The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肺癌の放射線治療患者の生存率曲線の分析とLognormalモデル
Author(s)	山下, 延男
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1974, 34(1), p. 22-25
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14930
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肺癌の放射線治療患者の生存率曲線の分析と Lognormal モデル

関東逓信病院放射線科
山　下　延　男

（昭和48年6月9日　受付）
（昭和48年8月30日　最終原稿受付）

Lognormal Analysis of Survival Curves of Patients of Lung Cancer receiving Radiation Therapy

Nobuo Yamashita, M.D
Department of Radiology, Kanto Teishin Hospital, Tokyo 141, Japan

Research Code No.: *699*
Key Words: *Lung cancer, Survival curve, Statistical analysis*

In application of Mantel and Haensel's χ^2 test for goodness of fit between the survival curve and lognormal curve of lung cancer, two sets of data were examined and it was found that the probability of error was very small, possibly within the range of 5%. The data examined were:

(1) Survival pattern of 217 cases diagnosed as primary lung cancer and received mainly radiation therapy at the Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, during September 1965 to December 1970.

(2) Survival pattern of 87 cases of lung cancer treated by Cobalt-60 irradiation without surgical operation and their control of 152 cases who were hospitalized in the Tohoku University Hospital during July 1961 to April 1968.

Table 1. Survival times of 217 cases of primary lung cancer, admitted to the Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, who were treated mainly with radiation therapy.

Table 2. Survival times of 239 cases of inoperable lung cancer admitted to the Tuberculosis, Leprogy and Cancer Hospital, Tohoku University, Sendai. 87 cases were treated with Cobalt-60 irradiation and other 152 cases were selected as a control.

I. 緒　言

肺癌患者の生存率曲線が，対数正規確率紙を用いるとほぼ直線になると言われている[1]．これは Smiether[6] らが述べている，癌患者の生存月数の対数が正規分布をなすのと同様肺癌もこの法則に従つていると考えられる．しかし，対数正規確率紙はどの部分の目盛も均等でないので，ほぼ直線になると言っても理論曲線と実際のデータの間に，統計理論から見て相当の開きのあることがある．

精度を上げる目的で対数正規分布の2つの parameter, logmean(μ)とその standard deviation (σ) を実際のデータより計算して求め，次に Mantel & Hänszel[5][4] の χ^2-test 法 (1966) を応用して

理論曲線と実際のデータの間の適合度をテストした.

II. 研究対象のデータ

次に述べる2施設の原発性肺癌の治療成績を研究の対象とした.

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月末までに入院し，原発性肺癌と診断され主として放射線治療（化学療法手術療法の併用例は含まれている）を行なつた 240例中昭和46年4月末現在までに死亡した 217例について分析を行なつた.

なお， 217例の性別は男 152例，女65例でその病理組織学的分類は扁平上皮癌70例，未分化癌69例，腺癌52例，その他4例そして不明22例だつた．生存期間の分布は表Ⅰに示した.

Teble 1. Survival times of 217 cases of primary lung caner, admitted to the Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, who were treated mainly with radiation therapy.

Month	No. of cases	Month	No. of cases
1	5	16	5
2	10	17	4
3	24	18	4
4	26	19	2
5	20	21	3
6	11	22	3
7	18	23	2
8	12	25	1
9	11	26	2
10	12	28	2
11	12	29	1
12	8	30	1
13	6	36	1
14	8	40	2
15	1		

2) 菅野巌[3]らの原発性肺癌の追跡調査成績，すなわち，昭和36年7月から43年4月までの間，東北大学抗酸菌研究所病院放射線部門に入院し手術なしのもので ^{60}CO 照射をうけた原発性肺癌100例を43年9月30日現在の時点で追跡調査した結果，生存例13例でその死亡87例と非照射群 152例については表Ⅱに示すような生存期間の分布が見られた.

Table 2. Survival times of 239 cases of inoperable lung cancer admitted to the Tuberculosis, Leprogy and Cancer Hospital, Tohoku Univeasity, Sendai. 87 cases were treated Cobalt-60 irradiation and other 125 cases were selected as control.

