

原 著

食道癌切除症例に対する自己血輸血の有用性

虎の門病院消化器外科, 同 輸血部*

木ノ下義宏 鶴丸 昌彦 宇田川晴司 梶山 美明
堤 謙二 上野 正紀 土肥 健彦 早川 健
松田 正道 橋本 雅司 沢田 壽仁 渡邊 五朗
秋山 洋 高橋 孝喜*

1994年5月より食道癌切除例に対して自己血輸血を導入した。適応基準は日本輸血学会のガイドラインを参考とした。1995年1月より12月までの食道切除97例で、術前未治療の切除例38例に800mlの術前自己血採血が可能であった(以下、自己血群)。自己血輸血を行う以前の1992年1月から1994年4月までの同一術式の症例で、自己血輸血の採血基準を満たす50例を対照群とし、両群を比較検討した。ヘモグロビン(Hb)濃度の推移は、対照群と比較して自己血群は、術後有意に安定したレベルであった。自己血群は2例(濃厚赤血球6単位)の同種血輸血を必要としたのに対し、対照群は16例(全血2単位, 濃厚赤血球54単位)の同種血輸血が必要となり、2群間で同種血輸血回避率に有意差を認められた($p=0.002$)。食道癌切除に対する800ml採血の自己血輸血は、術後Hb濃度を安定したレベルに保ち、同種血輸血を回避する上で有効であると考えられた。

Key words: autologous blood transfusion, esophageal carcinoma, recombinant human erythropoietin

目 的

同種血輸血には肝炎、後天性免疫不全症候群、成人T細胞白血病などの輸血感染症¹⁾や、移植片対宿主病²⁾などの重篤な輸血副作用が起こりうる。また、輸血が癌患者の免疫能を抑制し、術後合併症や予後に影響を及ぼすという報告も散見される^{3)~5)}。同種血輸血とそれに伴う合併症を回避する目的で、自己の血液を手術時の輸血に利用する自己血輸血法が整形外科および心臓外科領域において積極的に取り入れられている。担癌状態では腫瘍を確認後手術までの準備期間が短いため、十分な採血量が得にくいこと、あるいは既に診断時に貧血をきたしていたり、high riskの症例が多いなどの理由から他科と比べ必ずしも積極的には行われていないのが現状であったが、近年胃癌、大腸癌などで自己血輸血を開始し、同種血輸血回避に有効であったという報告が増加している⁶⁾⁷⁾。食道癌に関しては、消化器癌の中でも最も手術侵襲が大きく、出血量も多い術式のひとつとなるため、同種血輸血の頻度が高い。食道癌に対する自己血輸血も徐々に行われるように

なってきたが⁸⁾、有意に同種血輸血を回避できたという報告はいまだに見あたらない。そこで我々は、1994年5月より recombinant human erythropoietin⁹⁾ (以下、rHuEPO) を併用した自己血輸血¹⁰⁾を食道癌切除例に導入した。自己血輸血を開始する以前の症例と比較検討し、周術期にわたるHb濃度、および網状赤血球数の推移、さらに同種血輸血回避率について自己血群が良好な結果を得たので報告する。

対象と方法

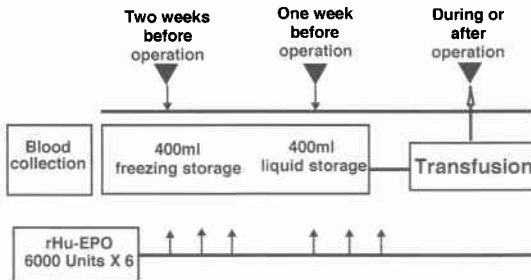
1995年1月から12月まで、3領域郭清を伴う食道切除術を行った症例は79例であった。そのうち800ml自己血採血が可能であった症例は49例、400mlのみ採血可能であった症例は20例であった。術前抗癌剤療法または放射線療法を行った症例は除外し、800mlの自己血採血が可能であった38例を自己血群とした。また、自己血輸血を行う以前の1992年1月から1994年4月までの症例で、自己血輸血の採血基準を満たし、術前合併療法のない同一術式の50例を対照群とした。自己血採血基準は日本輸血学会のガイドライン¹¹⁾を参考とした。すなわち、1. 年齢80歳以下、2. 体重40kg以上、3. 術前Hb 11.0g/dl以上、4. 術前TP 6.5g/dl以上、5. 術前高度の合併症を有しない症例、とした (Table

<1996年7月10日受理>別刷請求先: 木ノ下義宏
〒105 港区虎ノ門2-2-2 虎ノ門病院消化器外科

Table 1 Our indication for autologous blood transfusion of esophagectomy which follows to the guidelines of the Japanese Society of Blood Transfusion

1. Age \leq 80 years
2. Body weight \geq 40.0kg
3. Hb \geq 11.0 g/dl
4. Serum Protein \geq 6.5 g/dl
5. Exception for severe complication

Fig. 1 Method of autologous blood transfusion. We collected two units of 400ml of autologous blood before operation. rHu-EPO was injected if Hb levels before blood collection were less than 14.0g/dl.



