

# 岡山医学会雑誌

第99巻11, 12合併号 (第1116, 1117号)

昭和62年12月30日発行

## 悪性腫瘍に及ぼす輸血の影響と その機序に関する研究

岡山大学医学部第一外科教室 (指導: 折田薫三教授)

金 田 道 弘

(昭和62年 5 月29日受稿)

Key words: 輸血

免疫抑制効果

胃癌生存率

抗体産生能

PFC

### 緒 言

腎移植の分野では, 1946年の Medawar<sup>1)</sup> の報告以来, 移植前の輸血は recipient を感作し拒絶反応を起こしやすくするという概念が約25年間にわたり広く支持されていた. ところが, 1973年に Opelz ら<sup>2)</sup> が輸血と腎移植の予後との関係を統計的に分析し, 術前輸血が移植腎生着率を向上させる事を報告して以来幾つかの同様の報告がなされ<sup>3-5)</sup>, 腎移植に対する術前輸血の効果は良好な結果をもたらすものであるということが確立された.

一方, 最近, 腫瘍免疫の分野でも輸血と腫瘍

増殖に関して, 輸血は実験的には移植腫瘍の増殖を促進し<sup>6-9)</sup>, 臨床的には担癌患者の術後再発死亡率を上昇させるとする報告<sup>10-18)</sup> が散見されるようになってきた.

そこで, 著者は輸血の担癌生体に及ぼす影響を臨床的に検索する目的で, 術中及び手術前後の輸血が胃癌術後生存率に及ぼす影響について解析し, さらに実験的に抗体産生系に及ぼす輸血の影響と作用機序の解明を試み, 新たな知見を得たので報告した.

### 対象と方法

#### 1. 胃癌生存率に及ぼす輸血の影響

1) 対象：岡山大学第一外科における1976年から1980年までの胃癌手術例のうち、切除不能例、非治癒切除例、手術死亡例を除いた231例を対象とした。

2) 検索方法：胃癌手術を目的とした入院時の手術中及び手術前後の輸血施行の有無により輸血群と非輸血群に分類し、それぞれの術後5年目までの累積生存率を比較検討した。なお輸血群は、全ての症例において全血あるいは濃厚赤血球が使用されており、1バック以上投与した症例を全て含めた。また、胃癌取扱い規約<sup>19)</sup>に基づいたstage分類による検討、輸血量と生存期間との関連、さらに輸血以外の要因をできる限り除外する目的でstage I症例のみを対象に、術後補助療法施行の有無や胃癌組織型による輸血の影響の差異についても検討した。なお累積生存率はCutler and Edererの生命表法<sup>20)</sup>により算出し、統計学的有意性の検討は累積生存率の標準誤差に基づく検定にて行い、p valueで表わした。

## 2. 抗体産生調節機構に及ぼす輸血の効果

1) 実験動物：主要組織適合性抗原系(以下H-2系)の決定している近交系マウス、雄、6週齢のC<sub>3</sub>H/He(H-2<sup>k</sup>), BD(C57BL/6 DBA/2) F<sub>1</sub>(H-2<sup>b,d</sup>) (静岡実験動物)を使用した。

2) 採血と輸血の方法：BDF<sub>1</sub>及びC<sub>3</sub>H/Heマウスをエーテル麻酔下に開胸、心穿刺によりヘパリン加全血を採取し、その0.3mlをrecipientであるC<sub>3</sub>H/Heマウス尾静脈よりone shot輸血した。対象としては、ヘパリン加生理食塩水(以下生食)0.3ml静注群を用いた。

3) 脾細胞の採取法と培養液組成：次に被輸血マウスの脾臓を無菌的に摘出し、RPMI-1640(GIBCO)中で細切した後、#150メッシュ浮遊液白金炉過器(池本工業)を通した。混入した赤血球を0.75%トリス塩化アンモニウム溶液(pH:7.65)を用い溶血させた後、脾細胞をPhosphate Buffered Solution(以下PBS)で3回洗浄し、10% Fetal Bovine Serum(以下FBS, GIBCO)加RPMI-1640に浮遊させた。なお培養液組成はRPMI-1640, 10% FBS, ペニシリンGカリウム(明治製菓)100U/ml, 硫酸ストレプトマイシン(明治製菓)

100 µg/mlならびにMercaptoethanol Buffered Solution(SIGMA)5×10<sup>-5</sup>Mとした。

4) 抗体産生能の検索方法：Cunninghamの方法<sup>21)</sup>に準じてPlaque-Forming Cells(以下PFC) assayを行なった。すなわち、スライドグラス(76×26mm, 松浪硝子工業)とカバーグラス(24×32mm, 松浪硝子工業)と両面テープ(NW-10S, 10mm×9mm, ニチバン)で作製したchamberを使用し、被輸血マウス脾細胞と抗原として用いた羊赤血球(以下SRBC, 西日本シープファーム), 及びモルモット補体(極東)を5% CO<sub>2</sub> incubator内で37°C, 30分間培養し、chamber中に生じた溶血斑数をPFC数として肉眼あるいは顕微鏡下で測定した。

(a) in vivo 抗SRBC PFCの測定：輸血1, 2, 3, 4各週後に被輸血マウス尾静脈よりSRBC 5×10<sup>7</sup>/0.2mlを静注し、その4日後に脾臓を摘出した後、採取した脾細胞4×10<sup>6</sup>/0.4mlにSRBC 0.05ml, モルモット補体(極東)0.05mlを加えPFCを測定した。

