

多変量解析法による胆管癌手術例の予後に関する検討

国立栃木病院外科

藤田 博正 富田 濤児 大山 廉平
丸谷 巖 佐藤 正典 中村 修三
高野 真澄 前田耕太郎

独協医科大学総合研究施設 ME 室

木 村 一 元

STUDY ON THE PROGNOSIS OF THE SURGICAL PATIENTS WITH THE BILE DUCT CARCINOMA, BASED ON THE MULTIVARIATE ANALYSIS

Hiromasa FUJITA, Tohji TOMITA, Rempei OHYAMA, Iwao MARUYA, Masanori SATO, Syuzo NAKAMURA, Masumi TAKANO and Kohtaro MAEDA

The Department of Surgery, National Tochigi Hospital

Kazumoto KIMURA

The Laboratory of Medical Science Section of Medical Engineering,

Dokkyo University School of Medicine

多変量解析法(数量化理論 I 類)を用いて、胆管癌手術例(70例)の予後を決定する要因の検索と術後生存期間の予測を試みた。

まず、1978年以前の症例53例を対象とし、予後要因に性、年齢、黄疸の程度、手術方法、合併療法、占居部位、進行度、組織型をとりあげ、多変量解析法により各要因の重要度を評価し、予後の予測式を計算した。その結果、検討した8項目の中では手術方法と合併治療の種類が予後に最も大きな影響をもつことがわかった。又、予測式によって1979年以後の症例17例の術後生存期間を予測したが、手術死亡例を除けば、ある程度信頼できるものであった($p < 0.1$)。

索引用語：胆管癌手術予後、多変量解析法

はじめに

悪性疾患患者の手術後の生存期間を予測することは、外科医にとって日常の臨床でたびたび必要であるにもかかわらず、これを統計学的に判定することは、まだ一般的に行われていない。われわれは多変量解析法¹⁾を用いて、胆管癌手術例の予後を左右する要因の検索と、生存期間の予測を試みたので報告する。

対 象

国立栃木病院外科で1970年から1980年までの11年間に手術を行った胆管癌70例(下部胆管癌 Bi 10例, 中部胆管癌 Bm 20例, 上部胆管癌 Bs 19例, 左右肝管癌 Br + Bl 13例, 肝内胆管癌 Bh 8例)を対象とした。検討し

た臨床的要因は性、年齢、入院時黄疸の程度(総ビリルビン値)、手術方法、合併療法、癌の占居部位、進行度、病理組織型の8項目である。各要因は2ないし6個のカテゴリーに分類した(表1)。

手術方法は試験開腹のみと、PTCD²⁾、Soupault 式肝内胆管外瘻術³⁾、Tチューブまたはループ式胆管外瘻術⁴⁾などの黄疸軽減手術を加えたもの、姑息切除、根治切除に分け、合併療法はしないもの、放射線、抗癌剤、またはその併用に分類した。放射線治療は体外照射で2,200~6,000rads, 平均4,600radsの照射、抗癌剤はマイトマイシンC, 5Fu, ネオカルチノスタチンなどを使用した。占居部位と進行度は胆道癌取扱規約⁵⁾に、病

表1 胆管癌の予後要因

要 因	カテゴリー	症 例 数		計
		1970~78	1979~80	
性	男	32	9	41
	女	21	8	29
年 令	~59	23	5	28
	60~69	17	8	25
	70~	13	4	17
黄 疸 (総ビリルビン値)	~9.9mg/dl	8	7	15
	10~19.9mg/dl	23	6	29
	20mg/dl~	22	4	26
手 術 方 法	試験開腹	8	1	9
	黄疸軽減手術	33	10	43
	姑息切除	3	1	4
	根治切除	9	5	14
合 併 療 法	な し	25	6	31
	放射線	10	0	10
	抗癌剤	12	7	19
	放射線+抗癌剤	6	4	10
占 居 部 位	B1	8	2	10
	Bm	12	8	20
	Bs	15	4	19
	Br+B1	11	2	13
	Bh	7	1	8
進 行 度	I	6	4	10
	II	4	0	4
	III	15	8	23
	IV	28	5	33
組 織 型	pap	5	3	8
	tub1	5	4	9
	tub2	14	3	17
	por	7	3	10
	その他	2	0	2
	不 明	20	4	24

