

筑 波 大 学

博 士 （ 医 学 ） 学 位 論 文

食道癌に対する陽子線治療の
リンパ球温存効果と予後への影響

2 0 2 2

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

角谷 泰輔

1. 目次

1. 目次	1
2. 要旨	3
1) 目的	3
2) 方法	4
3) 結果	5
4) 結論	7
3. 緒言	8
1) 疫学	8
2) 食道癌に対する同時化学放射線療法	8
3) 食道癌に対する陽子線治療	10
4) 食道癌の治療成績とリンパ球数の関係	11
4. 目的	13
5. 方法	14
1) 患者背景	14
2) 治療法	17
① 陽子線治療	17
② X線治療	19

③ 併用化学療法	21
3) 評価と解析	21
① 評価	21
② 統計解析	22
4) 倫理	23
6. 結果	24
7. 考察	48
1) 同時化学放射線療法中のリンパ球数減少に関与する因子	48
2) リンパ球数と治療成績の関係	50
3) 陽子線治療と X 線治療の差異	55
4) 本研究の問題点	56
8. 結論	58
9. 参考文献	59
10. 謝辞	65
11. 出典	66

2. 要旨

1) 目的

食道癌の標準治療は外科切除であるが、腫瘍の進展が高度で切除不能と判断されることや、合併症などの要因から耐術能が不十分で外科切除が適応とならない場合がある。また、外科切除の適応症例であっても、患者本人から手術を拒否される場合もある。このような場合には、外科切除の代替療法として、放射線治療と同時に化学療法を併用する同時化学放射線療法(Concurrent ChemoRadioTherapy: CCRT)が提供される。しかしながら進行食道癌に対する CCRT は、治療成績が外科切除よりも劣ること、心臓や肺の晩期有害事象を比較的高率に生じることが問題とされており、治療法の改良が求められている。その 1 つの手段として、放射線治療に用いる X 線を線量集中性の高い陽子線に置き換えることで、線量を増加して治療成績を向上しながら、心臓や肺に照射される線量を低減し、同部位の晩期有害事象を低減する試みが注目されている。陽子線は、Bragg peak と呼ばれるその物理学的特性により、病巣に一致して止まり、さらに病巣で最大のエネルギーを付与することが可能である。そのため、食道癌に対する X 線治療で行うような多方向のビームを用いて線量を集中させる手法を必要とせず、前後 2 方

向からのビームのみで治療を行うことが可能であり、結果として肺や心臓の線量を同時に減じることができる。

また近年、複数の悪性腫瘍に対する放射線治療の成績が、照射期間中のリンパ球数減少の程度と関連しているという報告がなされている。食道癌の CCRT においても、照射期間中のリンパ球数減少の程度が生命予後と相関し、陽子線がリンパ球数減少を抑制することで X 線よりも良好な治療成績をあげたということが米国から報告された。しかしながら、この研究における解析対象となった食道癌の組織型は大半が腺癌であり、本邦を含めたアジア諸国の主流である扁平上皮癌の症例についての解析結果は未だ報告がなされていない。

本研究の目的は、扁平上皮癌を主体とする本邦の食道癌に対する CCRT において、陽子線の利用が照射期間中のリンパ球数維持に寄与し、結果として治療成績を改善しうるか、について検討することである。

2) 方法

2014 年 1 月から 2018 年 12 月にかけて、筑波大学附属病院で CCRT を受けた 152 人の食道癌患者のうち、根治目的であり、生命予後あるいはリンパ球数に影響を与えうる既往疾患や治療歴がなく、照射前お

よび照射中に定期的な血球測定が行われていた 54 人の陽子線治療症例と、15 人の X 線治療症例を解析対象とした。

陽子線治療および X 線治療の設計を行うにあたり、用いる標的体積や投与する線量は同一の基準で設定した。併用する化学療法は全例で 5-フルオロウラシルとシスプラチンを組み合わせた FP 療法を用い、28 日を 1 コースとして照射期間中に 2 コースの投与を行った。Stage II 以上の症例に対しては、可能であれば放射線治療後にさらに 2 コースの追加投与を行った。

照射前および照射期間中の週毎、照射後 1 ヶ月、照射後 6 ヶ月時点での白血球分画、骨および肺、心臓の被曝線量(XGy 以上照射された体積の割合(%): V_x)、全生存期間(Overall Survival: OS)、無増悪生存期間(Progression Free Survival: PFS)、領域内制御期間(LocoRegional Control: LRC)、無遠隔再発生存期間(Distant Metastasis Free Survival: DMFS)、晩期有害事象、背景因子について統計学的解析を行った。

3) 結果

陽子線治療群は X 線治療群と比較して、白血球分画のうちリンパ球絶対数(Absolute Lymphocyte Count: ALC)が治療開始後高く維持され、

照射開始後 1 週、5 週、6 週の時点での差は統計学的に有意であった。また、好中球-リンパ球比 (Neutrophil-Lymphocyte Ratio: NLR) についても 5 週の時点で有意に低かった。線量体積ヒストグラム (Dose Volume Histogram: DVH) の比較では、陽子線治療群では骨および肺の $V_5 - V_{50}$ 、心臓の V_5 、 $V_{20} - V_{50}$ がいずれも X 線治療群と比較し、有意に低い結果であった。照射期間中に ALC の最低値 (minimum Absolute Lymphocyte Count: ALCmin) が 200 以上に保たれていた症例では、骨の $V_5 - V_{50}$ 、肺の V_5 および V_{10} 、心臓の $V_{20} - V_{50}$ が有意に低かった。同様に照射期間中の NLR の最高値 (maximum Neutrophil-Lymphocyte Ratio: NLRmax) が 20 未満に抑えられていた症例では、骨の $V_5 - V_{50}$ 、肺の $V_5 - V_{30}$ 、心臓の $V_5 - V_{50}$ が有意に低かった。

2 年 OS は陽子線治療群で 77.2%、X 線治療群で 47.7% と陽子線治療群で有意に良好であった。また、Stage II 以上の進行症例に解析対象を絞ると陽子線治療群で 68.9%、X 線治療群で 47.7% であり、陽子線治療群で生存率が高い傾向が認められた ($p=0.065$)。照射期間中のリンパ球数と予後の関係について、ALCmin が 200 以上に保たれた症例で OS および PFS、DMFS が Kaplan-Meier 曲線では予後が良い傾向が見られたが、統計学的な有意差にはいずれも至らなかった。同様に NLRmax が

20 未満に抑えられた症例も OS および PFS が良好な傾向にあった。そのうち 2 年 PFS は NLRmax 20 未満の症例で 68.1%、20 以上の症例で 51.4%と算出され、NLRmax 20 未満の症例で有意に良好であった。一方、LRC はいずれのリンパ球の指標とも相関する傾向は見られなかった。

4) 結論

本邦の食道癌に対する CCRT において、陽子線の利用は骨や肺、心臓の被曝線量を低減し、照射期間中のリンパ球数減少を抑制しうる。加えて、照射期間中のリンパ球数減少の抑制は、治療成績の改善に寄与する可能性がある。

3. 緒言

1) 疫学

食道癌は世界で 8 番目に多い悪性腫瘍とされており、年間約 58 万人が新規に罹患し、がん関連死の原因としても 6 番目に多い疾患である [1]。本邦においても 2018 年時点で食道癌への罹患者数は 2 万 6 千人程度と見積もられ、また 2019 年時点でがん関連死全体の 10 番目に位置している [2]。

臨床病期が I 期であっても食道粘膜下層以深まで浸潤した食道癌に対する標準治療は外科切除である。一方で腫瘍の進展が高度であった場合、あるいは患者の全身状態が不良で外科切除の適応とならない場合も少なくない。また、切除可能な症例であっても患者が手術を拒否することはしばしば経験される。このような理由から手術非適応とされた局所進行食道癌に対しては、X 線による放射線治療と同時に化学療法を併用する同時化学放射線療法 (Concurrent ChemoRadioTherapy: CCRT) が提供される [3,4]。

2) 食道癌に対する同時化学放射線療法

食道癌に対する CCRT として、本邦では一般的に 1 日 1 回 1.8-2Gy

の X 線を週 5 回（月～金）、連日照射を行って合計 50.4-60Gy の放射線を照射する放射線治療と、5-フルオロウラシル(5-FU)およびシスプラチン(CDDP)を組み合わせた化学療法(FP 療法)の同時併用が標準的に行われる[5-9]。

しかしながら CCRT によって得られる治療効果と、引き起こされる有害事象についてはいくつかの問題があることが知られている。

第 1 の問題点は、進行食道癌における治療成績が外科切除と比べて劣る点である。Stage I の食道癌に対する CCRT については、Murakami らにより 5 年生存率 86%と外科切除と遜色ない治療効果が報告されている[10,11]。Stage II - III の食道癌に対する CCRT については、Kato らにより 5 年生存率 36.8%と報告されているが[7]、術前化学療法と外科切除を組み合わせた JCOG9907 試験では 5 年生存率が 55%と報告されており[12]、外科切除の成績には及ばない結果であった。

第 2 の問題点は、心臓や肺の晩期有害事象が比較的高頻度に引き起こされる点である[13,14]。近年の照射技術の進歩によって強度変調放射線治療(Intensity Modulated RadioTherapy: IMRT)と呼ばれる照射法が開発され、心臓や肺の被曝線量の低減を可能にしたことで、これらの晩期有害事象の発生率を低下させることができたとする報告が複数な

されているが、それでも心筋梗塞は約 4%、放射線性肺臓炎は 2-6.5%、有症状の心嚢水貯留は 6.4%の患者に発生しており[15-17]、改善の余地が残されている。

3) 食道癌に対する陽子線治療

陽子線は、放射線治療に標準的に用いられる X 線とは物理学的性質の異なる放射線であり、筑波大学陽子線医学利用研究センターでは 1983 年からその研究を継続してきた。陽子線の特徴は、予め定められた深さで最大のエネルギーを付与する Bragg peak と呼ばれる性質にあり、これを応用することで腫瘍に対しては治療に十分な線量を投与しながら、腫瘍の周囲に存在する正常臓器の被曝線量を X 線治療と比較して大幅に低減することが可能となる[18-20]。

食道癌の CCRT においても、陽子線を用いることで治療効果を維持しながら、心臓や肺の晩期有害事象を低減できたとする報告がいくつかなされている[21,22]。近年報告された陽子線治療と IMRT のランダム化比較試験の結果では、陽子線治療群と IMRT 群でそれぞれ心筋梗塞が 0%対 1.6%、心嚢水貯留が 4.3%対 9.8%、胸水貯留が 33%対 44%、放射線性肺臓炎が 8.7%対 15%と報告され、有意に陽子線治療群で低か

った[23]。

4) 食道癌の治療成績とリンパ球数の関係

近年、脳腫瘍、頭頸部癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、子宮頸癌といった種々の悪性腫瘍において、放射線治療中のリンパ球数の維持が良好な生存率と関連することが報告され始めている[24-28]。

食道癌の CCRT においても、Davuluri らが National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) のリンパ球数減少 Grade 4 と全生存率および疾患特異的生存率の低下が相関していたと報告している[29]。こうした背景のなか、放射線治療中のリンパ球数の維持に関して、陽子線の利用が注目され始めている。Routman らは、食道癌症例に対する CCRT 中の Grade 4 のリンパ球数減少が X 線治療と比較して陽子線治療群で有意に少なかったと報告しており[30]、また Fang らは IMRT と比較しても陽子線治療群で有意に Grade 4 のリンパ球数減少が少なかったと報告している[31]。

しかしながら、これらの研究が対象としている患者層と本邦における患者層とでは食道癌の組織型の分布が大きく異なっている。既報の患者群においては 75-87% の患者を腺癌が占めているが、本邦を含むア

ジア諸国においては扁平上皮癌が食道癌の約 85%を占めているとされる[1,32]。扁平上皮癌を主体とする患者層においても照射期間中のリンパ球数維持が治療成績と相関するかどうかについては、未だ文献的報告がなされていない。

4. 目的

本研究の目的は、食道癌に対する CCRT に陽子線を用いることで、X線での治療と比較してリンパ球数を維持できるか、扁平上皮癌を主体とする本邦の食道癌患者においても照射期間中のリンパ球数維持が治療成績と関連するのか、の2点について検討することである。

5. 方法

1) 患者背景

2014 年 1 月から 2018 年 12 月にかけて、筑波大学附属病院で陽子線、あるいは X 線による放射線治療と FP 療法とを同時併用した 152 人の患者のうち、以下の全ての条件を満たす陽子線治療群 54 人と X 線治療群 15 人を解析の対象とした。

1. 根治を目的とした CCRT である。
2. 照射の休止期間が 1 週間未満に収まる。
3. 放射線治療期間中に 2 コースの FP 療法が完遂されている。
4. CCRT 以前の食道癌に対する治療歴がない。
5. 過去に他疾患に対する化学療法または放射線治療を受けていない。
6. 他の悪性腫瘍または血液疾患の合併がない。
7. 照射期間中、1 週間に 1 回以上の頻度で血球数の計測が行われている。
8. 治療終了後に定期的なフォローアップが行われている。

解析対象とした 69 人の患者背景を表 1 に示す。陽子線治療群の年齢は 51 歳から 81 歳、X 線治療群の年齢は 55 歳から 82 歳であり、いず

れの中央値も 70 歳であった。性別については陽子線治療群で男性 43 人と女性 11 人、X 線治療群で男性 14 人と 1 人であった。原発巣の占拠部位は両群とも胸部中部食道が約半分を占めていた。組織型は 3 例を除き扁平上皮癌であった。病期分類は全症例において、上部消化管内視鏡検査および CT を用いて Union for International Cancer Control (UICC) の TNM 分類第 7 版に従って判断された。

