

## 化学療法とQOL：貧血の役割

—癌患者の性格特性の影響—

Quality of life during chemotherapy : the role of anemia  
—Influence of cancer patients' personality

東京家政学院大学 教授 (医療心理学) 重久 剛

癌病態治療研究の mission statement として Continuous improvement of the quality of healthcare が明記されている<sup>1-3)</sup>。化学療法 (cytotoxic, myelosuppressive chemotherapy) で癌患者の80ないし100%が遭遇する貧血、そして貧血によるQOLの低下 (anemia-specific quality of life deficits) の問題は、治療成績 (disease-free and over all survival) と直接結びつくものであるにもかかわらず<sup>4, 5)</sup>、その多くが見落とされ、治療が充分に行われていないことが指摘されてきた<sup>1-3, 6-14)</sup>。貧血状態によって患者自身が被る生理・心理・社会的負担は計り知れないものであり、あらゆる面 (domains) でQOLの損失を被ることになる<sup>1-3, 8, 9, 15-23)</sup>。これらの貧血関連QOLは、精力の減退 (reduced energy level)、疲れ (fatigue, debilitating tiredness)、活動力の低下 (inability to carry out daily activities)、気分がすぐれない (mood, poor feeling)、息苦しさ (dyspnoea, suffocating)、人間関係の喪失 (social interaction deficits) などに要約される<sup>10, 15-22)</sup> (表3の注1、参照)。

これらの貧血関連QOLが、貧血それ自体の治療と共にこれまでに適切に対処されてこなかった背景には、さまざまな要因の存在が指摘されている<sup>8, 23, 24)</sup>。その1つは、患者一人ひとりの特徴 (patient characteristics) がさまざまに異なるということである<sup>1, 2, 9, 25)</sup>。したがって、どのようなタイプの患者が、貧血 (cancer-related, chemotherapy-induced anemia) やその結果もたらせるQOLの低下に最も危険な状態にあるのかを明らかにするモデルの構築やデータの集積が必要であることが指摘されてきた<sup>1, 6, 9)</sup>。

癌病態や化学療法に起因する貧血とQOL低下の起り方や度合いは、患者のタイプ (体質、性格) や闘病状況によってさまざまに異なるので、癌治療開始前にこれらの要因を予め把握し適切に対処することができれば、貧血やQOL低下は回避され望ましい予後が期待される。しかしながら、発癌臓器、ステージ、癌治療法 (type, status)、化学療法開始前後のhemoglobin (Hb) レベル、貧血治療法、とりわけ輸血やerythropoietic

agents (recombinant human erythropoietin [rHu EPO、epoetin alfa]、novel erythropoiesis stimulating protein [NESP, darbepoetin alfa] など) の投与 (量、回数、期間)、貧血治療開始前後のHbレベル、Hbの上昇率、などの要因の影響については個々のデータの集積はみられるが、未だ事前の適切な貧血とQOL低下への対応策 (universally accepted guidelines) は、十分に確立されていないのが現状のようである<sup>1, 8, 9, 27)</sup>。

従来の輸血に代わって、より安全でしかもより効果的に癌の進展や化学療法に起因する貧血状態の解消をもたらす、QOLの改善と結びつくものとされるepoetin alfaの使用にも、さまざまな問題の存在が指摘されている<sup>6-9, 11, 12, 25, 27, 28)</sup>。因みにepoetin alfaの使用には、10g/dlから13g/dlの間での有効なHbレベルの上昇や維持、貧血状態の迅速な解消を導くために、一人ひとりの患者に、その都度、投与量の再調整が必要であるという困難がつきまとう。しかも40ないし50%の患者では、Hbレベルの上昇や貧血症状の解消、QOL改善への効果はみられず<sup>8, 11, 29, 30)</sup>、また有効性がみとめられるまでには、4週間以上にも及ぶ長期にわたる、何回もの投与が必要である。とりわけ、Hbレベル1g/dl以上の上昇を示す、epoetin alfaへのrespondersとnon-respondersとを識別するために有効な、信頼度の高い、sensitive, specificな早期の指標が未だ存在しないこと、またそのことによる、この高価な薬剤の使用のcost-effectivenessが確立されていないということなどが、大きな障害となっている<sup>8, 9, 17, 25, 28)</sup>。

