

原 著

乳癌患者の終末期における C-反応性蛋白，血清アルブミン，ヘモグロビンの経時的変化

久保 佳子¹

1 群馬県太田市高林西町 617-1 群馬県立がんセンター緩和ケア科

要 旨

目 的：乳癌患者の死亡前 12 カ月間における CRP, Alb, Hb の経時的な変化を後方視的に検討した。

方 法：2005 年 12 月から 2014 年 4 月に乳癌治療を行った 1,411 例の内，乳癌で死亡した女性 22 例を対象とした。各検査日毎に，死亡前 1 カ月以内，死亡 2-3 カ月前，4-6 カ月前，7-9 カ月前，10-12 カ月前に分類し，各期間の平均検査値を比較した。

結 果：死亡 10-12 カ月前を基準に，CRP は死亡前 1 カ月以内の間に有意な増加 ($p < .0001$) を認め，Alb は死亡 2-3 カ月前，死亡前 1 カ月以内の間にそれぞれ統計学的に有意な減少 ($p < .0001$, $p < .0001$) を認めた。Hb は死亡前 1 カ月以内 ($p = 0.001$) の間に統計学的に有意な減少を認めた。

結 語：終末期の乳癌患者は，死亡前 3 カ月以降に CRP, Alb, Hb が明らかな変化を示した。

文献情報

キーワード：

乳癌，
終末期
C-反応性蛋白
血清アルブミン
ヘモグロビン

投稿履歴：

受付 平成31年2月18日
修正 平成31年3月11日
採択 平成31年3月12日

論文別刷請求先：

久保佳子
〒373-8550 群馬県太田市高林西町617-1
群馬県立がんセンター緩和ケア科
電話：0276-38-0771
E-mail: kawabehachi@yahoo.co.jp

I 目的

乳癌は女性のがん罹患数の約 20% を占め，女性の中では最も頻度が高い癌腫である。¹ 女性乳癌の 5 年相対生存率は，がん診療連携拠点病院における 2008 年の診断例でステージ I は 100% だが，再発リスクの高いステージ III では 82.6% であった。¹ 乳癌の再発は，手術後 3 年以内が最も高頻度だが，10 年，20 年後にも発生する。^{2,3} 再発後の治療は「生存期間の延長」と「生活の質 (QOL) の維持・改善」を目的に行い，⁴ 治療終了後は，「生活の質 (QOL) の維持・改善」のために症状緩和を行う。しかし，終末期の乳癌患者に対する症状緩和のための報告は少ない。

恒藤らの報告⁵ では，終末期がん患者の食欲不振や呼吸困難，悪心嘔吐などの身体症状の頻度は，死亡前 1 カ月頃から増加する。しかし，生理的変化は，それらの身体症状が増加する以前から出現していることが予想される。乳癌の再発・予後因子として，C-反応性蛋白 (C-reactive protein, 以下 CRP)，血清アルブミン (Serum albumin, 以下 Alb)，ヘモグロビン (Hemoglobin, 以下 Hb) が報告されている。⁶⁻⁸ これらはまた，癌の死亡原因の 20% 以上⁹⁻¹² を占める悪液質の診断項目^{13,14} でもある。以前，乳癌患者の骨格筋量が死亡に近づくとき急激に減少する事を報告した。¹⁵ しかし，乳癌患者における死亡前の CRP, Alb, Hb の経時的変化の報告はない。これらの項目の死亡前の変化が明らかになれば，身体症状の増加を予測し，症状緩和を早期からはかれる可能性がある。

そこで、本研究では乳癌患者の終末期において、CRP, Alb, Hb はどのように変化し、その変化の出現時期がいつなのか、この2つの臨床疑問に答えるために、乳癌患者の死亡前の12カ月間におけるCRP, Alb, Hbの経時的な変化について後方視的に検討した。

II 方法

1. 対象

対象は、2005年12月から2014年4月に帝京大学医学部附属病院で乳癌治療を行った患者1,411例のうち、以下の基準を満たす患者を連続的に対象とした。選択基準は、乳癌で死亡した女性患者とした。除外基準を、診断時から死亡までの臨床経過が明確ではない患者とした。本研究では、選択基準及び除外基準に該当した患者22例を検討した。

