

●原 著

血清 C 反応性蛋白 (CRP) の高値は悪性胸膜中皮腫の予後不良因子である

北原 良洋 荒木 佑亮 難波 将史
古玉 純子 吉田 敬 中野喜久雄

要旨：悪性胸膜中皮腫は予後不良な疾患であるが、生存期間の個人差も大きい。死亡した 22 例を後方視的に解析したところ、生存期間が 100 日未満の予後不良群は 6 例であった。生存期間の中央値は 263.5 日、平均値は 347.7 日で、血清 C 反応性蛋白 (CRP) の高値が予後不良因子であった。肉腫型の患者では、血清 CRP と生存期間に負の相関関係を認めた。血清 CRP が高値の肉腫型患者に対する治療方法の確立が、悪性胸膜中皮腫診療における breakthrough point の一つとなると考えた。

キーワード：悪性胸膜中皮腫, 予後不良因子, 肉腫型, C 反応性蛋白, インターロイキン 6
Malignant pleural mesothelioma, Poor prognostic factor, Sarcomatous type,
C-reactive protein, Interleukin-6

緒 言

悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露に起因する難治性腫瘍である¹⁾。日常臨床では、胸膜肺全摘術やペメトレキセド (pemetrexed) とシスプラチン (cisplatin) の併用化学療法などが行われているが²⁾、生存期間の中央値は 4~16ヶ月と予後不良である^{3)~5)}。先行研究において、非上皮型あるいは肉腫型の病理組織型^{5)~10)}、臓側胸膜浸潤⁵⁾、高齢⁶⁾、進行した病期⁵⁾、体重減少⁵⁾¹¹⁾、併存疾患がないこと¹¹⁾、呼吸困難¹¹⁾、performance status 不良⁶⁾⁷⁾¹¹⁾、抹消白血球高値⁶⁾⁷⁾、血清 C 反応性蛋白 (C-reactive protein : CRP) 高値⁶⁾、男性⁷⁾、組織学的に悪性胸膜中皮腫と診断されていること⁷⁾、などが悪性胸膜中皮腫患者の予後不良因子として報告されている。特に肉腫型が予後不良因子であることは多数の先行研究で報告されているが^{5)~10)}、本疾患の予後は個人差も大きく、病理組織型のみでは説明が困難な、生存期間の特に短い予後不良な症例にも遭遇することがある。今回我々は、悪性胸膜中皮腫症例における予後の予測因子を予後不良例にも焦点を当てて検討した。

研究対象と方法

2008 年 1 月~2013 年 3 月の期間に当院で診断し、死亡の転帰をとった悪性胸膜中皮腫患者 22 名 (男性 19 名, 女性 3 名, 平均年齢 75.3±7.0 歳) を対象とし、以下の方法で後ろ向き研究を行った。

- ①カルテをもとに診断, 治療方法, 生存期間を調べた。
- ②生存期間は, 診断確定日を 1 日目として計算した。
- ③本研究において, 生存期間が 100 日未満の症例を予後不良と定義し, 生存期間が 100 日未満の群, 100 日以上~平均生存期間未満の群, 平均生存期間以上の群の 3 群に分け, 背景の差異を Kruskal-Wallis 検定を用いて検討した。
- ④ Spearman の順位相関係数を用いた単回帰分析により, 生存期間と各項目との相関関係を検討した。
- ⑤ Stepwise 法を用いた重回帰分析により, 生存期間に対する予後予測因子を検討した。上記④の単回帰分析で $p < 0.10$ を満たした項目を, 重回帰分析の変数として投入した。
- ⑥ 2 群間の比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。
- ⑦ 各統計手法において, $p < 0.05$ を有意水準とした。

結 果

組織型の内訳は, 上皮型 8 名, 肉腫型 5 名, 二相型 9 名で, このうち男性では上皮型 7 名, 肉腫型 4 名, 二相型 8 名, 女性では上皮型 1 名, 肉腫型 1 名, 二相型 1 名であった。

連絡先：北原 良洋

〒737-0023 広島県呉市青山町 3-1

独立行政法人立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター呼吸器内科

(E-mail: mayunachinase@gmail.com)

