



National
Comprehensive
Cancer
Network

NCCN 腫瘍学実践ガイドライン™

癌および治療に伴う貧血

2007 年第 2 版

つづく

www.nccn.org

NCCN 癌および治療に伴う貧血委員会委員

* George M. Rodgers, III, MD, PhD/Chair ‡
Huntsman Cancer Institute at the
University of Utah

David Cella, PhD θ
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Asher Chanan-Khan, MD †
Roswell Park Cancer Institute

Carolyn Chesney, MD
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee
Cancer Institute

Charles Cleeland, PhD θ
The University of Texas M. D. Anderson
Cancer Center

Peter F. Coccia, MD ‡ €
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

George D. Demetri, MD †
Dana-Farber/Partners CancerCare

Benjamin Djulbegovic, MD, PhD † ‡ §
H. Lee Moffitt Cancer Center &
Research Institute at the University of
South Florida

Jennifer L. Garst, MD † †
Duke Comprehensive Cancer Center

Eric H. Kraut, MD ‡
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute
at The Ohio State University

Weei-Chin Lin, MD, PhD † ‡
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Michael Millenson, MD ‡ †
Fox Chase Cancer Center

Victoria Mock, DNSc #
The Sidney Kimmel
Comprehensive Cancer Center at
Johns Hopkins

Denise Reinke, APRN, BC, AOCN #
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Joseph Rosenthal, MD ‡ €
City of Hope Cancer Center

Paul Sabbatini, MD † †
Memorial Sloan-Kettering Cancer
Center

Ravi Vij, MD ‡
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

‡ 血液科/血液腫瘍科
θ 精神科/心理学科
† 腫瘍内科
€ 小児腫瘍学
§ 骨髄移植科
† 内科
看護
* 執筆委員会委員

目次

[NCCN癌および治療に伴う貧血委員会委員](#)[スクリーニング検査およびリスク評価 \(ANEM-1\)](#)[症候性貧血リスクの評価 \(ANEM-2\)](#)[治療および評価 \(ANEM-3\)](#)[反応評価 \(ANEM-4\)](#)[フォローアップ治療および症候的反応 \(ANEM-5\)](#)[エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 \(ANEM-A\)](#)[非経口鉄剤 \(ANEM-B\)](#)[ガイドライン検索](#)[貧血ガイドラインを印刷する](#)[患者向け癌および治療に伴う貧血ガイドラインを注文する](#)[文書の利用に関するヘルプはここをクリック](#)

原稿

この原稿は、新規に更新されたアルゴリズムに対応するよう改訂中である。

参考文献

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

NCCN 加盟施設における臨床試験のオンライン検索はこちらをクリック：

http://nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN コンセンサスカテゴリー：

特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

NCCN のコンセンサス分類：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

[NCCNのコンセンサスカテゴリー](#)を参照

[ガイドラインの更新概要](#)

このガイドラインは、現在受け入れられている治療アプローチに対する見解について、執筆者らが合意に達した内容を記したものである。このガイドラインを適用または参照しようとしている臨床医には、個々の臨床状況に応じて別個の医学的判断を下したうえで、患者のケアまたは治療法を決定することが期待される。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) は、その内容、使用および適用に関して、いかなる表明も保証も行うものではなく、その適用または使用についていかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network NCCN にある。NCCN の書面による許諾なく本ガイドラインおよび本ガイドラインに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁止する。©2007

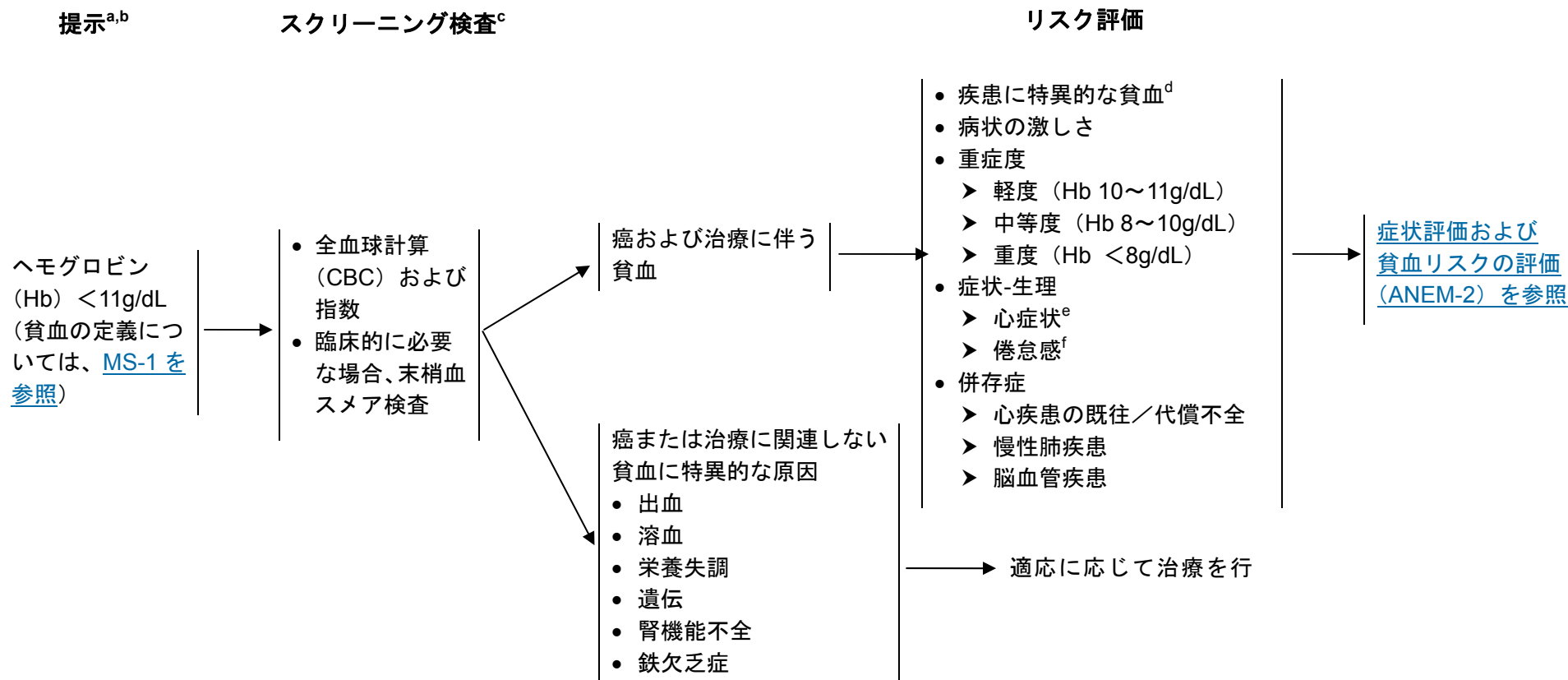
ガイドラインの更新概要

癌および治療に伴う貧血ガイドライン 2007 年第 1 版から 2007 年第 2 版への更新事項：

- 以下の記述が「エリスロポエチン治療による有害事象」付属文書に加えられた ([ANEM-A, 3/4](#))。
大規模多施設共同無作為化プラセボ対象試験の結果から、現行の化学療法に起因しない貧血を有する癌患者において、ダーベポエチンには赤血球輸血量の減少または倦怠感抑制に効果のないことが示された。この試験から、ダーベポエチン投与患者において死亡率が上昇することも示された。
http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Aranesp_DHCP_012707.htm
新たな調査研究によって、現在のリスク・ベネフィット比が変更されるまで、アムジェン試験に登録されたのと同じような患者にはエリスロポエチンを投与しないように勧める。

癌および治療に伴う貧血ガイドライン 2006 年第 2 版から 2007 年第 1 版への更新事項を以下に要約する。

- 「NCCN癌および治療に伴う貧血ガイドライン」は成人患者に関して作成されたものであるという脚注が加えられた ([ANEM-1](#))。
- 脚注jに、静注鉄剤は経口鉄剤よりも有効性に優れるように思われ、現在も検討中である旨の変更が加えられ、新たな参考文献が追加された ([ANEM-3](#)、[ANEM-4](#))。
- ダーベポエチン 3 μ g/kg を 2 週間毎に皮下注射し、ダーベポエチンを 5 μ g/kg に増量して 2 週間毎に皮下注射するという選択肢を削除した ([ANEM-A, 1/4](#))。
- ダーベポエチンの投与方法選択肢に、2 つの投与スケジュールが加わった ([ANEM-A, 1/4](#))。
 - ダーベポエチン 100 μ g の一定用量を毎週皮下注射し、最大ダーベポエチン 150~200 μ g に増量して、一定用量を毎週皮下注射する。
 - ダーベポエチン 300 μ g の一定用量を 3 週間毎に皮下注射し、最大ダーベポエチン 500 μ g に増量して、一定用量を 3 週間毎に皮下注射する。
- エポエチン α の投与方法選択肢に 2 つの投与スケジュールが加わった ([ANEM-A, 1/4](#))。
 - エポエチン α 80,000 単位を 2 週間毎に皮下注射
 - エポエチン α 120,000 単位を 3 週間毎に皮下注射
- 反応がみられた場合の用量調節において、ヘモグロビン値が 13g/dL を超える場合に治療を差し控える理由が付記された ([ANEM-A, 1/4](#))。
- 参考文献 1 は、要旨から公表論文、Bohlius J、Wilson J、Seidenfeld J ら、組換えヒトエリスロポエチンと癌患者一患者 9353 例に対する 57 試験の最新メタ解析、J Natl Cancer Inst 2006; 98(10): 708-714 に更新された。参考文献 5 が、このページに新たに追加された ([ANEM-A, 3/4](#))。
- 参考文献 2 がこのページに新たに追加された ([ANEM-B](#))



a. NCCN 癌および治療に伴う貧血ガイドラインは成人患者に関して作成されたものである。

b. 移植に伴う貧血は含まれない。

c. 臨床的に必要な場合、次の検査が行われているはずである：網状赤血球数、鉄検査、B12/葉酸、便潜血反応、LDH、ビリルビン分画、骨髓検査、直接クームス試験、Hb電気泳動、クレアチニンやクレアチニンクリアランス。エリスロポエチン濃度が反応を予測するということを裏付ける明白な証拠はない。

