

## 食道癌切除例における輸血療法の臨床効果

九里 孝雄<sup>1)2)</sup> 鈴木久仁子<sup>1)</sup> 大木由紀子<sup>1)</sup> 藤田沙耶花<sup>1)</sup> 檜村 誠<sup>2)</sup>

食道癌切除症例における輸血療法の臨床効果を retrospective に検討した。対象：食道癌切除(同種血投与, 1994～2012) 99 症例。平均年齢 64 歳。病期 0, 18 例；I, 17 例；II, 30 例；III, 21 例；IV, 13 例。輸血療法は非使用 (A 群) 41 例, FFP のみ (B 群) 10 例, RCC のみ (C 群) 26 例, FFP+RCC (D 群) 22 例の 4 群に分類した。各群の病期分布は早期例が多い B 群を除き有意差なし。結果：Hb 値は術後 33% 減少 4 群で差なく術後 2 週の Hb 値は各群差なし。術後合併症のオッズ比 (OR) は B 群 0.182 で最小, C 群は 1.621, FFP 投与群では肺炎が少なく, RCC 投与群 (C 群, D 群) では縫合不全が多かった。5 年生存率は A 群 72%, B 群 88%, C 群 41%, D 群 73% であり C 群のみ有意に低下。病期 0～II でも C 群 46% で他群よりも有意に低かった。使用製剤では RCC 4U 以上輸血群, FFP 非使用群, アルブミン 100g 以上使用群でそれぞれ有意に生存率が低下。C 群では術後 1 週におけるリンパ球数 800/μl 未満の症例が 55% と多く, 同症例では 5 年生存率 47% であり, リンパ球数が多い群 (64～77%) に比し最低率となった。C, D 二群の比較では D 群の方がリンパ球数 800/μl 以下減少例が少なかった。相関分析では術中の RCC 投与, アルブミン総量はリンパ球数の減少率 (術後/術前) に, また術後での FFP 投与は術後 1 週のリンパ球数に関連した。結論：食道癌の手術成績は RCC 単独群で不良だった。その原因としては術後の免疫, 輸血の効果など, 種々の可能性が考えられ, 今後の研究に期待したい。

キーワード：食道癌, 輸血療法, 手術成績, 予後, リンパ球

### はじめに

外科治療において輸血療法は必須の医療である。消化器外科の中では食道癌手術での使用が多いが, 先の検討で投与基準, 使用量など様々な問題点が明らかになった<sup>1)～4)</sup>。

輸血療法は指針<sup>5)</sup>に沿った実施になってはきたが, 臨床例では循環動態, 体液バランス, 医療チームの判断など, 種々の要因で実施され, 必ずしも「指針」に基づいた「適正輸血」ばかりではない。

このような実施状況で輸血療法は術後経過にどのような影響があるのだろうか？今回は輸血療法の臨床効果, 特に手術成績, 予後の面から検討を試みた。

### 対象と方法

食道癌切除 103 症例 (1994～2012 年) の中から自己血 4 症例を除いた同種血投与 99 症例を対象とした。

平均年齢 64 歳 (44～80 歳), 70 歳以上高齢者は A 群 33%, B 群 11%, C 群 19%, D 群 33%, 男性 85 人 (86%), 女性 14 人 (14%)。病期分類では, 病期 0, 18 例 (18%)；病期 I, 17 例 (17%)；病期 II, 30 例 (29%)；

病期 III, 21 例 (21%)；病期 IV, 13 例 (13%) だった。

術式は胸部, 腹部二領域廓清, 器械吻合を用いた挙上胃管後縦隔再建を原則とした。頸部を加えた三領域廓清は 1994～99 年, 6%；2000～04 年, 10%；2005～09 年, 21%；2010～12 年, 62% と増加傾向にあった。死亡数 (%) では 1994～99 年 28%, 2000～09 年 31% であり有意差はなかった。

血液製剤は濃厚赤血球 (RCC：照射赤血球濃厚液, 日本赤十字社), 新鮮凍結血漿 (FFP), 加熱人血漿蛋白 (Plasma protein fraction, PPF：250ml/本, アルブミン 11g 含有) および 5% (等張) または 20% (高張) アルブミン製剤 (ALB：等張 250ml/本, アルブミン 12.5g 含有；高張 50ml/本, アルブミン 10g 含有) の 4 種類であり, RCC, FFP は単位 (U), PPF は本数, ALB は質量 (g) または本数で表記した。「術後使用製剤」は術後 1 週以内に投与される製剤を対象とした。

輸血製剤の投与基準に独自に定められたものはない<sup>3)4)</sup>。術中は出血量, 循環動態に応じて麻酔医, 術後は経過, 臨床検査値等を参考に, 担当医の判断で投与された (Fig. 1)。

1) いわき市立総合磐城共立病院

2) 福島県赤十字血液センター

〔受付日：2013 年 8 月 5 日, 受理日：2014 年 4 月 20 日〕

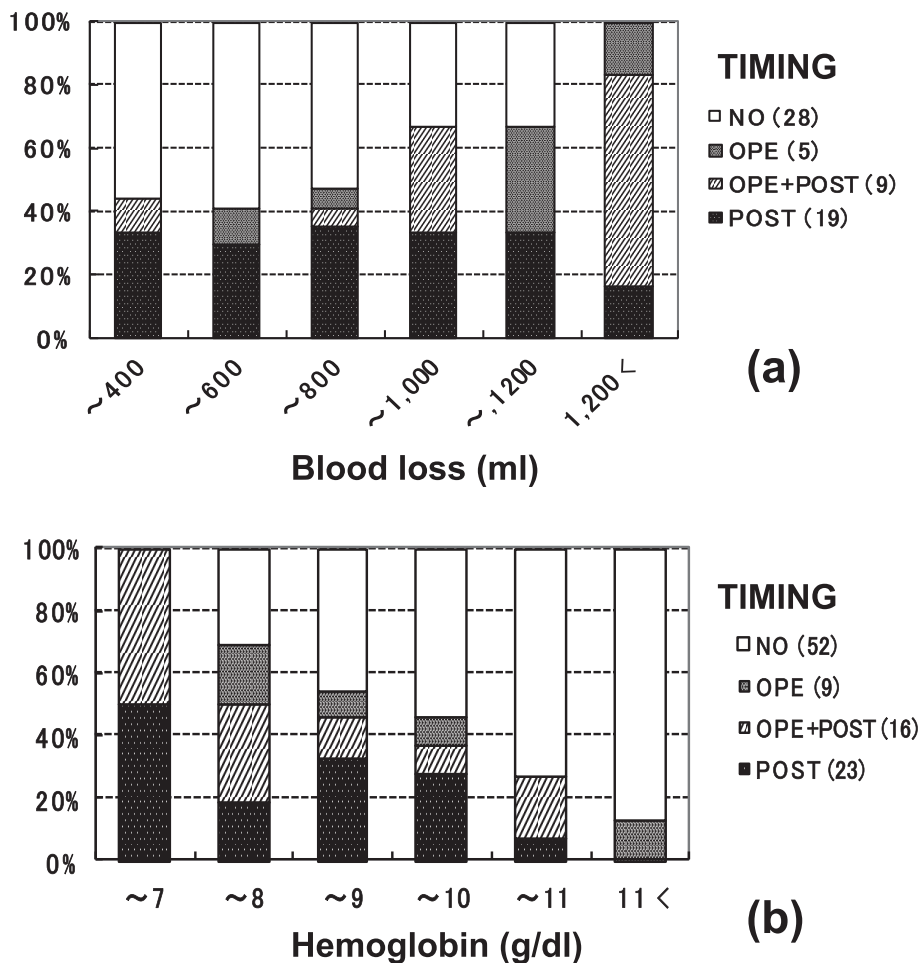


Fig. 1 RCC transfusion by blood loss (a) and postoperative Hb concentration (b)  
 Postoperative Hb indicates the value in ICU where blood transfusion therapy is started.  
 Timing of transfusion: NO, not transfused; OPE, transfused during operation; POST OPE,  
 postoperatively transfused  
 ( ), Number of patients

輸血療法は投与製剤により非使用(A群)41例, FFPのみ(B群)10例, RCCのみ(C群)26例, FFP+RCC(D群)22例の4群に分類した。

各群における0~II期症例(65例)はA群27例(66%), B群9例(90%), C群15例(58%), D群14例(64%)。B群を除いて病期分布に有意差はない。

暦年でのRCC投与症例(%)は1995~99年57%, 2000~04年39%, 2005~09年26%, 2010~12年56%の変動幅であったが, FFPは同時期73%, 17%, 11%, 0%に減少した。

症例は投与時期により, 手術時(OPE, operation), 術後(POST, post operation)および術中術後(OPE+POST)の3群に分類した。術後とは集中治療部(ICU)入室中(5.0±2.8日)を示す。

