

がん化学療法に伴う貧血に関する実態調査報告

田中 朝志¹⁾ 吉野 一郎²⁾ 牧野 茂義³⁾ 勝俣 範之⁴⁾ 高橋 孝喜⁵⁾
桑野 博行⁶⁾ 前原 喜彦⁷⁾ 西山 正彦⁸⁾

がん化学療法に伴う貧血 (Chemotherapy-induced anemia : CIA) に関する実態調査を 2010 年 9 月～11 月に実施した。がん種別の化学療法実施症例数・実施率と輸血率・輸血使用量, 貧血の程度並びに輸血に影響した要因などを分析し, 日本での現状を探った。

対象とした 8 つのがん種 (乳房, 肺, 胃, 大腸・直腸, 肝臓, 婦人科系, 泌尿器系, 悪性リンパ腫) の調査期間の化学療法実施率は 5.4～13.6% (平均 9.2%) であり, 化学療法実施症例中での輸血率は 1.6～24.0% (平均 7.5%), 1 人当たりの赤血球輸血量は 3.9～7.3 単位 (平均 5.9 単位) であった。

上記の結果をもとに厚生労働省の全国患者統計から, 1 年間にわが国でがん化学療法時の貧血に対して使用される赤血球輸血量を推計すると約 14.6 万単位となり, 赤血球製剤総供給量の 2.2% に相当した。また Hb10g/dl 以下の年間 CIA 患者数は約 17.2 万人で, 化学療法実施患者の 40% と推測された。輸血に影響する可能性のある因子として, 化学療法および放射線療法の履歴, 並びにプラチナ製剤の使用が挙げられた。

化学療法開始前の Hb 値の平均, 開始後の最低 Hb 値の平均は, 赤血球輸血を実施した症例では, 9.5g/dl および 6.9g/dl であり, 輸血を実施しなかった症例では 11.6g/dl および 10.4g/dl であった。また, 各がん種とも Hb 8.0g/dl 以上で赤血球輸血を実施した症例は少数にとどまる一方, Hb6.9g/dl 以下であっても赤血球輸血を実施しなかった症例も多数みられた。輸血副作用の比率は全国集計と比して大きな差異はみられなかった。

以上よりがん化学療法に伴う貧血に対しての赤血球輸血は極力控えられている実態が明らかとなった。患者の QOL 向上のためには, 同種血を使用せずに Hb 値の上昇を期待できる他の代替療法 (赤血球造血刺激因子製剤など) について検討する必要があると考えられた。

キーワード：がん化学療法, 貧血, 輸血率, 輸血使用量, 輸血副作用

はじめに

悪性腫瘍は, わが国の死因統計の第一位で発症数, 死亡症例数とも一貫して増加傾向にあり, 総合的な予防・治療対策が重要な疾患である¹⁾。部位別に最近の死亡率の推移をみると, 上位を占める胃・大腸などの消化管, 肺, 肝臓などの癌は横ばいから微減傾向であるが, 乳癌は増加傾向を示している。がん化学療法のためめざましい進歩により, 2000 年以降, 生存期間のさらなる延長が得られるようになり, がん患者が長期に亘っ

て化学療法を受ける機会も増えていると推測される。

しかしながら治療期間が長くなるにつれて有害事象の出現率が上がり, 薬剤耐性も顕在化しやすいという課題も有している。

がん化学療法に伴う貧血 (Chemotherapy induced anemia : CIA) は最も頻度の高い有害事象の一つであり, 患者 QOL に支障をきたすだけでなく治療を継続する上で大きな障碍にもなっている。労作時の動悸・息切れ, 全身倦怠感などの貧血に伴う症状の改善と全身

1) 東京医科大学八王子医療センター輸血部
2) 千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学
3) 虎の門病院輸血部
4) 日本医科大学武蔵小杉病院腫瘍内科
5) 東京大学医学部附属病院輸血部
6) 群馬大学大学院医学系研究科病態総合外科学
7) 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学
8) 群馬大学大学院医学系研究科病態腫瘍薬理学
〔受付日：2013 年 1 月 18 日, 受理日：2013 年 2 月 21 日〕

状態の維持のために、欧米を中心とする多くの国々では赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis stimulating agents: ESA)と輸血療法の両者が使用可能であるが、日本ではCIAに対するESA製剤の薬事承認が未だなされていないため輸血療法のみが唯一の対応法となっている。

上記の状況を踏まえ、日本癌治療学会と日本輸血・細胞治療学会が共同で実施したCIAに関する実態調査結果を解析し、問題点および今後解決すべき課題について考察したので報告する。

方 法

調査対象施設は、日本癌治療学会の代議員所属施設および日本輸血・細胞治療学会の認定医制度指定施設を中心とした164施設とし、基本調査(一次調査)と詳細調査(二次調査)に分けて実施した。

