

シンポジウム：重症病態と輸血へモグロビンほどのレベルに保つべきか

肝臓外科手術と輸血

伊東 浩次, 寺本 研一, 有井 滋樹

東京医科歯科大学肝胆膵外科

要旨

慢性肝疾患合併の肝切除に関して周術期の同種輸血の影響は長期的な影響と短期的な影響が考えられる。長期的な影響とは他の消化器癌でも問題となる腫瘍免疫に対する影響である。輸血によって腫瘍免疫が低下し、癌の増殖や転移を促進するのではないかという議論である。一方、短期的な影響とは比較的肝癌に特有な問題で、輸血が高ビリルビン血症や微小循環障害を惹起するのではないかといった問題である。

当科では肝切除の際、循環動態が落ち着いていれば術後はHb7g/dl, Ht20%までは赤血球輸血を控える方針である。今回、同種赤血球輸血の術後短期的な影響及び、肝切除における貧血はどこまで容認することができるかについて検討した。

キーワード

輸血, 肝臓外科, 肝切除

はじめに

消化器癌の患者ではしばしば輸血が行われる。輸血の理由は手術前からみられる貧血や手術中の出血である。肝切除、特に肝細胞癌(HCC)の手術に際しては、ほとんどの症例が慢性肝炎、肝硬変を基盤として癌が発生してくるため、術前より凝固因子や血小板の低下をきたしている症例が多く、出血しやすい状態にあるといえる。一般に輸血のない手術が推奨されるのは当然で、消化器癌の手術では周術期の同種輸血はできるだけ避けるべきであるという報告は多い。

慢性肝疾患合併の肝切除に関して周術期の

同種輸血の影響は長期的な影響と短期的な影響に分けて考えることができる。長期的な影響とは肝癌に限らず、他の消化器癌でも問題となる腫瘍免疫に対する影響である。輸血によって腫瘍免疫が低下し、癌の増殖や転移を促進するのではないかという議論である。一方、短期的な影響とは比較的肝癌に特有な問題で、輸血が高ビリルビン血症や微小循環障害を惹起するのではないかといった問題である。今回、同種赤血球輸血の術後短期的な影響及び、肝切除における貧血はどこまで容認することができるかについて検討した。

対象及び方法

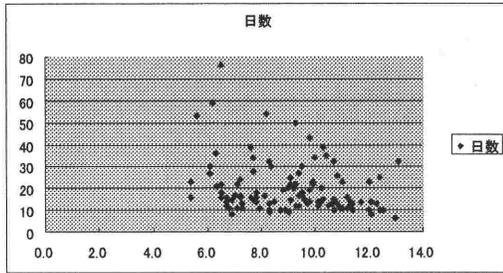
- ① 2001年1月から2005年3月の間に当科で原発性肝癌及び転移性肝癌で肝切除を施行した184例の患者で術後経過と周術期同種赤血球輸血の関係、貧血の程度と術後在院期間の関係を検討した。
- ② 2006年度に手術を施行したHCC症例44例で周術期同種赤血球輸血の有無と術後の血液生化学データの経過を比較検討した。

結果

① (1) 184例の内、周術期に赤血球輸血を行わなかった108例を対象として術後の在院期間と術後最低のHb値を散布図としてプロットした(図1)。相関係数は $r=-0.262$ で両者にほとんど相関はなくHb値が低いからといって在院日数が長くなるということはない。

(2) 次に周術期に赤血球輸血を施行しなかった107例を術後最低Hb値が8g/dl以上(72例)と8g/dl未満(35例)に分け、両群で術後経過に差が認められるかを検討した。

図1



$r = -0.262$

5項目のうち、歩行開始日のみが唯一両群間で有意差を認めたものの、他の4項目ではいずれも有意差を認めなかった(表1)。術後のHb値が8g/dl未満となってもそれだけで術後の経過に影響を与えるということはなかった。

表1

周術期最低Hb値	Foley抜去日	歩行開始日	食事開始日	ドレーン抜去日	退院日
Hb値8未満(35例)	3.4±1.6	2.6±0.8	2.8±1.0	14.8±15.5	22.7±14.7
Hb値8以上(72例)	3.2±2.7	2.2±1.0	2.9±1.1	11.0±10.4	18.3±9.9
P value	0.0474	0.0051	0.8229	0.0851	0.0542

