口腔悪性腫瘍手術における術前貯血式および希釈式自己血輸血の適応

大関 悟・高木潤吉・大部一成・渡辺伸哉
後藤圭也・大石正道・久保敬司*

Indications for predeposit autologous blood transfusion and hemodilution in patients undergoing operations for oral malignant tumors

Satoru OZEKI · Junkichi TAKAKI · Kazunari OOBU · Shinya WATANABE
Keiya GOTO · Masamichi OHISHI · Keiji KUBO*

Abstract: Predeposit autologous blood transfusion combined with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) has been used at our department since 1995 in patients undergoing operations for oral malignant tumors. This decision was based on studies of blood loss and homologous transfusions in past operations. In this report we discuss the indications, methods and issues of autologous blood transfusion in patients undergoing operations for oral malignant tumors.

Among 88 patients who underwent operations for oral malignant tumors between 1993 and 1995, 40 had blood loss of over 600 ml and 24 (60%) received homologous transfusions. We estimated the average blood loss according to the operation procedure by dividing the patients into seven groups depending on the extent of resection of the primary lesion and whether or not radical neck dissection and reconstruction were performed.

Predeposit autologous blood transfusion combined with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) was given to 13 patients who suffered blood loss of over 600 ml during operations performed 1 year since June 1995. The volume of predeposit blood ranged from 400 to 1600 ml, averaging 1015 ml.

As for the effect of rHuEPO, five patients showed an excellent response and three showed a moderate response; the response rate was 67% (8/13). Blood loss up to 2200 ml could be compensated by predeposit autologous blood transfusion of 1600 ml. Therefore, predeposit autologous blood transfusion combined with r-HuEPO was considered safe and effective when used in patients who undergo operations for oral malignant tumors and have a large volume of blood loss.

Based on our clinical experience, we established schedules for collection of 800, 1200, and 1600 ml of predeposit autologous blood within 6 weeks with the use of MAP preservative solution.

Key words: autologous blood transfusion (自己血輸血), oral malignant tumor (口腔悪性腫瘍), erythropoietin (エリスロポエチン)

九州大学歯学部口腔外科学第1講座

(主任: 大石正道教授)

*九州大学歯学部附属病院歯科麻酔科

(主任: 池本清海教授)

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Kyushu University

(Chief: Prof. Masamichi Ohishi)

*Department of Dental Anesthesiology, University Dental Hospital Attached to the Faculty of Dentistry, Kyushu University (Chief: Prof. Yoshimi Ikemoto)

受付日: 平成9年8月18日

緒 言

近年、同種血輸血に伴う合併症を回避する目的で、多くの分野での手術において自己血輸血が普及してきた。自己血輸血法は貯血式、希釈式、回収式があるが、このうち液状保存での貯血式は、簡便で経済的かつ安全で確実性があるため、最も汎用性がある自己血輸血法である¹⁾。貯血式自己血輸血の適応として、待機(予定)手術であること、手術術式が一定で術中出血量が予測できること、全身状態が良好(術前に貧血のない症例)であること、などがあげられる。口腔悪性腫瘍の手術では拡大手術や種々の再建に伴う出血のため輸血する症例が多いが、一般に悪性腫瘍患者においては、待機手術でないことや術前の放射線療法や化学療法による骨髓機能抑制、それに伴う貧血や全身状態の低下などの問題点があり、術前の自己血貯血が困難であるとされていた。

しかし、赤血球造血因子製剤である遺伝子組換えエトエリスロポエチン(recombinant human erythropoietin: 以下、rHuEPO)が貯血後の貧血改善に用いることができるようになり²⁾、全身状態や造血能の低下した悪性腫瘍患者においても術前の自己血貯血が可能となってきた。私たちはこれまでの当科における口腔悪性腫瘍手術での出血量と輸血の状況をふまえた上で、rHuEPOを併用した術前貯血式自己血輸血を開始した。そこで今回、口腔悪性腫瘍患者の手術における自己血輸血の適応、方法、問題点について検討し報告する。

対象および方法

当科において自己血輸血を開始する前の2年2か月間(1993年4月から1995年5月まで)に手術が行われた口腔悪性腫瘍症例88例を対象として、術中出血量と輸血の状況を調べ、術式による出血量の予測が可能で

