胃癌手術患者の生存率曲線に関する研究

Studies on Post-Operative Survival Rate of Gastric Cancer

大阪市立大学医学部推計学研究室

阪 本 州 弘

Kunihiro Sakamoto

Statistical Laboratory, Osaka City University Medical School, Osaka

Fifteen years post-operative survival rate of gastric cancer cases for each metastasis, positive and negative at time of operation as reported by Masao Muto, professor of surgery at Tohoku University has been analysed.

The results are as follows:

1) Each 15 year survival rate curve for metastasis positive and negative in sem-logarithm scale is composed of two linear lines with the gradient of line 0.013 and 0.504 respectively.

2) From the above results, the author has devised a model that the patients treated by operation are classified into the three stages, that is healthy group (S_1), possible relapse group (S_2) and relapse group (S_3), and that S_1 and S_2 is transferable each other but S_3 is transferred from S_2 .

The instantaneous transition probabilities of $S_1 \rightarrow S_2$ and $S_2 \rightarrow S_1$ are 0.015 and 0.072 respectively. and the force of mortality of cancer $S_2 \rightarrow S_3$ is 0.430.

3) Using the above model, the survival rate of each stage is calculated as follows:

In metastasis negative group the survival rate curve of healthy group (S_1) is $S_1 = 12.262e^{-0.013t} - 0.897e^{-0.504t}$ and, the survival rate curve of possible relapse group (S_2) is $S_2 = 0.341e^{-0.013t} + 6.094e^{-0.504t}$. Also, in metastasis positive group, the survival rate curve of healthy group (S_1) is $S_1 = 12.065e^{-0.013t} - 12.052e^{-0.504t}$ and the survival rate curve of possible relapse group (S_2) is $S_2 = 0.335e^{-0.013t} + 81.852e^{-0.504t}$.

4) The rate of metastasis negative at time of operation is 11.4%, and the cure rate of the metastasis positive group is 10.0%.

Thus it seems that the cure rate of the operative treatment for gastric cancer is about 20.0%.

1. は じ め に

胃癌手術患者の生存率曲線は治療方法の効果をよく表わしているものと思われる。このため、従来から生存率曲線の分析が種々おこなわれている¹⁾。著者は、この生存率曲線を分析するにはどのような Model を考えるのがよいかを検討したので報告する。

2. 研 究 資 料

東北大学医学部武藤完雄教授は胃癌手術患者をリンパ節転移有無別に分類し15年間追跡調査をおこない第1表の如く生存率を発表している²⁾。この結果を資料として検討することにした。

3. 研究方法、結果及び考察

第1表 胃癌手術患者の転移有無別生存率を15年間追跡した結果(東北大学武藤教授)

手術時のリンパ節転移有無	経過年数				
	0年	3年	5年	10年	15年
転移あり (%)	82.2	24.9	18.5	11.4	10.3
転移なし (%)	17.8	13.5	12.4	11.1	10.7

ある時点における手術患者の追跡結果は、完全治癒群、みかけ上の治癒群、再発群、癌死亡群及び他病死群の5つの群に分類されるものと考えられる。しかしながら、所謂生存者のとりあつかいは、むづかしい問題であり、完全治癒者と、みかけ上の治癒者との判別は、極めて困難な事と思われる。

これらの条件のもとで妥当な治癒率を求める方法を検討しようとした。

先づ最も簡単な Model を用いて、これらのことを検討してみようと思う。

3.1 Model I

胃癌手術成功例においては、再発癌は起こらないものとする。しかし、手術不成功例では再発の危険が多いと考える場合である。

今、再発癌の死力を α 、他病死の死力を β とすると、手術不成功例では、 t 時間後の生存率 A は、再発癌による死亡と他病死の危険にさらされているために $A = A_0 e^{-(\alpha + \beta)t}$ として表わすことが出来る。但し A_0 は手術時にリンパ節転移が発見された患者数の割合であり、 $\alpha + \beta$ は全体の死力である。

また、手術成功例においては、再発の危険はなく、他病死の危険のみであるため、その生存率曲線 B は、 $B = B_0 e^{-\beta t}$ として表わされる。但し B_0 は手術時にリンパ節転移の発見されなかったものの比率である。

