

原 著

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

—Cox の比例ハザード法を用いて—

東京女子医科大学消化器外科 (主任: 羽生富士夫教授)

遠 藤 健

食道癌は予後不良な消化器癌であり、治療成績を向上させるためには、予後因子を正しく把握する必要があり、食道癌の予後因子に関して検討した。対象は胸部食道癌右開胸治癒切除例410例であり、解析方法は予後因子を宿主要因、食道癌取扱い規約に基づく腫瘍要因、治療要因の3要因に大別し、Cox の比例ハザード法により行い、以下の結果を得た。宿主要因は予後因子ではなく、腫瘍要因ではn因子、脈管侵襲度、細胞異型度、構造異型度、浸潤度、壁内転移が予後因子であり、なかでもn因子は最大の予後因子であり、総転移個数、転移状況、転移部位も予後と関係した。治療因子では、頸部郭清を含む3領域郭清を伴う拡大手術が2領域を主とした手術より予後良好であり、n(-)およびn₃(+)以上の症例で特に有効であった。また今回の検討では化学療法、放射線療法などの補助療法の効果は認められなかった。

Key words: prognostic factor of esophageal cancer, multivariate analysis, 3 field dissection of esophageal cancer, adjuvant therapy for esophageal cancer

はじめに

食道癌は消化器癌の中でも特に予後不良の疾患であり、遠隔成績向上を目的に近年頸部郭清を含む拡大郭清の導入や集学的治療¹⁾が行われている。食道癌の治療成績を向上させるには、予後を決定する因子を正しく把握する必要があると考え、胸部食道癌の予後因子を検討した。木村²⁾は、食道癌の予後は癌自体の腫瘍要因、患者側の宿主要因、および治療要因の3要因に大別され、実際の予後はこれらが複雑に関与するため、多因子を同時に分析評価する必要がある、と述べている。今回これに従いCox の比例ハザード法³⁾を用いて胸部食道癌右開胸治癒切除例の予後因子の解析を行い、得られた若干の知見と1985年以降導入された術前進行度診断に基づく頸部を含む3領域郭清と術後補助療法の有用性について検討した。

対象と方法

1980年より1989年10月までに当センターで切除された右開胸による胸部食道癌治癒切除例(うちep, mmを除く)410例を検討対象とした。解析方法は目的変数を術後生存期間とし、説明因子に宿主要因として年齢、

性別の2因子、癌自体の腫瘍要因として占居部位、腫瘍長径、a因子、n因子、組織分化度、粘膜上皮内伸展(ie)、リンパ管侵襲度(ly)、静脈侵襲度(v)、壁内転移(intramural metastasis)、細胞異型度(CAT)、構造異型度(SAT)、浸潤度(INF)、新肉眼分類⁴⁾による肉眼型の13因子、治療要因として手術、補助療法として術前照射療法、術後照射療法、シスプラチン(以下CDDP)を用いた化学療法の4因子である。手術に関しては2群に分類し、胸腹2領域が標準術式であった1984年までの222症例を前期症例(Group A)、computed tomography(CT)、ultrasonography(US)、endoscopic ultrasonography (EUS)などの各画像診断による術前進行度診断により頸部郭清の適応を決定、3領域郭清を導入した1985年以降の188例を後期手術(Group B)とした。はじめに宿主要因、腫瘍要因の各因子を単変量で解析し、予後因子となる可能性がある因子を選択し多変量解析を行った。腫瘍要因の各因子は第7版食道癌取扱い規約⁵⁾に従い、単変量解析の検定は標準化 Wilcoxon、多変量解析は、Cox の比例ハザード法(SASPHGLM プロシージャ使用)を用いて、それぞれ $p < 0.05$ を有意差ありとした。治療要因に関しては、有意な予後因子を説明変数として多変量多析により治療効果を検討した。

<1992年2月12日受理>別刷請求先: 遠藤 健

〒162 新宿区河田町8-1 東京女子医科大学消化器外科

結果

1. 単変量解析による予後因子

(1) 宿主要因に関する検討

対象症例の内訳は男353人, 女57人で, 性差間に有意差は認められなかった。年齢については, 50歳未満, 50歳以上69歳以下, 70歳以上の3つのカテゴリーに分け検討した。各群の症例数は, 48例, 277例, 85例である。年齢間には有意差はなく, 宿主要因は有意な予後因子ではなかった (Table 1)。

(2) 腫瘍要因に関する検討

a 因子および外膜浸潤度では食道壁内にとどまるものと明らかに外膜浸潤を認める2群に分け検討した。症例数は152例と258例であり両群間に明らかに有意差を認めた (p<0.001)。

n 因子は n (-), n₁ (+) の167例, n₂ (+) の114例, n₃ (+), n₄ (+) の129例の3群に分け検討し各群間に有意差を認めた (p<0.001)。

組織分化度では高分化型117例, 中分化型170例, 低分化型91例であり, 予後因子として各群間に有意差を認めた (p<0.05)。

腫瘍長径は3cm 未満51例, 3cm 以上7cm 未満275例, 7cm 以上84例の3群に分け検討し, 各群間に有意差を認めた (p<0.001)。

リンパ管侵襲度は ly (-) 例, 118例, ly₁ (+) 例が200例, ly₂ (+) 以上例が92例の3群に分け検討し, 各群間に有意差を認めた (p<0.01)。

