

# 自己血輸血とエリスロポエチン製剤について

面川 進\*, 脇本 信博\*\*

## はじめに

貯血式自己血輸血は輸血感染症などの同種輸血の副作用を回避できる安全な輸血療法として定着してきている。特に、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン<sup>1)</sup>が開発され、自己血貯血に併用することで、低体重、低ヘモグロビン患者での適応拡大には大きな意義があった。しかし、一方でエリスロポエチンを併用しなくても充分量の貯血が行われる症例もあるので、その適応は厳密に行われなければならない。

本稿では、自験例を含めてエリスロポエチン併用の必要性および使用上の問題点と、最近報告されているエリスロポエチンによる副作用などについて報告する。さらに、エリスロポエチンを含めた貯血式自己血輸血の保険算定上の留意点についても言及する。

## エリスロポエチン製剤

エリスロポエチンは主として腎臓で産生されるアミノ酸 165 個からなる分子量約 3 万の糖蛋白である。貧血や心肺疾患などの低酸素血症で産生が亢進し分泌され、骨髄において赤芽球系造血前駆細胞に作用し赤血球への分化・増殖を促進する造血因子である。エリスロポエチンの遺伝子がクローニングされたことで、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (recombinant human erythropoietin: rHuEPO) が大量に生産されるようになった。初め腎性貧血での有用性の検討が行われ<sup>2)</sup>、その後、貯血式自己血輸血の採血後の貧血改善への検討が行われてきた<sup>3~5)</sup>。

現在認可されている rHuEPO は、エポエチンベータ (エポジン®注) とエポエチンアルファ (エスポー®皮下用) の 2 種類である。エポジン®はヘモグロビン (Hb) 濃度が 13~14g/dl 以下の患者を対象に 1 回 6000 IU を隔日で週 3 回、静脈内に投与する。予定貯血量が 800ml の場合は術前 2 週間で計 6 回、1200ml の場合は術前 3 週間で計 9 回が投与期間と回数を目安となる。一方、エスポー®は週 1 回、24,000 IU の皮下注射による投与である。通常、Hb 濃度が 13g/dl 未満の患者には初回採血 1 週間前からの投与が可能である。Hb 濃度が 13~14g/dl では初回採血後より、1 回 24,000 IU を最終採血まで週 1 回皮下投与する。投与期間は、同様に 800ml 貯血の場合は手術 2 週間前、1200ml 貯血の場合は手術 3 週間前を目安とする。いずれの場合も、患者の Hb 濃度や予定貯血量等に応じて投与回数や投与期間を適宜増減する。

## 貯血式自己血輸血における rHuEPO の有効性と必要性

図 1 に整形外科領域の貯血式自己血輸血症例でのエポエチンアルファの多施設共同二重盲検比較試験による第 III 相試験の成績を示す<sup>4)</sup>。1200ml の貯血を目標とした症例で、初回採血 1 週間前から 24,000 IU を週 1 回皮下投与した群で、手術前の Hb 値は rHuEPO 投与開始時の値と有意差はなかったが、プラセボ群では採血毎に有意に低下した。また、rHuEPO 投与群では、プラセボ群に比較して採血後の各時点での Hb 濃度が有意に高く、rHuEPO 投与による採血後の貧血改善効果が示され、その有効性が認められた。エポエチンベータ 6000 IU を週 3 回静脈投与した 1200ml の自己血貯血における、多施設共同による二重盲検比較試験でも同様の効果が報告されている<sup>5)</sup>。rHuEPO 投与

