

말기 암환자에서 호중구-림프구
비가 예후 인자로서 생존기간에
미치는 영향

연세대학교 대학원
의 학 과
조 완 제

말기 암환자에서 호중구-림프구
비가 예후 인자로서 생존기간에
미치는 영향

연세대학교 대학원
의 학 과
조 완 제

말기 암환자에서 호중구-림프구
비가 예후 인자로서 생존기간에
미치는 영향

지도교수 심재용

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2009년 6월

연세대학교 대학원

의학과

조완제

조완제 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2009년 6월

감사의 글

2년 전 전공의 생활을 하면서 틈틈이 자료를 입력하고 책을 보고 통계를 배우면서 조금씩 진척을 보이던 논문을 이제서야 학위논문으로서 완성되었습니다. 논문 자료 정리를 위하여 제가 담당했던 말기 암 환자들의 입원기록을 살피면서 그분들의 마지막 모습들이 생각나서 눈물과 함께 숙연해지곤 하였습니다.

많은 시행착오 끝에 어렵사리 결실을 맺게 되는 논문을 보며 도움을 주신 여러분들께 진심 어린 감사를 드립니다. 완화의학이라는 학문을 알려주시고 본 논문이 완성되기까지 각별하게 지도해 주신 심재용 교수님께 감사를 드립니다. 학문적 스승이시자 삶의 은사이신 이혜리 교수님, 미진한 논문임에도 불구하고 세심하게 부족한 점을 지적해주신 정준원 교수님께 감사를 드립니다. 또한 이덕철 교수님, 이지원 교수님, 이용제 교수님 그리고 3년의 시간을 함께 했던 의국 동기들에게도 감사를 드립니다.

오늘에 이르도록 무한한 애정과 신뢰를 보내주신 부모님, 장인·장모님, 형, 누나에게 감사를 드립니다. 그리고 무엇보다 마음의 안식처인 고마우신 아버지와 어머니, 사랑하는 아내 손가현, 늘 아빠에게 기쁨이 되는 소중한 우리 딸 조성은에게 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

<차례>

국문 요약	1
I. 서론	3
II. 연구 대상 및 방법	6
1. 연구 대상 및 기간	6
2. 연구 방법	6
3. 통계 분석 방법	7
III. 결과	8
1. 대상자의 인구 통계학적 특성	9
2. 인구 통계학적 변수 및 임상 증상과 신체 검사 변수에 따른 생존기간의 단변량 생존 분석	11
3. 혈액 검사 변수에 따른 생존기간의 단변량 생존 분석	13
4. 예후 인자를 통한 생존기간의 다변량 생존 분석	17
5. 입원 혹은 전입 시와 사망이 임박한 시점 사이의 호중구-림프구 비 변화	19
IV. 고찰	20

V. 결 론	24
VI. 참고 문헌	25
영문 요약	30

그림 차례

Figure 1. Kaplan-Meier survival curve of all patients	8
Figure 2. Kaplan-Meier survival curves of three groups categorized by NLR.....	16
Figure 3. Variability analysis of NLR.....	19

표 차례

Table 1. Baseline characteristics of study groups	10
Table 2. Median survival by demographic and clinical characteristics	12
Table 3. Median survival by serologic characteristics	14
Table 4. Median survival by NLR	15
Table 5. Univariate and multivariate analysis of survival with cox' s proportional hazard model	18

국문 요약

말기 암환자에서 호중구-림프구 비가 예후 인자로서 생존기간에 미치는 영향

연구배경: 말기 암환자에게 있어서 정확한 여명 예측은 환자의 효율적인 치료 계획을 세우고 환자의 삶의 질을 높이는 데 있어서 중요하다. 본 연구에서는 말기 암환자에서 호중구-림프구 비가 생존기간 예측을 위한 예후인자로서 유용한가를 알아보고자 하였다.

방법: 2004년 1월부터 2007년 6월까지 말기 암 환자로 완화 치료를 목적으로 강남세브란스병원 가정의학과에 입원 혹은 전입되어 치료를 받는 중 사망한 67명의 환자를 대상으로 하였으며 호중구-림프구 비에 따라서 3개의 군으로 나누어 과거 병력, 신체 계측, 임상 증상, 혈액 검사 소견, 방사선 영상 검사 소견, 생존기간을 분석하였다.

결과: 호중구-림프구비가 가장 높은 군(≥ 12.5)에서 환자의 생존기간이 단변량 분석에서 통계적으로 유의하게 짧았으며(hazard ratio (HR): 3.444, $P < 0.001$), 저하된 활동도를 보정한 다변량 분석에서도 통계적 유의성을 보였다(HR: 2.821, $P = 0.007$). 또한 완화 치료를 위해 입원 혹은 전입된 시점에 비하여 사망이 임박한 시점에서 평균 호중구-림프구비는 12.60 ± 11.47 에서 21.69 ± 17.82 로 통계적으로 의미 있는 증가를 보였다($P = 0.001$).

결론: 호중구-림프구 비는 말기 암환자에서 생존기간 예측을 위한

독립적 예후인자로 확인되었다.

