

令和 6 年 5 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10495

研究課題名（和文）大規模コホートにおける好中球/リンパ球比の疾患発症・死亡予測因子としての有用性

研究課題名（英文）Monocyte/Lymphocyte ratio as a predictor of diseases and mortality in a large cohort

研究代表者

土屋 菜歩 (Tsuchiya, Naho)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・非常勤講師

研究者番号：80396580

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、日本人における好中球/リンパ球比とその規定因子を明らかにし、疾患発症および死亡との関連を検討することである。本研究では2013年から実施している『東北メディカル・メガバンク事業：地域住民コホート調査』の参加者64,665人のデータを使用して解析を行った。研究者の所属変更やコロナ対応等により、解析に用いるデータの抽出手続きや解析に遅れが生じ、追跡による死亡データまでの解析には至らなかったが、好中球/リンパ球比が年齢、性別、BMI、喫煙歴などを調整しても有意に複数の悪性腫瘍（大腸癌、肺癌、膵癌、卵巣癌、胃癌）と関連することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先行研究では、好中球/リンパ球比は悪性腫瘍発症後の治療効果や感染症罹患後の予後予測因子として検討されてきた。健康人の大規模データで好中球/リンパ球の値を評価し、疾患との関連を検討した研究はない。本研究において60000人を超える健康人の好中球/リンパ球比の値の分布が示されたこと、疾患との関連を検討できたことにより、疾患発症後のみならず平時の健康診断などでの好中球/リンパ球比の活用についての可能性が示唆された。好中球/リンパ球比は腫瘍マーカーや画像検査と比較し、安価かつ簡便に測定・算出できるため、今後さらなる活用が期待される。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to investigate the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) among healthy Japanese individuals attending the Tohoku Medical Megabank Project Community-Based Cohort Study (TMM CommCohort Study) and the relationship between NLR and various types of cancer, tuberculosis and cardiovascular diseases. Past and present history of each disease was based on the self-report, NLR data from 64,655 individuals was included in the analyses. Mean value of NLR was 1.67(IQR1.30-2.15). Univariate and multivariate analyses using logistic regression model were performed. After adjustment for age, gender, BMI and smoking, higher NLR was significantly associated with colon cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, lung cancer, ovarian cancer and breast cancer.

研究分野：公衆衛生学、疫学、感染症

キーワード：コホート研究 疾病予測 好中球/リンパ球比 炎症マーカー

1. 研究開始当初の背景

炎症が悪性腫瘍、動脈硬化性疾患などの非炎症性疾患の発症および予後に影響することが知られている。慢性の炎症局所における悪性腫瘍の発生、炎症による動脈硬化の進展と冠動脈疾患、脳血管疾患の発症との関連が報告されており、悪性腫瘍や動脈硬化性疾患のリスク管理において炎症の評価が重要であることが指摘されている。

炎症の評価指標として種々の炎症マーカーが提案されてきたが、炎症が悪性腫瘍、動脈硬化性疾患などの非炎症性疾患の発症および予後に影響することが知られている。炎症を評価する簡便かつ安価なマーカーの一つとして好中球/リンパ球比が注目されており、非炎症性疾患や総死亡との関連が報告されている。好中球/リンパ球比は人種により値が異なる可能性が指摘されており、いくつかの規定因子も報告されているが、アジアにおいて大規模調査、特に健常人を対象とした調査で好中球/リンパ球比を明らかにし、その規定因子や疾患発症との関連を検討したものはない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、地域住民を対象とした大規模コホート調査のデータを用いて日本人における好中球/リンパ球比とその規定因子を明らかにし、疾患発症および死亡との関連を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究の基盤となる東北メディカル・メガバンク事業地域住民コホート調査は、宮城県在住で20歳以上の地域住民を対象とし2013年から調査を実施している。参加者は約50,000名で、参加者数、情報量とも世界有数規模である。採血、採尿、調査票をすべての対象者に実施しており、追跡調査では心筋梗塞、脳卒中、悪性腫瘍の新規発症、死亡情報が収集されている。

本研究では、既存の地域住民コホートのベースラインデータから血液検査データ(血清、生化学検査)、測定データ(身長、体重、血圧)および調査票データ(生活習慣、既往歴)を抽出し、本研究用のデータベースを構築した。次に、データベースの中のデータを用いて、性、年齢階級別に好中球/リンパ球比を算出した。その規定因子について解析を行った。さらに、ベースライン調査で得られた疾患の既往歴のデータを用いて、好中球/リンパ球比と疾患の関連を統計学的に検討した。好中球/リンパ球比と各因子及び疾患との関連を単変量、多変量の回帰分析で検討した。統計解析にはStata ver16を用いた。

4. 研究成果

初年度、研究代表者が採択後に非常勤講師となったことから、研究内容に関連するこれまでの知見について、改めて文献検索を行い情報収集した。大規模データでの死亡転帰や疾患の発症をアウトカムとした本研究と同様の研究結果は未だ発表されておらず、本研究の新規性が確認できた。次に、解析用データセットの準備を行った。東北メディカル・メガバンク計画地域住民コホート調査のベースライン調査データから、先行研究で検討された因子を中心に解析に必要な変数の候補を選定した。

2年目は、東北メディカル・メガバンク計画の規定に準ずるデータの閲覧・抽出に関する申請手続きを行い、データの抽出と解析用データセットの作成および基礎解析を行った。コホート参

加者 65,956 名のデータのうち、好中球、リンパ球のデータがそろっており好中球/リンパ球比が算出できたのは 64,665 名であった。好中球/リンパ球比の中央値は 1.67 (IQR1.30, 2.15) であった。女性よりも男性の方が優位に好中球/リンパ球比が高く ($P < 0.001$)。年齢と好中球/リンパ球比にも有意な相関が認められた ($P < 0.001$)。年齢階級別に見ると、若年層 (40 歳未満) と高齢層 (70 歳以上) で好中球/リンパ球比が高い傾向にあった。

3 4 年目は、年齢や性別に加え、喫煙習慣や先行研究で報告されている複数の疾患の既往歴と好中球/リンパ球比の関連について統計学的解析を行った。喫煙習慣、胃癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、膵癌、結核、虚血性心疾患との関連について、単変量および多変量解析の手法を用いて検討した。好中球/リンパ球比を連続変数として扱ったモデルと、全体の中央値を基準として binary な変数として扱ったモデルの両方で回帰分析を行った。多変量解析において、好中球/リンパ球比を連続変数として扱ったモデルにおいては、年齢、性別、喫煙習慣、BMI を調整しても肺癌、胃癌、膵癌、乳癌及び虚血性心疾患と好中球/リンパ球比に有意な相関が認められた。好中球/リンパ球比を binary 変数として扱ったモデルにおいては、肺癌、胃癌、乳癌および虚血性心疾患と好中球/リンパ球比に有意な相関を認めた。

研究期間内に追跡の疾患発症、死亡データを抽出、連結して解析するまでに至らなかったが、日本における地域住民コホートの大規模データを用いた本研究の結果により、日本人における年齢、性別ごとの好中球/リンパ球比の基準値設定、高齢化社会において健康寿命を大きく左右する疾患の発症、予後予測マーカーとしての好中球/リンパ球比の活用の可能性が示唆されたと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------