検査値は術前, 術直後(1週未満, ICU入室中), 術後1週, 術後2週での値を用いた。手術統計中, 出血量に関してはカルテシステムの変更により2010年以降

の値は含まれていない。

5年生存率, 死亡数の比較は全病期, 病期0~(I)II, 同一廓清領域で行い, さらにRCC, FFP, およびALB, 3製剤の使用量, 検査値では術後1週でのリンパ球数, 4群をそれぞれ層別化して比較検討した。

手術成績に関連する合併症, 死亡発生の相対危険率はオッズ比(OR)で算出した。投与血液製剤と検査値との相関は単変量解析, また多変量解析では重回帰分析(StatMateIII, アトムス, 東京)を用いた。

平均値の差はStudent-tおよびWilcoxon rank test, 各群の差は $\chi^2$  testで有意差を検定した。術後の5年生存率はKaplan-Meier法で算出, Generalized Wilcoxon法にて検定した。いずれも危険率(p-value)5%以下を有意とした。統計値は平均値(mean)±標準偏差(SD)(最小値~最大値)の形で表記した。

倫理審査: 本論文の本誌への発表については, 院内倫理委員会から許可を得た(2014年2月5日)。

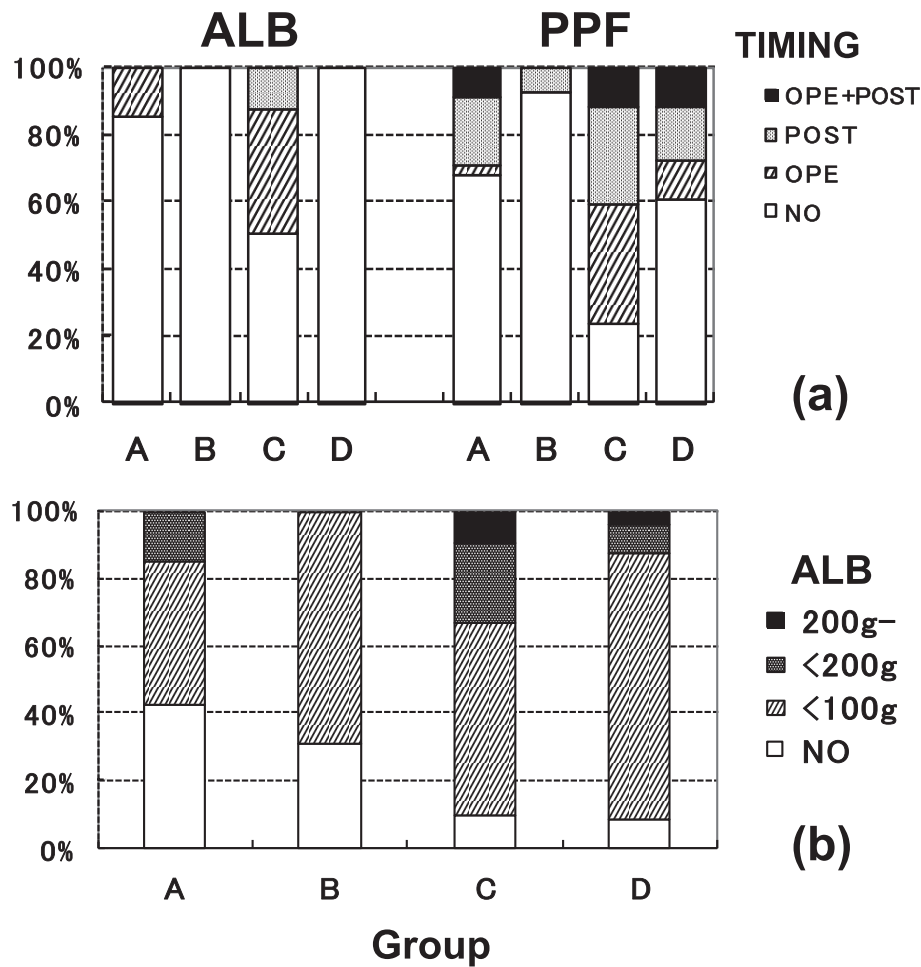


Fig. 2 ALB & PPF transfusion (a) and total amount of albumin (b) in group A-D  
 Timing of transfusion: NO, not transfused; OPE, transfused during operation; POST, postoperatively transfused  
 ( ), Number of patients

**結 果**

**1. 輸血療法の実施状況**

1) RCC 輸血

無輸血手術は 52%，出血量 1,270ml までの範囲だった。術中 24% の症例に輸血され，出血量 600ml 以下 (14%) では 4 症例 (4%) に輸血された (Fig. 1a)。

術直後の集中治療部 (ICU) での Hb 値は，無輸血 (RCC) 症例  $9.5 \pm 1.2$  (7.5~13.3) g/dl，ICU でのみ輸血  $8.5 \pm 0.8$  (6.9~10.6) g/dl (無輸血と  $p < 0.05$ )，術中に加えさらに輸血した症例では  $8.5 \pm 1.1$  (6.5~10.9) g/dl だった (無輸血と  $p < 0.05$ )。

術後には 39% の症例 (術中+術後，16%；術後のみ 23%) が輸血され，術後 Hb 値 9g/dl 以下 (53%) では 29 症例 (30%) に，10g/dl 以上 (18%) には 4 症例 (4%) に RCC が投与された (Fig. 1b)。

2) 血漿製剤の投与

術直後の ICU での TP 値は，無 FFP 輸血症例  $4.7 \pm 0.6$  (3.4~6.2) g/dl，ICU でのみ FFP 輸血症例  $5.1 \pm 0.5$  (4.2~

6.5) g/dl (無輸血と  $p < 0.05$ )，術中に加えさらに FFP 輸血をした症例では  $5.2 \pm 0.6$  (3.6~5.9) g/dl だった (無輸血と  $p < 0.05$ )。

FFP は 32% の症例に投与された。術中は 16% の症例に投与され，術後は 27% の症例に投与された。術中のみの投与は症例の 4%，術後のみは 15% だった。B 群 10 例のうち 9 例は術後のみの投与，D 群での投与症例は術中 15%，術後 17%，両時期での投与は 11% だった。

ALB は 74 症例 (74%) に投与された。等張 ALB は術中 14% の症例に，PPF は 16% の症例に投与され，術後投与は等張 ALB が 4% の症例，PPF が 24% の症例に投与された (Fig. 2a)。高張 ALB の投与は術後のみであり，46 症例 (46%) に投与された。

投与症例における使用アルブミン量 (g) は平均 A 群 (N=27)  $48 \pm 57$ ，B 群 (N=6)  $28 \pm 29$ ，C 群 (N=22)  $89 \pm 90$ ，D 群 (N=19)  $65 \pm 76$  (全体，N=74； $80 \pm 72$ ) となり有意差はなかった。個別で 100g 以上の投与

症例は A 群, 19%, B 群 0%, D 群 15% であり C 群 (35%) に多かった (Fig. 2b).

## 2. 各群 (A~D) の臨床像

### 1) 病期

病期 0~II の割合は全体の 65% (A 群, 65%; B 群 88%; C 群 56%; D 群, 65%) であり, B 群が有意に多いが, 他の 3 群間に有意差は認めなかった.

### 2) 臨床検査

術前の血清酵素, 血清蛋白, C 反応性蛋白 (CRP) など は正常範囲にあり, 4 群間での差異も乳酸脱水素酵素 (LDH) が B, C 群で増加 (正常範囲) を認めたが, 大きな差異はなかった (Table 1).

血液検査では C 群の赤血球 (RBC), ヘモグロビン (Hb) が正常範囲より低く, 他群との有意差を認めた. しかし白血球 (WBC), 血小板 (PLT), リンパ球数 (lymphocytes) に差はなかった.

### 3) 手術と術後

出血量は D 群が有意に多く, 所要時間は B 群が有意に少なかった (Table 1).

## 3. 術後経過

### 1) 血液検査値

Hb 値は術後には術前値の 68% となり, 平均 32% 減少したが B 群を除いた 3 群で減少率に有意差は認めなかった (減少率: A 群 31%; B 群 27%; C 群 32%; D 群 34%). 各群での平均 Hb 値は A 群  $9.3 \pm 1.2$  g/dl, B 群  $10.2 \pm 1.1$  g/dl, C 群  $8.5 \pm 1.1$  g/dl, D 群  $8.6 \pm 0.8$  g/dl であり C, D 群が有意に低値だった (Fig. 3).

術後 2 週には術前の 78%, Hb 値  $10.2 \pm 1.3$  g/dl ( $7 \sim 13$  g/dl) に回復し各群に差はなかった. Hb 値の増加率 (2 週での値/最低値) は C, D 群 (RCC 投与) が有意に高く, A 群  $107 \pm 9.8\%$ , B 群  $103 \pm 11\%$ , C 群  $122 \pm 23\%$ , D 群  $121 \pm 15\%$  だった.

### 2) 生化学検査値

術後各群での平均 CRP 値は A 群  $20.3 \pm 6.9$  mg/dl, B 群  $13.4 \pm 5.3$  mg/dl, C 群  $19.1 \pm 6.3$  mg/dl, D 群  $17.2 \pm 5.7$  mg/dl であり B 群が他群に対して有意に低値だった.