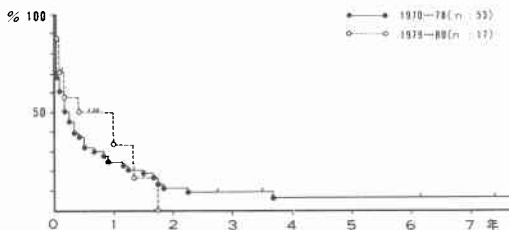
理組織型は胃癌取扱い規約⁷⁾にしたがって分類した。

方 法

まず1970年から1978年の症例53例を対象とし、前述の8要因を説明変数、術後生存期間を従属変数として、数量化理論1類(林)^{8)~10)}によって各要因の偏相関係数とカテゴリー数量(重み)を計算し、予後の予測式を求めた。術後の生存期間は月数で表わし、死亡例(49例)は生存期間を、生存例(4例)は観察期間を生存期間と仮定した。計算には駒沢の報告したFORTAN プログラムを使用している¹⁰⁾。

次に、算出された予測式(カテゴリー数量)を用いて、1979年以後の症例17例(生存例6例、死亡例11例)

図1 胆管癌の予後(累積生存率)



の術後生存期間の予測を試みた。なお、1978年以前と1979年以後の症例間で、臨床的要因や予後に大きな差はない(表1, 図1)。

結 果

a) 予後要因

臨床的要因の術後生存期間に及ぼす影響の大小は算出された予測式の偏相関係数とカテゴリー数量(重み)のレンジから判定することができる¹⁰⁾¹¹⁾(表2)。

1) 性, 年齢, 入院時黄疸の程度

いずれも予後に対し大きな影響がなく、しかも、特定の傾向がみられない。

2) 手術方法

術後の生存期間を決定する最も重要な要因で、試験開腹、黄疸軽減手術、姑息切除、根治切除の順に予後良好となり、試験開腹と根治切除の間では生存期間に38月の差がある。

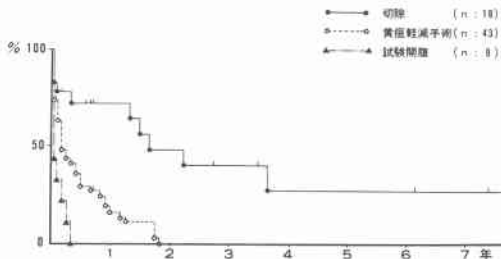
生存期間は平均生存期間と各カテゴリー数量の総和で計算できる。したがって、手術方法以外の要因が平均的な条件であると仮定(カテゴリー数量の和が±0)すると、今回の症例の平均生存期間は10月であるので、試験

表2 胆管癌53例より計算した予後の予測式

要因	カテゴリー	症例数	カテゴリ数量	-20	-10	0	10	20	偏相関係数	レンジ
1 性	男	32	-1.00						0.105	2.52
	女	21	1.52							
2 年 令	~59	23	-2.00						0.218	5.82
	60~69	17	3.82							
	70~	13	-1.46							
3 黄疸 (総ビリルビン値)	~9.9mg/dl	8	-0.49						0.108	2.71
	10~19.9mg/dl	23	1.41							
	20mg/dl~	22	-1.30							
4 手術方法	試験開腹	8	-9.06						0.670	37.89
	黄疸軽減手術	33	-5.37							
	姑息切除	3	-3.26							
	根治切除	9	28.83							
5 合併療法	なし	25	-6.19						0.406	13.90
	放射線	10	1.99							
	抗癌剤	12	7.71							
	放射線+抗癌剤	6	7.06							
6 占居部位	Bi	8	8.16						0.252	12.36
	Bm	12	-1.72							
	Bs	15	-0.94							
	Br+Bl	11	-0.09							
	Bh	7	-4.20							
7 進行度	I	6	-5.64						0.302	11.87
	II	4	6.23							
	III	15	-4.31							
	IV	28	2.63							
8 組織型	pap	5	2.40						0.380	14.68
	tub1	5	-9.48							
	tub2	14	0.62							
	por	7	-8.99							
	その他 不明	2 20	5.20 3.96							

相関係数 0.797
平均 10.1±17.7月

図2 術式別累積生存率



開腹の術後生存期間は1月，黄疸軽減手術では5月，姑息切除では7月，根治切除では39月と予測される。

術式別の予後を累積生存率によって比較すると(図2)，試験開腹では最長4月，黄疸軽減手術では1年生生存率16%，最長1年10月と予後不良であるが，切除では5年生生存率27%と良好である。

