

化学放射線療法を受けた頭頸部癌患者のリンパ球減少と治療成績との関連 Association between lymphopenia and treatment outcome in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy

戸島 有香^{1*}、眞船 翔²、芦名 彩斗¹、上山 凌央¹、後町 俊夫¹、土屋 高旭¹、長谷川 智一¹、
北川 未央¹、染谷 正則¹

Yuka Toshima MD^{1*}, Shoh Mafune MD, PhD², Ayato Ashina MD¹, Ryou Kamiyama MD¹,
Toshio Gocho MD, PhD¹, Takaaki Tsuchiya MD, PhD¹, Tomokazu Hasegawa MD, PhD¹,
Mio Kitagawa MD, PhD¹, and Masanori Someya MD, PhD¹.

1 札幌医科大学医学部放射線医学講座、2 福島県立医科大学放射線医学講座

1 Department of Radiology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan.

2 Department of Radiation Oncology, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan.

2025年5月20日論文受領、修正依頼2025年6月12日、最終受理2025年6月23日

【要旨】近年、放射線治療誘発リンパ球減少症(RIL)と予後の関連性が注目されているが、頭頸部癌患者に対する化学放射線療法(CCRT)中のリンパ球数の変動が予後に与える影響についてはまだ不明な点が多い。本研究において、頭頸部癌患者に対するCCRT中のリンパ球数の推移とその予後予測への影響を解析した。CCRTを行った86例の頭頸部癌患者を対象に、治療期間中に毎週2回の血液検査を通じて、リンパ球数の推移を追跡した。また、照射野サイズや化学療法の強度との関連性、ならびにリンパ球減少と再発の関係について解析を行った。結果として、治療期間全体のリンパ球数の最低値がGrade4以下の群、および1コース目のCDDP投与直後第1週のリンパ球数が少ない(<939/ μ L)群では有意に無再発生存率が低かった。我々の調べる限りでは、治療開始後第1週のリンパ球数に着目した研究は他に認めなかった。本研究は、CCRT中のリンパ球数の変動が予後予測と化学療法の個別化に有用である可能性を示唆している。

【責任著者の連絡先】戸島 有香

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

TEL : 011-611-2111 FAX : 011-613-9920 EMAIL : y.toshima@sapmed.ac.jp

【キーワード】 head and neck cancer, chemoradiotherapy, Cisplatin, Myelosuppression analysis, Lymphopenia

【利益相反】 開示すべき利益相反状態はない。

【グラント】 なし

【Abstract】 The association between radiotherapy-induced lymphocytopenia (RIL) and prognosis has recently gained attention, however, the prognostic impact of changes in lymphocyte counts during chemoradiotherapy (CCRT) for patients with head and neck cancer remains unclear. In this study, we analyzed lymphocyte counts during CCRT for head and neck cancer patients and their impact on prognostic prediction. Eighty-six head and neck cancer patients who underwent CCRT were monitored through twice weekly blood tests during the treatment period. The relationship of lymphocyte counts to irradiation field size and chemotherapy intensity, as well as the relationship between lymphocyte depletion and recurrence, were analyzed. The results showed significantly lower recurrence-free survival in the group with the lowest lymphocyte counts of Grade 4 during the entire treatment period and in the group with low lymphocyte counts (<939/ μ L) in the first week immediately after the first course of CDDP. To our knowledge, no other study has focused on lymphocyte counts in the first week after the start of treatment. This study suggests that variations in lymphocyte counts during CCRT may be useful in predicting treatment outcomes and individualizing treatment.

【緒言】

近年、放射線治療誘発リンパ球減少症(radiotherapy-induced lymphopenia : RIL)と予後の関連性が注目されている。治療中のリンパ球数は肺癌や膠芽腫などの化学放射線療法(CCRT)の予後予測に有用とされ、肺癌や膠芽腫など様々な疾患においてRILに関する研究が進んでいる¹。頭頸部癌においてもGrade 3～4のリンパ球減少症が予後予測に有用であるとの報告がある²。一方で、頭頸部癌患者に対するCCRT中のリンパ球数の変動が予後に与える影響については十分に解明されていない。本研究はその関連性を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