これらの要因は、すべて個人差 (biologically determined, i.e., inherited and present since early ontogenesis)<sup>31-36)</sup>、すなわち癌患者一人ひとりの反応特性が著しく異なることによるものであり、したがってそれらの大部分は体質 (temperament, idiosyncrasy) や性格 (personality, character) の指標 (most reliable early indicators) に結びつくものと考えられている。

epoetin alfaの投与によって貧血やQOLの改善がみられない患者の約44%は、投与量を増加すると改善が

みられるようになるが<sup>8, 37)</sup>、このような responders あるいは correctors を予測する (識別する) 指標は未だ知られていない<sup>8, 30)</sup>。したがって epoetin alfa 投与前に予めどの患者が (dose の増加に鋭敏な) responder であるかを予測できれば、貧血や QOL の改善率を高めることが可能になる。これまでに検討されてきた予測因子の主なものは、epoetin alfa 投与前の erythropoietin レベル<sup>29, 38)</sup>、や投与後 2 ないし 4 週間での erythropoietin レベルの上昇率などである<sup>11, 12, 29)</sup>。しかしながら、これらの他にも多くの因子が検討されてきているにもかかわらず、いずれも epoetin alfa の効果との間に相関を示すものではあるが、信頼性の高い予後指標 (reliable single prognostic indicator) となり得るほどの強い結びつきを示すものではない。したがって、epoetin alfa の貧血や QOL 改善への効果を正確に予測する因子は未だ知られていない。

ここで注目されるのは、erythropoietic agent の投与量や回数と貧血や QOL の改善を導くその効果との関係 (dose-response relationship) に、大きな個人差がみられることである<sup>8, 34)</sup>。最初の投与で効果がみられなかった患者に投与量を増加してゆくと、そのうちの約半数 (特定の患者のみ) に効果がみられるようになる<sup>8, 37)</sup>。したがって、貧血と QOL の改善に有効な epoetin alfa の適用には、患者一人ひとりの個人的特徴 (patient characteristics)<sup>1, 9)</sup> や状況 (treatment settings)<sup>34, 35, 44)</sup> に合わせた投与計画 (individual patient-adjusted optimal dosing schedule) が必要になってくる。

表 1 は、これまでに QOL に大きな関わりをもつことが明らかにされてきた、このような癌患者一人ひとりの個人的特徴のタイプ〔性格・体質〕を示している。これらのタイプを構成するアイゼンク性格検査 (EPQ) の E、N、P、L の各次元 (特性、traits) は、発癌臓器、ステージ、術後日数、年齢、性別に関わりなく、それぞれ QOL 検査 (HRQOL-20) の総得点、身体、心理、社会面の各得点、そして貧血関連 QOL の総得点、精力、疲れ、活動性、気分、息切れ、人との交流面の各得点の、有意な予測因子となっている (表 2)。すなわち患者の E、P、L 得点が高く、N 得点が低いと、QOL 総得点や各 domain の得点は高く (すなわち全般的な QOL は良く)、また E、P 得点が低く、N 得点が高いと、貧血関連 QOL 得点は高い (すなわち貧血症状に特異的な QOL は良くない) ことが示されている。この際、HRQOL-20 の貧血関連 QOL と EPQ

の L (偽装性、dissimulation, social desirability) 得点との間に有意な相関がみられないことは、FACT-An (Anemia) や FACT-F (Fatigue)<sup>15-17)</sup> と L との間に有意な関係がみられないことと、よく一致する。このことは、HRQOL-20 の貧血関連尺度が FACT-Anemia 尺度<sup>15)</sup> と同様に、臨床的妥当性 (clinical validity) の高いものであることを示唆している。このような表 2 にみられる関係は、表 3 に示す 16 の性格・体質のタイプと 11 の QOL 得点との関係に一致する。

癌患者が、耐性型、多血質、不安抑制型の性格や体質を持っていると、身体・症状 (physical/symptomatic)、心理・機能 (psychological/functional)、社会・人間関係 (social/interpersonal) 面の QOL 得点は、他の性格や体質の患者の平均値より高く (すなわち QOL が良く)、貧血関連 QOL の得点は低い (すなわち耐性型と多血質で貧血症状に特異的な QOL が良い) ことが明らかである。これに対して逆の性格や体質の患者 (すなわち非耐性型、ゆううつ質、高不安型) では、身体、心理、社会面の QOL 得点は低く (すなわち QOL は悪く)、貧血関連 QOL 得点は高い (すなわち貧血によって QOL が悪くなっている) ことがみとめられる。このような全般的な QOL や貧血関連 QOL が良いか悪いかということは、(衝動型に、耐性型とよく似た傾向がみられるほか) これらの 6 つの性格や体質以外では、みられないことである (表 3 参照)。

このことから、貧血によって QOL が低下する性格や体質の判定結果に基づいて、癌そのものや化学療法に起因する貧血の弊害を早期に把握することができるようになれば、erythropoietic agents による貧血と QOL 損失への早期対応 (予防) が可能になるものと期待される。このようにして、非耐性型やゆううつ質また高不安型などの、貧血発症傾向の高い患者を選出し、発癌臓器別にこれらの患者一人ひとりの特徴、needs や状態 (baseline Hb level、薬剤投与後の上昇率、必要な投与回数や期間、dose の増加への responsiveness など) に見合った epoetin alfa の投与を行えば、一人ひとりの性格・体質の違いと、epoetin alfa の有効・無効との相関関係がしだいに明らかになる。そして、発癌臓器に対応した epoetin alfa の dosing が確定でき、効果の有無を予測できるようになる。貧血の治療や QOL の改善に、epoetin alfa が有効な患者と無効な患者の性格・体質の違いが明らかになれば、薬効が確実な患者だけに投与できるようになる。

