

何故新しい癌生存分析が必要か

はじめに

元京都大学総長で、先端医療振興財団理事長の井村裕夫先生は、癌患者に治療の説明をする場合には、「この治療法は平均2ヵ月延命します。しかしコストは月250万円かかります。QOLも良くありません」と、きちんと告げるべきことをMedical Asahi¹⁾で述べておられます。果たして医師がこの基本的情報を患者に伝えているのでしょうか。実は我々も英国のSurgical Oncology²⁾にeditorialとして寄稿し、患者に必要な情報を正しく伝えることの重要性を述べました。その中で患者が特に知りたい情報として、「治療で癌が全治するチャンスはどれだけあるか」を挙げました。我々の癌の生存分析開発の主な目的は、この全治するチャンスを推定することにあります。正確な全治の割合は通常の生存分析では得られず、別の分析法が必要です。以下にその方法を中心に説明します。

Coxの比例ハザードモデル

この動機となったのは1972年Cox³⁾が比例ハザードモデルを導入して、生存分析におけるbreakthroughを果たしたことです。ここでいうハザードとは各時点における一種の死亡率です。即ち、その時点まで生きている患者(分母)の中で、次の瞬間死亡する者(分子)の割合です。両者の分子は共にある時点での死亡数ですが、分母に違いがあります。ハザードの分母はその直前まで生きていた人数で、時とともに減少します。一方、通常の死亡率の分母は最初に生きていた人数で、これは後まで変わりません。しかし途中で消息不明者など所謂打ち切り例が出ると、問題が生じます。

さて最初にCoxが立てた仮説は、同一時点における2群間のハザードの比は、どの時点をとっても一定であるというものです。例えば、ある時点で対照群の生存者が50人いて、その中の5人がその時点で死亡したとするとハザードは $5/50 = 0.1$ となります。一方、治療群では同時点まで生き延びた患者100人中3人が死亡したとするとハザードは $3/100 = 0.03$ となります。そこで治療群に対する対照群のハザード比は $0.03/0.1 = 0.3$ となります。つまり単純に考えれば、死亡率は治療によって対照群の3割まで減少したことになり、治療の効果のあることが窺われます。各群のハザードは時と共に変動しますが、両群のハザード比0.3は、どの時点をとっても変わらないというのが比例ハザードモデルです。

なおここでいうモデルとは、死亡(事象)の発生頻度や発生時期などがある法則に従って起きるという仮定です。言い換えればある群の生存曲線(または死亡率曲線、ハザード曲線)が数式で表されると仮定します。一方、パラメーターとはその数式の中にある定数です。群毎に違った値を取り、群の特長を表します。例えば死亡が正規分布に従って発生すると仮定すれば、正規分布がモデルであり、その平均と標準偏差がパラメーターです。このパラメーターの値を変えることにより、生存曲線の位置や形が変わります。それだけでなくパラメーターの中には更に大切な役割を担うものがあります。それは治療群と対照群の優劣を比較する指標となることです。これがパラメトリック検定です。いわば戦いにおいて大将同士が軍を代表して一騎打ちを行い、勝敗を決するようなものです。その大将がパラメーターです。これに対して兵卒同士が総当たりで勝ち負けを決めるのがノンパラメトリック検定です。例えば2群間で収縮期血圧に差があるかを見た場合に、両群の平均血圧を t 検定で比較するのがパラメトリック検定で、平均血圧がパラメーターです。血圧の値ではなく、その順位をWilcoxonの順位和検定で比べるのであれば、ノンパラメトリック検定です。

このように大将とパラメーターには共通点もありますが、大きい違いがあります。大将には武

力や知力などにおいて軍のトップに立つことが求められます。しかしもしパラメーターが群から抜き出ているならば、パラメーターの資格はありません。できるだけその群に似つかわしい値を取ることが求められます。もし群の平均値を取るならばパラメーターの資格が十分あります。群に似つかわしい値かどうかを測る尺度が尤度です。最大の尤度をもつパラメーターが最も似つかわしく、これを群の代表に据えるのが最大尤度法（後述）です。