あるかを検討した。また、術前治療を行った32例について、術前治療前後のヘモグロビン(以下、Hb)値の変動を調べ、術前貯血の可否について検討した。

当院においてrHuEPOが使用可能となった1995年6月から1996年5月までの1年間に手術を行った口腔悪性腫瘍症例40例のうち、600ml以上の出血が予測された13例において術前貯血式自己血輸血を施行した。貯血量は予測出血量にしたがって400から1600ml行い、貯血の時期は原則として術前治療終了から手術までの2～3週間を利用したが、各症例のHb値や貯血量に応じて、術前治療開始前や治療中にも貯血を行った。rHuEPO(エポジン®)の投与は1回400mlの貯血に対して貯血当日に1回6000国際単位(IU)を静脈内投与し、以後隔日に2回、計3回18000IUを投与した。また鉄剤としてクエン酸第一鉄ナトリウム(フェロミア®)を200mg/日の経口投与を併用した。この自己血輸血症例を対象として貯血の量、期間、保存方法および貯血とrHuEPO投与によるHb値の変動とHb増加量を調べ、rHuEPOの有用性と至適貯血方法について検討した。

結 果

1. 手術術式と出血量

口腔悪性腫瘍の手術術式を原発巣の部位や切除の程度と頸部郭清および再建の有無によって7群に分類して、出血量を検討した(表1)。原発巣のみの切除では上顎全切除(C群)において平均987mlの出血がみられ1例に同種血輸血が行われていた。全頸部郭清術単独(D群)では259～736ml、平均466mlの出血がみられたが、1例も輸血は行われていなかった。原発巣切除と頸部郭清を含めたen-bloc手術(E群:13例)では平均768mlの出血量で、6例に輸血が行われていた。さらに有茎筋皮弁や遊離(筋)皮弁による再建が加わった症例(F群:10例)では、全例500ml以上の出血が

表1 口腔悪性腫瘍の手術術式と出血量 (1993. 4～1995. 5)

術 式	症例数	出血量	平均	同種血輸血	輸血率	輸血量	平均	非輸血例
A. 軟組織部分切除	35	10～ 370	80	0	0	—	—	0
B. 下顎骨切除術	8	130～ 654	282	0	0	—	—	1 / 1
C. 上顎全切除術	3	750～1360	987	1	33	400	400	1 / 2
D. 全頸部郭清術	8	259～ 736	466	0	0	—	—	2 / 3
E. 部分切除+郭清	13	370～1052	768	6	46	400～800	633	1 / 6
F. 部分切除+郭清+再建	10	550～1783	1056	6	60	800	800	2 / 4
G. 拡大切除+郭清+再建	11	698～2496	1650	11	100	800～2400	1490	—
計	88			24	27%			7 / 16*

*術後 Hb10以下/出血量600cc 以上

図1 術前治療によるHb値の変動

図2 口腔悪性腫瘍手術における出血量と輸血

みられ、平均1056mlで6例に輸血が行われていた。原発巣の切除が広範囲の軟組織や上下顎骨を含んだ拡大手術（G群：11例）においては698～2496ml、平均1650mlで、全例に輸血が行われていた。

各群の輸血施行率はA、B、D群は0％、C群33％（1／3）、E群46％（6／13）、F群60％（6／10）、G群100％（11／11）であった。600ml以上の出血がみられた40例のうち24例に同種血輸血が行われており、600ml以上の出血例における同種血輸血の回避率は40％（16／40）であった。しかし、この輸血を行わなかった16症例のうち7例において術後のHb値が10g／dl以下の貧血がみられた。

2. 口腔悪性腫瘍患者の術前Hb値（図1）

術前治療を行った32症例のうち入院時Hb値が11g／dl未満であったのは2例のみで残り30例は12g／dl以上であり、20例は13g／dl以上と良好なHb値であった。術前治療後のHb値の低下が最も大きかったのは、化学療法の多剤併用（VAC-ADR）を行った症例で、強い骨髄抑制のため4.5g／dlの低下を認めた。しかし、当科での術前治療の主体であるプレオマイシン（BLM）110mgと22.5Gyの放射線併用療法は骨髄抑制がほとんどなく、この術前治療を行った24例のHb値の低下は平均0.43g／dlと軽度であった。術前治療後30例において貯血可能である11g／dl以上のHb値を保って

表 2 自己血輸血症例

(1995. 6 ~ 1996. 5)