表 1 患者背景

	陽子線 (n=54)	X線 (n=15)	単変量 p値	多変量 p値
年齢中央値	70 [51-81]	70 [55-82]	0.907	-
性別				
男	43 (79.6%)	14 (93.3%)	0.440	-
女	11 (20.4%)	1 (6.7%)		
照射前ECOG PS				
0	43 (79.6%)	7 (46.7%)	0.006	-
1	11 (20.4%)	6 (40.0%)		
2	0 (0%)	2 (13.3%)		
照射前血清アルブミン値				
≥ 3.5	47 (87.0%)	10 (66.7%)	0.116	-
< 3.5	7 (13.0%)	5 (33.3%)		
照射前白血球分画				
総白血球数	5700 [2800-14800]	5900 [3500-29200]	0.160	0.26
ALC	1308 [572-2776]	1456 [555-2233]	0.642	-
ANC	3607 [1506-10227]	3834 [2163-28061]	0.146	-
NLR	2.95 [0.97-9.44]	2.66 [1.56-50.58]	0.485	-
占拠部位				
頸部	1 (1.9%)	0 (0%)	0.574	-
胸部上部	10 (18.5%)	5 (33.3%)		
胸部中部	26 (48.1%)	8 (53.4%)		
胸部下部	14 (25.9%)	2 (13.3%)		
腹部	3 (5.6%)	0 (0%)		
組織型				
扁平上皮癌	52 (96.2%)	14 (93.3%)	0.527	-
腺癌	1 (1.9%)	1 (6.7%)		
神経内分泌癌	1 (1.9%)	0 (0%)		
臨床病期 (UICC 7版)				
I	23 (42.6%)	1 (6.7%)	0.005	0.003
II	9 (16.7%)	2 (13.3%)		
III	20 (37.0%)	8 (53.3%)		
IV	2 (3.7%)	4 (26.7%)		
総線量 [Gy(RBE)]				
≤ 60	32 (59.3%)	14 (93.3%)	0.014	0.015
> 60	22 (40.7%)	1 (6.7%)		

2) 治療法

①陽子線治療

陽子線治療は筑波大学附属病院陽子線治療センター内に設置されている日立製作所製の陽子線治療装置を用いて行われた。陽子線の X 線に対する生物学的効果比は Paganetti らの研究をもとに 1.1 と定め [33]、X 線 1 Gray (Gy) と同等の生物学的効果を持つ線量である Gray equivalents (GyE) を照射線量の計算に用いた。

標的病変の肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume: GTV) は、照射前に行われた上部消化管内視鏡検査や食道バリウム造影検査、CT 検査で同定できる原発巣および転移リンパ節とした。原発巣の粘膜病変を正確に GTV へ含むため、可能な限り上部消化管内視鏡で確認できる病変の頭尾側に止血用金属クリップの留置を行った。

臨床的標的体積 (Clinical Target Volume: CTV) は照射範囲の段階的な縮小に合わせて 3 段階 (CTV1, CTV2, CTV3) の設定を行った。CTV1 には原発巣の局在に合わせた所属リンパ節領域を含めることとし、原則として食道癌取り扱い規約において 2 群と定義される範囲を含めるよう設定した [34]。ただし患者の全身状態を考慮して縮小を行うことは許容した。CTV2 は原発巣から頭尾に 3 cm 延長した食道と転移リンパ節

を含む所属リンパ節領域とし、CTV3 は残存腫瘍に 5 mm から 8 mm のマージンを付与した範囲とした。

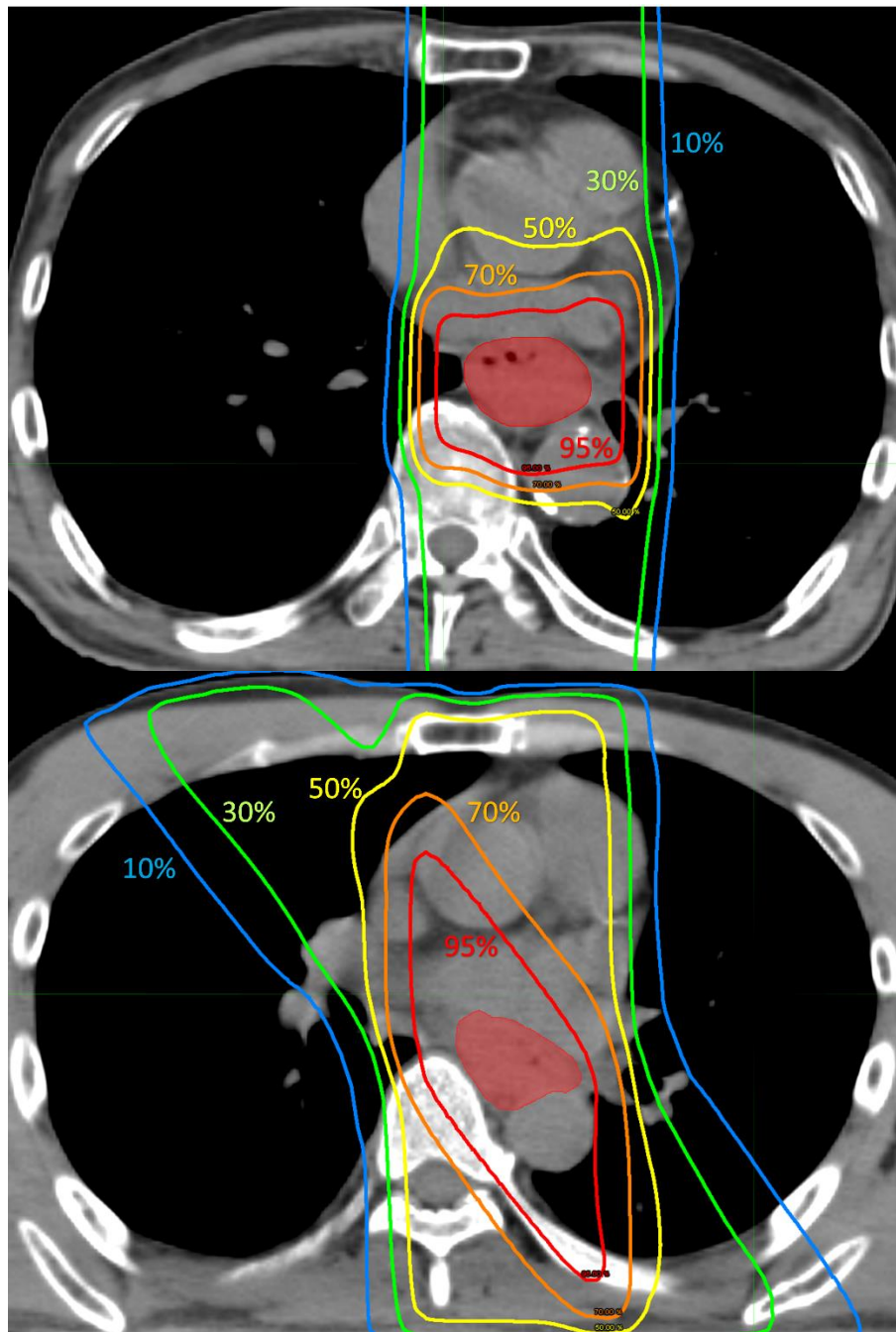
これらの CTV に対して適切に線量投与が行われるように、155 MeV から 250 MeV の陽子線を passive scattering 法で照射し、マルチリーフコリメータとボールスを用いたビーム設計で陽子線治療計画を行った。CTV1 が 1 つのビームで照射できる最大範囲を超えた場合は、筑波大学附属病院で開発した Designed-seamless irradiation technique [35]を用いて、2 つのビームを接合することにより広範囲が均一に照射されるように治療計画を行った。代表的な線量分布図を図 1 上段に示す。

上記の治療計画に基づいて 1 日 1 回 2GyE の照射を週 5 回(月～金)連日行い、原則的に CTV1 に対して 40GyE、CTV2 に対して 50GyE、CTV3 に対して 60GyE の照射を行った。ただし 50GyE 照射時点の上部消化管内視鏡検査において原発巣の完全奏効が得られていないと判断された場合、CTV3 に対して 4GyE から 10GyE の追加照射を行った。一方で CTV3 に胃が含まれる場合は CTV3 への照射を 56GyE で終了とするか、CTV3 から胃を除外した CTV を新たに設定して 56GyE 以降の照射を行った。

②X 線治療

X 線治療においても GTV および CTV と照射線量の設定は陽子線治療と同様に行った。照射は Varian Medical Systems 社製の Clinac iX あるいは Trilogy を用いた三次元原体照射法で行い、脊髄の被曝線量が合計 44Gy 以内に収まるよう、前後対向のビーム設計と斜対向のビーム設計を適宜組み合わせて治療計画を行った。代表的な線量分布図を図 1 下段に示す。

図 1 代表的な線量分布図



上段:陽子線治療 下段:X線治療

いずれも StageⅢA に対して最大線量 60Gy で計画された症例である。

赤い領域は GTV を、各%表記は最大線量に対する割合を示す。

③併用化学療法

全ての解析対象症例に対して FP 療法が併用された。各薬剤の投与量は、5-FU を 1 日目から 4 日目にかけて $700\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、CDDP を 1 日目に $70\text{mg}/\text{m}^2$ 投与することを原則としたが、患者の腎機能や全身状態を考慮した減量は許容した。1 コースの投与期間は 28 日と定め、照射期間中に 2 コースの投与を行った。

Stage II 以上の進行食道癌に対しては、治療によって病変の縮小が認められている症例では、全身状態等に問題がなければ補助化学療法としてさらに 2 コースの投与を追加した。

3) 評価と解析

①評価

照射期間中の骨髄抑制や臓器障害を監視するために週 1 回以上の血液検査が施行され、このデータをもとに白血球総数(White Blood Cell count: WBC)、リンパ球絶対数(Absolute Lymphocyte Count: ALC)、好中球絶対数(Absolute Neutrophile Count: ANC)および好中球-リンパ球比(Neutrophile-Lymphocyte Ratio: NLR)を算出した。また栄養状態の評価項目として、照射開始前の血清アルブミン値を収集した。

陽子線治療および X 線治療での各臓器の被曝線量とリンパ球数の関係を調査するため、実際の治療に用いた治療計画から骨、肺、心臓の線量体積ヒストグラム (Dose Volume Histogram: DVH) を取得し、各臓器の被曝線量を算出した。解析に用いる骨は、全ての治療計画用 CT において撮影範囲に含まれていた第 5 頸椎から第 12 胸椎の椎骨および全ての肋骨、胸骨と定めた。

治療に伴う有害事象は CTCAE の version 4.0 を用いて評価を行った。

②統計解析

全生存期間 (Overall Survival: OS)、無増悪生存期間 (Progression Free Survival: PFS)、領域内制御期間 (LocoRegional Control: LRC)、無遠隔再発生存期間 (Distant Metastasis Free Survival: DMFS) の解析に Kaplan-Meier 法および Log-rank 検定を用いた。各生存期間の起算日は放射線治療の開始日とした。患者背景と疾患背景の差異については Fisher の正確検定を行った。年齢、WBC、ALC、ANC、NLR、DVH の各パラメータについては Welch の t 検定を用いて比較を行った。各背景因子と線種の相関については、多変量解析として赤池情報量基準を用いたステップワイズ法による多重ロジスティック回帰分析も行った。

これらの統計解析は、多変量解析のみ The R Foundation for Statistical Computing による R version 3.5.2 を元にした EZR version 1.40 を用いて行い、その他すべての解析を IBM 社製の SPSS Statistics version 26 を用いて行った。統計学的に有意差を認める条件は p 値 <0.05 とした。

