

論文内容の要旨

Three-dimensional Choi response criteria to assess molecular targeted therapy for advanced renal cell carcinoma

(3D-Choi criteria を用いた進行性腎癌の治療効果判定)

(佐藤健介, 曾根美雪, 小原航, 加藤健一, 藤岡知昭, 江原茂)

(Japanese Journal of Radiology (投稿審査中))

I. 研究目的

進行性腎癌に対する分子標的治療薬を用いた治療においては、しばしば径の変化を伴わない腫瘍壊死を生じるため、Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) のみで治療効果を完全に判定することは難しいとされる。また、複数の分子標的治療薬が適応承認され、治療体系も複雑化してきており、臨床において分子標的治療薬の効果をどのように評価すべきか、何を指標に薬剤変更のタイミングを考慮すべきか、といった問題が生じてきている。

そこで、進行性腎癌に対する分子標的治療薬の治療効果を、CT 値の変化を加味する Choi criteria に 3 次元画像解析を併用した 3D-Choi criteria を用いて判定し、RECIST ver. 1.1 と比較しその有用性を検討した。

II. 研究対象ならび方法

対象は、2008 年 6 月以降に分子標的治療薬で加療した進行性腎癌患者 35 例であり、ヨード造影剤アレルギーの既往症例、骨病変など RECIST で評価不可能な症例は除外した。分子標的治療薬は、チロシンキナーゼ阻害薬(スニチニブおよびソラフェニブ)、mTOR 阻害薬(エベロリムスおよびテムシロリムス)を使用した。分子標的治療は原則として腫瘍が進行するまで継続し、有害事象の程度により適宜減量、休薬を行った。

治療効果の判定は、治療前と 1 コース終了時の造影 CT を比較することで行った。1 名の泌尿器科医と 1 名の放射線科医が、臨床情報をマスクして独立に評価した。画像評価法として RECIST 評価は、RECIST ver. 1.1 に準拠した。Choi criteria は、Partial Response (PR) の定義を 10% 以上腫瘍縮小または 15% 以上の CT 値減少としている点が、RECIST (30% 以上の腫瘍縮小と定義) との大きな違いである。原法では CT 値を 2D 画像で計測するが、我々は 3D 評価法 (3D-Choi) を開発した。すなわち、腫瘍部分を 3D 処理にて半自動的に抽出し、ボクセル数と CT 値から 3D-CT 値を算出する (CT 値総和 ÷ 総ボクセル数 = 3D-CT 値)。得られた 3D-CT 値を Choi criteria に当てはめ 3D-Choi とした。治療効果判定の妥当性を評価するために、無増悪期間 (Progression-free survival ; PFS) を算出した。

III. 研究結果

対象の背景は、男性 23 例 (66%)、女性 12 例 (34%)、年齢中央値は 63.3 歳であり、投与

薬剤はスニチニブとソラフェニブが 88%を占めていた。評価病変は 58 病変あり、頻度の高い局在部位は、原発巣 11 病変(19%)、肺 15 病変(26%)、リンパ節 10 病変(17%)であった。

画像評価は、35 症例 58 病変全例で可能であった。3D-CT 値算出の信頼性は高く、本研究の評価者内一致割合 91.4%、カッパ係数 0.85、評価者間一致割合 88.5%、カッパ係数 0.75 であった。RECIST と 3D-Choi の評価比較では、10 例(29%)が不一致であり、不一致の 7 例は 3D-CT 値で 15%以上の減少がみられたためであった (RECIST : Stable Disease (SD), 3D-Choi : PR)。

Complete Response (CR)+PR, SD+PD の 2 群に分けた PFS は、RECIST で中央値 8.6 か月、4.8 か月(p=0.958)、3D-Choi で中央値 11.5 か月、2.7 か月(p=0.038)であり、3D-Choi 評価が治療成績により強く相関した。

IV. 結 語

進行性腎癌の分子標的治療における 3D-Choi 評価では、RECIST 評価で測定困難な造影効果の乏しい腫瘍壊死を反映できる可能性が示唆された。また、進行性腎癌に対して分子標的治療後の RECIST 評価で SD の場合は、3D-Choi で再評価して PD であれば早期の病勢進行が考えられ、3D-Choi で PR であれば PFS が延長する可能性が示唆された。

V. 学位申請後経過

※1 最終審査後、Journal of Iwate Medical Association 2014 年 4 月号に掲載予定。

※2 査読者からの指摘に対応して、題名を変更した。

Use of three-dimensional Choi response criteria in assessing response to molecular targeted therapy in advanced renal cell carcinoma
(3D-Choi criteria を用いた進行性腎癌の治療効果判定)
(佐藤健介, 小原航, 加藤健一, 藤岡知昭, 江原茂)

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 有賀 久哲 (放射線医学講座)

副査 講師 高田 亮 (泌尿器科学講座)

副査 教授 杉山 徹 (婦人科学講座)

進行性腎癌に対する分子標的治療薬は有望な治療だが、その効果はサイズ変化を伴わない腫瘍壊死として現れることが多い。治療効果を腫瘍縮小率のみで判定する従来法 (RECIST) は不十分であり、分子標的治療薬の有効性を評価ができる手法の確立が求められてきた。本研究論文は、分子標的治療薬投与後の造影 CT 値の変化を考慮した Choi らの方法に着目し、3 次元的画像解析を用いて発展させた新しい診断基準 (3D-Choi) を開発し、その臨床的信頼性、有効性を検証した論文である。3D-Choi を用いた効果判定は、観測者内・観測者間変動が少なく、分子標的治療 1 コース後の 3D-Choi 評価は、RECIST と比較して、無増悪生存期間とより強い相関を示した。このことは、分子標的治療薬のより客観的で臨床に即した効果判定を可能にし、不応例をより早期に弁別することで治療成績を改善する可能性がある。

本論文は、進行性腎癌の分子標的治療における効果予測やその制御法の開発に役立つ有益な知見を示した研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

進行性腎癌に対する分子標的治療、画像診断における 3 次元的画像解析法等について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

参考論文

- 1) 陰嚢内に発生した神経鞘腫症 (佐藤健介 他 5 名と共著)
臨床泌尿器科, 65 巻, 1 号 (2011)
- 2) Levofloxacin 耐性大腸菌により系直腸的前立腺生検後に敗血症ショックに陥った 1 例 (加藤康平 他 7 名と共著)
泌尿紀要, 56 巻, 8 号 (2010)