

大腸 pT1 癌におけるリンパ節転移の危険因子およびSM浸潤度に着目した内視鏡治療後の追加腸切除適応基準の検討

Analysis of risk factors for lymph node metastasis and indication criteria for additional bowel resection after endoscopic therapy in pT1 colorectal cancer with special reference to the depth of SM invasion

大野 航平 1, 橋口 陽二郎 1, 岡田 有加 1, 小澤 毅士 1, 島田 竜 1, 端山 軍 1, 野澤 慶次郎 1, 山本 貴嗣 2, 笹島 ゆう子 3, 松田 圭二 1

1 帝京大学医学部 外科学講座

2 帝京大学医学部 内科学講座

3 帝京大学医学部附属病院 病理診断科・病院病理部

キーワード : 大腸癌、SM 癌、budding、脈管侵襲、SM 浸潤度

Keywords : colorectal cancer, pT1 cancer, budding, lymphovascular invasion, depth of SM invasion

抄録

背景・目的：大腸早期癌に対する内視鏡治療件数が増加しているが、pT1 癌にはリンパ節転移のリスクがあるため、大腸癌治療ガイドラインの基準にしたがって追加腸切除が施行される場合も少なくない。そこで、追加腸切除基準を、とくに SM 浸潤距離に焦点をおいて検討した。

対象・方法：2010～2020 年に帝京大学医学部附属病院下部消化管外科にて内視鏡切除あるいはリンパ節郭清を伴う腸切除を受けた大腸 pT1 癌 388 例を対象とし診療記録より臨床病理学的データを収集した。ガイドラインにおける追加腸切除基準のリスク因子である SM 浸潤度（距離）1000 μm 以上、脈管侵襲陽性、budding Grade 2, 3、組織型（低分化腺癌，粘液癌，印鑑細胞癌）についてリンパ節転移予測因子としての有用性を比較し、追加腸切除の基準として妥当な垂直浸潤距離について+検討した。

結果： SM 浸潤距離、脈管侵襲、budding、組織型の順に、リンパ節転移陽性率はそれぞれ 15.6% ($p=0.004$)， 31.9% ($p<0.001$)， 26.6% ($p<0.001$)， 21.2% ($p=0.164$)であった。SM 浸潤距離の ROC 曲線による解析ではカットオフ値は 1625 μm 。SM 浸潤度の基準を 2000 μm 以上に設定しても、他の 3 つのリスク因子のすべてが陰性であればリンパ節転移は認められなかった。

結論： 1. リスク因子としては、とくに脈管侵襲と Budding が重要であり、「SM 浸潤距離 1000 μm 以上」の基準はいわゆるいわゆる oversurgery の原因となっている可能性が示唆された。2. SM 浸潤度に関する適応基準を 1000 μm 以上から 2000 μm 以上に引き上げることにより、リンパ節転移のリスクを増加させることなく追加腸切除症例を減らすことが可能と考えられた。

はじめに

大腸癌検診の普及により大腸早期癌に対する内視鏡治療件数が増加しているが、pT1 癌には約 15%程度にリンパ節転移を伴う可能性がある。内視鏡切除の対象となる大腸癌は従来、Stage0 の pTis「粘膜内がん」と、Stage I のうち「粘膜下層への軽度浸潤癌」であり、一括切除可能な SM 浸潤度（距離）1000 μ m 未満とされていた。しかし、近年の内視鏡切除の技術の著しい向上により、内視鏡切除される pT1 癌の数は急増しており、現在の実臨床においては、完全に切除された標本に対して病理組織学的な検索を行い、大腸癌治療ガイドラインの基準に沿って追加切除の適応を決定している^{1,2)}。

大腸癌治療ガイドライン 2019 年版においては、切除標本の組織学的検索で垂直断端が陽性なら手術。垂直断端が陰性の場合でも、以下の 4 因子のうち一因子でも認めれば、追加治療としてリンパ節郭清を伴う腸切除が推奨されている（図 1）。（推奨度 2・エビデンスレベル B）

- (1) T1b (SM 浸潤度 1,000 μ m 以上)
- (2) 脈管侵襲陽性 (LY1 or V1)
- (3) 低分化腺癌, 印環細胞癌, 粘液癌
- (4) 浸潤先進部の簇出 (budding) BD2/3

その結果、追加腸切除が施行される症例が増加しているが、実際に転移陽性である患者の頻度は必ずしも高くなく、いわゆる oversurgery が危惧されており、より適切な適応基準が求められている。

