

原 著

術前化学療法施行例における自己血輸血の問題点 保存自己血中5-FU および CDDP の濃度

東京慈恵会医科大学外科

保谷 芳行 川野 勸 山崎 哲資
村井 隆三 又井 一雄 山崎 洋次

術前化学療法 (5-FU : 500mg/m²/day , civ , day 1 5 , day 8 12 , CDDP : 5mg/m²/day , div , day 1 5 , day 8 12) を行った進行食道癌および進行胃癌症例における自己血輸血の安全性確保のため , 化学療法終了後 3 日目に採取した保存自己血中の抗癌剤濃度を経時的に測定するとともに , 保存自己血の血清カリウム (K) 値の変動で細胞毒性を評価した . 5-FU 濃度は , 全症例において自己血採取後 1 日目から測定限界の 1ng/ml 以下となった . CDDP 濃度は , 自己血採取後 1 日目の平均濃度は 0.55 ± 0.25 μg/ml であり , 殺細胞効果が懸念される濃度が残存し経時的な減少も認めなかった . 採血後 21 日目の保存自己血の血清 K 値は , 日赤保存非照射血の血清 K 値 (17.5 ± 1.3mEq/ml) と同等の値を示した . したがって , 本研究の投薬方法は残存 CDDP による保存自己血への影響は低いと考える . しかし , 高用量の CDDP を使用した際は , 十分に血中濃度が低下してから自己血の採取を行うことが肝要と考える .

はじめに

われわれは , 手術を行っても主病巣あるいは転移巣の遺残が予測される進行食道癌および進行胃癌に対して化学療法を施行し , down staging を得られた症例に関して , 積極的に手術を行っている . 化学療法施行後の患者は免疫力が低下しているとともに , 主病巣の周囲臓器への高度な浸潤 , 化学療法による組織の線維化などの理由から術中出血量の増加が予想される . したがって , 同種血輸血の問題点である免疫力の低下を懸念して , 自己血輸血の準備をしている . 本研究では術前化学療法施行患者の自己血輸血における安全性確保のため , 保存自己血中の抗癌剤濃度を測定し , 自己血輸血後の患者への影響を検討した .

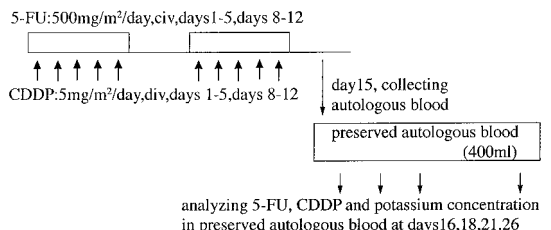
対象と方法

食道癌または胃癌患者で術前化学療法を行った 10 症例を対象とした . 男性 6 名 , 女性 4 名 . 平均年齢は 46 ± 18.5 歳であった .

術前化学療法は , 経静脈的に 5-FU : 500mg/m²/day , continuous infusion , on day 1 5 and day 8 12 ,

CDDP : 5mg/m²/day , drip infusion , on day 1 5 and day 8 12 で投与した . 自己血の採取は化学療法終了後 3 日目に行い , テルモ血液パック CPD (SC-407) を使用し , 4 ° で冷蔵庫に保管した . 保存自己血中の 5-FU および CDDP 濃度は自己血採取後 1 日目 , 3 日目 , 5 日目および 10 日目に測定した (Fig. 1) . また , 保存自己血中の残存抗腫瘍薬による殺細胞効果を検討するため , 保存自己血の血清カリウム (K) 値を 2 症例で経時的に測定し , 日本赤十字社 (日赤) の照射保存血 (15 Gy , 25Gy) の血清 K 値の変動と比較した . 照射保存血

Fig. 1 Regimen of preoperative adjuvant chemotherapy and timing of measurement 5-FU, CDDP and potassium concentration in preserved autologous blood on this study.



