

## 本冊子で用いた分析方法について

大阪府立成人病センター がん予防情報センター 伊藤ゆり

本冊子においては、地域がん登録資料を用いて、がんの部位別に、①最新の 10 年相対生存率 (Period analysis)、②サバイバー5 年相対生存率 (診断されてからの経過年数ごとのその後の 5 年相対生存率、Conditional survival)、③がん患者の治癒割合 (治癒モデルの適用) について、示している。①～③について、方法論の概要を説明する。

### 1. 最新の 10 年相対生存率: Period analysis

地域がん登録資料を用いたがん患者の生存率は、通常、5 年生存率として報告されているが、早期発見・治療が可能となったがんの部位では、さらに長期生存が可能であるため、より長期の生存率の報告が求められている。しかし、例えば 10 年生存率を計測するには従来の方法では 10 年以上前に診断された患者の情報を用いていたため、outdate な値となっていた。本研究では、欧米で既に適用されている最新の患者データだけで、長期生存率を推計できる統計手法である period analysis<sup>1, 2)</sup>を適用した。

今回、資料提供を受けた 6 府県 (宮城、山形、新潟、福井、大阪、長崎) のデータの診断年および生存確認調査実施状況は表 3 の通りである。全府県で共通して使用できる診断年は 1993-2006 年であった。生存確認調査を実施している府県では、1993-2001 年診断患者については 10 年、2002-2006 年診断患者については 5 年後の生存確認ができていないデータを共通で利用可能なデータとし、分析の対象とした (図 1)。

図 1 の黒の実線で囲んだ部分は 1993-1997 年診断患者の従来法による 10 年相対生存率、青の実

線部分は 1998-2001 年診断患者の従来法による 10 年相対生存率、赤の実線部分は 2002-2006 年診断患者の従来法による 5 年相対生存率である。これに、今回新しく適用した period analysis による最新の 10 年相対生存率を赤の点線部分のデータを用いて算出した。1993-2006 年診断患者における 2002-2006 年にフォローアップされたデータに限り 10 年相対生存率を算出した。それぞれの相対生存率の結果は図 2 の肺がんの例のように示される。

Period analysis による 10 年生存率はいわば予測値のような役割を果たすが、著しい予後改善が短期間にみられた場合には、period analysis による長期生存率は実際よりも多少低く見積もられている可能性がある。

相対生存率の計算手法は Esteve の最尤法<sup>3)</sup>によるもので、ロンドン大学衛生学・熱帯医学校がん生存解析グループにより開発・提供されている Stata コマンド *strel* を用いた<sup>4)</sup>。

### 2. サバイバー5 年相対生存率: 診断からの経過年数ごとの 5 年相対生存率 (Conditional survival)

がんが診断された患者にとって、有益な情報として、診断から 1 年、2 年と経過した後に生存したもののその後の生存率がある。この考え方は Conditional Survival (条件付生存率) といって、診断から 1 年、2 年・・・5 年後に生存している患者集団のさらに 5 年後の生存率であり、各患者の診断後の経過年数に対応した 5 年生存率が確認できる (図 3)。この数値を報告することはがんサバイバーやその家族、がん医療従事者にとってより意味のある情報を与えるとされ、米国をはじめ

各国で報告されている<sup>5-9)</sup>。本冊子ではこの診断からの経過年数ごとの生存者に限ったその後の5年相対生存率を「サバイバー5年相対生存率」と定義する。

通常の5年生存率は、全ての患者が含まれた値であり、最初の1年以内に死亡するような予後の悪い患者も含まれている。しかし、1年生存した方、2年生存した方のその後の5年生存率は年々高くなっている。(図4)このような統計値を報告することで、がんと診断された後の各患者の経過時期に応じたその後の予後指標を得ることができる。

### 3. がん患者の治癒割合: 治癒モデルの適用

診断からの経過年数が過ぎていくと、次第にがん患者の相対生存率は100%に近づいていく。がん患者の相対生存率が100%ということは、一般集団の死亡確率とほぼ同じという意味であり、この時点を統計的に治癒した時点と見なし、治癒割合を推定する方法がある<sup>10, 11)</sup> (図5)。

具体的には実測の相対生存率曲線に対し、何らかの分布(対数正規分布やWeibull分布など)を仮定した統計モデル(治癒モデル)をあてはめて、治癒した割合を算出している。

