

大腸癌における S-100 免疫組織化学により診断される 神経侵襲の臨床的意義

木戸 知 紀

新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（第一外科）
（指導：若井俊文教授）

Clinical Significance of Neural Invasion Identified by S-100 Immunohistochemistry in Patients with Colorectal Cancer

Tomoki KIDO

*Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
(Director: Prof. Toshifumi WAKAI)*

要 旨

【緒言】神経侵襲は大腸癌根治切除後の予後不良因子の一つとされている。過去の報告では、神経侵襲は HE 染色で診断されていることが多い。しかし、神経侵襲の診断においては、癌の間質反応によって誘導された線維芽細胞と神経組織を鑑別することが難しいことから、神経侵襲の診断を行うことが困難な場合もある。よって、免疫組織化学によって神経組織を同定し、それをもとに神経侵襲の診断を行う方法が考案された。しかし、免疫組織化学によって診断される神経侵襲の臨床的意義は明らかにされていない。本研究の目的は、大腸癌において免疫組織化学によって診断される神経侵襲の臨床的意義を明らかにすることである。

【方法】1999年1月から2006年12月に当科でR0手術が施行されたpT2以深Stage I-III大腸癌197例を対象とした。神経組織の免疫組織化学には、シュワン細胞の細胞質および核に含まれるS-100蛋白に対する抗体である抗S-100ポリクローナル抗体を使用した。神経侵襲の定義は、大腸癌取扱い規約第8版に準じた。そして、HE染色で診断された神経侵襲をHE NI、S-100染色で診断された神経侵襲をS-100 NIとした。神経侵襲の有無と臨床病理学的因子との関連についてMann-Whitney U検定またはFisherの直接確率法を用いて解析した。生存時間解析は、全生存率と無再発生存率をKaplan-Meier法で算出し、log-rank検定を用いて生存曲線の比較を行った。さらに、log-rank検定で有意であった臨床病理学的因子と術後成績との関連についてCoxの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。

【結果】神経侵襲の頻度は、対象197例中HE NIが63例（32.0%）、S-100 NIが123例（62.4%）であった（ $P < 0.001$ ）。S-100 NIは、腫瘍径、深達度、組織型、リンパ管侵襲、静脈侵襲、そしてリンパ節転移との間に有意な関連を認めた。全生存率の多変量解析では、S-100 NIの

Reprint requests to: Tomoki KIDO
Division of Digestive and General Surgery
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・
一般外科学分野（第一外科） 木戸 知 紀

みが独立した予後不良因子であった。また、無再発生存率の多変量解析では、静脈侵襲およびS-100 NIが独立した予後不良因子であった。

【結論】大腸癌において免疫組織化学によって診断される神経侵襲は、大腸癌根治切除後の独立した予後不良因子である。

キーワード：大腸癌, 神経侵襲, 免疫組織化学, 抗S-100ポリクローナル抗体

緒 言

神経侵襲(NI)は、様々な癌腫において予後との関連が示唆される重要な病理組織学的因子である^{1)–5)}。大腸癌においても、NIは重要な病理組織学的因子であり、予後との関連があると報告されている^{6)–15)}。2010年AJCCでは、NIはリンパ管侵襲や静脈侵襲と同様に大腸癌術後の予後不良因子とされており¹⁶⁾、これら複数の臨床病理学的因子を総合して、より詳細な再発リスク値などを算出するノモグラム(計算図表)が作成されている¹⁷⁾。一方、本邦では、近年の多施設共同研究により、NIは大腸癌根治切除後の有意な予後不良因子であることが報告され¹⁸⁾、大腸癌取扱い規約第8版では病理組織学的所見としてNIについての記載が追加された¹⁹⁾。したがって、今後は大腸癌のルーチン病理組織診断においてNIの診断が必要とされるものと考えられる。

