

図4 (2) 3状態マルコフモデルと2状態マルコフモデルをあてはめた結果(大腸がん)  
 ○はあてはめたモデルを、\*は相対生存率を表す。

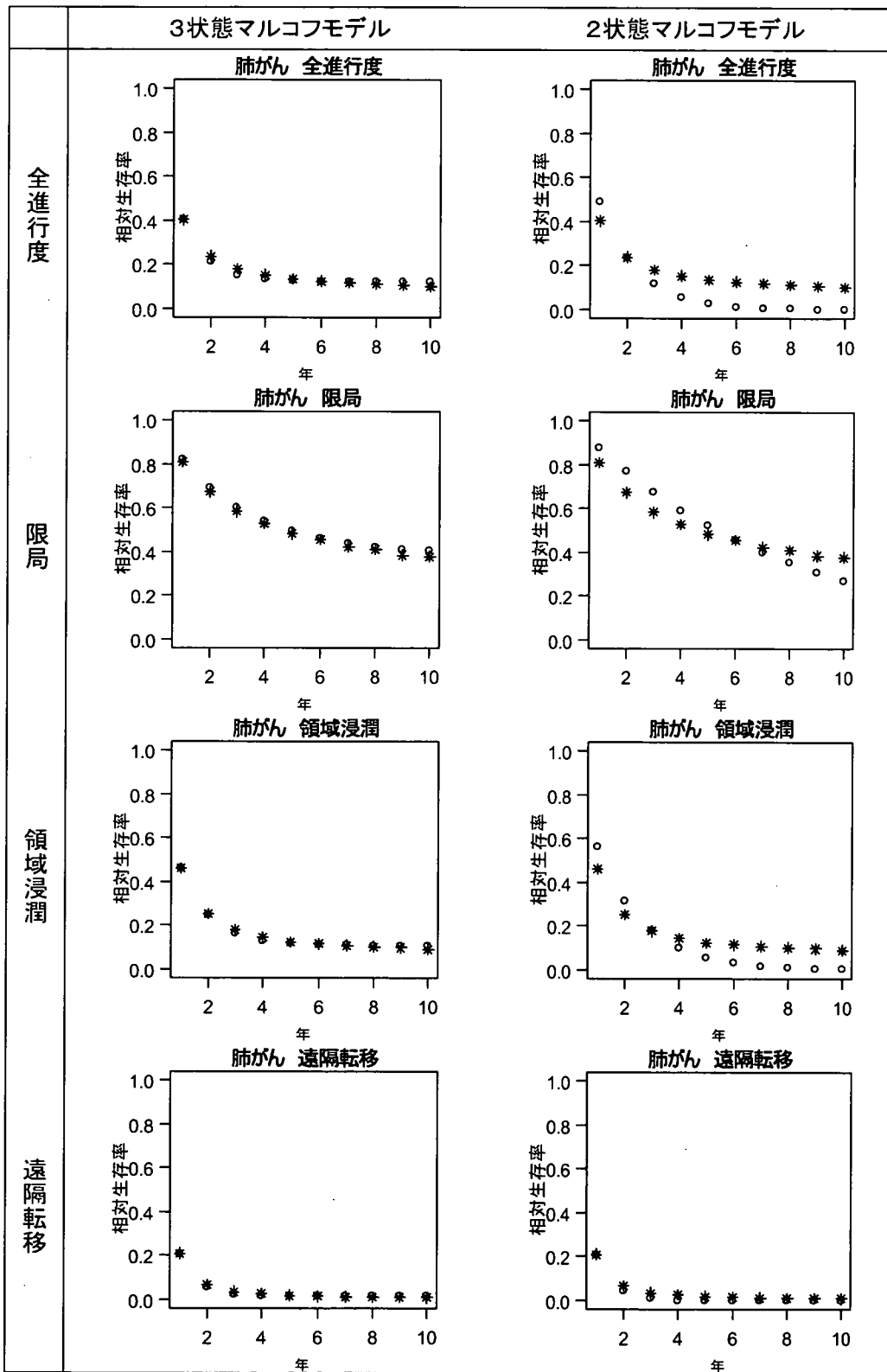


図 4 (3) 3状態マルコフモデルと2状態マルコフモデルをあてはめた結果(肺がん)  
 ○ はあてはめたモデルを、\* は相対生存率を表す。

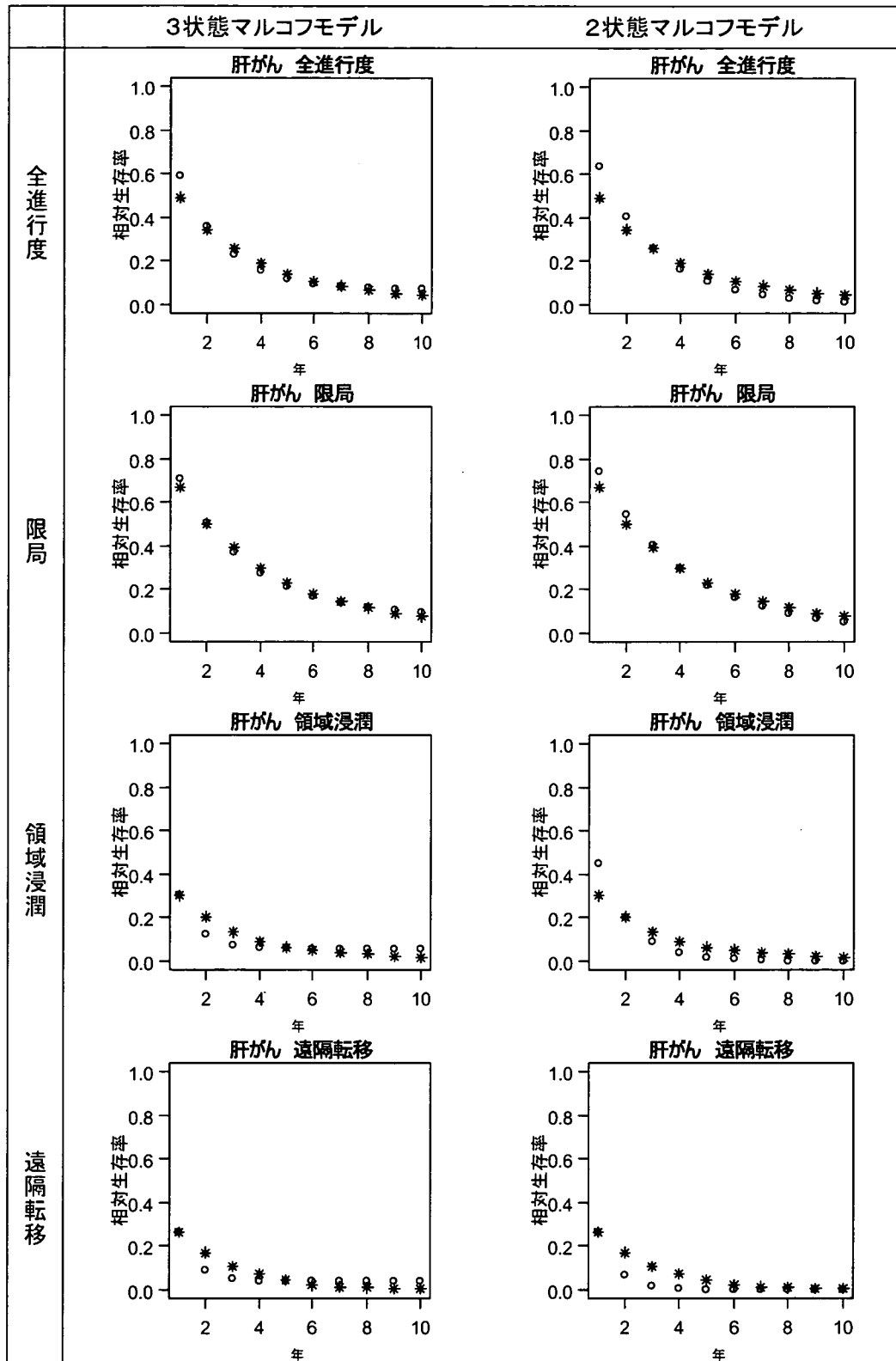


図4 (4) 3状態マルコフモデルと2状態マルコフモデルをあてはめた結果(肝がん)  
 ○はあてはめたモデルを、\*は相対生存率を表す。

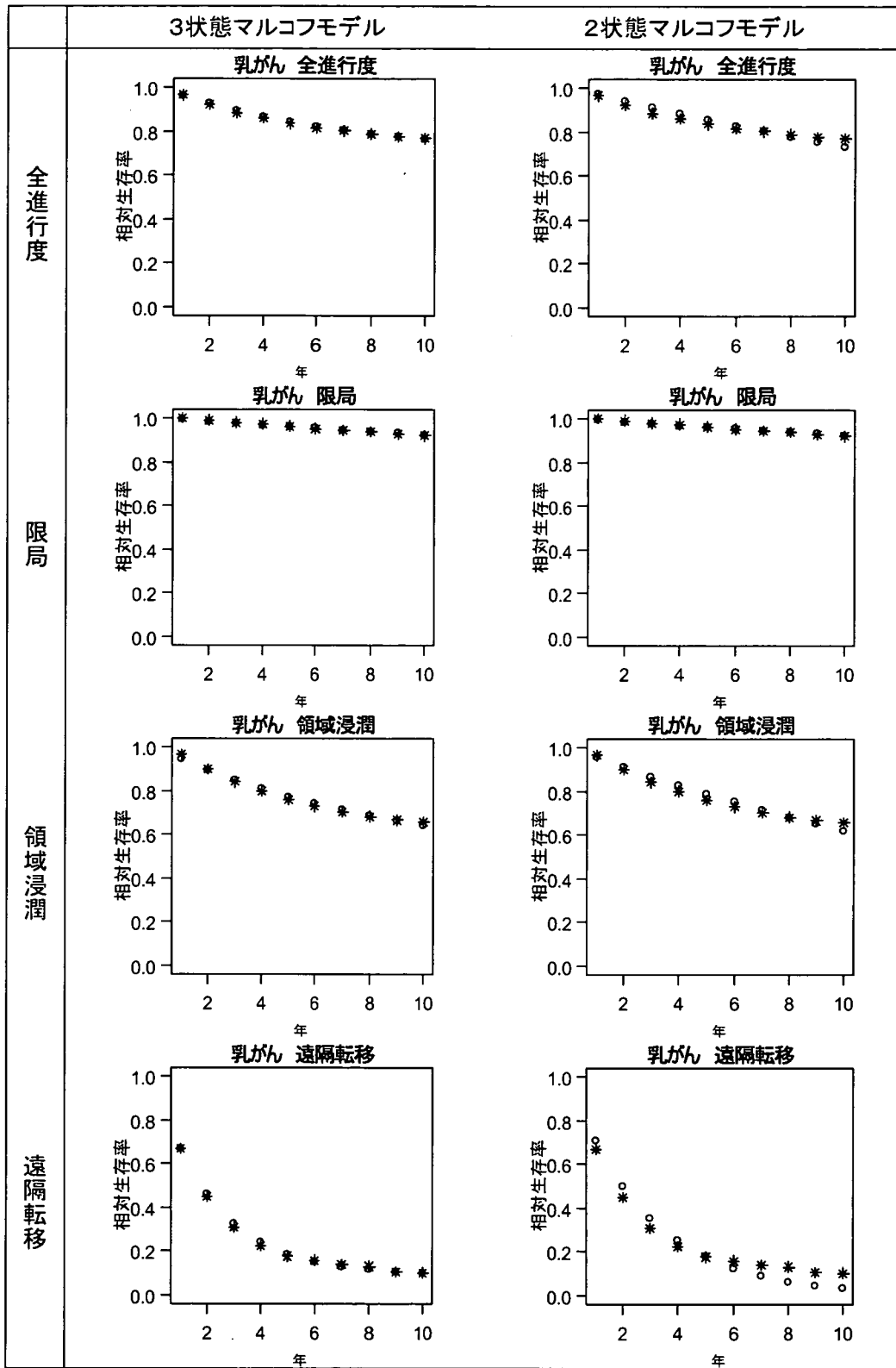


図 4 (5) 3状態マルコフモデルと2状態マルコフモデルをあてはめた結果(乳がん)  
 ○はあてはめたモデルを、\*は相対生存率を表す。

表 1. 対象者数

部位	ICD-10	臨床進行度	罹患者数		
			男性	女性	総数
胃	C16	全進行度	7,063 (66.6%)	3,537 (33.4%)	10,600
		限局	2,888 (68.5%)	1,325 (31.5%)	4,213
		領域浸潤	2,350 (66.8%)	1,168 (33.2%)	3,518
		遠隔転移	1,247 (64.4%)	689 (35.6%)	1,936
		不明	578 (62.0%)	355 (38.0%)	933
大腸	C18-C20	全進行度	4,001 (58.7%)	2,820 (41.3%)	6,821
