日消外会誌　29（9）：1891～1899，1996年

消化器癌患者における術前貯血式自己血輸血
―遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチンの有用性―

帝京大学第2外科，同　整形外科[1]，同　輸血部[2]
加藤　正久　　脇本　信博[1]　　安達　実樹
横畠　徳行　　福島　亮治　　安齋　光昭
栄　　和子[2]　　杉山　美雪[2]　　冲永　功太

消化器癌患者19例に対し，術前貯血式血己血輸血を行った．対象患者は，胃癌全摘7例，直腸癌8例，食道癌4例で，初期Hb値が13.0g/dl未満の患者（I群）ではr-HuEPO（KRN5702）24,000単位を週1回皮下投与のうえ800mlの貯血を行い，13.0g/dl以上（II群）ではr-HuEPOを併用せずに貯血を行った．II群では貯血に伴いヘモグロビン値は有意に低下したが，I群では低下を認めず，貯血量は両群に差はなかった．また，同種血輸血併用例はII群の1例のみであった．網状赤血球数，血漿エリスロポエチン濃度，貧血回復率はI群が有意に高値であった．貯血に伴う鉄代謝の変化では，癌患者における鉄の利用障害が示唆された．また，貯血によって血清蛋白および凝固能の軽度低下が認められたが，貯血およびr-HuEPO投与による重篤な合併症は認められなかった．消化器癌患者における自己血輸血は安全に施行でき，軽度貧血例においてはr-HuEPOの併用が有効であると考えられた．

Key words：autologous blood transfusion，recombinant human erythropoietin，gastrointestinal cancer surgery

はじめに

同種血輸血による副作用として，HCV，HIVなどのウイルス感染症[1]や，graft versus host disease（GVHD）などの免疫反応[2]が知られている．近年こうした副作用の防止のため，自己血輸血が注目されており，特に整形外科や，心臓外科領域ではさかんに施行されている[3)4)]．消化器癌手術においても，同様血輸血による予後の悪化が指摘されており[5)~7)]，自己血輸血による手術が望まれるが，術前貧血，準備期間，安全性などの問題もあり，消化器外科領域における自己血輸血はいまだ十分に普及していないのが実情である．

我々は1992年から消化器癌患者に対する術前貯血式自己輸血を行ってきたが，術前貧血が存在する症例があり，また準備期間に制限があるため，その適応には限界があることがわかった[8]．最近，遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチン（以下，r-HuEPO）を利用して自己血貯血を行う方法が紹介されており[9)10)]，その有効性が示されている．今回我々は，消化器癌患者に対しr-HuEPOを併用した術前貯血式自己血輸血を行い，その安全性および貧血症例に対するr-HuEPOの有用性を検討したので報告する．

対象と方法

術中600ml～1,000mlの出血が予想される消化器癌（胃癌，直腸癌，食道癌）患者のうち，術前準備期間が3週間以上ある胃全摘術，直腸癌根治術，食道亜全摘術を予定している患者を対象とした．なお，自己血の貯血およびr-HuEPO（KRN5702）投与に際しては，すべての患者で文書による同意を得た．

1）対象患者とr-HuEPOの投与

対象患者の初診時のヘモグロビン値により，以下の2群に分けた．

I群：Hb値11.0g/dl以上13.0g/dl未満の患者

II群：Hb値13.0g/dl以上の患者

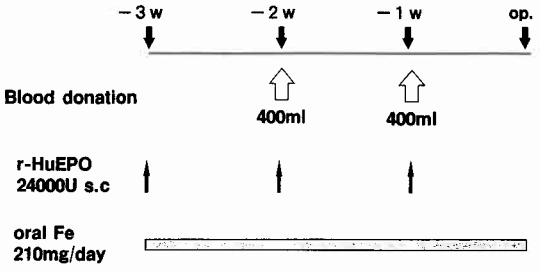
I群はr-HuEPOを併用して800mlの貯血を行い（r-HuEPO投与群），II群はr-HuEPOを併用せずに800mlの貯血を行った（r-HuEPO非投与群）．

2）使用薬剤

r-HuEPOはキリンビール（株）において製造されたKRN5702を使用し，1回1バイアル（24,000単位）を

＜1996年5月8日受付＞別刷請求先：加藤　正久
〒173　板橋区加賀2―11―1　帝京大学第2外科

Fig. 1 The schedule for preoperative blood donation and r-HuEPO administration.



