

予後因子からみた食道癌悪性度の評価

神戸大学第1外科

佐藤 美晴 浜辺 豊 小谷 陽一
小管 浩文 斉藤 洋一

MALIGNANCY OF ESOPHAGEAL CANCER EVALUATED IN PROGNOSTIC INDEX

Yoshiharu SATO, Yutaka HAMABE, Yoichi KOTANI,
Hirofumi KOSUGA and Yoichi SAITOH

1st Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

索引用語：食道癌悪性度，食道癌予後判定因子，多変量解析

はじめに

食道癌の遠隔成績を向上させるには、従来の画一化された手術，合併療法では限界があり，その改善には個々の症例の持つ悪性度を的確に判定し，予後に最も関与する要因を指標とした症例ごとのきめ細かな治療が必要である。それには食道癌取り扱い規約¹⁾による単独項目では予後判定を行うのに不十分であり，相互に関連し合う要因を多変量解析して予後評価を行う必要がある。今回，食道癌切除例を解析対象として，術前，確定診断時に得られる項目を選び，各項目間の相互関係を解析して遠隔成績に対する各要因の重要度を求め予後を判別した。また癌腫，リンパ節転移に関する新しい悪性度把握の試みを行い，各要因の予後に對する影響を検討した。

多変量解析による予後評価

1. 解析対象

1983年までに神戸大学第1外科で切除した食道癌症例179例のうち，手術死，明らかな他病死例を除外し，系統的なリンパ節郭清および詳細な病理検索を行った胸部食道癌症例を対象とした。1年予後では126例，3年予後では95例，および5年予後では67例それぞれの生存率60.3%，32.6%，23.9%が解析対象となった。

2. 解析方法

※第24回日消外会総会シンポジウムI：遠隔成績よりみた食道癌治療上の問題点

<1984年11月12日受理> 別刷請求先：佐藤 美晴

〒650 神戸市中央区楠町7-5-2 神戸大学医学部第1外科

解析項目には規約の臨床分類，病理分類から予後に関連があると思われる項目を選んだ(表1)。術前診断項目として宿主からは年齢，性，栄養(体重の変化)，局所からは占居部位，長径，X線型それに手術年度の7要因を，術後確定診断項目として，深達度，リンパ節転移程度，根治度，肉眼型，組織型，脈管侵襲，上皮内伸展，壁内転移の有無，および照射効果の9要因を解析項目とした。さらに組織構成所見として細胞成分から Appearance, Cytoplasmic differentiation, Nuclear differentiation, Mitosis 間質成分から Mode of invasion, Stage of invasion, Vascular invasion, Cellular response の8要因を加え計24項目について検討した。まず24項目の各要因を2~5のカテゴリーに分け，各項目ごとにKaplan-Meier法で推定生存率を算出したところ，単独項目と予後との間に相関がみられ，多変量解析の検討項目として適切な項目であることがわかった。24項目はほとんど定性的な因子のため，数量化II類理論²⁾により数量化して各項目間の相

表1 食道癌の予後に影響をおよぼす項目

術前診断項目	術後診断項目	組織診断項目
年 令	深 達 度	Appearance
性	リンパ節転移	Cytoplasmic differentiation
栄 養	根 治 度	Nuclear differentiation
	肉 眼 型	Mitosis
占居部位	組 織 型	
長 径	脈管侵襲	
X 線 型	上皮伸展	Mode of invasion
	壁内転移	Stage of invasion
		Vascular invasion
手術年度	照射効果	Cellular response

互関係、各要因の1年、3年および5年予後に対する偏相関係数、重みを求めた。次に各症例で各要因ごとの重みの総和を得点とし、生存群、死亡群の得点の平均、標準偏差から算出した判別区分点 α を基準に個々の症例について術後経過年数による生死の判別分析を行った。

3. 解析結果

1) 術前診断項目の要因分析

術前診断項目7要因では占居部位、性、手術年度が予後に寄与したが、項目全体の予後との相関程度を表わす重相関係数は大きくなかった。占居部位は I_u が予後不良、 E_i は予後良好因子として寄与した。性は1年予後ではほとんど関与しないが、3年、5年の長期予後では女性が予後良好因子として寄与した。また手術年度は術式がほぼ確立し、栄養管理、術後呼吸管理の安定した1978年以後が予後良好因子として働いた。

