

乳癌における病理学的予後因子の解析

— 再発に及ぼす影響の経時的推移について —

吉本 賢隆

「乳癌における病理学的予後因子の解析  
- 再発に及ぼす影響の経時的推移について -」

吉 本 賢 隆

## I はじめに

癌患者における予後因子は癌の進行度や生物学的特性と密接に関連したものであり、癌臨床研究の主要なテーマの一つとしてその説明が期待されている(1,2)。乳癌における予後因子に関してはすでに多くの優れた研究があり、多数の予後決定因子が報告されている(3-21)。最も重要な因子はリンパ節転移の有無とその程度であり(11)、その他に、腫瘍径(11)、核異型(3,4,5)、脈管侵襲(12)、ホルモン受容体の有無(13-16)、DNAの倍数性(16-18)、Labeling Index(19,20)、癌遺伝子(21,22)など多くの因子が予後と密接な関係にあることが報告されている。しかし、個々の因子についての評価は必ずしも一定ではなく、一例として宿主の防御反応とされる癌浸潤リンパ球に関しては再発抑制に作用しているか否かで正反対の報告がありその評価は分れている(2-6,23-27)。筆者はその原因の一つが予後因子解析法における未解決の問題点にあると考えた。

予後因子の中には予後へ及ぼす影響が時間の経過とともに変化する時間依存性を示すもののあることが指摘されている(28-31)。この現象が事実であれば観察期間の長短によって予後因子としての評価が異なる原因となる。しかし、時間依存性の実体およびこの現象のもつ臨床的意義はいまだ明確ではなく、系統的な臨床研究はほとんど行われていないのが現状である。統計学的にはCoxの比例ハザード回帰モデルにおけるハザード(瞬間死亡率)の比例性の仮定が成立しないことを意味しており、そうした場合の統計学的な取り扱いをめぐって以前から議論が行われている(28,32,33)。最近、Harrellはこの問題に対して観察期間を任意にいくつかの層別区間に区切って区間内におけるハザードの比例性を高めるという柔軟な対応を勧めている(33)。そこで、本研究は、Harrellの提唱する方法を用いて、乳癌患者の病理学的諸因子について再発へ及ぼす影響の経時的推移を解析してその時間依存性について検討を行った。

その結果、乳癌病理因子が再発へ及ぼす影響は経時的に一定ではなく、生物学的特性を反映した幾つかの時間依存性のパターンがあること、この時間依存性が予後因子解析において重要な要因となることを明らかにしたので報告する。

## II 対象および方法

### (1) 対象

1960年から1968年までに癌研究会附属病院外科で治療手術が行われた462例を対象とした。これは同期間における1034例の原発性乳癌の中から非浸潤癌、重複癌、腋窩リンパ節郭清非施行例、乳房への前照射施行等により病理因子の評価が困難であった症例、少数の化学療法・内分泌療法施行例、および他病死・死因不明例を除外したものである。対象例は全例術後10年以上の経過が判明している。生存例の中途打ちきり観察期間は10年から22年8月で、平均14年7月である。

### (2) 病理因子

病理学的予後因子として、局所進展要因、転移要因、癌細胞要因、宿主主要因を考慮し各要因を代表すると思われる因子を選択した。すなわち、局所進展要因として腫瘍径 (Tumor size : 略号 T、以下同じ)、脂肪浸潤 (Fat infiltration : F)、皮膚浸潤 (Skin invasion : S)、胸筋浸潤 (Pectoral invasion : P)、管内進展 (Ductal spread : DCT) を、転移要因としてリンパ節転移度 (Extent of nodal involvement : N)、脈管侵襲 (Lymphatic & vessel permeation : LY) を、癌細胞要因として核異型 (Nuclear grade : NG)、癌巣壊死 (Tumor necrosis : NEC)、組織型 (Pathological type : PAT) を、宿主主要因として癌浸潤リンパ球 (Tumor infiltrating lymphocyte : TIL)、間質線維化 (Interstitial fibrosis : FIB) の各因子を選択した。HE標本を検鏡し、以上の諸因子について表1に示した基準に基づいて各々3段階 (S、Pは2段階、PATは4段階の離散変量) に評価した。ただし、腫瘍径は触診上の大きさとした。なお、病理切片は腋窩から乳頭に向かう線に平行に作成して癌の最大断面および乳頭を含めた断面とし、乳腺の四象限すべてを含むような断面を追加して切出している。1症例につき平均12枚のHE標本を検鏡した。

脂肪浸潤は、広く且つ高度に認めるものをF-3、乳腺組織の辺縁に軽度認めるものをF-2、癌巣が乳腺内に限局するものをF-1とした(図1)。管内進展は、主癌巣縁から4cm以上の広い範囲にわたって認めるもの、あるいは癌巣の大部分が非浸潤癌であるものをDCT-3、

癌巣内あるいは主癌巣の辺縁に接するような位置にわずかに認めるものを DCT-1、その中間を DCT-2 とした。脈管侵襲は、高度に（標本上に 4 個以上）認めるものを LY-3、中等度（3 個以内）認めるものを LY-2、認めないものを LY-1 とした。リンパ管侵襲と血管侵襲は区別せず同一に扱った。核異型度は Black の分類（3）に従い、未分化で高度異型のある Grade 0,1 を NG-3、中程度異型の Grade 2 を NG-2、高分化で異型の乏しい Grade 3,4 を NG-1 とした（図 2）。部位によって異型性にばらつきが認められる場合には、最も異型の強い部分での異型度を採択した。癌巣壊死は、癌巣の 1/2 程度以上を占めるものを NEC-3、癌巣の 1/2 以下の一部に認めるものを NEC-2、認めないものを NEC-1 とした。ただし、乳管内での癌巣壊死は判定の基準に含めなかった。癌浸潤リンパ球は、癌巣全体を取り巻くように高度の浸潤を認めかつ癌巣の中にまで浸潤が及ぶものを TIL-3、癌巣周囲へのリンパ球浸潤がほとんど認められないものを TIL-1、その中間を TIL-2 とした（図 3）。間質線維化は癌巣を取り巻く密な線維化を FIB-3、軽度のものを FIB-2、ほとんど認めないものを FIB-1 とした。組織型は乳癌研究会規約（34）に従った。

### (3) 統計解析

12 個の病理因子に術式、照射、閉経状態を加えた 15 因子について再発へ及ぼす影響とその経時的推移について解析した。

単変量解析として、各因子について再発率、5・10 年生存率、5・10 年無病生存率（DFS）を求めた。次に、術後 2 年以内、2-5 年、5 年以降の層別区間を設定し、各因子について区間内再発の有無との相関を求めその経時的推移を検討した。層別区間の設定は区間内再発率がほぼ一定となるように考慮して行った。すなわち、区間内再発率は 2 年以内で 11.9%（55/462）、2-5 年で 12.0%（49/407）、5 年以降で 12.6%（45/358）であった。 $\chi^2$  検定は Yates の連続補正値を、生存曲線の有意差検定は Generalized Willcoxon test を用いた。

因子間相関について検討した。組織型を除く 11 個の病理因子について Spearman 相関係数を求め、強い因子間相関が認められた 2 因子間については再発へ及ぼす影響の相互作用について検討した。

次に、多変量解析として Cox の比例ハザード回帰分析を行った。

統計パッケージ SAS の PROC PHGLM を使い、全区間および3つの層別区間それぞれについて解析を行った。

全区間での解析では、対象462例、説明変数15因子（病理因子12、術式、照射、閉経状態）、再発までの日数（再発149例）を目的変数として解析を行った。目的変数の値は手術から再発確認時または最終観察日までとし、最終観察日に非再発であったものを中途打ち切り症例とした。前進選択法を用い、 $P < 0.1$  の条件下で項目の選択を行った。

層別区間における解析では、全区間で  $P < 0.1$  の条件下で選択された7因子（N、NG、TIL、F、T、NEC、LY）を説明変数として用いた。対象は2年以内で462例、2-5年で407例（術後2年を越えて非再発生存した症例）、5年以降で358例（術後5年を越えて非再発生存した症例）であり、各区間内での再発までの日数を目的変数とした。目的変数の値は各層別区間の始めからの再発確認時または各区間の終り（5年以降では最終観察日）までとし、最終観察日に非再発であったものを中途打ち切り症例とした。

再発の相対危険（ハザード比）の95%信頼区間は、各カテゴリーに対する回帰推定値を $\beta$ 、その標準誤差をSEとして、 $\text{Exp}(\beta \pm 1.96 \times \text{SE})$  で求めた。

#### (4) 予備解析

各因子のカテゴリーの相対効果の等間隔性について無病生存曲線からグラフィカルに判断したところ、TIL、DCT に関しては等間隔性から大きく外れていることが判明した。そこで、TIL-1、2、3をダミー変数として全項目、全区間で、再発の有無を目的変数としてCoxの比例ハザード回帰分析を行った。その結果、TIL-1およびTIL-2とTIL-3の間の差は有意であったが（ $P < 0.0001$ ）、TIL-1とTIL-2の間の有意性は否定された（ $P = 0.46$ ）。したがって、以下の解析においてはTILをTIL-1、2とTIL-3に再分類して解析を行った。DCTに関しては各群に有意差はなく当初の分類のまま解析を行った。

