

肺非小細胞癌の化学療法に関する研究

第 2 編

肺非小細胞癌化学療法例の予後因子についての検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (主任: 木村郁郎教授)

小 塚 彰

(昭和63年3月30日受稿)

Key words: 肺非小細胞癌, 予後因子, 臨床病期, アルブミン
アルカリフォスファターゼ

はじめに

我が国における近年の肺癌の増加には著しいものがあり, その予防, 早期発見, 治療についてその対策を迫られている。肺癌の80%以上を占める肺非小細胞癌に対する治療としては, 外科的切除が依然として第一選択であることには異論はない。しかしながら, 肺非小細胞癌の70%以上が, 発見された段階で既にIII・IV期の進行癌であり, これら進行癌に対する外科療法及び放射線療法の限界が明確にされつつある現在, 化学療法に課される責任はますます重いものとなってきている。ところが, 肺非小細胞癌は化学療法に対する感受性が極めて低く, 従来より様々な薬剤による治療が試行されてきたにもかかわらず, 長い間低調な成績しか得られなかった。cisplatinの登場と共にようやくその治療成績の向上が報告されているものの, 延命効果に関しては未だ満足すべきものとはいえない現状にある。しかしながら, 第1編において報告したように, 最近著者らが立案し, pilot phase II studyとして実施したIfosfamide・Cisplatin・Vindesine併用療法においては, 画期的な高い奏効率とともに生存期間の延長をも期待し得る成績が得られており, 徐々にではあるが, 奏効率の向上とともに進展期肺非小細胞癌の生存期間の延長をも期待できる段階にさしかかっているように思われる。

一方, 肺癌の予後因子は, その組織学的な多様性とも絡んで, 非常に複雑である。しかし, 前述のごとく進展期肺癌の生存期間の延長が現実のものとなりつつある現在, この予後因子の個々の重みを明確にすることは, 進展期肺癌に対する至適の治療計画を立案・実施する上で極めて有用なことであると思われる。そこで, 今回著者は, 過去11年間に化学療法が実施された進展期肺非小細胞癌症例を対象に, その予後因子を解析し, その意義について検討を加えた。

対象・方法

対象は, 1975年9月から1986年2月までの11年間に当科及び当科の関連施設において多剤併用化学療法を施行された進展期肺非小細胞癌のうち, 予後因子解析に必要なデータを検索し得た91例である (Table 1)。年齢は26歳から82歳で, 中央値65歳, 男性67例, 女性24例であった。臨床病期分類はUICC・TNM分類臨床病期 (1978年)を用い, 1978年以前のものもこのTNM分類に沿って改変した。この結果, 病期の内訳はIII期22例, IV期69例であった。組織型は, 原則として, 生検 (経気管支鏡的生検, リンパ節など転移部位の生検) による病理組織学的診断に基づいて決定されたが, 一部は細胞診によって判定した。その内訳は, 腺癌66例, 扁平上皮癌20例, 大細胞癌5例であった。これら進展期肺非小細胞癌91例に対して施行された多剤併用

化学療法は、以下の通りであった。すなわち、1975年から1981年までの64例においては、Cyclophosphamide・Vincristine・Methotrexate・Procarbazine 併用療法 (COMP 療法)、1982年以降の27例においては、Mitomycin C・Vindesine・Bleomycin 併用療法14例、Cisplatin・Vindesine・Bleomycin 併用療法13例であった。生存期間は化学療法開始日から死亡日までの期間としたが、いずれの症例も1987年2月までに死亡しており、以下の分析は全て実測生存期間に基づいて行われた。

まず以下の21項目について、各々の生存率曲線をKaplan-Meier法^{1)~3)}に準じて描き、生存期間中央値と2年生存率を算出した。次いで、それぞれの生存率の有意差検定をGeneralized Wilcoxon法^{3),4)}にて行った。臨床事項では、1)性別、2)年齢：60歳未満及び以上、3)Performance status (ECOG)：Grade 0-1及び2-3、4)臨床病期、5)組織型、6)半年間の10%以上の体重減少の有無、7)胸水貯留の有無(細胞診の判定は問わない)、8)喫煙歴の有無、9)施行された化学療法の種類、10)治療効果(日本肺癌学会効果判定基準に従う)、の

