

周手術期の輸血が胃癌の生存率に及ぼす影響に関する検討

京都府立医科大学第1外科

金光 敬祐 沢井 清司 岡野 晋治 清木 孝祐
谷口 弘毅 山口 俊晴 高橋 俊雄

1983年から1988年までの間に教室で切除を行った胃癌422例を周手術期（術前・術中・術後）に輸血を行わなかった非輸血群(226例), 1,000ml未満の輸血を行った1,000ml未満群(105例), および1,000ml以上の輸血を行った1,000ml以上群(91例)の3群に分け, 周手術期の輸血が胃癌の生存率におよぼす影響について検討した。5年累積生存率は80.5%, 46.4%, 32.6%の順となり, 各群の間に有意差を認め, 輸血量の多い症例ほど生存率は不良であった。しかし, 輸血量が多かった症例では, 高齢者, 病期の進んだ症例, 肉眼型が浸潤型, 深達度の深い症例, リンパ節転移陽性例および胃全摘を行った症例がより多かったので, 組織学的病期別に生存率を比較した。その結果, stage IIおよびIVでは, 非輸血群の生存率が輸血1,000ml未満群および輸血1,000ml以上群と比べて有意に良好であったことからこれらの stage では周手術期の輸血が予後を不良にしている可能性があるものと考えられた。

Key words: blood transfusion, the effect of perioperative blood transfusions, survival of patients with gastric cancer

I. はじめに

1973年, Opelz¹⁾が腎移植に及ぼす輸血の影響について報告して以来, 輸血の免疫抑制効果がにわかになら注目されてきた。最近欧米のみならず, わが国においても癌患者の術後生存率は輸血例が低率であるとの報告が散見されるようになってきた。そこで, 今回, われわれは周手術期の輸血が癌患者の生存率に及ぼす影響を検索する目的で, 当科における胃癌手術例を対象に検討を加えたので報告する。

II. 対象と方法

検索対象は教室において切除が行われた1983年から1988年までの primary case の胃癌422例とした。胃癌取扱い規約²⁾の stage 別に分類すると, stage I は185例(43.9%), stage II は53例(12.6%), stage III は91例(21.5%), stage IV は93例(22.0%)であった (Table 1)。これらの症例について入院から退院までの周手術期(術前, 術中, 術後)における輸血状況を輸血時期, 性別, 年齢, 手術年代, および病期別に比較検討した。つぎに, 周手術期の総輸血量によって, ①輸血1,000ml以上, ②輸血1,000ml未満, ③輸血なしの3群に分け, それぞれの背景因子を比較した。そして, 輸血量によ

Table 1 Patients with gastric cancer resected

stage	n	%
I	185	43.9
II	53	12.6
III	91	21.5
IV	93	22.0
total	422	100

る3群の生存率を比較し, さらに組織学的病期別にも生存率を比較することにより, 周手術期の輸血が予後に与える影響について検討した。輸血量は, 全血はそのままとし, 赤血球濃厚液1単位と凍結血漿1単位を合わせて投与した場合200mlとした。各群間の有意差検定は χ^2 法により, また生存率は累積法によって求め, 有意差検定はGreenwoodの公式を用いて行った。

III. 結果

1. 胃癌切除例の輸血状況

周手術期の輸血状況をみると, 1,000ml以上輸血した症例は91例(21.6%), 1,000ml未満の症例は105例(24.9%), 輸血を行わなかった症例は226例(53.5%)であった (Table 2)。また, 輸血症例の輸血時期は, 術中(37.0%), 術後(19.0%), 術前(4.7%)の順で高頻度に行われていた (Table 3)。男/女比をみると,

<1991年4月17日受理>別刷請求先: 金光 敬祐
〒602 京都市上京区河原町小路 京都府立医科大学第1外科

Table 2 Volume of perioperative blood transfusions

Volume	n	%
≥1000 ml	91	21.6
<1000 ml	105	24.9
No Transfusion	226	53.5
Total	422	100.0