まとめ

(1) 化学療法による癌患者の貧血に対する epoetin alfa の効果は、赤血球新生の促進に加えて、神経心理機能の protection による、性格機能や QOL の向上に関わっている。

Epoetin alfa confers neurotropic and neuroprotective effects<sup>26, 48, 49, 51, 52</sup>, in that it may attenuate the cognitive dysfunction associated with cancer therapy, in addition to

stimulate red blood cell production and improve QOL in cancer patients receiving chemotherapy<sup>6-8, 12, 16, 18, 50, 53-57</sup>.

Therefore, in cancer patients receiving chemotherapy, the beneficial effects of epoetin alfa on QOL could be mediated not only through enhanced erythrocyte production but also via direct effects on the CNS<sup>26</sup>. These effects are likely to depend on the (Pavlov's) types of nervous system (strong vs weak), hence temperament and personality

表1 性格・体質のタイプ (personality / temperament types)<sup>31-36)</sup>

名称	外向性 (E)	情動性 (N)	頑強性 (P)	偽装性 (L)
耐性型 (Hedonist)	+	-	+	0
衝動型 (Impulsive)	+	+	+	0
傍観型 (Spectator)	-	-	+	0
不安定型 (Insecure)	-	+	+	0
企業家型 (Entrepreneur)	+	-	-	0
複雑型 (Complicated)	+	+	-	0
懐疑型 (Sceptic)	-	-	-	0
非耐性型 (Brooder)	-	+	-	0
多血質 (Sanguine)	+	-	0	0
胆汁質 (Choleric)	+	+	0	0
粘液質 (Phlegmatic)	-	-	0	0
ゆううつ質 (Melancholic)	-	+	0	0
低不安型 (Low-anxious)	0	-	0	-
高不安型 (High-anxious)	0	+	0	-
不安抑制型 (Repressor)	0	-	0	+
不安表出型 (Defensive high-anxious)	0	+	0	+

+, 高得点 (High); -, 低得点 (Low); 0, いずれでもない (Neither).

The 16 groups of cancer patients were distinguished based on median splits of the scores of E, N, P or L of the EPQ<sup>39,40</sup>. The patients were divided into low E (7 to 16), high E (17 to 28), low N (2 to 17), high N (18 to 27), low P (5 to 12), high P (13 to 23), low L (10 to 16) or high L (17 to 20). A crossing of the three factors (E, N and P) yielded eight personality groups, and two factors (E and N, or N and L) yielded further eight groups.

表2 QOL の予測因子としての性格特性 (Standard regression coefficients for personality traits as predictors of QOL) (n = 167)

Predictor	総 QOL 得点 (Global QOL)	貧血関連 QOL (Anemia-specific QOL)
外向性 (E)	0.295 ***	- 0.209 **
情動性 (N)	- 0.172 *	0.174 *
頑強性 (P)	0.176 *	- 0.182 *
偽装性 (L)	0.168 *	- 0.086
発癌臓器 (Tumor type)	0.078	0.011
ステージ (Stage)	- 0.029	0.046
術後日数 (Days since surgery)	0.061	- 0.038
年齢 (Age)	0.090	0.050
性別 (Male)	0.107	0.116
Adj. R <sup>2</sup> (%)	21.5	11.9
F	6.07 ***	3.48 ***

\*P < 0.05; \*\*P < 0.01; \*\*\*P < 0.001.

(cf. HRQOL-20 for QOL; EPQ for E, N, P, L)<sup>39-47)</sup>

表3 性格・体質のタイプと QOL 得点 (Personality / temperament types and mean [SD] scores of QOL) (n = 167)

