原 著

食道癌手術における自己血輸血の検討

日本医科大学第2外科 (主任: 田中茂夫教授)

小 熊 将 之 渋谷 哲 男 内 山 喜一郎
天 神 敏 博 大 坂 信太郎 塩 谷 猛
有 田 淳 南 部 弘太郎 田 中 茂 夫

同種血輸血の輸血感染症・合併症, 免疫抑制作用の回避, 無輸血手術, 同種血輸血の削減を目的とし, 食道癌手術患者55例を対象に, 自己血輸血法を行った自己血群20例と行わない非自己血群35例を検討した。入院時 Hb 値から食道癌では貧血症例が多いとは言えなかった。stage 別比較では必ずしも進行例で貧血, 低蛋白血症を認めることはなく, stage と入院時 Hb 値, T-P 値とは相関しなかった。術中出血量は平均688ml, 1,400 ml 以下は92%を占めた。自己血群の70%の症例で術中輸血は自己血 2 単位以下であった。新鮮凍結血漿を含め同種血輸血回避率は自己血輸血の導入で飛躍的に向上した。食道癌の適正な自己血貯血量は800ml と考えるが, 周術期合併症を併発すると同種血輸血の可能性は非常に高くなる。術後の Hb 値は非同種血輸血群が高値で安定し, T-Bil 値は同種血輸血群が常に高値を示した。食道癌手術で自己血輸血は有用であると思われる。

索引用語: 自己血輸血, 食道癌手術, 同種血輸血, 同種血輸血回避率, 新鮮凍結血漿

緒 言

同種血輸血は肝炎, AIDS (後天性免疫不全症候群), ATL (成人 T 細胞白血病) などの輸血感染症, GVHD (graft versus host disease) などの輸血合併症, 免疫抑制作用が問題になる。さらに輸血後肝炎は肝硬変から肝癌へ移行する危険性もある。

輸血感染症, 合併症の回避, 免疫抑制作用の問題の解決, 無輸血手術または同種血輸血量の削減を目的として, 当施設では1989年11月より, 低温液状保存による貯血式自己血輸血を開始した。1994年2月からは, エリスロポエチン (以下 rHuEPO と略) の使用も開始した。

対象および方法

1) 対象症例

1989年11月以後の食道癌手術患者73例中, 入院時 Hb 値が11.0g/dl 以上, 体重40kg 以上, 術前化学療法, 放射線療法を行っていない, 開胸・開腹操作による胸部食道全摘術を行った55例を対象とし検討した。自己血貯血を行わなかった非自己血群は35例, 自己血貯血を行った自己血群は20例であった。自己血採血にあ

たっては日本輸血学会の採血基準に従ったが, 年齢による制限は行わなかった。

2) 方法

低温液状保存による貯血式自己血輸血法で行い, 1994年2月より rHuEPO の使用も開始した。

自己血輸血を行う場合は, 患者にその旨を十分に説明し, 同意を得た上で行った。自己血輸血対象患者となった場合は, 入院後早期より鉄剤の内服または経静脈的投与を開始した。自己血採血は1回に400ml (200 ml) 行い, 採血後に低分子デキストラン500ml (250ml) を輸液した。自己血採血の間隔は最低3日間はおくようにし, 最終貯血は手術日より少なくとも3日前に行うことを原則とした。rHuEPO 使用時はエポエチンベータは6,000単位を3日間, 連日または隔日で経静脈的に投与し, エポエチンアルファは24,000単位を1回皮下注射した。術後の輸液管理では, 新鮮凍結血漿 (以下 FFP と略) は使用せず, 加熱処理したタンパク製剤を使用した。術後貧血は Hb 8.0g/dl 以上では同種血輸血は行わず, 鉄剤投与にて経過観察することを原則とした。

3) 統計学的検定

4 群比較は分散分析法を用いた多重比較検定

(ANOVA) により解析し, post hoc test は Scheffe's F 法を使用した。2 群比較は t 検定又は Mann-Whitney の U 検定を使用した。p<0.05 を統計学的有意とした。

