The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	骨盤部再発・進行癌に対する内腸骨動脈塞栓術の検討-Coxの比例ハザードモデルによる評価-
Author(s)	播磨, 洋子; 白石, 友邦; 播磨, 敬三 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(1), p. 18-23
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16843
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：50（1），18—23，1990（平2）

骨盤部再発・進行癌に対する内腸骨動脈塞栓術の検討

—Coxの比例ハザードモデルによる評価—

関西医科大学附属香里病院放射線科
播磨洋子　白石友邦
関西医科大学放射線科教室
播磨敬三　田中敬正

（平成元年6月7日受付）
（平成元年7月21日最終原稿受付）

Transcatheter Arterial Embolization Therapy in Cases of Recurrent and Advanced Pelvic Cancer

—Estimation by Cox's Proportional Hazard Model—

Yoko Harima and Tomokuni Shiraishi
Department of Radiology, Kori Hospital, Kansai Medical University
Keizo Harima and Yoshimasa Tanaka
Department of Radiology, Kansai Medical University

Research Code No. : 726, 727

Key Words : Pelvic cancer, Transcatheter arterial embolization, Cox's proportional hazard model

From April 1983 through September 1988, transcatheter internal iliac arterial embolization therapy (TAE) using Gelfoam particles was performed in 36 patients with recurrent pelvic cancer and 18 patients with advanced pelvic cancer. The tumor showed complete response (CR) to the therapy in seven patients, partial response (PR) in 18, minor response (MR) in five, and no change (NC) in 24 patients, with the response rate (CR + PR) of 46.3%. Univariate analysis, using Kaplan-Meier estimates and log-rank test, revealed that overall survival was related to performance status (p=0.0001) and tumor reduction by TAE (p=0.0008). Similarly, a multivariate analysis, using Cox's proportional hazard model, revealed a strong relationship between prognosis and performance status and tumor reduction by TAE. These results show that both good general condition and tumor reduction by TAE are significant characteristics for the prognosis of recurrent and advanced pelvic cancer treated by TAE.

はじめに

癌は1981年以降，本邦における死亡原因の第1位を占め，癌死亡率はさらに増加しつつある．これは喫煙，飲酒，食物，結婚，妊娠年齢等の種々の関連因子の推移にもよると考えられる[1]．さらに集団検診の普及や画像診断の発達，各種治療法の発達にもかかわらず，進行・再発癌の治療が困難であることも一因であろうと考えられる．

筆者らは従来より難治癌のうち骨盤部再発・進行癌に対して経カテーテル的内腸骨動脈塞栓術（以下，塞栓術と略す）を施行してきた[2)~4)]．今回，塞栓術の治療効果とともに，本法の予後にかかわ

Table 1　Clinical features

Age (mean)		35～80yrs.(58.9yrs.)
Sex	Male	11
	Female	43
Primary site		
Gynecologic cancer		
	Cervix	21
	Cervical stump	2
	Corpus	4
	Vulva	2
	Vagina	1
	Ovary	4
Rectum		9
Urinary tract cancer		
	Urinary bladder	8
	Ureter	1
	Kidney	2

る因子を客観的に評価し，背景因子の解析を行うためにCoxの重回帰型生命表法[5]を用いて検討したので報告する．

対象と方法

1983年4月から1988年9月までの約5年間に骨盤部再発・進行癌60例に対して塞栓術を施行した．今回，筆者らが対象としたのは塞栓術施行日以降1年以上の生存を確認し得た18例と，1年未満の死亡を確認し得た36例の計54例である．再発癌は36例で進行癌は18例であった．年齢は35～80歳，平均58.9歳で，男女比は11：43であった．原発癌は婦人科悪性腫瘍34例（子宮頚癌21例，子宮頚部断端癌2例，子宮体癌3例，外陰癌2例，膣癌1例，卵巣癌4例），直腸癌9例，泌尿器悪性腫瘍11例（膀胱癌8例，尿管癌1例，腎癌骨盤骨転移2例）であった（Table 1）．組織分類は扁平上皮癌20例，腺癌20例，腺扁平上皮癌2例，移行上皮癌9例，腎細胞癌2例，悪性絨毛上皮腫1例であった．塞栓術はSeldinger法により経大腿動脈的に施行し，カテーテルをでき得る限り選択的に栄養血管に進め，抗癌剤と76%UrografinまたはIopamiron 370をしみこませた1～2mm角のGelfoam細片を透視下で注入した．その後徐々にカテーテルを引き戻しながら抗癌剤を注入し，内腸骨動脈根部1～2cmまで塞栓術を施行した．骨髄抑制を危惧された3例を除き，Mitomycin C (MMC)5～40mg，Adriamycin(ADM)5～40mg，Cisplatin (CDDP) 50～150mgの単剤または多剤を併用した．塞栓術は延61回施行し，1症例で2回以上施行したのは6例（3回1例，2回5例）であった．塞栓術による腫瘍縮小効果は小山・斉藤班の「固形がん化学療法直接効果判定基準」[6]に準じて判定した．

