

氏名（本籍）	高岡 栄一郎
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博乙第 2725 号
学位授与年月	平成 27 年 2 月 28 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	尿路上皮癌の再発・進展に関する臨床的研究

主査	筑波大学教授	博士（医学）	佐藤 幸夫
副査	筑波大学准教授	博士（薬学）	鈴木 裕之
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	鈴木 英雄
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	松本 光司

論文の内容の要旨

（目的）

分子生物学的に尿路上皮癌多発性の機序を検討し、さらに臨床的研究として未だエビデンスの少ない腎盂・尿管癌術後膀胱内再発や T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌に対する second TUR 後の膀胱内再発に対する新たなエビデンスの作成を目的とした。

（対象と方法）

1) 尿路上皮癌多発性機序の検討：父親より腎移植を受けた中年女性に併発した移植腎盂癌、native 膀胱癌症例における腎盂癌、膀胱癌の起源を XY FISH を用いて解析した。

2) 腎盂・尿管癌術後膀胱内再発に関する臨床的研究：筑波大学にて 1989 年から 2007 年までに腎尿管全摘・膀胱部分切除術が施行された 60 例を対象とし、生存期間分析、膀胱内無再発率、膀胱内再発予測因子の同定ならびに膀胱内再発ハザード曲線を作成した。さらに既知の筋層非浸潤性膀胱癌膀胱内再発ハザード曲線と比較、検討した。

3) T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌に対する second TUR 後の再発・進展に関する臨床的研究：2003 年 3 月から 2011 年 4 月までに国内 3 大学において second TUR が施行された 73 例を対象とした。無再発・進展生存期間分析、初回 TUR の腫瘍残存に及ぼすリスク因子、second TUR 後膀胱内再発リスク因子を同定した。

（結果）

1) 移植腎盂癌、native 膀胱癌とも男性由来であり、移植腎盂癌に発生した尿路上皮癌が腔内播種によ

って native の膀胱に播種したと考えられた。

2) 膀胱内再発は 60 例中 30 例(50%)に認め、膀胱内非再発生存率は 69.6%(1 年)、44.2%(3 年)、40.5%(5 年)であった。膀胱内再発リスク因子は統計学的に有意なものを認めなかった。膀胱内再発ハザード曲線は術後 2 年半以内のハザードの高い時期である早期相(early phase)とそれ以降の晩期相(late phase)の 2 相性を示し、これは筋層非浸潤性膀胱癌の low risk 群に相当していた。

3) second TUR で腫瘍の残存が確認されたのは 37 例(51%)であり、病理所見は pT0 36 例(49%), pTis/a 21 例(29%), pT1 13 例(18%), pT2 3 例(4%)であった。また、75%の症例で second TUR 後に BCG 膀胱内注入療法が施行されていた。初回 TUR の腫瘍残存のリスク因子として初回 TUR 時の上皮内癌(CIS)の存在が挙げられた($p < 0.001$)。また second TUR 後膀胱内再発のリスク因子として second TUR 時での腫瘍の残存が挙げられた ($p = 0.03$)。second TUR 後の膀胱内無再発生存期間は 5 年で 79%、無進展生存期間は 5 年で 96%と、膀胱内無再発率は諸家の報告と比べ良好であった。

(考察)

FISH を用いた検討から、implantation による尿路上皮癌の多発性が証明された。

腎盂・尿管癌術後膀胱内再発に関する臨床的研究で得られたハザード曲線は筋層非浸潤性膀胱癌 low risk 群の TURBT 後の膀胱内再発ハザード曲線と類似していた。よって腎盂・尿管癌術後の膀胱内再発予防を目的とした抗癌剤膀胱内注入療法の可能性が示された。T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌に対し second TUR が施行された症例で初回 TUR の腫瘍残存に及ぼすリスク因子として初回 TUR 時での CIS の併発が示され、初回 TUR においてははっきりと認識されない CIS 病変が見落とされた結果であると考えられる。本研究では second TUR 後の膀胱内無再発率が諸家の報告と比べ良好であった。原因として大部分の症例が second TUR 後、BCG 膀胱内注入療法を受けていたことが考えられるが、今後前向き研究を中心にさらなる検討が必要である。

(結論)

本研究は尿路上皮癌の中でも頻度が低いため、大規模データがなく確立した治療法がない疾患を対象にしており、小規模データから得られた結果ではあるが、これらの疾患における新たなエビデンスとなりうる。また、既知の大規模データから得られた結果と比較することで、尿路上皮癌再発、進展予防のための新たなアプローチ開発に結び付くものとする。

審査の結果の要旨

(批評)

高岡氏の研究により、implantation による尿路上皮癌の多発性が証明され、腎盂・尿管癌術後膀胱内再発のハザード曲線と筋層非浸潤性膀胱癌の膀胱内再発ハザード曲線の比較から、術後膀胱内再発予防を目的とした抗癌剤膀胱内注入療法の可能性が示された。また、T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌での腫瘍残存のリスク因子として初回 TUR 時での CIS の併発が示された。

尿路上皮癌の臨床例を詳細に検討し、その再発のリスク因子を抽出し、再発予防の方法を推測している。研究の計画・遂行・結果の評価が、科学的・論理的に適確に行われている。今後尿路上皮癌再発、進展予防のための前向き研究に取り組んで頂きたい。

平成 26 年 12 月 19 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。