Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

Leukocytosis and thrombocytosis as prognostic factors for women with uterine cervical cancer

Murata, Yuka

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2019-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第7472号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007472

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

学位論文の内容要旨

Leukocytosis and thrombocytosis as prognostic factors for women with uterine cervical cancer

子宮頸癌患者における予後予測因子としての

白血球増加症及び血小板増加症

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
産科婦人科学産科生殖医学部門
（指導教員：山田秀人教授）
村田　友香

【はじめに】

子宮頸癌において臨床進行期、年齢、組織型が、患者の臨床転帰に関連することが知られている。さらに複数の研究によって、脈管侵襲、腫瘍径、組織型、間質浸潤の深さ、子宮傍結合組織浸潤の有無、リンパ節転移の有無等の臨床病理学的因子が予後に関連するとも報告されている。

治療前の白血球増加症は、肺癌、肛門癌、食道癌、子宮頸癌などの扁平上皮癌において予後不良因子であると報告されてきた。一方、悪性腫瘍患者における治療前血小板増加症と予後との関連は1964年に初めて報告され、その後も多くの報告がある。結腸直腸癌では治療前白血球増加症及び血小板増加症がともに独立した予後予測因子として報告された。しかし、14研究（患者数3,394人を含む）のメタアナリシスによると、子宮頸癌における血小板増加症と予後との関連性については意見が分かれている。

【研究の目的】

本研究では、子宮頸癌患者において、治療前の白血球増加症および血小板増加症が予後に関連するか否かついて検討した。

【対象と方法】

神戸大学医学附属病院および兵庫県立がんセンターで治療を行った国際産科婦人科連合（FIGO）臨床進行期分類I-IV期の子宮頸癌患者で、5年間以上追跡調査した2,267人を対象として、診療録により後方視的に研究を行った。本研究は両施設の倫理委員会の承認を得ている。記録が不十分な患者、ならびに血液疾患、膠原病等の患者は除外した。治療前の臨床進行期、年齢、組織型、白血球増加症および血小板増加症の有無と全生存期間の関連性について検討した。FIGO Ia-IIb期、かつ70歳未満の患者に対しては主に手術加療を行い、ガイドラインに準拠して術後放射線療法を追加した。一方、III-IVa期、もしくはIa2-IIb期であっても71歳以上または重度の合併症を有する患者に対しては、同時化学放射線療法あるいは放射線単独療法を行った。IVb期患者に対しては、プラチナ製剤を含む化学療法を行った。再発時には、放射線療法または化学療法を行った。

過去の報告に基づき、初回治療前の白血球数が9,000／μLより多い場合を白

血球増加症、血小板数が 400,000 /μL より多い場合を血小板増加症と定義した。さらに、患者を白血球増加症の有無、血小板増加症の有無により 4 群に分類し、それぞれ全生存期間との関連を評価した。統計解析には SPSS 統計ソフトウェア（バージョン 20）を使用し、カイ二乗検定、カプランマイヤー法、ログランク検定およびウィルコクソン検定を用いた。コックス比例ハザード回帰分析を用いて、予後因子について検討した。全て両側検定を行い $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

【結果】

対象とした 2,267 人のうち、白血球増加症は 315 人（13.9%）、血小板増加症は 134 人（5.9%）であった。白血球増加症のみを有したのは 257 人（11.3%）、血小板増加症のみを有したのは 76 人（3.4%）、その両方を有したのは 58 人（2.6%）であり、残り 1,876 人（82.8%）はいずれも有していなかった。

白血球増加症および血小板増加症の頻度は、いずれも進行期により異なっていた。また臨床病理学的因子と予後との関連をみると、年齢 50 歳以上、III-IV 期、および非扁平上皮癌の患者では、それぞれ年齢 50 歳未満（$p < 0.001$）、I-II 期（$p < 0.001$）、扁平上皮癌の患者（$p < 0.001$）と比較して全生存期間が有意に短縮していた。

白血球増加症患者は、増加を認めない患者に比較して、全生存期間が有意に短縮していた（$p < 0.01$）。一方、血小板増加症患者は、増加を認めない患者に比較して全生存期間が有意に短縮していた（$p < 0.01$）。多変量解析の結果、年齢 50 歳以上（ハザード比 1.66、95%信頼区間 1.36-2.03）、III-IV 期（4.82、3.98-5.81）、非扁平上皮癌（2.04、1.69-2.46）、白血球増加症（1.51、1.21-1.85）、および血小板増加症（1.99、1.33-1.84）が、それぞれ独立した予後因子であることが明らかとなった。

白血球増加症と血小板増加症の両方を有する患者は、血小板増加症のみを有する患者、白血球増加症のみを有する患者、いずれも有さない患者と比較して、全生存期間が最も短縮していた（いずれも $p < 0.01$）。血小板増加症のみを有する患者の全生存期間は、白血球増加症のみを有する患者より有意に短縮していた（$p < 0.01$）。

