統計理論より見た肺癌の全生存期間パターンの比較と5年生存率の価値

Evaluation of Difference in Whole Survival-time Patterns
between two Groups of Patients with Lung Cancer Treatment

山下延男*

抄録：癌の治療成績の比較には多くの臨床家は伝統的に5年生存率を用いている。しかし肺癌の場合、治癒率が特に低いため Whole survival-time pattern で比べると有意差があっても5年生存率で比べると有意差の出ない事が少なくない。統計理論、即ち Difference, Significance そして Power の3因子を総合して肺癌の治療成績の例をあげて検討した。全生存期間パターンのテスト方法として Mantel & Haenszel の χ^2 を用い、 χ^2 の power function には Patnaik の第1次近似式を用いた。

緒 言

癌の治療成績の比較には多くの臨床家は伝統的に5年生存率を指標に用いている。しかし肺癌の場合、治癒率は極めて低く、5年生存率で数%前後を示すことが稀れでない。2つの肺癌治療成績を5年生存率で比べると、本質的に生存期間パターンに差があっても有意差の出ないことがある。この点統計理論より見て5年生存率を用いることが最も合理的かどうか検討する必要がある。2つの治療成績を生存期間のパターンで比較する場合、その生存率曲線上でどの点をとっても一方より他方が大きく（又は小さく）全体として統計的有意差がなければならぬ。言葉を換えて表現すれば whole survival-time pattern に差がなければならぬ。

統計的テスト法

二つの癌の治療成績の優劣を決める統計的因子には次の3つがある。

1. Δ : difference 差
2. α : significance 危険率

3. β : power ($1 - \beta$)

この power については統計学の専門家の間で広く用いられているが臨床家にはほとんど知られていない。 α の危険率で二つのグループ間に有意差がある場合、この結果をこれらのグループの母集団に応用する時、その出現の確率を power と言い、 β を " β 誤差" と呼ぶ人もいる。

上の3因子を総合して差の問題を考えていこう。治療後の生存期間のパターンの広がり、即ち、0.5, 1, 2, 3, 4, 5年等の生存率が用いられている。このパターンのうち、臨床家の多くは5年生存率で比較している。治療成績に差があると言うことは先に述べたように全生存期間パターンを比べて有意差がある事で、"3年生存率"とか"5年生存率"で比べることは"点"で比べているに過ぎない。これだけでは統計理論より見ると外れの危険を含んでいる。継続的生存期間のパターンの比較検定には、次の表1や数式①～③で示す Mantel & Haenszel⁵⁾の χ^2 を用いた。

* 関東通信病院 放射線科

Table 1 2×2 Table

	Died	Survival	Total
Group 1	d_{1j}	$L_{1j}-d_{1j}$	L_{1j}
Group 2	d_{2j}	$L_{2j}-d_{2j}$	L_{2j}
	D_j	S_j	T_j

$$\chi^2 = (|\sum_j d_{1j} - \sum_j E(d_{1j})| - 0.5)^2 / \sum_j \text{Var}(d_{1j}) \cdots (1)$$

$$E(d_{1j}) = (L_{1j} \cdot D_j) / T_j \cdots (2)$$

$$\text{Var}(d_{1j}) = (L_{1j} \cdot L_{2j} \cdot D_j \cdot S_j) / [T_j^2 (T_j - 1)] \cdots (3)$$

点生存率の比較には同様に2×2表を用い χ^2 の変化、及びそのpowerを順を追って検討して見た。

2×2表のpower functionについては1948年Patnaikが詳しく報告している。

$$h(\mu_1) = \sqrt{\frac{mn(mP_1 + nP_2)(N - mP_1 - nP_2)}{N^3}} \cdot \log \frac{P_1 q_2}{P_2 q_1} \cdots (4)$$

($P_1 > P_2$)

m は比較する第1グループの症例数、 n は第2グループの症例数、 P_1 は第1グループの生存率、 P_2 は第2グループの生存率を示し、 q_1, q_2 はそれぞれの死亡率($1-P$)を示している。この h の値についてPatnaik⁶⁾の表5より簡単にpowerの第1次近似値が得られる。

研究対象の肺癌治療データ

この研究のために次に述べる肺癌治療データを用いた。

1) 古賀佑彦(1968)が報告した次に示すような肺癌の放射線治療成績

1958年から1965年までの8年間に、名古屋大学医学部附属病院放射線治療を受けた127例中の⁶⁰Co照射単独の106例で進展例が大部分を占めている(Ⅱ期2, Ⅲ期54, Ⅳ期40)。以下2), 3), 4)は文献より引用で詳細はここでは省略した。

