腎癌手術における自己血輸血の有用性

藤岡 知昭¹⁾ 野村 一雄¹⁾ 岡本 知士²⁾
鈴木 薫³⁾ 瀬尾喜久男⁴⁾ 久保 隆¹⁾

¹⁾岩手医科大学泌尿器科学講座

²⁾岩手県立釜石病院泌尿器科

³⁾山本組合総合病院泌尿器科

⁴⁾八戸日赤病院泌尿器科

(平成6年9月21日受付)

EFFICACY OF AUTOLOGOUS BLOOD TRANSFUSION IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA UNDERGOING RADICAL NEPHRECTOMY

Tomoaki Fujioka¹⁾, Kazuo Nomura¹⁾, Tomoshi Okamoto²⁾, Kaoru Suzuki³⁾,
Kikuo Seo⁴⁾ and Takashi Kubo¹⁾

¹⁾Department of Urology, Iwate Medical University
(Director: Prof. T. Kubo)

²⁾Department of Urology, Iwate Prefectural Kamaishi Hospital
(Chief: T. Okamoto)

³⁾Department of Urology, Yamamoto Kumiai General Hospital
(Chief: K. Suzuki)

⁴⁾Department of Urology, Hachinohe Red Cross Hospital
(Chief: K. Seo)

Predeposit autologous blood transfusion was performed in 40 patients with renal cell carcinoma who underwent radical nephrectomy between January 1989 and June 1994. No homologous blood was transfused in 31 cases (77.5%) of which 27 cases (81.8%) prepared for predeposit autologous blood ≥ 600 ml. The prognosis of 20 patients with the autologous blood transfusion until December 1991 was compared with that of 25 patients with homologous blood transfusion during the same period. Recurrence-free rate of autologous blood transfused patients was significantly ($p < 0.05$) lower than that of homologous blood transfused cases. There was no significant difference of survival rate among autologous and homologous blood transfused cases. Patients transfused with homologous whole blood had significantly ($p < 0.05$) poorer survival than autologous blood transfused cases, in addition to significantly ($p < 0.01$) higher tumor recurrence.

These results suggested that autologous blood transfusion had a potential to improve the prognosis of renal cell carcinoma.

I. 緒 言

自己血輸血の悪性腫瘍症例の手術への導入は、その多くの利点を有するにもかかわらず¹⁾、整形外科や心臓外科等の良性疾患を対象とした領域に比較し未だ広く普及していない。その理由として癌患者では、1) 術前に貧血の状態が多い、2) 待機手術といえども可及的速やかに手術を行う必要

があり、貯血期間に制限がある、3) 手術の多用性により出血量の推定が難しい、4) 手術後または術前に化学療法を併用する機会が多い、5) 採血の際、がん細胞混入の可能性等を指摘することができる。一方、腎癌患者は、1) 貧血を呈する症例が少ない、2) 予後に宿主免疫能の関与を受け易い悪性腫瘍である、3) 術後補助療法は各種 BRM

(biological response modifiers) による免疫療法が主役である等の特性を有することより、著者らは根治的腎摘除術を自己血輸血の最適な対象と考え、その導入を試みている。今回、腎癌症例における自己血輸血の有用性を報告する。

II. 症例および方法

1. 症例

1989年1月より1994年6月までの期間に、岩手医科大学泌尿器科および関連施設において、根治的腎摘除術を予定した転移巣を有しない腎細胞癌患者のうち、腫瘍の進展度、予定手術内容に関係なく術前ヘモグロビン(Hb)値、12.0g/dlの40症例(男性31例、女性9例)を自己血貯血輸血の適応とし、自己血貯血を施行した。平均年齢は60.4±9.8歳(±SD)で、その分布は32~78歳であった。

2. 貯血方法

自己血は貯血式液状保存とし、週1回、初回量400mlの採血を原則とし、「戻し輸血法」(leap frog法)により600ml以上の貯血を目標とした。貯血期間は手術準備期間の2~3週とし、貯血により手術を延期することのない様にHb値10g/dlの時点で採血を中止した。症例の大多数は遺伝子組み換えエリスロポエチンが貯血性貧血の保健適応となる以前の症例であり、これを使用しなかった。