4) 倫理

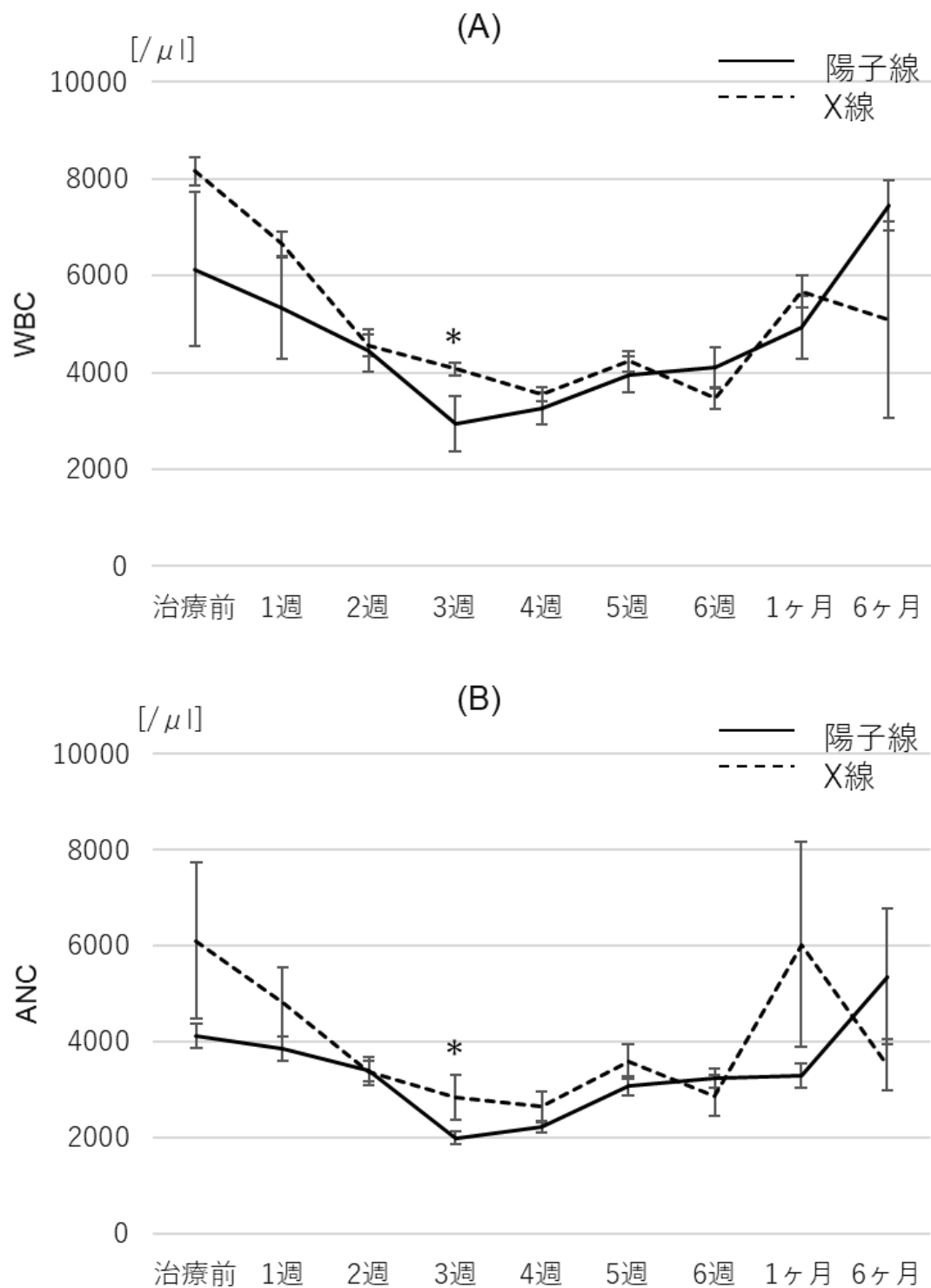
各症例の治療方針は筑波大学附属病院内のキャンサーボードを経て決定され、文書によるインフォームドコンセントを取得した上で行われた。また本研究におけるデータ収集および解析はヘルシンキ宣言に則り、院内倫理委員会の許可を得て行われた(R02-284)。

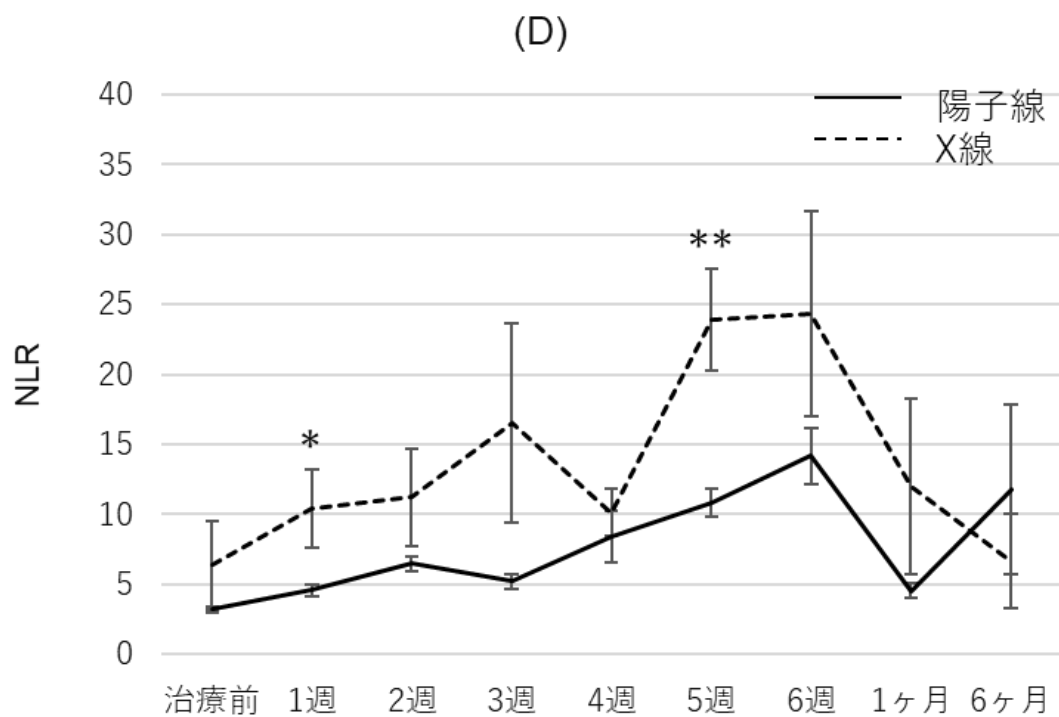
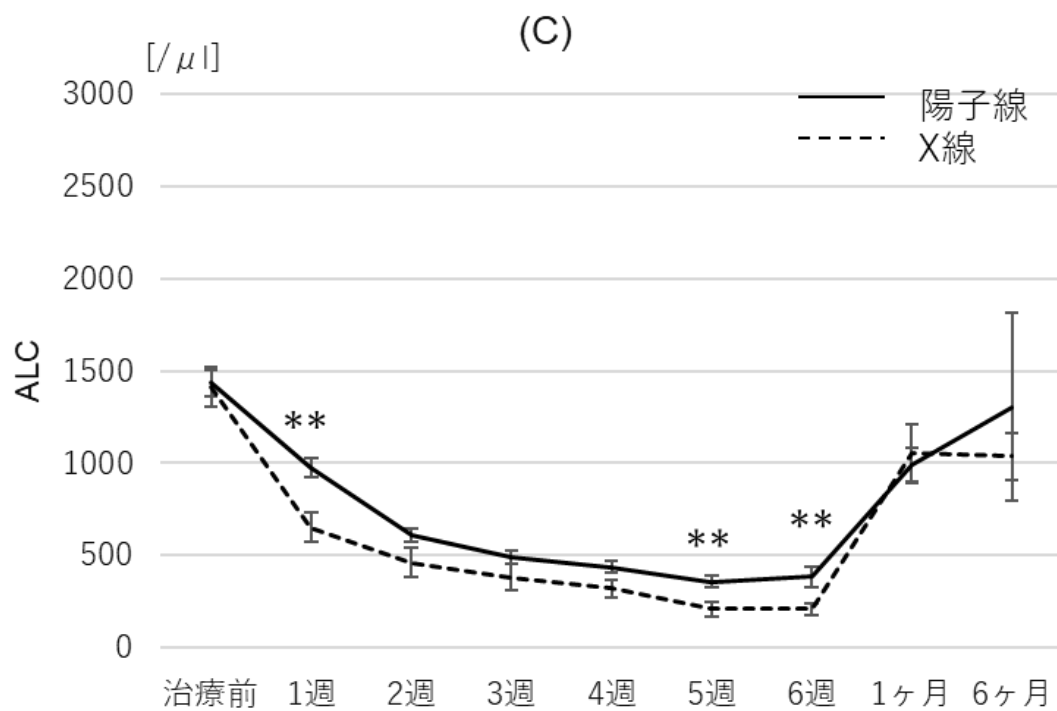
6. 結果

照射開始直前および照射開始後 1-6 週、照射終了後 1 ヶ月、照射終了後 6 ヶ月の WBC および ALC、ANC、NLR を図 2 に示す。WBC および ANC は照射期間の前半で X 線治療群が高い傾向にあった。一方で ALC と NLR は陽子線治療群で維持される傾向が見られた。統計学的には、治療開始後 1 週 ($p=0.002$)、5 週 ($p=0.006$)、6 週 ($p=0.009$) の時点で ALC が陽子線治療群で有意に高く、治療開始後 5 週の時点では NLR も有意に低かった ($p=0.003$)。治療終了後 1 ヶ月および 6 ヶ月の時点では、陽子線治療群と X 線治療群のいずれにおいても照射期間中と比較して ALC、NLR とともに改善傾向にあり、また両群間で有意差は見られなかった。