핵심되는 말 : 호중구-림프구 비, 말기 암, 생존기간, 예후인자

말기 암환자에서 호중구-림프구 비가 예후 인자로서 생존기간에
미치는 영향

<지도교수 심재용>

연세대학교 대학원 의학과

조완제

I. 서론

암은 한국에서 가장 주요한 사망원인이 되어왔으며, 이로 인한 사망률은 점차 증가하는 추세다¹. 최근 말기 암 환자에서 정확한 생존기간 예측은 점차 중요하게 인식 되고 있으나², 실제로 진행된 말기 암 환자에서 정확한 잔여 생존기간을 예측하는 것은 매우 어려우며, 관련된 의사들이 기피하는 일 가운데 하나로 여겨지고 있다³. 한 연구에서는 의사들이 진행된 말기 암 환자의 생존기간을 예측하는 데 있어서 20%에서만 비교적 정확하게 예측하고, 63%에서 낙관적으로 과대 평가하는 경향이 있음을 보고하였다⁴. 그러므로 말기 암환자의 생존 기간을 적절하게 예측하는 방법이 필요하며, 이는 환자와 가족이 남은 기간에 대한 계획을 효율적으로 세우는 데 도움이 되고 의사가 적절한 완화적 치료를 수행함에 유용하게 사용

될 수 있다⁵.

일반적으로 암 환자의 예후를 평가할 때 가장 많이 보는 지표가 암의 종류, 조직검사를 통한 세포종류 및 분화도, 진단 시점의 질병의 진행된 정도, 합병증, 환자의 수행 능력(performance status) 등이다^{6,7}. 하지만 암의 말기가 되면 수행능력을 제외하고는 이들 중요한 지표들이 대부분 비슷해지기 때문에 암의 진단 당시 생존기간을 예측하는 것에는 유용하게 이용 될 수 있지만, 말기 암 환자의 단기간의 생존을 예측함에 있어서는 도움이 되지 못한다^{5,8}. 과거 많은 연구에서 환자의 수행 능력이 가장 정확한 생존기간 예측을 위한 예후 인자로 증명 되었으며, 그 외 식욕 부진, 2주 이내의 체중 감소, 입 마름, 호흡 곤란, 연하 곤란, 의식 혼란 및 인지기능의 저하 역시 좋은 예후 인자로 밝혀졌다⁹⁻¹³.

말기 암환자에서 예후인자에 대한 대부분의 최근 연구들은 새로운 면역학적 혹은 조직학적 표지자를 찾는 것에 중점을 두고 있다. 하지만 이러한 예후인자들은 효과적일 수는 있으나, 비용과 시간이 많이 소요 되므로 실제로 많이 사용 되지 못하고 있다¹⁴.

염증이 종양의 진행과 전이의 중요한 요소가 됨은 그 동안의 연구에서 이미 밝혀져 있으며¹⁵, 종양에 대한 염증 반응을 측정하는 것은 비교적 쉽다. 과거 연구에서 생존기간 예측을 위한 예후 인자로 의미 있게 나온 염증 반응 지표로는 C-반응성 단백질, 림프구 감소, 백혈구 증가가 있다¹⁶⁻²¹. 그러나 이 중 C-반응성 단백질은 완화

치료를 시작한 환자에게서 통상적으로 시행하지 않는다¹⁴. 호중구-림프구 비(Neutrophil-Lymphocyte Ratio, NLR)는 중증 환자에서 빠르고 쉽게 확인할 수 있는 전신적 염증 반응의 지표로 알려져 있다²².

현재까지 암환자에서 호중구-림프구 비에 대한 연구는 대장암, 위암 등의 고형 종양에서 수술 전의 평가를 위한 예후 인자로서 연구되어 왔고^{14,23-26}, 전반적인 말기 암에서 단기 생존기간 예측을 위한 예후 인자로서의 연구는 거의 없다. 본 연구에서는 말기 암환자에서 호중구-림프구 비가 생존기간 예측을 위한 예후 인자로서 유용한지를 확인하고자 한다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상 및 기간

2004년 1월부터 2007년 6월까지, 완치적 치료를 포기한 말기 암 환자로 강남세브란스병원 가정의학과에 입원 혹은 전입 되어 완화적 치료를 받는 중 사망한 71명 중, 입원 후 생존기간이 1일 이하인 환자 1명, 혈액 질환 과거력이 있는 환자 1명, 심폐 소생술 혹은 중환자실 치료를 받은 1명, 전입 당시 혈액 검사를 시행하지 않은 1명을 제외한 총 67명(남자 37명, 여자 30명)을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

환자의 의무기록을 통해 인구 통계학적 자료, 입원 당시의 임상 증상, 신체 검사 소견, 혈액 검사 결과, 방사선 영상 검사 소견을 조사하였다. 인구 통계학적 자료로는 성별, 나이, 암의 종류, 암의 전이 장소, 암의 치료 방법, 체질량 지수, 혈액 질환 과거력 여부를 조사하였고, 임상 증상은 호흡 곤란, 식욕 부진의 유무를 확인하였다. 또 신체 검사상 부종의 유무 및 수행 능력을 관찰하였으며, 수행 능력은 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) Performance Status Scale로 나타냈다. 혈액 검사는 입원 혹은 전입된 날과 사망과 가장 가까운 7일 이내의 날에 백혈구, 호중구 분율, 절대호중구수, 림프구 분율 및 절대림프구수를 조사하였으며, 입원

혹은 전입 된 당일의 검사 결과가 없을 시에는 입원 혹은 전입 된 날과 가장 가까운 7일 이내의 검사 결과를 사용하였다. 폐렴 여부를 확인 하기 위하여 흉부 X선 검사 결과를 조사하였다.