Coxモデルの回帰分析への拡張

ハザード比を使えば群間で治療効果に差があるかどうかを評価できます。しかし個々の治療やその他の予後因子がどのような影響をもつかは評価できません。それを知るためにCoxは彼のモデルを回帰分析にまで拡張しました。ここではハザード比が回帰分析の応答変数ともなり、予後因子が説明変数（共変量）となります。その回帰係数や信頼区間を求めることにより、予後因子の影響がわかります。Coxモデルはノンパラメトリック検定とパラメトリック検定の両面を備えているため、セミパラメトリックモデルといわれます。

彼の業績は画期的であり、英国王室からSirの称号を与えられ、統計学者から圧倒的な支持を得ました。こうしてCoxモデルに関連するログランク検定や、回帰分析は40年近くにわたって癌の生存分析において不動の地位を保つに至りました。これとKaplan-Meier生存曲線⁴⁾を合わせて三種の神器と呼ばれます。

Coxモデルの問題点

Peto⁵⁾など統計学者の多くは対照群に対する治療群の効果を評価するためには、両群の5生率や、平均生存期間を比べるべきではなく、ログランク値やハザード比で比べよと教えます。更にハザード比の解釈については「Coxモデルが正しいとすれば、ハザード比が0.7であれば、対照群で癌死する患者の3割（ $1 - 0.7$ ）は治療群では治る（再発を免れる）」と説く者もいます（Glossary in BMJ Clinical Evidence 2011）。もしこれが正しいければ、ハザード比は治療の評価に適した物差といえます。

こうして多くの癌治療の評価にハザード比が専ら使われ、多くの医師や患者はハザード比が小さいほど再発の危険が少なくなると信じてきたと思われまます。しかし統計学の専門外の医師や研究者にとってはCoxモデルは難解であり、十分に理解できないまま統計学者の教えに追随してきたのではないのでしょうか。患者はなおさらのことで、ハザード比の意味は5年生存率（5生率）よりも遥かに理解困難だったと考えられます。

ところがハザード比が実際の治療効果と大きく乖離することが、急性リンパ性白血病（ALL）に対する6-mercaptopurine（6MP）の臨床比較試験（RCT）で明らかになりました。元来、このRCTはFreireichら⁶⁾が行ったものですが、その後Cox自身が最初に自分のモデルを説明するために利用したデータです。その結果、偽薬に対する6MPのハザード比は約0.2でした。つまり偽薬では再発死する患者の約8割が6MPで治療することになり、癌の化学療法としては驚異的成果です。ところが当時は6MPやその他いかなる化学療法もALLの再発を防ぐことが殆ど不可能であったことがその後の調査^{7,8)}で明らかになりました。更にCoxモデルでは、治療で癌患者が治るのか、単に延命しただけなのかを見分られないことが、Gamel⁹⁾らのsimulationによって示されました。こうした結果を背景にして、我々はGamelと共著でSurgical Oncology²⁾にこの問題を提起した次第です。

ここで指摘したもう一つの問題点は、ハザード比で治療を評価すると、延命しか達成できない治療法が、全治を達成する治療法よりも高く評価される恐れがあることです。この誤りは特に追跡が不十分な早期にみられます^{10,11)}。6MPの効果を過大に評価したのも、この誤りが原因かも

しれません。驚くべきことは、我々のこのeditorialに対して、Cox¹²⁾は実に公平かつ率直に比例ハザードモデルとそれに関連するlog-rank検定の問題点を認めました。特に彼はCoxモデルが「短期治療効果と切り離して長期生存を研究すること」及び「臨床医と個々の患者に有用な予後情報を提供すること」という目標を達成するのが難しいことを認めました。この目標こそ臨床医や患者がパラメーターに求める情報です。彼は英国で最高の榮譽を得たにも拘わらず、なお自らを厳しく律する姿勢を崩さなかったことに対して、我々は深い敬意と感銘を禁じ得ません。

