

悪性閉塞性黄疸の手術の Risk の予測の試み —統計学的解析による—

天理よろづ相談所病院腹部外科

松末 智 柏原 貞夫 倉本 信二
田中 英夫 佐藤 守 中村 義徳
酒井 知昭 宮下 正

京都大学医学部第1外科

前 谷 俊 三

STATISTICAL ASSESSMENT OF THE SURGICAL RISK IN PATIENTS WITH MALIGNANT OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Satoru MATSUSUE, Sadao KASHIHARA, Shinji KURAMOTO,
Hideo TANAKA, Mamoru SATO, Yoshinori NAKAMURA,
Tomoaki SAKAI and Tadashi MIYASHITA

Department of Abdominal Surgery, Tenri Hospital

Shunzo MAETANI

1st Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

天理よろづ相談所病院で過去12年間に経験した、悪性腫瘍による閉塞性黄疸（悪性閉塞性黄疸）は、114例である。この症例を手術死亡群17例と耐術群に分け、術前の各検査データ、病歴などに統計的解析（2群間の Standardized Distance, Probit 解析）を行い、本症を有する患者の手術の Risk 予測を試みた。黄疸が強く、高齢で、BUN が高く、黄疸の進行度が大きい膵癌の患者の手術死亡率が高くなる傾向を見いだした。しかし、厳密な意味での Critical point の設定までには至らず、新たな症例の予測を行うには、解析に用いた症例数が少なすぎる点は今後の検討を要す。

悪性閉塞性黄疸の治療方針（一期手術か、二期的手術か、PTCD を行うか否か等）を決定するための判定基準の設定が必要なことを強調し、その1つの試みを提案する。

索引用語 閉塞性黄疸、手術の Risk、胆管癌、閉塞性黄疸の予後、Probit 解析

はじめに

悪性腫瘍による閉塞性黄疸（悪性閉塞性黄疸とよぶ）の診断率は、内視鏡的逆行性膵胆管造影¹⁾²⁾、経皮経肝胆管造影³⁾、血管造影⁴⁾などの進歩により著しく向上した。また根治手術を行った例では長期生存率が高くなっているという報告もある⁵⁾⁶⁾。しかしこのような診断面での進歩にもかかわらず、姑息手術に終る例が大部分であり、その5年生存率は全体を通してみれば10%にも満

たないのが現状である⁶⁾⁷⁾⁸⁾。すなわち長期生存率を向上させるためには、根治手術のできる時期での早期発見が最大の課題であることはいうまでもない。ところが、悪性閉塞性黄疸の手術には合併症が多く、これが手術成績をさらに不良にしていることも見逃せない。また中には逆に大事をとって根治手術を、黄疸が軽減するまで延期した結果、治癒切除の機会を逸したと思われる例もある。このため従来より一期手術か二期手術かという問題

や、また最近では PTC ドレナージをあらかじめ施行すべきかどうかの議論が多い。しかし、その前に個々の症例について手術の Risk を正確に評価することが不可欠であり、このためには臨床データの統計的解析に基づいた客観的評価基準を確立する必要があると思われる。そこで著者は天理よろづ相談所病院で経験した悪性閉塞性黄疸患者の術前の諸データを統計的に解析し、現行の諸検査や病歴の中で、どのデータが Risk の予測に適し、その精度はどの程度か、さらに総合評価には幾種類のデータをどのように選んで、それぞれにどれだけの比重を置くのがよいか、またこのためにはどのような統計的方法を用いるべきかを検討することにした。

同様な手続きで、切除可能性も予想できないかどうかも検討してみた。

対 象

1966年4月より、1978年1月までに、天理よろづ相談所病院腹部外科で手術を施行した悪性閉塞性黄疸は114例である。胆膵系悪性腫瘍以外に他臓器の悪性腫瘍の浸潤、転移による例も19例含まれている。26例に根治手術（主に膵頭十二指腸切除術）が行われ、内瘻術が56例、外瘻術（PTC ドレナージも含む）が28例であり、残りは、試験開腹術2例、胃空腸吻合術2例である。手術死亡（手術後30日以内死亡）は17例（14.9%）である（表1）。全症例を手術死亡群（I群）と30日以上生存群（II群）に分け、さらにII群を根治術群（A群）24例、姑息手術施行群（B群）73例に分類した（表2）。

