

論 文 要 旨

Combined neutrophil-lymphocyte ratio
and platelet-lymphocyte ratio predicts
chemotherapy response and prognosis in
patients with advanced gastric cancer〔 NLR-PLR スコアは、進行胃癌に対する化学療法の
治療効果と予後を予測する 〕

平原 徹志

【序論及び目的】

胃癌は、一般的な消化管悪性腫瘍の1つであり、世界中の癌死亡率の第3位を占めている。現在、早期胃癌に対しては、内視鏡的粘膜下層剥離術や腹腔鏡手術などの低侵襲アプローチが確立されているが、進行または再発胃癌患者に対する治療成績は、いまだに十分とは言えず、IIIC期およびIV期の胃癌患者の5年生存率はそれぞれ20.2%および8.8%と報告されている。治療切除不能または再発胃癌患者に対しては、胃癌治療ガイドラインでも化学療法が推奨されており、近年では切除可能進行胃癌に対して更なる予後の延長を期待して術前に化学療法を行う neoadjuvant chemotherapy (NAC)も注目されてきた。一方、臨床的には化学療法開始前に治療効果や予後を予測することは非常に困難であり、これまで様々な検討が行われてはいるが、有望な予測マーカーが存在しないのが現状である。しかしながら、最近の研究において全身性の炎症反応を反映するとされる好中球リンパ球比 (NLR: Neutrophil-Lymphocyte Ratio) や血小板リンパ球比 (PLR: Platelet-Lymphocyte Ratio) が、様々な消化管悪性腫瘍における予後予測マーカーとなる可能性も報告されている。今回我々は、NLR と PLR を統合的に解析した NLR-PLR スコアを定義し、進行胃癌や再発胃癌に対する化学療法の効果や予後の予測マーカーとなるかを検討した。

【材料及び方法】

本研究は、鹿児島大学病院にて2007年1月から2017年12月までに進行・再発胃癌の診断で化学療法あるいは化学放射線療法を受けた201例を後ろ向きに検討した。他臓器癌の合併 (n=4)、治療前の臨床病理学的因子の不足 (n=7)、治療前の血液検査でNLRやPLRの測定不能 (n=15) 症例を除いた175例 (男性: 118例、女性: 57例、年齢範囲: 30~87歳、平均年齢: 65.8歳) で解析を行った。

150例は、遠隔転移を伴う切除不能進行胃癌であり、残りの25例は再発胃癌であった。175例中39例は、2か所以上に遠隔転移部位を有しており、転移部位は腹膜播種が92例、遠隔リンパ節転移が63例、血行性転移が51例であった。また化学療法は171例で化学放射線療法は4例で行われていた。化学療法の内容は、cisplatin/fluoropyrimidine が92例、paclitaxel/fluoropyrimidine が79例であり、化学

放射線療法が行われた症例では、cisplatin/fluoropyrimidine に加え、放射線療法が 40～50Gy 併用されていた。化学療法の評価は、治療開始 2 コースまたは 3 コース後に the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) に基づいて判定され、増悪群 (PD: Progressive Disease) と非増悪群 (non-PD: non-Progressive Disease) に分類された。血液検査は、治療開始 1 週間以内の血液検体が用いられ、NLR は好中球数/リンパ球数で PLR は血小板数/リンパ球数で算出された。NLR と PLR のカットオフ値は、PD 群と non-PD 群を識別する Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析に基づいて決定した。

【結果】

化学療法後評価では、PD 群が 64 例、non-PD 群が 111 例であり、病勢制御率は 63.4%であった。また追加外科切除は、PD 群と non-PD 群のそれぞれ 2 例と 45 例で行われていた。non-PD 群の NLR は 3.090 ± 1.602 であり、PD 群の 4.837 ± 4.386 より有意に低値であった ($p = 0.0006$)。一方、non-PD 群の PLR は 195.8 ± 93.9 であり、PD 群の 252.7 ± 151.3 より有意に低値であった ($p = 0.0161$)。PD 群と non-PD 群を識別する ROC 解析により NLR と PLR のカットオフ値をそれぞれ 2.461 と 248.4 に設定した。NLR の感度と特異度は 46.9%と 81.3%であり、PLR の感度と特異度は 77.5%と 45.3%であった。ここで NLR-PLR スコアを以下のように定義し、3 群に分類した。2 点 : NLR 高値 (> 2.461) かつ PLR 高値 (> 248.4)、1 点 : NLR と PLR のどちらかのみ高値、0 点 : NLR 低値 (≤ 2.461) かつ PLR 低値 (≤ 248.4)。

NLR-PLR スコアの 0 点、1 点、2 点は、それぞれ 60 例 (34.3%)、68 例 (38.9%)、47 例 (26.9%) であった。また NLR-PLR スコアは、有意に治療効果 (PD vs non-PD) と相関していた ($p = 0.0009$)。NLR-PLR スコアによる生存期間の中央値は、0 点 : 827 日、1 点 : 505 日、2 点 : 379 日であり、スコア高値群は、有意に予後不良であった ($p < 0.0001$)。多変量解析では、治療効果 ($p < 0.0001$) と NLR-PLR スコア ($p = 0.0392$) が独立した予後因子であった。

【結論及び考察】

これまでの報告は、様々な癌腫における NLR と PLR の臨床的意義について個別に検討されているものがほとんどであり、統合的に解析された報告はほとんど行われていない。今回、NLR と PLR を統合的に解析した NLR-PLR スコアを定義し、その臨床的意義を進行胃癌・再発胃癌で検討を行った初めての報告である。切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法の治療効果は、重要な予後因子であり、治療前に予測可能となれば臨床的な戦略を立てる上でもメリットが大きいと考えられる。今回の研究で NLR-PLR スコアは、化学療法の治療効果を予測することが可能であり、予後予測の簡便な血液マーカーとなることが証明された。NLR-PLR スコアは、わずか 2ml の末梢血液検体から簡便に算出可能であるため様々な医療機関で応用できると考えられる。

新規血液マーカーである NLR-PLR スコアは、切除不能進行・再発胃癌に対する治療効果や予後の予測因子であり、治療戦略を計画する上でも手助けとなる可能性が示唆された。