日消外会誌　32（10）：2339～2349，1999年

原　著

消化器悪性腫瘍手術症例における Recombinant Human Erythropoietin（rHuEPO）併用自己血輸血の有用性と術後細胞性免疫能の検討

エポジン自己血輸血研究会
岡山大学医学部第１外科（現）高知県立中央病院外科[1]，岡山大学医学部第１外科[2]，東北大学医学部第２外科[3]，東京女子医科大学附属消化器病センター[4]，名古屋大学医学部第２外科[5]，京都府立医科大学第１外科[6]，神戸大学医学部第１外科[7]，広島大学原爆放射能医学研究所腫瘍外科[8]，九州大学医学部第２外科[9]，林原生物化学研究所[10]
岡林　孝弘[1]　田中　紀章[2]　里見　進[3]　鈴木　博孝[4]
高木　弘[5]　高橋　俊雄[6]　斎藤　洋一[7]　峠　哲哉[8]
杉町　圭蔵[9]　折田　薫三[10]

消化器悪性腫瘍手術症例を対象として，Recombinant human erythropoietin（rHuEPO）を併用した貯血式自己血輸血症例の自己血貯血後のヘモグロビン（Hb）濃度の推移と同種血輸血回避率を検討し，手術前後の細胞性免疫能を同種血輸血群および無輸血群と比較検討した．

1．貯血量を加算した術前 Hb 増加量による有効率は800ml 貯血例で67.2%（43/64例），1,200ml 貯血例で85.7%（6/7例），同種血輸血回避率は94.2%（65/69例）であった．2．NK 活性は手術1, 2週後に低下し，手術３週後には自己血輸血群，無輸血群では回復したが，同種血輸血群では回復せず，自己血輸血群に対して有意に低下していた．他の細胞性免疫能は，３群とも同様な推移を示した．

以上より，同種血輸血回避による輸血副作用防止および術後細胞性免疫能の低下抑制の面から rHuEPO を併用した自己血輸血は有用と考えられた．

Key words： autologous blood transfusion, erythropoietin, immune function, gastroenterological malignancy

緒　言

近年，同種血輸血に伴う重大な副作用として，肝炎や Acquired Immunodeficiency Syndrome（AIDS）[1]などのウイルス感染症や Graft Versus Host Disease（GVHD）[2]などがよく知られるところとなり，輸血製剤は PL 法対象品目とされ，ウィルスなどに対するスクリーニング[3]および放射線照射などにより安全性の向上がはかられている．そして，このような同種血輸血副作用を根本的に防止する手段として，自己の血液を輸血に使用する自己血輸血法が注目され，普及している[4]．

また，1985年 Jacobs ら[5]および Lin ら[6]により腎臓で産生される造血ホルモンであるヒトエリスロポエチン遺伝子がクローニングされ，遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチン製剤（Recombinant human erythropoietin, rHuEPO）が，慢性腎不全患者に対する腎性貧血治療薬[7)8)]として開発された．同時に術前貯血式自己血輸血の採血に伴う貧血抑制[9)~11)]においてもその有用性が認められている．しかしながら，自己血輸血に関する検討は，整形外科，心臓血管外科領域を中心に行われており[9)~11)]，消化器外科領域では，自己血輸血が十分には普及していない．このため，rHuEPO の有用性に関する詳細な報告は少ない[12)13)]．

一方，1973年 Opelz ら[14)]の同種血輸血後腎移植患者の移植腎生着率が高いという報告以来，同種血輸血に伴い免疫抑制が誘導されることが検討されている．悪性腫瘍手術症例の術後再発や予後に関して，同種血輸血群が無輸血群に対して無再発生存率が低いとの報告がある[15)~21)]．しかしながら，自己血輸血が免疫能に及ぼす影響について検討した報告は少ない．

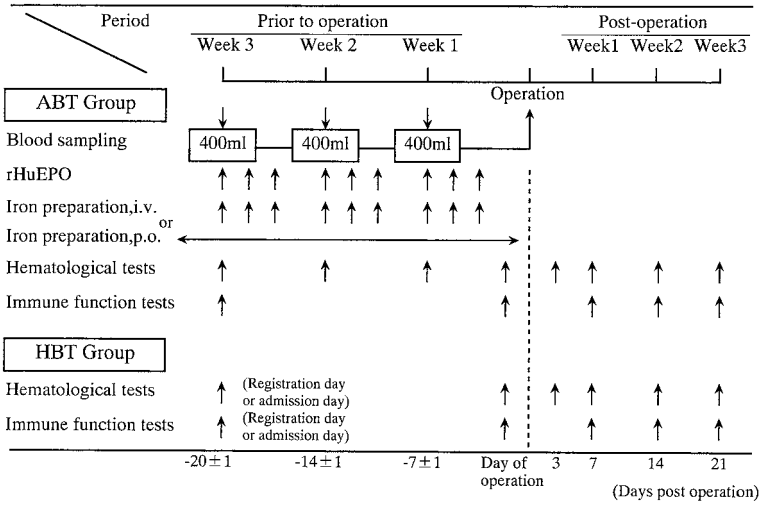
そこで，今回，術中輸血を要する出血量が予想される消化器外科悪性腫瘍手術症例における rHuEPO を使用した術前自己血貯血の有効性，安全性を明らかにし，さらに，同種血輸血群（homologous blood transfusion；HBT），無輸血群（no transfusion；NT）を対

＜1999年５月25日受理＞別刷請求先：岡林　孝弘
〒780-0821　高知市桜井町２－７－33　高知県立中央病院外科

Table 1　List of participating medical institutions (28 institutions, in no special order)

