判別分析をもちいた早期胃癌深達度診断の試み

済生会石川総合病院外科,石川県立中央病院外科*,金沢大学第1外科**

金平 永二 中川 正昭* 川浦 幸光 大村 健二** 疋島 寛** 中野 一郎

単発早期胃癌258例(m 癌149例,sm 癌109例)を対象として,統計学的手法により深達度診断を試みた. 数量化可能な客観的パラメーター 7 項目をもちいて判別分析を行った結果, m 癌と sm 癌の 2 群を最もよく分離する下記の判別関数を得た.

 $Z(\mathbf{x}) = -3.44 \times 10^{-1} \mathbf{x}_1 - 8.08 \times 10^{-1} \mathbf{x}_2 + 2.08 \mathbf{x}_3 - 6.79 \times 10^{-1} \mathbf{x}_4 + 6.49 \times 10^{-1} \mathbf{x}_5 + 5.62 \times 10^{-1} \mathbf{x}_6 - 2.15$

ただし x_1 に長径, x_2 に肉眼型, x_3 に占拠部位 1, x_4 に組織型, x_5 に占拠部位 2, x_6 に性別を代入する。正診率は m 癌で73.8%,sm 癌で64.2%であった。リンパ節転移率は,真の m 癌では0.7%,真の sm 癌109例では20.2%であった。これに対し判別関数上の m 癌では1.3%,sm 癌では19.3%であった。今回得られた早期胃癌の深達度診断法は従来の X 線,内視鏡検査所見を指標とする深達度診断に比べて遜色のない正診率であり,リンパ節転移の予測も含め,臨床上有用と考える。

Key words: estimation of invasion depth, early gastric cancer, depth of invasion of early gastric cancer, discriminant analysis, multivariate analysis

はじめに

現在の定義"では癌が粘膜内に限局するもの(m癌),あるいは粘膜下組織に浸潤するが固有筋層には達しないもの(sm癌)を早期胃癌と呼ぶ。m癌も sm癌 も早期胃癌と呼ばれているが,両者の鑑別は重要な意味を持っている。

m癌においてはリンパ節転移はほとんどなきに等しく、術後5年の累積生存率も100%に近い。これに対し sm癌のなかにはリンパ節転移や肝転移をともない、早期胃癌で命を奪われるものも含まれているからである。さらにストリップバイオプシーや縮小手術・局所切除術の適応を論ずる場合にはこの重要性はさらに増してくる。

しかし m 癌と sm 癌の鑑別において現在のところ 確実な指標はない. 従来の内視鏡検査や X 線検査の所 見はうまく表現されない場合も多く, 検査技術により 差が生じる. また同じものをみていても意見の相違が 生じる. このような主観的指標を用いた深達度診断は 不正確であり治療方針の決定に際して参考にすべきではないとする意見"もある. ところが先行すべきで

<1991年4月17日受理>別刷請求先:金平 永二 〒920 金沢市宝町13番1号 金沢大学医学部第1外 科 あった客観的所見を指標とする深達度診断の研究はほとんどみられない。そこで著者らはだれにでも簡便に、ある確率をもって早期胃癌の深達度を推定できることを目標として、客観的なデータのみを利用し統計学的手法により深達度診断を行うことを試みた。

対象と方法

対象は1980年1月から1988年12月までに済生会石川総合病院,石川県立中央病院(特定の主治医の症例に限定した),金沢大学第1外科の3施設にて手術により切除された特殊型を除く単発早期胃癌258例である.病理組織学的に診断された深達度によりm癌とsm癌の2群に分類したところm癌149例,sm癌109例であった。対象のデータとして深達度診断に有用と予測しかつ客観的あるいは数量化可能なものとして以下の7項目を取り上げた(Table 1, 2).

