The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肺癌放射線治療患者群の予後の予知に関する研究 : 最尤法によるセンサード生存期間パターンの解析
Author(s)	山下, 延男
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1974, 34(2), p. 102-107
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14761
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

肺癌放射線治療患者群の予後の予知に関する研究

最尤法によるセンサード生存期間パターンの解析

関東逓信病院　放射線科
山　下　延　男

（昭和48年9月5日受付）
（昭和48年10月18日最終原稿受付）

Prediction of survival in lung cancer patients with radiation therapy

Maximum likelihood estimation of two parameters of lognormal curves from censored survival patterns

Nobuo Yamashita
Department of radiology, the Kanto Teishin Hospital, Tokyo, Japan

Research Code No.: 699
Key Words: *Lung cancer, Statistical analysis, Maximum likelihood, Survival time pattern*

Noticing of the fact that the distribution of survival time of lung cancer with radiation therapy is lognormal, the author used Mantel & Haenszel's Chi-square test for the test of goodness of fit between the preknown survival time pattern and lognormal one, and tried to predict posterior survival pattern retrospectively using following method. The method was developed from Gupta's formula for estimation of the mean and standard deviation of a normal population from a censored sample by means of logarithmic translation, and the author examied the following data.

1) The first data of 225 patients admitted to Aichi Cancer Hospital, Nagoya, with diagnosis of lung cancer from 1965 to 1970 who were treated mainly by radiation therapy.

2) The second data of 554 patients with localized but clinically inoperable bronchogenic carcinoma, was assigned treatment at random so that 308 patients were given radiation, whereas similar patients, serving as concurrent controls, were given an innert compound. (From Wolf, J. et al.)

The survival of lung cancer with radiation therapy could be predicted using the monthly survival data of first 6 months and the probability of error was within 5 per cent.

I 緒　言

肺癌患者の生存月数の対数が正規分布をなすならば全生存期間のパターンを知らなくとも最初よりある部分まで知ることによつて，それより後のパターンの推測が可能である．しかし，予知には，外れがつきものでその確率を少なくしなければ価値がない．既知の部分の生存期間パターンがlognormalに従つているかどうか適合度をMantel & Haenszel (3)のChi-squareでテストを行ない，誤差の確率が十分小さければ予知の精度が高くな

ることは間違いない．これに関する．研究は今まで誰もやつていない．これを開始するにあたつて先づ retrospective な研究より入り prospective な研究に移したい．

治療後のある期間までの生死に関する情報は知られているが，その後はわからない．このような不完全な情報の母集団の母分布を右側が切れた分布（truncated distribution）と云い，分布の切れた点を切断点（truncated point）という．

いま一つの場合として，生存期間の情報が完全母集団（例えば lognormal 分布）から抽出されているが，与えられた期間だけのことだけしか示されていない．その後は不明な場合，これをセンサード（打切り）censored 生存期間パターンと云える．

ここで肺癌治療患者群の生存期間のパターンが，センサートか，トランケートに属するかを考えて見よう．青木[1]らは肺癌の根治手術例の生存期間を対数確率紙上で分析を行なつて，生存曲線が2本の直線になると報告している．これは肺癌患者の生存期間のパターンが根治手術例については2相性を示すものと考えられる．1つは lognormalモデルで表現出来るパターンと他は直線の式で表現出来るかも知れない general population がとる生存期間パターンとに理論的に考えたい．

肺癌の放射線治療例は多くの場合Ⅲ期Ⅳ期が大部分を占めていて治癒率は極めて低い．それ故に lognormal モデルで表現される1つのパターンと理論的に考えて大きな間違いは起らない．しかし，放射線治療でも根治照射が殆んどの場合は外科の根治療法に準じて考えねばならない．

このように考えると肺癌の放射線治療群の生存期間パターンは，一応センサード，外科の根治療法の場合はトランケートと考えてよかろう．

lognormal の2つの parameter, logmean(μ) とその S.D(σ) をセンサード生存期間パターンより最尤法（method of maximum likelihood）で求めよう．