過去の報告では、大腸癌におけるNIはHE染色で診断されていることが多い^{6)–15)}。しかし、HE染色による診断では、癌の間質反応によって誘導された線維芽細胞と神経組織を鑑別することが難しいことから、NIの診断を行うことが困難な場合もある。よって、免疫組織化学によって神経組織を同定し、それをもとにNIの診断を行う方法が考案された^{20)–24)}。しかし、これまでの報告では、単施設での少数例を対象とした報告が多く、NIの診断基準も一定ではないことから、免疫組織化学によって診断されたNIの臨床的意義は明らかではない。

本研究の目的は、大腸癌において免疫組織化学を用いて診断されたNIの臨床的意義を明らかにすることである。

対象と方法

1. 対象

1999年1月から2006年12月に当科でR0手術が施行されたpT2以深Stage I–III大腸癌197例を対象とした(表1)。なお、pTis以外の多発大腸癌、家族性大腸腺腫症、炎症性腸疾患合併症例は除外した。術後観察期間の中央値は65か月(範囲：1–149か月)であった。

2. NIの定義と診断

原発巣を含む切除腸管は、10%ホルマリンで固定され、その後ルーチンの病理組織学的診断のためにパラフィン包埋された。本研究ではNIの診断のために、症例ごとに原発巣が最も深く浸潤している部位のパラフィン包埋ブロックを選定し、3 μ mの連続切片を2枚ずつ作製した。原発巣の連続切片は、それぞれHE染色と神経組織を同定するための免疫組織化学を行った。本研究では、神経組織を同定するための免疫組織化学には、シュワン細胞の細胞質および核に含まれるS-100蛋白に対する抗体である抗S-100ポリクローナル抗体(DAKO社)を使用した(S-100染色)。

NIの定義は大腸癌取扱い規約第8版に準じた。つまり、(1)癌胞巣が神経線維束に浸潤する場合、(2)癌胞巣が神経線維束に沿って存在する場合、(3)癌胞巣が筋層間(Auerbach)神経叢を置換するように進展する場合、をNIと定義した¹⁹⁾。

NIの診断のためには、神経組織と癌組織の両者を区別して同定することが必要である。しかし、NIの診断においては、HE染色のみで神経組織が同定されNIの診断が可能である場合(図1)と、HE染色のみでは神経組織の同定が困難であり、

表 1 対象 197 例の臨床病理学的特徴

年齢	中央値 (範囲)	67 (31 - 90)
性別	男 / 女	118 / 79
腫瘍の局在	結腸 / 直腸	117 / 80
腫瘍径	中央値 (範囲)	48 (12 - 145)
深達度	pT2	39
	pT3	147
	pT4	11
組織型	tub1	104
	tub2	85
	por, muc	8
リンパ管侵襲	なし/あり	116 / 81
静脈侵襲	なし/あり	112 / 85
リンパ節転移	なし/あり	135 / 62
Stage	I	32
	II	103
	IIIa	49
	IIIb	13
HE NI	なし/あり	134 / 63
S-100 NI	なし/あり	74 / 123

tub1, well differentiated tubular adenocarcinoma; tub2, moderately differentiated tubular adenocarcinoma; por, poorly differentiated adenocarcinoma; muc, mucinous adenocarcinoma.

