日消外会誌　32（5）：1192～1197，1999年

原　　著

消化器癌手術における遺伝子組み替えヒトエリスロポエチン貯血前投与の検討

埼玉医科大学第1外科

篠塚　望　小山　勇　鈴木　義隆　新井　庸倫
沼尻　良克　長島　直樹　松本　隆　大畑　昌彦
安西　春幸　尾本　良三

消化器癌手術計31症例を対象とし，受診時ヘモグロビン（Hb）濃度13.0g/dl未満で術前貯血期間が十分に得られた16症例に対し，皮下注用遺伝子組み替えヒトエリスロポエチン（r-HuEPO：エスポー）を自己血貯血前より投与（前打ち投与群）し，貯血時にのみr-HuEPOを投与した15例（前打ち非投与群）と比較検討した．前打ち投与群におけるr-HuEPO初回投与時のHb濃度は11.9±1.0g/dlであったが，初回貯血時には12.6±1.3g/dlと有意に上昇し，術前自己血貯血量は914±195mlとなった．また，前打ち投与群における術前Hb増加量および貧血回復率は，有意差はないものの前打ち非投与群に比べ高値を示す傾向を示した．貧血を合併した消化器癌症例におけるrh-EPO貯血前投与は，貯血に伴う貧血進行の防止や自己血貯血量の確保に有用となりうる可能性が示唆された．

Key words： autologous blood donation, recombinant human erythropoietin, gastrointestinal cancer surgery

はじめに

近年，消化器癌手術においても自己血輸血を施行する試みが多くなされているが[1)～5)]，癌患者では貧血や貯血期間の問題などからいまだに普及していないのが現状である．今回，消化器癌患者において，皮下注用遺伝子組み替えヒトエリスロポエチン（r-HuEPO：エスポー）を自己血貯血前より投与し（前打ち投与），消化器癌術前自己血貯血におけるr-HuEPO貯血前投与の有用性を検討した．

対　　象

1998年1月より1998年7月までに手術を目的に当科に入院した担癌症例のうち，受診時ヘモグロビン（Hb）濃度が13.0g/dl未満で，手術までに十分な貯血期間の得られた15例（原発性肝癌5例，膵癌4例，食道癌2例，直腸癌2例，胆管癌2例）を前打ち投与群とした．年齢は42～76歳（平均60歳，男7例，女8例）である．また，r-HuEPOを貯血前に投与せず自己血貯血時にのみ投与した16例（平均65歳，男10例，女6例）（肝癌4例，食道癌1例，胃癌5例，直腸癌3例，結腸癌2例，胆管癌1例）を前打ち非投与群とした（**Table 1**）．

＜1999年1月27日受理＞別刷請求先：篠塚　望
〒350-0495　埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38　埼玉医科大学第1外科

方　　法

前打ち投与群では，初回貯血の約1週前にr-HuEPO 24,000IUを皮下投与し，2回目以降は貯血日に24,000IUを投与した．前打ち非投与群では，貯血日にのみr-HuEPO 24,000IUを皮下投与した．自己血採血は手術2～3週前より1回400mlを貯血することを原則とし，計2～3回800～1,200mlの貯血を計画した．保存方法

Table 1　Characteristics of the two groups

	pre EPO（＋）	pre EPO（－）
No. of patients	15	16
Age（y.o）	60（42～72）	65（46～74）
Sex（M/F）	7/8	10/6
（Disease）		
esophageal ca.	2	1
gastric ca.		5
liver ca.	5	4
pancreatic ca.	4	
biliary tract ca.	2	1
colon ca.		2
rectal ca.	2	3

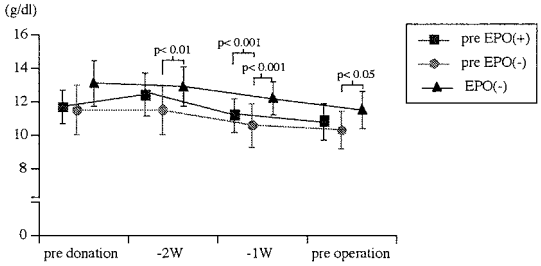
pre EPO（＋）：EPO administration before autologous blood donation
pre EPO（－）：non-EPO administration before autologous blood donation

Table 2 Amount of preoperative blood donation, operative blood loss and homologous blood donation during operation in the two groups

	pre EPO(＋)	pre EPO(－)
No. of patients	15	16
Amount of preoperative blood donation(ml)	914 ± 195	1,040 ± 219
Amount of operative blood loss(ml)	786 ± 538	672 ± 663
No. of patients with additional HBT＊	0	2

＊HBT : Homologous blood transfusion

Fig. 1 Changes in hemoglobin concentration in the two groups.