II 研究対象データ

次に述べる2つの原発性肺癌の治療成績を retrospective な研究対象とした．

1) 愛知県がんセンター病院に昭和40年9月から昭和45年12月末まで入院し，原発性肺癌と診断され主として放射線治療を行なつた240例中昭和46年4月末現在まで死亡した217例と切断点（truncated point）（ここでは40カ月）以上生存した8例を含めた計225例を研究の対象とした．これに入らなかつた15例は追跡不能症例と生存しているが40カ月以上にならない症例である．

なお，225例の性別は男157例，女68例でその病理組織学的分類は扁平上皮癌74例，未分化癌69例，腺癌55例，その他4例，そして不明23例だつた．

2) Wolf 等の報告した手術不能肺癌554例で308例には放射線治療を，246例にはその対照として姑息的治療を行なつている．

病理組織学的分類，治療法，原発部位等の詳細

Table 1 Percent surviving to the beginning of the indicated month

Month	Control	Radiation
1	100.0	100.0
2	89.0	93.2
3	72.6	80.1
4	59.7	68.1
5	49.6	56.2
6	44.1	49.3
7	36.6	44.3
8	29.4	38.3
9	22.7	33.0
10	19.3	30.0
11	16.8	26.0
12	16.0	22.2
13	13.9	18.2
No. entering study	246	308
No. com-dleting study	240	302

Five hundred and fifty-four patients with localized but clinically inoperable bronchogenic carcinoma, were assigned treatment at random so that 308 patients were given radiation, whereas 246 similar patients, serving as concurrent controls, were given an innert compound. (From wolf, J., et al: American Journal of Medicine. 40 (1966) 360—367.

はここでは省略した.

表Iはその生存率の分布を示した.

III　最尤法によるセンサード生存期間パターンの解析法

Gupta* (1952)[2]は正規分布のセンサード標本について最尤法による統計解析を報告している.

次に述べるようにGuptaの式の中の一部の変数を log 変換し, lognormal のセンサード生存期間パターンの解析に応用を考えた.

総症例数n, 小さい方から $x_1, x_2 \cdots\cdots x_n$ を肺癌治療患者の生存月数とし logmean(μ)S.D(σ) すとる. x_kで打切られた時, この肺癌治療患者群の尤度函数 (likelihood function) は次の (1)式Lで示すことが出来る.

$$L=\frac{n!}{(k-1)!(n-k)!}(\sigma\sqrt{2\pi})^{-k}\exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}\sum_{i=1}^{k}(\log x_i-\mu)^2\right]\times\left[(\sigma\sqrt{2\pi})^{-1}\int_{\log x_k}^{\infty}\exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}(\log x-\mu)^2\right]d\log x\right]^{n-k} \quad \cdots\cdots (1)$$

そしてlikelihood functionの対数は次のように書き表わされる.

$$\log L=C-k\log\sigma-\frac{1}{2\sigma^2}\sum(\log x_i-\mu)^2+(n-k)\log\Phi(\eta) \quad \cdots\cdots (2)$$

Cは定数で$\eta=\dfrac{\log x_k-\mu}{\sigma}$,

$$\Phi(\eta)=\frac{1}{\sqrt{2\pi}}\int^{\infty}e^{-\frac{1}{2}t^2}dt,\quad A=\frac{\phi(\eta)}{\Phi(\eta)},$$

$$\phi(\eta)=\frac{1}{\sqrt{2\pi}}e^{-\frac{1}{2}\eta^2}$$

である.

$$\frac{\partial\log L}{\partial\mu}=0,\quad \frac{\partial\log L}{\partial\sigma}=0$$

の連立方程式より μ,σ の最尤値が求められる. それでは, 次の (3) (4)式で示すような数式で表わされる.

$$\mu^*=\frac{1}{k}\sum_{i=1}^{k}\log x_i+(\sigma^{2*}-S^2)/d \quad \cdots\cdots (3)$$