Madical Institution	Department
Hakodate National Hospital	Dept. of Surgery
Hirosaki Unversity, School of Medicine	2nd Dept. of Surgery
Akita University, School of Medicine	1st Dept. of Surgery
Tohoku University, School of Medicine	2nd Dept. of Surgery
Sendai National Hospital	Dept. of Surgery
Gunma University, School of Medicine	1st Dept. of Surgery
Saitama Medical School	1st Dept. of Surgery
Saitama Medical Center, Saitama Medical School	2nd Dept. of Surgery
Kyorin University, School of Medicine	1st Dept. of Surgery
Teikyo University, School of Medicine	2nd Dept. of Surgery
Faculty of Medicine, the University of Tokyo	1st Dept. of Surgery
Gastroenterology Center, Tokyo Women 's Medical College	Dept. of Gastroenterological Surgery
Tokyo Women 's Medical College, Daini Hospital	Dept. of Surgery
Toranomon Hospital	Dept. of Gastrointestinal Surgery
St. Luke 's International Hospital	Dept. of Surgery
Tokai University, School of Medicine	2nd Dept. of Surgery
Nagoya University, School of Medicine	Dept. of Surgery Ⅱ
Hamamatsu University, School of Medicine	2nd Dept. of Surgery
Prefectural Gifu Hospital	Dept. of Surgery
Kyoto Prefectural University of Medicine	1st Dept. of Surgery
Osaka University, Medical School	2nd Dept. of Surgery
Kobe University, School of Medicine	1st Dept. of Surgery
Hyogo College of Medicine	1st Dept. of Surgery
Hyogo College of Medicine	2nd Dept. of Surgery
Reseaarch Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University	Dept. of Surgical Oncology
Okayama University, Medical School	1st Dept. of Surgery
Matsuyama Red Cross Hospital	Dept. of Surgery
Faculty of Medicine, Kyushu University	Dept. of Surgery Ⅱ

Table 2　Brief schedule of the study



照として自己血輸血群（autologous blood transfusion；ABT）の術後細胞性免疫能の変動から輸血による免疫能に及ぼす影響を検討するために多施設共同研究を施行した．

対象および方法

1．対象症例

Table 1に示す28施設において1994年12月～1996年11月の期間で，予想出血量が800ml～2,000ml の消化器外科悪性腫瘍手術症例を対象とした．対象手術としては，食道癌食道切除再建術・胃癌胃全摘術・直腸癌直腸切断術・肝癌肝切除術・膵癌膵頭十二指腸切除術・胆道癌肝切除術あるいは膵頭十二指腸切除術などとした．原則として，年齢20歳以上70歳未満，体重40kg 以上70kg 未満，血清フェリチン値30ng/ml 以上，血清鉄50μg/dl 以上，貯血開始前ヘモグロビン（Hb）濃度は11.0g/dl 以上14.0g/dl 未満また手術中および術後 3 週間は癌化学療法，放射線療法の施行予定のない症例とした．これらの症例に対して輸血方法および上記の研究目的と以下の試験スケジュールを説明して，インフォームドコンセントの得られた患者本人の輸血方法の選択のもとに自己血輸血群または同種血輸血群に登録した．

2．試験スケジュール

自己血輸血群は，手術 2 ～3週前より 1 回400ml ずつ 2 ～3回計800ml または1,200ml の貯血目標で自己血採血を行い，全血液状冷保存して手術時に自己血輸血することとした．また，試験開始から手術 3 週後までの定められた期間（**Table 2**の中で矢印で示す）に，**Table 3**に示す項目について観察および検査を実施した．なお，試験薬剤投与後に副作用が発現した場合，その種類，程度，発現および消失日，処置および経過を詳細に調査し，薬剤との因果関係について検討した．

また，細胞性免疫能の検査として CD4, CD8はフローサイトメトリー法，リンパ球幼若化反応は mitogen として phytohemagglutinin（PHA）を用いた分離培養法による^{3}H-サイミジン取り込み能，IAP は免疫拡散法，NK 活性は^{51}Cr 遊離法でそれぞれ測定した．

3．rHuEPO の投与方法

自己血輸血群では，手術予定日の 2 ～3週間前から rHuEPO（エポエチンベータ；中外製薬(株)）6,000単位を週 3 回合計 6 ～9回静脈内投与するとともに，貯血期間中は経口鉄剤 1 日量200mg を内服した．経口投与で何らかの問題がある場合は週 3 回静注鉄剤を採血後に投与した．なお，ショックなどの反応を予測するため投与開始に先だって十分な問診を行い，初回投与時に溶解した rHuEPO の少量（0.05ml）で皮内テストを施行した（**Table 2**）．

4．評価項目・評価方法

1）rHuEPO の有効性

患者体重（g），各時期における Hb 濃度（g/dl）および採血量（ml）を用い，前田ら[22]の下記の式により貯血分を考慮した術前 Hb 増加量を算出し，有効性の評価とした．

術前 Hb 増加量（⊿Hb）＝

手術直前 Hb 濃度－投与開始前 Hb 濃度＋

$$\sum_{i=1}^{n}\left\{\frac{\text{採血時 Hb 濃度}\times\text{採血量}}{\text{循環血液量}*}\right\}_i$$

