

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 泌尿器腫瘍学分野 氏名 濱野逸人
<p>(論文題目) Preoperative chronic kidney disease predicts poor oncological outcomes after radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer</p> <p>筋層浸潤膀胱癌における膀胱全摘術前の慢性腎臓病 (CKD) は癌特異的予後不良因子である</p>	
<p>(内容の要旨：和文で 2,000 字程度)</p> <p>【背景】</p> <p>膀胱筋層に浸潤した筋層浸潤膀胱癌は、非筋層浸潤膀胱癌と比較し著明に予後不良である。筋層浸潤膀胱癌に対する標準的治療は膀胱全摘除術、ならびに所属リンパ節郭清術であるが、膀胱全摘術後の 5 年生存率は 50%程度とされており、予後因子の同定と治療成績の改善は大きな研究テーマになっている。近年の急激な高齢化に伴い、慢性腎臓病 (Chronic kidney disease; CKD) が併存する膀胱癌症例が急増しており、CKD を有する膀胱癌患者の予後改善のためには、膀胱癌症例の生命予後における CKD の意義を明確にする必要がある。過去の報告では、膀胱全摘後の予後不良因子として、パフォーマンスステータス (PS)、年齢、喫煙、診断から手術までの期間、臨床的病期、病理組織学的リンパ管浸潤 (LVI)、リンパ節転移 (pN+)、有症状であること、などが挙げられている。しかしながら、CKD が膀胱癌術後の癌特異的予後に影響するかについては、ほとんど検討がなされていない。本研究では、CKD が膀胱全摘後の癌特異的生存率に与える影響を検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>1996～2017 年の間に、県内の 4 施設 (弘前大学医学部附属病院、青森県立中央病院、青森労災病院、むつ総合病院) にて膀胱全摘除術を受けた 581 名を後ろ向きに検討した。術前の腎機能 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) が 60 mL/min/1.73m² 以下の群 (CKD 群) と、60 以上の群 (非 CKD 群) に分け、両群間で背景因子 (年齢、性別、PS、臨床病期、CKD、高血圧症、心血管系疾患、糖尿病の有無、術前化学療法の有無、尿路変向の種類) を比較した。また、術後の因子として、病理組織学的因子 (細胞異型度、pT、LVI、pN) と術後合併症の有無を比較した。</p> <p>また、両群の予後 (無増悪生存期間 PFS、癌特異的生存期間 CSS、全生存期間 OS) を Kaplan-Meier 法により比較した。多変量解析を用いて、予後不良のリスク因子を探索した。さらに、選択バイアスを抑える目的で、傾向スコア逆数重み法 (Inverse probability of treatment weighting; IPTW 法) を併用した Cox 比例ハザードモデルを用い、CKD が予後不良因子であるかを検討した。加えて、各リスク因子を用いて、5 年生存率を予測するノモグラムを作成した。</p> <p>【結果】</p> <p>581 名のうち、215 名 (37%) が CKD 群に分類された。CKD 群、非 CKD 群のフォロー期間中央値はそれぞれ 32 か月、54 か月であった。両群間での有意差を認めた因子は、年齢、CKD・CVD の有無、術前化学療法の有無、尿路変向の種類、病理組織学</p>	

的に膀胱周囲脂肪組織浸潤（pT3 以上）であった。

Kaplan-Meier 法により予後を比較した結果、CKD 群において、有意に PFS, CSS, OS が不良であった。多変量解析では、LVI+, pN+, pT3 以上、術前 CKD, CVD が予後不良のリスク因子として選択された。IPTW 法を用いた Cox 比例ハザードモデルの結果、術前 CKD は有意な予後不良因子であった。多変量解析で選択された各リスク因子を採用したノモグラムは、PFS, OS の予測において c インデックス 0.7 以上を示し、精度の高い予測モデルと考えられた。

【考察】

本研究では、膀胱全摘術を受けた筋層浸潤膀胱癌患者において、術前の CKD が癌特異的予後不良の因子である可能性が示唆された。癌特異的予後に対する CKD の影響は、癌種によって異なった報告がある。頭頸部癌、胃癌、肝癌、大腸癌、尿管癌、腎癌、婦人科癌、血液癌において CKD は予後不良因子とされる一方で、肺癌、乳癌においては予後に影響しないと報告されている。

CKD が膀胱全摘術術後の予後に影響するメカニズムは明らかではなく、さらなる検討が必要である。CKD と癌進展の関係について、いくつかの仮説が考えられる。第一に、CKD に起因した慢性的な炎症、尿毒症による免疫機能の低下、さらに酸化ストレスの蓄積が、癌の再発を促進している可能性がある。また、CKD の患者では虚弱性が高まったいわゆる「フレイル」の状態であるとされ、これが癌特異的予後に影響している可能性も考えられる。癌種によって CKD の影響が異なる理由も明らかにされておらず、データの蓄積が必要である。

本研究ではいくつかのリミテーションがある。第一に、後ろ向き研究であり、選択バイアスや、交絡因子が存在する。また、フォロー期間が十分でない点、複数施設から得られたデータに結果のばらつきがある点、術前の水腎症に関するデータが得られなかった点が挙げられる。これらの制約がある一方で、本研究は比較的大きなサンプルサイズで IPTW 法を用い、筋層浸潤膀胱癌における術前の CKD が、全死亡率だけではなく癌特異的生存率にも影響を与える因子であることを明確にした本邦初の貴重な研究である。

【結論】

筋層浸潤膀胱癌患者において、膀胱全摘除術前の CKD は、全生存率だけではなく癌特異的生存率にも影響する予後不良因子である可能性が示唆された。

※1 乙の場合、○○領域○○教育研究分野にかえて、所属の○○講座を記入すること。

※2 論文題目が英文の場合は（ ）内に和訳を付記すること。