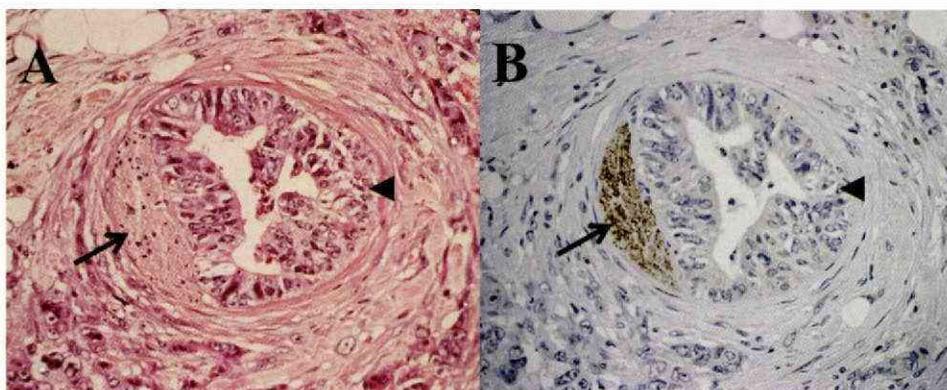


図 1 HE 染色と S-100 染色でともに診断可能な神経侵襲
 A, B : 原発巣の連続切片. 神経組織 (矢印), 癌組織 (矢頭).
 A : HE 染色 (× 40). B : S-100 染色 (× 40).

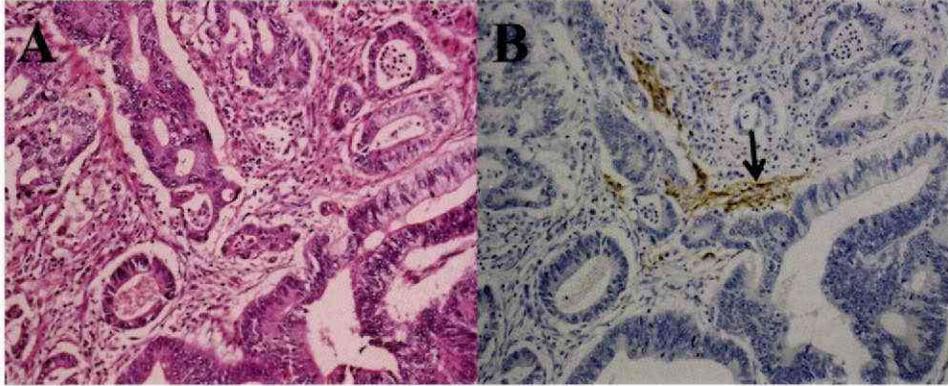


図2 HE染色では診断できずS-100染色で診断可能な神経侵襲
A, B: 原発巣の連続切片. 神経組織 (矢印).
A: HE染色 (×40). B: S-100染色 (×40).

S-100染色を用いることで神経組織が同定されNIの診断が可能となる場合(図2)とがある。よって、今回の検討では、HE染色で診断されたNIをHE NI, S-100染色で診断されたNIをS-100 NIと定義し、それぞれの臨床的意義について検討した。なお、NIの診断は、HE染色とS-100染色の診断結果が互いに影響しないように配慮し、それぞれの染色によるNIの診断結果を秘匿して行った。

3. 腫瘍内NIと腫瘍外NI

NIは腫瘍内に存在する場合と、腫瘍外に存在する場合とがある。したがって、本研究ではNIをその存在部位により、腫瘍内NI (intra NI) と腫瘍外NI (extra NI) (腫瘍発育先進部より500 μ m以上離れているNI) とに分類した。そして、NI陽性症例をintra NI群とextra NI群とに分類した。なお、intra NIとextra NIの両者を認めた症例は、extra NI群に分類した。

4. 統計解析

HE NIおよびS-100 NIの有無による2群間の臨床病理学的特徴は、Mann-Whitney U検定またはFisherの直接確率法を用いて比較した。生存時間解析は、全生存率(イベント:全死亡)と無再

発生存率(イベント:全死亡と再発)をKaplan-Meier法で算出し、log-rank検定を用いて生存曲線の比較を行った。さらに、log-rank検定で有意であった臨床病理学的因子について、Coxの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。なお、統計ソフトはSPSS Statistics 17 (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan)を使用し、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. NIの頻度と存在部位

NIの頻度は、HE NIが63例(32.0%)、S-100 NIが123例(62.4%)であった($P < 0.001$) (表1)。HE染色によるNI診断では、intra NI群が50例(25.4%)、extra NI群が13例(6.6%)であった。また、S-100染色によるNI診断では、intra NI群が107例(54.3%)、extra NI群が16例(8.1%)であった(図3)。

