日消外会誌　25（1）：92～101，1992年

多施設共同研究による一般外科手術症例に対するリコンビナント・ヒト・エリスロポエチン術前・術後投与の検討

r-HuEPO 外科術後貧血研究会

新潟大学医学部第1外科[1]，東北大学医学部第2外科[2]，千葉大学医学部第1外科[3]，東京大学医学部第1外科[4]，慶應義塾大学医学部外科[5]，虎の門病院消化器外科[6]，大阪大学医学部第2外科[7]，九州大学医学部第2外科[8]，鹿児島大学医学部第1外科[9]

吉田　奎介　武藤　輝一[1]　森　昌造　西平　哲朗[2]
奥井　勝二　田代　亜彦[3]　森岡　恭彦　武藤徹一郎
鈴木　公孝[4]　阿部　令彦　上田　政和[5]　鶴丸　昌彦
宇田川晴司[6]　森　武貞　上林　純一[7]　杉町　圭蔵
橋爪　誠[8]　島津　久明　高尾　尊身[9]

リコンビナント・ヒト・エリスロポエチン（r-HuEPO）を消化器癌を中心とする一般外科手術例に200IU/kg 術前7日間，術後14日間連日投与し周術期輸血量節減への有用性を検討した．1．術前投与で末梢血ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値，赤血球数は有意に上昇した．2．r-HuEPO 投与により術後貧血は第4病日以後順調に回復し，対照群に比べその回復は有意に良好であった．3．副作用としては感冒様症状，肝機能障害，発熱，および発疹が各1例（5.9%）に認められたが重篤なものはなかった．他の92.2%では副作用や臨床検査値異常は認められず，r-HuEPO は周術期にも安全に投与出来るものと思われた．以上より，一般外科領域でも r-HuEPO 投与は術前，術後の貧血改善に有効であり，その適切な応用により周術期輸血の節減が可能と考えられた．

Key words: anemia, postoperative anemia, erythropoietin

はじめに

近年における著しい手術適応拡大の支えとして，輸血と血液製剤の広範な使用は重要な役割を果たしてきた．しかし，肝炎や AIDS などの輸血感染症，頻度は低いもののきわめて予後不良な graft versus host disease の発生[1]など輸血に伴う合併症も無視できない問題であり，また血液の有効利用の面においても外科手術症例における輸血（同種輸血）の回避ないし節減の方策が求められるようになった．一定量の出血が避けられない手術症例では，同種輸血にかわり自己血輸血に関心が高まっている．リコンビナント・ヒト・エリスロポエチン（以下 r-HuEPO）はすでに腎性貧血の治療薬として有効性が認められている[2)~4)]が，術前貯血方式による自己血輸血を有効に行うための補助手段としても試みられてきた[5)~7)]．すでに整形外科[6)~8)]および心臓外科領域[9)]においては r-HuEPO の有効性を強く示唆する報告が見られる．しかし一般外科手術症例について検討した報告はまだ少ない．そこで，一般外科領域における r-HuEPO 投与の輸血回避，節減効果を検討するため，種々の手術例に術前ならびに術後 r-HuEPO を投与し，術前における造血効果と術後貧血からの回復過程の検討を上記9施設の共同研究として行った．

＜1991年10月9日受理＞別刷請求先：吉田　奎介
〒951　新潟市旭町通一番町757　新潟大学医学部第1外科

対象と方法

1．対象

参加各施設において予測術中出血量400ないし800 ml で，かつ無輸血手術が可能と思われる症例を試験対象とし，対象疾患はとくに限定しなかった．75歳以上の高齢者，妊娠の可能性のある女性，および合併疾患などのため不適当と判断された症例は除外された．また，試験開始にあたり対象患者には試験の内容を十分に説明し同意を得ることを前提とした．今回は非盲検試験として r-HuEPO 投与群と対照群との割付は ran-

Table 1 Reasons for dropout

Reason	r-HuEPO	Control	Total
Unappropriate administration period before surgery	5	7	12
Adverse effect	3		3
Blood transfusion	8	6	14
Administration stopped after surgery	1		1
Postoperative complication			
Suture failure	1		1
Bleeding after surgery		1	1
Total	18	14	32

Table 2 The number of cases blassified by diagnosis

Lesions	r-HuEPO(%)	Control(%)	Total(%)
Oesophageal cancer	8 (24.2)	2 (11.1)	10 (19.6)
Gastric cancer	9 (27.3)	5 (27.8)	14 (27.4)
Colon cancer	1 (3.0)	1 (5.6)	2 (3.9)
Rectal cancer	3 (9.1)	—	3 (5.9)
Breast cancer	—	1 (5.6)	1 (2.0)
Thyroid cancer	—	1 (5.6)	1 (2.0)
Lung cancer	2 (6.1)	1 (5.6)	3 (5.9)
Malignant lymphoma	—	1 (5.6)	1 (2.0)
Ulcerative colitis	1 (3.0)	—	1 (2.0)
Perforation of the small intestine	1 (3.0)	—	1 (2.0)
Cavernous hemangioma of the liver	1 (3.0)	—	1 (2.0)
Cholelithiasis	3 (9.1)	2 (11.1)	5 (9.8)
Chronic pancreatitis	—	1 (5.6)	1 (2.0)
Benign tumor of the breast	1 (3.0)	—	1 (2.0)
Thyroid adenoma	2 (6.1)	1 (5.6)	3 (5.9)
Parathyroid adenoma	—	1 (5.6)	1 (2.0)
Abdominal aortic aneurysm	—	1 (5.6)	1 (2.0)
Lymphedema	1 (3.0)	—	1 (2.0)
Total	33(100.0)	18(100.0)	51(100.0)

