日消外会誌　42（1）：10～15，2009年

原　著

胃癌手術における Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 を利用した合併症の評価

NTT 西日本大阪病院外科

木村　豊　矢野　浩司　岩澤　卓　宮崎　進
塩﨑　憲　加納　寿之　大西　直　東野　健
中野　芳明　門田　卓士

はじめに：Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0（以下，CTCAE）を用いて胃癌手術に関する合併症の評価を試み，その有用性と問題点について検討した．**方法**：2004年12月から2006年12月に行った胃癌手術症例154例を対象として，胃癌手術合併症を術中合併症，術後早期合併症（外科的合併症，非外科的合併症），術後晩期合併症に分類して前向きに評価した．手術内容は幽門側胃切除術93例，胃全摘術38例，吻合術10例，その他13例であった．**結果**：胃癌手術における周術期の合併症は全体として125例（81.2%），Grade 3以上は27例（17.5%）に認められた．術中合併症は3例（1.3%），術後早期合併症のうち外科的合併症は，30例（19.5%），非外科的合併症は121例（78.6%），術後晩期合併症は18例（11.7%）にみられた．手術死亡例，在院死亡例はなく，術後在院日数の中央値は21日であった．術後早期のGrade 1以上の外科的合併症またはGrade 2以上の非外科的合併症を生じた症例で術後在院日数が延長していた．**まとめ**：胃癌手術の合併症について，CTCAEを用いて詳細な評価が可能であった．Grade 1以上の外科的合併症またはGrade 2以上の非外科的合併症を手術合併症として評価するのが妥当と考えられた．

緒　言

胃癌手術のoutcome評価はこれまで胃癌取扱い規約に基づいた治療成績を中心に行われてきた．胃癌手術の周術期において18～32%に合併症が発生するといわれているが[1)～3)]，胃癌治療ガイドラインに記載はなく評価基準は不明確で施設間での厳密な比較も困難である．一方，化学療法領域では治療効果のみならず有害事象の共通の指標として，Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0（以下，CTCAE）が用いられ治療間や施設間での比較や標準化が可能である[4)]．CTCAEはすべてのがん領域や治療モダリティ間での有害事象の記録や報告を標準化するために開発され，それぞれの有害事象の用語とその重症度（Grade）に関する定義を示し，手術療法にも応用可能である．胃癌手術においても合併症を適切に評価する必要があるため，今回，CTCAEを用いて合併症の評価を試み，その有用性と問題点について検討した．

対象と方法

2004年12月から2006年12月に行った胃癌手術症例154例を対象とした．患者の平均年齢は65歳（31歳～87歳），性別は男性105例，女性49例で，手術内容は幽門側胃切除術93例，胃全摘術38例，吻合術10例，その他13例であった（**Table 1**）．胃癌手術における周術期の合併症についてCTCAEを用いて前向きに評価した[4)]．合併症の発生した時期に応じて，手術中に発生した術中合併症，手術終了後から術後初回退院までに発生した術後早期合併症，術後初回退院以後に発生した術後晩期合併症と分類して前向きに評価した．また，

＜2008年6月18日受理＞別刷請求先：木村　豊
〒543-8922　大阪市天王寺区烏ヶ辻2―6―40　NTT西日本大阪病院外科

Table 1 Patients charctristics

Age	Median	65
	Range	31－84
Gender	Male	105
	Female	49
Operation time	Median	4：13
	Range	0：45－11：21
Blood loss（ml）	Median	190
	Range	1－1,589
Postoperative hospital stay（days）	Median	21
	Range	9－72
Type of operation	Distal gastrectomy	93
	Total gastrectomy	38
	Gastro-jejunostomy	10
	Other resection	13
Lymph node dissection	D0	17
	D1	71
	D2	66
Stage	IA	66
	IB	20
	II	11
	IIIA	18
	IIIB	11
	IV	28

術後早期合併症については手術に直結する外科的合併症とそれ以外の非外科的合併症に分類して評価した．統計学的検討には，student's t-test を用い，数値は平均値±標準偏差で表記し，$p<0.05$ をもって有意差ありと判定した．

