

13. 胃がん死亡者の血色素量減少

1. 目的

がん患者に共通する重要な特徴として、貧血が多く見られることが知られている¹⁻⁶⁾。その原因としては、出血、栄養障害、造血機能低下、腫瘍組織による毒素などが考えられている¹⁾。また、腫瘍組織自身が血液中の鉄分を吸収するとの報告もある⁴⁾。これらは主として進行したがんについてのもので、早期のがん患者における血液像についてはあまり知られていない。最近、早期がんを発見するためのスクリーニングを行うメンバー制の医療施設が設立されている⁹⁾。一方、疫学的研究においては、がんの進展と危険因子の関連を示唆している¹⁰⁻¹²⁾。

この研究では繰り返し同一検査を受診している被爆者の胃がん患者に関する貧血について解析した。使用したデータは長崎市で実施されている被爆者定期健康診断の成績であり折れ線回帰¹³⁾という統計的手法を用いた。

2. 方法

胃がんで死亡した男性で、死亡の4年以前に4回以上、死亡直前の2年間に1回以上一般検査を受診している者で、被爆者データベースの一般検査記録と死亡診断記録よりサンプリングした40名を対象とした。検査値の経年変化を見るために、折れ線回帰という統計的手法を用いた。この手法は本研究のために、統計パッケージBMDP¹⁴⁾の変数変換機能と、BMDP2R ステップワイズ回帰分析プログラムを利用して開発したが、SAS^{15,16)}やSPSS

の統計パッケージによっても作成することができる。

折れ線回帰の基本的な考え方は以下の通りである。まず、折れ線回帰を適用しようとする値の組を $\{(t_i, y_i); i=1, \dots, n\}$ とする。ここで、 t は死亡前年数、 y は血色素量の値とする。任意の p について時間 t の関数

$$X_p(t) = \max(0, t-p)$$

を定義する。ここで、 p は回帰直線の傾きが変化する1時点を想定しており、血色素量の変化率が変化する点として、死亡の14年前から半年毎、すなわち

$$p = -14, -13, \dots, -0.5, 0$$

の29個とする。 \max は括弧内の2つの数のうちどちらか大きい方の値を表す。折れ線回帰モデルによる時間 t における血色素量は

$$\sum b_p X_p(t)$$

と表される。29個の X_p から多変量線形回帰分析法により、その係数 b_p が有意な $X_p(t)$ を選択することにより、折れ線回帰式が得られ、血色素量の傾きが変わる点を知ることができる。

3. 結果

図1は40例の対象者全員について、死亡前の血色素量の変化量を示したものである。ここで、各個人の検査値は以下のように標準化した。

- (1) 死亡の4年前までの血色素量の平均値を計算する。
- (2) 各血色素量の値から平均値を引く。

(3) 3点移動平均を取る^{17,18)}。

図2は3点移動平均の効果を示したものである。長期間にわたって検査値の変化を観察するには、測定値を用いるよりは、3点移動による平均値を取った方が傾向を把握できる。

血色素量の変化は次の3群に大別された。

(1) ある年齢から血色素量の減少が始まり、最後の検査まで減少が続いている。(単調減少群, 23例)

(2) 血色素量の減少傾向がない。(非減少群, 13例)

(3) 血色素量の減少は見られるが、死亡の数年前に一時上昇する。(条件付減少群, 4例)
これら3群の典型的な例を図3, 4, 5に示した。図6, 7, 8は各群に分類された全例について、それぞれ標準化し、まとめてプロットしたものである。図6において単調減少群全体の折れ線回帰法による回帰直線を実線で示した。単調減少群では3個所(-5.5年, -2年, -1年)で傾きが変化していた。図9は血色素の単調減少群についての、血沈1時間値の変化の傾向をプロットしたものであり、血色素量の減少に対応して血沈の亢進が認められた。

4. 考 察

単調減少群(23例, 図6)の回帰直線で、死亡の5.5年以前の非常に緩やかな血色素量の減少は加齢によるものと考えられる。血色素量の減少が始まる約5.5年前から死亡の2年前までの期間を緩減期と呼び、死亡の2年前までの緩やかな傾きから急激に下降している死亡直前の2年間を、加速期と呼ぶこととする。がん患者の血液の損失と血色素量には相関関係があり、早期の胃がん患者には出血が多く見られ、内視鏡による検査は早期胃が