d. 例えば、[NCCN非ホジキンリンパ腫](#)または[NCCN骨髓異形成症候群ガイドライン](#)における貧血の管理を参照のこと。

e. 症状とは、胸痛、労作時呼吸困難、末梢性浮腫、持続的頻脈、立ちくらみ/失神感または失神

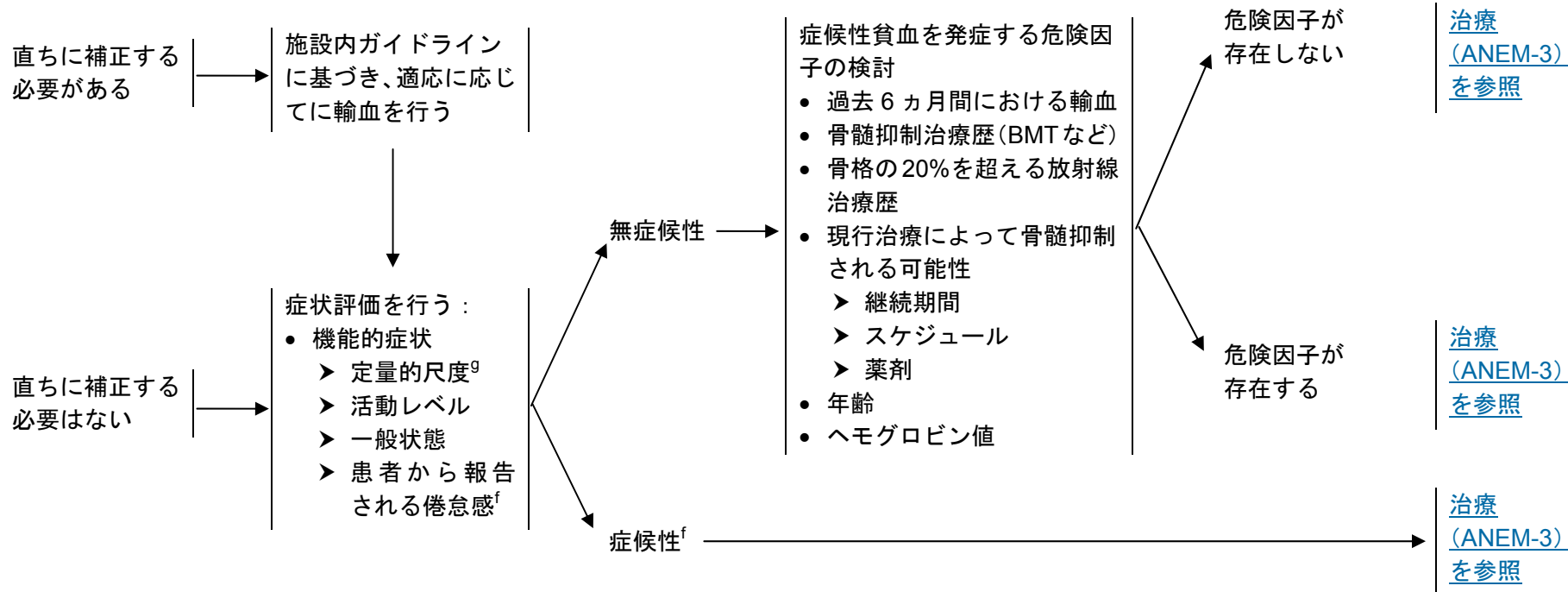
f. [NCCN癌に伴う倦怠感ガイドライン](#)も参照のこと。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

症状の評価

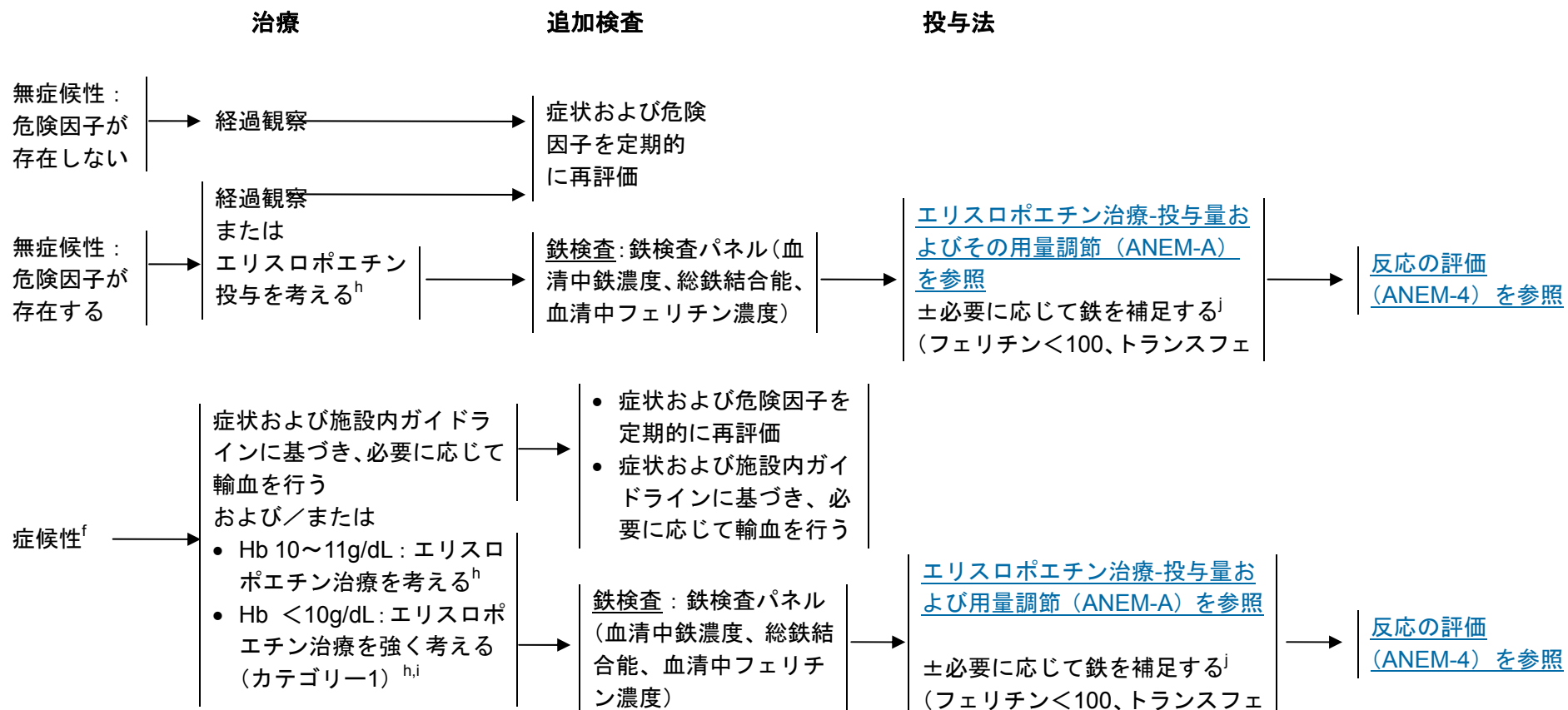
症状を伴う貧血リスクの評価



f [NCCN癌に伴う倦怠感ガイドラインも参照のこと。](#)

g 例えば、癌治療の機能評価 (Functional Assessment of Cancer Therapy;FACT) および簡易疲労一覽表 (Brief Fatigue Inventory;BFI) における倦怠感 (Functional Assessment of Cancer Therapy- Fatigue; FACT-F) および貧血 (Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia;FACT-An) サブスケールなど。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。



f [NCCN癌に伴う倦怠感ガイドラインを参照のこと。](#)

h [エリスロポエチン治療による有害作用（ANEM-A、3/4）を参照](#)

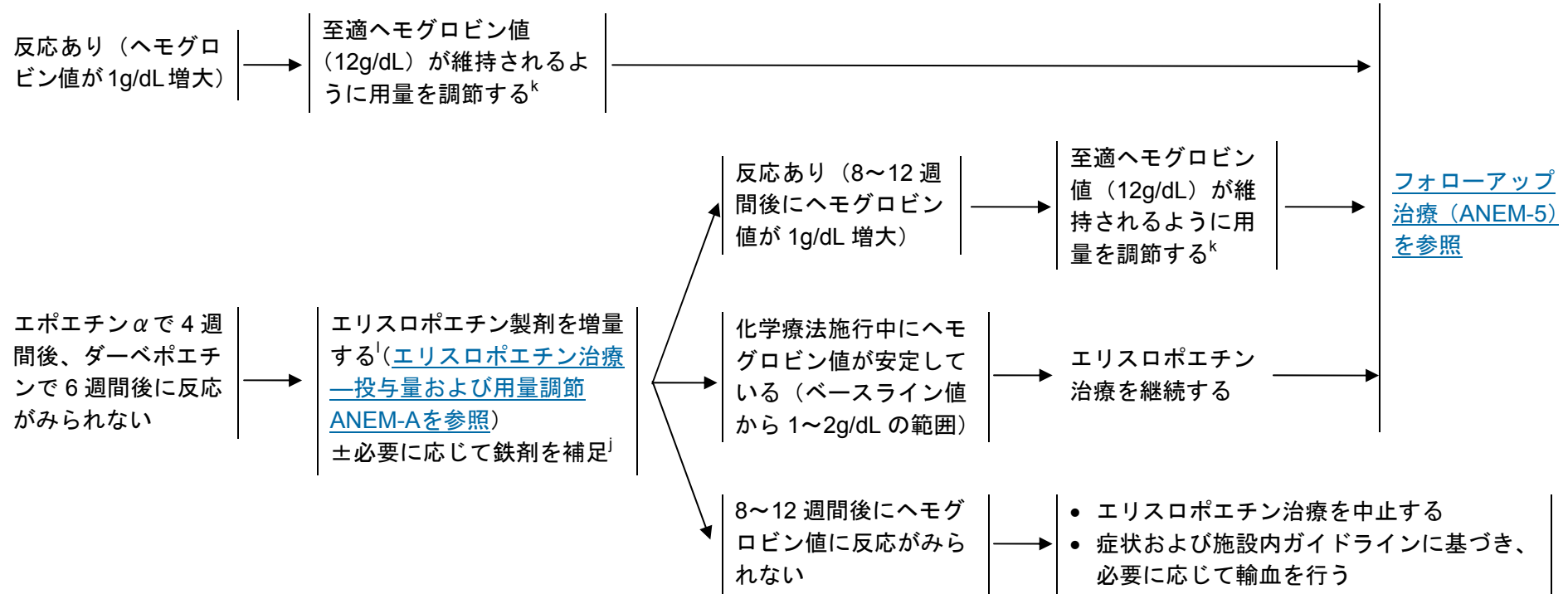
i Seidenfeld J, Piper M, Flamm C ら、癌治療に伴う貧血に対するエポエチン投与：比較臨床試験に対する系統的再検討およびメタ解析、J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1204-1214
Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH ら、癌患者に対するエポエチンの使用：米国臨床腫瘍学会および米国血液学会のエビデンスに基づく臨床実践ガイドライン、J Clin Oncol 2002; 20(19): 4083-4107

j 経口鉄剤は使用頻度が高いものの、静注鉄剤の方が有効性に優れるように思われ、現在も検討中である。（Auerbach M, Ballard H, Trout JR ら、化学療法に伴う貧血を有する癌患者において、鉄剤静注によって組換えヒトエリスロポエチンへの反応が最適化される—多施設共同オープン投与無作為化試験。J Clin Oncol 2004; 22(7): 1301-1307. Henry D、癌に伴う貧血における鉄剤静注の役割。Oncology(Williston Park)2006; 20(8 Suppl 6): 21-4)
[非経口鉄剤（ANEM-B）を参照。](#)