6MPのRCTとは逆に、Coxモデルが治療効果を過小評価した例があります。それはオランダの胃癌グループが日本で通常行われているリンパ節郭清(D2)と欧米で標準的に行なっている限定的郭清(D1)とを胃癌治療切除患者で比べたものです。1999年のNew England Journal of Medicineへの発表したBonenkamp¹³⁾らによれば、D2はD1と比べて手術死亡率も合併症発生率も有意に高値でした。一方、癌再発率はD2のほうが低いものの、有意な差ではありませんでした。ハザード比に至っては、1.0であり、全く差がみられませんでした。この結果を踏まえ彼らはD2手術は常用すべきでないと結論し、世界的な波紋を呼び起こしました。ところがほぼ同時期のデータを我々¹⁴⁾がBoagモデル¹⁵⁾(後述)で比較すると、D2で全治する割合は約10%高く、その差は有意でした。彼らも同様に有意な差を認めたのは術後15年のことで、最初に我々が予測した通り、D1と比べてD2では全治する割合が約10%高いという結果でした¹⁶⁾。こうしてようやく彼らは「D2を支持しない」から、「D2を推奨する」に鞍替えしたのです。

ちなみに既述のALLデータをBoagモデルで解析した結果¹⁷⁾は、6MP単独では有意な全治効果は認められませんでした。50%寛解期間は1.4ヵ月から5.7ヵ月と約4倍の高度に有意な延長効果がみられました。

しかし大多数の統計学者は依然として比例ハザードモデルを全面的に支持し、これを医師に推奨しているのが現状のようです。これが患者や家族、及び社会にどのような影響を及ぼすでしょうか。もしハザード比が有意に小さい値となれば、6MPの例が示すように、統計学者や医師の中には化学療法で全治する患者が増えたと誤解するかもしれません。その結果は高い医療費を払っても化学療法を行おうとする者が増加することになります。何故ならば癌が全治すれば延命と比べて通常何十年も寿命が延びるだけでなく、癌再発の苦痛からも解放されるからです。また、たとえ治療で癌が全治するかどうか不明でも、なお治療に過大な期待を寄せ、大枚を投じる者もいます。その結果、Coxモデルは医療費の高騰と保険財政や患者の家計の圧迫につながり、製薬企業を利する恐れがあります。我々がハザード比に対して抱く危惧はここにあります。

治療の選択とその基準

その他にも医師と統計学者の間には治療評価に違いがみられます。患者中心の医療の時代においては、どの治療をするかを決める主役は患者です。これに対してよく耳にする批判は「患者には医学知識など治療決定に必要な情報が足りない。そのような者に治療の選択を任せれば、不適切な治療が選ばれ、反って悪い結果を招くのではないか」という声です。これは必要情報に対する誤解といえます。

そこで、表1に治療の選択に必要な情報を列挙しました。ここで最初の生存利得は後回しにして、それ以下の情報を考えてみますと、いずれも普通の患者ならば理解できものと考えます。むしろ患者が自身のこととして体得する情報は、医師が他人の体験として得られる情報よりは遥かに正確ではないでしょうか。例えば抗癌剤使用で月50万円かかるとすれば、それは患者も医師にも等しく伝えられる正しい情報とみなされます。しかしそれはあくまでも額面の金額のことで、50万円が患者の家計に及ぼす影響は、医師の想像を超える大きい負担かもしれません。経済的負担の大きさは患者やその家族にしかわからない情報です。同様のことは、治療費に限らず、

QOL, 治療の副作用, 治療に要する費用についても言えます。この意味では患者のもつ情報は、医師や医療従事者よりも豊富で正確なことも少なくありません。

表1 治療の選択に必要な情報

-
- 1) 生存利得 (survival benefit)
ハザード比, 5年生存率, 生存期間の中央値と平均値, ログ
ランク検定, 全治率
 - 2) QOL
肉体的精神的苦痛, 食欲, 就労など
 - 3) 治療の副作用
生命の危険, 合併症, 後遺症
 - 4) 治療に要する費用
 - 5) 治療に要する期間
-

