＜原 著＞

老年者食道癌手術における手術死亡および予後の危険因子の検討

高橋 忠雄 橋本 肇 野呂 俊夫 日野 恭徳
平島 得路 黒岩厚二郎 山城 守也

＜要 約＞ 過去14年間の食道癌手術45例（平均年齢 72.6 ± 6.3 歳）において多重ロジスティックモデル分析およびCoxの比例ハザードモデル分析を用いて術死に対する術前・術後因子の相対危険度および予後に対する相対危険度を推定した。術死の有意の危険因子は術後呼吸器系合併症のみであり、さらにこの術後呼吸器系合併症発生の有意の危険因子は癌 stage のみであった。また予後の有意の危険因子は①癌 stage, ②年齢であった。癌 stage の高い症例では術後十分に呼吸器の監視を行い呼吸器系合併症の発生の予防に注意しなければならない。また高齢者になるほど早期発見、早期治療が救命と長期生存に最も重要な要素であり、術前併存症のリスクは必ずしも大きな影響を与えるものではないと考えられる。

Key words : 食道癌手術, 手術死亡, 予後, 老年者, 多重ロジスティックモデル分析, Cox の比例ハザードモデル分析

はじめに

日本の人口の長寿化に伴い、手術対象も次第に高齢化してリスクもますます高くなってきている。今回われわれは老年者食道癌手術においてどのような危険因子が手術死亡および予後に影響を与えるかについて多変量解析を用いて検討した。

対象と方法

次のような2つの検討を行った。

I. 1979～92年の14年間に東京都老人医療センター外科で施行された食道癌手術症例45例（男34例，女12例）において表1に示した26予測変数によりSpearman相関係数および多重ロジスティックモデル分析（multiple logistic model analysis）を用いて術後死亡に対する危険因子を検討した²⁾³⁾。いわゆる直接死亡率は術後30日以内の死亡を意味するのが一般的であるが、最近のIVHなどの普及による延命技術の進歩から従来手術の影響と考えられた30日よりさらに延びて50日までは手術の責任があると考えられ、われわれは今回50日以内死亡を目的変数として統計処理を行った。

II. 上記症例の中で術後死亡例を除くいわゆる耐術

例39例（男27例，女12例）において同様の予測変数によりSpearman相関係数およびCoxの比例ハザードモデル分析を用いて術後長期生存に対する危険因子を検討した。危険率は0.05以内とした。

成 績

I. 対象の平均年齢は 72.6 ± 6.3 (S.D.) 歳で、中でもいわゆる高齢者（75歳以上）は33%以上を占めていた。

図1上はこれら食道癌手術患者の術前に認められた食道癌以外の併存症の頻度を示す。ここでは白内障などのように手術や麻酔に重大な影響を及ぼさないと考えられるものは省いてある。循環器系、神経系が目立つが、併存症の一つも持たないものはわずか22.2%ということになる。図1下は術後の合併症の頻度を示す。手術自体を契機とする縫合不全などの局所合併症に続いて呼吸器系合併症28.9%が目立つ。循環器系（不整脈75%，虚血性心疾患25%）は不整脈など術前より続くものは術後悪化しない限り含めない。一つ以上の合併症を生じた頻度は全体の88.9%となる。

手術後死亡率は50日以内死亡13.3%，病院死亡率22.2%である。

表1に示した26の予測変数のうち目的変数（術死）に有意に高いSpearman相関係数を示したものは術後呼吸器系合併症、年齢、癌進行度(Stage)、大きさ、死因であった(表2)。次に各予測変数の相互の独立性に関してはSpearman係数の高い変数同士で目的変