成 績

1) 入院時 Hb 値別の症例数の分布

食道癌手術を受けた73例を入院時 Hb 値別に 6 群に分け症例数の分布を検討した。

3, 4 群が46%と約半数を占め, 1, 2 群が25%, 5, 6 群が29%を占めていた。症例は 3, 4 群を頂上とするほぼ山型の分布を示した (図 1)。

2) stage 別の臨床的諸因子の比較検討

対象55例の年齢, 体重, 入院一手術期間, 入院時 Hb 値, 入院時 T-P 値, 術中出血量, 手術時間, 麻酔時間

を比較したが, いずれも stage 間で有意差は認めなかった (表 1)。

入院時 Hb 値, T-P 値とも検査値からは stage 進行症例がより貧血, 低蛋白血症を認めるということとはなかった。

3) 4 群間の臨床的諸因子の比較検討

対象55例を非自己血群, 自己血群に分け, さらに各群を同種赤血球輸血群と非同種赤血球輸血群に分け 4 群に分類し, 臨床的諸因子 (年齢, 体重, 入院一手術期間, 入院時 Hb 値, 入院時 T-P 値, 術中出血量, 手術時間, 麻酔時間) を比較検討した。自己血貯血量は 2 群間で比較したが, 自己血・非同種赤血球輸血群が自己血・同種赤血球輸血群より有意に多かった。その他の各因子は 4 群間で有意差は認めなかった。非自己血群, 自己血群とも, 術中出血量は同種赤血球輸血群が非同種赤血球輸血群より多い傾向を示した (表 2)。

4) 平均同種血輸血量の検討

非自己血群と自己血群の赤血球と FFP の全症例当りの平均輸血量を検討した。

同種赤血球輸血では非自己血群が4.2単位, 自己血群が2.3単位, FFP 輸血では非自己血群が21.6単位, 自己血群が14.4単位とともに自己血群が少ないが有意差は認めなかった (表 3-1)。

5) 同種血輸血回避率

非自己血群と自己血群の輸血回避率を比較すると, 同種血輸血回避率, 同種赤血球輸血回避率, FFP 輸血回避率のいずれも自己血群が高率である (表 3-2)。

6) 非自己血群の輸血単位数

非自己血群35例が 1 例当り何単位の同種赤血球輸血をしているかを検討した。

0 単位—11/35例 (31.4%), 1~4 単位—12/35例 (34.3%), 5~6 単位—5/35例 (14.3%), 7 単位以上—7/35例 (20%) であった。

図 1 入院時 Hb 値別症例数の分布

表 1 stage 別の臨床的諸因子の比較(平均値±標準誤差)

	st 0	st I	st II	st III	st IV
症例数(例)	8	5	4	19	19
年齢(例)	61.3±2.8	59.4±2.4	58.8±6.2	63.2±1.3	61.9±2.0
体重(Kg)	57.9±3.2	62.0±3.6	60.8±3.6	54.1±1.5	53.5±2.2
入院-手術期間(日)	16.0±3.0	16.0±3.3	25.8±6.7	15.7±1.5	16.3±1.7
入院時 Hb 値(g/dl)	14.1±0.6	13.7±0.7	14.1±0.6	13.4±0.3	13.6±0.3
入院時 T-P 値(g/dl)	7.2±0.2	6.7±0.2	7.5±0.1	7.3±0.2	7.0±0.1
術中出血量(ml)	611±130	501±114	659±31	739±172	674±96
手術時間(min.)	430±35	424±27	466±37	402±19	414±16
麻酔時間(min.)	574±68	537±45	555±36	509±22	516±16

表2 4群間の臨床的諸因子の比較(平均値±標準誤差)