ん診断において重要な役割をもっている⁹⁾。これらの事実は本研究結果を裏付けている。

胃の集団検診の結果によると、早期胃がんの症状発現前の期間(がんが発現してから集団検診で発見可能となるまで)は、40から69才の男性で約1年(0.9~1.2年)、進行がんの期間(進行がんになったときから死亡または手術まで)は約2年(1.0~2.7年)である¹⁹⁾。この進行がんの期間が単調減少群の加速期に対応している。現在の集団検診でがんが発見可能となるのは死亡の3年(2+1)前である。従って、単調減少群において、血色素の減少が始まるのはその約2.5年(5.5-3)前となり、真の早期がんの期間はかなり長い²⁰⁾ということが言える。

胃がん患者に80%の貧血が見られるという報告がある^{7,8)}が、40例のうち13例(33%)の患者では血色素量の減少がなかった。この違いは、もし、がんやその他の疾病と診断され、病院で治療を受けるため、一般検査を受診しなくて、この解析から除外されるためであろう。条件付減少群に分類されたのは4例であった。この4例の一般検査時の判定をしてみると、死亡前6年から10年頃に度々血圧の異常やウロビリノーゲンの異常などを指摘されていた。これらの例は死亡の数年前になんらかの治療を受け、血色素量が一時的に回復したものと推測される。

表1は血色素量と血沈1時間値の平均値を示している。死亡の4年以内の平均値は4年以前と比較すると、血色素量は減少し、血沈1時間値は上昇おり、単調減少群が最も変化が大きかった。しかし、その値は通常用いられる集団での正常値の範囲内にある。このことは、早期の疾病を検出するには長期間にわたって繰り返し検査を行い、個人の検査値を

比較することが重要であるということを示している。

(森 弘行)

文 献

- [1] G. A. Hyman : The anaemia of cancer, *J. Roentgenol.* 79, 511-520, 1958.
- [2] M. Pollycove, R. Mortimer : The quantitative determination of iron kinetics and haemoglobin synthesis in human subjects, *J. Clin. Invest.* 40, 753-782, 1961.
- [3] D. Firat, J. Banzon : Erythropoietic effect of plasma from patients with advanced cancer, *Cancer Res.* 31, 1355-1359, 1971.
- [4] I. Urushizaki, K. Ishitani, H. Natori, M. Yokota, M. Kitago, Y. Niitsu : Heterogeneity of ferritin from 3'-methyl-4-(dimethylamino) azobenzene-included hepatomas, *Gann* 64, 237-246, 1973.
- [5] R. N. Banerjee, R. M. Narang : Haematological changes in malignancy, *Brit. J. Haematol.* 13, 829-843, 1969.
- [6] I. Urushizaki, T. Watanabe, M. Matsuda : Gastrointestinal bleeding and cancer anaemia, *Inter. Med.* 17, 529-538, 1966.
- [7] F. I. Haurani, K. Young, L. M. Tocantrain : Reutilization of iron in anaemia complicating malignant neoplasms, *Blood* 22, 73-81, 1963.
- [8] C. C. Sturgis : *Haematology*, 2nd edition (C. C. Thomas, Illinois, USA), 1955.
- [9] O. H. Wangesteen, H. Sosin : How can the outlook in alimentary tract cancer be improved?, *Amer. J. Surg.* 15, 6-16, 1968.
- [10] K. Nakano, T. Yasaka, M. Shinbori, M. Tamura : Risk factors for gastric cancer : a multivariate analysis of five-years' observation in the PL health control system and its applications, *Med. Infor.* 6, 115-130, 1981.
- [11] T. Hirayama : *Cancer in Asia : opportunities for prevention, detection and treatment*, Gann Monograph on Cancer Research 13, (University of Tokyo Press, Tokyo), 1976.
- [12] J. A. H. Waterhouse : *Cancer handbook of epidemiology and prognosis*, (Churchill Livingstone, Edinburgh), 1974.
- [13] T. Nakamura : BMDP program for piecewise linear regression, *Computer Meth. Programs Biomed.* 23, 53-55, 1986.
- [14] W. J. Dixon, M. B. Brown, L. Engelman, J. W. Frane, M. A. Hill, R. I. Jennrich, J. D. Toporek : *BM DP Statistical Software*, (University of California Press, Los Angeles), 1983.
- [15] *SAS User's Guide : Basics*, Version 5 ed., (SAS Institute Inc., Cary, NC), 1985
- [16] *SAS User's Guide : Statistics*, Ver-

