悪性腫瘍を合併した慢性維持透析患者における PNI (prognostic nutritional index) 上昇の 臨床的意義について

川田 真里子 久保田 正幸
久保田医院

key words : PNI (prognostic nutritional index), 癌悪液質, 上昇実測値 max., 上昇率 max., hemodialysis
〈要旨〉

われわれは前回の論文で, prognostic nutritional index (以下: PNI) が慢性維持透析患者においても客観的で総合的な栄養評価法であり, かつ測定時点の栄養状態を示す変数であることを報告した. 今回は2年間にわたり測定した健常人の PNI と透析患者の PNI および臨床経過を比較検討することで, 維持透析患者に適した PNI による新たな栄養評価指数表を設けた. Poor nutrition ($PNI \geq 40\%$), intermediate nutrition ($40\% > PNI > 20\%$), good nutrition ($PNI \leq 20\%$) の3型に分類した. さらに, PNI の臨床的意義をみるため, 毎年1月, 5月, 9月に観察した PNI の経時的変化と透析患者の臨床経過を比較した結果, 悪性腫瘍発症後に PNI が上昇していることが明らかになった. そこで透析患者が癌悪液質に陥っているリスクを定量化するため, PNI の最大上昇幅を上昇実測値 max. と上昇率 max. で評価した. 悪性腫瘍以外の群では上昇実測値 max. は 9.4 ± 4.7 (SD)% で上昇率 max. は $51.2 \pm 48.0\%$ であったが, 悪性腫瘍群では上昇実測値 max. は $17.9 \pm 1.0\%$ で上昇率 max. は $161.6 \pm 116.6\%$ であった. 悪性腫瘍を発症した患者群の上昇実測値 max. は悪性腫瘍以外の患者群と比較して有意に高値を示し ($p < 0.001$), 上昇率 max. も高値であった. この両群を比較検討して, 癌悪液質に陥っているリスクを double standard で表示した. High risk group (実測値 $\geq 20\%$ かつ上昇率 $\geq 100\%$), intermediate risk group ($20\% > \text{実測値} > 10\%$ かつ $100\% > \text{上昇率} > 50\%$), low risk group (実測値 $\leq 10\%$ かつ上昇率 $\leq 50\%$) の3段階に分類した. 従って摂食行動の異常など明らかな臨床的要因が見当たらず, PNI がこの double standard に照らし合わせ, 特に high risk group に変化した慢性維持透析患者については, 癌悪液質を合併している可能性をふまえて, 積極的に悪性腫瘍発症の有無を検索すべきであると考えられる.

The clinical significance of PNI increment in maintenance hemodialysis patients with malignant tumors

Mariko Kawata, Masayuki Kubota
Kubota Clinic

We have previously reported that prognostic nutritional index (PNI) is a comprehensive assessment and variable of nutritional conditions at the measuring point by analyzing several factors that comprise PNI. By comparison of PNI between a healthy group and a hemodialysis group, we established a new nutritional assessment index. According to the new index, PNI in poor nutrition is over 40, that in intermediate nutrition is between 20 to 40, and that in good nutrition is under 20. Furthermore, we compared changes of PNI with the clinical course of dialysis patients. To quantify the risk that hemodialysis patients might develop cancer cachexia, we examined the maximal increasing range of PNI. The maximum actual measurement value was 9.4 ± 4.7 (SD)%, being the maximum rate $51.2 \pm 48.0\%$ in percent in the non-cancer group, while they were $17.9 \pm 1.0\%$, $161.6 \pm 116.6\%$, respectively, in the cancer group. The maximum percent rate of PNI increase in the cancer group was significantly higher than that in the non-cancer group ($p < 0.001$) value. According to the

川田 真里子 久保田医院管理栄養士 〒711-0931 倉敷市児島赤崎 1-18-6

Mariko Kawata Tel: 086-474-4355 Fax: 086-474-4369

〔受付: 平成14年12月6日, 受理: 平成15年12月5日〕

changes in PNI in both groups, the patients were subdivided into three groups, being the higher risk group (actual value $\geq 20\%$ and percent rate $\geq 100\%$), the intermediate risk group ($20 < \text{actual value} < 10$ and $50 < \text{percent rate} < 100$), the lower risk group (actual measurement value ≤ 10 and percent rate ≤ 50). Accordingly, if we cannot find any definitive cause of PNI increment other than shortage of food intake in hemodialysis patients, it should be suspected that they are developing cancer cachexia. Therefore, it would be recommended to search malignant tumor in these patients.

