

# 癌患者における貧血と慢性腎臓病の研究

中村 裕也\*<sup>1</sup> 土谷 健\*<sup>2</sup> 新田 孝作\*<sup>2</sup> 安藤 稔\*<sup>1,2</sup>

Prevalence of anemia and chronic kidney disease in cancer patients : clinical significance for 1-year mortality

Yuya NAKAMURA \*<sup>1</sup>, Ken TSUCHIYA \*<sup>2</sup>, Kosaku NITTA \*<sup>2</sup>, and Minoru ANDO \*<sup>1,2</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, \*<sup>2</sup>Department of Internal Medicine IV, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

## 要 旨

癌患者の貧血の有病率と重症度および慢性腎臓病(CKD)の合併率を調査し、患者の生命予後との関連を検討した。2008年4月から9月までに、東京都立駒込病院に化学療法目的で入院した癌患者231例(男/女比142/89, 平均年齢63.6±12.7歳)を対象とした。原疾患は悪性リンパ腫74例, 胃癌66例, 大腸癌33例, その他58例であった。貧血の定義と重症度は、World Health Organization(WHO)により提唱されたAnemia Toxicity Scalesに基づき、ヘモグロビン(Hb)濃度12g/dL未満を貧血と定義し、重症度を4つにgrade分類した。最新日本人推算式に基づき糸球体濾過率(GFR)を計算し、K/DOQI分類ステージ3以上に相当する推算GFR(eGFR)が60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満をCKD合併ありと定義した。貧血およびCKDと生命予後との関連は、調査後1年間の累積生存率を貧血重症度およびCKD合併の有無で層別化し、Kaplan-Meier法で分析した。また、死亡に対する貧血重症度とCKDの複合効果をCox比例ハザード法により解析した。貧血の有病率は81%(187例)で、重症度別ではgrade4(Hb<6.5g/dL)が6.9%, grade3(6.5≤Hb<8.0g/dL)が13.9%, grade2(8.0≤Hb<10.0g/dL)が29.0%, grade1(10.0≤Hb<12.0g/dL)が31.2%で、非貧血患者は19.0%であった。CKD有病率は25%であった。累積生存率は、貧血重症度の上昇に伴い低下し、非貧血患者群とgrade2以上の貧血患者群との間で有意差が得られた。また非CKD群と比べCKD群の累積生存率は有意に低下した。Cox比例ハザード解析では、CKDを合併したgrade4貧血群の死亡危険率はコントロール(非貧血・非CKD)群と比較して14倍高率であった。

結論：癌患者の貧血有病率は81%、CKD有病率は25%である。癌患者の重度貧血とCKDの合併は患者の短期生命予後に複合的に及ぼす因子である。

Prevalence of anemia, stratified by severity grades, and chronic kidney disease (CKD) was studied in cancer patients receiving chemotherapy. In addition, their relevance to 1-year survival was estimated. We investigated the demographics and clinical findings of 231 cancer patients (male : 142, female : 89) who were admitted to the Division of Chemotherapy at the Cancer and Infectious Disease Center, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital between April and September, 2008. Mean age was 63.6±12.7 years. Anemia was defined as a hemoglobin (Hb) level less than 12 g/dL and the anemia severity grades were classified according to the Anemia Toxicity Scales. Estimated glomerular filtration rate was calculated based on the formula of the Modification of Diet in Renal Disease modified for the Japanese. CKD was defined as stage 3 or more according to the K/DOQI criteria. To assess the clinical relevance of anemia and CKD to 1-year survival, we drew Kaplan-Meier curves, stratifying patients according to the anemia severity grades and the presence or absence of CKD. The joint impact of anemia grades and presence of CKD on 1-year mortality was assessed using the Cox proportional hazard analysis, adjusted for age and gender. Prevalence of anemia was 81% : 6.9% for grade 4 (Hb < 6.5 g/dL) ; 13.9% for grade 3 (6.5 ≤ Hb < 8.0 g/dL) ; 29.0% for grade 2 (8.0 ≤ Hb < 10.0 g/dL) ;

31.2 % for grade 1 ( $10.0 \leq \text{Hb} < 12.0 \text{ g/dL}$ ) and 19.0 % for non-anemia cases. Prevalence of CKD was 25 %. Survival probability of the overall or non-CKD cancer patients with anemia severity  $\geq$  grade 2 significantly decreased, as compared to that with no anemia. Survival probability of patients with CKD significantly decreased, as compared to that with no CKD. Statistically, the hazard ratio of mortality for patients with both grade 4-anemia and CKD was 14-fold higher than that for patients with neither anemia nor CKD.

