

氏 前	石塚 竜太郎
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 9550 号
学位授与年月	令和 2 年 3 月 25 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	Impact of acute kidney injury defined by CTCAE v4.0 during first course of cisplatin-based chemotherapy on treatment outcomes in advanced urothelial cancer patients. (進行性尿路上皮癌の化学療法において初回コース時の急性腎障害が予後に与える影響に関する検討)
主 査	筑波大学教授 博士（医学） 山縣 邦弘
副 査	筑波大学准教授 博士（医学） 鈴木 英雄
副 査	筑波大学講師 博士（医学） 榎本 剛史
副 査	筑波大学助教 博士（医学） 沖田 結花里

論文の内容の要旨

石塚竜太郎氏の博士学位論文は、進行期尿路上皮癌の化学療法において、治療後の急性腎障害の発症による生命予後への寄与について検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

【目的】 Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE v4.0)の対象となる腎機能障害が 2012 年に Kidney Disease: improving Global Outcomes group (KDIGO)により急性腎障害 (acute kidney injury AKI) として定義された。そこで著者は、進行性尿路上皮癌に対するシスプラチンを用いた化学療法について、新たに定義された AKI の有無が治療成績、生命予後にどのような影響を与えるかが検討されている。

【対象と方法】

著者は筑波大学附属病院腎泌尿器外科を中心とする多施設共同の尿路上皮癌に対する後方視的研究に参加した各施設により登録された症例のうち、一次化学療法として gemcitabine, cisplatin 療法 (GC)、methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin 療法 (MVAC)、methotrexate, epirubicin, cisplatin (MEC) 療法を施行した 241 例について検討を行った。治療中の血清クレアチニン値 (sCR) のデータが欠損していた 10 例と血液透析を施行していた 1 例を除いた 230 例を解析対象としている。

化学療法施行中の有害事象はCTCAE ver4.0で評価した。CTCAE v4.0におけるAKIはGrade1:sCRが基準値より0.3mg/dl以上もしくは1.5倍以上の上昇、Grade2:2倍以上の上昇、Grade3:3倍以上の上昇と定義されている。今回の著者の研究ではsCRの基準値を、化学療法開始直前の値としている。

統計解析はJMP®9 (SAS Institute, Cary, NC, USA)で行われている。著者はKaplan-Meier法を用いて生存曲線を作成し、一般化Wilcoxon検定で比較した。奏効率、AKI発生と各因子との関連はカイ二乗検定を用いて評価されている。また症例群間の生存率の比較はlog-rank検定で行っている。

【結果】

著者は化学療法初回コース時にsCR 0.3mg/dl以上上昇してAKI発症した61例(26.5%)を確認した。治療開始前の腎機能である推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate : eGFR)、Cockcroft-Gaultの計算式によるクレアチニンクリアランスはAKI発生の予測因子とはならなかった。

初回コースにAKIを発症した症例のsCRのピークは61.6%の患者で治療開始後8-14日に認め、AKI発症した61名のsCRは中央値で0.47mg/dlの上昇であった。症例の91.8%がGrade1のAKIであった。AKI発症者中次回化学療法までに腎機能が前値に戻ったのは14例のみであった。AKI発症の有無による、AKI以外の副作用出現には差がなかった。

初回コースにAKIを発症した症例の2コース目開始時のeGFRは 54.1 ± 15.6 ml/min/1.73 m²と起こしていない症例の 63.4 ± 20.3 ml/min/1.73 m²よりも有意に低値であった。2コース目、並びに最終観察時のeGFR<60 ml/min/1.73 m²の比率は、AKI群69.2%、73.3%に対し非AKI群48.3%、45.5%とAKI群で有意に高かった。

また、初回コースにAKIを起こした症例のうち、2コース目も予定通り投与された症例は61例中35例(57.4%)でその他の症例は減量やレジメン変更、治療中断となっていた。初回コース時にAKIを起こした症例の3年生存率は10.3%で、起こしていない症例の21.4%に比し有意に低下していた。

【考察】

AKIは急性腎機能障害の新しい概念としてKDIGOにより提唱された。従来急性腎不全は腎機能正常者に発症するものとされてきたが、AKIにおいては腎機能障害者の腎機能の更なる増悪をも含む概念となった。さらに本概念を用いてCTCAE v4.0における腎障害も定義されるようになった。従来から尿路上皮癌に対する化学療法中にsCRの軽度の上昇はしばしば認められるが、著者の研究により初めてAKIの定義に則った尿路上皮癌化学療法中に発生した腎機能障害(AKI=sCR 0.3mg/dl以上の上昇)の発生頻度や2コース目以降の治療や予後に与える影響について明らかにすることができた。

しかしながら、著者の本研究には、後方視的検討であることから、様々なバイアスが含まれていること、腎機能に影響するであろう糖尿病、高血圧などの合併症の検討が含まれていない点、また、化学療法前後における各施設での腎機能保護対策の内容が検討項目に含まれていないことなどいくつかの限界がある。これらの因子についても今後調整の上、AKIの発症を防ぎ、AKI発症しても腎機能の回復、更なる悪化を未然に防ぎ、最良の治療成績を獲得できるような理想的な治療方法についての検討を進めていく必要がある。

【結論】

本研究から、尿路上皮癌に対する化学療法初回コース中に26.5%の症例がAKIを起こし、そのような症例では2コース目以降の治療強度が低下し、予後に影響すると考えられた。今後、腎機能を保護する方法や腎機能低下例への新規治療を検討し、今後、このような症例の予後改善のための検討をしたい、

と著者は結んでいる。

審査の結果の要旨

【批評】

本研究で著者は、多施設共同後方視的研究にて集積された、進行した尿路上皮癌に対して、シスプラチンを含む化学療法を施行された 230 例という多数例について、AKI の発症の有無による予後の変化を中心に検討を行った結果、化学療法中に 1/4 を超える患者が AKI を発症し、その約 3/4 の患者では腎機能低下がその後も持続していたために十分な化学療法を受けられず、AKI 発症者は生命後も不良であることを明らかにした。化学療法中の AKI の発症を防ぎ、AKI 発症しても腎機能の回復するように、化学療法前後の理想的な治療方法についての検討を進めていくことの重要性を指摘した、非常に重要な論文である。

令和 2 年 2 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。