静脈侵襲度は v (-) 例235例, v₁ (-) 例145例, v₂ (+) 以上例30例の3群にわけ検討し, 各群間に有意差を認めた (p<0.001)。

細胞異型度は(1)が19例, (2)が131例, (3)が234例であり, 各群間に有意差を認めた (p<0.001)。

構造異型度は, (I)が20例, (II)が142例, (III)が222例であり各群間に有意差を認めた (p<0.001)。

浸潤度は(α)が32例, (β)が246例, (γ)が107例であ

り, 各群間に有意差を認めた (p<0.001)。

壁内転移については壁内転移を有する例358例, 無い例52例で, 両群間に有意差を認めた (p<0.001)。

Table 2 Five-year survival rate in relation to tumor factors

Factor	No. of patients	5-year survival (%)	Logrank test	Wilcoxon
a-factor ¹⁾ sm mp ai	152	58.6	0.0001***	0.0001***
a2 a3	258	30.3		
n-factor ²⁾ n (-) n ₁ (+)	167	64.8	0.0001***	0.0001***
n ₂ (+)	114	27.9		
n ₃ (+) n ₄ (+)	129	20.2		
Location Iu ³⁾	34	32.5	0.3702	0.5199
Im ⁴⁾	258	42.4		
Ei ⁵⁾	118	38.6		
Histologic Type Well (scc)	117	47.4	0.0234*	0.0175*
Mod	170	41.6		
Poor	91	27.4		
Size (cm) ≤2.9	51	47.0	0.0156*	0.0015**
3.0-6.9	275	36.6		
7.0≤	84	34.2		
ly ⁶⁾ (-)	118	64.1	0.0001***	0.0001***
ly ₁ (+)	200	37.8		
ly ₂ (+) and over	92	18.8		
v ⁷⁾ (-)	235	49.9	0.0001***	0.0001***
v ₁ (+)	145	30.7		
v ₂ (+) and over	30	21.0		
CAT ⁸⁾ I	19	58.1	0.0001***	0.0001***
II	131	59.4		
III	234	28.1		
SAT ⁹⁾ 1	20	87.0	0.0001***	0.0001***
2	142	56.9		
3	222	27.5		
INF ¹⁰⁾ α	32	81.3	0.0001***	0.0001***
β	246	40.6		
γ	107	29.1		
intramural meta (-)	358	44.1	0.0001***	0.0001***
(+)	52	16.4		
ie ¹¹⁾ (-)	236	43.2	0.2395	0.2665
(+)	174	32.6		
Gross Type 0	63	66.3	0.0001***	0.0001***
1,2	129	45.6		
3,4,5	218	30.0		

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

¹⁾ a-factor : depth of invasion

²⁾ n-factor : lymph node metastasis

³⁾ Iu : upper intra-thoracic esophagus

⁴⁾ Im : middle intra-thoracic esophagus

⁵⁾ Ei : lower intra-thoracic esophagus

⁶⁾ ly : lymphatic invasion

⁷⁾ v : blood vessel invasion

⁸⁾ CAT : cellular atypism

⁹⁾ SAT : structural atypism

¹⁰⁾ INF : infiltration

¹¹⁾ ie : intraepithelial spread

Table 1 Five-year survival rate in relation to age and sex

Factor	No. of patients	5-year survival (%)	Logrank test	Wilcoxon
Sex Male	353	40.8	0.8606	0.6615
Female	57	39.6		
Age ≤49	48	34.6	0.8488	0.9410
50-69	277	42.2		
70≤	85	40.1		

Table 3 Five-year survival rate in relation to therapeutic factors

Factor	No. of patients	5-year survival (%)	Logrank test	Wilcoxon
Preoperative radiation (+)	93	29.0	0.0013**	0.0011**
therapy (-)	317	47.7		
Postoperative radiation (-)	320	37.6	0.7386	0.8225
therapy (+)	90	41.8		
Chemotherapy (-)	337	41.1	0.8149	0.9148
(ex. CDDP) (+)	73	43.7		
Group A	222	35.3	0.0014**	0.0010**
B	188	58.9		

0.0010* ** p<0.001

Group A is the patients operated between 1980 and 1984

Group B is the patients operated from 1985 onwards.

上皮内伸展は陰性例236例, 陽性例174例であり, 両群間に有意差を認めなかった。

新病理肉眼分類では, 0型63例, 1型2型129例, 3型4型5型218例の3群に分け検討し, 各群間に有意差を認めた (p<0.001)。

すなわち, 腫瘍因子では a 因子, n 因子, 組織分化度, 腫瘍長径, リンパ管侵襲度, 静脈侵襲度, 細胞異型度, 構造異型度, 浸潤度, 壁内転移, 新病理肉眼型の11因子が単変量解析により予後因子となる可能性が示唆された (Table 2)。

(3) 治療要因に関する検討

術前照射療法は, 施行例(93例)が未施行例(317例)より有意差をもって予後不良であった (p<0.01)。

術後照射療法は, 施行例(90例)と未施行例(320例)の間には有意差は認められなかった。

術後 CDDP を中心とした化学治療は, 施行例(73例)と未施行例(337例)の間には有意差は認められなかった。

手術では, 1985年以降の Group B (188例)が1984年以前の Group A (222例)より有意差をもって予後良好であった (p<0.01)。

すなわち治療要因では後期手術が予後良好因子である可能性がもたれた。術前照射療法は統計上予後不良な因子であった (Table 3)。

2. 多変量解析による腫瘍要因の検討

単変量解析で予後因子としての可能性がもたれた11因子を説明変数とし, 術後生存期間を目的変数として Cox の比例ハザード法により解析を行った結果, n 因子 (p=0.0001), リンパ管侵襲度 (p=0.0393), 浸潤度 (p=0.0101), 壁内転移 (p=0.0009) がそれぞれ有

