

薬剤紹介

エリスロポエチン

—自己血貯血への使用を中心に—

金子達夫*, 谷口興一*

はじめに

エリスロポエチン (erythropoietin: EPO) は、赤血球系前駆細胞の分化・増殖を亢進する作用を有し、主として腎臓で産生される糖たん白質である。EPO 研究は非常に古く、今から約100年前の1906年に Carnot & Deflandre らが造血を司る体液性因子の存在を提唱したことに始まる。現在の遺伝子組換え EPO 産生の端緒となったのは、1977年の Miyake ら¹⁾による再生不良性貧血患者からの純品の単離・精製である。1985年 Jacobs²⁾と Lin³⁾は、それぞれ独立して Miyake らの方法を用いて EPO 遺伝子構造のクローニングに成功した。前者は米国 Genetics Institute 社においてエポエチンベータとして、後者は米国 Amgen 社でエポエチンアルファとして、それぞれチャイニーズハムスター卵巣細胞で大量生産された。わが国では中外製薬とキリンビール・三共がエポジン、エスポーとして開発に携わり、1990年4月「透析施行中の腎性貧血」を適応症として保険適応発売された。

その後、1993年10月にはエポジンが「貯血量が800 ml以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血」、1994年3月に「透析導入前の腎性貧血」、エスポーは1995年1月「未熟児貧血」に適応症が追加承認され、あらたな高濃度製剤のエスポー皮下用が1995年1月に「腎性貧血、貯血量が800 ml以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血」に製造承認された。

薬理作用

EPO の構造は、165個のアミノ酸残基 (C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅: 分子量18,235.96) からなる糖たん白質である (分子量約30,000) (図1)。

作用部位は、骨髄の赤血球前駆細胞、主として後期赤芽球前駆細胞であり、これを分化・増殖させ赤血球産生を促進する。実験では、ヒト骨髄細胞に対して uHuEPO (ヒト尿由来) と同様に、無血清培養で赤芽球コロニー形成細胞 (CFU-E) 由来のコロニー形成を濃度依存的に顕著に亢進させ、また、赤芽球バースト形成細胞 (BFU-E) 由来のコロニー形成の亢進作用を示した⁴⁾。

貧血改善効果としては、多くの動物実験がある。1例として、体重の1%の血液を瀉血することにより作製した貧血モデル (ラット) において、エポエチンアルファ200 IU/kg を瀉血直後から1日1回5日間連続投与した。その結果、貧血からの回復の促進が認められた (図2)。

体内薬物動態に関しては、エスポー100 IU/kg または200 IU/kg を単回投与した場合、静脈内投与では半減期が4.76又は5.01時間で減衰したのに対し、皮下投与では投与12時間後に最高血中濃度 (103.6及び242.3 mU/ml) に達し、それ以降半減期が22.2又は22.4時間の緩慢な減衰を示した。投与後36時間以降は、皮下投与の方が高い濃度で推移した (図3)。

