

原 著

## 死因からみた早期胃癌の予後と周術期輸血との関係

宮城県立がんセンター外科

藤谷 恒明 山並 秀章 三国 潤一 角川陽一郎  
神山 泰彦 小野日出磨 菅原 暢 大内 清昭

早期胃癌術後における予後と周術期輸血との関係を胃癌死と他病死に分け検討した。対象は1967年から1986年の20年間に早期胃癌で胃切除術を受けた776例である。術後10年経過時点での転帰は、生存653例、他病死91例、胃癌死29例、死因不明3例であった。他病死例の死因は脳血管疾患20例、異時性重複癌17例、心疾患13例、事故8例、肝疾患5例、呼吸器疾患4例、手術関連死2例であった。周術期輸血の頻度は高齢(70歳以上)、術前低血色素値例、深達度sm、胃全摘例、化学療法施行例、前期(1967~76年)手術例が有意に多かった。多変量解析を行うと、胃癌死ではリンパ節転移陽性と男性が、他病死では高齢者、男性、前期手術、胃全摘術、周術期輸血例が独立した予後因子であった。周術期輸血と早期胃癌術後の他病死との関連が示されたため、早期胃癌により手術を受けた症例の長期生存には周術期の不要な輸血を避けることも重要であると思われる。

### はじめに

外科治療の対象となる早期胃癌が全国的に増加している中で、当院における早期胃癌の割合も増加傾向にある。また、その治療成績は非常に良好で、すでに「治る癌」と認識されている。一般にがんの治療成績を向上させようとする場合、治療成績に影響する予後因子を検討し、その結果を治療方針に反映させるような手法が採られるが、すでに良好な治療成績を得ている早期胃癌の場合には、癌再発を減少させることにのみ目を奪われ拡大手術や補助化学療法などの侵襲的な手段を選ぶと癌再発の減少効果以上に他病死の増加を来す懸念がある。したがって、早期胃癌の予後の向上には、生活の質をより重視した非侵襲的な手段を選ぶことが重要である。

胃癌の予後を規定する因子の中には性や年齢などの宿主因子、リンパ節転移や壁深達度などの腫瘍因子、術式や化学療法などの治療因子があるが、今回は治療因子に含まれる周術期輸血に注目し、それと早期胃癌術後の他の予後因子との関係と輸血頻度を減少させることにより早期胃癌例の長期生存率を改善させえるかを検討した。

### 対象と方法

1967年5月より1986年12月までの20年間に、当院で胃癌取扱い規約第12版<sup>1)</sup>による根治度AまたはBの治療切除術を受けた早期胃癌症例791例のうち、術後10年までの転帰を確認した776例(消息判明率98.1%)を対象とした。

転帰の確認は当院で行っている院内がん登録と宮城県の地域がん登録の予後調査の結果から最終生存確認日と死因を特定し、死因が不確実な症例については死亡時の担当医に直接問い合わせた。

#### (1) 症例の背景

対象を周術期輸血を受けた輸血群と受けていない非輸血群に分け、その背景因子を検討した。すなわち、性別(男女)、年齢(70歳未満、70歳以上)、術前血色素値(14g/dl未満、14g/dl以上)、胃内多発(あり、なし)、壁深達度(m, sm)、リンパ節転移(あり、なし)、組織学的分化度(分化型、未分化型)、術式(全摘、非全摘)、郭清度(D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>)、化学療法(あり、なし)、手術時期(前期:1967年~76年、後期:1977年~86年)の11項目と周術期輸血との関係を検討した。

#### (2) 死因の検討

輸血群と非輸血群の間で術後10年以内の死亡例の死因の特徴を比較した。すなわち、両者間で胃癌死と他病死の出現頻度の差を $\chi^2$ 検定で比較するとともに、他病死の内訳をその割合とともに比較した。

<1999年9月22日受理> 別刷請求先: 藤谷 恒明  
〒981 1293 名取市愛島塩手字野田山47 1 宮城県立がんセンター外科

Table 1 Clinicopathological findings and rates of perioperative transfusion for 11 factors in 776 patients with early gastric cancer.

