

RMST法を用いた非小細胞肺癌(総合ステージ4)を対象とした 免疫療法有無別の平均生存時間比較

山本 佳治

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構
臨床医学研究所 臨床研究支援センター

【はじめに】

臨床研究では治療の評価をする際、臨床的解釈のしやすさが重要である。

現在、生存時間解析では、ほぼ治療効果としてCox比例ハザード回帰モデルによるハザード比が用いられる。しかしハザード比は具体的な治療効果が分かりづらい。本研究では治療効果としてRMST法(Restricted Mean Survival Times)を用い平均生存時間(月)(以後、平均生存時間)を求め有用性について検討した。

【方法】

「院内がん登録」から2018年1月～2021年12月に登録された約15000件から以下1～4の条件を満たすデータを対象に生存時間解析をした。件数は271件(図1)であった。

1. 非小細胞肺癌(総合ステージ4)
2. 腺癌
3. 当院が初回治療
4. 経過観察でない

非小細胞肺癌4期・腺癌	2018	2019	2020	2021	計
計	60	70	80	61	271
細胞障害性抗がん剤	20	18	22	5	65
免疫療法	12	26	26	24	88
分子標的薬	25	18	24	23	90
免疫療法+分子標的薬	1	1	1	1	4
他治療	2	7	7	8	24

他治療：肺癌他臓器転移に対する治療

図1 非小細胞肺癌(総合ステージ4期)かつ腺癌

腺癌、細胞障害性肺癌、免疫療法、分子標的薬を以下のように定義した。

- ・腺癌：病理診断テキストに「Adenocarcinoma」、または「腺癌」を含む。
- ・細胞障害性抗癌：化学療法が有りの中から、「免疫療法」および「分子標的薬」を除く。
- ・免疫療法：初回治療情報テキストに「免疫チェックポイント阻害剤」を含む。

- ・分子標的薬：初回治療情報テキストに「分子標的薬」を含む。

生存時間の確認は2023年2月1日時点の最終来院日・死亡日(電子カルテ)を反映させた。

2カ月以上生存確認ができない患者に対して2カ月後を死亡と仮定し、別途生存時間解析(仮定死亡)をした。1カ月を30日とした。

生存時間・死亡有無・治療法(免疫療法、細胞障害性抗癌剤、分子標的薬)を用い、以下5～7に対してRMST法およびCox比例ハザード回帰で解析した。RMST法の評価期間(時点)は55カ月とした。

5. 免疫療法と細胞障害性抗癌剤の比較
6. 免疫療法と細胞障害性抗癌剤(仮定死亡)の比較
7. 免疫療法と分子標的薬(仮定死亡)

【結果】

5・「免疫療法と細胞障害性抗癌剤」では治療効果は免疫療法のほうが大きかった。平均生存時間(RMST法)が3.15月長く(図2)、ハザード比は0.81(図3)であった。