結　果

胃癌手術における周術期の合併症は全体として125例（81.2%），Grade 2以上は55例（35.7%），Grade 3以上は27例（17.5%）に認められた．術中合併症としては，術中損傷―結腸 Grade 2：1例，出血 Grade 3：2例の3例（1.3%）であった（**Table 2**）．術後早期合併症のうち外科的合併症は，Grade 1：10例，Grade 2：12例，Grade 3：13例で，全体として30例（19.5%）にみられた（**Table 3**）．術後早期合併症のうち非外科的合併症は，Grade 1：106例，Grade 2：38例，Grade 3：22例，Grade 4：1例で，全体として121例（78.6%）にみられたが，AST/ALT，アミラーゼ，膵炎はGrade 2以上でも術後の臨床経過としてはまったく問題とならなかった（**Table 4**）．術後晩期合併症は，Grade 1：18例，Grade 2：6例，Grade 3：2例で，全体として18例（11.7%）にみられた（**Table 5**）．

対象症例には，手術死亡例，在院死亡例はみられなかった．また，術後在院日数の中央値は21日（9～72日）であった．術後在院日数と合併症のGradeとの関連において，術後早期の外科的合併症については，Grade 0，Grade 1，Grade 2以上の症例の術後在院日数は，それぞれ20.3±7.2日，27.6±6.5日，33.7±15.2日で，Grade 1以上で有意に延長していた（**Table 6**）．術後早期の非外科的合併症については，Grade 0，Grade 1，Grade 2以上の症例の術後在院日数は，それぞれ19.3±7.4日，21.1±6.9日，27.4±13.7日で，Grade 2以上で有意に延長していた（**Table 6**）．

考　察

CTCAEは癌の新しい治療法や治療モダリティ，補助療法の評価を容易にし，すべての癌領域や治療モダリティ間での有害事象の記録や報告を標準化するために開発され，2003年3月に公表，2004年10月に日本語訳JCOG/JSCO版が発表された[4]．それぞれの有害事象の用語とその重症度（Grade）に関する定義が示され，一般的規準はGrade 0：正常，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす，または活動不能とする，Grade 5：有害事象による死亡に分類されている．化学療法領域では有害事象を表す共通言語となり標準化され，治療間，施設間などの比較が適切に行われている．

一方，外科手術においては周術期の合併症について明確な評価基準がなく，治療間，施設間での比較も困難である．一般用の「胃がん治療ガイドラインの解説」には胃癌手術後の合併症について記載されているが，医師用の「胃癌治療ガイドライン」にはまったく記述がないのが現状である[5]．2003年から2007年までPubMedで「gastric cancer」,「gastrectomy」,「surgical morbidity」をキーワードとして「randomized controlled trial」に限定して検索しえた文献において，日本臨床腫瘍研究グループ（以下，JCOG）の外科臨床試験を除く

Table 2　Intraoperative complications

	Gr 0	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	total（%）	≧ Gr 2（%）	≧ Gr 3（%）
Intraoperative hemorrhage	152	—	—	2	0	2（1.3%）	2（1.3%）	2（1.3%）
Intraoperative injury-Colon	153	0	1	0	0	1（0.6%）	1（0.6%）	0（ 0%）
	151	0	1	2	0	3（1.9%）	3（1.9%）	2（1.3%）

Gr = Grade

Table 3　Surgery-related complications during hospitalization

	Gr 0	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	total（%）	≧ Gr 2（%）	≧ Gr 3（%）
Leak-Anastomosis, Duodenum	151	0	0	2	1	3（ 1.9%）	3（ 1.9%）	3（1.9%）
Leak-Pancreas	149	0	2	3	0	5（ 3.2%）	5（ 3.2%）	3（1.9%）
Hemorrhage-Anastomosis	151	0	1	2	0	3（ 1.9%）	3（ 1.9%）	2（1.3%）
Hemorrhage-Peritoneal cavity	152	1	0	1	0	2（ 1.3%）	1（ 0.6%）	1（0.6%）
Hematoma	152	1	1	1	0	3（ 1.9%）	2（ 1.3%）	1（0.6%）
Infection-Peritoneal cavity	144	5	4	1	0	10（ 6.5%）	5（ 3.2%）	1（0.6%）
Infectio-Wound	147	6	1	0	0	7（ 4.5%）	1（ 0.6%）	0（ 0%）
Stricture-Anastomosis	142	1	4	7	0	12（ 7.8%）	11（ 7.1%）	7（4.5%）
Ileus	149	1	1	2	0	2（ 2.3%）	2（ 1.3%）	1（0.6%）
DIC	153	0	1	0	0	2（ 1.3%）	2（ 1.3%）	0（ 0%）
Hemoglobin	136	10	5	3	0	18（11.7%）	8（ 5.2%）	3（1.9%）
	116	18	14	14	1	38（24.7%）	24（15.6%）	14（9.1%）