調査対象期間は2010年9月~11月の3カ月間に設定し、乳がん、肺がん、胃がん、大腸がん、肝臓がん、婦人科系がん、泌尿器系がん、悪性リンパ腫の8種類のうち、調査協力可能ながん種を各施設が選択、回答する形式とした。まず一次調査では、各施設毎に調査可能で症例数の多い5種類のがん種を選択し、上記の調査対象期間に受診した患者数(A)を集計した。次に、Aのうち、がん化学療法を実施した手術不能進行がん患者数(悪性リンパ腫の場合には進行性・再発性のがん患者数)(B)を集計し、さらにBのうち、赤血球輸血を実施した患者数(C1)と使用赤血球製剤の総単位数(C2)を集計した。また各施設で赤血球輸血を実施する際のトリガー値も調査した。二次調査では一次調査で報告された化学療法実施症例から患者ID番号の下一桁を指定し、無作為に患者の詳細データを取得した。調査項目は、①患者基本情報として、年齢、性別、化学療法・放射線療法の履歴、今回の化学療法の種類、血栓性疾患の病歴、②患者血液データとして、化学療法開始前と開始後の最低赤血球数、Hb値、血小板数、網状赤血球数、フェリチン、およびHb値が10g/dl以下の期間、8g/dl以下の期間、③輸血関連情報として、赤血球製剤・血小板製剤の使用量、副作用の有無とその症状、輸血実施判断に影響した要因などとした。統計学的解析にはスチューデントのT検定を用い、有意水準は5%とした。患者プライバシーを保護するため、必要事項を抽出した後は、データベースから患者IDと名前は削除し、仮番号で管理した。また原則として各施設の倫理委員会の承認を得ることを条件とした。

なお、今回調査対象のがん種の日本全体での推計患者数を平成23年度の厚生労働省の患者調査²⁾から引用した。

結 果

一次調査の回答施設数は65施設(回答率39.4%)であり、内訳は大学病院・分院47施設、公立・自治体病院7施設、国立病院機構の病院3施設などであった。

各がん種の回答症例数は乳房でA:20,324人、B:2,430人、C1:39人、C2:179単位、肺でA:10,466人、B:1,420人、C1:58人、C2:258単位、胃でA:11,922人、B:969人、C1:94人、C2:409単位、大腸・直腸でA:16,718人、B:1,653人、C1:58人、C2:309単位、肝臓でA:6,542人、B:353人、C1:18人、C2:71単位、婦人科系でA:13,552人、B:1,112人、C1:114人、C2:655単位、泌尿器系でA:17,654人、B:676人、C1:61人、C2:291単位、悪性リンパ腫でA:9,900人、B:1,227人、C1:294人、C2:2,151単位で、合計値はA:107,078人、B:9,840人、C1:736人、C2:4,323単位であった。

二次調査は一次調査回答施設のうち47施設(回答率87.4%)から回答があった。がん種別の症例数は、乳房213例、肺169例、胃140例、大腸・直腸309例、肝臓56例、婦人科系234例、泌尿生殖器系135例、悪性リンパ腫347例で合計1,603例であった。

癌化学療法時の推計輸血患者数と赤血球輸血量を表1に示した。今回調査対象のがん種の日本全体での推計患者数は合計121.0万人であり、全てのがん種の推計患者数150.6万人の80%を占めた。進行がんで化学療法を実施した比率は平均9.2%であり、乳房、肺、悪性リンパ腫での実施率が比較的高かった。その中での輸血実施率は平均すると7.5%だったが、実施率の低いがん種(乳房、大腸・直腸など)と高いがん種(婦人科系、悪性リンパ腫など)が認められた。化学療法実施率と輸血実施率から推計輸血患者数を算出すると合計で6,783人となり、推計患者数の0.6%に相当した。また1症例当たりの輸血量は平均5.9単位でがん種間での差異は小さかった。推計輸血量が最も多かったのは化学療法実施率・輸血実施率が高く、かつ症例当たりの輸血量が多かった悪性リンパ腫の11,734単位、次いで総患者数が多く、輸血実施率の高かった胃の6,381単位の順で、8種類のがん種合計では36,527単位だった。調査で得られた3カ月間のデータを4倍した年間推計輸血量は約14.6万単位となった。これは平成23年度の赤血球製剤の総供給量654万単位の2.2%に相当する量であった。

赤血球輸血のトリガー値(Hb値)は、特に決めていない、7g/dl、8g/dlの順に多く、6g/dlとしている施設もあった(表2)。各がん種での輸血に影響する因子をみたところ、性別・年齢に差異はみられず、化学療法・放射線療法の履歴および薬剤の種類では有意差は認めないものの、若干の差異がみられた(表3)。プラチナ製剤を含むレジメン、同製剤を含まないレジメン、

表1 今回調査での推計患者数と赤血球輸血量 (3カ月間の数値)

項目	推計患者数	化療率 (%)	輸血率 (%)	推計輸血患者数	輸血量/人 (単位)	推計輸血量 (単位)	推計化療患者数	推計 CIA 患者数
乳房	194,000	12.0	1.6	371	4.6	1,704	23,200	6,870
肺	138,000	13.6	4.1	764	4.5	3,400	18,730	8,550
胃	186,000	8.1	9.7	1,467	4.4	6,381	15,120	7,720
大腸・直腸	233,000	9.9	3.5	809	5.3	4,311	23,040	5,060
肝臓	52,000	5.4	5.1	143	3.9	563	2,800	970
婦人科系	82,000	8.2	10.3	690	5.8	3,968	6,730	4,390
泌尿器系	271,000	3.8	9.0	936	4.8	4,466	10,380	5,770
悪性リンパ腫	54,000	12.4	24.0	1,603	7.3	11,734	6,690	3,590
合計	1,210,000	9.2	7.5	6,783	5.9	36,527	106,690	42,920

