

氏 名	市岡 大士		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 8257 号		
学位授与年月	平成 29 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Impact of renal function of patients with advanced urothelial cancer on eligibility for first-line chemotherapy and treatment outcomes.（進行性尿路上皮癌患者の腎機能の 1 次化学療法適格性及び治療結果に及ぼす影響についての検討）		
主 査	筑波大学教授	医学博士	兵頭一之介
副 査	筑波大学教授	医学博士	長田 道夫
副 査	筑波大学准教授	博士（医学）	臼井 丈一
副 査	筑波大学講師	博士（医学）	大城 幸雄

### 論文の内容の要旨

市岡氏の博士学位論文は、進行性尿路上皮癌患者の腎機能の 1 次化学療法適格性及び治療結果に及ぼす影響について検討したものである。その要旨は、以下の通りである。

#### （背景）

シスプラチンは進行尿路上皮癌に対する基本的抗癌剤であるが、腎障害の副作用を有し腎機能障害患者には不適応とされている。著者は本論文では、進行尿路上皮癌患者の 1 次化学療法が腎機能によりどのように選択されたか、また、それによって効果にどのような影響があったか、後方視的に検討されている。

#### （対象と方法）

組織学的に尿路上皮癌が証明されており、切除不能または他臓器への転移を有し、2004 年 1 月から 2010 年 12 月までに、尿路上皮癌に対して初回の全身化学療法を施行された症例を対象として、多施設共同で後方視的に症例情報が収集された。2003 年 12 月以前に化学療法を施行されていた症例、尿路上皮癌以外の癌を有している症例、術前術後補助化学療法を目的とした症例は除外された。調査項目は、

年齢（化学療法開始時）、性別、化学療法開始時の身長、体重、Performance Status(ECOG)、合併症（心機能障害、肝機能障害など）、腫瘍の状態（一次治療開始時の病期(TMN)）、転移部位、腎の状態（異常なし、単腎、水腎症（片側/両側）、透析中）、水腎症に対する処置（無し、腎瘻増設、ステント留置）とし、腎機能はレジメン別に血清クレアチニン、24時間蓄尿によるクレアチニークリアランス(24h-Ccr)、Cockcroft-Gault 方程式によるクレアチニークリアランス(C-G Ccr)、日本人用 estimated GFR (eGFR) を用いている。化学療法のレジメンは、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法（GC 療法）とメトトレキサート+ビンブラスチン+ドキシソルビン+シスプラチン併用療法（MVAC/MEC 療法）、ゲムシタビン+カルボプラチン併用/ゲムシタビン+カルボプラチン+タキソテル併用療法（GEM+CBDCA/GEM+CBDCA+TXT 療法）、ゲムシタビン+タキソール併用療法（GEM+Taxol 療法）、それ以外の 5 群に分類し解析された。化学療法の効果判定は、同一レジメンでの最大効果を画像にて判定し、腫瘍の消失を CR (complete response), 50%以上の縮小を PR (partial response), 25%以上の増大を progressive disease, それ以外を no change の 4 段階で示し、化学療法後の外科的切除についても調査された。また、化学療法のコースごとに発生した最大の有害事象を CTCAEv4.0-JCOG に基づき判定している。著者は最終ステータスとして、最終確認日、予後(癌なし生存, 癌あり生存, 癌あり生存（化学療法以外の best supportive care (BSC)), 癌死, 他因死)などが調査されている。化学療法前の腎機能別 (eGFR 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 以上と未満) レジメン選択率と、その効果、抗癌剤投与量減量の有無、減量に伴う抗腫瘍効果、予後の変化についても検討されている。

## （結果）

適格性を満足し臨床情報が収集され解析可能であった症例は 345 例（男性 245 例、女性 100 例）で、原疾患は膀胱癌 162 例、腎盂尿管癌 161 例、膀胱癌と腎盂尿管癌併発は 22 例であった。GC 療法が 105 例、MVAC/MEC 療法が 136 例、GEM+CBDCA/GEM+CBDCA+TXT 療法が 47 例、GEM+Taxol 療法が 28 例、その他 29 例であった。

eGFR60(ml/min/1.73m<sup>2</sup>)以上、未満でのレジメン選択率を比較すると、60 以上では 80.7%で GC、MVAC といったシスプラチンを含むレジメンが選択されていた。シスプラチン不適応とされている 60 未満では 61.9%で選択されており、そのうち 37%の患者では初回投与からシスプラチンを減量して施行されていた。

各レジメンの CR 率は GC 療法が 10.5%、MVAC/MEC 療法が 8.1%、GEM+CBDCA/GEM+CBDCA+TXT 療法が 4.3%、GEM+Taxol 療法が 0%であった。奏効率（CR+PR）は GC 療法が 52.4%、MVAC/MEC 療法が 35.3%、GEM+CBDCA/GEM+CBDCA+TXT 療法が 51.1%、GEM+Taxol 療法が 39.3%であった。

GC 療法群の 3 年生存率は 22%であった。この群で eGFR 60 以上と 60 未満の生存曲線を比較すると eGFR 60 以上では 3 年生存率 31.4%、eGFR60 未満では 14.1%であったが、統計学的な有意な差は得られていない(p=0.075)。eGFR60 未満の群で投与量減量を行わなかった群と行った群で比較すると 1 年生存率で 60.3%と 26.2%と有意差(p=0.011)が認められている。

## （考察）

まず、著者は過去の報告よりも本研究においては eGFR60 以下の症例が全体の 58%と多くを占めており、その原因の一つとして、対象患者の年齢が高齢であったことを挙げている。このような腎機能障害

を有する尿路上皮癌患者における標準治療は決まっておらず、実際の臨床では様々な化学療法が選択され、GC 療法の優位性も明らかではなくなっていることを、著者は本研究において明らかにした。腎機能の評価、化学療法の選択、生存のアウトカムの関連性については後方視的研究では明確な結論を得ることが難しく、さらなる前向きな検討が必要と結論している。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

著者は、本研究において進行性尿路上皮癌患者の腎機能が1次化学療法の適格性及び治療結果に及ぼす影響について、多くの症例を用いて後方視的に検討を加えている。腎機能障害を有する尿路上皮癌患者において、実際の臨床では様々な化学療法が選択され、標準治療であるGC療法の優位性も明らかではなくなっていることを示した。この結果から、新たな臨床研究へと展開されることが期待される。

平成29年1月5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、最終試験を行った。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。