QOL	耐性型 (Hedonist) E <sup>+</sup> N <sup>-</sup> P <sup>+</sup>	衝動型 (Impulsive) E <sup>+</sup> N <sup>+</sup> P <sup>+</sup>	傍観型 (Spectator) E <sup>-</sup> N <sup>-</sup> P <sup>+</sup>	不安定型 (Insecure) E <sup>-</sup> N <sup>+</sup> P <sup>+</sup>	企業家型 (Entrepreneur) E <sup>+</sup> N <sup>-</sup> P <sup>-</sup>	複雑型 (Complicated) E <sup>+</sup> N <sup>+</sup> P <sup>-</sup>	懐疑型 (Sceptic) E <sup>-</sup> N <sup>-</sup> P <sup>-</sup>	非耐性型 (Brooder) E <sup>-</sup> N <sup>+</sup> P <sup>-</sup>	F
n	20	14	25	15	18	26	17	32	
総得点 (Global)	52.1(4.8)a	49.7(3.6)a	47.6(4.6)	44.6(5.2)	48.2(4.5)	46.5(5.5)	45.3(3.5)	44.1(4.0)b	9.56 ***
身体面 (Physical)	21.5(2.0)a	20.4(2.1)	20.1(2.1)	18.5(2.8)	19.2(2.6)	18.9(2.3)	18.6(2.6)	18.4(2.2)b	5.48 ***
心理面 (Psychological)	19.6(2.7)a	18.8(1.7)	17.8(2.4)	16.5(2.6)	18.5(1.9)	17.3(2.8)	17.1(1.0)	16.5(2.0)b	7.94 ***
社会面 (Social)	11.0(1.2)a	10.6(1.7)	9.8(1.5)	9.7(1.7)	10.6(1.5)	10.2(1.7)	9.7(1.4)	9.3(1.3)b	7.25 ***
An. 貧血関連 (Anemia-specific)	8.3(2.0)b	8.7(1.3)b	9.7(1.6)	10.6(2.5)	10.2(2.0)	10.4(2.0)	10.4(1.9)	11.0(1.4)a	6.02 ***
1. 精力 (Energy)	1.3(0.5)b	1.4(0.5)b	1.7(0.5)	1.8(0.6)	1.8(0.4)	1.8(0.5)	1.8(0.4)	2.0(0.2)a	3.70 ***
2. 疲れ (Fatigue)	1.7(0.6)b	1.7(0.5)	1.8(0.5)	2.2(0.8)	2.1(0.7)	2.0(0.5)	2.2(0.6)	2.2(0.5)a	3.46 ***
3. 活動性 (Activity)	1.6(0.5)b	1.5(0.5)b	1.8(0.4)	1.8(0.6)	1.8(0.6)	2.0(0.6)	1.8(0.4)	2.1(0.5)a	2.61 *
4. 気分 (Mood)	1.3(0.5)b	1.4(0.5)	1.6(0.5)	1.8(0.4)	1.9(0.4)	1.6(0.6)	1.7(0.5)	1.8(0.4)a	3.58 ***
5. 息切れ (Dyspnoea)	1.3(0.5)	1.4(0.7)	1.3(0.6)	1.5(0.5)	1.4(0.6)	1.5(0.6)	1.3(0.5)	1.5(0.6)	1.15
6. 人との交流 (Personal interaction)	1.1(0.3)b	1.4(0.5)	1.5(0.5)	1.5(0.5)	1.3(0.5)	1.4(0.5)	1.7(0.5)	1.5(0.5)	3.26 **

多血質 (Sanguine) E <sup>+</sup> N <sup>-</sup>	胆汁質 (Choleric) E <sup>+</sup> N <sup>+</sup>	粘液質 (Phlegmatic) E <sup>-</sup> N <sup>-</sup>	ゆううつ質 (Melancholic) E <sup>-</sup> N <sup>+</sup>	F	低不安型 (Low-anxious) N <sup>-</sup> L <sup>-</sup>	高不安型 (High-anxious) N <sup>+</sup> L <sup>-</sup>	不安抑制型 (Repressor) N <sup>-</sup> L <sup>+</sup>	不安表出型 (Defensive high-anxious) N <sup>+</sup> L <sup>+</sup>	F	全体 (All)
38	40	42	47		45	41	35	46		167
50.2(5.0)a	47.6(5.1)	46.6(4.3)	44.2(4.4)b	19.47 ***	47.3(4.6)	44.6(4.2)b	49.4(5.2)a	46.8(5.3)	8.69 ***	47.0(5.1)
20.4(2.6)a	19.4(2.3)	19.5(2.4)	18.4(2.4)b	8.36 ***	19.4(2.5)	18.7(2.4)b	20.5(2.4)a	19.1(2.4)	2.97 *	19.4(2.5)
19.1(2.4)a	17.9(2.5)	17.5(2.0)	16.5(2.2)b	15.56 ***	17.8(2.2)	16.4(2.3)b	18.7(2.4)a	17.7(2.4)	9.59 ***	17.6(2.4)
10.8(1.3)a	10.3(1.7)	9.7(1.5)	9.4(1.5)b	17.59 ***	10.1(1.4)	9.5(1.6)b	10.3(1.6)	10.1(1.6)	6.20 ***	10.0(1.6)
9.1(2.2)b	9.9(1.9)	10.0(1.7)	10.9(1.8)a	8.88 ***	9.7(2.0)	10.7(2.0)a	9.5(1.9)	10.2(1.9)	2.73 *	10.0(2.0)
1.5(0.5)b	1.7(0.5)	1.7(0.5)	1.9(0.4)a	4.23 **	1.7(0.5)	1.8(0.5)	1.6(0.5)	1.8(0.5)	1.30	1.7(0.5)
1.9(0.7)	1.9(0.5)	1.9(0.5)	2.2(0.6)a	3.84 **	1.9(0.6)	2.1(0.5)	1.9(0.6)	2.0(0.6)	1.73	2.0(0.6)
1.7(0.5)b	1.8(0.6)	1.8(0.5)	2.0(0.5)a	4.97 **	1.7(0.5)	2.0(0.5)	1.8(0.6)	1.9(0.6)	0.89	1.8(0.5)
1.6(0.5)	1.5(0.6)	1.6(0.5)	1.8(0.4)a	3.91 **	1.6(0.5)	1.7(0.5)	1.5(0.5)	1.7(0.5)	2.78 *	1.6(0.5)
1.3(0.5)	1.5(0.6)	1.3(0.5)	1.5(0.6)	2.19	1.3(0.5)	1.5(0.6)	1.3(0.5)	1.5(0.6)	1.10	1.4(0.6)
1.2(0.4)b	1.4(0.5)	1.6(0.5)a	1.5(0.5)	6.98 ***	1.4(0.5)	1.6(0.5)	1.3(0.5)	1.4(0.5)	1.65	1.4(0.5)