(b) in vitro 抗SRBC PFC(一次抗体産生反応)の測定：輸血1, 2, 3, 4各週後に被輸血マウスの脾細胞を無菌的に採取し、Mishell-Duttonの方法<sup>22)</sup>に準じて行った。すなわち、Falcon 24-well Culture Plate(No.3047)を用いて、脾細胞1×10<sup>7</sup>/0.2mlに、SRBC 5×10<sup>6</sup>/0.05ml, FBS 0.2ml, 培養液1.75mlを加え計2ml/wellとし、5% CO<sub>2</sub> incubator内で37°C, 4日間培養した後、PFCを測定した。

(c) in vitro 抗Trinitrophenyl(以下TNP) PFC(一次抗体産生反応)<sup>23)</sup>の測定：Sodium 2, 4, 6, -Trinitrobenzenesulfonate(TNBS, 東京化成工業)20mgにカコジル酸ナトリウム(石津製薬)7mlを加え、マグネティックスターラーで10分間攪拌した後、PBSで3回洗浄したSRBC 2mlを滴下し、さらに10分間攪拌した。次に10% FBS加RPMI-1640で1回洗浄後、RPMI-1640で3回洗浄しTNP-SRBCとして使用した。輸血1, 2, 3週後に被輸血マウス脾細胞を採取し、in vitro 抗SRBC PFCと同様にMishell-Duttonの方法<sup>22)</sup>に準じ4日間培養した後抗TNP PFCを測定した。なお、補体はモルモット血清をTNP-SRBCにより吸

収操作を行ったものを使用した。また、抗 TNP PFC は、抗 TNP-SRBC PFC から抗 SRBC PFC を減じたものとした。

5) PFC に関する脾細胞の同定：マウスの同種輸血によってもたらされた PFC に関する脾細胞の種類について検索した。すなわち、FBS を coating (4℃, 12時間) したプラスチックシャーレに、RPMI-1640 に浮遊させた脾細胞 ( $1 \times 10^7/ml$ ) を 10ml 入れ、5% CO<sub>2</sub> incubator 内で 37℃, 1 時間培養し非付着性分画をとり出した。その非付着性分画はさらに同様の操作を 3 回繰り返した後、非付着性分画の細胞として使用した。付着性ならびに非付着性分画の細胞を用いて、抗 SRBC 一次抗体産生反応を誘導し、4 日目に well より細胞を採取し、PFC を測定した。

さらに、輸血後 4 週間目の被輸血マウス脾細胞に抗 Thy 1.2 抗体 (Becton Dickinson Monoclonal Center, Inc.; 終濃度 1/1000) を加え、4℃, 30 分間静置した後、モルモット補体 (極東) 25% を含んだ RPMI-1640 を加えた。また、抗 L3T4 抗体 (Becton Dickinson Monoclonal Center, Inc.; 終濃度 1/250) あるいは、抗 Lyt-2 抗体 (Becton Dickinson Monoclonal Center, Inc.; 終濃度 1/1000) を加え、4℃, 30 分間静置した後、LOW-TOX-M RABBIT COMPLEMENT (Cedarlane Laboratories Limited) 20% を含んだ RPMI-1640 を加えた。次に、処理した脾細胞は 5% CO<sub>2</sub> incubator 内で、37℃, 30 分間培養した後、RPMI-1640 で 3 回洗浄し、Mishell-Dutton の方法<sup>22)</sup> に準じ抗 SRBC 一次抗体産生反応を誘導した。すなわち、Falcon 24-Well Culture Plate (No. 3047) を用いて、処理した脾細胞  $5 \times 10^6/0.1ml$ 、正常 C<sub>3</sub>H/He マウス脾細胞  $5 \times 10^6/0.1ml$ 、SRBC  $5 \times 10^6/0.05ml$  に FBS 0.2ml、培養液 1.55ml を加え計 2ml/well とし、5% CO<sub>2</sub> incubator 内で 37℃, 4 日間培養した後、Cunningham の方法<sup>21)</sup> に準じて PFC を測定した。

6) 統計学的有意差の判定：測定結果はいずれも、

% control PFC

$$= \frac{C_3H/He \text{ 血または BDF}_1 \text{ 血輸血群の PFC 数/culture}}{\text{生食静注群の PFC 数/culture}} \times 100$$

で表現し、各々の実験群の統計学的有意差は student's t test で検定し p value で表わした。

## 結 果

### 1. 胃癌生存率に及ぼす輸血の影響

1) 胃癌症例の内訳：対象症例を胃癌取扱い規約<sup>19)</sup>に基づき stage 別に分類すると、stage I は 97 例、stage II は 27 例、stage III は 63 例、stage IV は 44 例であった。また、平均年齢は輸血群  $59.32 \pm 11.10$  歳、非輸血群  $56.93 \pm 12.14$  歳であり、性別は輸血群の男性 74 例、女性 44 例、非輸血群の男性 82 例、女性 31 例であった。なお、年齢および性別によって、輸血群と非輸血群の間に有意差は認められなかった。

2) 胃癌症例の生存率に及ぼす輸血の影響 (図 1)：術後 1 年目から 5 年目までのいずれも輸血群の生存率は、非輸血群に比較して統計学的に有意に低下した ( $P < 0.002$ )。

3) stage 別胃癌生存率に及ぼす輸血の影響 (図 2, 3)：stage I の 1 年目と stage II の 5 年目を除くすべてにおいて、輸血群の生存率は非輸血群に比較して低下していた。また、癌進行度の影響が最も少ない stage I の 5 生率でも、輸血群は統計学的に有意に低下していた ( $P < 0.05$ )。さらに癌深達度が粘膜層あるいは粘膜下層に留まっていた症例に限った検討においても、5 生率は非輸血群 96.2% に対し輸血群 81.0% と輸血群の生存率が統計学的に有意に低下していた ( $P < 0.05$ )。