両治療群間の進行度の偏りを考慮し、Stage II 以上の症例に絞った解析も行ったが、同様の傾向が認められた(図 3)。

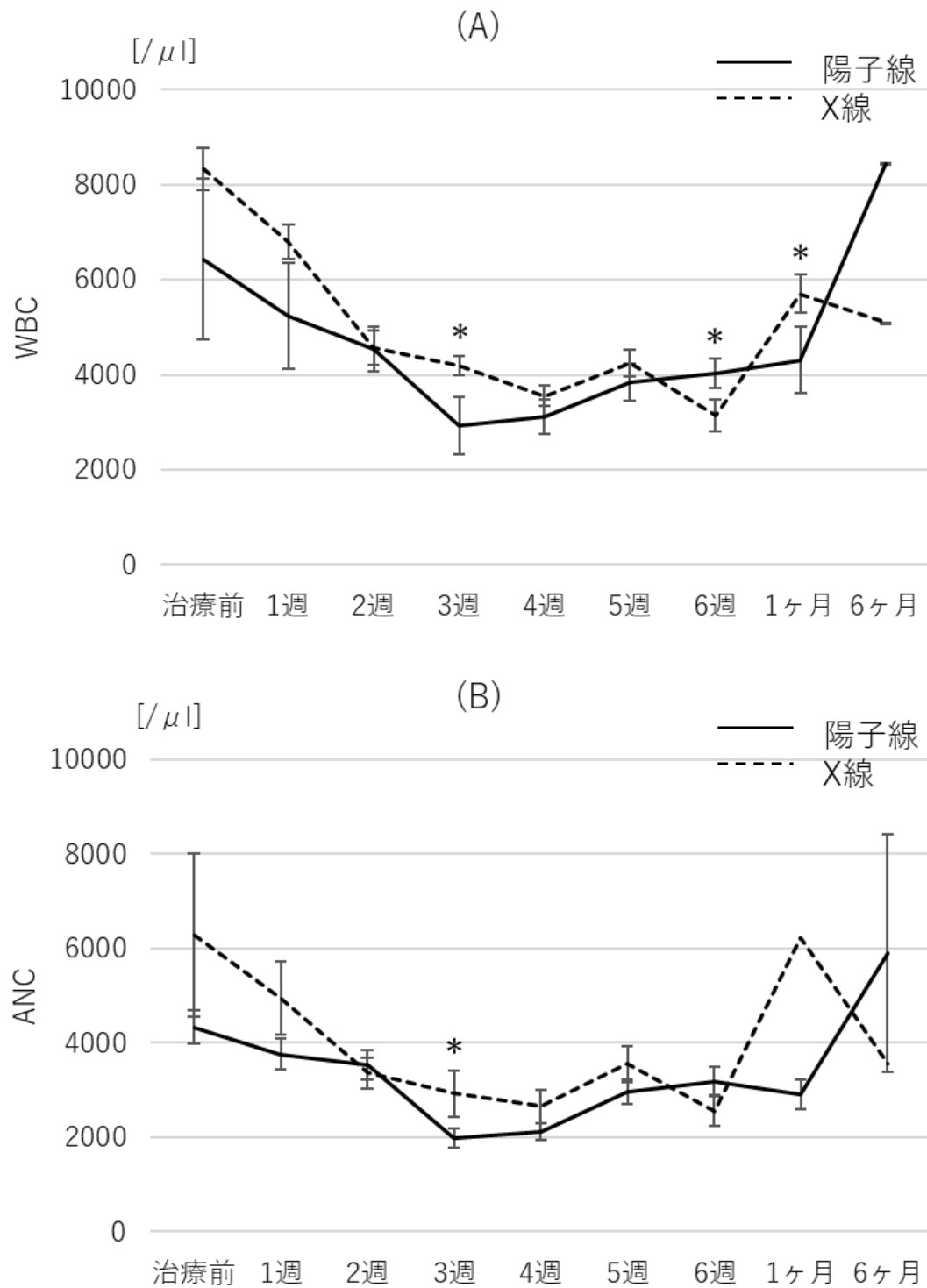
図 2 全症例における血液データの推移

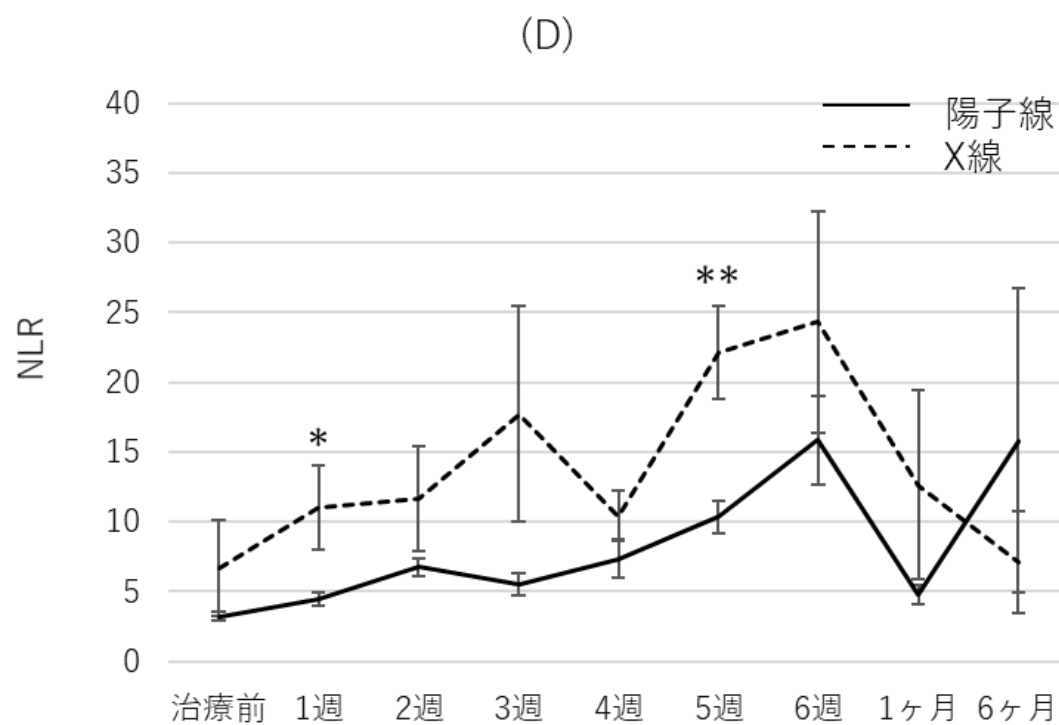
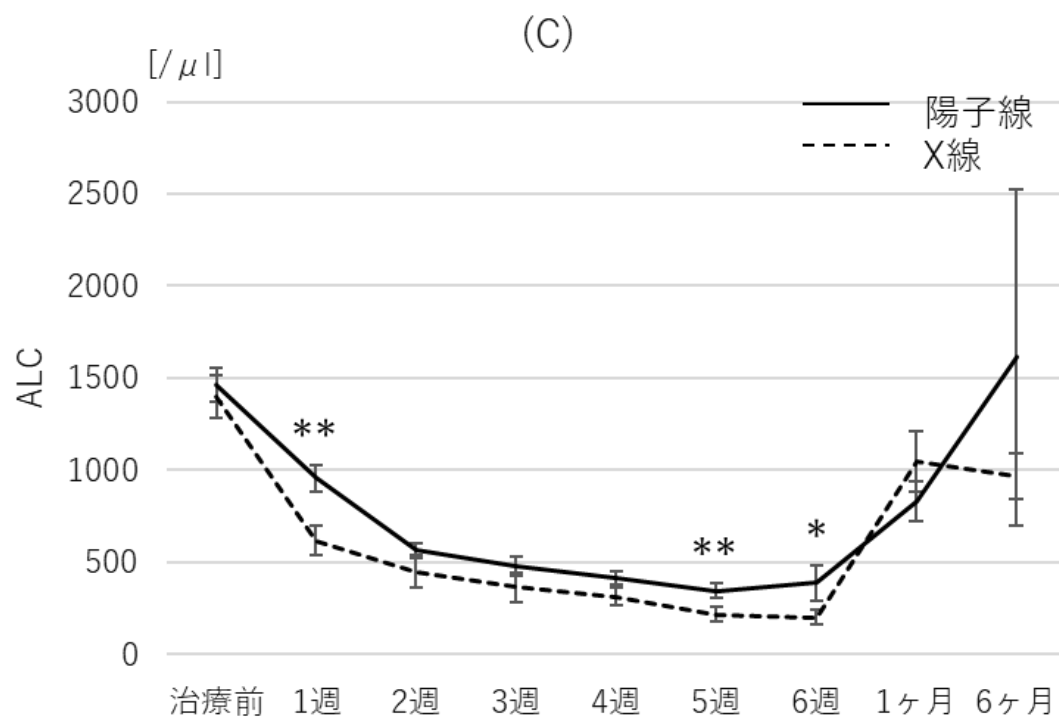




** : $p < 0.05$ * : $p < 0.1$

図 3 Stage II 以上の症例における血液データの推移





** : $p < 0.05$ * : $p < 0.1$

リンパ球数減少の指標として照射期間中の ALC の最低値(minimum Absolute Lymphocyte Count: ALCmin)および NLR の最高値(maximum Neutrophil-Lymphocyte Ratio: NLRmax)を用いることとした。ALCmin については全体の中央値から近く、また CTCAE でリンパ球数減少 Grade 4 と定義されている 200 をカットオフ値と定めた。NLRmax について一定の基準とされる値は存在しないが、NLR を予後予測因子として検討した既報[36-39]にならって、解析対象の中央値を元に 20 をカットオフ値として設定した。患者背景の各因子と ALCmin および NLRmax の関係性について解析した結果を表 2 に示す。どちらの指標においてもリンパ球数が保たれた群には陽子線治療症例が多く、また ALCmin が 200 以上に保たれた群は 200 未満の群と比較して有意に年齢が若く、臨床病期が早期である傾向が見られた。一方で総線量については、NLRmax が 20 未満に保たれた群において、60Gy を超えて投与された症例が有意に多かった。

同様の解析を陽子線治療患者のみに対して行ったところ、有意差を示す因子は見られなかった(表 3)。

表 2 リンパ球数減少に関わる背景因子(全症例)

	ALCmin			NLRmax		
	<200 n=35	≥200 n=34	p値	<20 n=38	≥20 n=31	p値
年齢中央値	71 [54-82]	69 [51-79]	0.048	70 [51-81]	71 [59-82]	0.227
性別						
男	28 (80.0%)	29 (85.3%)	0.752	29 (76.3%)	28 (90.3%)	0.202
女	7 (20.0%)	5 (14.7%)		9 (23.7%)	3 (9.7%)	
照射前ECOG PS						
0	23 (65.7%)	27 (79.4%)	0.246	31 (81.6%)	19 (61.3%)	0.087
1	10 (28.6%)	7 (20.6%)		7 (18.4%)	10 (32.3%)	
2	2 (5.7%)	0 (0%)		0 (0%)	2 (6.5%)	
照射前血清アルブミン値						
≥3.5	26 (45.6%)	31 (54.4%)	0.11	23 (40.4%)	34 (59.6%)	0.119
<3.5	9 (75.0%)	3 (25.0%)		8 (66.7%)	4 (33.3%)	
占拠部位						
頸部	0 (0%)	1 (2.9%)	0.287	1 (2.6%)	0 (0%)	0.267
胸部上部	7 (20.0%)	8 (23.5%)		9 (23.7%)	6 (19.4%)	
胸部中部	18 (51.4%)	16 (47.1%)		19 (50.0%)	15 (48.4%)	
胸部下部	10 (28.6%)	6 (17.6%)		6 (15.8%)	10 (32.3%)	
腹部	0 (0%)	3 (8.8%)		3 (7.9%)	0 (0%)	
臨床病期 (UICC 7版)						
I	8 (22.9%)	16 (47.1%)	0.045	15 (39.5%)	9 (29.0%)	0.449
≥ II	27 (77.1%)	18 (52.9%)		23 (60.5%)	22 (71.0%)	
線種						
陽子線	22 (62.9%)	32 (94.1%)	0.003	36 (94.7%)	18 (58.1%)	<0.001
X線	13 (37.1%)	2 (5.9%)		2 (5.3%)	13 (41.9%)	
総線量 [Gy(RBE)]						
≤ 60	26 (74.3%)	20 (58.8%)	0.208	21 (55.3%)	25 (80.6%)	0.039
>60	9 (25.7%)	14 (41.2%)		17 (44.7%)	6 (19.4%)	

表 3 リンパ球数減少に関わる背景因子(陽子線治療症例)

	ALCmin			NLRmax		
	<200 n=22	≥200 n=32	p値	<20 n=36	≥20 n=18	p値
年齢中央値	72 [54-81]	69 [51-79]	0.064	70 [51-81]	71 [64-79]	0.473
性別						
男	16 (72.7%)	27 (84.4%)	0.324	27 (75.0%)	16 (88.9%)	0.301
女	6 (27.3%)	5 (15.6%)		9 (25.0%)	2 (11.1%)	
治療前ECOG PS						
0	17 (77.3%)	26 (81.2%)	0.743	30 (83.3%)	13 (72.2%)	0.475
1	5 (22.7%)	6 (18.8%)		6 (16.7%)	5 (27.8%)	
治療前血清アルブミン値						
≥3.5	18 (81.8%)	29 (90.6%)	0.425	32 (88.9%)	15 (83.3%)	0.674
<3.5	4 (18.2%)	3 (9.4%)		4 (11.1%)	3 (16.7%)	
占拠部位						
頸部	0 (0%)	1 (3.1%)	0.337	1 (2.8%)	0 (0%)	0.184
胸部上部	3 (13.6%)	7 (21.9%)		8 (22.2%)	2 (11.1%)	
胸部中部	11 (50.0%)	15 (46.9%)		18 (50.0%)	8 (44.4%)	
胸部下部	8 (36.4%)	6 (18.8%)		6 (16.7%)	8 (44.4%)	
腹部	0 (0%)	3 (9.4%)		3 (8.3%)	0 (0%)	
臨床病期 (UICC 7版)						
I	7 (31.8%)	16 (50.0%)	0.264	15 (41.7%)	8 (44.4%)	1
≥ II	15 (68.2%)	16 (50.0%)		21 (58.3%)	10 (55.6%)	
総線量 [Gy(RBE)]						
≤60	14 (63.6%)	18 (56.2%)	0.779	19 (52.8%)	13 (72.2%)	0.242
>60	8 (36.4%)	14 (43.8%)		17 (47.2%)	5 (27.8%)	

陽子線と X 線の物理学的特性の違いが線量分布にどの程度影響しているか検証するため、それぞれの症例の治療に際して実際に設定された CTV1 と、骨および肺、心臓の DVH パラメータ (XGy 以上照射された体積の割合 (%): V_x) について、陽子線治療症例と X 線治療症例を比較した結果を表 4 に示す。照射範囲の広さを規定する CTV のうち、照射期間を通して最大のものとなる CTV1 については、陽子線治療症例の方が有意に大きかった。その一方で、陽子線治療群では骨および肺の V_5 - V_{50} 、心臓の V_5 および V_{20} - V_{50} がいずれも X 線治療群と比較し、有意に少なく抑えられている結果であった。

表 4 線種ごとの CTV1 および DVH パラメータ

	陽子線 (n=54)	X線 (n=15)	p値	
CTV1(cc)	467.49 [166.18-906.22]	346.93 [166.35-639.91]	0.044	
骨	V ₅	51.68% [41.22-62.14]	61.76% [49.01-74.51]	0.001
	V ₁₀	48.95% [38.59-59.31]	57.58% [44.99-70.17]	0.003
	V ₂₀	34.33% [25.60-43.06]	50.84% [38.15-63.53]	<0.001
	V ₃₀	15.60% [11.11-20.09]	42.22% [29.63-54.81]	<0.001
	V ₄₀	8.35% [5.50-11.20]	27.43% [14.51-40.35]	<0.001
	V ₅₀	4.66% [2.89-6.43]	10.01% [6.88-13.14]	<0.001
	V ₆₀	1.27% [0.31-2.23]	1.70% [0.32-3.08]	0.356
肺	V ₅	21.42% [2.32-31.46]	44.81% [26.60-55.73]	<0.001
	V ₁₀	17.02% [1.90-24.38]	36.09% [17.80-43.95]	<0.001
	V ₂₀	12.54% [1.33-18.86]	24.26% [9.52-30.99]	<0.001
	V ₃₀	7.45% [0.90-13.80]	15.86% [3.13-19.98]	<0.001
	V ₄₀	3.25% [0.37-9.27]	7.72% [1.62-11.65]	<0.001
	V ₅₀	1.38% [0-5.91]	3.54% [0.94-5.68]	0.002
	V ₆₀	0.19% [0-3.05]	0.22% [0-0.89]	0.867
心臓	V ₅	78.68% [19.48-98.32]	84.38% [24.91-98.04]	0.043
	V ₁₀	75.10% [17.23-95.96]	81.22% [21.50-95.63]	0.061
	V ₂₀	62.07% [6.92-89.36]	74.26% [17.79-89.55]	0.003
	V ₃₀	27.91% [3.92-51.37]	60.73% [15.10-81.63]	<0.001
	V ₄₀	19.09% [0.54-36.81]	40.08% [12.90-75.60]	<0.001
	V ₅₀	12.97% [0-24.01]	26.55% [8.46-58.80]	<0.001
	V ₆₀	3.50% [0-15.41]	4.69% [0.27-13.67]	0.326

V_x: XGy 以上照射された体積の割合(%)

次に線量分布の違いがリンパ球数減少に対して与える影響を調べるため、ALCmin 200 および NLRmax 20 で層別化し、同様に CTV1 および DVH パラメータを比較した結果をそれぞれ表 5 および表 6 に示す。ALCmin の高値、低値の 2 群間では CTV1 に統計学的な差はなかったが、NLRmax においては NLRmax が高かった群で有意に CTV1 が大きい結果であった。各臓器の DVH と ALCmin の関係については、骨の V_5 - V_{50} 、肺の V_5 および V_{10} 、心臓の V_{20} - V_{50} が ALCmin 200 以上の群で有意に低い結果であった。NLRmax についても同様の傾向がみられ、骨の V_5 - V_{50} 、肺の V_5 - V_{30} 、心臓の V_5 - V_{50} が NLRmax 20 未満の群で有意に低かった。