術式別の手術死亡率は(表3)，姑息の手術は31%，切除は17%とむしろ切除の方が低かった。

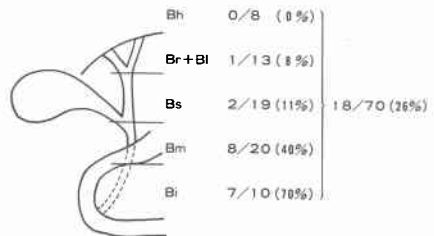
3) 合併療法

合併療法を施行した症例はしなかったものに比べ，予後は良好であった。合併療法の中では抗癌剤投与例の生存期間が長く，照射例はそれに劣り，両者の併用もあま

表3 術式と手術死亡率

手術方法	手術死亡	%
試験開腹	5/9	56
黄疸軽減手術	11/43	26
姑息切除	1/4	25
根治切除	2/14	14

図3 占居部位と切除率



り効果はみられない。

4) 癌の占居部位

部位により予後が異なり，下部から上部になるにしたがい予後がわるくなる傾向があった。

占居部位別の切除率も(図3)，下部から上部になる

ほど低下している。なお、全症例の切除率は26%であった。

5) 進行度, 組織型

予後に対し, 比較的大きな影響をおよぼしていることは偏相関係数やカテゴリー数量のレンジから予想されるが, 一定の傾向はみられなかった。

以上のように, 検討した8要因の中では手術方法, 合併治療, 次いで占居部位, 組織型, 進行度などが予後要因として重要なものと考えられる。

b) Internal check

予測式の計算に用いた53例を, 再びこの予測式にあてはめて, 術後生存期間の予測値を計算し, 実測値との関係を見ると(図4), 相関係数は0.79で有意の相関がある($p < 0.01$)。予測値では負の値を示す症例もあるが, これらの術後生存期間を0月として扱うと, 相関係数は0.81となり, さらに相関が高くなる。

図4 胆管癌の予後予測 (internal check)

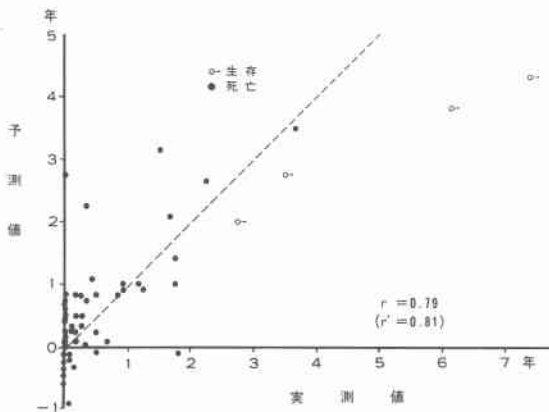
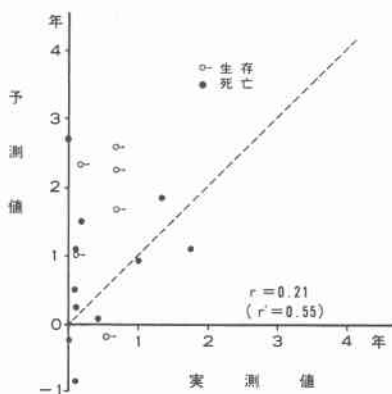


図5 胆管癌の予後予測 (external check)



生存例では予測値より実測値の方が大きく, 死亡例ではその逆のものが多かった。

c) External check

予測式の計算に用いなかった1979年以後の17例を予測式にあてはめ, 術後生存期間を予測すると(図5), 予測値と実測値の相関係数は0.21で小さいが, 現在生存中の6例と根治切除を行いながら手術死亡となった1例を除いて計算すると, 0.55と有意の相関になる($p < 0.1$)。

考 察

〔A〕方法論に関して

1) 数量化理論 I 類を採用した理由

予後要因の検索や術後生存期間の予測を行う上で, 考慮すべき要因の種類が多い場合には多変量解析法が有用である。ことに胆管癌のように症例数が少なく, 無作為割つけによる比較対照試験 (randomized control trials) ができない場合には, 多種類の要因を同時に考慮し, しかも治療群間の偏りを統計的に補正することができるため好都合である¹¹⁾。