症例	年齢	性	手術術式	術前治療	貯血量	貯血期間	保存方法	希釈式	出血量	自己血輸血	同種血輸血
1	49	女	E	—	400	1週間	液状		777	400	
2	33	女	E	—	400	1	液状	400	1696	800	400
3	56	男	E	22.5Gy+BLM	800	2	液状		617	800	
4	73	男	E	30 Gy+UFT	800	2	液状		794	800	
5	59	男	E	22.5Gy+BLM	800	2	液状		952	800	
6	70	男	E	—	800	2	液状		768	800	
7	72	男	G	—	800	2	液状		1577	800	400
8	52	男	G	22.5Gy+BLM	1200	3	液状	400	2156	1600	
9	61	女	F	22.5Gy+BLM	1200	6	液状		1015	1200	
10	28	男	G	CDDP+ADR	1200	9	凍結+液状	400	1631	1600	
11	64	男	F	22.5Gy+BLM	1600	7	液状*		1600	1600	
12	70	男	F	22.5Gy+BLM・CDBCA	1600	6	凍結+液状		936	1200	(400廃棄)
13	51	男	G	22.5Gy+BLM・CDBCA	1600	6	凍結+液状	400	2142	2000	

* : スイッチバック法

いた。

3. 自己血輸血症例

1995年6月以降の1年間に600ml以上の出血が予測された13例に術前貯血を行い自己血輸血を施行した。13例のうち男性10例、女性3例で、年齢は28から73歳、平均56.8歳であった。手術術式はE群7例、F群3例、G群4例で、E群以上の術式で自己血輸血を行わなかったのは1例のみであった(図2)。また、出血量が貯血量を大幅に上回り同種血輸血を併用した症例が2例あり、結局600ml以上の出血がみられた13例のうち2例に同種血輸血が行われており、同種血輸血の回避率は84.6% (11/13) であった。

1) 貯血方法

自己血輸血を行った13症例の一覧を表2に示す。貯血量は400ml 2例、800ml 5例、1200ml 3例、1600ml 3例でいずれも1回貯血量は400mlであった。貯血期間は400mlが1週間、800mlが2週間であったが、1200mlでは1週間毎に3週間で貯血を行ったのは1例のみで、6週間、9週間各1例、1600mlでは6週間2例、7週間1例であった。保存方法はMAP保存液による液状保存を原則としたが、保存可能期間の6週ンを越える症例は術前治療前貯血の凍結保存(3例)やスイッチバック法³⁾(1例)を行った。また予測出血量に対し貯血量が不十分と思われた4症例は術直前採血による希釈式を併用した。症例2、7は出血量が貯血量を大きく上回ったため、400mlの同種血輸血を併用した。一方、症例7は1600mlの貯血に対して出血量が936mlであったため、戻し輸血を1200ml行い、自己血400mlが廃棄された。

2) 800ml 貯血症例

3例においては3週間の放射線照射22.5GyとBLM 110mg同時併用後、手術までの2週間の休止期間に1回400mlを1週間間隔で800ml貯血した。2例は術前治療を行わなかったため、入院から手術までの術前検査期間を利用して行った(図3)。

Hb値の変動は1回400ml貯血により約1g/dlの低下がみられ、rHuEPO投与によりある程度のHbの回復が見られるものの、貯血前の値まで回復する症例はみられなかった。手術前日までのHb値の低下は5症例ともほとんど同じで、平均1.3g/dlであった。1600mlの出血のため同種血輸血400mlを併用した症例7を除いた他の4例は出血量が800ml前後であり、自己血800mlの輸血により術後7日目までに貯血前のHb値まで回復した(図3)。

3) 1200ml 貯血症例

3週連続して400mlの貯血を行った症例8では術直前のHbは貯血前より2.4g/dl低下した。症例9(図4)は入院時より貯血を開始し、術前治療期間を含めて2週間毎に400ml、計1200mlの貯血を行い、貯血後のrHuEPO投与は18000IUを1回の皮下注で行った。各400ml貯血の2週間後にはHb値は貯血前の値に回復し、手術前日には入院時のHb値11.4g/dlに回復した。手術では1015mlの出血に対して1200mlの自己血輸血を行った。術後1週および4週のHb値は12.0と13.4g/dlで良好な回復がみられた。