Table 3 Timing of blood transfusions

Timing	n	%
Preoperative	20	4.7
Intraoperative	156	37.0
Postoperative	80	19.0

Table 4 Sex ratio and volume of blood transfusions

	Blood transfusions		No transfusion	χ ² test
	≥1000 ml	<1000 ml		
Male	65 (71.4)	60 (57.1)	158 (69.9)	n.s
Female	26 (28.6)	45 (42.9)	68 (30.1)	
Male/Female	2.50	1.33	2.32	

n.s : not significant

1,000ml 以上輸血していた症例は2.50, 1,000ml 未満の症例は1.33, 輸血を行わなかった症例は2.33であり, 統計的には各群間に有意差を認めなかった (Table 4). 年齢を, ①40歳未満, ②40歳~69歳, ③70歳以上の3群に分けて, 周手術期の総輸血量を比較した (Fig. 1). それによると, 40歳未満では1,000ml 以上輸血した症例12.5%, 1,000ml 未満輸血した症例20.8%, 輸血を行わなかった症例66.7%であった。これに対して40~69歳では1,000ml 以上輸血した症例が20.8%と増加していた。さらに70歳以上では, 1,000ml 以上輸血した症例25.2%, 1,000ml 未満輸血した症例36.1%となり, 60%以上の症例に輸血が行われ, 40歳未満, 40~69歳のいずれと比較しても有意差を認めた。すなわち, 70歳以上の高齢者では, 輸血を行われた頻度が高く, 輸血量も多かった。

Fig. 2 は, 輸血状況の年次別推移をみたものである。これを3年ごとに前期と後期に分けると, 前期(1983年~1985年)では60.6%の症例において輸血が行われたが, 後期(1986年~1988年)では38.6%に減少しており, 前期との間に有意差を認めた。

Fig. 3 は, 胃癌取扱い規約に基づく組織学的な stage 別に総輸血量の比較を行ったものである。stage

Fig. 1 Comparison of volume of perioperative blood transfusions according to age.

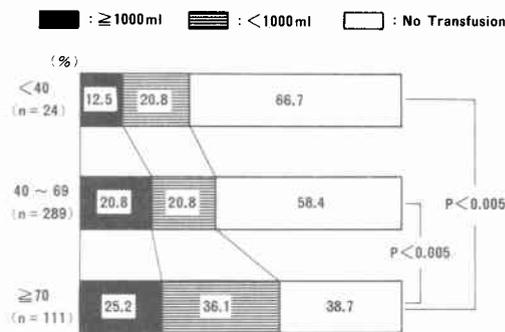


Fig. 2 Volume of perioperative blood transfusions in each year.

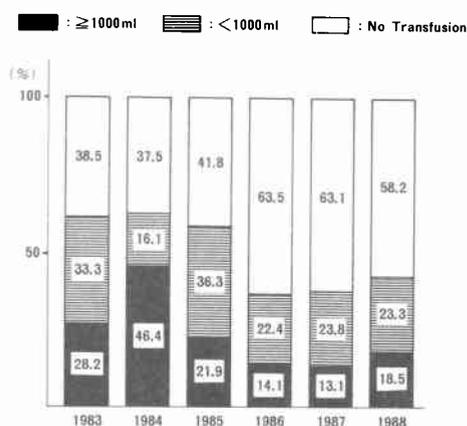
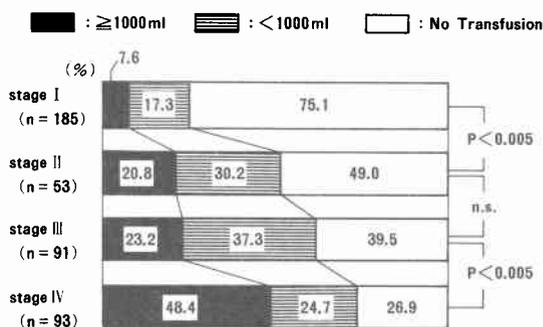


Fig. 3 Comparison of volume of perioperative blood transfusions according to microscopic stage.



