

上部尿路上皮癌における好中球 / リンパ球比 (NLR), 全身性免疫炎症指数 (SII) の術後予後予測因子としての有用性の検討

広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学

浅海 昭 宏*・小羽田悠貴・林 哲太郎・福島 貴 郁・武本健士郎
馬場崎隆志・宮本 俊 輔・小 畠 浩 平・北 野 弘 之・池田健一郎
後 藤 景 介・稗 田 圭 介・日 向 信 之

(受付日: 2023 年 4 月 2 日, 受理日: 2024 年 1 月 5 日)

抄録:

【目的】上部尿路上皮癌 (Upper Tract Urothelial Carcinoma UTUC) の術後予後予測因子としての好中球 / リンパ球比 (Neutrophil-Lymphocyte Ratio NLR) と全身性免疫炎症指数 (Systemic Immune-Inflammation Index SII) の有用性を検討した。

【対象と方法】対象は 2008 年から 2021 年に当院で腎尿管全摘除術を受けた UTUC 患者 160 例。NLR; 好中球数 ($/\mu\text{L}$) / リンパ球数 ($/\mu\text{L}$), SII; 血小板数 ($/\mu\text{L}$) $\times 0.001 \times \text{NLR}$ と定義し, NLR, SII と癌特異的生存率 (Cancer-Specific Survival, CSS), 非転移再発生存率 (Progression-Free Survival, PFS) との関係を評価した。

【結果】NLR と SII の中央値はそれぞれ 2.13, 457 であった。1, 3, 5 年の CSS をもとに ROC 曲線を求め, NLR は 3.03, SII は 571 を カットオフ値とした。Kaplan-Meier 法にて生存曲線を求めたところ, NLR 高値群, SII 高値群で有意に CSS, PFS の期間短縮を認めた。Cox 比例ハザード回帰による単変量解析を CSS, PFS について検討したところ, SII 高値は PFS 期間短縮に関与する因子となった。

【結語】NLR 高値, SII 高値は UTUC の術後予後不良と関連することがわかった。UTUC の予後予測因子としての NLR と SII の役割についてはさらなる検討が必要である。 (西日泌尿. 86: 118-123, 2024)

キーワード: UTUC, NLR, SII

緒 言

UTUC は尿路上皮癌の 5-10 % を占める比較的な疾患である¹⁾。その標準治療は膀胱カフ切除を伴う腎尿管全摘除術であるが, 膀胱内を含む術後再発率は 15-50 % と決して低くない²⁾。予後不良の予測因子として pTstage 3 以上, リンパ脈管浸潤 (Lymphovascular invasion LVI), 腫瘍グレード 3, 所属リンパ節転移といったものが指摘されているが³⁾⁻⁵⁾, これらはいずれも術後の病理学的診断に基づく情報であり, 術前の有用な予後予測因子は少ないのが現状である。

一方で近年, 癌の進行と全身の炎症反応との関与が研究されている。中でも, NLR は多くの癌においてその

予後との関係が示唆されている⁶⁾⁻⁸⁾。また, SII は NLR に血小板数を加えた指標であり, 様々な癌において予後を予測する精度の高い指標である可能性が指摘されている⁹⁾⁻¹¹⁾。UTUC についてもこれまでいくつかの研究がなされており, 術前 NLR 高値, SII 高値が術後の予後不良を予測する因子であることが報告されている^{12), 13)}。このように, NLR, SII それぞれが予後予測因子として有用であるかを検討した報告は少なくないが, それらを同時に検討し比較した報告は少ない。本研究では, UTUC における腎尿管全摘除術後の予後予測因子として, 術前 NLR, SII が有用であるかどうかを検討し, 比較した。

対 象 と 方 法

対象は 2008 年 10 月から 2021 年 12 月までに広島大学病院で腎尿管全摘除術を受けた UTUC 患者。急性腎盂

* 〒 734-0037 広島県広島市南区霞一丁目二番地三号
TEL 082-257-5555, FAX 082-257-5555

腎炎などの活動性炎症を来している症例、慢性炎症性疾患を有する症例、造血管疾患を有する症例、同時膀胱全摘を行った症例、3カ月以内にロストフォローとなった症例は除外した。

