

学位授与番号：甲 1 0 0 5 号

氏 名：下村 達也

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 3 月 9 日

学位論文名：

上部尿路上皮癌における再発パターンならびに予後予測因子に関する検討

主論文名：

**Patterns of failure and influence of potential prognostic factors after surgery  
in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract.**

（上部尿路上皮癌における再発パターンならびに予後予測因子に関する検討）

学位審査委員長：教授 池上雅博

学位審査委員：教授 柳澤裕之 教授 横尾 隆

# 論文要旨

論文提出者名	下村 達也	指導教授名  穎川 晋
<p>主論文題名</p> <p>Patterns of failure and influence of potential prognostic factors after surgery in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract.</p> <p>(上部尿路上皮癌における再発パターンならびに予後予測因子に関する検討)</p> <p>Shimomura Tatsuya, Ohtsuka Norishige, Yamada Hiroki, Miki Jun, Hayashi Norihiro, Kimura Takahiro, Kuruma Hidetoshi, Egawa Shin.</p> <p>Int J Clin Oncol. 2009 Jun;14(3):213-8</p> <p>目的；上部尿路癌は頻度が少なく、手術の方法（拡大手術、縮小手術）や術前、術後の化学療法などの治療関連項目、病理学的所見など、どのような因子が予後（再発、転移、生存率）に影響をおよぼすかについての研究は重要である。今回、上部尿路癌に対して、当科で手術治療をおこなった症例を後ろ向きに検討し、再発率、生存率に影響を及ぼす因子を解析し、術後補助化学療法の治療意義についても検討した。</p> <p>対象、方法；1999年3月から2004年12月の間に上部尿路癌に対して当院で手術をおこなった114例を対象とした。術前補助化学療法を施行されたものは除外した。対象症例の術前の臨床項目、手術時の病理学的因子、術後補助治療、術後経過（転移、再発の有無、疾患特異的生存率、全生存率）について評価し、再発様式ならびに生存率について臨床病理学的因子との比較検討をおこなった。</p> <p>結果；術後の平均観察期間は47.9カ月。腎盂癌は58例(5.9%)、尿管癌は46例(40.4%)、腎盂尿管癌は10例(8.8%)であった。進行癌（pT3以上）は腎盂癌において尿管癌より有意に多かった（58.6%対28.3%、<math>p=0.002</math>）。悪性度については、部位において差は認められなかった。尿管浸潤については、腎盂癌において尿管癌より有意に多かった（48.9%対24.3%、<math>p=0.02</math>）。全生存率は5年で85%（95%CI：81-89%）、10年では76%（95%CI：69-83%）であった。単変量解析では、悪性度、進行度、尿管浸潤、リンパ節転移、膀胱内再発は無転移生存率、癌特異生存率、全生存率と有意に関連していた（<math>p&lt;0.05</math>）。年齢は癌特異生存率、全生存率と有意に関連していた（<math>p&lt;0.05</math>）。術後補助療法は有意な因子とはならなかった。多変量解析では進行度（<math>p=0.04</math>）、膀胱内再発（<math>p=0.01</math>）の有無が無転移生存率と有意に関連していた。</p> <p>結論；上部尿路癌において、病理学的進行度、膀胱内再発の有無が術後の有意な予後予測因子であった。膀胱内再発は予後良好な所見であった。今回の検討は後ろ向きであり、今後、前向きな研究が必要ではあるが、上部尿路上皮癌術後の体系的な経過観察法の改善に有用なものとなると思われた。</p>		

## 論文審査の結果の要旨

下村 達也（しもむら たつや）氏の学位論文審査は、審査委員長 病理学講座 池上雅博、審査委員 環境保健医学講座 柳澤 裕之教授、内科学講座 腎臓・高血圧内科 横尾 隆教授の担当のもと、平成 28 年 2 月 8 日に、公開口頭試問の形式で行われた。

下村 達也氏の博士論文は主論文 1 篇、副論文 2 篇からなり、主論文は、2009 年に、International Journal of Clinical Oncology 誌に掲載され、テーマは、Patterns of failure and influence of potential prognostic factors after surgery in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract（和文表題：上部尿路上皮癌における再発パターンならびに予後予測因子に関する検討）であり、指導教授は、潁川 晋教授である。