1). 手術予定2週間前に400mlの採血を行い、凍結保存¹²⁾とした。手術予定1週間前にHbが12.0g/dl以上あれば第2回目の自己血400mlを採血し、液状保存とした。自己血群に対して、自己血採血前Hbが14.0g/dl以下の症例は、400ml採血毎にrHuEPOを6,000単位週3回静脈投与した。また、自己血群全例に鉄剤80mg/日を10日間静脈投与した(**Fig. 1**)。2群間で周術期における同種血輸血回避率、Hb濃度および網状赤血球数の推移について比較検討した。

周術期同種血輸血を行う適応として、1)術前;Hb 10.0g/dl未満、2)術中・術後;Hb 8.0g/dl未満、または循環状態が不安定な症例、とした。輸血の種類は、濃厚赤血球または全血とし、今回の研究では新鮮凍結血漿、血小板輸血のみを必要とした症例は除外した。

結果は平均値±標準偏差で記した。有意差の検定はStudent's t testと χ^2 検定を用い、いずれも $p < 0.05$ をもって有意とした。

成績

2群間の背景因子では、自己血採血基準の項目(年齢、体重、入院時Hb)で有意差は認められなかった(**Table 2**)。また、入院から手術までの期間をみると自己血群が 23.4 ± 14.1 日に対し、対照群が 20.8 ± 13.2 日

Table 2 Comparison of background between the autologous blood transfusion (AuBT) group and the control group. ALBT: Allogenic blood transfusion

	AuBT group (n=38)	Control group (n=50)	p value
No. without ALBT	36	34	0.002
Male/Female	34/4	45/5	ns
Age	60.5 \pm 6.6	63.4 \pm 7.2	ns
Body weight(kg)	58.3 \pm 8.3	56.5 \pm 7.6	ns
Hb at admission(g/dl)	13.6 \pm 1.2	13.5 \pm 1.0	ns
Blood loss during op.(ml)	632 \pm 312	529 \pm 296	ns
Days from admission to op.	23.4 \pm 14.1	20.8 \pm 13.2	ns
Kind of ALBT (units)			
Whole blood	0	2	
Packed red blood cells	6	54	
Depth of tumor invasion			ns
a0	20	22	
a1	10	23	
a2	5	4	
a3	3	1	
stage			ns
0	8	9	
1	8	2	
2	1	0	
3	6	14	
4	15	25	

Fig. 2 Perioperative transfusion for Autologous Blood Transfusion group. 11.8% of the total autologous blood was not used perioperatively. B.T.: Blood transfusion, POD: Post operative day

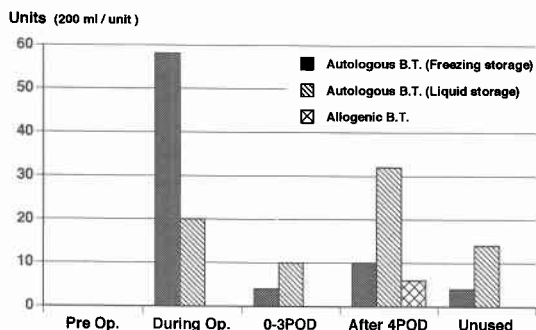
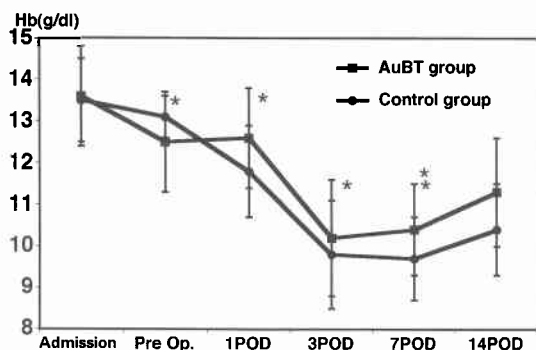


