The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	切除不能肝細胞癌に対する経カテーテル療法に関する研究-多変量解析による生存期間に係わる因子並びにその予測の検討-
Author(s)	安森, 弘太郎
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(6), p. 791-803
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18171
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：46（6），791—803，1986（昭61）

切除不能肝細胞癌に対する経カテーテル療法に関する研究
—多変量解析による生存期間に係わる因子並びにその予測の検討—

九州大学医学部放射線科学教室（主任：松浦啓一教授）
安　森　弘　太　郎

（昭和61年4月10日受付特別掲載）

Transcatheter Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma
—Analysis of Prognostic Factors, and Predicted Prognoses by Multivariate Analysis—

Kotaro Yasumori
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyusyu University
(Director: Prof. Keiichi Matsuura)

Research Cord No. : 514

Key Words : Hepatocellular carcinoma, Transcatheter arterial embolization, Lipiodol, Multivariate analysis

The pretreatment characteristics of 171 patients with unresectable hepatocellular carcinoma who were diagnosed from December 1981 to April 1985 were analyzed for the predictability of prognoses. Among these, 93 were treated by transcatheter arterial embolization; 78, by "Lipiodolization".

Multivariate analysis was used to determine the weights of characteristics and predictability of patients' survivals. Based on clinical and angiographic findings, following 14 characteristics were analyzed: age, sex, Child's classification, portal hypertension, Eggel's classification, tumor size, tumor/liver (%) by area, extension of primary tumor, capsule, portal vein invasion, intrahepatic metastasis, distant metastasis, serum α-fetoprotein and treatment regimen.

Serum α-fetoprotein and tumor size were most valuable factors.

9 prognostic factors, i.e. age, Child's classification, Eggel's classification, tumor size, capsule, portal vein invasion, intrahepatic metastasis, distant metastasis and serum α-fetoprotein value, facilitated compiling a system to predict patient survival times.

緒　言

わが国において肝細胞癌は悪性腫瘍による死因のうち男性では第3位，女性では第5位を占め[1]臨床的に非常に重要な疾患である．近年各種の腫瘍マーカーによるスクリーニング検査や画像診断法が発達し，比較的早期に発見される症例が増加しており，また残存肝機能検査の徹底[2]，亜区域切除術[3]などの外科的療法の進歩ともあいまって切除率が向上しつつある[4]．その反面未だ進行した状態で発見される場合も多く，また高率に肝硬変症を合併していること[5]などにより手術不能症例が依然として多いのも事実である．

こうした状況の中で肝細胞癌の保存的治療法として血管造影法を応用した各種の治療法が開発されてきた．とりわけゼラチンスポンジと制癌剤を併用した肝動脈塞栓術[6]は臨床的有用性がほぼ確立されたと考えられる．一方最近油性造影剤リピオドールと制癌剤を混合ないし結合させた各種剤型による治療[7)~9)]も注目を集めている．

しかしながらこれらの方法によっても治療成績

は必ずしも十分ではなく，更に治療成績を向上させるためには予後に影響する因子を明らかにする必要があると思われる．従来肝動脈塞栓術を受けた患者の予後に影響を及ぼす因子についての報告は数多くみられるが[10)~12)]，そのほとんどはいずれも単独ないし2個の因子をカテゴリー別に分類し検討した単変量解析によるものであり，多数の因子を同時に考慮した上での各因子の予後に対する重みの比較はなされていない．またある患者の治療にあたってその人の生存期間を予測するには，従来報告されている各因子別の治療成績を参考にし推測するしかなく，正確な予測は非常に困難であった．

著者は以上の観点に立ち，多変量解析を用いて生存期間に係わる各因子の重みを検討し，これらを総合して客観的に治療後の生存期間を予測する試みを行ったので報告する．

研究対象

昭和56年12月より昭和60年4月までの3年5ヵ月間に肝細胞癌と診断され経カテーテル療法をうけ，昭和60年8月31日まで観察された207例のうち，後に述べる生存期間に係わる因子について全データのそろった171例を対象とした．これらの症例のうち病理組織学的に確認できた者は剖検による14例で，他は血清 α-fetoprotein（以下 AFP）値の上昇や典型的な血管造影所見を呈し臨床的に診断された者である．尚この中には門脈本幹完全閉塞例及び本療法後に切除術を受けた症例は含まれていない．性別は男性146例，女性25例であり，年齢は35歳から83歳，平均61.7歳であった．

研究方法

A．血管造影法

Seldinger 法を用い立体撮影にて腹腔動脈造影，上腸間膜動脈造影を行い，引き続き選択的肝動脈造影を行った．腹腔動脈造影と上腸間膜動脈造影は76%ウログラフィン50～60ml を毎秒8～10ml で，選択的肝動脈造影では血管径に応じ25～50ml を毎秒2～6ml の割合で注入した．尚上腸間膜動脈造影では門脈造影能を向上させる目的でトラゾリン20mg を併用した．

B．経カテーテル療法

a．肝動脈塞栓術

93例では山田ら[6)]の方法に従い可能な限り肝動脈塞栓術を行った．すなわち腫瘍組織栄養動脈にまで血管カテーテルを進め，塞栓物質としてゼラチンスポンジ（Ferrson 社製 Spongostan Special）を約1mm 角の細片とし，造影剤と制癌剤（マイトマイシンC 8～20mg，平均13.1mg またはアドリアマイシン10～30mg，平均21.5mg）を混和し，X 線透視下に注入した．治療回数は1～9回（平均2.0回）であった．この中には度重なる塞栓術により主栄養動脈が閉塞し，側副血行路が発達したため[13)]本法による治療が不可能になった症例が30例あった．これらの症例に対しては上記制癌剤の one shot 動注または後述のリピオドール・アドリアマイシン懸濁液の注入を余儀なくされたが，可及的にゼラチンスポンジと制癌剤を併用した塞栓術を行う方針をとったので一括してこの群に含めることにした．

b．Lipiodolization

78例ではいわゆる“Lipiodolization”[8)]を行った．すなわちアドリアマイシン5～50mg（平均28.0mg）を60%ウログラフィン1～5ml（平均2.3ml）に溶解し，次いでリピオドール3～20ml（平均6.7ml）を追加し懸濁液を作成後，X 線透視下に固有ないし総肝動脈より緩徐に注入した．治療回数は1～5回（平均1.6回）であった．