\*秋田大学医学部附属病院輸血部

\*\*帝京大学医学部整形外科

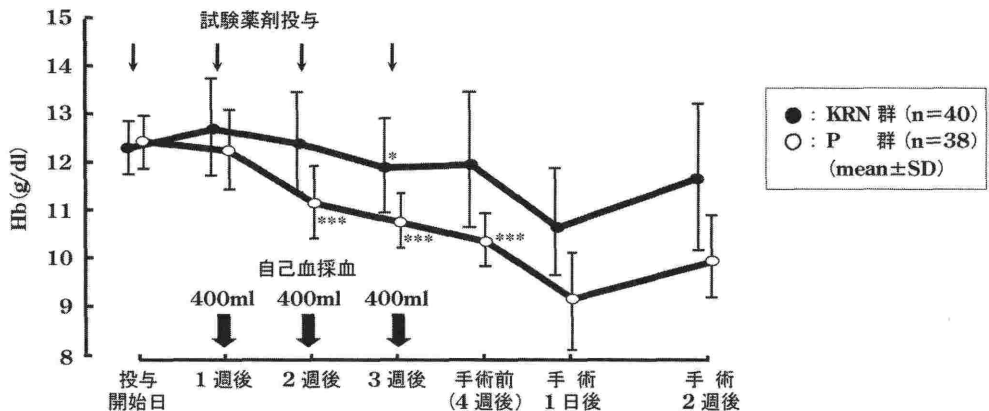


図1 整形外科領域：エポエチンアルファ皮下投与第III相試験における自己血採血後のHb値の変化(文献4より引用)  
KRN群, P群とも投与開始日との比較(paired t-test, \* P<0.05, \*\*\* P<0.001)

群では対照群に比較してHb濃度増加量は経時的に有意に増加しており、自己血採血後のHb濃度の低下を抑制していた。また、この造血効果により、rHuEPO投与群では48例中45例、93.8%で同種血輸血が回避されたが、対照群では40例中30例、75.0%と、有意に同種血輸血の回避効果が認められている<sup>5)</sup>。

rHuEPOの保険上の適応基準は、貯血量が800ml以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者での自己血貯血とされている。貯血開始時のHb値は体重70kg以上の場合には13g/dl以下、体重70kg未満の場合には14g/dl以下の場合にrHuEPOが適応になる。一方、手術時の効果的血液準備を目的とした手術血液準備量計算法(Surgical Blood Order Equation: SBOE)<sup>6)</sup>を用いた術前貯血およびrHuEPOの必要性、適応の検討が報告されている<sup>7)</sup>。それによると、出血量が800mlの場合、Hb値11.0~11.9g/dlでは体重に関係なく術前貯血が必要であるが、Hb14.0g/dl以上あれば体重50kg以上で、Hb15.0g/dl以上あれば体重40kg以上でも貯血は必要ないとしている。さらに、貯血後のHb低下を考慮し貯血実施の可能性とrHuEPOの必要性を検討した結果、体重50~70kgでHb値が13g/dl未満の場合には、一部を除いて貯血の必要性はあるがHb低下から実施できない可能性がある。つまり、これらの際はrHuEPOの併用が必須としている<sup>7)</sup>。800ml貯血でHb11.0~12.9g/dlであれば採血時からのrHuEPO使用で、1200ml貯血でHb11.0~11.9g/dlの際はrHuEPOを採血1週間前から併用することで、貯血が可能と報告している。これら

の検討結果は、rHuEPOの保険上の使用基準とほぼ一致している。SBOEを利用して貯血およびrHuEPOの使用基準を医学的に実証したもので意義が大きいと考える。

#### 貯血式自己血輸血におけるrHuEPO併用の適正使用

図2に2007年の秋田大学医学部附属病院における貯血式自己血輸血症例289例におけるrHuEPO併用の割合を示す。rHuEPOは全体で56例、19%に併用されていた。診療科別では消化器外科でのrHuEPO併用割合が最も高く67.6%、次いで整形外科での47.5%であった。

これらの症例を対象に貯血量、貯血期間、貯血前およびrHuEPO使用時のHb値、体重、年齢などから現行のrHuEPO製剤の保険算定原則を満たしているかどうかを評価し、rHuEPOの適正使用につき検討した。

Hb値や貯血量からrHuEPOの使用が適応外と考えられたのが、投与56例中5症例、8.9%にあった。3例は貯血期間が1週間未満かつ貯血量が400mlで、他の2例はHb値が高いのに初回からと2回目採血時にrHuEPOが併用されていた。

一方、rHuEPOの適応があるにも拘らず、使用していない症例も少なくなかった。表1には800ml貯血でrHuEPOを1回のみ使用した14症例を示す。5症例は、1回目採血時のHb値が高くrHuEPOを使用せず、2回目採血時のHb値は基準内で、rHuEPOの使用は適切と考えられた。しかし、9症例は体重、Hb値とも保険算定上の基準を

