

Title	がん患者における治癒患者割合と要観察期間の推定に関する研究
Author(s)	杉山, 裕美
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45505">https://hdl.handle.net/11094/45505</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

がん患者における治癒患者割合と  
要観察期間の推定に関する研究

大阪大学大学院  
医学系研究科保健学専攻

杉 山 裕 美

2005年3月

がん患者における治癒患者割合と  
要観察期間の推定に関する研究

指導教官 大野 ゆう子 教授

大阪大学大学院  
医学系研究科保健学専攻

杉 山 裕 美

2005年3月

## 論文内容の要旨

〔 題 名 〕

がん患者における治癒患者割合と要観察期間の推定に関する研究

学位申請者

杉山 裕美

## 【背景と目的】

がん医療は近年著しく向上し、治療成績向上、予後延長に関する報告も多い。しかし、治癒したとみなせる患者の割合、治癒したとみなせるまでの期間について定量的に検討した研究は本邦ではない。そこで、本研究では部位別に

- ① 治癒したとみなせる患者の割合（治癒患者割合）の推定
  - ② 当該がんによって死亡するがん患者の平均生存時間の推定
  - ③ がん患者が治癒したとみなせるまでの期間（要観察期間）の推定
- を目的とした。

## 【定義】

がん罹患者の集団は、当該がんが治癒する集団（ $P$ : 治癒患者集団の割合）と当該がんにより死亡する集団（ $Q=1-P$ : がん死亡集団の割合）で構成されると仮定する。

「治癒患者割合」とは「当該がんによる死亡をイベントとした生存率曲線が定常状態（時間依存しない状態）となった時点の生存率」とし、「要観察期間」とは「定常状態とみなせるまでの時間」と定義する。

## 【対象】

大阪府がん登録データから、1990年から1993年までにがんと診断され、かつ診断から5年後の予後が把握されている症例32,645例を対象とした。部位は食道（ $n=1,252$ ）、胃（ $n=11,851$ ）、結腸（ $n=4,868$ ）、直腸（ $n=2,682$ ）、膵臓（ $n=1,670$ ）、肺（ $n=6,095$ ）、女性乳房（ $n=4,236$ ）である。

## 【方法】

死亡リスクとして年齢の影響を除外するために相対生存率を用いた。まず部位別に5年までの相対生存率をEderer II法により算出した。得られた相対生存率に指数治癒モデル（EM）、ワイブル治癒モデル（WM）を、非線型最小二乗法を用いて当てはめ、パラメータを推定した（Verdecchia *et al.*, 1996）。

$$\text{指数治癒モデル} \quad S(t) = P + Q \exp(-\lambda t) \quad T = \lambda^{-1}$$

$$\text{ワイブル治癒モデル} \quad S(t) = P + Q \exp(-(\lambda t)^\beta) \quad T = \lambda^{-1} \Gamma(1 + \beta^{-1})$$

$S(t)$ : がん罹患者集団の相対生存率、 $t$ : 診断からの時間、 $P$ : 治癒患者割合、

$Q (= 1 - P)$ : がん死亡集団の割合、 $\lambda$ : 一般集団の死亡ハザード、

$\beta$ : ワイブル分布の形状母数、 $T$ : がん死亡集団の平均生存時間、 $\Gamma$ : ガンマ関数

部位別に両モデルの適合度をMean Squareにより評価し、適合度のよい方のモデルを採択し、得られた治癒患者割合を相対生存率と比較、検討した。さらに、モデルをもとに生存率曲線が定常状態とみなせる時点について、曲線の傾きが①-0.05のとき、②-0.01のとき、③-0.001となることを検討し、要観察期間を推定した。

### 【結果と考察】

5年相対生存率は、食道16.1%、胃49.0%、結腸59.6%、直腸59.5%、膵臓4.7%、肺13.1%、女性乳房83.5%であった。部位別の相対生存率曲線に対して、食道、胃、結腸、膵臓、肺ではWM、結腸、女性乳房ではEWが選ばれた。

治癒患者割合とがん死亡集団の平均生存時間はそれぞれ、食道15.4%と0.88年、胃47.3%と1.18年、結腸55.3%と1.94年、直腸52.3%と2.58年、膵臓4.9%と0.49年、肺12.3%と0.98年、女性乳房では50.9%と12.0年であった。治癒患者割合は、結腸、直腸、女性乳房については5年相対生存率よりも低かったが、その他の部位は、5年相対生存率とほぼ等しかった。

相対生存率曲線が定常状態になる時点を検討した結果、傾きが-0.01のときにほぼ定常状態になっていることが確認された。傾きが-0.01となる時点に基づくと要観察期間はそれぞれ食道4.4年、胃4.8年、結腸6.1年、直腸7.5年、膵臓3.3年、肺4.8年、女性乳房16.9年と推定された。要観察期間が5年以上と推定された部位については、今後5年以上の予後調査を行ったデータを用いて、検証する必要があると考える。

### 【総括】

地域がん登録データを用いて、がんの部位ごとに治癒患者割合と要観察期間の推定を行った。

- 1) がんの部位別に治癒患者割合を推定することができた。治癒患者割合を5年相対生存率と比較したところ、食道、胃、膵臓、肺ではほぼ5年相対生存率と同じであった。
- 2) 要観察期間は、診断から相対生存率曲線の傾きが-0.01となる時点までの期間とみなすことができた。これにより、どの部位においても要観察期間を推定することが可能となった。
- 3) 結腸、直腸、女性乳房のように、要観察期間が5年以上と推定された部位もあった。これらの部位は、治癒患者割合も5年相対生存率より低く、相対生存率が5年以降も減少すると考えられる。今後5年以上の予後調査を行ったデータを用いて、検証する必要がある。

本研究の方法論および成果は、がんの予後情報として有用だけではなく、がん医療における生存率以外の効果指標として応用可能である。さらに要観察期間は医療者のみならず、がん患者へも具体的な予後情報として提供可能である。

### (文献)

Aurino Verdecchia, Roberta De Anjelis, Riccardo Capocaccia *et al.* The Cure for Colon Cancer: Results of the EURO CARE Study. *Int. J. Cancer* 1998;77:322-329.