緒 言

Buzdy¹⁾は PNI (prognostic nutritional index) の数式を用いて、食道癌患者の術前栄養状態の指標である PNI と術後合併症の発症率との間に正の相関関係があることを報告した。

われわれは慢性維持透析患者の PNI を測定し、種々の PNI 構成因子について解析を行い報告した²⁾。そして、PNI が測定時点の患者の栄養状態を示す変数で、PNI は食事記録表に比べて何ら劣ることのない客観的かつ総括的な栄養評価法であることを新たに報告した。

今回、健常人の PNI の経時的変化をふまえて生理的な変動幅を求め、新たに慢性維持透析患者の栄養評価指数表を作成した。われわれは、PNI を単なる栄養評価指数として捉えるだけではなく、透析患者の PNI の経時的変化と臨床経過を対比させることで、その臨床的意義について考察した。なかでも、臨床像と栄養状態の悪化について、すなわち PNI の上昇実測値 max. および上昇率 max. と他の透析患者のそれらとを比較検討することで、PNI による癌悪液質発症リスクの指標について考察を加えたので報告する。

I. 対象と方法

基礎疾患を有さない 30~50 歳の 9 人の健常人 (男性 3 人、女性 6 人) を対照とし、当院通院中の外来維持血液透析患者 49 人 (男性 28 人、女性 21 人) と比較した。維持透析患者の平均年齢は 60.2 ± 12.2 (SD) 歳 (男性 59.6 ± 11.7 歳、女性 60.8 ± 13.1 歳) で、平均透析歴は 8.7 ± 5.7 年 (男性 7.8 ± 5.5 年、女性 9.6 ± 5.9 年) であった。糖尿病性腎不全が 7 人、非糖尿病性腎不全が 42 人で、全例週 3 回で 1 回 3 時間半~4 時間半の血液透析を施行していた。

PNI は Buzdy の数式 (表 1) をもとに算出した。TSF (triceps skinfold) は、皮下脂肪厚測定器を使用して利き腕でない側の TSF をつまんで計測し、血清アルブミン値は BCG 法で、Tf (transferrin) 値は TIA

表 1 PNI equation of Buzdy

Prognostic nutritional index (PNI)	Buzdy : 1980
$\text{PNI} = 158 \text{ percent} - (16.6 \times \text{ALB}) - (0.78 \times \text{TSF}) - (0.22 \times \text{TFN}) - (5.8 \times \text{DH})$	
ALB	アルブミン (g/dL)
TSF	上腕三頭筋部皮厚 (mm)
TFN	血清トランスフェリン (mg/dL)
DH	遅延型皮膚過敏反応 (0, 1, 2)
	0 反応なし
	1 < 0.5 cm の硬結
	2 ≥ 0.5 cm の硬結

表 2 悪性腫瘍を合併した 5 症例の維持透析患者

	性	年齢	透析歴	悪性疾患名
Case I	男性	62 歳	7 年	胆嚢癌
Case II	男性	80 歳	11 年	肺癌
Case III	男性	77 歳	2 年	大腸癌
Case IV	男性	57 歳	1 年未満	脳腫瘍
Case V	女性	81 歳	1 年未満	大腸癌

※なお、透析歴については悪性腫瘍発症時の透析歴である。

法で、DH (skin test reactive) はツベルクリン反応を用いた。PNI は、4 か月毎、2 年間測定した。健常人は 2000 年 9 月から 2002 年 5 月までの期間 (測定回数 6 回) について、維持透析患者は 2000 年 9 月から 2002 年 9 月までの 2 年間 (測定回数 7 回) について行った。