4) 胃癌術後生存期間と輸血量との関連 (図 4)：輸血量が多い症例ほど生存期間が短く、

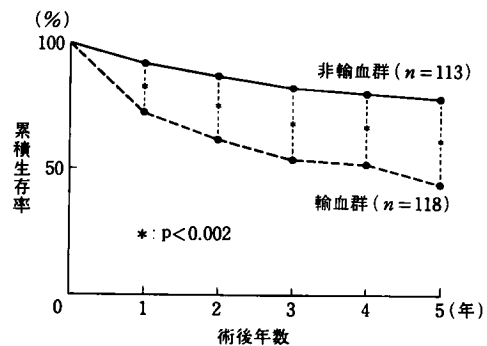


図 1. 胃癌生存率に及ぼす輸血の影響

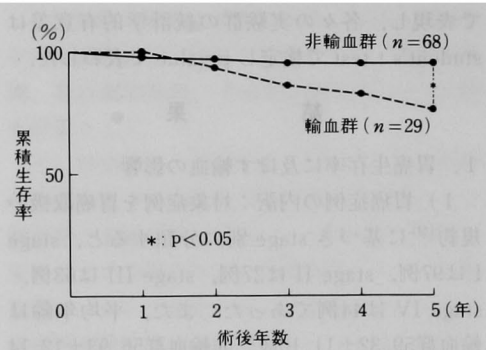


図 2. stage I 胃癌生存率に及ぼす輸血の影響

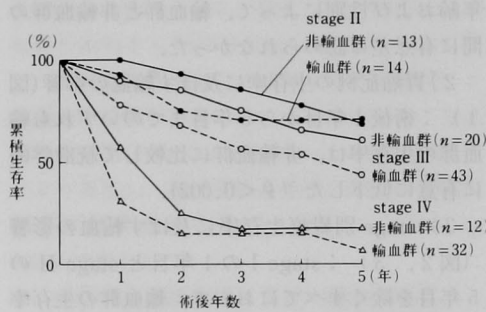


図 3. stage II, III, IV 胃癌生存率に及ぼす輸血の影響

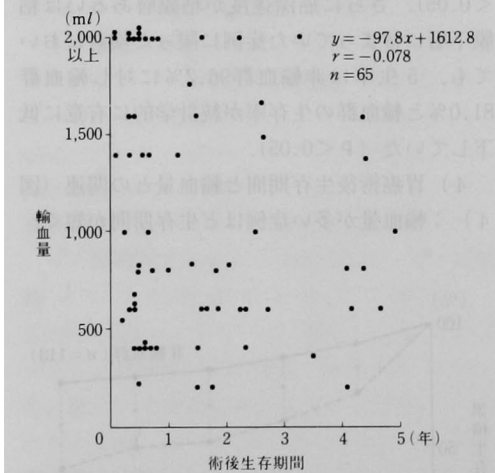


図 4. 胃癌術後生存期間と輸血量との関連

輸血量が少ない症例ほど生存期間が長くなるという負の相関傾向がみられたが、統計学的な有意差は認められなかった。

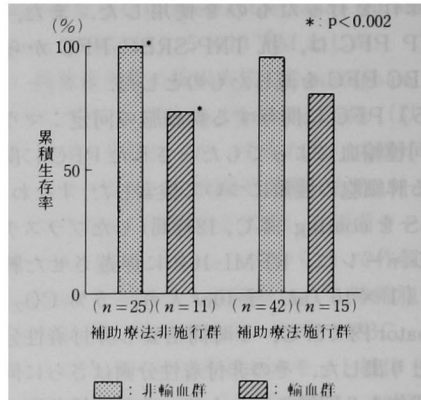


図 5. 輸血の影響と術後補助療法との関連 (stage I)

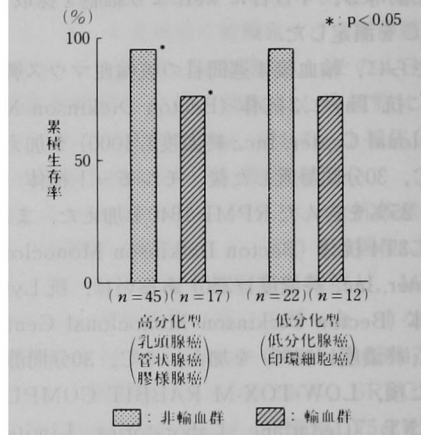


図 6. 輸血の影響と胃癌組織型との関連 (stage I)

5) 輸血の影響と術後補助療法との関連 (stage I, 図 5) : 術後補助療法非施行群では、輸血群の生存率は非輸血群に比較して統計学的に有意に低下していた ( $P < 0.002$ )。しかしながら術後補助療法施行群では、輸血群の生存率が非輸血群に比較して低値を示したものの、統計学的な有意差は認められなかった。

6) 輸血の影響と胃癌組織型との関連 (stage I, 図 6) : 高分化型、低分化型のいずれも輸血群の生存率は非輸血群に比較して低下しており、中でも高分化型では統計学的に有意に低下していた ( $P < 0.05$ )。