術後各群での平均 TP 値は A 群  $4.7 \pm 0.5$  g/dl, B 群  $5.3 \pm 0.6$  g/dl, C 群  $4.5 \pm 0.7$  g/dl, D 群  $4.9 \pm 0.5$  g/dl であり C 群が他群に対して有意に低値だった. B 群と D 群間に有意差はなかった.

### 3) 術後合併症

①輸血群での比較: 入院期間の延長, 追加治療を要する重症合併症は A 群 11 (26%), B 群なし (0%), C 群 9 例 (43%), D 群 2 例 (10%). C 群が有意に多く次いで A 群に多かった.

合併症の発生危険率 (オッズ比, OR) は B 群 0.182 で低値, C 群は 1.621 で有意に高値だった (Table 2).

②肺炎: RCC 使用 2 群 (C+D 群 48 症例) での肺炎

の発生は 4 例 (8%), 対して非使用 2 群 (A+B 群 51 症例) での発生は 5 例 (10%) で有意差なし.

FFP 使用 2 群 (B+D 群 32 症例) での肺炎発生は 1 例 (3%), 対して非使用 67 例 (A+C 群) での発生は 8 例 (12%), FFP 投与群での発生率が低かった (NS).

病期 0~II での肺炎は A 群 3 例 (11%), B 群 0 例 (0%), C 群 3 例 (20%), D 群 0 例 (0%) で RCC 投与群にのみ発生し, FFP を使用した B 群, D 群には発生しなかった (NS). 肺炎発生の OR は C 群 2.34 で高値, 対して D 群は 0.877 だった.

③縫合不全: RCC 使用 2 群 (C+D 群 48 症例) での縫合不全の発生は 10 例 (21%), 対して非使用 2 群 (A+B 群 51 症例) での発生は 2 例 (4%), RCC 非投与群での発生率が有意に低かった. 病期 0~II でも 2 例 (5.5%), 7 例 (24%) であり有意に RCC 投与群に多かった. 縫合不全に対する OR は C 群 2.005, D 群 2.500 であり RCC 投与群で高かった (NS).

④CRP: CRP 20mg/dl 以上の高値例の割合は A 群 35%, B 群 13%, C 群 64%, D 群 41% であり, C 群が有意に多く, 病期 0~II でも A 群 5 例 (18%), C 群 5 例 (33%), D 群 3 例 (21%) であり C 群に多く OR 1.923 と有意に高値だった.

## 4. 関連因子における予後の比較

### 1) 手術時期

病期 0~II 症例での 5 年生存率は前期 (1994~99 年) 85%, 後期 (2000~09 年) 79% となり有意差はなかった. 1990 年から 5 年毎の死亡相対危険率 (OR) は 1.26, 0.56, 0.51, 2.11, 1.37 であり 2005 年以降 OR が高くなった.

### 2) 二領域廓清

三領域廓清を除外した病期 0~II 症例 (51 例) での死亡数 (%) は A 群 5/22 (23%), B 群 0/8 (0%), C 群 3/8 (38%), D 群 1/12 (8%) であり, C 群が最も多かった (NS).

### 3) 病期

全病期での 5 年生存率は A 群 72%, B 群 88%, C 群 41%, D 群 73% であり C 群が有意に低下した.

病期 0~II では C 群 (N=15) 46% であり, A 群 (N=27) 87%, B 群 (N=9) 100%, D 群 (N=14) 92% よりも有意に低かった (Fig. 4).

病期 0~I での死亡数は A 群 1/12 (8.3%), B 群 0/7 (0%), C 群 2/8 (25%), D 群 0/8 (0%) であり, C 群が最も多かった (NS).

### 4) RCC 輸血量

非使用群 (N=52) 74%, 4U 未満 (N=23) 73%, 8U 未満 (N=16) 34%, 8U 以上 (N=8) 41% であり 4U 以上輸血群が有意に低下した (Fig. 5). 病期 0~II 症例では同じ順で 90% (N=36), 90% (N=15), 42%

Table 1 Profile of patients in 4 groups (A-D) divided by transfusion therapy

Variables	A (N = 41)		B (N = 10)		C (N = 26)		D (N = 22)	
	Mean	± SD (Min-Max)	Mean	± SD (Min-Max)	Mean	± SD (Min-Max)	Mean	± SD (Min-Max)
Age	64.1	± 8.2 (44-80)	58.5	± 8.9 (46-75)	66.6	± 5.8 (55-78)	67	± 7.8 (47-76)
Sex (Male = 1; Female = 2)	1.1	± 0.4 (1-2)	1.1	± 0.3 (1-2)	1.1	± 0.3 (1-2)	1	± 0.2 (1-2)
BMI	21.1	± 2.5 (15.9-26.4)	22.5	± 2.1 (17.9-25.9)	20.2	± 3.4 (14.4-26.5)	22.6	± 2.7 (18.0-27.5)
<i>Pulmonary function</i>								
Vital capacity (%)	106.4	± 20.1 (74.5-153)	97.2	± 12.7 (81.5-116)	98.6	± 26.3 (69-172)	86.7	± 9.7 (66.4-102)
FEV1.0	2.5	± 0.8 (1.2-4.0)	2.4	± 0.6 (1.4-3.2)	2.3	± 0.5 (1.7-4.0)	2	± 0.4 (1.4-3.0)
FEV1%	76.5	± 13.9 (57.3-127)	76.3	± 10.5 (52.6-87.5)	77.8	± 6.2 (63.7-84.5)	72	± 12.1 (49.8-97.5)
<i>Blood chemistry</i>								
AST (IU/l)	23	± 9 (10-64)	20	± 8 (12-35)	30	± 25 (12-142)	29	± 12 (11-62)
ALT (IU/l)	20	± 15 (7-82)	15	± 12 (7-44)	22	± 14 (8-70)	20	± 14 (1-62)
ALP (IU/l)	209	± 66 (19-338)	220	± 100 (43-396)	246	± 86 (112-483)	197	± 65 (16-341)
γGTP (IU/l)	55	± 81 (12-467)	29	± 13 (15-54)	67	± 114 (12-588)	44	± 59 (11-286)
T-BIL (mg/dl)	0.6	± 0.2 (3-1.2)	0.7	± 0.2 (4-1.3)	0.5	± 0.1 (3-9)	0.6	± 0.3 (3-1.8)
LDH (IU/l)	212	± 79 (9-399)	325	± 72 (169-419)	256	± 86 (134-418)	340	± 87 (190-523)
TP (g/dl)	6.9	± 0.4 (6.2-8.1)	6.8	± 0.1 (6.6-7.2)	6.6	± 0.7 (4.8-7.8)	6.7	± 0.5 (5.6-8.1)
Albumin (g/dl)	4.1	± 0.3 (3.3-5)	4.4	± 0.2 (4.2-5)	3.9	± 0.5 (2.8-4.8)	3.9	± 0.5 (2.9-5)
BUN (mg/dl)	14.6	± 8.5 (4-62)	13.6	± 3.2 (8.6-18)	13.3	± 5.1 (1.3-25.2)	15.8	± 7.3 (7.5-35.8)
Cr (mg/dl)	0.8	± 0.2 (4-2.1)	0.8	± 0.0 (7-1)	0.9	± 0.5 (5-2.8)	0.9	± 0.2 (6-1.9)
CRP (mg/dl)	0.40	± 0.90 (0-4.8)	0.20	± 0.00 (1-3)	0.70	± 1.50 (0-6.5)	0.50	± 0.70 (0.1-3.4)
<i>Tumor markers</i>								
CEA (ng/ml)	5.9	± 14.3 (0.6-71)	1.4	± 0.6 (0.9-3)	3	± 1.8 (0.5-7.7)	2.3	± 1.6 (0.9-6.1)
SCC (ng/ml)	2.1	± 2.3 (0.3-8.7)	0.8	± 0.5 (0.4-2.2)	1.4	± 1.1 (0.3-4.6)	1.5	± 1 (0.3-3.9)
<i>Stage</i>								
Stage (Japan)	2	± 1.2 (0-4)	1.1	± 1.2 (0-4)	2.1	± 1.3 (0-4)	1.9	± 1.1 (0-4)
Stage (UICC)	2.3	± 1.4 (0-4)	1.6	± 1.3 (0-4)	2.3	± 1.3 (0-4)	2.1	± 1.3 (0-4)
<i>Hematology</i>								
WBC (×100/μl)	61	± 17 (37-108)	63	± 17 (42-93)	56	± 15 (35-99)	68	± 21 (39-119)
RBC (×10,000/μl)	430	± 47 (341-563)	433	± 37 (375-494)	395	± 46 (304-508)	419	± 46 (313-494)
Hb (g/dl)	13.5	± 1.3 (11.1-16.2)	14.1	± 1.2 (12-16.4)	12.6	± 1.6 (9.5-16.1)	13.3	± 1.6 (9.6-15.7)
PLT (×10,000/μl)	24	± 7 (10.3-47.4)	22	± 6 (14.6-32.5)	23	± 8 (8.6-40.3)	21	± 6 (12.1-31.4)
Lymphocyte (%)	29	± 7 (15-39)	32	± 5 (25-40)	32	± 11 (11-57)	35	± 10 (20-53)
Lymphocytes (/μl)	1,752	± 678 (1,003-3,264)	1,995	± 591 (1,550-3,069)	1,886	± 533 (1,072-3,135)	2,213	± 1,069 (1,140-4,848)
<i>Operation</i>								
Blood loss (ml) **	587	± 274 (104-1,270)	542	± 245 (171-830)	638	± 248 (314-1,165)	1,128	± 710 (379-3,043)
Operation time (min)	517	± 177 (285-1,114)	350	± 40 (295-420)	511	± 165 (228-1,100)	463	± 121 (277-727)
<i>Blood transfusion (see Fig.1-2) (at operation)</i>								
Isotonic ALB (bottle)	0.2	± 0.7 (0-3)			0.5	± 1.1 (0-4)		
PPF (bottle)	0.1	± 0.6 (0-3)	0.1	± 0.3 (0-1)	0.5	± 0.9 (0-3)	0.6	± 1.2 (0-5)
FFP (U)			0.2	± 0.6 (0-2)			5.2	± 4.8 (0-20)
RCC (U)					1.7	± 2.1 (0-6)	2.5	± 3.2 (0-12)
<i>(after operation)</i>								
Hypertonic ALB (ml)	110	± 186 (0-650)	117	± 120 (0-300)	206	± 354 (0-1,200)	200	± 296 (0-1,350)
Isotonic ALB (bottle)	0	± 0.4 (0-2)			0.8	± 3.2 (0-14)		
PPF (bottle)	0.9	± 1.9 (0-8)			0.4	± 0.9 (0-3)	0.5	± 1 (0-4)
FFP (U)			10	± 4.4 (4-20)			7.9	± 5.5 (0-20)
RCC (U)					3.3	± 2.6 (0-10)	4.4	± 2.9 (0-10)
<i>(total)</i>								
Total albumin (g)	48	± 57 (0-200)	28	± 29 (0-75)	89	± 90 (0-325)	65	± 76 (0-363)
Total FFP (U)			10.2	± 4.6 (4-20)			13.1	± 7.9 (0-30)
Total RCC (U)					5.1	± 2.2 (2-10)	6.2	± 4.1 (0-15)

