

氏名（本籍）	稲井 広夢（栃木県）		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博乙第 2710 号		
学位授与年月	平成26年10月31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	人間総合科学研究科		
学位論文題目	転移期精巣腫瘍の治療成績の向上と晩期合併症の把握への取り組み		
主査	筑波大学教授	医学博士	兵頭 一之介
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	上杉 憲子
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	鶴嶋 英夫
副査	筑波大学講師	博士（医学）	臼井 丈一

論文の内容の要旨

（目的）

精巣腫瘍は若年男性に発生する稀な癌であるが、転移例でも化学療法を中心とする適切な集学的治療により高率に治癒が期待できる。一方で、治癒を得るためには急性期有害事象を適切に管理しながら、可能な限り予定した投与量と治療間隔を維持した化学療法を遂行することが求められる。そのため、転移例の治療はこれらの管理に習熟した施設で行うことが推奨され、特に国際的治療前予後分類（IGCC 分類）で予後不良と分類される症例や急性期有害事象のリスクが高い症例の治療は専門施設で行うことが望ましいとされている。また治癒率が向上するに従い、根治が得られた患者の晩期有害事象に関する知見も集積され長期にわたる経過観察の重要性も認識されつつある。

著者らは従来から転移期精巣腫瘍の治療に際して、茨城県内の関連施設と連携し治療施設の中核化に取り組んできた。まず本研究1ではその取り組みの実効性と成果及び治療アウトカムについて検証することを目的とした。さらに研究2では、今後の重要な課題である晩期有害事象の経過観察システムの構築に資するための基盤研究として、精巣腫瘍化学療法における重要な晩期有害事象である慢性腎臓病（CKD）に注目し筑波大学附属病院症例の長期経過観察データを解析した。

研究1：地域連携システム下における転移期精巣腫瘍の長期治療成績の検討

（目的）

転移期精巣腫瘍症例の治療において実施している地域連携システムを用いた症例集約化の治療アウトカムと有効性を評価した。

(対象と方法)

筑波大学附属病院の関連施設では治療施設の中核化として1990年頃より精巣腫瘍転移例の化学療法は基幹5病院で施行する事、さらに予後中間・不良群と化学療法高リスク群は筑波大学附属病院での治療導入を原則とした。本検討では2000年1月から2010年9月の間に基幹5病院（筑波大学附属病院および茨城県内の4施設）で導入化学療法を施行された転移期精巣腫瘍86例を対象とし、5年生存率、5年非再発率を算出した。

(結果)

86例のIGCC分類内訳は予後良好群47例(55%)、中間群18例(31%)、不良群21例(24%)であった。導入化学療法を筑波大学附属病院で受けた症例が56例(65%)あり、うち53例(95%)が他病院からの紹介症例であった。予後不良群の21例中18例(90%)が筑波大学病院で加療された。2nd line以上の化学療法が必要となった26症例の全例と、化学療法後の外科的治療が必要であった35例中26例が、筑波大学病院で治療を受けた。化学療法高リスクの10症例中、9例が筑波大学附属病院で加療を受けた。86例中14例に再発を認め全症例が筑波大学附属病院で追加治療を受けた。14例中9例は追加化学療法もしくは手術療法にて救命できたが、残り5例は癌死にいたった。治療関連死は認めなかった。最終的な観察期間は中央値で48.5か月(6-136か月)、最終時点で81例が生存していた。全症例の5年非再発率は82%、5年生存率は93%であった。IGCC分類別の5年非再発率は予後良好群が85%、中間群が89%、不良群は70%であった。5年生存率は予後良好群が97%、中間群が93%、不良群は84%であった。各群間の治療成績に有意差は認めなかった。

(考察)

精巣腫瘍に対する化学療法においては薬剤の選択、治療の実施、副作用への対処が重要である。特に予後不良群では重篤な合併症を生じる事があり治療成績不良の一因となっている。重篤な合併症に対処するための方法の一つとして経験症例数を増やして治療経験を積むことが挙げられている。しかし欧米に比して日本では精巣腫瘍の発生頻度が低く症例の集約は容易ではない。今回の検討では筑波大学附属病院を中心とした症例集約化の現状を評価したが、2010年までの10年間で予後不良群の例86%(18例)が筑波大学附属病院で導入化学療法を受けていた。それ以前の22年間に筑波大学病院で加療を受けた予後不良群が22例であった事を考慮すると効率よく症例が集約できたと考えられた。結果としての治療成績も良好で、特に予後不良群においては5年非再発率70%、5年生存率84%であり、5年生存率で70%前後とされる諸家の報告より良好であった。また1981-2003年における筑波大学附属病院における予後不良群の治療成績(5年非再発率が64%)と比べても改善を認めた。治療成績向上に関しては複数の因子が関与しているが、症例の集約化もその一因であると考えられた。症例集約化により治療困難症例の経験数が増え、リスクに応じた最適な化学療法の選択と外科的治療の選択が可能となったと考えられた。

研究2：転移期精巣腫瘍の長期合併症としての腎機能評価に関する検討

(目的)

精巣腫瘍化学療法後の慢性腎臓病の頻度と危険因子に関する検討を行い、今後の腎機能障害予防につなげる。

(対象と方法)

1981年1月から2010年12月の間に筑波大学附属病院において、精巣腫瘍に対してCDDPをキードラッグとした化学療法を施行された106例中、治療後1年間以上の腎機能フォローアップが可能であった96例を対象とした。腎機能の評価には日本腎臓学会が提唱するeGFRを用いた。計算式； $eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)=194 \times \text{sCr}^{-1.094} \times \text{age}(\text{years})^{-0.287}$ 。eGFR60.0ml/min/1.73m²未満をCKDと判断した。化学療法前後、経過観察中のeGFRの変化を検討し、腎機能に影響を及ぼす因子についての検討も行った。

(結果)

治療前のeGFRの中央値は98.3ml/min/1.73m²であったが、治療終了時86.6ml/min/1.73m²、治療1年後には76.1ml/min/1.73m²とそれぞれ有意に低下していた。1年後以降は有意差なく経過し、10年後の中央値は78.8ml/min/1.73m²であった。治療後のCKD発症のリスクとしては治療前のeGFR低値と血圧高値を見出した。

(考察)

抗癌剤による晩期障害については急性期障害に比べて検討も少なく不明な点が多い。精巣腫瘍の化学療法ではCDDPが主薬となるため特に腎機能障害が問題となるが、晩期の腎機能障害に関して十分な検討はなされていない。検討を困難にする一因として従来用いられているGFR評価法が煩雑であることが挙げられる。今回の検討で用いたeGFRはより簡便にGFRを算出でき、腎機能の評価に有用であった。今回の検討ではeGFRは治療終了後1年後まで有意な低下を続ける結果となった。GFRの低下率は約20%で、過去の報告と同様の結果であった。また、腎機能低下をまねく危険因子として治療前の腎機能低値と血圧高値が挙げられた。これらの結果より治療1年後までの期間に血圧コントロール等の適切な治療介入を行う事により治療後のCKD発症を予防できる可能性が示唆された。

審査の結果の要旨

(批評)

希少悪性腫瘍である精巣腫瘍の治療成績ならびに晩期合併症を長期間にわたり収集し、まとめた貴重な臨床研究の論文である。治療成績の向上には患者の集約化と、腎機能低下の合併症の予防には、リスク因子として治療前のGFRと血圧が重要であることを明らかにした。今後は広く全国規模でのprospectiveな、さらなる研究が望まれる。

平成26年8月27日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。