この間、当院では 5 症例で悪性腫瘍を合併した。彼らのプロフィールを表 2 にまとめた。悪性腫瘍は、大腸癌 2 名、胆嚢癌 1 名、肺癌 1 名、脳腫瘍 1 名であった。

悪性腫瘍を発症して癌悪液質に陥った患者の PNI の推移を解析した。観察期間における患者個々の栄養状態の悪化の程度を定量化するために、透析患者の PNI の最大上昇幅を求めた。図 1 に示すように、最大上昇幅は固有値が求められる場合は Method 1 で、透析歴が 1 年未満で固有値が求められない場合は Method 2 で、それぞれ上昇実測値 max. と上昇率 max. について求めた。

健常人 (n=9) は Method 1 の方法で、2000 年 9 月、2001 年 1 月、2001 年 5 月の 3 ポイントの平均値を求めて、これを個々の PNI 値すなわち固有値とした。次に

図 1 最大上昇幅の算出方法

2001 年 9 月, 2002 年 1 月, 2002 年 5 月の 3 ポイントの中から一番高い数値を選択し, その数値から固有値を引いた数値を上昇実測値 max. とし, それを個人の固有値で割った数値を上昇率 max. としてパーセント表示した. 悪性腫瘍の発症がなく 1 年以上の透析歴を持ちかつデータ欠損のない 25 人についても, 健常人と同様に固有値を求めた. PNI の最大上昇幅については 2001 年 9 月, 2002 年 1 月, 2002 年 5 月, 2002 年 9 月の 4 ポイントの中から一番高い数値を選択し, 上述の方法で計算した. 悪性腫瘍患者の PNI の最大上昇幅については, 固有値が求められない症例があるので Method 2 で測定した.

なお, 本文中の数値はいずれも mean $\pm$ SD で表示した.

II. 結 果

1. 健常人の経時的 PNI の変化について

図 2 に示すように健常人の PNI の固有値は $-6.7 \pm 15.6\%$ で, Method 1 で求めた最大上昇幅は実測値 max. で $2.7 \pm 1.9\%$, 上昇率 max. で $21.5 \pm 18.9\%$ であった.

2. 悪性腫瘍を有さない維持透析患者の PNI について

透析患者の栄養評価を行うために, 透析歴に関係なく全員の平均値を算出した. 全透析患者 49 人の PNI の平均値は $25.8 \pm 16.6\%$ であった.

図 3 に示すようにデータに欠損がなく固有値が算出可能な悪性腫瘍および透析合併症を有さない 20 人の透析患者の PNI 固有値は $25.7 \pm 16.6\%$ で, Method 1 で求めた上昇実測値 max. は $6.1 \pm 5.4\%$, 上昇率 max. は $32.8 \pm 30.0\%$ であった. いずれも健常人と比較して高値であった. 一方, 固有値が求められずかつ悪性腫瘍を有さない 44 例の維持透析患者について

図 2 健常人の経時的 PNI

Method 2 で求めた上昇実測値 max. は $9.4 \pm 4.7\%$, 上昇率 max. は $51.2 \pm 48.0\%$ であった. Method 2 で求めた方が両者ともにやや高値を示したものの, Method 1 と Method 2 の測定方法では上昇実測値 max. と上昇率 max. に有意の差はみられなかった.

3. 新栄養評価指数表について

健常人の PNI 固有値は $-6.7 \pm 15.6\%$, 最大上昇幅も実測値 max. で $2.7 \pm 1.9\%$, 上昇率 max. も $21.5 \pm 18.9\%$ であった. 一方, 慢性維持透析患者群では, 原疾患, さまざまな食品規制, 摂取制限などを考慮して, good nutrition といえるのは 20% 以下と考えられた. 臨床経過および食事記録表を加味し, 栄養状態が悪いのは PNI が 40% 以上とした. これをまとめて poor nutrition ($\text{PNI} \geq 40\%$), intermediate nutrition ($40\% > \text{PNI} > 20\%$), good nutrition ($\text{PNI} \leq 20\%$) の 3 型に分類し, 表 3 に示した. われわれの透析施設において全透析患者の PNI をこの栄養評価指数表に従って分類すると, poor nutrition は 12 人 (24.5%), intermediate nutrition は 18 人 (36.7%), good nutrition は 19 人 (38.8%) であった.