臨床成績

(A) 貧血改善効果

自己血貯血に伴う貧血に対するエスポー皮下用の有効率は、整形外科領域では86.1%⁷⁾、心臓外

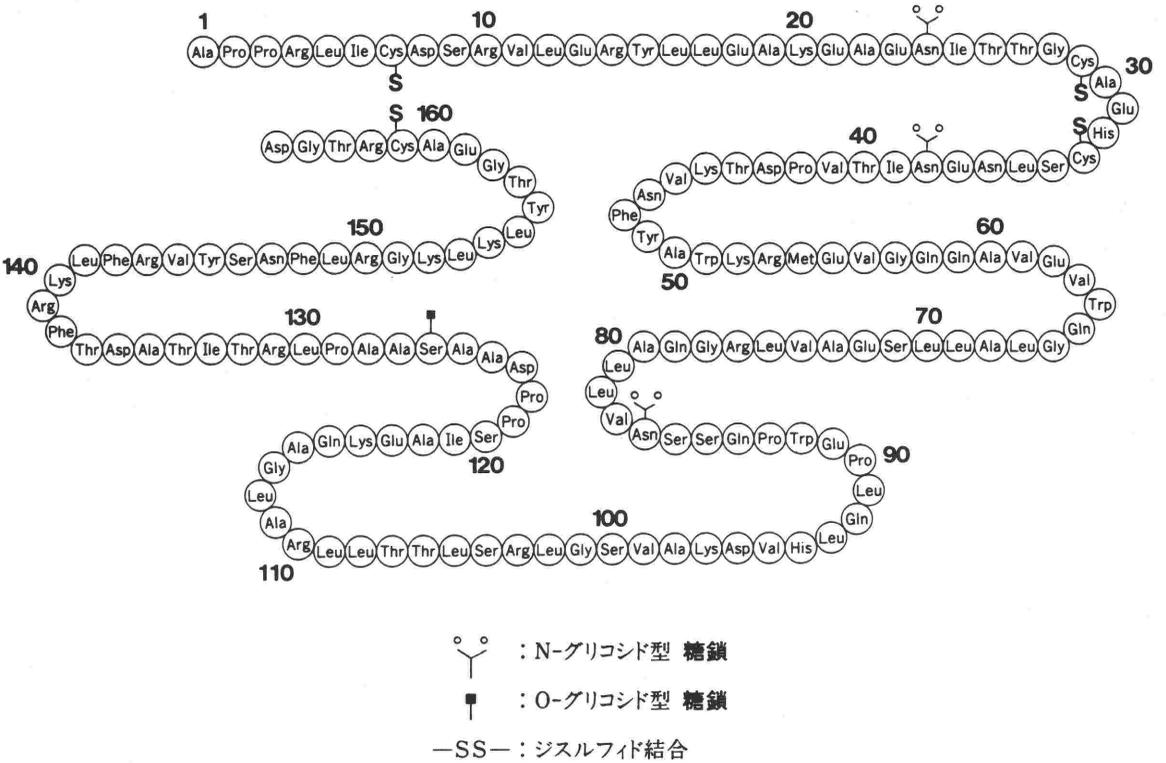
*群馬県立循環器病センター

科領域では87.5%⁸⁾，泌尿器科・婦人科領域では67.9%⁹⁾であった。整形外科領域では，術前4週から1回につき2400 IUを週1度投与し12000 mlの貯血を行ったが，術直前ヘモグロビン (Hb) 濃度は投与前と比べ有意差はなかった。心臓外科では術前3週からコントロール，1200 IU，24000 IUの3群を設定し，計3回投与を行い800 mlの

貯血を得たが，各群のHb濃度の比較では手術1週前と直前でそれぞれコントロール群に対し有意に増加していた (図4)。

(B) 自己血貯血と輸血回避

自己血貯血を行うことで医師の輸血に対する意識を変えることができ，安易な輸血を回避する努力が見られるという¹¹⁾。最低Hb濃度は7 g/dlま



で耐えうるとの報告もある¹²⁾。

(1) 心臓外科領域

エスポー皮下用投与により Hb 濃度は貯血 (800 ml) にもかかわらず投与前値を維持した。同種血輸血回避率を検討したところ、エスポー皮下用 24000 IU 投与により 90.0 % で同種血輸血の回避が可能で、プラセボ群 61.5 % より高かった¹⁰⁾。

(2) 整形外科・泌尿器科・産婦人科など

エポジン 6000 IU を週 3 回手術前 3 週間静脈内投与を行い 1200 ml 自己血貯血を目標とした試験では、プラセボと比較し貧血の抑制が認められ、同種血輸血回避率もプラセボ群 75 % に対して 93.8 % と有意に高率であった (図 5)。

用法・用量および副作用など^{14,15)}

貧血例の使用にあたっては、必要に応じて鉄剤の投与を行う。

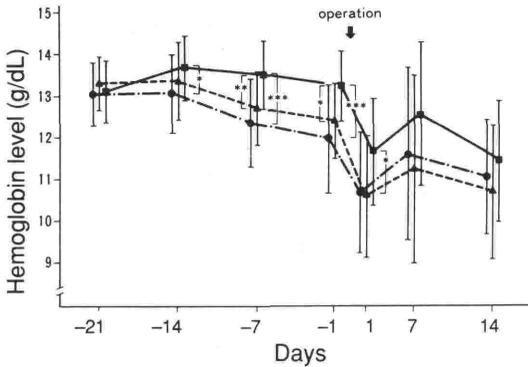


図 4 貯血によるヘモグロビン濃度の変化 (文献¹⁰⁾
 *p<0.05, **pp<0.01, ***p<0.001
 --- コントロール群, ... 12000 IU 群, — 24000 IU 群