### III 解析結果

#### (1) 対象例の予後

再発は 149例、32.3% に認められた。初治療から再発までの期間は 1月から22年7月で、平均4年3月であった。初再発部位は局所皮膚・領域リンパ節が33例、骨35例、肺27例、肝5例、脳3例、胸膜14例、多臓器転移28例、その他4例であった(局所皮膚・領域リンパ節と臓器への同時再発は臓器再発とした)。

## (2) 単変量解析の結果

### a. 再発率、生存率との相関

各因子のカテゴリ分類について再発率、5・10年生存率、5・10年無病生存率を表2に示した。N、F、NG、TILの無病生存曲線を図4-7に示した。

各因子と再発率との間には、DCT、TILの2因子を除いたすべての因子で有意な相関( $P<0.05$ )が認められた(表2)。最も強い相関が認められたのはNで、以下T、F、NG、NEC、LY、S、P、FIBの順であった( $\chi^2$ 順、組織型を除く)。リンパ球浸潤の程度と生存率についてみると、TIL-3の5年生存率はTIL-1,2に比べて高くない(81% vs 86%、81%)。TIL-3では生存率と無病生存率の差が少ないが、これは再発から死亡までの平均期間がTIL-3で17月、TIL-1,2では共に27月であるためである。

組織型では乳頭腺管癌、特殊型の再発率が低く、充実腺管癌、硬癌の再発率が高い。術式、放射線照射は再発率との間に強い相関がみられるが、治療法の背景に進行度の差があり単変量では比較できない。

### b. 再発率の推移

層別区間内での各因子と再発率との相関、およびその経時的推移を表3に示した。各層別区間において再発に有意( $P<0.05$ )に関与する因子は術後2年以内ではN、T、LY、NG、NEC、Sであり、2-5年ではN、FAT、NEC、P、T、NG、Sであり、5年以降ではN、FAT、T、S、P、LYであった。N、T、NGの3因子では経時的にその有意性( $\chi^2$ 値)が低下し、逆にFでは増大していた。組織型では、2年以内で充実腺管癌の再発率が高く、5年以降で硬癌の再発率が有意に高い。

次に、TILと再発率との相関は、全区間、各層別区間ともに有意の相関を認めない(表2、3)。ところが、TIL-1,2に対するTIL-3の再発率比は各層別区間でそれぞれ1.3、0.48、0.49であった。TIL-3

の再発率は TIL-1,2 に比べて2年以内では高く(14% v.s.11%)、2年以降では一転して低値の傾向が認められた(2-5年で6% v.s.13%、5年以降で7% v.s.14%)。

再発率の経時的推移をその他の因子についてみると、LYで術後経過とともに有意性が低下する傾向が認められた他は一定の傾向を認めなかった。

### (3) 因子間相関と再発率

#### a. 因子間相関

組織型を除く11個の病理因子間における Spearman 相関係数を表4に示す。最も強い相関が認められたのは NG-TIL 間で、次いで N-LY、N-T、NG-NEC、N-F 間に強い相関が認められた。NG-TIL 間相関は、高度核異型を示す癌細胞に高度の癌浸潤リンパ球が認められることを意味している。

#### b. 2因子を組合せた場合の再発率との相関

最も強い相関を示した NG-TIL 間で2因子を組合せた無病生存曲線を求め図8に示した。一定の核異型度のもとでの TIL-3 の無病生存率は TIL-1,2 に比べて明らかに良好であった。とくに、NG-2,3 においてはその差は有意であった。N と LY の間では、N-1 では LY との間での再発率に差を認めないが、N-1,2 についてみると LY-1,2,3 の再発率は 45%、54%、67% であった ( $P < 0.001$ )。N と T の間では、N-1,2,3 の各群において、T-1,2,3 の再発率はそれぞれ 7%、20%、22% ( $P < 0.05$ )、22%、48%、33% および 61%、68%、86% ( $P < 0.05$ ) であり、N と T は独立した予後因子であることが示唆された。次に N と F の間では、N-1,2 において、F-1, 2, 3 の再発率は2年以内ではそれぞれ 21%、22%、22% であり差を認めないが、5年以降ではそれぞれ 19%、33%、54% であった ( $p < 0.05$ )。すなわち、F は N を考慮しても遅発型の再発に強く関与していた。

### (4) 多変量解析の結果

#### a. 全区間での結果

比例ハザード回帰分析の結果を表5に示す。前進選択法により  $P < 0.1$  の条件下で7因子(N、NG、TIL、F、T、NEC(以上  $P < 0.05$ )、LY)が選択された。最も再発への影響が大きい因子はNであり、次いでNG、TIL、その他であった。 $\beta$ 値の符号からTILは再発抑制因子、他

は再発因子であることを意味する。

ハザードの比例性を検定する統計量 Z:PH は、NG、TIL では絶対値が 3.29 以上を示しており、比例ハザードの仮定が  $P < 0.001$  で棄却される結果であった。その他、F、LY、T においても Z:PH の絶対値は高値であり同様に  $P < 0.05$  で棄却される結果であった。

#### b. 層別区間での結果

各層別区間内での比例ハザード回帰分析の結果を表 6 に示す。危険率  $P < 0.05$  で有意の因子は、2 年以内では N、NG、T、2-5 年では N、TIL、NG、NEC、5 年以降では F、N、TIL、T であった ( $\chi^2$  順)。LY は 2 年以内において  $P = 0.051$  であった。

各因子について  $\beta$  値の推移をみると、N、NG では経時的に低下しており、逆に F では経時的に上昇している (表 6、図 9)。項目毎の相対ハザードは術後 2 年以内、2-5 年、5 年以降の各層別区間において N ではそれぞれ 2.6、2.4、1.8、NG ではそれぞれ 2.4、1.8、1.4 (NS) と低下し、F ではそれぞれ 1.0 (NS)、1.5 (NS)、1.9 へと増大していた。これは、N、NG が主に早期再発に関与していること、F が主に遅発型の再発に関与していることを意味している。ただし、N は遅発型の再発の主要な因子でもある。一方、TIL の  $\beta$  値は術後 2 年以内では統計学的に有意ではないが、術後 2 年以降の各区間では  $\beta$  値は陰性でその絶対値は高く統計学的に有意であった。TIL-1,2 に対する TIL-3 の相対ハザードは 2-5 年で 0.26、5 年以降で 0.29 であった。すなわち、高度の癌浸潤リンパ球は術後 2 年以降においてのみ強い再発抑制因子として作用していることを意味している。その他の因子については  $\beta$  値の経時的推移に一定の傾向を認めなかった。

各層別区間における Z:PH は、NG、TIL、T の各因子で 1.96 を越えるものが認められるが、いずれも全区間での値に比べて大幅に改善されている (表 6)。

## I V 考察

本研究の結果、乳癌の予後因子の中には再発へ及ぼす影響が経時的に一定ではなく明確な時間依存性を示すもののあることが明らかになった。時間依存性を示す予後因子の中には、経時的にその影響が低下

する因子ばかりではなく、経時的にその影響が増大する因子などがあり、時間依存性のパターンは多様である。この現象は癌の生物学的な特性が反映されたものであると考えられ、癌の特性や癌と宿主との関係を知るうえで重要な情報を提供しているものと思われる。また、この現象は癌患者の予後因子解析を行ううえでも重要な意味をもっていることを明らかにした。一例として癌浸潤リンパ球の再発に及ぼす影響は術後経過の推移によって大きく変化することを明らかにしたが、このような特異な現象のために癌浸潤リンパ球に関して再発抑制に作用しているか否かで正反対の報告がなされ(2-6, 23-27)、意見の一致が得られなかったものと思われる。最近では、各種の治療法に関しても治療効果が時間の経過とともに変化するもののあることが報告されており(35-37)、予後因子の時間依存性は臨床的にも特別の意味をもった現象と考えられる。しかし、この現象に関して今まで掘り下げた臨床研究は行われておらず、その意義が十分認識されていなかった。

癌患者の予後因子解析には Cox の比例ハザード回帰モデルが広く利用されている(38)。このモデルでは考慮中の要因が潜在的な生存時間基礎分布のハザード関数に相乗的に作用すると仮定している。すなわち、相対的な死亡(あるいは再発)確率であるハザードの比例性の仮定を基にしており、ハザードが時間の経過とともに変化するようなデータの解析にはモデルの適合性が当然問題となる。生存率が高く中途打ちきり症例の多い癌患者の場合にはハザードの比例性の仮定が一般には成立しないと考えられており、そのような症例に対してこのモデルを利用することに批判的な意見がある(39)。しかし、一般にはハザード比は多少の変動を示すものであることを前提にして、'平均的な'ハザード比を求めるつもりでモデルを使うという方針がとられており、モデルの適合性に関する検定は行われていないことが通常である。しかしながら、ハザードの比例性から大きく外れる場合には解析結果の信頼性が低下することは避けられず、こうした場合には観察期間の長短によって予後因子としての評価が異なる可能性が生ずることになる。