2) 山下久雄(1970)⁷⁾の報告した肺癌のTele⁶⁰Co照射した145例の生存期間パターン。

3) Kuttig(1967)⁴⁾に報告したTele⁶⁰Co照射を行なった916例の肺癌の生存期間パターン。

4) Kohle(1958)³⁾X線で治療を行なった177例の生存期間パターン。

5) 石川七郎¹⁾の国立がんセンター外科で切除した203例中1962~1967に腫瘍の大きさ、予後のはっきりしている188例を用いた。

統計理論より肺癌の生存期間パターンの比較結果

表2は古賀のTele⁶⁰Co照射した肺癌106例と山下の同様な治療を行なった145例の治療後の生存期間のパターンの比較をisolated pointでの χ^2 テストとそのpower($\alpha=0.05$)の計算した結果を示した。

症例の構成、即ち、病期分類上の違いその他

Table 2 Calculation of the values of χ^2 and power of the χ^2 test for two survival-time patterns of patients with lung cancer treated by Tele-Cobalt 60 radiation.

Authors	No. of Cases	Crude Survival Rate(years)%					
		0.5	1	2	3	4	5
Koga (1968)	106	48.1 (51/106)	26.4 (28/106)	10.3 (9/87)	7.3 (5/68)	3.9 (2/51)	4.9 (2/41)
Yamashita (1970)	145	65.5 (95/145)	32.0 (40/125)	14.1 (14/99)	10.3 (7/68)	5.9 (3/51)	6.1 (2/33)
Chi-Square		6.925	0.613	0.315	0.091	0	0.085
Power of χ^2 test ($\alpha=0.05$)		0.77	0.16	0.13	0.09	0.07	0.06

Table 3 Calculation of the values of χ^2 , power of the χ^2 test and Mantel & Haenszel's χ^2 for two survival-time patterns of patients with lung cancer treated by radiation.

Authors	No. of Cases	Crude 1	Survival 2	Rate (year) 3 %	5
Kohler (1958)*	177	25.9	13	9.6	6.8
Kuttig (1967)**	916	40	18	13	9
Chi-Square		12.322	2.283	1.266	0.635
Power of χ^2 test ($\alpha=0.05$)		0.97	0.42	0.28	0.18
Mantel & Haenszel's χ^2		11.473	7.088	6.252	5.710

* Treated by conventional X-ray.

** Treated by Tele-Cobalt 60 radiation.

Table 4 Comparison between tumor size and survival time of 188 patients of lung cancer by resection reporting by Ishikawa and calculation of the values of Chi-square, power of Chi-square test and Mantel & Haenszel's Chi-square test.

Tumor Size	Total	Survival (Months)				
		12	24	36	48	60
0~2.0	52	44	33	29	27	25
2.1~3.0	136	79	56	43	36	33
Chi-Square		10.500	6.582	8.240	9.767	8.857
Power of χ^2 test ($\alpha=0.05$)		0.98	0.83	0.85	0.88	0.85
Mantel & Haenszel's χ^2		10.500	7.945	9.576	10.931	10.526

に厳密には相違のある2つのグループを比較するのであるから、ここでは治療の優劣を引き出そうとは考えていない。ただ肺癌の治療統計で5年生存率で比べるのが合理的かどうかを知る目的にsampleとして用いた。この表からすぐ分るように0.5年で両データには有意差がある($P<0.01$)。しかし、1, 2, 3, 4, 5年について順を追って χ^2 を見ていくとどれも有意差がない。又、 $\alpha=0.05$ でPantnaikの近似式より計算すると0.5年でpower 0.77であるのに反して5年ではpowerは0.10にも満たない。これから5年生存率での比較は不合理と云える。

表3はKuttigのTele⁶⁰Co照射した肺癌916例とKohleのX線で治療を行なった177例の治療後の生存期間のパターンの比較を表2で行なったものと同様の計算結果を示した。

この表からわかるようにKohleのデータの5年生存率は6.8%, Kuttigの方は9%でこれで比較すると χ^2 は0.635 ($0.50>P>0.30$)で有意差

はないが、Matel & Haenszelの χ^2 は5.710 ($0.01<P<0.02$)で有意差はある。又、 $\alpha=0.05$ でpowerを見ると1年で0.97であるのに反して、5年では0.18を示している。KohleのデータとKuttigのデータの間には統計的には有意差があるが、5年生存率で比べると有意差がでない。これは表2の場合同様5年生存率に価値のないことを示した1例となる。

