胃癌手術時の輸血と予後との関係

菊 地 金 男 正 宗 良 知

国立仙台病院外科

(昭和62年4月11日受付)

RELATION BETWEEN PERIOPERATIVE BLOOD TRANSFUSION AND PROGNOSIS AFTER SURGERY FOR GASTRIC CANCER

Kaneo Kikuchi and Ryochi Masamune

Department of Surgery, Sendai National Hospital

Relation between perioperative blood transfusion and prognosis after surgery for gastric cancer was studied retrospectively on 2086 patients who had undergone histologically curative operation in the 2nd study of Cooperative Study Group of Surgical Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer. These patients were divided into the 3 groups according to the administration of anticancer drugs (A: MMC, B: MMC + FT, C: FT). The survival and recurrence rate of transfused patients were compared with those of non-transfused patients in each histological stage of A, B and C groups.

Macroscopic factors of recurrence such as lymph nodal metastases, tumor size and serosal invasion in transfused patients were overestimated, and total gastrectomy with splenectomy and wide extirpation of lymph nodes were performed along with blood transfusion. But microscopic factors of recurrence in transfused patients were better than in non-transfused patients.

Five-year actuarial survival rate in transfused patients was generally lower than in non-transfused patients. Especially the 5-year survival rates of transfused patients in stage II of A, C groups and stage III of A, B groups were respectively lower than those of non-transfused patients. Five-year actuarial recurrence rate in transfused patients was higher than in non-transfused patients. The 5-year recurrence rates of transfused patients in stage I of A, B groups, stage II of A group and stage III of B group were severally higher than those of non-transfused patients. Those rates were statistically significant.

まえがき

近年における癌疾患に対する拡大根治手術の向上は、麻酔の発達、抗生物質の開発とともに輸血、輸液の進歩に負うところが少なくない。一方、輸血の晩期副作用として早くから輸血後肝炎が挙げられ、現在なお非 A 非 B 型肝炎の対策に苦慮していることは周知の通りであるが、1973年 Opelz ら¹⁾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俄かに注目されて来た。

最近米国のみならず、わが国においても癌疾患の術後生存率は輸血例が低率であるとの報告^{2)~7)}が散見され、その要因としていずれも癌患者の輸血による免疫機能の低下を示唆している。よって

著者らは、手術時輸血施行率の高い胃癌を対象に、輸血の有無と予後との相関関係を検索したので報告する。

I. 検索対象症例

著者が関与している胃癌手術の補助化学療法研究会（代表世話人井口 潔，以下胃手化研）が、第2次研究として昭和52年から54年までの2年間に、全国の大学病院、主要病院344施設の協力を得て集積した症例中、胃癌取扱い規約（第9版）により組織学的に治癒切除と判定された症例で、手術死を除く2,086例を検索対象とした。これらの症例に行った補助化学療法は、封筒法により無作為に割付けられ、A群がMitomycin-Cを手術日20mg、翌日10mg one shot 静注するもので、B群は

A 群投与法に加え、Futrafal(以下 FT)600mg 連日経口的に1年間投与する併用療法であり、C 群の投与法は FT 600mg の連日経口単独投与である⁸⁾。なお各群の症例数は、A 群668例、B 群689例、C 群729例である。

II. 検索方法

検索症例の各群を retrospective に組織学的進行度(st)別に分け、更に輸血例と非輸血例とに細分し、それぞれについて Cutler-Ederer の生命表法を用い、累積生存率並びに累積再発率を算出し、generalized Wilcoxon test により検定した。

III. 検索症例の背景因子 (表1)

各 st の各群別に予後を支配する背景因子について輸血の有無別に比較し、カイ 2 乗検定を用いてその均一性を検討した。輸血例は、st II B 群に男性が多く、占居部位についてみれば、st I C 群、st II の B、C 群、st III の A、B 群に噴門部癌が多く、有意差が認められた。また st II の各群とも輸血例に漿膜浸潤ありと判断された例が多く、st IV の B、C 群も同様の傾向があり、またリンパ節転移も高度と見做された例が多かった。すなわち輸血例は、切除範囲も広く、合併切除も少なくなく、郭清度も大であった。しかしながら組織学的にみれば、st II の B 群の輸血例に ss β が有意に多くみられたに過ぎない。各群の st 毎に、輸血の有無別に絶対治癒切除の占める割合を検討してみると、st 毎に若干の差はあるが、輸血例には広汎な郭清例が多いために絶対治癒切除が多かった。

表1 輸血の有無別による背景因子の均一性

stage	I			II			III			IV		
群	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
性					*							
年 齢												
占居部位			**		*	**	*	*				
大 き さ					*		*		*			
漿膜浸潤				**	**	**	*				**	*
N-numb				**	*		*	*				
切除範囲	**	*	**	**	**	**	**	**			*	*
合併切除			**	**	**	**	**	**			**	
郭 清 度				*	**	*						
n-numb												
深 達 度					*							
根 治 度												