統計学者の間ではこの問題に対する取り扱いについて古くから議論が行われている。Hinkley は観察期間をいくつかの層別区間に区切って解析を行うべきであるとの考えを 1969年に発表している(32)。

Anderson はこの考えを発展させ、'Two step 回帰モデル'を提唱している(28)。このモデルでは癌患者における予後因子の影響は経時的に低下するとの前提にたって、Cox の回帰モデルにおけるパラメータ  $\beta$  に経時的に値が低下する指数関数をあてはめたものである。しかし、Anderson の理論では解を求めることが数学的に困難であり実用性に難点があった。そこで、Harrell はパラメータ  $\beta$  に固有の関数をあてはめることを避け、'任意'にいくつかの層別区間に区切って区間内での平均的パラメータ  $\beta$  を求めるという柔軟な対応を提唱している(33)。

本研究は Harrell の提唱する方法に従い、臨床的判断から2年・5年で区切った層別区間を設定して解析を行ったものである。本研究の特徴は、中途打ち切り症例の平均観察期間が14年7月という長期間の観察を行っていること、目的変数である再発・非再発を明確にするために他病死や少数の死因不明例などを除外していることなどにある。その結果、予後因子の時間依存性は Anderson が想定していたような単純なものではなく、多様なパターンを示すものであることが明らかとなった。したがって、癌患者の生存データには Anderson のモデルは不適であり、Harrell の提唱する柔軟な対応が適していることを本論文は実証したものといえよう。

観察期間を層別区間に区切って予後因子解析を行う試みは乳癌患者に対してもすでにいくつか散見されている(29-31)。Stenkvis ちは細胞診から得られた因子を含む多数の因子について術後2年半までとそれ以降に層別して解析を行い(29)、Xinfu ちは臨床病理学的因子について術後5年までとそれ以降に層別して解析している(30)。また、小山らは  $n_0$  乳癌を対象とする比較対照試験の中で術後2年、4年で層別して各区間について判別分析を行っている(31)。これらの報告では、予後因子の影響が経時的に変化することが明確に述べられている。しかし、Stenkvis、Xinfu ちは幾つかの病理因子に関して後期にはその影響が低下するとしか述べていないし、小山らの報告は  $n_0$  乳癌に限定されたものであり、T 因子、年齢をそろえた比較対照試験であるなど予後因子の時間依存性に関する系統的な解析には成功していない。

再発へ及ぼす影響が早期に強く一定期間経過後に低下する因子とし

て、Stenkvist はリンパ節転移、腫瘍径、核分裂頻度を (29)、Xinful はリンパ節転移、臨床病期、組織型、腫瘍径を (30)、小山らは核分裂頻度をあげている (31)。核分裂頻度は本論で検討した核異型と同じく癌細胞の悪性度、増殖能を示す因子であるから (40)、これらの因子に関して彼らの結論と今回の解析結果とは基本的に一致するものである。これら因子は早期再発因子と呼ぶことが出来よう。一方、小山らは組織学的波及度について検討し、術後4年までは再発率との間に相関は認めないが、それ以降において有意な相関が認められたことを報告している。組織学的波及度は本論文で検討した脂肪浸潤に胸筋浸潤、皮膚浸潤まで含めたものであり、胸筋・皮膚浸潤は脂肪浸潤の高度なものとみなされるから、小山らの結論と今回の解析結果とは基本的に一致するものである。癌の局所浸潤能を示す脂肪浸潤、あるいは組織学的波及度は遅発型の再発因子と呼ぶことが出来よう。

ところで、術後再発の時期は乳癌主病巣の発育速度と正の相関にあることが明らかにされており (41,42)、予後因子の時間依存性は癌の発育速度と密接に関連したものであることが想定されよう。早期再発因子は増殖速度の早い癌細胞の特性と関連した因子であり、遅発型の再発因子は増殖速度の遅い浸潤性発育と関連した因子であることが考えられよう。リンパ節転移と癌の発育速度との相関は明らかではないが (42)、核分裂頻度、核異型は発育速度と密接な関係をもつ因子と考えられるから、これらの因子が高度な乳癌で早期再発例が多いことはよく理解される。遅発型の再発に主に関与している脂肪浸潤と発育速度との関係は明らかではない。発育速度が関与しているのか、あるいは再発形式の違いが関与しているのか不明である。脂肪浸潤の高度例では局所再発の頻度が高いことが考えられるが、対象例では脂肪浸潤の程度と再発部位との間に有意な相関は認めなかった。ところで、脂肪浸潤に関しては乳腺内における乳癌の発生部位や乳腺の萎縮の程度によってその頻度や程度に影響することが当然考えられる。しかし、脂肪浸潤は本解析の結果からリンパ節転移率、脈管侵襲、間質の線維化との間に有為な相関があり (表4)、坂元らはリンパ節転移率、組織型、閉経状態との間に有為な相関のあることを報告しているが、腫瘍径との間には相関は認められていない (43)。従って、脂肪浸潤の頻度や程度は癌発生の部位などによって影響を受けることはあるもの

の、局所浸潤能を示す癌の生物学的な特性を現わしたものであると考えられよう。

次に、癌浸潤リンパ球について考察する。癌浸潤リンパ球は癌に対する宿主の免疫学的防御反応を示すものとして以前から注目されており、Blackら(3,4)、Hamlinら(2)、Bloomら(5)は詳細な病理学的検討を行って癌患者の予後を好転させる因子であると報告している。また、最近の免疫学の進歩により癌浸潤リンパ球は主にT-lymphocyteからなること(44)、殺癌細胞能を有するT cell、macrophageが存在することが証明されており(45)、癌浸潤リンパ球を用いた養子免疫療法の有効性が明らかにされている(46)。しかし、その一方で、予後とは無関係であるとの報告や高度の癌浸潤リンパ球を認める症例では逆に再発率が高いとする報告が相次いで発表されており(6,23-25,27)、その臨床的意義についての見解は混乱している(2)。最近では、再発を抑制する作用としては以前に考えられていたよりも小さいのではないかとの意見が広く受け入れられており(47)、一部には無効かあるいはむしろ有害に働いているのではないかとの意見もある(14,24)。

本研究の結果は、(1)癌浸潤リンパ球は癌細胞の核異型度と高度の正相関があること、(2)癌浸潤リンパ球の再発抑制効果は高度浸潤例においてのみ認められること、(3)術後2年まではその効果は有意ではないがそれ以降に強い再発抑制効果が認められること、であった。高度癌浸潤リンパ球の中等度以下癌浸潤リンパ球に対する相対ハザードは全期間で0.38であった。これはこれまでに報告されたいずれの報告よりもはるかに強い再発抑制効果の存在を示唆するものであり、癌浸潤リンパ球の再発抑制効果を否定する報告と相反するものである。しかし、筆者の解析データが癌浸潤リンパ球の再発抑制効果を否定する西(27)、Champion(23)、Fisher(25)、Rosen(6)、らのデータと基本的に矛盾するものではなく、むしろよく似たデータであることを強調したい。高度癌浸潤リンパ球とした症例の頻度として、西は28.6%、Championは20.2%、Fisherは16.9%、Rosenは20.2%と報告しているが、これは筆者の19.7%と同程度であり、その評価に大きな隔たりはないと思われる。今回の解析データは、単因子でみるとRosenらが報告しているように癌浸潤リンパ球と再発率との間に有意

の相関は認めず（表2）、術後短期間（2年以内）では Champion ら、Fisher ら、西らが報告しているように高度癌浸潤リンパ球症例の再発率はそうでないものに比較してむしろ高い（表3）。高度癌浸潤リンパ球症例では再発後の生存期間が短いため、5年生存率でみても癌浸潤リンパ球を認めない症例に比べてむしろ低い結果であった。したがって、相反する結論が導かれた原因は病理学的な評価の違いにあるのではなく、予後因子解析の方法論の違いにあるものと思われる。

癌浸潤リンパ球が悪性度の高い、予後不良な性格をもった癌に集積することは一致した見解である。高度の癌浸潤リンパ球は、高度の核異型あるいは高度の組織学的悪性度（2-5,9,23,27）、核の aneuploid type（27）、高い Labeling Index（20）、エストロゲンレセプター陰性（13,14,27）、HLA発現の乳癌（48）において高率に認められることが報告されている。したがって、癌浸潤リンパ球が癌患者の生存に及ぼす影響を知るためには癌細胞の悪性度との拮抗的相互作用を考慮して解析しなければならない。

