日消外会誌　27 (10)：2273～2278，1994年

特集3

食道癌における転移再発規定因子

京都大学第1外科，京都大学生体医療工学研究センター*

嶋田　裕　神田　雄史　和形　隆志　柴垣　一夫
戸田　省三　山添　善博　前谷　俊三*　今村　正之

いかなる因子が食道癌切除術後の再発予知因子として重要か，赤池の情報量基準（AIC）を用いて1981～1992年の159例（CI-CIII，耐術例）を対象に検討を行った．再発全般に関与する重要因子はリンパ節転移（以下N）個数（特に3個以上），Nの程度，根治度，規約進行度であった．血行性再発に重要なのは細胞培養形式（特に短期再発），腹部N，上縦隔N，血管侵襲，腫瘍長径（特に3cm以上）で，リンパ節再発に関与するのは縦隔全般のNであった．頸部Nは再発予知には重要な因子ではなかった．遺伝子ではint-2が癌性胸膜炎に関与していた（検討症例35例）．進行度症例の片寄りにより，治療による再発の制御では術後照射のみに効果を認め，CDDPの単独投与による化学療法と3領域郭清は効果を認めなかった．しかし3領域郭清後の血行性再発に上縦隔Nの関与は小さく，またリンパ節再発に上縦隔Nの関与は認められず，3領域郭清の効果と考えられた．今後再発形式を考慮した集学的治療の必要性が示唆された．

Key words: predictive factor of recurrence, esophageal cancer, akaike's information criteria

はじめに

食道癌はたとえ治癒切除が行われたとしても再発を来たしやすく，いまだに予後の悪い癌種である．したがって，再発形式を予測し治療を組み立てることが必要である．しかしながら，現在の食道癌規約分類およびTNM分類は再発形式を考慮して作成されたものでないため，再発の予測情報量については十分でない．また近年，3領域郭清が導入され手術予後の改善が期待されているが，リンパ節転移の部位，リンパ節転移個数による再発形式についての検討もまた十分ではない．さらに癌の生物学的悪性度の指標と考えられる，細胞培養形式や遺伝子の再発形式予知への情報量も判明していない．我々は癌の再発にはどのような因子がどれだけ関与しているかを評価する情報量として赤池の情報量基準（AIC）[1)~3)]を導入してきたが，今回，食道癌治癒切除の再発予知について同情報量基準で検討した．

＊第43回日消外会総会シンポ1(1)・再発，浸潤形式からみた消化器癌に対する治療の工夫―消化管
＜1994年7月6日受理＞
別刷請求先：嶋田　裕
〒606　京都市左京区聖護院川原町54　京都大学医学部第1外科

対象と方法

対象は1981年から1992年の切除食道癌159例（CI-CIII）である．局在はCe 6例，Iu 16例，Im 97例，Ei 35例，Ea 5例でTNM分類による病期はStage 0 0例，Stage I 29例，Stage IIa 28例，Stage IIb 31例，Stage III 56例，Stage IV 15例で男性134例，女性25例，年齢は62.97±9.76歳であった．治療背景は前期（1981年～1986年）は2領域郭清と照射療法を行い，後期（1987年～1992年）は3領域郭清と術前CDDP 50 mg/body/week，2回投与の組織学的効果判定に基づく術後化学療法または術後照射を主に施行した[4)5)]．1年生存66.7%，2年生存56.3%，3年生存49.1%，5年生存43.8%で，再発形式は初発部位別にリンパ節再発45例，血行性再発34例，癌性胸腹膜炎11例，局所再発8例であった．

検討方法

臨床病理学的因子，部位別リンパ節転移，生物学的因子，分子生物学的因子および治療因子について再発形式別，評価時期別に関与する因子を赤池の情報量基準(AIC)にて検討した．リンパ節転移部位はNo. 105, 106, #4を上縦隔，No. 107～109を中縦隔，No. 110～112を下縦隔とした．遺伝子解析はint-2, Cyclin D1はSouthern blotにて行いcut offは3倍増幅とし