T. Takahashi, H. Hashimoto, T. Noro, Y. Hino, T. Hirashima, K. Kuroiwa, M. Yamashiro : 東京都老人医療センター外科

受付日 : 1995. 5. 9, 採用日 : 1995. 9. 29

食道癌術前併存症

食道癌術後合併症

図 1 術前併存症と術後合併症

表 1 分析に用いた因子(予測変数)
癌特性は食道癌取扱規約による¹⁾

予測変数	
年齢, 性別	
術前併存症: 循環器系, 神経系, 呼吸器系, 糖尿病, 他臓器癌, 痴呆	
術後合併症: 呼吸器系, 循環器系, 術後譫妄, 肝障害, 局所合併症	
癌特性: 大きさ(最大径), 肉眼型, 深達度, 分化度, 占拠部位, 進行度(Stage)	
手術: 術式, 手術時間, 郭清範囲, 出血量, 輸血量	
放射線照射	
死因(癌死, 他病死, 不明死, 生存)	

数にも高い相関を示したものの方を代表させて変数を整理した後, stepwise の多重ロジスティックモデル分析を行った結果, 手術後死亡に対する有意の危険因子であったのは術後呼吸器系合併症のみで, その他の因子は有意ではなかった(表 3). 術後呼吸器系合併症(肺炎 57.1%, ARDS 28.6%, 気胸・胸水 14.3%)を生じたものは生じないものより死亡に対して平均 32.5 倍の相対危険度がみられた. またこの術後呼吸器系合併症発生に関しては多重ロジスティックモデル分析により癌 stage のみが有意であり, 数ある術前併存症は有意

表 2 各因子の相関(相関係数は Spearman の順位相関係数)

術前併存症と術後合併症の相関係数										前：術前併存症，後：術後合併症																					
前神経系		前呼吸器		他臓器癌		前糖尿病		前痴呆		後呼吸器		後循環器		後嚟妄		後肝障害		後局所		術 死											
0.081		-0.152		-0.065		0.081		-0.065		0.268		-0.134		0.012		-0.093		0.033		0.154		前循環器									
		-0.110		-0.047		0.177		-0.047		-0.027		-0.098		0.017		-0.067		-0.021		-0.134		前神経系									
年 齢		-0.210				-0.053		-0.110		-0.053		0.087		0.138		-0.139		0.267		0.189		前呼吸器									
性 別		-0.259		0.122				-0.047		-0.023		-0.096		-0.047		-0.059		-0.033		-0.161		-0.065		他臓器癌							
癌最大径		0.346*		-0.075		-0.254				0.483*		-0.027		0.177		0.107		-0.067		-0.021		-0.134		前糖尿病							
癌肉眼型		0.093		0.077		-0.138		0.037				-0.096		0.483*		0.384*		-0.033		-0.161		-0.065		前痴呆							
癌深達度		0.283		-0.082		-0.242		0.355*		0.568*				-0.199		-0.106		-0.137		0.007		0.538*		後呼吸器							
癌分化度		0.072		-0.196		0.180		0.037		0.012		0.056				0.107		-0.067		-0.177		-0.134		後循環器							
癌部位		-0.226		0.092		-0.030		0.067		-0.280		-0.270		-0.270				-0.085		-0.157		0.012		後嚟妄							
癌進行度		0.301*		-0.092		-0.131		0.367*		0.428*		0.190		0.190		-0.061				-0.014		0.205		後肝障害							
術 式		0.028		0.323*		-0.073		0.193		0.231		0.050		0.050		0.002		0.243				-0.090		後局所							
手術時間		0.081		-0.419*		-0.243		0.100		-0.131		0.266		0.237		-0.173		0.331*		-0.119											
郭清範囲		-0.292		-0.124		-0.138		-0.024		0.046		-0.091		-0.277		0.036		-0.153		-0.080		-0.019									
放射線		-0.052		0.148		-0.073		-0.010		-0.236		-0.177		-0.194		0.423*		-0.299		-0.128		-0.397*		-0.065							
輸血量		0.105		-0.131		-0.148		0.269		-0.036		-0.162		-0.191		0.057		0.087		0.140		0.294		-0.103		-0.107					
出血量		0.010		-0.169		-0.324*		0.203		-0.065		0.041		-0.196		0.125		0.029		-0.031		0.382*		-0.026		0.065		0.713*			
死 因		0.382*		0.084		-0.087		-0.004		0.396*		-0.040		-0.040		-0.508*		0.383*		0.057		-0.053		-0.069		-0.176		-0.075		-0.200	
		術 死		年 齢		性 別		最大径		肉眼型		深達度		分化度		部 位		進行度		術 式		術時間		郭 清		放射線		輸血量		出血量	