		限局	1,848 (62.9%)	1,090 (37.1%)	2,938
		領域浸潤	1,116 (53.6%)	967 (46.4%)	2,083
		遠隔転移	726 (57.7%)	533 (42.3%)	1,259
		不明	311 (57.5%)	230 (42.5%)	541
肝臓	C22	全進行度	4,243 (76.8%)	1,280 (23.2%)	5,523
		限局	2,061 (77.6%)	596 (22.4%)	2,657
		領域浸潤	546 (75.6%)	176 (24.4%)	722
		遠隔転移	576 (79.4%)	149 (20.6%)	725
		不明	1,060 (74.7%)	359 (25.3%)	1,419
肺	C33-C34	全進行度	3,964 (73.1%)	1,462 (26.9%)	5,426
		限局	587 (72.5%)	223 (27.5%)	810
		領域浸潤	1,569 (76.4%)	486 (23.6%)	2,055
		遠隔転移	1,383 (71.9%)	541 (28.1%)	1,924
		不明	425 (66.7%)	212 (33.3%)	637
乳房	C50	全進行度	—	3,764 (100.0%)	3,764
		限局	—	2,012 (100.0%)	2,012
		領域浸潤	—	1,379 (100.0%)	1,379
		遠隔転移	—	207 (100.0%)	207
		不明	—	166 (100.0%)	166

