

Cox の比例 hazard model による胃癌の予後因子の検討

日赤医療センター消化器外科

板東 隆文 豊島 宏 磯山 徹

進行胃癌の予後因子を検討する目的で、682例の進行胃癌を対象に単変量解析と多変量解析を行った。予後因子として年齢、性別、腫瘍径、肉眼形態、漿膜侵襲、リンパ管侵襲、静脈侵襲、肉眼的腹膜播種、肉眼的肝転移、組織分類、組織学的リンパ節転移、組織学的進行度、組織学的根治度の13項目を選んだ。単変量解析では、年齢、性別、組織分類を除く10因子の階層別の5年および10年累積生存率に有意差を認めた。多変量解析はCoxの比例hazard modelを用い、stepwise法の結果、有意確率の順に、根治度、漿膜侵襲、リンパ管侵襲、リンパ節転移、静脈侵襲、腫瘍径の6変数が独立した進行胃癌の予後因子として選択された。Hazard ratio (予後決定因子の重み)は漿膜侵襲1.67、根治度1.53、リンパ管侵襲1.33、リンパ節転移1.19、静脈侵襲1.16、腫瘍径1.04の順であった。これらの予後因子とその重みは臨床的に十分納得できる。

Key words: advanced gastric cancer, prognostic factor, univariate analysis, multivariate analysis, Cox proportional hazards model

はじめに

進行胃癌の予後因子と重みを知ることは術式と補助化学療法の選択にとり重要であり、胃癌取扱い規約¹⁾の組織学的進行度を指標に治療が行われている。この組織学的進行度は胃癌の生物学的進行度を表し、胃癌の予後をよく反映していると考えられるが、わずか4項目により規定されており腫瘍径などは含まれていない。胃癌の予後を推定する場合、予後を左右すると考えられる因子を単独に検討するのではなく、多数の因子を同時に考慮した総合的な予後推定が望ましい。しかし、予後因子に関する論文の多くは単変量解析によるもので、多変量解析による検討は散見するのみである^{2)~7)}。そこで重回帰分析と生命表法を組合せたCoxの比例hazard model⁸⁾(以下、Coxのmodelと略す)を用いて進行胃癌の予後因子と重みを検討し、2、3の知見をえたので報告する。

対象と方法

1976年1月から1991年12月までの16年間の胃癌切除数は1,193例、進行癌は758例であった。そのうち多発癌、直死、他病死を除く682例の進行癌を対象とした。

予後因子として胃癌取扱い規約に従い、年齢、性別、腫瘍径、肉眼形態、漿膜侵襲、リンパ管侵襲、静脈侵襲、肉眼的腹膜播種、肉眼的肝転移、組織分類、組織学的リンパ節転移、組織学的進行度、組織学的根治度の13項目を選び検討した (Table 1)。

単変量解析はKaplan-Meier法により5年および10年累積生存率を算定し、Logrank法⁹⁾により検定した。

Table 1 Demographic variables of patients with advanced gastric cancer who were entered into the univariate and multivariate analysis

Variable	Strata and scores
Age	<69 years(0) or ≥70 years(1)
Sex	man(0) or woman(1)
Gross pattern	localized(0) or infiltrated(1)
Tumor size	<8.9cm or ≥9.0cm
Serosal invasion	ps(-)(0) or ps(+)(1)
Lymphatic invasion	ly ₀ (1), ly ₁ (2), ly ₂ (3), ly ₃ (4)
Vascular invasion	v ₀ (1), v ₁ (2), v ₂ (3), v ₃ (4)
Peritoneal dissemination	P(-)(0) or P(+)(1)
Liver metastasis	H(-)(0) or H(+)(1)
Histologic type	differentiated(0), undifferentiated(1)
Lymphnode metastasis	n ₀ (1), n ₁ (2), n ₂ (3), n ₃ (4), n ₄ (5)
Stage	stage 1(1), stage 2(2), stage 3(3), stage 4(4)
Radicality	absolute curative(1), relative curative(2), relative noncurative(3), absolute noncurative(4)

Numbers in parentheses are scores given for the Cox proportional hazards model.