Thick numerals, significantly higher values; oblique letters, lower values than in group A.

Abbreviations: FEV, forced effort vital capacity (1.0=1 sec)

\*\* Data, 1994-2009

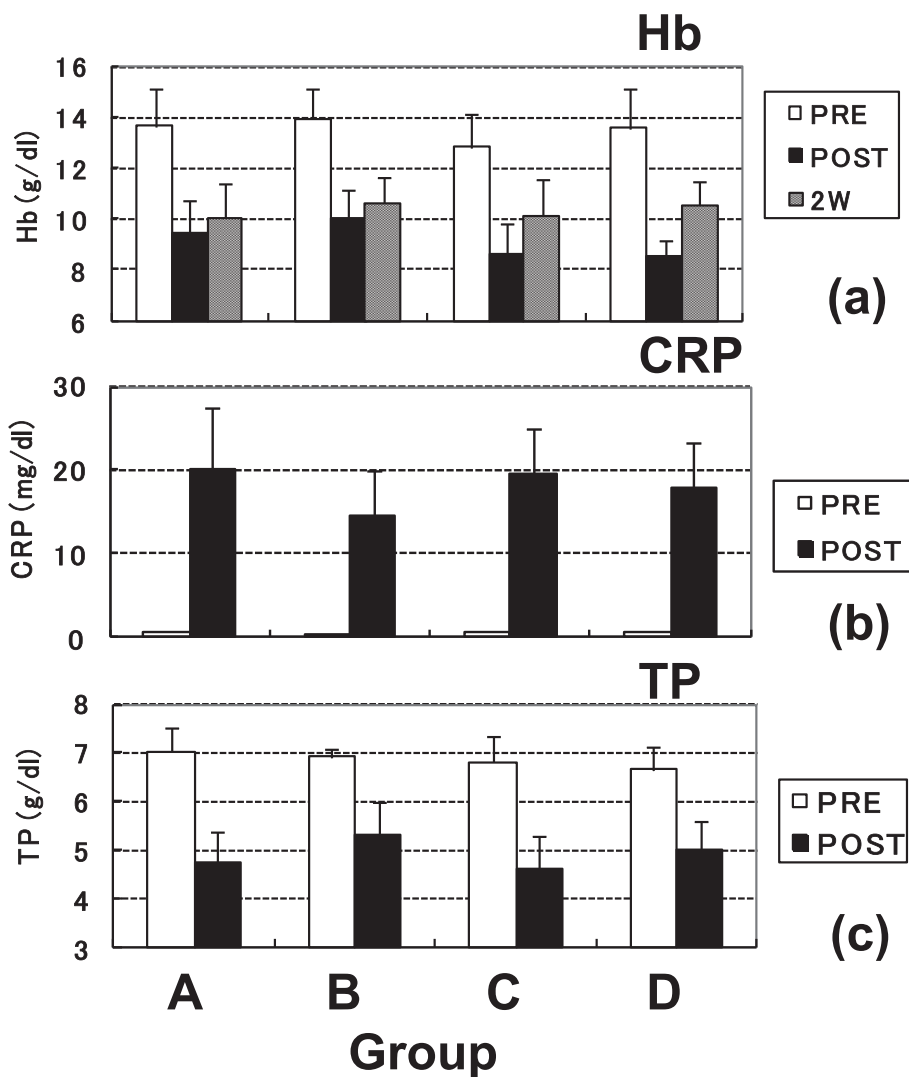


Fig. 3 Perioperative changes in serological factors

Bars (mean  $\pm$  SD) indicate data of group A-D.

Hb, hemoglobin (a); CRP, C-reactive protein (b); TP, total protein (c)

PRE, preoperative; POST, postoperative (in a recovery room); 2W, two weeks after operation

(N=9), 53% (N=5) の生存率となり, 4U 以上の群と無輸血群では有意差があった.

#### 5) FFP 投与量

病期 0~II 症例では FFP 非使用群 (N=42) 69%, 8U 未満 (N=5) 100%, 16U 未満 (N=12) 91%, 16U 以上 (N=5) 100% であり, 非使用群と FFP 輸血群に有意差を認めた (Fig. 6a).

#### 6) ALB 投与量

アルブミン総量での比較では, 非使用群 (N=26) の生存率 65%, 100g 未満 (N=54) 69%, 100g 以上 (N=20) 51% で, 非使用と 100g 以上使用群で有意差を認めた (Fig. 6b). 病期 0~II 症例でも非使用と 100g 以上使用群で有意差を認めた (生存率: 非使用 78% 対 使用 57%).

さらにアルブミン総量 100g 以下 (N=80) で A~D 群における生存率を比較すると A 群 74% (N=35), B 群 88% (N=9), C 群 32% (N=17), D 群 74% (N=17) となり C 群が最低だった (NS).

### 5. 輸血療法とリンパ球

#### 1) リンパ球数

術後 1 週におけるリンパ球数は A 群  $1,176 \pm 417/\mu\text{l}$ , B 群  $1,698 \pm 757/\mu\text{l}$ , C 群  $883 \pm 424/\mu\text{l}$ , D 群  $1,057 \pm 505/\mu\text{l}$  であり, C 群が有意に最低値だった (Fig. 7a).

病期 0~II 術後 1 週におけるリンパ球数は A 群  $1,164 \pm 447/\mu\text{l}$ , B 群  $1,698 \pm 758/\mu\text{l}$ , C 群  $892 \pm 418/\mu\text{l}$ , D 群  $1,041 \pm 498/\mu\text{l}$  であり, C 群が最低値だった (NS).