は液状保存とした．また，前打ち投与群，前打ち非投与群の2群とも経口鉄剤を1日40mg連日投与した．上記2群間においてヘモグロビン（Hb）濃度，ヘマトクリット（Ht）値，網状赤血球数，血清鉄，フェリチン，不飽和鉄結合能(UIBC)を初回受診時，各採血時，術前日に測定し，2群間で比較検討した．さらに，術前Hb増加量を以下の式により算出し群間で比較した．術前Hb増加量＝術直前Hb－投与開始時Hb+[13÷体重（g)]×[(1回目採血時Hb×採血量)＋(2回目採血時Hb×採血量)＋(3回目採血量Hb×採血量)]．また，脇本[6]による平均貧血回復率[(術前Hb増加量/投与前ヘモグロビン値×採血回数)×100]も2群間で比較した．平均値の差の検定には一元配置分析法(ANOVA)を用い，危険率p<0.05の場合を有意差ありと判定した．

結　果

前打ち投与群，前打ち非投与群の2群における術前自己血貯血量はおのおの914±195ml, 1,040±219mlとなり，2群間で明らかな差を認めなかった．術中出血量は前打ち投与群：786±538ml，前打ち非投与群：672±663mlとなり，2群間で差はなかった．また，手術時間はおのおの212±46分，327±210分となり，前打ち投与群は前打ち非投与群に比べ有意に手術時間が短かかった(p<0.01)．2群間における術中同種血輸血は前打ち投与群では15例全例に回避できたが，前打ち非投与群16例中2例に同種血輸血を必要とした(**Table 2**)．また，前打ち投与群におけるr-HuEPO初回投与から2回目投与までの平均期間は6.0±0.5日（5〜7日）となった．以下に検討項目の結果を示す．

1．Hb濃度

前打ち投与群におけるr-HuEPO初回投与時のHb濃度は11.9±1.0g/dlであったが，初回貯血時（r-HuEPO 2回目投与時）には12.6±1.3g/dlとなり有意に上昇を示した(p<0.05)．貯血にともないHbは徐々に低下し術前日には11.0±1.1g/dlとなり，初回貯血時との間に有意差を認めた(p<0.05)．一方，前打ち非投与群のHb濃度は初回貯血時：11.7±1.5g/dl, 2回目貯血時：10.8±1.3g/dl, 術前日：10.5±1.1g/dlとなり，初回貯血時に比べ術前日値は有意に低値を示した（p<0.001)．2群間における比較では，貯血前では2群間で明らかな差を認めず手術2週前においても差がなかったが，手術1週前においては前打ち投与群は前打ち非投与群に比べ有意に高値を示した(p<0.05)．しかし，術前日では差を認めなかった（**Fig. 1**)．

2．Ht値

前打ち投与群におけるr-HuEPO初回投与時および初回貯血時のHt値はおのおの，36.8±3.5%，38.2±4.7%となったが両者の間に有意差は認めなかった．Ht値は貯血にともないわずかに低下し，術前日は33.8±3.4%となり初回貯血時との間に有意差を認めた（p<0.05)．一方，前打ち非投与群における初回貯血時および術前日におけるHt値は35.7±3.9%, 33.2±3.7%となり有意に低下した(p<0.05)．2群間における比較では，Hb濃度と同様に手術1週前においてのみ前打ち投与群が前打ち非投与群に比べ有意に高値を示した（p<0.05)(**Fig. 2**)．

3．網状赤血球

前打ち投与群におけるr-HuEPO初回投与時の網状赤血球数は11.4±5.0(‰)であったが，以降増加し術前日では42.8±20.6(‰)となり有意差を認めた(p<0.05)．一方，前打ち非投与群における受診時および術前日における網状赤血球数はおのおの12.3±4.6（‰)，33.9±10.3（‰）となり有意に上昇を示した（p<0.05)．2群間の比較では，受診時の網状赤血球数は差を認めなかったが，前打ち投与群ではr-HuEPO初回投与により網状赤血球数が上昇し，手術2週前および1週前に

Fig. 2　Changes in hematocrit persentage in the three groups.

