

短報

当院の癌患者における自律神経機能と 末梢血リンパ球数との関連

斎藤糧三¹⁾、奴久妻智代子¹⁾、浜口玲央¹⁾、成井諒子¹⁾、向井正法¹⁾

1) 医療法人社団タイオン サーモセルクリニック

キーワード：癌、自律神経機能、リンパ球数

(2020年12月16日受稿、2021年3月15日受理、連絡先：向井正法・〒141-0022 東京都品川区東五反田5-25-19 東京デザインセンター 2F サーモセルクリニック)

緒言

Aboらは、ヒトや動物の白血球の分布は自律神経によって制御され、リンパ球の数やその機能は副交感神経によって刺激されると報告した¹⁾。また健康アスリートを対象とした少数の検討で、心拍変動(Heart rate variability: HRV)における副交感神経機能の指標と末梢血中のリンパ球が関連するという報告もある²⁾。

自律神経機能を評価するHRVが癌患者の転帰を評価する上で重要なバイオマーカーとなることを指摘した複数の研究結果³⁾が近年報告されているが、癌患者の場合、低栄養、炎症、治療などに伴う白血球減少といった様々な要因から影響を受け、末梢血リンパ球数(peripheral lymphocyte count: PLC)は変動する^{4,6)}。そこでこれらの要因を踏まえ、癌患者におけるHRVを用いた自律神経機能の指標とPLCとの関連を調査するパイロット研究を実施した。

対象・方法

2019年1月～2020年12月に医療法人タイオンサーモセルクリニックを受診した癌患者(除外項目：20歳未満または80歳以上、急性感染症、重症肝障害、ステロイド治療中)にインフォームドコンセントを行い、同意が得られた60名(男性30

名/女性30名)を対象として、身体的所見(身長、体重、Body Mass Index (BMI)、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale (ECOG PS))、末梢血液一般・血液像検査に加え、既報²⁾の方法でHRV(交感神経の指標にlow-frequency (LF) / high-frequency (HF) 比、副交感神経の指標にHFを採用し対数表示)を測定した。

次にPLCとlnLF/HF及びlnHFの間で単回帰分析、スピアマンの順位相関分析を施行し、更に栄養マーカーである血清Albumin (Alb)、炎症マーカーである血清C-reactive protein (CRP)、及び末梢血白血球数で調整した重回帰分析を行った。また、患者の身体的所見や病状を合わせた検討として、年齢、性別、BMIによる調整、及びECOG PS、stage分類、化学療法の有無による調整を行い、これらの場合でもlnHFがPLCの説明変数となるのか追加解析した。統計解析はMicrosoft® Excel® 2016を用い、 $p<0.05$ を有意とした。

倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言(1964年発行、2008年改訂：世界医師会総会)の精神に則り、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(2014年発行、2017年改訂：文部科学省・厚生労働省)を遵

守し、かつ医療法人タイオンの倫理審査委員会で承認を得て実施した（承認番号 TCC-20005）。

結果

1. 対象患者（年齢 55.2 ± 11.7 歳）は、大腸癌 20 名、肺癌 10 名、乳癌 10 名、膵臓癌 6 名、前立腺癌 3 名、その他の癌 11 名で、ステージ I、II、III、IV がそれぞれ 2 名、6 名、12 名、40 名、ECOG PS Grade 0、1、2 がそれぞれ 6 名、51 名、3 名、各検査施行時における化学療法施行中の患者数は 21 名であった。検査結果（平均値 $\pm$ 標準偏差）を以下に示す。
 身長 164.3 ± 7.5 (cm)、体重 55.4 ± 8.4 (kg)、BMI 20.5 ± 2.6 、末梢血白血球 5073 ± 2129 ($/\mu\text{l}$)、末梢血ヘモグロビン 12.3 ± 1.71 (g/dl)、末梢血血小板 19.2 ± 6.68 ($\times 10^4 / \mu\text{l}$)、PLC 1276 ± 566 ($/\mu\text{l}$)、血清 Alb 4.17 ± 0.44 (g/dl)、血清 CRP 0.41 ± 0.96 (mg/dl)、lnLF 4.02 ± 1.31 (ms^2/Hz)、lnHF 4.47 ± 0.98 (ms^2/Hz)、lnLF/HF -0.45 ± 0.96