*表中の各項目は以下の計算方法で算出した。

化療率：化学療法を実施した進行がん患者数/受診した患者数 (B/A)

輸血率：赤血球輸血実施患者数/化学療法を実施した進行がん患者数 (C1/B)

推計輸血患者数：推計患者数×化療率×輸血率

輸血量/人：赤血球製剤の使用総単位数/赤血球輸血実施患者数 (C2/C1)

推計輸血量：推計輸血患者数×輸血量/人

推計化療患者数：推計患者数×化療率

推計 CIA 患者数：推計化療患者数×Hb10g/dl 以下の症例の比率

表2 輸血のトリガー値

項目	回答数	比率
Hb<10g/dl	0	0%
Hb<8g/dl	13	22.8%
Hb<7g/dl	18	31.6%
Hb<6g/dl	3	5.3%
特に決めていない	23	40.3%

分子標的療法それぞれの化学療法開始前の Hb 値・開始後の最低値を比較すると、11.3g/dl・9.8g/dl、11.4g/dl・10.2g/dl、12.0g/dl・11.2g/dl とプラチナ製剤における Hb 低下度が若干大きかった(詳細データは非提示)。また各がん種での輸血の有無と化学療法開始前の Hb 値・開始後の最低 Hb 値をみると、どのがんでも輸血実施例では化学療法開始前から Hb 値の低下傾向がみられ、血小板値にも同様の傾向がみられた(表4)。貧血の割合は、全調査症例の中で Hb11g/dl 以下が 66%、10g/dl 以下が 45%、8g/dl 以下は 17% であった。

先に示した化学療法実施患者数から Hb 10g/dl 以下の CIA 患者を推計すると、年間 17.2 万人となった。がん種別では婦人科系、泌尿器系、悪性リンパ腫で貧血の頻度が高く、乳房、大腸では低かった(図1)。最低 Hb 値の分布をがん種別にみると、輸血例では Hb6.0~6.9g/dl あるいは 7.0~7.9g/dl に分布のピークがあったが、7.9g/dl 以下の症例の 43% は非輸血例であった(図2)。Hb8.0g/dl 以下の期間をがん種別にみると、1~10 日程度を示す症例が多かったが、婦人科系・悪性リンパ腫では 20 日以上に亘っている症例も少なくなかった(図3)。また非輸血例の Hb8.0g/dl 以下の期間は輸血例と同様の傾向がみられ、短期間から長期間ま

で幅広い分布を示していた。輸血副作用については、赤血球製剤で 2.2%、血小板製剤で 1.9% の発生率であった(表5)。

考 察

今回調査の対象施設は大学病院、地域のがんセンターなどの先進的な施設が中心であり、化学療法実施率や輸血実施率は全国平均よりも高くなる可能性がある。従って輸血量推計値の解釈についても注意が必要であるが、CIA に対して日本全体の輸血量の 2.2% が使用されていることが推定された。東京都輸血状況調査³⁾では疾患別の輸血使用割合において悪性腫瘍の比率が第1位で約 39% を占め、これをもとにすると CIA への輸血量は悪性腫瘍全体の約 5% と推測された。

米国で CIA に対する ESA 製剤を制限する場合の影響を試算した報告⁴⁾によると、ESA 製剤の使用をやめると年間の赤血球輸血量が 21.2 万単位から 48.1 万単位と約 50% 増加することが示され、他の比較対象試験の結果⁵⁾⁶⁾からみても日本で ESA 製剤が使用可能になれば輸血量を減少させる効果は高いと考えられた。特に最近と同種血輸血が術後合併症の増加や予後悪化に関連する独立した危険因子であることが報告されており⁷⁾⁸⁾、輸血を回避する方法について積極的に検討する必要があると思われる。

わが国の CIA への赤血球輸血はトリガー値および輸血患者の最低 Hb 値からみてほぼ厚生労働省のガイドラインに沿って適正に使用されていた。AABB など海外諸国のガイドライン⁹⁾でも赤血球輸血の開始基準は日本とほぼ同様であるが、今回の調査では CIA に対する輸血推定量(米国：48.1×2.25=108.2 万単位、日本：14.6