さて第1の生存利得の情報に戻りますと、これを測る尺度はハザード比や、5年生存率など色々あります。個々の尺度を論じることは紙面の制約上、ここでは差控えます。以下には統計学者の立場ではなく、医師と患者の立場から考察します。

医師は患者に対して十分な生存利得の情報をわかりやすく伝える責務を負っています。その意味で統計学的には妥当とされる統計量を使っても、それが患者にとってどれだけの損得を表すかわからなければよい物差しとはいえません。一般に治療の損得の程度を表すには比よりも差がよいといわれます。また、単なる数値よりは、「何万円要る」や「何年生き延びる」など単位のついた数値がより具体的です。この意味では「2割が治療で助かる」というよりは、「助かるのは5人中で1人」とNNT (number needed to treat) を使うほうが、治療の得失が理解しやすくなります。また「治療で寿命が3倍延びる」というよりは、「寿命が6ヵ月延びる」と言うほうがわかりやすくなります。

それでは癌化学療法が延命しかもたらさない場合に、何ヵ月寿命が延びるならば患者はその治療を希望するでしょうか。Silvestri¹⁸⁾の調査によれば、これには大きい個人差がありますが、一般的にいえば、医師が考えるほど延命を希望せず、むしろ症状の緩和を望む者が多いという結果が出ています。SilvestriはIII～IV期の非小細胞肺癌で化学療法を実際に体験した81名の患者に、自分が不治の転移性非小細胞肺癌を患っていると想定した上で、以下のようなアンケートを行いました。第1の質問は、「最低どれだけ延命できるならば、化学療法を受けるか」でした。これに対して、約半数の患者は「副作用が強い場合には、最低9ヵ月の延命が得られなければ、化学療法は受けない」と答え、約11%は「2年の延命でも受けない」と答えました。一方6%の患者は1週間の延命でも化学療法を受ける」と答えています。第2の質問として、「対症療法だけでは3ヵ月しか生きず、化学療法をすれば7ヵ月生きられるとすれば化学療法を受けるか」と聞かれた場合に、「受ける」と答えたのは22%に過ぎませんでした。これに対して「化学療法では延命効果はないが、症状を緩和する効果があるとすれば、化学療法を受けるか」という質問に対しては化学療法の希望者は68%、つまり約3倍に増加しました。以上、実際に化学療法を受けた81名の中には、本当のことを知らされていれば、化学療法を受けなかった者が相当数いて、むしろその治療費は家族のために残しておきたかったのではないかと推測されます。Heyland¹⁹⁾は余命が6ヵ月に満たない高齢者278名にアンケートした結果、延命措置を望んだのはわずか12%のみでした。

以上は治療が延命しかできない場合ですが、もし癌が全治するとすれば話は別です。全治すると延命に比べて何十年という余分の命が得られるだけでなく、癌末期がもたらす肉体的、精神的苦痛が免がれます。この意味で「全治するチャンスはおよそどれだけか」は極めて重要でありわかりやすい情報となります。特に最近全治する癌患者が次第に増加していることを考えると、この全治率こそ患者が治療を選択する上で不可欠の情報であり、患者自身もそれを求めていると思います。

Boagの全治モデル

それでは果たして全治の割合は限られた追跡から得られるのでしょうか。実はCoxの発表よりも23年早くBoag¹⁵⁾の報告したモデルを使えばその推定は可能です。Boagは癌全治の評価尺度として当時用いられた5年生存率に満足しませんでした。彼はコンピューターもない時代に子宮癌、乳癌、口腔・咽頭癌などの患者集団においてその生存曲線のパラメーターを推定することにより、全治率を推定しようとしたのです。