		Tele Cobalt 60 Irradiation Therapy	Non-Irradiated (Control)
Survival Time After Admission (Month)	0～1	2	19
	～2	8	22
	～3	8	20
	～4	12	19
	～5	8	20
	～6	15	5
	～7	8	9
	～8	6	9
	～9	1	3
	～10	6	6
	～11	3	
	～12	2	
	～15	5	9
	～18	2	5
	～21		2
	～24		3
	～27	1	
	30～31		1
Total		87	152

III. Lognormal モデルと Mantel & Haenszel χ^2-test 法の応用

1) Lognormal モデル

正規分布は2つの parameter すなわち，平均値（μ）と標準偏差（σ）で次に示す数式 (1)で表現される.

$$Z=\frac{1}{\sqrt{2\pi}\,\sigma}\cdot\exp\left\{-\frac{1}{2}\left(\frac{u-\mu}{\sigma}\right)^2\right\} \quad \cdots\cdots (1)$$

t は生存時間，そして u=logt で置換えると z は t に関する lognormal（対数正規分布）を表わすことになる.

2) Mantel & Haenszel's χ^2-test 法とその応用 Mantel & Haenszel は1966年次に述べるような2つの生存曲線を比較する統計学的テスト法を発表した.

表Ⅲで示すような2×2表に於いて比較するグループⅠとグループⅡについて N_{1i} は区間 i に入

Table 3. 2×2 Contingency Table

	Died	Survived	Total
Group Ⅰ	r_{1i}	$N_{1i}-r_{1i}$	N_{1i}
Group Ⅱ	r_{2i}	$N_{2i}-r_{2i}$	N_{2i}
	M_{1i}	M_{2i}	T_i

$$\chi^2=\frac{(|\Sigma r_{1i}-\Sigma_i Er_{1i}-\frac{1}{2})^2}{\Sigma_i Vr_{1i}} \cdots\cdots (2)$$

但し　$Er_{1i}=N_{1i}\cdot M_{1i}/T_i \cdots\cdots (3)$

$Vr_{1i}=N_{1i}\cdot N_{2i}\cdot M_{1i}\cdot M_{2i}/T^2_i(T_i-1) \cdots (4)$

るグループⅠの患者数，r_{1i} はこの区間で死亡した患者数，そして $N_{1i}-r_{1i}$ は区間 i の終つた時点の生存数を表わし，同様に N_{2i} は区間 i に入るグループⅡの患者数，r_{2i} はこの区間の死亡数，そして $N_{2i}-r_{2i}$ は区間 i の終の時点の生存数を表わすものとする．全区間についての比較を Mantel らは次の (2)の式で示すような χ^2 のテスト方法を定義した．この χ^2 は自由度1で χ^2 表より簡単に求められる．

この方法を拡張して，グループⅠを実際のデータの生存曲線，グループⅡを理論曲線と考え両者の適合度のテストを考えた．

Ⅳ. 肺癌患者の生存率曲線の分析

1) 愛知県がんセンター病院の原発性肺癌 217例の治療データより logmean (μ)は0.8543($\log_{10}$)，S.D (σ) は0.3240 ($\log_{10}$) が得られた．(以下 μ, σ のスケールは $\log_{10}$ を用いた)．この2つの parameter μ,σ の lognormal モデルと実際のデータの適合度をテストした結果 $\chi^2=0.00178$ ($0.99>p>0.95$) すなわち，5%レベルの危険率でよく一致していた．

2) 東北大学抗酸菌研究所の菅野らの ^{60}CO 治療を行つた87例の μ は0.6874，σ は0.3139で lognormal モデルとの適合度は $\chi^2=0.00478$ ($0.95>p>0.90$) でよく一致していた．

また対照群 152例についても，μ は0.5383，σ 0.4268で lognormal モデルと実際のデータの適合度は $\chi^2=0.00069$ ($0.99>p>0.95$) でよく一致していた．

なお，この2つのグループの比較を行なつてみたtテストの結果，$t=5.17$ で1%の危険率で有意差があつた．すなわち，^{60}CO 照射群87例の治療成績は対照群 152例より小さい誤差の確率でよい成績だつたと言える．