図 3 悪性腫瘍以外の維持透析患者の経時的 PNI

表 3 維持透析患者に対する PNI による
栄養評価指数表

PNI(%) $\geq 40\%$	Poor nutrition
$40\% > \text{PNI}(\%) > 20\%$	Intermediate nutrition
$\text{PNI}(\%) \leq 20\%$	Good nutrition

4. 悪性腫瘍患者の臨床経過ならびに経時的 PNI 変化について

表 2 に示した Case I ~ V の患者の経時的 PNI の推移を図 4 に示した。Case I は、胆嚢癌摘出術が 2001 年 2 月に施行された。2001 年 1 月の PNI は 2000 年 9 月の 23.5% から 40.5% へ上昇し、上昇実測値 max. は 17.0%，上昇率 max. も 72.3% と高値を示した。術後の経過は順調で、その後 PNI は徐々に下降を続け、術後約 1 年で胆嚢癌摘出前の値に戻った。現時点で他臓器への転移は認められていない。

Case II は、2001 年 12 月に胸部 X 線で異常陰影がみにつき気管支鏡で腺癌と診断され、約 1 か月半にわたり計 30 回の放射線治療が施行された。しかし放射線治療は奏効せず、15 mm 大程度の結節影の縮小はみられず不変であった。肺癌発見以前の約 1 年間の PNI に大きな変動はなく、2 ポイントの比較では 2002 年 1 月の PNI は 2001 年 9 月の 6.1% から 24.0% と上昇し、実測値 max. は 17.9%，上昇率 max. も 293.4% と高値を示した。一方、この患者の固有値は 9.1% であり、Method 1 で算出しても実測値 max. は 14.9%，上昇率 max. も 163.7% であった。5 月には PNI は 12.5% と低下したが、再び 9 月には 21.2% と上昇傾向にある。現時点で遠隔転移は認められていない。

Case III は、透析導入時便潜血反応が陽性であったが、2002 年 5 月に大腸内視鏡検査の結果 S 状結腸癌と

図 4 悪性腫瘍合併維持透析患者の経時的 PNI

診断され摘出手術が施行された。2001 年 5 月以後の PNI は相対的に高値を示している。なかでも 2001 年 5 月の PNI は同年 1 月の 15.9% より 34.8% と上昇した。この 2 ポイントを比較すると実測値 max. は 18.9% で上昇率 max. も 118.9% と上昇している。術後の経過は順調で、9 月の PNI は 5 月に比べ僅かであるが減少している。

Case IV は、2001 年 9 月に透析導入時のスクリーニング検査で、悪性リンパ腫による脳腫瘍を合併していると診断された。2001 年 10 月 9 日から 11 月 7 日まで 1 回 2 GY $\times$ 20 回 = 40 GY の放射線治療が行われ、その後 11 月 12 日 ~ 11 月 15 日までの 4 日間サイバーナイフによる放射線療法を受けた。以後の経過は良好であり現在再発や転移は認められていない。放射線治療直後の PNI は 2002 年 1 月に 50.6% と最高値を示したが、5 月には 37.4%，9 月には 32.7% とその後順調に下降している。

Case V は、2001 年 5 月に透析導入されたが、便潜血

表 4 PNI による癌悪液質発症リスク

The rate of incidence of cancer cachexia \ The range of PNI ascension	上昇実測値 max.	上昇率 max.
High risk group	$\geq 20\%$	$\geq 100\%$
Intermediate risk group	$20\% > 10\%$	$100\% > 50\%$
Low risk group	$\leq 10\%$	$\leq 50\%$

反応が陽性であったため、大腸内視鏡検査が施行し直腸癌を発見した。同年7月に外科手術が行われ、経過は順調である。2001年9月のPNIは57.6%と高値を示したが、2002年1月には43.6%、5月には35.8%と順調に低下し続けている。現時点では癌の再発も転移も認められていない。