このように手術成功、不成功により検討すると、手術時にリンパ節転移の発見された群も、発見されなかった群においても、それぞれの群における生存率曲線 y は、

$$y = A_0 e^{-(\alpha + \beta)t} + B_0 e^{-\beta t}$$

として表わすことが出来る。

今、実際の生存率曲線から A_0 、 B_0 、 α 、 β のパラメータを求めるには、半対数グラフに生存率曲線を描き、これを2本の直線の和に分離することにより求めることが出

第1図 手術時の転移有無別生存率曲線

来る。

分析資料は第1表に示すごとく、手術時にリンパ節転移有無別に分類してそれぞれの生存率を観測している。そこで、半対数グラフにリンパ節転移有無別群の生存率を示すと、第1図の如くなる。

この Model を用いると、それぞれの生存率曲線は、半対数グラフ上では第1図に示す如く2本の直線の和として表わすことが出来る。この場合、注目すべきことは、転移+群も、転移-群も全く勾配が等しい2本の直線に分離することが出来るということである。

前述のモデルを適用すると、手術時にリンパ節転移のあった群においては、生存率曲線 y_+ は

$$y_+ = 12.4e^{-0.013t} + 69.8e^{-0.504t}$$

となり、またリンパ節転移のなかった群における生存率曲線 y_- は、

$$y_- = 12.8e^{-0.013t} + 5.0e^{-0.504t}$$

となる。

この場合、手術時にリンパ節転移発見群は82.2%であり、またリンパ節転移の発見されなかった群は、17.8%であった。

転移発見群における15年間の再発率は84.9%であるが、転移を発見出来なかった群においては、15年間の再発率は28.1%となり、転移発見群からの再発率が、かなり高くなっている。次に、癌の死力は、0.504であるが、他病死の死力は0.013となり、癌の死力は他病死のそれに比して38.8倍も強いことを示している。

今、胃癌手術患者の再発死亡の Net Probability は39%、他病死の Net Probability は、1.3%となり、癌再発の Relative Risk は30倍となり、再発癌の危険は他病死の危険よりも30倍も大きくなっている。

尚、全体として眺めると、手術療法成功例は全体の25.2%となっている。

3.2 Model II

前述の如く、生存率曲線は転移+群も、転移-群も半対数グラフ上で同じ勾配の2組の直線によって表わすことが出来ることから、次の如き Model を考案した。

手術を受けたものは、みかけ上健康状態であるが、実際は再発可能期にとどまっているものか、または健康であるか、どちらかである。

そこで今、胃癌の手術を受けたものは、この両者の間を相互に移行しているのではないかと考えられる。即ち、或る時期では、健康者群にあり、また或る時期には再発可能期になっており、これらの動的平衡がみかけ上の健康とみるのが妥当であると思われる。胃癌手術患者の5

第2図 胃癌手術患者の転帰のモデル

年生存率が極めて悪いために、この状態が成り立つものと思われる。この様な Model を考えると転移有無別生存率曲線は半対数グラフで勾配の等しい2本の直線に表わすことが出来る。

この Model を図示すると第2図の如くなる。即ち、健康者は健康者でとどまるかまたは再発可能期になるか、または他病死するか、不明となるかどれかのうちに入るものと思われる。それぞれの所へ移行する人数は、現在の状態にあるものに比例するとみなすことにする。また再発可能期のものは、そのままとどまっているか、あるいは治療などによる動的平衡のために、健康者となるもの、また再発癌になるもの、及び他病死、不明になるもの等が考えられる。この段階においても、それぞれの場合の起こる確率は現在の状態にある人数に比例するものとみなしている。

