



Title	多変量解析を用いた子宮頸癌ラルス治療の直腸障害の検討
Author(s)	井上, 武宏; 井上, 俊彦; 鈴木, 隆一郎
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(7), p. 922-927
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16198
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

多変量解析を用いた子宮頸癌ラルス治療の直腸障害の検討

大阪府立成人病センター放射線治療科

井上武宏 井上俊彦

同調査部疫学課

鈴木隆一郎

(昭和57年10月12日受付)

(昭和57年11月2日最終原稿受付)

Investigation of Rectal Complication After RALS-Therapy for Uterine Cervix Cancer Using Multivariate Analysis

Takehiro Inoue and Toshihiko Inoue

Department of Radiation Therapy

Takaichiro Suzuki

Department of Epidemiology, The Center for Adult Diseases, Osaka

Research Code No.: 609

Key Words: Multivariate analysis, Carcinoma of the uterine cervix, Rectal complication, High dose rate intracavitary technique

Rectal injury is one of the major side effects after radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. According to our previous reports, the cases of rectal complication were mainly related to the measured rectal dose in half of patients, and the other causes were related to the following factors; such as diabetes mellitus, hemorrhagic tendency, syphilis and so on. Concerning to rectal complication, these factors were investigated by means of the discriminant analysis, one of the multivariate analyses, in this paper. Twenty-eight factors as to radiation dose, laboratory tests and physical condition of patients were analyzed. From August 1978 through January 1980, 52 cases of previously untreated carcinoma of the uterine cervix were treated using RALS, remotely controlled high dose rate intracavitary radiotherapy, at our department. These cases were named as internal sample. The data from 49 out of 52 cases were available for the discriminant analysis. By means of this analysis, it was found that these factors, such as the dose of whole pelvic irradiation, Point A dose of RALS, measured rectal dose by RALS, WGC-Z and TPHA were important factors for occurrence of rectal complication. WGC means an abbreviation of weighted geometric center calculated from the position and strength of the sources of intracavitary radiation. WGC-Z means the Z-coordinate of WGC. According to the discriminant score, 46 out of 49 cases (94%) could be correctly discriminated. There were two cases of false positive and one false negative.

From February 1980 through July 1980, 27 cases of previously untreated carcinoma of the uterine cervix were treated at our department. These cases were named as "external sample". The obtained discriminant function was applied to these 27 cases, and 24 out of 27 cases (89%) were correctly predicted. There were two cases of false positive, and one of false negative. Discriminant analysis is useful for the prediction of rectal complication after radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix.

はじめに

これまで我々は子宮頸癌ラルス治療（高線量率腔内照射法）における直腸障害を検討し、報告してきた¹⁾²⁾。直腸障害に関与する最大の因子は線量である。子宮頸癌ラルス治療のさいには5点線量計 ICD-5³⁾を使い、直腸・膀胱線量を実測している。この直腸実測線量をもとに検討した結果、症例数は少ないが、直腸障害例の約半数は直腸線量が高い例であった²⁾。残りの半数は糖尿病、出血傾向、梅毒などの関与が考えられた。

今回我々は線量および身体的因子、病期分類などの種々の因子を総合的に評価して、直腸障害の予測に役立てることを考えた。この目的のために多変量解析の導入を試みた。

1. 対象と方法

1978年8月より1980年1月までに大阪府立成人病センター放射線治療科にてラルス治療を行った子宮頸癌新鮮例のうち1年半以上経過観察のできた52例を第1群とする。同様の条件で1980年2月より同年7月までの27例を第2群とする。直腸障害の解析を以下に示す順序で行った。

1) 一つの因子での検討：

病期、線量、身体的因子について28項目をとりあげて、一つ一つの因子と直腸障害の関係を検討した。第1群の症例を各因子について平均値以上

の群と以下の群の2群に分けて、直腸障害の発生率を求め、カイ2乗検定を行った。

2) 二つの因子での検討：

これまで報告してきた方法である¹⁾²⁾。放射線治療は外照射と腔内照射からなっており、この二つの因子による直腸障害の解析を行った。

3) 多変量解析による直腸障害の解析：

身体的因子、線量などの28項目について多変量解析を用いて総合的に検討した。対象は第1群の症例である。このような retrospective study の対象を内部標本と呼ぶ。