表 5 ALCmin と CTV1 および DVH パラメータの関係

	ALCmin		単変量	
	<200 (n=35)	≥ 200 (n=34)	p値	
CTV1(cc)	493.34 [255.83-906.22]	438.36 [166.18-716.44]	0.143	
骨	V ₅	59.09% [49.79-68.39]	48.50% [36.96-60.04]	<0.001
	V ₁₀	55.63% [46.42-64.84]	45.88% [34.53-57.23]	0.001
	V ₂₀	43.18% [31.29-55.07]	32.50% [23.41-41.59]	<0.001
	V ₃₀	26.37% [11.05-41.69]	16.26% [8.74-23.78]	0.005
	V ₄₀	15.82% [3.24-28.4]	9.08% [3.93-14.23]	0.031
	V ₅₀	6.79% [3.29-10.29]	4.82% [2.64-7.00]	0.023
	V ₆₀	1.51% [0.35-2.67]	1.22% [0.27-2.17]	0.296
肺	V ₅	24.86% [12.88-55.73]	21.94% [2.32-50.54]	0.017
	V ₁₀	19.89% [10.26-43.95]	18.24% [1.90-41.04]	0.043
	V ₂₀	14.29% [6.45-28.99]	13.44% [1.33-30.99]	0.151
	V ₃₀	8.56% [3.13-19.98]	8.86% [0.90-19.50]	0.453
	V ₄₀	3.67% [0.37-11.55]	4.14% [0.48-11.65]	0.876
	V ₅₀	1.60% [0.00-5.68]	1.64% [0.10-5.91]	0.732
	V ₆₀	0.17% [0.00-1.59]	0.26% [0.00-3.05]	0.345
心臓	V ₅	81.23% [41.39-98.32]	78.20% [19.48-94.29]	0.116
	V ₁₀	76.64% [36.78-95.96]	74.87% [17.23-91.32]	0.153
	V ₂₀	68.47% [22.54-89.55]	59.20% [6.92-83.99]	0.018
	V ₃₀	35.69% [11.52-81.63]	27.07% [3.92-72.07]	0.004
	V ₄₀	21.89% [6.72-75.60]	19.30% [0.54-49.90]	0.019
	V ₅₀	15.14% [2.23-58.80]	12.75% [0.00-28.76]	0.022
	V ₆₀	4.00% [0.02-15.41]	3.00% [0.00-14.73]	0.294

V_x: XGy 以上照射された体積の割合(%)

表 6 NLRmax と CTV1 および DVH パラメータの関係

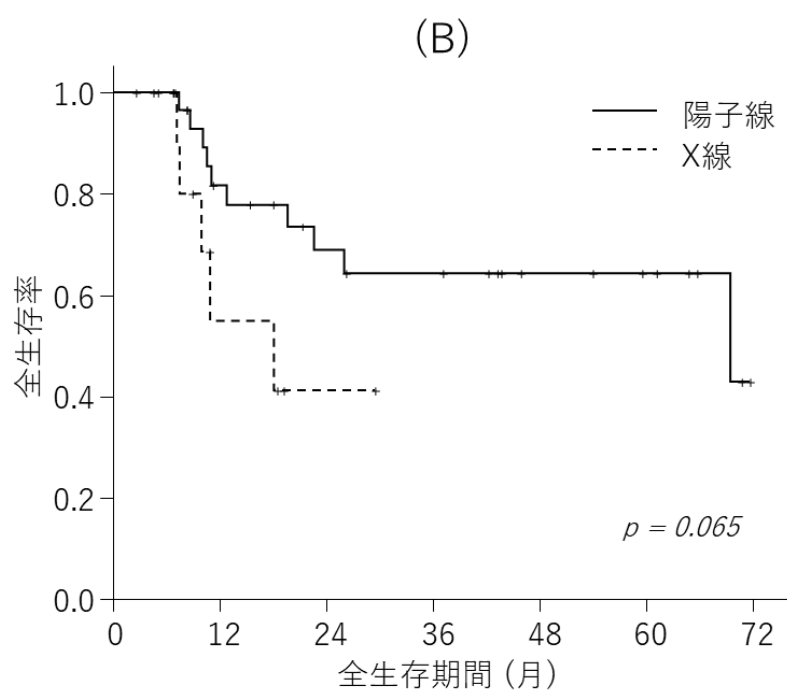
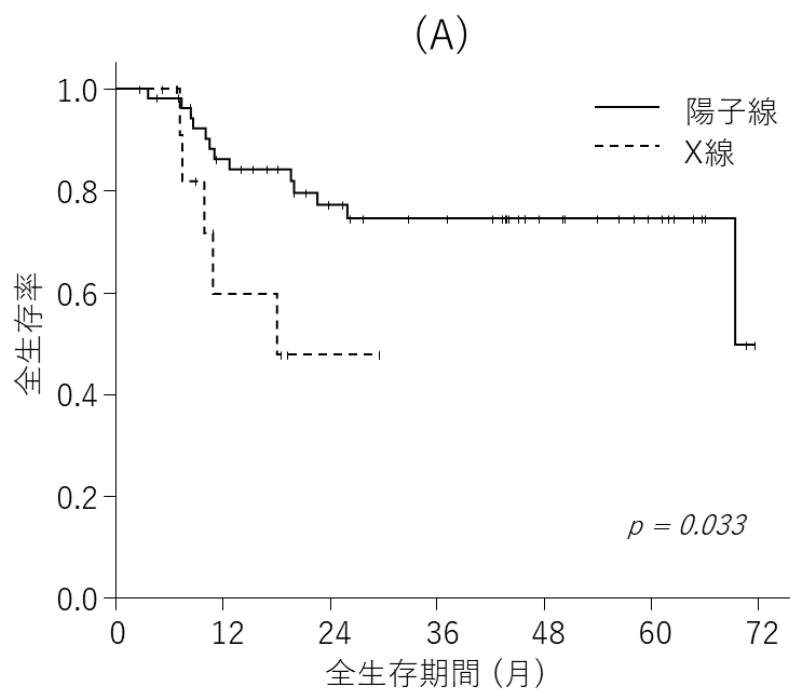
	NLRmax		単変量
	<20 (n=38)	≧ 20 (n=31)	p値
CTV1(cc)	414.90 [166.18-691.40]	538.88 [280.61-906.22]	0.001
骨	V ₅	49.27% [38.07-60.47]	<0.001
	V ₁₀	46.34% [25.50-57.18]	<0.001
	V ₂₀	32.56% [23.93-41.19]	<0.001
	V ₃₀	15.93% [9.30-22.56]	<0.001
	V ₄₀	8.73% [5.11-12.35]	0.019
	V ₅₀	4.76% [2.93-6.59]	0.013
	V ₆₀	1.32% [0.34-2.30]	0.871
肺	V ₅	20.51% [2.32-44.58]	0.001
	V ₁₀	16.96% [1.90-36.09]	0.003
	V ₂₀	12.54% [1.33-25.90]	0.009
	V ₃₀	7.61% [0.90-14.71]	0.031
	V ₄₀	3.73% [0.48-9.27]	0.221
	V ₅₀	1.55% [0.10-5.91]	0.477
	V ₆₀	0.27% [0.00-3.05]	0.31
心臓	V ₅	77.72% [19.48-94.29]	0.017
	V ₁₀	74.08% [17.23-91.32]	0.019
	V ₂₀	57.80% [6.92-79.69]	0.001
	V ₃₀	25.29% [3.92-69.29]	<0.001
	V ₄₀	18.52% [0.54-42.27]	0.001
	V ₅₀	12.18% [0.00-28.26]	0.001
	V ₆₀	3.00% [0.00-15.41]	0.297

V_x: XGy 以上照射された体積の割合(%)

観察期間中に、陽子線治療群で 13 例の死亡と 9 例の局所再発、7 例の遠隔転移再発が確認された。X 線治療群ではそれぞれ 5 例、5 例、4 例であった。これらをもとに算出された OS の Kaplan-Meier 曲線を図 4(A)に示す。2 年 OS は陽子線治療群で 77.2%、X 線治療群で 47.7%と算出され、有意に陽子線治療群で OS が良好であった($p=0.033$)。

表 1 に示したように陽子線治療群は Stage I の症例を多く含んでおり、これが生存率に影響を与えている可能性が考えられるため、Stage II 以上の症例のみを抽出して同様の解析を行った結果を図 4(B)に示す。Stage II 以上の症例においては、2 年 OS が陽子線治療群で 68.9%、X 線治療群で 47.7%と算出され、統計学的な有意差には至らなかった($p=0.065$)ものの、Kaplan-Meier 曲線上は陽子線治療群で生存率が高い傾向が見られた。

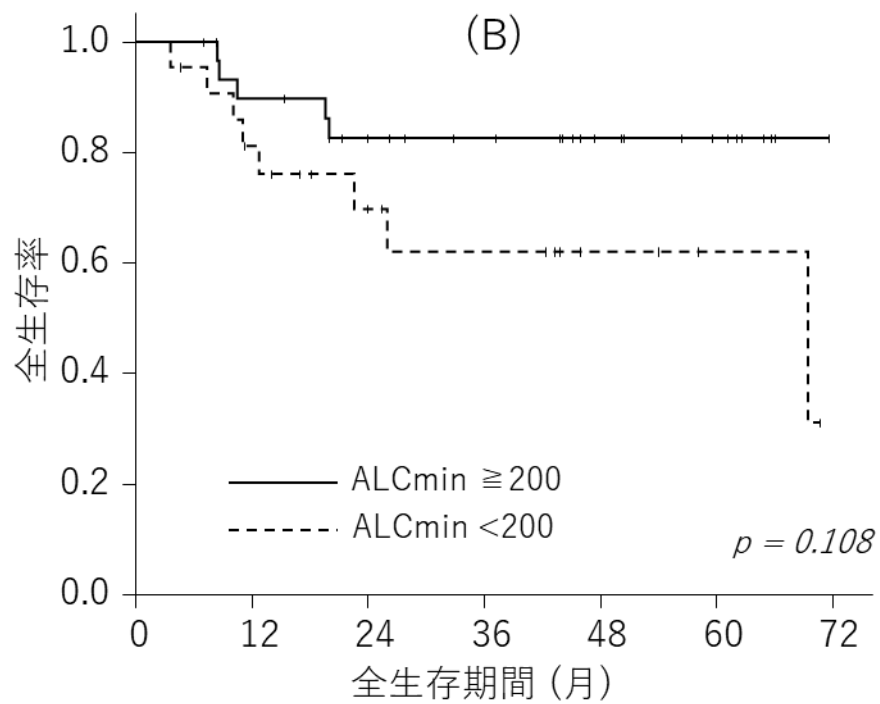
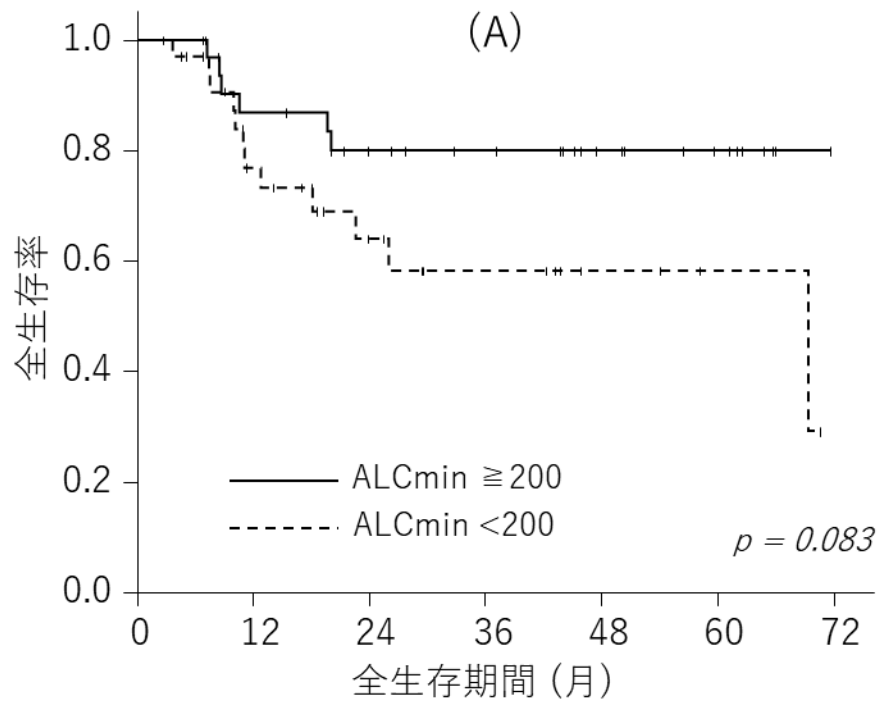
図 4 陽子線治療症例および X 線治療症例の全生存率