今、

λ_1 : 健康者から再発可能期に移行する瞬間移行率

λ_2 : 再発可能期から健康に移行する瞬間移行率

λ_3 : 再発可能期から再発する癌の死力

μ_1, μ_2 : 健康者及び再発可能期から他病死する死力

ξ_1, ξ_2 : 健康者及び再発可能期から不明になる瞬間的移行率

とする。また

S_1 : 健康者群

S_2 : 再発可能期群

S_3 : 再発群

D : 他病死群

L : 不明群

とすると、各 Stage における人数の時間的変化はそれぞれ次の式により表わすことが出来る。即ち

$$\frac{dS_1}{dt} = -(\mu_1 + \lambda_1 + \xi_1)S_1 + \lambda_2 S_2 \quad \cdots \cdots \cdots (1)$$

$$\frac{dS_2}{dt} = \lambda_1 S_1 - (\mu_2 + \lambda_3 + \lambda_2 + \xi_2)S_2 \quad \cdots \cdots \cdots (2)$$

$$\frac{dS_3}{dt} = \lambda_3 S_2 \quad \cdots \cdots \cdots (3)$$

$$\frac{dD}{dt} = \mu_1 S_1 + \mu_2 S_2 \quad \cdots \cdots \cdots (4)$$

$$\frac{dL}{dt} = \xi_1 S_1 + \xi_2 S_2 \quad \cdots \cdots \cdots (5)$$

今、

$$a_{11} = -(\mu_1 + \lambda_1 + \xi_1)$$

$$a_{12} = \lambda_2$$

$$a_{21} = \lambda_1$$

$$a_{22} = -(\mu_2 + \lambda_2 + \lambda_3 + \xi_2)$$

として、

$$\alpha + \beta = -(a_{11} + a_{22})$$

$$\alpha\beta = a_{22}a_{11} - a_{12}a_{21}$$

とすると、各 Stage における生存率曲線はそれぞれ次の式により表わされる。

即ち、健康者群の生存率曲線 S_1 は、

$$S_1 = C_1 e^{-\alpha t} + C_2 e^{-\beta t}$$

となる。

再発可能期にいるものの生存率曲線 S_2 は

$$S_2 = -\frac{C_1(\alpha + a_{11})}{a_{12}} e^{-\alpha t} - \frac{C_2(\beta + a_{11})}{a_{12}} e^{-\beta t}$$

となる。

癌再発率曲線 S_3 は、

$$S_3 = -\frac{\lambda_3}{a_{12}} \left[\frac{C_1(\alpha + a_{11})}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t}) + \frac{C_2(\beta + a_{11})}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) \right]$$

等となる。

今、他病死、及び不明は無視出来るものとして考慮しないことにすると、それぞれの Stage の生存率は次の式で表わすことが出来る。

即ち、健康者群の生存率曲線 S_1 は

$$S_1 = C_1 e^{-\alpha t} + C_2 e^{-\beta t}$$

となり、また、再発可能期群の生存率曲線 S_2 は

$$S_2 = \frac{C_1(\lambda_1 - \alpha)}{\lambda_2} e^{-\alpha t} + \frac{C_2(\lambda_1 - \beta)}{\lambda_2} e^{-\beta t}$$

となる。

但し

$$\alpha + \beta = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$$

$$\alpha\beta = \lambda_1\lambda_3$$

であり、 C_1, C_2 は各 Stage の初期状態を示している。

これらの S_1 も S_2 も α, β が等しい指数関数の和となるため半対数グラフの上では勾配の等しい2本の直線と

なる。

今、観測した転移有無別生存率曲線は、健康者も、再発可能期の者も一緒にしたみかけ上の生存率であるため、それぞれの生存率曲線 S は S_1 と S_2 の和として表わされている。

即ち、転移有無別観測者の生存率曲線は、それぞれ

$$S = \frac{C_1(\beta - \lambda_3)}{\lambda_2} e^{-\alpha t} + \frac{C_2(\alpha - \lambda_3)}{\lambda_2} e^{-\beta t}$$

として表わすことが出来る。このため転移有無別生存率曲線は半対数グラフで勾配の等しい2本の直線で表わすことが出来るものと思われる。

かくの如く考慮すると、転移 $\oplus$ 群も転移 $\ominus$ 群も同じ Model で、また同じ移行確率で現象が現われているものと思われる。唯、両群で最初の初期状態が異なっているものと思われる。