なお死亡群は手術々式を考慮せずに、術後30日以内に死亡した症例群であることをことわっておく。

表1 悪性閉塞性黄疸（天理よろづ相談所病院・1966. 4～1978. 1）

手術術式	切 除		内 瘻					外 ^{a)}	そ の 他
	膵頭 十二指腸 ・切 十除	胆切 ・胆 管除	十肝 二指 腸・ 空 腸	胆 膵 ・ 空 腸	肝 外 胆 指 腸 管 瘻	肝 外 胆 指 腸 管 瘻	肝 空 内 胆 管 瘻		
膵 頭 癌	6 (1)		1	12 (3)	5	1		11 (1)	1
膨 大 部 癌	12 (1)								
下 部 胆 管 癌	5		1 (1)	1	4	2		5 (1)	
中 部 胆 管 癌		1			1	1		1	1
上 部 胆 管 癌		2						4 (1)	4
胆 嚢 癌					2			5 (1)	6 (2)
他臓器癌の転移、浸潤			2	10	2 (1)	1	1	1	2 (1)
合 計	23 (2)	3	4 (1)	23 (3)	14 (1)	5	10 (2)	28 (7)	4 (1)
		26 (2)			56 (7)			28 (7)	4 (1)

() は、30日以内死亡 * PTCD も含む

表 2

1群：手術死亡（30日以内死亡）	17例	(14.9%)
（根治術：	2例）	
（姑息手術：	15例）	
2群：1カ月以上生存	97例	(85.1%)
（A群：根治術施行	24例）	
（B群：姑息手術施行	73例）	

方 法

1. 2群間の標準化距離

ある術前測定値、例えば血清ビリルビン値がどの程度手術の予後推定に役立つかをみるためには、その個々の値を手術死亡群と生存群との間で比べてみて、2群間でその平均値に大きい差が認められ、かつ各群内でのばらつきが少ない程よい。この2群間の隔りを表わす尺度としては、標準化距離 d (Standardized distance)⁹⁾ が用いられ、次式で表わされる。

$$d = \frac{|\bar{x}_S - \bar{x}_D|}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_S} (x_{Si} - \bar{x}_S)^2 + \sum_{j=1}^{n_D} (x_{Dj} - \bar{x}_D)^2}{(n_S - 1) + (n_D - 1)}}} \dots\dots (1)$$

\bar{x}_S, \bar{x}_D は生存、死亡群の平均値であり、 n_S, n_D は各群の症例数、 x_{Si} ($i=1, \dots, n_S$), x_{Dj} ($j=1, \dots, n_D$) は各群の個々の症例の値である。右辺の分母は、両群をこみにした分散の平方根、あるいは両群の標準偏差の重みつき平均といえる。すなわち、標準化距離とは各群のばらつきを1とした場合の両群の平均値の差である。そこで各測定値につき d を求めると、これはその測定値で手術の予後がどの程度予測できるかを知る一つの指標となる。もし各群においてこの測定値が正規分布をする場合には、生死を正確に予測するために必要な d の値は4以上といわれる⁹⁾。

d をさらに大きくするためには幾種類かの測定値、 x_1, x_2, \dots, x_p をえらび、それぞれに $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ という係数（重み）をかけて加えた一次結合式

$$z = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p$$

を作り、(1)式の x の代りに z を代入して d を計算し、 d を最大とする係数を求める方法がある¹⁰⁾。これが Fisher の線型判別関数であり、このときの d は汎距離 Generalized Distance とよばれる。理論的には線型判別関数は各測定値が各群内で正規分布をすることが必要である。したがってこれは異なる二つの疾患の鑑別診断に適している。しかし死亡群と生存群の識別など、同一疾患内での重症度や予後の判定には、次に述べる Probit

解析,あるいは Logit 解析がよいといわれる⁹⁾¹¹⁾.