3. 予後の検討

自己血輸血により根治的腎摘除術を施行した症例のうち、術後30カ月以上経過した(1991年12月まで症例)20症例(自己血輸血例)の非再発率および生存率を、同時期に同種血輸血下に同手術を施行した25例(同種血輸血例)と比較検討した。同種血輸血の追加を必要とした自己血輸血例は同種血輸血例とした。これら症例の進展度および異型度は日本泌尿器科学会および病理学会の「腎癌取り扱い規約」により分類した。さらに、同種血輸血例を保存血液または新鮮血液輸血例と濃厚赤血球と新鮮凍結血漿の併用輸血例の合計した15症例(全血輸血例)と濃厚赤血球のみの輸血例10症例(濃厚赤血球輸血例)とに分け、非再発率および生存率を同様に自己血輸血例と比較検討した。

4. 統計学的検討

Fisherのプログラムを用いて、Kaplan-Meier法により術後非再発率曲線および生存率曲線を作成し、2群間の検定はgeneralized wilcoxon法によりまた3群間はLogrank法により施行し、 $p < 0.05$ を有意の差異とした。

III. 結 果

1. 術前貯血量と自己血輸血量

表1に示すごとく、術前貯血量は、400~1,200mlであり、40症例中33例(82.5%)で600ml以上の貯血が可能であり全症例の77.5%で同種血輸血の追加を必要とすることなく自己血輸血のみで根治的腎摘除術を施行することが出来た。貯血量と同種血輸血の回避率との関係を見ると、貯血量600ml以上では、80.8%程度の症例で同種血輸血の追加を必要とせず、貯血量400mlの症例でも57.1%の症例で自己血輸血のみによる手術が可能であった(表1)。

2. 自己血輸血例と同種血輸血例の非再発率および生存率の比較

術後30カ月以上経過した自己血輸血例20症例と同時期の同種血輸血例25例の背景因子を表2に示す。年齢、性別、進展度・異型度において両群間に著明な偏りを認めなかった。濃厚赤血球輸血例と全血輸血例の輸血量は、前者で600ml以下、後者では800ml以上であり、輸血量により同種血輸血例は2群に区別された。これら症例の非再発曲線を図1に示す。

両群間の比較において、 $p = 0.0224$ と自己血輸血において有意に非再発率が高率であった。さらに自己血輸血例と全血輸血例および濃厚赤血球輸血例の3群間の比較では $p = 0.0185$ であり、また

表1 腎癌疾患における自己血貯血量と同種血輸血回避率

貯血量(ml)	症例数	自己血輸血例	自己血+同種血輸血例	同種血輸血回避率(%)
400	7	4	3	57.1
600	20	16	4	80.0
800	9	7	2	77.8
1,000	3	3	0	100
1,200	1	1	0	100
(合計)	(40)	(31)	(9)	(77.5)

81.8

表2 自己血輸血例および同種血輸血例の患者背景の比較

	自己血輸血例	同種血輸血例	(濃厚赤血球)	(全血)
症例数	20	25	(10)	(15)
平均年齢	57.4±10.4	60.2±10.8	(63.1±5.1)	(58.5±6.9)
男女比	17/3	19/6	(7/3)	(5/1)
進展度				
pT1	1	0	(0)	(0)
pT2	13	18	(8)	(10)
pT3a	3	6	(2)	(4)
pT3b	1	1	(0)	(1)
異型度				
G1	11	14	(6)	(8)
G2	7	10	(4)	(6)
G3	0	1	(0)	(1)
輸血量 (ml)	400-1,200	400-2,800	(400-600)	(800-2,800)

図1 1989年1月より1991年12月の期間の自己血輸血群 (20症例) と同種輸血例 (25症例) の根治的腎摘除術後の非再発率曲線の比較。(p=0.0224)

図2 1989年1月より1991年12月の期間の自己血輸血群 (20症例) と全血輸血例 (15症例) および濃厚赤血球輸血例 (10症例) の根治的腎摘除術後の非再発率曲線の比較。(logrank 検定 p=0.0185)

自己血輸血例 vs 全血輸血例 (p=0.0073), 自己血輸血例 vs 濃厚赤血球輸血例 (p=0.153), 全血輸血例 vs 濃厚赤血球輸血例 (p=0.2996)