Iでは輸血を行わなかった症例が75.1%と最も多かった。これに対し, stage IIでは, 1,000ml 以上輸血した症例が20.8%, 1,000ml 未満輸血した症例が30.2%で,

51.0%の症例に輸血が行われ、stage III では60.5%の症例に輸血が行われていた。stage IV では、1,000ml 以上輸血した症例が48.4%と最も多く、1,000ml 未満輸血した症例と合わせると、73.1%の症例に輸血が行われており、stage が進むほど輸血例の頻度が高く、輸血量も多い傾向を認めた。統計学的には stage I と stage II, stage III と stage IV の間に有意差 ($p < 0.005$) を認めた。

2. 周手術期の輸血量別にみた各因子の比較

(1) 肉眼型：周手術期の輸血量によって、①輸血

Table 5 Macroscopic tumor type and volume of blood transfusions

Types of Tumors	Blood Transfusions		No Transfusion		χ^2 test
	≥ 1000 ml n	<1000ml %	n	%	
0	11	12.1	28	26.7	$P < 0.005$
1	5	5.5	1	1.0	
2	20	22.0	20	19.0	
3	35	38.4	23	21.9	
4	16	17.6	20	19.0	
5	4	4.4	13	12.4	
Unclassified	0	0	2	0.9	

1,000ml 以上、②輸血1,000ml 未満、③輸血なしの3群に分けたそれぞれの群における肉眼癌型を比較したものである。輸血1,000ml 以上群で最も多かったのは3型38.4%であり、4型を合わせると56.0%となり、浸潤型の胃癌が過半数を占めていた。これに対し、輸血なし群では、0型が56.2%と過半数を占めていた。また、輸血1,000ml 未満群は、両者の中間の値を示した (**Table 5**)。

(2) 深達度：輸血1,000ml 以上群では、se, sei が63.7%、輸血1,000ml 未満群では、se, sei が52.4%と、いずれも輸血群では se, sei が多く占めたのに対し、輸血なし群では m, sm の早期癌が57.6%を占め、前2者との間に有意差 ($p < 0.005$) を認めた。すなわち、深達度が深い症例ほど多く輸血が行われていた (**Table 6**)。

(3) リンパ節転移：組織学的リンパ節転移陽性例は、輸血1,000ml 以上群では76.9%を占め、輸血1,000ml 未満群では59.1%を占めていた。これに対し輸血なし群では、組織学的にリンパ節転移を認めなかった症例が68.6%を占めており、前2者との間に有意差 ($p <$

Table 6 Invasion depth of gastric wall and volume of blood transfusions

Invasion depth	Blood transfusions				No transfusion		χ^2 test
	≥ 1000 ml		< 1000 ml		n	%	
	n	%	n	%			
m	5	5.5	12	11.4	65	28.8	$p < 0.005$
sm	6	6.6	17	16.2	65	28.8	
pm	4	4.4	5	4.8	17	7.5	
ss α	4	4.4	2	1.9	4	1.8	
ss β	0	0	6	5.7	9	3.9	
ss γ	11	12.1	8	7.6	20	8.8	
se	31	34.0	46	43.8	37	16.4	
sei	27	29.7	9	8.6	5	2.2	
Undetermined	3	3.3	0	0	4	1.8	

Table 7 Lymphnodal involvement and volume of blood transfusions

Nodal involvement	Blood transfusions				No transfusion		χ^2 test
	≥ 1000 ml		< 1000 ml		n	%	
	n	%	n	%			
n ₀	21	23.1	43	40.9	155	68.6	$p < 0.005$
n ₁	23	25.2	29	27.6	30	13.3	
n ₂	25	27.5	21	20.0	26	11.5	
n ₃	9	9.9	3	2.9	5	2.2	
n ₄	7	7.7	3	2.9	3	1.3	
Undetermined	6	6.6	6	5.7	7	3.1	