手術・病理関係因子の相関係数

係数はスピアマン相関係数 *p<0.05

表3 多重ロジスティックモデル分析による食道癌術後死亡の危険因子

因 子	p-value	標準化 係数 β	相対危険度 (OR) (95%信頼区間)
呼吸器系合併症	0.077	1.596	無 1.0 有 32.5 (2.9~368.7)

その他の因子 N.S. OR: odds ratio

表4 多重ロジスティックモデル分析による術後呼吸器系合併症発生の危険因子

因 子	p-value	標準化 係数 β	相対危険度 (OR) (95%信頼区間)
進行度(Stage)	0.048	1.166	0 1.0 I 2.4 (1.0~5.3) II 5.7 (2.5~12.6) III 13.6 (6.2~30.0) IV 32.5 (14.7~71.6)

年齢, 性別, 術前併存症, 術式, 郭清範囲, 手術時間, 出血, 輸血, 放射線治療: N.S. OR: odds ratio

表5 Cox の比例ハザードモデル分析による食道癌術後の予後の危険因子

因 子	p-value	標準化 係数 β	相対危険度 (HR) (95%信頼区間)
① Stage	0.019	0.802	0 1.0 I 2.0 (1.4~2.6) II 3.9 (2.2~6.7) III 7.6 (3.3~17.3) IV 15.1 (5.0~44.9)
② 年齢	0.023	0.569	50 0.4 (0.2~0.9) 60 1.0 70 2.4 (1.1~5.0) 80 5.8 (1.3~24.8)

その他の因子 N.S. HR: hazards ratio

の因子とは認められなかった(表4)。なおこれらの分析におけるロジスティックモデルの適合度は尤度比検定で $p < 0.005$ と有意であり, 統計学的に妥当であると考えられた。

II. 術後50日以内死亡症例を除いた耐術例で最高3,882日生存例までを含む39例をCoxの分析にかけ, さらにStepwiseに変数を整理した結果, 表5に示すようにStage, 年齢の2因子が最後まで有意であった。また死因としての他病死および不明死を除いた癌死と生存のみの症例においても同じ結果が得られた。なおこれらの分析における比例ハザードモデルの適合度は尤度比検定で有意($p < 0.005$)であり, 統計学的に妥当であると考えられた。

考 案

老年者における術後呼吸器系合併症の発生率は高いとされている^{4)~10)}。また手術死亡にこの合併症の寄与が高いとする報告も多い^{11)~14)}。今回の検討症例において数ある術後合併症の中で手術死亡の危険因子は呼吸器系合併症の発生のみであり, この多くは嚥下性肺炎であった。馬場ら¹⁵⁾も術後肺炎の47%は誤嚥性としている。胃癌手術症例と比べても発生率は高く, 手術死亡の相対危険度も高い¹⁴⁾。開胸術や再建術式に問題がある可能性もあるが, われわれの症例では非開胸や後縦隔再建が少なく(開胸胸骨後62.2%, 開胸胸骨前