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

初回反応評価

次回反応評価



j 経口鉄剤は使用頻度が高いものの、静注鉄剤の方が有効性に優れるように思われ、現在も検討中である。(Auerbach M, Ballard H, Trout JR ら、化学療法に伴う貧血を有する癌患者において、鉄剤静注によって組換えヒトエリスロポエチンへの反応が最適化される—多施設共同オープン投与無作為化試験。J Clin Oncol 2004; 22(7): 1301-1307. Henry D, 癌に伴う貧血における鉄剤静注の役割。Oncology(Williston Park)2006; 20(8 Suppl 6): 21-4) [非経口鉄剤 \(ANEM-B\) を参照。](#)

k [エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 \(ANEM-A\) を参照。](#)

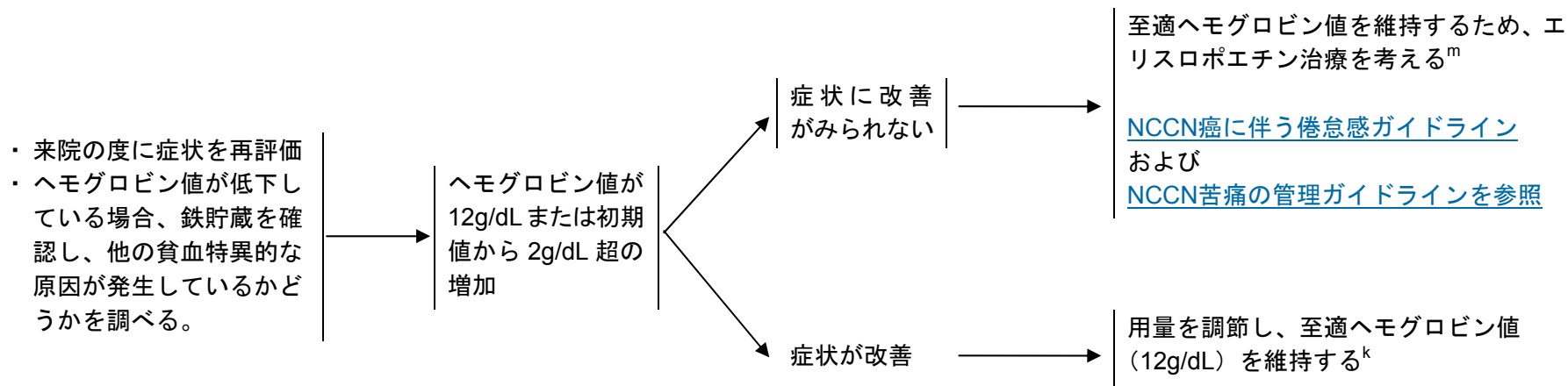
l 週3回、毎週または隔週投与スケジュールに限り適用される。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

フォローアップ治療

症状の反応

[貧血目次に戻る](#)

k [エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 \(ANEM-A\)](#) を参照。

m 今後輸血が必要になるであろうという場合などに適用される。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 (1/4) ^{1,2,3,4,5}

初回投与

無反応の場合の用量調節

反応がみられた場合の用量調節

添付文書に記載された投与スケジュール

エポエチン α 150 単位/kg を 週 3 回皮下注射	→	エポエチン α を 300 単位/kg に増量して、週 3 回皮下注射
または エポエチン α 40,000 単位を 毎週皮下注射	→	エポエチン α を 60,000 単位に増量して、毎週皮下注射
または ダーベポエチン 2.25 μ g/kg を 毎週皮下注射	→	ダーベポエチンを 4.5 μ g/kg に増量して、毎週皮下注射
または ダーベポエチン 500 μ g を 3 週毎に皮下注射		

- ヘモグロビン値が 2 週間で 1 g/dL 超の増加を示す場合、25%の減量を行う。
- ヘモグロビン値が 13g/dL を超えた場合、投与を差し控える。ヘモグロビン値が 13g/dL を超える状態で使用すると、安全性上の懸念が生じる。前用量から 25%減量した場合にヘモグロビン値が 12g/dL 未満に低下した場合、治療を最初からやり直す。

[エリスロポエチン治療による有害作用を参照 \(ANEM-A、3/4\)](#)

代替投与方法

ダーベポエチン 100 μ g の一定用量を毎週皮下注射 ⁶	→	ダーベポエチンを最大 150~200 μ g に増量して、一定用量を毎週皮下注射 ⁶
または ダーベポエチン 200 μ g の一定用量を 2 週間毎に皮下注射 ⁷	→	ダーベポエチンを最大 300 μ g に増量して、一定用量を 2 週間毎に皮下注射 ⁷
または ダーベポエチン 300 μ g の一定用量を 3 週間毎に皮下注射 ⁸	→	ダーベポエチンを最大 500 μ g に増量して、一定用量を 3 週間毎に皮下注射 ⁸
または エポエチン α 80,000 単位を 2 週間毎に皮下注射 ⁹		
または エポエチン α 120,000 単位を 3 週間毎に皮下注射 ¹⁰		

[脚注および参考文献を参照 \(ANEM-A、2/4\)](#)

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 (2/4)

脚注および参考文献

- 1 投与方法について対の比較を行ったところで、薬剤間の優劣の確定には至らない。Schwartzberg LS、Yee LK、Senecal FMら。乳癌、肺癌または婦人科癌患者の化学療法誘発貧血に対する治療における2週間毎のダーベポエチン α と毎週のエポエチン α との無作為化比較。The Oncologist 2004; 9: 696-707。Waltzman RJ、Fesen M、Justice GRら。化学療法施行中の貧血を伴う癌患者におけるエポエチン α 40,000単位の毎週投与とダーベポエチン α 200 μ gの隔週投与の比較—比較試験の予備結果。J Clin Oncol 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (会議後版); 22(14S): 8153。
- 2 現在、初回負荷用量投与方法および回数少ない投与スケジュールを検討する試験が実施されている。至適投与方法はまだ見つからない。
- 3 回数少ない投与方法が検討されており、減量投与に代わるものと考えられる。
- 4 この表に示される用量および用法は、化学療法を受けている癌患者において検討されたものである。
- 5 経口鉄剤は使用頻度が高いものの、静注鉄剤の方が有効性に優れるように思われ、現在も検討中である。(Auerbach M、Ballard H、Trout JRら、化学療法に伴う貧血を有する癌患者において、鉄剤静注によって組換えヒトエリスロポエチンへの反応が最適化される—多施設共同オープン投与無作為化試験。J Clin Oncol 2004; 22(7): 1301-1307。
[非経口鉄剤 \(ANEM-B\) を参照。](#)
- 6 Vansteenkiste J、Pirker R、Massuti Bら。化学療法施行中の肺癌患者におけるダーベポエチン α についての二重盲検プラセボ対照無作為化第III相試験。J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1221-1220。
- 7 Thames W、Yao B、Scheifele Aら。化学療法施行中の貧血患者におけるダーベポエチン α の薬物使用評価 (Drug Use Evaluation; DUE) から、200 μ g一定用量の隔週投与が裏付けられる。Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 546。[要旨 2196]
- 8 Canon JL、Vansteenkiste J、Bodoky Gら。化学療法誘発貧血に対する治療における3週間毎のダーベポエチン α についての無作為化二重盲検実薬対照試験。J Natl Cancer Inst 2006; 98: 273-284。
- 9 Henry DH、Gordan LN、Charu Vら。化学療法誘発貧血患者を対象に、エポエチン α の投与間隔延長 (80,000単位を隔週) 投与と毎週投与 (40,000単位を毎週) とを比較する無作為化オープン比較試験。Curr Med Res Opin 2006; Jul; 22(7): 1403-13。
- 10 Steensma DP、Molina R、Sloan JAら。貧血を伴う癌患者に対する2種類のエリスロポエチン投与スケジュールについての第III相試験。J Clin Oncol 2006; Mar 1; 24(7): 1079-89。

[エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 \(ANEM-A、1/4\) を参照](#)

[エリスロポエチン治療による有害作用 \(ANEM-A、3/4\) を参照](#)

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 (3/4)

エリスロポエチン治療による有害作用

高血圧／痙攣発作

- エリスロポエチン製剤投与開始に先立ち、全ての患者で血圧コントロールを行い、投与開始後は定期的に血圧をモニターしなければならない。
- エリスロポエチン製剤の投与を受けている慢性腎不全患者において、痙攣発作が報告されている。
- 高血圧および痙攣発作リスクを軽減するためヘモグロビン値をモニターする。[\(反応がみられた場合の用量調節を参照、ANEM-A、1/4\)](#)

血栓症

- 組換えヒトエリスロポエチンの早期試験から、目標ヘマトクリット値を高く (42±3%) 設定することによる死亡率の上昇および血管事故 (動脈および静脈) 発生件数の増加が報告された。
- 血栓症の合併リスクを軽減するため、目標ヘモグロビン値は 12g/dL とする。エリスロポエチンには、ヘモグロビン値と関係なく、血栓形成性があると考えられる。エリスロポエチン製剤の投与を受けている患者には、血栓症の徴候および症状がないか、疑ってかかること。
- 血栓症合併症に関する最新の解析で、エリスロポエチン製剤の使用に伴い血栓症リスクが増大することが確認されている¹。同試験から、生存期間に関する増悪傾向が示された。