Boagは、一定の割合(c)の患者は治療で全治すると仮定しました。この c が彼のモデルの第1のパラメーターで、臨床的に特に重要です。この値をKaplan-Meierの生存曲線から推定しようとすると、死亡を癌死(原病死)と、他病死(その他の原因による死亡)に分け、癌死だけを事象(イベント)とします。一方、他病死は打ち切りとみなして生存曲線を描きます。こうして追跡を十分な長さだけ続け、もはや癌死がほとんどみられなくなると、生存曲線は時間軸とほぼ平行な水平線になります。その高さが全治率 c です(図1)。この曲線が原病特異的生存曲線 disease-specific survival curveであり、グループ内に全治例がいる限り、いつまで経っても0まで下降しません。この意味でBoagモデルのことを全治モデル cure modelとも言います。これに対して普通の生存曲線、つまりあらゆる死亡を事象として扱うものを全生存曲線 overall survival curveと言います。人の寿命には限りがあるので、この生存曲線はいずれ0まで下降します。

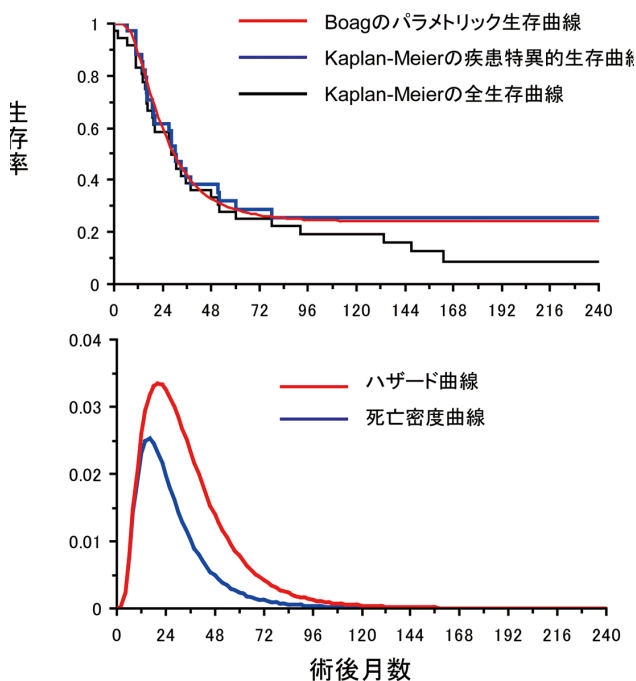


図1 原病特異的生存曲線と全生存曲線

Boagは第2の仮説として、全治しない患者 ($1 - c$) が癌死するまでの期間の対数値が正規分布をすると仮定しました。この意味で彼の仮説は対数正規モデルとも言います。この対数癌死期間の平均 (m) と標準偏差 (s) がBoag モデルの第2, 第3のパラメーターです。Boagは癌死までの期間を生存期間 (survival time) と呼び、打ち切りまでの期間を追跡期間 (follow-up time) 呼んで区別しました。我々はあらゆる原因で死亡するまでの期間を生存期間と呼び、癌死に至るまでの期間を癌死期間 (failure time) と呼ぶことにします。従って厳密には生存期間と癌死期間は同じではありません。例えば、いずれは癌死の運命にあっても、それ以前に脳卒中で死亡したとすれば、その患者の癌死期間は生存期間よりは長いですが、本当の値はわかりません。だからといって、その症例を分析から除外するのではなく、「脳卒中の時点までは癌死は起きなかった」という情報も有効に活用してパラメーターの値を推定します。コンピューターもない時代にこの膨大な計算をすることは大変な作業だったと想像されます。パラメーターの値を求めるためには最大尤度法を使い、大まかな初期推定値から始め、尤度関数が最大になるよう計算を繰り返して、次第に正解に近づいてゆきます。初期推定値が不適切であれば、正しい答えに収束しないことがあります。注意すべきことはBoagモデルで求めた全治率 (c) や癌死の割合 ($1 - c$) は、実際に長期追跡で求めた値よりは大きくなります。その理由は、前者は「他病死がなかったと仮定した場合の値」だからです。

