

氏名(本籍)	佐藤健(東京都)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第893号
学位授与年月日	平成5年4月30日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	腎細胞癌における予後決定因子について
主査	筑波大学教授 医学博士 大川治夫
副査	筑波大学教授 医学博士 板井悠二
副査	筑波大学教授 医学博士 大塚藤男
副査	筑波大学教授 医学博士 小形岳三郎
副査	萬有製薬株式会社つくば研究所所長 (筑波大学客員教授) 理学博士 西村暹

論文の要旨

〈目的〉

本論文の目的は、腎細胞癌の治療開始時の様々な因子が予後にどう影響を及ぼすかを予測する事である。これは、腫瘍そのものの生物学的特性、腫瘍の宿主となる患者の状態、腫瘍の発見され方、術前、術中および術後治療の内容、転移巣に対する治療法などがそれぞれ予後をどれだけ左右するかということを治療開始時から予測出来れば、患者の Quality of life を考慮しながら最適な治療法を選択しやすくなるという考え方に基づいている。

〈対象および方法〉

対象は筑波大学付属病院で1982年4月から1990年12月までに自身で経験した腎細胞癌101例である。即ち症例の観察期間は12～112か月である。生存率の計算には Kaplan-Meier 法を用い、Generalized Wilcoxon 検定により有意差を検討した。

1) 腎細胞癌の生物学的特性を理解した上で、病理組織学的診断を中心とした腫瘍側因子と、症状や血液検査データなどの患者側因子が、予後にどのように関わっているかについて検討した。

2) 患者側因子と予後の関係については、性別、初診時年齢、初発症状、赤沈値などと予後との関係を検討した。

3) 手術的治療および非観血的治療と予後との関係について検討した。

4) 根治的腎摘除術を受けた症例について、予後を左右すると思われる因子について、多変量解析を

用いて予後に対する重みを検討し、各因子の年次変化に伴う偏相関係数の順位の変動を検討した。具体的には、88症例を対象として、長期生存と短期死亡との判別を目的として1～8年の各年次における各因子の予後に対する関連性を求めた。検討項目は1. Robson Stage 2. 組織学的異型度 3. 組織学的細胞型 4. 組織学的浸潤増殖様式 5. 初発症状 6. 年齢、の6項目であった。

〈結果〉

全症例の1年、3年、5年生存率はそれぞれ78.8%、62.2%、49.9%であった。

1) 病理組織診断と予後の関係についての研究では、UICC 4th Edition を用いた。Stageが高くなるほど予後不良であった。Stage IIIとIVは術後3年でStage Iより予後不良であった($p < 0.001$)。またStage IVはIIより予後不良であった($p < 0.01$)。

組織学的異型度ではlow gradeほど予後良好であった。即ちGrade 1はGrade 2よりよかった($p < 0.05$)。Grade 2はGrade 3よりよかった($p < 0.05$)。組織学型細胞型ではgranular cell subtypeはClear cell subtypeより予後不良であった($p < 0.05$)。

2) 患者側因子と予後の関係では、55歳未満の症例は55歳以上の症例に比べて有意差はなかった。尿路外症状群は尿路症状群より予後不良であった($p < 0.05$)。赤沈亢進群は非亢進群より予後不良であった($p < 0.001$)。

3) 治療と予後の関係については、腎動脈塞栓術では施行群と非施行群との間に、術中出血量、予後などに有意差は無かった。後腹膜リンパ節郭清群と非郭清群とは予後に有意差はなかった。肺転移巣に対する手術療法は予後を向上するという印象があった。IFN療法の術後再発予防効果は認められなかった。

4) 多変量解析を応用した予後決定因子の研究では、6項目について結果が求められた。

1. Robson stage ではStage IとStage IIは1年から8年まで予後良好因子であり、Stage IIIとStage IVは予後不良因子であった。

2. 組織学的異型度では、Grade Iは予後良好要因、Grade IIは予後不良要因であった。

3. 組織学的細胞型では、1年から5年まではclear cell subtypeが予後良好因子でgranular cell subtypeが予後不良因子であったが、6年以後はこの関係が逆転した。

4. 組織学的浸潤様式では、IFN α は予後良好因子で、IFN β は予後不良因子であった。

5. 初発症状では、尿路外症状は予後不良要因であった。

6. 年齢では、55歳未満は予後良好要因で55歳以上は予後不良要因であった。

年次別の偏相関係数は、各年次でその順位が移動したが、Robson Stageのように常に生存予後に対する関連性が高い因子がある一方で、組織学的異型度のように時間の経過とともに関連性を低めていく因子が存在した。

6年以降の比較的長期の生存予後に対する関連性では、年齢や初発症状といった臨床的基本事項が細胞型や浸潤増殖様式などの病理組織学的所見より生存予後に対する関連性が高いという結果であった。

審 査 の 要 旨

腎細胞癌には未だ有効な化学療法剤はなく、手術を中心として治療が最も有効な手段であり、その治療成績は未だ決して満足すべきものではない。しかも腫瘍の生物学的特性がそれぞれの症例で非常に多彩であると言える。従って腎細胞癌の予後決定因子を正しく分析することは、患者の長期 QOL を考慮した治療法選択の上で極めて重要なことといえる。

本研究では多数の自験例の内、根治的手術施行例に関する膨大な資料の分析より、様々な腫瘍側因子と患者側因子および根治的腎摘除術などの関連性を明らかにしている。また多変量解析では有意差のある項目についてその年次的変化について検討して有意義な結果を示している。以上よりこの研究は、確実に予後を反映する scoring system を完成するために必要な研究であり、臨床的にも非常に意義ある論文と評価した。

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。