＊：循環血液量＝体重(g)/13

n＝採血回数

なお，著効（good）～悪化（worsened）の基準は rHuEPO の臨床評価試験[11]に準じ，**Table 4**に示す 5 段

Table 3 Examination parameters

		Examination (Observation) Parameters
Vital signs		Body temperature, blood pressure, and pulse rate
Clinical laboratory tests	Hematology	RBC, Hb concentration, hematocrit, reticulocyte count, platelet count, WBC, and differential leukocytes
	Blood coagulation tests & blood biochemistry	PT, APTT, fibrinogen, total protein, albumin, GOT, GPT, ALP, LDH, total cholesterol, total bilirubin, BUN, creatinine, Fe, UIBC, ferritin, Ca, and P
	Immune function tests	CD4, CD8, lymphocyte blastogenesis test (PHA), IAP, and NK activity

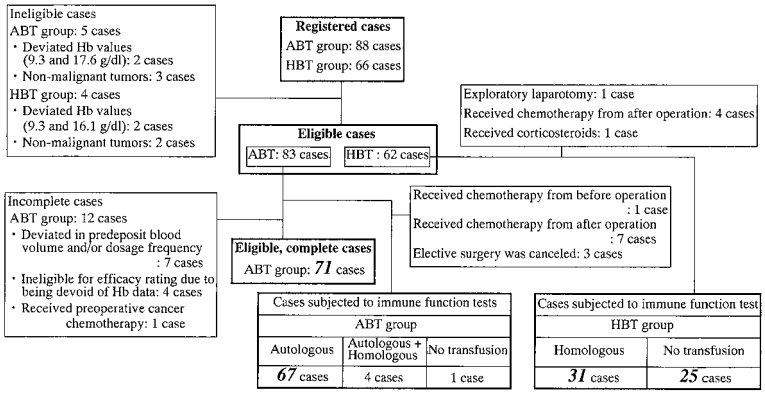
Table 4　Efficacy

pre-operative Hb increase = Hb just prior to surgery−Hb at start of rHuEPO

$+\sum_{i=1}^{n}$(Hb at blood drawing(i)×volume of blood drawn(i)/circulating blood volume)

	800ml predeposit cases	1200ml predeposit cases
good	1.0g/dl ≦⊿Hb	1.5g/dl ≦⊿Hb
better	0.7g/dl ≦⊿Hb < 1.0g/dl	1.0g/dl ≦⊿Hb < 1.5g/dl
little better	0.3g/dl ≦⊿Hb < 0.7g/dl	0.5g/dl ≦⊿Hb < 1.0g/dl
no-response	−0.3g/dl ≦⊿Hb < 0.3g/dl	−0.5g/dl ≦⊿Hb < 0.5g/dl
worsened	⊿Hb <−0.3g/dl	⊿Hb <−0.5g/dl

Table 5　Breakdown of registered patient population



階に分けて行った．

2）rHuEPO の安全性

自覚症状と臨床検査値の異常について rHuEPO との因果関係を検討した．

5．解析方法

患者背景をはじめとする層別化された分布の検定は χ^2検定，投与開始前後の各因子の比較は paired *t*-test，自己血輸血群，同種血輸血群の各因子の比較は Student's *t*-test で統計学的検定を行った．危険率 5 %未満で有意差ありとした．なお，データは平均±標準偏差で示した．

成　績

1．症例登録状況

本試験における総登録症例数は154例（自己血輸血群88例，同種血輸血群66例）であった（**Table 5**）．このうち，適格症例は自己血輸血群83例，同種血輸血群62例であった．rHuEPO の安全性の検討対象症例は自己血輸血群の適格症例83例で，有効性対象症例は貯血量，rHuEPO の投与方法など違反による完全性除外例を除いた71例で評価した．

なお，免疫能を検討した自己血輸血症例は，自己血適格症例83例から免疫能に影響を及ぼすと思われる術中術後化学療法施行例および手術中止例など11例と同種血を追加輸血した 4 症例および無輸血例 1 例を除外した自己血輸血群（ABT）67例とした．同種血輸血群（HBT）は，同種血適格症例62例より免疫能に影響を及ぼすと思われる術中術後化学療法施行例や手術中止例など 6 例を除いた56例のうち同種血輸血を施行した31症例とした．さらに，無輸血例であった25例を無輸血群（NT）とし，検討した．

2．患者背景

Table 6に細胞性免疫能採用例の ABT, HBT, NT の患者背景を示した．

ABT に比べ HBT で開始前 Hb 濃度が低く，手術所要時間が長く，総出血量が有意に多かった．ただし，HBT と NT を合わせた同種血輸血登録群では総出血量は990±666ml であり，ABT と同等であった．

3．Hb 濃度の推移と有効性評価

Table 6 Patient background characteristics

		Cases Subjected to Immune Function Tests		
		ABT group (n=67)	HBT group (n=31)	NT group (n=25)
Gender	Male	51	24	19
	Female	16	7	6
Age(years)		58.7±9.6	60.3±7.9	61.9±8.6
Body weight(kg)		55.9±8.9	58.8±9.4	55.7±8.3
Diagnosis				
Hepatic cancer		25	6	3
Esophageal cancer		14	10	1
Gastric cancer		10	5	11
Rectal cancer		9	5	4
Bileduct cancer		3	3	1
Pancreatic cancer		4	0	1
Duodenal cancer		1	1	1
Cancer of colon		0	0	3
Other		1	1	0
Hb concentration (g/dl)		13.1±1.2*	12.5±1.4	12.7±1.5
Ferritin(ng/ml)		164±214	133±125	117±97
Serum iron(μg/dl)		96±51	77±48	100±66
Duration of operation(hrs:min)		5：08±2：12*	6：48±2：49	4：51±2：14
Total bleeding volume(ml)		956±794*	1,351±648	542±335

