

原 著

婦人科悪性腫瘍手術症例における自己血輸血，同種血輸血の 生存率および術後細胞性免疫能に関する検討

エボジン自己血輸血研究会(代表：寺島芳輝)

¹⁾東京慈恵会医科大学産婦人科学教室

²⁾東北大学医学部産科婦人科学教室

³⁾名古屋大学医学部産婦人科学教室

⁴⁾神戸大学医学部産科婦人科学教室

⁵⁾久留米大学医学部産婦人科学教室

⁶⁾埼玉医科大学総合医療センター輸血部

⁷⁾東京慈恵会医科大学輸血部

木村 英三¹⁾ 落合 和徳¹⁾ 岡村 州博²⁾

水谷 栄彦³⁾ 丸尾 猛⁴⁾ 嘉村 敏治⁵⁾

前田 平生⁶⁾ 星 順隆⁷⁾ 田中 忠夫¹⁾

Investigation of Long-term Outcome and Postoperative Cellular Immunity in Patients Who Received Autologous Blood Transfusion or Homologous Blood Transfusion in Surgery for Gynecologic Malignancy

Eizo KIMURA¹⁾, Kazunori OCHIAI¹⁾, Kunihiro OKAMURA²⁾, Shigehiko MIZUTANI³⁾, Takeshi MARUO⁴⁾,
Toshiharu KAMURA⁵⁾, Hiroo MAEDA⁶⁾, Yasutaka HOSHI⁷⁾ and Tadao TANAKA¹⁾

Study Group on Epogin in Autologous Blood Transfusion (Chairman : Yoshiteru Terashima)

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University School of Medicine, Kobe

⁵⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Kurume

⁶⁾Department of Transfusion Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical School, Saitama

⁷⁾Department of Transfusion Medicine, The Jikei University of Medicine, Tokyo

概要 子宮頸癌，子宮体癌のⅠ期，Ⅱ期の症例(102例：子宮頸癌66例，子宮体癌36例)を対象とし，術前貯血として800mL，1,200mLを目標貯血量とし自己血のみを輸血した自己血輸血群(Autologous Blood Transfusion；ABT，58例：子宮頸癌44例，子宮体癌14例)と術前に自己血貯血を施行せず，同種血のみを輸血した同種血輸血群(Homologous Blood Transfusion；HBT，26例：子宮頸癌22例，子宮体癌4例)の術前および手術3週後までの細胞性免疫および予後について検討した．細胞性免疫能についてはCD4陽性細胞数(CD4)，CD8陽性細胞数(CD8)，リンパ球幼若化反応，NK活性の推移を，生存率についてはABT，HBT (median follow up period, 3.43年)で比較検討し，以下の結果を得た．

1. ABT，HBTの生存率は，ABTで91.8%，HBTで73.5%と有意($p=0.0142$)な差を認めた．
2. ABT，HBT無病生存率は，ABTで83.8%，HBTで70.3%と有意($p=0.0499$)な差を認めた．
3. 細胞性免疫能の手術3週後までの変動については，リンパ球幼若化反応において，HBTでは有意な

変化が認められなかったのに対し、ABTでは、手術3週後で有意な増加が認められた。また、CD4、CD8およびNK活性については両群とも手術3週後まで低下したが、ABT、HBTの2群間で有意な差は認めなかった。

以上の結果より、自己血輸血は、同種血輸血により生じる副作用の防止のみならず生存率、再発に対しても有利であることが示唆された。また、手術後の細胞性免疫が生存率に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

Abstract Objective : To investigate cellular immunity in relation to the number of CD4⁺, and CD8⁺ cells, lymphocyte blastogenesis and changes in activity of NK cells and to evaluate the prognostic value of autologous blood transfusion (ABT) and homologous blood transfusion (HBT) at surgery for gynecologic malignancies.

Methods : We investigated cellular immunity before and 3 weeks after surgery, and long-term outcomes in 66 patients with cervical cancer and 36 patients with endometrial cancer. The patients were previously divided into two groups : 1. The ABT group of 58 cases, 44 of cervical cancer and 14 of endometrial cancer, in which 800 ml or 1,200 ml of autologous blood was preserved preoperatively and only autologous blood was used for transfusion during surgery. 2. The HBT group of 26 cases, 22 of cervical cancer and 4 of endometrial cancer, in which no autologous blood was stored and only homologous blood was used during surgery.

Results : 1. There were significant differences between the ABT and HBT groups in 4.5 year overall survival (91.8% vs 73.5%, $p = 0.0142$) and 4.5 year disease-free survival (83.8% vs 70.3%, $p = 0.0499$). 2. In post-operative cellular immunity, lymphocyte blastogenesis showed no significant changes in HBT but had significantly increased in ABT at 3 weeks after surgery. The levels of CD4⁺ and CD8⁺ cells and activity of NK cells were decreased until 3 weeks after surgery with no significant difference between the two groups.

Conclusions : We conclude that autologous blood transfusion during surgery is superior to homologous blood transfusion for patients with gynecologic malignancies with respect to overall survival and disease-free survival. Moreover, the results suggest the possibility that postoperative cellular immunity has an effect on prognosis.