	非自己血・ 同種血輸血群	非自己血・ 非同種血輸血群	自己血・ 同種血輸血群	自己血・ 非同種血輸血群
症例数(例)	24	11	7	13
年齢(歳)	63.5±1.4	59.2±2.6	62.0±2.4	60.9±2.3
体重(kg)	56.7±1.9	54.9±2.4	53.1±3.7	55.6±2.1
入院-手術期間(日)	19.6±2.0	11.7±1.0	16.3±1.2	15.8±2.0
自己血貯血量(ml)	0	0	571±81	785±58
入院時 Hb 値(g/dl)	13.1±0.2	14.3±0.5	13.5±0.6	14.2±0.4
入院時 T-P 値(g/dl)	7.2±0.1	7.1±0.3	7.1±0.2	7.1±0.2
術中出血量(ml)	843±143	405±39	845±134	482±45
手術時間(min.)	428±16	373±14	452±41	414±19
麻酔時間(min.)	539±19	469±10	604±77	512±20

表3-1 平均同種血輸血量の比較(平均値±標準誤差)

	平均赤血球輸血量	平均 FFP 輸血量
非自己血群(35例)	4.2±0.8単位	21.6±3.5単位
自己血群(20例)	2.3±0.8単位	14.4±5.9単位

表3-2 同種血輸血回避率の比較

	同種血輸血 回避率	赤血球輸血 回避率	FFP 輸血 回避率
非自己血群 (35例)	3/35例=9%	11/35例=31%	10/35例=29%
自己血群 (20例)	11/20例=55%	13/20例=65%	14/20例=70%

7) 周術期の検査値の変動

Hb 値の変動では、自己血群、非自己血群とも非同種赤血球輸血群が同種赤血球輸血群より常に高値で安定して経過している(図2-1)。

T-Bil 値は、自己血群、非自己血群とも同種赤血球輸血群が非同種赤血球輸血群に較べ術後は常に高値を示しており、同種赤血球輸血群は自己血群、非自己血群とも第5病日に T-Bil 値のピークを認めた(図2-2)。

GOT は術当日は自己血、同種赤血球輸血群が高値であるが、他は4群とも同様の変動を示している(図2-3)。

GPT は4群間で変動に有意差を認めなかった(図2-4)。

8) 廃棄血

貯血した自己血71単位中、1例400ml(2単位)が廃棄され、全自己血貯血単位数に対して2/71単位(2.8%)であった。

考 察

同種血輸血には、(1) 輸血感染症、合併症の問題、(2) 免疫抑制作用の問題があり、これらの問題を解決すると共に、(3) 無輸血手術または、FFP を含む同種血輸血量の削減のためのひとつの方法として自己血輸血法がある。

同種血輸血の輸血感染症は、主に肝炎、AIDS 等ウイルス感染が問題になる。肝炎ウイルスで輸血と関連するのは、B型肝炎ウイルス(HBV)とC型肝炎ウイルス(HCV)で、HBVによる輸血後肝炎(PTH)は、逆受身赤血球凝集反応(reverse passive hemagglutination, RPHA法)の導入により、1977~1981年では3.7%に減少し¹⁾、その後の1988~1989年の追跡調査では、発生は0.25%と報告されている²⁾。HBs抗原検査(RPHA法)が開始され、HBVによるPTHは減少したがゼロにはならない。

非A非B型ウイルスによるPTHは、その80~90%はHCVであるが、第2世代のHCV抗体検査が行われるようになり、HCVによるPTHの発生は非常に減少している²³⁾。しかし少数でも、今なおPTHは存在している。特に、HCV感染は肝癌発症と関連が強く、HCV感染から20年前後で肝硬変、30年前後で肝癌が発症すると言われている²⁴⁾。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)に関しては、HIV-1抗体検査が行われているが、HIV感染後6~8週間は陰性と判定されるwindow期がある²⁾。

同種血輸血の輸血合併症は、輸血後移植片対宿主病(post-transfusion graft versus host disease; PTGV-HD)など致死率の高い疾患がある。これは開心術後に多く認められるが、消化器癌術後でも報告があり、原因製剤は新鮮血、濃厚赤血球、保存血、濃厚血小板、

図2-1 Hb値の変動

図2-2 T-Bil値の変動

- 非自己血・同種血輸血群
- 非自己血・非同種血輸血群
- △— 自己血・同種血輸血群
- ◇— 自己血・非同種血輸血群

図2-3 GOTの変動

図2-4 GPTの変動

図2 周術期の検査値の変動 () または [印; 有意差あり]