尚これら両治療法のどちらを施行するかについての症例の振り分けは，無作為には行われなかった．

C．検討方法

肝細胞癌患者の生存期間に影響を及ぼす因子として宿主側より年齢，性別，Child 分類，門脈圧亢進所見，腫瘍側より腫瘍型（Eggel 分類），主腫瘍径，肝癌占拠率，主腫瘍存在範囲，被膜，門脈浸潤，肝内転移巣，遠隔転移巣，血清 AFP 値，治療側より経カテーテル療法の計14因子を採用した．

治療開始後3カ月，6カ月，12カ月，18カ月，24カ月の各時点における生死の別を外的基準とし，上記14項目の因子を要因アイテムとして多変量解析を行い，それぞれの時点での各因子の重みと本法による生死の判別の精度（正答率）を求め

た．解析に際しては要因アイテムに質的情報が含まれるので数量化II類を用いた．ソフトウエアは医系データ処理プログラムシリーズ（メディカルリサーチセンター社製），コンピューターはPC-9801 M2（日本電気製）を使用した．要因アイテムとして用いた各因子は互いに統計学的に完全に独立なものとは考え難く，結果としてそれぞれの因子の各カテゴリーに付与される標準化スコアはその治療成績の良悪を忠実に反映しているとは限らないので，カテゴリー別の治療成績は単変量解析結果を参考にすることにした．単変量解析，すなわち単一因子内の各カテゴリー別の治療成績の検討にはgeneralized Wilcoxon test[14]を用い生存期間につき比較し，危険率5％をもって有意と判定した．

尚年齢，性別，Child分類，遠隔転移巣，血清AFP値以外の因子は血管造影所見に基づいたものであり，カテゴリー分類に際しては原発性肝癌取扱い規約[15]に準ずるようにした．すなわち門脈圧亢進所見とは胃噴門部から食道下部にかけて静脈瘤が造影されるものである．腫瘍型に関しては境界明瞭な結節状の病巣を結節型，比較的大きく周囲肝組織との境界が不明瞭なものを塊状型とした．主腫瘍径はフィルム上で主腫瘍最大径を計測したもので，肝癌占拠率はプラニメーターにて計測した腫瘍濃染部面積と肝全体の面積の比率(％)とした．主腫瘍に関与する区域血管を同定することによりその存在範囲を求めた．被膜に関しては血管造影の毛細管相で主腫瘍の周囲にlucentなrim[16]が同定できた場合に被膜ありとした．門脈浸潤については門脈3次分枝より末梢の腫瘍栓の有無の判断は必ずしも容易ではないので，少なくとも2次分枝より中枢側に異常が認められないものは一括して門脈浸潤なしとした．

定量的データである年齢，主腫瘍径，肝癌占拠率，血清AFP値は，その度数分布がなるべく正規分布に近くなるように，必要に応じ簡単な変数変換を行い，カテゴリー化し定性的なデータとした上で解析に使用した．つまり変数変換には主腫瘍径，肝癌占拠率では平方根を，血清AFP値では自然対数を使用した．

結　果

A．生存期間に係わる因子について

a．多変量解析結果（Table 1）

治療開始日より3カ月，6カ月，12カ月，18カ月，24カ月を経過した症例はそれぞれ171例，163例，125例，85例，49例であった．

生存期間に係わる各因子の外的基準（生死）に対する寄与の程度（重み）を示す測度としては，その偏相関係数及びそれぞれの因子内の各カテゴリーに付与された標準化スコアのrange(範囲)がある[17]．

治療開始後3カ月の時点の偏相関係数で0.1％水準で高度の有意性を示す因子としては主腫瘍径，血清AFP値，1％水準では被膜，Child分類，5％水準では肝癌占拠率，年齢，門脈浸潤，腫瘍型があげられた．

6カ月の時点の偏相関係数において0.1％水準で有意性を示す因子は腫瘍型，血清AFP値，主腫瘍径で，1％水準では主腫瘍存在範囲，年齢，Child分類，肝癌占拠率，5％水準では被膜の計8因子であった．

12カ月における偏相関係数で0.1％の水準をもって有意な因子は血清AFP値，主腫瘍径，肝癌占拠率，年齢，被膜で，1％水準ではChild分類，5％水準では主腫瘍存在範囲，腫瘍型，肝内転移巣の9因子であった．

18カ月の偏相関係数で0.1％水準の有意性を示す因子としては主腫瘍径，血清AFP値，門脈浸潤，年齢，肝癌占拠率で，1％水準では被膜，Child分類の計7因子があげられた．

24カ月の時点の偏相関係数で0.1％水準で有意性を示す因子としては血清AFP値，主腫瘍径，肝癌占拠率，1％水準では遠隔転移巣，Child分類，年齢，5％水準では被膜，門脈浸潤であった．

全期を通じて偏相関係数に有意性の見られなかったのは性別，門脈圧亢進所見，経カテーテル療法の3因子であった．

一方，各因子の重みをrangeの大きさによる順で検討すると，先に述べた偏相関係数による重みの順番に比し多少の変動はあるものの，全体としてほぼ同様の傾向にあった．

Table 1 Partial correlation coefficients and ranges of prognostic factors at each time after treatment