すでに、1975年に Black は癌浸潤リンパ球の予後への影響について核異型度をそろえて検討し、癌浸潤リンパ球が高度な患者の予後が有意に良好であることを報告している（4）。これは本研究結果によって追認されている。それにもかかわらず多くの研究者を混乱に陥れた原因は、癌浸潤リンパ球が高度な患者では再発の時期が術後早期に集中しており、再発後の生存期間が短いため、単因子でみると短期間の生存率はむしろ不良であることによると思われる。癌浸潤リンパ球が高度に集積する癌は悪性度が高く発育速度の早い癌であろう（再発後の生存期間が短い）ことを考えれば、これらの現象は驚くべきことではない。このために短期間の観察結果で評価したとき、癌浸潤リンパ球の再発抑制効果を否定する結論に陥ったものと思われる。ところが、癌浸潤リンパ球が高度な患者では一定期間非再発であった症例はそれ以降はほとんど再発が認められていないことに注目しなければならない（図8）。癌浸潤リンパ球が高度でない患者では術後長期間にわたっていつまでも再発が発症し続けていることと対照的である。癌浸潤リンパ球を勝つか負けるかの癌と宿主の戦いと考えれば、この現象は容易に理解されよう。これらの結果は癌浸潤リンパ球の及ぼす相対ハザードが時間の経過とともに変化することを意味しており、

術後短期間での観察結果と長期間経過後の観察結果とは一致しないことになる。Championら、Fisherら、西らは短期間の観察しか行っておらず、そのために誤った結論に陥ったことは明白である。

予後への影響が時間の経過とともに変化を示す現象は、各種の治療法の効果についても認められている。Cuzickらは領域リンパ節に対する補助放射線の治療効果が術後10年以降においては逆に予後を不良にする因子として作用していること(35)、RossiらはCMF術後補助治療の治療効果が治療後の早期に認められること(36)、Haywardらは乳癌に対する部分切除術後の局所再発が長期的には全体の生存率を低下させることを報告している(37)。このように治療効果は全期間を通じて一定であるとは限らないわけで、副作用を含めた治療の作用機序によって効果の発現する時期が異なることは当然予想されよう。

以上、予後因子の時間依存性は癌の生物学的特性や癌と宿主との相互作用、あるいは各種の治療効果などを反映したものと考えることができよう。この現象は予後因子の正しい評価を行ううえで無視出来ない重要な要因であり、また各種の治療法の効果の評価するうえでも時間依存性を考慮した予後因子解析法は今後ますますその重要性が認識されるものと思われる。

## V. まとめ

原発浸潤性乳癌462例を対象として、病理学的予後因子が再発に及ぼす影響についてその経時的推移を考慮した予後因子解析を行った。その結果、

1. Coxの比例ハザード回帰分析の結果、リンパ節転移度、核異型、癌浸潤リンパ球、腫瘍径、脂肪浸潤、癌巣壊死の6因子が独立した有意( $P < 0.05$ 、有意順)な予後因子として選択された。癌浸潤リンパ球は再発抑制因子、他は再発因子を意味する。

2. 観察期間を2年以内、2-5年、5年以降の3つの層別区間に区切って各区内で比例ハザード回帰分析を行い、それぞれの因子が再発へ及ぼす影響の経時的推移を検討した。その結果、再発へ及ぼす影響力はリンパ節転移度、核異型では経時的に低下し、脂肪浸潤は経時的に増大する傾向が認められた。すなわち、リンパ節転移度、核異型

は早期再発因子、脂肪浸潤は遅発型の再発因子と考えられる。ただし、リンパ節転移度は遅発型の再発の主要な因子でもある。

3. 癌浸潤リンパ球は癌細胞の核異型と高度の正相関があり、再発に対して両者には拮抗的相互作用が認められた。癌浸潤リンパ球の再発抑制効果は高度浸潤例においてのみ認められ、その効果は術後短期間（2年以内）では明らかではなく、術後2年以降においてのみ強い再発抑制効果が認められた（2-5年で  $P=0.008$ 、5年以降で  $P=0.018$ ）。

4. 以上、予後因子には予後への影響が経時的に変化する明確な時間依存性を示すものがあり、予後因子解析において重要な要因となることを明らかにした。

V I . 文 献

- (1) Armitage P. and Gehan E.A.: Statistical methods for the identification and use of prognostic factors. *Int.J.Cancer*,13: 16-36,1974.
- (2) Hamlin I.M.E.:Possible host resistance in carcinoma of the breast: A histological study. *Br.J.Cancer*, 22:383-402,1968.
- (3) Black M.M., Speer F.D. and Opler S.R.: Structural representations of tumour-host relationships in mammary carcinoma. Biologic and prognostic significance. *Am.J.Clin.Pathol.*,26:250-265,1956.
- (4) Black M.M., Barclay T.H.C. and Hankey B.F.: Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. *Cancer*,36:2048-2055,1975.
- (5) Bloom H.J.G., Richardson W.W. and Field J.R.: Host resistance and survival in carcinoma of breast. A study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 1411 cases of breast cancer followed for 20 years. *Br.Med.J.*,25:181-188,1970.
- (6) Rosen P.P., Saigo P.E., Braun D.W., Weathers E. and DePalo A.: Predictors of recurrence in Stage I (T1NoMo) breast carcinoma. *Ann.Surg.*,193:15-25,1981.
- (7) Parl F.F. and Dupont W.D.: A retrospective cohort study of histologic risk factors in breast cancer patients. *Cancer* 50: 2410-2416,1982.
- (8) Russo J., Frederick J., Ownby H.E., Fine G., Hussain M., Krickstein H.I., Robbins T.O. and Rosenberg B.: Predictors of recurrence and survival of patients with breast cancer. *Am.J. Clin.Pathol.* 88:123-131,1987.
- (9) Fisher E.R., Gregorio R.M., Fisher B.: The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Cancer Project (Protocol No.4) *Cancer*,36:1-84,1985.
- (10) Alderson M.R., Hamlin I. and Staunton M.D.: The relative

significance of prognostic factors in breast carcinoma. *Br.J. Cancer* 25:646-656,1971.

(11) Carter C.L., Allen C. and Henson D.E.: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*,63:181-187,1989.

(12) 坂元吾偉: 病理学的にみた乳癌の悪性度。乳癌の臨床、4:283-292,1989.

(13) Rosen P.P., Menendez-Botet C.J., Nisselbaum J.S., Urban J. A., Mike V., Fracchia A. and Schwartz M.K.: Pathological review of breast lesions analysed for estrogen receptor protein. *Cancer Res.*,35:3187-3194,1975.

(14) Fisher E.R., Redmond C.K., Lin H., Rockette H., Fisher B. and Collaborating NSABP investigators: Correlation of estrogen receptor and pathologic characteristics of invasive breast cancer. *Cancer* 45:349-353,1980.

(15) Spyrtos F., Hacene K., Tubiana M., Pallud C. and Brunet M.: Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in primary infiltrating ductal breast cancer. A sequential multivariate analysis of 1262 patients. *Eur.J.Cancer Clin. Oncol.* 25:1233-1240,1989.

(16) Kaufmann M., Feichter G.E., Nhila A., Klimga K. and Abel U.: Flow cytophotometric parameters, hormone receptors, and axillary lymph node status as prognostic factors in primary breast cancer.

(17) Dressler L.G., Seamer L.C., Owens M.A., Clark G.M. and McGuire W.L.: DNA flow cytometry and prognostic factors in 1331 frozen breast cancer specimens. *Cancer* 61:420-427,1988.

(18) Owainati A.A.R., Robins R.A., Hinton C., Ellis I.O., Dowle C.S., Ferry B., Elston C.W., Balamey R.W. and Baldwin R. W.: Tumour aneu-ploidy, prognostic parameters and survival in primary breast cancer. *Br.J.Cancer*,55:449-454,1987.

(19) Tubiana M., Pejovic M.H., Koscielny S., Chavaudra N. and Malaise E.: Growth rate, kinetics of tumor cell proliferation

and long-term outcome in human breast cancer. *Int.J.Cancer* 44: 17-22,1989.

(20) Meyer J.S. and Hixon B.: Advanced stage and early relapse of breast carcinomas associated with high thymidine labelling indices. *Cancer Res.*, 39:4042-4047,1979.

(21) Yamada Y., Yoshimoto M., Murayama Y., Ebuchi M., Mori S., Yamamoto T., Sugano H. and Toyoshima K.: Association of elevated expression of the c-erb-B2 protein with spread of breast cancer. *Jpn.J.Cancer Res.* 80:1192-1198,1989.

(22) Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A. and McGuire W.L.: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235:177-182,1987.

(23) Champion H.R., Wallace I.W.J. and Prescott R.J.: Histology in breast cancer prognosis. *Br.J.Cancer*,26:129-139,1972.

(24) Syrjanen K.J., Hjelt L.H. and Finland E.: Tumor-host interrelationships in carcinoma of the female breast. *S.G.O.*147; 43-48,1978.

(25) Fisher E.R., Kotwal N., Hermann C. and Fisher B. : Types of tumor lymphoid response and sinus histiocytosis. *Arch.Pathol.Lab.Med.* 107:222-227,1983.

(26) 吉本賢隆、坂元吾偉、大橋靖雄：乳癌癌巣に浸潤するリンパ球浸潤の再発抑制効果。医学のあゆみ 151:457-458,1989.