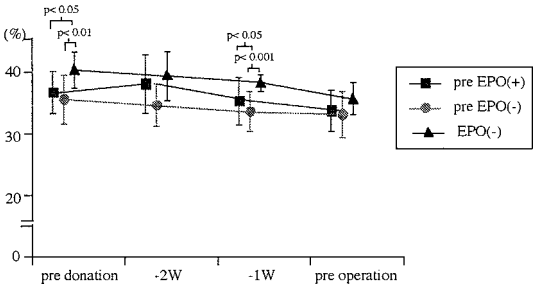
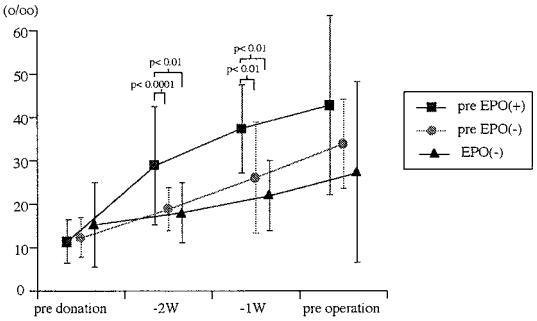


Fig. 3　Changes in reticulocytic count in the three groups.



おいて前打ち投与群と前打ち非投与群との間に有意差を認めた(p<0.0001, 0.01). 術前日においては2群間で有意差を認めなかった（Fig. 3).

4. 血清鉄

前打ち投与群におけるr-HuEPO初回投与時の血清鉄は128.8±64.9μg/dlであったが, 初回貯血時には45.3±19.7μg/dlとなり有意の低下（p<0.05）を示したが以降は明らかな変動を示さなかった. 一方, 前打ち非投与群においては貯血前後で大きな変動は認めなかった. 2群間の比較では, 初回貯血時における前打ち投与群の血清鉄は前打ち非投与群に比べ有意に低値を示したが(p<0.01), 以降は有意差を認めなかった(**Fig. 4**).

5. フェリチン

前打ち投与群, 前打ち非投与群の2群とも貯血前後で明らかな変動を認めず, また2群間の比較でも有意の差を認めなかった.

6. UIBC

前打ち投与群では, rh-EPO初回投与時に比べ初回貯血時ではやや増加する傾向を示したが有意差はなく, また前打ち非投与群では貯血前後で差を認めなかった. 2群間の比較ではいずれの時期においても差

Fig. 4　Changes in serum Fe in the three groups.

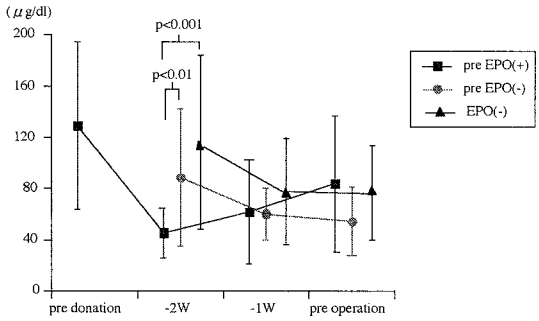
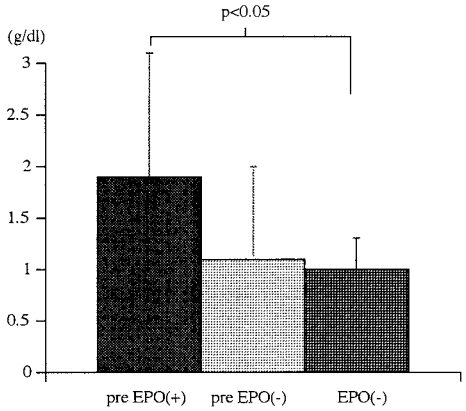


Fig. 5　Amount of pre operative hemoglobin increase in the three groups.