- (1) 手術時年齢:分布は21歳から87歳で平均59.0± 11.6歳であった。
 - (2) 性別:男女比は174:84(男性67.4%)であった。
- (3) 占拠部位 1:胃癌取扱い規約²⁾に準じ,高さにより上部,中部,下部に分類したところ,上部14例(5.4%),中部134例(51.9%),下部110例(42.6%)であった。
 - (4) 占拠部位2:小弯側と大弯側に分類した。前壁

Table 1 Univariate analysis of the factors for estimation of invasion depth in early gastric carcinomas

Factor	All cases mean ± SD (n = 258)	m-cancer* mean±SD (n=149)	sm-cancer** mean±SD (n=109)	p value***
Maximum diameter	2.70 ± 1.8 (cm)	2.30±1.4	3.25±2.1	0.000
Age	59.0 ± 11.6	59.6±11.9	58.1±11.3	0.638

^{*}Early gastric carcinoma without submucosal invasion

Table 2 Univariate analysis of factors for estimation of invasion depth in early gastric carcinomas

Factor	Number of m-cancer*		
Histological type ; Well	64 (71.9%)	25 (28.1%) —	0.001
(differentiation) Moderately	28 (49.1%)	29 (50.9%)]	
Poorly	57 (50.9%)	55 (49.1%)	
Gross appearance ; Elevated	24 (68.6%)	11 (31.4%)	0.001
Depressed	110 (62.1%)	67 (37.9%)	
Mixed	15 (32.6%)	31 (67.4%)	
Location-1 ; Upper	4 (28.6%)	10 (71.4%) —	0.023
Middle	81 (60.5%)	53 (39.5%)	
Lower	64 (58.2%)	46 (41.8%)	
Location-2 ; Lesser curvature	104 (62.3%)	63 (37.7%)	0.046
Greater curvature	45 (49.5%)	46 (50.5%)	
Sex ; Male	97 (57.4%)	77 (42.6%)	0.348
Female	52 (61.9%)	32 (38.1%)	

^{*}Early gastric carcinoma without submucosal invasion

または後壁において小弯側か大弯側かの判断が困難な病変は前壁においては大弯側,後壁においては小弯側とした。小弯側167例(64.7%),大弯側91例(35.3%)であった。

- (5) 長径:ホルマリン固定前の新鮮切除標本において計測した腫瘍最大長径である。最小0.5cm から最大12cm, 平均2.70±1.8cm であった。
- (6) 肉眼型:隆起型, 陥凹型, 混合型(隆起+陥凹型)に分類した。平坦型(IIb型)単独は陥凹型に分類した。随伴する平坦型, 例えば IIa+IIb のような場合は隆起型に分類した。隆起型35例(13.6%), 陥凹型177例(68.6%), 混合型46例(17.8%)であった。
- (7) 組織型:高分化型,中分化型,低分化型(印環細胞癌を含む)に分類した。高分化型89例(34.5%),中分化型57例(22.1%),低分化型112例(43.4%)で

あった.

まず以上の7項目おのおのについて m 癌と sm 癌の2 群間で一変量解析による比較を行った。連続量に対しては Student の t 検定を, 離散量に対しては χ^2 検定を用い、p値0.05未満を有意差ありとした。これにより一変量で深達度と相関の強い因子を求めるとともに分類法の見直しを行った。 すなわち、占拠部位1と組織型においては一変量解析の結果 p値がより小さかった2 群分類法を採用した。つぎに m 癌と sm 癌を分離するために上記の7項目を用いて判別分析を行った。変数選択は増加法を用いて行った。こうして得られた線形判別式にて深達度判別の的中率を求めた。

またリンパ節転移について頻度を調べ,実際の深達 度別の頻度と判別式上の深達度別の頻度を比較検討した.