表3 患者背景・薬剤の種類と輸血の有無との関係

各がん種	輸血の有無	性別 (男性比率)	年齢 (平均値)	化学療法の 履歴	放射線療法の 履歴	薬剤の種類		
						プラチナ 製剤	非プラチナ 製剤	分子標的 療法
乳房	有	0% (0)	59.6 (7)	100% (7)	83.3% (5)	20.0% (1)	3.5% (6)	2.0% (1)
	無	0.5% (1)	57.2 (204)	70.2% (141)	28.4% (57)	80.0% (4)	96.5% (165)	98.0% (48)
肺	有	69.2% (9)	64.7 (13)	83.3% (10)	41.7% (5)	9.4% (9)	5.2% (3)	7.4% (2)
	無	64.9% (100)	65.3 (155)	64.0% (89)	35.9% (52)	90.6% (87)	94.8% (55)	92.6% (25)
胃	有	73.4% (14)	63.6 (19)	64.7% (11)	0% (0)	16.3% (8)	13.2% (12)	20.0% (1)
	無	71.9% (87)	63.5 (120)	66.7% (78)	4.4% (5)	83.7% (41)	86.8% (79)	80.0% (4)
大腸・直腸	有	60.0% (3)	63.4 (5)	80.0% (4)	20.0% (1)	1.4% (2)	2.1% (3)	2.6% (3)
	無	60.6% (183)	65.0 (304)	69.1% (203)	13.8% (41)	98.6% (143)	97.9% (143)	97.4% (114)
肝臓	有	60.0% (3)	64.2 (5)	80.0% (4)	40.0% (2)	8.7% (2)	10.7% (3)	0% (0)
	無	64.7% (33)	67.7 (51)	73.9% (34)	14.6% (7)	91.3% (21)	89.3% (25)	100% (6)
婦人科系	有	0% (0)	60.4 (34)	72.7% (24)	32.4% (11)	15.1% (25)	14.1% (9)	0% (0)
	無	0% (0)	58.7 (198)	78.6% (143)	23.4% (43)	84.9% (141)	85.9% (55)	0% (0)
泌尿器系	有	78.3% (18)	59.6 (23)	78.3% (18)	8.7% (2)	27.3% (18)	8.9% (5)	7.7% (1)
	無	83.9% (94)	67.4 (112)	66.4% (73)	22.5% (25)	72.7% (48)	91.1% (51)	92.3% (12)
悪性リンパ腫	有	50.0% (42)	61.5 (84)	84.5% (71)	20.5% (17)	40.6% (13)	22.7% (66)	19.4% (35)
	無	53.4% (140)	63.9 (262)	66.1% (160)	7.9% (19)	59.4% (19)	77.3% (225)	80.6% (145)
合計	有	65.2% (89)	62.1% (190)	80.4% (149)	30.8% (43)	17.4%	10.1%	8.4%
	無	66.6% (638)	63.6% (1,406)	69.4% (921)	18.9% (249)	82.6%	89.9%	91.6%

*表中の括弧内の数値は症例数を示す。

表4 血液データと輸血の有無との関係

各がん種	輸血の有無	Hb 値 (g/dl)		血小板値 (×10 ⁴ /μl)	
		化学療法 開始前	開始後 最低値	化学療法 開始前	開始後 最低値
乳房	有 (n: 7)	9.5	6.9	10.0	1.5
	無 (n: 195)	11.7	11.0	23.4	23.4
肺	有 (n: 9)	9.3	6.9	18.2	7.9
	無 (n: 156)	11.9	10.2	27.0	19.4
胃	有 (n: 15)	9.7	7.3	13.7	3.9
	無 (n: 120)	11.2	10.3	22.2	19.6
大腸・直腸	有 (n: 5)	10.6	7.1	—	—
	無 (n: 303)	12.0	11.4	20.3	16.7
肝臓	有 (n: 4)	9.1	6.3	5.0	4.2
	無 (n: 51)	11.9	10.5	14.7	11.1
婦人科系	有 (n: 34)	9.1	6.7	27.5	2.1
	無 (n: 184)	10.9	9.7	23.9	14.4
泌尿器系	有 (n: 22)	9.4	7.1	14.6	1.7
	無 (n: 107)	11.8	10.1	23.6	15.3
悪性リンパ腫	有 (n: 72)	9.2	6.9	16.1	4.0
	無 (n: 273)	11.7	10.3	21.8	14.1
合計	有 (n: 168)	9.5	6.9	15.0	3.6
	無 (n: 1,389)	11.6	10.4	22.1	16.8

万単位)には日米間で約7倍の開きがあった(米国の1単位は450m/由来であり,1単位を2.25単位と換算)。もともと日米間の1年間の総赤血球輸血量には約5倍の差がある。これは患者数や体格,身体活動能力の要求度の違いなどを反映したものとも考えられるが,今

回の調査では輸血実施の対象となるHb8.0g/dl以下の症例のうち43%では輸血が行われておらず,また米国でのCIA患者の輸血率¹⁰⁾と比して日本での輸血率が低いことが示された。このことは,日本ではより厳密にガイドラインに準拠した使用法が実践されている反面,