2. 調査項目

本研究の主要評価項目は、乳癌患者の死亡前のCRP, Alb, Hbの変化とその出現時期である。

以上に加え、対象の基本情報として、死亡年齢、エストロゲン受容体の感受性とHER2の過剰発現、乳癌診断時のStage、全身化学療法の最終投与日から死亡までの期間について診療録より収集した。乳癌のStageは、Union Internationale Contre le CancerによるTNM分類(7th edition)に従って評価した。

3. 統計学的処理

対象の死亡時年齢、全身化学療法の終了日の連続変数は中央値および範囲(最小-最大)として、エストロゲン受容体の感受性の有無、HER2過剰発現の有無、乳癌診断時のStageのカテゴリ変数は全体に対する割合(%)として表した。評価項目であるCRP, Alb, Hbのそれぞれの検査日を、死亡前1カ月以内(1M)、2-3カ月(3M)、4-6カ月(6M)、7-9カ月(9M)、10-12カ月(12M)に分類した。各評価項目について、12Mを基準に、9M, 6M, 3M, 1Mのそれぞれの平均検査値を比較した。全体の有意水準を $p=0.05$ とした。多重対比較にはWilcoxon符号付き順位検定を使用し、Bonferroniの補正(12Mと9, 6, 3, 1Mの4回)を適応して有意水準を $p=0.012$ ($\approx 0.05/4$)に設定した。すべての統計解析は、JMP Pro version 14 for Windows (SAS Institute Inc., USA)で行った。

4. 倫理的配慮

本研究は、帝京大学の倫理委員会の承認(帝倫13-229号)を得て実施した。

インフォームドコンセントを受ける手続きは、情報公開および拒否権の保証(オプトアウト)の形式を採用した。具体的には、帝京大学医学部緩和医療学講座ホームページ

に研究内容と問い合わせ先等の所定の情報を公開し、研究対象者および関係者に対して拒否できる機会を保障した。

III 結果

対象は、患者1,411例のうち、男性2例、加療中あるいは治療終了998例、転院148例、通院を自己中断等で追跡不能156例、乳癌以外での死亡29例、診断時から死亡までの臨床経過が明確ではない56例を除外した22例であった(図1)。対象の22例の背景を表に示す。

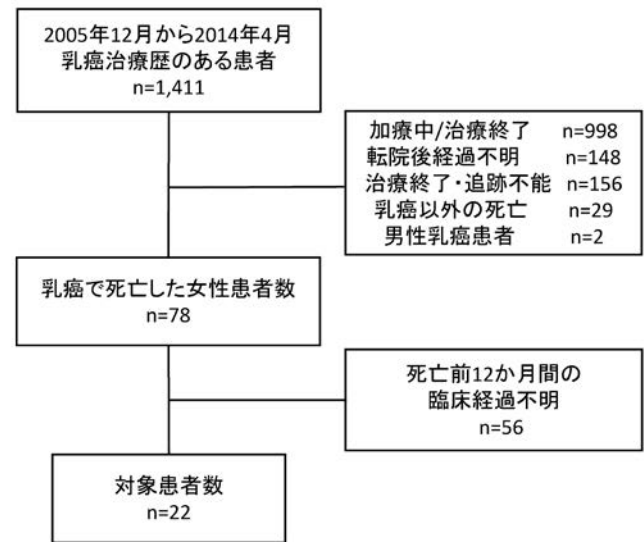


図1 対象患者の選択

表 患者背景因子

	総数 (%) n=22	
死亡年齢 (歳)	中央値	62
	範囲	40-77
エストロゲン受容体	陽性	12 (55)
HER2	陽性	6 (27)
	不明	2 (9)
乳癌診断時 Stage	I	2 (9)
	II	10 (46)
	III	2 (9)
	IV	6 (27)
	不明	2 (9)
全身化学療法の最終投与日から死亡までの期間 (日)	中央値	62
	範囲	7-165