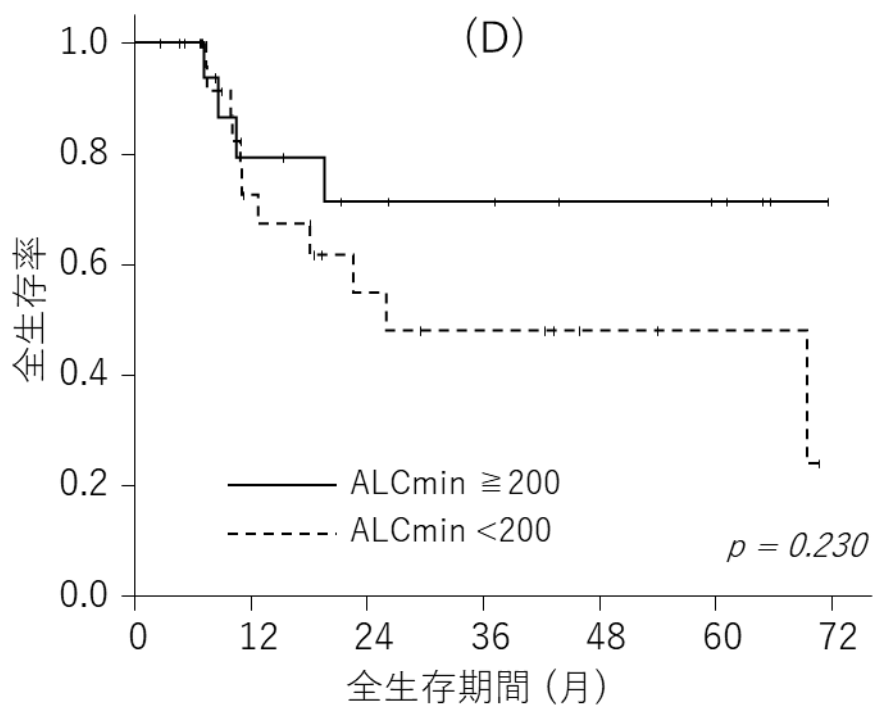
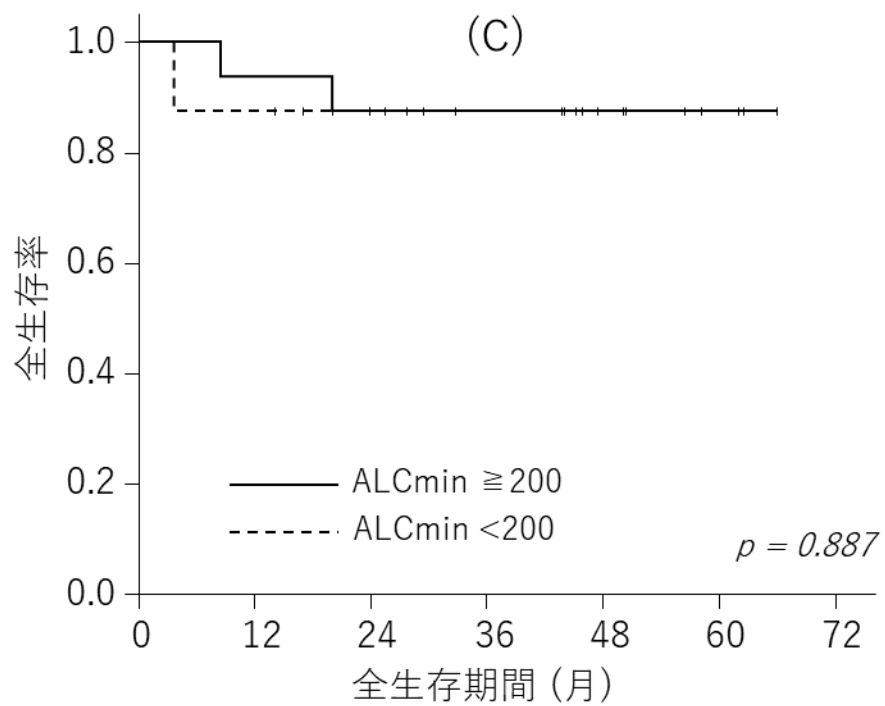


(A) : 全症例 (B) : Stage II 以上

全症例および陽子線治療症例、Stage I 症例、Stage II 以上の症例それぞれにおいて、ALCmin 200 で層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線を図 5 に示す。全症例および陽子線治療症例、Stage II 以上の症例において、ALCmin が 200 以上の群で生存率が高い傾向を示したが、有意差には至らなかった。

図 5 ALCmin と全生存率の関係



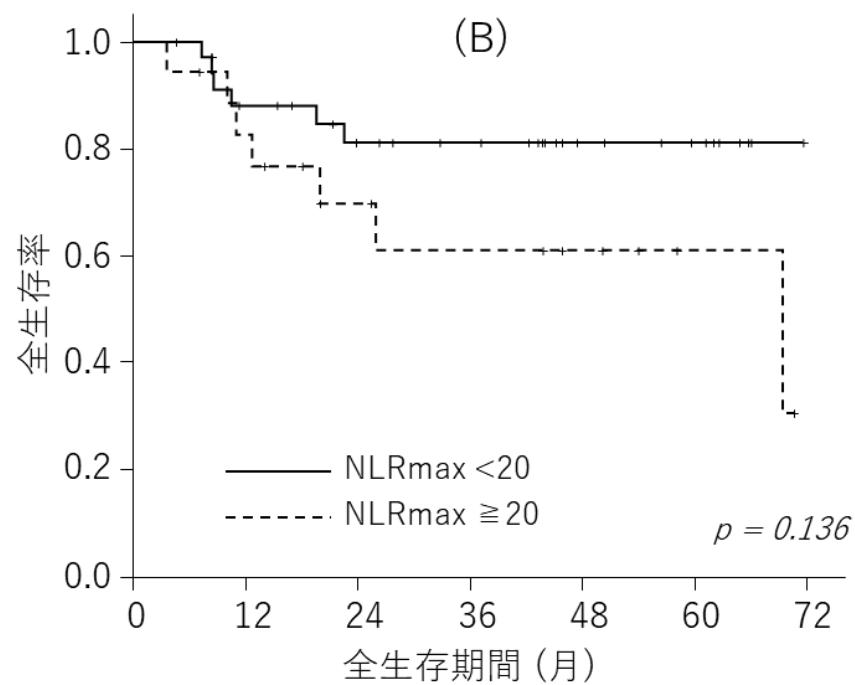
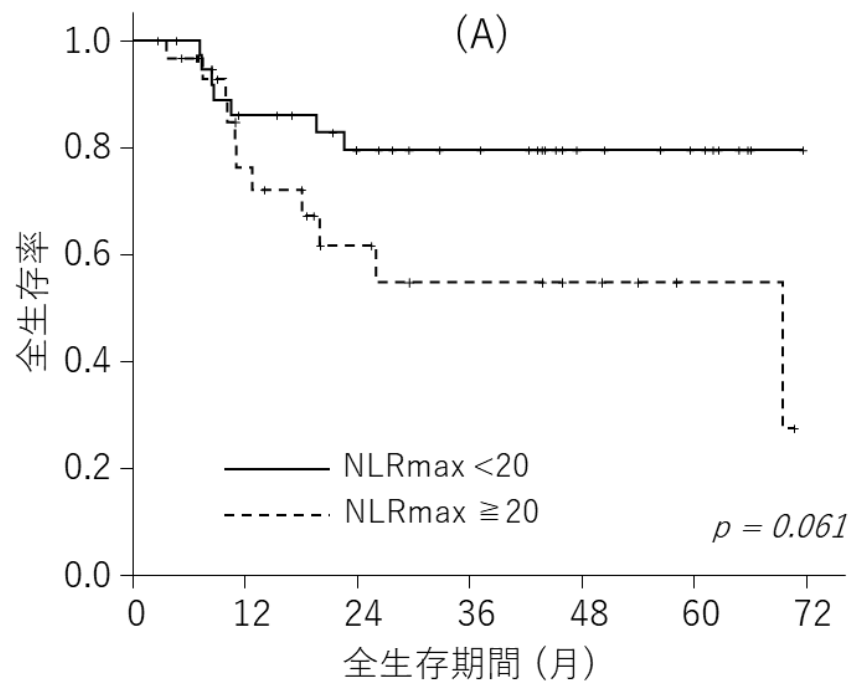


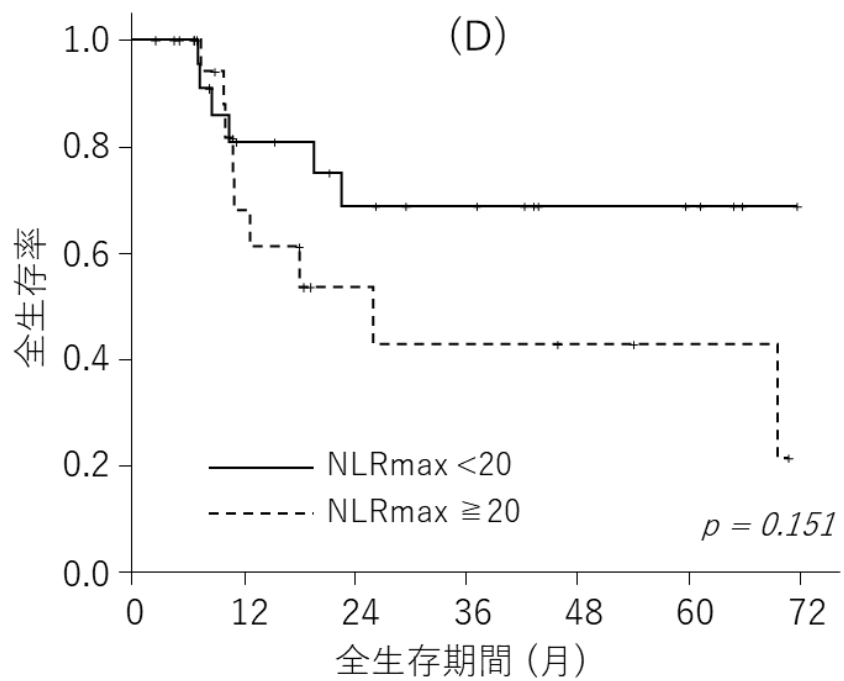
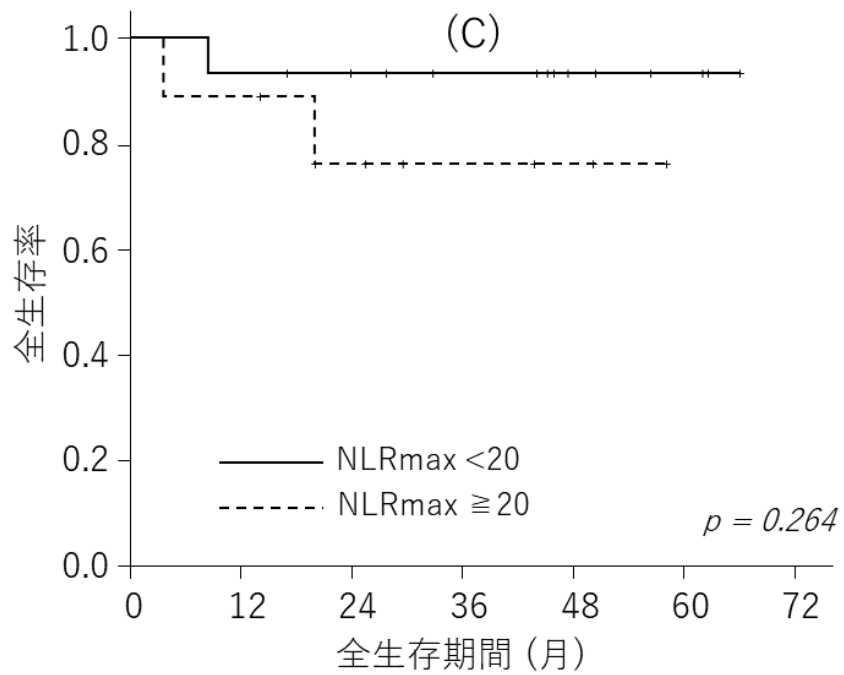
(A) : 全症例 (B) : 陽子線治療症例

(C) : Stage I 症例のみ (D) : Stage II 以上の症例

NLRmax についても同様に解析を行い、全症例および陽子線治療症例、Stage II 以上の症例において NLRmax 20 未満の群で生存率が高い傾向が見られたが、ALCmin 同様に有意差にはいずれも至らなかった (図 6)。

図 6 NLRmax と全生存率の関係





(A) : 全症例 (B) : 陽子線治療症例

(C) : Stage I 症例のみ (D) : Stage II 以上の症例

全症例および Stage I 症例、Stage II 以上の症例における 2 年 PFS および 2 年 LRC、2 年 DMFS を、それぞれの症例群の 2 年 OS とともに表 7 に示す。PFS は NLRmax が 20 未満に保たれた群で有意に良好であり、ALCmin が 200 以上に保たれた群で有意差には至らなかったが良好な傾向を示した。LRC はどちらの指標とも相関しなかった一方、DMFS は ALCmin 200 以上の群で長い傾向にあった。

表 7 リンパ球数減少と予後の関係

		OS [95%信頼区間]	p値	PFS [95%信頼区間]	p値
全患者	ALCmin				
	<200 (n=35)	64.0% [42.7 – 79.1]	0.083	53.3% [35.3 – 68.3]	0.053
	≥200 (n=34)	79.9% [60.6 – 90.4]		69.5% [50.6 – 82.3]	
	NLRmax				
	<20 (n=38)	79.5% [61.6 – 89.7]	0.061	68.1% [50.7 – 80.5]	0.038
	≥20 (n=31)	61.6% [38.5 – 78.2]		51.4% [31.7 – 68.1]	
Stage I	ALCmin				
	<200 (n=8)	87.5% [38.7 – 98.1]	0.887	87.5% [38.7 – 98.1]	0.763
	≥200 (n=16)	87.5% [58.6 – 96.7]		80.8% [51.4 – 93.4]	
	NLRmax				
	<20 (n=15)	93.3% [61.3 – 99.0]	0.264	86.2% [55.0 – 96.4]	0.177
	≥20 (n=9)	76.2% [33.2 – 93.5]		76.2% [33.2 – 93.5]	
Stage II 以上	ALCmin				
	<200 (n=27)	54.9% [30.3 – 74.0]	0.23	42.5% [23.4 – 60.4]	0.144
	≥200 (n=18)	71.4% [40.2 – 88.3]		59.8% [33.6 – 78.5]	
	NLRmax				
	<20 (n=23)	68.8% [42.7 – 84.8]	0.151	56.5% [34.3 – 73.8]	0.157
	≥20 (n=22)	53.5% [26.1 – 74.8]		40.8% [19.4 – 61.2]	
		LRC [95%信頼区間]	p値	DMFS [95%信頼区間]	p値
全患者	ALCmin				
	<200 (n=35)	81.6% [63.3 – 91.3]	0.678	73.8% [53.8 – 86.1]	0.093
	≥200 (n=34)	80.6% [61.5 – 90.9]		90.5% [73.4 – 96.9]	
	NLRmax				
	<20 (n=38)	82.3% [64.7 – 91.7]	0.163	83.9% [67.7 – 92.5]	0.855
	≥20 (n=31)	79.9% [60.6 – 90.4]		79.4% [56.7 – 91.1]	
Stage I	ALCmin				
	<200 (n=8)	100%	0.469	100%	0.508
	≥200 (n=16)	92.3% [56.6 – 98.9]		93.8% [63.2 – 99.1]	
	NLRmax				
	<20 (n=15)	92.3% [56.6 – 98.9]	0.448	93.3% [61.3 – 99.0]	0.465
	≥20 (n=9)	100%		100%	
Stage II 以上	ALCmin				
	<200 (n=27)	76.1% [54.0 – 88.6]	0.937	64.9% [40.9 – 81.2]	0.151
	≥200 (n=18)	69.9% [41.7 – 86.4]		86.6% [55.2 – 96.6]	
	NLRmax				
	<20 (n=23)	75.6% [50.7 – 89.1]	0.314	77.4% [53.8 – 90.0]	0.829
	≥20 (n=22)	72.0% [47.9 – 86.3]		67.9% [37.3 – 85.9]	