Key words : Autologous blood transfusion · Gynecologic malignancy · Erythropoietin · Survival · Immune function

緒 言

近年、ウイルスなどに対するスクリーニングの精度の向上および放射線照射などにより、同種血輸血の安全性は高まってきているが、依然、輸血感染症、Graft Versus Host Disease (GVHD)などの副作用の問題は解決されていない¹⁾。このような状況から、輸血に関するインフォームドコンセントを十分行うことは勿論であるが、同種血輸血の副作用を回避する手段として術中、術後の出血量を極力少なくする手術方法や遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (Recombinant Human Erythropoietin, rHuEPO) 併用による自己血輸血が普及し、整形外科^{2)~4)}、心臓外科^{5)~6)}のみならず、消化器外科^{7)~9)}、婦人科^{10)~12)}、泌尿器科¹³⁾などの悪性腫瘍症例にも積極的に実施されている。

本研究では、1994年11月より1996年3月まで婦人科悪性腫瘍症例を対象として、rHuEPO使用

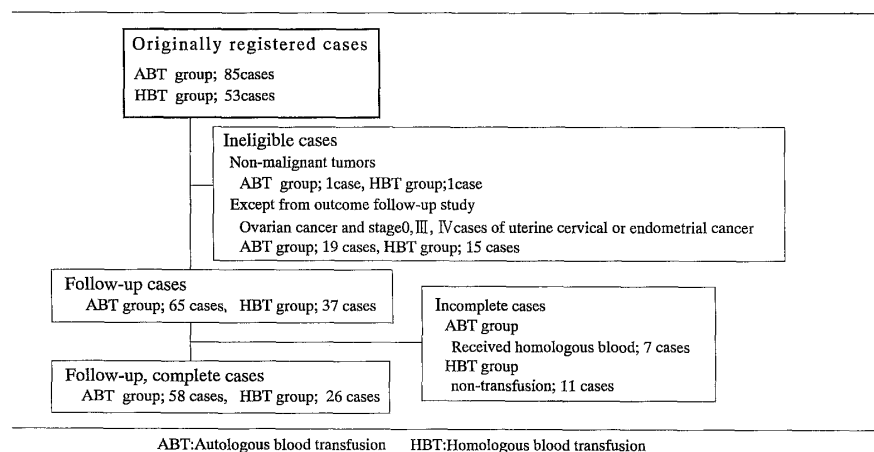
による自己血輸血の有効性、安全性を報告し、さらに自己血輸血群 (Autologous Blood Transfusion ; ABT) と同種血輸血群 (Homologous Blood Transfusion ; HBT) における術後細胞性免疫能を比較検討した¹⁰⁾。その結果、悪性腫瘍症例においても自己血貯血時の、rHuEPO 併用は有効性、安全性ともに非悪性腫瘍症例と同等であることが確認され、また、細胞性免疫能については、手術1週後のリンパ球幼若化反応が、自己血輸血群に比べ同種血輸血群で低下する傾向が認められ、術後免疫能においても同種血輸血より有利である可能性が示唆された。

輸血と免疫能については1973年 Opelz et al. の同種血輸血が免疫能を抑制し、腎移植患者の生着率が輸血施行例で成績がよいという報告¹⁴⁾や同種血輸血が免疫能を抑制し悪性腫瘍症例の予後を悪化させる一因になるという報告^{15)~18)}がある。一方、

Table 1 List of participating medical institutions

Medical Institution	Investigator
旭川医科大学 産婦人科	石川 陸男, 木村 広幸, 石谷 敬之
秋田大学医学部 産婦人科	田中 俊誠, 大山 則昭, 佐藤 宏和
東北大学医学部 産婦人科	岡村 州博, 吉田 裕司
福島県立医科大学 産婦人科	佐藤 章, 山田 秀和
新潟市民病院 産婦人科	徳永 昭輝
埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科	木下 勝之, 高木 章美, 大久保 貴司
昭和大学医学部 産婦人科	岡井 崇, 長塚 正晃
東京慈恵会医科大学 産婦人科	田中 忠夫, 小林 重光
東京慈恵会医科大学附属第3病院 産婦人科	福島 和夫, 高野 浩邦, 渡辺 直生
慶應義塾大学医学部 産婦人科	野澤 志朗, 青木 大輔
日本大学医学部 産婦人科	山本 樹生, 高木 健次郎
順天堂大学医学部 産婦人科	吉田 幸洋, 古堅 善亮
虎の門病院 産婦人科	佐藤 孝道, 古市 郁子
聖マリアンナ医科大学 産婦人科	石塚 文平, 齊藤 馨
東海大学医学部 産婦人科	牧野 恒久, 村松 俊成
国立東静岡病院 産婦人科	窪田 利幸
名古屋市立大学医学部 産婦人科	鈴森 薫, 荒川 敦志
大垣市民病院 産婦人科	木下 吉登, 服部 専英
大阪市立大学医学部 産婦人科	荻田 幸雄, 西村 貞子, 中村 嘉宏, 金岡 靖
神戸大学医学部 産婦人科	丸尾 猛, 竹内 聡
広島大学医学部 産婦人科	大濱 紘三, 重松 和志
国立福山病院 産婦人科	難波 克年, 山本 昌彦, 平林 光司
高知医科大学 産婦人科	深谷 孝夫, 森岡 信之, 池上 信夫
久留米大学医学部 産婦人科	嘉村 敏治, 藤吉 啓造, 牛嶋 公生

Table 2 Chart of registered patients



自己血輸血, 同種血輸血の両群の予後を比較した報告では, 予後に差がないという報告¹⁹⁾²⁰⁾と自己血輸血群の方が良好という報告²¹⁾があり, 一定の見解は得られていない。

そこで, 今回, 自己血輸血群, 同種血輸血群における生存率および術後細胞性免疫の影響について, 本研究会の登録症例のうち, 術式が比較的均

一化され卵巣癌根治術に比べ予期せぬ出血が少ないと思われる子宮頸癌および子宮体癌から予後が良好な0期を除いた102症例を対象として24施設による non-randomized control study を実施した (Table 1)。

