

診 療

婦人科悪性腫瘍手術症例に対するエリスロポエチン併用 自己血貯血と低血圧麻酔の検討

泉大津市立病院産婦人科

池淵 佳秀 清水 廣 森山 明宏
久保田康愛 野原 当 西村 譲

Autologous Blood Transfusion with Recombinant Human Erythropoietin and Hypotensive Anesthesia in Operation for Gynecological Malignant Tumors

Yoshihide IKEBUCHI, Hiromu SHIMIZU, Akihiro MORIYAMA, Yasue KUBOTA,
Ataru NOHARA and Yuzuru NISHIMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Izumiootsu City Hospital, Osaka

Key words: Autologous blood transfusion • Recombinant human erythropoietin •
Hypotensive anesthesia

緒 言

婦人科悪性腫瘍手術症例では、血管の豊富な骨盤腔内の手術のため大量出血を来し、輸血を必要とすることが多い。しかし、他家血輸血には、肝炎や AIDS など輸血による感染の危険性だけでなく、悪性腫瘍再発の増加や GVHD (graft versus host disease) などの問題があり、手術に際してこの他家血輸血を回避することは重要な問題となってきた¹⁾。

近年、この他家血輸血の回避のため患者自身の血液をあらかじめ採血・保存し、術中に使用する自己血輸血が検討されている²⁾³⁾。また骨髓の造血機能を刺激するという目的で、recombinant human erythropoietin (以下 r-HuEPO と略す) の投与が利用されるようになってきている⁴⁾⁵⁾。一方術中出血を抑えるため、低血圧麻酔が有効であるという報告もある⁶⁾⁷⁾。

我々は、かつて鉄剤・r-HuEPO 併用下に自己血貯血を行い、低血圧麻酔にて術中出血を軽減させ、他家血輸血を回避することができた婦人科悪性腫瘍手術症例 4 例を報告した⁸⁾。今回は症例を重ね

るとともに、r-HuEPO 併用と非併用の自己血貯血を無作為に分けて施行し、r-HuEPO 投与群において自己血造血が非投与群に比べて有意に増加するかを比較検討した。また低血圧麻酔導入前と導入後の広汎子宮全摘症例の出血量、輸血量の比較検討を行った。

研究対象と方法

対象は、当院において自己血貯血・低血圧麻酔導入前(1987～1989年)の広汎子宮全摘術(子宮頸癌 Ib 期)症例 4 例と自己血貯血・低血圧麻酔導入後(1991～1993年)の婦人科悪性腫瘍手術症例 22 例(うち広汎子宮全摘術(子宮頸癌 Ib 期)症例 11 例)である。

自己血貯血は、術前 7～11 日前より 3～4 日間隔に施行。1 回採血量は 200～400ml で、循環血液量補充のため、乳酸加リンゲル液 500ml を輸液しつつ採血した。採血開始日より静注鉄剤 80mg を連日に手術当日まで全症例施行、r-HuEPO は 3,000u 静注を隔日に施行する群(14 例)と施行しない群(9 例)を無作為に分けた。採血した自己血は CPD 液を添加し 4℃の冷蔵庫に保存した。な

お r-HuEPO 製剤は、中外製薬(株)の提供によった。

術中は、笑気・酸素・イソフルレンによる全身麻酔と硬膜外麻酔下に、プロスタグランジン E₁ の持続静注で収縮時血圧を70~80mmHg に維持した。

統計学的処理は、Mann-Whitney U 検定にて行い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

研究成績

自己血貯血・低血圧麻酔導入前と導入後の広汎子宮全摘術(子宮頸癌 Ib 期)症例の年齢・比体重・出血量・輸血量・手術時間を表1にまとめた。年齢・比体重・輸血量・手術時間に有意差は、認められなかった。出血量は低血圧麻酔導入後で有意($p<0.05$)に減少していた。また、自己血貯血・低血圧麻酔導入後の輸血量はすべて自己血輸血のみで施行できた。

表1 自己血貯血・低血圧麻酔導入前、導入後の子宮頸癌 Ib 期、広汎子宮全摘術症例

	導入前 1987~1989 (N=4)	導入後 1991~1993 (N=11)	p
Age(years)	54.0±8.8	44.0±10.7	NS
Relative weight(kg/cm)	0.34±0.05	0.35±0.06	NS
Blood loss(ml)	1,366±455	788±340	0.05
Transfusion(ml)	755±645	860±309*	NS
Oper time(min)	288±54	254±21	NS