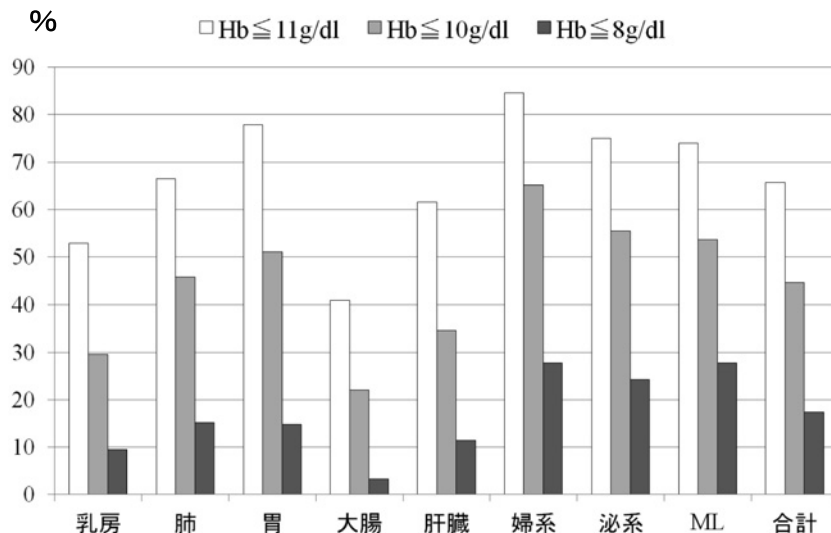


図1 各がん種での貧血症例の割合

※ML：悪性リンパ腫

個々の患者の QOL に見合った対応が不足している可能性も考えられた。がん化学療法を受けている患者へのアンケート調査において、倦怠感は吐気・嘔吐、食欲不振などと共に約 70% の患者が治療に伴う症状として挙げており、それが集中力の低下や継続歩行の困難という日常生活上の問題点に影響している。倦怠感の原因の一つが貧血であり、特に外来で化学療法を行うケースでの通院の負担を軽減させるためにもその対策は重要と思われた。

化学療法の薬剤と貧血の関係では、プラチナ製剤を含むレジメンをよく使用する肺および婦人科系の悪性腫瘍患者において、CIA の発現頻度の高いことが知られている¹¹⁾。このレジメンでは骨髄と腎臓の両方の障害を通じて貧血を引き起こしやすいとされるが、本調査においてもこの 2 つのがん種の貧血率は高かった。またプラチナ製剤に限らず強力な化学療法を行なうことの多い悪性リンパ腫や泌尿器系のがんでも貧血率は高く、薬剤と貧血には密接な関係のあることが再確認された。さらに輸血実施症例では輸血前から Hb 値の低下を認めており、以前の化学療法や反復する放射線療法により骨髄抑制状態が回復しきれない可能性もあることが想定された。

CIA に対する治療のオプションとして、世界の 100 カ国以上では ESA 製剤が使用されており、赤血球輸血量の減少効果が確認され、患者 QOL の改善効果も示唆されている¹²⁾。わが国でも ESA 製剤は腎性貧血や自己血貯血などに臨床応用されており、CIA への適応拡大に向けた治験も実施されたが、潜在的な生命に対するリスクが未解決との理由で適応承認には至らなかった。その背景には 2003 年に無作為比較対象試験¹³⁾で頭頸部がん患者の予後に悪影響を及ぼすという懸念が示され

たこと、その後乳がん¹⁴⁾、肺がん¹⁵⁾、リンパ腫¹⁶⁾においても生存期間が短縮することが示唆され、使用ガイドラインが改訂されてきたことが関与している。最新の米国のガイドラインでは、がん性貧血には適用されず、がん化学療法に伴う貧血に限定すること、がん化学療法により治療が見込める患者には使用しないこと、Hb 濃度が 10g/dl を下回るまでは投与を開始しないこと等が明記されている。しかしこのような極めて限定された使用方針は、今後の知見の集積により見直されてゆく可能性が高い¹⁷⁾と考えられている。それは従来のメタ解析では比較対照群との間に、がんの病期・患者背景因子・過去の治療歴などに不均衡のあるものが多く、導き出された結論の信頼性について検証が必要とされているからである。

ESA 製剤使用による予後悪化の機序は、Hb 濃度が必要以上に高くなると血栓塞栓症をおこしやすいこと、エリスロポエチン受容体などを介して腫瘍を増殖させること、の 2 点が挙げられている。前者については慢性腎不全患者を対象とした無作為比較試験のメタ解析¹⁸⁾でも証明されているが、Hb レベルを厳密に規定した比較対象試験²⁰⁾では血栓塞栓症の発生率や生存率に有意差を認めなかったことは注目に値する。後者については、直近の 15,000 例以上を集めたメタ解析¹⁹⁾では ESA 製剤の生存率や病気の進行についての有意な影響は検出されておらず、まだ確実なエビデンスが得られていないため、さらなるデータの蓄積が必要である。

さらに、日本では少子高齢化に伴い年々血液製剤の需要が増加しており、近い将来需給バランスが崩れる危険性も指摘されている。今後、高齢化による悪性腫瘍患者数の増加とがん化学療法の進歩による治療期間の長期化は、ますます CIA への赤血球製剤の需要を