- sion 5 ed., (SAS Institute Inc., Cary, NC), 1985.
- [17] S. Brandt : Statistical and computational methods in data analysis, (North-Holland Publishing Amsterdam), 1976
- [18] G. Z. Williams : Individual-specific normal ranges and identification of trend changes in serum constitutions, Proc. Int. Conf. AMHTS Tokyo 1980, (Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton), 21-34, 1981.
- [19] T. Hiraoka, K. Soh, K. Umeda, A. Oshima : Estimation of the average duration of preclinical gastric cancer, Jap. J. Cancer Clin. 24, 33-40, 1978.
- [20] R. O. K. Schade : The development and growth of gastric cancer. Also an attempt at the definition of gastric carcinoma in situ, Proc. 3rd World Cong. Gastroenterol., Tokyo, 1, 225-259, 1966.

表 1. タイプ別の血色素量および血沈 1 時間値の平均値

	死亡の 4 年前まで		死亡の 4 年以内	
	血色素量 mg/dl	血沈 mm/hr	血色素量 mg/dl	血沈 mm/hr
単調減少群	14.5	10.7	13.0	18.4
非減少群	14.5	7.7	13.9	9.8
条件付減少群	13.8	13.8	13.3	17.9

血色素変化量 (g/dl)

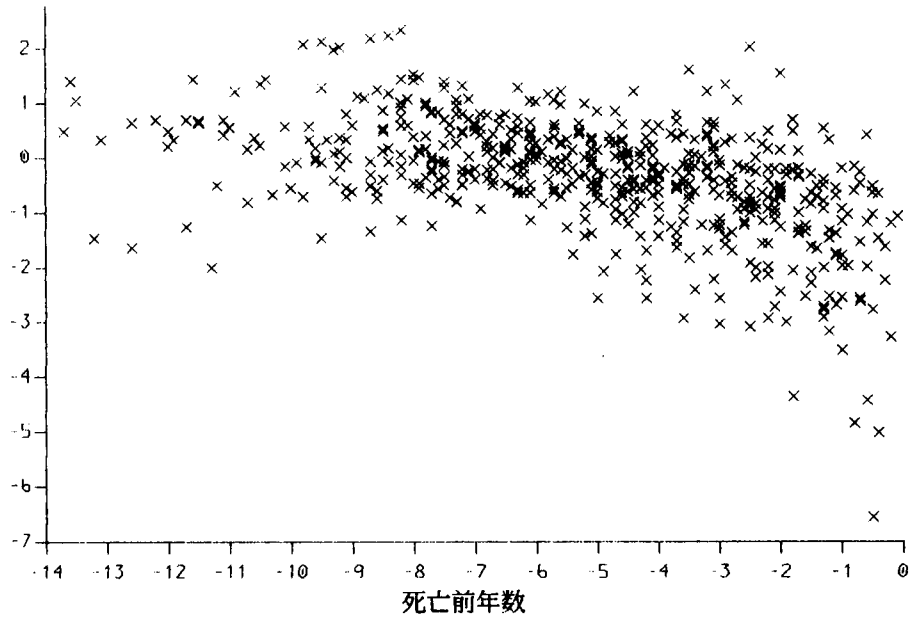


図 1. 死亡前の血色素量の変化 (全対象者)

血色素量 (g/dl)