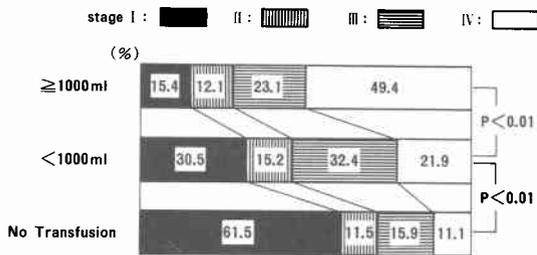
0.005)を認めた。しかし、リンパ節転移を胃癌取り扱い規約に基づく転移の程度($n_1 \sim n_4$)別に分けた比較では差を認めなかった (Table 7)。

(4) 組織学的病期：輸血1,000ml以上群では stage IVが49.4%と最も多く、輸血1,000ml未満群では stage IIIが32.4%と最も多かったのに対し、輸血なし群では stage Iが61.5%と最も多く、各群の間に有意差 ($p < 0.005$) を認めた (Fig. 4)。

(5) 組織型：高分化型腺癌 (pap, tub1, tub2) が占める率は、輸血1,000ml以上群58.2%、輸血1,000ml未満群48.6%、輸血なし群55.3%であり、組織型に関しては3群の間に差を認めなかった (Table 8)。

(6) 手術々式：胃全摘を行った症例 (139例) では37.4%の症例に1,000ml以上輸血が行われ、輸血が行われなかったのは28.8%であったのに対し、幽門側胃切除 (275例) では1,000ml以上輸血が行われたのは13.1%のみで、66.9%が輸血なしで行われており、両術式の間に有意差 ($p < 0.005$) を認めた。すなわち、胃全摘は幽門側胃切除に比べ高い頻度で輸血が行われ、輸血量も多かった (Fig. 5)。

Fig. 4 Comparison of microscopic stage according to volume of perioperative blood transfusions.



3. 周手術期の輸血量別にみた生存率の比較

周手術期の輸血量別にみた切除胃癌の累積生存率を比較検討した (Fig. 6)。各群の5年生存率は、輸血なし群が80.5%、輸血1,000ml未満群が46.4%、輸血1,000ml以上群32.6%の順となり、各群の間に有意差を認めた。しかし前述のごとく、3群間で stage 分布などの諸因子で差を認めたので各病期別に、輸血量と生存率の関係を探索した。stage I 症例では、輸血1,000

Fig. 5 Types of operations and volume of blood transfusions

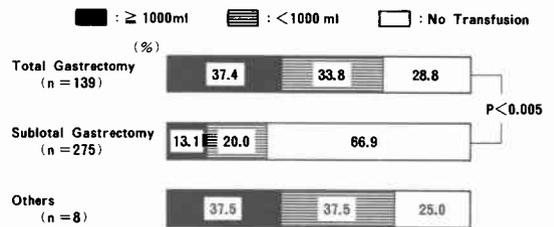


Fig. 6 Cumulative survival rate of the patients with gastric cancer according to volume of perioperative blood transfusions.

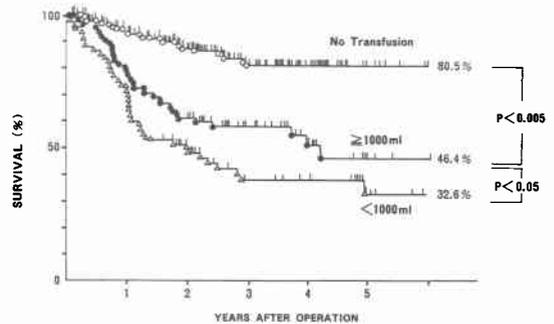


Table 8 Histological type and volume of blood transfusions

Histological type	Blood transfusions				No transfusion	
	≥1000 ml		<1000 ml			
pap	1		3		2	
tub1	25	53 (58.2%)	24	51 (48.6%)	60	125 (55.3%)
tub2	27		24		63	
por	19		27		48	
muc	3		5		5	
sig	6	30 (33.0%)	15	49 (46.7%)	27	81 (35.8%)
und	2		2		1	
Others	1		0		1	
Undetermined	7	8 (8.8%)	5	5 (4.7%)	19	20 (8.9%)