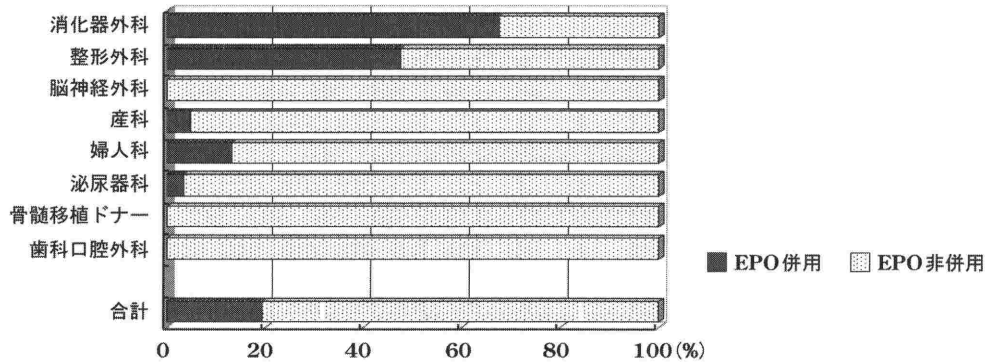


図2 自己血貯血における rHuEPO 併用状況

表1 800ml 貯血で rHuEPO を 1 回のみ使用した症例

症例	診療科	年齢	性別	体重(Kg)	採血回数	採血期間	貯血前 Hb	EPO 開始時 Hb	貯血量(ml)
1	整形外科	58	男	63.2	2	36	13.1	11.8	800
2	消化器外科	63	男	48.0	2		11.7	11.7	800*
3	消化器外科	63	女	65.0	2	27	13.5	11.9	800
4	消化器外科	68	男	60.0	2	25	14.0	12.2	800
5	消化器外科	62	男	55.0	2	26	14.3	11.9	800
6	消化器外科	67	男	50.4	2	25	14.5	12.6	800
7	消化器外科	59	女	65.0	2	20	14.0	11.4	800
8	消化器外科	67	男	65.0	2	19	15.5	13.5	800
9	消化器外科	69	男	63.0	2	20	14.5	12.6	800
10	消化器外科	61	男	56.0	2	13	13.9	12.5	800
11	消化器外科	63	女	65.0	2	10	12.8	11.1	800
12	消化器外科	59	男	43.9	2	16	14.3		800
13	婦人科	51	女	63.5	2	18	12.8	11.1	800
14	婦人科	63	女	56.6	2	19	13.9	10.7	800

\*この症例のみ 1 回目に使用, 他は 2 回目に使用

これらの 9 症例は初回採血時から rEPO を使用すべきであった。

表2 rHuEPO 非併用であるが適応と考えられた症例

症例	診療科	年齢	性別	体重(Kg)	採血回数	採血期間	貯血前 Hb	貯血量(ml)
1	整形外科	58	女	53.6	2	17	12.5	800
2	消化器外科	60	男	64.4	2	34	12.1	800
3	消化器外科	63	男	53.0	2	20	13.9	800
4	骨髄移植ドナー	15	女	50.0	4	41	13.8	800
5	婦人科	28	女	68.0	2	23	13.3	800
6	婦人科	38	女	51.4	2	14	11.5	800
7	泌尿器科	61	男	68.0	2	11	14.0	800
8	泌尿器科	65	男	65.1	2	13	13.7	800
9	泌尿器科	71	男	62.9	2	18	13.5	800
10	泌尿器科	68	男	55.4	2	15	13.7	800
11	泌尿器科	69	男	60.0	2	28	13.6	800
12	歯科口腔外科	24	女	48.0	2	34	13.2	800
13	歯科口腔外科	46	女	46.9	3	23	13.2	800

満たしており, 初回採血時から rHuEPO を使用するべきであったと考えられた。

表2 には rHuEPO が併用されなかった 800ml 貯

血例で, rHuEPO の適応と考えられた 13 例を示す。貯血量, 体重, 初回採血時 Hb 値などから rHuEPO が初回採血時から適応になる症例であった。これ

ら13例は全症例289例の4.5%にあたり、rHuEPOを適正に使用すると併用例の割合はより大きくなると考えられた。

rHuEPOの適応外使用や適応がある症例で使用されていないことは、rHuEPOの適正使用について診療科に充分浸透していないことと、輸血部と診療科との連携が不充分であったことが要因と思われる。rHuEPO製剤使用の適応症例決定を含め、自己血貯血全体に関しては、輸血管理部門と臨床側がより密接に連携をとりつつ実施すべきであると考えられた。