週1回皮下投与した．

3）貯血方法

貯血は術前2週前から開始し，1回400mlの採血を計2回行った．r-HuEPO投与群(I群)では，KRN5702を貯血の1週間前から週1回の頻度で，前投与を含めて計3回投与した．また貯血開始1週間前から手術直前まで，全例に経口鉄剤（210mg/日）を投与した．貯血とr-HuEPO投与のスケジュールを示す（**Fig. 1**）．

第2回目の貯血量の基準は厚生省のガイドラインに準じ，Hb値10.0g/dl未満では貯血は行わず，10.1g/dl以上11.0g/dl未満の場合は主治医の判断で貯血量を決定した．

4）検討項目

貯血期間中は1週間ごとに以下の検査を行った．血算（RBC，WBC，Hb，Ht），生化学検査（T.P. Alb，GOT，GPT，LDH，ALP，BUN，Cr，Na，K，Cl，Fe，UIBC，フェリチン），凝固機能(PT，APTT)，網状赤血球数，血漿エリスロポエチン濃度[11]．また，貧血回復率（Anemia Recovery Rate）[12]（以下，ARR）を以下の式で算出した．

$$\mathrm{ARR}(\%)=\frac{\text{総予測 Hb 低下量}^{*}-\text{実際の Hb 低下量}^{**}}{\text{初期 Hb 値}\times\text{採血回数}}\times 100$$

* 1回採血あたりの予測Hb低下量＝

$$\frac{\text{採血量}\times\text{採血直前の Hb 値}}{\text{総循環血液量（体重}\times 1/13)}$$

**実際のHb低下量＝初期値－手術直前値

5）統計学的検定

統計学的検定は，多群間比較においては，分散分析の反復法（Super ANOVA）を用いて，post hoc testはTukey testにて行った．2群間比較では，対応のあるt検定またχ^2検定を用いた．それぞれ5％以下の危険度をもって有意とした．

Table 1 Characteristics of the two groups.

	r-HuEPO(+)	r-HuEPO(−)	
No. of patients	9	10	
Age (y.o)	60.3±10.2	56.8±8.5	N.S.
Sex (M/F)	7/2	9/1	N.S.
Body weight (kg)	55.4±7.9	57.3±6.3	N.S.
Disease			
Gastric cancer	5	2	
Rectal cancer	3	5	N.S.
Esophageal cancer	1	3	

N.S.: Not significant　(Mean±S.D.)

Table 2 Amount of preoperative blood donation, perioperative blood loss and blood transfusion in the tow groups.

	r-HuEPO(+)	r-HuEPO(−)	
No. of patients	9	10	
Amount of blood donation (ml)	755.6± 83.1	760.0±120.0	N.S.
Amount of operative blood loss(ml)	780.4±418.7	979.0±247.5	N.S.
Amount of ABT*	711.1±137.0	720.0±160.0	N.S.
No. of patients with additinal HBT**	0	1	N.S.

N.S.: Not significant　Mean±S.D.

*ABT: Autologous blood transfusiion

**HBT: Homologous blood transfusion

結　果

1．対象症例

対象となった症例は19例で，42歳～75歳の男性16例，女性3例であった．基礎疾患は胃癌7例，直腸癌8例，食道癌4例であった．I群（r-HuEPO投与群）9例とII群（r-HuEPO非投与群）10例の背景因子を示す．

両群間で，年齢，性別，体重，疾患に差を認めなかった（**Table 1**）．

2．貯血量，出血量，同種血回避率

I群9例中7例(77.8%)，II群10例中9例(90.0%)で目標の800mlが貯血でき，平均貯血量はそれぞれ755.6±83.1mlおよび760.0±120mlで差はなかった．術中術後の出血量では，II群で多い傾向がみられたが，有意差を認めなかった（**Table 2**）．

同種血輸血を併用した症例はII群の食道癌患者1例のみであり，I群では全例同種血を回避できた．したがって，同種血回避率はI，II群併せて18/19(94.7%)であった．

3．術中術後の自己血返血量

対象19例における自己血の返血は，術中に返血した症例が11例，術中および術後に分けて返血した症例が7例，術後にのみ返血した症例は1例であった．全貯血量36単位のうち，それぞれの返血量は，術中返血が27単位(75%)，術後返血が7単位(19.4%)であった．また，2単位(5.6%)が廃棄血となった．

4．貯血による変化

① Hb値

ヘモグロビンの初期値はI群12.2±0.4g/dl II群14.7±0.3g/dlであり，II群では，2回の貯血によってヘモグロビン値は有意($p<0.01$)に低下した．一方I群は貯血によるヘモグロビン値の低下は認められず，手術直前のヘモグロビン値はI群12.5±0.3g/dl，II群12.8±0.3g/dlと同等であった(**Fig. 2**)．

② 網赤血球数

I群，II群とも800mlの貯血により，網赤血球数は有意($p<0.01$)に増加した．また，I群ではII群に比べ貯血期間中の網赤血球は有意($p<0.01$)に高値であった(**Fig. 3**)．

③ 血清鉄動態

血清鉄値は貯血前の経口鉄剤の投与によりいったん上昇したが，その後は2回の貯血によって低下した．特にI群では有意($p<0.01$)の低下を認めた．TIBCは両群とも貯血期間中に低下し，手術直前にやや回復する傾向がみられた．UIBCは血清鉄の変化と逆に，低下した後上昇を示した(**Fig. 4**)．

④血清フェリチン

I群，II群とも貯血後に血清フェリチン値は有意に上昇した．また，手術直前のフェリチン値は，II群はI群に比べ有意($p<0.001$)に高値であった(**Fig. 5**)．

⑤ 血漿エリスロポエチン濃度

I群，II群とも貯血により血清エリスロポエチン濃度は有意($p<0.01$)に上昇した．また，手術直前のエ

Fig. 2 Changes in hemoglobin concentration with 800ml of blood donation in the two groups.