In conclusion, the prevalence of anemia and CKD were unexpectedly high in cancer patients. The combination of high-grade anemia and CKD is likely to be a significant risk factor for 1-year mortality of these patients.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 38-45.

**Key words** : anemia, anemia severity grade, cancer patients, chronic kidney disease

## 緒 言

癌による貧血は、慢性炎症性貧血(anemia of chronic disorder : ACD)の一つに分類される<sup>1,2)</sup>。通常はこれに出血、癌の骨髄浸潤、溶血、栄養障害、化学療法、放射線療法などの因子が複雑に絡み合い、貧血の重症度は変化する<sup>2~4)</sup>。またその程度によって貧血が、癌患者の performance status と quality of life の低下や治療の有効性にも関係する<sup>5~13)</sup>。しかし、一般には癌患者の貧血についての認識は浅く、患者の約 80 %では適切な貧血治療がなされていないことなども報告されている<sup>14)</sup>。

透析患者を含む CKD 患者では癌の発症率および有病率が高いと報告されている<sup>15~18)</sup>。また、CKD は一般人の生命予後にかかわる重要なリスク因子として注目されており<sup>19)</sup>、癌患者においても生命予後にかかわっていると推測されるが、癌患者における「CKD 有病率」や「CKD 合併と癌患者の生命予後との関連」を検討した研究は少ない。

本論文では、化学療法治療目的で入院した癌患者を対象に、貧血の重症度別有病率および CKD 有病率を調査した。さらに、貧血重症度および CKD 合併が癌患者の生命予後に与える影響についても検討を加えた。

## 対象と方法

2008 年 4 月から 9 月までの期間に、東京都立駒込病院化学療法科に治療目的で入院した癌患者 231 例(男性 142 例, 女性 89 例)を対象とした。平均年齢は  $63.6 \pm 12.7$  歳(範囲 : 16~91 歳)であった。原疾患の種類は、悪性リンパ腫 74 例(非ホジキンリンパ腫 66 例, ホジキンリンパ腫 8 例)、胃癌 66 例, 大腸癌 33 例, 原発不明癌 10 例, 膵癌 9 例, 食道癌 6 例, 乳癌 6 例, 悪性黒色腫 4 例, 肺癌 3 例, 肉腫 2 例, 卵巣癌 2 例, 骨髄異形成症候群 2 例, ガストリノーマ 1 例, 肛門癌 1 例, 顎下腺癌 1 例, 尿管癌 1 例, 奇形

腫 1 例, 消化管間質腫瘍 1 例, 胆管癌 1 例, 下咽頭癌 1 例, 肝癌 1 例, 十二指腸癌 1 例, 前立腺癌 1 例, 胚細胞腫 1 例, 腎癌 1 例, 神経内分泌癌 1 例であった。

全例で血色素(Hb)濃度, 血清クレアチニン(Cr)値, 血清アルブミン(Alb)値, 血清 C-reactive protein(CRP)値を調査した。貧血の定義と重症度は, World Health Organization (WHO) と National Comprehensive Cancer Network (NCCN) により提唱された Anemia Toxicity Scales (ATS) に基づき, Hb 濃度  $12 \text{ g/dL}$  未満を貧血と定義し, 重症度を 4 grade に分類した。推算糸球体濾過率(estimated GFR : eGFR)を日本腎臓学会の日本人推算式 [ $\text{eGFR} (\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{Cr} (\text{酵素法})^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$  (女性  $\times 0.739$ )] に基づき計算し<sup>19)</sup>、慢性腎臓病(CKD)のステージを K/DOQI stage 分類により求めた<sup>20)</sup>。腎の形態異常と蛋白尿のデータが不十分であったため, CKD ステージ 3 以上を CKD と定義し, CKD ステージ 3 未満は一括して非 CKD とした。貧血および CKD と生命予後との関連は, 調査後 1 年目までの生存率を前方視的に調査した。なお, 本研究の内容は当院の倫理委員会で承認されたものであり, 全対象患者から同意を得たうえで実施された。

