

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	中 村 善 雄
論文審査担当者	主 査	皮膚科学	天 谷 雅 行	
	先端医科学	河 上 裕	先端医科学	佐 谷 秀 行
	臨床薬剤学	谷川原 祐 介		
学力確認担当者：			審査委員長：河上 裕	
			試問日：平成30年10月25日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Nivolumab for advanced melanoma: pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy (進行期悪性黒色腫に対するニボルマブ：治療前予後因子と治療中の早期マーカー)				
<p>本研究では、抗Programmed Death-1 (PD-1)抗体であるニボルマブで治療された進行期悪性黒色腫患者において、日常診療で得られる臨床データから予後を予測する因子について検討された。その結果、治療前のPerformance Status (PS) 1以上、血清C反応性蛋白 (C-Reactive Protein; CRP) 高値、血清乳酸脱水素酵素 (Lactate Dehydrogenase; LDH) 高値、腫瘍最大径高値 (中央値30mmで2群間比較) の患者は有意に予後不良であり、多変量解析でPS、LDHが独立変数と示された。また治療早期 (3週目以降) の末梢血リンパ球数 (Absolute Lymphocyte Count; ALC) 1,000/μl以上、あるいは好中球数 (Absolute Neutrophil Count; ANC) 4,000/μl以下の患者は有意に予後良好であり、多変量解析で各々が独立変数と示された。</p> <p>審査では、各因子は効果予測因子としても活用できるかという問いに対し、治療前LDH、治療早期のLDH、CRP、ALCはエンドポイントを増悪生存期間とした解析でも有意に影響を与えており、これらは治療早期の効果予測因子として活用できることが示唆されると回答された。次に、LDH、CRP、腫瘍最大径の関係性はあるのかという問いに対し、LDHと腫瘍最大径は相関係数>0.4であり両者は強い相関が認められる。一方CRPと腫瘍径は相関係数0.31であり相関はあるものの例外もあるため、例えば腫瘍微小環境におけるInterleukin-6の産生などCRP増加に影響を及ぼす要素について追加検証する必要があると回答された。治療中のCRPやLDHの推移とALC、ANCの推移の関係性に関する問いに対しては、CRP、LDHは治療中も継続的に予後と相関する因子であることが示唆されたが、これら治療前から有意差のあった因子は治療後に有意差を獲得したALC、ANCなどの因子とは区別して考えるべきであると回答された。リンパ球の機能解析に関する問いに対しては、リンパ球サブセットの解析は未施行であるものの、腫瘍周囲同様に腫瘍特異的な活性化型CD8陽性細胞が上昇している可能性を考慮しており、サブセットの経時変化についても検証する必要があると回答された。また、原発の病型ごとの解析に関する問いに対し、サンプル数が少ないため全ての因子で同様な有意差は出なかったが、皮膚型 (Chronically Sun-damaged Skin型およびNon Chronically Sun-damaged Skin型) と粘膜型のサブグループ解析では近い傾向が示されており、病型に関わらず汎用性の高い予後予測因子である可能性があるが、さらなる症例の蓄積が必要であると回答された。今後本研究のデータをどのように活かしていくかという問いに対しては、特に欧米に少ない末端黒子型、粘膜型、ぶどう膜黒色腫に関して症例数を増やし、本研究結果の妥当性を確認するとともに、腫瘍の遺伝子変異や、腫瘍微小環境と末梢血でのT細胞受容体レパトア解析の比較などについての検証を加え、より優れた予後予測システムを構築していくべきであると回答された。</p> <p>以上、悪性黒色腫の病型ごとの症例蓄積や腫瘍の遺伝子異常や腫瘍微小環境との関連など、検討すべき課題はあるものの、実診療で抗PD-1抗体治療における予後及び効果予測を行う上で有意義な研究であると評価された。</p>				