2. NIと臨床病理学的因子

HE NIは、組織型、静脈侵襲、そしてリンパ節転移との間に有意な関連を認めた(表2)。また、S-100 NIは、腫瘍径、深達度、組織型、リンパ管侵襲、静脈侵襲、そしてリンパ節転移との間に有

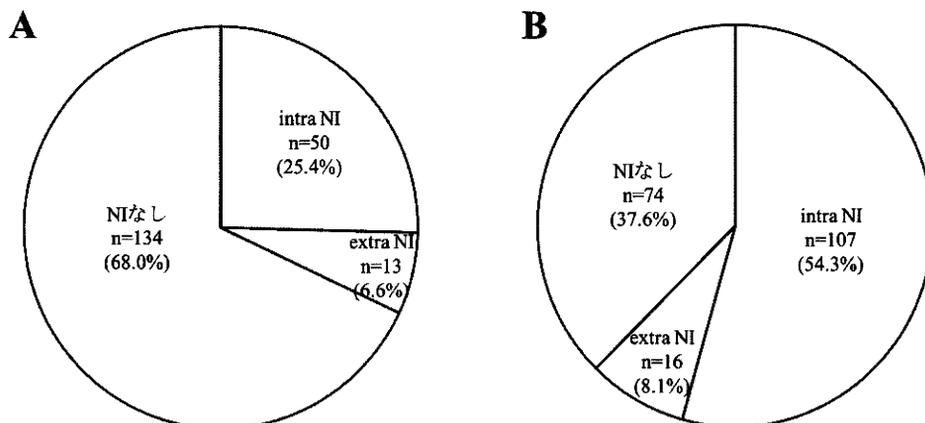


図3 神経侵襲の存在部位
A：HE染色. B：S-100染色.

表2 神経侵襲と臨床病理学的特徴

		HE NI		P 値	S-100 NI		P 値
		あり (n = 63)	なし (n = 134)		あり (n = 123)	なし (n = 74)	
腫瘍の局在	結腸	37	80	0.509	76	41	0.231
	直腸	26	54		47	33	
腫瘍径	40 mm 以上	46	89	0.223	96	39	< 0.001
	40 mm 未満	17	45		27	35	
深達度	pT2, pT3	57	129	0.096	112	74	0.005
	pT4	6	5		11	0	
組織型	tub1	24	80	0.004	57	47	0.014
	tub2, por, muc	39	54		66	27	
リンパ管侵襲	なし	36	80	0.425	60	56	< 0.001
	あり	27	54		63	18	
静脈侵襲	なし	19	93	< 0.001	59	53	0.001
	あり	44	41		64	21	
リンパ節転移	なし	30	105	< 0.001	71	64	< 0.001
	あり	33	29		52	10	

NI, neural invasion; tub1, well differentiated tubular adenocarcinoma; tub2, moderately differentiated tubular adenocarcinoma; por, poorly differentiated adenocarcinoma; muc, mucinous adenocarcinoma.

表3 臨床病理学的特徴と全生存率

		単変量解析		多変量解析	
		5年全生存率 (%)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
腫瘍の局在	結腸	84.6	0.183		
	直腸	74.3			
腫瘍径	40 mm 以上	78.3	0.378		
	40 mm 未満	74.3			
深達度	pT2, pT3	82.7	0.001	1	0.071
	pT4	45.5		2.179 (0.934-5.084)	
組織型	tub1	84.2	0.200		
	tub2, por, muc	75.9			
リンパ管侵襲	なし	80.4	0.766		
	あり	80.2			
静脈侵襲	なし	86.0	0.007	1	0.170
	あり	72.9		1.589 (0.820-3.077)	
リンパ節転移	なし	85.2	0.011	1	0.360
	あり	70.0		1.345 (0.713-2.539)	
HE NI	なし	85.0	0.001	1	0.602
	あり	70.5		1.212 (0.588-2.500)	
S-100 NI	なし	91.3	< 0.001	1	0.040
	あり	73.4		2.614 (1.044-6.546)	

NI, neural invasion; tub1, well differentiated tubular adenocarcinoma; tub2, moderately differentiated tubular adenocarcinoma; por, poorly differentiated adenocarcinoma; muc, mucinous adenocarcinoma.