純赤血球無形成症 (Pure Red Cell Aplasia ; PRCA)

- 1998～2004年に、エリスロポエチン投与患者から PRCA 症例が約 200 例報告された。これら症例の 90%以上が、Eprex (米国以外で使用されているエポエチン α 製剤) 使用によって生じたものであった。
- エリスロポエチン製剤に対する反応が認められなくなった患者では、PRCAの可能性について検討するべきであり、PRCAが存在する場合、全てのエリスロポエチン製剤を中止すること²。

癌患者生存期間

- 2試験から、貧血補正のためエリスロポエチン製剤の投与を受けている癌患者における生存期間の短縮が報告されている^{3,4}。
- 化学療法施行中または癌手術を受ける貧血性癌患者を対象としたエポエチン β 試験9試験に対する最新メタ解析から、生存期間、腫瘍進行または血栓症死亡率に関して、エリスロポエチン投与による作用は認められなかった⁵。
- 臨床医にエリスロポエチン製剤の至適使用を可能にするデータを提供するため、癌患者の生存期間を測定することを目的として設計され、そのような検定力を備えた追加前向き臨床試験が進行中である。
- 大規模多施設共同無作為化プラセボ対照試験結果から、現行の化学療法に起因しない貧血を有する癌患者に対して、ダーベポエチンは赤血球輸血量の減少または倦怠感に対する抑制作用を示さないことが明らかになった。本試験から、ダーベポエチン投与患者において死亡率が増大することも示された。http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007Aranesp_DHCP_012707.htm。新たな研究によって現在のリスク・ベネフィット比が変更されるまで、アムジェン試験に登録されたような患者には、エリスロポエチンを投与しないように医師に対して勧告すべきである。

脚注および参考文献を参照 (ANEM-A、4/4)

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 (4/4)

エリスロポエチン治療による有害作用

脚注および参考文献

- ¹ Bohlius J、Wilson J、Seidenfeld Jら。組換えヒトエリスロポエチンと癌患者—患者 9353 例に対する 57 試験の最新メタ解析、J Natl Cancer Inst 2006; 98(10): 708-714。
- ² Bennett CL、Cournoyer D、Carson KRら。純赤血球無形成症患者における遠隔期の成果および組換えエポエチン投与患者における抗エリスロポエチン抗体：RADAR (Research on Adverse Drug Events and Reports) プロジェクトからの追跡レポート。Blood 2005; 106: 3343-3347。
- ³ Leyland-Jones B、BEST (Breast Cancer Erythropoietin Trial) 治験責任医師らと試験班。乳癌に対するエリスロポエチン治験の予測しなかった中止。Lancet Oncol 2003; 4(8): 459-460
- ⁴ Henke M、Laszig R、Rube Cら。放射線治療中の貧血性頭頸部癌患者に対するエリスロポエチン投与：無作為化二重盲検プラセボ対照試験。Lancet 2003; 362: 1255-1260。
- ⁵ Aapro M、Coiffier B、Dunst Jら。貧血性癌患者におけるエポエチン β 投与による短期腫瘍進行および生存期間の変化。メタ解析。Br J Cancer 2006; 95(11): 1467-1473。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

非経口鉄剤^{1,2}

- 非経口鉄剤
 - ▶ 鉄デキストラン
 - ▶ グルコン酸第2鉄
 - ▶ 鉄スクロース
- これらの製剤は、経口鉄剤投与に不耐用または反応しない患者における鉄欠乏症を治療し、慢性腎不全患者やエリスロポエチン投与中の癌患者でみられるような機能的鉄欠乏症を治療する上で有用である。
- 鉄デキストランについては試験投与が必要であり、鉄デキストランに過敏、または他の薬物アレルギーを有する患者で、グルコン酸第2鉄または鉄スクロースの投与を受ける患者にも試験投与が強く奨められる。
- これらの薬物投与を受けている患者には、有害事象を最小限に留めるため、ジフェンヒドラミンおよびアセトアミノフェンの前投与も行っておくこと。

¹ Silverstein SB、Rodgers GM。非経口鉄剤治療選択肢。Am J Hematol 2004; 76(1): 74-78。

² Henry D。癌に伴う貧血における静注鉄剤の役割。Oncology (Williston Park) 2006; 20(8 Suppl 6): 21-4。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

原稿

この原稿は、新規更新されたアルゴリズムに対応するように改訂中である。

NCCNのコンセンサスカテゴリー

カテゴリー1：高いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点でNCCN内のコンセンサスが統一されている。

カテゴリー2A：臨床経験を含むややレベルの低いエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点でNCCN内のコンセンサスが統一されている。

カテゴリー2B：臨床経験を含むややレベルの低いエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で、NCCN内のコンセンサスが統一されていない（ただし、大きな意見の不一致はない）。

カテゴリー3：推奨が適切であるという点で、NCCN内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、推奨は全てカテゴリー2Aにである。

概要

貧血は疾病の徴候であると考えられ、その原因は多数存在する 경우가多い。このアルゴリズムは、癌および治療に伴う貧血の多様な病因を認識しているが、中でも化学療法の骨髄抑制作用によって引き起こされる貧血および慢性疾患に伴う貧血の治療に取り組んでいる。これによって、化学療法施行中の癌患者にエリスロポエチン製剤を使用する場合のガイドラインとなるものである。

癌および治療に伴う貧血に対する注目が高まっており、特に貧血と生活の質（Quality of Life ; QOL）または治療成績との関係が検討されるほどである。貧血に対する治療は、この20年間で変化した。1980年までは、血液貯蔵技術の改善により輸血が豊富に行われるようになり、多数の患者が10g/dL程度の高い閾値で輸血を受けていた。1980年代に輸血による感染リスクおよび供給に制限があることが認識された。その結果、厳重な輸血ガイドラインが作成され、「生理的」合併症を予防するという目的で輸血閾値が7~8g/dLに下げられた。1990年代、エポエチン α が承認され、輸血に替わる手段ができた。加えて、新しい癌治療薬が開発されたことから、多くの症例において、悪性疾患の管理からさらに慢性の疾患管理の方に移行しつつあり、QOLへの関心が増大し、QOLを評価するための有効な方法が現れた。ヘモグロビン値が低い患者におけるQOLを損なう一つの要因として、倦怠感と貧血の関係が示唆されている。最近では、貧血補正が治療結果に及ぼす影響を明確にするための試験が進行中である¹。「臨床的に意味のある貧血」の伝統的定義が再考されており、以前に比べてグレードの低い貧血でも重要であるとされる考えから臨床試験において全てのグレードの貧血が完全に記録されるようになった¹。

癌および治療に伴う貧血の定義および発現頻度

国立癌研究所（National Cancer Institute ; NCI）はヘモグロビン正常値を、女性の場合12~16g/dL、男性の場合14~18g/dLと考えている。「軽度貧血」の定義にわずかな違いはあるものの、世界保健機関（World Health Organization ; WHO）およびNCIは共にヘモグロビン値の特徴付けに尺度を規定した¹。

貧血毒性尺度（ヘモグロビン値はg/dL単位で示す）¹

グレード	(重症度)	NCI 尺度	WHO 尺度
0	(なし)	正常限界値	> 11
1	(軽度)	10～正常値	9.5-10
2	(中等度)	8-10	8-9.4
3	(重度)	6.5-7.9	6.5-7.9
4	生命の危険を伴う	< 6.5	< 6.5

* 男性の場合 14～18g/dL、女性の場合 12～16g/dL。

¹ 原資料：Groopman JL, Itri LM. 成人における化学療法誘発貧血：発現頻度および治療。JNCI 91: 1616-1634, 1999。オックスフォード大学出版の許可を得て改変。

化学療法または放射線治療を受けている癌患者における貧血発現頻度は、グレードの低い貧血も加えるとなると、過小評価されてきたことになる。ヘモグロビン値<12g/dLという定義を用いて後ろ向きに再検討したところ、大腸癌、肺癌および子宮頸癌のため放射線療法を受けている患者のそれぞれ67%、63%および82%が、治療終了までに貧血を生じていることが分かった。全てのグレードを考慮に入れると貧血の発現頻度は、化学療法施行中の患者においても高い。

化学療法施行中の患者における貧血発現頻度¹

レジメン	腫瘍の種類	グレード1 または2 (%)*	グレード3 または4 (%)*
CAF	乳癌 (n=165)	55	11
トポテカン	卵巣癌 (n=111)	68	32
CHOP	非ホジキンリンパ腫(n=212)	49	17-79
パクリタキセル/ カルボプラチン	非小細胞肺癌 (n=81)	10-59	5-34

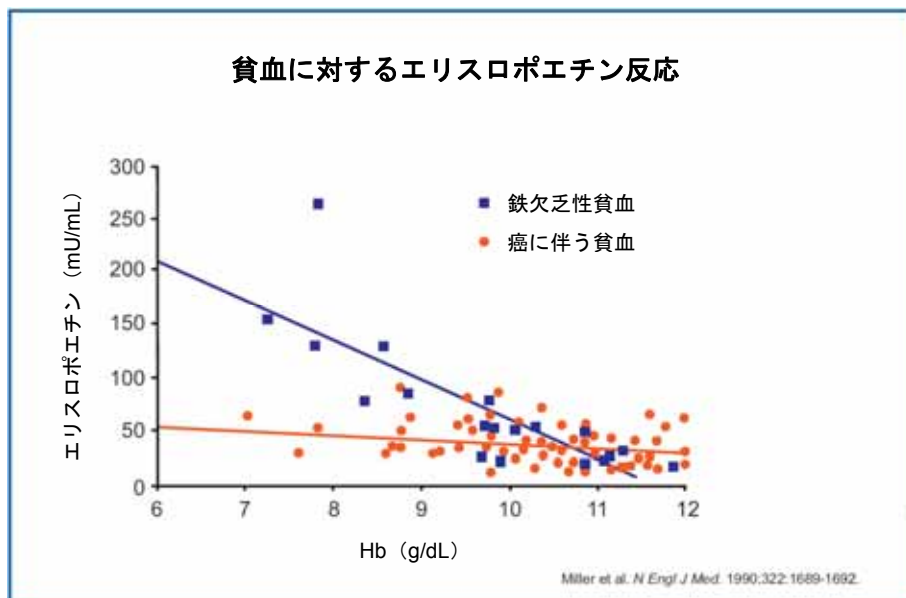
* WHO または NCI 尺度

¹ 原資料：Groopman JL, Itri LM. 成人における化学療法誘発貧血：発現頻度および治療。JNCI 91: 1616-1634, 1999。オックスフォード大学出版の許可を得て改変。