4) 多変量解析による直腸障害の予測：

第1群での多変量解析で得られた結果を第2群にあてはめて、直腸障害の予測を試みた。このような prospective study の対象を外部標本と呼ぶ。

多変量解析には色々な解析モデルがある。今回は判別分析を用いた。判別分析は複数個の判別要因から一つの総合点を得る方法である⁴⁾。

$$f = W_0 + W_1X_1 + W_2X_2 + \dots + W_nX_n$$

ここで f が合成変量、W が重み、(weight)、X が判別要因 (変量) である。今回の判別要因は28項目である。各症例について $X_1 \sim X_{28}$ の値を代入する。障害群と非障害群の2群について、合成変量 f の相関比 (級間分散/全分散) を最大とするよ

Table 1 Chi-square test of rectal complication in RALS therapy for carcinoma of the uterine cervix-1 (n=49, Aug. 1978-Jan. 1980, CADO)

	Mean	Incidence of R.C.*		Chi-square	
		<Mean	≥Mean		
1) Age	63	4/20	6/29	0.091	N.S.
2) Stage 0-4	2.1	4/30	6/19	1.39	N.S.
3) Stage a-b	1.5	2/15	8/34	0.186	N.S.
4) Whole pelvis (cGy)	2090	1/18	9/31	2.55	N.S.
5) Central shield	1939	9/35	1/14	0.062	N.S.
6) Hemipelvis	102	9/44	1/5	0.315	N.S.
7) Point A dose	3334	7/29	3/20	0.176	N.S.
8) mg-hrs	3684	7/28	3/21	0.317	N.S.
9) Rectal dose	1776	4/29	6/20	1.05	N.S.
10) Bladder dose	2445	4/22	6/27	0.000	N.S.
11) TDF of rectum	77	2/18	8/31	0.744	N.S.
12) W.G.C.** X	20	7/32	3/17	0.001	N.S.
13) Y	99	7/25	3/24	0.983	N.S.
14) Z	-14	2/22	8/27	2.01	N.S.

R.C.*: Rectal complication

W.G.C.**: Weighted geometric center

(Mar. 1982)

Table 2 Chi-square test of rectal complication in RALS therapy for carcinoma of the uterine cervix—2 (n=49, Aug. 1978—Jan. 1980, CADO)

	Mean	Incidence of R.C.*		Chi-square	
		<Mean	≥Mean		
15) Body length	148	7/30	3/19	0.075	N.S.
16) Body weight	50	6/28	4/21	0.024	N.S.
17) Vaginal vault	48	5/21	5/28	0.024	N.S.
18) Laparotomy	1.04	10/47	0/ 2	—	—
19) RBC (10 ⁴)	417	5/24	5/25	0.080	N.S.
20) HGB (10 ⁻¹)	129	7/26	3/23	0.719	N.S.
21) WBC	6063	6/32	4/17	0.001	N.S.
22) Platelet (10 ⁹)	256	4/28	6/21	0.756	N.S.
23) T. Protein (10 ⁻¹)	73	6/25	4/24	0.080	N.S.
24) GOT	25	7/30	3/19	0.075	N.S.
25) BUN	14	7/29	3/20	0.176	N.S.
26) Glucose	102	8/36	2/13	0.015	N.S.
27) TPHA	1.9	3/ 3	7/46	—	—
28) B.P. (Max)	149	4/24	6/25	0.080	N.S.

R.C.*: Rectal complication (Mar. 1982)

うな $W_1 \sim W_{28}$ を求める⁴⁾。計算された $W_1 \sim W_{28}$ をもとに各症例の f の値を求める。 f の値により障害群と非障害群を判別する。

2. 結 果

一変量による直腸障害の検討結果を Table 1, 2 に示す。各変量について平均値以上の群と以下の群における直腸障害の発生率を比較し、カイ 2 乗検定を用いて有意差を検討した。対象は第 1 群 52 例のうち 28 項目のデータを得られた 49 例である。49 例中直腸障害例は 10 例である。症例数が少ないため Yates の補正式を使用してカイ 2 乗検定を行った。28 項目のうち 18 番目の開腹術と 27 番目の TPHA は一方の群の母数が少ないためカイ 2 乗値を計算していない。第 12~14 番目の W.G.C. は加重幾何中心⁵⁾⁶⁾である。W.G.C. は腔内照射のさいの線源座標、強度より求めた重心である。X 座標は患者の左右方向、Y 座標は体軸方向、Z 座標は前後方向である。28 項目のうち 26 項目について両群の直腸障害発生率のカイ 2 乗検定を行った結果、有意差は認められなかった。