Gr = Grade

Table 4　Non-surgery-related complications during hospitalization

	Gr 0	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	total（%）	≧ Gr 2（%）	≧ Gr 3（%）
Supraventricular arrhysmia	153	0	1	0	0	1（ 0.6%）	1（ 0.6%）	0（ 0%）
Ventricular arrhysmia	152	1	1	0	0	2（ 1.3%）	1（ 0.6%）	0（ 0%）
Hypotension	140	5	4	5	0	14（ 9.1%）	9（ 5.8%）	5（ 3.2%）
Hypertension	152	1	1	0	0	2（ 1.3%）	1（ 0.6%）	0（ 0%）
Cardiac ischemia/infarction	153	0	0	1	0	1（ 0.6%）	1（ 0.6%）	1（ 0.6%）
Pneumonitis	151	0	1	2	0	3（ 1.9%）	3（ 1.9%）	2（ 1.3%）
Aspiration	153	0	1	0	0	1（ 0.6%）	1（ 0.6%）	0（ 0%）
Atelectasis	148	3	3	0	0	6（ 3.9%）	3（ 1.9%）	0（ 0%）
Pleural effusion	145	6	2	1	0	9（ 5.8%）	3（ 1.9%）	1（ 0.6%）
Ascites	149	5	0	0	0	5（ 3.2%）	0（ 0%）	0（ 0%）
AST/ALT	54	73	25	2	0	100（65.0%）	27（17.5%）	2（ 1.3%）
Amylase	100	33	10	10	1	54（35.1%）	21（13.6%）	11（ 7.1%）
Pancreatitis	100	52	2	0	0	54（35.1%）	2（ 1.3%）	0（ 0%）
Bilirubin	129	22	0	3	0	25（16.2%）	3（ 1.9%）	3（ 1.9%）
Infectio-Cathete-related	152	0	2	0	0	2（ 1.3%）	2（ 1.3%）	0（ 0%）
Infectio-Blood	152	0	2	0	0	2（ 1.3%）	2（ 1.3%）	0（ 0%）
Fever	142	10	2	0	0	12（ 7.8%）	2（ 1.3%）	0（ 0%）
Colitis, infectious	153	0	1	0	0	1（ 0.6%）	1（ 0.6%）	0（ 0%）
Confusion	151	0	3	0	0	3（ 1.9%）	3（ 1.9%）	0（ 0%）
Gastrointestinal-Dumping syndrome	144	10	0	0	0	8（ 6.5%）	0（ 0%）	0（ 0%）
	35	101	38	22	1	119（77.3%）	48（31.2%）	23（14.9%）

Gr = Grade

Table 5　Complications after a discharge

	Gr 0	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	total（%）	≧ Gr 2（%）	≧ Gr 3（%）
Stricture-Anastomosis	152	0	1	1	0	2（ 1.3%）	2（1.3%）	1（0.6%）
Obstruction-Ileum	153	0	0	0	1	1（ 0.6%）	1（0.6%）	1（0.6%）
Chyle or lymph leakage	153	0	1	0	0	1（ 0.6%）	1（0.6%）	0（ 0%）
Wound complication, non-infectious	151	2	1	0	0	3（ 1.9%）	1（0.6%）	0（ 0%）
Diarrhea	146	6	2	0	0	8（ 5.2%）	2（1.3%）	0（ 0%）
Esophagitis	150	2	2	0	0	4（ 2.6%）	2（1.3%）	0（ 0%）
Gastrointestinal-Dumping syndrome	148	6	0	0	0	6（ 3.9%）	0（ 0%）	0（ 0%）
	138	12	6	1	1	18（11.7%）	8（5.2%）	2（1.3%）

Gr = Grade

Table 6　Correlation between grade of complications and duration of postoperative hospital stay