多変量解析法の中で, 術後生存期間のように外的基準 (従属変数) が連続する変量である場合は重回帰分析又は数量化理論 I 類を利用することができる^{10)~11)}。重回帰分析は説明変数, すなわち予測に用いる臨床的要因が連続する変量である場合に使用され, 唐沢¹¹⁾¹²⁾は食道癌を対象とし, この方法によって治療法の優劣の検討を行っている。しかし, われわれは臨床的要因の多くは手術方法, 合併療法, 占居部位, 進行度, 組織型などのように連続的な変量でなく, さらに年齢のようにたとえ連続する変量であっても, 何歳代というように離散変量化して扱われることが多いので, 数量化理論を用いることにした。

2) 生存例の取り扱いについて

生存期間を予後の指標とした場合, 生存例の取り扱いが問題になる。死亡例だけを対象にしても, 生存例を死亡例と同様に扱っても誤差が生じる¹³⁾。このため生存例の予測生存期間をワイブル分布によって推定し, 補正する方法があり¹³⁾¹⁴⁾, われわれもこれを試みたが, 生存例の予測生存期間が実測値より短かかったので採用せず, 結局, 生存例の観察期間を生存期間として計算したが, 生存例が53例中4例と少ないため, 全体に及ぼす影響は殆んどないと考えている。

3) 臨床的要因 (説明変数) の選択

胆管癌手術例の予後に影響する要因としてとりあげた8項目の他に, 体重減少, 発熱, 肝腫大などの症状の有

無、腫瘍長径、組織学的浸潤性 (INF)、脈管侵襲などの他に、進行度分類を構成する各因子 (漿膜、血管、肝、脾、十二指腸などへの浸潤の有無、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種) もあげられるが、検討の結果、分類不能例の多いもの、要因相互の相関の高いもの、偏見関係数やカテゴリー数量のレンジからみて予後への影響が小さいと考えられるものを消去し、上記の8要因を選択した。

〔B〕 検索結果について

1) 予後要因

胆管癌の予後が治療法、とくに手術方法によって最も左右されることは多くの報告者の認めることであり^{15)~17)}、予後要因は切除可能性との関連において検討されることが多い。切除可能性の影響するものとして、術前の全身状態の他に、癌の占居部位、進行度、腫瘍の肉眼的形態 (病型) などがあげられている¹⁸⁾。

全身状態の指標として、われわれは年齢と入院時黄疸の程度を検討したが、術後生存期間にあまり大きな影響がみられなかった。その原因は、最近ではPTCDや肝内胆管外瘻術などの減黄処置により、比較的容易に黄疸の軽減と全身状態の改善が計れるようになったことが考えられる¹⁹⁾。しかし一方、切除例に比べ非切除例の方が手術死亡率の高いこと、予測値に比べ実測値が非常に小さく原病死よりも術後合併症による死亡とみなした方がよい症例のあることなどから、全身状態に関して、年齢や黄疸の程度では表現できない別の要因、たとえば黄疸の程度と期間の関係、減黄術後の黄疸遷延、胆道感染、肝細胞障害の程度なども加えて今後検討する必要がある²⁰⁾²¹⁾。

癌の占居部位が切除可能性や予後を左右する要因とする報告は多い^{22)~27)}。上部胆管癌では黄疸軽減手術、浸潤範囲の判定、手術の方法などいまだに多くの困難を伴い、われわれの経験でも、下部から上部へと切除率が低くなり、予後も不良になる傾向を示したが、右肝管癌で肝拡大右葉切除を行い、3年生存中の症例もあり²⁸⁾、上部でも切除率が高くなれば予後も改善されるであろう。

胆管癌の進行度分類は報告者によって多少の差があるが、進行度と切除可能性や予後との関係について異論をとえぬものはない²⁸⁾²⁹⁾。われわれは胆道癌取扱規約の肉眼的進行度分類を採用し、術後生存期間との関連をみたが、必ずしも予後との相関をみとめなかった。この原因として、進行度分類あるいは対象とした症例のいずれに問題があるのか不明だが、進行度分類を構成する各

因子の予後との関連を検討する必要があると考えている。

胆管癌手術例の予後に関与する要因として、その他に肉眼的^{15)24)30)~32)}、組織学的¹⁵⁾²⁶⁾あるいはX線学的²³⁾³³⁾病型分類や組織型²⁶⁾があげられている。金ら²⁶⁾は切除率と平均生存期間との関係から、占居部位、組織学的進展・深達度因子は予後を反映するが、組織学的分化度とは必ずしも相関しないと述べ、進行度を除き、われわれとはほぼ同じ結果をえている。