そこで、この瞬間移行確率 λ_1 , λ_2 , λ_3 を推定しようと試みた。

先づ、転移 $\oplus$ 群では、手術時に転移が確定されたものであるため、また胃癌ではかなり転移が多いことを考えると、この群では、属性が確実に分類されているものと思われる。このために、転移 $\oplus$ 群からパラメータを推定することにした。

この転移 $\oplus$ 群は、転移 $\ominus$ のものが含まれていないため第1図から次の式を満足する λ_1 , λ_2 , λ_3 がそれぞれのパラメータの推定値となる。即ち、

$$\frac{C_1(0.504 - \lambda_3)}{\lambda_2} = 12.4 \quad \dots\dots\dots(6)$$

$$\frac{C_2(0.013 - \lambda_3)}{\lambda_2} = 69.8 \quad \dots\dots\dots(7)$$

$$C_1 + C_2 = 0 \quad \dots\dots\dots(8)$$

$$\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = 0.517 \quad \dots\dots\dots(9)$$

$$\lambda_1 \lambda_3 = 0.006552 \quad \dots\dots\dots(10)$$

これからもとめると、各パラメータの値は

$$\lambda_1 = 0.015$$

$$\lambda_2 = 0.072$$

$$\lambda_3 = 0.430$$

$$C_1 = 12.065$$

$$C_2 = 12.052$$

となる。

このため、健康者(S_1)が再発可能期(S_2)になる瞬間移行確率 λ_1 は0.015となる。またこの移行の、Net Probability は、1.5%である。再発可能期(S_2)のものが、健康者(S_1)に移行する瞬間移行確率 λ_2 は、0.072となり、またこの Net Probability は、7.0%となる。

今、これらの移行率を比較すると、 λ_1/λ_2 は4.8倍とな

り、 $S_1 \rightarrow S_2$ の移行と、 $S_2 \rightarrow S_1$ の移行の、Net Probability を比較すると、前者は後者の4.7倍となる。

このように考慮すると、再発可能期のものが健康者に移行する可能性が可成り存在する様に思われる。

しかし、再発可能期(S_2)のものが、再発(S_3)する癌の死力 λ_3 は、0.430となり、 $S_2 \rightarrow S_1$ に移行する瞬間移行率 λ_2 の0.072の6倍も大きくなっている。また癌の死力の Net Probability は35.0%となるため、 $S_2 \rightarrow S_1$ の Net Probability を比較すると癌の死力が5倍も大きくなっている。このため、再発可能期のものは、可成りつよく再発の危険にさらされているものと思われる。

かくの如く考慮すると、再発可能期のものが再発する瞬間移行確率 λ_3 、またはその Net Probability ($1 - e^{-\lambda_3}$) で癌治療効果を判定するのが妥当な手術療法の、効果判定ではないかと思われる。

次に、このモデルを用いて、転移 $\oplus$ 群の健康者群の生存率曲線 S_1 を求めると、

$$S_1 = 12.065e^{-0.013t} - 12.052e^{-0.504t}$$

となり、また再発可能期にあるものの生存率曲線 S_2 は、

$$S_2 = 0.335e^{-0.013t} + 81.052e^{-0.504t}$$

となる。これを図に画くと、第3図の如くなる。最初はすべてのものが再発可能期にあるが、術後1年5ヵ月までに半数のものが死亡している。しかし術後5年では尚7.0%のものが再発可能期で生存している。しかし10年後にはほとんど再発可能期のものはいないものと思われる。また健康者群は、1年、2年、3年と漸次増大して、7年目には10.7%と最大値となり、1つの Peak を示している。以後は徐々に減少している。

しかし、全体として眺めると、5年以後は、ほとんど健康者の生存率には変化がないように思われるから、5年治癒率といわれていることは、可成り意味がある様に思われる。

次に、転移 $\ominus$ 群においては、検査により転移がみつからなかった者である。この群には真に転移がないものと、みのがされてこの群に入ったものがあるものと思われる。

