



Title	膀胱癌の放射線治療後生存率曲線の解析
Author(s)	伊藤, 佐智子; 須崎, 一雄; 辻井, 博彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1977, 37(7), p. 685-690
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17979
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

膀胱癌の放射線治療後生存率曲線の解析

北海道大学医学部放射線医学講座（教授 入江五朗）

伊藤佐智子 須崎 一雄 辻井 博彦
藤枝順一郎* 入江 五朗

(昭和51年12月17日受付)
(昭和52年2月21日最終原稿受付)

An Analysis of Survival Data of Urinary Bladder Cancer Patients after Radiotherapy

Sachiko Ito, Kazuo Suzuki, Hirohiko Tsujii, Junichiro Fujieda* and
Goro Irie

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan
(Director: Prof. G. Irie)

Research Code No.: 600

Key Words: Statistics, Survival rate, Urinary bladder

Analysis was made on survival data of 139 patients with cancer of the urinary bladder who were treated mainly by external irradiation from 1967 to 1975, and a method for the estimation of long-term survival and permanent cure was studied.

On the assumption that the distribution of survival period of uncured patients is lognormal, a mathematical function for survival curve was proposed. Estimation of parameters, such as permanent cure rate, mean log survival period and variance of the lognormal distribution was made by setting various truncated points on the observed data. Procedure of the estimation was essentially a curve fitting method on the actual and calculated survival data.

χ^2 test showed that the estimated survival (truncated point of 12 months) is in good agreement with the actual survival up to 7 years after treatment.

The same estimations were also made for smaller sized patient groups which were artificially constructed from the 139 patients by means of random sampling. It was found that with the smaller number (N) of patients, a longer follow-up months (M) were needed to have a good prediction of the cure rate, relation between N and M being approximately $M \approx 1050/(N-10)$.

*Present address: Department of Urology, National Sapporo Hospital

I. 緒 言

放射線治療の評価の指標として臨床上しばしば5年、10年、20年等の長期生存率が採用される

* 国立札幌病院泌尿器科

が、治療法の評価は Boag ら⁴が言う様に必要最小限の集団で確実に評価されなければならないとともに、できるだけ短期間に治療の効果が評価される事が望ましい。

癌死の時期と頻度の関係を数学的関数で表現して一定期間の生存率データから治癒率を推定する試みがなされている。癌死の頻度分布を対数正規分布(lognomal モデル)で表わし得る事は Boag²⁾ によって乳癌、子宮癌、頭頸部癌について試みられ、また山下⁹⁾¹⁰⁾は肺癌について検討してよい結果を得ている。Berkson & Gage¹⁾ は指数関数(exponential モデル)で胃癌、乳癌について治癒率の推定が出来る事を示した。一方 Haybittle⁶⁾ は上記の 2 つのモデルについて検討し actuarial 法による死亡率曲線の外挿値から治癒率を推定する方法(extrapolated actuarial モデル)を提案し、乳癌の放射線治療例について応用している。

本論文では国立札幌病院で1967~1975年に放射線治療された 139 例の膀胱癌患者について癌死群の死亡頻度を対数正規分布としたときの生存率を与える関数を求め、関数のパラメーターを実際の生存率のデータから決めて永久治癒率を推定することを試みた。

生存率曲線の推定の信頼度を χ^2 テストで検討するとともに推定に必要な症例数と観察月数(切断点、truncated point)の関係を無作為抽出法で検討した。

II. 対象データ

膀胱癌 139 例の性・年齢分布、Grade と TNM 分類の T は Table 1 に示した。組織型は移行上皮癌 128 例、扁平上皮癌 6 例、不明 5 例であった。観察期間は 6 カ月から 7 カ月にわたってほぼ均等に分布しており、追跡不能例は 2 例であった。治療法はリニアック 6 MV X 線を用い全骨盤照射 4,000 rad と膀胱に限局したウェッジペア照射 2,000 rad を原則とした。この治療結果については藤枝⁵⁾により別にその詳細が述べられている。

III. 治癒率の推定法

癌死群における月別の死亡頻度分布を対数正規分布とした時の M カ月後の生存率は(2)式の Lca(M) で与えられ、全患者集団の M カ月後の生存率 L(M) は一般集団の生存率を Po(M)、永久治癒率を C とすると(1)式で表わされる。Po(M) は昭和48年の人口動態統計の 5 歳階級年死亡率の

Table 1. Age distribution and TNM classification vs. Grade distribution of 139 patients with urinary bladder cancer treated from 1967 to 1975 in National Sapporo Hospital.

age	male	female	total
30~39	3	0	3
40~49	6	3	9
50~59	23	7	30
60~69	32	16	48
70~79	35	11	46
80~89	3	0	3
total	102	37	139