二変量による直腸障害の検討結果を Fig. 1 に示す。対象は第 1 群の 52 例である。全骨盤線量を横軸に、ラルス直腸実測線量を縦軸に示す。10 例の障害例のうち 5 例は外照射 28Gy に対し、ラルス直腸実測線量 20Gy 以上であった。直腸障害例

の半数は直腸線量が高い例であった。

多変量解析による検討結果を Table 3, 4, Fig. 2 に示す。Table 3, 4 には各変量に対する weight

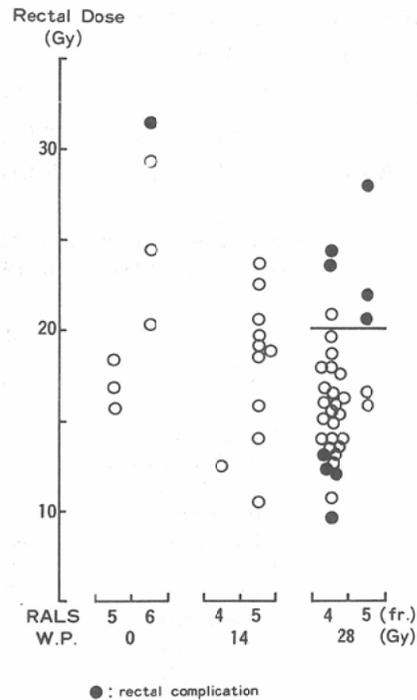


Fig. 1 Rectal complication by rectal dose of RALS and dose of whole pelvis irradiation (W. P.)(n=52, Aug. 1978-Jan. 1980, CADO)

Table 3 Weight and standard deviation of various factors in RALS therapy for carcinoma of the uterine cervix-1 (n=49, Aug. 1978-Jan. 1980, CADO)

	A) Weight	B) S.D.	A) × B)
1) Age	-0.04313	10.408	-0.449
2) Stage 0-4	0.95941	0.9663	0.927
3) Stage a-b	0.87788	0.6745	0.592
4) Whole pelvis	-0.00703	1032.8	-7.261
5) Central shield	0.00257	869.10	2.234
6) Hemipelvis	-0.00765	305.84	-2.340
7) Point A dose	-0.00889	523.32	-4.652
8) mg-hrs	-0.00140	618.58	-0.866
9) Rectal dose	-0.00593	479.41	-2.843
10) Bladder dose	0.00104	774.37	0.805
11) TDF of rectum	0.01492	23.212	0.346
12) W.G.C.* X	0.02090	89.994	1.881
13) Y	0.00666	44.595	0.297
14) Z	0.08496	44.240	3.759

W.G.C.*: Weighted geometric center (Mar. 1982)

Table 4 Weight and standard deviation of various factors in RALS therapy for carcinoma of the uterine cervix-2 (n=49, Aug. 1978-Jan. 1980, CADO)

	A) Weight	B) S.D.	A) × B)
15) Body length	-0.09022	6.0452	-0.545
15) Body weight	0.00497	9.2372	0.046
17) Vaginal vault	0.12296	7.1287	0.877
18) Laparotomy	1.54851	0.1999	0.310
19) RBC (10 ⁴)	-0.04136	43.739	-1.809
20) HGB (10 ⁻¹)	0.03961	15.426	0.611
21) WBC	-0.00124	1993.2	-2.472
22) Platelet (10 ³)	0.00652	62.971	0.417
23) T. Protein (10 ⁻¹)	-0.02488	5.7147	-0.142
24) GOT	-0.03167	19.334	-0.612
25) BUN	0.40731	4.1344	1.686
26) Glucose	-0.00536	21.002	-0.113
27) TPHA	12.68215	0.2422	3.072
28) B.P. (Max)	-0.08237	28.396	-2.339

(Mar. 1982)

