

胃癌患者の予後因子 —多変量解析による検討—

国立がんセンター中央病院外科, 大阪医科大学一般・消化器外科教室

岡 島 一 雄

胃癌患者の予後因子を, 国立がんセンターで切除した6,540例を対象に単変量解析 (累積生存率) と多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) で検討した。選択した23因子は性を除き5年生存率で有意差を示し, 重要な予後因子と考えられた。しかし, Spearman 相関係数による独立性の検討, stepwise 法による多変量解析の妥当性の検討により11因子が除外された。残った年齢, 性, 深達度, リンパ節転移, 肝・腹膜転移, 最大腫瘍径, 占居部位, INF, リンパ管侵襲, 静脈侵襲, リンパ節郭清, 切除断端の12因子の多変量解析で, 最も重要な予後因子は深達度 (ハザード比: 4.62) で, 2位リンパ節転移 (3.63), 3位年齢 (2.07), 4位肝・腹膜転移 (1.91), 5位リンパ節郭清 (1.58) であった。30年間の予後因子の順位変動では, 1位深達度, 2位リンパ節転移は不動で, 肝・腹膜転移は3位から4位に順位が下がり, 年齢とリンパ節郭清は順位を上げていた。

Key words: gastric cancer, prognostic factor, multivariate analysis

目 的

胃癌患者の予後は多くの因子によって決まる。これらの因子は相互に関連しあっているため, 最も予後に寄与する因子を明らかにすることは容易ではない。今回, 著者は, これらの因子がどれほど予後に重みを持っているかを, 単変量解析と多変量解析によって明らかにすることを試みた。

対象および方法

1962年から1991年までの30年間に, 国立がんセンター中央病院で手術を受けた原発胃癌患者は6,978例であった。このうち, 胃切除されたのは6,623例 (切除率: 94.9%) で, これから30日以内の死亡83例 (手術死亡率: 1.3%) を除いた, 6,540例を対象とした。追跡調査は1992年12月まで行い, 消息不明例は20例 (消息不明率: 0.3%) であった。所見の記載は胃癌取扱い規約第11版¹⁾, および UICC-TNM 分類第4版²⁾に基づいている。所見は組織学的に確認したものを優先した。

予後への寄与の度合い, すなわち「予後への重み」は, 以下のステップで検討した。まず, 予後に関係すると考えられる23の因子を選んだ (Table 1)。次に, 単変量解析として累積生存率を検討した。信頼区間は

Greenwood の5%標準誤差に基づいて計算した³⁾。

多変量解析に先だって, 各因子の独立性を Spearman の順位相関係数および Pearson の相関係数で検定した。Spearman の順位相関係数が0.70以上の因子

Table 1 Factors analyzed to study prognostic significance for gastric cancer patients

Factors	Factors selected initially	after Correlation-check	after Stepwise check
Host	1 Age	○	○
	2 Sex	○	○
	3 Pre-op. complication	○	
Tumor	4 Depth of invasion	○	○
	5 LN metastasis	○	○
	6 Liver / Peritoneum	○	○
	7 Macroscopic type	○	
	8 Tumor diameter	○	○
	9 Location	○	○
	10 Histological type	○	
	11 Stroma	○	
	12 INF	○	○
	13 ly	○	○
	14 v	○	○
	15 Japanese Stage		
	16 TNM Stage		
Treatment	17 Gastric resection	○	
	18 LN dissection	○	○
	19 Combined resection	○	
	20 Resection margins	○	○
	21 Curability		
	22 Chemotherapy	○	
	23 Post-op. complication	○	

<1996年10月9日受理>別刷請求先: 岡島 一雄
〒672 姫路市飾磨区三宅2-36 姫路中央病院外科

の間には強い相関があるとして、より多くの因子と相関しているものを除外した^{4)~6)}。残った因子のなかで、どれを採用すると理にかなった説明ができるかを、step wise 法によりスクリーニングし、多変量解析に適さないとされた因子を除外した⁷⁾。多変量解析は日立 HITAC 大型コンピュータで、SAS software の Cox's proportional hazard model, PHREG procedure で行った。生存率は術後5年まで計算した。目的とした「予後への重み」はハザード比 (Hazard ratio 以下, HR と略記) で評価し、その有意差は parameter estimate (以下, β と略記), standard error (以下, SE と略記), Chi-square (以下, χ^2 と略記), P-value (以下, P と略記), 95%信頼区間 (95% confidence interval 以下, 95%CI と略記) で検定した⁷⁾。解析の打ち切りは死亡時点, 追跡不能時点, および1992年12月31日とした。

結 果

A. 単変量解析

まず、予後に関係すると考えられる23の因子について、累積生存率と Greenwood の5%標準誤差を検討した。

1. 年齢：手術時年齢を、50歳未満, 50歳から59歳, 60歳から69歳, 70歳以上の4群でみると、年齢が高くなるに従い、その5年生存率 (以下, 5年率と略記) は64.8%, 63.1%, 53.7%, 47.5%と順に低下していた (Fig. 1-1)。

2. 性：5年率は男性が57.4%, 女性が58.8%で、わずかに男性が低い傾向であったが、有意差はなかった (Fig. 1-2)。

3. 術前合併症：術前合併症のない群の5年率は59.9%, ある群の5年率は55.0%で、ない群の予後が良好であった (Fig. 1-3)。

4. 深達度：組織学的深達度と生存率の間には強い相関がみられた。粘膜癌 (m) の5年率は93.5%と最も予後良好で、つづいて粘膜下層 (sm), 固有筋層 (pm), 漿膜下層 (ss), 漿膜 s_1 , 漿膜 s_2 , 他臓器浸潤 (s_3) の5年率は、それぞれ86.7%, 80.8%, 61.4%, 46.0%, 28.7%, 11.4%と、深くなるほど低下していた。なお, s_1 と s_2 は、取扱い規約11版の se に相当し, s_3 は s_i に相当する (Fig. 1-4)。

5. リンパ節転移： n_0 の5年率は84.8%であるが, n_1 (54.6%), n_2 (27.0%), n_3 または n_4 (5.1%) と転移が拡大するにつれて5年率は低下し、重要な予後因子と考えられた (Fig. 1-5)。

6. 肝・腹膜転移：手術時に肝転移または腹膜転移のあるものの5年率 (2.8%) は、ないもの (66.7%) に比べて著明に低かった。これ以上の遠隔転移、たとえば骨髄転移、肺転移などは胃切除しないので、検討していない (Fig. 1-6)。

7. 肉眼病型：0型 (表在癌) の5年率は90.3%と最も高く、続いて1型の53.8%, 2型の44.3%, 3型の40.4%と続き, 4型は8.5%と極めて予後不良であった (Fig. 1-7)。

8. 最大腫瘍径：3cm未満, 3cm以上6cm未満, 6cm以上9cm未満, 9cm以上の順で、腫瘍径が大きくなるほど予後は不良になり、5年率はそれぞれ88.9%, 67.0%, 43.6%, 22.2%であった (Fig. 1-8)。