対象

2017年4月から2024年3月までに、当院で根治的放射線療法を施行した頭頸部癌86例を対象とした。性別は男性73例、女性13例で、年齢は37歳から82歳で平均66歳であった。原発部位は上咽頭が25例、中咽頭が29例、下咽頭が31例、喉頭が1例であった。Stage分類ではI期が12例、II期が14例、III期が25例、IV期が35例であった。

放射線療法は70Gy/35frが85例、70Gy/35frに4Gyのboostを追加した例が1例であった。化学療法はシスプラチン(CDDP) 80～100mg/m²を3週間毎に投与するtri-weekly法が81例、CDDP 40mg/m²を週1回投与するweekly法が5例であった。

方法

全ての患者に週に2回の採血を実施し、白血球分画のデータを収集した。白血球分画はフローサイトメーターを用いて測

定した。そして、白血球分画の実測値を基にリンパ球、単球、および好中球の推移を評価した。さらに、リンパ球の最低値(nadir value)、到達までの日数(nadir time)、週ごとのリンパ球や単球の絶対数(absolute count)も含め追加解析を行い、以下の内容について検討した。

(1) 照射体積とリンパ球数の関係

放射線治療によるリンパ球減少の影響を評価するため、有害事象の重症度に基づき、リンパ球数減少Grade0・1・2・3およびGrade4の2群に分類した。86例のうち治療計画データをレビューすることが可能だった59例において骨の囲みを作成し、V5～V60の範囲でDVH解析を実施した。2群間の比較にはMann-Whitney U検定を用いた。

(2) 化学療法の強度とリンパ球数の関係

化学療法によるリンパ球減少の影響を評価するため、CDDPの総投与量(mg/body)を横軸、リンパ球のnadir value (cells/ μ L)を縦軸として一次回帰分析を行い、線形関係の有無を調べた。

(3) リンパ球数と再発の関係

様々なパラメーターと再発に対する影響をCox比例ハザードモデルで解析した。その中で特にリンパ球数の推移に着目し、①治療期間全体のリンパ球のnadir value、②治療開始から第1週のリンパ球数に関してKaplan-Meier法により生存曲線を作成し、グループ間の差はLog-rank検定により評価した。

