日消外会誌　21（12）：2752～2755，1988年

臨床病理学的因子の数量化による結腸癌血行性転移の予知

秋田大学第1外科，仙台オープン病院外科*
永沢　治　小棚木　均　山崎好日児　日下　尚志
成沢　富雄　小山　研二　深谷雄一郎*　山崎　匡*

PREDICTION FOR HEMATOGENIC METASTASES OF COLON CANCER BY QUANTIFICATION OF THE CLINICOPATHOLOGIC FACTORS

Osamu NAGASAWA, Hitoshi KOTANAGI, Yoshihiko YAMAZAKI, Hisashi KUSAKA, Tomio NARISAWA, Kenji KOYAMA, Yuichiro FUKAYA* and Tadashi YAMAZAKI*
Department of Surgery I, Akita University School of Medicine and Department of Surgery, Sendai Open Hospital*

昭和51年から昭和60年に秋田大学第1外科で外科的切除を受けた結腸癌123例を対象として，結腸癌の血行性転移を数量化して予測することを試みた．血行性転移を有する37例と血行性転移を有しない86例の臨床病理学的因子を比較した結果，深達度，リンパ節転移，リンパ管侵襲，静脈侵襲，術前 carcinoembryonic antigen（CEA）値の5因子で有意差を認めた．これら因子の血行性転移に及ぼす重みを，数量化II類による多変量解析を用いてスコア化した結果，リンパ節転移，静脈侵襲，術前CEA値の因子で血行性転移と強い関連を有した．該当する因子のスコアの総和として得られる症例スコアは，異なる施設の結腸癌血行性転移とも関連を認め，その予知に有用と考えられた．

索引用語：結腸癌，結腸癌血行性転移再発，結腸癌再発予知，多変量解析

はじめに

近年，大腸癌再発例に対する外科的治療は著しく進歩し，原発巣の根治性の高い手術は勿論，肝や肺などの遠隔血行性転移巣の切除や局所再発に対する骨盤内臓全摘術などにより，治癒例が得られている[1)~4)]．したがって，再発の早期発見は重要で，そのためには再発ハイリスク群の設定と厳重な経過観察が必要である．再発ハイリスク群の設定には，単にステージが進行したものというのではなく，その癌の性格，性質も加味し，数量化して客観性を持たせることが肝要である．本論文では結腸癌の血行性転移の危険度の数量化を行い，再発ハイリクス群の設定と血行性転移の予測を試みた．

対象と方法

1．対象

昭和51年4月から昭和60年4月までに秋田大学第1外科で外科的切除を受けた結腸癌123例を対象とした．これを，術前あるいは術後に肝，肺，骨，脳などに血行性転移をみた血行性転移を有する群と，血行性転移を有しない群に分けて比較検討した．各群の内訳は表1のごとく，血行性転移を有する37例（同時に局所再発も認めた8例を含む），血行性転移を有しない86例（局所再発も認めた9例を含む）であった．

2．比較検討因子

血行性転移を有する群と血行性転移を有しない群を比較する臨床病理学的因子として，年齢，性，占居部位，肉眼型，組織型，環周率，腫瘍長径，深達度，リンパ節転移，リンパ管侵襲，静脈侵襲，術前 carcinoem-

表1　検索対象
（秋大1外：昭51年4月―昭60年4月）

結　腸　癌	123例
血行性転移を有する例	37例
（術前，術中転移確認例	26例）
肝転移例	27例
肝，肺転移例	6例
肝，肺，骨転移例	2例
肺転移例	1例
肺，脳転移例	1例
血行性転移を有しない例	86例

＜1988年9月14日受理＞別刷請求先：永沢　治
〒010　秋田市本道1―1―1　秋田大学医学部第1外科

表2　仙台オープン病院症例の内訳
（昭和51年4月—昭和60年4月）

結　腸　癌	90例
血行性転移を有する例	33例
（術前，術中転移確認例	21例）
肝転移例	28例
肝，肺転移例	3例
肝，骨転移例	1例
肺転移例	1例
血行性転移を有しない例	57例

bryonic antigen（CEA）値の計12因子につき検討した．これらの因子は大腸癌取扱い規約[5]に従った．有意差検定には年齢，腫瘍長径，術前CEA値の因子についてはt検定を，他の因子についてはχ^2検定を用いた．