2) 術後確定診断項目の要因分析

術後診断9項目の各カテゴリーと予後に対する重みを図1に示した。各カテゴリーの重みを予後良好要因は右向きに、予後不良要因は左向きに棒グラフの長さで表わし、偏相関係数の高い項目には★印を、特に関与の強い項目には☆印を付けた。深達度は sm, a_0, a_1 が予後良好として働き、 a_2, a_3 は予後不良として働くが、3年、5年予後に対してもその重みは大きな要因である。一方リンパ節転移は n_0 が予後良好に、 $n_{1,2}$ はわずかに予後不良に、 $n_{3,4}$ は大きく予後不良因子として作用するが、長期予後ではその関与が小さくなる。すなわち、術後の各経過年数で予後に対する各要因の重要度を把えと、術後1年までは深達度、リンパ節転移が予後に大きく関与するが、3年経過ではリンパ節の影響が少なくなり、脈管侵襲の寄与が高くなる。5年の長期予後ではリンパ節転移の影響が更に減り、深達度、肉眼型、脈管侵襲、照射効果の重みが増加する。

3) 術後確定診断項目による判別分析

図1 術後診断項目に対する要因カテゴリーの重み

術後項目	カテゴリー	1年予後		3年予後		5年予後	
		予後不良	予後良好	予後不良	予後良好	予後不良	予後良好
深達度	判定不能						
	sm		★		★		★
	$a_{0,1}$		★		★		★
	a_2	—		—		—	
リンパ節転移	n_0		★				
	$n_{1,2}$	—		—			
	$n_{3,4}$	—		—			
根治度	C III						
	C II						
	C I						
	C 0	—		—		—	
肉眼型	表在						
	隆起						
	限局潰瘍						
	浸潤潰瘍	—		—		—	★
組織型	高分化						
	中分化						
	低分化	—		—		—	
	その他						
脈管侵襲	ly(-) v(-)						
	ly(+) v(-)				★		★
	ly(+) v(+)	—		—		—	
上皮伸展	ie(-)						
	ie(+)						
壁内転移	(-)						
	(+)	—		—		—	
照射効果	非照射						
	Ef 3						
	Ef 2						
	Ef 1						★

★偏相関係数の高い項目

☆特に高い項目

予後と関連の深い術後診断9項目を用いて生死の判別分析を行った。図2は3年予後の生存群、死亡群両群の得点分布であるが、個々の症例の得点を横軸に、症例頻度を縦軸に表わしている。算出した判別区分点 α は-0.229で95例中、79例の判別が的中し、判別の中率は83.2%と良好な弁別であった。1年予後でも判別の中率83.5%と臨床上有用な弁別が行われた。

4) 組織構成所見からみた要因分析

細胞成分、間質成分からなる8項目をその程度により独自にgrade I~IVに分類を行い予後との関係を解析した。図3は各カテゴリーと3年予後に対する重みであるが、Mitosis, Vascular invasion, Cellular responseの偏相関係数が高く、予後と関連があったが、重相関係数はあまり大きくなかった。また各項目の術後経過年数による重みに大きな変動はなかった。

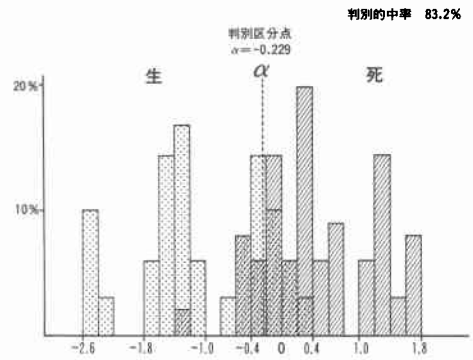
悪性度判定の試みと新しい予後評価

食道癌局所の進行度は予後を左右する大きな要因であるが、個々の症例で必ずしも予後と結びつき難い例がある。そこで局所の悪性度判定の試みとして癌腫の量、発育形式、瘢痕による深達度およびリンパ節の転移分布、量を検討し、予後解析を行った。

