

学位論文の要旨

Monocyte nadir is a possible indicator for neutrophil nadir during lung cancer chemotherapy.

(肺癌の化学療法中に出現する末梢血の単球数の底値が好中球数の底値の指標となりうる
可能性について)

Yusuke Moriyama

森山 雄介

Department of Pulmonology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 呼吸器内科学

(Doctoral Supervisor: Takeshi Kaneko, Professor)

(指導教員：金子 猛 教授)

Monocyte nadir is a possible indicator for neutrophil nadir during lung cancer chemotherapy.

(肺癌の化学療法中に出現する末梢血の単球数の底値が好中球数の底値の指標となりうる可能性について)

・・・・・・・・・・・・・・・・・・本文・・・・・・・・・・・・・・・・・・

1. 序論

多くの切除不能癌は、化学療法が治療の中心となる。多くの抗癌剤に高頻度で認められる副作用の一つに好中球減少がある(Smith et al. 2006)。好中球が高度に減少することとその期間が遷延することが、重篤な感染症を合併するリスクとなる(Bodey et al. 1966)。高度の好中球減少が生じかつ発熱を認めた場合を発熱性好中球減少症(febrile neutropenia(FN))と呼ぶ(Masaoka et al. 2004)。FNの場合は早期に抗菌薬投与が推奨されているため(Cherif et al. 2004, Wang et al. 1999)、抗癌剤投与後は、好中球減少に十分注意を払う必要がある。

高度な好中球減少に対しては顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF))を使用して回復を促す。そうでない場合、好中球数が nadir (底値) を迎え上昇を確認するまでは注意深く経過を観察する。nadir の時期やその際の好中球数を確認することで次回以降の抗癌剤治療の際の有用な情報となる。

nadir の時期や好中球減少の程度は、抗癌剤治療を行うまで正確な予測が困難で FN に至ってしまうことがある。経験的に好中球の nadir より単球の nadir が先行することが知られており、また動物実験ではこの事実が確認されている(Sugimoto et al. 2006)が、私たちが知る限り、人の固形癌の化学療法において単球と好中球の nadir の関係は検証されていない。そこで今回私たちは単球と好中球の nadir の程度と投与日から nadir に至るまでの期間を、化学療法を受けた肺癌患者にて後方視的研究にて検証した。

2. 方法

2010 年 1 月 1 日から 2014 年 11 月 31 日の横浜市立大学附属病院, 2011 年 9 月 1 日から 2014 年 11 月 30 日の横浜市立大学附属市民総合医療センターの患者を対象にした. 組み入れ基準としては(1)小細胞肺癌または非小細胞肺癌で病期が stage IIIもしくは IV. (2)根治的手術, 根治的化学放射線療法, 根治的放射線療法の適応がない. また, これらの根治治療後の再発ではない. (3)一次化学療法の第一コースとして, あるいは一次化学療法として分子標的薬を投与した後の二次化学療法の第一コースとして, 白金製剤を含む 2 剤及び 3 剤のレジメンが投与され, それが 1 日目から 3 日目で終了するものとした. 組み入れ基準を満たした症例の抗癌剤投与日を 1 日目として, 22 日までの白血球, 好中球, 単球, リンパ球, 血小板及の数値を投与前のヘモグロビンの濃度を後方視的に検討した. その期間で採血されていない日は前後の採血結果で全白血球数, 白血球分画, および血小板を直線的に変化させた数値とした. 例えば 1 日目の血小板が 1 日目が $2000(\times 100)/\mu\text{L}$ で 5 日目が $1600(\times 100)/\mu\text{L}$ であった場合, 2 日目が $1900(\times 100)/\mu\text{L}$, 3 日目が $1800(\times 100)/\mu\text{L}$, 4 日目が $1700(\times 100)/\mu\text{L}$ とした.

3. 結果と考察

75 人が最終的に組み入れ基準を満たした. 患者背景は 61 人(81%)が男性で, 14 人(19%)が女性であり, 年齢の中央値は 69 歳であった. 肺癌の種類としては小細胞肺癌が 10 人(13%), 肺腺癌が 60 人(80%)で, 肺扁平上皮癌が 5 人(7%)であった. 白金製剤のうちわけとしては 61 人(76%)がカルボプラチンを含むレジメンであり, 14 人(24%)はシスプラチンを含むレジメンであった. 好中球の nadir を認める時期で年齢, 性別, 病期, レジメンの種類, 検査結果で相関を検討した. 化学療法を投与してから単球の nadir になった日は好中球の nadir になった日と中等度の相関を認めた($r = 0.34$, $p = 0.003$)が, 他の要素には相関を認めなかった. 70 人(93%)の症例で単球の nadir までの日数(中央値 6 日)が好中球の nadir までの日数(中央値 12 日)より先行して出現しており, 単球の nadir から 6 日後に好中球の nadir が認められた. 好中球の nadir が $<1000/\mu\text{L}$ となった症例は 23 人(31%)で, 受信者操作特性の曲線にて単球の nadir 値=100 は, 好中球の nadir $<1000/\mu\text{L}$ を感度 83%, 特異度 56%で予測できた. 単球と好中球を時系列でみると, 好中球の中央値は投与してから 13 日目で nadir を認めた. 単球の中央値は投与してから 6 日目で nadir を認めており, 観察最終日の 22 日目までに全症例が回復を認めた. 以上より単球の nadir が好中球の nadir に先行すること, 単球の nadir になった日が好中球の nadir になった日と相関すること, nadir 時の単球数が好中球の nadir 時の好中球数と相関することを確認した.

本研究の限界として以下の 2 点が挙げられる.

- ① 後方視的研究である. しかし, 観察内容は単純であり, 収集したデータも血算をはじめとした客観的なデータであるため, 後方視的研究であることが結果に大きな影響を与えていないと考えられる.

- ② 観察患者が肺癌患者のみであり，他の臓器の悪性疾患においても同様であるかは結論できない．しかし今回の結果は広く悪性疾患の化学療法にも応用できる可能性が高く，今後他疾患における検討が望まれる．

本研究は癌の化学療法において単球数の **nadir** が好中球数の **nadir** より先行することを明確にした最初の論文である．結論として肺癌の化学療法において，先行する単球の **nadir** を観察することは好中球の **nadir** の出現日，骨髄抑制の程度を知るために極めて有用な情報となり，化学療法に伴う感染症などの合併症の防止に役立つと考えられる．

引用文献

Cherif H, Bjorkholm M, Engervall P, Johansson P, Ljungman P, Hast R. (2004), A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Infect Dis.* 36, 593-600.

Masaoka T. (2004), Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clinical infectious diseases : an official publication of the IDSA.* 39,49-52.

Sugimoto Y, Katayama N, Masuya M, Miyata E, Ueno M, Ohishi K. (2006), Differential cell division history between neutrophils and macrophages in their development from granulocyte-macrophage progenitors. *Br J Haematol*, 725-31.

論文目録

I 主論文

Monocyte nadir is a possible indicator for neutrophil nadir during lung cancer chemotherapy.

Yusuke Moriyama, Nobuyuki Horita, Makoto Kudo, Masaharu Shinkai, Hiroyuki Fujita, Takeharu Yamanaka, Yoshiaki Ishigatsubo, Takeshi Kaneko

Clin Respir J in press

II 副論文

なし

III 参考論文

なし