

前立腺癌患者における好中球・リンパ球比の臨床的意義の検討

内藤 宏仁¹, 杉元 幹史², 武田 繁雄¹, 笥 善行²¹総合病院水島協同病院, ²香川大学医学部泌尿器科

CLINICAL SIGNIFICANCE OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Hirohito NAITO¹, Mikio SUGIMOTO², Shigeo TAKETA¹ and Yoshiyuki KAKEHI²¹The Department of Urology, Mizushima Kyodo Hospital²The Department of Urology, Kagawa University Faculty of Medicine

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), a simple marker of systemic inflammatory response, has clinical and prognostic value in patients with cancer. We evaluated the role of NLR prior to biopsy in patients suspected of having cancer prostate cancer. In this retrospective study, we reviewed the records of 204 patients who underwent prostate biopsy in Mizushima Kyodo Hospital between August 2002 and June 2015 and collected the following data: age, C-reactive protein (CRP), prostate volume (PV), clinical cancer staging, prostate-specific antigen (PSA) prior to biopsy, Gleason score (GS), NLR. NLR was calculated by prebiopsy neutrophil and lymphocyte counts. We divided the 83 of 204 patients found to have prostate cancer (PCa) into two or three groups by the results of biopsy, PSA, clinical cancer staging, GS, and D'Amico risk classification. Mann-Whitney U-test and Kruskal-Wallis H-test were used to compare NLR in each group. Significant differences were recognized in NLR between the groups: PSA ≥ 10 ng/ml VS < 10 ng/ml in all patients and in patients with cancer, cT2b $\geq$ VS cT2c $\leq$, GS 6 VS GS 7 VS GS 8 $\leq$ in patients with cancer and low risk VS intermediate risk VS high risk in patients with cancer without metastasis. Also we investigated the correlated factor with NLR in patients with cancer without metastasis. On multiple regression analysis including age, CRP, PV, PSA, clinical tumor stage and GS, PSA and GS had a significant association with NLR.

(Hinyokika Kiyo 63 : 63-67, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_2_63)

Key words : Prostate cancer, Neutrophil-to-lymphocyte ratio

緒 言

全身性炎症性変化を反映する好中球・リンパ球比 (NLR) は多くの癌種において予後に関連することが報告されている。今回、われわれは前立腺癌患者における生検前 NLR の臨床的意義を検討した。

対 象 と 方 法

2002年8月から2015年6月までに、当院で前立腺生検を施行した204例を対象とした。

白血球分画は自動血球分析装置 (flow cytometry 法) を用いて計測し、生検前 NLR を算出した。

生検前 NLR を生検結果、診断時 PSA、臨床病期、Gleason score (GS)、D'Amico リスク分類で層別化し比較した。GS は ISUP2005 分類を、臨床病期は TNM 悪性腫瘍の分類改定第7版 (2009) を用いた。

統計解析は StatFlex V 6.0 を用いて、2群間に関しては Mann-Whitney 検定を、3群間に関しては Kruskal-Wallis 検定を行った。3群間においては post-hoc 検定として Dunn 検定を行った。P<0.05 を統計学的有意差ありと判定した。

また限局性癌において NLR と各因子 (年齢、前立腺体積、CRP、臨床病期 (cT 分類)、診断時 PSA、GS) との相関関係を検討した。NLR に影響を与える因子について単変量解析として Spearman 順位相関係数を求め、多変量解析とし Stepwise 法による重回帰分析にて検討した。P<0.05 を統計学的有意差ありと判定した。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。癌なし群121例、癌あり群83例であった。年齢、診断時 PSA において、癌あり群が有意に高かった。癌あり群において臨床病期は cT1c-2a : 42例、cT2b : 14例、cT2c-4 : 27例であった。リンパ節転移が陰性77例、陽性6例、他臓器転移が陰性75例、陽性が8例であった。限局性癌は72例であった。risk 分類は low risk 群が14例、intermediate risk 群が31例、high risk 群が27例であった。また癌あり群は経直腸生検が8例、経会陰生検75例、中央値10本 (IQR : 10~12本) であった。