非治癒患者の生存関数にWeibull分布を仮定した治癒モデル(mixture cure fraction model)は以下のように示される。

$$S(t) = S^*(t)(\pi + (1 - \pi)S_u(t))$$

ただし  $S(t)$ : 全体の生存関数、 $\pi$ : 治癒割合、 $S^*(t)$ : 一般集団の生存関数、 $S_u(t)$ : 非治癒患者の生存関数とする。 $S_u(t)$ はWeibull分布を仮定している。

$$S_u(t) = \exp(-\lambda t^\gamma)$$

非治癒集団の生存関数により得られたパラメータを用いて、以下のように非治癒患者の生存時間

の中央値が得られる。

$$t_{\text{Median}} = \left( \frac{-\ln(0.5)}{\lambda} \right)^{\frac{1}{\gamma}}$$

### 本冊子での適用

治癒モデルには、mixture model と non-mixture model があるが、本報告書では mixture model を適用した。また、非治癒患者の生存関数は Weibull 分布の他に、Log-normal 分布、Gamma 分布を仮定する場合もあるため、本特集号では、各分布を仮定した3通りの治癒モデルの推定生存曲線と実測の相対生存率とのあてはまりの良さを調べ、最もあてはまりのよい分布を選択し、治癒割合( $\pi$ )および非治癒患者の生存時間の中央値( $t_{\text{Median}}$ )を推定した。

年齢階級別、進行度別の治癒モデルの各パラメータの推定値を得るためには、共変量として年齢や進行度を組み込むことも可能であるが、今回は層別に一つ一つモデルを適用した。そのため、死亡イベント数の少ない限局では、モデルが収束しないなど、推定結果が得られない場合が多かった。また、年齢階級別の分析においては、Period analysis や Conditional survival においては年齢を3区分としていたが、治癒モデルの適用においては、少ない人数による結果の不安定さを避けるために、年齢を2区分(15-64/65-84歳)にした。

さらに、85歳以上の高齢者においては、過去の検討から高齢者群の治癒モデルへの適用の困難性(モデルによる生存曲線と実測の相対生存率とのあてはまりが悪い)のため、年齢を85歳未満に限った。

### 結果の解釈

この治癒モデルによって、がん患者の治癒割合および治癒しなかった患者集団(死亡患者集団)の生存時間の中央値を推定し、その二つの指標の年次推移により、がん医療の評価を行うことができる<sup>12)</sup>。Verdecchiaらはこの二つの指標の推移

を以下のように分類し示している。

#### Verdecchia らの分類

##### (a) 治癒割合・非治癒患者の生存時間がともに向上しているもの

→診断・治療技術の向上（一般的向上：general improvement）があったときにみられる

##### (b) 治癒割合は向上、非治癒患者の生存時間は短縮したもの

→治療法の改善により、比較的予後のよい患者集団が治癒に至るようになり、非治癒患者集団は予後の悪い集団が残る場合にみられる（選択的向上：selective improvement）

##### (c) 治癒割合は変化なし、非治癒患者の生存時間のみ延長

→補助療法などにより、生存時間は延長したものの治癒には至らない、または、早期診断によるリードタイム・バイアスがある場合にみられる

##### (d) 治癒割合が向上、非治癒患者の生存時間に変化なし

→がんによる過剰死亡リスクのない集団（一般集団と同じ死亡リスクの集団）が患者集団に参入した場合にみられる（過剰診断：overdiagnosis）

しかし、早期診断や治療技術の開発が実際の治癒割合や非治癒患者の生存時間の推移に与える影響は複雑であり、また診断時進行度や組織型の分布、また高齢化による年齢分布の変化の影響も受けているため、解釈には注意が必要である。

我が国においてはこれまで大阪府の胃がん<sup>13)</sup>・大腸がん<sup>14)</sup>データを用いてがん患者の治癒割合を推定し、推移を評価してきたが、我が国の代表性の高い6府県のデータを用いて、各部位に網羅的に適用したのは本特集号において初めての試みである。しかし、部位によっては生存率が高すぎる（死亡が少なすぎる）ため、治癒モデルが適合せず解が得られない（皮膚、乳房、前立腺、甲

状腺、脳良性腫瘍）、また、たとえ推定結果が得られたとしても不安定である場合も見られた（肝臓、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病）。その場合は、結果を提示しないこととした。今後さらに長期の予後が得られるデータとなってきた場合に、適用が可能となる部位もあるかもしれない。