*$p < 0.05$(ABT vs. HBT)

Table 7 Efficacy rating

predeposit	800ml	1,200ml
good	38(59.4%)	4(57.1%)
better	5 (7.8%)	2(28.6%)
ilttle better	10(15.6%)	(0%)
no-response	7(10.9%)	1(14.3%)
worsened	4 (6.3%)	(0%)
	n=64	n=7

前田ら[22]の計算式による術前 Hb 増加量は，800ml 貯血群，1,200ml 貯血群でおのおの1.22±0.99g/dl, 2.07±1.24g/dl であった. 各症例を **Table 4**の 5 段階評価に分類すると，800ml 貯血群64例では good 38例（59.4%），better 5 例(7.8%)，little better 10例(15.6%)，no-response 7 例（10.9%），worsened 4 例（6.3%）で better 以上は43例（67.2%）であった．1,200ml 貯血群 7 例では，better 以上が 6 例（85.7%）であった（**Table 7**）. 対象疾患別に有効性評価を検討したが, 疾患群間に有意差はなかった．なお，rHuEPO を使用した自己血輸血群の Hb 低下量は，800ml 貯血例で13.03±1.21g/dl から11.85±1.20g/dl, 1,200ml 貯血例で13.74±1.09g/dl から12.42±1.24g/dl に推移した（**Fig. 1**）.

4．自己血貯血量ならびに同種血輸血回避率

術前の平均自己血貯血量は, 800ml 貯血例で798±26 ml, 1,200ml 貯血例で全例1,200ml とほぼ目標貯血量を確保できた．自己血輸血群の有効性対象症例71例から予定手術が行われなかった 2 症例を除外した69例における同種血輸血追加例は 4 例あり，術中・術後の同種血輸血回避率は94.2%であった．なお，出血量が2,000 ml 未満の症例に限ると同種血を追加したのは 1 例のみであった（**Fig. 2**）.

同種血輸血登録群56例中，出血量400ml 未満の全症例 9 例をはじめ25症例では無輸血（NT）であったが，出血量800ml 以上の 7 例も含まれていた.

5．rHuEPO の副作用

rHuEPO の副作用は 2 例認められ，1 例が薬疹，他の 1 例が発熱で，副作用発現症例率は2.4%(2/83例)であった．薬疹を発現した症例は本剤中止にて症状が軽快し，発熱を来した症例は投与 4 回目から発熱し，その後 7 日後に消失し，無処置にて継続投与が可能で

Fig. 1　Changes in Hb concentration

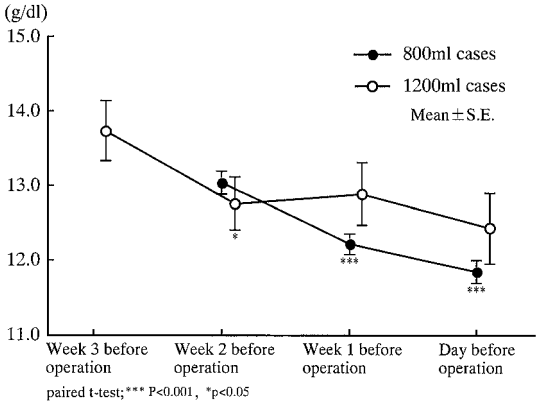
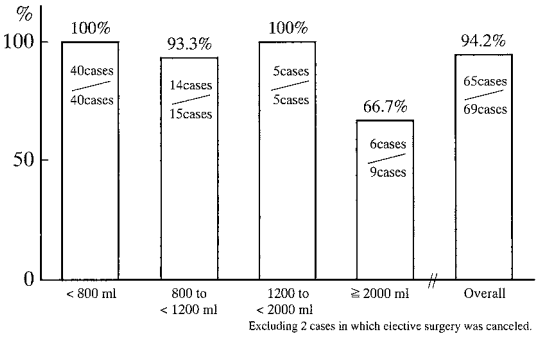


Fig. 2　HBT avoidance rate by surgical bleeding volume



あった．また，臨床検査値の異常についてはrHuEPOによると思われるものは認めなかった．

6．自己血・同種血輸血の細胞性免疫能におよぼす影響

CD4/CD8比は3群とも手術1週後に有意に上昇し，その後低下して手術3週後までには手術前日の値まで戻った．群間比較では有意差を認めなかった(**Fig. 3**)．

リンパ球幼若化反応は3群とも手術1週後に低下し，その後徐々に回復して手術3週後には手術前日の値まで戻った．群間には有意差を認めなかった（**Fig. 4**)．

IAPは3群とも手術1週後に上昇し，その後手術3週後まで徐々に低下した．群間では手術2週後3週後でHBTがABTより高値を示した（**Fig. 5**)．

NK活性は，ABT, NTでは術前日に比べ，術後1, 2週後に低下したが，3週後では手術前日の値に回復した．一方，HBTは手術後3週まで低下がみられ，手術3週後でABTと比較し有意差が認められた(**Fig. 6**)．同種血輸血時の白血球除去フィルターの使用に関しては参加施設により一定していないため, HBTを白血球除去フィルター使用の有無でretrospectiveに2群に分けてNK活性の推移をみると，白血球除去フィルター使用群ではABTおよびNTとほぼ同様に手術3週後に回復したが，白血球除去フィルター非使用群では回復はみられず，手術3週後には有意差を認めた(**Fig. 7**)．