癌および治療に伴う貧血：原因

癌および治療に伴う貧血の原因は多岐にわたり、患者を評価するにあたり、更に問題を複雑化している。原因として、出血、溶血、骨髄浸潤、栄養失調、および慢性疾患に伴う貧血などが考えられ、これらが組み合わさっている場合もある。加えて、化学療法による骨髄抑制作用も考慮しなければならない。

慢性疾患に伴う貧血（Anemia of Chronic Disease ; ACD）の寄与が過小評価されてきた。このタイプの貧血は、赤血球生成を直接抑制し、エリスロポエチン産生も抑制する炎症性サイトカインによって媒介される³。ACD患者の血清中鉄濃度は低いが、骨髄には十分な鉄があり、鉄の欠乏というよりは利用における欠陥であることが示唆される。これは、「機能的鉄欠乏症」と呼ばれてきた。癌患者では、炎症のため、時に血清中フェリチン濃度が上昇することがあり、必ずしも鉄貯蔵を反映するとは限らないと考えられる。血清中の鉄パラメータ測定には限界があるものの、機能的鉄欠乏症の特徴的所見として血清中フェリチン濃度が100ng/mL未満あるいはトランスフェリン飽和（Transferrin Saturation ; TSAT）度が20%未満となることが多い³。ACD患者においてエリスロポエチンに対する反応が鈍いことは、Millerらによって報告された癌に伴う貧血患者と鉄欠乏症患者とのエリスロポエチン濃度比較によって明らかにされている⁴。



原資料：Miller CB、Jones RJ、Piantadosi Sらの「癌に伴う貧血患者におけるエリスロポエチンに対する反応の低下」
NEJM 322: 1689-92, 1990。著作権、1990年マサチューセッツ医学会。無断複写・複製・転載を禁ず。

癌および治療に伴う貧血：エリスロポエチンおよび輸血

Littlewoodらの無作為化プラセボ対照試験から、化学療法施行中の貧血患者において、エポエチン α によって輸血の必要性が軽減されることが示された⁵。固形癌または非骨髄性血液癌で、ヘモグロビン値が10.5g/dL以下の患者、あるいは10.5g/dLを超えるが12.0g/dL以下で、それまでの化学療法開始以降のヘモグロビン値低下が1.5g/dL以下であった患者375例を、2:1の比率でエポエチン α 150~300IU/kg群（251例）またはプラセボ群（124例）に無作為割り付けし、12~24週間にわたり毎週3回投与した。エポエチン α 群における輸血の必要性がプラセボ群と比較して統計的有意に減少し（それぞれ24.7%対39.5%、 $P=0.0057$ ）、ヘモグロビン値が上昇した（それぞれ2.2g/dL対0.5g/dL、 $P<0.001$ ）⁵。

エポエチン α の輸血必要性の抑制の可能性は、Seidenfeldら⁶によって報告されたBCBS TEC（Blue Cross and Blue Shield Technology Evaluation Center）の賛助を得て行われた比較対照臨床試験の系統的再検討およびメタ解析における評価項目の一つであった。本試験では、Littlewoodらによる無作為化試験の公表に先立ち、文献が要約された。22試験が解析対象となり、中でも二重盲検無作為化比較対照試験が最も重要視された。変量効果メタ解析モデルを使用して、結果データを合わせた。ベースラインにおける平均ヘモグロビン値が10g/dL以下の患者（1080例）では、エポエチン α によって輸血を受ける患者比率が9%~45%低下し、ヘモグロビン値が10g/dL超、12g/dL以下の患者（431例）では7%~47%低下し、ベースラインにおけるヘモグロビン値が12g/dL超の患者（308例）では7%~39%低下した。対照と比較して、エポエチン α 投与患者が輸血を受ける複合オッズ比は、質の高い試験において0.45（95% CI: 0.33~0.62）、質の低い試験において0.14（95% CI: 0.06~0.31）であった。輸血抑制範囲は、ベースラインにおけるヘモグロビン値のいずれによらず、ほぼ同じだと思われる。ベースラインのヘモグロビン値を10g/dL未満に限った質の高い試験では、この群に対するメタ解析を行なうのに十分な患者数が得られなかった。このメタ解析によって到達した一般的なコンセンサスは、エポエチン α によって化学療法中の患者が輸血を受ける可能性が減少するということであった。輸血抑制に関して有用性があるのは、エリスロポエチン開始時のヘモグロビン値が10g/dL程度の場合か、それ以上の場合かということについては、現有する証拠では明らかにならなかった⁶。

Quirtらによって報告された非無作為化試験から、化学療法を受けていない癌患者においても、同様の輸血必要性の抑制が示された（患者1例あたり試験前が0.79単位に対して試験最終月には0.22単位、 $P<0.1$ ）⁷。

ダーベポエチン α が用いられ、同様の評価項目が設定された臨床試験によっても、癌患者への適用が承認されることとなった。ダーベポエチン α の重要な第III相二重盲検プラセボ対照無作為化試験に患者320例が登録され、ダーベポエチン α 2.25 μ g/kg/週またはプラセボが投与された⁸。

ダーベポエチン α 投与例では、プラセボ投与例より輸血を必要とする回数が少なかった(27%対52%、平均差25%、95%CI:14%~36%、 $P<0.001$)⁸。「造血反応」とは、ヘモグロビン値が2g/dl上昇することまたはヘモグロビン値が12g/dlに到達することと規定した。造血反応は、治療例の方が優れていた(66%対24%、平均差=42%、95%CI:31%~53%、 $P<0.001$)⁸。投与間隔延長を目的として、小規模な2試験で、半減期のより長いダーベポエチン使用の可能性が検討された。Glaspyらからは、患者128例に3.0、5.0、7.0または9.0 μ g/kgの隔週投与またはエポエチン α 40,000単位の毎週投与を行った第III相試験が報告された⁹。エポエチン α には、先の試験で用いられたと同じ増量投与が用いられた。この試験におけるダーベポエチンの臨床的有効用量は3.0および5.0 μ g/kgの隔週投与で、造血反応(2g/dl以上の上昇または12g/dlに到達)率はそれぞれ66%および84%であった。ダーベポエチン α の隔週投与方法によっても同様の効果が観察されると結論された⁹。この効果はエポエチン α の週1回あるいは週3回投与スケジュールを用いた場合に観察される反応とほぼ同じであった¹⁰。Mirtchingらから報告された3つの臨床試験をまとめた解析において、ダーベポエチン α 3.0 μ g/kgの隔週投与を受けた患者260例およびエポエチン α の週3回または週4回投与を受けた患者115例が再検討された。造血反応は、2群でほぼ同数の患者から観察された。ダーベポエチン α で71%(95%CI:65~78%)、エポエチン α で71%(95%CI:61~81%)¹¹。ダーベポエチン α の3週間毎の投与を考慮する試験的研究が進行中である。

同様に、エポエチン α について、代替となる用量および投与スケジュールが検討されている。Pattonらは、エポエチン α 60,000単位の毎週投与を8週間行う負荷投与の後、120,000単位を3週間毎に投与する維持療法を行う投与スケジュールを探索している¹²。このスケジュールをさらに発展させるか否かを決定するには、長い追跡期間が必要になると考えられる。これら試験の最終結果によって、両薬剤について最も便利で有効な投与スケジュールが最大限に利用されることになるであろう。

癌および治療に伴う貧血：エリスロポエチンと患者機能

癌患者におけるQOLを低下させるひとつの要素として、貧血と倦怠感との関連が示唆されてきた。上述のLittlewoodら⁵による無作為化試験において、癌および貧血特有のQOL領域における改善がプラセボ群よりもエリスロポエチン投与群の方で統計的に有意に大きかった。この試験では、3つのQOL測定手段、つまりLASA(linear analog scale assessment:直線アナログスケール測定)、FACT-An(Functional Assessment of Cancer Therapy-anemia subscale:癌治療の機能的評価-貧血サブスケール)およびSF-36(Short Form:シヨートフォーム36)が使用された。LASAは、活動カレベル、日常的活動遂行能力および全般QOLを測定する自己報告型の100mmのものさしである。FACT-Anは55項目からなる癌特有の質問票で、貧血サブスケール(Anemia Subscale;An)が付属し、これには特に倦怠感に関係した質問が含まれている。SF-36は11項目からなる尺度で、QOLの精神的小および身体的要素を測定するが、癌に特異的なものではない。エポエチン α 投与群では、LASA(活動力、 $P<0.001$ 、日常的活動、 $P<0.01$ 、全般QOL、 $P<0.01$)およびFACT-An($P<0.001$)を用いた場合のQOLの点数が、その点数の増悪を認めたプラセボ群と比べて中程度改善された。同程度の改善がSF-36スケールでも観察されたが、統計的に有意なレベルには僅かに達しなかった。FACT-貧血における標的サブスケール上の点数変化が示す臨床的有意性または「意義」を評価する試験から、観察された差が臨床的意味のあるものだということが示唆される。アンカーに基づく方法と分布に基づく方法(QOLの点数変化と臨床的指標、つまりヘモグロビン値、一般状態および治療に対する反応とを関連づける)を用いると、倦怠感サブスケールで3.0、FACTスケールで4.0の最小変化が、控えめな「最小」推定値として評価されてきた。患者報告によらないアンカーではなく、主観的な包括的推定値を用いた場合、FACTツールにおける臨床的に意味のある最小の変化として5.5が提唱されてきた¹³。このような数値は、これらの差異を検出するために必要なサンプルサイズの決定に関して、今後の臨床試験を計画し、臨床的に意味のあるQOL変化を規定する上でも有用だと思われる。