洗浄血があり、高単位の輸血を受けた患者に多く認められるが、1単位の輸血で発症した症例も報告されている⁹⁾。

同種血輸血の免疫抑制作用に関しては、1973年に Opelz らが術前に輸血を行うと、移植腎の生着率が向上することを発表した⁹⁾。輸血による免疫抑制作用が示唆され、このことより、担癌患者の外科手術時の輸血がその予後に悪影響を及ぼす可能性があり、臨床的にも輸血の予後に及ぼす影響に関しても数多くの報告がみられる。胃癌、大腸癌、乳癌、肺癌に関して輸血群は非輸血群に比較し、生存率は低下し予後は不良であるという多くの報告がある^{7)~13)}。

輸血に関してのこれらの問題を解決する方法のひとつ

として自己血輸血がある。自己血輸血法には、(1) 貯血式自己血輸血法、(2) 希釈式自己血輸血法、(3) 回収式自己血輸血法がある。貯血式自己血輸血法には(1)-a) 低温液状保存法と(1)-b) 冷凍凍結保存法がある。

当科では、低温液状保存により術前に自己血貯血を400~1,200ml 行っている。この方法は簡便であり、安全にどの施設でも行うことができる。

心血管外科、整形外科領域では比較的自己血輸血は普及しているが、消化器外科領域では癌という悪性疾患を扱うためかまだその数は少ない。

消化器癌患者には、消化器癌よりの出血等による貧血を認める症例もあり、癌疾患であるためにできるだけ早期に手術を行いたい等の特殊性がある。

当施設では、1989年11月より消化器癌手術に際し、低温液状保存による貯血式自己血輸血法を開始し、その数が100例を越えた。

食道癌手術における自己血輸血の有用性に関しての論文も散見されてきている¹⁴⁾¹⁵⁾。

今回は、食道癌手術における自己血輸血に関して検討した。同時期に行われた食道癌手術は73例で、入院時 Hb 値11g/dl 以上、体重40kg 以上、開胸・開腹による胸部食道全摘術を行ったのは55例であった。このうち自己血貯血を行わなかった非自己血群35例、自己血を貯血した自己血群は20例であった。55例の stage 別の臨床的因子の比較で、体重に関して stage 間で有意差は認めなかったが、stage III は53.5kg、stage IV は54.1kg で、stage I の62.0kg、stage II の60.8kg に較べると低体重であった。入院時 Hb 値、入院時 T-P 値も stage 間で有意差を認めず、検査結果からは stage 進行例が貧血、低蛋白血症を認めるとは言えず、stage と入院時 Hb 値、T-P 値とは相関関係を認めなかった。

全食道癌手術症例73例の入院時 Hb 値別の症例数の分布は入院時 Hb 値が12g/dl 以上～14g/dl 未満を頂上とする山型であることから必ずしも食道癌で貧血症例が多いとは言えない。しかし通過障害等を認める進行症例には潜在的な脱水状態、hemoconcentration の可能性を考慮する必要もあると考える。

73例の術中出血量は、最大出血量が3,550ml で、平均出血量は688±572ml であった。600ml 未満が最も多く39例、600ml～1,000ml 未満が21例、1,000ml～2,000ml 未満が9例(1,400ml 以下が7例)、2,000ml～3,000ml 未満が3例、3,000ml 以上は1例であった。60/73例(82%)の症例が1,000ml 未満の出血量である。自己血を800ml 貯血していれば術中同種赤血球輸血が避けられると思われる術中出血1,400ml 以上は67/73例(92%)を占めた。

自己血輸血を行う場合は、自己血の意義は、術中出血に対しての術中輸血用と術後の早期経過中に経験する術後貧血に対しての術後輸血用の2つの意味がある。

自己血群の総自己血貯血単位数は、71単位であった。このうち術中輸血として使用されたのが40単位(56%)、術後輸血として使用されたのが29単位(41%)で、術後輸血はすべて術後術当日から術後第6病日の間に使用されている。廃棄血は2単位(3%)であった。術中自己血輸血40単位の内訳は、術中自己血輸血0単位が3例、2単位が11例、4単位が3例(15%)、2単