NLR, SII の算出方法はそれぞれ $NLR = \text{好中球数} (\mu\text{L}) / \text{リンパ球数} (\mu\text{L})$, $SII = \text{血小板数} (\mu\text{L}) \times 0.001 \times NLR$ とした。

NLR, SII のほかに予後予測因子となりうる項目（患者の年齢、性別、水腎症の有無、pTstage、上皮内癌随伴の有無、LVIの有無、切除断端陽性の有無）を電子カルテより後方視的に調査した。術前 CT 画像においてグレード2以上の水腎を認めるものを水腎症と定義した。pTstage、上皮内癌随伴、LVI、切除断端の状態については当施設の病理医によって診断された結果に基づき規定した。

本研究では PFS, CSS を主要評価項目とし NLR, SII と予後との関連を評価した。追跡期間を、PFS については手術日から最終観察日または尿路外再発を確認した日までとし、CSS については手術日から最終観察日または癌死した日までとした。NLR, SII それぞれにおいて1年、3年、5年 CSS を用いて ROC 曲線を描出し、それぞれ最も中央値に近い値をカットオフ値とした。それぞれカットオフ値以上の群を NLR 高値群、SII 高値群と定義した。PFS, CSS について Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を描出し、再発率、生存率を解析した。

予後予測因子について Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析、多変量解析を行った。多変量解析の際の説明変数は逐次変数増減法を用いて選択し、有意水準は $p < 0.05$ とした。統計解析には JMP pro 16.0.0 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

結 果

患者背景について以下に示す (Table 1)。全 175 例のうち除外となった症例を除いた対象は 160 例となった。年齢の中央値は 70.5 歳 (43-87 歳) で腎盂癌が 74 例、尿管癌が 86 例であった。術前 NLR の中央値は 2.13 (0.69-5.95)、術前 SII の中央値は 457 (58.4-2181.8) であった。

NLR, SII それぞれのカットオフ値は ROC 曲線に基づき決定した (Fig. 1)。NLR を説明変数、1年、3年、5年 CSS を応答変数としてそれぞれの ROC 曲線を求めたところ、全て NLR3.03 で AUC (Area under the curve) は最大値 (0.73, 0.65, 0.60) となった。以上より NLR のカットオフ値を 3.03 に決定した。

同様に SII を説明変数、1年、3年、5年 CSS を応答

変数としてそれぞれの ROC 曲線を求めたところ、SII1281, 571, 863 で AUC は最大値 (0.76, 0.66, 0.58) となった。SII のカットオフ値は、これらのうち最も中央値に近い 571 とした。

ROC 曲線に基づいて $NLR \geq 3.03$ を NLR 高値群、 $SII \geq 571$ を SII 高値群と定義し、PFS について Kaplan-Meier 法によって生存曲線を求めた (Fig. 2)。NLR 高値 ($p=0.009$)、SII 高値 ($p=0.040$) は PFS の短縮と有意に関連していることが示された。また、CSS についても同様に解析を行い (Fig. 3)、NLR 高値 ($p=0.048$)、SII 高値 ($p=0.040$) は CSS の短縮と有意に関連していることが示された。

PFS 短縮の予測因子について単変量解析を行った (Table 2)。水腎症 ($HR=3.261$, 95 % CI: 1.617-6.575, $p=0.001$)、NLR 高値 ($HR=2.361$, 95 % CI: 1.207-4.620, $p=0.012$)、SII 高値 ($HR=1.98$, 95 % CI: 1.013-3.870, $p=0.046$)、pT3 以上 ($HR=5.944$, 95 % CI: 2.779-12.71, $p<0.001$)、LVI 陽性 ($HR=12.88$, 95 % CI: 6.224-26.65, $p<0.001$) が PFS 短縮と有意に関連していることが示

Table 1 Baseline characteristics
IQR, interquartile range ; CIS, carcinoma *in situ*.

