

## 論文要約 (Thesis Abstract)

○論文題目

Preoperative lymphocyte count is an independent prognostic factor in node-negative non-small cell lung cancer

(術前のリンパ球数はリンパ節転移陰性の非小細胞肺癌において独立した予後因子である)

○指導教員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 佐藤幸夫 教授

(所属) 筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻

(氏名) 小林 尚寛

## 目的：

非小細胞肺癌（N0 症例）における術前末梢血リンパ球数と好中球数の予後への影響を調べ、さらに各々の臨床病理学的因子との関連を検討することでその予後に関わる機序を推察することを目的とした。

## 対象と方法：

対象：2000 年から 2009 年に筑波大学附属病院において手術された非小細胞肺癌症例( $n = 455$ )を対象とした。リンパ節転移陽性例( $n = 94$ )、白血球分画未測定例( $n = 59$ )、非根治術例( $n = 42$ )、術前治療例( $n = 18$ )、granulocyte-colony stimulating factor 産生肺癌例（疑いを含む、 $n = 3$ )、自己免疫疾患例( $n = 2$ )を除外した 237 例で検討した。

方法：まず、術前末梢血リンパ球数と好中球数の最適なカットオフ値を決めるために、各々 $100\text{mm}^3$ 毎にカットオフ値を作成して Kaplan-Meier 生存曲線を描き Log-rank test で検定した。最も Log-rank statistical value が大きい値を示した時を最適なカットオフ値と設定した。次に、その最適なカットオフ値を用いて症例を 2 群に分け、臨床病理学的因子で有意差を有する因子を抽出した。多変量解析は Cox 比例ハザード解析を使用した。

## 結果：

リンパ球数はカットオフ値が  $1900\text{mm}^3$  の時に最大の Log-rank statistical value (13.19) を示した。5 年生存率はリンパ球数が多い群（リンパ球数  $> 1900\text{mm}^3$ ,  $n = 127$ ) で 87.7%，リンパ球数が少ない群（リンパ球数  $\leq 1900\text{mm}^3$ ,  $n = 110$ ) で 67.9%であった ( $P < 0.001$ )。好中球数はカットオフ値が  $4500\text{mm}^3$  の時に最大の Log-rank statistical value (4.210) を示した。5 年生存率は好中球数が多い群（好中球数  $> 4500\text{mm}^3$ ,  $n = 46$ ) で 69.5%，好中球数が少ない群（好中球数  $\leq 4500\text{mm}^3$ ,  $n = 191$ ) で 79.7%であった ( $P = 0.040$ )。

臨床病理学的因子において、リンパ球数が少ない群は血管侵襲 ( $P = 0.018$ ) と再発の有無 ( $P = 0.010$ ) と有意に関連があり、好中球数が多い群は腫瘍径 ( $P = 0.002$ ) と胸膜浸潤 ( $P < 0.001$ )、C-reactive protein ( $P < 0.001$ ) と有意な関連を認めた。

多変量解析において、リンパ球数は有意な独立因子であった (Hazard ratio: 3.842, confidence interval: 1.827-8.078,  $P < 0.001$ )。一方、好中球数は有意ではなかった ( $P = 0.185$ )

## 考察：

本検討において、末梢血リンパ球数がリンパ節転移陰性の非小細胞肺癌にお

いて有意な独立因子であった。過去に膀胱癌、乳癌において末梢血リンパ球数が予後因子であることが報告されているが、その機序については述べられていない。リンパ球は腫瘍免疫の中心的な役割を果たしていると推定されている。腫瘍へ浸潤しているリンパ球 (Tumor-infiltrating lymphocyte, TIL) の増加は様々な癌において良好な予後因子と報告されている。非小細胞肺癌に関しては TIL が多いと予後が良いとする報告とその反対の報告があり、今のところ確定的ではない。その中で、CD8<sup>+</sup> TIL が少ないと脈管侵襲が多くなるとの報告がある。本検討において、リンパ球数は病理学的な血管侵襲と有意な関連を認めており、その因果関係が示唆された。

一方、末梢血好中球数は多変量解析で有意な因子ではなかった。好中球数は腫瘍径や胸膜浸潤と関連しており、腫瘍による炎症の強さを反映しているものと推測された。

#### 結論：

リンパ節転移陰性の非小細胞肺癌において、末梢血リンパ球数は有意な独立因子であった。病理学的因子の血管侵襲と有意な関連があり、末梢血リンパ球数と TIL・血管侵襲の関係を検討することが今後の課題である。

この博士学位論文は学術雑誌掲載論文から構成されており、論文は電子ジャーナルとして出版社から公開されています。契約している場合は全文を読むことができます。詳しくは下記のリンク先をご覧ください。

[10.1016/j.lungcan.2011.06.009](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.06.009)

また、この論文の著者最終原稿は、つくばリポジトリの雑誌発表論文からも公開されています。詳しくは下記リンク先をご覧ください。

<http://hdl.handle.net/2241/116671>