2) 合併療法、とくに放射線治療の有効性

胆管癌非切除例に対し、黄疸軽減手術と放射線治療の併用が有効であるとの報告は多い^{34)~41)}。しかし、われわれの検索で放射線治療が合併治療を行わない症例に比べ予後をよくする傾向はあるが、抗癌剤程の有効性はみとめなかった。この理由として、報告者の多くが照射例と非照射例の単純な生存期間の比較によって結論を出していること、照射例と抗癌剤投与例の比較が不十分であること、非切除例のみを対象としていることなどが考えられ、それに対し、われわれは全ての症例を対象とし、しかも多変量解析法によって他の要因を平均化して比較しているため、この様な差が生じたと思われる。

結 語

数量化理論I類を用いて、胆管癌手術例の予後要因の検索と術後生存期間の予測を試みた。

予後要因として性、年齢、入院時の黄疸の程度、手術方法、合併療法、占居部位、進行度、組織型の8項目を検討し、手術方法と合併治療の種類が予後に最も大きな影響をもつことがわかった。

計算により導き出された予測式の信頼性は手術死亡率を除けば、ある程度満足できるものであるが、より高い信頼性を得るには、術前の全身状態の評価や進行度分類に関して再検討が必要である。

文 献

- 1) 奥野忠一、久米 均、芳賀敏郎ほか：多変量解析法。東京、日科技連出版社、1971、p1—24。
- 2) 高田忠敬：影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。
- 3) Soupault, R., Couinaud, C.: Sur un procédé nouveau de dérivation biliaire intra-hépatique. Les cholangiojéjunostomies gauches sans sacrifice hépatique. Presse Medicale, 65: 1157—1159, 1957.
- 4) 都築俊治、植草 実、杉浦芳章ほか：閉塞性黄疸をめぐる諸問題 Soupault 式肝内胆管外瘻術