しかるに $S^2=\dfrac{1}{k}\sum_{i=1}^{k}(\log xi-\dfrac{1}{k}\sum_{i=1}^{k}\log xi)$

$$d=(\log x_k-\frac{1}{k}\sum_{i=1}^{k}\log x_i)$$

$$\sigma^*=d/Z \quad \cdots\cdots (4)$$

$$Z=\eta+(\frac{1}{P}-1)A,\quad P=k/n$$

$$\psi\equiv\frac{S^2}{S^2+d^2}$$

Guptaの Table 1 より簡単にZは求められる. 次に最尤解 $\hat{\mu},\hat{\sigma}$ の一般的性質によつてnが十分大きい時, その variance, covariance は次の5)6)7)で示される.

$$v(\hat{\mu})=\frac{\sigma^2}{n}\sigma_{11}(Z) \quad \cdots\cdots (5)$$

$$v(\hat{\sigma})=\frac{\sigma^2}{n}\sigma_{22}(Z) \quad \cdots\cdots (6)$$

$$Cov(\hat{\mu},\hat{\sigma})=\frac{\sigma^2}{n}\sigma_{12}(Z) \quad \cdots\cdots (7)$$

$\hat{\mu},\hat{\sigma}$ の95%信頼区間は次の式で示される.

$$\mu:\left\{\hat{\mu}-1.96\sqrt{\frac{\sigma_{11}(Z)}{n}}\cdot\hat{\sigma},\ \hat{\mu}+1.96\sqrt{\frac{\sigma_{11}(Z)}{n}}\cdot\hat{\sigma}\right\}$$

$$\sigma:\left\{\frac{\hat{\sigma}}{1+1.96\sqrt{\frac{\sigma_{22}(Z)}{n}}},\ \frac{\hat{\sigma}}{1-1.96\sqrt{\frac{\sigma_{22}(Z)}{n}}}\right\}$$

IV　肺癌放射線治療患者群のセンサード生存期間パターンの統計解析結果

1)　愛知県がんセンターの 225例中40カ月までに死亡した 217例についてはlognormalモデルと5%レベルの危険率でよく一致している事については既に日本医放会誌[5]に発表した.

retrospective な研究は先づこのように結果のはつきりした生存データを使つて任意に切断点 (truncated point) (5, 6, 7, 8, 10, 14, 18, 24, 36, そして40カ月) を作り, 切断点までの生存期間のデータだけを与え, その後のデータは目隠しして居き, lognormalの2つのparameter, logmean(μ), S.D(σ) をlog変換を行なつて Guptaの式を少し変えそれを用いて与えたデータの統計解析を行なつた.

例えば, 表2の愛知県がんセンター病院の肺癌治療データで5カ月を打切りと考え, その後を目隠しして, 5カ月までのデータから2つの parameter μ,σ を最尤法で計算して見よう. なお本論文中に出て来る μ,σ は $\log_{10}$ のスケールを用いた. n= 225, k=85そして p=0.3778である.

表2の月数は四捨五入法を用いているので打切り点は 0.5を加えた月数の対数を用い $\log x_k=0.7404$となる. 故にd=0.2216そして$\psi\equiv\dfrac{S^2}{S^2+d^2}=$

* Department of Applied Mathematics, University of Liverpool

Table 2 Survival patterns of 225 patients admitted to Aichi Cancer Hospital, Nagoya, with diagnosis of lung cancer from 1965 to 1970 who were treated by radiation therapy mainly.

Month	No. of Cases	Month	No. of Cases
1	5	～10	23
2	10	～12	20
3	24	～14	14
4	26	～18	14
5	20	～24	10
6	11	～36	8
7	18	～40	2
8	12	40～	8

Table 3 The estimation of the logmean (μ) and standard deviation (σ) of lognormal from the various censored survival data was obtained by maximum likelihood. The survival data were shown in table 2.

Truncated Point (Month)	k	P (k/n)	Maximum-likelihood Estimate ($\log_{10}$)	
			$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}$
5	85	0.3778	0.8410	0.3210
6	96	0.4267	0.8711	0.3467
7	114	0.5067	0.8659	0.3418
8	126	0.5600	0.8710	0.3470
10	149	0.6622	0.8710	0.3468
12	169	0.7511	0.8657	0.3406
14	183	0.8133	0.8855	0.3508
18	197	0.8756	0.8669	0.3377
23	207	0.9200	0.8675	0.3446
36	215	0.9556	0.8684	0.3500
40	217	0.9644	0.8704	0.3523

0.3916が求められた.