非無作為化試験に由来するもので、当初の3つの地域密着型オープン投

与試験を含み、さらに分析患者約7,000例分を供給する試験から貧血と倦怠感との関連を裏付ける残りのデータが得られる^{9,14,15}。このうち2試験で、エポエチン α 10,000単位が週3回投与され^{9,14}3つ目の試験では¹⁵、40,000単位が週1回皮下投与が評価された。これらの試験結果は、ヘモグロビン値の改善、輸血抑制、QOL改善に関してほぼ同じだと思われる。3試験のそれぞれにおいて、ヘモグロビン値はベースラインと比較して統計的有意に改善され、輸血の必要性は統計的有意に抑制された。QOLを測定するための患者報告式調査ツール、例えばFACT-An（あるいは後の2試験のみにおける貧血サブスケール）などにおいて、ヘモグロビン値の改善と関連して、統計的有意なQOLの改善が認められた。1試験から、化学療法に対する反応と関係なく、ヘモグロビン値の変化と全般QOLの変化とが相互関係することが前向きに証明された¹⁴。相互関係は、完全寛解例（ $r=0.242$ 、 $P<0.001$ ）、部分寛解例（ $r=0.275$ 、 $P<0.001$ ）または病期安定例（ $r=0.253$ 、 $P<0.001$ ）において観察されたが、病期進行例においては認められなかった（ $r=0.084$ 、 $P=0.072$ ）¹⁴。ダーベポエチンとQOLに関して、Vansteenkisteら⁸による肺癌患者320例を対象とし、ダーベポエチン α の毎週投与を用いた無作為化プラセボ対照試験では、癌治療の機能評価—倦怠感スケール（FACT-F）が用いられた。ダーベポエチン α 群患者の56%（95% CI：47%～65%）およびプラセボ群患者の44%（95% CI：35%～52%）でFACT-Fスコアに改善が認められた（ $P=0.052$ ）⁸。スコアが少なくとも25%以上改善した患者は、プラセボ群の19%（95% CI：12%～26%）に対して投与群では32%（95% CI：23%～40%）であった（平均差=13%、95% CI：2%～23%、 $P=0.019$ ）⁸。

Crawfordらが報告した試験では、二つの地域密着型研究に参加したエポエチン α 投与患者4,382例分のデータを利用して、LASAおよびFACTスコアを用いたQOL最大増大分とヘモグロビン値域との関連を、増加分分析法を応用して求められた¹⁷。生活の質の改善は、ヘモグロビン値8.0～14.0g/dLにおいて認められた。1g/dLのヘモグロビン値増大によって最大のQOL改善が生じたのは、ヘモグロビン値が11.0g/dLから12.0g/dLに増大したときであった¹⁷。

癌による倦怠感が多因子性で、蔓延している問題である。最近は独特な病態として認められるようになり、再現性のある特徴が提唱されてきた¹³。現在、多数の試験が実施されており、様々な介入が科学的に確認された方法論を用いて前向きに評価されている。貧血は、癌に伴う倦怠感を引き起こす多数の原因の一つでしかないが、治療可能な因子のひとつであることを強調しなければならない。

Seidenfeldらから報告されたBCBS TEC試験では、エポエチン α がQOLに及ぼす作用を検討することを目的としたメタ解析を実施するだけの十分な無作為化された証拠が検出されなかった⁶。Littlewoodらの無作為化試験^{5,6}が最終公表される前に、試験への組み入れに適した臨床試験のスクリーニングが行われた。加えて、ダーベポエチン α を用いた無作為化試験からも、エリスロポエチン使用によるQOL改善が裏付けられている⁸。多数の無作為化試験が追加されることが理想的で、それによって輸血の有用性が証明されたと同様の解析が可能になると思われるが、そのような試験は、現在のところ実施されそうにない。非無作為化試験における多数の患者（7,000例超）から、一部患者におけるヘモグロビンとQOLとの関連が裏付けられる。機能的観点から、症状を伴う軽度貧血患者（10～11g/dL）におけるエリスロポエチン使用を考えるアルゴリズムでは、現有データの委員会審査に由来した推奨が行われており、無作為化試験からの情報が欠けていることに伴う限界があることを認める。この治療群に対するアルゴリズム推奨は、「エリスロポエチンを考慮する」と定められている。ヘモグロビン値が10g/dL以下で、機能的症状を有する患者では、さらにメタ解析における輸血軽減の利益を裏付けるデータによる後ろ盾もあり、この群に対する推奨は「エリスロポエチンを強く考える」と定められている（カテゴリー1）^{6,18}。

貧血：治療成果への影響

癌患者における貧血と治療成果との関係は、あまり明らかになっていない。化学療法を受けており、NCCN貧血ガイドラインが利用できる患者に関して、この問題に取り組むだけの十分なデータが現在のところ入手

できない。よって、現時点で、この評価項目に関する推奨は行えない。貧血と治療成果に関する大量のデータは、放射線療法を受けている患者を対象として後ろ向きに収集されたもので、仮説を形成するにすぎない。このデータが化学療法を受けている患者、あるいは両方の治療を受けている患者に対して同様に適用できるか否かは分からない。例えば、1989～1992年にカナダで治療を受けた子宮頸癌患者を後ろ向きに再検討した研究では、ヘモグロビンの週間最低値平均（average weekly nadir hemoglobin level; AWNH）が放射線治療中の患者における治療成果を強く予測することが示された¹⁹。5年生存率は、AWNH値が12g/dL以上の患者で74%、AWNH値が10～12g/dLの患者で52%、AWNH値が10g/dL未満の患者で45%であった（ $P < 0.0001$ ）¹⁹。本試験から、輸血による貧血補正は、ヘモグロビン値およびAWNH値が低いことによる作用を克服することが示された¹⁹。予備試験データの後ろ向き解析から、ステージIB～IVAの子宮頸癌患者における化学療法・放射線治療併用による平均ヘモグロビン最低値と生存期間との間に、同様の関連が示唆されている。単変量解析において、ヘモグロビン最低値は治療無効（RR: 1.92、 $P = 0.015$ ）、次いで病期（RR: 0.51、 $P = 0.074$ ）を最も予測する因子であった¹⁸。多変量モデルにおいても、ヘモグロビン最低値が、化学療法・放射線治療併用治療への反応を予測する唯一適切な予測因子であった²⁰。その他多数の後ろ向き試験から、頭頸部癌患者では、貧血が治療前の予後予測因子であることが示されており、放射線治療を受けている患者において、貧血が局所コントロール、さらには全般生存率に負の影響を及ぼすという考えが裏付けられる^{21,22}。

最近、唯一現在入手できる無作為化プラセボ対照試験のひとつで、頭頸部癌患者351例に、エポエチン β を用いて貧血補正を行ったHenkeらによる試験から、エポエチン β によって貧血は補正されるが、癌コントロールの向上または生存期間の延期は得られないことが示された²³。この試験において、ヘモグロビン値が14.0g/dL（女性）または15.0g/dL（男性）を上回った患者は、エポエチン β 投与群の148例（82%）に対してプラセボ投与群では26例（15%）であった。局所進行および生存期間の相対リスクは、それぞれRR=1.69（1.16～2.47、 $P = 0.007$ ）およびRR=1.39

（1.05～1.84、 $P = 0.02$ ）とプラセボ群の方が有利で、エリスロポエチン投与例では増悪することが示唆された。著者は、これらの結果に関連した問題に取り組み、本試験を他の既存データの中に組み入れた。頭頸部癌に関して、この研究で検討された患者群が不均質であったことは理解されているが、例えば、下咽頭癌患者では他の患者と比べて増悪を認めしたが、これは介入よりもベースラインの特徴に関連すると考えられる。加えて、評価可能病変（患者層2および3）を有し、エポエチン β の投与を受けた患者では、投与を受けなかった患者よりも実際に増悪がみられた。これらの患者に化学療法は適用されず、結果を化学増感+放射線治療あるいは化学療法単独療法を受けている患者にまで推定することはできず、放射線治療を受け、輸血による貧血補正が行われている患者と比較することもできない。最後に、ヘモグロビン補正レベルが重要か否か、あるいはそれによって結果に差が生じるか否かを明らかにすることはできない（すなわち、本試験における平均補正後ヘモグロビン値はエリスロポエチン投与患者で15.4g/dLと高くなった）²³。

本試験では、貧血補正が各種癌治療に及ぼす影響を明らかにするため、均質な母集団と十分な検出力を用いた十分に層別化された試験を行う必要のあることが強調されている。そのような解析から、リンパ組織増殖性悪性疾患の貧血患者において、エポエチン β はプラセボと比較して長期生存に有意な作用を及ぼさないことが示された²⁴。他にも、貧血と腫瘍/組織低酸素症との関係などのエリスロポエチン受容体の予後に影響をおよぼす可能性のある役割といった問題にも取り組む必要がある。

ヘモグロビン目標値を定める

ヘモグロビン値が12g/dL未満に下がると、ヒト恒常性メカニズムによってエリスロポエチン産生が亢進することから、Finchらの総説にもあるように²⁵、ヘモグロビン正常値を維持することの重要性が示唆される。最大のQOL増大が得られるヘモグロビン値を求めめるため、貧血およびQOLデータの解析を行う場合に、ヘモグロビンの閾値が12g/dLであることも重要だと思われることに関心が持たれる。

治療開始における標的ヘモグロビン値の決定および継続治療における目標の決定に際して、介入の評価項目を規定することが最も重要である。軽度ないし中等度の貧血に対する介入の目標は、輸血防止（約 10g/dL と低めの設定値の場合や、有用性を裏付けるための広範な無作為化データ）から QOL の最適化（ヘモグロビン正常値を評価項目とする場合や、有用性が示唆されるが、あまり決定的ではない無作為化データを示す多数の患者）と幅広く見ることができる。

QOL データから、ヘモグロビン値が 11~12g/dL の範囲に入ることによって、最適の改善が得られることが裏付けられている¹⁷。患者機能の改善が目標であれば、大規模地域密着型試験の大部分で採用された選択基準、エリスロポエチンがヘモグロビン値を改善する時間のずれ、治療中にできるだけ長くヘモグロビン値を 11~12g/dL に維持したいという希望に基づき、委員会は介入を考える値として 11g/dL を選択している。

将来的な方向づけ

エポエチン α およびダーベポエチン α を用いた進行中の臨床試験における主要な焦点は、用量とスケジュールに関して最善の投与方法を規定することであると考えられる。エリスロポエチンは補助療法剤であり、少ない投与頻度で同等の有効性が得られることが患者にとって有用であることは明白である。