Factor		No. of patients	Transfused patients		p
			%		
Gender	Male	509	16.3	ns	
	Female	267	21.7		
Age	70 >	690	17.1	0.037	
	70 ≤	86	26.7		
Hb	14 >	416	27.5	0.003	
	14 ≤	360	14.8		
Multicentricity	( - )	716	17.5	ns	
	( + )	60	26.7		
t	m	381	15.4	0.041	
	sm	395	21.1		
n	( - )	715	17.5	ns	
	( + )	61	26.2		
Histology	Diff.	548	18.2	ns	
	Undiff.	228	18.1		
Type of surgery	Partial	711	15.6	<0.0001	
	Total	65	46.2		
D	D1	24	25.0	ns	
	D2	752	18.0		
Chemotherapy	( - )	660	16.4	0.002	
	( + )	116	28.9		
Period	1967 76	247	33.6	<0.0001	
	1977 86	529	11.0		

Hb : hemoglobin content (g/dl) Diff. : differentiated type, Undiff. : undifferentiated type, Partial : including distal and proximal gastrectomy, Total : total gastrectomy, t : depth of tumor invasion, n : lymph node metastasis, D : grade of dissection, ns : not significant (p > 0.05)

### (3) 10年生存率と多変量解析

死因を他病死と胃癌死に分け、前述の背景因子内の各項目の比較を10年生存率(生存率)で行った。さらに、生存率で有意であった因子について死因別に多変量解析を行い、独立した予後因子を求めた。

対象とした症例が受けた手術は幽門側切除術、噴門側切除術、全摘術に限った。周術期輸血の定義は術前術後の入院中に赤血球を含む製剤が投与されたものを輸血例とし、血漿製剤の投与は除外した。また、補助化学療法は術前後、注射、経口を問わず抗癌剤投与を受けた症例を化学療法施行例とした。

臨床病理学的分類は胃癌取扱い規約第12版に従った。統計的数値は平均値 ± 標準誤差または95%信頼区

Table 2 Causes of death in 120 patients with early gastric cancer after curative gastrectomy

	Transfused	Non-transfused
Gastric cancer	6	23
Cerebrovascular disease	5	15
Other malignancy	2	15
Cardiac disease	5	8
Accident	3	5
Intestinal disease	1	3
Hepatic disease	3	2
Respiratory disease	1	3
Operative mortality	1	1
Miscellaneous	3	5
Unknown*	5	5
Total	35	85

Chi-square test : Gastric cancer vs. the others, p = 0.348

\* : unknown causes unrelated to gastric cancer

間で記載し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。統計学的処理はStatView (Abacus Concept社)とSurvival Tools (南光堂)を使用した。生存率の比較には生命保険数理法とLogrank検定を用い、出現頻度の検定は $\chi^2$ 検定で行い、多変量解析はCox比例ハザードモデルを使用した。

## 結 果

### (1) 症例の背景

対象の年齢は最小19歳から最高79歳、平均は $57.0 \pm 0.4$ 歳で、性別は男性509例、女性267例であった。

輸血群と非輸血群の背景因子の比較では、前者に70歳以上の高齢者、術前の低血色素値症例、壁深達度sm、胃全摘例、化学療法施行例、前期の手術の割合が有意に多かった (Table 1)。

### (2) 死因

術後10年以内に死亡した症例は123名で、死因は他病死91例、胃癌死29例、死因不明3例であった。他病死の内訳は脳血管疾患20例、異時性重複瘻17例、心疾患13例、事故8例、肝疾患5例、呼吸器疾患4例、手術関連死2例であった。胃癌死と他病死に分け出現頻度を $\chi^2$ 検定で比較したが有意差はみられなかった。また、輸血と肝疾患など特定の死因との関連も認めなかった (Table 2)。

### (3) 10年生存率の結果

胃癌死について10年生存率を比較すると、性別では男 $93.8 \pm 1.3\%$ 、女 $98.0 \pm 0.9\%$  ( $p = 0.0029$ )、リンパ節転移では転移陽性 $79.6 \pm 5.5\%$ 、陰性 $96.7 \pm 0.8\%$  ( $p < 0.0001$ )、化学療法では施行例 $88.1 \pm 3.5\%$ 、未施行例 $96.7$

Table 3 The results of 10-years survival rates for 12 prognostic factors analysed in life table method with regard to causes of death.