このため、転移 $\ominus$ 群では、最初から健康者群であるもの及び再発可能期にあるものが同時に存在していたものと考慮すべきである。

この様に検討すると、初期状態 C_1' , C_2' は次の式から求めることが出来る。

$$1.0278C_1' - 5.7917C_2' = 17.8 \quad \dots\dots\dots(11)$$

$$0.9025C_1' - 0.0375C_2' = 11.1 \quad \dots\dots\dots(12)$$

即ち、初期状態は、

$$C_1' = 12.262$$

第3図 手術時に転移が発見された群における健康者群 (S_1) と再発可能期群 (S_2) の生存率曲線

第4図 手術時に転移が発見されなかった群における健康者群 (S_1) と再発可能期群 (S_2) の生存率曲線

$$C_2' = -0.897$$

となる。このため、健康者群 S_1 の生存率曲線 S_1 は

$$S_1 = 12.262e^{-0.013t} - 0.897e^{-0.504t}$$

となる。

再発可能期 S_2 にあるものの生存率曲線 S_2 は

$$S_2 = 0.341e^{-0.013t} + 6.094e^{-0.504t}$$

となる。これを図に画くと、第4図の如くなる。最初、健康者は11.4%であり、再発可能期にあるものは6.4%である。このため、転移○群においては、再発可能期のものが36.0%含まれている様に思われる。

健康者群は少しずつ上昇して、2年目の生存率は11.6%となり、1つのPeakを示し、以後漸次減少している。しかし全体として眺めると、健康者群の生存率は10%前後とほとんど変化はないように思われる。

再発可能期のものは最初6.4%であるが、1年5ヵ月で半数に減少している。

この傾向は前述の場合と全く同様である。かくの如く考慮すると、手術時に転移の全くないものは全体の11.4%であり、他の88.6%は何らかの意味で転移があるものと思われる。

しかし、手術療法により、転移のあるもののうち、約10%のものが治癒するものと思われる。このため全体の治癒率は、20%前後となっているものと思われる。

結 論

著者は東北大学武藤完雄教授の胃癌手術患者の転移有無別群の15年間の生存率曲線を資料として分析をおこない次の如き結果を得た。

1) 転移有無別群の生存率曲線を半対数グラフ上に画くと、勾配の等しい2組の直線の和として表わすことが出来る。それぞれの直線の勾配は、0.013と0.504である。

2) 上記の結果から、胃癌手術を受けたものは、健康者群 (S_1)、再発可能期群 (S_2)、再発群 (S_3) のどれかに分類されるものとして、 S_1 と S_2 には相互に移行するもの

としたModelを作り、それぞれの移行確率を推定した。

$S_1 \rightarrow S_2$ の瞬間移行確率は0.015、 $S_2 \rightarrow S_1$ の瞬間移行確率は、0.072、 $S_2 \rightarrow S_3$ の再発癌の死力は0.430であった。

3) 転移の無かった群での健康者群の生存率曲線 S_1 は、

$$S_1 = 12.262e^{-0.013t} - 0.897e^{-0.504t}$$

であり、再発可能期群の生存率曲線 S_2 は

$$S_2 = 0.341e^{-0.013t} + 6.094e^{-0.504t}$$

となる。

転移発見群における健康者群の生存曲線 S_1 は、

$$S_1 = 12.065e^{-0.013t} - 12.052e^{-0.504t}$$

また、再発可能期群での生存曲線は

$$S_2 = 0.335e^{-0.013t} + 81.852e^{-0.504t}$$

となる。

4) 全体として眺めると手術時に転移がないものは全体の11.4%であり、他のものは何らかの転移があるものと思われる。しかし転移のある88.6%のうち約10%は完全治癒するものと思われる。このため、全手術患者の約20%のものが治癒するものと思われる。

5) 転移発見群において、健康者群の生存率は5年以後では一定の値となり変化は少ない。このため、5年治癒率は、極めて有意義なものと思われる。

本研究の要旨は第36回日本衛生学会(岡山)において発表した。

稿を終るにのぞみ、恩師堀内一弥教授の御指導御校閲を深謝いたします。

文 献

- 1) 阪本州弘：胃癌手術の予後に関する統計学的研究，(第1編)胃癌手術患者の予後判定法について，大阪市立大学医誌，11，11-12号，87-95 (1962)。
- 2) 武藤教授退官記念特集号：東北医誌，63，1-2号 (1960)。

(受付1969年2月24日)