Fig. 3 Perioperative hemoglobin concentration. Perioperative Hb levels of the control group were higher than those of the autologous blood transfusion (AuBT) group, but after the operation Hb levels of the AuBT group were significantly higher than these of the control group. * $p=0.002$, ** $p<0.001$, POD: Post operative day

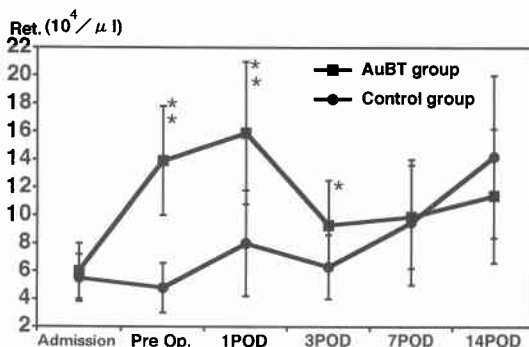


と若干自己血群の術前準備期間が長い傾向があったが、有意差は認められなかった。術中出血量は、自己血群 632 ± 312 ml、対照群 529 ± 296 mlと若干自己血群が多いようではあるが有意差は認められなかった。腫瘍因子である深達度、stageは2群間に有意差を認めなかった。2群間での同種血輸血回避は、自己血群が38例中36例(95%)に対し、対照群は50例中34例(68%)で、2群間に有意差を認めた($p=0.002$)。

自己血返血時期は、術中返血が36例72単位(冷凍自己血29例、液状自己血10例)、術後3日以内が6例12単位、第4病日以降は21例42単位であった(Fig. 2)。ま

Fig. 4 Perioperative reticulocyte concentration. Reticulocyte levels of the autologous blood transfusion (AuBT) group were significantly higher at preoperative day, 1st, and 3rd post operative day than those of the control group.

* $p=0.02$, ** $p<0.001$, POD: Post operative day



た、未使用の自己血が9例18単位あり、全体の約12%に相当した。自己血群で、同種血輸血を必要とした症例は術後2例で合計6単位を要した。また対照群は、術中4例計13単位、術後12例計43単位であった(Table 2)。

Hb濃度は、自己血群が術前に800ml採血しているため、術直前には対照群と比較して有意に低値であった。しかし、対照群が術後第1, 3, 7病日でそれぞれ 11.8 ± 1.1 , 9.8 ± 1.3 , 9.7 ± 1.0 g/dlに対し、自己血群は 12.6 ± 1.2 , 10.2 ± 1.4 , 10.4 ± 1.1 g/dlと有意に安定したレベルであった(Fig. 3)。

網状赤血球数の推移をみると、自己血群では、術直前値は対照群と比較して有意に上昇し、術後も安定した値を保っていた。対照群は第7病日より網状赤血球数の上昇が認められた(Fig. 4)。

考 察

われわれは1984年2月より胸部食道癌に対する根治手術として、両側頸部、胸部、腹部の3領域郭清を伴う食道癌切除を標準術式^{(13)~(15)}として開始した。拡大郭清を行うことにより当然出血量は増加し、術後経過中に血液の希釈とともに貧血が顕在化し、輸血を必要とする場合が多い。当科における過去10年間の3領域郭清を伴う食道癌切除の平均術中出血量(Mean \pm SD)は、 602 ± 328 mlであることから自己血の準備量として800mlを設定した⁽¹⁶⁾。今回の適応基準に基づく自己血群は、自己血未使用が18単位(11.8%)にとどまり、さらに同種血輸血回避率95%であった。このことから

食道癌切除に対し、平均術中出血量 (Mean±SD) に基づく800mlの自己血設定量は妥当と考えられた。

担癌患者の場合、整形外科・循環器外科領域の良性疾患とは異なり、採血血液中の癌細胞の混入が問題となり、自己血輸血による癌細胞の再注入による癌の再発や、遠隔転移の危険性が危惧される。しかし、Lane¹⁷⁾の実験で示されたように、たとえ癌細胞が採血血液に混入していたとしても、冷蔵保存日数に応じて癌の細胞数は経時的に減少していく。これを返血しても個体全体の癌細胞数としては、より減少しており、倫理的に問題ないと思われる。

術前自己血採血によって手術時間が遅れるのではなにかとの危惧がある。食道癌の場合、癌細胞の doubling time が早く¹⁸⁾、術前評価終了後すみやかに手術を施行すべきであり、自己血採血に時間がかかり手術を延期するようなことがあってはならない。本研究において、対照群の入院から手術までの準備期間は20.8±13.2日で、一方、自己血群は23.4±14.1日と若干自己血群が長かったが、有意差はなかった。現在では可能なかぎり外来受診の段階で400ml 自己血採血を行い、術前期間を少しでも短縮するようにしている。