* : p<0.05
** : p<0.01

IV. 検索成績

1. 累積生存率

各 st における各群の輸血の有無別にみた5年生存率(以下5生率)を表2に示した。st I C 群、st IV B 群の輸血例が非輸血例に比してやや高率であった以外は、各 st の各群とも輸血例の5生率が全般に低値を示し、特に st III B 群においては輸血例が有意に低率であり、また st II A、C 群、st III A 群では有意の傾向が認められた。

症例数の多い st I、II、III について各群の生存曲線を輸血の有無別にみると、st I においては A 群の輸血例が全経過を通して低率であるが、有意

表2 〔胃手化研2次〕5年生存率(輸血の有無別)

組織学的治癒切除例				
輸血	stage I	stage II	stage III	stage IV
A 群 (-) (+)	91.3%(128) 84.7%(118)	78.2% (84) 68.5%(125) †	49.4% (57) 37.8%(122) †	33.3% (10) 17.5% (24)
B 群 (-) (+)	93.1%(103) 88.5% (98)	69.4% (94) 59.9%(154)	69.7% (51) ** 50.2%(152)	28.6% (14) 51.0% (23)
C 群 (-) (+)	89.8%(123) 91.2%(115)	70.5%(118) 58.6%(132) †	51.0% (62) 46.9%(131)	40.0% (15) 23.6% (33)

† : 0.05<p<0.1
* : 0.01<p<0.05
** : p<0.01

差はなく、また B, C 群では輸血による影響は全くなかった(図 1)。st II では A, C 群とも輸血例が 1 生率から低率であり、5 生率ではそれぞれ $p=0.092$, 0.058 で、有意の傾向がみられた。しかし B 群は術後 1 年半までは両者の間に差はなく、2 年後から漸次輸血例が低下するが、5 生率には有意差がなかった(図 2)。st III においては A, B 群とも 1 年後から差が開きはじめ、次第に大となり、5 生率は A 群で有意の傾向($p=0.056$)、B 群では有意差($p=0.04$)を示し、輸血群が低率であった。しかし C 群には輸血の有無による差はなかった(図 3)。

2. 5 年累積再発率

各 st の群別にみた輸血例と非輸血例との 5 年累積再発率(以下 5 再率)を表 3 に示した。st IV B 群の輸血例が低率であるが、有意差はなく、それ以外の各 st の各群とも輸血例が高率であり、特に st I B 群、st III B 群では有意差($p<0.05$)が認められ、st I A 群、st II A 群には有意の傾向

図 1 生存率 (stage I・治癒)

図 2 生存率 (stage II・治癒)

がみられた(表 3)。

st I, II, III について累積再発曲線を書いてみると、st I においては A 群の輸血例に 1 年以内の再発がみられ、5 年以内の再発総数の半数以上が 2 年以内に再発していた。5 再率は輸血例 17.1%、非輸血例 10.3% で、両者の間に有意の傾向が認められた。B 群では再発が遅く、特に非輸血例は輸血例より 1 年遅く、5 再率は輸血例 12.4%、非輸血例が 5.0% で、両者の間に有意差がみられ、C 群も非輸血例の再発は遅延しているが、5 再率に有意差はなかった(図 4)。st II の再発曲線は、非輸血例では緩やかに上昇するが、輸血例はやや急峻な上昇を示し、A 群では両者の間に有意の傾向がみられたが、B, C 群では輸血例が低率を示すものの有意差はなかった。各群とも st I 同様に、2 年以内の再発が 5 年以内再発総数の過半数を占めていた(図 5)。st III における再発曲線は、st II よりも更に急峻となり、A 群の 2 年再発率は、輸血例 50%、非輸血例が 35% の高率を示した。B 群で

図3 生存率 (stage III・治癒)

図4 累積再発率 (stage I・治癒)

表3 〔胃手化研2次〕5年累積再発率(輸血の有無別)

組織学的治癒切除例				
輸血	stage I	stage II	stage III	stage IV
A群 (-)	10.3%(128)	23.0% (84)	50.0% (57)	77.6% (10)
A群 (+)	17.1%(118) †	34.0%(125) †	64.6%(122)	85.4% (24)
B群 (-)	5.0%(103) *	35.7% (94)	32.2% (51) **	71.4% (14)
B群 (+)	12.4% (98)	42.3%(154)	54.5%(152)	46.2% (23)
C群 (-)	12.2%(123)	32.9%(118)	54.0% (62)	68.0% (15)
C群 (+)	11.5%(115)	39.8%(132)	53.6%(131)	75.2% (33)

† : 0.05<p<0.1
* : 0.01<p<0.05
** : p<0.01

は輸血例、非輸血例ともA群に比べて緩やかに上昇するが、両者の差は1～2年に増大し、以後ほぼ平行して漸増し、5年再発率には有意差が認められた。C群は、輸血による差はなく、A群に類似した曲線を描いた(図6)。

