主論文の要旨

The Significance of the Prognostic Nutritional Index in Patients with Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer

（非小細胞肺癌完全切除患者における予後栄養指数の重要性）

名古屋大学大学院医学系研究科　総合医学専攻
病態外科学講座　呼吸器外科学分野
（指導：芳川 豊史　教授）
森 俊輔

【緒言】

非小細胞肺癌は予後不良な疾患で、癌死亡原因の最多の疾患である。肺癌患者の予後予測因子は、これまで多くの検討がされており、性別・病期・喫煙歴・血清 CEA 値などが報告されている。また、栄養状態や免疫学的状態も悪性腫瘍患者の予後に影響を与えることが分かっている。

予後栄養指数（prognostic nutritional index: PNI）の概念は 1980 年に初めて提唱され、消化器癌の予後因子として検討された。その後、血清アルブミン値と末梢血リンパ球数から算出できる PNI が報告され、広く用いられている。胃癌や食道癌において予後因子としての有用性が報告されているが、肺癌手術患者と PNI の関係は不明である。本研究では、PNI が完全切除された非小細胞肺癌患者において、独立した予後予測因子であるか検討した。

【対象と方法】

2005 年～2007 年に、手術を施行した原発性肺癌症例 542 例のうち、PNI を算出できた完全切除症例 409 例を対象とした。診療録から、年齢、性別、組織型、病理病期、喫煙歴、血清 CEA 値、術後合併症、生存の情報を抽出した。PNI は以下の数式で算出した（PNI = 10 x 血清アルブミン値＋0.005 x リンパ球数）。血液サンプルは手術 1 か月前に採取し、病理病期は、TNM 分類第 7 版に従った。術後合併症は、Society of Thoracic Surgeons の基準に準拠した。生存期間は、手術日から死亡日または最終確認日までとした。生存率を Kaplan-Meier 法にて算出し、Logrank test を用いて有意差検定を施行した。Receiver operating characteristics（ROC）曲線を用いて、PNI の最適なカットオフ値を算出した。Cox 比例ハザードモデルまたはロジスティック回帰モデルによる単変量・多変量解析を施行した。

【結果】

患者背景は、男性 249 例、女性 160 例、年齢中央値は 66 歳であった。観察期間中央値は 55.1 か月であった。PNI の中央値は 51.4 であった。ROC 曲線を用いて、PNI の最適カットオフ値は 49.9 であった。この結果に基づいて、本研究でのカットオフ値は 50 とした。

PNI と臨床病理学的特徴を検討すると、PNI 高値（≧50）群は、若年、女性、腺癌、病理病期 I 期の患者を多く認めた。PNI 高値（≧50）群の術後 5 年生存率は、低値（＜50）群と比較して、有意に良好であった（高値群 : 84.4%、低値群 : 70.7%、p=0.001）（Figure 1）。

次に、病理病期 I 期の患者で、PNI と予後について検討した。病理病期 I 期の患者では、PNI の最適なカットオフ値は 49 であった。病理病期 I 期の患者に限定しても、PNI 高値（≧49）群は、PNI 低値（＜49）群と比較して、予後良好であった（高値群：92.6%、低値群：81.8%、p=0.006）。

単変量解析の結果、性別、組織型、病理病期、喫煙歴、PNI が有意な予後因子であった。多変量解析の結果、病理病期と PNI が独立した予後因子であった（Table 1）。

さらに、PNI と術後合併症の関連について検討した。術後合併症は 44 例認めた。最も多い合併症は、上室性不整脈と乳び胸であった。単変量解析の結果、年齢、性別、組織型が術後合併症と関連を認めた。PNI 低値群で術後合併症は多い傾向であったが、統計学的な有意差は認めなかった（p=0.057）（Table 2）。

【考察】

本研究では、PNI 低値は、完全切除非小細胞肺癌患者において独立した予後不良因子であることを示した。PNI は、他の悪性腫瘍患者では予後因子であることが報告されているが、完全切除された非小細胞肺癌患者での有用性は分かっておらず、本研究が初めての報告である。

血清アルブミン値は、栄養状態を示す指標である。これまでに、治療前のアルブミン値と予後に関して、様々な悪性腫瘍患者で検討されており、肺癌患者においても高いアルブミン値は良好な予後と関連していることが示されている。

また、リンパ球は、様々な癌の免疫に重要な役割を担っており、肺癌患者においても、リンパ球数が予後に関与すると報告されている。ある報告では、リンパ球数低値群の 5 年生存率が 67.9%であったのに対し、高値群では 87.7%であった。

本研究で用いた PNI は血清アルブミン値とリンパ球数から算出されるが、血清アルブミン値・リンパ球数は、それぞれが肺癌患者の予後因子であることが報告されている。これらの指標から算出される PNI も、肺癌患者の予後因子になることは妥当であると考えた。

PNI は、当初消化器癌での切除や吻合が安全に行えるかどうかを予測する指標として報告された。そのため、食道癌患者や膵癌患者で、PNI と術後合併症の関係が報告されており、本研究でも検討した。統計学的有意差は認めなかったが、PNI 低値群で術後合併症が多い傾向を認めた。

本研究では、高い 5 年生存率を示していた。これは、対象に病理病期 I 期の腺癌患者が多く含まれていたためと考えた。今回の結果は、肺癌登録合同委員会で報告されている 5 年生存率と同様の結果であった。

本研究には、三つの大きな制約がある。第一に、後ろ向きの研究であること、第二に、炎症の存在が評価されてないこと、第三に、併存症の程度が正確に記録されてないことが挙げられる。炎症や併存症は、アルブミン値やリンパ球数に影響を及ぼすため、炎症・併存症の評価が不十分であることが、今回の結果にバイアスを与えている可能性がある。しかし、PNI が予後因子として重要であることが本研究で分かり、今後の診療において有用であると考えた。

【結語】

本研究で、血清アルブミン値とリンパ球から算出される PNI は、肺癌手術患者の予後因子として有用であることが明らかとなった。