HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	非小細胞肺癌および小細胞肺癌におけるoligometastasisの頻度および予後に与える影響についての検討
Author(s)	森永, 大亮
Description	配架番号：2962
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16652号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16652
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98262
Type	doctoral thesis
File Information	MORINAGA_Daisuke_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　森永 大亮

学 位 論 文 題 名

非小細胞肺癌および小細胞肺癌における oligometastasis の頻度および予後に与える影響についての検討
（Frequency and Prognostic Impact of Oligometastasis in Non-Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer）

【背景と目的】 肺癌は非小細胞肺癌（Non-small cell lung carcinoma; NSCLC）と小細胞肺癌 (Small Cell Lung Cancer; SCLC)に分類される。NSCLC は肺癌全体の 80%以上を占め、SCLC は残り 20%前後とされている。近年 NSCLC に対して免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint inhibitor; ICI) やドライバー遺伝子変異に対する標的治療薬の登場により、進行期症例でも 5 年生存率が 20-30%程度まで延長した。これまで外科的治療や放射線治療などの局所治療 (Local ablation therapy: LAT) は早期の NSCLC を対象に施行され、進行期の症例に対しては根治目的ではなく、緩和目的で施行されてきた。しかし近年 LAT の技術が発展し、進行期の NSCLC の症例に対しても長期予後を期待して LAT が行われるようになった。

NSCLC に対して LAT を検討する上で、全身治療中に大半の病変が制御されている一方で、一部の病変のみが増大もしくは新規出現している oligoprogression (OP) 症例は、LAT のよい適応である可能性がある。OP は 1995 年に Hellmann らによって提唱された oligometastasis (OM) に含有される概念であり、がんが局所進行と進行期の中間のような、病変数や空間的な分布が限局した状態を表す用語と定義されていた。OM において増悪している病変はその他の病変と異なり治療に抵抗性で、これらの病変を LAT で取り除くことで長期の病勢制御を期待できる可能性がある。しかし他癌腫と比較すると NSCLC において OP 症例への LAT のエビデンスはきわめて限られている。また既報では NSCLC において 20-40%程度の症例で OP するとの報告があるが、OP 症例がどのような臨床的あるいは分子生物学的な特徴を有するのかということも不明である。そのため当院の NSCLC 症例のうち全身治療増悪時に OP に該当する症例がどれくらいの頻度で存在するのか、OM に対する LAT が予後の延長につながるか、OP の臨床的・分子生物学的特徴について検討した。

また NSCLC と対照的に、SCLC は悪性度が高く、増殖が速いこともあり、OM が存在しづらいとされている。一方で SCLC に対しても局所治療を試みる検討もあり、今回 SCLC において OM に該当する症例がどれくらいの頻度でいるのか検討した。また OM 症例が非 OM 症例と比較して予後に差があるかについても検討した。

【対象と方法】2015 年 1 月から 2024 年 2 月の間に北海道大学病院呼吸器内科にて治療された 510 名の NSCLC 患者に関して、病勢進行を認めた時点の病変数を計測し、OP の定義に該当するか検討した。また無増悪生存期間 (Progression-Free Survival; PFS)、全生存期間 (Overall Survival; OS)、局所無増悪生存期間 (Local PFS; LPFS) および OP 確認後の OS (OP-OS) を Kaplan-Meier 法を用いて OP 群と非 OP 群で比較した。また OP 群の分子生物学的背景に関して、診断時および OP 時の検体を用いて RNA シークエンスを実施した。SCLC においては 2019 年 9 月から 2022 年 6 月までに全 17 施設で治療された症例を後方視的に検討し、OM に該当する頻度を検討するとともに、これらの症例の予後について OM 群と非 OM 群で比較した。

【結果】NSCLC に対し全身治療を受け病勢進行を認めた 510 症例のうち、OP をきたした症例は 106 名

(23.6%) であった。うち OP と診断されたのち全身治療を受けず、緩和治療に移行した 6 例を除いて全 100 名で予後の解析を行った。治療方法ごとに予後について比較すると、LPFS は全身治療群で 6.7 か月、LAT 併用群で 8.3 か月 (p=0.38) と有意差はなかったものの、LAT を加えることで延長する傾向を認めた。OP-OS の中央値は全身治療群で 35.1 か月、LAT 併用群で 64.1 か月 (p=0.55)、OS の中央値は全身治療群で 55.1 か月、LAT を追加した群で 78.1 か月 (p=0.57) といずれも有意差はつかなかったものの、LAT 併用群で延長する傾向を認めた。RNA シークエンスを行い、診断時と OP 時の遺伝子の発現の特徴について検討した結果、OP 症例では診断時と比較して細胞外マトリックスやケラチンフィラメント等の遺伝子発現に変化が認められた。

次に SCLC について、初回治療開始前の全 228 例のうち、48 名 (21.0%) が OM に該当した。これらの症例は非 OM 症例と比較し OS は 20.5 か月対 15.0 か月 (p=0.03) と有意に予後が良好であった。また 1 次治療が増悪した全 171 例のうち 91 例 (53.2%) が OP に該当した。これらの症例は非 OP 症例と比較して OS が 15.1 か月対 7.5 か月 (p=0.03) と有意な延長を認めた。

【考察】NSCLC において、本検討では 23.6%の症例が OP に該当した。この結果は既報とも合致し、少なからぬ症例が経過中に OP となることが判明した。OP の予後について、今回 LAT 群と全身治療群で比較を行い、LPFS や OP-OS を中心に LAT 群で予後の改善傾向を認めたものの、有意差はつかなかった。また患者背景から LAT の追加により明らかな恩恵が得られる因子を同定できなかった。 既報でも OP に対して LAT が予後延長効果を示したものがある一方、LAT を加えても予後の延長が認められなかった報告も複数あり、OP に対する LAT の有効性は定まっていない。病変数のみでは LAT による恩恵を得られる症例を十分に選別できず、今後さらなる患者選択の指標を探索する必要がある。

今回 OP の分子生物学的な特徴を明らかにするため、診断時および OP 時の検体を用いて遺伝子発現の差異を検討したところ、細胞外マトリックスやケラチンフィラメント関連等の遺伝子発現に変化が認められた。OM における遺伝子発現の特徴について OP に限定して遺伝子発現の変化を検討した報告はない。また今回発現に変化があった遺伝子と OM との関連を報告した論文もなく、これらの遺伝子が OM の病態にどのように関与しているかについて今後検討の余地がある。

またこれまで OM が存在しづらいとされていた SCLC においても初回治療開始時で 2 割、2 次治療開始時で 5 割程度が OM に該当し、OM 症例では非 OM 症例と比較し予後が有意に良好であった。今後はこれらの症例における局所治療の有用性についての検討がまたれる。

【結論】OP した NSCLC において、LAT の追加は局所制御の改善および予後の延長傾向を示したものの、有意な OS の延長には寄与しなかった。OP に対して LAT を検討する上では、今後臨床的・分子生物学的な特徴をもとに、LAT の恩恵が得られるような一群を同定する必要がある。また SCLC においても OM が存在し、これらの症例では予後が良好であったことから、今後 SCLC においても病変数に基づいた治療戦略の可能性を検討すべきである。