(W)とS.D.(標準偏差)を示した、対象は第1群52例のうち28項目のデータを得られた49例である。右端にW×S.D.の値を示す。W×S.D.の値が大きいほどfの値に影響をあたえる。全骨盤外照射、ラルスA点線量、ラルス直腸実測線量、W.G.C.のZ座標、TPHAなどの項目でW×S.D.の値が大きくなっている。

W₁~W₂₈の値をもとに各症例のfの値を計算

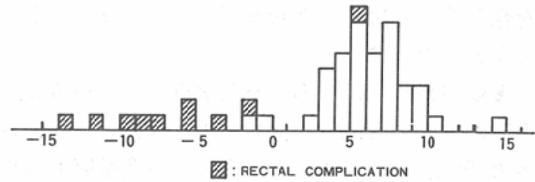


Fig. 2 Distribution of discriminant score of internal sample (n=49, Aug. 1978-Jan. 1980, CADO)

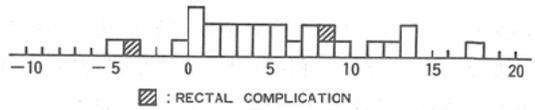


Fig. 3 Distribution of discriminant score of external sample (n=27, Feb. 1980-Jul. 1980, CADO)

し Fig. 2 に示した。判別境界値 0 をさかいに、障害群が負の側に、非障害群が正の側に分かれた。すなわち49例のうち46例(94%)が正しく判別された。false positiveは2例、false negativeは1例である。

内部標本で得られた結果をもとに外部標本を検討した。先に Table 3, 4 で示した W₁~W₂₈の値をもとに第2群の症例のf値を求めた。Fig. 3にその結果を示す。27例のうち24例(89%)が正しく予測し得た。逆にfalse positiveは2例、false negativeは1例であった。

3. 考 察

我々はラルス治療の直腸障害を線量の面から検討してきた¹²⁾。Fig. 1にも示したように直腸実測線量により障害例の約半数について予測可能であった。しかし、残りの半数については線量以外の因子が作用するものと考えられた。癌の治療においては、癌、宿主、治療の三者の相互関係において治療、非治療が決定する。これは放射線治療後の障害についても同じことが言える。子宮頸癌の放射線治療後の障害の一つである直腸障害も三者の力関係により決定されると考えられる。

宿主の因子については以前より狭腔円蓋、高血圧、糖尿病などの因子が直腸障害に関与することが指摘されている²⁷⁾。しかし、これらの因子を総合的に評価することはなされていなかった。今回我々は多変量解析を使うことにより、種々の因子

を総合的に評価し、直腸障害の予測に役立てることを試みた。

多変量解析にはいろいろな解析モデルがある。今回の研究の目的は、直腸障害を分析し、直腸障害の予測に役立てることである。多変量解析のうち因果関係を分析し、分析結果に基づいて未知の事象を予測することを主な狙いとする予測モデルには回帰分析、判別分析、数量化理論 I, II 類などがある⁴⁾。このうち、今回の検討に最も適したモデルである判別分析を利用した。なお、要因項目のうち、病期、開腹術の有無、並びに TPHA は、正しくは順序尺度で測定されたものであるが、順序間を等間隔と仮定し、間隔尺度として扱った。

Table 3, 4 に示した各項目の weight (W), S. D., $W \times S.D.$ のうち、W は変量 X に対する重みである。変量 X の桁が大きい線量などの項目では W の値が相対的に小さい。逆に変量 X の桁が小さい病期などでは W の値が相対的に大きい。このため f の値に対する各項目の影響の度合を比較するのに重み (W) の値を使うことはできない。一方、Table 3, 4 の右端に示した $W \times S.D.$ の値は、ある変量が一標準偏差だけ変化した時におこる f の値の変化量を示している。 $W \times S.D.$ の値が大きいほど f の値に影響をあたえやすい。 $W \times S.D.$ の大きい項目は全骨盤外照射線量、ラルス A 点線量、ラルス直腸実測線量、W.G.C. の Z 座標、TPHA などである。しかし、この $W \times S.D.$ の値も絶対的なものではない。もし、変量 X_1, X_2 の間に著明な相関関係がある場合には一方の重み W_1 が大きくなれば、相対的に他方の重み W_2 が小さくなる⁵⁾。このため $W \times S.D.$ の値の解釈にあたって、固有技術の知識（この場合は放射線治療学上の知識）と矛盾するときは慎重な吟味が必要である。本研究の場合、全骨盤線量、ラルス A 点線量、W.G.C.-Z、TPHA、ラルス直腸実測線量の順に $W \times S.D.$ の値が大きい。これら 5 項目はいずれも直腸障害と関連が深い。しかし A 点線量と直腸実測線量の順位について、これまでの研究¹⁾²⁾では直腸実測線量の方が直腸障害とより関連が深いと判断していた。今回の検討では両者の順位は逆転している。また 6 番目以下は白血球数、片側骨盤線量、血圧、中