[注1]

An. 貧血関連 QOL 低下総得点 (Anemia-specific QOL deficits global score)。6 問の合計得点、six items total score。

1. 身体の調子がよくない (Physical weakness / energy loss)。Q.1. How would you describe your state of health? - Bad.
2. 疲れやすいと感じる (Fatigue / debilitating tiredness)。Q.2. How often do you feel tired? - Often.
3. 自分がしたいと思っていることができない (Unable to perform daily activities)。Q.4. Are you able to do the physical activities you would like to do? - Hardly ever.
4. 気分がすぐれない (Feeling poorly / indisposed)。Q.3. How would you describe your mood? - Bad.
5. 息苦しさや、のどつかえを感じる (Dyspnoea / suffocating)。Q.12. How often do you feel suffocating? - Often.
6. 人とのつきあいがうまくいっていない (Interpersonal relationship / Communication difficulty)。Q.18. How would you describe your relationship with your family, friends and neighbors? - Bad.

Q.1 への回答が「よくない」は、得点 3 (Response "Bad" to Q.1 scores 3)

Q.2 への回答が「よくある」は、得点 3 (Response "Often" to Q.2 scores 3)

Q.4 への回答が「できない」は、得点 3 (Response "Hardly ever" to Q.4 scores 3)

Q.3 への回答が「わるい」は、得点 3 (Response "Bad" to Q.3 scores 3)

Q.12 への回答が「よくある」は、得点 3 (Response "Often" to Q.12 scores 3)

Q.18 への回答が「うまくいっていない」は、得点 3 (Response "Bad" to Q.18 scores 3)

\*P < 0.05; \*\*P < 0.01; \*\*\* < 0.001.

- a. 他のタイプより得点が高い (Significantly higher than the average of the other three or seven types (P < 0.05)).
- b. 他のタイプより得点が高い (Significantly lower than the average of the other three or seven types (P < 0.05)).

[注2]

耐性型 (E<sup>+</sup>N<sup>-</sup>P<sup>+</sup>)、多血質 (E<sup>+</sup>N<sup>-</sup>)、不安抑制型 (N<sup>-</sup>L<sup>+</sup>) の性格・体質傾向の著しい患者は、(非耐性型、ゆううつ質、高不安型と比較して) Hb レベルが高く (>12g/dl)、貧血症状が少ないことを示唆している。

When patients were divided into two groups by Hb levels, patients with Hb levels greater than 12g/dl reported significantly less fatigue, fewer (non-fatigue) anemia symptoms, and better physical QOL, better psychological QOL, and higher global QOL<sup>15)</sup>. Hence, it seems likely that cancer patients who are hedonists, sanguines or repressors have greater Hb levels (> 12g/dl) and lesser anemic symptoms than do brood, melancholic or high-anxious patients who are anemia-prone reporting fatigue, energy loss, inability to do daily activities, etc, more frequently.

The greatest improvements in QOL occur when Hb values increase from 11 to 12g/dl, suggesting that a Hb level at or below 11g/dl may be an appropriate trigger point (to prevent QOL deterioration) in those patients whose symptoms (QOL deterioration, complications, etc) have not already necessitated intervention, therapy with epoetin alfa<sup>7)</sup>.

However, as some patients (not all patients) experience the effects of anemia (or QOL deterioration) before their Hb decreases below 11g/dl, it seems unlikely that using a standard or average Hb level as a trigger point will identify all the patients (regardless of their personality or temperament types) who could benefit from therapy with epoetin alfa<sup>8)</sup>.

