進行性睾丸腫瘍の化学療法効果における判別的 数量化理論による予後規定因子の検討

東日本睾丸腫瘍研究グループ

赤座 英之 福井 徹 出口 修宏 赤阪雄一郎
鷺巣 賢一 古畑 哲彦 山内 民男 小松原秀一
坂下 茂夫 河合 恒雄

DISCRIMINANT ANALYSIS OF QUANTIFICATION THEORY ON PROGNOSTIC FACTORS OF CHEMOTHERAPEUTIC EFFECTS ON ADVANCED TESTICULAR CANCER

Hideyuki Akaza, Iwao Fukui, Nobuhiro Deguchi, Yuichiro Akasaka, Ken-ichi Tobisu,
Tetsuhiko Furuhashi, Tamio Yamauchi, Shuichi Komatsubara,
Shigeo Sakashita and Tsuneo Kawai
East Japan Testicular Tumor Study Group

Prognostic factors of chemotherapy against advanced testicular cancer were analysed in 33 cases studied by East Japan Testicular Tumor Study Group.

In this study a discriminant analysis of quantification theory (a multivariate analysis) was adapted, taking 7 factors as comparative variables.

The significant factors for complete tumor response were clinical stage, histology, and tumor markers (HCG- β , AFP).

Prognostic score was calculated in each case by quantification theory, which correctly discriminated the group with CR from that without CR, at a probability of 90.1%.

The results of our study indicate that the outcome of chemotherapy on advanced testicular cancer may be predicted with probability, by patients' status and adopted treatment. It may enable one to make an adequate treatment schedule for each patient.

Key words: testicular cancer, prognostic factors, chemotherapy

要旨: 東日本睾丸腫瘍研究グループの症例を用いて, 進行性睾丸腫瘍の化学療法効果における予後規定因子について判別の数量化理論による分析を試みた。互いに従属関係が弱いと思われる検討項目のうち, 完全寛解 (complete response, CR) に関する判定因子としては, Stage (IIA か IIB 以上), 組織型, 腫瘍マーカー (HCG- β , AFP) が比較的有力であった。おのおのの検討項目に該当する各症例における各因子の関連度(重み)の総和より予後得点を算出し, それに基づき CR 群および CR 以外の群への判別を試みたところ, その判別の中率は90.1%であった。

化学療法試行前の患者側の因子および治療法の選択により, ある程度, 化学療法効果の予測が定量的に行い得ることが示唆された。

キーワード: 睾丸腫瘍, 予後規定因子, 化学療法

緒 言

胚上皮性睾丸腫瘍における多剤併用化学療法の著しい効果は周知のことである¹⁾。しかし, 症例によっては完全寛解 (complete response, CR) に到達し得ない

ものも存在し, また, たとえば化学療法の有効性は確かめられたものの, 再燃までの期間が短いために延命という点では満足できない症例も少なくない。

どのような背景因子を有する症例が CR に到達しや

すいのか？ また逆にどのような背景因子を有する症例が治癒し難いのか？

以上の点につき検討したので報告する。

対象・方法

対象：1984年日本泌尿器学会東部連合総会でのシンポジウム「睾丸腫瘍の治療」²⁾を機に、東日本睾丸腫瘍研究グループが組織され、同一の治療方針のもとに臨床研究が進められてきた。登録168例中、治療を目的とした化学療法を試行した症例をもとに分析を行なった。

方法：予後規定因子として、表1に示す検討項目を設定した。即ち、臨床病期 (Stage) については、IIAとIIB以上に分けて検討した³⁾。組織分類ではseminomaとnon-seminoma (さらにchoriocarcinomaの成分の有無で細分)、化学療法では、PEB (cisplatin, day 1~5, 20mg/m², etoposide, day 1~5, 100mg/m², bleomycin, day 1, 8, 15, 20~30mg/body, 以上を3週ごとに投与)、PVB (cisplatin, day 1~5, 20mg/m²又は, day 1, 100~200mg/m², vinblastine, day 1, 0.2~0.3mg/kg, bleomycin, day 1, 8, 15, 20~30mg/body, 以上を3週間ごとに投与) およびその他の治療法とに分けた。また、治療の選択とは、本研究会の研究課題のひとつであるPEB療法とPVB療法の封筒法によるrandomized studyに登録した症例を封筒法群とし、それ以外のものを自由治療群とした。治療開始時期については、化学療法の既往のない初回治療群と、既往を有する再発治療群に分けた。また、今回化学療法開始時の α -fetoprotein (AFP) と β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) の値を表1に示すように三段階に分けた。