内視鏡切除法としてはポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術 (EMR: endoscopic mucosal resection) と内視鏡的粘膜下層剝離術 (ESD: endoscopic submucosal dissection, 以下 ESD と略記) がある。中でも、ESD の技術の導入により、浸潤距離が 1000 μ m 以上であるにもかかわらず断端陰性で切除される T1b 癌症例が増えており、追加腸切除が実施される症例のリスク因子の中でも SM 浸潤距離が 1000 μ m 以上の症例の頻度が大きくなっている。そこで、大腸 SM 癌における追加腸切除基準となっている各基準の重要性について検証し、とくに SM 浸潤距離に焦点をおいて検討し、いわゆる oversurgery を減らす一方で安全性が担保された、より適切な追加腸切除の基準の可能性を検討することを目的とした。

方法

帝京大学下部消化管外科にて 2010~2020 年に内視鏡切除あるいはリンパ節郭清を伴う腸切除を受けた大腸 SM 癌 388 例を対象とした。内訳は、内視鏡切除のみ 18 例、外科切除のみ 286 例、内視鏡切除後に追加切除として外科切除を受けた症例 84 例であった。大腸癌治療ガイドラインにおける追加腸切除基準のリスク因子のうち絶対的適応となる、腸管内で取り切れていない可能性を示唆する

リスク因子である「垂直断端陽性」を除外し、完全切除が実施された上での腸管外のリンパ節転移のリスク因子である①SM 浸潤度 1000 μm 以上、②脈管侵襲陽性、③Budding Grade 2/3、④組織型(低分化腺癌、粘液癌、印鑑細胞癌)の4因子について、リンパ節転移予知のリスク因子としての有用性を比較した。さらに、近年、ESDの普及により1000 μm 以上の一括切除例が増えていることに鑑み、合わせて追加腸切除の基準として妥当なSM 浸潤度のカットオフ値についても検討した。

統計学的分析には χ^2 乗検定、Fisher's exact test, ロジスティック回帰分析による単変量、多変量解析を用いた。SM 浸潤距離の有意性とカットオフ値はリンパ節転移有無についての receiver operating characteristic curve (以下ROC 曲線と略記) と area under the ROC curve (以下 AUC と略記) によって分析した。統計解析ソフトは STATA ver. 11、MedCalc を用いた。

結果

患者背景を表1に示した。患者の平均年齢は65.7歳、性別では男性232例、女性156例。部位別ではS状結腸、直腸の症例が多かった。

リンパ節転移のリスク因子別のリンパ節転移陽性率を表2に示した。SM 浸潤度、脈管侵襲、Budding、組織型の順に、リンパ節転移陽性率はそれぞれ15.6% ($p=0.004$)、31.9% ($p<0.001$)、26.6% ($p<0.001$)、21.2% ($p=0.164$)であった。組織型をのぞく3因子が有意なリンパ節転移のリスク因子であり、SM 浸潤度1000 μm 未満の症例ではリンパ節転移は1例も認められなかった。また、脈管侵襲陽性、Budding、組織型など、癌の悪性度を反映する因子におけるリンパ節転移頻度が際立って高かった。

SM 浸潤度が1000 μm 未満の症例にはリンパ節転移が認められなかったが、該当する症例は全体の14.0%に過ぎず、86%の症例では追加腸切除の適応となっていた。

そこで、SM 浸潤度のカットオフ値をもう少し深く設定することはできないかを検討することとした。

まず、SM 浸潤度とリンパ節転移有無によってROC 曲線にて、浸潤距離がもつリンパ節転移へのリスクとカットオフ値を検討した。図2に示すごとく、浸潤距離が有意なリンパ節転移のリスク因子であることが連続変数としてもAUCによって示された(AUC 0.602、confidence intervalは0.545 - 0.656; $p=0.0361$)。解析ではカットオフ値は1625 μm と従来のカットオフ値よりも深い距離が選択された。

そこで、SM 浸潤度のカットオフ値を1000 μm 未満、1500 μm 、2000 μm 、2500 μm 、3000 μm に設定した場合についてリンパ節転移リスクを検討した(表3)。

カットオフポイント 1000 μm ($p=0.004$)、1500 μm ($p=0.023$) では有意にリンパ節転移陽性率が高く、2000 μm ($p=0.053$) でもリンパ節転移が高い傾向が強く認められた。

以上の検討は、SM 浸潤度のリンパ節転移としてのリスク因子としての意義を単変量にて検討したが、ガイドラインにおける追加腸切除の適応は 4 つの因子の組み合わせによって決められており、他のリスク因子との相関関係が重要になる。