た．P53 mutationについてはPCR-SSCPにてスクリーニングしmutationをexon 5〜9までdirect sequenceにて確認した[6)〜8)]．細胞培養形式では株細胞樹立群の悪性度をすでに確認してきたが[9)]，単層培養可能性の関与について検討するために株細胞樹立不能群を単層培養不能群，単層上皮様培養可能群に分類して検討した．AICは一般に−2xlog(最大尤度)＋2x(パラメーター数)で示され，AIC値が小さいほどその因子の持つ情報量は大きい．ここでは予測因子がない場合のAICを0とした．従って，AIC値がマイナスで絶対値が大きいほど重要な因子であることを示している．すなわち，それぞれの因子について評価時期ごとにAICが最小となるような最適区分法を求め，この値をその因子のAIC値とした．AICが正値の場合は全く予後情報がなくその値は0とした．

治療効果判定には目的の治療をしなかったときに再発予知にどれだけ情報量が認められるかで判定し，マイナスの絶対値が大きいほど治療効果を認めるように解析し，治療効果の群間の片寄りの検定にはKruskal-Wallis検定を用いた．なお単層培養形式は87例，int-2遺伝子は35例，Cyclin D1遺伝子は70例，p53 mutationは32例についてのみ検討可能であったため他の因子と比較するときは便宜的に最大症例数に補正して比較した．

結　果

Table 1に再発予知に関与する因子のAICによる最適区分を示す．短期血行性再発の予知には転移リンパ節個数は3個がclass分けの別れ目となり，短期リンパ節再発予知では2個が別れ目であった．長期再発予知には血行性再発，リンパ節再発ともに転移リンパ節個数1個以上が重要であった．一方，腫瘍長径はいずれの予知も3cmが別れ目となった．陽性および陰性の2群に分けられる因子はそのままのClass分けのAIC値で検討を行った．

以上のようにして得られた各因子の再発形式別，評価時期別のAIC値を**Table 2**に示す．規約分類ではリンパ節転移の程度(n)，根治度，進行度は血行性，リンパ節再発のいずれの予知にも情報量を有していたが，深達度は1，2年の短期再発予知に関する情報量が特異的に大きかった．

リンパ節転移部位では縦隔全般のリンパ節転移は血行性，リンパ節再発予知に情報量を有していたが，腹部リンパ節転移は血行性再発予知に関する情報量が特異的に大きかった．また上縦隔リンパ節転移陽性例も特異的ではなかったが重要な血行性再発予知因子であった．リンパ節再発予知の特異的因子は認められなかった．頸部のリンパ節転移は血行性，リンパ節再発のいずれに対する情報量も少なかった(**Table 2, Fig. 1**)．

生物学的因子と考えられる項目の検討ではリンパ節転移個数が血行性，リンパ節再発ともに今回検討したすべての項目を含めても最も情報量が多かった．細胞

Table 1　Optimal categorization for prediction of recurrence
LN: Lymph node. JSED: Japanese Society for Esophageal Diseases. Optimal categorization was evaluated using the Akaike Information Criteria (AIC).

Variables	Optimal categorization for prediction of recurrence		
	Hematogenous recurrence (1Y)	Hematogenous recurrence (2Y)	Hematogenous recurrence (5Y)
Number of LN metastasis	(0-1)(2-8)(9≧)	(0-1)(2-8)(9≧)	(0)(1-5)(6≧)
Tumor size (cm)	(0-3)(3>)	(0-3)(3>)	(0-3)(3>)
Depth of invasion	(ep-mm)(sm-a1)(a2a3)	(ep-mm)(sm-mp)(a1a3)	(ep-mm)(sm-a3)
Degree of LN metastasis	(n0-n1)(n2)(n3n4)	(n0-n1)(n2)(n3n4)	(n0)(n1n2)(n3n4)
Stage (JSED)	(0)(I-III)(IV)	(0)(I-III)(IV)	(0-III)(IV)
Stage (TNM)	(0-I)(IIa-III)(IV)	(0-I)(IIaIIb)(III)(IV)	(0-IIa)(IIb-III)(IV)

	Optimal categorization for prediction of recurrence		
	LN recurrence (1Y)	LN recurrence (2Y)	LN recurrence (5Y)
Number of LN metastasis	(0-2)(3-8)(9≧)	(0-2)(3-8)(9≧)	(0)(1-7)(8≧)
Tumor size (cm)	(0-3)(3>)	(0-3)(3>)	(0-3)(3>)
Depth of invasion	(ep-sm)(mp-a1)(a2-a3)	(ep-sm)(mp-a1)(a2-a3)	(ep-sm)(mp-a2)(a3)
Degree of LN metastasis	(n0-n1)(n2-n4)	(n0-n1)(n2)(n3-n4)	(n0)(n1-n2)(n3-n4)
Stage (JSED)	(0)(I-III)(IV)	(0)(I-III)(IV)	(0-III)(IV)
Stage (TNM)	(0-I)(IIa-IIb)(III-IV)	(0-I)(IIa-IIb)(III)(IV)	(0-I)(IIa-IIb)(III)(IV)