(27) 西 律、岡島邦雄、富士原 彰、黒本成人、田口忠宏、松井昭彦、西村淳幸、関本 敏、黒川彰夫：乳癌におけるリンパ球浸潤の検討—予後因子および健存率との関連について—。日臨外会誌、47: 1173-1180,1986.

(28) Anderson J.A. and Senthilselvan A.: A two-step regression model for hazard functions. *Appl.Statist.*,31:44-51,1982.

(29) Stenkvist B., Bengtsson E., Dahlqvist B., Eklund G., Eriksson O., Jarkrans T. and Nordin B.: Predicting breast cancer recurrence. *Cancer* 50:2884-2893,1982.

(30) Xinfu H., Fei G., Zhonggi X. and Yi W. : Multifactorial

analysis of survival in breast cancer. *Chung Hua Chung Lin Tsa Chih*, 10:117-119, 1988.

(31) 小山博記、浅石和昭、吉本賢隆、榎本耕治、山本 浩、内田 賢、富永 健、飯野佑一、三浦重人、稲治英生、宮内啓輔、高嶋成光、野村雍夫、青木浩二：n O 乳癌再発例の検討。乳癌の臨床、4:69-75, 1989.

(32) Hinkley D.V.: Interence about the intersection in two-phase regression. *Biometrika* 56:496-504, 1969.

(33) Harrell F.E. and Lee K.L.: Verifying assumptions of the Cox proportional hazard model. *SUGI* 11, 823-828, 1986.

(34) 乳癌取り扱い規約(第10版)、金原出版、1989.

(35) Cuzick J., Stewart H., Peto R., Baum M., Fisher B., Host H., Lythgoe J.P., Ribeiro G., Scheurlen H. and Wallgren.: Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat.Rep.* 71:15-29, 1987.

(36) Rossi A., Bonadonna G., Valagussa P. and Veronesi U.: Multimodal treatment in operable breast cancer: five-year results of the CMF programme. *Br.Med.J.*, 282:1427-1431, 1981.

(37) Hayward J. and Caleffi M.: The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. *Arch.Surg.* 122:1244-1247, 1987.

(38) Cox D.R.: Regression models and life tables. *J.Roy.Stat. Soc.*, B34:187-220, 1972.

(39) 前谷俊三、丸岡康洋、戸部隆吉、柏原貞夫、倉本信二：C o x 理論は癌生存データの解析に適用できるか。日癌治会誌、16:1377-1383, 1981.

(40) Stenkvist B., Westman-Naeser S., Vegelius J., Holmquist J., Nordin B., Bengtsson E. and Eriksson O.: Analysis of reproducibility of subjective grading systems for breast carcinoma. *J.Clini.Pathology*, 32:979-985, 1979.

(41) 草間 悟：癌の再発と転移。現代外科学大系 1976-A:115-137、東京、中山書店、1976.

(42) 草間 悟：乳癌の natural history アンケート調査、第32回

乳癌研究会、1980.

(43) 坂元吾偉、駒木幹正、菅野晴夫、霞 富士雄、西 満正：乳癌の組織学的波及度からみた症例分布と予後の臨床病理学的研究。乳癌の臨床、4:399-406,1989.

(44) Shimokawara I., Imamura M., Yamanaka N., Ishii Y. and Kikuchi K. : Identification of lymphocyte subpopulations in human breast cancer tissue and its significance. *Cancer* 49: 1456-1464,1982.

(45) Whiteside T.L., Miescher S., Hurlimann J., Moretta L. and Flidner V. : Clonal analysis and in situ characterization of lymphocytes infiltrating human breast carcinomas. *Cancer Immunol.Immunother.* 23:169-178,1986.

(46) Rosenberg S.A., Spiess P. and Lafreniere R.: A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science*,233:1318-1321,1986.

(47) Scarff R. and Torloni H.: *Histological typing of breast tumours.* Geneva: WHO. p.17, 1968.

(48) 中澤 健、山本恭助、河野範男、斎藤洋一：ヒト乳癌における H L A ( Human Leucocyte Antigen) 発現に関する免疫組織学的研究、日外会志、91:508-514,1990.

Tumor size (T)	1; $\leq 2$ cm, 2; 2.1~5.0cm, 3; $\geq 5.1$ cm
Fat infiltration (F)	1; absent, 2; moderate, 3; marked
Skin invasion (S)	1; negative, 2; positive
Pectoral invasion (P)	1; negative, 2; positive
Ductal spread (DCT)	1; minimal, 2; moderate( $< 4$ cm), 3; marked( $\geq 4$ cm) or almost non-inf.
Extent of nodal involvement (N)	1; 0, 2; 1~3, 3; $\geq 4$
Lymphatic & vessel permeation (LY)	1; negative, 2; moderate(1~3), 3; marked( $\geq 4$ )
Nuclear Grade (NG)	1; well diff., 2; moderately diff., 3; poorly diff.
Tumor necrosis (NEC)	1; absent, 2; moderate, 3; marked
Tumor infiltr. lymphocyte (TIL)	1; minimal, 2; moderate, 3; dense & diffuse
Interstitial fibrosis (FIB)	1; minimal, 2; moderate, 3; marked
Pathological type (PAT)	1; pap. tub. ca., 2; solid tub. ca., 3; scirrhou, ca. 4; special type ca.

表 1 . 病理因子と計量の評価基準

Variables	N	Recurrence rate	Survival		DFS	
			5-yr	10-yr	5-yr	10-yr
<b>Tumor size</b>						
T-1 ( $\leq 2$ cm)	211	16%	93%	89%	91%	88%
T-2 (2.1-5cm)	204	42%	74%	66%	71%	60%
T-3 ( $\geq 5.1$ cm)	47	64%	60%	43%	47%	38%
<b>Fat Infiltration</b>						
F-1 (absent)	158	16%	91%	87%	88%	85%
F-2 (moderate)	158	30%	84%	75%	79%	71%
F-3 (marked)	146	52%	76%	60%	64%	54%
<b>Skin Invasion</b>						
S-1 (negative)	430	29%	86%	77%	80%	73%
S-2 (positive)	32	72%	50%	41%	47%	31%
<b>Pectoral Invasion</b>						
P-1 (negative)	453	31%	84%	75%	78%	72%
P-2 (positive)	9	89%	56%	44%	33%	22%
<b>Ductal spread</b>						
DCT-1 (minimal)	159	33%	82%	74%	76%	72%
DCT-2 (moderate)	203	31%	82%	74%	78%	70%
DCT-3 (marked)	100	34%	86%	75%	79%	69%
<b>Extent of nodal involvement</b>						
N-1 (0)	229	12%	95%	92%	94%	90%
N-2 (1-3)	129	36%	87%	71%	77%	67%
N-3 ( $\geq 4$ )	104	72%	55%	39%	42%	33%
<b>Lymphatic &amp; vasc. permeat.</b>						
LY-1 (negative)	342	26%	88%	79%	82%	77%
LY-2 (moderate 1-3)	60	40%	82%	72%	75%	63%
LY-3 (marked $\geq 4$ )	60	60%	60%	47%	52%	43%
<b>Nuclear grade</b>						
NG-1 (well diff.)	122	12%	96%	94%	94%	91%
NG-2 (moderately diff.)	229	36%	86%	71%	76%	66%
NG-3 (poorly diff.)	111	46%	65%	58%	61%	57%
<b>Tumor necrosis</b>						
NEC-1 (absent)	276	23%	90%	84%	86%	80%
NEC-2 (marked)	102	39%	80%	67%	72%	64%
NEC-3 (marked)	84	55%	68%	51%	56%	48%
<b>Tumor InfilL. lymphocyt</b>						
TIL-1 (minimal)	221	33%	86%	75%	79%	70%
TIL-2 (moderate)	150	36%	81%	70%	73%	67%
TIL-3 (dense & diffuse)	91	25%	81%	78%	80%	78%
<b>Interstit. fibrosis</b>						
FIB-1 (minimal)	61	16%	90%	87%	89%	84%
FIB-2 (moderate)	200	31%	83%	75%	77%	72%
FIB-3 (marked)	201	38%	83%	70%	75%	66%
<b>Pathological types</b>						
pap-tub ca.	90	20%	89%	84%	82%	80%
solid-tub ca.	95	38%	75%	67%	69%	64%
scirrhous ca.	239	38%	83%	70%	76%	67%
special types	38	13%	97%	89%	95%	87%
<b>Mastectomy</b>						
modified	7	14%	100%	100%	100%	86%
radical	410	30%	86%	76%	80%	73%
extended	45	60%	64%	49%	51%	49%
<b>Radiotherapy</b>						
no	206	16%	93%	87%	88%	85%
yes	256	45%	76%	63%	69%	59%
<b>Menopausal status</b>						
pre-	281	28%	86%	77%	81%	74%
post-	181	39%	80%	70%	72%	65%