NLR은 절대호중구수를 절대림프구수로 나눈 값으로 정의 하였으며, 생존기간은 완화적 치료를 목적으로 입원 혹은 전입 된 날로부터 사망 날짜까지의 기간으로 정의하였다.

3. 통계 분석 방법

NLR을 3분위수로 나누어 통계 분석하였다. 6.3 미만, 6.3~12.4 및 12.5 이상의 3개 군으로 정하였으며, 각 군의 인구 통계학적 자료에 대하여 카이 제곱 검정(Chi-square test) 및 피셔의 정확성 검정(Fisher's exact test)을 사용하였다. 생존기간의 중앙값은 Kaplan-Meier의 방법(Kaplan-Meier method)으로 계산하였으며, 로그순위 검정(log-rank test)을 통하여 각각의 임상 변수에 따른 생존기간의 차이를 단변량 분석하였다. Cox의 비례 위험 함수 모형(Cox's proportional hazard model)을 이용하여 다변량 분석을 하였으며, 입원 혹은 전입 당시와 사망이 임박한 시점 사이의 NLR 변화를 보기 위하여 대응 표본 Paired T-검정(paired T-test)을 시행하였다. 모든 통계적 분석은 SPSS version 12.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 검정의 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

III. 결과

총 대상 67명에 대한 Kaplan-Meier의 방법 (Kaplan-Meier method)에 의한 생존기간 분석 결과, 중앙값은 14일 (95% CI; 11~19일)이었으며 최단 생존기간은 2일, 최장 생존기간은 63일이었다(Fig. 1).

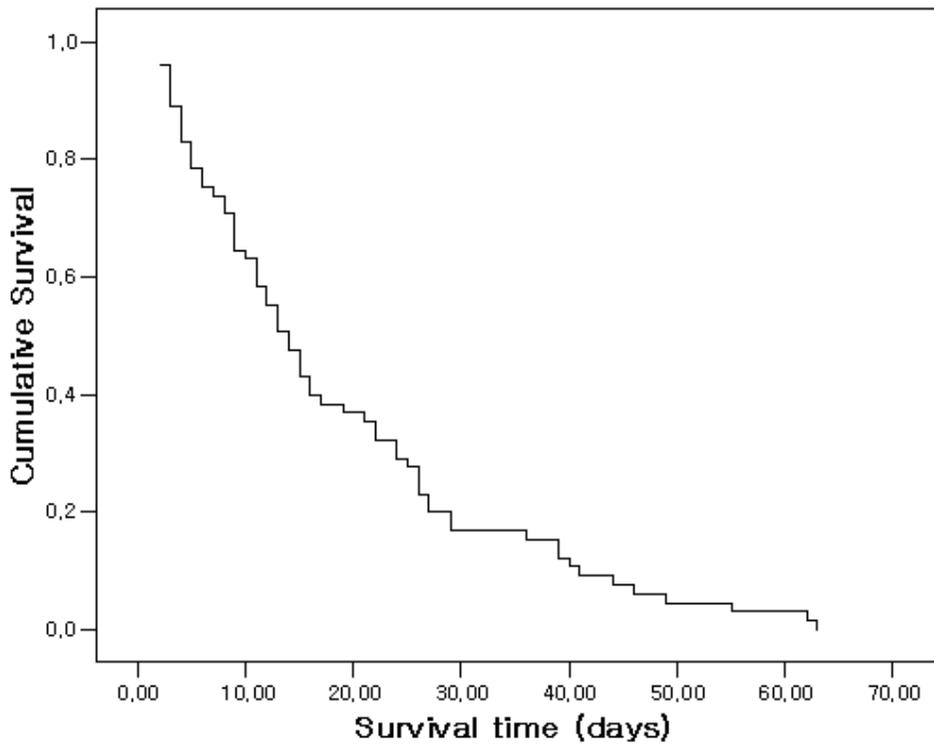


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve of all patients (n=67)

1. 대상자의 인구 통계학적 특성

총 대상자 67명 중 남자가 37명 (55.2%), 여자가 30명(44.8%)이었고, 평균 연령은 65.5 ± 13.9 세로 70대가 20명(29.9%)으로 가장 많았고 60대가 19명(28.4%), 50대가 11명(16.4%), 50세 미만이 9명(13.5%), 80세 이상이 8명(11.9%)이었다. 암의 종류를 보면 폐암이 14명(20.9%)으로 가장 많았으며, 위암 11명(16.4%), 간암 7명(10.4%), 유방암 4명(6.0%) 순이었다. 전이는 간 전이 27명(40.3%), 골 전이 26명(38.8%), 폐 전이 22명(32.8%), 뇌 전이 10명(14.9%)이었다. 대상자 중 17명(25.4%)은 수술 및 완치적 항암 치료를 받지 않았다. 또한 3분위수로 나누어진 각각의 NLR 군에서 인구 통계학적 자료에 대하여 의미 있는 차이를 보이는 것은 없었다(Table 1).