NS=not significant Data are presented as mean±SD

*Only autotransfusion

表2 自己血貯血・低血圧麻酔導入後の婦人科悪性腫瘍手術症例

Number	22		
Age (year)	49.5±11.0		
Relative weight (kg/cm)	0.37±0.06		
Diagnosis, stage	Cervical ca.	Ib	11
		IIb	1
	Endometrial ca.	Ia	4
		Ib	3
		II	1
	Ovary ca.	IIc	1
		IIIb	1
Blood loss (ml)	682±332		
Reserved blood (ml)	838±257		
Autotransfusion (ml)	763±307		

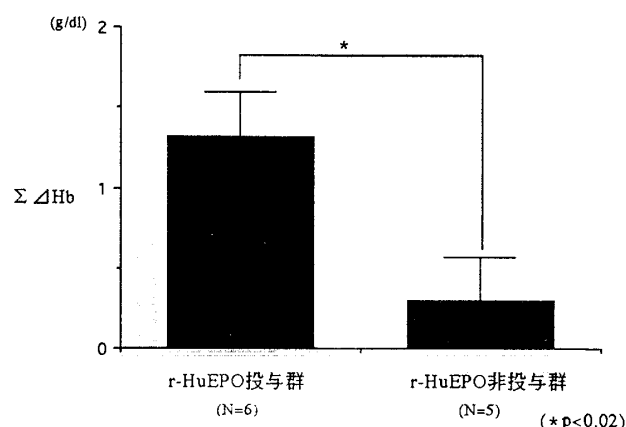


図1 r-HuEPO 投与群と非投与群の手術直前 Hb 値増加量の比較

次に自己血貯血・低血圧麻酔導入後の婦人科悪性腫瘍手術症例の年齢・比体重・診断・出血量・貯血量・自己血輸血量を表2に示す。全例、輸血は自己血のみで施行できた。

上記22症例中、1回採血量400mlを3~4日間に2回施行するという全く同一のスケジュールで自己血貯血した11症例で r-HuEPO の自己血造血の効果を検討した。11症例中、6例は r-HuEPO 投与群、5例は非投与群であった。術前 Hb 増加量は次式より算出した⁹⁾。

$$(\text{Hb 増加量}) = (\text{術当日 Hb 濃度}) - (\text{採血開始 Hb 濃度}) + \Sigma \{ (\text{採血時 Hb}) \times (\text{採血量}) / (\text{循環血液量}) \}$$

#; 循環血液量 = 体重/13

r-HuEPO 投与群の Hb 増加量は、上記の式より $1.31 \pm 0.28 \text{ g/dl}$ 、非投与群は、 $0.30 \pm 0.27 \text{ g/dl}$ となり、投与群において有意 ($p<0.02$) に Hb の増加が認められた (図1)。

考 察

婦人科悪性腫瘍手術症例において他家血輸血を施行することは、肝炎などの感染症や、GVHD、悪性腫瘍再発の増加¹⁾などの合併症を起こす危険性があり、可能な限り回避したいものである。我々の施設では、1991年以降待機婦人科悪性腫瘍手術症例に際しては術前に鉄剤・r-HuEPO 併用下に自己血を貯血してこれを手術時に使用、低血圧麻酔にて術中出血を軽減させ、他家血輸血の回避を試みてきた。今回は、低血圧麻酔の有用性を導

入前と導入後の比較により検討し、さらに r-HuEPO 投与の有用性を投与群、非投与群の比較により検討した。

1. 低血圧麻酔の有用性

低血圧麻酔は、末梢血管抵抗の低下により低血圧を誘導するのが一般的であり、硬膜外麻酔の併用や血管拡張剤が広く用いられている。血管拡張剤として今回使用したプロスタグランディン E₁ は、動脈平滑筋に直接作用し、血管抵抗を低下させ、心拍出量を増加させるため、冠循環・腎機能への影響が少なく、脳圧の上昇も軽度であり、安全性の高いことが知られている⁶⁾。また Powell et al.⁷⁾は、Nitroglycerin を血管拡張剤として使用した低血圧麻酔施行の広汎子宮全摘術症例において、出血量は $1,133 \pm 247$ ml から 331 ± 65 ml と有意に減少、手術時間も有意に短縮しており、他家血輸血を施行した確率は 81% から 11.5% になったと報告している。今回我々の症例においても出血量は約 40% の減少が認められた。Powell et al. の報告においても指摘されているように、比較している症例に 4～5 年の時間的差異があり、術者の技術的問題、子宮頸部腫瘍の部位・大きさなどを考慮すると単純に比較できない面もあるが、それらを考慮しても有意な減少があると考えられる。