を認めなかった.

7. 術前Hb増加量

前打ち投与群, 前打ち非投与群における術前Hb増加量はおのおの1.9±1.2g/dl, 1.1±0.9g/dlとなり, 前打ち投与群が高い傾向を示したが有意差はなかった(**Fig. 5**).

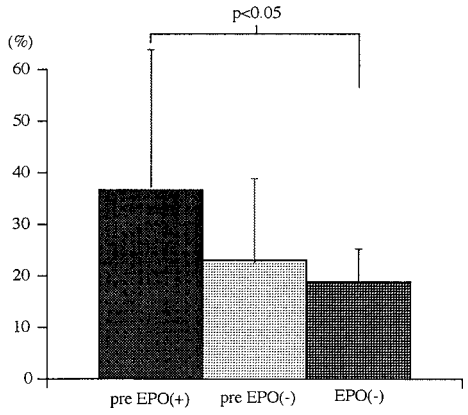
8. 平均貧血回復率

前打ち投与群, 前打ち非投与群における平均貧血回復率はおのおの36.8±27%, 23.0±16%となり, 前打ち投与群が高い傾向を示したが有意差はなかった（**Fig. 6**).

考　察

消化器癌手術における同種血輸血は免疫能の低下を来たし, 結果として癌の再発や感染症を引き起こすとする論文は多い[7)8)]が, 逆に明らかな関連を認めないとするものもあり[9)10)], いまだに議論のあるところである. その一方で輸血にともなうGVHDなどの合併症の報告などから, 消化器癌手術においても積極的に術前

Fig. 6　Anemia recovery rate in the three groups.



自己血貯血を行い，同種血輸血を回避する試みが多くなされるようになってきた．しかし，消化器外科領域における自己血輸血は，心臓血管外科や整形外科領域に比べいまだに普及していないのが現状である．その理由として，担癌症例では術前より高度の貧血を呈する症例が多いことや，貯血期間が十分にとれないなどがあげられる．

近年，自己血貯血における遺伝子組み替えヒトエリスロポエチン（r-HuEPO）の有用性に関する報告が多くみられるが[11)~13)]，その中でも貧血例も多くみられる消化器癌手術においては，多くの施設でr-HuEPO併用下での自己血貯血が行われているものと思われる．r-HuEPOは静注用と皮下注用があるが，静注用のみならず皮下注用においてもその有用性が報告されるようになった[14)~16)]．消化器癌領域においても加藤ら[17)]が，初期Hb値が13.0g/dl未満の消化器癌患者において皮下注用r-HuEPOの併用下で自己血貯血を施行した結果，Hb 13.0g/dl以上でr-HuEPOを使用しなかった症例では貯血にともないHb値は有意に低下したが，併用群では低下がみられず，軽度貧血例におけるその有用性を報告している．また，正宗ら[18)]も消化器外科手術30例において貯血式あるいは希釈式自己血貯血を行い，貯血式貯血例では皮下注用r-HuEPOを併用した結果，23例で自己血輸血のみで手術を施行することができたとのべている．

皮下注用r-HuEPOの特徴としては，現在の使用基準として静注用と違い貯血前投与が１回認められていることであり，貯血前投与の有用性を報告した論文も多くみられる．長谷川ら[19)]はHb濃度が12.0g/dl未満の開心術症例において，貯血１週前より経口鉄剤の連日投与と皮下注用r-HuEPOを使用した結果，投与前Hbが平均11.3g/dlであったものが，貯血にもかかわらず最終貯血時には12.4g/dlとなり，さらに，術前Hb値は12.8g/dlと増加したと報告している．また，高梨ら[20)]も開心術症例において皮下注用r-HuEPOを自己血貯血１週前より投与し，Hb値は投与前値を維持して推移したと述べている．このように消化器外科領域に比べ他領域では皮下注用r-HuEPOの貯血前投与の有用性に関する報告は多い．消化器癌手術における貯血前投与が普及していない理由の１つとしては，術前貯血にさらに時間を要するなどが考えられるが，今回我々は消化器癌症例においてr-HuEPO貯血前投与を施行し，その有用性と問題点を検討した．