### 貯血式自己血輸血におけるrHuEPO使用上の問題点と副作用

rHuEPO投与中にHb濃度で14g/dl、Ht値で42%以上と必要以上の造血を認めた場合は休薬または採血するなどの適切な処置をとらなければならない。心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者には投与すべきではなく、それらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者にも血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので慎重に投与すべきである。

これまで、rHuEPO併用自己血貯血で血栓・塞栓症の合併症が数例報告されている<sup>8~11)</sup>。いずれも、rHuEPOと血栓・塞栓症との因果関係は否定的である。しかし、従来から整形外科領域の関節手術では、深部静脈血栓症や肺塞栓症の発症頻度が高いことから、rHuEPOの併用によりそれらの発症の危険性が增大することが危惧されている。整形外科領域での多施設共同研究では、rHuEPO投与により血小板機能は亢進するものの、術前の凝固・線溶系の亢進や血管内皮細胞障害を示唆する所見は得られていない<sup>12)</sup>。富士らは、人工股関節置換術症例で術後の深部静脈血栓症の頻度をrHuEPO使用群と非使用群とで比較しているが、rHuEPO使用群で発症は増加せずむしろ低値を示していた<sup>13)</sup>。したがって、術前貯血に使用するrHuEPOは血栓症の危険因子ではないと考えられる。

米国では術前貯血ではなく、rHuEPOは周術期に投与して造血能を高め同種血輸血を回避するために使用されている。米国で、予防的に抗凝固薬の投与を受けていないエポエチンアルファ投与患者で、深部静脈血栓症が高い頻度で報告されたた

め、同種赤血球輸血を低減させるためにrHuEPOを投与する際には、抗凝固薬の予防投与を十分考慮することとした。安全性情報が2007年3月にFDAから出された<sup>14)</sup>。rHuEPO投与中はHb濃度の上昇に留意し、深部静脈血栓症や肺塞栓症へは適切な対策を講じる必要があると思われる。

日本自己血輸血学会で1997年に自己血輸血の安全性などについて調査した際、rHuEPOは14,200例の貯血例のうち4,689例、33%に併用されていた。そのrHuEPO使用の4,689例で副作用があったのは8例、0.17%だけであった。副作用はいずれも軽微でその内訳は、発疹3例の他、アナフィラキシー、発熱、頭痛、赤血球増多症、肝機能障害+高血圧が各1例ずつであった<sup>15)</sup>。

自己血貯血症例ではないが、近年、慢性腎不全患者で透析時のrHuEPO投与とpure red-cell aplasia(赤芽球癆)の発症との関連性が問題となっている<sup>16,17)</sup>。末梢血で網状赤血球の著明な減少、骨髓における赤芽球の激減があり、rHuEPOに抵抗性の高度の赤血球のみの減少を来す副作用であり、抗エリスロポエチン抗体を認めることがあるが、そうでない症例も報告されている。rHuEPOの投与を中止し、ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制療法を行うと回復する例が多い。今のところ、自己血貯血に伴うrHuEPOの使用例での報告はないが、再手術や再度の貯血などでrHuEPOを複数回投与する症例ではこの副作用を念頭に置いて注意する必要がある。

### 貯血式自己血輸血と診療報酬

#### A. 自己血貯血関連の平成18年度診療報酬改定

従来、貯血式自己血輸血の診療報酬に関しては矛盾する点も多く見られたが、平成18年4月の診療報酬改定で矛盾のかなりの部分は解消された。自己血輸血に係る技術料については、手術に伴い輸血を行ったときにのみ自己血輸血料が算定されていたのが、この診療報酬改定で自己血輸血料は貯血料と輸血料に分けて算定されることとなった。予定手術に対し自己血貯血を行ったが、手術中止例や、貯血血液の一部しか手術時に輸血しない例でも貯血料の新設で輸血の有無に拘らず、自己血貯血量が算定できるようになった<sup>18)</sup>。尚、手術の2~3日後に自己血輸血を行った場合、従来は「手術

表3 rHuEPO 製剤に関する平成 18 年度診療報酬改定(文献18より引用)