Fig. 7 Cumulative survival rate of the patients with stage 2

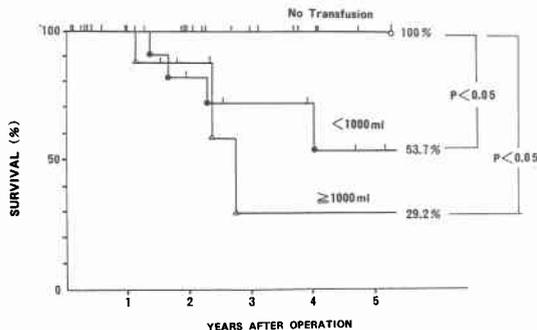


Table 9 Comparison of factors and volume of blood transfusions in patients with stage 2 gastric cancer

	Blood transfusions		No transfusion	χ^2 test
	≥ 1000 ml	< 1000 ml		
m·sm	0.0	18.8	34.6	n.s
pm	18.2	12.5	3.8	
ss $\alpha\beta$	18.2	18.8	11.5	
ss γ	63.6	50.0	50.0	
n(0)	45.5	20.0	42.3	n.s
n(+)	54.5	80.0	57.7	

n.s : not significant

ml 以上群の 5 年生存率は 100%，輸血 1,000ml 未満群では、88.1%，輸血なし群では、96.5%と 3 群間に有意差を認めなかった。stage II 症例では輸血 1,000ml 以上群の 5 年生存率は 29.2%，輸血 1,000ml 未満群では 53.7%，輸血なし群では 100%と各群間いずれにも有意差を認め、輸血量の多い症例ほど生存率が低かった (Fig. 7)。そこで stage II 胃癌における 3 群間の差をみるため、深達度、リンパ節転移について比較した (Table 9)。その結果、m, sm 症例が占める率は輸血 1,000ml 以上群では 0%，輸血 1,000ml 未満群では 18.8%，輸血なし群 34.6%と、輸血なし症例で早期癌が多い傾向を認めたが、全体的には有意差を認めなかった。また、リンパ節転移の有無についても差を認めなかった。したがって、stage II 症例における生存率の差は輸血量が影響している可能性があると考えられた。stage III 症例の 5 年生存率は、輸血 1,000ml 以上群 41.0%，輸血 1,000ml 未満群 59.9%，輸血なし群 58.6%となり、輸血 1,000ml 以上群がやや低いものの 3 群間に有意差は認めなかった。stage IV 症例の 5 年生存率は、輸血 1,000ml 以上群 0%，輸血 1,000ml 未

Fig. 8 Cumulative survival rate of the patients with stage 4

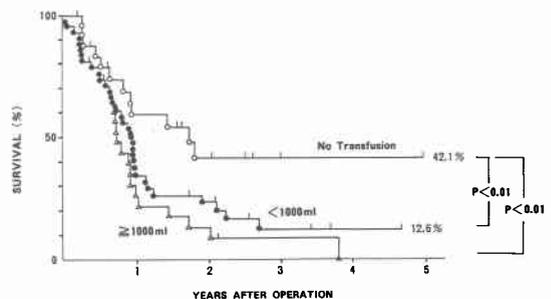


Table 10 Comparison of factors and volume of blood transfusions in patients with stage 4 gastric cancer

