

原 著

## 整形外科待機的手術のための自己血貯血において、 エリスロポエチン使用を減らす試み

丹生 恵子<sup>1)</sup> 野間口由利子<sup>1)</sup> 久保田邦典<sup>1)</sup>  
吉浦 洋子<sup>1)</sup> 熊川みどり<sup>1)</sup> 内藤 正俊<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>福岡大学病院輸血部

<sup>2)</sup>福岡大学医学部整形外科

(平成 15 年 12 月 15 日受付)

(平成 16 年 4 月 20 日受理)

### BLOOD DONATION FOR AUTOLOGOUS USE BY ORTHOPEDIC PATIENTS WITHOUT THE USE OF RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

Keiko Nibu<sup>1)</sup>, Yuriko Nomaguchi<sup>1)</sup>, Kuninori Kubota<sup>1)</sup>,

Yoko Yoshiura<sup>1)</sup>, Midori Kumagawa<sup>1)</sup> and Masatoshi Naito<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>The Blood Transfusion Services, Fukuoka University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Orthopedics, School of Medicine, Fukuoka University

We analyzed the use of recombinant erythropoietin ( r-EPO ) among 368 patients, each of whom had donated more than 800 ml for later autologous transfusion during orthopedic surgery. Of the 269 patients who would have required r-EPO according to the health insurance authority guideline, 259 patients were able to donate blood without using r-EPO with no observed adverse effects, despite a significantly lower average Hb level (  $12.8 \pm 1.1$  g/dl ) than the 99 patients who did not require r-EPO according to that guideline (  $14.8 \pm 0.7$  g/dl ). The remaining 10 patients had Hb levels less than 11g/dL at the start of the blood donation and were given r-EPO. Analysis of the data of the two groups which did not use r-EPO revealed that there was no statistically significant difference in the mean total volume of donated blood nor in the frequency of required allogenic blood, but that the mean donation period was significantly longer in the 259 patients at  $19.4 \pm 12.1$  days vs  $15.5 \pm 8.8$  days. These findings therefore indicate that most orthopedic patients who need 800 ml of blood during surgery can safely donate this amount of autologous blood without using r-EPO if they start donation 30 days or more prior to surgery.

**Key words** : autologous blood, orthopedics, erythropoietin, blood transfusion

#### はじめに

1980年代にエイズの広がりとともにアメリカで始められた自己血輸血は、1990年代に入り我が国でも急速に普及した。自己血輸血の主な利点は、同種血輸血による感染症が避けられることである。他にも同種免疫、輸血後GVHD、発熱性副作用

などが防止できるため、手術に際しては自己血を準備するのが望ましい。しかし患者が貧血状態にある場合や、手術までに貯血期間がとれない場合などには、術前貯血は不可能になる。

1993年に自己血貯血時の貧血改善のため、一定の基準のもと遺伝子組換えヒトエリスロポエチン

(r-EPO)の使用が保険適応になった。適応は貯血量が800ml以上で1週間以上の貯血期間を予定する場合に限り、基準として体重70kg以上の場合は色素(Hb)13g/dl以下、体重70kg未満の場合はHb14g/dl以下となっている<sup>1)</sup>。r-EPOが保険適応になったことで、慢性貧血患者の貯血や短期間で目標量の貯血が可能になったが<sup>2)-4)</sup>、保険適応基準はあくまでも使用にあたっての目安であって、実際に使用するかどうかは個々の症例での必要性を検討しなければならない。r-EPOは高価な薬剤であり、又、長期的な副作用の懸念も払拭されてないことから慎重な使用が望まれる所である<sup>5,6)</sup>。

整形外科の自己血貯血症例はほとんどが良性の疾患で予後も良い事から、当院ではr-EPOの使用を最小限にするため、以下の方針で貯血を行っている。

①総貯血量が800ml以上で、貯血開始前のHb値が13g/dl以下の場合に鉄剤使用。

②鉄剤を使用してもHb値が11g/dl以下となる場合、更にr-EPOを併用。

今回我々は福岡大学病院の整形外科領域で、過去7年間の自己血貯血におけるr-EPOの使用状況を分析したので報告する。

### 対象と方法

1996年から2002年までの7年間に、整形外科の待機的手術患者で800ml以上の自己血貯血をした成人例368例を対象とした。これらをr-EPO保険適応のある症例とない症例に分け、r-EPO保険適応症例については更に実際に使用した症例と使用しなかった症例に分類し、以下の項目を比較検討した。