なお患者集団の中には、全例が末期癌からなり、全治する者がいない場合もあります。この場合に限り最初から c を0に固定して、残りの二つのパラメーター m , s を推定します (加速死亡モデル²⁰⁾)。

Boagモデルの全生存曲線への拡張

他病死の多い老人や、治療関連死の多い大手術においては、全治率 c がいくら高くても、長期生存できるという保障はありません。手術で癌を根絶したが、患者は手術合併症のため手術をしない場合よりも早く死亡するということが起こりえます。治療をすることがどれだけの得になるか、その生存利得を総合的に判断したい場合は、あらゆる死亡を事象に含めた全生存曲線の方が有用です。しかし、もし全生存曲線の全長をKaplan-Meier法で求めようとすれば、その群に属する全患者が死亡するまで追跡を続けなければなりません。生存率が0まで下降するまで待っていると、研究者の方が先に死ぬ可能性もあります。

長期の全生存曲線を予測する一つの方法は、他病死が原病の有無に関わらず独立に起きるといふ仮説 (独立他病死モデル) を立てることです。その結果、任意の時点まで患者が癌死もせず、またそれ以外の原因でも死亡せず生きている確率 (全生存率) は、それぞれの確率の積に等しくなります。第1の「癌死しない確率」はBoagの生存曲線で表されます。第2の「それ以外の原因で死亡しない確率」は、癌患者もまた同性同年代の一般人でもほぼ同様とみなされます。するとこの第2の確率は、一般人の生命表で近似できます。こうして全生存曲線が全期間にわたって2つの生存率の積として求められます (図2)^{11, 21)}。その曲線下の面積 (area under the curve: AUC) はその群の平均余命であり、生存利得の有用な評価尺度となります。

平均余命はまた全生存曲線を求めなくても、Boagの原病特異的生存曲線と患者群と同性、同年代の一般人の平均余命 (これをALEとする) から概算できます。即ち、ALEより左側で、かつ原病特異的生存曲線より下の面積が本モデルから求めた平均余命に相当します。その基となるモデルは、「その患者集団は、ALEに達するまでは癌死のみBoagのモデルに従って発生するが、ALEに達すると生き残った患者の全例が死亡し、生存者がいなくなる」という仮定です (生存限定モデル^{11, 21)})。理論的にはこの概算値は独立他病死モデルから求めた予測値より常に大きいですが、経験上その差は1~2%程度です。

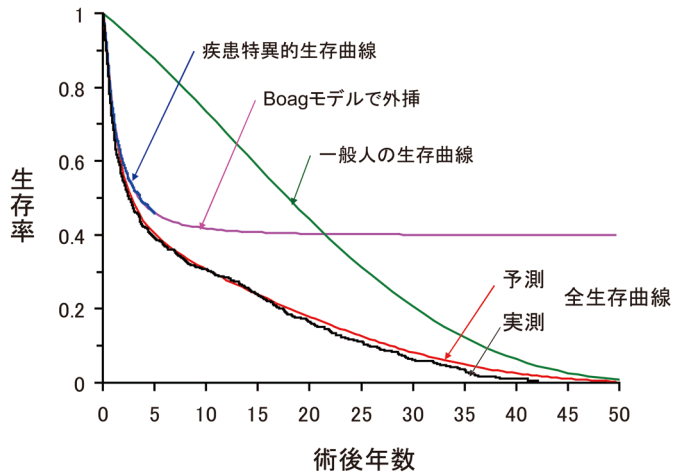


図2 Boagモデルと同性同年代の一般人の生命表に基づく全生存曲線の予測
 癌研付属病院で1950～1969年手術を受けた胃癌t2データ。全生存曲線や平均余命の予測値（赤）は実測値（黒）よりわずかに大きい。

治療関連死が多い場合には、これを平均余命の計算に組み入れる必要があります。手術死のように治療関連死が最初にだけ発生する場合はその補正は容易です。補正値は元の値に（1 - 治療関連死亡率）を掛ければ求められます。