2. 相関分析の結果、lnHF は PLC と有意な正の相関を認めたが（図 1 参照）、lnLF/HF は有意な相関を認めなかった。更に血清 Alb、血清 CRP、末梢血白血球数で調整した重回帰分析の結果では、lnHF は PLC の有意な説明変数となった（表 1 参照）。また、患者の身体的所見（年齢、性別、BMI）や、病状（ECOG PS、stage 分類、化学療法の有無）で調整した検討

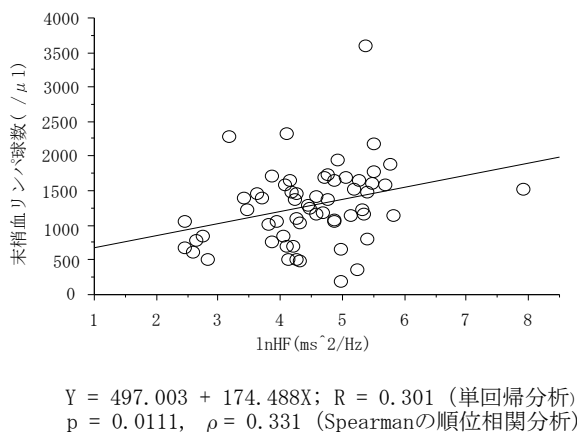


図 1. 末梢血リンパ球数と lnHF の相関

説明変数	偏回帰係数	標準誤差	標準化偏回帰係数	p値
(切片)	-1624.774	673.458	-1624.774	0.0192
血清Albumin	402.26	137.724	0.309	0.0051
血清CRP ^{#1}	-143.054	62.713	-0.241	0.0264
末梢血白血球数	0.113	0.026	0.423	<0.0001
lnHF ^{#2}	159.462	58.165	0.275	0.0082

R²=0.428, 回帰式全体の有意性の検定; p<0.0001

#1 CRP: C-reactive protein

#2 ln: logarithmus naturalis, HF: high frequency

表 1. 末梢血リンパ球数を目的変数とした重回帰分析の結果

説明変数	偏回帰係数	標準誤差	標準化偏回帰係数	p値	R ²
(切片)	917.004	723.625	917.004	0.2104	0.041
年齢 (歳)	2.537	6.641	0.052	0.7039	
性別 ^{#1}	-79.747	157.889	-0.071	0.6155	
Body mass index (kg/m ²)	-21.904	30.067	-0.099	0.4694	
lnHF ^{#1}	158.492	77.042	0.274	0.0444*	
(切片)	1437.575	480.208	1437.575	0.0042	0.178
ECOG PS ^{#2}	-366.588	172.618	-0.259	0.0383*	
stage	-154.333	84.598	-0.228	0.0736	
化学療法の有無 ^{#2}	-22.086	146.258	-0.021	0.8698	
lnHF	169.303	69.097	0.301	0.0175*	

#1 ダミー変数 (女性: 0 / 男性: 1)

#2 ダミー変数 (未治療または休薬中: 0 / 化学療法施行中: 1)

#1 ln: logarithmus naturalis, HF: high frequency

#2 ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale

* p<0.05

表 2. 末梢血リンパ球数を目的変数とした重回帰分析の結果

でも、lnHF が PLC の有意な説明変数となった（表 2 参照）。なお各説明変数間の分散拡大要因は全て 2 未満であった。

考察

本研究の結果から、lnHF は PLC と有意な相関を認め、副交感神経機能が低い対象患者ほど PLC が高値となる傾向を示し、癌患者の HRV を用いた副交感神経機能の指標と PLC が関連する可能性が示唆された。但し、表 1 の重回帰分析の結果では、白血球や血清 Alb の標準化偏回帰係数の絶対値が lnHF の値より大きく、骨髄の造血機能や栄養状態が、迷走神経系よりも PLC に対して影響力を有する可能性が示唆された。