そこで、SM 浸潤度のカットオフポイントとして、それぞれ、1000 μm 、1500 μm 、2000 μm 以上とした場合について、ロジスティック回帰分析による多変量解析を 4 因子について強制投入法にて行い、その結果を表 4 に示した。これらの解析において SM 浸潤度のいずれのカットオフ値においても脈管侵襲と Budding が際だって独立で有意なリスク因子として抽出され、組織型は有意なリスク因子ではなかった。一方、SM 浸潤度は、カットオフ値 1000 μm においてはリンパ節転移陽性症例がないため解析不能であり、カットオフ値 1500 μm では odds ratio 3.9 倍 $p=0.077$ と有意な傾向が認められた。2000 μm および 2500 μm においては、budding, 脈管侵襲のリスク因子としての影響が強く、SM 浸潤度のリスク因子としての有意性は多変量解析では低下した。

最後に、適切な適応基準を SM 浸潤度ばかりでなく、SM 浸潤度と budding、脈管侵襲、組織型を加味して検討した。これらの 4 因子の結果がすべて得られている症例 SM 浸潤度のカットオフ値を 1000, 1500, 2000, 2500 μm に設定した場合の SM 浸潤度、Budding, 脈管侵襲、組織型の 4 つの追加切除基準リスク因子の個数別のリンパ節転移の頻度を検討した (表 5)。SM 浸潤距離のカットオフ値が 1000, 1500 および 2000 μm に設定した場合は、リスク因子が 0 であれば、リンパ節転移陽性症例は認められなかったが、2500 に設定した場合は、すべてのリスク因子が陰性でもリンパ節転移陽性症例が 2 例 (3.2%) に認められた。すべてのリスク因子が陰性 (リスク因子数 0) であれば追加腸切除を行わなくてよいとする現行の基準に当てはめて考えた場合、SM 浸潤度のカットオフ値を現行の 1000 μm とした場合は 6.1% の症例が追加腸切除適応外となるに過ぎないのに対し、1500 μm の場合は 11.1%、2000 μm に設定した場合は 17.6% の症例が適応外となり、いわゆる oversurgery 症例を減らせるものと考えられた。

考察

大腸早期癌のうち粘膜下層までの進展を示す pT1 癌 (SM 癌) の所属リンパ節転移は 15% 程度の症例に認められる。そのリスク因子として、浸潤先進部の低分化領域・粘液結節の存在、簇出、脈管侵襲^{3,4)}、低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌などの組織型³⁾、粘膜下層の浸潤距離 (SM 浸潤度)^{5,6)} などが報告されている。

内視鏡切除の技術の進歩と普及によって pT1 が内視鏡切除される頻度が増加しており、どのような症例については内視鏡切除で十分であり、どのような症例には追加腸切除を必要とするかは、大変重要なテーマとなっている。このような状況の中、大腸癌治療ガイドラインにおいては、断端陰性にて完全切除された場合においても、①SM 浸潤度 1000 μm 以上、②脈管侵襲陽性、③Budding Grade 2/3、④組織型(低分化腺癌、粘液癌、印鑑細胞癌)の4因子のいずれかが陽性の場合には追加腸切除を考慮することとなっている。また、欧州消化器内視鏡学会(ESGE)のガイドラインでは、追加治療の適応基準として、脈管侵襲陽性、SM 浸潤度 1,000 μm 以上、垂直断端陽性、SM 浸潤部の低分化腺癌が推奨されている⁷⁾。

本研究においては、当科において内視鏡切除あるいは外科手術によって集積した pT1 大腸癌 388 例を対象として、大腸癌治療ガイドラインにおけるリスク因子、追加腸切除の妥当性について検討した。単施設にて 388 例の pT1 癌を集積し検討した報告はほとんど認められない。

本検討ではまず、リンパ節郭清をとまなう腸切除を行った大腸 SM 癌を対象にこれらの因子のリンパ節転移のリスク因子としての意義を検討したところ、SM 浸潤距離、脈管侵襲、簇出が有意な因子として抽出された。