2. 抗体産生調節機構に及ぼす輸血の効果

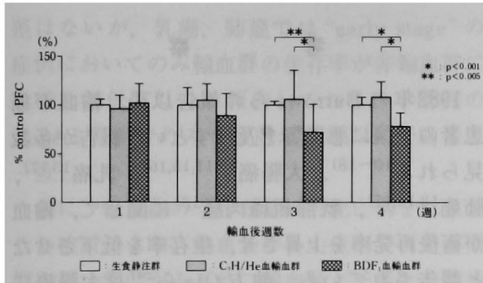


図7. in vivo 抗SRBC PFC に及ぼす輸血の効果

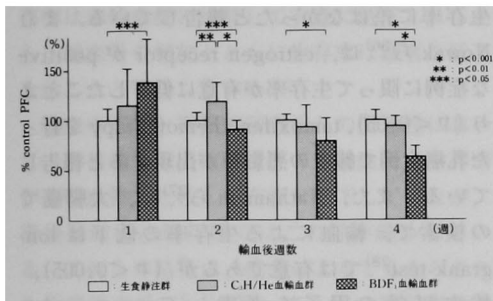


図8. in vitro 抗SRBC PFC に及ぼす輸血の効果

1) in vivo 抗SRBC PFC に及ぼす輸血の効果 (図7) : 同系である C<sub>3</sub>H/He マウス血輸血群 (n=72, 6回の反復実験を施行, それぞれの numbers (n) は13, 13, 13, 15, 14, 4) では, 1 から4 週目まで対照の生食静注群 (n=64, 同様にそれぞれの n は11, 11, 14, 12, 12, 4) とほぼ同様の PFC 値を示した。これに対し, 同種である BDF<sub>1</sub> マウス血輸血群 (n=75, 同様にそれぞれの n は14, 12, 13, 17, 15, 4) では, 1 週目は対照とほぼ同様の PFC 値を示したが, 2, 3, 4 週と低値を示し, 特に3 週目と4 週目は, それぞれ対照群あるいは同系輸血群に比較して統計学的有意に低下していた (第3週: P<0.005, P<0.001, 第4週: P<0.001, P<0.001)。なお, 同種輸血後3 週目の PFC 値が最も低く, 4 週目はわずかに回復傾向にあった。

2) in vitro 抗SRBC PFC に及ぼす輸血の効果 (図8) : 同系である C<sub>3</sub>H/He マウス血輸血群 (n=106, 10回の反復実験を施行, それぞれの n は12, 16, 13, 15, 11, 11, 9, 8, 5, 6) では, 1, 2 週目において対照群 (n

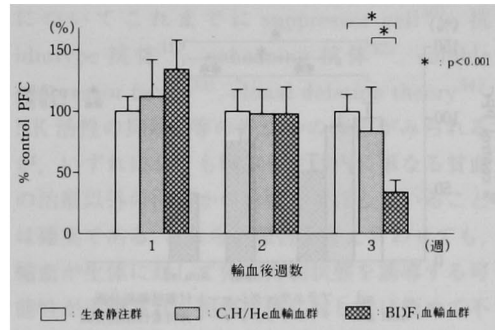


図9. in vitro 抗TNP PFC に及ぼす輸血の効果

=110, 同様にそれぞれ n は14, 16, 16, 14, 6, 10, 11, 12, 5, 6) に比較し, PFC 値は増加しており, 特に2 週目では統計学的有意に増加していた (P<0.01)。しかし, 3, 4 週目では対照群とほぼ同様の PFC 値を示した。また, 同種である BDF<sub>1</sub> マウス血輸血群 (n=136, 同様にそれぞれの n は14, 16, 19, 14, 11, 10, 13, 12, 12, 15) では対照群に比較して1 週目は増加したが (P<0.05), 2, 3, 4 週目としだいに減少し (P<0.05, P<0.001, P<0.001), 特に4 週目には, 同系である C<sub>3</sub>H/He マウス血輸血群に比較しても有意に減少した (P<0.001)。

3) in vitro 抗TNP PFC に及ぼす輸血の効果 (図9) : 同系である C<sub>3</sub>H/He マウス血輸血群 (n=56, 4 回の反復実験を施行, それぞれの n は15, 12, 16, 13) では, 対照群 (n=56, 同様にそれぞれ n は12, 14, 16, 16) に比較し, PFC 値は1 週目は増加傾向にあったが, 2 週目はほぼ同様の値を示し, 3 週目はわずかに減少傾向にあった。一方, 同種である BDF<sub>1</sub> マウス血輸血群 (n=64, 同様にそれぞれ n は15, 14, 16, 19) では, 1 週目は対照群に比較して増加傾向にあったが, 2 週目はほぼ同様の値を示した。しかし, 3 週目は対照群あるいは同系である C<sub>3</sub>H/He マウス血輸血群に比較して著明な減少を示した (P<0.001, P<0.001)。

4) 同種輸血による抗体産生抑制効果における付着性ならびに非付着性細胞分画の検討 (図10) : プラスチックシャーレ付着性細胞分画は対照群に比較して軽度の低下を示したのに対し

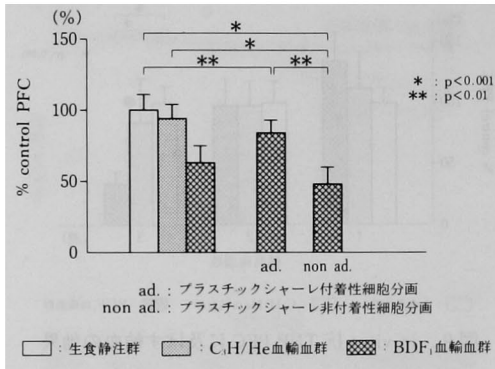


図10. 同種輸血効果における付着性ならびに非付着性細胞分画の検討

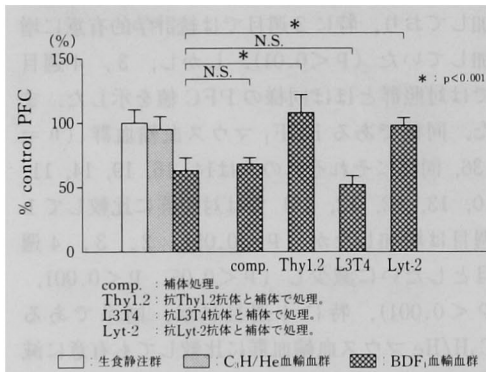


図11. 同種輸血効果における Thy1.2<sup>+</sup>, L3T4<sup>+</sup>, Lyt-2<sup>+</sup> 細胞の検討

( $P < 0.01$ ), 非付着性細胞分画は対照群ならびに同系輸血群に対して著明な低下を示した ( $n = 15$ ) ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ ).