(3) 184例中、術前ICGR15が15%未満と肝機能が良好かつ術中出血量1000ml~3000mlの症例46例を対象として、周術期に赤血球輸血を行った14例と輸血を行わなかった32例に分け術後経過を比較検討した。術前Hb値、手術時間、術後の最低Hb値は両群間で有意差を認めなかった(表2)。出血量は輸血群が無輸血群に比べ約500ml程多く有意差を認めた。術後経過を見るとすべての項目について両群間で有意差を認めなかった(表3)。

表2

	術前Hb	手術時間	出血量	術後最低Hb値
MAP(+)(14例)	12.6±1.7	331.4±59.1	2150.3±635.2	9.0±1.0
MAP(-)(32例)	13.2±1.7	310.7±70.0	1658.5±433.3	8.4±1.8
P値	0.291	0.339	0.004	0.237

表3

	高Bl血症	Foley抜去	歩行開始	食事開始	ドレーン抜去	退院日
MAP(+)(14例)	1/14	3.4±0.9	2.4±0.6	3.6±1.1	15.5±14.3	23.5±12.5
MAP(-)(32例)	1/32	3.6±3.5	2.4±0.7	3.0±0.9	13.5±11.7	21.8±12.1
P値	0.543	0.836	0.968	0.085	0.632	0.663

以上より当科では肝切除症例の周術期赤血球輸血の指標として

(i) 循環動態が落ち着いていれば術後はHb7g/dl, Ht20%までは赤血球輸血を控える。

(ii) 赤血球輸血を行う場合でもHb8g/dl, Ht25%程度を目標に輸血を行う。

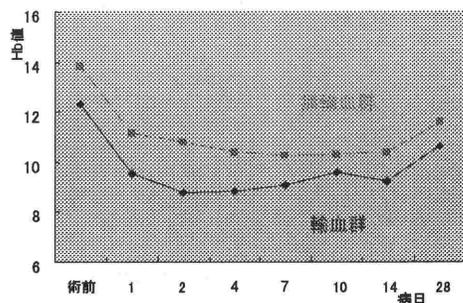
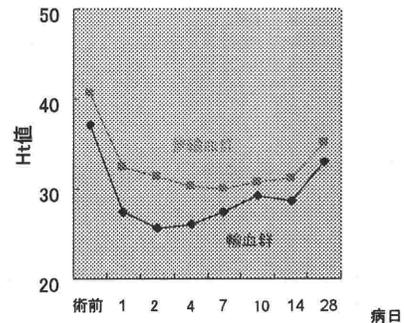
こうした方針の下で輸血を行うこととしている。

②次に2006年度に手術を施行したHCC症例44例で周術期同種赤血球輸血の有無と術後の血液生化学データの経過を比較検討した。

44例中周術期同種赤血球輸血を施行した輸血群は16例、無輸血群は28例であった。

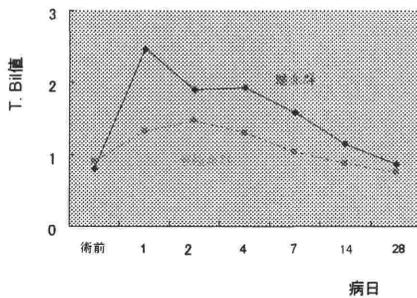
(1) 図2は術後のHb, Ht値の推移を示している。当科では輸血群であっても術後Hb8g/dl, Ht25%を目安に輸血を施行しており、輸血群が無輸血群に比し低値を示している。

図2



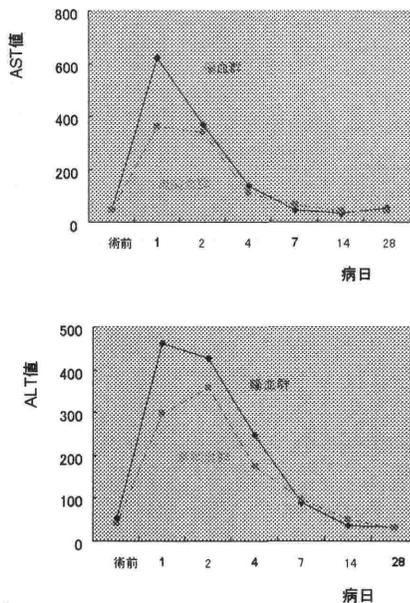
(2) 図3は術後の総ビリルビン値の推移を示す。輸血群では総ビリルビン値は無輸血群に比して高く、正常値に戻るのに2週間以上を要し、輸血によりビリルビン代謝への負荷を認めている。