3．転移予知のためのスコア化

血行性転移を有する群と血行性転移を有しない群を比較して有意差を認めた因子が，血行性転移に及ぼす重みを数量化II類による多変量解析からスコアとして求めた[6)7)]．そして，各症例のスコア（症例スコア）を該当する因子のスコアの総和として求めた．つぎに，症例スコアと血行性転移の関連を検討し，その結果から血行性転移ハイリスク例の規定を行った．

4．異なる施設の症例における検討

秋田大学第1外科症例から，上記によって得られたスコアを**表2**に示す仙台オープン病院の結腸癌症例に適用し，その症例スコアと血行性転移との関連を検討した．

結　果

1．血行性転移に関与する因子

血行性転移を有する群と血行性転移を有しない群で，計12の臨床病理学的因子を比較した結果，**表3**のごとく，深達度，リンパ節転移，リンパ管侵襲，静脈侵襲，術前CEA値の5因子で有意差を認めた．これらの因子につき，予後に及ぼす影響の強さを数量化II類による多変量解析を用いてスコア化した結果，**表4**のごとく，静脈侵襲v_2以上，リンパ節転移n_2以上，術前CEA値20ng/ml以上などの因子でスコア値が小さかった．

2．症例スコアと血行性転移との関係

表3　臨床病理学的因子の比較

	血行性転移を有する群	血行性転移を有しない群	有意差
年齢（平均年齢）	60.2歳	58.8歳	NS
性（男/女）	25/12	47/39	NS
占居部位（C/その他）	3/34	12/74	NS
（A/その他）	10/27	20/66	NS
（T/その他）	6/31	13/73	NS
（D/その他）	3/34	4/82	NS
（S/その他）	15/22	37/49	NS
肉眼型（0，1型/その他）	5/32	24/62	NS
（2型/その他）	29/68	60/26	NS
（3型/その他）	2/35	1/85	NS
（4，5型/その他）	1/36	1/85	NS
組織型（well/その他）	16/21	34/52	NS
（mod/その他）	17/20	47/39	NS
（por/その他）	2/35	3/83	NS
（muc/その他）	2/35	2/84	NS
環周率（1/2未満/1/2以上）	4/33	16/70	NS
（3/4未満/3/4以上）	21/16	49/37	NS
腫瘍長径（平均値）	6.0cm	5.5cm	NS
深達度 (m-ss, a_1/se, a_2-si, ai)	9/28	41/45	$p<0.03$
リンパ節転移 (n_0/n_1-n_4)	12/25	61/25	$p<0.001$
(n_0, n_1/n_2-n_4)	20/17	79/ 7	$p<0.000$
リンパ管侵襲 (ly_0/ly_1-ly_3)	2/35	27/59	$p<0.01$
(ly_0, ly_1/ly_2, ly_3)	12/25	60/26	$p<0.001$
静脈侵襲 (v_0/v_1-v_3)	9/28	42/44	$p<0.02$
(v_0, v_1/v_2, v_3)	27/10	79/12	$p<0.1$
術前CEA値（平均値）	226.3 ng/ml	5.67 ng/ml	$p<0.1$

該当する因子のスコアの総和として得られる症例スコアは図1のごとく，血行性転移を有する群では－2.9019から0.4394，平均－1.0137であり，血行性転移を有しない群では－1.8843から1.1981，平均0.4412であった．症例スコアの分布は，血行性転移を有する群と血行性転移を有しない群の二相性であった．すなわち，血行性転移ハイリスクと規定しうる症例スコアが0以下の50例中31例（62%）に血行性転移がみられ，また，血行性転移37例中31例（81%）が症例スコア0以下であった．さらに，血行性転移を有しない86例中，症例スコアが0以下のものは19例（22%）のみであった．