表 2. 部位別進行度別モデル別推移確率

部位	臨床進行度	2状態マルコフモデル		3状態マルコフモデル				
		$P_S$	残差平方和 ( $\times 10^{-3}$ )	$P_C$	$P_R$	$P_S = P_C + P_R$	年*	残差平方和 ( $\times 10^{-3}$ )
胃	全進行度	0.8847	20.5251	0.3221	0.3294	0.6515	1	0.2148
	限局	0.9804	0.7137	0.2186	0.7442	0.9628	2	0.0341
	領域浸潤	0.7917	17.3022	0.1585	0.4556	0.6141	1	0.0680
	遠隔転移	0.1541	0.4214	0.0180	0.1361	0.1541	1	0.0589
大腸	全進行度	0.9250	9.4885	0.2815	0.5128	0.7943	1	0.1444
	限局	0.9796	1.0448	0.1416	0.8341	0.9757	1	0.0231
	領域浸潤	0.9013	6.7526	0.1347	0.6992	0.8339	1	0.0501
	遠隔転移	0.4211	1.6020	0.0332	0.3413	0.3745	1	0.0878
肝臓	全進行度	0.6360	3.4180	0.0303	0.5565	0.5868	2	1.3081
	限局	0.7391	0.9962	0.0233	0.6845	0.7078	2	0.3454
	領域浸潤	0.4514	3.3611	0.0429	0.2577	0.3006	1	1.5179
	遠隔転移	0.2625	2.5155	0.0284	0.2341	0.2625	1	1.4511
肺	全進行度	0.4877	8.9445	0.0844	0.3179	0.4023	1	0.3036
	限局	0.8772	5.0000	0.1121	0.6974	0.8095	1	0.0544
	領域浸潤	0.5627	6.1191	0.0654	0.3953	0.4607	1	0.0944
	遠隔転移	0.2092	0.2949	0.0138	0.1954	0.2092	1	0.0563
乳房	全進行度	0.9688	0.4122	0.0842	0.8753	0.9595	2	0.0296
	限局	0.9919	0.0149	0.0000	0.9919	0.9919	8	0.0149
	領域浸潤	0.9531	0.4649	0.0498	0.8937	0.9435	3	0.1198
	遠隔転移	0.7070	2.4366	0.0343	0.6344	0.6687	1	0.1046

■ : 2状態マルコフモデルと3状態マルコフモデルを比較して、残差平方和が小さく、あてはまりの良い結果となったモデルを表す。

\* : 選択された生存確率  $P_S$  が何年相対生存率の累乗根の値であるかを表す。

## 要観察期間に関する数学モデルによる検討

研究研究者 田端奈々（大阪大学大学院医学系研究科）  
主任研究者 大野ゆう子（大阪大学大学院医学系研究科教授）  
伊藤ゆり（大阪府立成人病センター調査部）

がん治療における初期治療後の要観察期間に関する情報提供は国民の重大な関心事のひとつである。一般的には、要観察期間は診断後 5 年とされる場合が多く、治癒率の向上の根拠として 5 年生存率が示される場合も少なくない。しかし、臨床的には要観察期間が一律に 5 年とはいえないことは周知の事実であり、部位別臨床進行度別にも検討が必要とされている。本研究では、治癒モデルを用い、部位別にがん患者の要観察期間推計を行った。要観察期間推定法として次の 3 通りを検討した。(1) 非治癒群における非治癒群生存者割合、(2) 生存者全体における非治癒群生存者割合、(3) がん罹患患者全体における非治癒群生存者割合について、それぞれ 0.1、0.05、0.01 における時点を算出した。要観察期間推定法 3 通りの結果を部位別に比較すると、治癒群割合  $P$  が小さい部位（食道、肝臓、胆嚢胆管、膵臓、肺）では (1) において、 $P$  が大きい部位（結腸、子宮、乳房、膀胱）では (2) において要観察期間が短くなる傾向があった。これは、(1)、(2) では要観察期間が  $P$  から強い影響を受けるため、部位による治癒群割合の影響を受けない (3) により推定するのが良いと考えられる。また、部位別に要観察期間をみると、乳房、前立腺で長期間の観察・治療が必要であることが示唆された。

### A. 研究目的

近年、診断方法や治療方法の進歩により、多くのがんにおいてその生存率が向上している。これは即ち、がん罹患後の長期生存者の増加を意味する。一方、医療施策の観点からすれば、がん患者の治療およびその後の経過観察に要する医療費推計は重要な課題である。このような背景において、がん治療における初回治療後の要観察期間（治療や観察を必要とする期間）の推定は社会的にも重要な意味をもつ。

一般的には、要観察期間は診断後 5 年とされる場合が多く、治癒率の向上の根拠として 5 年生存率が示される場合も少なくない。我が国や欧州では、概ねの部位で医療観察を必要とする期間は 5 年という考えのもと、医療需要のあるがん患者すなわち全患者数として 5 年有病者数

推計値が提供されている (Tabata(2008)、Ferlay(1999))。一方、臨床的には要観察期間がすべてのがんで 5 年という考えは妥当とは言い難く、がんの部位や年齢、進行度、組織型、治療法などによって異なってくるのは周知の事実であり、今後のがん対策においてはより詳細な要観察期間の検討が望まれる。

現段階において、世界的にみても部位別がんの要観察期間について検討した研究は極めて少ない。その理由は、臨床的には上記のように部位、年齢、組織型など多くの要因が予後に関係するため一般的な観察期間については検討が難しいこと、「要観察期間」という表現自体が社会的に大きな影響力をもつ可能性があることなどによると考えられる。しかし、患者家族にとっては、仮に 5 年より遙かに短い期間で治癒したとみなせるがんであ

るとすれば、要観察期間の短縮は患者にとって不必要な医療負担、心理的負担を減らすことにつながる。また、がん施策的には要観察期間を検討することにより、具体的な医療費試算、医療資源需給検討が可能となる。

そこで、本研究ではがん患者の生存解析では近年一般的に採用されている治癒モデルを用い、要観察期間の推計方法について実際的な適用を念頭に比較検討を行った。

## B. 研究方法

### 1. 治癒モデル

近年、がん患者の予後に関する研究では、Mixture survival model または Mixture cure model (以下、治癒モデルと示す) が多く用いられている。このモデルは、Boag(1949)が 20 世紀中頃に提唱したもので、がん患者をがんが治る患者群 (治癒群) と当該がんにより死亡する患者群 (非治癒群) の 2 群に分けて考え、非治癒群の生存率に対して対数正規分布をあてはめ治癒患者割合を推定した。その後、非治癒群の生存率について Berkson & Gage(1952)、Haybittle(1965)、Farewell(1982)らが指数分布、ワイブル分布、ガンマ分布、ゴンペルツ曲線などさまざまな分布をあてはめる研究を進めた。1990 年代後半になり Verdecchia et al.(1998)は、がん患者の予後について相対生存率を求め、非治癒群の生存率に対して指数分布あるいはワイブル分布をあてはめた指数治癒モデル、ワイブル治癒モデルを提唱し、このモデルによりヨーロッパ諸国の治癒患者割合と非治癒群の平均生存時間を推定し報告した(図 1)。

