

高齢者転移性腎細胞がんに対する複合免疫療法施行中の 有害事象予測モデル作成

慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室
准教授 水野 隆一

はじめに

腎細胞がんの罹患率は男性で高く、50-60歳代から増加し始め70歳代でピークを迎えると報告されている。転移性腎細胞がんに対する薬物治療は大きな転換期を迎えており、薬物治療の主座は分子標的薬単剤治療から免疫チェックポイント阻害薬を組み合わせた複合免疫療法へと移行しつつある。個々の症例に対する複合免疫療法の選択は分子標的薬単剤治療時に同定された予後予測因子によって作成されたリスク分類（IMDC分類等）に基づいて決定されているのが現状である。しかしながら本邦の転移性腎細胞がん症例は前述のように高齢者が多く、診療ガイドライン通りのレジメン選択を行って治療を開始しても重篤な有害事象に遭遇する頻度が高く、期待通りの治療効果を得られないまま治療中止に追い込まれるケースが少なくない。転移性腎細胞がんに対する全身療法に対しては高額な分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬が保険診療で使用されていることもあり、良好な治療反応が期待できる症例の選別に有効なだけでなく、治療中に出現する免疫関連有害事象を予測できるようなバイオマーカーの確立が喫緊の課題となっている。本研究では、高齢者転移性腎細胞がん症例の臨床因子だけでなく、T細胞受容体多様性を組み込んだ新たな複合免疫療法施行中有害事象の予測モデル確立を目的とした基礎研究を行う。

結 果

1. 臨床コホートの解析

解析コホートとして、当院で転移性淡明細胞型腎細胞がんに対して薬物治療が施行された206例を用いた。206例のファーストおよびセカンドライン治療開始からの無増悪生存期間は75歳未満と75歳以上で差が認められなかったが、全生存期間 ($p=0.0082$) および癌特異的生存期間 ($p=0.0095$) は75歳以上で有意に短縮していた (図1)。ファーストライン終了後、セカンドライン/BSC移行したのは75歳未満群 72.9/21.4%に対して75歳以上群 52.3/43.2%であり、高齢者腎細胞がん症例ではセカンドライン移行率の低さが全生存期間の短縮に関連していると考えられた (図2)。このことを学会 (第35回日本老年泌尿器科学会) で報告した。

2. 高齢腎細胞がん症例における免疫関連有害事象予測因子の検討

臨床コホートの解析から高齢腎細胞がん症例でのセカンドライン移行率の低さが全生存期間の短縮に影響していると予想され、有害事象の早期発見が重要であることが再確認された。高齢腎細胞がん症例47例のうち、8例において薬物療法中免疫関連有害事象の発症が認められた。7/8例(87.5%)において免疫チェックポイント阻害薬開始後に好酸球分画の増加が認められた。

3. 転移性腎細胞癌に対する薬物治療中のT細胞受容体多様性変化の検討

転移性腎細胞癌に対して治療が行われた3症例の検体を用いてT細胞受容体多様性の変化を検討した。薬物療法が施行された2例においては最も頻度の高い特定のCDR3配列は投与前後で変化が見られなかったが(表1)、放射線治療が施行された症例では、最も頻度の高い特定のCDR3配列は治療前後で変化していた。

図1 全生存期間(OS) および癌特異的生存期間(CSS) は75歳以上で有意に短縮していた。

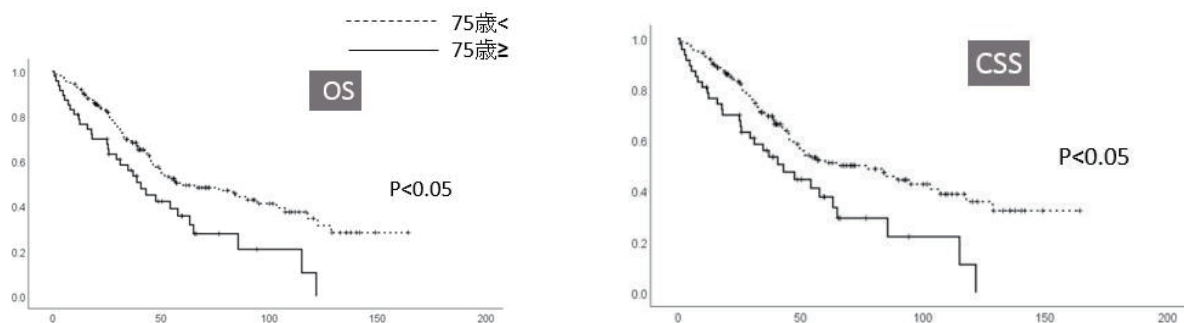


図2 サンキーダイアグラム。ファーストライン終了後、BSC移行したのは75歳以上群が多かった。高齢者腎細胞がん症例ではセカンドライン移行率の低さが全生存期間の短縮に関連していると考えられた。