NLR を各因子で層別化した結果を Table 2 に示す。全症例において生検陰性群・陽性例群での比較では

Table 1. Patient characteristics

		Cancer (−)		Cancer (+)		P value	
Number of patients		121		83			
Age (year) (median, IQR)		69 (63–74)		73 (68.5–76)		0.00030	
NEU (%) (median, IQR)		60.5 (53.2–65.8)		61.2 (54.2–68.4)		0.28214	
LYM (%) (median, IQR)		30.2 (25.0–37.1)		29.0 (21.3–34.5)		0.09525	
WBC (count, ×100) (median, IQR)		58 (49–69)		57 (51–68)		0.84396	
CRP (mg/dl) (median, IQR)		0.07 (0.04–0.18)		0.08 (0.04–0.19)		0.89574	
PSA (ng/ml) (median, IQR)		6.23 (5.12–8.52)		9.94 (5.57–28.91)		0.0000083	
PV (ml) (median, IQR)		30.5 (20.2–40.6)		27.6 (21.8–36.6)		0.05849	
Cancer (+) n: 83							
T		N		GS		risk* (n: 72)	
cT1c-2a	42	(−)	77	6	17	Low	14
cT2b	14	(+)	6	7	42	Inter	31
cT2c-4	27	M		8	12	High	27
		(−)	75	9	10		
		(+)	8	10	2		

IQR: interquartile range, NEU: Neutrophil ratio, LYM: lymphocyte ratio, PSA: prostate specific antigen, PV: Prostate volume, WBC: White blood cell count, CRP: C-reactive protein, T: Primary tumor stage, N: lymph node metastasis, M: Distant metastasis, GS: Gleason score. * 限局性癌72例において risk 分類を用いた. Risk 分類には D'Amico の分類を採用し, high risk に関しては cT3-T4 症例も含めた.

NLR に有意差は認めなかったが, 全症例を診断時 PSA 10 ng/ml 未満群・以上群で層別化したところ PSA 10 ng/ml 以上群で有意に高値であった ($P = 0.00299$). 癌なし群において NLR と PSA の相関について Spearman 順位相関係数について求めたが相関係数は -0.127 ($P = 0.1669$) であり相関は認めなかった. 癌あり群において PSA 10 ng/ml 未満群・以上群では PSA 10 ng/ml 以上群 ($P = 0.00113$) で, cT2b 以下群・cT2c 以上群では cT2c 以上群 ($P = 0.00460$) で有意に NLR が高値であった. GS 6 群, GS 7 群, GS 8 以上群では 3 群間に有意差を認めた ($P = 0.002273$). post-hoc 検定として Dunn 検定を施行し, GS 6 群と GS 8 以上群の間に有意差を認めた ($P < 0.05$). 限局性癌72例と転移性癌11例では NLR に有意差は認めなかった ($P = 0.66248$).

限局性癌においても同様に層別化し比較した. NLR は PSA 10 ng/ml 以上群 ($P = 0.00311$), cT2c 以上群 ($P = 0.01323$) で有意に高値を認めた. GS においても GS 6 群, GS 7 群, GS 8 以上群で 3 群間に有意差を認めた ($P = 0.03769$). Dunn 検定では, GS 6 群と GS 8 以上群の間に有意差を認めた ($P < 0.05$).

Risk 分類においても low risk 群, intermediate risk 群, high risk 群の 3 群間に有意差を認めた ($P = 0.00760$). Dunn 検定では low risk と high risk の間に有意差を認めた ($P < 0.05$).

限局性癌において NLR に対する各因子の Spearman 順位相関係数と重回帰分析の結果を Table 3 に示す. PSA ($P = 0.0372$), GS ($P = 0.0050$) が有意な相関関

係を認め, 独立した影響因子であった. また NLR と PSA, GS の回帰直線を Fig. 1 に示す. NLR と PSA, GS は正の相関関係にあった.

考 察

様々な癌種において, 癌の発生および進展に組織内の微小環境での炎症の存在が関与するとされている¹⁻⁵. この様な背景から, 好中球数, 血小板数と血清CRP値などの炎症反応により変化する血液学的指標が癌の診断や予後予測因子として提唱され, 検討されてきた⁶.

癌の進行に伴い増加するとされている好中球と相対的に低下するリンパ球との比 (NLR) が進行癌で増加していると報告されている^{7,8}.