本研究でも相対生存率を用いた分析を行った。具体的にはまず部位別相対生存率を算出する。これは、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。つぎに指数治癒モデルとワイブル治癒モデルをあてはめ、治癒群の全患者集団における割合  $P$  を求めるとともに非治癒群の生存率分布 (指数分布あるいはワイブル分布) のパラメータを求め理論的に平均生存時間を求めた。

### 2. 要観察期間について

一般に治癒モデルを用いた要観察期間の検討においては、相対生存率が限りなく治癒群割合に近づき、非治癒群の生存曲線が水平に近づいたとき、がん罹患集団の生存者の予後と同コホート集団の予後が同じになり、がんが治癒するとみなしている。その時間までを概念的に要観察期間と称している。ただし、「治癒群割合に近づく」「水平に近づく」状態の定義や基準については充分には検討されていない。

Verdecchia et al.(1998)は、非治癒群集団における非治癒群生存者割合に着目する方法を提案している。Sugiyama et al.(2003)は、がん登録後 5 年間追跡されたデータを用い相対生存率曲線を求め治癒モデルをあてはめ非治癒群の生存率分布の傾きが 0 に近くなることを指標として要観察期間を求め報告したが、その後 10 年追跡データに基づく同様の検討結果では、かなり異なる値となる部位がみられた。

そこで本研究では非治癒群生存者数に注目し、要観察期間として下記 3 通りの方法を提案することとした。

- (1) 非治癒群に対する非治癒群生存者割合がある値よりも小さくなる時点
- (2) 生存者全体における非治癒群生存者割合がある値よりも小さくなる時点
- (3) がん罹患患者全体に対する非治癒群生存者割合がある値よりも小さくなる時点

求めた時点までの期間を要観察期間と定義し、主要 12 部位 (食道・胃・結腸・直腸・肝臓・胆嚢胆管・膵臓・肺・乳房・子宮・前立腺・膀胱) においてがん罹患者の要観察期間を推定し、それぞれの方法の特性を検討した。

### 3. モデル選択と要観察期間推計方法

まず相対生存率を求めた。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り、診断からの生存時間  $t$  におけるがん罹患患者集団全体の生



生存率  $S(t)$  を、期待生存率  $S^*(t)$  とするとき、相対生存率  $R(t)$  は、

$$S(t) = S^*(t) \times R(t)$$

と表される。

一方、がん罹患者全体の死亡ハザード  $h(t)$  は、同コホート集団の期待死亡ハザード  $h^*(t)$  にがんが死因となる超過死亡ハザード  $\lambda(t)$  を加算し、

$$h(t) = h^*(t) + \lambda(t)$$

と表される。

Kaplan-Meier 法による実測生存率を、国立がんセンターで作成されたコホート生存率表に 0.5 歳分加算した生存率表に基づき、Ederer II 法により求めた期待生存率で除すことで、相対生存率を算出した。なお、計算には味木他(1998)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.9.1 を用いた。

次に相対生存率に治癒モデルをあてはめパラメータを求める。本研究では、治癒モデルとして指数治癒モデルとワイブル治癒モデルを用いた。治癒モデルでは、がん罹患集団は治癒患者群 (Cured group) と当該がんが死因で死亡する非治癒患者群 (Uncured group) の 2 つの集団から成ると考える。がん罹患集団における治癒群の割合を  $P$  とすると、非治癒群の割合は  $1-P$  となる。がん罹患集団全体の生存率  $S(t)$ 、相対生存率  $R(t)$ 、がんが死因となる超過死亡ハザード  $\lambda(t)$  は以下となる。

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

$$R(t) = P + (1-P)S_u(t)$$

$$\lambda(t) = \frac{(1-P)f_u(t)}{P + (1-P)S_u(t)}$$

ここで  $S_u(t)$  は非治癒群の生存率、 $f_u(t)$  は  $S_u(t)$  の確率密度関数である。 $S_u(t)$  が、指数分布に従うと仮定した場合とワイブル分布に従うと仮定した場合を考える。 $\lambda$  を疾患固有の定数、 $\beta$  をワ

イブル分布の形状母数とすると、がん罹患者集団の相対生存率は、  
指数分布の場合、

$$R(t) = P + (1-P)\exp(-\lambda t)$$

ワイブル分布の場合、

$$R(t) = P + (1-P)\exp\left(-(\lambda t)^\beta\right)$$

と表すことができる。

なお、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、その故障発生の種類は、

$0 < \beta < 1$  のとき：初期故障型

$\beta = 1$  のとき：偶発故障型、指数分布と同じ

$\beta > 1$  のとき：磨耗故障型

となる。

部位別に非線形最小二乗法 (Gauss-Newton 法) により、指数治癒モデル、ワイブル治癒モデルを相対生存率にあてはめ、治癒群割合  $P$ 、パラメータ  $\lambda$ 、 $\beta$  を求めた。モデルの適合度を Mean Square Error (MSE) で評価し、適合度の良い方を選択し、要観察期間推定に用いた。

最後に要観察期間の推定を前述した 3 通りの方法を用いて行った。

- (1) 治癒群における非治癒群生存者割合が一定値以下となる時点

非治癒群の生存率  $S_u(t)$  が (1) の定義における一定値となる。例えば、 $S_u(t) = 0.1$  であれば、当該がんにより死亡する人のうち 90% の人が亡くなっている時点となる。

ここで、 $S_u(t) = \alpha$  として診断からの生存時間  $t$  について解くと指数治癒モデルの場合、

$$t = \frac{-\ln \alpha}{\lambda}$$

ワイブル治癒モデルの場合、

$$t = \frac{(-\ln \alpha)^{\frac{1}{\beta}}}{\lambda}$$

と表される。

本研究では、要観察期間の指標として、非治癒群のうち、90% ( $\alpha = 0.1$ )、95% ( $\alpha = 0.05$ )、99% ( $\alpha = 0.01$ ) が死亡

した時点求めた。

(2) 生存者全体における非治癒群生存者割合が一定値以下となる時点

ある時点の生存者全体における非治癒群生存者が占める割合を $\alpha$ とおくと、

$$\alpha = \frac{(1-P)S_u(t)}{P+(1-P)S_u(t)}$$

と表される。これを $S_u(t)$ について解くと、

$$S_u(t) = \frac{P\alpha}{(1-P)(1-\alpha)}$$

ここで、 $S_u(t)$ を $\alpha^*$ とおき、診断からの生存時間 $t$ について解くと指数治癒モデルの場合、

$$t = \frac{-\ln \alpha^*}{\lambda}$$

ワイブル治癒モデルの場合、

$$t = \frac{(-\ln \alpha^*)^{\frac{1}{\beta}}}{\lambda}$$

となる。ここでは、要観察期間の指標としてがん罹患集団の生存者のうち、90% ( $\alpha=0.1$ )、95% ( $\alpha=0.05$ )、99% ( $\alpha=0.01$ ) が治癒群となる時点求めた。