Table 2 Minimum AIC value of various factors in the prediction of hematogenous and lymph node recurrence after curative esophagectomy.
Predictive capability of various factors for recurrence was evaluated by AIC. The smaller the AIC, the better the prediction. When the calculated AIC was greater than 0, it's value was represented by 0.

Variables	Minimun AIC value						
	Hematogenous recurrence(1Y)	Hematogenous recurrence(2Y)	Hematogenous recurrence(5Y)	LN recurrence(1Y)	LN recurrence(2Y)	LN recurrence(5Y)	Pleural Dissemination
Sex	-1.989	0	0	0	0	0	0
Depth of invasion	-20.871	-19.516	-5.109	-8.432	-10.341	-2.337	-12.13
LN metastasis	-18.876	-25.436	-26.43	-14.117	-20.168	-19.171	-7.56
Pleural dissemination	0	0	0	0	0	0	0
Organ metastasis	-3.888	-3.49	-0.256	-5.044	-4.374	-0.637	-2.369
Stage(JSED)	-16.875	-21.305	-19.117	-14.053	-17.535	-15.164	-10.96
Resectability	-0.957	-2.112	0	0	0	0	0
Curability	-14.353	-20.548	-21.035	-22.726	-27.061	-22.66	-5.32
pT(TNM)	-9.474	-10.599	-3.123	-8.472	-8.295	-1.392	-11.157
pN(TNM)	-8.209	-16.663	-16.393	-8.22	-16.2	-11.196	-4.519
pM(TNM)	-2.098	-1.369	-5.109	-9.567	-9.897	-7.432	-2.961
pTNMstage	-20.527	-28.682	-18.507	-16.556	-19.981	-12.211	-11.392
Sites of LN metastasis							
Cervical	0	0	0	-3.957	-1.969	0	0
Upper mediastium	-11.687	-22.7	-11.327	-3.673	-11.697	-6.686	-4.59
Middle mediastinum	-10.209	-11.657	-6.832	-16.981	-19.162	-6.17	-8.4
Lower mediastinum	-7.119	-7.285	-2.675	-11.95	-10.72	-2.454	0
Abdominal	-17.684	-20.591	-11.248	-1.596	-1.745	-0.699	-3.23
Tumor size	-6.497	-9.767	-3.498	-1.516	-2.424	-0.36	-4.38
Histologic types	-4.487	0	0	-0.426	0	0	0
Lymphatic invasion	-1.972	-1.979	0	-3.142	-5.34	0	0
Blood vessel invasion	-11.114	-8.84	-0.872	-4.803	-5.822	-0.574	-3.07
Intraepithelial spread	0	0	0	-0.611	0	0	0
Number of LN metastasis	-28.722	-43.07	-20.456	-29.221	-29.685	-13.109	-21.09
Monolayer growth status	-18.369	-18.068	0	-1.753	-1.035	0	0
Intramural metastasis	-4.678	-3.564	-4.385	-6.568	-5.954	-5.077	0
Genes							
int2	0	0	0	0	0	0	-7.87
hst1	0	0	0	0	0	0	-0.02
cyclinD1	0	0	0	0	0	0	0
p53 mutation	0	0	0	0	0	0	0
Treatments							
Dissection field	0	0	0	0	0	0	0
Chemotherapy	0	0	0	0	0	0	0
Radiotherapy	0	-1.105	-1.537	0	-1.478	-1.873	0

培養形式は単層培養可能性の有無で区分した時に最もAIC値の絶対値が大きく，短期血行性再発予知の特異的な因子であった(**Fig. 2**)．その他，AIC絶対値としては小さいが血管侵襲，腫瘍長径(特に3cm以上)，組織型（中分化以下のもの）も血行性再発に特異的な因子であった．