## 目次

1. はじめに .....	2
1.1. 目的 .....	2
1.2. 治癒患者割合に関する研究.....	3
1.2.1. 治癒患者とがん死亡患者の定義 .....	3
1.2.2. 治癒患者割合に関する研究 .....	4
2. 方法 .....	5
2.1. 治癒患者割合と要観察期間の推定.....	5
2.1.1. 治癒患者割合を想定した生存率モデル（治癒モデル） .....	5
2.1.2. 要観察期間の推定 .....	7
2.2. 対象と方法 .....	7
2.2.1. 大阪府がん登録 .....	7
2.2.2. 対象.....	8
2.2.3. 解析方法 .....	8
3. 結果 .....	10
3.1. 治癒患者割合と Fatal cases の平均生存時間.....	10
3.2. 要観察期間の推定 .....	14
4. 考察 .....	15

## 1. はじめに

### 1.1. 目的

現在、がんの診断方法や治療方法が進み、がんの治療を終え、「完全に治った」とみなせる人も珍しくなくなった。ほとんどの部位のがんでは5年生存率が向上していることから、がんが「完全に治った」とみなせる人が増えていることが容易に予想できる<sup>1)</sup>。

患者向けの一般雑誌やインターネットを介してのホームページなどでは、がんの予後を示すのには「生存率」と「治癒率」という表現が混在している<sup>2) 3)</sup>。「治癒率」という言葉の定義は曖昧である。学術論文の中でも用いられることがあるが、計測方法は生存率であったり、術後の無再発生存率であったりと、定義自体がないまま使用されることもある<sup>4)</sup>。それでもなかでは、この「治癒率」は5年生存率が用いられることが多い<sup>5)</sup>。我が国では一般に、がんは再発する場合には治療から5年以内に再発するとされ、治療から5年以後に再発する症例は稀だとされている<sup>6) 7)</sup>。またアメリカの国立がんセンター（NCI：National Cancer Institute）でも、いくつかのがんについては、治療から5年経って症状的にも何もなければその患者は治ったとみなせると提示している<sup>8)</sup>。これが現在、5年生存率が「治癒率」の代わりに用いられる理由であると考えられる。

しかしながら、生存率はがん罹患した人の中で、診断からある一定期間後に生存している人の割合を示しており、治癒した患者の割合を示す指標ではない。すなわち、その時点では、がん治療中の人も存在するし、がんが「完全に治った」人も含まれている。また、がんの予後はがんの部位や進行度によって大きく影響されるため、診断からのある一時点で「がんが治癒したか」を評価できるがんもあれば、より長期的に観察してから評価することが必要ながんもある。したがって、がんの「治癒率」を部位やその他の要因を考慮せず一律に生存率（たとえば5年生存率）で表すのは難しい<sup>9)</sup>。よって、がんの「治癒率」を計測するための方法を構築し、一定の基準のもとで、医療指標として検討することが重要である。

それから、いつまで治療や観察が必要なのかという、期間についての研究は少ない。世界的にがん疫学分野では、「相対生存率曲線が定常状態になるまでの期間を治癒したとみなせるまでの期間」としている<sup>10)</sup>。がんの予後は、がんの部位や組織型、進行度、治療などの様々な要因によって異なるため、治癒判定までに必要な観察期間もそれらによって異なることが推測できる。たとえば、3年で治癒判定可能ながんがあると仮定したとき、診断から5年以上生存している患者

に、3年以上の治療または観察を課すことは、患者へ不必要な医療負担と心理的負担をかけるものである。したがって、がんの部位ごとに「治癒したと判定するまでの観察期間（以下要観察期間と表現する）」を部位別に推定し提供することが必要である。

そこで本研究では、部位別に

- ① 治癒したとみなせる患者の割合（治癒患者割合）を推定すること
- ② 当該がんによって死亡するがん患者の生存時間を推定すること
- ③ 治癒判定に必要な観察期間（要観察期間）を推定すること

を本研究の目的とした。

## 1.2. 治癒患者割合に関する研究

### 1.2.1. 治癒患者とがん死亡患者の定義

治癒患者割合に関する研究は、1990年代半ばから進められている。これらの研究の概念は、以下である。今、ある部位のがん罹患者集団を考える。この集団は、当該がんが死因で死亡しない集団（治癒患者集団とする）と、この当該がんが死因で死亡する集団（Fatal cases）の2つの集団から成ると考える（図1）。

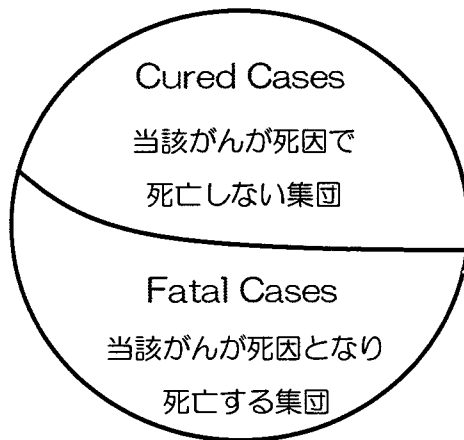


図1. がん罹患者集団は二つの集団（Cured cases と Fatal cases）で構成されている。



この集団の生存率を考えたとき、治癒患者集団はこの当該がんで死亡しないため、生存率曲線はある一定期間のあと、定常状態となる。この定常状態となる時点の生存率が「治癒患者割合」である。Fatal cases のがん罹患集団に対する割合は1から治癒患者割合を差し引いたものである。また、Fatal cases の生存率は、当該がん死をイベントとしたときの生存率に従う。

がん罹患集団の生存率曲線が定常状態となったとき、治癒患者集団だけが残るため、この時点まで生存したものはがんが治癒したとみなすことができる。すなわち、がんが治癒する時点とは、「当該がん死をイベントとする生存率が定常状態になること」と言い換えることができる。そしてがん罹患集団の生存率が、定常状態になるまでの期間が「治癒したとみなせるまでに必要な観察期間（要観察期間）」である（図2）。

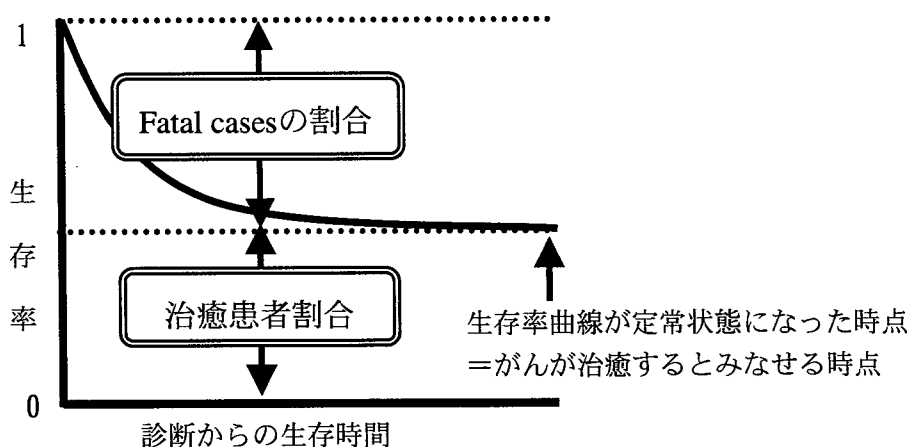


図2. がん罹患集団の生存率曲線の概念図

### 1.2.2. 治癒患者割合に関する研究

この概念を用いて様々な治癒患者割合のモデル（以下、治癒モデルと表現する）が研究された。まず、Boag はがん患者の実測生存率を算出し、それを対数分布モデルにあてはめ、最尤法を用いて治癒患者割合を推定した<sup>11)</sup>。次に、Barkson と Gage が2パラメータの指数モデルを提唱した<sup>9)</sup>。Boag や Barkson と Gage においても、「治癒する集団」＝「一般の同性、同出生コホートの死亡確率に従う集団」という概念を用いた。そこでは、どちらも実測生存率と生命表から得られた一般の集団の生存率をグラフィカルに描き、両者が平行になれば、治癒患者は一般の死亡確率

