

氏名（本籍）	高野 宏太	（愛知県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	甲第1253号	
学位授与日付	令和5年10月25日	
学位授与要件	学位規則第4条第1項該当	
学位論文題目	Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck squamous cell carcinoma treated with radiotherapy	
審査委員	（主査）教授	小川 武則
	（副査）教授	竹内 保
		教授 道上 知美

## 論文内容の要旨

### 【目的】

頭頸部癌（HNC: head and neck cancer）は世界で8番目に多い癌で癌関連死の中では6番目に多いと報告されている。HNCでは扁平上皮癌が最も多い組織型である。頭頸部扁平上皮癌（HNSCC: head and neck squamous cell carcinoma）の患者の約3分の1は早期癌として発見され7割から9割の患者で根治を期待できるが、局所進行癌の段階で見つかり治療後の局所再発や遠隔転移などのため予後は悪くなる。局所進行のHNSCC治療において放射線治療は機能温存のできる治療法として重要である。また、単球・リンパ球比（monocyte-to-lymphocyte ratio: MLR）は膵癌や大腸癌、卵巣癌などの様々な癌において有用な予後予測因子として報告されているが、MLRは日常の血液検査から簡便に求めることができる。本研究では化学放射線治療（chemoradiotherapy: CRT）または分子標的薬併用放射線治療（bioradiotherapy: BRT）を受けたHNSCCにおけるMLRの予後予測因子としての有用性を検討した。

### 【対象と方法】

本研究では2015年から2020年までの間に根治的CRTまたはBRTを受けた中咽頭癌25症例、下咽頭癌40例、喉頭癌11例、計76症例のHNSCCの患者が対象となった。男性68症例、女性8症例で年齢の中央値は66歳（38-87歳）であった。フォローアップ期間の中央値は21ヶ月（1-58ヶ月）であった。放射線治療開始前1か月以内の血液検査から単球数をリンパ球数で除しMLRを求めた。放射線治療の線量は8症例で66Gy、68症例で70Gyが用いられた。70Gy照射群は全て強度変調放射線治療にて照射されていた。また、CRTが54症例、BRTが22例で行われた。統計解析にはカプランマイヤー法とcox比例ハザードモデルを用いてMLRと局所無再発生存期間（locoregional recurrence free survival: LRFS）、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、全生存期間（overall survival: OS）の関連を評価した。MLR以外のパラメータには年齢、性別、TNMステージ、喫煙、飲酒、治療法を用いた。ROC曲線を用いてLRFS、PFS、OSのそれぞれにおけるMLRのカットオフ値を求めた。

### 【結果】

カプランマイヤー法ではMLR低値群が高値群と比較してOSに有意な延長が認められた（ $p=0.0326$ ）。またOSにおいてMLRは単変量解析（hazard ratio [HR] = 0.345, 95% confidence interval [CI] = 0.124-0.960,  $p = 0.042$ ）、多変量解析（HR = 0.305, 95% CI = 0.102-0.916,  $p = 0.034$ ）でとも

に OS の有意な予後予測因子であった。また、LRFS と PFS では TNM 分類の N2-3 群が独立した予後予測因子であった(それぞれ HR = 4.47, 95% CI = 1.43-14.0, p = 0.0286 and HR = 4.94, 95% CI = 1.84-13.2, p < 0.01 )。

#### 【考察】

これまでの HNC の報告と同様に、CRT または BRT を受けた HNSCC の患者においても MLR は有用な予後予測であることが示唆された。単球は腫瘍微小環境において腫瘍関連マクロファージ (TAM: tumor-associated macrophage) として存在し、腫瘍増大や転移を促進していると報告されており、末梢血中の単球の増加は TAM の増加と関連していると考えられる。また末梢血中リンパ球は腫瘍増殖を抑制する細胞障害性 T 細胞と関連していると考えられる。つまり MLR 高値は TAM の増加、細胞障害性 T 細胞の減少を反映し腫瘍細胞増殖に有利な免疫状態であることが示唆される。一方で MLR は血液透析患者や脳卒中患者の予後予測や慢性腎炎や膝変形性関節症の発症予測において有用な予測因子であったとの報告もあることから、MLR は腫瘍環境との関連だけでなく慢性炎症などの免疫状態も反映していることが示唆され、HNSCC において LRFS や PFS よりも OS をより強く反映するものと考えられたが、これは本研究の結果と矛盾しない。MLR を有用な予後予測因子として確立するためには更なる研究が必要である。

#### 【結論】

MLR は根治的な CRT や BRT を受けた HNSCC において有用な予後予測因子となり得ることが示された。MLR は腫瘍の微小環境だけでなく慢性炎症などの状態も反映していると考えられ LRFS や PFS よりも OS をより反映する可能性があることが示された。

### 論文審査の結果の要旨

申請者 高野 宏太は、頭頸部扁平上皮癌の化学放射線療法、分子標的薬併用放射線療法において、単球・リンパ球比が全生存率に関わる独立した予後予測因子であることを示した。本検討は簡便な採血検査において、治療予後を予測しうる優れた検討であると考えられ、頭頸部腫瘍学及び放射線治療学の発展に少なからず寄与するものと認める。

---

#### [主論文公表誌]

Hirota Takano, Tanaka Hidekazu, Ono Taiki, Miki Kajima, Yuki Manabe, Masayuki Matsuo:  
Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck squamous cell carcinoma treated with radiotherapy  
International Journal of Radiation Research (in press)