表2. 病理因子と再発率および生存率の単相関

Variables	piece-wise periods					
	<2ys (N)	p value (χ <sup>2</sup> )	2-5ys (N)	p value (χ <sup>2</sup> )	≥5ys (N)	p value (χ <sup>2</sup> )
<b>Tumor size</b>						
T-1 (≤2cm)	3% (211)		6% (205)	0.000	7% (192)	
T-2 (2.1-5cm)	16% (204)	0.000	16% (172)		18% (144)	0.004
T-3 (≥5.1cm)	36% ( 47)	(45.7)	27% ( 30)	(15.3)	23% ( 22)	(10.9)
<b>Fat infiltration</b>						
F-1 (absent)	8% (158)		5% (146)	0.000	5% (139)	0.000
F-2 (moderate)	12% (158)	NS	10% (139)	(21.5)	11% (125)	(21.8)
F-3 (marked)	16% (146)		23% (122)		26% ( 94)	
<b>Skin invasion</b>						
S-1 (negative)	10% (430)	0.000	11% (385)	0.003	11% (343)	0.001
S-2 (positive)	31% ( 32)	(12.3)	32% ( 22)	( 8.6)	40% ( 15)	(10.7)
<b>Pectoral invasion</b>						
P-1 (negative)	12% (453)		11% (399)	0.000	12% (355)	0.005
P-2 (positive)	11% ( 9)	NS	63% ( 8)	(19.6)	67% ( 3)	( 8.1)
<b>Ductal spread</b>						
DCT-1 (minimal)	12% (159)		14% (140)		12% (121)	
DCT-2 (moderate)	11% (203)	NS	12% (180)	NS	11% (158)	NS
DCT-3 (marked)	13% (100)		9% ( 87)		16% ( 79)	
<b>Extent of nodal involvement</b>						
N-1 ( 0 )	2% (229)	0.000	4% (224)	0.000	7% (215)	0.000
N-2 (1-3)	11% (129)	(71.9)	14% (115)	(48.7)	16% ( 99)	(26.9)
N-3 (≥4)	35% (104)		35% ( 68)		34% ( 44)	
<b>Lymphatic &amp; vasc. permeat.</b>						
LY-1 (negative)	8% (342)	0.000	11% (316)		10% (282)	0.040
LY-2 (moderate 1-3)	13% ( 60)	(36.7)	14% ( 52)	NS	20% ( 45)	( 6.4)
LY-3 (marked ≥4)	35% ( 60)		21% ( 39)		23% ( 31)	
<b>Nuclear grade</b>						
NG-1 (well diff.)	2% (122)	0.000	4% (120)	0.040	7% (115)	
NG-2 (moderately diff.)	11% (229)	(31.9)	14% (204)	(11.1)	17% (155)	NS
NG-3 (poorly diff.)	25% (111)		18% ( 83)		12% ( 68)	
<b>Tumor necrosis</b>						
NEC-1 (absent)	7% (276)	0.000	7% (257)	0.000	11% (238)	
NEC-2 (marked)	17% (102)	(18.0)	14% ( 85)	(20.6)	15% ( 73)	NS
NEC-3 (marked)	23% ( 84)		26% ( 65)		19% ( 47)	
<b>Tumor Infiltr. lymphocyte</b>						
TIL-1,2 (minimal or moderate)	11% (371)	NS	13% (329)	NS	14% (285)	NS
TIL-3 (dense & diffuse)	14% ( 91)		6% ( 78)		7% ( 73)	
<b>Interstit. fibrosis</b>						
FIB-1 (minimal)	7% ( 61)	NS	5% ( 57)	NS	7% ( 54)	NS
FIB-2 (moderate)	13% (200)		12% (175)		10% (154)	
FIB-3 (marked)	13% (201)		14% (175)		17% (150)	
<b>Pathological types*</b>						
pap-tub ca.	9% ( 90)		10% ( 82)		3% ( 74)	
solid-tub ca.	21% ( 95)	0.003	12% ( 75)	NS	11% ( 66)	0.006
scirrhous ca.	11% (239)	(13.9)	14% (212)		18% (182)	(12.5)
special types	0% ( 38)		5% ( 38)		8% ( 36)	
<b>Mastectomy</b>						
modified	0% ( 7)	0.040	0% ( 7)	0.002	14% ( 7)	
radical	10% (410)	(11.1)	11% (367)	(11.0)	12% (328)	NS
extended	27% ( 45)		30% ( 33)		22% ( 23)	
<b>Radiotherapy</b>						
no	5% (206)	0.000	7% (195)	0.001	5% (182)	0.000
yes	17% (256)	(15.3)	17% (212)	(10.2)	20% (176)	(19.6)
<b>Menopausal status</b>						
pre-	13% (281)	NS	8% (247)	0.001	11% (228)	NS
post-	12% (181)		19% (160)	(11.2)	15% (130)	

表 3. 病理因子と層別区間内再発率の推移

再発率との相関性はリンパ節転移度 (N)、核異型 (NG)、腫瘍径 (T) は経時的に低下しており、逆に脂肪浸潤 (F) では経時的に増大している。TIL-1,2 と TIL-3 の再発率は術後 2 年を境に逆転している。

	T	F	S	P	DCT	N	LY	NG	NEC	TIL	FIB
T	1	0.240	0.316	0.182		0.373	0.237	0.244	0.267		
F	<0.0001	1	0.145			0.317	0.169			-0.138	0.301
S	<0.0001	0.0018	1	0.270		0.202			0.160		0.092
P	<0.0001		<0.0001	1		0.093			0.165		
DCT					1				-0.171		-0.104
N	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0468		1	0.381	0.267	0.185		0.129
LY	<0.0001	0.0003				<0.0001	1	0.149			
NG	<0.0001					<0.0001	0.0013	1	0.355	0.429	0.112
NEC	<0.0001		0.0005	0.0004	0.0002	<0.0001		<0.0001	1	0.190	0.250
TIL		0.0030						<0.0001	<0.0001	1	-0.121
FIB		<0.0001	0.049		0.0254	0.0053		0.0164	<0.0001	0.0091	1

表4. 病理因子間の Spearman 相関係数

右上半に Spearman 相関係数を、左下半に有意確率を示した。有意確率が  $P < 0.05$  であったもののみを表示した。

Variables	$\beta$ -value ( $\pm$ S.E.)	P	Z:PH	Categories	Relative risk estimates (95% C.I.)
Extent of nodal involvement	0.789 ( $\pm$ 0.122)	near 0	-1.73	0	1
				1-3	2.2 ( 1.7-2.8 )
				$\geq 4$	4.9 ( 3.0-7.8 )
Nuclear grade	0.616 ( $\pm$ 0.145)	near 0	-4.15	NG-1	1
				NG-2	1.9 ( 1.4-2.5 )
				NG-3	3.4 ( 1.9-6.1 )
Tumor infiltrat. lymphocyte	-0.969 ( $\pm$ 0.248)	0.0001	-3.72	TIL-1, 2	1
				TIL-3	0.38 (0.23-0.62)
Fat infiltration	0.299 ( $\pm$ 0.117)	0.010	3.40	absent	1
				moderate	1.4 ( 1.1-1.7 )
				marked	1.8 ( 1.2-2.9 )
Tumor size	0.436 ( $\pm$ 0.126)	0.001	-2.06	$\leq 2$ cm	1
				2-5cm	1.6 ( 1.2-2.0 )
				$\geq 5.1$ cm	2.4 ( 1.5-3.9 )
Tumor necrosis	0.260 ( $\pm$ 0.106)	0.014	-0.72	absent	1
				moderate	1.3 ( 1.1-1.6 )
				marked	1.7 ( 1.1-2.5 )
Lymphatic & vasc. permeation	0.205 ( $\pm$ 0.108)	0.059	-2.70	negative	1
				moderate	1.2 (0.99-1.5 )
				marked	1.5 (0.98-2.3 )

表5. 全区間での比例ハザード回帰分析の結果。

$\beta$  値の符号から癌浸潤リンパ球 (TIL) は再発抑制因子、他は再発因子であることを意味している。ハザードの比例性の検定量 Z:PH は絶対値が  $> 1.96$  のときハザードの比例性は  $P < 0.05$  で成立しないとされる。

Variables	<2 years			2-5 years			≥5 years		
	$\beta$ -value ( $\pm$ S.E.)	P	Z:PH	$\beta$ -value ( $\pm$ S.E.)	P	Z:PH	$\beta$ -value ( $\pm$ S.E.)	P	Z:PH
Extent of nodal involvement	0.944 ( $\pm$ 0.226)	0.000	0.14	0.866 ( $\pm$ 0.210)	0.000	0.90	0.575 ( $\pm$ 0.209)	0.006	0.44
Nuclear grade	0.871 ( $\pm$ 0.255)	0.001	-1.99	0.613 ( $\pm$ 0.257)	0.017	-2.21	0.360 ( $\pm$ 0.256)	0.160	0.56
Tumor infiltrat. lymphocyte	-0.441 ( $\pm$ 0.337)	0.190	-0.74	-1.353 ( $\pm$ 0.506)	0.008	-2.35	-1.253 ( $\pm$ 0.529)	0.018	1.13
Fat infiltration	-0.034 ( $\pm$ 0.183)	0.853	-1.79	0.396 ( $\pm$ 0.213)	0.063	1.44	0.632 ( $\pm$ 0.218)	0.004	0.44
Tumor size	0.634 ( $\pm$ 0.203)	0.002	-2.46	0.239 ( $\pm$ 0.227)	0.292	-0.49	0.483 ( $\pm$ 0.240)	0.044	0.19
Tumor necrosis	0.198 ( $\pm$ 0.167)	0.235	0.45	0.389 ( $\pm$ 0.187)	0.038	1.65	0.176 ( $\pm$ 0.204)	0.390	-1.03
Lymphatic & vasc. permeation	0.324 ( $\pm$ 0.166)	0.051	-1.41	0.016 ( $\pm$ 0.210)	0.939	-0.72	0.092 ( $\pm$ 0.221)	0.678	-0.92