The therapeutic use of epoetin alfa to stimulate red blood cell production has proven beneficial for the treatment of various anemias and improve QOL in cancer patients<sup>3, 6, 7, 11, 12, 18, 19)</sup>. The demonstrated neurotropic and neuroprotective effects of epoetin alfa could attenuate the cognitive dysfunction, psychological deficits associated with cancer, reduce immune damage, and reduce the neurotoxicities associated with chemotherapy<sup>26, 48-50, 57)</sup>. Hence, (due to the potential functions of erythropoietin in the CNS and the direct effects of the epoetin alfa) it seems likely that epoetin alfa may be more effective in restoring Hb levels and improving QOL in cancer patients with reduced (inactive) neurocognitive, stress coping or immune functions, such as brood, melancholic or high-anxious patients whose strength of nervous system is weak<sup>26, 31-36, 48, 49)</sup>.

If potential anemic cancer patients can be identified by a simple personality measurement, the more effective therapy with erythropoietic agents can be initiated before severe anemia develops. It would be of great benefit to be able to predict, in terms of these personality types underlying the QOL deficits, whether a patient is at high risk of developing further anemia and has a low tolerance of the complications of anemia and blood transfusions, leading to poor prognosis.

types, biologically determined individual differences, i.e., inherited (genetically determined) and present since early ontogenesis<sup>31-36, 61-65)</sup>.

(2) 貧血治療とQOL改善への epoetin alfa の適用には、この agent の CNS (心理機能) に及ぼす効果の検討が、その有効性 (clinical utility) を高めることになる。

Further investigation into the neurotropic and psychological effects of epoetin alfa could broaden its clinical utility for improving QOL in anemic cancer patients receiving chemotherapy.

(3) 非耐性型、ゆううつ質、高不安型 (types of weak nervous system) の性格や体質を示す癌患者は、貧血関連QOLの低下が著しく(表3)、貧血 (Hb value <11g/dl) に陥る傾向が高いことが示唆される。したがって、これらのタイプの患者は、erythropoietic agents への responder/corrector である可能性が高く、Hb level (>1 g/dl) の高い上昇率が期待される。

As opposed to hedonists, sanguines or repressors with strong nervous system, brood, melancholic or high-anxious patients with weak nervous system on inertia<sup>31-36, 46, 47)</sup> are likely to have greater anemia-

related QOL deficits, in addition to reduced global (generic) QOL. Hence, these results (Table 3) suggest that brood, melancholic and truly anxious patients with cancer are anemia-prone, having less than 11g/dl Hb level. Correlations between personality/temperament differences and epoetin alfa effects/non-effects will suggest appropriate dosing of this agent, hence effects of epoetin alfa can be predicted with greater accuracy for treating anemia and improving QOL in each patient. Clarifying the personality/ temperament differences between the patients, epoetin alfa responders and non-responders, it becomes possible to use this agent only in the patients for whom it is effective.

The brood, melancholic and high-anxious types have been shown to be cancer-prone, immunosuppressive and vulnerable to stress<sup>31-36, 58-60)</sup>, hence they may be less tolerant of cytotoxic/myelosuppressive chemotherapy than the opposite types, hedonists, sanguines or repressors. The former (anemia-prone) types of patients are expected to benefit more from epoetin alfa (showing > 1 g/dl Hb increase) than the latter (anemia-resistant) types.

