yes
2: No

選擇: 1
... Continue to download R packages and install.
--- 在此連線階段時請選用 CRAN 的鏡子 ---
嘗試 URL 'https://cran.csie.ntu.edu.tw/bin/windows/contrib/4.1/namespace_0.9.1.zip'
Content type 'application/zip' length 32376 bytes (31 KB)
downloaded 31 KB

package 'namespace' successfully unpacked and MD5 sums checked

The downloaded binary packages are in
  C:\Users\user\AppData\Local\Temp\Rtmp4cKPdH\downloaded_packages
data.table 1.14.2 using 2 threads (see ?getDTthreads). Latest news: r-datatable.com
```

[步驟 4] 將下載的 iSQoL2\_MyWork.zip 和 iSQoL2 申請單寄給衛福部資料中心的案號負責人。iSQoL2 為免費授權使用，若需 iSQoL2 授權書，請見~/iSQoL2\_MyWork/Rpackages/iSQoL2 下的檔案 LICENSE。

<附註>  
資料科學中心的 R 版本，必須與您私人電腦安裝 R 的版本一致 (若您安裝 R 4.1.x 版，那麼資料科學中心安裝的版本也必須是 R 4.1.x 版)，否則會導致您申請攜入相關的 R packages 無法使用而無法成功執行 iSQoL2。

#####  
# 在資料科學中心如何使用 iSQoL2 ? #  
#####

進入資料中心後，理論上申請攜入的壓縮檔 iSQoL2\_MyWork.zip 和相關的 R packages 壓縮檔 (bit\*.zip, data.table\*.zip, fastmatch\*.zip, ff\*.zip, Hmisc\*.zip, lokern\*.zip, namespace\*.zip,

plotrix\*.zip, rms\*.zip) 會放在申請案號的資料夾下 (不可包含中文的路徑名稱)，請依照下面的步驟來操作。

[步驟 5] 步驟如下：

- (5.1) 申請攜入的 iSQoL2\_MyWork.zip 解壓縮後放在沒有含中文的路徑下。
- (5.2) 將申請攜入的 R packages 壓縮檔解壓縮後的資料夾：bit, data.table, fastmatch, ff, Hmisc, lokern, namespace, plotrix, rms 移到 ./iSQoL2\_MyWork/Rpackages 下。
- (5.3) 用記事本開啟檔案 /iSQoL2\_MyWork/Rpath.txt，檢查一下檔案中的內容和您目前使用的電腦中啟動 R 的執行檔路徑名稱是否一致 (請參考步驟 1 的附註說明來查詢電腦上已經安裝 R 的執行檔路徑)。如果不一致，請修改後儲存。
- (5.4) 用滑鼠點擊兩次 /iSQoL2\_MyWork/ 下的 Ropen.bat 來啟動 R，再依照 R console 上的提示執行 source('Start\_iSQoL2.R')。這個動作的目的是導入 iSQoL2 package 和相關的 R packages，並建立 iSQoL2 功能選單。導入成功後，R 視窗上方的工具選單會出現 iSQoL2 的功能選單。此時，就可以開始使用 iSQoL2。

注意：第一次安裝時，當您執行 source('Start\_iSQoL2.R') 後，R console 的畫面上若顯示請您先離開 R 再重新啟動的訊息。請務必依照提示訊息來做，否則 R 上不會出現 iSQoL2 的功能選單。

<附註>

★ 如何在 R 上執行指令 source('Start\_iSQoL2.R') ?