Table 2　Parameters studied in the Population and Distribution

Factor studied		No. of patients (n)
Age (Yr)		
	<60	26
	≥60	28
PS		
	$PS_{0\sim2}$	26
	$PS_{3\sim4}$	28
Distant Metastasis	Yes	22
	No	32
Tumor size		
	<5cm	16
	5～10cm	24
	>10cm	14
Response		
	CR+PR	25
	MR+NC	29
Advance or Recurrence	Advance	18
	Recurrence	36
Previous Treatment		
OP	Yes	25
	No	29
RT	Yes	38
	No	16
After TAE Treatment		
OP	Yes	6
	No	48
RT	Yes	8
	No	46

塞栓術の予後にかかわる因子を客観的に評価し，背景因子の解析を行うために各因子別にKaplan-Meier法を用いて生存率を算定し，有意差検定をした．さらにCoxの重回帰型生命表法，いわゆる比例ハザードモデルのステップワイズ法（逐時変数選択法）を用いて検討した．Table 2に今回選択したパラメーターと，各々の症例数の分

布を示す．年齢，PS（Performance status），遠隔転移の有無，腫瘍径，塞栓術による治療効果，進行・再発の別，塞栓術以前の手術や放射線治療の有無，塞栓術後の手術や放射線治療の有無を各変量とした．使用したsoft　wareはStatistical Analysis System（SAS）[7]で，統計学的有意差検定にはlog-rank test[8]，尤度比検定（Cox回帰）を用いた．塞栓術施行日を起算とし，1988年12月10日の時点で集計を行った．

結　果

(1) 腫瘍縮小効果　塞栓術による治療効果はCR 7例，PR 18例，MR 5例，NC 24例で，奏効率46.3%（25/54例）で，MRも含めると55.6%の症例に腫瘍縮小効果を認めた．

(2) 塞栓術後の予後

最長生存は塞栓術後4年3カ月であり，54例全体の1年累積生存率は31.5%で，50%平均生存日数は232.5日であった（Fig. 1）．

Table 3に今回パラメーターに用いた各因子別にKaplan-Meier法を用いて算定した50%平均生存日数と1年累積生存率を比較した結果を示す．PSと塞栓術による治療効果以外は統計学的有意差を認めなかった．すなわち，一般状態良好群は一般状態不良群に比べて統計学的に有意に生存率

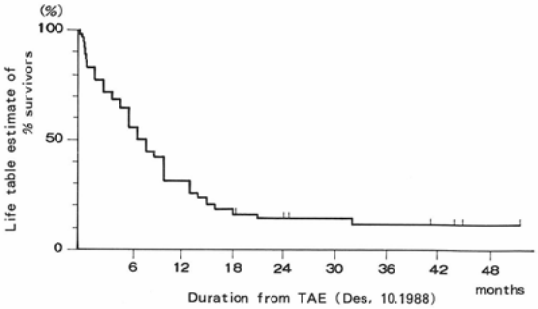

Fig. 1　Survival rate of recurrent and/or advanced Pelvic cancer treated with TAE.（Apr. 1983 ~Sep. 1988）

Table 3　Univariate Analysis of Prognostic Factors: Medium Duration of Survival and 1-year Cumulative Survival Rate