大腸早期癌の深さを示唆する SM 浸潤度は断端陰性で切除するための内視鏡切除の限界や浸潤度の深い症例の切除に伴う穿孔のリスクなどの実際的な面から極めて重要と考えられるリスク因子である。また、他の3因子が主に癌の生物学的悪性度を反映する指標であるため、他の因子からの独立性が比較的高いリスク因子と考えられている。追加腸切除の基準は時代とともに変遷しており、まだ大腸癌ガイドラインが発刊される以前の『大腸癌取扱い規約』の第5版(1994年)においては、約 200~300 μm を超えた程度の“きわめて浅い浸潤”より深い浸潤は、追加腸切除が必要とされていた⁸⁾。その後、この基準線は 1,000 μm まで拡大することが可能であることが示され現在に至っている⁹⁾。しかし、Kitajima らの報告によれば SM 浸潤度 1,000 μm 以上のリンパ節転移率は 12.5%であった⁵⁾が、SM 浸潤度 1,000 μm 以上であっても 9 割程度はリンパ節転移がなかった。さらに、SM 浸潤度以外のリンパ節転移リスク因子がすべて陰性の SM 浸潤度 1,000 μm 以上のリンパ節転移率は 1.3%と報告されており¹⁰⁾ 追加腸切除の基準の中で、SM 浸潤度 1000 μm は厳しすぎる基準ではないかとの議論が行われている。

とくに、近年、ESD が保険診療として導入されから、1000 μm 以上の SM 浸潤距離をもつ SM 癌を断端陰性にて一括切除することが可能となってきており、SM 浸潤距離 1000 μm 以上を追加腸切除の適応とする規定の妥当性を検証し、より深い SM 浸潤距離のカットオフ値を設定できれば、いわゆる oversurgery を減らし、ESD の恩恵を患者に還元できるという意味で、臨床的意義は大きいと考えられる。

当科におけるリンパ節転移の頻度を SM 浸潤距離別に解析したところ、SM 浸潤度 1000 μm 未満にリンパ節転移症例は認められず、従来の基準が安全性の高い基準であることが確認された。SM 浸潤度が 1000 μm 以上の症例ではリンパ節転移陽性率は 15.6%と高かった。しかし、脈管侵襲陰陽性例は 26.6%、Budding 高度例では 31.9%と SM 浸潤度よりもリンパ節転移率が高かった。Nakadoi らは、直接的に癌の悪性度を反映する因子である脈管侵襲、budding、先進部組織型に比較して、SM 浸潤距離が相対的に重要性の低いリスク因子であることを指摘している¹¹⁾。教室の pT1 症例のうち、リンパ節転移のリスク因子として「SM 浸潤距離 1000 μm 以上」のみをリスク因子とする症例が 44%を占めており、その臨床的意義について再評価が必要と考えられた。

SM 浸潤距離 1000 μm 以上よりも適切なカットオフ値が存在しないかを検討するため、ROC 曲線を用いて SM 浸潤距離とリンパ節転移頻度について検討した。その結果、連続変数としての SM 浸潤度のカットオフ値は現在のガイドラインの推奨値よりもより深い 1625 μm であることが示唆された。したがって、SM 浸潤距離が 1000 μm よりも深くても追加腸切除を行わなくてもよい症例が抽出できる可能性が示唆された。

SM 浸潤度のカットオフ値を 1000 μm 未満、1500 μm 、2000 μm 、2500 μm 、3000 μm に設定した場合についてリンパ節転移リスクを検討したところ、カットオフポイント 1000 μm 、1500 μm では有意にリンパ節転移陽性率が高く、2000 μm でもにてリンパ節転移が高い傾向が認められた。

そこで、SM 浸潤度と他の因子を組み合わせるガイドライン方式により、SM 浸潤度別のリスク因子としての意義を検討することとした。

ロジスティック回帰分析による多変量解析で 4 因子について比較すると、SM 浸潤度のいずれのカットオフ値においても脈管侵襲と Budding が際だって独立で有意なリスク因子として抽出された。これらの因子と組み合わせで解析した場合、SM 浸潤度のリスク因子としての有意性はカットオフ値を深く設置するに当たって低下した。したがって、より深い SM 浸潤度の症例においても、脈管侵襲、Budding などの他のリスク因子と組み合わせることにより、リンパ節転移率の低い症例を抽出することが可能であることが示唆された。

そこで、適切な適応基準をガイドラインの適応基準に則り、SM 浸潤度ばかりでなく、budding、脈管侵襲、組織型を加味して検討した。SM 浸潤距離のカットオフ値が 1000、1500 および 2000 μm に設定した場合は、リスク因子が 0 であれば、リンパ節転移陽性症例は認められなかったが、2500 μm に設定した場合は、すべてのリスク因子が陰性でもリンパ節転移陽性症例が 2 例 (3.2%) に認められた。すべてのリスク因子が陰性 (リスク因子数 0) であれば追加腸切除を行わなくてよいとする現行の基準に当てはめて考えた場合、SM 浸潤度のカットオフ値

を現行の 1000 μm とした場合は 6.1%の症例が追加腸切除適応外となるに過ぎないのに対し、1500 μm の場合は 11.1%, 2000 μm に設定した場合は 17.6%の症例が適応外となり、リンパ節転移のリスクを増加させることなく、いわゆる oversurgery を避けられる症例を増やせるものと考えられた。