(Received 1 Feb 2017 / Accepted 21 Jun 2017)

表 1 生存期間により群分けした3群の背景

	100日未満 (n = 6)	100日以上 348日未満 (n = 6)	348日以上 (n = 10)	p 値
性別 (男性 / 女性)	6 / 0	5 / 1	8 / 2	0.528
年齢 (歳)	79.2 ± 4.0	73.8 ± 6.3	73.8 ± 8.3	0.299
身長 (cm)	158.4 ± 5.1	156.9 ± 6.8	157.9 ± 9.1	0.856
体重 (kg)	55.6 ± 6.7	49.2 ± 12.9	59.5 ± 10.5	0.324
喫煙者 (はい / いいえ)	2 / 4	3 / 3	0 / 10	0.061
プリンクマンの喫煙指数	841.7 ± 1,188.7	989.2 ± 1,334.8	123.0 ± 257.3	0.195
Performance status : 0~1 / 2~4	4 / 2	5 / 1	9 / 1	0.516
組織型 : 肉腫型 / 非肉腫型	3 / 3	1 / 5	1 / 9	0.180
Stage : I~II/III~IV	2 / 4	5 / 1	6 / 4	0.227
呼吸困難 (あり / なし)	5 / 1	2 / 4	3 / 7	0.102
胸痛 (あり / なし)	3 / 3	0 / 6	2 / 8	0.126
SpO ₂ (%)	96.7 ± 1.2	95.7 ± 1.4	96.7 ± 1.4	0.436
白血球数 (×10 ³ /μl)	8.6 ± 3.2	6.4 ± 1.5	5.7 ± 1.3	0.134
LDH (IU/L)	182.0 ± 48.9	210.2 ± 59.9	158.4 ± 18.2	0.277
CRP (mg/dl)	7.0 ± 5.9	1.0 ± 1.1	0.4 ± 0.4	0.047*

CRP : C 反応性蛋白, LDH : lactate dehydrogenase, SpO₂ : 経皮的動脈血酸素飽和度. *p<0.05.

表 2 生存期間により群分けした3群の治療内容

	100日未満 (n = 6)	100日以上 348日未満 (n = 6)	348日以上 (n = 10)	p 値
治療介入 (あり / なし)	3 / 3	3 / 3	7 / 3	0.650
化学療法 (あり / なし)	3 / 3	3 / 3	7 / 3	0.650
放射線療法 (あり / なし)	0 / 6	0 / 6	2 / 8	0.284
手術 (あり / なし)	0 / 6	2 / 4	2 / 8	0.337

胸膜肺全摘術を施行したのは4名で、組織型は上皮型2名 (stage I : 1名, stage III : 1名), 二相型2名 (stage I : 2名) であった。胸膜肺全摘術施行例では全例でペトレキセドを含んだ術前化学療法を施行していた。

死亡した22名における生存期間の平均値 (±標準偏差) は347.7 (±278.9) 日, 中央値は263.5日 (最短36日, 最長1,015日) であった。病理組織型による生存日数は, 上皮型360.1±257.9日, 肉腫型172.8±178.1日, 二相型433.8±320.2日であった。

22名中6名 (27.3%) が生存期間100日未満と予後が特に不良であり, この6名の病理組織型とstageの内訳は, 上皮型stage I : 1名, 肉腫型3名 (stage III : 1名, stage IV : 2名), 二相型2名 (stage I : 1名, stage III : 1名) であった。

表1は, 生存期間が100日未満の群 (平均生存期間61.0±17.6日), 100日以上348日未満の群 (平均生存期間204.5±50.2日), 348日以上 (平均生存期間605.6±193.8日) の3群に分けて背景因子を比較検討したもので

ある。血清CRPは3群間で有意差 (p=0.047) を認め, 100日未満の群で高値 (7.0±5.9 mg/dl) であった。診断時に臨床症状や画像所見上, 細菌感染症による血清CRPの上昇を疑われた者はいなかった。348日以上 (n=10) の群では現喫煙者がおらず, 非肉腫型が多い傾向にはあったが, 3群間で統計学的有意差は認めなかった。