Table 1. Baseline Characteristics of Study Group

Characteristics	n (%)	NLR [‡] Groups [n(%)]			<i>P</i>
		NLR <6.3	NLR 6.3-	NLR ≥12.5	
Gender					
Male	37 (55.2)	10 (43.5)	13 (59.1)	13 (59.1)	0.477
Female	30 (44.8)	13 (56.5)	9 (40.9)	9 (40.9)	
Age					
<50	9 (13.5)	5 (21.7)	1 (4.5)	3 (13.6)	0.477 [†]
50-59	11 (16.4)	4 (17.4)	4 (18.2)	3 (13.6)	
60-69	19 (28.4)	7 (30.4)	6 (27.3)	6 (27.3)	
70-79	20 (29.9)	6 (26.1)	7 (31.8)	7 (31.8)	
≥80	8 (11.9)	1 (4.3)	4 (18.2)	3 (13.6)	
BMI [§]					
<18.9	23 (34.3)	7 (30.4)	6 (27.3)	10 (45.5)	0.723
18.9-21.3	21 (31.3)	8 (34.8)	8 (36.4)	5 (22.7)	
≥21.4	23 (34.3)	8 (34.8)	8 (36.4)	7 (31.8)	
Primary cancer site					
Liver	7 (10.4)	3 (13.0)	2 (9.1)	2 (9.1)	0.386
Lung	14 (20.9)	5 (21.7)	7 (31.8)	2 (9.1)	
Stomach	11 (16.4)	5 (21.7)	4 (18.2)	2 (9.1)	
Breast	4 (6.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (9.1)	
Others	31 (46.3)	8 (34.8)	9 (40.9)	14 (63.6)	
Metastatic site					
Liver	27 (40.3)	6 (26.1)	10 (45.5)	11 (50.0)	0.219
Lung	22 (32.8)	7 (30.4)	8 (36.4)	7 (31.8)	0.907
Bone	26 (38.8)	10 (43.5)	9 (40.9)	7 (31.8)	0.703
Brain	10 (14.9)	2 (8.7)	5 (22.7)	3 (13.6)	0.396 [†]
Others	39 (58.2)	13 (56.5)	12 (54.5)	14 (63.6)	0.813
Previous treatment					
Surgery	26 (38.8)	10 (43.5)	6 (27.3)	10 (45.5)	0.396
Chemotherapy	36 (53.7)	15 (65.2)	9 (40.9)	12 (54.5)	0.262
Radiotherapy	20 (29.9)	6 (26.1)	7 (31.8)	6 (27.3)	0.904
None	17 (25.4)	5 (21.7)	7 (31.8)	5 (22.7)	0.696

**P* values by Pearson' s Chi-square test except values marked by ^{††},

[†]By Fisher' s exact test

[‡]NLR = Neutrophil to Lymphocyte Ratio

[§]BMI = Body Mass Index

2. 인구 통계학적 변수 및 임상 증상과 신체 검사 변수에 따른 생존기간의 단변량 생존 분석

성별, 연령, 체질량 지수에 따른 생존 기간의 차이가 없었으며, 암의 원발 부위에 따른 분류, 즉 간암, 위암, 폐암, 위암, 유방암 및 기타 암간에도 생존기간의 차이는 보이지 않았다. 호흡 곤란, 식욕 부진, 부종 및 폐렴의 경우에서 증상이 있는 경우가 증상이 없는 경우에 비하여 생존기간이 더 짧은 것으로 나타났으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 일상적 행동 수준을 나타내는 ECOG 점수에서 점수가 높을수록 생존기간이 더 짧게 나타났으며, 이는 통계적으로 유의하였다($P=0.001$) (Table 2).

Table 2. Median Survival by Demographic and Clinical Characteristics

Characteristics	n (%)	Median (Days)	95% CI	<i>P</i> *
Gender				
Male	37 (55.2)	15	13-17	0.717
Female	30 (44.8)	12	9-15	
Age				
<50	9 (13.5)	8	2-14	0.858
50-59	11 (16.4)	14	9-19	
60-69	19 (28.4)	15	12-18	
70-79	20 (29.9)	11	7-15	
≥80	8 (11.9)	16	9-23	
BMI [†]				
<18.9	23 (34.3)	14	11-17	0.444
18.9-21.3	21 (31.3)	19	8-30	
≥21.4	23 (34.3)	11	7-15	
Primary cancer site				
Liver	7 (10.4)	26	13-39	0.658
Lung	14 (20.9)	15	11-19	
Stomach	11 (16.4)	15	7-23	
Breast	4 (6.0)	13	2-24	
Others	31 (46.3)	9	4-14	
ECOG PS [‡]				
0-1	3 (4.5)	49	36-52	<0.001
2	18 (26.9)	26	13-33	
3	23 (34.3)	16	5-21	
4	23 (34.3)	12	4-14	
Dyspnea				
Yes	28 (41.8)	17	5-21	0.374
No	39 (58.2)	20	10-20	
Anorexia				
Yes	56 (83.6)	13	10-16	0.730
No	11 (16.4)	16	3-29	
Edema				
Yes	23 (34.3)	9	3-15	0.272
No	44 (65.7)	15	10-20	
Pneumonia				
Yes	17 (26.1)	23	11-33	0.381
No	50 (74.6)	18	11-16	