1年以上の透析歴をもつ悪性腫瘍患者 Case I～III の3例のうち1例については固有値が求められなかったため、止むを得ず Method 2 で上昇実測値 max. と上昇率 max. を算出した。Method 2 で求めた3例の悪性腫瘍患者群では上昇実測値 max. は $17.9 \pm 1.0\%$ 、上昇率 max. は $161.6 \pm 116.6\%$ であった。Method 2 で求めた悪性腫瘍群の上昇実測値 max. の方が、Method 1 および 2 で求めた悪性腫瘍群以外の慢性維持透析患者の上昇実測値 max. より有意に高値を示し ($p < 0.001$)、上昇率 max. も高値を示した。

透析導入と同時に発見された悪性腫瘍患者 Case IV, V の2例のPNIについては、放射線治療や術後はともに緩やかな下降を示した。

III. 考 察

本来、Buzdy のいう PNI は術後の合併症発症リスクに関する指標であり、彼が提唱する分類基準は慢性維持透析患者の栄養評価指標としては若干の修正が必要と思われる。そこで今回、われわれは2年間にわたり健常人のPNIを経時的に解析し、それを参考にしてPNIによる新たな栄養評価の判定基準を考案した。それによると明らかに慢性維持透析の患者は健常人と比較すると、栄養状態が不良であった。

維持透析患者の上位を占める死因に悪性腫瘍がある。今回、われわれは癌悪液質に注目した。癌悪液質とは悪性腫瘍患者に合併する消耗性状態³⁾で、体重減少、脂肪組織・筋組織の分解亢進や摂食行動の低下などに起因する一連の臨床症候群⁴⁾と定義されている。基本的には栄養吸収障害と栄養利用の障害による負のエネルギーバランスがもたらす全身消耗と体重減少⁵⁾で、低栄養状態は主要な予後因子⁶⁾とされている。癌悪

液質の成因としてサイトカイン⁷⁾、LIF、IL-6、IFN- γ 、IL-1⁸⁾などが想定されているが、未だ臨床例では実証されていない。むしろ悪性腫瘍患者の血清総蛋白濃度 (TP) やトランスフェリンの低下、リンパ球の減少や脂肪組織の崩壊といった指標との相関が高い⁹⁾とも報告されている。これらの因子が癌悪液質と相関するのであれば、PNI は本来 TP、トランスフェリン、脂肪厚径や細胞性免疫等の因子を組み合わせた数式であり、PNI が癌悪液質の指標になる可能性が極めて高い。言うまでもなく栄養状態が不良であることが、悪性腫瘍発症の直接の原因ではない。栄養状態の変化、すなわち固有値に対し、また、発症前に比較して、どの程度PNIが上昇するのかがということが重要ではないかと考えられる。

Method 2 で求めた3例の悪性腫瘍患者の上昇実測値 max. は $17.9 \pm 1.0\%$ 、上昇率 max. は $161.6 \pm 116.6\%$ であり、非悪性腫瘍合併患者のそれらより大きく上昇していた。このことよりPNIの上昇幅が数値上癌悪液質の指標になるのではないかと考えた。そこで、癌悪液質発症リスクを定量的に指標化しようと試みた。一方、悪性腫瘍を合併していない維持透析患者の上昇実測値 max. は $9.4 \pm 4.7\%$ 、上昇率 max. も $51.2 \pm 48.0\%$ であることを考慮して、PNI の最大上昇実測値 max. と上昇率 max. の double standard を用いて、表4のように higher risk group (実測値 $\geq 20\%$ でかつ上昇率 $\geq 100\%$)、intermediate risk group (実測値 $20\% > 10\%$ でかつ上昇率 $100\% > 50\%$)、lower risk group (実測値 $\leq 10\%$ でかつ上昇率 $\leq 50\%$) の3段階に分類し、癌悪液質発症リスクとした。Double standard にした理由は、PNI 固有値が低値を示す患者群では実測値 max. がそれほど高くなくても上昇率 max. は高値を示すし、逆にPNI固有値が高値を示す患者群では実測値 max. が高くても上昇率 max. はそれほど高値を示さない。よって、実測値 max. と上昇率 max. の2つの因子を加味して risk index とした。非消化器癌患者2例のPNI上昇は発症とともに大きく変動しており、PNIの上昇は体液喪失や食欲不振だけによらないのは明らかである。従って sickness

behavior や消化管出血などが臨床的にみられない症例で higher risk group に属するような PNI の上昇をみた場合は、積極的に癌悪液質を強く疑い悪性腫瘍の精査をしてみる必要があるのではないと思われる。