複製 source('Start\_iSQoL2.R')到 R Console 視窗上之提示語 > 後，再按鍵盤上的 Enter 鍵就會開始執行。

★ 成功安裝後，在您目前使用的電腦上應該會產生一個.iSQoL2 的資料夾，R console 畫面上會顯示放置的路徑。

[步驟 6] 準備您的資料檔，才能繼續執行[步驟 7] life expectancy (LE, 預期壽命) 或是 lifetime cost (lifetime cost, 總醫療費用) 或是 quality-adjusted life expectancy (QALE, 生活品質調整的預期壽命) 的估計。

— 研究對象的資料檔：

執行 LE, lifetime cost, 或是 QALE 所使用的資料不一樣，詳細說明請見 iSQoL2 的英文版說明。

注意：執行 lifetime cost 或是 QALE 之前，必須先執行過 LE 的估計。因為，lifetime cost 或是 QALE 的估計會用到研究對象從發病或診斷起到終身的 survival rate，它的估計值儲存於 LE 估計的結果檔中 (檔案名稱為/Temporary/SurvivalOnly.rds)。

— 輸入檔 Input.csv: 執行 iSQoL2 的參數與資料檔案路徑的設定檔，目的是告訴 iSQoL2 要執行一組或一組以上的資料檔與其參數設定。此檔案的第 1 列固定為欄位名稱，第 2 列是第 1 組資料的參數與資料檔，第 3 列是第 2 組資料的參數與資料檔，依

此類推。輸入檔的每一個欄位要給那些值，請見 iSQoL2 的英文版說明。

<附註>

- ★ 以上資料檔和設定檔可以參考 iSQoL2\_WR/Example 下的資料檔 (\*.txt)。詳細說明可以點擊功能選單 [iSQoL2/Help] 開啟使用手冊檔 iSQoL2Help.pdf，或者可在 ~/iSQoL2\_MyWork/Rpackages/iSQoL2/help/ 下找到這個檔案。

#### [步驟 7] 開始執行

- 點擊功能選單 [iSQoL2/Run/(A)survival extrapolation and LE] 開始執行 life expectancy (預期壽命) 的估計。
- 點擊功能選單 [iSQoL2/Run/(B)COST] 開始執行 lifetime cost (終身醫療費用) 的估計。
- 點擊功能選單 [iSQoL2/Run/(C)QALE] 開始執行 QALE (生活品質調整的預期壽命) 的估計。

<附註>

[7.1] 執行之前，您可以利用選單 [iSQoL2/Parameters selection for...] 來診斷您建立的輸入檔案 Input.csv 中的參數是否合適。=>iSQoL2 6.0 版暫時關閉此功能。