癌性胸膜炎についてはリンパ節転移個数の情報量が最も多く，症例数が少ないながらint-2も予知因子であった．

治療による検討では各治療群で背景因子に片寄りをみとめ，照射群，化学療法群，3領域郭清群は進行例が多く含まれていた(それぞれ$p=0.0337$, $p=0.0015$, $p=0.1761$)．この条件下で照射療法（術後照射）のみに血行性再発，リンパ節再発制御に対する効果を認めた（**Table 2**)．背景因子を同一にした検討では3領域郭清が3群リンパ節に転移を認めた症例の1年から3年の血行性再発制御に対する効果を認めたが，リンパ節再発制御に対する効果は得られなかった．

3領域郭清後の再発予知因子の検討では血行性再発にはリンパ節転移個数，リンパ節転移の程度，単層培養可能例，腹部リンパ節転移陽性例が関与し，リンパ節再発には中縦隔リンパ節転移陽性例，リンパ節転移個数が関与していた．しかしながら上縦隔リンパ節転移の血行性再発への関与が減少し，さらに同転移のリンパ節再発への関与は認められなくなっていた(**Table 3**)．

Fig. 1 The value of AIC analysis of the sites of lymph node metastasis in the prediction of hematogenous and lymph node recurrence.
Predictive capability was related to the discriminant point but differed in the two types of recurrence. All categories of mediastinal metastasis were related to lymph node recurrence, however cervical lymph node metastasis was not related to either hematogenous or lymph node recurrence.
AIC: Akaike Information Criteria

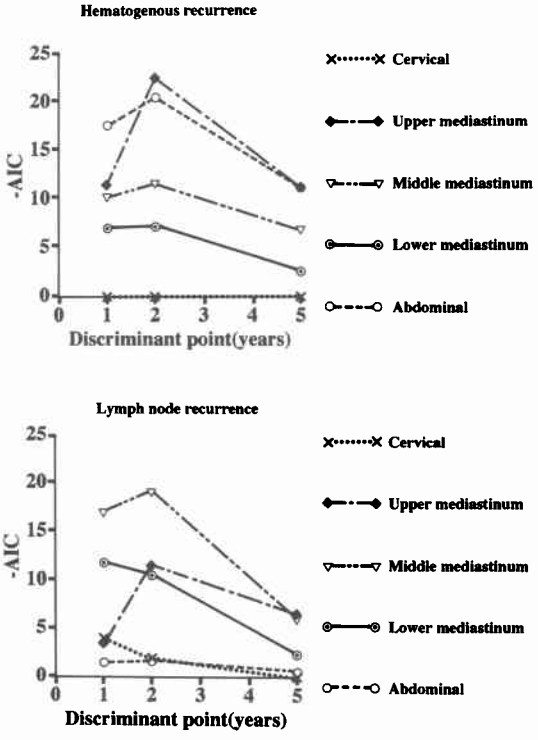

Fig. 2 The value of AIC analysis of biological factors in the prediction of hematogenous and lymph node recurrnce.
Monolayer growth status of cancer cells was checked under a phase-contrast microscope. The monolayer epithelial growth of cultured cancer cells and abdominal lymph node metastasis were shown to be useful in predicting short-term hematogenous recurrence.

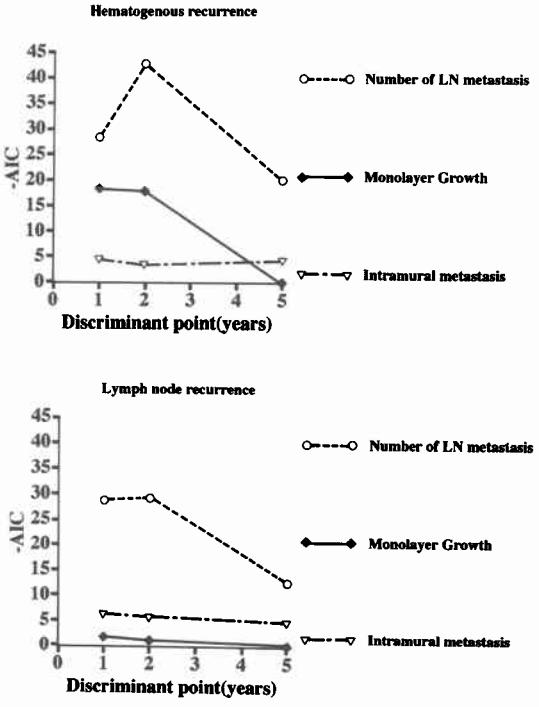

Table 3 The value of AIC analysis in predicting recurrence after three-field dissection.
Predictive capability of upper mediastinal lymph node metastasis was reduced after three-field dissection.