Parameters		medium duration of survival (days)	1-year cumulative survival rate (%)	P
Age	<60	284.0	30.77	0.9901 (NS)
	≥60	191.0	32.14	
PS	$PS_{0\sim2}$	351.5	50.00	0.0001
	$PS_{3\sim4}$	114.0	14.29	
Distant Meta	Yes	196.5	27.27	0.1695 (NS)
	No	292.5	34.38	
Tumor size	<5cm	315.0	47.06	0.0770 (NS)
	5~10cm	191.0	20.83	
	>10cm	229.0	30.77	
Response	CR+PR	319.0	48.00	0.0008
	MR+NC	192.0	17.24	
Advance or Recurrence				
Advance		229.5	33.33	0.4486 (NS)
Recurrence		243.5	30.56	
Previous treatment				
OP	Yes	201.0	24.00	0.1877 (NS)
	No	286.0	37.93	
RT	Yes	252.0	31.58	0.3887 (NS)
	No	190.5	31.25	
After TAE treatment				
OP	Yes	427.5	50.00	0.2215 (NS)
	No	229.5	27.08	
RT	Yes	380.5	50.00	0.7672 (NS)
	No	229.5	28.26	

Table 4　Multivariate Analysis of Prognostic Factors

Factor studied	β Coefficient	SE	Chi-square	(P)	Relative risk
Performance status	1.100	0.319	11.85	0.0006	3.00
Response	0.853	0.324	6.90	0.0086	2.34

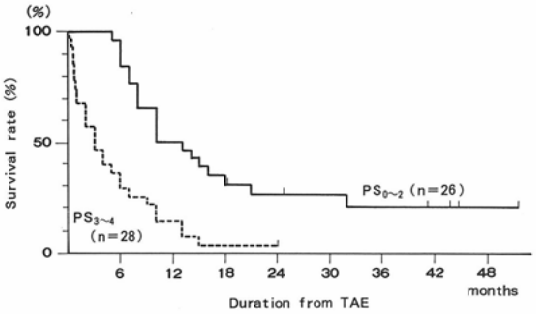

Fig. 2　Survival rate of cases with TAE by Performance status

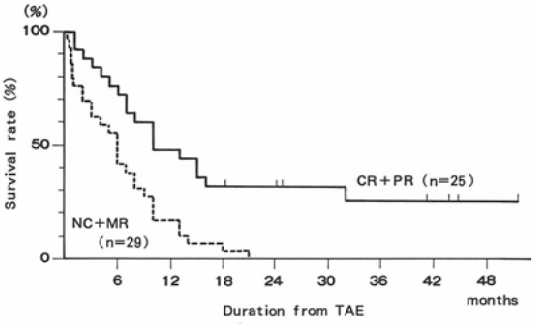

Fig. 3　Survival rate of cases with TAE by Response

が良好であった(p=0.0001, Fig. 2). また, 治療効果良好群は不良群に比べて予後が良好であった(p=0.0008, Fig. 3).

(3) Cox比例ハザードモデルを用いた予後因子の検討

各観察項目のうち, 統計量が最も大きな変数はPSで(χ^2=17.40), その次に大きな変数は塞栓術による治療効果であった(χ^2=11.33). ステップワイズ法で変数選択をした結果, PS, 治療効果の2項目で充分にモデルを説明できることが分かった. すなわち, 一般状態の回帰係数βが1.100, 統計学的有意水準p値は0.0006, リスク比は3.00と高度に有意であり, 一般状態が予後に係わる因子として最も重要であることが分かった. 次に治療効果の回帰係数βが0.853で, p値は0.0086, リスク比は2.34で, 治療効果が生存に対して重要な因子であることが分かった. なお, PSと治療効果との間には相関関係は認められなかった(Table 4).

考　案

数量化II類[10]のような多変量解析では治療効果に影響を与える諸因子の偏りを補正したり, 各因子の関連度("重み")を推定することができる. しかし, 症例により観察期間が異なっている場合にはすべての観察期間の結果を100%使用することは出来ない. 一方, 通常の生命表法[11]では, 症例により観察期間が異なってもすべての症例の全有効期間の100%を有効にいかすことができる. しかし, 2群間の偏りを補正した. いわゆる訂正累積死亡率を計算できない[12]. そこで1972年にCoxが重回帰分析と生命表理論を組み合わせたハザードモデル[5]を発表した. Coxの比例ハザードモデルで求められる生存率曲線の最大の特長は多数の関連因子を除いた補正生存率が求められることと, ある因子の死亡率への影響度を調べる得ることである. 生存時間を解析する上で重要なものは, いうまでもなく生存関数であるが, それは時間Tを確率変数として次式で定義される.