計10項目、検査所見では、1)ヘモグロビン：12.0g/dl以上及び未満、2)白血球数：10,000/mm³未満及び以上、3)リンパ球数：1,000/mm³以上及び未満、4)血沈：1時間値20mm未満及び以上、5)血清アルブミン：4.0g/dl以上及び未満、6)LDH：430IU/L未満及び以上、7)アルカリフォスファターゼ：108IU/L未満及び以上、8)血清カルシウム：10.0mg/dl未満及び以上、9)BUN：20.0mg/dl未満及び以上、10)血清クレアチニン：1.2mg/dl未満及び以上、11)フィブリノーゲン：400mg/dl未満及び以上、の計11項目、総計21項目について分析を行った。これらの項目は全て治療開始直前のデータを採用した。

次に、これらの結果にもとづいて、対象91例の予後因子に関する重回帰分析を行った^{5),6)}。生存期間を従属変数に、前記の21項目のうち、データに偏りがみられる血清カルシウム、フィブリノーゲン及び化学療法の種類を除いた18項目を説明変数として分析を行った。なお、治療効果因子については、その重みの位置付けをより明確にするために、これを含んだものと含まないものとの2通りに分けて解析した。18項目の予後因子はすべて、Table 2のごとくスコア化したのち、変数減少法にて分析を行った。

Table 1 Patient Characteristics

1) Total No. of patients analyzed	91
2) Median age (range)	65(26~82)
3) Male/female	67/24
4) Clinical stage :	
III	22
IV	69
5) Histology :	
Adenocarcinoma	66
Squamous cell carcinoma	20
Large cell carcinoma	5
6) Chemotherapy regimen :	
COMP*	64
MMC・VDS・(BLM)**	14
CDDP・VDS・(BLM)***	13

*COMP : Cyclophosphamide, Vincristine, Methotrexate and Procarbazine

**MMC : Mitomycin C, VDS : Vindesine, BLM : Bleomycin

***CDDP : Cisplatin, VDS : Vindesine, BLM : Bleomycin

成 績

まず、前記の10種類の臨床事項各々に関する生存率の有意差検定の結果をTable 3に示す。性別では、男性と女性の生存期間中央値に差はなかったものの、2年生存率に関しては、女性の方が高い値を示した。年齢では、2群間の生存期間中央値及び2年生存率の差は認められなかった。Performance statusにおいては、2群間に生存期間中央値及び2年生存率の有意差は認められないものの、PS 2-3症例に比してPS 0-1症例の生存期間が幾分長い傾向がうかがわれた($p=0.086520$)。臨床病期においては、III期及びIV期の生存期間中央値がそれぞれ13.8カ月、7.1カ月と両者の生存率に有意な差を認め($p=0.002510$)、また、2年生存率においてもそれぞれ27.3%、2.9%とIII期症例の生存期間が長かった(Fig. 1)。組織型別に生存率を検討し

てみたが、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌のいずれの群間にも生存期間中央値の有意な差はみられなかった。但し、2年生存率に関しては、扁平上皮癌が15.0%と最も高く、次いで腺癌が7.6%、大細胞癌は0%と明確な傾向を示した。体重減少の有無に関しては、両群間に生存期間中央値の差は認めなかったものの、2年生存率では、体重減少があった群の5.3%に対して、なかった群は11.1%と高値を示した。胸水貯留の有無においては、生存期間中央値、2年生存率のいずれにおいても差はなかった。喫煙の有無では、生存期間中央値に差はないが、喫煙歴のない群の方が2年生存率が高かった。化学療法の種類による検討では、COMP療法、MMC・VDS・(BLM)併用療法及びCDDP・VDS・

(BLM)併用療法の3群間には、生存期間中央値、2年生存率のいずれにおいても差は認められなかった。また、時代背景を考慮して、1981年までのCOMP療法を施行された群と1982年以降のMMC・VDS・(BLM)併用療法ないしは