T Grade	1	2	3	4	un-known	total
1	6	5	1	0	0	12
2	1	11	10	0	0	22
3	0	4	31	13	2	50
4	0	3	14	28	10	55
total	7	23	56	41	12	139

表⁷⁾から求めた。

$$L(M) = C \cdot Po(M) + (1 - C) \cdot Po(M) \cdot Lca(M) \quad \dots \quad (1)$$

但し

$$Lca(M) = 1 - \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_{-\infty}^{\log_e M} e^{-(\log_e X - \log_e \mu)^2 / 2\sigma^2} d(\log_e X) \quad \dots \quad (2)$$

$\log_e \mu$ 、 σ^2 は対数正規分布の平均と分散である。 μ 、 σ 及び C が各々真実の値に近ければ L(M) と actuarial 法で求めた実際の生存率 F(M) の一致はよいはずである。この前提のもとに電算機(FACOM 230-75)を用いて次の手順でパラメーター(μ 、 σ 、C)を決定した。2 つのパラメーター(μ 、 σ)に任意の値を与えた時の理論値 L(M) と観察値 F(M)との差を Greenwood の式から求めた標準誤差 S(M)^{8)*} で割った値の二乗和(SUM)を最小にするような C を決定した。

$$\text{即ち } SUM = \sum \left[\{F(M) - L(M)\} / S(M) \right]^2 \quad \dots \quad (3)$$

$$* S(M) = F(M) \sqrt{\sum_{i=1}^M \frac{1 - P_i}{N_i P_i}}$$

N_i ; 有効患者数(i月目の)

P_i ; 月生存率(%)

$$\frac{\partial^2 \text{SUM}}{\partial C^2} = \sum \frac{2}{S(M)^2} (1 - Lca(M)^2 \cdot Po(M)) \geq 0$$

なので $\frac{\partial \text{SUM}}{\partial C} = 0$ を解くと

$$C = C1/C2$$

但し

$$C1 = \sum_M [((1 - Lca(M)) \cdot (F(M) - Po(M) \cdot Lca(M)) \cdot Po(M)) / S(M)^2]$$

$$C2 = \sum_M ((1 - Lca(M))^2 \cdot Po(M)^2) / S(M)^2$$

となり μ , σ の値から C は一義的に決まる。この μ , σ , C の値を (2)式に代入してその時の SUM を sum とする。 μ , σ に次々と値を与えて sum が最小になる様な μ , σ , C の組を決めた。 μ , σ の変動範囲と変動間隔はそれぞれ (1~40, 1おき) および (0~2, 0.004おき) であり、この範囲で計算された点に関しては sum は 1つの極小値をもつていた。このようにして求めたパラメーターを用いての推定生存率曲線と実際に actuarial 法で求めた生存率曲線との適合度を死亡数の χ^2 テストにより検討した。

IV. 結 果

パラメーター決定に用いる実際の観察データを 6 カ月から 6 カ月毎に観察期間が切れたとして切断点を設定し推定に必要な観察期間を調べた。観察月数と推定治癒率及び χ^2 値は Table 2 に示し

Table 2. The estimates of parameters (μ , σ) of lognormal distributions and cure rates (C) from data truncated at various points.

truncated point (months)	μ	σ	C	fitness	
				χ^2	D.F.
6	4	0.576	0.759	178.317	2
12	9	0.852	0.353	5.956	10
18	10	0.900	0.285	5.951	10
24	10	0.900	0.290	5.947	10
30	10	0.900	0.288	5.947	10
36	10	0.900	0.284	5.951	10
42	10	0.900	0.285	5.051	10
48	10	0.900	0.285	5.951	10
54	10	0.900	0.282	5.956	10
60	10	0.900	0.281	5.957	10
66	10	0.900	0.280	5.961	10
72	10	0.900	0.279	5.963	10
78	10	0.900	0.279	5.963	10
84	10	0.900	0.277	5.891	10

た。12カ月以上の観察データによる推定で推定生存率曲線と実際の生存率曲線とのよい一致が得られることがわかる。観察期間が12カ月以上では推定したパラメーターの値はほぼ一定になり χ^2 値もまた $.80 < \text{Pr} < .90$ であった。

切断点12, 24, 36カ月のデータから推定したパラメーターによる推定生存率曲線は Fig. 1 のようになる。次に推定に必要な症例数について検討するため 139例の患者群を母集団とみなし、母集団の1/2, 1/3, 1/4, 1/6の数の4群について検討した。各群で20通りづつの標本をランダムに抽出した (Table 3)。抽出した各標本に前述の様に観察期間の切断点を6カ月毎にとつて治癒率を推定した。ランダム抽出には治療開始の日付と乱数を用いた。各群でランダムに抽出された20の標本で推定された治癒率 (C_i) の平均値 (C) と標準偏差 (SD) は Fig. 2 の様であつた。切断点の延長と