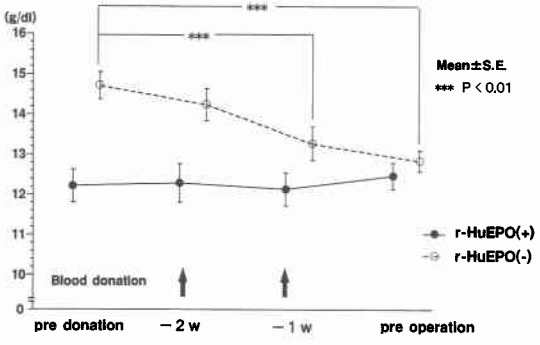


Fig. 3 Changes in reticulocytic count with 800ml of blood donation in the two groups.

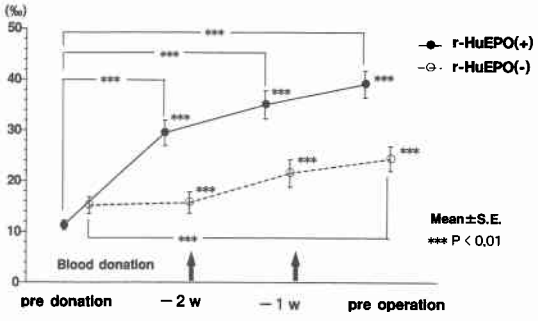


Fig. 4 Changes in iron kinetics with 800ml of blood donation in the two groups.

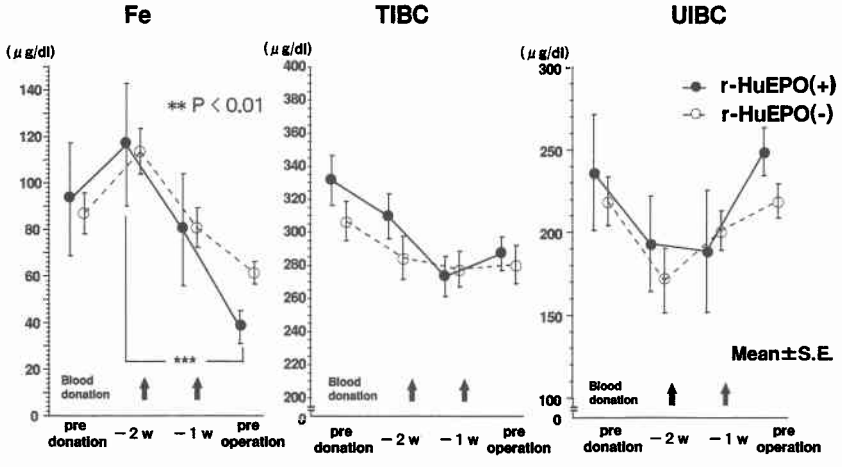


Fig. 5 Changes in serum ferritine concentration after 800ml of blood donation in the two groups.

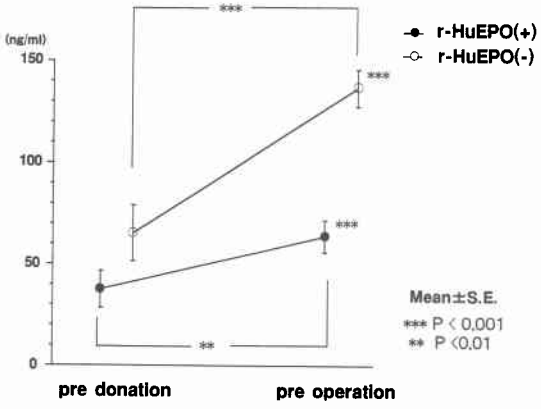
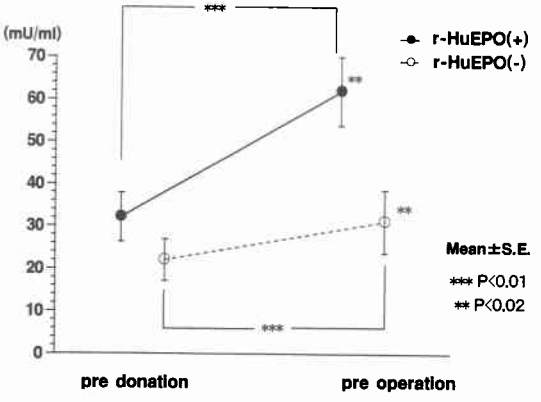


Fig. 6 Changes in serum erythropoietin concentration after 800ml of blood donation in the two groups.



リスロポエチン濃度は，Ⅰ群はⅡ群に比べ有意に高値であった（**Fig. 6**）.

⑥ 貧血回復率

Ⅰ群が10.2±1.1%に対し，Ⅱ群が2.1±1.2%であり，Ⅰ群の貧血回復率は有意($p<0.001$)に高値であった.