以上の検討項目をもとに、CRとCR以外 (partial response; PR, no change; NC, progressive disease; PD) との判別を目的とし、林の数量化II類⁴⁾を統計パッケージソフトであるSASプログラムを用いて実

行した。

結 果

本検討に用いた症例の蓄積期間は、1985年6月から1987年12月までであり、stage IIA 以上の症例のその後の経過観察期間は217日から1,297日で平均744日であった。

治療を目的として化学療法を施行された症例は41例であったが、前述した7項目の観察が十分に行なわれた症例はそのうち33症例であった。除外症例の内訳はHCG- β 未測定7例、AFP 未測定1例であった。

表2、3に、検討項目のそれぞれにつき、化学療法効果とその関係をまとめた。

これによると、統計学的に有意な関係 (Fisher's exact test) をもって、効果を分別できた項目はstageのみであった。治療法の選択別は封筒法群にCRが集

表1 予後規定因子に関する判別的数量化理論における検討項目

1. Stage	II _A , II _B ≤
2. 組織	Seminoma, Non-Seminoma { Chorio (-) Chorio (+) (STGC有を含む)
3. Chemotherapy	PEB, PVB, その他
4. 治療法の選択	封筒法, 自由治療群
5. 治療時期	初回治療群, 再発治療群
6. AFP	≤50, ~5000, 5000 ≤
7. HCG- β	≤10, ~1000, 1000 ≤

表2 単独項目と化学療法効果 (CR と CR 以外) の関係- (1)

		検 討 項 目						
治療効果	全例	化学療法			治療法の選択		治療時期	
		PEB, PVB, 他			封筒法, 自由治療		初回, 再発	
CR	9	5	1	3	9	0	9	0
PR, NC, PD	24	7	8	9	17	7	22	2
P-value*		NS			NS		NS	
* Fisher's Exact Test								

表3 単独項目と化学療法効果 (CR と CR 以外) の関係- (2)

治療効果	検 討 項 目									
	Stage		Histology		AFP			HCG- β		
	II _A , II _B ≤	Seminoma	Non-Seminoma chorio (-)	chorio (+)	≤50, ~5000, 5000 ≤	≤10, ~1000, 1000 ≤				
CR	6 3	1	5	3	9 0 0	6 3 0				
PR, NC, PD	2 22	9	10	5	16 7 1	11 10 3				
P value*	P<0.05		NS		NS			NS		

* Fisher's Exact Test

図1 各検討項目、区分の化学療法効果に寄与する重みの棒グラフ

表4 Stageと化学療法効果の関係

治療効果	Stage						計
	II		III				
	A	B	A	B1	B2	C	
CR	6	2	/	/	1	/	9
PR	1	8	2		5	2	18
NC	1	1	/	/	1	/	3
PD	/	1	/	/	1	1	3
計	8	12	2	0	8	3	33

表5 各検討項目、区分の頻度と化学療法効果に寄与する重み

項目	区分	頻度	重み
stage	II A 群	8	-1.3527
	II B 群以上	25	0.4329
組織	S	10	0.40942
	Ch+群	8	0.16741
	Ch-群	15	-0.36223
chemotherapy	PEB	12	-0.01989
	PVB	9	0.26462
	その他	12	-0.17857
治療法	封筒群	26	-0.27086
	自由治療群	7	1.00607
治療時期	初回	31	0.00922
	再発	2	-0.14292
AFP	50 未満	25	-0.072131
	5000未満	7	0.123362
	5000以上	1	0.939729
HCGβ	10 未満	17	0.05801
	1000未満	13	-0.23159
	1000以上	3	0.67483

図2 各検討項目における化学療法予後観察要因の重みの絶対値の和

中していたが、この差は統計学的には有意とは判別されなかった。stageと化学療法効果の関係をさらに詳細にまとめたものが表4である。CRはstage IIAで6例、IIBで2例とstage IIに集中しており、stage IIIではB2の1例に認められたのみであった。