#### 文献

- 1) Brenner H, Gefeller O. Deriving more up-to-date estimates of long-term patient survival. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(2): 211-6.
- 2) 伊藤ゆり, 大野ゆう子, 早田みどり, et al. 最新データを反映する period 法によるがん患者の生存率推計 長崎県がん登録女性肺がんを例として. *癌の臨床* 2006; 52(2): 97-102.
- 3) Esteve J, Benhamou E, Croasdale M, et al. Relative survival and the estimation of net survival: elements for further discussion. *Stat Med* 1990; 9(5): 529-38.
- 4) Cancer Research UK Cancer Survival Group, London School of Hygiene and Tropical Medicine. *strel* computer program version 1.2.7 for cancer survival analysis.; 2009(7 July).
- 5) National Research Council. 2 Cancer Survivors. In Hewitt M, Greenfield S, Stovall E eds. *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition*. The National Academies Press, 2005; 23-65.
- 6) Janssen-Heijnen ML, Houterman S, Lemmens VE, et al. Prognosis for long-term survivors of cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(8): 1408-13.
- 7) Ito Y, Nakayama T, Miyashiro I, et al. Conditional survival for longer-term survivors from 2000--2004 using population-based cancer registry data in Osaka, Japan. *BMC Cancer* 2013; 13(1): 304.
- 8) Yu XQ, Baade PD, O'Connell DL. Conditional survival of cancer patients: an Australian

perspective. BMC Cancer 2012; 12: 460.

9) Ellison LF, Bryant H, Lockwood G, et al. Conditional survival analyses across cancer sites. Health Rep 2011; 22(2): 21-5.

10) Lambert PC, Thompson JR, Weston CL, et al. Estimating and modeling the cure fraction in population-based cancer survival analysis. Biostatistics 2007; 8(3): 576-94.

11) 伊藤ゆり, 杉本知之. 地域がん登録資料に基づくがん患者の治癒確率の推定. 統計数理 2011; 59(2): 287-300.

12) Verdecchia A, De Angelis R, Capocaccia R, et al. The cure for colon cancer: results from the

EUROCORE study. Int J Cancer 1998; 77(3): 322-9.

13) Ito Y, Nakayama T, Tsukuma H, et al. Role of age and tumour stage in the temporal pattern of 'cure' from stomach cancer: A population-based study in Osaka, Japan. Cancer Epidemiol 2012; 36(2): 128-32.

14) Ito Y, Nakayama T, Miyashiro I, et al. Trends in 'Cure' Fraction from Colorectal Cancer by Age and Tumour Stage Between 1975 and 2000, Using Population-based Data, Osaka, Japan. Jpn J Clin Oncol 2012; 42(10): 974-83.

表 3. 各府県における診断年及び生存確認調査実施状況 (2013 年データ提出時)

	登録データの診断年	全死亡票との照合	住民票照会	
			診断から5年後	診断から10年後
山形	1993-2009年	2002-2009年	2006年診断まで	2001年診断まで
宮城	1993-2007年	2011年まで		
新潟	1993-2009年	2011年12月末まで		
福井	1993-2009年	2009年まで	2006年診断まで	
大阪	1993-2008年		2006年診断まで	2001年診断まで
長崎	1993-2009年	2011年12月末まで	2004-2006年診断	