【結語】1, SM 浸潤距離 1000 μm は脈管侵襲や budding と比較してリンパ節転移のリスク因子として有用性が低かった。2. SM 浸潤度に関する追加腸切除の適応基準を「SM 浸潤度 1000 μm 以上」から「SM 浸潤度 2000 μm 以上」に引き上げることにより、リンパ節転移のリスクを増加させることなく、追加腸切除症例を減らすことが可能と考えられた。

文献

- 1) 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン—医師用 2019 年版. 東京：金原出版；2019.
- 2) Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2020 ; 25 : 1-42.
- 3) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 385-94.
- 4) Tanaka S, Haruma K, Oh-e H, et al. Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion. *Oncol Rep* 2000 ; 7 : 783–8.
- 5) Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004 ; 39 : 534–43.
- 6) 武田 純, 長廻 紘, 奥山 隆, 他. 5. 大腸 sm 癌の取り扱い. b. 内視鏡治療後の追加手術が必要な条件. 武藤徹一郎 (監), 渡辺英伸, 杉原健一, 多田正大 (編). 大腸疾患 NOW 2004. 東京：日本メディカルセンター；2004. p.60–9.
- 7) Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015 ; 47 : 829–54.
- 8) 大腸癌研究会編. 大腸癌取扱い規約 第 5 版. 東京：金原出版；1994.
- 9) 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン—医師用 2005 年版. 東京：金原出版；2005.
- 10) 味岡洋一, 大倉康男, 池上雅博, 他. 早期大腸癌の内視鏡治療の適応拡大 (1) T1b 癌 (1,000 μ 以深 SM 癌) リンパ節転移リスク層別化の検討. 大腸疾患 NOW 2016. 東京：日本メディカルセンター；2016. p.63–77.
- 11) Nakadoi K, Tanaka S, Kanao H, et al. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. *J Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 27 : 1057 - 62.

Summary

Background / Purpose: Although the number of endoscopic treatments for early colorectal cancer is increasing, additional bowel resection may be performed according to the criteria of colorectal cancer treatment guidelines because pT1 cancer has a risk of lymph node metastasis. Therefore, the criteria for additional bowel resection were examined with a particular focus on SM infiltration distance.

Subjects and methods: Clinicopathological data from medical records of 388 patients with pT1 colorectal cancer who underwent endoscopic resection or bowel resection with lymph node dissection at Teikyo University Hospital Lower Gastrointestinal Surgery from 2010 to 2017 was collected. Depth of SM invasion of 1000 μm or more, Lymphovascular invasion positive, budding grade 2,3, advanced histological type (poorly differentiated adenocarcinoma, signet-ring cell carcinoma, or mucinous carcinoma), which are risk factors of additional bowel resection criteria in the guidelines as lymph node metastasis predictors. The usefulness was compared and the depth of SM invasion that was appropriate as a criterion for additional bowel resection was examined.

Results: In the order of SM infiltration distance, positive vascular invasion, budding, and histological type, the positive rates for lymph node metastasis were 15.6% ($p = 0.004$), 31.9% ($p < 0.001$), 26.6% ($p < 0.001$), and 21.2% ($p = 0.164$), respectively. The cutoff value was 1625 μm in the analysis of the depth of SM invasion by the ROC curve. Lymph node metastasis was not observed if all four risk factors were negative, even when the SM infiltration standard was set to 2000 μm or higher.

Conclusion: 1. Vascular invasion and Budding are particularly important as risk factors, suggesting that the criteria of "depth of SM invasion of 1000 μm or more" may be the cause of oversurgery. 2. By reducing the indication criteria for depth of SM invasion from 1000 μm or more to 2000 μm or more, it was considered possible to reduce the number of cases undergoing additional bowel resection without increasing the risk of lymph node metastasis.