- 1) 患者背景
  - 2) 一回貯血量と総貯血量
  - 3) 貯血間隔と貯血期間
  - 4) 初回貯血来院時Hb値と貯血毎のHb値の変化
  - 5) 凍結保存の頻度
  - 6) 同種血回避率
  - 7) 採血時の副作用
- 貯血期間は初回貯血日から最終貯血日までとし

た。凍結保存の頻度は、凍結保存を行った貯血量を全貯血量で除した。同種血回避率は自己血のみで手術した症例数を全症例数で除した。有意差はUnpaired tテスト、カイ二乗テスト<sup>7)</sup>を使用し、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

貯血方法は貯血日から手術日までの日数に応じて、21日以内であればCPD保存(3週間)を、42日以内であればMAP保存(6週間)を選択している。原則として戻し輸血は手術日の延期時にしか施行しない。保存期間が43日以上となる場合には凍結保存をしている。最後の貯血は少なくとも手術日の一週間前には終了するように計画を立て、輸血部の外来で貯血している。

採血基準はHb11g/dl以上で体重50kg以上の場合には一回採血量400ml、体重50kg未満またはHb10.6~10.9g/dlの場合には体重に応じて一回採血量を200~300mlとしている。採血後、採血量に100ml加えた量の血漿増量剤等を点滴した。

r-EPOは貯血開始前、または経過中、鉄剤の使用によってもHb値が11.0g/dl以上とならない場合、Epoetin alphaとして24,000IUを週1回の間隔で、1回ないし2回皮下注した。

## 結 果

### 1. r-EPOの保険適応と使用の有無

自己血を800ml以上貯血した成人症例368例の内、保険適応のない症例(適応無群)は99例(27%)、保険適応のある症例は269例(73%)であった。このr-EPO保険適応のある症例269例中、一回以上r-EPOを使用した症例(適応有E+群)は10例(4%)、使用しなかった症例(適応有E-群)は259例(96%)であった(Fig.1)。

### 2. 適応無群と適応有E-群

#### ①患者背景

患者背景をTable 1に示す。男女比は適応無群の男性比率が有意に高かった。年齢分布には差がなかったが、体重は適応無群が平均で5kg有意に重かった。手術対象となった疾患は変形性股関節症がほとんどであり、貧血を伴いやすいリウマチ性関節炎の比率を含め、疾患構成に有意差はなかった。

#### ②一回貯血量と総貯血量 (Table 2)

一回貯血量は適応無群が  $392 \pm 28\text{ml}$  で、平均で約  $30\text{ml}$  有意に多かった。しかし総貯血量は両群とも  $860\text{ml}$  前後で、有意差はなかった。

③貯血間隔、貯血期間と貯血回数 (Table 2)

貯血間隔は差がなかったが、貯血期間は適応無群が  $15.5 \pm 8.8$  日で、適応有 E - 群の  $19.4 \pm 12.1$  日より有意に短かった。貯血回数も適応無群が  $2.2 \pm 0.5$  回と有意に少なかった。

④初回貯血来院時 Hb 値と貯血毎の Hb 値の変化 (Table 2, Fig 2)

初回貯血来院時の Hb 値は適応無群が当然  $14.8 \pm 0.7\text{g/dl}$  と有意に高く、適応有 E - 群は  $12.8 \pm 1.1\text{g/dl}$  であった。貯血時毎の採血前 Hb 値の変化は、Fig. 2 に示すように r-EPO 未使用の

二群は貯血毎に Hb 値が  $0.5 \sim 0.8\text{g/dl}$  低下していった。適応有 E - 群の貯血回数 5 回以上は一名で、6 回目には  $10.5\text{g/dl}$  まで低下し、手術前の Hb 値は  $10.6\text{g/dl}$  であったが、同種血の使用もなく手術後の経過も問題なかった。

⑤凍結保存 (Table 2)

凍結保存の頻度は適応有 E - 群が 7% で、適応無群の 4% より有意に高かった。

⑥同種血の回避

適応無群は全症例が自己血で手術を終えたが、適応有 E - 群は 4 例 (側弯症 2 例、慢性関節リウマチ 2 例) に同種血を併用し、同種血回避率はそれぞれ 100% と 98.5% であった。しかし二群の同種血回避率に有意差はなかった。適応有 E - 群における同種血の使用内訳は、赤血球濃厚液 MAP2 単位使用 2 例、同 4 単位使用 1 例、赤血球濃厚液 MAP6 単位と新鮮凍結血漿 6 単位を使用したのが 1 例であった。これらの 4 例はすべて  $800\text{ml}$  の貯血をしていた。