Ⅴ. 考　按

肺癌患者の生存月数の対数が正規分布をなす事を対数正規確率紙を用いた試みの報告は既にある．しかしこの方法は次に述べる諸点に問題がある．

1) 対数正規確率紙上に見出された直線とプロットした実際のデータの適合度すなわち，どれぐらいの誤差の確率で一致しているかどうかをこの紙上では求められない．

2) lognormal の2つの parameter, logmean と standard deviation を正確に対数正規確率紙上では見出せない．

3) 2つの lognormal 分布する生存率曲線を対数正規確率紙上にプロットして，両者に統計学的有意差があるかどうか，図を見ただけではむずかしい．正確には μ,σ について t テストを行わねばならない．

以上より少し複雑でも計算によらねばならない．研究の対象に用いた2つの原発性肺癌データとも，性，年令，階級，病期分類等について分けていないし，生存月数の出発点を両データとも入院日を用いた．更に治療法にしても放射線治療が主であるが，化学療法，外科療法も併用して行なつている症例も含まれている．このようなデータではあるが lognormal 分布によつて誤差の確率の小さい，すなわち，よく一致した結果が得られたが，他のモデル，すなわち，exponential モデル，extrapolated actuarial モデル等についてもその適合度を今後検討して見たい．ただ lognormal モデルのよいと思われる点は2つの lognomal 曲線を比較する場合に2つの parameter μ,σ について t テストを行なえば簡単に有意差の有無が見出せる．また臨床家の多くが肺癌の治療統計で用いている50%生存月数も μ と同一のものに過ぎない．

lognormal 分析の計算の複雑さも既にコンピュ

ータ化しているので問題にならない.

VI. 結　論

愛知県がんセンター病院で原発性肺癌と診断され主として放射線療法を受けた 240例と東北大学抗酸菌研究所病院に入院し同疾患で ^{60}CO を受けた87例あるいは対照の 152例について lognormal アプローチを行ない実際のデータとモデルとの適合度を Mantel & Haenszel の χ^2 test 法を応用してテストした結果，よく一致していた．これは肺癌の患者の生存月数の対数が正規分布をなすと言える.

この外，放射線治療の場合，全体から見れば僅かと思われるが（外科の根治療法の場合はそうでない）観察期間の途中での生存者あるいは，右側センサード，右側トランケート標本としてのデータ処理の問題も今後検討せねばならない.

付録）

2つのグループで sequential clinical trial 統計学的"差"の決定には次の3因子を綜合して決めなければならない.

1) Δ: difference 差

2) α: significance 危険率

3) β: power (1-β)

この統計学の原理と言える3因子を綜合して検討した結果 Mantel & Haenszel の χ^2 法が従来 χ^2 に比べると優れた方法だとわかつた.

なお power については統計の専門家の間で広く，古くから用いられているが，臨床家には殆ど知られていない.

Mantel & Haenszel の χ^2 テスト法は恐らく，unadjust に用いるために作られたものと私は理解しているが，adjust のこの方法の応用として観測による生存曲線と理論曲線の adjust に初めて用いたのが，著者のこの論文の point です.

まだアメリカ合衆国でも広く普及していないが，日本でこの方法を早く普及させたいと思つている．(Matel: Biometry Branch National Cancer Inst. U.S.A.)

文　献

1) 青木正和，岩崎竜郎他：肺がん患者の予後に関する研究—前編肺がん患者の生存率曲線の分析，日胸，38 (1971)，555～560.

2) Boag, J.W. et al.: The presentation and analysis of the results of radiotherapy, Br. J. Radiol., 21 (1948), 128—138.

3) 菅野　巌，伊藤安彦：^{60}Co 照射をうけた原発性肺癌の追跡調査成績，癌の臨床，15 (1969)，659～666.

4) Mantel, N. and Haenszel, W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease, J. Natl. Cancer Inst., 22 (1959), 719—748.

5) Mantel, N.: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration, Cancer Chemotherapy Rep., 50 (1966), 163—170.

6) Smiethers, D.W. et al.: Some graphical method of presenting results of cancer treatment, Brit. J. Radiol., 29 (1956), 65—75.