意差を認めた。これから n 因子が最大の予後因子であるため n 因子についてさらに検討した (Table 4)。

3. n 因子について

n 因子は最大の予後因子であるが, n-number だけでなく, 転移陽性リンパ節数, 転移状況および転移部位について検討した。

Table 4 Major prognostic factors for carcinoma of the thoracic esophageal determined by multivariate analysis using Cox's proportional hazards model

Factor	Beta ¹⁾	Chi-square ²⁾	P
a-factor	0.3362	2.23	0.1357
n-factor	0.4545	14.61	0.0001***
Histologic Type	0.0061	0.00	0.9599
Gross Type	0.0157	0.01	0.9299
Size	0.0189	0.01	0.9099
ly	0.3025	4.25	0.0393*
v	0.1213	0.81	0.3668
CAT	-0.1107	0.06	0.8018
SAT	0.6889	2.52	0.1126
INF	0.4495	6.62	0.0101*
intramural meta	0.7173	11.11	0.0009***

* p<0.05 *** p<0.001

¹⁾ The estimated regression coefficient (beta) for each variable in the estimate (maximum likelihood estimates (MLE))

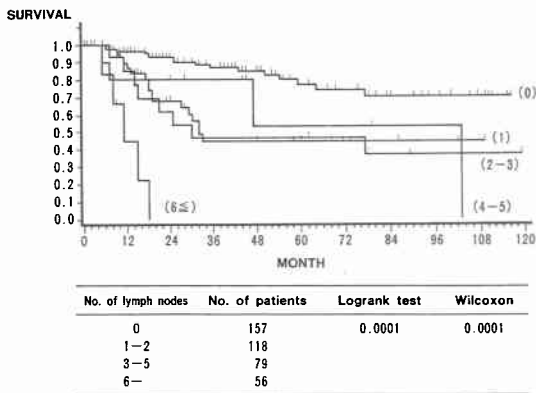
²⁾ The WALD chi-square with one degree of freedom for the variable, calculated by estimating MLEs restricted so that variables already deleted by the FAST³⁾ algorithm have regression coefficients of 0

³⁾ The FAST option is extremely efficient once the MLEs are computed for the first model because no matrix inversions or scans of the data are required to eliminate variables.

(1) 転移陽性リンパ節数と予後

転移陽性リンパ節の数による分類は規約にないため転移数を0個, 1~2個, 3~5個, 6個以上の4群にわけ検討したところ, 有意差を認めた ($p < 0.001$) ことより, 転移陽性リンパ節をこれらの4群に分け検討することは, 予後因子として意味が認められた。また, 転移リンパ節数6個以上では, ほとんどの症例が2年以内に癌死した (Fig. 1)。

Fig. 1 Survival in relation to the number of metastatic lymph nodes



(2) 転移状況と予後

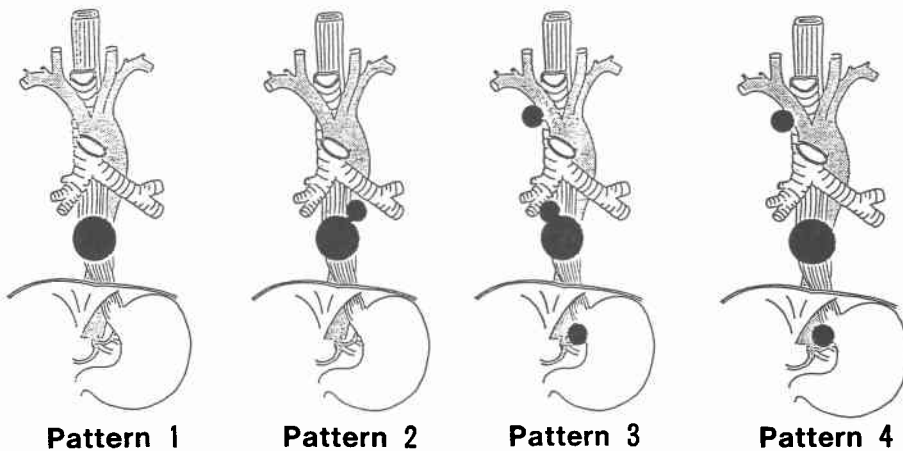
リンパ節転移状況は, 4型に分類した。Pattern 1は転移陰性例, Pattern 2は第1群にのみ転移のあるもの, Pattern 3は第1群陽性, 第2群以上遠隔転移陽性例, Pattern 4は第1群陰性で第2群以上遠隔リンパ節に転移陽性例である (Fig. 2)。特に n-number が同じでも転移状況の違う Pattern 3と Pattern 4を胸部中部 (Im) と下部 (Ei) 癌について比較した, Im では Pattern 4が Pattern 3より有意差をもって良好であった ($p < 0.01$) (Fig. 3)。Ei では有意差は認められなかったが, Pattern 4が Pattern 3より予後がよい傾向があった (Fig. 4)。

(3) 転移部位と予後

転移陽性部位の予後に与える影響を検討した。転移の個数が6個以上を除く症例の転移部位を腫瘍の占居部位別に検討したところ, Im 症例では No. 105, 右 No. 106, No. 112, No. 1に転移陽性であることが予後不良であった。また, No. 101に転移陽性であることが予後不良傾向を示した。Ei 症例では有意差はないが右 No. 106, No. 112に転移陽性であることが予後不良となる傾向が認められた。Iu 症例では症例数が少ないために解析の結果が得られなかった (Table 5)。

4. 予後因子と治療要因

Fig. 2 Pattern of lymph node metastasis



Pattern 1 is negative type.