表4　臨床病理学的因子の数量化

因　子	カテゴリー	スコア
深達度	～ss, a_1	0.05345
	se, a_2～	－0.03466
リンパ節転移	n_0	0.23478
	n_1	0.16924
	n_2 以上	－0.93647
リンパ管侵襲	ly_0	0.33939
	ly_1	0.09688
	ly_2 以上	－0.26566
静脈侵襲	v_0	0.28037
	v_1	－0.49993
	v_2 以上	－1.33457
術前CEA値	4ng/ml未満	0.09009
	4～20ng/ml	－0.22864
	20ng/ml以上	－0.41862

3．異なる施設の症例における症例スコアと血行性転移の関係

秋田大学第1外科症例から得られたスコアを仙台オープン病院症例に用いて症例スコアを算出すると，図2のごとき分布であった．すなわち，血行性転移を有する群の症例スコアは－2.5394から0.1753，平均－1.1513であり，血行性転移を有しない群では－2.1553から1.1981，平均0.4112であった．また，血行性転移を有する33例中29例（88%）の症例スコアは0以下であり，血行性転移を有しない57例では，僅か6例（11%）のみが0以下であった．すなわち，本スコアと血行性転移ハイリスク群を設定した境界値0は異なる施設の症例でも妥当であった．

考　察

結腸癌の再発様式は，血行性転移が最も多いとされる[4)8)]．秋田大学第1外科でも，昭和51年から昭和60年

図1　症例スコア（秋田大学第1外科）

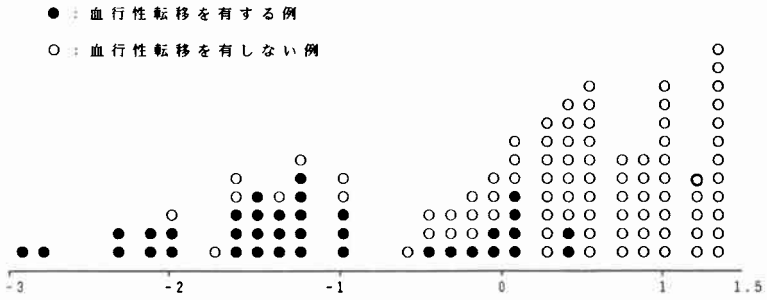
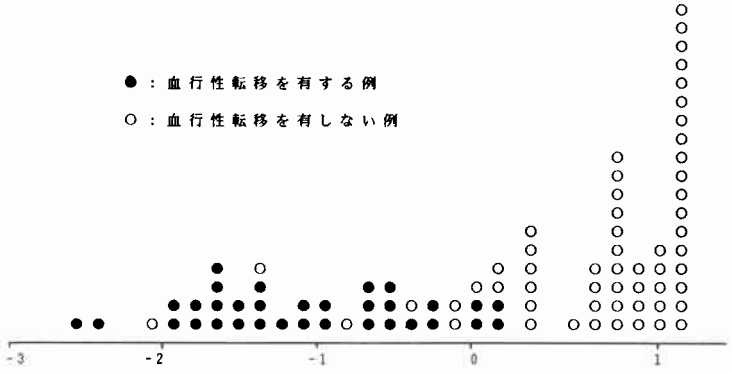