<1993年7月7日受理> 別刷請求先: 板東 隆文
〒150 渋谷区広尾4-1-22 日赤医療センター消化器外科

Table 2 Correlation between prognostic factors and survival rates of patients with advanced gastric cancer —univariate analysis—

Factor	Number	5-year (%)	p	10-year (%)	p
Age					
<69years	520	43.2	ns	36.0	ns
≥70years	162	39.2		25.4	
Sex					
man	458	40.0	ns	33.1	ns
woman	224	46.8		36.1	
Gross pattern					
localized	126	63.5	***	48.0	*
infiltrated	556	37.4		30.6	
Tumor size					
<8.9cm	517	47.3	***	37.7	**
≥9.0cm	160	27.0		13.3	
Serosal invasion					
ps(-)	224	71.9	***	61.7	***
ps(+)	458	28.0		21.3	
Lymphatic invasion					
ly ₀	21	90.2	*	70.2	ns
ly ₁	124	71.5	***	51.6	ns
ly ₂	206	50.8	***	40.7	***
ly ₃	329	22.4		19.1	
Vascular invasion					
v ₀	60	66.8	*	49.1	ns
v ₁	220	51.8	*	41.4	ns
v ₂	214	39.3	**	34.6	**
v ₃	185	23.5		18.8	
Peritoneal dissemination					
P(-)	585	48.1	***	39.0	***
P(+)	97	6.2		0	
Liver metastasis					
H(-)	666	43.1	***	34.8	
H(+)	16	0		0	
Histologic type					
differentiated	261	45.0	ns	34.0	ns
undifferentiated	421	40.4		34.4	
Lymphnode metastasis					
n ₀	194	76.8	***	62.0	*
n ₁	165	52.4	***	44.8	***
n ₂	167	26.1	ns	17.6	ns
n ₃	52	17.0	***	17.0	
n ₄	25	0		0	
Stage					
stage 1	131	87.7	***	73.7	ns
stage 2	91	63.5	***	57.3	***
stage 3	255	36.1	***	27.1	***
stage 4	205	12.9		10.2	
Radicality					
absolute curative	373	63.1	***	50.5	***
relative curative	105	31.0	ns	26.6	ns
relative noncurative	48	23.1	**	23.1	**
absolute noncurative	156	3.9		1.9	

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

多変量解析はCoxのmodel (SAS program, PHREG procedure, version 6.04, SAS Inc., North Carolina, USA)を用いて分析した。従属変数には生存日数, 独立変数には単変量解析で有意差を認めた10項目のうち, 他因子と相関の強い組織学的進行度を除く9項目を選択した。変数の階層が2の場合はscoreとして0または1を与え, 階層が4または5の場合は, 生存曲線が階層別に単純減少することを確認して1から5のscoreを割り当てた (Table 1)。Stepwise法¹⁰⁾は危険率0.25以下の変数を組み込んで逐次解析し, 各stepごとに危険率0.15以上の変数を棄却し, 最終的には危険率0.05以下の変数を残存させた。Hazard ratioはexp (Parameter), 95%信頼区間はexp (Parameter±1.96SE)を算定して求めた。

結果

単変量解析では年齢, 性別, 腫瘍径, 肉眼形態, 漿膜侵襲, リンパ管侵襲, 静脈侵襲, 肉眼的腹膜播種, 肉眼的肝転移, 組織分類, 組織学的リンパ節転移, 組織学的進行度, 組織学的根治度の13項目のうち, 年齢, 性別, 組織分類の3項目を除く10項目で階層別に有意差を認めた (Table 2)。各項目の生存曲線は時間経過につれてlog-linearに減少し, 各階層の生存曲線は交わらなかった。

Coxのmodelでは対数尤度の順に, 根治度, 漿膜侵襲, リンパ管侵襲, リンパ節転移の4項目が独立した予後因子として選択された。Hazard ratioは漿膜侵襲>根治度>肝転移>リンパ管侵襲>腹膜播種>リンパ節転移>静脈侵襲>肉眼形態>腫瘍径の順であった (Table 3)。

Stepwise法による解析では, 根治度, リンパ管侵襲, 漿膜侵襲, リンパ節転移, 静脈侵襲, 腫瘍径の6変数が統計学的に有意な独立変数として残存し, 腹膜播種, 肝転移, 肉眼形態の3変数は有意確率に至らず棄却された (Table 4)。

Coxのmodel (Stepwise法)による最終解析では, 有意確率の順に, 根治度, 漿膜侵襲, リンパ管侵襲, リンパ節転移, 静脈侵襲, 腫瘍径の6変数が独立した胃癌の予後因子として選択された。Hazard ratioは, 漿膜侵襲>根治度>リンパ管侵襲>リンパ節転移>静脈侵襲>腫瘍径の順に大きかった (Table 5)。