図2は、死亡前の12カ月間におけるCRPの変化を示した。CRPの各期間の平均±標準偏差は、12Mは0.29±

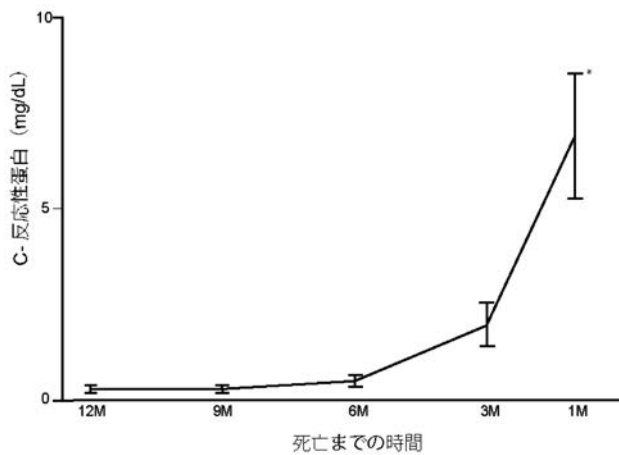


図2 C-反応性蛋白の死亡前12カ月間の変化
C-反応性蛋白；それぞれの項目を計測した日から死亡までの12M（10-12カ月）、9M（7-9カ月）、6M（4-6カ月）、3M（2-3カ月）、1M（1カ月以内）の期間において項目別に平均値を経時的に示した。エラーバーは標準誤差を示している。n=20, 22, 21, 22, 20。*p<.001.

0.46 mg/dL, 9Mは0.31±0.45 mg/dL, 6Mは0.49±0.75 mg/dL, 3Mは2.0±2.7 mg/dL, 1Mは6.9±7.4 mg/dLであった。12Mを基準に、12Mと9M (p=0.99), 6M (p=0.86), 3M (p=0.12)の間には、統計学的な有意な変化を認めなかったが、12Mと1M (p<.0001)の間に統計学的に有意な増加を認めた。死亡前12カ月を基準に、死亡前1カ月以内になると有意に増加することがわかった。CRPは、22人の患者に対して、期間中に105回検査を施行された。死亡前の12カ月間におけるCRPの検査回数は中央値で5回（範囲4-5回）であった。各時点における評価可能なCRP検査値の数は、1Mで20, 3Mで22, 6Mで21, 9Mで22, 12Mで20であった。評価可能なCRPのペア数は、1Mと3Mに20, 1Mと6Mに19, 1Mと9Mに20, 1Mと12Mに18, 3Mと6Mに21, 3Mと9Mに22, 3Mと12Mに20, 6Mと9Mに21, 6Mと12Mに19, 9Mと12Mに20であった。

図3は、死亡前の12カ月間におけるAlbの変化を示した。Albの各期間の平均±標準偏差は、12Mは4.0±0.43 g/dL, 9Mは3.8±0.43 g/dL, 6Mは3.7±0.39 g/dL, 3Mは3.1±0.62 g/dL, 1Mは2.3±0.72 g/dLであった。12Mを基準に、12Mと9M (p=0.20), 6M (p=0.10)の間には、統計学的な有意な変化を認めなかったが、12Mと3M (p<.0001), 1M (p<.0001)の間にそれぞれ統計学的に有意な減少を認めた。死亡前12カ月を基準に、死亡前3カ月以内になると有意に減少することがわかった。Albは、22人の患者に対して、期間中に102回検査を施行した。死亡前の12カ月間におけるAlbの検査回数は中央値で5回（範囲2-5回）であった。各時点における評価可能なAlb検査値の数は、1Mで19, 3Mで20, 6Mで21, 9Mで22, 12Mで20であった。評価可能なAlbのペア数は、1Mと3Mに

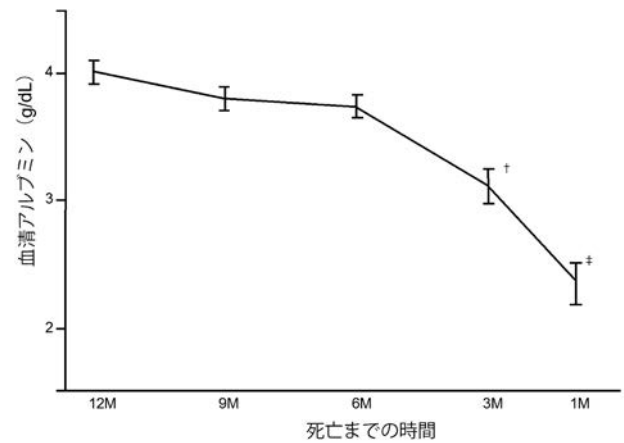


図3 血清アルブミンの死亡前12カ月間の変化
血清アルブミン；それぞれの項目を計測した日から死亡までの12M（10-12カ月）、9M（7-9カ月）、6M（4-6カ月）、3M（2-3カ月）、1M（1カ月以内）の期間において項目別に平均値を経時的に示した。エラーバーは標準誤差を示している。n=19, 20, 21, 22, 20。† p<.0001, ‡ p<.0001.