症例10(図5)は上顎骨肉腫の症例で、術前のCDDPとADRの併用療法による骨髓機能抑制が考えられたので、まず入院時に400mlの貯血を行ったが、

図3 800cc貯血症例

61歳 女性 下顎肉肉癌 (T4N2bM0)

図4 症例9 1200cc術前貯血によるHb値の変動

手術日までにMAP保存液の保存期間6週間を越えるため、凍結保存とした。術前治療終了時Hbは10.6g/dlとなり、さらに400mlの貯血により10以下となったが、rHuPO投与により手術前日には11.1g/dlと良好な回復がみられた。上顎全切除術による1631mlの出血に対して術直前400ml採血による希釈式を併用し、1600mlの自己血輸血を行った。

4) 1600ml貯血症例
連続4週間の貯血は困難であったので、入院時と術前治療開始前後の2週間に400mlを2回と術前治療終了から手術までの2週間に400mlを2回、計1600ccの貯血を行った。1例(症例11)は手術までに6週間の液状保存期間を越えるため、スイッチバック法³⁾を採用した。
症例13(図6)は下顎肉肉癌(T4N2cM0)の症例

図5 症例10 1200cc 術前貯血による Hb 値の変動

図6 症例13 1600cc 術前貯血による Hb 値の変動

で、1回目の貯血分が手術までに保存期間を越える可能性があったので、凍結保存としたが、結果的には3週間の術前治療をはさみ6週間以内(41日)で手術を行った。術前治療前後に400ml 2回づつの貯血を行ったが、Hb 値の回復は良好で、1.3g/dl の低下にとどまり、術直前の Hb 値は12.7g/dl であった。手術は下顎骨半側切除、両側頸部郭清術、腹直筋皮弁とチタンプレートによる再建を行い、2142ml の出血に対して、貯血1600ml に術直前採血400ml を加え、2000ml の自己血輸血を行った。他の2例の1600ml 貯血による Hb

の低下は2.3g/dl と4.3g/dl で、術直前の Hb は10.6g/dl と10.0g/dl であったが、全身状態に問題なく、予定通りの貯血と手術の施行が可能であった。

4. rHuEPO (エポジン®) の作用

1) エポジン® の効果

貯血後に使用した rHuEPO の有効性を評価するため、手術前日までの Hb 増加量としてデルタ Hb (Δ Hb) を表3の式により算出し、貯血量別有効性判定基準⁴⁾にしたがって評価した。この結果、著効5例、有効3例、やや有効2例、無効2例で、67%の有効率であった。

表3 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（エポジン®）の効果

症例	年齢	貯血量	貯血期間	ΔHb*	判定**
1	49	400	1週間	0.0	無効
2	33	400	1	4.6	著効
3	56	800	2	1.1	著効
4	73	800	2	-0.2	無効
5	59	800	2	0.9	有効
6	70	800	2	0.9	有効
7	72	800	2	0.6	やや有効
8	61	1200	6	3.9	著効
9	52	1200	3	1.9	著効
10	28	1200	9	2.3	著効
11	64	1600	7	1.6	有効
12	70	1600	6	1.2	やや有効
13	51	1600	6	3.0	著効

貯血直前 Hb×貯血量

Hb 増加量* = (術直前 Hb - 投与開始日 Hb) + Σ (ΔHbg/dl) 循環血液量

効果判定**	ΔHb		
	400, 800cc貯血	1200cc貯血	1600cc貯血
著効	1.0~	1.5~	2.0~
有効	0.7~0.9	1.0~1.4	1.5~1.9
やや有効	0.3~0.6	0.5~0.9	1.0~1.4
無効	-0.3~0.2	-0.5~0.4	-1.0~0.9
悪化	~-0.4	~-0.6	~-1.1

2) 副作用

エポジン®投与後に頭重感の訴えが2例、倦怠感の訴えが1例あったが、投与前後に脈拍や血圧その他のバイタルサインの変動はなく、投与中止や貯血に影響するような重篤な副作用は見られなかった。また採血時や貯血、戻し輸血に伴うトラブルは全く生じなかった。

考 察

手術における大量出血に対して輸血は不可欠であり、近代外科の発展に輸血が大きく貢献してきたことはいうまでもない。しかし一方では、通常行われている同種血輸血によって輸血後肝炎、AIDS等のウイルス感染症や移植片対宿主病（GVHD）の発症など輸血副作用が医学的のみならず社会的にも大きな問題となっている⁵⁾。特にGVHDはまれではあるが致命的であるため、平成8年4月に同種血輸血によるGVHDに対する厚生省緊急安全性情報⁶⁾が出され、予定された手