1. 検討対象と項目

癌腫全割切片で詳細な病理学的再構築が行えた64例

図2 3年予後の生存群、死亡群の得点分布

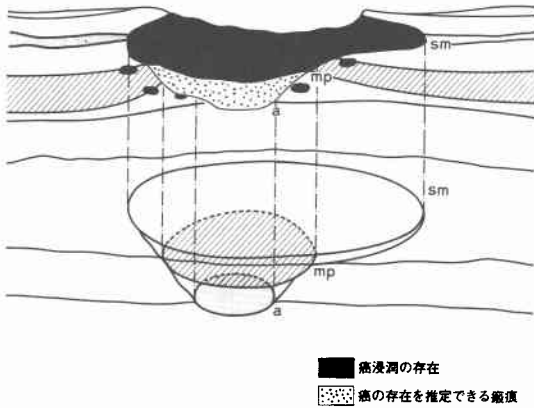


を対象として、以下の5項目について検討した。癌腫の量的な把握(図4)：切除標本より癌巣を病的に再構築して、粘膜下層、筋層、外膜の3層における癌腫の占拠面積をプランメーターで測定し、量的な指数を求めた。癌腫の発育形式の分類：癌腫の発育形式をその粘膜下への発育形態から、すりばち型、粘膜下拡大型、深部拡大型に3分類した。照射例で瘢痕の層で深達度判定(図4)：進行癌の照射例では癌の存在したことが明らかに推定できる瘢痕の層で深達度を判定した。リンパ節の新しい転移分布の設定：癌腫の占居部位に関係なく、リンパ節郭清手技上の制約を強く取り

図3 組織診断項目に対する要因カテゴリーの重み(3年予後)

組織項目	カテゴリー	予後不良	予後良好	組織項目	カテゴリー	予後不良	予後良好
Appearance	exophytic		—	Mode of invasion	well defined.		—
	inverted		—		less marked.		—
	small cord groups	—			no. dist border	—	
	marked cellular.	—			diffuse	—	
Cytoplasmic differentiation	high		—	Stage of invasion	mm		—
	moderate	—			sm	—	
	poor	—			mp	—	
	none.	—			a.	—	
Nuclear Differentiation	high		—	Vascular invasion	none		—
	moderate	—			possible		—
	poor	—	—		lymph vessels	—	★
	none.	—			blood vessels	—	
Mitosis	single		—	Cellular response	marked.		—
	moderate		—		moderate	—	★
	greate		—		slight	—	
	numerous	—			none.	—	

図4 癌腫の量的把握と痕跡による深達度判定の
シエマ



入れた転移分布 $N_0 \sim N_3$ を設定した。すなわち、リンパ節転移の N_0 群、胸部の旁食道リンパ節および腹部の郭清可能なリンパ節に転移のある N_1 群、胸部または腹部主体にリンパ節転移のある N_2 群および胸腹部両方にリンパ節転移のある N_3 群である。リンパ節転移の量的把握：リンパ節転移の量的把握として郭清された転移リンパ節の個数を用いた。

2. 方法

予後との関連を評価するために、各項目を3カテゴリーに分け Kaplan-Meier 法で単独項目の推定生存率を算出した。Cox の比例ハザードモデル³⁾により悪性度判定の5項目で予後に対する多変量解析を行い、回帰係数を算出、実際の症例の予後モデルと合っているかを従来の規約による解析結果と比較検討した。

3. 結果

図5 新しい悪性度判定項目による比例ハザード解析

AIC 統計量 (-2×対数尤度+2×変量) : 289.81

新しい項目	カテゴリー	回帰係数
深達度	0	—
	1	
	2	
局所量的区分	0~3	—
	4~8	
	9~	
発育形式	すりばち	—
	粘膜下拡大 深部拡大	
転移個数	0	—
	1~3	
	4~	
リンパ節	0	—
	郭清可能 郭清不十分 郭清不能	

★ χ^2 統計量の高い項目
★特に高い項目

5項目各単独の生存率は各カテゴリーが、予後と高い相関(有意確率0.0001~0.00015)を示し、分極した生存曲線を描いた。一方比例ハザード解析では図5に示す回帰係数で各カテゴリーの予後良好、予後不良要因の寄与の強さが表わされ、臨床的な意義が認められた。またどの程度実際の予後モデルに合っているかの指標となる A.I.C. (Akaike information criterion) 統計量は289.81と従来の規約の項目で算出した A.I.C 統計量306.45に比べて良好であった。