このpとϕよりWolfの表Iを用いて計算すると μ,σ の最尤推定値はそれぞれ$\mu=0.8410$, $\sigma=0.3210$が簡単に計算出来た.

以下同様に行なえば，表3に示すような結果になつた．これを見てすぐわかるように6カ月までしか生存期間パターンを与えないデータから算出したlognormalの2つのparameter μ,σ も40カ月まで与えられたデータより算出したものも，殆んど差が見られない．正確には40カ月まで与えられたデータより算出した $\hat{\mu}_{40}$ とその σ_{40} の95%信頼区間を求めるとμ：0.9166～0.8242, σ：0.3775～0.3217となり6～40カ月の間で95%信頼区間にすべての $\hat{\mu},\sigma$ が含まれる.

このことを言い換えると6カ月までのデータからの推定値も40カ月までのデータよりの推定値も5%のはずれの確率を許容すれば同じように信頼出来る.

表1の Wolf の手術不能肺癌 554例の中 308例には放射線治療を 246例にはその対照として姑息的な療法を行なわれていた．このうち13カ月まで Follow-up の完全な症例はそれぞれ 302例と 240例でこのデータの分析にこれら症例数を用いた.

この2つの生存期間のパターンは13カ月で打切られたセンサード生存期間パターンと考えられる．これら生存期間パターンと lognormal との適合度を Mantel & Hanszel の χ^2 でテストした結果，放射線治療群は $\chi^2=0.00334$対照群は $\chi^2=0.00727$となり，それぞれ誤差の確率は5%レベルと7%レベルで lognormal モデルとよく一致していることがわかつた.

これらのデータについて愛知県がんセンターのデータで行なつたのと同様5～13カ月までの各月の任意のトランケート点を作り，最尤法で2つのparameter μ,σ の推定値を算出した結果を表4表

Table 4 The estimates of the logmean (μ) and standard deviation (σ) of lognormal from the various censored survival data are obtained by maximum likelihood. The survival data of radiation group were shown in table 1.

Truncated Point (Month)	k	P (k/n)	Maximum-likelihood Estimate ($\log_{10}$)	
			$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}$
5	132	0.4371	0.7405	0.2947
6	153	0.5066	0.7628	0.3255
7	168	0.5563	0.7823	0.3311
8	186	0.6159	0.7843	0.3450
9	202	0.6689	0.7884	0.3411
10	211	0.6987	0.7953	0.3497
11	223	0.7384	0.7954	0.3478
12	237	0.7848	0.7895	0.3446
13	247	0.8179	0.7919	0.3438

Table 5 The estimation of the logmean (μ) and S.D (σ) of lognormal from the various censored surval data are obtained by M.L. The survival data of control group were shown in table 1,

Truncated Point (Month)	k	P (k/n)	Maximum-likelihood Estimate ($\log_{10}$)	
			$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}$
5	121	0.5042	0.6834	0.3020
6	134	0.5583	0.7103	0.3286
7	152	0.6333	0.7134	0.3318
8	169	0.7042	0.7117	0.3296
9	186	0.7750	0.7062	0.3219
10	194	0.8083	0.7082	0.3249
11	200	0.8333	0.7101	0.3278
12	202	0.8417	0.7147	0.3347
13	207	0.8625	0.7154	0.3362

5に示した.

放射線治療群 302例の $\hat{\mu}_{13}$, $\hat{\sigma}_{13}$ の95%信頼区間はμ：0.8317～0.7521, σ：0.3147～0.3788,又対照群ではμ：0.7587～0.6721,σ：0.3734～0.3057この95%信頼区間に6カ月から13カ月までのすべての $\hat{\mu}, \hat{\sigma}$ が含まれていることが表4表5よりすぐわかる.