に従うようになると判定し、その時点でがんが治癒するとみなした。これらのモデルは、その後 Haybittele により子宮頸がん、乳がんに応用された<sup>12)</sup>。これらのモデルでは、Cured cases と Fatal cases に分けて生存率を算出することはまだされていなかった。

治癒モデルは様々な分布が検討された。Meeller and Zhou はワイブル分布を、Gordon はゴンペルツ曲線を用いたモデルを提案したが、これらの研究では、がんを死因とした時の生存率を計算する必要があった<sup>13) 14)</sup>。しかし通常、死亡統計情報からの情報で死因を規定することは困難であることから、当該がん死をイベントとした生存率を計測することは困難である。そこで、Verdecchia らは、当該がん死をイベントとしたときの生存率の代わりとして用いられている相対生存率を応用し、治癒モデルを提唱した<sup>15)</sup>。Verdecchia らは EUROCARE Study の結腸がんデータをもとに、相対生存率を取り入れて指数治癒モデル、ワイブル治癒モデルの 2 つのモデルを提唱し、ヨーロッパ諸国の治癒患者割合と Fatal Cases の平均生存時間を報告している。このモデルは、まず相対生存率を算出することで、「一般の同性、同出生コホートの死亡確率」を全死亡をイベントとした生存率から先に取り除くことを可能とし、治癒患者モデルの概念を純粹に表現することができる。このモデルは特にイタリアを中心として、精力的に用いられており、EUROCARE Study ではヨーロッパのがん登録データに応用されている。近年には De Angelis らにより診断時期、進行度、年齢などをパラメータとしてこのモデルが応用されており、有病者数の推定にも応用されている<sup>16)</sup>。

## 2. 方法

### 2.1. 治癒患者割合と要観察期間の推定

#### 2.1.1. 治癒患者割合を想定した生存率モデル（治癒モデル）

Verdecchia らの治癒モデルを用いた<sup>15)</sup>。今、ある部位のがん罹患者集団を考える。この集団は、治癒患者集団（Cured cases）と当該がんが死因で死亡する集団（Fatal cases）の 2 つの集団から成る。治癒患者集団（Cured cases）は、当該がんが死因で死亡しないため、一般人口の同性、同出生コホートの死亡確率に従う。ここで、Cured cases のがん罹患者集団に対する割合を  $P$  とする。Fatal cases の集団に対する割合は

$$Q = 1 - P$$

で表される。

一般集団の死亡ハザードを  $h_e$  とし、Fatal cases のがん死亡ハザードを  $h_c$  とすると、このがん罹患した集団のハザード  $h_o$  は

$$h_o = h_e + h_c$$

となる。今、この  $h_c$  が指数分布を仮定した場合 (i) と、ワイブル分布を仮定した場合 (ii) を考える。 $\lambda$  を疾患固有の定数、 $t$  を診断からの生存時間とすると、Fatal cases のハザードはそれぞれ、

$$(i) \quad h_{c \text{ exponential}} = \lambda$$

$$(ii) \quad h_{c \text{ Weibull}} = \lambda \beta (\lambda t)^{\beta-1}$$

と表すことができる。ここで  $\beta$  はワイブル分布の形状母数 (shape parameter) である。がん罹患患者集団の生存率  $S(t)$  は

$$(i) \quad S_{\text{exponential}}(t) = P + Q \exp(-\lambda t) \quad \dots \text{式①}$$

$$(ii) \quad S_{\text{Weibull}}(t) = P + Q \exp(-(\lambda t)^\beta) \quad \dots \text{式②}$$

で表すことができる<sup>17)</sup>。以下、これらのモデルについて (i) を指数治癒モデル、(ii) をワイブル治癒モデルと表現する。

ワイブルモデルの形状母数は故障発生の特徴を示すパラメータであり、

$0 < \beta < 1$  の時 : 初期故障型

$\beta = 1$  の時 : 偶発故障型

$\beta > 1$  の時 : 磨耗故障型

のハザードを表現する。 $\beta = 1$  の場合、式②は、式①の指数モデルと同じになる<sup>18) 19)</sup>。

さらに、Fatal cases の平均生存時間 ( $T$ ) は、指数治癒モデル、ワイブル治癒モデルの期待生存時間として表現され、それぞれ

$$(i) \quad T_{\text{exponential}} = \lambda^{-1}$$

$$(ii) \quad T_{\text{Weibull}} = \lambda^{-1} \Gamma(1 + \beta^{-1})$$

$\Gamma$  は  $\Gamma$  関数で求められる。

## 2.1.2. 要観察期間の推定

生存率  $S(t)$  において、 $P$  はがん罹患者集団に対する Cured cases の割合であり、生存率曲線が定常状態になったときの生存率と一致する。今、生存率関数  $S(t)$  の傾きを考える。生存率関数の傾きは、生存率関数の導関数を求めることで得られる。指数治癒モデル(i)、ワイブル治癒モデル(ii)の導関数は

$$(i) \quad dS_{\text{exponential}}(t)/dt = -Q\lambda \exp(-\lambda t)$$

$$(ii) \quad dS_{\text{Weibull}}(t)/dt = -Q(\lambda t)^{\beta} \cdot B/t \cdot \exp(-(\lambda t)^{\beta})$$

である。この生存率関数  $S(t)$  の傾きが 0 になった時点までが、要観察期間とみなすことができる。

## 2.2. 対象と方法

### 2.2.1. 大阪府がん登録

大阪府は日本のほぼ中心に位置し、面積は約 1,890km<sup>2</sup> である。大阪府の人口は 1993 年では 872 万人であり、2000 年には 880 万人を超え、日本では東京に次ぎ 2 番目に人口が多い地方自治体である<sup>20)</sup>。