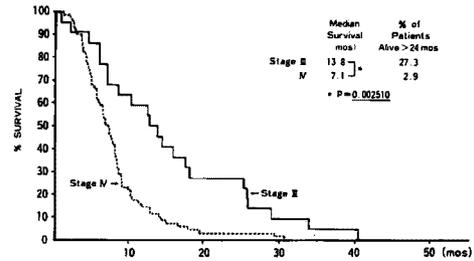


Fig. 1 Survival by Clinical Stage

Table 2 Scoring of Factors in Multivariate Analyses

1) Sex :		10) Hemoglobin :	
Female	0	≥ 12.0 g / dl	0
Male	1	< 12.0	1
2) Age :		11) WBC :	
< 60yrs	0	< 10,000/mm ³	0
≥ 60	1	$\geq 10,000$	1
3) Performance status :		12) Lymphocyte :	
0 ~ 1	0	$\geq 1,000$ /mm ³	0
2 ~ 3	1	< 1,000	1
4) Clinical stage :		13) ESR :	
III	0	< 20mm	0
IV	1	≥ 20	1
5) Histology :		14) Serum albumin :	
Adenocarcinoma	0	≥ 4.0 g / dl	0
Squamous cell carcinoma	1	< 4.0	1
Large cell carcinoma	2	15) LDH :	
6) Body weight loss :		< 430IU/L	0
< 10%	0	≥ 430	1
≥ 10	1	16) Alkaline phosphatase :	
7) Pleural effusion :		< 108IU/L	0
-	0	≥ 108	1
+	1	17) BUN :	
8) Smoking :		< 20.0mg/dl	0
-	0	≥ 20.0	1
+	1	18) Serum creatinine :	
9) Response to chemotherapy :		< 1.2mg/dl	0
CR·PR	0	≥ 1.2	1
NC·PD	1		

CDDP・VDS・(BLM) 併用療法を施行された群の2群に分けて検討してみたところ、両群間の生存期間中央値及び2年生存率にはまったく差はなかった。化学療法に対する治療効果別の分析では、CR・PR群とNC群の間には差を認めなかったが、CR・PR群とPD群、NC群とPD

群の間には有意な生存率の差を認め(各々 $p=0.030140$, $p=0.006170$)、2年生存率についても明かな差を認めた(Fig. 2)。結局のところ、臨床事項10項目のうちで有意な生存率の差を認めたのは、臨床病期と治療効果の2項目のみであった。

Table 3 Median Duration of Survival (1) (Clinical Features)

Variable	No. of Patients Examined	Median Survival (mos)	p Value	% of Patients Alive > 24mos	
1) Sex :					
Male	67	7.3	0.435930	6.0	
Female	24	8.0		16.7	
2) Age (yrs)					
<60	42	6.3	0.128360	7.1	
≥60	49	8.4		10.2	
3) Performance status :					
0~1	52	8.3	0.086520	9.8	
2~3	39	6.3		7.7	
4) Clinical stage :					
III	22	13.8	0.002510	27.3	
IV	69	7.1		2.9	
5) Histology :					
Adenocarcinoma	66	7.3	0.154170 0.768870	0.990060	
Squamous cell carcinoma	20	8.8			7.6
Large cell carcinoma	5	8.3			15.0
6) Body weight loss :					
<10%	68	8.0	0.454850	11.1	
≥10	23	7.3		5.3	
7) Pleural effusion :					
-	78	8.0	0.423940	9.0	
+	13	6.4		7.7	
8) Smoking :					
-	28	7.4	0.481980	12.5	
+	63	7.7		6.8	
9) Chemotherapy regimen :					
COMP	64	7.3	0.404200 0.333530	0.740680	
MMC・VDS・(BLM)	14	7.8			9.4
CDDP・VDS・(BLM)	13	10.2			7.1
{ COMP MMC・VDS・(BLM)+CDDP・VDS・(BLM)	64 27	7.3 8.5	0.718750	7.7	
				9.4	
10) Response to chemotherapy :					
CR・PR	23	7.8	0.784750 0.006170	0.030140	
NC	50	8.4			13.0
PD	18	4.8			10.0
				0.0	

次に検査所見に関する分析を示す(Table 4).
ヘモグロビン(正常値群:12.0g/dl以上, 異常
値群:12.0g/dl未満), 白血球数(正常値群:
10,000/mm³未満, 異常値群:10,000/mm³以上), リ
ンパ球数(正常値群:1,000/mm³以上, 異常値群:
1,000/mm³未満)の3項目では, 正常値群の2年
生存率がより高値を示すものの, 生存期間中央
値においては有意差は認めなかった. 血沈では,

正常値群(1時間値20mm未満)及び異常値群(1
時間値20mm以上)の生存期間中央値が, それぞ
れ8.4カ月, 6.5カ月と両群間に有意差を認め(p=
0.016290), 2年生存率も, それぞれ13.3%, 5.3%
と正常値群が高値を示した(Fig. 3). 血清アル
ブミンにおいても, 正常値群(4.0g/dl以上)及
び異常値群(4.0g/dl未満)の生存期間中央値が
それぞれ8.5カ月, 6.9カ月と両群間に有意差を

Table 4 Median Duration of Survival (2) (Pretreatment Laboratory Values)