Value of AIC after three-field dissection

Hematogenous recurrence	Minimum AIC value
Number of LN	-11.949
Degree of LN metastasis	-7.191
Monolayer growth status	-4.776
Middle mediastinal LN metastasis	-4.559
Abdominal LN metastasis	-3.145
Upper mediastinal LN metastasis	-2.298
Cervical LN metastasis	0

Lymph node recurrence	Minimum AIC value
Middle mediastinal LN metastasis	-9.338
Number of LN	-7.904
Lower mediastinal LN metastasis	-3.926
Cervical LN metastasis	-0.405
Upper mediastinal LN metastasis	0

考　察

食道癌における再発形式はリンパ節再発と血行性再発が主で他に局所再発，癌性胸腹膜炎が認められる．この再発形式を考慮した治療法を選択するためにはいかなる因子がいかなる再発形式をとるかを知ることが重要である．我々は肝臓癌の再発予知，大腸癌の肝転移の予知に AIC による再発関連因子の評価を導入してきた[1)2)]，今回食道癌切除159例 (CI-CIII，耐術症例) の再発形式に対する予知因子を AIC にて評価した．

AIC は赤池により提唱された情報量基準で，これまで我々が情報の取捨選択に関しておぼろげに感じていたことを情報量基準という数値で表せる．AIC は絶対的な数値ではなく，また症例数に左右されるので他因

子との絶対評価は出来ないが相対的な変動をみることにより情報量の変動をつかむことが出来る．リンパ節転移個数を何個で，また何群に組分けると一番情報量が得られるかを判断する場合には最適な解析法である．今回の検討ではリンパ節転移個数が解析をした因子のなかで最もAIC絶対値が大きく重要な再発予知因子であった．現在までのリンパ節転移個数は予後因子としてその重要度が提唱されてきているが境界個数は3～8個とばらつきが認められている[10)~12)]．この原因としてcut off pointの決め方は検定により予後に有意差が出たところとしているものがあるものの，何群に分類すれば良いかは検討者の主観的な判断でなされている．AICはこのあいまいな判断基準の補助として有効である．すなわち我々のAICによる検討では1年～2年の短期血行性再発予知には3個以上が指標となるが，短期リンパ節再発予知には1個少ない2個以上ですでに十分であることが示され，5年の長期再発予知にはいずれの再発形式に対しても1個の転移で明らかに差が認められた．群分けに関してはいずれも3群に分類した時が情報量が最大であった．

このように有効なAICも前述のごとく検討症例に影響されるため症例数が少ないint-2，P53 mutationの検討は参考値と考えざるをえない欠点を有している．したがって癌性胸膜炎に対するint-2の関与は今後の検討が必要である．

現在まで血行性再発の予知についてはほとんど有効な因子は提唱されてこなかった．int-2の関与が報告されているが[13)]，我々の検討では明らかではなかった．今回のAICでの検討では血行性再発予知に関しては細胞培養により癌細胞の単層上皮様増殖が認められる症例，腹部リンパ節転移陽性例が特異的であった．しかも比較的短期再発に関与し，両因子ともにリンパ節再発にはほとんど関与しないため，これらの危険因子を有する症例は早期になんらかの補助療法を開始すべきである．

治療効果についての検討では，3領域郭清後の再発に上縦隔リンパ節転移の関与が減少しており，郭清の効果は認められたが，全体としては再発制御に効果を得られず，3個以上のリンパ節転移，4群のリンパ節転移など郭清により制御できない腫瘍悪性度に関する因子の克服に補助療法の確立が急務と思われた．

補助療法についてはCDDP単独の化学療法は再発制御には十分でなく，集学的治療の工夫が必要である．今後randomized studyならびに，化学療法と照射療法の合併療法についての検討をする必要がある．

AICが最も威力を発揮するのは各因子の最適な組み合わせを検出する場合だが[3)]，今回の検討では症例数が十分ではなかったため，単因子での解析に留まった．またリンパ節再発，血行性再発以外の再発形式についても症例数が少なく十分な解析は得られなかった．今後症例数をかさね検討していきたい．