	n=160
Age, median (IQR)	70.5 (43-87)
Gender, <i>n</i> (%)	
Male	129 (80.6)
Female	31 (19.4)
Tumor location, <i>n</i> (%)	
Renal pelvis	74 (46.3)
Ureter	86 (53.7)
NLR, median (IQR)	2.13 (0.69-5.95)
SII, median (IQR)	457 (58.4-2181.8)
Hydronephrosis, <i>n</i> (%)	
Absent	69 (43.1)
Present	91 (56.9)
Pathological T stage, <i>n</i> (%)	
pTa-2	62 (38.7)
pT3-4	98 (61.3)
Concomitant CIS, <i>n</i> (%)	
Negative	130 (81.2)
Positive	30 (18.8)
Lymphovascular invasion, <i>n</i> (%)	
Negative	126 (78.7)
Positive	34 (21.3)
Margin status, <i>n</i> (%)	
Negative	150 (93.7)
Positive	10 (6.3)
Adjuvant chemotherapy, <i>n</i> (%)	
Yes	28 (17.5)
No	132 (82.5)

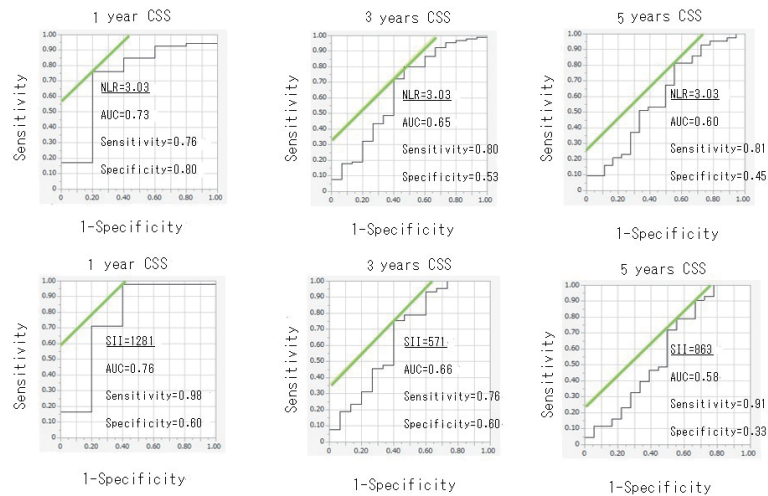


Fig. 1 ROC curve of NLR and SII of 1, 3, and 5 years CSS.

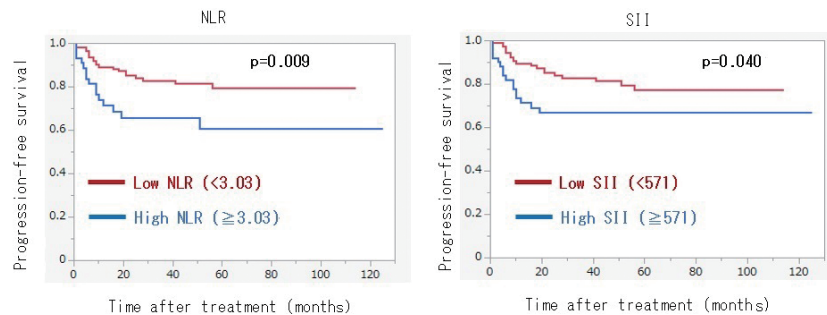


Fig. 2 Kaplan-Meier curves for PFS were performed according to NLR and SII values for UTUC patients after RNU.

※ Cases terminated within 6months…3 cases

1 year…6 cases

3 years…14 cases

5 years…28 cases

10 years…41 cases

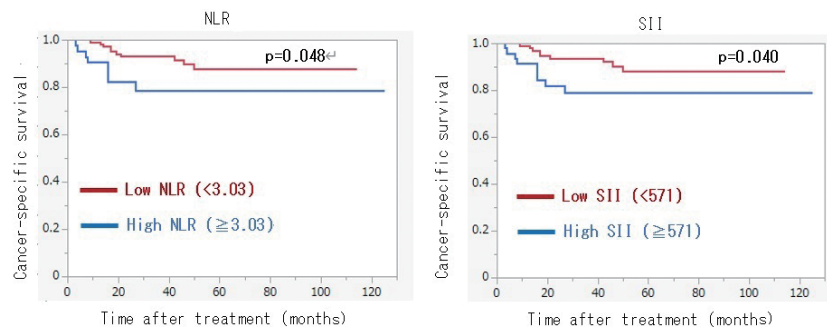


Fig. 3 Kaplan-Meier curves for CSS were performed according to NLR and SII values for UTUC patients after RNU.