9. 占居部位：M領域癌の5年率が高く64.2%, 次にA領域癌の58.7%で、C領域癌は他の領域に比べて低く、42.0%であった (Fig. 1-9)。

10. 病理組織型：分化型腺癌 (乳頭腺癌, 高分化型管状腺癌, 中分化型管状腺癌を総称) は、未分化型腺癌 (低分化型腺癌, 膠様腺癌, 印環細胞癌を総称) に比べ予後良好で、その5年率はそれぞれ64.4%, 52.2%であった (Fig. 1-10)。

11. 間質結合織の量：中間型と髄様型の5年率が良くそれぞれ67.5%, 64.3%で有意差は認めないが、硬性型の5年率は低く36.9%であった (Fig. 1-11)。

12. INF： $INF\alpha$, $INF\beta$, $INF\gamma$ の5年率はそれぞれ86.4%, 58.8%, 33.2%と浸潤性となるほど予後は不良となった (Fig. 1-12)。

13. リンパ管侵襲： ly_0 の5年率が最も高く、82.6%であった。 ly_1 , ly_2 , ly_3 と侵襲の程度が増すほど5年率もそれぞれ52.1%, 29.3%, 16.0%と低下していた (Fig. 1-13)。

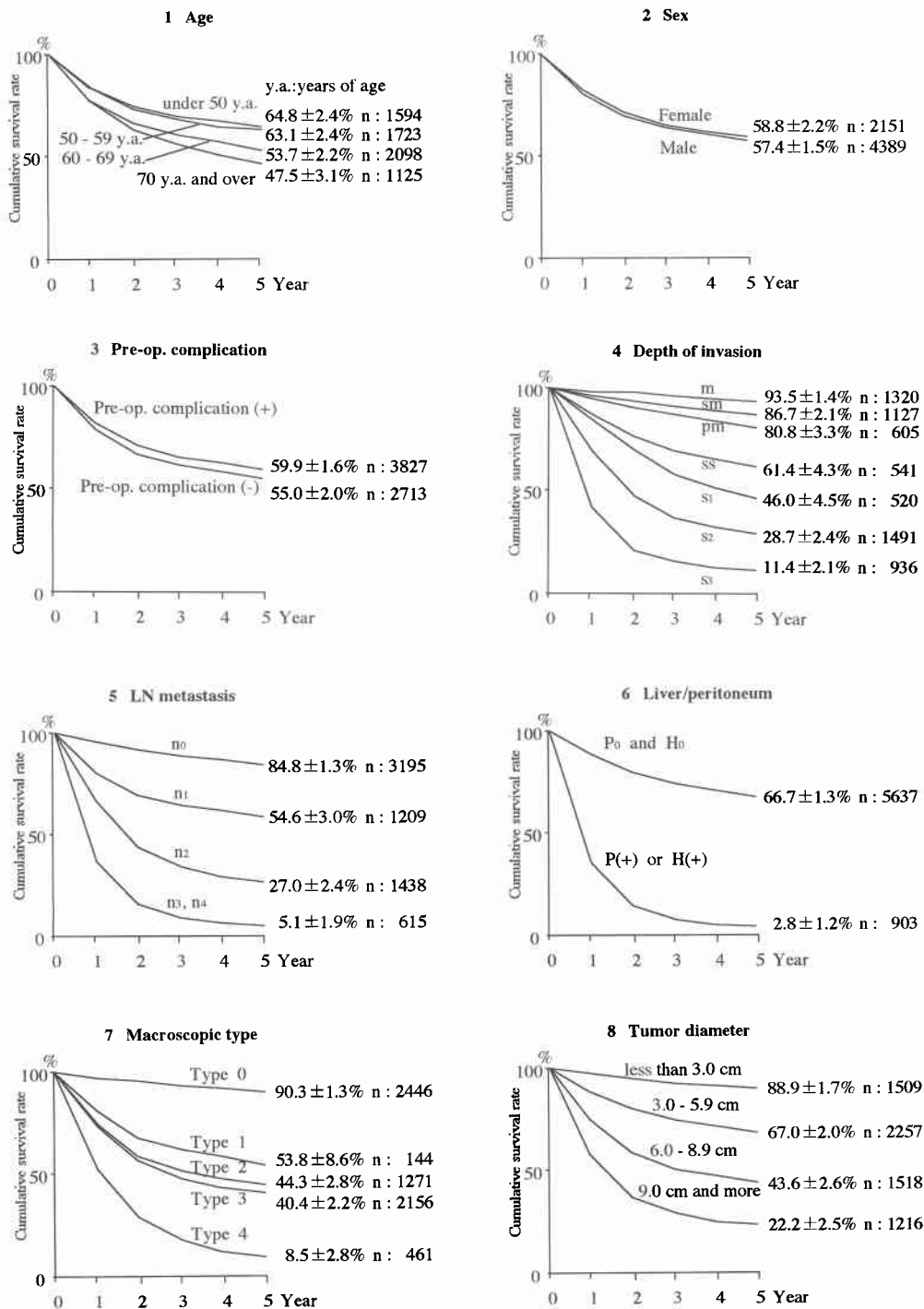
14. 静脈侵襲： v_0 , v_1 , v_2 , v_3 の5年率はそれぞれ67.3%, 27.3%, 22.3%, 21.0%で、侵襲の程度が増すほど5年率は低下した (Fig. 1-14)。

15. 病期分類 (取扱い規約)：胃癌取扱い規約11版の Stage 分類別の5年率は、Stage I は90.3%, Stage II は70.7%, Stage III は44.6%, Stage IV は9.7%と、病期の進行と共にその5年率は低下した (Fig. 1-15)。

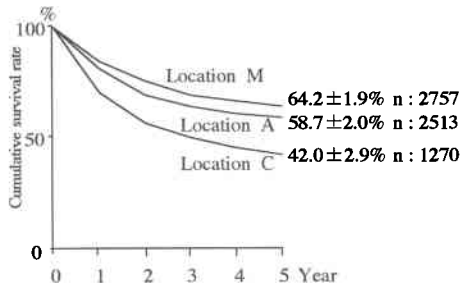
16. 病期分類 (TNM)：TNM 分類では、Stage Ia は91.5%, Stage Ib は84.1%, Stage II は69.0%, Stage IIIa は50.7%, Stage IIIb は30.8%, Stage IV は5.8%と、これも Stage が進行すると予後不良となった (Fig. 1-16)。

17. 切除範囲：幽門側切除を行った症例の5年率が

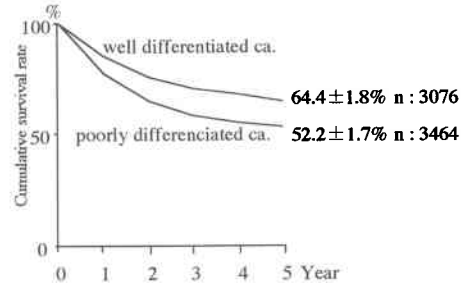
Fig. 1 Cumulative survival rate of primary gastric cancer by important prognostic factors.