【結果】

(1) 骨の照射体積とリンパ球数減少の関係

骨の照射体積(V5～V60)とリンパ球数減少(Grade0-3、Grade4)の関係を図1に示す。骨の照射体積は、2群間に明らかな有意差は見られなかった。

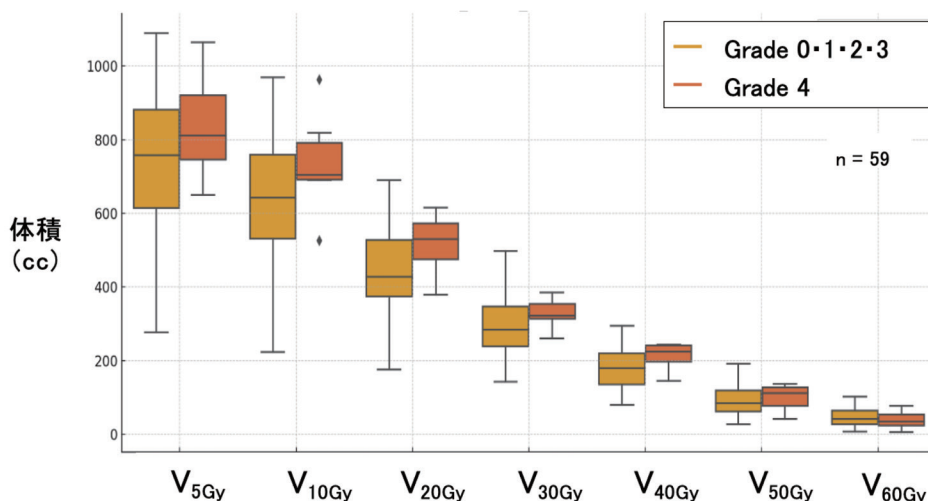


図1 骨のDVHにおける線量体積分布の比較

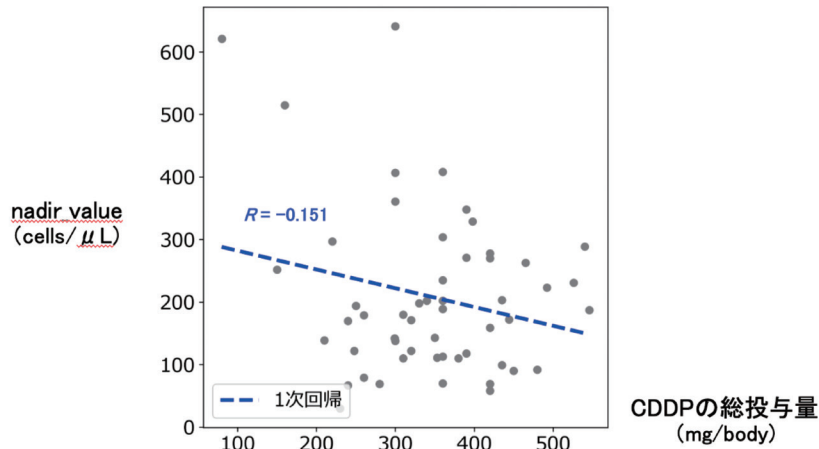
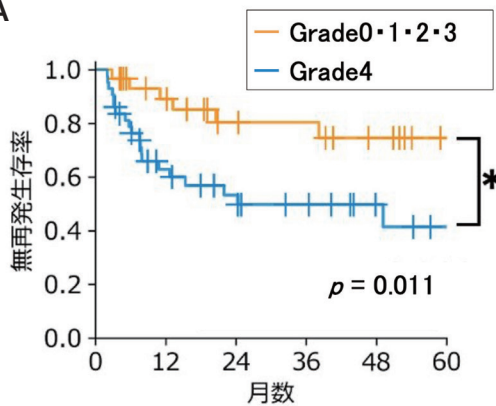


図2 シスプラチンの強度とリンパ球減少の関係

図3A



	Number at risk					
Grade0・1・2・3	35	27	16	15	12	7
Grade4	43	25	17	12	7	3

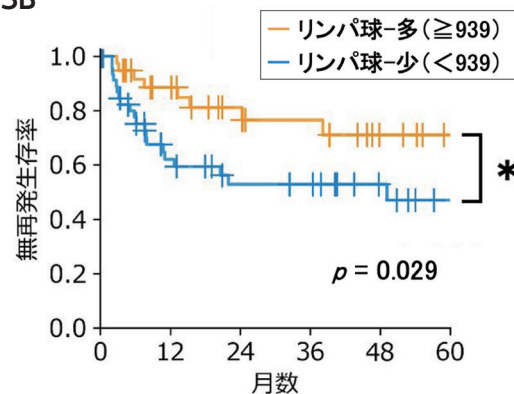
図3A

治療期間全体のリンパ球数のnadir valueによる無再発生存率の比較

図3B

1コース目のCDDP投与直後第1週のリンパ球数による無再発生存率の比較

図3B



	Number at risk					
リンパ球-多	50	28	18	16	10	4
リンパ球-少	41	28	19	15	11	6

(2) 化学療法の強度とリンパ球減少の関係

CDDPの総投与量とリンパ球のnadir valueの関係を散布図で図2に示す。相関係数 $R = -0.151$ であり、CDDPの総投与量とnadir valueの間に弱い相関関係が見られた。特に、300mg/body以上のCDDPを投与すると著しくリンパ球が減少することが示唆された。

(3) リンパ球数と再発の関係

リンパ球数と無再発生存率の関係をKaplan-Meier曲線で図3に示す。治療期間全体では、nadir valueがGrade4の群で予後が不良であることが示された ($p = 0.011$) (図3A)。1コース目のCDDP投与直後第1週では、リンパ球数が少ない群 (< 939/μL) で予後が不良であった ($p = 0.029$) (図3B)。

【考察】

本研究では、頭頸部癌患者におけるCCRT中のリンパ球数

の変動と予後との関連性について検討した。

まず、骨への照射体積と骨髄抑制の関連性について検討したが、本研究では関連性を認めなかった。一般に、骨盤骨や椎体への照射においては骨髄抑制が出現する^{3, 4}が、頭頸部癌患者に対する放射線治療においては、照射が骨髄抑制に与える影響は小さい可能性が示唆された。