Item (Prognostic factor)	3months		6months		12months		18months		24months	
	Partial correlation coefficient	Range	Partial correlation coefficient	Range	Partial correlation coefficient	Range	Partial correlation coefficient	Range	Partial correlation coefficient	Range
Age	0.1778* (6)	1.9675 (6)	0.2598** (5)	2.1006 (4)	0.3470***(4)	1.2203 (4)	0.4393***(4)	1.1232 (4)	0.4280** (6)	0.6906 (6)
Sex	0.0733 (11)	0.6864 (11)	0.0831 (11)	0.4319 (11)	0.1324 (10)	0.3792 (11)	0.1084 (12)	0.2320 (13)	0.2314 (14)	0.3175 (12)
Child's classification	0.2048** (4)	1.5105 (8)	0.2456** (6)	1.0974 (9)	0.2598** (6)	0.6356 (8)	0.3605** (7)	0.7853 (7)	0.4837** (5)	0.6234 (7)
Portal hypertension	0.0779 (10)	0.5550 (12)	0.1351 (10)	0.5548 (10)	0.0143 (13)	0.0337 (13)	0.1377 (10)	0.2358 (12)	0.3116 (9)	0.3139 (13)
Eggel's classification	0.1680* (8)	1.7443 (7)	0.4151***(1)	2.1603 (3)	0.2148* (8)	0.7439 (7)	0.0888 (13)	0.2396 (11)	0.3006 (10)	0.4443 (10)
Tumor size	0.5166***(1)	7.4584 (1)	0.2755***(3)	1.7591 (5)	0.3972***(2)	1.4201 (3)	0.6291***(1)	1.7837 (1)	0.6108***(2)	1.5644 (2)
Tumor/liver(%) by area	0.1822* (5)	2.3825 (5)	0.2138** (7)	1.7032 (6)	0.3499***(3)	1.4548 (2)	0.3927***(5)	1.0806 (5)	0.6024***(3)	2.6415 (1)
Extension of the main tumor	0.0923 (9)	1.1749 (10)	0.2650** (4)	2.2072 (2)	0.2373* (7)	1.0027 (6)	0.1131 (11)	0.2941 (10)	0.2455 (13)	0.5479 (9)
Capsule	0.2212** (3)	2.4178 (4)	0.1887* (8)	1.1292 (8)	0.3270***(5)	1.0554 (5)	0.3648** (6)	0.8324 (6)	0.3932* (7)	0.5920 (8)
Portal vein invasion	0.1691* (7)	2.4428 (3)	0.1470 (9)	1.3800 (7)	0.1127 (11)	0.5150 (9)	0.4799***(3)	1.6645 (2)	0.3490* (8)	0.8889 (5)
Intrahepatic matastasis	0.0457 (14)	0.3171 (14)	0.0647 (12)	0.2521 (12)	0.2147* (9)	0.4900 (10)	0.2247 (8)	0.3695 (8)	0.2516 (12)	0.2493 (14)
Distant matastasis	0.0634 (13)	1.4034 (9)	0.0016 (14)	0.0195 (14)	0.0045 (14)	0.0275 (14)	0.0049 (14)	0.0194 (14)	0.5052** (4)	1.1439 (4)
Serum AFP level	0.4365***(2)	5.7166 (2)	0.4000***(2)	2.9132 (1)	0.5733***(1)	2.0405 (1)	0.5049***(2)	1.2691 (3)	0.7180***(1)	1.5150 (3)
Treatment	0.0681 (12)	0.4697 (13)	0.0573 (13)	0.2246 (13)	0.0629 (12)	0.1410 (12)	0.1967 (9)	0.3326 (9)	0.2874 (11)	0.3414 (11)

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$

( ): order of weightage of each item according to partial correlation coefficients and ranges at each time

Table 2 Univariate analysis and Zo value by the generalized Wilcoxon test

a. Age(y.o.)

～<50 (n=13)					
−2.8337**	50≦～<55 (n=30)				
−2.7847**	−0.2733	55≦～<60 (n=29)			
−1.7303	1.3277	1.5162	60≦～<65 (n=36)		
−2.4953*	0.3385	0.4247	−1.1328	65≦～<70 (n=34)	
−2.4378*	0.1420	0.0888	−1.3084	−0.1009	70≦～ (n=29)

b. Child's classification

A (n=89)		
2.1600*	B (n=51)	
1.4950	−0.2963	C (n=31)

c. Eggel's classification (type)

Nodular (n=122)	
6.1698***	Massive (n=49)

d. Tumor size (cm)

～<4.0 (n=46)					
1.3051	4.0≦～<6.3 (n=41)				
3.4816***	2.4907*	6.3≦～<9.0 (n=24)			
4.0627***	3.1953***	0.5027	9.0≦～<12.3 (n=25)		
4.3594***	3.2021***	0.6843	−0.1449	12.3≦～<16.0 (n=19)	
5.4013***	4.8253***	2.4098*	2.1399*	2.3316*	16.0≦～ (n=16)

e. Tumor/liver (%) by area

～<4 (n=29)				
2.3087*	4≦～<16 (n=53)			
3.2275**	1.2873	16≦～<36 (n=39)		
5.1023***	4.4216***	2.8042**	36≦～<64 (n=38)	
4.4472***	3.3345***	2.2439*	−0.1839	64≦～ (n=12)

f. Extension of main tumor (segment)

1 (n=128)		
4.1977***	2 (n=30)	
4.8632***	1.6261	3≦～ (n=13)

g. Capsule

Circumferential (n=28)		
3.6573***	Partial (n=36)	
3.5508***	0.4850	Absent (n=107)

h. Portal vein invasion

Absent (n=122)			
2.7566**	2nd order branch (n=15)		
3.9599***	0.7609	1st order branch(n=18)	
5.5884***	2.5855**	2.0905*	Main portal vein(n=16)

i. Intrahepatic metastasis

Absent (n=60)	
1.4021	Present (n=111)

j. Distant metastasis

Absent (n=167)	
1.0589	Present (n=4)

k. Serum AFP level (ng/ml)

～<7.4 (n=16)					
−0.4059	7.4≦～<54.6 (n=31)				
0.0657	0.8320	54.6≦～<403 (n=44)			
2.0012*	2.7932**	2.6174**	403≦～<2981 (n=35)		
2.8623**	3.5882***	3.6722***	1.0189	2981≦～<22027 (n=26)	
3.7109***	4.6691***	5.0230***	3.1464**	2.4313*	22027≦～ (n=19)

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$

b．単変量解析結果（Table 2）

多変量解析において有意性が認められた各因子につき，各カテゴリー間の治療成績を比較した．

1．年齢

171例の年齢分布は①50歳未満13例，②50歳以上55歳未満30例，③55歳以上60歳未満29例，④60歳以上65歳未満36例，⑤65歳以上70歳未満34例，⑥70歳以上29例であった．generalized Wilcoxon test に基づく生存期間の検定では①群の予後は②群（$p<0.01$），③群（$p<0.01$），⑤群（$p<0.05$），⑥群（$p<0.05$）に比しそれぞれ有意に不良であった．

2．Child 分類

Child A 群89例，B 群51例，C 群31例であった．A 群の治療成績は B 群に比し有意に優れていた（$p<0.05$）が，C 群との間に差は見られなかった．