$$F(t)=\mathrm{Prob}\ (T\geqq t)$$

するとその確率密度関数は,

$$f(t)=\lim_{\Delta t\to 0}\frac{P(t\leqq T<t+\Delta t)}{\Delta t}=\frac{-dF(t)}{dt}$$

となるが, ここで次のような条件付き確率を考えてみる.

$$\lambda(t)=\lim_{\Delta t\to 0}\frac{P(t\leqq T<t+\Delta t\mid t\leqq T)}{\Delta t}$$
$$=\frac{f(t)}{F(t)}$$

これがいわゆるハザード関数であり，言葉で表現するならば,「ある時刻まで生存していた人が次の瞬間に死亡する確率」ということになる．時間の単位を年にとれば，49歳まで生きていた人が50歳で死亡する確率である．つまりある時刻で死亡する確率を云々するには，それまでに死亡してしまった人を除外しなければならないので，その意味からいってもハザード関数は分かりやすい指標になっている．

さて，一般に比例ハザードモデルと呼ばれているものは，ハザード関数が時間といくつかの説明変数（背景因子）との関数であるとして，次のような変数分離できると仮定するものである．

$$\lambda(t;z)=\lambda_0(t)\exp[\beta z]$$
$$\beta z=\beta_1 z_1+\beta_2 z_2\cdots$$

ここでβは係数ベクトル，zは変数ベクトルである．$\lambda_0(t)$は潜在ハザード関数，または基準ハザード関数などと呼ばれるもので，ある母集団のベースラインになっているハザードと解釈される．これは各Z_1を平均0，標準偏差1になるように変換(標準化)すると解釈が容易になる．つまりすべての変数が平均値であるような場合のハザード関数である．

データにこのモデルをあてはめた場合，各係数は部分尤度に基づいた最尤法によって推定される．

我々が知りたいのは目をつけた変数について，あるいは幾つかの変数を組み合わせた場合における最も良い状態と最も悪い状態とのある瞬間の死亡率の比（リスク比，ハザード比）である．そしてそれは次のようになる．

$$\frac{\lambda(t;z_1)}{\lambda(t;z_2)}=\frac{\lambda(t)\exp[\beta z_1]}{\lambda(t)\exp[\beta z_2]}$$
$$\therefore\frac{\lambda(t;z_1)}{\lambda(t;z_2)}=\frac{\exp[\beta z_1]}{\exp[\beta z_2]}$$

従ってリスク比は時間によらずに一定である．また変数を標準化しておかなくてもリスク比の計算には支障を来さないことになる．

次にステップワイズ法（逐次変数選択法）について若干の説明をする．得られたデータを重回帰型モデルで説明する場合，どの変数を説明変数にするかという問題がある．考えられる限りの変数をモデルにもりこむことはかえって問題を複雑，かつ不明瞭にする場合があり，重回帰分析の意義を失ってしまいかねない．

あらかじめ目をつけた変数についてのみ関心がある場合を除き，候補に挙げた変数のなかからいくつかの最も重要な変数を呼び出して，重回帰モデルを構築したいという場合によく用いられるのがステップワイズ法といわれる一連の手続きである．この手続には，最小二乗法を推定手段にするものと，最尤法を推定手段にするものとで用いる統計量や細部が若干異なるが，おおよそ次のような過程を経る．

① まずモデル全体での有意水準の限界を定める（通常は$p=0.05$）．

② つぎに変数を選ぶ際の有意水準の限界を定める（通常は$P=0.05$）．

③ 候補にあげられた変数についてそれぞれ選択の指標となる統計量を計算する(F値，カイ二乗有効スコア統計量)．

④ ②の条件を満たしたうえで③のうちで統計量が最も大きな変数をモデルに取り込む．

⑤ モデルを評価する．

⑥ 残った変数について③④⑤と同じ作業を繰り返す．

このとき，⑤においてモデル全体の有意水準が①を満たさない場合，最も有意でない変数をモデルからはずす．この際，もしこの変数が④と同一のものだと，この時にモデル構築は終了する．この過程を収束させるために①②の他，モデルに用いる変数の最大数などを条件に加えたりする．

