

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 堅田 朋大  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第775号  
学位授与の日付 平成29年9月20日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 肝内胆管癌におけるRibonucleotide Reductase M1発現の臨床学的意義  
Gemcitabine 治療抵抗性.

論文審査委員 主査 教授 味岡 洋一  
副査 教授 寺井 崇二  
副査 教授 若井 俊文

### 博士論文の要旨

【背景と目的】肝内胆管癌は診断時には既に高度な局所浸潤と遠隔転移が生じていることが多く、極めて予後不良な悪性腫瘍とされている。肝内胆管癌の治療法として、組織学的に腫瘍遺残のない外科切除が最も優れた治療法とされている。しかしながら外科切除のみでは術後成績は不良であり、治療成績の向上には術前または術後化学療法の併用療法の確立が望まれている。進行胆道癌の化学療法においてGemcitabine (以下GEM) が有効とされているが、その治療効果は未だ十分なものとは言えない。GEMの代謝経路において、リボヌクレオチド還元酵素の調節サブユニットであるRibonucleotide Reductase M1 (以下RRM1)の高度発現がGEM耐性と関連があると考えられている。本研究の目的は、肝内胆管癌におけるRRM1発現を免疫組織化学にて検討し、GEM基盤の術前化学療法の効果とRRM1発現との関連を明らかにすることにある。

【方法】1992年1月から2012年12月までに当科で根治切除が施行された肝内胆管癌43例を対象とした。病理組織学的検査では43例中6例(14%)に遠隔転移を認め、pM1と診断された。3例は傍大動脈リンパ節転移陽性例、3例は限局性の腹膜播種転移陽性例であった。術前に高度局所進展のため根治切除が困難・不能と診断された4例に対して、GEM基盤の術前化学療法(GEM単剤2例、GEM+TS-1併用2例)を施行した。術前化学療法の治療効果はRECISTガイドラインに準じて判定した。RRM1発現は免疫組織化学により評価され、陽性または陰性に分類した。統計解析はPASW Statistics 17 softwareを用いて行い、群間における頻度検定にはFisher's直接確率法、Personの $\chi^2$ 検定を用いた。術後の経過観察期間中央値は45か月で、11種類の臨床病理学的因子にRRM1発現を加えた計12種類の因子に関して単変量(log-rank test)を用いて生存解析を行った。また、両側検定で行いP値<0.05を統計学的に有意とした。

【結果】RRM1発現陽性例は43例中27例(63%)であった。RRM1発現陽性群とRRM1発現陰性群との間で、年齢・性別・pT分類・pN分類・UICC TNM Stage・腫瘍径・組織分化度・癌遺残度・術前化学療法の有無・術後補助化学療法の有無に関して有意な差を認めなかった。pM分類はRRM1発現と強く関連しており、pM1(遠隔転移)を呈する腫瘍は、6例全例がRRM1発現陰性であり、一方pM0であった腫瘍は37例中27例(73%)がRRM1発現陽性であった(P=0.001)。術後成績はRRM1発現陽性群(生存期間中央値35か月、5年生存率

45%)と RRM1 発現陰性群 (生存期間中央値 19 か月, 5 年生存率 40%,  $P=0.556$ ) との間で統計学的に差を認めず同等の成績であった. GEM 基盤の術前化学療法が施行された 4 例全例で重篤な有害事象の発生なく, 化学療法前に立案していた術式の遂行が可能であった. 術前化学療法を施行した 4 例中 3 例は RRM1 発現陽性で, 腫瘍縮小率は 11%, 14%, 25%であり, 治療効果は安定 (SD) と判定された. 残り 1 例は RRM1 発現陰性で, 腫瘍縮小率は 68%であり, 部分奏功 (PR) と判定された.

【考察】GEM 代謝経路において, RRM1 が高発現している状態では dCTP が過剰に生成され, そのフィードバック機構として, GEM のリン酸化に関わる律速酵素である dCK を阻害することにより GEM 作用を阻害すると考えられている. 他の報告例と同様に, 本研究では肝内胆管癌切除例の 63%が RRM1 発現陽性であったことから, 肝内胆管癌患者の約 40%は RRM1 低発現であり, GEM 基盤の化学療法が有効である可能性が示唆される. GEM 基盤の術前化学療法が施行され PR と判定された症例は, 遠隔転移陽性例かつ RRM1 低発現であったために, GEM 治療が奏功し PR が得られたものと考えられた. 今後さらなる症例の蓄積が必要ではあるが, 根治切除が困難・不能である遠隔転移陽性例では RRM1 低発現が予測されるため, 積極的な GEM 基盤の化学療法を行うことで抗癌剤の上乗せ効果により切除率および治療成績の向上が期待される.

【結論】GEM 基盤の術前化学療法の効果は RRM1 発現と関連していることが示唆される. 高度局所進展を伴う肝内胆管癌に対する GEM 基盤の術前化学療法は安全に施行でき, かつ立案術式を遂行可能であるため, 十分に認容されるものである.

#### 審査結果の要旨

進行胆道癌の化学療法に対する Gemcitabine (以下 GEM) の治療効果は未だ十分なものとは言えない. GEM の代謝経路において, リボヌクレオチド還元酵素の調節サブユニットである Ribonucleotide Reductase M1 (以下 RRM1) の高度発現が GEM 耐性と関連があると考えられている. 本研究は, GEM 基盤の術前化学療法の効果と RRM1 発現との関連を明らかにすることを目的とした.

根治切除肝内胆管癌 43 例を対象とした. 術前に高度局所進展のため根治切除が困難・不能と診断された 4 例に対して GEM 基盤の術前化学療法 (GEM 単剤 2 例, GEM+TS-1 併用 2 例) を施行した. RRM1 発現は免疫組織化学により評価した. 11 種類の臨床病理学的因子に RRM1 発現を加えた計 12 種類の因子に関して単変量 (log-rank test) を用いて生存解析を行った. RRM1 発現陽性例は 43 例中 27 例 (63%) であった. RRM1 発現陽性群と RRM1 発現陰性群との間で, 年齢・性別・pT 分類・pN 分類・UICC TNM Stage・腫瘍径・組織分化度・癌遺残度・術前化学療法の有無・術後補助化学療法の有無に関して有意な差を認めなかったが, pM 分類は RRM1 発現と強く関連しており, pM1 (遠隔転移) を呈する腫瘍は, 6 例全例が RRM1 発現陰性であり, pM0 であった腫瘍は 37 例中 27 例 (73%) が RRM1 発現陽性であった ( $P=0.001$ ). 術後成績は RRM1 発現陽性群と RRM1 発現陰性群との間で統計学的に差を認めなかった. GEM 基盤の術前化学療法が施行された 4 例全例で重篤な有害事象の発生なく, 化学療法前に立案していた術式の遂行が可能であった.

本研究では, 肝内胆管癌切除例の 63%が RRM1 発現陽性であったことから, 逆に, 肝内胆管癌患者の約 40%は RRM1 低発現であり, GEM 基盤の化学療法が有効である可能性が示唆される. 根治切除が困難・不能である遠隔転移陽性例では RRM1 低発現が予測されるため, 積極的な GEM 基盤の化学療法を行うことで抗癌剤の上乗せ効果により切除率および治療成績の向上が期待される.

以上より本研究は, GEM 基盤の術前化学療法の効果は RRM1 発現と関連していること, 高度局所進展を伴う肝内胆管癌に対する GEM 基盤の術前化学療法は安全に施行でき, かつ立案術式を遂行可能であることを明らかにした点で学位論文としての価値を認める.