図1 内視鏡切除後のpT1癌の治療方針

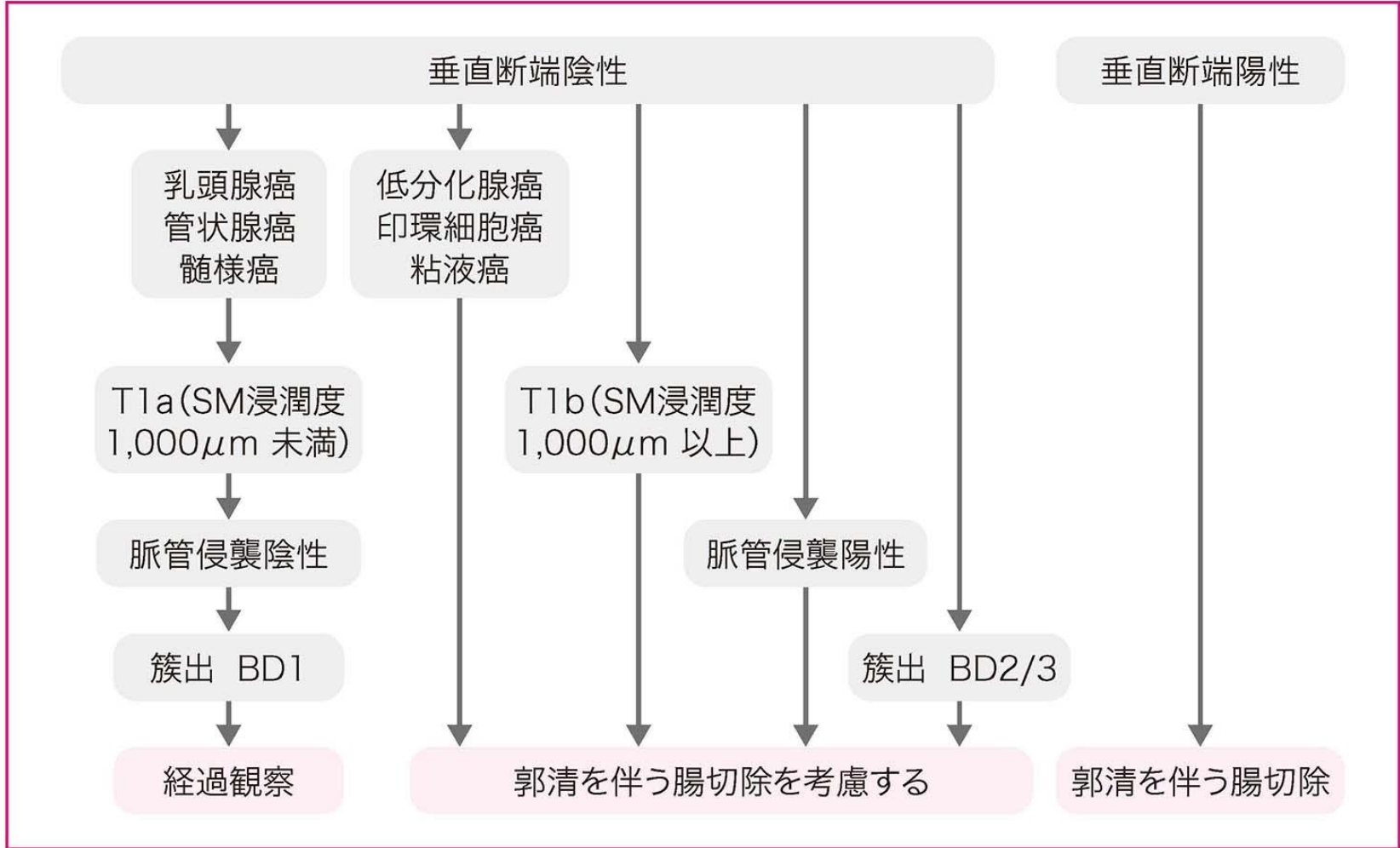
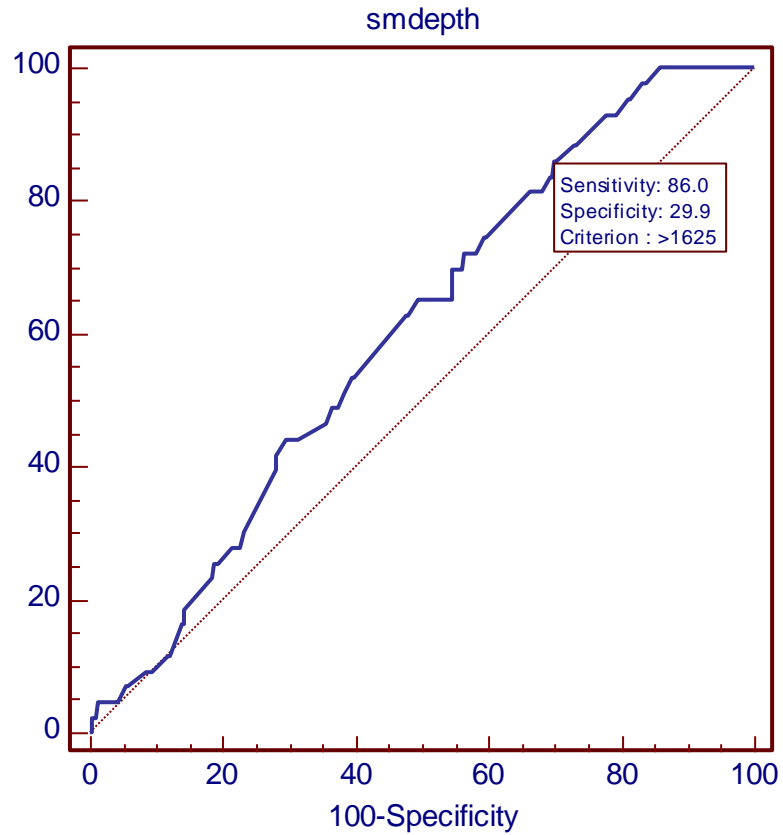