※ Cases terminated within 6months…3 cases

1 year…6 cases

3 years…14 cases

5 years…28 cases

10 years…41 cases

された。逐次変数増減法で LVI 陽性のみが選択されたため多変量解析は行わなかった (Table 2)。

続いて CSS 短縮の予測因子についても単変量解析を行った (Table 3)。水腎症 (HR=8.409, 95 % CI : 2.425-29.16, $p<0.001$), SII 高値 (HR=2.545, 95 % CI : 1.010-6.417, $p=0.048$), pT3 以上 (HR=9.607, 95 % CI : 2.777-33.23, $p<0.001$), LVI 陽性 (HR=7.338, 95 % CI : 2.829-19.03, $p<0.001$) が CSS 短縮と有意に関連していることが示された。逐次変数増減法では水腎症, LVI 陽性が選択され, 多変量解析ではいずれも PFS の独立した予後予測因子となったが, NLR・SII とも選択されなかった (Table 3)。

考 察

本研究では UTUC に対する腎尿管全摘術後の予後予測因子として術前 NLR, SII が有用であるかの検討を行った。その結果, NLR 高値, SII 高値は予後不良と関連している可能性が示唆されたが, 多変量解析では双方

とも独立した予後予測因子とはならなかった。

本研究において, $NLR \geq 3.03$ は PFS, CSS の短縮と有意に関連していたが, 多変量解析では独立した予後予測因子とはならなかった。これまで NLR 高値は様々な癌腫で予後予測因子として報告されている⁶⁾⁻⁸⁾。腫瘍環境中の好中球は, 酵素活性化を通じて細胞外マトリックスのリモデリング, 血管内皮増殖因子の発現を促進する。これにより腫瘍の進行に寄与すると考えられる¹⁴⁾。リンパ球は, IFN- γ や TNF- α などのサイトカインを分泌し, 腫瘍細胞のアポトーシスを促進, 腫瘍の成長を抑制することにより, 抗腫瘍免疫の役割を果たしている¹⁴⁾。NLR 高値は好中球数の増加, リンパ球数の低下を意味し, 腫瘍の進行と抗腫瘍作用の低下によって予後を悪化させると考えられる。UTUC においてもこれまで NLR と予後との有意な関連が報告されているが¹²⁾, 本研究では NLR と予後との関連は限定的であった。

本研究においては $SII \geq 571$ が PFS, CSS の短縮と有意に関連していたが, 多変量解析では NLR と同様に独

Table 2 Risk factors predicting progression-free survival in patients who underwent RNU.
Univariate analysis and multivariate analysis.

Predictors	Progression-free survival		
	Univariate analysis		
	HR	95%CI	P value
Age (≥ 70 vs <70)	1.202	0.615-2.351	0.591
Gender (male vs female)	0.747	0.339-1.645	0.469
Hydronephrosis (Yes vs No)	3.261	1.617-6.575	0.001
NLR (≥ 3.03 vs <3.03)	2.361	1.207-4.620	0.012
SII (≥ 571 vs <571)	1.98	1.013-3.870	0.046
pTstage (≥ 3 vs <3)	5.944	2.779-12.71	<0.001
Concomitant CIS (Yes vs No)	1.267	0.388-4.140	0.695
LVI (positive vs negative)	12.88	6.224-26.65	<0.001
Margin status (positive vs negative)	1.267	0.388-4.140	0.695

Table 3 Risk factors predicting cancer-specific survival in patients who underwent RNU.
Univariate analysis and multivariate analysis.

