

学 位 論 文 題 名

Cox Multivariate Regression Models for
Estimating Prognosis of Patients with
Endometrioid Adenocarcinoma of
the Uterine Corpus who Underwent
Thorough Surgical Staging

(手術摘出物所見に基づく子宮体部類内膜腺癌の予後判定の
ための Cox の多変量解析モデルの作成)

学位論文内容の要旨

I. はじめに

1988年にFIGOの子宮体癌の進行期分類が、従来の術前の臨床所見に基づいたものから手術所見および病理学的所見に基づく分類に変更された。新分類(FIGO,1988)では、I期が子宮体部に限局したもの、II期が子宮頸部まで進展したもの、III期が腹腔洗浄細胞診陽性または筋層浸潤が漿膜まで及ぶもの、膣転移を認めるもの、卵巣またはリンパ節転移があるもの、IV期が膀胱粘膜、腸粘膜に及んだものまたは遠隔転移のあるものと規定された。北海道大学産婦人科での症例を新分類により検討すると、II期症例は全体の9%とその割合が少ないこと、Kaplan-Meier法による累積5年生存率はI期95%、II期94%と予後に差がないことなど新分類には問題点が指摘された。

II. 対象と方法

1982年から1995年までの期間に北海道大学産婦人科において子宮体癌根治手術を行い手術摘出物の病理組織学的所見の明らかな類内膜腺癌症例 (n=206、平均年齢 55.6才 ; 23~75才) を対象とした。標準術式は子宮全摘、両付属器切除、骨盤及び傍大動脈リンパ節郭清とし、子宮頸部に進展のある症例に対しては広汎子宮全摘術を施行した。また術後補助化学療法は筋層浸潤の深い症例や子宮体部外進展のある症例に追加し、cisplatin 50 mg/m² ,adriamycin 30 mg/m² , cyclophosphamide 350 mg/m² を原則として6コース施行した。癌の広がりをあらわす因子(筋層浸潤の程度、頸部浸潤、卵巣転移、骨盤リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移の有無)と腫瘍の悪性度を反映する因子(組織分化度、核異型度、脈管侵襲の程度)とから子宮体癌の進展様式について検討し、予後をより正確に反映する独自の進行期分類の作成を新たに試みた。また対照群として、札幌厚生病院産婦人科において1990年から1997年までに同様な基準により手術および術後治療を施行した類内膜腺癌症例 (n=41、平均年齢 54.7才 ; 31~71才) を用いた。統計解析手法は、Coxのproportional hazard modelを用いた単変量および重回帰分析を用い、有意な因子の選択はstepwise法により行った。また生存率はKaplan-Meier法による累積5年生存率を用いLogrank testにより検定した。

III. 研究成績

1. 子宮体癌の進展様式について

子宮体部外進展部位の分布は頸部(Cx,26%)、骨盤リンパ節(PLN,19%)、卵巣(Ov,16%)、傍大動脈リンパ節(PAN,10%)であった。子宮体部以外の単独進展部位は、Cx (11%)、PLN(7%)、

Ov (4%)、PAN(1%) の順でPLNに直接進展する経路があることが推測された。筋層浸潤(MI)が深くなるにつれて複数部位への進展症例が有意 ($p<0.001$) に増加し、PAN転移は、漿膜を越えない範囲ではMIの深さとの間に明らかな関連は認められないが、PLN転移との間に有意 ($p<0.001$)な関連を認めた。以上から、子宮体癌は進行とともにCx、Ov、PLNのうち複数方向に進展すること、PANは体癌の進行にとっては二次リンパ節である可能性が示唆された。

これらの成績をもとに、子宮体部外の広がりを表す指標として子宮体部外進展部位スコア (ECS; Cx、Ov、PLNへの転移陽性の割合で0~3で表す)を作成し、単変量による予後解析で

ECSが有意($\beta=0.96$, $p<0.001$)な予後因子であることを確認した。また広がりをおよぼす因子(MIの程度、Cx浸潤、Ov転移、PLN転移、PAN転移の有無、ECS)の多変量による予後解析では、MI($\beta=0.80$ $p<0.05$)、PAN転移 ($\beta=1.32$, $p<0.01$)、ECS ($\beta=0.48$, $p<0.05$) がそれぞれ有意な因子として選択されたが、Cx浸潤($\beta=0.82$)、Ov転移($\beta=0.37$)、PLN転移($\beta=0.11$)は選択されなかった。同様に腫瘍の悪性度を反映する因子の多変量による予後解析の結果は、組織分化度 (HG, $\beta=0.23$, n.s.)、核異型度 (NG, $\beta=0.99$, $p<0.01$)、脈管侵襲の程度(LV, $\beta=1.03$, $p<0.001$)で、NGとLVが有意な因子として選択された。