自己血輸血例と全血輸血例間の比較では p=0.0073 と前者で有意に高率であった。自己血輸血例と濃厚赤血球輸血例 (p=0.057) および濃厚赤血球例と全血輸血例 (p=0.2996) との 2 群間では有意の差異を認めなかった (図 2)。

自己血輸血例と同種血輸血例の生存率曲線を図 3 に示す。両群間の比較において p=0.1129 と有意の差異を認めなかった。自己血輸血例と全血輸血例および濃厚赤血球輸血例の 3 群間の比較では p=0.0236 であり、また自己血輸血例と全血輸血例間の比較では p=0.0360 と前者で有意に高率であった。自己血輸血例または濃厚赤血球例と全血輸血例の 2 群間の比較では p=0.0865 と有意の差異を認めなかった (図 4)。

図3 1989年1月より1991年12月の期間の自己血輸血群 (20症例) と同種輸血例 (25症例) の根治的腎摘除術後の生存率曲線の比較。(p=0.1129)

図4 1989年1月より1991年12月の期間の自己血輸血群 (20症例) と全血輸血群 (15症例) および濃厚赤血球輸血例 (10症例) の根治的腎摘除術後の生存率曲線の比較。 (logrank 検定 $p=0.0236$)
自己血輸血例 vs 全血輸血例 ($p=0.0360$), 濃厚赤血球輸血例 vs 全血輸血例 ($p=0.0865$)

IV. 考 察

自己血輸血は、肝炎等の輸血後感染症や transfusion associated graft versus host disease (TA-GVHD) の予防手段に加え^{1)~3)}、癌治療の一助としての役割を果たす可能性を有している。すなわち、1973年、Opelz らにより、腎移植における術前の同種血輸血が移植腎の生着率を高めることが報告⁴⁾されて以来、移植免疫と表裏の関係にある腫瘍免疫において同種血輸血による癌宿主免疫能の抑制に注意が払われている。現在までに、1) 免疫抑制物質であるプロスタグランチン E_2 の分泌促進⁵⁾、2) natural killer (NK) 活性の抑制^{6)~8)}、3) 内因性インターロイキン 2 (IL-2) 分泌抑制⁹⁾、4) IL-2 によるリンパ球の活性化の抑制¹⁰⁾、5) 細胞障害性 T 細胞の活性化抑制⁸⁾、6) suppressor cell の誘導⁸⁾¹¹⁾等の現象が報告されており、癌患者の予後に与える悪影響が憂慮されている。癌患者は自己血輸血の適応外とする報告¹²⁾があるものの、著者らは悪性腫瘍に対する無血手術には限界があることより、自己血輸血の導入が同種血輸血を回避する身近な手段と考え、先に述べた背景により根治的腎摘除術施行症例にその導入を試みている。方法は、特殊な装置や技術が不要である液状貯血式がその保存や使用上簡便であり推奨できる。著者らは、既に腎癌患者の80%の症例で600 ml の貯血が可能であり、その場合の Hb 値の低

下は2g/dl 程度であると報告している¹³⁾。今回、腎癌40例において、術前400~1,200ml の自己血を液状貯血し、その約80%で自己血輸血のみの手術を施行出来た。よって、自己血輸血の導入により根治的腎摘除術施行例の50%以上の症例で同種血輸血を回避できることになる。

同種血輸血と悪性腫瘍の予後との関係は、1982年、Burrows らの大腸癌の報告以来¹⁴⁾、大腸癌¹⁵⁾¹⁶⁾、肺癌¹⁷⁾、乳癌¹⁸⁾、胃癌^{19)~23)}および下腿軟部肉腫²⁴⁾において検討されており、輸血例の予後が非輸血例に比較し不良であると報告されている。一方、肺癌²⁵⁾²⁶⁾、乳癌²⁷⁾および腎癌²⁸⁾において、輸血例と非輸血例の間で生存率または再発率に有意の差異がないと報告されており、悪性腫瘍の予後に与える同種血輸血の影響に関し未だその結論が出ていないのが現状である。今回、腎摘除術後60~30カ月の経過観察において自己血輸血群で同種血輸血群に比較し有意に再発が有意に少ないことより自己血輸血の導入による腎癌予後の可能性が示された。しかし、生存率においては両群間に有意の差異を認めなかった。今後、より長期の経過観察が必要である。