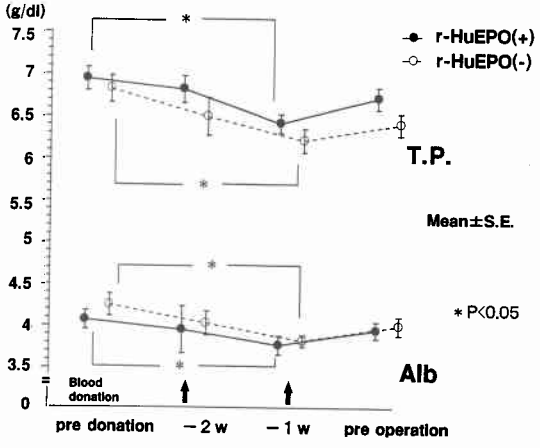
⑦ 血清蛋白の変化

貯血に伴い，血清総蛋白値，血清アルブミン値は低下した．手術1週前では両群とも貯血前に比べ有意($p<0.05$）に低下していた．しかし，手術直前には両群とも回復する傾向が認められ，初期値に比べ有意の低下は認めなかった（**Fig. 2**）.

⑧ 凝固系検査

貯血により，PT, APTT とも延長する傾向が認められた．とくにⅡ群では，貯血によって PT が有意($p<0.05$）に延長していた（**Fig. 8**）.

Fig. 7 Changes in serum protein and albumin concentration with 800ml of blood donation in the two groups.



⑨ その他の検査

白血球数，血小板数，電解質，肝機能は，両群とも貯血前後で有意の変化を認めなかった（**Table 3**）.

5. 合併症，副作用

全37回の貯血において，Ⅰ度の血管迷走神経反射をおこした症例が1回(2.7%)あり，また，r-HuEPO 投与群の1例（11.1%）で一過性の発熱を認めた．しかし，重篤な合併症は認めず，全例で安全に貯血ができた.

考　察

整形外科，心臓外科領域の良性疾患に対する自己血輸血の意義およびエリスロポエチン投与の有用性に関しては多くの研究[9)13)~15)]から異論のないと考えられる．しかし，悪性腫瘍手術における自己血輸血の適応，方法および効果に関してはいまだ定まった見解が得られていない．悪性腫瘍患者における自己血輸血の問題点として，腫瘍細胞の移入の可能性から適応外であるとする議論もみられる[16)]．確かに進行癌患者ではある程度の数の腫瘍細胞が末梢血中に存在する可能性が考えられる．この場合，もし貯血した血液中に腫瘍細胞が存在するとすれば，その患者にはすでに末梢血中に相当数の腫瘍細胞が存在していることになる．すなわち，手術によって癌病巣を切除しても末梢血中には癌細胞は一定期間存在し続ける可能性があり，仮に自己血中の癌細胞が患者に輸注されたとしても，すでに末梢血中に存在する癌細胞数に比較すると相対的にそれ

Fig. 8 Changes in PT and APTT after blood donation in the two groups.

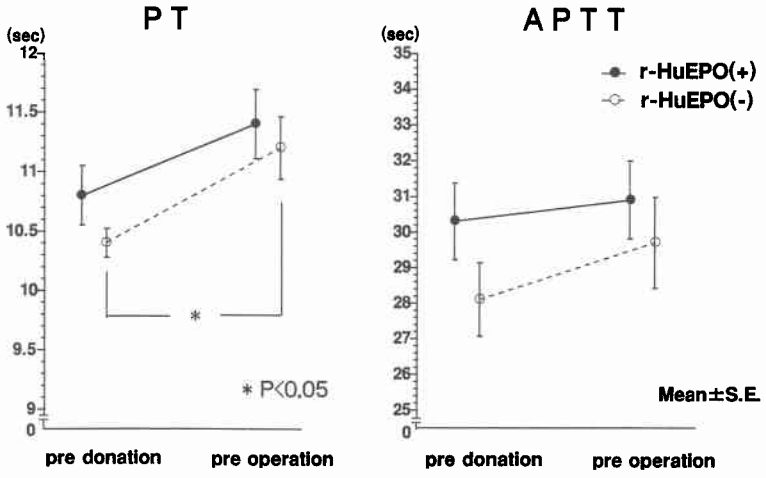


Table 3 Changes in peripheral blood data before and after blood donation in the two groups.

	r-HuEPO(+)		r-HuEPO(−)	
	before	after	before	after
WBC	5,655±480	4,933±455	5,670±236	5,730±344
PLT	25.2±2.3	28.7±3.2	24.3±1.5	25.7±2.2
Na	140.4±1.2	140.1±0.9	141±0.7	139.1±1.4
K	4.4±0.2	4.3±0.2	4.5±0.1	4.3±0.1
Cl	102.9±1.3	102.6±1.2	102.3±1.0	102.2±1.5
Ca	4.5±0.1	4.6±0.1	4.5±0.1	4.6±0.1
P	3.4±0.2	3.5±0.2	3.7±0.2	3.5±0.1
GOT	16.4±1.4	25.0±2.7	20.7±2.2	24.6±2.4
GPT	10.8±1.0	20.3±4.5	16.6±2.1	27.7±5.8
LDH	286±26.6	293±19.8	266.5±14.8	241±13.9

Mean±S.D.