(3) がん罹患患者全体における非治癒群生存者割合が一定値以下となる時点

がん罹患集団全体における非治癒群生存者が占める割合を $\alpha$ とおき、診断からの生存時間 $t$ について解くと指数治癒モデルの場合、

$$t = \frac{-\ln(\alpha/(1-P))}{\lambda}$$

ワイブル治癒モデルの場合、

$$t = \frac{\left[-\ln\left(\frac{\alpha}{1-P}\right)\right]^{\frac{1}{\beta}}}{\lambda}$$

と表される。ここでは、要観察期間の指標として、非治癒群の生存者が全罹患者の、10% ( $\alpha=0.1$ )、5% ( $\alpha=0.05$ )、

1% ( $\alpha=0.01$ ) になった時点求めた。

#### 4. 対象

大阪府がん登録に 1994 年から 1998 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、多重がん第 2 がん以降、DCO (死亡情報のみで登録されたもの(Death Certificate Only、以降 DCO と略記))、再発がんのみのデータは除外し、年齢が 15 歳から 99 歳の者を対象とした。対象部位は食道 (ICD-10: C15、以下同様)、胃 (C16)、結腸 (C18)、直腸 (C19-21)、肝臓 (C22)、胆嚢胆管 (C23-24)、膵臓 (C25)、肺 (C33-34)、女性乳房 (C50)、子宮 (C53-55)、前立腺 (C61)、膀胱 (C67) とした (表 1)。

### C. 研究結果

#### 1. 対象相対生存率と治癒モデルの選択

指数治癒モデル、ワイブル治癒モデルそれぞれについて、部位ごとに、治癒患者割合 $P$ 、パラメータ $\lambda$ 、 $\beta$ を推定し、MSEを算出した (表 2)。また、相対生存率、指数治癒モデル、ワイブル治癒モデルを部位ごとにグラフで示した (図 2)。肝臓、前立腺では、ワイブル治癒モデルでは、 $P$ が正の値では収束値を得ることができなかった。食道、胃、結腸、直腸、胆嚢胆管、膵臓、肺、乳房、子宮、膀胱について、MSEで比較したところ、すべての部位で、ワイブル治癒モデルのあてはまりがよかった。したがって、肝臓、前立腺では、指数モデルを用い、その他の部位ではワイブル治癒モデルを要観察期間推定に用いた。

#### 2. 要観察期間の推定

##### (1) 非治癒群集団における非治癒群生存者割合での検討

設定した $\alpha$ について診断からの生存時間と、その時点の生存率を治癒モデルにより算出した (表 3)。膵臓では、非治癒群集団における非治癒群生存者割合が低くなるのが一番早く、5%になるまでは 2.12 年、1%になるまでは 4.46 年であった。食道、肝臓、胆嚢胆管、肺、膀胱では、1%になるには 5 年以上要するものの、5 年以内には 5%以下となった。胃

は5年以内に10%以下にはなり、結腸、直腸、乳房、子宮、前立腺では10%になるのに5年以上要した。特に乳房では、10%になるまでに16.11年、5%になるまでに20.43年、1%になるまでに30.12年要した。

## (2) 生存者全体における非治癒群生存者割合での検討

設定した $\alpha$ について診断からの生存時間と、その時点の生存率を治癒モデルにより算出した(表4)。膀胱において、生存者全体における非治癒群生存者割合が低くなるのが一番早く、10%になるまでに1.68年、5%になるまでは2.86年、1%になるまでは5.61年であった。膀胱の他に生存者全体に対する非治癒群生存者割合が5年以内に5%になる部位はなく、食道、胃、結腸、胆嚢胆管、肺、子宮では5年以内では10%以下になった。直腸、肝臓、膵臓、乳房、前立腺では、10%以下になるのに5年以上要した。特に乳房では、10%になるまでに12.01年、5%になるまでに16.79年、1%になるまでに26.89年を要した。

## (3) がん罹患集団全体における非治癒群生存者割合での検討

設定した $\alpha$ について診断からの生存時間と、その時点の生存率を治癒モデルにより算出した(表5)。膵臓では、がん罹患集団全体における非治癒群生存者割合が低くなるのが一番早く、10%になるまでに1.30年、5%になるまでに2.07年、1%になるまでに4.39年であった。また、胆嚢胆管、肺、膀胱においてもおよそ5年で1%になった。食道、胃、結腸、肝臓、子宮では5年以内に5%以下になり、直腸は5年以内に10%以下となった。乳房、前立腺では10%以下になるのに5年以上要した。

## D. 考察

### 1. 治癒モデルについて

治癒モデルは、死亡について対象疾患を原因とする集団とそれ以外を分離して検討可能な疾患では有用であり、治癒群と非治癒群について異なる予後を考えることができる。また、相対生存率を用いることで、他死因による死亡確率を除去

して考えることができ、死亡についてがんによる影響のみを計ることが可能となる。Verdecchia et al.(1998)は、EUROPE Study IIの結腸がんについての研究の中で、柔軟性があるワイブル治癒モデルを推奨している。また、指数分布はワイブル形状母数 $\beta$ を1とした分布であり、パラメータが2つのため簡便に用いることができ、Sugiyama et al.(2003)は直腸や乳房ではワイブル分布と比較し、指数分布の方が良い適合度をもつと報告している。

ここでは、大阪府がん登録の1994-1998年罹患データをこの2つの分布についてあてはめ検討した。その結果、すべての部位でワイブル分布は指数分布より適合度が良かった。しかしながら、肝臓、前立腺で、ワイブル治癒モデルでは、治癒群割合 $P$ がそれぞれ-0.60、-0.85と負の値で収束値を得た。この場合MSEの値は肝臓 $0.030 \times 10^{-4}$ 、前立腺 $0.057 \times 10^{-4}$ となり、指数分布よりよいあてはまりを示しているが、治癒群が存在することを前提とした本研究においては用いることができない。よって、要観察期間推定において指数治癒モデルを用いた。しかし、肝臓では指数治癒モデルのMSEの値が $7.756 \times 10^{-4}$ と高値であり、適当なモデルであるとは言い難い。指数分布は、 $\beta$ の値が1に近い直腸、乳房、膀胱では、比較的良いあてはまりを示しているが、 $\beta$ の値が小さく顕著な初期故障型を示す部位では適用するのが難しいと考えられる。特に、食道、肝臓、胆嚢胆管、膵臓、肺では、5年相対生存率が指数治癒モデルにおける治癒群割合 $P$ を下回っている。今後、非治癒群の生存率に対し異なる分布をあてはめ検討することにより生存曲線の特徴にあったモデルを考えることが必要である。

### 2. 要観察期間推計について

がんの実態を表す主な指標としては、罹患率(数)、死亡率(数)、生存率があり、国立がんセンターにより全国推計値が報告されている。しかしながら、要観察期間については、必要性がうたわれているものの明確な指標はない。本研究では、非治癒群における生存者に着目し、3手法により要観察期間を推定した。3手

法による推計値を部位により比較すると、治癒群割合  $P$  が小さい部位（食道、肝臓、胆嚢胆管、膵臓、肺）では（1）において、 $P$  が大きい部位（結腸、子宮、乳房、膀胱）では（2）において要観察期間が短くなる傾向があった。（1）、（2）では治癒群割合が要観察期間に及ぼす影響が大きいと考えられ、特に膵臓では、（1）では2.12年で非治癒群の95%が亡くなっているが、この時点では生存者中51.8%の非治癒群が存在する。膀胱では、2.86年で生存者全体の95%は治癒しているが、この時点では非治癒群は依然14.2%生存している。よって、これらの方法は一般的に要観察期間を推定する方法としては適しているとは言えず、治癒群割合の影響を受けない（3）により推定を行うのが良いと考えられる。

