

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15660

研究課題名(和文) 集中治療患者の貧血に対するエリスロポエチン製剤投与の可能性

研究課題名(英文) Possibility of treatment with erythropoietin for anemia in critically ill patients

研究代表者

織田 成人(Oda, Shigeto)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：90204205

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：集中治療室(ICU)に入室する重症患者の多くが貧血に陥る。一方、ICU患者に対する輸血は転帰の悪化と関連する。本研究はICU患者の貧血の原因を解明し対策を確立することを目的とした。ICU患者110名(28日以内に輸血を要した輸血群50人、非輸血群60人)を対象とし貧血に関連する様々な因子を検討した。両群間で、鉄、ビタミン等の栄養素やエリスロポエチン等の造血因子に差は認めなかったが、輸血群において炎症反応が強く、検査のための採血量も多かった。この結果、ICU患者が輸血を要する程の貧血に陥る原因は、炎症性貧血と採血量が大きいことを明らかにした。今後、これらに対する治療法の開発を進めていく。

研究成果の概要(英文)：Anemia or red blood cell(RBC)transfusion is harmful and associated with poor outcome in critically ill patients.Although several factors inducing anemia in critically ill patients have been reported,it is unclear which factor significantly contributes to anemia in critically ill.Thus,we investigated factors contributing to anemia in 110 critically ill patients(50 patients who received RBC transfusion within 28 days and 60 non-transfused patients).There was no difference in the serum levels of Fe,vitamin B12 and the erythropoietin,the factors related to erythropoiesis.However,the inflammatory markers are significantly higher in the transfused patients. In addition, blood collection volume was significantly higher in transfused patients than non-transfused patients.As a result,greater inflammatory response and greater volume of blood sampling were identified as the significant contributing factors to anemia in critically ill patients.

研究分野：救急集中治療医学

キーワード：ICU 貧血 エリスロポエチン 患者重症度 採血量

1. 研究開始当初の背景

集中治療室 (ICU) に入室する重症患者は、しばしば貧血に陥り輸血を要する。輸血は貧血に対する治療として標準的な治療法である。一方で、アレルギー反応やウイルス感染症、免疫抑制など輸血による副作用が数多く報告されており、ICU患者に対する輸血は、転帰の悪化と関連することがこれまで報告されている。最近では、血液製剤投与後に発症する輸血関連急性肺傷害 (TRALI) が報告されるなど、輸血による副作用は依然として大きな問題である。なにより献血による輸血製剤の量には限界があり、医療経済面でも問題がある。1999年に、ICU患者を対象として輸血の閾値を従来の10~12g/dLとした群と、7~9g/dLに制限した群を比較したRandomized Controlled Trial (TRICC study) の結果が報告された。両群間で30日死亡に差はなく、より重症度の低い群や若年者では輸血を制限した群で有意に死亡率が低く、院内死亡率も輸血制限群で有意に低かった。これを受けて、重症患者においても、虚血性心疾患がない場合はHb 7g/dLを輸血の閾値とすることが、様々なガイドラインで推奨されている。しかし実際には、ICU患者の多くが7g/dL以下の貧血となり輸血を受けざるを得ない状況が続いている。

ICU患者の貧血の要因としては、原因疾患 (悪性腫瘍や慢性腎臓病) や外傷、検査のための採血量 (一般的な成人では毎日40mL以上の採血量) が考えられる。また、急性腎傷害 (AKI) を発症し腎補助療法を必要とする患者ではなおさらである。さらに、十分な栄養管理が困難なことが多く、貧血に対する造血能の低下も一因と考えられる。

一方で、腎性貧血の治療薬であるエリスロポエチン製剤 (EPO) は、主に慢性腎不全患者の貧血治療に用いられ血液透析を必要とする末期腎不全患者の貧血治療に革命をもたらした。

近年、EPOも多様化し、そのコストも以前に比べれば安くなっている。EPOの安全性は、ほぼ確立されており、貧血に対する臨床効果も確立されている。しかし、Surviving Sepsis Campaign Guidelinesをはじめとする多くのガイドラインでは、ICU入室患者の貧血に対してEPOを投与することは推奨されていない。これまでEPOがICU入室患者の貧血治療に推奨されていないのは、過去に行われた2つのRandomized Controlled Trial (RCT)、1999年 (Crit Care Med) と2002年 (JAMA) の結果に基づいている。この2つのRCTでは、ICUの長期滞在が予想される患者に3日目からEPOを投与し、非投与群との間で輸血の必要性および転帰を比較した。その結果、輸血の必要性やICU入室中の総輸血量は投与群で有意に低かったが、短期転帰 (28日と42日) には有意差を認めなかった。明らかに貧血の改善効果が認められたにも関わらず、ガイドラインではEPOの投与を推奨していないのは、EPOのコストが関係しているものと考えられる。しかし、これらのRCTはHb 7g/dLが推奨される以前のものであり、その後は同様のRCTが行われていないことから、EPO投与がICU患者の長期転帰に及ぼす効果は不明である。また近年、長期作用型のEPOが貧血の改善のみならず、腎障害の進展に対し保護的な効果を持つことが報告されている。