日本輸血学会の自己血採血基準¹¹⁾は Hb 11.0g/dl 以上となっているが、食道癌症例の場合術前栄養状態が悪い症例が多く、準備期間も短いため、採血基準を Hb 濃度12.0g/dl 以上と設定し、1994年5月より開始した。同年12月までで22例の食道切除例に対し、この基準で自己血輸血を行い良好な結果を得た¹⁶⁾。そこで1995年1月より採血基準を Hb 11.0g/dl 以上に適応拡大し、自己血輸血を行った。Hb 11.0g/dl 以上12.0g/dl 未満の症例は9例であり、そのうち4例が800ml 採血可能で5例が400ml のみ採血可能であった。しかし、このうち同種血輸血を必要とした症例は1例もなかったことから、食道癌に関しても採血適応基準を Hb 11.0g/dl 以上とすることは問題ないと考えた。また、当院外科、麻酔科の方針として術直前の Hb 濃度は、術中循環状態を安定させる目的で10.0g/dl 以上を維持することとしている。自己血群の術直前 Hb 濃度は、12.5±1.2g/dl で、対照群13.1±0.5g/dl と比較して有意に低下を示しているものの、術前に自己血を返血しなければならぬほど貧血を来した症例はないことから、Hb 11.0以上の採血基準は妥当であると考えられる。

術前自己採血方法には、血液冷凍保存法¹²⁾と液状保存法の二通りの方法がある。われわれは初回採血を冷

凍保存とし、2回目の採血を液状保存としている。冷凍保存を採用する第1の理由は、当科では食道癌の術前検査によって、3領域リンパ節転移例、食道壁内転移合併例、リンパ節転移個数5個以上、他臓器浸潤(A3) 症例などは術前化学療法あるいは術前照射を施行する必要があるためである。したがって、手術が約1か月延期になる場合、長期保存が可能である冷凍採血が有用となる。食道癌切除97例中12例が術前加療を必要としたため、冷凍自己血の長所を利用できた。第2に術後抗癌剤あるいは放射線治療の際の骨髄抑制による貧血に対し未使用冷凍自己血を使用することができるともある。現在のところこれに該当する症例は1例のみであったが、未使用自己血の有効利用法の1つと考えられる。その反面、冷凍自己血の問題点としては、解凍・脱グリセロールなど複雑な操作が含まれ、使用までに約2時間かかり緊急輸血時に十分対応できない面があり、今後の課題であろう¹⁹⁾。

術中に36例が自己血を返血することによって、術後第1病日12.6±1.2g/dl と安定した Hb 濃度を保ち、術後 refilling により Hb 濃度の低下を認める第3病日頃でさえ、10.4±1.1g/dl と一定レベルを保つことができた。この理由は、術中および術後の自己血返血のみならず、術直前より網状赤血球数の増加を示していることから赤血球産生能の活性化の関与と推測される。

自己血群38例の同種血輸血回避率は95%であるのに対し、対照群は68%であった ($p=0.002$)。今回の研究では自己血群から400ml のみ採血可能であった20例は除外して検討したが、これらを含めた自己血群の同種血輸血回避率は84.8%となり、対照群と比較して同様に有意差を認めている ($p=0.0086$)。

同種血輸血施行例は、自己血群38例中2例、対照群50例中16例であった。しかし、対照群で5単位以上の輸血が必要となった症例は2例であることから、もし自己血輸血を行っていれば対照群50例中48例(96%)が同種血輸血を回避できた可能性がある。

自己血輸血は同種血輸血回避の一手段であり、術中出血量を最小限とする努力が外科医にとって第一に必要であることはいうまでもない。われわれは今回、食道癌切除症例に対して69例の自己血輸血を経験し、同種血輸血回避率の向上を図ることができ、術後の安定した Hb 濃度が達成できた。今後も同種血輸血を回避する目的で自己血輸血を推進していく方針である。