- による黄疸軽減術について. 東京, 医学図書出版, 1976, p 266—275.
- 5) 富田 濤児, 野田辰男, 橋本敏夫ほか: 経肝ループ式胆管外瘻術. 手術, **30**: 767—771, 1976.
 - 6) 日本胆道外科研究会編: 胆道癌取扱い規約. 東京, 金原出版, 1981, p 1—26.
 - 7) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 第10版, 東京, 金原出版, 1979, p 42—53.
 - 8) 林知己夫, 樋口伊佐夫, 駒沢 勉: 情報処理と統計数理. 東京, 産業図書株式会社, 1970, p 223—306.
 - 9) 駒沢 勉: 計算機診断における多変量解析 数量化理論. 医用電子と生体工学, **14**: 58—63, 1976.
 - 10) 駒沢 勉: 多元的データ分析の基礎. 東京, 朝倉書店, 1978.
 - 11) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学—生命表法の解説—. 東京, 蟹書房, 1980, p 48—72.
 - 12) 唐沢和夫: 外科療法における合併療法. 癌と治療. **6**: 958—964, 1979.
 - 13) 真壁 肇: ワイブル確率紙の使い方, 信頼性のための統計的解析. 東京, 日本規格協会, 1971, p 71—79.
 - 14) 古川俊之, 田中 博, 秋場優子: ワイブル分布による罹病期間の予測. 医のあゆみ, **110**: 912—920, 1979.
 - 15) 梶谷 鏗, 西 満正, 中島聡統ほか: 肝外胆路癌について. 癌の臨, **15**: 15—26, 1969.
 - 16) Launois, B., Campion, J., Brissot, P., et al.: Carcinoma of the hepatic hilus. Surgical management and the case for resection. *Ann. Surg.*, **190**: 151—157, 1979.
 - 17) Evander, A., Fredlund, P., Hoevels, J., et al.: Evaluation of aggressive surgery for carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Ann. Surg.*, **191**: 23—29, 1980.
 - 18) 高田忠敬, 今泉俊秀, 金山成保ほか: 上部胆管癌の外科治療の検討—特に, 胆管切除の適応と限界について—. 日臨外医会誌, **40**: 83—88, 1979.
 - 19) 藤田佳宏, 森沢康二, 西村幸喜ほか: 閉塞性黄疸の手術成績の検討—特に手術死亡例を中心に—. 日消外会誌, **11**: 369—373, 1978.
 - 20) 小林 衛, 嶋田 紘, 米沢 健ほか: 閉塞性黄疸死亡例の検討. 日臨外医会誌, **36**: 74—81, 1975.
 - 21) 永川宅和, 宮崎逸夫: 悪性閉塞性黄疸の外科的治療成績. 手術, **32**: 309—316, 1978.
 - 22) Ingis, D.A. and Farmer, R.G.: Adenocarcinoma of the bile ducts. Relationship of anatomic location to clinical features. *Digestive Disease*, **20**: 253—261, 1975.
 - 23) 後藤明彦, 林 淳治, 岩島康敏ほか: 胆管癌の外科的治療—とくに発生部位よりみた切除可能性の検討. 日消外会誌, **9**: 301—307, 1976.
 - 24) 土屋涼一, 角田 司, 原田 昇ほか: 外科からみた胆道癌. 胃と腸, **12**: 733—743, 1977.
 - 25) 木南義男, 新村康二, 宮崎逸夫ほか: 肝外胆管癌の手術成績. 臨と研, **55**: 2161—2165, 1978.
 - 26) 金 清一, 高三秀成, 横田 峻ほか: 胆道系癌84例の臨床病理学的研究, 病理学的予後因子の検討を主として. 日消病会誌, **76**: 684—691, 1979.
 - 27) 葛西洋一, 佐々木英制, 圓谷敏彦ほか: 胆道癌の治療と予後. 外科診療, **23**: 187—192, 1981.
 - 28) 藤田博正, 橋本敏夫, 丸谷 巖ほか: 肝門部胆管癌の手術経験—肝拡大右葉切除後肝十二指腸吻合による再建例を中心に—. 日臨外医会誌, **41**: 487—494, 1980.
 - 29) Savić, B., Schulz, D. und Raschke, E.: Die Carcinome des extrahepatischen biliären Systems. Mit einem Vorschlag zur Klasisifizierung nach dem TNM-System. *Langenbecks. Arch. Chir.*, **331**: 23—37, 1972.
 - 30) Sako, K., Seitzinger, G.L. and Garside, E.: Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Review of the literature and report of six cases. *Surgery*, **41**: 416—437, 1957.
 - 31) 宮崎逸夫, 坂東平一, 西田良夫ほか: 胆管癌—特にその発生部位並びに形状を中心に—. 日医新報, **2351**: 3—8, 1969.
 - 32) Todoroki, T., Okamura, T., Fukao, K., et al.: Gross appearance of carcinoma of the main hepatic duct and its prognosis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **150**: 33—40, 1980.
 - 33) 竜 崇正, 植松貞夫, 渡辺義二ほか: 上部胆管癌のX線学的所見からみた外科的治療方針. 日外会誌, **81**: 782—790, 1980.
 - 34) Guttman, R.J.: Effect of 2 million volt roentgen therapy on various malignant lesions of the upper abdomen. *Am. J. Roent.*, **74**: 204—212, 1955.
 - 35) 阿部光幸, 山野 究, 井村寿男ほか: 腹部腫瘍に対する術中照射療法について (第1報) 脾頭部ならびに胆道系の癌に対する術中照射療法. 日医放線会誌, **29**: 75—85, 1969.
 - 36) Green, N., Mikkelsen, W.P. and Kernen, J.A.: Cancer of the common hepatic bile ducts—palliative radiotherapy. *Radiology*, **109**: 687—689, 1973.
 - 37) 高田忠敬, 小林誠一郎, 内田泰彦ほか: 切除不能胆道癌の治療に関する検討—とくに経皮的胆管ドレナージを応用した放射線治療について—. 外科, **38**: 53—60, 1976.
 - 38) Terblanche, J.: Is carcinoma of the main

- hepatic duct junction an indication for liver transplantation or palliative surgery? A plea for the U tube palliative procedure. *Surgery*, **79**: 127—128, 1976.
- 39) 藤 健, 岩崎洋治, 岡村隆夫ほか: 胆道癌術中照射療法について. *日消外会誌*, **9**: 308—315, 1976.
- 40) Smoron, G.L.: Radiation therapy of carcinoma of gallbladder and biliary tract. *Cancer*, **40**: 1422—1424, 1977.
- 41) Lees, C.D., Zapolanski, A. and Cooperman, A.M.: Carcinoma of the bile ducts. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **151**: 193—198, 1980.
-