図3



(3) 図4は術後の血清AST, ALT値の推移を示す。術式や肝機能にも影響されるが、AST値, ALT値ともに両群とも術後1週間以内に正常値に戻っている。

図4



考察

慢性肝疾患合併の肝切除に関して周術期の同種輸血の影響は長期的な影響と短期的な影響に分けて考えることができる。長期的な影響とは肝癌に限らず、他の消化器癌でも問題となる腫瘍免疫に対する影響である。輸血によって腫瘍免疫が低下し、癌の増殖や転移を促進するのではないかと議論である。周

術期輸血により腎移植の生着率上昇をもたらしたことから輸血による免疫抑制状態導入の可能性が考えられた¹⁾。1981年にGantt²⁾が輸血により腫瘍が増殖促進に働く可能性を指摘し、さらに動物実験で輸血が感染防御機構や腫瘍免疫機能を低下させ、癌の転移や増殖を促進することが示されている³⁾。癌患者における周術期輸血の影響は、大腸癌患者を対象とした研究が圧倒的に多い。Retrospectiveなstudyでは大腸癌患者の周術期輸血は再発や死亡及び感染症を増加させるとする報告が多いが、メタアナリシスでは輸血そのものは再発や感染症に影響しないとする報告⁴⁾⁻⁸⁾が多く、結論は出ていない。大腸癌肝転移で肝切除を受けた患者において輸血と再発や死亡の関係性を調べた研究がいくつかあり、輸血は再発の独立した予後因子ではなかったとする報告⁹⁾¹⁰⁾とオランダの多施設共同研究のように輸血量が独立予後因子であるとする報告があり¹¹⁾、これも controversial である。肝細胞癌の手術において周術期輸血と癌の再発、生存率を検討した報告は日本からのものが多く、その多くが周術期輸血は癌の再発を促進し、生存率を低下させるとする報告¹²⁾⁻¹⁶⁾が多い。また動物実験では手術侵襲に輸血が加わるとIL-8などの炎症性サイトカインが産生され、好中球の集簇と活性酸素生成能が低下し、感染性合併症が増加することや輸血により肝切除後の肝機能や肝再生能が低下することが示されている³⁾。しかし周術期輸血は術後の生存率には影響しなかったとする報告¹⁷⁾もあり、肝切除時の周術期輸血の癌再発に対する影響も意見が分かれている。

一方、周術期輸血の短期的な影響とは比較的肝癌に特有な問題で、輸血が高ビリルビン血症や微小循環障害を惹起するのではないかとといった問題である。Makuuchiら¹⁸⁾は肝硬変合併肝細胞癌患者の肝切除において赤血球輸血が術後ビリルビン代謝への負荷を増加すること、輸血を控えてヘマトクリット値、ヘモグロビン値が低めであっても組織への酸素供給能は保たれ肝虚血をきたさないことを示している。我々の検討でも無輸血群は輸血群に比べヘマトクリット値、ヘモグロビン値は低

値ではあるが、AST 値、ALT 値は術後数日で正常値に戻り、術後在院日数を含めた術後経過には影響がなかった。また赤血球輸血により術後の高ビリルビン血症が遷延し、輸血がビリルビン代謝の負荷を増加していることが示された。以上より我々の施設では循環動態が落ち着いている限り、術後はHb7g/dl, Ht20%までは赤血球輸血を行わず、赤血球輸血を行う場合でもHb8g/dl, Ht25%程度を目標に輸血を行い、それ以上の過剰な赤血球輸血は控えている。

術中のHt 値に関して20%までは酸素運搬能は十分保たれるという報告¹⁹⁾があり、Matotら²⁰⁾はacute normovolemic hemodilutionを行いHt 値を40%から23%に下げても循環動態に影響はなく、肝切除の際の輸血量を減らすことができたと報告している。

おわりに

肝臓外科手術と周術期輸血について概説した。当科では心肺機能障害がある症例を除き、循環動態が落ち着いている限り、術後Ht20%, Hb7g/dl までは赤血球輸血は行わない方針である。肝硬変合併患者の肝切除では術前より凝固因子や血小板の低下をきたしている症例が多く、出血しやすい状態にあるが、術中に出現する腹水量は正確には計測できないため、実際の出血量は過大評価されている可能性が高く、輸血投与の適応については注意が必要である。