3．腫瘍型

結節型122例，塊状型49例であった．結節型の治療成績は塊状型に比し有意に良好であった（$p<0.001$）．

4．主腫瘍径

先に述べたように実測値の平方根をとり分類した．①2（4.0cm）未満46例，②2（4.0cm）以上2.5（6.3cm）未満41例，③2.5（6.3cm）以上3（9.0cm）未満24例，④3（9.0cm）以上3.5（12.3cm）未満25例，⑤3.5（12.3cm）以上4（16.0cm）未満19例，⑥4（16.0cm）以上16例であった．①群は③～⑥群に対し（$p<0.001$），②群は③群（$p<0.05$），④～⑥群（$p<0.001$）に対し，③～⑤群は⑥群（$p<0.05$）に対しそれぞれ有意に優れた治療成績であった．

5．肝癌占拠率

肝癌占拠率の平方根をとり分類した．①2（4％）未満29例，②2（4％）以上4（16％）未満53例，③4（16％）以上6（36％）未満39例，④6（36％）以上8（64％）未満38例，⑤8（64％）以上12例であった．①群と②群（$p<0.05$），③群（$p<0.01$），④～⑤群（$p<0.001$）の間，②群と④～⑤群（$p<0.001$）の間，④群と⑤群（$p<0.01$），⑥群（$p<0.05$）の間に有意差が見られいずれも前者の治療成績が良好であった．

6．主腫瘍存在範囲

1区域に限局していたもの128例，2区域に及んだもの30例，3区域以上に渡り存在していたもの13例であった．1区域に限局していた場合は他者に比し有意に優れた治療成績であった（$p<0.001$）．

7．被膜

①全周性に lucent な rim が認められたもの28例，②一部腫瘍の被膜外浸潤の見られたもの36例，③被膜同定不能なもの107例であった．①群は②～③群に比し良好な治療成績を示した（$p<0.001$）．

8．門脈浸潤

①浸潤なし122例，②2次分枝浸潤15例，③1次分枝浸潤18例，④本幹浸潤16例であった．①群は②群（$p<0.01$），③～④群（$p<0.001$）に比し，②群は④群（$p<0.01$）に比し，③群も④群（$p<0.05$）に比し治療成績は優れていた．

9．肝内転移巣

肝内転移巣の存在しなかったもの60例，存在したもの111例であったが，生存期間による検定では有意差は見られなかった．

10．遠隔転移巣

遠隔転移巣が存在しなかったもの167例，存在したもの4例であった．治療成績に有意差は指摘できなかった．

11．血清 AFP 値

自然対数を用いて血清 AFP 値を変換した上で分類した．①2（7.4ng/ml）未満16例，②2（7.4ng/ml）以上4（54.6ng/ml）未満31例，③4（54.6ng/ml）以上6（403ng/ml）未満44例，④6（403ng/ml）以上8（2,981ng/ml）未満35例，⑤8（2,981ng/ml）以上10（22,027ng/ml）未満26例，⑥10（22,027ng/ml）以上19例であった．①群と④群（$p<0.05$），⑤群（$p<0.01$），⑥群（$p<0.001$）の間，②群と④群（$p<0.01$），⑤～⑥群（$P<0.001$）の間，③群と④群（$P<0.01$），⑤～⑥群（$p<0.001$）の間，④群と⑥群（$p<0.01$）の間，⑤群と⑥群（$p<0.05$）の間にそれぞれ有意差が認められ，いずれも前者の治療成績が良好であった．

B．生存期間の予測について

数量化II類による解析の結果それぞれの生存期

Table 3 Predictability, correlation ratio and Fo value with 14 prognostic factors

Time after treatment (Months)	Predictability (%)	Correlation ratio	Fo (df=)
3	88.9	0.5008	11.1780(14,156)
6	86.5	0.5667	13.8229(14,148)
12	87.2	0.6255	13.1250(14,110)
18	90.6	0.6734	10.3092(14, 70)
24	95.9	0.7465	7.1532(14, 34)

Table 4 Predictability, correlation ratio and Fo value with 11 prognostic factors

Time after treatment (Months)	Predictability (%)	Correlation ratio	Fo (df=)
3	87.7	0.4929	14.0517(11,159)
6	85.9	0.5556	17.1593(11,151)
12	86.4	0.6186	16.6566(11,113)
18	89.4	0.6516	12.4076(11, 73)
24	93.9	0.7215	8.7133(11, 37)

間に係わる因子の各カテゴリーに付与された標準化スコアを基に，今回検討の対象とした各症例につき合計点（サンプルスコア）を求めた．次に，生死の別という外的基準により2グループ化されたそれぞれのグループに属する症例のサンプルスコアの平均値と標準偏差から判別臨界値を算出し，この値を境として正しく生死の別が判別される割合（正答率）を求めた．14個の因子全てを用いた場合，治療開始後3カ月，6カ月，12カ月，18カ月，24カ月の各時点において本法による正答率はそれぞれ88.9%，86.5%，87.2%，90.6%，

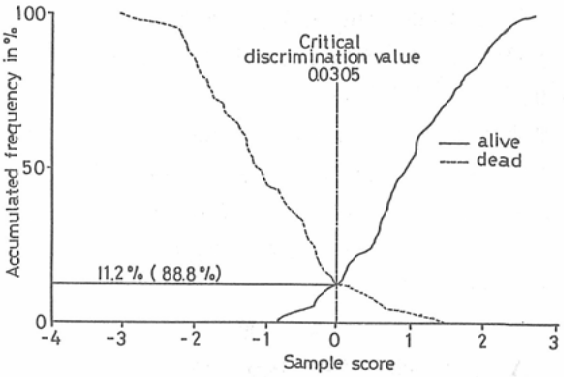

Fig. 1 Accumulated discrimination graph 12 months after treatment with 9 prognostic factors

95.9%であった（Table 3）．

次に全期間を通じてその偏相関係数が有意とならず，生存期間に係わる因子としての重みが小さいと思われる性別，門脈圧亢進所見，経カテーテル療法の3因子を除いた11因子を用いて同様に各時点の判別の精度を求めた．それぞれの正答率は87.7%，85.9%，86.4%，89.4%，93.9%と14因子を用いた場合に比べほとんど変化は見られなかった．この時各時期における相関比はごくわずかに減少したのみで，一方分散比 F_0はいずれも大きくなった（Table 4）．