2. Probit 解析

P 種類の術前検査値が x_1, x_2, \dots, x_p である患者が死亡する確率を P とするとき, P が

$$P = \beta + (1 - \beta) \int_{-\infty}^y \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt \quad \dots\dots(2)$$

$$y = c_0 + c_1 x_1 + c_2 x_2 + \dots\dots + c_p x_p \quad \dots\dots(3)$$

で表わされると仮定したのが Probit 模型である. 式(2)において, β は P がとりうる最小の値であり, これは術前検査値がもっともよい場合の死亡率を表し, 一般に 0 に近い値である. 死亡率 P は y が大きくなるにつれて S 状に増加して 1 に近づく. 式(3)において例えば, x_1 は血清ビリルビン値を表わすとすると, x_1 が大きい程, 死亡率 P も大きくなり, したがって y も大きくなるはずであるので, x_1 にかかる係数 c_1 は正でなければならない. 次に例えば血清アルブミン値を x_2 とすると, これが低いと死亡率は増えると思われるので, x_2 にかかる係数 c_2 は負であると想像される. また死亡率に影響を及ぼさない測定値は一般に 0 に近い係数がつく. c_0 は P の値が $0.5 + \beta/2$ (β が 0 ならば死亡率が 50% を意味する) のとき y の値が 0 となるように定めた補正值である. (本来の Probit 解析では y の値はこのとき 0 とする). これらの係数の正確な値は, 予後のわかっている臨床例のデータをもとに, 前谷の電算機用プログラムを使って最大推定法により算出した¹²⁾.

3. 解析に用いた測定値

各症例につき, 年齢, 疾患の部位 P (これに肝癌なら 1 を, 肝以外の癌なら 0 をあてる), 黄疸持続日数, 総ビリルビン値(T.B.), 総コレステロール値, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP), 血清尿素窒素(BUN), コリンエステラーゼ, 血清総蛋白(T.P.), 血清アルブミン(Alb), 赤血球数(RBC)を選び, 最も手術日に近い術前値を対象値とした. これらのデータを電算機に記憶させ, 上述の方法で解析を行った.

結 果

1. 30日以内死亡原因(表3)

30日以内死亡原因は, 黄疸の持続, または増強に依るものが8例であり, 黄疸軽減の示標としてのビリルビン値が術前の半分になる日数(半減期 $T1/2$)¹²⁾を算出すると, 17例中13例までが, $T1/2$ が陰性(黄疸軽減効果無し)であった. 他の死亡原因では, 高窒素血症(腎不全も含む)3例, ショック3例, 縫合不全1例, 癌による衰弱死1例であった.

表3 30日以内死亡原因

黄疸持続・肝不全	8
高窒素血症・腎不全	3
ショック	3
縫合不全	1
癌死	2
合 計	17

表4 I群(手術死亡群)とII群(耐術群)間の各因子の Standardized Distance

年 齢	0.2847
黄疸持続日数	0.4272
総ビリルビン値	0.4793
総コレステロール	0.1095
G O T	0.1070
G P T	0.1376
アルカリフォスファターゼ	0.1393
L A P	0.0007
B U N	0.4719
コリンエステラーゼ	0.1990
血清アルブミン	0.2817
血清総蛋白	0.2068
赤血球数	0.1478

* Standardized Distance: 各群における測定値の平均値の差と分散の平方根の比

2. 2群間の各測定値の Standardized Distance

I群とII群との間の各測定値の Standardized Distance は表4のごとくである. d の比較的大きい因子は, T.B., 黄疸持続日数, BUN, 年齢であった. しかし, いずれの値も, 生存例と死亡例を識別しうる程大きい値ではなく, ビリルビン値を含めて, どの測定値をとっても, 手術の危険率を正確に予測するものはなかった.

同様にA群とB群との間の各測定値の d は表5の通りであり, 有用な測定値は無い.

3. Probit 解析による一次結合模型

I群とII群の, T.B., 黄疸持続日数, BUN, 年齢の4項目よりなる一次結合モデルを考え上記のデータより Probit 解析を行い各測定値の係数を求めたところ,

$$Y = 0.0013 \times (\text{年齢}) - 0.0073 \times (\text{持続日数}) + 0.0243 \times (\text{T.B.}) + 0.0216 \times (\text{BUN}) - 1.53$$

なる式が得られた. 平均尤度は0.668であった.