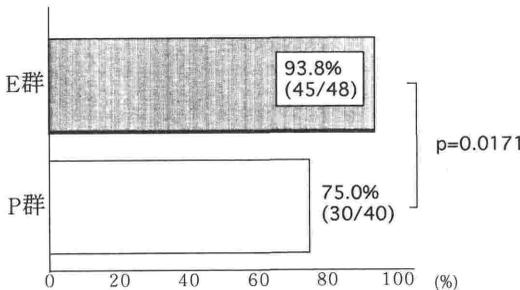


図 5 無輸血比率 (文献¹³⁾
 E: エリスロポエチン, P: プラセボ

(1) 透析施行中の腎性貧血

成人では 1 回 3000 国際単位 (IU) を週 3 回でできるだけ緩徐に静脈内投与する。あるいは 1 回 6000 IU を週 1 回皮下投与する。貧血改善効果が得られたら、維持量として 1 回 1500 IU を週 2 ~ 3 回、あるいは 1 回 3000 IU を週 2 回投与する。または維持量として、1 回 6000 ~ 12000 IU を 2 週に 1 回皮下投与する。貧血改善効果の目標値は、Hb 濃度で 10 g/dl (ヘマトクリット値で 30 %) 前後とする。

(2) 透析導入前の腎性貧血

成人では 1 回 6000 IU を週 1 回、できるだけ緩徐に静脈内投与する。または 1 回 6000 IU を週 1 回皮下投与する。貧血改善効果が得られたら、静脈内投与では 1 週あたり 6000 IU 以下の範囲で適宜調節する。または維持量として、1 回 6000 ~ 12000 IU を 2 週に 1 回皮下投与する。

(3) 未熟児貧血

エスポーとして 1 回 200 IU/kg を週 2 回皮下投与する。ただし、Hb 濃度が 10 g/dl (ヘマトクリット値で 30 %) 前後で臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止する。

(4) 貯血量が 800 ml 以上で 1 週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血

エポジンでは、Hb 濃度が 13 ~ 14 g/dl 以下の患者を対象に、手術前の自己血貯血時期に 1 回 6000 IU を隔日週 3 回、静脈内投与する。投与期間は、予定貯血量が 800 ml の場合は術前 2 週間、1200 ml の場合は術前 3 週間を目安とする。エスポー皮下用では、Hb 濃度が 13 g/dl 未満の患者には初回採血 1 週間前から、Hb 濃度が 13 ~ 14 g/dl の患者には初回採血後より、成人には 1 回 24000 IU を最終採血まで週 1 回皮下投与する。初回採血は、800 ml 貯血の場合は手術 2 週間前、1200 ml 貯血の場合には手術 3 週間前を目安とする。

(5) 副作用

代表的なものは、高血圧である。急速な貧血の改善にともない、末梢血管抵抗が増加するためにひきおこされる。多くは降圧剤で対処できる。また血圧上昇にともなう頭痛、痙攣などの脳症もまれにみられることがある。しかしこれらすべてを含めて、発症率は数パーセントに満たない。また血液粘度の面から、その上昇による障害の可能性が言われている¹⁶⁾。

表1 貧血例 (Hb 10 g/dl 以下) での使用効果 (文献16)

Patient No.	Hemoglobin (g/dL: pre/op/post)	Duration (d)	Auto (mL)	Procedure	ECC (min)	Blood Loss (mL)	HBT
1	9.9/11.0/9.6	14	0	CABG	175	1,530	+
2	9.9/11.0/10.7	22	600	CABG	203	708	-
3	9.8/13.5/9.8	21	0	AoR	234	1,243	-
4	9.7/12.0/8.2	82	400	MVR	224	997	-
5	9.7/13.5/11.1	41	400	AVR	148	1,092	-
6	9.7/13.2/12.4	19	800	AVR	190	658	-
7	9.7/12.4/10.6	42	800	MVR	185	1,134	-
8	9.1/12.5/9.7	30	800	CABG	205	1,074	-
9	9.0/13.3/12.7	60	800	CABG	169	953	-
10	7.5/14.5/10.0	70	1,200	CABG	268	1,726	-

AoR = graft replacement of ascending aorta; Auto = autologous blood deposit; AVR = aortic valve replacement; CABG = coronary artery bypass grafting; ECC = time of extracorporeal circulation; HBT = homologous blood transfusion; MVR = mitral valve replacement; op = operation; post = postoperative minimum; pre = preoperative.