2. 研究の目的

本研究では、ICU入室患者の貧血についてその原因を前向きに調査し、EPOによる貧血治療の可能性について検討する。

本研究においてEPOが有効と思われる症例を特定し、これらの患者を対象として、今後EPO投与を行う予定としており、対象を絞ることでこれまでのRCTと比較してより良い結果を得られる可能性が高いと考えた。

本研究は、ICU入室患者の貧血治療としてのEPO投与に関する大規模RCTの妥当性を探る探索的な研究であり、その妥当性が証明されれば、今後多施設前向きRCTを実施する予定である。

本研究では、ICU入室患者を対象に、貧血の進行、造血能、鉄代謝、栄養状態、炎症の程度および毎日の採血量などを評価し、貧血治療としての輸血の頻度、副作用、コストを算定し、輸血を避けるためのEPO投与を含むICU患者に対する貧血治療の可能性を臨床的・医療経済的に検討することを目的とした。

3. 研究の方法

- ・対象は、20歳以上で、ICU滞在日数48時間以上が見込まれる症例とした。
- ・除外は、術後、外傷、出血性疾患、悪性腫瘍（血液疾患を含む）、人工心肺補助装置を使用中、血液透析を必要とする末期腎不全、20歳未満、インフォームド・コンセントが得られなかった患者とした。
- ・血算、血清鉄、UIBC、TIBC、トランスフェリン、フェリチン、エリスロポエチン、網状赤血球、葉酸、ビタミンB12などの項目を、ICU入室時、3日目、7日目、以降一週間毎にICU入室後28日まで測定し、貧血の進行と造血能、鉄代謝を評価した。
- ・貧血に影響を与えと考えられる患者の重症度（APACHE IIスコア、SOFAスコア）、腎機能、腎補助療法の有無、および炎症反応の程度（CRP、プロカルシトニン、Interleukin 6の血中濃度）について調査した。
- ・毎日の採血量を正確に記録した。
- ・輸血量（原則としてHb 7g/dLを閾値とする）、輸血を要した原因病態と輸血の副作用を記録した。
- ・最終的に対象症例のICU転帰、院内転帰を

評価し、貧血が転帰に及ぼす影響を検討した。

4. 研究成果

- ・対象患者は110名、そのうちICU入室後28日以内に輸血を施行した輸血群は50名、輸血を施行しなかった非輸血群は60名であった。
- ・エリスロポエチン血中濃度は両群間で差を認めなかった。
- ・血清鉄濃度は両群間で差を認めなかった。
- ・葉酸、ビタミンB12血中濃度は両群間で差を認めなかった。
- ・TIBC、トランスフェリン血中濃度が、非輸血群に比し輸血群で統計学的有意差をもって低値であった。
- ・Interleukin 6血中濃度及び重症度（ICU入室時SOFAスコア）は輸血群で有意に高かった。
- ・採血量は輸血群で有意に多かった。
- ・ICU転帰および院内転帰については両群間で差を認めなかった。

この結果、ICU患者が輸血を要する程の貧血に陥る原因は、栄養不足による鉄、葉酸、ビタミンB12等の低下や、エリスロポエチンの低下等ではなく、炎症性貧血や採血量の違いによる影響が大きく、ICU患者の貧血治療のためのEPO投与の有用性は低いと判断した。

今後、炎症性貧血において主要素となるヘプシジンに対する新しい治療法の開発や採血量を減らすべく対策を進めていく。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

- 1.発表者名 今枝太郎,中田孝明,渡邊栄三,安部隆三,幸部吉郎,立石順久,服部憲幸,中川 笑,竹内純子,織田成人
- 2.発表標題 ICU患者の総鉄結合能(TIBC)測定の意義
- 3.学会等名 第31回千葉集中治療研究会(第1352回千葉医学会例会)
- 4.発表年月日 2017年1月28日
- 5.発表場所 千葉県千葉市 千葉大学医学部附属病院

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6.研究組織

(1)研究代表者

織田 成人(Oda, Shigeto)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号:90204205