Predictors	Cancer-specific survival					
	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	P value	HR	95%CI	P value
Age (≥ 70 vs <70)	1.229	0.484-3.120	0.664			
Gender (male vs female)	0.806	0.265-2.450	0.704			
Hydronephrosis(Yes vs No)	8.409	2.425-29.16	<0.001	4.369	1.207-15.82	0.025
NLR (≥ 3.03 vs <3.03)	2.475	0.976-6.278	0.056			
SII (≥ 571 vs <571)	2.545	1.010-6.417	0.048			
pTstage (≥ 3 vs <3)	9.607	2.777-33.23	<0.001			
Concomitant CIS(Yes vs No)	0.88	0.255-3.039	0.839			
LVI(positive vs negative)	7.338	2.829-19.03	<0.001	3.798	1.420-10.16	0.008
Margin status(positive vs negative)	1.519	0.349-6.618	0.578			

立した予後予測因子とはならなかった。SIIはNLRに血小板数をかけて算出される指標であり、NLRよりさらに精度の高い指標である可能性がある。血小板の増加は、癌細胞の上皮間葉への転換を誘導、癌細胞を免疫細胞の細胞毒性から保護し、癌細胞の遊走を促進するといわれている^{15),16)}。すなわち血小板数の増加は癌の発生と進行につながると考えられる。UTUCにおいてもこれまでSIIと予後との有意な関連が報告されている¹³⁾。本研究ではSIIと予後との関係はNLRと同様限定的であった。

限局性UTUCにおける標準治療は膀胱カフ切除を伴う腎尿管全摘除術であるが、術中リンパ節郭清の範囲やその適応について定まった見解はない^{17),18)}。また、腎尿管全摘術後は一定以上の腎機能の低下が予測され、術後補助化学療法としてのシスプラチンが不適応となる場合が多い。そこで、術前補助化学療法の重要性が示唆されるがこちらについても明確な適応は定まっていない^{19),20)}。そのため、術前のリスク層別化が必要であると考えられる。NLRとSIIは術前の血液検査の結果から簡便に算出することが可能であり、術前のリスク層別化に役立つ可能性がある。

本研究にはいくつかの問題点がある。まず、これらの結果はすべて後方視的に分析されたものであり、所見の解釈について意図せぬバイアスが存在する可能性がある。第二に、本研究では併存疾患による炎症反応の可能性がある患者を除外したが、血球数に同様の影響を及ぼす他の交絡疾患を見落とした可能性があることである。最後に、NLRやSIIなどの血液学的炎症マーカーは術前のある一時点での数値であり、血液検査の日時や背景は必ずしも一定ではない。したがって、血液検査においてある定まった方法の確立が必要と思われる。

結 語

本研究では、NLR高値、SII高値がUTUCの予後不良と関連することがわかった。UTUCの予後予測因子としてNLRとSIIが有用である可能性が示された。しかし、その臨床的有用性を最大化するためにはさらなる研究が必要であると考えられる。

文 献

- Green, D. A. et al.: Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol* **189**: 1214-1221, 2013.
- Milojevic, B. et al.: Urothelial carcinoma: recurrence and risk factors. *JBUON* **107**: 695-699, 2012.
- Kohada, Y. et al.: Preoperative risk classification using neutrophil-lymphocyte ratio and hydro-nephrosis for upper tract urothelial carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **48** (9): 841-850, 2018.
- Margulis V. et al.: Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. **115**: 1224-1233, 2009.
- Novara, G. et al.: Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. *Eur. Urol.* **57**: 1064-1071, 2010.
- Proctor, M. J. et al.: A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br. J. Cancer*. **107**: 695-699, 2012.
- Azab, B. et al.: Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.* **19**: 217-224, 2012.
- Pichler, M. et al.: Validation of the pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br. J. Cancer*. **108**: 901-907, 2013.
- Katayama, S. et al.: Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in non-muscle invasive bladder cancer. *World J. Urol.* **39** (12): 4355-4361, 2021.
- Chien, T. M. et al.: The predictive value of systemic immune-inflammation index on bladder recurrence on upper tract urothelial carcinoma outcomes after Radical Nephroureterectomy. *J. Clin. Med.* **10** (22): 5273, 2021.
- Yang, R. et al.: Prognostic value of systemic immune-inflammation index in cancer: a meta-analysis. *J. Cancer*. **9** (18): 3295-3302, 2018.
- Vartolomei, M. D. et al.: Is neutrophil-to-lymphocytes ratio a clinical relevant preoperative biomarker in upper tract urothelial carcinoma? A meta-analysis of 4385 patients. *World J. Urol.* **36**: 1019-1029, 2018.
- Mori, K. et al.: Prognostic role of the systemic immune-inflammation index in upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy: results from a large multicenter international collaboration. *Cancer Immunol Immunother.*

