

# 論 文 要 旨

Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer

(進行非小細胞肺癌の生存期間における血小板容積指数の予後への影響)

関西医科大学内科学第一講座  
(指導：野村昌作教授)

片芝詔子

## 【はじめに】

平均血小板容積 (mean platelet volume, MPV) は血小板容積指数の一つであり、古典的には血小板活性の指標として認識されている。より大きな血小板は刺激に対して反応しやすく、容易に化学伝達物質を放出するとされている。従って MPV は様々な血栓塞栓疾患と密接に関連すると認識されている。最近の研究では MPV と MPV/PC (血小板数) 比が虚血性心血管疾患を発症した患者の長期生存率と密接に関連していることが明らかにされた。加えて、悪性腫瘍を含む様々な疾患の病態生理に関連するという報告が蓄積されてきた。非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者では診断時の PC の生命予後への影響は広く議論されているものの、診断時の血小板指数の生命予後への影響を直接解析したものは存在しない。本研究の目的は進行 NSCLC 患者における血小板容積指数の生命予後への影響を検討することである。

## 【研究方法】

関西医科大学附属滝井病院 (現、関西医科大学総合医療センター) において、2002 年 1 月から 2012 年 12 月までの期間に診察あるいは治療を受けた進行期 NSCLC 患者の診療記録を後ろ向きに調査した。全身化学療法の有無に関わらず、進行期 NSCLC (III 期あるいは IV 期) 計 268 例が含まれた。性別、年齢、喫煙歴、臨床病期、組織型、ECOG Performance status (PS)、全生存期間 (OS) は患者の診療記録より取得した。Case Control ratio は 2:1 と定義し、対照群は当院で前述の期間に診療を受けた COPD あるいは気管支喘息患者より年齢と性別をマッチさせた 134 例をランダムに選択した。末梢血採血データは診断確定日に最も近いものを採用し、統計解析を行った。

## 【結果】

268 例の NSCLC 患者が本研究に登録された。患者年齢中央値は 68 歳 (31-87) であった。女性が 76 人で男性が 192 人。194 人に喫煙歴があり、残りの 74 人に喫煙歴がなかった。組織型は扁平上皮癌が 63 人、腺癌が 195 人であった。ECOG の PS は 0-2 が 210 人で残りの 58 人が PS 3-4 であった。臨床病期は IIIB 期が 15 人で 253 人が IV 期であった。227 人が少なくとも 1 レジメン以上の化学療法を受けたが、残りの 41 人は保存的治療のみを受けた。

我々は様々な血液学的指標を NSCLC 群と性別・年齢をマッチさせた対照群との間で比較検討した。MPV は対照群と比較して、NSCLC 群で有意に減少していた ( $9.59 \pm 0.80$  vs.  $10.16 \pm 0.82$ ,  $P < 0.0001$ )。逆に PC は対照群と比較して、NSCLC 群で有意に増加していた ( $27.2 \pm 8.7$  vs.  $21.7 \pm 5.5$ ,  $P < 0.0001$ )。MPV/PC 比は対照群と比較して NSCLC 群で有意に減少を示していた ( $0.397 \pm 0.160$  vs.  $0.501 \pm 0.144$ ,  $P < 0.0001$ )。ROC 曲線解析を用いて得られた対照群から NSCLC 群を同定するための MPV/PC 比の最適なカットオフ値である 0.40870 を用いて NSCLC 患者群を MPV/PC-low 群と MPV/PC-high 群の 2 群に分けた。この 2 群の間で再度、各種臨床的指標の比較検討を行った。この 2 群間で年齢、性別、PS、病期、喫煙歴、組織型に有意差は認めなかった。さらにこの 2 群に対照群を加えた 3 群の間で MPV、PC、MPV/PC 比について再度比較検討を行った。

MPV は MPV/PC-low NSCLC 群において対照群に比較して有意に減少していた ( $9.31 \pm 0.61$  vs.  $10.16 \pm 0.82$ ,  $P < 0.0001$ )。しかし、MPV/PC-high NSCLC 群と対照群の間では MPV の値に有意な差は認められなかった ( $10.00 \pm 0.87$  vs.  $10.16 \pm 0.82$ ,  $P = 0.2191$ )。他方、PC は MPV/PC-low NSCLC 群において MPV/PC-high NSCLC 群に比較して有意に増加していた ( $32.1 \pm 7.1$  vs.  $21.7 \pm 5.5$ ,  $P < 0.001$ )。しかし、PC は MPV/PC-high NSCLC 群においては対照群と比較してわずかに減少しているにすぎなかった ( $19.7 \pm 3.8$  vs.  $21.7 \pm 5.5$ ,  $P = 0.0013$ )。これらの結果は、MPV/PC-high NSCLC 群の患者と対照群は、血小板容積と血小板数という面においては、ほぼ同じ背景を共有しているということである。従って、血小板容積と血小板数という面においては MPV/PC-low NSCLC 群の患者だけが、対照群のみならず、MPV/PC-high NSCLC 群からも独立した集団である事が明らかとなった。

次に二群の生存時間解析を行った。単変量解析では MPV/PC-low 群において、有意に OS が短縮していた (生存期間中央値 (MST) : 10.3 か月 VS 14.5 か月,  $P=0.0245$ )。また多変量解析では MPV/PC 比が低値であることが OS の独立した予後不良因子であることが判明した (HR : 1.668, 95%CI: 1.235-2.271,  $P=0.0008$ )。

#### 【考察】

MPV は様々な疾患で重症度・予後に関連があると報告されており、健常人と比べ脳・心血管疾患患者で有意に MPV 高値であると報告されている。また悪性腫瘍においては胃癌患者では健常人と比べ有意に MPV 高値であり (Osada ら)、肝細胞癌患者では健常人と比べ有意に MPV 及び MPV/PC 比が高値であると示した (Cho ら)。また Aksoy らは骨髄転移を持つ癌患者において、健常人よりも MPV が有意に減少していたことを報告しており、彼らの所見は我々の研究結果である、良性呼吸器疾患患者に比べ、進行 NSCLC 患者における MPV と MPV/PC 比の有意な減少を強く支持したものである。

担癌患者は常に慢性炎症状態にあり、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 のような炎症誘発性サイトカインが常に増加している状態であると言われている。そのことにより骨髄における血小板生成促進を誘発し、循環血小板が増加する。さらに肺癌においては、肺癌細胞由来のマイクロパーティクルや組織因子が血小板活性を促進し、他癌種に比べ微小血栓を生成しやすい状態となり、致命的な血栓イベントが多いとされている。進行肺癌により生じた慢性炎症の状態は血小板を大型化し、血栓形成を促し、致死的な血栓イベントを起こす。その後大型血小板は活性を失い、容量が減少し小型化 (MPV 減少) していくと考えている。また血栓イベントは進行 NSCLC 患者において致命的な合併症の一つであり、MPV/PC-low 群において生命予後不良となることの理由の一つとなりうる。

今後症例数を増やし、NSCLC 患者における死亡率と循環血小板数・容積の関係性を含めた更なる解析を行い、MPV/PC 比が予後予測因子だけでなく、効果の予測因子として利用できるかを検討していきたい。