残った11因子の内から更に主腫瘍存在範囲と肝癌占拠率の2因子を除き，9因子にて各時点の判別精度を求めた．それぞれの正答率は86.5%，84.0%，88.8%，85.9%，95.9%であった．この操作のために各時点における相関比はやや小さくなったが，分散比は24カ月の時点を除きいずれも軽度増大した（Table 5）．

Table 5 Critical discrimination value, predictability, correlation ratio and Fo value with 9 prognostic factors

Time after treatment (Months)	Critical discrimination value	Predictability (%)	Correlation ratio	Fo (df=)
3	−1.7373	86.5	0.4797	16.4919(9.161)
6	−0.4070	84.0	0.5034	17.2309(9.153)
12	0.0305	88.8	0.5797	17.6295(9.115)
18	0.2144	85.9	0.6070	12.8712(9, 75)
24	0.4901	95.9	0.6517	8.1098(9, 39)

年齢，Child 分類，腫瘍型，主腫瘍径，被膜，門脈浸潤，肝内転移巣，遠隔転移巣，血清 AFP 値の9因子を用いた時の各カテゴリーに与えられた標準化スコア，判別臨界値を Table 5, 6 に示す．また内部標本について治療開始後12カ月の時点における標準化スコアをもとに，各症例についてサンプルスコアを算出し，この累積度数をグラフに示した（Fig. 1）．

考　察

A．生存期間に係わる因子について

今回とりあげた14項目の因子につき多変量解析を用いて生存期間に対するそれぞれの重みを偏相関係数で検討すると，全期を通じて0.1%水準で有意性をもつ因子は血清 AFP 値と主腫瘍径であり，この2者が今回検討した因子の中で最も重要と考えられる．次いで中等度に重みのある因子群として年齢，肝癌占拠率，Child 分類，被膜，門脈浸潤，腫瘍型，主腫瘍存在範囲があげられる．肝内転移巣や遠隔転移巣は一時期において偏相関係数が有意となるのみであった．性別，門脈圧亢進所見，経カテーテル療法は全期を通じ偏相関係数が有意となることはなく，これらは生存期間にかかわる因子としての重みは小さいと考えられる．

血清 AFP 値を予後因子の1つとした報告は見られるが[18]，単因子分析であり他の因子とその重みを比較した報告はないようである．Matsumoto ら[19]は肝細胞癌患者を血清 AFP 値により A, B, C の3群に分類し，臨床経過と病理学的所見とを明快に関連づけている．すなわち A 群は診断時血清 AFP 値が10000ng/ml 以上で経過中に急上昇を示すもので，平均7.6カ月で死亡し病理学的には Edmondson 分類[20]でIII型またはIII～IV型である群である．B 群は血清 AFP 値200～10,000ng/ml で経過をおって徐々に上昇する群で平均生存期間は16.2カ月，Edmondson 分類ではII型に相当するという．C 群は全経過を通じ血清 AFP 値200 ng/ml 以下でこれは更に，平均33.9カ月と長期にわたり生存し Edmondson 分類ではI～II型の群と，平均3.8カ月で死亡し Edmondson 分類ではIV型に属するものに分けられる．今回の単変量解析で血清 AFP 値22,027ng/ml 以上群は明らかに他群に比し，また2,981～22,027ng/ml 群は403ng/ml 未満の群に比し治療成績は不良であった．このことは Matsumoto らの報告とほぼ同じ傾向であり，血清 AFP 値が病理学的所見を反映し，生存期間に係わる因子の中で最も重要な因子の1つとなったのではないかと推察される．この仮説では血清 AFP 低値を示し予後不良な Edmondson IV 型が考慮されていないが，本型は全国集計[4]によると細胞異型度の判明した930例のうち32例（3.4%）とごくわずかを占めるのみで，血清 AFP 低値群全体の治療成績に及ぼす影響は少ないものと思われる．

主腫瘍径，肝癌占拠率，主腫瘍存在範囲の3因子はいずれも主腫瘍の大きさに密接な関係があると思われる．単変量解析で検討してみるといずれもその値が大きいか広範囲にわたるものほど治療成績は不良であった．腫瘍の大きさの大なるものほど進行した状態であり予後不良なのは当然とも考えられるが，更に経カテーテル治療の観点からすると，これらの腫瘍では栄養に関与する肝動脈分枝が多い上に末梢の腫瘍血管野が広く，周囲より寄生動脈[21]が発達するなど肝動脈塞栓術で栄養血管の完全な塞栓が困難なこと，またリピオドール・アドリアマイシンを用いた治療では腫瘍全体に十分な量の薬剤が行きわたらないなどの要因も考えられる．

年齢については70歳以上でも予後は変わらないとする報告[22]はあるが，今回のように50歳未満という比較的若い層で治療成績が良くないとする報告はない．偶然の偏りということも考えられるが興味ある結果であり，今後症例を増し検討する必要があると考えられる．

肝切除に関しては肝予備力が問題となる．経カテーテル療法の肝機能に及ぼす影響は一過性とされ，肝動脈塞栓術が肝硬変に特に不利な影響を及ぼすとは考え難いとされている[23]．今回の検討では Child 分類は生存期間に係わる因子として中等度の重みをもつということであった．単変量解析で A 群と B 群の間に有意差が認められたが，C 群との間には有意差は認められなかった．しかし生存率でみると決して C 群の治療成績は良好とは

いえず，対象者数が少ないために有意差が認められなかった可能性があると思われる．

腫瘍型，門脈浸潤，被膜外進展に関して今回の結果では結節型は塊状型に比し，被膜が全周性に認められるものは他に比し，門脈浸潤はその程度の軽いものほど生存期間の延長が認められ良好な結果であった．すなわち，病理学的検討から経カテーテル療法では周囲肝実質への浸潤性病変や門脈腫瘍栓に対する有効性は低いとされ[24)25)]，門脈閉塞時には肝動脈塞栓術でその領域の非癌部の障害が大きいとされている[18)]ことと同様の結果であると考えられる．

一般に癌では5年生存率は女性において高いとされているが[26)]，今回は観察期間が短い上に女性の数も少ないためか治療成績の性別による差異は見られなかった．

肝動脈塞栓術が食道静脈瘤出血を誘発するという基礎的データは示されていないようである．著者の検討でも生存期間に係わる因子として重要ではなかった．しかし出血を起こす危険が高い食道静脈瘤に対しては硬化療法[27)]などを行っておくべきであろう．