^{**}Early gastric carcinoma with submucosal invasion

^{***}Comparison between m-cancer and sm-cancer by Student's t-test

^{**}Early gastric carcinoma with submucosal invasion

^{***}Test of homogeneity between m-cancer and sm-cancer by χ^2 test

成 績

I. 一変量解析の結果

各項目ごとに一変量解析の結果を示す。

- (1) 手術時年齢: m 癌の年齢は平均59.6±11.9歳, sm 癌の平均年齢は58.1±11.3歳であった。Student のt 検定では p=0.638で有意差はなかった。
- (2) 性別:男女比は m 癌においては97:52 (男性 65.1%), sm 癌においては77:32(男性70.6%)であった。 χ^2 検定では p=0.348で有意差はなかった。
- (3) 占拠部位 1: それぞれの占拠部位における sm 癌の占める割合は上部71.4%(10/14), 中部39.5%(53/134), 下部41.8%(46/110) であった。上部において sm 癌の頻度が高かったが χ^2 検定では p=0.071で有意差を認めなかった。中部と下部における sm 癌の頻度に差がないことを考慮し上部と中~下部の 2 群に分類したところ,中~下部での sm 癌の占める割合は 40.6%(99/244) であり χ^2 検定では上部との間に p=0.023で有意差を認めた。
- (4) 占拠部位 2: それぞれの占拠部位における sm 癌の占める割合は小弯側37.7% (63/167), 大弯側 50.5% (46/91) であった。大弯側に sm 癌の頻度が高 く, x²検定では p=0.046で有意差を認めた。
- (5) 長径:m 癌では平均 2.30 ± 1.4 cm であり、sm 癌では平均 3.25 ± 2.1 cm であった。m 癌に比べて sm 癌の長径が長く、Student o t 検定では p=0.000で有意差を認めた。
- (6) 肉眼型:それぞれの型における sm 癌の占める割合は隆起型31.4%(11/35),陥凹型37.9%(67/177),混合型67.4%(31/46) であった。混合型において sm 癌の頻度が高く, χ^2 検定では p=0.001で有意差を認めた。
- (7) 組織型:それぞれの組織型における sm 癌の占める割合は高分化型28.1%(25/89),中分化型50.9%(29/57),低分化型49.1%(55/112)であった。中分化型と低分化型において sm 癌の頻度が高く, χ^2 検定では p=0.004で有意差を認めた。中分化型と低分化型における sm 癌の頻度に差がなかったことを考慮し,高分化型と中~低分化型の 2 群に分類したところ,中~低分化型での sm 癌の占める割合は49.7%(84/169)であり χ^2 検定では高分化型との間に p=0.001で有意差を認めた。

以上より一変量解析では上記の7項目のうちm癌と sm癌の間で有意差を認めたものは占拠部位1,占拠部位2,長径,肉眼型,組織型の5項目であった

(Table 1, 2).

II. 多変量解析の結果

判別分析の結果を示す。m 癌とsm 癌の判別に有用であった因子は下記の6 項目であった。すなわちF 値の大きな順に,長径(F=18.25),肉眼型(F=11.27),占拠部位1 (F=8.44),組織型(F=6.42),占拠部位2 (F=4.47),性別(F=3.39) であった $(Table\ 3)$ 。これら6 項目による線形判別式は,

 $Z(\mathbf{x}) = -3.44 \times 10^{-1} \mathbf{x}_1 - 8.08 \times 10^{-1} \mathbf{x}_2 + 2.08 \mathbf{x}_3 - 6.79 \times 10^{-1} \mathbf{x}_4 + 6.49 \times 10^{-1} \mathbf{x}_5 + 5.62 \times 10^{-1} \mathbf{x}_6 - 2.15$

で表わされた。ただし x_1 には長径(cm), x_2 には肉眼型(隆起型=1, 陥凹型=2, 混合型=3), x_3 には占拠部位1(上部=1, 中~下部=2), x_4 には組織型(高分化型=1, 中~低分化型=2), x_5 には占拠部位2(大弯側=1, 小弯側=2), x_6 には性別(男性=1, 女性=2)を代入する。この判別式による的中率は69.77%, 誤判別率の推定値は30.85%, F値は10.29, 上側確率は0.0000, マハラノビスの汎距離は0.91であった。また判別空間における m 癌の重心は0.382, sm 癌の重心は-0.522であった。この式の値が-0.07より大であれば m 癌, -0.07より小であれば sm 癌と判別される。

この判別式で m 癌と判別した群の正診率は73.8% (110/149), sm 癌と判別した群の正診率は64.2%(70/109) であった (**Table 4**).

リンパ節転移の状況を調べたところ全体では23例 (8.9%) に転移陽性であった。m 癌149例では 1 例 (0.7%), sm 癌109例では22例 (20.2%) にリンパ節転移を認めた。今回の解析の結果得られた判別式による深達度別にリンパ節転移の頻度をみると m 癌と判別された149例では 2 例(1.3%), sm 癌と判別された109 例では21例 (19.3%) にリンパ節転移を認めた (Table

Table 3 Significant factors to estimate invasion depth in early gastric carcinomas determined by discriminant analysis