	Gr 0	Gr 1	≧ Gr 2
Surgery-related complications	20.3 ± 7.2 day	27.6 ± 6.5 day	33.7 ± 15.2 day
	p<0.05		
	p < 0.01		
Non-surgery-related complications	19.3 ± 7.4 day	21.1 ± 6.9 day	27.4 ± 13.7 day
		p<0.01	
	p < 0.01		

Gr = Grade

と規準が明確にされていない場合が多い[6)~11)]．CTCAE では「消化管リーク」,「消化管狭窄」や「術中損傷」も追加され，周術期の合併症の評価も可能となっている．今回，胃癌手術症例を対象として，CTCAE を用いて周術期の合併症の評価を行い，その有用性と問題点について検討した．

CTCAE ではすべての有害事象について因果関係を問わず, 記録/報告することが記載されているため，今回はこれまで合併症としてとらえられなかったような有害事象も合併症として拾い上げた．臨床経過上あまり問題とならなかった aspartate aminotransferase（以 下，AST）/alanine aminotransferase（以下，ALT），アミラーゼ，膵炎，低血圧といった有害事象も合併症として評価されたため，これまでの報告と比較して，今回の評価方法では合併症は全体で 72 例（81.8%）と高率であることがわかった[1)~3)6)~11)]．その原因は，これまでの報告では Grade 1 程度の術後早期の非外科的合併症が合併症として評価されていないためと考えられた．術後在院日数の面からは，外科的合併症は Grade 1 以上の有害事象を，非外科的合併症は Grade 2 以上の有害事象を手術合併症として評価するなどの運用上の調整が必要と思われた．

また，CTCAE では評価期間ごとに評価することが提唱されているため，周術期の時期によって術中，術後早期，術後晩期と期間を分けて分類した．おのおのの合併症は起こりやすい時期がおおよそ術中，術後早期，術後晩期に区分できるので，時期によって分類するのは妥当であると思われた．しかし，術後早期退院した後に吻合部の一時的な狭窄のため食事摂取不能となった患者が再入院した場合には術後晩期の合併症（「消化管狭窄―吻合部」）として評価され，逆に術後入院中に吻合部狭窄を生じた場合には術後早期合併症として評価されるという矛盾が生じることとなる．クリニカルパスの導入や社会的要望のため在院期間の短縮化が進んでいるとはいえ，病院間で術後退院までの在院期間が大きく異なっているので，周術期の時期を術後経過日数で区切るのも一法である[12)13)]．

術後早期合併症は発生頻度が高く種類も多彩であるため，手術に直結する外科的合併症とそれ以外の非外科的合併症に区別して分類したが，当然両者は関連があり切り離せるものではない．例えば，縫合不全から胸水，膿瘍から発熱，逆に肺炎から状態が悪化して縫合不全を来すなど関連し

合っていることが多い．術後経過として外科的，非外科的合併症のいずれも患者にとって重要な事項であるが，非外科的合併症の中にはAST/ALTのように全体の60％以上が有害事象として認められるものもあり，外科手術の技術的側面を評価するにはやはり両者を分けて検討する必要があると思われた．

CTCAEは主に化学療法領域での有害事象の評価に用いられているため，外科手術に応用するには若干の問題点も認められた．まず，ダンピング症候群など胃癌手術に特有の合併症は「腹痛」,「下痢」など個別の症状は項目として挙げられているが，ダンピング症候群としては記載がなく，具体的には「消化管―その他（ダンピング症候群）」となる．同様に腹腔内膿瘍や創部感染などの感染も用語としては「感染―その他（消化管―腹腔）」,「感染―その他（全身―創傷）」となり，それらの定義は「軽症」「中等症」「重症」と具体性に欠けるものとなっていた．また，臨床上の重症度と定義上の重症度に若干の差の認められる項目もあった．例えば，術後一過性の吻合部の浮腫による通過障害は用語としては,「消化管狭窄」となり，24時間以上の点滴加療が行われるため，たいていの場合数日の絶食で軽快するにもかかわらずGrade 3となる．このように，手術の合併症評価にCTCAEを用いるには，不備や合致しない点もあり運用上の注意が必要である．有害事象の定義が「軽症・中等症・重症」と不明確な用語や評価の難しい定義には，手術や疾患に応じてJCOG術中・術後合併症規準のような具体的な症状や治療法の付記が望まれる．