[7.2] 不做外推的方式：

若您只要估計追蹤期間內的預期存活時間 (Expected survival)，則 InputS\*.csv 中的參數 L 給定  $F_s$  ( $F_s$ : 觀察的資料中的最大追蹤時間)。此情況下得到的結果檔 (SurvivalOnly.rds) 可用於估計追蹤期間內 ( $t=0, \dots, F_s$ ) 的 COST 和 QALE，以及 ICER 和 CER 的計算。

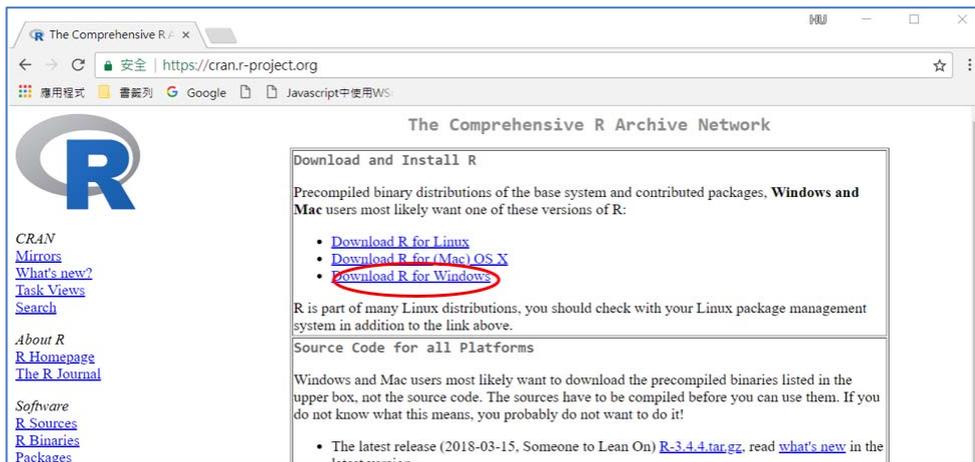
#####

# 其他注意事項 #

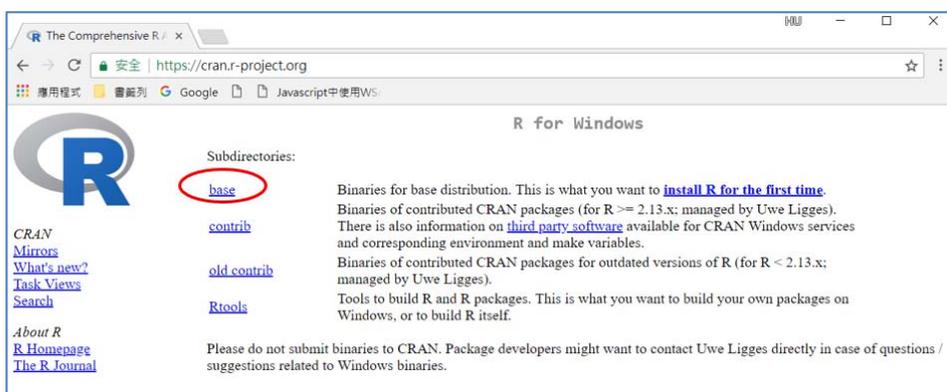
#####

1. 如何安裝 R 呢？以 R 3.4.4 為例，下載安裝步驟如下：

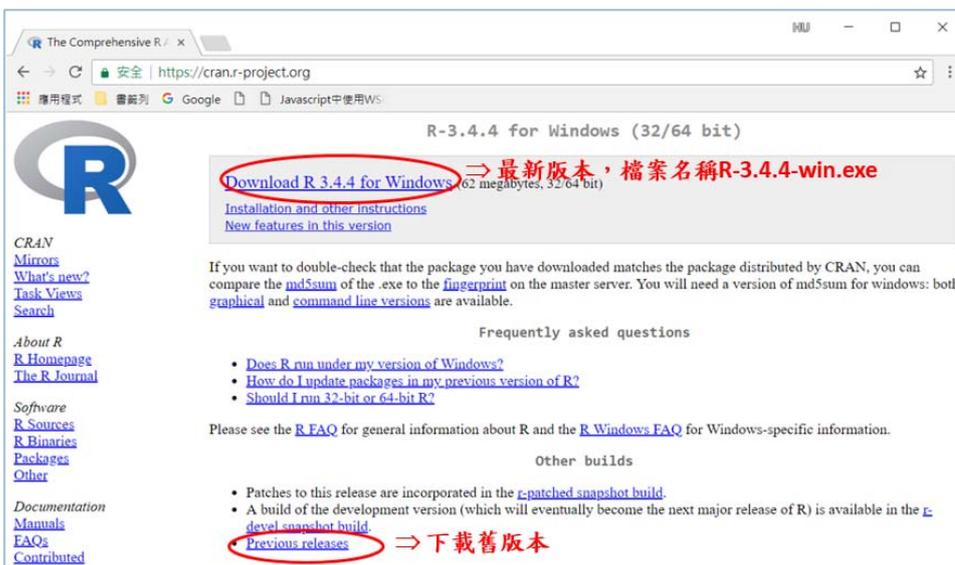
- 請到 <https://cran.r-project.org/> 下載 R，畫面如下



— 從上圖紅色圈圈標示 **Download R for Windows** 的位置進入後的畫面如下



— 再從上圖標示的紅色圈圈 **base** 進入後的畫面如下



— 最後以滑鼠點擊紅色圈圈標示的 **Download R3.4.4 for Windows** 即可下載R的安裝檔。安裝完成，您電腦的桌面上會有兩個 R 的圖示 (Rx64 3.4.4 與 Ri386 3.4.4)。

2. 在您的電腦下安裝與 **iSQoL2** 相關的 **package** 時 (如 **lokern**, **plotrix**, **rms**)，會同時安裝其他相關的 **R packages** 的數目可能會超過手冊說明的個數。為了方便攜入資

料中心，本手冊只建議您申請攜入其中幾個 R packages 和 iSQoL2 package 到衛生福利資料科學中心，因此當您在資料中心執行 iSQoL2 時可能會顯示如下的警告訊息。

```
Warning: namespace 'rms' is not available and has been replaced by .GlobalEnv when
processing object '.First'
Warning: namespace 'Hmisc' is not available and has been replaced by .GlobalEnv when
processing object '.First'
```

⇒ 請忽略這些警告訊息，這些警告訊息並不會影響估計結果。(iSQoL2 6.0 版應該不會出現此訊息)