31.1%, 開胸後縦隔2.3%, 非開胸4.4%), 術式の差は有意の因子とならなかった。今後の検討を要する。術後呼吸器系合併症の発生は癌stageと有意の関係を示したが, Stageと相関の高かった因子に深達度, 肉眼型, 分化度, 放射線, 手術時間があつたが, 癌特性はともかく, 放射線, 手術時間に関しては術後呼吸器系合併症との間では今回有意の直接の因子とは認められなかったので, Stageの高いものになぜ術後呼吸器系合併症が多いのかについては依然として不明であるが, 筋力, 免疫力, ホルモン, 毒性物質などの今回われわれがチェックできなかった因子が関与しているものと考えられる。やはり高齢者になるほど早期発見早期治療が救命に最も重要であると結論づけられる。術後呼吸器系合併症と術前の肺機能低下との間に有意の関連がみられなかったが, 両者の関連性は低いという意見が多い^{7)10)16)~18)}。しかし関連があるとする報告もみられる⁵⁾⁶⁾¹⁹⁾。その他の術前併存症とも有意の相関がみられなかった。しかし, 高橋ら¹⁴⁾は胃癌手術においては術後肺合併症の危険因子として神経系併存症と糖尿病を挙げている。これらは誤嚥に関係が深い。誤嚥を防ぐため体位ドレナージ, 口内吸引, 残胃ドレナージ, 呼吸訓練, 排痰訓練, 麻酔覚醒などに配慮し, 術後注意深く呼吸器の監視を行いこの合併症の発生の予防に努めなければならない。

今回の検討における耐術例の術後長期生存の有意の危険因子は年齢とStageであり, 術後呼吸器系合併症の発生は手術死亡の危険因子であつたが, 耐術例における長期予後には有意ではなかった。日置ら²⁰⁾もわれわれと同様に年齢に有意差を認めているが, 逆に有意でないとする報告²¹⁾もある。性別による予後の差をみ

た報告もあるが²²⁾²³⁾, 今回は有意でなく, 同様に性差を認めない報告もある²¹⁾. 後二者はともに多変量解析による. Stage IV は 0 よりも生存に対して平均約15倍の相対危険度がみられた. 特に Stage I, II と Stage III, IV との間には大きな差がみられた. Stage の違いによる予後の差は多くの報告があり^{20)~22)24)25)}, 高齢者になるほど早期発見, 早期治療が食道癌からの救命と長期生存に最も重要な要素であり, 数ある術前併存症が有意の予後因子とならなかったのは手術・麻酔適応で bias がなかった結果の可能性もあるものの, 術前併存症のリスクは必ずしも大きな影響を与えるものではないと考えられる. 癌の早い stage では術前併存症のリスクのみにこだわらずに外科的治療に踏み切ることが予後に大きな影響を与えることを示している.