Pattern 2 is positive in n_1 categories.

Pattern 3 is positive in n_1 , n_2 and over.

Pattern 4 is positive in n_2 and over without n_1 .

n categories are according to guide lines for the clinical and pathologic studies.

● Tumor
● Lymph node

Fig. 3 Survival in relation to the pattern of lymph node metastasis—for patients with carcinoma of the midthoracic esophagus

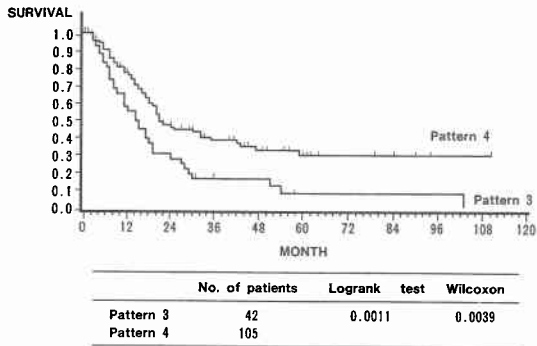
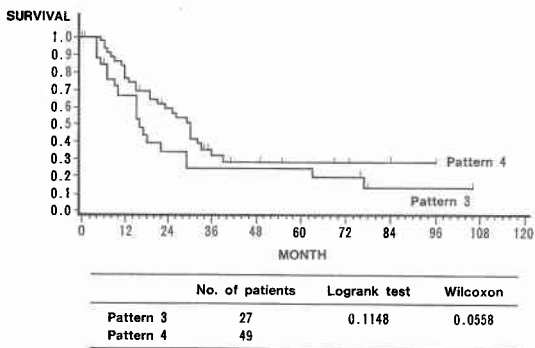


Fig. 4 Survival in relation to the pattern lymph node metastasis—for patients with carcinoma of the lower intrathoracic esophagus



1984年以前の Group A と1985年以降の Group B と現在主に行われている術後照射療法，術後 CDDP を中心とした化学療法の効果について独立した予後因子との関係を検討した。術前照射療法については，単変量解析の段階で施行例が未施行例より有意差をもって予後不良であったためさらに検討はしなかった。

(1) 期別手術について：予後因子とともに期別手術を説明因子として解析すると有意差をもって後期手術が前期手術より予後良好であった ($p < 0.05$)。また，有意な予後因子のうち後期手術がどの因子に対して前期手術より有効であるかをみると， n 因子に対して後期手術が良好であった ($p < 0.001$)。その他の因子に対しては，前後期別手術に差は認められなかった (Table 6)。次に前後期手術を n 因子別に予後をみると， n_1 (+) 例および n_2 (+) 症例では予後に有意な差はないが (Fig. 5)， n (-) および n_3 (+) 以上症例で後期

Table 5 Prognosis in relation to lymph node metastasis (by multivariate analysis using Cox's proportional hazards model)

Local number of lymph node	Im cases		Ei cases	
	Chi-square	P	Chi-square	P
101	3.68	0.0051		
102	0.10	0.7574	1.81	0.1780
104 l	0.00	0.9783		
104 r	0.09	0.7692		
105	12.24	0.0005***	0.07	0.7945
106 r	6.88	0.0086**	2.88	0.0899
106 l	0.61	0.4341	0.05	0.8215
107	0.66	0.4161	0.01	0.9038
108	2.23	0.1355	0.40	0.5270
109	0.12	0.7328	0.05	0.8293
110	0.35	0.5556	1.65	0.1986
111	0.09	0.7589	0.03	0.8716
112	8.39	0.0038**	2.99	0.0839
1	10.25	0.0014**	1.61	0.2049
2	0.02	0.8830	0.68	0.4108
3	2.09	0.1485	0.00	0.9671
7	0.96	0.3261	0.28	0.5936
8	1.09	0.2974	0.07	0.7881
9	0.66	0.8138	0.02	0.8781

** $p < 0.001$ *** $p < 0.0001$

Local number of lymph node is based on the clinical and pathologic studies.

r : right-hand side l : left-hand side

Table 6 Effect of the time of operation (Group A and B) on significant factors on prognosis

Factor	Beta	Chi-square	P
n-factor	0.6369	44.95	0.0000***
INF	0.6129	18.27	0.0000***
intramural meta	0.5846	11.47	0.0007***
Group A, B	0.4154	5.82	0.0159*

* $p < 0.05$ *** $p < 0.001$

手術が有意差を持って良好であった (Fig. 6, 7)。

(2) 術後照射療法について：術後照射療法がどの予後因子に有効であるかをみると治療施行による有意差は認められなかった (Table 7)。

(3) 術後 CDDP を中心とする化学療法について：術後照射療法同様に治療施行による効果は認められなかった (Table 8)。

考 察

食道癌の治療は，遠隔成績向上を目的に近年頸部郭清を含む拡大郭清の導入や集学的治療が施行されている。適切な治療法の選択には予後決定因子を正確に把

Fig. 5 Survival according to the time of operation (Groups A* and B**) —for n_1 (+) or n_2 (+) patients