術では自己血輸血の実施を考慮するようにとの勧告が行われた。口腔外科領域においても舌癌手術患者の輸血後GVHDによる死亡例が報告されている⁷⁾。輸血感染症については現時点では一応の安全性が確立しているが、WHOは1996年世界保健報告⁸⁾において、過去20年間でエイズ、エボラ出血熱、狂牛病など30種の人と動物の新たな感染症が見つかり、その多くは治療法や予防ワクチンがまだ確立されていないと発表しており、いつまた輸血による新種の感染症が起こり、エイズ騒動のようなパニックが起こることも限らないのが現状である。自己血輸血はこれらの輸血副作用の発症を防止できる唯一の輸血療法であり、その普及は時代の要求となっている。

自己血輸血法は術前貯血式、術直前採血による希釈式、術中・術後出血回収式があるが、このうち液状保存での貯血式は、簡便で経済的かつ安全で確実性があるため、最も汎用性がある自己血輸血法である¹⁾。貯血式自己血輸血の適応として、緊急を要さない待機（予定）手術であること、手術術式が一定で術中出血量が予測できること、全身状態が良好（術前に貧血のない症例）であること、などがあげられ、口腔外科領域では外科的矯正手術が最も良い対象とされてきた^{9, 10)}。しかし最近の顎矯正手術における技術の発達と確立や手術器具の開発普及により、多くの症例、特に最も手術頻度の高い下顎枝矢状分割術においては出血量が抑えられてきており¹¹⁾、輸血の必要性がなくなっているのが現状である。

一方、口腔悪性腫瘍の手術では拡大手術や種々の再建に伴う出血のため、口腔外科領域の手術においては輸血する症例が最も多い。当科において過去2年2か月間に手術を行った口腔悪性腫瘍手術例88例のうち、600ml以上の出血が40例にみられ、このうち24例（60%）に同種血輸血が行われていた。残り16例は同種血輸血が回避されたものの7例において術後にHb値が10g/dl以下の貧血がみられた。結局、悪性腫瘍手術88例のうち同種血輸血が行われた24例にこの7例を加えた31例（35%）が自己血輸血の対象となるものと思われた。また同種血輸血は悪性腫瘍患者の免疫能を低下させ、腫瘍の再発率が増加するとの報告¹²⁾もあることから、悪性腫瘍患者の輸血にこそ術前貯血式自己血輸血の適応があり、その実施が望まれる。しかし、一般に悪性腫瘍患者においては、待機手術でないことや術前の放射線療法や化学療法による骨髄機能抑制、それに伴う貧血や全身状態の低下などの問題点があり、術前の自己血貯血が困難であるとされてきた。ところが赤血球造血因子製剤である遺伝子組換えヒトエリスロポエチンが貯血後の貧血の改善に用いることができるようになったこと²⁾やMAP保存液により6週間の液状冷蔵保存が可能となったこと¹³⁾から、全身状態や造血能の低下した患者においても術前の自己血貯血

が可能となってきた。

そこでまず口腔悪性腫瘍の手術において、術前貯血が可能であるかどうかについて検討を行った。当科での術前治療は、多くの症例において3週間の放射線・BLM同時併用を行っているため、悪性腫瘍の診断がついて入院し、各種の検査後、術前治療を開始するまでに最短で1週間、術前治療期間の3週間、さらに術前治療後手術までの2週間の休止期間を加えると、診断から手術まで6週間となり、ちょうどMAP保存液の保存期間と同じである。術前治療を行わない症例においては、診断がついた後、あるいは再発や転移が判明してから、局所と全身の各種検査を行いつつ入院の段取りをつけて手術にいたるまで最低2週間は必要である(図3)。rHuEPOの投与により、1週間毎に400mlの貯血が可能であることから¹⁴⁾、術前治療後手術までの2週間あるいは術前治療を行わない症例でも各種検査に必要な2週間を利用して最低でも800mlの貯血が可能である。この時期に患者の全身状態からみて貯血可能かどうかについては、術前治療を行った32症例のうちほとんどの症例が入院時Hb値が12g/dl以上と良好で、また当科での術前治療の主体であるBLM110mgと22.5Gyの放射線併用療法は骨髄抑制がほとんどないためHb値の低下は平均0.43g/dlと軽度であり、術前治療後30例において貯血可能である11g/dl以上のHb値を保っていた。