domizationを行わず主治医の判断に一任された．

1989年1月から1990年6月の間に実施された症例で後述する試験方法に外れた症例，重症例などを除いたr-HuEPO投与群51例，対照群32例について安全度の評価が行われた．有効性の評価は術前の薬剤投与日数がプロトコールに合致しない症例(12例)，予測に反して出血量が多いなどの理由により輸血が必要となった症例(14例)，術後合併症発生例(縫合不全1，術後出血1例)，途中中止例(副作用3例，術前のみ投与1例)が除外され，最終的にr-HuEPO投与群33例，対照群18例について検討を行った(**Table 1**)．有効性評価対象例の疾患には食道癌(10例)，胃癌(14例)，結腸・直腸癌(5例)など消化器癌が過半数を占め，胆石症(5例)など消化器良性疾患がこれに次いだ．r-HuEPO投与群に食道癌症例が若干多いものの両群の疾患別構成に統計上の偏りは認められなかった(**Table 2**)．性，年齢，体重別分布，術中出血量を含む背景因子の比較でも両群に有意の差は見られなかった(**Table 3, 4**)．

2．試験方法

1）試験薬

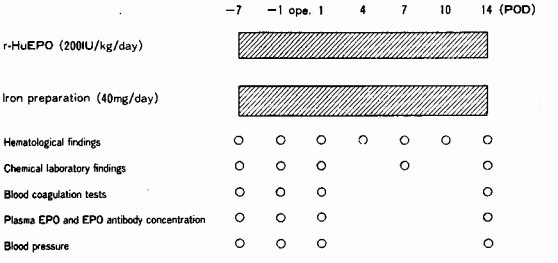
Table 3 Characteristics of the r-HuEPO and control groups

Characteristics	r-HuEPO (%)	Control (%)	Total (%)
Sex			
Male	21(63.6)	10(55.6)	31(60.8)
Female	12(36.4)	8(44.4)	20(39.2)
Age(Year)	56.3±11.0	57.2±15.4	56.6±12.6
Body weight(kg)	55.1±7.6	54.6±9.1	54.9±8.0

Table 4 The number of cases classified by amount of blood loss

Blood loss (ml)	r-HuEPO (%)	Control (%)	Total (%)
< 200	6 (18.2)	6 (33.3)	12 (23.5)
200 ～ 399	11 (33.3)	6 (33.3)	17 (33.3)
400 ～ 599	9 (27.3)	3 (16.7)	12 (23.5)
600 ～ 799	3 (9.1)	1 (5.6)	4 (7.8)
800 ～ 999	3 (9.1)	2 (11.1)	5 (9.8)
1000 ～ 1199	1 (3.0)	—	1 (2.0)
Total	33(100.0)	18(100.0)	51(100.0)
Mean ±S.D.(ml)	418±264	335±257	389±262

Fig. 1 Study schedule



キリンビール株式会社で製造されたr-HuEPO製剤(KRN5702)を使用した．

2）r-HuEPO投与法

r-HuEPOは原則として術前7日間，術後14日間，連日200IU/kgを静脈内に投与し，鉄剤40mg/日の静注を併用した．対照群には鉄剤のみを投与した(**Fig. 1**)．

3）併用薬剤

鉄剤以外の併用薬剤については制癌剤を含めて特に制限を設けなかった．試験期間中に制癌剤の投与を受けた症例は，投与群でマイトマイシンCが投与された1例(3.0%)のみで，対照群ではなかった．

3. 観察項目

投与開始日より終了まで自他覚症状の変化は主治医により毎日観察され，vital signの記載は投与開始日・手術前日・術後第1および第14病日になされた．諸検査のスケジュールは**Fig. 1**に示した通りである．末梢血液検査として赤血球数（RBC），ヘモグロビン濃度（Hb），ヘマトクリット値（Ht），網赤血球数，白血球数（WBC），血小板数（Plt），平均赤血球容積（MCV），平均赤血球血色素量（MCH）および平均赤血球血色素濃度（MCHC）を，血液生化学検査として一般肝機能，電解質，クレアチニン（Cre），尿素窒素（UN），血清鉄，フェリチン濃度のほか総鉄結合能（TIBC），不飽和鉄結合能（UIBC）を測定した．血漿エリスロポエチン濃度，抗エリスロポエチン抗体はRIA法で測定した．

4. 評価

末梢血液検査値の推移などから，有効性の評価を主治医の主観的な判断により「著効」，「有効」，「やや有効」，「無効」の4段階で，概括安全度を「安全性に問題なし」，「安全性にやや問題はあるが処置を要せず」，「安全性に問題があり処置を要した」，「安全性に問題があり投与を中止した」の4段階で，有効性と概括安全度を総合した有用性を「きわめて有用」，「有用」，「やや有用」，「有用とは思われない」，「好ましくない」，「禁使用」の6段階で判定した．なお本試験は非盲試験であるので有効性と有用性はr-HuEPO投与群についてのみ判定した．

5. データの解析

検査成績の比較にはWilcoxonの順位和検定を，患者背景，総合評価にはχ^2あるいは累積χ^2検定を用い，危険率5％以下をもって有意差ありとした．

結　果

1. 末梢血液検査値の推移

r-HuEPO投与開始から終了までのHb, RBC, Htの推移を投与開始直前の値を基準（0）とした変化量（ΔHb, ΔHt, ΔRBC）を用いて**Fig. 2～4**に示した．また**Fig. 5**には網赤血球数（‰）の推移を示した．