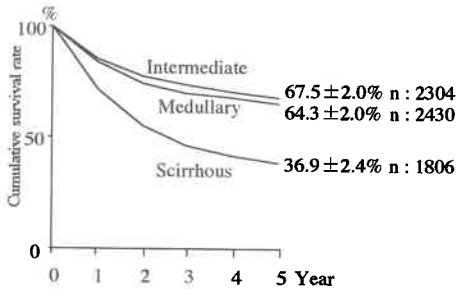
9 Location



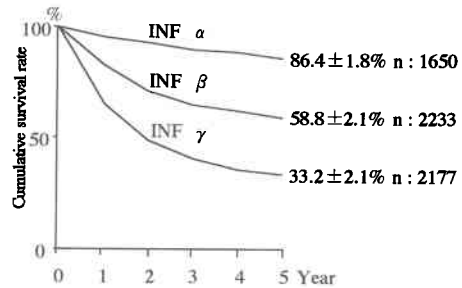
10 Histological type



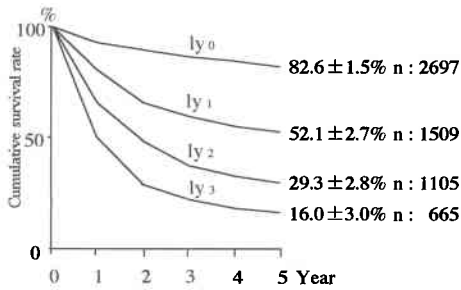
11 Stroma



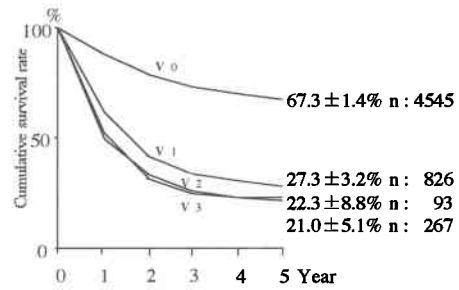
12 INF



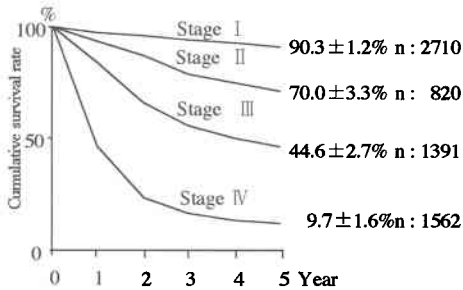
13 Lymphatic invasion



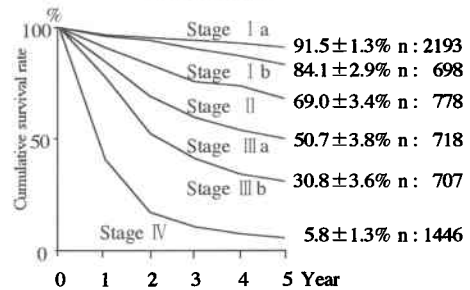
14 Venous invasion



15 Japanese Stage



16 TNM Stage



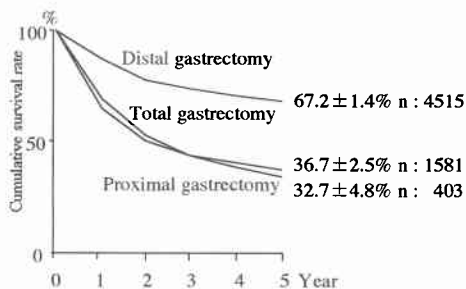
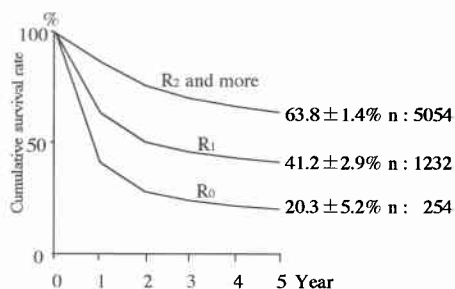
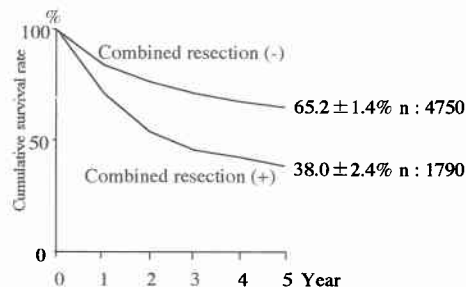
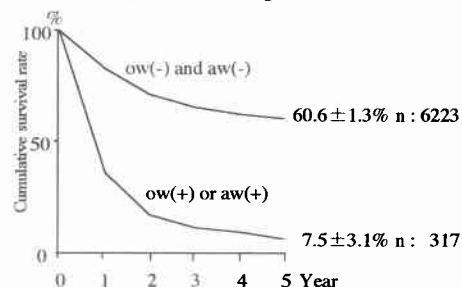
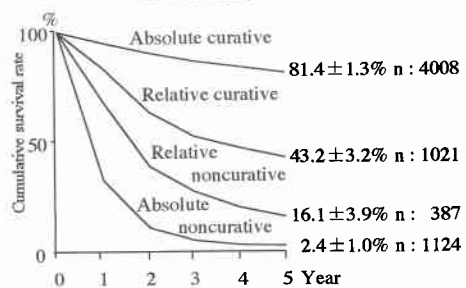
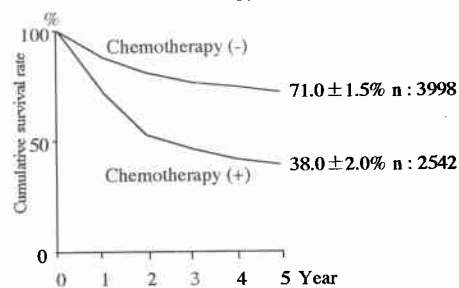
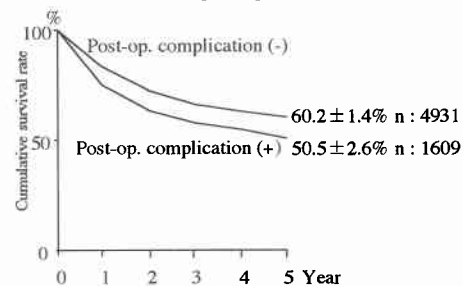
17 Gastric resection**18 LN dissection****19 Combined resection****20 Resection margins****21 Curability****22 Chemotherapy****23 Post-op. complication**

Table 2 Independence of factors studied by Spearman and Pearson correlation analysis