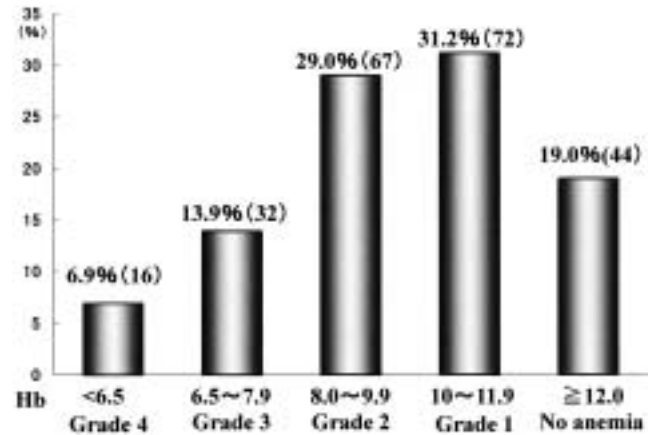
データはすべて平均値  $\pm$  標準偏差で示した。2 群間の差の検定は, 連続変数は Mann-Whitney U-test, 割合はカイ 2 乗検定を用いて行った。累積生存率は, 貧血 grade および CKD 合併の有無で層別化し, Kaplan-Meier 生存曲線を求め, CKD 有無間, 貧血 grade 間の有意差を Log-rank test 法で検定した。患者死亡に対する各貧血重症度と CKD 合併の複合効果は年齢と性別で補正した Cox 比例ハザードモデルを作成し, 死亡危険率(hazard ratio)を求めて評価した。すべての統計解析には, 統計ソフトウエア JMP(バージョン 8)を使用し,  $p < 0.05$  を統計学的に有意差ありと判定した。

**Table 1. Clinical characteristics of 231 cancer patients**

Age (range)	63.6 ± 12.7 (16~91)
Male/female	142/89
Hb (g/dL)	9.93 ± 2.22
Cr (mg/dL)	0.81 ± 0.37
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	77.9 ± 29.3
Alb (g/dL)	3.54 ± 0.62
CRP (mg/dL)	2.43 ± 4.40
Underlying cancers	
Malignant lymphoma	74
Stomach	66
Colon or rectum	33
Others	58

Data are expressed as mean ± standard deviation.

Hb : hemoglobin concentration, Cr : serum creatinine concentration, eGFR : estimate glomerular filtration rate, Alb : serum albumin concentration, CRP : C reactive protein level

**Fig. 1. Prevalence of anemia according to the anemia severity grades in cancer patients**

The patients were classified according to the Anemia Toxicity Scales. The number in parentheses indicates the number of patients.

**Table 2. Prevalence of combinations of different grades of anemia and CKD**

Anemia grades	No CKD no. (mean Hb)	CKD no. (mean Hb)	% of CKD in each grade	p value
0	35 (13.2 ± 1.02)	9 (12.6 ± 0.60)	20.5	0.1122
1	58 (10.9 ± 0.55)	14 (11.0 ± 0.60)	19.4	0.4542
2	50 ( 9.1 ± 0.55)	17 ( 9.0 ± 0.59)	25.4	0.5539
3	20 ( 7.1 ± 0.41)	12 ( 7.3 ± 0.49)	37.5	0.1775
4	11 ( 6.0 ± 0.33)	5 ( 5.8 ± 0.63)	31.3	0.5638
Overall	174 (10.1 ± 2.22)	57 ( 9.4 ± 2.18)	24.7	0.0703

Data are expressed as mean ± standard deviation.

Anemia grade '0' denotes no anemia.

p value indicates the statistical difference between no CKD and CKD groups.

CKD : chronic kidney disease, Hb : hemoglobin, no. : number

## 結 果

対象患者全体 (n=231) の患者背景を Table 1 に示した。今回の癌患者群はデータの平均値からみると中等度の貧血 (Hb 9.9 g/dL), 低 Alb 血症 (3.5 g/dL), CRP 陽性 (2.4 mg/dL) を呈し, 腎機能はほぼ正常範囲内 (eGFR 78 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 血清 Cr 0.8 mg/dL) に保たれた患者群であった。また, 観察期間中に erythropoiesis stimulating agent (ESA) 治療が施行された例はなかった。

### 1. 癌患者の貧血有病率

対象患者全体 (n=231) の貧血有病率を Fig. 1 に示した。平均 Hb 濃度は 9.9 ± 2.2 g/dL (範囲 : 4.6 ~ 15.6 g/dL) で, 貧血 (Hb < 12 g/dL) の有病率は 81 % (187 例) であった。重症

度別有病率は grade 4 (Hb < 6.5 g/dL) が 6.9 % (16 例), grade 3 (6.5 ≤ Hb < 7.9 g/dL) が 13.9 % (32 例), grade 2 (8.0 ≤ Hb < 9.9 g/dL) が 29.0 % (67 例), grade 1 (10.0 ≤ Hb < 11.9 g/dL) が 31.2 % (72 例) で, 非貧血患者は 19.0 % (44 例) であった。