ΔHb, ΔHtならびにΔRBCは術前1週間のr-HuEPO投与で投与前値に較べて有意に上昇し，一方対照群ではほとんど変化がなかった．手術前日（術前投与終了時）のr-HuEPO投与群におけるΔHb, ΔHt, ΔRBCはそれぞれ0.3±0.7g/dl, 1.8±2.4%, 12±23×10⁴/mm³で，ともに対照群より有意に高値となった．網赤血球数の増加はr-HuEPO投与群においてきわめて著しく，やはり投与前値に比べ有意の上昇であり，手術前日では対照群に比べ有意に高値であった．

Fig. 2　Changes in hemoglobin

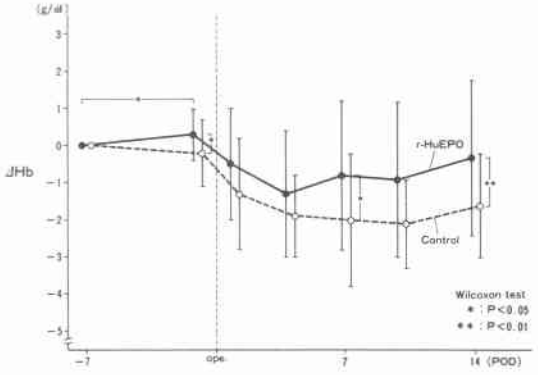


Fig. 3　Changes in hematocrit

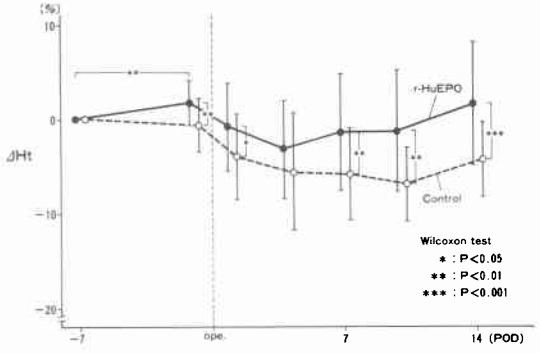
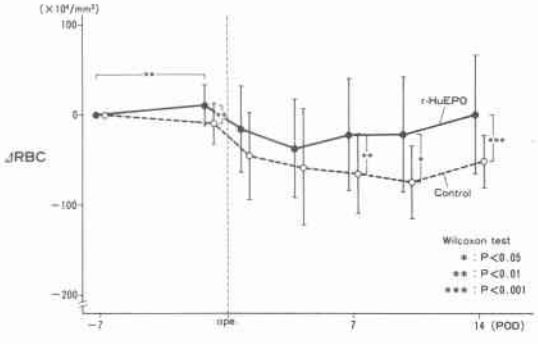
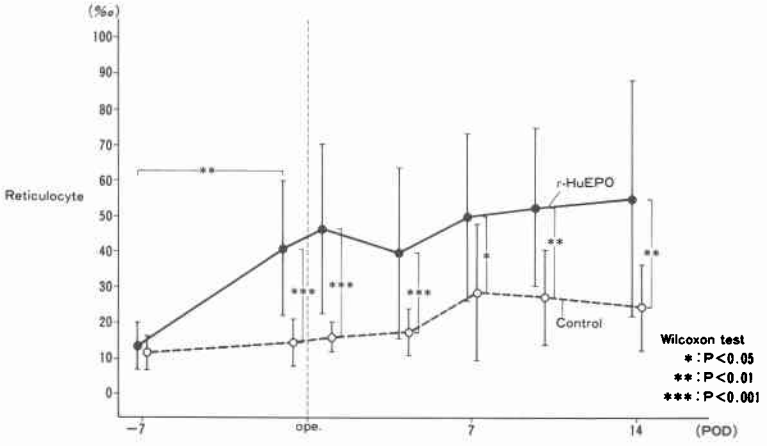


Fig. 4　Changes in red blood cell count



術後ΔHb, ΔHtならびにΔRBCはr-HuEPO投与群では術後第4病日に最低値（ΔHb＝−1.3g/dl, ΔHt＝−3.1%, ΔRBC＝−37×10⁴/mm³）となった後順調に回復し，第14病日にはほぼ術前値に回復した（ΔHb＝−0.3g/dl, ΔHt＝+1.7%, ΔRBC＝+2×10⁴/mm³）．しかし対照群においては回復が遅延しΔHb,

Fig. 5 Changes in reticulocyte count



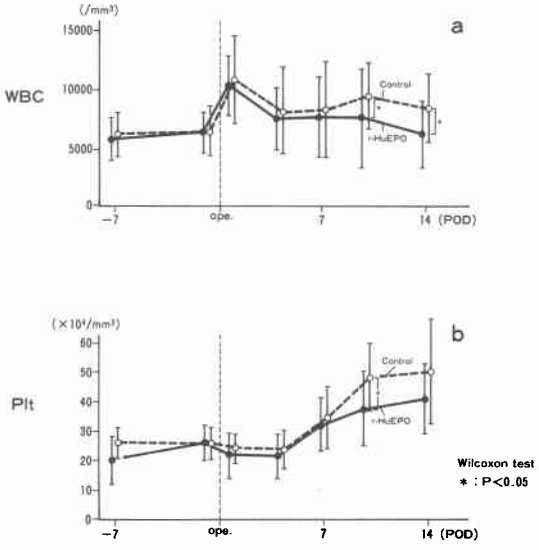
ΔHt, ΔRBCは第10病日に最低値（ΔHb＝−2.1g/dl, ΔHt＝−6.8%, ΔRBC＝−74×10⁴/mm³）となり，14病日に至ってもなお低値を示した（ΔHb＝−1.6g/dl, ΔHt＝−4.2%, ΔRBC＝−52×10⁴/mm³）．ΔHbでは術後第7，14病日，ΔRBCでは術後第7，10，14病日，ΔHtでは術後第1，7，10，14病日にr-HuEPO投与群と対照群との間に有意差が認められた．網赤血球数においても，対照群では術後16.2〜28.5‰と低い水準で推移したのに対し，r-HuEPO投与群では40.0〜55.6‰と高値を維持し，全測定時点で有意差が認められた．