	Age	Sex	Pre-op. complicat.	Depth of invasion	LN metastasis	Liver / Peritoneum	Macroscopic type	Tumor diameter	Location	Histological type	Stroma	INF	ly	v	Japanese Stage	TNM Stage	Gastric resection	LN dissection	Combined resection	Resection margins	Curability	Chemotherapy	Post-op. complicat.
Age	X	.10	.27	.06	.03	.01	.04	.01	.09	.29	.14	.11	.01	.06	.05	.04	.01	.08	.04	.01	.01	.06	.10
Sex	.10	X	.02	.01	.01	.04	.05	.06	.06	.18	.12	.09	.00	.04	.02	.02	.03	.02	.02	.02	.03	.04	.04
Pre-op. complicat.	.27	.02	X	.04	.03	.01	.02	.01	.07	.11	.04	.06	.02	.00	.04	.02	.02	.05	.12	.01	.02	.00	.12
Depth of invasion	.05	.02	.03	X	.68	.43	.79	.65	.19	.20	.38	.62	.66	.41	.87	.90	.34	.10	.36	.11	.50	.47	.08
LN metastasis	.03	.01	.04	.67	X	.41	.59	.53	.13	.15	.29	.47	.66	.37	.84	.87	.22	.10	.23	.10	.49	.42	.04
Liver / Peritoneum	.01	.04	.01	.43	.42	X	.34	.32	.06	.09	.17	.28	.35	.28	.54	.55	.12	.39	.08	.13	.76	.28	.03
Macroscopic type	.03	.04	.01	.84	.59	.34	X	.58	.11	.30	.52	.68	.62	.31	.69	.79	.32	.03	.29	.11	.38	.44	.07
Tumor diameter	.01	.06	.02	.65	.51	.32	.59	X	.11	.21	.29	.48	.50	.30	.62	.64	.33	.05	.30	.10	.37	.37	.07
Location	.08	.06	.06	.19	.13	.06	.13	.12	X	.09	.00	.06	.10	.12	.17	.17	.41	.07	.25	.03	.10	.06	.13
Histological type	.29	.18	.11	.20	.14	.09	.29	.22	.09	X	.38	.42	.18	.01	.17	.19	.08	.03	.07	.05	.10	.13	.04
Stroma	.14	.12	.04	.39	.27	.17	.50	.29	.00	.38	X	.54	.32	.10	.33	.37	.16	.02	.14	.09	.18	.23	.00
INF	.11	.09	.06	.63	.45	.28	.68	.48	.07	.41	.53	X	.53	.26	.55	.60	.24	.09	.17	.12	.33	.33	.05
ly	.00	.00	.03	.64	.63	.35	.60	.48	.09	.18	.31	.52	X	.48	.69	.70	.25	.13	.21	.11	.43	.39	.04
v	.05	.04	.00	.38	.35	.27	.30	.28	.10	.01	.08	.25	.46	X	.43	.44	.19	.16	.12	.08	.35	.20	.02
Japanese Stage	.05	.02	.05	.87	.83	.54	.71	.62	.17	.17	.33	.55	.65	.40	X	.96	.30	.21	.32	.13	.64	.47	.08
TNM Stage	.04	.02	.03	.90	.87	.56	.79	.63	.17	.19	.36	.59	.68	.41	.96	X	.30	.21	.29	.13	.65	.49	.07
Gastric resection	.02	.04	.01	.31	.20	.11	.28	.29	.49	.05	.13	.21	.22	.17	.28	.29	X	.08	.57	.06	.17	.11	.25
LN dissection	.08	.01	.06	.11	.14	.41	.04	.07	.07	.03	.01	.10	.14	.16	.22	.22	.09	X	.12	.13	.48	.10	.04
Combined resection	.04	.02	.12	.36	.23	.08	.29	.31	.28	.07	.14	.17	.21	.10	.32	.30	.51	.12	X	.02	.06	.12	.27
Resection margins	.01	.02	.01	.11	.10	.13	.11	.11	.03	.05	.09	.12	.11	.08	.13	.13	.06	.14	.02	X	.19	.07	.03
Curability	.01	.03	.02	.49	.51	.76	.38	.38	.10	.10	.18	.33	.43	.34	.63	.64	.17	.49	.02	.19	X	.31	.03
Chemotherapy	.06	.04	.00	.48	.41	.28	.45	.36	.05	.13	.23	.33	.37	.18	.47	.48	.09	.11	.06	.07	.31	X	.00
Post-op. complicat.	.09	.02	.09	.08	.04	.02	.06	.07	.15	.04	.00	.02	.04	.00	.08	.07	.23	.03	.27	.03	.00	.03	X

SPEARMAN CORRELATION

PEARSON CORRELATION

最も高かった (67.2%)、胃全摘 (36.7%) と噴門側切除 (32.7%) の 5 生率は低く、また両者の間に有意差は認めなかった (Fig. 1-17)。

18. リンパ節郭清：規約11版で R₂以上の症例 (規約12版から R は D に変更になった) はその 5 生率は高かったが (63.8%)、何らかの理由で R₁ (41.2%) または R₀ (20.3%) にとどまった症例では低かった (Fig. 1-18)。

19. 合併切除：何らかの理由で他臓器の合併切除を施行した群の 5 生率 (38.0%) は、非合併切除群 (65.2%) に比べ低かった (Fig. 1-19)。

20. 切除断端：断端陽性例 (7.5%) は、断端陰性例 (60.6%) に比べ 5 生率は著しく低値であった (Fig. 1-20)。

21. 治癒度：絶対治癒切除の 5 生率は81.4%と最も高かった。相対治癒切除、相対非治癒切除、絶対非治癒切除の 5 生率はそれぞれ43.2%、16.1%、2.4%であり、順に予後不良となっていた (Fig. 1-21)。

22. 術後化学療法：化学療法を行った群の 5 生率は 38.0%で、行わなかった群の 5 生率71.0%に比べ著し

く低かった (Fig. 1-22)。

23. 術後合併症：術後合併症のなかった群の 5 生率 (60.2%) は術後合併症のあった群 (50.5%) に比べて高かった (Fig. 1-23)。

B. 各因子の独立性の検定

23因子間の独立性を Spearman の順位相関係数ならびに Pearson の相関係数で検討したが、両者の結果は極めて良く一致していた (Table 2)。Stage (取扱い規約)、Stage (TNM)、治癒度の 3 因子は、深達度など多くの因子との間で、Spearman の順位相関係数が 0.70以上を示した。すなわち、他の因子と強い相関があり、独立性がないとして除外した。深達度と肉眼病型の間には0.79と強い相関が認められたが、これは、肉眼病型分類に深達度分類が加えられているためである。どちらも重要な予後因子と考え、暫定的に残すこととし、20の因子に検討対象を絞り込んだ (Table 1)。

C. 多変量解析

1. 多変量解析への各因子の妥当性の検討

20因子について、SAS プログラムに組み込まれている stepwise 法により、多変量解析への妥当性を検討し

Table 3 Variables of stepwise analysis in 12 factors selected for multivariate analysis