Factor		Related causes		Unrelated causes	
		survival rate (%)	p	survival rate (%)	p
Gender	Male	93.8	0.029	84.0	0.001
	Female	98.0		93.1	
Age	70 >	95.4	ns	89.9	< 0.0001
	70 = <	94.8		65.9	
Hb	14 >	97.1	ns	86.7	ns
	14 = <	95.0		88.5	
Multicentricity	( - )	95.4	ns	87.8	ns
	( + )	94.0		81.0	
t	m	96.7	ns	87.4	ns
	sm	93.9		87.1	
n	( - )	96.7	< 0.0001	87.3	ns
	( + )	79.6		86.0	
Histology	Undiff.	94.7	ns	92.1	0.026
	Diff.	95.5		85.2	
Type of surgery	Partial	95.3	ns	87.9	0.0489
	Total	96.1		80.3	
D	D1	88.9	ns	72.7	0.0199
	D2	95.5		87.7	
Chemotherapy	( - )	96.7	0.0002	87.6	ns
	( + )	88.1		86.4	
Period	1967 76	92.7	ns	81.6	0.0005
	1977 86	96.4		89.8	
Transfusion	( - )	95.6	ns	89.5	0.0002
	( + )	93.8		77.1	

Related causes : calculated with causes of death related only to gastric cancer

Unrelated causes : calculated with causes of death unrelated to gastric cancer. Hb : hemoglobin content ( g/dl ) Undiff. : undifferentiated type, Diff. : differentiated type, Partial : including distal and proximal gastrectomy, Total : total gastrectomy, t : depth of tumor invasion, n : level of lymph node metastasis, D : grade of dissection, ns : not significant (  $p > 0.05$  )

$\pm 0.8\%$  (  $p=0.0002$  ) となり、これら 3 項目の予後因子に有意差を認めた。

他病死について10年生存率を比較すると、性別では男性  $84.0 \pm 1.8\%$ 、女性  $93.1 \pm 1.6\%$  (  $p=0.001$  )、年齢では70歳未満  $89.9 \pm 1.2\%$ 、70歳以上  $65.9 \pm 5.5\%$  (  $p < 0.0001$  )、組織学的分化度では分化型  $85.2 \pm 1.6\%$ 、未分化型  $92.1 \pm 1.8\%$  (  $p=0.026$  )、術式では胃全摘術  $80.3 \pm 5.1\%$ 、非全摘術  $87.9 \pm 1.3\%$  (  $p=0.0489$  )、郭清度では D<sub>1</sub>  $72.7 \pm 9.5\%$ 、D<sub>2</sub>  $87.7 \pm 1.3\%$  (  $p=0.0199$  )、手術時期では前期  $81.6 \pm 2.5\%$ 、後期  $89.8 \pm 1.4\%$  (  $p=0.0005$  )、周術期輸血では輸血群  $77.1 \pm 3.9\%$ 、非輸血群  $89.5 \pm 1.3\%$  (  $p=0.0002$  ) と

なり、これら 7 項目の予後因子に有意差を認めた ( Table 3 )。

#### (4) 多変量解析の結果

10年生存率で有意であった予後因子について多変量解析を行うと、胃癌死ではリンパ節転移陽性と男性の2項目が、他病死では70歳以上の年齢、男性、前期の手術時期、胃全摘術、輸血群の5項目が予後を不良にする独立した予後因子であった ( Table 4, 5 )。

#### 考 察

外科治療の対象となる胃癌の中で早期胃癌の占める割合は全国的に増加しており、全国胃癌登録調査報告<sup>2)</sup>

Table 4 Results of multivariate analysis in calculating with causes of death related only to gastric cancer.