愛知県がんセンターの 225例と同様に5%のはずれの確率を許容すれば6カ月までの毎月のデータだけで十分と言える.

V 考　按

愛知県がんセンター 225例及び Wolf の 342例について retrospective な研究を行なつた結果これらのデータについては予測が可能でしかも精度の高いことがわかつた. しかし広く予知を可能にするためには次の諸点について十分な検討を行なわねばならない.

1. 放射線治療の対象になつている肺癌は主として手術不能症例で大部分がⅢⅣ期で占められている. そして生存期間のパターンが lognormal に従うと思われるが, これをもつと確実に実証するためには更に多くの施設のデータについて retrospective な検討が必要と思われる.

又上記のような肺癌ではセンサード生存期間パターンとして統計解析を行なつても大きな間違いはないと思われるが, 外科の根治手術症例群や放射線治療でも根治照射症例群のようにⅠ, Ⅱ期が大部分占められると思われるデータの解析は, トランケート生存期間パターンとして別に統計解析法を今後考えねばならぬ.

2. この統計解析に用いたデータは両方とも毎月の生存期間パターンで示されているのが多く肺癌治療データでは, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5年の生存率で示されている. このようなデータで最尤法による統計解析は出来ない. 又最尤法を用いる場合小数例では精度の高い結果は望めない. 少なくとも 100例以上は必要と思われるがこの点についても今後検討したい.

3. 切断点より前の生存者や追跡不能症例について検討が必要と思われる. 例えば愛知県がんセンター 225例は40カ月の時点での生存している症例の合計数を示しているか, これに入つていない15例は40カ月未満の生存者と追跡不明の症例数を表わしている. 全体から見れば僅かではあるがこの割合が大きくなると無視出来ない. ただ理論的にはこれらの症例の追跡期間に対する分布が lognormal と考えられるので全体に対して僅かの割合を占める時は無視しても大きな間違いにならない.

4. exponential モデル, extrapolated actuarial モデル等を用いて肺癌の予後の予知が出来るかどうか今後, 比較検討せねばならなぬ.

lognormal モデルについてはコンピューター化を既に行なつているが, 今後, センサード生存期間のパターンの統計解析にもこれを進めて行かねばならない.

5. 小数例の肺癌についても多少精度を下げても出来る方法を今後検討せねばならない. 例えば linear estimate とか the best linear estimate について考えたい.

VI 結　論

肺癌の放射線治療患者群の生存期間のパターンが lognormal になるところに目をつけ予後予知の研究を次の2つのデータを材料に始めた. 第1のデータは愛知県がんセンター病院の主として放射

線治療を行なつた原発性肺癌 225例を用いた．第2のデータは Wolf の手術不能肺癌 554例でこのうち13カ月までの完全な症例は放射線治療 302例，その対照として姑息的治療を行なつた 240例が含まれていた．

最尤法を用い統計解析を行なつた結果，上の両データとも6カ月までの生死の情報を知るだけで5％レベルの誤差の確率で予後の推定が出来ると言う興味の多い結果が得られた．今後多くの肺癌治療データについて検討を行ない予後の予知の可能性な高め，肺癌治療に反映させねばならない．

なお肺癌患者の病期別，治療法別等の予後の予知の検討についてはここで述べなかつたが，今後多くデータについて試みたい．

文　献

1) 青木正和他：肺がん患者の予後に関する研究—前編肺がん患者の生存曲線の分析，日胸，38 (1971)，555～560.
2) Gupta, A.K.: Estimation of the mean and standard deviation of a normal population from a censored sample., Biometrika, 39 (1952) 260—273.
3) Mantel, N. & Haenszel, W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J. Nat. Cancer Inst. 22 (1959) 719—748.
4) Wolf, J. et al.: Controlled Study of Survival of Patients with Clinically Inoperable Lung Cancer Treated with Radiation Therapy. American Journal of Medicine. 40 (1966) 360—367.
5) 山下延男：肺癌の放射線治療患者の生存率曲線の分析と lognormal モデル，日本医放会誌，34，(1974)，22—25.