各項目の化学療法予後規定要因との関連度（重み）

次に林の数量化II類を統計パッケージソフトであるSASを用いて行った。数量化I類は目的とする分析内容が連続的数値であるようなデータに対して適応され、今回我々が目指した分析にはII類が適当である。各検討項目が化学療法効果に寄与する関連度（重み）と、各項目区分に属する症例数の頻度を表5にまとめた。この場合、CRとそれ以外の判別を目的としたため、図1に示すように、0を境界点としてマイナスが予後良好要因、即ち、CR獲得要因の重さを表現することになる。従って、これらの重みの数値の絶対値の和が化療予後を判別する際の要因の関連度（重さ）を表現することになる（図2）。これによればstage、治療法の選択、AFP、β-HCG、組織型、化学療法の種類、

表6 CR, CR 以外群の予後得点の平均, 標準偏差, および SAS 方式による判別区分点

	平均(M)	標準偏差(SD)
CR	-1.271(M ₁)	0.867(SD ₁)
CR 以外	0.477(M ₂)	0.552(SD ₂)

SAS方式による
判別区分点 = $\frac{-0.958}{-0.958}$

表7 判別区分点による化学療法効果の判別効果

	判別的中	判別非的中	計
CR 以外	24	0	24
CR	6	3	9

判別の中率=90.1%

表8 判別非的中症例のまとめ

症例No.	治療効果	予後得点	項 目						
			stage	組織	治療	選択	時期	AFP	HCGβ
1 (201)	CR	-0.3837	IIB	E+T	VAB-6	封筒	初	~5000	正
25 (513)	CR	-0.3837	IIIB 2	E+S	BVP	封筒	初	~5000	正
19 (901)	CR	0.2570	IIB	S	PEB	封筒	初	正	10<

治療時期（初発腫瘍か再発腫瘍か）の順に関連性（重み）が想定された。

化学療法効果における予後得点

ある症例をみた場合、その症例の化学療法効果を予知する目的で、各症例の予後得点（prognostic score）を算出した。これは、各症例の各項目（区分）に該当する重み（表5）の総和で表わすことができる。表6にCR獲得症例と、それ以外の症例の予後得点の平均と、その標準偏差の値をまとめた。また、この時のCRとCR以外の判別区分点は、-0.958と計算された。この判別区分点による症例の判定結果と実際の化学療法効果を対比させ、表7に示した。判別の中率は90.1%であり、CR 9例中3例が、計算上はCRと判別し得なかった。この3症例の内訳を表8にまとめた。

考 察

進行性睾丸腫瘍における癌化学療法の発展は著しいものであり、現時点での臨床研究の焦点は、単に奏効率を向上させることに主眼がおかれる他臓器癌の場合と趣を異にする。

即ち、第1にstage 1非セミノーマにおいては予防的リンパ節郭清や化学療法をせずに経過を観察する watch and wait theory の妥当性の検討がなされ、

stage 1セミノーマについてさえ、classical な放射線の予防照射の妥当性の有無が検討されはじめている⁵⁾。これはいうまでもなく、少なくとも stage IIA や IIIB1の転移ならば100%近い確率で、化学療法が奏効するという背景にささえられたものである。第2に first line chemotherapy にてCRを得られなかったか、または、再発した症例に対する second line, third line 化学療法の開発である。当研究グループにおいて、PEB療法とPVB療法の効果の比較を封筒法による randomized study にて立案したのも、この点に意義が存在する。第3に、睾丸腫瘍における、化学療法の効果と合併症⁶⁾の検討が詳細に行なわれるにつれ、症例によって、化学療法の投与条件を調整し得るか否かの検討が必要になる。この場合、各症例の背景因子により事前に化学療法効果の予測をし、合併症と効果の関係から最適の治療法を設定することが目標である。この第3番目の問題点を検討すべく、本研究を施行した。

治療効果の end point は生存率でみるべきであるが、今回、検討の対象とした症例では、経過観察中、2年生存率は80%と高率であり、これをもって予後規定因子の分析を行うのは困難と考えられた。また、CRを示した症例のすべては生存していること、PR例の1年生存率は83%であり、NCを示した3例中1例、およびPDを示した3例中2例は観察期間内に死亡し、抗腫瘍効果の判定が密接に患者の生存に関与していること、さらに、睾丸腫瘍の化学療法では、CRを得ることが必須の目的であることを考慮し、今回のようにCRとそれ以外の効果の判別に主眼をおいた検討を施行した。