**P* values by log-rank test of Kaplan-Meier method,

[†]BMI = Body Mass Index

[‡]ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

3. 혈액 검사 변수에 따른 생존기간의 단변량 생존 분석

절대림프구수의 감소를 제외한 백혈구 증가($P < 0.001$), 호중구 분율 증가($P = 0.043$), 절대호중구수 증가($P = 0.004$), 림프구 분율 감소($P = 0.020$), NLR 증가($P = 0.001$) 시, 생존기간이 통계적으로 유의하게 감소 하였다(Table 3). NLR 군별 생존기간의 중앙값은 6.3 미만 군에서 28일(95% CI; 20-32), 6.3~12.4 군에서는 16일(95% CI; 12-18) 및 12.5 이상의 군에서는 11일(95% CI; 4-14) 이었다(Table 4, Figure 2).

Table 3. Median Survival by Serologic Characteristics

Characteristics	n (%)	Median (Days)	95% CI	<i>P</i>
WBC (*10 ³ /μL)				
<10.8.0	32 (47.8)	27	21-33	<0.001
≥ 10.81	35 (52.2)	12	9-14	
Neutrophil (%)				
<75.0	10 (14.9)	30	18-43	0.043
≥ 75.1	57 (85.0)	17	13-21	
Lymphocyte (%)				
<19.0	61 (91.0)	17	13-21	0.020
≥ 19.1	18 (9.8)	40	28-52	
Neutrophil count (*10 ³ /μL)				
<7.0	25 (37.3)	27	17-31	0.004
≥ 11,70	42 (62.6)	14	7-15	
Lymphocyte count (*10 ³ /μL)				
<1.50	57 (85.0)	19	12-18	0.485
≥ 1.51	10 (15.0)	16	9-13	

**P* values by log-rank test of Kaplan-Meier method

Table 4. Median Survival by NLR

Characteristics	n (%)	Median (Days)	95% CI	<i>P</i>
NLR [†]				
<6.3	23 (34.3)	28	20-32	0.001
6.3-12.4	22 (32.8)	16	12-18	
≥12.5	22 (32.8)	11	4-14	

**P* values by log-rank test of Kaplan-Meier method

[†]NLR = Neutrophil to Lymphocyte ratio

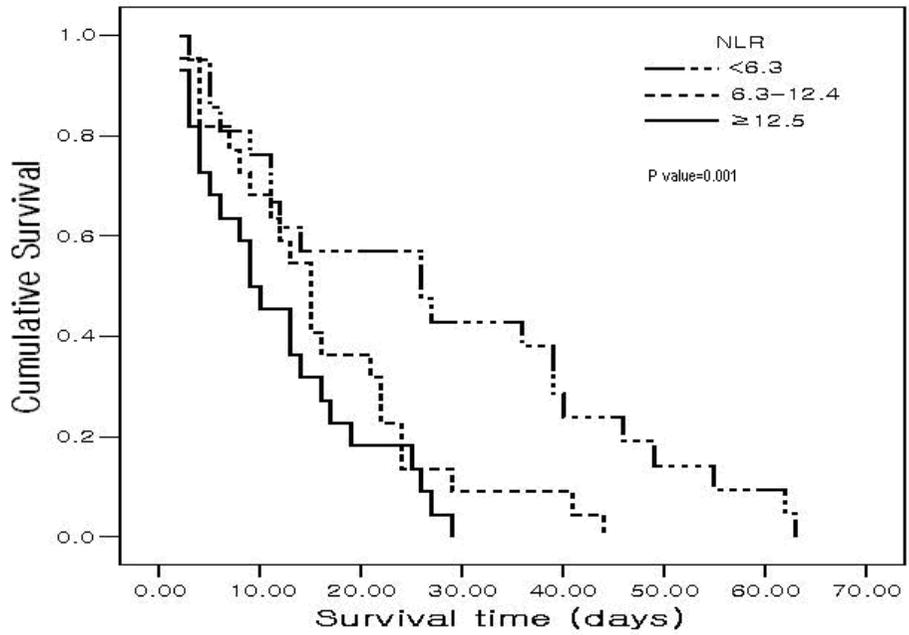


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves of three groups categorized by NLR

Cox의 비례 위험 함수 모형(Cox' s proportional hazard model)을 이용한 단변량 생존 분석에서 NLR이 12.5 이상의 군은 6.3 미만 군에 비하여 생존기간의 위험 비율이 3.444(95% CI; 1.75-6.79)으로 통계적으로 유의하였다($P < 0.001$) (Table 5).

