

## 肺小細胞癌における治療前予後因子の検討

山梨大学医学部 循環器・呼吸器内科  
渡邊一孝 菱山千祐 石原裕 久木山清貴

要旨：肺小細胞癌の予後不良因子として病期 ED、PS 低下、血清 LDH 上昇、高齢、男性、白血球数上昇、血清アルブミン低値、低 Na 血症、血清 ALP 高値、NSE 高値などが報告されており、これらを組み合わせたスコアリングシステムも提唱されている。当科で診療した肺小細胞癌 30 例 (LD17 例、ED13 例) を対象に既報のスコアリングシステムの有用性を評価した。また、自験例より抽出した 8 つの予後因子からなるスコアリングシステム (ニュースコア) を作成した。生存日数との相関は PS 単独が最も強く、既報のスコアリングシステムもニュースコアもその有用性を示すことができなかつた。他方、150 日以内の早期死亡例の判別においては、Receiver Operating Characteristic (ROC) 分析の結果ニュースコアが最も優れていた。治療前予後因子による早期死亡例の判別によって、治療開始時に予後に配慮した十分な説明を行うことができ診療に寄与するものと考えられた。

キーワード：肺小細胞癌、予後因子、スコアリングシステム、ROC 分析、早期死亡

### はじめに

肺小細胞癌は化学療法や放射線療法に感受性が高く、最近の標準的治療での MST は LD で 2 年以上、ED では約 14 カ月である。しかし、個々の症例の生存期間は MST を中心に長短があり、治療に反応せず早期に死亡する例もある。早期死亡に関連する因子、すなわち予後不良因子の中で主要なものは PS 低下と病期 ED であるが、その他には血清 LDH 上昇、高齢、男性、白血球数上昇、血清アルブミン低値、低 Na 血症、血清 ALP 高値、NSE 高値などが報告されている。また、予後を予測するために、これらを組み合わせたスコアリングシステムが提唱されているが、その有用性を検討した報告は少ない<sup>2)6)</sup>。また、診療環境の違いにより予後不良因子が時代や地域により異なっている可能性もある。

今回我々は代表的な予後予測のスコアリングシステムであるマンチェスタース

コア<sup>4)</sup>と Maestu ら<sup>5)</sup>の提唱したスコア (以下、マエツスコア) の有用性を自験例を用いて評価するとともに、自験例から新たに見出した予後因子を用いたスコアリングシステムを作成し、その有用性を評価した。

### 対象と方法

2006 年 11 月から 2011 年 7 月までの間に当科で診療した肺小細胞癌患者のうち経過が明らかな 30 例 (LD17 例、ED13 例) を対象とした。解析時に生存していたため打ち切り例となったのは 9 例であった。患者背景を表 1 に、初回治療レジメンを表 2 に示す。

マンチェスタースコアは、表 3 に示す各基準にそれぞれ 1 点を加算する合計 6 点のスコアであるが、重炭酸は自験例では測定されていなかったため除外した。マエツスコアは、表 4 に示す各基準にそれぞれ 1 点を加算する合計 5 点のスコア

表1 患者背景(n=30)

年齢	
平均(範囲)	70.9 (59-85)
性別	
男/女	26/4
病期	
LD/ED	17/13
PS	
0/1/2/3/4	6/16/6/2/0
腫瘍縮小効果	
CR/PR/SD/PD/他	5/13/4/5/3
打ち切り	9

表2 初回治療レジメン

レジメン	症例数
CDDP+ETOP+RTx	5
CBDCA+ETOP+RTx	3
CDDP+ETOP	5
CDDP+CPT-11	6
CBDCA+ETOP	3
CBDCA+CPT-11	2
CBDCA	2
CPT-11	2
RTx	1
Ope	1

である。これらの基準に従い対象症例の各スコアを算出した。

次に、自験例から新たな予後因子を見出すために、既報<sup>1)</sup>の10因子(年齢、性別、病期、PS、白血球数、血清アルブミン値、血清Na、血清ALP、血清LDH、NSE)にProGRP、CEA、脳転移、肝転移、骨転移を追加した計15因子で単変量解析(Kaplan-Meier法、Log-rank検定)を行った。その結果生存日数と有意の相関関係のあった項目を予後因子とし、これを用いた独自のスコアリングシステム(ニュースコア)を作成した。

表3 マンチェスタースコア

LDH > UNL	+1
ED	+1
Na < 132 mEq/L	+1
KPS < 60%	+1
ALP > UNL×1.5	+1
Bicarbonate < 24 mmol/L	+1
Score(total)	6

表4 マエツスコア

LDH > 225 IU/L	+1
Alb < 3.4 g/dL	+1
Neutrophils < 7.5×10 <sup>9</sup> /L	+1
ED	+1
PS > 1	+1
Score(total)	5