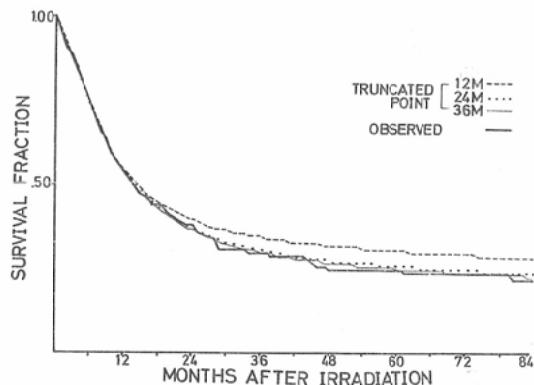


Fig. 1 Comparison of three estimated survival curves calculated by actuarial method truncating the data at the 12., 24., 36. months.

Table 3. Random sampling from the 139 patients.

group	planned sampling proportion	range of sampled number	the least observation months required for the estimation
I	1/2	56—76	18
II	1/3	35—53	30
III	1/4	29—43	42
IV	1/6	15—29	84

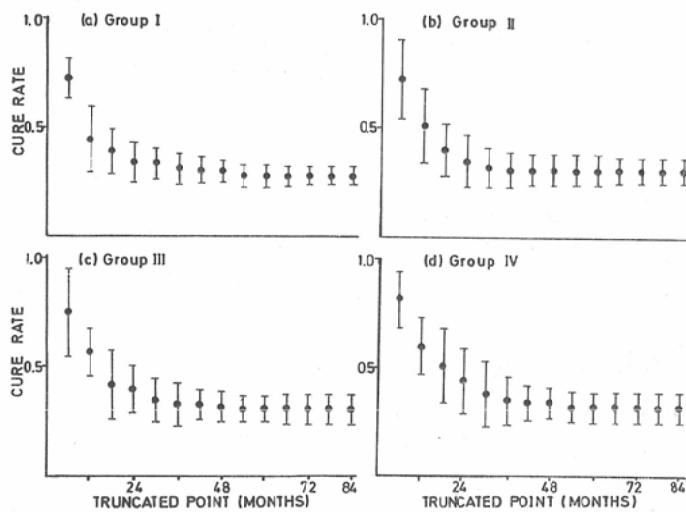


Fig. 2 Means and standard deviation of estimated cure rates at each truncated points of 20 sample populations in each group.

Table 4. Numbers of sample populations which show significant difference among 20 of those chosen at random in each group.

\ truncated point group	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
I	20	12	10	7	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
II	19	15	11	12	9	9	7	6	5	4	3	4	4	4
III	19	18	16	15	14	13	10	9	9	8	8	8	9	8
IV	20	19	19	18	18	14	12	13	12	13	12	12	13	10

とともに \bar{C} は母集団の C に近い値に收れんするが 30 例以下では一定以上近づかない。しかしこの場合でも $\bar{C} \pm SD$ の範囲に母集団の C が含まれていた。各々のランダム抽出標本から推定されたパラメーターによる理論的生存率曲線の母集団の観察生存率曲線に対する適合度を知るために χ^2 テストを行なつた。20の抽出標本のうち 5% の危険率で適合しないと判断された標本の数を Table 4 に示した。出現頻度が 10/20 以下であるような観察月数は Table 3 のようであつた。

Table 3, 4, Fig. 2 にあるように患者数が多いほど計算に用いる観察期間は短くてよいことがわかる。20回の抽出で 5% の危険率で適合度が否定されるのが 10 以下になるような症例数 (N) と観察月数 (M) の間には $40 < N < 140$ の範囲で

$M = 1050/(N-10)$ の関係があつた。

Fig. 2 で示されるように 20 の抽出標本集団の C_i の SD は C_i がほぼ一定の値に收れんしている切断点では割合 (p) を正規分布近似したときの標準誤差 $\sqrt{p(1-p)/N}$ とほぼ一致していることが見出された。このことはこの方法で推定された C_i は実測値と似た誤差分布をすることを示唆している。

以上の事から N 人の患者データから母集団の永久治癒率 (C) を 95% 信頼区間が $\pm 2.5\%$ 以内で推定するのに必要な患者数は $C = .25$ (又は .75) の場合は $1.96 \times \sqrt{0.25 \times 0.75/N} < .05$ から $N > 300$ でその場合に必要な観察期間は 1 年以内で充分と思われる。また $C = .50$ の時は $N > 400$ である。95% 信頼区間を $\pm 5\%$ にすると $C = .25$ の時