貯血式自己血輸血を適応する場合、手術術式が一定で術中出血量が予測できることが重要な条件の1つであるが、口腔悪性腫瘍の手術術式とそれに伴う出血量は原発巣の進展範囲や転移の有無、再建の方法さらには術者の技術や経験のレベルによって大いに異なってくる。そこで、手術術式を原発巣の切除の程度と頸部郭清および再建の有無によって7群に分類して出血量を検討したところ、出血量の予測はある程度可能であることがわかった。表1に示す各群の平均出血量は上顎全切除(C群)では約1000ml、全頸部郭清術単独(D群)では約500ml、原発巣切除と頸部郭清を含めたen-bloc手術(E群)では約800ml、有茎筋皮弁や遊離(筋)皮弁による再建が加わった症例(F群)では約1000ml、原発巣の切除が広範囲の軟組織や上下顎骨を含んだ拡大切除(G群)では約1600mlであったことから、自己血輸血を行う場合、C群800ml、D群400ml、E群800ml、F群800~1200ml、G群1200~1600mlを一応の貯血量の目安として準備を行うこととした。

自己血輸血を行った13症例のうち出血量が貯血量を大きく上回り同種血輸血の併用を余儀なくされた症例が2例にみられた。逆に出血量が予想より少なかった症例(1600ml貯血に対して936mlの出血)では400mlが廃棄された。その他の症例についてはおおむね予測出血量に対して予定通りの貯血が可能であった。特に2週間に800mlの貯血に対しては、rHuEPOの投与

下で全く問題なく行い得た。しかし、1200ml貯血の場合400mlを3週間連続で貯血した症例8(図4)では3回目にはHbの回復がほとんどみられなかった。開心術症例や股関節手術症例ではrHuEPOの投与下に3週間で1200mlの自己血の貯血が十分可能であると報告^{14, 15)}されているが対象が比較的若い健康な症例であり、悪性腫瘍患者で放射線照射や抗癌剤の投与を行った患者には400mlの3週間連続貯血は負担が大きいものと思われた。吉田ら¹⁶⁾は400ml献血を行った健康な成人女性の血液学的動態を検索した結果、14日目には網状赤血球の割合およびMCHC値が正常化し、平均血清EPO濃度は最高値を示したことから、自己血400ml採血後2週目が最も手術に適した時期であると述べている。今回1200mlの貯血を行った3例のうち症例9では骨髄抑制があまりみられない放射線・BLM術前併用治療の前(入院時)、中、後に2週間隔で400cc3回の貯血を行ったが、Hbの回復は良好でいずれも貯血前のHb値に回復しており(図4)、貯血の間隔は2週間が理想であると思われた。今後、骨髄抑制があまりない術前治療の場合の1200mlの貯血には術前治療期間も含め400mlを2週間隔で3回行うこととした。

一方、6週間以上をかけてCDDPとADRの多剤併用療法を行った症例10では、全身状態良好な入院時にまず1回目の貯血を行ったが、手術までに6週ンを越えるため凍結保存とした。この症例はかなり強い骨髄抑制が認められ、術前治療終了後2回目の採血時Hb値は14.4から10.6g/dlに低下したが、rHuEPO投与によるHb値の回復は良好で、術前治療後800mlを貯血し、計1200mlの貯血が可能であったうえに手術前日には11.1g/dlまで回復した(図5)。佃ら¹⁷⁾は5-fluorouracil, THP-adriamycin, cisplatin, peplomycinなどの頭頸部癌でよく用いられるいずれの化学療法や放射線療法による貧血に対しても、rHuEPOは貧血の防御や改善に有効かつ安全性の高い薬剤であることを報告している。吉田ら¹⁸⁾は術前放射線・化学療法後の口腔癌患者に対し800mlを目標とした術前貯血において、rHuEPO投与群と非投与群を比較し、投与群では限られた期間にほぼ目標の800cc貯血し得たのに対し、非投与群では赤血球数やHb値が採血前より有意に低下したため、貯血量が少なくなり、貯血に要した期間も長くなったと述べ、rHuEPO投与により確実かつ安全な自己血貯血が可能であることを示した。今回自己血輸血を行った13例のエポジン®の効果は著効5例、有効3例で67%の有効率であった。無効の2例を含めエポジン®の使用によりほとんどの症例において決められた期間内に目標量の貯血を行うことが可能であった。