5) 同種輸血による抗体産生抑制効果における Thy 1.2<sup>+</sup>, L3T4<sup>+</sup>, Lyt-2<sup>+</sup> 細胞の検討 (図 11) : BDF<sub>1</sub> 同種輸血 4 週目の脾細胞と正常 C<sub>3</sub>H/He マウス脾細胞混合による in vitro 一次抗体産生反応は, 対照群および C<sub>3</sub>H/He 同系輸血群に比較して著明に抑制されたが, この脾細胞を抗 Thy 1.2抗体と補体で処理することにより, 抑制活性は完全に消失した ( $n = 34$ ). また, 抗 Lyt-2抗体と補体の処理によっても消失した ( $n = 12$ ). しかし抗 L3T4抗体と補体処理では, 抑制活性は消失しなかった ( $n = 12$ ).

## 考 察

1982年の Burrows らの報告以後, 輸血が癌患者の予後に悪影響を及ぼすという報告が多数見られる<sup>10-18</sup>. 大腸癌<sup>10,11,15,16</sup>, 乳癌<sup>13,17</sup>, 肺癌<sup>12,14,17</sup>, 軟部組織肉腫<sup>18</sup>) に関して, 輸血が術後再発率を上昇させ, 生存率を低下させたという報告されている. 他方 Ota ら<sup>24</sup>) は大腸癌に関して, また Foster ら<sup>25</sup>), Nowak ら<sup>26</sup>) は乳癌に関して, 輸血群と非輸血群の間に再発率や生存率に差はなかったと報告している. また Nowak ら<sup>26</sup>) は, estrogen receptor が positive な症例に限って生存率が有意に低下したことより ( $P < 0.05$ ), tamoxifen chemotherapy を行った乳癌症例で輸血の悪影響が出現すると報告している. また, Nathanson ら<sup>27</sup>) は, 大腸癌での検索で, 輸血による生存率の低下は long-rank test<sup>28</sup>) では有意であるが ( $P < 0.005$ ), 輸血以外の因子を考慮し Cox regression analysis<sup>29</sup>) を行なうと, 生存率の低下は輸血の効果とは言えず ( $P < 0.80$ ), その他の因子すなわちリンパ節転移率, 周囲臓器への浸潤, 直腸癌と大腸癌の相違, 潰瘍形成の有無, 術式の違い, Stage, 年齢等の影響を示唆している.

本稿の胃癌と輸血に関する検索では, 術後 1 年から 5 年までのすべての年で輸血群の生存率が非輸血群に比較して有意に低下していることが判明した. また stage 別に検討したところ, stage I では術後 4, 5 年目が, stage II, III では 2, 3 年目が, stage IV では 1 年目がそれぞれもっとも輸血群の生存率が非輸血群に比較して低下していた. これらの中で stage I は, 胃癌取扱規程<sup>19</sup>) による P, H, S そして N 因子を除外できる stage であり, 輸血のみの影響を最も著明に表現しうるものと考えられ, この stage I において輸血群と非輸血群との間に有意差が認められたことは興味深い. これらの結果は, 輸血の担癌患者に及ぼす影響の発現時期が手術時の癌進行程度により異なり, 進行した癌症例では早く, 比較的早期の症例では遅れて現われる可能性が示唆された. Bickel ら<sup>17</sup>) は, 大腸癌, 乳癌, 肺癌の生存率と輸血の関連について, 大腸癌では輸血群と非輸血群の間に

差はないが、乳癌、肺癌では“early stage”の症例においてのみ輸血群の生存率が非輸血群に比較して低下したと報告しており、本研究の stage I 胃癌でのみ有意差が認められた結果と一致している。

次に、輸血群のうち5年以内死亡例を対象とした検討により、輸血量が多い症例では生存期間が短い傾向がみられ、輸血量と予後との関連が示唆された。Rosenberg ら<sup>18)</sup>は、四肢の軟部組織肉腫についての検索により、輸血群の生存率は非輸血群に比較して有意に低下し、しかも、輸血量の増加とともに生存率は顕著な低下を示したと報告している。

輸血の影響と術後補助療法との関連性において、術後補助療法非施行群では輸血群の生存率が非輸血群に比較して有意に低下していたが、術後補助療法施行群ではこの差が縮小している。これらの結果は、輸血によってもたらされる免疫能の低下<sup>9,31-35)</sup>、さらには再発率の上昇に対して、免疫力を賦活しようとする術後免疫療法や術後化学療法が有効であることを示唆するものと考えられた。Rosenberg ら<sup>18)</sup>は、化学療法を行なった群と行なわなかった群でそれぞれ輸血の効果を検討したところ、化学療法施行群でのみ輸血の再発率、生存率に対する悪影響が出現したと報告している。しかしながら、彼らの報告では化学療法施行群132例に対し、非施行群24例と症例数にかなり不均衡があり、しかも放射線治療の影響の可能性も否定できない。

また輸血の影響と胃癌組織型との関連性において、高分化型胃癌症例でのみ輸血群の生存率が非輸血群に比較して有意に低下しており、輸血による影響が胃癌組織の分化度により異なっているものと思われた。すなわち輸血の生体に及ぼす免疫学的効果に対して胃癌組織の antigenicity の差異がこのような結果をもたらした可能性が示唆された。