意な関連を認めた(表2).

NIが独立した予後不良因子であった(表4).

3. NIと術後成績

全生存率に関する単変量解析では、深達度、静脈侵襲、リンパ節転移、HE NI、そしてS-100 NIで有意差を認めた。多変量解析では、S-100 NIのみが独立した予後不良因子であった(表3)。無再発生存率に関する単変量解析では、深達度、静脈侵襲、リンパ節転移、HE NI、そしてS-100 NIで有意差を認めた。多変量解析では、静脈侵襲およびS-100

考 察

大腸癌において免疫組織化学によって診断されるNIが臨床的意義を有するか否かは臨床上の未解明な問題点であった。我々は、今回の検討で、1) 免疫組織化学(S-100染色)を行った場合にNIの頻度が上昇すること、2) 免疫組織化学を行った場合にintra NIの頻度が上昇すること、3)

表 4 臨床病理学的特徴と無再発生存率

		単変量解析		多変量解析	
		5年無再発生存率 (%)	P 値	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
腫瘍の局在	結腸	74.6	0.074		
	直腸	60.1			
腫瘍径	40 mm 以上	66.7	0.453		
	40 mm 未満	72.8			
深達度	pT2, pT3	70.1	0.027	1	0.359
	pT4	45.5		1.463 (0.649-3.294)	
組織型	tub1	70.7	0.839		
	tub2, por, muc	66.3			
リンパ管侵襲	なし	72.4	0.187		
	あり	63.0			
静脈侵襲	なし	77.4	0.002	1	0.027
	あり	57.2		1.859 (1.071-3.224)	
リンパ節転移	なし	73.7	0.018	1	0.320
	あり	58.4		1.312 (0.768-2.241)	
HE NI	なし	74.4	0.009	1	0.632
	あり	56.8		0.861 (0.468-1.586)	
S-100 NI	なし	84.0	< 0.001	1	0.008
	あり	59.1		2.640 (1.294-5.388)	

NI, neural invasion; tub1, well differentiated tubular adenocarcinoma; tub2, moderately differentiated tubular adenocarcinoma; por, poorly differentiated adenocarcinoma; muc, mucinous adenocarcinoma.

免疫組織化学によって診断された NI は全生存率と無再発生存率における独立した予後不良因子であることを、を明らかとした。

大腸癌において、HE 染色で診断される NI の頻度と免疫組織化学で診断される NI の頻度を比較した論文は、過去に 2 編存在する²⁰⁾²¹⁾。これらの報告では、今回の我々の検討と同様に、免疫組織化学を使用した場合に NI の頻度は上昇すると報告されている。しかし、その理由については、これまで明らかにされてこなかった。そこで我々は、

免疫組織化学を使用した場合には、HE 染色のみでは診断が困難である腫瘍内に存在する NI が診断可能となるという仮説を立てた。そして、それを証明するために NI をその存在部位から intra NI と extra NI に分類し、HE 染色および S-100 染色における intra NI 群と extra NI 群の頻度を算出した。その結果、S-100 染色では intra NI 群の頻度が上昇することが明らかとなった。したがって、免疫組織化学による NI の診断では、HE 染色のみでは診断が困難な腫瘍内に存在する NI が診