同種血輸血において、どの血液成分を使用するかは術中出血量、輸血量に依存する場合が多く、腫瘍手術において手技の向上により出血量、輸血量の減少によりその予後を改善したと報告されている²⁹⁾。また、悪性腫瘍の予後および免疫能に影響を与える血液成分の検討もされている。すなわち前立腺癌、大腸直腸癌および子宮頸癌において、保存血液および新鮮血液の全血または新鮮凍結血漿等の血漿成分を多く含有する血液の輸血例は、濃厚赤血球輸血例に比較し再発率や死亡率が高いと³⁰⁾³¹⁾、また、前者では後者に比較し皮膚反応により測定した細胞性免疫が低下していると報告されている³²⁾。また、腎移植において、術前の全血輸血例は濃厚赤血球輸血例よりも移植腎の生着が良好であることが知られている³³⁾。今回の症例において、同種血輸血例を全血液または新鮮凍結血漿輸血の輸血を含む例と濃厚赤血球のみの輸血例とに分け、自己血輸血例と比較検討した結果では、全血輸血例で非再発率に加え生存率も有意に低率で

あった。しかし、赤血球例と全血輸血例の間では明らかな術中輸血量に差異を認めることより、この結果は赤血球の有効性を反映しているとは一概に結論できない。自己血輸血例では輸血量に関係なく観察期間内で再発を認めず生存していることより、輸血量に関係なく腎癌患者における自己血輸血の有用性は支持するものである。同種血輸血の場合は術中出血量の減少に心掛けることにより可能なかぎり濃厚赤血球のみの輸血とすることが腎癌予後に寄与する可能性が示唆された。

V. まとめ

1. 腎癌40例において自己血貯血を施行した。根治的腎摘除術施行例の77.5%で同種血輸血を回避できた。

2. 術後30カ月以上の経過観察において、同種血輸血群で有意に非再発が少なかった。生存率においては両群で著明な差異を認めなかった。

3. 同種血輸血例を全血輸血例と濃厚赤血球輸血例に分け自己血輸血例と比較すると、全血輸血群で非再発率に加え生存率も有意に低かった。しかし、この結果は輸血量の差異を反映している可能性がある。

4. 自己血輸血の導入により腎癌の予後を改善する可能性が示唆された。

文 献

- 1) 清川博之：術前貯血による自己血輸血, *Immunohaematology*, 11: 161—167, 1989.
- 2) Surgenor, D.M.: The patients blood is the safest blood. *N. Engl. J. Med.*, 316: 542—544, 1987.
- 3) Sakakibara, T. and Juji, T.: Post-transfusion graft-versus host disease after open heart surgery. (letter) *Lancet*, 8: 1099, 1986.
- 4) Opelz, G., Senger, D.P.S., Mickey, M.R., et al.: Effect of blood transfusion on subsequent kidneytransplant. *Transplant Proc.*, 5: 253—259, 1973.
- 5) Narisawa, T., Kusaka, H., Yamazaki, Y., et al.: Relationship between blood plasma prostaglandin E₂ and liver and lung metastases in colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum*, 33: 840—845, 1990.
- 6) 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.
- 7) Gascon, P., Zoumbos, N.C. and Youg, N.S.:

Immunologic abnormalities in patients receiving multiple blood transfusions. *Ann. Int. Med.*, 100: 173—177, 1984.