表6. 層別区間での比例ハザード回帰分析の結果。

ハザードの比例性の検定量 Z:PH は各因子とも全区間での値に比べて大幅に低下している。

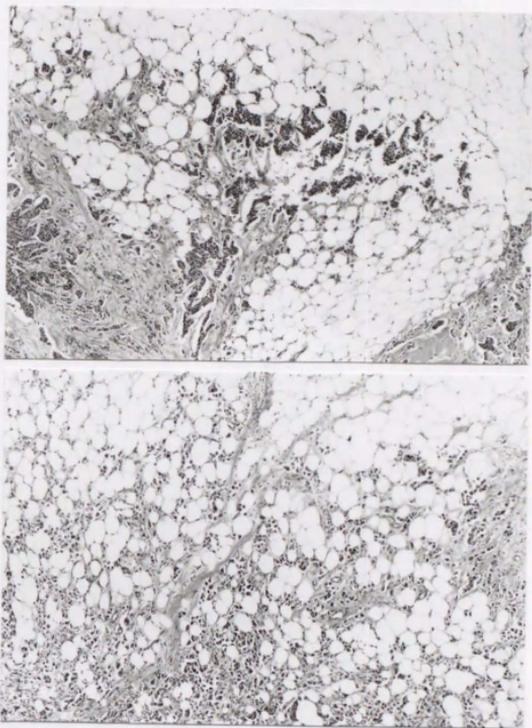


図1. 上図、乳腺の辺縁に軽度の脂肪織内癌浸潤が認められる(F-2).  
下図、小型癌細胞の広範な脂肪織内浸潤が認められる(F-3).

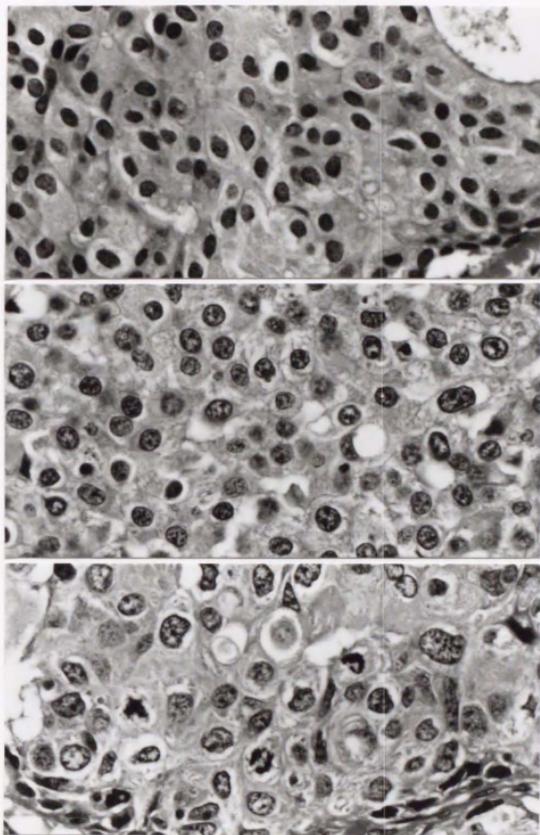


図2. 上図、核は小型、球状でよくそろっており、クロマチン、核小体は目立たず、核分裂像はほとんど認められない (NG-1)。中図、核は大小不同で、クロマチン、核小体が目立っているが核分裂像は少ない (NG-2)。下図、核はいびつで大小不同が著明であり、大型の核には粗大に凝集したクロマチンと核小体が目立っており、核分裂像が多く認められる (NG-3)。

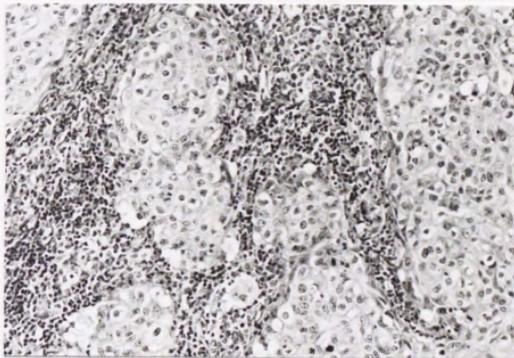
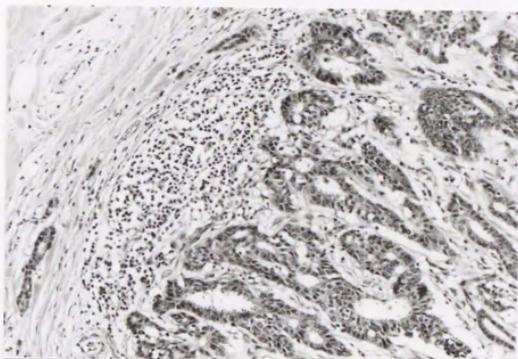


図3. 上図、癌巣の辺縁の一部に限局して中等度のリンパ球浸潤が認められるが、癌巣の中までには浸潤は認められない (TIL-2)。高度で密なリンパ球浸潤が癌巣を取り囲むように認められる (TIL-3)。

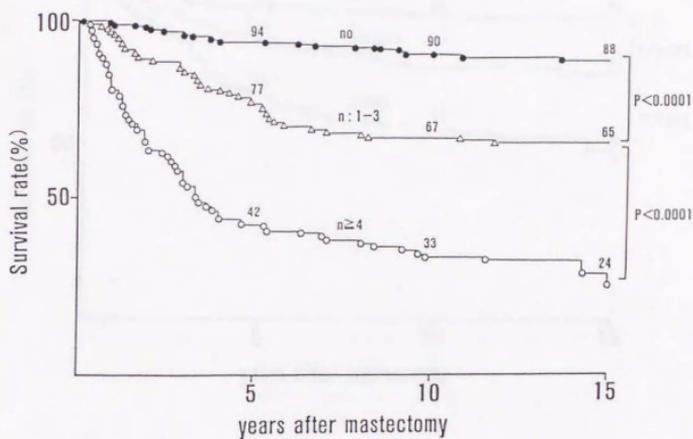


図4. リンパ節転移度と無病生存曲線

各群間における生存曲線はよく分離しており、等間隔性も比較的よく保たれているが、リンパ節転移高度例では術後短期間での生存率の低下が著明である。

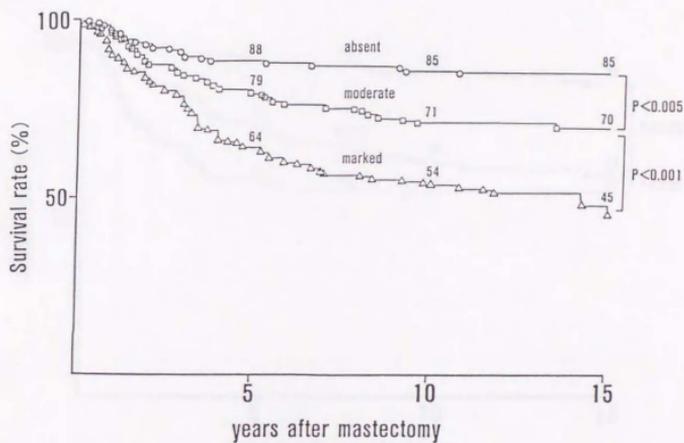


図 5 . 脂肪浸潤と無病生存曲線

術後短期間では各群の差はあまり大きくないが、時間の経過と共に各群の差は解離する傾向がうかがえる。

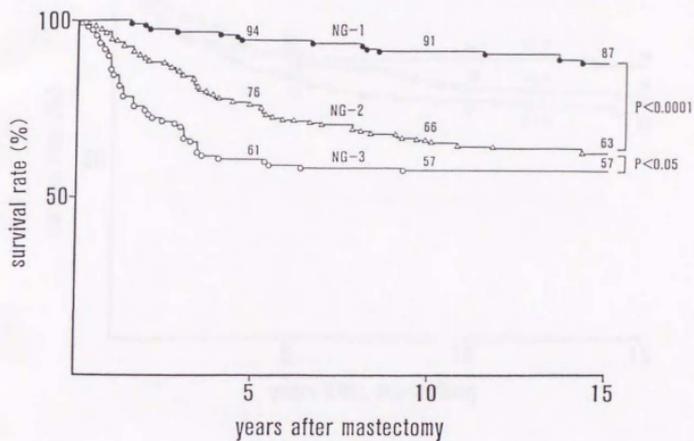


図 6. 核異型度と無病生存曲線

高度異型例 (NG-3) では術後短期間における生存曲線の低下が著明であるが、5年以降においては再発例はほとんどみられなくなり、長期的には中程度異型例 (NG-2) の生存曲線に近接している。