< 2000年12月19日受理 > 別刷請求先: 保谷 芳行
〒105 8461 東京都港区西新橋3 25 8 東京慈恵会
医科大学外科学講座第1

の血清 K 値は、日赤資料を参考とし、採血後 2 日目に放射線照射を行い、採血後 21 日間保存後の値である。

術前貯血式自己血輸血の採血量は、予想出血量を考慮して 400 ~ 800ml とし、原則として 1 週間に 1 回、手術前 72 時間以上あけて行った。採血基準は年齢 70 歳以下、体重 40kg 以上、Hb 11.0g/dl 以上、Hct 33% 以上、最高血圧 90 ~ 170mmHg であり、全身状態良好の患者を対象とした。貧血の予防として、鉄剤、さらにはエリスロポエチン製剤 (EPo) を適宜投与した。

結果

1. 保存自己血中の 5-FU 濃度

保存自己血中の 5-FU 濃度は、全症例において自己血採取後 1 日目から測定限界の 1ng/ml 以下となっていた。

2. 保存自己血中の CDDP 濃度

保存自己血中の CDDP 濃度においては、自己血採取後 1 日目の平均濃度は $0.55 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ であり、殺細胞効果が懸念される濃度が残存し、経時的な減少も認めなかった (Fig. 2)。

3. 保存自己血の血清 K 値

日赤の保存血において、採血後 21 日目における非照射血の血清 K 値は $17.5 \pm 1.3 \text{mEq/ml}$ 、15Gy 照射血の血清 K 値は $31.6 \pm 2.4 \text{mEq/ml}$ 、25Gy 照射血の血清 K 値は $34.6 \pm 3.5 \text{mEq/ml}$ であった。また、保存自己血の採血後 10 日目の血清 K 値は、 12.4mEq/ml と 15.3mEq/ml であり、非照射血の血清 K 値と同様の経時的変化を示した (Fig. 3)。

考察

われわれは進行食道癌および進行胃癌に対して、化学療法施行後に手術を行う場合、同種血輸血の問題点である術後免疫力の低下を懸念して、自己血輸血の準

Fig. 2 Changes in the CDDP concentration in preserved autologous blood

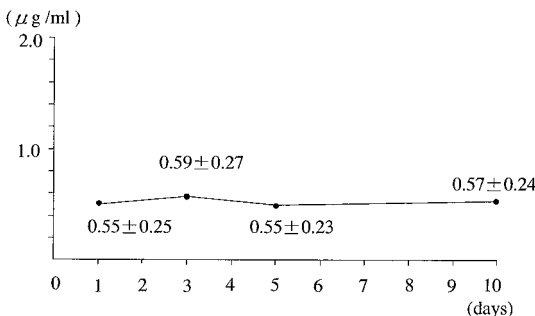


Fig. 3 Changes in potassium (K+) concentration in preserved autologous blood

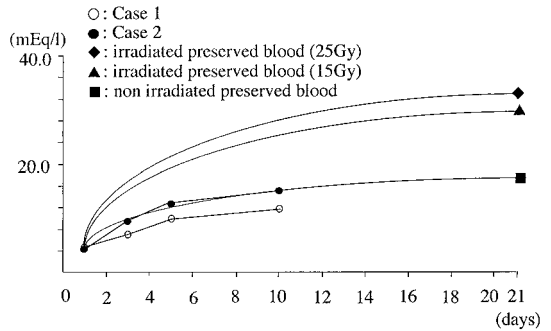
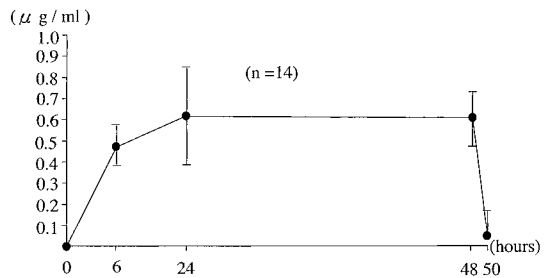


Fig. 4 Changes in the 5-FU concentration in blood after C. I.V. 5-FU 60mg/kg/48hr.

