

| | | | |
|---------|---|--------|-------|
| 氏名(本籍) | ひのつしろう 樋之津 史郎 (茨城県) | | |
| 学位の種類 | 博士(医学) | | |
| 学位記番号 | 博乙第1583号 | | |
| 学位授与年月日 | 平成12年2月29日 | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当 | | |
| 審査研究科 | 医学研究科 | | |
| 学位論文題目 | Intravesical Chemotherapy for Maximum Prophylaxis of New Early Phase Superficial Bladder Carcinoma Treated by Transurethral Resection : A Combined Analysis of Trials by The Japanese Urological Cancer Research Group Using Smoothed Hazard Function (表在性膀胱癌経尿道的腫瘍切除後の早期再発に対する抗癌剤膀胱内注入療法の再発予防効果：ハザードのスムージングを用いた尿路癌研究会臨床研究の併合解析) | | |
| 主査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 加納 克己 |
| 副査 | 筑波大学教授 | 博士(医学) | 秋根 康之 |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 草刈 潤 |
| 副査 | 筑波大学助教授 | 医学博士 | 西田 正人 |
| 副査 | 筑波大学講師 | 博士(医学) | 長瀬 啓介 |

論文の内容の要旨

(目的)

膀胱原発の悪性腫瘍である膀胱癌の約60%が、筋層浸潤を認めない表在性膀胱癌である。表在性膀胱癌の標準的治療は、経尿道的膀胱腫瘍切除術で、その術後に抗癌剤やBCGの膀胱内注入療法が行われている。1980年より尿路癌ADM研究会(JUCRGA)では膀胱内注入療法の表在性膀胱癌に対する再発予防効果を評価するための臨床研究を行ってきた。

本研究では、これまでに行われた5つの臨床試験の結果を併合し、多変量解析を用いて経尿道的腫瘍切除術後再発に影響する予後因子を推定した。また、核関数を用いたハザードのスムージングを行い、術後日数を横軸にとってプロットすることにより再発の絶対リスクの経時変化を推定した。更に、膀胱内注入療法を行った群と行わなかった群のグラフを重ねて描出することにより、膀胱内注入療法の治療効果と効果持続期間を明らかにした。

(対象と方法)

JUCRGAにおいて行われた5つの臨床試験データより、gradeはG1, G2の症例、stageはTa, T1の初発あるいは再発症例であることが明確に記載されている1,732症例を対象とした。背景因子として、治療方法、年齢、性別、既往歴(初発腫瘍または再発腫瘍)、stage、grade、腫瘍の数および腫瘍の大きさを解析した。治療方法は、経尿道的腫瘍切除後にdoxorubicinあるいはepirubicinを膀胱内注入された症例を「治療群」とし、術後の追加治療を全く行わなかった症例を「control群」と定義した。各症例とも、経尿道的膀胱腫瘍切除術日を起点とし、再発が認められた場合は再発確認日をもって「event」症例とした。各研究において最終予後調査時に再発を認めなかった症例は、最終膀胱鏡検査日をもって「censor」として扱った。背景因子を均一にして再発のリスクを精度良く推定するために、既往歴と、腫瘍の数(単発腫瘍または多発腫瘍)の2因子を考慮して、初発かつ単発腫瘍、初発かつ多発腫瘍、再発かつ単発腫瘍、4サブグループに分けて別々に解析を行うこととした。多変量解析はCoxの比例ハザードモデルを用い、治療(「治療群」/「control群」)、腫瘍径(>3 cm/3 cm≤)、grade(G2/G1)、stage

(T1/Ta) の4 予後因子を用いた。ハザードのスムージングは、Gray が1990年のBiometricsで使用した核関数による方法と同じものを使用した。

(結果)

併合解析の妥当性を保証するために、再発予防効果の一様性の検討を各サブカテゴリーごとに行い、結果を併合して解析することが問題ないことを確認した。多変量解析の結果、膀胱内注入療法は、すべてのサブカテゴリーで再発のリスクを減少させ、そのリスク比は、初発単発腫瘍で52%、初発多発腫瘍で58%、再発単発腫瘍で58%、再発多発腫瘍で62%まで各々減少していた。核関数を用いたハザードのスムージングの結果、「control群」のグラフより、多発腫瘍では術後100から120日に再発のピークがあり、単発腫瘍の350日あるいは440日後のピークに比べ早期に再発していた。また、再発腫瘍は初発腫瘍よりも高いハザードを示した。

「治療群」と「control群」のハザードを比較すると、いずれのサブグループにおいても術後500日までは「治療群」のハザードが「control群」に比較して低下していたが500日以後は明らかな差を認めなかった。

(考察)

表在性膀胱癌の再発には比較的早期のearly phase recurrenceと、late phase recurrenceの2種類あると考えられており、前者はimplantationやresidual tumorにより、後者は多中心性発生によるsecond primary tumorによると考えられている。今回の研究で認められた500日以前の特徴的再発パターンを示す時期がearly phaseに、500日以後の低いハザードがゼロにはならないハザードが続く時期がlate phaseに一致するのではないかと考えられた。

(結語)

背景因子を考慮した4サブグループのいずれにおいても膀胱内注入療法は再発のリスクを約3分の2に減少させた。術後500日までの特徴的再発ピークを認める時期と、500日以後の時期とに分けることができることが明らかになった。膀胱内注入療法は、このうち早期の再発に対して主な再度予防効果があることが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

表在膀胱癌に対する抗癌剤による膀胱内注入療法の再発予防効果の存在は国際的にすでに認められているが、本研究は併合解析を行うことによりその再発予防効果の大きさと持続期間を明らかにした価値のある研究である。更に、再発のハザードをスムージングする手法は、この領域において国際的にも他に例を見ない新しい視点であり、今回明らかになった背景因子により再発パターンが違うということは重要な知見である。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。