各群 (全病期) の術前値との比較 (%) は A 群  $68 \pm 28\%$  (median 69%), B 群  $83 \pm 46\%$  (101%), C 群  $47 \pm$

Table 2 Odds ratio for complications and mortality

Variables	Odds ratio	95% confidence interval	Sig.	Variables	Odds ratio	95% confidence interval	Sig.
<i>Complications</i>				FFP			
All complications							
A (NO)	0.983	0.667 ~ 1.449	NS	NO	1.818	0.687 ~ 4.806	NS
B (FFP)	0.182	0.028 ~ 1.181	NS	OPE	0.000		
C (RCC)	1.621	1.137 ~ 2.311	P<0.05	POST	0.782	0.231 ~ 2.652	NS
D (FFP + RCC)	0.877	0.530 ~ 1.450	NS	OPE + POST	0.790	0.198 ~ 3.147	NS
Pneumonia				Surgical profiles			
				Age			
A (NO)	0.808	0.253 ~ 2.583	NS	40 ~	0.536	0.088 ~ 3.285	NS
B (FFP)	0.000			50 ~	1.197	0.625 ~ 2.291	NS
C (RCC)	2.340	0.779 ~ 7.023	NS	60 ~	0.590	0.318 ~ 1.095	NS
D (FFP + RCC)	0.778	0.181 ~ 3.339	NS	70 ~	1.712	0.980 ~ 2.989	NS
Leak				Stage			
A (NO)	0.283	0.065 ~ 1.224	NS	Stage 0	0.378	0.127 ~ 1.130	NS
B (FFP)	0.000			Stage 1	0.290	0.076 ~ 1.115	NS
C (RCC)	2.005	0.697 ~ 5.770	NS	Stage 2	0.853	0.434 ~ 1.679	NS
D (FFP + RCC)	2.500	0.879 ~ 7.110	NS	Stage 3	2.048	1.186 ~ 3.536	P<0.05
Inflammatory response (CRP >20mg/dl)				Stage 4			
A (NO)	0.932	0.476 ~ 1.825	NS		2.388	1.382 ~ 4.124	P<0.05
B (FFP)	0.000			Number of lymph node metastases			
C (RCC)	1.923	1.066 ~ 3.469	P<0.05	NO	0.323	0.171 ~ 0.610	P<0.05
D (FFP + RCC)	1.000	0.513 ~ 1.950	NS	1 ~ 3	1.771	1.018 ~ 3.080	P<0.05
Mortality				4 ~ 6			
Transfusion				7 ~			
A (NO)	0.819	0.438 ~ 1.531	NS		1.677	0.603 ~ 4.668	NS
B (FFP)	0.307	0.047 ~ 2.018	NS	Area of lymph node dissection			
C (RCC)	1.872	1.051 ~ 3.334	P<0.05	3 ~ fields	1.328	0.716 ~ 2.463	NS
D (FFP + RCC)	0.875	0.410 ~ 1.869	NS	2 ~ fields	0.753	0.406 ~ 1.397	NS
RCC				Hematology and nutrition			
NO	0.569	0.242 ~ 1.338	NS	Preoperative RBC ( $\times 10,000/\mu l$ )			
1 ~ 4U	0.792	0.280 ~ 2.239	NS	~ 350	2.088	1.016 ~ 4.291	P<0.05
5 ~ 8U	1.978	0.674 ~ 5.806	NS	~ 400	1.000	0.528 ~ 1.892	NS
8U ~	2.731	0.636 ~ 11.723	NS	~ 450	0.957	0.505 ~ 1.815	NS
FFP				~ 500			
NO	1.818	0.687 ~ 4.806	NS	500<			
1 ~ 8U	0.798	0.152 ~ 4.195	NS	Preoperative Hb (g/dl)			
9 ~ 16U	0.513	0.135 ~ 1.949	NS	~ 12	1.491	0.782 ~ 2.841	NS
16U ~	0.673	0.132 ~ 3.446	NS	~ 13	0.964	0.453 ~ 2.052	NS
Albumin				~ 14			
NO	0.989	0.379 ~ 2.580	NS	14<			
1 ~ 100g	0.575	0.246 ~ 1.341	NS	Preoperative TP (g/dl)			
100g ~	2.306	0.843 ~ 6.307	NS	<5	0.811	0.145 ~ 4.531	NS
Timing of transfusion				5 ~			
RCC				6 ~			
NO	0.565	0.236 ~ 1.352	NS	7 ~			
OPE	0.286	0.034 ~ 2.394	NS				
POST	1.864	0.700 ~ 4.965	NS				
OPE + POST	1.973	0.669 ~ 5.817	NS				

\*NS, not significant

21% (42%), D群  $54 \pm 21\%$  (56%) であり, C群が有意(C群とD群間  $P < 0.05$ ; 0~II期  $P = 0.07$  で同傾向)に最低値だった。

## 2) リンパ球低下症例

術後1週におけるリンパ球数  $800/\mu l$  未満の症例は術前には0% (各群の  $1,600/\mu l$  未満および  $1,600/\mu l$  以上症例の分布に有意差なし) だったが, A群 13%, B



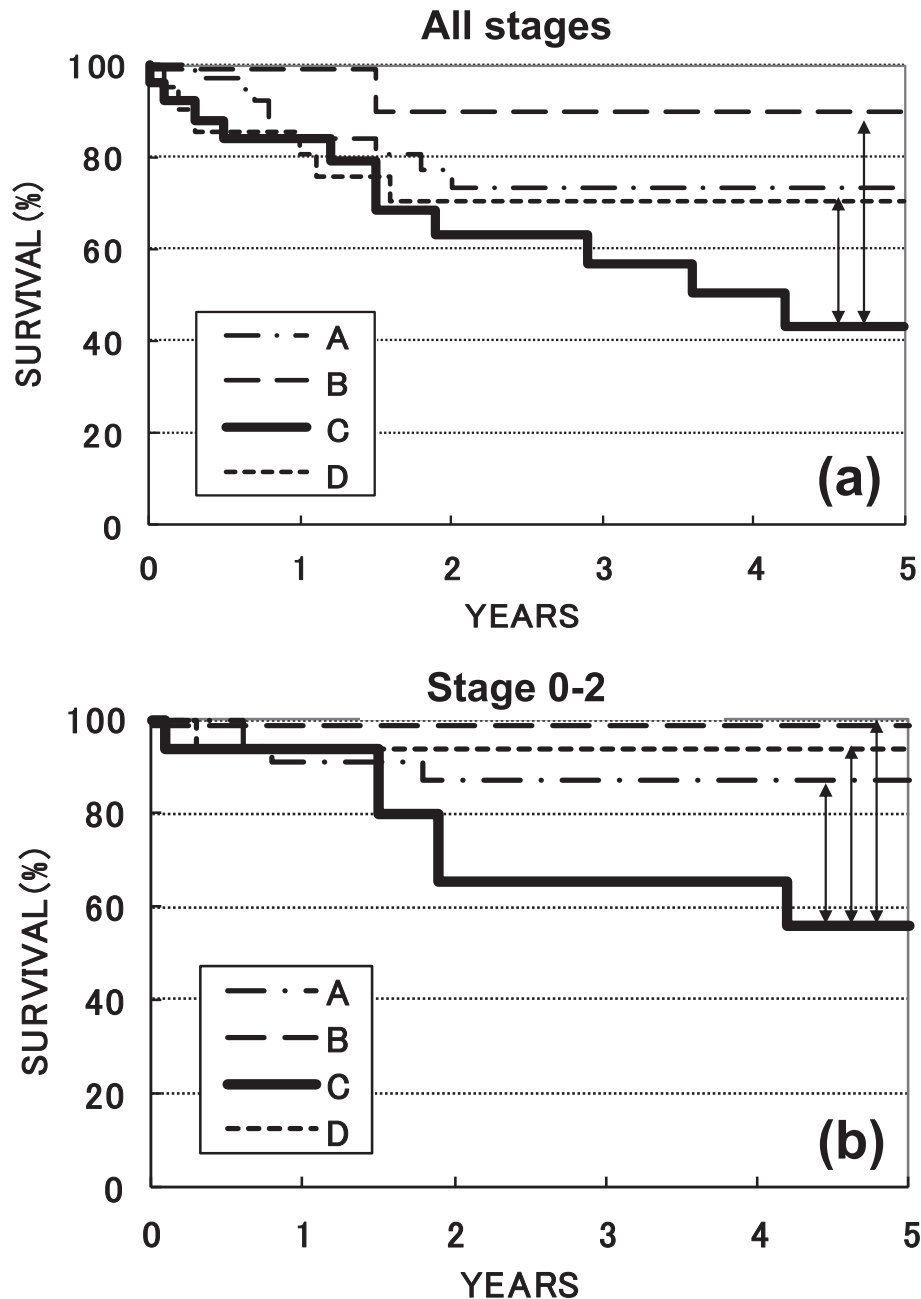


Fig. 4 Five-year overall survival in all patients (a) and stage 0-2 patients (b)  
 Number of stage 0-2 patients: group A, 26; B, 9; C, 15; D, 14. Arrows indicate a significant difference.

群 12%, C 群 55%, D 群 18% と増加し C 群が有意に多かった (Fig. 7b).

合併症: リンパ球数  $800/\mu\text{l}$  未満の症例での肺合併症 12/22 (55%), 他方  $800/\mu\text{l}$  以上症例では 14/61 (23%) で有意に多かった.

### 3) リンパ球数と生存率

術後 1 週目のリンパ球数により 3 群 ( $800/\mu\text{l}$  未満,  $1,600/\mu\text{l}$  未満,  $1,600/\mu\text{l}$  以上) に分け, 生存率を検討すると,  $800/\mu\text{l}$  未満の群では 36% (N=20) であり,  $1,600/\mu\text{l}$  未満群 73% (N=47) 及び  $1,600/\mu\text{l}$  以上群 64% (N=

16) よりも有意に生存率が低下した. さらに病期 0~II でも  $800/\mu\text{l}$  未満の群では 48% (N=12) であり,  $1,600/\mu\text{l}$  未満群 82% (N=32) 及び  $1,600/\mu\text{l}$  以上群 100% (N=11) よりも有意に生存率が低下した (Fig. 7c).