4. 예후 인자를 통한 생존기간의 다변량 생존 분석

단변량 생존 분석에서 생존기간에 유의한 영향을 미쳤던 예후인자인 NLR, ECOG 점수를 대상으로 Cox의 비례 위험 함수 모형(Cox' s proportional hazard model)을 이용한 다변량 생존 분석을 시행하였다. ECOG 점수의 경우는 점수가 0~1인 군에 비하여 점수가 4인 군이 생존기간 위험 비율이 7.054(95% CI; 1.66-33.87, $P = 0.009$)로 통계적으로 유의한 결과를 보였다. NLR이 12.5 이상의 군은 6.3 미만 군에 비하여 생존기간 위험 비율(hazard ratio)이 2.821(95% CI; 1.32-6.02, $P = 0.007$)로 다변량 생존 분석에서 통계적으로 유의하였다(Table 5).

Table 5. Univariate and Multivariate Analysis of Survival with Cox' s Proportional Hazard Model

Variables	Univariate			Multivariate		
	HR [†]	95% CI	<i>P</i> [*]	HR [†]	95% CI	<i>P</i> [*]
ECOG PS [‡] (0-1 vs 4)	9.225	2.06-41.27	0.001	7.504	1.66-33.87	0.009
NLR [‡] (<6.3 vs ≥12.5)	3.444	1.75-6.79	<0.001	2.821	1.32-6.02	0.007

**P*-values by Cox' s regression analysis

[†]HR = hazard ratio

[‡]ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

[‡]NLR = Neutrophil to Lymphocyte ratio

5. 입원 혹은 전입 시와 사망이 임박한 시점 사이의 호중구-림프구 비 변화

입원 혹은 전입 당시의 평균 NLR은 12.60 ± 11.47 , 사망 1일전부터 7일전까지 마지막으로 시행한 NLR의 평균은 21.69 ± 17.82 이었으며, 평균의 차이는 $9.09(P=0.001)$ 로 대응 표본 T-검정(paired T-test)상 유의한 통계적 차이를 보였다(Figure 3).

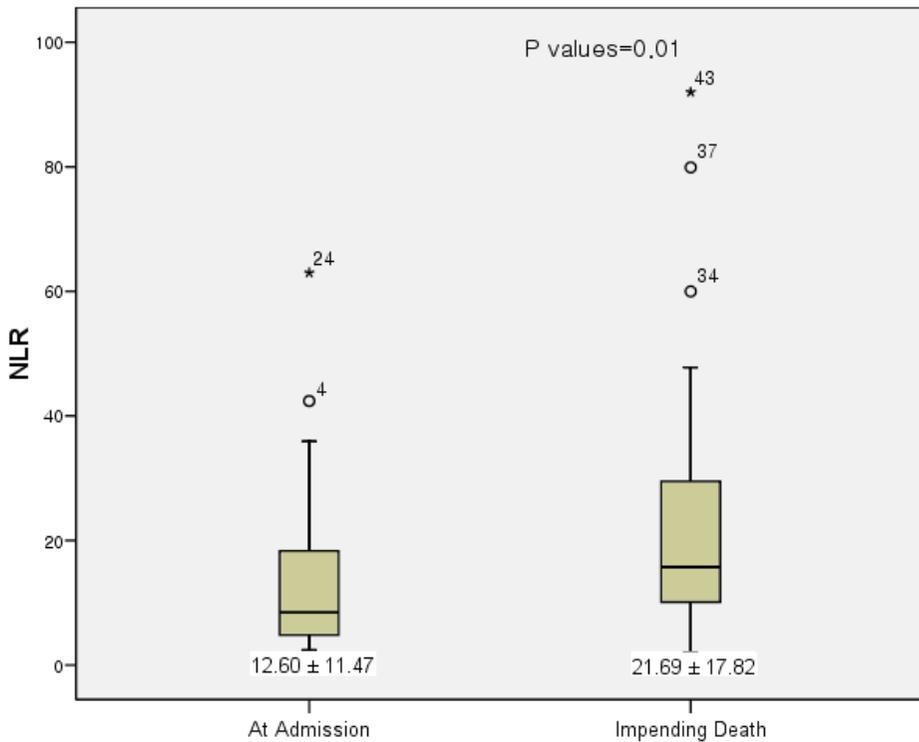


Figure 3. Variability analysis of NLR

IV. 고찰

염증이 종양과 실질적인 관련이 있다는 사실은 전혀 새로운 것이 아니다. 1863년, Virchow는 자극을 자주 받는 곳에서 조직의 손상이 오고, 염증 유발이 되며, 이러한 것들이 세포의 분열을 촉진한다는 사실을 기반으로, 만성 염증이 있는 곳에서 종양이 기원 한다는 가설을 발표 하였다²⁷. 물론 지금은 세포의 분열 자체가 단독으로 종양을 유발 한다고 생각하지 않고 있으며, 풍부한 염증 세포의 환경, 성장 인자(growth factor), 활성화 된 기질(activated stroma), DNA-손상 유발 물질 및 다른 많은 요인들이 관련되어 있음이 알려져 있다¹⁵. 또한 최근 연구들에서 급성 및 만성 염증이 종양 괴사 인자-알파(tumor necrosis factor- α), 인터루킨-1(interleukin-1)과 같은 여러 종류의 사이토카인과 함께 세포 DNA의 손상 및 변형을 일으켜 종양을 유발 시킬 뿐만 아니라, 염증 환경이 지속되는 동안, 핵인자-kB(nuclear factor-kB), nuclear factor of activated T cell(NFAT), signal transducer and activator of transcription 3(STAT3), 일산화 질소(NO), 사이클로옥시지나제-2(cyclooxygenase-2), 표피 성장 인자(epidermal growth factor), 금속 단백 분해 효소(Matrix metalloproteinases), 케모카인(Chemokines)과 같은 여러 인자들과 저 산소 환경 등이 관련 되어 종양의 성장, 주위 조직으로의 침윤 및 전이가 일어나는 것으로 보고 되었다²⁸. 현재까지 염증과 말기 암의