表2は, 生存期間が100日未満, 100日以上348日未満, 348日以上 (n=10) の3群間での治療内容を比較検討したもので, 3群間に治療内容の有意差は認めなかった。本研究では, 治療介入を行わなかった患者は22名中9名 (40.9%) と多かったため, 治療介入の有無別の比較検討も行った。治療介入を行わなかった9名と行った13名の生存期間はそれぞれ319.7±270.1日, 367.1±294.1日であり, 有意差は認めなかった (p=0.764)。治療介入を行わなかった群の病理組織型は上皮型4名, 肉腫型2名, 二相型3名で, 治療介入を行った群では上皮型4名, 肉腫型3名, 二相型6名であり病理組織型に有意差を認めなかった (p=0.497)。血清CRPは治療介入を行わなかった群で1.9±4.6 mg/dl, 行った群で2.6±4.0 mg/dlで, 有意差を認めなかった (p=0.548)。

単回帰分析により生存期間と各項目との相関関係を検討したところ, 現喫煙者であること (r=-0.487, p=0.021) と血清CRPが高値であること (r=-0.525, p=0.012) が, 生存期間と負の相関関係を認めた (表3)。肉腫型では生存期間が短くなる傾向にはあったが, 生存期間との間に有意な相関関係を認めなかった (r=-0.385, p=0.077) (表3)。各治療内容の有無と生存期間の間には有意な相関関係を認めなかった (表4)。重回帰分析では, 血清CRPが高値であることが予後に対する独立した予測因子であった (p=0.017) (表5)。

表3 生存期間と背景因子との単回帰分析

	相関係数 r	p 値
性別 (男性)	-0.324	0.142
年齢 (歳)	-0.101	0.655
身長 (cm)	0.068	0.763
体重 (kg)	0.234	0.294
喫煙者	-0.487	0.021*
プリンクマンの喫煙指数	-0.353	0.107
Performance status 2 以上	-0.204	0.362
肉腫型の組織型	-0.385	0.077
Stage III 以上	-0.182	0.417
呼吸困難 (あり/なし)	-0.417	0.053
胸痛 (あり/なし)	-0.333	0.129
SpO ₂ (%)	0.109	0.629
白血球数 (×10 ³ /μl)	-0.384	0.077
LDH (IU/L)	-0.247	0.268
CRP (mg/dl)	-0.525	0.012*

CRP : C 反応性蛋白, LDH : lactate dehydrogenase, SpO₂ : 経皮的動脈血酸素飽和度, *p<0.05.

表4 生存期間と治療内容との単回帰分析

	相関係数 r	p 値
治療介入あり	0.066	0.772
化学療法あり	0.066	0.772
放射線療法あり	0.349	0.111
手術あり	0.111	0.621

続いて病理組織型や stage, 治療介入の有無などで群分けをしたときの血清 CRP と生存期間との相関関係の有無を検討した。病理組織型別の検討では, 上皮型と二相型において血清 CRP が高値な症例は比較的生存期間が短かったが, 血清 CRP と生存期間の間には有意な相関関係を認めなかった (図 1a, b, 上皮型 : $r = -0.262$, $p = 0.531$, 二相型 : $r = -0.183$, $p = 0.637$)。両型を非肉腫型としてまとめて検討した場合でも, 同様の結果であった (図 1c, $r = -0.307$, $p = 0.265$)。肉腫型では血清 CRP が 6.2, 11.5, 14.2 mg/dl の患者で生存期間がそれぞれ 48, 68, 36 日と著しく短く, 血清 CRP と生存期間の間に負の相関関係を認めた (図 1d, $r = -0.900$, $p = 0.037$)。

Stage 別の検討では, stage I~II の患者群では血清 CRP と生存期間の間には有意な相関関係を認めなかった (図 2a : $r = -0.349$, $p = 0.242$)。Stage III 以上の群では, 生存期間が 100 日未満であった 6 名のうち, 3 名が肉腫型の患者で全例 stage III 以上であり, 血清 CRP と生存期間の間に負の相関関係を認めた (図 2b : $r = -0.833$, $p = 0.005$)。