Factors	β	SE	χ^2	P	HR	95% C.I
Age	0.73	0.08	84.6	0.0001	2.07	1.77-2.44
Sex	0.16	0.05	9.83	0.0017	1.17	1.06-1.30
Depth of invasion	1.53	0.11	242.1	0.0001	4.62	3.71-5.75
LN metastasis	1.29	0.10	174.5	0.0001	3.63	2.97-4.44
Liver / Peritoneum	0.65	0.07	85.9	0.0001	1.91	1.67-2.20
Tumor diameter	0.17	0.10	2.7	0.0976	1.18	0.97-1.45
Location	0.10	0.06	2.8	0.0929	1.10	0.98-1.25
INF	0.29	0.09	9.86	0.0017	1.33	1.12-1.60
ly	0.18	0.09	4.18	0.0410	1.20	1.00-1.43
v	0.24	0.08	7.67	0.0056	1.28	1.08-1.49
LN dissection	0.46	0.06	51.0	0.0001	1.58	1.40-1.79
Resection margins	0.44	0.08	32.5	0.0001	1.55	1.32-1.82

た。その結果、術前合併症、肉眼病型、病理組織型、間質結合織の量、切除範囲、合併切除、術後化学療法、術後合併症の8因子が脱落し、残った年齢、性、深達度、リンパ節転移、肝・腹膜転移、最大腫瘍径、占居部位、INF、リンパ管侵襲、静脈侵襲、リンパ節郭清、切除断端の12因子が残された (Table 3)。

2. ハザード比 (HR)

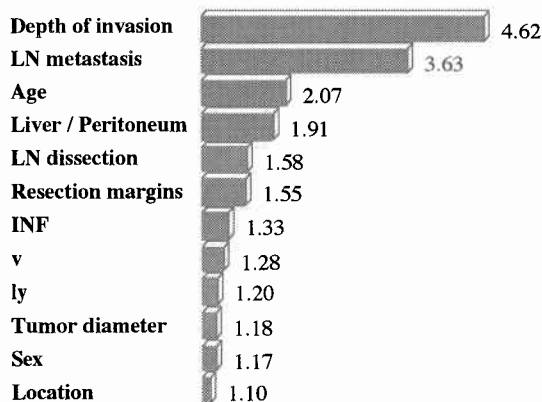
これら12因子について多変量解析を行った。

「予後への重み」はHRで、有意差の検定は β , SE, χ^2 , P, 95%CIで行った (Table 4, Fig. 2)。

Table 4 Summarized variables of 12 prognostic factors by multivariate analysis. Analyzed by Cox's proportional hazard model, SAS software, PHREG procedure.

Factor	Category	β	SE	Wald χ^2	PR> χ^2	HR
Age	-49	0.0				
	50-59	0.15	0.07	4.48	0.0342	1.16
	60-69	0.54	0.07	67.2	0.0001	1.72
	70-	0.73	0.08	84.6	0.0001	2.07
Sex	Female	0.0				
	Male	0.16	0.05	9.83	0.0017	1.17
Depth of invasion	mucosa	0.0				
	submucosa	0.39	0.1	15.2	0.0001	1.48
	musclaris	0.44	0.11	15.2	0.0001	1.55
	subserosa	0.88	0.10	70.3	0.0001	2.41
	serosa (s1)	1.25	0.11	141.1	0.0001	3.49
	serosa (s2)	1.41	0.10	206.1	0.0001	4.10
	other organs	1.53	0.11	242.1	0.0001	4.62
LN metastasis	no	0.0				
	n1	0.31	0.08	16.7	0.0001	1.36
	n2	0.78	0.08	103.5	0.0001	2.18
	n3, n4	1.29	0.10	174.5	0.0001	3.63
Liver / Peritoneum	negative	0.0				
	positive	0.65	0.07	85.9	0.0001	1.91
Tumor diameter	-2.9 cm	0.0				
	3.0-5.9	0.04	0.09	0.2	0.6611	1.04
	6.0-8.9	0.07	0.10	0.5	0.4604	1.07
	9.0-	0.17	0.10	2.7	0.0976	1.18
Location	M	0.0				
	A	0.07	0.08	0.9	0.3544	1.07
	C	0.10	0.06	2.8	0.0929	1.10
Infiltration (INF)	α	0.0				
	β	0.03	0.09	0.13	0.7217	1.03
	γ	0.29	0.09	9.86	0.0017	1.33
Lymphatic invasion (ly)	ly 0	0.0				
	ly 1	0.04	0.07	0.4	0.5490	1.04
	ly 2	0.09	0.08	1.3	0.2602	1.09
	ly 3	0.18	0.09	4.20	0.0410	1.20
Venous invasion (v)	v 0	0.0				
	v 1	0.12	0.13	0.81	0.3667	1.13
	v 2	0.17	0.06	8.1	0.0045	1.19
	v 3	0.24	0.08	7.7	0.0056	1.28
LN dissection	R2 and more	0.0				
	R1	0.34	0.12	7.2	0.0071	1.40
	R0	0.46	0.06	51.0	0.0001	1.58
Resection margins	negative	0.0				
	positive	0.44	0.08	32.5	0.0001	1.55

Fig. 2 Most important prognostic factors for gastric cancer patients. Prognostic significance are shown by hazard ratio.



12因子の中で最も大きなHRを示したのは深達度で、粘膜癌(m)に対する他臓器浸潤癌(s_3)のHRは4.62であった。続いてリンパ節転移での n_0 に対する $n_3 \cdot n_4$ のHRは3.63、年齢の49歳以下に対する70歳以上の高齢者のHRは2.07、肝・腹膜転移なしに対するあるもののHRは1.91、リンパ節郭清での R_2 以上に対する R_0 のHRは1.58であった。これら12因子のHRではすべて統計学的有意差を認めた。

3. 10年ごとのHRの変化

次に、1991年までの30年間に10年ごとの3期間に区分し、各期での主要な予後因子とその重みを検討した(Table 5)。1962年から1971年までの最初の10年間では、深達度のHRが3.72と最も重みのある因子で、以下、リンパ節転移(2.96)、肝・腹膜転移(2.29)、年齢(2.24)、切除断端(1.77)、静脈侵襲(1.45)、リンパ節郭清(1.44)と続いていた。1972年から1981年までの次の10年間では、深達度のHR(4.53)が最も高く、以下リンパ節転移(4.31)、年齢(2.22)、リンパ節郭清(2.12)、肝・腹膜転移(1.94)、切除断端(1.46)と続いていた。1982年から1981年までの最後の10年間では、ここでも深達度(4.12)が最も重みのある因子で、リンパ節転移(3.63)、年齢(2.31)、肝・腹膜転移(2.15)、リンパ節郭清(2.03)、最大腫瘍径(1.75)と続いていた。この30年間に1位深達度、2位リンパ節転移は不動で、ハザード比も極めて高い。第1期で3位を占めていた肝・腹膜転移は2期で5位、3期は4位であった。第1期で4位であった年齢は第2期、第3期には3位に、第1期に7位であったリンパ節郭

Table 5 Ranks and hazard ratios of important prognostic factors: Trend in the 30 year period

Important factors	1962-71	1972-81	1982-91
Depth of invasion	1 (3.72)	1 (4.53)	1 (4.12)
LN metastasis	2 (2.96)	2 (4.31)	2 (3.63)
Age	4 (2.24)	3 (2.22)	3 (2.31)
Liver / Peritoneum	3 (2.29)	5 (1.94)	4 (2.15)
LN dissection	7 (1.44)	4 (2.12)	5 (2.03)
Resection margins	5 (1.77)	6 (1.46)	8 (1.43)