観察期間中に認められた晩期有害事象の CTCAE Grade の内訳と、線種ならびに ALCmin、NLRmax で層別化したものを表 8 に示す。

表 8 晩期有害事象

Grade	線種			ALCmin			NLRmax		
	陽子線 n=54	X線 n=15	p値	<200 n=35	≧200 n=34	p値	<20 n=38	≧20 n=31	p値
心嚢液貯留									
0	50 (92.6%)	13 (86.7%)	0.604	31 (88.6%)	32 (94.1%)	0.673	36 (94.7%)	27 (87.1%)	0.397
2	4 (7.4%)	2 (13.3%)		4 (11.4%)	2 (5.9%)		2 (5.3%)	4 (12.9%)	
胸水貯留									
0	47 (87.0%)	12 (80.0%)	0.271	27 (77.1%)	32 (94.1%)	0.118	35 (92.1%)	24 (77.4%)	0.28
1	4 (7.4%)	3 (20.0%)		6 (17.1%)	1 (2.9%)		2 (5.3%)	5 (16.1%)	
2	3 (5.6%)	0 (0%)		2 (5.7%)	1 (2.9%)		1 (2.6%)	2 (6.5%)	
放射線性肺臓炎									
0	52 (96.3%)	15 (100%)	1	35 (100%)	32 (94.1%)	0.239	36 (94.7%)	31 (100%)	0.498
1	2 (3.7%)	0 (0%)		0 (0%)	2 (5.9%)		2 (5.3%)	0 (0%)	

全 69 症例のうち 6 例で心嚢液貯留が、10 例で胸水貯留が確認されたが、一般に重篤な有害事象とされる Grade 3 以上の有害事象は見られなかった。またそれぞれの晩期有害事象の発生率については、線種ならびに ALCmin、NLRmax のいずれとも有意な相関は示さなかった。

7. 考察

1) 同時化学放射線療法中のリンパ球数減少に関与する因子

放射線治療は外科切除や化学療法といった他の治療手段と同様に、一般的には免疫能を低下させる治療として知られている。放射線治療に伴うリンパ球数減少は、特に化学療法を併用した場合や、広い範囲の照射を行った場合に多く見られる有害事象である[40]。食道癌に対する根治的な CCRT は所属リンパ節領域への予防的な照射を行うため照射範囲が広く、リンパ球数減少を引き起こしやすい疾患と言える。実際、食道癌に対する放射線治療において、Grade 4 のリンパ球数減少が 27-45%の症例で起こったと報告されている[29-31]。

放射線治療に伴うリンパ球数減少は、リンパ球の放射線感受性が非常に高いことによって引き起こされ则认为られており、Nakamura らは *in vitro* の実験結果から、T リンパ球の半数致死線量は 2Gy、90%致死線量もわずか 3Gy であったと報告している[41]。このことから循環血液中のリンパ球の被曝がリンパ球数減少と関係する仮説が考えられており、肺や心臓、骨髄といった循環血液のプールとなり得る臓器の被曝線量が、放射線治療に伴うリンパ球数減少の予測因子として注目されている。

食道癌においてもこの仮説を支持する報告が複数なされている。XuらはX線を用いたCCRTにおいて、肺 V_{10} および心臓 V_{10} が Grade 4 のリンパ球数減少と相関していた[42]と報告している。一方で骨髄への放射線照射もリンパ球数減少を引き起こすとされ、食道癌では胸椎の V_5 から V_{40} が ALCmin や Grade 4 のリンパ球数減少と相関することが報告されている[43,44]。

本研究においても胸部の骨や肺、心臓が照射される程度を表すDVHパラメータの多くが ALCmin および NLRmax に影響を与えることを表5と表6で示した。骨に関しては先行研究と解析対象の骨の定義が異なっている点があるものの、概ね同程度の線量に由来するパラメータが影響している結果であった。また肺については先行研究でも相関していた V_{10} に加えて、 V_5 も ALCmin・NLRmax とともに相関する結果であった。肺癌の放射線治療においては肺の V_5 がリンパ球数減少に影響すること[26,45]が報告されており、胸部照射時のリンパ球数減少に影響する肺のパラメータとして V_5 も妥当であると考えられる。一方で心臓のDVHについては、先行研究では V_{10} のみ ALCmin と相関した[46]と報告されているのに対し、本研究では V_{20} から V_{50} とやや高い線量域が影響する結果となった。リンパ球の非常に低い耐容線量からは比較的低

線量の被曝体積が影響することが考えやすいが、食道癌の CCRT においては解剖学的な位置関係のために X 線と陽子線のどちらを用いても 20Gy 程度の心臓の被曝は避けがたい。実際、今回の解析においても両治療群間で V5-V50 まで広く有意差は付いたものの、V5-V20 では両群間の差は比較的小さいものであった(表 4)。このことによって先行研究で示されてきたような比較的低い線量域の影響は統計学的に検出しづらくなっていた可能性が考えられる。

本研究では上述した DVH パラメータの他に、線種の違い、照射開始時点での年齢、臨床病期、総線量もまた照射期間中のリンパ球数減少に影響を与えていた(表 2)。これらのうち臨床病期および総線量は放射線の線種間でも有意差をもって異なっていた因子であったため、交絡を避けるために陽子線治療を受けた症例のみに絞って解析を行った(表 3)。高齢は依然として Grade 4 のリンパ球数減少と相関する傾向にあったが、それ以外の臨床病期、総線量は相関しない結果となった。このことから、背景因子の中で最も ALCmin 減少および NLR 上昇に関わる因子は線種の違いであることが推測された。

2) リンパ球数と治療成績の関係

近年、複数の悪性腫瘍において放射線治療に伴うリンパ球数減少とその治療成績が相関することが報告されている[24-30,47]。このことから照射期間中のリンパ球数を維持することが予後の改善に寄与する可能性が考えられ、どのようにすれば維持できるか、に関する研究が進められている。Davuluri らはリンパ球数減少と食道癌患者の生命予後の関係について、照射期間中に Grade 4 のリンパ球数減少が生じた症例では OS の中央値が 2.8 年であったのに対し、Grade 2 以下の群では 5.0 年と有意に良好であったと報告している。同様に、PFS の中央値も Grade 4 の症例で 1.1 年、Grade 3 以下の群で 5.1 年とリンパ球数が維持された群で有意に良好であった[29]。

従来、放射線治療の抗腫瘍効果は二重鎖切断を中心とした DNA の損傷によって腫瘍細胞を細胞死に至らしめることで発揮されと考えられてきた。しかしながら、放射線照射によって惹起される免疫応答もまた放射線治療の抗腫瘍効果に関与していることを示すデータが集積されつつある。古くは 1950 年代に、放射線単独療法後に照射野外の離れた腫瘍が縮小する現象が報告され、アブスコパル効果と呼ばれてきた[48]が、その当時はどのような免疫反応が生じているかの詳細は分かっていなかった。近年、放射線治療と免疫チェックポイント阻害薬の併用

が、局所進行非小細胞肺癌の予後の改善をもたらした[49]ことを皮切りに、放射線治療と免疫応答の関係性に再び注目が集まっており、分子生物学と免疫学の革新的な進歩でそのメカニズムについても徐々に解明されつつある。

照射を受けた腫瘍細胞では DNA 損傷の他にも、様々な分子の細胞表面への発現や細胞外への放出が起こることが知られており、これらの内いくつかはリンパ球を介した免疫応答に対して影響を与えることが知られ始めている。一例としてヒトの細胞表面に普遍的に発現している免疫関連分子である主要組織適合遺伝子複合体 (Major Histocompatibility Complex: MHC) クラス I への影響が挙げられる。MHC クラス I は通常、ウイルス感染などで発生した細胞内の抗原を細胞傷害性 T リンパ球 (Cytotoxic T-Lymphocyte: CTL) に提示し、当該細胞の排除を行っている[50]。腫瘍化した細胞においても本来は MHC クラス I を介した抗原提示が行われるが、MHC クラス I の発現を低下させることで免疫応答を逃れる腫瘍細胞の存在が知られている[51]。放射線の照射は腫瘍細胞の MHC クラス I の発現を増加させることがわかっており、CTL による腫瘍細胞の排除が照射によって促進されと考えられている[52-54]。別の細胞表面分子として、放射線の照射は Fas

の発現を増加させることも知られている[52,55]。Fas は異常な細胞を認識した CTL が細胞を死に至らしめる際に必要となる分子の 1 つであり、CTL の Fas リガンドと結合することでアポトーシスを引き起こすシグナルが異常細胞に送られる。そのため Fas の発現量の増加は CTL を介した腫瘍細胞の排除を強めると考えられ、実際に Chakraborty らの細胞実験および動物実験により、放射線の照射が腫瘍細胞表面への Fas 発現を増加させ、これを介して抗原特異的な CTL による腫瘍細胞の排除が促進されることが示されている[55]。

また直接的な CTL の活性化のみならず、樹状細胞を介した間接的な CTL の活性化も照射によって引き起こされることが知られており[56]、これに関与する分子についても解明が進められている。その 1 例として、照射を受けた腫瘍細胞がアポトーシスに至る過程ではカルレチクリンが細胞表面に移行することが知られており、移行したカルレチクリンは樹状細胞に対する”eat me”シグナルとして機能し、貪食を促すことがわかっている[57]。また細胞死に至った腫瘍細胞から細胞外へ放出される分子の 1 つとして HMGB1 が知られている。HMGB1 は樹状細胞の Toll-like 受容体に結合することで、樹状細胞のリンパ節への遊走を促し、またリンパ球への抗原提示能力を獲得させることで、間接的に

腫瘍特異的な CTL の増殖や活性化に関与することがわかっている [58,59]。

このように放射線照射後の腫瘍細胞で起こる変化が様々な経路を介してリンパ球の関わる免疫応答を賦活化している一方で、放射線治療自体はリンパ球数を減少させる要因の一つでもある。この二面性から、放射線治療に伴うリンパ球数減少を抑制することが、治療成績に良い影響を与えるのではないかと推測されている。

本研究では Grade 4 のリンパ球数減少に相当する ALCmin 200 に加えて、NLRmax 20 を予後因子と仮定して解析を行った。照射期間中のリンパ球数が高く維持された群で OS、PFS、DMFS が良好な傾向にあり、PFS については NLRmax が 20 未満に保たれた群で有意に良好であった(表 7)。先行研究が腺癌を組織型の主体としていた一方で、本邦を含めたアジア諸国で主体となる組織型は扁平上皮癌とされており [1,32]、本研究の解析対象も同様に扁平上皮癌が大多数を占めていた(表 1)。症例数が少ないために有意差に至らなかった項目が多かったと思われるが、今回の研究結果から組織型の違いを問わず、食道癌に対する CCRT 中のリンパ球数減少は治療成績の予測因子になりうること、リンパ球数減少は放射線治療における肺、心臓、骨の DVH パラメータ

と相関することを示唆する結果であった。また、DMFS が照射期間中のリンパ球数減少と相関する傾向にあった一方で、LRC は相関しない結果であった(表 7)。このことは、リンパ球数の維持は局所効果よりも免疫応答を介して照射野外の微小転移の制御に関与している可能性を示唆するものと考えられる。

3) 陽子線治療と X 線治療の差異

本研究では、陽子線治療は X 線治療と比較して骨や肺、心臓の被曝線量を低減できること(表 4)、照射期間中のリンパ球数減少を抑制すること(図 2, 図 3)、結果的に OS が良好であること(図 4)、を示した。

過去の研究から食道癌に対する CCRT において陽子線を用いることで、肺や心臓の被曝線量が抑えられ、結果として肺や心臓の晩期有害事象を低減できることが報告されており[21-23,29]、これまではこの晩期有害事象の軽減が予後の改善に寄与すると考えられていた。しかしながら本研究の解析対象においては、既報同様に陽子線治療群で肺および心臓の被曝線量を低減できていた一方で、両治療群で晩期有害事象の発症率に明らかな差は認められなかった(表 8)。それにもかかわらず、陽子線治療は X 線治療と比較して OS が良好であったことから、陽子