Boagモデルの回帰分析への拡張

もしBoagモデルを使って生存分析を行うとすれば、ある群に属する患者の特徴を3つのパラメーターで表すことができ、また複数の群の間の違いをパラメーターの差によって比較することもできます。しかしこれらのモデルだけでは、種々の予後因子（例えばT, N, M因子など）の及ぼす個別の影響や、それらを組み合わせた複数の予後因子の影響をみることはできません。これを可能にするのがCoxが行ったのと同様、回帰分析へのモデルの拡張です。ところが、Boagモデルではパラメーターが3個あるので、 c , m , s 毎に3組の回帰式を立てる必要があります、それらの解を求めることは一層複雑です。最初に c を応答変数とする回帰式を報告したのはFarewell²²⁾であり、次いでGamell²³⁾は全3組の回帰式を推定するプログラムを発表しました。以下にそれを説明します。

今、Boagのパラメーターの中で、平均対数癌死期間 m はその集団の患者が癌死するまでに平均（対数値での平均）どれだけ生きるかを表します。個々の患者についてみれば、癌死までの期間には長短があります。例えば大きい腫瘍をもつ患者やリンパ節転移のある患者では、早く癌死するかもしれません。これを数式で表すためには、 m を定数ではなく、患者毎にその値を変える応答変数とみなし、これが以下のようにリンパ節転移と腫瘍径などの予後因子（covariate）の回帰式で表されると考えます。

$$m = m_0 + m_1x_1 + m_2x_2 + \dots \quad (1)$$

但し x_1 は腫瘍径であり、 x_2 はリンパ節転移の有無（なし = 0, あり = 1）です。 m_1 と m_2 はそれぞれ x_1 と x_2 にかかる重み（回帰係数、または回帰パラメーター）であり、 m_0 は定数です。もしこの回帰式で仮に m_1 の信頼区間が0を跨がない負の値であれば、それは腫瘍が大きいほど癌死が有意に早まることとなります。もし m_2 も同様に負の値であれば、リンパ節転移があると（ $x_2 = 1$ ）

癌死までの期間 m が短縮すると解釈されます。そこで回帰式の解を求めることにより、予後因子の影響が明らかになります。

次に全治率 c を応答変数とする回帰式を求めるためには、 c は 0 と 1 の間の値しかとらないので、それに対応する回帰式は式 (1) ではなく、式 (2) とします (これ以外の方法もあります)。

$$c = \frac{1}{1 + \exp[-(c_0 + c_1x_1 + c_2x_2 + \dots)]} \quad (2)$$

こうすると [] 内がどのような値をとっても、 c の値が 0 と 1 の間に収まります。同様に Boag の第 3 のパラメーターである対数癌死期間の標準偏差 s は、0 以上の値しかとらないので、

$$s = \exp(s_0 + s_1x_1 + s_2x_2 + \dots) \quad (3)$$

とします。以上の回帰分析の解 (回帰パラメーター) を求めるためには、Boag のパラメーターを推定するのと同じく、最大尤度法を用います。

ここで Cox の支持者の多くが抱く疑問は、「Cox の回帰式と Gamel の回帰式 (1), (2) の間には実質的に違いがあるのか？」です。確かにもし比例ハザード性が正しければ、式 (2) と Cox の回帰式の間には大きい違いがないことは Sposto²⁴⁾ や我々²⁵⁾ も確かめています。しかし癌治療が全治例を増やす場合と、延命しか達成しない場合があることも事実です。また比例ハザード性が成立しないことも稀ではありません。その意味で反応変数がハザード比のみの回帰式よりも、反応変数を c と m とする二つの回帰式を求めるほうが、患者のためにも臨床的にも望ましいと考えます。一方、反応変数が s である回帰式を求める意味はあまりありません (局外母数)。

おわりに

最後にもう一度繰り返します。生存利得を反映し、患者も医師も最も知りたいパラメーターは Boag モデルの c と思います。 c が 0 であることが最初からわかっている場合 (例えば全例が末期癌) を除けば、 c を無視して群間で m のみ比較すべきではありません。これは現金の取引において貨幣の数だけ数え、より価値の高い紙幣を数えないようなものです²⁵⁾。