考　察

近年，同種血輸血を回避する目的で貯血式自己血輸血が整形外科，心臓血管外科領域を中心に行われるようになった．さらに，1993年に貯血式自己血輸血時の採血による貧血抑制にrHuEPO（エポエチンベータ）が健康保険の適応になり，自己血輸血が一層普及している．しかしながら，消化器外科領域とくに悪性

Fig. 3　Changes in CD4/CD8 ratio

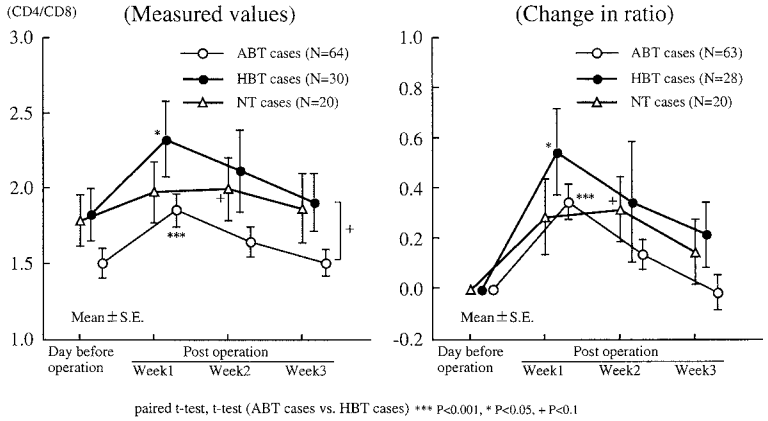


Fig. 4 Changes in lymphocyte blastogenesis test（PHA）

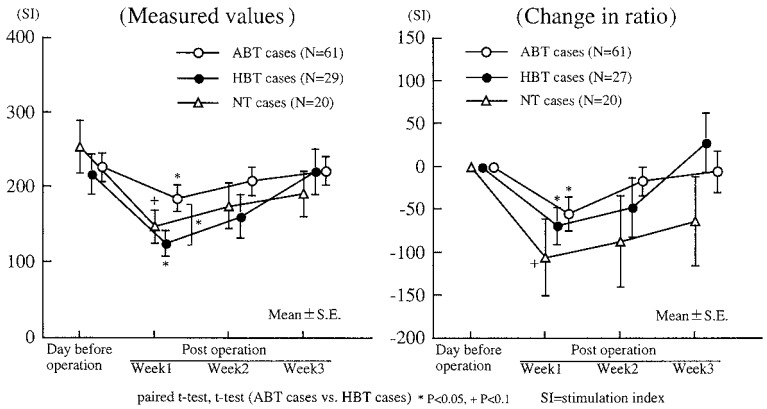
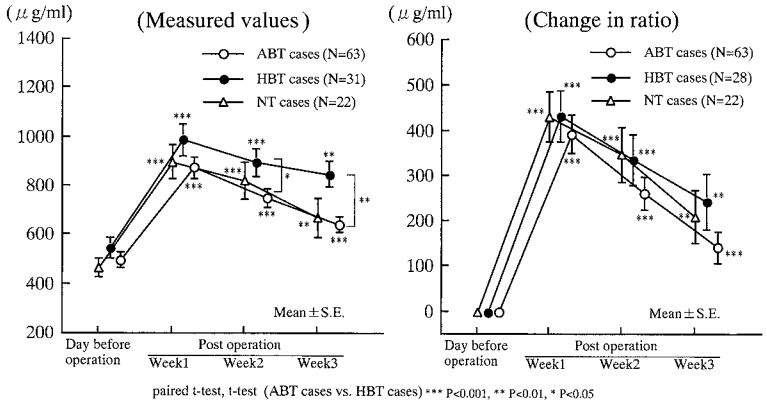


Fig. 5 Changes in IAP

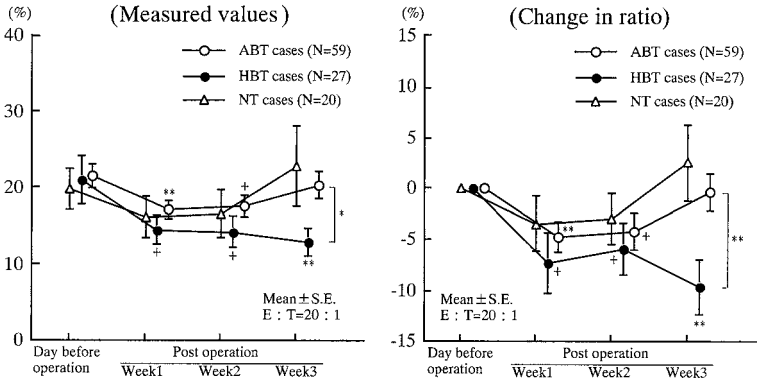


腫瘍症例においては，手術までの準備期間が短く，貧血を伴っていたり， 全身的な risk factor などのため，術前貯血による自己血輸血には障壁が多く，まだまだ普及していない．また，消化器外科領域における rHuEPO の有効性，安全性に関する臨床研究は少ない[12)13)]．そこで今回，消化器外科悪性腫瘍手術症例を対象として，rHuEPO の有効性，安全性の検討を多施設共同研究にて行った．なお，自己血貯血における rHuEPO の有用性についてはすでに他科領域[11)22)]で rHuEPO 非投与（プラセボ）群を対照として報告されており，rHuEPO 使用群で同種血輸血の回避率が高いことが確認され，現在健保に適応されている．したがって，今回は倫理的な面を考慮し，rHuEPO 非投与群を設定しなかった．有効性の評価は計算値より求めた術前 Hb 増加量で行った．