大阪府がん登録はがん登録としては世界で 10 番目にカバーしている人口が多い地域がん登録である<sup>21)</sup>。大阪府がん登録は 1962 年に設置され、1963 年より大阪府におけるがんの罹患データを収集している<sup>22)</sup>。がんデータの収集方法は届出方式と一部出張採録方式である。届出票は患者の退院時に医師が記載し、大阪府医師会を通じ、大阪府がん登録の中央がん登録室に郵送される。中央登録室では、届出患者の個人同定、届出情報から診断名の ICD-10、ICDO2 へのコード変換、届出情報のデータベース管理、運営、および報告書の作成が行われている<sup>23)</sup>。

予後照会は、大阪府がん登録のマスターファイルとの照合、人口動態統計による照会、そして住民票による照会の 3 段階で行われている。住民票照会に関しては、1975 年以降に診断された患者は診断から 5 年後に、また 1980 年以降に診断された患者は診断から 10 年後の予後照会が行われている。なお、診断時に大阪市在住でかつ初診断日が 1992 年までのものについては、住民票照会を実施されていなかったが、1993 年以降の診断患者については診断から 5 年後の住民票照会が実施されている。

## 2.2.2. 対象

大阪府がん登録に1990年～1993年に登録された者の中から、診断から5年後の予後照会を完了しているものを対象とした。なお、上皮内がん、重複がんのあるもの、DCO (Death Certificate Only: 死亡情報のみで登録されたもの)、再発のみのデータは除外し、年齢が15歳～99歳のものを対象とした。対象部位は食道 (ICD-10th: C15、以下同様)、胃 (C16)、結腸 (C18)、直腸 (C19-21)、膵臓 (C25)、肺 (C33-34)、女性乳房 (C50) とした (表1)。

表1. 部位別対象者数

部位	ICD-10	対象者数 (人)		
		対象者	男性	女性
食道	C15	1,252	1,019	233
胃	C16	11,851	7,893	3,958
結腸	C18	4,868	2,771	2,093
直腸	C19-21	2,682	1,644	1,038
膵臓	C25	1,670	948	722
肺	C33-34	6,095	4,429	1,666
乳房	C50	4,236		4,236

## 2.2.3. 解析方法

### 1) 相対対生存率の算出

一般集団の死亡ハザードを取り除いた生存率に、治癒モデルを当てはめるため、相対生存率を算出した。治癒モデルを用いる場合には、がんによる死因をイベントとする必要がある。しかしながら、現在の予後調査からは死因を規定するのは難しいことから、Cause specific の生存率の代わりに相対生存率を用いた。相対生存率とは、対象集団の実測生存率をその集団と同性・同出生コホート集団の期待生存率で除したものである<sup>24)</sup>。期待生存率は、国立がんセンター調査課の作成した日本人人口に基づくコホート生存率表に、0.5歳分加算した生存確率を期待生存率とした<sup>25) 26)</sup>。この0.5歳分加算した生存確率の算出に、味木のSAS相対生存率算出プログラムを用いた<sup>27)</sup>。そして、相対生存率の算出は「地域がん登録における生存率計測の標準方式」に従い、Ederer

II法を用いて、診断から5年までの相対生存率を求めた<sup>27)</sup>。計算にはDickmanのSAS相対生存率算出プログラムを使用した。ソフトウェアは、SAS Ver. 8.2を用いた。

## 2) 治癒モデルの適用

部位別に非線形最小二乗法 (Gauss-Newton 法) により、指数分布とワイブル分布を相対生存率に当てはめ、治癒患者割合 ( $P$ ) とパラメータ  $\lambda$ ,  $\beta$  を求めた。さらに求めた  $\lambda$  と  $\beta$  から Fatal cases の平均生存時間 ( $T$ ) を計算した。モデルの適合度は Mean Square Error (MSE) で評価し、指数治癒モデルとワイブル治癒モデルについて、部位に検討した。パラメータ推定には、SAS Ver.8.2 を用いた<sup>28)</sup>。

## 3) 要観察期間の推定

部位別に採用されたモデルから得られたパラメータを用いて、生存率関数を得る。得られた生存率関数から、導関数を求め、生存率関数の傾きが0になる時点を推定する。ここで、Fatal cases の生存率が指数分布、ワイブル分布に従うとすれば生存率関数  $S(t)$  は単調減少関数となり、 $t$  が無限大 ( $\infty$ ) となるまで  $P$  に収束せず、理論上は生存率曲線の傾きが0にならず、すなわち生存率曲線は定常状態とならない。そこで、どの時点で定常状態とみなせるかを検討するために、生存率関数の傾きを3パターン設定し、その傾きにおける時点  $t$  について、どの時点で生存率曲線が定常状態とみなせるかを検討した。

①  $dS(t)/dt = -0.05$

②  $dS(t)/dt = -0.01$

③  $dS(t)/dt = -0.001$

この  $dS(t)/dt$  が①・0.05 となるとき、②・0.01 となるとき、③・0.001 となるときの3時点において、どの時点で定常状態とみなせるかを検討した。さらに、定常状態とみなせる時点における時間  $t$  を算出し、これを要観察期間とした。計算には、MATLAB ver. 6.5.1 を用いた。

### 3. 結果

#### 3.1. 治癒患者割合と Fatal cases の平均生存時間

指数治癒モデルとワイブル治癒モデルを用いて、部位ごとに治癒患者割合 ( $P$ )、パラメータ  $\alpha$ 、 $\beta$ 、Fatal cases の平均生存時間 ( $T$ ) を推定し、MSE を算出した (表 2)。そして、部位ごとに、相対生存率と、得られた指数治癒モデル、ワイブル治癒モデルを比較した (図 3)。

MSE によれば、食道がん、胃がん、結腸がん、膵臓がん、肺がんでは、ワイブル治癒モデルの方が指数治癒モデルよりあてはまりがよかった。直腸がん、女性乳がんでは、指数治癒モデルの方がワイブル治癒モデルよりあてはまりがよかった。したがって、それぞれの部位によって当てはまりのいい方のモデルを採用し、治癒患者割合、Fatal cases の平均生存時間を検討した (表 2)。

食道がんの治癒患者割合はワイブル治癒モデルで 15.4% であり、5 年相対生存率の 16.1% とほぼ等しかった。形状母数  $\beta$  は 0.86 であり、食道がんの Fatal cases の生存率関数は初期故障型と考えられ、相対生存率曲線は診断から 5 年までに水平になっていた。Fatal cases の平均生存時間は 0.88 年であった。

胃がんの治癒患者割合はワイブル治癒モデルでは 47.3% で、やはり 5 年相対生存率の 49.0% をすこし下回る程度であった。形状母数  $\beta$  の値が 0.76 を示すことから、Fatal cases の生存率関数は初期故障型の分布を示していた。Fatal cases の平均生存時間は 1.18 年であった。