病期、PS、マンチェスタースコア、マエツスコア、ニュースコアのそれぞれと生存日数との相関関係をSpearmanの相関係数により、診断から150日以内の早期死亡を予測する精度をROC分析により評価した。以上の統計学的検討はJMP8.0を用いて行った。

### 結果

自験例を用いた単変量解析ではED、PS≥2、白血球数上昇、低アルブミン血症、低Na血症、血清LDH上昇、NSE上昇、骨転移ありの8因子が予後不良因子として抽出された(表5)。この8因子にそれぞれ1点を加算して合計8点とするニュースコアを作成した。これはマエツスコアに血清Na値、NSE、骨転移の3因子を追加した形となった。

病期、PS、マンチェスタースコア、マエツスコア、ニュースコアの5項目と生存日数との相関係数はそれぞれ $\rho = -0.235$ 、 $-0.666$ 、 $-0.431$ 、 $-0.641$ 、 $-0.614$

であり、PSが最もよく生存日数と相関していた。ニュースコアの相関係数はマエツスコアと同程度であった(図1)。

150日以内の死亡の検出を指標としたROC分析では、病期、PS、マンチェスタースコア、マエツスコア、ニュースコアのROC曲線下面積(AUC)はそれぞれ0.630、0.727、0.672、0.805、0.833であった。すなわち、ニュースコアのAUCが最も高く、150日以内の早期死亡例の検知にPSや病期、既報のスコアより有効であることが示唆された。

ニュースコアにおいてAUCが最も大きくなる5点の時に、早期死亡例を検知する感度は66.7%、特異度は100%であった。そこで、ニュースコア4点以下の群(Aグループ、26人、打ち切り9人)と5点以上の群(Bグループ、4人、打ち切り無し)に分けると、MSTは各々429日(95%CI 256-650日)、80.5日(95%CI 35-147日)であり、生存曲線に有意な差(Kaplan-Meier法、Log-rank検定、 $p<0.0001$ )が認められた(図2)。

### 考察

本研究では、自験例の解析から肺小細胞癌の予後因子として8つの項目を抽出し、それを用いたスコアリングシステムが既存のスコアリングシステムと比較して、生存日数との相関の程度は同等であったが早期死亡の予測精度では優れていたことを示した。

肺小細胞癌の予後因子に関するこれまで多くの報告がほぼ一致して挙げているのはPSである。この他には病期や性別を挙げる報告が多い<sup>1)</sup>。肺小細胞癌の病期がTNM分類ではなくLD/EDで表現されるのは転移リンパ節の広がり予後

表5 単変量解析

		患者数	1生率 (%)	P値
Age	<70	11	66.3	0.0714
	≥70	19	34.7	
Gender	Male	26	44.5	0.9134
	Female	4	50.0	
病期	LD	17	69.7	0.0197*
	ED	13	10.6	
PS	0, 1	22	65.8	<0.0001*
	2, 3, 4	8	0	
WBC count (x10 <sup>3</sup> /μl)	<10	25	52.3	0.0012*
	≥10	5	20.0	
Serum Albumin (g/dl)	<4	3	0	<0.0001*
	≥4	27	51.3	
Serum Na (mEq/l)	<135	3	0	0.0015*
	≥135	27	51.6	
Serum ALP	Normal	26	49.0	0.1141
	Elevated	4	25.0	
Serum LDH	<330	22	53.7	0.0332*
	≥330	8	20	
NSE	Normal	13	60.6	0.0391*
	Elevated	17	32.2	
ProGRP	Normal	5	80.0	0.0702
	Elevated	25	38.1	
CEA	Normal	9	63.5	0.1375
	Elevated	21	38.4	
BRAMeta	あり	3	50.0	0.9016
	なし	27	45.6	
HEP meta	あり	7	0	0.1777
	なし	23	54.7	
OSS meta	あり	5	0	0.0106*
	なし	25	54.2	

と一致しないからとされているが、他方ではLDの中でも縦隔リンパ節や鎖骨上窩リンパ節への転移のない方が予後が良いとする報告<sup>7)</sup>、また、EDの中でも転移臓器の個数や転移部位により予後が異なるとの報告<sup>8)</sup>もある。また、女性の方が予後良好との報告も多い<sup>1)</sup>。

血液検査ではLDH上昇、低Alb血症、ALP上昇、NSE上昇、WBC上昇を予後因子とする報告がみられるが、LDH以外は報告によりまちまちである<sup>1)</sup>。ま

た、最近ではシフラス上昇や血清尿酸値上昇を予後不良因子として挙げる報告<sup>9)11)</sup>もみられる。これまでの研究は数百から数千例を対象とし、多変量解析で予後との関連を解析したものが多いが、PS と病期と血清 LDH 以外は必ずしも同じ結果とならないことは、この領域の研究の難しさを示しているのかもしれない。