有効性における検討では，800ml, 1,200ml 貯血の両群とも理論値と比較して，自己血採血後の Hb 濃度の低下量の有意な抑制が認められた．また，貯血量も加算した術前 Hb 増加量は，800ml 貯血で1.22±0.99g/dl, 1,200ml 貯血で2.07±1.24g/dl と整形外科領域の非悪性腫瘍症例[22)]における1.35±0.14g/dl, 2.05±0.16g/dl と比較しても，ほぼ同等の結果を得た．有効性の評価でも，1,200ml 貯血群における「better」以上の症例は85.7%であり，整形外科領域81.3%[22)]，心臓血管外科領域93.3%[11)]など他の領域と同等であった．また，木村ら[23)]は婦人科悪性腫瘍症例において rHuEPO の有効性，安全性を検討し，非悪性腫瘍症例と同等の有用性が認められたと報告している．疾患別の有効性評価でも有意差はなく，rHuEPO の低反応ともいえる「little better」以下であった22症例の背景にも有意差はなかった．

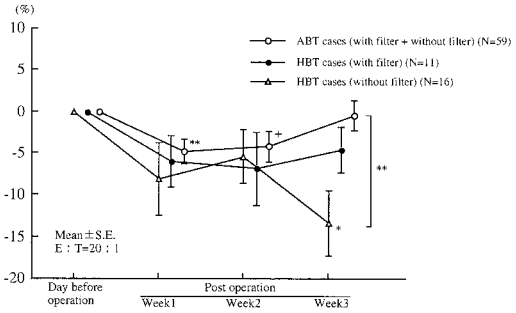
一般的に，rHuEPO の低反応の原因として悪性腫瘍

Fig. 6　Changes in NK activity



paired t-test, t-test (ABT cases vs. HBT cases) ** P<0.01, * P<0.05, + P<0.1

Fig. 7　Changes in NK activity（Change in ratio）



paired t-test, t-test (ABT (with filter + without filter) vs. HBT (with filter) vs. HBT (without filter))
** P<0.01, * P<0.05, + P<0.1

の合併があげられている[24)25)]が，本試験結果からは未解明の因子が存在するものと推測され，悪性腫瘍の手術対象症例においても，自己血貯血施行時における有用性には問題がないと考えられた．

rHuEPO 使用例では術中出血量が減少しており[26)]，また，血液凝固能の亢進[27)]に伴い血栓症・塞栓症の合併症がごく少数例にみられ，rHuEPO との因果関係は不明であるが報告されている[28)29)]．本研究では対象が癌患者であり，Hb 濃度が高すぎる症例は少なく血液凝固能検査についても異常値を認めなかった．副作用としては軽微なもの 2 例のみであり，安全であった．

同種血輸血回避率は，全例では94.2%で，癌腫別にみると胃癌90.0%，肝臓癌96.0%，食道癌92.9%，直腸癌100%，胆管癌など90.9%で癌腫による違いは認められなかった．なお，自己血貯血量は，71例中64例が800 ml 例であり，有効性対象症例の平均手術出血量は979 ml，同種血輸血回避率は93.5%と消化器悪性腫瘍症例では800ml 貯血が適正貯血量と思われた．

さらに，出血量別同種血輸血回避率をみると，2,000 ml 以上の出血量では66.7%（6/9例）であるのに対し，2,000ml 未満の出血量では98.3%（59/60例）であった．このことより予想出血量が2,000ml 以下と予想される消化器外科悪性腫瘍手術症例では，貯血式自己血輸血でほぼ同種血輸血を回避できるものと推定された．そして，2,000ml 以上になる症例では，貯血式自己血輸血のみでは十分でないため，希釈式などの他の自己血輸血法の併用が必要と思われた．

一方，無輸血であった症例は同種血輸血群の胃癌および結腸癌症例で多く認められたが，無作為割り付けではないことからこれらの症例では同種血輸血回避が努力されたものと推察される．したがって，術中輸血を要する出血量が見込まれ，術前自己血貯血が推奨される疾患群や手術術式についてもさらに検討するべきと考えられた．

1982年，Burrows ら[15)]の大腸癌における retrospective な検討以来，悪性腫瘍症例において，同種血輸血を行った症例は輸血を行わなかった症例に比べ，予後が悪いことが報告されており[16)～21)]，その原因の 1 つに同種血輸血による免疫能抑制作用が関与していることが示唆されている[14)15)30)]．そこで，輸血状況別による細胞性免疫能に与える影響を検討するために，CD4, CD 8，リンパ球幼若化反応，IAP, NK 活性の術前後の変化を検討した．CD4/CD8比，リンパ球幼若化反応，NK 活性は細胞性免疫能の指標として用いた．また，IAP は抑制マクロファージ誘導の結果産生されるため，これに加えて検討した．CD4/CD8比，IAP は 3 群ともに