(Akihiko Koike et al : Cancer Ther. 17 : 1309, 1990)



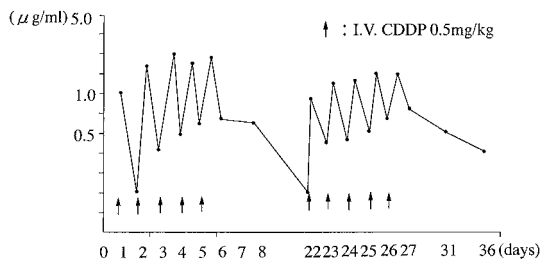
備をしている。

1973年に Opelz ら²⁾が同種血輸血は移植腎の生着率を高めると発表して以来、免疫抑制の点から同種血輸血後に癌の再発率が高くなると考えられている。1982年 Burrows ら³⁾は、結腸、直腸癌患者の無再発生存率および 5 年生存率は、輸血群が非輸血群に対し有意に低下したと報告した。Heiss ら⁴⁾は、120 例の大腸癌手術患者の術後感染率は同種血輸血群 27% で無輸血群や自己血併用群 12% と比べ有意に高値であったとしている。

一方、自己血輸血の問題点としては、担癌患者の自己血輸血による癌細胞の散布および生着が危惧される。しかし、手術時自己血回収法と異なり貯血式自己血の腫瘍細胞密度は、患者循環血液の腫瘍細胞密度を越えるとは考え難い。また、Lane⁵⁾は、動物実験ではあるが、保存血液中の腫瘍細胞の転移能力が時間とともに低下することを確認した。実際米国では、癌患者における自己血貯血は禁忌とされていない。

進行食道癌および進行胃癌に対して、術前化学療法

Fig. 5 Changes in the CDDP concentration in blood after I. V. CDDP 0.5mg/kg/day.
(Tsuyoshi Irie et al : *Iyakuhin Kenkyu* 14 : 388, 1983)



後に自己血の貯血を行う場合には、貧血の改善を期待して、EPOを使用する事が多い⁶⁾。EPOは、一種の増殖刺激因子であるため、腫瘍細胞への増殖促進作用が懸念されている。しかし、清水ら⁷⁾の婦人科悪性腫瘍細胞株15種類の *in vitro* の実験および佃⁸⁾の頭頸部癌細胞株の *in vitro* および *in vivo* の実験で、EPOの腫瘍細胞への増殖促進作用は否定されている。

5-FU 60mg/kg を48時間持続点滴静注した時の5-FU 血中濃度は、投与終了後、わずか2時間で測定限界以下に減少すると報告されている⁹⁾ (Fig. 4)。本研究でも、5-FU は500mg/m²/day と高用量を使用したか、血液中での半減期が短く、保存自己血中に代謝酵素の dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) が存在するため、薬物代謝は速やかに進み比較的 safely に自己血の採取が可能であった。一方、雄性ビーグル犬に CDDP 0.5 mg/kg × 5 日間を2クール静注した時の CDDP 血中濃度は、投与終了後3日経っても0.75μg/ml 前後を保っているとの報告がある¹⁰⁾ (Fig. 5)。また、投与終了時の血中 CDDP 濃度が同程度なら、単回投与に比較して連続投与の方が蛋白結合型の占める割合が高いため、半減期が延長する傾向がある^{11)~13)}。本研究でも CDDP は、5mg/m²/day と低用量の使用であったが、血液中での半減期が長く、保存自己血中の CDDP 濃度は殺細胞効果を有する値を示した。また、保存自己血中に有効な薬物代謝酵素が存在しないため、経時的な濃度減少も認めなかった。しかし、保存自己血の血清 K 値の変動から推察すると、保存自己血中の CDDP 濃度は抗腫瘍効果を示す値ではあったが、正常血液細胞に影響を与えるほど高濃度ではなく、また殺細胞効果が弱い蛋白結合型が大部分を占めていたことなどの理由から¹⁴⁾、残存 CDDP による保存自己血への影響

は低かったと考えられる。したがって、当科で行っている術前化学療法での投与方法および自己血採取時期に関しては、自己血輸血は安全に行えると考えられる。しかし、術前化学療法に高用量の CDDP を連続使用した場合は、十分に血中濃度が低下してから自己血の採取を行うことが肝要と考える。