参考文献

- 1) Opelz G, Terasaki PI: Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. *N Engl J Med* 12; 299: 799-803, 1978
- 2) Gantt CL: Red blood cells for cancer patients. *Lancet* 15; 2: 363, 1981
- 3) 大和田進: 周術期輸血と創傷治癒および肝再生. *Ther Res* 24: 14-19, 2003
- 4) Chung M, Steinmetz OK, Gordon PH: Perioperative blood transfusion and outcome after resection for colorectal carcinoma. *Br J Surg* 80:427-32,1993
- 5) Vamvakas E, Moore SB: Perioperative blood transfusion and colorectal cancer recurrence:

- a qualitative statistical overview and meta-analysis. *Transfusion* 33:754-65,1993
- 6) Vamvakas EC: Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explanation. *Transfusion* 35:760-8, 1995
- 7) McAlister FA, Clark HD, Wells PS et al: Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta-analysis of unconfounded studies. *Br J Surg* 85:171-8,1998
- 8) Amato AC, Pescatori M: Effect of perioperative blood transfusions on recurrence of colorectal cancer:meta-analysis stratified on risk factors. *Dis Colon Rectum* 41:570-85, 1998
- 9) Younes RN, Rogatko A, Brennan MF: The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 214:107-13, 1991
- 10) Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF et al: Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 216:493-504, 1992
- 11) van Ooijen B, Wiggers T, Meijer S et al: Hepatic resections for colorectal metastases in The Netherlands. A multiinstitutional 10-year study. *Cancer* 70:28-34, 1992
- 12) Matsumata T, Ikeda Y, Hayashi H et al: The association between transfusion and cancer-free survival after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 15;72:1866-71, 1993
- 13) Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T et al: Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery* 115:303-9, 1994
- 14) Fujimoto J, Okamoto E, Yamanaka N et al: Adverse effect of perioperative blood transfusions on survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 44:1390-6, 1997
- 15) Makino Y, Yamanoi A, Kimoto T et al: The influence of perioperative blood transfusion on intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 95:1294-300, 2000
- 16) Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N et al: Perioperative blood transfusion and survival following curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma.

- Hepatogastroenterology 52:524-9, 2005
- 17) Kwon AH, Matsui Y, Kamiyama Y: Perioperative blood transfusion in hepatocellular carcinomas: influence of immunologic profile and recurrence free survival *Cancer* 15;91:771-8, 2001
 - 18) Makuuchi M, Takayama T, Gunven P et al: Restrictive versus liberal blood transfusion policy for hepatectomies in cirrhotic patients. *World J Surg* 13:644-8, 1989
 - 19) Messmer K, Lewis DH, Sunder-Plassmann L et al: Acute normovolemic hemodilution. Changes of central hemodynamics and microcirculatory flow in skeletal muscle. *Eur Surg Res* 4:55-70, 1972
 - 20) Matot I, Scheinin O, Jurim O et al: Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to minimize allogeneic blood transfusion in major liver resections. *Anesthesiology* 97:794-800, 2002

patients after hepatectomy. We could not see any difference in the postoperative courses of patients who were not transfused compared to those who were. And in our study, the hyperbilirubinemia correlated with blood transfusion. Restriction of blood transfusion will reduce postoperative hyperbilirubinemia, and thus decrease the metabolic demands on the remnant liver.

Abstract

The influence of blood transfusion on liver surgery

We discuss the influence of perioperative blood transfusion in cirrhotic patients undergoing resection for hepatocellular carcinoma. In short term, we should consider the correlation between blood transfusion and postoperative hyperbilirubinemia. Post operative hyperbilirubinemia means the increase of the metabolic demands on the remnant liver. Furthermore, the possibility that perioperative transfusion substantially promotes the recurrence of HCC after hepatectomy must be considered. Several basic and clinical investigations have shown that the nonspecific suppression of immunity by blood transfusion also seems to exert a substantial effect on the recurrence and progression of cancer after operation. In our hospital, our policy is to withhold blood transfusion until the hematocrit values fall below 20% in the postoperative period. In this article, we evaluate the influence of perioperative blood transfusion in cirrhotic