【考察】

本研究により、子宮頸癌患者において、年齢 50 歳以上、III～IV 期、非扁平上皮癌、白血球増加症および血小板増加症が独立した予後因子であることが明らかとなった。さらに、白血球増加症および血小板増加症の頻度は、いずれも進行期により異なっていた。また、血小板増加症のみを有する患者の全生存期間が、白血球増加症のみを有する患者の全生存期間よりも有意に短いことを初めて明らかにした。白血球増加症が、腫瘍の増殖や進行、転移の直接的な原因となるのかについては明らかではない。血清アルブミン値および C 反応性タンパク質(CRP)値を用いて、子宮頸癌患者の全生存期間を予測しうる可能性についての報告がある。より進行した病期の患者は、尿路感染症や消化管浸潤などの炎症をしばしば合併するため炎症反応が予後の短縮と関連した可能性が考えられるが、本研究においては白血球増加症と臨床進行期はそれぞれ独立した予後因子であった。また白血球増加症患者においては、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）濃度の上昇を認め、一方で G-CSF 産生腫瘍の患者が予後不良であるとの報告がある。頭頸部扁平上皮癌においては、G-CSF が腫瘍細胞株の増殖および遊走を刺激し、持続的な血管新生および腫瘍の進行を引き起こすとされる。子宮頸癌においても、白血球増加症や予後短縮に G-CSF が関連している可能性がある。

一方、本研究で血小板増加症が子宮頸癌の独立した予後予測因子であることが示されたが、同様の研究報告は複数ある。卵巣癌においては、血小板増加症が予後不良因子であると報告されている。肺癌においては、血小板産生に関与する血小板由来 TGF-β が浸潤および転移を促進するとされ、子宮頸癌においては血清インターロイキン 6 高値が予後不良因子であると報告されている。これらのサイトカインが、血小板増加症を有する子宮頸癌女性の予後と関連している可能性が示唆される。

【結論】

本研究により、子宮頸癌患者において、年齢、臨床進行期、組織型、治療前の白血球増加症や血小板増加症からなる臨床病理学的情報を用いることにより、患者の予後を推定し得ることを示した。すなわち安価な方法で個々の患者における治療を計画できるため、発展途上国などにおいても広く用いることが可能と考える。しかし、本研究は後ろ向き研究であるため、治療法が結果に影響を与

えた可能性がある。治療前の白血球増加症および血小板増加症が子宮頸癌の予後に関与するかを明らかにするためには前向きコホート研究が必要である。

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第 2871 号	氏 名	村田 友香
論文題目 Title of Dissertation	Leukocytosis and thrombocytosis as prognostic factors for women with uterine cervical cancer 子宮頸癌患者における予後予測因子としての 白血球増加症及び血小板増加症		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 副 査 Vice-examiner 副 査 Vice-examiner		

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

【はじめに】
子宮頸癌において臨床進行期、年齢、組織型が、患者の臨床転帰に関連することが知られている。さらに複数の研究によって、脈管侵襲、腫瘍径、組織型、間質浸潤の深さ、子宮傍結合組織浸潤の有無、リンパ節転移の有無等の臨床病理学的因子が予後に関連するとも報告されている。
治療前の白血球増加症は、肺癌、肛門癌、食道癌、子宮頸癌などの扁平上皮癌において予後不良因子であると報告されてきた。一方、悪性腫瘍患者における治療前血小板増加症と予後との関連は1964年に初めて報告され、その後も多くの報告がある。結腸直腸癌では治療前白血球及び血小板がともに独立した予後予測因子として報告された。しかし、14研究（患者数3,394人を含む）のメタアナリシスによると、子宮頸癌における血小板増加症と予後との関連性については意見が分かれている。

【研究の目的】
本研究では、子宮頸癌患者において、治療前の白血球増加症および血小板増加症が予後に関連するか否かついて検討した。

【対象と方法】
神戸大学医学附属病院および兵庫県立がんセンターで治療を行った国際産科婦人科連合（FIGO）臨床進行期分類I-IV期の子宮頸癌患者で、5年間以上追跡調査した2,267人を対象として、診療録により後方視的に研究を行った。本研究は両施設の倫理委員会の承認を得ている。記録が不十分な患者、ならびに血液疾患、膠原病等の患者は除外した。治療前の臨床進行期、年齢、組織型、白血球増加症および血小板増加症の有無と全生存の関連性について検討した。FIGOIa-IIb期、かつ70歳未満の患者に対しては主に手術加療を行い、ガイドラインに準拠して術後放射線療法を追加した。一方、III-IVa期、もしくはIa2-IIb期であっても71歳以上または重度の合併症を有する患者に対しては、同時化学放射線療法あるいは放射線単独療法を行った。IVb期患者に対しては、プラチナ製剤を含む化学療法を行った。再発時には、放射線療法または化学療法を行った。
過去の報告に基づき、初回治療前の白血球数が9,000 /μLより多い場合を白血球増加症、血小板数が400,000 /μLより多い場合を血小板増加症と定義した。
さらに、患者を白血球増加症の有無、血小板増加症の有無により4群に分類し、それぞれ全生存との関連を評価した。統計解析にはIBM SPSS統計ソフトウェア（バージョン20）を使用し、カイ二乗検定（２行×４列、自由度３、カイ二乗値122.7）、カプランマイヤー法、ログランク検定およびウィルコクソン検定を用いた。コックス比例ハザード回帰分析を用いて、予後因子について検討した。全て両側検定を行い$p < 0.05$を統計学的有意とした。