### 2. 癌患者の貧血重症度と CKD 有病率

CKD 有病率と平均 Hb 濃度を貧血 grade ごとに分類して Table 2 に示した。全患者 (n=231 例) の CKD 有病率は 25 % (57 例) であった。各貧血 grade の CKD 有病率は, grade 4 が 31.3 % (16 例中 5 例), grade 3 が 37.5 % (32 例中 12 例), grade 2 が 25.4 % (67 例中 17 例), grade 1 が 19.4 % (72 例中 14 例), 非貧血患者が 20.5 % (44 例中 9 例) であったが, いずれの貧血 grade 間でも CKD 有病率に有意差はなかった。また, 各貧血 grade において平均 Hb 濃度は

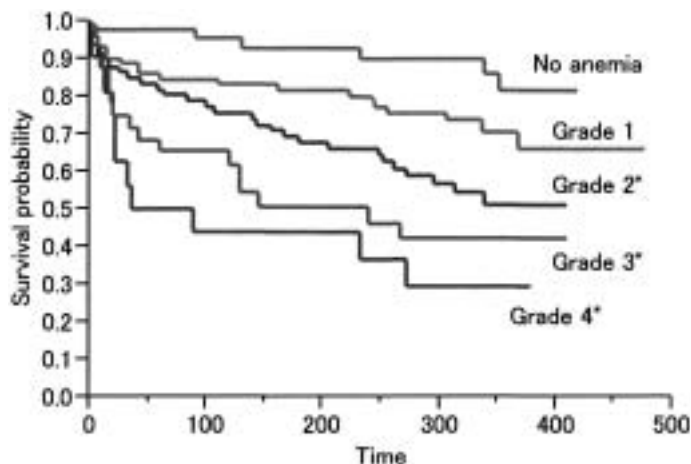


Fig. 2. One-year survival curves for overall cancer patients stratified by the anemia severity grades

Survival probability in patients with grade 2 or more decreased significantly, as compared to patients without anemia. Asterisk shows that the difference is statistically significant ( $p < 0.0001$ ).

CKD 群と非 CKD 群間で有意差はなかった。また、CKD 患者全体の平均 Hb 濃度は  $9.4 \pm 2.2$  g/dL, 非 CKD 患者全体の平均 Hb 濃度は  $10.1 \pm 2.2$  g/dL であったが、この 2 群間にも統計的有意差はなかった。

### 3. 1 年生存率と貧血重症度の関連

調査後 1 年までの貧血重症度別累積生存率曲線を Fig. 2 に示した。貧血重症度が上がるにつれて累積生存率は低下し、非貧血患者群 (No anemia) と grade 2 以上の貧血患者群との間で累積生存率は有意に差が得られた。(grade 2 :  $p = 0.0008$ , grade 3 および 4 :  $p < 0.0001$ )

### 4. 1 年生存率と CKD 合併の関連

CKD 合併による累積生存率の相違と非 CKD 群および CKD 群における貧血重症度別累積生存率曲線をそれぞれ Fig. 3a, b, c に示した。累積生存率は CKD 群で有意に低下していた (Fig. 3a ;  $p = 0.0196$ )。また、非 CKD 群、CKD 群とも貧血重症度が上がるにつれて累積生存率は低下したが、非貧血患者群 (No anemia) と貧血患者群との間での統計的有意差は、非 CKD 群では grade 2, 3, 4 のいずれでも得られたが (Fig. 3b ;  $p < 0.0001$ )、CKD 群では grade 4 でのみ得られた (Fig. 3c ;  $p = 0.0148$ )。

### 5. 死亡に対する貧血重症度と CKD の複合効果

1 年後死亡に対する貧血と CKD の複合効果を評価するために貧血 grade と CKD の有無で患者を 10 段階に分類し、年齢と性別で調整した Cox 比例ハザードモデルを作成した。計算された死亡危険率 (調整ハザード比) とその 95 %