吉岡ら[28)]は肝内転移巣を有する肝細胞癌症例と肝細胞癌全例の2年生存率に差がなかったとし著者の結果と一致する．しかし肝動脈塞栓術後に手術された症例の病理組織学的検討では，肝内転移巣に対する効果は乏しいとされている[29)]．多くの場合肝内転移巣の容積は肝全体のそれに比しわずかであり，腫瘍の発育速度[30)]を考えあわせると，今回検討した期間での宿主への影響としては当然の結果と言えよう．

遠隔転移巣についても同様の推論が成り立つが，今回の検討では遠隔転移巣を有する症例が少なく，適確な判断は困難と考えられる．しかし剖検時には高率に遠隔転移が見いだされており[31)]，原発巣の治療の進歩により以前に比し肝細胞癌患者の経過が長くなりつつあるため，今後は治療経過中に出現する遠隔転移巣の制御が問題となろう．

経カテーテル療法は全期を通じ生存期間に係わる因子として重要なものではなかった．この結果はわれわれが以前に発表した単変量解析による結果[32)]とは異なるが，今回の分析は多変量解析を用いた結果であるので，それぞれの治療の対象となった症例の背景因子の偏りを除いた厳密な意味での比較といえる．従って肝動脈塞栓術とLipiodolizationとの治療成績には差がないということになる．

ちなみにKaplan-Meier法による累積生存率は6カ月，12カ月，24カ月において肝動脈塞栓術でそれぞれ76%, 54%, 36%, Lipiodolizationで62%, 51%，25%であった．他施設の肝動脈塞栓術による治療成績を文献的に見てみると，佐藤ら[33)]は423例につき1年，2年生存率をそれぞれ44%, 24%，打田ら[34)]は370例につき1年生存率52%，2年生存率32%としており，著者の成績とほとんど差はないといえる．

B. 生存期間の予測について

悪性腫瘍患者の治療に際しその生存期間を推定することは臨床的に有意義と考えられる．悪性腫瘍の進行度を把握するために，多くの部位ではTNM分類がなされ症例も蓄積されており，治療開始にあたって本分類を用いればある程度生存期間の予測が可能である．

一方肝細胞癌においてはTNM分類は未だ定められておらず，これに準ずると考えられる"肉眼的進行度の分類"が原発性肝癌取扱い規約にて定められているのみである．しかもこの分類は手術の所見や切除標本の肉眼的観察のみに基づくものであり，日本の肝細胞癌に高率に合併する肝硬変症による肝予備能の程度や食道静脈瘤については考慮されていない．更に手術の対象となりえない肝細胞癌症例については適用できないという欠点がある．このため従来報告されてきた治療成績は，肝細胞癌の進行度を考慮に入れない各種治療法別成績であったり，せいぜい数個の因子を組合せたものであった．これらの情報をもとに形態学的にも機能的にも多くの因子が複雑に絡み合った肝細胞癌患者の生存期間を予測することは日常臨床上極めて困難である．

そこで著者は多変量解析を用い，多くの因子を同時に考慮した上で生存期間の予測を試みた次第

である．多変量解析を用いた同様の報告は散見されるが[35)~37)]，それらは説明変数として用いる因子に肝機能検査所見のみをとりあげたものや，死亡者データのみを用いたものであった．今回の検討では説明変数に相当する因子の多くに見られる定性的データを扱え，しかも生存者の情報をも活か

Table 6. Standardized scores of categories at each time after treatment

Item (Prognostic factor)	Category	3months Standardized score	6months Standardized score	12months Standardized score	18months Standardized score	24months Standardized score
Age (yrs.)	~<50	−1.2961	−1.3459	−0.4085	−0.7553	−0.2361
	50≦~<55	0.1838	−0.1506	−0.5538	−0.4834	−0.4243
	55≦~<60	−0.5305	0.2430	0.0257	−0.0837	−0.1097
	60≦~<65	−0.4893	−0.1231	−0.2341	−0.0698	0.1366
	65≦~<70	0.8611	0.1275	0.3254	0.3748	0.2661
	70≦~	0.5192	0.5700	0.5755	0.5376	0.1514
Child's classification	A	0.7760	0.6603	0.3849	0.2774	0.2603
	B	−0.7179	−0.7312	−0.3610	−0.1902	−0.2764
	C	−1.0468	−0.6998	−0.3761	−0.3572	−0.2659
Eggel's classification	Nodular	0.4580	0.4928	0.2340	0.0561	0.2706
	Massive	−1.1404	−1.3329	−0.5358	−0.1425	−0.5093
tumor size (cm)	~<4.0	0.0602	0.2671	0.0846	−0.2489	−0.1230
	4.0≦~<6.3	0.9384	0.4233	0.6951	0.9931	0.3837
	6.3≦~<9.0	−2.1179	−0.9164	−0.7224	−0.5879	−0.4863
	9.0≦~<12.3	−0.9398	−0.0679	−0.4393	−0.3511	−0.0659
	12.3≦~<16.0	4.2087	0.2393	−0.0492	−0.3415	0.0698
	16.0≦~	−2.9393	−0.7467	−0.0725	0.2831	0.5064
Capsule	Circumferential	0.9770	0.6824	0.0780	0.1315	−0.6993
	Partial	−1.3619	−0.6387	−0.9305	−0.7543	−0.3638
	Absent	0.2025	0.0457	0.3648	0.3460	0.3087
Portal vein invasion	Absent	0.5602	0.3000	0.1649	0.3275	0.1446
	2nd order branch	−0.3107	−0.8139	−0.3754	−0.8026	0.0095
	1st order branch	−1.7394	−0.7363	−0.3332	−0.8108	−0.6424
	Main portal vein	−2.0237	−0.8151	−0.5070	−1.2873	−0.8072
Intrahepatic metastasis	Absent	0.1773	0.0154	0.3252	0.3673	0.4090
	Present	−0.0959	−0.0085	−0.1706	−0.2448	−0.2590
Distant metastasis	Absent	−0.0303	−0.0037	−0.0043	0.0034	0.0503
	Present	1.2644	0.1478	0.1313	−0.0938	−0.7719
Serum AFP level (ng/ml)	~<7.4	0.3826	0.2187	−0.3539	−0.7094	−0.8942
	7.4≦~<54.6	0.1071	0.5754	0.4870	0.5611	0.5101
	54.6≦~<403	1.1502	1.0989	1.0369	0.3300	0.1381
	403≦~<2981	0.4078	−0.5590	−0.4158	−0.3238	−0.2087
	2981≦~<22027	0.6752	−0.2660	−1.0315	−0.4845	0.2863
	22027≦~	−4.8359	−2.3932	−0.8310	−0.1752	−0.4680