$N > 75$, $M = 20$ となる。信頼度の高い推定をするためには観察期間は短くてもよいが数百名の多数例が必要ということになる。

V. 考 案

癌死群の月別死亡率が対数正規分布することは乳癌、子宮癌、頭頸部癌(Boag^{23,24})、肺癌(山下²⁵)で長期観察例を対象にして証明されている。本論文では死因分析が明確でないので癌死群の月別死亡率を対数正規分布と仮定し、観察途中例を含むデータを用い、治療開始後Mカ月後の生存率 $L(M)$ を $C \cdot Po(M) + (1-C) \cdot Po(M) \cdot Lca(M)$ において、actuarial 法で算出した生存率曲線に関数近似してパラメーターを求め治癒率Cを推定した。我々の対象とした膀胱癌について、患者数139例のときは治療開始後1年の観察データから生存率が予測でき(Fig. 2), 治癒率も観察期間を長くした時とほぼ同じ値を示している(Table 2)。

患者数が少い場合はパラメーター決定のための観察期間を長くする必要があるが45例程度の群でもその群に関する限りは2.5年間の観察でほぼ正確に長期生存率を推定する事ができると思われる(Table 3)。

山下²⁶は225と302例の肺癌について6カ月までの観察データで予後を予測できることを示しているが、症例数が多くなれば短期間で予測ができる傾向は我々の結果と一致している。疾患・対象の相違もあると思われるが患者数が多ければ短期間でその治療法による治癒率の推定ができる可能性が高い。

本論文で採用した癌死群が対数正規分布する仮説は検討した範囲で事実とよく一致しているが医学的な必然性をもつてゐるわけではないので他の数学的な関数を利用しても同様な一致がみられる可能性がある。したがつて各パラメーターのもつ医学的な意義については慎重な検討を要する。

本論文で示したように少くとも膀胱癌では特定の標本については短期間の観察データから長期の成績が推定できるが母集団の治癒率を95%信頼区間が±2.5%以内になるように推定するには観察

期間は短くとも数百名の患者が必要であることに変りはなくこの様な推定法の限界を示すものと思われる。しかし本論文の結果が他の疾患についても成りたてば、患者数が多くしかも一様な治療が実施されている施設では与えられた人員・予算の中で追跡調査に関してその能率的な配分が可能になるであろう。

VI. 要 約

放射線治療の評価を目的として、治療後短期間の生死のデータから長期生存率・治癒率を推定する方法について、国立札幌病院で1967~1975年に治療された膀胱癌139例を対象として検討した。

癌死群の死亡頻度分布をlognormalとおき永久治癒率をCとした時生存率を与える関数を導き、実際に actuarial 法で算出した生存率曲線に近似することによつて、関数のパラメーターを決定した。

その結果、139例では治療後12カ月までの観察データから長期生存率が推定可能であつた。また無作為抽出法により検討した結果推定に必要な症例数(N)と観察月数(M)の間には $40 < N < 140$ の範囲で $M = 1050/(N-10)$ の関係があることが示された。

稿を終るにあたり、有意義な助言をいただいた関東通信病院、山下延男博士並びに北海道大学理学部・山元周行助教授に深謝する。なお本研究は文部省がん特別研究栗冠班の御援助によつた事を付記する。

文 献

- 1) Berkson, J. and Gage, R.P.: Survival curve for cancer patients following treatment, *J. Amer. Stat. Ass.*, 47: 501~515, 1952
- 2) Boag, J.W.: The presentation and analysis of the results of radiotherapy, *Brit. J. Radiol.*, 21: 128~138, 1948
- 3) Boag, J.W.: Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy, *J. Roy. Stat. Soc. (Series B)*, 6: 15~53, 1949
- 4) Boag, J.W., Haybittle, J.L., Fowler, J.F. and Emery, E.W.: The number of patients required in a clinical trial, *Brit. J. Radiol.*, 44: 122~125, 1971
- 5) 藤枝順一郎: 膀胱腫瘍の治療法の選択をめぐる諸問題. 体外照射治療法, 日泌尿会誌, 67

- (9) : 716, 1976.
- 6) Haybittle, J.L.: The estimation of the proportion of patients cured after treatment for cancer of the breast, Brit. J. Radiol., 32: 725—733, 1959
- 7) 人口動態統計, 昭和48年上巻: 厚生省大臣官房統計情報部編 p.111, 1975.
- 8) TNM General rules, UICC (1969), p. 49
-
- 9) 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, 日医放会誌, 34 (1): 22—25, 1974.
- 10) 山下延男: 肺癌放射線治療患者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, 日医放会誌, 34 (2): 102—107, 1974.