- 8) 土増 聡, 寺田信國, 佐野晴夫：輸血時期を中心とした輸血の抗腫瘍免疫への影響に関する影響. *日外会誌*, 93: 1—8, 1992.
- 9) Kalechman, Y., Gafter, U., Sobelman, D., et al.: The effect of a single whole-blood transfusion on cytokine secretion. *J. Clin. Immunol.*, 10: 99—105, 1990.
- 10) 藤岡知昭, 工藤卓治, 石倉功一, 他：腎細胞癌に対するインターロイキン2の治療成績と輸血の免疫動態に及ぼす影響. *日泌尿会誌*, 81: 269—303, 1990.
- 11) Smith, M.D., Williams, J.D., Coles, C.A., et al.: The effect of blood transfusion on T-suppressor cells in renal dialysis patients. *Transplant Proc.*, 13: 181—183, 1981.
- 12) Miller, C.B., Jones, R.J., Piantadosi, S., et al.: Decreased erythropoietin response inpatients with the anemia of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 322: 1689—1692, 1990.
- 13) 野村一雄, 長谷川道彦, 石倉功一, 他：腎癌手術に試みた自己血輸血の経験, *泌尿紀要*, 38: 137—141, 1992.
- 14) Burrow, L. and Tartter, P.: Effect of blood transfusion on colonic malignancy recurrence rate. (letter) *Lancet*, 2: 662, 1982.
- 15) Foster, R.S. Jr., Costanza, M.C., Foster, J.C., et al.: Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer. *Cancer*, 55: 1195—1201, 1985.
- 16) Voogt, P.J., van de Velde, C.J.H., Brand, A., et al.: Perioperative blood transfusion and cancer prognosis. *Cancer*, 59: 836—843, 1987.
- 17) Tartter, P.I., Burrows, L. and Kirschner, P.: 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.
- 18) Hyman, N.H., Foster, R.S. Jr., Demeules, J.E., et al.: Blood transfusions and survival after lung cancer resection. *Am. J. Surg.*, 149: 502—507, 1985.
- 19) Tartter, P.I., Burrows, L., Paratestas, A.E., et al.: Perioperative blood transfusion has prognostic significance for breast cancer. *Surgery*, 97: 225—231, 1985.
- 20) 金田道弘, 堀見忠司, 二宮基樹, 他：胃癌生存率に及ぼす輸血の効果. *外科*, 48: 1061—1064, 1987.
- 21) Kaneda, M., Horimi, T., Ninomiya, M., et al.: Adverse affect of blood transfusion on survival

- of patients with gastric cancer. *Transfusion*, 27: 375—381, 1988.
- 22) 寺田信國, 土増 聡, 川口 晃, 他: 坦癌宿主の生存率に及ぼす輸血の影響. *Biotherapy*, 3: 1129—1131, 1989.
- 23) Terada, N., Sano, H. and Kodama, M.: Effect of perioperative blood transfusion on prognosis of gastric cancer-retrospective evaluation using proportional model of Cox-. *Ann. Cancer Res. Ther.*, 1: 55—60, 1992.
- 24) Rosenberg, S.A., Seipp, C.A., White, D.E., et al.: Perioperative blood transfusions are associated with increased rates of recurrence and decreased survival in patients with high-grade soft-tissue sarcoma of extremities. *J. Clin. Oncol.*, 3: 689—709, 1985.
- 25) Keller, S.M., Groshen, S., Martini, N., et al.: Blood transfusion and lung cancer recurrence. *Cancer*, 62: 606—610, 1988.
- 26) Keller, S.M., Groshen, S., Martini, N., et al.: Blood transfusion and lung cancer recurrence. *Cancer*, 62: 606—610, 1988.
- 27) Foster, R.S. Jr., Foster, J.C. and Costanza, M. C.: Blood transfusions and survival after surgery for breast cancer. *Arch. Surg.*, 119: 1138—1140, 1984.
- 28) Moffat, L.E.F., Sunderland, G.T. and Lammont, D.: Blood transfusion and survival following nephrectomy for carcinoma of kidney. *Brith. J. Urol.*, 60: 316—319, 1987.
- 29) Cameron, J.L., Crist, D.W., Sitzmann, J.V., et al.: Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am. J. Surg.*, 161: 120—125, 1991.
- 30) Blumberg, N., Heal, J.M., Chuang, C., et al.: Further evidence supporting a cause and effect relationship between blood transfusion and cancer recurrence. *Ann. Surg.*, 207: 410—415, 1988.
- 31) Marsh, J., Donnan, P.T. and Hammer-Hodges, D.W.: Association between transfusion with plasma and the recurrence of colorectal carcinoma. *Br. J. Surg.*, 77: 623—626, 1990.
- 32) Nielsen, H.J., Hammer, J.H., Moesgaard, F., et al.: Comparison of the effect of SAGM and whole-blood transfusions on postoperative suppression of delayed hypersensitivity. *Can. J. Surg.*, 34: 146—150, 1991.
- 33) Horimi, T., Terasaki, P.I., Chia, D., et al.: Factors influencing the paradoxical effect of transfusions on the kidney transplants. *Transplantation*, 35: 320—323, 1983.
-