ほど多い細胞数ではなく，有意の悪影響を及ぼす可能性は高くないと考えられる．実際に末梢血中の腫瘍細胞を証明することは必ずしも容易ではなく[17]，この点に関して直接臨床的に検討した研究はみられないが，Lane[18]はマウスにおいて melanoma 細胞を用いて自己血輸血による肺転移数の変化を検討している．melanoma 細胞を含有した自己血を1日間保存して返血した場合に比べて，1週間保存後の自己血を返血した場合は，肺転移数は有意に減少し，さらに保存2週間では転移はほとんどなかったと報告しており，血液保存とともに腫瘍細胞の活性が低下することを示した．したがって，実験的には2週間以上保存された自己血輸血によって輸注された腫瘍細胞はほとんど活性を示さないことを証明している．

また，担癌患者における自己血輸血の問題点として，血中免疫抑制因子の輸注があげられる．担癌生体では種々の免疫抑制因子が存在するといわれており，腫瘍自体が産生する TGF-β などの液性因子[19]と，マクロファージなどの免疫細胞が産生する IL-6などのサイトカイン[20)21]があげられる．しかしこれらの抑制因子の輸注による生体への影響に関してはほとんど研究はなされていない．しかしこの点に関しても前述の癌細胞輸注と同じような論理が成り立つわけであり，自己血によって輸注される免疫抑制因子は，すでに患者末梢血中に存在する免疫抑制因子に比較して相対的に少なく，有意の悪影響を及ぼすとは考えにくい．しかし自己血輸血後の免疫能の変化に関しては今後の課題であり，著者自身も現在検討中である．一方，悪性腫瘍患者における自己血輸血の臨床例も報告されている．Busch ら[22]は420例の結腸直腸癌患者において輸血が予後に与える影響を検討している．その結果，無輸血143例，同種血輸血134例および自己血輸血101例の遠隔転移率に有意の差がなかったと報告している．また，Heiss ら[23]は120例の直腸結腸癌患者について，Ness ら[24]は309例の前立腺癌患者において，貯血式自己血輸血と同種血輸血との予後に及ぼす影響を検討した．その結果，いずれの検討においても自己血輸血患者の予後は同種血輸血患者と比較して同等もしくは良好であり，腫瘍細胞移入や免疫抑制因子の輸注による予後の悪化を指摘している報告はない．これらのことより，我々は悪性腫瘍患者においても自己血輸血は癌患者の

予後に直接悪影響を及ぼさないと判断し，自己血輸血を行った．

貯血式自己輸血の適応として，村田ら[25]は，予想出血量600ml 以上，ヘモグロビン値11.0g/dl 以上としており，消化器癌手術では胃癌に対する胃全摘術，直腸癌手術を適応としている．我々の施設では過去5年間の癌手術における術中出血量の検討を行い，平均出血量を算出したところ，胃癌幽門側部分切除325±244ml，結腸癌手術342±489ml，胃癌胃全摘術846±643ml，食道癌手術672±313ml，直腸癌手術983±898ml であった．したがって術中の出血量が600～1,200ml と予想できる胃癌胃全摘術，直腸癌および食道癌手術を800ml 貯血の適応とした[8]．次に，800ml 貯血に必要な初期ヘモグロビン値の設定であるが，我々が過去23例に行った800ml 貯血におけるヘモグロビン値の低下量を基準として算出した．すなわち，800ml の貯血により，ヘモグロビン値は平均2.3±0.7g/dl の低下を認めたことから，手術直前のヘモグロビン値で10.0g/dl 以上を指標として，初期ヘモグロビン値の基準を13.0g/dl 以上に設定した．一般に，消化器癌患者においては術前貧血を有する症例が多く，初期ヘモグロビン値を13.0g/dl 以上に設定した場合，貯血の適応となる症例が限られてしまう．実際，我々の施設における1988年から1992年までの過去5年間の検討では，800ml 貯血の適応疾患の初期ヘモグロビン値をみると，ヘモグロビン13.0g/dl 以上の症例は，胃癌胃全摘症例では97例中30例(30.9%)，直腸癌で61例中9例(14.8%)，食道癌で33例中7例（21.2%）と少数であった．そこで癌患者に対する自己血輸血の適応を拡大すべく r-HuEPO を併用した貯血方法の確立と癌患者に対する r-HuEPO の安全性および有効性について今回検討を行った．r-HuEPO の投与方法，投与経路は脇本ら[13]の方法を参考とした．今回の検討では，初期ヘモグロビン値13.0g/dl 以上の症例に対しても術前貯血を行ったわけであるが，本来無輸血手術が望ましいことはいうまでもない．しかし予期せぬ出血に対して血液を準備することは予想出血量の多い手術では当然であるといえる．したがって我々は準備血液も自己血であるのがより良いと考えて貯血を行っている．実際に我々の施設において，初期ヘモグロビン値が13.0g/dl 以上の症例ついて過去5年間の同種血輸血率を検討したところ，胃癌胃全摘例で8例（23.5%），直腸癌で4例（40%），食道癌で4例（57.1%）の症例で同種血輸血を行った．術中予想出血量と準備輸血量に関しては，各施設により基準の差があると思われ，我々の基準が必ずしも標準的なものとはいえないので，各施設に応じた準備輸血量と輸血対象術式を設定することが望ましいと考えられる．また，非貧血患者では準備した自己血が不必要となる場合もありうるが，今回の検討では，術後ヘモグロビン値が12.0g/dl 以下までは返血するという基準で返血したが，19例で400ml の自己血を合計36単位貯血し，廃棄血液はわずか2単位(5.6%)であった．欧米での自己血廃棄率が40～50%に比較して，適応を十分考慮して貯血を行えば廃棄率はほとんどないと思われる．