改正前	改正後
保険発第 127 号(平成 5 年 11 月 30 日, エボジン注 1500, 同 3000 及び同 6000) 保険発第 41 号(平成 7 年 3 月 17 日, エスポー皮下用 6000, 同 9000, 同 12000 及び同 24000)	保医発第 0329003 号(平成 18 年 3 月 29 日)より抜粋
(1)本剤の効能・効果 貯血量が 800mL 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	(1)本剤の効能・効果 従来通り
(2)保険適用上の取扱い ①保険請求が認められるのは、貯血開始前の Hb(ヘモグロビン)濃度が、体重 70kg 以上の場合は、13g/dl 以下、体重 70kg 未満の場合は 14g/dl 以下の患者へ投与する場合に限られるものであること。 ②自己血輸血を実施した場合についてのみ、本剤に係る薬剤料の請求が認められるものであること。 ③薬剤の投与開始月と自己血輸血の実施月とが異なる場合は、本剤の投与開始月には注射料(外来)のみ算定し、自己血輸血実施月に薬剤料を算定すること。	(2)保険適用上の取扱い ①従来通り ②削除 ③削除
(3)請求上の取扱い ①診療報酬明細書の摘要欄には、貯血量、本剤を投与する前の患者の体重及び Hb 濃度を記載すること。 ②(2)の③の場合にあつては、本剤の投与開始月の診療報酬明細書の摘要欄に、本剤を投与した旨を記載すること。 ③(2)の③の場合にあつては、薬剤料は注射欄に記載すること。	(3)請求上の取扱い ①従来通り ②削除 ③削除

に伴い輸血」と規定されていて算定できなかったのが、平成 18 年度の改定では「手術時及び手術後 3 日以内に輸血」とされたので算定できるようになった。

従来、貯血に際し使用した rHuEPO 製剤の薬剤料はすべて、手術に伴う自己血輸血料請求時にまとめて請求しなければならなかった。しかし、自己血貯血料の新設に伴い、rHuEPO 製剤の保険上の取り扱いにも変更があった。表 3 に rHuEPO 製剤の保険算定に関する改定内容を示す<sup>18)</sup>。「自己血輸血を実施した場合についてのみ、本剤に係る薬剤料の請求が認められるものであること。」との通知が削除されたことで、貯血の際に使用した rHuEPO は輸血の有無に拘らず、それぞれの自己血貯血時に薬剤料として算定できることとなった。外来で rHuEPO を用い貯血を行った例では、自己血輸血時にまとめて薬剤料を請求していたのが、改定により外来の薬剤料として認められることとなった<sup>18)</sup>。また、手術中止や一部だけの自己血輸血でも rHuEPO は算定できる。

以前は、rHuEPO の適応があるのに、保険上の規定により使用を躊躇する例や、算定のため無理に自己血輸血を行う例などあり得たと思われる。また、入院期間の短縮という環境から、自己血貯血の多くが外来で行われている。rHuEPO の適正使用や適切な自己血輸血の推進のためにも平成 18

年度の診療報酬改定の意義は大きかったと考える。

## B. 自己血貯血関連の平成 20 年度診療報酬改定

上述のように、平成 18 年度の保険改定で自己血貯血料が認められ、それに伴い自己血輸血を行わない場合でも rHuEPO の算定が認められることになった。しかし、その際、厚生労働省から「自己血貯血に伴うエリスロポエチンは注射の項で算定すること」という事務連絡がだされた。その結果、DPC 算定患者においては入院で行った自己血貯血に伴う rHuEPO は包括され算定できなくなった。

平成 20 年度の保険改定にあたり、平成 20 年 5 月 9 日に厚労省保険局医療課から自己血貯血時のエリスロポエチンの薬剤料に関し、「自己血貯血に伴う薬剤料であり、K940 の薬剤料として算定する。」との疑義解釈が発出された<sup>19)</sup>。これにより、DPC 算定患者においても入院で行った自己血貯血に伴う rHuEPO は自己血貯血(K920「3」)に伴う K940 の薬剤料として手術の項で算定する、すなわち、DPC 算定に拘らず出来高で算定できることとなった。これに関しいくつかの留意点がある。外来で貯血時に rHuEPO を使用した場合は、薬剤料は K940 の薬剤料として手術の項で算定し、注射実施料は注射の項で算定する。また、初回採血 1 週間など貯血と異なる日に rHuEPO を投与した場合(エスポー®のみ適応あり)は rHuEPO の薬剤料および注射実施料を注射の項で算定する。尚、複数回に