また、部位別に要観察期間をみると、乳房、前立腺で長期間の観察・治療が必要であることが示唆された。乳房は、一般的に治療後長期間経過後も再発の可能性があり、生存率が低下し続けるといわれている。両部位は、海外においても長期の観察が必要とされており、本研究内容と一致している(Nab(1994)、Joensuu(1995)、Tai(2005))。

### 3. 今後の研究課題

本研究では、12の部位についてがん患者の要観察期間について検討したが、他にも性別、年齢、進行度、組織型、治療法などが治癒群患者割合や非治癒群患者の予後に影響を及ぼす因子として挙げられる。今後これらの因子を考慮して検討することで、より具体的な予後情報の提供が可能と考える。

また、今回はがん罹患後5年の予後照会データに対し治癒モデルをあてはめ、要観察期間を推定したが、いくつかの部位では5年以上の観察期間の必要性が示唆された。今後、より長期の予後照会データ、たとえば10年以上追跡されたデータについて治癒モデルをあてはめることにより、より長期の予後予測、観察期間の妥当性を検討する必要があると考える。

今回の結果から要観察期間は部位によりまったく異なることが示された。このことから、有病数推計においても、真に医療需要のある患者、要観察である患者

数を推定するためには、部位により有病期間を変えて有病数を算出することの必要性が示唆された。

がん患者の予後については、医療の進歩や地域がん登録の質の向上により、今後とも変化すると考えられる。特に、「第3次対がん10か年総合戦略」では、がん診療連携拠点病院の認可条件に院内がん登録の設置が条件となっているため、今後は大学医学部附属病院など従来がん登録率が低いと言われた施設の登録率も向上が予想される。今後、罹患データが更新されるごとに随時要観察期間を算出することで、より新しい予後情報の提供が可能になると考える。

## E. 結論

治癒モデルを用いて、がん患者の要観察期間推計方法を検討し、部位別に要観察期間を推計した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

Tabata N, Ohno Y, Murakami A, Frushima D, Ito Y.

Follow-up time required for cure of cancer patients using mixture cure models in Osaka, Japan. 29th Annual Meeting of the International Association of Cancer Registries. September 2007, Ljubljana.

## G. 知的所有権の取得状況

なし

## H. 文献

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 (1998). 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*, 第44巻, 981-993.

Berkson, J. and Gage, R. (1952). Survival curve for cancer patients following treatment. *Journal of the American Statistical Association*, 47, 501-515.

Boag, J. (1949). Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy.

- Journal of the Royal Statistical Society(Series B)*, 11, 15-44.
- Farewell, V.T. (1982). The use of mixture models for the analysis of survival data with long term survivors. *Biometrics*, 38, 1041-1046.
- Ferlay, J., Bray, F., Sankila, R. and Parkin, D.M. (1999). EUCAN: Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1995, version 2.0. *IARC Cancer Base No. 4.*, IARC Press, Lyon.
- Haybittle, J.L. (1965). A two parameter model for the survival curve of treated cancer patients. *Journal of the American Statistical Association*, 53, 16-26.
- Nab, H.W., Crommelin, M.A., Kluck, H.M., van der Heijden, L.H. and Coebergh, J.W.(1994). Change in long term prognosis for breast cancer in Dutch cancer registry. *British Medical Journal*, 309, 83-86.
- Sugiyama, H., Ohno, Y. and Saika, K. (2003). Proportion of cured cancer patients and observation time to distinguish cured/fatal cases in Osaka, Japan. *25th Annual Scientific Congress and Meeting of the International Association of Cancer Final Program and Abstract book Registries.*
- Tabata, N., Ohno, Y., Matsui, R., Sugiyama, H., Ito, Y., Tsukuma, H. and Oshima, A. (2008(in press)). Partial cancer prevalence in Japan up to 2020: Estimates based on incidence and survival data from population-based cancer registries. *Japanese Journal of Clinical Oncology.*
- Tai, P., Yu, E., Cserni, G., Vlastos, G., Royce, M., Kunkler, I. and Vinh-Hung, V. (2005). Minimum follow-up time required for the estimation of statistical cure of cancer patients: verification using data from 42 cancer sites in the SEER database. *BMC Cancer*, 5, 48.
- Verdecchia, A., De Angelis, R., Capocaccia, R., Sant, M., Micheli, A., Gatta, G. and Berrino F (1998). The cure for colon cancer: results from the EURO CARE study. *International Journal of Cancer*, 77, 322-329.