- 70 (9): 2641-2650, 2021.
- 14) Zheng, Y. et al.: Association of preoperative systemic Immune-inflammation Index and Prognostic Nutritional Index with survival in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J. Cancer*. **11** (19): 5665-5677, 2020.
 - 15) Placke, T. et al.: The wolf in sheep's clothing: platelet-derived "Pseudo Self" impairs cancer cell "Missing Self" recognition by NK cells. *Oncoimmunology*. **21**: 557-559, 2012.
 - 16) Labelle, M. et al.: Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell*. **20**: 576-590, 2011.
 - 17) Peyrottes, A. et al.: Lymph node dissection during radical nephro-ureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a review. *Front. Surg.* **9**: 852969, 2022.
 - 18) Seisen, T. et al.: Contemporary role of lymph node dissection at the time of radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*. **35** (4): 535-548, 2017.
 - 19) Hird, A. E. et al.: Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma: a microsimulation model. *Clin. Genitourin. Cancer*. **19** (2): e135-e147, 2021.
 - 20) Pinar, U. et al.: The role of perioperative chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma patients treated with radical nephroureterectomy. *World J. Urol*, 2023.

IMPACT OF THE PREOPERATIVE NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION INDEX (SII) AS PROGNOSTIC FACTORS IN UPPER TRACT UROTHELIAL CARCINOMAS

AKIHIRO ASAMI, YUKI KOHADA, TETSUTARO HAYASHI,
TAKAFUMI FUKUSHIMA, KENSHIRO TAKEMOTO, TAKASHI BABASAKI,
SHUNSUKE MIYAMOTO, KOHEI KOBATAKE, HIROYUKI KITANO,
KENICHIRO IKEDA, KEISUKE GOTO, KEISUKE HIEDA AND NOBUYUKI HINATA

Department of Nephrology and Urology, Graduate School of Medicine,
Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Abstract :

PURPOSE: In this study, we examined the preoperative NLR and SII values as prognostic factors in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) in patients who had undergone radical nephroureterectomy (RNU).

METHODS: A total of 160 patients were included in our study from 2008 to 2021. NLR and SII were calculated as NLR: neutrophil count ($/\mu\text{L}$)/lymphocyte count ($/\mu\text{L}$), and SII: platelet count ($/\mu\text{L}$) $\times$ $0.001 \times$ NLR, respectively, and the relationship between them and cancer-specific survival rate (CSS) and the nonmetastatic relapse survival rate (PFS, progression-free survival) were evaluated.

RESULTS: The median NLR and SII were 2.13 and 457, respectively. ROC curves were obtained based on CSS at 1, 3, and 5 years, with a cut-off value of 3.03 for NLR and 571 for SII. Survival curves were obtained by the Kaplan-Meier method and showed a significantly shorter duration of CSS and PFS in the high NLR and high SII groups. Univariate Cox regression analysis revealed that high SII was an independent predictor of poor progression-free survival ($p < 0.05$).

CONCLUSION: High NLR and SII were significantly associated with worse survival outcomes in patients who underwent RNU for UTUC. The role of NLR and SII as prognostic predictors of UTUC needs further investigation.

(Nishinihon J. Urol. **86**: 118-123, 2024)

key words: UTUC, NLR, SII