Factor	Linear discriminant coefficient	F value	p value	
1) Maximum diameter	-3.44×10^{-1}	18.25	0.000	
2) Gross appearance	-8.08×10^{-1}	11.27	0.001	
3) Location-1	2.08	8.44	0.004	
4) Histological type	-6.79×10^{-1}	6.42	0.012	
5) Location-2	6.49×10^{-1}	4.47	0.036	
6) Sex	5.62×10 ⁻¹	3.39	0.067	

Table 4 Accuracy of invasion depth estimated by the linear dicriminant function

Expected invasion depth	Actual inva	m . 1	
	m	sm	Total
m	110 (73.8%)	39 (26.2%)	149 (100%)
sm	39 (35.8%)	70 (64.2%)	109 (100%)
Total	149	109	258

Table 5 Incidence of lymph node metastasis in early gastric carcinomas—comparison between actual and expected invasion depth—

	m-cancer*	sm-cancer**	Total
Actual	0.7% (1/149)	20.2% (22/109)	8.9% (23/258)
Expected	1.3% (2/149)	19.3% (21/109)	8.9% (23/258)

^{*}Early gastric carcinoma without sumucosal invasion

5).

考察

m 癌と sm 癌はリンパ節転移, 予後, 治療法が異なる ため術前に正確に鑑別されなければならない。 しかし この2者の鑑別に有用な確実な指標はない。sm 癌の 指標としてあげられてきた粘膜ヒダの棍棒状変化・癒 合,病巣の台状挙上,伸展不良,辺縁の隆起などは粘 膜下層に一定量以上の癌組織が存在することによる間 接的所見である。粘膜下層に浸潤した癌組織量が十分 でない場合にはこれらの所見は得られない。 逆に粘膜 下層に、癌組織以外のもの、例えば線維化組織が存在 する場合には、これらの所見が現れることがある。ま たこれらの所見は検査技術や条件により変化し、常に 良好に描出されるとは限らない。しかも病変が同じよ うに表現されても臨床医の認識により意見の相違が生 じる. これらの問題により, 内視鏡による m癌の正診 率は53%, 73.8%, sm 癌の正診率は48%, 60.6%など と報回されている3)4)。

従来の深達度診断をより確実なものに近づけるものとして2つの手段が考えられる。ひとつは超音波内視鏡である。超音波内視鏡に語組織の胃壁内浸潤像を視覚に訴えるため直接的である。超音波内視鏡による早期胃癌深達度の正診率はm癌で60.0~95.4%, sm癌で50.0~71.4%と報告されている50~7。超音波内視鏡による深達度誤診の原因は併存する潰瘍瘢痕による7。この問題が解決されればこの検査法による早期胃癌の深達度診断は飛躍的に向上するであろう。

もうひとつの可能性は客観的所見と実際の深達度の相関を統計学的に導きだす方法である。奥田らりは数量化II類を用いて胃癌の深達度診断を試み、早期胃癌と進行胃癌の鑑別に良好な結果を得たが、m癌とsm癌の鑑別は不可能であったと報告した。斉藤らりは腫瘍の大きさ・占拠部位・組織型の3項目をもちいてm癌とsm癌の鑑別を試みた。腫瘍が同じ大きさであっても占拠部位や組織型が異なれば深達度も違ってくるであろうという考えに基づき、客観的所見のすべての組合せについて深達度との相関を調べたのである

今回われわれは統計学的手法として判別分析を用い、深達度診断的中率69.77%と良好な結果を得た。判別分析は、数量化因子をもちいて、分類したい2群の各重心が最も距離を隔てるように線形判別関数を求めるものである。得られた判別関数により新しい標本をある確率でいずれかの群に判別できるという利点もあり、今回のような研究に対しては最も適した手法といえよう。

以下に今回得られた判別関数による深達度予測例を 挙げ、その有用性を考察したい。

【例1】

男性の胃角部小弯にみられた長径1.5cm の IIc 型で 生検の結果は高分化型腺癌.

 $x_1=1.5$, $x_2=2$, $x_3=2$, $x_4=1$, $x_5=2$, $x_6=1$ Z(x)=-0.516-1.616+4.16-0.679+1.298+0.562-2.15=1.059

この判別式の値 (判別得点) は1.059であり-0.07より大であるから m 癌と予測する

【例2】

男性の胃中部大弯にみられた長径1.5cm の IIc 型で 生検の結果は低分化型腺癌

 $x_1=1.5$, $x_2=2$, $x_3=2$, $x_4=2$, $x_5=2$, $x_6=1$ Z(x)=-0.516-1.616+4.16-1.358+0.649+0.562-2.15=-0.269

この判別式の値 (判別得点) は-0.269であり-0.07 より小であるから sm 癌と予測する.