一方，WBCは術後一過性に増加した後両群とも同様な経過で漸減したが，r-HuEPO投与群に比べ対照群でやや高値に推移し術後第10ならびに14病日には有意に高値となった．Pltの推移も両群でほぼ同様であったが，r-HuEPO投与群に比べ対照群で術後の上昇傾向がより大きく，第10病日には有意に高値であった（**Fig. 6a, b**）．

2. MCV，MCH，MCHCの推移

MCVは両群において術前，術後ともに上昇する傾向にみえたが投与開始前値と比較して有意の上昇ではなく，また両群間にも有意差は認められなかった（**Fig. 7a**）．MCHはr-HuEPO投与群でやや下降傾向であったのに対し，対照群ではやや増加傾向にあり，第10病日には対照群でr-HuEPO投与群に比べ有意に高値となった（**Fig. 7b**）．MCHCは対照群では大きな変動が見られなかったのに対し，r-HuEPO投与群では明らかな下降傾向を示し，術後第4病日以降r-HuEPO投与群で対照群に比べ有意に低値であった（**Fig. 7c**）．

Fig. 6a, b Changes in white blood cell and platelet counts



3. 血清総蛋白濃度（TP），アルブミン濃度（Alb），血清鉄，UIBC，フェリチン濃度の推移

TP, Albともに術後一過性に大きく減少したがその後は順調に回復し，両群間に有意差は認められなかった（**Fig. 8**）．

血清鉄は対照群で術前1日に前値に比べて有意に上昇したのに対し，r-HuEPO投与群では逆に有意の低下を示した．術後には両群ともに第1病日に大きく低下した後，対照群では速やかな回復傾向を示したのに対しr-HuEPO投与群では低値が遷延し，第7および

Fig. 7a, b, c　Changes in MCV, MCH, MCHC

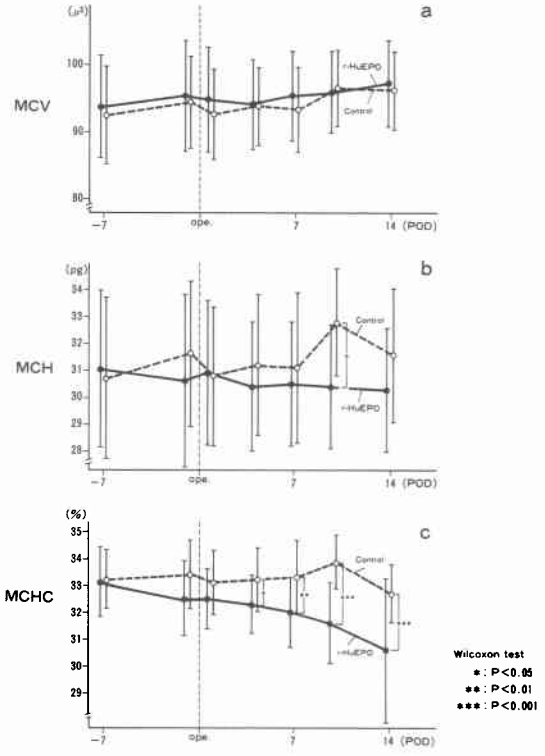
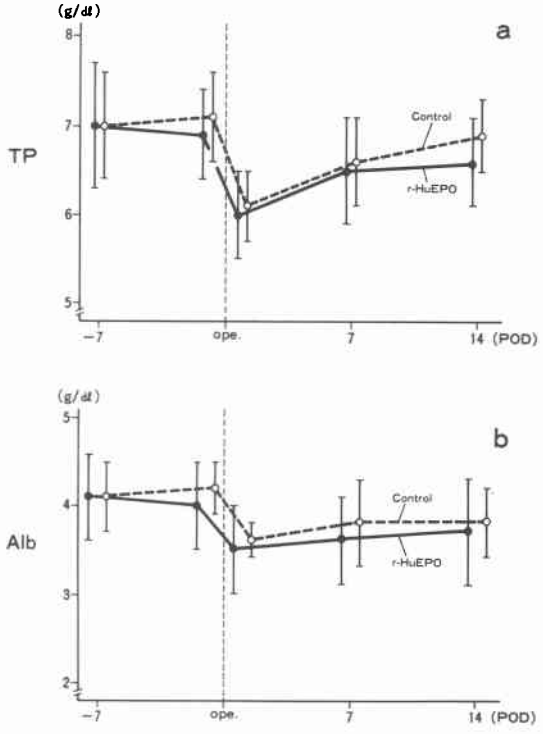


Fig. 8a, b　Changes in serum total protein and albumin concentrations



第14病日には対照群でr-HuEPO投与群よりも有意に高値となった（**Fig. 9a**）.

UIBCは血清鉄とほぼ逆の推移を示し，術前1日にはr-HuEPO投与群で対照群に比べ有意の高値となった．しかし，術後には両群ともほぼ同様の推移を示した（**Fig. 9b**）.