下村氏の履歴、詳細な論文内容については、別紙資料の如くである。

試問では、下村氏の論文内容プレゼンテーションの後、口頭試問が行われた。試問の内容は以下に示す 23 項目でおこなわれた。

（柳澤）

- ・対側上部尿路にも、2～6%の割合で再発がみられるのは何故か。
- ・尿に逆流があると再発しやすいか。
- ・リンパ節郭清をしているものとしていないものがあるが、リンパ節郭清について一定の見解があるのか。
- ・リンパ節郭清について、効果があると考えているのであれば、どうしてリンパ節郭清をしないのか。
- ・術前化学療法を行う症例と行わない症例があるのは何故か。
- ・上部尿路癌では再発までの期間が長く、値のばらつきも多いので、平均値よりも中央値の記載が必要。
- ・非膀胱内再発例は具体的にどのような例なのか。
- ・考察の項で、上部尿路癌において種々の検索者により、重要とされる予後因子が異なっているのは何故か。
- ・疾患特異生存率の定義はどのようなものか。
- ・かなり進展した進行癌でも予後がよいのはなぜか。

（横尾）

- ・用いた症例は、1999～2004 年の症例であるが、当時の治療法と現在の治療法では違いがあるのか。
- ・術後補助療法のレジユメが決まっていないのに、補助療法をやらなくても良いということにはならないと考えるが、どう考えるか。
- ・再発と double cancer の違いは。

- ・表1において、リンパ節 (+) (-) ではなく、リンパ節 (+) others となっている理由は。

(池上)

- ・選出された症例は、男性が圧倒的に多いが、その理由は。
- ・下部尿路癌が、上部尿路癌より圧倒的に多い理由は。
- ・経験上、尿路上皮癌は、時間的・空間的に多発することが多いが、これは転移と見るのか、多発とみるのか。
- ・本稿で、膀胱再発した症例は予後良好となっている。常識的に考えると、年余にわたり再発を繰り返す症例の方が病気が進行して転移する確率が高くなるように思われる。しかし、本論文では全く逆の結果となっている。この点に関して、何らかのバイアスがかかっているか。例えば、膀胱内再発をきたした症例は腫瘍径が小さいものが多いとか、同じ pT ステージでも間質に浸潤している成分が少ないものが多いなど。
- ・腎盂癌と尿管癌の違いについてどのように考えるか。両者を 1 つのグループとして扱ってよいのか。
- ・まとめの項で、「先行する上部尿路癌が表在性であること、尿管に癌が存在することが膀胱癌再発の予後予測因子であることがわかった」とあるが、これは、「膀胱再発をする症例は、表在性の尿管癌が多い」という意味か。先行する尿管癌が浸潤癌であれば、膀胱再発してくるまでに、死亡すると考えてよいのか。
- ・例えば膀胱癌では、pT1 といえどもほとんど上皮内癌で顕微鏡的にはごく僅かしか浸潤していないものから、上皮下間質に広汎に浸潤し、固有筋層直上まで癌が至っているものまで、様々である。膀胱癌では手術が TUR にて行われるため、pT1 病変の深達度を正確に判定することは難しい。一方上部尿路癌では、深達度や、浸潤の広がり、浸潤様式を組織学的に容易に評価できると考える。著者は、この点についてどのように考えるか。
- ・消化管癌の転移危険因子を検索すると、リンパ管侵襲、静脈侵襲が極めて転移と相関する。ただし、よい結果を得るためには、脈管侵襲を最新の手法、すなわち特殊染色や免疫染色を使って評価する必要がある。具体的にはリンパ管は D2-40 染色、静脈侵襲は EVG 染色、毛細血管侵襲は CD31 染色を用いて評価することが重要であることがわかっているが、今回の検索では、脈管侵襲は予後予測因子となっていないようである。脈管侵襲の評価は、どのようにして行ったのか。また、脈管侵襲の位置（深さ）や、量も予後因子につながる可能性があると考えられるが、どのように考えるか。
- ・上部尿路癌研究における今後の展望についてどう考えるか。  
これらに対して、下村氏は適切に解答した。

尚、テーシス中に数箇所訂正を要する部分があり、その訂正を2月29日に確認した。

本研究は、症例数が少ないが故に、これまで詳細な検索が行われてこなかった上部尿路癌の手術後の予後因子について解明した論文である。柳澤、横尾両教授と慎重に討議致した結果、博士論文として価値あるものと判定した。