本研究の一部は文部省科学研究費(04670777)および癌集学的治療財団研究助成金の助成を受けた．

文　献

1) Arii S, Tanaka J, Yamazoe Y et al: Preodictive factors for intrahepatic recurrence of hepatocellualr carcinoma after partial hepatectomy. Cancer **69**: 913—919, 1992
2) Yamazoe Y, Maetani S, Onodera H et al: Histopathological prediction of liver metastasis after curative resection of colorectal cancer. Surg Oncol **1**: 237—244, 1992
3) Maetani S, Onodera H, Nishikawa T et al: Systemic computer-aided search of optimal staging system for colorectal cancer. J Clin Epidemiol **44**: 285—291, 1991
4) Imamura M, Shimada Y, Kanda Y et al: Usefulness of preoperative low dose cisplatin treatment for advanced esophageal cancer. Surg Today **22**: 409—415, 1992
5) Nishimura Y, Ono K, Imamura M et al: Postoperative radiation therapy for esophageal cancer. Radiat Med **7**: 88—94, 1989
6) Wagata T, Shibagaki I, Imamura M et al: Loss of 17p, mutation of the p53 gene, and overexpression of p53 protein in esophageal squamous cell carcinomas. Cancer Res **53**: 846—850, 1993
7) Wagata T, Ishizaki K, Imamura M et al: Deletion of 17p and amplification of the INT-2 gene in esophageal cancer. Cancer Res **51**: 2113—2117, 1991
8) Kanda Y, Nishiyama Y, Shimada Y et al: Analysis of gene amplification and overexpression in human esophageal carcinoma cell lines. Int J Cancer **58**: 291—297, 1994
9) Shimada Y, Imamura M: Prognostic significance of cell culture in carcinoma of the oesophagus. Br J Surg **80**: 605—607, 1993
10) 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—Coxの比例ハザード法を用いて—．日消外会誌　**25**：1191—1200，1992
11) 夏越祥次，島津久明，馬場政道ほか：胸部食道癌に対する3領域リンパ節郭清後の再発に関する検討

—特にリンパ節転移個数との関連について—. 日消外会誌 24：2888—2893, 1991
12) 松原敏樹, 植田 守, 柳田 修ほか：転移再発形式からみた胸部食道癌の縮小手術. 手術 47：1191—1197, 1993
13) 北川雄光, 安藤暢敏, 上田政和ほか：食道扁平上皮癌における遺伝子異常からみた臨床特性とその術前診断への応用. Oncologia 26：407—411, 1993

Predictive Factors in the Recurrence of Esophageal Carcinoma after Curative Esophagectomy

Yutaka shimada, Yuji Kanda, Takashi Wagata, Ichio Shibagaki, Shozo Toda
Yoshihiro Yamazoe, Shunnzou Maetani* and Masayuki Imamura
First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
*Research Centre for Biological Engineering, Kyoto University

To establish useful predictors of recurrence in esophageal carcinoma (squamous cell carcinoma) after curative esophagectomy, the clinical, pathological and biological factors relating to 159 patients treated by curative esophagectomy with various supportive therapies, were analyzed using the Akaike information criteria (AIC). Hematogenous, lymph node, pleural and local recurrences were confirmed in 34, 45, 9, and 8 cases, respectively. The survival rates after 1, 2, 3, and 5 years were 66.7%, 56.3%, 49.1%, and 43.8%, respectively. Much valuable information regarding recurrence throughout the entire postoperative period was gained by analyzing the number of lymph node metastases, staging, curability, and the degree of lymph node metastasis. The monolayer epithelial growth of cultured cancer cells and abdominal lymph node metastases were shown to be useful in predicting short-term hematogenous recurrence. All categories of mediastinal metastases were related to lymph node recurrence; however, cervical lymph node metastasis was not related to either hematogenous or lymph node recurrence. With regard to supportive therapy, postoperative irradiation was effective in reducing hematogenous and lymph node recurrence, whereas extended lymph node dissection and postoperative chemotherapy were not effective in reducing either recurrence due to a predominance of advanced cases. Systemic multidiciplinary treatment should be considered for patients exhibiting a high risk of recurrence.

Reprint requests: Yutaka Shimada First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
54 Kawaracho Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606 JAPAN