考察とまとめ

食道癌治療に際し症例個々の悪性度が把握できれば、予後の推測や治療方針を立てる上で臨床上きわめて有用である。悪性度を把握するには予後を左右する要因を見い出す必要があり、食道癌の病型分類を行い予後との関係を分析して臨床に役立てている報告⁵⁾もあるが、実際の症例では臨床的、病理学的にくつもの要因が相互に関連しており、単独または2~3の要因で食道癌の悪性度および予後を解析することは困難である。多くの共変量の中からどの要因が重要であり、どの程度予後に関与しているかを分析するには多変量解析が適している。多変量解析には他の疾患の解析例⁶⁾に見られるように定性的な診断項目を数量化して判別分析を行う数量化II類理論を用いた。また各要因の予後に対する重みを時間的断面から把えるため、1年、3年および5年の各予後でそれぞれ要因分析を行ったところ、術後の各経過年数で悪性度要因の重要度が変わることが判明した。判別分析でも良好な生死の弁別が可能なことから、術後の follow-up、治療方針を決める上でよき指標になると思われる。

一方数量化II類による判別分析ではある時期での生存、死亡を判別するために、現在生存中の症例、追跡観察不能例が増すとデータが小さくなり従来の信頼性理論の枠で論ずるには無理があり、視点を変えた新しい統計法が必要である。そのため悪性判定の新しい項目の予後解析には継続する生存時間に対する各要因の影響を適切に把えることが可能な Cox の比例ハザードモデルを用いた。比例ハザードモデルは対象例が比較的少なく、生存時間に関係する共変量が多数ある食道癌の予後解析には最も適していると思われる。

食道癌の悪性度を把握するには現在の取り扱い規約は有用であるが、問題点⁷⁾も指摘されている。新しい悪性度判定の試みとして、癌腫とリンパ節を詳細に臨床病理学的に検討して予後との関連を解析した。癌腫の volume は悪性度に大きな影響を与えると考え量的把

握を行い、また癌腫の粘膜下への発育形態により悪性度が異なると考え、発育形式の型分類を試みた。この判定により、表層拡大型、深部浸潤型などの特殊な進展形式をとる食道癌の悪性度をも把握することができる。照射例については術前照射が必要な進行癌では局所の照射効果と癌腫の宿主に及ぼしている悪性度は別として考え、癌の存在が明らかに推定できる癒痕の層で深達度判定をあえて試みた。一方リンパ節に関しては郭清手技上の制約があることから、郭清の難易を考慮して胸腹部に分けて転移分布を設定し、量的把握として転移の個数を用いた。以上5項目の悪性度判定の試みは予後をよく反映して悪性度を的確に評価でき、臨床上実際的であると思われる。

I) 数量化による多変量解析により、食道癌の予後推測を行ったところ、術後の各経過年数で各診断項目の悪性度が変わることが判明した。また予後の判別が良好に行われた。

II) 食道癌の予後解析にはCoxの比例ハザードモデルが最も適しており、癌腫の量的把握、リンパ節転

移分布等の新しい悪性度判定の試みはきわめて良く予後を反映した。

文 献

- 1) 食道疾患研究会：食道癌取扱い規約。第5版，東京，金原出版，1976
- 2) 林知己夫：数量化の方法。東京，東洋経済新報社，1974
- 3) 篠原昌司，松原義弘：比例ハザードモデルとその周辺。応用統計学 11：1—23，1982
- 4) 坂元慶行，石黒真木夫，北原源四郎：情報量統計学。東京，共立出版株式会社，1983，p42—64
- 5) 掛川暉夫，安藤暢敏，藤田博正ほか：病型別にみた食道癌の治療方針。日外会誌 81：1049—1053，1980
- 6) 若林孝幸：直腸癌の予後判定因子に関する研究—判別的數量化理論による分析—。日消外会誌 17：771—778，1984
- 7) 中村輝久，八坂 朗，嶺 博之ほか：食道癌取扱い規約における実地臨床上の問題点。手術 36：563—568，1982