図2. SM浸潤度(距離)とリンパ節転移のROC曲線



Area under the ROC curve (AUC)	0.602
Standard error	0.0485
95% Confidence interval	0.545 to 0.656
z statistic	2.096
Significance level P (Area=0.5)	0.0361

表1 対象患者の特徴

		症例数	頻度(%)
年齢	平均 65.7才		
性別	男性	232	59.8
	女性	156	40.2
占居部位	C	19	4.9
	A	38	9.8
	T	38	9.8
	D	12	3.1
	S	145	37.4
	RS	45	11.6
	Ra	29	7.5
	Rb	53	13.7
内視鏡切除	なし	286	73.7
	あり	102	26.3
SM浸潤距離	平均 3275 μ m		
	1000 μ m未満	42	12.4
	1000~1499 μ m	26	7.7
	1500~1999 μ m	39	11.5
	2000~2499 μ m	41	12.1
	2500~2999 μ m	24	7.1
	3000 μ m以上	168	49.4
脈管侵襲	なし	213	56.2
	あり	166	43.8
簇出	Grade 1	254	77.4
	Grade 2/3	74	22.6
組織型	tub,pap	326	90.6
	por,muc,sig	34	9.4
リンパ節転移	なし	311	86.9
	あり	47	13.1

表2 追加腸切除基準因子のリンパ節転移頻度

SM浸潤度		リンパ節転移		
		なし	あり	Total
1000 μ m未満	n	38	0	38
	%	100	0	100
1000 μ m以上	n	233	43	276
	%	84.42	15.58	100
Total	n	271	43	314
	%	86.31	13.69	100

p=0.004

脈管侵襲		リンパ節転移		
		なし	あり	Total
なし	症例数	197	5	202
	頻度(%)	97.52	2.48	100
あり	症例数	113	41	154
	頻度(%)	73.38	26.62	100
Total	症例数	310	46	356
	頻度(%)	87.08	12.92	100

p<0.001

Budding		リンパ節転移		
		なし	あり	Total
Grade 1	症例数	213	22	235
	頻度(%)	90.64	9.36	100
Grade 2/3	症例数	47	22	69
	頻度(%)	68.12	31.88	100
Total	症例数	260	44	304
	頻度(%)	85.53	14.47	100

p<0.001

組織型		リンパ節転移		
		なし	あり	Total
低リスク	症例数	267	36	303
	頻度(%)	88.12	11.88	100
高リスク (por, muc, sig)	症例数	26	7	33
	頻度(%)	78.79	21.21	100
Total	症例数	293	43	336
	頻度(%)	87.2	12.8	100

p=0.164

表3 SM浸潤度とリンパ節転移陽性率の相関

カットオフ値			リンパ節転移なし	リンパ節転移あり	Total	p値	
1000 μ m	未満	症例数	38	0	38	0.004	
		頻度(%)	100	0	100		
	以上	症例数	233	43	276		
		頻度(%)	84.42	15.58	100		
1500 μ m	未満	症例数	60	3	63		0.023
		頻度(%)	95.24	4.76	100		
	以上	症例数	211	40	251		
		頻度(%)	84.06	15.94	100		
2000 μ m	未満	症例数	91	8	99	0.053	
		頻度(%)	91.92	8.08	100		
	以上	症例数	180	35	215		
		頻度(%)	83.72	16.28	100		
2500 μ m	未満	症例数	123	15	138		0.247
		頻度(%)	89.13	10.87	100		
	以上	症例数	148	28	176		
		頻度(%)	84.09	15.91	100		
3000 μ m	未満	症例数	142	16	158	0.072	
		頻度(%)	89.87	10.13	100		
	以上	症例数	129	27	156		
		頻度(%)	82.69	17.31	100		
Total		症例数	271	43	314		
		頻度(%)	86.31	13.69	100		