以上の臨床的研究により、輸血は胃癌術後生存率を低下させることが明らかとなり、輸血が担癌生体に悪影響を及ぼしていることが確認された。

腎移植における輸血の効果発現のメカニズム

についてこれまでに suppressor cell<sup>30)</sup>、抗 idiotypic 抗体<sup>31)</sup>、enhancing 抗体<sup>32)</sup>、soluble suppressor factor<sup>33)</sup>、clonal deletion theory<sup>34)</sup>、NK 活性の抑制<sup>9)</sup>等の幾つかの報告がみられるが、いずれにしても輸血が生体内に単なる貧血の治療以外の何らかの影響を及ぼしていることは確実である。これらの報告を考え合わせても、輸血が生体に対して免疫抑制状態を誘導する可能性が示唆され、担癌生体に対しては極めて不利な状態、すなわち再発、腫瘍増殖を惹起するものと考えられた。

そこで、輸血の影響を抗体産生能の面にとらえ、マウスを使用した PFC assay にて検索した。香川<sup>8)</sup>、二宮<sup>9)</sup>の実験により、被輸血マウスを C<sub>3</sub>H/He マウス (H-2<sup>k</sup>) とした場合、種々の異なる系のマウスの中で blood donor が BDF<sub>1</sub> マウス (H-2<sup>b,d</sup>) の場合に最も同系腫瘍の増殖促進効果ならびに同種腫瘍の生着促進効果が認められ、同系の C<sub>3</sub>H/He マウスが blood donor の場合は効果が認められなかった。すなわち、同種異系間における輸血効果の発現に主要組織適合性抗原の関与が考えられた。そこで本実験では、blood donor には BDF<sub>1</sub> マウスもしくは C<sub>3</sub>H/He マウスを、被輸血マウスには C<sub>3</sub>H/He を使用した。

動物実験の結果より、輸血後経時的な in vivo の抗原刺激により2週目以降抗体産生能は抑制され、その抑制は3週目が最も強く、4週目にはわずかに回復傾向にあり、さらに、輸血後経時的に被輸血マウスの脾細胞を取り出し in vitro の一次抗原刺激を行ったところ2, 3, 4週と抗体産生能の抑制はしだいに増強することが判明した。さらにこの抑制活性は抗原非特異的であり、脾細胞のプラスチックシャーレ非付着性細胞分画に存在し、抗 Thy 1.2抗体、抗 Lyt-2抗体と補体処理により失活することから、抗体産生能における輸血の影響は、suppressor T cell の誘導によるものと考えられた。

一方、輸血後1週目には、in vivo 実験系では同系輸血群、同種輸血群ともに変化はみられなかったのに対し、in vitro 実験系では抗 SRBC PFC、抗 TNP PFC のいずれでも同種

輸血群における抗体産生能の亢進がみられた。この理由として、donor blood による被輸血マウスに対する graft-versus-host (GVH) 様反応の惹起が考えられる。Streilein ら<sup>35)</sup>は、ハムスターを用いた実験により、GVH 反応は抗体産生を増強すると報告している。本実験では、in vivo 実験系においては、rejection が同時に惹起されたために抗体産生系に及ぼす GVH 反応の効果がほとんど観察されなかったのに対し、in vitro 実験系においては、培養段階では rejection の機構が十分に働かず、GVH 反応による効果は維持されるために、一過性の抗体産生能の亢進が認められたものと考えられた。

Opelz ら<sup>36)</sup>は、輸血と、lymphocytotoxic antibody formation の関連について検討したところ、lymphocytotoxic antibody を有する症例のうち3分の1は、さらに輸血をくり返すことにより antibody reactivity が消失することから、従来危惧されていた輸血による抗体の産生はむしろ低率であったと報告している。また Barsoum ら<sup>37)</sup>は、感作されている透析患者に輸血することにより、抗体は消失し、cross match positive であったものが negative になったと報告している。さらに、Lenhard ら<sup>38)</sup>は、ラットを用いた実験により、同種輸血をくり返すことにより1回から3回の輸血では cytotoxic antibody titer が高値を呈したが、輸血をくり返すことによりしだいに低値となり特に15回以上の輸血を行った場合は、検出できないかあるいはきわめて低値を示すことを報告している。しかもこの humoral nonreactivity は脾細胞による passive transfer が可能であることより suppressor cell であること、さらに輸血後の antibody titer の経時的検索により、輸血後6日目に titer は最高値を示しその後しだいに低下することを明らかにした。すなわち、彼らの報告は、本実験において一時的に抗体産生能が亢進した結果を生体面でみたものと考えられた。

一方 Horsfurgh ら<sup>39)</sup>は、死体腎移植20例を対象に SRBC-protein A plaque assay を用いた検討により、末梢血中の PFC 値と予後との関連について、PFC 値は移植腎機能ときわめ

て高い相関を示し、PFC 値が低値を呈した12例中9例は腎機能良好であったのに対し、PFC 値が高値を呈した8例は全例 graft loss に陥り nephrectomy を余儀なくされたと報告した。腎移植の臨床において、このように PFC と予後との強い関連性が証明されたことは、本実験で示したように、輸血による PFC の減少により免疫抑制状態が誘導されたことを考え合わせればきわめて興味深い。すなわち、術前輸血が免疫抑制状態を誘導し、腎移植の成績を向上させる機序に、抗体産生能の抑制が関与していることを強く示唆するものと言える。