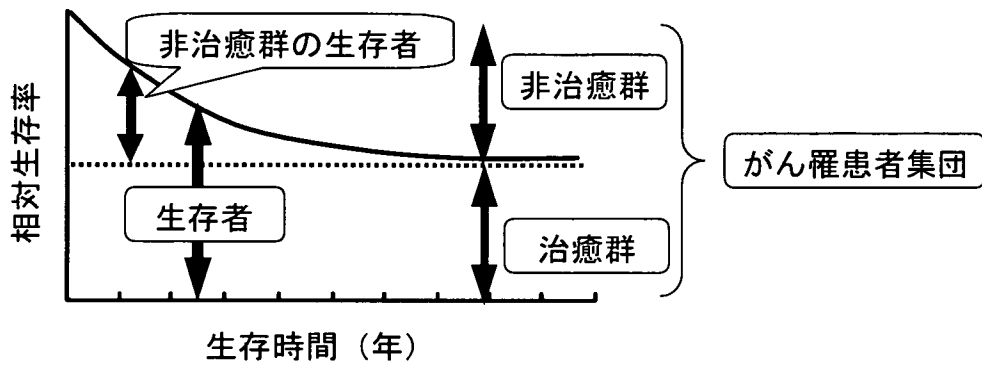


図1. 治癒モデルの概念図

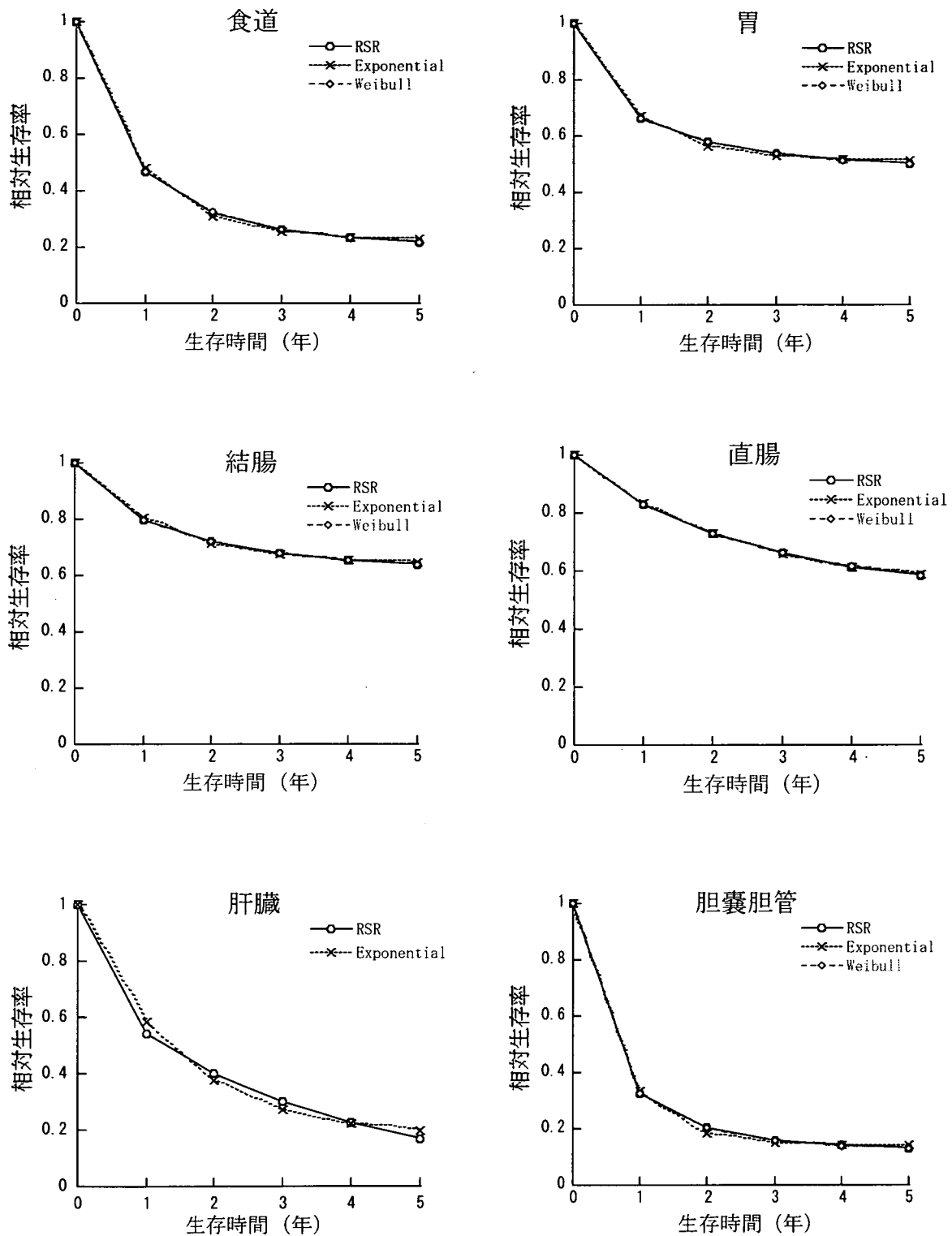


図2.1 相対生存率曲線 (RSR)、指数治癒モデル (Exponential)、ワイブル治癒モデル (Weibull) の比較

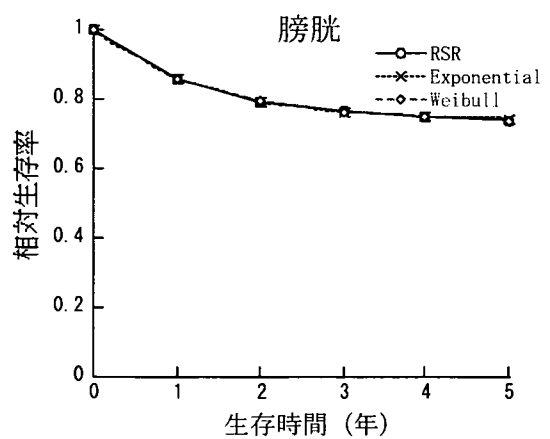
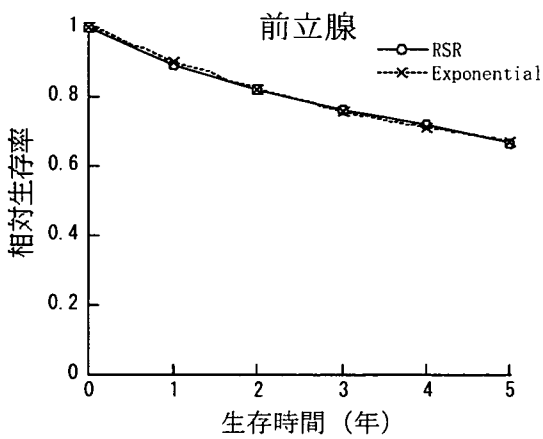
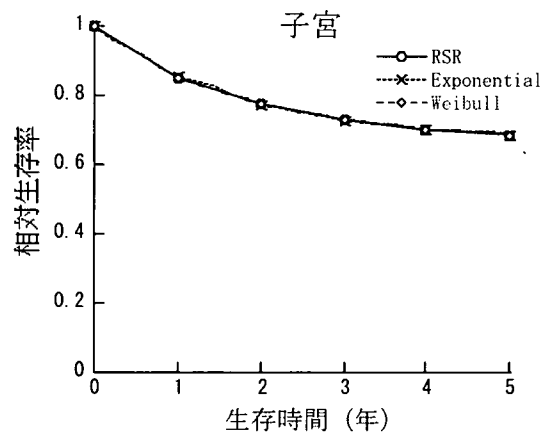
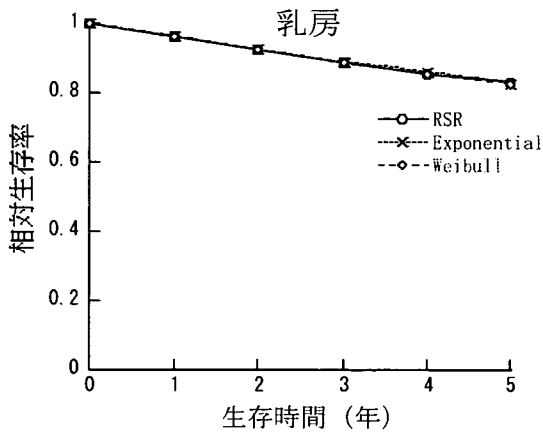
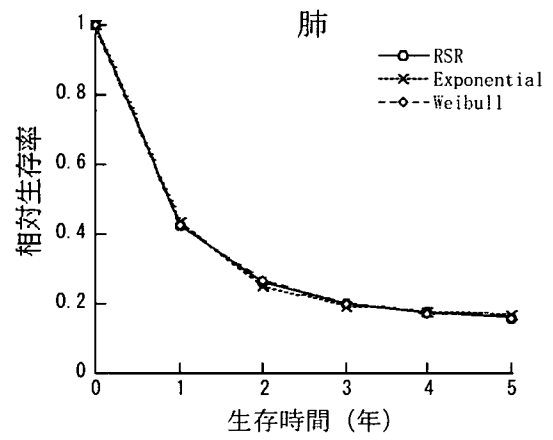
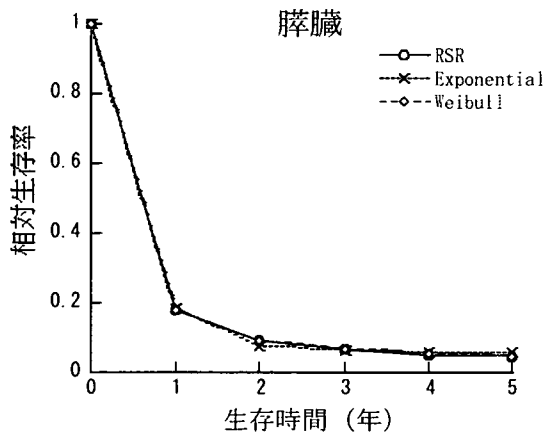