筆者らが今回検討した各観察項目のうち，統計量が最も大きな変数はPSで，次に大きな変数は塞栓術による治療効果であった．上記のステップワイズ法に従って，PSと治療効果の二つの変数をハザードモデルに取り込んで検討した結果，充分にモデルを説明できることが分かった．すなわ

ち，PS のリスク比は3.00で，治療効果のリスク比は2.34であり，この二つの変数が生存に対して重要な因子であると考えられた．言い換えれば一般状態不良群は良好群に対して，ある瞬間に死亡する確率が3倍あるということになる．また治療効果良好群は不良群に比べて，ある瞬間における生存の可能性が2.34倍あるということになる．

Kaplan-Meier 法を用いた生存率の比較でも，一般状態良好群は一般状態不良群に比べて統計学的に有意に生存が良好であった（p＝0.0001）．また，塞栓術による治療効果 CR＋PR 群は MR＋NC 群に比べて予後が良好で(p＝0.0008)，その他の因子には統計学的有意差を認めなかった．したがって，Cox の比例ハザードモデルで得られた結果と Kaplan-Meier 法を用いて検討した結果が一致したので筆者らは以下のことを考えた．

1）内腸骨動脈塞栓術を施行した骨盤部難治癌54例の予後にかかわる因子として，一般状態と治療効果の2つの因子が重要であった．

2）言いかえれば，遠隔転移が認められても，腫瘍径が5cm 以上であっても，一般状態が良好で，塞栓術による治療効果が PR 以上であれば，ある程度の生存を期待でき得るのではないかと推測した．

結　語

1）1983年4月から1988年9月までの約5年間に骨盤部再発・進行癌60例に対して内腸骨動脈塞栓術を施行した．塞栓術後1年以上生存した18例と，1年未満に死亡した36例の計54例を今回の検討の対象とした．治療効果は CR 7例，PR 18例，MR 5例，NC 24例で，奏効率は46.3%で，塞栓術は有用な治療法であると考えられた．

2）Kaplan-Meier 法による生存率の比較では一般状態良好群と，CR＋PR 群の生存は良好であった．

3）予後にかかわる因子を Cox の重回帰型生命表法を用いて検討した．その結果，一般状態，治療効果の各因子が重要で，Kaplan-Meier 法を用いて検討した結果と一致した．

4）Cox の重回帰型生命表法は予後を推測する有用な方法であると考えられた．

稿を終えるに臨み，多大の御協力を頂きましたミドリ十字株式会社塚本哲治氏，田中和哲氏に深く感謝します．

本論文の要旨は，第48回日本医学放射線学会総会（神戸，1989年4月）において発表した．

文　献

1）富永祐民，広瀬かおる，黒石哲生：日本における癌死亡の将来予測，癌と化学療法，16：101—111，1989
2）播磨洋子，中川三郎，白石友邦，他：骨盤部再発癌に対する動脈塞栓術の検討，癌の臨床，32：58—64，1986
3）播磨洋子：再発及び進行婦人科悪性腫瘍に対する内腸骨動脈塞栓術の検討，日癌治，23：879—888，1988
4）Harima Y, Shiraishi T, Harima K, et al: Transcatheter arterial embolization therapy in cases of recurrent and advanced gynecologic cancer. Cancer 63：2077—2081, 1989
5）Cox DR: Regression models and life table. J Royal Stat Soc Series B 34：187—220, 1973
6）斉藤達雄 編：癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準制癌剤開発．KK サイエンスフォーラム，28—39，1981
7）SAS Institute Inc. Statistical Analysis System (SAS) User's Guide: Statistics, version 5. Cary NC: SAS Institute, 1985
8）Mantel N: Evaluation of survival data and two new rank order statistic arising in its consideration. Cancer Chemother Rep 50：163—191, 1966
9）Kaplan EL, Meier P: Non-parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 53：457—481, 1958
10）柳井晴夫，岩坪秀一：複雑さに挑む科学—多変量解析入門．講談社，東京，1976
11）Culter SJ, Ederer F: Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. J Chron 8：699—712, 1958
12）富永祐民：治療効果判定のための実用統計学．蟹書房，1987