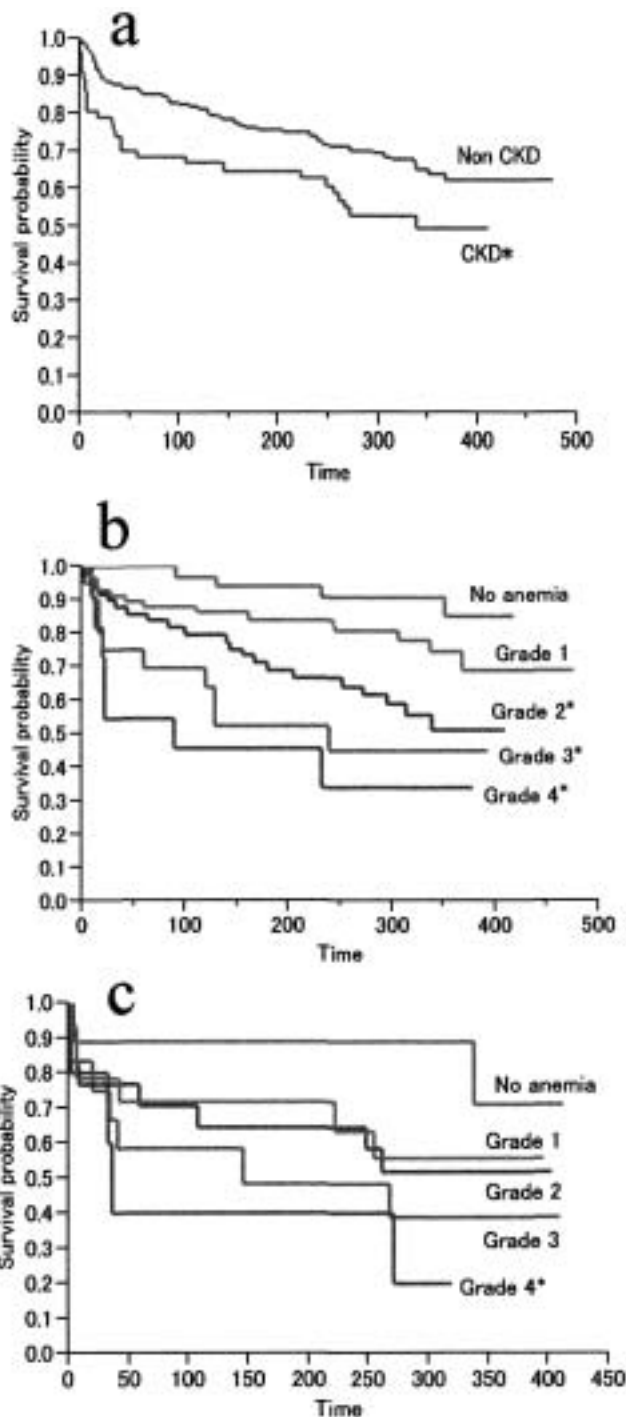


Fig. 3. Survival curves for cancer patients with or without CKD

a : Survival probability of patients with CKD was decreased, as compared to that of patients with no CKD. Asterisk shows that the difference is significant ( $p = 0.0196$ ).

b : Survival curves for non-CKD patients, stratified by the anemia severity grades. Asterisk shows that the difference is statistically significant ( $p < 0.0001$ ).

c : Survival curves for CKD patients, stratified by the anemia severity grades.

Asterisk shows that the difference is statistically significant ( $p = 0.0148$ ).



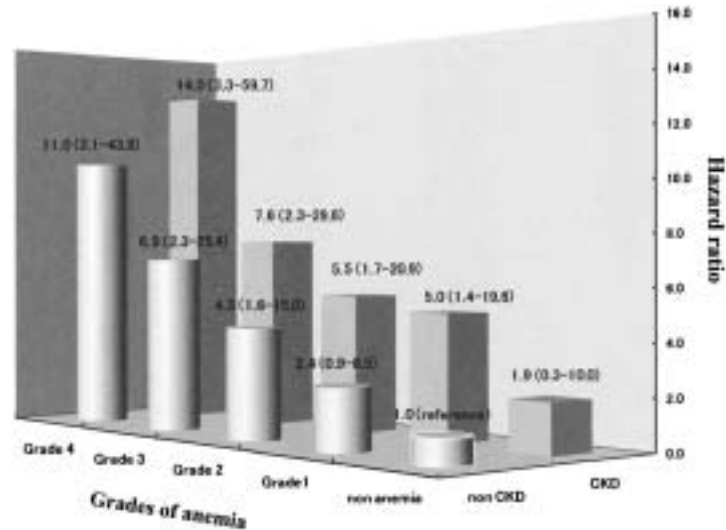


Fig. 4. Joint effects of the anemia severity grades and CKD on mortality in cancer patients.

Hazard ratio and the 95 % confidence interval are labeled on each bar. Hazard ratio for mortality increased substantially with increasing levels of the anemia severity grades in both CKD and non-CKD. The hazard ratio for the combination of grade 4 and CKD was 14-fold higher than the reference level.