多くの因子が関係しあった結果としてのひとつの現象をとらえるためには多項目を総合した分析が必要である。このような場合、多変量解析は有用な方法であり、医学の分野の応用例もすくなくない^{7)~9)}。睾丸腫瘍の予後因子としては、Droz, JP 他⁹⁾は84症例の非セミノーマについて分析しており、単項目の分析では、HCG, AFPの上昇または腹部腫瘍の存在が予後不良因子となるが、Coxの多変量解析ではHCGとAFPの値のみが有意な予後規定因子と考えられると報告している。我々の分析では、症例が同一プロトコールによる多施設共同研究に属するものであり、従って検討項目としては、互いに比較的独立性の高いと思われる前述の7項目を選択し得た。その結果 stage (IIA と IIIB 以上)、組織型、HCG-β, AFP がCR獲得に関する予後を比較的強く左右することが確かめられた。ま

た治療法、即ち封筒法により治療の内容がPVBかPEBにrandomizeされたものと、自由治療群との間に若干の差異が認められた。このことは自由治療群において施行された化学療法の内容自体に原因があると考ええるよりは、封筒法により治療法が決定された場合の方が、投与量、投与間隔などが厳密に守られたためと考えられた。PVBとPEBの効果の比較検討を含めたこれらの点における解析は、同研究グループにより別途報告が準備されている。

今回、我々は個々の症例につき、各項目（区分）に該当する関連性（重み）の総和を求め、これを予後得点（prognostic score）とし、これを用いてCRとそれ以外の効果に対する判別区分点を求めた。これによる判別の中率は90.1%と高率であった。本来ならば、この値の妥当性を確認するために、この判別解析によって得られた重みの値を用いて、分析に使用しなかった症例、即ち、分析対象外症例について判別を行うべきであるが、症例数が少なくこの検討はできなかった。しかし、今回の分析結果は、もし、より多数例の良くcontrolされた症例を用いて、より詳細な検討項目、区分を設定した判別分析を行えば、事前に化学療法効果のある程度、量的に予測することが可能であることを示唆するものである。これにより、個々の症例に対する、より適切な治療法の設定が可能になるものと考えられた。

結 語

1. 進行性睾丸腫瘍の化学療法効果における予後規定因子について判別の数量化理論による分析を試みた。

2. 互いに従属関係が弱いと思われる検討項目のうち、CR獲得に関して有利な因子はlow stage (IIA)、非セミノーマ (chorio (-)) であり、逆に不利な因子としては血中マーカー (AFP, HCG- β) が非常に高値の場合であり、組織型としてはセミノーマであった。

3. 予後得点 (prognostic score) を算出し、CR群およびCR以外群への判別を行ったところ、判別の中率は90.1%と良好であった。

本論文の要旨は第59回日本泌尿器科学会東部総会（1989年10月）シンポジウムにて発表した。

文 献

- 1) 吉田 修, 寛 善行: 精巣(睾丸)腫瘍. 日泌尿会誌, 80, 1695—1705, 1989.
- 2) シンポジウム: 睾丸腫瘍の治療. 第49回東部連合総会. 日泌尿会誌, 76, 596—600, 1985.
- 3) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 精巣(睾丸)腫瘍取り扱い規約. 金原出版, 1984.
- 4) 駒澤 勉: 数量化理論とデータ処理. 東京, 朝倉書店, 1983, p. 49—88.
- 5) Thomas, G.M., Sturgeon, J.F., Alison, R., Jewett, M., Goldberg, S., Sugar, L., Rideout, D., Gospadarowicz, M.K. and Duncan, W.: A study of post-orchietomy surveillance in stage I testicular seminoma. J. Urol., 142, 313—316, 1989.
- 6) Moul, J.W., Robertson, J.E., George, S.I., Paulson, D.F. and Walther, P.J.: Complications of therapy for testicular cancer. J. Urol., 142, 1491—1496, 1989.
- 7) 若林孝幸: 直腸癌の予後判定因子に関する研究. 判別の数量化理論による分布. 日消外会誌, 17, 771—778, 1984.
- 8) 松岡 啓, 林 健一, 中山 実, 植田省吾, 野田進士, 江藤耕作: 膀胱癌における再発因子の検討. 数量化II類の応用. 西日泌尿, 49, 1099—1103, 1987.
- 9) Droz, J.P., Kramar, A., Ghosn, M., Piot, G., Rey, A., Theodore, C., Wibault, P., Court, B.H., Perrin, J.L., Travagli, J.P., Bellet, D., Caillaud, J.M., Pico, J.L. and Hayat, M.: Prognostic factors in advanced non-seminomatous testicular cancer, A multivariate logistic regression analysis. Cancer, 62, 564—568, 1988.

(1990年8月9日受理)