対象ならびに方法

1. 対象症例

Table 3 Patient characteristics

		ABT group (n=58)	HBT group (n=26)	p-value
Age (years)	Mean $\pm$ SD	50.3 $\pm$ 9.90	48.0 $\pm$ 12.6	p=0.352 ¹⁾
Body weight (kg)	Mean $\pm$ SD	53.4 $\pm$ 8.89	55.8 $\pm$ 7.50	p=0.243 ¹⁾
Hb (g/dL)	Mean $\pm$ SD	12.6 $\pm$ 0.98	12.1 $\pm$ 1.68	p=0.087 ¹⁾
Diagnosis	Uterine cervical cancer	44	22	p=0.366 ²⁾
	Uterine endometrial cancer	14	4	
Stage	Uterine cervical cancer			p=0.587 ²⁾
	I	27	15	
	II	17	7	
	I a	5	2	p=0.662 ²⁾
	I b	22	13	
	II a	9	2	
	II b	8	5	
	Uterine endometrial cancer			p=0.423 ²⁾
	I	12	4	
	II	2	0	
	I A	6	1	p=0.832 ²⁾
	I B	4	2	
	I C	2	1	
	II B	2	0	
Preoperative Complication	No	42	21	p=0.414 ²⁾
	Yes	16	5	
Duration of operation (min)	120 $\leq$, < 240	21	6	p=0.279 ²⁾
	240 $\leq$, < 360	27	17	
	360 $\leq$	10	3	
	Mean $\pm$ SD	275.8 $\pm$ 77.2	289.9 $\pm$ 81.6	p=0.450 ¹⁾

¹⁾ Student's t-test ²⁾ χ^2 test

ABT: Autologous blood transfusion HBT: Homologous blood transfusion

1994年11月より1996年3月に、貯血式自己血輸血における rHuEPO の有用性と安全性を確認する多施設共同研究¹⁰⁾として予想出血量が800～2,000mLの婦人科悪性腫瘍手術患者を対象とし、患者本人の文書による同意のもとに自己血輸血群または同種血輸血群に登録した。対象は、原則として、年齢20歳以上70歳未満、体重40kg以上70kg未満、血清フェリチン値30ng/mL以上、血清鉄50 μ g/dL以上、自己血貯血前ヘモグロビン濃度は11.0g/dL以上14.0g/dL未満また手術中および術後3週間は癌化学療法、放射線療法の施行予定のない症例とし、登録事務局にて、プロトコルで規定した患者の選択基準および除外基準に基づいて適格性を判断した。登録症例のうち、術式がある程度確立されており、また症例数が多かった子

宮頸癌、子宮体癌のI期、II期の患者について、予後の追跡調査(1996年4月～2000年3月, median follow up period, 3.43年)を行った。

2. 研究スケジュール

自己血輸血群は、手術予定日の2～3週間前より、1回400mLずつ、2～3回計800mL、1,200mLの貯血目標で採血を行った。自己血貯血期間中は、rHuEPO(エポエチンベータ；エポジン注[®]中外製薬(株))6,000単位を週3回、合計6～9回静脈内投与するとともに経口鉄剤あるいは静注鉄剤を併用した。同種血輸血群においては術前に特別な処置や薬剤投与などは行わなかった。

細胞性免疫能の検査として、CD4陽性細胞(CD4)、CD8陽性細胞(CD8)はフローサイトメトリー法²²⁾、リンパ球幼若化反応は mitogen として phy-

Table 4 Postoperative treatment and outcome

			ABT group (n = 58)	HBT group (n = 26)	p-value
Postoperative treatment	Treatment	Yes	69.0%	73.1%	p = 0.703 ¹⁾
	Chemotherapy	Yes	37.9%	38.5%	p = 0.963 ¹⁾
	Radiotherapy	Yes	44.8%	57.7%	p = 0.276 ¹⁾
Relapse	No		51	19	p = 0.091 ¹⁾
	Yes		7	7	
Relapse/ metastatic region		Pelvis	2	Pelvis	3
		Lymphonode	2	Lymphonode	3
		Rectum	1	Peritoneum	1
		Abdominal	1		
		Lung, Liver	1		

¹⁾ χ^2 test

ABT : Autologous blood transfusion HBT : Homologous blood transfusion

Table 5 Amount of bleeding and transfusion

		ABT group (n=58)	HBT group (n=26)	p-value
Total bleeding volume (mL)	< 600	21	2	p = 0.001 ¹⁾
	600 ≤, < 800	5	2	
	800 ≤, < 1,200	13	0	
	1,200 ≤, < 2,000	17	15	
	2,000 ≤	2	7	
	Mean ± SD	978.0 ± 588.2	1,849.7 ± 1,393.9	p = 0.0001 ²⁾
Blood transfusion (mL)	0 <, < 800	13	7	—
	800 ≤, < 1,200	39	9	
	1,200 ≤	6	10	
	Mean ± SD	759.2 ± 220.7	1,195.0 ± 1,004.3	p = 0.0022 ²⁾

¹⁾ χ^2 test ²⁾ Student's t-test

ABT : Autologous blood transfusion HBT : Homologous blood transfusion

tohemagglutinin (PHA)を用いた分離培養法による³H-サイミジン取り込み能²³⁾, NK活性は⁵¹Cr遊離法²⁴⁾を用い,それぞれ手術前日,手術1週後,3週後に測定した. また, 予後に関しては, 手術日から各症例の生存・死亡ならびに再発の有無に関し6~12カ月に1回調査した.

3. 解析方法

患者背景を初めとする層別化された分布の検定は χ^2 検定, 手術前日から術後の各因子の比較はpaired t-test, 自己血輸血群, 同種血輸血群の各因子の比較はStudent's t-testにて行った. 生存期間は手術日より起算, 生存率, 無病生存率はKaplan-Meier法より算出, 2群間比較はLog-Rank検定を用いた. また, 無病生存率は悪性腫瘍の再発のない例の生存率とし, 他病死による症例は死亡時点

で censored case とした. なお, データは, 平均値 ± 標準偏差で示した.