清は、第2期では4位、第3期には5位になり、そのハザード比は1.44、2.12、2.03と「予後への重み」を増しつつあることが示された。

考 察

胃癌の予後を決定する因子についての報告は多く、その検討方法や結果もさまざまである。丸山ら⁸⁾は1982年までの日本の主要な報告をまとめている。しかし、今回著者の検討した胃癌症例は、同一施設で行われた、6,000例を超える多数症例の検討であり、今までの報告とは違った特徴を持つものと考えられる。

予後因子の検討に当たって、最も重要な作業は検討する因子の選択である。著者は、これまでの検討によく取り上げられている23の因子を選択し、単変量解析による検討を累積生存率により行った。

調べた限りすべての文献で、深達度が深くなるほど、リンパ節転移が広範囲になるほど、肝・腹膜転移がおこるほど、最大腫瘍径が大きくなるほど5生率は低下していた。著者の結果も同様であった。これらは癌の進展を直接表しており、重要な予後因子と考えられた。

年齢については、高齢になるほど予後は不良であった。Kataiら⁹⁾は、胃癌患者の死因の検討で、進行癌死亡1,160例中他病死が22.5%確認されたと述べ、Sanoら¹⁰⁾は、早期癌死亡131例中74.8%が他病死であったと報告している。高齢者での予後不良の主因は、他病死の増加と考えられる。

多くの報告で、性による生存率の差はないとされ^{11)~16)}、我々も同様の成績であったが、有意差を認めるとする報告もある¹⁷⁾¹⁸⁾。

肉眼病型は、早期癌と進行癌の5生率に明らかな差があり、また進行癌の中でも、4型の予後は際だって不良であった。この結果はこれまでの報告と同様であった¹¹⁾¹²⁾¹⁹⁾。

占居部位について、西ら¹⁷⁾は著者と同様に、M, A, Cの順で予後は不良となると報告していたが³⁾、Pacelli

ら¹⁴⁾はA, M, Cの順で、5生率は63.8%, 60.9%, 38.9%であったと報告している。

病理組織型は分化型癌が未分化型癌に比べ、予後が良好であったが、少数例の検討では差がなかったという報告も多い^{12)~16)}。

リンパ管侵襲、静脈侵襲は、侵襲の程度が増すほど予後が悪くなったが、同様の報告も多い¹²⁾¹⁶⁾。Babaら¹⁵⁾はリンパ管侵襲に予後の差を認めたが、静脈侵襲は認めなかったと報告している。検討症例が142と少数のためであろう。

Stageは予後を表すために分類される。ゆえに、胃癌取扱い規約でもTNM分類でも、Stageの進行とともに予後は不良であった。

R₀, R₁に比べ、R₂以上のリンパ節郭清の予後が良好であったが、同様の報告も多い¹⁴⁾。ただ、表在癌を含めて、全期間R₂郭清が標準術式とされてきたので、R₀, R₁症例は姑息手術などで郭清を手びかえたものに限られ、これらの予後が不良なのは当然ともいえる。

以上の単変量解析では、性を除くすべての因子で、Greenwoodの5%標準誤差による検討で有意に生存率と相関が認められた。しかし、これらの因子には、他の因子から独立しているものとそうでないものがある。例えば、Stageは深達度、リンパ節転移、肝・腹膜転移の程度によって決まる完全な従属変数である。また、丸山ら²⁰⁾は腫瘍径が増すと生存率が低下するので、重要な予後因子と考えられたが、同一の深達度の中では腫瘍径が増しても予後はあまり変わらず、逆の場合すらあると述べ、腫瘍径は重みのある予後因子とはいえないと報告している。

このように、真の予後因子を知るにはまず各因子の独立性の検定が必要である。これまでのほとんどの文献は、独立性の検定を行っていない。また、独立性の検定方法として、検討する因子が少ない場合には χ^2 (カイ二乗)検定を行っているものもある。著者は、検定をSpearmanの順位相関係数ならびにPearsonの相関係数によって行った。原理的には、Spearmanは順位変数の検定に適し、Pearsonは連続変数に適合するといわれている^{4)~6)}。今回の検討因子は年齢、最大腫瘍径が連続変数で、それ以外の深達度、リンパ節転移などは、人為的に区分された変数である。すなわち、2種類の変数が含まれていて、どちらの検定がより合理的か判断しかねたため、両方で分析してみた。結果は、両分析の間にほとんど違いがなかった。これは、症例数が多く、区分が適切であったためであろう。ただ、

予後因子の大部分が連続変数でないので、Spearmanの順位相関係数の成績をもとに予後因子を選定した。相関係数が0.0~0.2はほとんど相関のないもの、0.2~0.4はやや相関のあるもの、0.4~0.7をかなり相関のあるもの、0.7以上を強い相関のあるものとする一般的な解釈を当てはめると^{4)~6)}、多くの因子間にかんがりの相関が認められた。特に深達度と肉眼病型の間には0.79という高い相関を認めたが、これは、肉眼病型でType 0が表在癌という、深達度による分類が取り入れられているためである。多くの文献で、肉眼病型は予後に大きな影響を与えると報告されているので、独立性に関しては疑問が残るが、以後の検討に残すこととした。

Stageと深達度の間、およびStageとリンパ節転移の間に高い相関が見られたが、これは深達度とリンパ節転移によってStageが決定されるためであり、当然のことといえる。また、治癒度は肝・腹膜転移と高い相関を見たが、これも肝・腹膜転移が決定因子の1つであるためである。よって、独立性がないと判定された取扱い規約とTNMのStageおよび治癒度を除外し、20の因子に検討対象を絞り込んだ。

次にこれら20の因子が、それぞれ胃癌患者の予後にどれほど重みを持つかの検討に移った。しかし、深達度の浅いものではリンパ節転移の程度は軽く、逆に深いものでは程度はひどくなる。ゆえに単変量解析の深達度の生存率を調べても、リンパ節転移の影響を受け予後への重みを必ずしも表していない。そこでリンパ節転移の影響を除いた深達度別の生存率の検討を目的として、さらに肝・腹膜転移、肉眼病型、病理組織型、年齢などの影響も除いた生存率の検討をする目的で多変量解析を行った。

多変量解析にも、重回帰分析、比例ハザードモデル、ロジスティックモデル、判別関数、数量化理論、因子分析などの方法がある。今回の検討のごとく、生存期間を評価の対象、すなわち従属変数とし、20の予後因子を独立変数として予後を検討する場合、比例ハザードモデルまたはロジスティックモデルを用いることが最も合理的といわれている⁷⁾。どちらの方法を用いるかは、その目的により異なるが、本研究では、各患者の死亡時期と消息不明時期が対象全例で記載されており、手術後の打ち切り症例(censored case)の正確な情報があることから、これを有効に利用できる比例ハザードモデルを使用した。