表5 A群(切除術)とB群(姑息手術)間の各因子の Standardized Distance

年 齢	0.0081
黄疸持続日数	0.3477
総ビリルビン値	0.1735
総コレステロール	0.2161
G O T	0.2382
G P T	0.0476
アルカリフォスファターゼ	0.2109
L A P	0.0526
B U N	0.1174
コリンエステラーゼ	0.1630
血清アルブミン	0.1127
血清総蛋白	0.1089
赤血球数	0.1293

さらに、黄疸持続日数の係数は、陰性であったので、ビリルビン値を持続日数で除した値の対数、と部位

(P)を加えた一次式は次のようになった。

$$Y = 0.0029 \times (\text{年齢}) + 0.0056 \times (\text{T.B}) + 0.022 \times (\text{BUN}) + 0.472 \times (\text{P}) + 0.775 \times \log (\text{T.B}/\text{持続日数}) - 1.504 \dots (4)$$

平均尤度は0.68であった。

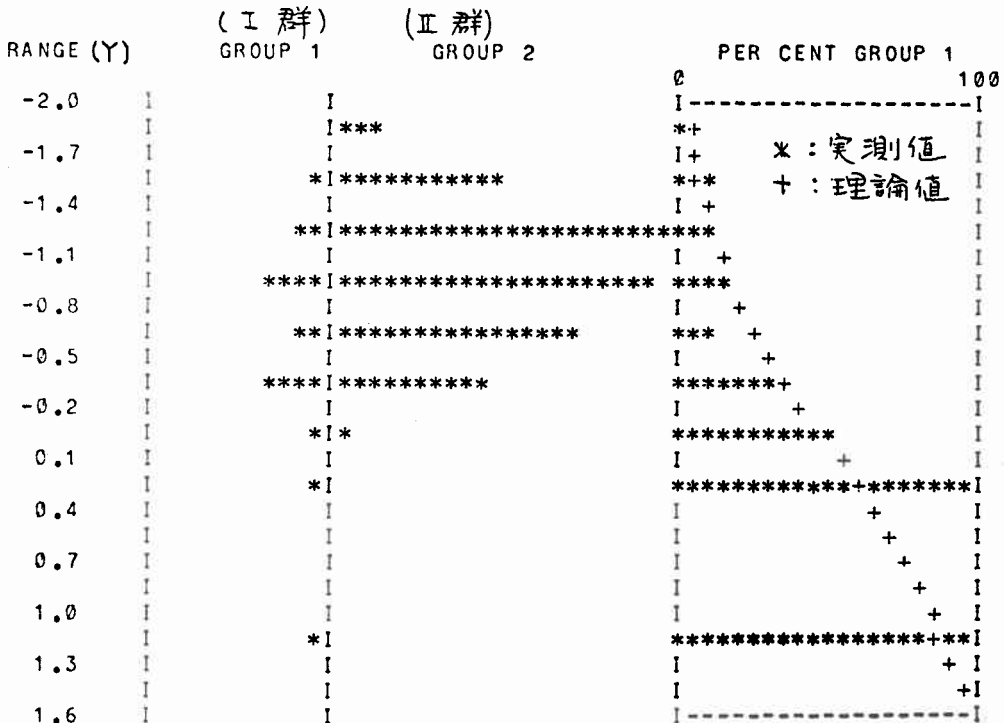
4. I群に属する確率の実測値と理論値

図1は、式(4)のYについて、30日以内死亡例(Group 1)および30日以上生存例(Group 2)の度数分布表である。最右欄の“*”が実際の手術死亡率であり、“+”の曲線は Probit 解析により計算した理論上のI群(Group 1)に属する確率を表わしている。

RANGE の欄においてYの値が0となる点がI群に属す確率、すなわち死亡率が50%となる点である。そこで、式(4)に各検査項目の数値を代入して、Yが大きくなる程、手術死亡率が増加し、Yが0以上の値をとれば、30日以内に死亡する確率が50%以上になると判断する訳である。

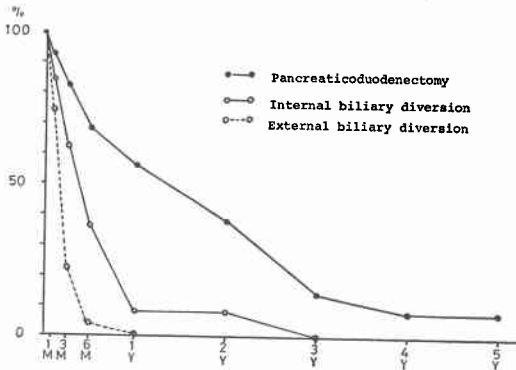
5. 悪性閉塞性黄疸を有する患者の生存曲線

図1 Yの値についてのI群、II群のヒストグラム



Generalized Distance -0.78

図2 悪性閉塞性黄疸の生存曲線



部位を一応無視した上で、術式別の生存曲線を見てみると図2のごとくとなる。姑息手術に終わった症例はすべて3年以内に死亡している。胆管癌で内瘻術施行後、放射線療法、化学療法を行い3年間生存した症例が、姑息手術例中では最長生存例である。膵頭十二指腸切除を行いえた例では、12年間生存している乳頭部癌の患者が最長生存例である。