血清フェリチン濃度は両群でともに薬剤投与開始後上昇した．対照群での上昇がより明らかな傾向であったが，r-HuEPO投与群との間に有意差はなかった（**Fig. 9c**）.

4．術中出血量別にみたHbの推移

術中出血量400ml未満の症例では，r-HuEPO投与群におけるHbの推移は第4病日を最低値（ΔHb＝−0.6g/dl）として上昇し，第14病日には投与開始前の値まで回復した（ΔHb＝＋0.2g/dl）．一方対照群では第10病日まで低下が続いており（ΔHb＝−1.7g/dl），第14病日にはr-HuEPO投与群に比べ有意に低値を示した（ΔHb＝−0.8g/dl）（**Fig. 10a**）.

出血量400～800mlの範囲では400ml未満の症例に比べて両群ともにHbの低下はより高度であったが（最低値：r-HuEPO投与群ΔHb＝−1.3g/dl（第4病日），対照群ΔHb＝−2.6g/dl（第4病日）），その後の推移はほぼ同様であり，第14病日にはr-HuEPO投与群で有意に高値となった（r-HuEPO投与群ΔHb＝−0.2g/dl，対照群ΔHb＝−2.1g/dl）（**Fig. 10b**）.

出血量800ml以上では両群ともにHbの低下は更に高度となり，回復も遅延する傾向を示した．しかし，症例が少ないこともあって両群間を比較することは困難であった（**Fig. 10c**）.

5．血中内因性エリスロポエチン濃度の推移

出血に対する内因性エリスロポエチンの反応をみる目的でr-HuEPOを投与されていない対照群で術前，術後の血中エリスロポエチン濃度の推移を検討した．血中エリスロポエチン濃度の術後変化には症例によるばらつきが大きく，上昇を認める場合もあったがほとんど低値のまま変化のない症例が多かった．

またr-HuEPOに対する抗体産生の有無をr-HuEPO投与群の38例について検討したが，抗エリスロポエチン抗体の出現はみられなかった（**Fig. 11**）.

6．副作用ならびに臨床検査値異常

Fig. 9a, b, c Changes in serum iron, UIBC and ferritin levels

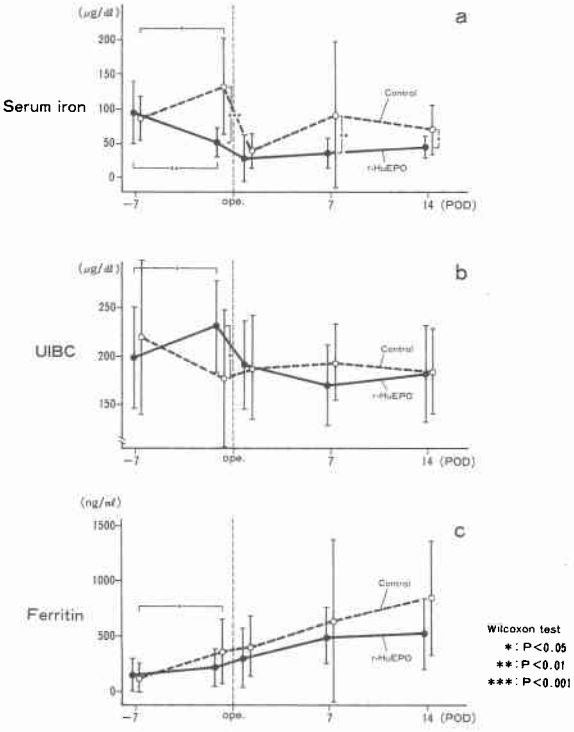


Table 5 Adverse effects and abnormal laboratory findings (*,** : Same patient)

	Group	Initial	Sex	Diagnosis	Symptoms	Relation
Adverse effects	r-HuEPO	K.T.	F	Colon cancer	Palpitation, Arthralgia Low back pain, Headachei dull (moderate)	Unknown
		Y.Y.*	M	Gastric cancer	Hepatic function disorder (moderate)	Unknown
		H.S.	F	Varicose vein of lower extremity	Fever (moderate)	Possible
		H.K.**	F	Abscess of the chest wall	Rash (moderate)	Maybe not
Abnormal laboratory findings	r-HuEPO	Y.Y.*	M	Gastric cancer	GOT, GPT, Al-P↑	Unknown
		H.K.**	F	Abscess of the chest wall	LDH↑	Possible
	Control	A.S.	M	Oesophageal cancer	GOT, GPT, Al-P, LDH, γ-GTP↑	Maybe not
		O.R.	F	Malignant lymphoma	GOT, GPT, LDH, γ-GTP↑	Maybe not

副作用の可能性がある症状の出現はr-HuEPO投与群の4例に認められたが，動悸，関節痛，腰痛，および頭重感を示した1例では感冒の影響が，肝機能障害と発疹をみた2例では併用薬剤の影響も考えられた(**Table 5**). r-HuEPOとの因果関係が多分あると考えられたのは発熱の1例のみであったが抗生剤の投与により消失した.. 臨床検査値異常はr-HuEPO投与群に2例(副作用例と重複), 対照群に2例に認められたが，