Variable	No. of Patients Examined	Median Survival (mos)	p Value	% of Patients Alive > 24mos
1) Hemoglobin :				
≥12.0 g/dl	66	7.7	0.996310	9.2
<12.0	25	7.4		4.2
2) WBC :				
<10,000/mm ³	74	8.0	0.207380	9.6
≥10,000	17	6.0		0.0
3) Lymphocyte :				
≥1,000/mm ³	80	7.8	0.224470	8.9
<1,000	11	6.0		0.0
4) ESR :				
<20mm	32	8.4	<u>0.016290</u>	13.3
≥20	59	6.5		5.3
5) Serum albumin :				
≥4.0 g/dl	39	8.5	<u>0.044070</u>	13.2
<4.0	52	6.9		4.0
6) LDH :				
<430IU/L	66	8.1	0.075710	9.4
≥430	25	5.6		4.2
7) Alkaline phosphatase :				
<108IU/L	69	8.8	<u>0.002170</u>	11.7
≥108	22	5.2		0.0
8) Serum calcium :				
<10.0mg/dl	88	8.0	<u>0.043540</u>	7.8
≥10.0	3	5.2		0.0
9) BUN :				
<20.0mg/dl	73	7.8	0.965040	7.0
≥20.0	18	6.7		12.5
10) Serum creatinine :				
<1.2mg/dl	70	7.8	0.702250	8.1
≥1.2	21	7.7		5.6
11) Fibrinogen :				
<400mg/dl	88	7.4	0.403300	7.8
≥400	3	9.0		0.0

認め ($p=0.044070$)、2年生存率においてもそれぞれ13.2%、4.0%と正常値群の方が高い値を示した(Fig. 4)。LDHでは、正常値群(430IU/L未滿)及び異常値群(430IU/L以上)の生存期間中央値がそれぞれ8.1か月、5.6か月、2年生存率がそれぞれ9.4%、4.2%と、いずれも正常値群が高値を示したが有意差はなかった($p=0.075710$)。アルカリフォスファターゼは、正常値群(108IU/L未滿)及び異常値群(108IU/L以上)の生存期間中央値がそれぞれ8.8か月、5.2か月と正常値群の生存期間は有意に長く($p=0.002170$)、2年生存率もそれぞれ11.7%、0%と明らかな差が認められた(Fig. 5)。血清カルシウムでは、正常値群(10.0mg/dl未滿)と異常値群(10.0mg/dl以上)の間に生存期間中央値の有意な差を認め(それぞれ8.0か月、5.2か月、 $p=0.043540$)、2年生存率においてもそれぞれ7.8%、0%と明らかな差を認めたが、症例数が著しく偏っているため今回の解析からは除外した。BUN(正常値群:20.0mg/dl未滿, 異常値

群:20.0mg/dl以上)及び血清クレアチニン(正常値群:1.2mg/dl未滿, 異常値群:1.2mg/dl以上)では、2年生存率に若干の差は認められるものの、生存期間中央値にはまったく差を認めなかった。フィブリノーゲンでは、正常値群(400mg/dl未滿)の2年生存率が7.8%、異常値群(400mg/dl以上)のそれが0%と正常値群に高い値が認められたが、生存期間中央値には有意差がなかった。結局、検査所見11項目のうち生存率に

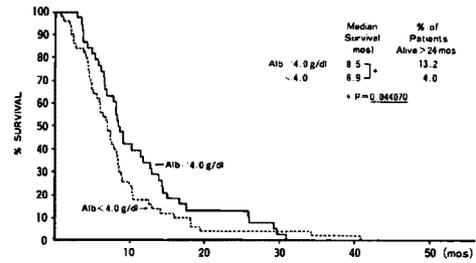


Fig. 4 Survival by Serum Albumin (Alb)

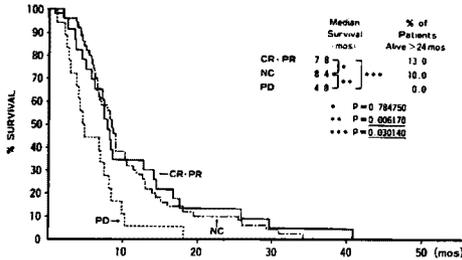


Fig. 2 Survival by Response to Chemotherapy

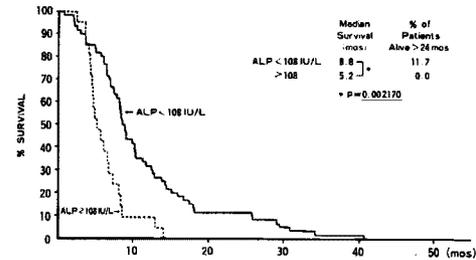


Fig. 5 Survival by Alkaline Phosphatase (ALP)