結腸がんの治癒患者割合はワイブル治癒モデルで 55.3% であった。 $\beta$  の値は 0.77 で Fatal cases の生存率関数は初期故障型を示したが、相対生存率曲線は 5 年の時点でまだ減少傾向を示しており、5 年の時点においては定常状態とはいえなかった。

直腸がんの 5 年相対生存率は 59.5% で、治癒患者割合は指数モデルで 52.3% であった。他の部位と比べ、推定された治癒患者割合と相対生存率の差が大きかった。 $\beta$  の値は 1 に近く Fatal cases の生存率関数は偶発故障型で、ほぼ指数分布に従うことが示唆された。5 年の時点でも生存率曲線の下降は続いていた。Fatal cases の平均生存時間は 2.58 年であった。

膵臓がんの相対生存率は診断から初期の段階で急激な減少傾向を示した。形状母数は 0.72 であり、Fatal cases の生存率関数は初期故障型であることが示された。治癒患者割合はワイブル治癒モデルでは 4.9% で、他の部位に比べてもっとも低かった。Fatal cases の平均生存時間は 0.49 年であり、ほぼ半年であると推定され、他の部位と比べてもっとも短かった (図 4)。

肺がんの治癒患者割合はワイブル治癒モデルで 12.3%であった。 $\beta$ は 0.88 であり Fatal cases の生存率関数は初期故障型を示していた。Fatal cases の平均生存時間は 0.98 年で、ほぼ 1 年であった。

女性乳がんの治癒患者割合は指数治癒モデルでは 0.56、ワイブルモデルでは 0.80 と大きく違っていた。MSE は指数治癒モデルの方が小さかったので指数治癒モデルを採用した。Fatal cases の平均生存時間は 12.0 年であり、他の部位と比べもっとも長いと推定された (図 4)。

表 2. 部位ごとの 5 年相対生存率とモデルのパラメータ

	5 年相対 生存率 (%)	指数治癒モデル				ワイブル治癒モデル				
		P	$\lambda$	T	MSE	P	$\lambda$	$\beta$	T	MSE
		(%)		(年)	( $10^{-4}$ )	(%)			(年)	( $10^{-4}$ )
食道	16.1	16.5	1.20	0.83	0.52	15.4	1.23	0.86	0.88	0.40
胃	49.0	49.7	1.03	0.97	0.73	47.3	1.00	0.76	1.18	0.10
結腸	59.6	59.3	0.73	1.38	0.56	55.3	0.60	0.77	1.94	0.10
直腸	59.5	52.3	0.39	2.58	0.15	55.3	0.44	1.11	2.20	0.40
膵臓	4.7	5.7	1.98	0.51	0.57	4.9	2.51	0.72	0.49	0.17
肺	13.1	13.7	1.08	0.92	0.56	12.3	1.09	0.88	0.98	0.14
乳房	83.5	50.9	0.08	12.00	0.29	80.3	0.30	1.44	3.04	0.50

※P: 治癒患者割合、T: Fatal cases の平均生存時間、MSE: Mean Square Error。表中の網掛けの部分が当てはまりのよかったモデルを示す。



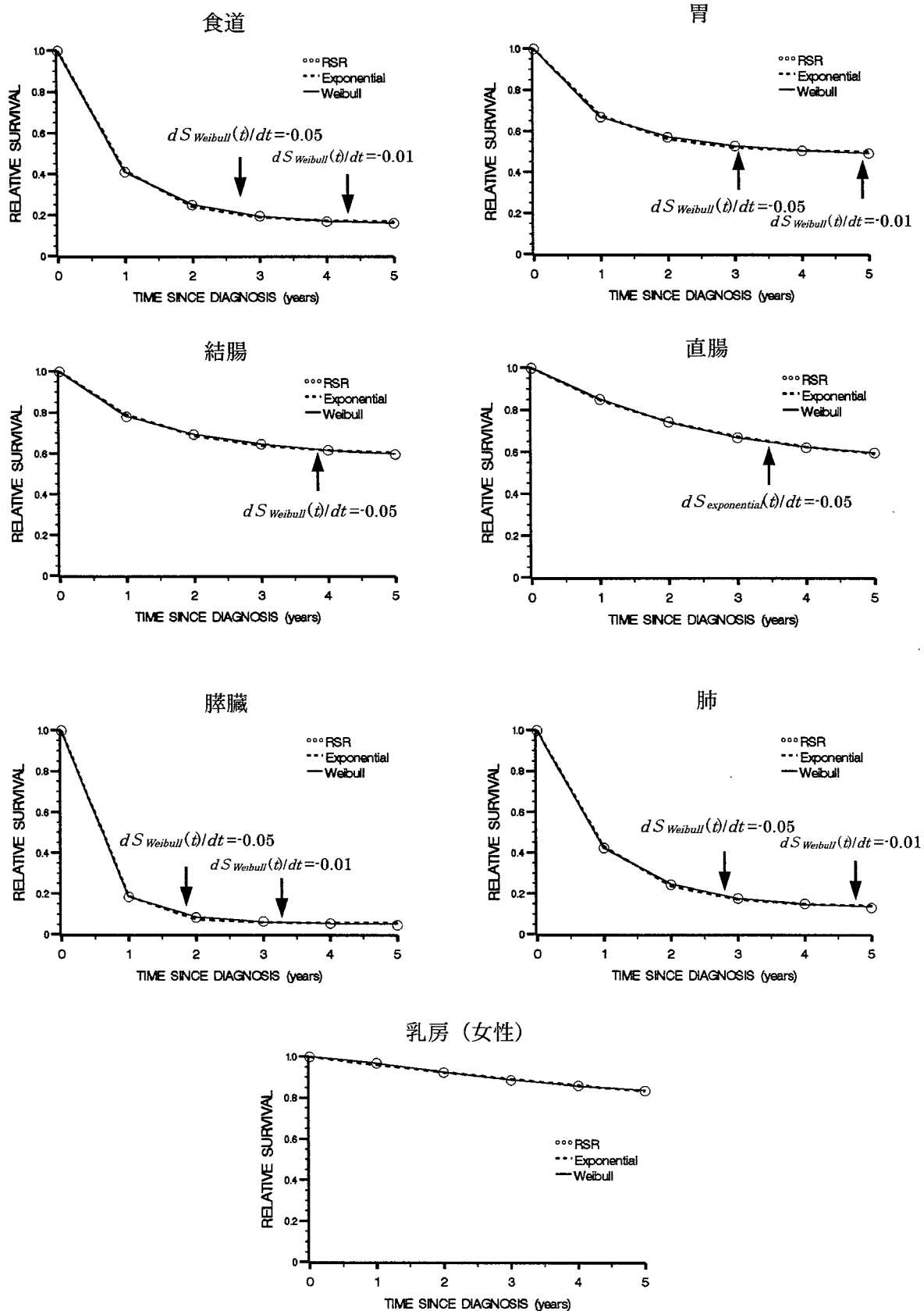


図3. 部位ごとの相対生存率曲線と、指数モデル、ワイブルモデルを比較した。また、指数治癒モデルとワイブル治癒モデルで当てはまりの良かったほうの傾きが-0.05、-0.01の時点を矢印であらわした。