信頼区間を Fig. 4 に示した。ハザード比は、CKD の有無にかかわらず貧血 grade の上昇に伴い段階的に上昇し、各 grade とも CKD を合併することでハザード比がより上昇した。非 CKD では貧血 grade  $\geq 2$ 、CKD では貧血 grade  $\geq 1$  で非貧血・非 CKD (対照) と比較して統計的有意にハザード比が上昇した。「貧血 grade 4+CKD」のハザード比は対照と比較して 14 倍高率だった。

## 考 察

化学療法目的で入院した日本人癌患者 231 例を対象として、単施設における重症度別貧血有病率を検討した。貧血有病率は 81.0 % (187 例) と高率であった。癌患者の貧血有病率を調べた最も大規模な研究は、24 カ国の多施設で担癌患者 15,367 例を検討した European Cancer Anaemia Survey (ECAS) であり、Hb < 12 g/dL の貧血有病率を 67 %としている<sup>22)</sup>。オーストラリアでも、多施設で癌患者 566 例を対象とした調査を施行し、Hb < 12 g/dL の貧血有病率は 57 %としている<sup>23)</sup>。本邦からの同様の報告は Kitano らによる 1 報のみである<sup>24)</sup>。彼らは、化学療法外来通院治療中の担癌患者 148 例の貧血有病率および重症度について検討し、有病率は 84 %であったとしている。これは、今回の報告の 81 %とほぼ同程度である。しかし、彼らの報告では

grade 2 以上の貧血は 41 %であったのに対し、今回の研究では 50 % (115 例) と +9 %高率であった。本研究での貧血有病率または重症貧血有病率が既報に比べ高かった原因は、本研究の対象患者の大半が化学療法目的の入院患者であり、癌病期が手術療法期を越えた進行癌であったこと、原疾患に非ホジキンリンパ腫 (28.6 %) および胃癌 (28.6 %) が多く含まれていたことに関係があるかもしれない。非ホジキンリンパ腫は、貧血有病率が高い血液腫瘍系の癌とされ<sup>2)</sup>、前記 ECAS の報告でも非ホジキンリンパ腫患者の貧血有病率は 77.9 % と全体平均の 67 % より高い値を示していた<sup>25)</sup>。胃癌患者の貧血合併に関しては、癌病期の進行に加え、標準化学治療の中核が貧血を誘発しやすい白金系抗癌剤であることの影響が考えられる<sup>25,26)</sup>。本研究においても胃癌患者の 64 % (42 例) がシスプラチンを投与されていた。また本来、比較にあたっては CKD 合併による腎性貧血の影響なども考慮されるべきであろう。

保存期 CKD 患者で癌の発症率が高いとする研究はあるが<sup>15)</sup>、癌患者における CKD 有病率を検討した研究はない。今井らの報告では 60 歳代の CKD ステージ 3 以上の有病率は男女ともに 15 % 前後 (男性 15.8 %, 女性 14.8 %) としているが<sup>27)</sup>、本研究で対象とした癌患者 231 例 (平均年齢 63.6 歳) の CKD 有病率は 25 % と約 1.7 倍高率であった。最近の癌患者は、高齢で糖尿病、高血圧、高脂血症など腎障

害と関連の深い合併症を癌発症前にすでに有している頻度が高い。そうした背景のうえに、腎機能障害を惹起する抗腫瘍薬(シスプラチンなどの白金系薬剤やシクロホスファミドなどのアルキル化剤)を継続投与される機会も多い。また、化学療法による免疫抑制状態の時期に、高頻度に細菌、ウイルス、真菌、結核などに感染することが多く、その治療薬や炎症・癌性疼痛に対する解熱・鎮痛薬の服用などの腎毒性を持つ薬剤への長期間曝露歴を有する患者は多い。これらが癌患者の CKD の発症に関係している可能性も考えられる。また近年、日本人を対象としたコホート研究において、貧血が CKD の危険因子であることも示された。Iseki らは 71,802 例の一般人を検討し、貧血が末期腎不全へ移行する独立した危険因子とし、1%の Ht 値上昇によりオッズ比が 0.991 (95%CI : 0.988~0.995) に低下している<sup>28)</sup>。また Mohanram らも、貧血が末期腎不全に対する独立した危険因子とし、Hb 濃度の 1 g/dL 低下に対し末期腎不全の相対リスクが 11% 上昇したとしている<sup>29)</sup>。本研究では、貧血 grade の上昇に対し CKD 有病率の有意な上昇はなかったが、癌患者において貧血有病率は 81.0% と非常に高率であり、これが CKD の進展・悪化に関与している可能性は否定できないと思われる。

