

肺癌の病態と予後に関する臨床的検討

岡山大学 平木内科

(主任：平木潔教授)

本村郁郎・大熨泰亮・高野純行・大沢 汎

安原尚蔵・渡部達夫・杉山元治・平木 潔

〔昭和49年8月3日受稿〕

はじめに

悪性腫瘍の進展にともない宿主内部環境に種々の破綻が生じ、これが蛋白、酵素などの異常として検査成績に反映されることは従来より広く知られている。¹⁾²⁾ われわれもこれまでに各種悪性腫瘍患者の血清蛋白像、血清糖蛋白量、血清LDH活性、血漿fibrinogen量などについて種々検討を試み、これらが悪性腫瘍の進展度と比較的よく相関し、癌化学療法症例においてはその変動が治療効果と並行する事実を認めている。³⁾⁴⁾

そこで今回は肺癌症例において、確定診断時に得られたかかる検査成績がいかなる病態生理学的意義を有するかを検討する目的で、確定診断時の諸検査成績と臨床病期、さらには生存期間との関連性を追及し、若干の知見を得たのでその成績を報告する。

方 法

まず過去10年間にわれわれが取扱った肺癌症例115例について、確定診断時の血色素量、赤沈値、血清鉄値、血清albumin値、 α_1 -acid glycoprotein値、LDH活性、cholinesterase活性、血漿fibrinogen量と臨床病期との関連性を検討した。続い

表-2

○ 病態指数 =	$\frac{\text{各種検査成績の点数の総和}}{\text{検査項目数 (原則として 8 項目)}}$
	(従って病態指数1.00は最も良好な病態を表わし、3.00は最悪の病態を示す。)
○ 病態生理学的病期 (biological status)	
	病態指数1.00~3.00を3段階に等分し
	1.00-1.66 : excellent
	1.67-2.33 : moderate
	2.34-3.00 : poor

て確定時の上記諸検査データをほぼ完全に具備している最近の71症例については個々の検査成績とその後の生存期間との相関度を算出した。さらにこれらの症例の病態生理学的背景を総括的に表わす目的で、それぞれの検査成績に正常値からの逸脱度に従って点数を与え(表-1)、その点数の総和を検査項目(原則として8項目)で除した値を病態指数としこれにあてた。またこの指数をその程度に従って excellent, moderate, poor の3段階に等分しこれを病態生理学的病期とし、臨床病期に対応せしめた(表-2)。そして非手術例についてはかかる病態指数と生存期間の相関性を検討すると共に病態生理学的

表-1 各種検査成績の逸脱度に従った点数

	1 点	2 点	3 点
hemoglobin (g/dl)	13.0以上	12.9-10.0	9.9以下
serum iron (μ g/dl)	80 "	79-40	39 "
serum albumin (*)	80 "	79-60	59 "
cholinesterase (Δ PH)	0.80 "	0.79-0.60	0.59 "
α_1 -acid glycoprotein (mg/dl)	100以下	101- 150	151以上
fibrinogen (mg/dl)	300 "	301- 600	601 "
LDH (u.)	200 "	201- 400	401 "
ESR (mm/h)	30 "	31-60	61 "

*同一年代の正常人平均値に対する百分率

表-3 臨床病期分類による Stage と各種検査成績 ± SD

	Stage, I	II	III	IV	
hemoglobin	82.3±9.9	83.0±9.8	74.1±11.9	75.8±14.1	n. s
serum iron	89.8±39.3	80.2±39.1	48.4±37.5	63.5±35.3	n. s
serum albumin	82.8±9.8	81.4±14.4	71.1±16.5	71.2±13.8	n. s
fibrinogen	445±140	563±188	609±178	583±163	↔ P<0.05
α ₁ -acid glycoprotein	77.7±22.6	132.7±45.3	162.7±43.4	145.0±48.1	↔ P<0.01
cholinesterase	0.84±0.16	0.83±0.19	0.67±0.11	0.67±0.14	↔ P<0.01
LDH	235±113	250±136	240±60	425±295	↔ P<0.05
ESR	27.1±32.1	44.2±27.1	81.2±45.6	58.1±42.0	n. s

病期別の生存期間を比較検討した。

化学療法の効果判定は原則的に胸部平面X線フィルムにおいて、腫瘍径の25%以上の縮小を認めたものを有効とし、しからざるものを無効と判定した。

成績と考察

まず確診時の臨床病期と血色素量, 赤沈値, 血清鉄値, 血清 albumin 量, α₁-acid glycoprotein 値, LDH 活性, cholinesterase 活性, 血漿 fibrinogen 量などを対比した。表-3のごとく, stage-I とIIの間に差異が認められるものに α₁-acid glycoprotein と fibrinogen があり, cholinesterase は stage II とIIIの間に, LDH は stage III とIVの間に有意差が示された。α₁-acid glycoprotein, fibrinogen は肺門リンパ節転移の有無と相関し, LDH 活性の上昇とか cholinesterase の低下は病期の更なる進行を示すものと考えられる。

次に非手術症例のうちで制癌療法(化学療法あるいは放射線療法)に全く反応を示さず, 自然経過とほぼ等しい経過をたどったと考えられる症例について, 確診時のこれら検査成績とその後の生存期間の相関度を検討した(表-4)。その結果 α₁-acid glycoprotein では r=-0.641, fibrinogen では r=

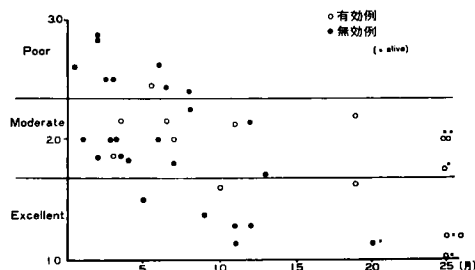
表-4 各種検査成績と生存期間の相関度

(非手術例で各種の治療効果なく自然経過に等しいと考えられる症例を抽出して検討)	
α ₁ -Acid glycoprotein	: r=-0.641
Cholinesterase	: r=0.501
Fibrinogen	: r=-0.385
Fe	: r=0.204
Albumin	: r=0.186
LDH	: r=-0.184
ESR	: r=-0.181
Hemoglobin	: r=0.141

-0.385と共に有意の負の相関が示され, 確診時これらが高値を呈する症例は治療無効の場合, その後の生存期間が短いことを示している。また cholinesterase には r=0.501と有意の正の相関が認められ, これが低値の症例は予後不良と考えられる。また有意とはしがたいが血清鉄, 血清 albumin なども同様の傾向を示している。

次に表-2の方法に従って stage III, IV期症例を中心に病態指数を算定し生存期間との関係を検討した(図-1)。その結果制癌療法に全く反応せず自

図1 病態指数と生存期間の関係



然経過に等しいと思われる経過をたどった症例では確診時に算定された病態指数とその後の生存期間には明らかな負の相関が示された。本図に示される如く病態生理学的に poor stage に属する症例においては制癌療法が奏効した症例は稀であり, 有効例のほとんどは moderate あるいは excellent stage に属していた。しかし治療が奏効してもその多くは他の無効例とほぼ等しい負の回帰を示しており, 生存期間からは有効とは判定し得ない。一方24ヶ月以上生存した6症例は予想される回帰直線より明らかに右方に偏位しており, これら症例は生存期間を指標とした場合にも有効と判定されよう。

続いてこれらの症例について臨床病期別の生存曲

肺癌において臨床病期の設定は治療方針の決定、予後の推定に対して重要な意義を要するが、非手術例、特にⅢ、Ⅳ期の症例においては臨床病期と生存期間は必ずしも平行していない。むしろ総腫瘍量とかその占拠部位、組織型などの因子に支配されるものようであり、われわれの集計においてもⅢ期症例の多数を占める癌性胸膜炎症例の生存期間が短かく、逆にⅣ期症例の鎖骨上窩リンパ節転移とか対側肺への血行性転移症例では比較的長期間の生存が得られている。しかしこれらⅢ、Ⅳ期の無効症例では組織型、臨床病期のいかに問わず、算定された病態指数と生存期間の間には明瞭な負の相関が示されており、癌を全身疾患として捉え病態生理学的背景を把握する上にかかる病態指数あるいは病態生理学的病期は意義を有するものと思われる。今回は病態指数を8項目の検査成績に基づいて算定したが、これら8項目の総括が肺癌患者の病態把握に最も適したものであるとは断言し得ない。生存期間との相関度が大きい α_1 -acid glycoprotein, fibrinogen, cholinesterase の3項目から試算した病態指数との比較も必要と考えられる。また対症療法のみが行われたすべての組織型を含む肺癌症例においてKarnofsky scale による performance status と生存期間に正の相関々係が存在するとする興味ある報告⁷⁾もあり、現在かかる点をも加味した方法も検討中である。

なお病態生理学的に poor stage にある症例で、制癌療法が奏効した症例はわずか1例のみであり、excellent あるいは moderate stage の症例に比べ

治療効果は明らかに劣っている。これは肺癌が悪性リンパ腫などに比べて化学療法あるいは放射線療法感受性が低いことが第一の理由であり、さらにかかる poor stage においては総腫瘍量が大きく、一方では制癌療法による種々の副作用が早期に出現するため治療量が相対的、絶対的に制約されたことによるものと思われる。かかる点からも腫瘍細胞に対しより selective な作用を有する制癌剤の開発と、それを基盤にした効果的な多剤併用療法、さらには局所療法と全身化学療法の巧みな併用療法が確立される必要がある。

ま と め

教室でとりあつかった肺癌患者の115例について病態生理学的検討を試み以下に示す結果を得た。

1) 肺癌臨床病期Ⅰ期とⅡ期の間で、血清 α_1 -acid glycoprotein 値および血漿 fibrinogen 値に有意差が認められ、肺門リンパ節転移を類推するための指標のひとつと考えられた。またLDH, cholinesterase 活性の変動は進展期(Ⅲ、Ⅳ期)に特徴的であった。

2) 非手術例について確定診断時の諸検査成績と生存期間の関係を検討したところ、 α_1 -acid glycoprotein では-0.641, fibrinogen では-0.385, cholinesterase で0.501の相関が示された。

3) 諸検査成績に基づいて算出した病態指数は治療無効の肺癌症例において生存期間との間に負の相関が認められ、肺癌症例の生存期間を予測する指のひとつになり得るものと考えられた。

引 用 文 献

- 1) 長谷克, 金田春雄, 山本敏雄, 渡辺亨: 糖蛋白, 特に胃癌をめぐる, 臨床病理, 臨時増刊特集, 12: 38~58, 1967
- 2) 斎藤達雄, 高橋弘: 病態生理からみた治療, 悪性腫瘍, 診断と治療, 60: 1670-1675, 1972
- 3) 平木潔, 木村郁郎, 浅野健夫, 河西浩一, 瀬崎達雄, 半沢敦正, 原田英雄, 山名正俊, 大熨泰亮, 西崎良知, 久山栄一, 宇都宮俊裕, 谷崎勝朗, 田中茂人, 西下明, 山泉洋二: 癌化学療法と体液因子の変動について—癌の治療効果の判定—. 癌の臨床, 15: 528-532, 1969
- 4) 木村郁郎, 大熨泰亮, 国政郁哉, 高野純行: 悪性腫瘍患者の血清糖蛋白について— α_1 -acid glycoprotein の化学療法による変動を中心に—. 癌の臨床, 16: 809-814, 1970
- 5) 木村郁郎, 大熨泰亮, 国政郁哉, 高野純行: 悪性腫瘍患者の血清シアル酸について. Chemotherapy, 18: 957-960, 1970
- 6) Werner, M. and Odenthal, D.: Serum protein changes after gastrectomy as a model of acute phase reaction. J. Lab. Clin. Med., 70: 302-310, 1967
- 7) Hyde, L, Walf, J, McCracren, S. and Yesner, R.: Natural course of inoperable lung cancer. Chest, 64: 309-311, 1973

Studies on biological status in patients with lung cancer

Ikuro Kimura, Taisuke Onoshi, Junko Takano, Hiroshi Osawa

Shozo Yasuhara, Tatsuo Watanabe, Motoharu Sugiyama and

Kiyoshi Hiraki

Department of Internal Medicine Okayama University

Medical School

(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

Serum α_1 -acid glycoprotein (α_1 -AG) content, lactic dehydrogenase (LDH) activity, cholinesterase (Ch-Ease) activity, plasma fibrinogen (Fbg) content, hemoglobin content, serum albumin content and erythrocyte sedimentation rate were measured in 117 patients with lung cancer. Significant difference was observed in α_1 -AG as well as Fbg between stage I and II, in Ch-Ease between stage II and III and in LDH between stage III and IV. In inoperable cases who did not obtain any clinical improvement during chemotherapy, significant positive correlation was observed between their life spans and α_1 -AG as well as Fbg measured prior to chemotherapy, and as for Ch-Ease negative correlation was observed. More close correlation was obtained between life spans and biological status which was set up following their laboratory data as stated above. Therefore, it seems that biological status are reliable index for estimating life spans of inoperable cases.