

〔結論〕

非糖尿病 CKD 患者において、CKD が進行したステージほど動脈 stiffness は増強していた。また、腎硬化症を原疾患とする患者群では動脈 stiffness が増強しており、心血管疾患のリスク因子となっていた。

論文審査の要旨

慢性腎臓病 (CKD) は、心血管疾患 (CVD) の危険因子である。本研究の目的は、糖尿病を除外して、動脈 stiffness の進展を評価することである。非糖尿病 CKD 患者 (ステージ 1~5, 5D) の 50 (男性 31, 女性 19) 例、年齢 52.6 ± 20.6 歳を対象とした。動脈 stiffness は上腕/足首動脈間脈波伝播速度 (baPWV) で評価した。CKD ステージ 5D 群は、ステージ 1~5 群に比し、有意に baPWV が高く ($p=0.009$)、CVD 合併が高率であった ($p=0.03$)。また、ステージ 3~5 群は、ステージ 1, 2 群に比し、有意に baPWV が高値であった ($p=0.004$)。腎硬化症患者群は、他の原疾患群に比し、baPWV ($p=0.01$) が有意に高値であり、CVD 合併が高率であった ($p<0.0001$)。重回帰分析の結果、年齢 ($p=0.0002$)、CRP ($p=0.0005$)、CVD 合併率 ($p=0.004$)、eGFR 低下 ($p=0.02$)、腎硬化症 ($p=0.04$) が、baPWV の独立した寄与因子であった。非糖尿病 CKD 患者において、CKD のステージ進行に伴い、動脈 stiffness が増強することが示された。また、腎硬化症患者では他の原疾患群と比較して baPWV 値が上昇しており、CVD 合併が高率であったことから、集学的治療が必要である。

26

| | |
|---------|---|
| 氏名 | 吉田 淳 仁 |
| 学位の種類 | 博士 (医学) |
| 学位授与の番号 | 乙第 2596 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 21 年 10 月 16 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者) |
| 学位論文題目 | The depth of tumor invasion beyond the outer border of the muscularis propria as a prognostic factor for T3 rectal/rectosigmoid cancer (T3 直腸癌/直腸 S 状部癌における予後因子としての固有筋層外腫瘍浸潤距離) |
| 主論文公表誌 | Anticancer Research 第 28 巻 1773-1778 頁 2008 年 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 亀岡 信悟 (副査) 教授 小林 慎雄, 尾崎 眞 |

論文内容の要旨

〔背景と目的〕

現在、直腸癌の進行度分類は Dukes 分類、TNM 分類が世界的に用いられ、壁深達度はその規定因子の一つである。しかし、固有筋層を超えるものは一律に前者では Dukes B (リンパ節転移があれば C)、後者では T3 に規定され、再発危険因子の一つである直腸間膜など傍直腸組織への浸潤程度に関する基準はなく、予後や補助化学療法施行の指標としては不十分である。

そこで本研究では、正確な予後予測や補助化学療法適応の新たな指標を確立する目的で、T3 直腸癌および直腸 S 状部癌において、腫瘍の固有筋層外浸潤距離 (depth of tumor invasion beyond the outer border of muscularis propria : DBM) が予後因子になりうるか検討した。

〔対象と方法〕

対象は、1996~2000 年までに当科で手術した壁深達度が固有筋層を超える (T3) 直腸癌および直腸 S 状部癌 100 例で、他病死症例は除外した。

各症例の DBM を測定し、臨床病理学的因子との関連、手術後の無病生存期間 (disease-free survival : DFS)、

癌関連生存期間 (cancer-related survival : CRS) でみた予後との関連を検索した。さらに、DBM を含む臨床病理学的諸因子で単変量、多変量解析を行い、予後因子を抽出した。

DBM の測定は、固有筋層が保たれていれば固有筋層外縁から、固有筋層底部が破壊されている場合は筋層の 2 ヶ所の破壊点を結んだ直線から、腫瘍の最外側部との距離を測定した。

〔結果〕

DBM の中央値は 4,000 μ m で、対象を 4,000 μ m 未満、4,000 μ m 以上の 2 群に分けて比較、検討した。他因子との関連：リンパ管侵襲、静脈侵襲、浸潤増殖様式 (INF) と有意に相関した ($p=0.0251$, $p=0.0402$, $p=0.0430$)。予後：DFS は 4,000 μ m 未満の群 86.8%、4,000 μ m 以上の群 60.6%、CRS は各 88.0%、52.7% で、ともに 4,000 μ m 以上の群が有意に不良であった ($p=0.0031$, $p=0.0002$)。予後因子の抽出：DBM、組織型、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、腫瘍簇出、INF について多変量解析を行い、DFS、CRS とともに DBM が最も有意な予後因子であった ($p=0.0057$, $p=0.0007$)。

〔考察と結論〕

現在の進行度分類で、Dukes B や T3/T4・NO の Stage II には、再発の可能性がある補助化学療法が必要なハイリスク症例が含まれる。その選別は壁深達度によるが、今までの基準では不可能で、より精密で客観的な指標が必要となる。そこで本研究では DBM に着目し、4,000 μ m 以上で有意に予後不良であった。多変量解析でもリンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲に加えて DBM は最も有意な予後因子として抽出され、前述ハイリスク症例選別の指標となることが示唆された。

以上、T3 直腸癌および直腸 S 状部癌では DBM が最も重みのある予後因子で、より正確な予後予測、補助化学療法適応の指標として、今後の臨床応用が期待される。

論文審査の要旨

〔目的〕直腸癌および直腸 S 状部癌における Dukes B や T3・NO の stage II は予後良好といわれるが、なかには補助化学療法が必要なハイリスク症例が含まれる。壁深達度はその規定因子の一つであるが、現在の分類では不十分である。そこで著者は腫瘍の固有筋層外浸潤距離 (depth of tumor invasion beyond the outer border of muscularis propria : DBM) がこの選別に有用な予後因子になるか否かについて検討した。〔対象・方法〕T3 直腸癌および直腸 S 状部癌 100 例について DBM を測定し無病生存期間、癌関連生存期間でみた予後との関連を検索。さらに臨床病理学的因子に DBM を加え単変量、多変量解析を行った。〔結果〕DBM の中央値は 4,000 μ m であった。対象を 4,000 μ m 未満、4,000 μ m 以上の 2 群に分け検討したところ、無病生存期間、癌関連生存期間ともに 4,000 μ m 以上の群が不良であった ($p=0.0031$, $p=0.0002$)。多変量解析では DBM が最も有意な予後因子であった ($p=0.0057$, $p=0.0007$)。〔結論〕stage II 直腸癌および直腸 S 状部癌では DBM が最も重みのある予後因子として抽出され、より正確な予後予測、補助化学療法適応の指標となることが示唆された。

以上、本論文は基礎的および臨床的に高く評価できる。