2. 子宮体癌の広がりから予後を判定する回帰式の作成とその予後判定上の意義について

子宮体癌の進展の程度は子宮体部の広がり、骨盤内の広がり、骨盤外の広がりの3要素の総計としてあらわすことができる。そこでこれらの3要素をそれぞれ反映する病理組織学的因子であるMIの程度、ECS、PAN転移の有無を用いて、子宮内膜限局症例を基準とした相対的な死亡確率(相対危険度:ハザード比; HR)を症例毎に算出するための重回帰式をCoxのハザードモデルを用いて作成した。

$$HR = \exp(0.79 \times MI + 0.48 \times ECS + 1.32 \times PAN)$$

MI; 筋層浸潤の程度, 0: 内膜限局, 1: 1/2以下, 2: 1/2より大きい, 3: 漿膜に及ぶ

ECS; 子宮体部外進展部位スコア, 0: なし, 1: 1カ所, 2: 2カ所, 3: 3カ所,

PAN; 傍大動脈リンパ節転移, 0: なし, 1: あり,

この計算式から内膜限局例を基準とした相対危険度は、MIが1/2まででは2.2倍、1/2以上では4.9倍、漿膜を侵すと10.7倍に、また骨盤内でECSが一部位増えるごとに1.6倍、2.6倍、4.2倍に、さらにPAN転移があると3.7倍となる。たとえばMIが1/2以下で骨盤内の子宮体部外進展はないがPAN転移がある症例と、MIが1/2以上でCx、Ov、PLNのいずれか一部位に進展はあるがPAN転移がない症例とでは、HRはそれぞれ8.2と7.8となり両者の予後はほぼ同程度と推察される。従って個々の症例は、HRをもとに群別できる。そこで癌の広がり様式をもとに進行期をHRにより4群に分類し、MIのないものをStage 0 ($HR=1$)、 $1 < HR \leq 5$ をStage I、 $5 < HR \leq 20$ をStage II、 $20 < HR$ をStage IIIと規定した。

一方同程度の広がりHRを有する症例では、腫瘍の悪性度が予後に大きく影響することが予測される。腫瘍悪性度に関する病理組織学的因子として多変量解析で有用性が確認されたNG、LVをもとに、死亡についての相対危険度を算出する重回帰式を作成した。

$$HR = \exp(0.99 \times (NG - 1) + 1.03 \times LV)$$

NG; 核異型度, 1: grade 1, 2: grade 2, 3: grade 3

LV; 脈管侵襲, 1: 軽度以下 2: 中等度 3: 高度

腫瘍悪性度のHRに応じてlow grade ($HR=1$)、intermediate grade ($1 < HR \leq 20$)、high grade ($20 < HR$)の3群に分け、進行期に加えての悪性度の亜分類とした。

今回作成した進行期と悪性度の亜分類の有用性を確認する目的で対象症例においてKaplan-Meier法による累積生存率を比較した。その結果、進行期分類($p<0.0001$)、進行期Stage Iの亜分類($p<0.0001$)、Stage IIおよびIIIをあわせた症例の亜分類($p<0.05$)のそれぞれにおいて、予後を明瞭に判別できることが確認された。また、対照群($n=41$)において、同様にHRをそれぞれ算出しKaplan-Meier法による累積生存率を比較した結果、進行期、亜分類ともに有意 ($p<0.05$)に予後の判別が可能であった。

IV. 結 論

広がり因子から新たに作成した進行期分類は癌のその時点での進行形態を表現し、癌の悪性度に関する病理組織学的因子による亜分類は癌のその時点以降の病態進行を予測するものと考えられる。今回独自に作成した2つの多変量解析モデルにより、個々の症例毎に予後

に対する相対危険度の数値化がはじめて可能となった。これは子宮体癌の術後管理方針の決定あるいは予後の推定のために有用であり、管理の個別化に役立つものと考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 細 川 眞澄男

副 査 教 授 吉 木 敬

副 査 教 授 藤 本 征一郎

学 位 論 文 題 名

Cox Multivariate Regression Models for Estimating Prognosis of Patients with Endometrioid Adenocarcinoma of the Uterine Corpus who Underwent Thorough Surgical Staging

(手術摘出物所見に基づく子宮体部類内膜腺癌の予後判定の
ための Cox の多変量解析モデルの作成)

1988 年に FIGO による子宮体癌の進行期分類が、従来の術前の臨床所見に基づいたものから、手術所見および病理学的所見に基づく分類に変更された。しかし、この進行期分類に基づいて、北海道大学医学部産婦人科での子宮体部類内膜腺癌症例を分類し累積生存率を比較すると、この新分類が予後を正確に反映していない可能性が示唆された。