例1と例2にみられるように、同じ大きさの早期胃癌であっても占拠部位と組織型が異なれば、深達度予測が異なることがわかる。これは斉藤ら9の考えを統計学的に裏付ける結果である。

【応用1】

ここで例1において長径のみを変数xとして残し, ほかをすべて代入するとm癌であるための長径の条件が算出される。すなわち

^{**}Early gastric carcinoma with submucosal invasion

 $Z(\mathbf{x}) = -3.44 \times 10^{-1} \mathbf{x} - 1.616 + 4.16 - 0.679 + 1.298 + 0.562 - 2.15 = -3.44 \times 10^{-1} \mathbf{x} + 1.575$ m 癌と判別されるための条件は $Z(\mathbf{x}) > -0.07$ であるから、 $\mathbf{x} < 4.78$ となる。したがって男性の胃中部以下小弯側の \mathbf{Hc} 型で高分化型腺癌の場合、長径4.78cm 未満であれば m 癌と判別されることになる。

【応用2】

同様に男性の IIc 型早期胃癌において各占拠部位,組織型別に m 癌であるための長径の条件を算出し一覧表にしたものを Table 6 に示す。これによると計算式上は胃上部における IIc 型はすべて sm 癌と予測されることになる。また胃中下部大弯側の IIc 型は,中~低分化型である場合には,長径が1cm 以下であっても sm 癌の可能性が高いことがわかる。

【応用3】

つぎに深達度予測における肉眼型,組織型,および 長径の関係をみるため,占拠部位を胃中部大弯,性別 を男性に固定する。このようにして肉眼型別に m 癌で あるための長径の条件を算出した結果を Table 7 に 示す。これによると IIa+IIc 型のような混合型が大弯 側にみられた場合は組織型を問わず,まず sm 癌と予 測してよいことがわかる。一方,隆起型早期胃癌では,

Table 6 Maximum diameter of expected m-cancer* (Type IIc, male) in each combination of location and histological type

	Histological type		
Location	Well differentiated	Moderately to poorly differentiated	
Upper-Lesser	0 (cm)	0	
Upper-Greater	0	0.	
Middle or lower-Lesser	4.78	2.81	
Middle or lower-Greater	2.90	0.92	

^{*}Early gastric carcinoma without submucosal invasion

Table 7 Maximum diameter of expected m-cancer* (greater curvature of middle or lower stomach, male) in each combination of gross appearance and histological type

	Histological type		
Gross appearance	Well differentiated	Moderately to poorly differentiated	
Elevated type	5.24 (cm)	3.27	
Depressed type	2.89	0.92	
Mixed type	0.55	0	

^{*}Early gastric carcinoma without submucosal invasion

高分化型腺癌である時,長径5cmの大きさになっても m 癌である可能性の方が高いことがわかる.

以上のように今回得られた判別関数は、臨床で得られた数値を代入するだけで簡便に深達度予測が可能である。さらにここで用いるパラメーター6項目はいずれも客観的、数量化可能なものばかりであるから熟練した検査医と経験の浅い者との間にも差は生じないはずである。どこでだれが予測してもおよそ70%の的中率が得られるのである。早期胃癌の深達度診断において確実な指標のない現在、この判別関数による予測は利用価値が高いと考える。

リンパ節転移と深達度の関係を調べたところ、今回の判別関数はリンパ節転移予測にも有用であることがわかった。すなわちこの判別関数で m 癌と予測した例において、実際にリンパ節に転移していたものは1.3%であり、真の m 癌のリンパ節転移率0.7%と差がなかった。判別関数で m 癌と予測した症例のうち、26.2%は実際には sm 癌であったが、この sm 癌においてはリンパ節転移は、まずないと予測してもよいであろう。このことは早期胃癌に対する局所切除の適応を論ずる上100で参考になると思われる。