表4 SM浸潤度のカットオフ値別のリスク因子の単変量・多変量解析結果

リスク因子	単変量解析					多変量解析				
	Odds Ratio	p値	[95% Confidence Interval]			Odds Ratio	p値	[95% Confidence Interval]		
SM浸潤度1000 μ m以上	1.00					1.00				
脈管侵襲陽性	14.30	0.000	5.49	—	37.22	10.32	<0.001	3.78	—	28.13
Budding Grade 2/3	4.53	0.000	2.32	—	8.86	2.98	0.011	1.29	—	6.92
組織型	2.00	0.134	0.81	—	4.93	0.53	0.279	0.17	—	1.67

リスク因子	単変量解析					多変量解析				
	Odds Ratio	p値	[95% Confidence Interval]			Odds Ratio	p値	[95% Confidence Interval]		
SM浸潤度1500 μ m以上	3.79	0.031	1.13	—	12.69	3.92	0.077	0.86	—	17.80
脈管侵襲陽性	14.30	0.000	5.49	—	37.22	9.63	<0.001	3.54	—	26.20
Budding Grade 2/3	4.53	0.000	2.32	—	8.86	3.05	0.010	1.31	—	7.10
組織型	2.00	0.134	0.81	—	4.93	0.56	0.317	0.18	—	1.74

リスク因子	単変量解析					多変量解析				
	Odds Ratio	p値	[95% Confidence Interval]			Odds Ratio	p値	[95% Confidence Interval]		
SM浸潤度2000 μ m以上	2.21	0.054	0.99	—	4.96	2.09	0.119	0.83	—	5.29
脈管侵襲陽性	14.30	0.000	5.49	—	37.22	9.72	<0.001	3.57	—	26.46
Budding Grade 2/3	4.53	0.000	2.32	—	8.86	3.45	0.004	1.49	—	7.97
組織型	2.00	0.134	0.81	—	4.93	0.52	0.262	0.17	—	1.63

リスク因子	単変量解析					多変量解析				
	Odds Ratio	p値	[95% Confidence Interval]			Odds Ratio	p値	[95% Confidence Interval]		
SM浸潤度2500 μ m以上	1.55	0.20	0.79	—	3.04	1.31	0.494	0.60	—	2.84
脈管侵襲陽性	14.30	0.000	5.49	—	37.22	9.43	<0.001	3.48	—	25.57
Budding Grade 2/3	4.53	0.000	2.32	—	8.86	3.65	0.002	1.59	—	8.42
組織型	2.00	0.134	0.81	—	4.93	0.54	0.290	0.17	—	1.69

表5 SM浸潤度のカットオフ値別の陽性因子数とリンパ節転移頻度

カットオフ値1000 μ m

陽性因子数	0	1	Total
0 症例数	17	0	17
頻度(%)	100	0	100
1 症例数	122	4	126
頻度(%)	96.83	3.17	100
2 症例数	70	14	84
頻度(%)	83.33	16.67	100
3個以上 症例数	30	21	51
頻度(%)	58.82	41.18	100
Total 症例数	239	39	278
頻度(%)	85.97	14.03	100

$p < 0.001$

カットオフ値1500 μ m

陽性因子数	0	1	Total
0 症例数	31	0	31
頻度(%)	100	0	100
1 症例数	113	5	118
頻度(%)	95.76	4.24	100
2 症例数	65	13	78
頻度(%)	83.33	16.67	100
3個以上 症例数	30	21	51
頻度(%)	58.82	41.18	100
Total 症例数	239	39	278
頻度(%)	85.97	14.03	100

$p < 0.001$

カットオフ値2000 μ m

陽性因子数	0	1	Total
0 症例数	49	0	49
頻度(%)	100	0	100
1 症例数	103	6	109
頻度(%)	94.5	5.5	100
2 症例数	60	16	76
頻度(%)	78.95	21.05	100
3個以上 症例数	27	17	44
頻度(%)	61.36	38.64	100
Total 症例数	239	39	278
頻度(%)	85.97	14.03	100

$p < 0.001$

カットオフ値2500 μ m

陽性因子数	0	1	Total
0 症例数	60	2	62
頻度(%)	96.77	3.23	100
1 症例数	103	6	109
頻度(%)	94.5	5.5	100
2 症例数	55	17	72
頻度(%)	76.39	23.61	100
3個以上 症例数	21	14	35
頻度(%)	60	40	100
Total 症例数	239	39	278
頻度(%)	85.97	14.03	100

$p < 0.001$