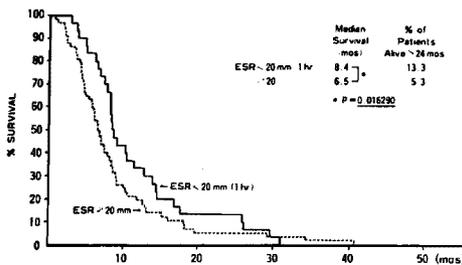


Fig. 3 Survival by Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)

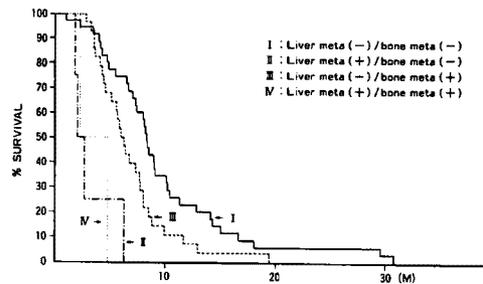


Fig. 6 Survival by Metastatic Site (in Patients of High ALP Level)

有意な差を認めたのは、血沈、血清アルブミン、アルカリフォスファターゼの3項目のみであった。

このうちアルカリフォスファターゼについては、その生存率の差に関して更なる検討を加えた。すなわち、アルカリフォスファターゼの異常値を呈した69例を肝転移及び骨転移の有無でTable 5のごとく4群に分け、その各々について生存率を分析した(Fig. 6)。臨床的に明らかな肝転移、骨転移のいずれをも認めない群をI群、肝転移のみの群をII群、骨転移のみの群をIII群、両方に転移を認める群をIV群とした。群間に症例数の偏りはあるものの、I群はII、III及びIV群のいずれに比してもその生存期間は有意に長く、長期生存率も高かった。II群とIII群との比較においては、III群の生存期間が有意に長く、(p=0.01003)、半年生存率及び1年生存率とも明らかにIII群の方が高率であった。II群とIV群、III群とIV群の間には生存率の有意差は認められなかったが、IV群には半年生存例がなく、最も予後が不良な傾向にあった。結局、アルカリフォスファターゼ高値群のなかでも肝転移を有する例が予後不良であるという結論が得られた。

以上の各項目ごとの生存率の分析結果を踏まえ、肺非小細胞癌の予後因子に関する重回帰分析を行った。データに偏りが目立った血清カル

シウム、フィブリノーゲン、化学療法の種類の3項目については、バイアスを排除し、分析の信頼精度を上げる意味から、今回の分析では除外した。上記の3項目を除いた計18項目について、Table 2のごとくスコア化し、変数減少法にて重回帰分析を行った。化学療法の治療効果の予後に対する重みをより一層明確にするために、治療効果因子を除いた分析と含んだ分析の2通りを合わせ行った(Table 6)。治療効果因子を除いた分析では、臨床病期、血清アルブミン、アルカリフォスファターゼ、リンパ球数の順に予後予測性が高かった。重相関係数0.502416、決定係数(寄与率)0.252421であり、上記の4因子で予後の約25%が予測可能であった。Durbin-Watson統計量は2.06762で多重共線性は認められず、各々の因子は互いに独立と考えられた。治療効果因子を含めた分析においても、やはり臨床病期が最も予後予測性が高いことにはかわりはなく、これに次いで治療効果の予後との相関が強く、以下、リンパ球数、血清アルブミン、アルカリフォスファターゼの順であった。重相関係数0.555819、決定係数(寄与率)0.308935であり、この5因子で予後の約30%が予測可能であった。Durbin-Watson統計量は2.28483で、多重共線性は認められず、各々の因子は互いに独立と考えられた。

Table 5 Median Duration of Survival (3) (as to Alkaline Phosphatase)

Variable	No. of Patients Examined	Median Survival (mos)	% of Patients Alive > 6mos	% of Patients Alive > 12mos	% of Patients Alive > 24mos
I : Liver meta(-)/bone meta(-)	35	8.3	74.3	22.9	0.0
II : Liver meta(+)/bone meta(-)	4	2.6	25.0	0.0	0.0
III : Liver meta(-)/bone meta(+)	28	6.3	53.6	7.1	0.0
IV : Liver meta(+)/bone meta(+)	2	2.4	0.0	0.0	0.0