治療介入を行わなかった群では, 血清 CRP と生存期間の間には有意な相関関係を認めなかった (図 2c : $r = -0.417$, $p = 0.265$) が, 治療介入を行った群では負の相

表5 生存期間に対する重回帰分析

R ² = 0.252	標準化係数 β	p 値
喫煙者	-0.375	0.053
肉腫型の組織型	-0.106	0.656
呼吸困難あり	-0.285	0.154
白血球数	-0.117	0.664
CRP	-0.502	0.017*

CRP : C 反応性蛋白, *p<0.05.

関関係を認めた (図 2d : $r = -0.665$, $p = 0.013$)。

考 察

本研究では, 血清 CRP 高値⁶⁾が悪性胸膜中皮腫患者の予後不良因子であった。この結果は, 悪性胸膜中皮腫患者の生存期間を検討した Nojiri ら⁶⁾の報告と同様の結果であった。Nojiri らの報告における生存期間の中央値は, 血清 CRP が 0.3 mg/dl 未満の群では 569 日, 0.3 mg/dl 以上 4.0 mg/dl 以下の群では 314 日, 4.0 mg/dl を超える群では 201 日と血清 CRP の高低によって大きく異なっていた⁶⁾。検討方法は異なるものの, 本研究においても生存期間が 100 日未満の予後不良群では血清 CRP の平均値が 7.0 mg/dl と高値であり, これは Nojiri らの報告と矛盾しない数値と考えた。

血清 CRP 高値は胃癌, 膵臓癌, 手術不能な非小細胞肺癌をはじめとしたさまざまな悪性腫瘍における予後不良因子として報告されている^{12)~14)}。腫瘍細胞が産生するインターロイキン 6 (interleukin-6 : IL-6) をはじめとした炎症性サイトカインにより, 肝細胞での CRP の産生が促進される。近年の研究では, 悪性胸膜中皮腫患者において IL-6 は自己分泌増殖因子 (autocrine growth factor) や血管新生誘導因子 (proangiogenic factor) としての機能を有し, 化学療法抵抗性 (chemoresistance) にも関与していることが報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。本研究では直接 IL-6 の評価を行っていないが, 血清 CRP 高値は IL-6 による腫瘍の進展・増殖が亢進状態にあることを間接的に反映しており, これは血清 CRP 高値群で生存期間が短かったという結果の説明としても矛盾しないと考えた。

一方で, 病理組織学的に最も予後不良な肉腫型でのみ血清 CRP と生存期間の間に負の相関関係を認めたことは特筆すべき結果であった。本研究の結果から, 血清 CRP の高低が悪性胸膜中皮腫患者の生存期間に及ぼす影響は肉腫型で最も大きく, 上皮型や二相型では小さいことが推察され, これにより肉腫型が予後不良因子でなかった理由も説明できると考えた。

Stage III 以上の群で血清 CRP と生存期間に負の相関関係を認めたことに関しては, 進行の速い肉腫型の患者が半数を占めていたことが影響していると考えた。一