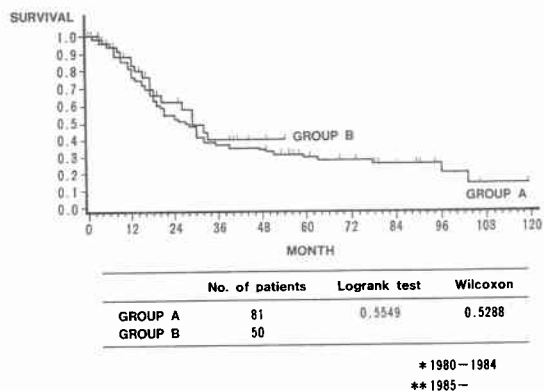


Fig. 6 Survival according to the time of operation (Groups A* and B**) —for n (-) patients

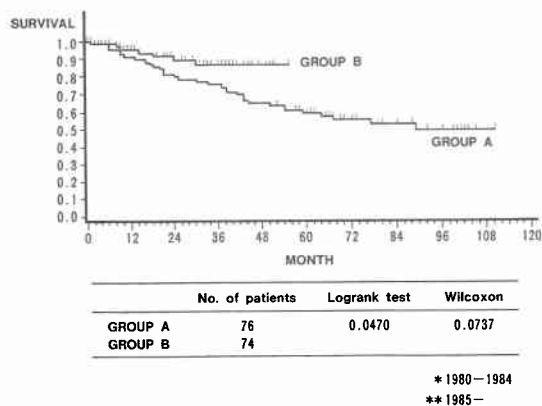


Fig. 7 Survival according to the time of operation (Group A* and B**) —for n_3 (+) or n_4 (+) patients

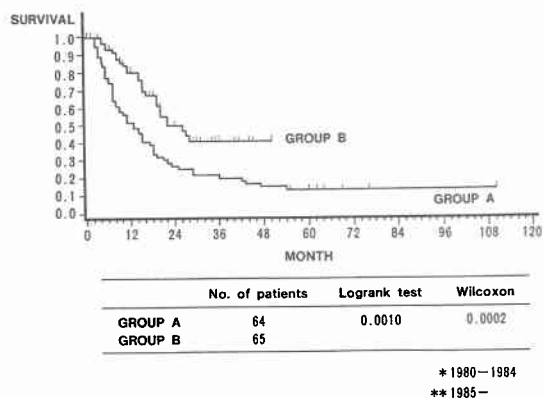


Table 7 Effect of postoperative radiotherapy on significant factors on prognosis

Factor	Beta	Chi-square	P
n-factor	0.6316	43.55	0.0000***
INF	0.6823	23.66	0.0000***
intramural meta	0.5618	9.83	0.0017**
Postoperative radiation therapy	0.1875	1.13	0.2876

** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

Table 8 Effect of postoperative adjuvant chemotherapy on significant factors on prognosis

Factor	Beta	Chi-square	P
n-factor	0.6429	44.07	0.0000***
INF	0.6581	21.89	0.0000***
intramura meta	0.6260	13.20	0.0003***
Chemotherapy	0.2713	1.57	0.2102

*** $p < 0.001$

握する必要があると考え、胸部食道癌の予後因子の検討を行った。食道癌の予後は患者側の宿主要因、癌自体の腫瘍要因および治療要因の3要因に大別されるが、実際の予後はこれらが複雑に関与するため多因子を同時に分析評価する必要がある。最近、付随情報を伴う生存時間の統計的な接近法の1つであるCoxの比例ハザード法が注目されており、今回これを用いて予後因子の解析を行った。

検討要因は宿主要因では年齢と性別を選択した。術後合併症によるrisk factorについては、右胸開腹による郭清を伴う食道切除術に耐えられた症例を対象としているので多少の術前合併症の有無は無視できると考え因子に加えなかった。腫瘍要因は、食道癌取扱い規約に基づき占居部位、腫瘍長径、a因子、n因子、組織分化度、粘膜上皮内伸展、リンパ管侵襲度、静脈侵襲、壁内転移、細胞異型度、構造異型度、浸潤度、新肉眼分類による肉眼型の13因子である。治療要因は、手術として1984年以前と1985年以降の症例をそれぞれGroup A, Group Bとして、他に術前照射療法、術後照射療法、CDDPを中心とした術後化学療法の4因子である。

はじめに各因子を単変量解析により予後因子としての可能性を求めた。宿主要因では、従来年齢、性別については若年者および女性の予後が良いという報告⁷⁾がみられ、物に性別に関しては、性ホルモンによる食

道癌増殖抑制効果が報告されているが⁹⁾今回の検討では年齢および性別は単変量解析でも有意差はなく有意な予後因子ではなかった。年齢については、各年齢間に有意差は認められなかった。当センターでは70歳以上の症例でも全身状態が許せば頸部を含む拡大郭清を行っており、高齢のみを理由に長期生存を期待できる手術を縮小する必要はないと考えており、これを支持する結果となった。