Variable	p Value
I : II	0.00011 (I > II)
I : III	0.01767 (I > III)
I : IV	0.00240 (I > IV)
II : III	0.01003 (II < III)
II : IV	0.88735
III : IV	0.09550

Table 6 Results of Multivariate Analyses of Factors Influencing Survival

Excluding Response to Chemotherapy					
Variable	Regression Coefficient	Partial Correlation Coefficient	Regression Coefficient Standard error	F Value	p Value
Clinical stage	-0.56496	-0.38323	0.14683	14.80510	0.0000000
Serum albumin	-0.22815	-0.19454	0.12404	3.38287	0.0128370
Alkaline phosphatase	-0.27100	-0.19117	0.15004	3.26222	0.0153350
Lymphocyte	-0.30091	-0.16784	0.19058	2.49291	0.0488760
Constant	: 1.48635				
Multiple Correlation Coefficient	: 0.502416				
Coefficient of Determination	: 0.252421				
Durbin-Watson Statistic	: 2.06762				
Including Response to Chemotherapy					
Variable	Regression Coefficient	Partial Correlation Coefficient	Regression Coefficient Standard error	F Value	p Value
Clinical stage	-0.55196	-0.38779	0.14315	14.86760	0.0000000
Response to chemotherapy	-0.20223	-0.23715	0.09039	5.00574	0.0001984
Lymphocyte	-0.41832	-0.23269	0.19077	4.80844	0.0023716
Serum albumin	-0.24991	-0.20662	0.12912	3.74596	0.0025732
Alkaline phosphatase	-0.28844	-0.20553	0.14985	3.70500	0.0029131
Constant	: 1.84415				
Multiple Correlation Coefficient	: 0.555819				
Coefficient of Determination	: 0.308935				
Durbin-Watson Statistic	: 2.28483				

考 案

肺癌の予後因子は、その組織型の多様性及び臨床病期による治療法の違いなどとも密接に絡み、極めて多彩かつ複雑であり、従来より種々の成績が報告されている。

1970年代までは、今ほど組織型による治療法の違いが明確ではなく、また手術全盛時代であり、この当時の肺癌の予後因子に関する検討では、予後を最も大きく左右するのは臨床病期と切除可能性であった⁷⁾。また、非切除肺癌の予後因子に関する検討では^{8)~11)}、Performance status, 組織型, 疾患の拡がり(直接浸潤及び転移の有無及び部位)などが予後との強い相関を示すことが報告されている。

1970年代後半から1980年代にかけては、肺癌に対する化学療法が進歩した時期であり、主に

肺小細胞癌の予後に関して多くが研究された。多数の成績が報告されているが、Performance status 及び disease extent が最も強力な予後因子であることでは、ほぼ一致している^{12)~21)}。これに次ぐ予後因子として、性^{14),18),20),21)}、年齢^{14),20)}、体重減少の有無¹⁸⁾、腫瘍の大きさ¹⁷⁾、転移部位(肝^{15),18)}、骨^{14),18)}、脳^{15),18)}、転移の数¹⁵⁾、治療効果¹⁹⁾、ヘモグロビン^{13),19),20)}、血清アルブミン^{13),16),19)}、LDH^{13),16),20)}、ツベルクリン反応¹⁶⁾、リンパ球数¹⁶⁾、血清ナトリウム^{17),19),20)}、アルカリフォスファターゼ¹⁹⁾、 γ -GTP¹⁹⁾、血清尿酸^{20),21)}等、種々の因子が挙げられている。なかでも治療効果と予後がかなり強い相関を示すということは、今後の化学療法の進歩次第で予後が改善する余地を残しているという意味で非常に興味深い。

従来、進展期肺非小細胞癌に対しては、化学

療法も有効ではなく、予後が極めて不良であったため、その予後因子に関する報告は少なかった。しかし、cisplatinの登場に代表される化学療法の発展にともなって予後も徐々に改善され、その予後因子の解析が今後の治療計画を立案・実施する上で極めて重要な意味を持つようになってきたため、少しずつ成績が報告されつつある²²⁾⁻²⁴⁾。これらに共通しているのは、Performance statusが最も強力な予後因子であるということである。次いで、疾患の拡がり²²⁾、組織型^{22),23)}、性別^{23),24)}、転移部位(肝²³⁾、骨^{23),24)}、皮下²³⁾)、転移の数²⁴⁾、体重減少の有無^{22),23)}、前治療の有無²²⁾、治療効果²⁴⁾、血清アルブミン²³⁾、LDH²⁴⁾、等が予後を反映する因子として挙げられている。注目すべきは、化学療法に対する治療効果によって予後が大きく左右されるという事実である。これは、肺小細胞癌についても述べたように、化学療法の治療成績の向上によって、延命効果が導かれる可能性を十分に期待させる結果であろう。