今回の検討では貯血前投与によりHb濃度は有意に高値を示したが，貯血にともない低下し，術前日の値は初回貯血時に比べ有意に低値を示した．前述のように，心臓血管外科手術における長谷川ら[19)]や高梨ら[20)]の報告とは違う結果になったが，このことは担癌患者における造血能やr-HuEPOに対する反応などの問題を提示しているのかもしれない．しかし，貧血のない症例に比べ，貧血患者におけるr-HuEPOの反応はより良効であるといわれており[21)]，実際，今回の貯血前投与によりHbは上昇を示した．今回，貯血前投与が施行された患者は高度進行癌が多いことや症例数が少ないことなどより，その有用性に関しては今後さらに検討が必要であるが，r-HuEPOの貯血前投与は消化器癌患者においても有用と思われる．

r-HuEPOの貯血前投与は，現在のところ一般的には初回貯血の１週間前に投与することとなっている．このことは手術までの貯血期間にさらに１週間の期日を要することとなり，その適応の決定は慎重とならざるを得ない．今回，r-HuEPO貯血前投与を施行した15例中５例は入院前に貯血前投与を施行したが，貯血はいずれの症例も入院後に施行した．他の10例においても外来での投与が可能であった症例もあると思われる．これらの症例はいずれも術中に輸血を必要とする可能性の高い担癌患者であり，貯血によりいずれも術中同種血輸血を回避することができた．このように今後r-HuEPOの貯血前投与を併用しつつ自己血貯血を行う場合には，外来での投与や自己血貯血など，適応の決定と同時にいかに手術までの期間を有効に使うかなどを検討せねばならない．また，皮下投与は静脈投与の1/2の投与量で同等の効果があるとも言われており[22)]，患者の経済的負担の軽減などにも効果的と思わ

れる.

今回の検討から，消化器癌術前自己血貯血における r-HuEPO の貯血前投与は, 貯血にともなう貧血の軽減や貯血量の確保に有用となる可能性があり，今後さらに症例を重ね検討を加えたい.