この現象の説明として, リンパ球数が少ないことは, 癌に対する免疫監視機能の抑制と関連し, この免疫抑制が予後と関連すると考えられている⁹.

癌発生早期には腫瘍浸潤樹状細胞は獲得免疫を誘導して腫瘍増殖を抑制するが, 腫瘍細胞が産生する TGF- β , PGE2 などの影響で樹状細胞の性質が変化し, 制御性 T 細胞 (Treg: regulatory T cell) が誘導される¹⁰. また Treg により癌抗原特異的 T 細胞が抑制される^{11,12}. その結果, 相対的リンパ球比が減少すると考えられる. また癌細胞から各種ケモカインが分泌されることで好中球などの炎症性細胞を増加させる. それに続いて炎症性細胞から分泌される一連のサイトカインが癌細胞増殖を促進させると考えられている¹³. これら一連の変化の総体として好中球が増加

Table 2. Comparison of NLR in the subgroups of each clinical parameter

All patients n = 204	NLR (median, IQR)	P value
Cancer (−) (n = 121)	2.013 (1.423–2.637)	0.08497* ¹
Cancer (+) (n = 83)	2.084 (1.565–3.214)	
PSA < 10 ng/ml (n = 141)	1.945 (1.434–2.604)	0.00299* ¹
PSA ≥ 10 ng/ml (n = 62)	2.321 (1.798–3.702)	
Cancer (+) n = 83		
PSA < 10 ng/ml (n = 42)	1.834 (1.409–2.656)	0.00113* ¹
PSA ≥ 10 ng/ml (n = 41)	2.689 (1.959–3.900)	
cT2b ≥ (n = 56)	1.959 (1.492–2.883)	0.00460* ¹
cT2c ≤ (n = 27)	2.814 (2.035–3.950)	
GS		
6 (n = 17)	1.738 (1.383–2.103)	0.02273* ² } NS } P < 0.05* ³
7 (n = 42)	2.129 (1.505–3.136)	
8 ≤ (n = 24)	2.541 (1.984–3.925)	
N (−) and M (−) (n = 72)	2.087 (1.562–3.183)	0.66248* ¹
N (+) or M (+) (n = 11)	2.083 (1.781–3.568)	
N (−) and M (−) n = 72		
PSA < 10 ng/ml (n = 31)	1.930 (1.466–2.708)	0.00311* ¹
PSA ≥ 10 ng/ml (n = 41)	2.814 (1.935–4.059)	
cT2b ≥ (n = 54)	1.961 (1.505–2.944)	0.01323* ¹
cT2c ≤ (n = 18)	2.907 (2.134–4.088)	
GS		
6 (n = 17)	1.738 (1.383–2.103)	0.03769* ² } NS } P < 0.05* ⁴
7 (n = 39)	2.159 (1.515–3.090)	
8 ≤ (n = 16)	2.752 (2.005–4.232)	
Risk		
Low (n = 14)	1.653 (1.376–1.987)	0.00760* ² } NS } P < 0.05* ⁵
Inter (n = 31)	1.977 (1.515–2.913)	
High (n = 27)	2.814 (1.990–4.059)	

*¹: Mann-whitney 検定を適用した, *²: Kruskal wallis 検定を適用した, *³~⁵: post-hoc 検定として Dunn 検定を適用し, *³, *⁴では GS6 と GS8 の間に有意差を認め, *⁵では low risk と high risk の間に有意差を認めた.

Table 3. Spearman's rank correlation coefficient and multi-regression analysis

	r_s	P value	B	SE (B)	β	P value
Age	0.1846	0.1153	0.02383	0.02182	0.1227	0.2788
PV	0.1772	0.1394	0.00718	0.01198	0.0671	0.5511
CRP	0.4015	0.0004	0.10585	0.10319	0.1224	0.3089
T stage	0.2425	0.0373	0.19235	0.13910	0.2056	0.1716
PSA	0.2531	0.0296	−0.0183	0.00858	−0.3129	0.0372
GS	0.3117	0.0069	0.54557	0.18738	0.3946	0.0050
Risk	0.3674	0.0013				

r_s : correlation coefficient, B: regression coefficient, SE (B): standard error of regression coefficient, β : standardized regression coefficient. 重相関係数 $R = 0.51217$, 決定係数調整後 $R^2 = 0.19207$, AIC = 224.91195.