Fig. 10a, b, c Changes in hemogrobin classified by blood loss

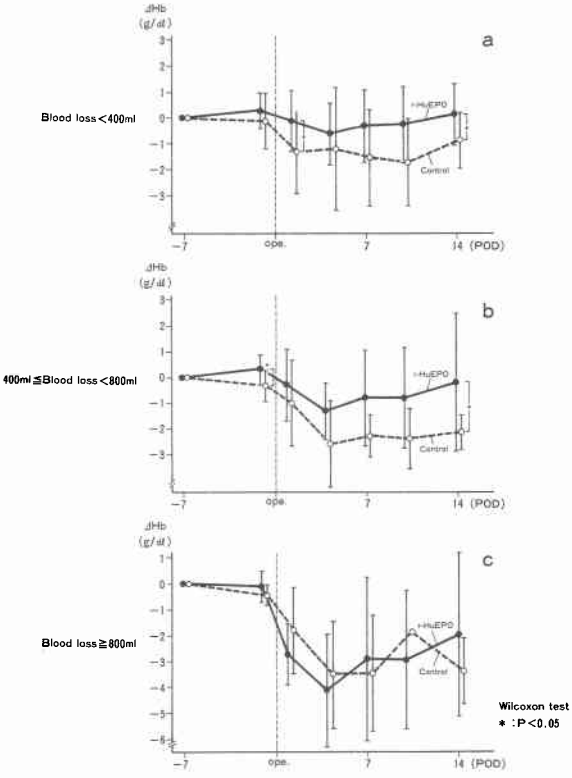
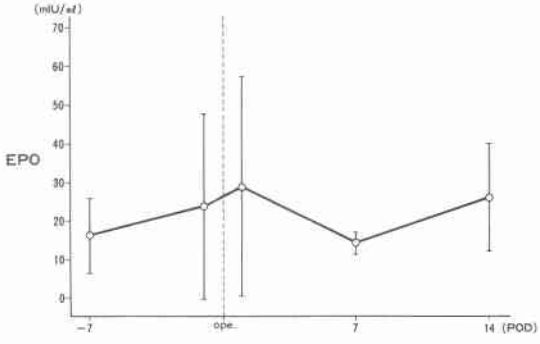


Fig. 11 Changes in endogenous plasma erythropoietin concentration in the control group



r-HuEPO投与群の血清glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), およびalkaline phosphatase (Al-P) 活性上昇の1例, 対照群のGOT, GPT, lactic dehydrogenase (LDH), γ-glutamyl-aminopeptidase (γ-GTP) 活性上昇の2例は，薬剤投与を継続したにもかかわらず下

Table 6 Clinical response, safety and usefulness rating by the attending physicians

Clinical response	Group	Excellent (%)	Good (%)	Fair (%)	Poor (%)	Total (%)
	r-HuEPO	11 (33.3)	16 (48.5)	4 (12.1)	2 (6.1)	33 (100.0)

Safety	Group	No problem at all (%)	Almost no problem, no treatment (%)	Almost no problem, treatment (%)	Problematical (%)	Total (%)
	r-HuEPO	47 (92.2)	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	51 (100.0)
	Control	32 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (100.0)

Usefulness	Group	Very useful (%)	Fairly useful (%)	Slightly useful (%)	Not useful (%)	Total (%)
	r-HuEPO	11 (33.3)	18 (54.6)	2 (6.1)	2 (6.1)	33 (100.0)

降した項目もあり，薬剤との因果関係は多分なし，あるいは不明と判断され，薬剤との因果関係が多分ありとされたものはr-HuEPO投与群におけるLDH上昇の1例のみであった．r-HuEPO投与により血圧異常をきたしたものはなかった．

総合評価の結果は**Table 6**に示した．

有効性評価対象症例33例中，有効以上は27例(81.8%)，有用以上は29例（87.9%）であった．

考　察

r-HuEPOが利用されるようになるまでの自己血貯血の試みでは，術前の準備期間中に外科医の要求した予定貯血量を満足できない症例が少なくなく[10)11)]，その主な理由は採血を反復することによる貧血の進行であった．貧血を回復させるために採血間隔を長くすることは血液の液状保存可能期間からも困難であった．1988年，r-HuEPOと鉄剤の同時投与によりLevineら[5)]は動物実験で貯血量増加が可能であることを示し，さらに整形外科手術例を用いたGoodnoughら[6)]はrandomized controlled studyにおいて貯血量の有意の増加を証明し，さらに貯血された血液のHt, RBCもr-HuEPO投与群で有意に良好であることを示した．

上記のように術前自己血貯血法におけるr-HuEPO併用の有効性がすでに高い評価を受けているにもかかわらず，一般外科領域ではまだ積極的な検討が行われていない．一般外科領域では進行癌患者を対象とすることが多いこともあり，術前すでに貧血や低蛋白血症を伴うことが多く，術前貯血法を行うことが困難であったためと思われる．しかしr-HuEPOの活用法は術前貯血法に限定される訳ではない．1）術前投与により造血を図り術前・術中輸血を回避ないし節減する．2）術後投与により術後貧血からの回復を促進し術中・術後輸血を回避しいし節減するなど，一般外科手術例に対する輸血回避，節減に貢献できる可能性があると考え本試験を実施した．

1．r-HuEPO術前投与の評価

術前投与の目的はHb, Htを上昇させて術前輸血を不要とし，ある程度の術中出血を輸血なしで乗り切ることにある．術前7日間のr-HuEPO投与により，Hb, Ht, RBCはともに有意に上昇し，一方鉄剤のみを投与された対照群にはこのような変化がみられなかったことから，r-HuEPOの造血効果と考えられた．また有意差はないがr-HuEPO投与群で若干術中出血量が多かったにもかかわらず術前投与の造血効果により術後のΔHb, ΔHt, ΔRBCの最低値も対照群に比べてやや高めであった．しかし，Hb濃度の上昇幅ΔHbは平均で0.3g/dlにとどまり，術前投与の目的が達成されたとはいえなかった．脇本[8)]の経験では200IU/kg，週2回，2週間の投与でHb濃度の上昇は1.0g/dl程度であった．脇本がいうように，術前にHb濃度を2g/dl程度上昇させて600ないし800ml程度の出血に備えるためには，今後r-HuEPOの投与法（量）と投与期間についての検討が必要である．