	Blood transfusions		No transfusion	χ^2 test
	≥ 1000 ml	< 1000 ml		
P(-)	66.7	47.8	60.0	n.s
P(+)	33.3	52.2	40.0	
H(-)	84.4	78.3	84.0	n.s
H(+)	15.6	21.7	16.0	
n ₀₋₂	59.0	66.7	60.0	n.s
n ₃₋₄	41.0	33.3	40.0	
ss·se	37.2	60.9	78.3	p<0.01
sei	62.8	39.1	21.7	

n.s : not significant

群 12.6%，輸血なし群 42.1%となり、各群間に有意差を認めた (Fig. 8)。そこで、stage IV 症例の各因子を比較検討した (Table 10)。腹膜転移、肝転移、リンパ節転移に関しては、各群に全く差を認めなかったが、他臓器浸潤の頻度は輸血 1,000ml 以上群 62.8%，輸血 1,000ml 未満群 39.1%，輸血なし群 21.7%となり有意差を認めた。しかし、stage IV 症例において予後を左右する因子は、他臓器浸潤の有無よりも、腹膜転移、肝転移、リンパ節転移の方が大であると考えられるため、stage IV 症例における生存率の差も輸血の影響による可能性が大であると考えられた。

IV. 考 察

1973年 Opelz らは腎移植手術の術前に輸血を行った症例は行わなかった症例と比べて 1 年後の移植腎の生着率が高率であったとの報告を行った。その後同様の報告が多く行われ、この事実は広く認められるようになった。しかし、術前の輸血がいかなるメカニズムによって移植腎の生着率を向上させえるのかについては明らかにされておらず、輸血がなんらかの免疫抑制

作用を有しているためであると考えられているのみである³⁾。もし、輸血が免疫抑制作用を有するのであれば、悪性腫瘍を有する患者に対してにおいてもなんらかの影響がみられると考えられる。このような考えのもとに1982年 Borrow ら⁴⁾は治癒切除を行った大腸癌の術後の健存率を比較したところ、輸血を行った症例の5年健存率は輸血を行わなかった症例と比べて低率であったこと、また両群の間に進行度、部位、補助療法に関しては差を認めなかったことを報告した。その後大腸癌について、Foster ら⁵⁾、Blumberg ら⁶⁾、Wobbes ら⁷⁾は同様の結果を報告しているが、Nathanson ら⁸⁾、Vente ら⁹⁾は周手術期の輸血は大腸癌の予後に影響しないと報告しており確定的な結論は得られていない。一方、胃癌について Kaneda ら¹⁰⁾は stage I 症例の比較で、輸血を行った症例の5年生存率は、行わなかった症例と比べて低率であったとし、Sugezawa ら¹¹⁾も stage III の治癒切除症例の比較で同様の結果を報告しているが、Kampschoer ら¹²⁾は全症例の比較では生存率に差を認めたが、stage 別の比較では有意差を認めず輸血が胃癌根治術後の予後を不良にするとはいえないとしている。そこで今回われわれは切除を行った胃癌症例を対象とし、周手術期の総輸血量を1,000ml以上、1,000ml未満および輸血を行わなかった症例の3群に分け5年累積生存率を比較した。まずどのような症例で輸血が行われていたかについて検討したところ、輸血量の多かった症例は高齢者、浸潤型の胃癌、進行した病期および胃全摘術の占める率が高く、輸血量の多かった症例は予後不良因子がより多く含まれていた。しかし、同じ年齢層、肉眼型、病期、術式でも輸血量にかなりの相違が認められた。その原因としては、脂肪組織量の相違など患者側の因子も考えられるが、教室ではさまざまな術者により手術が行われており、術者側の因子もあると考えられた。以上のような結果から、全症例の比較で輸血量の多い症例ほど生存率が低かったのは当然であると考えられた。したがって、周手術期の輸血が生存率に影響を与えるか否かの真の評価は、多変量解析などの統計学的手法を用いるべきであると考えられる。今回の著者らの検討では多変量解析を用いていないが、組織学的病期別の生存率の比較を行ったところ、stage 2およびstage 4において、輸血1,000ml以上、輸血1,000ml未満および輸血なしの3群の間に有意差を認め、stage 2では深達度およびリンパ節転移に関して差を認めず、stage IVでは他臓器浸潤の有無に関して差を認めたものの、