成 績

1. 症例登録状況 (Table 2)

本研究の総登録症例数は138例(自己血輸血群85例, 同種血輸血群53例)で, 登録後良性腫瘍と判明した2症例(自己血輸血群1例, 同種血輸血群1例), 子宮頸癌, 子宮体癌の臨床病期0期ならびにⅢ期以上および卵巣癌を含む他の婦人科悪性腫瘍の計34症例(自己血輸血群19例, 同種血輸血群15例)を除いた子宮頸癌, 子宮体癌Ⅰ, Ⅱ期102例(自己血輸血群65例, 同種血輸血群37例)を対象とし, 予後調査を行った. このうち, 解析対象症例は, 自己血輸血群のうち同種血輸血を追加輸血した7例および同種血輸血群のうち輸血を施行しなかつ

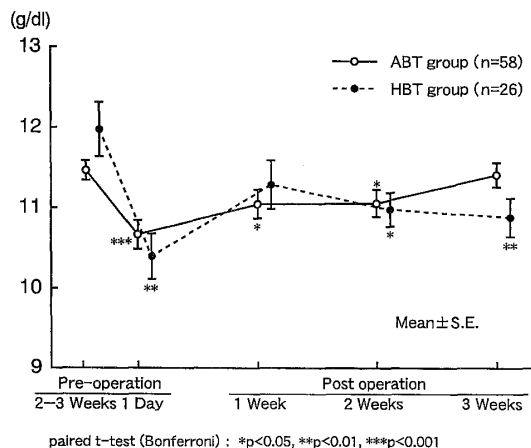


Fig. 1 Changes in Hb concentration

た11例を除いた，自己血輸血群58例(800mL貯血45例，1,200mL貯血13例)，同種血輸血群26例とした．なお，免疫能を検討した症例は，免疫能観察期間中，自己血輸血群で免疫能に影響を及ぼすと思われる処置(術前化学療法，ステロイド剤投与)を施行した2例，同種血輸血群で手術前同種血輸血を施行した1例を除外した．

2. 患者背景

1) 術前患者背景

自己血輸血群，同種血輸血群の患者背景では，年齢，体重，手術2～3週間前(自己血貯血前)ヘモグロビン濃度，疾患名，進行期，手術時間，術式，合併症，既往歴の有無のすべての項目で両群に有意な差は認めなかった(Table 3)．また，重篤な術後合併症は認めなかった．

2) 術後療法，手術後再発

自己血輸血群，同種血輸血群の術後化学療法，放射線療法の有無は，2群間に差は認めなかった(Table 4)．また，術後の再発については，自己血輸血群7例(子宮頸癌6例，体癌1例)，同種血輸血群7例(子宮頸癌6例，体癌1例)であり，その内訳および再発・転移部位は，自己血輸血群で骨盤2例，リンパ節2例，直腸1例，腹壁1例，肺・肝1例，同種血輸血群で骨盤3例，リンパ節3例，腹腔内1例であった．

3. 手術中，術後の輸血状況およびヘモグロビン濃度の推移

手術中，術後の平均出血量は，自己血輸血群で 978.0 ± 588.2 mL，同種血輸血群で $1,849.7 \pm 1,393.9$ mLと有意な差($p = 0.0001$)を認めた(Table 5)．また，総輸血量についても，自己血輸血群では759.2

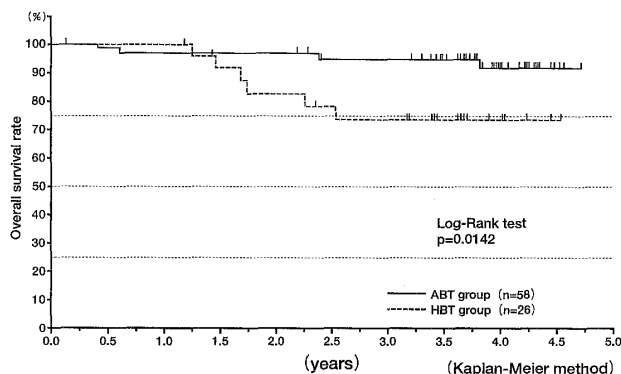


Fig. 2 Survival rate in ABT and HBT groups

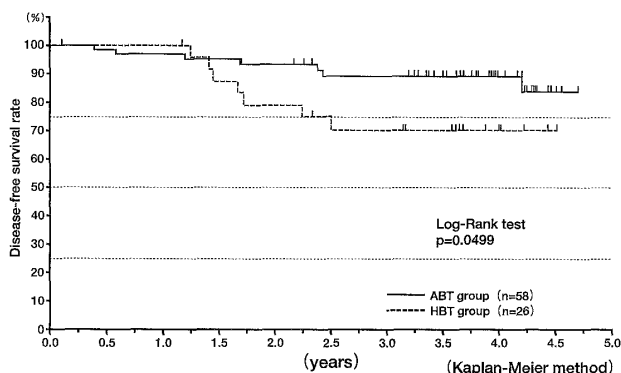


Fig. 3 Disease-free survival rate in ABT and HBT groups

± 220.7 mL(range245～1,200mL；自己血輸血量)，同種血輸血群で $1,195.0 \pm 1,004.3$ mL(range400～3,200mL；同種血輸血量)と有意な差($p = 0.0022$)をみた．ヘモグロビン濃度の手術前日から手術3日，1週，2週，3週後の推移は，自己血輸血群で手術3週後に回復傾向であるのに対し，同種血輸血群では3週後でも有意に低下していた(Fig. 1)．