⑦採血時の副作用

適応無群には副作用がみられなかったが、適応有 E - 群の 2 例に気分不良、1 例に頭痛がみられた。しかし二群の副作用の頻度は、有意差がなかった。

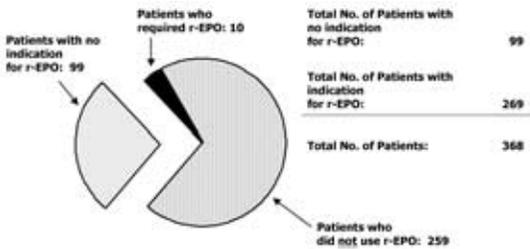


Fig. 1 Distribution of orthopedic patients who donated more than  $800\text{ml}$  of blood.

Table 1 Patient Data

	Patients with no indication for r-EPO *	Patients with indication for r-EPO * Use of r-EPO in study (-)	$\chi^2$ test	Patients with indication for r-EPO * Use of r-EPO in study (+)
Number	99	259		10
Gender ( Male : Female )	50 : 49	57 : 202	P < 0.01	0 : 10
Mean Age ** $\pm$ SD	$53.1 \pm 15.4$	$52.8 \pm 15.7$	NS	$48.9 \pm 14.6$
Mean Weight ** $\pm$ SD	$58.9 \pm 11.2$	$53.2 \pm 8.8$	P < 0.01	$52.8 \pm 9.0$
Disease :			NS	
Osteoarthritis of hip joint	90	241		9
Osteoarthritis of knee joint	1	3		
Rheumatoid arthritis	2	5		1
Spinal curvature	3	3		
Others	3	7		

\* According to the Health Insurance Authority Guideline

\*\* Units of Age and Weight are Year and Kg, respectively.

Table 2 Results of autologous blood donation

	Patients with no indication for r-EPO	Patients with indication for r-EPO Use of r-EPO in study ( - )	Test	Patients with indication for r-EPO Use of r-EPO in study ( + )
Mean blood volume per donation ( ml )	392 ± 28	364 ± 58	P < 0.01 *	353 ± 61
Mean total blood volume ( ml )	856 ± 155	864 ± 155	NS *	1,010 ± 202
Mean number of donations	2.2 ± 0.5	2.4 ± 0.6	P < 0.01 *	2.9 ± 0.6
Mean interval between donations ( days )	12.8 ± 4.4	13.4 ± 5.4	NS *	15.5 ± 5.7
Mean donation period ( days )	15.5 ± 8.8	19.4 ± 12.1	P < 0.01 *	28.1 ± 7.5
Mean Hb level at start of donation ( g/dl )	14.8 ± 0.7	12.8 ± 1.1	P < 0.01 *	11 ± 1.0
Total units of donated blood used	423	1,118		50
Total units of frozen blood used ( % of total donated blood )	16 ( 4 )	75 ( 7 )	P < 0.05 **	2 ( 4 )
Number ( % ) of patients who required allogenic blood	0 ( 0 )	4 ( 1.5 )	NS **	1 ( 10 )
Number ( % ) of patients who felt ill during donation	0 ( 0 )	3 ( 1.2 )	NS **	0 ( 0 )

\* Unpaired t-test

\*\* Chi square test

### 3. 適応有 E + 群

適応有 E + 群は 10 例のみであったので、適応有 E - 群と単に比較を行った。

r-EPO を貯血開始前に使用したのは 4 例で、6 例は貯血開始後の Hb の回復が悪く、貯血期間に余裕がない症例であった。

#### ①患者背景 ( Table 1 )

適応有 E + 群の患者背景は全員が女性であり、適応有 E - 群よりやや若年であったが、体重はほぼ同じであった。疾患構成はリウマチ性関節炎が 10% を占め、適応有 E - 群の 2% より多かった。

#### ②一回貯血量と総貯血量 ( Table 2 )

一回貯血量は適応有 E - 群とほぼ同量であったが、総貯血量は 1,010 ± 202ml と、150ml も多かった。

#### ③貯血間隔、貯血期間と貯血回数 ( Table 2 )

貯血間隔、貯血期間ともに、適応有 E - 群より長く、特に貯血期間は 28.1 ± 7.5 日と平均で約一カ月を要した。それに伴い貯血回数も多く、2.9 ± 0.6 回であった。