さらに、赤血球産生に加えて、エリスロポエチン受容体の役割が探査されている。他のサイトカインとその受容体と同様に、EPO 受容体も中枢神経系を含む多数の組織で検出されている。Brinesらによって報告された動物実験から、脳室内投与された EPO による神経保護機能が裏付けられ、虚血および低酸素ストレス下神経細胞組織が保護されることになる²⁶。加えて、早期データからエポエチン α は血液-脳関門を通過することが裏付けられ、神経保護作用が有用だと考えられる状況において全身性に投与されたエポエチン α の検討を行う臨床試験が開始されたところである。この作用に人体に対して有用性があるかどうかについては、現在のところ不明である²⁶。

貧血補正およびエリスロポエチン使用が、各種治療法による癌治療成績に影響を及ぼすか否かという問題点は、大規模で、十分に層別化され、十分な検出力を供えた前向き試験でしか解決されない。放射線治療、化学療法またはその併用療法を受けている患者に対して、それぞれ個別の試験が必要になると考えられる。そのような前向きデータが得られていない状態で、この領域における推奨は今のところできない。委員会は、化学療法中の患者におけるエリスロポエチン使用に関するこれらガイドラインにおいて、エビデンスに基づくコンセンサス勧告は、次の 2 つの評価項目にしか行っていない—1) 輸血を抑制できること、2) 生活の質改善における補助的役割。

スクリーニングおよび評価

貧血に対する初回スクリーニングでは、指数を伴う全血球計算などが行われる。必要があれば末梢血スミアを再検討し、然るべき場合には骨髓検査を行う。鉄検査、血清中 B12 および葉酸濃度、便潜血、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、ビリルビン分画、クレアチニンやクレアチニンクリアランス、網状赤血球の測定も、適宜求められる。エリスロポエチンの使用が考えられている癌患者において、エリスロポエチン濃度は概ね一様に低く、地域密着型試験の患者母集団においてエリスロポエチン濃度とエリスロポエチンによる効果との間に相関関係は認められなかった^{10,15}。ゆえに、癌患者における血清中エリスロポエチン濃度測定は推奨されない。

アルゴリズムでは、癌または治療に伴う貧血と癌または治療に関連しない貧血に特異的な原因（出血、溶血、栄養失調、遺伝、鉄欠乏症および腎機能障害）を識別している。ここで特定された貧血固有の原因については、適切な治療を行うべきである。非ホジキンリンパ腫や骨髄異形成症候群に特異的な貧血がみられる場合、NCCN の非ホジキンリンパ腫ガイドラインまたは NCCN の骨髄異形成症候群ガイドラインも参照すること。

リスクの評価

貧血（介入を考慮することを目的としてヘモグロビン値 11g/dL以下に規定）の確認および貧血原因の評価に次いで、初期リスク評価を行う。貧血は、急性のものと、そうでないものに分けることができる。重症度は軽度（Hbが 10～11g/dL）、中等度（Hbが 8～10g/dL）または重度（Hb < 8g/dL）に分けられる。病歴に関して、胸痛または呼吸困難などの付随症状の有無を検討する。心疾患あるいは基礎疾患としての肺疾患などの併存症を考慮しなければならない。最終的にはリスクの評価は臨床的判断による。担当医師が直ちに補正を行う必要があると判断した場合、施設のガイドラインに従って患者に輸血を行う。該当患者に輸血を行った後、また即座に補正を行う必要がない患者に対しても、次に機能的症状評価を行う。症状評価には多様な要素が含まれており、例えば、患者の活動レベル、量的尺度、一般状態、患者報告による倦怠感などが挙げられる。この症状評価によって、即刻の補正（すなわち輸血）を必要としない貧血による機能の障害の程度の評価を試みる。症状評価は、可能な限り再現性のある測定方法を用いて行うことが最も好ましく、現在、簡単に再現性のあるツールの研究が行われている。医師が決定するKarnofsky一般状態（Karnofsky Performance Status; KPS）は有用かもしれないが、十分ではなく、患者の自己評価報告の方が信頼性に優れることが示されている。NCCNの癌に伴う倦怠感ガイドラインには、患者自己報告に対する固有の提案が記載されている。最も簡単な形で、定量的または半定量的評価を行うことができる。例えば 0～10 の評価尺度の場合、軽度倦怠感 は 0～3 で、中等度ないし重度倦怠感 は 4～6 で、重度倦怠感 は 7～10 で示されると考えられる²⁷。予備試験データから、7以上のスコアは著しい機能低下を示すことが示唆されている²⁷。これに代わる方法は、単に、倦怠感が軽度、中等度あるいは重度のいずれに分類されるかを患者に質問することである。来院の度に、一連の評価を行うことができる。患者が無症状の場合、症候性貧血を発症する危険因子についてさらに評価を行う。その危険因子とは、過去 6 ヶ月以内における輸血、骨髄抑制治療または骨格の 20%超に対する放射線治療を受けたことがある、現行治療（期間、スケジュール、薬剤）の骨髄抑制能、加齢、および低ヘモ

グロビン値である。

アルゴリズムにおいて、介入を考慮すべき候補者は、貧血に伴う機能的症状を有する患者あるいは症候性貧血を発症するリスクが高いと思われる患者である。「リスクの高い」患者とは、分類を確認するための前向きデータが少なく、十分な特徴付けができない患者群のことで、この一覧表は入手可能な試験および臨床現場からの所見を合わせたものである。

理想を言えば、これらの患者群に対する前向き試験が必要だと考えられる。各種後ろ向き試験から、中等度の貧血を予測する様々な臨床的特徴が特定されてきた。例えば、ある試験では、化学療法前のヘモグロビン値が 10g/dL未満で、カルボプラチンおよびパクリタキセルを含む化学療法を受けた患者の 50%が輸血を必要としたのに対して（1993～1996年のエリスロポエチン導入前の時期）、ヘモグロビン値が 10g/dL以上でシスプラチン+パクリタキセルの投与を受けた患者では 7.7%であったことから、治療前ヘモグロビン値と選択薬剤によって予測しうることが示唆される²⁸。GroopmanとItriの総説に、各種化学療法レジメンで観察された全てのグレードの貧血が記載されている¹。症候性貧血発症「リスクのある」これら患者にエリスロポエチンを使用することは、現在、医師の判断に委ねられており、特定の推奨は行えない。

エリスロポエチンの投与

貧血を発症する危険因子のある無症状の患者に対して、経過観察するかエリスロポエチンを投与するかを考えなければならない。直ちにエポエチンを使用するか、ヘモグロビン値が 10g/dL程度まで下がるまで待つかは、臨床状況をみて決定する。症状を有する患者の場合、輸血やエリスロポエチン投与が推奨される。患者のヘモグロビン値が 10～11g/dLの場合、本委員会は、一部に輸血を併用したエリスロポエチン投与を考慮するよう推奨する。患者ヘモグロビン値が 10g/dL未満の場合、委員会はエリスロポエチン投与を強く推奨する（カテゴリー1）^{7,18}。輸血後、症状および危険因子の定期的再評価を行うことが推奨される。エリスロポエチン投与が予定されている場合、投与開始に先立ち、血清中鉄濃度、総鉄

結合能 (Total Iron Binding Capacity ;TIBC) および血清中フェリチン濃度測定といった鉄検査を追加実施すること。

最近の臨床試験結果および臨床経験の蓄積から、エリスロポエチンが様々なスケジュールで投与されるようになった。その結果、腫瘍の種類およびベースラインにおける貧血の程度と無関係に、ダーベポエチン α (200 μ gの隔週投与) とエポエチン α (40,000 Uの週1回投与) の臨床効果が同等であることが示された²⁹。最終報告書から、ヘモグロビン値は、ダーベポエチン 200 μ gの隔週投与よりエポエチン α の40,000U毎週投与の方がより大きく上昇することが示された³⁰。

エポエチン α の臨床試験で最も多く検討された用量およびスケジュールは、150 IU/kgの週3回または10,000単位の週3回皮下投与であった。一般的に、4週間で1g/dL以上の反応が得られなかった場合(「無効例」と呼ばれる)、300 IU/kgまたは20,000 Uの週3回投与に増量した。増量してさらに4週間の投与を行った後、鉄剤を補足投与しても反応が認められない患者には、投与を中止した⁵。Gabriloveらの試験では、40,000Uの週1回皮下投与を行い、同様のヘモグロビン増加、輸血抑制およびQOLスコア増大が認められた。無効例には、増量して60,000Uの週1回皮下投与を行い、十分な鉄剤補足を行っても反応がみられない場合、同様に8週間で投与を中止した¹⁵。Witzigらによって、40,000 Uの週1回皮下投与を用いた確認試験が公表された¹⁶。週1回投与または週3回投与のいずれのスケジュールも有効であると思われる。週1回の投与スケジュールの方が患者にとって都合が良く、臨床現場でよく使用される。エポエチン α の他の用量範囲およびスケジュールについては検討中である。ダーベポエチン α の初期試験では、開始用量の2.25 μ g/kgが週1回皮下投与され、6週間後のヘモグロビン値増大が1.0g/dLに満たない場合、最大4.5 μ g/kgの週1回投与に増量された。投与頻度の低い投与方法(3 μ g/kgの隔週皮下投与など)の有効性を探索する臨床試験が各種第II相試験において実施され、臨床現場では隔週投与スケジュールが使用されることが多い^{10,11}。

エリスロポエチンを連続使用すると、「機能的」鉄欠乏症の生じることが認められており、結局はほとんどの患者で赤血球産生を維持するため鉄剤補足が必要になる。一般的に、血清中フェリチン濃度<100ng/mLまたはTSAT値<20%の場合が機能的鉄欠乏症とみなされ、鉄剤の補足的経口投与が正当化されると考えられる。鉄剤は、経口投与の方がよく用いられているが、静注投与が現在検討されている。予備試験データからは、鉄剤静注投与の方が鉄剤経口投与に優れることが示唆されている³¹。非経口の鉄剤は3種類が市販されている—鉄デキストラン (INFed[®]、DexFerrum[®])、グルコン酸第二鉄 (Ferrlecit[®]) および鉄スクロース (Venofer[®])。これらの製剤は経口鉄剤投与に不耐用あるいは反応しない患者における鉄欠乏症を治療する上で有用である。慢性腎不全患者で見られるような機能的鉄欠乏症の治療や、エリスロポエチン投与を受けている癌患者の治療にも使用される。鉄デキストランには試験投与が必要で、鉄デキストランに過敏な患者または別な薬物アレルギーを有する患者で、グルコン酸第二鉄または鉄スクロースの投与を受ける患者にも試験投与が強く奨められる。これら薬剤の投与を受けている患者には、有害事象を最小限に抑制するため、ジフェンヒドラミンおよびアセトアミノフェンの前投与を行うこと。