4. 自己血輸血群，同種血輸血群の生存率に及ぼす影響

自己血輸血群(median follow up period：3.81年，0.40年～4.72年)および同種血輸血群(median follow up period：3.18年，1.24年～4.53年)の観察期間における生存率は，それぞれ91.8%(癌死3例，他病死1例)，73.5%(癌死6例)で有意な差($p = 0.0142$)を認めた(Fig. 2)．

5. 自己血輸血群，同種血輸血群の無病生存率に及ぼす影響

自己血輸血群(median follow up period：3.81年，0.40年～4.72年)および同種血輸血群(median follow up period：3.18年，1.24年～4.53年)の観察

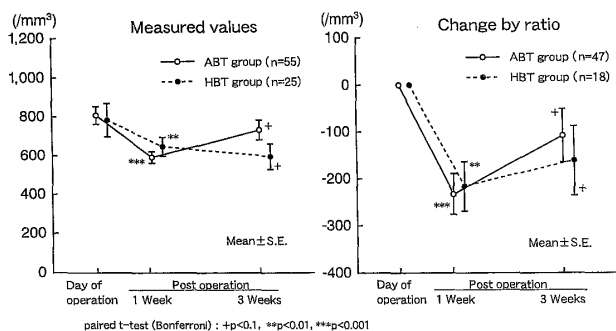


Fig. 4 Changes in CD4 cell counts

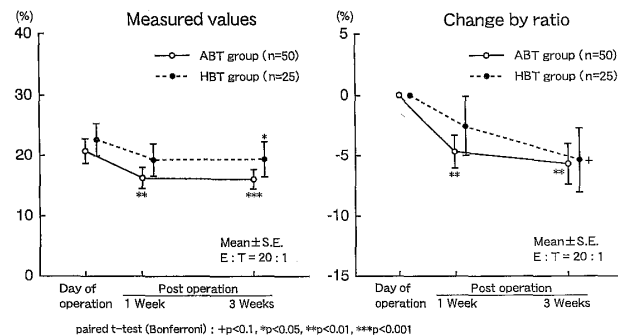


Fig. 6 Changes in NK activity

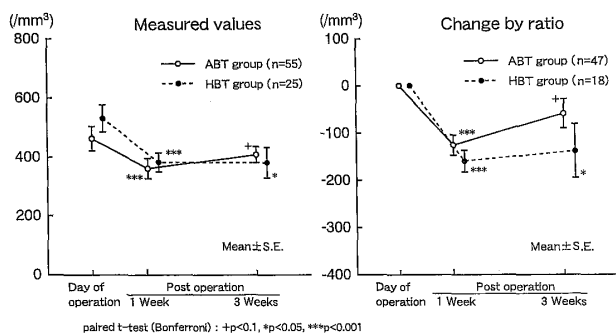


Fig. 5 Changes in CD8 cell counts

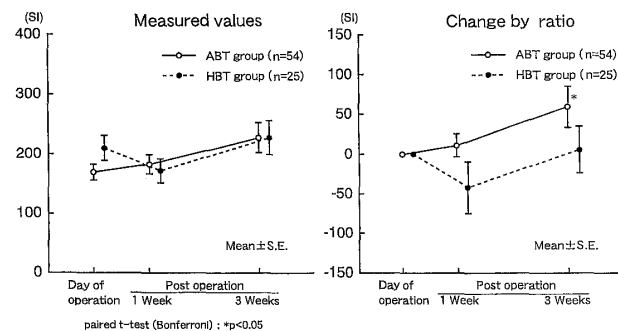


Fig. 7 Changes in lymphocyte blastogenesis

期間における再発のない生存例の無病生存率は、それぞれ83.8%(癌死3例, 担癌生存4例), 70.3%(癌死6例, 担癌生存1例)で有意な差($p=0.0499$)を認めた(Fig. 3)。

6. 自己血輸血群, 同種血輸血群の細胞性免疫能に及ぼす影響(Fig. 4~7)

CD4, CD8活性については手術前日に比べ, 手術1週後, 3週後に有意または有意傾向の低下を認めた。また, リンパ球幼若化反応(PHA)は, 同種血輸血群では有意な変化は認めなかったものの手術1週後に低下し, 3週後に手術前日のレベルに回復したのに対し, 自己血輸血群は手術3週後に有意に増加した。

考 案

1982年, Borrows et al. の大腸癌における同種血輸血例と無輸血例の生存率に関する retrospective な検討²⁵⁾以来, 無輸血例に比べ同種血輸血を施行した例では, 予後に悪影響を及ぼすことが報告され^{26)~28)}, その原因に免疫抑制作用が関与していることが示唆されている^{14) 15) 25)}。

近年, 自己血輸血, 同種血輸血の臨床比較試験として, 悪性腫瘍の外科手術後の予後についていくつかの報告がなされており, Ness et al.¹⁹⁾は, 前

立腺癌において無作為割付による自己血輸血群, 同種血輸血群の予後比較を行い, 自己血輸血群, 同種血輸血群で予後に有意な差はなかったと報告している。また, Busch et al.²⁰⁾は, 大腸癌における無作為比較試験を行い, 自己血輸血群, 同種血輸血群で予後に有意差はなく, 輸血を必要とする状態(出血量, 悪性腫瘍のサイズ, 手術者の技術など)が予後を規定していることを示唆している。ただし, Ness et al. の報告¹⁹⁾では, 自己血輸血群の中に無輸血例が26%含まれており, 同種血輸血群の中に同種血輸血と自己血輸血ともに輸血した例が17%含まれている。また, Busch et al. の報告²⁰⁾においては, 自己血輸血群の中に同種血を追加輸血した例が28%, 全く輸血を施行しなかった例が26%含まれており, 同種血輸血群には, 無輸血例が44%も含まれている。いずれの報告も自己血輸血のみの群での明確な比較がなされていないという問題がある。一方, Heiss et al. は, 一施設での大腸癌症例の無作為比較試験で自己血輸血群, 同種血輸血群の2群の予後を比較した結果, 全体としては割付例による2群間の無病生存率には差が認められなかったのに対し, 両群とも輸血量を900mL以下に限定し, 自己血輸血群で同種血を追加輸血