断可能となり、NIの頻度が上昇することが示唆された。

免疫組織化学を用いたNIの診断において、そのために使用する抗体の種類についての標準化はなされていない。過去の報告では、免疫組織化学によるNIの診断に使用する抗体として、抗Glut-1ポリクローナル抗体²²⁾、抗Lamininポリクローナル抗体²¹⁾、そして抗S-100ポリクローナル抗体²⁰⁾²¹⁾などが用いられてきた。抗Glut-1ポリクローナル抗体は、末梢神経において神経線維束を包む神経周膜を染色する²²⁾。しかし、神経線維自体を染色するものではないため、神経周膜が消失するとされる末梢神経終末近くでは神経組織を認識することが困難となる場合がある²⁵⁾。抗Lamininポリクローナル抗体は、末梢神経において神経線維と神経周膜を染色する²⁶⁾。しかし、腺管上皮基底膜、血管基底膜、そして癌腺管基底膜など神経組織以外の組織を染色するため²⁷⁾、神経組織に対する特異性が低い。他方、抗S-100ポリクローナル抗体は、末梢神経において特異的に神経線維を染色する²⁰⁾²¹⁾。NIの診断のためには、神経組織と癌組織の両者を区別して同定することが必要である。したがって、特異的に神経線維を染色することが可能である抗S-100ポリクローナル抗体は、NIの診断に有用であると考えられる。

本研究は、単施設の後向き研究であること、NIの診断についての再現性について検討を行っていないこと、そしてStage別の術後成績の解析を行っていないこと、などの制限がある。今後はこれらの問題点を解決し、免疫組織化学を用いて診断されるNIの臨床的意義をさらに明らかにしていくことが必要である。また同時に、NIの診断のために免疫組織化学をルーチン化することについて医療経済的な評価を行っていくことも必要であろうと考えられる。

結 論

免疫組織化学によって診断されるNIは、大腸癌根治切除後の独立した予後不良因子である。大

腸癌のNI診断のために免疫組織化学をルーチン化するか否かについては、医療経済的な評価も含めて今後さらなる検討が必要である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野、若井俊文教授、同分子診断病理学分野、味岡洋一教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH and Albo D: Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 115: 3379 - 3391, 2009.
- 2) Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, Wang H, Iuga AC, Varadhachary GR, Wolff RA, Lee JE, Pisters PW, Crane CH, Gomez HF, Abbruzzese JL, Fleming JB and Wang H: Perineural and intraneural invasion in posttherapy pancreaticoduodenectomy specimens predicts poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 36: 409 - 417, 2012.
- 3) Johnston M, Yu E and Kim J: Perineural invasion and spread in head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 12: 359 - 371, 2012.
- 4) Feng FY, Qian Y, Stenmark MH, Halverson S, Blas K, Vance S, Sandler HM and Hamstra DA: Perineural invasion predicts increased recurrence, metastasis, and death from prostate cancer following treatment with dose-escalated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81: 361 - 367, 2011.
- 5) Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BB, Kefeli U, Yildirim E, Yavuzer D, Aydin FM, Salepci T, Oncel M and Gumus M: Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection. *Ann Surg Oncol* 17: 2037 - 2044, 2010.
- 6) Seefeld PH and Barga JA: The spread of carcinoma of the rectum: invasion of lymphatics, veins and nerves. *Ann Surg* 118: 76 - 90, 1943.
- 7) Ueno H, Hase K and Mochizuki H: Criteria for