図2　症例スコア（仙台オープン病院）



までの10年間に経験した治癒切除例の再発様式は，血行性転移が最も多く，8.2%であった[9]．一般に結腸癌は分化型腺癌が大部分であり，発育も緩徐で限局的とされ，血行性転移巣は単発のことがしばしばであり，胃癌など他の消化器癌とは異なっている．それゆえ，血行性転移を来しても根治切除可能な症例が多く，最近では，積極的な肝あるいは肺切除術が行われている．このような根治手術例を増やすためには，再発の早期発見が重要であり，再発ハイリクス群を選定し，厳重に経過観察することが必要である．ステージが進行したものは，一般に，再発しやすいと考えられている．しかし，本研究の対象例では，血行性転移を有する37例中 pm が1例（3%）n_0が12例（32%）みられた．また，血行性転移と関係が深いとされる静脈侵襲に関しても v_0が12例（32%）存在した．CEA 高値は，通常，肝転移を示唆すると解釈されている．確かに，今回の検索例でも CEA 値が100ng/ml 以上の6例では全例に術前，術中に肝転移を認めた．しかし，それ以外の術前，術中に血行性転移を認めた例では，CEA 値4ng/ml 未満が6例（30%），4～20ng/ml 11例（55%），20ng/ml 以上3例（15%）であり，一方，術後に血行性転移再発を認めた群の CEA 値は4ng/ml 未満3例（27%），4～20ng/ml 6例（55%），20ng/ml 以上2例（18%）であった．少数の異常高値例を除けば，術前，術中に血行性転移を認めた例と術後血行性転移再発例の CEA 値に違いはみられなかった．これらのことは，単一の因子やステージでは血行性転移を予測し得ず，各因子相互間の関係を検討する必要性を示唆するものである．このため，本研究では多変量解析を用い，定性的特性に対し解明しようとする現象に即した数量化を行い，その最適な特性数量を結合し，予測に適応するという数量化II類を用いた．それにより，静脈侵襲 v_2以上，リンパ節転移 n_2以上，術前 CEA 値20ng/ml 以上などの因子が血行性転移に強く影響することがわかった．また，該当する因子のスコアの総和として得られる症例スコアと血行性転移との関係をみると，血行性転移を有する例はマイナス側に，血行性転移を有しない例はプラス側に偏る傾向を認めた．症例スコア0以下を血行性転移ハイリスク例と規定したが，これにより血行性転移を有する例のうち6例（19%）は除外されるものの，31例（81%）はハイリスク群に含まれ，本スコアは血行性転移の予知に有用と考えられた．また，血行性転移を有しない群の22%が血行性転移ハイリスク例と誤認されるものの，血行性転移を見逃さないという本来の目的は十分に達せられている．本スコアを異なる施設の症例に適応して，スコアの有用性を検討した結果，血行性転移を有する33例中29例は症例スコアが0以下であった．また，血行性転移を有しないが，症例スコア0以下でハイリスク例となるものは，57例中6例（11%）のみであった．これは，本スコアが血行性転移ハイリスク群の選定に普遍性を持つことを意味している．本スコアにより設定される再発ハイリスク例に対しては，定期的な胸部X線単純撮影，腹部超音波検査，血清 CEA 値測定などの厳重な経過観察により，再発を早期に発見し，外科治療を中心とする集学的治療を行うことで，再発癌を完治せしめることが期待される．

結　語

1．昭和51年から昭和60年の秋田大学第1外科における結腸癌切除例123例の多変量解析により，症例スコアを規定し，血行性転移再発のハイリスク群を設定した．

2．深達度，リンパ節転移，リンパ管侵襲，静脈侵襲，術前 CEA 値に与えられたスコアを異なる施設における同一時期の切除例に適応し，血行性転移との関連を認めた．

3．本スコアを用いてハイリスク群を設定し，再発を早期に発見することにより臨床成績の向上が期待される．

文　献

1）北條慶一：肝転移を伴う大腸癌の治療．消外セミナー　15：249—265，1984
2）北條慶一：他臓器再発の治療．消外　8：1223—1228，1985
3）高木　弘，渡辺　正，山内晶司：直腸癌局所再発の手術．土屋周二編．大腸癌の治療．医学教育出版社，東京，1986，p183—193
4）間島　進，藤田佳宏，咲田雅一ほか：再発大腸癌の治療．消外セミナー　15：267—283，1984
5）大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約．第4版，金原出版，東京，1985
6）駒沢　勉：計算診断における多変量解析(7)．数量化理論．医用電子と生体工学　14：328—333，1976
7）田中　豊，垂水共之，脇本和昌：パソコン統計解析ハンドブック．共立出版，東京，1984
8）高橋　孝：予後を左右する因子．梶谷　鐶，草間悟監修．大腸癌診断治療の最新の進歩．へるす出版，東京，1982，p109—117
9）高橋政弘，成沢富雄，水沢広和ほか：大腸癌の治療成績．秋田医師会誌　38：87—93，1986