今後の課題

自己血貯血の採血基準としては、日本輸血学会のガイドラインでは、Hb 濃度が11 g/dl 以上であることが望ましいとされている。これまでのEPO 臨床試験においてはHb 濃度が11 g/dl 未満の症例は少なく、その有用性の報告も少ない。現在貧血例の自己血貯血に対する有用性の検討が行われつつある。

さらに将来的には、自己血貯血が800 ml 未満であり術前4 週以上でも、EPO 使用により術前貧血が改善されることを目的とした使用方法が認可されれば、無輸血手術がより広まるのではないかとと思われる (表1)。

また外国では、癌および癌化学療法に伴う貧血、HIV 感染症のAZT 治療による貧血に対しても使用が許可されているので、わが国でも近い将来適応拡大されるものと思われる。このほか血液疾患にとりまなう難治性貧血への応用も考えられている。

おわりに

腎性貧血から始まったEPO は、今や自己血貯血への使用に発展し、肝炎など感染症をはじめとする輸血による種々の合併症からの回避に対して有効な薬剤として使用されるようになった。今後はさらに使いやすくなるとともに、適応の拡大など一層の進歩が望まれる。

文 献

- Miyake T, King CH, Goldwasser E, et al : Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 252 : 5558-5564, 1977
- Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, et al : Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 313 : 806-810, 1985
- Lin FK, Suggs S, Lin CH, et al : Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 7580-7584, 1985
- 西 信介, 日下 多 : KRN 5702の造血前駆細胞に対する効果 — in vitro コロニーアッセイ法を用いて — . *基礎と臨床* 22 : 5547-5555, 1988
- 高久史磨, 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. *日本輸血学会雑誌* 34 : 11-15, 1988
- 角尾道夫 : KRN 5702 (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安全性, 薬物動態の検討 — . *臨床医薬* 8 : 2549-2564, 1992
- 術前貯血式自己血輸血法における採血後貧血に対する Recombinant human erythropoietin (KRN 5702) 皮下投与の効果 — 整形外科領域における多施設共同第III相オープン試験 — . *臨床医薬* 10 : 71-84, 1994
- 公文啓二, 林 純一, 川島康生ほか : 心臓外科における術前自己血貯血時の貧血に対する recombinant human erythropoietin (KRN 5702) 皮下投与の臨床効果 — 多施設共同臨床試験 — . *日心臓血管外会誌* 23 : 139-151, 1994
- 加藤俊一, 東間 紘, 合谷信行 : 泌尿器科・婦人科領域での外科的手術患者を対象とした自己血輸血法における KRN 5702 (Recombinant human erythropoietin) の臨床的検討. *キリンビール社内資料*
- Hayashi J, Kumon K, Takanashi S, et al : Subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin before cardiac surgery : a double-blind, multicenter trial in Japan. *Transfusion* 34 : 142-146, 1994
- Wasman J, Goodnough T : Autologous blood donation for elective surgery — Effect on physician transfusion

- behavior. JAMA 258:3135-3138, 1987
- 12) Consensus Conference : Perioperative red blood cell transfusion. JAMA 260:2700-2703, 1988
 - 13) 前田平生, 東 博彦, 遠山 博ほか: 整形外科領域における自己血輸血を用いた手術施行患者に対するエポエチンベータ (EPOCH) 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 161:163-176, 1992
 - 14) 麒麟麦酒株式会社, 三共株式会社: 医薬品インタビューフォーム エスポー皮下用. 1995, P.8-9
 - 15) 中外製薬株式会社: 医薬品インタビューフォーム エポジン. 1995, P.9
 - 16) 谷口興一, 伊藤春樹, 土肥まゆみほか: 維持透析患者の血行動態・血液レオロジー・運動能力に対するエリスロポエチンの治療効果. 臨床透析 8:139-147, 1992
 - 17) Konishi T, Ohbayashi T, Kaneko T, et al: Preoperative use of erythropoietin for cardiovascular operation in anemia. Ann Thorac Surg 56:101-103, 1993