した例を除いた純粋な自己血輸血群(無輸血例を含む)と同種血輸血群(無輸血例を含む)を比較した結果, 自己血輸血群の方が生存率が有意に高値であったとの報告²¹⁾をしている. このように, これまでの報告では必ずしも厳密な意味での自己血輸血と同種血輸血の予後の比較ができていないものが多い. そこで今回, 比較的手術術式が一定しており, 手術出血量が予測できる子宮頸癌, 子宮体癌のⅠ期, Ⅱ期の症例について自己血輸血群と同種血輸血群の予後および術後免疫能について検討を行った. その結果, 年齢, 体重, 手術2~3週間(自己血貯血前)ヘモグロビン濃度, 疾患名, 進行期, 手術時間などで両群の患者背景には, 有意な差は認めなかったが, 手術出血量および輸血量は有意な差(それぞれ $p=0.0001$, $p=0.0022$)をもって同種血輸血群で多かった.

術後のヘモグロビン値の推移(Fig. 1)は, 自己血輸血群では手術3週後回復傾向にあったのに対し, 同種血輸血群では有意差はないものの術前に比べ低下しているが, その理由として自己血輸血群における rHuEPO の術前投与および手術出血量の違いが関与していると考えられる.

術後再発は, 自己血輸血群では58例中7例(12.1%), 同種血輸血群では26例中7例(26.9%)であり, うち死亡例は自己血輸血群で3例, 同種血輸血群で6例と再発率および再発による死亡ともに自己血輸血群の方が低い傾向にあった. また再発・転移部位は, 自己血輸血群, 同種血輸血群とも一定の傾向を示さなかった.

自己血輸血群, 同種血輸血群の累積生存率については, それぞれ, 91.8%(最長観察期間4.72年), 73.5%(最長観察期間4.53年)で, 同種血輸血群に比べ自己血輸血群において, 有意($p=0.0142$)に高値であり, Heiss et al. の報告²¹⁾と同様の結果を得た. さらに, 悪性腫瘍の再発のない生存例での無病生存率は, 自己血輸血群で83.8%(最長観察期間4.72年), 同種血輸血群で70.3%(最長観察期間4.53年)で, 同種血輸血群に比べ自己血輸血群において有意($p=0.0499$)に高値であった(Fig. 3).

一方, 手術出血量は, 自己血輸血群で $978.0 \pm 588.2\text{mL}$, 同種血輸血群で $1,849.7 \pm 1,393.9\text{mL}$ と同種血輸血群で有意($p=0.0001$)に多い. その理由は明確にはできないが, 症例の背景としては偏りがない(Table 3)ものの, 有意差はないが, 同種血輸血群にやや広汎性子宮全摘術症例が多かった(70

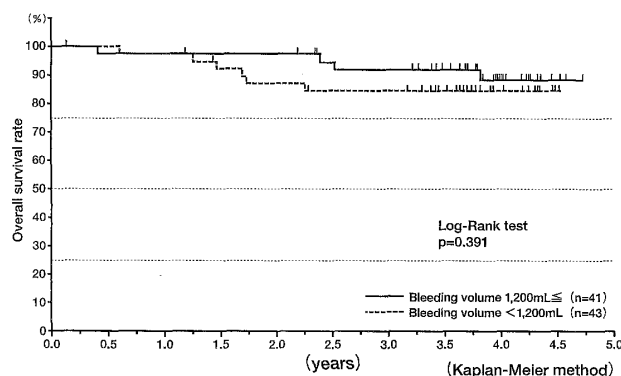


Fig. 8 Survival rate by bleeding volume

% vs 73%)ことが影響している可能性がある. また, 同群に3,200mL, 2,800mL, 2,400mLと多量出血例が含まれていたことも平均出血量に反映されている. しかし, 多量出血例についてその他の予後に関連する因子のバイアスは認めなかった.

2群間の手術出血量の違いは, 生存率へ影響を及ぼすことが考えられる. そこで, 出血量の影響をできるだけ少なくするために自己血輸血群, 同種血輸血群の出血量が1,200mL以上例の生存率, 死亡例をみると, 症例数が少なかったため有意な差はなかったものの, 自己血輸血群で生存率は94.7%, 死亡例は19例中1例(5.3%), 同種血輸血群で生存率は75.2%, 死亡例は22例中5例(22.7%)であった. なお, この各群の平均出血量は, 自己血輸血群で $1,661.4 \pm 447.3\text{mL}$, 同種血輸血群で $2,096.9 \pm 1,376.1\text{mL}$ と有意な差はなかった.

また, 全例での平均出血量($1,247.8 \pm 993.5\text{mL}$)前後である1,200mL以上例と未満例で生存率を解析したところ, 1,200mL未満例での生存率は88.7%(観察期間4.72年), 1,200mL以上例での生存率は85.1%(観察期間4.53年)と有意な差($p=0.391$)は認めなかった(Fig. 8). さらに, 生存例, 死亡例の平均手術出血量は生存例で $1,223.5 \pm 1,018\text{mL}$, 死亡例で $1,384.0 \pm 672.9\text{mL}$ と有意な差($p=0.630$)はみなかった. 以上のことから, 本研究症例においては総出血量が予後に与える影響は少ないと考えられる.