さて，担癌生体にとって，術前短期間に800ml の血液を採取されることは，必ずしも影響のないことではなく，これにより宿主に種々の変化が起こりうる．術前800ml の貯血による変化として，まずヘモグロビン値の低下すなわち貧血の進行があげられる．このヘモグロビン値の低下に伴って，生体では骨髄での造血反応が亢進するが，今回の検討で，r-HuEPO を併用しない貯血群（II群）において，800ml の貯血により血漿エリスロポエチン濃度および網状赤血球数の有意な増加が確認されたにもかかわらず，手術直前のヘモグロビン値は貯血前に比べ約1.9g/dl 低下した．すなわち，造血反応の亢進がただちに末梢血のヘモグロビン濃度の上昇につながるわけではなく，前田ら[26]も400ml の採血後，ヘモグロビン値が採血前に回復するのに6～8週間が必要であるとしている．疾患が悪性腫瘍であるということ，および液状保存の期限を考えると，800ml 貯血後に末梢ヘモグロビン値の上昇を待ってから手術を行うことは現実的とはいえない．一方，r-HuEPO を併用した貯血群（I群）の造血反応とヘモグロビン値の変化では，II群に比べ血漿エリスロポエチン濃度と網状赤血球数は有意に高値を示した．このため3週間という比較的短期間の貯血期間にもかかわらず，ヘモグロビン値を低下させずに800ml の貯血が可能であったと考えられた．

また，患者の体重を考慮した貧血回復率の検討でも，I群（10.2±1.1%）がII群（2.1±1.2%）に比べ有意に高値であり，貧血例における r-HuEPO の有効性を示している．この貧血回復率に関しては，立花ら[14]が整形外科患者において同様の検討を行っている．このなかで，r-HuEPO 併用群の貧血回復率は8.6±3.7%で，非併用群が2.4±2.7%であったと報告している．この検討はヘモグロビン値が13.4g/dl 以下の非悪性腫瘍症例における二重盲検試験であり，この値と比較して

も，我々の症例の貧血回復率は同等もしくはそれ以上で，癌患者においてもr-HuEPO投与により十分な造血反応が期待できると考えられた．実際の平均貯血量でも，r-HuEPO投与群においては，初期ヘモグロビン値が低いにもかかわらず，非貧血患者（II群）と同等の貯血量が得られ，術後の同種血併用症例もなかった．

次に，造血反応に不可欠である血清鉄，TIBC，UIBCの変化を検討した．それぞれの初期値はすべて正常範囲内であった．今回の検討では，初回採血1週前から経口鉄剤を連日210mg/dl投与したが，初回採血直前には両群とも鉄が補充されたために，血清鉄の上昇とUIBCの低下が認められた．このことは，癌患者における潜在性の鉄欠乏状態を反映していると思われた．その後，貯血により血清鉄およびTIBCは減少し，800 ml，貯血終了後の手術直前には血清鉄の低下とUIBCの上昇，すなわち鉄欠乏状態となっていた．これに対して，非癌患者である整形外科における報告では，貯血による血清鉄の漸減とUIBCの漸増が指摘されており[13]，この差違が癌患者における鉄動態の特殊性を示している．

鉄動態におけるフェリチンの役割は必ずしもすべてが明確にされているわけではないが，一般にはフェリチンは貯蔵鉄の量を反映しているといわれている．そこでフェリチンの変化をみると，我々の検討では貯血により有意に上昇し，特にII群において著明に上昇した．整形外科[13]や心臓外科患者[9)15)]の術前貯血ではこのような変化はみられず，血清鉄の低下に伴ってフェリチンの減少が報告されている．これは，フェリチンが貯蔵鉄量を反映しているとすれば，非癌患者では血清鉄の低下に伴って貯蔵鉄が造血に動員されたと理解できる．しかし癌患者ではこれとは逆に，フェリチンすなわち貯蔵鉄の増加を示していた．この変化は癌患者に特有の現象と考えられ，慢性炎症性疾患患者や悪性腫瘍患者において認められる鉄の利用障害[27)28)]が指摘されている．Tasakiら[29]は，貧血老齢者やRA患者に対する貯血においても同様な変化すなわち，血清鉄の低下とフェリチンの上昇を報告しており，この機序として経口投与された鉄剤が造血に利用されずに骨髄や網内系のreticuloendotherial cellに貯えられてしまうためであるとしている．これらのことから，鉄剤の投与量に関しては，経口鉄剤1日210mgの投与ではみかけ上不足であるかにみえるが，癌患者においては鉄の投与量を増加させてもフェリチン（貯蔵鉄）だけが上昇して実際の造血に対しては無効である可能性が示された．しかしr-HuEPO併用群ではフェリチンは上昇するものの，術直前のフェリチン値は非併用群に比べて有意に低く，このことはr-HuEPOを併用して貯血することにより貯蔵鉄が有効に造血に利用される可能性が示唆され，フェリチンがある程度保たれている貧血症例に対してr-HuEPOの投与は有効であると考えられた．