### 3. 如何在資料科學中心更新 iSQoL2?

⇒ 在您的電腦重新下載 iSQoL2\_MyWork.zip 與申請更新，其餘相關的 R packages 最好一起更新至適用 R 的版本。

### 4. 資料中心人員會將 iSQoL2\_MyWork.zip 放在申請案號的資料夾下 (通常包含中文的路徑名稱)，但在某些設定下有些 R 的指令無法辨識中文，可能導致無法成功執行 iSQoL2。

⇒ 建議複製一份資料夾 iSQoL2\_MyWork 到沒有含中文的路徑下，然後在此路徑下點擊 Ropen.bat 來啟動 R 與導入 iSQoL2 package。

### 5. 若研究族群在追蹤期間的存活比一般人 (general reference) 還要好，那麼系統會自動模擬更健康者 (healthy reference) 的存活率來協助研究族群之 survival function 的外推，即此時的 $\text{logit}[W(t)] = \text{logit}[S_{\text{ind}}(t)/S_{\text{ref}}(t)]$ 中的 $S_{\text{ref}}(t)$ 是 healthy reference 的 survival function。

### 6. 在執行 iSQoL2 之前，請先檢查一下您整理的 survival 檔中，是不是只有少數人的追蹤時間在 $F-11$ 與 $F$ 之間或是死亡人數太少。也就是 survival 檔中第一行的值大於 $(F-12)$ 的人數是否太少或者死亡人數太少，導致追蹤末期的 survival probability 幾乎呈水平 (幾乎沒有人在此期間死亡) 或是有一時間點突然往下掉 (該月只有個位數人且幾乎死亡) 的情況。

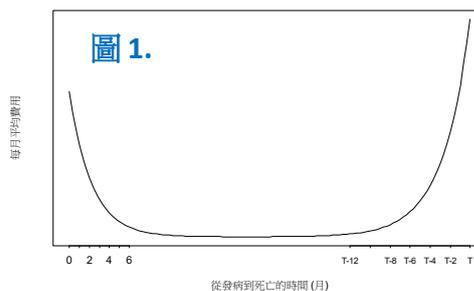
⇒ 有此情況時，建議將 inputS.csv 中的參數  $F$  提前 ( $F < F_s$ ,  $F_s$  為研究族群的最大追蹤時間)，否則容易造成外推估計的偏差，也可能造成程式執行中斷。

⇒ 您可以透過[iSQoL2/Parameters Selection for .../(A) survival extrapolation and LE]來診斷 InputS.csv 中的參數  $F, L$  和  $H$  是否合適。(=>iSQoL2 6.0 版暫時關閉此功能)

### 7. iSQoL2 的其他功能，可以比較兩群的 lifetime cost、life expectancy、QALE、loss-of-LE、loss-of-QALE，或是計算 EYLL、CER 與 ICER 等，但是這些功能都必須先執行過[iSQoL2/Run] 的功能，產生暫存的結果檔 (\*.rds) 後才能繼續執行這些功能。