また, 輸血の細胞性免疫に与える影響を検討するために手術前日, 手術1週間後および手術3週間後のCD4, CD8, NK活性, リンパ球幼若化反応の推移を観察した(Fig. 4~7). CD4, CD8, NK活性は, 両群とも手術1週間後, 3週間後で有意または有意傾向の低下を認めたが, 2群間に差は認めなかつ

た。両群とも同様な低下を認めたことから、これは手術侵襲の影響によるものであることが示唆され、手術後、手術侵襲によってNK活性等細胞性免疫能が低下するという過去の報告^{29)~32)}とも一致する。同種血輸血により、リンパ球などが刺激されIL-4、IL-10などのサイトカインが分泌され、Th2細胞が有意となり、Th1細胞低下により細胞性免疫能が抑制される³³⁾。岡林らは消化器悪性腫瘍症例における自己血輸血群、同種血輸血群の手術後細胞性免疫能を検討した結果、自己血輸血群は同種血輸血群に比べ有意にNK活性の早期回復が認められたと報告⁷⁾しているが、我々の手術後3週までの今回の結果は、その傾向が認められなかった。しかしながら、手術侵襲や同種血輸血により細胞性免疫の低下が手術4週後でも手術前値への回復が認められないという報告³¹⁾³²⁾があり、本研究症例も手術4週以降での細胞性免疫能に変化が現れた可能性は否定できない。

一方、リンパ球幼若化反応の手術後の変動については、同種血輸血群では有意な変化を認めなかったのに対し、自己血輸血群で手術前日に比べ3週後に有意な上昇(Fig. 7)を認め、自己血輸血群で術後再発・予後に対し有利である可能性が示唆された。なお、手術出血量1,200mL以上群と未満群で、リンパ球幼若化反応の変動に有意差は認めなかった。

また、Papendrecht et al.³⁴⁾は、ラットを用いた実験で循環血液量の20%を脱血した後、NK活性の低下と癌細胞の増殖亢進がみられたと報告しており、術中の出血によって細胞性免疫が低下することが考えられるが、本症例において自己血輸血群、同種血輸血群の手術出血量に差が認められたのにかわらず、両群でNK活性には差がみられなかった。さらに、自己血輸血群と同種血輸血群の全例を、手術出血量が1,200mL未満例、1,200mL以上例に分け手術出血量の影響をみても、手術後3週までの細胞性免疫能の推移は2群間に差を認めず、Papendrecht et al.の結果とは異なった。この理由として、本研究対象症例においては、細胞性免疫能に対し、手術出血に加え手術自体による侵襲ならびに輸血の影響が複雑に反映したことが考えられる。

以上のことから、術後生存率は手術出血量よりはむしろ、自己血輸血、同種血輸血の違いによる細胞性免疫への影響が関係していると推察した。

しかしながら、すべての免疫能の詳細について、またさらには他の因子について、今回の調査からは明確にするには至らず、今後の検討課題であると考ええる。

現状では倫理的な問題により無作為化試験は実施できなかったが、今回の結果より、同種血輸血群に比べ自己血輸血群は、婦人科悪性腫瘍術後患者の予後が良好であることが確認され、これまでいわれてきた同種血輸血の副作用、合併症回避のみならず自己血輸血そのものの悪性腫瘍手術における臨床的有用性が示されたと考えられた。

文 献

1. 湯浅晋治. 同種血輸血にかかわる諸問題. 臨床外科 1998; 53: 285—291
2. Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, Ballas SK, Collins ML, Lenos BA, Menitove JE, Silberstein NLE, Smith KL, Wallas CH, Abels R, Tressm MV. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. N Engl J Med 1989; 321: 1163—1168
3. 前田平生, 人見祐子, 平田蘭子, 遠山 博, 小田順二, 都築暢之, 進藤裕幸, 東 博彦. 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(EPOCH)の貯血式自己血輸血における有用性の検討. 診療と新薬 1991; 28: 2095—2108
4. 立花新太都, 杉岡洋一, 高久史磨, 山村秀夫. 整形外科領域の術前貯血式自己血輸血法に対するrecombinant human erythropoietin (KRN5702)皮下投与の臨床評価. 医学のあゆみ 1993; 167: 661—677
5. 尾本良三, 許 俊鋭, 江口昭治, 鬼頭義次, 平嶋邦猛, 藤田 毅, 古瀬 彰, 小川暢也. 心臓血管外科領域における自己血貯血施行例に対するエポエチンベータの臨床的研究. 医学のあゆみ 1992; 161: 485—496
6. Kyo S, Omoto R, Hirashima K, Eguchi S, Fujita T. Effect of human erythropoietin on reduction of homologous blood transfusion in open-heart surgery. Circulation 1992; 86 [Suppl. II]: 413—418
7. 岡林孝弘, 田中紀章, 里見 進, 鈴木博孝, 高木博, 高橋俊雄, 斎藤洋一, 峠 哲哉, 杉町圭藏, 折田薫三. 消化器悪性腫瘍手術症例におけるRecombinant Human Erythropoietin (rHuEPO)併用自己血輸血の有用性と術後細胞性免疫能の検討. 日消外会誌 1999; 32: 2339—2349
8. 木ノ下義弘, 鶴丸昌彦, 宇田川晴司, 梶山美明, 堤 謙二, 上野正紀, 土肥健彦, 早川 健, 松田正道, 橋本雅司, 沢田壽仁, 渡邊五朗, 秋山 洋, 高橋孝喜. 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 1996; 29: 2227—2232
9. 加藤正久, 脇本信博, 安達実樹, 横畠徳行, 福島