Factor		hazard ratio	95% CI	p
n	( - )	1	2.96 17.35	<0.0001
	( + )	7.17		
Gender	Female	1	1.24 8.70	0.0161
	Male	3.29		
Chemotherapy	( - )	1	0.204 1.19	ns
	( + )	2.03		

CI : confidential interval, ns : not significant (  $p > 0.05$  )

では単発切除例の47.3%を占めていた。当院における早期胃癌例の手術の割合は1997年の時点で全胃癌手術の64%であり、5年、10年実測生存率はそれぞれ91%、84%であった。

このように現在の胃癌治療の主要な対象で、治療成績も良好な早期胃癌ではあるが、その中の再発する症例への対策をいかにすべきかは議論のあるところである。早期胃癌の再発を抑制するために、進行癌と同様な郭清範囲の拡大や補助化学療法の強化など侵襲的な方法を採用した場合、それによって早期胃癌例全体の長期生存率が向上するかは疑問が多い。現在、手術症例の高齢化がかなりの速度で進行しており、さらに、これら高齢者胃癌の長期生存を阻む大きな要因は胃癌死ではなく他病死である<sup>3)</sup>ことを考慮すると、より侵襲的な治療では胃癌死の減少効果以上に他病死の増加効果をもたらす懸念がある。今回検討対象とした早期癌例では、胃癌死の24%に比べ、他病死が76%と10年以内死亡者の中では他病死の重みが大であり、これは早期胃癌例の長期生存には他病死を減少させることが最も重要であることを示している。

周術期輸血と各予後因子との関連をみると、輸血頻度が有意に多かった6因子のうち高齢者、術前低血色素例、深達度 sm、胃全摘例、化学療法施行例の5因子については、前2因子が比較的全身状態の悪い症例、後3因子が比較的癌が進行した症例であることを示しており、これらの輸血頻度が高いとの結果は十分に頷けるものであった。しかし、残った1因子の手術時期と輸血との関係では、1967年～1976年の前期で早期癌手術の33.6%に輸血が行われたのに対し、1977年～1986年の後期はそれが11.0%に低下していたことは、検討期間を通じて一定の基準の下で輸血が行われなかったことを示しており、この中に不必要な輸血が含

Table 5 Results of multivariate analysis in calculating with causes of death unrelated to gastric cancer.

Factor		hazard ratio	95% CI	p
Age	70 >	1	2.09 5.44	<0.0001
	70 <=	3.37		
Gender	Female	1	1.31 3.72	0.0002
	Male	2.21		
Period	1977 86	1	1.09 2.64	0.018
	1967 76	1.70		
Type of surgery	Partial	1	1.08 3.97	0.028
	Total	2.07		
Transfusion	( - )	1	1.00 1.50	0.049
	( + )	1.63		
D	D1	1	0.25 1.40	ns
	D2	0.59		
Histology	Undiff.	1	0.76 2.27	ns
	Diff.	1.31		

Partial : including distal and proximal gastrectomy, Total : total gastrectomy, D : grade of dissection

Undiff. : undifferentiated type, Diff. : differentiated type

CI : confidential interval, ns : significant (  $p > 0.05$  )

まれていた可能性がある。後述する輸血のリスクを併せて考えると反省すべきことと思われた。

周術期輸血が胃癌手術後の遠隔成績に与える影響については、輸血例の予後が進行癌で有意に不良であったとする報告<sup>1,5)</sup>や、早期癌で不良であったとするもの<sup>6)</sup>がある反面、Moriguchiら<sup>7)</sup>が行った568例の進行胃癌を対象にした周術期輸血に関する多変量解析では、輸血の有無は有意な予後因子とならなかったとしており、結果が一定しない。今回、他病死を除き胃癌死のみで10年生存率を求めると、輸血群93.8%、非輸血群95.6%と両群間に有意差を認めなかったが、逆に胃癌死を除き他病死のみで10年生存率を計算すると、輸血群77.1%、非輸血群89.5%と両群間に有意差が認められた。このことは早期胃癌例の中の輸血群の予後不良は癌再発死によるものではなく、他病死の増加が主因であり、輸血群に他病死を増加させる何らかの要因があることを示唆する結果であった。さらに、比較した群間の背景の差を補正するために多変量解析を行っても、他病死のみを対象とした検討の中で、周術期輸血は独立した予後因子として取り上げられ、輸血群には無輸血群の1.63倍の相対リスクが認められた。Opelzら<sup>8)</sup>が腎移植に及ぼす輸血の影響を報告して以来、輸血が腫瘍免疫を抑制するため癌再発を促進するとの説を