文 献

- 1) 片山 透：輸血に伴う感染症に関する研究。平成4年度研究報告書。厚生省血液研究事業，東京，1995 p1-6
- 2) Takahashi K, Juji T, Miyamoto M et al: Analysis of risk factors for posttransfusion graft-versus-host disease in Japan. *Lancet* 343 : 700-702, 1994
- 3) Tartter PI, Burrow L, Kirschner P et al: Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of Stage I (subset NO) non-oat cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88 : 659-662, 1984
- 4) Foster RS, Costanza MC, Foster JC et al: Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer. *Cancer* 55 : 1195-1201, 1985
- 5) Creasy T, Veitch P, Bell PRF et al: A relationship perioperative blood transfusion and recurrence of carcinoma of the sigmoid colon following potentially curative surgery. *Ann R Col Surg Engl* 69 : 100-103, 1987
- 6) 寺田信國, 佐野晴夫, 川口 晃ほか：胃癌切除手術を対象とした自己血輸血の問題点とその対策。臨外 57 : 1-6, 1996
- 7) 加瀬 肇：胃癌手術時の輸血による免疫抑制と自己血輸血の試み。臨外 54 : 2211-2218, 1993
- 8) 塩見陽而, 宮下史郎, 橋本敏和ほか：冷凍自家血液による食道癌の3根治手術例。日外会誌 88 : 20-25, 1987
- 9) Maeda H, Hitomi Y, Hirata R et al: Erythropoietin and autologous blood donation. *Lancet* 29 : 284, 1989
- 10) 平沢由平, 平嶋邦猛, 荒川正昭ほか：腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin (EPOCH) の臨床的研究—Mepitiostance を対照薬とする二重盲検試験。腎と透析 27 : 367-380, 1989
- 11) 術前野血式自己血輸血療法のガイドライン。日輸血会誌 38 : 1-3, 1992
- 12) Huggins CE: Frozen blood; principles of practical preservation. *Monogr Surg Sci* 3 : 133-173, 1966
- 13) Akiyama H: Surgery for cancer of the esophagus. Williams & Wilkins, Baltimore, 1990, p19-131
- 14) Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa U et al: Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 220 : 364-373, 1994
- 15) 鶴丸昌彦, 秋山 洋, 小野由雅ほか：胸部食道癌のリンパ節転移と遠隔成績からみた問題点—特に頸部リンパ節転移について—。日消外会誌 18 : 585-588, 1985
- 16) 木ノ下義宏, 鶴丸昌彦, 宇田川晴司ほか：食道切除症例に対する自己血輸血の検討。自己血輸血 9 : 102-105, 1996
- 17) Lane TA: The effect of storage on the metastatic potential of tumor cells collected autologous blood. *Transfusion* 29 : 418-420, 1989
- 18) 鍋谷欣一, 大倉 聡, 本島悌司ほか：食道癌の発育進展。胃と腸 23 : 1208-1212, 1988
- 19) 高橋孝喜, 十字猛夫：自己血輸血。外科 54 : 719-724, 1992

Autologous Blood Transfusion for Resection of Esophageal Carcinoma

Yoshihiro Kinoshita, Masahiko Tsurumaru, Harushi Udagawa, Yoshiaki Kajiyama,
Kenji Tsutsumi, Masaki Ueno, Takehiko Dohi, Takeshi Hayakawa,
Masamichi Matsuda, Masato Hashimoto, Toshihito Sawada,
Gorou Watanabe, Hiroshi Akiyama and Koki Takahashi*
Department of Surgery, Toranomon Hospital

*Department of Transfusion Medicine and Immunohematology, Toranomon Hospital

We started using autologous blood transfusion (AuBT) for esophageal carcinoma resection in May 1994. Indications for blood collection were defined according to the guidelines of the Japanese Society of Blood Transfusion. The AuBT group included 38 patients who underwent esophagectomy and three-field lymph node dissection. A total of 800 ml of autologous blood was collected from each patient between January and December 1995. The historical control group consisted of 50 patients who received the same operations from January 1992 to April 1994 and who fulfilled the criteria for autologous blood collection. On the 1st, 3rd, and 7th postoperative days, hemoglobin (Hb) concentrations in the control group were

respectively 11.8 ± 1.1 , 9.8 ± 1.3 , and 9.7 ± 1.0 g/dl while Hb concentrations in the AuBT group were 12.6 ± 1.2 , 10.2 ± 1.4 , and 10.4 ± 1.1 g/dl. Thus, after the operations, Hb levels were significantly higher in the AuBT group than in the control group. The percentage of patients who did not receive an allogenic blood transfusion was significantly greater in the AuBT group (95%) than in the control group (68% $p=0.002$). In conclusion, autologous blood collection of 800 ml for esophagectomy is useful for maintaining stable Hb levels after the operation and consequently aids in avoiding allogenic blood transfusion.

Reprint requests: Yoshihiro Kinoshita Department of Surgery, Toranomon Hospital
2-2-2, Toranomon, Minato-ku, Tokyo, 105 JAPAN