自己血輸血を行う際には一定の期間にどれだけの貯血が可能であり、どの程度の出血まで対応できるかの問題がある。今回最も貯血量の多かった1600mlの場合には、まず術前治療開始前に400ml貯血を2回、術

図7 術前貯血スケジュール

前治療終了から手術までに2回の貯血を行ったが、手術までに6週間を越える可能性があったので、初回貯血分はスイッチバックや凍結保存を行った。しかし、2例では6週間以内に1600mlの貯血を行い得た。この3症例のHbの低下は1.3, 2.3, 4.3g/dl, 術直前のHbは12.7, 10.6, 10.0g/dlで症例によってかなり差がみられたが、いずれも全身状態に問題なく、予定通りの貯血と手術の施行が可能であった。このように6週間で1600mlの貯血は必ずしも容易ではないが、rHuEPOの使用により可能であった。症例13では1600mlの貯血と術直前に400ml採血による希釈式を併用することで2142ccの出血の対応が可能であった。当科における過去3年間の口腔悪性腫瘍の手術128例のうち最大の出血量は2496mlであり、2000ml以上出血した症例はわずか5例(4%)であった。それゆえ、口腔悪性腫瘍の手術では1600mlの貯血が必要な症例は非常に少なく、ほとんどの症例では800から1200mlの貯血があれば同種血輸血は回避可能であると考えられた。しかし、手術までの期間が限られている時には予測される出血量に対し十分な貯血が確保できない場合があり、基本的にはなるべく出血しないような手術手技、麻酔管理を心がけるべきである。当科では自己血輸血を開始してからは貯血量を念頭において、確実に丁寧な止血操作で手術を行うようになり、最近では出血量が減少する傾向にある。

自己血輸血にもうひとつの問題として、術前貯血式は患者が担癌状態の時に貯血するため、末梢血に循環している癌細胞の存在が上げられる。Sandbergら¹⁹⁾は悪性腫瘍患者の8.8%において末梢血に腫瘍細胞が存在していたことを報告しており、そのような自己血輸血による腫瘍細胞の播種によって、転移や再発を引

き起こす可能性が指摘されている。これに対して、吉田ら^{20, 21)}はMAP保存液中で悪性腫瘍が1週間以上生存できないことや白血球除去フィルターにより癌細胞が完全に除去できることを明らかとし、これらの処置により自己血輸血を安全に行い得ると述べている。当科では術前1週間以内の貯血や希釈式の術直前脱血など、MAP液に1週間以上保存されない血液や凍結保存した血液を輸血する場合には白血球除去フィルターを用いて、存在するかもしれない腫瘍細胞の除去を心がけている。

以上の経験から800ml, 1200ml, 1600mlの貯血スケジュールを図7のごとく設定した。原則としてMAP保存液による液状保存で、6週間以内の貯血スケジュールとし、貯血のために手術時期を遅らせることはしない。しかし、抗癌剤の多剤併用療法による術前治療などで手術までに6週間を越えるような場合には1, 2回目の貯血は凍結保存が必要となる。今後このスケジュールに従った貯血による自己血輸血を行い、症例を重ねて貯血量に応じた至適貯血法を検討してゆきたい。またrHuEPOの投与方法(静注と皮下注のどちらが良いか)や自己血輸血症例の免疫能、術後感染、予後について同種血輸血症例と比較検討してゆく予定である。

結 語

当科における口腔悪性腫瘍手術での出血量と輸血の状況を調べ、これに基づきrHuEPOを併用した術前貯血式自己血輸血を施行し、口腔悪性腫瘍手術における自己血輸血の適応、方法、問題点を報告した。

1. 1993年4月から1995年5月までに行われた口腔悪性腫瘍手術88例のうち、600ml以上の出血は40例み

られ、このうち同種血輸血が24例(60%)に行われていた。

2. 手術術式を原発巣の切除の程度と頸部郭清術および再建の有無によって7群に分類し出血量を検討したところ、出血量のある程度の予測は可能であることが分かった。

3. 1995年6月以降の1年間に600ml以上の出血が予測された13例に、rHuEPO投与下に術前貯血による自己血輸血を施行した。貯血量は400mlから1600mlで平均1015mlであった。