二宮ら<sup>9)</sup>は、本実験と同じ系を用いて同種輸血後2週目に NK 活性が著明に抑制されることを報告している。これは、NK 細胞が抗体産生能を抑制するという Targan らの報告<sup>40)</sup>を考え合わせると矛盾しているように考えられるが、二宮らは被輸血マウス血清中に NK の抑制活性を見出し、またその発現時期は、本実験の結果より1週間早い輸血後2週目としている。すなわち、NK 活性は輸血によってもたらされた血清中の suppressive factor により抑制され、それに引き続いて抗体産生能を抑制する suppressor T cell が出現するものと考えられ、その結果、同種輸血後2週目に NK 活性が低下した後に3週目、4週目と抗体産生能が低下したのと考えられた。

以上より輸血は胃癌術後生存率に悪影響を及ぼし、その機序の1つに suppressor T cell を介する抗体産生能抑制による免疫抑制作用が関与していることが判明した。いずれにしても一般臨床においては、術中出血を最少限にとどめることと共に、輸血の適応を厳密に決定し、25%ともいわれる不必要な術中あるいは手術前後の輸血<sup>41)</sup>を行わないようにすることがまず第一といえよう。そして、やむをえず輸血を施行する場合には、輸血量の決定は慎重に行い、免疫抑制作用を有する可能性が示唆されている白血球成分<sup>9,42,43)</sup>を除去した白血球除去赤血球、洗浄赤血球、解凍赤血球等を選択する配慮が必要であり、さらに、自家血輸血<sup>44)</sup>についての検討や人工血液の開発も今後の課題である。



## 結 語

輸血の胃癌術後生存率に及ぼす影響を検討したところ、輸血群の生存率は非輸血群に比較して有意に低下していた。この機序についてマウスを用い、抗体産生反応に及ぼす輸血の効果について実験的に検討したところ、同種輸血後3週目と4週目に抗体産生能は有意に抑制されたが、同系輸血群では抑制されなかった。この脾細胞の抗体産生抑制活性は、suppressor T cellであることが明らかとなった。以上の臨床的ならびに実験的研究により、輸血は担癌生体に悪

影響を及ぼし、また抗体産生系を介して免疫抑制状態を誘導することが判明し、輸血施行に際しては慎重な配慮を要することが示唆された。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました折田薫三教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、終始、直接御指導、御教示戴きました堀見忠司博士に深く感謝致します。

(なお、本論文の要旨は、第19回国際輸血学会、第34回日本輸血学会総会、第28回日本消化器外科学会総会において発表した。)

## 参 考 文 献

1. Medawar P B: Immunity to homologous grafted skin. II. The relationship between the antigens of blood and skin. *Br J Exp Pathol.* (1946) 27, 15-24.
2. Opelz G, Senger D P S, Mickey M R and Terasaki P I: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant. Proc.* (1973) 5, 253-259.
3. Opelz G, Graver B and Terasaki P I: Induction of high kidney graft survival rate by multiple transfusion. *Lancet I* (1981) 1223-1225.
4. 1982 Kidney Transplants by Transplant Center in the U.S.: *Contemporary Dialysis*, (1983) 4, 32.
5. Horimi T, Terasaki P I, Chia D and Sasaki N: Factors influencing the paradoxical effect of transfusions on kidney transplants. *Transplantation* (1983) 35, 320-323.
6. Francis D M A, Shenton B K, Proud G and Taylor R M R: Tumor growth and blood transfusion. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* (1982) 1, 121-126.
7. Horimi T, Kagawa S, Yoshida E, Hiramatsu S and Orita K: Possible induction by blood transfusion of immunological tolerance against growth of transplanted tumors in mice. *Acta Med. Okayama* (1983) 37, 259-263.
8. 香川茂雄: 担癌マウスにおける輸血の腫瘍増殖促進効果の研究. *日外会誌*, (1984), 85, 513-520.
9. 二宮基樹: 輸血による免疫学的抑制誘導の機序に関する研究. *日外会誌*, (1986), 87, 1380-1390.
10. Burrows L and Tartter P I: Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrence rate. *Lancet II* (1982) 18, 662.
11. Agarwal M and Blumberg N: Colon cancer patients transfused perioperatively have an increased incidence of recurrence. *Proc Am Assoc. Blood Banks (New York)* (abstr), October, (1983).
12. Tartter P I, Burrows L and Kirschner P: Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of Stage I (subset NO) non-oat cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1984) 88, 659-662.
13. Tartter P I, Burrows L, Papatostas A E and Aufses A H Jr: Perioperative blood transfusion has prognostic significance for breast cancer. *Surgery* (1985) 97, 225-229.
14. Hyman N H, Foster R S, DeMeules J E and Costanza M C: Blood transfusions and survival after lung cancer resection. *Am. J. Surg.* (1985) 149, 502-507.
15. Blumberg N, Agarwal M M and Chuang C: Relation between recurrence of cancer of the colon and