図2.2 相対生存率曲線 (RSR)、指数治癒モデル (Exponential)、ワイブル治癒モデル (Weibull) の比較



表1. 部位別対象者数

部位	ICD-10th	対象者数		
		男性	女性	計
食道	C15	2,533	506	3,039
胃	C16	14,152	6,968	21,120
結腸	C18	6,048	4,795	10,843
直腸	C19-21	3,659	2,082	5,741
肝臓	C22	8,732	3,133	11,865
胆嚢胆管	C23-24	1,235	1,527	2,762
膵臓	C25	1,897	1,498	3,395
肺	C33-34	9,730	3,885	13,615
乳房	C50	—	8,533	8,533
子宮	C53-55	—	3,224	3,224
前立腺	C61	2,026	—	2,026
膀胱	C67	1,727	475	2,202

表2. 部位別5年相対生存率とモデルのパラメータ

部位	5年相対 生存率 (%)	指数治癒モデル			ワイブル治癒モデル			
		P (%)	$\lambda$	MSE ( $10^{-4}$ )	P (%)	$\lambda$	$\beta$	MSE ( $10^{-4}$ )
食道	21.7	22.7	1.12	1.118	20.0	1.13	0.77	0.023
胃	50.0	51.1	1.10	1.085	47.1	1.03	0.65	0.005
結腸	63.8	63.8	0.78	0.537	59.3	0.61	0.71	0.001
直腸	58.4	53.5	0.44	0.129	49.2	0.37	0.89	0.012
肝臓	16.6	16.9	0.67	7.756	(-60.3)	(0.11)	(0.49)	(0.030)
胆嚢胆管	12.8	14.2	1.49	1.360	11.8	1.71	0.69	0.010
膵臓	4.7	5.9	2.03	1.057	4.0	3.16	0.58	0.012
肺	15.6	16.6	1.13	0.921	14.3	1.15	0.80	0.017
乳房	82.8	32.4	0.06	0.026	63.0	0.13	1.11	0.015
子宮	68.2	66.6	0.57	0.147	63.5	0.48	0.84	0.001
前立腺	66.7	52.8	0.02	0.329	(-85.7)	(0.02)	(0.74)	(0.057)
膀胱	73.9	73.6	0.76	0.072	72.9	0.73	0.91	0.043

※P：治癒患者割合、MSE：Mean Square Error

表中の網掛けの部位が要観察推計に用いるモデルを示す

表3. 要観察期間推計 (1)

部位	治癒 モデル	$\alpha=0.1$		$\alpha=0.05$		$\alpha=0.01$	
		t (年)	R(t) (%)	t (年)	R(t) (%)	t (年)	R(t) (%)
食道	ワイブル	2.63	28.0	3.70	24.0	6.47	20.8
胃	ワイブル	3.53	52.4	5.30	49.8	10.31	47.6
結腸	ワイブル	5.33	63.3	7.22	61.6	14.14	59.7
直腸	ワイブル	6.94	54.3	9.33	51.8	17.14	49.7
肝臓	指数	3.29	25.3	4.28	21.1	6.59	17.8
胆嚢胆管	ワイブル	1.97	20.6	2.89	16.2	5.41	12.7
膵臓	ワイブル	1.34	13.7	2.12	8.8	4.46	5.0
肺	ワイブル	2.46	22.9	3.42	18.6	5.83	15.2
乳房	ワイブル	16.11	66.7	20.43	64.9	30.12	63.4
子宮	ワイブル	5.69	67.2	7.79	65.4	13.00	63.9
前立腺	指数	9.76	57.5	12.70	55.1	19.52	53.3
膀胱	ワイブル	3.43	75.6	4.58	74.3	7.35	73.2

※ $\alpha$  : 非治癒群集団における非治癒群生存者割合

t : 診断からの生存時間、R(t) : 治癒モデルによる推計相対生存率

表4. 要観察期間推計 (2)

部位	治癒 モデル	$\alpha=0.1$		$\alpha=0.05$		$\alpha=0.01$	
		t (年)	R(t) (%)	t (年)	R(t) (%)	t (年)	R(t) (%)
食道	ワイブル	4.67	22.2	5.97	21.0	9.90	20.1
胃	ワイブル	3.55	52.4	5.48	49.6	10.68	47.6
結腸	ワイブル	3.84	65.8	6.22	62.4	12.51	59.9
直腸	ワイブル	6.69	54.7	9.27	51.8	15.22	49.7
肝臓	指数	5.42	18.8	6.49	17.8	8.85	17.1
胆嚢胆管	ワイブル	4.75	13.1	6.02	12.4	9.16	11.9
膵臓	ワイブル	5.81	4.5	7.28	4.3	11.02	4.1
肺	ワイブル	4.87	15.9	6.04	15.1	8.76	14.5
乳房	ワイブル	12.01	70.0	16.79	66.3	26.89	63.7
子宮	ワイブル	3.80	70.6	5.95	66.9	11.12	64.2
前立腺	指数	8.84	58.7	12.01	55.6	19.01	53.3
膀胱	ワイブル	1.68	81.0	2.86	76.7	5.61	73.6

※ $\alpha$  : 生存者全体における非治癒群生存者割合

t : 診断からの生存時間、R(t) : 治癒モデルによる推計相対生存率

表5. 要観察期間推計 (3)

部位	治癒 モデル	$\alpha=0.1$		$\alpha=0.05$		$\alpha=0.01$	
		t (年)	R(t) (%)	t (年)	R(t) (%)	t (年)	R(t) (%)
食道	ワイブル	2.30	30.0	3.34	25.0	6.06	21.0
胃	ワイブル	2.14	57.1	3.66	52.1	8.19	48.1
結腸	ワイブル	2.66	69.3	4.68	64.3	10.42	60.3
直腸	ワイブル	4.69	59.2	7.00	54.2	12.66	50.2
肝臓	指数	3.03	26.9	4.02	21.9	6.32	17.9
胆嚢胆管	ワイブル	1.82	21.7	2.72	16.8	5.20	12.8
膵臓	ワイブル	1.30	14.0	2.07	9.0	4.39	5.0
肺	ワイブル	2.26	24.3	3.20	19.3	5.59	15.3
乳房	ワイブル	9.67	73.0	14.19	68.0	24.18	64.0
子宮	ワイブル	2.86	73.5	4.77	68.5	9.68	64.5
前立腺	指数	6.58	62.8	9.52	57.8	16.34	53.8
膀胱	ワイブル	1.36	82.9	2.44	77.9	5.09	73.9

※ $\alpha$  : がん罹患集団全体における非治癒群生存者割合

t : 診断からの生存時間、R(t) : 治癒モデルによる推計相対生存率

## Ⅱ－3. 患者支援に関する研究