예후에 관한 정확한 기전이 밝혀진 것은 없으나, 그 동안의 많은 역학적 연구에서 C-반응성 단백질, 백혈구와 같은 염증 지표가 말기 암환자에서 생존기간과 관련이 있음이 확인 되었다¹⁶⁻²¹. 본 연구에서도 백혈구 증가, 호중구 분율 증가 및 절대호중구수 증가 시에 통계적으로 유의하게 생존기간이 단축 됨을 확인 할 수 있었다.

대부분의 종양 환자는 정상인에 비해 지연형 과민 반응, 표적세포 살해능, 림프구 증식 반응 등 면역학적 기능이 감소되어 있다²⁹. 이중 림프구 감소는 T-4 조력 림프구의 뚜렷한 감소와 증가된 T-8 억제 림프구에 의한 세포성 면역 감소를 특징으로 하는, 전신적 염증 반응에 의하여 초래된다³⁰. 그리고 전반적인 면역 반응에 의해서 T 세포 기능이 감소되면, T 세포의 종양 특이 반응이 약해진다. 종양 주변에 림프구가 침윤되는 것이 암의 전이를 막기 위한 것이라는 주장도 있다²⁹. 이러한 배경에서, 림프구의 감소가 말기 암환자의 예후와 관련성을 가질 수 있다는 몇 가지 연구가 있다^{19,20}. 본 연구에서는 림프구 분율 감소가 말기 암환자에서 생존기간과 통계적으로 유의한 관련성을 보였으나, 절대림프구수 감소는 통계적으로 유의하지 못하였다.

염증을 잘 나타내는 지표로는 백혈구, C-반응성 단백질, 적혈구 침강 속도 등이 있으나, NLR은 임상에서 빠르게 확인 할 수 있으며, 호중구와 림프구를 함께 반영하는 사용 하기 쉬운 염증 지표이다. 과거 연구에서 대장암, 조기 위암, 폐암 환자에서 진단 시 혹은 수술

직전의 NLR이 수술 이후의 생존기간 예측을 위한 유용한 예후 인자가 됨을 확인하였다^{14,23-26}. 본 연구는 여러 종류의 암이 포함되었고, 진행 된 말기 암환자를 대상으로 시행하였으며, NLR이 단변량 분석뿐만 아니라, 혼란 변수를 보정한 다변량 분석에서도 통계적으로 유의성을 보여, 말기 암환자의 단기 생존기간 예측을 위한 유용한 예후인자가 됨을 알 수 있었다. 또한 NLR은 사망이 임박한 시점에서 뚜렷한 증가를 보임으로, 주기적 추적 관찰을 통한 변화를 확인함으로써, 보다 정확한 생존기간 예측이 가능할 것으로 생각된다.

기존 연구에서 예후인자로 알려진 호흡 곤란, 식욕 부진 및 부종의 유무는 이번 연구에서 관련성은 보였으나, 통계적 유의성은 없었다. 이는 본 연구가 후향적 연구로 증상의 평가가 표준화 되지 않았으며, 다기관 규모의 연구가 아니었기 때문으로 추정된다. 그러나 ECOG 점수로 확인한 수행능력은 이번 연구에서도 통계적으로 유의한 관련성을 보였다. 연령, 성별, 암의 종류 및 체질량 지수의 경우 다른 과거 연구와 마찬가지로 생존기간과의 관련성을 보이지 못하였다.

본 연구는 후향적 연구로 표본수가 작으며, 일개 병원을 대상으로 시행하였기 때문에 일반화하는 데는 제한점이 있다. 또한 완화 치료의 특성상 검사의 종류와 횟수가 제한되어 있어 폐렴 이외의 감염 및 다른 질환 가능성을 배제 할 수 없었으며, 동일한 환자에서도 검사 시점마다 NLR 값이 일부 차이를 보일 수 있는 데

이를 보정하지 못한 점과 입원 중에 시행된 치료의 종류가 동일 하지 못한 점 등의 한계가 있었다.

V. 결 론

이번 연구 결과에서 말기 암환자의 생존기간의 중앙값은 14일이었으며, 생존기간의 독립적인 예후 인자는 NLR과 ECOG 점수로 나타났다.

NLR은 저렴하며 임상에서 빠르게 확인 할 수 있고 실제 말기 암환자들 대부분에서 시행하고 있는 기본 혈액 검사를 통해 확인 할 수 있는 염증지표이다. 본 연구에서 NLR이 가장 높은 군 (≥ 12.5)에서 환자의 생존기간이 통계적으로 유의하게 짧았다. 또한 NLR의 평균값은 사망이 임박한 시점에서 유의한 증가를 보였다.