### 4) リンパ球数と輸血

4 種の製剤についてリンパ球数との相関を単変量解析で分析すると術中の RCC 投与, アルブミン総量はリンパ球数の比 (術後/術前) に負の関与 ( $r = -0.285, -0.312$ ) をし, 術後の FFP 投与は術後 1 週のリンパ球数に正の関与 ( $r = 0.480$ ) を示した (Table 3). 4 製剤



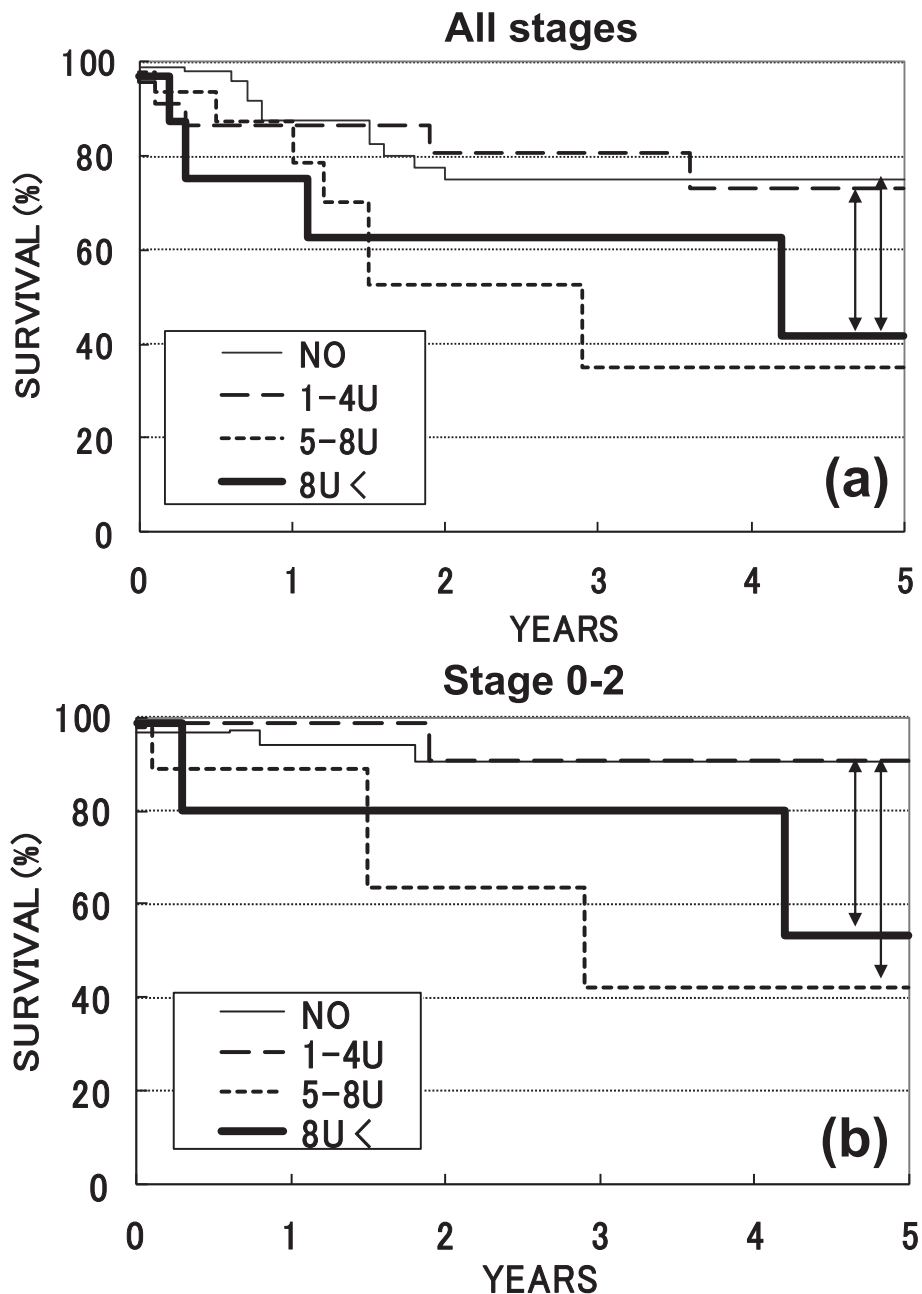


Fig. 5 Five-year overall survival in all patients (a) and stage 0-2 patients (b) by RCC transfusion units  
 Number of patients by RCC: NO, 52; 1-4U, 23; 5-8U, 16; >8U, 8. Arrows indicate a significant difference.

を含む多変量解析では術後1週のリンパ球数に有意に関与するのは術後FFPのみであった。

**考 察**

本研究は計画性を持った臨床試験と異なり、一施設における retrospective な症例分析である。輸血頻度が高い大手術ではあるが症例数は当院でも年間平均5.5例と少ない。

こうした条件のため各群も均質ではない。B群のよう

に早期症例に対してFFPが術後投与される場合もあり、担当医により投与基準には差がある<sup>4)</sup>。また輸血療法自体も「適正使用」の浸透で、FFP、RCCの使用量は近年90年代の1/5にまで減少した。

輸血療法の分類としてRCC、FFPの組み合わせで4群に分類したが有意差検定には症例数が不十分であり、群の比較だけでなく関連要因の分析をも試みた。当然ながら得られた結果が直ちに輸血療法、製剤評価に繋がるものではない。

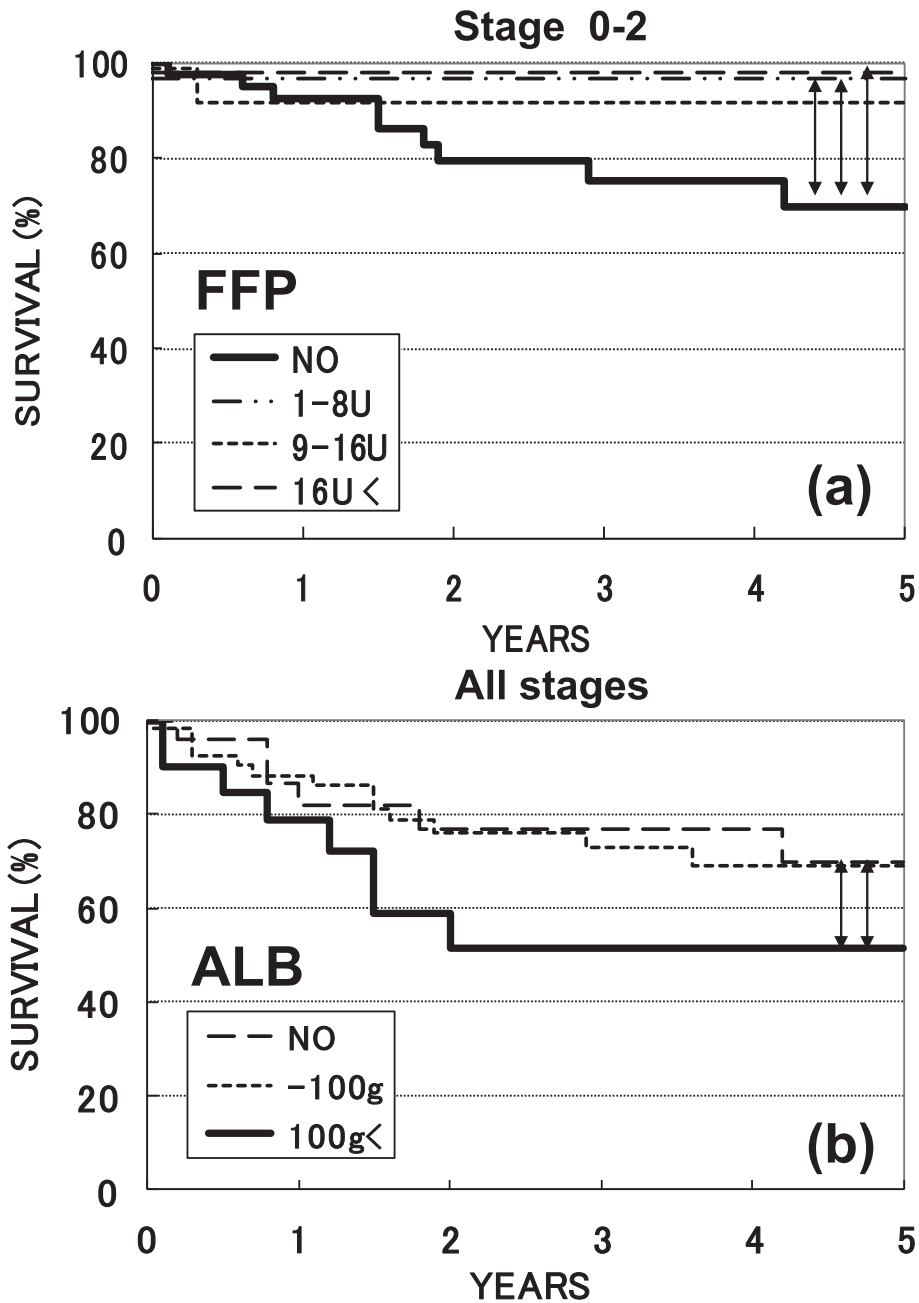


Fig. 6 Five-year overall survival in all patients by FFP and ALB transfusion  
 Number of patients: FFP) NO, 43; 1-8U, 5; 9-16U, 12; >16U, 5. Albumin) NO, 24; ≤100g, 54;  
 >100g, 20. Arrows indicate a significant difference.