## 【文献】

- 1) Nortier JWR. Quality of life during chemotherapy: What is the role of anemia and does it matter? 日本癌病態治療研究会学術講演, 2002.
- 2) Nortier JWR. Update on anemia in cancer patients: Still overlooked and undertreated. 第19回 QOL 研究会報告, 2002.
- 3) Nortier JWR, Zagari M, Vondoros C, Gagnon DD, Shilling B, Cella D. Epoetin alfa overcomes much of the QOL deficit seen in anemic cancer patients. *Eur J Cancer*, 37, 351, 2001.
- 4) Sengelov L, Kamby C, Geertsen P, Andersen LJ, von der Maase H. Predictive factors of response to cisplatin-based chemotherapy and the relation of response to survival in patients with metastatic urothelial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 46, 357-364, 2000.
- 5) Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. *Cancer*, 91, 2214-2221, 2001.
- 6) Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B: Epoetin Alfa Study Group. 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*, 11, 2865-2874, 2001.
- 7) Littlewood TJ, Nortier J, Rapoport B, Pawlicki M, de Wasch G, Vercammen E, Schuette W, Wils J, Freund M: Epoetin Alfa Study Group. Epoetin alfa corrects anemia and improves quality of life in patients with hematologic malignancies receiving non-platinum chemotherapy. *Hematol Oncol*, 21, 169-180, 2003.
- 8) Demetri GD. Anemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer*, 84, 31-37, 2001.
- 9) Ludwig H, Rai K, Blade J. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma on chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. *Hematol J*, 3, 121-130, 2002.
- 10) Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*, 91, 1616-1634, 1999.
- 11) Glaspy J. The impact of epoetin alfa on quality of life during cancer chemotherapy: a fresh look at an old problem. *Semin Hematol*, 34, 20-26, 1997.
- 12) Glaspy J, Degos L, Dicans M, Demetri GD. Comparable efficacy of epoetin alfa for anemic cancer patients receiving platinum- and nonplatinum-based chemotherapy: a retrospective subanalysis of two large, community-based trials. *Oncologist*, 7, 126-135, 2002.
- 13) Coiffier B. Retrospective analysis of hematological parameters and transfusion requirements in non-platinum chemotherapy-treated patients. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 17, 90a, 1998.
- 14) Dalton JD, Bailey NP, Barrett-Lee PJ, O'Brien MER. Multicenter UK audit of anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 17, 418a, 1998.
- 15) Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol*, 34, 13-19, 1997.
- 16) Cella D, Zagari MJ, Vondoros C, Gagnon DD, Hertz HP, Nortier JW. Epoetin alfa treatment results in clinically significant improvements in quality of life in anemic cancer patients when referenced to the general population. *J Clin Oncol*, 21, 366-373, 2003.
- 17) Cella D, Bron D. The effect of Epoetin alfa on quality of life in anemic cancer patients. *Cancer Pract*, 7, 177-182, 1999.
- 18) Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux PY, Demetri GD, Sarokhan BJ, Slavin MB, Gospy JA. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*, 3, 888-895, 2002.
- 19) Crawford J, Demetri GD, Gabrielove JL, Blasi MV, Sarokhan BJ, Glaspy J. Clinical benefits of epoetin alfa therapy in patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 3, 180-190, 2002.
- 20) Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Miaskowski C, Scherr SL, Portenoy RK, Vogelzang NJ. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue coalition. *Oncologist*, 5, 353-360, 2000.
- 21) Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*, 13, 63-74, 1997.
- 22) Khayat D. Is anemia a problem for European cancer patients and treating oncologists? *Semin Oncol*, 27, 9-11, 2000.
- 23) Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Scherr SL, Portenoy RK, Coalition TF. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *Semin Hematol*, 34, 4-12, 1997.
- 24) Lawless G, Wilson-Royalty M, Meyers J. Epoetin alfa practice pattern usage in community practice sites. *Blood*, 96, 390a, 2000.
- 25) Nowrousian MR. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer-related or chemotherapy-induced anemia in patients with solid tumors. *Med Oncol*, 15, 19-28, 1998.
- 26) Weiss MJ. New insights into erythropoietin and epoetin alfa: Mechanism of action, target tissues, and clinical applications. *Oncologist*, 8, 18-29, 2003.
- 27) Soignet S. Management of cancer-related anemia: epoetin alfa and quality of life. *Semin Hematol*, 37, 9-13, 2000.
- 28) Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients: patient selection and patient stratification for epoetin treatment. *Semin Oncol*, 25, 35-38, 1998.
- 29) Abels R. Erythropoietin for anemia in cancer patients. *Eur J Cancer*, 29A, S2-8, 1993.
- 30) Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D, for the Procrit Study Group. 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 Oncol*, 16, 3412-3425, 1998.