癌患者の貧血と生命予後との関連を検討した研究報告は多く<sup>5~13)</sup>、癌患者の貧血は死亡にかかわるリスク因子と考えられている。Caro らは 60 論文を個々の悪性腫瘍別にメタ解析し、いずれの悪性腫瘍でも、貧血を合併した癌患者群の死亡リスクは上昇していたとしている<sup>11)</sup>。本研究では癌患者の貧血と生命予後との関連について、新しい視点から検討を行った。癌患者の貧血と生命予後を検討したこれまでの研究においては、今回のように癌性貧血を ATS grade で層別化して、生命予後を別々に解析したものはない。1 年間の累積生存率は、全患者群と非 CKD 群を対象としたとき、非貧血患者群と grade 2 以上の貧血患者群との間で有意差が得られ、CKD 患者群では grade 4 との間みに有意差があった。また、年齢と性別を考慮した Cox 比例ハザード解析では、CKD 合併にかかわらず貧血 grade の上昇に伴いハザード比は段階的に上昇した。非 CKD 患者では貧血 grade  $\geq 2$  で、CKD 患者では貧血 grade  $\geq 1$  で対照群(非貧血・非 CKD)と比較して死亡危険率は有意に上昇した。癌患者の貧血重症度分類である ATS により貧血 grade 別に累積生存率を明確にすることは、今後、本邦でも予想される癌患者の ESA 治療の際の目標 Hb 濃度を決定していくうえでも参考となる指標を与える可能性を持つ。今回のこうした結果は Hb 濃度を grade 1 (Hb  $\geq 10$ ) 程度

に保つことの重要性を示唆している。

癌患者において CKD と生命予後との関連を検討した研究はこれまでにない。一般人を対象とした研究では、CKD は生命予後の危険因子とされている。Go ら<sup>19)</sup>は、20 歳以上の 112 万人(平均年齢 52 歳)を対象に平均観察期間 2.84 年で調査し、eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の CKD 合併が、死亡の相対危険率を上昇させる重要な関連因子としている。例えば eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> を基準とした場合、100 人 1 年当たりの相対危険率は eGFR 45~59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で 1.2, eGFR 30~44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で 1.8, eGFR 15~29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で 3.2, eGFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で 5.9 と、CKD ステージの上昇とともに死亡の相対危険率も上昇したとしている。

本研究では、CKD と癌患者の生命予後との関連を Kaplan-Meier 法と Cox 比例ハザード解析で検討を行った。1 年目の累積生存率は CKD 群が非 CKD 群 (eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) と比べ有意に低下した。また、貧血 grade と CKD 合併の複合効果を検討した Cox 比例ハザード解析では、各貧血 grade で CKD を合併するとハザード比の更なる上昇を認めた。したがって、一般人と同様に、癌患者でも CKD が死亡に関連する因子である可能性が示唆された。化学療法を受けている癌患者においては CKD が治療薬や全身状態の悪化により新たにもたらされたものなのか、以前から存在していた CKD が癌を合併したことで顕在化したのかを分けて検討する必要がある。しかし、本研究の対象患者では CKD に至った腎原疾患の十分な検討は困難であった。今後 CKD 合併と生命予後のかかわりをより明確にするためにも腎原疾患の因子を含めた解析が必要であると考えている。

癌に対する治療の有無や期間および癌種や癌原病の重症度は、貧血有病率と重症度、CKD 有病率、生命予後にかかわる重要な因子と考えられる。しかし、本研究では癌に対する治療の詳細や総治療期間については十分に検討できていない点、対象患者の癌種が多岐にわたり客観的な原病の重症度を評価項目に加えて解析できていない点などを欠点にもつ。今後、そうした因子および腫瘍の種類と重症度を関連因子に含めた解析も必要であると考えている。

癌化学療法で入院中の患者における貧血有病率は 81%、CKD 有病率は 25% であった。1 年間の累積生存率は Hb  $< 10$  g/dL 群および CKD 群で有意に低下した。また最重症度貧血と CKD 合併の死亡危険率はかなり高率だった。これらは、CKD を合併する癌患者では貧血が増悪するとともに生命予後が著明に悪化する可能性を示唆する。本邦では癌

患者における積極的な貧血治療と CKD 管理の重要性についての認知度はまだ低いと考えられる。欧米では化学療法後の癌患者の貧血に対し、すでに ESA 療法が開始されているが、目標 Hb 濃度の設定など問題も多く残されている<sup>30)</sup>。癌患者の貧血の重症度と CKD の合併に注目し、これらを積極的に管理することの臨床的意義について、今後も更なる検討を行う必要がある。