ところで早期症例が多いB群は別として、C群(RCC単独投与群)の成績が有意に不良だった。

C群に術前からの予後不良症例が多かったのだろうか？

C群の病期はA、D群と有意差がなく、70歳以上高齢者はA、D群(33%)よりも14%少なかった。術前臨床検査での貧血症例(Hb<11g/dl)を除外(C群5例、D群1例)してもC群の予後不良傾向に変わりはなかった。また相対危険率(オッズ比)の比較でも術後合併症、死亡はC群が有意に高かった。

術後のHb値はRCCを投与したC、D群の間に有意差なく、TP値もA、C、D群間に有意差は認めなかった。

C群の術後検査値で他群と異なる値を示したのは術後のリンパ球数であった。術前値は4群に有意差がなかったがC群では術後40%以上減少し、半数の症例で800/μl以下となった。このリンパ球が減少した症例は病期0~IIであっても有意な生存率の低下を示した。

リンパ球数減少がなぜC群に顕著だったのだろうか？相関分析では術中のRCC投与はリンパ球の減少率に

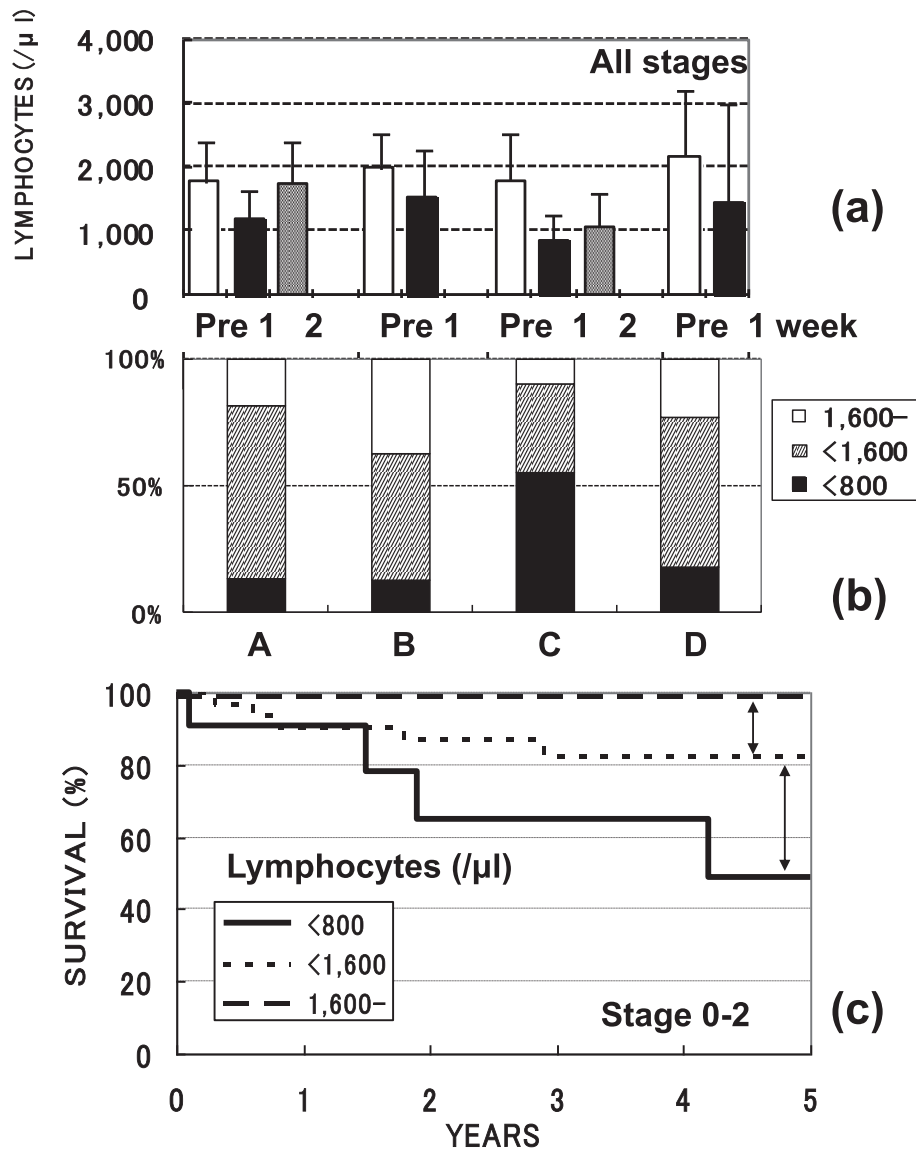


Fig. 7 Changes in lymphocyte count in group A-D (a), proportion of patients with different lymphocyte counts and five-year overall survival by lymphocyte count (c) Lymphocytes were counted 1 week after operation. Number of patients:  $\leq 800/\mu$ l, 20; 801-1,600, 47;  $> 1,600$ , 16. Arrows indicate a significant difference.

関与し、術後の FFP 投与は術後 1 週におけるリンパ球数に関与していた。多変量解析では血液製剤の中で FFP のみがリンパ球数に関与していた。相対危険率は RCC 投与量が多くなるにつれ死亡危険率が上昇、逆に FFP は無投与で上昇した。

血液製剤は癌の外科治療における予後因子の一つになり得るのだろうか？

Acheson ら (2012) は 20,795 例の大腸癌手術報告例から、Allogeneic RCC の投与では術後死亡がオッズ比で 1.72 に増加し術後感染も 3.27 に増加するとした<sup>9)</sup>。また Refaie ら (2012) は 38,926 例の癌手術例を統計的に検索し、わずか 1~2 単位の RBC 投与でも術後合併症、

手術死亡などが増加することを見出した<sup>7)</sup>。Ng ら (2011) は 659 例の肺癌症例における観察で、白血球除去 RCC の投与は病期 I でも再発例を増加させ、「病期」と同等の影響を持つとしている<sup>8)</sup>。Kneuert ら (2011) は膵癌手術における RCC 投与例を比較検討し、特に術後の大量投与が再発を早め、生存率を低下させるとした<sup>9)</sup>。

RCC の生体に対する生物学的な影響はどのようなのだろうか？ 動物実験 (mouse) ではあるが Muszynski ら (2012) は in vitro の lipopolysaccharide (*Salmonella* LPS) による実験で、赤血球 (RBC) の投与が monocyte の機能を抑制し、その作用は保存液、保存期間に影響されるとした<sup>10)</sup>。Mangalmurti ら (2009) は mouse RBC

Table 3 Correlation analysis of blood transfusion in relation to postoperative lymphocyte status

Univariate analysis				
Lymphocyte status	Reduction of lymphocytes*		Postoperative lymphocyte count**	
Transfusion	Coefficient	Significance	Coefficient	Significance
<i>(at operation)</i>				
PPF (bottle)	0.097		0.000	NS
FFP (U)	-0.014	NS	0.148	NS
RCC (U)	-0.285	P<0.05	-0.044	NS
<i>(after operation)</i>				
PPF (bottle)	-0.024		-0.071	NS
FFP (U)	0.174	NS	0.480	P<0.05
RCC (U)	-0.253	NS	0.066	NS
<i>(perioperative period)</i>				
Total albumin (g)	-0.312	P<0.05	-0.203	NS
Multivariate analysis for postoperative lymphocyte count				
Transfusion	Coefficient	t-value	Significance	
<i>(at operation)</i>				
PPF (bottle)	0.032	0.296	NS	
FFP (U)	0.070	0.604	NS	
RCC (U)	-0.128	1.123	NS	
<i>(after operation)</i>				
PPF (bottle)	-0.032	0.273	NS	
FFP (U)	0.379	3.354	P<0.01	
RCC (U)	0.002	0.014	NS	
<i>(perioperative period)</i>				
Total albumin (g)	-0.128	1.063	NS	

\* Reduction rate = Post/Pre lymphocyte count

\*\* Absolute lymphocyte count at 1 week after operation

のモデルで RBC に表出する inflammatory chemokine receptor は保存で変化, 肺傷害が増加することを報告している<sup>11)</sup>. また Barnett ら (2010) は mouse の実験で RCC の plasma 成分に腫瘍細胞を増殖させる因子があるとした<sup>12)</sup>.