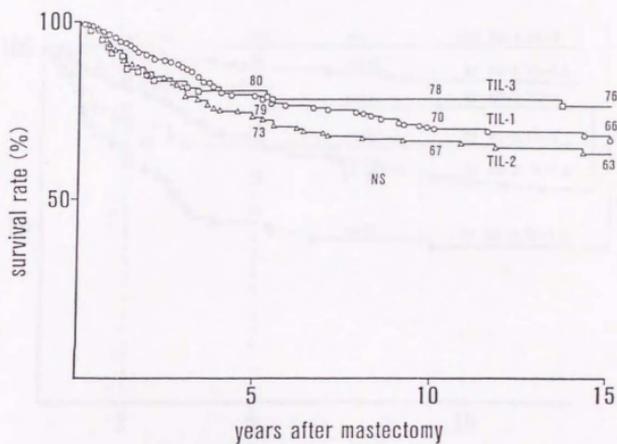


図 7. 癌浸潤リンパ球と無病生存曲線

各群間に生存率の差を認めない。癌浸潤リンパ球高度例 (TIL-3) の生存率は術後短期間では低く、術後5年を境に最も高くなっている。

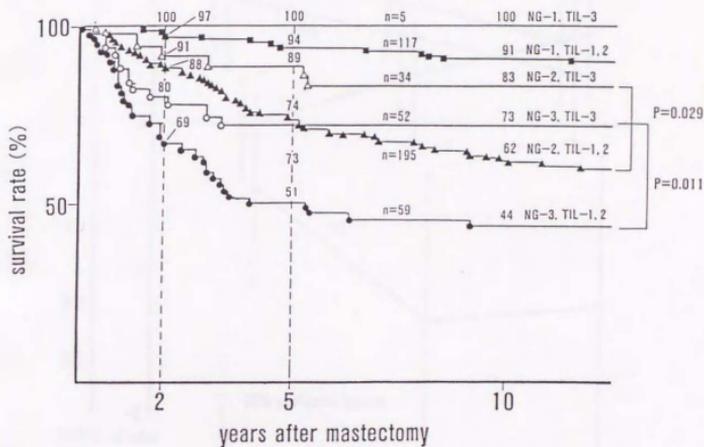


図8. 核異型度とリンパ球浸潤の組合せによる無病生存曲線

核異型の各群において癌浸潤リンパ球高度例 (TIL-3) は中・軽度例 (TIL-1,2) に比べて著明に生存率が高い。癌浸潤リンパ球高度例における再発は術後短期間に集中しており、一定期間経過後にはほとんど再発例が認められない。

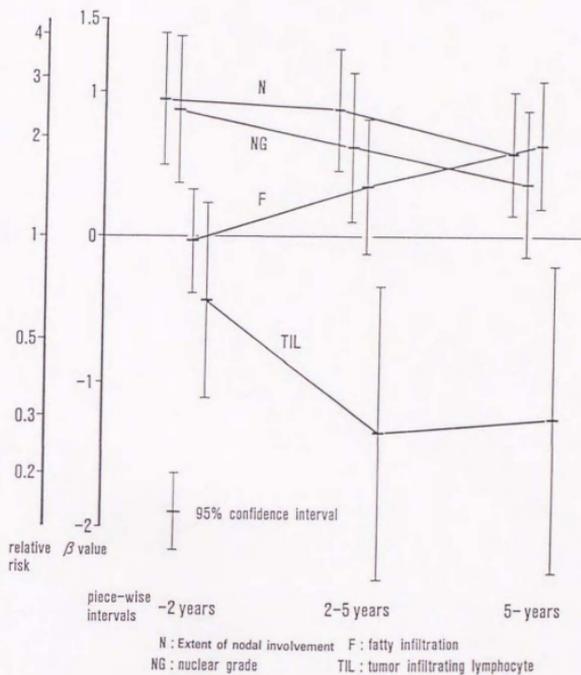
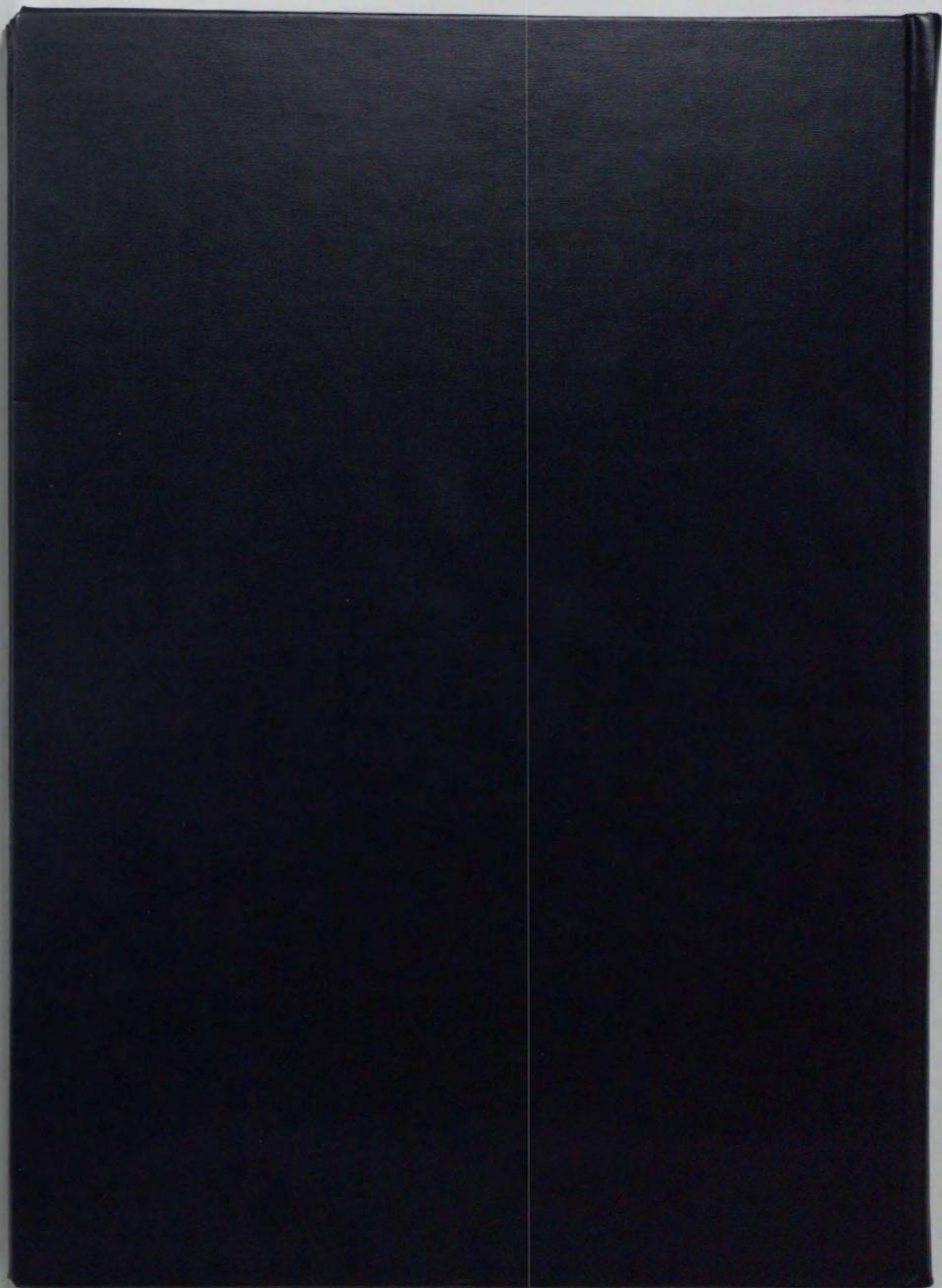
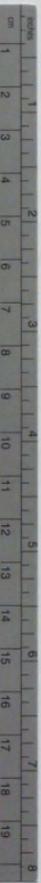


図 9 . 相対的再発の危険率、 $\beta$  値の経時的推移

相対的再発の危険率 ( $\beta$  値) が、リンパ節転移度 (N)、核異型度 (NG) では経時的に低下し、脂肪浸潤では経時的に増大している。癌浸潤リンパ球 (TIL) は術後 2 年以降に  $\beta$  値が有意に低下している。





# Kodak Color Control Patches

© Kodak 2007 TM Kodak

Blue	Cyan	Green	Yellow	Red	Magenta	White	3/Color	Black

# Kodak Gray Scale



© Kodak 2007 TM Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