- 31) Ruch W. Pavlov's types of nervous system, Eysenck's typology and the Hippocrates-Galen temperaments: A empirical examination of the asserted correspondence of three temperament typologies. *Person Individ Diff*, 13, 1259-1271, 1992.
- 32) Pavlov IP. Selected works. Foreign Languages Publishing House: Moscow (Translated by S. Belsky), 1955.
- 33) Eysenck HJ. The biological basis of personality. CC Thomas: Springfield, Ill, 1967.
- 34) Eysenck HJ. Personality, stress and cancer: Prediction and prophylaxis. *Br J Med Psychol*, 61, 57-75, 1988.
- 35) Eysenck HJ. Cancer, personality and stress : Prediction and prevention. *Adv Behav Res Ther*, 16, 167-215, 1994.
- 36) Eysenck HJ. Personality and experimental psychology: The unification of psychology and the possibility of a paradigm. *J Pers Soc Psychol*, 73, 1224-1237, 1997.
- 37) Cleeland CS, Demetri GD, Glaspy J, Cella DF, Portenoy RK, Cremieux PY, Itri L. Identifying hemoglobin level for optimal quality of life: results of an incremental analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 18, 574a, 1999.
- 38) Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E, Luzi Fedeli S, Catalano G. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo. *J Clin Oncol*, 12, 1058-1062, 1994.
- 39) Eysenck HJ, Eysenck SBG. Manual of the Eysenck Personality Questionnaire. Hodder and Stoughton. London, 1975.
- 40) 重久 剛. 癌患者の QOL 測定への性格特性の影響. *Wwaves*, 7, 33-37, 2001.
- 41) Yamaoka K, Hayashi F, Hayashi C, Misumi J, Takezawa S, Maeda M, Ogoshi K. A Japanese version of the questionnaire for quality of life measurement. *Ann Cancer Res Ther*, 3, 45-53, 1994.
- 42) 山岡和枝, 林 文, 林知己夫, 重久 剛, 渡辺満利子. 性格特性の QOL 測定への影響. *健康心理学研究*, 9, 11-20, 1996.
- 43) Yamaoka K, Ogoshi K, Haruyama K, Kobayashi K, Takeda Y, Hayashi F, Hayashi C. Validity of the Japanese version of the questionnaire for quality of life measurement (QOL-20). *Int Med J*, 5, 23-29, 1998.
- 44) Yamaoka K, Shigehisa T, Ogoshi K, Haruyama K, Watanabe M, Hayashi F, Hayashi C. Health-related quality of life varies with personality types: a comparison among cancer patients, non-cancer patients and healthy individuals in a Japanese population. *Qual Life Res*, 7, 535-544, 1998.
- 45) Yamaoka K, Takeda Y, Shigehisa T, Ogoshi K, Kobayashi K, Hayashi F, Hayashi C. Health-related quality of life in Japanese lung cancer patients as determined by two questionnaires: The HRQOL-20 and the EORTC QOL-C30. *Ann Cancer Res Ther*, 11, 31-46, 2003.
- 46) 本田 宏・重久 剛. QOL-20への癌患者の回答に及ぼす4つの主要なパーソナリティ特性の影響. 第16回 QOL 研究会報告, 2001.
- 47) Shigehisa T. Eysenckian personality traits and health-related quality of life in patients with stomach, colorectal or breast cancer. *Jpn Health Psychol*, 10, 19-32, 2002.
- 48) Brines M. What evidence supports use of erythropoietin as a novel neurotherapeutic? *Oncology (Huntingt)*, 16, 79-89, 2002.
- 49) Meyers GA. Neurocognitive dysfunction in cancer patients. *Oncology(Huntingt)*, 14, 75-79, 2000.
- 50) O'Shaughnessy JA. Effects of epoetin alfa on cognitive function, mood asthenia and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer*, 3 S116-S120, 2002.
- 51) Brezden CB, Phillips KA, Abdolell M, et al. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 18, 2695-2701, 2000.
- 52) Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol*, 20, 485-493, 2002.
- 53) Fallowfield L, Gagnon D, Zagari M, et al. Multivariate regression analyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study confirm quality of life benefit of epoetin alfa in patients receiving non-platinum chemotherapy. *Epoetin Alfa Study Group. Br J Cancer*, 87, 1341-1353, 2002.
- 54) 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*, 19, 4126-4134, 2001.
- 55) Demetri GD, Gabrilove JL, Blasi MV, Hill RJ Jr, Glaspy J. Benefits of epoetin alfa in anemic breast cancer patients receiving chemotherapy. *Clin Breast Cancer*, 3, 45-51, 2002.
- 56) Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, et al. Cognitive dysfunction and chemotherapy: neuropsychological findings in perspective. *Clin Breast Cancer*, 3, S100-S108, 2002.
- 57) Clavio M, Nobili F, Balleari E, Girtler N, Ballerini F, Vitali P, Rosati P, Venturino C, Varaldo R, Gobbi M, Ghio R, Rodriguez G. Quality of life and brain function following high-dose recombinant human erythropoietin in low-risk myelodysplastic syndromes: a preliminary report. *Eur J Haematol*, 72, 113-120, 2004.
- 58) Shigehisa T. Personality and cancer: a cross-cultural perspective. *Ann Cancer Res Ther*, 4, 4-19, 1995.
- 59) Shigehisa T, Fukui I. Cancer-prone Type C personality toxic component: Suppression of emotion. *Jpn Health Psychol*, 3, 25-39, 1995.
- 60) Shigehisa T. The role of behavioral and psychosocial factors in the etiology of cancer and cardiovascular disease. *J. Tokyo Kasei Gakuin Univ*, 31, 227-240, 1991.
- 61) Benjamin J, Ebstein RP, Belmaker RH. Molecular genetics and the human personality. *Am Psychiat Publ: Washington DC*, 2002.
- 62) Crabbe JC, Phillips TJ, Buck KJ, Cunningham CL, Belknap JK. Identifying genes for alcohol and drug sensitivity: recent progress and future directions. *Trends Neurosci*, 22, 173-179, 1999.
- 63) Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274, 1527-1531, 1996.
- 64) Lesch KP. Neuroticism and serotonin: a developmental genetic perspective. In *Behavioral genetics in the postgenomic era*, Plomin R, DeFries JC, Craig IW, McGuffin P, (ed). APA Books: Washington DC, 2003.
- 65) Plomin R, Crabbe JC. DNA. *Psychol Bull*, 126, 806-828, 2000.