- blood transfusion. *Br. Med. J.* (1985) 290, 1037-1039.
16. Foster R S, Costanza M C, Foster J C, Wanner M C and Foster C B: Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer. *Cancer* (1985) 55, 1195-1201.
  17. Bickel K D, Terasaki P I, Loew R and Mickey M R: Effect of blood transfusions on survival after cancer surgery. *Neth. J. Med.* (1985) 28, 257-258.
  18. Rosenberg S A, Seipp C A, White D E and Wesley R: Perioperative blood transfusions are associated with increased rates of recurrence and decreased survival in patients with high-grade soft-tissue sarcomas of extremities. *J. Clin. Oncol* (1985) 3, 698-708.
  19. 胃癌研究会：胃癌取扱い規約（改訂第11版）。金原出版，1985。
  20. Cutler S J and Ederer F: Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J. Chron. Dis.* (1958) 8, 699-712.
  21. Cunningham A J: A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells. *Nature* (1965) 207, 1106-1107.
  22. Mishell R I and Dutton R W: Immunization of dissociated spleen cell cultures from normal mice. *J. Exp. Med.* (1967) 126, 423-442.
  23. Kettman J and Dutton R W: An in vitro primary immune response to 2, 4, 6, - Trinitrophenyl substituted erythrocytes: Response against carrier and hapten. *J. Immunol* (1970) 104, 1558-1560.
  24. Ota D, Alvarez L, Lichtiger B, Giacco G and Guinee V: Perioperative blood transfusion in patients with colon carcinoma. *Transfusion* (1985) 25, 392-394.
  25. Foster R S, Foster J C and Costanza M C: Blood transfusions and survival after surgery for breast cancer. *Arch. Surg.* (1984) 119, 1138-1140.
  26. Nowak M M and Ponsky J L: Blood transfusion and disease-free survival in carcinoma of the breast. *J. Surg. Oncol.* (1984) 27, 124-130.
  27. Nathanson S D, Tilley B C, Schultz L and Smith R F: Perioperative allogenic blood transfusions. Survival in patients with resected carcinomas of the colon and rectum. *Arch. Surg.* (1985) 120, 734-738.
  28. Cox D R: Regression models and life-tables. *J. R. Statist. Soc.* (1982) B 34, 187-202.
  29. Peto R and Peto J: Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *J. R. Statist. Soc.* (1972) A 135, 185-198.
  30. Maki T, Okazaki H, Wood M L and Monaco A P: Suppressor cells in mice bearing intact skin allografts after blood transfusions. *Transplantation* (1981) 32, 463-466.
  31. Singal D P, Ludwin D, Joseph S, Blajchman M A, Ofosu F A and Liao S K: Induction of antiidiotypic antibodies by blood transfusions. *Transplantation* (1986) 42, 632-635.
  32. Sengar D P S, Opelz G and Terasaki P I: Outcome of kidney transplants and suppression of mixed leucocyte culture by plasma. *Transplant Proc.* (1973) 5, 641-647.
  33. Roy R, Lachance J G, Noel R, Grose J H and Beaudoin R: Improved renal allograft function and survival following non-specific blood transfusions. I. Induction of soluble suppressor factors inhibiting the mitogenic response. *Transplantation* (1986) 41, 640-643.
  34. Terasaki P I: The beneficial transfusion effect on kidney graft survival attributed to clonal deletion. *Transplantation* (1984) 37, 119-125.
  35. Streilein J W and Stone M J: GVH Disease: Unmasking of forbidden clones. *Transplant Proc.* (1973) 5, 861-864.
  36. Opelz G, Graver B, Mickey M R and Terasaki P I: Lymphocytotoxic antibody responses to transfu-

- sions in potential kidney transplant recipients. *Transplantation* (1981) 32, 177–183.
37. Barsoum R S, Kamel M, El-Khachab O, Hassaballa A M and Safwat M: Successful renal transplantation in a presensitized recipient after multiple blood transfusions. *Clin. Nephrol* (1980) 14, 45–48.
  38. Lenhard V, Renner D, Hansen B and Opelz G: Suppression of antibody response and prolongation of skin graft survival by multiple blood transfusions in the rat. *Transplantation* (1985) 39, 424–429.
  39. Horsburgh T, Hall H and Bell P R F: Antibody-mediated rejection and spontaneous plaque-forming cells in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* (1983) 15, 1812–1814.
  40. Targan S, Brieva J, Newman W and Stevens R: Is the NK lytic process involved in the mechanism of NK suppression of antibody-producing cells? *J. Immunol* (1985) 134, 666–669.
  41. Tartter P I and Barron D M: Unnecessary blood transfusions in elective colorectal cancer surgery. *Transfusion* (1985) 25, 113–115.
  42. Takahashi H, Iwaki Y, Terasaki P I, Okazaki H, Ishizaki M, Sekino H, Momma M and Takemoto S: Deliberate buffy-coat transfusions and the risk of antibody formation. *Transplant Proc.* (1982) 14, 349–354.
  43. Rapaport F T and Dausset J: Facilitation of skin allograft survival by blood leucocyte extracts. A possible mechanism for the beneficial effects of blood transfusion in human transplantation. *Ann. Surg.* (1983) 199, 79–86.
  44. Toy P T C Y, Strauss R G, Stehling L C, Sears R, Price T H, Rossi E C, Collins M L, Crowley J P, Eisenstaedt R S, Goodnough L T, Greenwalt T J, Johnston M F M, Kennedy M S, Lenex B A, Lusher J M, Mintz P D, Patten E D, Simon T L and Westphal R G: Predeposited autologous blood for elective surgery: A national multicenter study. *N. Engl. J. Med.* (1987) 316, 517–520.

**Adverse effects of blood transfusion on  
patients with malignant neoplasms**

**Michihiro KANEDA**

**The First Department of Surgery,  
Okayama University Medical School**

**(Director: Prof. K. Orita)**

**The postoperative survival rate of gastric cancer patients who received blood transfusions was found to be significantly lower than that of patients who did not receive transfusions in each of five postoperative years. When classified by stages, the five-year survival rate of stage I cases was significantly lower in the transfusion group.**

**When the effect of blood transfusion on the antibodyproducing reaction was experimentally studied using mice, the antibody-producing ability was significantly suppressed 3 and 4 weeks after allogenic transfusion, but no suppression was observed in the syngenic transfusion group. This antibody-production inhibition of spleen cells was found to be attributable to Thy 1.2<sup>+</sup>, Lyt-2<sup>+</sup> cells existing in the fraction of plastic petri dish non-adherent cells, that is, suppressor T cells. On the basis of these clinical and experimental findings, it was concluded that blood transfusion adversely affects the cancer-bearing patient and induces an immunosuppressive state through the antibody-production system.**