

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	機能再建・再生科学領域 泌尿器移植再生医学教育研究分野 氏名 細越 正吾
<p>(論文題目)</p> <p>Contrast media enhancement reduction predicts tumor response to presurgical molecular-targeting therapy in patients with advanced renal cell carcinoma (進行性腎細胞癌に対する術前分子標的療法による造影効果低減は治療反応性の指標となる)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景】 分子標的薬（チロシンキナーゼ阻害薬：TKI、mammalian target of rapamycin 阻害剤：mTORi）は進行性腎細胞癌の標準治療として広く使用されている。しかし、分子標的薬は内部壊死を伴う腫瘍縮小効果を示すため、標準的治療効果評価方法である RECIST では壊死巣の評価をも包含した正確な治療効果評価が困難であるという問題が生じていた。RECIST に代わる評価法として CT 値 (HU) を用いて腫瘍の造影効果を評価する Choi criteria も提唱されたが、造影剤投与後の撮影のタイミングに影響を受けるため、有用性は限られていた。これらを解決するため、我々は造影 CT を用いて、腫瘍内部の壊死を除外しながら viable な残存腫瘍の造影効果を数値化する測定法：contrast media enhancement reduction (CMER) を開発した。この手法を用いて、術前分子標的療法を行った進行性腎細胞癌患者の画像による腫瘍縮小と病理学効果（壊死面積）の関係について検討を行った。</p> <p>【対象と方法】 2012 年 3 月から 2016 年 12 月まで、局所進行性および転移性の進行性腎細胞癌患者を対象とする前向き観察研究を行った。腫瘍生検を行った後、術前分子標的療法を開始し 3-6 か月を目途に根治的腎摘除術を施行した。 主要評価項目は、3 つの画像評価方法（RECIST、Choi criteria、および CMER）における抗腫瘍効果の比較とし、副次評価項目は、病理組織学的 down staging、治療関連有害事象、腫瘍増殖能（MIB1 index）、画像評価方法と腫瘍壊死面積の相関とした。</p> <p>【結果】 34 例の進行性腎細胞癌患者が組み入れられ、31 人に根治的腎摘除術が施行された。平均年齢は 67 歳、男性が 20 例（65%）、cT3-4 が 26 例（84%）、下大静脈腫瘍血栓ありが 10 例（32%）、有転移症例が 11 例（35%）であった。術前に使用した分子標的薬は axitinib 26 例、everolimus 3 例、sunitinib 1 例、temsirolimus 1 例であった。術前分子標的薬に関連した有害事象の大半は低 grade であり、grade2 もしくは 3 の高血圧が最多(44%)であった。また、手術関連合併症も重篤なものは見られなかった。画像評価における腫瘍反応の中央値は RECIST、Choi criteria、CMER でそれぞれ -19%、-24%、-49%であった。回帰直線により 3 種類の画像評価方法の相関を検討すると、CMER は RECIST よりも Choi criteria と強い相関が得られた。手術標本の腫瘍壊死面積を各種画像評価法との相関を検討すると、CMER が他の評価法よりも腫瘍壊死と高い相関を示していた。さらに治療開始前の生検標本と手術標本の MIB1 index を比較すると、治療開始前の生検標本(18%)よりも手術標本(8.1%)において有意に低下していた。</p>	

【考察】

本研究は、従来の RECIST では分子標的薬の抗腫瘍効果を正確に評価できないことから発案された研究である。RECIST に代わる指標として Choi criteria の有効性も示されているが、実臨床において撮影タイミングを厳密に揃える事は不可能なため、我々は簡便に定量化できる手法として CMER を開発した。本法は造影された面積を画像処理にて定量化し、その面積を比較するため、腫瘍サイズの縮小と viable な残存腫瘍の面積を同時に評価できる手法である。実際に RECIST による腫瘍縮小率（中央値）は 19%であったが、Choi 法では 24%、CMER では 49%と有意に高く評価していた。残念ながら本研究では、サンプル数が少なく、フォローアップ期間も短いため、CMER が予後に与える影響を検討できなかったが、今後も継続的に検討する必要がある。

また、これまで分子標的薬は転移のある進行性腎細胞癌に多く使われてきたため、分子標的療法による画像反応と病理学的壊死との相関については不明であった。本研究は、分子標的薬後の画像的腫瘍縮小と病理学的腫瘍壊死との間の抗腫瘍効果を比較した最初の研究である。本研究の重要な発見は、CMER が腫瘍壊死量と相関しており、抗腫瘍効果を正確に評価するのに有用である可能性が示唆された点である。抗腫瘍効果を反映し MIB1 index も治療後に低下を示した。

進行性腎細胞癌患者に対する術前分子標的療法の最適なタイミング、患者選択、薬剤選択も未だ不明な点が多い。これまでいくつもの後ろ向き研究がなされ、転移の無い腎癌における分子標的薬を用いた術前療法、腎部分切除術を併用した腎実質の温存、下大静脈まで進展した腫瘍塞栓、切除不能な巨大腫瘍や転移性病変などに対する有効性が報告されている。しかし、分子標的薬を用いた術前療法の有用性を検証する大規模ランダム化試験は現在進行中であり、臨床的意義については、その結果を待たねばならない。また、ランダム化試験は恣意的に選択された状態の良い患者群から得られた結果であるため、実臨床にそのまま応用できないという問題が併存する。臨床的意義を調査するために更なる前向き研究が必要である。

本研究は小規模研究で患者選択バイアスが存在する。また、フォローアップ期間が短いため CMER が予後に与える影響は不明である。今後も術前療法における腫瘍縮小評価法確立に向け、研究の継続が必要である。

【結語】

CMER は術前分子標的療法後の画像的抗腫瘍効果評価法として有用である可能性が示唆された。

- ※1 乙の場合、〇〇領域〇〇教育研究分野にかえて、所属の〇〇講座を記入すること。
- ※2 論文題目が英文の場合は（ ）内に和訳を付記すること。