V. 考 案

Opelz ら⁸⁾は、死体腎を移植した174症例について

て予後調査を行い、手術前に反復して輸血を行った症例の腎生着率が非輸血例に比較して著しく高率であったことを報告し、輸血が移植患者の免疫機能を抑制することを推論した。輸血が受血者の免疫機能の低下を招くならば、輸血によって齎られる癌患者の免疫抑制状態が、治療成績に多かれ少なかれ悪影響を及ぼすことが危惧される。

図5 累積再発率 (stage II・治癒)

図6 累積再発率 (stage III・治癒)

輸血による免疫抑制の作用機序については、未だ解明されていないが、二宮ら⁹⁾は同種輸血によりNK活性が著しく低下することを実験的に立証し、担癌患者に対する輸血が癌治療成績の低下を招く虞れのあることを警告している。Burrowsら²⁾は、大腸癌の手術前後の時期における輸血が無再発生存率を著しく低下させることを報告し、実験的に推論された輸血の免疫抑制効果が臨床的に裏付けられたと述べている。また Foster ら³⁾、Blumberg ら⁴⁾も大腸癌の術後成績から Burrows らと同様の見解を示している。我が国においても金田ら⁵⁾は胃癌を対象に、また八木田ら⁶⁾は結腸癌、乳癌について輸血と生存率との相関関係を検討し、それぞれ輸血群が有意に低率であったとし、輸血が癌患者の免疫抑制に重要な役割を演じていることを示唆している。

著者らの症例は、肉眼的にみれば輸血例と非輸血例との間に背景因子にかなりの相違がみられ、特に輸血例において占居部位が噴門側に多く、ま

たリンパ節転移、漿膜浸潤も高度と判断されたために、切除範囲も広く、胃全摘出や脾摘出などの合併切除が多く、リンパ節郭清度も大であった。従って出血量も多く、輸血を行わざるを得なかったと思われる。しかしながら組織学的にみた背景因子は st II B 群の輸血例に ss β が多かった以外、輸血の有無による差は全くなく、むしろ各群とも st 別にみて輸血例に絶対治癒切除例が多かった。脾摘出の予後に及ぼす影響については未だ一定の見解はなく、5 生率、5 再率を左右する因子としては考えなかった。

著者らの検索症例を各 st、各群別にみて輸血例は、st IV B 群においてのみ良好な成績を示したが、有意差はなく、症例数の多い st I~III では全般に非輸血例に比べて予後は不良であった。特に 5 生率では st II A、C 群、st III A、B 群、5 再率では st I A、B 群、st II A 群、st III B 群に輸血例と非輸血例との間に有意差ないし有意の傾向がみられ、諸家の成績を肯定する結果を得た。著

者らは、対象例の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得ないが、今後受血者の免疫機能の変動を追求するとともに、癌手術時の輸血については十分配慮すべきことを強調した。

むすび

胃手化研第2次研究の症例中、組織学的治癒切除2,086例を、制癌剤投与法により3群に分け、各st毎に輸血の生存率、再発率に及ぼす影響を検討した。輸血例と非輸血例との間には組織学的背景因子に差はなかったが、輸血例の生存率は全般に低く、再発率は高く、統計学的差を示すものが少なかった。

文 献

- 1) Opelz, G., Mickey, M.R., Terasaki, P.I., et al.: Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants. *Transplant. Proc.*, 5: 253—259, 1973.
- 2) Burrows, L. and Tartter, P.: Effect of blood transfusion on colonic malignancy recurrence rate. *Lancet*, II: 662, 1982.
- 3) Foster, R.S., Costanza, M.C., Foster, J.C., et al.: Adverse relationship between blood transfusion and survival after colectomy for colon cancer. *Cancer*, 55: 1195—1201, 1985.
- 4) Blumberg, N., Agarwal, M.M. and Chuang, C.: Relation between recurrence of cancer of the colon and blood transfusion. *Brit. M. J.*, 290: 1037—1039, 1985.
- 5) 金田道弘, 堀見忠司, 折田薫三, 他: 胃癌生存率に及ぼす輸血の効果. *外科*, 48: 1061—1064, 1986.
- 6) 八木田旭邦, 竹内教能, 立川 勲, 他: 結腸癌と乳癌の根治術後の予後に与える輸血の影響. *医学のあゆみ*, 139: 119—120, 1986.
- 7) 葛西洋一, 井口 潔, 菊池金男, 他: 胃癌に対するマイトマイシンC, フトラフル術後長期化学療法の効果に関する研究—第2次研究—(第1報). *癌と化学療法*, 9: 1449—1460, 1982.
- 8) Opelz, G., Graver, B. and Terasaki, P.I.: Induction of high kidney graft survival rate by multiple transfusion. *Lancet*, I: 1223—1225, 1981.
- 9) 二宮基樹, 堀見忠司, 折田薫三, 他: 輸血の生体に及ぼす影響—NK活性よりみた考察. *医学のあゆみ*, 133: 609—610, 1985.