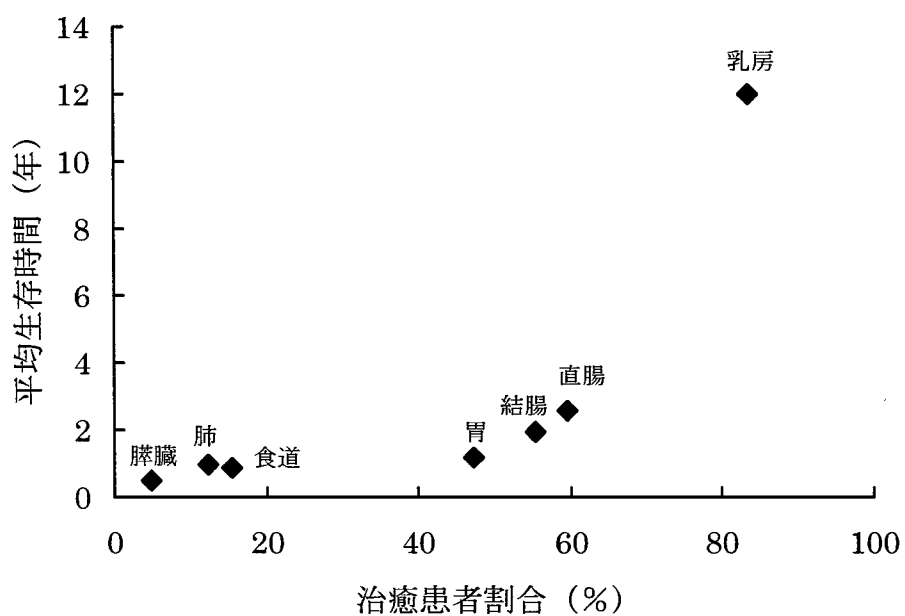


図 4. 1990-1993 年診断患者における、主要部位ごとに推定された治癒患者割合と Fatal cases のプロット

### 3.2. 要観察期間の推定

設定した 3 つの傾きになる時点を推定し、部位ごとにそれらの時点を矢印で表した(図 3)。また、それらの傾きにおける時点と、その時点の生存率を推定した(表 3)。

表 3. 3 パターンの傾きにおける時点

部位	治療モデル	5年	治療	$S(t)/dt=-0.05$		$S(t)/dt=-0.01$		$S(t)/dt=-0.001$	
		相対	患者	のときの時点と		のときの時点と		のときの時点と	
		生存率	割合	推定相対生存率	推定相対生存率	推定相対生存率	推定相対生存率	推定相対生存率	推定相対生存率
		(%)	(%)	(年)	(%)	(年)	(%)	(年)	(%)
食道	ワイブル	16.1	15.4	2.64	20.7	4.39	16.6	7.16	15.5
胃	ワイブル	49.0	47.3	3.03	52.5	4.84	49.2	9.36	47.5
結腸	ワイブル	59.6	55.3	3.83	62.0	6.13	58.2	12.98	55.6
直腸	指数	59.5	59.5	3.38	65.1	7.53	54.8	13.46	52.6
膵臓	ワイブル	4.7	4.9	1.85	9.5	3.26	5.9	5.57	5.0
肺	ワイブル	13.1	12.3	2.83	18.2	4.75	13.6	7.72	12.4
乳房	指数	83.5	50.9	N.A.	N.A.	16.92	50.9	44.52	50.9

生存率曲線の傾きが-0.05、-0.01、-0.001の時の時点を推定した。膵臓では1.85年の時点で傾きが-0.05となっており、一番早くに生存率が急激に下降していた。逆に女性乳房では傾きが-0.05となる時点に値が収束せず、推定することができなかった(表3)。図3より、生存率曲線の傾きが-0.01の時点では、生存率曲線はほぼ水平な状態であることがわかった。すなわち、食道、胃、膵臓、肺では診断から5年以内でほぼ定常状態となることがわかった。結腸、直腸、乳房ではそれぞれ6.1年、7.5年、16.9年で、定常状態になるまでに5年以上かかることがわかった。さらに、生存率曲線の傾きが-0.001になる時点を推定したが、どれも診断から5年を超えていた。

#### 4. 考察

現在がん医療の分野では、がんの「治癒率」は5年生存率が代用されている。しかし、がんは診断から5年以上経ってからの死亡が、がん以外の死因であるとは限らないし、何年経ってもがんによる死亡は十分に考えられる<sup>9)</sup>。よってがんが治癒する集団を規定することは難しく、また単純に何年で治癒すると言及することはできない。

治癒患者割合を想定したモデルでは、Boag や Berkson and Gage らのモデルの時代から、「治癒する」＝「一般の母集団の死亡確率に従う」という考え方が用いられている。そしてこれは相対生存率の概念にあてはまる。治癒患者割合を想定したモデルは、当初、実測生存率から相対生存率の概念を組み込んだモデルであったため、非常に複雑であったが、Verdecchia らのモデルでは先に相対生存率を算出し、相対生存率そのものにモデルをフィッティングするため、より簡便にモデルを利用することができた<sup>15)</sup>。

通常治療の指標として用いられる生存率には、実測生存率、相対生存率や、さまざまな関数を用いて推計される生存率がある。治癒患者割合を想定したモデルでは、1) 治癒患者割合を想定した生存率、2) 治癒患者割合、3) Fatal Cases の平均生存時間を求めることができた。これらは患者にとってもより実感が持てる実用的な情報である。また医療者にとってもがん患者の予後を、治癒集団とがんで死亡する集団の両集団の動向をとらえることができ、がん医療政策においてはより現実的であると考えられる。

本研究では、指数治癒モデルとワイブル治癒モデルを用いて、治癒患者割合、Fatal Cases の平均生存時間を検討した。これまでがんの生存率の推計には、対数正規分布、ゴンベルツ曲線、指数分布、ワイブル分布が用いられていた<sup>9)11) 29)30)</sup>。なかでもワイブル分布はEUROCARE Study, EUROCARE Study IIでもたびたび用いられている。Verdecchia らはEUROCARE Study IIの結腸がんデータでモデルを用いたが、柔軟性があるのでワイブル治癒モデルの方を推奨している<sup>15)</sup>。大阪府がん登録のデータでも、食道、胃、結腸、膵臓、肺のFatal casesには対してはワイブル分布の方がよく当てはまっていた。これらは初期故障型の分布であるため、指数治癒モデルよりもワイブル治癒モデルのようがよりフィットしたと考えられる。指数治癒モデルは2パラメータで簡便あり、また $\beta$ の値がほぼ1であれば用いることができるが、それ以外の分布を持つ部位では、より適合度の高いワイブル治癒モデルの方を用いるべきだと考える。またワイブル治癒

