

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 4 年 氏名 田中 芳美
<p>(論文題目)</p> <p>Presurgical axitinib therapy increases fibrotic reactions within tumor thrombus in renal cell carcinoma with thrombus extending to the inferior vena cava.</p> <p>(下大静脈腫瘍血栓を伴う腎細胞癌における術前アキシチニブ療法は腫瘍血栓の線維化を増強する)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>背景：</p> <p>腎細胞癌はその進展過程において腎静脈を経て下大静脈（IVC）内に腫瘍血栓を形成することがある。IVC 腫瘍血栓から小血栓が遊離すると肺血栓症を惹起するため、患者は常に突然死の危機にさらされる。さらに、IVC 腫瘍血栓の存在自体が腫瘍の全身播種の可能性を示唆するため、この疾患群の予後は不良である。近年、スニチニブ、アキシチニブなどの分子標的薬の登場により進行性腎細胞癌の生存期間が延長したことを受け、IVC 腫瘍血栓を伴う腎細胞癌に対し分子標的薬を用いた術前治療介入が検討され始めている。しかしその効果については不明な点が多く、有益性については明らかにされていない。</p> <p>本研究では、IVC 腫瘍血栓を伴う腎細胞癌患者への術前アキシチニブ療法による臨床的腫瘍縮小効果と組織学的抗腫瘍効果、さらに本治療法によってもたらされる周術期の有用性に関して検討した。</p> <p>対象と方法：</p> <p>1994 年から 2016 年までに弘前大学医学部附属病院にて治療した IVC 腫瘍血栓を伴う腎細胞癌患者 56 例中、根治的腎摘除術施行した 41 例を後ろ向きに解析した。根治的腎摘除術を実施した 41 例を腎摘除施行先行群 31 例（Upfront 群）とアキシチニブ投与後腎摘除施行群 10 例（Presurgical 群）に分類した。</p> <p>Presurgical 群では超音波ガイド下針生検を行い組織学的診断を確定した後、アキシチニブ投与（標準投与量：5mg BID）を開始した。アキシチニブ投与後 3 か月毎に造影 CT 検査で治療効果を RECIST で評価し、3-6 か月に根治的腎摘除術を施行した。</p> <p>主要評価項目は Presurgical 群におけるアキシチニブ投与前後での腫瘍縮小率、IVC 腫瘍血栓縮小率、副次評価項目は Presurgical 群におけるアキシチニブの安全性、針生検標</p>	

本と摘出標本での Ki67 proliferation index の差、また Upfront 群と Presurgical 群の手術成績（手術時間、出血量）、周術期合併症、腫瘍血栓線維化率とした。

結果：

主要評価項目である Presurgical 群におけるアキシチニブ投与前後での腫瘍縮小率 (RECIST) は-19%で完全奏功(Complete Response)：0%、部分奏功(Partial Response)：33%、安定(Stable Disease)：67%、進行(Progressive Disease)：0%であった。IVC 腫瘍血栓縮小率は、腫瘍血栓長径は-21mm、体積は 54%縮小し、腫瘍血栓レベルはアキシチニブ投与前に比較して有意に減少しており($P=0.0172$)、IVC 腫瘍血栓レベル低下は 5/12 例(42%)に認められた。

副次評価項目の Presurgical 群におけるアキシチニブの有害事象としてグレード 2-3 の高血圧を 50%に認めたが重篤なものは無かった。Presurgical 群の Ki67 proliferation index はアキシチニブ投与前の針生検標本に比して、摘出標本において有意に減少した(7.3% vs. 23% , $P=0.0089$)。

また Upfront 群と Presurgical 群の手術成績を比べると、Presurgical 群は Upfront 群と比較して術中出血量は有意に少なく($P=0.0056$)、手術時間も有意に短縮した($P=0.0299$)。周術期合併症の頻度は 2 群間で有意差は認めなかった(Upfront 群 vs. Presurgical 群 = 32% vs. 50%, $P=0.724$)が、グレード 4/5 の合併症は Upfront 群で有意に高く (6/10 例 60% vs. 0/5 例 0%, $P=0.044$)、Upfront 群でグレード 5 の有害事象（肺血栓症と胃潰瘍出血）を 2 例で認めた。腫瘍血栓線維化率を比べると、Presurgical 群で IVC 腫瘍血栓内線維化率が Upfront 群と比して有意に高かった(3.4% vs. 10% , $P=0.0010$)。

考察：

本研究は根治的腎摘除術を実施した 41 例を腎摘除施行先行群 31 例（Upfront 群）とアキシチニブ投与後腎摘除施行群 10 例（Presurgical 群）に分け、術前アキシチニブ療法の有用性を検討した後ろ向き試験である。IVC 腫瘍血栓を伴う腎細胞癌は予後不良であり、術前の分子標的薬治療が抗腫瘍効果を高める可能性が示唆されていたことから本研究を行った。その結果、アキシチニブ投与前後での腎腫瘍縮小率は-19%、IVC 腫瘍血栓体積縮小率は 54%と半分になったことから、術前アキシチニブ療法による腫瘍縮小と腫瘍血栓縮小への有益性があると推測される。

また、術前アキシチニブ療法により腫瘍の Ki67 proliferation index が術前に比して有意に減少したことは、本療法の高い抗腫瘍効果を裏付けるものである。さらに、IVC 腫瘍血栓内線維化率も Upfront 群と比して Presurgical 群が有意に高かった。本治療法によって腫瘍血栓の体積が減少し、繊維化が高度になったことを示唆する。このことは、高度の繊維化によって腫瘍組織の硬度が増し、重篤な有害事象である腫瘍血栓遊離による肺血栓症予防効果が期待できることを示唆している。周術期成績も Upfront 群と比較して

Presurgical 群では術中出血量が少なく、手術時間も短縮し、低侵襲な手術が可能であったと考えられる。またアキシチニブによる有害事象は重篤なものがなく、比較的安全に投与可能であった。

アキシチニブによる腫瘍および腫瘍血栓の縮小、また腫瘍血栓内線維化率の上昇から抗腫瘍効果の期待と、手術リスク軽減の可能性が示唆されたが、一方で、手術適応が境界領域である高度の転移を有する症例では術前アキシチニブ療法の有効性が小さい可能性も示唆された。術前アキシチニブ投与を行った症例 12 例中、2 例で病勢の進行のため手術適応とならなかった（腎摘非施行例にて本解析からは除外）。このことから術前治療の適応条件として転移巣が少なく、かつコントロール可能な転移病変に限定されることが考えられた。IVC 腫瘍血栓を有する腎細胞癌患者への術前分子標的薬治療の臨床的意義については前向き試験が報告されていないため議論のあるところであり、今後の大規模試験の報告が期待される。

本研究のリミテーションとしては後ろ向き研究であること、症例数が少ないこと、その他測定不可能な交絡因子の存在があるため、本研究から明確な結論を導くことはできない。しかし、本研究以外で術前治療による効果を Ki67 proliferation index や線維化率で評価した研究は存在せず、本研究の意義は大きいと思われる。IVC 腫瘍血栓を伴う腎細胞癌に対する術前分子標的薬治療の有効性を明らかにするためには、大規模な前向き試験が必要である。

結語：

IVC 腫瘍血栓を伴う腎細胞癌に対する術前分子標的薬治療の有効性を検討した。少数例で後ろ向き解析ではあるが、術前アキシチニブ療法は腫瘍血栓内線維化を伴う硬化性変化を高め、周術期合併症リスクを最小限に抑える可能性が示唆された。