18, 1Mと6Mに19, 1Mと9Mに19, 1Mと12Mに17, 3Mと6Mに20, 3Mと9Mに20, 3Mと12Mに18, 6Mと9Mに21, 6Mと12Mに19, 9Mと12Mに20であった。

図4は、死亡前の12カ月間におけるHbの変化を示した。Hbの各期間の平均±標準偏差は、12Mは11.9±1.9 g/dL, 9Mは11.3±2.1 g/dL, 6Mは11.5±1.9 g/dL, 3Mは10.7±1.9 g/dL, 1Mは9.8±2.1 g/dLであった。12Mを基準に、12Mと9M (p=0.35), 6M (p=0.58), 3M (p=0.05)の間には、統計学的な有意な変化を認めなかったが、12Mと1M (p=0.001)の間に統計学的に有意な減少を認めた。死亡前12カ月を基準に、死亡前1カ月以内になると有意に減少することがわかった。Hbは、22人の患者に対して、

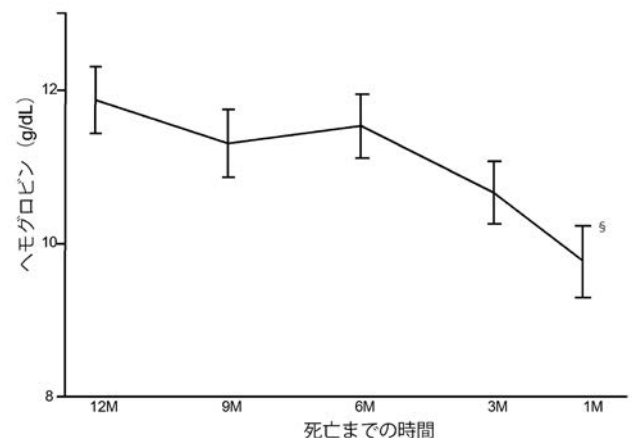


図4 ヘモグロビンの死亡前12カ月間の変化
ヘモグロビン；それぞれの項目を計測した日から死亡までの12M（10-12カ月）、9M（7-9カ月）、6M（4-6カ月）、3M（2-3カ月）、1M（1カ月以内）の期間において項目別に平均値を経時的に示した。エラーバーは標準誤差を示している。n=20, 22, 21, 22, 21。§p=0.0019.

期間中に106回検査を施行した。死亡前の12カ月間におけるHbの検査回数は中央値で5回(範囲4-5回)であった。各時点における評価可能なHb検査値の数は、1Mで20, 3Mで22, 6Mで21, 9Mで22, 12Mで21であった。評価可能なHbのペア数は、1Mと3Mに20, 1Mと6Mに19, 1Mと9Mに20, 1Mと12Mに19, 3Mと6Mに21, 3Mと9Mに22, 3Mと12Mに21, 6Mと9Mに21, 6Mと12Mに20, 9Mと12Mに21であった。

IV 考察

本研究の目的は、乳癌患者の終末期において、CRP, Alb, Hbはどのように変化し、その変化の出現時期がいつなのかを検証することであった。その結果、CRP, Alb, Hbは死亡前12カ月間において死亡が近づくとき有意に増加あるいは減少を示し、その変化の出現時期は、死亡前3カ月以降であった。

CRPは、死亡前1カ月以降に増加した。肝細胞で合成されるCRPは、炎症時に増加するタンパク質であり、癌および慢性炎症性疾患で血漿濃度が上昇する。乳癌を含む進行癌患者のCRPと予後の関係については、国内の58の緩和ケアサービスでの前向き研究が実施され、¹⁶ CRPが $1 \leq \text{CRP} < 5 \text{ mg/dL}$ の患者では生存期間の中央値は42日、 $5 \text{ mg/dL} \leq \text{CRP}$ では25日とCRPの上昇が予後不良因子であることが報告されている。本研究でも、3MのCRP値は $1 \leq \text{CRP} < 5 \text{ mg/dL}$ 、1MのCRP値は $5 \text{ mg/dL} \leq \text{CRP}$ の範囲であり同様の結果であった。この報告は緩和ケアサービスへの入院時の解析であり経時的な変化の検証ではない。しかし、CRP高値が予後不良である結果は本研究結果と一致していることから、CRPは死亡が近づくとき増加することが明らかとなった。