すことができるということから数量化II類を用いて解析した．本法による生存期間の予測を実用的なものにするために，それぞれの因子の選択やカテゴリー分類にあたっては定量値を除き原発性肝癌取扱い規約に準じた．

14個の因子全てを用いた場合，各時期における生死の判別の精度は86.5%～95.9%と満足できる値であった．しかし日常臨床において本法を用いて生存期間を予測する際に，多くの項目をチェックし計算するのは必ずしも賢明なやりかたとは思えない．予測にあまり寄与しない因子はむしろ除去すべきである．まず全期を通じて重要でないと考えられた性別，門脈圧亢進所見，経カテーテル療法の3因子を除いて検討したが相関比にほとんど変化はみられなかった．更に，主腫瘍径，主腫瘍存在範囲，肝癌占拠率はいずれも主に主腫瘍の大きさに関係があると思われ，この3者のうちいずれか1個ないし2個の因子で代表させることができないか，治療開始後12カ月の時点で検討を行った．その結果主腫瘍径と肝癌占拠率との組合せまたは主腫瘍径単独でも判別の精度はほとんど変化せず，相関比の減少もわずかで分散比は軽度増大することが判明した．この両者を比較した場合後者で相関比は若干落ちたが，プラニメーターを用いて肝癌占拠率を算出するのは煩雑であることを考えた場合，上記3因子は主腫瘍径のみで代表させるのが実用的であると思われた．結局14因子から性別，門脈圧亢進所見，経カテーテル療法，主腫瘍存在範囲，肝癌占拠率の5因子を除いた計9因子にて生存期間の予測を行うことにした．

実際に使用するにあたってはTable 6に示すように，各症例につきそれぞれの因子欄の相当するカテゴリーに示されている標準化スコアを加算することで，ある時点の合計点（サンプルスコア）を算出し，Table 5に示す判別臨界値と比較すればよい．判別臨界値よりサンプルスコアが大であればその時点で“生”，小さければ“死”と判別されることになる．

総　括

切除不能肝細胞癌症例で経カテーテル療法を受けた171例を対象とし多変量解析を用い，臨床所見及び血管造影所見に基づいた14個の生存期間に係わる因子につきそれぞれの重みを検討し，これらを総合して客観的に生存期間を予測する試みを行った．

A．生存期間に係わる因子について

1．最も重要な因子は血清AFP値と主腫瘍径であった．

2．中等度に重みのある因子として年齢，肝癌占拠率，Child分類，被膜，門脈浸潤，腫瘍型，主腫瘍存在範囲があげられた．

3．肝内転移巣，遠隔転移巣，性別，門脈圧亢進所見，経カテーテル療法の各因子はいずれもその重みは小さかった．

B．生存期間の予測について

年齢，Child分類，腫瘍型，主腫瘍径，被膜，門脈浸潤，肝内転移巣，遠隔転移巣，血清AFP値の計9因子を用いて治療後の生存期間の予測を行った．初回治療後3カ月，6カ月，12カ月，18カ月，24カ月の各時点において生死の判別はそれぞれ86.5%，84.0%，88.8%，85.9%，95.9%の確率で可能であった．

結　語

肝細胞癌の進行度を把握する上で広く一般に適用できる分類は未だ作成されていない．著者は九州大学において経験した肝細胞癌171症例を対象とし，多変量解析を用い生存期間修飾因子とその重みを求めた．このような方法を用いることにより臨床的進行度の把握は一層確実なものとなり，予後の予測はより正確かつ単純化され，また症例の標準化が可能となり施設間，治療法別などの異なった集団における治療成績の厳密な比較検討が可能になると考えられる．

稿を終えるにあたり本研究の御指導，御校閲を頂きました九州大学放射線科学教室松浦啓一教授に深謝いたします．また本研究の統計処理に関し多大な御協力，御示唆を頂きました久留米大学小児科栗谷典量先生，大谷靖世先生，さらに御助言，御協力を頂きました当教室の増田康治助教授，神宮賢一博士，田村正三博士，蓮尾金博博士，放射線影響研究所のWalter. J. Russell博士に御礼申し上げると共に，血管造影グループの諸兄，症例を提供して下さいました九州大学第1，第2，第3内科ならびに，第1，第2外科の諸兄に深く感謝の意を表します．最後になりました