### 謝 辞

本研究全般にわたり多大なご協力をいただきました東京都立駒込病院化学療法科 佐々木常雄先生、前田義治先生、岡元るみ子先生に深謝致します。

### 文 献

- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1011-1023.
- Grotto HZ. Anaemia of cancer : an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol* 2008 ; 25 : 12-21.
- Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J, Krzakowski M, Ludwig H, Pecorelli S, Schmoll H, Schneider M, Schrijvers D, Shasha D, Van Belle S. Cancer-related anemia : pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology* 2005 ; 68 : 3-11.
- Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol* 1998 ; 25 : 2-6.
- Jacobi N, Rogers TB, Peterson BA. Prognostic factor in follicular lymphoma : single institution study. *Oncol Rep* 2008 ; 20 : 185-193.
- Valencia Julve J, Alonso Orduña V, Escó Barón R, López-Mata M, Méndez Villamón A. Influence of hemoglobin levels on survival after radical treatment of esophageal carcinoma with radiotherapy. *Clin Transl Oncol* 2006 ; 8 : 22-30.
- Park SH, Lee J, Lee SH, Park JO, Kim K, Kim WS, Jung CW, Park YS, Kang WK, Park K, Kim S, Bang SM, Cho EK, Shin DB, Lee JH. Anemia is the strongest prognostic factor for outcomes of 5-fluorouracil-based first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006 ; 57 : 91-96.
- Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haioun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004 ; 104 : 1258-1265.
- Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer : a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004 ; 116 : 11S-26S.
- Bokemeyer C, Oechsle K, Hartmann JT, Schöffski P, Schleucher N, Metzner B, Schleicher J, Kanz L. Treatment-induced anaemia and its potential clinical impact in patients receiving sequential high dose chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 1066-1071.
- Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer : a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001 ; 91 : 2214-2221.
- Coiffier B. The impact and management of anaemia in haematological malignancies. *Med Oncol* 2000 ; 17 : 52-10.
- Leonard RC, Hayward RL, Prescott RJ, Wang JX. The identification of discrete prognostic groups in low grade non-Hodgkin's lymphoma. The Scotland and Newcastle Lymphoma Group Therapy Working Party. *Ann Oncol* 1991 ; 2 : 655-662.
- Denison U, Baumann J, Peters-Engl C, Samonigg H, Krippel P, Lang A, Obermair A, Wagner H, Sevelde P. Incidence of anaemia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003 ; 79 : 347-353.
- Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P, Craig JC. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1341-1350.
- Cucković C, Djukanović L, Janković, Stanojčić A, Dragičević P, Radmilović A, Lambić L, Stojanović M, Milić M, Baković J, Radović M, Labudović M. Malignant tumors in hemodialysis patients. *Nephron* 1996 ; 73 : 710-712.
- Lindner A, Farewell VT, Sherrard DJ. High incidence of neoplasia in uremic patients receiving long-term dialysis. *Cancer and long-term dialysis. Nephron* 1981 ; 27 : 292-296.
- Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1975 ; 19 : 883-886.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1296-1305.
- Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 982-992.
- National-Kidney-Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : S1-S266.
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS) : a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004 ; 40 : 2293-2306.
- Seshadri T, Prince HM, Bell DR, Coughlin PB, James PP, Richardson GE, Chern B, Briggs P, Norman J, Olver IN, Karapetis C, Stewart J ; Australian Cancer Anaemia Study Group.

- The Australian Cancer Anaemia Survey : a snapshot of anaemia in adult patients with cancer. *Med J Aust* 2005 ; 182 : 453-457.
24. Kitano T, Tada H, Nishimura T, Teramukai S, Kanai M, Nishimura T, Misawa A, Yoshikawa K, Yasuda H, Ishiguro H, Matsumoto S, Yanagihara K, Fukushima M. Prevalence and incidence of anemia in Japanese cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Int J Hematol* 2007 ; 86 : 37-41.
25. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma : findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur J Haematol* 2006 ; 77 : 378-386.
26. Cazzola M. Mechanisms of anaemia in patients with malignancy : implications for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Med Oncol* 2000 ; 17 : S11-16.
27. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 621-630.
28. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Haematocrit and the risk of developing end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 899-905.
29. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1131-1138.
30. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, Cella DF, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Rarick MU, Regan DH, Lichtin AE. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer : 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood* 2008 ; 111 : 25-41.