支持する報告もみられるが、今回の早期胃癌に限った検討結果は、これらの説を否定するものであった。しかし、輸血と他病死の中の肝疾患など特定の死因との関連は認められなかったことや、非輸血例に比べ輸血例の全身状態がもともと不良であったことなどから、多変量解析でも補正しきれない輸血以外の隠れた要因が関与し、輸血例で他病死を増加させている可能性があり、今回の結果の解釈になお注意を要すると思われた。

早期胃癌の予後因子を考える上で重要なことは、進行癌との違いを良く認識して治療を行うことである。すなわち、進行癌では癌再発死が死因の大きな部分を占めることから、壁深達度やリンパ節転移度などの腫瘍因子が最も有力な予後因子であるのに対して、腫瘍因子の関与が少ない早期癌では、患者の年齢、性別、手術時期、胃全摘術、周術期輸血などの非腫瘍因子が重要となり、これらが他病死の増加の一因となっている可能性がある。したがって、早期胃癌手術例の長期生存には、癌再発を抑制すること以上に侵襲が少ない治療を選ぶことや周術期の不要な輸血を避けることがより重要であると思われた。

## 文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．第12版．金原出版，東京，1993
- 2) 三輪 潔編：全国胃癌登録調査報告平成2年度症例．第50号．胃癌研究会，東京，1997
- 3) 藤谷恒明，遠藤公人，三国潤一ほか：加齢に伴う胃癌の臨床病理学的特徴の変化と治療上の問題点．日消外会誌 30：1699-1705, 1997
- 4) 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
- 5) 金光敬祐，沢井清司，岡野晋治ほか：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．日消外会誌 24：2119-2125, 1991
- 6) Kaneda M, Horimi T, Ninomiya M et al : Adverse affect of blood transfusions on survival of patients with gastric cancer. Transfusion 27 : 375-377, 1987
- 7) Moriguchi S, Maehara Y, Akazawa K et al : Lack of relationship between perioperative blood transfusion and survival time after curative resection for gastric cancer. Cancer 66 : 2331-2335, 1990
- 8) Opelz G, Mickey MR, Terasaki PI et al : Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants. Transplant Proc 5 : 253-259, 1973

### Relationship between Perioperative Blood Transfusion and Prognosis after Surgery for Early Gastric Cancer with Regard to Causes of Death

Tsuneaki Fujiya, Hideaki Yamanami, Junichi Mikuni, Yoichiro Kakugawa, Yasuhiko Kamiyama, Hidemaro Ono, Tohoru Sugawara and Kiyooki Ouchi

Department of Surgery, Miyagi Cancer Center

To evaluate the relationship between perioperative blood transfusion (PBT) and survival time over 10 years after curative gastrectomy for early gastric cancer (EGC), we reviewed 776 patients retrospectively treated surgically in Miyagi cancer center from 1967 to 1986. Of these 776, 140 (18.1%) patients received PBT. The percentage of elderly (70 years or older), submucosal invasion, lower hemoglobin content (< 14 g/dl), total gastrectomy, chemotherapy and earlier operative periods (1967 ~ 1976) in transfused patients were significantly higher than those in non-transfused patients. A total of 653 patients (84.1%) survived over 10 years after surgery, 91 patients (11.7%) died of some causes unrelated to gastric cancer (unrelated causes) and 29 patients (3.7%) died of causes related to gastric cancer (related causes). In comparison with transfused patients to non-transfused patients there is not significant difference in cause of death. Using only unrelated causes in Cox multivariate analysis, the independent prognostic factors were elderly, male, earlier operative period, total gastrectomy and PBT. In our current study, PBT inversely affects long-term survival of the patients with EGC by increasing the number of death by some causes unrelated to gastric cancer. In conclusion, it is important to avoid an unnecessary PBT for long-term survival of the patients with EGC.

Key words : early gastric cancer, prognostic factor, multivariate analysis, causes of death, perioperative blood transfusion

[ Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 1-5, 2000 ]

Reprint requests : Tsuneaki Fujiya Department of Surgery, Miyagi Cancer Center,  
47-1 Nodayama, Medeshima-Shiode, Natori, 981-1293 JAPAN