文 献

- 1) 食道疾患研究会：食道癌取り扱い規約. 改訂第 8 版, 金原出版, 1992.
- 2) 浜島信之：多変量解析による臨床研究. 第 1 版, 名古屋大学出版会, 名古屋, 1990.
- 3) Cox DR: Regression models and life tables. J R Stat Soc(B) 1972; 34: 187—220.
- 4) 渡辺 寛：高齢者 (70才以上) 食道癌の外科治療. 日臨外医会誌 1981; 42: 586—588.
- 5) 横川陽子：多変量解析を用いた食道癌術後肺合併症の risk factor に関する研究. 麻酔 1985; 34: 978—987.
- 6) 北村道彦, 西平哲郎, 葛西森夫：食道癌. Geriat Med 1986; 24: 345—349.
- 7) 豊泉惣一郎, 碓井貞仁, 坂本昭雄, 高石 聡, 山崎一馬, 川村 功, 他：食道癌術後肺合併症に関する risk factor の検討—多変量統計解析法による分析. 日臨外医会誌 1990; 38: 215—221.
- 8) 佐藤信昭, 松原要一, 真部一彦, 川島吉人, 草間昭夫, 牧野春彦ほか：高齢者食道癌手術における術前栄養管理と術後肺合併症. 日消外会誌 1990; 23: 1972—1976.
- 9) 溝渕俊二, 加藤抱一, 日月裕司, 梅村彰尚, 森田浩文, 渡辺 寛：高齢者食道癌—食道癌手術における高齢者の定義. 日消外会誌 1994; 27: 2376—2383.
- 10) Fujita T, Sakurai K: Multivariate analysis of risk factors for postoperative pneumonia. Amer J Surg 1995; 169: 304—307.
- 11) Sugimachi K, Ohno S, Matsuda H, Mori M, Matsuoka H, Kuwano H: Clinicopathologic study of early stage esophageal carcinoma. Br J Surg 1989; 76: 759—763.
- 12) 佐々木浩, 渡部洋三：高齢者消化器手術における術後合併症の検討. 臨床成人病 1990; 20: 467—471.
- 13) 大藪久則, 松田昌三, 栗栖 茂, 他：高齢化の著しい淡路島における高齢者食道癌手術の現状とその問題点. 日臨外医会誌 1990; 51: 1163—1169.
- 14) 高橋忠雄, 山城守也, 橋本 肇, 野呂俊夫, 平島得路, 黒岩厚二郎：老年者胃癌手術における手術死亡および術後合併症の危険因子の検討. 日臨外医会誌 1994; 55: 1943—1946.
- 15) 馬場政道, 草野 力, 福元俊孝, 野口靖彦, 中野静雄, 森永敏行, 他：食道癌術後合併症の検討. 日消外会誌 1989; 22: 1970—1976.
- 16) 林 四郎：術前検査成績と術後・術中合併症. 外科治療 1970; 22: 389—399.
- 17) 遠山和成, 本間春城, 大歳雅洋, 安田和弘, 伊佐治悟, 山口雅崇：高齢者手術における肺合併症の検討と対策. 日臨外医会誌 1981; 42: 610—613.
- 18) 大加戸彰彦, 東郷杏一, 山本 寛, 他：80歳以上の高齢者手術症例の検討. 日臨外医会誌 1987; 48: 1577—1580.
- 19) Schwam SJ, Gold MI, Goldberg ML: An analysis of risk factors related to postoperative pulmonary complications. Anesthesiology 1983; 59: A522.
- 20) 日置紘士郎：術前状態評価と手術侵襲反応—リスクファクターよりみた上部消化管癌の術式選択. 日消外会誌 1988; 21: 779—788.
- 21) 遠藤 健：胸部食道癌切除成績決定因子に関する多変量解析による研究. 日消外会誌 1992; 25: 1192—1200.
- 22) 塩崎 均, 小川嘉誉, 小林研二, 矢野外喜治, 井上雅智, 窪田 剛, 他：食道癌の予後と性差の関連について. 日消外会誌 1985; 18: 1967—1972.
- 23) 飯塚紀文, 加藤抱一：5 年生存例の解析からみた食道癌治療上の問題点. 日消外会誌 1985; 18: 562—566.
- 24) 安藤暢敏, 大上正裕, 棚橋達一郎, 池端幸彦, 北野光秀, 山本 裕, 他：遠隔成績よりみた食道癌外科治療上の問題点と対策. 日消外会誌 1985; 18: 581—584.
- 25) 遠藤光夫：食道癌の予後因子. 癌と化学療法 1988; 15: 2031—2034.

Abstract

Risk Factors of Operative Death and Prognosis Following Operations for Esophageal Cancer in the Elderly

Tadao Takahashi, Hajime Hashimoto, Toshio Noro, Yasunori Hino,
Tokuji Hirashima, Kojiro Kuroiwa and Moriya Yamashiro

Risk factors of operative death and prognosis in the elderly following operations for esophageal cancer were evaluated by multivariate analyses. Data were obtained from 45 operations over a 14-year period in patients of a mean age of 72.6 ± 6.3 years. Using a multiple logistic model analysis, it was determined that the significant risk factor of death within 50 postoperative days was postoperative pulmonary complication. No other factors were significant as risk factors with regard to survival. Cox's proportional hazards model analysis

was used to assess the prognostic factors of long-term survival following operations. Independent predictors were the stage of cancer and age. We conclude that two points are essential to improve the survival rate of elderly patients with esophageal cancer; first, postoperative special attention in order to prevent pulmonary complications and secondly, performing operations at as early a stage of cancer as possible.

Key words: *Esophageal cancer, Elderly, Multiple logistic model analysis, Cox's proportional hazards model analysis*

(Jpn J Geriat 1995; 32: 781—785.)

Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital