肺癌患者における全身状態指標(Status Index)の設定に関する研究

Study for Estimation of General Condition in Patients with Lung Cancer

門田康正*・正岡 昭*・西川栄郎*・前田昌純*・中原数也*・大嶋仙哉*
谷 靖彦*・清家洋二*・中岡和哉*・森 隆**・沢村献児**

抄録：原発性肺癌症例を対象に、臨床検査成績と行動能力(Performance Status, PS)との関連を検討した。その結果N/L比、血清アルブミン量、赤沈値がPSと比較的良好な相関を示した。以上の3指標を用いて設定した肺癌患者全身状態指標(Status Index)は肺癌患者のPSと良好な相関を示した。このStatus Indexは客観的に全身状態を評価できること、しかも簡便な方法で頻回に判定できることから、今後肺癌患者に対する臨床治療の効果を評価する際の有用な指標となりうる。

はじめに

癌治療の評価は結局は腫瘍縮少の効果と生存期間の延長に集約されることはいうまでもない。しかし従来から癌化学療法の効果の評価には、これら以外に自覚症状や他覚的全身所見、例えば体重の増減とか行動能力とかもその対象とする必要性が指摘され^{1)~8)}、とりあげられてきた。

近時、癌に対する免疫学的治療法が登場するに及び、全身状態の評価の重要性が増大した。

著者は肺癌患者を対象に、臨床検査成績を用いた全身状態の指標の設定を目的として、以下の検討を行なった。

研究対象および方法

a. 研究対象

1973年および1974年の大阪大学第一外科における24例、国立療養所近畿中央病院における31例の合計55例の原発性肺癌症例(Table 1)を対象とした。なお脳転移や下半身麻痺など局所要因により行動能力が修飾されている疑いのある

症例は除外した。

b. 方法

Table 1の症例を対象として、生活状態を就労可能から終日臥床までの5段階に分けるPerformance Status(PS)⁹⁾(Table 2)とTable 4に示した各種臨床検査項目の成績との相関を検討した。

1症例において臨床検査成績とPSとの相関を複数の時点でみる場合、各時点の間隔を少なくとも1週間以上あけて判定した。なお術後1ヶ月以内の臨床検査成績は除外した。

N/L比(Leukocytenindex¹⁰⁾)は末梢血の好中球数/リンパ球数により算出した。末梢血T cell比はロゼット形成法(矢田法¹¹⁾)によりfetal calf serum中で羊赤血球を3個以上付着したリンパ球を陽性細胞とし、全リンパ球数に対する陽性細胞数の割合で表わした。T cell数は末梢血リンパ球数にT cell比を乗じて算出した。血清蛋白分画はセルロースアセテート膜電気泳動法で行なった。IgG, IgA, IgMはsingle radial immunodiffusion法(ヘキストジャパン社、トリパルチゲンキット使用)により測定した。ツ反は一

* 大阪大学第一外科

** 国療近畿中央病院

Table 1. Clinical Stage and Histological Finding of Investigated Cases

Cases with lung cancer	55
Stage	
I	16
II	11
III	12
IV	16
Histology	
Squamous cell carcinoma	21
Adenocarcinoma	24
Undifferentiated carcinoma	8
Unknown	2

Table 2. Performance Status (PS)⁹⁾

- 0 = fully active
 1 = ambulatory, but symptomatic
 2 = in bed < 50%
 3 = in bed > 50%
 4 = in bed 100%

Table 3. Investigated Clinical Tests

Erythrocyte, Hemoglobin, Hematocrit,
 Leukocyte, Neutrocyte,
 Lymphocyte (count), Lymphocyte (%),
 N/L ratio (Leukocytenindex¹⁰⁾,
 Peripheral blood T cell (%),
 Peripheral blood T cell (count)¹¹⁾,
 Total protein, Albumin, Globulin,
 A/G ratio, α_1 , α_2 , β , γ -Globulin,
 IgG, IgA, IgM,
 Erythrocyte sedimentation rate (E.S.R.),
 Tuberculin skin test.

般診断用 PPD を使用した。

なお各臨床検査成績の正常値として、T cell 比は当研究室において正常人を対象として得た値を、IgG, IgA, IgM は大阪大学中央検査室採用値を、他は「臨床検査法提要改訂増補第26版」(金井泉, 金井正光, 金原出版, 東京, 1972) および「正常値第2版」(小酒井望, 阿部正和, 医学書院, 東京, 1973) を参考にした。通常百分率

Fig. 1. Correlation between Stage and PS

Stage \ PS	I	II	III	IV
0	● ● ● ● ● ●	● ● ● ●	●	●
1	● ● ● ● ● ● ● ●	● ●	●	● ●
2	●	● ● ●	● ● ●	● ● ●
3		●	● ●	● ●
4			●	● ●

で表現されている検査値を絶対量表示にしたものは絶対量で示されている基準の項目の平均値に、その百分率の標準偏差巾を乗じて求めた。

成 績

a. Performance Status

1). 初診時の PS

初診時の PS を評価した43例について、その分布をみると0;12例, 1;13例, 2;10例, 3;5例, 4;3例であった。臨床病期との関係を見ると(Fig.1), 病期の進行とともにPSが悪化する傾向がみられた。しかしⅢ・Ⅳ期症例のなかにもPSが低下していない症例もみられた。

2). 臨床経過に随伴するPSの推移

手術施行症例8例(根治3例, 姑息5例)と非施行症例14例について、臨床経過に伴うPSの経時推移をみた(Fig.2)。手術施行症例はすべて肺葉切除例で、術後に肺葉切除以外の局所要因による行動障害を来たさかったものであり、手術非施行症例は化学療法無効例である。これら両群ともPSの向上を示すものではなく、大部分の症例で経時とともにPSは低下を示した。

b. 臨床検査成績と Performance Status

各種臨床検査成績とPSとの関係を Fig.3 に示す。

Fig. 2. Change of Performance Status in Patients with Lung Cancer

1). 赤血球系

赤血球数はPSの悪化に伴ない低下の傾向を示したが，平均値は正常域内にとどまった。Hb, Htも同様な傾向を示した。

2). 白血球系

白血球数はPSの悪化に伴ない増加の傾向を示したが，平均値は正常域内にとどまった。好中球数も同様な傾向を示し，平均値はPS 3, 4で異常域に入った。リンパ球数はPSの悪化とともに低下傾向を示し，平均値はPS 3, 4で異常域に入った。リンパ球率は著明な低下傾向を，N/L比は著明な増大傾向を示し，ともに平均値はPS 2, 3, 4で異常域に入った。このうちPS 2においてはN/L比がより顕著な異常値を示した。T cell比，T cell数は症例数も少なく，一定の傾向としては促えられなかった。

3). 血清蛋白

総蛋白量はPS 4で低下を示すが，PSの進展に随伴する一定傾向はみられなかった。血清アルブミン量はPSの進行に伴ない明確な低下傾向をみせ，平均値はPS 2で異常域に入った。血清グロブリン量はPS 3まで増大傾向を示すが，PS 4では逆に減少を示した。A/G比は低下傾向を示すが，平均値の異常域への逸脱はPS 3からであった。

α_1 -グロブリン量， α_2 -グロブリン量はいずれも

増大傾向を示すが，平均値が異常域に入るのは，それぞれPS 3，PS 2であり， α_2 -グロブリン量はPS 0, 1でも正常域上限を示しPS 2, 3との差は著明でなかった。 β -グロブリン量， γ -グロブリン量はさほど変動を示さなかった。

IgG, IgA, IgMも一定の傾向を示さず，平均値は正常域内にとどまった。

4). 赤沈値

赤沈値はPSの進行に伴ない著明な増大傾向を示し，平均値はPS 1で異常域に入った。

5). ツ反

ツ反はPSの進行に伴ない低下傾向を示したが，分散が大きく各PS間の差は少ない。

c. Status Index (SI) の設定

1). PSと強い関連性を有するparameterの選択

上記各parameterのなかからPSとの強い関連性を有するものを選択する条件として，大多数の症例において検査値が①正常値に対して増加または減少のいずれかの常に一定方向の異常をとること，②各PS間で格差ができるだけ大きいこと，③少なくともPS 2で異常域へ逸脱することの3条件を勘案し，赤血球系では適当なparameterなし，白血球系ではN/L比，血清蛋白では血清アルブミン量，および赤沈値の以上3者を選択した。

2). 経時的推移からみたPerformance StatusとN/L比，血清アルブミン量，赤沈値との相関

上に選択した3つの臨床検査成績につき，経時的推移からみたPSとの関係をFig. 4に検討した。

N/L比についてみると，一般にPSの進行につれ上昇傾向を示し，少数例ではPSの改善に伴ない下降傾向を示した。

血清アルブミン量，赤沈値も同様にPSとよく平行する動きを示した。

3). 同一症例におけるN/L比，血清アルブミン量，赤沈値の動き

一症例において上記の3つのparameterの動きを同時にみた(Fig. 5)。3parameterとも腫瘍進展に伴ない異常化する動きを示したが，異常化する時期のずれが認められた。

Fig. 3. Correlation between Clinical Tests and Performance Status

Fig. 4. Correlation between Performance Status and Change of N/L ratio, Albumin, E.S.R.

Fig. 5. Change of N/L ratio, Albumin, E.S.R. in a Patient with Lung Cancer

そこで3 parameterの経過を同時に追跡し得た15例について、これら3者の経時的変動を観察した(Fig. 6)。これら3 parameterはすべて悪化傾向を示したが、それらの各時点における正

常値、異常値の組合せは様々なパターンがみられた。

4). Status Index の criteria

上記N/L比、血清アルブミン量、赤沈値の3

Fig. 6. Change of N/L Ratio, Albumin, E.S.R. in Patients with Lung Cancer

Case	
1	(++)* (++++)(+++)
2	(++) (++++)(+++)(+++)
3	(++) (++)
4	(++) (++)
5	(--)
6	(++++)(+++)(+++)
7	(++) (++) (++) (++) (++) (++)
8	(++) (++) (++) (++)
9	(++) (++) (++)
10	(++) (++) (++)
11	(++) (++) (++)
12	(++) (++)
13	(++) (++) (++) (++) (++) (++)
14	(++) (++) (++)
15	(++) (++)

(*) : 1st mark = N/L ratio, 2nd mark = Albumin, 3rd mark = E.S.R.,
- = Normal Value, + = Abnormal Value.

つの parameter をもとにして肺癌患者全身状態指標：Status Index(SI)A～Dを設定した(Table. 4). SI;Aは3項目とも全て正常値のもの，Bは3項目のうちいずれか1項目が異常値のもの，Cは3項目のうちいずれかの2項目が異常値のもの，Dは3項目とも全て異常値のものとした.

5). Status Index と Performance Status との 相関

52例について，上記のSIとPSとの関連をみた(Fig.7). SI;A,Bは全てPS0もしくは1に含まれ，SI;DはPS0,1に含まれていなかった. このSIとPSとの連係数Cは0.705(P<0.001)で有意な関連が認められた.

考 察

a. 全身状態とPS

いわゆる癌患者の全身状態の名のもとに，気分，食欲，顔色，倦怠感，体重変化など客観的評価の困難な一連の症候があり，腫瘍の進展とともに悪化し，治療の奏効によって改善することが臨床的に体験されている. これらのいわゆる全身状態を反映する症候のうち，行動能力については，比較的 grade 化が可能であり，従来 Karnofsky¹⁾やMMC委員会の癌化学療法効果判

Table 4. Classification of Status index (SI) (Classification based on N/L ratio, Albumin, and E.S.R.)

- A: All 3 values are normal.
- B: One of 3 values is abnormal.
- C: Two of 3 values are abnormal.
- D: All 3 values are abnormal.

Normal value

N/L ratio: less than 2.8
Albumin: 3.8 ~ 5.7 g/dl
E.S.R.: less than 15mm/h

Fig. 7. Correlation between Status Index and Performance status

PS \ SI	0	1	2	3	4
A	●●●●●●●●	●●●●●●●●			
B	●●	●●●●●●●●			
C	●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●
D			●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●

One case is dotted only one in one square.

定基準⁹⁾により Performance Status(PS)としてとりあげられてきた.

上記の全身状態を反映する諸種の症候の大部分は担癌体の代謝機能の変化を示すと考えられる. PSの場合にはこのほかに局所的な要因によって修飾される可能性が高い. とくに肺癌では，肺切除や肺癌進展による呼吸循環機能の障害や，脳・脊椎・骨への転移による運動障害による修飾が考えられる. したがってこのような局所要因による修飾を除外した host の全身的な内的環境を表現する指標の設定の必要性が感じられた. また在来のPSの criteria をみると，Karnofsky¹⁾のPS(Table.5)はあまりに細分されており，その判定が困難である. MMC委員会のPS(Table.2)は比較的単純で評価が容易にみえるが，実際の

Table 5. Criteria of Performance Status (PS) by Karnofsky¹⁾

Able to carry on normal activity; no special care is needed.	100 (%)	Normal; no complaints; no evidence of disease.
	90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease.
	80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease.
Unable to work; able to live at home; cares for most personal needs; a varying amount of assistance is needed.	70	Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work.
	60	Requires occasional assistance but is able to care for most of his needs.
	50	Requires considerable assistance and frequent medical care.
Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly	40	Disabled; requires special medical care and assistance.
	30	Severely disabled; hospitalization is indicated, although death not imminent.
	20	Very sick; hospitalization necessary; active supportive treatment necessary.
	10	Moribund; fatal processes progressing rapidly.
	0	Dead.

The performance status criteria are used to grade the patient's level of activity and functional capacity. The patient is graded at each clinic visit or at weekly intervals which in the hospital.

判定においては観察者によってその判定に差が生じることは十分考えられる。この点でも臨床検査成績による数量化した全身状態の指標の設定の必要性が考えられた。

以上の理由から本稿の目的である全身状態の指標(Status Index)の設定を意図した。

ところでその検定にはPSを用いざるを得ないため、成績aの1), 2)に示したように、局所要因によってPSが修飾を受けている疑いのない症例について、同一観察者の判定によるPSを臨床病期および腫瘍進展経過と対比検討した。この結果、PSは臨床病期と相関性を有し、腫瘍の進展とともに低下することが認められた。これらの経過観察症例はとくに治療を受けないか、化学療法を受けても効果の認められないものを選択したので、いわゆる全身状態は経過とともに悪化傾向を示した。従ってこれら症例のPSはhostのhumoralな障害を反映する可能性が高いと考えられた。

b. 臨床検査成績による全身状態の評価

癌化学療法の効果判定の一つのparameterとして臨床検査成績を用いる試みは、いくつか行なわれている。^{4), 5), 7)~9), 12), 13)} これらの検討のなか

で取り上げられる検査項目としては、赤血球、白血球、血清蛋白といった一般検査のほかに肝機能検査値や細胞崩壊産物とくにLDHやコリンエステラーゼなどの酵素がとりあげられている。

これらの検査項目について、従来の報告では化学療法による腫瘍縮小効果と平行して動く指標の発見に意が用いられており、小山¹²⁾は赤沈値、赤血球数、白血球数、血清蛋白量、黄疸指数、AL-P、LDH、GOT、GPT、コレステロールなど、木村ら⁹⁾は血清蛋白量、A/G比など、齊藤ら⁸⁾はA/G比、AL-P、血清ムコ蛋白値、血清コリンエステラーゼ値、赤沈値、赤血球数など、平木⁴⁾は赤沈値、LDH、A/G比、 α_1 -グロブリン量、血清フィブリノーゲン、血清鉄など、佐藤⁵⁾は赤血球数、血清コリンエステラーゼ、AL-P、A/G比など、山形¹³⁾はLDH、AL-P、LAP、GOT、GPT、血清総脂質、血清蛋白量、A/G比、血清コリンエステラーゼ、血清鉄、白血球機能、また癌化学療法効果判定委員会の判定基準試案⁷⁾では赤沈値、貧血、A/G比、血清鉄、LDHをとりあげている。

これらの報告で判るように、従来の臨床検査成績による判定は、腫瘍の崩壊をdetectするこ

とを目的としたものが多く，全身状態の指標としての意義は比較的稀薄である。

また抽出された parameter があまりにも多いものや，点数制をとるもの^{4), 5), 8), 12), 13)}では検査項目の比重のおき方に問題がある。

我々の検討項目は，赤血球，白血球，血清蛋白に関する諸値と赤沈およびツ反であったが，全身状態の指標の設定，免疫療法の効果判定を意図したことと，小規模の施設でも実施可能な popular な検査項目をということがその選択理由である。

我々の検討ではN/L比，血清アルブミン量，赤沈値の3者が全身状態(PS)と最も良好な相関性を示すことが明らかとなった。

癌患者の白血球系の変化としては，リンパ球の減少^{3), 14)~20)}好中球の増多³⁾が指摘されており，我々の検討でN/L比が最も良好な相関を示したことは，この両者が相乗されたためと考えられる。従来の化学療法の効果判定に白血球系の parameter が用いられていないのは化学療法剤による白血球系の直接の変動が避けられないためであろう。

血清蛋白では，従来A/G比がよく取り上げられているが^{3)~9), 12, 13)}我々の検討ではA/G比よりも血清アルブミン量がより良好な相関を示した。この理由としては，グロブリン量の変動が一定の傾向を示さないことが考えられる。増田³⁾も肺癌症例で血清アルブミン量の低下を認めている。

赤沈については，従来よく指摘^{3), 4), 7), 8), 12)}されてきたが，とくに肺癌症例で著明な促進を指摘³⁾しているものもある。

さらに症例ごとにこの3者の動きを同時に観察すると，それぞれの値はPSの悪化とよく一致して動くものの，ある程度の解離を示すものがあるため，これら3者のうち1つないし2つを選択することは困難で，3者を総合した判定が

必要であると考えられた。そこでこれら3者の値が正常域内にあるか否かによって4段階に分類し，これをStatus Index (SI)と名づけたが，このSIはPSと極めて良好な相関を示した。以上の検討の結果から，PSに影響を及ぼす可能性のある局所症状を伴わない症例について，SIはPSを代行することが結論づけられ，この場合それは全身的な内的環境を表現していると考えられた。さらにSIはPSに影響を与えるような局所症状を伴うものにおいても全身的な humoral の状態を投影すると推測された。またSIは判定が簡便であり，客観性に富んでいることから，全身状態を示す指標としてSIの方がPSより適当であり，とくに多数施設での成績を集計するような場合，その有用性はさらに高まると考えられた。

結 論

1. 肺癌患者において臨床病期の進展とともに，また臨床経過とともにPerformance Statusの低下がみられた。
2. 肺癌患者のPerformance Statusと特に関連のみられた臨床検査成績はN/L比，血清アルブミン量，赤沈値であった。
3. 上記の成績からN/L比，血清アルブミン量，赤沈値を用い肺癌患者全身状態指標：Status Index A~Dを設定した。
4. このStatus Indexは局所的要因によって行動能力が修飾されない肺癌患者のPerformance Statusと良好な相関を示し，全身状態のより普遍的な指標となりうることを示した。

なお本稿の一部は，第15回日本肺癌学会総会(1974.10.4 仙台)，第22回肺癌学会関西支部会(1975.2.1 大阪)，第16回日本肺癌学会総会(1975.9.30 大阪)，第118回近畿外科学会(1975.11.1 京都)で発表した。

文 献

- 1) Karnofsky, D.A.: Gann Monograph, 2: 223~234, 1967.
- 2) 日比野進: 癌治学会誌, 2: 58~64, 1967.
- 3) 増田正典: 癌治学会誌, 2: 65~69, 1967.
- 4) 平木 潔: 癌治学会誌, 2: 69~71, 1967.
- 5) 佐藤八郎: 癌治学会誌, 2: 71~73, 1967.
- 6) 小山善之: 癌治学会誌, 2: 73~76, 1967.
- 7) 山形故一: 癌治学会誌, 2: 76~79, 1967.
- 8) 斉藤達雄・涌井昭・横山正和・高橋弘・桧森巽・氏家重紀・入野田伟宏・石垣春夫・渡辺一弘・多田成夫: 癌と化学療法, 1: 227~241, 1974.
- 9) 木村禎代二・近田千尋・柏田直俊・三国昌喜・下山正徳・北原武志・栗原 稔・稲垣治郎: 内科, 19: 1314~1320, 1967.
- 10) Krebs, M.: Klin. Wochenschr., 2: 2206~2208, 1923., 3: 450~451, 1924.
- 11) 矢田純一・橋武彦: 免疫実験操作法II, 473~475, 日本免疫学会編, 1971.
- 12) 小山善之: 癌治学会誌, 1: 31~38, 1966.
- 13) 山形故一: 癌治学会誌, 1: 39~46, 1966.
- 14) Grew, H.W., Schlitter, H.E.: Med.Klin. 51: 1860~1863, 1956.
- 15) 堀井秀夫: 名市大医誌, 14: 102~105, 1963.
- 16) 原島三郎: 臨床血液, 7: 364~368, 1966.
- 17) 赤須文男・岩上正: 癌の臨床, 13: 418~423, 1967.
- 18) 白神腺・岩尾憲人・今川大仁・橋詰博仁・小浜貴良・久次米隆司・渋谷和彦: 最新医学24: 1664~1671, 1969.
- 19) Riesco, A.: Cancer, 25: 135~140, 1970.
- 20) Krant, M., Monskope, G., Brandrup, C. and Madoff, M.: Cancer, 21: 623~631, 1968.

(原稿受付 1977年6月16日)

Study for Estimation of General Condition in Patients with Lung Cancer

Yasumasa MONDEN, Akira MASAOKA, Hideo NISHIKAWA, Masazumi MAEDA, Kazuya NAKAHARA, Senya OSHIMA, Yasuhiko TANI, Yoji SEIKE, Kazuya NAKAOKA, Takashi MORI and Kenji SAWAMURA**

1st Dept. of Surg., Osaka Univ. Med. School, Osaka

* Kinki National Center Hosp., Osaka

The relationship between clinical tests and the general condition (Performance Status) was studied in patients with lung cancer. N/L ratio, serum albumin and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were correlated to Performance Status. Based on these three parameters, we established a criteria, that is, "Status Index" as a parameter of the general condition.

This "Status Index" was well reflected in Performance Status.