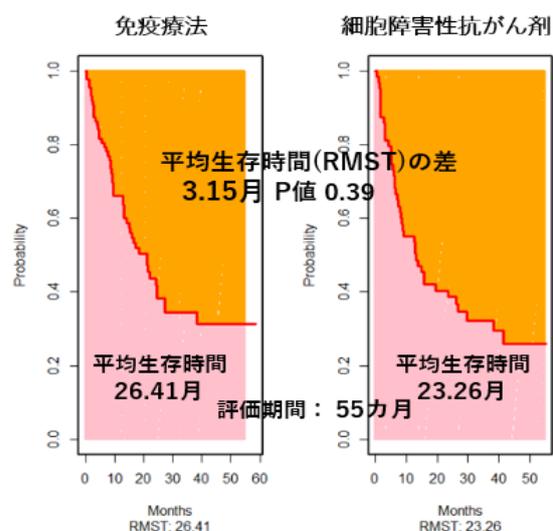


図2 RMST法による生存時間解析
免疫療法と細胞障害性抗癌剤の比較

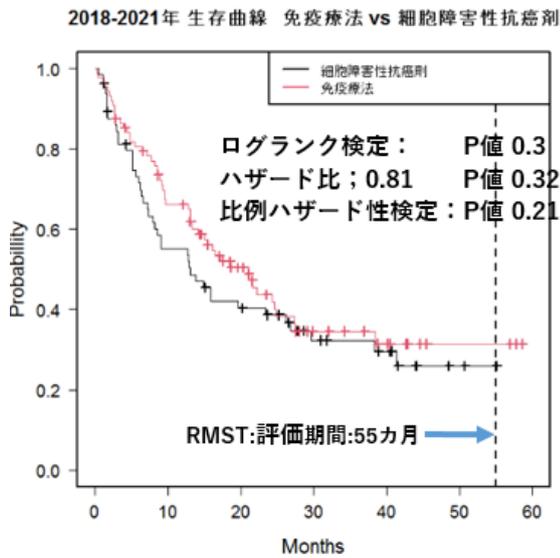


図3 Cox 比例ハザード回帰による生存時間解析
免疫療法(赤)と細胞障害性抗癌剤(黒)の比較

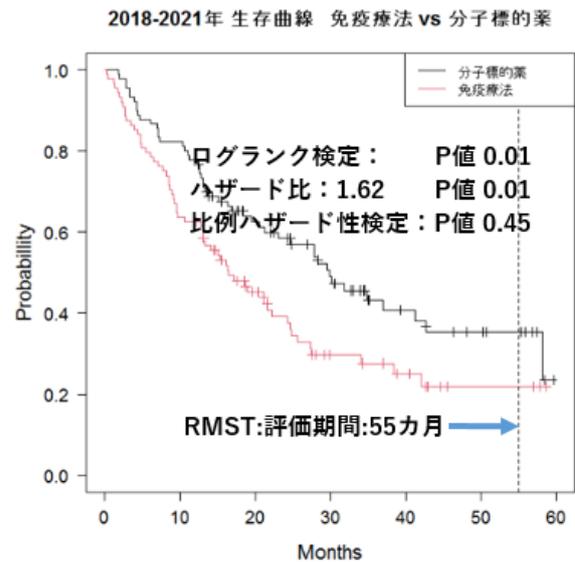


図5 Cox 比例ハザード回帰による生存時間解析
免疫療法(赤)と分子標的薬(黒)の比較(仮定死亡)

6・「免疫療法と細胞障害性抗癌剤(仮定死亡)」
では治療効果は免疫療法のほうが大きかった。
平均生存時間(RMST法)が2.74月長く、ハザード比は0.84であった。(図は省略)

7・「免疫療法と分子標的薬の比較(仮定死亡)」
では治療効果は免疫療法のほうが小さかった。
平均生存時間(RMST法)が8.04月短く(図4)、
ハザード比は1.62(図5)であった。

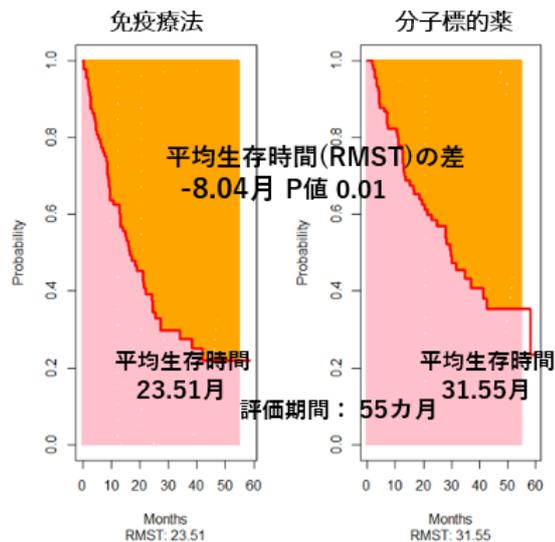


図4 RMST法による生存時間解析
免疫療法と分子標的薬の比較(仮定死亡)

治療効果は、細胞障害性抗癌剤 < 免疫療法
< 分子標的薬 の順で大きかった。

【結論】

平均生存時間はハザード比より治療効果の臨床的解釈がしやすい。初回治療方針(免疫療法、細胞障害性抗癌剤、分子標的薬)による平均生存時間の比較が理解しやすかった。しかし、時点の選び方によって平均生存時間が変化するため注意が必要である。

【参考文献】

- ・がん臨床試験の統計解析手法に関する最近の話題と医療薬学への応用：ハザード比の問題およびそれに代わる要約指標の紹介
- ・生存時間型応答の評価指標 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2017～2018年度 タスクフォース4生存時間解析チーム Ver2.0 2019年3月