今回著者が行った生存率曲線の有意差検定においては、臨床病期、化学療法に対する治療効果、血沈、血清アルブミン、アルカリフォスファターゼによって予後が大きく支配されるという結果が得られた。Performance status, LDHの2因子については、統計学的な有意差はないものの、Performance statusはそれが良好な群、LDHは正常値群の生存期間が長い傾向が認められた。他の報告に比して、Performance statusの予後との相関が弱いという結果に終わったのは、このGradeの判定に医師の主観が多分に関与するという曖昧さにも一因があるように思われた。より客観的で信頼性の高い表現方法が望まれる所以である。アルカリフォスファターゼについての更なる解析によって、肝転移の予後因子としての重みが強調された。また、アルカリフォスファターゼの異常値を示しながら、肝転移・骨転移のいずれも有さない例が多数を占めたことは、臨床的には探索し得ない潜在的な微小転移を有する例がかなり存在することを示唆するものであろう。より診断精度の高い検査法の開発が望まれる。

重回帰分析でも、同様の傾向が認められ、臨

床病期、化学療法に対する治療効果、血清アルブミン、アルカリフォスファターゼ、リンパ球数の予後予測に関する重みが確認された。これら5因子で予後の約30%を予測し得た。更に注目すべきことは、化学療法に対する治療効果の予後との相関の強さである。臨床病期と治療効果の2因子で、決定係数(寄与率)0.208458と予後に対してほぼ20%の重みを有している。これらの事実は、切除不能症例であっても、さらに有効性の高い化学療法を、宿主条件が良好な時期に適切に投与することにより、肺非小細胞癌の生存期間の延長を可能ならしめることを示唆するものである。今後の早期発見及び治療の両面の進歩が大いに期待される。

結 語

当科にて化学療法が施行された進展期肺非小細胞癌91例に関して予後因子の解析を行い、以下の結果を得た。

1. 臨床事項及び検査所見計21項目に関する生存率の有意差検定では、臨床病期、治療効果、血沈、血清アルブミン、アルカリフォスファターゼの5項目が予後因子として重要であった。
2. アルカリフォスファターゼが高値を示す例の中でも、肝転移を有する症例がより予後不良であった。
3. 予後因子に関する重回帰分析の結果、臨床病期、治療効果、リンパ球数、血清アルブミン、アルカリフォスファターゼの順に予後との相関が強かった。中でも臨床病期及び治療効果の2因子の予後予測性が高く、両者で予後に対してほぼ20%の重みを有していた。
4. 切除不能症例であっても、さらに有効性の高い化学療法を、宿主条件が良好な時期に適切に投与することにより、肺非小細胞癌の生存期間の延長が可能であると思われた。

本論文の要旨は、第35回日本化学療法学会西日本支部総会(昭和62年、鹿児島)にて発表した。

本論文を撰筆するにあたり、御指導並びに御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表します。また、終始御懇篤なる御指導を賜った大塚泰亮助教