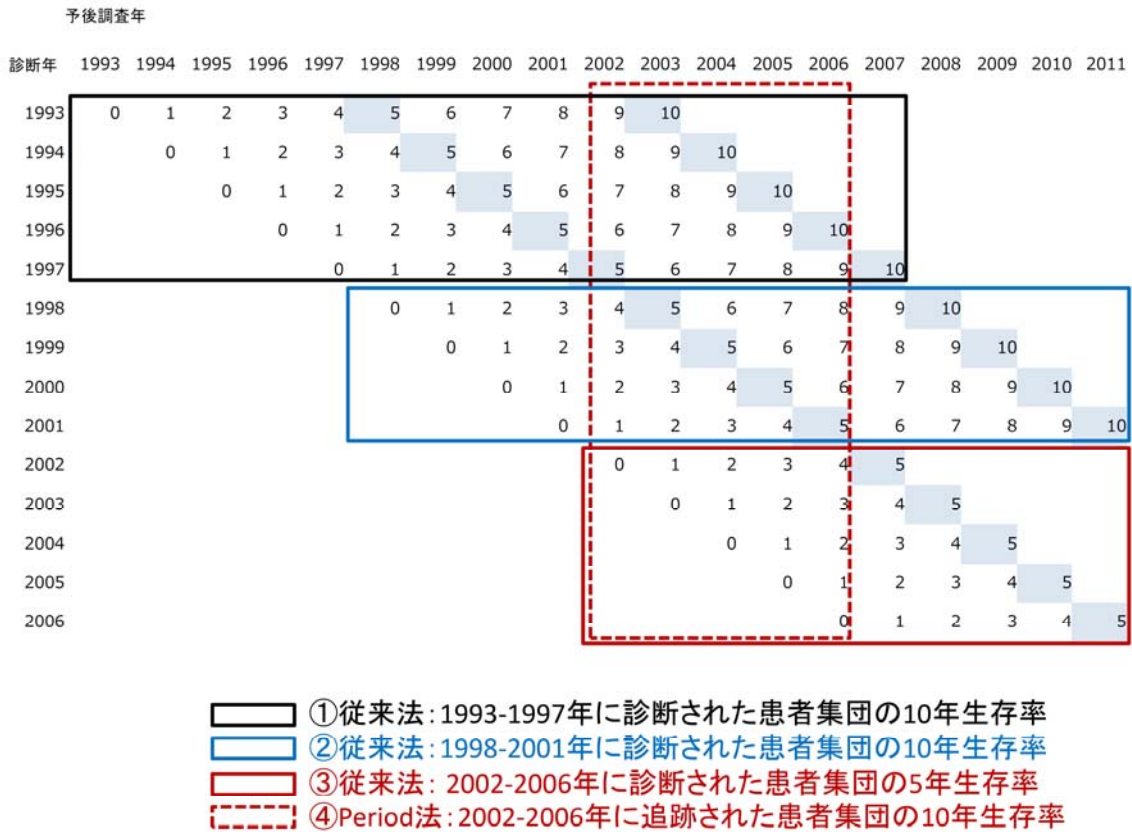


図1. 本冊子で用いたデータ（従来法およびPeriod法による長期生存率）

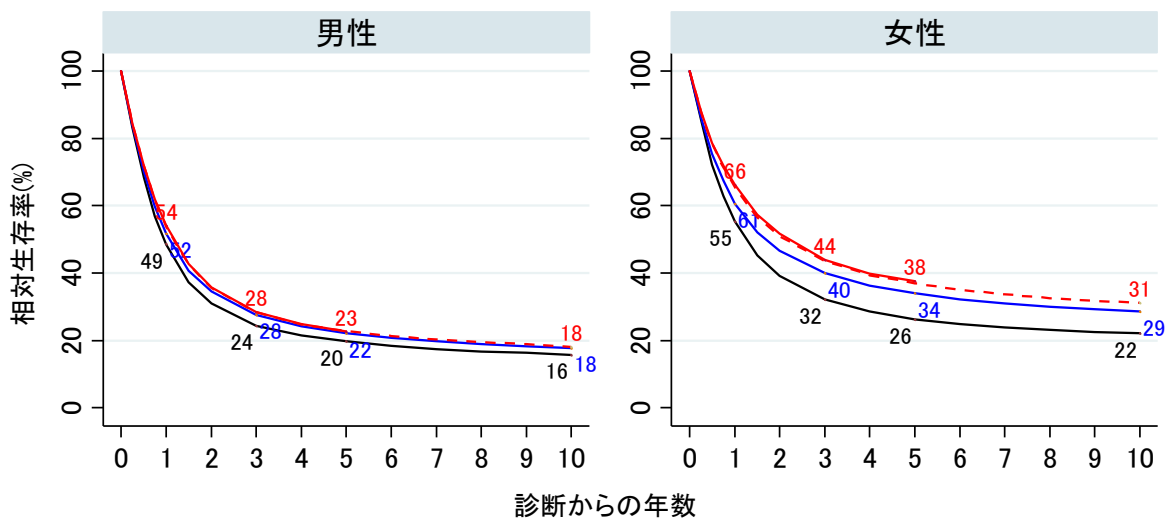


図2. 10年相対生存率の時代変化（黒実線：従来法 1993-1997年診断患者、青実線：従来法 1998-2001年診断患者、赤実線：従来法 2002-2006年診断患者、赤点線：Period法 2002-2006追跡患者）