文 献

- 1) Kikuyama S, Inada T, Miyakita M et al : Phase II study of 5-fluorouracil, pirarubicin and low-dose consecutive administration of cisplatin for advanced and recurrent gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 28 : 314 317, 1998
- 2) Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR et al : Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplant. *Transplant Proc* 5 : 253 259, 1973
- 3) Burrows L, Tartter P : Effect of blood transfusion on colonic malignancy recurrence rate. *Lancet* 2 : 662, 1982
- 4) Heiss MM, Mempel W, Jauch WK et al : Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complication after colorectal cancer surgery. *Lancet* 27 : 1328 1333, 1993
- 5) Lane TA : The effect of storage on the metastatic potential of tumor cells collected in autologous blood, An animal model. *Transfusion* 29 : 418 420, 1989
- 6) 寺田信國, 佐野晴夫, 大槻鉄郎ほか : 消化器癌を対象とした自己血輸血の検討 rHuEPO 投与を中心として。自己血輸血 6 : 166 170, 1993
- 7) 清水 廣, 京 哲, 中西一吉ほか : エリスロポエチンの婦人科悪性腫瘍細胞株の増殖に及ぼす影響。 *Biotherapy* 4 : 1474 1479, 1990
- 8) 佃 守 : エリスロポエチンの *In vivo* および *In vitro* における頭頸部癌細胞株の増殖に及ぼす影響。 *Biotherapy* 5 : 2005 2010, 1990
- 9) 小池明彦, 松本幸三, 鈴木和義ほか : 組織学的 Stage IV 胃癌の絶対非治癒切除例に対する5-Fluorouracil 48時間持続静注療法の効果。癌と化療 17 : 253 258, 1990
- 10) 入江 毅, 橋本 豊, 入江朱美 : イヌ及びラットにおけるシスプラチンの吸収・排泄・分布。 *医薬品研* 14 : 384 410, 1983
- 11) 堀内正敏, 犬山征夫, 甲能直幸ほか : Cis-dichlorodiammineplatinum (II) の体内動態。癌と化療 9 : 632 637, 1982
- 12) 澤田益臣, 奥平吉雄, 松井義明ほか : Cisplatin の生体内動態について。産婦の実際 32 : 2117 2118, 1983
- 13) 高橋 朗, 高木 亮, 菱田 広ほか : Cisplatin の投与方法の違いによる体内動態と腎障害。癌と

化療 14 : 2944 - 2950, 1987

14) 池 修, 水野 浩, 和田洋巳ほか : 肺癌の術後療

法としてのシスプラチン少量持続投与法 . Drug

Delivery Syst 12 : 33 - 37, 1997

The Problem of Autologous Blood Transfusion for the Patients who Underwent
Preoperative Adjuvant Chemotherapy : 5-FU and CDDP
Concentration in the Preserved Autologous Blood

Yoshiyuki Hoya, Susumu Kawano, Satoshi Yamazaki, Ryuuzou Murai,
Kazuo Matai and Yoji Yamazaki
Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

To confirm the safety of autologous blood transfusion in patients of advanced esophageal and gastric cancer undergoing preoperative adjuvant chemotherapy (5-FU : 500 mg/m²/day, continuous infusion on days 1 - 5 and days 8 - 12, CDDP : 5 mg/m²/day, drip infusion on days 1 - 5 and days 8 - 12), we analyzed 5-FU and CDDP concentration in preserved autologous blood and evaluated toxicity with changes in potassium concentration. All data on the 5-FU concentration was below the limit of measurement (< 1 ng/ml). The CDDP concentration showed the effective dose from 0.55 ± 0.25 µg/ml to 0.57 ± 0.25 µg/ml. Changes in potassium concentration in preserved autologous blood and in non irradiated homologous blood were similar. In this study of a low-dose CDDP regimen, the CDDP concentration in preserved autologous blood apparently had no adverse effect on patients. In treatment with a high-dose CDDP regimen, however, it is important to collect autologous blood after the CDDP concentration has decreased sufficiently.

Key words : autologous blood transfusion, advanced esophageal and gastric cancer, preoperative adjuvant chemotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 303 - 306, 2001]

Reprint requests : Yoshiyuki Hoya Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine
3 - 25 - 8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105 - 8461 JAPAN