手術1週後に上昇し，その後3週後までに術前日の値まで戻った．また，リンパ球幼若化反応は3群ともに手術1週後に低下し，その後3週後までに術前日の値まで回復した．これらの推移は手術侵襲による影響と考えられる[31]が，同種血輸血によりIL-4, IL-10などのサイトカインが分泌され，Th2優位になるとの報告[32]もみられている．また，抗腫瘍能や感染防禦に関与すると思われるNK活性をみると，ABT, NTでは手術1, 2週後で低下し，3週後で回復が認められた．一方，HBTでは術後低下し，手術3週後までの期間回復が認められず，Jensenら[33]と同様の結果であった．外科手術とは無関係に同種血輸血によりNK活性低下が惹起されるとの動物実験[34]からも，同種血輸血がNK活性を低下させたり，低下したNK活性の回復を抑制しているものと考えられた．このような免疫抑制的効果をもたらす血液成分は白血球成分とされている[35][36]が，今回のHBTにおける白血球除去フィルター使用によりNK活性低下が回避できたことはこのことを裏付けるものかもしれない[37]．したがって，HBTは術後の細胞性免疫の低下からの回復を遅延するのに対し，ABTはNTと同等に術後の細胞性免疫の回復がみられることから，ABTは免疫抑制しないことが示唆された．婦人科悪性腫瘍手術症例について検討した木村ら[23]によると，自己血輸血群においてもNK活性の回復は認められず，本研究結果とは異なっていたが，自己血貯血自体による影響[38]も含めた検討をさらに追究することが望まれる．

外科手術において同種血輸血群と無輸血群とに無作為割り付けはできないことから，近年，自己血輸血群と同種血輸血群間での臨床比較試験がいくつか報告されている．

Nessら[39]の前立腺癌での検討およびBuschら[38]の15施設での大腸癌における無作為比較試験では自己血輸血群と同種血輸血群で予後に有意差はないとしており，一方，Heissら[40]は一施設での大腸癌症例の無作為比較試験で自己血輸血施行群が同種血輸血施行群より予後が有意に良いと報告している．自己血あるいは同種血輸血施行群の予後については一定の見解は得られていないが，同種血輸血群の予後が良好との報告はほとんどない．種々の要因が関与すると考えられる悪性腫瘍症例の予後については明確な輸血の影響が証明されにくいが，術後感染症合併率に関しては，同種血輸血群が自己血輸血群より有意に高いとされ，免疫能低下のためであると報告されている[41]．

いずれにしても，同種血輸血が自己血輸血や無輸血より安全であるとの証拠はなく，輸血が予想される外科手術においては，まずrHuEPOを併用してでも自己血輸血を試みるべきであろう．次に，同種血輸血が必要となった場合は，白血球除去血をさらには放射線照射血を用いるべきと考えられる．

以上本研究の結果から，rHuEPOを使用した自己血輸血は悪性腫瘍症例においても有効かつ安全に施行でき，同種血輸血を高率に回避できることより，同種血輸血による合併症，副作用の回避の意味で臨床的有用性が高く，また術後免疫能の面からも同種血輸血より有利である可能性が示唆された．

文　献

1) 高松純樹：輸血とエイズ．Biomed Perspect **5**：146—154, 1996
2) Takahashi K, Juji T, Miyamoto M et al：Analysis of risk factors for post-transfusion graft-versus-host disease in Japan. Lancet **343**：700—702, 1994
3) Watanabe J, Matsumoto C, Fujimura K et al：Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viraemia. Vox Sang **65**：199—203, 1993
4) 高折益彦：平成7年度における我が国での自己血輸血施行状況．自己血輸　**9**：1—7, 1996
5) Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R et al：Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. Nature **313**：806—810, 1985
6) Lin FK, Suggs S, Lin CH et al：Cloning and expression of the human erythropoietin gene. Proc Natl Acad Sci USA **82**：7580—7584, 1985
7) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR et al：Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. N Engl J Med **316**：73—78, 1987
8) 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の臨床的検討．臨透析　**5**：585—602, 1989
9) Goodnough LT, Rudnick S, Price TH et al：Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. N Engl J Med **321**：1163—1168, 1989
10) 前田平生, 人見祐子, 平田蘭子ほか：遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（EPOCH）の貯血式自己血輸血における有用性の検討．診療と新薬　**28**：2095—2108, 1991
11) 尾本良三, 許　俊鋭, 江口昭治ほか：心臓血管外科領域における自己血貯血施行例に対するエポエチンベータの臨床的研究．医のあゆみ　**161**：485—