位+同種赤血球輸血が3例(15%)であり、70%(14/20例)が2単位以下の自己血輸血で手術を行うことができています。

非自己血群の同種赤血球輸血単位数からも0～4単位の同種赤血球輸血は65.7%(23/35例)であった。800ml の自己血貯血を行っていれば1～4単位を輸血した12/35例(34.3%)の症例は同種赤血球輸血を回避できた可能性が高いと推測される。

食道癌では800ml 貯血が適正貯血量であると考えられる。入院—手術期間も当科では16.3±3.4日間であり、手術を延期することなく自己血を800ml 以上貯血することは可能である。

同種血輸血回避率、同種赤血球輸血回避率、FFP 輸血回避率のいずれもが非自己血群に較べ、自己血群で飛躍的に向上しており、自己血輸血はFFPを含む同種血輸血回避に非常に有用である。

平均輸血量の検討からは同種赤血球輸血量、FFP 輸血量とも非自己血群に較べ自己血群は有意差は認めなかったが少なく、同種血輸血量の削減の面からも有用である。

自己血群20例の同種赤血球輸血例に関して検討してみると、術中の同種赤血球輸血を行ったのは3例(15%)であった。3例とも400ml 貯血で術後も同種赤血球輸血を行っている。1例は術前貧血進行例で、入院時 Hb 値14.3g/dl で400ml 自己血を貯血し、術前 Hb 値は8.8g/dl であり、術中出血量は1,100ml であった。術中に自己血400ml と赤血球2単位、術後に4単位輸血している。2例は術中出血量が1,500ml と900ml で、術中に自己血400ml と赤血球輸血を4単位、自己血400ml と赤血球輸血を1単位している。ともに術後は合併症があり6単位輸血している。

術後のみ同種赤血球輸血を行ったのは4例であり、3/4例は術後合併症を併発している。周術期(術中・術後)に同種赤血球輸血が行われたのは7例(35%)、周術期合併症なしで同種赤血球輸血を行ったのは1例のみで術後経過は順調であったが2単位使用した。自己血群の同種赤血球輸血を行った7例の平均入院時 Hb 値は13.5g/dl、平均自己血貯血量は571ml、平均術中出血量は845ml で、この数値からは同種赤血球輸血の必要性を感じないが、7例中6例が周術期に合併症を有していた。1例は術後 DIC、3例は術後縫合不全、1例は術後に心房細動、脳梗塞、1例は術前貧血進行例である。周術期に合併症を併発すると、自己血貯血を行っていても同種赤血球輸血の可能性は非常に高くな

る。

術前に自己血貯血(脱血)を行うこと、さらに rHuEPO を使用することは患者の赤血球造血能を刺激し、術前・術後を通して鉄剤投与も行うため術後の経過中の造血に対しても有利に働くと推測される。さらに自己血は全血輸血であることも有利な点のひとつでもある。自己血輸血では、その貯血量が少なくても同種血輸血を行うことになり意義は薄らぐが、自己血貯血量が多すぎて自己血が廃棄されることも出来れば避けたい。疾患別、術式別に適正な貯血を行うことが重要である。

周術期の検査値の変動では、Hb 値に関しては自己血群、非自己血群とも非同種赤血球輸血群が同種赤血球輸血群に較べ常に高値で安定した経過であり、非同種赤血球輸血群では自己血群が第14病日頃から非自己血群より高値となり上昇傾向を認める。

T-Bil 値は自己血群、非自己血群とも術後は常に同種赤血球輸血群が非同種赤血球輸血群に較べ常に高値を示した。同種赤血球輸血群はともに術後第5病日にそのピークを認めた。食道癌手術で同種赤血球輸血を行うことは、術後の T-Bil 値を上昇させるひとつの因子となる可能性が示唆される。

GOT, GPT に関しては術後早期は同種赤血球輸血群にやや高い傾向にあるが有意差は認めなかった。

今後の展望は、rHuEPO の登場により貧血患者からの自己血貯血も十分に可能であると考えられる。自己血輸血対象患者の術前 Hb 値は、現在設定している 11.0g/dl 以上という値よりももっと低値に設定できると考えており、入院時 Hb 値 11g/dl 以下の患者にも自己血貯血を開始している。