試験から、癌患者の機能的鉄欠乏症の治療には、鉄剤静注投与の方が鉄剤経口投与より優れることが示されている。新しい経口鉄剤のヘム鉄ポリペプチド (Heme Iron Polypeptide; HIP) が、血液透析患者の機能的鉄欠乏症治療において、鉄剤静注剤に替わる薬剤として検討された³²。ヘム鉄ポリペプチドはウシヘモグロビンに由来し、ヘム鉄は非ヘム鉄とは異なるメカニズムによって腸管から吸収される。Nissensonらは、エリスロポエチン投与を受けている貧血の血液透析患者の大部分において、HIPが鉄剤静注投与に取って代わり、鉄貯蔵を維持していることを報告した³²。有害事象データから、グルコン酸第二鉄および鉄スクロースは、鉄デキストランより安全であることが示される。鉄デキストラン製剤2種類では、INFed[®]の方がDexFerrum[®]より安全性プロファイルが良好である³³。

反応の評価

最初の反応評価では、エリスロポエチン治療に対する有効例(Hbが1g/dL増大)と無効例とが区別される。有効例では、エリスロポエチンを継続し、至適ヘモグロビン値(12g/dL)を維持する。治療無効例に対する評価を、エポエチン α で4週間後、ダーベポエチンで6週間後に行う。効果が認められない場合、一部に鉄剤補足投与を伴うエリスロポエチン増量が推奨される。エリスロポエチン投与開始8~12週間後にヘモグロビン値が1g/dL上昇した場合、用量を調節して至適ヘモグロビン値の12g/dLを維持する。投与開始から8~12週間後にヘモグロビン値に反応が認められない場合、エリスロポエチン投与を中止し、輸血を開始する。

フォローアップ治療として、各来院日における症状の再評価も含まれる。ヘモグロビン値が低下した場合、鉄濃度およびその他貧血理由を確認する。NCCNの倦怠感ガイドラインおよびNCCNの苦痛ガイドラインも参照されたい。

2週間でヘモグロビン値が1g/dLを超えて上昇した場合、25%の減量を行う。ヘモグロビン値が12g/dLを超えた場合、投与を中止する²³。ヘモグロビン値が12g/dL未満に低下した場合、前回投与量から25%減量して、投与を再開する。

エリスロポエチン投与前および投与中、数多くの因子について評価を行う必要がある。高血圧/痙攣発作、血栓症および純赤血球無形成症(PRCA)などが、エリスロポエチン投与によって生じると考えられる有害作用である。血栓症合併症リスクを抑制するため、目標ヘモグロビン値は11~12g/dLに設定すること。エリスロポエチン投与開始に先立ち、患者全員の血圧をコントロールし、投与中は定期的に監視しなければならない。癌患者を対象とした少数の試験から高血圧の発現が報告されているが、結果に統計的有意性は認められなかった。Bohliusらの試験において、エリスロポエチンが高血圧および血栓症合併症リスク増大に関与することを示す十分な証拠は示されなかった³⁴。血栓症合併症に関する最新の解析から、エリスロポエチン使用に伴う血栓症リスクの増大が明

白に示される³⁵。同じ試験から、生存期間に関しては、増悪傾向のみられることが示された。痙攣が、エリスロポエチン投与を受けている慢性腎不全患者から報告されている。エリスロポエチン投与患者におけるPRCA症例が、1998~2004年に約200例報告された。これら症例の90%以上が、米国以外で使用されているエポエチン α 製剤のEprexによって発現したものであった。エリスロポエチン製剤が無効となった患者に対してPRCAの有無を検討し、それが認められた場合、全てのエリスロポエチン製剤を中止する³⁶。

2試験から、貧血補正のためエリスロポエチン投与を受けている癌患者における生存期間の短縮が報告されている^{23,37}。Henkeらは、351例を対象とした二重盲検無作為化試験において、エポエチン α によって貧血は補正されるが、癌コントロールまたは生存期間に関して改善はみられないことを示した。ヘモグロビン値は上昇したが、無増悪生存期間の延長という利点は示されなかった²²。エリスロポエチンの至適使用ができるようなデータを臨床医に提供するため、前向き臨床試験を追加実施し、癌患者の生存期間を測定することが正当化される。

NCCN 癌および治療に伴う貧血ガイドライン委員会への開示

NCCNガイドラインを作成するための委員会会議では、毎回開始時に各委員が、研究支援、諮問委員会委員または議長事務局への参加といった形で受けた金銭的支援について開示を行った。本委員会の委員は、Amgen、Celgene、Johnson & Johnson および Ortho Biotech から支援を受けたことを明らかにした。

業界からまったく支援を受けていない委員もいる。委員会は、いずれの利害の対立も、いずれかの委員の委員会審議への参加を不許可とする十分な理由とはならないと考えた。

表 1. 非経口鉄剤投与に関する推奨事項

	鉄デキストラン	グルコン酸第二鉄	鉄スクロース
試験投与	必要 25mg を緩徐に静注	MD の判断による 25mg を緩徐に静注または点滴投与	MD の判断による 25mg を緩徐に静注
用量・用法	5 分間に 100mg 数時間で総用量が点滴投与される 範囲で増量できる	10 分間に 125mg 1 週間に 1~3 回、反復投与する 総用量点滴投与はしない	5 分間に 100mg 1 週間に 1~3 回、反復投与する 総用量点滴投与はしない
投与経路	筋注 (INFed®) 点滴静注投与	静注投与 / 点滴投与	静注投与 / 点滴投与

参考文献

1. Groopman JL, Itri L. Chemotherapy induced anemia in adults: Incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999;91:1616-1634.
2. Harrison LB, Shasha D, White C et al. Radiotherapy-associated anemia: The scope of the problem. Oncologist 2000;5[suppl 2]:1-7.
3. Henry DH. Supplemental Iron: A Key to optimizing the response of cancer related anemia to rHuEPO. Oncologist 1998;3:275-278.
4. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. N Engl J Med 1990;322:1689-1692.
5. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2001;19:2865-2874.
6. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. J Natl Cancer Inst 2001;93:1204-1214.
7. Quirt I, Robeson C, Lau CY et al. Epoetin alfa therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2001;19:4126-4134.
8. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B et al. Double blind, placebo controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. J Natl Ca Inst 2002;94(16):1211-20.
9. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. J Clin Onc 1997;15:1218-1234.
10. Glaspy JA, Tchekmedyian NS. Darbepoetin alfa administered every two weeks alleviates anemia in cancer patients receiving chemotherapy. Oncology 2002;16[10 suppl 11]:23-9.
11. Mirtsching M, Charu V, Vadhan-Raj S et al. Every two week darbepoetin alfa is comparable to rHuEPO in treating chemotherapy induced anemia. Results of combined analysis. Oncology 2002;16 [10 suppl 11]:31-6.
12. Patton J, Reeves T, Wallace J. Effectiveness of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with chemotherapy-induced anemia treated in clinical practice. Oncologist 2004;9(4):451-8.
13. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancerspecific quality of life scores: Differences between improvement and worsening. Qual Life Res 2002;11:207-221.
14. Demetri GD, Kris M, Wade J et al. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study. J Clin Onc 1998;16:3412-3425.
15. Gabilove JL, Cleeland CS, Livingston RB et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: Improvements in hemoglobin and quality of life are similar to

- three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19:2875-2882.
16. Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2606-17.
 17. Crawford J, Cella D, Cleeland C et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002;95(4):888-95.
 18. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20(19):4083-107.
 19. Grogan. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:1528-1536.
 20. Obermair A, Cheuk R, Horwood K et al. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma: Preliminary results. *Cancer* 2001;15:903-908.
 21. Dubray B, Mosseri V, Brunin F et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: A prospective study. *Radiology* 1996;201:553-558.
 22. Kumar P, Wan J, Viera F. Analysis of survival outcome and prognostic factors (PF) in the treatment of unresectable head and neck (H/N) squamous cell carcinoma (SCCa) using supra-dose intra-arterial targeted cisplatin and concurrent radiotherapy. *Proc ASCO* 1997;16:390a.
 23. Henke M, Laszig R, Rube C et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomized, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-60.
 24. Osterborg A, Brandberg Y, Hedenus M. Impact of epoetin-beta on survival of patients with lymphoproliferative malignancies: longterm follow up of a large randomized study. *Br J Haematol* 2005;129(2):206-9.
 25. Finch CA. Erythropoiesis, erythropoietin, and iron. *Blood* 1982;60:1241-1246.
 26. Brines ML, Ghezzi P, Keenan S et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10526-10531.
 27. Cleeland CS, Wang XS. Measuring and understanding fatigue. *Oncology* 1999;13(11A):91-97.
 28. Hensley ML, Lebeau D, Leon LF et al. Identification of risk factors for requiring transfusion during front line chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;81:485-489.
 29. Schwartzberg LS, Yee LK, Senecal FM et al. A randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly epoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia in patients with breast, lung, or gynecologic cancer. *Oncologist* 2004;9(6):696-707.
 30. Waltzman RJ, Croot C, Justice GR et al. Randomized comparison of epoetin alfa (40,000 U weekly) and darbepoetin alfa (200 microg every 2 weeks) in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2005;10(8):642-50.

31. Auerbach M, Ballard H, Trout RJ et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: A multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1301-1307.
32. Nissenson AR, Berns JS, Sakiewicz P et al. Clinical evaluation of heme iron polypeptide: sustaining a response to rHuEPO in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:325-30.
33. Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 2000;13:381-384.
34. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(7):489-98.
35. Bohlius J, Wilson J, Bayliss S et al. Epoetin and darbepoetin to treat cancer patients: updated meta-analysis results. *Blood* 2005 (ASH Annual Meeting Abstracts);106: Abstract 751.
36. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Blood* 2005;106(10):3343-7.
37. Leyland-Jones B; BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003;4(8):459-60.