P, H, n の各因子に関しては差を認めなかったことから、これらの stage においては輸血（とくに輸血量1,000ml以上）が生存率を低下させている可能性が大であると考えられた。今後はさらに症例数を増加させて再検討を行うとともに、多変量解析によって、周手術期の輸血が生存率に与える影響を明らかにしたい。いずれにしても輸血の施行に際しては、輸血の適応を厳密に決定し、不必要な術中あるいは手術前後の輸血を行わないようにするのはもちろんのこと、今後自家血輸血についての検討や、免疫抑制効果を有するとされる白血球を除去した白血球除去赤血球、洗浄赤血球、解凍赤血球などを使用する配慮が必要であると考えられた。著者らは免疫機能の追求を行っていないので、前述の成績がすべて輸血によるものとは断定しえないが、癌手術時の輸血については十分配慮すべきであることを強調したい。

文 献

- 1) Opelz G, Mickey MR, Terasaki PI et al: Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 5: 253-259, 1973.
- 2) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約, 改訂第11版, 金原出版, 東京, 1984
- 3) Christopher DG, Patrick JM: Immunologic effects of blood transfusion upon renal transplantation, tumor operations, and bacterial infections. *Am J Surg* 152: 329-337, 1986
- 4) Burrows L, Tartter P: Effect of blood transfusion on colonic malignancy recurrence rate. *Lancet* 11: 662, 1982
- 5) Foster RS, Costanza MC, Foster JC et al: Adverse relationship between blood transfusion and survival after colectomy for colon cancer. *Cancer* 55: 1195-1201, 1985
- 6) Blumberg N, Agarwal MM, Chuang C: Relation between recurrence of cancer of the colon and blood transfusion. *Br Med J* 290: 1037-1039, 1985
- 7) Wobbes T, Kess HGJ, Han HCK et al: The effect of packed cells and whole blood transfusions on survival after curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 32: 743-748, 1989
- 8) Nathanson SD, Tilley BC, Schutz L et al: Perioperative allogeneic blood transfusions. *Arch Surg* 120: 734-738, 1985
- 9) Vente JP, Weidema WF, Jeekel J et al: Perioperative blood transfusions in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 15: 371-374, 1989

- 10) Kaneda M, Horimi T, Ninomiya M et al: Adverse affect of blood transfusion on patients with gastric cancer. *Transfusion* 27 : 375—377, 1987
- 11) Sugezawa A, Kaibara N, Sumi K et al: Blood transfusion and the prognosis of patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 42 : 113—116, 1989
- 12) Kampschoer GHM, Maruyama K, Sasako M et al: The effects of blood transfusion on the prgnosis of patients with gastric cancer. *W J Surg* 13 : 637—643, 1989

The Effect of Perioperative Blood Transfusions on Survival in Patients with Gastric Cancer

Keisuke Kanemitsu, Kiyoshi Sawai, Shinji Okano, Kosuke Seiki, Hiroki Taniguchi,
Toshiharu Yamaguchi and Toshio Takahashi
The First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

The authors reviewed the records of 422 consecutive gastric cancer patients who underwent gastrectomy from 1983 through 1988. Of these, 226 patients (53.5%) did not receive perioperative transfusions. 105 patients (24.9%) received perioperative transfusions of less than 1000 ml and 91 patients (21.6%) received perioperative transfusions of 1000 ml or more. The cumulative 5-year survival rates were 80.5%, 46.4% and 32.6%, respectively. The differences between the groups were statistically significant. However, these patients with advanced age, nodal involvement, serosal invasion, progressive stage and total gastrectomy were more likely to have received a greater volume of blood. The 5-year survival rate for stage 2 and 4 patients not given transfusions was significantly higher than that for patients receiving transfusions, but no differences were found for stage 1 and 3. A negative relationship between perioperative blood transfusion and survival was demonstrated with stage 2 and 4 of gastric cancer.

Reprint requests: Keisuke Kanemitsu The First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto, 602 JAPAN