	0年 生存率	1年 生存率	2年 生存率	3年 生存率	4年 生存率	5年 生存率	6年 生存率	7年 生存率	8年 生存率	9年 生存率	10年 生存率
累積相対生存率	1.00	0.77	0.67	0.63	0.61	0.60	0.59	0.58	0.58	0.58	0.57
期間相対生存率	1.00	0.77	0.87	0.93	0.97	0.98	0.99	0.99	0.99	1.00	0.99

1年生存者の5年Conditional Survival  
 の計算に使う期間生存確率

5年生存者の5年Conditional Survival  
 の計算に使う期間生存確率

Conditional Survival	0年生存者	1年生存者	2年生存者	3年生存者	4年生存者	5年生存者	
0年生存者	1.00	0.77	0.67	0.63	0.61	0.60	←通常の5年相対生存率と同じ
1年生存者		1.00	0.87	0.82	0.79	0.78	←1年生存者の5年相対生存率
2年生存者			1.00	0.93	0.91	0.89	←2年生存者の5年相対生存率
3年生存者				1.00	0.97	0.95	←3年生存者の5年相対生存率
4年生存者					1.00	0.98	←4年生存者の5年相対生存率
5年生存者						1.00	←5年生存者の5年相対生存率

図 3. 診断からの経過年数ごとの5年相対生存率 (Conditional survival) の計算の考え方

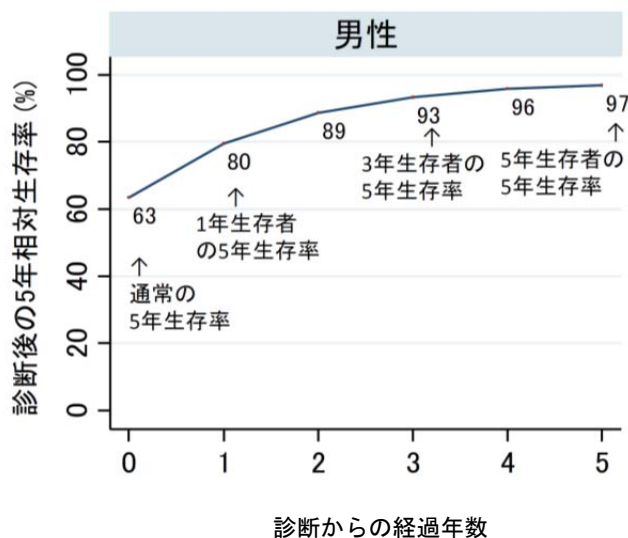


図 4. 診断からの経過年数ごとの5年相対生存率 (例: 胃がん男性・全年齢)

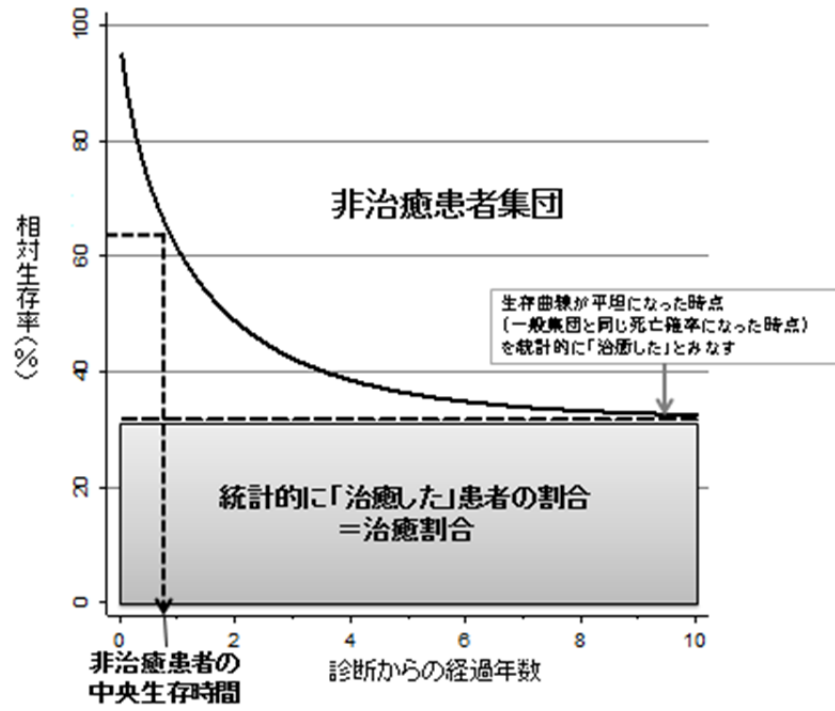


図 5 : 治癒モデルの概念図