### 8. 估計 lifetime cost 有一張結果，如下圖 2 與圖 3 的意義為何?

一般病人從發病起到死亡的平均每月醫療費用會像圖 1 的曲線。剛發病前幾個月的費用比較高，病情穩定後每月的醫療費用就會比較穩定，越接近死亡，每月費用又會逐漸增加。以圖 1 的例子來看，死亡前 12 個月的費用慢慢逐漸增加。



因此，在 iSQoL2 中的結果圖 (如圖 2)：

- 紅色的曲線，代表死亡當個月的每月平均的醫療費用 ( $C[0]$ )，死亡前 1 個月每月平均的醫療費用 ( $C[1]$ )，..., 死亡前 ( $K-1$ ) 個月每月平均的醫療費用 ( $C[K-1]$ )，死亡前  $K$  個月每月平均的醫療費用 ( $C[K]$ )。
- 水平黑色線標示的  $\overline{C}_{K+}$  表示未來  $K$  個月不會死亡的人每月平均的醫療費用 ( $C[K+]$ )。

圖 2.

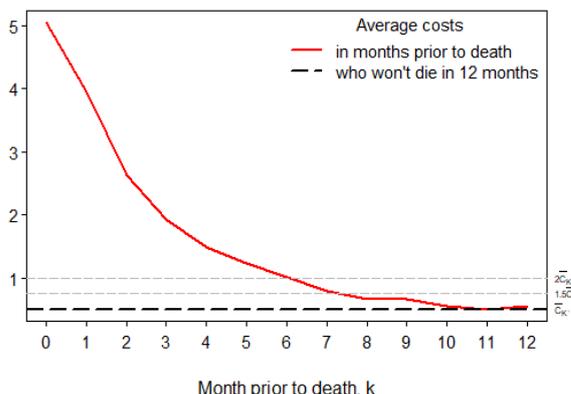


圖 3.



當  $C[K]$  與  $C[K+]$  很靠近時，表示這種疾病的人在死亡前  $K$  個月的醫療費用已經開始慢慢增加。從圖 1 對應 iSQoL2 的結果圖 2，

$C[0]$  代表  $T$  時間的費用

$C[1]$  代表  $T-1$  時間的費用

$C[2]$  代表  $T-2$  時間的費用

...

$C[K]$  代表  $T-12$  時間的費用

$C[K+]$  代表  $T-13$  或  $T-14...$  時間病情穩定時的費用 (如上圖維持水平的費用)

因此，iSQoL2 的結果圖 2，只是為了讓 user 判斷給定的  $K$  值是否足夠大。什麼是足夠大呢？就是  $C[K]$  的值要接近  $C[K+]$ 。如果只給定  $K=4$ ，那麼 iSQoL2 的結果圖 (如圖 3) 中紅色曲線在死亡前 4 個月的平均費用  $C[4]$  就不會接近到水平黑色線  $C[4+]$ ，則外推估計的每月平均醫療費用就會比較不準確，也就是說終身醫療費用可能會估計不準確。但如果給定  $K=12$  或是  $K=13$  或是  $K=14$  時，因  $C[12]$ 、 $C[13]$  與  $C[14]$  的值已經差不多趨於一定值，所以無論使用  $K=12$  或是  $K=13$  或是  $K=14$  得到的外推平均醫療費用估計值不會有太大的差異。

在圖 2 與圖 3 中額外標示  $1.5\overline{C_{K+}}$ 、 $2\overline{C_{K+}}$  是 1.5 倍、2 倍  $C[K+]$  的意思。這是因為實際的資料，常常因為追蹤末期死亡的人數太少，造成計算  $C[0] \sim C[K]$  的變動會比較大，導致於  $K$  值已經取到 60 個月時  $C[K]$  的值都很難非常接近  $C[K+]$ ，因此可容許的範圍是  $C[K]$  接近 1.5 倍的  $C[K+]$ ，或是 2 倍的  $C[K+]$ 。當然越接近 1 倍是比較好的。

9. Quality-adjusted life expectancy 的估計結果也會有一張類似圖 2 的圖，意思雷同前面 9. 的說明。