結 語

消化器癌の手術で、食道癌は自己血輸血の良い適応疾患であると考えられる。食道癌手術での自己血輸血の導入により、FFP を含む同種血輸血回避率は飛躍的に向上した。

本論文の要旨は第49回日本消化器外科学会総会(福岡)において発表した。

文 献

- 1) 片山 透：輸血後非 A 非 B 型肝炎の疫学。肝・胆・膵 14: 523—527, 1987
- 2) 長田広司, 清水 勝：輸血と感染症。外科診療 36: 185—192, 1994
- 3) 野口まゆみ, 大戸 斎：輸血に必要な検査。外科診療 36: 147—154, 1994
- 4) 小俣政男：日本の肝癌。外科診療 73: 487—492, 1995
- 5) 田所憲治, 内田茂治, 宮本正樹他：輸血後 GVHD。最新医 48: 1006—1012, 1993
- 6) Opelz, G, Sengar DPS, Mickey MR, et al: Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants. Transplant Proc 5: 253—259, 1973
- 7) 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, 1986
- 8) 菊地金男, 正宗良知：胃癌手術時の輸血と予後の関係。日輸血会誌 33: 710—715, 1987
- 9) 八木田旭邦, 竹内教能, 伊藤 久他：結腸癌と乳癌の外科手術における輸血と予後。日臨外医会誌 48: 185—191, 1987
- 10) 小野寺久, 前谷俊三, 戸部隆吉：大腸癌患者の予後に与える輸血の影響の検討。日外会誌 90: 1890—1898, 1989
- 11) Blumberg N, Agarwal MM, Chuang C: Relation between recurrence of cancer of the colon and blood transfusion. Brit M J 290: 1037—1039, 1985
- 12) Burrows L, Tartter P: Blood transfusion and colorectal cancer recurrence: A possible relationship. Transfusion 23: 419, 1983
- 13) 今泉宗久, 内田達男, 新美隆男他：肺癌手術における輸血の影響に関する研究。日臨外医会誌 50: 658—663, 1989
- 14) 木ノ下義宏, 鶴丸昌彦, 宇田川晴司他：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
- 15) 正宗良知, 國井康男, 菊地 秀他：食道癌における自己血輸血。自己輸血 9: 185—189, 1997

AUTOLOGOUS BLOOD TRANSFUSION IN SURGERY FOR ESOPHAGEAL CANCER

Masayuki KOKUMA, Tetsuo SHIBUYA, Kiichirou UCHIYAMA, Toshihiro TENZIN,
Shintarou OOSAKA, Takeshi SHIOYA, Atsushi ARITA,
Koutarou NANBU and Shigeo TANAKA

Second Department of Surgery, Nippon Medical School

With the object of avoiding infections, complications, and immunosuppression associated with allogeneic blood transfusion, and reducing the incidence of transfusion-less surgery as well as the volume of allogeneic blood used in transfusion, we studied 55 patients who underwent surgery for esophageal cancer. These patients included 20 who received autologous blood, and 35 who did not receive autologous blood. The Hb level at hospitalization showed that anemia was not a common complication of esophageal cancer. Anemia and hypoproteinemia were not always found in advanced cases, and there was no correlation between tumor stage and Hb level at hospitalization, or between stage and T-P level. The mean intraoperative blood loss was 688 ml, with the loss being than 1,400 ml in 92% of patients. In 70% of the autologous blood group, less than 2 units of autologous blood was transfused intraoperatively. Avoidance rate of allogeneic blood transfusion, including FFP, has increased dramatically with the introduction of autologous blood transfusion. The volume of autologous blood that should be banked for surgery of esophageal cancer is considered to be 800 ml, but when perioperative complications occur, a risk of allogeneic transfusion rises sharply. Postoperative Hb levels were high in the non-allogeneic blood group, and T-Bil levels were constantly high in the allogeneic blood group. In conclusion, autologous blood transfusion seems to be useful for surgery of esophageal cancer.