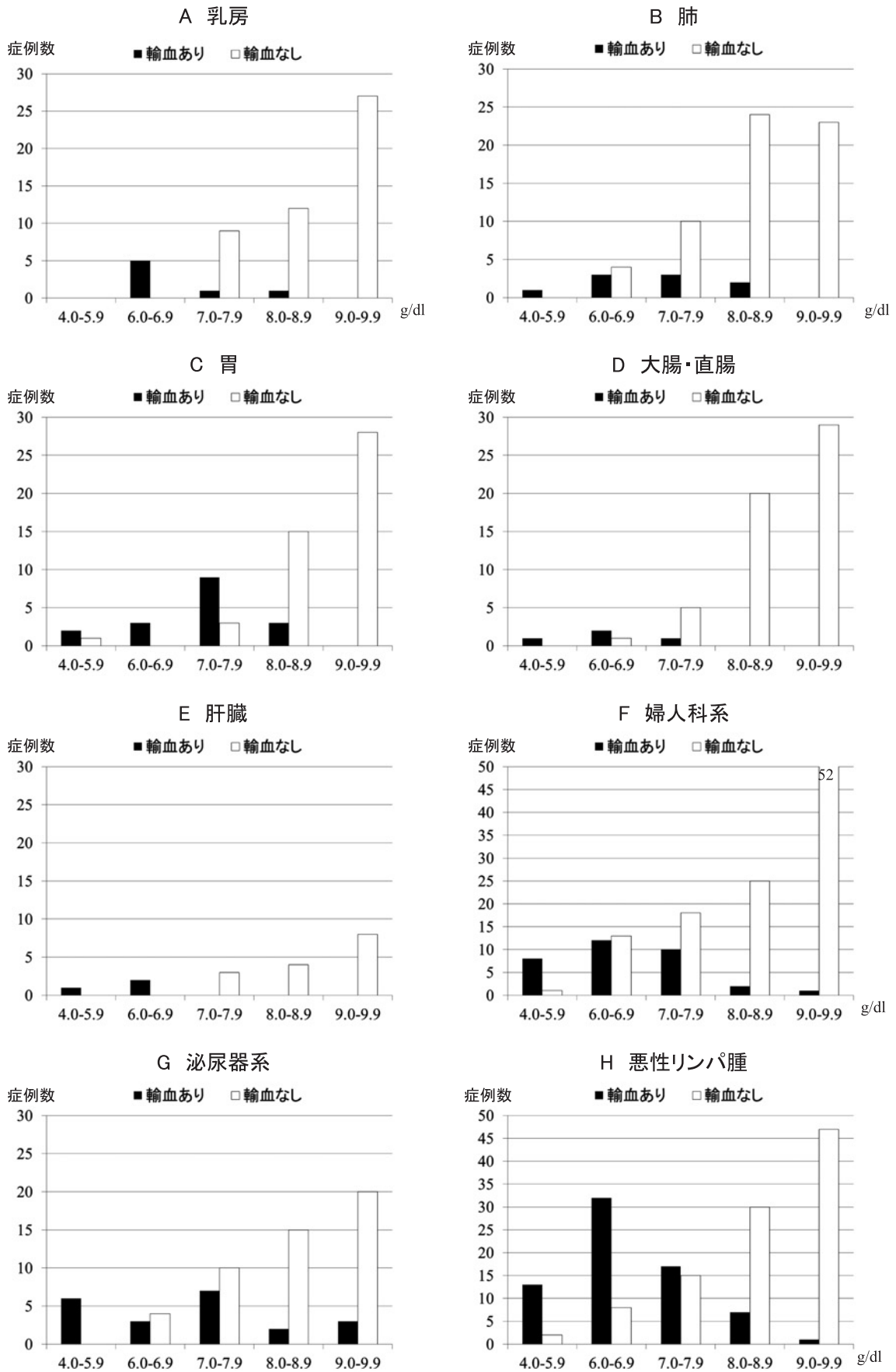


図2 各がん種での最低Hb値の分布 (Hb10g/dl未滿の症例)