2．r-HuEPO術後投与の評価

r-HuEPO投与が術中出血による貧血からの回復を促進することが証明されれば，それにより術中術後の輸血を回避ないし節減することができよう．すでにイヌ[12)]，ラット[13)]やヒヒ[14)]における急性失血による貧血に対してr-HuEPOの有効性が示されているが，今回の検討でさまざまな手術症例において鉄剤単独投与の対照群に比べてr-HuEPO投与群は有意に良好な貧血の回復が認められた．

術後の急性貧血に対する内因性エリスロポエチンの反応については，分泌促進反応は認められるものの貧血の急速な改善には十分ではないことが報告されている[14)~16)]．これは術中には循環動態に異常を来すほどの出血には輸血が行われる結果，Hbの低下も少ないためと推察されている[16)]．今回の成績でも外因性エリスロポエチンの反応は不十分であり，外因性にr-HuEPOを投与することの意義が確認された．特に術中出血量400～800mlの範囲で対照群とのΔHbの差が最も著明となったことは，r-HuEPOの適応を検討する上で重要な所見と思われる．この範囲でHbが術後2週間でほぼ術前のレベルに回復したことは，術中出血800ml未満の症例では特に合併症がなく循環動態

が安定している限り術後の回復に重大な支障なく無輸血で切り抜けうる可能性が大きいことを示している．

網赤血球数は術前，術後を通してr-HuEPO投与群で著しく増加してすべての時点で対照群より有意の高値となり，r-HuEPOの強力な造血効果が確認された．

末梢血液検査上のその他の所見として，術後WBCでr-HuEPO投与群と対照群で差が認められた．同様の変化をLevineら[5]がヒヒでの実験で観察し，r-HuEPO投与群のWBCは正常範囲内にあることから，r-HuEPOの骨髄抑制作用の結果とは考えにくいと述べている．また，われわれの検討では術後Pltの増加も対照群においてより著明であったが，その原因は不明であった．

3．r-HuEPOの副作用

安全性が検討された51例中47例（92.2%）では副作用ないし副作用を疑わせる症状の発現がなく，また臨床検査値の異常も認められなかった．認められた副作用や臨床検査値はいずれも重篤なものではなく，主治医による安全度の評価でも51例中47例で安全性に問題なしと判定され，r-HuEPOは周術期にも安全に用いうると考えられた．慢性腎不全患者にr-HuEPOを投与したときに報告されている高血圧[3]や頭痛[17]などはみられなかった．また抗エリスロポエチン抗体の出現も認められなかった．しかし，Ht上昇が血液の粘稠度を高めることにより，血圧上昇のほかすでに動脈硬化を有する症例では血栓症の可能性[18]も懸念されていることから，短期間の投与であるとはいえきめ細かく血液所見と臨床症状を観察しつつ投与することが必要であろう．

4．今後の検討課題

本研究では，消化器癌を中心とする一般外科手術症例を対象にr-HuEPOの術前術後投与の効果を末梢血液検査所見を中心に検討したが，予測以上の術中出血，その他の原因で試験の継続が困難となる場合がありうること，r-HuEPOの周術期投与の安全性が確認されていないことなどより，今回はr-HuEPO投与群と対照群との割付は主治医により行われたが，実際に32例が**Table 1**に示すような理由で除外あるいは脱落となり，術前後を通しての比較試験の困難性が示された．今後，より客観的な有効性の証明を追求するためには，術前投与群と術後投与群を別々に設定するなど試験方法の工夫が必要である．

r-HuEPOの投与量と投与期間の検討は，上述のごとく特に術前投与法において重要と思われた．今回術前入院期間の延長を避ける配慮から，術前投与期間を7日間とし，そのかわり本邦における術前貯血法[8)9)]の報告に見られるよりも多い投与量を設定した．しかし，術前投与による⊿Hbは平均で0.3g/dlにとどまり，術前造血の目標には達していない．r-HuEPOの投与量ならびに投与期間の再検討が必要である．併用鉄剤の種類，投与法と投与量も重要な検討題の1つである．r-HuEPO投与における鉄剤併用の重要性はすでによく知られている[12]が，Levineら[5]は採血で失われる量の150%にあたる鉄を静脈内に投与したにもかかわらず鉄欠乏状態が避けられなかったとし，r-HuEPOの効果を最大にするためにはより大量の鉄投与が必要であると考えている．今回の検討でもr-HuEPO投与群における血清鉄低下，UIBCの増加，MCHCの減少傾向など，r-HuEPO投与下における鉄不足を反映していると思われた．

またSuwataら[19]は高齢者での内因性エリスロポエチンの反応低下を認めている．年齢別性別あるいは疾患別による内因性エリスロポエチンの反応性や外因性エリスロポエチンに対する反応性の特徴を明らかにすることは，r-HuEPOの適応を明確にする上で重要な検討課題であろう．

以上のように検討すべき課題は多いが，今回周術期にもr-HuEPOが安全に使用でき，かつ確実な造血作用を発揮することが確認できた．術後に栄養障害が遷延し，一方早期にadjuvant chemotherapy開始が要求されることの多い消化器癌を中心とする一般外科手術症例における輸血の回避ないし節減対策への一歩として，意義ある成績と考えられた．