CTCAEという共通の判定基準を用いて合併症を評価することによって治療間,施設間での比較,標準化が可能になると考えられた．

なお，本論分の要旨は，第61回日本消化器外科学会定期学術総会（2006年7月，横浜）において報告した．

文　献

1）笹子三津留：胃癌手術後合併症の種類と頻度．荒井邦佳編．胃外科の要点と盲点．文光堂，東京，2003，p136―137
2）太田恵一朗，大山繁和，山口俊晴：術後合併症．三輪晃一，平山廉三編．胃癌診療の基本．中山書店，東京，2003，p187―190
3）Sano T, Sasako M, Yamamoto S et al：Gastric cancer surgery：morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy―Japan Clinical Oncology Group study 9501. J Clin Oncol **15**：2759―2761, 2004
4）日本癌治療学会：有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCOG/JSCO-2004年10月27日．Int J Clin Oncol **9**（Suppl 3）：1―82, 2004
5）胃癌治療ガイドライン検討委員会：資料編：Q&A（質問形式）を中心として．日本胃癌学会，胃がん治療ガイドラインの解説　一般用2004年12月改訂版．第2版．金原出版，東京，2004，p39―71
6）Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al：Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer. Br J Surg **91**：283―287, 2004
7）Degiuli M, Sasako M, Calgaro M et al：Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer：interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group（IGCSG）randomised surgical trial. Eur J Surg Oncol **30**：303―308, 2004
8）Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G et al：Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer：five-year results of a randomized prospective trial. Ann Surg **241**：232―237, 2004
9）Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N et al：Operative morbidity and mortality after D2 and D4 extended dissection for advanced gastric cancer：a prospective randomized trial conducted by Asian surgeons. Hepatogastroenterology **53**：389―394, 2006
10）Yu W, Choi GS, Chung HY：Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. Br J Surg **93**：559―563, 2006
11）Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P et al：Standard D2 versus extended D2（D2＋）lymphadenectomy for gastric cancer：an interim safety analysis of a multicenter, randomized, clinical trial. Am J Surg **193**：10―15, 2007
12）野家　環，小西敏郎，米村　豊：わが国における胃癌手術のクリニカルパスの現況．日臨外会誌 **66**：2360―2366, 2005
13）野家　環，小西敏郎：胃癌におけるクリニカルパス導入による効用と問題点．外科　**68**：1673―1681, 2006

Evaluation of Operative Morbidity by Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 for Gastric Cancer

Yutaka Kimura, Hiroshi Yano, Takashi Iwazawa, Susumu Miyazaki,
Ken Shiozaki, Toshiyuki Kanoh, Tadashi Ohnishi, Takeshi Tono,
Yoshiaki Nakano and Takushi Monden
Department of Surgery, NTT West Osaka Hospital

Background：We clarified the benefits and diszdvantages of the evaluating of surgical morbidity using common terminology criteria for adverse events, version 3.0（CTCAEv3.0), for gastric cancer. **Patients and methods**：Subjects were 154 patients who had undergone surgery for gastric cancer from December 2004 to December 2006. Surgery involved distal gastrectomy in 93, total gastrectomy in 38, gastrojejunostomy in 10, and others in 13. We prospectively evaluated operative morbidity using CTCAEv3.0. **Results**：Surgical complications occurred in 125 patients（81.2%), and adverse reactions exceeding grade 3 in 27（17.5%). Intraoperative complications occurred in 1.3%, surgery-related complications during hospitalization in 19.5%, nonsurgery-related complications during hospitalization in 78.6%, and complications after discharge in 11.7%. There was no hospital death. Median duration of postoperative hospital saty was 21 days. **Conclusion**：While we conclude that surgical morbidity can be evaluated using CTCAEv3.0 for gastric cancer, further assessment will be necessary to use it practically.

Key words：gastric cancer, surgical morbidity, common terminology criteria for adverse events（CTCAE）
〔Jpn J Gastroenterol Surg 42：10—15, 2009〕

Reprint requests：Yutaka Kimura　Department of Surgery, NTT West Osaka Hospital
2-6-40 Karasugatuji, Tennojiku, Osaka, 543-8922 JAPAN
Accepted：June 18, 2008

©2009 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/