Hazard ratioは予後因子が(0, 1)の値をとる場合は予後因子0に対する予後因子1のhazardを, 予後因子が階層別の離散値の場合は階層が1異なる場合のhazardを, また予後因子が連続量である腫瘍径に

Table 3 Analysis of maximum likelihood estimates by Cox proportional hazards model

Variable	Parameter	Standard error	Wald χ^2	Pr χ^2	Hazard ratio	95% Confidence
Radical	0.390966	0.07049	30.76079	0.0001	1.478	1.287~1.697
Serosal	0.503633	0.15712	10.27492	0.0013	1.655	1.216~2.252
Ly-inv	0.285694	0.09217	9.60687	0.0019	1.331	1.111~1.594
Lymphnod	0.188016	0.06644	8.00773	0.0047	1.207	1.053~1.375
V-inv	0.138706	0.07228	3.68253	0.0550	1.149	0.997~1.324
Size	0.034634	0.01849	3.50868	0.0610	1.035	0.999~1.073
P-factor	0.225916	0.21654	1.08845	0.2968	1.253	0.820~1.916
H-factor	0.347771	0.43316	0.64459	0.4221	1.416	0.606~3.310
Gross	0.074534	0.18010	0.22031	0.6388	1.088	0.765~1.549

Hazard Ratio = exp (Parameter)

95% Confidence Interval = exp (Parameter \pm 1.96SE)

Radical: Radicality, Serosal: Serosal invasion, Ly-inv: Lymphatic invasion,

Lymphnod: Lymphnode metastasis, V-inv: Vascular invasion, P-factor: Peritoneal

dissemination, H-factor: Liver metastasis, Gross: Gross pattern

Table 4 Details of stepwise procedure

Step	Variable		Score χ^2	Pr χ^2
	Entered	Removed		
1	Radical		206.4	0.0001
2	Ly-inv		44.5076	0.0001
3	Serosal		15.4986	0.0001
4	Lymphnod		9.1037	0.0026
5	V-inv		4.7023	0.0301
6	Size		4.1680	0.0412
7		P-factor	0.8765	0.3492
8		H-factor	0.3979	0.5282
9		Gross	0.2012	0.6537

Probability of Entry = 0.25 and Probability of Stay = 0.15 were set for the model.

P-factor, H-factor and Gross did not meet the 0.25 level for entry into the model.

つについては径が1cm異なる場合の hazard を示した (Table 3, 5). 予後因子の基準値に対する各階層の hazard は, 絶対非治癒手術は絶対治癒手術の3.596倍大きく, ly_3 は ly_0 の2.364倍, v_3 は v_0 の1.562倍, n_4 は n_0 の2.027倍大きいと推定された (Table 6).

考 察

進行胃癌の予後を推定する場合, 予後を左右すると考えられる1つ1つの因子を単独に検討するのではなく, 多数の因子を同時に考慮した総合的な予後の推定が臨床的には重要である. 予後因子の数が多く, かつ個々の症例において各因子ごとに偏りが生じている場合は, 統計学的に偏りの影響を除いて, 予後に対する各因子の寄与の程度(重み)を比較する必要がある¹¹⁾¹²⁾.

Table 5 Analysis of maximum likelihood estimates by Cox proportional hazards model —final result of stepwise method—

Variable	Parameter	Standard error	Wald χ^2	Pr χ^2	Hazard ratio	95% Confidence
Radical	0.426542	0.06336	45.31857	0.0001	1.532	1.353~1.734
Serosal	0.512733	0.15403	11.08103	0.0009	1.670	1.235~2.258
Ly-inv	0.286775	0.09035	10.07431	0.0015	1.332	1.116~1.580
Lymphnod	0.176656	0.06506	7.37363	0.0066	1.193	1.050~1.355
V-inv	0.148608	0.07070	4.41828	0.0356	1.160	1.010~1.333
Size	0.037213	0.01822	4.16916	0.0412	1.038	1.002~1.076

Nine variables with significant difference by univariate analysis were entered into the Cox proportional hazards model using stepwise method. Six variables were estimated to be the independent prognostic factors of advanced gastric cancer.