결론적으로 말기 암환자에서 정기적으로 NLR을 확인 하는 것이 생존기간을 예측 함에 있어서 효율적이며 유용한 방법이 될 수 있다.

VI. 참고 문헌

1. 김일순. 한국인 5대 사망원인질환의 현황과 추이. 대한의사협회지 1995;38:132-45.
2. Dass ND. Estimating Length of survival in end-stage cancer: A review of the literature. J Pain Symptom Manage 1995;10:548-55.
3. Maher EJ. How long have I got doctor? Eur J Cancer 1994;3:28-34.
4. Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. BMJ 2000;320:469-73.
5. 이도행, 김수현, 최윤선, 천병철, 홍명호, 조경환 등. 진행된 암환자에서 수행능력상태와 임상증상 및 검사소견이 생존기간에 미치는 영향. 가정의학회지 2001;22:1794-805.
6. Foster LE, Lynn J. Predicting life span for applicants to inpatient hospice. Arch Intern Med 1988;148:2540-3.
7. Shin HS, Lee HR, Lee DC, Shim JY, Cho KH, Suh SY. Uric acid as a prognostic factor for survival time: a prospective cohort study of terminally ill cancer patients. J Pain Symptom Manage 2006;31:493-501.

8. 염창환, 최윤선, 이혜리, 홍영선, 박용규. 말기 암 환자에서 임상변수를 이용한 생존 기간 예측. 한국 호스피스·완화의료 학회지 2002;5:111-24.
9. Faris M. Clinical estimation of survival and impact of other prognostic factors on terminally ill cancer patients in Oman. Support Care Cancer 2003;11:30-4.
10. Allard P, Dionne A, Potvin D. Factors associated with length of survival among 1081 terminally ill cancer patients. J Palliat Care 1995;11:20-4.
11. Loprinzi CL, Laurie JA, Wieand HS. Prospective evaluation of prognostic variables from patient-completed questionnaires. North Central Cancer Treatment Group. J Clin Oncol 1994;12:601-5.
12. Reuben D, More V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. Arc Intern Med 1988;148:1586-91.
13. Bruera E, Miller L, McCallion J. Cognitive failure in patients with terminal cancer: a prospective study. J Pain Symptom Manage 1992;7:192-5.
14. Walsh SR, Cook EJ., Goulder F, Justin TA., Keeling NJ. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. J Surg Oncol 2005;91:181-4.

15. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-7.
16. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations - a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol* 2005;23:6240-8.
17. Geissbuhler P, Mermillod B, Rapin CH. Elevated serum vitamin B12 levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: a prospective study over five years. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:93-103.
18. McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:215-9.
19. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminal ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:231-9.
20. Maltoni M, Pirovano M, Nanni O. Biological indices predictive of survival in 519 Italian terminally ill cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:1-9.

21. Suh SY, Ahn HY. A prospective study on C-reactive protein as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 2007;15:613-20.
22. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
23. Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H, Tominaga M, et al. Prognostic value of preoperative peripheral blood monocyte count in patients with colorectal liver metastasis after liver resection. *J Gastrointest Surg* 2007;11:596-602.
24. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2007;19:1-6.
25. Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patients with early gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124:329-34.
26. Nakahara Y, Mochiduki Y, Miyamoto Y, Nakahara Y, Katsura Y. Prognostic significance of the lymphocyte-to-neutrophil ratio in percutaneous fine-needle aspiration biopsy

- specimens of advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2005;104:1271-80.
27. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-45.
28. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res* 2006;4:221-33.
29. 이재용, 허대석, 장정순, 박영이, 최기영, 김우호 등. 진행위암환자의 종양침윤림프구와 종양주변 림프절 림프구의 면역학적 특징. *대한암학회지* 1992;24:656-66.
30. Menges T, Engel J, Welters I. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: Association with posttraumatic complications. *Crit Care Med* 1999;27:733-40.

영문 요약

Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a prognostic factor in terminally ill cancer patients

Cho, Wan Je

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Sim, Jae Yong)

Background: It is important to estimate the survival time of a terminally ill cancer patient as accurate as possible in order to establish efficient palliative treatment plans. Proper estimation of life expectancy aids in improving the quality of life of the patient; it also promotes productive communication between the medical staff and the patient. The aim of this study is to determine the efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) as a predictor of survival time in terminally ill cancer patients.

Methods: Between January 2004 and June 2007, sixty-seven terminally ill cancer patients who were admitted or transferred

for palliative care, were included. Patients were categorized into three groups by NLR. Demographic characteristics, clinical characteristics, blood samples and Chest PA were analyzed.

Results: In univariate analysis, survival time of the highest NLR group (≥ 12.5) was significantly shorter than that of the others (HR: 3.444, $P < 0.001$). After adjustment for low performance status (ECOG score 4), high NLR (≥ 12.5) was significantly and independently associated with short survival time (HR=2.821, $P=0.007$). Neutrophil-Lymphocyte Ratio was also significantly increased before death ($P=0.001$).

Conclusion: Neutrophil-Lymphocyte Ratio can be useful in predicting life expectancy in terminally ill cancer patients.

Key Words: Neutrophil-Lymphocyte Ratio, terminal cancer, survival time, prognostic factor