腫瘍要因では、a 因子、n 因子、組織分化度、腫瘍長径、リンパ管侵襲度、静脈侵襲度、細胞異型度、構造異型度、浸潤度、壁内転移、新病理肉眼型の11因子が単変量解析により予後因子である可能性もたれた。次にこれらをCoxの比例ハザード法により解析するとn因子、リンパ管浸潤度、壁内転移の4因子が有意な予後因子として選択された。単変量解析により11因子が予後因子となる可能性が示されたが、Coxの比例ハザード法により4因子のみが選択された。このことより選択された4因子について検討することは有意義であると思われた。また、細胞異型度、構造異型度、浸潤度はそれぞれ相関が強く、リンパ管侵襲度とn因子も相関が強くそれぞれほぼ同じ因子と考えて差し支えないと思われた。よってn因子(リンパ管侵襲度)、壁内転移、侵襲度(細胞異型度、構造異型度)が独立した予後因子となり、各予後因子について検討した。

n因子では最大の予後因子であった。Iizukaら⁹⁾も術前照射療法の効果について述べる際に、n因子が最大の予後因子であることを述べている。以下n因子について総転移個数、転移状況、主占居部位別転移部位と予後の関係を検討した。総転移個数の検討では、転移部位にかかわらず転移数が多ければ予後は悪く、総数6個以上では現段階での3年以上生存例はなかった。藤田ら¹⁰⁾は転移リンパ節数5個以上の予後は不良で2年までの生存例がみられないと報告しており、同様に大森ら¹¹⁾は3個以上の症例は3年以上の生存者はないと述べている。報告者により総転移数に多少の違いはあるが、転移数が増せば予後が不良となるという結果は一致しており、われわれの検討でも転移総数5個までが治療効果が期待できる限界と思われた。

リンパ節の転移状況による検討では、転移状況を転移陰性型(Pattern 1)、第1群にのみ転移のあるもの(Pattern 2)、第1群陽性で第2群以上遠隔転移陽性例(Pattern 3)、第1群陰性で第2群以上遠隔リンパ節に転移陽性例(Pattern 4)の4型に分類した。Im症例では有意差をもってPattern 3がPattern 4より予後不

良であり、Ei症例では有意差こそないが、同様の傾向にあった。森¹²⁾は、食道壁内のリンパ路は上皮直下の食道粘膜固有層と粘膜筋板直上に2層の毛細リンパ節網があり、これらは粘膜筋板を貫いて粘膜下組織内のリンパ管網と連続し、食道壁を縦に走り、ところどころで食道の筋層を貫通して局所のリンパ節に到達する、と述べている。Pattern 4はこの経路のみを通過するが、Pattern 3ではこれに加え、食道壁を垂直に貫く経路も持ち合わせていると予測され、そのためにPattern 3の予後が不良と考えられる。また、Pattern 3を呈する腫瘍のほとんどが明らかな外膜浸潤陽性例であり、腫瘍の発育に伴い直接深部のリンパ管に浸潤するため、脈管侵襲の頻度が高くPattern 3はより悪性度が高い腫瘍と考えられる。

占居部位別転移部位の検討では、Im症例ではNo. 105(p<0.001)、右No. 106(p<0.01)、No. 112(p<0.01)、No. 1(p<0.01)に転移陽性であることが有意差をもって予後不良であった。また、No. 101に転移陽性であることが予後不良となる傾向が認められた。Ei症例では右No. 106、No. 112に転移陽性であることが予後不良となる傾向が認められた。

リンパ節転移部位の検討では、加藤ら¹³⁾は気管前、右No. 109、No. 112、大動脈弓下、No. 8、No. 11に転移陽性例症例の3年生存率はないと述べている。気管前、大動脈弓下リンパ節に関しては症例数が少ないために結論は出せないが、No. 112に関しては同様の結論であった。No. 1、No. 105に関しては、この両者のリンパ節は比較的普遍的に郭清されており、転移率が高く、予後と関係を示すことはやむをえないと思われたが、どちらのリンパ節もIm症例においてのみ予後と相関したが、Ei症例では有意差をもたなかった。また、木下ら¹⁴⁾が指摘して以来着目されている右縦隔最上部リンパ節(今回の検討では右No. 106に一致する)は、Im症例では有意差をもって、Ei症例では有意差はないものの予後に関係した。鶴丸ら¹⁵⁾や村上¹⁶⁾は右最上部リンパ節転移陽性例も郭清により予後の延長を期待できると述べており、加藤ら¹³⁾も郭清したリンパ節に転移があった症例で5年生存率が最もよいのは右縦隔最上部リンパ節であると述べている。しかし今回の検討では右縦隔最上部リンパ節は予後不良因子となった。

細胞異型度、構造異型度、浸潤度の3因子はお互いに相関関係が強いことより浸潤度のみでなく細胞異型度、構造異型度も予後因子であると思われた。木村²⁾

は、細胞異型度は術後10年遠隔時点で有意な予後因子であり、構造異型度は術後4～5年の中期遠隔で、浸潤度は術後1～2年の短期遠隔で各々有意な予後因子であると報告している。また核DNA量の測定や画像解析装置の発達により癌細胞の核の形態に着目した報告¹⁷⁾がなされており、現在病態形態学的な診断に委ねられている癌細胞そのものの評価を客観的に行う基準が示されると思われる。

壁内転移は癌細胞がリンパ管網からリンパ節へ入る前に食道壁内に着床、増殖することにより形成されるため、壁内転移陽性例ではリンパ節転移と密接に関係し、壁内転移陽性53例中51例(96%)がn(+)症例であったが、n因子の影響を除いても壁内転移を有する癌腫は悪性度が高いことを示している。1973年磯野¹⁸⁾は壁内転移例は非連続性進展の中でも特に予後不良であると述べている。