本質的に、言い換えると全生存期間パターンで比較すると有意差がでても、5年生存率で比べると有意差のでないのは先に述べたように肺癌の治癒率が極めて低いことによる。統計理論より見れば早い時期の死亡数が有意差の問題に大きい重みを持つと考えられている。表2、表3は放射線治療データでその内容は病期の進んだ症例を多く含んでいると考えられ、当然治癒率も低く、上で述べたように5年生存率で有意差が出ないと思われる。それならば、次の表4に示したような肺癌でも早い時期の症例群の比較

を検討せねばならぬ。

表4の症例は石川の報告した国立がんセンター外科で1962～1967年に切除した203例中、腫瘍の大きさ、予後のはっきりしている188例の生存期間のパターンと統計的テスト結果を示した。

表4からすぐわかるようにこの肺癌のデータは手術可能な病期の進んでいない症例群を2 cm以下とそれ以上に分けた生存期間のパターンを示すもので治癒率はよい1年生存率でも5年生存率で比べても有意差はある($P < 0.01$)が χ^2 値で見ると限り1年の方が5年より大きい。又、power ($\alpha = 0.05$)について見ても同様であった。更に Mantel & Haenszel の χ^2 値を見ても殆ど変わらない。これからこのような治癒率のより肺癌治療データについても5年生存率を用いることが価値のあることと言えない。

考 察

統計的に見て確かに差のある2つの肺癌の治療成績について5年生存率で比べるかえって有意差のない例として放射線治療肺癌データの組合せの2組について検討したが、これは有意差の問題では早い時期の死亡数に重みがかかっているから起こることで、肺癌に限らず治癒率の低い生存期間のパターンの似た食道癌や病期の進んだ癌の治療成績の間で同じことが起こると統計理論より考えられる。

以上の検討は retrospective な場合に限っているが、prospective な癌の統計で5年生存率を

用いるとどのような損失が起こる可能性を含んでいるかを考えて見る肺癌の clinical trial で有意差を見出すために5年生存率を用いると、それより早い時期の生存率で比較するより多くの症例数を必要とする。又、もしこの trial の新しい治療法が劣っている場合には5年生存率を用いることによって、それより早い時期で比較した場合より多くの患者を犠牲にすることに注目せねばならぬ。症例数を多く必要とする統計では症例数の少ない施設には向かない。犠牲にする患者を少なくするためには継続的生存期間パターンで順を追って比較して有意差ができれば clinical trial を打切ればよい。ここではこの問題について詳しく述べなかったが、今後肺癌の clinical trial の stopping rule についても検討して見たい。

結 論

2つの肺癌の治療データの比較に5年生存率を用いる方法は多く臨床家が使っている。しかしその方法が統計理論より見て間違っている例の2～3を示した。

ここで用いた例以外にも5年生存率を用いると間違いを起こす事が多くあると確信している。その理由は肺癌の治癒率が極めて低い事にほかならない。

肺癌の治療データの比較には継続的な生存期間のパターンの比較がよい。それには Mantel & Haenszel の χ^2 を用いればよい。

文 献

- 1) 石川七郎他：肺癌, 13, 1～9, 1973.
- 2) 古賀佑彦：日本医放会誌, 28, 478, 1968.
- 3) Kohler, A. : Strahlentherapie, 108, 106～111, 1958.
- 4) Kuttig, H. : Progress in Radiology, edited by L. Turano et al, 1, 841～846, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1967.
- 5) Mantel, N. & haenszel, W. : J. Nat. Cancer Inst. 22, 719～748. 1968.
- 6) Patnaik, P. B. : Biometrika, 35, 157～175, 1948.
- 7) 山下久雄他：肺癌, 10, 247, 1970.

Evaluation of Difference in Whole Survival-time Patterns between Two Groups of Patients with Lung Cancer Treatment

Nobuo Yamashita

Department of Radiology, the Kanto Teishin Hospital,
Tokyo, Japan

Generally speaking, the clinician has traditionally used 5-year rate for comparing two groups of cancer treatment.

However, there were no significant difference between two groups of lung cancer at 5-year rate sometimes due to these poorly results, even though there were significant difference in whole survival-time patterns between two groups.

We had three numerical factors to consider that is to say difference, significance, and power testing significant difference between two groups of cancer treatment in statistics, and done test for significant difference between two groups as following data using the Chi-square test described by Mantel & Haenszel.

- 1) Comparing Koga's numerical example that survival of 106 patients of lung cancer treated by Tele Cobalt 60 radiation therapy with survival of 145 patients of lung cancer treated by similar therapy reporting by Yamashita.
- 2) Comparing Kuttig's numerical example that survival of 916 patients of lung cancer treated by Tele Cobalt of 60 radiation therapy with survival of 177 patients of lung cancer treated conventional X-ray therapy reporting by Kohler.
- 3) Comparison between tumor size and survival time of 188 patients of lung cancer by resection reporting by Ishikawa.