考 察

従来より、閉塞性黄疸を有する患者、とくに悪性腫瘍による閉塞性黄疸の患者の手術に際しては、消化管出血、腎不全等が高率に出現するといわれてきた¹³⁾¹⁴⁾。そのために、まず外胆汁嚢を造設して、黄疸軽減を計り、二期的に根治術を行おうとする二期的手術が提唱された¹⁵⁾。最近では、まず PTC ドレナージ(PTCD)を行い黄疸軽減を待ち、根治術、または内瘻術を行うことにより、術後の合併症が減少したという報告が多い¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし、一方、二期的に黄疸軽減を待っている間が長くなれば、その間の悪性腫瘍の発育のために、治療切除可能のものが、切除不能になる場合もあることから一期的手術でも可とする考えもある¹⁸⁾。本院でも、一回目の手術時に切除可能な膵頭部癌と判断し外胆嚢嚢を造設し、黄疸が軽減した40日後に再開腹したところ、すでに癌性腹膜炎になっていた症例がある。

一期的手術か、二期的手術か、PTCD を行うか否か等を決定する判断基準に乏しいために上記の論争に結着がつかないでいる。よく、黄疸指数あるいはビリルビン値がある値以上であれば、まず一律に黄疸軽減術を行うべきであるという報告もみる¹⁹⁾。しかしその前に、まずビリルビン値がはたして手術の予後をよく表わすものかどうか、さらにはもしそうだとすると Critical value (手術死亡を規定する値)をどのあたりにおくべきかに

ついては過去の臨床データの統計的解析に基づく十分な根拠が必要と思われる。

われわれは、本院における悪性閉塞性黄疸の症例を解析し、術前の諸検査項目および他の因子から、その手術死亡と、切除可能性の予測を行って見た。

30日以内死亡群と30日以上生存群間の各項目につき、その2群をよりよく分離する目安としての Standardized Distance d が相対的に大きいものを選出したところ、T.B.、黄疸持続日数、BUN、年齢が比較的重要な因子であった。これに病変部位として、膵癌か膵以外の癌かの因子を入れ、T.B.を黄疸持続日数で除した値の対数を使用して、疾患の Risk 判定に良く当てはまるといわれる Probit 解析¹¹⁾を行った。その結果、年齢が高く、T.B.が高く、BUN が高く、急激に黄疸が進行してきたもの(T.B./黄疸持続日数の値が大なるもの)で膵癌の場合程、手術死亡率が高くなるという傾向が得られた。膵癌の有無を Risk 推定の因子に加えたのは、胆道系の閉塞に加えて、膵病変の有無が手術の予後に影響を及ぼすことを考えたためである。ところが、手術死亡を規定する値(Critical value)の分布が広く(狭い場合は図1の“+”の曲線が鋭いS字状となる)、当解析の結果だけでは、厳密な意味での Critical Point を決定できない。いかえるとこの結果から新たな患者の手術死亡を正確に予想するのはむづかしい。さらに前記の一次式は5項目の因子を選んでいるが、これは症例数に比べて多過ぎるので、新しい症例や他施設の症例の予後をどれだけ正確に推定できるか、向後の検討にまたねばならない。また各群内には術式の異なる症例が含まれているので、向後は術式別により多くの症例を集積して解析する必要がある。ただ、上記の5項目よりなる一次結合式の値(式(4)のYの値)が0以上になるような場合は手術死亡率が高率になるためにとくに注意が必要となろう。