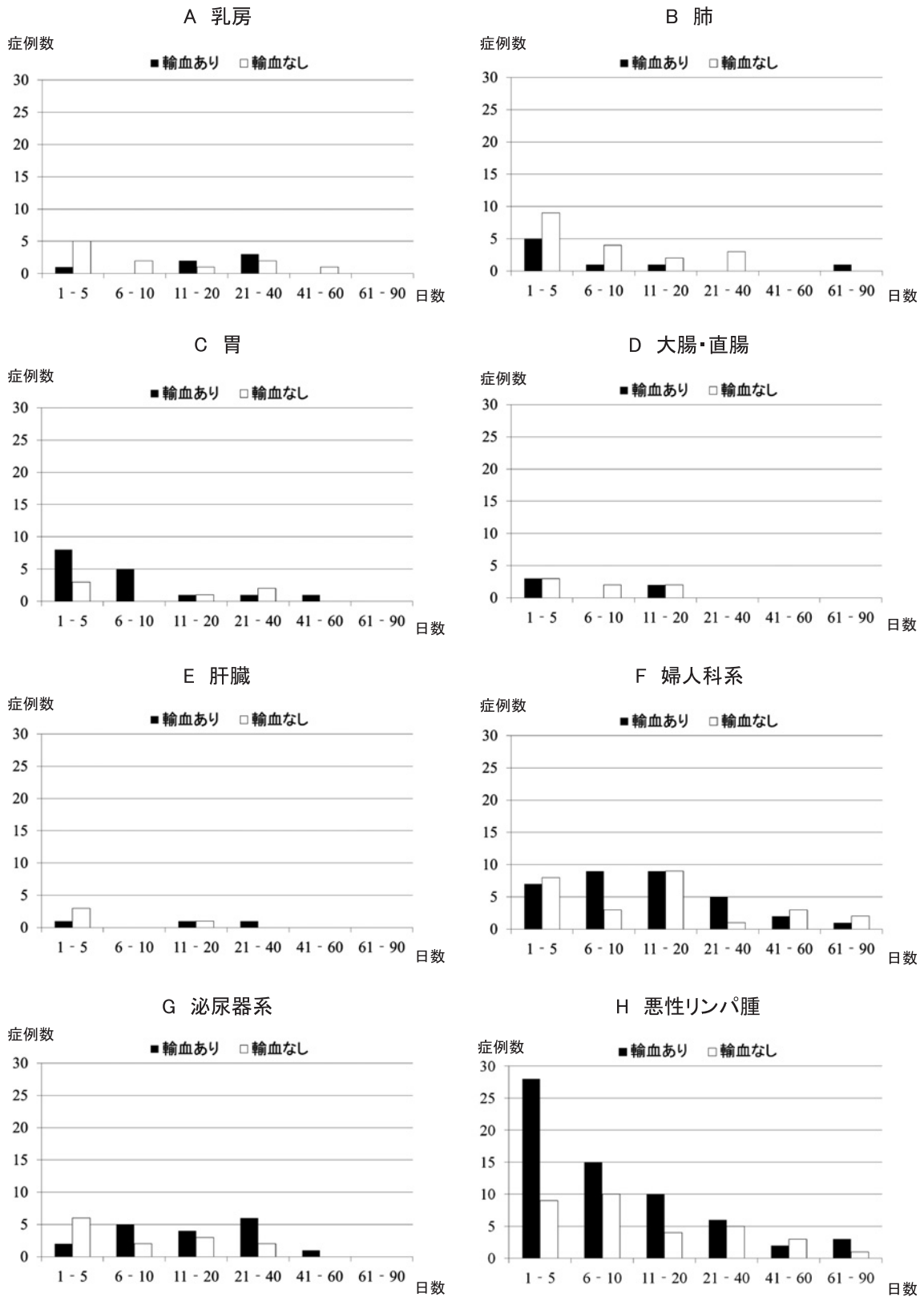


図3 各がん種でのHb8g/dl以下の期間の分布

増加させると危惧され、輸血の代替療法としてのESA製剤の利用推進は重要な意義を持つ喫緊の課題である。

結 語

今回の調査から1年間のCIA患者(Hb10g/dl以下)が17.2万人、そのうち輸血患者が2.7万人、赤血球製剤

表5 輸血使用量と副作用発生率

項目	輸血量	乳房	肺	胃	大腸・直腸	肝臓	婦人科系	泌尿器系	悪性リンパ腫	合計
	副作用率									
赤血球製剤	単位数/本数	26/13	30/15	88/43	34/11	22/11	218/112	131/70	436/216	985/491
	副作用件数/率	2/15.4%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	5/19.2%	1/1.4%	3/1.4%	11/2.2%
血小板製剤	単位数/本数	30/3	95/6	75/9	0/0	20/2	335/26	90/10	2,595/252	3,240/308
	副作用件数/率	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	1/11.1%	1/10.0%	4/1.6%	6/1.9%
合計	単位数/本数	56/16	125/21	163/52	34/11	42/13	553/138	221/80	3,031/468	4,225/799
	副作用件数/率	2/12.5%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	5/17.1%	1/1.3%	4/0.9%	12/1.5%

の輸血量が14.6万単位と推計され、それは日本全体の輸血量の2.2%に相当することが判明した。また、輸血に影響する因子として化学療法の薬剤の種類や化学療法・放射線療法の履歴などが挙げられ、輸血の実施状況としては極力控えめに行われていることが窺われた。これらのことから、患者のQOLの改善だけでなく、将来の血液製剤の需要を抑制できる可能性があるESA製剤などの代替療法を検討してゆくことが必要であり、そのためのさらなるエビデンスの蓄積が期待される。

利益相反：本調査は中外製薬（株）と協和発酵キリン（株）より日本輸血・細胞治療学会が研究助成を受けて実施された。

謝辞：本調査にご回答いただきました下記65施設の担当の皆様へ深謝致します。

名古屋大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、東北大学病院、福島県立医科大学附属病院、群馬大学医学部附属病院、九州大学病院、四国がんセンター、東京女子医科大学病院、虎の門病院、久留米大学病院、神奈川県立がんセンター、秋田大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、聖マリア病院、大阪警察病院、埼玉医科大学総合医療センター、旭川医科大学病院、東京慈恵会医科大学附属病院、東京医科大学八王子医療センター、福岡大学病院、岡山大学病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、広島大学病院、山口大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、宮崎大学医学部附属病院、倉敷中央病院、北里大学病院、大分大学医学部附属病院、長崎大学病院、鳥取大学医学部附属病院、名古屋市長大学病院、兵庫県立がんセンター、長崎医療センター、三重大学医学部附属病院、関西労災病院、自治医科大学附属病院、鈴鹿回生病院、岩手医科大学附属病院、徳島大学病院、藤田保健衛生大学病院、北海道大学病院、京都大学医学部附属病院、京都府立医科大学附属病院、香川大学医学部附属病院、磐田市立総合病院、鹿児島大学病院、大阪府立成人病センター、大阪大学医学部附属病院、NTT東日本関東病院、岡崎市民病院、昭和大学藤が丘病院、兵庫医科大学病院、日本大学医学部附属板橋病院、神戸大学医学部附属病院、大阪医療センター、東京慈恵会医科大学附属柏病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、昭和大学附属豊洲病院、新潟県立新発田病院、富山大学附属病院、愛知県がんセンター中央病院、島根大学医学部附属病院、高知赤十字病院