Table 6 Hazards of each strata

Strata	Hazards
Radicality	
absolute curative	1
relative curative	1.532
relative noncurative	2.347
absolute noncurative	3.596
Lymphatic invasion	
ly ₀	1
ly ₁	1.332
ly ₂	1.775
ly ₃	2.364
Vascular invasion	
v ₀	1
v ₁	1.160
v ₂	1.346
v ₃	1.562
Lymphnode metastases	
n ₀	1
n ₁	1.193
n ₂	1.424
n ₃	1.699
n ₄	2.027

$$\text{Hazard of each strata} = \exp \{ \text{Parameter}(x_n, x_0) \}$$

Stepwise 法では、対数尤度の順に、根治度、漿膜侵襲、リンパ管侵襲、リンパ節転移、静脈侵襲、腫瘍径の6変数が独立した予後因子として選択されたが、これらの統計学的予後因子は臨床的に十分納得できるし、各因子の単変量解析結果ともよく一致する。腹膜播種、肝転移、肉眼形態の3項目は単変量解析では有意差を認められたが、stepwise 法では棄却された。この結果は臨床的常識では不合理と考えられるし、胃癌取扱い規約の進行度とも一致しないが、stepwise 法では統計学的有意性のみを考慮して変数選択が行われること¹³⁾、腹膜播種と肝転移の要因の分布幅が狭いこと、あるいは腹膜播種と肝転移と相関の強い漿膜侵襲や静脈侵襲などの変数を同時に組み込んだことなどが原因と考えられるが更に検討を要する。胃癌取扱い規約では腫瘍の大きさを進行度から除外しているが、今回の検討では腫瘍径は hazard ratio は小さいが統計的に有意な予後因子であった。単変量解析でも腫瘍径が9cm以上の大きな癌腫とそれ以下の小さな癌腫では5年および10年生存率に明瞭な有意差が認められ、大きさは胃癌の重要な予後因子と考えられる。

Cox の model を用いた胃癌の予後因子に関しては、15項目のうち腫瘍径、リンパ節転移、静脈侵襲、DNA

ploidy の4項目が独立した予後因子であるとの報告²⁾、11項目のうち肉眼形態、腹膜播種、リンパ節転移、郭清度、根治度の5項目が主要な予後因子との報告⁴⁾、18項目のうちリンパ節転移、占居部位、断端陽性、根治度、全摘術の5項目に有意差を認めたもの³⁾、11項目のうち根治度、進行度、腹膜播種、合併切除、深達度の5項目が危険因子であるとの報告⁵⁾、あるいは、リンパ節転移、根治度、肝転移、合併切除、占居部位、女性の6項目が予後因子であるとの報告⁷⁾もみられる。また Borrmann IV 型胃癌に関しては、根治度、深達度、女性、術中輸血の4因子が重要な予後因子であると報告されている⁶⁾。

Cox の model により解析された予後因子には共通の因子も多いが、施設によっては異なった因子も選定されている。その原因としては、独立変数の選定方法の違い、階層法の差、症例数の差、Stepwise 法の有無、それに各項目ごとの生存率が施設により異なっていることなどが考えられる。多変量解析では相関の強い変数の間で干渉が生じ、Parameter の推定値は不安定で解析が困難となるが¹¹⁾¹⁴⁾、胃癌の予後を左右する因子はどれをとっても完全に独立したものはない。例えば、癌腫の腫瘍径が大きければ深達度も深いものが比較的多く、リンパ管侵襲、静脈侵襲の程度も著明となる傾向が認められる。癌の占居部位と組織型は年齢との相関が強く¹⁵⁾、リンパ管侵襲とリンパ節転移、漿膜侵襲と腹膜播種、静脈侵襲と肝転移の相関はよく知られたところである。このように Cox の model には問題点も指摘されているので¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾、変数の選択には注意を要する。

進行胃癌の予後因子とその重みを考慮して術式と補助化学療法を選択することにより、進行胃癌の術後遠隔成績を多少とも向上させることが期待できる。独立した予後因子と推定された6因子のうち、漿膜侵襲、リンパ管侵襲、リンパ節転移、静脈侵襲と腫瘍径など5因子は早期診断以外には変えることのできない担癌体の生物学的状況であるが、それに対し、対数尤度が最も大きく hazard ratio も漿膜侵襲に次いで大きい手術根治度は手術内容によって左右される因子である。手術根治度は主要な予後因子であるとの報告も多く³⁾⁷⁾、単変量解析からみても多変量解析からみても、絶対治癒手術が最も重要な予後因子であることを強調したい。