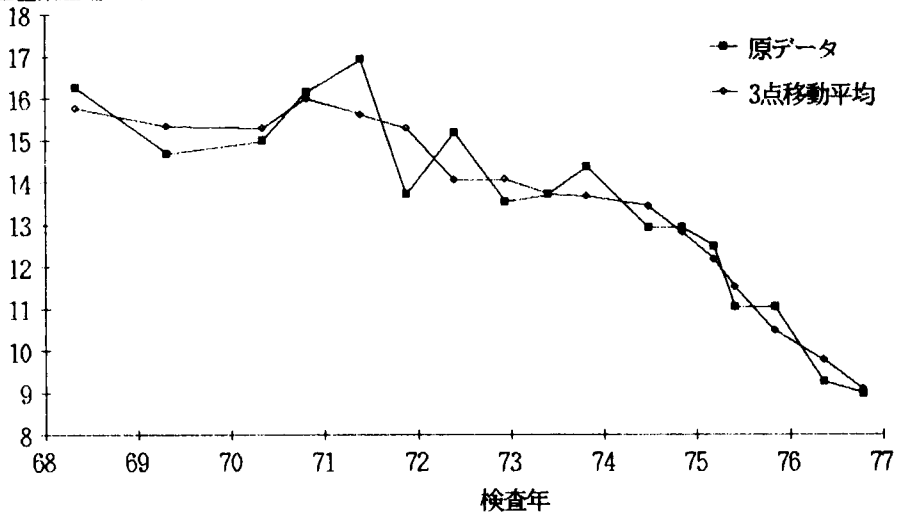


図 2. 原データと3点移動平均の比較

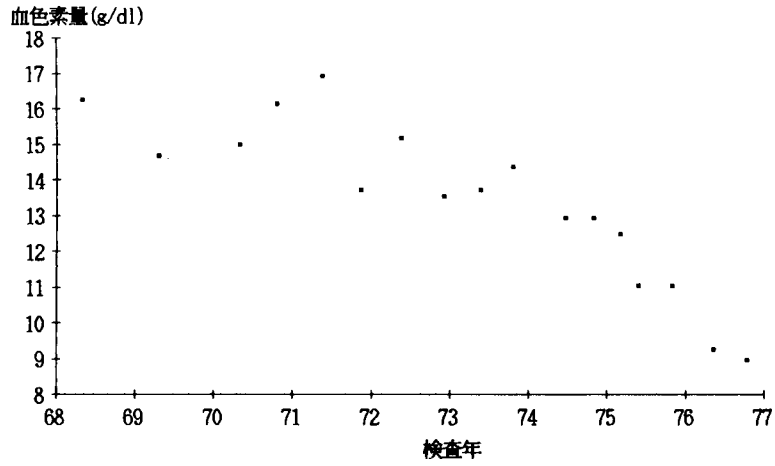


図 3. 単調減少タイプの例 (原データ)

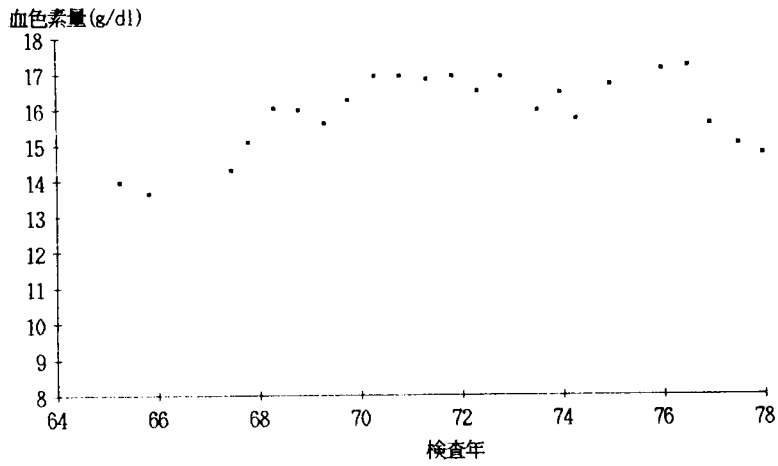


図 4. 非減少タイプの例 (原データ)

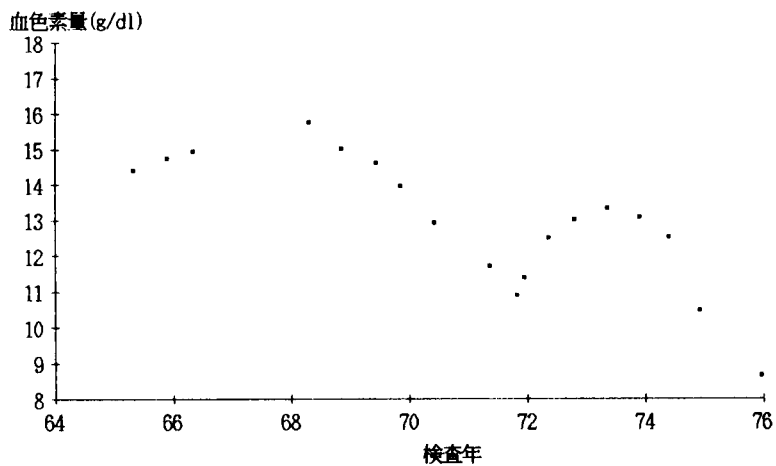


図 5. 条件付減少タイプの例 (原データ)

