

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：角田 哲人

専攻分野：内科学（呼吸器内科）

指導教授：峯下 昌道

主論文の題目：

A Prospective Observational Study to Assess PD-L1 Expression in Small Biopsy Samples for Non-Small-Cell Lung Cancer.

（非小細胞肺癌における微小な生検検体での PD-L1 発現を評価した前方視的観察研究）

共著者：

Kei Morikawa, Takeo Inoue, Teruomi Miyazawa, Masahiro Hoshikawa, Masayuki Takagi, Masamichi Mineshita

緒言

免疫チェックポイント阻害薬である Pembrolizumab は、ヒト化抗ヒト Programmed cell death-1 (PD-1) モノクローナル抗体である。Programmed cell death-1 ligand-1 (PD-L1) 陽性の進行非小細胞肺癌に有効であり、特に腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 が発現する場合、高い治療効果が報告されている。過去の研究では、PD-L1 の発現の評価に外科的切除検体や経皮的針生検検体など、比較的大きな検体を使用されており、気管支鏡下で採取した肺あるいはリンパ節の微小な生検検体を使用した研究は稀少であった。我々は、PD-L1 発現の評価に、気管支鏡下で採取した微小な生検検体を使用することの妥当性について検討した。

方法・対象

2017年3月から2018年8月に原発性肺癌に対して診断的生検を実施し、本試験への参加を同意した患者を前方視的に登録した。気管支鏡、computed tomography (CT) あるいは超音波ガイド下針生検で採取した生検検体を使用してPD-L1発現の評価妥当性を検討した。病理学的に非小細胞肺癌と診断した症例で、免疫染色を施行しPD-L1発現を評価した。①腫瘍細胞数と検体径、②PD-L1発現率；1%未満（非発現）、1%～49%（低発現）、50%以上（高発現）、③診断時の生検検体と外科的切除検体でのPD-L1発現一致率を評価した。Wilcoxon検定による統計解析を行った。本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 3590号）の承認を得た。

結果

153症例が本研究に登録された。気管支腔内超音波ガイド下経気管支肺生検を実施した症例が110例（細径気管支鏡が84症例、通常径気管支鏡が26症例）、超音波ガイド下経気管支針生検（endobronchial ultrasonography guided transbronchial needle aspiration : EBUS-TBNA）が23例、CTあるいは超音波ガイド下針生検が20例であった。気管支鏡検査では通常径気管支鏡で採取した検体の大きさおよび腫瘍細胞数が、細径気管支鏡やEBUS-TBNAの検体と比較して有意に大きかった（ $P < 0.05$ ）。一度の検査で複数の検体を採取したが、採取順序が後の検体で、腫瘍細胞の数が少ない傾向にあった。全症例におけるPD-L1発現率の内訳は、非発現が34.6%、低発現が31.4%、高発現が31.4%であり、2.6%は診断不能であった。PD-L1陽性率は、細径気管支鏡で55.9%、通常径気管支鏡で73.1%、EBUS-TBNAで78.3%であった。肺腺癌では病期が早期のものほどPD-L1発現率が低い傾向にあった。一方、肺扁平上皮癌では病期に関わらずPD-L1発現率の割合はほぼ一定であった。肺の微小な生検検体と外科的切除検体のPD-L1発現一致率は86.7%であっ

た。

考察

本研究は気管支鏡で採取した肺やリンパ節の微小な検体を使用して、PD-L1 の発現を前方視的に評価した初めての報告である。気管支鏡検査は原発性肺癌の診断として汎用されており、その検体を用いた PD-L1 発現率の信頼性の評価は重要である。PD-L1 の発現別頻度は、過去の大規模研究と比較してほぼ同等であった。PD-L1 発現の評価には最低 100 腫瘍細胞が必要であるが、本研究では検査方法によって、採取検体の大きさに有意差を認めた。一部の症例では微小かつ挫滅のために、100 腫瘍細胞を確保することができなかったが、複数の検体を同時に染色することで PD-L1 発現の評価が可能であった。採取順序が後の検体ほど腫瘍細胞数が少ない傾向にあり、PD-L1 発現の評価には腫瘍細胞数が多く含まれる採取順序の早い生検検体が特に重要であると考えられた。

肺扁平上皮癌で PD-L1 陽性率が高い理由としては、喫煙歴と PD-L1 発現に相関が認められる過去の報告に加え、中枢病変の頻度が高く、通常径気管支鏡を使用して検体採取を実施できた症例が多かったことも一因であると推察する。肺腺癌では病期が早期のものほど PD-L1 発現率が低い傾向にあったが、肺扁平上皮癌では病期の違いによる PD-L1 発現率の差はみられなかった。組織型だけでなく病期も、PD-L1 の発現に影響を与えていることが示唆された。

細径気管支鏡で採取した検体は腫瘍細胞数が少なく、PD-L1 発現率が低い傾向にあった。細径気管支鏡は末梢型の早期肺腺癌で使用される頻度が高いため、PD-L1 が低発現あるいは非発現の症例が多く含まれたと推察された。検体は小さく挫滅率も高かったが、細径気管支鏡の検体と外科的切除検体の PD-L1 発現一致率は、過去の後方視的な報告より高く、診断時の検体による PD-L1 発現の評価は有用であると考えられた。

結論

気管支鏡下で採取した肺あるいはリンパ節の微小な検体の PD-L1 の発現頻度は、過去の大規模研究と比較してほぼ同等であった。PD-L1 の発現は診断方法や癌の組織型、病期の影響を受ける可能性がある。細径気管支鏡の検体と外科的切除検体の比較で PD-L1 発現一致率は高かった。