治療要因では、術前照射療法、術後照射療法、術後CDDPを中心とした化学療法の施行の有無、および手術については主に郭清範囲の違いよりGroup A(1984年以前の前期手術)とGroup B(1985年以降の待期手術)の2群に分け、それぞれ独立した予後因子についてのみ治療効果の有無を検討した。その結果後期手術のみが有意差を認め、術後CDDPを中心とした化学療法施行が予後改善の傾向にあった。後期手術はCT、EUS、USなどの診断法の開発により、リンパ節転移や深達度および臓器転移の状況の把握が可能になり、術前進行度診断がかなり正確に行われており、これを基に胸部食道癌の術式および頸部を含む郭清範囲を決定している¹⁹⁾。教室における胸部食道癌における両側頸部郭清の積極的適応基準は、①Iu症例、②USで頸部に腫大リンパ節を認める症例、③右縦隔最上部106、左101～105、～106に転移をみる症例であるが、深達度がsmの症例でもn(+)が疑われれば、全身状態が許せば積極的に3領域の郭清を行った。一方、1985年以前は胸腹2領域が標準術式であり、頸部に関しては触知する場合にのみリンパ節の摘出術を施行した。historical controlとしての比較に近い検討になるが、Group AとGroup Bの背景因子に差はないことより、前後期手術の最も大きな違いである頸部、上縦隔を含む3領域郭清が予後向上の一因であることが示唆される。郭清範囲の異なる症例の比較をn因子で行うことに異論もあるが、n因子別に予後をみると、n₁(+)例およびn₂(+)症例では予後に有意な差はないが、n(-)およびn₃(+)以上症例で後期症例が有意差を持って

良好であった。n(-)例における差は、上縦隔および頸部のリンパ節転移状況の把握の差であり、前期のn(-)例には同部位に微小転移があった症例が含まれた可能性が示唆された。3領域郭清の意義の検討に際して安藤ら²⁰⁾は、3領域郭清の治療効果はn(-)症例にのみ認められると報告しており、跳躍転移の多い食道癌においては郭清範囲を広げることが予後向上につながると考えられた。高木²¹⁾は頸部郭清の頸部リンパ節は直接死因となることはなく、転移が出現してからでも外科的摘出や、放射線治療により比較的コントロールが容易であると述べている。また磯野²²⁾は頸部に転移を認めるものは、そこから静脈内への癌細胞侵入が容易であり血行性転移を生ずる可能性が高いが、中にはまだ頸部転移にのみとどまり、血行性転移を生ずる前段階の症例も存在するので、この段階で郭清を行えば予後を向上できる可能性があるとして述べている。幕内ら²³⁾はn₃(+)、n₄(+)となると郭清効果は少ないと述べているが、藤田ら²⁴⁾はCoxの比例ハザード法による検討で3領域郭清は予後改善に寄与しており、上縦隔では右胸部傍気管(106)、頸部では鎖骨上(No. 104)陽性例において特に有効であると報告している。このように報告者により頸部上縦隔を含む3領域郭清の有効性の評価が一定しないのが現状である。この一つの要因として、頸部リンパ節転移陽性食道癌の実態が明らかにされていないことと術後の集学的治療の評価に問題があると思われる。

補助療法は今回の検討では予後に対する重みは見出せなかった。これは、自験例の補助療法が上縦隔頸部転移陽性例に主に適応され、施行症例に悪性度が強いものに偏ったため、補助療法の効果が有意差として現れなかったものと考えられる。Kelsen²⁵⁾は現在の化学療法剤のcomplete response率が5%以下であるので、局所進展型の食道癌の治療では、たとえ不満足であっても外科手術と放射線治療は有力な手段として残されていると述べている。癌細胞が少しでも残れば再発することを考え合わせると術後の集学的治療が有効となる環境を作るためにも根治手術に際し可能な限り原発巣および転移巣を確実に除去することが重要である。しかし術前治療症例の中には原発巣や転移巣に明らかな効果が認められる症例も少数経験されており、今後は腫瘍の感受性などを考慮することにより、n₃(+)、n₄(+)症例に用いる工夫が必要であろう。

術前照射療法施行例が未施行例より有意に予後不良であったのは、現在外膜浸潤高度のA3症例の切除適

応拡大の目的にのみ術前照射療法を行っているため、本来は切除不能例が照射の効果により切除された症例がほとんどであるためこのような結果が得られたと考えられる。しかし Iizuka ら⁹⁾は術前+術後照射療法と術後照射療法を randomized study で比較し、予後向上の効果はなかったと述べている。

今回の術後照射療法についての検討では予後向上の効果が認められなかった。実方ら²⁶⁾は、術後照射療法は n(+) 症例では5年生存率の向上がほとんどみられなかったのに対し、n(-) 症例では著明に5年生存率の改善がみられたと述べている。術後照射療法の施行例は n(+) で、特に上縦隔に転移陽性例が大部分を占めるために明らかな効果が認められなかったと思われる。現在教室では上縦隔転移陽性例に術後照射と化学療法の併用療法を試みており、これらの評価がでるのを待ちたい。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師羽生富士夫教授に深甚なる感謝の意を表します。また、終始御指導を頂いた井手博子教授ならびに国立がんセンター疫学部室長津金昌一郎先生に深謝致します。あわせて御協力、御援助を頂いた教室の食道グループの諸先生に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は第52回日本臨床外科医学会総会（東京、1990）にて発表した。