血色素変化量 (g/dl)

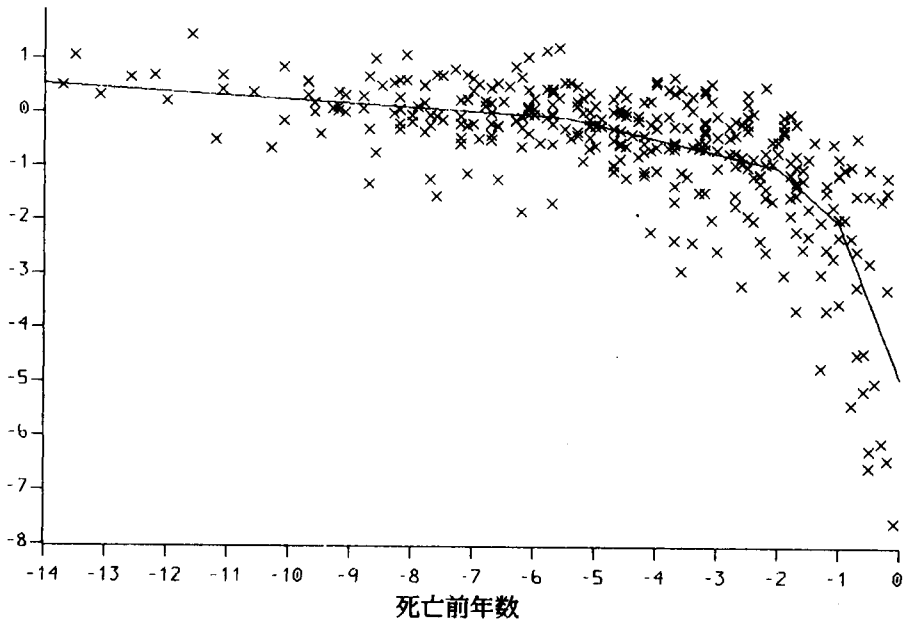


図 6. 単調減少群の血色素量変化と折れ線回帰

血色素変化量 (g/dl)

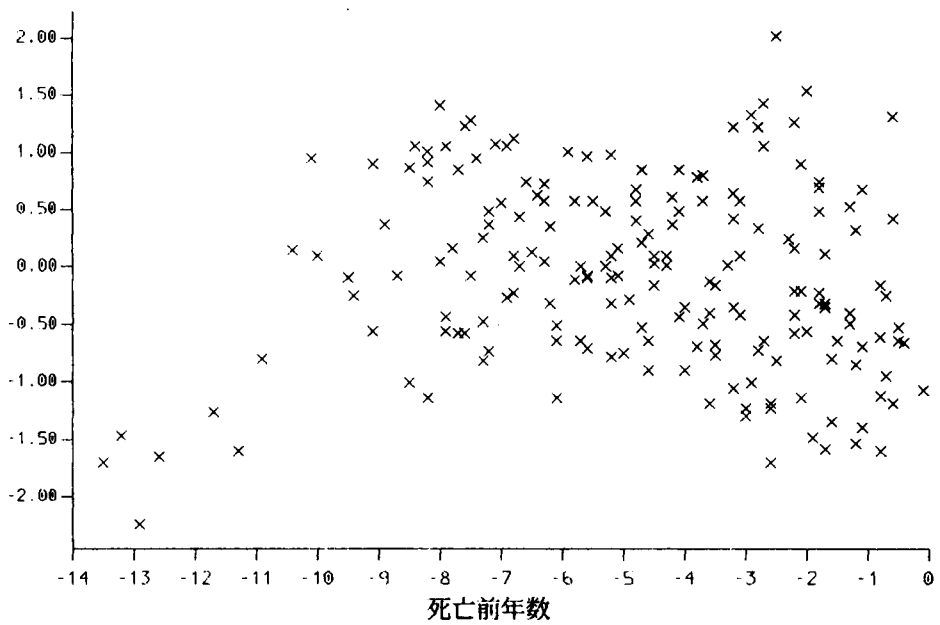


図 7. 非減少群の血色素量変化

血色素変化量 (g/dl)