文　献

1) 寺田信国, 村田　聡, 西村彰一ほか：消化器外科手術における自己血輸血の検討―貯血法と希釈法の併用について―．自己輸血　**9**：31―31, 1997
2) 麦谷達郎, 谷口　弘, 高田　敦ほか：肝切除術における自己血輸血の有用性．日臨外医会誌　**57**：1295―1301, 1996
3) 面川　進, 三浦　亮, 浅沼義博ほか：消化器外科手術における同種血輸血例での自己血輸血の可能性について．日消外会誌　**30**：514―514, 1997
4) 小山　勇，尾本良三：エリスロポエチン使用下貯血式自己血輸血．外科診療　**33**：437―442, 1991
5) Yamamoto Y, Kosuge T, Takayama T et al：Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. Surgery **115**：303―309, 1994
6) 脇本信博：自己血輸血. Curr Ther **7**：1023―1034, 1989
7) Foster RS, Costanza MC, Foster JC et al：Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer. Cancer **55**：1195―1201, 1985
8) Heiss MM, Mempel W, Delanoff C et al：Blood transfusion-modulated tumor recurrence：First result of a randomized study of autologous versus allogenic blood transfusion in colorectal cancer surgery. J Clin Oncol **12**：1859―1867, 1994
9) Voogt PJ, Bloem R, Brand A et al：Perioperative blood transfusion and cancer prognosis. Cancer **59**：836―874, 1987
10) Weiden PL, Bean MA, Schultz P et al：Perioperative blood transfusion does not increase the risk of colorectal cancer recurrence. Cancer **60**：870―874, 1987
11) 浅野　聡, 金田清志, 杉岡洋一ほか：術前貯血式自己血輸血法における採血後貧血に対する Erythropoietin（KRN5702）皮下投与の効果．臨医薬　**10**：72―84, 1994
12) 立花新太郎, 杉岡洋一, 高久史麿ほか：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．医のあゆみ　**167**：661―677, 1993
13) 篠塚　望, 小山　勇, 門倉正樹ほか：消化器外科手術における自己血輸血および遺伝子組み替えヒトエリスロポエチンの有用性に関する検討．臨外　**52**：775―779, 1997
14) 筒井秀樹, 杉岡洋一, 高久史麿ほか：整形外科領域における貯血式自己血輸血法での貧血に対する Recombinant Human Erythropoietin（KRN 5702）皮下投与の臨床評価．日整外会誌　**67**：914―934, 1993
15) 脇本信博, 黒川高秀, 杉岡洋一ほか：遺伝子組換えヒトエリスロポエチン KRN5702週1回皮下投与を併用する貯血式自己血輸血法．日輸血会誌　**38**：699―711, 1992
16) 角尾道夫：KRN5702（エポエチンアルファ）の健常人における第Ⅰ相臨床試験―単回皮下投与による完全性，薬物動態の検討―．臨医薬　**8**：2549―2564, 1992
17) 加藤正久, 脇本信博, 安達実樹ほか：消化器癌患者における術前貯血式自己血輸血―遺伝子組み替え型ヒトエリスロポエチンの有用性―．日消外会誌　**29**：1891―1899, 1996
18) 正宗良知, 国井康男, 菊池　秀：消化器外科における自己血輸血―とくに同種血輸血併用例の検討．自己輸血　**6**：66―70, 1993
19) 長谷川伸之, 布施勝生, 加藤盛人ほか：ヘモグロビン低値（Hb 値＜12. 0g/dl）症例におけるエリスロポエチンの貯血前投与を併用した自己血輸血開心術．自己輸血　**9**：225―230, 1997
20) 高梨秀一郎, 林　純一, 公文啓二ほか：自己血輸血における Recombinant Human Erythropoietin 皮下投与の有用性．外科診療　**8**：1049―1061, 1994
21) 新名主宏一, 時岡　剛, 肥後恵子ほか：貯血困難例におけるエリスロポエチンの併用―高齢者における造血能とエリスロポエチンの投与効果．自己輸血　**6**：219―225, 1994
22) Bommer J, Ritz E, Weinreich T et al：Subcutaneous erythropoietin. Lancet **II**：406―406, 1988

Effect of Human Recombinant Erythropoietin before Autologous Blood Donation in Gastrointestinal Cancer Surgery

Nozomi Shinozuka, Isamu Koyama, Yoshitaka Suzuki, Tsunenori Arai,
Yoshikatsu Numajiri, Naoki Nagashima, Takashi Matsumoto,
Masahiko Ohata, Haruyuki Anzai and Ryozo Omoto
First Department of Surgery, Saitama Medical School

To evaluate the efficacy of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) for gastrointestinal cancer surgery, we performed preoperative blood donation in 31 patients (3 with esophageal cancer, 5 with gastric cancer, 9 with liver cancer, 4 with pancreatic cancer, 3 with biliary tract cancer, 2 with colon cancer, 5 with rectal cancer), who were to undergo elective surgery. These patients were divided into two groups by r-HuEPO administration methods. Fifteen patients with hemoglobin concentrations under 13.0g/dl received r-HuEPO administration subcutaneously before autologous blood donation and on the same day of autologous blood donation (pre EPO (+) group). Sixteen patients with hemoglobin concentrations more than 13.0g/dl received r-HuEPO administration once a week without pre r-HuEPO (pre EPO (−) group). In the pre EPO (+) group, initial hemoglobin concentrations were 11.9±1.0g/dl and increased to 12.6±1.3g/dl, indicating a significant increase. The amount of donated autologous blood in the pre EPO (+) group and the pre EPO (−) group were 914±195ml, 1,040±219ml. This study indicates the safety of autologous blood donation and the effectiveness of rh-EPO administration before autologous blood donation in anemic patients with gastrointestinal cancer.

Reprint requests: Nozomi Shinozuka First Department of Surgery, Saitama Medical School
38 Morohongo, Moroyama-cho, Iruma-gun, Saitama, 350-0495 JAPAN