し, リンパ球が抑制されることで NLR が高値となる. これは癌細胞増殖が促進し, 癌抑制反応が阻害さ

れている状態を示唆していると考えられる.

前立腺癌においても診断前の炎症マーカーとの関連

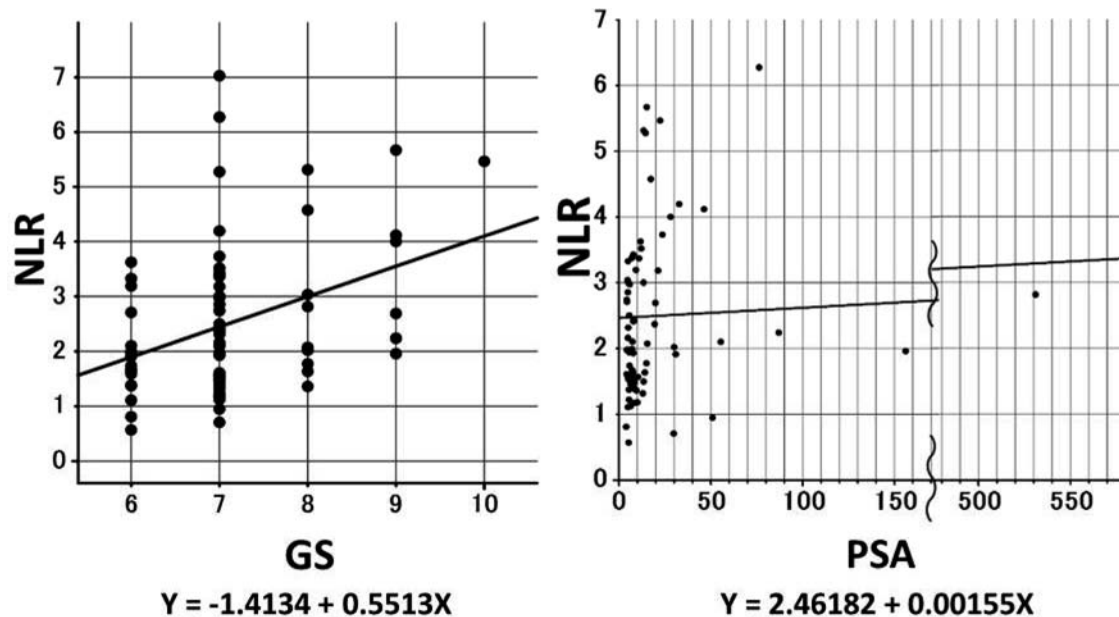


Fig. 1. Regression line for NLR.

性が報告されている¹⁴⁾。また前立腺癌発生と炎症は関連があるとも言われている^{15,16)}。

進行前立腺癌において NLR は重要な予後因子と考えられている¹⁷⁾。他の癌種における meta-analysis の結果¹⁸⁻²⁰⁾と同様に、前立腺癌患者において NLR 高値は全生存期間、無増悪生存期間、無再発生存期間を短縮させると報告されている²¹⁾。今回の検討では限局性癌と転移性癌では NLR に有意差は認めなかった。転移性癌の症例数を蓄積して今後検討していく必要があると考えられた。

前立腺癌患者において NLR に影響を与える因子の検討をした報告は少ない。単変量であるが生検前 PSA が 4~10 ng/ml を対象にした検討で GS が高い群が低い群より NLR が高値であるという報告²²⁾や、限局性前立腺癌に対して前立腺全摘術を施行した患者を対象にした検討で、NLR 高値群は NLR 低値群と比較し GS や病理学的病期が悪いという報告²³⁾がある。NLR に影響を与える因子の検討において多変量解析での報告は、われわれが調べた限りでは今回が初めてである。今回の検討では、限局性癌で GS、PSA が NLR と相関する独立した因子であった。この結果は局所病変である限局性癌においても悪性度が高ければ、全身性炎症マーカーである NLR に影響していることを示唆している。

NLR は血液検査による簡便なマーカーであり、臨床的に様々な病態や治療方法において有用になる可能性がある。NLR は予後因子である GS、PSA と相関があり、生検段階の患者においても予後因子となりえる可能性が示唆された。また症例数の蓄積が必要ではあるが、早期癌における治療方法の選択、例えば監視療法選択の可否などにも利用できる可能性があり、今