さらに、比例ハザードモデル分析上、最も優れた説

明をするための独立変数のスクリーニングが必要である。すなわち、生存期間という従属変数を決める独立変数の中で、どれを採用すると理にかなった説明ができるかという問題である。今回、その方法として SAS program で使用可能な stepwise 法を用いた。その結果、先の20因子の中で、術前合併症、肉眼病型、病理組織型、間質結合織の量、切除範囲、合併切除、術後化学療法、術後合併症の8因子が分析に不適当とされ、脱落した。独立性に疑問のあった肉眼病型は、ここで除外された。stepwise 法による検定で検討因子を選択した報告も多い²¹⁾。加藤ら²²⁾によると、年齢、性、肉眼病型など12因子のなかで肉眼病型、リンパ節転移、リンパ節郭清、深達度、根治度、腹膜転移が選択されたとし、Msika ら¹⁹⁾によると、リンパ節転移のみが検討に値する因子として残ったとしている。しかし、stepwise 法による検討なしで多変量解析をしている文献も少なくなかった²³⁾²⁴⁾。

以上の予備分析を経て、最終的に12因子の「予後への重み」を比例ハザードモデルで解析した。なお、3つ以上のカテゴリーを持つ因子については、ダミー変数を利用することにより HR を算出した。有意差は、 β , SE, χ^2 , P, 95%CI によって検定した。文献によっては、HR を「リスク比」と表しているものもあったが、両者の算出方法は検索する限り同一のものであり、 e^β または $\exp(\beta)$ として求められていた。

以上の多変量解析の結果、最も予後に重みのある因子は深達度で、リンパ節転移、年齢、肝・腹膜転移、リンパ節郭清の順であった。中里²⁵⁾は、「予後への重み」は深達度、リンパ節転移、肉眼病型、占居部位、年齢の順とほぼ同様の報告をしている。中島ら²³⁾は、肝転移、治癒度、肉眼病型、漿膜浸潤、リンパ節転移の順で予後に寄与していたと報告しているが、治癒度は肝転移の従属変数であることから、独立性に疑問がもたれる。

粘膜癌に対する他臓器浸潤癌の HR は4.62であった。言い換えれば、多臓器浸潤癌は予後を粘膜癌の4.62分の1に低下させるといえる。多変量解析で深達度が重みのある因子であるとの報告は多く^{15)25)~27)}、Moriguchi ら¹¹⁾によると進行胃癌の中で、漿膜浸潤陽性群の HR は1.24であり、板東ら¹⁶⁾は1.67、中島ら²³⁾は s_0 に対する s_3 症例の HR は2.58であったと述べている。Arveux ら²⁸⁾は、s(-) に対する s(+) の HR は2.0と報告している。報告により HR の数値が異なるのは、深達度の区分と分析した他の因子が違ってい

るためである。

リンパ節転移の重みも大きく、HR は3.63であった。同様の報告も多く^{11)12)15)16)19)21)25)~27)29)30)}、Ichikawa ら²⁴⁾によると、漿膜浸潤陽性・陰性に関わらず、重要な予後因子はリンパ節転移であったとしている。西田ら³¹⁾は、進行胃癌ではリンパ節転移が最も重要で、これに基づく Stage、リンパ節郭清、根治度が重要であると報告している。また、転移リンパ節の数が重要であるとの報告もある¹³⁾¹⁷⁾。Arveux ら²⁸⁾と Shiu ら³²⁾は3個以上リンパ節転移を認めた症例の n_0 症例に対する HR は、それぞれ2.87と2.20であったと述べている。

第3位の予後因子は年齢であり、その HR は2.07であった。同様の報告も多く見られ¹¹⁾²⁸⁾、Haugstvedt ら¹⁸⁾は、10歳の年齢を加えるごとに HR は1.27ずつ増加すると述べている。

第4位の予後因子は肝・腹膜転移であった。TNM 分類に取り上げられている、T 深達度、N リンパ節転移、M 遠隔転移の順は、著者の「予後への重み」の順と同じで、この分類の合理性を裏付けていた。肝転移もしくは腹膜転移が重要な予後因子であるとの報告は多い^{21)~23)26)27)29)}。

第5位はリンパ節郭清で、 R_2 以上に対する R_0 の HR は1.58であった。同様の報告も多い²²⁾³¹⁾。十分な郭清で予後を60%向上させられることは注目に値する。

第6位は切除断端で、断端陰性に対する陽性例の HR は1.55であった。Shiu ら³²⁾は、HR は4.54と非常に高く、予後因子の第1位を占めたと報告している。

第7位は INF で、 $INF\gamma$ の $INF\alpha$ に対する HR は1.33であった。一方、Haraguchi ら¹²⁾単変量解析ですでに有意差を持たないと述べている。

第8位は静脈侵襲で、 v_0 に対する v_3 の HR は1.28であった。第9位はリンパ管侵襲で、 ly_0 に対する ly_3 の HR は1.20であった。検討症例の少ない分析では HR は小さく、有意差がないと報告されている¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

第10位は最大腫瘍径で HR は1.18であった。最大腫瘍径が重要であるとの報告も見られるが¹⁶⁾²⁹⁾、重要な予後因子とは認められなかったとの報告も多い¹⁸⁾¹⁹⁾²¹⁾²³⁾²⁴⁾²⁶⁾²⁷⁾。これは、10位以下の因子となると「予後への重み」が小さく、HR は1に近づき、分析する因子や症例数によって異なった結果となるためである。

第11位は性で、女性に対する男性の HR は1.17であった。中島ら²³⁾もその HR は1.07であったと報告しており、Rugge ら³³⁾は単変量解析で男性は予後不良な

傾向を認めたが、多変量解析の結果、差は見られなかったという。

第12位は占居部位で、C領域癌のM領域癌に対するHRは1.10であった。占居部位は予後に関係しないとの報告もあるが^{11)~13)15)18)}、関係するとの報告もある¹⁴⁾²³⁾²⁷⁾²⁸⁾³¹⁾³²⁾。

各10年ごとのHRの移り変わりをみると興味深い結果を得た。深達度とリンパ節転移は常に1位2位を占めており、しかも、他の因子に比べて突出した重みを示していた。3位以下の移り変わりでは、肝・腹膜転移がその順位を下げ、年齢が重みを増す結果となっていた。これは早期癌症例が増え、癌は治癒せしめたものの、加齢による他疾患死亡が増えているためであろう。また最近では、 n_1 や n_2 のリンパ節転移は郭清によりかなり治癒させられるので、リンパ節転移のHRは小さくなっていると予測していた。結果は、2.96、4.31、3.63といずれも高いハザード比を示し、予測は当たっていなかった。一方、リンパ節郭清の重みは次第に増しており、7位から5位に順位を上げていた。

稿を終えるに当たり、終始御指導いただいた国立がんセンター病院外科の丸山圭一、笹子三津留、木下平、佐野武、片井均諸先生、ならびに研究所がん情報研究部の山口直人、新保小百合両先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第15回世界外科学会総会(1994年9月、Hong Kong)で報告した。