- extramural perineural invasion as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg* 88: 994 - 1000, 2001.
- 8) Fujita S, Nakanisi Y, Taniguchi H, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y and Shimoda T: Cancer invasion to Auerbach's plexus is an important prognostic factor in patients with pT3 - pT4 colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 50: 1860 - 1866, 2007.
 - 9) Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, Berger DH and Albo D: Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27: 5131 - 5137, 2009.
 - 10) Huh JW, Kim HR and Kim YJ: Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 17: 2066 - 2072, 2010.
 - 11) Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Vieth M and Langner C: Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer. *J Clin Oncol* 28: 358 - 360, 2010.
 - 12) Ceyhan GO, Liebl F, Maak M, Schuster T, Becker K, Langer R, Demir IE, Hartel M, Friess H and Rosenberg R: The severity of neural invasion is a crucial prognostic factor in rectal cancer independent of neoadjuvant radiochemotherapy. *Ann Surg* 252: 797 - 804, 2010.
 - 13) Peng J, Sheng W, Huang D, Venook AP, Xu Y, Guan Z and Cai S: Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. *Cancer* 117: 1415 - 1421, 2011.
 - 14) Liebl F, Demir IE, Rosenberg R, Boldis A, Yildiz E, Kujundzic K, Kehl T, Dischl D, Schuster T, Maak M, Becker K, Langer R, Laschinger M, Friess H and Ceyhan GO: The severity of neural invasion is associated with shortened survival in colon cancer. *Clin Cancer Res* 19: 50 - 61, 2013.
 - 15) 岩本一亜, 斎藤俊博, 手島 伸, 武田和憲, 鈴木博義, 野明俊裕, 荒木靖三: 直腸癌における神経周囲浸潤の臨床病理学的意義. *日消外会誌* 46: 635 - 646, 2013.
 - 16) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A: *AJCC cancer staging manual*. Seventh edition, Springer, New York, 2010.
 - 17) Collins IM, Kelleher F, Stuart C, Collins M and Kennedy J: Clinical decision aids in colon cancer: a comparison of two predictive nomograms. *Clin Colorectal Cancer* 11: 138 - 142, 2012.
 - 18) Ueno H, Shirouzu K, Eishi Y, Yamada K, Kusumi T, Kushima R, Ikegami M, Murata A, Okuno K, Sato T, Ajioka Y, Ochiai A, Shimazaki H, Nakamura T, Kawachi H, Kojima M, Akagi Y and Sugihara K; Study Group for Perineural Invasion projected by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR): Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging. *Am J Surg Pathol* 37: 1542 - 1549, 2013.
 - 19) 大腸癌研究会 (編): 大腸癌取扱い規約. 第8版, 金原出版, 東京, 2013.
 - 20) Bellis D, Marci V and Monga G: Light microscopic and immunohistochemical evaluation of vascular and neural invasion in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 189: 443 - 447, 1993.
 - 21) 待寺則和, 久保隆一, 田中 晃, 安富正幸: Laminin の免疫組織化学による直腸癌の神経浸潤. *日本大腸肛門病会誌* 50: 87 - 100, 1997.
 - 22) Fogt F, Capodieci P and Loda M: Assessment of Perineural Invasion by GLUT-1 Immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem* 3: 194 - 197, 1995.
 - 23) 鈴木啓子: 直腸癌における神経浸潤に関する病理組織学的検討. *日本大腸肛門病会誌* 59: 666 - 689, 2010.
 - 24) 小松信雄: 直腸癌における神経周囲浸潤の臨床病理学的検討 - NCAM 発現, MIB-1 陽性細胞比率との関連について -. *日本大腸肛門病会誌* 48: 242 - 252, 1995.
 - 25) 鈎 スミ子: 癌の神経浸潤にかかわる神経被膜の微細構造とその変化 - 膵癌に注目して -. *膵臓* 72: 283 - 284, 1992.
 - 26) Kuechere - Ehret A, Graeber MB, Edgar D, Thoenen H and Kreutzberg GW: Immunoelectron microscopic localization of laminin in normal and regenerating mouse sciatic nerve. *J Neurocytol*

19: 101-109, 1990.

- 27) 小川匡市, 池内健二, 渡部通章, 金子 靖, 衛藤謙, 藤川 亨, 高尾良彦, 穴澤貞夫, 山崎洋次:
大腸癌における cadherin, laminin の免疫組織発

現からみた肝転移予測. 日臨外会誌 61: 1135-1139, 2000.

(平成25年11月1日受付)