Albは死亡前3カ月以降に減少した。Albは血清総蛋白の約60%を占める成分であり、CRPと組み合わせ栄養状態の指標Glasgow Prognostic Score、(以下GPSと略記)として用いられる。GPSは、高CRP血症($\text{CRP} > 1.0 \text{ mg/dL}$)と低アルブミン血症($\text{Alb} < 3.5 \text{ g/dL}$)をCut-off値として各2群に分類し、GPSが高くなるほど予後不良である。¹⁷ GPSは、癌の病期とは独立した予後因子と報告されている。^{17,18} 食道・胃癌において高CRP血症かつ低アルブミン血症の患者は全生存率が低く、¹⁹ 再発あるいは転移性の胃癌患者においても全生存期間の短縮と有意に関連したと報告²⁰されている。さらに、転移性乳癌患者では、高CRP血症かつ低アルブミン血症の存在は予後不良の有力な因子とされる。²¹ いずれも経時的に検査値を追跡した結果ではないが、本研究の経時的変化の観察においても高CRP血症と低Alb血症の進行に伴って予後不良となる本研究結果と一致した。

Hbは、死亡前1カ月以降に減少した。CRP, Alb, Hbは、2006年に発表されたCachexia Consensus Working Group¹³や

Fearonら¹⁴の提唱した悪液質の診断基準項目として採用されている。これまで乳癌患者において、死亡前12カ月間で悪液質の本態である骨格筋量が減少することを報告¹⁵し、乳癌患者も死亡前に悪液質になることが示唆された。CRPの上昇とAlbの低下の進行は、悪液質の中心的なメカニズムである全身性の炎症²²を示し、炎症は消耗性の貧血に至る。これはHbの減少が、死亡が近づくに伴い進行した本研究結果と一致した。本研究では、死亡2カ月前まで化学療法が施行されており、死亡12カ月前の時点ですでに癌関連貧血であったと推測される。癌関連貧血は有害な予後因子として報告されている。²³

さらに、悪液質は、前悪液質、悪液質、不応性悪液質と進行する。この一連の経過は、CRP, Alb, Hbが死亡に近づくに伴い、増加あるいは減少の変化を示す本研究結果と一致した。しかし、その変化の出現時期は、Albは死亡前3カ月だが、CRPとHbは死亡前1カ月以降であり、身体症状の頻度が増加する死亡1カ月前⁵より必ずしも先行する結果ではなかった。その為、CRP, Alb, Hbの変化が、死亡1カ月前以降に頻度が増加する身体的症状の出現を予知するかについては明確にすることはできなかった。

本研究には3つの限界がある。第一に、後方視的検討の為患者の自覚症状を検討項目に加えておらず、終末期の身体症状が増加する時期を同じ対象で検討していない点である。第二に単施設の大学病院での研究の為、選択バイアスが生じている可能性が挙げられる点である。第三として、大学病院の性質上、死亡まで確認できる症例が限定され症例数が少数となった点である。これらの点から本研究の結果は限定的である。以上を踏まえ、今後臨床応用する為には、前方視的検討として症例数を増やし本研究結果の臨床的妥当性を追求し、乳癌患者の死亡前の生理的变化についてさらなる検討が必要である。

本研究では、乳癌患者の終末期において、CRP, Alb, Hbは死亡が近づくとき明らかな変化を示した。その変化の出現時期は、死亡前3カ月以降であり身体的症状の増加より先行すると明示することは出来なかった。しかし、終末期の乳癌患者においてCRP, Alb, Hbの明瞭な変化は、身体的症状の頻度の増加を認めていなくても症状緩和を開始する指標の一つとなる可能性が示唆された。

V 謝辞

本研究を進めるにあたり、研究を行う機会を与えて下さり、さらに多方面にわたってご指導頂いた、帝京大学医学部難治疾患支援学講座 江口研二特任教授、統計についてご教示いただいた静岡がんセンター臨床研究支援センター臨床研究推進室 盛啓太先生に深謝申し上げます。また、臨床研究の全般にわたってご指導いただきました帝京大学医学部緩和医療学講座 有賀悦子教授、大澤岳史先生、外科学講座 神野浩光教授、帝京大学医学部附属病院腫瘍内科