#### ④初回貯血来院時 Hb 値と貯血毎の Hb 値の変化 ( Table 2, Fig. 2 )

初回貯血来院時の Hb 値は、当然 11 ± 1.0g/dl

と低い。10 例中 4 例は初回の貯血を延期しており、実際に貯血を開始した時の Hb 値は 11.6 ± 0.6 g/dl であった。他の二群は貯血毎に Hb 値が下がっていったのに比し、適応有 E + 群のみは低下が見られなかった。しかし、経過中延べ 44 回の来院時に貯血不可となった回数は 15 回 ( 34% ) と、貯血不可となる頻度が高かった。

#### ⑤凍結保存 ( Table 2 )

凍結保存は 4% で、適応有 E - 群の 7% より少なかった。

#### ⑥同種血の回避

同種血を使用したのは変形性股関節症の 1 例のみである。同種血の回避率は 90% で、適応有 E - 群の 98.5% に比して低かった。この症例は 1,200 ml の貯血をしていたが、赤血球 MAP を 2 単位使用した。

#### ⑦採血時の副作用

気分不良、頭痛などは認められず、また r-EPO 使用による高血圧、肝機能障害その他の副作用もなかった。

## 考 察

我が国では 800ml 以上の自己血貯血に際して、Hb 値、体重、貯血期間などの制限があるものの、

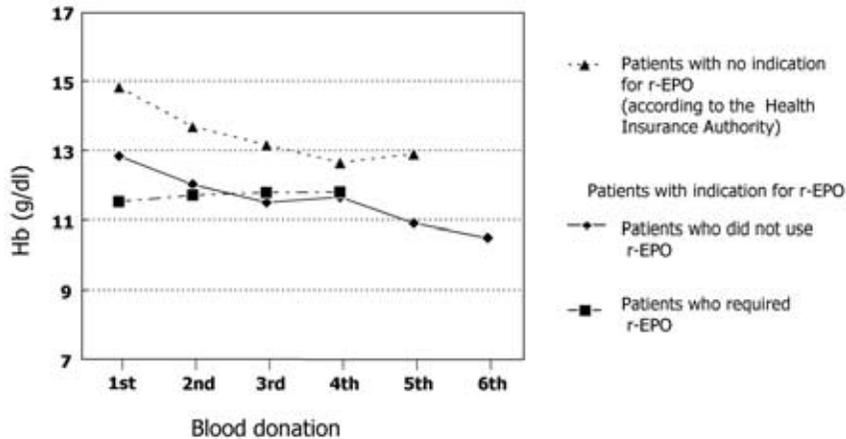


Fig. 2 Changes in Hb levels with blood donation.

r-EPOの使用が保険適応となっている。自己血貯血の現状に関する全国アンケート調査によれば、実に40%がr-EPOの投与を受けている<sup>8)</sup>。整形外科領域に限っても、菊池らの報告<sup>9)</sup>では63%と高い。r-EPOの安全性に関する短期的な報告<sup>10)</sup>はあるが、長期的な副作用に関しては未知である。最近ではin vivoでの血管新生作用も指摘されており<sup>11)</sup>、良性の疾患で手術後も長期生存が見込まれる整形外科患者への使用は慎重にしたいという考えから、我々は当初より保険の適応基準よりも厳しい使用基準を用いてきた。この使用基準で800ml以上貯血する整形外科待機の手術の成人例でのr-EPO使用状況を検討した。その結果では、368例のうちr-EPOの保険適応となるのが269例で、うち259例はr-EPOを使用しておらず、実際にr-EPOを使ったのは10例(保険適応例の4%、全体の3%)のみと、他施設に比較して極端に少なかった。適応有E-群は適応無群に比べ、当然貯血前のHb値は2g/dlも有意に低いが、総貯血量には有意差がなく、目標量の貯血が可能であった。しかし貯血期間、貯血回数には有意差があった。適応有E-群の平均貯血期間は19.4±12.1日であった。以上より貯血開始時のHb値が11g/dl以上あれば、r-EPOを使用せずとも、必要に応じて鉄剤を使用することにより、30日以内にほとんどの症例で貯血が完了した。又、貯血量の