統計学的手法により導きだした判別関数の有用性を 述べてきたが、この方法には問題が残されている。第 1に、長径の測定方法である、術前の X 線および内視 鏡検査所見による腫瘍の大きさの測定値が十分に集計 されなかったため、われわれはホルマリン固定前の新 鮮標本における測定値を用いた。 しかし術前予測にこ の判別関数を用いるためには、長径は、X線や内視鏡 検査所見から得た値でなければならない. 第2に組織 型の判定である。今回の検討では、組織型と深達度の 正確な相関を知るため、手術材料による優勢な組織型 を用いた。しかし本来は術前の生検結果によらなけれ ばならない。第3には進行癌を含めた鑑別の必要性で ある。今回の判別関数を応用する際,対象が早期胃癌 であるという大前提が必要である。しかし実際には IIc 類似進行癌などの存在を無視するわけにはいかないの で、これらを含めた判別関数に発展させていくべきで あろう.

文 献

- 1) 胃癌研究会編:胃癌取扱い規約、改定第11版、金原 出版、東京、1985
- 田中康之ほか:陥凹性早期胃癌の内視鏡的深達度 診断とその時代的変貌。Gastroenterol Endosc 26:539-547, 1984

- 3) 土方 淳,吉田茂昭:内視鏡像からみた胃癌の治療方針の選択一深達度診断の限界とその対策ー。Prog Digest Endosc 25:22-27, 1984
- 4) 川口 実,斉藤利彦:胃癌の深達度診断一内視鏡 的立場から一。Prog Digest Endosc 25:28-32, 1984
- 5) 木田光弘, 西元寺克礼, 岡部治弥: 超音波内視鏡に よる胃癌深達度診断に関する臨床病理学的研究。 Gastroenterol Endosc 31: 1141—1145, 1989
- 6) 相部 剛, 竹本忠良: 胃癌の診断—超音波内視鏡 による胃癌深達度診断—。癌の臨 32: 1173—1175, 1986

- 7) 鎌田 徹,米村 豊,長谷川啓ほか:胃癌深達度診断における超音波内視鏡の有用性に関する検討. 日臨外医会誌 51:644-648, 1990
- 8) 奥田 茂, 今西 清, 三村征四郎ほか:陥凹性早期 胃癌の深達度診断における多変量解析の試み. 胃 と腸 12:1175-1186, 1977
- 9) 斉藤洋子,石堂達也,中村恭一:臨床病理学的にみた陥凹型胃癌の粘膜下組織浸潤。胃と腸 22: 129-134,1987
- 10) 笹子三津留, 木下 平, 丸山圭一ほか: 早期胃癌に 対する局所切除。日消外会誌 23:2191-2195, 1990

A Trial of Estimation of Invasion Depth in Early Gastric Cancer by Discriminant Analysis

Eiji Kanehira, Masaaki Nakagawa*, Yukimitsu Kawaura, Kenji Omura**, Hiroshi Hikishima** and Ichiro Nakano

The Department of Surgery, Saiseikai Ishikawa General Hospital
*The Department of General Surgery, Ishikawa Prefectural Central Hospital
**The Department of Surgery (1), Kanazawa University School of Medicine

A total of 258 solitary early gastric cancers (149 m-cancers, 109 sm-cancers) were statistically analyzed to estimate the depth of invasion. The influence of seven objective variables was assessed by discriminant analysis to obtain the following discriminant function: $Z(x)=-3.44\times 10^{-1}x_1$ $-8.08\times 10^{-1}x_2$ $+2.08x_3$ $-6.79\times 10^{-1}x_4$ $+6.49\times 10^{-1}x_5$ $+5.62\times 10^{-1}x_6$ -2.15 (x_1 , x_2 , x_3 , x_4 , x_5 , and x_6 are maximum diameter, gross appearance, location-1, histological type, location-2, and sex respectively). The accuracy of this estimation was 73.8% for m-cancer and 64.2% for sm-cancer. The incidence of lymph node metastasis was 0.7% for actual m-cancer and 20.2% for actual sm-cancer, and it was 1.3% for expected m-cancer and 19.3% for expected sm-cancer. Estimation of the depth of invasion in early gastric cancer using this discriminant function is as accurate as the conventional method. In addition, it could be useful for predicting lymph node metastasis.

Reprint requests: Eiji Kanehira The Department of Surgery (1), Kanazawa University School of Medicine 13-1 Takaramachi, Kanazawa, 920 JAPAN