【結果】
対象とした2,267人のうち、白血球増加症は315人（13.9%）、血小板増加症は134人（5.9%）であった。白血球増加症のみを有したのは257人（11.3%）、血小板増加症のみを有したのは76人（3.4%）、その両方を有したのは59人（2.6%）であり、残り1,876人（82.8%）はいずれも有していなかった。
白血球増加症および血小板増加症は、いずれもⅠ期からIV期へと病期が進行するほど有意に高い頻度で観察された。また臨床病理学的因子と予後との関連をみると、年齢50歳以上、III-IV期、および非扁平上皮癌の患者では、それぞれ年齢50歳未満（p <0.001）、Ⅰ-II期（p <0.001）、扁平上皮癌の患者（p <0.001）と比較して有意に短い全生存を示した。
白血球増加症患者は、増加症を認めない患者に比較して、有意に短い全生存を示していた（p <0.01）。一方、血小板増加症患者は、増加症を認めない患者に比較して有意に短い全生存を示した（p <0.01）。多変量解析の結果、年齢50歳以上（1.66、95%信頼区間1.36-2.03）、III-IV期（4.82、3.98-5.81）、非扁平上皮癌（2.04、1.69-2.46）、白血球増加症（1.51、1.21-1.85）、および血小板増加症（1.99、1.33-1.84）が、それぞれ独立した予後因子として選択された。
白血球増加症と血小板増加症の両方を有する患者は、血小板増加症のみを有する患者、白血球増加症のみを有する患者、いずれも有さない患者と比較して、全生存が最も短かった（いずれもp<0.01）。血小板増加症のみを有する患者の全生存は、白血球増加症のみを有する患者より有意に短縮していた（p<0.01）。

【考察】
本研究により、子宮頸癌患者において、年齢50歳以上、III～IV期、非扁平上皮癌、白血球増加症および血小板増加性が独立した予後因子であることが、多
変量解析の結果明らかとなった。さらに、白血球増加症および血小板増加症を呈する頻度は、臨床進行期が進行するほど増加していた。また、血小板増加症のみを有する患者の全生存が、白血球増加症のみを有する患者の全生存よりも有意に短いことを初めて明らかにした。白血球増加症が、腫瘍の増殖や進行、転移の直接的な原因となるのかについては明らかではない。血清アルブミン値およびC反応性タンパク質（CRP）値を用いて、子宮頸癌患者の全生存を予測しうる可能性についての報告がある。より進行した病期の患者は、尿路感染症や消化管浸潤などの炎症をしばしば合併するため炎症反応が予後の短縮と関連した可能性が考えられるが、本研究においては白血球増加症と臨床進行期はそれぞれ独立した予後因子であった。また白血球増加症患者においては、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）濃度の上昇を認め、一方でG-CSF産生腫瘍の患者が予後不良であるとの報告がある。頭頸部扁平上皮癌においては、G-CSFが腫瘍細胞株の増殖および遊走を刺激し、持続的な血管新生および腫瘍の進行を引き起こすとされる。子宮頸癌においても、白血球増加症や予後短縮にG-CSFが関連している可能性がある。

一方、本研究で血小板増加症が子宮頸癌の独立した予後予測因子であることが示したが、同様の研究報告は複数ある。卵巣癌においては、血小板増加症が予後不良因子であると報告されている。肺癌においては、血小板産生に関与する血小板由来TGF-βが浸潤および転移を促進するとされ、子宮頸癌においては血清インターロイキン６高値が予後不良因子であると報告されている。これらのサイトカインが、血小板増加症を有する子宮頸癌女性の予後と関連している可能性が示唆されている。

【結論】
本研究により、子宮頸癌患者において、年齢、臨床進行期、組織型、治療前の白血球増加症、そして血小板増加症からなる臨床病理学的情報を用いることにより、患者の予後を推定し得ることを示した。すなわち安価な方法で個々の患者における治療を計画できるため、発展途上国などにおいても広く用いることが可能と考える。しかし、本研究は後ろ向き研究であるため、治療法が結果に影響を与えた可能性がある。治療前の白血球増加症および血小板増加症が子宮頸癌の予後に関与するかを明らかにするためには前向きコホート研究が必要である。

本研究は，白血球増加症および血小板増加症が子宮頸癌の予後に関与するかを明らかにした点で，価値ある業績であると認める．よって本研究者は，博士(医学)の学位を得る資格があるものと認める。