本研究では、手術摘出物所見をもとに子宮体部類内膜腺癌の広がりと言後との関係を明らかにしたうえで、症例毎の予後を算定するための多変量解析モデルから予後をより正確に反映する独自の進行期分類を作成することを目的とし、北海道大学医学部産婦人科において 1982 年から 1995 年までの期間の類内膜腺癌症例 206 例を対象とし解析を行った。子宮体癌の広がりについての検討では、癌は進行とともに頸部浸潤 (Cx)、卵巣転移 (Ov)、骨盤リンパ節転移 (PLN) のうち複数方向に進展すること、傍大動脈リンパ節転移 (PAN) は子宮体部外進展とともに増加することが示唆された。そこで申請者は、子宮体部外の進展の指標として子宮体部外進展部位スコア[extracorporeal spread score (ECS) ; Cx、Ov、PLN の有無をそれぞれ、ありを 1、なしを 0 とし、その総和で表す]を設定し、単変量・多変量解析において有意な予後因子であることを確認した。

Cox の比例ハザードモデルによる予後因子の解析では、多変量解析で、広がりをあらわす因子は筋層浸潤 (MI)、PAN、ECS がそれぞれ有意な因子として選択され、悪性度を反映する因子では、核異型度 (NG) と脈管侵襲 (LV) とが有意な因子として選択された。子宮体癌の進展の程度を子宮体部の広がりを表す MI (0 : 内膜限局, 1 : 1/2 以下, 2 : 1/2 より大きい, 3 : 漿膜に及ぶ)、骨盤内の広がりを表す ECS (0 : なし, 1 : 1 カ所, 2 : 2 カ所, 3 : 3 カ所)、骨盤外の広がりを表す PAN の有無 (0 : なし, 1 : あり) の 3 因子を用いて相対的な死亡確率すなわち相対危険度 (ハザード比) を症例毎に算出するための回帰式

を Cox の比例ハザードモデルを用いて作成した[$H.R.=\exp(0.79 \times MI + 0.48 \times ECS + 1.32 \times PAN)$]。

本研究では、個々の症例を癌の広がり相対危険度により4群に分類し、筋層浸潤のないもの(ハザード比($H.R.$)=1)を Stage 0、 $1 < H.R. \leq 5$ を Stage I、 $5 < H.R. \leq 20$ を Stage II、 $H.R. > 20$ を Stage III と規定した。

また同様に悪性度に関する病理組織学的因子として多変量解析で有用性が確認された NG (1: grade 1, 2: grade 2, 3: grade 3)、LV (1: 軽度以下 2: 中等度 3: 高度)をもとに、死亡に対する相対危険度を算出する回帰式[$HR = \exp(0.99 \times (NG - 1) + 1.03 \times LV)$]を作成し、相対危険度に応じて3群に分け、 $H.R. = 1$ を low grade、 $1 < H.R. \leq 20$ を intermediate grade、 $H.R. > 20$ を high grade とし、進行期に加えた悪性度の亜分類とした。

今回作成したモデルの妥当性を検討するため、札幌厚生病院における子宮体部類内膜腺癌症例41例に本モデルを当てはめ、同様に累積生存率の検討を行った。その結果、相対危険度による進行期分類、相対危険度による組織悪性度の亜分類のそれぞれにおいて予後の判別が可能であることが確認された。

以上より、今回独自に作成した2つの多変量解析モデルにより、個々の症例毎に予後に対する相対危険度の数値化がはじめて可能となった。これは子宮体癌の術後管理方針の決定あるいは予後の推定のために有用であり、管理の個別化に役立つものと考えられる。

公開発表に際し、副査の吉木教授から、脈管侵襲の判定の方法、構造異型・核異型度、脈管侵襲の相互の関連、類内膜腺癌以外の組織型での検討の有無などについて質問があった。ついで副査の藤本教授から、今回作成した新しい分類と術後の化学療法の適応、また年齢や estrogen receptor (ER)・progesterone receptor(PR)との関連などについての質問があった。さらに主査の細川教授から、新しい分類の作成に至った過程、化学療法を省略できるハザード比のめやす、遺伝子診断の応用などについての質問があり考察を求められた。

いずれの質問に対しても、申請者は、対象症例の統計学的解析結果や実際の臨床経験をもとに概ね妥当な回答をなした。

審査員一同は、症例毎の予後を算定するための多変量解析モデルから予後をより正確に反映する独自の進行期分類を作成したこれらの研究成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。