本研究では、対象症例が少数であったため単変量解析で生存日数と有意の相関があった8つの項目を予後因子と判断した。その内 PS、病期、血清 LDH、血清 Na、血清 Alb、NSE、白血球数はこれまでの報告と概ね共通する項目であったが、骨転移の有無を予後因子として挙げたのは本研究が初めてであった。既報では ALP を予後因子として挙げているものがいくつか見られるが、諸外国では骨シンチがルーチンに行われていないため、潜在的な骨転移の存在を ALP が反映していた可能性がある。

これまで肺小細胞癌の予後因子を組み合わせたスコアリングシステムがいくつか提唱されてきた。当初は PS と検査結果のみで病期を含まないものが多く、Royal Marsden グループ<sup>2)</sup>は PS、血清アルブミン、ALT の3項目、London グループ<sup>3)</sup>は PS、血清ナトリウム、血清アルブミン、ALP の4項目、また、Kawahara ら<sup>4)</sup>は LDH、PS、血清ナトリウムの3項目により患者を予後の異なるグループに分類できることを示した。その後に提唱されたマンチェスタースコアおよびマエツスコアは病期を含んでいるが、これは CT など画像検査の発達のため病期診断の精度が増してきたことが一因と思われる。しかし、自験 30 例に病期を含んだ後 2 者のスコアリングシステムを適用したが、生存日数との相関は PS 単独の方が強く、これらのスコア

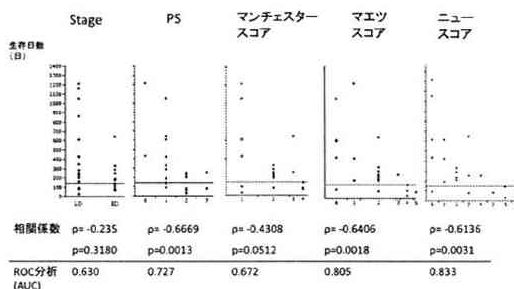


図 1. 生存日数と各指標との相関、および早期死亡の ROC 分析

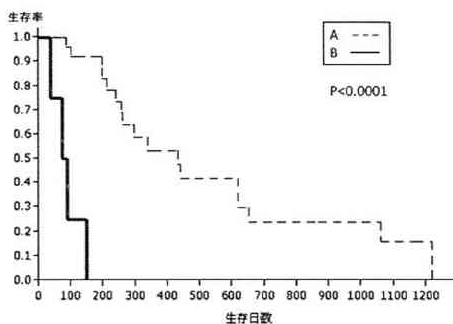


図 2. New score による予後分類

リングシステムの有用性は示されなかった。また、今回我々が作成したスコアも生存日数との相関係数は PS のそれに及ばなかった。

他方、150 日以内の早期死亡の検出を指標とした ROC 分析では我々のスコアが最も優れていた。これは、予後因子を抽出した集団にその予後因子からなるスコアリングシステムを適応したための当然の結果とも考えられるため、今後我々のスコアリングシステムを他の患者集団に適応することによりその有用性を検証する必要がある。

### 結語

PS 低下、ED 以外にも予後不良に関与する因子があり、これを考慮することにより、より正確に予後を推測し、診療に役立てることができる可能性がある。

## 引用文献

- 1) Yip D, Harper PG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer* 2000; 28: 173-185.
- 2) Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM, et al. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1985; 45: 2878-2882.
- 3) Vincent MD, Ashley SE, Smith IE. Prognostic factors in small cell lung cancer: a simple prognostic index is better than conventional staging. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1589-1599.
- 4) Cerny T, Blair V, Anderson H, et al. Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 1987; 39: 146-149.
- 5) Maestu I, Pastor M, Gómez-Codina J, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: a new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 547-553.
- 6) Kawahara M, Fukuoka M, Saijo N, et al. Prognostic factors and prognostic staging system for small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 158-165.
- 7) Shepherd FA, Ginsberg RJ, Haddad R, et al. Importance of clinical staging in limited small-cell lung cancer: a valuable system to separate prognostic subgroups. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1592-1597.
- 8) Ihde DC, Makuch RW, Carney DN, et al. Prognostic implications of stage of disease and sites of metastases in patients with small cell carcinoma of the lung treated with intensive combination chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 500-5007.
- 9) Pujol JL, Quantin X, Jacot W, et al. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39: 131-138.
- 10) Hog S, Cho BC, Choi HJ, et al. Prognostic factors on small cell lung cancer: a new prognostic index in Korean patients. *Oncol* 2010; 79: 293-300.
- 11) Winter MC, Potter VA, Woll PJ. Raised serum urea predicts for early death in small cell lung cancer. *Clin Oncol* 2008; 20: 745-750.