が，論文作成では高崎恵子さんに御手伝いいただき御礼申し上げます．

本論文の要旨の一部は第45回日本医学放射線学会総会（東京）にて発表した．また本研究は厚生省がん研究助成金（60－1）の援助を受けた．

文　献

1）厚生省統計協会：国民衛生の動向．厚生の指標．pp. 55—58，1985
2）野口　孝，水本龍二：肝癌の切除療法—肝の予備力を中心とした手術適応基準—．肝胆膵，5：1089—1095，1982
3）山崎　晋，幕内雅敏，阿部九夫，長谷川博：細小肝がんに対する肝亜区域切除．手術，35：1199—1202，1981
4）日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第6報—．肝臓，26：254—262，1985
5）小林健一：原発性肝癌の臨床．内科 Mook，pp. 82—88，1982，金原出版
6）山田龍作，中塚春樹，中村健治，水口利夫，山口真司，佐藤守男，宮本　武，玉木正男：各種悪性腫瘍に対する transcatheter arterial embolization therapyの経験．脈管学，18：563—571，1978
7）今野俊光，前田　浩，横山育三，岩井　頻顕，緒方賢治，田代征記，上村邦紀，持永瑞恵，渡辺栄二，中態健一郎，森永哲夫，宮内好正：原発性肝癌の新治療法：油性リンパ管造影剤リピオドールと親油性高分子制癌剤スマンクスの動脈内投与とその臨床成績．癌と化学療法，9：2005—2015，1982
8）Kanematsu, T., Inokuchi, K., Sugimachi, K., Furuta, T., Sonoda, T., Tamura, S. and Hasuo, K.: Selective effects of lipiodolized antitumor agents.J. Surg. Oncol., 25 : 218—226, 1984
9）日高　仁，小林尚志，大山三郎，前田敏幸，池田耕治，中篠慎治，小山隆夫，園田俊秀，伊東裕治：原発性肝癌に対する油性抗癌剤（Mitomycin C, Adrimaycin）の肝動脈内注入療法．日本医放会誌，45：1430—1440，1985
10）山田龍作，貫野　徹，井本正巳，丸毛利明，門奈丈之，山本祐夫，小林伸行，佐藤守男，中村健治，中塚春樹：肝細胞癌に及ぼす動脈塞栓療法施行例の予後に及ぼす因子の検討．肝臓，22：1577—1582，1981
11）中尾宣夫，三浦行矣，高安幸生，和田羊平，高橋英夫，林　孝之，三浦貴士：原発性肝細胞癌における肝動脈塞栓術の効果と予後からみた適応の検討．肝臓，24：1291—1297，1983
12）葛城正巳，松尾尚樹，大石　元，松尾敏和，村田敏彦，尾辻秀章，吉岡哲也，大上庄一，吉村　均，細木靖弘，打田日出夫：肝細胞癌のX線学的腫瘍形態と肝動脈塞栓術の予後との相関性．臨放，29：29—35，1984
13）Soo, C., Chung, V.P., Wallace, S., Charnsangavej, C. and Carrasco, H.: Treatment of hepatic neoplasm through extrahepatic collaterals. Radiology, 147 : 45—49, 1983
14）Gehan, E.: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. Biometrika, 52 : 203—224, 1956
15）日本肝癌研究会：臨床・病理原発性肝癌取扱い規約，pp. 1—49，1983，金原出版
16）陣内重信，久保保彦，森山幹夫，桑原靖道，長崎嘉和，下山　泰，坂本和義，中島敏郎，山崎　武，中島征男，奥田邦雄：原発性肝癌に関する研究（V報）—選択的腹腔動脈造影による肝細胞癌の肉眼形態の診断．肝臓，17：679—690，1976
17）田中　豊，脇本和昌：多変量解析法．p. 144，1983，現代数学社
18）佐藤守男，山田龍作：肝細胞癌に対する肝動脈塞栓治療法の基礎的臨床的検討．日本医放会誌，43：977—1004，1983
19）Matsumoto, Y., Suzuki, T., Asada, I., Ozawa, K., Tobe, T. and Honjo, I.: Clinical classification of hepatoma in Japan according to serial changes in serum alpha-fetoprotein levels. Cancer, 49 : 354—360, 1982
20）Edmondson, H.A. and Steiner, P.E.: Primary carcinoma of the liver—A study of 100 cases and 48900 necropsies—. Cancer, 7 : 462—503, 1954
21）Sprayregen, S.: Parasitic blood supply of neoplasms—mechanism and singificance—. Radiology, 106 : 529—535, 1973
22）池田健次，小宅映士，熊田博光，竹用和男，中島正男，吉場　朗，煎本正博：肝癌に対する transcatheter arterial embolization therapy の評価．日消誌，81：249—253，1984
23）山田龍作：今日のTAE（transcatheter arterial embolization）療法．臨外，39：939—942，1984
24）岡村　純，門田守人，堀川真一，上林純一，黒田知純，桜井幹己：肝癌に対する化学塞栓療法—壊死効果の機作と手術適応について．癌と化学療法，10：340—350，1983
25）兼松隆之，井口　潔，古田斗志也，竹中賢治，園田孝志，江崎卓弘，矢永勝彦，杉町圭蔵，田村正三，松浦啓一：リピオドール化制癌剤を用いた肝癌の選択的癌化学療法．肝臓，26：472—477，1985
26）UICC マニュアル日本版刊行委員会：臨床腫瘍学．第2版，p. 56，1981，篠原出版
27）水戸廸郎，瀧野辰郎：肝硬変と肝腫瘍—集学的診断をめざして—．pp. 94—100，1984，医学書院
28）吉岡哲也，村田敏彦，松尾尚樹，上田　潤，本田伸行，仲川房幸，大上庄一，大石　元，打田日出夫，辻井　正，深井泰俊，尾辻秀章，木下　豊，

細樹靖弘：肝細胞癌娘結節に対する肝動脈塞栓術の効果．日消誌，82：459—466，1985
29）山崎　晋，長谷川博，幕内雅敏：TAE療法とその応用—私はこうしている—．臨外，39：955—959，1984
30）真島康雄：超音波断層法による肝細胞癌の発育速度とその臨床的意義．肝臓，25：754—756，1984
31）山口龍彦：原発性肝癌の病理形態学的研究—肝細胞癌転移について—久留米医誌，41：947—970，1984
32）安森弘太郎，田村正三，蓮尾金博，西谷　弘，鬼塚英雄，川平幸三郎，松浦啓一：肝細胞癌に対する経カテーテル療法についての比較．第23回日本癌治療学会総会（展示），広島，1985
33）佐藤守男，山田龍作，川崎　衛，野村尚三，中塚春樹，山田哲也：肝癌に対する肝動脈塞栓術について．日独医報，30：66—75，1985
34）打田日出夫，大石　元，松尾尚樹，吉岡哲也，藤田いずみ，村田敏彦：Transcatheter hepatic arterial embolization．総合臨床，34：337—342，1985
35）西岡幹夫，福田敏宏，橋本陽平，菅　大三，名和田順介，竹本忠良，宮地隆興：肝細胞性肝癌の臨床病理学的研究—判別分析による患者の予後の判定—．臨床病理，27：519—522，1979
36）青山政史，広瀬　洋，山田隆司，足立信幸，宇土一道，大島健次郎，小林成禎：重回帰分析による肝細胞癌の予後因子の検討—とくに治療との関連について—．癌の臨床，29：787—791，1983
37）中尾宣夫，三浦行矣，高安幸生，和田羊平，高橋英夫，林　孝之，大西光典，河島輝明，三浦貴士：肝機能からみた肝動脈塞栓術の適応の検討．日消誌，81：1995—1999，1984