文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。第11版。金原出版、東京、1985
- 2) UICC: TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed. Springer-Verlag, Berlin, 1987
- 3) 富永祐民：治療効果判定のための実用統計学—生命表法の解説。蟹書房、東京、1980、p73—104
- 4) 青木繁伸：医学統計解析リファレンスマニュアル。医学書院、東京、1989、p258—261
- 5) 杉田暉道：続。統計学入門。医学書院、東京、1984、p53—65
- 6) 市原清志：バイオサイエンスの統計学。南江堂、東京、1990、p224—253
- 7) 浜島信之：多変量解析による臨床研究—比例ハザードモデルとロジスティックモデルの解説とSASプログラム。名古屋大学出版会、名古屋、1993、p41—101
- 8) 丸山圭一、菊池史朗、木下平ほか：胃癌患者の予後因子とその重み。胃癌研究会編。日本の胃癌。金原出版、東京、1996、p703—721
- 9) Katai H, Maruyama K, Okajima K et al: Mode of recurrence after gastric cancer sur-

- gery. Dig Surg 11: 99—103, 1994
- 10) Sano T, Sasako M, Maruyama K et al: Recurrence of early gastric cancer: Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature. Cancer 72: 3174—3178, 1993
- 11) Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D et al: Prediction of survival time after curative surgery for advanced gastric cancer. Eur J Surg Oncol 18: 287—292, 1992
- 12) Haraguchi M, Watanabe A, Moriguchi S et al: DNA ploidy is a major prognostic factor in advanced gastric carcinoma—univariate and multivariate analysis. Surgery 110: 814—819, 1991
- 13) Jaehne J, Meyer HJ, Maschek H et al: Lymphadenectomy in gastric carcinoma: A prospective and prognostic study. Arch Surg 127: 290—294, 1992
- 14) Pacelli F, Doglietto GB, Bellantone R et al: Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: a comparative study of 320 patients. Br J Surg 80: 1153—1156, 1993
- 15) Baba H, Korenaga D, Okamura T et al: Prognostic factors in gastric cancer with serosal invasion. Arch Surg 124: 1061—1064, 1989
- 16) 板東隆文、豊島宏、磯山徹：Coxの比例hazard modelによる胃癌の予後因子の検討。日消外会誌 26: 2567—2571, 1993
- 17) 西満正、中島聰総：胃癌切除例の予後因子、癌と化療 15: 2186—2193, 1988
- 18) Haugstvedt TK, Viste A, Eide GE et al: Norwegian multicentre study of survival and prognostic factors in patients undergoing curative resection for gastric carcinoma. Br J Surg 80: 475—478, 1993
- 19) Msika S, Chastang C, Houry S et al: Lymph node involvement as the only prognostic factor in curative resected gastric carcinoma: A multivariate analysis. W J Surg 13: 118—123, 1989
- 20) Maruyama K: Treatment results of gastric cancer studied by the new TNM classification. Edited by Maruyama M. Review of clinical research in gastroenterology. Igakushoin, Tokyo, NY, 1987, p112—126
- 21) Roder JD, Bottcher K, Siewert R et al: Prognostic factors in gastric carcinoma. Cancer 72: 2089—2097, 1993
- 22) 加藤道男、河村史朗、森下透ほか：胃癌の術後遠隔成績に及ぼす因子の検討—Coxの比例ハザードモデルによるOK-432腹腔内投与の評価。日消外会誌 23: 2741—2746, 1990

- 23) 中島聰總, 太田恵一朗, 西 満正ほか: 生存に及ぼす胃癌予後要因の多変量解析. 癌と化療 21: 1768—1774, 1994
- 24) Ichikawa T, Fujino K, Ikawa H et al: Proposal of a risk for recurrence in patients with curatively resected gastric cancer. Surg Today 23: 759—764, 1993
- 25) 中里博昭: 多変量解析よりみた胃癌の予後要因. Karkinos 6: 503—514, 1993
- 26) Maruyama K: The most important prognostic factors for gastric cancer patients—A study using univariate and multivariate analyses. Scand J Gastroenterol 22: 63—68, 1987
- 27) 金平永二, 川浦幸光, 太田安彦ほか: 高齢者胃癌切除例の早期及び遠隔成績—多変量解析を用いた予後因子の検討. 日臨外医会誌 52: 1225—1230, 1991
- 28) Arveux P, Faivre F, Boutron MC et al: Prognosis of gastric carcinoma after curative surgery: A population-based study using multivariate crude and relative survival analysis: Dig Dis Science 37: 757—763, 1992
- 29) Iriyama K, Nishiwaki H, Mori H et al: Prediction of postoperative survival time by multivariate analysis in patients with advanced cancer of the stomach. Int Surg 71: 73—75, 1986
- 30) Harmanek P: Prognostic factors in stomach cancer surgery. Eur J Surg Onc 12: 241—246, 1986
- 31) 西田哲朗, 有馬純孝, 二見喜太郎ほか: 多変量解析を用いた胃低分化型腺癌の臨床病理学的検討—Coxの比例ハザードモデルを用いて. 福岡大医紀 18: 229—240, 1991
- 32) Shiu MH, Moore E, Sanders M et al: Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma: A retrospective multivariate analysis. Arch Surg 122: 1347—1351, 1987
- 33) Rugge M, Sonogo F, Panozzo M et al: Pathology and ploidy in the prognosis of gastric cancer with no extranodal metastasis. Cancer 73: 1127—1133, 1994

Prognostic Factors of Gastric Cancer Patients —A Study by Univariate and Multivariate Analysis—

Kazuo Okajima

Department of Surgical Oncology, National Cancer Center Central Hospital
Department of Surgery, Osaka Medical College

To determine the most important prognostic factors for patients with gastric cancer, 23 factors were evaluated by uni- and multivariate analyses. A total 6,540 patients with primary gastric cancer treated in the National Cancer Center, Tokyo, between 1962 and 1991 were studied. In 22 factors (excluding sex), a significant difference was seen in cumulative survival rate (univariate analysis), and they seemed to be the important prognostic factors. However, 11 factors were excluded after checking for independence (by Spearman's correlation) and checking for multivariate analysis (by the stepwise method), and the remaining 12 factors were finally studied by Cox's proportional hazard model (multivariate analysis); i.e. age, sex, depth of invasion, lymph node metastasis, liver/peritoneal metastasis, maximal tumor diameter, location, infiltrative growth, lymphatic invasion, venous invasion, lymph node dissection, and resection margins. The most important prognostic factor was depth of invasion (hazard ratio: 4.62), followed by lymph node metastasis (3.63), age (2.07), liver/peritoneal metastasis (1.91), and lymph node dissection (1.58). The important prognostic factors changed in rank in the 30-year period. Depth of invasion and lymph node metastasis kept their first and second position during the whole period. Liver/peritoneal metastasis dropped in rank from the third to the fourth place. Age rose in rank from the fourth to the third place, and lymph node dissection also increased in prognostic significance, rising in rank from the seventh to the fifth place.

Reprint requests: Kazuo Okajima Department of Surgery, Himeji Central Hospital
2-36 Miyake, Shikama-ku, Himeji-shi, 672 JAPAN