これらの点より、ビリルビン値が高いだけで PTCD を行おうとするのは問題なしとはいえない。実際、PTCD 後に根治術なり内瘻術を行った場合の手術死亡率は著明に低いという報告¹⁶⁾¹⁷⁾も、比較すべき母集団間に、すでに差がないであろうか。すなわち、PTCD により黄疸軽減が得られず死亡した例や、PTCD のみで手術を行わなかった例が除外されており、共通の母集団での比較とはいえない。さらに PTCD は安全になったとはいえ、合併症も報告され¹⁹⁾、技術的にある程度の困難さを伴い、施行者の技術や経験にかかわらず安全なものとはいえない。

現時点での悪性腫瘍の最良の治療方針は早期発見，早期手術であることは間違いないので，悪性閉塞性黄疸の治療でも安全に一次的に可及的早期に手術できるよう努力するのが消化器外科医に課せられた責務であろう。われわれの研究が今迄，各外科医の経験とか，カンとか印象とかに頼りがちであった手術の Risk の判定基準を再検討し，統計学的に十分根拠のある判定基準を設定する1つの提案ないし方向づけになれば幸いである。

最後に切除可能性の予測であるが，術前の検査データのみから判断するのは不可能で，広く血管造影，胆道造影の所見も解析しなければならぬと感じた。これらの所見も数量化すれば，今後同様の解析が可能となり，より客観的な判定基準が得られる可能性がある。

おわりに

過去12年間の天理よろづ相談所病院腹部外科で経験した悪性閉塞性黄疸を有する患者のデータより手術死亡(30日以内死亡)と切除可能性を予測出来るかを解析した。

年齢，ビリルビン値，血清尿素窒素値が高く，黄疸の進行度が大きく臍癌である場合に手術死亡率が上昇する傾向があったが，Critical point を規定するまでには到らなかった。切除可能性は術前検査データのみでは予測は無理であった。

悪性閉塞性黄疸の治療方針を決定するための判定基準の設定が必要なことを強調し，その1つの試みを提案した。

(この論文の要旨の一部は第11回日本消化器外科学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 大井 至：内視鏡的臍胆管造影法の実際。医学書院，東京，1973。
- 2) 羽白 清：内視鏡的逆行性臍胆管造影法。外科，**36**：729—736，1974。
- 3) 和賀井和栄：閉塞性黄疸の診断と治療—経皮経胆道造影を中心として—。日消外会誌，**8**：136—141，1975。
- 4) 鈴木 敏他：動脈撮影による臍癌の初期診断の可能性。臨床放射線，**16**：213—224，1971。
- 5) Monge, J.J.: Survival of patients with small carcinomas of the head of the pancreas. Biliary-intestinal bypass vs. Pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.*, **166**: 908—912, 1967.
- 6) 本庄一夫他：日本における臍癌治療の現況。日癌治会誌，**10**：82—87，1975。
- 7) 佐藤寿雄：胆嚢癌の治療をめぐる2，3の問題点。外科，**38**：373—380，1975。
- 8) 土屋涼一他：外科から見た胆道癌。胃と腸，**12**：733—743，1977。
- 9) Armitage, P.: *Statistical methods in medical research*. Blackwell scientific publications, Oxford, 1971.
- 10) 前谷俊三他：腸閉塞の一期吻合，縫合不全の予測と予防法。日消外会誌，**9**：47—53，1976。
- 11) 前谷俊三：疾患または治療に伴う Risk の確率的表示法，とくに手術の Risk について。日外会誌，**78**：1165—1176，1977。
- 12) 松末 智他：閉塞性黄疸軽減術の検討，統計学的解析による。日消外会誌，**10**：660—665，1977。
- 13) 榎 哲夫他：臍癌の手術適応。治療，**50**：971—980，1968。
- 14) 葛西洋一他：黄疸患者の術後合併症，臨外，**27**：325—330，1972。
- 15) 榎 哲夫他：胆道癌の治療—とくに高度黄疸例を中心として—。外科，**26**：1047—1055，1964。
- 16) 羽生富士夫他：閉塞性黄疸と手術の Risk。臨外，**30**：305—310，1975。
- 17) 高田忠敬他：胆道癌の診断と治療における経皮的胆管ドレナージの意義。肝臓，**17**：132—133，1976。
- 18) 小坂 進他：胆道癌手術と肝機能障害。手術，**22**：882—888，1968。
- 19) 高田忠敬：映像下直達法による経皮的胆管ドレナージの研究。日消外会誌，**9**：791—803，1976。