文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約，11版，金原出版，

- 東京, 1985
- 2) Haraguchi M, Watanabe A, Moriguchi S et al : DNA ploidy is a major prognostic factor in advanced gastric carcinoma-univariate and multivariate analysis. *Surgery* 110 : 814-819, 1991
 - 3) Shiu MH, Moore E, Sanders M et al : Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. *Arch Surg* 122 : 1347-1351, 1987
 - 4) 加藤道男, 河村史朗, 森下 透ほか : 胃癌の術後遠隔成績に及ぼす因子の検討—Cox の比例ハザードモデルによる OK-432 腹腔内投与の評価. *日消外会誌* 23 : 2741-2746, 1990
 - 5) 金平永二, 川浦幸光, 太田安彦ほか : 高齢者胃癌切除例の早期および遠隔期成績—多変量解析を用いた予後因子の検討. *日臨外医会誌* 52 : 1225-1230, 1991
 - 6) 加藤道男, 船坂真里, 島田悦司ほか : Borrmann4 型胃癌の臨床病理学的特徴と術後遠隔成績に影響を与える因子についての検討. *日消外会誌* 21 : 1946-1952, 1988
 - 7) Iriyama K, Nishiwaki H, Mori H et al : Prediction of postoperative survival time by multivariate analysis in patients with advanced cancer of the stomach. *Int Surg* 71 : 73-75, 1986
 - 8) Cox DR : Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc B* 34 : 187-220, 1972
 - 9) Peto R, Pike MC, Armitage NE et al : Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 35 : 1-39, 1977
 - 10) Krall JM, Uthoff VA, Harley JB : A step-up procedure for selecting variables associated with survival. *Biometrics* 31 : 49-57, 1975
 - 11) 浜島信之 : 多変量解析による臨床研究—比例ハザードモデルとロジスティックモデルの解説と SAS プログラム. 名古屋大学出版会, 名古屋, 1990, p63-137
 - 12) 富永祐民 : 治療効果判定のための実用統計学. 蟹書房, 東京, 1987, p49-149
 - 13) Leigh JP : Assessing the importance of an independent variable in multiple regression : Is stepwise unwise? *J Clin Epidemiol* 41 : 669-677, 1988
 - 14) Gordon T : Hazards in the use of the logistic function with special reference to data from prospective cardiovascular studies. *J Chronic Dis* 27 : 97-102, 1974
 - 15) Bandoh T, Toyoshima H, Isoyama T : Total gastrectomy for gastric cancer in the elderly. *Surgery* 109 : 136-142, 1991
 - 16) 前谷俊三, 丸岡康洋, 戸部隆吉ほか : Cox 理論は癌生存データの解析に適用できるか. *日臨治療会誌* 16 : 1377-1383, 1981

Evaluation of Prognostic Factors of Advanced Gastric Cancer by Cox Proportional Hazards Model

Takafumi Bandoh, Hiroshi Toyoshima and Touru Isoyama

Department of Gastroenterological Surgery, The Japanese Red Cross Medical Center

We performed a univariate and multivariate analysis of 682 patients with advanced gastric cancer and determined its prognostic factors. The univariate analysis showed that the 5- and 10-year survival rates were significantly different between each strata of the prognostic factors including tumors size, macroscopic pattern, serosal invasion, lymphatic invasion, vascular invasion, peritoneal dissemination, liver metastases, lymph node metastases, histologic stage and operative curability. Age, sex and histologic type did not change the survival rates significantly. Multivariate analysis using Cox proportional hazards model determined curability, serosal invasion, lymphatic invasion, lymph node metastases, vascular invasion and tumor size as the significant and independent prognostic factors affecting advanced gastric cancers. Hazard ratios (weights of prognostic factors) were estimated as follows: serosal invasion 1.67, curability 1.53, lymphatic invasion 1.33, lymph node metastases 1.19, vascular invasion 1.16 and tumor size 1.04. These statistically estimated prognostic factors and weights are clinically acceptable and useful.

Reprint requests: Takafumi Bandoh Department of Gastroenterological Surgery, The Japanese Red Cross Medical Center

4-1-22 Hiroo, Shibuya, Tokyo, 150 JAPAN