2. エリスロポエチン投与の有用性

最近、外科領域において、r-HuEPO を用いた自己血貯血が数多く検討されている。Maeda et al.⁴⁾ は、術前 24 日前より r-HuEPO (6,000u, 3 回/week) および鉄剤を投与した 5 例と、鉄剤投与のみの 7 例の整形外科患者において、400ml × 3 回の術前貯血を行った。第 1 回採血前と第 3 回採血後の Hb 値を比べると、r-HuEPO 投与群では、13.6g/dl から 12.7g/dl と 0.9g/dl の低下であったのに対し、非投与群では、13.8g/dl から 10.7g/dl と 3.1g/dl もの低下を示したと報告している。Goodnough et al.⁵⁾ も同様に r-HuEPO 投与群において明らかに貧血の改善率が良好であり、r-HuEPO の有効性を報告している。我々は r-HuEPO 3,000u を隔日に静注施行する群と施行しない群において同様な結果を得た。r-HuEPO の投与量に関しては、1 回 6,000～9,000u を週 3

回投与の方が優れているとの報告もみられるが、3,000u 隔日において我々は有意な Hb 増加を認めている。術前、1 回採血量 400ml を 3～4 日間隔に 2 回施行する貯血メニューにおいては、3,000u の投与量で充分と考えられる。投与方法に関しては、最近、Watanabe et al.¹⁰⁾ が、今回我々が施行した頻回静注法と同様の効果を単回皮下注法により報告しており、投与時期・投与方法に関しては今後検討していく課題であると考ええる。

r-HuEPO の副作用としては、血圧上昇、血栓症などの報告が散見されるが今回施行中は全く認められなかった。また、r-HuEPO は細胞増殖因子であり、悪性腫瘍症例に使用する際には、癌細胞の増殖に及ぼす影響が問題点となる。しかし、r-HuEPO の腫瘍細胞増殖に及ぼす影響に関しては、婦人科悪性腫瘍株を用いた清水ら¹¹⁾ の報告、マウスの実験腫瘍を用いた大槻ら¹²⁾ の報告があり、いずれも腫瘍細胞に対する増殖促進作用はみられなかったとしており、r-HuEPO は悪性腫瘍症例に対しても、悪影響を及ぼすことなく使用できると考えられる。

以上より、婦人科悪性腫瘍手術症例において他家血輸血を回避する為に、低血圧麻酔施行、r-HuEPO 併用自己血貯血が有効であることが示唆された。

今後、婦人科領域においても整形外科領域や心臓外科領域と同じように、広く一般に低血圧麻酔、自己血貯血による手術が普及することを期待する。

文 献

1. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Moossazadeh J, Warren P, Hendrickson M. The clinical significance of blood transfusion at the time of radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 110—113
2. Kruskall MS, Leonard S, Klapholz H. Autologous blood donation during pregnancy: Analysis of safety and blood use. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 938—941
3. O'Dwyer G, Mylotte M, Sweeney M, Egan EL. Experience of autologous blood transfusion in an obstetrics and gynaecology department. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 571—574
4. Maeda H, Hitomi Y, Hirata R, Tohyama H,

- Suwata J, Tsuzuki N, Shindo H.* Erythropoietin and autologous blood donation. *Lancet* 1989; 2: 284
5. *Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, Ballas SK, Collins ML, Crowley JP, Kosmin M, Kruskall MS, Lenes BA, Menitove JE, Silberstein LE, Smith KJ, Wallas CH, Abels R, Tress MV.* Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1163—1168
 6. 吉嶺孝和, 小田利通, 吉村 望. Prostaglandin E₁ の低血圧麻酔への応用. *麻酔* 1981; XXX: 664—671
 7. *Powell JL, Mogelnicki SR, Franklin EW, Chambers DA, Burrell MO.* A deliberate hypotensive technique for decreasing blood loss during radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 196—202
 8. 久保田康愛, 清水 廣, 野原 当, 西村 譲, 塩川泰裕, 湯浅晴之. 婦人科悪性腫瘍手術症例に対するエリスロポエチン併用自己血貯血と低血圧麻酔. *臨婦産* 1993; 47: 207—210
 9. 時岡 剛, 新名主宏一, 納 光弘. 自己血貯血における遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチンの効果. *最新医学* 1993; 48: 1027—1033
 10. *Watanabe Y, Fuse K, Naruse Y, Kobayashi T, Yamamoto S, Konishi H, Horii T, Shibata Y.* Subcutaneous use of erythropoietin in heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 479—484
 11. 清水 廣, 京 哲, 中西一吉, 中澤愛子, 小川晴幾, 田中善章, 松崎 昇, 井上正樹, 上田外幸, 谷澤 修, 山崎正人, 市村 宏. 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* 1990; 4: 1474—1479
 12. 大槻鉄朗, 寺田信國, 馬 暁春, 斉ノ内良平, 佐野晴夫, 土増 聡, 小玉正智. 遺伝子組換えヒトエリスロポエチンの In vivo および In vitro における悪性腫瘍の増殖に及ぼす影響. *Biotherapy* 1991; 5: 24—29

(No. 7574 平6・10・14受付)