一方免疫学的な面から, リンパ球数と予後の関連が指摘されている<sup>13)14)</sup>. 外科手術においては病巣を切除, 摘出する際に多数の癌細胞が循環血液に流入することが知られている<sup>15)16)</sup>. 特に食道のリンパ流は並走する胸管に流入し, 全身に癌細胞が散布され易い. 免疫機能が低下している術直後には, 癌細胞は排除されことなく骨, 肺, 脳など遠隔臓器に着床し, 環境の変化などにより顕在化すると考えられる<sup>17)</sup>.

興味あることに生存曲線は術後 1 週のリンパ球数によく対応しているように見えることである. 免疫学的な因子として予後と関連しているのかもしれない<sup>18)</sup>.

食道癌手術の術中出血は赤血球成分に対して RCC で補われるが, 最近の傾向として循環血液量は血漿製剤ではなくデンプン製剤で補われることが多い. 食道癌手術の特徴として術後には連日多量のリンパ液を

含む血漿成分が胸腔ドレーンから流出する. 最近の症例 (N=21) で実測すると術後 3 日間総量で平均 1,870ml (550~3,650ml) にもなる. 1,500ml 以上の漏出例では術後 2 週でも TP 値は平均 5g/dl (1,500ml 以下では 6.1 g/l, p<0.05) に留まり, 相当量の血漿成分が失われていると推定される. 現在の当院での漏出血漿の補正は電解質輸液, 時に ALB を併用した方法で行われ, FFP の使用は減少した.

肝切除では古くから FFP が成績向上に寄与するとして使用されてきた<sup>19)</sup>. 当院の集計でも肝切除症例の約 60% に FFP が使用され<sup>4)</sup>, この考え方が食道手術での FFP 使用に影響した可能性もある. 肝切除での FFP 投与は肝硬変などの原疾患, また切除により凝固因子が欠乏することが投与理由であるが<sup>20)</sup>, FFP 中の生理活性物質は手術で損傷した臓器の治療, さらには免疫機構の維持, 活性化にも有効と考えられる<sup>21)</sup>. 血漿成分が多量に失われる食道癌手術も肝切除と同様な因子欠乏状態を作り出しているのかもしれない.

ところで仮に同種血に何らかの作用があるのなら自己血輸血では異なる結果になるのだろうか? Heiss

ら(1994)は大腸癌120切除例で randomized study を行い, 同種血投与群の再発が29%, 対して自己血群17%で有意に自己血群の再発が少ないとした<sup>22)</sup>. しかしこうした比較報告は未だ極めて少ない.

臨床研究は複雑な要素が絡み確定的な結論に至ることは難しい. 加えて本研究は retrospective な検討であり時代差もある. さらに症例数, 施設, 疾病, 外科手術, 補助療法など多様な問題を含む.

臨床施設での研究には限界があり基礎的な部分では動物実験も必要かもしれない.

適切な輸血療法を推進する上でも, 今後問題点を整理し更に信頼性を高めた研究発展を待ちたい.

## 結 論

食道癌の手術成績はRCC単独投与で不良だった. 術後の免疫, 輸血の効果など, いくつかの可能性が考えられた. 今後の研究に期待したい.

著者のCOI開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

本論文の内容の一部は第61回日本輸血・細胞治療学会総会(2013年, 横浜)で発表した.

## 文 献

- 九里孝雄, 山内郁子, 西山千春, 他: 輸血療法の現状と問題点—血液製剤の使用状況から. 磐城共立医誌, 26: 29—35, 2005.
- 九里孝雄, 山内郁子, 西山千春, 他: 血漿分画製剤の使用状況と問題点—特にアルブミンの使用状況から. 磐城共立医誌, 28: 12—17, 2007.
- 九里孝雄, 山内郁子, 西山千春, 他: 食道癌外科手術における周術期輸血—地方病院での現状と問題点. 日輸血治誌, 53: 17—23, 2007.
- 九里孝雄, 西山千春, 鈴木久仁子, 他: 地方病院における外科系輸血—特に消化器外科周術期における血液製剤の使用状況. 日輸血治誌, 56: 477—483, 2010.
- 厚生省労働省: 輸血療法の適正化に関するガイドライン. <http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5tekisei3a.html>
- Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR: Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*, 256: 235—244, 2012.
- Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, et al: Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. *Surgery*, 152: 344—354, 2012.
- Ng T, Ryder BA, Chern H, et al: Leukocyte-depleted blood transfusion is associated with decreased survival in resected early-stage lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143: 815—819, 2012.
- Kneuert PJ, Patel SH, Chu CK, et al: Effects of perioperative red blood cell transfusion on disease recurrence and survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 18: 1327—1334, 2011.
- Muszynski J, Nateri J, Nicol K, et al: Immunosuppressive effects of packed red blood cells on monocytes are related to both storage time and storage solution. *Transfusion*, 52: 794—802, 2012.
- Mangalmurti NS, Xiong Z, Hulver M, et al: Loss of red cell chemokine scavenging promotes transfusion-related lung inflammation. *Blood*, 113: 1158—1166, 2009.
- Barnett CC Jr, Beck AW, Holloway SE, et al: Intravenous delivery of the plasma fraction of stored packed red blood cells promotes pancreatic cancer growth in immunocompetent mice. *Cancer*, 116: 3862—3874, 2010.
- Zhang J, Huang SH, Li H, et al: Preoperative lymphocyte count is a favorable prognostic factor of disease-free survival in non-small-cell lung cancer. *Med Oncol*, 30: 352—353, 2013.
- Porrata LF, Markovic SF: Is Absolute Lymphocyte Count Just Another Prognostic Factor in Cancer? *SRX Medicine*, 2010: 1—8, 2010.
- Kaganoi J, Shimada Y, Kano M, et al: Detection of circulating oesophageal squamous cancer cells in peripheral blood and its impact on prognosis. *Br J Surg*, 91: 1055—1060, 2004.
- Liu Z, Jiang M, Zhao J, et al: Circulating tumor cells in perioperative esophageal cancer patients: quantitative assay system and potential clinical utility. *Clin Cancer Res*, 13: 2992—2297, 2007.
- Quesnel B: Tumor dormancy: long-term survival in a hostile environment. *Adv Exp Med Biol*, 734: 181—200, 2013.
- Sharaiha RZ, Halazun KJ, Mirza F, et al: Elevated preoperative neutrophil: lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. *An Surg Oncol*, 18: 3361—3369, 2011.
- Kaibori M, Saito T, Matsui K, et al: Impact of fresh frozen plasma on hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Research*, 28: 1749—1756, 2008.
- 日本肝臓学会: 肝癌診療ガイドライン 2009. <http://www.jsh.or.jp/medical/guideline/>

21) Shah M, Revis D, Herrick S, et al: Role of elevated plasma transforming growth factor-beta1 levels in wound healing. *Am J Pathol*, 154: 1115—1124, 1999.

22) Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, et al: Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol*, 12: 1859—1867, 1994.

## CLINICAL EFFECTS OF BLOOD TRANSFUSION IN ESOPHAGEAL SURGERY

Takao Kunori<sup>1)2)</sup>, Kuniko Suzuki<sup>1)</sup>, Yukiko Ohki<sup>1)</sup>, Sayaka Fujita<sup>1)</sup> and Makoto Kashimura<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Iwaki-kyoritsu City Hospital

<sup>2)</sup>Fukushima Red Cross Blood Center

### **Abstract:**

The efficacy of blood transfusion in esophageal surgery has not been well documented. This report presents a retrospective analysis on postoperative outcomes of esophageal resection and effects of blood transfusion. Patients: A hundred and two patients (pts; 1994-2012) were entered in this study: mean, 64 years old; pathological stage (st) 0, 18 pts; st 1, 17 pts; st 2, 30 pts; st 3, 21 pts; and st 4, 13 pts. Pts were divided into 4 groups (grp) by the use of blood products: no transfusion (grp A, 41 pts), fresh frozen plasma (grp B, 10 pts), red cell concentrates (grp C, 26 pts) and FFP + RCC (grp D, 22 pts). Results: Hb levels decreased shortly after operation to 68% of preoperative level. Levels recovered 2 weeks after operation in all groups. Odds ratio for postoperative complications was 0.182 in grp B and 1.621 in grp C (highest). Incidence of pneumonia was low in FFP-administered pts, and that of anastomotic leakage was high in grp C and D.

Five-year survival rate was 72% in grp A, 88% in grp B, 41% in grp C and 73% in grp D. In stage 2, lowest survival rate of 46% was estimated in grp C. Poor survival was observed in pts administered RCC>4 U, no FFP and albumin>100 g. Survival rate significantly decreased (47%, others 64-77%) in pts with low postoperative lymphocyte count (<800 / $\mu$ l), which was most frequent (55%) in grp C. Reduction of lymphocyte count after operation was related with albumin and intraoperative RCC. Postoperative lymphocyte count was related with postoperative FFP transfusion. Conclusion: Patients with low postoperative lymphocyte count had poor outcomes after esophageal surgery. The phenomenon appeared to be associated with blood products. Further study is necessary to confirm this phenomenon.

### **Keywords:**

Esophageal cancer, Blood transfusion therapy, Postoperative outcomes, Prognosis, Lymphocytes