以上は当医学研究所において試作した Boag モデルやその拡張に基づく新しい生存分析のコンピュータプログラムの概略です。これはまだ完成されたものではなく、試作の段階で、誤りもあるかと存じますが、鋭意改善に努めています。よろしくご使用の上、御批判を賜れば真に幸甚です。

〒632-8552 天理市三島町200
天理よろづ相談所病院医学研究所
前谷俊三, 大林 準, 萬砂秀雄, 瀬川義朗
たかはしファミリークリニック
高橋泰生

2013/11/1

文献

- 1) 井村祐夫. 先制医療で高齢化社会に克つ. *Medical Asahi* 2011; September: 12-5.
- 2) Maetani S, Gamel JW. Evolution of cancer survival analysis (Editorial). *Surg Oncol* 2010; 19: 49-51.
- 3) Cox DR. Regression model and life-table. *J Roy Statist Soc* 1972; B34: 187-220.
- 4) Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
- 5) Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient: part 2. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
- 6) Freireich EJ, Gehan E, Frei E et al. The effect of 6-mercaptopurine on the duration of steroid-induced remission in acute leukemia: a model for evaluation of other potentially useful therapy. *Blood* 1963; 21: 699-716.
- 7) Murphy ML. Leukemia and lymphoma in children. *Pediatr Clin N Amer* 1959; 6: 611-38.
- 8) D'angio GJ, Vietti TJ. Old man river: the flow of pediatric oncology. *Haematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 599-607.
- 9) Gamel JW, Vogel R. Comparison of parametric and non-parametric survival methods using simulated clinical trials. *Stat Med* 1997; 16: 1629-43.
- 10) Frankel P, Longmate J. Parametric models for accelerated and long-term survival: a comment on proportional hazards. *Statist Med* 2002; 21: 3279-89.
- 11) Maetani S, Segawa Y, Banja H, Obayashi H, Nishikawa T, Hasegawa S, et al. Simulation of randomized controlled trials for cancer therapy using the Boag model and the competing risk model. *Tenri Medical Bulletin* 2008; 11: 22-40.
- 12) Cox DR. Summary comments. *Surg Oncol* 2010; 19: 61.
- 13) Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 12: 908-14.
- 14) Maetani S, Gamel JW. Parametric Cancer survival analysis based on the Boag model: a clinician's view. *J Biomet Biostat* 2012; 3: 140. doi: 10.4172/2155-6180.1000140
- 15) Boag JW, maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. *J Roy Statist Soc* 1949; 118: 15-53.
- 16) Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-49.
- 17) 前谷俊三, 平川顕名. 生存時間解析のための尤度比検定の応用. *医のあゆみ* 1983; 127: 305-8.
- 18) Silvestri G, Prichard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interview. *Br Med J* 1998; 317: 771-5.
- 19) Heyland BK, Barwich D, Pichara D, et al. Failure to engage hospitalized elderly patients and their families in advance care planning. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 778-87.
- 20) Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. New York, 1980.
- 21) Maetani S, Nakajima T, Nishikawa T. Parametric mean survival time analysis in gastric cancer patients. *Med Decis Making* 2004; 24: 131-41.

- 22) Farewell VT. A model for a binary variable with time-censored observations. *Biometrika* 1977; 64: 43-6.
- 23) Gamel JW, McLean IW. A stable, multivariate extension of the log-normal survival model. *Computers and Biomedical Research* 1994; 27: 148-55.
- 24) Sposto R. Cure model analysis in cancer: an application to data from the children's cancer group. *Statis Med* 2002; 21: 203-312.
- 25) Maetani S, Gamel JW. Parametric cure model versus proportional hazards model in cancer survival analysis of breast cancer and other malignancies. *Advance in Breast Cancer Research* 2013; 2: 119-25.