次に、治療期間全体のリンパ球のnadir valueについて検討したが、本研究ではGrade4になる群では無再発生存率が不良であった。既存の研究でもGrade3以下のリンパ球数減少が出現した群では予後が不良であったとの結果が得られている^{5, 6}。本研究の結果はこれを支持し、高度のRILでは無再発生存率が不良であることが確認された。

さらに、治療開始後第1週のリンパ球数が少ない群 (< 939/μL) では無再発生存率が不良であるという結果が得られた。我々の調べる限りでは、治療開始後第1週のリンパ球数に着目

した研究は見られなかった。

既存の研究で、治療前のリンパ球数について考察したものがある。Priceらは治療前のリンパ球数が少ない群では、化学療法併用の有無に関わらず予後が不良であったと報告している。これは、治療前のリンパ球数を指標とすることで化学療法併用の可否の選択に役立つことを示唆している。⁷

本研究では、治療開始直前や他の週のリンパ球数も解析したが、第1週のリンパ球数が最も局所再発率に影響を与えするという結果が得られた。これは、治療開始後第1週のリンパ球数がCDDPへの感受性を反映している可能性が考えられる。第1週のリンパ球数の変動は治療効果の指標となる可能性がある。今後、化学療法1コースの反応をもとに、その後の化学療法の強度を調整することができるのではないかと期待される。具体的には第1週の時点でリンパ球数が低下している症例に対して2回目以降のCDDP投与量を減量することで、高度な有害事象を誘発せずに治療を完遂する事が期待できる。

本研究は、単変量解析を用いており他の因子による影響は否定できないという限界がある。しかし、これらの結果から、リンパ球数の推移はCCRT後半時期における化学療法の投与量の最適化や個別化に有用となる可能性が示唆された。また、末梢血のリンパ球減少が腫瘍内の微小環境の変化をどのように反映するのかについて、さらなる解析が必要である。

【結語】

頭頸部CCRTにおけるリンパ球数の解析は、治療効果予測に有用な指標となる可能性があり、治療の個別化や化学療法の最適化に役立つと考えられた。

【引用文献】

1. Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH, Krishnan S. A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018 ; 123 : 42-51
2. Dai D, Tian Q, Shui Y, Li J, Wei Q. The impact of radiation induced lymphopenia in the prognosis of head and neck cancer : A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2022 ; 168 : 28-36
3. Li N, Liu X, Zhai F, Liu B, Cao X, Li S, Zhang M, Liu M. Association between dose-volume parameters and acute bone marrow suppression in rectal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Oncotarget* 2017 ; 8 (54) : 92904-92913
4. Zhang A, Deek MP, Kim S, Sayan M, Grann A, Wagman RT, Malhotra U, Hathout L, Biswal N, Zhang Y, Langenfeld J, Kennedy T, August DA, Jabbour SK. Vertebral body irradiation during chemoradiation therapy for esophageal cancer contributes to acute bone marrow toxicity. *J Gastrointest Oncol* 2019 ; 10 (3) : 513-522
5. Campian JL, Sarai G, Ye X, Marur S, Grossman SA. Association between severe treatment-related lymphopenia and progression-free survival in patients with newly diagnosed squamous cell head and neck cancer. *Head Neck* 2014 ; 36 (12) : 1747-53
6. Xie X, Gong S, Jin H, Yang P, Xu T, Cai Y, Guo C, Zhang R, Lou F, Yang W, Wang H. Radiation-induced lymphopenia correlates with survival in nasopharyngeal carcinoma : impact of treatment modality and the baseline lymphocyte count. *Radiat Oncol* 2020 ; 15 (1) : 65
7. Price JM, Mistry HB, Betts G, Cheadle EJ, Dixon L, Garcez K, Illidge T, Iyizoba-Ebozue Z, Lee LW, McPartlin A, Prestwich RJD, Papageorgiou S, Pritchard DJ, Sykes A, West CM, Thomson DJ. Pretreatment Lymphocyte Count Predicts Benefit From Concurrent Chemotherapy With Radiotherapy in Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol* 2022 ; 40 (20) : 2203-2212