文 献

- 1) 厚生労働統計協会：国民衛生の動向第59巻9号(2012/2013)，厚生労働統計協会，東京，2012。
- 2) 厚生労働省平成23年患者調査の概況，(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/index.html>)。
- 3) 東京都平成22年度輸血状況調査集計結果，(http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/iryu/k_isyoku/yuket/sutyousakekka.files/22gaiyou.pdf)。
- 4) Vekeman F, Bookhart BK, White J, et al: Impact of limiting erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia on the United States blood supply margin. *Transfusion*, 49: 895—902, 2009.
- 5) Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, 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*, 19: 2865—2874, 2001.
- 6) 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 Cancer Inst*, 94: 1211—1220, 2002.
- 7) Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, et al: Intraoperative Transfusion of 1 U to 2 U Packed Red Blood Cells Is Associated with Increased 30-Day Mortality, Surgical Site Infection, Pneumonia, and Sepsis in General Surgery Patients. *J Am Coll Surg*, 208: 931—937, 2009.
- 8) Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, et al: Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg*, 147: 49—55, 2012.
- 9) Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al: Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med*, 157: 49—58, 2012.
- 10) Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, et al: Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa versus placebo in anemic patients with cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol*, 23: 2606—2617, 2005.

- 11) Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al: Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 26: 132—149, 2008.
- 12) Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al: Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*, 95: 888—895, 2002.
- 13) Henke M, Laszig R, Rube C, et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 362: 1255—1260, 2003.
- 14) Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al: Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol*, 23: 5960—5972, 2005.
- 15) Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol*, 25: 1027—1032, 2007.
- 16) Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al: Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol*, 122: 394—403, 2003.
- 17) Oster HS, Neumann D, Hoffman M, et al: Erythropoietin: The swinging pendulum. *Leukemia Res*, 36: 939—944, 2012.
- 18) Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M, et al: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet*, 369: 381—388, 2007.
- 19) Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al: Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*, 102: 301—315, 2010.
- 20) Fujisaka Y, Sugiyama T, Saito H, et al: Randomised, phase III trial of epoetin- β to treat chemotherapy-induced anaemia according to the EU regulation. *Br J Cancer*, 105: 1267—1272, 2011.

QUESTIONNAIRE-BASED SURVEY ON CHEMOTHERAPY-INDUCED ANEMIA

Asashi Tanaka¹⁾, Ichiro Yoshino²⁾, Shigeyoshi Makino³⁾, Noriyuki Katsumata⁴⁾, Koki Takahashi⁵⁾, Hiroyuki Kuwano⁶⁾, Yoshihiko Maehara⁷⁾ and Masahiko Nishiyama⁸⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University

²⁾Department of General Thoracic Surgery, Chiba University, Graduate School of Medicine

³⁾Department of Transfusion Medicine, Toranomon Hospital

⁴⁾Department of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

⁵⁾Department of Transfusion Medicine and Immunohematology, the University of Tokyo Hospital

⁶⁾Department of General Surgical Science, Gunma University, Graduate School of Medicine

⁷⁾Department of Surgery and Science, Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences

⁸⁾Department of Molecular and Cellular Pharmacology, Gunma University, Graduate School of Medicine

Abstract:

A questionnaire-based survey on chemotherapy-induced anemia (CIA) in cancer patients was conducted between September and November 2010. The number of patients treated with chemotherapy, rate of blood transfusion, volume of blood transfused, severity of anemia, and factors affecting blood transfusion were analyzed according to the type of cancer, in an attempt to clarify the current status of CIA in Japan. During the survey period, among the eight types of cancer analyzed (breast, lung, stomach, colorectal, liver, gynecologic, and urologic cancer and malignant lymphoma), chemotherapy was given to 5.4-13.6% (mean = 9.2%) of patients, among whom 1.6-24.0% (mean = 7.5%) required blood transfusion. The number of units of red blood cells transfused was 3.9-7.3 units (mean = 5.9 units) per patient.

According to a nationwide patient survey conducted by the Ministry of Health, Labour and Welfare, it is estimated that approximately 146,000 units of red blood cells, which account for 2.2% of the annual total supply of red blood cell products, are transfused to cancer patients with CIA yearly. In addition, it is estimated that annually approximately 172,000 cancer patients with CIA, accounting for 40% of patients receiving chemotherapy, have hemoglobin (Hb) levels below 10 g/dL. Possible factors affecting blood transfusion included a history of chemotherapy and radiotherapy, as well as the use of platinum agents.

In patients who received red blood cell transfusions, the average Hb level prior to chemotherapy was 9.5 g/dL, and the average lowest Hb level after starting chemotherapy was 6.9 g/dL, whereas in patients who did not receive transfusion, these values were 11.6 g/dL and 10.4 g/dL, respectively. Furthermore, in all cancer types, almost no red blood cell transfusion was performed in patients with an Hb level of 8.0 g/dL or higher, but also many patients with an Hb level of 6.9 g/dL or lower did not receive red blood cell transfusions. There was no significant difference in the ratio of adverse events following blood transfusion in this survey compared with that in the nationwide survey. The present results demonstrated the strict restriction of red blood cell transfusion to cancer patients with CIA. Therefore, there is need to consider the use of alternative therapies to allogeneic blood transfusion, such as erythropoiesis-stimulating agents, to increase Hb levels, and consequently improve the quality of life in cancer patients with CIA.

Keywords:

chemotherapy, anemia, rate of blood transfusion, volume of blood transfusion, adverse reaction under transfusion