しかしながら近年、迷走神経による炎症の制御（アセチルコリン／ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ サブユニットを介したマクロファージ由来の炎症性サイトカインの産生の抑制）が注目されていること^{7,8)}、自律神経系に影響する各因子で調整した後の HF が血清 CRP 値と負の相関を示すこと⁹⁾、全身性炎症に対する副交感神経による調節の役割を

支持する臨床研究が報告されていること¹⁰⁾などを踏まえると、副交感神経による抗炎症作用が対象患者の PLC にも影響した可能性が推察された。

一方、交感神経の抑制や副交感神経刺激に腫瘍形成を遅らせる可能性があり、腫瘍内の自律神経が癌の進行を制御している可能性があること、副交感神経刺激を従来の癌治療と組み合わせることで癌患者の予後を改善させる可能性があることが示唆されており^{7,11)}、今後の癌に対する自律神経機能の病態生理学的な役割や、臨床的意義を明らかにする新しい知見が期待される。

なお本研究の限界として、小規模のため重回帰分析に導入できる説明変数の数に制限があること、統一した癌腫・病期での検討ではないこと、従来の横断研究と同様に因果関係を明確に述べることができないことなどが挙げられる。よって今後は症例数を重ね、更なる精度の向上を図ることが課題である。

結語

当院の癌患者での検討で、HRV を用いた副交感神経機能の指標と PLC は関連する可能性が示唆された。

利益相反 (conflict of interest: COI) に関する開示: 本研究の発表に関して、全ての著者らに開示すべき COI 関係にある企業等はありません。

参考文献

1. Abo T, Kawamura T: Immunomodulation by the autonomic nervous system: therapeutic approach for cancer, collagen diseases, and inflammatory bowel diseases. *Ther Apher.* 2002;6:348-357
2. Suetake N, Morita Y, Suzuki D, et al: Evaluation of autonomic nervous system by heart rate variability and differential count of leukocytes in athletes. *Health.* 2010;2:1191-1198
3. Kloter E, Barrueto K, Klein SD, et al: Heart Rate Variability as a Prognostic Factor for Cancer Survival - A Systematic Review. *Front Physiol.* 2018;9:623. doi: 10.3389/fphys.2018.00623
4. Clemente G, Gallo M, Giorgini M: Modalities for assessing the nutritional status in patients with diabetes and cancer. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;142:162-172
5. Gomes de Lima KV, Maio R: Nutritional status, systemic inflammation and prognosis of patients with gastrointestinal cancer. *Nutr Hosp.* 2012;27:707-714
6. Ménétrier-Caux C, Ray-Coquard I, Blay JY, et al: Lymphopenia in Cancer Patients and its Effects on Response to Immunotherapy: an opportunity for combination with Cytokines? *J Immunother Cancer.* 2019;7:85. doi: 10.1186/s40425-019-0549-5
7. Reijmen E, Vannucci L, De Couck M, et al: Therapeutic potential of the vagus nerve in cancer. *Immunol Lett.* 2018;202:38-43
8. 鈴木一博: 自律神経系による炎症の制御. *日本臨床免疫学会会誌* 2016;39:96-102
9. Cooper TM, McKinley PS, Seeman TE, et al: Heart rate variability predicts levels of Inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun.* 2015;49:94-100
10. Ackland GL et al. Autonomic regulation of systemic inflammation in humans: A multi-center, blinded observational cohort study. *Brain Behav Immun.* 2018;67:47-53. doi: 10.1016/j.bbi.2017.08.010
11. Kamiya A, Hayama Y, Kato S, et al: Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression. *Nat Neurosci.* 2019;22:1289-1305