線治療によって宿主の免疫機能が維持された結果、治療成績の向上に結び付いた可能性が考えられる。

照射範囲とリンパ球数減少の関係について、Fang らは食道癌に対する陽子線治療と IMRT を比較した報告の副次的な結果として、Grade4 のリンパ球数減少は標的体積が大きいほど起こりやすく OS が不良であったと報告している[31]。一般的に標的体積が大きい症例は、腫瘍が大きく広範囲に進展して臨床病期が進行していることが多いが、本研究では原発の占拠部位に応じた所属リンパ節領域への照射を原則としたため、臨床病期の進行した症例が X 線治療群に多かったにもかかわらず、CTV1 は X 線治療群よりも陽子線治療群で有意に大きかった(表 4)。それにもかかわらず、陽子線治療群の方がリンパ球数維持を達成できたこと、陽子線治療群のみを対象とした解析でもリンパ球数減少が高度、あるいは NLR が高かった症例で予後が不良であったことから、骨、肺、および心臓の被曝線量を可能な限り低減することは、照射期間中のリンパ球数を維持し、治療成績を改善し得る手段であることが示唆される。

4) 本研究の問題点

本研究にはいくつかの問題点が存在する。第一に、本研究の解析対象は総数で 69 例と小規模であり、また陽子線治療と X 線治療を比較する都合から、本来陽子線のみで照射を行いたい局所の高度な進展のために、比較的準備期間の短い X 線で照射を開始してから陽子線での照射に切り替える手法を選択せざるを得なかった進行症例が除外されている。その結果、陽子線治療群 54 例に対して X 線治療群 15 例とサンプルサイズが偏っており、また PS や臨床病期、総線量といった患者背景および疾患背景にも偏りが生じている。これらの偏りが解析結果に影響を与えている可能性は否定できない。

第二に、単施設の後方視的解析であることから、治療手段の選択に際してバイアスが生じている可能性がある点が挙げられる。本邦における食道癌に対する陽子線治療は現状では先進医療として提供されているため、300 万円近い治療費の全額を患者が負担する必要がある一方で、X 線治療は保険診療として行われている。方法の章で述べた通り、治療適応はいずれの治療法であっても同一の基準で検討を行っているが、臨床場においてはこのような経済的負担の観点から治療法の選択が行われるケースも多く、患者の経済的状況が予後に影響を与えている可能性は否定できない。

これらの制約を克服するためには、大規模な前向き多施設共同研究のように質の高い研究の実施が必要である。

8. 結論

食道癌の CCRT において、陽子線の利用は骨や肺、あるいは心臓の被曝線量を低減し、照射期間中のリンパ球数減少を抑制することを示した。加えて照射期間中のリンパ球数減少を抑制することが治療成績の改善に寄与できる可能性を示した。類似した結果は腺癌を主体とする集団を対象とした欧米の報告にはあるが、本研究は本邦およびアジア諸国の主流である扁平上皮癌を主体とした集団でも成立することを示した、最初の報告である。

9. 参考文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;**68**:394–424.
2. National Cancer Registry, Ministry of Health, Labour and Welfare. Cancer Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan. 国立がん研究センター がん統計.
3. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ *et al.* Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;**17**:855–83.
4. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T *et al.* Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1. *Esophagus* 2019;**16**:1–24.
5. Ishida K, Ando N, Yamamoto S *et al.* Phase II Study of Cisplatin and 5-Fluorouracil with Concurrent Radiotherapy in Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9516). *Jpn J Clin Oncol* 2004;**34**:615–9.
6. Kato H, Sato A, Fukuda H *et al.* A Phase II Trial of Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol* 2009;**39**:638–43.
7. Kato K, Muro K, Minashi K *et al.* Phase II Study of Chemoradiotherapy With 5-Fluorouracil and Cisplatin for Stage II–III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: JCOG Trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol* 2011;**81**:684–90.
8. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A *et al.* Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer: Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999;**281**:1623–7.
9. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ *et al.* INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 2002;**20**:1167–74.

10. Murakami Y, Takahashi I, Nishibuchi I *et al.* Long-term results of definitive concurrent chemoradiotherapy for patients with esophageal submucosal cancer (T1bN0M0). *Int J Clin Oncol* 2015;**20**:897–904.
11. Wang W, Chen D, Sang Y *et al.* Endoscopic resection versus esophagectomy for patients with small-sized T1N0 esophageal cancer: A propensity-matched study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;**45**:101543.
12. Ando N, Kato H, Igaki H *et al.* A Randomized Trial Comparing Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Preoperative Chemotherapy for Localized Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 2012;**19**:68–74.
13. Ito H, Itasaka S, Sakanaka K *et al.* Long-term complications of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer using the classical method. *J Radiat Res (Tokyo)* 2017;**58**:106–13.
14. Morota M, Gomi K, Kozuka T *et al.* Late Toxicity After Definitive Concurrent Chemoradiotherapy for Thoracic Esophageal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol* 2009;**75**:122–8.
15. Roeder F, Nicolay NH, Nguyen T *et al.* Intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy as definitive treatment of locally advanced esophageal cancer. *Radiat Oncol* 2014;**9**:191.
16. Lan K, Zhu J, Zhang J *et al.* Propensity score-based comparison of survival and radiation pneumonitis after definitive chemoradiation for esophageal cancer: Intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020;**149**:228–35.
17. Pao T-H, Chang W-L, Chiang N-J *et al.* Pericardial effusion after definitive concurrent chemotherapy and intensity modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Radiat Oncol Lond Engl* 2020;**15**:48.
18. Mizumoto M, Sugahara S, Nakayama H *et al.* Clinical Results of Proton-Beam Therapy for Locoregionally Advanced Esophageal Cancer. *Strahlenther Onkol* 2010;**186**:482–8.
19. Hirano Y, Onozawa M, Hojo H *et al.* Dosimetric comparison between proton

beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2018;**13**:23.

20. Shiraishi Y, Xu C, Yang J *et al.* Dosimetric comparison to the heart and cardiac substructure in a large cohort of esophageal cancer patients treated with proton beam therapy or Intensity-modulated radiation therapy. *Radiother Oncol* 2017;**125**:48–54.

21. Ishikawa H, Hashimoto T, Moriwaki T *et al.* Proton Beam Therapy Combined with Concurrent Chemotherapy for Esophageal Cancer. *Anticancer Res* 2015;**35**:1757–62.

22. Ono T, Wada H, Ishikawa H *et al.* Clinical Results of Proton Beam Therapy for Esophageal Cancer: Multicenter Retrospective Study in Japan. *Cancers* 2019;**11**:993.

23. Lin SH, Hobbs BP, Verma V *et al.* Randomized Phase IIB Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2020;**38**:1569–79.

24. Campian J, Sarai G, Ye X *et al.* The 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**:1747–53.

25. Grossman SA, Ye X, Lesser G *et al.* Immunosuppression in Patients with High-Grade Gliomas Treated with Radiation and Temozolomide. *Clin Cancer Res* 2011;**17**:5473–80.

26. Tang C, Liao Z, Gomez D *et al.* Lymphopenia Association With Gross Tumor Volume and Lung V5 and Its Effects on Non-Small Cell Lung Cancer Patient Outcomes. *Int J Radiat Oncol* 2014;**89**:1084–91.

27. Wild AT, Ye X, Ellsworth SG *et al.* The Association Between Chemoradiation-related Lymphopenia and Clinical Outcomes in Patients With Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2015;**38**:259–65.

28. Cho O, Chun M, Chang S-J *et al.* Prognostic Value of Severe Lymphopenia During Pelvic Concurrent Chemoradiotherapy in Cervical Cancer. *Anticancer Res* 2016;**36**:3541–7.

29. Davuluri R, Jiang W, Fang P *et al.* Lymphocyte Nadir and Esophageal Cancer Survival Outcomes After Chemoradiation Therapy. *Int J Radiat Oncol* 2017;**99**:128–35.
30. Routman DM, Garant A, Lester SC *et al.* A Comparison of Grade 4 Lymphopenia With Proton Versus Photon Radiation Therapy for Esophageal Cancer. *Adv Radiat Oncol* 2019;**4**:63–9.
31. Fang P, Shiraishi Y, Verma V *et al.* Lymphocyte-Sparing Effect of Proton Therapy in Patients with Esophageal Cancer Treated with Definitive Chemoradiation. *Int J Part Ther* 2018;**4**:23–32.
32. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T *et al.* Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol* 2020, DOI: 10.1007/s12328-020-01237-x.
33. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M *et al.* Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol* 2002;**53**:407–21.
34. Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. *Esophagus* 2017;**14**:1–36.
35. Okonogi N, Hashimoto T, Ishida M *et al.* Designed-seamless irradiation technique for extended whole mediastinal proton-beam irradiation for esophageal cancer. *Radiat Oncol* 2012;**7**:1–7.
36. Wu Y-F, Chu S-C, Chang B-S *et al.* Hematologic Markers as Prognostic Factors in Nonmetastatic Esophageal Cancer Patients under Concurrent Chemoradiotherapy. *BioMed Res Int* 2019;**2019**:1263050.
37. Zhang H, Guo X-W, Yin X-X *et al.* Nomogram-Integrated C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts Efficacy And Prognosis In Patients With Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma Receiving Chemoradiotherapy. *Cancer Manag Res* 2019;**11**:9459–68.
38. Sebastian N, Wu T, Bazan J *et al.* Pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio is associated with overall mortality in localized non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2019;**134**:151–7.

39. Mason M, Maurice C, McNamara MG *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio dynamics during concurrent chemo-radiotherapy for glioblastoma is an independent predictor for overall survival. *J Neurooncol* 2017;**132**:463–71.
40. Terrones-Campos C, Ledergerber B, Vogeliuss IR *et al.* Hematological toxicity in patients with solid malignant tumors treated with radiation – Temporal analysis, dose response and impact on survival. *Radiother Oncol* 2021;**158**:175–83.
41. Nakamura N, Kusunoki Y, Akiyama M. Radiosensitivity of CD4 or CD8 Positive Human T-Lymphocytes by an in Vitro Colony Formation Assay. *Radiat Res* 1990;**123**:224–7.
42. Xu H, Lin M, Hu Y *et al.* Lymphopenia During Definitive Chemoradiotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Association with Dosimetric Parameters and Patient Outcomes. *The Oncologist* 2021;**26**:e425–34.
43. Anderson JL, Newman NB, Anderson C *et al.* Mean cardiopulmonary dose and vertebral marrow dose differentially predict lineage-specific leukopenia kinetics during radiotherapy for esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2020;**152**:169–76.
44. Newman NB, Anderson JL, Sherry AD *et al.* Dosimetric analysis of lymphopenia during chemoradiotherapy for esophageal cancer. *J Thorac Dis* 2020;**12**:2395–405.
45. Xie X, Lin SH, Welsh JW *et al.* Radiation-induced lymphopenia during chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer is linked with age, lung V5, and XRCC1 rs25487 genotypes in lymphocytes. *Radiother Oncol* 2021;**154**:187–93.
46. Abravan A, Faivre-Finn C, Kennedy J *et al.* Radiotherapy-Related Lymphopenia Affects Overall Survival in Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2020;**15**:1624–35.
47. Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH *et al.* A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;**123**:42–51.

48. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer* 2016;**40**:25–37.
49. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D *et al.* Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;**379**:2342–50.
50. Neefjes J, Jongsma MLM, Paul P *et al.* Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol* 2011;**11**:823–36.
51. Dhatchinamoorthy K, Colbert JD, Rock KL. Cancer Immune Evasion Through Loss of MHC Class I Antigen Presentation. *Front Immunol* 2021;**12**:636568.
52. Garnett CT, Palena C, Chakarborty M *et al.* Sublethal Irradiation of Human Tumor Cells Modulates Phenotype Resulting in Enhanced Killing by Cytotoxic T Lymphocytes. *Cancer Res* 2004;**64**:7985–94.
53. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA *et al.* Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med* 2006;**203**:1259–71.
54. Wan S, Pestka S, Jubin RG *et al.* Chemotherapeutics and Radiation Stimulate MHC Class I Expression through Elevated Interferon-beta Signaling in Breast Cancer Cells. *PLoS ONE* 2012;**7**:e32542.
55. Chakraborty M, Abrams SI, Camphausen K *et al.* Irradiation of Tumor Cells Up-Regulates Fas and Enhances CTL Lytic Activity and CTL Adoptive Immunotherapy. *J Immunol* 2003;**170**:6338–47.
56. Gupta A, Probst HC, Vuong V *et al.* Radiotherapy Promotes Tumor-Specific Effector CD8+ T Cells via Dendritic Cell Activation. *J Immunol* 2012;**189**:558–66.
57. Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F *et al.* Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med* 2007;**13**:54–61.
58. Wang S, Zhang Y. HMGB1 in inflammation and cancer. *J Hematol Oncol/J Hematol Oncol* 2020;**13**:116.
59. Gameiro SR, Jammed ML, Wattenberg MM *et al.* Radiation-induced

immunogenic modulation of tumor enhances antigen processing and calreticulin exposure, resulting in enhanced T-cell killing. *Oncotarget* 2013;**5**:403–16.

10.謝辞

本学位論文は、筆者が筑波大学附属病院放射線腫瘍科および筑波大学附属病院陽子線医学利用研究センターで行った研究をまとめたものである。本研究に際してご指導ご鞭撻を頂いた、筑波大学附属病院放射線腫瘍科 櫻井英幸教授、量子科学技術研究開発機構 QST 病院 石川仁 副院長に心から感謝申し上げます。また本解析に用いた症例の診療において多大なる貢献を頂いた、筑波大学附属病院陽子線治療センター、放射線腫瘍科、消化器内科、消化器外科を始め、関わった全ての方に心から感謝申し上げます。

11. 出典

本学位論文には、Journal of Radiation research, Volume 62 (2021) (DOI: 10.1093/jrr/rrab094)に CC-BY-NC license のもとで掲載された論文の内容を、Oxford Academic からの許諾を得た上で再利用している。