央遮蔽線量の順である。各因子の直腸障害に関与する順位については今後さらに検討を要する。

計算された $W_1 \sim W_{28}$ の値をもとに内部標本の f の値を計算した。定数項 W_0 により、判別境界値が 0 となるように計算されている。非障害群と障害群がよく判別されており 49 例中 46 例 (94%) が正しく判別された。このことは今回使用した 28 項目に非障害群と障害群とを判別するに必要な要因が確かに入っていたことを意味している。今回使用した判別分析は予測モデルであり、内部標本の分析結果をもとに、外部標本を正しく予測することが目的である。外部標本による prospective study を行い、正しく判別されるか否かを確認する必要がある。外部標本 27 例については nonconcurrent prospective study として予測を行ったところ、27 例中 24 例 (89%) が正しく判別された。true positive 1 例、true negative 23 例、false positive 2 例、false negative 1 例である。false positive 2 例のうち 1 例は -0.18 と絶対値が小さく誤差範囲とも考えられる。残りの 1 例は -4.55 であり false positive というよりも、むしろ今後直腸障害発生の危険を充分にもっているものとして嚴重な経過観察が必要と考えられる。false negative の 1 例は他院にてフトラフルを 1 年 4 カ月投与されていた症例である。当科では原則的に化学療法を併用していないため、今回の研究には化学療法の項目を入れていない。今後、化学療法併用例が増加すれば、項目に追加して検討する必要がある。

少ない症例群ではあるが、今回の検討で、多変量解析が、直腸障害の解析と予測に役立つことが示唆された。

結 論

子宮頸癌ラルス治療の直腸障害を判別分析を用いて検討した。

- 1) 内部標本については、49 例中 46 例 (94%) を正しく判別し得た。
- 2) 外部標本については、27 例中 24 例 (89%) を正しく予測し得た。
- 3) 判別分析は直腸障害の解析と予測に有用である。

文 献

- 1) 井上武宏, 井上俊彦, 原田貢士: 子宮頸癌ラルス治療の直腸実測線量に基づく直腸障害の検討. 癌の臨床, 28: 223—227, 1982
 - 2) 井上武宏, 井上俊彦, 原田貢士: 子宮頸癌ラルス治療の直腸障害と制限条件の検討. 癌の臨床, 28: 1050—1054, 1982
 - 3) 井上俊彦, 大関修治, 雄川恭行, 森 嘉信, 速水昭宗, 金森宏司, 駒井徳蔵, 中西正吾: 子宮頸癌ラルストロン治療の小形半導体検出器による直腸線量実測—5点線量計ICD-5の試作—. 島津評論, 34: 39—45, 1977
 - 4) 本多正久, 島田一明: 経営のための多変量解析法. pp. 16—61, 1977, 産業能率大学出版部, 東京
 - 5) Fletcher, G.H.: Textbook of Radiotherapy. pp. 750—751, Lea & Febiger, 1980, Philadelphia
 - 6) Inoue, T., Inoue, T., Harada, K. and Hata, K.: The weighted geometric center in the remote afterloading intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. Strahlentherapie, 158: 90—93, 1982
 - 7) 荒居竜雄, 森田新六: 子宮頸癌(扁平上皮癌)の放射線治療. 癌の臨床, 編集: 癌・放射線療法. pp. 243—252, 1978, 篠原出版, 東京
 - 8) 奥野忠一, 久米 均, 芳賀敏郎, 吉澤 正: 多変量解析法. pp. 49—54, 1971, 日科技連, 東京
-