- 亮治, 安齋光昭, 榮 和子, 杉山美雪, 沖永功太. 消化器癌患者における術前貯血式自己血輸血. 日消外会誌 1996; 29: 1891—1899
10. 木村英三, 落合和徳, 矢嶋 聰, 桑原慶紀, 友田豊, 望月眞人, 薬師寺道明, 前田平生, 星 順隆, 寺島芳輝. 婦人科悪性腫瘍手術症例の自己血輸血におけるRecombinant Human Erythropoietin (rHuEPO)の有用性と術後細胞性免疫能の検討. 日産婦誌 1998; 50: 57—64
 11. 藤井恒夫, 谷本博利, 木岡寛雅, 白山裕子, 中田奈央, 中川仁志, 沢崎 隆, 重政和志, 内藤博之. 婦人科腫瘍手術における貯血式自己血輸血122例の検討. 産婦人科の実際 1997; 46: 267—271
 12. Gargano G, Polignano G, Lena M, Brandi M, Lorusso V, Fanizza G. The utility of a growth factor: r-HuEPO as a treatment for preoperative autologous blood donation in gynecological tumor surgery. Int J Onc 1999; 14: 157—160
 13. 早川邦弘, 佐藤裕之, 青柳貞一郎, 大橋正和, 石川博通, 畠 亮. 根治的前立腺摘除術および根治的膀胱摘除術に対する自己血貯血利用手術の検討. 日泌尿会誌 1999; 90: 496—501
 14. Opelz G, Sengar D, Mickey RM, Terasaki IP. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. Transplant Proc 1973; 5: 253—259
 15. Kaplan J, Sarnaik S, Gitlin J, Lusher J. Diminished helper/suppressor lymphocyte ratio and natural killer activity in recipients of repeated blood transfusion. Blood 1984; 64: 308—310
 16. Blumberg N, Agarwal MM, Chuang C. Relation between recurrence of cancer of the colon and blood transfusion. Br Med J 1985; 290: 1037—1039
 17. Kaneda M, Horimi T, Ninomiya M, Nagase S, Murai K, Takeda I, Shinomiya H, Chohno S, Okabayashi T, Kagawa S, Orita K. Adverse affect of blood transfusions on survival of patients with gastric cancer. Transfusion 1987; 27: 375—377
 18. Voogt PJ, van de Velde CJ, Brand A, Hermans J, Stijnen T, Bloem T, Leer JW, Zwaveling A, van Rood JJ. Perioperative blood transfusion and cancer prognosis: Different effects of blood transfusion on prognosis of colon and breast cancer patients. Cancer 1987; 59: 836—843
 19. Ness PM, Walsh PC, Zahurak M, Baldwin ML, Piantadosi S. Prostate cancer recurrence in radical surgery patients receiving autologous or homologous blood. Transfusion 1992; 32: 31—36
 20. Busch O, Hop CJW, van Papendrecht HM, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med 1993; 328: 1372—1376
 21. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, Jauch KW, Gabka C, Mempel W, Dieterich HJ, Eissner HJ, Schilddderg FW. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: First results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. J Clin Oncol 1994; 12: 1859—1867
 22. 中原一彦. モノクローナル抗体によるヒト白血球分化抗原の同定と臨床的意義. 日本臨床 1995; 53: 607—616
 23. 杉浦さよ子, 大野竜三. リンパ球幼若化反応. 日本臨床 1995; 53: 651—653
 24. 安保 徹. ナチュラルキラー(NK)細胞活性. 日本臨床 1995; 629—632
 25. Burrows L, Tartter P. Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrence rate. Lancet 1982; 2: 662
 26. Foster RS Jr, Costanza MC, Foster JC, Wanner MC, Foster CB. Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer. Cancer 1985; 55: 1195—1201
 27. Parrott NR, Lennard TW, Taylor RM, Proud G, Shenton BK, Johnston ID. Effect of perioperative blood transfusion on recurrence of colorectal cancer. Br J Surg 1986; 73: 970—973
 28. Arnoux R, Cormann J, Peloquin A, Smeesters C, St-Louis G. Adverse effect of blood transfusions on patient survival after resection of rectal cancer. Can J Surg 1988; 31: 121—126
 29. 田中紀章, 吉原久司, 小野 稔, 森谷利行, 寺沢明夫, 米花孝文, 万波徹也, 小長英二, 三村 久. 手術侵襲のNK活性に及ぼす影響. 日外会誌 1983; 84: 203—214
 30. 峠 哲哉. 進行胃癌の術前免疫療法. 消化器外科 1992; 15: 193—199
 31. 杉山保幸, 佐治重豊, 古田智彦, 東 修治, 宮喜一, 日下部光彦, 山田 誠. 担癌患者における手術侵襲と生体反応. 日消外会誌 1992; 25: 2595—2600
 32. 戸倉夏木, 小林一雄, 加瀬 肇, 鷲沢尚宏, 松本浩, 大谷忠久, 渡辺正志, 中崎晴弘, 永澤康滋, 辻田和紀, 柳田謙蔵, 吉雄敏文. Stage II Ⅲ胃癌における補助免疫化学療法の検討—非特異的免疫賦活剤併用の効果—. 日臨外会誌 1998; 59: 344—350
 33. Gafter U, Kalechman Y, Sredni B. Blood transfusion enhances production of T-helper-2 cytokines and transforming growth factor β in humans. Clin Sci 1996; 91: 519—523
 34. Papendrecht M, Busch O, Jeekel J, Marquet R. The influence of blood loss on tumour growth: effect and mechanism in an experimental model. The Netherlands of Surgery 1991; 43-4: 85—88 (No. 8161 平12・10・10受付, 平13・2・5採用)