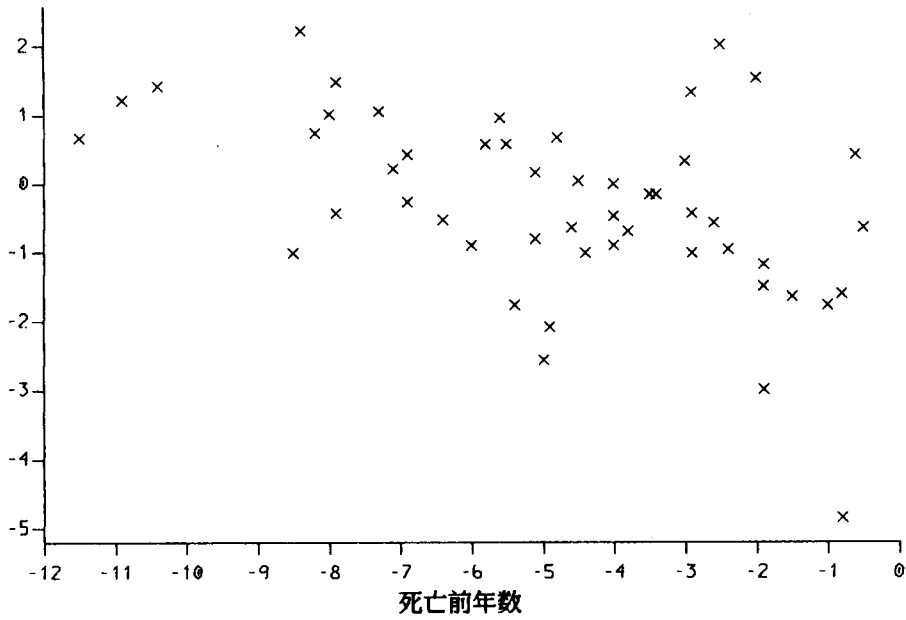


図8. 条件付減少群の血色素量変化

赤沈値変化量 (g/dl)

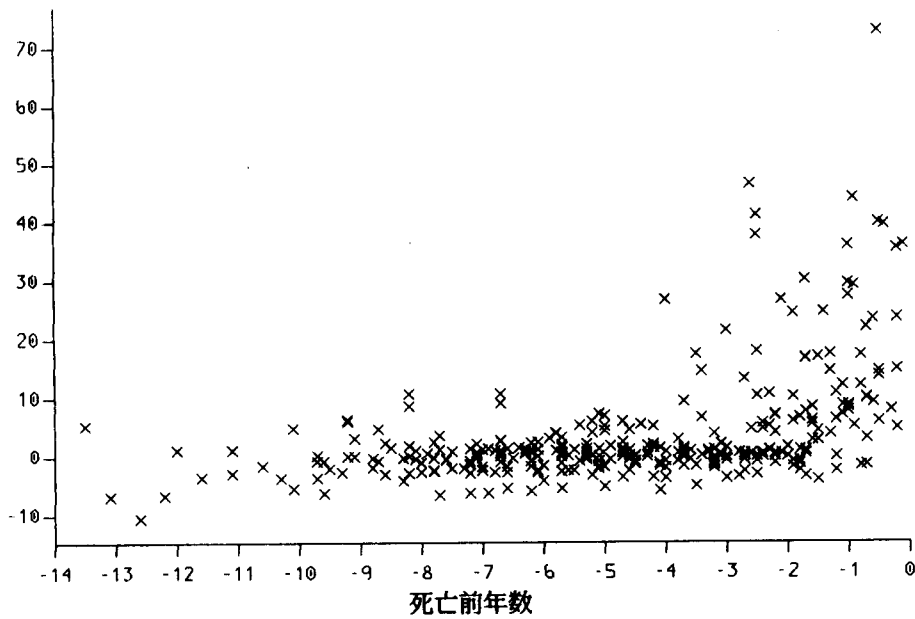


図9. 単調減少群における死亡前の血沈1時間値の変化