術前貯血の問題点として，血清蛋白の低下がある．消化器癌手術においては術後の低蛋白血症は術後合併症発生の要因となりうることから，とくに注意が必要である．一般には貯血により血清蛋白は減少する[9)13)15)]が，担癌患者でも2回目の貯血前には両群で有意に減少していた．しかし手術直前には回復しており，初期値と比較すると有意な減少は認めなかった．また，凝固系に関しては，凝固因子の喪失によると思われるPT，APTTの延長の傾向が認められた．今回の症例ではこれらの要素は術後に重大な影響を及ぼさなかったが，今回の症例数は少なく，今後の検討が必要と考えられた．

貯血の合併症として，採血による血管迷走神経反射があり，本研究中も1例（5.3%）の患者で初回採血時にI度の血管迷走神経反射を認めている．血管迷走神経反射の発生頻度として，Tomasuloら[30]は2.22%としており，本研究でも一般献血症例における発生頻度とほぼ同様であったが，今後も1回採血量の考慮や採血時の不安除去が必要と考えられた．また，r-HuEPOの副作用として，高血圧，血栓症，高カリウム血症などが報告されている[31)32)]が，今回の検討ではr-HuEPO投与後に発熱を認めた症例が1例あった．しかし特に処置をせずに軽快しており，貯血には影響しなかったため投与を継続した．その後もとくに問題はなく，手術にも影響を及ぼさなかった．

以上の検討から，r-HuEKOを併用した自己血輸血は，消化器癌手術においても有用であり，安全に施行できると考えられた．

今回の研究にKRN5702を提供いただいたキリンビール株式会社および三共株式会社に深謝致します．

本論文の要旨は第7回自己血輸血研究会（東京，1994）で発表した．

文　献

1) Ammann AJ, Wara DW, Dritz S et al: Acquired immuno-deficiency in an infant. Possible transmission by means of blood products. Lancet 1：956—958，1893

2) Takahashi K, Juji T, Miyamoto M et al:

Analysis of factors for post-transfusion graft-versus-host disease in Japan. Lancet **343**：700—702, 1994
3) 高橋孝喜, 加藤みどり, 立野康子ほか：虎の門病院における自己血輸血の実際. 自己輸血　**7**：181—184, 1995
4) 稲葉頌一, 益田宗孝：胸部外科領域における自己血輸血の標準化. 日輸血会誌　**39**：1058—1060, 1993
5) Tartter PI: The association of perioperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. Ann Surg **216**：633—638, 1992
6) Chung M, Steinmetz OK, Gordon PH: Perioperative blood transfusion and outcome after resection for colorectal carcinoma. Br J Surg **80**：427—432, 1993
7) 二宮基樹, 堀見忠司, 日伝晶夫ほか：輸血の免疫抑制誘導の可能性. 日輸血会誌　**31**：425—428, 1985
8) 加藤正久, 安達実樹, 冲永功太ほか：消化器外科領域における貯血式自己血輸血の適応と限界, 自己輸血　**6**：258—261, 1994
9) 公文啓二, 林　純一, 川島康生ほか：心臓外科における術前自己血貯血時の貧血に対するr-HuEPO (KRN5702)皮下投与の臨床効果. 日心臓血管外会誌　**23**：139—151, 1994
10) Schmoeckel M, Nollert G, Mempel M et al: Effects of recombinant human erythropoietin on autologous blood donation before open heart surgery. Thorac Cardiovasc Surg **41**：364—368, 1993
11) Egrie JC, Cotes PM, Lane J et al: Development of radio-immunoassays for human erythropoietin as tracer and immunogen. J Immunol Methods **99**：235—241, 1987
12) 脇本信博：自己血輸血. カレントテラピー　**7**：1023—1034, 1989
13) 脇本信博, 黒川高秀, 杉岡洋一ほか：遺伝子組換えヒトエリスロポエチンKRN5702週1回皮下投与を併用する貯血式自己血輸血法. 日輸血会誌　**38**：699—711, 1992
14) 立花新太郎, 杉岡洋一, 高久史麿ほか：整形外科領域の術前貯血式自己血輸血に対するrecombinant human erythropoietin (KRN5402) 皮下投与の臨床評価. 医のあゆみ　**167**：661—677, 1993
15) 今脇節朗, 前田　肇, 白石恭史ほか：開心術症例に対する術前エリスロポエチン投与量の検討. 日臨外医会誌　**55**：283—289, 1994
16) Hauer JM, Thurer RL. Controversies in autotransfusion. Vox Sang **46**：8—12, 1984
17) Smith B, Selby P, Southgate J, et al: Detection of melanoma cells in peripheral blood by means of reverse transcriptase and polyerase chain reaction. Lancet **338**：1227—1229, 1991
18) Lane LA: The effect of strage on the metastatic potential of tumor cells collected in autologous blood, an animal model. Transfusion **29**：418—420, 1989
19) Tada T, Ohzeki S, Utsumi K et al: Transforming growth facter-β-induced inhibition of T cell function: Susceptibility difference in T cells of various phenotypes and functions and its relevance to immunosupression in tumor-bearing state. J Immunol **146**：1077—1082, 1991
20) Blay JY, Negrier S, Combaret V et al: Serum level of Interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal cell cartinoma. Cancer Res **52**：3317—3322, 1992
21) Aderka D, Le J, Vilcek J: IL-6 inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor production in cultured human monocytes, U937 cells, and in mice. J Immunol **143**：3517—3523, 1989
22) Busch ORC, Hop WCJ, Marquet RL et al: Blood transfusions and local tumor recurrence in colorectal cancer. Ann Surg **220**：791—797, 1994
23) Heiss MM, Mempel W, Delanoff C et al: Blood transfusion-modulated tumor recurrence: First result of a randomized study of autologous versus allogenic blood transfusion in colorectal surgery. J Clin Oncol **12**：1859—1987, 1994
24) Ness PM, Walsh PC, Zahurak M, et al: Prostate cancer recurrence in radical surgery patients receiving autologous or homologous blood. Transfusion **32**：31—36, 1992
25) 村田宣夫, 藤野幸夫, 関　正威ほか：消化器外科領域における自己血輸血—同種血輸血の回避・削減効果—. 自己血輸血　**5**：30—34, 1992
26) 前田平生：貯血式自己血輸血—液状保存—. 治療　**74**：1023—1027, 1992
27) Van Snick JL: The involvement of lactoferrin in the hypo-sideremia of acute inflamation. J Exp Med **140**：1068—1084, 1974
28) Konijn AM, Hershko C: Ferritin synthesis in inflamation. I. Pathogenesis of impaired iron release. Br J Haematol **37**：7—16, 1977
29) Tasaki T, Ohto H, Noguchi M et al: Iron and erythropoietin measurement in autologous blood donors with anemia: implications for management. Transfusion **34**：337—343, 1994
30) Tomasulo PA, Anderson AJ, Paluso MB et al: A study of criteria for blood donor defferal. Transfusion **20**：511—518, 1980

31) Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR et al: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. N Engl J Med 321：158—163, 1989
32) 前田貞亮, 三村信英, 越川昭三ほか：非透析慢性腎不全患者の腎性貧血に対するエリスロポエチン製剤KRN5702の効果. 腎と透析 31：1137—1154, 1991

Autologous Blood Transfusion in Gastro-intestinal Cancer Operation —The Usefulness of Recombinant Human Erythropoietin (r-HuEPO) in preoperative Blood Donation—

Masahisa Kato, Nobuhiro Wakimoto[1], Kiki Adachi, Tokuyuki Yokohata, Ryouji Fukushima, Mitsuaki Anzai, Kazuko Sakae[2], Miyuki Sugiyama[2] and Kota Okinaga
The Second Department of Surgery, Orthopaedic Surgery[1], Blood Center[2], Teikyo University School of Medicine

To evaluate the efficacy and safety of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) for gastrointestinal cancer surgery, we performed preoperative blood donation in 19 patients (7 with gastric cancer, 8 with rectal cancer, 4 with esophageal cancer), who were to undergo elective surgery. These patients were divided into two groups according to their initial hemoglobin concentration. Nine patients with hemoglobin concentrations from 11.0 g/dl to 13.0 g/dl (Group I), donated 800 ml of autologous blood preoperatively with r-HuEPO (24,000 U) administration once a week subcutaneously. Ten patients with hemoglobin concentrations more than 13.0 g/dl (Group II), donated 800 ml of blood without r-HuEPO administration. All the patients were given ferrous sulphate (210 mg of iron) orally every day for three weeks before the operation. There were no significant differences in the background between the two groups except hemoglobin concentration. The amount of donated autologous blood (755.6 ± 83.1 vs 760.0 ± 120.0), and operative blood loss (780.4 ± 418.7 vs 979.0 ± 247.5) were similar in the two groups. Only one patient in group II required additional homologous blood transfusion. Hemoglobin concentration was significantly ($p<0.001$) reduced in group II by blood donation, but in group I the hemoglobin concentration did not decrease after donation. The reticulocyte count and serum erythropoietin concentration were significantly ($p<0.001$, $p<0.01$) higher in group I; therefore r-HuEPO can accelerated the erythropoietic reaction and red cell production in anemic cancer patients. Iron kinetic examination revealed that a disorder in ferrous sulphate utilization in cancer patients. Serum protein reduction and the prolongation of anticoagulant time (PT, APTT) were observed in both groups, although these changes were not significant. None of the 19 patients showed any adverse effects or abnormal laboratory data attributable to r-HuEPO administration. This study indicates the safety of autologous blood donation in gastrointestinal cancer surgery, and effectiveness of r-HuEPO administration in anemic patients.

Reprint requests: Masahisa Kato The Second Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine
2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo, 173 JAPAN