多い症例も、凍結保存を併用してゆとりのある貯血計画をたてる事でr-EPOの使用が回避可能である。その為、適応有E-群の冷凍保存の割合は適応無群に比しやや高かったものの、同種血回避率には有意差がなかった。貯血に伴う副作用も有意差がなく、r-EPOを使用しなかったために、患者に身体的また経済的に不利益を与えたとは考えられなかった。かえってr-EPOを使用しないことで、長期的な副作用を懸念する必要がないというメリットがあると思われる。

r-EPOを使用した10例は、貯血期間が28.1±7.5日と1カ月近くかかったが、r-EPO使用例の報告と同様に<sup>10)</sup>、採血毎のHb値の回復は良く、目標量を貯血することが出来たのはr-EPOの効果と考えられる。同種血の回避率は90%であったが、同種血を使用した一例は貯血不足ではなく、術中の予想外の出血によるものであった。

入院して術前貯血をする場合には、r-EPOを使用することによって貯血期間を短縮し、ひいては入院期間を短縮することで、病院、患者、双方にメリットがあった。しかし当院は手術待ちの患者が多く、自宅待機の期間があることより、入院前に輸血部外来で貯血を行っており、r-EPOの前述したメリットはない。さらに2003年より包括医療が導入されたが、この包括医療の下では、r-EPOの使用を減らす方が病院経営上メリットがある。

カナダから出された整形外科患者の術前自己血貯血に於ける r-EPO 使用の対費用効果の検討結果では, r-EPO を使用することで同種血輸血を減らせても, その後の経過を含めた対費用効果の点では利点がないと結論づけている<sup>12)</sup>. r-EPO は高価な薬であるが, 我が国では国民皆保険や様々な医療費補助により, 適応基準さえ満たしていれば使用状況が批判されることもない. しかし整形外科手術の場合は心臓外科手術の場合と異なり待機的手術が多く, またリウマチ性関節炎患者は別として全身状態の良好な患者が多いため, 手術までに時間的余裕をもって貯血を開始すれば, ほとんどの症例が r-EPO を使用せずとも貯血可能である. r-EPO が必要なのは, 保険適応症例の内, 初回貯血来院時までに鉄剤投与にても Hb 値が 11g/dl 以上とならない症例, 又は貯血途中で Hb 値が 11g/dl 未満となり, 且つ手術が迫っていて貯血期間に余裕がない症例に限ってよいのではないかと考える. 外来での貯血と r-EPO の使用を最小限にするという我々の方針は, 今後も継続してゆく予定である.

### 結 語

整形外科の待機的手術患者で, 自己血を術前 800ml 以上貯血した 368 例の成人例について, r-EPO の使用状況を検討した. r-EPO を使用したのは 10 例 (全症例の 3%) のみであり, 術前 1 カ月の余裕があれば, ほとんどの症例は r-EPO を使用せずに貯血可能と言える.

### 文 献

- 1) 診療点数早見表, 医学通信社, 東京, 2000, 257.
- 2) 首藤敏秀, 他: RA 患者におけるエリスロポエチンを用いた自己血輸血の経験. 九州リウマチ, 10: 19-23, 1991.
- 3) 脇本信博, 他: 遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン KRN5702 週一回皮下投与を併用する貯血式自己血輸血法 他施設共同初期第 II 相試験. 日本輸血学会雑誌, 38: 699-711, 1992.
- 4) 菊池 啓, 他: 術前貯血法へのエリスロポエチンの応用と問題点 貯血困難例を中心として. 自己血輸血, 6: 2-5, 1993.
- 5) 脇本信博: エリスロポエチンを併用した貯血式自己血輸血法. 日常診療と血液, 4: 87-93, 1994.
- 6) 大久保光夫, 他: サイトカインの臨床応用 現状と展望. 分子細胞治療, 1: 553-555, 2000.
- 7) 山崎信也: なるほど統計学とおどろき Excel 統計処理, 医学図書出版, 東京, 2000.
- 8) 大戸 齊, 他: 自己血輸血に関するアンケート調査: 自己血採血・貯血・輸血の安全性に関する調査, 第 1 報, 自己血採血量と使用量および自己血の採血・保存・返血に伴う副作用・トラブルについて. 自己血輸血, 11: 175-180, 1998.
- 9) 菊池 啓, 他: 整形外科領域におけるエリスロポエチン併用自己血輸血. 日本外科系連合学会誌, 23: 75-80, 1998.
- 10) 立花新太郎, 他: 整形外科領域の術前貯血式自己血輸血に対する recombinant human erythropoietin 皮下投与の臨床評価 プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験. 医学のあゆみ, 167: 661-677, 1993.
- 11) Ribatti D et al.: Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. Blood, 8: 2627-2636, 1999.
- 12) Coyle D et al.: Economic analysis of erythropoietin use in orthopedic surgery. Transfusion Medicine, 9: 21-30, 1999.