関順彦病院教授, 放射線科技師 菊地正次様, 大阪大学大学院医学系研究科 統合医療学寄附講座 大野智准教授に深く御礼を申し上げます。尚, 本研究は文部科学省『がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン』事業の一環として行われました。

引用文献

1. 日本乳癌学会編. 乳癌 診療ガイドライン ②疫学・診断編 2018年版. 疫学・予防 1. 疫学総論. 金原出版株式会社, 2018: 11-20.
2. 日本乳癌学会編. 乳腺腫瘍学. 第3章 治療 2-4 術後フォローアップ. 金原出版株式会社, 2012: 302-304.
3. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 10: 2738-2746.
4. 日本乳癌学会編. 乳癌 診療ガイドライン ①治療編 2018年版. 2. 転移・再発乳癌 総説 転移・再発乳癌. 金原出版株式会社, 2018: 74-80.
5. 恒藤 暁. 最新緩和医療学. 第1章 総論 III末期がん患者の特徴 5生存期間. 最新医学社, 1999: 18-23.
6. Takeuchi H, Kawanaka H, Fukuyama S, et al. Comparison of the prognostic values of preoperative inflammation-based parameters in patients with breast cancer. *PLoS One* 2017; 12: e0177137.
7. Forget P, Rengger N, Berlrere M, et al. Inflammatory scores are not interchangeable during the perioperative period of breast cancer surgery. *Int J Surg* 2014; 12: 1360-1362.
8. Zhang Y, Chen Y, Chen D et al. Impact of preoperative anemia on relapse and survival in breast cancer patients. *BMI Cancer* 2014; 14: 844.
9. 山田陽介. サルコペニアの評価法と定義—一般概念, および消化器外科領域に占める重要性—. *消化器外科* 2017; 40: 1009-1024.
10. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1763-1773.
11. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-495.
12. Laviano A, Meguid MM. Nutritional issues in cancer management. *Nutrition* 1996; 12: 358-371.
13. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793-799.
14. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1345-1350.
15. Kubo Y, Naito T, Mori K, et al. Skeletal muscle loss and prognosis of breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2017; 25: 2221-2227.
16. Amano K, Maeda I, Morita T, et al. Clinical implications of C-reactive protein as a prognostic marker in advanced cancer patients in palliative care settings. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 860-867.
17. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *British journal of cancer* 2003; 89: 1028-1030.
18. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 257-262.
19. Crumley AB, Stuart RC, McKernan M. Comparison of pre-treatment clinical prognostic factors in patients with gastro-oesophageal cancer and proposal of a new staging system. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 781-787.
20. Hwang JE, Kim HN, Kim DE, et al. Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients receiving first-line palliative chemotherapy for recurrent or metastatic gastric cancer. *BMC cancer* 2011; 11: 489.
21. AI Murri AM, Bartlett JM, Canney PA, et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 227-230.
22. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, et al: Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr* 2010; 29: 154-159.
23. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214-2221.

Changes in C-Reactive Protein, Albumin, and Hemoglobin in Breast Cancer Patients at the End-of-Life

Yoshiko Kubo¹

¹ Department of Palliative Medicine, Gunma Prefectural Cancer Center, 617-1 Takahayashi Nishi-cho, Ota, Gunma 373-8550, Japan

Abstract

Objectives: In the present study, we retrospectively investigated how C-reactive protein, albumin, and hemoglobin changed in breast cancer patients in the 12 months before death.

Methods: We targeted 22 women (median age, 62) out of 1,411 patients who underwent breast cancer treatment from December 2005 to April 2014. Twelve of the patients (55%) were ER positive, and 6 (27%) were HER2 positive. C-reactive protein, albumin, and hemoglobin were measured 10–12 months, 7–9 months, 4–6 months, 2–3 months, and 1 month before death. In order to compare the average values in each period, pairwise multiple comparisons were performed.

Results: C-reactive protein was found to increase significantly between 12 months before death and 1 month before death ($p < 0.0001$). Albumin declined significantly between 3 months before death and 1 month before death ($p < 0.0001$). There was a statistically significant decrease in hemoglobin between 12 months before death and 1 month before death ($p = 0.001$).

Conclusion: Breast cancer patients at the end-of-life showed obvious changes in C-reactive protein, albumin, and hemoglobin in the three months before death.

Key words:

Breast cancer,
the end-of-life,
C-reactive protein,
albumin,
hemoglobin