文 献

- 1) 掛川暉夫, 藤田博正, 山名秀明: 食道癌の外科。医学書院, 東京, 1991, p59-60
- 2) 木村景柱: 重回帰分析による食道癌予後解析の研究。日気管食道会報 36: 371-381, 1985
- 3) 後藤昌司, 松原義弘: 比例ハザードモデルとその周辺。応用統計学 11: 1-26, 1982
- 4) 板橋正幸, 廣田映五: 肉眼分類の解説 (1) 表在食道癌・胃と腸 24: 471-475, 1988
- 5) 渡辺 寛: 肉眼分類の解説 (2) 進行型。胃と腸 24: 587-591, 1988
- 6) 食道疾患研究会編: 臨床・病理。食道癌取扱い規約。第7版, 金原出版, 東京, 1984
- 7) 飯塚紀文, 加藤抱一, 渡辺 寛ほか: 癌の治療成績とそれを左右する因子。癌の臨, 27: 840, 1981
- 8) 内海康夫, 中村輝久, 永末直文ほか: 性ホルモンによる食道癌増殖抑制効果の細胞学的検討。日外会誌 91: 234, 1990
- 9) Iizuka T, Ide H, Kakegawa T et al: Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma —randomized evaluation trial in eight institutions—. Chest 93: 1054-1058, 1988
- 10) 藤田博正, 掛川暉夫, 安藤暢敏ほか: 食道癌切除例

のリンパ節転移に関する定量的および定性的解析。日外会誌 86: 424, 1985

- 11) 大森典夫: 胸部食道癌のリンパ節転移と予後。日外会誌 88: 413-421, 1988
- 12) 森 堅志: 気管及び食道のリンパ管。日気管食道学会誌 19: 85-98, 1968
- 13) 加藤抱一, 日月裕司, 渡辺 寛ほか: 食道癌のリンパ節転移と治療成績。日消外会誌 22: 1729-1737, 1989
- 14) 木下 巖, 大橋一郎, 中川 健ほか: 食道癌における倫巴節転移とくに上縦隔転移とその治療対策。日消外会誌 9: 424-430, 1976
- 15) 鶴丸昌彦, 秋山 洋, 小野由雅ほか: 胸部食道癌のリンパ節転移と遠隔成績からみた問題点—特に頸部リンパ節転移について—。日消外会誌 18: 585-588, 1985
- 16) 村上卓夫, 石上浩一, 水田英司ほか: 胸部食道癌のリンパ節転移の検討—とくに上縦隔リンパ節の郭清について—。日消外会誌 19: 2184-2189, 1986
- 17) 前沢千早, 石田 薫, 斎藤和好ほか: 画像解析装置による食道表在癌の組織切片における癌細胞の核の面積, 形状因子, DNA の計測: リンパ節転移との関連について。日外会誌 91: 233, 1990
- 18) 磯野可一, 佐藤 博, 鍋谷欽一ほか: 食道癌主病巣と壁内伸展様式並びに、その予後。日外会誌 74: 1150-1152, 1973
- 19) 井手博子, 羽生富士夫, 村田洋子ほか: 術前進行度診断に基づいた胸部食道癌の集学的治療。癌と治療 15: 589-596, 1988
- 20) 安藤暢敏, 篠沢洋太郎, 菊永裕行ほか: 胸部食道癌に対する3領域郭清の評価。日外会誌 90: 1616-1618, 1990
- 21) 高木 巖, 国島和夫, 陶山元一ほか: Im, Ei 胸部食道癌根治手術における頸部リンパ節郭清の意義。外科診療 28: 541-548, 1986
- 22) 磯野可一, 小野田昌一, 奥山和明ほか: 胸部食道癌根治手術における頸部リンパ節郭清の意義。外科診療 28: 529-535, 1986
- 23) 幕内博義, 町村貴郎, 杉原 隆ほか: 胸部食道癌3領域リンパ節郭清の功罪と右開胸開腹胸骨縦切開によるリンパ節郭清について。日外会誌 90: 1630-1634, 1990
- 24) 藤田博正, 掛川暉夫, 山名秀明ほか: 胸部食道癌に対する頸胸腹3領域リンパ節郭清術の功罪。日外会誌 90: 1623-1625, 1990
- 25) Kelsen D: Multimodality therapy of esophageal; still an experimental approach. J Clin Oncol 5: 530-531, 1987
- 26) 実方一典, 西平哲郎, 森 昌造: 食道癌手術の補助療法。臨外 45: 1733-1740, 1990

**A Research of Factors Determining the Prognosis of Patients with
Esophageal Cancer using Multivariate Analysis
—By Cox's Proportional Hazards Model—**

Takeshi Endo

Division of Surgery, The Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

Many factors determined the prognosis of patients with esophageal cancer. These are divided into tumor factors, physical factors (age, sex, etc), and therapeutic factors based on "Guidelines for Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus (7th Edition)". It is necessary to analyze interrelated factors because several factors may affect probability of different survival. I selected factors governing prognosis and reviewed the degree to which these were associated the prognosis using the PHGLM procedure (SAS package). The aim of this report is to enable selection of the best therapy for esophageal cancer. I analyzed 410 cases in which the surgical approach was the right thorax and abdomen, excluding absolute non-curative cases and ep-mm cancer. The cases were classified into two groups, patients in Group A were operated between 1980 to 1984 underwent dissection in 2 fields, the abdominal and thoracic cavities, and patients in Group B underwent surgery from 1985 onwards, occasionally in 3 fields, the 2 fields plus the cervical region, based on various methods of imaging diagnosis. The results revealed the following prognostic factors: n-factor, CAT, SAT, INF, and intramural metastasis. With respect to the n-factor, it's necessary to consider the total number of metastatic lymph nodes and type of metastasis in Im cancer. The factors improving prognosis are posterior operation. Postoperative radiotherapy and adjuvant chemotherapy were ineffective.

Reprint requests: Takeshi Endo Division of Surgery, The Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College
8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 JAPAN