稿を終えるにあたり終始ご指導戴いた国立病院医療センター高久史麿先生に深甚なる感謝の意を表します．本論文の要旨は第37回日本消化器外科学会総会にて発表した．

文　献

1) Juji T, Takahashi K, Shibata Y et al: Posttransfusion graft-versus-host disease in immunocompetent patients after cardiac surgery in Japan. N Engl J Med 321: 56, 1989

2) Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ et al: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. Lancet ii: 1175—1178, 1986

3) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR et al: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II

clinical trial. N Engl J Med 316 : 73—78, 1987
4) 高久史麿, 三村信英, 前田貞亮ほか：腎性貧血に対するrecombinant human erythropoietin製剤KRN5702の効果—多施設共同臨床試験—. 腎と透析 24 : 1009—1025, 1988
5) Levine EA, Rosen AL, Gould SA et al: Recombinant human erythropoietin and autologous blood donation. Surgery 104 : 365—369, 1988
6) Goodnough LT, Rudnick S, Price TH et al: Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. N Engl J Med 321 : 1163—1168, 1989
7) Maeda H, Hitomi Y, Hirata R et al: Erythropoietin and autologous blood donation. Lancet ii : 284, 1989
8) 脇本信博：エリスロポエチンによる他家輸血回避への試み. 診断と治療 78 : 261—268, 1990
9) 篠永真弓, 林 純一, 品田章二ほか：開心術における遺伝子組み換えヒトエリスロポエチンの応用. 胸部外科 43 : 276—279, 1990
10) Kruskall MS, Glazer EE, Leonard SS et al: Utilization and effectiveness of a hospital autologous preoperative blood donor program. Transfusion 26 : 335—340, 1986
11) Toy PT, Strauss RG, Stehling CC et al: Predeposited autologous blood for elective surgery : a national multicenter study. N Engl J Med 316 : 517—520, 1987
12) Koumegawa J, Kawahara J, Kudo K et al.: Recombinant human erythropoietin corrects anemia of blood loss ; A study in the dog. Int J Cell Cloning 8 : 97—106, 1989
13) 高久史麿, 荒井弘文, 川岸真由美ほか：遺伝子組換えヒトエリスロポエチンの外科手術時出血に対する応用の可能性. 日輸血会誌 34 : 11—15, 1988
14) Levine EA, Rosen AL, Sehgal LR et al: Treatment of acute postoperative anemia with recombinant human erythropoietin. J Trauma 29 : 1134—1138, 1989
15) Kickler TS, Spivak JL: Effect of repeated whole blood donations on serum immunoreactive erythropoietin levels in autologous donors. JAMA 260 : 65—67, 1988
16) 村田宣夫, 藤野幸夫, 諏訪多順次ほか：消化器外科手術後の貧血と血中エリスロポエチン濃度. 自己血輸血 3 : 72—77, 1990
17) 川口良人, 高久史麿, 前田貞亮ほか：腎性貧血患者に対するRecombinant Human Erythropoietin (KRN 5702) の長期投与による臨床的有用性の検討. 臨医薬 4 : 2075—2100, 1988
18) Goodnough LT: Potential role of recombinant human erythropoietin in the perisurgical setting. Int J Cell Cloning 8 : 203—210, 1990
19) Suwata T, Maeda H, Kamata S et al: Postoperative erythropoietin levels. J Am Geriatr Soc 38 : 1163, 1990

The Effect of Recombinant Human Erythropoietin on Pre and Postoperative Anemia in Patients Undergoing General Surgery —Multicentral Trial—

Keisuke Yoshida, Terukazu Muto[1], Shozo Mori, Tetsuro Nishihira[2], Katsuji Okui, Tsuguhiro Tashiro[3], Yasuhiko Morioka, Tetsuichiro Muto, Kimitaka Suzuki[4], Osahiko Abe, Masakazu Ueda[5], Masahiko Tsurumaru, Harushi Udagawa[6], Takesada Mori, Junichi Kanbayashi[7], Keizo Sugimachi, Makoto Hashizume[8], Hisaaki Shimazu and Sonshin Takao[9]

[1]The First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine
[2]The Second Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine
[3]The First Department of Surgery, School of Medicine, University of Chiba
[4]The First Department of Surgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo
[5]The Department of Surgery, School of Medicine, Keio University
[6]The Department of Surgery, Toranomon Hospital
[7]The Second Department of Surgery, Osaka University Medical School
[8]The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University
[9]The First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kagoshima University

The usefulness of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) to eliminate the need for perioperative blood transfusion was investigated in patients who mostly underwent digestive tract surgery. A dose of 200 IU of r-HuEPO per kg was given concomitantly with iron (40 mg) for 7 days before and for 14 days after surgery.

Hemoglobin, hematocrit and red blood cell levels significantly increased following preoperative administration of r-HuEPO for 7 days. However, the increase in hemoglobin was only 0.3 g/dl on average. Therefore, further studies appear necessary to find a more effective method of administration, i.e. a more appropriate dosage and administration period. Postoperative anemia was improved from the 4th postoperative day (POD), a significantly better result than that seen in controls whose hematocrit continued to decrease up to the 10th POD. As side effects, a flu-like syndrome, hepatic function disorder, fever and rash were seen in one patient each. Two patients had abnormal laboratory findings. Of these, one showed a rise in GOT, GPT and Al-p and the other showed a rise in LDH. These side effects and abnormal laboratory findings were, however, not severe. Fever and the rise in LDH were judged to be related to r-HuEPO therapy. These results suggest that perioperative administration of r-HuEPO is safe and useful for eliminate, or reduce the volume of blood transfusion in general surgery.

Reprint requests: Keisuke Yoshida The First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine
Asahimachi-dori, Niigata, City 951 JAPAN