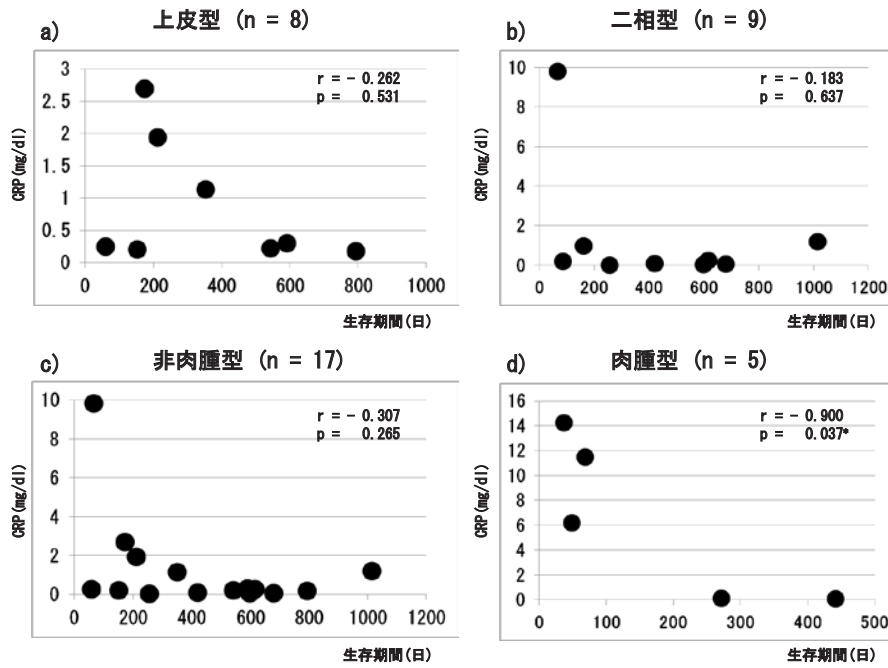


図1 病理組織型別による、血清CRPと生存期間の相関関係。上皮型と二相型において、血清CRPが高値の症例は比較的生存期間が短かったが、血清CRPと生存期間の間には有意な相関関係を認めなかった (a, b)。両型を非肉腫型としてまとめて検討した場合でも、同様の結果であった (c)。肉腫型では血清CRPと生存期間の間に負の相関関係を認めた (d)。

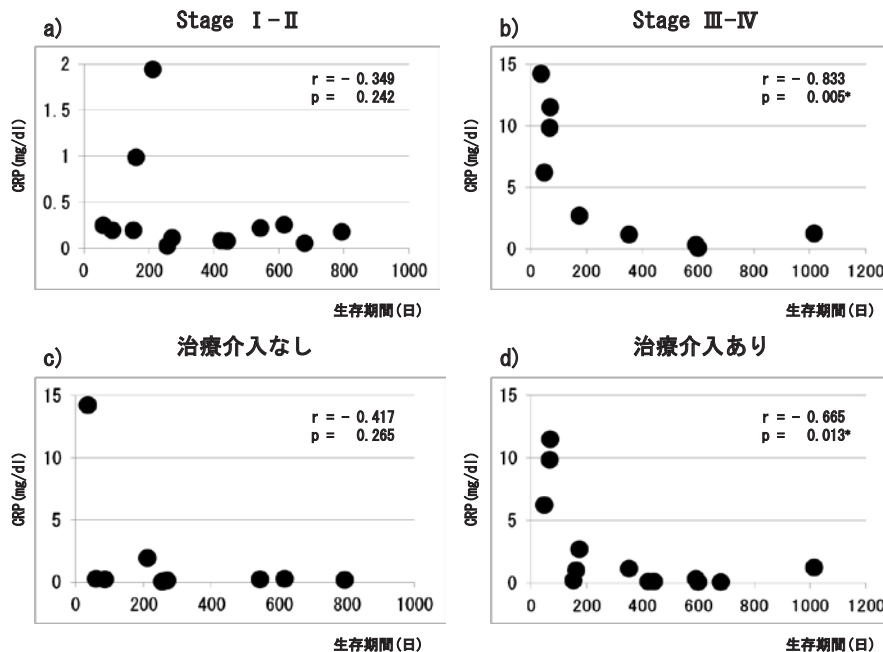


図2 Stage別・治療介入の有無別による、血清CRPと生存期間の相関関係。Stage I~IIの患者群では血清CRPと生存期間の間には有意な相関関係を認めなかった (a)。Stage III以上の群では、生存期間が100日未満であった6名のうち3名が肉腫型の患者で全例stage III以上であり、血清CRPと生存期間の間に負の相関関係を認めた (b)。治療介入を行わなかった群では、血清CRPと生存期間の間には有意な相関関係を認めなかった (c)が、治療介入を行った群では負の相関関係を認めた (d)。

方、治療介入を行った群で血清CRPと生存期間に負の相関関係を認めたことに関しては、治療介入の有無で群分けした両群間に病理組織型の偏りを認めなかったことを考慮すると、病理組織型のみでこの結果を説明することは難しいと考えた。治療介入を行った群では全例化学療法を行っているが、血清CRPが高値の群ではIL-6の上昇により化学療法への抵抗性を示し予後が不良であった可能性がある。