4. rHuEPOの効果は13例中、著効5例、有効3例で67%の有効率であった。大量の出血が予測される口腔悪性腫瘍の手術にrHuEPO投与下で術前貯血式自己血輸血が適応であることが示された。

5. MAP保存液による6週間以内の800ml, 1200ml, 1600mlの貯血スケジュールを設定した。

謝辞

貯血式自己血輸血を行うにあたり、ご指導をいただきました鹿児島大学歯学部口腔外科学第1講座吉田雅司先生に深謝いたします。また、貯血にご協力いただき種々ご助言いただきました九州大学医学部輸血部稲葉頌一講師に深謝いたします。

本研究の概要は第50回日本口腔科学会(1996年4月:鹿児島)、第41回日本口腔外科学会(1996年11月:東京)および第51回日本口腔科学会(1997年4月:新潟)で発表した。

引用文献

- 1) 前田平生: 自己血輸血とは。造血因子 5: 132-136 1994.
- 2) Goodrough, L.T., Rudnick, S., et al.: Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. N. Engl. J. Med. 321: 1163-1168 1989.
- 3) 富士武史, 桜井 隆共著: 整形外科自己血輸血マニュアル 第1版, 金原出版, 東京, 1993, 52-53頁.
- 4) 前田平生, 東 博彦, 他: 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。医学のあゆみ 161: 163-176 1992.
- 5) 遠山 博: 輸血の歴史と同種血輸血の副作用・合併症。造血因子 5: 122-130 1994.
- 6) 厚生省薬務局: 緊急安全性情報 No.96-1, 輸血用血液による輸血後移植片対宿主病(GVHD)について。日本薬剤師会雑誌48(巻

末綴込): 1-4 1996.

- 7) 金 健三, 植野 茂, 他: 舌癌手術後に発症した移植片対宿主病(GVHD)の1例。日口外誌 37: 1159-1164 1991.
- 8) World Health Organisation: World Health Report 1996. Journal of Communicable Diseases 28: 215-219 1996.
- 9) 久保諒修, 金 健三, 他: 大阪歯科大学第1口腔外科における顎矯正手術の臨床統計的観察。日口外誌 2: 128-137 1989.
- 10) 中西 徹, 嶋田 淳, 他: 顎矯正手術における自家血輸血の応用。日歯麻誌 19: 343-349 1991.
- 11) 宮手浩樹, 横田光正, 他: 当科過去7年間における顎矯正手術の臨床統計的観察。顎変形誌 7: 31-39 1997.
- 12) Blumberg, N., Heal, J., et al.: Further evidence supporting a cause and effect relationship between blood transfusion and earlier cancer recurrence. Ann. Surg. 207: 410-415 1988.
- 13) 福岡自己血輸血研究会編: 自己血輸血ハンドブック。改訂版, 九州大学出版会, 福岡, 1995, 30-32頁.
- 14) 前田平生, 東 博彦, 他: 整形外科領域における貯血式自己血輸血施行手術患者に対する Recombinant Human Erythropoietin (EPOCH) の臨床評価—多施設共同用量比較試験—. 現代医療 25: 1068-1086 1993.
- 15) 許 俊鋭, 尾本良三: 心臓外科領域における自己血輸血のエリスロポエチンによる応用。造血因子 5: 137-141 1994.
- 16) 吉田雅司, 杉原一正, 他: 400ml採血後の造血過程に関する血液学的検討。日口外誌 41: 721-725 1992.
- 17) 佃 守, 持松いずみ, 他: 遺伝子組換えヒト Erythropoietin の頭頸部癌治療への応用—化学療法, 放射線治療との併用—. BIOTHERAPY 6: 603-610 1992.
- 18) 吉田雅司, 杉原一正, 他: 口腔癌患者の術前貯血式自己血輸血療法における遺伝子組換えヒトエリスロポエチンの有効性。自己血輸血 8: 39-45 1995.
- 19) Sandberg, A.A., Moore, G.E., et al.: The frequency of tumor cells in the bone marrow and blood. Cancer 11: 1180-1186 1958.
- 20) 吉田雅司, 河野一典, 他: 赤血球保存液における悪性腫瘍細胞活性。自己血輸血 7: 14-16 1994.
- 21) 吉田雅司, 河野一典, 他: 白血球除去フィルターの癌細胞除去能に関する実験的検討。口科誌 44: 408-411 1995.