後検討する意義はあると考えられた。

結 論

前立腺癌患者において、診断時の NLR が生検 GS、血清 PSA、進展度、リスクと関連することが後ろ向きコホートによる解析で明らかになった。特に GS と PSA は NLR に相関する独立した因子であった。NLR は簡便な検査であり、臨床的な有用性を前向きに検証する意義があると考えられた。

文 献

- Whiteside TL: The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene* **27**: 5904-5912, 2008
- Nozawa H, Chiu C, Hanahan D, et al.: Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multistage carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* **103**: 12493-12498, 2006
- Ardies CM: Inflammation as cause for scar cancers of the lung. *Integr Cancer Ther* **2**: 238-246, 2003
- Van der Auwera I, Van Laere SJ, Van den Eynden GG, et al.: Increased angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory versus noninflammatory breast cancer by real-time reverse transcriptase-PCR gene expression quantification. *Clin Cancer Res* **10**: 7965-7971, 2004
- Wang W, Bergh A and Damber JE: Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate* **61**: 60-72, 2004
- Saito K, Kawakami S, Ohtsuka Y, et al.: The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with upper urinary tract uro-

- thelial carcinoma treated surgically. *BJU Int* **100**: 269–273, 2007
- 7) Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al.: Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* **91**: 181–184, 2005
 - 8) Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, et al.: The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* **73**: 215–220, 2007
 - 9) Pond GR, Berry WR, Galsky MD, et al.: Neutropenia as a potential pharmacodynamic marker for docetaxel-based chemotherapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* **10**: 239–245, 2012
 - 10) Scarlett UK, Rutkowski MR, Rauwerdink AM, et al.: Ovarian cancer progression is controlled by phenotypic changes in dendritic cells. *J Exp Med* **209**: 495–506, 2012
 - 11) Nishikawa H, Jäger E, Ritter G, et al.: CD4+ CD25+ regulatory T cells control the induction of antigen-specific CD4+ helper T cell responses in cancer patients. *Blood* **106**: 1008–1011, 2005
 - 12) Nishikawa H, Qian F, Tsuji T, et al.: Influence of CD4+ CD25+ regulatory T cells on low/high-avidity CD4+ T cells following peptide vaccination: *J Immunol* **176**: 6340–6346, 2006
 - 13) Koizumi K., Hojo S, Akashi T, et al.: Chemokine receptors in cancer metastasis and cancer cell-derived chemokines in host immune response. *Cancer Sci* **98**: 1652–1658, 2007
 - 14) Toriola AT, Laukkanen JA, Kurl S, et al.: Prediagnostic circulating markers of inflammation and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* **133**: 2961–2967, 2013
 - 15) De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al.: Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* **7**: 256–269, 2007
 - 16) Sutcliffe S and Platz EA: Inflammation in the etiology of prostate cancer: an epidemiologic perspective. *Urol Oncol* **25**: 242–249, 2007
 - 17) Templeton AJ, Pezaro C, Omlin A, et al.: Simple prognostic score for metastatic castration-resistant prostate cancer with incorporation of neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Cancer* **120**: 3346–3352, 2014
 - 18) Gu, XB, Tian T, Tian XJ, et al.: Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* **5**: 12493, 2015
 - 19) Hu K, Lou L, Ye J, et al.: Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006404 *open* **5**: 6404, 2015
 - 20) Wei Y, Jiang YZ and Qian WH: Prognostic role of NLR in urinary cancers: a meta-analysis. *PloS one* **9**: e92079, 2014
 - 21) Gu,X, Gao X, Li X, et al.: Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer: evidence from 16,266 patients. *Sci Rep* **6**: 22089, 2016
 - 22) Oh JJ, Kwon O, Lee JK, et al.: Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and prostate cancer detection rates in patients via contemporary multicore prostate biopsy. *Asian J Androl* **17**: 1–5, 2015
 - 23) Lee H, Jeong SJ, Hong SK, et al.: High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts biochemical recurrence in patients with localized prostate cancer after radical prostatectomy. *World J Urol* **34**: 821–827, 2016

(Received on June 24, 2016)

(Accepted on October 12, 2016)