授に深謝します。

文 献

- 1) Cutler SJ and Ederer F : Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chron Dis* (1958) **8**, 699—712.
- 2) Kaplan EL and Meier P : Nonparametric estimation for incomplete observation. *J Am Stat Assoc* (1958) **53**, 457—481.
- 3) Gehan EA : Statistical methods for survival time studies in cancer therapy ; Prognostic factors and criteria of response, Staquet eds, Raven Press, New York (1975).
- 4) Gehan EA : A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika* (1965) **52**, 203—224.
- 5) Walker SH and Duncan DB : Estimation of the probability of an event as a function of several independent variables. *Biometrika* (1967) **54**, 167—179.
- 6) 中里博昭 : 治療効果の統計的手法. *がんの計量疫学*. 平山雄編, 癌の臨床別集, 篠原出版, 東京(1980)pp161—169.
- 7) Green N, Kurohara SS and George III FW : Cancer of the lung ; An in-depth analysis of prognostic factors. *Cancer* (1971) **28**, 1229—1233.
- 8) Hyde L, Wolf J, McCracken S and Yesmer R : Natural course of inoperable lung cancer. *Chest* (1973) **64**, 309—312.
- 9) Lanzotti VJ, Thomas DR, Boyle LE, Smith TL, Gehan EA and Samuels ML : Survival with inoperable lung cancer ; An integration of prognostic variables based on simple clinical criteria. *Cancer* (1977) **39**, 303—313.
- 10) Stanley KE : Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *JNCI* (1980) **65**, 25—32.
- 11) Coy P, Elwood JM and Coldman AJ : Clinical indicators of prognosis in unresected lung cancer. *Chest* (1981) **80**, 453—458.
- 12) Hansen HH, Dombrowsky P and Hirsch FR : Staging procedures and prognostic features in small cell anaplastic bronchogenic carcinoma. *Semin Oncol* (1978) **5**, 280—287.
- 13) Cohen MH, Makuch R, Johnston-Early A, Ihde DC, Bunn PA, Fossieck BE and Minna JD : Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* (1981) **65**, 187—195.
- 14) Maurer LH and Pajak TF : Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung ; A Cancer and Leukemia Group B study. *Cancer Treat Rep* (1981) **65**, 767—774.
- 15) Ihde DC, Makuch RW, Carney DN, Bunn PA, Cohen MH, Matthews MJ and Minna JD : 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—507.
- 16) Ohnoshi T, Hiraki S, Nakata Y, Ozawa S, Tamura T, Seto T, Miyai M, Kawahara S, Numata T and Kimura I : Pretreatment serum albumin concentration and lactic dehydrogenase activity as prognostic factors in patients with small cell lung cancer. *Acta Med Okayama* (1982) **36**, 487—490.
- 17) Harper PG, Souhami RL, Spiro SG, Geddes DM, Guimaraes M, Fearon F and Smyth JF : Tumor size, response rate, and prognosis in small cell carcinoma of the bronchus treated by combination

- chemotherapy. *Cancer Treat Rep* (1982) **66**, 463—470.
- 18) Osterlind K, Ihde DC, Ettinger DS, Gralla RJ, Karrer K, Krauss S, Maurer LH, Rorth M, Sorenson S and Vincent R : Staging and prognostic factors in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* (1983) **67**, 3—9.
 - 19) Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM, Spiro SG, Harper PG and Tobias JS : Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Research* (1985) **45**, 2878—2882.
 - 20) Osterlind K and Andersen K : Prognostic factors in small cell lung cancer ; Multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Research* (1986) **46**, 4189—4194.
 - 21) Osterlind K, Hansen HH, Hansen M, Dombrowsky P and Andersen PK : Long-term disease-free survival in small-cell carcinoma of the lung ; A study of clinical determinants. *J Clin Oncol* (1986) **4**, 1307—1313.
 - 22) Aisner J and Hansen HH : Commentary ; Current status of chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* (1981) **65**, 979—986.
 - 23) Finkelstein DM, Ettinger DS and Ruckdeschel JC : Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer ; An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* (1986) **4**, 702—709.
 - 24) O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, Groshen S, Trust A, Fiore JJ, Kelsen DP, Heelan RT and Golbey RB : Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* (1986) **11**, 1604—1614.

**Studies on chemotherapy for advanced
non-small cell lung cancer**

Part 2. Prognostic factors

Akira KOZUKA

Second Department of Internal Medicine

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Prognostic factors were analyzed in 91 patients with advanced non-small cell lung cancer entered in protocol studies of combination chemotherapy between 1975 and 1986. Patients were divided into two or three groups according to pretreatment clinical and laboratory parameters. The stage of the disease, pretreatment erythrocyte sedimentation rate, serum albumin level and serum alkaline phosphatase level were revealed by univariate analysis to significantly affect patient survival. The pretreatment serum lactic dehydrogenase level slightly affected patient survival. Patients responding to chemotherapy and those with stabilized disease had a better prognosis than those with progressive disease. When these factors were evaluated by multivariate analysis, the most influential prognostic factors for survival were in the order of stage of the disease, serum albumin level, serum alkaline phosphatase level and lymphocyte number in the peripheral blood. After inclusion of tumor response to chemotherapy, the factors were in the order of stage of the disease, tumor response, lymphocyte number in the peripheral blood and serum albumin level. These results indicate that improved survival can be achieved even in patients with advanced disease when a potent chemotherapy is applied while the patient is in good condition.