496, 1992
12）加藤正久, 脇本信博, 安達実樹ほか：消化器癌患者における術前貯血式自己血輸血．日消外会誌 **29**：1891―1899, 1996
13）木ノ下義弘, 鶴丸昌彦, 宇田川晴司ほか：食道癌切除症例に対する自己血輸血の有用性．日消外会誌 **29**：2227―2232, 1996
14）Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR et al：Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. Transplant Proc **5**：253―259, 1973
15）Burrows L, Tartter P：Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrence rate. Lancet **ii**：662, 1982
16）Foster RS Jr, Costanza MC, Foster JC et al：Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer. Cancer **55**：1195―1201, 1985
17）Blumberg N, Agarwal MM, Chuang C：Relation between recurrence of cancer of the colon and blood transfusion. BMJ **290**：1037―1039, 1985
18）Parrott NR, Lennard TWJ, Taylor RMR et al：Effect of perioperative blood transfusion on recurrence of colorectal cancer. Br J Surg **73**：970―973, 1986
19）Kaneda M, Horimi T, Ninomiya M et al：Adverse affect of blood transfusions on survival of patients with gastric cancer. Transfusion **27**：375―377, 1987
20）Voogt PJ, van de Velde CJH, Brand A et al：Perioperative blood transfusion and cancer prognosis：Different effects of blood transfusion on prognosis of colon and breast cancer patients. Cancer **59**：836―843, 1987
21）Arnoux R, Corman J, Péloquin A et al：Adverse effect of blood transfusions on patient survival after resection of rectal cancer. Can J Surg **31**：121―126, 1988
22）前田平生, 東　博彦, 遠山　博ほか：整形外科領域における自己血輸血を用いた手術施行患者に対するエポエチンベータ（EPOCH）の臨床評価．医のあゆみ　**161**：163―176, 1992
23）木村英三, 落合和徳, 矢嶋　聰ほか：婦人科悪性腫瘍手術症例の自己血輸血における Recombinant Human Erythropoietin（rHuEPO）の有用性と術後細胞性免疫能の検討．日産婦会誌　**50**：57―64, 1998
24）Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S et al：Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. N Engl J Med **322**：1689―1692, 1990
25）Macdougall IC, Coles GA, Williams JD：Inhibition of a response to r-HuEPO in the presence of infection or malignancy. Erythropoiesis **3**：29―30, 1992
26）Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ et al：Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. Lancet **II**：1175―1178, 1986
27）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法に対する recombinant human erythropoietin（KRN5702）皮下投与の臨床評価．医のあゆみ　**167**：661―677, 1993
28）広松聖夫，樋口富士男，酒井　亮ほか：EPO 併用自己血輸血を用いた股関節手術後に発症した致死的肺塞栓症．自己血輸　**4**：97―99, 1991
29）渡辺泰徳, 布施勝生, 成瀬好洋ほか：エリスロポエチンの開心術術後投与における問題点．自己血輸 **5**：91―94, 1992
30）Kaplan J, Sarnaik S, Gitlin J et al：Diminished helper/suppressor lymphocyte ratios and natural killer activity in recipients of repeated blood transfusions. Blood **64**：308―310, 1984
31）田中紀章，吉原久司，小野　稔ほか：手術侵襲の NK 活性に及ぼす影響．日外会誌　**84**：203―210, 1983
32）Gafter U, Kalechman Y, Sredni B：Blood transfusion enhances production of T-helper-2 cytokines and transforming growth factor β in humans. Clin Sci **91**：519―523, 1996
33）Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM et al：Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. Br J Surg **79**：513―516, 1992
34）二宮基樹：輸血による免疫学的抑制誘導の機序に関する研究．日外会誌　**87**：1380―1390, 1986
35）Horimi T, Terasaki PI, Chia D et al：Factors influencing the paradoxical effect of transfusions on kidney transplants. Transplantation **35**：320―323, 1983
36）香川茂雄：担癌マウスにおける輸血の腫瘍増殖促進効果の研究．日外会誌　**85**：513―520, 1984
37）Houbiers JGA, Brand A, van de Watering LMG et al：Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. Lancet **344**：573―578, 1994
38）Busch ORC, Hop WCJ, Hoynck van Papendrecht MAW et al：Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med **328**：1372―1376, 1993

39) 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
40) Heiss MM, Mempel W, Delanoff C et al：Blood transfusion-modulated tumor recurrence：First results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. J Clin Oncol **12**：1859—1867, 1994
41) Murphy P, Heal JM, Blumberg N：Infection or suspected infection after hip replacement surgery with autologous or homologous blood transfusions. Transfusion **31**：212—217, 1991

Efficacy of Autologous Blood Transfusion Using Recombinant Human Erythropoietin and Postoperative Cell Mediated Immunity in Patients with Gastrointestinal Cancer

Takahiro Okabayashi[1], Noriaki Tanaka[2], Susumu Satomi[3], Hiroyoshi Suzuki[4], Hiroshi Takagi[5], Toshio Takahashi[6], Yoichi Saito[7], Tetsuya Touge[8], Keizo Sugimachi[9] and Kunzo Orita[10]
EPOGIN autologous blood transfusion study group
1) Department of Surg., Kochi Municipal Central Hospital, 2) First Department of Surg., Okayama University, Medical School, 3) Second Department of Surg., Tohoku University, School of Medicine, 4) Department of Gastroenterological Surg. Gastroenterology Center, Tokyo Women's Medical College, 5) Department of Surg. II, Nagoya University, School of Medicine, 6) First Department of Surg., Kyoto Prefectural University of Medicine, 7) First Department of Surg., Kobe University, School of Medicine, 8) Department of Surgical Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, 9) Department of Surg. II, Faculty of Medicine, Kyushu University, 10) Hayashibara Biochemical Laboratories

To clarify the efficacy and safety of predeposit autologous blood transfusion (ABT) with concomitant use of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in surgical patients with gastroenterological malignancies, the efficacy was evaluated in terms of observed changes in hemoglobin (Hb) concentration after storage of self-donated autologous blood for elective surgery and the percentage of cases avoiding homologous blood transfusion (HBT). Postoperative changes in values for cellular immunity parameters were compared between the ABT group, HBT group and no transfusion (NT) group.

1. The effectiveness rate, as assessed in terms of the decrease in Hb concentration and the preoperative Hb increase, was 67.2% (43/64 cases) for rHuEPO-treated patients of the ABT group after predeposit of 800 ml of autologous blood and 85.7% (6/7 cases) for those of the ABT group after 1,200ml predeposit. HBT could be avoided in 94.2% of cases (65/69) receiving rHuEPO.

2. Of the cellular immune function parameters assessed for postoperative changes, there was a depression of NK activity at weeks 1–2 postoperatively in all three groups. The depression tended to be reversed by week 3 in the ABT and NT groups, whereas the depression was significantly greater and no such recovery was noted in the HBT group. All other parameters showed similar trends of change in the three groups.

The results suggest a noticeable usefulness of rHuEPO and that autologous blood transfusion is also useful not only for the prevention of adverse reactions to homologous blood transfusion but also for inhibiting postoperative depression of cellular immune function.

Reprint requests：Takahiro Okabayashi Department of Surgery, Kochi Municipal Ceutral Hospital
2–7–33 Sakurai-cho, Kochi, 780–0821 JAPAN