モデルでは柔軟に分布をとらえることができるため、生存率分布の特徴を知ることができる。このように生存率分布の特徴を検討し、特徴にあったモデルを検討することが随時必要である。

7つの部位について治癒患者割合を検討した。治癒患者割合は食道、胃、結腸、膵臓、肺において、5年相対生存率とほぼ等しい値が得られた。これらは初期故障型の分布であり、相対生存率は5年までにほぼ定常状態になったため、治癒患者割合が5年相対生存率とほぼ等しい値となったと考えられる。生存率曲線がその他の型の分布を示す部位、すなわち偶発故障型の直腸や磨耗故障型の乳では、相対生存率は5年でも下降をつづけており、治癒患者割合を5年相対生存率で近似することはできないことがわかった。

Fatal casesの平均生存時間は、食道、胃、結腸、膵臓、肺では3年未満となった。特に、ワイブル治癒モデルで、Fatal casesの生存率関数が初期故障型を示した部位についてはほとんどが1年未満となった。治癒患者割合を仮定しないで実測生存率を分析したときに得られた平均生存時間より今回の $T$ の値はかなり短かった<sup>31)</sup>。これは相対生存率を用い、Fatal casesのみを分析しているためと考えられる。進行度による $T$ の変化は今後の検討課題である。

要観察期間については、食道、胃、膵臓、肺において、生存率曲線の傾きが $-0.01$ の時点で、生存率曲線はほぼ水平な状態であることがわかった。したがって、生存率曲線の傾きが $-0.01$ となるまでの時間が治癒したとみなすまでに必要な、要観察期間であるということができると考えられる。結腸や直腸、乳房では、要観察期間が5年以上と推定された。これらには5年以上の予後調査をしたデータを用いて、検証する必要がある。特に乳がんの要観察期間はほぼ17年で、他の部位より長い結果となった。海外での報告では、乳がんの要観察期間は19年から25年と報告されている<sup>32) 33)</sup>。また、日本においても大阪府立成人病センターの院内がん登録資料より、乳がんの相対生存率は15年以上経っても低下することが確認されている<sup>34)</sup>。これらを考えると今回の17年という結果は妥当であると考えられる。

本研究では5年の予後照会が完了している者を対象として相対生存率を算出し、モデルを当てはめた。EUROCARE Study IIの結腸がんデータ解析のように、大阪府がん登録のデータでも多くの部位は4~5年で生存率は水平に近づいており、5年の予後照会データに対しモデルを当てはめることが可能と考える。しかし、乳がんのように比較的予後が良いがんでは、5年以内の観察データに基づく治癒患者割合を仮定したモデルの解析は難しいため、このような部位については5年以上の予後追跡データの解析により、検討する必要がある。

がん患者の予後には、性別や進行度、年齢が死亡リスクとなるため、治癒患者割合、要観察期間についてもこれらの要因が影響していることが考えられる。性別については、治癒患者割合については以前に男女別に検討したが、乳がんを除く6つの部位ではほぼ等しかったため、今回の分析では男女を分けずに解析をおこなった<sup>35)</sup>。進行度については結腸がんデータで詳しく検討したところ、治癒患者割合は進行がんより早期がんほど高く、Fatal cases の平均生存時間も早期がんほど長かった。したがって、進行度が治癒患者割合と Fatal cases の平均生存時間に影響を及ぼすことが考えられる。今後部位別に進行度による治癒患者割合と平均生存時間の検討が必要である<sup>36)</sup>。年齢については、胃がんで65歳未満の群（若年群）と65歳以上の群（高齢群）に分け、ワイブル治癒モデルを用いて検討した。若年群では治癒患者割合は54.7%で、Fatal cases の平均生存時間は1.1年であった。高齢群でのそれらは38.4%と1.2年であった。この傾向はEUROCARE Study IIの結果とも一致している。また要観察期間を生存率曲線の傾きが-0.01の時とすれば、若年群で4.7年、高齢群では4.8年で、0.1年の違いであった。したがって、年齢は、治癒患者割合や fatal cases の平均生存時間には影響を及ぼすが、要観察期間についてはあまり影響せず、それよりも進行度の方が大きく影響していると考えられる。今後は、部位ごとに予後を規定する因子を検討していく必要がある。

本研究の方法論および成果は、がんの予後情報として有用だけではなく、がん医療における生存率以外の効果指標として応用可能である。さらに要観察期間は医療者のみならず、がん患者へも具体的な予後情報として提供可能である。

## 謝辞

本研究を進め、論文を執筆するにあたり、大島 明先生、津熊秀明先生、味木和喜子先生に多大なるご指導を戴き、心より御礼申し上げます。また大阪府がん登録データをご提供いただきました、大阪府立成人病センター調査部の皆様に感謝申し上げます。それから、副査としてご指導いただきました、城戸良弘先生、荻野 敏先生に御礼申し上げます。また、研究活動を進めるにあたり、暖かく見守り、力強く励ましてくれた笠原聡子先生、大野研究室の皆様に、心より御礼申し上げます。そして最後になりましたが、大学時代から博士課程において、親身にご指導戴きました大野ゆう子先生に、心より感謝し御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) Osaka Prefectural Department of Environment and Public Health, Osaka Medical Association and Osaka Medical Center for Cancer and cardiovascular Diseases: SURVIVAL OF CANCER PATIENTS IN OSAKA 1975-89. 1998; The Shinohara publisher Inc, Tokyo.
- 2) (財)がん研究振興財団. がんを知ろう、がんを防ごう. [http://www.fpcr.or.jp/enterpri/dou\\_i.html](http://www.fpcr.or.jp/enterpri/dou_i.html) #3-6 ; 2005.1.5.
- 3) 日本免疫治療学会. Q&A. <http://www.jrai.gr.jp/qa/a01.html> ; 2005.1.2.
- 4) 医療新世紀. 最新医療情報. <http://kk.kyodo.co.jp/iryono/news/1209gan.html> ; 2005.1.5.
- 5) 日経 BP. 健康: がんと闘う. がん治療拠点病院の治療成績を読む (第 1 回). <http://nikkeibp.jp/wcs/leaf/CID/onair/kenkou/cancer/319043> ; 2005.1.5.
- 6) 千葉県企業庁・幕張メディアサーフィン運営協議会. 幕張新都心ホームページ. 健康と病気の Q&A. [http://www.makuhari.or.jp/main/special/kenkou/gan/gan\\_C13.html](http://www.makuhari.or.jp/main/special/kenkou/gan/gan_C13.html) ; 2004.9.24.
- 7) 国立がんセンター. がん情報に関する Q&A. <http://www.ncc.go.jp/jp/ncc-cis/pub/index/qanda.html#05>. 2004.9.24.
- 8) NCI. Understanding Prognosis and Cancer Statistics. [http://cis.nci.nih.gov/fact/8\\_2.htm](http://cis.nci.nih.gov/fact/8_2.htm). 2004.2.14.
- 9) Berkson J and Gage R. Survival curve for cancer patients following treatment. *J. amer. Statist. Soc* 1952; 47: 501-515.
- 10) SEER. SEER\*Stat. Determining the Appropriate Cancer Survival Measure for a Specific Analysis. [http://seer.cancer.gov/seerstat/508\\_WebHelp/Determining\\_the\\_Appropriate\\_Cancer\\_Survival\\_Measure.htm](http://seer.cancer.gov/seerstat/508_WebHelp/Determining_the_Appropriate_Cancer_Survival_Measure.htm). 2004.11.23
- 11) Boag J. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. *J. roy. Statist. Soc (Series B)* 1949; 11: 15-44.
- 12) Haibitt J L, A two parameter model for the survival curve of treated cancer patients. *J. amer. Statist. Soc* 1965; 53: 16-22.
- 13) Maller R A, and Zhou S. Testing for the presence of immune or cured individuals in censored survival data. *Biometrics* 1995; 51(4): 1197-205.