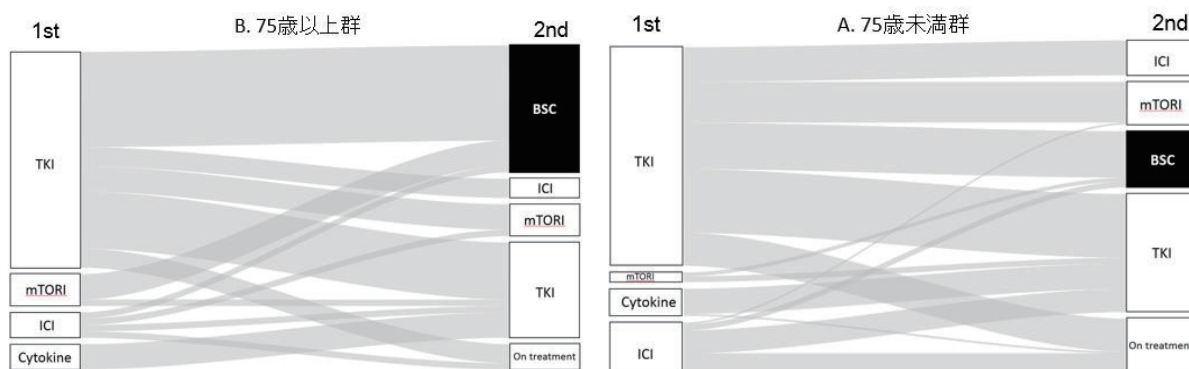


表1 全身療法が施行された症例におけるT細胞受容体多様性解析結果。治療前(上段)と治療後(下段)で頻度の高い特定のCDR3配列は変化が見られなかった。

TRAV	TRAJ	CDR3	Reads	% Reads
TRAV22	TRAJ29	CAVERVPLVF	14848	10.38
TRAV24	TRAJ23	CALYNQGGKLIF	12339	8.62
TRAV	TRAJ	CDR3	Reads	% Reads
TRAV22	TRAJ29	CAVERVPLVF	20993	10.37
TRAV24	TRAJ23	CALYNQGGKLIF	17862	8.82

考 察

根治切除不能又は転移性の腎細胞がんに対する薬物療法は、血管新生阻害薬に代表される分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬の登場によって継続的発展を遂げてきた。現在ではファーストライン治療の主役は複合免疫療法にシフトしており、さらなる生存期間の延長が期待されている⁽¹⁾。一方で人口の高齢化に伴い高齢の進行性腎細胞がん患者に薬物療法を施行する機会が増えてきている。現在進行性腎細胞がんに対する薬物療法ガイドラインは複数存在するが、高齢者薬物療法に関する明確な指針は存在しておらず、現場の判断で治療が行われているのが現状である。概して高齢者に対しては治療強度が下げられることが多く、結果として生存期間が短縮すると考えられてきた。しかしながら本研究ではファーストおよびセカンドライン治療開始からの無増悪生存期間は高齢者と非高齢者の間で有意な差がなく、高齢者で全生存期間や癌特異的生存期間短縮につながったのはセカンドライン移行率の低さと考えられた。この結果から高齢者ではファーストラインの継続が生存期間延長の重要な目的であることが確認された。次に我々は75歳以上の進行性腎細胞がんに対する薬物療法が施行された症例のうち、免疫関連有害事象の発生した8例の解析を行い、7/8例(87.5%)において免疫チェックポイント阻害薬開始後に好酸球分画の増加が確認された。以前から免疫チェックポイント阻害薬投与前の腫瘍組織浸潤好酸球は血中好酸球数増多と関係があり、免疫チェックポイント阻害薬の効果を良好にする可能性が示唆されていた。今回の研究では、投与開始後の好酸球分画の変動をモニタリングすることで治療効果ではなく免疫関連有害事象の早期発見できる可能性が示唆されており、有用な所見であると考えられた。残念ながらT細胞受容体多様性解析の結果と免疫関連有害事象の関連は確認できなかった。

要 約

高齢者腎細胞がん症例ではセカンドライン移行率の低さが全生存期間の短縮に関連していると考えられた。そのためより安全なファーストライン治療が求められており、治療開始後の好酸球分画の増加などで免疫関連有害事象を予測することが有用と考えられた。T細胞受容体多様性解析を組み込んでも現時点では免疫関連有害事象の予測能は向上しないと考えられた。

文 献

1. Mizuno R, Takamatsu K, Yasumizu Y, Tanaka N, Takeda T, Morita S, Matsumoto K, Kosaka T, Asanuma H, Mikami S, Oya M. Predictors of Survival in Favorable Risk Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with a Single-Agent First-Line Therapy. *Urol Int.* 2022 Feb 9 : 1–5.