再発も転移もない、7 年前に大腸癌を合併した維持透析患者の PNI については、高値ではあるがこの 2 年間で全く変動を示していない。これは PNI が悪性腫瘍の治癒経過を反映しているとも考えられる。われわれは、本来、透析導入 1 年未満の患者では PNI 高値が 1 年以上続くことをすでに報告しているが、透析導入時に発見された脳腫瘍と大腸癌の患者では、逆に治療後 PNI は緩やかに減少している。

肺癌例では放射線治療施行後の PNI の減少は緩やかであり臨床的に効果は充分ではなく、2002 年 9 月の PNI は再び上昇に転じている。こうした一連の PNI の動きは臨床経過がよく反映されているように思われる。これらの症例からみて悪性腫瘍が発症し癌悪液質に陥ると急激に PNI は上昇するが、治療後では緩やかに減少するのではないかと推測される。

われわれが用いた固有値とは、個々の患者独自の PNI 値が高値である（栄養状態が不良）ということが、測定時に癌悪液質を引き起こしていたり、引き起こす可能性が高いということを意味してはいないが、PNI が高い患者はそれなりに、PNI が低い患者はそれなりの患者独自の値をもっていると考えられる。従って PNI が高値であることが問題ではなく、固有値が変動することが問題であり、上昇実測値および上昇率と過去の患者の固有値を比較検討してみることに臨床的意義があると考えられる。

今回われわれは、1 年に 3 回 PNI を測定したが、より頻回に測定する必要があるのではないと思われる。また透析導入後 1 年を過ぎた時点で数回 PNI を測定し、あらかじめ各患者の固有値を決めておくことも肝要である。

維持透析患者の PNI を経時的に解析すれば、維持透

析患者以外でも悪性腫瘍を発症しやすいとされる慢性疾患患者においても、癌悪液質に陥るリスクをわれわれが提唱する PNI の double standard index から予想できるのではないかと期待する。

結 語

PNI を用いた栄養評価法の新しい指標を提案し、PNI の経時変化を解析することで、PNI の最大上昇幅から癌悪液質に陥る risk index を考案した。

文献

- 1) Buzdy GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF : Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 139 : 160-167, 1980
- 2) 川田真里子, 久保田正幸 : 慢性維持透析患者の栄養評価法としての PNI について. *透析会誌* 35 : 109-114, 2002
- 3) Tisdale MJ : Cancer anorexia and Cachexia. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 17 : 438-442, 2001
- 4) 上田政和 : 21 世紀を迎えた臨床栄養 癌悪液質とサイトカイン. *医学のあゆみ* 198 : 893-896, 2001
- 5) 川上正のぶ, 神崎雅樹 : 癌悪液質における骨格筋タンパク質喪失機構. *内分泌・糖尿病科* 13 : 486-489, 2001
- 6) Sacks GS : 癌患者の栄養管理. *臨床と薬物治療* 20 : 1315-1321, 2001
- 7) Bruera E, Sweeney C : Cachexia and asthenia in cancer patients. *Lancet Oncol* 1 : 138-147, 2000
- 8) Crown AL, Cottle K, Lightman SL, Falk S, Mohamed-Ali V, Armstrong L, Millar AB, Holly JMP : What is the role of the insulin-like growth factor system in the pathophysiology of cancer cachexia, and how is it regulated?. *Clin Endocrinol* 56 : 723-733, 2002
- 9) Dell DD : Cachexia in patients with advanced cancer. *Clin J Oncol Nurs* 6 : 235-238, 2002