- 14) Gordon N H. Application of the theory of finite mixtures for the estimation of 'cure' rates of treated cancer patients. *Stat Med.* 1990; 9(4): 397-407.
- 15) Verdecchia A, De Angelis R, capocaccia R, Sant M, Micheli A, Gatta G and Berrino F. The Cure for colon Cancer: Results from the EURO CARE Study. *Int. J. Cancer.* 1998; 77: 322-329.
- 16) De Angelis R, Capocaccia R, Hakulinen T, Soderman B, Verdecchia A. Mixture models for cancer survival analysis: application to population-based data with covariates. *Stat Med.* 1999 Feb ; 28; 18(4): 441-54.
- 17) Ibrahim J G, Chen M, Sinha D. Bayesian Survival Analysis, 2001; Cure Rate Models, pp155-207. Springer-Verlag New York, Inc., New York.
- 18) 田中 博, 秋場優子, 谷島一嘉, 古川俊之. ワイブルモデルおよび多重ワイブルモデルによる成人ネフローゼ症候群の予後解析. 行動計量学. 1981; 8 巻, 2 号 (通巻 15 号)
- 19) 古川俊之. 寿命の数理. (株) 朝倉書店. 1996.
- 20) 大阪府企画調整部統計課情報・分析グループ. 大阪府統計年鑑 (平成 15 年度) . <http://www.pref.osaka.jp/toukei/nenkan/n-03-01.xls>. 2004.11.26.
- 21) Prkin D M, Whelan S L, Ferlay J, Teppo L and Thomas D B. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. 2003; International Agency for Research on Cancer (IARC) Scientific Publications No. 155, Lyon, France.
- 22) Osaka Prefectural Department of Environment and Public Health, Osaka Medical Association and Osaka Medical Center for Cancer and cardiovascular Diseases: CANCER INCIDENCE AND MORTALITY IN OSAKA 1963-89. 1993; The Shinohara publisher Inc., Tokyo.
- 23) 大阪府健康福祉部, 大阪府医師会, 大阪府立成人病センター. 大阪府におけるがん登録第 67 報 - 2000 年のがんの罹患と医療および 1996 年罹患者の 5 年相対生存率 -. 大阪府健康福祉部, 2004.

- 24) Estive J, Benhamou E and Raymond L. Statistical Methods in cancer Research Volume IV. 1994; Descriptive Epidemiology: International Association of Research on Cancer (IARC) Scientific Publications No. 128, pp231-245. IARC, Lyon.
- 25) 国立がんセンター（運営局），コホート生存率表について．<http://www.ncc.go.jp/jp/ncca/cohort01.html>. 2004.11.26.
- 26) 有本弘子, 北川千恵子, 荒井 博. Cohort 生存率表について. 厚生指標. 1985: 32 巻, 25-30.
- 27) 味木和喜子, 松田 徹, 佐藤幸雄, 藤田 学, 山崎 信, 村上良介, 津熊秀明, 大島 明. 地域がん登録における生存率計測の標準方式の検討. 癌の臨床. 1998: 第 44 巻, 第 9 号.
- 28) SAS/STAT User's Guide, Version 6 (4<sup>th</sup> ed.) Vol. 2. 1989; NLIN procedure, pp675-712. SAS Institute Inc., Cary. NC.
- 29) Gordon N H. Application of the theory of finite mixtures for the estimation of cure rates of treated cancer patients. *Statistics in Medicine*, 1990; 9: 397-407.
- 30) Sposto R, Sather H N, and Baker S A. A comparison of tests of the difference in the proportion of patients who are cured. *Biometrics*, 1992; 48: 87-99.
- 31) 大野ゆう子, 杉山裕美, 大島 明, 津熊秀明, 味木和喜子. ワイブル関数を用いた有病者数と実際の有病者数との比較. 厚生省がん研究助成金「地域がん登録の精度向上と活用に関する研究」平成 13 年度報告書. 2002 : 141-148.
- 32) Henk W Nab, Mariad A Crommelin, Huub M Kluck, Louis H van der Heijden, and Jan-Willem Coebergh. Change in long term prognosis for breast cancer in Dutch cancer registry. *BMJ* 1994; 309: 83-86 (9 July).
- 33) Joensuu H and Tokkanen S. Cured of Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1995; 13(1): 62-69.
- 34) 味木和喜子, 小山洋子, 木下典子, 津熊秀明, 大島 明. 第 58 回日本公衆衛生学会抄録集. 1999 : 第 46 巻, 第 10 号, p 446.
- 35) 杉山裕美, 大野ゆう子, 雑賀公美子, 大島 明, 津熊秀明, 味木和喜子. がんの治癒患者割合の推計に関する研究. 厚生省がん研究助成金「地域がん登録の精度向上と活用に関する研究」平成 15 年度報告書. 2003 : 144-150

36) 杉山裕美, 大野ゆう子, 雑賀公美子, 大島 明, 津熊秀明, 味木和喜子. 結腸がんの治癒患者割合と平均生存時間に関する研究. 第 14 回日本疫学会学術総会講演集. 2004 : 14 巻, 1 号, p 180.