症例数が22例と少ないことや、後ろ向き研究であることが本研究の限界としてはあげられる。今後前向きに症例を集積して同様の結果が認められるかを検証していく必要がある。しかし、本研究の生存期間の中央値263.5日(約8.8ヶ月)は、先行研究における生存期間の中央値4~16ヶ月のほぼ中間に位置していた^{3)~5)}。このことから、本研究の患者背景や治療内容に極端な偏りはなく、症例数を増やした場合でも同様の結果が得られると考えている。

本研究の結果から、血清CRPの高値は悪性胸膜中皮腫患者の予後不良因子であり、特に肉腫型において、血清CRPが高値を示す症例では生存期間が短くなる可能性が高いと考えた。血清CRPが高値の肉腫型患者に対する治療方法の確立が、悪性胸膜中皮腫診療におけるbreakthrough pointの一つとなると考えた。

本論文の要旨は、第54回日本呼吸器学会学術講演会(2014年4月、大阪)で発表し、研修医トラベルアワードを受賞した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文の発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Sterman DH, et al. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 2005; 10: 266-83.
- 2) Kotova S, et al. New and emerging therapeutic options for malignant pleural mesothelioma: review of early clinical trials. *Cancer Manag Res* 2015; 7: 51-63.
- 3) Chahinian AP, et al. Diffuse malignant mesothelioma. Prospective evaluation of 69 patients. *Ann Intern Med* 1982; 96: 746-55.
- 4) Alberts AS, et al. Malignant pleural mesothelioma: a disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol* 1988; 6: 527-35.
- 5) Boutin C, et al. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: prognosis and staging. *Cancer* 1993; 72: 394-404.
- 6) Nojiri S, et al. Survival and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective study of 314 patients in the west part of Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 32-9.
- 7) Curran D, et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 145-52.
- 8) Tischoff I, et al. Pathohistological diagnosis and differential diagnosis. *Recent Results Cancer Res* 2011; 189: 57-78.
- 9) Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 321-43.
- 10) Neumann V, et al. Malignant mesothelioma—German mesothelioma register 1987-1999. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 383-951.
- 11) Gonlugur U, et al. Prognostic factors for 100 patients with malignant pleural mesothelioma. *Arch Environ Occup Health* 2010; 65: 65-9.
- 12) Huang Y, et al. Prognostic role of serum C-reactive protein in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 89-94.
- 13) Hong S, et al. Elevated serum C-reactive protein as a prognostic marker in small cell lung cancer. *Yonsei Med J* 2012; 53: 111-7.
- 14) Kinoshita A, et al. Pretreatment serum C-reactive protein level predicts poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2012; 29: 2800-8.
- 15) Nakano T, et al. Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 1998; 77: 907-12.
- 16) Abdul Rahim SN, et al. The role of interleukin-6 in malignant mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 55-66.

Abstract**High serum C-reactive protein level is a significant factor of poor prognosis in patients with malignant pleural mesothelioma**

Yoshihiro Kitahara, Yusuke Araki, Masashi Nanba,
Junko Furutama, Takashi Yoshida and Kikuo Nakano
Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization
Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center

Although the prognosis of malignant pleural mesothelioma is poor, it is also a fact that there are individual differences in survival time. The aim of this study was to evaluate potential prognostic factors that significantly affect the survival of malignant pleural mesothelioma patients. We retrospectively analyzed data obtained from 22 patients who died of malignant pleural mesothelioma. The median survival time was 263.5 days, and the average survival time was 347.7 days. Six patients died within 100 days of the initial diagnosis. High serum C-reactive protein (CRP) level was found to be a significant factor of poor prognosis. In sarcomatous type of mesothelioma, an inverse correlation between serum CRP level and survival time was evident. An establishment of treatment strategy for patients who had sarcomatous type of malignant pleural mesothelioma with high serum CRP level would be one of the breakthrough points in the management of malignant pleural mesothelioma.