わたり rHuEPO 製剤を使用する場合は、最終回以外の使用では予定している貯血量を、最終回では最終貯血量を診療報酬明細書の摘要欄に記載する必要がある。

最近では DPC 保険算定を行っている施設も増えてきている。DPC 算定患者においては入院での貯血に伴う rHuEPO は包括され算定できなかったため、合併症などがあっても無理に外来で貯血を行ってきた症例が少なくないと思われる。平成 20 年度の保険改定で、この問題が解消されたと考えられる。今後は、合併症がある高齢者など比較的风险がある貯血式自己血輸血患者では、入院での自己血貯血も考慮するべきであろう。

## 結 語

rHuEPO 併用貯血式自己血輸血は術前貧血防止での有用性は大きい。しかし、rHuEPO の適応外使用や、適応があるのに使用されないなど問題点もある。rHuEPO 併用の適応決定も含め、自己血貯血全体は輸血管理部門と臨床側とが密接に連携をとり実施すべきである。rHuEPO 併用時にはその副作用に注意しなければならない。rHuEPO 投与中は Hb 濃度の上昇に留意し、特に、整形外科領域の関節手術などでは深部静脈血栓症や肺塞栓症への適切な対策を講じる必要がある。平成 18 年度、および平成 20 年度の診療報酬改定で、自己血輸血および rHuEPO 製剤に関する診療報酬上の問題点の多くが解消された。これにより、適正な貯血式自己血輸血と rHuEPO の適正使用がさらに推進されることと思われる。

## 文 献

- 1) Lin FK, Suggs S, Lin CH, et al: Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 7580-4.
- 2) 高久史麿, 三村信英, 前田貞亮ら: 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 1988; 24: 1009-25.
- 3) 脇本信博, 黒川高秀, 杉岡洋一ら: 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—多施設共同初期第 II 相試験—。日本輸血学会雑誌 1992; 38: 699-711.
- 4) 立花新太郎, 杉岡洋一, 高久史麿ら: 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—プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験—。医学のあゆみ 1993; 167: 661-77.
- 5) 前田平生, 東 博彦, 遠山 博ら: 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 1992; 161: 163-76.
- 6) 厚生労働省(編): 輸血療法の実施に関する指針(改定版), 血液製剤の使用にあたって 第 3 版, 東京: じほう; 2005. p.1-22.
- 7) 脇本信博: 外科手術血液準備式(Surgical Blood Order Equation)による術前貯血およびエリスロポエチンの必要性の検討。第 15 回秋田県臨床輸血研究会報告集 2005. p.34-6.
- 8) 広松聖夫, 樋口富士男, 酒井 亮ら: EPO 併用自己血輸血を用いた股関節手術後に発症した致死性の肺塞栓症。自己血輸血 1991; 4: 97-9.
- 9) 向井英一, 司馬正邦, 今井卓夫ら: エリスロポエチン併用自己血輸血を用いた人工股関節置換術後に肺塞栓症で死亡した 1 例。リウマチ科 1996; 16: 209-12.
- 10) 渡辺泰徳, 布施勝生, 成瀬好洋ら: エリスロポエチンの開心術後投与における問題点。自己血輸血 1992; 5: 91-4.
- 11) 脇本信博, 広畑俊成, 一志邦夫ら: エリスロポエチンを用いた自己血貯血中に抗リン脂質抗体症候群による脳梗塞を併発した慢性関節リウマチの 1 例。第 7 回秋田県臨床輸血研究会報告集 1997. p.39-42.
- 12) 脇本信博, 池田康夫, 鈴木信正ら: 自己血貯血時のエリスロポエチン投与が凝固・線溶系, 血小板機能に与える影響の検討。日本整形外科学会誌 1999; 73: S653.
- 13) 富士武史, 藤田 悟, 乾 浩明ら: エリスロポエチンを用いた自己血貯血と深部静脈血栓症の関係。自己血輸血 1998; 11: 225-8.
- 14) FDA ALERT: Information for Healthcare Professionals Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA). <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.htm>
- 15) Ohto H, Fuji T, Wakimoto N, et al: A survey of autologous blood collection and transfusion in Japan in 1997. *Transfus Sci* 2000; 22: 13-8.
- 16) Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al: Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-75.
- 17) Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al: Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1403-8.
- 18) 脇本信博: 自己血輸血に関する Q&A(第 2 報)—平成 18 年度診療報酬改定後の変更点について—。自己血輸血 2006; 19: 101-7.
- 19) 厚生労働省: 平成 20 年度診療報酬改定に係る通知等について。疑義解釈資料の送付について(その 2)。<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/03/dl/tp0305-1df.pdf>